

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第三部会 第 12 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 2 月 27 日（水） 13:59～17:22

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（1-ナフタレン酢酸及びメフェンピルジエチル）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）

柳井座長、代田専門委員、藤本専門委員、山崎専門委員、與語専門委員、
若栗専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、小林専門委員、林専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、廣瀬委員、本間委員

（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 1-ナフタレン酢酸農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 メフェンピルジエチル農薬評価書（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12回「農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第三部会の委員6名全員に御出席をいただいております。また、親委員会から3名の先生に、総合評価第一部会から小林先生、鈴木先生、林先生に御出席いただいております。

○ 柳井座長

それでは、ただいまから本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は農薬（1-ナフタレン酢酸及びメフェンピルジエチル）の食品健康影響評価についてでございます。

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、よろしくお願いします。

事務局より、資料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「農薬専門調査会での審議状況一覧」、

資料2「1-ナフタレン酢酸農薬評価書（案）（非公開）」、

資料3「メフェンピルジエチル農薬評価書（案）（非公開）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、審議に入りたいと思います。まずは、資料2の1-ナフタレン酢酸の食品健康影響評価から審議を始めたいと思います。

本日御出席の小林専門委員、鈴木専門委員、林専門委員、そして親委員会の先生方におかれましても審議に積極的に参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

それでは、1-ナフタレン酢酸について、事務局より経緯を含めて御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、1-ナフタレン酢酸の方から始めさせていただきます。

1-ナフタレン酢酸につきましては、温州ミカン、リンゴ等への新規農薬登録申請がされております。また、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準も設定されておりました、平成19年8月6日付けで厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

なお、この剤につきましては、過去に日本で登録されていた経緯もございます。

本日は、テーブルに農薬評価書（案）、海外評価書のほか、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

また、1-ナフタレン酢酸の生データのフルセットを横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、申し付けください。

それでは、お手元の資料 2「1-ナフタレン酢酸農薬評価書（案）」に基づきまして、説明をさせていただきます。

資料 2 の 5 ページに「Ⅰ．評価対象農薬の概要」が書かれてございます。1-ナフタレン酢酸の用途は、植物成長調整剤でございます。この構造式につきましては、6 番に示されているような構造をもってございます。

「7.開発の経緯」でございますが、本剤はアグロ カネショウ株式会社により開発されたオーキシンの活性を示す植物成長調整剤でございます。我が国では、1964 年に農薬登録された後、76 年に失効しましたが、2006 年になって、新たに農薬取締法に基づく登録申請がなされております。

なお、残留基準値は、1-ナフタレン酢酸として設定されておりますが、各種試験は、主として 1-ナフタレン酢酸ナトリウムを用いて実施されております。

この概要につきましては、3 点ほど與語先生の方からコメントをいただいております。ナフタレン酢酸のナトリウム塩のほかに、カリウム塩やアンモニウム塩、またカルボン酸が酢酸エチルと縮合してできたエチルエステルといったものや、アセトアミド体といったものがございまして、これらについてどう扱っていくのかというようなコメントをいただいております。

続きまして、7 ページ「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」でございますが、農薬抄録及び米国の EPA 評価書を基に、毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしております。

また、各種運命試験でございますが、こちらでは 1-ナフタレン酢酸ナトリウム及び 3 種類の 1-ナフタレン酢酸類（1-ナフタレン酢酸エチル、1-ナフタレンアセトアミド、1-ナフタレン酢酸）のナフタレン環の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したものをを用いて試験がそれぞれ実施されております。

まず「1.動物体内運命試験」の（1）の原体を使った動物体内運命試験でございます。

SD ラットに ^{14}C -1-ナフタレン酢酸ナトリウムを低用量（3mg/kg 体重）または高用量（300mg/kg 体重）で単回経口投与して、血中濃度の推移について検討がなされておまして、血漿中の放射能濃度の推移につきましては、8 ページの表 1 に示されているとおりでござ

います。

血漿中の放射能の濃度でございますが、 T_{max} は、雌雄とも低用量の投与群で 0.67 時間、高用量の投与群で 1 時間でございました。最高濃度の C_{max} は低用量投与群では雄より雌で高いものでございましたが、高用量の投与群においては性差は認められておりません。

また、消失半減期 ($T_{1/2}$) でございますが、こちらは低用量及び高用量の投与群のいずれにおいても雌雄で類似しているような結果になっております。

続きまして「② 排泄」でございます。SD ラットに ^{14}C -1-ナフタレン酢酸ナトリウムを低用量または高用量で単回経口投与して試験が実施されておまして、糞尿中の排泄率につきましては、表 2 に示されているとおりでございます。

72 または 96 時間以内に 90% TAR 以上が排泄されておまして、主要な排泄経路としては尿といったところが結果として述べられております。また、呼気中への排泄はございませんでした。

「③ 体内分布」の方でございます。SD ラットに ^{14}C -1-ナフタレン酢酸ナトリウムを低用量または高用量で単回経口投与して試験が実施されております。

また、②で用いた動物について、最終と殺時点での体内分布が同時に調べられております。低用量投与群におきましては、胃や小腸、肝臓、腎臓といったところに高い濃度で分布するような傾向がございました。

また、高用量投与群の雄では、消化管や肝臓、腎臓、脾臓といったところ、また、雌におきましても同様に消化管、肝臓、腎臓、脾臓や甲状腺といったところに高い濃度で分布する傾向が見られました。

いずれの投与群におきましても、経時的に濃度というものは減衰しておまして、各臓器における蓄積性は認められていないというような結果になっております。また、血液中の放射能は、主に血漿に分布するというような性質も持っておりました。

「④ 代謝物同定・定量」でございます。SD ラットに ^{14}C -1-ナフタレン酢酸ナトリウムを低用量または高用量で単回経口投与して、投与後 24 時間に採取した尿及び投与後 48 時間に採取した糞を試料として代謝物の同定・定量試験が実施されておまして、排泄物中の主要代謝物の組成については、表 3 に示されているとおりでございます。

親化合物につきましては、いずれも糞中に多く認められておりました。また、主要代謝物としては、低用量投与群では 1-ナフタレン酢酸のグリシン抱合体 (C) といったものが、また、高用量の投与群におきましては 1-ナフタレン酢酸のグルクロン酸抱合体の (B) といったものが検出されておまして、いずれも主に尿から検出されております。

続きまして（２）の 1-ナフタレン酢酸アセドアミドを用いた動物体内運命試験でございます。

SD ラットに ^{14}C -1-ナフタレンアセドアミドを低用量（1mg/kg 体重）または高用量（100mg/kg 体重）で単回経口投与、また、非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与した後に、標識体を低用量で 1 回経口投与して試験が実施されております。

いずれの投与群におきましても、投与後 24 時間で 88～98% TAR が糞尿中に排泄されております。

主要排泄経路は（１）の試験と同様、尿中でありました。また、蓄積性については、示唆されております。

尿と糞の抽出物を液体クロマトグラフィーで分析した結果、尿中に親化合物は認められませんでした。

主要代謝物としては、グリシン抱合体であります C や高用量の投与群ではグルクロン酸抱合体であります B または C といったものがそれぞれ検出されておりますほか、少量ではございますが、尿中からはジヒドロジオール体 E といったものや、水酸化体 F 及びナフタレン酢酸 G といったものがそれぞれ検出されております。

一方で、糞中ではございますが、親化合物がわずかではございますが検出されておりますほか、主要代謝物としては、ジヒドロジオール体であります E といったものが検出されております。そのほか少量の B や C といったものが認められております。

主要代謝経路としては、低用量ではエステルの脱離や、その後のグリシン抱合、また高用量群ではナフタレン酢酸のグルクロン酸抱合というようなルートが考えられております。

続きまして「（３）動物体内運命試験」。こちらは 1-ナフタレン酢酸エチルを使った試験でございます。

SD ラットに 1-ナフタレン酢酸エチルを低用量（1mg/kg 体重）または高用量（100mg/kg 体重）で単回経口投与、また非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与して、その後、標識体を低用量で 1 回経口投与して試験が実施されております。

いずれの投与群におきましても、投与後 24 時間で 83～97% TAR が糞尿中に排泄されておきまして、主要排泄経路は、これまでの結果と同様、尿中でありました。

また、各臓器や組織における蓄積性というものは認められていないというように結論づけられております。

尿と糞の抽出物を液体クロマトグラフィーで分析した結果、尿中では親化合物が認められておりません。あと、代謝物としては、低用量投与群で、こちらはグリシン抱合体であ

る C、高用量投与群ではグルクロン酸の抱合体である B や C といったものが検出されております。

糞中におきましては、親化合物は検出されておりませんで、抱合体である B や C といったもの、また、F や G といった代謝物も検出されております。

ここまでで、動物体内運命試験におきましては、何点か與語先生の方から細かい御指摘をいただいております。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、振り返って、5 ページのところから順に重要な点につき審議したいと思います。

まず、最初のところで問題になりますのは、5 ページの 7 行目にあります與語先生からの非常に重要な御指摘で、この点を最初に審議したいと思います。

まず、問題点としましては、厚生労働省の方からの諮問は 1-ナフタレン酢酸、フリー体ということなのですが、実際にほとんどの試験が 1-ナフタレン酢酸ナトリウム塩で行われているという点につきまして、與語先生何かコメントございますか。

○ 與語専門委員

この点に関しては、同じ 5 ページの一番下のところに記述があるところで、6 ページにわたってコメントをしているんですが、植物代謝から見ると、このように塩が変わったりとか、ほかの化合物になっても、初期にフリーのナフタレン酢酸になるということなので、あまり大きな問題にしないでいいのかなと思っています。

あと、もしも、ナフタレン酢酸に動物が暴露されるときに、それが必ず植物、食べることを通してということが主だと考えれば、あまり大きな問題にしないでいいと思うんですが、ただ、頭の中では、これからはこういうものが幾つか出てくるとしますので、少し整理しておいた方がいいかなということです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。非常に有益なコメントをいただきまして、植物代謝の点から考慮しますと、残留農薬ということでは大きな問題にはならないという御指摘なんですが、この辺も含めて、厚生労働省の方の意図もあると思いますので、それをまず事務局の方から確認していただくことで、この場では、ナトリウム塩を用いた毒性を基にして評価するというで行いたいと思います。

どうぞ。

○ 山崎専門委員

フリーの酸が水溶液になってナトリウム塩というのは理解できるんですが、例えばエステルになったりアミドになったら、化学的には違う物質ですね。ですから、動物試験で3つが出てきますが、違う物質については関係ないんじゃないか。酸がナトリウム塩になっている分には構わないと思うんですが、後の物質は違うんじゃないかという気がいたします。

○ 渡邊評価専門官

そういう観点からいたしますと、10ページにございますアセドアミドというものと、酢酸エチル、エチルエステルを使った試験については、ここでは必要とはしないと考えてよろしいんですか。

○ 山崎専門委員

化学物質としては違うものだと思いますので、代謝に限れば、違う物質の記載でかえって混乱するんじゃないかという気がいたします。抄録に入っていることもありまして、少し背景は単純にはわからないので、調べていただくことになるのかもしれませんが。

○ 柳井座長

この点も、事務局の方で確認していただいて、とりあえずこの場ではナトリウム塩を中心に審議を行います。

どうぞ。

○ 若栗専門委員

1つ確認させていただきたいんですけれども、今、おっしゃったアセドアミドの方とエチル体につきましては、動物でも植物でも代謝されて、それぞれの植物体内、動物体内で出てくるということはないと受け取ってよろしいでしょうか。

○ 山崎専門委員

はい、違う物質だと思います。

○ 柳井座長

では、順に進めていきます。まず、化学名のところで、與語先生の方からアセタートはアセテートではないかと、これはどうなんでしょうか。

○ 與語専門委員

普通はアセテートだと思うんですが。

○ 小林専門委員

アセテートでいいと思います。

○ 柳井座長

あと、6 ページのところの與語先生のコメントについては、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

先ほど議論したところが、しっかりと調べていただければというか、確認していただければいいかと思います。

○ 柳井座長

あとは、7 ページ、10 行目と 11 行目で事務局での化学名に関して、與語先生の方からお願いします。

○ 與語専門委員

これも同じです。先ほど山崎先生も御指摘されておりましたけれども代謝との関連が、もしもしっかりわかるのであれば、そこから説明しておいた方がいいかなということで、先ほどの議論と連続しているものだと考えます。

○ 柳井座長

あとは「1.動物体内運命試験」で、血中濃度推移、そして排泄、体内分布を含めて、あとは代謝、代謝同定・定量のところまでで、山崎先生の方から特徴について解説をいただきたいのですが。

○ 山崎専門委員

酸のナトリウム塩に関しましては、単回投与の実験なんですけれども、比較的数日間のうちに排泄されている。大量に 100 倍投与しても大きく変わっていないということから、反復投与の議論を特に大きく取り上げる必要はないんじゃないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 山崎専門委員

先ほどの違う物質の 2 つについて、対象外ではないかという気がいたします。

○ 柳井座長

そうしますと、代謝物については結構ということで、あと、先ほどの 10 ページの (2) と (3) の 1-ナフタレン酢酸アセトアミドと 1-ナフタレン酢酸エチルに関しての取扱いについては、先ほど議論しましたように事務局で確認していただくことにいたします。

○ 渡邊評価専門官

先ほど抄録を確認したんですけれども、抄録を見ますと、この 2 つの試験については、括弧書きで参考というふうに書いてあるので、もし、評価書の方に残す場合であっても、

参考データ扱いということで書かせていただければいいのかなと思うんですけども、その辺はいかがでしょうか。完全に削ってしまう手もあると思うんですけども。

○ 奥語専門委員

多分それでよいと思います。それで間違っていなければ、この形で処理する農薬もあるんです。ですから、そういう意味では参考で残す分にはよいかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。その辺も確認後、参考データとして残すという取扱いにしたいと思います。

どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

9 ページの一番下に奥語先生より 1 つコメントがございまして、こちらは抄録 263 ページの方にマップがございまして、一応、確認したんですけども、やはり該当する抱合体 (D) というものは、マップには網羅されていない状況にありまして、これは一度申請者の方に抄録の修正ということで、後ほど対応させていただきたいと思います。

○ 山崎専門委員

置換基 (R) というのが何かわからないという状態だと思います。

○ 柳井座長

今のところ、よろしいですか。

小林先生、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

はい、これについては、戻って恐縮なんですけれども、ナフタレンアミド、酢酸アミドとエチルは植物の方では同じカルボン酸というか、外れてしまうので、ここの参考というのは、やはり入れておいてもらいたいという感じはしました。

○ 柳井座長

ほかにご意見がなければ、引き続き、植物体内運命試験について御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「2.植物体内運命試験」でございまして。この試験では、メロン、リンゴ、オリーブを使って試験がそれぞれ実施されております。

まず「(1) メロン」でございまして。野外露地の圃場においてマスクメロンを使いまして、 ^{14}C -1-ナフタレン酢酸ナトリウムを 2 回全面散布して試験が実施されております。サンプリングのスケジュールは、14、15 行目に書かれているとおりでございまして。

各試料における総残留放射能と放射能の分布については、表 4 に示されているとおりでございます。放射能の大部分は、果皮から回収されておりまして、散布後の日数の経過とともに、果肉と種子から回収される放射能がわずかではございますが増加しております。

試料中には親化合物のほかに、8 種類以上の代謝物が検出されております。果実中で 10 %TRR を超えた代謝物は 1-ナフタレン酢酸のアスパラギン酸抱合体 H というものと、1-ナフタレン酢酸水酸化体のグルコシドのアスパラギン酸抱合体 I、また、1-ナフタレン酢酸の水酸化体のグルコースの抱合体 J といった 3 種類が検出されております。

メロンでは、主要の代謝経路としては、アスパラギン酸抱合化やナフチル環の水酸化、また、それに続くグルコースの抱合化といったものが考えられております。

1 点、與語先生よりコメントをいただいております。

2 番のりんごでございます。1-ナフタレン酢酸類は、1 栽培シーズンに 2 つ以上の化合物が使用されるという可能性があるということで、これに対応するように、この試験では 3 種類の 1-ナフタレン酢酸類の標識体をそれぞれ用いて試験が実施されておりまして、処理方法の概要については、表 5 に示されているとおりでございます。

りんごの木に合計 4 回の処理、塗布処理 1 回と茎葉散布処理 3 回を実施して試験が実施されております。

果実中の総残留放射能と放射能分布は表 6 に示されているとおりです。果実中の残留放射能の約 55% が果皮中から回収されております。果実全体の残留放射能の濃度は、0.01mg/kg でございました。

主要成分としては、遊離の 1-ナフタレン酢酸 G といったものが 25.5%TRR、また、未知物質の I といったものが 30.8%、また未知物質の B が 19.4% 検出されております。

ナフタレン酢酸類のりんご果実中への移行残留性は小さいというようなことが考えられております。

続きまして「(3) オリーブ」でございますが、こちらでも 1 行目、2 行目にございますような理由に基づきまして、この試験では 2 種類のナフタレン酢酸類、酢酸エチルとナフタレン酢酸の標識体を用いて試験が実施されておりまして、処理方法の概要については、表 7 に示されているとおりでございます。

野外の果樹園でオリーブの木に合計 2 回の処理、塗布処理と茎葉散布の 2 回を実施しまして、試験が実施されております。

総残留放射能と放射能分布につきましては、下の表 8 に示されているとおりでございます。総残留放射能の 16.1% が洗浄液から回収されております。また、果肉中からは 83.

9%TRR が回収されております。

果実中におきましては、ナフタレン酢酸 G といったもののほかに、幾つかの未知物質が認められておりましたが、そのほとんどが 1-ナフタレン酢酸の抱合体でありました。

オリーブの果実中においては、移行残留性は見られたのですが、移行した後の代謝は抱合体形成にとどまっているものと考えられております。

続きまして「(4) 3 種類の植物における代謝物の比較」という試験が実施されております。植物種間における 1-ナフタレン酢酸の代謝物の同等性を確認するために、マスクメロンを用いた試験で生成されました代謝物の液体クロマトグラフィーにおける保持時間とりんご、オリーブの代謝物の保持時間との比較が行なわれております。

結果でございますが、マスクメロンで認められた U7 は、りんごにおける未知物質 B またオリーブにおける未知物質の B₂ と同じ物質、これは代謝物 H に相当します。それで、マスクメロンにおける U₃ という代謝物は、りんご及びオリーブにおける未知物質 A と同じ物質であるということが考えられております。

以上のことから、マスクメロンとりんご、オリーブでは 1-ナフタレン酢酸は、同様の経路で代謝されるというようなことが確認されております。

ここまでは以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、植物体内運命試験について、結論としては、マスクメロン、りんご及びオリーブでは、同様の経路で代謝されることが確認されたということですが、與語先生の方から何点かコメントをいただいています。まず、11 ページの 27、28 行目ですが、抽出液 1 のみでよいのか、抽出液 2 も加えると、40.9%TRR (0.265mg/kg) ということを指摘されているのですが、この点、わかりづらいものですから、説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは確かに小林専門委員の方に聞いた方がいいかもしれませんが、抄録の 210 ページの表を見ていくと、H に相当する U7 というところですが、抽出液 1 と抽出液 2 の両方で出ているんです。こういう場合、どう扱うかなという簡単な、技術的な質問なんですけれども。

○ 渡邊評価専門官

208 ページに、分析のフローシートがございます。葉は確かに、最初にアセトニトリルと水の混液で 1 回抽出した後に、更に残った残渣に塩酸含有のアセトニトリルを加えて 2 回ほど抽出しているので、そうすると、やはり葉から抽出されたものというのは、この 2

つの抽出液の総和として考えた方がいいのかなと思うんです。

そうすると、先生の御指摘のとおり、40.9ということで、若干パーセンテージが上がるんですけども、このように対応させていただければいいかなと思います。

○ 柳井座長

では、これはご指摘通りということですが、ほかにはメロンはよろしいですか。

○ 與語専門委員

メロンはよろしいと思います。

○ 柳井座長

あとはりんごのところで、13 ページの 13 行目のところに、與語専門委員の御指摘があります。これについてもお願いします。

○ 與語専門委員

代謝物が幾つか出ているんですけども、H に相当する中に B₁が含まれているのではないかという理解をしたんですが、もし、私の理解が間違っていれば、文章はこのままでいいんですけども、いかがでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

これは、抄録の 220 ページに分析結果の一覧が載っておりまして、そういたしますと、B₂というのと B₁がそれぞれ別個に書かれているんです。実際、あくまで未知物質ということなので、情報が全くわからないので、そういたしますと、一緒くたに考えるのも、どうなのかなという気もしますし、ここはもし書くのであれば、B₁は B₁として書いておいた方がいいような気もするんです。15.1% TRR という値なので、もし必要であれば、B₂とは別に B₁も新たに加筆のような方向でいった方がよろしいかと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

渡邊専門官の言うとおりだと思いますので、そのように修文していただければと思うんですが、小林委員、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私も見ていたんですけども、異性体だったかなと、思ったんですけども、違うかもしれないけれども、いずれにしろ、この場合は B₁と B₂と別途に考えてもらって結構だと思います。

○ 柳井座長

では、その辺り、修文の御確認をお願いしたいと思います。

そうしますと、植物体内運命に関しては、特に問題があるようなところはないということ
とで、よろしいですか。ほかに、小林委員の方からは何か追加はございますか。

○ 小林専門委員

特にございません。

○ 柳井座長

それでは、3 番目の土壌中運命試験について、続けて御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、14 ページの「3.土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。

¹⁴C-ナフタレン酢酸ナトリウムを 2 種類の土壌、国内の土壌と海外の米国の土壌を使い
まして、土壌中の運命試験が実施されております。

なお、国内の土壌につきましては、滅菌、非滅菌で、また、海外土壌につきましては、
非滅菌条件下でそれぞれ試験が実施されております。

非滅菌の国内の土壌におきましては、本剤は極めて急速に分解されております。主要分
解物としては、二酸化炭素と抽出残渣のみというような結果になっております。

一方で、滅菌しました国内土壌におきましては、30 日間で初期量の 91%に低下したの
みで、二酸化炭素の生成は認められておりません。

これらのことから、主に非滅菌土壌における分解というのは、土壌微生物が関与してい
るだろうというようなことが推定されております。

一方で、海外の非滅菌土壌の分解というのは、国内土壌よりも緩慢でございました。主
要分解物としては、国内土壌と同様でございまして、二酸化炭素と抽出残渣がそれぞれ検
出されております。推定半減期でございしますが、非滅菌条件下での国内土壌では 4.6 日、
海外土壌においては、44.4 日と、それぞれ算出されております。この 1 番の試験につきま
しては、與語先生よりコメントをいただいております。

「(2) 土壌吸脱着試験」でございます。この試験では、4 種類の海外土壌と 1 種類の国
内土壌を使いまして、試験が実施されております。

Freundlich の吸着係数は 0.17～11.6、有機炭素含有率によって補正しました吸着係数は、
85～291 でございました。また、脱着係数でございしますが、0.8～16.8、有機炭素含有率に
よって補正した脱着係数は、185～420 と算出されております。

続きまして「4.水中運命試験」でございます。「(1) 加水分解試験」でございしますが、
こちら ¹⁴C-1-ナフタレン酢酸ナトリウムを 4 種類の緩衝液中に添加いたしまして、試験が

実施されておりまして、いずれの pH におきまして、有意な分解は認められておりません。

この 1-ナフタレン酢酸ナトリウムは安定であるということで、推定半減期は 1 年以上と考えられております。

「(2) 水中光分解試験」でございます。¹⁴C-1-ナフタレン酢酸ナトリウムを 3 種類の滅菌緩衝液と滅菌自然水、これは湖の水でございますが、それにそれぞれ添加いたしまして試験が実施されております。

いずれの試験区におきまして、照射 24 時間後に 51～66% に減衰いたしまして、速やかに光分解されております。また、滅菌緩衝液中での光分解は、pH7 で最も遅く、pH5 で最も早いものでした。

滅菌自然水、これは pH8.3 の滅菌自然水におきましては、pH9 の緩衝液中よりも急速に光分解がされておりまして、湖水成分による光増感作用が認められております。

主要分解物としては、1-ナフトアルデヒド (M)、フタル酸 (O)、未同定の物質といったものが検出されております。また、微量の分解物としては (K) や (L) (N) といったものが検出されております。

揮発性の物質といたしましては、二酸化炭素が検出されております。推定分解経路でございますが、脱炭酸に続く光酸化による幾つかの分解物の生成がございまして、更にナフチル環は水酸化を受けて開環して、最終的には二酸化炭素にまで光分解されると考えられております。

推定半減期でございますが、滅菌の緩衝液中では、22.3～29.2 時間、自然水中では 16 時間とそれぞれ算出されております。

続きまして「5. 土壌残留試験」でございます。この試験では、3 種類の土壌を用いまして、1-ナフタレン酢酸ナトリウムを分析対象化合物とした試験が実施されておりまして、圃場試験におきましては、約 4.4～約 5.2 日、一方で、容器内試験におきましては、約 2.2～約 2.9 日というような推定半減期が算出されております。

続きまして「6. 作物残留試験」でございます。1-ナフタレン酢酸ナトリウムを分析対象化合物とした試験が実施されておりまして、定量につきましては、1-ナフタレン酢酸として行なわれておりまして、得られた測定値に 1.12 を乗じてナトリウム塩に換算しております。

結果につきましては、評価書の後ろの方に付いております別紙 3 に示されているとおりであります。

1-ナフタレン酢酸ナトリウム、これは抱合体を含むものでございますが、この最大残留値は、散布 1 日後に収穫した、みかんの果皮、18.3mg/kg でございまして、可食部につきましては、散布 42 日後に収穫したミカンの果肉の 0.23mg/kg という結果になっております。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、まず「3.土壌中運命試験」の中で、好氣的土壌中運命試験、14 ページの 26 行目のところで、與語先生より提案がありますので、その点について與語先生の方から御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは、抄録の 231 ページの方に、これに関する表が載っているんですが、第一相性の一次反応で一応データが全部出ていて、ただし米国土壌に関しては、二相性の一次反応のデータがないんです。確かに二相性の一次反応の方が正確な半減期が出ると思うんですが、ここは、私は統一した方がいいかなという気がしたものですから、そのように書かせていただきました。

○ 柳井座長

抄録についての要望ということですか。

○ 與語専門委員

そうではなくて、評価書の記載をあえてここでどういう式によって半減期を求めたかというのは、あえていつも書かないですね。だとすると、4.6 と 44.4 というのが同じ式で比較された方がいいということで考えると、一相性の一次反応は両方ともデータがあるので、そちらの方で統一した方がいいという意見です。

○ 渡邊評価専門官

7.7 という値ですね。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。この点については、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 小林専門委員

先ほど與語先生がおっしゃったように、131 ページのところには、一相性の一次反応というので 7.7 というのが出ているんです。ですから、そちらを用いて 4.6 はやめて、7.7 にすれば、米国の方の土壌と同じ物差しではかっているということになると思いますので、

それでよろしいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。では、その辺を統一していただくということで、お願いいたします。

それでは、引き続きまして、問題となりますのは「(2) 水中光分解試験」で、小林専門委員の方から 2 点ほど挿入をいただいておりますので、これについて少し解説をお願いします。

○ 小林専門委員

速やかに分解されたといって、照射後 142 時間というところで記載がありましたので、あと 96 時間ですか、速やかといって、ちょっと経時的にも減っていますし、実際には 24 時間とか 48 時間ぐらいまでで、48 時間だと 30% ぐらいになってしまっているんです。

ですから、それを入れておいた方がいいかと思って、そこだけ 24 時間の方を入れさせていただきました。

これについては、48 時間の方でも勿論結構なんですけれども、どちらかを入れておいた方がいいのではないかと思います。それから後が急に減っているのも、そのような書き方にした方がいいかと思って入れました。

それから、下の方の 29 行目、これは揮発性物質の試験を行なっておりますので、それは組み込んでおいた方がよろしいと思ったので、挿入させていただきました。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとは「5. 土壌中残留試験」そして「6. 作物残留試験」で特に追加されるコメントはありませんでしょうか。ただいまのところはよろしいでしょうか。

それでは、引き続きまして「7. 一般薬理試験」から御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」でございます。

1-ナフタレン酢酸ナトリウムのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施されておまして、結果は表 10 に示されているとおりでございます。

本剤の高用量投与によって、中枢神経系の抑制作用だとか、循環器系におきましては、心拍数の低下等が見られているような結果になっているかと思います。

「8.急性毒性試験」の（１）でございますが、1-ナフタレン酢酸ナトリウムのラットを用いた経口、経皮及び吸入投与による急性毒性試験、またウサギを用いた経皮急性毒性試験が実施されておりまして、結果につきましては、表 11 に示されているとおりでございます。いずれの値を見ましても、普通物相当の農薬かなということがわかるかと思えます。

「（２）急性神経毒性試験」でございますが、こちらはラットを用いた単回経口投与によって試験が実施されております。

最高用量群の雄の 2 匹と別の雌の 1 匹に毒性徴候が観察されたというような結果になっているんですけれども、これらの群におきましては、神経病理組織学的な病変が見られていないということで、これらの毒性徴候というのは、被験物質の神経毒性によるものではなくて、致死量に近い用量を投与したことによる、急性毒性影響を反映しているということが結論づけられております。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

1-ナフタレン酢酸ナトリウムの NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚の一次刺激性試験が実施されておりまして、ウサギの眼に対しては、強い刺激性を示しております。

一方で、皮膚に対しての刺激性は認められておりません。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果でございますが、こちらは陰性というような結果になっております。

ここまでは以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところ、一般薬理と急性毒性を含めて、山崎先生、何かコメントはございますか。

○ 山崎専門委員

特にございません。

○ 柳井座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

結構だと思います。特筆すべきというほどでもないですけれども、眼に対する刺激性というのは非常に強くて、この実験で使っているドーズについてですけれども、実際に瞬膜の壊死とか、完全な閉眼ということになっているようです。しかし、内容的には問題ないと思います。

○ 柳井座長

あと「(2) 急性神経毒性」のところで、雄雌合わせて 4 例に毒性徴候が見られたということですが、これは致死量に近い用量を投与したという書きぶりですが、それでよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

実際に急性毒性試験のところで、ラットの場合、LD₅₀ が 1,000mg 前後ということになっておりますので、それで理解できると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、ただいまのところで何か、ご追加よろしいですか。では、引き続きまして「10. 亜急性毒性試験」について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」でございます。(1) のラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておまして、毒性所見につきましては、表 12 に示されているとおりであります。

この試験におきましては、2,000 ppm 以上の投与群の雄で腎臓の比重量が増加しておまして、一方で雌ではヘマトクリット値やヘモグロビンの減少等が認められたということから、無毒性量として雌雄ともに 200 ppm であると考えられております。

(2) のイヌの 90 日間亜急性毒性試験でございます。ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されておまして、毒性所見につきましては、表 13 に示されているとおりでございます。

本試験におきまして、150mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で骨髓細胞の減少等が認められたということで、無毒性量として雌雄とも 25mg/kg 体重/日であると考えられております。

このイヌの試験におきましては、12 行目の下にございますように、柳井先生から表 13 の 2 つの所見につきましてコメントをいただいております。

(3) のラットを用いました 90 日間の亜急性毒性／神経毒性併合試験です。こちら混餌投与によって試験が実施されておまして、毒性所見につきましては、表 14 に示されているとおりでございます。

最高用量群の雄で後肢の握力の低下が見られたのですが、これは全身性の毒性による影響と考えられております。本試験におきましては、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑

制等が認められたということで、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm であると考えられております。また、神経毒性は認められておりません。

(4) のラットの 21 日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらは SD ラットを用いた経皮投与によって試験が実施されております。

この試験におきましては、いずれの投与群にも毒性は発現しておりませんが、被験物質の経皮投与に伴う皮膚の扁平上皮過形成、角化亢進等の病理組織学的な所見が最高用量群の雌雄で認められたということから、一般毒性の無毒性量としては、雌雄とも 1,000、皮膚反応に対しての無毒性量は 300 と結論づけられております。

なお、米国における考察でございますが、最高用量群の雌雄で認められた体重増加抑制と食餌効率の低下というのを毒性変化として取っておりますので、一般毒性と皮膚反応に対する無毒性量をともに 300mg/kg 体重/日と結論づけております。なお、この試験につきまして、藤本先生より以下のようなコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。では、順を追って、まず (1) の 90 日亜急性毒性試験、ラット、1993 年に実施されたもので GLP 適という試験に関しましては、藤本先生、よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

肝臓、腎臓系の症状とか、あと赤血球系のパラメーターに毒性が見られたという形になっていると思いますが、抄録とも同じ結論ということでありますし、問題ないと思います。

○ 柳井座長

1 点私の方から表の 12 のところで、用語の中で雌の 2,000 ppm 以上で、門脈周囲肝細胞空胞化という所見がありまして、これが 22 ページの 2 年間慢性毒性／発がん性試験、ラットの表 16 では削除ということになっておりますが、この点はどういう取扱いにしたらよろしいのでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは、後で申し上げますけれども、見直すと、どうも抄録の統計検定が少しいかげりだったのではないかとと思われるので、後でもう一回、これは最終的に生きることになります。

○ 柳井座長

では、引き続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」に関して、私のコメン

トとしては、骨髄細胞の減少という毒性所見について赤血球系なのか、骨髄球系なのかという点を明らかにすべきとしました。骨髄毒性をかなり反映している所見ですから、ダメージを受けている骨髄細胞の種類が情報としてあればいいということで、もし、可能ならば事務局の方で確認して下さい。

あと、肝臓の混合細胞浸潤という表現も不明確な印象がありましたので、リンパ球なのか、好中球なのか、プラズマ細胞なのかというような説明ぐらい、是非わかればと思います。この点は確認の項目ということで、お願いします。

藤本先生、ほかにありませんでしょうか。

○ 藤本専門委員

今の肝臓のところは、肝臓毒性はかなり強いので、何かぐちゃぐちゃでよくわからなかったというようなことなのかなと思ったんですけれども、それとはちょっと別件で、あとの慢性の方でも出てくるんですけれども、イヌのカプセル経口でやっていまして、高濃度では、カプセルの吐き戻しが非常に見られるということで、これは EPA の方の評価書では、やはり臨床症状として毒性として取っているんですけれども、日本語の抄録の方には一切記載がない。一応、後のところで整合性を取る必要があるので、1年間慢性毒性のところでは入れたらどうかということで、私は提案させていただいているんですが、そこに入れるのであれば、ここでも入れておく方がいいのかなと思いました。実際に数字を今回、大々的にデータを送っていただいているので、基のデータまでたどって見てみますと、吐き戻しが見られた累積日数という形で見ているんですけれども、雄の場合、コントロールで5、それでドーズが上がると5、8、2で最高ドーズでは19、雌の場合は2、5、8、54となっていますので、かなり吐き戻しというのは明確ではあると思います。

ただ、確かに実験をするという立場からすると、これはカプセル投与ということで与えているものが吐き出されているので、何か毒性所見ではないような印象も少しあるのかなということで触れていないのかなという気もするんですけれども、EPA 評価書の方では、これは明確に毒性と取っているようすし、胃の症状ということとは、非常に整合性のある臨床症状ですので、入れるのがいいのかなと思いました。

○ 鈴木調査会座長

イヌというのは、もともと苦もなく吐く動物でして、これは摂食の行動と非常に密接な関係があるんですけれども、だいたいイヌはかまないんです。ですから、せっかくおいしいものをあげて、あっという間にぐくんと飲んでしまうので、もう少し楽しんで食べればいいのと思うんですけども、それをしないでいっぺんに飲み込んでおいて、どこか安全

なところに行って吐き戻して置いておくんです。そういう性格の動物なので、その辺は柳井先生の方が詳しいと思うんですけども、こういう一種の無理やりカプセルみたいなものを投与しますと、結構吐き戻します。それはしょっちゅう問題になるんですけども、實際上、今回の場合でも、今、藤本先生が言われたように、対照から始まって、150まではどうやら一般に起こる話だなというんですが、確かに一番最高用量のところは、少し数が多いのかなという印象はあります。

その後、胃とか、いろんな症状が見られているというところからすると、これは何か別のことを考えた方がいいのかもしれないと思うところもあります。ちょっと確信が持てないんですけどもね。

そういう中で、一番最高用量ぐらいのところは、ちょっと無視できないという書き方がうまく書ければ、これはいいのではないのかと思います。

毒性なのかと正面切って聞かれると、ちょっと頭を抱えてしまうんです。関係はあるんでしょうけれどもね。

○ 藤本専門委員

ですから、胃の症状というか、そういうこととの関係はあると想像されるんですが、カプセル吐き戻しという書き方をしたときに、何となく毒性というふうに聞こえない気はちょっとするんです。

○ 柳井座長

そういう意味では、嘔吐という範疇に入れるというふうにするのはいかがでしょう。一種の刺激があったのかもしれないし、細かいところはわかりません。一方、カプセルを吐き戻したら投与量が変わってしまう可能性もあります。

○ 藤本専門委員

嘔吐という表現もありますので、そちらだけ残すと、よさそうですね。

○ 柳井座長

それで、あとは90日の亜急性と神経毒性の併合試験というスタイルなんですが、ラット、これは2005年のGLP適の試験、そして(4)21日間亜急性毒性試験、経皮毒性試験、これは1994年のGLP適ラット試験ですが、この2つの試験で特に問題になるのは、藤本先生の御指摘されているところで、20ページの一番下のところです。EPAの評価書において、無毒性量については300mgですが、体重抑制など、若干その所見の解釈が違うというようなことがあります。この点について、藤本先生の方からコメントをお願いします。

○ 藤本専門委員

事務局の方からも少し補足いただいているのかと思いますけれども、EPA の方の評価書でまとめているのが、上のページ数で言えば 35 ページで、下は 1 ページずれております。

すみません、これはページ数が全部ずれていますので、上のページが正しいのかと思うので、下のページ数が日本語の抄録の方ですけれども出ておりますので、全部ずらしておいていただければと思いますが、上の 35 ページの方の表の 2 段目を見ていただきますと、実際に 3 つの実験が行なわれているのが EPA の方では引用されていて、それでドーズ設定は全く同じで、与え方もどうやら同じなんですけれども、そのうちの 1 つだけで体重抑制が出ているということでありまして、最悪のケースを一応取っているのも、とりあえず安全側にとるという意味で取りましょうということです。

○ 柳井座長

そうすると、ちょっと併記する、追加するということがよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうですね。ここの EPA の評価書についての併記の仕方というのは、特に最終的にどうしているのか、ちょっと疑問なんですけれども、一応、抄録のデータとは別のデータと思われるので、併記ということが一番無難かと思います。

○ 柳井座長

わかりました。特に無毒性量については全く変化がないということですね。

○ 藤本専門委員

そうです。

○ 柳井座長

わかりました。その辺も藤本先生の方で、後で事務局と打ち合わせをしていただきたいと思います。

今までのところで、ほかになれば、11 番目の慢性毒性試験及び発がん性試験について進めていきたいと思えます。御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、21 ページの「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。(1) のイヌの 1 年間慢性毒性試験です。ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されておりまして、毒性所見につきましては、表 15 に示されているとおりでございます。

本試験におきましては、75mg/kg 体重/日以上投与群の雄と、225mg/kg 体重/日投与群の雌で胃の病変等が認められたということで、無毒性量として雄で 15、雌では 75mg/kg 体重/日であると考えられております。

米国におきましては、無毒性量の設定というのは、抄録と同じ結果になっているんですけれども、最高用量群においてカプセルの吐き戻し、先ほども御議論になりましたけれども及び嘔吐の発生率増加を毒性所見として採用しているということで、藤本先生のコメントにもございますように、この所見については、毒性として取るべきではないかというようなコメントをいただいております。

(2) のラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験でございます。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。各投与群で認められました毒性所見は、表 16 に示されているとおりでございます。1,000 及び 5,000 ppm 投与群の雌の肺におきまして、極限性肺泡マクロファージ集簇の有意な増加が認められたのですが、いずれも軽微から軽度の変化であるということであります。また、雄では増加傾向が認められませんでした。

本試験におきましては、5,000 ppm 投与群の雌雄に腺胃粘膜拡張等が認められたということで、無毒性として雌雄とも 1,000 ppm であると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

米国における考察では、無毒性量の設定につきましては、抄録と同じではあるんですが、先ほども説明いたしましたとおり、限局性の肺泡マクロファージ集簇の発生頻度というのが雄の 5,000 ppm 投与群でもわずかに増加しているということを判断しておりまして、最小毒性量設定根拠の 1 つとしております。

なお、抄録の表 16 にございます、雄の最高用量群で認められました、体重増加抑制と食餌効率の低下というのを EPA の方では毒性所見としてはとらえておりません。

この試験につきまして、藤本先生より、コメントを 2 点ほどいただいております。また、柳井先生から 1 点ほどコメントをいただいております。

続きまして (3)、マウスの 18 か月間発がん性試験でございます。こちらは混餌投与によって試験が実施されておりまして、毒性所見につきましては、表 17 に示されているとおりでございます。

最高用量群の雌におきまして、リンパ網内系の組織球肉腫の発現数が有意に増加していましたが、背景データの範囲内であり、被験物質投与と関連するものではないと考えられております。

本試験におきましては、2,500 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたということで、無毒性量は雌雄とも 500 ppm と結論づけられております。なお、発がん性は認められておりません。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。まず、問題となりますのは、(1)の1年間慢性毒性試験(イヌ)、1995年GLP適という試験ですが、ビーグル犬雌雄各4例のカプセル経口ということで、先ほど問題になりましたカプセルの吐き戻しというのを毒性所見として付け加えるかという点です。先ほどは、嘔吐に入れるという議論でしたが、その点、藤本先生はどういう御意見でしょうか。

○ 藤本専門委員

先ほどの議論から、やはりここの嘔吐というのは最初から入っていないんですけれども、実際には嘔吐という表現もありますので、カプセルの吐き戻しというよりは嘔吐だけを取り上げて、毒性所見として記載したらどうかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。私も同意いたしますので、もし、御異論がなければ、そのようにいたします。

そして、ラットの2年間慢性毒性試験／発がん性併合試験、これは1996年に実施されて、GLP適試験ということですが、21ページの27行目から以降、私の方の提案で削除させていただきました。まず、ポイントとしましては、わずかな変化についての考察に不必要と思われる回りくどい表現がありました。あと、子宮内膜のポリープに関しましては、自然発生病変の可能性が非常に高いということで削除を考えました。

あと、表の16の中で、これは藤本先生の御指摘と思いますが、雌の5,000 ppm、門脈周囲の肝細胞の空胞化というのと、腺胃粘膜拡張という所見を削除されているのですが、他の試験との整合性から復活させた方がいいと思います。その点、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

先ほど少し言いかけたんですけれども、抄録の91ページに発がん性試験の中の病変のまとめがあるんですけれども、これを見ると、一応、有意差が付いているのは、範囲の限局性肺泡マクロファージの雌で、1,000 ppmと5,000 ppmというもので、ほかは一切有意差がないので、有意差がないのなら消せというような意味で最初出したんですけれども、これは、EPAの方の評価書を見ると、全然そう書いていなくて、例えば門脈周囲肝細胞空胞化、これは有意差があると出ているんです。それは変だなと思って、これはやり直してみると、やはりここは付いていますし、それからごちゃごちゃ書いてしまったんですけれども、逆に限局性肺泡マクロファージ、ここの1,000 ppmで有意差があるのであれば、ここは毒性と取らなければいけないんじゃないかということがもう一つあったんですが、EP

A 評価書を見ると、ここは有意差がないことになっていて、やはりコントロールが 60 匹中 10 ですので、60 対 10 と 60 対 19 の間の有意差を見てみると、有意差はないみたいなんです。そうすると、この統計検定はほとんどでたらめ、これはうそですね。

ですので、EPA の評価書に出ているのが正しいということのようですので、これも全面的に、私が消したのは復活させていただきまして、私が下にした 1,000 ppm での有意な増加を取れば、無毒性量が変わるということに関しても、これはこの表の統計検定が間違っておりますので、これも取り下げます。ですので、元のとおりでいいということになります。

○ 柳井座長

わかりました。そうしますと、表 16 に関しましては、一応、子宮内膜間質ポリープの削除というのは、いかがでしょうか。通常自然発生のもので多いものですから。

○ 藤本専門委員

そうですね。でも表を見ると、結構 5,000 ppm がぼんと出ていったので、ではそれではどう考えるのかということになると、先生がおっしゃるとおりだと思いますので、これは 102 ページに子宮のポリープの発生頻度が出ておりますけれども、コントロールから 2、1、3 となっていて、5,000 ppm で 13 ということだったので、ちょっと残すだけは残しておくけれども、説明としては、自然発生の可能性が高いというようなことになってしまうと逆にわかりづらいから、確かに削除といういきさつもあるなと思いました。

○ 柳井座長

そうしますと、先ほどのお話ですと、21 ページの 25 行目のところにあります限局性肺胞マクロファージ集簇の有意な増加が見られたというのは、直した方がよろしいんですか。

○ 藤本専門委員

そうですね。これは少し差し戻していただかないといけない面もあると思うんですけれども、これは私が適当にというか、一応、数字を入れて検定してみたというだけでありますので、ただ、EPA の評価書の表現であるとか、それから実際の数字がここに出ておりますので、それを見る限りでは、5,000 ppm の雌の範囲においてという形になると思います。

それと、更に言えば、すみません、後で見たものですから、今、ごちゃごちゃ言っちゃいました。いずれも軽微から軽度の変化というのはいいと思うんですけれども、雄では増加傾向が認められなかったと出ているんですけれども、これも EPA 評価書では、むしろ 5,000 ppm では有意差はないけれども、0.07 とかで、かなり有意に近いみたいなことが出ていて、どうも表現は逆なんです。

数字を見ると、先ほどの動物の方でも、これはちょっと難しいところですがけれども、順番に 9、6、11、13 ということです。ここも削っていただいた方がいいかなと、どちらともはっきり言わないで、軽微な変化であったというぐらいで終わっておいた方がいいかなと思います。

○ 柳井座長

先ほどから問題になっている肺胞マクロファージの集簇なんですけれども、これは非常によく普通に見られる変化で、対照群にも随分出てきますし、長期飼育すると、よく探してみると、ほとんどの例が陽性になります。この所見の取扱い、廣瀬先生はいかがお考えでしょうか。

○ 廣瀬委員

今、内膜のポリープのところを見ていたんですが、コントロールから 1,000 まで 2、1、3 と低くて、5,000 で 13 とかなり増えていますね。背景データの範囲内とは、どこかに書いてあったようですけれども、これだけ増えているのを背景データの範囲内なので、投与の影響としないというのは、ちょっと無理があるんじゃないかと思うんです。このまま残しておいても、後の遺伝毒性の方をちらっと見ますと、あまり遺伝毒性を示唆するような影響は出ていませんので、これは残しておいても問題はないんじゃないかと思うんですけれども。

○ 柳井座長

わかりました。林先生、どうですか。

○ 林専門委員

私もあまり専門ではないので、はっきりしたことは言えないんですけれども、ここで今使われている Peto の検定というのは、IARC なんかでも推薦されている検定法で、要するに頻度とそれが出てくるまでの時間的なファクターも考慮したような検定ということなので、一概にこれをあまり否定して捨ててしまうのも問題かなと思います。

確かに、それが本当に毒性学的にどれだけの意味があるのかというのは、この委員会の皆さんのお考えで決めればいいのかもわからないけれども、こういう統計的な情報というのも、やはりこういう有名な検定であれば、一応尊重はしておいた方がいいのかなという印象を持ちました。ですから、書き方の問題なのかもわからないですけれども。

○ 柳井座長

わかりました。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の抄録の 92 ページのところに、一種の解説の話があって、腫瘍性病変で、子宮のポリープ様の話のところがあるんですが、林先生が言われるように、Peto の検定にもっている理由というのが、この群で寿命が延びているというようなこともあって、ではそのために加齢性の変化が強調されたのかということを見る上で、Peto の検定をやってみたところ、加齢性の変化とは関係がなかったという話になって、ですから、残しておかないとまずいという書き方になっているんです。

何で寿命が伸びたのかというのは、前の方を見ていただきますと、はっきりするんですが、体重が物すごく伸びが悪いんです。その意味で寿命が延びるようなことがあっても不思議はないのかなと、そっちはわかるんです。

ですから、この所見を残すかという話は、林先生の意見で、私も大体いいのかなと思っています。

○ 柳井座長

わかりました。では、残すということで子宮内膜ポリープを 5,000 ということでですね。

そうすると、本文の方は復活するということでよろしいでしょうか。5,000 ppm 投与群の雌において子宮内膜ポリープの発生がわずかに増加したが、関連する生殖器官における組織学的病変は認められなかったというのを復活させていただくことにしたいと思います。ありがとうございました。

あと、肺泡マクロファージの取扱いなんですけれども、この辺も EPA の方では、毒性影響としているんですが、確かに微妙なところですよ。この辺はいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

1 点だけ申し上げるとすると、慢性炎症の方はあまり変わらなくて、一応区別して増えているということなので、取ってもいいのかなという感じはするんですけれども。

○ 柳井座長

肺泡マクロファージは残すということで。

○ 藤本専門委員

そうです。慢性炎症と本当にパラレルだったら、全体的にというような感じもするんですけれども、一応、こちらだけが有意差をもって増加しているということなので、取るべきなのかなと思いました。

○ 柳井座長

1,000 ppm はなしということで、5,000 ppm だけということですね。

○ 藤本専門委員

そうです。ただ、今、林先生から御指摘があった Peto の検定をしているので、それは大きく違うんですかね。

そうすると、例えば誤りだと言ったんですけれども、上の方の肝細胞の空胞化の方も逆に有意差がないというのが本当なのか、そうすると、全然 EPA の方の評価書とは全く違った結論なので、検定方法が違ったのか、どうなのでしょう。

○ 鈴木調査会座長

病理の所見のところは、何ページに載っているか、ちょっと教えてください。

○ 藤本専門委員

91 ページです。

○ 鈴木調査会座長

なかなか悩ましい話ですね。92 ページのところの上から 2 行目のところにコメントが書いてありまして、これは、申請者のコメントなんですかね。それとも、この試験をやったところが、そう書いているんですかね。その辺が少しはつきりしませんが、読んでみますと、1,000 及び 5,000 ppm 投与群雌の肺において、限局性肺泡マクロファージ集簇の有意な増加が認められた。しかし、いずれも軽微から軽度の変化であり、雄では増加傾向が認められていない。5,000 ppm 投与群雌では、慢性炎症の発生頻度のごくわずかな増加も伴った。したがって、これらの所見は、毒性学的に有意性のない変化であると考えられたと書いてあるんです。

これは、すぐに、もし何か意味のある変化だったら、雄も雌も同じように増えるだろうというようなことが前提にあるような気がするんだけど、それも必ずしも言えないのかなという気がするんだけど、どうなんですかね。先ほどから柳井先生は、いろいろ自然発生でも見られるよという話なんですけど、この病変は、実際にはどういう病変だと考えたらいいんですかね。

○ 柳井座長

どちらかという、誤嚥しているような可能性を考えていました。いわゆる、リピッドを含んだマクロファージがいっぱい集簇している像があるものですから、刺激というか、混餌だと、多少起こりますね。それも毒性影響だと言われれば、それまでなんですが、何か刺激性がある可能性が、誤嚥しやすい可能性はあるのかもしれない。その辺は、いかがですか。

○ 藤本専門委員

私も、どちらかという、今、鈴木先生の方から読んでいただいた表現で最初はそれで

いいと思ったんですが、それが何となくあまりに、今、言ったように表自体がうそではないかというような感じもしたもので、逆にうーんと思ってしまったんです。

例えば、雄でこれは確かに 9、6、11、13 ですから、常識に言えば、確かに雄ではドーゼレスポンスはないような感じだと思うんですけども、それと雌だけで起こっているというのは、確かに事実なんですけど、ちょっと統計検定がどうなのかなという先ほどの件もあって、ちょっと信憑性自体に、少し疑問を持ったというような感じです。

ですので、むしろ、これは一回申請者に確認していただいて、そうしますと、先ほどの門脈周辺肝細胞空胞化についても、逆にこの検定方法では、実際に有意差がなかったのかということも、1つ非常に疑問ですし、そうしていただいた方がいいと思うんです。

○ 柳井座長

そうしますと、統計処理がちょっと混乱している。

○ 藤本専門委員

つまり、雄の方でも EPA 評価書、これは多分同じデータを見ているはずなんですけれども、雄でも増加傾向があるというのを 1つの根拠にしているんですけども、ここに書いてあるのは全く逆ですね。その辺が非常に疑問に思って、こいつはどうだろうみたいなところもあって、そういう形で残しましょうということを言ってしまいましたけれども、その辺、少し事実関係を明らかにした上で、もう一度議論すべき点かもしれないです。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 林専門委員

今のところ、確かに検定ではそういうふうになっているんですけども、92 ページのところを読んでも、要するにいずれの答えも軽微から軽度の変化であったという定性的なものも含めて、この場で考えられて、これは毒性学的にあまり意味がないというふうに判断されるのは、それでもいいんじゃないかと思うんです。要するに、統計学的には有意な差が出たけれども、この場での評価としては、それは毒性として取るほどのものではなかったというような結論でも、それはいいんじゃないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。いかがですかね。要するに、2,500 ppm は、かなり毒性量だということを設定しているわけです。それ以下の 5,000 ppm、1,000 ppm がどうかということなんですが、ちょっと私の状況判断からしますと、微妙なところですが、むしろ影響量とはしない方がいいような気がするんですけども、自然発生の可能性もあるし、いろん

な状況もあるし、統計学的にも若干微妙なところがありますのでね。

○ 藤本専門委員

1,000 ppm の話ですね。

○ 柳井座長

はい。

○ 藤本専門委員

それは、どちらにしても私も意義はありません。

○ 柳井座長

もし、あれでしたら、雌の方の 5,000 ppm に肺泡マクロファージの集簇ということを追記するということもできる。

○ 藤本専門委員

これは追記すると、本文では、今のところ書いていただいているわけで、そうすると、むしろそこはもう少し、どちらでもあまり結論には差はないので、このままで本文に書いてあるということによろしいかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。あと、18 か月のマウス試験、これは 2004 年の GLP 適試験ですが、2,500 ppm の雄の方で肝細胞の空胞化という所見は脂肪化なのか、腎臓の間質単核細胞浸潤はリンパ球浸潤なのかを確認すべきということです。以前はよく単核細胞浸潤という非常にあいまいな表現が使われる場合があったんですけども、最近はあまり使わない方向です。藤本先生、何かその点でございますか。

○ 藤本専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

では、廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、12 番の生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「12.生殖発生毒性試験」です。(1) のラットの 2 世代繁殖試験です。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

本試験において、3,000 ppm 投与群の親動物に低体重及び体重増加抑制が認められています。また、雌の P 世代及び F1 世代に摂餌量の減少が認められています。

一方、児動物の方でございますが、こちらでは生存率の低下や低体重が認められたということで、無毒性量として親動物と児動物ともに 1,000 ppm であると考えられています。繁殖能に対しての影響は認められておりません。

この試験につきまして、代田先生より、3 点ほどコメントをいただいております、下の 2 点目、3 点目につきましては、事務局からのレスポンスとして書かせていただいております。

24 ページの (2)、ラットの発生毒性試験です。こちら強制経口投与によって試験が実施されておまして、50mg/kg 体重/日以上投与群の母動物では、体重増加抑制等、胎児に骨化遅延等が認められたということで、無毒性量として、母動物、胎児ともに 15mg/kg 体重/日であると考えられています。催奇形性は認められておりません。

(3)、ウサギの発生毒性試験でございますが、こちらは NZW ウサギを使って、強制経口投与によって試験が実施されておまして、300mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制が、また、胎児には低体重等が認められたということで、無毒性量は、母動物及び胎児ともに 100mg/kg 体重/日であると考えられています。なお、こちらにも催奇形性は認められておりません。

生殖発生毒性試験に関しましては、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、代田先生の方から、概要とコメントについての御説明をお願いいたします。

○ 代田専門委員

この試験につきまして、私の書きました 3 点ほどのコメントにつきまして、ご説明いたします。最初の点については、今回、報告書の原文をお送りいただきましたので、かなり抄録と合わせながら内容を確認することができまして、その中で、1 つは数字が若干違っている部分がありましたので、それは無毒性量に影響するようなものではありませんが、やはり抄録を引用する以上、正しい数値を書いていた方がよろしいと思いますので、そこは訂正していただきたいと思います。

もう一つ、抄録の中で、胎児の所見について記載されている部分がかかなりあったんですけども、恐らく報告書の原文が英語なので、それを翻訳されるときに、基の英語のニュアンスが正しく反映されないで翻訳されているために、違うような所見になってしまっている箇所がありますので、そこも専門の方にレビューをしていただいた和訳を付けた方が

よろしいのではないかと思います。

それから、摂取量の整数値のところは、事務局からのお話でわかりました。

それから、第3点のところなのですが、これはほかの試験でも共通の部分で、いつも多少なりとも疑問に感じているんですが、検体を摂取する場合、親動物は、勿論自分が食べるわけですが、児動物の場合は、離乳するまでは、母親の子宮の中で胎盤を経由して、あるいは分娩されて、外に出てきた後は、お乳を経由して検体に暴露されることになるわけです。

そうしますと、雄の児動物も雌の児動物も同じ条件で暴露を受けているはずなんですけれども、児動物における無毒性量を算出するときの検体摂取量というのが、児動物は雄親、雌児動物は雌親の値を反映して書かれています。

それによって、値の低い方が採用されて、つまり安全域が大きくなるということもあるかと思いますけれども、実際に児動物が受ける暴露というのを考えると、雄と雌で違う値が出てくるとというのは、何か私にとってはとても不自然に感じるころがありまして、このようなコメントを書かせていただきました。

それが繁殖試験です。発生毒性試験、ラットでございしますが、こちらはEPAの方に記載されている試験がございましたが、そちらは物質がナトリウム塩ではなかったということで、こちらを記載されるというお話を承りました。

こちらの試験の方は、多少、こちらの農薬のガイドラインと違ってまして、ラットでは一腹の一部を骨格、一部を内臓の検査に回すわけですが、この試験では、全部両方観察していました。そういうこともありますので、その点については、少し触れておいた方がよいと思ひまして、この一文を入れました。

ウサギは、このとおりでよろしいかと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいでしょうか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

最初の繁殖毒性試験のところの、最初の2つのところというのは、それでいいと思うんですが、餌の問題ですね。特に子どものところの餌の問題、これはいつも議論になるところというか、こういうしきたりでやっているんだということで御了解をいただいている部分でして、言われるとおり、非常におかしな話になっています。

どういうふうにするのが一番いいのかねというのが、なかなか実際の 2 世代試験をやっているときに難しいものですから、こういう形になっているんですけども、先だって EPA の方にまいりまして、デベロップメンタルニューロトックスの話になってくるわけですが、その場合だと、哺育児がどれだけ食べているかというのが、ちゃんとできないとだめだという話になるわけで、実際は、哺育児のところに強制的に経口投与するんだと、そういう実験で本当に評価できるのかという議論をして、とにかくちゃんとやっているところもあるということで、そういう話があれば、確かに正確に摂取量が子どもの哺育の期間のところというのが見えると思うんですけども、見えないのはやむを得ないので、従来どおりの形で当面いくしかないかなと思います。

ミルクを通じてという問題のところも実はあるので、そんな強制経口投与みたいな話ではなくて、乳汁中にどれだけ出ているか、乳汁をどれだけ飲んでいるかというところで仕事をしてはいけないのかという話もしただけけれども、そういう考え方もあるけれども、現実には、ずっと継続して測るわけにもいかないわけですから、それで強制経口投与に行く。結構死んだり、ややこしい問題が起きているようです。

最後に笑い話としては、ヒトの発達神経毒性にどのぐらい外挿できるのといったら、それはないねというのをさらっと言っていて、何のためにやるんだという話になるんですけども、いずれにしてもそういう話がありました。言われているように、哺育児のところの餌というのは、極めて矛盾に満ちたもので、どこかできちんと改善できるものなら改善しないとイケないと思いますが、当面は据え置きということで、よろしくお願いいたします。

○ 代田専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。それでは、引き続きまして「13. 遺伝毒性試験」について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、24 ページの「13. 遺伝毒性試験」です。1-ナフタレン酢酸ナトリウムの細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成試験及び小核試験が実施されておりまして、結果については、表 18 に示されているとおりです。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系の非存在下で、染色体の

構造異常の誘発が認められております。しかしながら、代謝活性化系の存在下においては、染色体異常は誘発されておられません。

また、復帰突然変異試験や *in vivo* におけるラットの UDS 試験及び小核試験の結果が陰性であったということから、1-ナフタレン酢酸ナトリウムには、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

本文及び表 18 におきましては、若栗先生の方より、それぞれ修文案をいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

若栗先生の方からお願いします。

○ 若栗専門委員

試験の記載の順番は、ほかの評価書と合わせて書き直しをさせていただきました。内容につきましては、今、事務局の方から御紹介いただいたとおりで結構だと思います。

それとは別に、USEPA の資料からこちらの方に載っていなかったものについて、ちょっと拾ってみたんですけれども、先ほど来、お話がありましたように、アセタミド体ですか、エチルエステル体については考えないということであれば、こちらの 2 つは必要ないかなと思います。

もう一つは、NAA です。ナフタレン酢酸の方についての記載が若干ありましたので、もし、必要とするのであればという言い方はおかしいのですけれども、すべて陰性という結果が出ておりますので、参考程度に、1 行程度入れておくというのはいいかなと考えております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。若栗先生の方で追加していただいた資料の中で、アセトアミドとかエチルエステルとかのデータについて、参考データとしてたたき台の中に入れる必要があるかどうかという点だと思うんです。その辺はいかがなんでしょうか。

○ 若栗専門委員

先ほどからのお話ですと、アセトアミドは、評価の対象がナトリウム塩ということなので、特にほかのものは必要ないのではというお話がありましたので、ここに 3 つ書いておりますうちの下の 2 つにつきましては、必要ないのではないかと考えております。

○ 柳井座長

わかりました。ほかの先生方はいかがでしょう。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

特に、今の若栗先生の話でいいと思います。*in vivo*の試験でも全くネガティブということなので、これは心配に及ばないと考えていいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。では、最後に 26 ページの方の食品健康影響評価なんですが、先ほど冒頭で審議いただきましたように、毒性試験は、1-ナフタレン酢酸ナトリウム塩で行われているんですが、ADI については、そのデータを基にやるのが現時点では妥当であるという判断において、健康評価は可能であると思いますので、事務局の方で続けて健康評価について御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

その前に、1 点だけ遺伝毒性の方で、先ほど若栗先生の方から御説明がございました、EPA の資料の方で 1-ナフタレン酢酸の試験結果についての取扱いに関しましては、いかがいたしましょうか。1 行ほど参考データとして文章で記載するという形で対応いたしましょうか。

○ 林専門委員

よろしいですか。これは、あくまで酢酸の評価書なので、酢酸のデータがあれば、それは入れておいていいというか、入れておくべきだと思います。

それで、ほかの部分も酢酸のデータがないからナトリウム塩で評価しているというところがあるので、それは入れておいて問題ないと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいですか。

○ 渡邊評価専門官

参考ではなくて、表にまとめて。

○ 若栗専門委員

すみません、実は表にしますと、EPA の方の資料は一部誤記があるような感じがありますので、もし表にするのであれば、御確認できるようであれば御確認願いたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。それでは、引き続きお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、26 ページ「Ⅲ.食品健康影響評価」です。

参照に挙げた資料を用いて農薬「1-ナフタレン酢酸ナトリウム」の食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットに経口投与された 1-ナフタレン酢酸ナトリウムは、大部分が速やかに消化管より吸収されまして、体内に分布して、グリシン及びグルクロン酸抱合を受けて、主として尿中に排泄されております。

臓器や組織中への蓄積性というものは、認められておりません。また、尿中の主要代謝物というのは、B、C 及び D といったものでございまして、代謝経路としては、グリシンやグルクロン酸抱合というものが考えられております。

メロンやリンゴ、オリーブを用いた植物体内運命試験におきましては、散布された 1-ナフタレン酢酸ナトリウムは、植物体表面において、または吸収された後、代謝物 G といったものに変換されて、主として果皮に局在いたしました。一部は、果肉や種子に移行しております。

主要残留物としては、遊離の 1-ナフタレン酢酸とその抱合体というものがございました。主要代謝経路としては、1-ナフタレン酢酸のアスパラギン酸の抱合化やナフチル環の水酸化とそれに続くグルコースの抱合化ということが考えられております。

果実における 1-ナフタレン酢酸の抱合体は、遊離の 1-ナフタレン酢酸よりも多い傾向にございました。各種毒性試験結果から 1-ナフタレン酢酸ナトリウムの投与による影響は、主として胃に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質を 1-ナフタレン酢酸ナトリウム、これは抱合体を含むものでございますが、そう設定いたしました。

各試験における無毒性量等は表 19 に示されているとおりでございます。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 13.9 mg/kg 体重/日でありましたが、より長期の試験であるラットを用いた 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量が 43.8mg/kg 体重/日でございました。この差は、用量設定の違いによるものでございまして、ラットにおける無毒性量は 43.8 とするのが妥当であると考えられます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 15mg/kg 体重/日であると考えて、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.15mg/

kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。暴露量につきましては、当評価結果を踏まえまして、暫定基準値の見直しをする際に確認することといたします。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。毒性のデータにつきましては、ナトリウム塩での試験結果を基に ADI を設定いたします。イヌの 1 年間カプセル経口投与で慢性毒性試験にて、無毒性量は 15mg/kg を基に、安全係数は 100、ADI は、0.015mg/kg 体重/日ということで提案させていただきます。これにつきましてご意見無ければ御了承をお願いします。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、ADI は 0.015mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいと思います。

そのほか、細々な要望がありましたので、それについても後に整理して要望しますが、特に追加資料等の要求等はありませんでした。まず、要望とは異なるのですけれども、厚労省の方に確認ということで、ナトリウム塩で行った試験を、厚労省からの要求でありますフリー体での審議といかに整合性を取るかということを確認していただくということ。

あとは、90 日のイヌの試験で、骨髄細胞の減少における細胞の種類とか、あと肝臓の混合細胞浸潤とはどういう変化かという点。もう一つは、生殖毒性の方で、原文の修正の要望、胎児の所見の誤訳についてレビューしてもらうということを主に要望として出したいと思いますが、いずれも ADI を左右するような重大な問題ではないと判断します。

遺伝毒性に関しては、若栗先生の NAA のデータを文中に確認して掲載していただくということです。ほかに要望等はありませんでしょうか。なければ、一応、この剤につきましては、ここで終わらせていただきます。よろしいでしょうか。

では、事務局、今後の進め方について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告して、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定です。

農薬評価書（案）につきましては、本日、御指摘がございました事項を踏まえて、修正させていただきます。

○ 柳井座長

この辺りで、ちょっと休憩を 5 分ほど入れさせていただきまして、4 時から再開したいと思います。30 分ほどずれ込みまして申し訳ありません。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間になりましたので、メフェンピルジエチルの食品健康影響評価についての審議を始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。メフェンピルジエチルは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い平成 19 年 6 月 5 日に、厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

早速、評価書（案）に沿って説明させていただきます。

5 ページ、このメフェンピルジエチルですが、薬害軽減剤でありまして、ドイツ ヘキスト・シェーリング・アグレボ社（現バイエル社）によって開発された剤であります。フェノキサプロップ P エチルの除草効果を抑制いたします。

「7.開発の経緯」につきましては、與語先生より詳細な補足をいただいております。

7 ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」、この評価書ですが、米国評価書と豪州の評価書を基に、主な毒性に関する知見を整理しております。

「1.動物体内運命試験」ですが、まず（1）としてラットの排泄及び代謝物の同定・定量について検討がなされております。主要な排泄経路は、尿中でありました。また、尿中に親化合物は検出されずに、主用代謝物として M2、M1 そのほか M3 といったものが検出されております。

ラット体内における代謝経路ですが、2 つのカルボン酸エステル基の加水分解、1 つのカルボン酸の脱炭酸、またヘテロサイクリック環の芳香族化であると考えられました。

（2）ラット②、こちらでは排泄及び体内分布について検討がなされております。結論ですが、こちらにも主要な排泄経路として尿中と考えられております。

体内に残留した放射能ですが、低用量群では雄で 0.24% TAR、雌で 0.51% TAR で、残留性は高くないと考えられます。

この 8 ページについては、與語先生よりコメントをいただいております。もしよろしければ、英語の表記も併記するという形の対応もあり得るかと思います。

9 ページ、（3）フェノキサプロップ P エチルの代謝に及ぼす影響ということで、メフェンピルジエチルの混合物、またはフェノキサプロップ P エチルのみをラットに経口投与して、メフェンピルジエチルの有無がフェノキサプロップ P エチルの代謝に及ぼす影響について検討がなされております。

結論としましては、排泄・代謝にはメフェンピルジエチルによる大きな影響は認められませんでした。

(4)、こちらにもメフェンピルジエチルとフェノキサプロップ P エチルの混合物を、ラットに経皮投与して試験が行われております。一部、放射能は吸収されておりますが、その吸収された放射能は主に尿中に排泄されております。最も高い放射能濃度を示した臓器は腎臓でありました。

動物体内運命試験については、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、動物体内運命試験について問題になるところを審議していきたいと思います。

まず、1 番目のラット①（排泄及び代謝物同定・定量）というところなんですが、8 ページの 6 行目のところでコメントをいただいているんですが、小林先生の方から説明をお願いします。

○ 小林専門委員

これは、エステルになっている化合物ですがカルボン酸エステルを 2 つ持っているんです。そのエチル基のところが分解していきまして、一方が最初に取りまして、オーストラリアの評価書の 19 ページを御覧いただきますと、そこに M1 というのが親からエステルが外れた形のもので、そのときにはエステルが 1 個外れているんです。その次に行く M2 というのがもう一方の残りのエステルが外れますので、ジカルボン酸になっているものです。

その後の M3 に行くときは、カルボン酸のところが 1 個が脱炭酸します。ですから、1 つのカルボン酸の脱炭酸するのは 1 か所だということで、上段の文が 2 つと書いてありましたので、下段も 1 つのというふうに同じ言葉にさせていただいたんです。

○ 柳井座長

あとは (2) のラット②（排泄及び体内分布）のところで、8 ページの 17 行目で奥語先生の方から体内半減期に関するご指摘ですが、和英併記ということでよろしいですか。

○ 奥語専門委員

それでいいと思います。バイオロジカルと書いてあるんですけれども、英語もおかしいと思っていたので、すみません。

○ 柳井座長

あと問題になるところは、(3) のラット③、(4) のラット④のところですが、10 ページの 10 行目のところで、奥語先生の方から半減期のことに言及しないでよろしいかとい

う点ですが、この説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは経皮投与なので、直接 ADI とかにかかわるものではないと考えればよいかとは思ったんですけれども、中のところで尿中にどうだということが出てきていたので、それがすごく気になったんです。ですから、ここは私が今、判断できるところではないので、御相談できればというところです。

○ 柳井座長

小林専門委員は、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

そうですね。経皮だからいいような気がします。参考でよろしいんではないかと思います。

○ 柳井座長

ということは、修文が必要だということですね。どうぞ。

○ 山崎専門委員

要らないと思います。経皮投与は非常にゆっくりなんです。1 日中張りっぱなしにしていくと増えていくので半分に減る時間が計算できないということなので、今、囲みで書いていただいている行に暴露時間の増加に伴って吸収・増加したという文章がありますので、これで読み込めるということで、特に変える必要はないと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

ほかにありませんか。どうぞ。

○ 與語専門委員

5 ページ「7.の開発の経緯」の文章ですけれども、私が簡単に説明しますと、このメフェンピルジエチルというのが薬害軽減剤と書いてあるので、ある除草剤、この場合は先ほど出てきたようなフェノキサプロップ P エチルとかがあるのですが、それ以外でもスルホニルウレア系の除草剤、両方とも除草剤ですが、それを作物にかけると作物に薬害が生じるのです。それに同時にメフェンピルジエチルを与えることによって、薬害を軽減しようというだけの目的なんです。

そうやって考えると、5 ページの 6 行目の文章のフェノキサプロップ P エチルの除草効果を抑制するというのは全く間違いでして、6 ページの上を書いてあるようなことを書くのがよいだろうと。括弧つきでスルホニルウレア系除草剤とも書いてありますが、それ

はすごく短くすれば、その部分を省略しても構わないですけれども、見つかった経緯は多分このスルホニルウレア系除草剤から見つかって、グルタチオン S トランスフェラーゼの活性を上げることによって、除草剤の解毒代謝を促進して薬害を軽減するメカニズムになっているので、そこを理解しておくと思えますので説明させていただきました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

せっかくだから教えてもらいたいんだけど、除草する目的のところの草の方には、この剤はあまり関係ないんですか。

○ 奥語専門委員

非常にいい質問で、薬害軽減剤には基本的に 2 種類あります。選択性のものと非選択性のものがあります。非選択性のものは、作物だけを守るために作物の種子に粉与して使うことになります。選択性の場合は、実際の農薬として混合してまいても、作物だけが薬害軽減効果を示して雑草には示さないということです。

○ 柳井座長

これは国内での使用状況ですけれども、もう全く使用されていないと理解してよろしいですか。

○ 奥語専門委員

それに関しては、私の知っている限りは、この薬害軽減剤も日本ではちゃんと農薬として登録を取らなければいけなくて、だんだんそろってきたんですが、以前は展着剂的な扱いで、欧米ではあまり毒性のデータがたくさんなくても登録できたんですが、日本ではもう薬害軽減剤自体もちゃんと農薬として登録なので、毒性検査がちゃんと要するところで登録できてないというのが現状だと思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

あと重要なことですが、7 ページの 4 行目の「事務局より」という箇所、豪州の評価書は NOEL で記載してありますが、本評価書ではその辺りを NOAEL として記載しましたという、非常に誤解を招くような、要するに豪州と EPA の表現の差がありまして、その辺が混乱の基になるかと思えます。御承知おきください。

ほかになれば、植物体内運命試験について説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「2.植物体内運命試験」について説明いたします。

まず（1）大麦及びオーツ麦の比較試験が行われております。大麦とカラスムギに、メフエンピルジエチルとフェノキサプロップ P エチルを混用処理して、葉面吸収率や移行性などについて検討がなされております。

結論としましては、大麦及びカラスムギにおける葉面吸収率に差はないことが示されました。大麦、カラスムギの両方において、メフエンピルジエチルは速やかに代謝され、葉面処理 1 日後には親化合物は検出されませんでした。代謝物としては、M1、M2、M3 が検出されております。

メフエンピルジエチルにより、大麦体内ではフェノキサプロップ P エチルの分解が促進されますが、カラスムギ体内では促進されませんでした。

（2）大麦についてですが、こちらでもメフエンピルジエチルとフェノキサプロップ P エチルを同時散布して試験が実施されております。

総残留放射能ですが、処理 85 日後の穀粒では、0.04 mg/kg でした。葉における代謝物ですが、M1、M2、M3 が検出されております。穀粒では、M3 が検出されております。葉及び穀粒ともに親化合物は検出されませんでした。

こちらにつきましては、與語先生と小林先生からコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。まず、2 番目の（1）の大麦及びオーツ麦に関してオーツ麦の記載がおかしいということですね。タイトルのところも変えないといけませんね。そうということで、11 ページのところで wild oat はカラスムギという雑草とすべきというご指摘を與語先生からいただいております。御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

先ほどの話の続きになるんですが、多分、この英語の文章を読んでいる限りでは、大麦という作物と、カラスムギという雑草の選択性を調べている試験と考えてよいと思います。そうということで、これはすべてそれで解釈すると非常にわかりやすい文章になります。

○ 柳井座長

11 ページの「（2）大麦」のところで、葉っぱの件についても、我々は何が何だかわからないので、お願いします。

○ 與語専門委員

これに関しましては、はっきり言って、植物の形態学的にはこういう表現はないんです。

前回の評価書でも同じことを書いたのですが、これはないので、これはある意味、こんなことを作業したんだろうなという解釈で、イネ科のこういう麦があったとしたら、麦を葉っぱからちぎっていくと、どんどん取れて、最後に棒みたいなのが残るのですが、それを稈としましょう。それ以外に取ってしまったものは、それを葉藁となるので、それをあまり難しく言わないで、取れたものを多分葉と言っているんだろうなというぐらいのことで理解するのがよいだろうというところです。

○ 柳井座長

わかりました。この 2 つに関しては用語を統一するということです。植物体内運命試験に関しては、これでよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

では、引き続き、説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「3.土壌中運命試験」について説明いたします。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」ですが、こちらは 4 種類の土壌を用いまして試験が実施されております。

消失半減期ですが、1 日未満～7 日と算出されておりまして、主要分解物は M1 と M3 でした。M1 につきましては、推定半減期は、10～14 日と計算されております。

「(2) 土壌表面光分解試験」が実施されております。こちらは、メフェンピルジェチルによる光増感の有無を確認する目的で行われております。

光照射による親化合物の分解率への影響は大きくはなかったが、生成物の分布パターン及びそれらの減衰率には変化が生じたことが示唆されました。

主要分解物ですが、M1 となっております。

「(3) 土壌吸脱着試験」ですが、こちらは 5 種類の海外土壌を用いて実施されております。Freundlich の補正吸着係数ですが、500～800 となっております。

脱着係数は、吸着係数よりわずかに高いだけであり、メフェンピルジェチルの吸着（収着）は可逆的であることが示唆されております。

「4.水中運命試験」ですが、まず「(1) 加水分解試験」について説明いたします。

こちらは、pH4、5、7、9 の緩衝液を用いております。pH4、5 では非生物的加水分解はほとんどありませんでした。加水分解率は、pH の上昇に伴って劇的に増加し、pH7 にお

ける推定半減期は、25～40 日でした。pH9 における推定半減期は 0.35 日となっております。主要分解物としては M1 と M2 が検出されております。

「(2) 水中光分解試験」ですが、こちらは pH5.1 の滅菌緩衝液を用いて行なわれております。

結論としましては、未同定の揮発性有機物と二酸化炭素が緩やかに発生したことから、更に分解が進むことが示唆されました。

「5.土壌残留試験」については、参照した資料には記載がございませんでした。

「6.作物残留試験」ですが、国内における作物残留試験成績は提出されております。

これまで説明しましたところだと、土壌中運命試験で、與語先生からコメントをいただいております。

また、水中運命試験についても與語先生と小林先生から修文とコメントをいただいております。

「6.作物残留試験」について、與語先生から海外のデータはあるが、利用できないということかというコメントをいただいておりますが、特に記載を必要とする理由がない限りは、通常は記載しないということにしております。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、順に、まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」のところで、與語先生の方から幾つかご指摘がありました。5 行目のところと、分解率を 2 つのモデルで換算した結果の疑問、11 行目のところの「M2 でしょうか？」というところ、あと 17 行目で修文をいただいておりますが、この解説をお願いします。

○ 與語専門委員

一番最初に指摘しました 12 ページの 5 行目ですけれども、もう一回英語を読み直してみると、両方とも書いてあるんです。ですから、どういうふうに順番をするかによりますけれども、分解は二相性を示したことを、例えば最初に載せて、それで分解率が 2 つのモデルで計算した結果に半減期はこうできたということが書いてあるので、両方載せておくというのもあるかなというふうに思いました。

それから、2 番目の中間分解物の件は、それしかないかなとほかを見たら思ったので、そうだということです。

○ 小林専門委員

3 種類の未同定分解物が認められましたけれども、そのうちの 1 つが、これは 10%を超

えていましたので、4日後に11から12%検出されたというのを入れた方がよろしいかなと思ったので挿入しました。

○ 柳井座長

前の2つに関しては、もう少し、與語先生と事務局の方で詰めていただきたいと思います。

次の「(2) 土壌表面光分解試験」に関しても、細かい修文はあるのですが、あと與語先生の方から、一番下のところで、半減期が約1週間であることを記述しなくてよいかというご指摘です。これもご説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは文章からそう読み取ったのですが、もしも、それが明確であるのであれば、記述してもいいと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

12ページの最後のところで、與語先生の方から半減期が約1週間であることを記述しなくてよいかという点ですが、これについて小林専門委員はいかがお考えでしょうか。

○ 小林専門委員

これは、約1週間でしたか。

○ 宇木評価専門官

アメリカの評価書の120ページになるのですが、そこで **selected DT₅₀** が約1週間という記載があります。この **selected** というのがどういう意味なのかというのがはっきりしないという状況です。

○ 與語専門委員

確かにそこがはっきりしないですね。そうしたら、これに関しても調べて確認して、結果として掲載するかどうかは決めるということでもいいでしょうか。

○ 柳井座長

はい、この点は事務局と打ち合わせしていただきたいと思います。では、確認ということです。

もう一つご指摘があります。13ページの一番上の下線部について、添加してから広げたのではないかということなのですが、ちょっと理解できないものですから、お願いします。

○ 與語専門委員

これも、いわゆる方法論の問題ですので、後で英語を事務局と確認してからにします。英語から読んだらそうではないかと、要は土をある面に広げてから農薬を処理したのでは

なく、混ぜ込んでから広げたということだと思います。

○ 柳井座長

わかりました。では、この 2 点、御確認をお願いします。

あとは「4.水中運命試験」の（１）、（２）の件なのですが、特に気になるのは、14 ページの上のところで、與語先生が **but more extensive** とコメントされていますので、この説明をお願いします。

○ 與語専門委員

基本的に小林専門委員が書いてあることが非常にわかりやすいと思いますので、もしもよかったら小林専門委員から説明していただいて、必要であれば、私が補足するという形がよいかと思います。

○ 小林専門委員

私も最初にこの英語を読んだときに、揮発性の物質と炭酸ガスができるので、その揮発性の物質の方が、まだ何だかがわからないので、有機物だと思うので、そっちの方かなと、ここの文章を読んだのですけれども、その前のところからの説明ですと、ここには非揮発性物質が複雑な構造とか何かをとっているし、それを説明するのに、炭酸ガスとか揮発性物質ができていたのだと、ですから、そういうように細かく分解してきているのですよというような説明の文章が補足的に使われているのかと思ったのですけれども、どうでしょうか。

○ 與語専門委員

多分そういうことだと思うのですけれども、ちょっと英語が悪いなと思ってまして、それで大幅に英語を直訳しない形に直した方がわかりやすいと思って、実際の修文はそうしているのです。

○ 柳井座長

細かい修文はこれで了承ということで、あと問題になるのは 6 番目のところです。先ほど事務局から説明があったように、作物残留試験については、海外のデータはあるが利用できないということかということに関しては、説明がありましたので、それでよろしいですか。

○ 與語専門委員

それで結構です。

○ 柳井座長

今のところで、何か追加することはありませんでしょうか。なければ、一般薬理以降の

説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「7.一般薬理試験」についてですが、参照した資料には記載がございませんでした。

「8.急性毒性試験」ですが、表4に示しているとおりの試験が行われております。結果を見た限りは、特に強い毒性を有してはいないと考えられます。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について説明いたします。

まず、上段の方が豪州の評価結果なのですが、眼に対しては中程度の刺激性、皮膚に対しては、軽微な刺激性が認められたとなっております。モルモットを用いた皮膚感作性試験では、皮膚感作性は陰性でした。

その下に米国の評価結果を記載しておりますが、米国では眼に対しては軽微な刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性は認めなかったとしております。

また、皮膚感作性試験ですが、軽微な皮膚感作性が認められたと判断しております。

以上です。

○ 柳井座長

藤本先生、よろしいですか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 柳井座長

ちょっと1点ほど、15ページの一番上の表のところで、中に脇腹収縮という表現があるのですが、これは鈴木調査会座長の方で、今までどういう表現なのか教えていただければ。あまり見かけなかった所見ですから、直訳されたのだと思います。

○ 鈴木調査会座長

痙攣なのですかね。

○ 都築課長補佐

先生、用語の問題ですので、確認することにして、先に進みましょう。

○ 柳井座長

そういうことで「10.亜急性毒性試験」の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません、9の試験ですけれども、これはどちらかを採用するというふうにした方がよろしいですか。それとも、認められた方をより安全にと考えて書いた方がよろしいですか。

○ 都築課長補佐

これは、いずれにしても、製剤が国内で使われることはございませんので、刺激を受ける人は日本にはいないと思います。

○ 柳井座長

併記でもよろしいのではないかと思います。では、続けてお願いします。

○ 宇木評価専門官

「10.亜急性毒性試験」について説明いたします。

まず「(1) 90 日間の亜急性毒性試験 (ラット)」ですが、こちらは Wistar ラットを用いて混餌投与により行なわれております。

各投与群で認められました毒性所見は表 5 に示しているとおりです。本試験においては、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で、赤血球とヘモグロビンの減少等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm と考えられました。

なお、この試験については、豪州が NOEL として 500 ppm と表記しております。

米国の評価結果ですが、1 ドーズ上の無毒性量を設定しているようです。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」ですが、こちらは NMRI マウスを用いて混餌投与により行なわれております。

結論としましては、2,500 ppm 以上投与群の雄で体重低下等、雌で乳酸脱水素酵素の増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm と考えられました。なお、こちらは藤本先生から一部修文をいただいております。

原文にあります表記は、オーストラリアのもので、NOEL と表記されておりました。

米国の評価結果ですが、雄の NOAEL は豪州と同じですが、雌の NOEL と根拠が異なっていることになっております。

藤本先生と柳井先生からコメントをいただいております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」ですが、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与により行なわれております。

結論としましては、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加、雌で MCV 増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm と考えられました。

なお、こちらの豪州の結果も、やはり NOEL と表記がされております。

米国の評価結果ですが、無毒性量は 1 ドーズ上で判断しております。亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

非常に複雑な結果が出ていますけれども、EPA と豪州との差というのがありまして、まず（1）の 90 日間亜急性毒性試験に関して、豪州では 500 ppm 以上の投与群で用量相関性がないが、有意な絶対重量の減少が認められたと記載してあります。この取り方については、藤本先生の方からコメントがありまして、毒性影響とはとらないということなのですが、これについても私の方は藤本先生の御意見に賛成であります。ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

藤本先生、何か追加はありますか。

○ 藤本専門委員

今の点については、よいのですけれども、EPA の結論は、最終的にとらないということに次に言っているのですけれども、これは EPA が 1 つ上のドーズまでしか毒性影響は見えていないのですけれども、根拠は全く同じで、ヘモグロビンと RBC の減少ということにしています。そうすると、何で EPA の方はとっていないのか、理由はわからないのですけれども、オーストラリアの方では、250 ppm 以上で、毒性影響が出たという所見になっておりますので、根拠が同じであれば、こちらをとるべきだろうということで、そのように書きまして、ここは完全に削除というふうにするのがいいのか、さっきは併記したりしているし、あまりどちらでもいいようなこともあったりして、その辺は判断できないのですけれども。

○ 柳井座長

とりあえず、併記するということですね。

○ 宇木評価専門官

すみません、無毒性量を併記するという事はないかと思います。

○ 都築課長補佐

これは、オーストラリアの APVMA の所長さんが日本に来たときに講演していただきまして、確認したのですけれども、オーストラリアは毒性影響ではなくて、とにかく何らかの影響が見られたら、そこでもう NOEL として、そのレベルで農薬の規制をしておりますと言っていましたので、そういったところでは、アメリカとオーストラリアははっきり違いが出てくるのだと思います。

そういった意味では、オーストラリアと同じスタンスをとるのは、なかなか難しいと思うのです。

○ 柳井座長

わかりました。ちょっと混乱しますね。（1）の試験に関しましては、藤本先生の御指

摘のとおりだと思います。そうすると、これは削除ということになりますか、その辺をもう一回確認させてください。

○ 藤本専門委員

これは、評価書の書き方だと思うのですが、最終的に評価書の一番最後のところで無毒性量の比較ということでまとめていただいているのですが、こういうまとめ方をするのに対応する表現をして、食品安全委員会としてどっちをとったかということを出すのであれば、併記しておいて、一言コメントを加えて表にするという行き方もあるのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 宇木評価専門官

本文中には調査会としての判断を、ここの試験については書くようにして、米国と豪州の評価結果は、最後の一覧の方で参照できるようにという形にはしています。

○ 柳井座長

どうでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうすると、形として豪州の方をメインに今回とるということであれば、どうなんでしょう。表だけにぼんと出てくるのも少し変な気もするので、一言、参考的に米国 2002 年では、ごちゃごちゃ書かずに、こうとっているというようなことを付け加えたらどうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

若干混乱しているようなので、基本的にはアメリカが 2,500 ppm 以上の赤血球系の低下の話を毒性ととらなかった。我々は、それを毒性ととるのかという議論に集中していただければ、それでいいと思います。

○ 柳井座長

というご意見ですが、その点、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

先ほども、オーストラリアのとり方について、都築補佐の方からの御説明をうかがって、若干はつきりしなくなったのですが、そうすると、むしろ EPA のとり方の方が通常我々が判断しているとり方に近いという御意見ですね。

○ 鈴木調査会座長

必ずしもそうは言っていないで、ここではもう少しデータを見ないと、はつきりしないのですが、基本的にここまでの書き方で何がわかるかと言いますと、2,500 ppm の

ところでは、対照群と比較して有意差がある低下が雄雌ともに赤血球系では見られていると、これは確かな事実です。

それについて、これを悪影響ととるのか、それとも悪影響ととらないのかという話があって、オーストラリアは立場が楽なのです。要するに、統計的に有意差が出れば、もうそここのところで LOEL が決まってしまうから、それでどうこう言う必要はなくて判断はなくて、2,500 の下のところに NOEL が設定できるのです。我々の立場は、有意差があったとして、そこが毒性なのかどうかという判断をしましょうという話になっているわけです。

EPA は、こここのところで、結果論的に見ると、これは毒性ととらなかった。だけれども、私らは、これを毒性ととっていますよというのが、今、こここの評価書の書き方なのです。そういう違いですが、おわかりいただけたでしょうか。

○ 藤本専門委員

了解しました。ということであれば、やはり直接のデータへは我々はアクセスできないので、安全側をとるという理由で、オーストラリア評価書の方の結論をとるということでよろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

オーストラリアの立場という意味ではなくて、我々の判断としては、安全側に立って決めました。オーストラリアは、NOAEL、要するに adverse の判断をしていませんから、そここのところは違うのです。我々は、ここで悪性だと判断しましたということで、結果的には同じ用量がオーストラリアは NOEL、私らは NOAEL というふうになりましたということだけです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。その都度妥当なものを、我々は審議して採用するというところで、特にオーストラリア寄りということではないということですね。それでは、先ほどの米国の EPA の件につきましても、ここは削除して、最後のところで反映するというところで統一したいと思います。

(2) の 90 日間亜急性毒性試験ですが、これの問題となるところは、16 ページの 17 行目のところです。私の方で少し修文させていただいたのは、肝細胞肥大の取扱いについて中等度という所見ですが、その取扱いは単なる反応で毒性ではないというスタンスです。やはり肝細胞肥大の意義について議論の余地があり、まだ微妙な段階なので、毒性影響としてとる必要があると考えて修文させていただきました。

あと、藤本先生の方からも修文がありますけれども、よろしいですか。

○ 藤本専門委員

ですから、今の先生のお話で、17 行目から消されているわけですが、これは適応反応と考えられたという意味で消されたので、表の方に出すということに関しては、問題は逆にならないわけですね。

○ 柳井座長

肝細胞肥大は適応反応だとする考え方です。

○ 藤本専門委員

ではないとは言えないけれども、結論は出せない。

○ 柳井座長

肝細胞肥大に関していろんな意見もある時点ですからね。

○ 藤本専門委員

ここで、確かになぜ突然適応反応というのを随分言っているのか、ちょっと不思議な感じはするのですが、結論としては、それで結構だと思います。

○ 柳井座長

これは、17 ページの 2 行目のところで、肝細胞肥大の取扱いが、事務局の方から質問されていますけれども、これは毒性変化としてとる場合があるので、表に加えるということで加えていただきました。藤本先生も AST、GPT 等の上昇があるので、毒性ととるべきだというスタンスでコメントをいただいていますので、同じ意見だと思います。

17 ページの 11 行目ですが、T.Bil に関しては、藤本先生からコメントがあるのですけれども、いかがですか。

○ 藤本専門委員

以前も減少ということで、積極的に毒性とはとらないということでいいと思います。

○ 柳井座長

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」に関しましては、藤本先生の方から 7 行目のところで、雌雄別の摂取量が不明ですとあるのですけれども、確かにそのとおりですね。あと事務局より説明がありました、雌の肝臓に限局性の壊死及び炎症が認められたと記載してありますということですが、米国では、この所見を採用しているとの説明がありました。

ただ、我々のスタンスで判断するということで、あとは藤本先生の方から 18 ページの 19 行目のところでコメントがあるのですけれども、オーストラリアの結論とか、そういうことではなくて、公平な立場で判断するということによろしいですか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 柳井座長

今のところで、少し混乱させて申し訳ありませんでした。もし、よろしければ、続けて慢性毒性及び発がん性試験のところの説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

確認ですが、17 ページの表 6 の毒性所見の表で、2,500 ppm の雌のところの LDH 増加というのは、毒性所見として採用するということでしたか。

○ 藤本専門委員

これはそうです。最初 LDH 減少ということで書いていらっしやったのですけれども、これはオリジナルの方は増加ですので、毒性として記載いただければと思います。

○ 宇木評価専門官

あと、隣のイヌの方もこちらは豪州の評価結果といいますか、無毒性量としては、400 ppm を採用するという結論でよろしいのでしょうか。

ちなみに、エンドポイントが肝比重量増加だけとか、MCV 増加だけということになっているようだけれども。

○ 廣瀬委員

臓器重量のことですけれども、今まで比重量と絶対重量が変化している場合を原則として毒性にとっていたのです。

表 7 の場合も、これは 2,000 ppm で増えているのは、比重量だけなのです。ですから、イヌということもあるのかもしれませんが、原則、こういう場合は毒性にはっていません。

それから、表 7 の雌の MCV もこれは、その上のドーズを見ても、ほかのパラメーターが積極的に動いていないので、やはりこれを毒性ととるのは、ちょっと行き過ぎかなと思いますけれども。

○ 柳井座長

ありがとうございます。その点、いかがですか。

○ 藤本専門委員

おっしゃるとおりで、MCV に関しては、確かにそれで私も安全側にとってという意外なコメントになってしまったのですけれども、ですから、雌の MCV だけで毒性というのは、非常に難しいというか、ちょっと判断しにくいところなのですけれども、雄に関しては、

どうなのでしょう。今までいつもそうとってきたということをおっしゃられると、そうなのですかということになりますけれども、一応、絶対重量増加が高濃度で起こっていて、それと連続性をもって 2,000 ppm 以上で肝比重量の増加が起こっているということで、一応、ぎりぎりとするのもいいのかなとそのとき判断いたしました。

ただ、現実の生データにアクセスでないということなので、こちらをとったらどうでしょうかということになると思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生のおっしゃったのは、以前からの流れということで、1つの委員会のスタンスなので、やはりそういう意味では、御指摘のとおりだと思いますので、2,000 ppm は無影響量とせざるを得ないと考え直しているのです。もしご了解よろしければ、ここは訂正をお願いします。

○ 宇木評価専門官

雌雄とも無毒性量がワンドーズ上がると考えてよろしいのでしょうか。

○ 柳井座長

そうですね。MCV の増加も軽微なものであるということです。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

ほかにはないですか、では、続けて行います。

○ 宇木評価専門官

それでは「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」ですが、こちらはビーグル犬を用いて、混餌投与により行なわれております。

結論ですが、本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で MCV 増加、雌で肝比重量増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられました。

なお、こちら豪州の評価書を精査いたしましたところ、はっきり NOEL が 300 ppm で NOAEL が 1,500 ppm というノートが、この試験に限ってなんですが、記載がありました。

米国の評価結果ですが、豪州の NOAEL の用量と比較すれば、同じ用量になるということになります。

(2) の 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験ですが、こちらは Wistar ラットを用いて混餌投与により行なわれております。

豪州の評価結果としましては、無毒性量は雌雄とも 200 ppm であると考えられました。なお、こちらの無毒性量は豪州では、正確には NOEL となっております。米国の評価結果ですが、2002 年の評価ですと、無毒性量は 1,000 ppm ということで、豪州とは異なり、ワンドーズ上の結論に至っております。

「(3) 18 カ月 (87 週) 間発がん性試験 (マウス)」ですが、こちらは NMRI マウスを用いて混餌投与により行なわれおります。

結論としましては、100 ppm 以上投与群の雄と、2,500 ppm 投与群の雌で、小葉中心性～中間帯肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雄で 20 ppm、雌で 500 ppm と考えられます。発がん性は認められておりません。

こちらは、米国の評価結果は、豪州とは異なっておりまして、米国では、一般毒性についての無毒性量は記載がございませんでした。発がん性における無毒性量として、雌雄とも 2,500 ppm と判断しております。

なお、米国の評価での一般毒性に関する部分ですと、21 ページの 6 行目から 9 行目に記載がございます。こちらを基に判断しますと、雄の無毒性量は豪州よりもワンドーズ上で、雌の無毒性量は、豪州と同じ結論になります。

慢性毒性／発がん性につきましては、以上です。

○ 柳井座長

まず (1) のイヌ 1 年間慢性毒性試験ですが、テーブルにありますように、先ほどの 1,500 ppm をどういうふうに考えますかということです。MCV と肝重量の増加を、先ほどの試験のようにとらないということでしたら、1,500 ppm が無毒性量ということになってしまうのですが、この点はいかがでしょう。

○ 藤本専門委員

先ほどの議論を踏まえますと、そういう結論になると思います。

○ 柳井座長

いかがでしょう。

そして、次の (2) の 2 年間慢性毒性試験／発がん性試験のラットのところで、これに関しましては、藤本先生の方からコメントが出ているのですけれども、20 ページの 21 行目、これについて説明をお願いしたいのですが。

○ 藤本専門委員

これは、米国の方で、EPA の方では、やはり赤血球関連の値に関しては、毒性をとっていないというやり方になっておりますが、表 9 を見ていただきますと、連続性をもって 5,

000 ppm、1,000 ppm と変化が起こっているようですので、豪州側の結論と同じように、1,000 ppm 以上を毒性ということでよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

これは、表の 9 のような判断でということで、200 ppm が無毒性量ということで、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

やはり、表の 9 の雄の 1,000 ppm 以上、ヘモグロビンの減少だけで、影響ではあると思うのですけれども、これは一般的に貧血とは言いませんね。ですから、これも毒性ととるのは少しきついかたと。

それから、雌の方でも、ヘモグロビンと MCHC だけで、一般に言われる赤血球数とヘマトクリットには異常がないとなると、影響ではあるかもしれませんが、毒性までとるのをどうかと。

それから、その下に尿中の GGT、ALP、LAP、いろいろな減少がありますけれども、この辺も影響かもしれませんが、毒性ととるような意味づけはできないのではないかと思います。

ですから、そうすると、やはり私はアメリカの EPA と同様に、NOAEL としては、1,000 の方がいいのかなと思いますけれども、どうでしょうか。

○ 柳井座長

藤本委員どうぞ。

○ 藤本専門委員

尿中の値は、確かに唐突な感じもするのですけれども、これはあまり省いてもいいかなと思ったところでして、その点については、特に異論はございません。

あとは、特に雄の場合は Hb 減少だけを根拠にということになるわけで、それに対応する現象としては、雌において RBC が減少しているということがあるわけで、つまり、いつも私は言うのですけれども、連続性を持っているということでは、毒性影響が連続性をもって見えてきて、その一番端が見えていると、1,000 ppm でとれるかなと思うわけですが、それだけを取り上げたときに、では、それは本当に毒性なのかというと、確かにとらなくてもいいという感じもいたします。

○ 柳井座長

そうしますと、そういう意味では、かなり軽微な変化を拾ってしまっているという廣瀬先生の御指摘、非常に現実的に妥当性があるとは思います。その点からしますと、やはり

1,000 ppm については、毒性影響とはとらないということは、私の方も考えています。どうでしょうか。

○ 藤本専門委員

それで結構です。

○ 柳井座長

そうなると、かなり無毒性量が動いてしまうのですけれども、後で整理が必要だとは思っています。

(3) のマウス発がん性試験ですが、これに関しては、100 ppm 以上で、中心性の肝細胞肥大があるということですから、これは毒性としてとっているということです。藤本先生の方で、肝臓の所見については、どのように考えていらっしゃいますか。

○ 藤本専門委員

この表現だけしかないわけですから、これはこれまでも、一応、毒性影響としてはとってきたと思うのです。ですから、EPA の評価の仕方は、先ほども御説明がありましたように、発がん性の有無のみで設定しているのですが、我々の立場は、一応、発がん性試験においても、一般毒性も含めて見ているということです。そういう立場からすると、豪州の方の結論と同じようなとり方になるかと思います。

○ 柳井座長

今までの流れからしますと、肝細胞肥大というのは、毒性的な影響として拾っているのですが、これは少し動かし難いというのが、私の方の意見なのです。廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

それはそれでいいと思いますが、肝臓の絶対重量が、2,500 で上がっているというのが、不思議な感じがしますが、一応、組織でそういう所見があるわけですから、これでいいかと思います。

○ 柳井座長

発がん性については、ないという結論でよろしいかと思います。非常に混乱するような、豪州と EPA のスタンスの違いがかなりありまして、NOAEL のとり方も若干差があるということで、ちょっと混乱を招いてしまいました。

今の結論でよろしいでしょうか。かなり NOAEL の値がイヌの試験でずれてしまうんですが、後でちょっと整理したいと思います。

時間が限られていますので、次の「12.生殖発生毒性試験」に進めさせていただきたいと

思います。

○ 宇木評価専門官

「12.生殖発生毒性試験」について説明いたします。

まず「(1) 2世代繁殖試験(ラット)①」ですが、こちらは **Wistar** ラットを用いて混餌投与により行なわれております。

この試験につきましては、代田先生から米国と豪州の評価結果にて正しく整理していただいた文章がありまして、それが 23 ページ、24 ページになります。結論としましては、親動物では、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では体重低下等が認められましたので、無毒性量は、親動物及び児動物とも 1,000 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(2) 発生毒性試験(ラット)①」ですが、こちらも代田先生から全面的に修正をいただいております。

25 ページの 15 行目以下になるのですが、結論としましては、1,000mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められました。また、胎児には検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 1,000mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験(ラット)②」ですが、こちらも代田先生から修文をいただいております。

結論は、26 ページの 27 行目以降になるんですが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、児動物で軽度の体重低下等が認められましたので、無毒性量は母動物及び児動物ともに 1,000 mg/kg 体重/日未満と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(4) 発生毒性試験(ウサギ)」ですが、こちらは **Himalayan** ウサギを用いて試験が行われております。

27 ページの 30 行目以降に代田先生から修文をいただいております。

結論としましては、母動物で 250 mg/kg 体重/日投与群で流産増加等が認められ、胎児では検体投与の影響が認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。では、代田先生の方から、手短に、お願いします。

○ 代田専門委員

先ほど、都築課長補佐のお話から、豪州では事細かくピックアップしていくんだということで、評価書の違い、書きぶりの違いというのを理解いたしました。

ただ、両方の評価書の間で、この委員会で記載しなければ、というか、いつも記載しているようなものが、どちらかに書いてあって、どちらかには書いていない、別の項目については逆だということがありましたので、それを加味した形で書かせていただきました。

大きく幾つかのポイントがあるのですが、1つは繁殖能に対する影響について、豪州では着床数の減少をとっています、EPAではとっていません。着床数の減少の根拠が総数なので、これはとる必要はないのではないかということで、繁殖能に対する影響を豪州では無影響量 200 ppm と出していますけれども、影響はなかったという結論にいたしました。

子どもの体重につきましては、豪州の評価書の中の 60 ページにも有意に減少したという記載がありましたので、児動物の体重低下というのは変化としてとってよろしいと思います。

次に発生毒性のところですが、発生毒性の方は、ラットを使ったものはワンドーズのリミットテストをやっておりまして、ドーズレスポンスを見た試験ではありません。したがって、何か影響が出てくると無影響量が出ないというような表現になるものです。

胎児検査したものと出生児検査したものが①と②という形で出ております。最初の胎児検査をした方で、豪州では母動物の腎盂拡張増加を親動物に対する影響としてとってしまいますけれども、ラットでは腎盂拡張は比較的よく見られる所見で、親動物の所見でもありますので、これはとる必要はないのではないかということで、こういう結論になりました。

②の方は、母動物の体重増加抑制に関する考え方ということで、EPA の評価書のところに体重増加抑制、児動物の体重低下というのが明確に記載されていますので、これは影響としてとってよろしいのでないかと考えました。

最後のウサギの試験ですが、このウサギの試験でとっている影響が両方の評価書で異なっているということでした。ただ、オーストラリアの方は細かく書かれているので内容を吟味してみますと、やはり流産した動物が確かに体重は減っていますが、流産するより前の時期に既に体重の低下などが認められていて、それがコンシダラブルと書いてあるので、かなりの程度だったと理解しまして、これはこちらをとった方がよいと考えて、こういう評価にいたしました。

以上です。

○ 柳井座長

かなり整合性をとっていただいて修文していただきました。あと無毒性量が動くというのは、総合的に後で確認していただくということで、先に進めさせていただきます。

遺伝毒性の方をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「13.遺伝毒性試験」について説明いたします。各種の遺伝毒性試験が実施されております。結果は表 11 に示されておりました、UDS 試験については、試験の感度に問題があるため、米国では不採用とされておりますが、その他の試験ではすべて陰性でありまして、本剤に遺伝毒性はないものと考えられました。

こちらは、若栗先生から修文をいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

若栗先生の方から説明をお願いします。

○ 若栗専門委員

事務局に作成していただいたとおりの内容で問題ないと考えました。初めは下の方の注釈で UDS についてのコメントを書いていたのですが、こちらでは細かい内容はデータの方にアクセスできないということなので、本文中の方にそれを移しまして、こういうふうに米国では考えていたということがわかるようにしました。

内容としましては、問題なくすべて陰性であると考えます。

参考文献の米国のページ数を修正してございますけれども、上に記載してあるものと下に記載してあるものとごっちゃになっておりましたので、元のと通りのページ数で大丈夫です。よろしくお願いします。

○ 柳井座長

林先生の方からは、何か追加コメントはありますでしょうか。

○ 林専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

そうしますと、最後に今までの流れからしますと、食品健康影響評価については EPA、豪州とも若干のずれがあるというのは認識できたところなのですが、それを基にして妥当な私どもの判断ということで、最も妥当だと思われるそれぞれの試験の影響量について評価してきたと思います。本剤の健康影響評価については、可能だと判断します。

ただ、若干、慢性毒性を中心に無毒性量のドーズが動きましたので、その辺は整理しないといけないので、33 ページのところでもう一回確認させていただきたいと思います。特に慢性毒性の中でラット試験に関して、ラットの方は 2 年間のところで雌雄につき 1 つ動きまして、EPA と同様に雄が 48.5、雌が 60.0 でよろしいでしょうか。

あとは 33 ページに行きまして、マウスのところで見えていただきたいのは、EPA の評価書のマウスの 18 か月の方では、毒性をとってないということでありまして、これはもう自動的に豪州がとっているような毒性所見を採用せざるを得ないところでありまして、結論としては本委員会においても雄 2.8、雌 92 というのが妥当な線だと思いますし、その根拠についても肝細胞肥大をとったということです。

あとイヌに関しましては、先ほど議論がありましたように、90 日亜急性毒性試験の方でも EPA の値と同様な雄 80.5、雌 81.2、根拠につきましても EPA と同様な根拠で判断したということ。あと 1 年間のイヌの試験に関しましても、EPA と同様に雄 51.4、雌 57.6、ALP の増加等を根拠としたというところです。

あと生殖毒性の方は、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

ここに書かれているもので結構です。

○ 柳井座長

無毒性量としましては、最小のものはマウスにおける雄の 2.8 になるという結論になるかと思いますが、それを踏まえて事務局の方から健康影響評価についての最終の考察をお願いしたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは「Ⅲ.食品健康影響評価」について説明いたします。修正があったところについて触れますと、與語先生から修文、コメントをいただきまして、暴露評価対象物質につきましては、メフェンピルジェチル、親化合物のみでよいだろうというコメントをいただいております。

ADI の考察につきましては、各試験で得られた無毒性量の最小値がマウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 2.8 mg/kg 体重/日でありましたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定しました。暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認するものいたします。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。結論としては、今、説明していただきましたような、ADIとしては 0.028 mg/kg 体重/日ということで、マウスの 18 か月の試験に準拠するという提案をさせていただきたいのですが、この点につきまして御意見がないでしょうか。

ないようですので、この値を提案していただきます。今後の進め方についても、事務局の方から説明していただきたいと思います。今回、根拠となりましたデータがばらついていまして、非常にわかりずらくて混乱してしまいました。申し訳ありません。

それでは、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果（案）といたしまして、農薬専門調査会幹事会と食品安全委員会に報告いたします。なお、評価書（案）につきましては、本日さまざまな修正意見等をいただきましたので、修正した後、先生方に御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

事務局、その他の項目で何かありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

今後の審議予定を御紹介させていただきます。

今後、3 月 5 日に第 37 回幹事会及び第 20 回総合評価第一部会を開催。

3 月 7 日に第 12 回確認評価第二部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、3 月 25 日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

本日は、ありがとうございました。