

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会第 22 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 6 月 18 日（水） 14:00～17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（E P N 及びフェントラザミド）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)

上路座長、相磯専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、長尾専門委員、
中澤専門委員、西川専門委員、堀本専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

廣瀬委員

(事務局)

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 E P N 農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 フェントラザミド農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 22 回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、8名の先生に御出席いただく予定になっているんですけども、長尾先生から御連絡がありまして、電車の都合で 15 分ほど遅れて到着されるということです。

また、確認評価第三部会より鈴木専門委員に御出席いただいております。また、親委員会から廣瀬先生に御出席いただいております。

○ 上路座長

それでは、お忙しいところ、お集まりいただきましてありがとうございます。

今日は、EPN とフェントラザミドの 2 つにつきまして、食品健康影響評価を進めていきたいと思っております。

それと、鈴木先生、廣瀬先生に今日は御出席いただいておりますけれども、専門のお立場から御意見をいただければと思います。

それでは、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

事務局から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 として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料 2 として、EPN 農薬評価書（案）。

資料 3 として、フェントラザミド農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

○ 上路座長

それでは、EPN の方から始めたいと思っております。経緯を含めまして、事務局の方から御説明いただけますでしょうか。それが終わり次第、それぞれのパート、パートで切り取りながらということになりますので、専門の先生方に簡潔なコメントをいただければと思います。

それでは、事務局の方からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

EPN でございます。EPN は殺虫剤でございます。イネとキャベツ等に登録がございまして、農薬取締法に基づく適用拡大申請（かんしょ）及び魚介類に対する残留農薬基準設定に関連いたしまして、併せて 2008 年 2 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

本日はテーブルに農薬評価書を準備させていただきましたので、適宜御活用ください。
では、以下、内容の説明をさせていただきます。

お手元の資料 2、EPN の評価書たたき台に基づきまして、説明をさせていただきます。

まず、評価書の 7 ページを御覧ください。7 ページの方には、評価対象農薬の概要とい
たしまして書かせていただいております。EPN は、その用途が殺虫剤でございます、
化学構造につきましては、6 番に示されているような構造を有しております。

開発の経緯でございますが、EPN は、米国のデュポン社によって開発されました有機リ
ン系の殺虫剤でございます、その作用機構としては、アセチルコリンエステラーゼの活
性を阻害するというに基づいております。日産化学工業より農薬取締法に基づく適用
拡大申請及び、魚介類への残留基準値の設定が申請されております。

8 ページ「Ⅱ.安全性に係る試験の概要」でございます。各種運命試験につきましては、
EPN のリン原子に直結したフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識した pph の標識体、4-ニト
ロフェノールのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識した npf の標識体を用いて、それぞ
れ試験が実施されております。

それでは、動物体内運命試験の方から簡単に概略を説明させていただきます。

まず「(1) 血中濃度推移」でございます。試験に供した動物としては、SD ラットで
ございまして、pph の標識体を低用量または高用量、単回経口投与して試験が実施されて
おりました、試験結果につきましては、表 1 に示されているとおりでございます。

吸収速度は、比較的緩慢であるということと、その減衰速度につきましても、比較的緩
やかである。この減衰速度については、14 行目でございますとおり、雌の方が速度は緩
やかだということとなっております。

続きまして「(2) 排泄①」の試験です。この試験でも pph の標識体を低用量と高用量
で単回もしくは低用量で反復経口投与して試験が実施されておりました、結果についま
しは、表 2 に示されているとおりでございます。

試験終了時までに総投与放射能の 77% 以上が糞と尿から回収されておりました、高用量
の単回投与群の雌を除きまして、主要排泄経路としては尿中というような結果になって
おります。

続きまして、9 ページの「(3) 排泄②」でございます。pph の標識体を低用量または高
用量で単回もしくは低用量で反復経口投与して試験が実施されておりました、結果の概
要については、表 3 に示されているとおりでございます。

こちらも試験終了時までに 73% TAR 以上が排泄されておりました、主要排泄経路は、先

の試験と同様に尿中でのございました。

「(4) 胆汁中排泄」でございます。この試験では Wistar ラットを使って、pph 標識体を低用量で単回経口投与して試験が実施されておりました、結果の概要につきましては、表 4 に示されているとおりでございます。

胆汁中排泄率につきましては、尿と糞と比較すると非常に低いということで、有意な排泄経路ではないというように結論づけられております。

「(5) 体内分布①」です。この試験では、排泄試験で使用したラットを使って試験が実施されておりました、結果の概要につきましては、表 5 に示されているとおりでございます。

低用量の単回投与群では雌雄とも肝臓と肺等で、これは低用量の反復投与群でも同様の傾向が認められております。

一方で、高用量の方になりますと、肝臓と肺のほかに腎臓等でも比較的高い濃度で放射能が分布するというような結果になっております。

「(6) 体内分布②」でございますが、こちらは排泄試験で使用した雄ラットを使って試験が実施されておりました、結果の概要につきましては表 6 に示されているとおりでございます。

低用量単回投与群におきましては、肝臓、骨髄、肺といったところに比較的高い濃度で放射能が分布しておりました、この結果は、低用量の反復投与群でも同じような結果が認められております。

高用量単回投与群におきましては、肝臓や肺で高い値が認められておりました、骨髄からは残留放射能が検出されないというような結果になっておりました、この試験の結果につきまして、別紙でお配りした平塚先生からのコメントの(2)の方に、なぜ骨髄で検出されなかったのかというような理由について説明してほしいというコメントをいただいております。

「(7) 代謝物の同定・定量」でございます。

この試験では、尿と糞と肝臓を使って試験が実施されておりました、結果の概要は表 7 に示されているとおりでございます。

まず、尿中でのございますが、尿からは C、D 及び E といった代謝物が多く検出されております。

なお、親化合物は検出されておられません。

また、糞中からも同様に C、D、E が比較的多く検出されておりましたが、こちらでは少

量ではございますが、親化合物や F などの代謝物も検出されております。

それと、肝臓におきましては、雌雄とも E といった代謝物が多く検出されておりました、それと 8 行目でございますとおり、低用量反復投与群と高用量の単回投与群の雄のみで B、これは EPN のオキソン体でございますが、B といったものが検出されております。

ラット体内で EPN は、速やかに加水分解反応を受けるということと、そのほかにオキソン体を生成するというような代謝経路が考えられました。

また、そのほかの経路としては EPN のニトロ基の還元によってアミノ体 K といったものが認められるというような経路が主要代謝経路になるかなということを考えられるかと思えます。

表 7 について、先ほど説明しましたが、EPN のオキソン体の検出について、これも平塚先生からのコメントなんですけれども、EPN のオキソン体が検出されたのは、低用量の反復と高用量の単回の雄のみということで、雌でなぜ検出されなかったのかというような精査についてのコメントと、それとラットで認められる、これは後ほど説明いたしますが、亜急性神経毒性の精査との関連性についても考察してほしいというようなコメントにつきまして、(1) 番の方に平塚先生からコメントがあります。

動物体内につきましては、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。ただいま説明いただきました、それと平塚先生、それと動物代謝を御担当いただく山崎先生も今日、御欠席ですので、その二人の先生から直接御意見を伺うことはできないんですけれども、先ほど事務局から説明がありましたような平塚先生からのコメントに対してデータというか、考え方を示してくださいということを要求事項として求めるということになるかと思えます。

そのほかに、何かお気づきの点がございましたら、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の点は、また後ほどちょっと触れますが、抄録の方に non-GLP でやられた 1980 年のラットの排泄分布代謝に係る試験が、代謝の 19 ページに載っております、これの 21 ページのところに、組織内分布の表がございます。

今回、評価書にまとめていただいたのが、いずれも 96 時間から 166 時間までの残存のところしかまとめていないものですから、途中経過がよく見えないですね。

それに比べますと、21 ページの表は、30 分から始まって、2 時間、6 時間、12 時間、24 時間というように、時間経過がきちんと追いかけております。ピークもきちんと見えてい

るし、それから大体 6 時間前後のところがピークになるんですが、特に肺とか肝臓、腎臓などについては、割と理解しやすいデータになっているように思うので、これは何か生かせないか、評価書に一言でも書いた方がいいんじゃないかということを感じています。

○ 上路座長

そうすると、排泄のところ、あるいは代謝の物質の量的な、時間的なものは取られていないんですか。これはいわゆるアイソトープ量だけで見ているんですね。

○ 鈴木調査会座長

T_{max} 、 $T_{1/2}$ その他血中の話は、前の方にあるので大体いいんですけども、それとそんなに変わらない形で、分布が多かった臓器についても見えていますよという話と、本当に最終的に残っていたのがどれだけぐらいですという話が大体つながるのではないかと。

○ 上路座長

それは排泄のところに全部まとめとして時間経過に対する実験データをちょっと追加していただくということで、事務局もそれでよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

1 行か 2 行でまとまるような話をすればいいのではないかと思います。

○ 上路座長

お願いします。ほかに何かお気づきの点はございますか。

○ 鈴木調査会座長

まず、どうしますかと思っているんですけども、オキソン体の話というのが、確かに一部気になるなと思うんですけども、有機リンで S のところが O に変わってオキソン体になると、一般的には毒性が高くなるという話を言われているんですけども、必ずしもそれがいつもそうなるというわけではありませんで、オキソン体の中にも毒性の弱いものもありますし、恐らくこれは中間の代謝物として、更に別の形で代謝を受けていくので、そんなに大きな問題にはなっていない。事実として毒性を見ると、雄の方だけで検出されているんですけども、雄の LD_{50} の方が大きくなっている。つまり、毒性がかえって弱くなっているというようなこともあるので、実際上は、あまり気にしなくてもいいのかなと思っています。

○ 上路座長

その後の EPN オキソンから、それから代謝時間にかなり左右されると、だからオキソン体のたまたまその時間帯にどれだけ残っていたかということになるのかという気もするんです。

○ 鈴木調査会座長

それもあるし、オキソン体自体がこの場合、そんなに強い毒性を持っていない可能性もある。

○ 上路座長

確かに先生がおっしゃるとおりのところがありますけれども、ほかにお気づきの点はございますか。

動物代謝はよろしいですか。

それでは、植物体内運命の方、12ページ以降、御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、12ページの植物体内運命試験です。大豆、水稻、ネギを用いまして試験が実施されております。

まず「(1)大豆①」の試験です。こちらは、2つの標識体を使いまして、葉面処理によって試験が実施されております。

放射能分布についての結果の概要は表8に示されているとおりでございます。

こちらは処理後の日数経過に伴って、葉の内部にEPNというのは移行するというような結果になっておりまして、EPN及び代謝物の処理部位からの移行は小さいというようなことが示唆されております。

大豆の葉における主な代謝物としては、B、C、D、G及びIが検出されておりまして、いずれも10% TARを超える代謝物は検出されてございません。

②の試験でございます。この試験では、根部処理と茎の注入処理によって試験が実施されておりまして、結果の概要につきましては、表9に示されているとおりでございます。

まず、根部処理群におきましては、放射能は根に速やかに吸収されました。根より吸収された放射能は主に根にとどまったままでございまして、一部徐々に上の方に移行するというような結果になっております。

一方、茎に注入した群におきましては、主に処理部位にとどまっていたんですが、一部が徐々に葉や根っこの方に移行するという結果になっております。

EPNは、いずれの処理方法につきまして、主に処理部位において認められたという結果になっております。

主要代謝物としては、代謝物Cというようなものが検出されております。

また、nphの標識体で処理群では、主要代謝物としてはIといったものが検出されております。

大豆における代謝経路としては、親化合物の加水分解及びチオノチオール転移を伴うオキソン体の生成と加水分解というようなことが考えられております。

続きまして「(3) 水稻①」の試験です。この試験におきましては、全面散布によって試験が実施されておりますが、結果概要は表 10 に示されている通りでございます。

総残留濃度としては、玄米で 2.50、稲わらで 36.0mg/kg が検出されております。

親化合物につきましては、玄米で総残留放射能の 4.1%、稲わらからは 8.7% TRR がそれぞれ検出されております。

また、主要な代謝物としては C、D といったものが検出されておまして、中でも D が玄米から 19.8% TRR、この D というのは、フェニルスホスホン酸と呼ばれる代謝物でございますが、これが検出されております。

続きまして「(4) 水稻②」の試験です。この試験におきましては、nph の標識体を塗布処理して試験が実施されておまして、放射能については、経時的に減少が認められたというような結果になっております。

水稻における主要代謝経路としては、親化合物の酸化によるオキソン体の生成や、リン酸エステルの加水分解、ニトロ基の還元というようなことが考えられております。

これらの試験につきましては、上路座長からコメントをいただいております。

「(5) ネギ」についてでございますが、この試験では、pph 標識体をつかって塗布処理によって試験が実施されております。

表面洗浄画分と抽出画分中からは親化合物が 9.5%、代謝物については、C が最も多く検出されておまして、16.8% TRR、C というのはエチルフェニルホスホン酸という代謝物でございますが、C が最も多く検出されております。

16 ページ、ネギにおける EPN の主要代謝経路としては、親化合物の酸化によるオキソン体の生成とニトロ基の還元及びリン酸エステルの加水分解ということが考えられております。

事務局よりということで書かせていただいたのですが、水稻及びネギを使った植物代謝試験では代謝物 C と D がそれぞれ 10% TRR を超えたということで、最終的に規制対象物質を決めることになるんですけども、その規制対象物質中に C と D といったものが入っていないというようなコメントを出ささせていただきまして、田村先生と上路座長からそれぞれコメントをいただいております。

既に EPN につきましては、平成 15 年 5 月 7 日の段階で薬食審の方で審議がなされておまして、まず水稻の方で見い出されました代謝物 D につきましては、後ほど説明いたしま

す急性毒性試験の方で試験が実施されておりまして、試験結果から申しますと、毒性も親化合物に比べても非常に弱いということで、規制対象物質には入れる必要性はないのではないかというようなことが考えられるかと思えます。

また、Cにつきましては、先にも述べましたとおり、過去に行なわれました薬食審の審議の方でも構造的に見て、毒性作用は既に失われているということで、このCについても規制対象に入れる必要性がないだろうというような結論に至っておりますので、最終的にこの評価書の中でも規制対象物質としてC、Dは考慮せずにEPNだけを取り扱えばいいだろうという結論に書かせていただいております。

また、上路座長の方からは、これは農薬抄録の方にも書いてございますが、C、Dにつきましては、抱合化を受けることによって、より極性の高い代謝物に変換されるというようなことが書いてあるんですが、具体的にどういった抱合が行われるのかとか、そういったものが書かれておりませんので、その辺については申請者の方に問い合わせをするというような対応で対応していきたいと考えております。

植物代謝試験につきましては以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、田村先生何かコメントがありましたらどうぞ。

○ 田村専門委員

先に御報告させていただいたとおりです。

○ 上路座長

では、先生からいただいたものがよく反映されていると、それ以上の問題はないということですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

私の方から出させていただきましたのは、先ほど渡邊さんの方から説明がありましたように、いわゆる抱合化ということがきちんと根拠を示していなければいけない。解毒の方向に進むと予測され、また、そういう意味で評価対象物質にしなくてもいいだろうという判断につながるものですから、抱合化ということに対して、もう少し科学的なデータを何らかの形で示していただければというふうに思います。

リン化合物がこういう形でP原子からどんどん切れてOHになっていくと、解毒の方向に進むというのが一般的ですので、暴露対象物質にする必要がないというのが考えです。

ただし、抱合化というところへの根拠だけを示していただきたいということにしたいと思います。

よろしいでしょうか。ほかに何か先生方でお気づきの点はございますか。なければ、植物の方は終わりにします。それでは環境の方お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「3. 土壌中運命試験」です。まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます、こちらは2種類の国内土壌を使って、試験が実施されております。14行目でございますように、推定半減期につきましては、まず火山灰の埴壤土では、約30日、洪積埴壤土につきましては、約90日というような結果になっておりまして、CO₂の生成が推測されております。

また、好氣的土壌条件におきましては、両土壌とも親化合物が最も多く検出されるということと、主要分解物としては、DとIといったものがそれぞれ検出されております。

続きまして(2)番の好氣的湛水土壌中運命試験でございますが、こちらの試験では10行目でございますとおり、好氣的な条件下と比べますと、速やかに分解するというようなことが9行目に書かれている推定半減期の値を見ていただきますとわかるかと思えます。

親化合物が最も多く検出されるということと、分解物としてはB、C、E等が検出されております。またCO₂の生成が推測されておりました。滅菌土壌条件で分解が抑制されたということから、微生物の分解が大きな要因であるということが示唆されております。

土壌中においては、EPNはオキソン体の生成や、ニトロ基の還元、リン酸エステルの加水分解等が考えられております。また、これらの分解によって生成したものというのは、より極性の高い分解物を經由してCO₂にまで分解するということが推察されております。

(3)土壌吸着試験です。この試験は4種類の国内土壌を使って、試験が実施されておりました、各吸着係数については、25、26行目に書かれているとおりでございます、これらの形から土壌中での移動性は低いということが言えるかと思えます。

4番の水の中運命試験でございます。加水分解試験につきまして、①、②の2つの試験が実施されておりました、いずれの試験におきまして、酸性条件下では加水分解に対して安定であって、アルカリ性条件下では分解が進んで非常に不安定であるということが示唆されております。

(3)の水の中光分解試験でございますが、この試験につきましても、①、②の2つの試験が実施されております。いずれの試験におきましても光照射をすることによって時間の経過とともにEPNが速やかに、減少するということと、暗所条件下ではEPNはほとんど分解

しないというような結果が得られております。

5番の土壌残留試験でございます。7種類の土壌を使って試験が実施されておりました。推定半減期は17日以内というような結果になっております。6番の作物等残留試験でございます。(1)作物残留試験でございますが、水稻、小麦、かんしょ等を用いて、これはEPNを分析対象化合物として試験が実施されております。結果の詳細につきましては、別紙3に示されているとおりでございます。最終散布45日後に収穫したかぼちゃ及び最終散布46日後に収穫したしょうがの0.024mg/kgというのが最高値でございます。

(2)の魚介類における最大推定残留値でございます。EPNの公共用水域における予測濃度である水産PEC及び生物濃縮係数を基に、魚介類の最大推定残留値が算出されております。

結果でございますが、EPNの水産PECが0.046 μ g/L、コイから算出したBCFは1,232であるということで、魚介類における最大推定残留値は0.28mg/kgというふうに計算されております。

表12の方には、EPNを暴露評価対象化合物とした際に、食品より摂取される推定摂取量が示されております。推定摂取量のADI占有率は、小児で最大65%ということで、本剤の残留毒性に関わる安全性は適切な使用によって十分確保できるであろうということが言えるかと思っております。

ここまでは以上でございます。各項目につきまして、田村先生と上路座長の方からそれぞれコメントをいただいております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。今の御説明がありましたけれども、田村先生も何か追加するところはございませんでしょうか。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 上路座長

私の方からもありません。ということで、ほかの先生方、何かこの環境のデータの内容について御意見等はございますか。

なければ、ここまで終わりにしたいと思います。

次に一般薬理試験の方からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、評価書の 20 ページ「7. 一般薬理試験」でございます。

ラット、マウス、ウサギ、モルモットを使って一般薬理試験が実施されておりました、結果につきましては、表 13 に示されているとおりでございます。

認められた作用につきましては、いずれもコリンエステラーゼの活性阻害に起因するものでございまして、EPN の薬理学的な特性を反映するような結果となっております。

「8. 急性毒性試験」でございます。「(1) 急性毒性試験」でございまして、EPN と先ほど議論いただきました代謝物 D を用いて試験が実施されておりました、結果の内容につきましては、表 14 に示されているとおりでございます。

EPN につきましては、表 14 を見てもおわかりのように、毒物相当の急性毒性を示すという結果になっておりました、植物で残留量が問題になった代謝物 D につきましては、LD₅₀ が 2,000mg/kg 以上ということで特段問題となるような結果ではないかなと考えられます。

(2) のラットの急性神経毒性試験です。こちら、SD ラットを用いて強制経口投与によって試験が実施されております。

結果でございますけれども、5mg/kg 以上で神経学的な影響が見られたということと、2mg/kg 体重以上の雌雄で立毛や低活動が認められたということで、無毒性量としては雌雄とも 2mg/kg 未満ということでございました。

神経毒性は認められたんですが、神経組織学的な所見はないという結果になっております。

(3) のニワトリを使った急性遅発性の神経毒性試験です。ニワトリに強制経口投与して試験が実施されております。

結果の概要については、24 ページの 3 行目にございますように、以上の結果からは遅発性の神経毒性を有するというように結論づけられております。

(4) でも同じくニワトリの急性遅発性神経毒性試験が行われておりました、11 行目にございますように、脳と脊髄の双方で NTE 活性と脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の顕著な低下が認められたという結論になっております。

9 番の眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の方でございますが、まず、ウサギを用いた眼刺激性と皮膚刺激性の試験の結果でございますが、本剤は眼の粘膜に対して、結膜の刺激性を有するという結果になったんですが、こちらは速やかに回復するというように判断されております。また、皮膚に対しては、わずかながら刺激性が認められております。

皮膚感作性の方でございますが、こちらは認められておりません。

ここまでは以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。EPNというのが、昔から急性遅発性神経毒性という毒性症状を表わす典型的な薬剤だったわけですけれども、今回の評価書にもそれがきちんと書いてあるということです。

それで、一般薬理から始まって、ここの皮膚感作性のところまで、何かコメント等がございますでしょうか。

○ 相磯専門委員

回答が間に合わなくて申し訳ございません。評価書 24 ページの「(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」ですが、ここの一番最後のところに、このうち 1 羽で神経組織に軸索の変性を主とする神経病理学的変化が認められたが、病変の出現頻度に統計学的な有意差は認められなかったとあります。

これは、遅発性神経毒性が 2 羽のうちに 1 羽が病理学的変化が認められる。これは非常に重い知見だと思いますので、一番最後の「神経病理学的変化が認められた」と、そこまで収めてしまったらどうでしょうか。「病変の出現頻度に統計学的な有意差は認められなかった」というのを削除したらよろしいのではないかと思います。

○ 上路座長

今、おっしゃられた 2 羽のうち 1 羽が有意、だけれども、全体から見たら 12 羽の中の 1 羽というふうに読めるわけですね。それが統計学的に有意であるかどうかということになるわけですね。そこはどういうふうに読んだらいいのでしょうか。

○ 都築課長補佐

これまでの農薬専門調査会の審議では、ごく低頻度であっても、重篤な症状であるとか、重要な所見については、あえて評価書に書くようなこともしてきましたので、統計学的に有意な差がなかったという、偶発であるかのような誤解も与えかねませんので、私は相磯先生の御指摘どおりに修正しても、ほかとの整合ではおかしくないのかなと思います。

○ 上路座長

この剤の非常に特徴的な毒性の表現だと思いますので、そうすると、神経病理学的変化が認められたということとしたいということなんですけれども、鈴木先生いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の考え方でいいと思います。影響が出たことを書いておいて差し支えないと思います。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ、最初の①の方の急性遅発性神経毒性については、用量設定をするところは、アトロピンを使わないでやっているんですけども、実際の試験自体は、多分アトロピンを併用しているんじゃないかと思うんですが、どこか勘違いしているといけないので、相磯先生それでよろしいですか。アトロピン打っているのと打っていないのかというところですか。

○ 相磯専門委員

そのところは、私もよくわからないんです。

○ 鈴木調査会座長

特にこだわっている話ではありませんけれども、一応、保護の下に長期間、1回投与した後の遅発性の神経毒性を見るという形になっているような気がするんですけども、勘違いだといけないので。

○ 上路座長

申請者の方に試験方法として確認するというところまで。

○ 鈴木調査会座長

これは、しなくても読めるんだと思うんですけども。

○ 都築課長補佐

抄録には書いていないので、報告書とかを見て確認をさせていただきます。

○ 上路座長

確認していただくということにしてください。

○ 鈴木調査会座長

実際 175 mg/kg 体重を打ってしまうと、かなりの動物が死んでしまうんです。それを保護していないと実験できない。あるいは残ったものについてだけ見たということのどっちかだと思うんです。

○ 上路座長

ちょっと報告書の方も確認をお願いします。ほかによろしいですか。

どうぞ。

○ 中澤専門委員

内容ではないんですけれども、23ページの(2)の急性神経毒性試験のラットの9行目に過剰なアセチルコリンに対する反応としてとはっきり書かれていますけれども、これをここまで言い切ってしまうてよろしいものなんですか。アセチルコリンに対する反応と考えられるもの、あるいは思われるものとか、そういうふうを書く方が適切ではないかと思われるんですけれども。

○ 上路座長

書き方、表現の方法。過剰アセチルコリンに対する反応としてですね。

○ 鈴木調査会座長

ここは過剰アセチルコリンに対する反応と考えられるものとしてくらいにすれば、今の
でよろしいですか。

○ 中澤専門委員

結構です。

○ 上路座長

これは少しお考えください。

どうぞ。

○ 相磯専門委員

抄録の8の30ページなんですけれども、このところにアトロピンを使っているという
表示が。

○ 都築課長補佐

先生、これは②の試験です。②の方はアトロピンを使っています。

○ 相磯専門委員

すみません。間違いました。失礼しました。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

ニワトリの試験なんですけれども、これはアセチルコリンエステラーゼのほか、脳、脊
髄のNTEを測定していますね。NTEは、今まででも恐らくニワトリぐらいしか測定してい
なかったんですけれども、この減少もアセチルコリンエステラーゼと同様に、20%以上減
少したときに、毒性ととるか、その辺りの議論は、ほとんどまだやられていなかったよう
に思うんですけれども、その辺り、ディスカッションしておいた方がいいのかなと思うん
です。

それから、アセチルコリンエステラーゼの阻害作用のことですけれども、この調査会では、20%以上の阻害があった場合に毒性をとるとしてありますけれども、20%以上で、かつ有意差があった場合なのか、あるいは20%以上で有意差がない場合も毒性にとるのか、それから20%未満、例えば19%ぐらいで有意差があったときに毒性とするのか、その辺りも、まだはっきり決めていなかったと思うんです。

ここの調査会で決めることではないと思うんですけれども、今、コリンエステラーゼの阻害作用が、この剤でいろいろ出てきますので、ちょっとその辺りのことを確認しておいた方がいいのかなと思って発言しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。とても大切なことなんですけれども、これからずっとここの部会の中で、この手の剤が入ってくると思うので、当然のことながらきちんと基準を決めていかなければいけないと思うんですが、今日は赤池先生がお休みなものですから、赤池先生が出てきてくださったときにきちんと決めた方がいいんじゃないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

一応、発言しておいたということですので。

○ 上路座長

一応、残していただいて。

○ 廣瀬委員

正式には赤池先生が出席されたときに、皆さんでディスカッションした方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

確認ですけれども、確かに言われるように、NTEの活性阻害については、どこを基準にするかというのは、今まで議論したことがございませんので、この抄録の中には、幾つか外国の権威ある機関等々でどういうふう to 考えているという話も含めて乗っかっているもので、参考にはなると思います。

今後、きちんとしなないといけないし、議論も今日のところでもできればの方がいいし、赤池先生の意見は勿論聞かなければいけないと思います。

2つ目の20%阻害に関する問題については、かなり詰めたところまで議論してきたような気がします。20%阻害ということになると、およそ有意差がないということはほとんどないというような話が話し合われた経緯があって、例えば有意差だけで見ると、95%

ぐらいのところでも差が出てしまうことがあります。だけれども、それは通りませんねという話で、20%阻害まで行ってしまうと、ほぼ差は出るだろう。

ただ、そのときに19%とか18%ぐらいだったらどうするのということをそのときに話されまして、アセチルコリンエステラーゼの阻害だけではなくて、神経症状が出るか出ないかといったようなことも加味した上で、総合的にかつ個別薬剤的に判断しましょうと今までなっていたんではないかと思うんですけれども、都築さん、その辺、どんな具合ですか。

○ 上路座長

20%だけ頭にあるんですけれども。

○ 廣瀬委員

というのは、1998年ごろのJMPRの評価書を見ると、20%を超えていて、かつ有意差があるときに毒性ととりましょうということがあります。

それで、20%を超えていても有意差がない場合、あるいは20%未満でも有意差がある場合には、ほかの症状だとか所見を見て評価しましょうというようなことが書いてありましたので、念のために、今、確認をしたということです。

○ 上路座長

では、どこかの段階できちんと確認するというにしましょうか。

○ 都築課長補佐

幾つか事例がたまったところで、御指摘の点を検討したいと思います。私は、非常にメタミドホスの印象が強くて、あれは5%ぐらいの阻害で、もう有意差が付いてしまったものですから、20%阻害されると、もう当然有意差が付いていたようなデータだったんですけれども、必ずしも20%で阻害が、有意差が付くというのは、すべての事例に当てはまるかどうかわかりませんので、廣瀬先生の御指摘を踏まえて、ちょっと事例を集めて検討したいと思います。

○ 上路座長

ほかに、何かここまでのところで御質問、コメントはございますか。

よろしいでしょうか。

それでは、次に、24ページの亜急性毒性のところからお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、24ページの「10. 亜急性毒性試験」です。

まず(1)、ラットの亜急性毒性試験でございます。SDラットを用いた混餌によって試験が実施されております。

33行目に書かれている25ppmの雌雄に認められた赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害については、34行目以降に、この所見については毒性として取らなかったと書いてあるんですが後ほど説明いたします。例えばマウスの亜急性毒性試験だとか、その辺の試験では、同じような所見については毒性として取っているということで、ここはラットとそのほかの試験との整合性が、毒性の取り方がちょっと合っていないということで、ここはできれば、25ppmに認められた所見については毒性として取って、NOAELについては事務局案で書かせていただいた、25ページの7行目に書いてある25ppmではなくて1ドーズ下がった5ppmとした方がよろしいのではないかとということで、後ほどコメントをいただければと思います。

マウスの試験が(2)でございます。ICRマウスの混餌によって試験が実施されておりました、22行目以降に書いてあるとおり、西川先生よりコメントをいただいております、25ppm投与群の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められたということで、NOAELとしては雌雄とも5ppmと結論づけられております。

(3)イヌの亜急性毒性試験です。ビーグル犬にカプセル経口投与して試験が実施されております。

最高用量群の雌雄で脳と赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められたということで、無毒性量として雌雄とも1mg/kgと考えられています。

(4)のラットの亜急性吸入毒性試験でございますが、こちらではSDラットを使って試験が実施されておりました、16行目にございますとおり、雄では8 μ g/L/日投与群。雌では0.88 μ g/L/日以上以上の投与群で赤血球のコリンエステラーゼ活性低下が認められたということで、無毒性量としては、雄で0.88 μ g/L/日、雌で0.088 μ g/L/日と考えられております。

(5)のラット亜急性の経皮毒性試験でございます。SDラットを使った試験でございます。

この試験では、2.5mg以上の雄と、1.5mg以上の雌でそれぞれ赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められておりました、NOAELとしては雄で2.5未満、雌で0.5mgと考えられています。

続きまして27ページの(6)、ラットの亜急性神経毒性試験でございます。この試験もSDラットに混餌投与をして試験が実施されておりました、10mgの雄で排尿の増加。2.2mg以上の雌で立毛が認められたということで、無毒性量としては雄で2.2mg、雌で0.5mgであると考えられています。

(7) のニワトリの 28 日間の亜急性遅発性神経毒性試験でございますが、こちらもニワトリに強制経口投与して試験が実施されておりました、2.5mg 以上で脳のアセチルコリンエステラーゼと NTE 活性の低下が認められたということで、無毒性量としては、1.0mg と考えられています。

(8) のニワトリの亜急性の遅発性神経毒性試験でございますが、この試験でもニワトリに強制経口投与して試験が実施されております。

この試験では、1mg 以上の投与群で脊髄神経の軸索変性等が認められたということで、無毒性量としては 0.5mg と結論づけられております。亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 上路座長

25 ページから各種生物に対する亜急性毒性試験が行われています。

西川先生、お願いします。

○ 西川専門委員

1 つ指摘した箇所が違っています。マウスについてコメントしたわけではなくて、まさにラットについてコメントしたわけでした、無毒性量が 25 ではなくて 5 という指摘をさせていただきます。

○ 渡邊評価専門官

私もここを確認して、何かおかしいなと思っていたので、わかりました。了解しました。

○ 上路座長

それは、きちんと見直しをしてください。ほかにはないですか。

○ 西川専門委員

ありません。

○ 上路座長

ほかの先生方、この亜急性のところお気づきの点がありますか。

○ 相磯専門委員

一つだけ申請者の方に確認をとりたいんですけれども、抄録の 44 ページに臓器重量の記載があるんですけれども、表の下のところです。3.0mg/kg 体重/日、雌で肝重量が有意に増加したけれども、相対重量で変化はなかった。この表自体が相対重量のことを言っているので、これは実重量の間違いではないかと思うんですけれども、下から 5 行目辺りのところです。

ここで問題にしているのは、相対重量での変化を問題にされていて、これはよろしいんで

しょうか。

○ 鈴木調査会座長

相対重量というのは、体重に対する比率なので、雌の 3mg/kg では体重が対象に対して 130% になっている。それと肝臓の絶対重量が 128% になっていて、そうすると、体重で割ると、実際にはそんなに変化はないということだったという話になっていまして、これはこれで数値は正しいし、特段問題にしなくてもいい話ではないかと思っていたんです。

○ 相磯専門委員

わかりました。了解しました。

○ 上路座長

ほかの先生方からコメントはありますでしょうか。

なければ、29 ページの慢性毒性のところからお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、29 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

まず (1)、ラットの 6 か月間慢性毒性試験です。SD ラットに混餌投与によって試験が実施されております。

試験の結果概要につきましては、表 24 に示されているとおりでございまして、10ppm 以上の投与群の雌雄の赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められたということで、無毒性量としては雌雄とも 3ppm と考えられております。

続きまして、30 ページの (2)、イヌの 1 年間慢性毒性試験です。ビーグル犬を使ってカプセル経口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も、3.0mg 投与群の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められたということで、NOAEL としては雌雄とも 1mg と考えられております。

(3) のラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験です。SD ラットに混餌投与によって試験が実施されてございまして、腫瘍性病変につきましては、検体投与に関連した発生頻度の増加は認められておりません。

15ppm 以上投与群の雌雄で、やはり赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められたということで、NOAEL としては雌雄とも 3ppm と結論づけられております。

(4) のマウスの 18 か月間発がん性試験でございます。ICR マウスの混餌投与によって試験が実施されてございまして、この試験におきましても、腫瘍性病変については、検体投与に関連した発生頻度の増加は認められていないということでございます。

この試験では、25ppm 以上投与群の雌雄で、赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下が

認められたということで、無毒性量としては雌雄とも 5ppm と考えられております。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。慢性毒性／発がん性試験について、お気づきの点はありますでしょうか。

どうぞ。

○ 堀本専門委員

確認なんですけれども、混餌試験をやった場合、検体摂取量を算出されますね。そのときの有効数字というか表現なのですが、マウスの発がん性試験と、次の2世代のところだけが小数点第1ということで2桁で表示されているんです。その前は、有効数字3桁か何かでそろえてあるのかというふうに読んでいたんですが、ここで突然2桁になっています。抄録の方を見ると、これは原文がなくて、どうも申請者の方で算出したというようなことが書かれています。この辺の有効数字の丸め方なんですけれども、何でこだわったかという、この数字がADIに反映していきますね。そうすると、そこの扱いが統一されていないといけないと思うのですが、ここで以前にそういう確認をされたかということを確認したかったんですが。

○ 上路座長

この数字は申請者からの数値をそのまま使っているんですね。

○ 鈴木調査会座長

今回の場合はそうになっています。もともと混餌経口投与のところで、体重kg当たり原体を何ぼ摂取したかという話で換算して計算でもっていくんですけれども、一般毒性試験の場合というも、スタートしてから成長が著しい時期があって、今、それがやや鈍ってくる話、その食べる量も時期によって多少違うということをいろいろ考えますと、結構誤差がでかい話になりますから、物すごく精密な実験をやっていると考える方がよいわけです。

例えば、最初どのくらいからスタートしますかね。ラットで150gからですね。

○ 堀本専門委員

我々が過去にやったときは、一応、最初の成長期は1週間に一回濃度を調整するんです。前の週の1週間の体重の伸びとか食べた量を基に、次の1週間分の餌に混ぜる量を調整して、それで摂取する量のレベルを一定にする形で。当然大きくなってくれば伸びなくなるので、それ以降は、例えば1か月以下とか、濃度の調整というのはそれほどしないんですけれども、そこまで普通は、がん原性試験の場合は特に割とやる試験もあるんですけれど

もね。

○ 鈴木調査会座長

多分そこまではやっていない部分が多くて、厳密にやると、厳密といっても限りがあるんですけれども、そういう形で補正をしながら餌の濃度を変えるとか、あるいはペアードヘッドというような形で、1日にどれだけ食うかという話のところを更に調整してやるような実験もあるんですけれども、毒性試験の場合にはそこまで手間がかけきれないんだと思っています。

そういったところを見ていくと、結構、実は長期間に及ぶ場合に、最終的にどれだけ食べましたかというところの計算の仕方が幾通りかあるんですけれども、厄介なことになりまして、若いときには体重当たりにすると結構たくさん食べていますよ、それが年をとると減りますよという形のそういうスキームで実験をしている。下手すると2倍くらいの開きがあるところでの実験になっています。長期間で考えるとね。

それをとりあえず代表値として考えるときに、餌の濃度を一定にせずずっと飼っていた、体重当たりの摂取量というのは慣らして平均するとこのくらいになります、という目安だとくらいにしか思えない数値だろうと思います。

○ 堀本専門委員

理解はするんですけれども、我々がここでADIを出していく最終結論のところではちょっと引っかけたものですから。

○ 上路座長

あとからADIの丸め方のところもありますけれども、より安全な方ということで見ていますので、最終的なところでまた決めようと思います。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

有効数字をどれぐらいに取るんだということだったかと思うんですけれども、通常、今まではなるべく3桁でそろえるということでやっておりました。ただ、今回、申請者の方から2桁の有効数字で検体摂取量を計算して出してまいりましたので、それをそのまま転記しているんですけれども、先生がおっしゃるように、それほど精度の高いような実験ではないということで、我が国ではADIもなるべく有効数字2桁でお示ししているんですけれども、ここは国によって考え方はさまざまで、有効数字1桁という国も結構ございます。一応安全をなるべく取りたいということで、四捨五入をせずに有効数字2桁で3桁目を切り捨てにしているんですけれども、有効数字1桁で四捨五入でいいんだと、ADIというの

は、その程度の精度の数字なのだとやっている国も結構あります。そこは考え方の違いで、ここではなるべく3桁でそろえるというルールでやっておりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。3桁ということですがけれども、今回に関してはこのままでいくということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

これから申請者が出してきたときのデータの扱い方を事務局の方で見ていただきたいということになると思います。お願いします。

○ 鈴木調査会座長

状況によりまして、餌中の濃度が表示されているだけで、摂餌量をきっちり取っていない実験というものの中にはあります。

その場合はある換算係数というのをを用いて、それでどれだけ食べたかというのを計算するということも、国によって機関によっては行われているところもあるので、その辺、全部で統一されているわけではないということを御承知置きください。

○ 上路座長

なかなか難しいようですね。

ほかに、今までの慢性毒性発がん性試験のところ、何か御意見はございますか。なければ、生殖発生毒性の方に移ってください。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、31ページの「12. 生殖発生毒性試験」です。

まず、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して、7行目以降、長尾先生より表29も含めまして、修文案をいただいております。

たたき台の方には修文案を反映させた形で記載をさせていただいております。

NOAELにつきましては、9行目以降に書かれているとおりでございまして、親動物については、雄で15、雌で3、児童物につきましては雌雄とも15ppmとなっております。繁殖能に対しての影響は認められておりません。

33ページです。(2)のラットの発生毒性試験です。SDラットに強制経口投与して試験が実施されておりまして、母動物におきましては、2.4mgで振戦等の症状が認められてお

りまして、胎児につきましては、投与に関連した毒性所見が認められておりません。

したがって、無毒性量としては、母動物で 1.2mg、胎児では 2.4mg と結論づけられております。

催奇形性はございませんでした。

(3) の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をして試験が実施されております。

本試験におきましては、母動物は 3mg 以上で体重増加抑制等が、また、胎児におきましては、6mg で低体重が認められたということで、無毒性量としては母動物で 1、胎児では 3mg であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

この試験につきまして、長尾先生より 22 行目以降に書かれております 4 つのコメントをいただいております。後ほどコメントをいただければと思います。

続きまして、(4) のラットの発達神経毒性試験でございますが、こちらも SD ラットを使って強制経口投与して試験が実施されておまして、この試験では、母動物では 4mg で振戦や体重増加抑制、胎児でも体重増加抑制が認められたということで、無毒性量として母動物、胎児で 1.4mg と考えられております。

なお、発達神経毒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。

○ 上路座長

ありがとうございます。長尾先生の方からコメントをいただいておりますけれども、お願いします。

○ 長尾専門委員

たたき台にお示ししたとおりなんですけど、まず、32 ページの①のコメントですが、これは本文中に体重増加抑制、それから低体重という 2 つの表現があるのは非常に理解しづらいと言いますか、体重増加に及ぼす影響という形で 2 つともとらえることができるので、体重増加抑制でいいのではないかと判断しました。

②の方は、これは既に修文されていますので、たたき台のとおりで良いです。最初、抄録の方では非常にわかりづらい無毒性量の表現になっておりました。それで修文を依頼しました。

それから、たたき台の 33 ページのウサギの発生毒性に対するコメントですが、これはここに書いてありますとおり、動物福祉とか愛護とかそういう実験倫理の面から、やはりこういう評価を主目的とする試験であってもこの辺の考え方は逸脱しない方がいいかなとい

うことで、あえて残そうかなということであろうという表現を入れております。

それと、最初から死亡が予想される 9 ミリを最高用量に設定しているんですが、やはりこの試験は、胎児への影響、特に催奇形性があるかどうかを観察することが一番大きな目的ですから、母動物が予想されるということが最初からわかっている投与量を設定するというのは、ちょっと問題があるのではないかというのが①のコメントです。

②の方は、これは胎児の内臓観察の方法ですけれども、帝王切開をして生の状態で胎児を見ている。ウサギですから、かなり大きいので観察できなくもないんですが、心・血管系の観察というのは非常に困難ですから、実際にどういう方法で見たのかということを知りたいということです。

③は、やはり母動物が死亡するくらいの用量を投与した群で、これは最初から予想されていまして、不適切な実験計画であるということを繰り返しコメントしております。

④については、中用量、高用量で胎児に第 13 肋骨が有意に増加していますが、これを背景データと比較して考察をしていただきたい。申請者は結果のところ、最高用量での観察胎児数あるいは観察腹数が少ないことに起因した変化という表現を使っていますが、あまり適切な表現ではありませんので、コメントしました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、先生からいただいたもので、一番初めは 32 ページの方、これは①、②に修正されているからこれはいいでしょうか。

33 ページの①のところは、抄録を動物福祉・愛護、こういうところからきちんと、そういう観点に立って書き直してくださいということによろしいですね。

②番目はどうしましょう。

○ 長尾専門委員

これは、1980 年代ぐらいの試験だと思うんですが、このころには文献がありますので、生で観察をするという、そういうものがあるのであればそれを示してくださいということで、もしくは無ければ、実際にどのように観察したのか、その辺りをお願いします。

○ 上路座長

それは、今、先生が御指摘されたようなことをきちんとやっているかどうかを追加要求するということがよろしいですね。確かめたいということですね。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 上路座長

③、これらは実験が。

○ 長尾専門委員

これは仕方がないですね。ただ、こういうコメントを出したということを残しておいてほしいだけで、これをどうこうしろというのはちょっと無理かなと思うんですけども。

○ 鈴木調査会座長

一応、この実験はコントロールを入れて5群でやっているのですが、試験自体が仮に9mgのところを除外したとしても、最高用量を6にして、影響は一応観察されているので試験自体は成立しているような気がします。

その意味で、こういう不適切な実験計画をしてはだめだという話があったという指摘だけですね。

○ 上路座長

それと、最後の④のところは、きちんと科学的な根拠を示せと。示せるんですかね。

○ 長尾専門委員

考察ではないんですが、そこに書いてある9mg群で観察胎児数が少ないことに起因した変化というふうに書いてありますが、背景データを引用してでも考察しなさいということではないですか。

○ 鈴木調査会座長

ずさんですね。もう少し精密にしてほしいということのようです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

これは、今、ちょうどほかの部会でも問題になっているところなので、御紹介しておきますけれども、2世代繁殖試験のところの摂餌量をどうするかというところがありまして、ここでは古い形の書き方になっているので、世代ごとに雄親、雌親、それから雄の子ども、雌の子どもという形で、検体摂取量というのを書く形になっているんです。これは日本のプロトコルで、実際にそれに従って実験すると、データはとりあえず取れる形になるので計算はできますという話なんですけど、よく考えてみますと、保育期間中の子どものデータというのは取れないんです。一応、その間摂取量を取っているんですけども、母親のデータだけなんです。

それで、子どものところの餌の量というのは、離乳してから後、育成期以降とっていたものを流用して使っているという形になっていまして、どう考えても変じゃないかという話を、今、ほかの部会で問題提起されまして、専門家の間で問題提起して議論するようだという話でやっております。まだ確定的な話ではありませんが、各国の例などにもならって、もう少し簡略化して、例えば世代ごとの雄、雌ぐらいの話のところでもとめるような形にしたらどうだろうという方向に行きそうな状況にあります。

ですから、この辺のところは、後ほどまた結論が出たところで変更することになるんだと思います。

○ 上路座長

では、ほかのところでの検討を参考にしながらということになると思います。ほかに、長尾先生いいですか。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかの先生方、何かコメントはございますか。よろしいですか。

それでは、遺伝毒性のところをお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

34 ページです。「13. 遺伝毒性試験」です。EPN の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、不定期 DNA 合成試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験や染色体異常試験、宿主経路試験や小核試験が実施されておりました、試験の結果につきましては、表 31 に示されているとおりでございます。

遺伝子突然変異試験におきましては、代謝活性化系存在下でのみ陽性が、また、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験におきましても陽性が認められたのですが、*in vivo* の小核試験を含む、そのほかの試験がすべて陰性であったということで、EPN につきましては、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと結論づけられております。以上です。

○ 上路座長

佐々木先生、何かございますか。

○ 佐々木専門委員

確かに、御説明のとおり、一部陽性の結果はあるんですけれども、というところなんです。

というのは、これは本当に陽性ですかと。ちょっと苦しい陽性だと。陰性に近い陽性、表現が難しいんですけども。というのは、例えば評価書 35 ページの上から 3 つ目のマウスリンパ腫細胞を用いている遺伝子突然変異試験なんですけれども、これが抄録の 168 ページにデータがあるんですけども、確かにプラスなんです。S9 プラスの方を御覧いただくといいんですけども、確かにプラスなんです。プラスといっても 1 ポイントだけなんです。しかも用量依存性は全くないです。これは、本当に陽性と見ていいのか、ちょっと怪しい陽性と言うしかないです。

それから、染色体異常も確かに 1 つだけ陽性が出ています。ですけれども、この評価書にございます濃度範囲を見ていただきますと、ヒトリンパ球を使いますとトップ 25 です。それで陽性で、その 1 つ上にごございますチャイニーズハムスターの卵巢由来細胞を使いますと、トップ 5,000 までやっています。それで陰性です。

ですから、確かにほかに高いところまでやって陰性なんです。ですから、再現性はないということをはっきり書いた方がいいと思うんです。再現性がないというよりは、時系列から言うと、陰性の再現性はなかったということになるんでしょうけれども。つまりチャイニーズハムスターの方が先にやっていますから。だけれども、そこまでこだわる必要はないと思いますし、少なくとも陽性の再現性はないわけですから、染色体異常に関して陽性の再現性はない。

それでマウスリンパ腫、確かに陽性は陽性なんだろうけれどもと言うしかないということなんです。陽性と書くしかないと思うんですけども、ただ、結局 vivo の試験で判断するしかないと思うんです。宿主経由試験、これは古い試験なんですけれども、vivo における遺伝子突然変異を見る方法ですから、エンドポイントが同じ試験の vivo が陰性ですということで、特に影響はございませんということでもいいと思いますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

教えてください。マウスリンフォーマーセルの話の抄録 168 ページのデータで、検体 125、250、その上の 62.5 というような話のところ、1 回目、2 回目とも特に 1 回目の方がそうなんだけれども、細胞の生存率がかなり高濃度の方で低くなっているね。この辺のところは、何%以上の生存率のところでないか評価しないとか、そういう決まりはあるんですか。

○ 佐々木専門委員

特に絶対こうじゃないといけないという決まりはないです。

ただ、逆に陰性を言う場合に何も細胞毒性がないところでやっていると、これは怪しくなりますので、せめて50%ぐらいの抑制のかかっているところという暗黙のあれはあります。ですから、そういう点では問題ないと思うんです。ちゃんとやっているという感じがします。

○ 鈴木調査会座長

この場合、②50 μ g/mLのところの最初のところ、S9プラスのところとか、あるいはS9マイナスのところ、30%、20%というのは、かなりしんどいね。

○ 佐々木専門委員

ちょっと死に過ぎだと思えますけれども。

○ 鈴木調査会座長

その意味で、用量反応相関が見えないという話。

○ 佐々木専門委員

見えますけれども、確かに5.8と上がっていることは上がっているんですけども、これを上がっていると見るかというのは、結構苦しいところですね。

○ 鈴木調査会座長

それは専門家にお任せするしかない。

○ 佐々木専門委員

私が、もし、試験をやった立場ですと、とてもじゃないですけども星は付けていないですね。陰性にしてしまうと思います。○ 上路座長

ほかの先生方、全体を通しまして、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

プラスになっているのは。

○ 佐々木専門委員

問題はない。エンドポイントが同じ宿主経路で陰性ですから。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 佐々木専門委員

ただ、これで星を付けるというのは勇気があると思います。変な言い方ですけどもね。

○ 上路座長

今までのところ、ずっと毒性の試験結果が説明されましたけれども、ここまででいいで

すか。

そうしますと、その他の試験をかいつまんで御説明ください。

○ 渡邊評価専門官

35 ページの 14 番、その他の試験です。

まず、ニワトリの 90 日間の回復試験です。ニワトリに EPN を強制投与しまして、解毒剤としてアトロピンを投与して試験が実施されております。

この試験では、アトロピンを投与することによって、遅発性神経毒性が程度の軽減傾向に、また、神経組織で認められた軸索の変性も回復傾向にあったというような結果が 36 ページの 1 行目以降に書かれております。

続きまして、ニワトリのコリンエステラーゼ活性及び NTE 活性の測定試験でございます。

この試験におきまして、ニワトリに EPN を強制経口投与して試験が実施されておりました。結果の概要につきましては、14 ページ以降に書かれておりでございますが、まず、コリンエステラーゼの活性につきましては、EPN を投与した後、低下はしたんですけども、8 時間後には回復するということが確認されております。

一方で、NTE の活性測定試験におきましては、投与して 48 時間後に活性の低下が認められたんですが、72 時間後には回復傾向にあるというようなことが認められております。

続きまして、(3)の解毒試験につきましてはです。ラットの試験が 2 つやられております。まず、1 つ目の試験では、SD ラットを使って、EPN を非致死量と致死量相当の量で強制経口投与して、その後、アトロピンと PAM の混合液を ip 投与しております。

結果でございますが、アトロピンを単独もしくは PAM の併用処理によって、EPN の投与で認められた縮腫等の所見の出現頻度が減少しております。

しかしながら、36 ページに戻ってしまうんですけども、非致死量の EPN を投与した場合、その解毒にアトロピンと PAM を使うと、むしろ死亡数が増加したり死亡時期が短縮したりというようなことが認められまして、このような結果となった原因としては、PAM の毒性によるものではないかというようなことが考察されております。

37 ページの②のラットの解毒試験でございますが、この試験では、EPN の致死量相当を投与して、アトロピン、PAM それぞれ単独と併用投与して解毒試験がなされておりました。結果の概要につきましては、38 ページの 6 行目以降に書かれておりでございます。EPN のラットに対する毒性作用に対しましては、アトロピンは有効な解毒作用を示したということと、更に PAM を併用投与することによって、より良好な治療効果が期待できるというようなことが考察されております。

続きまして、(5)のマウスの解毒試験です。この試験では、EPNを強制投与いたしまして、アトロピンを解毒剤にして試験が実施されております。

結果の概要につきましては、17行目以降に書かれているとおりでございまして、まとめますと、検体投与による毒性がアトロピン投与によって軽減されるというようなことがこの試験でも示唆されております。

その他の試験につきましては、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。全体を通しまして、その他の試験のところコメント等あるいは御質問はありますでしょうか。

なければ、全体、動物代謝のところから、一番初めから見て何かお気づきの点、今までまだ十分な回答がなかったというようなところがありましたら、どうぞ。

○ 都築課長補佐

先ほどの廣瀬先生の御指摘に関連するんですけれども、コリンエステラーゼの活性の阻害20%のところを指標とするのか、それとも統計学的な有意差があるところを考えるのかというところで、こちらの農薬抄録を御覧いただくと、統計学的な有意差が付いたところしか、どれぐらいの活性低下があったかという数字が書いていないんです。それで、ちょっと不安になって、今、報告書まで確認したんですけれども、一番低いNOAELを与えております2年間慢性毒性発がん性併合試験、15ppmのところ、20%ないし30%のコリンエステラーゼの活性の低下が見られて、ここを最小毒性量としていて、その下の3ppmのところをNOAELだと言っているんですけれども、3ppmのところでのどの程度のコリンエステラーゼの活性があるのか確認いたしましたら、ほぼコントロールと同程度、大体5%前後で活性が上がるか下がるかしている程度でございまして、この部分はNOAELとして構わないのかなと思いました。

以上です。

○ 上路座長

確認をしていただきまして、ありがとうございます。

そういうことになりますと、先ほど言っている2年間の慢性毒性の発がん性併合試験、これはこのデータ0.14という数字が無毒性量として問題ないと判断したいと思えます。

ほかになれば、今まで出てきた平塚先生からのコメント、性差の問題とか、あるいは脊髄での、これは検出されていないけれども、その理由についてきちんとした回答が出されるかどうか少し心配なんですけれども。

あと、代謝物の託されている C、D の抱合化の根拠、あと、長尾先生から出てきました発生毒性とがんのところのコメントが幾つかありました。ここについて、追加資料をまとめていただいて、データの整理をお願いしたいと思います。事務局の方は、それでよろしいでしょうか。とりまとめをお願いします。

今、まとめていただきましたけれども、それでなければ、今度は 39 ページの食品健康影響評価のところを御説明願いたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

それでは、39 ページの「Ⅲ. 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 EPN の食品健康影響評価を実施いたしました。まず、ラットの動物体内運命試験の方でございますが、EPN の主要排泄経路は尿中でのございました。

体内においては、肝臓や骨髄、肺等に比較的高い放射能分布が認められております。

ラット体内におきましては、EPN は速やかに加水分解を受けるということと、オキシソンを生成したり、さらなる加水分解等が起こることによって、順次代謝されるということが考えられております。

大豆、水稲、ネギを使った植物体内運命試験が行われておりまして、特徴としては EPN の残留性は低いということと、可食部への移行性は低いというようなことが挙げられるかと思えます。

代謝経路でございますが、まず、大豆におきましては、エトキシ基の変化やオキシソンの生成、加水分解反応が主要な代謝反応であると考えられております。

一方、水稲やネギにつきましては、オキシソンの生成やニトロ基の還元、リン酸エステルの加水分解等が主要な代謝経路であるというようなことが考えられるかと思えます。

EPN の分析対象化合物としては作物残留試験が実施されておりまして、最高値としては稲わらを除きますと、最終散布 45 日後に収穫したかぼちゃと 46 日後に収穫したしょうがの 0.024mg/kg でございました。また、魚介類における最大推定残留値は 0.28mg/kg でございました。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質については、先ほども御議論いたしましたように、EPN、親化合物のみと設定いたしました。

植物体内運命試験で認められました代謝物 C と D につきましては、田村先生から修文案がございまして、暴露評価対象物質に設定しなかった理由というのをもう少し詳しく書く必要があるかと思えますので、これは事務局の方で修文案を作成いたしまして、また先

生方に御検討いただこうかと考えております。

各種毒性試験の結果から、EPN 投与による影響につきましては、主に神経系に認められたと言えらるかと思ひます。発がん性と繁殖能に対する影響や催奇形性、生体において問題となるような遺伝毒性は認められておりません。各種試験における無毒性量等は、表 34 に示されているとおりでございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。それでは、39 ページの食品健康影響評価について、何かコメント等はございますか。

18 行目の「各種試験結果から、農産物中」と書いてありますが、これは魚介が入りますので「食品中」に直してください。

どうぞ。

○ 西川専門委員

評価については、いいと思ひますが、そうすると、この場合は、赤血球または脳のコリンエステラーゼの低下が 20% という基準で決めているようであり、先ほどの廣瀬先生との御意見を絡めて、本当にそれでいいかどうか、ちょっと考えないといけないと思ひます。

1990 年に WHO から新しいクライテリアが出ておりまして、それに照らしてどうかということは検討しなくてよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

報告書を見ますと、報告書の作成年月が 1990 年以前のものについては、再評価というのをそれぞれ行なっておりまして、WHO の新たなクライテリアにのっとりて再評価を行なった数字というのが報告書の中にございました。

こちらにある農薬抄録は、そちらの再評価の結果を踏まえて作成されたものですので、一応、WHO の 1990 年のクライテリアに沿った考え方がこちらに盛り込まれているとお考えいただけます。

○ 西川専門委員

そのとおりなのですが、抄録と評価書たたき台の NOAEL は、やはり違っているんですね。むしろ再評価以前の評価に戻っているような感じがするんですが、その辺はいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

西川先生、今のは具体的にどこが戻っているのかというのを御指摘できたらお願いいたします。

○ 西川専門委員

例えば抄録の 8-50 のページ、これはラットの 13 週間の反復投与毒性試験ですが、これはまさに先ほど事務局から訂正があったところに該当しますが、再評価では 25ppm なんです。ところが、先ほどの説明では 5ppm に戻る、そういうところが幾つかあると思います。

○ 都築課長補佐

コリンエステラーゼの活性阻害をどういうところで見るとかということについて、以前も何回か議論があったんですけども、これまでのある程度合意に達しているところで申し上げますと、クロルピリホスの審議を行なったときなどに、こういった有機リン系の薬剤の毒性というのは、中枢神経と末梢神経のコリンエステラーゼ活性阻害によって引き起こされることが多いので、極力その影響をとらえましょうというようなことを言われました。

それで、中枢神経に関しては実験的に測定ができるんですけども、末梢神経系のコリンエステラーゼの活性の測定が実験的な問題で測定できないものですから、その部分については、それぞれの薬剤ごとに代用測定項目としてどういったところのコリンエステラーゼの活性を測定するのがいいのかというのを個別に考えましょうというようなお話をし、これまで審議した薬剤については、赤血球中のアセチルコリンエステラーゼの活性が比較的代用測定項目として適当なのではないか、その阻害の目安としては、20%活性が阻害されたところ、すなわち残存活性が 80%を切ったところで毒性をとらえましょうというようなお話をしておりました。

ですので、こちらの 1990 年の WHO の考え方ですと、脳のコリンエステラーゼ活性ということで書いてあるんですけども、過去、農薬専門調査会の評価では、脳のコリンエステラーゼ活性のみならず、赤血球のアセチルコリンエステラーゼの活性が 20%以上阻害されたところをもって毒性とするといったところで、線引きをしていた剤が多かったです。

ただ、20%は必ず 20%が適切というふうに決定したわけではございませんで、剤ごとに多少前後することはあって当然かと思えます。

○ 鈴木調査会座長

この場合、赤血球 25ppm で、約 50%前後の残存活性しかないので、ここを影響と見ましよう、従来のここの判定基準としてはという話になるという意味ですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 西川専門委員

先ほど指摘した試験以外にも再評価をして、實際上、NOAELが少し高くなっているケースが2、3あったと思います。

ところが、この評価書たたき台では、それがもとに戻っていて、再評価を無視した形になっているんですね。

もう一つ問題なのは、ADI設定の根拠とした試験と、2年間のラットの試験ですが、この報告書は、1989年に作成されています。にもかかわらず、WHOの考え方に照らした再評価がなされていない。それで本当にいいのかという素朴な疑問なのですが。

○ 都築課長補佐

ちょっと整理をさせていただくと、ADIの設定根拠にしている104週のラットの試験というのが、抄録の8-100ページから始まっている、資料ナンバー5-3という試験でございます。

これは、報告書の方を見ますと、WHOの新たな考え方に基づく再評価というのが報告書の中には書いてありまして、それに基づくNOAELは3ppmであるというような記述がございます。

ただ、抄録の方には、それを明確に書き込んでいないということですね。報告書には、NOAELは3ppmと書いてあります。

○ 上路座長

その部分のところ、抄録にきちんと反映させてもらおうということで。

○ 鈴木調査会座長

抄録も104ページのところに、今のと少し違うんですけども、実は過去の安評でやって、その後、薬食審で認められた話の経緯が書かれていると思います。3ppmが妥当だろうと。

○ 上路座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

2年間のラットの試験については了解しました。

○ 上路座長

どうでしょう。今の西川先生の御指摘、今までの経緯もありますので、それがわかるようなことで、評価書ではなくて、抄録の方に報告書からもってきて、そういう検討を行なったというようなことを書いておいていただいた方がいいんじゃないかと。

○ 都築課長補佐

WHO の新たなプロトコルに基づいて、再評価をしたと書いてあるところと、書いていないところがあって、実際には再評価をやったにもかかわらず、抄録に書いていないというのは、確かに誤解を与えたいと思いますので、全体的にそこは整合をもう一回見直していただくということをしてしたいと思います。

○ 上路座長

お願いします。ほかに何かお気づきの点はございますでしょうか。

今のいろんな評価書の見直しあるいは追加要求事項というのがあるんですけども、ADI の決定については、皆さんどのように、これで ADI として出してもいいというようなことでもっていききたいと思うんですけども、西川先生の御判断は。

○ 西川専門委員

はじめに言いましたように、ADI 設定についてはいいと思います。ただし、考え方を決めておかないと、本当に赤血球あるいは脳のコリンエステラーゼの 20% だけで決めてしまうのか、その辺は今後の評価にも関わってきますので。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

個別の剤で大分いろいろあると思うんですが、この剤に関していうと、アセチルコリンエステラーゼの阻害以外に、特に問題となるような毒性がなかったのという話になるんだと思います。

それから、先ほど、代謝の方から骨髄の話が出されていたと思うんですけども、これは高用量の方で、骨髄で検出されていないのはなぜかという話はあまり関係ないような気がするんです。

○ 上路座長

では、平塚先生のところは削除ということによろしいですね。

○ 鈴木調査会座長

その意味では、私も ADI は設定できるんじゃないというふうに。

○ 廣瀬委員

若干気になるところがありますけれども、これはニワトリの試験で、遅発性の神経毒性が急性だけではなくて、28 日間、それから 90 日間で出ているんです。

それで、大分昔ですけども、アニロホスというやはり有機リン剤を安全委員会ができる前に審議したときに、やはり遅発性の神経毒性があるので、安全係数を 1,000 にしろと

いう声が随分あったのを思い出すんです。ニワトリのデータを見ますと、かなり高用量で遅発性の毒性が出ているということなので、これに関しては、結局、閾値があるから遅発性の神経毒性があっても特に新たな安全係数をかけないでもいいということなんでしょうか。私はあまり経験がないからわからないんですけども、その辺、一つ確認してみたいんですが。

○ 上路座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

赤池先生がおられると非常に明解に答えていただけるんですが、恐らく、今、廣瀬先生が言われたように、閾値があるというのは非常に大きな判断の基準だったのだらうと思います。

薬食審のところで、やはりこれは安全係数 100 にしておりますし、そのときにこのデータは付いていたはずですから。

○ 廣瀬委員

特にやはり遅発性の神経毒性がある場合には、安全係数をかけろというような考え方もあるので、ここでそれを否定する理由というものはっきりしておいた方がいいのかなと思って発言しました。

○ 鈴木調査会座長

ほかに、ちょっと考えつかないんですけども、やはり反応上閾値があるというのは、新たに安全係数を追加するということは必要ないという根拠になると思います。

○ 都築課長補佐

補足ですけども、先ほど廣瀬先生からお話のあったアニロホスについては、今年度の評価依頼予定物質に入っておりますので、是非この部会で御審議いただきたいと思っております。

○ 上路座長

また宿題をいただいたということですね。わかりました。

それではいろいろ御検討いただきましたけれども、2年間慢性毒性／発がん性併合試験というところの 0.14 という値を参考にして、ADI の方の検討をしたいと思っています。

いろいろ御検討いただきまして、幾つかのデータの追加要求がございますけれども、EPN の一日摂取許容量、ADI というものにつきましては、2年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.14mg/kg 体重/日に安全係数 100 をかけて、0.0014mg/kg 体重/日ということはこの委

員会としての審議結果にもっていきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それでは、幾つか事務局の方に宿題が出されましたけれども、よろしくお願ひしたいと思ひます。どうもありがとうございます。

それでは、事務局の方からこの剤につきましてよろしいですか。

○ 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に報告する予定です。農薬評価書(案)につきましては、本日、御指摘があった事項を踏まえて修正させていただきます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それでは、EPNの方はこれで審議を終わりにしたいと思ひます。ありがとうございました。

それでは、フェントラザミドですけれども、10分ぐらいお休みしてもよろしいでしょうか。後ろの方が長いような感じもするんですけれども、いいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

ということで、4時再開ということにしたいと思ひます。お願いします。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、再開させていただきます。フェントラザミドでございます。この経緯につきまして、事務局の方から御説明いただきたいと思ひます。お願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。フェントラザミドは除草剤でありまして、稲に登録があり、魚介類に対する残留農薬基準設定に関連して、2008年2月5日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものです。評価資料につきましては、事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各

専門委員の方から御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにて作成しております。また CD に収められました生データを御用意しておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

それでは、早速、評価書案の中身について説明させていただきます。

まず 7 ページを御覧ください。フェントラザミドですけれども、バイエルクロップサイエンス株式会社によって開発された除草剤であります。作用機構は明らかではありませんが、細胞分裂及び伸長を阻害して、雑草の生育を停止させ、枯死させると考えられています。今回魚介類への残留基準値の設定が申請されています。

8 ページ、各種運命試験ですけれども、標識体としては、フェニルラベルのものとシクロヘキシルラベルのもの 2 種類を用いて試験が実施されています。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。まず (1) としてフェニルラベルのもの、(2) としてシクロヘキシルラベルのものについて記載しております。

まず、フェニルラベルのものですけれども、①に血中濃度推移について書いております。血漿中の動態ですけれども、表 1 に示しているとおりでございまして、フェントラザミドは速やかに吸収、排泄されることが示唆されております。

②に排泄について記載しておりますが、主要排泄経路は尿中でありました。

9 ページ、③胆汁中の排泄ですけれども、投与後 48 時間の胆汁中には 41.3% TAR 排泄されております。経口投与群と比較して、尿中排泄率が低いことから、フェントラザミドは胆汁とともに十二指腸に分泌された後、腸肝循環、代謝を受け、最終的に大部分が尿中から体外に排泄されると考えられました。

④に体内分布について書いてありますが、比較的放射濃度が高かったのは肝臓でありました。

10 ページ、全身オートラジオグラフィーによる解析の結果が書かれております。18 行目に書いてありますが、早い体内消失が示されました。

⑤に代謝物同定・定量について書いております。尿中には親化合物は検出されませんでした。主要代謝物としては、テトラゾリノン環窒素とカルボニルの炭素の CN 結合が開裂してできた II と X というものでした。糞中では親化合物が主成分となっております。胆汁中には親化合物は検出されませんで、主要代謝物としては、尿中と同様、II と X というものでした。

ラットにフェントラザミドを投与した場合の主要代謝経路ですけれども、テトラゾリノン環窒素とカルボニルの炭素の CN 結合が開裂、またその後グルクロン酸抱合を受けるも

のと考えられました。

(2)ですけれども、シクロヘキシル環ラベルのものの結果が書かれております。内容は、フェニルラベルのものとはほぼ同様でありまして、標識の位置によって同定されている代謝物が異なっております。

血中濃度推移ですけれども、速やかに排泄されておりました、②排泄ですけれども、尿中が主要排出経路となっております。

体内分布は肝臓で、比較的高濃度となっております。

代謝物としましては、尿中に親化合物は検出されませんで、主要代謝物としてはV IIというものが出てきております。

糞中ですけれども、主要代謝物はX IIまたX Iというものが出てきております。

ラットに経口投与されましたフェントラザミドは、テトラゾリノン環の側鎖のカルボニルが水酸基により求核攻撃を受け、テトラゾリノン環の窒素とカルボニルのCN結合が開裂した後、脱炭酸を受けてX IやX IIが生成するということが考えられております。

(3)、動物体内における消長及び動態について検討がなされております。結果としましては、14ページの15行目、16行目に書いておりますが、尿中で検出、同定された代謝物は、血漿及び腎臓で検出された種類と同様であり、回収量に対して高い割合で検出されております。

動物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。この動物代謝については、平塚先生から一つ来てますね。

○ 宇木評価専門官

説明が漏れておりました。本日別紙で配付させていただいておりますけれども、平塚先生から1点コメントが来ております。代謝物のX IIというものが、抄録中では水酸基の結合位置が未定のような記載がなされておるんですけれども、回答資料中では4位が水酸基があるような記載がされていますので、その点についてどちらが正しいのか確認をお願いしますというコメントになってます。これは後ほど申請者に確認いたします。

○ 上路座長

ほかに動物代謝についてお気づきの点がありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、植物体内運命の方に移ってください。お願いします。

○ 宇木評価専門官

15 ページ「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。こちら、フェニルラベルのものとシクロヘキシルラベルのものを用いて試験が実施されております。いずれも湛水処理でなされております。

(1)のものがフェニルラベルのものを用いて水稻に処理したものでございますが、青刈り、稲わら、玄米のすべての試料において親化合物は検出されませんでした。主要代謝物としてはVIといったのが認められております。湛水表面処理されたフェントラザミドは、稲体内でIIとなり、メチル化体のIVや抱合化を受けてV及び主要代謝物のVIへ代謝されると考えられました。

(2)の方で、シクロヘキシルラベルのものを用いた試験が行われておりますが、こちら、青刈り、稲わら、玄米のすべての試料において親化合物は検出されませんでした。代謝物としてはXIIが最も多く認められております。湛水表面処理されたフェントラザミドは、主に加水分解、及び土壌分解を受けてXIになると考えられました。更に稲体内には親化合物及びXIが吸収され、XIはシクロヘキシル環が水酸化されて、主要代謝物のXIIあるいはエチル基が脱離してXIVになり、また吸収された親化合物はXIあるいは推定代謝物を經由してXXIVになると推定されました。

植物体内運命試験につきましては、上路先生と田村先生からコメントをいただき、反映しております。

植物体内運命試験については、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

田村先生、何かコメントありますでしょうか。

○ 田村専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

私の方ありません。

それでは、その次の土壌中運命試験に移ってください。

○ 宇木評価専門官 17 ページ「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。

(1)好氣的湛水土壌中運命試験が2つの標識体を用いて実施されております。主要分解物としては、フェニルラベルのものではIIとIV、シクロヘキシルラベルのものではXIというものができております。

消失半減期ですが、沖積土壌では10.0~10.7日、火山灰土壌では、16.8~18.7日とな

っております。

(2) 土壌吸着試験ですが、こちらは4種類の水田土壌を用いて試験が実施されております。有機炭素含有率により補正した吸着係数は500~3,340でした。

「4. 水中運命試験」について説明いたします。

(1) 加水分解試験ですが、こちらはpH4、7、9の滅菌緩衝液を用いて試験が行われております。25℃の条件ではpH4と7では、加水分解に対して安定でしたけれども、40℃では、いずれのpHでも分解が認められております。

分解物としては、フェニルラベルのものではⅡ、シクロヘキシルラベルのものではXⅠが認められております。推定半減期ですが、25℃では、pH4、7、9それぞれで319、501、69日となっております。40℃では、35、36、9日となっております。

(2)と(3)で水中光分解試験が、精製水と自然水を用いて行われておりますけれども、内容としてはほぼ同様の結果となっております。フェニルラベルのものではⅡ、シクロヘキシルラベルのものでは、主要分解物としてXⅠが認められております。

精製水での推定半減期は14~17日、また自然水の方では推定半減期は11~13日となっております。

「5. 土壌残留試験」ですが、結果といたしまして、推定半減期は0.5~28日間となっております。

「6. 作物等残留試験」ですが、(1)作物残留試験については、水稻を用いてフェントラザミド及び代謝物Ⅱを分析対象化合物として試験が実施されております。

結果は別紙3に示しているとおりでございまして、すべて定量限界未満となっております。

(2)で魚介類における最大推定残留値が算出されておりますが、フェントラザミドと代謝物Ⅱの水産PECは0.27 μg/L、BCFは165、魚介類における最大推定残留値は、0.223 mg/kg となっております。

上路先生からコメントをいただいておりますが、抄録では試験魚種がブルーギルとなっております。ただ、農水省、厚労省からいただいております資料ではコイとなっておりますので、たたき台ではコイと書いておりましたが、確認しましたところブルーギルの方が正しいということになっておりますので、ブルーギルに試験魚種を修正いたします。

21ページの表15に、食品中より摂取されるフェントラザミドと、代謝物Ⅱの推定摂取量を記載させていただいております。

ちなみに農産物の対象物としましては親化合物のみ、魚介類につきましては、提出され

ておりましたデータが代謝物Ⅱを含んでおりましたので、親化合物と代謝物Ⅱを対象に含めております。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

田村先生、何かコメントありますか。

○ 田村専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

私の方からは、今の説明がありました魚介類のところ、試験魚種についてはわかりました。

それともう一つ、すべてではないと思いますけども、ほとんどの場合、親化合物だけで最大推定残留値というものを決めていたんですけども、ここに代謝物Ⅱというものが入ってきたので、なぜ代謝物Ⅱが推定残留値の基礎のデータになったのか、そこについてのバックデータをいただきたいということで要求できますでしょうか。

それは評価の対象のときに、農産物が親だけで、魚介が代謝物Ⅱも含めるというのは何らかの理由があると思いますので、そのデータを見せていただいて説明をいただきたいと思います。お願いします。

○ 宇木評価専門官

抄録の代謝の134ページに、各化合物の残留プロファイルが書かれております。親化合物よりも代謝物Ⅱが多く残留しているようです。CPTに相当します。

ただ農産物の作物残留試験では、定量限界未満でありましたし、また、毒性的にも強くありませんので、その点も含めて、代謝物Ⅱの魚介類においても含めるかどうか。また、含めて今回BCFを提出してきた理由を確認したいと思います。

○ 上路座長

お願いします。

両方一緒にして測るわけではなく、必ず分けて測っていると思いますので、そこはデータが出ると思います。

ここまではかに何かよろしいでしょうか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の議論のところ、代謝物Ⅱが魚類で大分残ってそうだというのはわかったんですけど

ども、多分急性毒性では代謝物Ⅱをやっている状態で、限界用量で2,500mg以上、要するに毒性が非常に低いという話のところですね。その意味で何で加えたのか気になります。

○ 上路座長

はい。ですから、何もそこで評価対象にする必要があるのかというのが気になるところです。ただ、農産物でも10%を超えた場合には、評価対象物質にしていますから、ここもそういう観点で評価対象物質にしたのかどうか。魚介類に関しては、その議論はまだされてないと思います。

○ 鈴木調査会座長

農産物の場合でも、TARが10%を超えるようなものでも、毒性が極めて低いということがわかれば、その応用でいきそうな気がするんです。一度お聞きになってみた方がいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。お願いします。

それでは一般薬理の方に移りたいと思います。御説明願います。

○ 宇木評価専門官

「7.一般薬理試験」について説明いたします。マウス、ウサギ、ラットを用いて試験が実施されています。結果は表16に示しているとおりでございます。ほとんどの試験で影響なしという結果になっておりますが、血液関係の試験で、ウサギに経口投与した試験では、血漿中ChE活性が阻害されているという結果になっております。

「8.急性毒性試験」について説明いたします。こちらは原体と代謝物・分解物を用いて試験が行われておりますか。代謝物XXⅢというものを除きますと、いずれも強い毒性を有するものではございませんでした。

(2)で急性神経毒性試験が書かれておりますが、こちらはWistarラットに強制経口投与して実施されております。いずれの検査項目にも影響は認められませんでした。無毒性量は雌雄とも2,000mg/kg体重となっております。神経毒性は認められませんでした。

(3)でニワトリを用いて、急性遅発性神経毒性試験が実施されておりますが、急性中毒症状は認められましたが、NTE活性につきましては比較的軽度の阻害でありまして、回復性が見られております。遅発性神経毒性症状を示唆する歩行異常及び神経病理組織学的所見は認められませんでした。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、こちらはいずれも認められていないという結果になっております。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、一般薬理からこのところまで、コメント等、御質問がありますでしょうか。

どうぞ。

○ 中澤専門委員

コメントというか、質問というか、私が知らないだけなんですけれども、溶媒のクレモホア EL というのは、いかなる物質なんのでしょうか。ネットで検索してもはっきりしたことがわからなかったのをお願いします。

○ 上路座長

試験方法ですね。

○ 宇木評価専門官

詳細なところはわからないんですが、たまにこの溶媒名は見るがあります。

○ 上路座長

動物試験をやったときに、お使いになった経験がある方いらっしゃいますか。

○ 都築課長補佐

申請者に確認して、まとめてお答えしたいと思います。

○ 上路座長

お願いします。

ほかによろしいでしょうか。それでは、次に移ってください。お願いします。

○ 宇木評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」について説明します。特徴的な所見について触れていきたいと思っています。

(1)90日間亜急性毒性試験（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われております。

25 ページ、表 20、毒性所見の表を見ていただければと思いますが、こちらでは、赤血球 ChE 活性の阻害が認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 400 ppm となっております。

(2)90日間亜急性毒性試験（マウス）ですが、こちらでも毒性所見の表 22 を見ていただければと思いますが、胆嚢上皮過形成、血漿 ChE 活性阻害が認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 100 ppm となっております。

(3)90日間亜急性毒性試験（イヌ）ですが、27ページ、表24の毒性所見の表を御覧いただくと、肝細胞肥大、胆嚢壁肥厚といった所見が認められております。

8、9行目に書いてありますけれども、赤血球及びの脳ChEの有意な阻害も認められませんでした。無毒性量としましては、雌雄とも75ppmとなっております。

(4)90日間亜急性神経毒性試験（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われております。

結果としましては、神経毒性は認められなかったとなっております。

(5)28日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）ですが、結果としましては、検体投与群では遅発性神経毒性症状を示唆する歩行異常は認められませんでした。また、脳、脊髄及び坐骨神経のNTE活性が30～45%阻害されましたが、閾値を超えるものではございませんでした。

ちなみに、神経病理組織学的検査では、わずかな神経線維の変性が認められておりますが、対照群にも均一認められたことから、検体投与の影響ではないと考えております。

遅発性神経毒性は認められなかったとなっております。

(6)と(7)で代謝物Ⅱ、Ⅵについての試験が実施されております。代謝物Ⅱは動物代謝、また、そのほかの代謝試験でも認められている代謝物です。

結果としましては、無毒性量は雌雄とも300mg/kg体重/日となっております。

(7)代謝物Ⅵの方ですが、こちらは植物の方で主要な代謝物として認められたものです。結果ですけれども、無毒性量は雄で10,000ppm、雌で3,000ppmとなっております。

亜急性毒性試験につきましては以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。いろいろな生物種を使いまして、亜急性試験が行われております。一番強いのが27ページの90日間のイヌ、無毒性量が75ppmのところだと思います。

何かコメント等もありましたらお願いします。どうぞ。

○ 相磯専門委員

24ページの(7)の90日間急性毒性試験（ラット）の記載で、その次の25ページ、ラインの3行目から、全投与群で雌のT3が増加している。用量相関性がないけれども、肝臓の酵素誘導が認められて、6,400ppm投与群については検体の二次的影響も示唆された。それを踏まえて、次の表20で6,400ppmでT3の増加を雌の方で書いております。

抄録の毒-41ページを見ていただきますと、そこに表がございまして、T3、各投与群とも、対照群に対して111%～119パーセントの幅で増えておりまして、6,400が特に高い

というわけでもないんです。これは肝臓の酵素誘導が示されていることから、T3が肝臓でどんどん抱合されて胆汁の方に出て行ったと理解して、ここでT3の増加を6,400で言っているのでしょうか。そこのところが、よくわかりません。

この肝臓の酵素誘導というのは、抄録の毒-42ページ、オージメチラーゼの誘導が6,400で、対象群に対して179%と上がっているように示されています。雌は148ですね。

このT3の増加は、ここではあまりはっきり言えないと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

そもそもT3の増加は毒性なのかどうかというところなんですけれども、T3が増加することが毒性ということであれば、何らかの表記が必要かもしれないんですが、もしそうでないのであれば、本文中の3行目に、このような記述は残しつつ、表20からは削除してしまうというのも一つの対応かと思います。

○ 上路座長

先生の御判断はいかがですか。

○ 相磯専門委員

そういう道もあると思います。

○ 都築課長補佐

申請者に確認して、この報告書をつくったスタディディレクターが、影響があるんじゃないかというふうにした判断も尊重する意味で、文中には残しつつ、表からは削除してしまうということでいかがでしょうか。

○ 上路座長

それでは、そういう判断でさせていただきたいと思います。そうすると、雌の6,400 ppmのT3増加、これを削除するということですね。どうもありがとうございます。

ほかに、どうぞ。

○ 田村専門委員

(2)の90日間亜急性毒性試験(マウス)なんですけれども、評価書の25ページのライン23です。3,600 ppm以上投与群で雌のTGの低下が認められた。7,200 ppm投与群では有意でなく、用量相関性はなかったけれども、検体投与に関連した変化であるとしております。

抄録を見ますと、毒-60ページの表3、トリグリセリド、雌の3,600だけで有意な減少を付けているんです。これはもしかしたらテクニカルエラーの範疇のものかと思うんですけれども、本当にこれを低下として取り上げていいものかどうか。

○ 上路座長

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

そのとおりだと思います。「用量相関性がなかった」で止めたらどうでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。そうすると、26 ページの 1 行目のところは、「なかった」で止める。
ほかのところで何かお気づきの点はありますか。どうぞ。

○ 宇木評価専門官

1 点確認なんですけれども、ちょうど 26 ページの毒性所見の表 22 で、3,600 ppm 以上のところに血漿 ChE 活性阻害という所見が入っているんですけれども、これは表からは削除した方がよろしいですか。

○ 上路座長

報告書の何ページですか。

○ 鈴木調査会座長

農薬抄録の 60 ページの表 3 のところで、この剤はすごくおかしな話で、有機リン剤でもないし、カーバメートでもないんだけど、なぜかアセチルコリンエステラーゼが阻害されてしまう剤で、これはずっと悩んでいるんですけれども、ただここで血漿の ChE が阻害されたとしても、有機リン剤のときの話から合わせて考えれば、何らかの毒性所見を示すものとは考えられない。薬物に起因していることは明らかなんですけれども、ですから、その意味で文章中に書いて表からは除いていくというのが今までの扱いだったと思います。

○ 上路座長

そうすると、表 22 の 3,600 以上の血症 ChE 活性阻害を削除するという扱いをさせていただくということで、よろしいでしょうか。

好酸性というのは、通常的に出るものなんですか。

○ 西川専門委員

自然発生的には出ないと思います。その前に、さっきの血漿の ChE について、有機リン剤であれば血漿の ChE 活性の阻害は毒性と見ないということなのですが、これは違うんですね。ChE の低下は、一応肝機能障害の 1 つのパラメーターだと認識しているんですが、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

肝機能障害のときに低下が問題になりますか。増加じゃないですか。

○ 西川専門委員

低下です。

○ 都築課長補佐

そうですね。メカニズムがわからないので、消してしまうと不安というのがありますね。

○ 上路座長

本当に、有機リン剤イコール ChE 阻害と出るんですけども、なぜこの剤にこういう特性が出てくるのか読めないんですね。作用機構もわかってない。

○ 鈴木調査会座長

ただ、この阻害というのが、ほかのところの実験等々から考えると、どうも ChE の阻害であって、産生低下とは思われない部分があるんですね。だから、血中にあるシェード ChE の活性が阻害されている。ただ、それだけのことであれば、このシェード ChE の生理的な機能があまりはっきりしないんですけども、ノックアウトしても何の影響も出ないということもあるし、それからするとこれ自体が悪影響とは考えにくい。

これで、もし肝臓での酵素の合成が抑制されているという話になれば話は別なんですけれども、どうも全体の毒性試験から見るとそうは見えないんですけども、西川先生、その辺はいかがですか。

○ 西川専門委員

ChE だけではなくて、肝細胞の肥大とか、コレステロールが増えているとか、肝臓に関連するようなパラメーターも動いているような気がしますので、完全に否定できなければ入れておいたらどうでしょうか。

○ 廣瀬委員

その ChE というのは、アセチルとブチルの両方を合わせたものですか。

○ 都築課長補佐

抄録だとわからないですね。

○ 廣瀬委員

肝臓の場合にはブチルしかないのですが、どちらかわかれば非常によかったんですけどもね。

○ 都築課長補佐

ここで話し合っても大変ですので、これが毒性かどうかという形で申請者に宿題を出しましょうか。

○ 上路座長

そうですね。それと今、御指摘いただいたような ChE の測定で、何を対象にしたのかももう少し確に出してくれということも入れていただければと思います。お願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 宇木評価専門官

ChE 活性の件ですけれども、抄録の毒-59 ページを見ますと、アセチルコリンエステラーゼのようです。

○ 廣瀬委員

多分、肝臓の指標にはならないと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、毒性影響と考えるかどうかだけ聞きます。

○ 西川専門委員

それと、さっき御指摘のあった胆嚢の好酸性不定形物質ですが、実態はよくわかりません。雄雌ともに 600 ppm 以上で見られるということから、影響であることは間違いないと思いますし、恐らく何らかの毒性影響だとは思いますが、実際に見ていないのでよくわかりません。

○ 廣瀬委員

多分、腔内にこういうものが増えたということではないですか。粘液が凝縮されて、そういうふうになったんじゃないかと想像はするんですけれども、はっきりはわかりません。

○ 鈴木調査会座長

これについては、旧安評のときにコメントが出されていて、安評のコメントの 3 番に写真が付いています。急いで見ていただけませんか。私はいいですから。

○ 上路座長

幾つかわからないところはあるけれども、ここの剤の毒性によるものかどうかを確認していただきながらということですね。

○ 西川専門委員

結局、その所見に加えて、あるいは関連して胆嚢上皮の過形成がありますので、トータルで毒性所見と考えた方がいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。胆嚢上皮過形成というものが載っていますから、これでいいですね。

どうもありがとうございます。

ほかに、ここの亜急性ところで何かございますか。どうぞ。

○ 相磯専門委員

評価書の 27 ページ、(4) 90 日間の亜急性毒性試験 (ラット) の最後の 2 行ですけれども、ここでの記載で、雌では肝絶対非重量増加も認められたが、組織学的所見を伴わなかったことから、毒性影響とは考えなかった。農薬抄録の 67 ページの表を見ますと、この肝重量の増加は実重量で 31%、相対重量で 42% の増加、これを組織所見がないから毒性影響としなくていいのかどうか。この辺、鈴木先生、御意見があったらいただきたいと思えます。

○ 上路座長

お願いします。

○ 鈴木調査会座長

ラットの 2004 年にやった仕事で、アメリカのバイエルクロップサイエンス LP というところでやった仕事となっているんです。雌の場合の重量は、実重量、相対重量とも 30% ないし 40% 増えているということで、病理学のところはあまり詳しく書いてないんですね。これは、試験自体が反復経口の神経毒性試験だったのでということもあるんだろうけれども。

○ 都築課長補佐

アメリカは、病理組織学的な影響が出なかったりした場合には毒性と取らない場合が多いです。JMPR もそういう方向にだんだんなりつつあります。ただ、我が国は比重量と実重量を両方とも統計学的な有意差を持って増加した場合には毒性と取っていますので、ここは先生に御指摘いただきましたし、毒性と取ってもいいのかなと思います。

○ 上路座長

そうすると、ここの 1 行目の毒性影響とは考えられないというのは外すということですか。

○ 鈴木調査会座長

病理組織学的検査において変化が認められなかったためと書いていて、こういう書き方をしていると、病理組織の表は普通はつくらないですね。本当にそうなのかというのがわからないんですね。

○ 上路座長

ほかにはありませんか。それでは、亜急性のところはよろしいですね。

次の慢性毒性・発がん性試験をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「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。

30 ページ「(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。ビーグル犬を用いて混餌投与により試験が行われております。表 28 を見ていただければと思いますが、胆嚢上皮過形成などが見られております。無毒性量としましては、雄で 40 ppm、雌で 20 ppm と考えられております。

「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(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われております。表 30 に毒性所見を整理しております。膀胱移行上皮過形成や坐骨神経髄鞘変性、また赤血球 ChE 活性阻害などが認められております。

無毒性量としましては、雌雄とも 200 ppm と考えられました。

腫瘍性病変につきましては、雌の膀胱移行上皮細胞乳頭腫及び雄の甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が有意に認められております。また、雌の 4,000 ppm 投与群では、膀胱移行上皮の過形成を呈したそれぞれに PCNA の有意な増加が認められております。

「(3)2年間発がん性試験(マウス)」ですが、こちらは B6C3F₁ マウスを用いて混餌投与により行われております。

毒性所見が次のページの表 32 に整理されております。胆嚢上皮過形成や胆汁黒色化などが認められております。腫瘍性病変としては、肝細胞腺腫や子宮内膜間質肉腫及び乳腺腺癌が認められておりますが、背景データの範囲内であったりしましたので、偶発性のものと考えられております。

本試験における無毒性量ですが、100 ppm と考えられました。

発がん性は認められておりません。

慢性毒性/発がん性試験につきましては、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。今、御説明いただいたところでコメント等がございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

病理の先生どなたかに、評価書(案)30 ページ、1年間のイヌの慢毒のところで見られている甲状腺の病理組織の問題と、T3、T4、TSH が増加しているという、750 ppm での変化の問題ですが、これをどうとらえればいいのかということについて、少し解説をしていただけるとありがたいと思っています。

○ 都築課長補佐

先生、これは後ろの方で、甲状腺に及ぼす影響、メカニズム試験が。

○ 鈴木調査会座長

それはラットの話です。

○ 都築課長補佐

すみません。

○ 鈴木調査会座長

ラットの場合は、サイロキシン結合グロブリンがないので、非常に強調される、肝臓の代謝が亢進すると、この辺の影響が強調されて、特にネガティブフィードバックがかかってTSHが増えてくるので、甲状腺が重量増加したり癌化したりするのは有名な話なんですけれども、イヌの話はサイロキシン結合グロブリンがあるし、少し違うという印象があって、それでお尋ねしたんです。

ただ、病理組織があまり明確なことが書いてなくて、重量が変化しただけなので、その辺りをどうとらえたらいいのかなと思ってお聞きしたんです。

○ 西川専門委員

イヌについては、あまり詳しくはありませんが、そういう意味でラットよりも甲状腺に対する影響が少なかったと考えた方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

とりあえずわからないけれども、影響だという形にしましょうということですね。

○ 西川専門委員

影響の可能性が高いと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 上路座長

ほかにこのところはよろしいですか。

それでは、33ページの生殖発生毒性のところをお願いします。

○ 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。

「(1)2世代繁殖試験(ラット)」ですが、Wistarラットを用いて混餌投与により行われております。所見としましては、親動物に膀胱上皮過形成が他の試験同様に認められております。また、赤血球のChE活性の阻害も認められております。

結論ですけれども、無毒性量としましては、親動物では 20 ppm、児動物では 300 ppm と考えられております。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)」が、こちらは Wistar ラットを用いて強制経口投与により行われております。母動物には検体投与に関連した所見は認められませんでした。胎児では、骨化促進、未骨化などが認められましたが、本系統のラットでの他試験と同様な頻度であるか。また、用量相関性が明らかでないことから、投与に関連した所見とは考えられませんでした。

無毒性量としましては、母動物及び胎児とも 1,000 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。

「(3)発生毒性試験(ウサギ)」ですが、こちらはヒマラヤウサギを用いて行われております。

赤血球 ChE 阻害が用量相関性に認められました。

脳 ChE 活性阻害は、いずれの投与群においても認められませんでした。

胎児では、変体投与に関連した所見は認められておりません。

無毒性量としましては、母動物で 2.5 mg/kg 体重/日、胎児で 640 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。

この試験につきまして、西川先生よりコメントいただきましたので、申請者に確認しました。試験開始後に用量が追加されたりしているんですけれども、対照群をどのように扱ったのかということについては、その都度対照群を設定して試験を実施したという回答をいただいております。

(4)、植物の主要代謝物である VI を用いて発生毒性試験が実施されております。結論ですが、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日でした。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。

○ 上路座長

西川先生、回答は。

○ 西川専門委員

気になったのは試験開始後に 10 mg/kg の群を追加して、そのコントロールはどうだったのか見えなかったのが質問しましたが、本当にそれに対してコントロールを置いていけば問題ないと思います。

○ 上路座長

ここに対して事務局の方はよろしいですか。

○ 都築課長補佐

ここに書いてあるとおり、その都度対照群を置いて試験をしたということでした。

○ 上路座長

長尾先生、何かコメント等ございますでしょうか。

○ 長尾専門委員

私の方からはないんですが、堀本先生から。

○ 上路座長

堀本先生、どうぞ。

○ 堀本専門委員

34 ページの 19 行目の 2 世代繁殖試験のところの繁殖能に対する影響は認められなかったという記述なんですけれども、農薬抄録の方の毒性の 152 ページですが、申請者は繁殖毒性として新生児の体重の増加抑制、生存率の低下というのを挙げて毒性とみなしているわけですね。こちらのたたき台の方は、繁殖能に対する影響はないと評価に変えてあるのは、何かあるんですか。

○ 鈴木調査会座長

出生児の体重低下というのは、通常、お腹の中で発育が遅れているということで、胎児毒性とか、そういったところの範疇に入れるのかなと。繁殖毒性というともう少し限定的に繁殖にかかるエンドポイントが動いてしまう。繁殖率、妊娠動物がうまく出てこないとか、そういったようなところになるのかなと。ただ、その辺りのところが難しいですね。胎児毒性ということで、胎児がどの時点で死ぬのかという問題が絡んでくると、着床阻害のような話があった場合にはどっちに取るのか難しいんですけども、これで見ると胎児の数はそんなにひどく変わってないんじゃないですか。変わっていましたか。

大体同腹児数は 10 前後で、親の F_1 、子どもの F_2 の 1,800 で若干減っている、9.5 ぐらいに減っているという話があって、それが嫌なんだけれども、長尾先生、この辺りはどう読みますか。

○ 長尾専門委員

私は、母動物の一般状態がかなりたくさんいろんなものが出ているということで、結論から行くとこの出生児の生存率の低下に関しては、二次的な影響ではないかと。妊娠期間とか、妊娠維持とか、分娩とか、そういうものは影響が全く出ていないから、たたき台に書いてあるとおりでいいかなという気はします。

○ 鈴木調査会座長

ある意味一般毒性の延長的なものであるということですね。

○ 長尾専門委員

その辺は非常に難しいんですけどもね。

○ 鈴木調査会座長

私も大体そんな印象で見えていました。

○ 堀本専門委員

非常に難しいところで、原因はいろいろ出てきて、例えば生存率の低下も出てきますので、必ずしもその指標だけでは難しい、本当の哺育の親の方の繁殖行動の低下にも影響が出てきたりするんです。そうすると、一概には言えないんでしょうけれども、結局申請者の方の評価を覆した形でないという根拠には、何らかのコメントがないと、このたたき台だけでそういうことでもいいのかということが引っかかりました。

○ 都築課長補佐

堀本先生に御指摘いただきましたし、今、長尾先生から母体の一般毒性の影響でというお話もございましたので、書き方を考えて、また御相談したいと思います。

○ 上路座長

堀本先生、それだけでよろしいですか。どうぞ。

○ 堀本専門委員

抄録の用語なんですが、翻訳の部分も含めて、新生児という用語を使われているんです。通常は出生児、新生児というのは生まれた直後の数日間という使い分けをするんです。

○ 鈴木調査会座長

ネオネイトというのを新生児と訳したんでしょうけれども。

○ 堀本専門委員

原文はパップスでしたね。

○ 鈴木調査会座長

パップスというと生まれた直後とは言いにくい話ですね。いずれにしても、新生児というのは、動物にはあまり使わないような気がします。使わないわけではないけれどもね。

○ 堀本専門委員

我々は通常、せいぜい使っても生まれて4日ぐらいの間で、これは広い期間に置いているので用語的に引っかかりました。

○ 都築課長補佐

申請書に伝えておきます。

○ 上路座長

そうですね。修正等をお願いします。

ほかになれば、今度は遺伝毒性のところをお願いします。

○ 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。復帰突然変異試験や染色体異常試験、また小核試験など各種の遺伝毒性試験が行われております。原体、代謝物、いずれも陰性との結果になっております。代謝物Ⅱ、代謝物Ⅳも陰性ということになっております。

遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

佐々木先生、何かコメントございますか。

○ 佐々木専門委員

今、御説明がありましたように、いろいろやっておりますけれども、すべて陰性ということで、問題ないかと思えます。

特に P32、ポストラベルまでやっておりますので、いわゆるアダクトはないと思えますので、そういう評価でよろしいかと思えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、ここまできましたけれども、その他の試験で膨大な試験が行われておりますので、要領よく御説明願いたいと思えます。

○ 宇木評価専門官

14のその他の試験ですけれども、各種の非常にたくさんの試験が行われております。

まず(1)赤血球におけるフェントラザミドと代謝物の分析についてなんですけれども、こちらはラットの試験で、赤血球関連項目の変動への関与が疑われたことから試験が行われております。

赤血球中ですけれども、血漿と同様にⅡとⅩというものが分布していると考えられております。

また、シクロヘキシル環を有する代謝物については、ⅩⅣというものが最も多く検出されております。

(2)植物中の主要代謝物であるⅥについて、血漿中動態と排泄試験が行われております。

主要排泄経路ですけれども、尿中でありまして、未変化のまま速やかに排泄されるとなっております。

(3)ですけれども、ラットの試験で坐骨神経に変性髄鞘病変の増加が観察されたことから、さまざまな検討が行われております。

まず①の *in vitro* での NTE 阻害能力及びその機序ですけれども、まとめとしましては、41 ページの d) に整理させていただいております。フェントラザミドですけれども、初めから賦活できないような形で NTE を阻害することが示唆され、既知の NTE 阻害剤と構造的に異なっていることから、遅発性神経障害誘発性の結論は *in vitro* の本試験のデータのみでは得られませんでした。

この結果を踏まえて、②の *in vivo* での試験が行われております。こちらも結論ですけれども、42 ページの 9 行目以降に移ります。NTE 活性につきましては、検体投与群では雄では脳のみ、雌ではすべての神経組織で統計的に有意な阻害が認められましたが、生物学的に有意な阻害ではありませんでした。

in vivo の試験では、強い NTE 阻害は認められませんでした。ラットで見られた髄鞘変性の増加は有機リン酸エステルに起因する神経病変とは異なる作用機序によるものと推察されました。

③ですけれども、*in vitro* の神経細胞に対する影響を検討されております。こちらは細胞毒性やエネルギー代謝などについて検討が行われておりまして、まとめとしましては、45 ページの g) に整理しております。38 行目ですけれども、さまざまな検討から高用量群で観察されました髄鞘変性と、老齢ラットで観察された自然発生的な病変との間には、病理組織学的差異は認められませんでした。したがって、投与群における髄鞘変性の発生頻度及び程度の増加は、加齢の因子に加えて検体の神経細胞に対する細胞エネルギー供給の減少により、運動神経細胞の老化が促進されたものと考えられました。

また 13 行目ですけれども、検体の ATP に対する作用に相關していることが推察されました。

(4)、ラットについて ChE 活性に及ぼす影響が検討されております。*in vivo* での試験、*in vitro* での血球と脳での試験、また代謝物についての試験が行われております。

48 ページの⑤にまとめを整理しておりますが、*in vivo* の試験結果からフェントラザミドは ChE 活性を緩やかに阻害し、かつその回復が遅いことが示唆されました。しかし、明らかな ChE 活性阻害が見られた用量においても、概観の変化及び中毒症状は全く見られませんでした。

代謝物に関してですけれども、フェントラザミドの動物代謝物は親化合物よりも強い C hE 活性阻害を示さないと考えられました。

(5)、甲状腺に及ぼす影響が *in vitro* で行われております。こちらは甲状腺ペルオキシダーゼへの直接的阻害作用の可能性について検討がなされております。

49 ページの③にまとめを記載させていただいております。フェントラザミドによる甲状腺ペルオキシダーゼへの直接的阻害作用は認められませんでしたので、ラットで認められた甲状腺の前腫瘍性変化及び腫瘍性変化は、肝臓における酵素誘導及び抱合化の増加に伴う甲状腺ホルモンの代謝的分解の増加により、二次的に生じたものと考えられました。

(6)、ラットを用いて膀胱上皮過形成及び腫瘍についての解明試験が実施されております。こちらは、ラットの試験で膀胱上皮の過形成が認められたことなどによります。

中期発がん性試験や細胞増殖活性の試験などが行われております。

まず①の方ですけれども、中期発がん性試験の方では、結果としましては、フェントラザミドの 3,000 ppm 投与群で膀胱発がんプロモーション作用が確認されたとなっております。

②の増殖活性試験の方では、29 行目以降ですけれども、3,000 ppm 投与群では BrdU 標識率の増加傾向が認められております。

51 ページ、膀胱の肉眼所見や病理組織学的所見は、いずれの投与期間でも認められておりません。

③で亜急性毒性試験における代謝が実施されております。こちらは、血中濃度推移や排泄、代謝物同定・定量などが行われておりまして、④にすべてのまとめが書いてありますけれども、遺伝毒性試験にあるように、本剤及び代謝物に遺伝毒性は認められませんでしたので、膀胱腫瘍の発生機序は、X II、X I、X IV 等のシクロヘキシルアミン類の膀胱上皮への持続的な刺激、あるいは細胞毒性による壊死及び再生、更に細胞増殖活性の亢進を伴ったプロモーション作用が関連した結果生じるものと推察されました。

○ 都築課長補佐

宇木さん、先生方は事前に読んでいただいているので、あまり丁寧にやらなくてもいいと思います。

○ 宇木評価専門官

続けてよろしいですか。

○ 上路座長

ここで一遍切りましょうか。すごく長いものですからね。38 ページからここまでで、お

気づきになった点、疑問の点がありましたらお願いします。

よろしいですか。なければ続けます。52 ページの(7)から、宇木さん、お願いします。

○ 宇木評価専門官

(7)以降で、胆嚢、肝臓関係でいろいろな試験が行われております。

まず(7)のラットの試験では、検体投与群では、肝酵素誘導の影響が認められております。プロトポルフィリンの検体投与の影響は認められませんでした。

(8)のマウスの試験ですけれども、こちらは結果としまして、胆嚢の形態学的変化は、検体投与による胆汁組成が変化し、粘膜を刺激することで免疫分泌亢進を伴う上皮過形成が発現したことによるものと考えられました。

(9)で変異原性試験が胆汁を用いて行われております。

結果ですけれども、復帰突然変異誘発性を持たないと判断されました。

(10)の方で、胆嚢の PCNA 免疫染色追加試験が行われております。マウスを用いた試験ですけれども、PCNA 標識率が有意に増加しております。

マウスの低用量とイヌの方では、細胞増殖亢進は認められませんでした。

(11)に、イヌを用いての酵素誘導関係、また胆嚢への影響について試験が行われております。こちらは、58 ページの③にまとめを書かせていただいておりますが、イヌで認められました胆嚢上皮過形成の病態発現機序としましては、CYP7A の増加が引き金になったと考えられる胆汁酸組成の変化が最も関与したと考えられました。

(12)の方で、ラットを用いて試験が行われております。こちらは、種差を確認する意味での試験になっております。

結果ですけれども、胆汁酸組成に関連するとされる CYP7A の誘導は見られませんでした。

(13)に *in vitro* での溶血試験が行われております。こちらですけれども、フェントラザミド、代謝物、いずれも *in vitro* では溶血作用を示しませんでした。

59 ページ、(14)に *in vitro* でのフェントラザミドと代謝物Ⅱの赤血球に対する影響が確認されております。

結論としましては、網状赤血球の増加を伴う貧血傾向は、フェントラザミド投与により赤血球の解糖系を介したグルコースの利用が低下した結果生じたものと考えられました。

(15)ラットのフェントラザミドの高用量連続投与による血液への影響が検討されております。結果としましては、フェントラザミドを高用量で連続経口投与した本試験においては、軽度の溶血性貧血傾向が認められました。

その他の試験につきましては、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。西川先生、直しが入ってございましたけれども、ほかに何かお気づきの点はございますか。

○ 西川専門委員

ほかにはありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それでは、たくさんのその他の試験がされておりますけれども、質問がないということで終わらせていただきたいと思えます。

全体を通しまして、何か質問はございますか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

52 ページの④のまとめ、膀胱腫瘍の発生機序ですけれども、3 行目には膀胱上皮への持続的な刺激あるいは細胞毒性による壊死及び再生という記載がありますけれども、メカニズム試験あるいは机上の試験の結果を見ても、このような所見があるとはどこにも書いてないんですけれども、どこかに書いてあるんでしょうか。

後で確認していただいて、もしこういう記載がなければ、この辺は若干修文する必要が出てくるかもしれませんので、お願いします。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかにはよろしいでしょうか。

それでは、たくさんのデータが取られていますけれども、幾つかの申請者への質問等があります。ChE 活性阻害というものの毒性のとらえ方。あるいはお魚での濃縮をどうするのか。それによって、この剤の評価対象物質をどうするのかというところも幾つかありますので、事務局の方でまとめていただいて、申請者の方へ資料提出を要求してください。お願いします。

ということで御審議いただきましたけれども、61 ページの食品健康影響評価のところを最後にまとめてください。

お願いします。

○ 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。ラットを用いた動物体内試験においては、経口投与したフェントラザミドは速やかに吸収・排泄されました。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果では、親化合物は検出されませんで、代謝物とし

てVI、XIIというものが検出されております。

田村先生から、一部修文をいただいております。

作物残留試験の結果では、いずれの化合物も定量限界未満でした。

各種毒性試験結果から、フェントラザミド投与による影響は、主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害及び NTE 活性阻害でありました。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。

24 行目以降にメカニズム関係で考察を書き加えさせていただいております。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をフェントラザミド、魚介類における暴露評価対象物質をフェントラザミド及び代謝物IIと設定いたしました。

なお、魚介類における暴露評価対象物質につきましては、申請者への確認の後、必要があれば修正したいと思います。

西川先生から、腫瘍性病変の関係、または用語の関係でコメントいただきまして、評価書につきましては反映させていただいております。

無毒性量の一覧ですけれども、63 ページに示しております。無毒性量の最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験での0.52 mg/kg でしたので、これを安全係数100で除しまして、0.0052 mg/kg 体重/日と設定いたしました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

西川先生からコメントが出ていますけれども、お願いします。

○ 西川専門委員

コメントの出し方が下手で十分反映されてないので御説明します。言わんとするところは、移行上皮癌が膀胱と尿道で各1例あり、甲状腺の濾胞癌も1例発生しているんですが、もとの文章では甲状腺の腺腫の記載しかないので、これをひっくるめてあまりがんを強調しない言い方をするとしたら、ここに書いてあるようにラットで尿路上皮腫瘍及び甲状腺濾胞上皮腫瘍が認められたという記載にしたかどうかという提案をしました。例えば61ページの34~35行目に該当する文章がありますが「ラットで」から以降を削除して、その代わりに下線部分に置き換えるという趣旨だったのですが、もとの文章も残っていて、かえってぐちゃぐちゃな文章になっているので、ちょっと整理した方がいいかもしれません。

○ 上路座長

すみませんけれども、先生の方から事務局の方へ出していただければと思います。

○ 西川専門委員

今、申し上げたとおり「ラットで」以降を削除して、その代わりに下線部分に代えるということです。要約も同じです。

○ 上路座長

そうするとすごくすっきりするということですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 上路座長

わかりました。いかがでしょうか。それでいいですか。

全体を通して何か御質問等はありませんでしょうか。どうぞ。

○ 相磯専門委員

ささいなことですけれども、特に急性毒性試験などの平均検体摂取量のところも、やはり有効桁数の取り方が、かなりばらばらなので、このところの統一が必要かと思います。

○ 上路座長

それは、そのまま報告書のものをこの評価書に採用しているからだ。

○ 相磯専門委員

取り上げ方も、四捨五入してみたり、そのまま載せてみたり、あるいは小数点1桁まで載せていたり、整数だけを載せていたり、ばらばらです。

○ 上路座長

そうすると、もう一遍見直しをしてくださいということでもよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

評価書はまだいろいろな申請者への質問事項等を含めて、それに対しての解答によっては、かなり修正が加わるということも前提になるかもしれません。

ということで、本日いろいろ御審議いただきましたけれども、ADIの決定につきましては、問題なからうかという雰囲気をつかんでおります。

本日の審議を踏まえまして、このフェントラザミドの一日摂取許容量、ADIにつきましては、先ほど御説明がありましたけれども、イヌの慢性毒性試験の無毒性量 0.52 mg/kg 体重/日ということで、ADIは 0.0052 mg/kg 体重/日ということで、今回の調査会の審議結果としてまとめたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ 上路座長

御了承いただけたと思います。本当にありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局の方から御説明願いたいと思います。

○ 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に報告する予定です。なお、申請者への確認事項が出されましたので、こちらは後ほど整理したいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。その他、これからのことについて、事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

御紹介させていただきます。今後の農薬専門調査会の開催予定です。

来週、6月24日に第40回幹事会を開催。

6月27日に第21回総合評価第二部会を開催。

7月1日に確認評価第一部会を開催。

7月9日に本部会であります、総合評価第一部会を開催。

7月11日に総合評価第二部会の開催を予定しております。

なお、本部会につきましては、7月9日以降、8月9日、9月19日の開催を予定しておりますので、よろしく申し上げます。

○ 上路座長

ほかに何かございませんでしょうか。ありませんでしたら、本日の会議をこれで終了させていただきますと思います。御協力ありがとうございました。