

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 一 部 会 第 16 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 6 月 9 (月) 14:00～16:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(「ピリブチカルブ」及び「メタラキシル及びメフェノキサム」)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)

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、津田専門委員、
永田専門委員、本間専門委員、山手専門委員

(他部会からの出席委員)

林専門委員

(専門参考人)

三枝専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、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、
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 ピリブチカルブ農薬評価書(案)(非公表)

資料 3 メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書(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 16 回「農薬専門調査会確認評価第

一部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第一部会の先生 8 名に御出席いただいております。

確認評価第三部会より林先生に御出席いただいております。

専門参考人として三枝先生に御出席いただいております。

親委員会から、見上委員長、長尾先生、廣瀬先生、本間先生に御出席いただいております。

○ 納屋座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は「農薬（『ピリブチカルブ』及び『メタラキシル及びメフェノキサム』の食品健康影響評価について」です。

本日御出席いただいた林先生、三枝先生、親委員会の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

開催通知等で御連絡しましたように、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。

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「ピリブチカルブ農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 として「メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書（案）（非公表）」を配付しております。

別紙として、川合先生と永田先生からいただいたコメントをお配りさせていただいております。

追加資料として、ピリブチカルブ関連の 1 及び 2、メタラキシル及びメフェノキサム関連の追加資料 3 を配付しておりますので、御確認願います。

○ 納屋座長

それでは、ピリブチカルブの審議を始めます。まずは事務局より経緯を御説明願います。なお、説明へのコメントは簡潔にいただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2 のピリブチカルブの農薬評価書（案）に基づきまして、説明させていただきます。このピリブチカルブにつきましては、魚介類に対する残留農薬基準設定に関連しまして、平成 19 年 8 月 6 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

平成 19 年 8 月に開催されました、旧体制の第 14 回総合評価第二部会の審議を踏まえまして、本年 1 月に追加資料が提出されております。今回がこの剤につきましては 2 回目の審議となります。

追加資料につきましては事前に送付いたしておりまして、担当分野ごとに御確認を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、各専門委員の方々からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、予備の生データのフルセットを後ろ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。

○ 納屋座長

では、追加資料要求の①から審議を始めたいと思います。担当委員から5分程度で簡単に御説明をお願いいたします。迅速な議事進行のための御協力をお願いします。担当委員がいらっしゃる部分につきましては、事務局からの御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

その前に動物代謝の方で、細川先生からコメントをいただいております。評価書の14ページでございます。14ページの15行目の部分の下線部につきまして、細川先生よりコメントをいただいております。

○ 納屋座長

細川先生の部分についての説明を、永田先生に代わりにやっていただくということでしょうか。

○ 永田専門委員

私もコメントを見まして、彼の指摘は妥当だと思います。最大の量は前のデータというのが同じようなデータの繰り返しであろうと。非臨床がその中で幾つもあると。それで私が思ったのは、非臨床のデータは個体数が少な過ぎるということを考え合わせると、細川先生の御指摘のとおり、非臨床の方はもう削除した方がすっきりしていいんだろうと思います。私も彼の意見には賛成いたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今、渡邊さんがおっしゃろうとしたのは、細川先生の全体のコメントでしょうか。あるいは14ページの部分でしょうか。

○ 渡邊評価専門官

ボックスの中に先生からのコメントがあります。

○ 納屋座長

下線部の部分についてということでございますね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 納屋座長

永田先生、細川先生のコメントのうちの今、紹介していただいたかったところは、ヘモグロビンとの結合、または生体構成成分への変換が考えられたという記載に関して、適切では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ので、ここの部分につきまして、

何か補足等がございましたら、お願いできませんでしょうか。

○ 永田専門委員

これについても細川先生の指摘のとおり、結合というのは書いてありますけれども、明確に何と結合しているという重要なところがないということで、可能であれば、そのところをきちんと明記するべきであろうと私も思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。永田先生、いかがでしょうか。例えば細川先生が御提案なさっていらっしゃるような赤血球内タンパクとの結合が示唆されるというふうな表現に変える方がよろしゅうございますでしょうか。

○ 永田専門委員

結果的にわからなければ、そういうふうな形でよろしいかと思います。

○ 納屋座長

この部分につきましては、事務局でもう一度検討いただいて、永田先生と細川先生と御相談いただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

それでは、次に進みたいと思います。追加資料要求事項案ということで、山手先生あるいは西川専門委員等から出てきておりますが、こういったところに関して進みますか。

○ 渡邊評価専門官

その前に「10. 亜急性毒性試験」の各項目で事務局注として書かせていただきましたコメントが2つございまして、それに対しまして、西川先生と山手先生から、それぞれコメントをいただいておりますので、説明をいただければと思います。25ページと26ページでございます。

○ 納屋座長

山手先生、お願いできますか。

○ 山手専門委員

これに関しましては、アルカリホスファターゼの減少を毒性とどう取るかという事務局からの御意見かと思うんですが、私の方はアルカリホスファターゼの減少はそれほど毒性意義はないのではないかと考えています。それで採用しない方がいいのではないかと書いたんですが、このグルコースの減少を私は誤解してしまっていて、これはインシュリンを含めた代謝に関連するので、これは残しておいた方がいいだろうと思います。

ただ、アルカリホスファターゼに関して、今日の資料に意義があるような資料がありましたね。それはどちらから出てきたのかわからないんですが、それを含めて審議した方がいいかと思います。

○ 渡邊評価専門官

山手先生がおっしゃっているのは、追加資料 1 という 1 枚紙の資料でございます。

○ 山手専門委員

私自身も先ほど言いましたように、アルカリホスファターゼが上昇すれば肝臓とか胆道系の異常というものが示唆されると思うんですけれども、この追加資料 1 を見る限りにおいては、場合によっては値が低下するということが薬物との関連もあり得る。特に殺菌作用を有する農薬の場合にこういう現象が見れると書いてあるんですけれども、この辺について、ほかの毒性試験をやっている先生方と意見交換ができればと思います。

○ 都築課長補佐

これはガイダンスドキュメントと書いてしまっているんですけれども、ガイダンスドキュメントに将来的にはできたらいいなと思うんですが、まだそれほどまとまった資料ではございませんで、鈴木座長がこれまでの御経験で旧安評の時代も含めて、アルカリホスファターゼのデータがどのような場合に見られて、その都度どういう判断をしてきたかというのをまとめてくださったものでございます。

薬物の投与に関連して、影響として出たとしても、それを毒性ととるかどうかということころでは、多分毒性とはとっていないと。悪影響ではないということで基本的には考えていて、時と場合によって、その都度判断を注意深くしていくべきであるというような趣旨で書かれているものかと思いますので、先ほどの山手先生のこのアルカリホスファターゼの減少を追加資料 1 も考え合わせると、毒性かもしれないということには決してならないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私は従来の概念では、低下というのは毒性評価にはならないという意見を持っています。今日はたまたまこの追加資料があって、先ほどざっと見たら、これも考えないといけないのかなと思って意見をただけです。西川先生も採用しない方がいいと書かれているので、それに同意していただければいいと思います。

○ 納屋座長

毒性御専門のほかの委員の先生方も、それでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。それでは、アルホスの変化については削除するということをお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

26 ページの方でございますが、こちらは雄の 500 ppm 投与群で見られております肝臓の比重量の増加について、これも毒性所見ととるかどうかということに関しまして、コメントとして出させていただきますして、こちらのコメントに対しまして、西川先生と山手先生から御意見をそれぞれいただいております。

○ 山手専門委員

これに関しましてですけれども、従来幾つかの剤で私も審議に参加させていただきましたが、肝臓の比重量の増加は多くは組織の変化を伴って評価すべきだという意見があったんですけれども、やはり毒性評価の中で肝臓器の比重量が上がるということは、1つのインデックスというか指標ですので、私自身は採用した方がいいなと思っています。

それと同時に、難しいところはあるんですけれども、組織変化を伴っていないというのは、あくまでも病理組織を見る人が顕微鏡レベルで判断するという話になってきますので、場合によってはそれを形態計測をしてもらおうとか、そういうことになる結構微妙な変化がとらえることができるのかなと思います。

ですから、あくまでも臓器重量の比が上がっているというのは、1つの毒性の変化としてはとらえておく方がいいのではないかと思います。それと同時に今回のこの剤は肝毒性がありますので、それを含めるとやはり重要な所見かと思います。西川先生もそのような御意見かと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。津田先生、川合先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

賛成です。前の第一部会では、私は何度も言いましたけれども、ほとんど否定されていましたが、ここで正当に評価いただいていいと思います。

○ 川合専門委員

私もあまり大きな反対意見はないんですが、本剤は代謝酵素活性の関係もあるので、その点が少しどうなるかということが心配です。

もう一つ、本剤もですけれども、肝臓の毒性のプロファイルが大変フラグメンタルな感じでしか記載がないから、この機会にトータルで考えたらどうかと思います。あるものではタンパク合成をして高くなったりすることがあるから、総合的にとらえないとなかなか判断が付かないと思います。

したがって、現在この議論になっている点に関しましては、基本的にプロファイルがもう一つクリアでないから、そうした場合には山手先生のような御意見に従って、とりあえず整理してみるのもやむを得ないかと思います。

○ 林専門委員

専門ではないので、あまり強く言うつもりは全くないんですけれども、今ほかのグループでは絶対重量と比重量の両方が動いたときに変化にしようということが大体のコンセンサスだったと思うんですが、それも当然ケース・バイ・ケースで、そのほかのパラメータの動き等々でその都度判断していけばいいものと考えているんですけれども、何かその辺も要するにグループ間での統一のようなことだけは考えておいた方がいいのかなと思いました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。残念ながら今日は鈴木調査会座長がお見えになられてい

ないので、横の統一というところでのコメントもこれ以上は出ないとは思いますが、また幹事会等で御提案いただくか、検討していただくような項目であろうと思います。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

私も林先生と同じことを考えていまして、前に担当させていただいたときには、今お話がありましたように絶対重量と比重量の両方なければいけないというのが前提でして、比重量だけでも病理的な変化があれば評価をしようというスタンスでしたので、今、林先生がおっしゃられたように、これは部会としてではなくて、委員会全体のコンセンサスが必要ではないかと考えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 山手専門委員

確かにほかの剤では、比重量あるいは臓器重量の両方のインデックスが上がらないといけないということなんですけれども、私は正直なところを言って、剤のケース・バイ・ケースで考えていくべきではないかという気がします。確かに統一した見方もある意味ではコンセンサスがある必要があるかもしれませんが、この剤に関してはやはり比重量の増加は、肝重量があるという意味ではケース・バイ・ケースで判断していただきたいと思います。

それと同時に今、御意見が出ましたので、こういうことを審議したということが議事録に残りますので、これは勝手な考えですけれども、この比は採用していただきたいなと思います。

○ 川合専門委員

蛇足で繰り返して恐縮です。単純なそういう議論でいいのかということを私は常に疑問に思いながら仕事をしていたんですけれども、結局重量とかにこだわり過ぎると全体を失うから、肝臓に与える影響を総合的に考えた上でケース・バイ・ケースを考えてないといけないと思います。肝機能検査、重量、病理変化も大切だと思います。蛇足で恐縮ですけれども、私はできるだけそういうふうに心がけていたんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。大変貴重な御意見でしたので、今後の審議に反映させていければと思っております。この件につきましては、これでとりあえず終わらして、先に進めたいと思います。

次は 27 ページ記載の肝細胞の細胞質内封入体に関してということで、山手先生から御紹介いただけますでしょうか。

○ 山手専門委員

これに関してですけれども、これはイヌの 1 年間慢性毒性試験です。お手元の農薬抄録の毒 A43 ページです。私の方で読み上げますけれども、これは 2,500 ppm 群の 3 匹、雄 2

匹と雌 1 匹の肝臓に細胞質内封入体が認められた。しかもこの封入体は肝小葉全域の肝細胞に存在し、非常に高度で出たという記載がなされています。それを考えると、この封入体はこの剤にとってはかなり重要な所見ではないかということでコメントをしました。

私どもはその封入体について、1 点は電子顕微鏡等を含めて、その実態を明らかにするということと、文献等を踏まえて、その出現を考察してくださいという意味合いで申請者の方に意見を求めたんですけれども、結局のところは電子顕微鏡に耐える材料がないということで、詳しい検査がなされていないということです。あとはここに書いてあるとおりで、何らかの構造が変わったのではないか。増殖したのか分泌物等が蓄積したのではないかという記載になっています。

ADI の設定には問題ないんですけれども、この封入体の本体は、これでははっきりはしないんですけれども、材料も限られた材料ですので、検査しにくいということも含めると、これを了承せざるを得ないのかなと思っています。

もう一点は、実はこの最初の記載では、封入体の形成と書いてあったんですけれども、私の知る上では、封入体というのは病理学的に言えば細胞内で細胞にないものが蓄積するということが定義になっているので、封入体様という表現がいいのかなということを提案させてもらったんです。文言に関しては封入体様という形で修正されています。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。この回答で了承いただけるということですので、ほかの委員の先生方で何かコメントがございましたら、お願いいたします。

○ 永田専門委員

封入体のところの 28 ページの話です。そこの回答の下から 2 行目「細胞質内封入体は酵素誘導により、オルガネラの増殖、分泌物等の蓄積あるいはこれらの変性の結果生じたと考えられる」と書いてあるんですけれども、私の見解としては、酵素誘導が起きたからといって、これが起こるとは限らないんです。要するに酵素誘導の結果ではなくて、誘導が起こるときにパラレルに同時に何か起こったという結果であって、この文章は正確を欠いているような気がいたします。

○ 納屋座長

これは申請者の回答なので、我々がここを手直しするというのは適切ではないと思うんです。どういたしましょうか。

○ 都築課長補佐

先生の御意見を申請者の方に伝えたいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 川合専門委員

これは構造物の本体については、酵素のことは大変関連にあらうと思います。多分滑面

小胞体とかが増殖しますから、そんなときに赤くなって、細胞がはれてくるのが一般的だと思います。ただし、封入体みたいな形になるというのは極めて特殊かもしれません。ですから、いわゆる滑面小胞体という小胞体が増えてきて、全体に赤味を増すというふうにとらえればいいだろうと思います。今回は少し特殊なケースに当たるかもしれない。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今の件に関しまして、ほかになければ、次に進みたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 渡邊評価専門官

次は 30 ページです。追加資料要求事項②といたしまして、吉田先生と西川先生と鈴木先生より 2 つコメントをいただいております。

1 つ目のコメントとしては、雌雄の最高用量群で外陰部の被毛の汚濁（汚れ）が認められているということで、この所見について、これを投与に起因する毒性と判断するのであれば、同じ高用量群で観察されている坐骨神経の神経線維変性との絡みで投与に起因している神経毒性ではないということを考察せよというコメント。

2 番目といたしましては、精巣間細胞腫の増加について、この検体投与との関連性と発生機序について、文献考察等を用いて考察しなさいという 2 つのコメントをいただいております。

申請者からの回答でございますが、1 番目のコメントに対しての回答なんですけれども、この神経根の神経症というのが用量相関性がないことと、病変の程度の増加というものも認められていないということで、投与によって本症の発生が増加している可能性はないと考えておりまして、この神経線維の変性の増加を対照群の発生頻度が低かったことによる偶発的な所見とみなしております。

また、コリンエステラーゼ活性についても考察いたしておりますが、高用量群で血漿のコリンエステラーゼ活性の低下が散見されたんですけれども、脳や赤血球においてのコリンエステラーゼの活性には変化がないということで、この外陰部の周囲の被毛汚濁との関連性はないというふうに考察しております。

また、尿の検査におきましては、高用量群の雌雄においては飲水量の減少や尿量の減少、色の濃い尿の個体の増加が認められたということで、これらがこの外陰部周辺の被毛の汚染に関連しているというような考察を申請者が示しております。

2 つ目のコメントに対しての申請者の回答でございますが、高用量群で増加したこの精巣間細胞腫については、精細管の萎縮を示す動物の発生頻度から両所見には関連があると考えられております。

その理由としては、精細管の萎縮の大半が一側性であるということと、副生殖腺に変化

が見られないということ。そのほかの試験成績において内分泌かく乱作用を示さないという所見に基づいて、投与によってホルモンに変調を来した結果ではないかと結論しております。

更に遺伝毒性試験等の成績が本剤は陰性であるということで、変異原性によるものではないというふうにコメントしておりまして、肝細胞腫の増加につきましては、偶発的な所見と考えられますが、肝細胞腫の増加に精細管の萎縮を伴う傾向があるということで、肝細胞によるテストステロンの分泌能低下が試験の後期に起きまして、これによって精細管の萎縮が生じて、代償性の変化として過形成と腫瘍が発生するという可能性は否定できないというコメントを提出しております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 山手専門委員

これは私の方から申請者に意見を求めたわけではないんですけれども、ここに書かれている回答は神経根神経症に起因するのか否かということ。鼠径部の汚染ですけれども、その説明は基本的には関係しないということは、私もそのように思います。申請者の意見でいいと思います。

精巣腫瘍と精細管の萎縮ということに関しましても、これはSDラットですけれども、自然発生の精巣腫瘍が16.3%になっていますが、むしろ低いくらいで、SDラットといえども通常はもう少し出るのかなという気がします。

そういう意味では、この腫瘍の発生は確かに有意差が付いたところも含めて偶発的な意味合いがあると。ただし、精細管の萎縮というのが出たというのは、申請者が書いているようなテストをすれば、分泌の低下、抑制が関連しているのかなという気がします。これで私も了承します。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、その次のところの説明をお願いできますか。

○ 渡邊評価専門官

その前に31ページの事務局注として書かせていただきました雄の500 ppm投与群で認められました尿の比重量の増加というのを毒性所見としてみなすかどうかということにつきまして出させていただいております、これに対しまして、西川先生と山手先生よりコメントをそれぞれいただいております。

また、この所見をとるかどうかにによってADIの設定が変わってきますので、1つ御議論をいただきたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。西川先生は毒性所見としてとらなくてもいいのではないかという御判断で、一方、山手先生はとった方がよろしいということですが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

正直なところを言って、ここで議論してもらわないといけないと思うんですけども、これは農薬抄録の 49 ページになります。毒 A49 というページがあると思うんですけども、雄の比重 500 と 5,000 が対照群に比べて 103 割合で、これで行くとどちらも有意に増加していたという所見になります。

この中で特に 5,000 ppm の場合は飲水量の減少が伴っていたということで、これ自身はかなり毒性的な、あるいは毒性というよりは薬物の影響によるものかなという印象を受けます。

一方、この 500 ppm に関しては飲水量の減少が伴っていないということなんですけれども、500 と 5,000 という用量相関から考えると、1つの薬物による影響ととらえておくのがいいのかなというのが私の意見です。それ以上、腎臓の変化ありませんし、組織学的変化とか毒性変化がないので、それ以上強く押すものは何もありません。議論していただければと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。御意見はございませんでしょうか。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

一律に言えないのですが、恐らく脱水で尿は濃縮されたと思います。脱水を来す原因は飲水量が減ったということですね。そうすると餌の摂取量も減って、体重も減っているというつながりがあれば毒性が出ているということですが、そのデータはどうなんでしょうか。

○ 納屋座長

事務局、今のところを何か説明できますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

5,000 ppm のところでは体重増加抑制と摂餌量の減少が認められています。

○ 都築課長補佐

29 ページの表 26 を御覧いただくと、5,000 ppm のところで飲水量の減少ですとか、尿量の減少が出ていて、尿比重の増加のみ 500 ppm から 5,000 ppm にかけて出ているというような状況です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 川合専門委員

結局はこの 2 つのドーズの間に程度の差があるんですけども、共通してある、高投与

量の方にはシステニックな変化、餌が落ちるとか体重も落ちるということがあるから、腎機能そのものに影響があるかに関しては原資料では定かではないんですけども、全身的な毒性の表れの一環として考えるんだったら、私はこれはとらえていってもいいのではないかという気がいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

私は逆に西川先生と同じ意見なんですけれども、これはそれほど評価するものではないと考えます。500 ppm と 5,000 ppm でどちらも 103% という数字が出ていますけれども、これは用量との相関がここにあるということも気になりますので、この軽微な比重の変化というのは積極的に取り上げるものではないように考えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかの委員の方々と、何か御意見はございませんでしょうか。私はその毒性や病理は専門外ですが、この尿比重の増加のみをもって、ここを毒性発現用量としていいのかというふうに考えたときに、ちょっと自信がないなという気はいたしました。

例えば病理組織でほかのところ、腎臓辺りに何か変化が出ていれば、少しは自信を持って毒性だと言えるんですけども、そんな気がいたしましたが、いかがでしょうか。御意見はございませんでしょうか。

○ 山手専門委員

もう一点、私がこれを毒性ととらえたい理由なんですけれども、雌は 500 で尿比重が出ていて、毒性変化としてとらえられているんです。先ほど言いましたように、雌の 500 ppm と 5,000 ppm は毒性変化としてとらえて、雄は 5,000 ppm でしかとらえられないということになりますけれども、500 ppm で有意差が付いています。たまたま飲水量の減少がなかったというとらえ方もできますので、雌雄で共通する変化が軽微なところですけども、雄でも出ていると理解する方が無難ではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

結局この下のドーズの変動がどのくらい意味のある数字かということだろうと思いますので、ラボのバックグラウンドと比較して、明らかに外れていれば別ですけども、それを吟味しないとちょっといけないかなという気がしますから、もしメーカーの方でデータがあるんだったら、普通にこの検査のときにどのくらいの幅をもってあるのか。もう明らかにこのデータが外れているかどうかを調べているのもいいのかなという気もいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事務局へ御相談なんですけど、この試験そのものは日本国内の CRO でおやりになられているようなので、背景データがあるのかなのか。そういうことも含めて判断できるのかということのを投げかけることは可能なんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

それは対応できると思います。

○ 納屋座長

では、その辺りを検討していただくということにしましょうか。そうすると、ここでは結論が出ないよということになってしまうんですが。

○ 山手専門委員

その背景も含めて、もう一度 49 ページを見ていただきたいんですけども、雌は 52、78 週で 102 で有差が付いて、明らかに毒性としてとられているんです。雄はむしろ 103 で、確かに 100 より 3% と言ったかわずかかもしれませんが、それをネグるということはこの表からすると難しいのではないかという意見です。雌雄の共通点、あるいは 5,000 との関連を含めてということなんです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

これもまた私も専門外なんですけれども、この 49 ページのテーブルを見てまして、雌の方も 500、5,000 で 52 週と 78 週では有意差の付き方が違ってきますし、104 週になったら消えていますね。雄の方に関しては 500 では 52 週で逆に減少しています。それで 5,000 で上昇している。そういうふうに非常に統一性を欠く動きのような気がしますし、この 102%、103% というのがどれだけ意味があるのかなというようなことを考えさせると、私も西川先生の御意見に賛成したいと、素人ながら考えます。

○ 納屋座長

お願いいたします。

○ 廣瀬委員

結局この問題のどこから影響量にして、どこから毒性ととるかということに関わってくると思うのですが、雄の 500 ppm の場合は尿の比重量だけで飲水量にも影響していないし、尿量もほとんど変わっていない。腎臓にも病理学的な変化、機能的な変化は全く起こっていないということになると、雄の 500 ppm というのを影響とは思いますが、毒性とまではとれないのではないかという気がするんです。

雌の場合は飲水量が多少変化があるので、この辺も微妙な問題ですけども、先ほど有意差があるとおっしゃっていましたので、雌は 500 は毒性ととっていいのではないかという気はしています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここはどうしましょうか。

○ 津田専門委員

値からして非常に小さいので、あまり毒性だという根拠はないので、これが 120 とかいうことでしたら問題があると思うのですが、この程度ならこの場の状況判断で特に取り上げることはないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。山手先生に御納得いただければ、これはずっと行きそうな気がするんですが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

尿比重というのは大体そんなに 110、120 と上がるものではないんです。軽微なわずかな変動なんです。例えばこれは 99 に下がっていますけれども、これだけで有意差が付くんです。ですから、そういう意味では 103 というのは結構動いているんです。科学的にどう考えるかと言われると、幾つかの腎臓の組織変化がないとか、あとは飲水量の減少はないということを踏まえると、それを裏づけるほかのデータがないということを含めれば、雄の 500 ppm、103 というのは皆さんの御意見に従いたいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。この件に関しまして、大体合意ができたようでございます、500 ppm の尿比重の増加は、影響ではあるかもしれないけれども、毒性所見ではないという判断ということになりました。よろしく願いいたします。

そのほかにつきましては、いかがでしょうか。事務局から説明していただいた方がいいのか、あるいは委員の方から御説明いただいた方がいいのか、いかがですか。もうこれですべてですか。

○ 渡邊評価専門官

それでは、33 ページの追加資料要求事項③の方に進ませていただきます。この③のコメントにつきましては、吉田先生、西川先生、小澤先生、鈴木先生、廣瀬先生から、それぞれコメントをいただいております。

1 番のコメントでございますが、まず肝細胞の過形成についてでございます。この肝細胞の過形成について、これは通常の肝細胞の再生性の変化を意味しているものであるが、肝細胞の壊死、炎症などの肝細胞障害を示す所見の増加は認められない。組織所見及び用語について再確認をすることということが 1 番目のコメントでございます。

2 番目のコメントでございますが、肝細胞腫瘍の発生について検体投与によって生じた薬物代謝酵素の誘導が腫瘍の発生を促進したと考察しているが、薬物代謝酵素が誘導されたデータがないということで、マウスにおいて本検体を投与して薬物の代謝酵素が誘導されるかどうかということを検討する試験を実施することという 2 つのコメントをいただいております。

申請者からの回答でございます。まず 1 番に関しましては、最終報告書に記載されたこの肝細胞の過形成については、試験の実施年以降に定められた命名法における変異肝細胞

巢であることを確認しております。

2番のコメントにつきましては、こちらは評価書の36ページ以降にございますように、マウスを用いた7日間投与の肝薬物代謝酵素の誘導と細胞増殖活性の検討ということで試験が実施されております。

結果の方でございますが、こちらは雄のマウスにマウスの発がん性試験の高用量5,000 ppmを含む3つの用量で7日間の混餌投与によって試験が実施されておまして、肝薬物の代謝酵素の誘導というのは認められていないのですが、この肝の腫瘍と変異肝細胞巢の発生には、細胞増殖活性が関与しているということがこの試験から示唆されているというコメントが提出されております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございました。今の件に関しまして、何かコメントがありましたら、お願いいたします。ないようでございますので、どうもありがとうございます。

そうすると、まだコメントのところのお話しかしておりませんが、全体を通じて代謝もありますし、薬物酵素誘導の問題もありますので、そちらの方のお話を進めたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、まずこの資料の中の植物体内運命試験につきまして、石井先生、臼井先生、コメントがありましたら、お願いいたします。

○ 石井専門委員

このピリブチカルブについては、特に意見はございません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。臼井先生、いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

私の方も特にはございませんが、後で薬物代謝酵素との関連などが議論されるようなんですが、一応この剤の酸化代謝と、それに続く抱合体形成というのがメインの代謝経路になっているということで、その辺で薬物代謝酵素の関連があるかどうかは個人的には興味のあるところですよ。

○ 納屋座長

ありがとうございます。薬物代謝酵素のところがやはりポイントになるようでございますので、薬物代謝酵素誘導作用について審議をしていきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

永田先生から事前にコメントをいただいておりますので、そこの紹介をしていただけますでしょうか。

○ 永田専門委員

先週、皆様の方にメールでお渡ししましたけれども、私もどこまで言っているのかわからなくて事務局に相談したところ、とりあえず情報として流した方がいいのではないかとということで、皆様にお渡しいたしました。

内容は多少手前みそのような結果になってしまっていますが、我々はいわゆる薬物を開発するときに、酵素誘導がない薬物を開発するという観点でやってきておりましたところ、実験動物の結果をそのままヒトに外挿できないというのが今の薬物開発の問題点ですけれども、ここの PDF でペーパーを皆さんにお送りしましたが、農薬をやってみたところ、これはヒトの誘導を直接見ていると考えていただいて結構なんですけれども、非常にいろんな農薬がヒトの薬物代謝酵素、中でも薬の代謝に一番関わっています 3A4 という酵素がありますけれども、これを非常に強く誘導する。

実は程度は PDF の 730 ページを見ていただければよろしいかと思いますけれども、ここに農薬に対するヒトの CYP3A4 の誘導率を用量依存的にどういうふうに変動しているかというのを示しております。

RIF というのはリファンピシンと言いまして、抗結核薬に用いられておりますが、非常に誘導を強くする薬物です。これでやってみたところ、実はこのときは最初は見落としたんですが、ピリブチカルブがグラフの C の上から 4 つ目のところにあって、誘導は一見強くないように見えたんですが、よく見ると実は細胞毒性がかかっていて、高用量になると細胞が死んでしまっていて誘導が正確に評価できないということで、次のページの fig2 を見ていただきたいんですが、実は細かく調べてみると、今、薬で最も酵素誘導が強いと言われているリファンピシンよりもっと強かったという結果が得られました。

実際にこういう評価のときに動物実験をやるというのはもう当たり前で、それはそれでいいと思うんですが、こういう事例があると。それから、先ほどの前のコメントにありましたように、イヌでは誘導がかかるという話が出ておりますので、使った動物によって酵素誘導の結果は大きく異なるということがございます。その辺を含めて議論をしていただければよろしいかと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。白井先生、酵素誘導のお話で動物でのお話が出ましたが、何か御意見はございませんでしょうか。

○ 白井専門委員

酵素誘導についてではないんですが、このピリブチカルブの植物における作用機構がまだ明確になっていないと書いてございますけれども、対象の雑草ではなくて、稲とかトウモロコシあるいは大豆等で、この剤によってスクワレンが蓄積するというデータもありまして、それはスクワレンのエポキシダーゼを阻害しているのではないかとということが言われております。ですから、スクワレンのエポキシダーゼも CYP の 1 つではないかという推定がされておまして、その点で興味があったところなんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。石井先生、何かコメントはございますか。

○ 石井専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。永田先生、イヌでは酵素誘導作用があるということによろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

前のコメントで、誘導があるという回答になっていたと思うんです。28 ページの回答のところに、これは向こうからの回答であろうと思うんですが、ここにイヌにおいても薬物代謝酵素が誘導されていたと考えられるという回答がありますので、動物によってはそういうことがあり得ると思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、ヒトで特に酵素誘導作用が強く出るだろうということを考えながらこの化合物の評価を行うときに、イヌの 1 年間の試験のデータも十分に考慮しながら進めていくということで、この毒性の評価は可能であるということによろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

そこに関しては、それでよろしいかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、NOAEL を求めるときに何らかの配慮が必要になってきますでしょうか。

○ 永田専門委員

そのところはどこまで用量が効いてくるかというのも、やはりきちんと調べない限りそこまでは、出たデータで判断はできないと思うんです。今後はそこまでやれるかどうかというのがあります。

○ 納屋座長

少なくともイヌに 1 年間投与した毒性データがありまして、そこでは無毒性量がつかまっているということは、それなりのきちんと評価できる結果ということになりますでしょうか。

○ 永田専門委員

私はそう思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ほかに御意見はございませんでしょうか。

○ 川合専門委員

1 点お教えください。私は勘違いをしているかもしれませんが、本薬剤は薬物代

謝誘導があると。私は漠然とそんな理解でおったんで。今の先生のお話で、随分と種差がある。ということは、今回マウスではあまり強くは誘導されないんですね。つまりヒトの方が強く誘導されるということになると、今回の試験結果をヒトに当てはめる場合、何らかのその辺りの特別な事情を一言触れておいた方がいいのではないかと私は思うんですが、その点、御助言願えますか。

○ 永田専門委員

あまり考えを膨らまして、逆に迷惑をかけるかなという考えもあります。ただ、これに関しては非常にその誘導率が他の農薬に比べて圧倒的に強かったんです。その点を考えると、最終的にヒトにおいてどういうふうな毒性が出るかというのが一番のポイントだろうと思いますので、ほかの点はわかりませんが、酵素誘導に関しては明らかに種差があって、恐らくラットも出ないと思うんです。ラットも実はやったんですけれども、ラットも出ません。ラット、マウスは出ないと思うんですけれども、ヒトに近くなるほど比較的、要するにレセプターのアフィニティーの問題になってしまっているんです。

だから、そこら辺のところをちゃんと評価できる系でやるか。項目を入れるとかではないですけども、そういう検討をする。例えばげっ歯類だけではなくて、ほかの動物も含めて誘導の評価を行うとかいうのは、今後必要になってくるのではないかな。

それは誘導だけではなくて、代謝も実はそうなんです。代謝も細かく言うと非常に大きな種差があって、実験動物とヒトではかなり違う点があるのです。それは置いておいても、この誘導に関しては非常に大き過ぎたということで、何らかの形できちんと毒性との把握を明記した方がいいと思います。

○ 川合専門委員

我々は実験動物を使ってやっているときに、ネズミ属ではプロモーション活性みたいなもので変化があると。しかし、ヒトに外挿するときには、これには限りがあるだろうということでもやったんですけれども、今回の場合はむしろヒトの酵素が強くなると逆みたいなものだから、一言触れておいた方がよさそうだなと。マウスと同じようにプロモーション活性で、特にマウスの発がん性試験があったりしますから、一言要りそうな気もするんです。

○ 永田専門委員

そうですね。もしできれば、そういう言葉を入れることも必要になるかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 山手専門委員

ちょっとお聞きしたいんですけれども、このヒトでの実験というのは HepG2 細胞で、CYP3A4 を発現させている細胞ですね。

○ 永田専門委員

それはもともとあります。

○ 山手専門委員

ここに出てきている現象というのは、極めて実際にヒトで起きる現象と近いと考えてよろしいですか。

○ 永田専門委員

本来は肝細胞のプライマリカルチャーをやるのが一番いいんですけども、なかなか手に入らないとか、いろいろと事情があってやれないと。ただ、現実的にその系を同じようにプライマリカルチャーをやっても、他の薬物を見てもほとんど同じ結果で出ますので、この HepG2 でやって、結果はそんなに間違いないと。

先ほど言いませんでしたが、実は何か効いているか、種差があるかという、核内レセプターのレセプターなんです。それが動物間で非常にアビリティが違う。このデータの中にヒトの核内レセプターをマウスの中に放り込んでやると、実は誘導がかかってしまうんです。マウスの中にかからなかったものですね。

その説明は省きましたけれども、一番最後のこのグラフの図ですね。fig5 に書いております PXR というのがプレグナンエクスレセプターと言いまして、これだけではないんですけども、ほぼこれが薬による誘導。

もう一方に H レセプターという有名なものもありますけれども、それは発がん関係なんです。昔から言われている薬物による誘導というのはこれがほとんどなんです。ヒトのレセプターをマウスに入れてやると、このように非常に誘導がかかってくる。ところが全然入れないのをピリブチカルブでやると全く誘導がかからなくて、多少下がってしまいます。こういうことから考えると、結果的には HepG2 でやられたのは正確であろうと考えております。

○ 納屋座長

林先生、お願いします。

○ 林専門委員

今の情報は非常に重要な情報だと思うし、何らかの形で反映すべきではないかと思うんですけども、1つそのサイエンス以外の部分での質問というかコメントなんですけれども、もしこのペーパーが最初から提出されておれば、永田先生はこの議論に加われないことになってしまうんです。委員の中から出た意見をどういうふうにもこの委員会で取り組んで、それを最初の評価に使っていくかというのは、そのトランスペアレンシーという意味で少し考えておかないといけないのかなと思ったんですけども、その辺は事務局の方に聞いた方がいいのかもわかりません。

○ 都築課長補佐

このデータを使っていいかどうかというのを判断する上で一番重要なのは、この永田先生の試験がピリブチカルブの権利を有する会社から金銭的な見返りを得て行われた実験かどうかということなんですけれども、そうではないんですね。

○ 永田専門委員

そうではないです。

○ 都築課長補佐

それであれば、私はこれは問題ないと思います。

○ 永田専門委員

正直言って、ここでこれが上がってくるとは全く思っていませんでした。

○ 都築課長補佐

その上で取扱いなんですけれども、林先生からも重要な情報で何らかを盛り込むべきというようなお話がございましたので、ラットではとらえ切れない、こういうような現象があるんだというのを参考文献に加えて、何らかの形で文章を盛り込んだ上で、また先生方に御相談させていただきたいと思います。

確認なんですけれども、酵素誘導についての閾値があるのかどうかというようなところとラット以外の試験、例えばイヌの試験などである程度無毒性量みたいのところをとらえられていると考えていいのかどうか。そこだけ確認したいんですけれども。

○ 永田専門委員

1つは閾値ですね。閾値はあります。たくさん入れればたくさん上がるかというわけではなくて、その前にいろんな障害が出るとか、実験をやっていて化合物によりけりなんですけれども、大体頭落ちになります。その理由は、1つは細胞障害ともう一つはレセプターのキャパシティーの問題で、必ずそうなります。

NOAELに関しては私はわからないので、それは調べてみる必要があるかと思います。

○ 川合専門委員

今の事務局の答えについて、私も納得いたします。新しいデータを参考資料の中に盛り込むということは、それに対する見解、いわゆる外挿性に対する見解も健康影響の最後の辺りに一言触れておくというのが妥当ではないかと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、文言を考えた上で、また御相談させていただきたいと思います。

○ 山手専門委員

お願いいたします。もう一点、これは申請者の方にはこの情報を提供して、農薬抄録の方をきちんともう一遍検討するようにということも言うべきではないかと思うんですけれども、いかがなものでしょうか。

○ 都築課長補佐

我々が最終的にはADI決定をするときに、申請者がつくっている抄録とは別の情報として参考にさせていただいていますので、抄録に盛り込むべき情報ではないと思います。

○ 山手専門委員

ただ、こういう資料がありますということはお伝えしておくべきではないかと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。薬物代謝酵素誘導作用については閾値があり、これを基に ADI を求めることは可能であるという判断ということでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。そのほか、遺伝毒性関係について全く話題が出ておりませんが、本間先生、何か御意見はございませんでしょうか。

○ 本間専門委員

資料を見た限りでは、すべての試験において陰性で、しかもかなり十分な高い毒性までやっていますので、特に問題はないと考えます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、食品健康影響評価をすることに問題はないということで、先に進めさせていただきます。

それでは、事務局から説明をいただけますか。

○ 津田専門委員

やり方がまだ飲み込めていなくて、順番に行くと思っていたら、飛んでしまったようですが、がん原性のところです。

○ 納屋座長

すみません。がん原性試験について、津田先生、御意見をお願いいたします。

○ 津田専門委員

この評価書でいいのですが、マウスの発がん性は肝細胞腺腫とがんを足したのは有意差ということですね。あとは出たり出なかったり変になっているので、32 ページの 3 行目の中ポツというのは意味がわからないので、足したということをわかるような書き方にした方がいいと思います。

それと前の言い訳に書いてありました背景データ云々というのは、ここにも関係ないですね。あくまでもコントロールと比べたという話ですから、そうするとこの表 30 の背景データは不要だと思います。

○ 納屋座長

事務局、よろしいですか。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 納屋座長

がん原性試験について、ほかに御意見はございませんでしょうか。

○ 津田専門委員

なぜかと言うと、これはないと書いたら本当かと思って検定をやってみると出るんです。例えば雄の肝細胞癌で 60 分の 14 対 891 分の 8、11 ロットというのは意味がわからないの

ですが、これは明らかにフィッシャーで 0.001。その次の雌で 60 分の 4 対 890 分の 1 も出ます。全体の 60 分の 29 対 891 分の 316 でやっても、やはり出ます。なぜ出ないと書いたのかわからないぐらいです。どのみちゼロドーズと比べて出るのですから、もう関係ないと思います。

○ 納屋座長

この評価書の内容を更に何か変更した方がよろしゅうございますか。

○ 津田専門委員

背景データの項は要らないということです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。事務局はしかるべき対応をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

ほかに漏れはございませんでしょうか。失礼いたしました。

では、改めて 38 ページの説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、食品健康影響評価でございます。参照に挙げた資料を用いて、農薬ピリブチカルブの食品健康影響評価を実施いたしました。まず動物体内運命試験の方でございますが、本剤は吸収された後、尿中が排泄経路として排泄されておりまして、腎臓や肝臓等で残留放射能濃度が高かったのですが、いずれも減少しているということで、体内蓄積性はほとんどございません。

代謝経路でございますが、チオカーバメート部位の加水分解や *tert*-ブチル基の酸化ということが考えられております。

水稻を用いた植物体内運命試験におきましては、玄米中の放射能の大部分というのがデンプンへと取り込まれておりまして、茎葉部と同様に親化合物は検出されておられません。

各種毒性試験結果から、このピリブチカルブの投与によって影響は肝臓や血液、貧血に認められております。なお、神経毒性や繁殖能に対しての影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

腫瘍性病変につきましては、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験において、5,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫が有意に増加しております。この腫瘍の発生機序というのは不明ではあったのですが、本検体の変異原性試験の成績がいずれも陰性であるということで、遺伝子の障害性作用によるものとは考えがたいと結論づけられております。

一方、同投与群の雌においても甲状腺の C 細胞腺腫が有意に増加しているという結果になっております。この腫瘍に関しましては、ピリブチカルブの投与によって誘発されたものではないと考えられております。

マウスの 18 か月間の発がん性試験におきましては、5,000 ppm 投与群の雌雄におきまし

て、肝細胞腺腫及びがんの合計の発生頻度が対照群に比べまして、有意に増加しております。この肝腫瘍と変異細胞巢の増加に細胞増殖活性の増加が関与していると考えられております。酵素誘導は肝腫瘍のプロモーションに随伴して認められた現象として考えられております。

39 ページでございます。各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をピリブチカルブ（親化合物のみ）と設定いたしました。各試験における無毒性量と最小毒性量については表 36 に示されているとおりでございます。

ADI の設定なんですけれども、40 ページにございますように、評価書（案）におきましては、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験で得られました NOAEL0.75 というのが最も小さな値であったのですが、先ほど御議論いただきましたように、評価書の 29 ページの表 26 にございます 500 ppm の雄で見られました尿比重量の増加というのを毒性指標としてとらないということでございましたので、この雄についての NOAEL がワンドーズ上がることになります。

したがいまして、表 36 を御覧いただきますと、イヌの 1 年間慢性毒性試験で得られた雌における無毒性量 1.31 というのが最も低い値となるんですが、これを ADI の設定根拠といたしますと、安全係数を 100 を用いて ADI を算出いたしますと、0.013 mg/kg 体重/日となるのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

三枝先生、何かございますか。

○ 三枝専門参考人

先ほどの議論では、ラットの 2 年間のもので雌の方はそのまま生きていたと思うんです。0.88 が一番低い値だと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

申し訳ございません。そうしますと、0.88 ですね。試験は変わりません。NOAEL が 0.75 から 0.88 となりまして、安全係数が 100 を使いますので、ADI としては 0.0088 mg/kg 体重/日と設定することになると思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

いかがでしょうか。皆様、それでよろしゅうございますか。

○ 津田専門委員

最後の ADI の設定という意味ですか。いつも申し上げていることですが、これはマウスで明らかな発がん物質ですね。そういう場合にほかの物質と一緒に安全係数が 100 でよろしいのかということを申し上げているんです。ほかと整合性ということでも 100 にされていますが、これはやはりきちんと考えていただきたいと、私は毎回そう申し上げます。

がん原性があってもなくても係数がすべて同じなら何千 ppm という試験はやらなくてもいいということになります。発がん性がわかるのはそういう高用量でしか出ないので、そ

れがヒトに応用した場合に低いドーズで関係しないとも言えないというところで安全係数があると思います。そこで全くほかのものと同じで、単に機械的に 100 で割るというのは、やはりサイエンティフィックな立場で言うと、少し考える必要があると思います。

変異原性があれば何が何でも閾値なしと。変異原性のあるものが全部がん原物質であるとは限らないわけですから、これは変異原性がなくて、見かけ上の発がん物質ですね。そういう場合は話が違うわけでして、やはり動物でがん原性のあるないが最終判断であるので、その立場で考えていただきたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事務局から今の御意見に関して、何かございますか。

○ 都築課長補佐

津田先生から、ほかの物質との整合性をしっかり取ってというようなお話がございましたけれども。

○ 津田専門委員

違います。ほかの物質と整合性を取ると、すべて 100 ということになっているので、私はその物質によってがん原性がないということで、きちんと考えていただきたいと申し上げたのです。

○ 都築課長補佐

一般的に化学物質ですとか環境中の汚染物質については、発がん性が見られた場合に安全係数を 200 とか 1,000 とか、100 より大きい数字を取ることがございます。それについては、2 年間の長期投与に基づく発がん性試験等が行われていないことをもって、不確実な部分があるので安全係数を多くするということがやられておりまして、農薬についてはしっかりとした発がん性試験が行われていて、かつ発がんのメカニズムがプロモーション作用である場合については安全係数 100 とするということで、ある程度の合意がなされていて、ほかの物質とは行われている試験が大分違うんだというところで、安全係数の扱いについて差が出ているものと思いますので、ここについては安全係数 100 で是非御理解いただきたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 津田専門委員

ちょっと意味がわかりません。これはプロモーションの試験ですか。単なる慢性毒性試験ですから、プロモーション試験とは違います。プロモーション試験というのは、あらかじめ発がん物質をやっておいて、そのバックグラウンドよりも頻度ないし数が増えるかどうかプロモーション試験であって、これは単に普通に混餌投与しただけですね。ですから、これは発がん性試験です。

○ 都築課長補佐

確かにここで行われている試験は発がん性試験と、併せて後ろの方にマウスの発がん性

が見られたことを前回の農薬専門調査会で指摘をして、それについてのメカニズム試験として酵素誘導等を調べてくださいということで、申請者にメカニズム試験をお願いしております。

その結果、ある程度この作用がプロモーション作用によるものであろうという御判断がなされたと思ひまして、私はプロモーション作用ということを先ほど申し上げました。

○ 津田専門委員

ほとんどの発がん物質はプロモーション作用を示します。それはもうわかっている話です。ですから、その理論は少しおかしいと思います。

○ 都築課長補佐

プロモーション作用のある発がん物質であれば、農薬については閾値がとらえられた場合に ADI の設定は安全係数 100 で可能であるというのが合意事項だと思っております。

○ 津田専門委員

そうすると、ほかにプロモーション作用のない発がん物質もあるという仮定ですか。

○ 都築課長補佐

農薬については現在認められている、使用されている農薬についてプロモーション作用がなく、イニシエーション作用のある農薬はないと判断しています。

○ 津田専門委員

おっしゃるのは、非変異原性物質はそういうプロモーション作用であると。

○ 都築課長補佐

テストガイドラインの中に書いてあるんですけれども、発がん性が見られた場合にはメカニズム試験を行って、発がんが起こる機構をある程度明らかにしなさいと。その結果、プロモーション作用によるものであれば、閾値を設定できるという考え方に基づいて ADI の設定をしているんですけれども、それが確認できない場合には ADI 設定に進まないということでやっております。

○ 津田専門委員

それに私は別に反対しません。問題は 100 でいいかということをお願いしているのです。

○ 都築課長補佐

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

原則的には、もうさっきから何回も議論に出ているように、遺伝毒性がない発がん物質については必ず閾値が取れる。ですから、発がんが起こる。その前にまた前癌病変が起こる。その前に細胞増殖が起こる。その前にまた酵素誘導等が起こる。そういうことで、その前には何も残らない閾値があるわけですから、NOAEL は必ず取れるわけなんです。

ですから、そこで発がん物質だから、こういう閾値に取れるものでしたら、あえてまた追加的に安全係数をかけるという議論には、そういう議論にはならないというのが今まで農薬でそのほかの物質でも、清涼飲料水は若干別な面がありすけれども、それが皆さんの

合意で行ってきた評価の仕方なんです。その辺を御理解いただいておりますけれども。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。いろいろとこういう議論があったということが議事録に残りますし、必要があれば、また幹事会でも御検討いただくということもあろうかと思えますし、本委員会でも御検討いただくこともあるのではないかと考えます。

津田先生、このくらいのところでよろしゅうございますでしょうか。

○ 津田専門委員

結構です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

○ 廣瀬委員

もう一つ別のところで、38 ページの一番最後の行ですけれども「酵素誘導は肝腫瘍プロモーションに随伴して認められた現象」というのは、どういう結果を指して、こういう表現をしているのでしょうか。ちょっと確認できなかったものですから。

○ 納屋座長

事務局、御指摘の場所はわかりますか。

○ 渡邊評価専門官

これは 32 ページのマウスの発がん性試験のところの 13～15 行目にかけて書かれた記載をこちらの方に書いております。

○ 廣瀬委員

酵素誘導というのは、どういう酵素が誘導するんですか。

○ 渡邊評価専門官

これは UDPGT のことです。

○ 廣瀬委員

これは発がんプロモーションに随伴して起こるのでしょうか。

○ 都築課長補佐

書き方を直します。すみません。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 納屋座長

事務局で文章をもう一度修正していただいて、それからまた進めていただければと思います。基本的には ADI は設定できましたので、本日の調査会の審議事項として ADI は求まったということでよろしいかと思えます。どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、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に報告する予定でございます。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まして、修正させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。これで終わりましたので、一旦休憩を取りたいと思います。あの時計で 35 分まででよろしゅうございますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

では、どうぞよろしくお願いいたします。

（休 憩）

○ 納屋座長

それでは、座長の不手際で時間を取ってしまいましたので、次の剤を迅速に進めたいと思います。

次の剤のメタラキシルについての審議を始めたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。資料 3 のメタラキシル及びメフェノキサム評価書を御覧ください。

4 ページを開いていただけますでしょうか。これまでの経緯が書いてあるんですけども、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準値が設定されている剤でございます。基準値としてはメタラキシル及びメフェノキサムという 2 つの物質について、同じ基準値が設定されております。

この関係なんですけれども、従来、我が国ではメタラキシルというラセミ体で農薬登録があったんですけども、世界的にはこのうちのメタラキシル M という D 体の方の比率を高めた原体が流通の主体をなしておりまして、我が国についてもメタラキシル M に全体的に製剤の供給を切り替えたいということで、今回メタラキシル M についてのデータも併せて提出をして、ADI を決めたいということでございます。

この原体の切り替えと併せて適用拡大申請がなされておりまして、ポジティブリスト制度に関する申請と併せて適用拡大申請が 5 月 22 日に出されております。適用拡大申請されている作物はピーマンとミョウガです。評価に必要な資料につきましては、事前に先生方にお送りして、いただいた御意見をこの評価書に見え消しで反映させていただいております。また、予備のデータのフルセットがもし御入用でしたら、おっしゃっていただければ出しますので、お申し付けくださいませ。

では、引き続き、御説明を入らせていただきます。まず初めにこの評価資料の全体像を御覧いただくために追加資料 3 を御覧いただけますでしょうか。これは申請者がそろえたものでございまして、メタラキシル M の試験成績について、一部メタラキシルを用いて行った実験データで提出を省略したいということでございまして、表 1 に書いたような形で、メタラキシル M で実験をやった部分と一部の例えば毒性の中でイヌの慢性毒性試験、ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験等はメタラキシルの試験成績で代替をしたいということ。

ウサギを用いた催奇形性試験はかなり高用量まで行われた試験ですけれども、これもメタラキシルの試験成績で代替したい。あと代替しているのが酵素誘導試験と一部の環境中の運命試験。これについてはメタラキシルのデータで変えたいということでございます。評価書を御説明しながら、随時その点についても言及したいと思います。

それでは、まず動物体内運命試験について、事務局から簡単に御説明をさせていただいて、後から先生の方から細かい内容について御指摘をいただければと思います。

この評価書中の表記なんですけれども、厚生労働省が出している告示上はメフェノキサムという物質なんですけど、ISO で定めている名称がメタラキシル M でございますので、この評価書の中では極力メタラキシル M という用語に統一をさせていただいております。御承知おきください。

まず 9 ページを開いていただけますでしょうか。いずれもメタラキシルあるいはメタラキシル M、代謝物である C1 のフェニル環炭素を ^{14}C で標識したものをを用いて実験を行っております。

まず表 1 を御覧いただきますと、メタラキシルとメタラキシル M それぞれを低用量と高用量で投与した場合の血中の放射能濃度の推移でございます。ここから言えることは、メタラキシルの高用量投与の雌だけちょっと T_{max} の時間が長いんですけれども、それ以外は非常に T_{max} も短くて、T_{1/2} も短いということで、吸収が早くて排泄も早いということが言えるかと思います。

排泄の経路なんですけれども、表 2 に書いてありますとおり、尿中と糞中からそれぞれ雄雌、低用量と高用量で若干の差はあるんですが、尿と糞から出ていくということでございます。

体内分布なんですけれども、雌雄ともに肝臓で分布が見られるということ。一部メタラキシル M ではなくて、メタラキシルを用いた場合には肝臓と死亡に若干分布するということがあります。

代謝でございますが、親化合物が一部見られるところがあるんですけれども、非常に微量で、しかも糞中では認められないということで、ほぼ完全に代謝されていくということが言えるかと思います。

10 ページの下のところにかかせていただきましたけれども、動物体内運命試験で非 GLP のものが存在するんですが、どうしようかということで、細川先生から非 GLP の試

験であって、GLP 対応の試験でしっかりと結果が置き換えられるものについては、もう削除していいのではないかと御意見をいただいております、先ほど永田先生の方から削除していいのではないかとのお話が出ていたかと思えます。

13 ページまで飛ばさせていただきます、ここは胆汁中排泄の試験が行われておりますが、この結果、胆汁中排泄が示唆されたという結果が出ております。

14 ページはメタラキシルを用いた試験なんですけれども、吸収、分布、排泄で、先ほどの試験と同じような結果でございまして、非常に吸収は早くて、糞中、尿中から排泄をされていく。肝臓、一部腸管に分布するというような結果が出ております。

代謝物の同定・定量試験が行われておりまして、ここでは主要代謝物は D であって、それ以外に B とか C1 等々が検出をされております。糞中の代謝パターンといたしましては、D と I が検出されるということでございました。

動物体内運命試験については、簡単ですが以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御意見はございますでしょうか。

○ 永田専門委員

今お話があったように吸収、排泄が早いと。ほとんどが代謝された後に抱合体になりますので、そういう意味では毒性もほとんど問題がない。ただ、腸肝循環があるということなんですけれども、それも抱合されるという理由でそういうことになったと思いますけれども、結果的には抱合体ということでもありますので、ほとんど毒性という面では問題ないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、先をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、植物体内運命試験にまいります。まずレタスを用いたメタラキシル M とメタラキシルの比較試験を行っております。この結果なんですけれども、表 6 にまず親化合物と代謝物 C1 の DL の鏡像体比がどうなっているかというのがありますが、結果としては DL の変化がないという結果が出ております。

表 7 のところにメタラキシル M とメタラキシルの代謝経路が同等であるというような結果が出ております。この下に石井先生からコメントをいただいております。

ほぼ同等の結果が得られたということを踏まえて、メタラキシル M の細かい植物代謝試験が省略されてございまして、(2)以降、メタラキシルを用いた試験がレタス、ブドウ、バレイショ、タバコ、水稻で行われております。

いずれも処理した後に代謝物としては E あるいは D といったようなものが検出されているという状況でございます。一部代謝物 E の残存活性というか、検出量が親化合物の 10 %を超えているということで、石井先生からどう扱うかというコメントをいただいております。

ます。

植物体内運命試験まで、以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。石井先生、御説明をお願いできますか。

○ 石井専門委員

今、事務局から説明のあったとおりで、ほとんど植物体は光学異性体間の変換というのはどうも起こっていないようなので、旧メタラキシルを使いますと若干 D 体の方が分解が早いかなという変化が多少は起こっているようにも見えますけれども、土の中ではそれが異なる変化を起こしている。土壌層というところで分析しているのがあるんですけども、比率が大きく変わっている場合があります。

ただ、これだけなんですね。後ろに土壌代謝があるんですけども、やはりそちらの方ではっきりしないんです。その新しく出されたメタラキシル M のレタスの代謝試験では総残留放射能の 40% くらいの E 体が出てきているので、前のデータでも多少は出ているんですけども、何で今までほっておいたのかがよくわかりませんが、その辺は考え方を少し整理しておいた方がいいかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。臼井先生、いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

私も石井先生のおっしゃったようなところでよろしいかと思います。化学的には D と L はほとんど差がないようなんですけども、生物体内では先ほど石井先生もおっしゃいましたけれども、D 体の分解が早いと思います。そんなところですよ。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。先に進めてよろしいでしょうか。それか何かここで修正とか必要でしょうか。

○ 石井専門委員

総合考察辺りでもう一回考え直せばいいと思います。

○ 納屋座長 ありがとうございます。

それでは、先をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、環境中運命について、通して説明したいと思います。まず土壌中運命試験でございますが、19 ページの (1) のところで好氣的な水土壤中運命試験がメタラキシル M とメタラキシルを使って行われております。

21 ページに好氣的な土壌中運命試験がメタラキシル M とメタラキシルを使って行われております。いずれもラセミ体か D 体かという違いはあるんですけども、挙動としてはほぼ類似でございました。

(3) 好氣的、好氣的及び嫌氣的、滅菌好氣的な土壌中運命試験がメタラキシルを用いて行

われております。全体を通して言えることなんですけれども、メタラキシルM、メタラキシルともに好氣的条件で分解が比較的早く進んでいく。嫌氣的条件になると分解がややゆっくりになって、滅菌土壌を使うとまた分解しないというような状況でございます。

22 ページの下の方、好氣的土壌中運命試験が分解物 C について。これは土壌中のメジャーな分解物でございますが、C1 について行われております。C1 の分解も土壌中で比較的速やかにと申し上げてよろしいかと思うんですけれども、22 ページの一番下のところですね。J を経由した半減期が 68.5 日、二酸化炭素に変化した場合が半減期 260 日、J 経由した経路と二酸化炭素になっていく経路を両方考えますと、54.2 日という半減期で分解をしていくということが言えるようです。

23 ページに移りまして、土壌吸着試験がメタラキシルとメタラキシル M を用いて行われております。いずれも同程度の有機炭素含有率によって補正された土壌吸着係数を示す。

土壌脱着試験のメタラキシル M を用いて行われております。御覧のような数字です。

水中運命試験が加水分解試験、水中光分解試験等を行われております。まずメタラキシル M を用いた試験が加水分解試験で 1 つ、メタラキシルを用いた試験が 2 つ行われております。いずれもアルカリ側で若干の分解があるんですが、中性、酸性側では安定であるような傾向があります。

水中光分解試験がメタラキシル M を用いたものと自然水中でメタラキシルを用いた試験等が行われております。若干挙動が違いまして、メタラキシル M については自然水中で比較的速やかに分解をして、それ以外はいずれも分解性がほとんどないというような形で、メタラキシルについては自然水を使っても分解しないと結果が出ております。

26 ページに移りまして、土壌残留試験が行われております。これはメタラキシルとメタラキシル M でほとんど同じような傾向を示しておりまして、親化合物は最大で 40～50 日で容器内試験も含めて半減期が半減していくんですけれども、C1 を加えますと若干容器内試験で半減期が長いところがあるんです。いずれにせよ土壌中では速やかに分解していった、問題ないと申し上げてよろしいかと思えます。

作物残留試験でございます。メタラキシル M メタラキシルを分析対象化合物として作物残留試験が行われておりまして、結果は別紙 3 に示されているんですが、このうちミョウガについてはメタラキシルのみのデータということになっております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでのところに関しまして、石井専門委員、臼井先生、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

土壌中では、今、説明があったように C1 という、あるいは C1、C2 というのは基が違うからそう言っているんですけれども、C という分解物が主に出てくるんです。いずれにしても、土の中での分解はそんなにだらだら行くものではなくて、比較的速やかに分解

しております。その点においては特に土壌中に残りやすいということはありません。

ただ、21 ページに書いておいたんですが、これは線が引っ張ってあるところですが、抄録の中に言い訳が書いてあったんですけれども、これは要するにラセミ体で分析しているから鏡像体の C2 の方もできているはずという言い分けが置いてあったので、それは別にここに書かなくてもいいのではないという意味で言うてみただけです。土の中ではそういうふうにとくにどれかが非常に残りやすいということとはございません。

環境中での試験をやっています。水中の加水分解とか光分解です。これはいずれにしても、比較的安定だということ言えると思います。ただ、微生物によって土の中では分解されていきますので、そういう意味では光分解とか加水分解というのは起こりなくとも残りやすいということではないと言えます。

その結果がいわゆる通常の圃場試験でやったのが 26 ページの土壌残留試験というのがそうなんですけれども、これは半減期で示されておりますけれども、通常は圃場試験をこのごろは主として見るようになっていまして、これを見ていただきますと、2 週間以内くらいで分解は進む。これは半減期ですけれども、ですから、そんなに残るようなものではありません。

作物残留試験は大体がメタラキシルでやった試験が大半を締めておりますけれども、ちょっと気になっていたのは、ここにコメントを書きましたように、実はそのメタラキシルはアメリカのやり方、FAO、WHO と日本のやり方。いわゆるコーデックスのやり方と日本は同じなんですけれども、アメリカが大分やり方が違っていまして、送っていただいたアメリカの資料を見ていると、要するにアメリカは 2,6-ジメチルアニリンの骨格を持っているものを全部はかるということになっているんですけれども、日本の場合は親化合物だけををはかることになっています。コーデックスの場合も多分そうになっていると思うんですが、アメリカは調整しようとしたけれども、考え方が違うから調整不可能という言い方を文章の中にしておりました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。臼井先生、何かございませんでしょうか。

○ 臼井専門委員

今、石井先生が言われたところでよろしいと思います。土壌中でかなり非抽出性と言うんですか、結合性の物質に変化しているものが多いように思いました。自然水中での分解ですけれども、滅菌するとほとんど分解されないんですが、滅菌でない自然水の状態で、かなり分解している。あとは吸着試験でしょうか。これを見ますと吸着性が大きいと見受けられました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。事務局への確認なんですが、石井先生が御指摘されました 21 ページのなくていいのではないかとこのところは削除ということでよろしゅうございます

か。

○ 都築課長補佐

削除させていただきます。

○ 納屋座長

26 ページの石井先生のコメントで、日本はどうするのかという御指摘がございますけれども、ここはどのようなになりますでしょうか。

○ 都築課長補佐

ポイントはこの E とかいう化合物とか、ほかの 2,6-ジメチルアニリンの骨格を持つものが親化合物と比較して、どの程度の毒性を持つのかというところで、非常に強い毒性を持つのであれば、その辺も含めて規制対象にしていく必要があると思いますので、その辺のところを念頭に置いて、あとの毒性試験のところを御覧いただければと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、先に進めさせていただきます。

○ 都築課長補佐

それでは、一般薬理試験から急性毒性のところまで御説明させていただきたいと思います。

一般薬理試験は表 14 というのが 28 ページからあるんですけども、マウス、ラット、モルモット、ウサギを用いて一般薬理試験がメタラキシルとメタラキシル M について、それぞれ全く同じ試験が行われております。

御覧いただくとわかるとおり、中枢神経系から自律神経系、循環器系とほぼ同じような用量で類似の作用が見られておりまして、一般薬理については、ほぼメタラキシルとメタラキシル M で同じような作用があると考えてよろしいかと思います。

ただ、注目していただきたいのが、循環器系のところですね。ウサギを用いた試験でメタラキシル、メタラキシル M とともに心拍数の減少が見られておりまして、これについては後ほど詳しい試験が申請者の方から提出されております。

8 番、急性毒性試験。30 ページに移ります。まずメタラキシル M を用いて行われた試験でございますけれども、ラット、マウスを用いた急性経口投与試験でございますが、SD ラットを用いた急性経口投与で雄では 953、雌では 375 という LD₅₀ になっておりまして、マウスではややそれよりも高めの数字になっております。経皮投与、吸入投与ではそれほど強い毒性が出ていない。

31 ページに移りまして、今度はメタラキシルを用いた試験でございます。ラット、マウスを用いた経口投与試験で、若干メタラキシル M と比べて多い少ないはあるんですけども、オーダーとしては同じくらいのところで LD₅₀ が決まっているのかなと思います。経皮投与、吸入投与では毒性が経口投与に比べて大分弱いということが共通しているかと思います。皮下投与、腹腔内投与ですと比較的低い用量で死亡が見られます。

米国、豪州、JMPR については、抄録に記載がないものについて記載をさせていただき

ました。ただ、実施年が古いようなところもあって、全部ここに載せておくべきかどうかというところについては、載せなくてもいいのかなと事務局としては考えております。

(3) で代謝物を用いた試験でございます。先ほどお話がございました土壤中で見られる C1 ですか植物代謝で見られる E について、親化合物と比べてやや高い LD₅₀ の数字になっております。原体混在物について、急性経口投与試験が 33 ページの表 19 にまとめられております。被験物質 5 については親化合物と同程度の毒性なんですけれども、それ以外については親化合物より大分弱い毒性になっているかと思います。

続けて刺激性等についても説明をさせていただきます。メタラキシル M について、眼、皮膚に対する刺激性なんです、眼に対して刺激性はあったんですが、皮膚には刺激性なしと。感作性につきましてはマキシマイゼーション法、ハートレーモルモットを用いたクローズドパッチ法が行われているんですが、いずれも陰性という結果でございます。

JMPR で同じ試験を評価しているんですが、眼、皮膚刺激性は抄録と同じ結果で、皮膚感作性も陰性ということです。こちらはビューラー法を用いた皮膚感作性の試験も載っていて、いずれも陰性ということです。

古い試験なんですけれども、1976 年のメタラキシルの刺激性等でございます。眼に対して極めて軽度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性ということになっております。皮膚感作性については、皮膚感作性を有する可能性があると考ええられたと。これは申請者の見解ですということです。

JMPR、アメリカ、豪州等で行われた結果を下の表 20 にまとめさせていただきました。これについては最終的には申請者はメタラキシル M のみを世界的に流通させたいということです、できましたらメタラキシル M のところを中心に御評価いただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでのところで御意見はございませんでしょうか。まずは表 17 については古いデータだし、なくてもいいのではないかという提案がございますが、この件に関していかがでしょうか。

山手先生、何か御意見はございませんか。

○ 山手専門委員

確かに一部 1988 年のデータもありますけれども、このデータはそれ以外の表のところでもカバーできますので、なくてもいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

なくてもいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

代替できるのであれば構わないと思います。そうでない場合には古くても関係ないと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

なくてもいいと思います。

○ 納屋座長

どうでしょう。ウサギの経皮のデータがないと、次のウサギの皮膚刺激性データの評価ができないとかいうことあるかと思うんですが、その辺を含めて残しておいてもいいかなというのがありますが、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

では、川合先生から、代替できるのであれば省略して構わないというお話がございましたので、その辺を踏まえて再整理させてください。

○ 納屋座長

よろしくお願いいたします。

○ 川合専門委員

吟味された上で個別に当たっていただければと思います。

○ 納屋座長

これに関連しますけれども、刺激性のデータが2剤あって、新しい方のデータだけで評価を進めてはどうかという提案なんですけど、この件につきましてはどうでしょうか。

○ 山手専門委員

それでいいと思います。

○ 納屋座長

そうすると、メタラキシルのデータについては、特に評価しなくてよいと。ただ、こちらは軽度の刺激性があるよと書いてあって、メタラキシル Mの方は刺激性がないとなっていて、それでも評価しないでよいかという気はしますけれども、よろしいですか。

○ 山手専門委員

先ほど事務局が言われましたけれども、申請者は Mの方を主流にしたいということですので、いいと思います。

○ 納屋座長

では、先に進めてください。ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

それでは、亜急性毒性試験に進ませていただきます。まずラットを用いた試験で、メタラキシルとメタラキシル Mを比較するための試験が1994年にGLP対応で、28日間の試験

で行われております。これは厳密な比較を行うために強制経口投与で用量をしっかりと管理した上で試験が行われております。

結果が表 21 に示されております。御覧いただきますと、主に影響が出ているところが肝臓ということで申し上げてよろしいかと思えます。ただ、若干メタラキシル M とメタラキシルのところでは 150 mg/kg 体重/日のところで、雄でメタラキシル M について自発運動の低下が見られたり、メタラキシルについては、そのところで何ら影響が見られなかったりというようなところで違いが出ております。

また、この試験の解釈の仕方なんですけれども、JMPR では肝臓の影響が 150 mg/kg のところで観察されたが、悪影響でないと考えられたとして、NOAEL を 300 mg と取っております。これについて、山手先生からコメントをいただいております。

以下 (2) 以降、メタラキシル M ですとかメタラキシルを用いて、いろいろと亜急性毒性試験が行われているんですが、ラットに関しては主に影響が出ているところが肝臓というふうに申し上げてよろしいかと思えます。一部、卵巣に影響等が見られているんですが、毒性的意義はないと解釈をされております。

イヌの試験が 39 ページのところにございまして、イヌを用いたメタラキシル M の混餌投与によります 90 日間亜急性毒性試験が行われております。アルカリホスファターゼの増加を伴う肝臓の絶対重量、比重量の増加が最高用量群 1,250 ppm で見られておりまして、無毒性量は 250 ppm と考えられております。

若干 JMPR ですとか豪州で同じ 250 ppm なんなんですけれども、検体の摂取量の計算の方が違う関係で数字が違っております。

(4) は亜急性経皮試験でございます。ここのところに山手先生から一部修正をいただいておりますが、NOAEL については最高用量群 1,000 であるということでございます。

40 ページに移りまして、ラットを用いてメタラキシル M での亜急性神経毒性試験でございます。一部 FOB で脳の絶対重量の低値があったんですけれども、病理組織学的検査で脳に所見が見られなかったのも、毒性学的意義はないとみなしました。いずれも投与の影響と見られるような神経毒性がないということで、NOAEL は雄では 1250 ppm、雌では一部摂餌量の低下が見られましたので、250 ppm を NOAEL としましたけれども、神経毒性はないとしております。

代謝物 C1 について、28 日間の亜急性毒性試験を行っているんですが、無毒性量は最高用量の 1,000 mg とみなしております。

41 ページ、代謝物 J を用いまして、28 日間の亜急性毒性試験を行っていますが、この試験についても無毒性量は最高用量である 1,000 mg と考えております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでの部分に関しまして、御意見をお願いいたします。

○ 山手専門委員

結局今回の農薬の評価書というのは申請者の方の農薬抄録に基づいて書かれていると思うんですけども、それと海外の評価書との大きな違いは、特に JMPR の評価書なんですけれども、肝毒性の見方が大きく違っているというのがポイントだと思うんです。

私自身この剤は全体的に見ると肝毒性はあると。JMPR はなぜ肝毒性を否定したのかなというのを考えたんですけども、先になります、そのほかの試験のところでは農薬評価書の 55～56 ページになると思うんですけども、結局、薬物代謝酵素がいろいろ動いたけれども、このフェノバルと比べると非常に軽度であって、それは可逆的で正常な反応だと考えているんです。ひょっとしたらこれを基に肝毒性はそんなに重要ではないということ、この JMPR は判断したのかなと。勝手に推測しているんです。

ただ、心強い意見としては、細川先生からこれは酵素誘導が起こっているんだと認めるべきだとかかれてありますので、それをきちんと勘案するということを踏まえると、この評価書に書かれている肝毒性の肝重量増加とか、比重量増加とか、肝臓の肝細胞肥大というものは、各毒性試験を通じて毒性としてとらえるべきではないかという気がいたします。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今の山手先生のコメントに関しまして、津田先生、いかがでしょうか。何か御意見はございませんでしょうか。

○ 津田専門委員

同じように肝毒性がないとするには、もう少し議論をする必要があると思います。

○ 納屋座長

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

私はコメントをいたしましたように、肝毒性をどういうふう to 把握するかが一番問題になると思います。古い部分にはまだまだ薬物代謝酵素活性は 80 年代くらいのものでしか出ていませんので、その前のデータもあったりしましたから、それで誘導辺りのことはあまり念頭に置かずに判断していると思いますから、その点で少し乖離があるのはやぶさかではないと思います。

ですから、今回メタラキシル M の試験成績に代替につきまして、割と実は薬物代謝酵素の活性のことも含めて記述をしてあります。ですから、これを中心に我々は考えざるを得ないのではないかと思います。

ただし、この場合に追加資料 3 におきまして、本当にこの薬物の肝毒性は何かについては、やはり我々としては記述を求めておいた方がいいと思います。その上でこういうカット・オフ・ラインはいいと思うんです。そうでないと各毒性試験が実はある場合には重量だけ、機能も含めてある場合には、これは軽度だからということで、大変フラグメントなどが介入して、第三者の方がわかりにくいと思いますから、少し簡単でもいいから、この薬物の肝毒性について、どういうふう to 考えるかを少し記述をしておいても悪くはない

かなと思うんですというのが私の意見です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

同じような考え方なんですけれども、このデータを見ると5匹とか、かなり母数が少ない感じがするんです。5分の1と5分の2でどう差があるんだとかという話になってくると、これはもう論議の仕様がないので、その辺も踏まえて、総合的に考える必要があると思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、ここまでの部分に関しましては、この評価書の判断どおりを皆さんは御支持いただいているということでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 都築課長補佐

確認ですけれども、JMPRの判断の部分は削除して、農薬抄録に書いてあるところに一本化していくということでまとめさせていただきます。

それでは、続けて慢性毒性試験の御説明に移らせていただきます。41ページの11番の(1)の6か月間のイヌの試験でございますけれども、これを慢性毒性とするか亜急性とするか、若干判断は分かれるかもしれないんですけれども、食品安全委員会が発行している用語集の分類では、6か月以上を慢性毒性試験と言うとしておりますので、ここでは6か月の試験を慢性毒性の方に含めさせていただきました。

ここでも1,000 ppm投与群のところでイヌの肝臓に影響が出ておりまして、対脳重量比で肝臓の重量が増加したと。合わせて逸脱酵素でもあるアルカリホスファターゼのレベルが上がっているということで、NOAELといたしましては、雌雄ともに250 ppmと取っております。

イヌを用いましたメタラキシルでの2年間慢性毒性試験でございます。これが最高用量が80 mgまで行われているんですが、結果の概要が表23にまとめられておりまして、高用量群では死亡が見られております。血液毒性がこのみで見られているようです。肝臓への影響が見られていて、NOAELは8 mgということでございます。

43ページの(2)ラットを用いまして、慢性毒性／発がん性併合試験が最高用量1,250 ppmまでの用量で見られております。結果といたしましては、250 ppm以上の投与群で肝臓に影響が見られていて、NOAELとしては50 ppm。発がん性は認められておりません。この250 ppmの肝臓への影響をJMPRの方では毒性と取っていないようです。

○ 川合専門委員

この250というのは、申請者の後からのコメントですね。肝細胞の空胞化の話でしょう。

○ 都築課長補佐

申請者の云々というのは、43 ページの JMPR のコメント、JMPR がこういうふうに判断をしたということでございます。

○ 川合専門委員

わかりました。

○ 都築課長補佐

44 ページに移ります。マウスを用いまして、2 年間の発がん試験が行われております。GLP 非対応の試験でございますが、これでも最高用量群で体重増加抑制、摂餌量の低下等が見られているんですけれども、発がん性は認められていないということで、NOAEL は雄で 250 ppm、雌で 1,250 ppm ということでございます。

以上です。

○ 納屋座長

ここまでの部分につきまして、先ほどと同じように JMPR の評価との違いがございますが、いかがでしょうか。この評価書（案）の評価のままでよろしいかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

○ 山手専門委員

1 点だけなんですけれども、2 年間のイヌの慢性毒性試験で血液毒性が出ていますね。これが私の方で修文と書いてあるんですけれども、これも実は JMPR の方では慢性に投与するとこういう血液毒性に変化が出るという記載があったので、これはやはりそれまでの短期試験では出ていませんので、あえてこれはきちんと我々の評価書の方にも書いておくべきかなということで、修文という形で提案させていただきました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ほかにございますでしょうか。よろしゅうございますか。

では、先をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、44 ページの下の方から、生殖発生毒性試験について。メタラキシルを用いて 3 世代繁殖試験が行われております。1980 年に行われた GLP 非対応の試験でございます。この 3 世代繁殖試験の一部の胎児を取りまして、催奇形性についても検討されております。

結果といたしましては、一部 1,250 ppm 投与群において体重増加抑制が見られたんですが、F1 世代の雄でのみ見られて、F2 世代では認められなかったということから、検体投与の影響ではないと考えられました。児動物では検体投与の影響が認められませんでした。

以上から、無毒性量は親動物、児動物ともに 1,250 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。

発生毒性試験がメタラキシル M とメタラキシル、それぞれを用いて行われておりまして、まずメタラキシル M は 1995 年の GLP 対応の試験でございます。最高用量は 250 mg まで行われております。母動物では最高用量群で体重増加抑制等が認められております。

胎児では検体投与に関連した所見は認められませんでした。一部、全身の浮腫とか第5指末節骨の未骨化等が増加したんですけれども、背景データの範囲内ということで、検体投与に関連した変化でないと考えられました。

以上を踏まえまして、NOAELは母動物では50 mg、胎児では250 mgと考えられました。催奇形性は認められておりません。

事務局から問いかけをさせていただいておりまして、納屋先生からお答えをいただいております。後ほど納屋先生から御説明いただければと思います。

メタラキシルを用いた発生毒性試験が1978年にGLP非対応で行われております。最高用量120 mgまででございます。母動物で一部体重増加抑制、摂餌量の低下等が認められております。NOAELに関しましては、母動物で60 mg、胎児で120 mgとしております。

追加試験が行われておりまして、より高用量での試験が行われております。この結果、母動物では250 mg投与群で死亡までに至る激しい症状が認められております。胎児では250 mgのところでは骨化遅延等が観察されております。

以上を踏まえまして、250 mg投与群で母動物、胎児に影響が見られましたので、無毒性量につきましては50 mgということになっています。

ウサギを用いたメタラキシルでの発生毒性試験が2回行われております。最初の試験が20 mgまでの投与で、その後の試験でより高用量で300 mgまでの試験が行われております。トータルで見ますと、最初の試験では最高用量まで影響がなかったんですけれども、その後の試験で300 mg投与群で母動物で摂餌量の低下、体重増加抑制が認められました。

しかしながら、胎児は影響が見られないということで、NOAELは母動物で150、胎児で300というふうに考えられました。催奇形性は認められておりません。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。生殖毒性に関しましても、JMPRの評価の内容を確認することができないということから、向こうの判断は支持できませんということで、評価書（案）を支持しますと。それは農薬抄録のデータからすべて裏づけられているということを確認しております。以上です。

よろしければ、次をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、遺伝毒性に進ませていただきます。遺伝毒性試験がメタラキシルM原体とメタラキシル原体を用いて行われております。

まずメタラキシルMを用いた試験の結果が表24にまとめられておりまして、すみませんがin vitroの染色体異常試験で陰性のところにアスタリスクを付けてしまったんですが、誤記です。

(2) メタラキシル原体を用いた試験が表25にまとめられておりまして、いずれも陰性でございます。以上を踏まえて、遺伝毒性は特にないということで書かせていただいております。

ります。

メタラキシル原体を用いまして、JMPR ですか米国、豪州の結果をまとめて表 26 に書かせていただいております。一部、細胞毒性が見られるような用量で陽性が見られております。

代謝物を用いた試験の結果が 53 ページの表 27 に示されておりました、いずれも結果としては陰性でございます。

原体混在物について、遺伝毒性試験を行った結果、表 28 にまとめさせていただいております。いずれも結果としては陰性ございました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。本間先生、コメントはございませんでしょうか。

○ 本間専門委員

特に問題ないと思います。表 26 に関しては太田先生から、非 GLP の古い試験で特に必要ないのではないかということが書いてありますけれども、先ほどの急性毒性と整合性を取って、必要ないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 都築課長補佐

それでは、表はまた後ほど整理させていただいて、先生方に御覧いただきたいと思えます。

その他の試験に進ませていただきます。まず酵素誘導試験が行われておりました、1988 年にメタラキシルを用いて行われたものでございます。SD ラット雄 5 匹にメタラキシルを 40 mg で 7 日間、または 80 mg で 3 日または 7 日間連続して経口投与して行っております。

陽性対照といたしましては、フェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日で 3 日間連続で腹腔内投与いたしまして、試験が行われております。測定いたしました酵素はチトクローム b5 及び P-450 (CYP)、アミノピリン N-デメチラーゼ酵素、p-ニトロアニソール O-デメチラーゼ活性、NADPH 等々でございます。

結果といたしましては、フェノバルビタール投与群ではすべての酵素活性が有意に増加いたしました。

メタラキシル投与群につきましては、80 mg 投与群の 3 日及び 7 日投与群ではチトクローム b5 活性を除くいずれの酵素活性も有意に上昇いたしました。

40 mg 投与 7 日間では、チトクローム b5、NADPH、チトクローム C リダクターゼ活性を除くいずれの酵素活性もわずかに上昇いたしました。ということから、強さの違いはあるんですけれども、メタラキシル投与によって一部の酵素活性が有意に増加するということが示されました。

ただ、フェノバルビタールと比較すると、約 50% 程度の軽度な上昇であって、通常の異

物代謝と同様に可逆的で正常な反応であると考えられたと書いておりまして、細川先生から、二重線の部分は不明だと、明らかに酵素誘導が起こっていることを認めるべきだというふうに書かれております。

マウスにおける発がん関連バイオマーカーへの影響ということで、発がん性は見られないんですが、なぜか発がん性の検討がなされております。結果といたしましては、ICR マウスにコーンオイルに溶解したメタラキシルを腹腔内投与したところ、いずれの投与群でも肝、腎、肺の絶対重量、比重量に変化が認められませんでした。反復投与群の肝臓及び腎臓では選択的に CYP3A の誘導が見られましたということで書かれております。ただ、これをもって、発がん性をどう評価するかというと、発がん性は見られていないので、何でこういう試験をやったのかはよくわかりません。

in vitro の肝細胞毒性試験が行われております。57 ページの (3) でございます。結果といたしましては、メタラキシルによる影響は認められませんでした。肝細胞毒性を示さなかったという結論になっております。

一般薬理の試験で心臓の影響が見られたということで、ここで in vivo 試験が行われております。Wistar ラットを用いまして、メタラキシル、幾つかの薬剤を投与いたしまして、影響を検討いたしました。投与量が表 29 にまとめられておりまして、メタラキシルを投与した場合に、投与後 5 分後から心拍数が減少して、減少した状態が少なくとも 1 時間は持続したということで、メタラキシル投与によって心拍数の減少がやはり確認されたと。

また、フェントラミンまたはプラゾシンの前投与によって明らかに軽減されたということです。ヨヒンビン前投与では軽減されなかったというような結果になっております。

in vitro でラットの心臓に対する影響が調べられております。Wistar ラットの心臓ホモジェネートにメタラキシルを加えて、室温で 30 分間培養後、モノアミノオキシダーゼ活性について検討されました。メタラキシルによってモノアミノオキシダーゼ活性が用量相関的に阻害されたという結果が出ております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。56 ページのところで細川先生からコメントが出ておりますが、永田先生、何か補足説明とかお願いできますでしょうか。

○ 永田専門委員

実はそのところは 28 ページを開けていただけますか。このところにヘキソバルビタールの睡眠時間がございますね。用量を変えて 300 mg で 1.8 倍、あるいはメタラキシル M では 1.8 倍。これは実は酵素誘導がかかっている証拠なんですね。だから、高用量では酵素誘導がかかるということは明記した方がいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、事務局でこのところもまた文章を考えていただいて、御検討いただけますか。

○ 都築課長補佐

基本的には二重線部を削除してしまって、誘導が見られたというふうにとどめると思います。

○ 永田専門委員

それでいいです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そのほかのところに関しまして、抄録にないデータはどう取り扱うかという問題が提起されておりますが、いかがでしょうか。どなたか御意見はございませんでしょうか。

○ 山手専門委員

そのほかの試験の心臓に対する影響は、やはり薬理試験で心拍数の減少があったので、これは理由が付きますのでとどめておいてもいいと思うんですけれども、それ以外の試験も酵素誘導とか、私も必要だと思います。

ですから、気になるのは発がん関連バイオマーカーをなぜ調べたかというのは、もし我々に聞かれたときに答えるすべがないというのも難しいなと思うんですけれども、推測するとそういう肝臓での薬物代謝とか、やはりこの *in vitro* の肝細胞毒性試験と併せて行っているのかなという。それはよくわかりませんが、我々もこれをやった理由が言えるならば残しておいてもいいと思うんです。

○ 都築課長補佐

このメーカーが以前ほかの剤であったことなんですけれども、肝臓で薬物代謝酵素の誘導があると、場合によっては長期投与をやったときに発がん性が出てしまうので、亜急性毒性試験で酵素誘導が見られた場合にあらかじめもう発がんのメカニズム試験も並行してやってしまうということを過去に同じメーカーでやったことがあります。

結果として発がん性試験でがんがなくても、実験をやったデータを隠していると変に疑われるので、それも併せて出してしまおうと。空振りの試験だけれども、出してあるということが過去ございました。

○ 川合専門委員

これは余談ですけれども、年代を見るとちょっと合わないですね。

○ 納屋座長

ですので、メタラキシル M について検討したときにやった可能性があります。

○ 川合専門委員

むしろそう考えた方がいいかもしれないですね。

○ 廣瀬委員

タイトルが発がん関連バイオマーカーへの影響というのが理解できないですね。この CYP をいろいろ調べていますけれども、どうしてこれが発がん関連バイオマーカーなのかわかりませんし、投与方法が腹腔内投与ですね。ですから、もしがんができたとしても、こ

のデータというのはあくまでも参考的なデータにしかならないと思いますので、ここに提示する必要があるのかどうか、非常に疑わしいと思っています。

○ 永田専門委員

私も全く同じ意見です。

○ 納屋座長

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

先ほど前の方で一応の確認事項があったように、今回はやはり中心としてメタラキシル M を評価しているんだから、そのデータを中心にやろうということもあるので、この辺のところは特に何か記載すると、よけいやこしくなってしまうような気もするので、なくてもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、なくてもよいではないかという御意見なんです。削除するということによろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

では、56 ページの (2) の試験は削除ということをお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

それでは、食品健康影響評価についてお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。メタラキシルとメフェノキサム、評価書中ではメタラキシル M ということで表記させていただいておりましたが、その食品健康影響評価について。

まず動物体内運命試験でございます。特徴といたしましては、吸収、代謝ともに早い。分布といたしましては、肝臓にやや分布が見られる。親化合物がほとんど排泄物から見られないということで、動物体内で分解がかなり進んでいるということが言えるかと思います。主な代謝物は D でした。

植物体内運命試験でございます。親化合物のほかに C ですか E、それらの抱合体が観察されたということでございました。ポイントといたしましては、毒性試験の結果は主に影響が肝臓に見られましたということと、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は見られなかったということ。それと暴露評価対象化合物をここでは親化合物のみと書かせていただいております。植物の方で C とか E といったようなものが一部見られたんですけども、毒性についてそれほど強くないという判断でこう書かせていただきました。

最終的に ADI 設定なんですけれども、表 30 を御覧いただきますと、全体を通じて一番低い NOAEL がラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で見られました 1.9 を一番低

い NOAEL ととらえまして、安全係数 100 で除しました 0.019 を ADI ということで書かせていただいております。なお、諸外国は毒性の取り方等々が違いますので、各国それぞれ違う数字が並んでおります。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。この部分に関しまして、御意見をお願いいたします。

○ 石井専門委員

規制対象物質は、先ほど私は代謝物が抜けているのではないかと行って、確かに初期のデータは代謝物の発生量は少ないです。新たに出されたデータで多いんです。それが問題なんです。メタラキシルとメタラキシル M で試験してレタスの試験で見ますと、抱合体が 0.615 ppm のトータル放射能のうち、約 50% は代謝物 E なんです。それをほっといていいのかという問題があるんです。

確かに毒性は強くないかもしれないけれども、これだけ残っている代謝物をカウントしないならばルールを変更するんだということになるんです。ただし、この E という代謝物は動物代謝でもメインの代謝物なので、別に改めて試験をやる必要のあるものではない。そういう意味では、あまり問題の化合物ではないんですけれども、カウントするかしないかというところなんです。

ただ、これは簡単な話、分析法だけ変えればいいんです。トータルの 2,6-ジメチルアニリンをはかれば全部入ってしまうんです。別に新しい試験をやれということではないんですけれども、このメーカーがけしからぬと思うのは、10 年も前にアメリカで言われているのに日本では何もアクションしていないんです。アメリカでは 10 年も前にもうその 2,6-ジメチルアニリンの骨格を持っているものを全部はかれと言われているんです。そこら辺りがけしからぬと思うわけです。

外しても外さなくても、これは別に大した話ではないと思うんです。これは M に変えますと散布する量が少なくなりますので、今までよりは暴露量はぐっと減ると思うんです。それは間違いないです。ただ、レタスだけ高いんです。ほかはあまり高くないんです。それをどうしようかなという、そこが気になっているわけです。

○ 納屋座長

いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

1 つだけ議論しておかないといけないのは、ADI の設定において、確かに今回はラットの 2 年間の発がん性試験になりますけれども、これがほかの外国で採用されていないというのは、ここにも書いてあるんですけれども、肝臓における脂肪変性ですね。脂肪の発生を毒性と取るか取らないかというところで大きな決定がされていますね。

ただ、これに関しましては農薬の抄録にありますように、申請者を含めて、もう一度きちんとその程度分けをして評価をして、やはり毒性としてとらえるべきだということにな

っていますので、我々はこれを支持してもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

それから、規制対象を代謝物 E を含むべきだという御意見に関しまして、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

これは管理の問題なので、評価はあまり関係ないんですね。毒性評価は全部込みでやられているので、後は暴露管理をどうするかというだけの問題なんです。

○ 納屋座長

この件に関しまして、御意見はございませんでしょうか。林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

今、石井先生がおっしゃったように、これは毒性を見た限りでは弱いんですね。遺伝毒性はもう別途試験されていますが、非常に高い用量まで試験をされていて、何も出ていないということもあるので、ちょっと取扱いはどうですかね。

○ 石井専門委員

事務局がおっしゃったように、毒性が大したことがないということで、これは親化合物だけにしましょうと。それはそれで理由なんですけど、今までやってきたものも、それでちゃんと説明が付きますかということが問題なんです。

○ 納屋座長

都築さん、何か御意見はございませんか。

○ 都築課長補佐

石井先生の御懸念はごもっともなんですけれども、これまでやってきたものもおおむね親化合物に比べてどれくらいできているかという量的な概念と毒性の兼ね合いで判断をしてきたと思いますので、確かに一部の作物で量的に多く出ていても、毒性が親と比較してそれほど強くなければ、暴露評価対象としないという判断がこれまでも何回かございましたので、ここで暴露評価対象化合物から外すことによって、これまでとの整合性がくずれるということは、私はないと思います。

○ 石井専門委員

今までのルールがどうだったか、はっきりそういうものを書いてあるのがないのであれなんですけれども、旧環境庁がやっていたときは大体約束事で、一般論として総残留放射能の 10% を超えるものはカウントすると。これは恐らく FAO の同じであろうと思うんです。アメリカだって同じだと思います。

だけれども、FAO が何で入っていないのかを不思議に思うんですが、環境省でやったときもこういったデータがあるんだけれども、やはりカウントしていないんです。アメリカは前から、私の感じではやり過ぎるくらい規制対象に飛び込んでいるという点もあるんですけれども、2,6-ジメチルアニリンをトータルではかる必要が本当にあるのかなという気もしているんですが、別にこれはこだわりませんので、結構です。

ただ、理由として、そのものについて、あまり毒性が問題になるようなものではないという、何か理由を書いておけばと思います。それは今度、以降もそういうことで入れるか入れないかということを気を付けなければいけないということになりますので、このもの自身だけの話でなくなるので、そちらの方が心配です。

○ 納屋座長

この項に、今おっしゃったような代謝物 E を評価対象としなかったという理由を記載するということは可能ですか。

○ 都築課長補佐

勿論です。

○ 納屋座長

では、そのようにしていただくということでよろしゅうございますでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

それでは、規制対象は親化合物のみということにさせていただきます。ADIにつきましても御了承いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、今後のスケジュールにつきまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日 ADI の評価をいただきまして、ありがとうございます。一部修正の御意見をいただきましたので、それを踏まえた修正をした上で、先生方にまた評価書を見ていただきたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。以上でよろしゅうございますでしょうか。

その他の議題がございましたら、事務局からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後の専門調査会の開催予定だけ御紹介させていただきます。

6 月 13 日に第 13 回確認評価第二部会。

6 月 18 日に第 22 回総合評価第一部会。

6 月 24 日に第 40 回幹事会。

6 月 27 日に第 21 回総合評価第二部会を予定しております。

なお、本部会につきましては、次回は 7 月 1 日。以降 8 月 8 日、9 月 3 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。また先生方には電子メール等で御紹介させていただきますと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ほかに何かございませんでしょうか。

○ 猿田評価調整官

インドキサカルブの MP のときにラセミ体 75%を高めているもので安全係数 200 にしているのですが、それとこれが違う差ができてしまうので、その説明を後で都築さんの方から確認してもらいます。

○ 都築課長補佐

この場で言っているのですか。あのときは申請者が出してきた代替理由書というもので、インドキサカルブとインドキサカルブ M というのがあって、インドキサカルブ M の方は D 体の比率を 75%に高めた原体を使っていたんですけれども、幾つか試験を行って、NOAE L がほぼ同じであるというのを文章では書いてあるんですけれども、出てきているデータが明らかにインドキサカルブの方が無毒性量が低かったんです。それを踏まえて毒性が同じであるとは言えないのではないかと。

実は細かく見ていくと、投与に使っている溶媒がそろってなかったりして、古い試験の方はあまり細かく溶かさずに懸濁をした状態で投与してしまっていて、その後、新しい試験はしっかりと溶解をさせた上で投与したので、そちらの方が毒性が強く出てしまったというのは、後から申請者が説明してきたんですけれども、どうも納得できないということで、最終的には同等性は言えないんだと。インドキサカルブのデータをもってインドキサカルブ M の毒性を説明することははっきりと断定できないということもあって、最終的には安全係数 200 をかけてしまったんですが、今回については先生方の代替をしても構わないという御判断をいただけたので、安全係数 100 になったと思っております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。そういうことでございますので、御了解いただけたと思います。

本日は、どうもありがとうございました。