

食品安全委員会農薬専門調査会 総合評価第一部会 第29回会合議事録

1. 日時 平成21年2月13日(金) 13:59～17:12

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(アルジカルブ及びアルドキシカルブ)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、西川専門委員、
平塚専門委員、堀本専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、渡邊評価専門官、
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 アルジカルブ農薬評価書(案)

資料3 アルドキシカルブ農薬評価書(案)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第29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専門委員7名の先生に出席いただいております。

また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

また、食品安全委員会から本間委員、見上委員長、長尾委員、廣瀬委員が出席されております。

専門委員の辞職について御報告させていただきます。

当部会所属の中澤専門委員が、1月20日付けで御本人の都合により専門委員を辞任されております。

また、事務局で幹部の人事異動がございましたので、御報告させていただきます。

1月5日付けで、事務局次長が日野から大谷に替わりました。

○ 大谷事務局次長

大谷でございます。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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

1月はありませんでしたので、久しぶりということになりますけれども、今回の議事を進めたいと思います。

本日の議題は、アルジカルブとアルドキシカルブの食品健康影響評価についてです。

本日御出席の先生方、それと鈴木先生、親委員会の先生方におかれましても、審議について御参加いただければと思います。よろしくお願いいたします。

本日の会議は公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、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「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「アルジカルブ農薬評価書（案）」。

資料3として「アルドキシカルブ農薬評価書（案）」を配付しておりますので御確認願います。

それから、ファイルでお配りいたしましたけれども、アルジカルブとアルドキシカルブの評価の基になりました海外の評価書をお配りしております。

今、担当が取りに行きましたけれども、農薬登録申請に係るガイドラインをこれから配

りますので、よろしく申し上げます。

○ 上路座長

それでは、まず、最初にアルジカルの方から始めたいと思います。経緯も含めまして事務局より説明をお願いしたいと思います。

それと、説明のコメント、これは簡潔をお願いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、アルジカルプをお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料2の4ページを御覧ください。アルジカルプは殺虫剤でございまして、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す。

2007年8月21日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。評価資料につきましては事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

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。

それでは、剤の概要に入ります。8ページを御覧ください。

本剤の構造式は6番にありますような構造をしております。カーバメイト系の殺虫剤でございまして。この後御審議いただきますアルドキシカルブが、硫黄のところは酸化されたもの、酸素が2つ付いたものがアルドキシカルブでございまして。

本剤の評価書の中の代謝物Dというものが、アルドキシカルブに相当する化合物でございまして。

開発の経緯といたしましては、ユニオン・カーバイト社、現在のバイエルクロップサイエンス社により開発された剤でございまして。コリンエステラーゼ活性阻害で殺虫活性を示します。

それでは、動物代謝の方から説明いたします。9ページでございまして。

まず「(1) 動物体内運命試験(ラット)」でございまして。前後して申し訳ないんですが、標識体としましては、ここの表に掲げてあるような位置の炭素をアルジカルブもしくは代謝物B、D、Iといったものを標識化合物として用いて試験が実施されております。

(1) 動物体内運命試験、ラットを用いた試験でございまして。それぞれの標識体を単回経口投与して、動物体内運命試験が実施されております。

硫黄側の方の標識のものにつきましては、4日程度で96%ぐらい排出されるという結果でございます。

逆の硫黄のない方の側の標識のものにつきましては、11日程度で、80%ぐらいが排出されるということです。

腸管からの吸収は速やかでございまして、S-メチル2位の炭素の方の標識のものでは、資料排泄経路は尿中で、糞中、呼気への排出はほとんどないという状況でございました。

N-メチルの方の標識になりますと、尿中が40%程度、呼気中に25%程度排出されるというパターンになります。

主要代謝物としましては、B、C、E、Fといったものが認められております。

続きまして、10ページ「(2)動物体内運命試験(ラット)②」でございまして、こちらにつきましても、結果は先ほどとほぼ同じような結果でございまして、表2に示されたとおり、2位の炭素の硫黄側と逆の方を標識したものにつきましては、呼気中の排泄量が多くなっております。

(3)でございまして、こちらと同じくラットを用いた動物体内運命試験なんですけど、こちらでは糞中の代謝物の同定がされております。

次の11ページの8行目以降に書かれているんですが、糞中では親化合物のほかにB、それから少量のD、E、F、Gといったものが検出されております。

続きまして(4)、イヌを用いた動物体内運命試験でございまして、

こちらはビーグル犬を用いまして、20日間混餌投与して、最後に標識体を投与するという試験法でございまして、こちらのにつきましても、メインの排泄は尿中でございました。

そのほか、代謝物としまして主要なものがB、それからD、F及びHの含量で4.5%程度。このDとF、Aといったものはラットより多い状況でございました。

続きまして、(5)のヤギの体内運命試験でございまして、こちらは11日間標識体を投与して試験が実施されております。

こちらにつきましても、主要排泄経路は尿中でございました。糞中にも11.2%程度、乳汁中に1.1%程度の排泄が認められました。

乳汁中の残留量としましては、 $0.12\mu\text{g/g}$ 、組織中には肝臓、肺、腎臓、乳腺といった部位に比較的高い残留放射能が認められました。

尿中の主要代謝物としましては、E、G、Hといったもの、乳汁中組織の方では、Hというものが主要代謝物でございました。

続きまして、12ページ、乳牛を用いた動物体内運命試験でございまして、

最初の方の試験は、標識体を単回投与で実施しております。主要排泄経路につきましては、同じく尿中でした。糞中、尿中にそれぞれ3%程度の排出が認められています。

尿中の主要代謝物としては、B、E、それからHといったようなものが検出されています。

乳汁中へは、 $0.062 \mu\text{g/g}$ の残留放射能が認められています。主要代謝物としては、E、G、Bといったものが認められています。

糞中の方でもB、C、D、E、それからHといったものが検出されています。

投与3時間後に採取した乳汁をラットに投与するという形で試験が実施されています。

こちらにつきましては、尿中排泄で90%以上が投与終了後の5日後までに、ほとんど排泄されるという結果でした。

同じく尿中の主要代謝物としては、B、E、Gといったものが検出されまして、ラットの尿中においても、代謝物Hが持続的に検出されるという結果でした。

(7)が連続投与による、牛を用いた体内運命試験でございます。14日間カプセル投与を実施しております。

主要代謝経路としては尿中でした。尿中の代謝物のプロフィールとしては、単回投与と同じような傾向でした。

体内中の残留としては、肝臓、肺、胆汁、腎臓というところで残留放射能が認められています。

13ページ、*in vitro*の試験の結果でございます。マウスの肝臓と腎臓を用いまして、フラビン含有モノオキシゲナーゼを用いて、最大代謝速度とミカエリス定数を求めています。

マウスの方におきましては、それぞれ肝臓、腎臓で、最大代謝速度が710、830、ミカエリス定数としては、196、385といったものでございました。

同じくラットの肝臓、腎臓を用いて同じ試験が行われておりまして、同じような傾向が認められています。代謝物としては、Bの生成が認められました。

(9)代謝物Bを用いたラットの体内運命試験でございます。

標識体の代謝物Bを用いまして代謝試験を実施しました。下は表3の方に示してございます。主要代謝経路は尿中と呼気中ということでございました。硫黄標識のものでは、尿中がメインでございました。

尿中の代謝物プロフィールとしては、親化合物と同様の傾向でございました。

(10) 代謝物 B それから D の混合物による乳牛による動物体内運命試験でございます。

こちらにつきましては、結果は 14 ページの方でございますけれども、乳汁中に代謝物 D が 1 ppm 投与群ときには乳汁中に代謝物は検出されないという結果でございました。3 ないし 5 ppm 投与時には乳汁中に代謝物 D が若干検出される結果でございました。

(11) 代謝物 I を用いたラットの動物体内運命試験でございます。

こちらは、単回投与で試験が実施されまして、投与 4 日後に尿中に 80% 以上排出されるという結果でございました。

主要代謝物としましては、G、H といったものが認められております。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

たくさんの試験が行われておりますけれども、平塚先生、お気づきの点がありましたらお願いいたします。

○ 平塚専門委員

特にないんですが、この代謝物の場合には、*in vitro* 試験で行われているように、フラビン含有モノオキシゲナーゼによる S の酸化代謝というのと、あとは加水分解によって、オキシムを生成するという経路で主に代謝されている、そんなところかと思えます。中間代謝物がたくさんあって、非常にわかりにくいんですが、特に私の方はありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほとんど尿中に、比較的速やかに排泄されるということですね。

○ 平塚専門委員

はい。それと、標識位置によっては、呼気中に出ていくといったものとか、それは代謝の経路が若干違うために、そういった傾向が認められていると認識しております。

○ 上路座長

よろしいですね。それでは、その次の植物代謝の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

14 ページ、植物体内運命試験でございます。こちらは上路先生、田村先生より追記、修正をいただいております。

まず、ばれいしょを用いた試験でございます。植え付け時に、畝土に処理をしております。

主要代謝物は、表 4 の方に示してございますけれども、いずれも茎葉と塊茎を試料とし

ているんですけれども、化合物は検出されておりました。

主要代謝物としましては、B、D、E、Fといったものが認められております。

水溶性画分の方には、主要代謝物としてJ、Kといったものが認められております。

続きまして15ページ、てんさいを用いた植物体内運命試験でございます。

標識体のアルジカルブを全面散布して処理しております、根部と茎葉を分析しております。主要代謝物としてもB、Dといったものが認められております。

親化合物は検出されないという結果でございます。

対象放射能の最高74%が水溶性画分に分布しているという状況でございます。

(3) わたでございます。わたの植え付け時に畝土に処理をして、58日後に追加で側状処理しております。

まず、茎葉につきまして、単回処理では、親化合物が処理の37日まで検出されているという結果でございます。その後検出されなくなりまして、茎葉中の主要代謝物としましてはB、Dといったものが認められております。それぞれ最高値としましては、148 mg/kg、Dの方で39.2 mg/kgでございます。

追加処理によって、その結果、親化合物が、72日後まで検出されるという結果でございます。

主要代謝物としましては、同じくB、Dといったものが検出されております。

ガラス温室の方で別途実施された試験において、水溶性画分の主要代謝物として、Jのグルコシド抱合体が認められております。

(4) らっかせいでございます。圃場のらっかせいに処理をして試験が実施されております。

処理98日後のらっかせいにおける主要代謝物は表5の方に、先生から御指摘いただきまして表にして示させていただいております。茎葉と根部それから種子から、子房柄をそれぞれ分析しております。

資料7としましては、B、D、それからKといったものが認められております。そのほか少量に、E、F、G、Hといったものが検出されました。

植物のところまで、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ここは、私の方からも、あと、田村先生からの指摘もきちんと直せたということで、親化合物自体がわたの茎葉部で見られただけで、比較的速やかに分解しているということが

わかると思います。

ということで、ここまで動物と植物の運命試験で、何かお気づきの点はありますでしょうか。

なければ、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

16 ページ、3 番の土壌中運命試験でございます。(1) 好氣的土壌中運命試験でございます。

植壤土にそれぞれの用量で処理しまして試験が実施されております。

一番低い用量での処理 5 週間後には、土壌中のそれぞれ、アルジカルブ、分解物 B、D は 0.005 mg/kg を下回るという結果でした。

中間用量では、11 日後までこれらの土壌残留物が増加している傾向でございました。

0.5 mg/kg の最高処理区につきましては、11 週間後で 0.025 mg/kg の残留が認められております。

下線部のところ、最初に 0.2 という数字を残留量として記載していたんですが、こちらは間違いでございまして、処理量ということで訂正しております。

(2)、同じく好氣的土壌中運命試験でございます。急性の砂壤土を用いて試験が実施されておまして、処理直後の土壌では、処理放射能の 20% の分解物が B という結果でございました。

土壌中における酸化反応というのは速やかなもので、高温・多湿では非常に早く進むということでした。

加水分解については緩やかな反応でございました。

親化合物の半減期としましては、15℃、湿度 15% で 1 日以内という結果でございました。

(3)、同じく好氣的土壌中運命試験でございます。pH の 5.4、7.8 といった土壌を用いまして試験が実施されております。

次のページに参りまして、半減期としましては、pH7.8 では湿度に関わりなく、54 日を超えるという結果でございました。

pH5.4 の方では分解がより速やかで、水が圃場含水量相当の場合で 28 日、乾燥土壌では 15 日程度の半減期でございました。

(4) 好氣的土壌運命試験でございます。空気乾燥した土壌を用いて試験が実施されております。

推定半減期としましては、25℃ で 1 日程度でございました。分解物としましては B、D

といったものの生成が認められております。

総カーバメイト系残留物、アルジカルブと分解物 B、D をトータルではかった推定半減期としましては、44 日という結果でございました。

滅菌土壌中での酸化はわずかでございまして、加水分解が主な分解経路であると考えられました。

(5) は、好氣的、嫌氣的を連続的に条件を変えて実施した土壌中運命試験でございます。

こちらにつきまして好氣的条件下、30 日間インキュベートした状態で、既に親化合物 B、D といったものが 5% 未満の残留量でございました。

嫌氣的条件に移した土壌では、更に残留量が減りまして、0.1% TAR まで減少しております。

主要分解物としましては、二酸化炭素が最大 76.9% 認められておりました。

(6) の土壌表面光分解試験でございます。砂壤土に処理をしまして、光を照射して試験が実施されております。

推定半減期としましては非滅菌土壌で 8 時間、滅菌土壌で 14 時間という結果でございました。

分解物としましては、非滅菌土壌の方で分解物 B、D、G、それから二酸化炭素も認められております。

滅菌土壌の方では、B、G といったものが認められております。

(7) 土壌吸着試験でございます。4 種類の土壌を用いて試験が実施されておまして、結果は 18 ページのとおり、土壌吸着は非常に弱いという結果でございました。

(8) 土壌溶脱試験でございます。いずれの土壌におきましても、土壌及び溶出液からの回収放射能は少ないという結果でございました。

砂質壤土では処理 2 週間後に溶出液中の残留放射能の最高値が示されまして、黒泥土の方では、最初の 3 週間は、特に残留放射能が検出されないという状況でございました。処理 7 週後に最高値が示されました。

また、更に、シルト質壤土、腐植質砂土を用いた土壌溶出試験が実施されておまして、シルト質壤土の方では 16 日間で 70% 程度、腐植質砂土では、10 日間で 20% 程度の溶出が認められました。

分解物としましては B それから D といったものが検出されております。

続きまして、4 番の水中運命試験でございます。

(1) 加水分解試験でございます。

pH6、7、8の蒸留水または表層水を用いて試験が実施されております。アルジカルブの分解としましては蒸留水中で10%、表層水中で0.2~20%とわずかでございます。

その結果、半減期としましては算出できないという結果でございます。シルト、それから泥を含んだ表層水では分解が促進されまして、処理25~30日後にはアルジカルブは検出されないという結果でございます。

生物存在下での推定半減期は5~6日という結果でございます。

(2)の加水分解試験でございます。

酸性から中性の滅菌緩衝液中では安定な結果でございます。アルカリ側では分解が促進され、分解物としてはB、Dといったものが検出されております。アルカリ側での推定半減期としまして、池水または湖水中では加水分解は底質によって促進されるという結果でございます。推定半減期としては7~10日という結果でございます。

続きまして、(3)水中光分解試験でございます。

紫外線照射をして試験が実施されておまして、アルジカルブと分解物Dの半減期、それぞれ8~12日、36~38日という結果でございます。分解物Bにつきましては、紫外線照射に安定という結果でございます。

(4)好気的水中運命試験でございます。

非滅菌の池水と底質系で試験が実施されております。こちらにおける推定半減期として、8.6時間という結果でございます。

主要代謝物としましては、Mが認められております。そのほかCO₂が認められました。

そのほかの分解物としましては、I、N、Oというものも認められております。

(5)の嫌気的水中運命試験でございます。池水と壤質砂土を4対1で混ぜたものにアルジカルブを加えて試験が実施されております。

推定半減期としましては1.9日という結果でございます。水相における主要分解物としましてはIが検出されております。土壌相でも主要分解物はIでございます。

5番の土壌残留試験でございます。米国の圃場で試験が実施されておまして、アルジカルブの推定半減期としましては、冬季で3.5か月、春になりますと、1.5~2か月、夏では2~3週間の結果でございます。

作物残留試験については、国内で実施された作物残留試験はございませんでした。

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。

土壌試験、土壌運命と水中運命試験が行われておりますけれども、田村先生と私の方から指摘事項を入れて修正されていると思います。

ほかに、何かお気づきのところはございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次の7の一般薬理の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

19 ページで、一般薬理試験につきましては、参照にした資料に記載がございませんでした。

8 番の急性毒性試験でございます。アルジカルブを用いた試験の結果が表 6 の方に示してございます。

結果を御覧いただきますとわかりますとおり、かなり急性毒性が強いという結果になっております。

次のページにかけまして急性毒性試験が実施されております。代謝物 B につきましては、かなり親に近いぐらいの LD₅₀ の結果でございます。

そのほか、代謝物の J といったものが比較的急性経口毒性が強い結果でございました。

続きまして (2) 急性神経毒性でございます。SD ラットを用いました単回経口投与で試験が実施されております。

最高用量の投与群では、FOB 観察でさまざまな症状が認められておりました。コリンエステラーゼ活性阻害による前肢、後肢の握力低下といったものも認められております。

投与 45 分後におけるコリンエステラーゼ活性阻害の結果につきましては表 8 の方に示してございます。0.1 mg/kg 体重/日のところで、血球中のコリンエステラーゼ活性が 20% 以上を阻害されているという結果でございました。

神経病理学的な変化は認められておりませんでした。この結果を受けまして、無毒性量としましては、雌雄とも 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられました。

米国の方では血漿中のコリンエステラーゼの活性阻害の毒性ととっていますので、無影響量としましては 0.05 mg/kg 体重/日未満という結論でございます。

続きまして (3) ヒトによる急性毒性試験でございます。こちらは男性 4 人に被験者になっていただき実験をしております。

最高用量 0.1 mg/kg 体重/日まで経口投与がされております。最高用量の方では全例にいろいろな臨床症状が認められております。

コリンエステラーゼ活性阻害が、それぞれの用量で 0.025 mg/kg で最大 54%。最高用量

の方につきましては最大 80%程度の全血のコリンエステラーゼ活性阻害が認められています。投与 8 時間後における尿中排泄量は、投与量の 8.7%程度でございました。

この試験、全投与群で全血のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、最小無毒性量としましては、0.025 mg/kg 体重/日未満という結論でございました。

もう一本ヒトによる急性毒性試験が実施されております。こちらは、男女それぞれに試験が実施されております。

結果でございますけれども、次ページの表 9 の方に示してございます。男性の方は 0.025 mg/kg 体重/日のところで投与 1 時間後に赤血球中の 27%のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

女性の方では、0.025 mg/kg 体重/日のところの投与 1 時間後のところで、赤血球中のコリンエステラーゼ活性阻害 20%が認められております。

この結果を受けまして、無毒性量としましては、男性で 0.025 mg/kg 体重/日、女性の方では 0.025 mg/kg 体重/日未満という結果でございました。

こちらの結果、23 ページの下の囲みのところにも記載させていただいているんですけれども、こちら 20%というぎりぎりのところで、当調査会の基準に従って女性の方の 0.025 mg/kg 体重/日のところを影響というふうにとらえております。

この結果、後程説明します動物実験に比べましても、この試験の LOAEL の 0.025 mg/kg 体重/日というのが最小の値ということになっております。

続きまして、24 ページでございます。眼・皮膚に対する刺激性試験及び皮膚感作性試験でございます。

刺激につきましては眼に軽度な刺激、皮膚の方には刺激がないという結果でございました。皮膚感作性につきましても陰性の結果でございました。

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。

かなり急性毒性が強く出ております。ここのところで、神経毒ということで、これが最後の ADI のところに引っかかってくるものですから、そのところ確かに 20%以上ということで認められているということなんですけれども、ここに対しての考え方を赤池先生の方からお願いいたします。

○ 赤池専門委員

ただ、非常に難しい判断だろうと思っておりますけれども、一つ少し気になりますのは男性と

女性で対象となっている人数が大分違いますね。男性が 38 名で女性が 6 名ということですので、ヒトの場合雌雄差という表現が適当かどうかわかりませんが、男性と女性、性差というものをどこまで考えなければいけないかということと、それから対象となる人数が非常に違っているということで、一応男性と女性の差というのをちょっと置いておきますと、男性のデータの方が非常に信頼性が高いというように思います。

ただ、実際に女性で、ぎりぎりとはいえ 20% で阻害が出ていますので、そういう意味ではやはりこれを見捨てるのは非常に難しいだろうということで、結論としてはここで出されているとおりで結構ではないかと思えますけれども、ただ非常に悩ましいということは事実です。

○ 上路座長

無毒性量というのと、その上の NOAEL と LOAEL の関係がありますからね。西川先生はこのところいかがですか。

○ 西川専門委員

特にありませんけれども、22 ページの 20 行目の「最」が余分ではないかと思えます。単に無毒性量と言った方がいい。

○ 上路座長

相磯先生は、ここは。

○ 相磯専門委員

今のところはありません。

○ 上路座長

そうしますと、今、赤池先生から、雌雄差ということはどうするかということなんですけれども、やはり、女性の 0.025 mg/kg 体重/日というものを無毒性量にしておくということが一番妥当であるということでよろしいでしょうか。ここの体重未満というのが。

○ 赤池専門委員

0.025 mg/kg 体重/日では、20% の阻害が見られておりますので、ここ無毒性量にはできません。

○ 上路座長

できないですね。未満ですね。では、0.025 mg/kg 体重/日未満ということですか。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。皮膚感作の方もよろしいですね。それでは、亜急性の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

24 ページ、10 番の亜急性神経毒性試験でございます。

(1) 93 日間のラットの亜急性試験でございます。0.5 mg/kg 体重/日まで試験が実施されておりまして、最高用量では死亡率の上昇、体重増加抑制が認められております。無毒性量としましては雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられました。

(2) 5 週間のイヌを用いた亜急性試験でございます。

最高用量 2 ppm で投与しておりまして、この用量で、血漿のコリンエステラーゼ活性阻害が 20% 以上認められているんですけども、血中の方のコリンエステラーゼ活性阻害は認められないという結果でございました。

これを受けまして、無毒性量としましては、最高用量の 2 ppm であるというふうに考えられました。

アメリカの方では、2 ppm の血漿中の影響をとらえておりまして、NOAEL は 0.7 mg/kg 体重/日という結論になっております。

豪州の方につきましても、2 ppm 血漿中のコリンエステラーゼ活性に影響をとっております。

(3) 100 日間のイヌを用いた亜急性毒性試験でございます。こちら 0.7 mg/kg 体重/日まで試験が実施されておりまして、最高用量の雄で副腎の絶対重量の増加、精巣の比重量減少といった臓器重量の変化が認められております。組織の方の異常は認められませんでした。

雌につきましては、特に症状が認められておりません。

したがって、無毒性量としましては、雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で最高用量の 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられました。

JMPR の方では、両方まとめて低い方を NOAEL というふうに結論しております。

豪州の方では、特に影響をとっていないという状況でございます。

(4) 13 週間の 13 週間亜急性神経毒性、ラットを用いた試験でございます。

最高用量 0.4 mg/kg 体重/日まで投与してございます。0.05 mg/kg 体重/日以上で雌雄で縮腫、それから、コリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量としましては雄とも 0.05 mg/kg 体重/日未満ということでございました。

病理学的変化は特に見られていないという結果でございます。

(5) 30 日間の亜急性遅発性神経毒性でございます。

鶏を用いまして、最高用量 4.5 mg/kg 体重/日まで投与がされております。

投与開始の2~3日に急性的な症状が認められているんですけども、遅発性神経毒性の症状は認められないという結果でございました。

(6) 代謝物 B を用いた亜急性神経毒性でございます。最高投与量 1 mg/kg 体重/日まで投与がされております。

こちらにつきましては、と殺の直前まで投与した群と 24 時間前に被験物質の投与をやめた群が設けられております。

0.25 mg/kg 体重/日の雄と雌の 0.5 mg/kg 体重/日のところで赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。それぞれ無毒性量としましては、雄で 0.125 mg/kg 体重/日、雌で 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられました。

と殺 24 時間前に試験物投与を停止した群では、コリンエステラーゼ活性阻害が認められないという結果でございました。

(7) 代謝物 B を用いた 6 か月の亜急性毒性試験でございます。

こちらも最高用量 1 mg/kg 体重/日で投与しております。0.5 mg/kg 体重/日の雄で、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められているんですけども阻害率として 20% 未満という結果でございました。

雄の方では 0.25 mg/kg で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害、雌の方では 0.125 mg/kg 体重/日まで赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められましたので、無毒性量としましては、雄が 0.25 mg/kg 体重/日、雌で 0.125 mg/kg 体重/日未満であると考えられました。

豪州の方では、雄の 0.25 mg/kg 体重/日、雌の 0.5 mg/kg 体重/日のところで影響をとっております。

JMPR につきましては、0.25 mg/kg 体重/日のところ、雄の方をとりまして、トータルとしまして NOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日という結果でございました。

相磯先生の方からコメントをいただきまして、体重増加抑制のところ、本文中に有意ではないけれどもという形で記載をしていたんですけども、先生のコメントを受けまして、毒性所見ということでとらえて、表の方、1 mg/kg 体重/日のところに追記してございます。

続きまして (8) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験、イヌの方でございます。

こちらの最高用量 0.5 mg/kg 体重/日まで投与をしております。最高用量で軽度の体重増加抑制が認められております。

この結果、無毒性量としましては、雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられました。

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。

相磯先生、体重増加抑制のところ、表 11 に書き込まれていますけれども、こういう扱いでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

わかりました。表の中に書き込まれて、本文中からは削除されているようですね。

○ 上路座長

あと、餌、摂餌量については、いかがですか。

○ 相磯専門委員

ここは JMPR の方で摂餌量の記載がないので、これをどう扱うのかというのはちょっと迷ったんですけれども、摂餌量の減少を取り上げるのなら、ここに載せておいてもいいかと思えます。

この摂餌量減少というのは、毒性影響として、普通、一般的にとるものでしょうか。

○ 上路座長

西川先生、とるものなんでしょうか。でも、6%ですよ。

○ 西川専門委員

体重増加抑制があれば、その関連所見としてとってもいいと思うのですが、体重増加抑制は抑制率の割には、どうして統計学的に有意ではないのか気になっていますが、相磯先生何かございますか。

○ 相磯専門委員

その辺は、私もよくわからないんですけれども。

○ 上路座長

体重増加抑制というのは、どの程度まで下がった場合に毒性とみるんですか。

○ 相磯専門委員

私どもでは、はっきりとした影響としては大体 10% ぐらい、ネズミの方で考えておりますけれども、それはがん原性試験の投与量を決めるときの最大耐量を基本的に大体 10% ぐらいを指標にしています。

○ 上路座長

ただ、ここで相磯先生が提案されたのは、投与関連の影響として体重増加量減少をとり上げるのならば、記入が必要なんですね。そういう書き方ですね。

○ 相磯専門委員

そうなんです。

○ 上路座長

ということは、ここに体重増加抑制を入れる必要があるかどうか。そういう書き方ですね。

○ 相磯専門委員

あと、それに関して摂餌量ですね。

○ 上路座長

その下ですね。

○ 相磯専門委員

はい。それもずっと有意なのが途中までですね。最後の6か月までは有意ではないと書いているんですね。

○ 上路座長

でも、結構高濃度では、56日まで、そうすると先生のおっしゃったような10%を超えていると、そうするとそれは毒性として記載しておいてもいいという判断になりますね。ということは、この表の中に、このままの形で増加抑制というのを置いておいてよいという判断ですね。

鈴木先生、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

ただ、この実験はものすごく古い時代にやられている実験で、細かいところがよくわからないんです。一応体重増加抑制に関しては、今、西川先生あるいは相磯先生から言われているところで、通常は見ているんですけども、もう少し時間をください。

○ 上路座長

では、先生の決断でどうされるか。ここは少しペンディングにしておいてよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

お願いします。

○ 上路座長

では、あとから先生の御判断をいただきたいと思います。

ほかに、亜急性毒性試験のところでお気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、次の慢性毒性の方をお願いします。

○ 高橋評価専門官

28 ページ、11 番の慢性毒性及び発がん性試験でございます。

(1) イヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。

最高用量 10 ppm で試験が実施されております。10 ppm の投与群の雄で、脳と赤血球のコリンエステラーゼ発生阻害が認められまして、雌の方でも赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

無毒性量としましては、雌雄とも 5 ppm と考えられました。

JMPR につきましては、血漿の活性阻害を分けてとってありまして、その NOAEL としまして 1 ppm。それから血漿酵素活性の変化を考慮しなければ無毒性量は 2 ppm という形で、無毒性量を分けた形で書いております。

米国の方は、1 ppm 以上の血漿のコリンエステラーゼ活性阻害をとっております。

豪州につきましては、2 ppm 以上の雌、それから 10 ppm 以上の雌雄の赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害をとってありまして、それぞれの血漿、血球、それから脳で分けた形で NOAEL、LOAEL が算出されております。

(2) ラットの 2 年間慢性毒性試験でございます。

こちらにつきましては最高用量を 0.1 mg/kg 体重/日まで毒性所見が認められませんでしたので、最高用量が無毒性量と考えられました。

(3) 2 年間慢性毒性試験ラットにつきましても、最高用量の 0.3 mg/kg 体重/日で、いずれも所見が認められませんでしたので、ここが無毒性量と考えられました。

(4) イヌの 2 年間慢性毒性試験でございます。こちらは 0.1 mg/kg 体重/日まで投与がされまして、最高用量で雌雄の脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりましたが、統計学的有意差は認められないという結果でございました。

この結果を受けまして、無毒性量としましては最高用量の 0.12 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられました。

豪州の方では、無毒性量は設定できないという結論となっております。

(5) 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験でございます。こちらは比較的新しい GLP 試験でございます。

最高用量 30 ppm まで試験が実施されております。

結果、表 12 の方に記載してありますけれども、雄の方では 10 ppm 以上のところでトータルコレステロールの減少が見られました。

30 ppm では、雌雄とも血球中のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

この結果、無毒性量としましては、雄で 1 ppm、雌で 10 ppm という結果でございました。発がん性は認められておりません。

米国では、10 ppm の血球コリンエステラーゼ活性阻害をとっておりまして、トータルコレステロールの方は、特にとっていないようでございます。

豪州の方は、それぞれ血漿、血球、脳で分けた形の NOAEL が算出されております。

(6) 2 年間のラット発がん性試験でございます。こちら最高用量 6 ppm まで特段の毒性は認められておりませんでしたので、無毒性量は最大用量の 6 ppm、発がん性は認められないという結果でございました。

(7) 18 か月のマウスの発がん性試験でございます。

こちらにつきましては、0.7 mg/kg 体重/日まで投与がされておりまして、最高用量の雄でヘパトーマ、それからリンパ腫の有意な増加が認められているんですけども、ヘパトーマにつきましては、用量相関が認められなく、自然発生の変動範囲内ということ。リンパ腫については試験開始から 3 か月間の被験物質の調整に問題があったというふうに考えられました。この辺につきましては相磯先生の方から修文をいただいているんですけども、その結果を受けまして、特に最高用量まで毒性が認められなかったということで、無毒性量としましては最高用量の 0.7mg/kg 体重/日です。

先ほどの腫瘍性の判断を受けまして、発がん性は認められなかったという旨、追記しております。

死亡率の関係ですとか、リンパ腫、肝臓がんのところに関して、相磯先生から 32 ページのところのとおりコメントをいただいております。

続きまして 33 ページ、(8) のマウスの 18 か月間の発がん性試験でございます。

先ほどの試験と同じ用量、0.7 mg/kg 体重/日まで投与がされているんですけども、こちらは毒性所見が認められなかったということでございます。

がんにつきましても、ヘパトーマ、リンパ腫の発生頻度の増加は認められないという結果でございました。

(9) ですが (7) (8) の結果を受けまして、統計手法の異なる方法を用いて試験の再評価をしております。

この結果、表 14 の方にそれぞれ (7) (8) の試験の結果、発生頻度の結果が示してございますけれども、この再評価の結果、特に用量相関がなく、①における発生頻度も②の対照群と同程度ということでございました。

それから、それぞれの腫瘍につきまして、一般的に見られる自然発生腫瘍であるという

ことも記載されております。

こちらにつきましては、「ヘパトーマ」という言葉を使った方が適切だということで、相磯先生の方からコメントいただいております。

(10) マウスの2年間発がん性試験でございます。

違う種類のマウスを用いて試験が実施されております。6 ppmまでの試験が実施されておりまして、いずれの投与群でも毒性が認められないという結果でございました。発がん性も認められておりません。

(11) 経皮投与によるマウスの発がん性試験でございます。

こちらアセトンに溶解して週3回0.2%濃度で塗布していたところ、死亡率が上昇したことから、2か月以降、週2回の投与、濃度につきましても0.125%に減じて投与が継続されました。

その結果、死亡率及び腫瘍発生頻度に、特に対照群との差は認められないという結果でございました。

(12) 代謝物Bを用いたラット2年間慢性毒性試験でございます。

こちら0.6 mg/kg 体重/日まで投与がされまして、最高用量で、わずかな死亡率の上昇が認められております。

雄の方では、血漿のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

それから、それぞれ最高用量、雄1例、雌3例に肝細胞がんが認められました。がんにつきましては、特に統計学的有意差は認められておりませんでした。

(13) 代謝物のBとDの混合物を投与したラットの2年間慢性毒性試験でございます。

混合物の量としまして、1.2 mg/kg 体重/日を投与しております。0.5 mg/kg 体重/日以上の投与群、雄の方で、体重増加抑制と血漿のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

最高用量の雌の方で肝細胞がんが認められておりますけれども、統計学的には有意ではないという結果でございました。

一般毒性は、ここまでで以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

まず、相磯先生の方から、31ページから32ページにかけてお願いします。

○ 相磯専門委員

(5) の2年間の慢性毒性／発がん性のところで、30 ppmでの投与群での赤血球コリン

エステラーゼ活性の阻害、これを本文中に追記した、この理由は、雌の無毒性量を考えるときに、30 ppmの雌の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害、これが一番重要な所見になってくると思うので、ここに少し追記してみたんですけども、表中であるというのであれば。

○ 上路座長

そうですね。下に入っていますね。では、このコメントは、一応表の中で尊重されているからということで御了承いただいたということにします。

○ 相磯専門委員

あとは、文中のライン17、本試験において10 ppm以上投与群の雄でトータルコレステロールの減少、30 ppm投与群の雌、これで体重増加抑制が無毒性量の根拠になっております。これは、雌の赤血球コリンエステラーゼ活性阻害を入れた方がいいと思うんですが。30 ppm投与群の雌について、赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害。

○ 上路座長

この表に入っていますね。

○ 相磯専門委員

ただ、17行目からは無毒性量をどこにエンドポイントを置いて決めたかという記述になっていますね。

○ 都築課長補佐

代表的な毒性として、体重増加抑制よりも、こちらの方がいいだろうということですね。

○ 相磯専門委員

おっしゃるとおりです。だけれども、ここの書き方がちょっとまずいんですけども、追記した括弧のところは外しておいて、雌でコリンエステラーゼ活性阻害と体重増加抑制というふうにした方がよろしいかと思えます。

○ 上路座長

では、それを直してください。

次のページのところ、ヘパトーマという言葉は。

○ 相磯専門委員

ヘパトーマは、1970年代の肝臓腫瘍の診断用語なんですけれども、まだこのころは、肝細胞がんが今使っているような肝細胞腺腫とか、肝細胞癌といったような診断用語にはなっておりませんで、恐らくこのヘパトーマの中に、肝細胞腺腫、肝細胞癌、更には前腫瘍性の過形成病変まで含まれていると考えていいのではないかと思います。

そこで、この用語を肝腫瘍とするかあるいはヘパトーマとそのままカタカナで訳した方がいいように思うのですが、この点について西川先生の御意見を伺いたいと思います。

○ 西川専門委員

ヘパトーマというのは、ヒトでは肝細胞がんを意味します。マウスの場合は相磯先生のおっしゃるように、肝細胞がん、肝細胞腺腫、それから過形成的な病変も含むのですけれども、基本的に腫瘍をイメージしていると思います。

それで、英文に表記の hepatoma を片仮名でヘパトーマとしても、多分大した違いはないと思います。肝細胞性腫瘍という表記の方が、これまで使ってきていますし、良いように思いますけれども。

○ 相磯専門委員

わかりました。肝細胞性腫瘍ですね。その方がいいかなと思います。

○ 上路座長

そうすると、今、ヘパトーマという形に直していただいたところを全部。

○ 相磯専門委員

すべて肝細胞性腫瘍に訂正していただければと思います。

○ 上路座長

よろしいですね。

○ 高橋評価専門官

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。ヘパトーマはそれでいいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

そして、まず、コメントのところで書かせていただいたんですけども、評価書を読みますと、試験当初に餌の混ぜ方がまずくて、かなり初期に、試験当初に、3か月ぐらいで動物が死んでいるようなんです。そこから先、3か月から餌の混ぜ方を変えたら、死亡率の有意差がなくなった。あるいはリンパ腫の発生は試験当初に多かったんですけども、試験の最終までもっていくと、リンパ腫の発生がなくなってしまったというようなことが書いてあります。

こういう試験は、私の率直な気持ちは参考データの扱いが一番適切ではないかと思えますけれども、取り上げるとするならば、その目で試験の結果をながめた方がいいかと思

ます。

○ 上路座長

そういう御提案で、(7)の試験ですね。これを参考データで、試験の方法が必ずしもよくないという御意見なんですけれども、西川先生の御意見は、いかがですか。

○ 西川専門委員

そのとおりだと思います。NRAの評価でも、この試験は不適切な試験であると書いてありますので、参考データにした方がいいと思います。

○ 上路座長

そういう参考データという前提の下に、まだ、何か直しておいた方がいいと。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

参考データはそれでいいんですが、27行目から28行目の説明の仕方がよくわからないんです。「リンパ腫の増加は、被試験物質調整に問題があったと考えられる。」とありますが、これがなかなか通じないので、もう少しわかりやすいように説明しておいた方がいいと思います。

○ 上路座長

これは少し異質ですね。

どうぞ。

○ 西川専門委員

それを言おうと思っていたのですが、要はリンパ腫が増加したけれども、用量相関性がないことと、自然発生の変動範囲内にあるということから、最終的に発がん性がないという評価です。ただし、この試験そのものは不適切な実験条件の下で行われたということです。

○ 都築課長補佐

修正の文案を考えて、また、御相談をさせてください。

○ 上路座長

はい。相磯先生、まだありますね。

○ 相磯専門委員

あと、リンパ腫の発生なんですけれども、実際の数字、コントロール0に対して、0.1、0.2、0.4、0.7mg/kg 体重/日で、実際の1群の数から計算して、0、0、6、3、9というふうに発生数が計算されます。

この発生は、リンパ腫の病理組織診断をするときに、かなり診断がばらつきが出る腫瘍ですから、9匹ぐらい、これは一番高用量群の9匹というのは、それと用量相関もないということから、何か診断の振れが大きかったのではないかというような感じもしています。

肝細胞性腫瘍の発生についても、この肝細胞性腫瘍の中には、現在でいう肝細胞がん、肝細胞腺腫、また、過形成性病変といったものも入ると思われますので、実際のそれぞれの病変の発生数はもっと少なくなってきた、ここで、ある1群の発生匹数を計算した2、9、4、8、11匹、この最高用量の11匹について見ても、恐らくマウスの雄だったら、このぐらいの自然発生は肝細胞性の腫瘍としてはあるのではないかと。

低用量群での9匹だとか、4匹だとか、この辺のところも、多分コントロールとほぼ同じような発生数を示しているのではないかと思います、対照群の変動範囲内というふうに判断しております。

○ 上路座長

そういう先生の御判断から、31ページの文章を削除と。

○ 相磯専門委員

その方がいいのではないかと考えているんですけども、あと、当部会として、この試験については、海外評価書では、統計的に肝細胞性の腫瘍と、それからリンパ腫の発生が増加したとあるんですけども、発がん性は認められなかったと判断してもいいのではないかと考えています。

○ 上路座長

ありがとうございます。西川先生の御判断は、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

全く同じです。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと混乱させてごめんなさい。私は、この飼育の問題が、あまりうまくいっていないらしいというところまではわかるんですけども、ここに書いてあるような、微細な粒子上のものが混ざったために、死亡率が高くなって、初期にそういう変化があって、その後、改善されたようだということまではわかるんですけども、腫瘍の発生頻度というのが、こういうふうに変わるものなんですかということところが、私はよくわからない。それは、リンパ腫についてもヘパトーマの方についてもわからない。

ただ、実際は(7)(8)(9)とセットになって考える話のことがあるので、実際は(8)、(9)のところで再現性を見るために、2回実験がやられているわけですから、この(7)番のデータは、先ほどもお話があったように、参考にするという点で済むわけだから、大きな問題にしなくてもいいのかなと思うんですけれども、その辺で、ここで幾ら議論しても決着がつく話ではないと思われるので、何かもう少し知恵を病理の先生方に出していただいて、これが問題なく参考の形で消えるような形にしていただければその方がいいんじゃないかと思っているんですけれども、いかがですか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

今の御意見は、被験物質の調整に問題があったのだから、それは当然だと思います。ですから、それは削除するという意味で、用量相関性がないし、自然発生の変動の範囲内であるとコメントしたのですけれども、それ以下の「被験物質調整の問題」というのは、この際削除した方がいいと思っています。

この試験が参考データであるとしたら、発がん性については言及しない方がいいかもしれませんね。なかったと言い切らない方がいいかもしれません。

○ 上路座長

そうすると。

○ 都築課長補佐

最後の「発がん性は認められなかった」、これは言わずに。

○ 上路座長

削除ですね。

相磯先生、今のでいいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

そうすると、(7)と(8)と(9)がセットになっている試験なんですけれども、(7)のところは、これでいいですね。

次の(8)の試験、これもヘパトーマを肝細胞性腫瘍と直していただいて、9ページもヘパトーマを直してもらおう。ここについて他にコメントはございませんか。

○ 相磯専門委員

これは、(7)の試験を受けて(9)の試験があって、(9)では肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度の有意な増加が認められたと書いてありますので、やはりここでは(7)のところでも、その部分は残しておく必要があるのかなと考えております。

ただ、部会のコメントとして、用量相関がないということと自然発生の変動内にあると考えられるというようなことを追記しておくだけで、(7)のところはいいのかなと思います。

○ 廣瀬委員

今の自然発生の範囲内ということは、提出された資料の中にあるわけですか。

○ 相磯専門委員

それはないんです。本来だったらこのところはヒストリカルコントロールデータと対比すべきものですけども。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの(7)、(8)、(9)をセットとして考える。それから(9)のところ(7)と(8)のところ(8)で再現性が得られていないという話になるので、(7)のところの表現としては、今、廣瀬先生からも出されていたんですが、自然発生云々かんぬんのところは省いてしまって、最後の発がん性は認められなかったというところも省いてしまうと、(7)と(8)のところ(8)で結果に矛盾があった点、それで(9)をやったという話につながるんだと思います。多分、その方がわかりやすいかなと思います。

○ 上路座長

(7)はほとんど何も残らなくなってしまうんじゃないですか。

○ 鈴木調査会座長

残りますよ。「有意な増加が認められた」というところです。

○ 上路座長

「増加が認められた」と、ここまでですね。

○ 都築課長補佐

用量相関性がなかったことは残しておいていいんですね。

○ 上路座長

ここですね。ここまでですね。それで、後の自然発生云々を消すということで、それで発がん性は認められなかったというのを切って、その次に(9)です。これは、このままでよろしいですね。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 西川専門委員

28 ページの (1) イヌの試験で、2 ppm 以上の雌雄で、軟便、粘液便の発生が増加した。しかし、有意差がなかったので、投与に起因するものではないということですが、これはイヌの試験ですね。統計学的に有意ではなかったからといって、単純に否定していいかちょっと気になったので。問題なければいいんですけども。

○ 上路座長

これは統計処理はしているんですか。

○ 西川専門委員

してあるものです。ただ、イヌの試験で各群 5 匹です。

○ 上路座長

ということは、毒性評価の対象になるんですか。軟便とか粘液便は。

○ 都築課長補佐

事務局からで恐縮ですけども、この剤はカーバメイト系の薬剤ですので、カーバメイト系の薬剤というのは、活性中枢にセリンが存在する一連の加水分解酵素を全部阻害しますから、当然キモトリプシンのような消化酵素を阻害することもあると思うので、そういった意味ではメカニズム的に下痢してもおかしくないのかなという感じはいたしました。

○ 上路座長

そうですか。

○ 西川専門委員

よくわかりましたが、有意差が無いからという理由でこの所見を却下するのではなくて、それを理由にした方がいいと思いますけれども。

○ 上路座長

どうなのでしょうね。都築さんがおっしゃったような形で、そんなに毒性が出てくるんですか。

○ 都築課長補佐

実際には神経症状の方が激しいので、消化酵素の阻害で毒性をとった例というのは過去ないです。

○ 上路座長

あまり記憶がないですね。

○ 鈴木調査会座長

消化酵素の阻害、それに起因する、あえてらしいと言いますけれども、起因するらしい

下痢、粘液便といったような話のところが、もしそうであれば、これは薬物に起因する変化ということになります。

これが悪影響なのかどうなのかというところが、判断の分かれるところになるんだろうと思います。

附帯する細かい状況がわからないんですけども、発生頻度に有意差がなかったというのが、影響だけでも悪影響とまでは言えないのかなぐらいの話にはなるんですけども、本当はどういうふうにするんでしょうね。

○ 上路座長

こういう剤の扱いはね。

○ 赤池専門委員

私もちょっと判断がつきかねるですけども、ただ、酵素阻害作用、いわゆるコリンエステラーゼの阻害活性が仮に出たとしても、消化管運動が亢進されますから、いわゆる下痢の傾向にはなると思います。そういう可能性は勿論考えられるんですが、ただ、20%以上のコリンエステラーゼ阻害活性というのが10 ppm以上で見られて、少なくとも2 ppmでは見られていないというのと、先ほど都築さんがおっしゃったような酵素阻害も含めて、もし、酵素阻害によるものであるとすると2 ppmで起こっているということは、非常に考えづらいと思うんです。

それから、少なくとも有意差はなかったということも含めて考えれば、毒性ととらなくても構わないのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

そういう考えで結構です。

○ 上路座長

ここの16行と17行は削除ということでお願いします。

○ 赤池専門委員

残しておいて、投与に起因するものではないと。

○ 都築課長補佐

事務局の方で少し修文させていただきます。いずれにしても、投与に起因するものではないというのは、今の議論の中で間違いだったのがわかってきているわけですから、ちょっと直させていただきます。

○ 上路座長

何となくあまりあっても意味がないような感じがするんですけども、わかりました。

○ 赤池専門委員

単純に事実として、増加したが有意差は認められなかったということによろしいんではないんですか。解釈は不要のように思います。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

また別のコメントですけれども、29 ページの 29 行目に、0.1 mg/kg 体重/日の投与群雌で 49%の脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められたが、統計学的有意差はなかったので、これをとっていないのですが、この部会では 20%以上の活性阻害は、毒性ととるんではなかったでしょうか。

○ 赤池専門委員

ただ、それは有意差があった場合、有意差があって、20%以上の活性阻害があるという 2つの条件だったように思いますけれども、ですから有意差がなければ、仮に 20%以上であつても、というか、もともとの考え方は、もっと少ない量で当然有意差が本来つくはず、有意差がついていても、20%に満たなければとらないようにしましょうということだと思うんです。

そういう意味では、これはすごく古い実験で、私は、あまりこのデータそのものの信頼性が、つまりこんなにばらつくということが、49%も変動していて有意差が出ていないということ自体、実験の信頼性はあまりないと思います。

○ 西川専門委員

そうすると、これも参考データになりますか。

○ 上路座長

そうですね。これも参考データにしましょう。

どうぞ。

○ 西川専門委員

もう一つですが、30 ページの 17 行目に、コレステロールの減少がありますが、これだけで毒性ととっていいのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

確かに言われるとおりで、コレステロールの増加については毒性ととることがこれまで

もあったと思うんですけども、減少についても、たしか1回議論があつて、これはとらないということに決まったような気がするんです。今回のもそのほかのことと関連した場合に、これは毒性ととれるとは考えにくいですね。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 相磯専門委員

海外の評価書を見ますと、「オーサーは、投与に関連した肝臓代謝のヘパティックメタボリズムのリアクティブな変化」云々というふうに記載しているんです。肝臓代謝に影響を与えていると書き込んでいるので、私もこれが疑問になって、ここのところを読んでいたんですけども、そう書いてあるので、そのままの残したんですけども、そういうことが本当にあるのかどうか、ちょっと疑問です。

○ 鈴木調査会座長

本当のところはわかりません。代謝が変更されて、脂質コレステロール系に影響が及ぶかもしれない。ですから、そこまでいって、薬物投与に由来する変化かもしれないというところは言えるとして、先ほどと同じ考え方で、これが悪性の毒性の所見としてとるべきものかどうかというところに尽きるんだらうと思います。どうもとりあえずはとらなくてもよさそうの印象であります。

○ 上路座長

相磯先生。

○ 相磯専門委員

私も最初はとらなくてもいいんだらうと思って見ていたんですけども、評価書にそう書いてあるので、そのまま残したんですけども、今はとらないでもいいんじゃないかと思っています。

これは、例えば体重増加の抑制で摂餌量が減少して、要するに、栄養状態不良ということはないでしょうかね。

○ 鈴木調査会座長

摂餌量の減少があつて、10 ppm以上でトータルコレステロールが減少しているので、30 ppmも減少しているだけけれども、30 ppmはとるのかどうかということに関係するんだらうという話なんだと思うだけけれども、可能性としては否定し切れないけれども、あまり病理的なものとか、その辺のところははっきりしなくて影響がないようにも見えるので、どうですかね。

摂餌量というのは、實際上、どのぐらい変化していたのかを見ると、恐らく 10%までは
いっていない変化だと思われる、そのぐらいでものすごく強い影響があるかどうかという
のはちょっと疑問です。

○ 上路座長

一通り終わったような気がします。データに対して納得されないということがいっぱい
残っているような気がしますけれども、特段なければ、ここで今のところは終わったとい
うことにさせていただきます。

どうぞ。

○ 相磯専門委員

今のトータルコレステロールの減少、これをとらないというふうにすると、雄の無毒性
量が変わりますね。

○ 上路座長

そうすると、幾らになるんですかね。

○ 都築課長補佐

1 ドーズ上がって、NOAEL が 10ppm になります。

○ 上路座長

そうですね。それでは、34 ページまで終わったということになります。

その次に、35 ページの生殖発生のところですか。

○ 高橋評価専門官

12 番、生殖発生毒性試験でございます。

(1) 3 世代のラットの試験でございます。こちらにつきましては、堀本先生の方から実
施年が古いことから、評価対象から除外してもいいという御意見をいただいております。

(2) につきましては、3 世代の繁殖試験が実施されております。こちらにつきましては、
0.7 mg/kg 体重/日を最高用量として試験が実施されております。

結果は、表 13 の方に示しておりますけれども、親動物の方は、0.3 mg/kg 体重/日以上
で、体重増加抑制が認められております。

児動物につきましては、0.7 mg/kg 体重/日で低体重が認められております。

この結果から、親動物、雄の方の無毒性量は 0.3mg/kg。雌の方は 0.2 mg/kg、児動物で
0.3 mg/kg 体重/日であると考えられました。

繁殖能に対しては、影響は認められておりません。

(3) 2 世代の繁殖試験でございます。

こちらが、最高用量 20 ppm まで投与がされております。

結果は表 14 の方に示しておりますけれども、親動物の方で 20 ppm で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

児童物の方は、10 ppm のところで削瘦、虚弱、脱水等が認められました。

この結果から、無毒性量としまして、親の方が 10 ppm、児動物で 5 ppm であるというふうに考えられました。

堀本先生の方から御意見をいただいております、親動物の F1 雄のところ、ここだけ赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が入っていないんですけれども、17% ということで、ほかとの並びを見ても入れてもいいんじゃないかという御意見をいただいております。

17 ページ、(4) 発生毒性試験でございます。下は表 15 の方に示してございます。

0.5 mg/kg 体重/日の死亡 (3 例) を追加いたしました。

親動物の方は 0.25 mg/kg 体重/日のところで摂餌量の減少が認められております。

胎児の方につきましては、0.5 mg/kg 体重/日のところで、側脳室の拡張の所見が認められております。

0.25 mg/kg 体重/日のところで認められました体幹の出血斑、こちらにつきましては堀本先生の方から、毒性学的意義との関連が明確でないということで、記載しなくてもいいのではないかと御意見をいただいております。

(5) ラットの発生毒性試験。こちらにつきましては表 16 に示したような投与期間、さまざまに変えまして、と殺時期も妊娠 20 日または授乳期のところでと殺をした試験が実施されております。

こちらにつきましても堀本先生の方から、例数も少ないということで試験対象から除外してもいいのではないかと御意見をいただいております。

(6) ウサギの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、全投与群の母動物で体重増加抑制が認められております。胎児につきましてはいずれも検体投与の影響は認められておりませんでしたので、無毒性量としましては母動物で 0.1 mg/kg 体重/日未満、児動物の方で最高用量の 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は、特に認められておりません。

(7) ラットを用いた発達神経毒性試験でございます。結果は表 17 の次ページの方に示しております。

母動物の方は、0.3 mg/kg 体重/日のところで、死亡等いろいろな所見が認められております。赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害の 20% 以上の阻害も認められております。

児動物につきましては、雄の方で 0.1 mg/kg 体重/日のところで、自発運動量の低下が認められました。

これを受けまして、無毒性量といたしまして、一般毒性の無毒性量としましては、母動物で 0.1 mg/kg、児動物の一般毒性の方では 0.05 mg/kg 体重/日。

発達神経毒性に関する無毒性量としましても、児動物の自発運動量の低下を受けまして、0.05 mg/kg 体重/日であると考えられました。

米国につきましては、両方を合わせた形で無毒性量を 0.05mg/kg 体重/日としております。

豪州につきましては、コリンエステラーゼ活性阻害、それから FOB に基づいて、それぞれ無毒性量を算出しております。

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、35 ページに戻っていただきまして、堀本先生の方から 1 番目はデータが古いし、きちんと試験されていないので、ここも参考試験ということでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

若干 3 世代試験のところと、後ろの方の発生毒性で混餌投与によって、投与期間を変えて、なおかつ分娩前と離乳時に見るという試験があって、これは極めて初期の発生毒性のところ、農薬のような形で、医薬と違って、ある期間だけに限られて薬が投与されるのとは違うということから、摂餌期間をずっととってやっているような試験なので、その意味では、割と貴重と言えれば貴重なんです。一応、参考という形で見るという形にしておいてよいのかなと、私も思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、参考ということで。

その次の 2 番目、これは年次が違うんじゃないかということよろしいですね。

その次の 36 ページ、これは 20 ppm のところで、20%以上ということに記載する必要はないんじゃないかということですか。

○ 堀本専門委員

これは、資料の 159 ページ、NRA のレポートところで、阻害のパーセンテージを見ますと、F0 の方の 20 ppm、雄が 23%、雌が 21%、F1 の方が、雄が 17%、雌が 23%という阻害率で、これは統計学的には全部有意差がついているというところで、ちょっと引っかけ

ったんです。あたかもこれだと雄だけが無いように見えるんですが、恐らくほとんど影響的には、そんなに大差はないんだろなという評価をしたときに、20%切ったときに、ここは先ほど赤池先生が言われたように、20%と有意差というところで線を引けば、書かないんでしょうけれども、そういうところで検討だけはした方がいいんじゃないかということで、機械的に全部切るのではなくてということで提案させていただきました。

○ 上路座長

20 ppm のところの赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害ですか。

○ 堀本専門委員

20 ppm の F1 の雄です。

○ 上路座長

ここが結果として 17%ということなんですね。ですから、今、ここの約束として 20%以上阻害としているので、これは 20%以下だから書かなかったけれども、書いた方がいいんじゃないかという先生の意見ですね。

○ 堀本専門委員

書くかどうかというのはあれなんですけれども、一度、確認だけをしておきたいということをご提案させていただいたということです。

○ 上路座長

いかがでしょうか。今まで毒性評価の基準は 20%できていましたからと思うんですけれども、赤池先生。

○ 赤池専門委員

20%で切りますから、毒性所見としては入れない方がいいと思うんですが、ただ、堀本先生がおっしゃったように微妙な差であることは事実ですから、ここで確認して、あと何か参考としてどこかに書き込むかどうかという問題だと思います。ますか。それはいかがでしょうか。

○ 上路座長

文章中に書くとわからなくなってしまうから、やはり表でやった方が一目瞭然のような気がするんですけれども、先生方の御意見、どうしましょうか。

○ 赤池専門委員

表中に入れてしまうと、毒性所見になってしまうので、もし、書くとすれば備考欄に入れるかですね。

○ 上路座長

毒性所見になると見やすいんですけどね。でも、それだけ飛び抜けて一つだけ出てくるというのも何となくおかしい。どこかに入れるところはあるかしら。

上の方の文章に、コリンエステラーゼが一言も書いてないんですね。

○ 鈴木調査会座長

ややこしいですけども、私は当初、あまり混乱した印象を与えてはいけないと思って、20%という基準があるから切ってしまう方がいいかと思っていたんですけども、表 14 のところで、雄 20 ppm のところに、コリンエステラーゼの記載が何もないと、逆にこの用量で全く阻害がなかったのかという誤解を与えかねないというところもあるのかなと今、思い直しているんですけども、そうするとやはり、赤池先生が言われるように、ト書きで表外に書きますかね。

○ 上路座長

では、表外に F₁ の雄のところの 17% の阻害のことを書いていただくということでよろしいですね。

堀本先生、それでいいですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

その次のページで、死亡の 3 例を入れたということ。ほかの先生からの御指摘については、胎児の出血斑というんですか。

○ 堀本専門委員

これは、鈴木先生どうですか。

○ 鈴木調査会座長

堀本先生の意見で私もいいと思うんです。これはとらなくてもいいんじゃないかと思っていますけれども、経験的にですけれども。

○ 上路座長

そうしますと、ここの毒性所見のところにとってある胎児のここは入れなくてもいいということになりますね。これは削除しましょう。

それと、38 ページの 5 番目の試験、これも参考資料とするということでもよろしいですね。

ここまで来ましたけれども、ほかに発生毒性のところでは何かお気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、遺伝毒性のところをお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうでしたが、40 ページ、13 番の遺伝毒性試験でございます。表 18 の方に示しておりますとおりの結果でございますけれども、DNA 修復試験、ヒトリンパ球の試験で一部陽性が認められております。

ただし、そのほかの試験ですべて陰性であったということで、トータルとしては生体にとって問題となる遺伝毒性はないという形で考察を記載させていただいております。

41 ページの方に代謝物 B を用いた復帰突然変異試験が実施されておりました、結果は陰性でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

佐々木先生からコメントをお願いします。

○ 佐々木専門委員

陰性の部分については、コメントのしようもないんですけれども、問題は陽性の 2 点だと思います。DNA 修復試験、珍しくサルモネラを使っておりますけれども、普通は *Bacillus* を使いますけれども、珍しいんですが、これを使ったのは私が見たことがないんですけれども、でもそれ自身は問題ないでしょうけれども、陽性なんですね。

それで、これをどう考えるかなんですけれども、DNA 修復をエンドポイントとする同じ真核細胞の試験が UDS です。UDS がエンドポイントが同じで陰性ですので、真核生物の方が確かでしょうということで、レックアセイの陽性は問題ないと思います。

それから、SCE ですけれども、SCE というのは、昔からよくやられていますけれども、いまだにエンドポイントがさっぱりわからない試験なんです。ですからこれは無視してもいいかと思います。

vivo は全部陰性ですし、そういうことから考えましても、事務局の方の考察通りでよろしいかと思います。

○ 上路座長

全体として、遺伝毒性はないというところで結論をしていいということで。

○ 佐々木専門委員

はい。全くないとは思いません。つまり陽性が一部ありますから、ですから、生体にとって問題になるような遺伝毒性は無い、だと思います。ないわけではないと思います。

○ 上路座長

難しい。ここで遺伝毒性までまいりましたけれども、全体を通しまして質問等ございましたらお願いします。

あと、先生、宿題が。

○ 鈴木調査会座長

26 ページ、(7) 代謝物 B の 6 か月亜急性毒性試験のラット、1 mg/kg 体重/日で見られている摂餌量の減少を毒性とするか否かという宿題だったんですけれども、なかなか悩ましいんですが、見てみると、相磯先生が枠の中に書いてくれているように、3 か月、6 か月のところで、6%程度の話であって、一応統計的には有意だというふうになっているんですけれども、どうも、体重の変動のところで、必ずしもパラレルにはなっていないように見えるというようなことと、JMPR では、個々については無視しているということもあって、餌の減少量、6%程度というのが、どのくらい意味を持つのかということ考えると、これは、特に毒性というふうにしなくてもいいのかなと。毒性としない形にすると、文章として、また復活するような形にしてどこかに書いておくかという形になるかと思うんですけれども、そのことを考えていたんですが、相磯先生いかがでしょう。

○ 相磯専門委員

今、鈴木先生がおっしゃったようなことで、いいと思います。文章でどこかに復活させるということ。

○ 上路座長

この毒性所見から外して。

○ 都築課長補佐

事務局の方で、本文中に書き加えるのを考えます。

○ 上路座長

お願いします。どうぞ。

○ 本間委員

鈴木先生、ちょっとお尋ねしたいんですけれども、全体を見ると、飼育をうまくやっているのかどうか、私、ずっと見ていて、そういう懸念を持ってしまうような気もするんですけれども、これは要するにコントロールというのは、これは良好に維持されているという証拠は見えるのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

非常に悩ましい質問なんです。こちらの方のデータしかないの、というのは日本で登録のある剤ではないから、評価書評価の形になっているんです。

それで、いろいろ調べていってみますと、ラットに限らず、イヌについても、餌についてきちんと書かれているのは、比較的新しくなった GLP で行われているものしかありません。

ここで、今、問題になっているのは大体が 1960 年代とか 1970 年代の初等のところの話でして、どのような餌が使われていたかとか、そういったこともあまり詳しくわかっていないんです。

それで、先生の言われるように、コントロールについても、果たしてどうなのという話というのは、疑問は至るところ出てきております。途中で動物が死んでしまっているという話がコントロールなんかでも出てくる実験がありますから、その辺りが、仕方がないなというふうに思っています。

○ 本間委員

了解しました。要するに、早い話が、仮にサンプルに臭いがついていたら、どうなるんだろうという、そんな素朴な疑問を感じることがあるんです。そうすれば、餌を食べないかもしれない。だんだんだんだん減ってくる。

あと、体重の減少というのは、食べた量に対してどのくらいのレスポンスで減っているのか、それも一つの判断の材料になるんじゃないかという気はしたんです。ありがとうございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。全体を通しまして何もなければ、最後の総合評価のところまいります。

○ 高橋評価専門官

42 ページ、Ⅲの食品健康影響評価でございます。動物代謝試験の方では腸管から直ちに吸収されまして組織に広く分布するという傾向でございました。尿中に速やかに排泄されて主要代謝物としましては尿中で B、E、乳汁中で H といったようなものが認められております。

植物体内では主要代謝物としましては、B、D といったものでございました。

アルジカルブの投与による影響の主なものとしまして、コリンエステラーゼ活性阻害でございました。

発がん性、繁殖能、生体において問題となる遺伝毒性は認められないという結果でございます。

ラットの発生毒性のところの記述でございますけれども、堀本先生の方から修文いただ

きまして、母動物に死亡例など、著名な毒性が見られた高用量投与で胎児に、側脳室拡張の発生頻度増加が認められたという事実のみを記載するというようにしております。

この結果を受けまして、農産物中の暴露評価対象物アルジカルブ、代謝物 B、D と設定しました。

ADI の設定根拠でございますが、先ほど申し上げましたように、ヒトの女性の LOAEL が一番小さいという結果でございます。

通常、ヒトでございますと安全係数 10 を用いるところなんですけれども、今回、この試験が急性毒性の単回投与の試験であるということと、NOAEL がとれていない、LOAEL の結果であるということを受けまして、提案としましては安全係数 100 で提案させていただいております。

これを受けまして、ADI としましては、0.00025 mg/kg 体重/日を提案しております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

まず、最初に堀本先生の方から修文が入っておりますけれども、これはよろしいですね。削除するというので、そうさせていただきます。

その次に、ADI の設定根拠ですけれども、ヒトのデータを使うということで、45 ページ以降、表 20 に無毒性量の比較をしております。この中で、ヒトのデータが 49 ページの 0.025 mg/kg 体重/日という LOAEL をとっているということなんです、これをとったということに対してはいかがでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

引き続き、43 ページのところに JMPR、アメリカ、オーストラリアの ADI 設定根拠等が出ておりますから、この辺りについて若干事務局から解説してもらった方がいいんじゃないでしょうか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、43 ページの JMPR の ADI でございますけれども、今回、こちらの調査会で提案しておりますヒトのデータは、同じものの無毒性量を使いまして、0.025 に安全係数 10 ということで、ADI は 0.003 mg/kg 体重/日というのが JMPR の結論でございます。

米国につきましては、ラットの亜急性、経口投与でやっております試験の、こちらの最小毒性量を使いまして、恐らく最小毒性量をとっているということから不確実係数 1,000 ということで、ADI としまして 0.00005 mg/kg 体重/日というのが米国の提案でございます。

豪州につきましては、日本と同じ試験なんですけれども、下の男性の方の無毒性量を用いております、安全係数 10 で ADI としまして 0.01 mg/kg 体重/日というのが、オーストラリアの ADI でございます。

○ 上路座長

JMPR、アメリカ、豪州のものが並べてありますけれども、どの動物種をとるかということで、どうぞ。

○ 廣瀬委員

一つ教えてほしいんですけれども、JMPR で、AcuteRfD は出していますか。もし、出しているのならば、教えてほしいんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

今、探しているんですけれども、まだ見当たらず。

○ 廣瀬委員

ADI との関係がどうなっているかなんです。ちょっと気になったんです。

○ 鈴木調査会座長

トータルで見ると、急性のところの毒性の表れ方と、慢性のところというのは、そんなに用量的にも変わっていないんですね。ですから、その辺りは非常に面白い話だなと思っ
てはいるんですけれども、恐らく極めて代謝が早いということとも関係しているんだろう
と思っておりました。

○ 都築課長補佐

JMPR が AcuteRfD を決め始めたのは、比較的最近で、剤によっては設定していないんですけれども、参考までにアメリカの方を申し上げますと、全く同じ数字で、0.00005 mg/kg 体重/日です。

○ 上路座長

それが ARfD ですか。

○ 都築課長補佐

AcuteRfD と cRfD で、実は、根拠はまるっきり同じ 13 週間の試験の LOAEL を使っております。

その根拠としては、サブクロニックの試験を使っても、このカーバメイト系の阻害とい

うのは、非常に可逆的なので、アキュートの単回のドーズを繰り返したとしても、同じ反応が出ている。同じ理屈で、サブクロニックのデータを使って ADI を設定するときに、可逆的な反応なので、トラディショナルなサブクロニックからクロニックへの追加の安全係数は必要ないというふうに言っています。

○ 廣瀬委員

そうしたら、ヒトの試験でも、これは単回投与ですけれども、長期に外挿してもいいということですか。

○ 都築課長補佐

そこまでは、私の口からは言えません。

○ 鈴木調査会座長

そこは少し議論にした方がいいと思うので、實際上、JMPR の方は無毒性量を 0.025 mg/kg 体重/日としているんですが、これは男性の数値を使っている。女性に関しては LOEL が 0.025 mg/kg 体重/日になるので、事務局案としては、LOEL として使いたいという話になっているんです。

ですから、ヒトの場合種差を考える必要はないので、安全係数は通常は 10 なんですけれども、LOEL から、つまり、閾値がちゃんととれていないということからすると、追加の係数をかける必要があるだろう。

それと、今、先生が言われたように、長期と短期の話ということについて、EPA は、今、都築さんが説明したような形で、説明はしているんですけれども、果たしてどうかということも考えると、追加の安全係数をトータルで 10 かけておけば恐らく大丈夫かなということ、事務局案としては、女性の方の LOEL を基に、安全係数を 10 かける 10 の 100 という形で提案していることになります。

○ 上路座長

ありがとうございます。事務局案を鈴木先生の方で御説明いただきましたけれども、いかがなものでしょうか。ヒトをとるということ、それと NOEL をとっていないので、その分 10 倍をまたかけるということですね。

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

やはり、女性の方で一番下の濃度で変化が出たということを重く見ると、やはり LOEL ということを重視して。

○ 上路座長

未満という値ですからね。

○ 相磯専門委員

それはやはり、先ほどからの意見にもありましたように、重視すべきだと思います。

○ 上路座長

赤池先生、いかがですか。

○ 赤池専門委員

私も、ただ、追加を10とする根拠の説明が要るかなと思いますが、少なくとも考え方はこれで結構だと思います。

○ 上路座長

今までの安全係数を通常と書いた場合には、こういう理由で安全係数を幾らかけたということを書いておきましたか、それを書いていただければと思います。

西川先生、今の事務局案でいかがですか。

○ 西川専門委員

勿論、いいのですけれども、少し気になるのが、外国の評価ではEPAが一番新しいんですが、ヒトのデータを採用していません。何か理由があるのでしょうか。

○ 都築課長補佐

事務局としては、動物実験で得られた0.05 mg/kg 体重/日のLOAELよりも、ヒトの0.025 mg/kg 体重/日のLOAELの方が小さいので、より低い方を採用させていただいたんですけれども、悩ましいのは、結果的に安全係数がヒトと動物で違うものですから、アメリカよりもADIは大きくなってしまっている。そこは少し逆転しております。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

一般的な質問をさせていただきますと、EPAというのはあまりヒトのデータは使わないのでしょうか。

○ 上路座長

ここでもあまりヒトのデータというのは使っていないですね。

○ 鈴木調査会座長

あまり、そういう目を見たことはなかったんですけれども、例えば、ディベロップメンタルニューロトックスなんかの話がFQPAファクターとして出てきた背景なんかを考えますと、どうも動物のところで感受性が最も高い部分を使ってヒトに外挿するという話がベ

ースにあるのかなと、ここは私もスペキュレーションなんで、本当に正しいかどうかわからないんですけども、そんなことを感じています。

ちなみに、今回の話については、ADIを決める上では、どのような動物種で、どのような機関のものであるという話で、どの NOAEL を使っても悪くはなくて、そのときに、安全係数をどれだけかけて、どれが一番低くなるという形に議論をした形跡は残っているので、その中で、恐らくヒトのことも考えていたんだろーと思います。その話が記録には残っていないみたいでした。

ですから、先生が言われるように、ヒトを使わないということがあるのかもしれないと思っています。はっきりしなくてすみません。

○ 西川専門委員

最後の表を見ますと、米国の評価とこの部会の評価はほとんど一致しています。最後にヒトのデータを使っていないところが、一番の違いかなと思いました。ちょっと気になったので。

○ 上路座長

確かにほかのラットのデータを使っても、いいわけで。

○ 鈴木調査会座長

すみません。さっきの説明の各種の動物の最低の NOAEL を用いてという話が、3の2のところの9ページの表に乗っかっておりまして、ヒトのデータを用いて、やはり計算してみるという部分が表に乗っかっています。ですから、そういう工程をやったんですね。その上で一番低いものを選んだというようになっているようです。

○ 西川専門委員

わかりました。

○ 上路座長

それでは、堀本先生、何かございますか。よろしいですか。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

佐々木先生は何かありますか。

○ 佐々木専門委員

ないです。

○ 上路座長

平塚先生はよろしいですか。

○ 平塚専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、今の議論で大体終わったかと思うんですが、先生方、今の経緯でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、本日のこれまでの審議を踏まえまして、アルジカルブの一日摂取許容量 ADI につきましては、ヒトの急性毒性試験での最小無毒性量を 0.025 mg/kg 体重/日というものに安全係数として 100 で除しまして、ADI を 0.00025 mg/kg 体重/日とすることを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。

それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、これの扱いについて、今後な扱いをよろしく願いたいと思います。

○ 高橋評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案としまして、農薬専門調査会幹事に報告する予定でございます。

本日、御指摘あった点については、事項を踏まえて修正させて、また後ほど送付させていただきます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それではちょっと休みを取らせていただきたいと思います。20 分の再開としたいと思います。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、次の剤のアルドキシ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。経緯も含めまして、事務局から御説明願いたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 3 に基づきまして説明させていただきます。評価書の方にまいりますと、6 ページでございます。

アルドキシカルブでございますが、本剤はカーバメイト系の殺虫剤でありまして、我が国における登録はございません。

先ほど御審議いただきましたアルジカルブの代謝物の一つでございますが、6 番の構造式のような構造を持っているんですけれども、アルジカルブの S、硫黄原子のところに酸素が 2 つ、要は酸化されて生成する代謝物という位置づけとなっておりますが、一応、これはオーストラリアでは単一の農薬として登録がなされているものでございます。

本剤は、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、2007 年 8 月 21 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

それでは、各論の方に入らせていただきます。7 ページでございます。

運命試験につきましては、アルドキシカルブの S-メチル基の炭素を ^{14}C で標識したものを使って試験が実施されております。

動物代謝の方にまいります。まずラットの 1 番目の試験です。

投与された放射能でございますが、主に尿中に排泄されております。約 80% 以上の放射能が尿中を介して排泄されておりまして、排泄は速やかなものでございました。

また、②の方でも同様にラットを使って試験が実施されているんですけれども、こちら先ほどの試験と同様に、尿中を主経路として排泄されておりまして、排泄速度についても非常に速やかであるというような結果が書かれております。

分布につきましては、肺、腎臓、心臓、肝臓といったところで、比較的高い濃度で分布するというような結果が書かれております。

尿中における放射能の 80% が親化合物でございました。そのほかに、代謝物として H、J、K、L といったものが検出されております。

(3) では、ビーグル犬を用いた試験が実施されております。こちらは非標識のアルドキシカルブを反復投与して試験が実施されております。

8 ページにまいります。イヌにおきまして尿中排泄が主経路でございまして、速やかな排泄が認められております。

(4) におきましては、アルドキシカルブとアルジカルブスルホキシド (代謝物 B) の混合物を使った代謝試験が実施されております。

結果でございますが、1 ppm 投与群における乳汁中の親化合物の濃度は全く検出されて

いないということでしたが、3及び5 ppm投与群になりますと、微量ではありませんが、乳汁中に親化合物が検出されております。

9行目の方に「当量混合物」と書かれているんですけども、これは「当量」ではなくて「等量」でございます。

動物代謝につきましては以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

平塚先生、お気づきの点はありますでしょうか。

○ 平塚専門委員

特にありません。先ほどのアルジカルブのスルホン体ということで、原体が尿中に速やかに出るとのことだと思います。

○ 上路座長

よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、植物代謝から環境のところまで、全部お願いします。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

アルジカルブの代謝物Dで、動物体ではアルジカルブのときのもので見ますと、Dは比較的、生成が少なかったのかなと思うんですが、そういう理解でよろしゅうございましょうか。

○ 平塚専門委員

スルホキサイド、スルホンという段階的な酸化でいきますから、Bが主代謝物、つまり、スルホキサイドが主代謝物ということで、今、先生がおっしゃったそれで結構だと思います。

○ 上路座長

それでは、次をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」でございますが、この試験については、参照した資料に記載はございませんでした。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」で、結果につきまして表1に示されているとおりでございます。

6種類の土を使いまして試験が実施されております。土壌の種類によって半減期が100日を超える場合が認められております。

「(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験」が実施されておりまして、結果につきましては9ページの表2に示されているとおりでございます。

3種類の土壌を使って試験が実施されているんですけども、インキュベートの条件によっては半減期が極めて長くなるような場合が認められておりました。

「(3) 土壌吸着試験」が4種類の土壌と底質を使って実施されております。

吸着係数が1以上というようなことで、非常に吸着の弱い性質を持った薬剤であることがわかるかと思えます。

「4. 水中運命試験」が実施されております。

「(1) 加水分解試験」でございますが、アルドキシカルブはアルカリ条件下で加水分解される傾向が認められております。

また「(2) 水中光分解試験」が実施されておりまして、推定半減期としては36～38日というような値となっております。

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

また「6. 作物残留試験」につきましては、国内における試験データがございませんでした。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

この剤につきまして、私も植物体内運命試験を探したんですけども、何せ見当たらないということで、情報が十分ではないということで、この程度の記載しかできない。残念ですけども、そうさせていただきます。

ここままで、動物代謝と植物代謝について何かございませんでしょうか。

もし、よろしければ、次に移ってください。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「8. 急性毒性試験」です。

まず「(1) 急性毒性試験」でございます。ラット、ウサギを使って試験が実施されております。

結果の概要は10ページの表3に示されているとおりでございます。本剤は毒物に相当するものでございます。

「(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」が実施されております。

結果の方でございますが、遅発性神経毒性症状は認められておりません。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感受性試験」です。この試験につきましても、参照した資料には記載がございませんでした。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ここままで、赤池先生、よろしいですか。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 上路座長

特段になければ、続けてください。

○ 渡邊評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」です。

まず「(1) 3カ月間亜急性毒性試験 (ラット)」です。結果につきましては11ページの表4に示されているとおりでございます。

雄雌ともに赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性阻害が20%以上で認められております。したがって、無毒性量としては雌雄とも1.8 mg/kg 体重/日という値となっております。

「(2) 6カ月間亜急性毒性試験 (ラット)」が実施されております。所見につきましては下の表5にまとめられているとおりでございます。

この試験におきましても、雌雄ともに赤血球と脳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ことで、無毒性量としては雌雄とも0.6 mg/kg 体重/日という値が提示されております。

この試験で、最高用量群16.2 mg/kg 体重/日の雌雄で認められた体重増加量減少について、18行目のところがございますが、相磯先生からコメントをいただいております。

12ページの方にまいりまして「(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。

この試験につきましては、いずれの投与群においても毒性所見が認められておりませんでしたので、無毒性量としては最高用量の5.4 mg/kg 体重/日という値が出されております。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、コメントをお願いします。

○ 相磯専門委員

最高用量の体重増加減少ですけれども、これは早い時期に見られたもので、雄は投与 27 日までで、あと、投与 163 日で雄に減少があるんですけれども、これについては何か飼育時の、例えば水がなくなったとか、給餌の状態が悪かったとか、そんなことがあったのではないかとは思っているんですけれども、よくわかりません。あと、雌の方ですけれども、これもまた投与 5 日までに 30% の減少で、こういった体重減少を毒性影響として、ここで取り上げていいのかどうかというのは議論していただきたかったところです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

何せ、古いデータと言ったらあれですけれども、データの信頼性というところにもかかってくるということだと思います。

先生方、何か、ここについて、6 か月の 16.2 mg/kg 体重/日のところの体重増加量減少は、あえて毒性として認める必要はないのではないかという御指摘ですけれども、西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

それでは、削除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。

○ 上路座長

ほかに、先生方で御意見はございますか。

なければ、それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

12 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」です。ビーグル犬を用いた混餌投与による試験でございます。結果につきましては下の表 6 に示されているとおりでございます。

雌雄ともに、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害等が認められております。NO AEL といたしましては、雄で 25 ppm、雌では 5 ppm という値が提出されております。

13 ページにまいりまして「(2) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)」でございます。混餌

による試験です。

この試験におきましては、いずれの投与群にも毒性所見は認められておりませんでしたので、無毒性量としては雌雄とも最高用量の 2.4 mg/kg 体重/日という値が出されております。

なお、15 行目にごございます「ヘパトーマ」という表記につきましては、先ほどのアルジカルブのところでも議論になりました「肝細胞性腫瘍」というような書きぶりに訂正させていただきたいと思っております。

「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」が実施されております。混餌による試験でございます。

腫瘍発生頻度については、検体投与による影響は認められておりません。無毒性量としては雌雄とも最高用量の 9.6 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(4) アルドキシカルブ及びアルジカルブスルホキシド (代謝物 B) の混合物の 2 年間慢性毒性試験 (ラット)」が行われております。混餌による試験でございます。

14 ページにまいりまして、2 行目で、先ほども申し上げましたが「当量」の「当」が違っております。

この試験におきまして、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、体重増加抑制と血漿のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。また、1.2 mg/kg 体重/日投与群の雌の 2 例で肝細胞性腫瘍が認められていたのですが、統計学的な有意差はございませんでした。

ここまでは以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」のところ、相磯先生は何かコメントはございますか。

○ 相磯専門委員

特にありません。

○ 上路座長

西川先生はいかがでしょう。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 上路座長

よろしいですか。

鈴木先生、何かないですか。何もなくてすうっと行ってしまうのも気味が悪いので。

○ 鈴木調査会座長

そういう振られ方をしても困るんですけども、特に慢毒までの話がないんです。後ほど、また繁殖のところでも少しお話しします。

○ 上路座長

わかりました。ここまではよろしいですね。

それでは、14 ページの「12. 生殖発生毒性試験」の御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」です。

まず「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)」です。混餌による試験が実施されております。

親動物の雄におきましては、9.6 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められておりましたが、児動物では毒性所見は認められておりません。NOAEL としては、親動物の雄では 2.4 mg/kg 体重/日、雌と児動物につきましては最高用量の 9.6 mg/kg 体重/日という値が出されております。繁殖能に対する影響はございませんでした。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。この試験では、詳細はないんですけども、結論といたしましては、催奇形性はないというように書かれております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

堀本先生、何かございますか。

○ 堀本専門委員

あまり記載がないのでどうしようもないんでしょうけれども、ここの発生毒性のところが無毒性量は記載されていないんですね。

○ 渡邊評価専門官

そうですね。

○ 堀本専門委員

ここは特に記載されていないから、あえて書いていないということでしょうか。

確かに、ここの中では書いていないんですね。ほかの試験は全部 NOAEL と書いてあるんですけども、この試験だけが teratogenicity が無いというだけの記載になっているんです。これまで、こういうものは、あえてここで NOAEL という形を出すのかどうかというの

は少しあれなんです。

○ 鈴木調査会座長

途中経過がわからなくて、催奇形性はなかったという話なので、そのことを客観的にとらえると、催奇形性に関する NOAEL は最高投与量という話のところに行くんですけども、それでは、母体に対してどうなのかとか、そこのところはわからないままなんです。それはそれで仕方がないかなと思ってはいるんですけども、気味が悪いですね。

ただ、これも併せ技ができるかどうか、投与の様式とかそういったものが違うので、同じ 9.6 mg/kg 体重/日とはいっても、3 世代の前の方の話と併せて見ていいのではないかとも思えますし、そう簡単に言えるかどうか、問題は残ったままだと思います。それよりは、もう一つは日本の農薬登録のときのガイドラインを見ていただきますと、2 種類の動物でやるという話になっていまして、ウサギがやっていないんです。それをどうしましょうかというところが残ると思います。

先ほど微妙なことを平塚先生にお尋ねしたのは、アルジカルブの実験の中で、動物の体内で代謝物 D が大量に出てきているのであれば、アルジカルブの毒性試験で、実は代謝物 D の毒性は評価されているというふうに言えるんですけども、どうも、B までは確かに出てくるんですけども、植物の方は D まで代謝されて、結構、D が多いんですけども、その分についての話が、毒性試験をやっていない。それからしますと、この 3 世代の試験とか、発生毒性とか、あるいは代謝のパターンとかから考えますと、恐らく催奇形性はないとは思いますが、ウサギをやっていないというのはルール違反だということになって、その辺で一般的な、アルジカルブの方の毒性から推測することが少し難しいのではないかと考えているので、後で追加の安全係数をどうするかというようなところに関係してくるのではないかと考えて、一応、念のためにそんなことを申し上げておきます。もし御意見等々があれば、是非お願いします。

あと、平塚先生、今の私の解釈でいいのかという点についてもコメントをいただければありがたいです。

○ 平塚専門委員

代謝のプロファイルからしますと、S に酸素が 1 個付いたスルホキサイドまでは、アルジカルブでは早く行って、それが主要代謝物です。それで、アルジカルブを使った場合の尿中排泄率を見ますと、もう一つ酸素が付いたスルホン体というものはごくわずかであるということになります。

ですから、このアルドキシカルブ、いわゆるスルホン体については、アルジカルブの代

謝からでは非常にマイナーな代謝物である。先ほど先生がおっしゃった、まさにそのとおりだと思います。

○ 鈴木調査会座長

親化合物の実験で保証はされていないということになりますね。

○ 平塚専門委員

そうですね。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 堀本専門委員

これは質問なんですけれども、そもそも、これを一つの剤とした形で評価をする場合に、アルジカルブの代謝物のデータを使って、これを単独のアルドキシカルブというものの見方で、要するにこちらの代謝物のデータを使って評価するという、そもそものところというのは、今、言われたのはその形で、あくまでもこの部分の評価としては、アルドキシカルブという評価ではなくて、アルジカルブのメタボライトという形の中で、データとしてはここに入っていますね。そこから無理やり引っ張り出して、単独のこういう形でこれを評価しようという位置づけで、今、先生が言われたウサギのデータがないというところに行きますと、そここのところに行き着くのかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

若干、混乱させてしまったかもしれないんですけれども、化学物質の代謝という点からしますと、このアルドキシカルブというものはアルジカルブのスルホキシドが更に酸化された形のものになっているんですけれども、農薬として実際に、このアルドキシカルブがオーストラリアでは使われているんだそうです。ですから、その意味ではアルドキシカルブそのもののフルセットのデータがないと、厳密には評価できないわけです。

ところが、出てきたものと、かなり手抜きで、あるいは私たちも得ることができなかったのもので、毒性評価の際にアルジカルブの方のデータから見てどうだろうというような話をせざるを得ない。そういう話があったので、話を飛ばしてしまったので混乱させてしまったかもしれませんが、そういうことです。

それでよろしいですか。

○ 堀本専門委員

そうすると、そのときに前提としては、例えば先生がさっき、ガイドラインの話を持ち出されたときにウサギのあれがないという、そういう意味ではそういう見方をすればいい

ということで、あくまでもそういう見方をして評価するということによろしいんですね。わざわざ、こちらのメタボライトのデータから引っ張り込んで評価をしようとしているけれども、どうしても、そこには無理があるという前提ですね。

○ 鈴木調査会座長

意識的に考えれば、アルドキシカルブについては日本の登録がないからいいんですけれども、登録のときのガイドラインからすればデータセットとしては足りないのはわかっているんです。それはそれとして、国民のための安全性を評価するというのであれば、類似の構造物の話で、しかもアルジカルブであれば、その代謝物がアルドキシカルブになっているわけですから、そのときのデータを参考にして安全性を見るというのは悪くないわけですね。

更に、状況によってはこういう毒性試験のような、GLP でやられたものではないけれども、いわゆるレフリージャーナルに載っているようなものでも、使えるものであれば、それらは使って別に悪くはないんです。勿論、どのくらい信頼できるかということで割り引いたりすることはあるでしょうけれども、その流れのことで少し先走った話をしてしまったので、混乱したかもしれません。すみません。

○ 上路座長

後から ADI を設定するときの考え方という形で御説明いただいたと思います。

それでは、生殖発生のところは不十分かもしれませんが、その次に「13. 遺伝毒性試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」です。15 ページにまいりまして、表 7 にまとめられているように、4 本の試験が実施されておりますが、すべての試験において陰性という結果が出されております。

以上でございます。

○ 上路座長

佐々木先生、何かございますか。

○ 佐々木専門委員

1 つだけ、この表 7 に NRA のデータが落ちているような気がするんです。セクション 5 の 174 ページのテーブルで、タグでいくと 6 が付いているところの後ろの方になります。

これが、ここの下のアルジカルブスルホキサイドですね。これの Ames の用量範囲が違って、ここの表でいきますと、50～5,000 なんです。それで、表 7 は 100～10,000 ですね。

ですから、多分、これは別の試験ですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 佐々木専門委員

そうすると、これが落ちているのではないかと思うんです。

○ 渡邊評価専門官

先生、これはタイトルを見ますとスルホキサイドになっているので、代謝物 B に相当するものなんです。スルホンなんです。

○ 佐々木専門委員

これではないんですね。そうしますと、*vitro* の試験系は陰性なので、これが *vitro* で陰性で、*vivo* で陽性などということはまずないと思うんですけれども、日本のガイドラインでいきますと、*vivo* の試験で小核とかが要求されているんですけれども、それがありません。それでよろしいんでしょうか。さっきの繁殖毒性と同じなんですけれども、ないのではしょうがないんでしょうけれどもね。

○ 上路座長

この資料で見るよりほかはないというのが、今までの評価の仕方です。

○ 佐々木専門委員

少し気持ちが悪いですね。いいんですか。

ここにあるデータからすれば、*vitro* では遺伝毒性が無いということなんですけれども、だからといって、*vivo* では絶対無いと言われると、わかりませんと言うしかないんです。

○ 上路座長

けれども、これ以上のことを探すわけにはいかないです。

○ 佐々木専門委員

多分、無いのであればこれでいくしかないと思うんですけれども、発がん性が陰性ですから問題ないと思いますが、遺伝毒性として見れば、本当に *vivo* でないと言われると、わかりませんと言うしかないんです。

少なくとも、遺伝毒性的発がんメカニズムに関係するが、遺伝毒性は無い。発がん性が無いんですから、それは言えると思います。

以上です。

○ 上路座長

そうしますと、今、佐々木先生がおっしゃったような趣旨のことをここに、すべて陰性であったというところに書き加えるかどうかです。

○ 佐々木専門委員

別に書き加える必要はないと思います。

○ 上路座長

わかりました。in vivo ではわからぬということですね。

全体を通しまして、何か御質問、少しおかしいなどというところがありましたら、おっしゃってください。

よろしいでしょうか。

それでは、16 ページの「III. 食品健康影響評価」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

総合評価の方で、16 ページでございます。

動物代謝の方で、アルドキシカルブは主に尿を介して速やかに排泄されるというような結果が書いてございました。

また、各種毒性試験の結果から、本剤投与によって出てくる影響としては、主に赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害というものが出ておりました。発がん性と繁殖能に対しての影響、また、ウサギの試験はなかったのですが、ラットの試験で言いますと、催奇形性。それと、vivo の試験はございませんでしたが、vitro の試験で申しますと、遺伝毒性というものは認められておりません。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質については「アルドキシカルブ（親化合物のみ）」と設定しております。

各試験における無毒性量等については、表 8 に示されているとおりでございます。

ADI の設定の方にまいりますけれども、事務局案といたしましては、最も小さな無毒性量が得られたイヌの 1 年間慢性毒性試験の NOAEL、0.11 mg/kg 体重/日という値を使って、ここでは案といたしまして、セーフティーファクター 100 を使いまして、ADI といたしまして、0.0011 mg/kg 体重/日を ADI と設定するというような案を提示させていただいております。

先ほどのデータギャップ等の問題もありますので、安全係数等々を含めまして御議論いただければと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今、御説明がありましたように、データギャップというところで、ウサギのテストがないとか、in vivoがないとかいろいろありますけれども、ここで安全係数 100 から、それをもう少し高めたらいいのではないかとということもあります。

これに関しまして、西川先生、いかがでしょうか。もし、かけるとした場合に、どれぐらいの安全係数をかけたらいいでしょうか。

○ 西川専門委員

ちょっと想像がつきません。

すみませんが、わかりません。

○ 上路座長

堀本先生、何か御意見はございますか。まずデータギャップがあるというふうに認めて、安全係数をかけた方がいいかどうかという点についてです。

○ 堀本専門委員

係数はわかりません。ただ、ここの記載の上の部分はいくらか注意して書いた方がいいのかなと思ってはいます。

非常に限られたデータで、それこそ催奇形性とかどうのこうのがないと言い切るには少しつらいところがあるのかなと思います。

○ 上路座長

データがこれだけだと、何も問題がない、データが全部そろっていますという言い方だからという意味ですね。

○ 堀本専門委員

そういうことです。あくまでも条件つきで評価したという形のことを言わないと、これですと、完全に同等な形でこういうことがないというふうな記載になっていますからね。

○ 上路座長

赤池先生、どれぐらいの安全係数をかけた方がよろしいでしょうか。

○ 赤池専門委員

私も、どのぐらいをかけたらいいのかということにはわかりませんが、堀本先生の御意見のとおりだと思います。やはり極端な言い方をしますと、従来の設定の仕方ではないやり方でやっていますから、その旨を書いて、変な安全係数を書くよりは、そういうことを明記した上で、この値にした方がよろしいのではないのでしょうか。

すみません、変な安全係数というのは言い方が悪いかもしれません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

データが不十分ですという言い方なんですけれども、相磯先生、何かございますか。

○ 相磯専門委員

私も、そのように思います。前回のこの専門調査会でも問題になりました、どのぐらいの安全係数をかけるかというのは、基準がまだ決まっていないという状況で、やはり、この状況ではあまり強く押せない。それから、データが欠落しているというようなことを少し書いておいた方がいいのではないかと。安全係数は案のとおりにおいた方が無難かなと思います。

○ 上路座長

平塚先生、御意見はいかがでしょう。

○ 平塚専門委員

皆さんと同じです。安全係数が幾らかと言われても、私も想像がつかないところです。

○ 上路座長

鈴木先生、いかがでしょう。

○ 鈴木調査会座長

確かに、いきなり追加の安全係数をどうしますかといっても、なかなか難しい問題だと思います。

考え方としては、一応、このセーフティファクター、もしくは Uncertainty Factor、ほぼ同じものと考えていいんですが、セーフティファクターというよりは、今、議論しているものは正確に言いますと Uncertainty Factor、不確実係数の方の話になるんだと思います。それで、通常は一番低い NOAEL に対して、ヒトに対して、そのデータを外挿して ADI を求める際に、種差を考慮して 10。それから、個体差を考慮して 10 という形の 100 というものが使われています。それは皆さんよく御存じのことだと思います。

その問題が幾つか条件がありまして、基本的には用量相関関係が調べられた試験のほとんどでわかっている、明瞭に閾値を設定できる。その閾値に関して、一番低いものを ADI 設定のために使うことができるという条件であれば追加は要らないんですけども、閾値がないと言うとおかしいんですが、しっかりつかまれている。つまり、LOAEL を基にしてやらなければいけないというような場合については、やはり、それなりの不確実さというものがありますから、追加の安全係数は必要になります。先ほどのアルジカルブはまさしく、その話だったわけです。

もう一つの問題としては、ヒトに対して外挿する際に、非常に重大な試験が動物実験として欠けているといったような場合には、やはり、それが出てくればいいんですが、出ていない状況で決めなければならないというようなときには、やはり追加をかけるというのが通常行われているところになっています。

この剤に戻って考えますと、アルジカルブの代謝物 D がアルドキシカルブである。それで、アルジカルブのところでも全般的に見た場合に、それなりにデータセットはあって、今回のアルドキシカルブで見たとところからしますと、代謝の様式とかそういったようなところは、そんなにアルジカルブと違ってはいない。それから、急性毒性だけで見た場合には、アルジカルブよりは若干弱くなっている。もっと弱い話になっているというようなこともありまして、直感的にはそう心配することもない。追加の安全係数をかけなくてもいいかなとも思うんですけども、やはり催奇形性の場合のところは、今までのサリドマイド以来、やはり多種の動物で実験しておかないと不安だというようなこともありますから、それが無いというのは、やはりそれなりに重要な問題だと考えた方がいいのではないかな。

それを考えると、少なくとも追加の安全係数をかけて対処する方がよかろうということになって、その次に、それでは、追加の安全係数を幾つにするのかという悩ましい問題が出てくるわけです。少なくとも、追加の安全係数を 10 倍まで加えることはしなくてもいいのではないかな。これは先ほど申し上げた代謝のパターンの問題とか、急性毒性との比較とか、その他のことを考えますと、恐らくはそこまでかけなくても、厳しくしなくてもよかろう。

そうしますと、どのくらいかというふうになってきたときに、恐らくアルジカルブと類似のパターンだろうということからしますと、2 倍ないし 3 倍ぐらいのところの追加の係数をかけておけば、ヒトに外挿する際にはそう不安な要素はなくなるのではないかなというように考えておりました。確かに、どのくらいが絶対いいのかというのは理論がないのでややこしいんですが、不安な部分をなくすという意味からしますと、そのくらいでいいのかなと思っています。

特に、この辺は代謝の先生に何かサポートしていただくしかないかなと思っているんです。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 平塚専門委員

先生と代謝の部分で少し認識が違うんですが、と申しますのは、さっきのアルドキシカ

ルブの方は未変化体として尿中にかなりの量が出ているんです。しかしながら、アルジカルブの方は、スルホキサイドまでは尿中代謝物として排泄されます。しかしながら、いわゆる代謝物D、つまりアルドキシカルブはあまりできていないということですから、代謝のプロファイルはかなり違っているというとらえ方ができると私は思います。

○ 上路座長

といいますと、アルドキシカルブはそんなに動物種に蓄積しないというふうに考えるんですか。

○ 平塚専門委員

動物試験で見ている限りは、未変化体として尿中にかなり出ているということで、そういう言い方では、そういうことでございます。

○ 上路座長

そんなに蓄積しないということですね。

○ 鈴木調査会座長

確かに代謝のパターンというものを、アルジカルブとアルドキシカルブを単純に比較してはいけなかったんです。

そうだとしますと、どういうふうに考えるのがいいかというところにはなるんですけれども、今の上路先生の話からしますと、蓄積性のような感じのことは考えなくてもよさそうだというようなところとか、急性毒性で見える限り、どうも、毒性の機序はアセチルコリンエステラーゼ阻害といったようなところにあるようですし、その機序から見ますと、アルジカルブに比べれば毒性が弱まっているというようなどころからしますと、幾ら代謝のパターンが違っているといっても、10倍というような極端な安全係数を追加するというとはなくてもいいのではないかと思うんですが、その点はいかがですか。

○ 平塚専門委員

原体そのもの自身の吸収、それから、組織内濃度というものはかなり高くなっている。そして、それが未変化体のまま速やかに排泄されるということが代謝のプロファイルから認められますので、アルドキシカルブの代謝物が何か毒性を示すとか、そういったことはあまりないだろう。そうなりますと、かなり原体そのものの毒性が各種毒性試験で反映されているという観点からしますと、今、先生がおっしゃったことでいいのかなという感じはいたしております。

○ 鈴木調査会座長

追加しないでもよいかなどというぐらいのものだと思っていたんですけれども、ただ、や

はりデータギャップがあるとすれば何らかの形で追加せざるを得ないと思っていたもので、すから悩ましい議論をしているんですけれども、まさか追加しなくてもよいとまでは言われないですね。

○ 平塚専門委員

代謝はあくまでも動物体内での変化ですから、そのものが原体にしても、どういう毒性を持っているのかというのは、そのもの自身の毒性試験が実施されていなければ判断が、例えば先ほどの催奇形性、ウサギというものがなければ、そこまではわからないと思います。

○ 上路座長

それから、データとして今まで毒性評価をするときに、催奇形性のデータが2種以上の生物種でやるのが一つの条件となっていた場合に、このデータはそういう面でデータの欠落があるというふうに考えるということなんですけれども、堀本先生、そこはいかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

催奇形性という面からすれば、当然、そういうふうに考えるのは妥当だと思います。

ただ、安全係数をまたかけることになってきますと、新たな問題で安全係数の妥当性といえますか、新しい問題を引き起こすことにはならないんだろうかという心配をしているんですが、その辺の、例えばこういうものがなかった場合には2倍とか3倍とかという、またそういうものを出してしまいますと新たな違う問題を引き起こすのかなという心配はしているんです。

○ 鈴木調査会座長

大体、農薬の場合はデータセットが非常に膨大なものがありますし、大多数のデータで閾値が求められているものですから、今まで審議したほとんどの剤が安全係数は100できたんです。多分、この前、事務局で調べてくれたところによりますと、追加の安全係数をかけた剤が3つあります。それは3倍を使っています。つまり、300というものを使っています、大体、これがデータギャップ、もしくはLOAELからといったような話に集約されています。ですから、今回の問題についても、恐らく、その範囲であれば特に問題は起こらないだろうと思います。

実際は、なぜ農薬だけ、いつも安全係数が100なんだというようなことを言っている方がおまして、それは違うんです。農薬の場合はデータセットが非常にしっかりしていますから、本当に100で済んでいるんです。農薬までのデータセットをいろんなところで出

してきてくれれば、何も 1,000 などというような形、例えばがんがあったら、直ちに 1,000 などというような感じの対応をしている化学物質もありますので、そういったことはないですという話になるんですけれども、どうも誤解もあるかもしれません。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 長尾委員

少し次元の低い話なんですけれども、さっきのものは各国のものがずらっとあって、それも見ながらやったんですけれども、これはよその国のものが全然ないということなんですか。

○ 渡邊評価専門官

それは、豪州だけが基準参照国になっていますので、豪州を基にやっています。

○ 長尾委員

それで、これは豪州と同じにしようという感じなんですか。

○ 渡邊評価専門官

豪州の資料を見ますと、アルドキシカルブとしての ADI は出ていないみたいなんです。

○ 長尾委員

そうしますと、世界で最初に決めようというのですか。

○ 渡邊評価専門官

そういうことになるかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

しかも、日本では登録がないという話ですから、その意味では、あまり国民に広く健康影響を起こすとも考えにくいところではあるんです。

○ 上路座長

何となく、まず安全係数をかけるかどうかというところが悩ましいですね。どうしましょうか。

廣瀬先生、何か御意見はありますか。

○ 廣瀬委員

このデータを見ていて、やはり試験が古過ぎるものが多い。それと、非 GLP の試験が多いですね。まともに行われているのがイヌの慢性毒性だけで、ラットの 2 年間の慢毒はありますけれども、これは用量設定がおかしくて、マウスの 18 カ月の発がん性試験の最高用量が無毒性量になっているということで、全体的に試験の信頼性が非常に低い感じがしま

す。

そういうことを考えますと、先ほどのウサギの試験がないということも考慮して、多少の安全係数をかけるのはやむを得ないかなという気はしています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

先生、どうぞ。

○ 赤池専門委員

あまり自信はないんですけれども、1つは確かにデータが不足していて信頼性が欠けると言いながら安全係数を100のままにするというのは少し片手落ちかなという気がしますし、今の議論を踏まえて、少なくとも、この評価のところ不足しているデータをきちっと書き込んで、その上で判断したものである。

なおかつ、鈴木先生がおっしゃっていた、過去に一応、300にしてあるということに準拠したということで、それも加えて、3をかけて300にするということを、しっかりと筋立てをここに明記して行ったらいかがなんでしょうか。それが一番説明しやすいように思います。

○ 上路座長

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

先ほど鈴木先生からお話があったように、やはり重要なデータセットが欠落しているというようなものが今まで事例としてあって、その辺のところ、安全係数というのか、不確実係数というのか、3をかけるという形で、今後、そういったものが大体、基準として理解されていくのかなという感じがするんですけれども、これもそういうふうに、その範疇に入れていく。

あと、この例として、安全係数とするのか、不確実係数とするのかというのが、どちらかの用語を選ばなければいけないかなと思うんです。

○ 上路座長

今まで安全係数という表現にしていますけれども、それは全体で考えなくてはいけない話だと思います。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、数字としては安全係数イコール不確実係数ということになりますから、どちらでもいいといえいいんですけれども、今、言われたように、全体のところに波及す

ることですから、少し預からせていただくしかないと思います。

○ 北條評価課長

先生、よろしいでしょうか。

言葉の問題からすれば、この農薬のようなものについては「安全係数」で、汚染物質み
たいなものの場合には「不確実係数」というふうに使おうというふうには現在決めていま
す。

○ 上路座長

西川先生、今の議論に関してはいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

今の議論に異議はありません。やはり 100 より大きい方がいいと思いますし、300 でも
いいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、大体出そろったと思います。

そうしますと、文章の中にデータが不十分だというような、今までも議論になった催奇
形性の不足分とか、そういうところを書き加えていただきまして、だから、安全係数を 30
0 にするというのを追加してください。

それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、今までの御審議で、アルドキシカルブの一日摂取許容量 (ADI) につきまし
ては、イヌの慢性毒性試験の 0.11 mg/kg 体重/日に、安全係数 300 で除しまして、0.0003
6 mg/kg 体重/日という値を設定することで専門調査会の審議結果 (案) としたいと思いま
す。

それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

今後の進め方につきまして、事務局の方から御説明ください。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会の方に報告する予定でございます。

評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして修正させていただきます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、全体を通しまして、今後の予定等を事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

ありがとうございました。今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

本部会につきましては、次回は3月24日の開催を予定しております。それ以降、来年度になりまして、4月28日。5月はゴールデンウィーク等がございまして、日程が取れませんでした。4月28日の次は6月17日の開催を予定しております。

また、今月のほかの農薬専門調査会の開催予定ですけれども、来週2月17日に総合評価第二部会の開催。2月20日に確認評価第一部会の開催。2月24日に幹事会の開催を予定しております。また関係する先生には、電子メール等で御連絡をさせていただきます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の会議をこれで終了したいと思います。どうも御協力ありがとうございました。お世話様でした。