

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第 19 回 会合 議事録

1. 日時 平成 20 年 2 月 6 日（水） 14:00～17:31

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（プレチラクロール及びヨウ化メチル）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、赤池専門委員、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、  
長尾専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、野村委員、畑江委員、廣瀬委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、  
渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 ヨウ化メチル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 プレチラクロール農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 19 回「農薬専門調査会総合評価第

一部会」を開催いたします。

本日は、9名中6名の総合評価第一部会の専門委員に御出席いただいています。

また、親委員会から4名の先生に御出席をいただいています。

また、事務局から先生方にはメールで御連絡させていただいておりますけれども、中国産の冷凍食品から有機リン系農薬メタミドホス、ジクロロボスが検出されまして、メタミドホスにつきましては、有機リン中毒の患者が出ております。

お手元に「食品による薬物中毒事案について（第6報：08/02/05）」ということで、資料をお配りさせていただきました。これで簡単にこれまでの経緯を冒頭に私から御説明させていただきますと思います。

「1. 事案の概要」でございます。

「(1) 現在の被害者の状況」でございますが、こちらに書いてあるとおり、患者数は10名であります。これが変化したら、毎日、第6報、第7報という形で出しているんですけども、昨日の段階では10名です。

中国産冷凍ギョウザなどを食べて、有機リン中毒が疑われた事例は、調査の結果すべて関連が否定されている。否定された事例数は4,306名でございます。

昨日、新たに見つかったジクロロボスですけども、同じ有機リン系の殺虫剤ですので、メタミドホスと類似する臨床症状を呈するだろうと考えられております。

「(2) これまでの事案の概要」ということで、千葉県と兵庫県の事案を書かせていただいております。

「2. これまでの対応（政府）」でございますが、時系列で最近のものから書いております。

一番最新のものとしては、日本側の調査団を現地に派遣いたしまして、皆さんニュースで御覧いただいているかもしれませんが、意見交換と工場の視察を行っております。

それから、各府省がやっていることがこちらに書いてあります。

我々、食品安全委員会としては、なるべく一般の方々に正確な情報を提供したいということで、我々が収集した情報をとりまとめまして、ウェブサイトを通じて公表。それから、まさに、今、読み上げている資料を毎日更新して公表するというをやらせていただいております。

8ページは「3. 今後の対応（政府）」ですけども、こちらに書いてあります内容といたしましては「② 食品安全委員会」としては「○ 引き続き、最新情報の提供と問い合わせへの対応を行う」「○ 事態の推移に応じて食品安全委員会から必要な科学的知見の

提供を行う」ということを書かさせていただいております。

私どもは「食の安全ダイヤル」という相談窓口を設けているんですけども、毎日こちらにたくさんの問い合わせをいただいております、なるべく正確な情報の提供に努めております。

資料の説明はこれで終わらせていただいて、実は関係省庁と調整いたしまして、現在、資料の収集ですとか食品健康影響評価依頼に向けた準備を進めております。メタミドホスにつきまして、私どもの農薬専門調査会で審議をする準備を進めているところでございます。審議の進め方なんですけれども、非常に緊急な案件だということで、特例として農薬専門調査会幹事会で安全性の評価を行いたいと思っております。

事務局からの説明は、以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

緊急な案件が増えたということで、特にメタミドホス、ジクロロボスのどちらもだとは思いますが、農薬専門調査会で審議しなければならない事態になっているのは、この事件、有機リン中毒患者が大量に出ってしまった、10人という数はやはり大きな問題だと思っております。

したがって、やらなければならないということになるんですが、いろいろ考えてみますと、どこかの部会に審議を委託するよりは、幹事会で審議をして、緊急対応した方がよいのではないかと座長も考えておりますので、事務局の案に賛成というか、そういう方向でいきたいなと思っておりますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、そんな形で対応することにしていきたいと思えます。

それでは、議事に入ってよろしゅうございますね。本日の議題は「(1) 農薬(プレチラクロール及びヨウ化メチル)の食品健康影響評価について」です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局から、資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「農薬

専門調査会での審議状況一覧」、

資料 2 として「ヨウ化メチル農薬評価書（案）（非公表）」、

資料 3 として「プレチラクロール農薬評価書（案）（非公表）」を配付させていただいております。

○ 鈴木座長

お手元に資料そろっておりますね。

それでは、まずヨウ化メチルの審議を始めます。

最初に、事務局から経緯を説明してください。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。資料 2、ヨウ化メチル評価書の 3 ページを開いていただけますでしょうか。

3 ページに「審議の経緯」が書かれております。ヨウ化メチルにつきましては、農薬取締法に基づく登録申請がされておりまして、平成 18 年 5 月 23 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

これまで 2006 年 12 月 6 日に一度審議をした後、2007 年 10 月 3 日に 2 回目の審議をしようと思ったんですけれども、時間が足りなくて、実質的な中身の審議がされておられないので、私から簡単に口頭で安全係数の考え方について御説明をさせていただきました。

要するに、今回の試験では、長期の暴露試験が吸入試験で行われていて、我々が ADI を設定するときには、経口摂取したときの一日摂取許容量を設定するというので、その読みかえをするために、何らかの係数をかける必要があるだろうということだけ触れさせていただきました。

したがいまして、今回が実質 2 回目の審議と申し上げてよろしいかと思えます。

審議に必要な評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしておりまして、担当分野ごとに内容を御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、先生方からいただいた御意見を見え消しで反映させたものをお配りしております。

また、審議に必要な予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

最初から考えますと、結構時間がかかっておりまして、なおかつ、去年10月の段階で審議したときはあまり実質的な審議になっていなくて、専門委員の方々も、私自身もそうなのですが、若干思い出すのがきついと思うこともございます。ですから、その辺のところで少し頭をもみほぐしながら議事録などにも戻りつつ、審議を進めていこうかなと思っております。

とりあえず、追加資料要求事項のところから審議をしていきたいと思います。

動物の代謝のところ、10ページに平塚先生からの追加資料要求事項がございます。平塚先生は今日お休みなのですけれども、事務局で集約しておりますでしょうか。

○ 都築課長補佐

10ページ、平塚先生からの追加資料要求事項1について御説明させていただきます。

先生の御指摘は、雌ラットの副腎で比較的高い残留放射能が検出されているのに、雄では検出されていない。どうしてですかということなんですけれども、実は雄と雌で試験をやったときに、根拠にしているテストガイドラインが違うんです。すなわち、雄ではEPAのガイドラインに従いまして、脾臓ですとか腎臓等を確認したんですけれども、雌では農林水産省のいわゆる8147号通知に基づいて分析をしたので、雄で分析した臓器に加えて、副腎、筋肉、子宮、卵巣といったところについても残留放射能を確認しました。

要するに、測っている臓器が若干違うので、雌では副腎についても分析をしましたというところでございます。特に測っていないんですけれども、ほかの臓器でも性差が見られていないので、恐らく副腎についても雄と雌は同程度ではないかと推察されますというのが申請者の答えで、平塚先生はしょうがないという感じのお答えで、お認めいただいております。

○ 鈴木座長

ガイドラインが違っていたので、雄では測っていなかったんだということなんですけれども、これはもう一度やり直してもらってもいい。先生も了解されているようですし、これはこれでよろしいですね。御意見があれば、お願いします。いいですね。

2つ目の11ページのところも、やはり平塚先生から出ております。この件についても、事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

これは事実誤認の訂正だけでございます。「メチル」を「メチルメルカプツール酸」に分子量を修正しなさいということで、申請者からそのように修正いたしましたということで、先生にもこの内容で御了解いただいております。

○ 鈴木座長

引き続きまして、12 ページ、やはり平塚先生から半減期の問題についてございます。

○ 都築課長補佐

血漿と血球中で半減期に大分違いがあって、血球の方が長期間残る。その理由を考察しなさいということでございます。

また、赤血球中のグルタチオンペルオキシダーゼや血球成分中の酵素活性に及ぼす影響の有無について、考察しなさいということでございます。

申請者からの回答でございますけれども、ヨウ化メチルは血中でグルタチオン抱合を受けて、S-メチルグルタチオンですとか S-メチルシステイン等を経て、最終的に炭酸ガスとして代謝されていくということで、肝臓における初回通過効果を逃れた微量のハロゲン化メチルは直接血液中に入って、赤血球のヘモグロビンの構成成分であるグロビン中のアミノ酸をメチル化するというので、そのせいで血球中に残ったと考えられているという考察がなされております。

なお、血球中の酵素活性に及ぼす影響に関しては、直接的な測定は行ってないんですけども、投与後 24 時間以内に放射能の大部分が対外に排出されることから、酵素活性に影響を及ぼす可能性は低いだろうと考察しております。

この点についても、平塚先生から御了解いただいております。

○ 鈴木座長

この問題についても、ほかの専門委員で特に御異議のある方はございませんね。

よろしければ、次のところに進んでいきたいと思っております。16 ページの「④代謝物同定・定量」に関してのところ、平塚先生から出ております。事務局から御説明ください。

○ 都築課長補佐

平塚先生からですけれども、動物体内運命試験で雄の代謝物の定量値が記載されているのに、雌では記載がない。どうしてか。

それから、尿成分の妨害ピークがあって同定できなかったというんだけど、何で前処理しなかったのか。理由を書きなさいという御指摘でございます。

これにつきまして、試験実施機関に問い合わせました。尿試料を用いて HPLC で分析をしたんですが、投与量ですとか投与経路、そういったものによる放射能分布の違いはわずかで、雌雄のクロマトグラムはほぼ同様だったので、雄の試験では LC-MS/MS を使って、すべての試料中に N-(メチルチオアセチル)グリシン、S-メチルグルタチオンの存在を確認した。

これら 2 つの代謝物を主要代謝物として、2 つのピークにそれぞれ割り当てたんですけども、実際には多くの試料で同一ピーク中にほかの代謝物も存在していたことが確認されましたので、N-（メチルチオアセチル）グリシン、S-メチルグルタチオンのみが存在する試料では、これら代謝物の定量値はそれぞれの含有率を正確に反映していると考えられますが、ほかの代謝物を含有した試料では、代謝物の定量値は複数の代謝物の合算値になるだろうということで答えております。

雌では、N-（メチルチオアセチル）グリシン、S-メチルグルタチオンのみを含有する試料は認められませんでした。いずれの試料も 1 つのピークに複数の代謝物が含まれていたため、各代謝物を定量することは不可能であったということでございます。

試験機関からのコメントに従って、雄の試験の農薬抄録の記載を訂正いたしますということでございます。これらの代謝物は一連の代謝経路で生成される産物であって、代謝経路に雌雄の差はないと考えられるということです。

これについても、平塚先生に御了解いただいております。

○ 鈴木座長

これも説明を聞けば、納得ができるようなところだと思います。よろしゅうございますね。そうすると、動物代謝の関連はこれで一応済んだと思います。

植物代謝関係のところに移りたいと思います。18 ページの表 14 の下に下線の部分があるんですが、これは特に説明を要しますでしょうか。小林先生からいただいた話だと思います。

○ 小林専門委員

このように直していただいているので結構です。

19 ページのところも同じことで、この文を入れてくださいということに対して、表中に書いていただいたということです。

○ 鈴木座長

その結果ということで、具体的に化合物がわかれば書いてくださいというのは、書いてありますということです。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでよろしゅうございましょうか。

19 ページのことは、特に問題ないと思います。

21 ページのところで、やはり小林先生から追加要求が出ております。これについては、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

それも抄録に書いてくださっているんですけども、最初に「磨砕」と「遠心分離」という言葉が抜けていますので、もし追加していただけるのであれば、抄録の 228 ページの上の茎葉部と根部が左側のしぼりかすのところに一緒に入っていたんです。ですから、そこを別々にしてくださいと言ったんです。私が正確にここに「磨砕」し抽出して、その後「遠心分離」とちゃんと書かなかったもので、そのままペーストして下さったんですけども、正確にはそこが「磨砕」と「遠心分離」ということです。ただ、それほど大きなことではないんですけども、そういうことだけ申し上げます。

○ 鈴木座長

大筋直っているけれども、細かい工程について若干不正確なところがあるので、更に訂正をしてくださいということで、これはよろしゅうございますね。

○ 小林専門委員

別に構いません。

○ 鈴木座長

先に進みます。22 ページの (2) の修文に関しては、問題ないと思います。上路先生、小林先生両方から出ているところです。

そうすると土壌残留試験までのところは、もうクリアーできているわけですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

作物残留とかその辺りはまたまとめて見ることにして、一般薬理、毒性の方での話になるかと思います。

30 ページは「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。吉田専門委員から追加要求資料が出ておりまして、これはどうでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局から御説明させていただきます。

吉田先生からラットの 90 日間亜急性毒性試験で、リンパ節、骨髄における血球成分減少に対する影響について、毒性学的な意義を説明しなさい。特に吉田先生が気にされていたのは、リンパ球の壊死まで見られていることについて、本剤の投与によってリンパ球に

投与の直接的な毒性があるのかどうかを確認したいというコメントでした。

申請者の回答ですけれども、リンパ組織の萎縮ですとかリンパ球の減少は、医薬品を含めてさまざまな化学物質を用いた非臨床試験でも認められております。炎症あるいはストレスを受けるとグルココルチコイドの分泌が亢進されて、グルココルチコイドが胸腺に作用してリンパ組織におけるリンパ球のアポトーシスを誘発することが報告されている。

これについても、ヨウ化メチルを入れることによってストレスが増してリンパ球のアポトーシスが起きているというストーリーで説明したいようです。ただ、リンパ球の壊死が見られたものについては、ラットの 90 日間亜急性毒性試験については、死亡動物のみで認められたものということです。全身毒性で非常に強いストレス、胃腸管に見られた広範な炎症によってグルココルチコイドの分泌が亢進したことによるんだろうと考察しております。

同様にラット 21 日間の亜急性経皮毒性試験についても、持続的な炎症反応に対応するため、グルココルチコイドの産生が亢進したんだろうと考察しています。

ヨウ化メチルの 90 日間亜急性毒性試験のマウスやイヌ、その他の試験では、いずれもリンパ球の壊死は認められておりませんと答えております。したがって、リンパ球の壊死はヨウ化メチルの直接的な細胞毒性ではないと考えていますということで、申請者が答えております。

これに対して吉田先生から、ヨウ化メチルが原因でストレスが起きて、グルココルチコイド産生が増加して、リンパ球の減少、アポトーシスという流れになるんだろうと理解しています。グルココルチコイドが増加したことがわかればいいんですが、死亡動物なので確認できないだろう。

この変化が軽度であること、死亡動物であること、計画殺動物では白血球の減少や造血への影響は認められていないことを考えると、この変化を直接作用と考えなくてもよいかと思えます。回答内容を了承するという回答をいただいております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

高木先生、これによろしゅうございますね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

廣瀬先生もこの辺でよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

引き続き、顎下腺への影響について毒性学的意義をというところでございます。すみませんが、事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

吉田先生から、毒性学的意義を考察してくださいということでございます。

申請者からの回答なんですけれども、唾液腺には、甲状腺と同じようにヨウ素イオンを組織に取り込むナトリウム／ヨードシンポーターが存在することが知られています。

したがって、今回の顎下腺への影響は、このNISを介して血中のヨウ化物を一過性に過剰に取り込んだものによる影響であるということで、毒性学的意義はないと考えられるというお答えでございます。

これに対して吉田先生から、唾液腺にヨードに関連するトランスポーターが存在することが、今回の組織所見に関連している可能性があることは理解できます。しかしながら、顆粒減少は一時的なものだとしても、扁平上皮化生は毒性ではないでしょうか。

これ以上の回答を求めるものではありませんが、私は毒性変化とりたいと思いますというお答えでございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

若干、メーカーの側の見解とは異なる部分があるのかもしれませんが、いずれにしても、ヨウ素というものはタンパクと非常に結合しやすく、その部分からさまざまな影響が出てくる可能性があります。扁平上皮化生がヨードの取り込みによって生じたこと自体は、紛れもない事実だろうと思います。

ここでは、一応毒性の所見としてとりまじょうと彼女は提案しております。その点について、高木先生いかがですか。

○ 高木専門委員

私もこれは毒性とった方がいいのではないかと思います。意義についてはよくわからないんですけれども、安全サイドに立ってとった方がいいと思います。

○ 鈴木座長

ひどくなって行って、過角化するという話のところ。ですから、もっと別のものが出て

しまうような話もあるんですけども、確かに言われるように、一体どのぐらい悪いのかということになると、どなたも答えられないかもしれないんですけども、とりあえずここでは毒性とするということです。廣瀬先生、その点についてもよろしゅうございますね。

○ 廣瀬委員

原因がわからないんですね。普通だと炎症等があると扁平上皮化生が起こるんですけども、全くそういうものが見られないので、原因はわからないにしても、投与の影響には間違いのないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

したがって、既に表 26 の「10 mg/kg 体重/日以上」のところに、顎下腺の扁平上皮化生が毒性所見として書き加えられてあります。

先に進みます。32 ページ「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」も、やはり吉田先生からの質問でございます。食道での変化のところについて、また事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

すみません。吉田先生のコメントの前に、本日、津田洋幸先生は御欠席なんですけれども、表 28 の一番低い用量、133 ppm のところで見られた甲状腺へのさまざまな影響は、ヨード中毒所見なので削除しない方がいいのではないかとということでコメントをいただいております。

ただ、これは一昨年の専門調査会の中でも議論になって、確かにこれはヨードの影響ではあるけれども、毒性ではないと考えましょうということで一度結論が出されたことです。

前回の議論では、甲状腺の変化に伴って体重の増加抑制とか、ほかの影響がいろいろ出たところから毒性をとってはどうかということで、ここの部分は削除することとなったものです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

要するに、悪影響と見るかどうかというところで、判定基準は体重増加抑制を伴うような状況であれば毒性とするけれども、そういう影響が全く見られていないのであれば、薬物の影響であるにしても、悪影響とは見ないという点で合意されたと私も記憶しております。

そうすると、津田先生の話は、今回は無視してよろしいということですね。

○ 廣瀬委員

ちょっと待ってください。私は恐らくその会議に出ていなかったもので、詳しい議論はわからないですけれども、今、先生がおっしゃる話では、体重増加の抑制がないので毒性とはとらないという話に聞こえたんですけれども、そういうことなんですか。

○ 鈴木座長

「など」ということにはなっていますが、基本的には 133 ppm では体重増加抑制がないということです。

○ 廣瀬委員

でも、文献的にはヨードが過剰になると、やはり甲状腺の濾胞が非常に大きくなって上皮が扁平化してくる。コロイドの貯留の増加があるということは、恐らくヨードが過剰なための毒性所見ということで出ているので、今になってあれですけれども、私もこれはヨードが過剰なための毒性ととった方がいいと思います。

○ 鈴木座長

毒性なのか健康影響ではないのか、90 日間の時点でどうなんだという問題です。ですから、NOAELをどうするか NOELをどうするかという意味で、たしかそのときの議論では、この形態的な変化自体はヨウ化メチルに起因する変化であると合意されております。

○ 廣瀬委員

それを言い出すと、例えば TSH で濾胞が肥大したりあるいは増えてきたり、それも毒性とはとらないということになるとと思います。

○ 鈴木座長

だから、どこら辺からを毒性とするかということです。

○ 廣瀬委員

これは明らかにヨード過剰の影響が病理組織学的に確認できますので、私はこれは毒性ととらざるを得ないのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

仮にこれを毒性ととったとしても、より長期の試験で甲状腺への影響がないレベルが押さえられていますので、ADI 設定には大きく問題はないのかなと思います。

○ 鈴木座長

事務局から、より長期の問題と兼ね合わせて考えたらどうかという話が出たんですが、實際上、機能レベルであるとかそのほかのいわゆる中毒、健康に対しての悪影響という部分がどうなのか。本来は厳密に見た上で見ないといけない。

確かに薬物の投与によって形態の変化があったり、機能上の変化が一部あったとしても、生活上何も支障がないのであれば、普通は悪影響とはとらないという話になるんですが、甲状腺などの場合は、確かに微妙なところがございます。

その辺は今の状況で議論を続けても、恐らくデータが十分にはないので決着はつかないと思います。この変化自体がヨウ化メチルによって引き起こされたことは事実で、皆さん合意されておりますから、ここはとりあえず復活という形にしておきますか。

高木先生、うまくまとめるような意見があればお願いします。

○ 高木専門委員

特にないんですけども、後で出てくる発がん性のところで、過形成が毒性か毒性ではないかということについては、私は過形成は明らかに毒性であると思っております。これについては、生理的反応による可能性もある結構微妙なラインなので、どちらかなということがあります。

○ 鈴木座長

中間の反応が完璧に明らかな中毒になっていると言われると、なかなか難しい。甲状腺機能が低下しているとも亢進しているとも、必ずしも決め難いぐらいの話だろう。そのために体重には影響がない程度の状態になっているところなので、どちらとも言える部分ではあるんです。

事務局からの助け船もあることですし、ここではとりあえず 133 ppm のところで見られた変化は、毒性ととっておきましょうという形にして、表の下線のところは復活して、上で挙げた「甲状腺濾胞内コロイドの貯留増加」といったものを消す形になるわけですね。

したがって、これは無毒性量が 133 ppm 未満。今まではどう書いていたんですか。たしか未満ですね。

○ 都築課長補佐

ここは 133 ppm でこれが見られたということだけを書きます。

○ 鈴木座長

わかりました。

そうしますと、追加資料要求事項 9 に移ってよろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

それでは、吉田先生からの追加資料要求事項 9 を御説明させていただきます。

吉田先生の疑問は「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」では、食道の変化を適応と考えて毒性としていないのに、ラットとイヌでは前胃ですとか胃、食道などに観察され

た本剤の刺激性に関連する所見は毒性として、統一がされていない。どうか。

申請者は、投与方法の違いによると答えております。

ラットでは、強制経口投与で試験が行われております。

イヌでは、カプセル投与によって試験が行われております。

マウスは、飼料混入投与によって行われております。

33 ページの中ほどですけれども、申請者はマウスで見られた所見もヨウ化メチル投与に起因する影響であると考えますが、マウスの試験におけるヨウ化メチルの投与方法は、ラットの強制経口投与、イヌのカプセル投与とは異なり、マイクロカプセル化したヨウ化メチルの飼料混入投与であり、そのため消化管粘膜に対するヨウ化メチルの影響が非常に弱く現れ、その毒性学的意義が疑問であるということを書かさせていただいたんです。

そういうことをごさいまして、仮に有意な毒性変化と考えたとしても、見られた変化が非常に軽微であることから、マウスの 18 か月間試験の 60 ppm で見られた食道の角化亢進の頻度が対照群と同程度。

それから、マウスの 90 日間反復経口投与試験における NOAEL は 133 ppm をわずかに下回る値ぐらいになるのではないかと。毒性学的意義があるとしても、NOAEL は 133 ppm に近いのではないのでしょうかというのが申請者の答えです。

吉田先生からは、毒性学的な意義が不明なもののマウスの食道の角化亢進も投与による影響としている。投与方法が違うことがマウスでの変化をより軽度なものにしてきたのではないかとこの考察も納得できる。

吉田先生は、マウスの食道の変化も軽度ではあっても毒性とするべきであると考えている。今回の回答内容に、更に追加を求めるものではありませんということです。

○ 鈴木座長

このところは、実際はどうなるのか。食道の角化亢進を一応 400 ppm 以上で毒性と見る形にして、マウスの方は書いているということですよということですね。

○ 都築課長補佐

いいえ。133 ppm のことです。

○ 鈴木座長

133 ppm の話を弱いけれども影響だという形にすると、やはり先ほどの甲状腺の問題と併せて見ると、133 ppm がとりあえずは影響がある量になる。メーカーの側もそういう表現をしているので、これはこれでよいのかなと思います。

34 ページは私からの話で「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」において、133 p

pm 投与で見られた甲状腺への影響を検体投与による影響としなかった理由について説明することという話です。

メーカー側からは、血中のヨウ化物のヨードが過剰になると甲状腺に直接作用を及ぼして、サイログロブリン分子のチロシン残基にヨウ化物が結合することを阻害して、甲状腺ホルモンの合成低下、濾胞内のコロイド小滴とリソソームとの融合の阻害があつて、甲状腺ホルモンの放出阻害、甲状腺ホルモンの濾胞内への累積的な貯留。したがって、濾胞上皮が菲薄化することが報告されておりました、これらは過剰なヨウ化物に対する甲状腺の適応反応であり、ヨウ化物の吸収により回復すると言っておいて、いろいろな物質で甲状腺ホルモンの分泌低下について、視床下部、下垂体の辺のところも関与する影響です。

いろいろなところで代償的な作用があることが知られている一般的な話だと言っております、これはヨウ化メチルの影響であることについては、明瞭に認めたこととなりますから、最初のときの話を変えたことになると思います。

ただ、今回の場合、適応だと言っている部分が毒性にはなるわけですがけれども、一応私としては影響としないという話からすると、これは影響だと言っているのではなかろうかと思えます。

次のところについてよろしゅうございましょうか。

○ 都築課長補佐

事務局からということで、36 ページに書かせていただいたところがあるんですけども、御説明させていただいてよろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

前回の審議でも若干触れさせていただいたと思います。ただ、本試験の無毒性量をはっきり議論の中で確定されませんでしたので、30 mg/kg 体重/日のところで見られた皮膚の剥奪・壊死・角化亢進・上皮過形成といった影響を毒性と判断して、無毒性量は 30 mg/kg 体重/日未満としてよろしいでしょうかという御確認でございます。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

これは明らかに毒性ではないですか。検体によって生じた皮膚の剥奪・壊死ですね。

○ 鈴木座長

経皮毒性のところでは直接投与して見られている変化です。先ほど全体でタンパクと結合するという話をしましたけれども、その流れからすると、恐らく先生が言われるように毒性の影響になると思います。

廣瀬先生、その辺でよろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

30 mg/kg 体重/日未満ということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 廣瀬委員

それでいいと思います。

○ 鈴木座長

一応経皮なので、ADIを決めるところとはあまり大きな影響はないんですが、これが毒性影響であると確定する。したがって、NOAELは決められなくて30 mg/kg 体重/日未満であると書いてよろしいかと思います。表のところも入っておりますね。

38 ページまでいっていいでしょうか。これも事務局からの話でしょうか。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。38 ページ「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」ですけれども、この試験が吸入で行われておりますので、これを採用してよろしいでしょうかということの確認なんです。

6行目から8行目にかけて「吸入投与及び経口暴露両経路におけるヨウ化メチル動物体内運命に差はないことが明らかにされている」ということで、吸入試験がADI設定に使えることを、この文章をもって担保したいという思いで書かせていただきました。これは農薬抄録を参考に書かせていただいたんですが、こういう文章の書きぶりで問題ないでしょうか。御確認をお願いします。

○ 鈴木座長

これは代謝の方との関連のことでよいのか。つまり、枠の中に分布濃度などを考えると差がないという表現で本当にいいかということなんですけれども、体内運命で量的な問題ではなくて、恐らく質的な問題を考えたときに大きな差はない。要するに、経口投与であれ、吸入投与であれという意味合いで、動物体内運命に差はないというのが量的なことは意味しないということで、出てくる代謝物とかそういうところを大きく見た場合には、差がないという意味だと思います。

上路先生、小林先生、何かよい知恵をおかしいただけますでしょうか。

○ 小林専門委員

吸入毒性は吸入毒性でありますし、経口は経口であって、そのときの代謝物、差がどうなるかというのは、今データがないのでわかりません。

○ 鈴木座長

10月の審議のときに、AUCを見たんですね。

○ 都築課長補佐

そのときに言及されていたのは、肺から入ったとしても血中に入って、ヨウ化メチルがヨウ素とメチルの部分に分かれていくというのは、経口投与した場合と大きな差はないんだろうということで、質的には同じであろうという議論はされていました。

○ 鈴木座長

現実に経口投与していない実験からのことなので、これをもって2年の慢毒の試験、経口投与をやらなくてもいいという意味合いにつながるようなことを何か一言入れておきたいという意味だと思います。とりあえず、今、議論したようなことは議事録にも残りますので、そういう意味合いを含めて書いていることにはなると思うんですが、もしそれによろしければ、この形で残して一応使う。

ただ、同等かどうかの話はまた後ほどきつと議論になりますから、経路の問題と用量の問題のところを考えるとということでいいですね。これはこれで先に進めてよいかと思います。いかがでしょうか。

赤池先生いかがですか。

○ 赤池専門委員

そのとおりで結構だと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

先に進みたいと思います。これはもしかして、津田先生が何かおっしゃっていますか。

○ 都築課長補佐

39ページの表34、非腫瘍性病変の統計処理が行われていないのではないかというコメントをいただいております。この場合の甲状腺の過形成は、ヨード中毒病変である。5 ppmの60分の7は有意差があるのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

すみません。あと表34で数字の間違いがございまして、最高用量群60 ppmのところ

の動物数なのですが、全部「1/60」と書いてあるんですけれども 70 匹です。雄雌ともに非腫瘍性病変の検索動物数は 70 でございます。すみませんでした。

○ 鈴木座長

大分ややこしい。いずれにしても 60 ppm のところは、だれがどう見ても明らかに差があると言えると思うんですけれども、所見を個別にとって、濾胞の細胞過形成から嚢胞上の過形成に分けて見たときの話になってくると、20 ppm 以下と 60 ppm のところの変化は雄雌ともに質的な違いがある。60 は明らかに大きな変化である。20 ppm 以下が果たしてどうかということなのですが、ざっと見ると、少なくとも濾胞細胞の過形成については、どちらも対照群がゼロだというのが非常に悩ましいところではあるんですけども、必ずしも用量相関が認められるような変化でもないところもあって、これはどうなんでしょうか。

濾胞の過形成は普通の状況では見られないのかもしれませんが、その辺の背景病変辺りの出現頻度と併せて、もう一度見てもらうことをしてみたらいかがかなと思います。当面このところは 5 ppm で毒性所見なしとして、5 ppm を NOAEL にしているので、その辺のところは津田先生が御指摘のように、両方併せて 5 ppm、60 分の 7 雄、60 分の 5 雌というところで有意差が出てくるところをどうするかという話にはなるんですけれども、どんなもんなんでしょうか。

2 年の慢毒のラットで、こういう病変が少数ながら出るということはあるんですか。一応嚢胞上の過形成に関しては、雄では 1 例見つかっていることもあるのでどうかとは思いますが、高木先生、その辺は何か御意見ございますか。

○ 高木専門委員

過形成もそうですし、濾胞細胞腺腫も雄のコントロールで 2 例出ていますので、かなり自然発生の頻度に近いところなので、これは影響ととるのは難しいのではないかと私は考えています。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、何かございますか。

○ 廣瀬委員

嚢胞状の過形成は、2 年の慢毒ですと比較的よく見られる変化だと思います。ですから、逆にコントロールで少し低いという印象はありますけれども、念のため背景病変がどのくらいあるかはチェックしておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

今の高木先生、廣瀬先生の御意見を伺っていますと、今のこの会議では、とりあえず 5

ppm を暫定的に NOAEL としておいて、念のためにメーカーに背景の病変のところも含めてきちんとしてもらうという手続をした上で、もしそこが背景病変内であれば、このまま ADI の設定にいくという形にしたいと思いますが、よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

その次は 40 ページ「(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」のところですか。これは高木先生からの質問でございます。よろしくお願ひします。

○ 高木専門委員

雄の 60 ppm 以上で有意な体重増加抑制が見えているんですけども、それを毒性としない根拠について説明してくださいということです。

回答としては、体重増加抑制が 10% 以内であったことと、体重増加抑制が背景データ以内ぐらいの変化であったということをもって、毒性影響ではないと回答しています。

それについては、抄録 99 ページのグラフを見ると、コンスタントに 60 ppm 以上で低いということと、用量相関性が割とはっきりしているのです、そうは言えないのではないかと私の意見です。

○ 鈴木座長

要するに 10% 以内の話だから、あるいは背景のところと比較すると有意差がないからというのでは、納得しないということですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それはそれでよろしいかと思ひます。

事務局では甲状腺濾胞の細胞過形成について言及していないけれども、それでいいのかというのはあるんですが、高木先生それは許すんですか。

○ 高木専門委員

先ほども申し上げましたように、これは明らかに影響で、特に雌がコントロール 50 で 1 例、60 ppm で 50 例中 25 例あります。極めて増加していますので、これは毒性影響ととるべきだと思ひます。

○ 鈴木座長

これは一応発がん性試験ということにして、いわゆる慢性毒性試験ではないところから

すると、事務局から説明してもらった方がいいかもしれない。ガイドライン上は、特に問題は無いわけですね。

○ 都築課長補佐

そもそもの試験の目的なんですけれども、読ませていただきます。

目的、発がん性試験。本試験は被験物質を反復経口投与したときの発がん性の有無に関する科学的知見を得ることを目的とすると書かれておりまして、がんがあるかないかを見るのが一番重要なんだということで、試験用量の設定についても、最高用量については、普通の試験よりも非常に高目のところを設定しなさいということを書いておりまして、しかも、最低用量も低過ぎてはいけないということで、最高用量の10%より低くてはいけないという規定がございます。

用量設定のその他の項目のところでは書かれているものを読ませていただきますけれども、本試験から必ずしも被験物質による無毒性量を求める必要はないが、発がん性等が見られた場合には、追加試験等によりその機序を検討するとともに、適切なパラメーターによる発がん性についての無毒性量を検討することになっておりまして、要は発がんについての影響、無影響量を明らかにしなさい。ただ、一般毒性についてNOAELがとれなくても、この試験については問題ありませんとはっきりガイドラインに書かれております。そういう性格の試験でございます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと、これは一応600 ppmという、この剤にしてはかなり高いところでがんが認められるという話と、600 ppmの10%、つまり60 ppmのところでは低用量がつくってあって、そのほかの毒性試験と比べると60 ppmでも相当高い話になっていますから、このところで毒性があるとしても、それ自体は別に問題ないという形の解釈になるかと思えます。

高木先生、それでよろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと、ここは特にNOAELは問題にはならないと思えます。

○ 廣瀬委員

ちょっと待ってください。NOAELは問題にならなくても、今までラットにしてもマウスにしても、がん原生試験の場合にNOAELは書かなかったですか。

○ 都築課長補佐

書いています。

○ 廣瀬委員

ですから、別に60 ppm未満でも構わないと思いますので、堂々と書いたらどうなんでしょう。

○ 都築課長補佐

NOAELは60 ppm未満という記載をしっかりと書きましょうということですね。

○ 鈴木座長

本文中では、無毒性量は雌雄とも60 ppm未満。これは直さないといけないんだと思うんですけども、40ページの文言のところでは60 ppmをNOAELととっているの、これはとれないということになります。ですから、その意味で「未満」と書きますか。この件に対しては、別に問題はないと思います。

私が話していたのは、この試験でNOAELが設定できなくても、ガイドライン上問題はありませんということ saying it in the past, so writing it as "below" is also not a problem. So I think that's fine, but please be careful.

○ 都築課長補佐

先ほど来議論があったことなんですけれども、雌の60 ppmの濾胞細胞過形成と雄の体重増加抑制は、津田洋幸先生もやはり毒性と見るべきであるとおっしゃっています。

それから、同じく表37の非腫瘍性病変のところも、統計処理が行われていないのではないかというコメントでございます。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。

○ 都築課長補佐

もう話し合っていて、統計処理をやれば、恐らく雌については有意な差が出るでしょうから、60 ppmのところでは毒性ととるということで御議論いただいたので、もう解決したと思います。

○ 鈴木座長

統計処理をやれば、特に雌の場合は発生率は非常に高いですから、明らかに差は出ます。一応統計処理をしてくださいと言うにしても、結論は出ています。

慢毒、発がんまでのところは、よろしゅうございますか。

次は 41 ページ「12. 生殖発生毒性試験」のところで、四角の中に入っている部分があるんですけども、事務局これは何で付けたんですか。

○ 都築課長補佐

先ほどのラットの試験と同じように吸入で行ったものなんですけれども、これを NOAEL 設定に使うてよろしいでしょうかということです。先ほどと書き方が違うので、ラットの方の書きぶりをもう少し精査して、先生方に見ていただいた上で、同じような書きぶりをここにも書き加えたいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。一応そういう意味合いだそうです。吸入毒性ではあるけれども、これを使いますということを書いてあるということで、表現を考えていただきたいと思います。

まだ幾つか残っているような気もするんですけども、その後の発生毒性については問題ない。

「13. 遺伝毒性試験」のところは、43 ページの表 39 の「染色体異常試験」のところの修正で「陰性」に\*が付いて、注釈が加わっている。これは特に問題はありませぬね。全体として、これは陰性と解釈してよろしいということだと思います。構造異常は陽性なんだけれども、数的異常には至っていないようです。

「14. その他の試験」は 4 つあって、46 ページの最後のところに、私から 2 つほどコメントを出しております。

1 つ目は、追加資料要求事項 12 のところなんですけれども、私と上路先生からで「ヨウ素を過剰に摂取したときに起こる健康影響について記されたデータ（文献等）があれば提出すること。その中に、ヨウ素に着目した代謝経路の文献情報があれば合わせて提出すること。それらを踏まえて全試験でみられた所見を再考察すること」ということです。ヨウ化メチルが吸収された後に、ヨウ素とメチルの部分で分かれていって、ヨウ素の過剰によって起こる話が実際はどうなっているのか。栄養や環境等の問題と併せて見たときに、これらをどう考えるのかというところで、過去の文献等を要求したものでございます。

一応、過剰摂取の際の文献が出てまいりました。比較しておりますして、下のパラグラフのところですが、ヨウ素過剰摂取によるヒト健康影響としては、高濃度のヨウ素による腐食性、急性暴露に伴う全胃腸管に対する危害及びその結果として生じるショック、胃腸管の破裂によって生じる縦隔炎あるいは腹膜炎が挙げられ、高濃度のヨウ素の標的器官は、咽頭、喉頭及び十二指腸の粘膜で、低濃度のヨウ素の標的器官は甲状腺であり、甲状腺の

作用は全身的な影響の原因となると考えられますというので、明らかに物すごく過剰な話がそこで言われています。

ヨウ化メチルの毒性では、皮膚・消化管、気道粘膜に対する重度の刺激性、その刺激の結果ストレス反応、ヨウ化メチルにより血中のヨウ素濃度が上昇したことから、適応反応としての甲状腺への影響、顎下腺の扁平上皮化成及び顆粒の減少などが考えられていまして、基本的にヒトの中毒症状とよく似ている。

無機のヨウ素化合物とヨウ化メチルとの代謝運命の違いは、グルタチオン抱合の関与の有無であると考えられるということで、ヨウ化メチルを動物に投与した場合、肝臓で速やかにグルタチオン抱合を受け、無機のヨウ素が遊離して無機ヨウ素化合物を投与した場合と同様の動態を示すので、ヨウ化メチルを投与した場合に見られた無機ヨウ素によるヒト健康影響とが極めて類似したものになるんだという説明です。

これはこれでよいのかなと思っておりますが、上路先生これについて何かございますか。

○ 上路専門委員

結構です。全体をヨウ化メチルでやっているものですから、ヨウ素だけのデータは必ずあると思って、それを要求したつもりなんですけれども、これ以上のことは出てこないと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。分けて見るというのはなかなか難しいし、ヨウ化メチルのヨウ素の方をラベルして追跡してみるということもあるんだけれども、無意味ですね。

よろしければ、次のところにいきます。追加資料の要求なんですけど、マウスとラットで投与方法や投与量が異なるので比較が難しい。マウス、ラットの比較可能なデータを示して、マウスに低濃度でヨウ化メチルを投与したときの影響が確認できるような文献も示してほしいという話をしました。

その結果、ラット、マウスの試験結果をまとめて比較考察をしてくれております。

ラット、マウスの90日、ラットの1年間反復吸入及び発がん併合、マウスの発がん性試験で、広範な炎症を伴う前胃の角化症／過形成をエンドポイントとして、対照と比較して体重増加抑制が10%を超える。それから、摂餌量の減少、上皮の変性とか甲状腺濾胞細胞の腺腫などがエンドポイントとして出てくるんだけれども、これらを比較したところ、感受性がマウスに比べてラットでやや高いだろうということで、物すごく具体的な話にはなっていないんですが、この程度でよろしいと思いました。

全体を通じて出されてきたデータはそれなりに比較できるし、いいのではないかと感じ

たので、これで了承しようと思っています。

ここまでの話のところで全体をほぼクリアできたと思うんですけども、10月のときに、都築補佐から説明があった投与経路によるお話を、もう一度確認しておいた方がよいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。

本日、先生方にお配りしている、申請者がつくった「ヨウ化メチル：吸入毒性試験および経口毒性試験における投与量について」という紙を御覧ください。

まず、吸入で吸い込んだものを ppm から投与量 mg/kg 体重/日に換算する式なんですけれども、これは理想気体の状態方程式にそれぞれ数値を代入していきますと、単純に計算式で求まります。

(3) はウサギについてでございますが、母動物 20 ppm に相当するものが 10.4 mg/kg 体重/日。児動物 2 ppm に相当するものが 1.04 mg/kg 体重/日。

ただ、これがそのまますべて体内に入るかどうかという別の問題がございます。それが「2. 吸入暴露あるいは経口投与した場合のヨウ化メチルの吸収率」ということで書いてあります。申請者は吸収率の違いを明らかにする上で、血中のヨウ化メチルの濃度推移、エリアアンダーカーブの面積を比較することによって、吸入と経口投与した場合の比較が可能なんだろうと言っております。

それで計算いたしますと、吸入暴露のエリアアンダーカーブと経口投与時のエリアアンダーカーブを比較すると、吸入暴露における吸収率は経口投与に比べて、雄で 39%、雌で 28%ということで、経口投与の吸収率よりも低いことが示されました。

これを踏まえますと「3. 考察」のところで、ADI は大きくなると申請者は書いていますが、吸入でやった場合のものを ADI として採用する場合には、ADI を更に小さくしないといけないと思います。最後の結論のところだけ違うように考えたらいいのかなと思います。

「参考」として、ラットを用意させていただきました。これは事務局で計算したんですけども、申請者はウサギを例に計算したんですけども、ウサギの例だけですと、どれが最小の NOAEL かわからないかと思ひまして、ラットのものも全部数字で計算してあります。

これでまいりますと、用いる原単位量によって若干違う 2 種類のパターンの答えが出てしまっているんですけども、①は抄録に書いてある申請者が用いたラットの呼吸量を用いた場合。②は厚生労働省の医薬安全局で出しております通知に書かれているラットの体重、呼

吸量を用いた計算でございます。

これでまいりますと、申請者が使った原単位量ですと 5 ppm が経口投与の 8.36 mg/kg 体重/日に相当する。それから、20 ppm が 33.43 mg/kg 体重/日に相当するということでございます。

これで比較いたしますと、やはりウサギの方が経口投与に換算した数字が小さいと言えらると思います。吸入を用いて ADI を求める場合には、吸収率が雄で 39%、雌で 28% というデータがあることを一定程度考慮しないといけないかと思ひます。

以上です。

○ 鈴木座長

こんがらがってきてしまいました。

○ 都築課長補佐

要するに、吸入で得られた一番低い量で ADI を設定する場合には、吸収率が 3 分の 1 程度ですので、安全係数をいつもより 3 大きい 300 にして、換算してあげた方がいいのではないかということです。

○ 鈴木座長

経口投与の場合を考えるとということですね。

メーカーの側の言い分と大幅に違ってくるわけで、メーカーの方が大きくなるのではないかというのは、単純な勘違いですね。

○ 都築課長補佐

勘違いです。

○ 鈴木座長

上路先生、この辺のところはよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

そういう計算になると思ひます。

○ 鈴木座長

小さくなるんですね。

○ 上路専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

高木先生あるいは赤池先生に、この辺のところをわかりやすく説明してもらおうといひんだけれどもね。

○ 赤池専門委員

私からは、今の説明以上のものはありません。

○ 鈴木座長

やはりメーカーのものが間違えだということで、この場合、大ざっぱに見て、とりあえず3倍に落ち着くところがございます。

全体の問題を見ていく話になると思うんですけども、その前に「Ⅲ．食品健康影響評価」の全体をやらないといけないんですか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

吸入を経口に変える場合、今、説明があったことはいいんですけども、もう一つの問題としては、吸入の場合だと消化管に対する影響を全く見るができない。この試験のラット、マウス、イヌを見ると、イヌでは胃に変化がありますし、マウスには食道、ラットでは恐らく前胃に腐食性あるいはタンパクの結合性と思われる変化が出ています。ですから、消化管に対する影響のNOAELが吸入のNOAELの中に入っているかどうかを、一応確認しておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

そうかもしれませんね。一応見直しましょう。その辺は確かに合理的な疑問だと思います。

それでは、ざっと毒性のところを見ていきましょう。

急性はよろしゅうございますね。

今の点に関しては、慢性、発がんのところで見ただけでよろしいですね。

○ 都築課長補佐

あと、発生毒性もADI設定根拠になります。

○ 鈴木座長

慢性のイヌの1年間のところは、カプセル経口。

2年間のラットの慢性、発がんのところは、吸入です。吸入のときに、実質的には消化管になると、膵臓の話とかそのぐらいしかなくて、腸管の上皮細胞に関しては特に記載がない。これは抄録まで戻って類推して見なければいけませんね。

○ 都築課長補佐

これは吸入ですので、上部消化管に影響は出ないのは当然なんです。それよりもイヌの12 mg/kg 体重/日の雄で、食道の肥厚等の影響が出ています。12 mg/kg 体重/日では上部

消化管の影響が出ているんですが、6 mg/kg 体重/日では出ていない。最高用量のみでの影響です。

○ 鈴木座長

その辺の量的な問題の関係を見ればいいのではないかと思うんですけども、実質的にマウスのところで見ると、混餌経口投与はタイプが違う話ではあったけれども、一応 200 ppm 以上あるいはもうちょっと低いところでもという話になっているんですね。200 ppm のところで消化管に影響が出ている。どちらかといえば、かなり高いところでの影響だと思います。

「12. 生殖発生毒性試験」のところでは、吸入経路ということで影響がないんです。発生のところの吸入暴露は、ラット、ウサギともということで、量的な比較、質的な比較をする部分は、イヌの 1 年慢毒あるいはマウスの 18 か月発がん、更にということになると、亜急性も見なければならないことになるんですが、経口ルートのところだと、イヌの 6 mg/kg 以上で消化管に影響がある。90 日のマウス混餌で 400 ppm 以上、ラットでは 10 mg/kg 以上ということになりますが、どう比較すればいいか。2 年間の慢毒、発がんないしは発生の試験で、どちらかといえば亜急性やマウス、イヌの用量と比べると低い部分でやっているの、消化管に関しての問題は高いところで起こるんだらうと考えると、十分に担保されているのではないかと見えるんですが、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

了解しました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今、了解が得られましたので「Ⅲ. 食品健康影響評価」に移りたいと思います。事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。

まず動物代謝でございます。低用量、高用量、単回投与、反復投与等が行われております。経口投与だけではなくて、吸入暴露も行われております。

ここで大事なのは血中動態がほぼ同じような形で、排泄速度が投与量、暴露経路に関わらず同様であったということ。

体内分布試験では、ヨウ化メチルは経口投与 1 時間後、吸入暴露後速やかに組織内に分布したことが確認されております。

代謝物といたしましては、ここに書いてあるように H、B といったものが検出されてお  
りまして、グルタチオン抱合を受ける等の代謝が確認されております。最終的には CO<sub>2</sub> と  
して排出されることが明らかになっております。

植物体内運命試験でございますけれども、トマト、イチゴのいずれからも親化合物は検  
出されませんでした。対照区の試料から放射能がわずかに検出されたんですけれども、こ  
れは CO<sub>2</sub> になったものが炭酸同化されて植物体から検出されたのではないかと考察して  
おります。

作物残留試験でございますけれども、メロン、トマト、クリを用いて行っております。  
クリ以外は定量限界未満でございました。

各種毒性試験結果からヨウ化メチル投与による影響は、主に甲状腺に認められておりま  
す。催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。発がん性試験において、ラット及び  
マウスで甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が認められましたが、発生機序は遺伝毒性メカニズム  
とは考え難く、本剤の評価に当たって閾値を設定することは可能であると考えられました。

暴露評価対象化合物は、ヨウ化メチルと設定しております。

表 44 に無毒性量の一覧を書かせていただいております。吸入で行った試験のところには  
「(吸入)」と書いてあるんですが、ラットの「2 年間慢性毒性/発がん性併合試験」  
のところは、吸入試験で行っているんですが、書いておりません。すみません。

以上を踏まえて、ADI の設定は案 1、案 2、案 3 ということで書かせていただきました。

まず NOAEL として最小になるのは、恐らくウサギの発生毒性試験の胎児の 2 ppm で  
あろうということで、これを用いて先ほどの申請者のやった計算式でいきますと、経口投  
与の 1.04 mg/kg 体重/日に相当いたしますので、これを根拠といたしまして、安全係数 1  
00 で除すると 0.01 mg/kg 体重/日が ADI になるだろうということでございます。

案 2 といたしましては、経口投与で確認されたより長期の試験ということで、イヌの 1  
年間慢性毒性試験で得られました 1.5 mg/kg 体重/日を根拠といたしますと、ADI が 0.01  
5 mg/kg 体重/日になります。

案 3 として書かせていただきましたのは、吸入暴露を経口投与に換算するため、安全係  
数というか、この場合は不確実係数を 300 として計算いたしますと、ADI 0.0034 mg/kg  
体重/日になるのではないかとということで、3 つのパターンで書かせていただきました。

より適切なものを御検討いただければと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

まず最初の書きぶりのところですが、この書きぶりでもよろしゅうございますか。

代謝に関してのところは、動物の平塚先生がおられないんですが、こんなところでもよろしいでしょうか。植物と併せて、上路先生、小林先生どうでしょうか。

○ 小林専門委員

動物の方でグルタチオン抱合体が出るのは、私どもも見てきましたので、これでよろしいと思います。

植物の方は、勿論大丈夫です。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

上路先生どうですか。

○ 上路専門委員

これで結構です。

○ 鈴木座長

分析対象化合物のところ、あるいは作残の書き方はよろしいですか。

○ 上路専門委員

これでいいです。ヨウ化メチルのみです。

○ 鈴木座長

作残のところ、クリのところは最高値であったという書き方なんですが、他のものは定量限界であったという話は、特に書かなくてもいいですね。

○ 上路専門委員

いいと思います。

○ 鈴木座長

毒性のところなんですが、この影響が主に甲状腺に認められたという形で、消化管上皮とかそこら辺の話はしていませんが、これはどんなものでしょう。書いた方がよろしいですか。

高木先生どう思いますか。「主に」と書いてあるから、あれですけどもね。

○ 高木専門委員

「主に」と書いてありますからね。

○ 鈴木座長

廣瀬先生いかがいたしましょうか。

○ 廣瀬委員

どこですか。

○ 鈴木座長

毒性の書きぶりのところで、ターゲットは主に甲状腺なんだけれども、消化管上皮に対する影響やそういうものを書いた方がいいかどうかという確認です。

○ 廣瀬委員

書いた方がいいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

それでは、書き加える形にしようと思います。そうすると、この書きぶりについては、こういう形でよいかと思います。

その次はどれをもって ADI を設定するかということなんですが、前にもこういうややこしい話のものがあって、短期間のものと長期間のものがあれば、長期間のものを使うんだという原則と、全体として感受性といったものを考慮すると、最も強い毒性を示すところを使うんだというところは合意されてきていると思います。

今回のものは性格が違う話になっていまして、一番低いのは恐らくウサギの発生毒性試験の胎児の 2 ppm、これは間違いないと思いますが、今までの原則からすると一番低い値を使って ADI を設定することになりますが、それでよろしゅうございましょうか。

発生毒性は長尾先生のところですが、これでよろしいですか。

○ 長尾専門委員

私は結構だと思います。

○ 鈴木座長

問題は案 1 を使うか、案 3 を使うかということですがけれども、発生毒性が吸入で行われたものなので、先ほど議論したように AUC を考えると、追加の安全係数、不確実係数をかけるべきだろう。しかも、AUC に基づいて考えると約 3 倍というところがありますから、これは割と科学的に合理的な追加の係数ではないかと思います。10 倍をかけるか、3 倍をかけるかといった話もあるんだと思いますが、データの根拠があることからすると 3 倍でいいのではないかと思います。

この点については、いかがでしょうか。赤池先生、いかがですか。

○ 赤池専門委員

吸収が 3 分の 1 でするので、やはりそれをかけるべきだと思います。

○ 鈴木座長

高木先生、御意見ありますか。

○ 高木専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

代謝の方からは、いいですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、案 3 でウサギの反復吸入による発生毒性試験で、胎児で得られた無毒性量 1.04 mg/kg 体重/日を安全係数 300 で除して、ADI を 0.0034 に決定したいと思います。

よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、この件に関しては、その後の手配等々を含めて、事務から御説明ください。

○ 都築課長補佐

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。

本日、御指摘があった事項を踏まえまして、評価書を修正させていただきます。

それから、発がん性試験のところは、非腫瘍性病変の統計処理をやった上で、それも併せて先生方に確認したいと思います。

○ 鈴木座長

すみません。吸入の量の計算は、メーカーの数値を使うのか、事務局の数値を使うのかというところで、事務局の数値の方が若干小さくなるわけですね。

○ 都築課長補佐

ウサギについては問題ないんです。ラットの計算をするときに、申請者が独自のラットの呼吸量に関する原単位量を出してきたんです。

ウサギについては、平成 10 年の名前ですけれども、厚生省医薬安全局の医薬品の残留溶媒ガイドラインについてから原単位量を拾っていますので、ウサギは問題ないと思いま

す。

○ 鈴木座長

ウサギの子どもは 1.04 mg/kg、母動物は 10.4 mg/kg というのは正しいわけですね。これを用いればよいことになりますね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、既に終わったということになります。若干、資料等々を更に修正していただいて、幹事会に上げていただくことになります。

どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

すみません。最後に津田広幸先生から、ヨウ化メチルは発がん物質である。安全係数は本当に 100 でいいんですかということコメントが出ております。津田先生からは、以前より何回か発がん性のあるものについて、安全係数 100 で本当にいいんですかというコメントをいただいております。今回、専門調査会で十分検討をお願いしたいというコメントをいただいております。

○ 鈴木座長

農薬専門調査会のポリシーとしては、まず発がんのメカニズムがどういうものであるかというところで、発がんが見られた場合には考える。その場合、ジェノトキシックカルシノジェンであることになれば、現時点では登録できないような形になっております。変異原性試験の結果等々を併せて、ジェノトキシックカルシノジェンではないことが明瞭になった場合には、閾値を設定できる。したがって、安全係数のところは、通常 100 を用いるという形で行われております。この点について、私の説明が間違っているとは思いません。

彼は発がん物質という話ならば、安全係数を 200～400 にするべきだ。他の専門専門調査会でも大きい係数をとっていると言っておられるんですけども、少なくとも農薬専門調査会では、今までそういう形のことは、原則として、してきていないと思いますので、この件はどうしましょうか。どこかで彼に理解を求めるための話はするとしても、この専門調査会では議論しなくてもよいのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

廣瀬先生、何かございますか。

○ 廣瀬委員

今、津田先生が指摘している他の専門調査会というのは、恐らく化学物質・汚染物質専

門調査会です。あの専門調査会では、発がん性があった場合にプラス $\alpha$ の安全係数をかけることがあるんですけども、ただ、あの場合には、例えば長期の毒性のデータがなかったりあるいは遺伝毒性がはっきりしないことがあってかけているので、津田先生はその辺の御事情がわからないのではないかと思います。

以前からやっているように、全体的に考えれば、発がん物質であってもメカニズムがわかっていて、閾値がはっきりとれる場合には100で、これは恐らく日本だけではなくて、ほかの国でもそうしているので、今更あまりここでディスカッションする必要はないと思っています。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

高木先生、何かございますか。今の廣瀬先生の意見に追加するようなことはないですか。

○ 高木専門委員

ないです。それで結構だと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。

私どもは先週1週間ほどEPAに滞在して、都築補佐とともに農薬の評価等々に関しての意見交換をしてきたんですけども、そこでも発がんに関する幾つかのよい方法といたしまししょうか、この前ロッシさんが来られたときに、q1\*というようなスロープに関する問題を使うという話があって、わかりにくかったものですから、そういったようなことは一体どうなっているのかという話とか、あるいはベンチマークドーズの設定の仕方といったものも含めて、結構勉強させてもらってきました。なかなか説得力のある方法だと思いますので、後ほど食品安全委員会全体で勉強会でもできたらいいと思っております。

その点で、津田先生の話は、今の廣瀬先生のお話で、大体解決がついたかなと思います。

○ 廣瀬委員

もう一つ追加すると、添加物専門調査会の某先生が言う話は、結局発がんのNOAELを求める。それと同時に非発がん性のNOAELも求めて、発がん性のNOAELに新たな安全係数をかけた場合と、非発がんのNOAELを比較して低い方にしたらいいのではないかという意見を言っておりました。これは化学物質・汚染物質専門調査会にもそういう考え方がありますけれども、それに類似した考えだと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

ロッシさんから伺うと、発がん物質の定義等々もかなり流動的に変わってきているよう  
でございまして、その辺のところも含めて、今後は国際的な水準などといろいろ協調をと  
らなければならない局面が出てくるのではないかと考えております。どうもありがとうご  
ざいました。

よろしゅうございましょうか。

○ 高木専門委員

1つだけ質問していいですか。ADIとは直接絡まないんですけども、ヨウ化メチルは  
メチル化剤です。それで作物などを、例えばクリを薫蒸した場合に、クリのタンパクや何  
なりにメチル化されるわけです。そうした場合に、抗原性みたいなものを獲得して、アド  
バースな作用が出ることは考えなくてよろしいんですか。

○ 鈴木座長

今、私はそれに答えられるようなデータは持っていません。またメーカーの側にそうい  
うことを要求した方がいいのかということについても、あまりよいアイデアはありません。

ただ、先ほど気になったので、今、ADIを決めたところで、クリの残留が出てきている  
作残のデータで一番高いレベルであったとして、実質ADIのどのくらいになるのかなとい  
うことを若干計算してみました。ヒトの方の問題なんですけど、ADIの数値をヒト当たり  
に計算すると、大体1日当たり150  $\mu\text{g}$  くらいになります。

これは25ページを見ていただきますと、クリの場合の問題はあまり大きくはないんで  
すが、トマトの方がかえって大きくて、それらを合わせた摂取平均が国民全体で0.32  $\mu\text{g}$   
という量になりますから、占有率からすればかなり低いものになります。その辺のところ  
で、更に御心配ということであれば問題だとは思いますが、恐らく量的には問題にはな  
るまいとは感じております。

それでは答えになっていませんか。

○ 高木専門委員

今それ以上は結構です。

○ 鈴木座長

事務局から、何かありますか。

○ 都築課長補佐

今回、ラットの試験は吸入でやっているのので何とも言えないんですけども、マウスの  
試験や混餌やっているものについては、食品がもしメチル化されて経口投与された場合に  
どうかという御懸念があるのであれば、混餌投与でやられている試験で、その辺のところ

は担保されているのではないかと思います。

○ 上路専門委員

24 ページから 25 ページの残留を見てみますと、確かにクリの中の処理の 1 日目が一番高いんですけども、日数が経過すると量が減っていますから、それ自体の量は減っていくと思います。完全にくっ付いてしまったものがどうかというのは心配なんですけれども、それほど残留性はないと見ていいのではないかと思います。クリの 1 日目、3 日目、7 日目というところで、完全に減っていますから、そういうことでは見ることはできないでしょうか。

○ 鈴木座長

今、2 つ根拠が出されました。クリのデータを見ますと、0.13、0.04、0.02 というふうには、かなり早くといえますか、1 週間経てばかなり低くなっていきます。それが 1 つです。

それと、高木先生が心配されている、メチル化によって何か変性して、それがまた悪い影響をするのではないかということについては、混餌投与をやっているときに、クリと全く同じ成分になるかどうかわかりませんが、そういう変化が起こる可能性があるとするれば、きっとその試験の中で担保されているのではないかという 2 つのことが出されています。

その辺でもし納得できれば、この件は終わりにしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

それでは、これで終わりましたね。

次はプレチラクロールですが、少しトイレ休憩を入れましょうか。5 分くらいにします。この時計で 50 分くらいから再開します。

(休 憩)

○ 都築課長補佐

事務局はいませんけれども、時間ですので始めさせていただきます。

○ 鈴木座長

次の剤の審議に入らせていただきます。農薬プレチラクロールの食品健康影響評価に

ついて始めます。

まず経緯も含めて、事務局から説明をしていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

プレチラクロールは、資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。プレチラクロールにつきましては、魚介類に対する残留農薬基準設定に関連いたしまして、2007 年 9 月 25 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されています。

なお、本剤は清涼飲料水関連の規格基準改正に関する意見聴取もなされているんですが、実質、今回が初めての審議になります。

評価資料につきましては、事前に先生方へお送りしております、担当分野ごとに御確認をいただいております。

評価書のたたき台につきましては、先生方からいただいた御意見を見え消しで記入しております。

予備の生データのフルセットをそちらに置いておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ブタクロール、アラクロールを審議しているわけですが、これはそれらと非常に類似した構造を持っている除草剤だと思います。ブタクロール、アラクロールの場合には既にもいろいろ議論してきましたが、発がん性が問題になっておりまして、鼻腔、胃、肝臓等に出るんですが、どうもプレチラクロールは極めて類似した構造であるにもかかわらず、がんは出ないという特色があるようでございます。

しかも、この剤の代謝の実験の中には含まれてはいるんですが、その他の試験で、評価書に書かれておるような状況の中に、今のアラクロール、ブタクロールにも共通するような部分で、血液に実験動物では重篤な影響が見られるんですけども、それらが人間の場合にはあまり心配しなくてもよいんだという実験的な根拠が加えられているといった特色がございます。

全体ではそんな状況になっているんですけども、本当は 3 剤まとめていろいろに議論すればいいんですが、一つひとつやっていくしかないということで、今日はプレチラクロールになっております。

審議に関しては、いつものとおり、動物代謝から各分野ごとに審議をしたいと思います。各分野、大体 5 分ないし 10 分ぐらいで迅速な議事の進行に御協力いただけるとありがた

いと思っております。

そういったところで、今日は代謝の平塚先生が御不在ですので、事務局から説明してください。

○ 都築課長補佐

それでは、動物代謝のところを事務局から簡単に御説明した上で、後で先生から補足をいただければと思います。

「(1) 薬物動態」でございます。低用量 0.5 mg/kg 体重/日、高用量 100 mg/kg 体重/日で単回経口投与して薬物動態を調べております。

結果は表 1 に書かれているとおりでございます。T<sub>max</sub> はおよそ 24 時間、雌の低用量では 48 時間になっております。それから、C<sub>max</sub> が低用量では 0.27~0.29、高用量では 71.8~87.6 になっております。120 時間後の濃度ですけれども、低用量側では 0.22 μg/g、高用量側では 59.6~75 μg/g という濃度になっております。

ラットの血中での半減期が非常にマイルドなんですけれども、血中濃度が緩慢に減衰する T<sub>1/2</sub> は、120 時間後でも半減期に達しておりません。これはクロロアセトアミド構造を持つ除草剤に共通して観察される現象でありまして、ラットのヘモグロビン特異的な三次元構造に基づく、クロロアセトアミド部位への結合性によるものと考えられたと申請者が考察しております。

「(2) 排泄 (単回経口)」でございます。単回経口投与したものについて、排泄試験が行われております。おおむね糞中の排泄がやや多いという傾向が見てとれます。低用量、高用量ともに傾向としては同じでございます。雌雄の差は大きく目立った傾向はありません。

「(3) 胆汁排泄」が行われております。48 時間後の胆汁中の排泄は、33.8~56.8 ということで、非常に明確な腸管循環が示唆されております。

「(4) 体内分布」でございます。血液に非常に結び付きやすいということで、御覧いただくと、血液が多いところに分布していることが見てとれるかと思えます。

SD ラットに <sup>14</sup>C で標識したプレチラクロールを低用量、高用量で単回経口投与して、144 時間後の臓器と組織を採取して、体内分布を調べたんですが、それも同じ傾向が見てとれた。すなわち、低用量では血液が最も高く、次いで血液に富む臓器である脾臓、肺で高かった。ただ、ほかの臓器では定量限界未満であったということでございます。

「(5) 代謝物同定・定量」が行われております。SD ラットに <sup>14</sup>C、<sup>13</sup>C で標識したプレチラクロールを混合したものを体重 1 kg 当たり 30 mg/kg 体重となるように単回強制

経口投与して、48時間後の尿、糞を用いて代謝物の同定・定量が行われました。

尿中からは、代謝物 B、D、E、K が同定されましたが、いずれも 2.2% TAR 以下でした。尿中代謝物の大部分は未同定でした。糞中からは親化合物と代謝物 C、L、K が同定されましたが、いずれも低用量でした。大部分は未同定でした。

主要な代謝経路ですけれども、抄録の一番後ろの m-85 ページに代謝マップが書かれています。こちらを御覧いただきながら見ていただくとわかりやすいと思います。真ん中の上の方にプレチラクロール A があるんですが、 $\alpha$  位の塩素原子は非常に反応性が富むということで、ここはグルタチオンとの置換反応で抱合体が形成されるというのがメジャーな代謝経路でございます。

それから、グルタチオン抱合体がペプチダーゼによって分解されて、チオメチル誘導体に転換されて、チオメチル誘導体の硫黄原子が酸化される。あるいは側鎖のエーテル結合の開裂並びに酸化が進んでいく経路、フェルニ環上のエチル基の水酸化が進んでいく経路等が主な代謝経路でございます。

以上でございます。

#### ○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今の説明について、どなたか御質問や御意見はございますでしょうか。

全体として体内に投与された場合には、吸収がよくてかなり入って、そのうちの半分以上は腸管循環をして、水溶化されたものは腎臓から排泄されるという経路で、大体 48 時間ないし 168 時間で、量的にはほとんど出てしまうという流れだろうと思います。

ただ、血液に大変くっ付きやすいということで、後ろのその他の試験のところでもう一度やりたいと思います。種差の問題がかなりきれいに解明されていると思います。

あとのところでの分布の問題は、先ほどのまとめにもありましたけれども、血液に富む臓器のところでも高く分布しているのが特徴だと思います。代謝物に関しては、本来はブタクロール、アラクロール等々とも比較しながらやらなければいけないんですが、最初に述べましたように、この剤に関しては発がん性がないので、この剤は特異的に議論を進めるというのは難しい部分があるのかなと思います。

そんなところで、もし何か御意見があればと思うんですが、植物との関係でいかがですか。

#### ○ 上路専門委員

代謝物を見ますと、植物の方はどちらかというと動物で見られているグルタチオンの代

謝ではなくて、勿論そちらのもできるんですけども、その量は少なく、むしろ、このマップでいくと、右側の方の酸化反応が続くような、上に N と M ができてくるので、代謝のでき方が違うと思います。グルタチオンの方の代謝物もできることはできるんですけども、量的に少ないと言えらると思います。それは後からということですね。

○ 鈴木座長

動物と比べると、植物特異的な代謝物ができている可能性がありますという御指摘ですね。

○ 上路専門委員

植物の方は、85 ページの一番右下の M の CGA94686 が一番多いんです。ここはほかのものと違うという感じがします。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

赤池先生、特にコメントございますか。

○ 赤池専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

「2. 植物体内運命試験」に移ろうと思いますが、よろしくお願ひいたします。

○ 上路専門委員

植物は 11 ページと 12 ページです。水稻の試験をやっているんですけども、1 つは田面水処理、もう一つは茎葉に散布するという 2 つの方法でやっています。

「(1) 水稻① (田面水処理)」について、処理後 73 日後、222 日後という収穫時期のものについて放射能の分布を見ていることになります。

収穫期、いわゆる 222 日で見えますと、玄米で 0.002% TRR、もみ 0.008% TRR ということですから、わずかです。

代謝物について、玄米、もみ殻で親化合物も検出されていません。

茎葉、根というものについては検出されているんですけども、非抽出性残渣、溶媒抽出ができないようなものが多い。

先ほど言いましたように、代謝物 M が、茎葉、根で 15%あるいは 18.5%という量で出ていますので、それだけが代謝物として認められています。

「(2) 水稻② (茎葉処理)」ですけれども、これは播種の 8 日後に茎葉散布しています。処理直後は田面水に約 40%あるんですけども、処理 45 日後になると、田面水には

0.8%しかないですから、田面水中のものが減って土壌中に移行する、あるいはなくなってしまうと思います。

このときに、一体どれぐらいアイソトープが植物体に行くのかということになりますと、処理 8 日後に茎葉処理した場合、121 日後ですと玄米 0.1% TAR 未満で、土壌に 62% ぐらいありますので、多くの部分が土壌に移行することになると思います。

代謝物については、動物代謝で見られたような S、グルタチオン抱合したようなものが一番多い。それでも 9.9% ですから、それほどでもありません。そういうものが見つっています。

非抽出性残渣が一番多くて、抄録の 12 ページ以下のところに書いてあります。玄米の非抽出残渣というものが、グルコサゾン、セルロース、タンパク質などに取り込まれている。あるいはもみや茎の中には、セルロース、リグニンとして、アイソトープが取り込まれていることがわかっております。ですから、代謝物としてとらえているんですけども、量的に非常に少ないし、親化合物も勿論少ないという結果が出ています。

以上です。

○ 鈴木座長

これは水稲だけしかやっていないんですか。

○ 上路専門委員

植物代謝は水稲だけです。

○ 鈴木座長

特に分析対象化合物として問題になるような、大量に出てくる植物はありませんね。

○ 上路専門委員

そういうものはありません。特に玄米の量は非常に少ないですから、それはないと言っていると思います。勿論、茎葉部分には代謝物が多いものもありますけれども、それは大したことない。

○ 鈴木座長

小林先生、御追加ございますか。

○ 小林専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

毒性の先生方で、質問等々ございますか。よさそうですね。

それでは「3. 土壌中運命試験」に入りたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 上路専門委員

「3. 土壌中運命試験」が13ページから14ページにかけて行われています。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」は、119日間インキュベーションして親化合物がどれぐらい減ったのかを見えています。

これは水相と土壌相と両方に分けてやっているんですけども、水相では親化合物が速やかに消失しまして、半減期が7日、95日では定量限界未満になっている。土壌相には15日後に親化合物が最大で約40%になっています。

ほかに分解物が出てきていますけれども、すべて10%以下になっています。それが好氣的湛水土壌中運命試験です。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」についても、120日間インキュベーションしています。

処理直後は98%ぐらい抽出されてくるんですけども、120日では15%ぐらい減ってしまっているし、親化合物自体も3日後では90%残っているんだけど、90日後には0.9%になってしまうということで、これも非常に早く分解して、推定半減期が10.2日をとっています。そういう形で分解が進んでいることになります。

もう一つは、嫌氣的な土壌条件で実験がされています。これも推定半減期が26日、表相水で処理直後に88%、120日で36.3%という形でだんだん減ってきています。

分解物がたくさん出てきていますけれども、10%を超えるようなものはないと考えられます。ということで、分解がそれなりのスピードで行われています。

「(4) 土壌吸着試験」ですけども、土壌吸着係数が17.6~69.7、有機炭素含有率に補正したKoc、土壌吸着係数が398~3,360ということで、中程度からちょっと強目ぐらいの吸着性という特性を持っていることがわかりました。

ついでに、加水分解性のものを見ております。加水分解試験を①と②で2つやっておりますけれども、1つの方は30、50、70℃で、それぞれpH1~13に上げていって、分解がどれぐらいになっているのかを見えています。

加水分解試験の温度が間違っています。30、50、70の恒温槽中と書いてありますけれども、その下に25℃における推定半減期が出ていますので、これは確認してください。30か25のどちらかです。それぐらいの温度で、pH1、7、9あるいはpH5では、推定半減期が200日以上ということなんですけれども、70℃になると220時間あるいは520時間ということで、分解は温度依存性であることが加水分解試験①で出てきています。

「(2) 加水分解試験②」についても、pHと温度との関係で見えています。pH1ですと、推定半減期が742時間です。70℃だと非常に短くなる。

pH7 だと 514 時間。これも先ほど言ったとおりです。

pH13 だと 2.5～2.6 時間ということで、これも pH 依存性あるいは温度が高くなると分解しやすいということが出ています。

親化合物が早く分解しているんですけども、分解代謝物を 67 ページのマップで見てくださいと、I というクロールが外れて酸化したものがメインで出てきています。

次に「(4) 水中光分解試験 (滅菌自然水)」というものがあります。これは池の水を見えています。これは滅菌しているんですけども、池の自然水というものですと光照射することによって推定半減期が 15.7 日ということで、非常に速やかに分解しているだろうということです。

もう一つ「(5) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水)」が出ております。16 ページの (5) の水中光分解のところに「埼玉県」と書いてありますけれども、ここは埼玉県の何をとったのか書いておいてください。越辺川水ですか。

○ 都築課長補佐

先生、何ページですか。

○ 上路専門委員

抄録の 73 ページ、埼玉県のこれは何と読むんですか。

○ 都築課長補佐

読めません。すみません。

○ 上路専門委員

川の水であることがわかるようにしていただきたいと思います。抄録にそれを書いてください。これは何と読むんですか。すみません。河川水を使うと推定半減期が約 2 日、暗所では安定であるということで、光分解も非常にされやすいことが出てきます。

「5. 土壌残留試験」「6. 作物残留試験」の結果ですけれども「5. 土壌残留試験」が 17 ページに出ています。ほ場試験と容器内試験の両方でやっていますけれども、約 2 日から 10 日前後ということで、非常に速やかに分解する。

「6. 作物残留試験」は、可食部での残留試験を見えていますけれども、これも定量限界未満ということで、残留していないこともわかりました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ですけれども、PEC が 1.1 ppb、BCF、いわゆる生物濃縮係数が 281 ということで、最大推定残留値は例の計算値でいきますと 1.5 ppm と出されています。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 猿田評価調整官

「こしべがわ」です。人間ですから、越辺だと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 上路専門委員

池の水か川の水かだけわかれば良いと思います。

○ 鈴木座長

小林先生、何か御追加ございますか。

○ 小林専門委員

ありませんけれども、加水分解のときの温度に関しては pH5 のときは 25℃ も計算しているみたいなので、ここは 30℃ でいいかと思います。

○ 上路専門委員

そうすると、この書き方が 30、50、70 の恒温槽中という実験条件が 25 を入れなければいけないのではないですか。

○ 小林専門委員

計算値だから、どうなのかしらね。

○ 鈴木座長

別の実験をやっています。

○ 上路専門委員

別の試験をやっているんだったら加えて欲しい。

○ 小林専門委員

だから、30、50、70 でよろしいんですね。

○ 鈴木座長

表 2 には、計算値としてと書いてあります。

○ 小林専門委員

計算値で加えているんです。

○ 上路専門委員

計算としているから、推定半減期なんですね。わかりました。すみません。

○ 鈴木座長

それに関連して、温度依存性をやるにしても、今までこの実験を見たことがないんですけれども、何で 70℃などを想定したんですか。自然の下では、温泉ぐらいしかないのではないかと思います。

○ 上路専門委員

加水分解試験をマニュアルで見ると、少し過酷な条件でやっておくのが 1 つのやり方として見なければいけないものがいっぱいあります。それを基にして、定常状態を見ていく試験だと思います。

○ 鈴木座長

別に悪いことではないんですね。

○ 上路専門委員

悪いことはありません。

○ 鈴木座長

そのほかのところで、あまり問題はないというか残留もないという話になっています。今までだったら水田にまいて除草剤という形だったので、稲の残留分析だけでよくて、検出限界以下で済んでいたんですけれども、シジミの問題があって魚介類の話をせざるを得なくなった。それで一応 PEC とか BCF を出して、推定残留値を 1.5 ppm としていますけれども、最終的にはこれだけしか残留値が出てくるものはないという状況になっています。

何か御質問、御追加ございますでしょうか。

なければ、毒性へ移ります。一番最初は「7. 一般薬理試験」ですけれども、赤池先生お願いします。

○ 赤池専門委員

18 ページの「7. 一般薬理試験」は、非 GLP 試験で行われています。表 10 にありますように、マウス、ラット、モルモット、ウサギを用いて実験が行われています。

順に説明いたしますと、まず「中枢神経系」に対する「一般状態」「自発運動量」の試験におきましては、Irwin の方法で観察者が観察した結果が上の方になりますけれども、経口投与で 1,000 mg/kg から自発運動の抑制が見られるという結果になっております。

「自発運動量」につきましては、非常に投与量が多いんですけれども、2,000 mg/kg で自発運動量の軽度の抑制ということで、こちらの方は無毒性量が 1,000 mg/kg 体重になります。

「体性神経系」につきましては、摘出横隔膜標本で神経系接合部の作用ということで見ておりますけれども、こちらは作用が見られておらず、無作用量として  $10^{-4}$  g/mL になっ

ております。

「自律神経系」につきましては「瞳孔径」で調べておりまして、調べた範囲では変化はなかったということになっております。

「平滑筋」に対する作用につきましては、摘出回腸標本、摘出子宮標本で、こちらにつきまして、表にありますように無作用量がそれぞれ  $10^{-7}$  g/mL、作用量は  $10^{-6}$  g/mL から見られていることとなります。変化としては、ここにありますように、アセチルコリン、オキシトシンの作用を抑制したということで、単独作用はないということです。

19 ページに移りますけれども「循環器系」に対する作用につきましては、静脈内注射で見えております。これはウサギを用いておりますが、10 mg/kg で単独で血圧下降、除脈、呼吸数増加等の変化が見られております。無作用量は 1 mg/kg という値になっております。

摘出した心臓あるいは心房標本での変化ということで見ておりまして「摘出心臓」につきましては、 $10^{-4}$  mg/kg。

「摘出心房」につきましては、 $10^{-6}$  mg/kg から、いずれも陰性、要するにネガティブな形での心臓に対する変化が見られておりまして、それぞれ無作用量は  $10^{-5}$  あるいは  $10^{-7}$  です。これはそれぞれ単位が違うんですね。上の方は  $10^{-5}$  g/mL、下の「摘出心房」の方は  $10^{-7}$  g/mL ということです。たしか 10 倍ぐらいの違いで、大体似たような作用が見られていることとなります。

「血液」の「出血時間、血液凝固時間」に対する作用は、20 mg/kg で変化なしということでした。

「溶血作用」につきましては、10  $\mu$  g/mL で変化が見られておりますので、無作用量は 1  $\mu$  g/mL になります。

「抗原性」につきましては、陰性であったということになります。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

赤池先生、高木先生からアゴニストのところに関しては、きちんと書くようになっております。

○ 赤池専門委員

これはマイナーなことです。

○ 鈴木座長

同じ御意見だと思うんですが、修正されていると思います。

ここで特に注意しておかなければならないような薬理作用は、何になるのでしょうか。

○ 赤池専門委員

全身作用を見ているものは、ともかく使っている量が非常に多いということですので、一般状態の方は無作用量が見られてはいないんですけれども、全体で見ますと、それほど問題にならないのではないかと思います。

循環器系に対する作用はすべて 10 mg/kg ということで、ほかと比べると比較的低い投与量で出ておりますけれども、これも静脈内注射ですので、特に非常に問題になるような作用はないと思います。

○ 鈴木座長

もう一点は、1980年に行われた NonGLP の仕事だということなんですが、これは十分評価に値すると考えてよろしゅうございますか。

○ 赤池専門委員

次の急性毒性試験とも関わってまいります、更に急性神経毒性試験等の投与量で、それぞれ毒性が見られている範囲が変わってきていますけれども、ただ、いずれにしても、非常に高い用量で見られている作用ですので、勿論この結果自体はこのとおり評価して、十分可能だろうと思います。

ただ、若干データにばらつきが、それぞれの試験で出てくるのは NonGLP であったり GLP であったりという違い、調べている機関が大部異なることを考慮して考えればよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

大丈夫だろうということですね。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ほかに御意見はございませんね。高木先生いいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは「8. 急性毒性試験」に移りますが、赤池先生よろしいですか。

○ 赤池専門委員

「8. 急性毒性試験」も、私から説明させていただきます。

これもいわゆる非 GLP で行われていまして、マウスの経口投与のみが GLP 試験ということで、少し混在した形で行われております。

その結果が 20 ページに表でまとめられておりまして、個々に説明してもよろしいんですけども、いずれも非常に高い用量で LD<sub>50</sub> が設定されるか、あるいは検討した範囲では全く死亡例がなかったことになりまして、経口投与につきましては、ラット、マウスとも 2,000 mg/kg あるいはそれ以上という LD<sub>50</sub> になっております。

死亡の理由としては「観察された症状」にもありますように、嘔吐、立毛、全身けいれん、失禁、自発運動低下ということですので、どこに働いているかというのは難しいですけども、中枢作用、自律神経系に対する作用等が現れているんだろうと思います。ただ、非常に投与量は高いということです。

経皮投与、吸入投与、皮下投与につきましては、死亡例は認められなかったということです。

腹腔内投与につきましては、経口投与よりもやや低い投与量で、似たような作用によって死亡例がありまして、LD<sub>50</sub> は 1,000 mg/kg 超ぐらいのところを観察されたこととなります。

「(2) 急性神経毒性試験 (ラット)」ですけども、こちらの方が Wistar ラットを用いた単回投与で見えておりまして、無毒性量としては 1,500 mg/kg までは変化がなかったと書かれておりますけれども、これについては高木先生からコメントがありますけれども、1,500 mg/kg について無毒性としていいかどうかというところは、問題があるかもしれません。

これは t-27 になると思うんですけども、高木先生からコメントをいただいておりますので、確かにはっきりした変化がとらえられていますので、高木先生 t-27 の表 2 でよろしいんですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 赤池専門委員

自発運動量測定になりますけれども、ここの 150 と 500 mg/kg では、それほど大きな変化が出ておりませんが、雄の 1,500 mg/kg で一貫して運動量が、それとかなり強い抑制が見られている。雌につきましても、1,500 mg/kg ですと、11 分から 15 分、16 分から 20 分で、やはり 50% 前後の抑制が見られたということですので、これを変化がなか

ったとは言い難いのではないかということです。

○ 鈴木座長

急性毒性のところは、問題ないですね。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、急性神経毒性のところの表現はどうしますか。悩ましいね。

○ 赤池専門委員

病理所見はこの範囲で認められなかったという記述ですので、何か不科学的な変化が起こっているわけではないと思います。

○ 鈴木座長

急性毒性の所見からしても、高濃度であれば行動が抑制されるような部分が一部あるんですけれども、表2の話の試験15日間で見ると、雄では影響が消えているのに対して、雌では150とか1,500で、かえって運動量が増えているように見える。雌だから性同期の問題があったりいろいろして、ばらつくのかなと思って見ていました。

○ 赤池専門委員

何しろ投与量がmg/kgで書いてありますけれども、gにかえますと1.5g/kgということで、非常に高用量を使っただけの変化ですので、変化は変化としてはっきり出ていますけれども、これを毒性とまで、特に神経毒性ととらえなければいけないかどうかについては、私はとらえなくてもいいとは思いますが。

○ 鈴木座長

高木先生、その辺はいかがですか。

○ 高木専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

私もこれは神経毒性とまでは言えないのではないかと考えておりました。

そうしますと(2)までの話は、よろしいようですね。

もう一つ、別の問題で感作性の問題のところですけども、これは高木先生ですか。

○ 高木専門委員

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」が実施されております。

眼に対してウサギで軽度の刺激性、皮膚に対して中程度の刺激性が見られております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験で、この剤は2つの方法、Optimization法とBuehler法の試験とも陽性になっております。

○ 鈴木座長

これは刺激性あり感作性ありということで、それ以上の何ものでもないとは思いますが、一応NonGLPのものとGLPが混じってはいるんですが、これは両方とも残して評価できるとしていいわけですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

その後「10. 亜急性毒性試験」に移りたいと思います。

○ 高木専門委員

NonGLPですけれども「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」が実施されております。投与量は100、300、1,000及び3,000 ppmです。

結果は表13に示されておりますけれども、雄では3,000 ppmで肝臓と腎臓の重量増加、雌では同じく3,000 ppmで肝及び腎比重量増加。1,000 ppm以上で体重増加抑制が見られております。

私からのコメントですが、いいですか。

○ 鈴木座長

説明してください。

○ 高木専門委員

抄録の34ページの表6を見ると、少数例ではあるんですけれども、腎臓の水腎症が1,000と3,000で、それぞれ20例中1例と2例、間質性腎炎が20例中1例出ています。腎臓の重量増加も見られているということで、この所見はもしかしたら影響ではないか。これを影響としない理由について、背景データを示して説明してくださいというコメントを出しました。

○ 鈴木座長

3,000のところ、その下の1,000でも出ているということで、確かに水腎症というのは先天性、後天性などいろいろあって、尿路が閉塞すると最終的には水腎症になるので、薬物の影響が必ずしも否定できないようなことがあります。その辺のところをお聞きしたいということですね。

この場合もし影響だということになれば、NOAELの設定が変わってくる。実質的には

体重増加抑制だけで無毒性量、NOAELを1,000と300にしているんだけど、本当かという話ですね。

これは1983年に大雄会やっているものなんだけど、NonGLPなんだよね。その点に関しては、どんな状況ですか。このデータは、評価するのに使って問題ないですか。

○ 高木専門委員

NonGLPですが、ちゃんとやっていると思われまので、使って問題ないと思います。

○ 鈴木座長

病理検査は全部やってあるんだけど、影響が見られたものしか抄録には書いてないというだけで、ちゃんとやってあると考えられるわけですね。大丈夫ですね。

NOAELのところは、この問題でよろしいですか。先ほどコメントが出たので、それを聞いてみるしかないと思います。

「(2) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」はGLPのものですが、よろしくお願いたします。赤池先生、お願いします。

○ 赤池専門委員

これはラットを用いた実験で、混餌投与で観察しております。平均摂取量はここに示されているように、200、1,000、5,000 ppmで、それぞれ10、60~70ぐらい、357、431 mg/kg体重/日という投与量に換算されます。

最大用量の5,000 ppmの雌雄で体重増加抑制及び食餌効率低下、雄では食餌量減少が認められております。

そういうことで、ここでは神経毒性とまでは言えるかどうかは別にして、それを疑わせる作用が見られたということで、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmで、投与量で換算しますと雄で66.6 mg/kg、雌で77.1 mg/kgを無毒性量にしております。

○ 鈴木座長

高木先生、追加はございますか。

○ 高木専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

神経毒性はないのではないのでしょうか。

○ 赤池専門委員

神経毒性とは言えないと思うんですけども、一応体重の変化等が見られていますので、神経毒性ではないけれども、無毒性とは言えない。

○ 鈴木座長

そうですね。書き方として、多分体重増加抑制の話のところは一般毒性的な指標と見ていて、神経毒性はないという解釈だと思います。

○ 赤池専門委員

すみません。文章でも一番最後に「神経毒性は認められなかった」と書かれていて、そのとおりで結構です。

○ 鈴木座長

前の NonGLP の亜急性毒性のものと比べてみますと、再現性がある、2 つとも比較的よく似たようなところで影響が出ているので、前の方の NonGLP を使ってもよいということのサポートにはなっていますね。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。これは高木先生にやっていただきます。

○ 高木専門委員

これは NonGLP ですけれども、6 か月間のイヌを用いた慢性毒性試験が実施されております。投与量は 30、300、1,000 ppm です。

所見としては、雄の 1,000 ppm で体重増加抑制、1,000 ppm の雌雄で ALP の増加が見られております。NOAEL は 300 ppm 以下ということで、ALP の増加については休薬により回復しております。

以上です。

○ 鈴木座長

これは NonGLP の 6 か月のイヌです。これは次にイヌの GLP の試験があるようです。

○ 高木専門委員

今度は GLP で、1 年間の慢性毒性試験がビーグル犬を用いて実施されております。投与量は 25、50、300、1,500 ppm です。

所見としては、先ほどと同様に 1,500 ppm の雌で ALP の増加が見られております。雄については、増加傾向が見られているということです。無毒性量は雌雄とも 300 ppm になっております。

以上です。

○ 鈴木座長

アルカリ性ホスファターゼの上昇は、病的には何か裏づけみたいなのはあったんですか。

○ 高木専門委員

基本的には特に何もないです。

○ 鈴木座長

あまりはっきりしないんだね。それはそれでとらなければいけないということと、半年の NonGLP の試験もエンドポイントの変化等々を見ても、ほぼ再現しているので、イヌの場合 6 か月のものも捨てなくてもいいということですね。NOAEL も基本的に同じ形のものになると思います。

慢毒の方は、津田先生から何か御連絡ありましたでしょうか。

○ 都築課長補佐

特段ありません。

○ 鈴木座長

プレチラクロールはないですね。

○ 都築課長補佐

プレチラクロールについては、全体を通じて LOAEL が 300 ppm 近傍と考えられるので、NOAEL は 30 ppm を下回ることはないと考えするというコメントをいただいております。

○ 鈴木座長

そういう包括的な御意見ですね。

それでは、引き続いて 2 年の慢毒、発がんになると思います。これはややこしかもしれないです。例の悪名高き IBTL の実験で、これは愛媛大でまとめたんですね。説明していただけますか。

○ 高木専門委員

NonGLP で、2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験が SD ラットを用いて実施されております。投与量は 30、300、1,000 及び 3,000 ppm です。

結果については表 19 に示されているとおりで、雌雄とも 3,000 ppm で副腎の比重量、体重増加抑制、肝比重量増加が雄。1,000 ppm 以上の雄で肝絶対重量の増加が見られて、雌では 1,000 ppm 以上で体重増加抑制が見られています。

なお、先ほど IBTL の話がありましたけれども、病理は IBTL ではなくて別の会社で実

施されたということです。

この結果、無毒性量は 300 ppm 以下になっております。

以上です。

○ 鈴木座長

特に問題とすべきがんや病理的な変化は、ここではどういう問題になるのか。あまり関係しないんですか。この記載の中では、がんはないんだね。IBTL でやられたものではあるけれども、信用してよいと御覧になりますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

この辺のところの事情がよくわからないんだけど、多分向こうから引き上げてきて、しかるべき力のある部署でデータを再構築したりしたような話を聞いていますから、この場合のデータの内容を見ると、それなりに整理はされていると見るんですけども、大丈夫でしょうね。

もしそれが大丈夫でなかったとしても、NonGLP ではあるんだけど、1985 年に国内でもう一つラットの 2 年間慢毒、発がんがやられていて、それは相当ちゃんとしたデータを見せているし、病理にしても相当細かい話が入っているように見受けられるので、合わせてみればいいとは思っています。

やや低目の方のドーズ設定になっているようですけれども、その辺のところを続けて説明してください。

○ 高木専門委員

2 年間の慢性毒性／発がん性試験がラットを用いて実施されています。これも NonGLP です。系統は先ほどのものが SD ラットですけれども、この試験では Fischer ラットを用いております。投与量は 30、300、3,000 ppm です。

結果については、表 21 に示すとおりです。特に体重増加抑制が 3,000 ppm で見られております。雄では 300 ppm 以上の群で腎臓に対して、慢性腎症等の影響が見られております。雌では腎臓に対する影響は見られていないですけれども、GGT の増加が 3,000 ppm で見られております。無毒性量は 30 ppm になっております。

○ 鈴木座長

腫瘍性の変化はない。肝臓に死亡変性があって、ターゲットはどうもそこら辺です。腎臓も長期の話でやられているということで、300 ppm 以上で毒性所見が得られている。

そうすると、前のSDラットでやられたIBTLの話では、その辺でちょっと違うところがあるんだけど、2つ合わせて見れば、ラットの問題として別に系統差もないような気がするんだけど、わからないですね。

とりあえずNOAELは後ろの方も設定できているので、低い方をとればよいという話になりますね。

○ 廣瀬委員

以前IBTLでやった実験で、IBTLでやったということだけでデータを削除したことがあったと思います。

○ 鈴木座長

年代によったような気がします。

○ 廣瀬委員

この試験は、年代は大丈夫だということですか。

○ 鈴木座長

その辺はわかりません。だから、それで大丈夫ですかという話を聞いているんです。

○ 廣瀬委員

似たような年代の気もします。

○ 鈴木座長

IBTLでやったのは82年、83年だから、かなりまずい時期にはなっていると思います。

○ 都築課長補佐

前回のものと違うのは、こちらの試験は確かにテストはIBTLで始めたんですけども、やっている途中で多分捏造事件が明らかになって、報告書をまとめることができなくなったので、こちらの報告書自体の緒言のところに書いてあるんですけども、この試験については、報告書のとりまとめが完成不可能となったため、病理学的な検査は米国トキシコロジーリサーチラボで実施されました。本報告書は、以下の手順で著者の責任においてとりまとめたものである。すなわち、報告書作成に先立ち、IBTL社による動物の飼育及び諸検査が適切に実施されているか否かについて、著者が調査を行い、同社より提出された生データの信頼性を確認した上で、個体表及び総括表を追加作成したということで、アメリカのトキシコロジーリサーチラボ社が一応オーディットを行った上でまとめているところが、前回のIBTLがやったものとの違いです。

○ 廣瀬委員

私が覚えている限りでは、たしか前のものも病理は別のところに送って見ていたと思い

ます。その辺は一度確認して、同じような評価にしないといけないと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

確かに厳密に見ないといけないんですが、なかなか難しい部分もあって、今回のものは、たまたまその後 NonGLP ではあるんだけど、国内で行われた試験があります。

○ 都築課長補佐

先生たまたまではなくて、IBTL がやったものは、どの農薬も置きかえの試験をやっています。

○ 鈴木座長

失礼しました。置きかえの試験がやられているので、しかも、用量的にも低い用量で NOAEL が設定されていることもありますから、IBTL の話が仮に削除という形になったとしても、NOAEL 自体は担保できていると思います。一応調査をしますか。どうしますか。

○ 都築課長補佐

高用量側での生存率が低過ぎる気がします。食品農医薬品安全性評価センターの方は、t-75 ページに死亡率が書いてあって、大体 2 割から 3 割ぐらいに収まっているんですが、IBTL の方は高用量側で 7 割近く死んでしまっています。

○ 鈴木座長

試験は成立し難いかね。

56 ページからです。雌が特にひどくて、コントロールですら 40% ぐらいからで、高濃度になると 66 ぐらいのパーセントで雌は死んでいますから、通常の試験の規格からすると、これは満たしていないですね。この点については、削除しましょう。(3) は使わない。

ラットはそれで済んで (5) のマウスの慢毒ですね。

○ 高木専門委員

マウスの慢性毒性／発がん性併合試験が 2 年間で実施されております。試験は日本の機関で行われております。投与量は 300、1,000、3,000 ppm です。

結果といたしましては、表 23 にありますように、体重増加抑制が雄の 1,000 ppm 以上、雌の 3,000 ppm で見られております。組織学的には雄の 1,000 ppm 以上で腎皮髄境界部石灰化が見られておまして、雌では ALP の増加が 1,000 ppm 以上で見られております。発がん性は、肝臓に自然発生の腫瘍が見られたんですけども、用量依存性が見られてい

ないということで、判定は腫瘍性の増加はないということです。この結果、無毒性量は雌雄とも 300 ppm になっております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

これは国内でやられているということで、問題は肝細胞腺腫という話になると思うんですが、今、説明があったように自然発生だろうという話で、一応全群で認められているので、単純にコンカレントな対照と比較すると、1,000 とか 3,000 で有意差がつくんですけども、用量反応性がないこと、背景データが範囲内であったこと、肝細胞がんの発生頻度は対照と有意差がなかったこと、変異病巣がなかったということで、これらについては検体投与の影響としないとされていますが、この点についてはいかがいたしましょうか。

廣瀬先生、これでもよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

大体いいと思います。

○ 鈴木座長

したがって、結論としては、マウスの発がん性併合試験においても、腫瘍性はなかったという表現になると思います。NOAEL 等々についても、ここで得られている。ラットとマウスの 2 種の 2 年慢毒、発がんが走っている形になります。

ほかにないようでしたら、若干、今日は時間が長引くかもしれませんが、あと少しですので、できれば最後までやらさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

すみません。

それでは「12. 生殖発生毒性試験」について、長尾先生お願いします。

○ 長尾専門委員

それでは「12. 生殖発生毒性試験」は、たたき台の 26 ページからです。

最初は「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)」です。これも 82 年とかなり古く、非 GLP なんですけど、SD ラットを使って原体の 30、300、1,000 ppm の投与による 3 世代繁殖試験が実施されましたが、いずれの世代も親動物、児動物ともに投与の影響が認められなかったということで、27 ページには 1,000 ppm は無毒性量であると書かれています。

下にコメントを付けたんですが、抄録の 116、119 辺りに交尾率、妊娠率について、理

解しづらいような評価法が書いてあったので、それは現在用いられている評価法で算出してください。

そちらの方はよろしいのですが、抄録 120 ページの表 2 で、対照群の児動物の生存率が極めて低率である。たまにこういうこともあるんですが、それにしても生後 21 日で、ここに書いてある 34.4%、同時に生後日齢の進行とともに著しく減少して、21 日の児の数が 2.9 というのは、こういう形で対照群は評価できないのではないかということで、あまり好ましくない試験ではないかと思っております。

続けてよろしいですか。

○ 鈴木座長

ちょっと待ってください。

これは IBTL でやった試験なんです。今の話を見ると、先ほどのラットの慢毒と同じように試験が成立したとは言いにくい部分があって、その後の GLP 試験がもう一つありますから、これは評価に使わないようにしたらいいと思います。

○ 長尾専門委員

私はそのようにしたいなと思っております。

○ 鈴木座長

では、そういうふうにさせていただきたいと思います。

先生がせっかくコメントをくださったんですけども、すみませんでした。

2 つ目の試験をお願いします。

○ 長尾専門委員

2 世代の繁殖が今度は GLP で実施されております。先ほど無毒性量が求まらなかったということで、今度は一番高いところを 3,000 ppm にして 2 世代繁殖試験が実施されております。

毒性所見としては、表 26 です。ここにまとめて書いてありますので説明いたしません。要点だけ申しますと、親動物の 3,000 で体重増加抑制、300 以上の雌で肝と腎の比重量の増加、児動物の 300 以上の投与群の雌雄で肝の比重量の増加が認められたために、無毒性量は親動物の雄及び雌の P 及び F<sub>2</sub> で 1,000 ppm。親動物の F<sub>1</sub> 雌で 300 ppm 未満、児動物の雌雄 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> とも 300 ppm 未満であるということです。

たたき台の 28 ページの 10 行目からアンダーラインが書いてある部分はつけ加えていただいたんですが、この根拠となるものが 28 ページの下からずっと書いてあります。28～29 ページです。今回 NOAEL は 300 ppm 未満であって、厳密には求まらなかった。

しかしながら、29 ページの①～④、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査では投与検体に関連した変化は観察されていないこと。

それから、用量依存的な変化が肝の比重量で見られてはいるんですが、増加の程度が小さいこと。

③は削除した方がいいかもしれません。先ほどの3世代の繁殖試験は変化が見られていない。

④は、そのほかのラットの試験、90日間の亜急性毒性試験におけるLOAELが1,000 ppm、2年間反復毒性、発がん試験におけるLOAELは300 ppm。

①、②、④を合わせると、ラットを用いた2世代繁殖試験において見られた一般毒性学的な指標としての肝臓、腎臓の重量増加に関わるNOAELは300 ppm未満ではあるけれども、その近傍であるということで、NOAEL1.84 mg/kg 体重/日より低い量になるとは考え難いと考察しました。そのことを28ページのアンダーラインのところに書いております。それが2世代の繁殖試験の結果です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

四角の中は、長尾先生、私もともに取り上げた内容なんですが、③は今の流れの中で言えば消した方がいいですね。それを除いて全体として考えると、NOAELが必ずしも設定されているわけではないけれどもという形で、もう一回試験をやって、厳密にNOAELを求めろということは言わなくてもよいだろうという意味合いですね。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 鈴木座長

高木先生、その辺のところはいかがですか。

○ 高木専門委員

結構だと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

それでは、引き続いて発生毒性試験について、お願いします。

○ 長尾専門委員

まずラットの発生毒性試験ですが、75、150、300 mg/kgを投与して発生毒性試験を実施しましたが、その結果、母動物では150 mg/kg以上の投与群で脾臓の非重量増加、胎児

に対しては投与の影響が見られなかったことから、無毒性量は母親で 75 mg、胎児で 300 mg であると考えられます。催奇形性はありませんでした。

続いて、ウサギの発生毒性ですが、75 mg、150 mg、300 mg を投与しました。その結果、150 mg 以上の投与群で体重増加抑制と摂餌量の減少、胎児に対しては投与の影響は認められなかったということで、無毒性量は母親で 75 mg、胎児で 300 mg であると考えられ、催奇形性は認められておりません。

以上です。

○ 鈴木座長

ウサギの発生毒性試験の方は、GLP ですね。NonGLP ではありません。内容的にはこれでよいと思います。

ラットの発生毒性試験も NonGLP であるけれども、問題はないと感じました。

よろしければ、遺伝毒性の方に移りますが、太田先生から何か話がありましたでしょうか。

○ 都築課長補佐

いたっていません。

○ 廣瀬委員

すみません。その前に先ほどのマウスの発がん試験で、先ほど詳しいデータを見ないで、はいと言ってしまったんですけれども、実際 t-113 ページの肝臓の腫瘍のデータを見ると、雄の方は確かに用量相関性はあまりなしで増えているんですが、雌の方が腫瘍性病変、いわゆるアデノーマのことですけれども、アデノーマと肝細胞がんを合わせると 70 例中それぞれ 8、4、18、21 となっていて、ちょっと気持ち悪い数字になっています。

背景データが雌だと 0~42.9 となっていますが、この背景データはあまりにも差があり過ぎて、信頼していいのかわからないですし、変異細胞巢がないといっても、大体マウスだと変異細胞巢はあまり出ないので、これだけで本当に発がん性を完全に否定していいのか、今、疑問になってきました。

○ 鈴木座長

その辺のところはどうでしょうか。なかなか悩ましい問題かもしれないんですが、恐らく背景のところの問題が、本当はポピュレーションとしてどのぐらいの頻度なのかというところで、そのときに同時に流れている対照が、特に雌の場合に低過ぎたという話があるのかとったりもします。ばらつきの問題というのはいろいろあるので、わけがわからないんですけれども、通常は 0~42.9 とか 0~75.9 という書き方自体がややこしい話

で、これらをどう処理すれば、本当は一番納得がいく話になるかというところではあると思います。どうでしょうか。

この場合、ここでどういうデータが出てくれば安心できるようになりますか。今の時点では、直感的な話でしかないんですけども、ここで考察しているような話と必ずしも抵触するものではないと思っております、しかも、マウスの話でもあるのであまり気にしていなかったんですけども、高木先生何かいい御意見ございますか。

○ 高木専門委員

背景データ 0~42.9 というのは確かに差はあるんですけども、ただ、その中に入っている限りは発がん性ありと判断するのは難しいのではないかという印象を持っています。

○ 廣瀬委員

ないと判断するのもまた難しいんです。できれば背景データが直近で、これと似たような試験であればなおいいんですけども、この背景データはどのようなデータなのかわかりますか。10年見たとかね。

○ 鈴木座長

1982年の大雄会の仕事なんですけれども、その辺りのところをメーカーに再調査させますか。

○ 廣瀬委員

その方が安心します。

○ 鈴木座長

少し古いからね。

○ 廣瀬委員

多分あるのではないかとはいえます。

○ 鈴木座長

恐らく結論は変わりそうもないと思います。

○ 廣瀬委員

その辺は変わらないです。

○ 鈴木座長

気味が悪いので、ちゃんと精査しろ。だれが見ても納得できような形の手順を踏めということと言われるのは悪くないかもしれませんが、恐らくそれ以外のところで何かということになると、やり直すしかないという話になるんですけども、マウスでもあるしということころは、ちょっと考えてみる。でも、これ以上言ってもしょうがないかもね。

仮にこれが発がん性ありだという話だとしても、変異原性の方で遺伝毒性の話が見つかっていませんから、閾値は設定できますという話にはなるんだと思います。評価書の中では、腫瘍性病変について肝細胞腺腫が全群で認められ、以下、記載がしてありますから、発がん性が認められなかったという最後の一文を残すか、残さないかだけのことになると思います。

とりあえず、結論は正確には出せないんですが、今のようなことをお含みおきいただいて、ADIの設定はできる方向で考えてよろしいですか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

遺伝毒性の話のところは、あまり細かい話をしませんでした、いずれも *in vitro*、*in vivo* ともに陰性であるということで問題はないという話になります。

その他のところでの話は、いずれも代謝のところ、31 ページ、32 ページ辺りに書かれているところをごさいます、基本的にはラットとヒトの血球に対する本剤あるいはクロロアセトアミド系の除草剤全般で見られる血液毒性についての作用機序を検討してごさいます。実際は何種類かの剤を使っておきまして、メトラクロールといったものを使って明らかにヒトとラットの赤血球で結合性が違います。

しかも、くっつく場所というのが、31 ページの 17 行目からありますけれども、ヘモグロビンのヘムの方ではなくて、グロビン部の三次元構造の相違があるというところで、システインの  $\alpha$  13、104、111、 $\beta$  の 93、125 という 5 種の SH を持っている部分のところなんです、その辺のところは立体構造上ラットとヒトで表面にあるかどうかというところが違っているというので、結合の度合いがラットの方が圧倒的に強い。その結果、残ってしまう部分も多いし、壊れていくというか障害が起こる部分もある。

ヒトの方には、そういう話はほとんど心配する必要がないというようなことで、他の剤の場合には表 28 にあるように、グロビンとの結合が 97.3% というラットの赤血球に対して、ヒトでは 2.5% というデータが出ております。メトラクロールに関しても、基本的には似たような話になっておきまして、逆に血漿中に存在する比率がラットでは低くて、ヒトでは高いという話でございます。

アラクロール、ブタクロール等々のところにも、この話というのは実際には反映させることができるんだと思います。あちらにはデータがないんです。

○ 都築課長補佐

ありました。アラクロールにあります。まだ審議していないんですが、あります。

○ 鈴木座長

似たような話は確認されているということで、あまり心配しなくてもよいと思います。したがって、ヒトにデータを外挿する際にという話のところ、厳密に考えていけばよいのか。少し割り引きができるのかもしれないということにはなるんですが、そのほかのところの影響で ADI が決まっているようなので、これは作用機序の問題としてヒトの方に影響がないという話で済むんだらうと思います。

この点について、高木先生や赤池先生から何かございましたら、お願いします。

○ 赤池専門委員

特にございませぬ。

○ 高木専門委員

血球に対してはそういうことだと思うんですけども、ほかのタンパクについてヒトがセンシティブであるという証明はないのではないかと考えています。

○ 鈴木座長

これはどういうことかという、ラットの毒性試験で観察された血液毒性について、ヒトに外挿する際にという意味合いで読めばいいのだと思います。タンパク全般について言っているわけではありません。よろしゅうございましょうか。

コメントが出る話は、高木先生が言っていた水腎症の話なだけけれども、先ほどもうちよっとやっておけばよかったんですが、NOAEL の設定のところでは関係ない用量に 300 と 1,000 で出てきている。しかも、全体ではなくて少数の話ですね。その意味ではどうしまししょうか。ADI 設定とは関係ないからという形で、ADI を設定した上で、なおこれはどうなっているのかを知らせるといふ形にとどめられるような気もするんですけども、それがないと決められないわけではないね。

○ 高木専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

メーカーには伝えて、どういうことかという話は聞いておいていただきたいんですが、ここでは ADI を設定するための NOAEL には影響がないようなので、その意味で食品健康影響評価をやって ADI を決めていいのだと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」のところを、事務局から御説明いただけますか。

○ 都築課長補佐

それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」を説明させていただきます。

まず動物代謝ですけれども、いろんな濃度で代謝しているんですけども、投与量ですとか性別に関係なく、いずれも吸収された後に血中にやや残るという傾向が認められて、血中から緩慢な減衰が見られるところが特徴かと思います。なお、血液に残るというものについては、種差が確認されているという点を記載しております。

胆汁中から回収されるということで、腸管循環が示唆されていることも書かさせていただいております。

排泄ですけれども、やや糞から多く排泄される傾向があって、尿中からは代謝物 B、D、E、K が同定されている。糞中から親化合物に加えて C、L、K というものが回収されております。

代謝経路ですけれども、クロルの部分がグルタチオン抱合されていく、そして、分解していく経路。ベンゼン環のところについているエチル基が水酸化していく経路。それから、エーテル結合が開裂、酸化されていくような経路が考えられました。

水稻につきましては、各部位から検出された主要化合物は親化合物でした。代謝物として、D、G、M 等が検出されましたが、いずれも低用量でした。

水稻を用いてプレチクロールを分析対象化合物として、作物残留試験が実施されておりますが、玄米では定量限界未満でした。

各種毒性試験結果から、プレチクロール投与による影響は、主に体重増加抑制、肝臓に認められました。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、暴露評価対象化合物はプレチクロールと設定されております。

各試験の無毒性量は、表 30 に示されています。

ラットについていっぱいあるんですけども「2年間慢性毒性／発がん性併合試験①」と「3世代繁殖試験」については、ADI 設定に使用しない。この評価書から削除することが決まりました。

全体を通じて一番低い NOAEL を与えた試験は、ラットの「2年間慢性毒性／発がん性併合試験②」の雌の 1.84 mg/kg 体重/日であると思います。安全係数 100 で除した 0.018 mg/kg 体重/日が ADI の候補になるかと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

先ほどマウスの発がん性について、廣瀬先生から疑問が出されまして、一応あの試験を行った当時の直近の背景データと比較をしろと言われております。したがって、今の時点では発がん性があったとも、なかったとも確実に書けない形にはなっているんですけども、仮に発がん性があったとしても、遺伝毒性によるものではないとなりますから、その辺のところは、後ほどどういうふうになるかという点で修文が若干変わってくると思いますが、結論的には変わることはない。ADIは設定できると思います。

事務局から何かございますか。

○ 都築課長補佐

背景データが報告書の中にありました。

1988年から1992年までのP6C3F1マウスのデータです。

○ 鈴木座長

どこにあるんですか。

○ 都築課長補佐

皆さんの抄録には載っていないと思います。報告書です。レポートの本文です。

○ 鈴木座長

それだと変ではないかと思うんだけど、試験実施が1982年なんです。今の話だと、後ろの方ではないかということでしたね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

普通は背景データというと、走っている実験よりも前の方の話なんだよね。

○ 都築課長補佐

いずれにせよ、確認しましょう。これではだめです。

○ 鈴木座長

ややこしいんですが、いずれにしても、ADIは設定できるだろう。書きぶりが若干変わりますというところで、先ほど示唆しておきました。

全体から使わないものを除きますと、やはりラットの2年慢毒、発がん②、1.84というのが一番低いということで、安全係数も100でよいこととなりますから、0.018 mg/kg 体

重/日が ADI になるかと思えます。御了承いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 上路専門委員

2 か所あるんですが、33 ページの 24 行目です。水稻を用いた植物体内運命試験で「収穫期の水稻」と書いてあるんですけども、これは茎葉処理したときのものなんです。「茎葉処理による収穫期の水稻全体で、主要化合物は親化合物である」という書き方だったらいいんですけども、いかにも各部位全部に親化合物が幾ら幾らあるみたい見えますという事で、限定したものであるということが 1 つです。

32 行目の「暴露評価対象物質」は「食品中」というよりも、今まで「農作物中」ときていたはずなんです。だから、確認してください。

○ 鈴木座長

これはシジミの話があるのではないのではないですか。

○ 上路専門委員

シジミがあるから「食品中」なんですね。わかりました。ありがとうございました。

○ 鈴木座長

前の方は、文献のようにきちんと書いてという形にしたいと思えます。

○ 上路専門委員

農作物になったり農産物になったり、いろいろなので伺いましたが、シジミがあるからですね。わかりました。

○ 鈴木座長

疑問も解けたようですから、これで ADI をいただいたので、あとの問題について事務局からよろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきたいと思えます。

評価書の案につきましては、先生方から御意見をいただきましたので、修正をしたいと思えます。

それから、幾つか宿題をいただいておりますので、それは申請者に確認したいと思えます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

もう終わってよろしゅうございましょうか。今後の予定等々がありましたら、お願いします。

○ 高木専門委員

すみません。文章のことなんですけれども、33ページの11行目から高い分布が見られて種差があるので「毒性学的意義は極めて小さいものと考えられた」という文章なんですけど、必ずしも分布が高いから毒性学的意義が大きいとか小さいとかは言えないので、そこは削除の方がよろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

ちょっと言葉足らずのところはありますね。ラットで見られている血液毒性のところを、そのままヒトの毒性かどうかというところで外挿はできません、使えませんという意味で、毒性学的な意義が低いということを言いたいんだと思っているんですが、時間をいただいて事務局とやりとりをしてという具合にさせていただきませんか。意義が少ないというのは、削除しなくてもいいような気もするのでね。

事務局はよろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

これは動物代謝のことについて、体内動態のことを書いているわけですから、体内動態で種差があるということを書くにとどめておけばいいと思います。

○ 鈴木座長

ここにあるものがおかしいのかね。

○ 都築課長補佐

そういう気がいたします。

○ 鈴木座長

毒性のところに出てくるなら、それはそれでということです。そういう意味であれば、了解いたしました。どうもありがとうございました。

それでは、予定等々をお願いします。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定について、御紹介させていただきます。

来週2月12日に、第14回確認評価第一部会を開催。

2月15日に、第35回幹事会を開催。併せて、第19回総合評価第二部会を開催。

2月19日に、第11回確認評価第二部会を予定しております。

なお、先ほど冒頭に申し上げましたメタミドホスを審議する幹事会につきましては、先ほど申しました2月15日の幹事会とは別に、幹事会のメンバーの先生の御都合を伺った上で設定したいと思います。

次回の総合評価第一部会につきましては、3月5日を予定しております。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

メタミドホスの幹事会に関しては、若干、関係のある先生方、例えば神経毒性の方であれば赤池先生とか、あるいは植物の方でも與語先生辺りには出ていただいた方がよいと考えておりますが、その辺はよろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

上路先生がいらっしゃるんですけども、與語先生にもお声がけしますか。

○ 鈴木座長

そういう意味では構いませんが、たまたま農水の方で彼が座長をやっているのですね。

○ 都築課長補佐

有機リン剤の散布について、検討会の座長をやっているんですね。

○ 鈴木座長

その意味では、協力いただけるのかなと思いました。よけいなことを申し上げて、すみませんでした。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

それでは、本日はこれで終わりにさせていただきます。

どうもありがとうございました。