

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第26回会合議事録

1. 日時 平成20年10月8日(水) 14:00～17:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(アジンホスメチル及びメチオカルブ)の食品健康影響評価について
- (2) コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、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、林専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

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、  
高橋評価専門官、高畑係長

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 アジンホスメチル農薬評価書(案)

資料3 メチオカルブ農薬評価書(案)

資料4 コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について(案)

## 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26回「食品安全委員会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、総合評価第一部会の先生8人に御出席をいただく予定でございます。また、確認評価第三部会から鈴木専門委員、林専門委員が出席されています。それから、食品安全委員会から見上委員長、本間委員、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいています。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

### ○ 上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題ですけれども「農薬（アジンホスメチル及びメチオカルブ）の食品健康影響評価について」です。それと、もう一つは「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について」でございます。

本日御出席いただきました鈴木先生、林先生、それと、親委員会の先生方におかれましても、是非、御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

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

それでは、事務局から資料の確認をお願いいたします。

### ○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H20年10月7日現在）」。

資料2として「アジンホスメチル農薬評価書（案）」。

資料3として「メチオカルブ農薬評価書（案）」。

資料4として「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について(案)」を配付しております。

それから、事務局の手違いがございまして、西川先生と中澤先生の御意見を事前に評価書に反映することができず、別葉でお配りさせていただいております。申し訳ございませんでした。

本日の審議なんですけれども、いずれも海外の評価書を用いて行うということで、公開でやらせていただくんですけれども、海外の評価書のみを用いた審議が初めてである先生もいらっしゃるということなので、少し考え方を御説明させていただきたいと思っております。

この海外の評価書を用いて評価をする際の考え方といたしましては、ある程度、信頼の

置ける政府機関あるいは国際機関の評価を尊重するという事で、具体的には、国といたしましてはアメリカ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド。地域としてはEU、国際機関としてはJMPRといったところの評価書を活用することによって、通常、評価を行う際には生データまでさかのぼって丁寧に見る作業をやるんですけども、この評価書を用いる場合には、ある程度、海外の機関を信頼して、生データまでさかのぼるところをある程度抑えることによって、重複を抑えることによって効率的に評価を行おうというものでございます。諸外国の評価結果をそのままのみにするというのではなくて、評価に書かれている内容を吟味して、適切な評価がなされていれば、それを採用するという手順を踏みます。

複数の機関で異なる評価結果が出ている場合、今回の剤についてもあるんですけども、その場合、我々の目を見て、先生方にどちらがより妥当であるかという観点から選択をしていただいて、農薬専門調査会としての評価結果をまとめるという進め方をさせていただきます。

以上でございます。

○ 上路座長

今、都築課長補佐の方から説明がありましたけれども、最後のところの、海外のデータだけで評価をしていくことについて、何か御質問等はよろしいでしょうか。今日の評価はそういうことで進めることになります。

それでは、次のところに入りたいと思います。議事の方は、順番として農薬の食品健康影響評価の方が(1)になっていますけれども、逆になりますけれども、個別の剤の審議の前に、議事の(2)になっています「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について」が資料4となっています。これについて審議をしたいと思います。

事務局からの説明をお願いいたします。

○ 高畑係長

それでは、資料4に基づきまして御説明させていただきます。併せて、席上に配付させていただいております、左肩に「参考」と書かれております「有機リン剤の評価において今後検討すべき項目について」も併せて御覧いただければと思います。

第24回になるかと思いますが、前々回の総合評価第一部会の方で、有機リン剤を始めとしますコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価について、その評価項目、あるいは毒性と取るか否かの判断基準について、これまで農薬専門調査会では、ある一定の基準を用いて評価を行ってきたところでございますけれども、それを明文化したものがないと

いう御意見をいただきまして、それを受けまして、事務局の方で、この資料4をたたき台として作成させていただきました。

こちらの「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について（案）」ということなんですけれども、前文の方にありますとおり、これまで農薬専門調査会においてコリンエステラーゼ阻害剤の評価を行った際の経験をまとめたものということで、新たに考え方をつくるといったものではなくて、これまでの経験をまとめたものになります。

これにつきましては、固定的な判断基準に基づいて行われるべきものというわけではなく、試験データを詳細に検証しまして、剤の特性に応じて柔軟になされるべきものであり、ここに示した評価方法をこれからも機械的に適用するべきではないということをまず前文の方に書かせていただいております。

また、時間の経過とともにこちらも見直していくべきであろうということも書かせていただいております。

各項目の方に入りますけれども、まず「1. ChE 阻害の主要評価項目」として、2点、神経組織（脳及び末梢神経系）、血液（赤血球及び血漿）ということで挙げさせていただいております。

まず「（1）神経系 ChE 阻害」ですけれども、コリン作動性有害影響を引き起こす主要な毒性機序は神経系。これは中枢、末梢ともにですけれども、アセチルコリンエステラーゼ阻害であると一般的に考えられており、有害影響の直接的な証拠となるということでございます。

中枢神経系の測定は比較的容易であるんですけれども、末梢神経系の測定は技術的に困難であるということを書かせていただいております。

「（2）血液 ChE 阻害」の方なんですけれども、こちらは血漿及び赤血球がございしますが、それ自体は有害影響ではないものの、神経系への有害影響を示唆するということを書かせていただいております。末梢神経系アセチルコリンエステラーゼ活性への影響を示唆する代用測定項目として血液のデータを用いること、更に、中枢神経系コリンエステラーゼ阻害データがない場合でも代用測定項目として用いるということを書かせていただいております。

なお、血液の中でも赤血球コリンエステラーゼ阻害データの方が血漿よりも望ましいということと、それは血漿の方がブチリルコリンエステラーゼ、アセチルコリンエステラーゼの両方を含有していることから、また、その比率も動物種により異なることから、赤血球の方が望ましいということを書かせていただいております。

次のページにまいりまして、一般的には赤血球の方が望ましいということなんですけれども、測定方法等の問題で、赤血球データの信頼性が低い場合もあるということで、情報データベースのあらゆる面を考慮して評価する必要があるということを書かせていただいております。

また、血漿コリンエステラーゼについてのみ影響が表れた場合には、原則として毒性影響とは判断しないということを書かせていただいております。

2つ目の項目、毒性影響と取るかどうかの判断基準でございますが、米国のEPAにおきましては、原則として、対照データと比較して統計学的有意差がある場合を毒性影響と取っております。ただ、この場合ですと、実際には毒性的な影響がないわずかなコリンエステラーゼの阻害であっても有意差がついてしまうというようなことがあります。

それを踏まえまして、農薬専門調査会では、これまで統計学的有意差があることを前提としまして、ベースライン値からの20%以上の阻害を毒性影響と取る判断基準としているところでございます。

括弧書きのところなんですけれども、20%以上阻害であれば、多くの場合は統計学的有意差がつくものと思われましてということを記載しております。この20%というところなんですけれども、安全性を考慮して、また、諸外国の数字との並びを考えますと、20%を基準とすることは妥当であるというように書かせていただいております。

米国EPA及びJMPRとの比較表を次のページに付けさせていただきます。

米国EPAの方の特徴としましては、測定項目としては、一応、あらゆるものを範囲に入れているところにあるかと思えます。そして、神経データが当然望ましいんですけれども、血液データを用いることができるということになるかと思えます。

判断基準としましては、統計学的有意差がついた場合を原則としているというところになるかと思えます。

JMPRの方は、基本は脳のアセチルコリンエステラーゼの方でありますけれども、赤血球も、脳データが利用できないとき使用する形になっております。

判断基準といたしましては、統計学的有意差がつく、かつ、20%以上の阻害を毒性と取るというふうに原則はしているところでございます。

最後の「3. ヒトのデータと安全係数」でございますが、ヒトのデータは、ヒトの食品健康影響評価を行う上で、非常に有意義で活用すべきデータであることは言うまでもないことかなと思うんですけれども、現実としては、ここに幾つか例を挙げさせていただきましたけれども、科学的評価を行うことが困難な場合が多いということになるかと思えます。

例えば、評価・測定項目や試験規模が限られているとか、人道的な観点から毒性影響が見られた時点で投与を中断してしまうなどの制限があるといったこと。あるいは年齢、体重差など、条件がそろっていないことが多いということが挙げられるかなと思います。

こちらの評価の在り方についての説明は以上でございますが、参考としてお配りしております、こちらは鈴木調査会座長の方から御用意いただきました資料でございます、ただいま御説明いたしました資料の方には盛り込まれていないような項目で、今後検討すべきというようなところをまとめていただいております。後ほど鈴木座長の方から御説明いただければと思います。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、資料4の方の、今、高畑さんの方から御説明いただきましたところについて何か御質問等がありましたら、一応、先生方に一度見ていただいておりますけれども、更にこう直した方がいいとか、いろんなコメントがありましたらいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

お願いします。

○ 西川専門委員

試験によっては経時的にコリンエステラーゼの値を測定しているものがありますが、1点でも20%以上の阻害があれば毒性と取るということなんでしょうか。

○ 上路座長

どう判断したらいいんでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは一過性の阻害であって、一時期、有意差がついたけれども、後で消えてしまったというとき、これはやはり毒性と取るべきかと思っておりますけれども、そのときの程度とか総合的な判断で取らないことが、過去、そういう事例もございました。ベースラインが高かったんだとか、いろいろな理由を総合的に判断して取らない場合もあったんですけれども、原則としては、一過性であっても毒性が見られたということは重く見るべきかと思っております。

○ 上路座長

ほかの先生方からはいかがでしょうか。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

1つ、これは感想のようなものなんですけれども、昔、一度、私が座長代理で、鈴木先生がお休みのときに座長をさせていただいたときに、やはり、この議論がありまして、そのときの議論としては、脳及び赤血球をまず一義的なターゲットとして、それで20%という数字を出して、20%以上というようなことで、基準としては、一応、割と明確な基準ができていて、それを今まで使ってきたと思っているんですけれども、今回、これを読ませていただく非常に細かい記載がなされているんですけれども、全体として何かぼやけたものになっているといいますか、幅の広い書き方になっているところが気になったところでは。

あと、20%以上阻害の場合に、多くの場合は統計学的な有意差が出るのは確かだと思うんですけれども、これも何も、きちっとそれを調べたことはないので、この書き方は大丈夫かという不安が少しございます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

多分、今のようなことは確実に20%というふうに決めていいのかということだと思うんですけれども、その中に上の方の前提として、固定的な判断基準ではなくて、剤の特性に応じて柔軟にあれですから、結局、最終的には20%というものは一つの目安であって、総合的にいろんなことを見て、本当に20%を使っていかどうかというふうになるのではないかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

勿論、そのとおりだと思うので、前段のところに書いてあるように、剤の特性に応じて柔軟になされるべきでもあるし、機械的に適用すべきではない。要するにエキスパートジャッジが求められているところだというふうに、その辺は解釈していますので、この20%というものが絶対的な値だとは読めないと思います。

だから、逆に括弧書きが少し、要するにサイエンティフィックに見て大丈夫なのか。統計学的に見て、こういうふうに書いてしまっているのかなというような気はします。もしそうであれば、JMPRのような書き方がある意味では適切なのかもしれません。

○ 鈴木調査会座長

御意見はごもっともなところがあるんですけれども、一応、その辺のところも考慮して、資料の2枚目の「2. 毒性影響の判断基準」辺りに、統計学的有意差についてはつくものと思われるというふうな形の表現が採用されています。

その次のところで、20%が妥当かどうかの話について、実際上は恐らく20%でも神経症状は出ないことが多い。60%ぐらい、あるいはそれ以上になって初めて出るようなこともある。そういう事例を紹介して、それでは、どこが妥当なのかということなんですけれども、とりあえず、外国の事例と横並びで考えたときに、そこで20%を採用しているところが多いので、我々だけ50%以上という話を取るわけにもいかないし、あるいは10%というような形にするのも過剰だろうということがわかるように書いておいたつもりなんです。

○ 林専門委員

私も、20%という値には全然抵抗を感じませんし、それで今までもやってきて、特に大きな問題はなかったと思っていますのでいいと思うんですけれども、要するに括弧内が要らないのかなというような意味での発言です。

○ 上路座長

「20%阻害であれば、多くの場合」というところですね。

○ 鈴木調査会座長

これは、実際はいろんな部会で議論があって、この20%阻害で有意差があるのか、ないのかとか、あるいは逆に有意差があるけれども、20%に至っていないではないかとか、いろんなところがあったので、あえて、この案のところそういう混乱がないようにという思いで書いておいた話です。

実際上は、林先生が言われるように、ここはなくても理解はできる。そういう形のコンセンサスであれば、括弧のところは省いても別に問題はないだろうと思っています。

○ 上路座長

あと、廣瀬先生、よく、いろんなガイドラインをちゃんとまとめなさいという御提案をいただいていたものですから、いかがなものでしょうか。

○ 廣瀬委員

結局、今のところなんですけれども、表現的には私はJMPRの表現の方がやはりいいのではないかと思います。ここに書いてある表現を見ますと「統計学的有意差があることを前提に」とすると、統計学的な有意差があることプラス20%以上の阻害に限られてしまうんです。ただ、下の括弧を見ると、また「多くの場合は統計学的有意差がつくものと思われる」。どうも、意味合いがわからなくなってしまいます。

ですから、JMPRみたいに、20%以上でも有意差がないとき、あるいは20%以下でも有意差がある場合は、種々の、そのほかの所見を勘案して総合的に判断するという方がいいのではないかと思います。いかがでしょうか。



○ 上路座長

JMPR の書き方ですか。

赤池先生はいかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

基本的には同じことを言っているんだろうと理解はしていますけれども、要するにどちらが明確であるかということだろうと思います。

そうしますと、確かにこの文章をもう少し修正した方がよいと思います。ただ、JMPR の書き方も必ずしも私は明確ではないようには思いますけれども、いずれにしても、統計学的な有意差があり、かつ、ベースラインの値から 20% 以上の阻害があった場合を毒性と判断するという点でよろしいわけですね。

○ 上路座長

そのところを修文していただいて、もう一度、委員の方に回していただければと思います。

あと、ほかのところで何かお気づきの点がございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

もう一つよろしいでしょうか。このコリンエステラーゼの阻害は、動物のデータだけなのか、ヒトの試験の結果も踏まえたものなのか、どうでしょうか。

といいますのは、ヒトの試験で、ときどき赤血球が測定してなくて、血漿だけが測定してあることもありますので、そういう場合の判断はどうしたらいいのかと思うんですけども、その点はどうでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは、まさに 2 ページ目に書いてある「3. ヒトのデータと安全係数」の事例として、測定項目が限られている場合が非常に多くて、血漿のコリンエステラーゼの阻害をもって毒性の指標足り得るかが判断がつかないような場合もございます。その辺のところも考えてヒトについては評価しなくてはいけない、ということを書かせていただきました。

○ 上路座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。

それでは、今、修正の意見が出てきましたけれども、今後の進め方、この扱いについて事務局の方から説明いただけますか。

○ 高畑係長

本日の指摘を踏まえまして、修正したものをまずは本部会の先生方にメールで御連絡させていただきますまして、その後、幹事会に報告させていただきます。それで、最終的には食品安全委員会に報告しまして、国民の皆様からも御意見をいただいてからガイダンスとして活用することにさせていただきたいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それと、もう一つ、参考資料の「有機リン剤の評価において今後検討すべき項目について」ということで、鈴木座長の方から御意見をいただいております。これについて御説明いただけますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

アセチルコリンエステラーゼの話で毒性評価をするという点については、大体、今、コンセンサスが得られる方向に来ていると思うんですが、実際は、この有機リン中毒のところでまだ謎になっている話が実はたくさんあります。それが大体集約されるのが、2番目の段落に書いてある4つ、NTE（神経毒性エステラーゼ）の話。

それから、これは酵素活性で測られていた時代から実はだんだん分子がわかってきて、どうも、Lysophospholipaseではないかという状況になってきている。これの問題をどうするか。

同様に、カンナビノイド、つまり、大麻の成分だと思うんですが、その作用と関連するようなところで、実はこのアセチルコリンエステラーゼ、有機リン剤による影響が出てきていて、そこに関係する酵素として Fatty acid amide hydrolase というものが提唱されている。

それから、解毒系の問題として paraoxonase といったようなものが提唱されておりました、これらのものをどう評価に組み込むかという問題が残っていると思います。ただ、現実にはあまりクリアーカットな状況になっておりませんので、今後の研究を見据えた上で、どういうふうに評価に組み込むかということになるんだろうと思います。

一応、今のようなお話を、とりあえず PubMed で非常に簡便に調べたようなものところをまとめて書いた話になっておりますので、後ほどお読みいただいて、間違いもあるかもしれませんが、御指摘等々をしていただいて、より完全なものにしていければいいかなと思います。

最初のところに、アセチルコリン受容体の分子的情報というようなところが書いてあります。これは実は、この参考情報のところには入れてありません。是非、この点について

は赤池先生のお力をお借りして、完全なものにしていきたいと思っております。

大体、そんなところですが、よろしゅうございましょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、いつまでに意見をくれとか、そういうものではないですね。

それでは、このペーパーを見ていただきまして、わからないところ、あるいはもう少し追加しなくてはいけないところ、それと、これで網羅されているのかどうか。いろんな問題について御意見をいただければということですので、よろしく願いいたします。

これはどうするんですか。鈴木先生のところに御意見を出すんですか。それとも、事務局に出すんですか。

○ 都築課長補佐

どちらでも結構です。事務局にいただければ、鈴木座長につなぎたいと思います。

○ 上路座長

よろしく願いいたします。

それでは、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 堀本専門委員

今、コリンエステラーゼのところでは気になっていまして、2点確認したいんです。

1点は、これは動物種に関係なく、この基準を適用するということによろしいんですね。

○ 鈴木調査会座長

一応、アセチルコリンエステラーゼの阻害のところは、比較的種差が少ないというように見受けているので、勿論、種差があまりにもあるようなことが何か出てくれば、そのときに考えなければいけないとは思いますが、当面は比較的、画一的に見ていいのかなと思っておりました。心としては、その意味では、人間の場合もよく似ているという認識でおります。

○ 上路座長

もう一つは。

○ 堀本専門委員

もう一点は、コリンエステラーゼを測定している試験としていない試験が混在していることがありますね。そうすると、測定している試験ではこれを基準に無毒性量を、多分、これはかなり低い用量で反応が出やすく、これが無毒性量の根拠になる場合が多いと思

いますけれども、測定している試験ではこれがそうなるし、測定していない試験ではほかの項目が根拠ということになる。

今までの決め方というものはそういう形になっているのでしょうか。特に繁殖試験とか発生毒性試験の場合は、かなり剤によったり、試験によったりで、測定されている場合もあれば、測定されていない場合もある。特に親動物の無毒性量のところはではそこが基準になったりすることがあるので、前からすごく気にはなっていたんです。今のところは、それ以外に評価の資料がないということで、今、進めているんですが、それで特に問題はないという理解でよろしいんですか。

○ 鈴木調査会座長

実質的には、一般毒性試験の方からの類推ができる場合があったり、なかったり、それから、いろんなところで、行動上に影響が出てしまっている場合があったり、なかったりということを含めて考えて、たまたま、アセチルコリンエステラーゼの測定が脳、血漿、血球という形で調べられていて対応が取れるということであれば、そして、それが血球のところを取るのが一番妥当で、NOAELの設定になるということであれば、それを使っているんですが、ない場合には、その他もろもろの話を総合的に考えて、先ほど林先生が言われていた、いわゆるエキスパートジャッジにかけていくしかない。その上で適切なNOAELを決めましょうということになると思います。

歯切れが悪くてすみません。

○ 上路座長

それでは、議題の(1)の方に戻りまして、農薬のアジンホスメチルについての食品健康影響評価について進めたいと思います。今までの経緯も含めまして、事務局から説明ください。それと、説明に対するコメントは簡潔にさせていただきますように、迅速な審議に御協力いただきたいと思います。

それでは、事務局の方からお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料2の3ページを御覧ください。

本剤アジンホスメチルは殺虫剤で、日本国内の登録はございません。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が2005年11月に設定されております。

2008年9月9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。

剤の概要にまいります。評価書の5ページを御覧ください。

6. に示されているとおり、有機リン系の殺虫剤でございます。コリンエステラーゼ活

性を阻害することによって殺虫活性を示します。

6 ページにまいります。

本評価書は、JMPR、米国、豪州、カナダの評価書を基にまとめてあります。

動物体内試験につきましては、カルボニル基の炭素を標識したものと、フェニル環の炭素を標識したものの、2種類の標識体を使って動物体内運命試験等を実施しております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット① [1976年]」で、16行目にございますように、本剤は消化管からほぼ完全に吸収されまして、投与後48時間の尿中に60～70% TAR、糞中に25～35% TARが排泄されております。胆管カニューレを挿入したラットでは、約30% TARが投与後24時間の胆汁中に排泄されております。そのほか、投与2日後の動物の体内に残存する放射能は5% TAR未満でありました。投与6時間後には、肝臓、腎臓及び血液で放射能濃度が高く、すべての組織で投与2日後までに急速に減少し、その後は緩やかに減少するという推移をたどっております。投与16日後には最も高い残留放射能を示したものが赤血球でございました。

「(2) ラット② [1998年]」でございます。フェニル環標識をしたアジンホスメチルを用いて実施しております。平塚先生の方から修文をいただいております。

本剤はグルタチオン-S-トランスフェラーゼによって急速に代謝されまして、M1、M2、M6、M7といったものが生成されます。また、M7の加水分解、メチル化及び酸化により、M8、M9が生成されます。そのほか、ここに示したような分解を受けると考えられております。

7ページで「(3) ラット③ [1988年]」でございます。こちらでは低用量、または高用量で単回、または反復の動物体内運命試験が実施されております。

糞中及び尿中の排泄に性差は認められておりません。糞中及び尿中に排泄された放射能は93.8～96.5% TARで、そのうち尿中に70% TAR前後の排泄がされております。投与48時間後で組織中に3～5% TARの組織残留放射能が認められました。また、フェニル環の解離はほとんど生じないことが示されております。

投与72時間後の組織中放射能は、筋肉、血液及び脂肪以外は検出限界未満でございました。高用量群では、すべての組織において20倍の放射能濃度が認められております。

尿中の主要代謝物としましてはM5、M11で、ほぼ同じ割合で検出されました。こちらが尿中放射能の57%を占めております。そのほか、ここに示したような代謝物が検出されました。

糞中につきましても、M1からここに示しているようなものが同定されておりますけれども、合計としまして10～12% TRRの残留放射能濃度でございました。親化合物は、尿中及

び糞中から検出されておられません。

また、in vitro における代謝試験が実施されまして、ラット体内におけるアジンホスメチルの代謝の大部分はGST及びP-450の働きにより進行することが示唆されました。また、性差、投与量による差は認められておられません。

あと、平塚先生から、8ページの方に続いているんですけども、ここに御意見をいただいております。

「1. 動物体内運命試験」は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

動物代謝の方を御担当いただいております平塚先生と、もうお一方、山崎先生。今日はお二人ともいらっしゃっていませんので、平塚先生からのコメントをそのまま書き入れていただいたということになります。

それと、8ページの上の方のアジンホスメチルの代謝ですけれども、それは前もっていただいておりますアジンホスメチルの資料1のところに構造式が描いてあります。それで、もし、こここのところがGST、いわゆるグルタチオン-S-トランスフェラーゼだった場合に、脱メチルだけではないかという話なんです。それで、CH<sub>3</sub>OのところはSHが付いている。これはおかしいのではないかという先生からの御指摘です。

それで、GSTでSになりますか。グルタチオン-S-トランスフェラーゼの脱メチルをしたときに、脱メチルのOがSに変換することはありますか。私は脱メチルだけだと思っていたんです。そうすると、平塚先生の御指摘のとおりだと思っているんですけども、これをもう少し確認していただけますか。もし、ほかのアジンホスメチルの学術的な科学論文でも見つけていただいて、これに相当するグルタチオン-S-トランスフェラーゼの反応を見つけていただいて、こういう反応があるかどうかを確認していただいて、M1の構造を決めてください。お願いします。

○ 高橋評価専門官

承知いたしました。

○ 上路座長

動物代謝はよろしいでしょうか。

それでは、植物体内運命試験と環境のところ。これはほとんどありませんので、簡単に御説明願います。

○ 高橋評価専門官

8 ページで「2. 植物体内運命試験」でございます。

詳細な記載がございまして、「リンゴ、ワタ、じゃがいもを用いた試験が実施された。その結果として、暴露評価対象化合物をアジンホスメチルと決定した」というふうに記述がございました。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 土壌中運命試験」が実施されておまして、推定半減期は 27～66 日でございます。

「(2) 土壌表面光分解試験」が実施されておまして、本試験の推定半減期は 180 日でございます。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」が 3 種類の緩衝液中で実施されております。推定半減期は、それぞれ 38 日、37 日、6.9 日でございます。

「(2) 水中光分解試験」でございます。pH9 の緩衝液を用いて、光照射をして実施されておまして、推定半減期は 3.2 日と推定されました。

「5. 土壌残留試験」「6. 作物残留試験」については、記述がない、または提出されておりませんでした。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

いろんな資料をいただいたんですけども、いわゆる実験的な数字は全くございませんので、非常にこれ以上情報がなくて、どうにもしようがないということです。いずれにしても、それほど、少し光分解が遅いことはありますけれども、環境中でも分解するであろうというふうに思います。

ということで、ここは、今日は田村先生もいらっしゃっていませんので、これで結構です。

その次に移っていただきます。

○ 高橋評価専門官

続きまして、9 ページの「8. 急性毒性試験」でございます。

「(1) 急性毒性試験」です。各試験について、症状の詳細の記載がないんですけども、症状としましては、下痢、流涎、流涙等、その他、ここに記載のような中枢神経作用が観察されております。

表1にかなりたくさん試験を記載させていただいているんですけども、経口試験の結果を見ますと、毒物相当の結果となっております。

ここにつきましては、西川先生の方から、古いもの、おおむね1950年代のものは削除してもいいのではないかという御意見をいただいております。

続きまして、代謝物の急性毒性試験が11ページの表2に示してございます。こちらは親化合物よりもやや弱い値で、若干、劇物相当の値が見られております。

「(2)急性神経毒性試験(ラット)[1994年]」でございます。ラットを用いて強制経口投与で実施されております。

12 mg/kg 体重投与群の雄と、6 mg/kg 体重投与群の雌で死亡が見られております。6 mg/kg 体重以上投与群の雄、または3 mg/kg 体重以上投与群の雌で脳のコリンエステラーゼ活性阻害と、神経行動学的症状が認められました。

また、2 mg/kg 体重以上投与群の雄及び1 mg/kg 体重以上投与群の雌で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。したがって、本試験の無毒性量は雄で2 mg/kg 体重未満、雌で1 mg/kg 体重未満であると考えられました。

この試験につきまして、西川先生の方から、豪州の方も併記しているんですけども、当委員会の評価、一番上に書いてあるものでいいのではないかという御意見をいただいております。

「(3)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)」にまいります。ニワトリを用いまして、2回強制経口投与で実施しております。

死亡例が多く、18例の死亡が認められました。また、神経毒性症状が認められておりますが、神経病理学的検査では、肉眼的及び組織学的所見は見られておりません。神経障害指標となりますNTE活性は測定されております。

中澤先生の方から「21日後」は「21日目」とした方がよいのではないかという御意見と、坐骨神経と脳の変性について記載があるので、触れなくてよいのかという御意見をいただいております。後ほど補足をいただければと思います。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

原体を用いた試験の方では、眼、皮膚とも、刺激性は認められておりません。皮膚感作性試験の方は陽性の結果でございました。

13ページにまいりまして、(2)、代謝物を用いた試験が実施されております。代謝物M8を用いて実施された皮膚刺激性試験では、結果は陰性でございました。

以上でございます。



○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、初めの方から「(1) 急性毒性試験」の、データがたくさんあって、古いものは省いていいのではないかという西川先生の御指摘がありまして、これはたくさんデータがありますし、古いものは省く。どこからが古いのか、ケース・バイ・ケースなのかもしれませんけれども、1950年代のものは省いてもいいというふうに判断してもよろしいですか。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

1957年というデータがあります。

○ 上路座長

1956年というものもあります。豪州のものが古いです。

○ 鈴木調査会座長

どうしますか。モルモットのデータというものが豪州の1957年のもので1つあることはあるんですけども、別になくてもいいとは思っています。

○ 上路座長

なくてもいろんな、かなりの試験をやっていますからね。

○ 鈴木調査会座長

あまりにも古いので、更新されているのであれば十分に足りるということで、ここまで全部挙げなくてもよいだろうとは思っています。

○ 上路座長

50年前ですからね。

あと、次の11ページのマウスの豪州の1956年。

もっとありますね。腹腔内投与のモルモット。これもいいですね。Carworthマウスの試験。あと、SDラットが腹腔内投与にあります。

それと、次のページの1956年の、これを落としてもいいかどうかです。

これは残しておかなくてはいけないという御意見がなければ切ってもいいと判断しますけれども、何かありますか。

○ 相磯専門委員

追加なんですけれども、10ページの下から2行目ですけれども、ラットの豪州の試験です。

○ 上路座長

年数が書いていないですね。

○ 相磯専門委員

はい。これは確認を取ったんですけれども、資料が見当たらなかったの、これは事務局に確認していただくかなと思ったんですが、もし年数が不明であれば落としてもいいのではないかと思います。

それから、載せる、載せないの話ではないんですけれども、9ページの真ん中辺りから少し下ですけれども、SDラットの雌4匹の試験がございます。これは雄のところは19 mg/kg 体重という数字が出ていますが、これはデータを確認したら、ここのところは無い。雌の10~16 mg/kg 体重。これは雌4匹でやった試験なのに、雄のところはLD<sub>50</sub>が19 mg/kg 体重と記載されているので、これは私、データを確認したところが、雌だけの10~16 mg/kg 体重になっております。

○ 上路座長

それでは、この19 mg/kg 体重は外すということですね。

これはきちんと精査しないと、表がきちんとならないかもしれません。

今のところもよろしいですか。

どうぞ。

○ 相磯専門委員

1つ追加なんですけれども、次の剤で触れたんですが、このLD<sub>50</sub>値が、例えば9ページのラット雄10匹でやっている9.1~17.3 mg/kg 体重というものがございます。その下が6.7~12.8 mg/kg 体重。これが、幅が広いのがどうしてかなと思って見ていたら、やはり、これは絶食をかけたか、かけていないか、それぞれの値なんです。それで、次の剤ではそれぞれ書き込んだんですが、これもそうした方がいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 上路座長

いかがなものでしょうか。この急性毒性試験のデータの扱いが必ずしも今までADIの参考に使っていないんです。

○ 相磯専門委員

だったら、いいでしょう。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 都築課長補佐

通常、現行のテストガイドラインですと、絶食させてということルールが決まっていると思うんですけども、ただ、過去、そういうガイドラインが定められる前のデータでこういうものがあるものは断りを付けておかないと、あまりに数字の開きが大きいというのは先生の御指摘のとおりかと思しますので、見分けがつくようにしたいと思います。

○ 相磯専門委員

これは 9.1~17.3 mg/kg 体重までの幅があるのかなと思ったら、絶食をかけたものと、かけていないもの、それぞれの値なんです。

○ 上路座長

そうすると、欄外にでもそういうあれを入れておいてもらうということによろしいですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

それでは、この表はよろしいですね。

あとはどこでしたか。11 ページの急性神経毒性のラットのところは問題なかったですね。無毒性量が雄で 2 mg/kg 体重未満で、雌で 1 mg/kg 体重未満。これはいいですね。何もコメントはないですね。

○ 高橋評価専門官

一応、西川先生から、それでいいのではないかと。別紙で配っているんですけども、西川先生からいただいたコメントの(2)の囲みの下のところに「当専門委員会での評価になると思います」という御意見をいただいております。

○ 上路座長

お願いします。

○ 西川専門委員

11 ページの 18 行目に「2 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1 mg/kg 体重以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められた」と書いてありますが、少し気になったので、そのデータを確認しました。資料 3 の参照 5 の 231 ページの一番上に表が出ております。それを見てもみますと、右から 2 つ目のカラムが赤血球のコリンエステラーゼなのですが、阻害の程度が 17% と書いてあります。したがって、20% ではないわけです。

そこで、当部会の判定基準でいくと、この 1 mg/kg 体重のデータは毒性と取らないとい

うことになるので、豪州の評価が当部会での評価になるのではないかとコメントとして出したものです。

どうして米国で、この 1 mg/kg 体重のところを取ったかは、有意差があったとはっきり書かれています。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、今のとおり、修正をしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、そうしてください。

あと、どこでしたか。

○ 高橋評価専門官

「(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」のところ、中澤先生から、坐骨神経と脳の変性の関係で、別紙で配らせていただいています。

○ 都築課長補佐

この評価書で記載が抜けているのではないかと御指摘かと思えます。重要な御指摘だと思えますので、こちらに書き加えたいと思えます。

○ 上路座長

それも確認をして加えてください。

あとはいいですね。

その次に「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」。ここのところはいいですね。

○ 高橋評価専門官

はい。大丈夫です。

○ 上路座長

そこまでですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

今までのところで何か抜けているところはありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、その次の「10. 亜急性毒性試験」をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして「10. 亜急性毒性試験」にまいります。

まず、このボックスの中に、これ以下の試験の扱いについて記述させていただいております。

カナダの評価書の方につきましては、各試験の詳細が記載されていないので、表4にADI設定根拠のみを記載してございます。

JMPRにつきましては、脳のコリンエステラーゼ活性阻害をエンドポイントにしているようなので、当部会とは若干、エンドポイントの取り方が異なっております。

また、JMPR及び豪州の一部の試験につきましては、コリンエステラーゼ活性阻害の程度が書かれておりません。米国につきましては、米国評価書の21ページの3～4行目に20%阻害を基準にしていることがうかがえる記述が書いてございます。

また、豪州の方につきましてはたくさんの試験がございますけれども、JMPR及び米国のいずれにも記述されていない試験は今回除外しております。ラットの90日間亜急性毒性試験のみを記述しております。

それでは、説明にまいります。「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。強制経口投与で試験が実施されております。

3.44 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で血漿及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害、雄で小腸の黄色粘液物、0.86 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害、雄で流涎が認められております。

以上の結果から、無毒性量は0.215 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(2) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。混餌により試験が実施されております。

全投与群で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

神経病理組織学的所見は明らかではありませんでしたけれども、検体投与の影響と考えられる変化が最高用量群の雌雄の脳と脊髄で認められております。また、雌においては、頸髄で認められた所見と前肢握力の低下との関連が示唆されております。

以上の結果から、本試験における無毒性量は雌雄とも15 ppm未満であると考えられました。

14ページの下「(3) 90日間亜急性吸入毒性試験(ラット)」でございます。

最高用量の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量はその下の0.0012 mg/Lであると考えられました。

15ページの「(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)」でございます。

20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められている

ことから、無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であると考えられました。皮膚に対する無毒性量は、特段、所見が認められませんでしたので、20 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「10. 亜急性毒性試験」は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

西川先生の方からコメントが出されていましたが、多分、どれかが誤記ですと書いてありましたね。

○ 西川専門委員

たしか、3つの試験があつて、ほとんど同じなのですが、原体のパーセントが1つだけ違っているところがありますが、全体をながめてみると、どうも、それは誤記ではないかと判断せざるを得ないと思います。

○ 上路座長

そうすると、このデータはそのままいいということですね。

○ 西川専門委員

そのままいいと思います。

○ 上路座長

あと、亜急性毒性について、先生方のどなたからか御指摘をいただいていたと思います。

○ 高橋評価専門官

中澤先生の方から、米国が統一的に、この20%の基準を採用しているかというのは、この評価書だけでは読み切れないのでどうでしょうかという御意見をいただいているんですけども、おおむね、前段で、先ほど議論した中でもそういった考え方をしているのではないかと思うんです。

○ 中澤専門委員

別にいいですね。だから、20%でなくてもいいと思うんです。その方が、有意差があるとは書いてありますけれども、20%は書いていないです。だから、有意差があるとした方がいいと思うんです。

資料2の24ページです。

○ 西川専門委員

さっきの指摘のところですね。ですから、説明しましたように、有意差はあるけれども、実際、1 mg/kg 体重/日の雌での赤血球のデータは17%であったので、ここは修正しないと

いけないということです。

○ 上路座長

だから、必ずしも 20% というものはこだわると大変なことになります。アメリカの評価書を基にやっているんだから、それを書くほかにないんです。我々のところで 20% と書き込む必要はない。

どうぞ。

○ 中澤専門委員

私は西川先生ほど細かくは調べていなかったんですけども、そういう数値がはっきり書かれているのであれば、書かない方がいいと思います。

○ 西川専門委員

勿論、書くのは間違いです。ですから、統計学的に有意差があったというふうにしなないといけないと思います。

○ 高橋評価専門官

確認しまして正確な記載をしたいと思います。

○ 上路座長

お願いいたします。

ほかに、相磯先生は、この一連のところで何か気がつかれたことはございますでしょうか。

○ 相磯専門委員

事務局案でいいと思うんですけども、90 日間のラットの試験でベンチマークドーズをやっていますけれども、ベンチマークドーズでの無毒性量というものは、今までこういったものを採用したことはないですね。

○ 高橋評価専門官

ここにつきましては、上の方の RED の評価で、うちの部会として妥当であればこちらを採用して、最終的には、このベンチマークドーズの方は削除する形になります。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

この剤は、ニワトリで急性遅発性神経毒性の所見が出ていると思うんですけども、こういう場合に 28 日間の遅発性の神経毒性試験は必要ないのか。やっていないんですから、

しようがないのかもしれないのですが、なくていいということでもよろしいでしょうか。

○ 上路座長

これはどう見るべきでしょうか。

赤池先生、遅発性神経毒性試験は何日ぐらいやらなければいけないんですか。

○ 赤池専門委員

何日ぐらいかというのは、どうなんでしょうか。

○ 都築課長補佐

今、テストガイドラインを確認させていただいています。

省略規定がございまして、遅発性神経毒性を有するおそれがない場合には省略できることになっているんですが、この場合には、急性遅発性神経毒性試験で目立った遅発性の神経毒性が確認できなかったということで省略されている可能性がございまして。

○ 廣瀬委員

この所見を見ていると、運動失調が見られているわけですね。病理学的には組織学的所見はないと書いてありますけれども、この場合、遅発性毒性はないと判断するんですか。

○ 都築課長補佐

さまざまな考え方はあると思うんですけども、結果的にそういう判断がなされて省略されているということで、こういうデータセットになっているんだと思います。

○ 上路座長

最高用量群というところですね。

○ 廣瀬委員

そうすると、遅発性神経毒性の有無の判断基準は、神経症状、特に運動失調があるのに加えて、病理組織学的検査でそれが確認されたというようなことになるんでしょうか。

○ 都築課長補佐

いや、恐らく遅発性の神経毒性が出たかどうかというところが一番大事なんだと思います。この場合に、これは恐らく急性的な毒性が出ているんだと思うんです。病理学的検査のところはあまり重要視していないと思います。

○ 廣瀬委員

そうすると、ここに「遅発性毒性が認められなかった」とか、そういう記載があった方がいいのではないのでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、海外の評価書をもう一回よく見て、そういう記述があればこちらにも加える



ようにしたいと思います。

○ 上路座長

そうですね。12 ページの「(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」のところを確認してください。お願いします。

それでは、次のところへ移ってください。お願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、15 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」にまいります。

(1) で、イヌを用いた混餌投与による 1 年間慢性毒性試験が実施されております。

125 ppm 投与群の雌雄で、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。そのほか、雄で P-450、N-デメチラーゼ及び O-デメチラーゼ活性の増加、アルブミンの低下等が認められております。25 ppm 以上投与群の雌雄でも赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量としましては雌雄とも 5 ppm と考えられました。

(2) の試験なんですけれども、こちらは検証が特殊なこともありまして、参考データとしております。一応、混餌によって試験が行われておりまして、17 ページに、無毒性量としましては 5 ppm であるという結論がされております。

「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」です。混餌投与で試験が実施されております。

45 ppm 投与群の雄で脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められ、雌の方で肝比重量の増加、脱毛等が認められました。

15 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm であると考えられました。発がん性は認められておりません。

「(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)」でございます。ICR マウスを用いて試験が実施されております。

18 ページですけれども、20 ppm 以上投与群の雄及び 5 ppm 以上投与群の雌で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量としましては雄で 5 ppm、雌で 5 ppm 未満であると考えられました。発がん性は認められておりません。

長期毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、お気づきになった先生方から、西川先生、何かコメントがありましたね。

○ 西川専門委員

17～18 ページにかけてのマウスの2年間の試験ですが、JMPR で無毒性量の取り方が違う理由は何か確認してみましたら、要するに、雌の5 ppm 群での赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害についての取り方の違いでした。22%なので、当然、これは取るべきなのですが、1週間後には有意差がなかったということから、JMPR ではこれを取っていないかと思われまます。

その点、この部分は JMPR の評価ですから、加えた方が理解しやすいのかなと思ってコメントしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、相磯先生は何か出されていませんか。

○ 相磯専門委員

出していないんですけれども、今、西川先生が御指摘なさったところが気になって調べていたんです。それで、1週間後に回復したという点が気がつかないんですけれども、そういうコメントです。

○ 上路座長

わかりました。有意差なしですね。

○ 高橋評価専門官

最初の議題でやったときでは、一過性でも取ろうかという議論は先ほどしたところなんですけれども、どうしたらよろしいですか。

○ 西川専門委員

冒頭の事務局からの御説明どおり、一過性でも取ることにしないと、一貫性が取れないと思います。

○ 上路座長

すぐに今日の議論を反映させたところで、こここのころはいいですね。

それで、都築さん、JMPR とか、米国とか、豪州とか、こういういろんな評価書が並列で出てきているんですけれども、これは実際に出すときには消えるんですね。

○ 都築課長補佐

はい。こちらでこういう考え方でいきましょうということで、幾つか並べた中から妥当

なものを選択していただいて、そこだけを残して、あとは削除させていただきます。

○ 上路座長

削除するということですので、一番上に書いたものだけが残っていく。あとは、JMPRとか、米国、豪州とか、こういうものは消えるということですので、御確認くださいということです。

それでは、18ページの「12. 生殖発生毒性試験」の御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。

親動物では、45 ppm投与群の雌雄で一般状態の不良とけいれんが認められました。雌では死亡も出ております。体重低下も認められました。

児動物では、15 ppm以上投与群で生存率の低下、出生後5日及び28日の生存率の低下等が認められております。

19ページに行きまして、その結果、親動物では無毒性量が15 ppm、児動物及び繁殖能に対しては5 ppmであると考えられました。

19ページの一番下で「(2) 1世代繁殖試験(ラット) <補足試験>」になります。こちらにつきましては、繁殖能に対する影響を確認する目的で実施されております。

親動物の45 ppm投与群の雌で哺育期間中の摂餌量低下、5 ppm以上投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

また、45 ppm投与群のP世代雌で死亡及び切迫と殺、その他の症状が認められているんですけども、これにつきましては、混餌飼料中の検体分布が不均一であったという考察がされております。

児動物では、45 ppm投与群で体重低下及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められました。また、検体を投与した雌雄同士の交配では15 ppm以上投与群で生存率の低下が見られているんですけども、雄のみに検体を投与した群では、生存率の低下は見られなかったという結果になっております。

以上から、無毒性量は親動物で5 ppm未満、児動物では5 ppmであると考えられました。

21ページの「(3) 発生毒性試験(ラット)」になります。ラットを用いた強制経口投与で実施されております。

母動物では、2.0 mg/kg体重/日投与群で血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

胎児では、脳のコリンエステラーゼ活性には、影響は認められませんでした。

以上の結果から、無毒性量としましては母動物で 1.0 mg/kg 体重/日、胎児で 2.0 mg/kg 体重/日であると考えられました。

22 ページで「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」になります。ヒマラヤウサギを用いて試験が実施されております。

母動物、胎児とも毒性所見は認められておりません。したがって、無毒性量は 3.0 mg/kg 体重/日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。ただし、この試験につきましてはコリンエステラーゼ活性の阻害は測定されております。

「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」になります。強制経口投与で、先ほどの試験より上のドーズまで試験が実施されております。

母動物では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の 4 例で運動失調、そのうち 2 例で振戦が認められております。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められました。

胎児では、6.0 mg/kg 体重/日投与群で着床前胚死亡と着床後胚死亡の増加が認められました。

以上の結果から、無毒性量としましては母動物で 1.0 mg/kg 体重/日、胎児で 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。

ここまでにつきましては、長尾先生、堀本先生より御意見をいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

先ほど打ち合わせしていて、23 ページの一番上の着床前胚死亡の統計学的有意な増加。これは評価の対象にしないと鈴木先生がおっしゃっていましたね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 鈴木調査会座長

これはお二人がおられるので確認します。ウサギのところで、妊娠の 6~18 日に投与する形で実験が行われています。今のは 22 ページの (5) のダッチウサギの実験です。それで、着床前胚の死亡という話は、恐らく投与を始めるより前の現象なのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。妊娠 6 日だと既に着床後のところで実験を始めていると思うんですけども、そうであれば、着床前の話は投与とは関係のない現象になります。

○ 上路座長

堀本先生と長尾先生、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 長尾専門委員

今、先生がおっしゃったとおりで、妊娠の6日、ウサギの場合は非常に微妙なところなんですけれども、着床前は、通常は投与時期の前の段階ということで、評価には入れなくてもいいとは思いますが、評価書(案)の24ページのところに、私、少し書きましたけれども、少し危惧されるとすれば、6日、7日ぐらいのときに胎児が死んで、恐らく、この着床痕の有無というものは、それほど正確には組織学的に検索しているわけではないと思いますから、まず確認はできないと思うんです。そういう危険性もあることを少し書いたんですけれども、通常の試験のときにはそこまでは考えないかなということで、6日というのは投与の前というふうに、一応、委員会で考えてもそれは構わないと思います。

○ 鈴木調査会座長

恐らく着床痕という形の話ではなくて、妊娠期の黄体の話と、それから、全体で着床した数の話の差の部分がブレイン・プランテーション・ロスではないかと考えていたので、ちょうどぎりぎりのところですからややこしいんですけれども、あまり問題はないのではないかとはいっていたんです。

○ 上路座長

堀本先生、ほかに何かコメントはございますか。

○ 堀本専門委員

これはすごく前からこういう問題があるんです。我々は実験したことがあるんです。妊娠6日と7日のウサギを殺して着床の様子を見たんですけれども、実際には、6日というのはほとんど肉眼的にはわかりません。7日になればはっきりと着床が見えるので、我々はそれで発表したことがあるんですけれども、一応、投与は7日からスタートする方が今のような問題が起こらないからということで、今は7~19日というのが増えてきています。今、先生が言われたように可能性としてはあるんですけれども、従来の考え方をするとすれば、鈴木先生が言われたように投与の前の判断で問題ないと思います。

○ 上路座長

わかりました。それでは、そのところは修正をしてください。

あと、長尾先生と堀本先生から御意見をいただいていますけれども、長尾先生の方から何か追加等がございましたらお願いします。

○ 長尾専門委員

いえ、コリンエステラーゼ活性の阻害の有無については事務局の方で確認をしていただいているようですので、あえて一つひとつは結構だと思います。

それから、最初、会合の冒頭に事務局の方から説明があったように、今回、記述の内容を確認する資料があまりなかったのも、適切なコメントがなかなか出しづらかったのも、とにかく、少し疑問だという部分を列挙したということですので、それほど間違った内容がひょっとしたらあるかもしれませんが。あと、私が出した中で大きな問題は、例えば 23 ページの下にある妊娠 19 日にコリンエステラーゼ活性の阻害が認められているけれども、回復が見られているということで、これをたしか影響とは取っていないかと思うんですけども、これが一過性と判断できるかどうかは難しいんですけども、単純に一過性であれば、そこに書いてあるように、母動物への影響があったというふうに判断してもいいのではないかと。

そのぐらいで、あとはたくさん出していますが、これはほとんど解決していますので、結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

堀本先生の方からはよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

結構です。

○ 上路座長

ほかの先生方はよろしいですか。

それでは「13. 遺伝毒性試験」の方に移ってください。

○ 高橋評価専門官

24 ページの「13. 遺伝毒性試験」にまいります。結果は 25 ページの表 3 に記載してまいります。

25 ページの下から 26 ページの上まで、陽性の結果が出ております。

これに関しまして、林先生の方から修文をいただいております、ちょうど下線が引いてある部分なんですけれども「in vitro における遺伝毒性の主な指標は染色体異常誘発性と考えられるが、高用量まで行われた小核試験、染色体異常試験をはじめ全ての in vivo 試験における結果は陰性であった。従って、アジンホスメチルは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」という結論となっております。

以上でございます。

○ 上路座長

林先生、この修文でよろしいですか。

○ 林専門委員

特に追加はございません。

○ 上路座長

わかりました。

佐々木先生はよろしいでしょうか。

○ 佐々木専門委員

それでよろしいかと思えます。確かに染色体異常は陽性になっていますけれども、これは vitro だけの話で、vivo では同じ染色体異常試験でもやはり陰性になっていますので、vivo では影響がないものと考えてよろしいかと思えます。特に vivo では、用量を見ますと LD<sub>50</sub> の 80% まで打っていますので、ここまで打って出なければ、ここは問題ないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

全体を通しまして、何かございますでしょうか。

御意見がなければ、今まで追加資料の要求は一つもなかったと思えますけれども、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、最後の 27 ページの「III. 食品健康影響評価」の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

27 ページの「III. 食品健康影響評価」でございます。

本剤は、ラットを用いた動物体内運命試験の結果、主要排泄経路は尿中でございます。

植物体内運命試験の方は詳細がございませんけれども、海外の評価等を基にしまして、農産物中の暴露評価対象物質はアジンホスメチル（親化合物のみ）と設定しております。

結果は表 4 の方に総括表を記載してございます。

31 ページの、イヌを用いました 1 年間慢性毒性試験の雄の 0.149 mg/kg 体重/日が最小の値となると思えますので、そちらを用いまして、安全係数 100 で除した 0.0014 mg/kg 体重/日を ADI と決定いたしました。

西川先生から、ヒトの試験についてのコメントを、若干触れておいた方がいいのではな

いかという意見をいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ここにつきましては、JMPR とか米国とか、これをすべて併記するわけですね。

○ 都築課長補佐

この総括表は見比べるために書くんですけれども、27～28 ページについては最終的にこの専門調査会の結論だけを書いて、ここのところは消してしまいます。ただ、総括表で確認することはできます。

○ 上路座長

わかりました。

消えてしまうということですが、先生、よろしいですか。

○ 西川専門委員

そういうことであれば、やはりヒトの試験があるので、少なくともディスカッションをした方がいいと思います、ヒトのデータは、参照 5 の 251 ページに記載があり、一番重要と思われる所見がヒトに 28 日間投与した 1999 年の試験にあります。人数的には 12 人で、少ないといえば少ないのですけれども、事実、オーストラリアでは、このヒトの試験に基づいて ADI を評価しているわけであり、これを外すのであれば外す理由をしっかりとっておかないといけないのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、先生、ほかのメタミドホスとかクロルピリホスとかのときにも、ヒトのデータについて、評価書の中に試験結果を記述した上で、それを ADI の設定根拠としない理由というものも書いていますので、その辺も参考にしながら評価書にしっかり記述を盛り込みたいと思います。

○ 上路座長

お願いします。

よろしいですね。

それでは、ほかに御意見がなければということで。

どうぞ。

○ 堀本専門委員

単純な質問ですけれども、ここの ADI の表示の、米国とカナダの試験と同じですけれど



も、この 0.0015 mg/kg 体重/日と 0.149 mg/kg 体重/日は丸め方の違いですか。

○ 都築課長補佐

まさにおっしゃるとおりです。

○ 堀本専門委員

そうすると、これは全部、切り捨てるの形になってくると数字が変わってくるということですか。

○ 都築課長補佐

はい。国によって考え方がいろいろあって、1桁でいいんだ。四捨五入でいいんだ。ADI というものはそれぐらいの精度しか出ない数字なんだと言っている国もございます。

ただ、我が国はこれまで、有効数字を2けたで表記して、3けた目を切り捨てるということで統一してやっております。

○ 上路座長

安全側に立つという意味ですね。

それでは、これまでの審議の結果を踏まえまして、アジンホスメチルの一日摂取許容量 (ADI) につきましましては、イヌの1年間慢性毒性試験での無毒性量 0.149 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除しまして、ADI を 0.0014 mg/kg 体重/日ということで農薬専門調査会の審議結果案としたいと思っております。

それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、これからの進め方について御説明ください。

○ 高橋評価専門官

本日、訂正等をいただきましたので、まず、その点につきましまして、御指摘のあった点を踏まえ修正させていただき、先生の方に送付させていただいて、確認をさせていただくことになるかと思っております。それで完成しましたものを農薬専門調査会幹事会の方に報告する予定でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

そのように進めたいということでよろしくお願いたします。

それでは、1つ、アジンホスメチルが終わりました。

少しお休みを取ってよろしいですか。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 上路座長

それでは、この時計で 15 時 45 分まででは少し長過ぎますか。

○ 都築課長補佐

いや、大丈夫です。

○ 上路座長

いいですね。

それでは、15 時 45 分までということをお願いします。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、次の審議に入ります。2 つ目のメチオカルブについてですけれども、事務局の方で、これまでの経緯も含めまして、説明いただけますでしょうか。よろしくお願いたします。

○ 渡邊評価専門官

お手元の資料 3 に基づきまして御説明させていただきます。メチオカルブでございますが、本剤は殺虫剤でございます。開発の経緯のところにもございますとおり、我が国では農薬としての登録はなされておられません。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

本剤の化学構造は 6 番に示されているとおりでございます。バイエル AG 社が開発したカーバメイト系の殺虫剤でございます。殺虫活性について、アリ、ゴキブリ及びシロアリ等と書いてございますが、こちらは豪州等の評価書を確認いたしましたところ、カタツムリやナメクジに対しまして殺虫活性を示すということが書かれてございます。

○ 都築課長補佐

ゴキブリとかというのは、完全な誤記でございます。

○ 渡邊評価専門官

それでは、8 ページ、各種運命試験です。メチオカルブを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの、こちらは標識位置については不明でございます。また、フェニル環の 1 位の炭素を標識したもの。

カルボニルの炭素標識したもの、またメチルチオ基を水素トリチウムで標識したものを  
用いまして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御説明させていただきます。

まず(1)のラットでございます。フェニルの標識体を用いまして、試験が実施されて  
おります。全体を見渡しますと、投与後48時間で、70%以上が排泄されているということで、  
排泄は比較的速やかであるといえると思います。また尿中が主要な排泄経路ということが  
書かれてございます。

代謝の方にまいりますと、9ページでございますが、5行目以降に代謝に関する知見が書  
かれてございます。メチオカルブはラット体内におきましては、カルバマート部分の加水  
分解や、硫黄原子の酸化という代謝経路をたどってそれぞれの代謝物が生成するというこ  
とが考えられております。

(2)畜産動物における動物体内運命試験でございます。乳牛とニワトリを使いましてそ  
れぞれ試験がなされております。

①の乳牛の試験でございますが、投与された放射能は、投与後144時間で尿中から96%  
が排泄されております。代謝につきましては、ラットと同様にカルバマート部分の加水  
分解や、硫黄原子の酸化ということが考えられております。

②の試験でございますが、投与されました放射能は、乳中や腎臓、肝臓といったところ  
から検出されております。代謝経路につきましては、①の試験とほぼ同様の結果となっ  
ております。

③ニワトリの試験でございます。こちらは2行目に書かれておりますとおり、排泄は速  
やかであるということがいえるかと思えます。

④のニワトリの試験でございますが、投与された放射能につきましては、左脳や腎臓、  
肝臓、皮膚といったところから認められております。ニワトリにおける代謝経路につ  
きましても、さきのラット及び乳汁とほぼ同様の経路をたどって代謝されるというこ  
とがいえるかと思えます。

動物代謝につきまして、平塚先生より10ページのボックスにございますとおり、代謝物  
のF、G、Iについての略称名を確認してほしいというコメントをいただいておりますので、  
調査会終了後にメーカーの方に確認するという手続きを取りたいと思えます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。動物代謝の先生方が今日は御欠席ですので、修文案でいくと

いうことです。

先ほどの構造式のところですが、これは 41 ページのところに、これは直されてないもともとのものですか。

○ 渡邊評価専門官

事務局の方で調べてみたんですけれども、参照に使った評価書の方には書かれてないということで、これは確認するという手続きを取りたいと思います。

○ 上路座長

わかりました。もしこの略称があれば、そんなに難しくないので、化学式の方も書き込んでください。お願いします。

どうぞ。

○ 赤池専門委員

事前に指摘していなくて申し訳なかったんですけれども、最初の導入のところですが、7 ページ、「カーバメイト系殺虫剤」と書かれていますけれども、これは正しいのでしょうか。カルバメイト系殺虫剤かと思って、原文を見ますとカルバメイトと書かれていますので、資料の方を御確認ください。

○ 上路座長

農薬では一般にカーバメイトと言っているんですね。ただし、本来ですと化学名でいくとカルバマートなんですね。だから、文章の中で代謝のところではカルバマート部位と書いてあるんですけれども、化学事典で調べるとカルバマートですので。

○ 赤池専門委員

それで結構なんですけれども、経緯のところでは「カーメイト系殺虫剤」というふうにあります。

○ 都築課長補佐

これも誤記です。カーメイトは「バ」が抜けています。

○ 上路座長

それは間違いですね。正式に言えばカルバマートなんですね。でも今までの経緯もありますので、それはもういいかなと思いました。

それでは 10 ページの植物代謝のところからお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」です。りんご、レタス、トマト、水稻を使って試験がなされており

まず、りんごでございます。木部に放射能を単回処理または8回処理して試験がなされております。

10行目にまいりますと、果肉における残留放射能についての結果が書かれておりますが、29日後に16% TARとピークに達しました後、徐々に減少するという結果となっております。検出された主要代謝物、主要成分としては、親化合物C及びDといったものがそれぞれ検出されております。

一方で、複数回処理における試験におきましては、最終処理7日後の果実で8.04、18日後には4.52 mg/kgの残留放射能が認められております。果肉中で認められました放射能0.67 mg/kgというものが15行目に書かれてございますが、このうちの約80%が水溶性の放射能であるということも書かれてございます。

代謝経路につきましては、21行目に書かれているとおりでございます。さっきの動物体内運命試験と同様に、カルバマート部位の加水分解や硫黄原子の酸化による代謝経路をたどることがわかるかと思っております。

続きまして(2)レタス及びトマトでございます。レタスとトマトの苗を使って試験がなされております。各植物体とも放射能は経時的に増加しております。

代謝経路につきましては、1つ前のりんご中での代謝経路とほとんど同じような代謝経路をたどることがわかるかと思っております。

13ページ、(3)トマトでございます。こちらは土壌もしくは培養液で処理して試験がなされております。いずれの処理群でも、放射能の残留が認められております。

(4)水稲でございます。葉面散布によって試験がなされております。代謝物としてはDやBなどの代謝物が認められております。

代謝経路といたしましては、これまで御説明申し上げましたとおり、カルバマート部位の加水分解や硫黄原子の酸化等が考えられるかと思っております。

(5)後作物への影響につきましては、田村先生より加筆をいただいておりますが、これは後ほど御説明いたします土壌中運命試験の検討等で見ますとおり、メチオカルブの半減期が100日を超えないということで、この試験については行われていることは事実ですけれども、この評価書に反映する必要性はないということがいえるかと思っております。

続きまして、14ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

(1)好氣的土壌中運命試験①、非滅菌土壌に放射能添加いたしまして試験がなされております。検出された成分としては、親化合物が最も多く、そのほかにD、これはメチオカルブのスルホキシドでございますが、これが主要な分解物として認められております。分解

の要因といたしましては、土壌微生物による分解が含まれるということが推察されております。

(2)好氣的土壌中運命試験②、6種類の滅菌土壌を使って試験が実施されております。15ページ、カルバマート部位が二酸化炭素へと無機化される反応が認められております。この反応は砂質埴壤土のようなアルカリ性土壌で最も速やかであるということが書かれております。

(3)好氣的／嫌氣的土壌中運命試験、31行目に書かれておりますとおり、好氣的土壌中における推定半減期は17.7日と算出されております。主要分解物としてはDといったものが検出されております。

一方で、嫌氣的土壌中における推定半減期は、16ページ、3行目にございますとおり、64日ということが書かれておりまして、分解物としては少量ではございますがBの生成が認められております。

好氣的条件下において認められましたDの生成は、嫌氣的条件下になりますと、ほとんど認められないということが書かれてございます。

(4)嫌氣的土壌中運命試験、本条件における推定半減期は3日以内と書かれております。17ページにまいりまして、土壌層の放射能は増加しておりまして、放射能のほとんどは非抽出性の残留物として存在しているという結果となっております。

(5)土壌表面光分解試験、光照射区における推定半減期は28日、暗所対照区における推定半減期は81日という結果となっております。光によって分解が促進するということがいえるかと思えます。主要分解物としてはDといったものが検出されております。

(6)土壌吸脱着試験①、結果は18行目以降に書かれておりますとおり、吸着係数Kocは530、脱着試験におきましては17～22%の脱着が認められております。

(7)土壌吸脱着試験②、4種類の土壌を使って試験がなされております。吸着係数につきましては410～1,000、脱着係数につきましては680～1,550となっております。

(8)土壌吸脱着試験(分解物C)、これはメチオカルブ・フェノール・スルホキシドという分解物でございますが、この分解物を使って吸脱着試験が4種類の土壌を使って行われております。数値といたしましては、吸着係数Kocは27～101、脱着係数としては62～257という値となっております。

引き続きまして「4.水中運命試験」でございます。

(1)加水分解試験、メチオカルブは、5行目にもございますとおり、アルカリ側で分解が速やかに生じることがわかるかと思えます。主要分解物としてはBというものが検出され

ております。

(2)水中光分解試験、メチオカルブの推定半減期は、光照射下では88日、暗所対照区では238日という結果となっております。

「5.土壌残留試験」につきましては、参照した資料に記載はございませんでした。

「6.作物残留試験」につきましては、国内における試験成績は提出されておられません。全体を見渡しまして、田村先生と上路座長の方から修文等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。今日は田村先生がいらっしゃっていませんので、先生の御意見をどの程度反映させなければいけないのか。それと、事務局の方でかなり直していただいたんですけども、田村先生からいただいた修文案の中にも、やはり入れておいた方がいいと思われるところがございますので、それは後から田村先生とも御相談して入れていただくということではいかがでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

そうですね。調査会終了後、特に植物代謝の方は、上路座長と田村先生の御意見も交えながら、もう一度文案を考えまして見ていただくような手続きを取りたいと思います。

○ 上路座長

お願いします。いただいた資料を見ますと、必ずしも表で説明したのと文章の整合性が取れていなくて、どっちを取るべきなのか非常に悩んだりもしましたので、そういうところでこの評価書に対する書き方も変わってくると思いました。

ということで、それは後から検討していただくということでお願いいたします。

18ページ、急性毒性試験の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

18ページ「8.急性毒性試験」です。

(1)、メチオカルブ原体を用いて急性毒性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、19ページ以降、表1にまとめられているとおりでございます。かなりの試験数がなされておりました、経口、経皮、腹腔、吸入と、試験データが若干古いものもございますけれども、すべて網羅させていただいております。

一部、相磯先生の方から、急性毒性試験の結果につきまして、修文も含めてコメントをいただいております。

21ページ、こちらでは代謝物を使った急性毒性試験が実施されておりました、結果概要

につきましては表2に示されているとおりでございます。特に、メチオカルブ・スルホキシド、代謝物Dというものが、親化合物、メチオカルブより急性毒性が強いということがわかると思います。

Dにつきましては、動植物、土壌、水中で共通して見られる代謝分解物でございます。

(2)ニワトリを使った急性遅発性神経毒性試験でございます。結果につきましては、23ページの16行目に書かれているとおりでございます。この試験においてメチオカルブは、ニワトリに遅発性神経毒性を誘発しないと結論づけられております。

この試験におきましては、修文が間に合わなかったので、別紙でお配りいたしましたように、中澤先生と西川先生から、さらに相磯先生からのコメントをそれぞれいただいております。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

眼・皮膚に対する刺激性は認められておりません。また、皮膚感作性の方では陰性という結果となっております。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

それでは、急性毒性試験、相磯先生からコメントいただいております。

○ 相磯専門委員

これは先ほどのアジンホスメチルと同じように、絶食したものについては絶食の記載、非絶食したものについては非絶食の記載を入れていまして、これは欄外に脚注で出すということも先ほどありましたので、それは事務局の方にお任せいたします。

今回、21ページ、吸入試験で、これは暴露時間なんですけれども、1時間暴露、4時間暴露で、LC<sub>50</sub>の値が全然違っています。したがって、やはり暴露時間を正確に記載しておくべきだと思って入れておきました。

これは、先ほどのアジンホスメチルでも入れるべきだったと思っています。

あと細かい点については幾つか修正をかけていますけれども、事務局の方でデータを確認されてください。

○ 上路座長

そうしますと表のところは、全部指摘どおり直ったということですのでよろしいですね。

あと中澤先生からもコメントをいただいております。急性遅発性神経毒性のデータですね。22ページ以降、中澤先生から、どうぞ。

○ 中澤専門委員



ほとんどが専門用語をどう訳すかという問題だけなんですけれども、特に行動薬理などで使われる用語は、日本語としてどう訳するのが一番自然なのか、何か統一された表があれば一番ありがたいんですが、私の手元には少なくともないので、そのたびごとに辞書を引くわけですが、そうすると不思議な専門用語が出てきたりして、かえってわかりにくいと思うこともあるので、とりあえず私の調べた感じではこういうものがありましたということを提案させてもらっているという感じです。

○ 上路座長

そうすると、先生の提案した用語はここに反映されていないんですね。

○ 渡邊評価専門官

そうですね。

○ 上路座長

それは見直しをしてください。

あと相磯先生から、23 ページ。

○ 相磯専門委員

これは、23 ページの一番最後の末尾なんですけれども、本試験の有効性は低いと考えられたとございます。原文を見たらバリディティと書いてあるんですけども、もう少しいい言葉がないかと思っていました。

同じようなことが 25 ページでも(4)の試験で、妥当性が低い。これがもう少し格好よく収められないかということです。

今までこういうケースで、何か事務局の方で使った言葉があるのであれば教えていただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。何か名案はございますか。

○ 都築課長補佐

今、林先生がつぶやいていらっしゃいました。

○ 上路座長

先生、お願いします。

○ 林専門委員

これは、ウェートオブエビデンスの考えからきていると思うので、信頼性ということでもいいと思います。

○ 上路座長

信頼性は低いということですね。一つ勉強させていただきました。

あと、西川先生からのコメントがございました。

○ 西川専門委員

言葉の問題ですけれども、23ページの12行目と15行目に「囲管性円形細胞浸潤」という聞いたことのない言葉があったので、資料2、参照3の158ページの原文を見ますと、それに該当する言葉はperivascularと書いてありますので、「血管周囲性」と修文した方がいいと思います。

○ 上路座長

修正をお願いします。

○ 西川専門委員

その関連ですが、12行目に「軽微から軽度」と書いてありまして、中澤先生からは「極微少から微少」と修正のコメントが出されています。通常、細胞浸潤は程度で表すのが普通であり、先ほどの158ページの原文を見ますと、very minimum to minimumで、「極軽微から軽微」という表現だと思いますので、一括して「軽微」という言葉に直した方がよろしいと思います。

○ 上路座長

軽微ですね。

ほかの先生方、何かお気づきの点ありませんか。

それでは、修正のところを見直ししてください。

その次を進めてください。

○ 渡邊評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」でございます。

(1)ラットの27日間亜急性毒性試験、アルビノラットを用いた強制経口投与によって試験がなされております。24ページの5行目以降にございますとおり、赤血球のChE活性阻害について調べられておりまして、投与14日後に80%、また、試験終了時には50%の阻害が認められております。

また、観察期間においては、赤血球のChE活性阻害の回復は緩慢でございまして、観察終了時までには正常値に戻ることはございませんでした。

9行目にございますとおり、この試験1用量だけの試験であるため、無毒性量は設定されておられません。

(2)ラットの4週間亜急性毒性試験、Wistarラットを用いた強制経口投与によって試験

がなされております。この試験、最高用量群におきまして、赤血球及び脳 ChE 活性阻害、これは 20% 以上が認められておりますので、無毒性量として 3 mg/kg 体重/日と考えられております。

(3) ラットの 16 週間亜急性毒性試験、SD ラットを用いた混餌によって試験がなされております。この試験ずっと見てまいりますと、全投与群で顎下腺の ChE 活性阻害 20% 以上が用量依存性に認められたということで、NOAEL としては雌雄とも 5 ppm 以下と考えられるんですが、先ほど高畑係長からも御説明がありましたとおり、農薬専門調査会としての考え方に基きますと、脳・赤血球 ChE 活性阻害というのは 5 ppm 以上投与群で認められてはいるんですけども、事務局注として 25 ページに書かせていただきましたとおり阻害が 20% 以下ということで、無毒性量としては雌雄とも 50 ppm と考えられるかと思えます。

しかしながら、この 5 ppm 以上投与群の雌で認められた顎下腺の ChE 活性阻害についてどう考えるかということ、後ほど御議論いただければと思います。

(4) ラットの 60 日間亜急性毒性試験、SD ラットを用いた腹腔内投与によって試験がなされております。この試験では 13 行目以降に書かれておりますとおり、10 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例が認められておりましたので、無毒性量としては 5 mg/kg 体重/日と考えられております。

しかしながら、幾つかの検査項目のデータ及び一般状態の情報の欠如ということから、本試験の妥当性は低いと考えられております。

(5) ラットの 3 週間亜急性毒性試験、これは吸入によって試験がなされております。30 行目以降に書かれておりますとおり、脳の ChE 活性阻害が 23 mg/m<sup>3</sup> 以上投与群の雄と、96 mg/m<sup>3</sup> 投与群の雌で認められておりますので、無毒性量としては雄で 6 mg/m<sup>3</sup>、雌で 23 mg/m<sup>3</sup> と考えられております。

26 ページ、(6) ウサギの 14 日間亜急性毒性試験、これは経皮毒性試験です。チンチラウサギを用いた試験でございます。この試験では ChE 活性の測定はなされておられません。また、検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量としては 500 mg/kg 体重/日と考えられております。この試験におきましても、病理組織学的な検査が実施されていないということが書かれてございます。この辺の試験の取り扱いにつきましても、後ほど御議論いただければと思います。

(7) ウサギの 21 日間亜急性経皮毒性試験①、毒性所見につきましては表 3 にまとめているとおりで、専門調査会の見解に従って NOAEL を申し上げますと、雄における NOAEL は 150、雌における NOAEL は原案どおり 60 ということがいえるかと思えます。

27 ページ、(8)ウサギの 21 日間亜急性経皮毒性試験②、この試験は 500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において体重増加抑制や摂餌量の減少等が認められております。この試験につきましては、先ほど 1 つ前の試験の追加試験として実施されていたのですが、目的については不明瞭ということが書かれてございます。

(9)原体及び代謝物 D、これは先ほど急性毒性の方で、親化合物よりも強い急性毒性を示した代謝物でございますが、この代謝物を使った 4 週間の亜急性毒性試験が実施されております。この試験についての概要は 28 ページの表 4 に書かれているとおりでございまして、親化合物と代謝物 D の ChE 活性阻害、これは 20% 以上が認められたものをまとめたものでございますが、これを見ていただきますとおわかりのとおり、ChE 活性阻害の強さは D の方が強いということがわかると思います。

亜急性毒性試験につきましては、以上でございます。全体を見渡しまして、別紙でお配りいたしましたように、西川先生から修文等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。幾つかありますけれども、まず最初に西川先生の方からの修文で、お願いします。

○ 西川専門委員

修文というよりも、この部会での評価方法を書くとしたら、血漿の ChE 活性阻害は削除すべきだと思います。ほとんどがそういう趣旨のコメントですが、「参照」の位置を移動させたりしたのは余計なことだと思いますので、適宜修正していただければと思います。

○ 上路座長

見直しをしながら確認をしていただきたいと思います。

それと、相磯先生の方から、顎下腺 ChE 活性について、これをどう評価に使えるのか。

○ 相磯専門委員

顎下腺の ChE 活性については、自律神経の接合線維と効果器官のシナプスにおける伝達、すなわち末梢神経での ChE 活性阻害を見ているのではないかと思うんですけれども、専門外なのではっきりしたことは言えません。

○ 上路座長

そうするとここは、赤池先生にお願いします。

○ 赤池専門委員

今、相磯先生がおっしゃったとおりです。ですから、これは副交感神経の標的臓器とい

うことで調べられています。いわゆる血漿あるいは赤血球を調べるというのは、そういうことができないから代用品として行われていますけれども、これはそのものを調べていますので、そういった血液でのデータに優先するデータになると考えられます。

○ 上路座長

そうすると評価の対象としては使えるということですね。

○ 赤池専門委員

使うというか、こちらを優先する必要があります。

○ 上路座長

わかりました。どうぞ。

○ 西川専門委員

よくわかりましたが、この試験報告は1962年であり、最近あまり顎下腺のChE活性の話聞きません。そんなに有用なものであれば測るべきかと思うのですが、その辺はいかがでしょうか。

○ 上路座長

今、なぜ使われてないのか。

○ 赤池専門委員

なぜ使われていないかというのはわかりませんが、ただ、少なくともChE活性を調べる対象としては、顎下腺というのは意味のある組織だと思います。

なかなか抹消の、特に副交感神経の標的器官で、まとめて組織を取るの難しいケースが多いですけれども、顎下腺は比較的取りやすいということですし、ChE活性も測定できる範囲では存在しますから有効だろうと思います。

○ 上路座長

鈴木先生、何かお考えがありますか。

○ 鈴木調査会座長

あまりなくて、わけがわからないと思って聞いていたんですけれども、アセチルコリンエステラーゼの刺激だと、唾液腺の場合は大体漿液腺の方が分泌亢進する話のことですね。多分、ネズミの場合はあの辺が混合腺になっていて、結構ややこしいんですけども、あまりそういうことは考えなくていいですね。

○ 赤池専門委員

いわゆるアセチルコリンエステラーゼ、あるいはコリンエステラーゼ活性になってしまうかもしれませんが、ChE活性として測定できれば、極端な言い方をするとほかの

組織が混ざっていたとしても、問題にはならないと思います。顎下腺そのもののということで研究対象にするのであれば、先生おっしゃるように問題になりますけれども、先ほど言いましたように、副交感神経の標的器官での ChE 活性を測りたいということでしたらば、多少ほかの組織が混ざったとしても、それは関係ない。ただ、組織の取り方によって個体差が生じてしまえば問題ですけれども、多分この辺でしたら取って、重量当たりで補正しておけば、そんなに大きくはばらつかないだろうと思います。実際これは有意差を見ている実験だと思います。

○ 鈴木調査会座長

顎下腺は非常に取りやすい臓器ですから、そう問題はない。耳下腺になるとちょっと問題だと思います。ネズミの場合ですけれどもね。その意味であれば、末梢のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定をしたということで、こちらが優先されるというのはよくわかりました。

ただ、今、使われてないのは何かわけがあるんですかね。

○ 赤池専門委員

その辺は私自身もわかりません。アセチルコリンエステラーゼの活性について、私たちは脳は測っていますけれども、抹消は測りませんので、なぜ今、使われてないかというのは、よくわかりません。特にここが測定しにくい場所とは思いません。

○ 鈴木調査会座長

結合組織が多いので、すりつぶしが多少あるところはあるかもしれませんが、大丈夫だとは思いますがね。

○ 赤池専門委員

確かに、いわゆる分泌腺ですので、いろいろな消化酵素も含まれたりする可能性があるかもしれませんが、要するにデータがばらつきやすいということが、もしかしたらあるかもしれません。それ以上、私自身もこの部位での測定をやったことがないものですから、ちょっとわかりかねます。

○ 上路座長

そうすると、顎下腺の ChE 活性阻害というものを毒性として残す。24 ページの亜急性毒性試験、このところですね。それで影響があったということになります。

○ 赤池専門委員

実際、後ろの表で出していただいていますけれども、JMPR と豪州も顎下腺のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害というのを一応採用はしていますね。確かに血液に優先すると

言うと言い過ぎかもしれませんが、もともと血液のものを使うという意味から言えば、こうした末梢臓器で測定したデータがあればそちらを、信頼性が担保されている限りは、やはり優先した方がいいだろうと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

あとはどこですか。

○ 渡邊評価専門官

あと(4)と(6)の試験で、先ほど相磯先生から御指摘があった妥当性が低いと結論づけられる、これらの試験の扱いについても御議論いただければと思います。

○ 上路座長

そうすると、これを参考資料として掲載しておく方法もありますね。そういう形でよろしいでしょうか。妥当性は低いというのがある以上は。

○ 相磯専門委員

そうですね。それはケース・バイ・ケースだと思うんですけども、本当に参考データにしかならないんだったら、参考データですね。

○ 上路座長

先生もそういう形でよろしいですか。

○ 西川専門委員

はい。それとは別なのですけれども、26ページの表3に血漿 ChE 活性阻害 20%以上と書いてありますが、これを残すとしたら、少し事実と異なるところがあります。といいますのは、参照3の101ページに表が出ておりまして、これは雌の方ですが、150 mg/kg 体重/日の群で、確かに28%の活性阻害があるのですが、375 mg/kg 体重/日の群には有意差は付いていません。このパーセントを計算しますと16%になりますので、結論として雌の場合の血漿のデータは削除した方がよろしいのではないかと思います。

○ 上路座長

60 mg/kg 体重/日は毒性所見無しでいいですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 上路座長

今、28 ページの真ん中ぐらいまでできました。

相磯先生、ほかにありませんか。

○ 相磯専門委員

ありません。

○ 上路座長

中澤先生からはコメント来ていませんでしたか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」。

○ 渡邊評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

(1) ラットの6か月慢性毒性試験です。混餌によって試験がなされております。最高用量群の雌雄におきまして、血液系やAST及びALTの増加が認められましたが、これらは毒性影響とは考えられておりません。

この試験は、19行目に書かれてございますとおり、データが限られていること、また、統計処理も実施されていないということで、データの信頼性は低いものではございましたが、ほかの長期毒性試験のデータの参考になると考えられております。

(2) イヌの2年間慢性毒性試験です。ビーグル犬を用いた混餌によって試験がなされております。

29ページ、250 ppm投与群で雌雄におきまして、体重増加抑制等が認められております。3行目以降に書かれてございますとおり、この試験では一般状態の観察データ等が不足しているということで、無毒性量設定根拠資料としては、不適切であるということが書かれてございます。

(3) イヌの2年間慢性毒性試験です。ビーグル犬を用いた混餌投与によって試験がなされております。毒性所見につきましては、表5にまとめているとおりでありまして、血漿のChE活性阻害を考慮しないという見解に基づきますと、NOAELとしては雄では60 ppm、雌では5 ppmという値になるかと思えます。

相磯先生より、一部コメントをいただいております。

30ページ、(4) ラットの80週間慢性毒性/発がん性併合試験です。この試験では、24



行目にございますとおり、100 ppm 投与群の雌で顎下腺の ChE 活性阻害（20%以上）が認められておりましたので、無毒性量としては 50 ppm と考えられております。しかしながら、この試験につきましても、統計学的な比較を実施していないことや、感染症が起こっているということがありましたので、この試験の有効性は低いと考えられております。

(5) ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験です。Wistar ラットを用いた混餌によって試験がなされておりました、毒性所見についてまとめたものが 31 ページの表 6 にございます。無毒性量としては、200 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、また雌の方では赤血球、網状赤血球数増加等が認められておりますので、雌雄とも 67 ppm と考えられております。

(6) マウスを用いた 2 年間発がん性試験でございます。混餌によって試験がなされております。毒性所見につきましては、表 7 にございますとおりで、67 ppm 投与群雄で MCHC の増加、また雌では WBC の増加が認められております。したがって、無毒性量は 67 ppm 未満という結果となっております。

この試験につきましても、相磯先生からコメントをいただいております。

ここまでの試験は、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。慢性毒性試験のところ、西川先生の方から 2 番目のイヌの 2 年間慢性毒性試験ですけれども、これについて無毒性量設定根拠資料として非常に不適切であるという指摘があります。ここを残すのでしたら、この試験自体を参考データという形にしてはいかがでしょうか。先生からいただいている御指摘です。

○ 渡邊評価専門官

座長、別紙にあるのは評価書の内容でございます、(2) つきましては、供試動物の「供」と字が、お送りした評価書の字が間違えていたというコメントです。西川先生からは (3) にもコメントをいただいております。

○ 西川専門委員

これも、先ほどの亜急性の試験と同じように、血漿の ChE 活性阻害を削ったということです。

○ 上路座長

わかりました。(2) の方の無毒性量設定根拠資料としては、いろいろなデータ不足ということで不適切であると考えられたということですが、こういうものを評価書にそのまま載せておくということはよろしいのでしょうか。

○ 西川専門委員

ほかの試験でも、そういうことをしていますので、よろしいと思います。

○ 上路座長

それでは、そのままでもいいです。

その次に、相磯先生からのコメントがあります。

○ 相磯専門委員

29 ページ、(3) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) ですけれども、60 ppm 以上で雌の摂餌量減少を毒性所見としてとらえています。しかし、参照 3 を見てみますと、60 ppm の雌の体重には検体影響なしと書いていますので、摂餌量の減少を毒性影響としてとらえていいのかどうか、これはとらえない方がいいんじゃないかと思っています。

そうなりますと、悩ましいのは、血漿 ChE 活性阻害だけしか 60 ppm で起こらなくなるんです。そうすると、無毒性量は事務局案と変わってくる。240 ppm まで毒性が見られて、60 ppm では毒性がなくなる。これは血漿 ChE 活性阻害の取り方をどうするか。採用するか、しないか、それに関わってくると思います。

○ 上路座長

血漿 ChE 活性阻害ですね。

○ 相磯専門委員

これが、本当に毒性とっていいのかどうか。

○ 都築課長補佐

過去にほかの剤で、体重減少を伴わない摂餌量の減少については、もう毒性としないという結果を出したことはございます。

○ 上路座長

そうすると、雌の 60 の摂餌量減少は消えてしまうわけですね。そうすると、その下の血漿の ChE 活性を毒性と取るかですね。

○ 相磯専門委員

そうなります。

○ 都築課長補佐

ラットも取っていないわけですし、取らないでもいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、240 ppm までになりますね。60 ppm で毒性所見なしということになります。それがよろしいですか。

○ 廣瀬委員

この試験は、赤血球、あるいは脳の ChE は測定しているんですか。

○ 渡邊評価専門官

していますが、影響は見られません。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 渡邊評価専門官

座長、雄の最高用量群で見られた摂餌量減少の扱いについては、どうでしょうか。

○ 上路座長

ここは消してくださっていいと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

あと(4)80週間慢性毒性/発がん性併合試験、この中で真ん中、20行目のところで、ラットコロニーに固有のウイルス性肺炎の結果生じた病変であると考えられたというところは、どう判断するんですか。

鈴木先生、20~21行目のウイルス性肺炎の結果生じた病変であると考えられたというところですか。

○ 鈴木調査会座長

1960年に行われた実験で、しかも長期間飼っていてという話で、この当時はバリアーシステムで SPF 動物を使うという話まで至っていない状況だったということをお考えますと、感染症が起こっても不思議はない。それによって緩衝されて、なかなか評価が難しいというのがあります。ですから、これはあまり使わなくてもいいのではないかと思います。別の実験で GLP の試験があればいいんですけども、比較的新しいところの実験だったら、まだ信頼性が高いと思われるものがあるので、この(4)の試験というのは参考程度にしかないと思った方がいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、いかがですか。今、鈴木先生の方から、この試験自体の信頼性が非常に疑わしいから、参考資料にしておいた方がいいんじゃないかと。

○ 相磯専門委員

そうだと思います。やはり疑わしいと思います。

○ 上路座長

西川先生の御意見は。

○ 西川専門委員

そのとおりだと思います。

○ 上路座長

それでは、そうさせていただきます。

次の(5)のところは、西川先生から直しが入っています。

○ 西川専門委員

表6についてなんですけれども、赤血球のChE活性阻害、要するにこれは20%未満なんですね。ただし、統計学的に有意ですが、型のごとく言えば、これは毒性と取らないということになると思います。

○ 上路座長

でも、有意ということが明確であればという意味ですね。

○ 都築課長補佐

取らないと思います。

○ 上路座長

取らない。ここを消すと。

あと、相磯先生から来ている31ページ、これは何でしょうか。

○ 相磯専門委員

これは、たしかRPという略語は、網状赤血球なんですけれども、ぱっと見て何だろうと疑問に思ったので、わかりやすく網状赤血球なら網状赤血球とそのまま素直に書いた方がいいと思って表6に書きました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

慢性毒性/発がん性試験のところ、ほかの御意見ございますか。どうぞ。

○ 相磯専門委員

JMPRのところ、表の中に「(3)」、「(6)」、「(12)」、「(24)」と書いてあったんですけれども、これも表を見るときにわかりにくかったので、素直に「6か月」、「12か月」などというふうに変更してみました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 相磯専門委員

それと戻りまして 28 ページ、11 の (1)、最高用量で 30 mg/kg 体重/日での症状、これを生理的な適応変化としているんですけども、これを断定する根拠がないので、ここは生理的な適応でありという部分を削除したいんですけども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

修正して下さったということですね。異存がなければ、それでは、削除します。

ここまで終わりましたが、どうぞ。

○ 中澤専門委員

先ほど聞き逃してしまったんですけども、(3) の 29 ページで、脳の ChE 活性阻害については、どうなったんですか。

○ 都築課長補佐

これは、測定はしているけれども、影響が出ていなかったということだったと思います。

○ 中澤専門委員

結局、書き込むことになったんですか。

○ 都築課長補佐

いいえ、書き込みません。毒性が出てないので。

○ 中澤専門委員

では、あくまでも資料 4 で ChE 阻害を有する農薬の評価の在り方についてというのは、評価するときに参考にするだけであって、最終的な評価書には載らないということですね。

○ 都築課長補佐

毒性所見として見られたところを記載していくということですので、20%を超える阻害が見られなかった場合には、こちらの資料には記載しないことになります。

○ 中澤専門委員

言いたいのは、脳の ChE を見たケースと見てないケースだと、血漿のデータの扱いが違ってきますね。それで、無毒性量をどこにしたかということに影響が出るわけですが、それはその値のみから判断するということですか。

○ 鈴木調査会座長

今の話のところに関連することなんですけれども、実際には脳の話をはかっている影響を受けてない。赤血球の話も、実ははかっています。これは変動が多くて、実際は有意差が出るのところまで行ってなかったという記載が、もとの資料の方にはあります。

そういうことになっているので、血漿中の ChE 活性のところは、省いても大丈夫だと思います。

○ 上路座長

外すことになりますね。

どうぞ。

○ 赤池専門委員

多分、中澤先生のポイントは、何も書かない場合に、特にこれは ChE 阻害薬ですので、その場合に脳、血液をはかっている、血漿がなかったと判断しているのか。あるいはそれはなくて血漿だけで判断しているのかというのが、今の書きぶりだけですとわからなくなってしまうという御指摘だろうと思います。

それでしたら、本文の方に、いわゆる脳と血液の ChE に影響がなかったというのを一文入れたらいかがでしょうか。

○ 上路座長

その方が明確ですね。それでよろしいですね。

○ 中澤専門委員

ありがとうございました。

○ 上路座長

それでは、32 ページ「12. 生殖発生毒性試験」をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」です。

(1) 3 世代繁殖試験について、ラットを使って混餌によって試験がなされております。33 ページ、一部、長尾先生より修正案をいただいております。4 行目に書いてございますとおり、親動物及び児動物のいずれにも毒性所見は認められておりません。

(2) ラットの発生毒性試験です。強制経口投与によって試験が実施されております。母動物では、最高用量群で体重増加抑制が認められております。一方で、胎児では毒性所見は認められておりません。催奇形性は認められておりません。

(3) ウサギの発生毒性試験①です。母動物につきましては、最高用量群で体重増加抑制及び投与後のコリン作動性作用が認められております。

一方で、胎児では同群に肝臓の退色斑というものが認められております。

無毒性量については、29 行目以降に書かれているとおりでございます。

(4) ウサギの発生毒性試験②です。こちらは経皮投与によって試験が実施されております。

す。母動物につきましては、最高用量群で体重増加抑制や摂餌量の減少が認められております。一方で胎児では、50 mg/kg 体重/日以上で骨化の遅延が認められております。

以上を通じまして、長尾先生と堀本先生より、修文案及びコメントをそれぞれ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。それでは、長尾先生の方から、コメントについてお願いします。

○ 長尾専門委員

まず、33 ページのウサギの発生毒性試験ですが、そこにコメントを提出しましたけれども、この試験では 70 例のウサギのうち 16 例が死亡している。対照群がそこに書いてありますが 6/19。これ以外にも不妊動物もいるんですけども、この死因ですが、投与過誤もあるんですが、資料の 141 ページに死因について書いてあって、感染症も見られているということでした。かなり発生毒性としては死亡動物が多いということで、ここのたたき台には何も触れていませんけれども、死亡動物の情報についても何らかの記述が必要ではないかと感じています。

34 ページの中ほどのコメントですが、この胎児に見られた変化も、毒性とみなしてよいと考えますと書きましたが、実際どのようなものか見ていませんので、胎児への影響には違いないかなという程度で、今のところは評価のしようがないと感じております。

35 ページも非常に解析するデータがないので、悩ましいところで何ともいえないんですけども、50 mg/kg 体重/日、250 mg/kg 体重/日に関しては、すべての後肢骨で有意差が見られていますので、50 mg/kg 体重/日までの変化は取ってもいいんじゃないかと感じています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、先ほど発生毒性の 33 ページのウサギの死亡数に関しては、それに対するコメントを本文の中に、死亡数が多いということを書けということです。

○ 長尾専門委員

そういうふうに思いますが、ほかの先生も御意見をお聞きしたいと思います。

○ 上路座長

随分多いですね。

○ 鈴木調査会座長

コクシジウムですかね。

○ 堀本専門委員

恐らく 80 年代の初めぐらいのときは、コンベンショナルなウサギは、今のように微生物学的に制御されておらず、きれいではなくて、昔は肺炎を起こしているウサギが多かったんです。それで、ストレスがかかったり投与したりすると、それでばっと出てきたりして、当時はこれぐらいの死亡例は出ていたと思います。

○ 鈴木調査会座長

確かに下痢とか出血という話じゃないから、コクシジウムではないですね。

○ 上路座長

薬の影響ではなくて、試験そのものの問題ということで。

○ 鈴木調査会座長

さっきのラットと同じで、しかも発生毒性のときには、相当たくさん胎児を検索しないとわかりませんというコンセンサスがあるので、これはちゃんと成り立っていますかね。そういうふうに思っています。

○ 上路座長

あまり書いてしまうと、こだわりすぎかなと。

○ 鈴木調査会座長

ウサギの実験はほかにもあるので、この試験後、重要なもの、NOAEL をちゃんと出さなければいけないというふうにも思えない部分があるんです。コントロールの状況が悪いので、無理やり投与の影響だとか論じているんですけども、本当かなというところがありますから、参考にとどめても悪くはないと思います。

○ 上路座長

この試験自体をですね。先生はいかがですか。

○ 長尾専門委員

それで結構です。

○ 上路座長

それともう一つ肝臓の退色斑の扱いは、堀本先生、長尾先生からコメントが入っていますけれども、いかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

出現率を見ると確かに高用量は多いんですね。ただ、実際やっていて、我々もここまで



所見として取っていないものですから、これが本当に何かというのはわからないんですけれども、結果を見ると何らかの影響があるんだらうということで、所見としては取るのかなという形でコメントしました。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 相磯専門委員

肝臓の退色斑の発生頻度は 9.2% になっています。これは対照群で 3.5 倍とあるので、対照群での発生は 2.6% あるんです。ここでは背景データの 17 倍とありますから、恐らく対照群でも背景データよりも 4.9 倍ぐらい高い。コントロールでも普通よりも高い状況でこれが発生している。こういう状況で、このデータを毒性として採用するというのは、ちょっと自信がない。

JMPR も、このところで胎児の退色斑に言及してないというのは、この辺のところを考えたのかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

だから、評価は非常に難しいと思うんですけれども、實際上、先ほど申し上げたように、この試験自体を参考にしましょうということになると、このところはあまり触れなくてもよいと思っています。

○ 上路座長

33 ページの (3) の試験は参考とします。

その次の (4) の発生毒性試験 (ウサギ) のところですが、そこについて長尾先生と堀本先生からのコメントが入っていますけれども、長尾先生の方から、どうぞ。

○ 長尾専門委員

これも先ほど申しましたけれども、一応、私なりの意見は言ったんですけれども。

○ 上路座長

堀本先生の方からは、差が読み取れません。

○ 堀本専門委員

資料の 148、149 ページのところの 50 mg/kg 体重/日を取って 10 mg/kg 体重/日を取らないというところがわからなかったというコメントなんです。

○ 鈴木調査会座長

有意差があるのは、250 mg/kg 体重/日だけなんです。

○ 堀本専門委員

リッターですとそういう形になるということです。発現率、個体数でいうと全部付いているんでしょうけれども。

○ 鈴木調査会座長

今、催奇形性の評価では、通常リッターベースで計算しているじゃないですか。あまり胎児ベースでは評価しないことになっていますね。それからすると、50以下のところの変化はあまり問題にしなくてもよい、コントロールも結構出ている変化ですし、有意差があるのは250からだけだと見てよいのかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

ここの考察として、体重の低下、発育遅延と関連づけて考察している部分があるので、体重の低下というのは250 mg/kg 体重/日で見られているから、それを合わせるとリッターユニットで有意差の付いている149ページのデータで判断すれば、もう250だけでもいいと思います。

○ 上路座長

ほかに、いいですか。

それでは、最後の遺伝毒性のところをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

35ページ「13. 遺伝毒性試験」です。

表8にありますような、各種遺伝毒性試験が実施されております。チャイニーズハムスター由来、卵巣由来の細胞を用いた染色体異常試験以外では、すべての試験で陰性でございました。したがって、メチオカルブに生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられております。

一部林先生から修正案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す。林先生はよろしいですね。

○ 林専門委員

修正していただいたので、これでいいと思います。

○ 上路座長

佐々木先生、どうぞ。

○ 佐々木専門委員

それでよろしいと思いますけれども、ちょっと間違いがあるんです。表8なんですけれ

ども、問題は染色体異常試験の用量範囲ですけれども、単位が  $\mu\text{g}/\text{plate}$  となっていますけれども、 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の間違いだと思います。これは原文の 150 ページも  $\mu\text{g}/\text{mL}$  になっています。

あと小核試験、これは vivo ですので (+S9) (-S9) は要らないと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかによろしいですか。

それでは、36 ページ「14. その他の試験」。

○ 渡邊評価専門官

14 はその他の試験です。

(1) 30 日間神経毒性試験、ニワトリの試験です。ニワトリを使って試験がなされております。目的としては、検体投与により脱髄が生じるか、病理組織学的に検討するために、試験がなされております。

いずれの投与群の動物においても、ミエリンの変性及び ChE 活性阻害による症状は認められておりません。

(2) 免役毒性試験、マウス T 細胞を用いて、増殖活性阻害を検討する試験でございます。

結果といたしまして、メチオカルブ  $50\ \mu\text{M}$  で 80% の増殖活性阻害が認められましたが、ほかの濃度では阻害は認められておりません。

37 ページ、(3) ヒトの皮膚に対する刺激性試験がなされております。結果の方でございますが、10 行目でございますとおり、ヒトの皮膚に対して刺激性を示したという結果となっております。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。その他の試験で何かコメント等があれば、よろしいですか。

それでは、全体を通して何かお気づきの点、直しておきたい点ございますか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

確認ですけれども、24 ページの (3) 無毒性量は、50 ppm なのか、あるいは 5 ppm 未満なのか、とどちらの結論になったのでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

5 ppm 未満です。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 上路座長

ほかによろしいですか。このメチオカルブにつきましては、今まで検討いただきまして、追加資料の要求事項はなかったと思います。

それでは、38 ページの食品健康影響評価のところをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

座長、その前に 1 点だけよろしいでしょうか。ちょっと戻ってしまうんですけども、31 ページのラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のところ、JMPR と所見の取り方が若干異なっておりまして、特に雄の方で、JMPR では 67 ppm、一番下の用量でございますが、こちらで認められた。例えば白血球の増加だとか、そういった所見を毒性所見としてみなしているの、若干、NOAEL の取り方が異なってくるので、ここを御議論いただきたいと思えます。

○ 上路座長

JMPR は雄の方が 67 まで取っているんですね。こちらの方は、67 を毒性所見なしとしているので、ここをどうするか。

どうぞ。

○ 西川専門委員

白血球の増加については、67 と 200 ppm の群のみで、一番高いところでは増えてないので、これは考慮する必要はないと思えます。

トータルプロテインが 12 か月で上がっているということなのですけども、この所見自体が本当に毒性かははっきり言えないところがあると思えますので、そういう観点から JMPR では 67 を NOAEL としたんだと思えます。

○ 上路座長

そうすると、67 で毒性所見なしということになりますね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 渡邊評価専門官

あともう一点、32 ページのマウスの 2 年間発がん性試験の方で、18 行目のところに書かれている相磯先生のコメントを先ほど御議論いただくのを忘れてしまったんですけども、要は肝臓の重量変化についての取扱いについて、表 7 にも関係してくるところなので、少

し御議論いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

相磯先生、コメントをお願いします。

○ 相磯専門委員

この試験では、1年の時点と2年の時点で肝臓重量を調べていると思うんですけども、実際、増加しているのは2年の時点でのデータです。マウスの発がん実験を2年やりますと、かなり腫瘍発生、肝臓原発性の腫瘍、あるいは肝臓への転移性の腫瘍等で、肝臓の重量がばらつきます。

したがって、ここでの重量変化は毒性変化としてとらえるのが難しいと考えています。

○ 上路座長

そうすると、200 ppmの肝臓の比重量増加というのは取れないということですね。肝臓の比重量増加はそこに入っていますね。そのところが問題ですか。

○ 都築課長補佐

今、相磯先生がおっしゃったのは、実重量も比重量もどちらも指標になり得ないということですか。

○ 相磯専門委員

そうですね。2年で毒性をこれで見るとは無理だと思います。1年だったら、まだいろいろと検討した上でできるんですけどもね。

○ 上路座長

JMPRと同じ判断ですね。

○ 都築課長補佐

そうですね。JMPRと同じ考え方に立って、表7を修正するとすると、肝臓の重量の増加に関するところは絶対重量も比重量も削除ということですか。

○ 上路座長

そうですね。

○ 渡邊評価専門官

1点だけ確認させていただきたいんですけども、脾臓の重量も絶対比重量ともにちょっと変化しているんですけども、脾臓についてはどういうふうにすればよろしいですか。

○ 上路座長

相磯先生、お願いします。

○ 相磯専門委員

これも落ちているのは2年での脾臓重量だと思うんです。参照3の119ページの表を見ていただきますと、ほかの項目をいろいろ検討した上でやらないと、2年間での臓器重量は、そのまま臓器重量だけで毒性変化を云々するのは無理だと思いますね。ですから、結論的には削除です。

○ 上路座長

あとほかにございますか。

○ 廣瀬委員

そうすると、今のところで67 ppm以上の雄でMCHCだけが増加していますけれども、これもあまり毒性学的な意義はないのではないかなと思います。

○ 上路座長

どう考えたらいいでしょうね。

○ 廣瀬委員

実際のデータを見ていないので、どうなっているかわからないですが、ほかに赤血球だとか、ヘマトクリット、ヘモグロビンなどが動いていればいいですけれども、これだけの増加というのは、ほとんど意味がないと思います。

○ 上路座長

疑わしいですか。

○ 相磯専門委員

やはり、御指摘のとおり疑わしいと思います。

○ 上路座長

わかりました。では、そこを整理して、表をもう一度作り直していただきたいと思います。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

発がん性がないということが大事であって、そもそも2年間のマウスの発がん性試験でNOAELを出すのは、ちょっと筋が違っていると思います。したがって、表7を削除したらどうでしょうか。

○ 相磯専門委員

賛成です。

○ 上路座長

そういう考え方は最適ですね。

それでは、全部いいですね。中澤先生、どうぞ。

○ 中澤専門委員

ちょっと用語のことなんですけれども、37ページの皮膚刺激性試験の最後のところに「本試験の規制値は低いと考えられた」とありますが「規制値」という用語は普通に使うんですか。レギュラトリー・バリューですか。

○ 都築課長補佐

使う言葉ではないと思いますので、元の言葉をもう一回よく見て、改めたいと思います。

○ 上路座長

ここは御検討ください。

○ 中澤専門委員

それと、同じイミテッド・レギュラトリー・バリューだということが、その前の36ページの(1)の試験のところにも書いてありますので、それを書き加えるかどうかも御検討をお願いします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

いろいろ御指摘ありがとうございました。もうないですか。

それでは、38ページの食品健康影響評価をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

参照に挙げた資料を用いまして、農薬メチオカルブの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物代謝につきましては、ラット、乳牛、ニワトリを使ってそれぞれ試験がなされておりますが、いずれも排泄は比較的速やかでございまして、尿中を主排泄経路として体外に排泄されるということが結果として書かれておりました。

また、代謝経路につきましては、カルバマート部位の加水分解や分子内の硫黄原子の酸化という経路をたどって代謝されていくということが言えるかと思います。

植物におきましても、代謝経路については、動物とほぼ同様の経路をたどっていくこと

が言えるかと思えます。いずれも放射能の可食部への移行性は低いということが、植物代謝試験から言えると思えます。

また、各種毒性試験の結果から申し上げますと、本剤の投与によって、主に赤血球や脳の ChE 活性阻害が観察されております。発がん性や繁殖能に対しての影響、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。

農作物中の暴露評価対象物質についてでございますが、メチオカルブ親化合物と親化合物よりも急性毒性の非常に高い代謝物 D といったものを設定しております。

ADI の設定でございますが、たたき台にございますイヌの 2 年間慢性毒性試験が設定根拠にはなるんですが、先ほど御議論いただきました結果、NOAEL について、この試験も若干の変更が生じております。評価書の 29 ページで、摂餌量の減少と血漿 ChE 活性阻害を所見としてみなさないという結論をいただいておりますので、この試験における NOAEL につきましては、雌雄とも 60 ppm、2.4 mg/kg という値となります。

しかしながら、JMPR の方の値が、やはり雌雄とも 60 ppm となっております。30 ページの 10 行目でございますが、NOAEL は 60 ppm なんですけれども、検体摂取量で見ますと 1.5 mg/kg となっております。

いずれにいたしましても、たたき台の方の ADI の値とは若干変更があるかと思えます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。ちょっと確認をさせてください。

そうしますと、先ほどイヌの 2 年間慢性毒性試験のところ、毒性所見が NOAEL を 5 だったら 60 にして 12 倍。そうすると、無毒性量が 2.4 mg になる。そうすると、ADI が 0.024 ですか。0.024 で間違いありませんね。

○ 渡邊評価専門官

一番小さい値は変わりません。2.4 でございます。

○ 上路座長

2.4 ですね。無毒性量が 2.4 で、ADI がその 100 分の 1 だから 0.024 でいいですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

熱心な御検討をいただきまして、ありがとうございました。

○ 廣瀬委員



すみません。そうすると、先ほどの 24 ページの (3) で、期間は短くて古い試験ですけども、無毒性量が 0.5 mg 未満というのが出てきますので、その辺のことも勘案しながら、最初の無毒性量を見ていった方がいいと思うんですよ。

○ 上路座長

この試験は、60 日間の亜急性ですね。

○ 廣瀬委員

16 週間です。24 ページの (3) です。

○ 上路座長

24 ページの (3) ですね。こっちになってしまうんですか。そちらの方が低いですね。

○ 都築課長補佐

先生、ラットについては、より長期の試験で大きい NOAEL がとれていますので、その辺のところを少し記述の仕方を工夫した上で、やはりラットについては、NOAEL が一番小さいのは 3.27 ですかね。それと比較して、イヌのところにとられている無毒性量は 2.4 ですので、最終的には、ADI は 2.4 とするということでもよろしいかと思えます。

記述ぶりは、今のままではちょっと誤解を与えたいと思いますので、そこは検討させていただきたいと思います。

○ 上路座長

お願いします。

それでは、メチオカルブの一日摂取許容量、ADI につきましては、イヌの慢性毒性試験の 2.4 mg/kg 体重/日に安全係数を 100 で除しまして、0.024 というところで設定したいと思えます。それをこの審議結果案としたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

すみません。イヌの摂餌量が 60 ppm のところが、2.4 mg/なのか、JMPR では 1.5 mg としているので、そこだけ確認した上で、今、2.4 というお話がございましたけれども、場合によっては 1.5 になるかもしれないというところだけ御承知おきください。確認した上で、どちらかにしたいと思えます。

○ 上路座長

そのところは、もう一遍確認した上で、この ADI の数字は上下する可能性があるということで、それは全体の評価書も修正していただきながら、もう一遍見直していただきたいと思えます。

それでは、今後の進め方につきまして、説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として、農薬専門調査会幹事会の方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、御指摘があった事項を踏まえまして、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。以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かありましたら、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後のスケジュールだけ御紹介させていただきたいと思います。

まず、今月の専門調査会の予定ですけれども、10月15日に第44回幹事会を開催。

同じ週の10月17日に第24回総合評価第二部会を開催。

10月22日に第20回確認評価第一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、次回は11月4日、12月2日の開催を予定しております。

また、1～3月までの予定につきましては、調整が済み次第、御連絡させていただきます。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。

なければ、事務局にちょっとお願いがございます。事務局は非常にお忙しいのはよくわかるんですけれども、非常に評価書（案）の出方が苦しくて、私たちの方が対応仕切れません。多分その返りが遅くなることによって、この場に出てくるたたき台の方もコメントが書き込まれてこなかったりということで、また混乱していると思います。

御苦勞はよくわかるんですけれども、やはり少し時間に余裕をもって提示していただきますように、たくさん検討しなくてはいけないのはわかるんですが、すみませんけれども、よろしくお願ひしたいと思います。

○ 都築課長補佐

承知いたしました。どうもすみません。

○ 上路座長

そんな謝られても困るんだけれども、とても間に合わないので、よろしくお願ひいたします。

どうも御苦勞様でした。

