

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会第45回会合議事録

1. 日時 平成20年11月18日(金) 14:00~18:05
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬(アジムスルフロン、スピネトラム、プロパモカルブ、フルジオキシニル、ミルベメクチン、レピメクチン、メソトリオン及びルフェヌロン)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)
鈴木座長、上路専門委員、納屋専門委員、西川専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員
 - (委員)
見上委員長
 - (事務局)
北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官
5. 配布資料
 - 資料1 第45回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要
 - 資料2 アジムスルフロン農薬評価書(案)
 - 資料3 スピネトラム酸農薬評価書(案)
 - 資料4 プロパモカルブ農薬評価書(案)
 - 資料5 フルジオキシニル農薬評価書(案)
 - 資料6 ミルベメクチン農薬評価書(案)
 - 資料7 レピメクチン農薬評価書(案)
 - 資料8 メソトリオン農薬評価書(案)
 - 資料9 ルフェヌロン農薬評価書(案)
 - 資料10 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、定刻になりましたので、ただいまから第45回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は、8名のうち6名の専門委員に御出席をいただいております。

申し訳ございません、本日、親委員会から委員は出席しておりませんが、ただいま別の場所で農薬をテーマにした消費者の方々を招いての意見交換会、リスクコミュニケーションの会を行っておりますので、そちらに行っております。

それでは、本日以後の進行を鈴木座長にお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

では、本日の議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議につきましては公開で行いますので、よろしくご協力いたします。

まず、事務局より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として第45回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要。

資料2から資料9までが農薬の評価書でございます。資料2がアジムスルフロン、資料3がスピネトラム、資料4がプロパモカルブ、資料5がフルジオキシニル、資料6がミルベメクチン、資料7がレピメクチン、資料8がメソトリオン、資料9がルフェヌロンでございます。

資料10といたしまして、コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価の在り方についての案を配付しております。

それから、本日、机上に配付させていただきましたけれども、メソトリオンによる肝毒性についてという廣瀬先生からの御意見、それから幹事会に対する質問ということで、小泉委員からの質問が来ております。

それから、先生方のところにガイドラインをお配りさせていただきました。これは、後ほどプロパモカルブの審議のときに御覧いただきたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今日、配られた資料として、廣瀬先生からのメソトリオンに関するものと、小泉先生からの質問というのがあるんですが、メソトリオンの方は剤のときにやるとして、いいんですが、小泉先生のはどうしますか。

○ 都築課長補佐

できましたら、これは表裏になっているんですけども、裏の方を見ますと、奇形、変異など胎児の異常についての定義を教えてくださいとか、ちょっとこの場で答えるのも難しいようなところもございますので、できましたら少しお時間をいただいて、農薬専

門調査会としての考え方をまとめた上で、小泉先生に御説明するようなことをしたいと思っております。

○ 鈴木座長

もう少し具体的に言うと、農薬専門調査会としてということは、この質問が特に生殖発生毒性関係の内容なので、生殖発生毒性の専門家等に1回集まってもらって、それなりの議論を尽くして文書配付で委員会に上げるというような手立てを考えてよろしいということになるんですかね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

もし、今お読みいただいて、何か御意見があれば、ざっとお聞きするだけぐらいはお聞きしてもいいと思うんですが、納屋先生いかがですか。

○ 納屋専門委員

質問が多岐にわたっておりますので、きちんとお答えするには、いいかげんな答えでは、済まされないと思いますので、お時間をいただければと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。それでは、そういうことにさせていただきます。

そうしますと、審議に入りたいと思います。

まず、議題の1で、農薬アジムスルフロン、食品健康影響評価についてですけれども、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料2に基づきまして、御説明をさせていただきます。併せて資料1も御覧ください。

資料2の3ページを開いていただきますと、これまでの審議の経緯がございます。アジムスルフロンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。2007年4月9日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

第14回農薬専門調査会確認評価第一部会でADIが決定されたものでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。6ページを開いていただけますでしょうか。

アジムスルフロンは、6にございますような構造をしてございます、スルホニルウレア系の除草剤でございます。後ほど代謝物のところを御説明しますが、この構造で言うと、右上とか、右下とか、メトキシ基が2つございますけれども、主な代謝物はここの脱メチル化されたものでございます。作用機構は分岐鎖アミノ酸の生合成阻害でございます。

それでは、動物体内運命試験以降を御説明させていただきます。

まず、血中動態でございますが、表1を御覧いただきますと、 T_{max} の数字が小さいです

し、 $T_{1/2}$ の数字も小さいということで、吸収、排泄は早いということが言えると思います。

ピリミジン環標識の高用量でのみ二相性の減衰が見られております。

続いて排泄でございますが、8ページの表2を御覧いただきますと、尿中排泄が主な排泄経路ということがおわかりいただけると思います。

それから、胆汁中排泄が試験されておりました、結果が表3でございます。これから腸管循環が示唆されるということがわかります。

ここで、アジメスルフロンの吸収率を計算しておりますけれども、90%以上ということで高い吸収が見られております。

それから、体内分布でございますが、主に肝臓に分布をいたしました。

9ページ、(5)番、代謝物同定・定量でございますけれども、ほとんどが親化合物のまま排出されるということがわかっております。

微量見られる代謝物といたしましては、先ほどO-脱メチル化反応によって、メトキシ部分が取れた代謝物Ⅱというものができるということでございます。

続いて植物体内運命試験にまいります。水田除草剤ですので、水稲について試験が行われております。

まず(1)が水耕試験でございます、これは根からの吸収移行がそれほどない。それから主要な代謝物は代謝物Ⅱであるということがわかっております。

(2)、今度は土に植えたものでございますが、これで見ますと植物体中の濃度が経時的に上昇していくということがわかります。

11ページの表の5を御覧いただきますと、地上部で見られた放射能、玄米のところ、非常に数字は小さいので玄米にはわずかに移行するということがわかるかと思えます。

それから、土壌中運命試験でございますが、まず、非滅菌土壌を用いて、湛水条件で試験を行いますと、比較的早い分解が見られるということでございます。

続いて、滅菌土壌を用いますと半減期がやや遅くなるということで、微生物的な分解が起きているのではないかとということがわかります。

続いて、畑地条件で試験を行いますと、減衰は二相性を示しまして、第一相は10日前後ということで、非常に速やかに分解が進むということがわかります。

それから、13ページの中ほど、土壌吸着試験でございますが、有機炭素含有率によって、補正した吸着係数 K_o は、77~1,005ということで、条件によっては移動するということがわかります。

続いて、水中運命試験でございますけれども、加水分解試験は、酸性側で比較的早く分解が進むということがわかります。

水中光分解でございますけれども、自然水田では速やかに光分解が進むということがわかります。

土壌残留試験が、結果が表6にございまして、圃場試験のところを御覧いただきますと、長くても10日ということですので、圃場中で速やかになくなっていくということがわかる

かと思えます。

15 ページにまいりまして、作物残留試験がございます。御覧のとおり、すべて定量限界未満でございました。

一般薬理試験の結果が表 8 にございまして、御覧いただきますと、高用量で運動性が低下する等の影響が見られております。

毒性にまいりまして、16 ページ、8 番のところ、急性毒性の結果が表 9 にございます。いずれも数字は大きいということで、急性毒性が低いということが言えるかと思えます。

9 番、刺激性等でございますが、眼に対して極めて軽度の刺激性がございましたけれども、皮膚に対する刺激性はございませんでした。皮膚感作性もございませんでした。

10 番は、亜急性毒性試験でございますが、表 10 を御覧いただきますと、ラットでみられた毒性所見ということで、膵臓ですとか膀胱、それから血液系に影響が見られております。

(2) 番、マウスの試験でも同様に、膵臓に影響が見られております。それから精巣や肝といったところに影響が出ております。

イヌについても、19 ページの表 12 を御覧いただきますと、血液、肝臓、膵臓といったところにさまざまな所見が出ております。

続いて慢性毒性試験でございますが、まず、イヌの試験でございますが、肝細胞にリポフスシンの沈着等が見られたという影響が出ております。

それから、ラットの試験でございますけれども、精巣に影響が散見されたが、有意差はなかったということで、見られた影響といたしましては、雄では体重増加抑制等、雌では慢性腎症の増加ということでございます。

ここで、20 ページの上から 3 行目のところ「全動物（主群）における発生頻度は」と、これはわかりにくいのではないかとことですけれども、まさにこの試験は、主群と衛星群というのを設けていて、その主群の中で、途中死亡動物、切迫殺動物と、最後まで生き残って解剖した動物とあって、全動物（主群）というのは、主群のうちで切迫殺動物と最後まで生き延びた動物と合わせたすべての動物ということでございます。

これを見ると、それを読み取ってくれというのも酷な文章になっていますので、ちょっと書き方に気をつけたいと思います。

発がん性は認められておりません。

(3) 番、マウスの発がん性試験でございます。雄ではいずれも毒性所見が見られませんでした。雌では脾腫、それからアミロイド沈着の発生増加等が認められました。発がん性が認められませんでした。

続いて、発生毒性試験でございます。こちら一般の長期試験と同様に、膵臓それから 8,000 ppm では精子数の減少等が観察されております。

それから、発生毒性試験でございますけれども、母動物では体重増加抑制等が見られております。

児動物では、変異が見られましたが、奇形を持つ胎児の出現頻度もしくは奇形を持つ胎児を持つ母動物の頻度に有意な増加は見られなかったということで、この剤に催奇形性は認められなかったという結論にしております。

(3)番、ウサギの発生毒性試験でございます。高用量側で母動物に流産が見られております。投与に伴う流産だろうというふうに考えております。胎児には影響は見られませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

遺伝毒性の試験が22ページの表15にございまして、スタンダードなバッテリーで試験が行われておりましてすべて陰性でございますので、遺伝毒性について問題ないだろうという結論をいただいております。

食品健康影響評価でございます。アジムスルフロンの食品健康影響評価、主な標的臓器は肝臓、脾臓、造血系ということにいただいております。農作物中の暴露評価対象化合物は、アジムスルフロン親化合物のみと設定していただいております。

ADIの設定根拠とする数字ですけれども、25ページの表7を御覧いただきますと、全体を通じて一番低い数値はラットの2世代繁殖試験で得られました9.59という数字ですけれども、より長期の試験で同じ毒性、体重増加抑制が見られております、2年慢性毒性／発がん性併合試験のNOAELが34.3であるということから、ラットのNOAELは34.3と考えていいだろう。

そう考えると、イヌについて見られておりますNOAELを見ると、90日の亜急性毒性試験では8.81というのがあるんですが、より長期の試験で17.9というNOAELが取れておりますので、イヌについてのNOAELは17.9がより適切であろう。

両者比較いたしますと、イヌの17.9をADI設定根拠とするのが適切であろうということで。すみません、勘違いいたしました。イヌではないです。ラットの方が低いんですね。ADIとしては0.095という数字をいただいております。失礼いたしました。

それから、部会での審議が終わりました後、申請者から追加で幾つかメカニズム試験があるという情報が寄せられました。

ラットで見られました脾臓それから精巣に対する影響を高用量投与まで行って、回復性を見た試験。

結局、メカニズムのはっきりしたところはその試験からはわからなかったんですけれども、脾臓への影響につきましては、アジムスルフロンが弱いトリプシンインヒビターの作用を持つということがin vitroで確認されたということですので、場合によってはそういう情報もこの評価書に書き込むこともできるかと思えます。

イヌにつきまして血液系への影響が出ていたので、その影響を確認するために、イヌに最高用量の20,000 ppmまでの投与を行いまして、17週間の試験を行ったんですけれども、結局メカニズムは解明されなかったんですが、血液系の影響が再現できて、しかも、血液系への影響は回復性の変化と考えられたという結論としております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。一応事前に各委員から御意見を伺っております。その中で、特に毒性の関連のところ、病理関係の先生方から幾つか御意見をいただきました。

20 ページの 3 行目の書きぶり、主群と全動物については説明があったとおりであります。若干修正をするということでございます。

その他の点では、例えば 17 ページの表のところ、これは削除したかよろしいんではないかという意見がありましたが、これは意見が取り入れてあるようです。意見を出された先生方、若干御意見をいただければと思います。

○ 西川専門委員

まず、17 ページの表 10 の一番高い用量で、外陰部の汚れがありますが、1 例と 3 例で当然統計学的有意差がないので、今までの例からいけば削除した方がいい。該当する所見は本文にも書いてありますので、問題ないと思います。

それから、18 ページの表 11 の高用量群で、膀胱粘膜上皮硝子滴沈着がありますが、これもやはり統計学的には有意ではないと本文中に書いてありますので、表からは削除した方がいいと思います。

あと、3,000 ppm 以上の群で、肝暗調化がありますが、これはマクロ所見のみであるので、削除してもいいのかなと思いました。

○ 鈴木座長

今の御意見はごもっともと思いますが、吉田先生いかがですか。

○ 吉田専門委員

表 10 につきましては、私も削除した方がいいと思います。

表 11 につきましては、本文中に雄と書いてあるのは、雌というように読めるのですが。

○ 都築課長補佐

ちょっと確認して、有意差がないようでしたら。

○ 吉田専門委員

そうですね。これは雄だったら削除すべきだと思います。むしろ、もし本文中が雄であれば、本文からも削除してもいいのではないのでしょうか。毒性所見でないならば。

○ 西川専門委員

そこまで読み込んでいませんでしたが、雄か雌か、確認していただければと思います。

○ 鈴木座長

そうですね、その上でということになります。恐らくは雄でしょうけれども、もし、雄であったとして、この表のところにある 1,000 ppm 以上の小葉中心性の肝細胞肥大というのは、1,000 では、この所見だけということになるようですが、今の吉田先生の意見だと、これを 3,000 ppm 以上のところに移せというようなことですか。

○ 吉田専門委員

それは一言も言っていない。マウスにつきましても、恐らく生化学検査をしていない

ので、少なくともこの剤は肝臓への影響がありそうなのですが、生化学検査が例えばしてあればこれがどうだということが言えるのかもしれないですけども、それがないので、これを3,000まで上げたからといって、その問題が解決するわけではありません。むしろ安全ということを取るとすると、今回は残さざるを得ないのかなと。

○ 鈴木座長

そういうことですか。わかりました。

○ 吉田専門委員

生化学検査とかいろいろあればよろしいんですけども。

○ 鈴木座長

ちょっと聞き間違えたようです。そうすると、1,000以上のところは残ると、雌は10,000で出ていますという話でよろしいことのようなですね。それでは、雄か雌のところの話だけ事務局の方で確認していただきたいと思います。

柳井先生、よろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

1点ほど表現の問題ですけども、20ページの上から7行目のところで、「腫瘍性病変については」と始まるところで、「8,000 ppm 投与群の雄で、精巣間細胞腫の発生頻度が」、これが主語なんですけれども、そして最後のところで「毒性学的に重要な変化ではないと考えられた」というので、確かに間にあるんですけども、精巣間細胞腫の発生頻度が増減するのは薬剤でよく起こることですが、それについて毒性学的に重要な変化ではないというのは表現として誤解を生じると思いますので、むしろ、「対照群との間に差はなかった」とか、そういうところで止めておいた方がいいのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生と吉田先生いかがですか。

○ 吉田専門委員

私も柳井先生の意見に賛成です。F344ラットなので、恐らく100%に近いものだと思いますが、差がちゃんと出ていると更にですが、それだけの資料がないとしたら、「大差は見られなかった」で止めておくか、それとも、それで投与による影響とは考えなかったとまで書き込むか、書き込んだ方がいいのかもしれないんですけども。

○ 柳井専門委員

すみません、投与の影響ではないということで、毒性学的に重要な変化ではないというのは言い過ぎではないかなと、表現の問題なんですけれども。

○ 鈴木座長

大体、決着がついたようでございます。大差は見られず、投与による影響とは考えられなかったという形でまとめたいと思います。

西川先生、それでよろしいですか。

○ 西川専門委員

最終的には全動物で比較するのが、がん原性試験の評価の方法ですので、それでいいと思います。

それとは別に、先ほどの20ページの3行目に、「全動物（主群）」とある点について、どういう実験をやっていたのかわからないままにコメントしたのですが、「主群」に対して「衛星群」があり、「衛星群」というのは、要するに評価には用いていない群だと思われましたので、最初から「衛星群」は取ってしまった方がすっきりするような気がしました。

○ 鈴木座長

は、実際に仕事をやったことがある柳井先生、この辺は、慣行としてやられているような気がします。

○ 柳井専門委員

そうですね、農薬の場合は衛星群というのがあるんですけども、それがかなり複雑にはなっているんですけども、むしろ結果として使っていないのであれば、西川先生のおっしゃるとおりわかりやすい表現の方がいいかと思いますが。

○ 鈴木座長

一応、衛星群では、データをとるところを若干省いたり、いろいろして、最終的に動物がたくさん死ぬものですから、それらを実験する際に補うという意味で使うことが多いと思います。

○ 吉田専門委員

抄録をみます。

○ 鈴木座長

はい。これ自体は19ページのところに主群と衛星群それぞれ各50匹と35匹という形でも出ていますという話は、方法の記載として書いてあるので、よく読めばという話ですが、いずれにしても表現を若干考えるということでしたので、事務局の方に預けたいと思います。

論点のもう一つとして、発生毒性のところがあると思います。これは小泉先生からいろんな質問が来ておりますので、それに対しての問題ということもありますから、念のために少し確認したいと思いますけれども、特に21ページの発生毒性ラットの件などでは、変異とか、そういったものは見られてはいるけれども、奇形については、頻度の増加がない、つまり対照群との間で差がないので、催奇形性はなかったという評価になっていますが、納屋先生、この評価というのは非常に客観的かつ一般的なものと私は考えているんですが、そういう形で考えてよろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい、おっしゃるとおりだと思います。あまりにも丁寧に書き過ぎたために、事情がわからないので誤解を与えたということがあるのかなと、これまでの書き方についてはちょ

っと考え直さなければいけないのかなと思っております。

ほかのところでは用量相関がないから書くなというところも、毒性の部分では議論されておりますが、生殖に関しては、化合物の影響でなかったことも含めて、すべて記載した上で、化合物の影響なのかどうかという判断をしております。

そのことが、かえって混乱を生じさせているのかなというふうにも思ったりして、どういうふうには書いたら一番理解していただけるのかということは、これからの課題であろうかなと考えながらこの文章を読んでおりますが、今、ここに書いてございます記載については、極めて妥当な表現であると考えます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今のでほとんど尽きていると思います。一応確認ができて、部会の方の結論も、幹事会の方の結論も変わらないということで、よいかと思います。

先ほど少し混乱した説明がありましたが、次のところに移って、ADIの確認ですけれども。

○ 吉田専門委員

その前によろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

衛星群のところですけども、抄録によりますと、35匹は、26、52、78週時に、衛星群の各群雌雄それぞれ10匹を中間計画殺しているということで、これは中間計画殺用の動物です。

○ 鈴木座長

わかりました。それでは使われているということですね。

○ 西川専門委員

ということは、がん原性には使っていないということですね。

○ 鈴木座長

慢毒のところ、経過を見た群には入っていますということですね。よろしゅうございますね。

それで、話を移して、ADIの設定に移りますが、これは2世代の試験でよろしいということですね。

○ 都築課長補佐

すみません、勘違いいたしました。

○ 鈴木座長

御意見はございませんか。なければこの形にするということと、最後にメカニズムの試験が幾つかあるようですという話がありました。脾臓の肥大というのはいろんなところで

見られている、種を超えて見られるということですが、トリプシンインヒビター作用がある。大豆トリプシンインヒビターよりは弱いようですけれども、それを *in vitro* で確認されていて、高濃度で実験をしたら、物すごくきれいな成績には、ならなかったというのが実情のようですけれども。

○ 都築課長補佐

すみません、資料には入れていません。

○ 鈴木座長

ですから、これはちょっと事務局と私で検討させていただいて、特に、トリプシンインヒビターの作用で膵臓が腫れるというのは、動物に関してはかなりよく知られていることでもあるので、その分ぐらいをその他の試験みたいな形で、追加するというのを考えていますが、お許しいただけるでしょうか。

○ 西川専門委員

膵臓を標的とする毒性は、通常あまりないので、メカニズムに関わることであり、是非入れた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

よけいなことかもしれませんが、後から申請者の方から資料がいただけたということなんですが、これは、部会の評価までは間に合わないようなタイミングで、できれば部会のときに出していただければ、部会の先生方も評価をしやすかったのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

おっしゃるとおりだと思いますけれども、実は、高用量までの投与試験をやったんですけれども、はっきりしたメカニズムはよくわかっていないので、それで提出されなかったんだと思います。

それで、その試験とは別に *in vitro* で、トリプシンインヒビター作用が確認されたということですので。

○ 鈴木座長

実際は、提出された資料の中に膵臓についてトリプシンインヒビター作用が推測されるというような記載は入っているんです。それで、部会の議論の前に座長と相談をした時点では、トリプシンインヒビター作用について、話はしていたんですけれども、会議の席上でその話が抜けてしまった。それはなぜかということ、要するに、閾値がある反応だったので、まあいいかという話になって抜けてしまったんですけれども、全く資料はなかったというわけではありません。そんな事情があります。一応お認めいただいたというふうに考えさせていただいて、状況によって、もし、手にあまるようでしたら、また皆さんに御相

談しますけれども、事務局レベルの対応にさせていただきたいと思います。

そうしますと、ADIを2世代繁殖の試験のNOAEL、9.59 mg/kg 体重/日を用いて安全係数100で除して0.095 mg/kg 体重/日として、委員会の方に上げたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、次のスピネトラムに移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料3に基づきまして説明をさせていただきます、併せて資料1も御覧くださいませ。

資料3の3ページを開いていただきますと、審議の経緯がございます。この剤は、インポートトレランス申請がなされている剤でございます、2008年3月3日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

申請されている作物はグレープフルーツ、レモン等でございます。

2008年7月30日の第14回確認評価第二部会でADIを決定していただきました。

それでは、中身の議論に入らせていただきます。

7ページ、8ページを御覧いただきますと、この剤は、今、まだ部会において審議しているスピノサドという剤の一部構造を変えた剤でございます、スピネトラム-J、スピネトラム-Lというものの混合物でございます。これは、スピノシンという土壌放線菌が産生する活性物質に由来するものでございまして、昆虫の神経細胞のGABA受容体に、作用して、神経の異常興奮を引き起こすというふうに考えられております。今回、住友化学より、インポートトレランス申請がなされている剤でございます。

9ページの動物代謝以降を御説明させていただきます。これら動物代謝で使っている標識位置ごとの略称について、表1に書いてあるとおりでございます。JとかLとか、標識位置によってD5とかD2とかいろいろあって複雑ですけれども、このとおりでございます。

まず、動物体内運命試験、血中動態でございます。表3を御覧いただきますと、低用量、高用量ともに T_{max} の数字 $T_{1/2}$ の数字は小さくて、吸収、排泄は速やかであるということが言えると思います。

なお、静脈内投与のAUCとの比較から雄における吸収率が26.5%、雌では29.2%と算出されました。

それから、排出試験が行われておりまして排泄の数字は表4を御覧いただきますと糞中排泄がメインの排泄経路ということがおわかりいただけだと思います。

それから、体内分布でございますけれども、表5を御覧いただきますと、脂肪、腎、肝で高くなっております。

それから、体内分布Bでございます、違う標識化合物を用いたものですが、こちらは、

消化管、リンパ、肝で分布が高くなっております。

こちらは、 C_{max} 、投与後 2 時間と 7 時間ですので、消化管の数字が高くなっています。

⑤番、13 ページにまいりまして、代謝物の同定・定量でございますが、表 7 を御覧いただきますと、非常にさまざまなものに代謝されていくということがわかりますが、主なものは、グルタチオン抱合されたものですか、脱メチル化されたようなものが主でございます。

以上が、スピネトラム-J についての、代謝でございます、15 ページ以降、スピネトラム-L について記載があるんですけども、結果は J とほぼ同様の傾向でしたので割愛させていただきます。

植物体内運命試験、21 ページまでまいります。

レタス、カブ、リンゴ、イネについて試験が行われております。代謝経路は、いずれも同じでございます、スピネトラム-J からは代謝物 B、D といったものが、スピネトラム-L からは代謝物 C、E といったものが生成いたします。

日本国内では、まだ申請はありません。農産物中の残留ですけれども、例えば表 13 を御覧いただきますと、スピネトラム-J が一番多いんですけども、B とか D といったものも若干できております。L の方についても、C、E が若干できるということで、いずれも似たような傾向を各作物示しております。

リンゴの試験では、散布部位からほかの部位への移行性というようなことを調べていますが移行性はないということが確認されております。

25 ページ以降、水稻について試験が行われておりまして、26 ページの表 16 を御覧いただきますと、J、L ともに処理 149 日後の玄米の値を見ますと、非常に数字が小さいということで、玄米への移行はごくわずかということがおわかりいただけるかと思えます。

続いて、環境中運命にまいります。まず、好氣的湛水土壌中運命試験でございますが、土壌中半減期、27 ページの中ほどにございます 193 日とか 456 日ということで、土壌中の減衰は緩やかだということが言えるかと思えます。

28 ページにまいりまして、好氣的土壌中の運命試験でございますが、こちらは非常に速やかに分解が進みまして、J で 8~29 日、L で 3~17 日でございます。

それから、土壌表面光分解試験というのが行われておりまして、結果は 29 ページの上の方にあるとおりでございます、緩やかに分解が進んでいくということでございます。

29 ページの中ほど、土壌吸着試験がございます。有機炭素により補正した吸着係数、非常に数字が大きいということで移動性は低いと考えられます。

それから、水中運命試験でございます、まず、加水分解試験でございますが、アルカリ側のみ緩やかに分解が進んでいくということでございます。

29 ページ、専門委員からコメントがあるんですけども。

○ 上路専門委員

すみません、9 ページに略称が示してありましたから、それで結構です。わかりました。

ここまで読み切れなかったです。

○ 都築課長補佐

30 ページにまいりまして、滅菌緩衝液を用いた水中光分解、非常に分解が速やかだということがわかっております。

それから、滅菌自然水を用いた試験でございますが、こちらも非常に速やかに分解が進んでまいります。

31 ページ 5. 土壌残留試験でございますが、表 25 御覧いただきますと、圃場試験ではスピネトラムと分解物 B、C を合わせた半減期が、計算式で求めたものででも最大で 161 日ということで、やや長いことは長いんですけども、登録保留基準の範囲内でございます。

作物残留試験でございます。まず、①番、国内での作物残留試験、参考データとしておりますが、これは、今回はインポートトレランス申請でございますが、申請対象外の国内のデータがついておりましたので、一応記述をさせていただいて、参考データとさせていただきます。

D は荒茶の 0.725 でございます。J と L は、サラダ菜の 3.35 及び 0.96 でございました。

32 ページ、食品中から摂取されるスピネトラムの推定摂取量を、ここに書かせていただきました。

②番、海外での作物残留試験でございますが、海外での作物残留試験の多くはスピノサドのデータを用いて出されております。そのためにスピノサドのデータを使うことができるかどうかという比較試験を行っております。後ろの方を後で御覧いただきたいんですけども、スピネトラムとスピノサドを比較いたしますと、大体スピノサドの方が多く残留しているということから、スピノサドのデータを使っている分には、安全側だろうということで、読み替え可能という判断をいただいたということでございます。

32 ページの(2)番、後作残留試験が行われておりまして、いずれも定量限界未満でございました。

それから、一般薬理試験を御覧いただきますと、投与による影響というのはあまり見られておりません。

34 ページ、毒性試験にまいりまして、まず急性毒性試験でございますが、表 23 を御覧いただきますと、数字はいずれも大きくて、急性毒性は弱いということが言えるかと思えます。

表 24 を御覧いただきますと、代謝物 B については、親よりは若干毒性が強いんですけども、ただ、いずれにせよ、非常に毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思えます。

35 ページにまいりまして、急性神経毒性試験、これについては神経毒性は認められませんでした。刺激性等でございますけれども、眼に対する刺激性が認められました。皮膚刺激性、皮膚感作性は認められておりません。

続いて、亜急性毒性試験にまいります。ここから、この剤について特徴的な所見でございますけれども、マクロファージ組織球の集簇というような所見、それから、さまざまな

組織で空胞化が見られるというような所見が出ております。これについて、空胞が見られた腎を電子顕微鏡で観察をいたしますと、電子密度の低い不定形物質、まれに渦巻き状の膜構造を含む、不均一なリソゾームを有する尿細管上皮細胞が認められたと書いてあって、膜構造が、ぐるぐる巻きになっているということで、陽イオン性両親媒性薬物についてよく見られる所見と似ていたということをごここに書かせていただいております。

続いて、(2)、37 ページ、イヌの試験でございます。見られた所見が 38 ページにございまして、こちらも同様にマクロファージの空胞化というようなことが見られております。一部 300 ppm 以上で見られた所見について削除していいのかというような御意見をいただいております。

39 ページにまいりまして、慢性毒性試験でございます。まずイヌの試験でございますけれども、ビーグルでよく見られる結節性動脈炎が、投与によって増加するというような所見が見られました。

それから、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございますけれども、結果が表 32 にございまして、やはりマクロファージ組織球の集簇が見られました。発がん性は認められておりません。

40 ページの下の方、ラットの 1 年間慢性毒性試験でございます。こちらは毒性所見が認められませんでした。神経毒性もございませんでした。

それから、マウスを用いた 18 か月間の発がん性試験でございます。表 35 を御覧いただきますと、腺胃部にさまざまな影響が見られておりますが、発がん性は認められておりません。

それから、生殖発生毒性試験が行われております。まず、2 世代繁殖試験でございますが、結果は 43 ページの表 37 を御覧いただきますと、甲状腺への影響、それから肝臓への影響等が見られております。

それから、児動物については、分娩時の生存率減少等が観察されております。

繁殖能に対する無毒性量は 10 mg というような記述を入れさせていただきました。

次に、44 ページにまいりまして、まず、(2)、発生毒性試験でございます。母動物については、体重増加抑制が見られましたが、胎児については検体投与の影響は認められませんでした。催奇形性は認められておりません。

ウサギについてですけれども、母動物について体重増加抑制等、胎児については検体投与の影響は認められませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

続きまして、遺伝毒性試験でございますが、スタンダードなバッテリーで試験が行われておりまして、いずれも陰性であったということで、スピネトラムについては、遺伝毒性はないと考えられるというお答えをいただいております。

続いて、食品健康影響評価にまいります。スピネトラムの毒性は主に多数の臓器におけるマクロファージ組織球の集簇及び空胞化であったということで、メカニズムといたしましては、陽イオン性両親媒性薬物の一つと考えられていることから、これらの変化は CAD

によって誘発されたリン脂質症の結果であると考えられるというふうに書いております。

農産物中の暴露評価対象物質をスピネトラム親化合物のみと設定したとしております。

46 ページ、これはアンダーラインを引いて書き加えさせていただいたんですけれども、スピノサドのデータで、残留データを読み替えるというのをもともと書いておりませんでしたので、ここに書かせていただきました。

ADI 設定根拠ですけれども、47 ページの表 40 を御覧いただきますと、全体を通じて一番低い NOAEL がイヌを用いました 1 年間慢性毒性試験の 2.49 でございましたので、安全係数 100 で除しました 0.024mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

まず、代謝関連の話、それから、残留量の話のところ等で、スピノサドとの関係というのが、54 ページの②比較試験というのがあるんですけれども、上路先生この辺りをちょっと解説していただけますか。スピノサドの残留で考えていいんだというところ、今、都築さんから若干説明があったんですが。

○ 上路専門委員

データによって少し振れる場合もあることはあります。これを見る限り、スピノサドの方が比較的残留量が高い傾向になっていると思います。ですから、スピネトラムのデータをスピノサドで読み替えることは、むしろ安全側に立つということに解釈をしていいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。そうすると個々の評価のところはこれで問題ないということですね。

それでは、毒性の方の關係に議論を移していきたいと思います。

大分細かい話のところでは幾つか病理の方から書き換え等々の話を含めて、出てきております。

38 ページ、表 29 のところに、抜いた方がいいのではないかとという指摘がある部分があります。イヌの 90 日亜急性毒性の表 29 です。これは西川先生ですか。

○ 西川専門委員

動脈炎は 300 ppm 群のみと書いてありますので、用量相関性はないと考えますと削除すべきかと思っております。

○ 鈴木座長

もともと自然発生で見られるような形のものとの関連ですね、これは柳井先生、抜いていいですね。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

吉田先生もよろしゅうございますね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ということで、これは削除していただこうと思います。

もう一つは、空胞変性についてのところで、何か所かで書きぶりを変えられてきた、あるいはマクロファージに関する問題のところを変えられてきているんですけども、まとめてこの辺りのところを、これも西川先生ですか、例えば 36 ページのところ、下線部が引かれている色素沈着に係るようなところ、それからその下のパラグラフで、空胞の存在について CAD との関連も論じたようなところ。

○ 西川専門委員

私ではないですね。

○ 柳井専門委員

3 行目のところの、リポフスチン様の色素については、2 種類のヘモジデリンとリポフスチンが混在しているということが記載されていますが、むしろ、褐色色素という表現が生殖試験のところに出てくるので、それに統一した方がわかりやすいかなと思って 3 行目のところを、「リポフスチン様」を取って、「褐色色素」というふうに提案したんです。次の 5 行目のところも「リポフスチン」を取って、そこを「褐色色素は、特殊染色の結果、リポフスチン及びヘモジデリンからなる」というような表現にした方がいいのかなと思っただんですけども。

○ 鈴木座長

評価書にはその褐色色素の話が取り入れられていないですね。

○ 都築課長補佐

すみませんでした。今、おっしゃっていただいたとおりに直したいと思います。

○ 柳井専門委員

あと、真ん中辺りに、類似と一致というのがあるんですけども、その「薬剤を投与した動物でも観察されるものと一致している」というのはやはり言い過ぎて、「類似しており」に書き直した方がいいと思います。

あと、本剤が CAD であることを確定するものであったというのは言い過ぎでやはり可能性が示唆されたというふうに、表記を変更させていただきました。

○ 鈴木座長

断定を避けたということですね。

○ 柳井専門委員

はい、それが私の方で指摘したところでございます。

○ 鈴木座長

わかりました。今のような形、褐色色素のところは直るようでございます。

そのほかのところは、どうなるのかな。

○ 柳井専門委員

あと、39 ページの真ん中辺りで、「本剤へのビーグル犬への」という表現がおかしくて、私の方で「へ」を取って、「本剤のビーグル犬への投与」というふうにコメントしたら、逆を削ってしまっているようです。これを直していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

病理関係のところは、今のような話で大体よろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

46 ページの食品健康影響評価まで、少し踏み込んでしまうんですけども、毒性に関連しまして、本剤で、リン脂質症類似というか、リン脂質症様の所見が出るのは明らかですけども、46 ページの下から3行目と4行目に、なお、一般的に、このリン脂質症では、機能障害が出ないというようなことをここであえて言う必要があるんでしょうか。私はこの文書は削除した方がいいのではないかと思うので、1つの病態だと思いますので、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生、何か御意見はございますか。

○ 西川専門委員

同じです。これは削除した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生も同意されますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ということであれば、「なお」以下「機能障害を誘発する可能性は低いと考えられている」というのは削除しましょう。

○ 柳井専門委員

あと、陽イオン性両親媒性薬物というのは、一度、前に出てきて説明はあるんですが、ここでまた突然 CAD と書いてあったので、少し CAD の意味を追加した方がいいのかなと思います。単なる読みやすいようにということ。

○ 鈴木座長

少し離れているから、もう一度いたしましょうということですね。その方が親切だと思います。よろしゅうございましょうかね。

生殖発生毒性関係に移ってよろしゅうございますか。そのところでは43 ページのところに、難産についての記載を加えて、繁殖能に対する無毒性量がという話が、事務局の方

で加えてあります。これについては納屋先生、よろしいですか。

○ 納屋専門委員

はい、結構です。構いません、特に意見はありません。

○ 鈴木座長

わかりました。そうしますと、ほとんどクリアできたので、食品健康影響評価ですが、最初にスピノサドの残留値ということで読み替えてよろしいという話になっていましたから、さっきのCADに関する機能障害の話のところも消えたので、このままADI設定に移ってよいものだと思います。これはわかりやすく最も低いNOAELがイヌの1年間慢毒の2.49でございます。これを用いて安全係数100で、ADI、0.024 mg/kg 体重/日ということにしたいんですが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、その次の剤に移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料4に基づきまして、プロパモカルブの説明をさせていただきたいと思えます。併せて資料1も御覧くださいませ。

4ページを開いていただきますと、審議の経緯が書いてありますが、この剤は1989年に初回農薬登録がされております。これは、バイエルクロップサイエンス社が登録を有している剤でございます。このたびアリスライフサイエンス社から、いわゆるジェネリック農薬の登録申請がございまして、ハクサイ、タマネギ等の登録申請がなされたことを受けて、2005年10月21日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

また、この剤、ポジティブリスト導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。それについても、2006年7月18日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第14回確認評価第二部会においてADIが決定いたしました。

中身の御説明に移らせていただきます。8ページを御覧いただきますと、プロパモカルブは6に掲げるような構造をしている剤でございます。主な代謝経路といたしましては、この右側の方についておりますプロピル基のところに水酸基がくっついて酸化的に代謝ですとか、もしくは一番左側のところに、Nのところにメチル基が2つくっついてはいますが、これが脱メチル化されたり、このNのところに酸素が結合して酸化されるというような形で代謝を受けていく剤でございます。

開発の経緯につきましては、先ほど申しましたけれども、この剤は病原菌の菌糸膜細胞に作用して細胞内容物の漏出を引き起こす、そういったメカニズムを持つ殺菌剤でございます。

このメカニズムは後ほど表れてくる空胞化、毒性に関係しているのではないかというふうに考察いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。9 ページを御覧いただきますと、実は、血中濃度推移から、排泄からすべて複数のセットをここに書かせていただいております。実は、アリスライフサイエンス社、バイエル社、両社からの申請資料をそれぞれ、全部こちらに盛り込みましたので、すべての試験が複数セットあるということになっております。ただ、中身としてはほぼ同じでございます、例えば動物体内運命試験の血中濃度推移でございますが、傾向といたしましては吸収も排泄も早いということが言えるかと思うんですけれども、表 2 を御覧いただきますと、低用量投与群の雌の $T_{1/2}$ だけが非常に長い数字になっております。43 時間ということです。これは $T_{1/2} \beta$ が若干長目で、この部分については $T_{1/2} \beta$ の数字を拾ったんだろうというふうに考察いたしました。

排泄につきましては、尿中排泄がメインでございます。表 3、表 4 にございます。

11 ページにまいりまして、排泄試験でございますけれども、こちらで予備試験において吸収率を算出したところ、吸収率は 97% であったということで非常に高く腸管吸収されるということが示唆されました。

それから、体内分布が (7) 以降にございますけれども、主に肝、腎に分布をするということがわかっております。

14 ページまで飛びまして、代謝物の同定・定量でございますけれども、幾つかの試験の結果、主な代謝物といたしましては、H ですか J、N 等が見られていますが、代謝経路といたしましては、先ほど構造を見ながら御説明しましたとおり、N 脱メチル化、それから N 原子、それから炭化水素鎖の酸化等であるというふうに考えられました。これは植物でも同じような代謝が見られております。

続きまして、植物体内運命試験にまいります。トマト、バレイショ、レタス、タバコ、ハウレンソウ、キュウリ、全部で 6 つの作物について試験が行われております。

結果といたしましては、トマトとバレイショにつきましては、親化合物が少量検出されまして、未同定代謝物が多数検出されるというような試験結果でございます。

レタスにつきましては、茎葉散布では、散布部位に親化合物が主に残っているというような結果になっております。

それから、タバコは、最後はタバコまでつくって、煙の中の成分まで分析して、煙の中で検出された放射能は親化合物だったということが明らかになっております。

それから、ハウレンソウ、キュウリにつきましても、レタスと同様親化合物が主であったということでございます。

植物体内で、代謝経路がわかったところを総括いたしますと、先ほどの動物体内と同じようにプロピル基の水酸化、それから N の酸化、N 脱メチル化というようなことが行われているんですけれども、一部、プロピル基が水酸化された後、環化するようなものも少量ですが出ているということがわかっております。

続いて、環境中運命にまいります。まず、好氣的土壤中運命でございますが、土壤中半減期が比較的短いということで、土壤中で比較的早く分解していくと思っております。

それから、嫌氣的土壤中運命試験でございますが、湛水条件にいたしますと、水相では早くなくなって、土壤中では緩やかに分解が進むということがわかります。

嫌氣的な条件では、推定半減期が長いということでございます。

土壤吸着試験の結果が、2つの試験でやや異なる数字が出ていますが、24ページを御覧いただきますと、①の方では、フロイントリッヒの吸着係数、有機炭素含有率によって補正した吸着係数が168~348、土壤吸着試験②の方は50.3~1,950ということで、土によって移動性がさまざまということが言えると思います。

それから、水中運命試験でございますが、加水分解に関しましては非常に安定。

それから、水中光分解に関しましては早い、特に自然水中で早いという結果が出ております。

25ページ(6)、なかなかユニークな試験ですけれども、モデル的な水と土と用意いたしまして、自然の中でのモデル的な環境みたいなものを再現いたしまして、推定半減期を求めています。比較的早い半減と言っていいと思います。104日後にはほぼ消滅いたしました。

それから、土壤残留試験が表14にございまして、圃場試験のデータが最大でも32日の半減期ということでございますので、比較的早くに消失していくということが言えると思います。

それから、作物残留試験の結果でございます。表15を御覧いただきますと、プロパモカルブ塩酸塩の最高値は、処理30日後に収穫したしょうがの5.45 mg/kgであったということでございます。

表16に推定摂取量の試算をしておりますが、後ほど決めていただきますADIが、部会での結論では0.29 mg/kg 体重/日になりますので、表16の数字はいずれもそれよりも大幅に低いと言えると思います。

続いて、一般薬理試験でございます。①の試験は用量設定が高過ぎて高用量側では死亡例が出ておまして、最大無作用量が求められていない試験もございます。

表18、29ページの方にまいりますと、今度は逆に用量設定が低くて影響が認められなかったというのが幾つか出ているんですが、目立った特徴というのは、特にここでは出ていないかと思えます。

急性毒性試験が30ページの8番以降にございまして、実は2つの原体がございますので、原体ごとに書き分けていますが、①の方はLD₅₀が2,000 mg/kg 体重以上。

それから、表20の方を御覧いただきますと、②の方はLD₅₀2,900から2,000 mg/kg 体重といったような数字が並んでおります。いずれにせよ急性毒性は低いと申し上げてよろしいかと思えます。

32ページにまいりまして、急性神経毒性試験がございまして、神経毒性は認められなかったという結論でございます。

刺激性等でございますが、2つの原体についてそれぞれ並べましたけれども、まとめま

すと、眼には軽度の刺激、皮膚刺激と皮膚感作性は陰性というふうに申し上げてよろしいと思います。ただ、非常に敏感な皮膚感作性の試験をやると弱い皮膚感作性が出るということでございます。

亜急性毒性試験にまいります。33ページの表22を御覧いただきますと脈絡叢、涙腺等の上皮に空胞化が見られているということでございます。

(2)の試験では、体重増加抑制等が認められた。

イヌにつきましても、表25を御覧いただきますと、上皮の空胞化が見られております。それからタペタムに変化が出ますが、これは、この剤がキレート作用を有するので、亜鉛濃度が減少するためであろうという考察をいたしました。

それから、下顎リンパ節のところに、リンパ組織というような書き込みをいただいております。

これについては、提出されている資料には、特に部位を特定するような記述がございませんでしたので、もしよろしければ時間をいただいて申請者に聞くようなこととしたいと思います。

続きまして、ラットの亜急性神経毒性試験の結果でございますが、こちらも神経毒性は認められませんでした。

それから、経皮毒性でございますが、こちらも雌では体重増加抑制が認められましたが、雄では毒性が認められませんでした。

慢性毒性にまいりまして、まずラットの試験でございますが、こちらも上皮の空胞化が見られております。

それから、イヌを用いた試験では、37ページの表31を御覧いただきますと、こちらも上皮の空胞化がさまざまな組織で見られております。

それから、イヌの2年間慢性毒性試験でございます。こちらは、タペタムに影響が出ております。

それから、腎糸球体硬化症が一部出ております。

2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございますが、御覧のとおり、2,000 ppmでも上皮の空胞化が出ておりました、NOAELが取れておりません。そういう結果になっております。

②の試験が行われておりました、②の試験では、最高用量で肝臓、精巣への影響等が見られたんですけども、明確な用量相関性が認められず背景データの範囲内であるということで、検体投与の影響ではないと判断いたしましたので、こちらは、今度はLOAELが取れなかったということになっております。

発がん性は認められませんでした。

39ページにまいりまして、マウスの発がん性試験が行われておりますが、発がん性は認められませんでした。

主な所見といたしましては、体重増加抑制等が出ております。

発生毒性試験にまいりまして、まず、2世代繁殖試験でございますが、表39を御覧いた

だきますと、精子数の減少ですとか、腎比重量の増加等が見られております。

児動物につきましては、生存率低下等が見られております。

(2)に3世代繁殖試験が行われておりまして、こちらは毒性所見が認められなかったということで、最高用量の数字を書いております。繁殖能に対する影響は見られませんでした。

続いて、発生毒性試験がラットで2つ行われております。母動物では体重増加抑制が認められておりまして、胎児の方では、体重増加抑制ですとか、胎児の小型胎児数の増加、骨化遅延等が認められました。催奇形性は認められませんでした。

(4)の試験でございますけれども、母動物では鼻の出血、痙攣性歩調等が見られております。胎児では最高用量群で、雌雄で低体重、700 mg 以上で骨化遅延等が見られておりますが、骨格奇形は、認められませんでした。催奇形性が認められなかったとしております。

(5)ウサギの試験でございますけれども、母動物では高用量で体重増加抑制等が、胎児では影響が見られませんでした。

(6)でございますけれども、母動物では高用量側で、体重増加抑制、胎児につきましては、投与に関連した毒性所見は認められませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

遺伝毒性試験でございますけれども、こちらは2社のデータを全部並べました、すべて陰性でございますので、プロパモカルブ塩酸塩については、遺伝毒性はないと結論をいただいております。原体混在物についてもすべて陰性でございます。

それから、プロパモカルブはカーバメートの構造を持っているということで、その他の試験で44ページ、コリンエステラーゼ活性に対する影響を調べておりますが、コリンエステラーゼ活性を阻害しないと判断されました。

ラット及びイヌで試験が行われておりますけれども、*in vitro*の試験で、高濃度で血漿のコリンエステラーゼ活性の阻害が認められたんですけれども、現実的な濃度ではないということで、影響はないと考えていだろうという結論をいただいております。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますけれども、46ページを御覧いただきますと、プロパモカルブ塩酸塩投与による影響は主に多数の臓器における上皮の空胞化として認められました。これについて上皮空胞化について毒性学的意義を記載すべきではないかという御指摘をいただいております。

また、イヌでは主にタペタムに認められたということでございます。

農産物中の暴露評価対象化合物はプロパモカルブ塩酸塩、親化合物のみということで設定いただきました。

全体を通じまして、どの値が一番低いかということですが、表45、47ページ、48ページを御覧いただきますと、実はラットの慢性毒性試験が一番低くて、29.0、1年間慢性毒性試験のデータとしてあるんですけれども、実は、2年間慢性毒性／発がん性併合試験の②の試験が、36.5というのがございます。この29.0のNOAELを持つ原体と36.5のNOAELを持つ原体というのは違う原体でございますので、原体混在物のスペックも違うもので

すから、ここで御配りしておりますガイドラインの後ろの 17 ページにジェネリック農薬の評価の考え方というのがあるんですけども、先発メーカーの原体と後発メーカーの原体が、毒性的に同レベルのものであるというふうに判断した場合には、両者一体に考えてより真の NOAEL に近いところを ADI に設定して良いだろうという考え方でございます。

両者が違うというふうに考えられた場合には。すみません、後ろの方に、調査会関連参考文書というタグが入っております、それ以降のところページ数が振ってあるところがあるんですけども、その 17 ページに、やや模式的な例を書いて、先発農薬の原体とジェネリック農薬の原体で、原体混在物の組成が違う場合、異なる毒性的な特徴を示すことがあるだろう、そのような場合に、一般的な、同じ原体で複数試験がある場合には、より真の NOAEL に近い部分というのを ADI 設定根拠にして構わないのだろうと思いますが、両者が違う原体である場合には、安全を見て低い方の NOAEL を取っておきましょうという考え方を示したものでございます。

この考え方に則って、47 ページの 29.0 を取るか 36.5 取るかなんですけども、部会の方といたしましては 29.0 の NOAEL を採用いたしまして、これを ADI 設定根拠といたしまして安全係数 100 で除した、0.29 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。結構ややこしくて、2 社から出てきている試験を総合して ADI を決めるという話になっております。

アリスタの方がジェネリックということで、最後のところで解説をしていただきました。

議論をしなければいけないところはそんなにたくさんはないと思います。毒性の方で、33 ページ、34 ページ辺りのところで、空胞化、これは上皮の空胞化がさまざまな器官で認められておまして、一応食品健康影響評価のところでも、上皮空胞化というのがあって、今回、委員の方から、毒性の意義を示さないといけないのではないかという話があったんですけども、これは部会の方でも議論になって、申請者へ事務局から聞いていただいたんですけども、結局わからないということで、これは事実としてこれを毒性の所見と取っていくしかないということになっているんですけども、どうでしょう、御了解いただけますでしょうか。

病理の先生方、いかがでしょうか。

西川先生。

○ 西川専門委員

実際に、見てみないと何とも言えません。

○ 鈴木座長

実際上は、剤を審議した部会のところで、一応審議は尽きているということで、信用していただければと思うんですが、いかがですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

一応、閾値は取れているようですから、そう思うんですが、吉田先生はいかがですか。

○ 吉田専門委員

これ以上を資料が出ないということなので、空胞化という所見はすべて毒性として取るということしかないと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生いかがでしょうか。

○ 柳井専門委員

これは私の方の担当で審議したんですが、その部会でもそういう結論で、情報がないものですから、それ以上のことができなかつたんです。

○ 鈴木座長

合意が得られたようでございます。47 ページの 1 年慢毒と、2 年慢毒のところで、それぞれ別々の剤で、最も低い NOAEL が出ているけれども、両者合わせると、1 年のところを取ってよいかという話になると思います。御了解いただけますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そのほかに、議論を残したようなところがあれば、お願いします。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

1 点ほど、細かい用語のことですが、37 ページの一番上の表 31 のところで、そこに 250 0 ppm の雌雄で、上皮空胞化という所見があるんですが、その中にいろんな臓器を書いてあるんですが、リンパ節というのが混ざってしまして、リンパ節は別なところではやはり、上皮を取って空胞化だけにしていたんですが、これを整理していただけるといいのかなと思います。

○ 鈴木座長

私もちょっと見落としていました。同様に、34 ページの表 25 で、下顎リンパ節のところに、リンパ組織というような形のところで、これは疑問が出されたなと思いますが、これはどなたからでしょうか。

○ 西川専門委員

リンパ節といってもほとんどがリンパ球ですので、リンパ球の空胞化なのかどうか、細胞レベルでものを言わないと意味がないと思います。

それと関連して、今、柳井先生が御指摘されたように、上皮空胞化の中にリンパ節が含まれるというのは、リンパ節に上皮は全く存在しないわけですから、修正した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

事務局、何かございますか。

○ 都築課長補佐

確認した上で、正確に書き込みたいと思います。

○ 鈴木座長

それで、よろしゅうございましょうか。少し事務局から確認した上で、若干変えさせていただきますたいと思います。

どうぞ。

○ 西川専門委員

細かいところですが、38 ページの下から 2 つ目の段落に、「肝臓変性／壊死」という、ほとんど使わない用語があります。肝細胞なのか、胆管かぐらひは、特定すべきだと思います。

○ 鈴木座長

これは細胞を入れた方がいいですね。肝細胞変性／壊死、ほかにはございませんでしょうか。

繁殖関係はいかがですか。

○ 納屋専門委員

生殖、繁殖に関しては特にございませぬ。ほかのところでも少し気になっているところが 1 点あるんですが、よろしゅうございませうしょうか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 納屋専門委員

31 ページと 32 ページですが、31 ページの表 20 の急毒、LD₅₀ 値を見ますと、例えばラットの経口の雄 2,900 mg/kg 体重と雌 2,000 mg/kg 体重ですと、半数例が死ぬ用量ということになります。この用量で、32 ページの(3)(4)をやると、最高用量では死亡が出てしかるべきなんですが、症状も出ていないということであれば、非常に不整合を感じますので、もしかしたら表 20 のところで、不等号が付くのではないかと思うんです。2,900 よりも上と、あるいは 2,000 よりも上という不等号が付くのではないかと思いますので、抄録等、オリジナルデータで御確認いただければと思います。

○ 都築課長補佐

了解しました。

○ 鈴木座長

恐らくこれは表 19 の方の問題と合わせてみないといけぬ。原体が違っているものがあるって、その対応をとらないと急性神経毒性のところ、どっちがどうかかわからない、一応確認してもらった上で、仕事を進めたいと思います。よろしゅうございませぬ。

ほかにはございませうか。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

34 ページの真ん中辺りの表 25 で、一番上のところで眼底の変性という言葉がありますが、わかっていれば、タペタムとか、あまりにも漠然なものですから、わかっていれば、追加していただくということでお願いします。

○ 鈴木座長

了解しました。事務局よろしくお願ひいたします。
ほかに、どうぞ。

○ 吉田専門委員

表 45 なんですが、真ん中辺りの 2 年間慢性毒性/発がん性試験の①ですが、これは雄雌 2,000 mg/kg 体重/日とあるのですが。

○ 都築課長補佐

これは、申し訳ございません。2,000 ppm でございまして、用量といたしましては、雄が 150 mg/kg 体重/日、雌が 155 mg/kg 体重/日でございます。すみませんでした。

○ 鈴木座長

ほかにないですか。よろしければ表 45 のところの先ほどの説明で低い方の値、1 年慢毒の 29.0 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠にしたいというふうに思います。これを安全係数 100 で除して 0.29 mg/kg 体重/日というのを委員会の方に上げたいと思います。若干の修正等がありますが、これはあまり確認するまでもないので、座長に一任させていただきますか。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。それでは、次の剤に移ってください。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 5 に基づきまして説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

資料 5 の 3 ページを開いていただきますと、この剤の審議の経緯がございます。フルジオキシニルは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございまして、2007 年 6 月 25 日付けで、厚生労働大臣より意見聴取されております。

2008 年 7 月と 8 月に総合評価第二部会で審議をいたしまして、ADI が決定いたしました。なお、フルジオキシニルは米国において、ポストハーベスト処理による適用がございまして、我が国では農薬だけではなくて食品添加物としての評価も必要となります。本日幹事会で、農薬専門調査会としての結論が出されましたら、次に、食品添加物専門調査会において審議をして、その後に食品安全委員会に報告されるという流れになります。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。6 ページを開いていただけますでしょうか。

フルジオキシニルは 6 のような構造をしております殺菌剤でございまして、糸状菌の原

形質膜に作用することによって、物質の透過性に影響を及ぼしてアミノ酸ですとかグルコースの細胞内の取り込みを阻害して、抗菌活性を示すということが示唆されております。

主な代謝経路ですけれども、ピロール環がついているんですが、ピロール環のところは酸化された後に、グルクロン酸抱合とか、硫酸抱合されていく、抱合化が主な代謝経路でございます。

それでは、動物体内運命試験について御説明させていただきます。7ページにまいります。

まず1点、表1を御覧いただきますと、吸収、排泄非常に速やかであるということが言えるかと思えます。

排泄につきましては、8ページの表2を御覧いただきますと、いずれの投与群についても糞中排泄がメインであるということがわかるかと思えます。

続いて胆汁中排泄の結果が表3にございまして、結果といたしまして胆汁がメインな排泄経路であるということがわかります。

ここで吸収率を計算いたしますと、24時間で約60%、48時間で約77%という吸収率でございました。

体内分布でございしますが、結果は文章しか書いておりませんが、主に肝、腎に分布いたしました。ただ、体内に分布した後、組織中の濃度は急速に低下していくということがわかっております。

それから、代謝物の同定・定量でございしますが⑤にございます。

糞中から検出されるのは親化合物のみでございました。尿中では代謝物B、C、D等が見られております。主要な代謝経路は先ほど申し上げましたピロール環の酸化、それに続く抱合等でございます。

それから、ラットの動物体内運命試験でございます。後ほど、毒性試験で出てきますが、この剤を経口投与いたしますと、高用量側では、着色尿が観察されるということで、この青色物質が何なのか集めて分析をいたしましたら、フルジオキシニルの二量体であることがわかったということでございます。

それから、動物体内運命試験がヤギを用いて行われております。結果は、ラットと同じような傾向でしたけれども、乳汁にもわずかに移行するということがわかっております。

それから、植物体内運命試験が行われております。イネ、小麦、ブドウ、トマト、タマネギ、モモで実施されております。

まず、イネでございしますが、収穫期には非常に低濃度になるということがわかっております。土壌にもわずかに移行するということです。

小麦につきましては、種子粉衣して試験を行っていますが、収穫期には非常に低濃度になるということがわかっております。残留している主成分は親化合物でございました。

それから、ブドウの試験が行われてございまして、これも最終的に一部ブドウをワインに加工して試験が行われているんですけれども、ワインの中の残留物の主なものは親化合物

でございました。

トマト、タマネギ、モモ、いずれも検出される主要成分は親化合物であったという結論になっております。

主要な代謝経路は、ピロール環の酸化によってPができる等の代謝経路でございました。

土壤中運命試験でございます。14 ページ表 8 を御覧いただきますと、土壤中半減期はやや長いということがわかるかと思えます。

好氣的土壤中運命試験の結果が、15 ページの表 9 にございまして、こちらも推定半減期はやや長いという結論になっております。

(3)好氣的土壤と、一部嫌氣的にした条件で試験を行っておりますが、嫌氣的条件の方が、分解が遅いということがわかります。

土壤吸着試験が行われておりまして、有機炭素含有率によって補正した吸着係数が非常に高い数字でございまして移動性が低いと考えられます。

それから、水中運命試験でございまして、まず、加水分解試験でございまして、加水分解試験では分解しないということがわかりました。

水中光分解試験でございまして、比較的速やかに分解が進んでおります。蒸留水、緩衝液に比べまして、自然水で分解が早いという結果が出ております。

17 ページまで飛びまして、土壤残留試験が行われております。表 11 を御覧いただきますと、最も長い半減期を示したのが圃場で最大約 60 日ということでございますので、登録保留基準から考えて問題ないということが言えると思えます。

作物残留試験で、最も高い残留を示したのは、ニラで 4.92 mg/kg でございました。

一般薬理試験の結果が、18 ページの表 12 にございまして、御覧いただきますと、高用量側ではさまざまな作用が出ているということが言えるかと思えます。

19 ページにまいりまして、毒性試験でございまして、表 13 を御覧いただきますと、急性毒性の指標はいずれも高い数字でございまして、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思えます。

代謝物 I につきましては、親化合物よりやや強い毒性が出ております。いずれにいたしましてもすべて普通物でございまして。

20 ページにまいりまして、眼・皮膚に対する刺激性等でございまして、結論といたしましては、眼・皮膚に対する刺激性はなく、皮膚感作性も陰性でございました。

亜急性毒性試験でございまして、この試験で着色尿が観察されております。そのほか、見られた所見といたしましては、21 ページの表 15 を御覧いただきますと、肝臓、腎臓、それから血液系への影響が観察されております。

次にマウスの試験でございまして、こちらも着色尿が見られたほか、肝、腎に影響が見られております。

イヌの試験が行われておりまして、こちらは肝と血液系への影響が観察されております。

続いて、慢性毒性試験にまいります。23 ページの表 18 を御覧いただきますと、肝に影響

響が見られております。

23 ページの上の方、アンダーラインを引いている文章があるんですけども、これは部会の方で、先生方に実際に生データまでさかのぼって確認をしていただきまして、一部体重増加抑制傾向が見られたんですけども、一部異常個体が混ざっているせいだろうということで、投与による影響ではないというふうに御判断をいただきました。

それから、(2)ラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。結果は表 19 にございますとおり、肝、腎、血液への影響が見られております。一部、肝細胞腺腫の発生率がわずかに増加したんですけども、これにつきましては、同じ投与群で肝の変異細胞巣がより強く観察されているということで、これらの組織障害とそれに続く細胞増殖が、腫瘍の発生に寄与したと考えたというふうに記載しております。

それから、24 ページにまいりまして、マウスの発がん試験でございます。

まず、最高用量 3,000ppm までの試験でございますけれども、リンパ腫がわずかに増加したが、(4)と合わせて考えますと、用量相関性がないということで、背景データの範囲内であるということもありまして、このリンパ腫は投与に起因するものではないという結論になっております。

それから、(4)最高用量 7,000 ppm までの試験が行われております。結果は 25 ページの表 20 にございますとおり、肝、腎、血液に影響が見られております。

続きまして、生殖発生毒性試験、2 世代繁殖試験でございますが、こちらも着色尿が観察されております。高用量側では体重増加抑制等が観察されております。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発生毒性試験がラットを用いて行われております。母動物につきましては、体重増加抑制が見られておりますが、胎児については毒性影響が見られませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

ウサギの試験が行われております。こちら母動物につきましては着色尿が見られております。

高用量側では、体重増加抑制が認められました。母動物では、毒性所見は認められませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

遺伝毒性につきましては、27 ページの表 21 を御覧いただきますと、*in vitro* の試験で、まず、染色体異常試験、チャイニーズハムスター、肺由来細胞を用いた試験、それから卵巣由来細胞を用いた試験いずれも構造異常、数的異常で陽性が見られております。

しかしながら、*in vivo* の染色体異常試験、それから小核試験、こちらは陰性であったということで、またその他の試験もいずれも陰性だったということでフルジオキサニルにおいては生体において問題となる遺伝毒性はないと考えたという結論をいただいております。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価ですけれども、29 ページを御覧いただきますと、各種毒性試験結果からフルジオキサニル投与による影響は主に肝臓、腎臓、血液に認めら

れたとしております。農産物中の暴露評価対象化合物はフルジオキサニル、親化合物のみと設定をいただきました。

ADI 設定根拠とする試験ですけれども、こちらはやや複雑なんです。一番低い値がイヌを用いた 90 日の試験の 6.2 mg/kg 体重/日という数字ですけれども、イヌの長期投与の試験結果で、33.5 と mg/kg 体重/日という NOAEL が取れております。一方、ウサギにつきましては、母動物で 10 mg/kg 体重/日という NOAEL が取れておりまして、イヌより低い値になるんですけれども、LOAEL が 100 mg/kg 体重/日、また、100 mg/kg 体重/日で見られました影響というのが、軽微な体重増加抑制であったということで、おそらくウサギの母動物の NOAEL はこの 100 mg/kg 体重/日に近いんだらうという判断をした上で、更にラットを見ますと、ラットの 2 世代繁殖試験の NOAEL は 17.9 mg/kg 体重/日だったんですけれども、繁殖に係る指標については影響がなくて、一般的な長期投与の毒性と見られている所見が同じだったものですから、より長期の試験、2 年間慢性毒性／発がん性試験で見られました 37、これをラットの NOAEL と考えるのが妥当だろうというふうな結論が出されました。

以上を横並びで見ますと、ラットの 37 mg/kg 体重/日と、イヌの 33.1 mg/kg 体重/日で、より低い 33.1 mg/kg 体重/日の方を ADI の設定根拠としていただきまして、安全係数 100 で除しました 0.33 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。最後の ADI をどの NOAEL を使って設定するかというのがややこしかったんですが、途中のところは比較的問題が少なかったようにお聞きしました。

委員の皆さん方で、もし何か御意見等がございましたらお願いいたします。

西川先生。

○ 西川専門委員

今の説明で、よろしいと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

吉田先生。

○ 吉田専門委員

確かにこれを審議したときに、イヌの慢毒での体重増加抑制をどう取るかというのが議論になったんですが、個別データまで戻りましたところ、1,000 ppm で認められた 1 例の変化というのが、確かに低いんですけれども、最初からずっと低くて、その 1 例だけがこれはどうも投与の影響とは考えられず、個体のばらつきだろうというふうに考えて毒性と

しなかったために、1,000 は毒性としなかったということを付け加えたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。納屋先生。

○ 納屋専門委員

特にございませぬ。ウサギの無毒性量が、100 mg/kg 体重/日に近いのではないかという御検討もなさっていらっしゃるようなので、それで適切であると考えます。

○ 鈴木座長

上路先生、フルジオキソニルだけを暴露評価対象にするというのは、よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

問題ございません。

○ 鈴木座長

そうしますと、非常にややこしいんですが、ラット、ウサギ、イヌのそれぞれの NOEL というのを比較すると、イヌの 1 年間の混餌の NOEL が一番低いということになってきますので、発がんとか、催奇その他ございませんから、安全係数 100 で除して 0.33 mg/kg 体重/日を ADI として提案していきたいと思ひます。

なお、この剤は最初に事務局から説明がありましたように、この後食品添加物の部会の方にかかります。もし、何も変更がなければいいんですけども、変更が若干出てきたような場合というのはこちらに戻ってきますので、その辺りのことについては、事務局と私に一任していただきたいと思ひております。もし、変更が非常に大きい場合には、その場合にはもう一度こちらに欠けるというような手続きなるかと思ひます。以上のような手続きを含みおいた上で、ADI 設定ということで、お認めいただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。ちょうど半分過ぎたところですが、どうしましょうか。どうぞ。

○ 柳井専門委員

すみません、ちょっと細かい点で、19 ページの表 14 のところの P のところの一番右の辺りに、よく使う、腹部膨満とか、膨大とか、その方がいいのかなと思ひます。これも間違いではないと思ひますが。

もう一点だけ、質問なんですけれども、21 ページの表 15 のところで、7,000 ppm の雄のところの一番下のところ、腎臓ところで、慢性活動性炎症という表現があるんですけども、これはわからなかったのだから、もう少し表現があるといいと思ひます。

○ 鈴木座長

これは覚えていますか。

○ 吉田専門委員

使うんですね。多分リンパ球系の細胞が集簇しているような像ということだとは思いますが、この表現はよく海外の報告書で見られるので、恐らくそういう表現のことを言っているのだろうと私は思います。アクティブ何とかという、やはり活動性で。

○ 柳井専門委員

ありがとうございます。以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。特に問題がないようでございます。

どうしましょう、少しトイレ休憩をしましょうか。5分ぐらいみて、あの時計で50分から、あまり長くはないですが、まだ非常にたくさん審議しなければいけないのが残っておりますので、よろしくお願ひします。

(休 憩)

○ 鈴木座長

約束の時間になったので、次のところがミルベメクチンだと思います。ミルベメクチン、レピメクチンと続きますけれども、まずミルベメクチンからよろしくお願ひいたします。

○ 都築課長補佐

まず、御説明に入る前に、この剤について柳井先生から、この剤のデータ作成に関与したという申し出がございましたので、座長に御判断いただきたいんですが、食品安全委員会の規定で、利害関係者が議決に参加しないという決定がございますので、このミルベメクチンの審議について柳井先生はADIを決定するところについて権限を持たないということになります。

ただ、原則として部屋から出ていくという規定はありますが、座長が専門的な立場から御意見をいただきたいということであれば、残って専門家としてのコメントを述べることもできるということがございます。その点、御判断をお願いします。

○ 鈴木座長

柳井先生は大変公明正大な性格の方でもありますし、科学的な知見というのも非常に、豊富に持っておられる方なので、是非御意見は伺いたい。ただ、残念なことに、最終的な議決のところでは参加できないという形にさせていただきたいと思ひます。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

では、よろしくお願ひします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料6に基づきまして説明をさせていただきます。併せて資料1も御覧ください。

まず、審議の経緯が、4ページに書いてあります。ミルベメクチンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされておりました、2005年11月5日付けで、厚生労

働大臣より意見聴取がなされております。

また、この剤につきましては、
いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準値が設定されておりまして、この点につきましても 2006 年 7 月 18 日付で厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

第 23 回総合評価第二部会において ADI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明に移ります。9 ページを御覧いただけますでしょうか。

ミルベメクチンは、9 ページの 6 にあるような構造をしている剤でございまして、一番右上の方にあります、R のところがメチル基かエチル基かの違いで、M.A₃、M.A₄という異なる構造を持つものがございまして、これらの混合物をミルベメクチンとしております。

本剤は、ダニ、昆虫、線虫の神経-筋接合部位の塩素イオンチャンネルに作用して、殺虫活性を示す、後ほどもう少し詳しい説明が出てきますけれども、殺ダニ剤として登録申請がされているものでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

まず、動物体内運命試験からです。これは、次に審議いたしますレピメクチンもほぼ同様の挙動を示しますので、その点もお含み置きいただいて、御説明を聞いていただければと思います。

まず、血中濃度推移でございまして。表 2 を御覧いただきますと、投与 3 時間後のところで血中濃度がいずれも最高を示すということ。それから、その後急速に減っていくということから、吸収排泄は早いということが言えるかと思えます。

11 ページにまいりますと、排泄がございまして、いずれも糞中排泄が主な排泄経路だという結果になっております。

分布につきましては表 4 を御覧いただきますと、投与 6 時間後では消化管以外に肝臓、脂肪等で、168 時間後になりますと、肝臓や脂肪、腎で分布が高いという結果が出ております。

反復投与試験でも似たような傾向ですけれども、こちらでも組織への蓄積性はないということがわかっております。

14 ページを御覧いただきますと、胆汁中排泄試験が行われておりまして、この結果、胆汁は主要な排泄経路であるということが確認されております。

代謝物の同定・定量から主な代謝経路というものを推定していますが、これはマクロライド骨格のさまざまな部位がエポキシ化あるいは水酸化されていって、酸化的に代謝をされていくというのが主な代謝経路でございまして。

それから、15 ページにまいりまして、先ほどは M.A₃ を用いた試験でございしましたが、今度は M.A₄、エチル基が付いた方の試験でございまして。傾向は先ほどと同じでございまして説明は割愛をさせていただきます、18 ページまでまいりまして、M.A₄ を用いた胆汁中排泄試験でございまして。ここで吸収率を計算しております。胆汁中排泄、尿中排泄、体内残留放射能から吸収率を計算いたしますと、M.A₄ の吸収率は低用量で 49% 程度、32.9~41.

9%であったということでございます。

続いて植物体内運命試験まで飛びます。19 ページの下の方でございますけれども、ミカン、ナス、茶、イチゴを用いて試験が行われております。いずれの試験も散布した部位から、ほかの組織への移行性はないということ。それから、処理直後は、分解は速やかですけれども、その後は緩やかに分解していくということでございます。代謝物に特にメジャーな代謝物というのはございませんで、多数の微量の成分に代謝されていくというのが特徴かと思えます。

それから、イチゴにつきましては、これだけは散布した翌日収穫というのがございましたので、翌日収穫すると親化合物が主に残っているという結果が出ております。

続いて、土壌中運命試験でございます。半減期は好氣的土壌条件で 10～15 日と速やかでした。

無菌条件、滅菌条件では分解しないという結果が出ております。

23 ページにまいりまして嫌氣的土壌中運命試験で、ほとんど分解が見られない。

土壌溶脱試験、さまざまな試験をやっていますが、ほとんどが散布した表層にとどまって、あまり水を流しても溶脱してこないという結果が出ております。

土壌吸着試験が 24 ページの(4)にございまして、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は大きい数字が出ておりますので移動性は低いと言えると思えます。

それから、光分解性が試験されていますが、シャーレに塗布して光を当てて分解性を見るということで、分解は速やかに進むということがわかっております。

光分解物はどんなものだったのかということですが、多数の微量な分解物が検出されたということです。

光分解物の光分解性を調べておりまして、結果といたしましては、いずれも速やかに分解したということでございます。

水中運命試験が行われておりまして、加水分解試験では緩やかな分解が見られたということです。

(2)番で温度を上げているんですけれども、やや加速したという結果が出ております。

水中光分解試験では速やかな分解が観測されております。

26 ページにまいりまして土壌残留試験でございますが、表 13 を御覧いただきますと、圃場試験では最大で 33 日の推定半減期ということで、分解は速やかと言えると思えます。

作物残留試験が行われておりましてミルベメクチンの最高値は、シソの最終散布 1 日後における 1.46 mg/kg であったということです。

食品中から摂取されるミルベメクチンの推定摂取量、表 14 に書いてありますけれども、これは後ほど設定していただきます ADI に比べて十分低い範囲に入っていると言えるかと思えます。

一般薬理試験の結果が表 15 に掲げられておりまして、いずれもあまり目立った作用は認められておりません。

28 ページから毒性に入りまして、(1)急性毒性試験であります、マウスを用いた経口投与毒性試験、やや低い数字でございますけれども、それでも普通物相当でございます。

代謝物・原体混在物につきましては、M.A₄ - ⑧を除きまして、親化合物よりも弱い毒性と申し上げてよろしいかと思えます。

M.A₃とM.A₄分けて急性毒性試験を行った結果が30 ページ表 18 にございまして、これで行きますとM.A₃の方は毒性が非常に弱い一方、M.A₄の方が毒性が強いという結果が出ております。

続いて、急性神経毒性試験でございますけれども、高用量の雄で、表 19 にあるとおりの死亡が多く出ております。

自発運動量の低下等が見られましたので、この試験ではNOAELを取ることはできませんでした。結果のまとめが表 20 にございます。

31 ページの10 番眼・皮膚に対する刺激性等でございますが、眼に対して軽度の刺激性がございましたけれども、皮膚刺激性はございませんでした。皮膚感作性もございませんでした。

続いて、亜急性毒性試験が、ラット、マウス、イヌで行われておりまして、まずラットのデータでございます。表 22 を御覧いただきますと、高用量で体重増加抑制、それから、中間用量では副腎等への影響が見られております。若干血液系への影響も見られているようです。

(2)のマウスの試験でございます。見られました毒性所見が33 ページの表 24 にございまして、体重増加抑制ですとか腎臓の比重量増加といった所見が見られております。

それから、イヌの亜急性毒性試験の結果でございます。表 25 にございまして、高用量側ではよろめき歩行ですとか体重増加抑制等が見られております。

ラットを用いました亜急性神経毒性試験が行われておりますが、影響はございませんでした。ミエリンに変性が見られましたが、本系統のラットでは一般的に見られる所見ということでございました。

続いて、34 ページ12 番、慢性毒性試験及び発がん性試験です。まず、イヌの1 年間慢性毒性試験でございますが、高用量側では神経症状を思わせるような所見が出ております。

(2)はラットを用いました慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

35 ページの表 29 を御覧いただきますと、肝臓、腎臓の比重量増加、それから雌では血液系への影響、それから毛嚢拡張といった影響が見られております。

それから、この剤に特異的な影響ですが、切歯の伸長というのが見られております。発がん性は認められませんでした。

マウスを用いました2 年間発がん性試験でございます。結果は表 31 にございまして、切歯の伸長、体重増加抑制等が見られております。発がん性は認められませんでした。

続いて、生殖発生毒性試験にまいります。まず、2 世代繁殖試験でございますが、親動物につきましては、体重増加抑制、摂餌量低下等が、児動物につきましては、体重増加抑

制それから、F₂世代の子どもでございますけれども、生存率低下といった影響が出ております。

ラットを用いました発生毒性試験でございますけれども、母動物では体重増加抑制、胎児では 20 mg/kg 体重/日以上投与群において腎盂拡張の出現頻度が対照群に比べて、有意に上昇したということでございますけれども、ただ、背景データの範囲内であったということで、投与による影響とは考えませんでした。

以上から、母動物では体重増加抑制が見られたんですが、胎児では検体投与の影響は認められなかったということで、催奇形性は認められなかったという結論にしております。

(3)のウサギの試験でございますけれども、母動物では、高用量群で体重増加抑制等が見られたんですが、胎児では検体投与の影響は見られませんでしたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日と書いてありますけれども、160 です。160 mg/kg 体重/日未満。胎児では 1,000 mg/kg 体重/日と考えました。催奇形性は認められませんでした。

続いて、発生毒性試験、ウサギの②の試験でございます。母動物の NOAEL を取るために用量設定を変えましてもう一回試験を行いました。

この試験で、母動物では、500 mg/kg 体重/日で体重減少が認められました。胎児では影響は見られませんでした。

母動物の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日ということで設定いただきました。

続いて、遺伝毒性試験でございますが、標準的なバッテリーで遺伝毒性試験が行われておりまして、いずれも陰性ということでしたので、ミルベクチンについては、遺伝毒性はないものと考えられました。

代謝物についてもすべて陰性でございます。

メカニズム試験が行われておりまして、38 ページの下の方から、まず、ラットの切歯の伸長に及ぼす影響ということですが、高用量投与いたしますと、研磨行動が取れなくなるということが観察されまして、はっきりとメカニズムはわかりませんが、研磨行動をしないことによって切歯が伸長するんだらうということが考えられました。

続いて、神経作用機序の検討試験でございます。イェバエの GABA レセプター遺伝子、それから、抑制性グルタミン酸レセプター遺伝子をアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させまして、こういった試験系を用いてメカニズムを確認しております。

結果といたしましては GABA のレセプターではなくて、主にグルタミン酸塩素イオンチャンネルを介して、作用するということが抑制性の神経作用を示すということが考えられました。

このグルタミン酸塩素イオンチャンネルのものは昆虫では一般的なんですが、哺乳類では存在しないため、昆虫において強く作用するということが推察されました。

ただ、先ほどのイヌの試験などでも神経症状を思わせるような症状が幾つか出ておりますけれども、これにつきましては、「塩素イオンチャンネルへの影響を否定することはできないが」と前置きを置きつつ、体重増加抑制等が認められているので全身状態の悪化を

反映するものではないかというふうに考察しております。

全体を通じまして、41 ページ、食品健康影響評価の書きぶりなんですけれどもミルベメクチン投与による影響は、主に肝臓、副腎、それからげっ歯類につきましては、切歯に認められたとしております。農産物中の暴露評価対象化合物はミルベメクチン親化合物のみとしております。

ADI の設定根拠ですけれども、最も低い NOAEL がイヌの 1 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日でございますので、これを ADI の設定根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今の説明に対して、御意見がある先生方、御遠慮なく発言していただきたいと思いますが、まず、代謝関連で、環境運命を含めて、24 ページのところで、事務局が委員の指摘を受けて修正してくれてある部分があります。

上路先生、これは。

○ 上路専門委員

カラムに 2 つの異なった処理をしていたんですけれども、その処理の方法あるいはその結果というのがわかりにくかったものですから、文章を書き直しとほしいということで、これで結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そのほかには代謝関連等々問題ございませんね。

○ 上路専門委員

はい、ございません。

○ 鈴木座長

毒性の関連のところ、いかがでしょうか。ほとんど問題はないように思うんですけれども、まず、一般毒性関係、神経毒性があるあるいはそれとの延長線上なのか、切歯が伸びる、伸長するというようなことについて、これは追加試験も行われているようでございますが、吉田先生、何か意見はございますか。

○ 吉田専門委員

切歯が伸びるというところにつきましては、この間も随分議論をいたしました。やはり、38 ページからの実験で、これは症状が出たために、切歯を削るという行動をしなかったために伸びてしまったのだらうという結論に至りました。

それで、神経毒性の機序検討試験という部分を別の項目に起こしていただいて、ここに加えてもらいました。

検討試験をしたんですけれども、昆虫ではわかるんだけど、哺乳類では存在しないということで、各種の毒性試験で認められた毒性様の症状の機序については、不明なままです。

確かに体重増加抑制等も影響していますが、ただ、39 ページ、40 ページに書かれている、特に 40 ページの最後の部分は、すべて全身状態の悪化として処理できるかというのは、この言い方は少し強いのかなという気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

その点は、塩素イオンチャンネルへの影響は否定できないがという一文があるので、許してもいいかと思うのですけれども。

○ 吉田専門委員

ただ、90 日の亜急性神経毒性試験では用量が低かったためもあるのか、これといった神経毒性を示唆するような所見は認められてはいないです。

神経毒性もどういう機序によるかによって、形態ではつかまないということもあると思いますので、結果は結果としてこれ以上のことは、要求するのは無理かなと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。病理関係で、西川先生、柳井先生、御意見はございますでしょうか。

○ 西川専門委員

特にありません。

○ 柳井専門委員

よろしいと思います。

○ 鈴木座長

繁殖のところで、36 ページに腎盂拡張の出現頻度について、これは背景データとの関係で自然発症だと論じていますが、この点についていかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

この考察は適切であると思います。というのは、もしこれが化合物の影響で出るとすれば、その前の 2 世代繁殖試験は、これ以上高い濃度で暴露を続けておりますので、生まれてきた子どもに何らかの影響が出てしかるべきです。

ところが、そういうことが 2 世代繁殖試験では観察されておられませんので、やはりこれは特に、発生毒性試験で見られた変化というのは、特段に関心を払う必要はないものではないかと考えております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それは小泉先生の質問との関連もございますので、あえて確認いたしました。

それ以外に、御意見はございますでしょうか。なければ ADI の設定に移りますが、どうぞ。

○ 上路専門委員

一つ見落としていたんですけれども、41 ページの食品健康影響評価のところですけど

も、作物の植物体内運命試験のところ、3行目に、散布処理を行ったイチゴでは残留放射能として、M.A₄が大部分を占めると書いてあるんですけども、このところは、M.A₄の試験結果だけなんです。M.A₄の散布処理ときちんと入れておいてください。

○ 鈴木座長

「M.A₄の散布処理を行ったイチゴでは」ということですね。

○ 上路専門委員

そうしないと、ちょっとつじつまが合いません。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。ほかには無いでしょうか。代謝のところ、18ページの、胆汁中排泄の最後の行の49.1から49.6%と、32.9から41.9%、これはやはり低用量と高用量と何かその辺のところを確認していただけないか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

なければ、ADIのところですが、これは全体として比較的わかりやすく、1年間のイヌの慢性毒性試験、90日の亜急性毒性試験でも同じですが、長期の話の根拠にしていると思います。

3 mgということで、安全係数100で除して0.03 mg/kg 体重/日ということで、親委員会の方に上げたいと思います。御了承いただけますでしょうか。よろしゅうございますね。

どうもありがとうございました。

○ 西川専門委員

結論はいいですが、細かいところで、毒性の主なターゲットは腎臓、副腎、切歯しか書いてありませんが、一番目立つのは体重であって、それから更に血液への影響も結構大きいのではないかと思うのですが。

○ 鈴木座長

そうですね、確かに、書き加えた方がよろしいですね。そうすると順番としては、主に体重から始まりますかね。体重、腎臓、副腎、血液及び切歯というような順番になると思います。

全体の結論には影響がないということなので、次の剤に移ろうと思います。レピメクチンをよろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、レピメクチンを説明をさせていただきます。資料7と併せまして、資料1を御覧くださいませ。

資料7の3ページを御覧いただきますと、審議の経緯がございます。この剤は新規に開発された剤でございます。農薬取締法に基づく、新規に登録申請がカンキツ、イチゴ等になされております。

厚生労働大臣より 2007 年 3 月 5 日付けで、意見聴取がなされております。

第 23 回総合評価第二部会において ADI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7 ページを御覧いただきますと、先ほどのミルベメクチンとごく一部、左側についている側鎖の部分が大きく違うんですけれども、基本的なマクロライド骨格の部分はほぼ同じでございます。こういう剤でございます、先ほどは殺ダニ剤でしたけれども、こちらは殺虫スペクトルが違いますので殺虫剤ということでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。まず、動物体内運命試験ですけれども、先ほどのミルベメクチンと同様に血中動態は吸収も排泄も早いということ、糞中排泄がメインであるということ。体内分布に関しましては脂肪、腎、肝等に分布する。これらすべてミルベメクチンと共通する特徴が出ております。

若干先ほどの試験と違うのは、長期間の反復投与試験をこの剤についてはやっております。20 ページ、(8) 番、90 日間混餌投与で、体内分布を見ております。

その結果といたしましては 21 ページの表 12 にございますように投与を 90 日間続けますと、脂肪に分布が多くなっている。投与をやめて休薬期間後に測ると速やかに減少している。これが 90 日間の結果ですけれども、更に 1 年間混餌投与で試験を行っております、その結果が表 14 にございます。先ほどの 90 日と同様、高用量の長期間投与で脂肪に蓄積が見られるという結果が出ております。こちらも休薬期間に速やかに減少していくという結果が出ています。

22 ページの下の方から植物体内運命試験が行われております。お茶、ミカン、ダイコンを用いて試験が行われております。いずれも処理部位からほかの部位に移行しないとか、多数の微量物質に分解されていくといったような、ミルベメクチンと似たような挙動を示しております。

27 ページにまいりまして、はつかだいこんを用いて土壌から植物体に移行するかどうかを確認しております。ごく微量ですけれども移行があるというような結果が出ています。

環境中運命でございますが、比較的速やかに、まず、好氣的土壌運命試験で、比較的速やかに分解が進んでいるということ。

土壌吸着試験ですけれども、有機炭素によって補正した吸着係数 K_{oc} は 313~10,200 ということで高い土壌吸着性が確認されております。

加水分解試験でございますけれども、推定半減期が 40 日、80 日、50 日というようなことで、比較的速やかに分解しているということがわかっております。

非標識体を用いた試験の結果が表 22 にございまして、25℃、37℃、ともに比較的速やかな分解。どちらかという温度が上がると分解が加速するというようなことが明らかになっております。

水中光分解試験ですけれども、いずれも速やかに分解していくことが明らかになっております。

土壌残留試験でございますが、31ページの表21を御覧いただきますと、レピメクチンと分解物を合わせましても、圃場試験では最長で半減期が7日ということでございますので、非常に速やかに圃場で消失していくということがわかるかと思えます。

それから、野菜、果実、茶を用いまして、作物残留試験が行われております。

代謝物⑨について参考値として示してはありますが、どうして参考値扱いなのかということといいますと、実は代謝物⑨は社内分析の結果しか載っていないので参考値という扱いにさせていただきますということで、扱いについては御意見をいただければと思えます。

食品中から摂取される推定摂取量でございますけれども、後ほど議論いただくADIに比べると十分低い値になっているかと思えます。

乳汁移行試験ですけれども、移行は非常にわずか、定量限界未満であったということでございます。

一般薬理試験でございますが、ほとんど投与による影響は出ておりません。

33ページにまいりまして、急性毒性試験でございます。表24を御覧いただきますと、先ほどのミルベメクチンに比べまして、やや数字が大きいということがおわかりいただけるかと思えます。

代謝物の毒性が表25にございます。こちらもいずれも親化合物に比べて、毒性は同程度あるいは非常に毒性が弱いという結果になっているかと思えます。

一部、原体混在物に強い毒性が出ているんですけれども、ごく微量の混在物でございますので、トータルとしては毒性的な意義はないということかと思えます。

L.A₃とL.A₄それぞれ分けて急性毒性試験を行ったものが、表26にございます。これでいきますと、L.A₃の方がやや毒性が強いという結果になっております。

刺激性等ですけれども、皮膚には刺激性はございませんでした。眼に軽度な刺激性がございました。皮膚感作性はございませんでした。

亜急性毒性試験がラット、マウス、イヌを用いて行われておりまして、まず、ラットを用いた試験でございますが、御覧いただくとおり、表28に副腎、腎臓、血液系への影響等が見られております。

マウスを用いた試験でございますけれども、表29にございますとおり、高用量側では死亡動物が見られております。それから切歯伸長等が観察されております。

イヌを用いた試験でございますけれども、高用量側では消瘦等が見られておりまして、体重増加抑制なども観察されております。

90日間亜急性神経毒性試験でございますけれども、500 ppm投与群で体重の有意な増加が認められたということで、これらの変化は検体投与に関連した投与と考えられましたが、毒性学的意義はないというふうに考えられました。

神経毒性は認められませんでした。

続いて、慢性毒性試験及び発がん性試験でございますが、まず、ラットを用いた1年間慢性毒性試験でございます。

結果は、40 ページの表 35 にございますとおり、高用量側では、尿中の潜血等、それから血液系への影響が見られております。それから副腎、肝臓への影響等が見られております。

1 年間慢性毒性試験、イヌの試験でございますけれども、こちらは高用量群で、よろめき歩行等の神経症状を思わせる所見が見られております。

ラットを用いました 2 年間発がん性試験が行われております。ここで病理組織学検査でも 500 ppm 投与群で雄の精巣上体の乏精子症及び雌の乳腺腺上皮過形成、発生頻度は減少したとございまして、これについて発育不良の発生頻度が増加したということかというお問い合わせをいただいております。

それから、この試験の結果は表 39 にございますとおり、肝臓への影響、雄では精巣への影響等が見られておりました、発がん性は見られなかったという結論になっております。

マウスの発がん試験でございます。発がん性は見られませんでした。見られた毒性試験は表 4、所見は表 41 にあるとおりでございます、切歯伸長ですとか、自発運動量の低下等の所見が観察されております。

続いて、生殖発生毒性試験でございます。まず、ラットを用いた 2 世代繁殖試験が行われておりました、結果といたしましては、この試験は用量設定試験を何回か行っておりました、高用量を投与すると子どもが死んでしまうということで用量を下げ、最高用量 100 ppm で試験を行ったところ、この試験では影響が見られなかったという結果になっております。

45 ページ、発生毒性試験が行われておりました、母動物では副腎の暗調化等が見られておりました、胎児では、奇形は観察されなかった。ただ、低体重が 300 mg 投与群で観察された。また、同群で骨格変異を持つ胎児の有意な増加が見られた。それから個別別の所見といたしましては、胸骨分節配列異常ですとか、過剰肋骨等が増加したということでございますが、催奇形性は認められなかったとしております。

(3)ウサギを用いた発生毒性試験でございます。母動物では摂餌量の減少等が見られておりますが、胎児では投与の影響は見られませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

続いて、遺伝毒性試験でございますが、標準的なバッテリーで試験が行われておりました、いずれも陰性でございましたので、レピメクチンには遺伝毒性はなかったという結論をいただいております。

以上を踏まえまして、48 ページの食品健康影響評価でございますが、各種毒性試験結果からレピメクチン投与による影響は主に血液、腎臓、切歯伸長（マウス）に認められたとしております。各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質はレピメクチン親化合物のみと設定をいたしました。

各試験で得られました LOAEL と NOAEL を一覧表にまとめたのが、49 ページの表 45 でございます。これでまいりますと、最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 1.37 mg

/kg 体重/日という数字ですが、イヌにつきましてはより長期の試験 2.51 mg/kg 体重/日という NOAEL が取れておりますので、イヌにおける無毒性量は 2.51 mg/kg 体重/日の方がより適切だろうと判断いたしました。

これとラットの方の所見、数値を比較いたしますと、ラットで得られました 2 年間の発がん性試験で得られました 2.02 mg/kg 体重/日がより低い NOAEL であるということで、こちらを ADI 設定根拠とすることが妥当と判断されました。

これを安全係数 100 で除しました 0.02 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。ミルベメクチンと極めてよく類似していると、しかし、代謝のところでは、長期になってくると脂肪に蓄積性が非常に強く出てくるといったところが違っているということ。毒性のプロフィールも比較的似ていますね。切歯伸長などはマウスに限ってこの試験では見られておりますけれども、用量の関係などがあるかもしれません。いずれにしてもそのような状況でございます。

まず、代謝関係のところ、31 ページ作物残留試験のところについて、上路先生。

○ 上路専門委員

この参考値として使ったというのはよくわかりました。それならば、ここはこれでいいんですけども、56 ページの作物残留試験成績の代謝物⑨のところ、なぜ参考なのかというのを付けていただけると、社内分析ということを入れていただくとわかると思います。

それと、作物残留試験に絡んで、48 ページの食品健康影響評価の中で、真ん中ぐらいのところですけども、野菜、果実及び茶を用いてレピメクチン代謝物②及び⑩、参考として代謝物⑨ということで試験が実施されていますが、その数字が前の方の 31 ページは 3 つの代謝物全部の残留値が出ているんですけども、48 ページの方は 2 つしか載っていないんです。ですから、きちんと合わせていただければいいと思います。

ですから、0.036 mg/kg と 0.076 mg/kg と 0.040 mg/kg ですか、そういう気がいたします。

○ 鈴木座長

これはたしかにそうですね。脚注に、代謝物⑨の。

○ 上路専門委員

断り書きをしていただかないと、という気がいたしました。

○ 鈴木座長

31 ページの表現と 41 ページの表現について、合わせてほしいということでよろしゅうございますかね。

その他についてはよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは毒性の方に移りたいと思います。42 ページのところでしょうか。2 年間の発がん試験のところで、下線部があって、発育不良の発生頻度が増加したということかという疑問符が付いた文章がございます。これはどなたですか。

○ 西川専門委員

以前に部会で指摘したにもかかわらず、あやふやなうちに終わってしまったことですが、「過形成」というのはあくまでも病変であって、その発生頻度が減少したということは、毒性ではないということです。

実物を見ていないので何とも言えないですけども、例えば、乳腺の発育の不良の頻度が増加したのかなと、クエスチョンマークでコメントしました。

○ 鈴木座長

どう書けばいいのかな。発生頻度が減少したという話をあえて書いているのは、ややこしいといえはややこしいんですね。言われるように、これは毒性症状が減っているわけですね。

○ 西川専門委員

そういうふうにとらえられますけれども。

○ 都築課長補佐

これは事務局の方で確認をさせていただいて、もし毒性症状が減っているということであれば、ここからもう削除してしまうようなことで考えて良いと思います。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

恐らく、体重増加抑制に伴って、例えば下垂体の腫瘍や、下垂体に腫瘍が減れば乳腺の肥大も減ってきたりするので、ここはこの一段落を削除してもよろしいのではないかと思いますけれども。

○ 鈴木座長

そうすると、表 39 の記載の中からも、こういったようなものは抜いて、体重増加抑制の話のところ为代表させてしまうというふうにしますか。

○ 吉田専門委員

そうですね。新生児期暴露の問題とは違うので、これは 5 週か 6 週からの投与なので、削除しても。

○ 鈴木座長

そうすると、表現のところと、表のところを適宜修正しつつ、状況によっては削除という形にしたいと思いますが、柳井先生いかがでしょうか。

○ 柳井専門委員

おっしゃるとおりで、雌では乳腺肥大があったというのがあって組織で見たら、乳腺上皮の過形成は減少していたというので、一般の方には混乱するような部分かと。整理する必要があると思いますので。

○ 柳井専門委員

それと、下の方ですけれども、表 39 のところの雌の真ん中辺りに、髄外造血亢進とありますが、肝臓なのか、脾臓なのかというのが書いていないので、臓器は追加していただければよろしいかと思います。恐らく脾臓の可能性があるのですけれども。

○ 鈴木座長

これは確認して、追加をするということですね。今のところが修正されたとして、NOAEL は変わらないですね。その他の毒性のエンドポイントは動いていますから、NOAEL が 60 ppm というのは変わらないと思います。

○ 柳井専門委員

そうしますと、先ほどの乳腺上皮の過形成減少というのが、表の雌の方にありますので、これももし、不要であれば削除ということですね。

○ 鈴木座長

そうですね、どうぞ。

○ 西川専門委員

その文章の上のところの、乳腺上皮過形成の前の文章ですけれども、精巣上体の乏精子症の発生頻度が減少したということですね。

○ 鈴木座長

そうですね。

○ 吉田専門委員

これは、雌は体重増加抑制があったけれども、雄は体重増加抑制がなく、これらの頻度が減ったので、普通ですと、体重増加抑制があって、これらの乳腺腫瘍ですとか、下垂体腫瘍、あとは精巣の腫瘍が減るというのは、論文的には明らかになっているんですけれども、これが毒性かどうかまでは踏み込めなかったけれども、投与に関連した減少がある可能性があるのではということで記載したんだと思います。

○ 西川専門委員

影響であることは間違いないのですけれども、毒性ではないと思います。

○ 鈴木座長

悪影響が減った時ということです。わかりにくいですが、影響は影響だろうということ。

○ 吉田専門委員

例えば、上の肉眼的検査において文章が、最後が「であった」で締められるので、ちょっと誤解を招くと思うので、ここはちょっと修文が必要かと思います。

○ 鈴木座長

このパラグラフ全体に事務局の方でもう一度検討してもらおう。よろしゅうございませうか。

生殖発生毒性に関しては、納屋先生何か御意見はございますか。

○ 納屋専門委員

特にございませんが、骨格変異が出ているということを書いただけで、胎児に異常があるというふうに、理解される方がいらっしゃるかもしれないので、やはり記載の仕方を十分考えなければいけないかなということが課題だと受け止めております。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。評価自体として、例えば催奇形性がないとか、繁殖毒性がないという表現は間違いないですね。

○ 納屋専門委員

おっしゃるとおりです。内容については問題ありません。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そのほかのところは何か御意見はございますでしょうか。

○ 西川専門委員

結論の前に先に言うておきますけれども、標的臓器についてですが、ざっとながめますと、肝臓に結構影響が出ているような気がしますので、それを追加した方がよいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

48 ページの標的臓器のところ、肝臓を加えてください。そのほかのところは問題ないのでしょうか。

それでは、ADI の設定に移りますが、先ほど事務局から説明がございました。イヌの話と、ラットの話と比較して、基本的にはラットの2年間発がん試験をADI設定の根拠にするということで、2.02 mg/kg 体重/日を用いて安全係数100で除すと、0.02 mg/kg 体重/日というふうになります。この値を親委員会の方に上げたいと思います。よろしゅうございませうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、メソトリオンに移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料8に基づきまして、メソトリオンの説明をさせていただきます。併せて資料1も御覧ください。

資料8の4ページを開いていただきますと、メソトリオンの審議の経緯がございます。この剤は、農薬取締法に基づく新規登録申請がなされている剤でございまして、2007年4月9日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

第24回総合評価第二部会において、ADIが決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7ページを開いていただきますと、メソトリオンは6にあるような構造をしている剤でございます、ブラシノキの産生するアレロパシー物質の派生研究により発見されたトリケトン系の除草剤でございます。

農薬専門調査会といたしましてトリケトン系の除草剤は、もう幾つか審議していますが、特徴といたしましては4HPPDという酵素を阻害することによって、チロシン代謝が、抑制される、異常になるということで、高チロシン血症が動物で見られる場合が多いということでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

まず、動物体内運命試験、8ページでございます。まず、血中濃度推移でございますが、表1を御覧いただきますと、吸収、排泄ともに早いということが言えるかと思えます。

9ページにまいりまして、排泄経路でございますけれども、表2を御覧いただきますと、尿中排泄がメインであるということが言えるかと思えます。

それから、胆汁中排泄試験が行われておりまして、表3を御覧いただきますと、10%程度ということですが、雄でやや多い、雌ではマイナーな経路だというふうに言えるかと思えます。

この試験から、メソトリオンの吸収率を計算いたしますと、雄で58~65%、雌で51~66%ということになります。

続いて、10ページ、体内分布でございますが、表4を御覧いただきますと、肝、腎に分布するということがわかります。

それから、代謝物同定・定量でございます。11ページにまいりまして、動物体内の代謝物を見ますと、ほとんどが親化合物ということで、あまり代謝されないという結果になっております。

12ページ以降、今度はマウスの動物体内運命試験が行われております。結果といたしましては、ラットとほとんど同じでございます、吸収、排泄が早く、尿中排泄がメインで、分布が肝臓、腎臓に分布するということが、同じような結果になっております。

続いて、15ページまでまいりまして、植物体内運命試験でございます。

トウモロコシ、落花生、水稻で試験が行われております。まず、トウモロコシで3つの試験が行われております。いずれも、植物体にわずかに移行いたしますが、子実、種の間人が食べる部分にはほとんど残留しないというような結果になっております。

18ページ、落花生を用いた試験ですけれども、落花生については子実にはごくわずかに移行する。代謝物といたしましては代謝物Ⅱ、代謝物Ⅲといったようなものが、検出されるという結果になっております。

それから、子実中から、放射能が検出されますが、これは、土壌中で分解されて発生したCO₂が同化されて、落花生中から検出されているのではないかというような考察をしております。

20ページにまいりまして、水稻での試験ですけれども、表18を御覧いただきますと、

散布 109 日後の試験で、玄米にはごくわずかな移行であるということがわかるかと思いません。

続いて、環境中運命でございます。まず、好氣的湛水土壌中運命試験でございますが、速やかに分解しているということがわかっております。

(2)(3)(4)とさまざまに条件を変えて、好氣的土壌中運命試験が行われていますが、いずれも速やかに分解が進んでおります。

分解物Ⅲにつきまして、試験が行われていますが、こちらでも速やかに分解が進んでおります。

それから、嫌氣的土壌中の試験が行われていますが、非滅菌土壌と滅菌土壌で行われているんですが、非滅菌土壌の方が比較的早く分解が進んで、滅菌区では少し分解が遅いという結果になっております。

(8)番、土壌表面光分解試験が行われております。半減期は東京の春の太陽光に換算して 45 日または 77.9 日ということでございました。

土壌吸脱着試験が行われております。有機炭素含有率で補正した吸着係数は非常に数字が低くて、19～58 ということでございまして、土壌中で移動しやすいという結果かと思えます。

水中運命試験が行われております。加水分解試験でございますが、加水分解はほとんどないという結果になっております。

水中光分解試験でございますが、緩衝液中、滅菌自然水中で行われておりますが、緩衝液中では緩やかに分解、自然水では速やかに分解しているという結果になっております。

それから、土壌残留試験が行われてございまして、容器内、圃場試験いずれも半減期は短いという結果になっております。

作物残留試験の結果が別紙 3 にございますが、全試験区において、メソトリオン、代謝物Ⅱの残留量は定量限界未満でございました。

それから、一般薬理試験が行われております。目立った所見は観察されておられません。27 ページの下の方から急性毒性試験でございます。28 ページの表 21 を御覧いただきますと、急性毒性試験の結果、数字はいずれも大きくて急性毒性は低い、弱いというふうに申し上げてよろしいかと思えます。

急性神経毒性試験でございますけれども、神経毒性は認められませんでした。

眼・皮膚に対する刺激性等でございますが、眼に対して軽い刺激がございました。皮膚には刺激性はございませんでした。皮膚感作性も陰性でした。

亜急性毒性試験以降でございます。ここから、高チロシン血症と思われる所見が出てまいります。

表 24 を御覧いただきますと、中間用量から眼球混濁、角膜炎等が観察されております。

(2)、90 日間亜急性毒性試験、ラットを用いた試験でございますが、こちらはアンダーラインを引いてありますが、肝臓への影響で、肝の絶対重量、比重量が増加したけれども、

生化学的検査項目、病理組織学的所見が認められなかったことから毒性とは考えなかったことについて廣瀬先生から御意見をいただいております。

表 26 を御覧いただきますと、眼球混濁等のいわゆる高チロシン血症と言われるようなものが、雌よりも雄で強く出ております。

(3)、マウスを用いました亜急性毒性試験でございますが、こちらは、ラットに比べますと毒性が非常に弱くて 7000 ppm でひげ数減少、脱毛等の影響が出ているということでございます。

(4)、イヌを用いた試験でございますが、表 29 を御覧いただきますと、血液系への影響が見られております。

ラットを用いました 90 日間亜急性神経毒性試験でございますが、神経毒性は認められませんでした。

続いて、32 ページの下の方、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、イヌを用いたカプセル経口投与による試験でございます。

見られた所見は、33 ページの表 31 にございます。高用量側で角膜炎等の影響が見られております。

(2)、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。こちらも、7.5 ppm、一番低い用量から肝臓の絶対重量、補正重量、比重量が増加傾向を示したということでございますが、統計的な有意差を持って増えたのは、100 ppm からでございます。これについても廣瀬先生から御意見をいただいております。

続いて、この試験で見られました主な毒性所見は、表 33 にございます。特に雄の方で強く、低い用量から、眼球混濁等の影響が見られております。

それから、甲状腺濾胞細胞腺腫が雌において有意に増加しております。

(3)番、マウスを用いました 1 年間発がん性試験でございますが、発がん性は認められておりません。

それから、18 か月間発がん性試験が行われておりまして、見られた所見が表 37 にございます。体重増加抑制等が見られております。

12 番、生殖発生毒性試験でございます。(1)、3 世代繁殖試験でございます。こちらも高チロシン血症が認められておりまして、表 39 にございますとおり、角膜への影響、体重増加抑制等の影響が観察されております。児動物につきましては、腎盂の拡張等の所見が見られております。

それから、マウスを用いました 2 世代繁殖試験が行われております。親動物につきましては、眼球混濁等の影響が 7,000 ppm から見られているんですが、児動物につきましては、1,500 ppm から眼球混濁等の影響が見られております。

発生毒性試験がラットを用いて行われておりますが、母動物については体重増加抑制が見られておりまして、児動物につきましては、骨化遅延等の影響が見られております。

(4)番、マウスを用いました発生毒性試験でございます。母動物については、影響は見

られておりません。兎動物につきましては、骨化遅延等の影響が見られております。

(5)番、ウサギを用いた試験でございます。母動物につきましては流産が見られましたが、偶発所見というふうに考えられました。胎児につきましては骨格変異、骨化遅延等が見られましたが、催奇形性は認められなかったとしております。

遺伝毒性試験が行われております。標準的なバッテリーで試験が行われておりまして、いずれも陰性でございますので、メソトリオンにつきましては、遺伝毒性はないという判断をいただきました。

その他の試験でございます。さまざまな試験が行われておりまして、主に高チロシン血症の確認のためのメカニズム試験でございます。

全体のまとめを49ページに書かせていただきました。(1)～(13)の試験結果より、メソトリオン投与によって血漿中、チロシン濃度が上昇し、それによって体重増加抑制ですとか肝臓、腎、眼の毒性が誘発されるということが考えられたということでございます。

この結果、ヒトの試験なんかもやっていますが、ラットで一番激しく毒性影響が出てヒトとマウスはやや毒性が弱く出ているというようなまとめをしております。

「しかし」以降、書き込みをいただいております。ヒトでも高チロシン血症はあるので、ラットとマウスとどちらに近いかというところで、ラットを無視することはできないのではないかという趣旨の書き込みでございます。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますが、メソトリオンの毒性発現は血漿中チロシン濃度によると考えられ、ラット、マウスで差があると考えられました。毒性所見は、主に点眼、肝臓に認められたということでございます。

発がん性試験において、甲状腺濾胞細胞腺腫の軽度の増加が認められたましたが、閾値を設定することは可能であると御判断をいただきました。

ADIの設定根拠でございますけれども、ぱっと見ていくと、ラットの90日間亜急性毒性試験の0.09 mg/kg 体重/日というのが一番低いのですが、90日間亜急性毒性試験②の試験で、0.41 mg/kg 体重/日という数字がございまして、亜急性毒性試験のNOAELとしては、0.41 mg/kg 体重/日の方がより妥当だという御判断をいただいております。

これと比較して、ラットの3世代繁殖試験で得られました、0.3 mg/kg 体重/日というのが、NOAELが取れておりまして、一方、2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、NOAELが取れていないところがございまして、LOAELが0.48 mg/kg 体重/日という数字でございます。ただ、0.48 mg/kg 体重/日で見られた所見というのが、比較的軽い毒性ではないかということで、NOAELを0.3 mg/kg 体重/日としていただろうという御判断を部会においていただいております。

以上を踏まえますと、ADI設定根拠といたしましては、この3世代繁殖試験で得られました、0.3 mg/kg 体重/日をADI設定根拠といたしまして、安全係数100で除しました0.03 mg/kg 体重/日ということでADIを決めていただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。結構ややこしい部分が幾つか残ってしまったと思っているんですけども、一応部会の方で、ラットの繁殖試験を用いて ADI 設定のための NOAEL を決めたという形になっております。

まず、代謝関連のところでは、ないですね。

毒性の方で議論をしていけばいいのかと思います。

お手元に、廣瀬先生からのコメントがあると思います。例えば、肝臓の重量について、絶対重量と相対重量について、どうとらえるかというところですが、廣瀬先生の主張によれば、とりあえずは生化学的なものとか病理的な変化がなくても、2つの重量の指標が動けば影響だというふうに取った方がよいのではないかという部分が1つあると思います。この辺について、一つ見ておかないと、試験によっては NOAEL が1つ下がるのではないかという恐れがあります。

吉田先生いかがですか。

○ 吉田専門委員

廣瀬先生からのコメントにつきましては、30 ページに修文していただいておりますので、この廣瀬先生の修文については、私はこれでよろしいのではないかと思います。特に異論があるものではありません。コメントの上の部分は、肥大とは別の部分も含めていって、例えば、高チロシン血症をどう定義するかということは、これは明らかにヒト等の代謝性疾患で見られる、高チロシン血症とチロシン濃度の増加というのをひっくるめて考えてしまうのはまずいので、それはちょっと別に置きまして、廣瀬先生からのコメントにある、最後のパラグラフについては、「あるいは認められなかったことを毒性と考えない」ということで、よろしいのではないかと思いますので、30 ページのコメントについては、私はいいと思います。

○ 鈴木座長

若干、御議論いただきたいと思います。西川先生いかがですか。

○ 西川専門委員

廣瀬先生が、最後に回答されているように、「及び」を「あるいは」に変えるだけでいいのであれば、勿論その方が正しいと思いますので、了承したいと思います。

○ 鈴木座長

そこはいいけれども、柳井先生。

○ 柳井専門委員

廣瀬先生のコメントとしては、やはり最後のところで集約されるのではないかと考えております。

○ 鈴木座長

そういう形で読み取れば、話は簡単だと思うんだけど、全体をざっと見たときに、肝臓の絶対重量と相対重量の話のことについて、いろいろな変化がない場合でも取るべき

だという話のところがあったような気がしたので、お聞きしたんですけども。

○ 吉田専門委員

今回のこの剤については、一般論ではなくて、今回の本剤において出てきた肝臓重量をどう取るかなんですけれども、それはいつもと同じように、30 ページにありますラットの90 日間亜急性毒性試験において、7.5 と 5 ppm で見られたのですけれども、7.5 ppm では角膜の変化はありますが、5 ppm はない濃度においても認められ、かつ生化学的な指標は何も動いておりません。ただ、これより 20 倍も高い 150 ppm では、ALT、AST のこれも明らかな形態的な異常は認められないような増加ではありますが、一応挙がっておりますので、これを毒性ととらえ、そういう毒性が出てきた量の、150 ppm での肝重量の変化というのはやはり毒性と取るべきだということで、ここに線を引きまして、生化学的な変化も表れない、かつ形態的な変化も表れない肝重量の増加については、投与の影響と考えられるけれども毒性とはとらないという本剤に関する審議としてはそれでよろしいのではないかと思いますけれども。

○ 鈴木座長

今の話は、特に 30 ページの 90 日間亜急性毒性試験のところ、5 ppm の雄のところの問題が出てくるわけですけども、今の解釈でよろしいわけですね。

どうぞ。

○ 西川専門委員

1 つ確認したいのは、高チロシン血症と肝重量の増加は関連するのですか。よくわからないので教えていただきたいのですけれども。

○ 吉田専門委員

ヒトの場合は、4-HPPD ではなくて、その上の代謝酵素が欠損して起きるような患者さんの例ではむしろ角膜の混濁ですとか、皮膚障害といったものを持って診断するようなことで。

○ 都築課長補佐

43 ページのところメカニズム試験がございまして、いろいろ用量を変えてどういう変化が出るか見ているんですけども、ここの中で、申請者が考察しているのが、「肝臓では血漿中の高濃度アミノ酸処理によって誘発された機能亢進性の肥大を反映していると考えられた。」、要するに、血中のアミノ酸濃度が高くなったので、それに伴って肝臓が大きくなっているということで、チロシン血症に伴う所見であるということを書いております。

○ 鈴木座長

ややこしいですね。悪影響なのか、それとも、そうではなくて、どうなんだというところ、必ずしも決着がつかないような部分があります。この場合、薬物投与によって起こった変化であることは間違いのないというふうには言えると思います。

吉田先生、その辺は何かありますか。

○ 吉田専門委員

おっしゃるとおりです。代謝が行われているのが肝臓だということで、この肝臓重量がなぜ起きたかというのを明らかに裏付けるようなデータというのは、今回の試験では、やられてはいないんですけれども、代謝ということは考えられるということです。

○ 鈴木座長

そうすると、元に戻って、特に、30ページの90日の亜急性毒性試験については「及び」の話のところを、それを「あるいは」と変えるだけで、よろしいということになりますね。

柳井先生いかがですか。よろしいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、変えることはないという話になるんだと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

もう一つ、43ページを反映するならば、投与に関連した所見ではあるが、毒性とは考えないとするかなんですけれども、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

それは44ページの上の方に既書いてあると思います。投与の影響ではあるが、毒性所見とは考えられなかったと書いてあるので、いいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、補完されているということですね。吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、廣瀬先生関係の話、肝臓の重量に関する問題が済んだというふうに思います。そのほかのところでは、どういう手順でやりましょう。35ページのところに、表33の続きがあって、これは2年慢毒発がん、ラットの試験で、坐骨神経の脱髄について、神経毒性かと、クエスチョンが付いているんですけれども、これはどなたでしょうか。

○ 西川専門委員

神経の脱髄がはっきりしていて、高い用量で、筋肉の退行性変性を伴っている。そういうことを考えると、やはり神経毒性を疑うわけなんですけれども。

○ 鈴木座長

これは、行動上の問題として、神経症状が出てこない。チロシンですから、カテコールアミン系の代謝に影響を及ぼします。しかも、それは高チロシンということで、そういう話になるんですが、その場合、坐骨神経の脱髄という話とどういうふうに結びつくのかというのは定かではありません。行動上の問題等で神経症状がないとすると、これはただ単

に病理的な記載として書いておくしかないのかなと思っているんですが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

2年間の慢性毒性試験ですので、いわゆる高齢のラットに出ますこと、あれも脱髄疾患ですので、それとの関連も考えなければいけないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。これらの一部は、後ろのその他の知見の方に移してありますということで、大分はしょって説明されたんですが、それは了承されますね。特に問題はないと思いますけれども。

○ 吉田専門委員

先ほどの廣瀬先生のところに戻りますが、廣瀬先生からのコメントのうち、4番目については、まだここでは話し合っていないと思うんですが。

○ 鈴木座長

ヒトでは、高チロシン血症は明らかな病気であり、長期間にわたると肝臓、神経、眼などに障害が発生します。本剤の暴露で、ヒトに高チロシン血症が起こっても、毒性ではないと考え、症状が出るまで放っておくのでしょうかと、疑問を呈されているんですけれども、本剤の暴露、残留レベルの暴露だと、まず、こういうことが起こり得ないですね。

ですから、仮に本剤は非常に高濃度で暴露したとか、あるいは遺伝的にアミノ酸に代謝異常があって、もうもともと高チロシンになっている場合のことを考えるとすると、なかなか合わないという感じがするんです。何かその辺のところで、解説とか、こう解釈すべきだという話があれば解説していただきたいんですが。

○ 吉田専門委員

1つは、真ん中の行にあります、「本剤の暴露でヒトに高チロシン血症～」というところですが、それを十分に考慮して、感受性の高いラットも含めて評価をしたということで、動物の試験からは、それがあある意味ではある。

○ 鈴木座長

この実験もやってあったのではないかな。単回カプセル経口投与で、0.1、0.5及び4 mg/kg 体重というような実験がやってあるので、それからしても、残留レベルからして、上路先生、これはどんなふうに考えられるんですか。0.1 mg/kg 体重というような暴露を通常のこの農薬を使った作物を食べる場合に起こり得ますか。多分、私が思うには、相当高用量でやってあると思いますが。

○ 都築課長補佐

暴露の実態は関係ないと思うんですが、廣瀬先生がおっしゃっているのは、NOAELの取り方で、高チロシン血症による所見を毒性としないようなことがもしあるとしたら、NOAELの取り方を間違えたことによって、ADIが不当に高くなってしまおうとしたら、それによってヒトに高チロシン血症が生ずる可能性があるのではないかと心配されているわけなので、そういうことは、あるのか、ないのかというところ。

○ 鈴木座長

今のような意味だとすると、いかがですか。

○ 柳井専門委員

実際、実験系では、眼とか肝臓にも少し変化が出ていて、それをモニターしているわけですから、高チロシン血症があったかどうかというのを、そういう意味では、完全にいろんなデータがそろっていないわけですが、とりあえずは、眼の出た変化はすべて拾っているから、問題はないのではないかと思います。ヒトに外挿できるような実験がなされているのではないかと考えております。

○ 鈴木座長

私もそういうふうに思っているのですが、今の意見でよろしゅうございますか。西川先生あるいは吉田先生。

○ 西川専門委員

明らかに、臓器の障害がないとか、血液を見ても何も動いていないとか、そういうレベルの話であれば、毒性とはとらなくてもいいような気がします。ヒトの試験で、高チロシン血症が事実起こっていないというところを考え合わせると、仮にラットでは低いところでチロシンが上がっているかもしれないけれども、少なくともヒトに対する影響は少ないと考えられるのではないですか。

○ 鈴木座長

大丈夫ですね。大丈夫であるという結論に達した様に思います。

○ 柳井専門委員

1点ほど、疑問というか質問があるのですが、眼の毒性ですが、角膜の炎症あるいは血管増生というのが、フォローアップ試験の方では主体だと書いてあるんですが、39ページとか40ページの、2世代の繁殖試験、マウスの試験では、眼球に白内障の変化というのが、児動物等で拾われています。ですから少し疑問なのは、眼の変化というのはマクロで水晶体が混濁しているのか、あるいは、眼球が混濁しているわけですが、それが、白内障につながる変化なのか。これは、子どもだから出るのか。アダルトのラットについては、そういうものは起こらないのかというような疑問があるんですけども、これはもし、部会で議論をされていたら。

○ 都築課長補佐

申請者から出されていた資料に載っていたんですけども、このメソトリオンが阻害するHPPD活性は、ここが阻害されると、今度は、チロシン代謝を補うものとしてTATという

酵素が活性を持って、チロシンの代謝行うのだそうです。この TAT の活性というのは、特に児動物というのは十分な発現がないということで、性成熟に伴って活性が増していくというお話がありましたので、先生の御指摘で言えば、児動物ほど、血中のチロシン濃度が上がりやすく、血中のチロシン濃度が上がって、そういう状態が長期間続くと、白内障のような症状が出るというようなことになるかと思えます。

○ 柳井専門委員

わかりました。あと、その変化ですけれども、イヌの方でも水晶体の変化というのが若干、33 ページの表の 31 ですけれども、水晶体混濁という表現があったので、それは種差みたいなものがあるんですか。

○ 都築課長補佐

これも、TAT 活性で申請者は説明をしていたんですけれども、やはりラットの雄が一番 TAT 活性が弱くて、そのために HPPD 活性が阻害されると、すぐに血中のチロシン濃度が上がってしまう。イヌはそれに比べると、それほど TAT 活性が弱くないので、血中チロシン濃度はそれほど上がらないということです。ただ、これは程度問題でございまして、やはりチロシンを添加した食事を与えるとか、メソトリオンを高用量投与したりすると、やはり血中チロシン濃度が上がってまいります。

○ 鈴木座長

加えて、血中で高濃度のチロシンが生ずると、何で、眼球に白内障的なのとか、白濁するような変化が起こるのか、その機序についても、合理的な説明はされておきまして、多分水晶体のところでは取り込まれて、それがライソゾームによって処理されていくところから障害的な変化が出るというところを示していたと思うんです。それらについて今、補佐が言われたように、種差がということになっております。

そのほかのところについてはいかがでしょうか。繁殖関連については何か問題が出てきましたでしょうか。

○ 納屋専門委員

先ほど、眼の変化は、薬剤の影響ではないかという御指摘がありまして、そのとおりでろうと思えますし、それから、ラットの繁殖試験におきましても、腎臓の変化が出ておきまして、腎盂の拡張ですとか、水腎症だとか、出ておきますが、これは薬剤の影響だろろうということは言っていると思います。

それから、発生毒性試験で骨化遅延が出ているのを、親動物の毒性に起因した二次的な影響だと言っていることに対して、本当にそれでいいのかという御指摘をいただいております。これは、他の化合物につきましても、一般論として受け入れられる説明にはなりません。この化合物は、ウサギで見られた胎児の骨化遅延が、高チロシン血症によるものだらろうというふうに言っておりますので、ラットの発生毒性試験につきましても、化合物による影響、直接的な影響というものもやはり考えなければならないのではないかと。否定できないと思います。ですから、二次的な影響であるという表現は、やはり削除した方がいい

いのではないかと考えます。

以上です。

○ 鈴木座長

40 ページの(3)の話ですね。そのほかにはなかったでしょうか。

なければ、49 ページのところ、その他の試験の全体をまとめたところがあって、最後のところに、ヒトの場合も高チロシン血症が生ずる場合があってというようなことが書いてあるんですが、この辺についてはいかがいたしましょうか。

これは吉田先生でしょうか。

○ 吉田専門委員

これは、私が書き加えたところですが、ここまで書く必要がないのかという気もするのですが、実を申しますと、本剤の評価において一部の国では、マウスで評価している国もありますので、今回はそうではないということも、どこかに書き込んでおく必要があると思って、この文章をつくりました。一番言いたかったことは、最後の2行でございます。

○ 鈴木座長

なくても、実際にはラットで評価してしまっているの、よいかという気がするんですけども、議論はたしかにあるわけです。ヒトに外挿するとき、マウスの方が適切ではないかという議論もあるので、我々はそう取らなかった。そのことについて付け加えるか、付け加えないか。

そして、ここで書いてあることが、ラットを取ったということについての説明になっているのかどうかという話になるのだと思うんです。

どうしましょう、もう一度考えさせてもらえますか。事務局の方と、この辺もう一度練りますか。

全体としては、ADI が設定できるし、先ほど補佐の方から説明があったような経緯で、ラットの3世代のNOAELを使ってADIを設定するということになるんだと思いますが、その点についてはいかがでしょうか、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうしますと、若干修正する部分があるので、またちょっと考えさせていただきますが、とりあえずはこちらで事務局と対処できるレベルであれば対処いたします。また、皆さんにお諮りしなければならないようであれば、お諮りをした上で、親委員会の方に上げたいと思います。

どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

50 ページの二重棒線というか、下線が引いてあるところですけども、もともと発がん性は認められなかったと書いてあったんですけども、甲状腺濾胞細胞腺腫があるということでこういう修文をいただきました。

○ 鈴木座長

試験のところも、表をつくったんです。ですから、これは適合修正でよいかと思いますが、御了承ください。よろしゅうございますね。すみませんでした。

若干、時間が心配なところなんです、ルフェヌロンをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、農薬の評価書の最後でございます。資料 9 を用いてルフェヌロンの説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。

資料 9 の 3 ページを開いていただきますと、ルフェヌロンの審議の経緯がございます。

2005 年 6 月 1 日に適用拡大の申請がなされまして、その後にインポートトレランス申請等もなされて厚生労働大臣から 2005 年 4 月 25 日付けで意見聴取がなされております。また、この剤につきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されておまして、その点につきましても 2006 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。何回か審議を行いまして、第 14 回確認評価第二部会において A DI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7 ページを開いていただきますと、ルフェヌロンはこういった構造をしている剤でございます、構造中に CO と NH の結合がございますので、ここの部分が、動物体内等で切れて代謝されていくというものでございます。

キチン質の合成阻害をする殺虫剤でございます、幼虫の脱皮阻害を引き起こすことで殺虫作用を示します。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。8 ページの血中動態から、まず、表 1 を御覧いただきますと、 T_{max} は大体経口投与で 8 時間程度でございます、排泄は、非常に緩やかでございます。 $T_{1/2}$ は 195 時間から 308 時間でございます。吸収率は 7 割程度ということでございます。

9 ページにまいりまして、表の 2 を御覧いただきますと、排泄経路でございますが、糞中排泄がメインで 7 割超というような数字になっております。

それから、血中濃度推移、反復経口投与した場合でございますけれども、経口投与していきますと、途中でプラトーに血中濃度が達しまして、それ以上を、幾ら食べても糞中に排泄されていくだけということでございます。

10 ページにまいりまして、表 4 にございます。吸収率等でございますが、吸収率は、低用量の反復経口投与では、4 割前後、高用量、単回投与では 1 割程度ということでございます。

排泄試験の②がございまして、胆汁排泄試験が行われておりますけれども、48 時間までの胆汁排泄率、1.7% ということで、胆汁排泄はあまりメインな排泄経路ではないということになるかと思えます。

それから、体内分布が、11 ページの表 7 にございまして、脂肪、卵巣、甲状腺等に主に

分布しております。

12 ページにまいりまして、反復投与での分布でございますが、単回経口投与とまた違いまして、反復投与の場合には、副腎にも高用量で高い分布が見られるようになってまいります。

それから、代謝物同定・定量でございますが、いろいろ分析しているんですけども、ほとんどが親化合物であったということでルフエヌロンの特徴は親化合物のまま組織に分布して、親化合物のまま体から出ていくということでございます。

それから、植物体内運命試験でございます。ワタ、キャベツ、トマト等で試験が行われております。植物でも検出される化合物は親化合物がメインでございました。植物に散布したり、注入したりして試験をしているんですけども、いずれもほとんど移動しないということがわかっております。

それから、キャベツについても、親がメインでございまして、散布いたしますと、ほとんど外葉にとどまったままである、トマトについても、浸透移行性がなく、親化合物がメインであるという結果でございます。

土壌中運命試験でございます。好氣的土壌中では、速やかに分解が進んでまいります。

それから、各種の施用方法による分解速度ですけども、土壌に混和いたしますと一番早く分解しているということでございました。

それから、土壌吸着試験が行われておりまして、土壌に強く吸着するということがわかっております。また、移行性については土壌中でほとんど移行しないというふうに考えられました。リーチング試験が行われているんですけども、これもほとんど土壌表層にとどまって、人工光を与えても水相に移行していくということにはございませんでした。

それから、水中運命試験が行われておりまして、この結果、加水分解試験では酸性側では安定で、アルカリ側でアミド結合の分解が見られるということでございました。

緩衝液中、自然水中で試験が行われているんですが、普通の剤と違いまして、緩衝液中の方で速やかに光分解が進んで、自然水中ではやや遅いという結果が出ております。

土壌残留試験の結果が 19 ページ、表 9 にございます。圃場試験の結果、速やかに消失していくことが明らかになっております。

作物残留試験の結果が、別紙の 3 にございまして、この結果、ヌフェルロンも最高値は茶の散布 7 日後における 4.7 mg/kg という結果になっておりました。

推定摂取量の試算をしたのは、20 ページの表 10 にございます。ADI が後ほど決めていただくのが、0.014 mg/kg 体重/日というのが候補になっておりますので、これと比較いたしますと推定摂取量は ADI の範囲内ということになっております。

後作物試験が行われているんですが、ニンジン等から微量検出されたということでございます。施設内では、圃場でも、ごく微量検出されたということです。

一般薬理試験が行われております。特に目立った強い影響というのは出ておりません。

23 ページにまいりまして毒性試験でございます。23 ページの表 12、急性毒性試験の結

果が載っておりまして、LD₅₀は十分大きい値で、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいと思います。

刺激性等でございますが、軽度の眼刺激性、皮膚刺激性が認められた。それから、感作性も中等度であったということでございます。

それから、痙攣誘発が亜急性毒性試験以降出ておりまして、この剤の特徴でございます。表 14 を御覧いただきますと、高用量で長期間になりますと、高用量で痙攣が誘発されることがわかっております。

表 15 で、毒性の所見をまとめておりますが、肝臓に主に所見が出ているということです。

それから、(2)、イヌを用いた試験でございます。最高用量 50,000 ppm で試験が行われていますが、見られた所見につきましては、表 17 にございますとおり、主に肝臓、それからコレステロール増加等、やはり肝臓ですね。肝臓に所見が見られております。

4 か月間亜急性神経毒性試験がラットを用いて行われております。こちらも高用量で痙攣が見られております。

慢性毒性試験でございます。まず(1)番、イヌを用いた慢性毒性試験でございます。これは、血中のルフェヌロン濃度を分析しておりまして、2,000 ppm、34 週でルフェヌロン濃度がプラトーに達するということがわかっております。

見られた所見は、表 21 にまとめられておりまして、痙攣それから肝臓、副腎等への毒性が見られております。

①の所見で、雄の NOAEL が取れなかったものですから、用量を下げた試験が行われております。②の試験でございます。最高用量では、やはり痙攣が見られております。

この試験で見られた影響が、29 ページの表 23 にございます。やはり高用量で痙攣、それから肝臓、副腎等への毒性影響が見られております。

(3)、ラットの所見でございます。表 25 を御覧いただきますと、高用量側で生存率が低下していく。

特に、1,500 ppm につきましては痙攣が出て死んでしまったということで、全動物と殺せざるを得ない状況になっております。

見られた毒性所見は、31 ページの表 26 にございます。雌雄ともに 500 ppm 以上で、かみ傷、咬傷が見られております。それから、消化管に潰瘍等が見られております。

それから、痙攣が見られた回数、時期なんですけれども、表 27 にございまして、高用量側に行くほど痙攣の発現回数が増えております。

18 か月間、マウスの発がん性試験でございます。発がん性は認められませんでしたけれども、こちらも痙攣ですとか肝臓、副腎への影響が見られております。

続いて、生殖発生毒性試験でございます。ラットを用いた 2 世代繁殖試験でございますが、こちら、親動物につきましては体重増加抑制ですとか、さまざまな臓器の重量が増加するというような影響、それから、児童物につきましては立ち直り反射遅延等が見られております。

発生毒性試験でございます。ラットを用いた試験では、母動物で体重増加抑制が出ていますが、胎児につきましては、統計的に有意な影響というのは見られませんでした。ウサギを用いた発生毒性試験では、母動物、胎児とも影響がございませんでした。

続いて、遺伝毒性試験でございますが、スタンダードなバッテリーで試験が行われておりまして、いずれも陰性でございましたので、ルフエヌロンに遺伝毒性はないものと考えられました。

その他の試験として、若干のメカニズム試験を行っております。ラットにおけるホルモンレベルを測定するというので、副腎への影響は見られたんですけども、内分泌系への影響として1,500 ppm投与群の雄にプロラクチン、FSH、ACTHレベルの増加が認められたというようなことでございます。

それから、マウスを用いたヌフェルロンの血中、脂肪中、脳中濃度の測定が行われております。

この結果、血中の濃度が増加すると、脂肪にどんどんルフエヌロンが蓄積をしていって、脂肪の濃度が一定のレベルを超えると痙攣が起きるといようなメカニズムが考えられました。

それを細かく丁寧に39ページの食品健康影響評価に記載をさせていただいております。ルフエヌロン投与における影響は、主に神経、肝臓、副腎に認められたとした上で、痙攣が発生するメカニズムは、脂肪中に分布をして、脳細胞の脂肪性部分、恐らく神経系の支持細胞の脂質中で、一定濃度以上になると間接的に神経伝達系に作用して、擬似的てんかん原性変化を有するのではないかと。

メカニズムといたしましては、ストリキニーネ誘発痙攣を抑制して、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣を促進したということから、脳幹・大脳皮質に作用しているものと考えられるということまで書き込んでおります。

しかしながら、投与を中止すると、痙攣発現が消失するというので、真のてんかん原性変化を生じさせるものではないと考えられたと書いております。

ADI設定根拠でございますが、40ページ以降の表37を御覧いただきますと、この中で最も低いNOAELがイヌの1年間慢性毒性試験で得られました1.42 mg/kg体重/日という数字でございましたので、これに安全係数100を考慮いたしまして、0.014 mg/kg体重/日をADIということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。結構、代謝のところでは脂肪に蓄積するような性格であるとか、どのくらい投与するとプラトーになるとか、また、毒性の発現のところというのは、その蓄積のところと関係があるというところがあって、問題は、痙攣などの神経症状が出るということまでわかってきているところでございます。いずれも閾値は得られているというふうにご覧いただいているかと思っております。

御意見を承りたいと思います。代謝の方で、上路先生、特に御発言はございますか。

○ 上路専門委員

修正のところはすべて直っているので問題ないです。

○ 鈴木座長

毒性の方の関係に移りますが、西川先生、何かございますか。

○ 西川専門委員

神経の毒性がありそうだが、組織変化を伴っていないということについて、それがはっきり書かれている試験は4か月の亜急性神経毒性試験のみのように見受けられますが、他の試験で神経の組織検査は、やっていなかったでしょうか。

○ 吉田専門委員

恐らく、一般バッテリーのものしかしていないと思います。

○ 鈴木座長

非常に、注意深くしてというような話までしていないということですね。問題ないような気がするんだけど、柳井先生、その辺に関して何かございますか。

○ 柳井専門委員

たしか、私の担当した部会だったと思うんですが、そのときは、確かにおっしゃるように、神経毒性についての可能性ということも議論に上がりまして、蓄積性等はそんなに強くないという代謝からの情報もありました。特に、神経毒性について、非常に強いものであるというところは、結論としては、そういう認識にはならなかったのですが。

○ 鈴木座長

閾値が取れているというところで、良しとしたということですね。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

26ページの、4か月のラットの神経毒性では、かなり詳細な検討がなされていると思うんですが、組織的变化は認められないということ。

○ 西川専門委員

それ以外の試験には、見られないということですよ。

○ 鈴木座長

このことから、演繹的に考えて、およそ推測される範囲内に収まるかどうかという形で結論が出せるかということですね。ちゃんとした結論が出せていればいいということですが、機能的な問題として言うと、痙攣誘発性のところで、例えば39ページの、大分長いパラグラフを挿入してくれた食品健康影響評価のところ、特に、ルフェヌロンの神経毒性作用は、という下の方からそのパラグラフで4、5行目のところであって、ストリキニーネ誘発性痙攣を抑制し、ペンチレンテトラゾール誘発性痙攣の促進をしているというようなところがありまして、なおかつ、薬を抜くと回復するということがあって、いわゆるてんかんの下に、それ自体がてんかんを発生してしまうような、そういう変化はないというよう

なことを確認しているようにも思えるので、この辺のところでのよいのではないかと、私は感じていたのですけれども。

○ 西川専門委員

4か月の亜急性神経毒性試験を見てみますと、投与期間もさることながら、投与量は最高で500 ppmであり、そんなに高くはないです。そうすると、もっと長期でもっと高用量を与えたときに、組織に変化が来る可能性はありませんか。

○ 鈴木座長

ハザードアイデンティフィケーションとしてどこまでやらなければならないかという問題はあると思うのですが、高用量で影響が出てくる量のところ等の兼ね合わせからすると、500 ppm 辺りのところでのよいのかなと。

それから、血中濃度を測った試験や、脂肪中濃度等を測った試験があると思うのですが、その辺のところの用量と照らし合わせてみても、更に高用量でやれば、きっと形態的な変化も出てくるのではないかと思いますけれども、そこまで確認しなければならないのかということですが、ここは私にはわかりません。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

32 ページに、痙攣が見られた時期の表が、表 27 に記載されていますが、この剤はどんどん投与を続けていけば頻度が上がるというものでは確かになくて、一定の時期に出てくるけれども、後半になると減ってしまうというような特徴もありました。

○ 鈴木座長

恐らく、濃度がプラトーに達してしまうんです。その辺のところでの出現率みたいなものというのが多少規定されているような印象もございます。

○ 西川専門委員

あまりこだわらなくてもいいのですが、通常の亜急性毒性試験とか、慢性毒性試験で、神経というのは通常見るのではないですか。

○ 吉田専門委員

見ます。

○ 西川専門委員

その所見が書いていないので、なければないと書くべきではないですか。

○ 鈴木座長

もう一度確認してもらいますか。その上で、多分データはあると思いますから、この場合、神経症状のところは1つのポイントになっていますから、形態のところの記載として、なかったら、ないと書きましょうということですね。

○ 西川専門委員

はっきり明記した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

そのほかのところは何かございますでしょうか。どうぞ。

○ 柳井専門委員

1点ほど用語のことですけれども、「強直性/間代性痙攣」と「硬直性/間代性痙攣」というのが2種類出ていますが、これは同じラットでも混在しているので、これを「強直性/間代性痙攣」に。

○ 鈴木座長

そうですね、強直性ですね。

○ 柳井専門委員

最後の表なんかでも2種類、硬直性と強直性が。

○ 鈴木座長

これは強直性ですね。

○ 柳井専門委員

それが混在しているので統一しなければいけないと思います。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。ADIの設定のところに行こうかと思いますが、1年のイヌの慢性毒性試験①で無毒性量が雄で得られていないことを考慮すべきではないかという意見があるのですが、これは2つ目の試験で担保されているのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

結局、そのように担保されているという記載がどこにもなかったので書いた方がいいのではないかというコメントです。

○ 鈴木座長

基本的にはそういうことですね。どこかにきちんと書いておかないといけないということらしいです。どうもありがとうございました。

そうしますと、いずれにしても、NOAELがあるということで、従来だと安全係数100でやっていたのですが、神経毒性が見られる場合に、追加の安全係数をかけるのかどうかということなんですが、どうしましょうか。これも先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

組織変化を伴っていなければ100でいいと思いますが、一応確認をしていただくということになっていますので、それを見て何もなければ100でもいいと思います。

○ 鈴木座長

状況的には、先ほど39ページのところで説明したようなところもあるので、何と申しますか、不可逆的な問題、あるいはてんかんが生じてしまうというようなことは心配しなくてもよさそうだと思います。

念のため、事務局で確認していただいて、そういう心配がなければ100という形で安全係数を設定してよいと思います。これらについては事務局と相談した上で、また皆さんに

お伝えいたします。

それで、根拠としては1年間慢毒のイヌのところ、1.42 mg/kg 体重/日というのを用以て、とりあえず100はペンディングですが、かといって、神経毒性や影響がどの話になったときに追加しますか。

○ 西川専門委員

そういう事例は、この調査会ではないのですが、外国では、組織変化を伴う神経毒性であれば、付加係数を加えるのが、恐らく普通のやり方だと思いますので、その辺も併せて検討していただければと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、若干ペンディングになってしまいますね。事務局で調べた上でということで、根拠としては、この試験でよいと思います。もし、100でよいということになれば、ADIを0.014 mg/kg 体重/日として親委員会の方に上げさせていただこうと思います。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

確認がとれ次第、先生方に御連絡したいと思います。

○ 鈴木座長

もう一つ議題がありましたね。

○ 都築課長補佐

最後に少しお時間をいただきまして、資料10を御用意させていただきました。コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価の在り方についてということで、御説明させていただきます。

これは、総合評価第一部会において、主に神経毒性のある剤の評価をしていただいているんですけども、この審議を進めていく中で、今までの考え方を一度紙に書いて整理すべきではないかという発案がございました。それに基づいて総合評価第一部会において、部会としての案をつくったものでございます。それが資料10でございます。

内容を御説明させていただきます。まず、前段階のところ、この紙の性質を書いております。これまでの評価の経験をまとめたものであります。今後の評価に当たって参考にしたい。

ただ、農薬の安全性評価というのは、固定的な判断基準にのっとり白黒というのとはできるものではなくて、ある程度ケースバイケースで柔軟になされるべきところがあるんだということで、機械的に適用するべきではないという注意書きを書かせていただいております。

また、科学の進歩に伴って随時見直されるべきものであるということも書かせていただいた上で、中身の御説明をさせていただきます。

まず、1番、コリンエステラーゼ阻害の主要評価項目でございます。コリンエステラーゼ阻害剤の評価に当たっては、行動異常等のほかに、以下の2つの主要な評価項目を用い

ております。1つが神経組織におけるコリンエステラーゼ阻害データ、それから血液、これは赤血球と血漿ですけれども、こちらのコリンエステラーゼ阻害データということで、中身につきましては、神経系のコリンエステラーゼ阻害については、中枢神経系、末梢神経系ともにアセチルコリンエステラーゼ阻害、これがコリン作動性の有害影響を引き起こす主要な機序であろうということで、ここの部分の阻害活性を見ることを1つの目標にしております。

ただ、中枢神経系については、測定はできるんですけれども、抹消神経系の測定が技術的に困難な状況にあるということを書かせていただきました。

それから、血液のコリンエステラーゼにつきましては、赤血球のアセチルコリンエステラーゼと、それから、血漿中のコリンエステラーゼ、これはブチリルコリンエステラーゼと、アセチルコリンエステラーゼの両方を有するというので、こちらのデータを見て、中枢神経系ですとか、抹消神経系の阻害データがない場合の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、血液のコリンエステラーゼ阻害のうち、赤血球の阻害データの信頼性が低い場合もある、そういう場合に、赤血球、血漿のどちらを選択するかはデータの質等を見て総合的に判断するというを書かせていただいております。

それから、毒性影響の判断基準でございますけれども、2つの観点がございます、統計学的な有意差があるのかどうかということ。

それから、一定の阻害が見られたところ、その一定の割合というところをどこに判断基準を置くかということでございまして、一般的に、毒性症状が外見的に表れるのは中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼの阻害が60%を超える、すなわち残存活性が40%を切る場合に影響が表れると言われているんですけれども、基準を20%以上とすることについては、安全性を考慮するとともに、諸外国の基準ということも判断すると妥当な線であろうというふうに今まで、考えて、これを使っております。

ただ、統計的な有意差が血漿のコリンエステラーゼにのみ影響が見られた場合の判断ですけれども、これまで総合的には、脳や赤血球のいずれかで20%以上の阻害があった場合に、毒性影響としておりますけれども、血漿のコリンエステラーゼにのみ影響が見られた場合は原則毒性影響とはしておりません。

それから、ヒトのデータと安全係数ですけれども、ヒトのデータは非常に有意義で活用すべきであるということ。それから、種差を考慮する必要がないため、その場合は、安全係数は通常10となるというふうにした上で、ただ、以下のような場合には科学的評価を行うことが困難な場合があるので留意が必要ということで、幾つか列挙させていただいております。

暴露が意図的、非意図的にかかわらず、評価測定項目や試験規模が限られている場合が多い。

それから、毒性影響が見られた時点で投与を中断してしまうなど、人道的な観点からの

制限がある。

それから、投与対象者の年齢の幅が大きい、体重差が大きいなど、データを取得するに当たって条件がそろっていないことが多い。

以上をまとめまして、ついでに、アメリカ EPA、それから JMPR、WHO の判断基準と横並びを比較したものでございます。

まず、測定項目につきまして、農薬専門調査会では、脳または末梢神経系のコリンエステラーゼ阻害を毒性と判断する。

末梢神経系の代用測定項目として、剤ごとに赤血球コリンエステラーゼまたは血漿コリンエステラーゼのデータを考慮し適切な項目を選択する。

判断基準でございますけれども、統計的な有意差があることを前提に 20%以上の阻害を毒性影響とする。

20%以上の阻害があつて、統計学的有意差がない場合には、その他のデータも考慮して総合的に判断する。

なお、血漿コリンエステラーゼにのみ影響が見られた場合には、原則毒性影響とはとらないということでまとめを書かせていただきました。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。総合第一部会で大体議論をしてまいりました。一応、こういう形で過去の審査をしてきたというのがベースでして、最初のところに書いてあるように、決して機械的にこれを当てはめるというわけではございませんということ。今後、科学の進歩があればまたいろいろ考えますということで、とりあえずこの形で、コリンエステラーゼが阻害されるという剤については、特にこの方向で行こうかと思っています。御意見等ございましたらということなんですが、多分もう既にやりとりがございまして、幾つかははっきりしていないという話もあったんですが、一応、それも含めて書き直してあります。御了解いただければこの形で、どうぞ。

○ 西川専門委員

質問があります。血漿コリンエステラーゼの取扱いですが、仮にこれしかデータがない場合はどうするのでしょうか。

○ 都築課長補佐

まず、基本的には、ほかのデータも取ってもらうということになると思います。

○ 西川専門委員

逆に、脳とか、赤血球のデータがあれば、それを最優先するということになりますね。その場合の血漿コリンエステラーゼは、そういうような扱いになると思うのですが、血漿コリンエステラーゼのデータしかない場合には、一応考慮するという事なのか。要するに、試験データとして血漿コリンエステラーゼしかない場合はどうするかということです。

○ 鈴木座長

今、補佐の方から、新規剤とか、データの取り直しがきくような場合については、補足してもらいますよという話があったんですけども、本当に古いデータでそれしかありませんというようなときにはいろいろ困ってしまうんですけども、非常に鋭敏であることは間違いのない指標であるので、血漿のコリンエステラーゼが阻害されているということについては、暴露があったということについての証拠として使えるといったような扱いが各国で行われております。

ただし、毒性をそれだけで判断できるのかということ、できないというのが今までの専門調査会の見解になっております。その場合どうすればいいですかね。

○ 西川専門委員

実際にやっているのは、血漿コリンエステラーゼは全く見ていないですね。そういう書きぶりにはできないのかなと常々思っているのですが、つまり、JMPRと同じように血漿コリンエステラーゼのデータは無視するという形をとれると思うんです。実際にそうやっているのではないですか。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 鈴木座長

データがあれば、一応見ることは見ているんです。

○ 西川専門委員

見ても、毒性に関係なければ、意味がないじゃないですか。

○ 都築課長補佐

これまでの評価を行った際の経験をまとめたものであるということであれば、西川先生がおっしゃるとおり、もう少しそこは工夫してみますか。

○ 鈴木座長

血漿コリンエステラーゼについては評価しないというふうにしてしまいますか。

○ 都築課長補佐

ただ、参考として見ていたという、少し位置付けを変えるようなことも考えてもいいのかもしれない。

○ 鈴木座長

あくまで参考であるということですね。多分使えるとしても、先程少しお話ししたように暴露があったということの証拠としてしか使えないだろうと。毒性がどうだという話には使えないだろう。これは大体コンセンサスになっていると思います。それを含めてもう一度修文しますか。ここの血漿のコリンエステラーゼについてはほとんど使わないという方向で、それがはっきりわかるような形で書き替えたいというふうになると思います。よろしゅうございましょうか。そうであればこの件に関しても議論が終わったということにさせていただきます。

○ 都築課長補佐

今、ルフェヌロンの神経組織の病理組織学的検査はどの程度やっているかということですが、これは先生に御覧いただいた方がいいと思うんですけども、一通りは神経を見てやっております。

ちょっとこの時間をいただいて、コリンエステラーゼ阻害剤の評価の在り方、今後の進め方を御説明したいと思います。

本日、御指摘いただいた点を直した上で、もう一回先生方に御覧をいただいてコンセンサスが得られましたら、農薬専門調査会の結論といたしまして、今度は食品安全委員に報告をした上で、場合によっては国民の皆様からも御意見なんかを募りながら、最終的に農薬専門調査会でのガイダンスとして活用するような形にしたいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。基本的にパブコメも受けますということですね。

そうしますと、先に進めていただいて、その他のことで、事務局で連絡事項等があればお願いします。

○ 都築課長補佐

スケジュールだけ御紹介させていただきます。今後の開催予定といたしましては、来週、11月28日第25回総合評価第二部会、それから12月2日に第28回総合評価第一部会、12月9日に第46回幹事会、12月12日に第18回確認評価第二部会、12月17日に第21回確認評価第一部会、12月22日に第26回総合評価第二部会を予定しております。

なお、幹事会につきましては、次回12月9日以降、1月21日、2月24日を予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。まだ議論が続いているようでございます。聞いた上で閉会した方がよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

ちなみに、参考までにルフェヌロンは海外で安全係数がどうなっているかというところを御紹介いたします。諸外国で食用に適用している中で、スイスのみが安全係数を200にしています。ほかは100です。この剤、もともとチバガイギーだったと思うんですけども、スイスで最初に登録を取っております、1993年です。このときは、動物代謝の試験が今ほどたくさんなくて、一通りの代謝試験をやった上で脂肪に蓄積するなどを見た上で、安全係数200で定めていたんですが、その後長期間投与したり、休薬期間を設けて痙攣がなくなるとか、いろいろ血中濃度が、脂肪の中の濃度がプラトーに達するとかそういう代謝のデータを追加して提出した国においては、すべて安全係数は100になっております。

○ 鈴木座長

要するに、100にできたというのは、不可逆的な変化が起こらないという形の問題だと

思います。

○ 西川専門委員

亜急性毒性試験と慢性毒性試験での病理組織学的検査について、中枢神経と末梢神経を見ていることになっていまして、神経組織変化はなかったと書いてありますので、それをやはり記載した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

今の点を記載して、それからすると、安全係数は100でよいということですね。どうもありがとうございました。

最後のルフェヌロンの話も決着がついたようでございます。ほかにないようですから、今日のところはこれで終わりたいと思います。

どうもすみませんでした。多少時間が長引きました。