

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第28回会合議事録

1. 日時 平成20年12月2日(火) 13:58~17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ベンダイオカルブ及びモリネート)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、
中澤専門委員、西川専門委員、平塚専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、猿田評価調整官、渡邊評価専門官、高橋評価専門官

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 ベンダイオカルブ農薬評価書(案)(非公表)

資料3 モリネート農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 高橋評価専門官

少し早いんですけども、委員の先生がおそろいなので、始めたいと思います。

ただいまから、第28回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、総合評価第一部会の委員10名に出席いただいております。

また、食品安全委員会から見上委員長、長尾委員が出席されております。

本日、鈴木調査会座長と都築がドイツで開催されていますOECDのジョイントレビューの
関係の会議に出席しております。欠席となっております。

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

今、高橋さんからお話がありましたけれども、鈴木調査会座長と都築さんがいらっしゃいませんので、何とぞよろしく御協力のほどお願いいたしたいと思います。

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題はベンダイオカルブとモリネートの2剤についての食品健康影響評価でございます。

本日、親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただいて、御意見を賜りたいと思います。開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

それでは、事務局の方から資料の確認等をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「ベンダイオカルブ農薬評価書（案）」。

資料3「モリネート農薬評価書（案）」。

参考資料としまして、ウサギ及びイヌの各脳波水準の判定基準の1枚紙を追加で配っております。不足があればおっしゃってください。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。最後に参考資料として、ウサギ及びイヌの各脳波水準の判定基準というものをいただいております。それも含めての資料でございます。

それでは、最初にベンダイオカルブの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局の方から説明いただきたいと思います。それと説明のコメントはできる限り簡潔にさせていただきますように、迅速な審議に御協力願いたいと思います。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料2、ベンダイオカルブの評価書（案）のたたき台に基づきまして、説明をさせていただきます。

ベンダイオカルブでございますが、本剤は殺虫剤でございます、日本国内での農薬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設定されておりまして、2008年3月11日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

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

では、お手元の資料2に基づきまして、内容の説明をさせていただきます。

資料 2 の 6 ページに、ベンダイオカルブの概要が書かれてございます。先ほども御説明いたしましたように、本剤はカーバメート系の殺虫剤でございます、その構造は 6 に示されているようなものでございます。

開発の経緯でございますが、本剤はヘキスト・シェーリング・アグレボ社、現在のバイエル社によって開発されたカーバメート系の殺虫剤でございます、その作用機作としてはコリンエステラーゼ活性を阻害することによって殺虫作用を示すというようなものでございます。豪州等ではバナナを対象に登録がございまして、国内、我が国では農薬としての登録はなされておられません。

7 ページでございます。各論に入る前に「II. 安全性に係る試験の概要」といたしまして、各種運命試験で用いた標識体でございますが、ベンダイオカルブのヘテロサイクリック環の炭素を ^{14}C で標識したものをを用いて実施されております。なお、標識位置が不明のものに関しましては、その旨を示しております。

「1. 動物体内運命試験」から説明させていただきます。この試験におきましては、ラット、マウス、イヌ、ハムスターを用いて、それぞれ代謝試験が実施されております。試験は (1) ~ (6) でございますが、いずれの動物種におきましても投与された放射能の排泄は非常に速やかでございます、放射能は主として尿を主経路として排泄されるということが共通して認められるものでございました。

また、尿中の主要の代謝物としては、M1 の抱合体でございます、M1 の抱合体として具体的に挙げられているものとしては、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体というようなものでございました。ちなみにこの M1 というものは 6 ページのベンダイオカルブの化学構造を見ていただきますと、ベンゼン環にくっ付いていますカーバメート基の O とカルボニル炭素の間の結合が切れてフェノールになった構造を持っているものでございます。

簡単でございますが、動物に対しては以上です。

○ 上路座長

それでは、動物代謝につきまして、平塚先生と山崎先生の方からコメント等がありましたらお願いします。

○ 山崎専門委員

今日いただきました参照資料 5 にヒトのデータがありますので、追記をお願いしたいと思います。ヒトでも 48 時間にほとんど排泄されるというのが、今日いただいた資料の 32 ページにありますので、追記いただければ動物と同じということがわかりやすくていいのではないかと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。これは追記ということでよろしいですか。

○ 渡邊評価専門官

この EPA のレポートの取扱いについてなんですけれども、これは後ほど毒性試験の方で

も述べさせていただきたいと思っていたのですが、ベンダイオカルブにつきましては基準参照国が JMPR とオーストラリアということで、この 2 つの評価書を基に評価書（案）をつくるというのを原則として考えています。

したがって、この EPA の中に書かれている評価結果についての取扱いについて、どうするかを後ほど御議論いただきたいとは思いますが、今回に限ってというようなことになるかとは思いますが、もし先生方の御判断で、例えば先ほど山崎先生の方からも御指摘がございましたように、ヒトのデータがあるのであれば、そのデータも記載しておいた方がいいのではないかというような提案がございましたら、それは適宜記載するように対応させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

今、説明がありましたように、基本的にはオーストラリアの評価書と JMPR の評価書でやっていくというのが今までの食品安全委員会のやり方だったと。だけれども、それだけでは必ずしも十分ではないというときに、EPA のデータが食品安全委員会として、評価書に入れておいた方がいいという判断であれば足しましようということですね。

そういったしますと、今まで動物体内運命試験の中に、ヒトのデータというのを加えたことがないですね。

○ 渡邊評価専門官

それぞれの試験の中で、最後の方なんですけれども、28 ページ、29 ページのその他の試験の方で、JMPR に記載のあった、ヒトを志願者における代謝試験というような内容のデータは載せてあります。これは JMPR の方に記載のあった試験なので、これは載せてあります。

○ 上路座長

では、そちらの方に、EPA のデータを新しく加える内容であれば、追加するというようにすることですね。

○ 渡邊評価専門官

それは、先生方の御判断に委ねる方がいいかなと思うんですけれども。

○ 上路座長

ヒトの方の代謝試験ですね。ヒトの経口が 2 つと経皮が 1 つ入っていますね。

どうぞ。

○ 山崎専門委員

今見たところ、数字が違うように見えるんですが、同じものでしょうか。違う試験ですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

それは、あくまでも、もし入れるとしても、参考として入れていくということによろしいでしょうか。最終的にどうでしょうか。

○ 平塚専門委員

せっかくヒトでの試験があつて、そして動物試験と極めて類似性があるので入れていただいてもいいのかなと、私は思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。では、それを追記していただいて、それでは後から内容について御確認願うということをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。そういたしますと、EPAに書かれているヒトのデータにつきましては、15.その他の試験の項目に追記するという形でよろしいでしょうか。

○ 上路座長

お願いします。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 平塚専門委員

もう一点、確認いただきたいのですが、8ページの(3)、マウスの1977年、ICRマウスとなっていますが、CD1であると思うんですが、確認をお願いしたいと思います。

それから、M1抱合体排泄量33から56%ということではないかと、ちょっと確認していただけないか。

○ 上路座長

パーセントですね。わかりました。

○ 平塚専門委員

パーセンテージと動物種です。

○ 上路座長

あとは、ございませんか。

○ 平塚専門委員

あとは、特にございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、その次の植物体内運命試験についてお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、9ページの2番、植物体内運命試験です。てんさいが3本ととうもろこし、水稲、大麦、なたねを用いて試験がなされております。

まず、てんさい①の試験です。こちらは放射能標識、標識位置は不明でございますが、ベンダイオカルブをてんさいに土壌もしくは表面に処理いたしまして試験が実施されております。

代謝物の種類につきましては、土壌処理及び葉面処理ともに類似しておりました。

土壌処理における主要代謝物としては、M1 の抱合体と M3 の抱合体といったものが検出されております。

一方で、葉面処理の方では、処理 34 日後におきましても、そのほとんどの放射能が葉の表面に存在しておりました。

主要代謝物としては M4 というものが検出されております。

下線部につきましては、上路座長、田村先生からそれぞれ修文案をいただいております。

(2) てんさい②の試験です。

こちらは、¹⁴C-ベンダイオカルブを種子処理して試験がなされております。

結果でございますが、pH7.5 土壌区での葉及び根部における抽出性放射能及び繊維結合性残留物は、播種 36 日後では 0.1 mg/kg、播種 114 日後では検出限界未満でございました。

一方で、pH6.7 土壌区における放射能残留は、pH7.5 土壌区よりも高いものでございました。

播種 36～70 日後における未成熟のてんさいには、最大で 18% の放射能が存在しております。

続きまして (3) てんさい③の試験です。こちらは、¹⁴C-ベンダイオカルブを土壌処理して試験が実施されております。

処理 46 日後には親化合物、M1 抱合体、M3 抱合体等の代謝物が検出されております。

処理 90 日なりますと、放射能残留量は非常に低いものでございました。

てんさいにおけるベンダイオカルブの推定代謝経路としては①～④のような経路が考えられております。

(4) とうもろこしの試験です。¹⁴C-ベンダイオカルブを用いた試験でございまして、親化合物につきましては、処理 10 日～125 日後の濃度が 1.4 mg/kg 及び 0.01 mg/kg というように、経時的に減衰していることがわかるかと思えます。

また、主要代謝物としては、M1 の抱合体や M3 というようなものが認められております。

収穫期における放射能のほとんどが、繊維結合性の残留物として存在しておりました。

(5) では、水稻を使った試験が実施されてございまして、¹⁴C-ベンダイオカルブを茎葉または水面に処理して試験が実施されております。

検出された代謝物としては、てんさいやとうもろこしと類似しておりました。また、茎葉処理区におきましては、親化合物の濃度というのは経時的に減少しているという結果を書いております。

11 ページの方にまいりますが、主要代謝物としては、M1 の抱合体というようなものが検出されてございまして、ほかの代謝物としては繊維結合性の残留物としてその放射能の多くを占めているという結果が書かれております。

一方で、水面処理区の方でございますが、こちらは主要代謝物としては M1 抱合体が認められております。茎葉処理区と同様に繊維結合性残留物が多くを占めておりました。

(6) 大麦でございますが、こちらは ¹⁴C-ベンダイオカルブを土壌処理して試験が実施さ

れております。

結果につきましては、水稻と類似しておりまして、大麦では M3 の抱合体といったものが認められております。

未同定の水溶性抽出物及び繊維結合性残留物が残留放射能の多くを占めておりました。

(7) では、なたねを使って試験がなされております。こちらは放射能を土壌処理して試験が実施されております。

主要代謝物としては M1 の抱合体及び M3 の抱合体ではございましたが、収穫期においては未同定の水溶性抽出物及び繊維結合性の残留物が最も多くを占めておりました。

14 行目に主要代謝経路が書かれておりまして、こちらは田村先生から加筆をいただいたものでございます。

3. 土壌中運命試験でございます。

(1) では、好氣的土壌中運命試験が実施されております。ベンダイオカルブは、CO₂ 及び未同定の結合残留物に分解されております。推定半減期は 5 日間と算出されております。ベンダイオカルブの主要な分解経路は光分解であるということが書かれております。

(2) では、嫌氣的土壌中運命試験が実施されております。ベンダイオカルブは本条件では M1 に加水分解されますが、その先の反応はほとんど進んでおりませんでした。

4. 水中運命試験でございます。

(1) (2) と、こちらは田村先生から加筆をいただきましたが、両試験とも米国、EPA のレポートに書かれた内容でございます。

まず (1) 加水分解試験でございますが、pH5、7、9 の条件下で試験が実施されておりまして、5 行目、6 行目でございますように、アルカリ領域で分解が進むことがわかるかと思えます。

(2) 水中光分解試験が実施されております。水中における光分解はベンダイオカルブの主要な分解経路ではないということでございますが、推定半減期は 187 日と算出されております。

5. 土壌残留試験でございますが、結果は表 2 に示されているとおりでございますが、推定半減期は 2~70 日でございます。

6. 作物残留試験でございますが、国内における作物残留試験成績は提出されておられません。

7. 乳汁への移行試験でございます。この試験につきましては、JMPR の方に記載があるということで、田村先生から御指摘をいただいております。

結果でございますが、有機溶媒抽出画分と水溶性画分双方ともに親化合物を始めとする幾つかの代謝物が見つかってはいますが、いずれも定量限界未満であるという結果になっております。

ここまでは、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生、植物のところから環境に含めてお願いします。

○ 田村専門委員

事前に御連絡していた分がすべて修文されています。結構かと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。私の方のも直っていますけれども、代謝のところ、てんさいのところで一まとめにしようかと思って書いてしまいましたが、これは、全部最後の 12 ページのところに田村先生のまとめが書いてあります。てんさいからなたねまで、少し違いはありますけれども、基本的に代謝経路はほとんど同じですので、このまとめでいいのではないかと思います。

ですから、10 ページの方のてんさいのところの推定代謝経路のところは切っていただいて結構だと思います。

どうぞ。

○ 平塚専門委員

質問なのですが、12 ページのアンダーラインでおまとめいただいたところの文章の中で、カーバモイル基窒素の酸化による M3 となっているんですが、M3 というのは、メチルカーバモイル基のメチル炭素の水酸化体ではないかと思うんですけれども。

○ 上路座長

ちょっと待ってください。M3 というのは、どうでしたか。

○ 渡邊評価専門官

私も確認したんですけれども、平塚先生の御指摘のとおり、N-メチルのところが、N-ヒドロキシメチルになっているようなものなので、そのように適切に修文したいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生、いいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 田村専門委員

構造式は載っていましたね。

○ 上路座長

構造式は載っております。追いかけたつもりでいたんですが、ちょっと表現が違うものですから。

○ 田村専門委員

すみません、構造式は何ページですか。

○ 上路座長

構造式が、参照 2 の 44 ページですね。M3 というのが真ん中、N-ヒドロキシのところ

すね。

○ 田村専門委員

メチルヒドロキシですね。

○ 上路座長

いいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、環境のところもいいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それでは、14 ページ以降の急性毒性からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

14 ページ、8. 一般薬理試験については、参照した試験には記載がございませんでした。

9. 急性毒性試験でございます。その下に「事務局より」というように書かせていただいておりますが、これは先ほど簡単に説明させていただきましたとおり、ベンダイオカルブにつきましては、基準参照国であります JMPR と豪州で毒性評価が行われているということから、JMPR と豪州の評価資料に基づいて評価を進めることになるというのが原則でございます。

米国については、本剤の基準参照国にはなっておりませんので、原則としては、先ほど申し上げましたとおり、豪州と JMPR の 2 つの評価資料に基づいて評価をしていただくというようなことになると思います。

しかしながら、JMPR、豪州の資料には、動物の系統や匹数等の情報がないものにつきましては、その情報についてのみ米国の資料から引用しております。

また、米国の評価資料にのみ記載された試験、これは後ほど御説明させていただきますけれども、例えば皮膚感作性試験だとかラットの 90 日間の亜急性の吸入毒性試験、ラットの発生毒性試験につきましては、EPA、米国 EPA の資料を基に記載させていただいております。

(1) 急性毒性試験について、ベンダイオカルブと代謝物 M1 について試験がなされております。

原体につきましては表 3 に示されているとおり、急性毒性が強いものでございました。

また、15 ページにまいりまして、M1 の結果が出されておりますが、M1 につきましては普通物相当であるということがわかるかと思っております。

(2) につきましては、ニワトリを使って急性遅発性神経毒性試験が実施されております。最高用量群と中間用量群の 378 mg/kg 体重投与群で、死亡例が認められております。

遅発性神経毒性を示唆する神経病理組織学的な所見は認められておりません。

(3)でも、2本目として、急性遅発性神経毒性試験がニワトリを使って実施されております。

結果といたしましては、21行目に書かれてございますとおり、毒性所見及び遅発性神経毒性を示唆する神経病理組織学的所見は認められておりません。

17行目、18行目に書かせていただきましたが、(3)で使ったベンダイオカルブについてのグレードについて、ラボラトリーグレードというふうに記載がございまして、これについては純品という扱いでいいのかというような問いかけをさせていただいております。

10. 眼・皮膚に対しての刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

刺激性につきまして、眼に対してはごくわずかながらの刺激性、また皮膚に対しては軽度の刺激性が認められております。

16ページ、モルモットを使った皮膚感作性試験の結果でございますが、こちらでは陰性でございました。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。まず、最初に、中澤先生の方から何か御指摘がございますか。

○ 中澤専門委員

特にありませんが、ラボラトリーグレードというのは、正確なところは知らないんですけども、普通、試薬がリージェントグレードですね。ですから、それよりは、むしろ純度が低いのではないかと想像するんですけども。

○ 上路座長

それは、具体的には。

○ 中澤専門委員

恐らくこのラボラトリーで合成したという意味ではないでしょうか。もしかしたらすごい純度が高い可能性もあるけれども、あるいはすごい夾雑物が多い可能性も否定できない。可能性ですけどもね。

○ 上路座長

純度検定していないと、何とも言えないですね。でも、これはあえて表現として書かなくてもいいわけですね。純品をと書く必要はない。

○ 渡邊評価専門官

詳細がわからないので、別にここはラボラトリーグレードとして書いておいても、特に問題ないかなと思いますけれども。

○ 上路座長

ほかに、このところはよろしいでしょうか。

それでは、次のところに移ってください。

○ 渡邊評価専門官

11. 亜急性毒性試験でございます。(1) ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験でございます。

結果につきましては、11 行目以降に書かれているとおりでございます。本試験では 400 ppm 以上、全投与群において全血のコリンエステラーゼ活性阻害 20% 以上が認められたということで、この試験では NOAEL は取れておりません。

(2)、ラットの 90 日の亜急性毒性試験でございます。この試験におきましては、雄 50 ppm 以上、雌では 250 ppm 以上で全血コリンエステラーゼ活性阻害が認められたということで、無毒性量としては雄で 10、雌では 50 ppm と結論づけられております。

(3) におきまして、イヌの 16 週間亜急性毒性試験が実施されておりますが、こちらでは、100 ppm 以上投与群の雌雄でやはり全血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、無毒性量としては雌雄とも 20 ppm となっております。

(4) ラットの 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施されております。米国の資料に記載がございます。

この試験におきましては、0.00197 mg/L 以上の投与群の雌雄で、先ほどと同様に全血のコリンエステラーゼ活性阻害が認められたということで無毒性量としては、雌雄とも 0.00018 mg/L であると算出されております。

(5) におきまして、ラットを使った 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施されております。

この試験におきましては、全投与群において、全血コリンエステラーゼ活性阻害が認められたということで、無毒性量は取れておりません。

(6) では、参考データとして記載させていただいておりますが、ハムスターを使いました 30 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

この試験におきましては、検体投与の影響は認められておりませんので、無毒性量としては雌雄とも 500 ppm と考えられております。

(7) では、代謝物 M1 を用いた 16 日間の亜急性毒性試験がラットを使って実施されております。この試験におきまして雄では毒性所見は認められておりません。雌につきましては 80 mg/kg 体重以上になりますと、卵巣の重量の低下が認められております。したがって、無毒性量としては、雄では 1,280 mg/kg 体重、雌では 20 mg/kg 体重であると考えられております。

少し戻っていただきまして、16 ページの方に、相磯先生から亜急性毒性試験全体を通じてのコメントをいただいております。(1) の試験とハムスターを使った (6) の試験を参考データとした理由は、というようなことでコメントいただいております。これらの取扱いは、とりあえず評価書のたたき台の方としては参考データとして取り扱わせていただいておりますが、もし、必要がないという御判断があるようでしたら適宜これらのデータについては完全に削除するような方向で対応させていただきたいと思っております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。相磯先生、古いデータだからということだと思っただけですけども、削除してもいいという判断が出ていますけれども、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

データがこれしかない。その古いデータを削除してしまうと、ほとんど残らなくなってしまふので、残すしかないかなと思っています。

○ 上路座長

全体が古いですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

参考データとした理由がわからないということですね。

○ 相磯専門委員

これまで、古いデータは、1970年代といったデータを大体参考データとして扱っていましたが、ほかにもたくさん古いデータがあります。ハムスターのデータと(1)だけが参考データとして扱われた理由が知りたかったというだけですけども、納得しました。

○ 上路座長

わかりました。では、このまま参考データとして掲載しておくということで、よろしいですね。

あと、ほかの先生方、お気づきの点ございますか。亜急性のところはよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、その次の慢性毒性、発がん性試験のところをお願いします。

○ 相磯専門委員

1つよろしいですか、(2)で修文してはいますけれども、90日間のラットのところですが、これはすべて推論で書いている部分ですから、削除しても構わないかなと思って削除しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、19ページの方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

12.慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず(1)では、イヌを用いた2年間慢性毒性試験が混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、14行目にございますとおり、100 ppm以上投与群の雌雄で血中のカルシウムが低下したというような理由から、無毒性量としては雌雄とも20 ppmであると考えられております。

豪州につきましては、20行目以降に書かれておりますが、最終的に出されております無毒性量は、JMPR及び豪州とも20 ppmと変わりはないんですけれども、100 ppmで認められている所見が、豪州におきましては、軽度の飲水量の低下ということが書かれております。

最終的に、若干、JMPRと豪州とで見解が異なっておりますので、どちらの見解を採択するかということの後ほど御議論いただければと思います。

(2) ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施されております。

供試されたラット、SDラットでございますが、このラットにつきましては後ほど御説明いたします。1世代繁殖試験で得られた児動物を使って試験が実施されたものでございます。

結論から申し上げますと、20ページの28行目でございますとおり、雄につきましては20 ppm以上投与群で水晶体の混濁が増加しているということ。また、雌につきましては、200 ppm投与群で全血のコリンエステラーゼ活性の阻害が認められたということで、無毒性量は雄で2/10 ppm、雌では20 ppmと考えられております。

21ページにまいりますと、相磯先生から詳細なコメントをいただいております。

また、前に戻って大変申し訳ございませんが、5ページの要約のところ、西川先生から、この試験のラットで認められたリンパ網内系の腫瘍について、この腫瘍については有意な増加が認められたわけではなくて、JMPR、EPAでも発がん性は否定されているというように、発がん性は認められていないという修正案をいただいております。

20行目に同様に腫瘍性病変についての記載はありますが、個々の病変で、発生頻度を見ますと有意な増加ではないということで、31行目のところに発がん性が認められないというように文言を付け加えればいいのかと考えております。

また、21ページの方にまいりまして、相磯先生の方から3点ほどコメントが出されております。

まず、1番目でございますが、20ページの2行目、3行目に書かれている生存率についての御指摘でございます。こちらは西川先生からも同じところにつきまして、生存率につきましてはコメントがございまして、対照群での生存率の数字を確認する必要があるのではないかとというようなことと、生存率が低過ぎるのではないかとすることをポイントとして2人の先生方からコメントいただいております。

また、2番目のコメントといたしましては、コリンエステラーゼ活性阻害のところについて8行目でございますとおり、最終と殺時には認められなかったということで、絶食して検査したかどうかということを確認する必要があるのではないかとすることをコメントとしていただいております。

3番目といたしましては、雄で認められた水晶体の混濁についての取扱いについて2つのコメントをいただいております。

①のポイントとしては、豪州では水晶体混濁を加齢性の変化としているということで、22ページの4行目になりますけれども、こちらは豪州の見解を書かせていただいているん

ですけれども、水晶体の混濁については、加齢によるものと考えられたというような記載がございます。

また、ほかのカーバメート系殺虫剤で同様の所見があったかどうか調べてほしいというような御提案がございまして、総合第一部会で、本年 10 月 8 日にメチオカルブについて評価をしていただいておりますので、メチオカルブについて調べましたところ、同様の所見は認められておりませんでした。

また、本試験に供試したラットについては、1 世代の繁殖試験で得られた児動物であるということ、先ほど御説明いたしましたけれども、胎児の器官形成期に影響を受けた可能性を検討する必要があるのではないかというようなことをコメントとしていただいております。

②の方でございまして、こちらは、水晶体混濁については JMPR よりもむしろ EPA の方に簡潔な記載があるということで、この部分については、EPA の評価結果を参考にしてこの評価書に反映したらどうかというようなコメントをいただいております。

いずれにいたしましても、本試験がベンダイオカルブの ADI 設定に当たっては、設定根拠となる重要な試験でございまして、豪州との評価結果の見解の相違とともに、後ほど御議論いただければいいかと考えております。

(3) の方では、マウスの発がん性試験が実施されております。

結果から申し上げますと、18 行目にございまして、雄におきましては 1,250 ppm 投与群で白内障等が、また雌につきましては 50 ppm 以上投与群で腎臓の重量の増加が認められたということで、無毒性量としては雄では 250 ppm、また雌では 50 ppm 未満であると考えられております。発がん性は認められておりません。

本試験につきまして、相磯先生から 2 つほどコメントをいただいております。

1 つ目は、14 行目にございまして生存率についてでございまして、対照群の生存率についても確認する必要があるというようなコメントの内容でございまして。

また、2) のコメントでございまして、こちらは EPA におきましても同様の試験について考察がなされておきまして、EPA の方の考察におきましては、雄で認められました精巣重量の増加以外は検体投与によるものではないというような記載が実際にございました。

また、この試験につきましては、慢性経口毒性試験とは考えられないというような理由から、LOAEL 及び NOAEL は出せなかったという記述がございましたので、この評価書案に書かせていただいておりますとおり、雄の 1,250 ppm 投与群で認められた白内障などや 50 ppm 以上投与群の雌で認められた腎臓の重量増加を毒性影響とするか、否かを検討する必要があるという内容でコメントをいただいております。

ここまで、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 19 ページの方に戻っていただきまして、結局このところが全体として ADI の決定に関わってくると思いますので、いわゆるどれを無毒性量

として取っていくのかということも含めて、御検討いただきたいと思います。

まず、最初に、19 ページのところですがけれども、豪州の方で 100 ppm 以上投与群で軽度の飲水量低下が認められた。それで、無毒性量は 20 ppm というふうに書いてありますけれども、飲水量の低下というものは、今まで毒性評価として取ったことはないですね。飲水量低下というのがありますか。19 ページの豪州の評価のどれを ADI の根拠にするかというのに関わってくるものですから。

○ 西川専門委員

普通は取らないと思いますので、まだ、カルシウムの方がいいのではないかと思います。

○ 上路座長

はい。では、そうすると、豪州のところは参考として置いておくぐらいのところ、このところは毒性評価と入れない。

赤池先生は、この辺はどうでしょうか。

○ 赤池専門委員

やはり、食事量の低下というのは、取るとは思いますけれども、飲水量というのは取ったものは見たことはありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、(1) のところの無毒性量、雌雄ともに 20 ppm、血中カルシウム低下というところで、まず、一つ取っておくということですね。

次の 20 ページの上の方で生存率のところ、ここの表現をどうするかという西川先生の方から、あるいは相磯先生の方から生存率ということがコメントとして出てきています。事務局の方では、これ以上確認できませんというコメントですがけれども、相磯先生、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

確認できないのであるのならば致し方ないと思いますが、やはり、生存率が極端に低いものは、その旨記載しておいた方がいいような気がしますが、生存率が低かったという、このままでいいのですね。

○ 上路座長

このまま残しておく、西川先生の方からも同じような御指摘があるんですけれども、先生の方の御判断は。

○ 西川専門委員

全く同じです。

○ 上路座長

では、残しておくということで、よろしいですね。

次の 20 ページの 17 行のところ、西川先生の方から、水晶体混濁、ここのところで増加傾向にあるというところですがけれども、これに対してどうしましょう。ほかのところも水晶体混濁が出ているんですね。

○ 西川専門委員

増加傾向のみをもって無毒性量が決められているように受け取れますが、傾向だけでは、普通とりませんので、この扱いはやはり慎重にしないといけないと思います。

○ 上路座長

そうですね。全体を見れば、ここら辺が無毒性量のところに引っかかってくるんですけども、どの現象を標的にするのかというところで引っかかってくると思う。

そうすると、この文章は、一応、残しておいて、どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

21 ページの方に相磯先生から、コメントをいただいておりますが、この記載については、EPA の評価書の書き方が非常に参考になるのではないですかという内容のコメントいただいているんですけども、もしよければ、水晶体混濁については、EPA の評価書の記載に基づいて書くというのも一つの手なのかなと考えているんですけども、そこら辺は、相磯先生いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

コメントにも書きましたけれども、私の理解では、傾向検定というのは、その所見の傾きを見ている。ですから、何 ppm 以上で増加傾向が有意、そういう形にはならないんです。コントロールゼロ地点として、トップドーズまでどういう傾きになっているか。

ですから、これでこの記載が本当に、確かに元の JMPR は、こういうふうに書いていますが、それを見ていて疑問に思って、EPA の 25 ページを見ていただきたいのですが、参照 5 の 25 ページ、83-1A、第 2 パラグラフ、ここに実際の発生率が記載されています。コントロールが 8%、最低用量が 5%、20 ppm ですか、これが 16%、トップドーズが 36%。

そうしますと、実際に有意差が出るのは、Fischer 検定ではトップドーズだけではないかと。ただ、EPA の方では、同じパラグラフの下の方で、LOAEL を 20 ppm とはしていますけれども。

もう一つ気になるのは、白内障という加齢性変化を取り上げるのは慎重にした方がいいのかなと思います。

ちなみに、次のマウスの 2 年間の発がん性の試験のところですけども、白内障につきまして、JMPR の方での記載は、89 週で probable increase になっているます。恐らく増加していると、ですからかなり微妙な線で所見が出ている。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、豪州の考え方の水晶体混濁が加齢性変化という考え方が基本にあって、これをすぐに毒性評価として取る必要ないと。

○ 相磯専門委員

すぐ飛び付くのは危険かなと思いました。それでこれまで本調査会の方で、カーバメート系の殺虫剤で投与の障害があったかどうか確認してみたんですけども。

○ 上路座長

先ほどなかったと。

○ 相磯専門委員

ないという話なんですけどね。

○ 上路座長

わかりました。赤池先生、カーバーメートの方では、こういう事例というのは。

○ 赤池専門委員

私もそこまで調べたことがないので、確たることは言えませんが、少なくともはっきりと白内障を起こすという毒性の報告は、出ていないように思いますけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 赤池専門委員

ただ、いわゆるレンズの混濁というのは、副作用としては重篤のものだろうとは思いますが、ですから、無視はできない。

ただ、相磯先生もおっしゃっていますように、加齢性に起こってくるものですので、本当に有意差がどこで付いているかということが非常に大きな問題ですので、それがはっきりしない場合に線を引くのは非常に難しいと思います。

○ 上路座長

西川先生の御判断は。

○ 西川専門委員

参照5を見ますと、水晶体混濁に関しては、雄だけの記載しかありません。雄だけで言いますと、EPAがLOAELを20 ppmと取っているわけですから、ここで有意差が付いたという判断も可能だとは思いますが。更に続けてNOAELが10 ppmとはっきり書いてあるので、これについては評価書案と全く一致するわけです。

したがって、評価書案で増加傾向とあるのは「増加が見られたが」にした方がいいと思います。ただ、雌については記載がないのでわかりません。

○ 上路座長

では、今、西川先生からコメントいただきましたので、そういう形に直していただくということで、あまりあいまいな増加傾向と取らないようにという御指摘です。

○ 渡邊評価専門官

相磯先生はいかがですか。

○ 相磯専門委員

よろしいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、水晶体のところはそれでいいですね。

どうぞ。

○ 堀本専門委員

水晶体のところ、先ほど言われた、先に発生毒性試験の胎児で、眼の混濁が増加しているという所見が気になっていて、その辺との関係性というのはあるのか、ないのか判断しかねているのですが、評価書案の26ページです。

○ 上路座長

ありますね。またここになりましたら、また前に戻らせていただきます。ありがとうございます。

それでは、一応そういうことで、今のところは、残った問題はありますか。

○ 相磯専門委員

あと一つ、コメントさせていただいた点ですけれども、コリンエステラーゼ活性、最終と殺時の見られなかったと、コリンエステラーゼ活性の阻害が見られなかったというのは、20ページの8行目ぐらいに書いてあるのですが、これは通常最終と殺時には、一晩絶食をかけるのではないかと思います。

この2行ぐらい前に絶食を一晩すると、採血1時間前に、失礼しました。間違えました。

○ 上路座長

絶食の指摘がありました。

○ 高橋評価専門官

5行目のところですね。

○ 相磯専門委員

そうですね、一晩絶食すると、コリンエステラーゼの活性阻害は見られなかったと書いてありますね。

通常定期解剖の前は絶食をかけるのが普通ではないかと思うのですが、殊更これを、最終と殺時は見られなかったと書いてしまうと、長期投与してしまったときには、コリンエステラーゼ活性はなくなってしまうというふうに誤解を受ける可能性がある。

○ 上路座長

そうすると、この部分を削除すると。

○ 相磯専門委員

確認ができればいいんですけれども。

○ 上路座長

赤池先生、ここのところはよろしいですか。

○ 赤池専門委員

恐らく、相磯先生が御指摘のとおりだと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 西川専門委員

発がん性についてですけれども、よろしいでしょうか。

○ 上路座長

認められなかったということになってはいますけれども。

○ 西川専門委員

表4を見ますと、リンパ網内系腫瘍の頻度が書いてあり、細網肉腫とか、非常に古臭い名前を使っていますが、リンパ腫あるいは悪性リンパ腫が現在使われている用語だと思います。それはともかく、リンパ網内系腫瘍の出現頻度が書いてありますが、これはどうまとめても有意差が付くと思われません。例えば、雄のコントロール3匹に対して200 ppmで6匹ですが、統計をかけているのはそれではなくて、それプラス他の腫瘍、21ページのところですけれども、計のところで書いてある数値は、それ以外の腫瘍を合わせてのものであるわけです。それで有意差が付いたと言っているのも、要するに、リンパ網内系腫瘍が有意に増加したわけではなく、すべての腫瘍を合わせると増加したということのようです。けれども、通常はこういう場合には発がん性があるとは判断しないので、1982年のJMPRには確かにそういう記載がありますが、1984年ですか2年後のJMPRでは発がん性なしと明記していますし、EPAの文章でも発がん性はないと明記してありますので、ここは発がん性はないと書いた方がいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、表4の上のところに明確に発がん性がないというような表現を書いておいてください。追加をお願いします。

ありがとうございました。あとは、(3)のマウスのところも発がん性が認められなかったと書いてありますからこれでいいですね。

(2)のところの最後に発がん性は認められなかったと書いてありますね。

○ 西川専門委員

マウスについてはもともと書いてあります。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。それでは、23ページの生殖発生毒性のところをお願いします。いいですか、渡邊さん、何か残っているところありますか。

○ 渡邊評価専門官

(3)の相磯先生からのコメントもありがとうございます。2点ほど出されているんですけども、マウスの試験です。

○ 上路座長

はい、どうぞ。

○ 相磯専門委員

まず、第1点目の生存率については、これ以上追いかけるようがないということで、このまま記載するということ。

あと、本試験で出てきている白内障などの毒性所見ですけれども、参照5の26ページの83-2B、マウススタディー、1980年の第2パラグラフ、このところで評価を慢性毒性フィーディング試験とは考えていない。そしてLOAELとNOAELは、割り振れなかったとして

います。

その下に、なぜそうなかったかという理由だと思うのですが、これは用量設定について、緊急会議を行っていて、トップドーズの下の辺りからコリンエステラーゼの全血とプラズマの阻害が辛うじて認められたという程度の変化でもって、試験した用量を認めているわけですから、かなり用量設定としては低い用量で試験がされている。

USEPAは、こういう評価をしているわけですから、毒性所見としては何もなかったというふうに考えていいのではないのでしょうか。

そして、JMPRの方のマウスのスタディーですけれども、8ページのところに少し記載があるんですけれども、白内障については、先ほど申しましたように、89週で「probable increase」というふうになっております。

○ 上路座長

そうすると、相磯先生のお考えとしては、EPAのデータというものをこの考え方ののっとして、評価書をまとめておいた方がいいという判断ですか。

○ 相磯専門委員

というか、EPAの考え方も、こういう評価もあるということを理解した上で1,250 ppmの雄の白内障を所見として取る。

○ 上路座長

そうすると、この結果はこのままでいいという判断でいいですね。

○ 相磯専門委員

それはいいと思います。あと、50 ppm以上の雌の腎臓の重量と比重量、これはどうなるかなど。50 ppmというと一番下の用量ですね。

○ 上路座長

そうですね。そこまで落ちてしまうわけですね。

○ 相磯専門委員

そこまで落としていいものかどうか。USEPAが濃度が低過ぎて緊急会議を開いているような用量設定で、一番下の用量まで毒性所見を引っ張って持っていったいいのか。

○ 上路座長

わかりました。西川先生どうでしょうか。50 ppmを無毒性量とする必要はないという考え方ですか。

○ 西川専門委員

マウスの試験ですね。

○ 上路座長

マウスの発がん性試験です。

○ 西川専門委員

相磯先生の意見でいいと思いますが。

○ 上路座長

相磯先生の御意見に従いますと。

○ 西川専門委員

すみません、正確には、よく聞いていませんでした。

○ 相磯専門委員

この試験では、50 ppmの腎臓の絶対重量と比重量の増加、これを50 ppmを毒性として採用しているわけです。この50 ppmというのは、この試験での最低用量なんです。50、250、1,250 ppm、の最低用量です。

ところが、EPAの方では、この試験そのものが、用量が低過ぎたのではないかと思って緊急会議を開いて、コリンエステラーゼの阻害が認められたということで、用量の妥当性を認めているような試験ということが、そういう低用量でやったと考えられる試験で、最低用量の50 ppmまで毒性所見を引っ張って取ってしまっているのだろうか。

○ 上路座長

ということは、18行目に書いて、50 ppm投与群の雌のデータというのは。

○ 相磯専門委員

ちょっと疑問だなということです。1,250 ppmの方は、恐らく「probable increase」となっていますので、これは取ってもいいのかなと思います。

○ 上路座長

ということは、本試験においては、1,250 ppm投与群の雌で白内障と、あるいは雌で死亡率増加でしょうか。そのところで抑えていって、無毒性量は、雄、雌ともに250 ppmですか、今のお話からいくと、それでいいということになりますね。

○ 西川専門委員

よくわかりました。雌の50 ppmをどうするかという話ですが、統計学的に有意な変化であれば、仮に用量設定が低過ぎたかもしれないとしても、有意として取ってもいいかもしれません。ただし、その辺は詳しいデータがないのでよくわかりません。

○ 上路座長

どうでしょう、ここはそんなに大きな問題ですか。ADIの決定につながらないと思うので。

○ 相磯専門委員

わかりました。では、このままで、統計的に有意だというところで。

○ 上路座長

ばたばたしてすみません。

その次に13番の生殖発生毒性をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

23ページ13番、生殖発生毒性試験です。1世代繁殖試験3本試験がされております。

まず(1)繁殖試験①でございます。CFYラットを使って7日間混餌投与して試験が実施されております。

試験の結果でございますが、200 ppm 投与群の親動物、雌の妊娠期間中の体重増加、また、児動物においては、同腹児数及び哺育4日から離乳までの児動物の体重において、検体投与による悪影響を示唆する所見が認められております。

したがって、NOAELとして親動物、児動物ともに20 ppmと考えられております。

繁殖能に対する影響は、認められていないというような結論となっております。

豪州の見解につきましては、17行目以降に書かれておりますが、NOAELとしてはJMPR、豪州とも同じではございますが、所見の書き方が若干異なっているところがございます。

23行目に、2本目の1世代繁殖試験が実施されております。混餌投与によって試験が実施されておきまして、最高用量群800 ppm投与群の母動物において体重増加抑制、また、児動物では、哺育期間中の生存率の低下や、体重増加抑制が認められております。

したがって、無毒性量は母動物、児動物ともに400 ppmと考えられております。こちらの試験でも、繁殖能に対する影響はございませんでした。

(3)、3本目の1世代繁殖試験でございますが、こちらも混餌投与によって試験が実施されております。

親動物におきまして、800 ppm以上の雄と400 ppm以上投与群の雌において、軽度の発育抑制等が認められております。

また、児動物におきましては、8行目でございますとおり、400 ppm以上投与群で、軽度な出生時の低体重、これは有意差のないものでございましたが、認められたのみであるということで、児動物については毒性所見がないと最終的に結論づけております。

したがって、無毒性量として親動物の雄では400 ppm、雌では200 ppm、児動物におきましては800 ppmというような値が算出されております。繁殖能に対する影響はございませんでした。

(4)では、ラットの3世代繁殖試験が混餌によって試験が実施されております。

結果につきましては、25ページの方に書かれておりますとおり、親動物につきましては、雄の50 ppm投与群で、加齢性の腎症の発生頻度が増加しておきまして、雌では不規則性の周期等が認められております。

一方で、児動物におきましては50 ppm以上投与群で生存率の低下が認められているということで、無毒性量として、親動物及び児動物では10 ppmと考えられております。

(5)では、発生毒性試験、ラットの1本目の試験が行われております。SDラットに強制経口投与して試験が実施されております。

結果でございますけれども、母動物につきましては、10 mg投与群で、筋攣縮等が、また、胎児におきましては母動物当たりの生存胎児数の減少等が認められておりましたので、無毒性量としては母動物、胎児ともに2.0 mg/kg体重/日であると考えてられております。催奇形性はございませんでした。

(6)、ラットの②の試験でございます。こちらもSDラットを使って強制経口投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、母動物におきましては、4 mg/kg の投与群でコリンエステラーゼ活性阻害に特徴的な毒性症状が認められております。一方、胎児には毒性所見は認められておりません。したがって無毒性量として母動物では1 mg、胎児では4 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性はございませんでした。

(7) では、ウサギを用いた発生毒性試験が実施されております。ニュージーランド白ウサギに強制経口投与して実施されております。

母動物につきましては、全投与群で用量相関性の全血コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

一方で、胎児では、2.5 mg 以上の投与群で、眼の異常、主に混濁等が認められております。

NOAEL の方でございますが、母動物では、全投与群で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、1 mg/kg 体重/日未満、一方で胎児におきましては1 mg/kg 体重/日であると考えられております。

ここまでは、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、前に戻っていただきまして、13 番 (1) の 1 世代繁殖試験から、23 ページは何か御質問等ございませんでしょうか。

なければ、西川先生の方から 24 ページの 8 行目、出生時低体重 (有意差なし)、これを取りますかというあれが入っていますけれども。

○ 西川専門委員

「有意差なし」に目が止まって、これをとるのかなと、単純に。

○ 上路座長

そうすると、これはあえて要らないのではないかと、400 ppm 以上投与群で、そこどころ外すということですね。

○ 西川専門委員

取るかどうかは専門家の判断で決めていただければと思います。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 堀本専門委員

ちょっと確認したいんですけども、有意差なしというのは、どこから引っ張ってきたんですか。ほかのところにも括弧書きで有意差に関する記載が入っていますね。それを私は探してきたのですが、この根拠というのはどこ。

○ 上路座長

この有意差なしは。

○ 渡邊評価専門官

本文中には、有意差なしという言葉は書いていないはずなので、今、確認したんですけ

れども、ないと思います。

○ 上路座長

わずかに減っていると。そういうことですね。

○ 堀本専門委員

7番の、発生毒性のところにも「(有意差なし)」というただし書きが入っています。

○ 上路座長

そうすると、有意差なしというのは、あまり明確な根拠はないなら、まずこれは外すということですね。

そうすると、西川先生、もし、有意差なしというのがなかった場合はどうしますか。載せておくということによろしいですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 上路座長

「(有意差なし)」を外して入れておくことにします。

あと、24ページの下の方に、尿管拡張という言葉が、後ろのページに、兎動物の所見のところに尿管拡張でしょうかと書いてあるんですが、これは先生の方から。

○ 堀本専門委員

これは恐らく、細かいのはわからないんですが、ここに書いてあるのは、多分、その前のところの「hydronephrosis」は、従来だと、多分、「hydroureter」という形の所見ではないかと。要するに、尿管水腫、拡張がひどくなったような所見で、よく以前は使われていた用語なので、多分、それに相当するのではないかというふうに思います。

○ 上路座長

そうすると、今だったら尿管なんですか。

○ 堀本専門委員

水腫という、要するにここに書いてある水腎症とセットの形でよく出てくるんですけども、今は、尿管拡張という所見で取っているんですけども、多分、この当時のレポートは、こういう形の所見で取っているんだと思います。水腎症との尿管水腫という用語を使って問題ないと思います。

○ 上路座長 そうすると、この前に水腎症と尿管拡張というのを並べておいてもおかしくないんですか。いいということですね。

○ 堀本専門委員

はい。ちょっとこの試験のところで確認したいんですけども、これは検体摂取量が出ていないんですが、ppmだけの毒性量という形でいったときに、こういう試験が評価の対象の試験として、無毒性量を取っていいのかどうか、最初から疑問を持ったんです。あくまでも所見的には参考データという位置付けの評価でないと、ADIを決める対象の試験に、これまでどういうふうな扱いになっているかわからないんですが、横並びで評価をできる

のかなというのが疑問に思ったんですが。

○ 上路座長

もし、これが参考資料になったら、皆、参考資料になってしまいますね。

○ 堀本専門委員

ですから、最後のところに、0.5 mg/kg 体重/日というのが25ページの上のところに出てきているんですが、これはどこから引っ張ってきているんですか。

○ 渡邊評価専門官

これは、米国の方に唯一これが載っていたので、これは情報として書かせていただいたんですけども、すべての投与群で検体摂取量が載っていなかったのも、これ以上調べようがないのが実情です。

○ 上路座長

これ以上はデータの集めようがないということですけども。

○ 堀本専門委員

それを、こういうような ppm での表示で ADI を決めるというのが、私はわからなかったんです。

○ 上路座長

先生のお考えとしては。

○ 堀本専門委員

有意とする根拠としてあるのが、(4)の3世代試験、米国からのデータからも0.5 mg/kg 体重/日と出ているのであれば、これは評価の対象にしていけます。ほかの試験というのはそういう意味では、参考という形になるのかなと思います。

○ 上路座長

西川先生、ここら辺の考え方はどう整理したらいいんですか。

○ 西川専門委員

よくわかりません。少し時間をください。

○ 上路座長

データの信頼性とか、そのまま ADI を決めるときの比較として持っていけるかどうかですね。

では、先生に考えていただく間に、あと、ウサギの発生毒性試験のところ、目の異常、主に混濁ということ、あるいは発生頻度増加、有意差不明、ここら辺の考え方、堀本先生どう考えますか。先ほどお話しされていましたが。

○ 堀本専門委員

ですから、この辺がさっきの長期毒性の方の所見との関連性というのが、私もあるのかないのかわからない、検討していただきたいと思います。

○ 上路座長

あと、ここの発生毒性試験のウサギのところは催奇形性、無毒性量、ここは単位が出て

いると。

○ 堀本専門委員

用語のところ、細かいところが気になっておりますが、(3)の1世代繁殖試験、24ページなのですが、6行目のところの交配前期間の延長とありますが、正確に言うと交尾前、要するに、同居させてから実際に交尾が起こるまでの期間を評価しているんだと思います。

○ 上路座長

ほかに。

○ 堀本専門委員

もう一つ、今のところの試験ですと、24ページの4行目のところの、投与期間の雌のところも、交配1週間前からということで、前を入れていただきたいと思います。

あと、母動物のところの発育抑制という用語を、多分前のときでも、体重増加抑制というような表現にしていたのではないかと思います。

○ 上路座長

あと、お気づきの点はありますか。

○ 堀本専門委員

もう一つは、(6)のラットの発生毒性試験のところ、子宮内での後期の胎児死亡が多く見られたというのが、母動物の毒性という形になっていますけれども、この場合、胎児側の方の所見とみなす方が妥当かなと、特に母動物のように強い毒性が出ているわけではなくて、二次的な形で死んでいるのかなというのがちょっとあって、必ずしも胎児には何もないというのが少し引っかかる。

○ 上路座長

何行目ですか。

○ 堀本専門委員

25ページの29行目から30行目のところですか。

○ 上路座長

そうすると、どのように直せばいいですか。

○ 堀本専門委員

無毒性量のところに少しかかっているのかなと。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 堀本専門委員

要するに、4 mg/kg 体重/日が体重抑制が見られたドーズというふうにした方がいいのかなと。

○ 渡邊評価専門官

これは、4と1 mg/kg 体重/日でそれぞれ見られていますね。そうすると、胎児のNOAEL

は 0.25mg/kg 体重/日という理解でよろしいのでしょうか。

○ 堀本専門委員

ただ、同腹児数の減少まで出ているのは 4 mg/kg 体重/日とですね。多分、ここに影響しているんだと思うので、むしろ、毒性と取るのであれば 4 mg/kg 体重/日とのところで取った方がいいと。

○ 上路座長

西川先生、先ほど、堀本先生からおっしゃられた参考データにした方がいいんじゃないかというお考えは。

○ 西川専門委員

非常に難しいのですが、参考データでもいいような気がしますけれども。

○ 上路座長

かなり参考ばかりになってしまいましたが、どうしましょう。
どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

(1) ~ (3) は、検体摂取量が明確でないものについては、1回事務局で調べて、それで、どうしようもない状態になりましたら、この3本の試験については参考資料というように扱いにするということではいかがでしょうか。

○ 上路座長

そうしてください。もう一度 EPA の方も調べて下さい。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

もう一点よろしいでしょうか、先ほど堀本先生から修文というか言葉の訂正で、(3) の試験の6行目に、交尾前期間の延長というか、交配を交尾に直して欲しいというのがあったんですけども、(4) の方にも24行目に同じような言葉があって、これも交尾という言葉でよろしいですか。

○ 上路座長

よろしいですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、発生毒性が全部終わったということになります。では、26 ページの 14. 遺伝毒性のところをお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

14. 遺伝毒性試験です。ベンダイオカルブの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験とマウスを用いた小核試験、ラッ

トの優性致死試験、更には代謝物 M1 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されておりまして、結果につきましては、27 ページの表 5 に示されているとおりでございまして、いずれの試験におきましても、すべて結果は陰性という結果になっております。

以上です。

○ 上路座長

佐々木先生、お願いします。

○ 佐々木専門委員

事務局の方の御説明のとおり、ここに出ているものだけでは確かにこのとおりなんですけれども、EPA は完全に無視してよろしいでしょうか。

というのは、EPA の方の、今日配られたものですが、ここに出ていないデータがあるんです。しかも、陽性なんです。陽性が 1 件あるんです。しかも、染色体異常です。つまり、ガイドラインによりますと、3 つやると言っていますので、Ames、染色体異常、小核、その 3 つをやれと言っているわけですから、無視するのはいかがなものかと思いません。

○ 上路座長

それは、何ページですか。

○ 佐々木専門委員

31 ページの一番上です。英語で書いてありますが、つまり、S9 存在下で陽性であると書いています。これはヒトの血液培養です。これを無視するのはちょっとあれかと思うんですけれども。

○ 上路座長

では、この陽性の試験をこの表に入れていただいて、そのときに遺伝毒性については。

○ 佐々木専門委員

遺伝毒性は、ですから全体的に見て問題ない。ということは、結局、染色体異常とエンドポイントが同じ vivo の試験では、小核が陰性ですから、生体にとって特段の影響はない。

○ 上路座長

では、そういう文章に書き直して、今おっしゃられた参照 5 の 31 ページの上の方のところのデータを表 5 に追加していただいて、それで最終的には遺伝毒性はないというような文章をつくっていただいて、事務局の方へお渡ししていただけますか。

○ 佐々木専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 佐々木専門委員

もう一つ、ここに出ているもので、書かれていないものがもう一個実はあるんです。31 ページの「other mechanism」いうところの下にありまして、in vitro の UDS です。ヒー

ラー細胞を使っています。これは陰性です。陰性ですし、ガイドラインでやれと要求されている試験ではないですから、これは割愛してもいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。今の点、文章のところは直していただくということでお願いします。

では、ここまで、全体を通してよろしいでしょうか。

その他の試験を御説明ください。

○ 渡邊評価専門官

15. その他の試験です。

(1) コリンエステラーゼ活性に及ぼす影響ということで、ラット、マウス、イヌを使ってそれぞれ試験が実施されております。

まず、①では、Wistar ラットを使って試験が実施されております。

ベンダイオカルブを3日間連続して強制経口投与して、コリンエステラーゼ活性に及ぼす影響が検討されております。

結果でございますが、1日目及び3日目投与の10分後に、最大の活性阻害が認められております。

回復については、各投与30分後から観察され始めておりまして、投与終了3日後にはほぼ完全に回復しているという結果となっております。

②では、SD ラットを使いまして、ベンダイオカルブを14日間混餌投与して、影響が検討されております。

結果でございますが、混餌投与終了後に一晩絶食して、15日目の朝、1時間の混餌投与の後に全血のコリンエステラーゼ活性が測定された結果、20%以上の阻害は認められておりません。

また、同系統のラットを使って今度は50 ppmの濃度で最長23日間の混餌投与をした同様の試験におきましては、混餌投与終了後に一晩絶食した翌日の朝、1時間の混餌投与後に、活性が測定されました結果、試験の15または16日目、22または23日目に20%の活性阻害が認められております。

③では、ICR マウスを使って19日間、ベンダイオカルブを混餌投与して影響が検討されております。

結果におきましては、6時から8時の間に採血された血液では、20%以上の阻害が認められておりましたが、9時から11時の血液が認められておりません。

④では、CFLP マウスとICR マウスを使って試験が実施しております。コリンエステラーゼ活性阻害の測定は、連続投与後、更に連続投与後一晩絶食して、検体を1時間混餌投与した後に、それぞれ測定が実施されております。

CFLP マウスにおきましては、1,000 ppm 投与群で連続投与もしくは一晩絶食して、1時間検体を混餌投与した後に20%以上の活性阻害が認められております。

一方で、ICR マウスの方におきましては、連続投与した後に一晩絶食して、1 時間検体を混餌投与した後に、20%以上の阻害が認められておきまして、連続投与後におきましては 500 ppm 投与群のみに 20%以上の阻害が認められております。

⑤では、ビーグル犬を使って、こちらは 1 時間混餌投与して活性に及ぼす影響が検討されております。

結果でございますが、投与が終了した 15 分後に脳と全血のコリンエステラーゼ活性阻害が 50%以上認められております。

活性阻害は、投与終了 2 時間後に最大でなっておりまして、3 時間後には完全に回復しております。しかしながら脳のコリンエステラーゼ活性阻害の程度は、投与終了 15 分から 3 時間後までほぼ一定という結果となっております。

また別の試験としては、ビーグル犬、こちらは 24 時間絶食したビーグル犬にベンダイオカルブを 10 分間混餌投与した試験がなされておりまして、こちらの試験では、投与終了 1 時間後に 27%、6 時間後に 52%の阻害が認められております。

全血のコリンエステラーゼ活性阻害及び毒性症状については投与終了から 24~25 時間以内に完全に回復しております。

(2) では、経口投与によって、ヒト、志願者における代謝試験が実施されております。¹⁴C-ベンダイオカルブを用いた単回経口投与による試験です。投与後は、尿中を介して速やかに排泄されております。

尿中の代謝物としては、M1 の硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体が検出されております。

(3) では、同様にヒトを使って経皮投与によって試験が実施されております。閉鎖及び開放条件下で暴露して試験が実施されております。

投与終了後 48 時間の尿中に、閉鎖条件下におきましては 58%、開放条件下では 12.5%の放射能が排泄されております。

代謝物としては唯一、M1 の硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体が認められております。

(4) では、経口投与によってヒトにおける安全性試験が実施されております。

結果でございますが、0.2 mg/kg 体重投与後に、全血のコリンエステラーゼ活性の有意な阻害が認められております。それとともに目まい、悪心、嘔吐等の症状が認められております。

しかしながら、コリンエステラーゼ活性阻害につきましては 4 時間以内に回復しております。

また、別の試験としては、男性 3 名に 80%水和剤を単回経口投与して、二重盲検法で試験が実施されておりまして、こちらにおきましては検査項目において、いずれも悪影響は認められておりません。

更に、72 時間後に同じ被験者に、ベンダイオカルブの 80%水和剤を単回経口投与した試験が実施されているんですけれども、被験者のうち 1 人においては投与 30 分後に一過性の全血のコリンエステラーゼ活性阻害が認められているという結果が得られております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。コリンエステラーゼ活性の影響ということで、ラット、マウス、イヌ、それとヒトに対しての代謝試験が行われたということですがけれども、先ほど山崎先生からいただいた代謝試験をここに加えるということをお願いするということを含めて、その他の試験で何かおかしいというところがあれば御指摘ください。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 山崎専門委員

動物代謝に戻って申し訳ないんですが、最初に出てくるラットの試験で、先ほど、混餌投与がありまして、摂餌量がないという試験が(2)にあります。

そういう条件ですが、そこに書いてあることは蓄積を示唆するものでありまして、蓄積を示唆したら、反復投与を求めないといけないことになりまして、先ほど一番初めにヒトで早いということを申し上げたんです。

発生毒性の方で、混餌投与の量の議論によっては、動物の(2)も併せて連動していただいて、どのような扱いにさせていただくか考えていただければ、排泄は早いということと言えるのではないかと思います、今、ちょっと発言させていただきました。

○ 上路座長

そうしますと、ラットの動物体内運命試験というのは、確かに検体量が明確ではないけれども、だけれども、やはりこれは動物体内運命試験として残しておいた方がいいという判断ではなくて、むしろ参考資料として置いておいた方がいいという御判断ですか。

○ 山崎専門委員

(2)だけは反復のようなんですが、不十分な、つまり餌の量がわからない反復投与で、そこに書いてあるのが、脂肪への蓄積が書いてありますので、排泄が速やかだという論点とは違う内容の試験、しかしその試験が不十分である可能性というのは、先ほど議論があったところと同じですので、極端に言えば、ヒトのデータから考えると、非常に速やかに排泄される、すべて単回処理してしまうのも、1つの案ではないかと思います。

ですから、極端に言うと、(2)を取ってもいいのではないかと提案の仕方になるかと思えます。

○ 上路座長

平塚先生のお考えは、どうでしょうか。

○ 平塚専門委員

同様でございます。

○ 上路座長

では、動物体内運命試験、でもラットが1つありますから、いいですかね。

○ 山崎専門委員

先ほど議論になりました、3つの試験が全部摂餌だったというところと一緒に考えてい

ただければという提案です。

○ 上路座長

ほかによろしいでしょうか。事務局よろしいですか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

それでは、最後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

それでは、30 ページ、食品健康影響評価でございます。

参照に挙げた資料を用いて、農薬ベンダイオカルブの食品健康影響評価を実施いたしました。

まず、動物体内運命試験の方でございますが、ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びハムスターを用いてそれぞれ試験が実施されております。

排泄につきましては、ほぼ、速やかに排泄されておまして、その主要排泄経路としては尿中ということが挙げられるかと思えます。

また、尿中の主要代謝物といたしましては、M1 の抱合体、具体的に申し上げますと、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体といったものが検出されております。

植物代謝の方でございますが、てんさい、とうもろこし、水稻、大麦及びなたねを使って各種試験が実施されております。

親化合物については、速やかに代謝されておまして、主要代謝物といたしましては M1 及び M3 の抱合体であるということが挙げられるかと思えます。

下線につきましては、植物体内における主要な代謝経路を修文していただいております。

各種毒性試験の結果から、ベンダイオカルブの投与による影響は、主に全血のコリンエステラーゼ活性の阻害でございました。催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められないということが言えるかと思えます。

また、発がん性につきましても、先ほど西川先生からもコメントいただきましたとおり、ないということでここに書き加えさせていただきたいと思えます。

17 行目から、21 行目につきましては不要な部分になるかと思えますので削除したいと思います。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をベンダイオカルブと設定いたしております。

ADI の設定につきましては、次の 32 ページの表 6 の方に、各試験で得られました NOAEL を一覧表にしたものがございまして、その中で、最も小さな値を示しておりますのが、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験、雄で得られました NOAEL の 0.35 mg/kg 体重/日とという値が最も小さいということで、ADI といたしましては、この試験で得られた 0.35 mg/kg 体重/日とをもとに安全係数 100 で除した 0.0035 mg/kg 体重/日を ADI として

書かせていただいております。

表 6 につきましては、西川先生から若干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。今の表 6 の無毒性量の一覧表のところですが、食品安全委員会が一番右側の表ですが、雄の 0.35 mg/kg 体重/日と、これはいいんですけども、水晶体混濁の増加、これは残しておくんですか。水晶体混濁というのが非常にあいまいな形で、加齢によるとかとなっていたかと思うので。

○ 渡邊評価専門官

これは先ほど西川先生からも御議論いただきましたけれども、増加傾向というようなことは、最初は書いてあったんですけども、ここは増加というような書きぶりに直すということだったので、残すということによろしいかと思えます。

○ 上路座長

わかりました。あと西川先生の方からありましたけれども、1 世代の繁殖試験のところ、雌で体重増加に悪影響とこれでいいのか。これはどうでしょうか。

○ 西川専門委員

要するに言葉の問題で、「悪影響」とは何ぞやみたいなことなので、体重増加が抑制されているとか、本当はわかればいいんですが。

○ 上路座長

体重増加抑制ですか。

○ 西川専門委員

そうであれば、そう書くべきだと思います。

○ 上路座長

どうなのでしょう、抑制と悪影響。

○ 渡邊評価専門官

これは、23 ページの (1) の本文にのっとして、一応この表にも、そのようにまとめさせていただきました。豪州の方は、NOAEL は JMPR と同じ結果が出ているんですけども、具体的にこういう所見が見られておりますというのが書かれているので、こちらは、先ほど御議論いただいているときに、どちらの判断を採択しますかというような形で先生方に提案するのを忘れていたので、もう一回ここだけ議論いただきたいと思います。

○ 上路座長

23 ページに戻っていただいて、豪州の方は親動物での体重増加抑制が認められたということですが、

○ 堀本専門委員

体重増加抑制でいいと思います。

○ 上路座長

抑制でよろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

では、抑制ということで、そうすると、下の児動物の方も抑制ということでやってしまっていていいんですね。

もう一つ、事務局の方から、3世代繁殖試験のところ、ここは繁殖への影響について記述が必要でしょうかという問いかけがありますけれども、これはどういう形で、本体の方に書いておく必要は。

○ 渡邊評価専門官

各論の方にもこの所見が認められたので、実際、この試験で繁殖能に対して影響が認められたのかどうかというのを判断することが、事務局でできなかったのも、最終的に堀本先生に御判断いただきたいと思います。

○ 堀本専門委員

繁殖への影響はあると思います。それでいいと思います。そこのところに係るのですが、逆にむしろ催奇形性がないという方が、ちょっと違うんです。30ページの16行目を見ますと、ここは少なくともウサギの方で、胎児異常が高用量と中用量で出ています。

○ 上路座長

ここは、認められなかったと言い切るのは、でも、これ以上の今、堀本先生が疑問に思ったことを解決するような資料を見つけることができるかどうかですね。

○ 渡邊評価専門官

26ページのウサギの試験は、最後の結論としては催奇形性は認められなかったとは書いていないのに、表の方に書いてあるんです。これはちょっとおかしいので削らせていただきます。また、30ページの16行目、先ほど私、催奇形性は認められなかったというふうに説明しましたが、ウサギの方で認められたということで、ここも、削る方向で対応したいと思います。

○ 上路座長

あと、西川先生の方のウサギの発生毒性試験の母動物でNOAELがとれていないことを書く必要はありませんかというコメントですけれども、先生のこの考えでは、総合評価の中にも入れておかなければいけないというお考えですか。

○ 西川専門委員

少なくとも多少の議論はしておいた方がいいと思います。表から見ると、ウサギではNOAELが取れていない。

○ 上路座長

本体の方には一応未満という形で書いていますけれども、そこのところの考え方ですが。

○ 西川専門委員

未満ということと、例えば取れていないとでは、どっちが小さいのかわからないですね。

○ 上路座長

でも、それをやってしまうと、NOAELは取れていないというのは、ADIに引っかかってくるのですけれども。

○ 西川専門委員

それで、これは母動物の全血のコリンエステラーゼ活性阻害なので、あまり動物種差がないみたいな形で、以前の部会でそのような扱いをしたのではないかと思います。ですが、どうでしょうか。

○ 上路座長

NOAELが取れていないということを書こうとすると、どうしましょうか。

○ 堀本専門委員

ここはすごく生殖発生のところ、いつも疑問に思っていたところなんです。要するに、コリンエステラーゼの阻害を測定しているかどうかによってNOAELというのはすごく変わってしまうんです。本来、生殖発生のところでは、一般毒性とは違って本来の目的ではないところでの無毒性量で、もしこれが測定していなければ、母動物の無毒性量は1mgになるんですね。この辺が測定することによって無毒性量がなくなってしまう。

○ 上路座長

そんなことがあるんですか。

○ 堀本専門委員

ですから、恐らくかなり低い量で動いてしまうものですから。ラットの方では書いていないので無毒性量は取れる、逆にラットでデータがもしあれば、ひょっとしたら無毒性はないということになってしまうので、前からちょっと疑問がありました。生殖発生のところでのコリンエステラーゼ阻害のデータを毒性所見として取るか取らないかというところが、測っている試験では無毒性量が低くなってしまったり、測らなかった試験では、それこそ母動物の体重だとか、そういう毒性所見での根拠になりますね。ですからその辺が無毒性量を取るところで大分変わってくるのかなと。これは典型的な例で、判断の一つの所見として活性阻害を毒性所見としてみなしているものですから、毒性というのは、こういう形でするんであれば、これを除く形ではといった、ただし書きでの無毒性量みたいな形で書くかですね。ないと不都合というのであればね。

○ 上路座長

赤池先生、コリンエステラーゼ阻害の関係が、ちょっと苦しくなってしまうんですけれども。

○ 赤池専門委員

ただ、今まではやはりコリンエステラーゼ阻害が認められた場合には、毒性として取ってきましたね。ですから、ここで急にそれを取らないというわけにはいかない。ただ、今、先生の御指摘は非常に重要なところで、確かにこれから考えていくべきものだろうと思

ますけれども、ただ、逆にコリンエステラーゼ活性阻害というのが発生毒性に関わるという可能性は、逆に絶対否定できますか。

○ 堀本専門委員

できません。勿論、それは否定できないんですが、ただ、その程度が、発生毒性の方に影響として出るかはわからない。必須項目にもないですね。例えば、ガイドラインで測りなさいとなれば、むしろ一律に横に評価できるんです。ですから試験とか剤によって、恐らく測定している試験もあれば測定していない試験もあるというふうに混在していますから、そうすると、測定している試験では、要するに一番低く、一番敏感に出る変化としては出る検査項目かなと思っているんです。ですから、この辺が今後の検討課題として、必須であればそれこそ横並びで、ここをマーカーとしてできるんでしょうけれども、必須でなくて、自主的にこれを測定していたりしていないという状況です。

○ 上路座長

まだ、そこまでは求めていないと、今でもテストガイドライン上で、それを求めているわけではないですね。

○ 赤池専門委員

確かに、少なくとも母動物での全血のコリンエステラーゼ活性の阻害というのは発生毒性試験とは無縁であることは、無縁という言い方は悪いかもかもしれませんが、発生毒性試験で見ようとしている現象とは縁がないことは事実ですから、そこはこれからどう取り扱うというのは、もし、外すのであれば、全体として外さないといけませんので、少なくともここで急に外すということは難しいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

そうすると、西川先生、今の論議でいくと、NOAELが取れていないということは確かに気にはなるけれども、試験でコリンエステラーゼ活性を全血でやってしまったというところに問題があるので、しょうがないと言ったらおかしいんですけども、NOAELとして、データの信頼性というか、どうなんでしょうか。

○ 西川専門委員

ラットに比べると投与量は高いわけなので、コリンエステラーゼの代謝に関しては、ラットと、例えばウサギで、ほとんど差がないみたいなことであれば、ラットのNOAELを優先するという考え方ができると思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。そこで一応、皆さん先生方の御意見がまとまったような気がします。

ほかに、御意見はありませんか。

○ 渡邊評価専門官

いずれにいたしましても、先ほどの西川先生と堀本先生からいただいたコメントを少し理由づけとして、やはり最後の食品健康影響評価の方にも盛り込んでおかないとまずいと

思いますので、そこは修文して、また全体を通じて先生方に見ていただくという形で対応させていただければと思います。

○ 上路座長

佐々木先生からの指摘もありましたし、山崎先生の指摘もありましたから、指摘されたところを直して、それで修文していただくということにしたいと思います。

そういうことになりますと、全体の ADI をここで決定するというところでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、本日の審議をふまえて、ベンダイオカルブの一日摂取許容量につきましては、慢性毒性／発がん性併合試験ラットの無毒性量、0.35 mg/kg 体重/日に安全係数 100 をかけまして、0.0035 mg/kg 体重/日としたいと思います。これでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 田村専門委員

先ほど、植物代謝のところ、主要代謝経路を修正していただきましたので、このまとめのところも、Nメチルカーバモイル基、メチル基の酸化というふうに御修正いただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 上路座長

忘れました。すみません、ありがとうございます。

どうぞ。

○ 中澤専門委員

先ほどのコリンエステラーゼ活性のところ、27 ページのラットの②のデータを使うということなんですか。ウサギの方が出ていないので、ラットの値を使ったらどうかという話は、どれを参考にすれば、もっと前の方ですか。

○ 上路座長

これは、全血の2年間の慢性毒性のコリンエステラーゼ活性、こちらの方の 0.35 mg/kg 体重/日とと、これを使うということですね。

○ 中澤専門委員

そのほかの、こういった短期間で投与したものは考えないということですか。

○ 上路座長

それは、参考資料として掲載しておくということです。

○ 中澤専門委員

わかりました。

○ 上路座長

それでは、今後の取扱いについて事務局の方から。

○ 相磯専門委員

ちょっといいですか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 相磯専門委員

今の2年間の慢性毒性の0.35 mg/kg 体重/日と、これは雄の水晶体混濁の増加ではないでしょうか。コリンエステラーゼではなくて。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 相磯専門委員

それで、食品健康影響の評価の15行目のところですけども、毒性試験の概要が書いてあるのですが、ここにADIの設定根拠となる水晶体混濁の増加というのが全く出てきていませんが、これはよろしいでしょうか。

○ 上路座長

そうですね、そこも入れていただかないといけないと思います。

○ 渡邊評価専門官

そうすると、ベンダイオカルブを投与することによって、影響というのは主に全血のコリンエステラーゼ活性阻害のほかに、水晶体の混濁というのを加えるという理解でよろしいですか。

○ 上路座長

はい、そうですね。あと、ほかにありますか。

どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

ただ、そうしますと、これでよろしいかと思うんですけども、相磯先生が少し御指摘されていましたが、今の雄での場合に、加齢性の変化との関係というのは、若干懸念されますが、これは少し議論をしておいた方をよろしくはないですか。

○ 上路座長

水晶体混濁というのは、今まで毒性評価として取ったことはありますか。

○ 渡邊評価専門官

ほかの剤は出ることもあるので、ないことはないです。

○ 上路座長

それで、ADIの決定の根拠として、それをもっていったという例はありますか。

○ 高橋評価専門官

眼の影響で取っているものはあります。

○ 相磯専門委員

したがって、先ほどの議論なんですけれども、EPAで20 ppmで取っていると、これは、普通のFisher検定等では有意差は出ないんですけれども、多分、EPAで採用しているので、

有意差は出ているんだろうという話で納得はしているのですが、これをトップドーズの 200 ppm というふうにするならば、コリンエステラーゼの阻害というところで、水晶体混濁というのは外してしまって、みんなが納得できるようなところに落ち着くのではないかと思います。

今まで出てきたことのない水晶体混濁、ある評価書では加齢性の変化としているもの、これをもって ADI とするのは、ちょっと引っかかっていたものですから。

○ 上路座長

また元に戻った気がしますがけれども。

○ 赤池専門委員

ただ、ウサギの先ほどの発生毒性試験で、胎児で水晶体の混濁ということが出ていますので、機序はわかりませんが、この剤の場合に水晶体に対する混濁を引き起こすという特性を持っている可能性は、私はあると思います。

それと、先ほどのラットでのデータでもきちんと用量依存性がありますので、そういった意味では採用するということは、妥当性はあるように思います。

ただ、その場合に、この委員会として覚悟しなければいけないのは、この剤はそういった水晶体混濁を引き起こすという毒性があるんですということを認めたことになりまので、そこが非常に大きなポイントだろうと思います。

○ 上路座長

非常にそういう面では、これを出してしまった後に困ったなということにならないように、変な言い方ですがけれども、日本で使われていない古い剤ですし、多分将来的にも使わないのではないかと想像しているんですけども。

○ 西川専門委員

試験を並べて見てみますと、マウスでも白内障が出ているので、影響を否定できないような気がします。

○ 上路座長

では、胸を張って、ADI の根拠にそれを使うということにさせていただきます。事務局の方も、それでいいですね。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

それでは、少しお休みをとらせていただいて、次の剤に移りたいと思います。10 分からでいかがでしょうか。

どうもありがとうございました。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、モニターの評価に入ります。これは2回目でほかのところでやっておりますので、それなりの説明をしていただきまして、要求事項に対する回答をもう一遍確認していただくということになります。

それでは、高橋さんの方からお願いします。

○ 高橋評価専門官

今、座長の方からありましたとおり、本剤は2回目になりますので、資料3の3ページの「審議の経緯」を御覧ください。初回登録が1971年と古い剤でございますので、この審議に係るものとしましては魚介類の残留基準設定関連というところでございます。2007年10月26日に農薬専門調査会の確認評価第一部会で審議をしております。追加資料が本年11月に出されましたので、本日の審議が2回目となります。

剤の概要を復習もかねてということで、7ページでございます。本剤は水稲用のチオカーバメート系除草剤でございます。海外では欧州、米国等、世界の主要な稲作地帯で登録されています。以下、コメント回答と今回先生方からいただきました修正を中心に御説明いたします。

8ページでございます。鈴木先生から前回出されたものでございまして、鈴木先生から御了承いただいているところがございます。血中濃度推移のデータがなかったということなので、あれば提出ということだったんですが、試験が実施されております。

その結果を反映しまして、この(1)に血中濃度推移のデータを追加させていただきました。性差は特に見られなかったんですけども、血球への放射能分布が高いということ。高用量で血球からの乖離あるいは流出が遅くなるということが示唆されております。玉井先生からの修文を反映させていただいております。

植物代謝の関係なんですけれども、10ページでございます。上路先生、臼井先生からの修正をいただきまして、代謝経路図の中の間違ひがありましたので、修正いたしました。

11ページでございます。上路先生と臼井先生から、こちらにつきましても代謝経路図の修正ということでコメントをいただいております。抄録の方の531ページを修正いたしております。

13ページでございます。土壌中運命試験の物質収支の図で、具体的な数字がわからないということで求めておりました。少し古い試験だということで、正確な数字がわからないということだったので、回答で申請者が定規で数量化したという数字を反映したのになっています。

その数字をこの12～13ページの下線部分で追加させていただいております。臼井先生からコメントで、あまり正確な数字ではないので、もうちょっと丸めて「約」を付けた形でというような形でいいのではないかとコメントをいただいておりますので、後ほど若干その辺を御意見をいただければと思っております。

14ページでございます。上路先生からの修正でございます。水中運命試験の詳細な試験条件がわかれば追加することということで、抄録に追加されるとともに、(1)～(3)の

必要な事項を下線部分として追加してございます。

15 ページが追加資料要求事項 5 です。土壌の部分で土性と半減期の入れ替わりがあるのではないかとということで指摘しまして、修正されております。

ここまで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、動物体内運命試験の方から、山崎先生と平塚先生の方で何かお気づきの点がありましたらお願いします。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 平塚専門委員

私の方から 1 点ありまして、代謝経路図の修正の中でグルクロニドがグルタチオン抱合体の誤りと思われるという点について、申請者は修正をされているんですが、3 ページの図 1 ですが、グルタチオン (M22) と書かれているのはグルタチオンではないので、グルタチオンコンジュゲート、要するにグルタチオン抱合体という記載にしてくださいということでございます。

○ 上路座長

3 ページですか。

○ 平塚専門委員

要求事項に対する回答資料の図 1 です。

○ 上路座長

わかりました。

○ 平塚専門委員

括弧づけになっていて、M22 というところにアンダーラインが引いてあると思うんですけども、これをグルタチオンコンジュゲートで。

○ 上路座長

尿中代謝物の M の括弧づきのところでございますね。

○ 平塚専門委員

そうでございます。

○ 上路座長

あとはよろしいですか。植物代謝の方は、田村先生、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 上路座長

直っていますから、私の方からも結構です。臼井先生のおっしゃったのは、多分抄録の修正だと思います。もともとグラフから持って行って、無理して数値化していますから、先生の御指摘のとおりにしていただければと思います。

○ 平塚専門委員

もう一ついいですか。評価書たたき台の別紙 1、後ろの方の代謝物の化学名のところなんですが、例えば M10 の「acetyl systeine」のスペルが S になって C であるとか、あるいは M15 が「carbtioate」で O が抜けているとか、そのところを修正してください。

○ 上路座長

もう一遍確認してくださいね。お願いします。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

それでは、次に進ませてください。

○ 高橋評価専門官

15 ページからです。中澤先生からのコメントをいただいております。ボックスの中に書いてあるんですけども、まず 1 番ですが、16 ページの表 4 の一番下のところに「Rest の減少」というのがございまして、その英語に関するコメントをいただいております。一応このラボがどういう判断をしたかというのを、今日は机上配付で参考資料として配らせていただいた資料 1 枚紙ですけども、こちらの基準でこのラボは観察しているということでございました。後ほどコメントをいただければと思います。

○ 中澤専門委員

これは抄録の方には脳波を調べたと書いてあったんですけども、実際には心電図とかも測っていたということなんですか。

○ 上路座長

結果の概要のところ Rest と書いてあるから、そこに対して先生の方として Rest の意味が。

○ 中澤専門委員

それが 1 つと、もう一つは、試験の種類のところ睡眠覚醒周期と書かれているんですけども、これは脳波測定の結果として出てきた結果ではないんですか。試験項目としては脳波を測ったということだと思っんです。

○ 高橋評価専門官

試験項目として脳波でよろしいですか。

○ 中澤専門委員

はい。それが 1 つです。もう一つが、その Rest というのは何を指すのかというので、私はあまりこういうのは詳しくないので、赤池先生にお伺いした方がと思ったんです。

○ 上路座長

先生の方から。

○ 赤池専門委員

まずこの試験のところですけども、抄録の何ページになりますか。

○ 高橋評価専門官

抄録の 379 ページです。

○ 赤池専門委員

詳しい方法が書いていないので、若干不確かなんですけれども、恐らくこの 380 ページの結果というところを見ますと、薬を投与して、まず 3 時間後までの脳波の変化を検討しているようです。それと別に恐らく睡眠覚醒というのをどのくらいの期間かわかりませんが、例えば 24 時間とか 48 時間という単位で見ているのではないかと思うんですが、もし私の解釈が正しければ、やはり脳波の影響と睡眠覚醒の影響というものをしているということになってきます。

ただ、これは本当にそうしているのかどうかというのがよくわからないんですけれども、何か調べることは可能なんでしょうか。

○ 高橋評価専門官

日本の申請がありますので、報告書が出されておりますので、もうちょっと詳細なデータを要求できます。

○ 赤池専門委員

もしかすると 3 時間後までしか見ていなくて、それで睡眠覚醒の変化がなかったと言っている可能性もありますので、もしそうでしたらば、中澤先生がおっしゃるように脳波だけでいいと思います。

○ 中澤専門委員

睡眠覚醒の影響はあったんです。Rest の水準が有意に減少したと書いてあるんです。

○ 赤池専門委員

ただ、これは Rest というのが要するに安静時の脳波が減少したということですので、これも睡眠覚醒を特に見ていなかったとしても、単に脳波の測定をしているだけで、そういう結論は出せますので。

○ 上路座長

そうすると今のお話では、実験方法とその結果をもう少し詳細に出してくださいということですね。

○ 赤池専門委員

ですから、二通りの実験をしているのかどうかですね。3 時間後までしか見ていないとした場合には、睡眠覚醒というのは当然見ることができませんので、それは明らかに脳波だけを見たということになると思います。

ただ、この書き方をしていますので、恐らく 2 つの実験を行ったのではないかと思います。その場合はやはり Rest と書くというのは間違いというか、ちょっとわかりづらいので、やはり安静期の脳波という書き方、あるいは安静時脳波という書き方をした方がよろしいと思います。

○ 上路座長

それは問い合わせさせていただいて、修正するなら抄録とこの評価書の書き方を直していただくということをお願いします。

○ 高橋評価専門官

確認します。

○ 上路座長

そのほかにも中澤先生から幾つか質問が出ております。

○ 高橋評価専門官

2番目なんですけれども、まず全群というので、申請者の方に確認しまして、投与群全群ということで確認をしております。

3番目につきましては、この心電図について何の結果の記載もないということでコメントをいただいているんですけれども、こちらにつきましても申請者に確認したところ、心電図の影響がなかったので記載していなかったということなので、ここは追記するように申請者の方に指示したいと思っております。

4番につきましては、作動薬と17ページの方で修正させていただいております。

5番の腎機能のC1の部分につきましても、マイナスのところを修正いたしました。

薬理は以上でございます。

○ 上路座長

中澤先生、よろしいでしょうか。

○ 中澤専門委員

結構です。どうもありがとうございました。

○ 赤池専門委員

追加でよろしいでしょうか。先ほどのRestという用語ですけれども、もし24時間とか48時間という単位で脳波を観察していた場合には、安静期脳波で結構だと思います。ただ、もし3時間の測定しかしていないとした場合には、安静期という言葉はおかしくなりますので、安静時脳波という用語を使われたらよろしいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、急性毒性をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

19ページになります。松本先生からの追加事項が出されておまして、有意差の矢印の向きが逆だったということなので、修正させていただいております。

20ページの下、鈴木先生から出されておりました追加資料要求7番でございます。NTE活性について測定していれば、データを提出することということで、データを測定していないので提出できないということでもございました。

21ページ、廣瀬先生、三枝先生、鈴木先生からのコメントでございます。今日この先生方はいらっしゃるんですけれども、事前に御了承はいただいております。こちらにつきましては、鶏の急性毒性試験、アトロピンの効果が見られていないということと神経毒

性由来の骨格筋変化のメカニズムについて考察することということでコメントが出されております。

1番としましては、この剤の毒性発現の時期と投与時期があまりうまくリンクしていなかったということで、効能作用が低かったということなんですけれども、対照群と比べますとやや軽減しており、一定の効果は認められているというふうに申請者の方はコメントをしております。

2番につきましては、腸管炭末輸送能の抑制が見られたということだったんですが、摘出腸管への影響は認められなかったということで、データの解釈が困難であったことから、腸管炭末輸送が再度実施されました。その結果、影響を及ぼさないという結果でございました。

3番としまして、骨格筋変化のメカニズムでございます。こちらにつきましては、ラットの併合試験、マウスの発がん試験でも試験の後期に影響が出てくるという症状が見られております。この症状はチオカーバメート系の他の薬剤でも見られているもので、恐らく同様の作用機序ではないかというコメントがされております。

以上でございます。

○ 上路座長

鈴木先生と廣瀬先生と三枝先生からの質問だったんですけれども、それに対する回答を3人の先生方それぞれ御了承いただいているということなんですけれども、急性毒性のところでは何かお気づきの点はございませんでしょうか。

○ 赤池専門委員

21ページの回答の(1)なんですけれども、結論としてはこれで結構だろうと思うんですが、その1行目「ChE活性阻害剤としてのアトロピンの作用」というのは明らかに間違いなので、これはムスカリン受容体遮断薬ですので、表には出てこないんでしょうけれども、訂正しておいてあげた方がいいと思います。ムスカリン受容体遮断薬としては比較的長時間作用型にはなってきます。ただ、多分この回答をした方が言いたかったのは、実際にこの剤の方ですね。モリネートの作用時間と比較すると短いということを多分言いたかったのかなと思います。

○ 上路座長

それは申請者にお伝えください。西川先生、ここはよろしいですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 上路座長

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

27ページでございます。

○ 上路座長

西川先生の修正で、23 ページあるいは 24 ページのところで直しが入っておりますので、それでよろしいですね。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、その次をお願いします。

○ 高橋評価専門官

失礼しました。そうしますと 27 ページです。

○ 上路座長

26 ページは。

○ 高橋評価専門官

これはコメントを受けて修正をしておりますので、コメントの方を先に説明させていただきます。ラットの併合試験でございます。こちらの坐骨神経の変性、大腿骨の萎縮、予備細胞過形成が見られているということで、これについてグレード書きして示すということコメントしております。廣瀬先生、三枝先生、鈴木先生からは了承をいただいているところでございます。

回答としましては、解析を行った結果、600 ppm あるいは 340 ppm においては発生頻度の有意な増加が見られたことから、被験物質との関連性があると考えられております。

大腿筋の萎縮につきましては、340 ppm において検体投与の影響ということで見られております。更に雄の 7 ppm において、この大腿筋萎縮等の有意な増加が観察されているんですけれども、グレードとしましては軽微ないし軽度の変化であったということで、この変化は被験物質投与で見られる影響の境界用量でこの付近に NOAEL があるのではないかとというような回答がされておまして、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験の①という試験で、5 ppm で NOAEL がとれておりますので、このラットの長期毒性のトータルとしては 5 ppm の NOAEL を提案できるのではないかと回答でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。ここのところが ADI 決定に引っかかってくるものですから、御検討願いたいと思います。慢性毒性／発がん性試験のところはいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

28 ページの表 12 です。たしかこれは修正をお願いしたと思うのですが、600 ppm のところで坐骨神経の変性及び脱髄があることになっていますが、実は 40 ppm 以上で見られておりますので、これは雄雌ともに削っていただきたいと思います。

○ 高橋評価専門官

ここの 600 ppm だけは投与が 1 年ということなので、ここで分けた形で書かせていただいております。

○ 西川専門委員

では、何かわかるように書いておいてください。

○ 高橋評価専門官

わかりました。

○ 上路座長

よろしいですね。相磯先生。

○ 相磯専門委員

ございません。

○ 上路座長

それでは、29 ページの生殖毒性まで。

○ 高橋評価専門官

29 ページでございます。三枝先生からのコメントでございました。抄録の方の 261 ページに繁殖と催奇の併合という形でやられている試験なんですけれども、事務局からというところで書かせていただいているように、評価書の方では特に記載はしていない試験でございます。交配動物当たりの同腹児の減少が見られたということで、統計検定を行うことというコメントでございました。試験を精査しまして、交配雌に対する出産雌の割合の低値が見られたというのが検体投与の影響と判断されております。

そのほかの同じ 0.632 mg/kg 体重投与群におきまして、哺育期間中の児動物の生存率の低下が見られました。しかしながら、交配動物当たりの同腹児については対照群とほぼ同じであったということで、その旨で抄録を修正しましたという回答でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。その次の 2 世代繁殖試験までお願いします。

○ 高橋評価専門官

31 ページの説明をいたします。廣瀬先生、三枝先生、鈴木先生からのコメントでございます。雌で見られた副腎束状帯のび慢性微細脂肪変性、卵巣間質細胞空胞化及び肥大のグレード分けをお聞きしますということでございました。

それぞれ解析をいたしまして、50 ppm、300 ppm ではそれぞれの所見が有意に増加しております。20 ppm についても副腎束状帯の脂肪変性は認められてはいるんですけれども、程度が軽微であったことと発生頻度が 5/40 という事。それから、Dunnett の検定で有意差が見られなかったということから、毒性学的に意義はないというような回答でございます。それを反映した形で表 15 の親動物の 5 ppm、20 ppm のところの副腎の所見を削除しまして、NOAEL の変更をいたしました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。32 ページに生殖発生毒性の追加要求に対して回答が書かれています。これについては各先生方に御了承をいただいているということですが、何かお気づ

きの点がありましたら。

○ 堀本専門委員

30 ページの 9 行目の表 13 というのは、がん原性の表になってしまいますね。

○ 上路座長

表 13 ですか。

○ 高橋評価専門官

表 13 のことは多分上で書いてあるので、間違いです。削除いたします。

○ 上路座長

これの表は 13 ですか。

○ 高橋評価専門官

違います。(1) の試験に結果は表 14 に記載しておりまして、単なる消し忘れの重複だと思います。

○ 堀本専門委員

6 行目にも書いてあるんです。

○ 上路座長

そうですね。ありがとうございます。

○ 堀本専門委員

それともう一つ、ちなみにこの要求事項が出て、試験がここに記載されていないくて、ここから省いているという経緯が議事録を読んでも見えなかったんですが。

○ 高橋評価専門官

恐らくこの GLP としての 2 世代繁殖があるので、併合という特殊な形だったこともあって割愛したんだと思います。私も議事録レベルでしか確認ができないものですから、もし載せた方がよろしければ。

○ 堀本専門委員

その辺の背景が最初から議事録を読んでも議論になっていなかったものですから、事務局の方で事前にあったのかなという確認をしたかっただけです。

○ 高橋評価専門官

経緯を確認して載せる載せないの判断をもう一度お伝えさせていただきたいと思います。

○ 堀本専門委員

もう一つ、これは私の専門ではないので、逆に専門の先生に教えていただきたいんですが、NOAEL に関わるころなんですが、5/40 例出ている所見、副腎の軽微な脂肪変性という所見自体は、例数も低いという形での判断になっているんですけども、これ自身は出現する所見なんですか。32 ページの回答のところですよ。

○ 上路座長

「発生頻度も 5/40 と低く」ということですか。ここのところの有意差はどれくらいを持ったときに毒性ありと言うのかということですね。これは幾つぐらいなんですか。

○ 西川専門委員

その対照群でどれだけ出ているかにもよるとは思います、対照群はゼロですね。

○ 堀本専門委員

しかも回答のところに。

○ 上路座長

回答として毒性所見なしになっていますからね。

○ 堀本専門委員

議事録を見ると、前回の審議の中でもかなりこの辺が議論されたところだと思うんです。NOAELに関わる場所なので、グレードもわからないということで、グレード分けをして頻度との関係で回答という形で要求されたんだと思うんですが、追加要求の10番のところですか。頻度が出ているんですが、対照群 F0、F1とも 0/40 という形になっていまして、F0のところだけで 20 ppm のところで 5/40 が軽微。軽微と軽度と分けられているんですが、その辺が自然的にこういうのに出てきて、頻度で片づけていいのか、所見自体の重要性というのは。

○ 上路座長

どれくらいなんですか。

○ 西川専門委員

副腎は脂肪の多い組織で、正常でもこのようなごく軽微な所見があるわけです。だから、それをとっていないだけの話だと思います。したがって、軽微な変化が有意差が付かない程度に増えているような感じであるので、積極的に毒性ととるような変化ではないと思います。

○ 上路座長

ありがとうございました。ほかの先生方、よろしいでしょうか。

なければ次のところに移ってください。

○ 高橋評価専門官

34 ページの発達神経毒性に関するコメントでございます。鈴木先生から出されておりました。児動物で驚愕時振幅の低下及び最大振幅までの時間延長がみられているが、その具体的な意味と毒性学的意義を示すことというコメントでございます。

こちらにつきましては、専用の装置で測定されたとなっております。驚愕反応の反射経路はこの回答の3行目以降にずっと書かれているんですけども、経路のいずれかに障害が生じている可能性が示唆されるということでございます。

最終的にこの結果につきまして、オープンフィールドにおける結果等と併せて評価する必要があるというのが回答の中に書かれております。この試験におきまして、聴覚驚愕反応試験の結果を見ますと、300 ppm 群のみで最大振幅及び最大振幅までの潜時双方に影響が見られた用量というのが 300 ppm であるという結果でございました。

これを考慮すると 300 ppm 群の雌雄において神経系への影響が見られ、発育遅延がその

原因の1つと考察されております。そのほかの群につきましては、偶発的な変化という回答でございました。

以上でございます。

○ 上路座長

最終的な結果として、発達神経毒性に起因した変化ではないという判断が出ているわけですね。ここまでで発生毒性あるいは発達神経毒性が終わりなんですけれども、全体を通して、ここはよろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

遺伝毒性の関係、35ページのコメントでございます。佐々木先生から出されたコメントでございます。試験が重複したものを書いている可能性があるということで、確認することになってございました。確認したところ、やはり同一の試験だったということなので、それを受けまして、表18の方も修正させていただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

佐々木先生、コメントがございましたら。

○ 佐々木専門委員

私は確認評価第一部会にいたんですけれども、そのときのコメントです。前回の抄録はかなり混乱してまして、大変だったんですけれども、それを修正されて、これで抄録としてはいいと思います。

この修正してもらったところは多重エンドポイントを表18にありますように、突然変異試験と名前が変わっています。ですから、そうすると35ページの本文にまで多重エンドポイント試験が残っているんです。だから10行目の多重エンドポイント試験を消してもらおう。更にその上の5行目にも多重エンドポイントが残っていますので、これも消してもらいたいです。

抄録にはこの試験の結果ですが、弱い陽性とあります。表18も弱陽性となっていますので、ここは弱い陽性とした方がいいのではないのでしょうか。表に付いているので、どちらかに統一した方がいいと思います。

以上です。

○ 上路座長

表18と本文の整合性がとれるようにということで、多重エンドポイントというのを外すということ。それを中心にして書き直してほしいということと、弱陽性と弱い陽性というのは違うんですか。

○ 佐々木専門委員

弱いは何をもって弱いというのかはよくわからないんですけれども、たしかデータを見ると弱いことは弱いですね。これは形容詞ですから。

○ 上路座長

弱陽性という一つの単語ではなくて。

○ 佐々木専門委員

ないです。弱い陽性ですから、弱陽性というテクニカルタームはありませんから、抄録には弱い陽性と書いてあります。「い」を抜いただけだと思います。

○ 上路座長

それは確認をして直してください。

○ 佐々木専門委員

弱い陽性でもいいと思います。言葉の問題です。

○ 上路座長

ありがとうございます。あとはいいですか。

それでは、36 ページ以降のその他の試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

36 ページの一番下の 2 世代慢性毒性のマウスの参考データなんですけれども、前回の審議の中で記載の御指示がありましたので、追加いたしました。

そのほかにその他の試験については、特段のコメントは出ておりません。

○ 上路座長

それでは、その他の試験でお気づきの点、慢性毒性試験、発生毒性試験、繁殖能試験。ないようでしたら、42 ページの食品健康影響評価をお願いします。

○ 高橋評価専門官

食品健康影響評価でございます。先に掲げた資料を用いて、モリネートの食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットの動物体内試験におきまして、尿中が主要排泄経路でございまして、その主要代謝物としまして M10、M14、M6 といったものが認められました。主要代謝経路としましては、硫黄酸化、M3 の加水分解、グルタチオン抱合、ヘキサメチレンイミン環の 3 位あるいは 4 位での水酸化、グルクロニド抱合というような経路でございました。

水稻におきましては、主要代謝物が M7、M6、M15 といったものが認められております。モリネートを分析対象とした水稻における作物残留試験におきましては、玄米では定量限界未満の値でございました。魚類における最大推定残留量は 0.488 mg/kg でございました。

各種試験の結果から、モリネート投与による影響は主に神経系、卵巣、精巣に認められた。モリネート投与による動物の ChE 活性に対する阻害が認められ、供試動物に対する種々の神経毒性症状の発現に関与していることが示唆された。また、生殖器における精巣萎縮、精巣間細胞腺腫、卵胞膜細胞肥大等の発現が繁殖能に影響を及ぼしていることが示唆された。

更に尿細管に対して腫瘍を惹起することが明らかとなったが、発生機序、遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、閾値の設定は可能であると考えられました。したがって、食

品の暴露対象化合物をモニタリング親化合物のみと設定いたしました。

結果でございますが、表 20 の方に示してございます。先ほどのコメント回答で、NOAEL のとれなかった試験があるんですけれども、慢性毒性の①の試験の NOAEL、5 ppm の検体摂取量 0.21 mg/kg 体重/日を無毒性量としまして、安全係数 100 で除した 0.0021 mg/kg 体重/日を ADI と設定しております。

43 ページになるんですけれども、西川先生より神経毒性に関してセーフティファクターの設定の妥当性についてコメント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。まず最初に西川先生からの安全係数 100 というものに対して、これでいいのかなというコメントなんですけれども、御意見をお願いします。

○ 西川専門委員

組織変化を伴う神経毒性はやはり毒性の中でも重篤なものだと思いますので、それに対して安全係数を少し大きくする必要はないかというコメントなんですけれども、それで神経毒性が出てきている試験について見てみますと、その中で無毒性量が低いのが 2 年間の慢性毒性／発がん性試験②というものだと思います。

この試験では、もう一個の同様な試験があるので、雄で見られた筋肉の変化について、最終的には考慮をしていないのですけれども、仮にこの大腿筋の萎縮及び変性等が非常に神経毒性とリンクするものであるとしたら、この 7 ppm、すなわち 0.4 mg/kg 体重/日が非常に NOAEL に近いという説明だったんですけれども、仮にそうであったとしても、重篤な場合は最大 10 倍の付加係数をかけるという考え方もあると思いますので、そうすると先ほどの事務局の説明にあったように、ラットの慢性毒性／発がん性併合性試験①で見られた無毒性量よりは、ひょっとして低くなるかもしれないという懸念があるわけです。その辺は御議論を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。ここにつきましては、鈴木先生とも昨日電話して、いろいろお話を伺っておきました。今までその安全係数 100 を越えるということは、いわゆる閾値がとれなかったときとか、あるいはデータギャップがあったときというようなことでやっていたので、重篤な有害影響というだけで、安全係数を 100 よりも大きくするという事はないと。あとは EPA かどこかでの ADI も安全係数 100 ということでやっているのという意見を聞きました。そういうことで、この安全係数は 100 でいいのではなかるかという先生の御意見です。

○ 西川専門委員

それでポイントは 2 つあって、1 つは神経そのものの組織変化ではなくて、恐らく随伴したと思われる筋肉の変化ですので、これを組織変化を伴う神経毒性としていいかどうかという点が 1 つ問題だと思いますが、その辺はどうでしょうか。

○ 上路座長

赤池先生、ここはどう判断されますか。

○ 赤池専門委員

判断しがたいんですけれども、少なくともこの萎縮に関しては神経系の関与を否定できないと思います。それ以上は何とも申し上げられないです。

○ 西川専門委員

2つ目は、要するにこれまで重篤な毒性に対して安全係数 100 以外はとってこなかったという経緯がありますが、本当にそれが妥当かどうかは、やはり議論をしないといけないと思います。

○ 赤池専門委員

確かに神経系に対する毒性は重篤な作用であって、特にこれはカーバメート系ですから、そういう作用から考えても無視はできないというか、非常に重視すべきものだと思います。けれども、私も毒性そのものの専門家ではなくて、薬理学者という立場になるので、少しピントがずれるかもしれませんが、そうだとすると、どれをもって重篤とみなすかということを整理しないと、例えば発がん性はどうか、あるいは死亡自体はどうか、運動の変化あるいは末梢循環器系心臓毒性とか、いろんな可能性があると思うんです。

その中で神経系を特に取り立てて、例えば安全係数を増やすということになった場合に、作用機序の関係からいくと無視ができないと、この剤の場合には思いますが、やはり一定の基準が、どのカテゴリーでどうするのかということを整理していかないと、突然この剤について神経毒性があったから上げるということにした場合には、全体の中での取扱いという意味で少し不適格とまでは言わないまでも、若干の混乱を招く可能性はあるのではないのでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございました。いろんな考え方があってもいいかもしれませんが、そうしますと1つの考え方としては、ADIを今回決めないということもあります。

○ 西川専門委員

これまでどおり決めてもいいと思いますけれども、そういう重篤な毒性に対しては、今後どういう評価をしていったらいいかは検討しないといけないと思います。発がん性に対しては遺伝毒性がないものに限って評価しているわけですから、非遺伝毒性・発がん物質は一般に閾値があるということにコンセンサスが得られていますので、そういう意味では神経毒性よりも取扱いは楽というか、これまでどおりでいいと思います。

○ 見上委員長

ちょっと教えてもらいたいですけれども、坐骨神経の変性及び脱髄というのは、先生がおっしゃるあれで、どの程度の重みがあるんですか。末梢神経の脱髄と変性ですね。私はウイルス学の方から入って、こういう病変が出てくるわけですね。それは農薬と一切関

係ない話なんですけれども、これをどういうふうに評価するかによって、何か基準的なものは出てこないのかなと思ひまして、質問をしました。

○ 西川専門委員

それこそ神経毒性の組織変化をたくさん見ているわけではないのですけれども、この部会等に限っていえば、組織変化に伴うものはほとんどないです。そういう意味で、これは組織変化が際立っているのではないかという気がします。だから、ちょっと気を付けた方がいいのかなと思ひます。

○ 赤池専門委員

確かに末梢神経の脱髄性の変性といいますか、障害というのは、恐らく神経症状としてはかなり重篤な症状だろうと思ひます。今までも神経毒性が出た剤はあったんですけれども、要するに ADI の設定に関わるような低いところで出たケースというのは、少なくとも私のかかわっていたところではなかったと思ひます、これまでもあまりそういうケースはないのではないのでしょうか。あるいはそういう意味では、特殊な剤であるのかもしれないですね。

○ 見上委員長

もう一つ教えていただけますか。例えば表 12 を見ているんですけれども、7 ppm 以上、40 ppm 以上という 2 つがあって、7 ppm で病変が出ていないんだけれども、40 ppm 目には脱髄と変性があります。そこで全くの素人的な発想ですが、これは約 5 倍くらいだからといって、オートマティックに 10 ではなくて例えば 5 をかけるとか、結局そういうことは可能なんですか。要するに ADI を決める基準のときに。

○ 西川専門委員

100 ではなくて。

○ 見上委員長

要するに ADI を決めるのに 100 でなくて、更に 5 倍かけて 500 にするとか、そういう単純な発想で物事を決めていいんですか。私自身わからないから聞いているんです。

○ 西川専門委員

その付加係数を幾つにするかにはいろんな考え方がありますが、例えば重篤性がどれほどあるとか、そういうことによって決められるのだと思ひます。ただし、このケースでは幾つにしたらいいかは判断が難しいです。

○ 見上委員長

どうもありがとうございました。

○ 上路座長

今、西川先生と赤池先生からいろんなコメントをしていただきました。結局安全係数を 100 よりも大きくしなければいけない症状、影響というのは一体何なのかというのを整理しないと、直ちに安全係数を大きくすることはできないということはいろんな先生方の御議論の中でされたということは議事録にきちんと残しておかなくてはいけないということ

なんですけれども、そうしますとこの剤について安全係数を直ちに大きくするということは、今の段階では不可能ではないかということになってしまうんです。

○ 猿田評価調整官

半年くらい前に安全係数は安全係数で、長谷川班という研究班が今、動いていて、あと2年くらいで最終的に結論を出すのが一つ。当面の間、各専門調査会でどうやろうというのを、この農薬の専門調査会でも当面の安全係数の取扱いというので、半年くらい前に1回出しております。

当然2つがベースなんですけれども、更に不安要因のあるものについては追加でもって、1からマックス10くらいまで載せてもいいですよという話がありまして、また各専門調査会でもいろいろと先生方が心配ですからといって、比較的3とか2とか5とか、あるいはマックス3,000とかそういうものを載せるのに躊躇がない専門調査会もあれば、農薬は比較的かたくなに100を一生懸命守るという傾向があるんですが、不安であれば部会として2とか3とかして、更に幹事会で戻るかどうかわからないですけれども、また議論をしていただくとかがされればいいと思います。12月に座長会というのをやりまして、そのときにでも同じ安全委員会でもって安全係数がいろいろと違っていいのではないかということとあるので、どのくらいの回答が得られるかわからないんですけれども、座長間でどうですかねという意見交換もやりますので、今日は先生方の不安のない程度でもって、一応回答を出した上で、幹事会にまた上げていただいて、その間に座長会もありますので、先生方の今日のメンバーで御納得いただける結論を出していただければ、よろしいかと思えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。どうするかということになるんですけれども、確かに幹事会の方でもう一遍これを検討するという機会はあるんですが、安全係数を大きく設定する基準がないものに対して安全係数をむやみに決定するのはどうか。

いろんなことで、どこをもってADIの決定基準にするのかとうところによっても全然違ってくるといいうことでもあるので、この場ですぐに安全係数を不安だから200にするとかいうのはやりにくいんです。せっかくの御意見をいただいたんですけれども、先生方の御意見はどうでしょうか。もし安全係数100にしておいても、幹事会でそれは無理だよ、200にするよということはあると思うんです。でも、その逆はあるかなというのが心配です。

ほかに何かありますか。

○ 西川専門委員

確かにそのとおりで、できれば少し大きめの安全係数がいいとは思いますが、さて幾つにしたらいいかがよくわからないところですね。

例えば安全係数を200にすると、今これまで議論してきた値と同じになってしまいます。ですから、とりあえず200くらいにしてという考えであれば、そんなに今までの議論と違

和感がなくなる。

今2年間のラットの試験①でADIを決めようとしているわけですがけれども、仮にラットの試験②で決めた場合、NOAELが0.4 mg/kg 体重/日ですから、それを更に2で割っても同じことになるという考え方もできるそうです。

○ 上路座長

ちょっと違うのではないかと。安全係数を200かけるというのと、結果的にADIそのものがほぼ同じになるのとは。

○ 西川専門委員

だから結局、屁理屈的かどうかは別として。

○ 上路座長

無毒性量の厳しいところをとっておいてADIを100にしておくのと。

○ 西川専門委員

それは考え方の違いですね。

○ 上路座長

どうしたらいいんでしょうか。

○ 長尾委員

私はせっかくこれだけ皆さんが議論をされたんだから、ここで200にしてもいいような気がします。幹事会ではまたいろんな観点から、もう一回議論をせざるを得ない。このままでも議論せざるを得ないし、決められても議論しなければいけないんですね。

○ 西川専門委員

つまり2年間の一般毒性で評価したのか。あるいは神経毒性を重視して評価したのかについては大分違うと思います。ですから、組織変化を伴う神経毒性がかなり低い用量から見られたということを重視して、安全係数を例えば200としてもいいような気がします。

○ 上路座長

事務局はいかがですか。

○ 高橋評価専門官

0.4 mg/kg 体重/日の雌の無毒性量を根拠に雄の方で無毒性量がとれていないことと、神経毒性の影響があるということで200を使うということですね。アウトプットとしてのADIはほとんど同じになるけれども、過程が違うということかと。

○ 上路座長

どうでしょうか。

○ 見上委員長

もう一つ教えてもらいたいですけれども、例えばADIを出してくる場合、直接口に入るものと動物経由とか植物経由というのは、全く考慮していないんでしょうか。委員長が今更こんな質問をするのはあれですがけれども、いろんな専門調査会で出てくるのを見ますと、先ほど猿田評価調整官が言ったように、3,000というのはたしか一度あったと思うん

ですけれども、そういうのは出てくるんですか。

でも、食品安全委員会として、ある程度それぞれの専門調査会で話あってもらって、だれでも納得できるセーフティーファクターがあった方がすごく楽なんですね。そういう意味で教えてもらいたいなと思ったんです。

結論は、私が今いろいろと質問したことと全然関係なく、専門調査会のメンバーの先生方でお決めくださったらいいのではないかと考えています。

○ 相磯専門委員

私もこの件に関しては、組織変化がしっかり出ているので、毒性として不安に思います。今回どのくらい安全係数をかけるか。かけるかけないということも議論があるんですけれども、かけるとしてもどれくらいかけていいのかわからないということがありますが、西川先生がおっしゃるように少し低めに、例えば2くらいかけておいて、幹事会にまわすと。そうすると確実にまたそこで議論される。これを100にしてしまうと、そのまま見過ごされる可能性があるのではないかと。

○ 上路座長

そんなことはしないです。

○ 相磯専門委員

このままずっと安全係数をどのくらいかけていいのか、その基準がわからないからかけないとなると、未来永劫かけられない。もしそういった視点で今回落とすならば、いつまでにそういう基準をつくるのかをはっきりさせないことには、もうこの会が終わるまで農薬の部会は100でとおすということにもなるのではないかと思います。

○ 上路座長

ほかの先生から何かコメントはございますか。どうも安全係数は100でなくて、別な数にしましょうというのが大勢のように思いますけれども、では、幾つかけますかということになります。200にしておいて幹事会にかけて、何で200かけたのかということで、もう一遍見直しをしていただいて、その200が妥当なのかどうかを練ってもらおう。それも100に戻すなのか、あるいは200にせよということになるのか。そういうことにしておきましょうか。

そうしますと、ADIの設定根拠がラットの慢性毒性／発がん性併合試験②の0.4 mg/kg 体重/日を使うことになりますか。

○ 西川専門委員

そうと思いますが、本当はもっと低いんですね。先ほどの説明だと、限りなくNOELに近いものだということだったのですが、そこはそれとして、それ以上の議論をしても恐らく仕方がないと思いますので。

○ 上路座長

そうすると0.4 mg/kg 体重/日にして安全係数を200にして、ADIが0.002 mg/kg 体重/日ということで一応ここで検討されたということにしたいと思います。

ほかに先生方から何かお気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。

○ 中澤専門委員

私の理解が足りないと思うので、どなたかに説明していただきたいと思うんですけども、今の2年間慢性毒性の雄のところでは無作用量が決められなかったということだったんですが、これは結局その上の1番の方では0.21 mg/kg 体重/日という数値が得られているので、ここで保証されているから構わないという感覚ですか。この前の試験は2の試験の方が新しいし、GLPで行われているとか、そういうことを考慮しなくてよいということですね。

○ 上路座長

非常にこの0.4 mg/kg 体重/日というのは苦しいんですね。26ページの無毒性量の雄だと7 ppm未満であると考えられた。ここのところを採用するということですね。

○ 中澤専門委員

そうです。その前の1番の試験では5 ppmでは所見がなかったので、7未満だけでも、恐らく5以上であろうと判断したところですね。

○ 田村専門委員

今の議論ですが、今日の剤のベンダイオカルブのときは、ウサギの発生毒性試験でNOAELがとれていないということで、これを採用していないですね。同じ日の議論で、一方のNOAELがとれていないけれども、確からしいのではないかということで、その数字を採用するというのは矛盾があると思うんです。素人で申し訳ないです。

○ 西川専門委員

そうではなくて、最初の剤については、ウサギではアセチルコリンエステラーゼの活性阻害に対して無毒性量がとれていないんですね。でも、大きな種差はないであろうということで、ラットの方をとったんですね。ですから、これとは全く違うんです。

○ 中澤専門委員

今回のは一応どちらも骨格筋に対する変性は認められているので、割と同等な試験であると考えてよろしいというお考えでしょうか。

○ 西川専門委員

同等かどうかは時間をかけて報告書を読まないといけないのですが、手元にある資料だけから言えば、そんなに差はないであろうと考えざるを得ないです。

○ 中澤専門委員

了解いたしました。

○ 赤池専門委員

私もどうかと思うのは、この26ページの(2)の①の方で無毒性量を考えていたわけですね。その後に議論で神経毒性がかなりNOAELに近いところに出てきているということで、今、安全係数は200にしたらどうかという議論が出ていて、勿論それと実際に例えばNOAELを決めるデータとかにリンクした方がいいのかもしれませんが、一応独立した2

つの議論を考えた場合に、この①の方の実験でとりあえず NOAEL を考えて、それに安全係数をかける。その場合に 200 にするというやり方ではいけないのでしょうか。その方がもともと出てきた議論の中では妥当なように思うんです。

○ 西川専門委員

先ほどの説明があったように、今、その辺は長谷川班で整理しているところであり、私もそれに加わっていますが、神経毒性に対して、例えば 10 までの付加係数をかける場合、神経毒性を得られた試験での NOAEL にかけるということであり、それとは別のエンドポイントを指標とする NOAEL には適用しないということなんです。ですから、両方を比較して、神経毒性に対する NOAEL に付加係数をかけた値と一般毒性に対して 100 を適用した値と、その両方を比較して、低い方をとるという考え方になっております。

○ 上路座長

そこで落ち着いたようですので、安全係数 200 というところで決定させていただきたいと思います。先ほど、これだけではなくて、一般毒性のところでしたか。まだ申請者の方への質問要求があったように思いますので、それはもう一遍確認をしていただきたいということをお願いします。

よろしいでしょうか。ほかになければ、事務局から何かございますか。

○ 高橋評価専門官

本日、ADI 評価をいただきましたので、これを審議結果案として、農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。本日の指摘事項のあった点につきましては、修正させていただきたいと思います。

○ 上路座長

今後の予定については。

○ 高橋評価専門官

本部会の今後の開催予定ですけれども、次回は来年 2 月 13 日、以降 3 月 24 日に開催予定としております。

なお、今月の他の調査会の開催予定でございますけれども、12 月 9 日が第 44 回幹事会。

12 月 12 日が第 18 回確認評価第二部会。この日の午前中に先ほど調査官が申し上げましたとおり座長会がございます。

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。

以上でございます。

○ 上路座長

ほかになんかございますか。

○ 堀本専門委員

これは事務局にお聞きしたいんですけれども、継続審議の剤につきまして、これは 1 年前で、1 年後にまた続きをやるという状況で、議事録と質問事項だけを回すのではなくて、

例えば前回審議されたもののポイントとかを1枚くらいにまとめて、出てきたその背景ですね。

質問を先生が出された背景とか、そういうサマライズされたものを添付した形で次の先生に渡して、それで継続審議の土台を引き継ぐような形はできないものですか。その辺がないと、先生方は質問だけ渡されても、メンバーも変わられていたりすると非常に時間がかかるし、理解するのが継続という意味では難しいのではないかと感じたんですが、どうでしょうか。

○ 上路座長

今回は特にメンバーが変わっていますからね。そこがあると思います。

○ 高橋評価専門官

やり方はいろいろあるかと思うので。

○ 佐々木専門委員

確かに堀本先生が言われたとおりかと思います。さっき申しましたように、私はこれに前回関わった人間ですが、それでも覚えていません。あのときに何を言ったかを本当に覚えていませんから。

○ 栗本事務局長

いただいた御意見はちゃんと持ち帰って検討させていただきます。御指摘はごもっともでございます。

○ 上路座長

長時間にわたりまして、活発な御意見をいただきまして、ありがとうございました。

それでは、今日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。