

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第48回会議事録

1. 日時 平成21年2月24日(火) 13:59~17:42

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(イソチアニル、クロランスラムメチル、ピラクロストロビン、ミクロブタニル、イプロベンホス、スピロテトラマト、ボスカリド及びプロチオコナゾール)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)

鈴木座長、上路専門委員、小澤専門委員、納屋専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(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 第48回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料2 イソチアニル農薬評価書(案)

資料3 クロランスラムメチル農薬評価書(案)

資料4 ピラクロストロビン農薬評価書(第2版)(案)

資料5 ミクロブタニル農薬評価書(案)

- 資料 6 イプロベンホス農薬評価書（案）
- 資料 7 スピロテトラマト農薬評価書（案）
- 資料 8 ボスカリド農薬評価書（第 3 版）（案）
- 資料 9 プロチオコナゾール農薬評価書（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 48 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は幹事会の専門委員 6 名に御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、廣瀬委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を鈴木座長にお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思えます。

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

事務局から資料の確認をお願いします。

○ 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。

資料 1「第 48 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2「イソチアニル農薬評価書（案）」。

資料 3「クロランスラムメチル農薬評価書（案）」。

資料 4「ピラクロストロビン農薬評価書（案）」。

資料 5「ミクロブタニル農薬評価書（案）」。

資料 6「イプロベンホス農薬評価書（案）」。

資料 7「スピロテトラマト農薬評価書（案）」。

資料 8「ボスカリド農薬評価書（第 3 版）（案）」。

資料 9「プロチオコナゾール農薬評価書（案）」でございます。

御確認願います。

○ 鈴木座長

お手元に資料は届いておりますね。それでは、議題 1 を始めたいと思います。農薬イソチアニルの食品健康影響評価についてですけれども、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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

3 ページに「審議の経緯」が書いてあります。イソチアニルにつきましては、農薬取締法に基づく水稲への新規の登録申請がなされておりました、2008 年 10 月 7 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 17 回農薬専門調査会確認評価第二部会において、ADI が決定いたしました。

それでは、5 ページを開いていただけますでしょうか。イソチアニルはこの 6 にあるような構造をしている殺菌剤でございます、作用メカニズムとしては病原菌に対して直接作用するわけではございませんで、植物自身を持つ抵抗性、防御機能を活性化する薬剤、プラントアクチベーターと言われるものでございます。

この構造を見ながらイメージしてほしいんですけれども、CO と NH の間のところが切れるというのが動物でも植物でもよく起こる代謝のパターンでございます。フェニル環に水酸基が入って行って、代謝されていくというような代謝を受けます。

6 ページにまいりまして「1. 動物体内運命試験」以降を御説明させていただきます。まず表 1 を御覧いただけますでしょうか。御覧いただきますと、高用量のフェニル環を標識したイソチアニルの雌だけ 10.6 という数字があるんですけれども、それ以外は比較的吸収は早くて、排泄も 20 時間以内に $T_{1/2}$ があるということで、排泄も比較的早いと言えるかと思えます。

7 ページにまいりまして、表 2 を御覧いただきますと、主な排泄経路といたしましては、糞が雌雄ともに高いということでございまして、糞中排泄がメインということがわかります。

表 3 を御覧いただきますと、胆汁中排泄が主要な排泄経路の 1 つであるということがわかるかと思えます。ここから計算いたしますと、体内吸収率が 72.5～89.5% と計算できるということです。

体内分布でございますけれども、8 ページの表 4 を御覧いただきますと、主に T_{max} 付近ですと消化管が多いんですけれども、消化管を除きますと肝臓、腎臓といったようなところで分布が高くなっております。

代謝物同定・定量でございますが、M1、M7 のグルクロン酸抱合体、M7、M9 等が出ておりまして、主要な代謝経路はフェニル基の水酸化、アミド結合の加水分解及びそれに続く抱合反応と考えられました。

11 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。水稻を用いた試験が行なわれております。表 6 を御覧いただきたいんですけども、玄米への移行は少ないんですけども、複雑に代謝されていきまして、表 6 の下の方にグルコースというのがあって、こちらのグルコースの数字が結構高いというのがわかると思うんですけども、一部はこのように生体成分になって吸収されているという状況でございます。

続いて、環境中の運命でございます。13 ページにまいりまして、好氣的湛水土壌中運命試験ですが、表 7 を御覧いただきますと、水相からは 0.3~3.3 日で半減していくということで、急速に水相から消えていって、土壌中で 69.3~92.4 日という感じで減衰していきます。最終的には CO₂ レベルにまで無機化が進んでいくということがこちらでわかっています。

14 ページにまいりまして、土壌吸脱着試験でございます。土壌吸着係数は有機炭素含有率によって補正した吸着係数が 497~1,600、脱着係数は有機炭素によって補正した係数が 685~8,790 という数字でございました。分解物 M1 についても同じように調べております。

「4. 水中運命試験」でございます。

まず、加水分解試験ですが、表 8 を御覧いただけますでしょうか。15 ページの一番上の方です。pH4 ではほとんど分解いたしません。pH7、9 となるに従って、pH が高い方でやや分解が進むということがわかります。

水中光分解試験でございますが、表 9 を御覧いただけますと、光があると分解が早く進むということがわかります。

16 ページにまいりまして、M1 についても水中光分解試験をやっているんですけども、こちらは親化合物と同等の結果でございました。

「5. 土壌残留試験」なんですけれども、表 10 を御覧いただきますと、いずれも短い数字でございまして、最長でも 30 日程度で土壌中で半減していくということがわかります。

「6. 作物残留試験」が水稻を用いて行なわれているんですけども、結果が 17 ページの表 11 にございまして、こちらを御覧いただきますと、玄米からは収穫 30 日前に施用したときだけでなく、ごくわずかに検出されております。わらからはもう少し多く検出されております。

続いて、イソチアニルの推定摂取量でございます。表 12 に書いてあるとおりでございます。いずれも後ほど部会で決めていただきました ADI に比較して、十分低い数字でござ

います。

「7. 乳汁移行試験」が行なわれておりますが、乳汁にはほとんど移行しないという結果になっております。

18 ページの「8. 一般薬理試験」でございます。生体にほとんど影響しないということがこれかわかるかと思えます。

19 ページにまいりまして、毒性試験でございます。まず表 15 は急性毒性試験の LD₅₀、L C₅₀ の数字はいずれも大きい数字でございます。毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思えます。代謝物 M1、M4 は親に比べるとやや毒性が強いという結果になっております。

刺激性等でございますが、眼及び皮膚の刺激性はございませんでした。皮膚感作性はあります。

20 ページにまいりまして「11. 亜急性毒性試験」でございます。まずラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験。このように結果が肝臓、前胃境界部粘膜上皮過形成、一部腎臓に比重増増加といった形で影響が出ております。

イヌを用いた試験。結果が 21 ページの表 20 にございまして、こちらは肝臓に影響が出ております。

イヌの 1 年間の慢性毒性試験の結果が 22 ページにまいりまして、主に肝臓ですとか血液系に影響が出ているという様子がわかるかと思えます。NOAEL は 200ppm ということになっております。

23 ページにまいりまして「(2) 1 年間の慢性毒性試験 (ラット)」でございます。結果が表 24 にございまして、高用量では血液への影響、肝臓、胃への影響が出ております。

続いて、2 年間のラットを用いた発がん試験でございます。発がん性は認められませんでした。認められた主な病変は、24 ページの表 26 にございまして、肝臓、腎臓、胃、肺、肺胞壁細気管支化というような影響が出ております。

18 か月間マウスを用いた試験では、発がん性は認められませんでした。無毒性量は雌雄とも最高用量の 7,000 ppm ということです。

続いて「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

ラットを用いました、2 世代繁殖試験。結果が 26 ページの表 29 にございまして、体重増加抑制、児動物にあっては低体重等の影響が出ております。

ラットを用いました発生毒性試験。母動物には影響が見られなかったんですけども、胎児で 100 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化亢進を示す所見として、さまざまな発生頻度の減少。骨化遅延を示す所見として、鼻骨の不完全骨化の発生頻度の増加が認められてい

ます。後ほど御説明しますが、補足試験でも再現性が認められました。ただ、生後 21 日までには回復が認められて、生後 70 日まで児動物の成育に影響が全くないということで、毒性影響と考へなかつたとしております。これらの骨化変化の無影響量というのも後ほど求めているんですが、これは 1 mg/kg 体重/日と考へられました。本試験の無毒性量は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日ということでございます。

27 ページのウサギを用いた発生毒性試験でございます。母動物では体重増加抑制等の影響が出ておまして、胎児では母動物で影響が見られた用量で、低体重、骨格変異として全投与群で過剰肋骨の発生頻度の増加が認められたんですけれども、すべて背景データの範囲内に収まるということで、偶発的な所見と考へました。母動物、胎児で 300 mg/kg 体重/日が NOAEL と考へられております。催奇形性は認められなかつたとしております。

「14. 遺伝毒性試験」でございます。いずれも陰性でございました。イソチアニルに遺伝毒性はないものと考えられました。

28 ページから「15. その他の試験」でございます。

まず (1) と (2) がラットで見られました胃への影響なんでございますけれども、いずれも細胞増殖活性の亢進を示すような結果になっております。

29 ページにまいりまして「(3) 変異肝細胞巢の検討 (ラット)」ということで試験いたしましたところ、6,000ppm 投与群のところ GST-P 陽性細胞巢の有意な減少が認められたということがわかっております。

(4) (5) (6) が発生毒性試験関係です。まず (4) は骨化遅延、骨化変化を 1,000 mg/kg 体重/日の投与で再現するかどうかをやったんですけれども、やはり再現いたしまして、生まれた子どもを生後 70 日まで育てたんですけれども、生存に影響はないと。生後 21 の段階では骨化遅延等の症状も対照群と差がなくなつたということでございます。

(5) は哺育試験でございます。分娩遅延、児動物の死亡というのが (4) の試験で認められたということで、更にその妊娠期間に対する影響をもう一回やって調べたんですけれども、再現しなかつたということでございます。

30 ページの (6) 先ほどの骨化変化への影響の無影響量を求めた試験でございます。無影響量は 1 mg/kg 体重/日であつたということです。

以上を踏まえまして、全体が一番低い NOAEL なんですけれども、32~33 ページを御覧いただきますと、全体を通じて一番低い NOAEL がラットの 1 年間慢性毒性試験で得られました 2.83 mg/kg 体重/日でございますので、これを ADI の設定根拠といたしまして、安全係数 100 で除しました 0.028 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということでございます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。幾つか議論しないといけないのかもしれませんが、これは柳井先生のところでしたか。今のようなまとめ方で特に問題はございませんか。

○ 柳井専門委員

特に問題はありません。

○ 鈴木座長

そうすると、念のために議論しなくてはいけないところが胃の前胃境界部の細胞増殖性の話のところと発生毒性試験でしょうか。28ページの「15. その他の試験」の部分なんです。これは柳井先生あるいは吉田先生の方から、何か御追加あるいは解説みたいなことがあれば、していただくといいんですが、ないですか。

○ 吉田専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

これは特に問題にしなくてもよいものだと思いますね。

○ 柳井専門委員

そうですね。胃の変化についても十分フォローアップされていると思いますので、よろしいかと思います。

○ 鈴木座長

肝臓についても、これはどちらかというところ偶発性というような感じでしょうか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

生殖のところの話になりますか。26ページの発生毒性試験のところ、胎児の骨化亢進と骨化遅延が同時に見られるような悩ましい変化があるんですけども、これが追加試験で高用量で同じようなことが起こる。再現性が確認されたという点と、更に生後のところを追跡しますと、特に生存性であるとか骨化の問題とかいったことについては、生後全く影響が見られなかったということが確認されている。

どうもこの影響自体は薬物に起因するらしいのだけれども、毒性とは考えないという話がされていると思います。その点について、納屋先生。

○ 納屋専門委員

申請者が丹念にいろいろとフォローの実験をやっております。頭の方は骨化が亢進していて、尾部では骨化が遅延しているという、どう考えたらいいのかなという不思議な現象が起こっているために丹念な追加試験をされたんだろうと思いますが、いずれにしましても再現性があることから、化合物の影響であるということは十分考えられますが、これが毒性かどうかということに関しまして、生後発育を見ているんです。生後 21 日まで、お母さんが哺乳している期間ずっと見ていると、その間ではきちんと通常のほかの正常な動物と同じような発育を示しているということから、これは毒性とは判断しないという見解ですので、これは適切な判断であると考えております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。最後に 30 ページの (6) で無影響を求めておりますが、これは誤解のないように解説しておきますと、無影響量でして、無毒性量ではございません。無毒性量はもっとずっと高いところに設定されているということになります。

毒性関連を先にやってしまいました。上路先生、植物代謝その他はありませんか。

○ 上路専門委員

問題はございません。

○ 鈴木座長

それでは、ただいま部会の方で ADI をラット 1 年間の混餌投与で得られた NOAEL の 2.83 /kg 体重/日を用いて安全係数 100 として 0.028 mg/kg 体重/日とする話になっていたようにですけれども、これで問題はございませんね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。それでは、この ADI を親委員会の方に挙げたいと思います。

引き続き、次の剤に移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

資料 3 に基づきまして、クロランスラムメチルの御説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

資料 3 の 3 ページに「審議の経緯」がございます。クロランスラムメチルは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございまして、2008 年 3 月 25 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 16 回確認評価第二部会において ADI が決定いたしました。

6 ページを開いていただけますでしょうか。クロランスラムメチルは6にあるような構造をしております除草剤でございます、この構造の一番右上のところに CO_2CH_3 というのがあって、この CH_3 がとれたのがクロランスラムという農薬でございます。クロランスラムの酸のところメチル化されているのがクロランスラムメチルということでございます。日本での登録はございませんで、アセトラクテート合成酵素を阻害することで除草作用を示します。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7 ページの「1. 動物体内運命試験」でございます。ラットを用いた試験でございますが、若干排泄に雌雄差がございます、低用量では雄では尿中排泄と糞中排泄が半々くらいなんですけれども、雌では尿中排泄がメインになっております。高用量投与では、いずれも糞中排泄がメインになっています。放射能の分布が多かったのは血液、腎臓、肝臓でございました。

代謝物でございますけれども、尿中に10種類、糞中に3種類の化合物が存在いたしました。代謝経路なんですけれども、クロランスラムメチルのベンゼン環あるいはピリミジン環に水酸基がくっ付いてくるという形で代謝が進んでいくということがわかっています。

続いて8ページなんですけれども、畜産動物を用いた試験、ヤギと鶏を用いて行なわれております。いずれもラットと同様の傾向でございます、腎、肝といったところに分布をいたしました。ヤギについては乳汁への移行も調べていますが、乳汁に移行はしておりません。鶏につきましても、ほぼ全量が排泄されて、卵への移行はごくわずかという結果が出ております。

9 ページにまいります。「2. 植物体内運命試験」が大豆を用いて行なわれております。

(1) は発芽後、植物体が畑に生えている状態で試験を行っておりまして、子実中にごく微量ですが、移行しております。大豆における主な代謝経路は、ホモグルタチオン抱合体形成。それから、光分解を受けているということがわかっております。

発芽前処理なんですけれども、土壌中に処理しておいて、後から大豆を植えるということでやりますと、まずクロランスラムメチルが土壌中で分解された後に吸収されているというような結果が出ております。

9 ページの一番下の「3. 土壌中運命試験」でございます。好氣的土壌中では推定半減期13~28日と比較的早く分解が進んでおります。主な分解物はB、C、Dでございました。

「4. 水中運命試験」。

「(1) 加水分解試験」なんです、こちらは構造中にエステルがございますので、アルカリ側で速やかに分解していきます。アルカリが pH9 では推定半減期は3日。しかしなが

ら、pH5 では 365 日以上。pH7 では 231 日と緩慢な分解でございます。

水中光分解試験でございますが、光が当たりますと速やかに分解いたしまして、推定半減期は 22 分でございます。

「5. 土壌残留試験」。アメリカの土を用いた圃場試験を行いました。推定半減期は 6.6 日でございます。

後作物試験が行なわれているんですが、すべて親化合物は検出限界未満でございます。微量な代謝物が検出されております。

11 ページにまいりまして、9 の「(1) 急性毒性試験」でございます。表 1 を御覧いただきますと、急性毒性は弱いということがわかるかと思えます。

「(2) 急性試験毒性試験(ラット)」が行なわれているんですが、FOB の観察項目で影響が認められなかったということもございまして、神経毒性は認められなかったとしております。

刺激性等でございますが、眼、皮膚に対する刺激性。まず眼に対して軽微な刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性はありませんでした。皮膚感作性も陰性でございます。

12 ページ以降、亜急性毒性試験でございます。まずマウスの試験。肝と腎に影響が出ているというのがわかると思えます。

ウサギを用いた経皮毒性試験でございます。雄は最高用量群が NOAEL でございますけれども、雌では高用量で血液系の影響が出ております。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

(1) イヌの試験でございます。50 mg/kg 体重/日投与群まで混餌投与で行なっております。高用量側で肝細胞にヘモジデリンと考えられる色素の沈着が認められました。無毒量は雌雄とも 5 mg と考えられました。

(2) ラットを用いました慢性毒性/発がん性併合試験でございます。見られました所見が表 3 にございまして、腎臓、肝臓、甲状腺といったところに影響が出ております。発がん性はございませんでした。

(3) マウスを用いた 2 年間発がん試験でございます。こちら発がん性は認められておりません。肝臓への影響等が見られております。

14 ページにまいりまして「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず 2 世代繁殖試験でございます。親につきましては腎臓、甲状腺に影響が出ております。児動物につきましては 4 日生存率の減少が認められました。

(2) ラットを用いました発生毒性試験でございますが、母動物、胎児ともに影響は認められませんでした。ウサギを用いました試験では、母動物、最高用量群で流産が2例、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められました。胎児では影響は認められておりません。

15 ページにまいりまして「14. 遺伝毒性試験」はいずれも陰性でございます、クロランスラムメチルに遺伝毒性はないものと考えられたと結論しております。

16 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。主な影響は肝臓、腎臓に観察されました。農産物中の暴露評価対象化合物をクロランスラムメチル親化合物と代謝物 D。これはクロランスラムメチルでございますが、量的には決して多くないんですが、海外では暴露評価対象化合物に入れております。

ADI の候補なんですけれども、17～18 ページを御覧いただきますと、一番右側のカラムが食品安全委員会農薬専門調査会の決めていった NOAEL でございます。イヌの 5 mg/kg 体重/日というのが一番低い NOAEL でございますので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

この剤も確認評価第二だから、柳井先生のところですね。全体としては、特に部会の話と食い違うところなどはございますか。

○ 柳井専門委員

特に問題となるような議論はありませんでして、無毒性量については先ほど御説明のあったとおり、イヌの1年間ということですが、より低い用量のカナダのものとはほぼ同じということで、結論が同じもので ADI については 0.05 mg/kg 体重/日ということで議論をさせていただきました。

○ 鈴木座長

まずこれは若干見ていこうと思います。暴露評価対象物質をクロランスラムメチル親化合物とクロランスラム代謝物 D としたその点については。

○ 上路専門委員

そこがすごく気になる場所なんですけれども、前の方でいわゆる代謝物 D が特別に高い濃度で出てくるわけでもないし、代謝物 D の毒性試験も特別にやられているわけでもないし、あえてなぜ入れるのかと言われると苦しいなと思います。もしかすると、クロランスラム自体が除草剤としてあるんですか。

○ 都築課長補佐

あるのかもしれませんが。

○ 上路専門委員

メチルを入れることによって農薬的效果を安定化させて、という気もあるんですけども、なぜここが暴露評価対象物質をあえて入れるのかというと、通例からいったら、あまり説得力がないという気がします。

○ 鈴木座長

これはもともと文書評価なので、その辺が多少悩ましいところがあるんですけども、先ほどの説明だと外国では両方とも暴露評価対象にしているんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

その辺を重視したんだと思います。御了解いただけますか。

○ 上路専門委員

しようがないですね。

○ 鈴木座長

1~2か所、小さい話があるのかなと思っております。13ページの(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットの表3のところ、先ほど補佐と話しているときに、あれと思ったんですが、325 mg/kg 体重/日の雄のところ、2行目に赤血球系の増加という話が毒性所見としてとってあるぞいうのがあって、真性多血症というか、赤血球の増多症みたいなものでも起きたのか、それともどうだったのかなと思うんですが、普通はこれとはらないですね。いかがいたしましょう。肝臓と腎臓、甲状腺といったようなところで比較的明瞭な毒性もあるし、ここの部分は省いてもいいのかなと思っているんです。

他国の評価では、これはとっていましたか。その辺をもう一度確認してもらって、その上でもしとっているものであれば、何か理由があるのかもしれないということで残しますけれども、そうでなければ外そうかと思っているんですが、何か推測できるようなものがあれば。

○ 小澤専門委員

今のはラットの慢毒の話ですか。ウサギの経皮でもこういうのは出るんですか。12ページです。

○ 都築課長補佐

ウサギの経皮試験では、赤血球の減少なんです。

○ 鈴木座長

全体として赤血球が減少する中で、赤血球が大小不同になるとか、非常に巨大な赤血球が若干増えているという流れなんです。

○ 小澤専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

病理の先生方、いかがいたしますか。調べてもらった上でという話でよろしいですか。NOELには影響がないので。

もう一つは、14ページのウサギの発生毒性試験のところ、最高投与量 300 mg/kg 体重/日のところで流産が2例出てきているという話なんです、Methocel ですから CMC ですね。それに懸濁して投与しているんですけども、ウサギの場合はこういう強制経口投与をやりますと、よく下痢が起きたり、その結果と思われるんですが、非特異的な形で流産が起こることがよくあるんですけども、あえて毒性ととらなくてもいいような気がするんですが、納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

発現頻度が2例なんです。1例だったら偶発的かなという気もするんですが、2例出ているということと、この用量で体重増加抑制と摂餌量減少が出ているので、流産した個体も同じように摂餌量の減少とかがあれば、否定するのは厳しいかなという感触はあります。微妙なところだろうとは思いますが、毒性と厳しめにとっておいた方がいいのかもしれない。

○ 鈴木座長

他の用量群のところでは出なかったということもあるので、この場合はという話にして、実際にデータでは出ているわけですから、他の指標と併せてこの300は影響があったとしているわけですから、特に問題はないですね。

そのほかに問題になるようなところ、論点として挙げておかなければいけないようなところがありましたら。なければ ADI の設定に行きますが、先ほど柳井先生からもありましたように、イヌの慢性毒性試験1年で 5 mg/kg 体重/日を設定の根拠といたしまして、安全係数 100 で割って、0.05 mg/kg 体重/日とする案で親委員会の方に上げたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、次の剤に移ろうと思います。よろしくお願
いします。

○ 都築課長補佐

資料4に基づきまして、ピラクロストロビンの御説明をさせていただきます。これは第
2版の審議でございます。

3ページを開いていただきますと、今回は第2版関係という真ん中辺りのところを御覧
いただきたいんですけども、農薬取締法に基づき、かき、うめ、すももの適応拡大申請
がなされておまして、2008年12月9日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされてお
ります。この剤については一度御評価いただいているので、変わったところだけ簡単にか
いつまんで御説明をさせていただきます。

まず7ページを開いていただきますと、ストロビルリン系の殺菌剤でございまして、6
のような構造をしております。今回は7ページの一番下に、かき、うめ、すももへの適応
拡大申請について書いてございます。

21ページまで飛んでいただきまして、6の作物残留試験のところ。このアンダーライン
の引いてあるところを追加してあります。後ろの別紙3についても作物を追加して書かせ
ていただいております。

25ページに先生から御指摘いただいているんですけども、24ページの表16にいろい
ろな所見が書いてありまして、これらは毒性所見として挙げてあったものをそのまま表に
整理してあるんですが、抄録を確認すると体重増加抑制の二次的な影響としてあるものも
含まれているんです。これを毒性として、そのまま載せておくべきかどうかなんですけれ
ども、御相談いたしましたところ、ある先生からこのままでいいと。要するに二次的な影
響の可能性もあるけれども、見られた毒性所見はそのままこの表に載せておいた方がいい
ということでございます。

第1版のものでは、毒性所見として明らかに毒性所見が減っているようなものについ
ても載せていたんですが、今回は削除してしまったんですけども、よろしいでしょうか。
先生から、それでよいと思いますと御意見をいただいております。ほかの毒性所見につい
ても同様に整理してありますということで、ここで書かせていただいております。

30ページにまいりまして、こちらは表29の下のところなんですけれども、マウスの18
か月間発がん性試験120ppm以上の雄のところでは腎比重量の増加。180ppm以上の雌で肝及
び腎比重量の増加。これは臓器の比重量のみの増加ですけれども、影響とすべきでしょう

か。そのように認識しています。

これは過去の例で申しますと、このような臓器の比重量だけが変化した場合に、血液生化学的なデータですとか、いろんなどころを見て、総合的に判断をして、血液生化学的データが動いていないようであれば、毒性としないというようなことがあったんですけども、これはマウスの発がん性試験ですので、血液生化学データがないということで、否定材料がないということで、過去にはマウスの発がん試験で臓器の比重量だけで毒性ととったということもあったかと思えます。

あと変更点があるのが、36 ページまでまいりまして、最後の食品健康影響評価のところでございます。可食部における残留の最高値、ミカンの果皮の 1.68 mg/kg 体重/日ということで、ピラクロストロピン投与による影響は、主に血液及び十二指腸に認められたということで書かせていただいております。ADI については前回と変更がございません。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。適用拡大ということでもありますから、内容上、特に変更されたところは作物残留試験が追加されて、毒性の方については問題はございません。作物残留試験関係で、上路先生、特にありますか。

○ 上路専門委員

特別に問題はありません。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。毒性関係の方でも、これは確認事項くらいで済むだろうと思います。一応 2~3 点議論しようと思います。

25 ページのところ、記載の仕方の部分。事務局と専門委員の間でやり取りがあったところでございます。体重増加抑制の二次的影響というようなどころについても、恐らくこれは直接的な第一次的な影響とそんなに区別ができないので、毒性である限りは、これはとりあえず入れてありますという点なんですけど、このままでよいだろうという反応があった。ここのところを一応確認したいと思います。私もこのままでいいのではないかと思うんですが、病理の先生方あるいは小澤先生、よろしゅうございますね。

毒性所見が減少した点について書く必要はない。これもないですね。ありがとうございました。

30 ページのところ、肝臓もしくは腎臓等でこれはずっと議論になっているところがあるんですけども、一応、絶対重量と総体重量ともに動いた場合に、先ほどの事務局から

説明にあったように、そのほかの血液所見とかいろいろな問題を兼ね合わせつつ、ケース・バイ・ケースで毒性とする、あるいは毒性としないといったような判断をするということになっておりまして、これについては今のところ、サイエンスの問題で非常に明解に決着が付いているわけではないので、こういった形の話にしております。

つまりベストサイエンスというんですか。その当時の最も進んだ科学で判断が付かない場合にどうするかというような問題が、このリスクアセスメントの中には含まれておりません。決着が付かないからといって、ほっておくわけにはいかないもので、意見の違いがあったりいろいろする場合、あるいは科学的にも判定が付かないといったような場合には、ポリシーとして、どうするということを決めなければならないというのが一応世界的なコンセンサスになっていると思っています。

最終的にはケース・バイ・ケースで、どの場合にもベストサイエンスという点で見た上で、この場合は毒性ととる、とらないという判断をするということになっておりますが、この剤以外にも実は似たような話が後ほどまた出てくるので、その都度やることはやるんですが、今、原則をお話ししておきました。

ここの剤については、マウスの発がん試験ということもあって、血液関係のデータ等々がとられていないので、比重量だけの変化といっても、毒性の可能性は否定できないということで、ここでは毒性として挙げてありますということなんですが、いかがいたしましょう。特に毒性の先生方、今の説明で御同意いただけるでしょうか。後ほどまた議論になると思います。

○ 廣瀬委員

マウスということもあるのかもしれませんが、今まで原則として、絶対重量と比重量の両方が動いたときに毒性ととるということにしておりますし、この場合に上の用量を見ても、例えば肝細胞肥大があるわけでもありませんので、毒性ととってしまうのはいかがなものかなと若干感じはします。

○ 吉田専門委員

30 ページですね。抄録を拝見しますと、腎臓ですが、雄の比重量の増加は絶対重量としては有意に下がっていて、体重増加抑制がありますから、106%ですね。非常に軽度です。雌につきましては、絶対重量は変わらず110%ですから、10%の上がりです。肝臓につきましても非常にわずかでして、7%の上がりということです。体重増加抑制は、それぞれ約10%くらいの体重増加抑制がかかっています。体重増加抑制に伴って絶対重量が下がっていますので、これをとったとしても体重増加抑制という毒性指標が残りますから変わらな

いんですけれども、確かに今、廣瀬先生がおっしゃったように、6%でほかの何も事が動いておらずに毒性とするかというのは、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

大変微妙な問題であろうと思います。ただ、恐らくもうちょっと細かく調べていけば、何らかの話で判断は付くところだとは思っています。今、言われたように体重増加抑制のところは10%を超えるか超えないかというところで、やはりこれは毒性と見る方がよいだろうという話がありますから、雄の120ppmのところ、あるいは雌の180ppmというのがLOELであるという点については動かないんですけれども、どういたしますか。確かに肝臓、腎臓に関しては経験的な判断等々を加えた場合には、そんなに物すごく大きな変化とも思われない部分があるんです。

○ 吉田専門委員

そのものによっていろいろなんですけれども、このものでは毒性ととり、別の剤ではとらない、というふうにあまりぶれてはいけないと思うんです。

○ 鈴木座長

恐らく先行きのところで、もうちょっとデータがある場合については判定しやすいような研究結果が出てくるようには思っているんですが、このマウスのように、そのほかのデータがないような場合というのは、とりあえず今までの整合性等とも含めて、これが確実に毒性ではないとするだけの根拠がないという点から、残しておきましょうかと思っただんですが、いかがいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

まだこの抄録のところだけで、これが最高用量の変化で、亜急性試験もマウスではないわけですね。ラットといつものセットなんですけれども、ラットにおきましてはいろいろな変化が出ていますから、私はいいかもというような気がしますが、病理現象のところも見ましたが、何もそれに関連するような、増加を示唆するようなものはなかなか見つけることはできないです。

○ 鈴木座長

恐らく体重が減ってしまったのに、肝臓あるいは腎臓の方がそれに比べるとさほどパラレルに低下したわけではないから、比重量のところが見かけ上は増加しているように見えたということだとは思っています。

結論は変わらないと思います。NOAELのところはそうなので、この件に関して、今の病理所見上、問題がないという話のところがあるのであれば、これは逆に言うとデータが補

足されているということで、これを省いてもよいというふうにも判断できるわけですから、肥大あるいは毒性であることを示唆するようなものがないという形で言えるのであれば、これは外しましょう。

廣瀬先生、それでよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

事務局の方はそういう形で、体重増加抑制だけ残るという形になります。NOAELは雄が30ppm、雌が120ppmということで変わりません。

食品健康影響評価のところ、36ページに可食部の最高値、ミカンの果皮のデータが追加されたことと、その下に各種毒性試験の結果から、ピラクロストロビン投与による影響は主に血液及び十二指腸に認められたということで、これは十二指腸が追加されたんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

これは35ページのところに、その他の試験の中で(6)あるいはその前のところでこの血清鉄が下がることに関連した実験がたくさんやられておりまして、十二指腸における腫瘍性の変化の機序が判明したということの関連で書かれている部分だと思います。これについては問題はないと思いますが、よろしゅうございましょうか。

私の方からの議論の論点はこのくらいですが、ほかに何かございますでしょうか。なければ、従来と同じ形のADIを提案したいと思います。これは2つ根拠がありまして、ラットの慢毒、発がん試験ともに3.4 mg/kg 体重/日がNOAELになっておりまして、これを基にして安全係数100で除して、0.034 mg/kg 体重/日と計算されます。この値をもって親委員会の方に上げたと思います。よろしゅうございませぬ。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、次の剤、ミクロブタニルです。

○ 都築課長補佐

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

資料5の3ページを開いていただけますでしょうか。ミクロブタニルはいわゆるポジテ

イブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。2008年3月25日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされました。第18回確認評価第一部会においてADIが決定しております。

6ページを開いていただけますか。ミクロブタニルは6番のような構造をしております。トリアゾール系の殺菌剤でございます。他のトリアゾール系の殺菌剤と同様にエルゴステロール合成阻害によって菌を殺すというものでございます。我が国では登録がございません。

7ページに行ってください。中身の御説明をさせていただきます。

「1. 動物体内運命試験」でございます。ラットを用いた試験でございますが、まず表1を御覧いただきますと、いずれも1時間以内に C_{max} に達しております。減衰は二相性を示しております。最高でも半減期50時間ということでございます。

排泄試験が①、②ということで2回行なわれているんですが、糞と尿に半々くらい排泄されるという傾向がございます。

8ページのところにアンダーラインが引いておりますけれども、静脈内投与と経口投与の比較によりまして、吸収率を求めております。ほぼ全量が吸収されているというような状況がわかります。

体内分布も①と②があるんですけれども、消化管を除きますと、肝、腎、副腎等に分布をしております。

9ページにまいりまして、代謝物同定・定量でございます。広範に代謝されまして、親化合物は排泄物中からは微量しか検出されないということがわかります。主な代謝物といたしましては、尿中ではM6、糞中ではM3でございました。

参考データとして、マウスのデータがございます。結果といたしましては、ラットとほぼ同様でございました。

10ページ「2. 植物体内運命試験」がございます。小麦、りんご、ぶどうで試験がそれぞれ行なわれているんですが、結果といたしましては14ページの一番上まで飛んでしまっ、植物における主な代謝経路はアルファブチル基の水酸化でM4というのができて、それに続くグルコース抱合、M9のマロニル抱合、M4のさらなる酸化によってM3が生成するというような経路でございました。

小麦ではトリアジン環を持っておりますので、遊離したトリアゾールからトリアゾールアラニンM12、トリアゾール酢酸M13が生成をいたしまして、穀粒中に検出されるという結果が出ております。

14 ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。まず好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験。好氣的土壌中における半減期は、標識位置によって若干違うんですけども、60～70 日くらいで半減していくということがわかっております。嫌氣的条件下ではマイクロブタニルの分解は認められませんでした。

土壌吸着試験は Freundlich の有機炭素含有率によって補正した吸着係数が 205～962 ということで、移動性は低い、あるいは中程度ということがわかります。海外の土壌を使った試験でも同程度でございました。

15 ページにまいりまして「(4) 土壌溶脱性試験」ということで、カラムの上の方にマイクロブタニルを展開いたしまして、上から水を流すんですが、ほとんど溶脱いたしませんでした。

「4. 水中運命試験」でございます。まず加水分解試験では、加水分解を受けませんでした。

水中光分解試験でございますが、光が当たりますと、比較的速やかに分解ということで、自然水中では東京の春の太陽光に換算した推定半減期は 0.7 日ということでございました。

アセトンを添加しない脱イオン水中ではほとんど分解されなかったというような結果も出ております。

「5. 土壌残留試験」の結果は、16 ページの表 11 にございますとおり、圃場では比較的短い時間で半減していくということがわかります。

「6. 作物残留試験」では、荒茶のデータが一番長いということでございます。

「7. 一般薬理試験」でございます。こちらにございますとおり、さまざまな影響が高用量側では観察されております。

毒性でございますが、17 ページの表 13 を御覧いただきますと、急性毒性は弱いということがわかります。普通物相当でございます。

18 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」にございますとおり、眼に対して強い刺激性がございますが、皮膚に対しては刺激性はございません。皮膚感作性は Maximization 法で軽微な影響が出ております。

19 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。ラットの試験が①と②が行なわれておりまして、②の試験では最高 30,000 ppm までやっているんですが、最高用量では全例が死亡しております。300 ppm 以上投与群で CYP の活性が上昇しているということが書かれております。毒性が見られましたのは 3,000ppm 以上で、主に肝臓に影響が出ております。

20 ページにまいりまして、マウスの亜急性毒性試験でございます。こちらも肝臓にさま

ざまな影響が出ておりました、血液系にも一部影響が高用量側で出ております。

21 ページにまいりまして、こちらは 1,000ppm 以上の雌のところ、肝比重量増加のみが観察されているんですが、こちらは血液生化学的データも測定しておりました、1,000ppm のところでは雌のところ、血液生化学的な影響も出ておりません。このところを影響とみなすかどうか。無毒性量 300ppm としてよろしいでしょうか。そのように認識しています。すなわち 1,000ppm の肝比重量増加毒性ととるべきである。専門委員の 2 人目は毒性ととらなくていいということで、ここは意見が割れております。後ほど御意見をいただければと思います。イヌを用いた 90 日間の亜急性毒性試験。こちらにも肝臓に影響が出ております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。まず、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性。結果が 22 ページの表 18 にございまして、こちらにも肝臓に影響が出ております。

2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験、ラットを用いた試験でございます。こちらは長期の投与ではラットに精巣毒性が出ております。体重増加抑制等の影響も見られております。

ラットを用いた発がん性試験でございます。肝臓に影響が出たんですけれども、ラットには発がん性は示しませんでした。

(4) は、マウスを用いた 2 年間の発がん性でございます。100ppm 以上投与群の雌雄で肝の CYP の活性が上昇したんですけれども、発がん性はございませんでした。

18 か月かん発がん性試験でございます。こちらは 2,000ppm まで用量を上げて試験を行っております。こちらにも発がん性は見られませんでした。

24 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。まず 2 世代繁殖試験。表 20 でございますけれども、親動物につきましては肝臓、一部精巣萎縮等の影響が出ております。

児動物につきましては 25 ページになるんですけれども、体重増加抑制ですとか死産児数増加等の影響が見られております。

「(2) 発生毒性試験」でございます。まずラットを用いた試験でございますけれども、母動物では口及び膺からの赤色浸出物、糞便量の減少等の影響が出ております。児動物につきましては第 7 頸肋、第 14 痕跡肋骨の増加が見られておりました、胎児死亡率の上昇も一部見られております。

ウサギの発生毒性試験につきましては、最高用量 200ppm におきまして、胎児で生存胎児数、退治生存率の減少が認められました。

続いて「13. 変異原性試験」でございます。26 ページの表 21 にございまして、いずれも陰性でございます。ミクロブタニルに遺伝毒性はないものと考えられました。代

謝物につきましても試験を行なっておりますけれども、いずれも陰性でございます。

以上を踏まえまして、28 ページでございます。マイクロブタニル投与による主な影響は、肝臓と長期投与ではラットの精巣に観察されたということにしております。農産物中の暴露評価対象化合物はマイクロブタニル、親化合物のみと設定しております。

以上を踏まえまして、ADI 設定の根拠でございますが、あらゆる試験の中で一番低い NOAEL はイヌの 90 日間亜急性毒性試験の 0.34 mg/kg 体重/日だったんですけれども、イヌの雄のところで見られましたのは、7.26 mg/kg 体重/日のところで肝細胞肥大が見られておりまして、より長期の 1 年間慢性毒性試験では、3.09 mg/kg 体重/日のところが肝細胞肥大が見られていないということがわかっていますので、イヌにつきましても、NOAEL は 3.09 mg/kg 体重/日にしてよいのだろうと御判断いただきました。

以上を踏まえまして、一番低い NOAEL はラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で求められました 2.49 mg/kg 体重/日ということでございまして、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これは確認第一だから納屋先生のところですね。幾つか確認をしないといけないところがあるかと思えます。簡単にところから行きますと、8 ページ目の動物体内運命試験のところ、下線部の部分が追加されているのだと思えます。これについては従来は吸収率にあまりこだわっていなかったんですけれども、やはりきちり書くべきだという声がありまして、その計算をそこに書いてあるような形でしたということなんです、小澤先生はこの辺のところについて、何か。

○ 小澤専門委員

これは排泄率比で見ているわけですね。特に尿中排泄率と静脈内投与のときの尿中排泄率。結構だと思います。

○ 鈴木座長

ほとんどが吸収されてしまうということですね。これは追加されたということで、問題はないと思えます。

引き続きまして、対象化合物のところで残留試験等々との関係。これは親化合物だけではないという話ですね。上路先生、これは特によろしいですか。

○ 上路専門委員

代謝試験でも親がかなり残っているということもありますし、残留試験の結果を見ても、

代謝物がそんなにたくさん出ているわけではないので、評価対象物質は親化合物だけという結論になったと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、毒性の方の話なんですけれども、まず 21 ページの 90 日間亜急性毒性試験のマウスで、先ほどのピラクロストロビンのところでも議論になったかと思うんですが、肝臓の比重量増加のところ、特に雌の 1,000ppm 以上のところで、特に 1,000ppm が問題になるんだと思うんですが、肝比重量増加だけということ、その他の検査所見が何ら影響がないということからすると、先ほど説明したようなところで照らし合わせてみますと、この肝比重量増加は毒性ととらなくてもよいのではないかと思うんですが、柳井先生、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

確かにこの表 16 だけを拝見しますと、この 1,000ppm の比重量は投与による影響だけでも、まだ毒性ではないのかもしれませんが。同じようにラットの②でもやはり 3,000ppm と 1,000ppm の間にきれいに線が引かれています。

ただし、繁殖試験を見ますと、これは親ですからわからないのですけれども、繁殖試験ですから、投与期間としては 13 週よりも短いのですけれども、1,000ppm で小葉中心性肝細胞肥大といった形態学的な変化は出始めてはいるということなんです、これは繁殖試験という例を見れば、同じように評価することができないのかもしれませんが、恐らく毒性指標とになるような機能的な異常はなかったということなので、先ほどとの整合性をとるのであれば、やはりこの肝比重量は削除してもいいのかもしれませんが。

○ 鈴木座長

今、繁殖毒性の話との比較をされたようですけれども、雌の繁殖毒性のところは結構たくさん食べ込んでしまう時期が含まれているので、その意味の話からすると、あまり参考にはならない。それからすると、ここは先ほどの原則にのっとると、外してもいいようだと聞こえました。そうさせていただいてよろしゅうございましょうか。そうすると、これは決着が付いたと思います。したがって、雌の NOAEL が変わってくる形になりますね。無毒性量は雄で 300ppm、雌で 1000ppm となります。

生殖発生毒性のところ、神経質な議論がされているように感じておりますので、その辺りについて確認しておいた方がよいのかもしれませんが。ラットの 2 年間慢毒／発がんの長期試験のところ、雄ラットに精巣の萎縮が見られるような変化があって、それに関連する変化が 24 ページの 2 世代繁殖試験でも認められてきております。

そのほかのところ、子どもで死産児数が増加するという話があるのですけれども、この辺りのところと納屋先生の議論の経過などももし御存じでしたら。

○ 納屋専門委員

雄動物の精巣の萎縮が繁殖能に直ちに影響しているという判断ではございませんでした。そこは切り離しております。子どもが生後に死んでいくというのは、また別のファクターと考えておりました。ですから、ラットの反復投与毒性試験で見られた生殖器に対する影響が繁殖毒性で出ているという判断は、ここではいたしておりません。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。恐らく発生毒性試験で妊娠した動物に投与すると胎児の方に死亡とかいろんな影響が出てくるので、その関係であって、雄の精巣で何らかの遺伝性の変化みたいなものが起こって、それが影響したというふうには考えなくてよいと。それについては恐らく変異原性試験の方の結果も見ると陰性だからということのようですね。それでよろしゅうございましょうか。

○ 吉田専門委員

今の精巣のところ、部会でどういった議論がされたかも少し伺いたいのですが、ラットの12か月で慢性毒性の中間と殺をされていますが、抄録によりますと精子無形成と書いてあるんですが、これは投与群で6/10あって、コントロールは0/10です。

24か月になってきますと、雄は精巣が色々な変化が出てくるんですけれども、この辺りの変化について、無形成というのは本当に全く精子形成がない状態なのか、若干の精巣の変性から無形成という言葉を使ってしまったのかはわからないのですけれども、この辺りの議論は何かなかったでしょうか。

○ 納屋専門委員

反復投与毒性試験で精子無形成があって、それが繁殖試験にどう影響していくかという議論はしておりません。議事録を見ないと正確なことは言えないんですけれども、精子に対する影響があったのは事実。ただし、それが繁殖能力まで及ぼすようなものではなかったというディスカッションをしていたと思います。すなわち多少の精子形成に対する抑制がかかっていたとしても、交尾自体には影響していないということが繁殖試験を物語っているんだという話をしていただけではなかったかなと思います。これは議事録を見ないと正確なことは言えませんが、たしかそういうふうなお話をしていただけのような印象です。

○ 鈴木座長

恐らくトリアゾール系の薬物ですから、長期になると精巣に影響が出てくるというのは、

割と知られていることの1つだと思います。繁殖試験のところでは、今、納屋先生が言われたように1,000 pmのところではF1のところでは、精巣が弛緩性、つまりやわらかくなって萎縮をするような結果が出ているんですが、その状況では子どもはとれた。

ただし、その場合のところは投与期間が比較的短い期間です。2年慢毒/発がんのところというのは、実験が2つ行なわれていまして、200ppmから精巣萎縮が出てきているので、その辺の投与期間の違いがあるのかなということを感じています。

その辺りは多分繁殖試験を独立してやった場合に、多少1,000ppmのところでは精巣に影響はあるけれども、この時点ではまだ生殖性とかいったようなものには影響はなかったということのようです。

作用機序等々のところで、精巣のどこにどういうふうに作用したかということについては、この時点では詳しくわかっていません。いかがいたしますか。

○ 吉田専門委員

52週でもはっきり出ていて、トリアゾール系ですから精巣は来るかなと思っていたんですけども、13週では全く出ていないので、13週というのと精巣のサイクルで1サイクル回っていてもまだ出てこないで、1年経たないと出ない精巣毒性があるんだというように、どういう議論がされたかということが気になったものですから。

○ 鈴木座長

その辺は7ページの代謝の試験で、β相のところは最長で反復で50日くらいというようなデータになっています。ですから、長期間やっていった場合に徐々に蓄積するような話があるんだろうというような数値にはなるんですけども、要するに50日あるいは短いもので25時間ですから、1日もしくは2日くらいのところになりますから、反復投与していくと徐々に上がっていくところは推測できます。したがって、その辺のところは長期になって初めて影響が出たというような話と割と合うのではないかと思います。

ですから、それぞれ独立した実験系でNOAELを決めてよさそうだと思っているんですが、小澤先生はいかがでしょう。

○ 小澤専門委員

それで結構だと思います。

○ 鈴木座長

そのほかに議論しなければならないような点がありますでしょうか。

○ 小澤専門委員

1ついいでしょうか。19ページです。CYP活性というのが何か所か出てきて、アンダー

ライン付きで毒性所見に挙げていただいていますけれども、これは何か特別な議論があったのでしょうか。

○ 都築課長補佐

これはもともと評価に用いた資料では MFO 活性となっていて、MFO 活性という名前は古いね、何か適当な名前に変えてといわれて CYP に変えましたということで、ことさらに CYP にアンダーラインを引いているだけで、深い意味はありません。特に毒性ととったということでもございません。

○ 小澤専門委員

そうですか。この表に毒性所見という表題が付いていますね。ですから、CYP 活性上昇というのはとってしまってもいいのではないかと思ったんです。いろんなところを書いてありまして、表に入っているんです。

○ 都築課長補佐

先生にお送りしたバージョンでは入っていたかもしれませんが、ほかの先生から削除せよという御指示をいただきました。

○ 小澤専門委員

わかりました。それなら結構です。

○ 鈴木座長

ややこしいですね。MFO、ミックス・ファンクション・オキシデーションというのが古い用語だという指摘がありまして、変えたということで、これだけでは毒性とはとらないというのもコンセンサスになっていると思います。どうもありがとうございました。

なければ、ADI の設定に移りたいと思います。33 ページの 90 日と 1 年の慢性毒性の結果を併せて、イヌの NOAEL は 90 日の亜急性毒性からではなくて、1 年のものでよいという話になっているんですが、これについてはほとんど説明する余地もないと思うんですが、同一のターゲットでの影響が見られていて、長期になって、より高いところで安全性が担保されているという従来、そういう考え方で設定してきたと思うんですが、この 1 年間の慢毒のところの 3.09 mg/kg 体重/日が NOAEL であると考えてよろしゅうございますか。

それであると、全体を見渡したときにラットの 2 年間の慢毒／発がん併合試験のところの 2.49 mg/kg 体重/日というのが一番低い NOAEL になるということになります。安全係数を 100 として、ADI が 0.024 mg/kg 体重/日という形になりますので、これをもって親委員会の方に報告したいと思います。よろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

1つ確認しておきたいんですけども、今のイヌの毒性試験で、例えば90日の亜急性毒性試験でかなり低いところの毒性が出ていて、1年間ではその投与量での毒性がなくなって、かなり上の用量で毒性が出るというような場合には、90日で明らかに毒性が出ていても、それは無視して1年間の毒性試験のNOAELを毒性ととっていいのかというところを1つ確認しておきたいんです。

この場合には、そういうところ以外に用量設定のことを考えると、今回はこれでいいと思うんですけども、先ほど申しましたように、原則的なところが私自身よく理解していないところがあるので、確認しておきたいと思います。

○ 鈴木座長

この件に関しては、今回の専門調査会ができたときの最初のところで、ジェネリックの問題のところをどう考えるかという議論をしたのがペーパーになって出ていると思います。その形の応用として見ていただいて、今回は廣瀬先生の問題はないというか、これはこれで要するに1年間慢毒の話ということでよいと聞こえましたが、いずれにしても長期間であるとか、そういう形だけで決めているものではないというのは、先生の御指摘のとおりでございます。

この場合はターゲットも同じですし、用量の関係で見た場合にLOAELとNOAELというようなものを90日と1年間で比較して、90日の場合よりも低いところのLOAELが1年間で確認されているし、NOAELも逆に1年間の方が高いところで確認されていますので、ちょうどその90日のところの用量設定の間のところに入ってきて、より正確なNOAELが得られたという形になっていると思います。

剤によっては先生の御指摘のとおり、90日のところで非常に低いところで影響が出てしまう。長期間経つとそれらが消えて、より高いところにNOAELが動くといったようなところも場合によってはあるかと思います。その場合はなかなか悩ましい問題になると思いますけれども、そういったような場合には、やはり個別の事例に合わせて見ないといけないのではないかと思います。どなたか追加していただくとありがたいんですが。

○ 納屋専門委員

最初の確認部会で評価を担当させていただいた者として、申し訳ございません。28ページに誤解を招くような書き方があるんだろうと思います。試験そのものは酵素誘導作用があるので、より長い試験だと解毒されるのではないかという廣瀬先生の御指摘だと思います。90日間のイヌの試験は用量設定が10、200、800となっております。10は何もなくて、200で酵素誘導に基づくような肝細胞の腫大とかいう変化が出ております。

一方で、1年間のイヌの試験は100 ppmが最低用量で、ここでは何も出ていなくて400で、同じような変化が出ているということですので、最小毒性発現量であるLOAELはそれぞれこういうことであってという用量設定の違いのところを28ページの中で丁寧に記載して、酵素誘導とかの変化はないんだということをここで改めてしっかりと書いておくべきだったと反省しております。その辺りのところをもうちょっと加筆して、丁寧な説明をする必要があったのかなと反省しております。どうぞお許してください。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局で前例も見ながら修文案を考えさせていただいた上で、先生に御相談したいと思います。

○ 鈴木座長

決着が付いたようでございます。一応NOAELは先ほどお話ししたようなところで御了解いただけたと思いますので、親委員会の方に上げさせていただくことにしたいと思います。

ちょうど半分くらい進んだので、ここら辺で10程度休みをとりたいと思います。あの時計で40分からスタートしたいと思います。

(休 憩)

○ 鈴木座長

それでは、若干2~3分早いですけれども、始めたいと思います。イプロベンホスです。

○ 都築課長補佐

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

資料6の3ページを開いていただけますでしょうか。こちらの審議の経緯がございます。イプロベンホスはいわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている農薬でございます。魚介類に対する残留農薬基準の設定に係る意見聴取と併せまして、2007年12月18日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第11回確認評価第三部会においてADIが決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。6ページです。イプロベンホスは6番のような構造をしております有機リン系の殺菌剤でございます。稲のイモチ病に効果を示します。作用機構はリン脂質の生合成阻害と考えられております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

7ページにまいりまして「1. 動物体内運命試験」でございます。表1を御覧いただきますと血中濃度推移がございまして、血漿中の放射能は投与6時間後に最高濃度に達しまし

て、消失半減期は 12 時間以内でございました。排泄の経路は 8 ページの表 2 を御覧いただきますと、大部分が尿中に排泄されていきます。体内分布といたしましては、主に肝臓、血漿、腎臓、精巣、肺等に分布しております。

主な代謝経路でございます。ベンジル基の離脱による B の生成、イソプロピル基の離脱による D の生成、リン酸の分解による E の生成が得られると考えられております。マウスについても動物代謝はやられているんですが、結果につきましてはラットとほぼ同様でございました。

「2. 植物体内運命試験」が水稻を用いて行われております。結果が 10 ページの表 5 にございます。専門委員の先生から、DL 粉剤の葉部、根部のところのデータがないけれども、どうしたのかというコメントをいただいているんですけれども、サンプルをとっていませんということです。イプロベンホスの水稻中における主要な代謝経路は、S-ベンジル基のメチレンの酸化によって不安定な中間体が生成された後に B 及び F に開裂。B の酸化によって C が生成。それから F。F は安息香酸なんですけれども、その水酸化によって G が生成される経路であるというふうに推定されました。御覧いただくとわかるように、玄米中にもごくわずかに移行するというような結果となっております。水稻中の代謝物につきましては、11 ページの表 6 にあるとおりでございます。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的堪水土壌中運命試験」でございますが、分解は緩やかであることがわかります。

「(2) 土壌吸着試験」でございますが、Freundlich の吸着係数、有機炭素含有率によって補正したものは 247~580 ということで、中程度の移行性といっているかと思います。

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」でございます。水中では安定でございました。水中光分解試験でございますが、自然水では 42 日くらいの半減期でございました。

「5. 土壌残留試験」の結果が 13 ページの表 7 にございまして、圃場中では 15 日以下ということで、短い半減期でございます。

「6. 作物残留試験」の結果でございます。結果は別紙 3 にあるんですけれども、玄米における最高値は 0.165 mg/kg でございました。

魚介類における最大推定残留値は、ここにございまして 0.29 mg/kg でした。

「7. 乳汁移行試験」が行われているんですが、搾乳した試料中のイプロベンホスはすべて定量限界未満でございました。

「8. 一般薬理試験」の結果がこちらにあるんですけれども、静脈内注射した呼吸器系へ

の影響のところでは比較的低い用量で影響が出ております。

15 ページにまいりまして、毒性でございます。LD₅₀ は表 9 にあるとおり、790 mg/kg 体重、640 mg/kg 体重という数字でございますので、普通物相当の毒性と申し上げてよろしいかと思っております。

代謝物についての試験が 17 ページの表 10 にございます。植物代謝試験等で認められました主な代謝物 B、D、E、J について急性毒性試験が行われておりまして、親化合物よりも毒性は弱いというような結果になっております。

「(2) 急性遅発神経毒性試験」が行われております。有機リン系ということで行ったんですけれども、遅発性神経毒性はございませんでした。

18 ページの「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼に対してごく軽度な刺激性がございましたが、皮膚に対する刺激性はございませんでした。皮膚感作性は中程度でございました。

「11. 亜急性毒性試験」以降でございます。こちらは通常の有機リン系の剤に比べますと、コリンエステラーゼ活性は弱いということが全般的に言えるかと思っております。

まず(1)の試験で 100 ppm 以上投与群で血漿コリンエステラーゼの阻害が認められました。毒性は特にございません。

(2) 90 日間の亜急性毒性試験、回復試験を行ったものでございます。200 ppm 以上の投与群で血漿のコリンエステラーゼ阻害が認められましたが、回復しております。脳のコリンエステラーゼ阻害等は見られておりません。200 ppm 以上投与群の雄で ALT の増加。1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が見られております。

(3) マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験。最高用量 1,000 ppm まで行っております。結果が 19 ページの表 11 にございまして、1,000 ppm のところで脳のコリンエステラーゼ活性阻害等の影響が見られております。

(4) 同じく 1,000 ppm までの用量で行った試験でございます。こちらは最高用量ではヘモグロビンの減少等の影響が出ております。

28 日間イヌを用いた亜急性毒性試験が行われております。こちらは 1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で血漿のコリンエステラーゼの活性阻害が認められましたが、毒性に相当するような影響は出ておりません。

ラットを用いました 90 日間亜急性神経毒性試験でございます。表 13 にあるようなさまざまな影響が出ております。これについて専門委員から、神経への影響を示唆するものではないのですが、同じ投与量の亜急性毒性では、このような症状の記載はありませ

ん。どう判断しましょうかということかと思うんですけれども、これは恐らく体重増加抑制等が出ておりますので、それに基づく二次的な影響なのかどうかということなのかもしれませんが、判断する材料がございませんので、ここではすべて毒性所見として載せております。通常、一般的な毒性試験では、ここまで細かい驚愕反射亢進といったようなところまでは調べませんので、ここだけで出ている影響ということになっております。

続いて 20 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

(1) イヌの 1 年間慢性毒性試験。最高用量 10 mg/kg 体重/日まで混餌投与で行っております。毒性所見は出ておりません。

21 ページにまいりまして、(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。1,000ppm のところで赤血球と脳のコリンエステラーゼ阻害等が出ております。

(3) マウスを用いました 2 年間発がん性試験でございます。こちらは 3,000ppm のところで赤血球及び脳のコリンエステラーゼ阻害が見られております。このほか肝臓への影響等が見られておりますが、発がん性はございませんでした。

22 ページの「13. 生殖発生毒性試験」でございます。2 世代繁殖試験が 2 回行われております。(1) の試験は最高用量 300ppm まで。こちらで 300ppm 投与群の親動物で赤血球のコリンエステラーゼ阻害が見られております。児動物では投与に関連した影響は見られませんでした。

(2) では、1,500ppm まで最高用量は挙げて試験が行われております。親動物につきましては、体重増加抑制や肝臓への影響が出ております。児動物につきましては、体重増加抑制と包皮分離遅延、膣開口遅延といったような影響が出ております。

23 ページにまいりまして、発生毒性試験。まずラットの試験でございますが、親動物では流涎、肝への影響が出ておりますが、胎児では投与に関連した毒性所見はございませんでした。

ウサギにつきましては、母動物では体重増加抑制等が見られていますが、胎児では最高用量で着床後胚死亡が増加したという影響が出ております。いずれも催奇形性はないという結果になっております。

遺伝毒性試験でございます。24 ページの表 17 を御覧いただきますと、2 ページにまたがっております。24 ページだと何の影響も出ていないんですが、25 ページの方で一部 *in vitro* の試験で染色体異常試験において代謝活性化存在下のみで陽性が認められております。ただし、同じ指標となります *in vivo* の小核試験において、最大耐量付近まで行った試験で結果が陰性であるということ。

その他の試験でもネガティブはたくさん出ているということもございまして、イプロベンホスには生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたという結論をいただいております。そのほか、代謝物 J についても試験が行われておりまして、こちらも陰性になっております。

26 ページの「15. その他の試験」といたしまして、in vitro でのコリンエステラーゼ活性阻害の試験が行われております、結果が 27 ページの表 19 にございまして、イプロベンホスと代謝物 B、D、E というのを並べて、コリンエステラーゼ活性阻害を調べております。これはイプロベンホスのところが低い用量で 50% 阻害をしているということで、一番阻害活性が高い代謝物 B、D としたがって代謝活性は弱まっている。E に至ってはほとんど活性を阻害しないということですので、解毒的に代謝が進んでいると考えてよろしいかと思えます。

ヒトへの試験を行っております。単回経口投与で血漿、血清、全血、赤血球のコリンエステラーゼをはかっておりますが、0.3 mg/kg 体重/日投与群。最高用量群で全血及び赤血球コリンエステラーゼに影響は見られませんでした。0.1 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿コリンエステラーゼの阻害傾向、0.3 mg/kg 体重/日以上で血清コリンエステラーゼ活性阻害が認められましたが、阻害程度は軽微であった。毒性と言えるような所見は出ていないということでございます。

以上を踏まえまして、28 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。イプロベンホス投与による影響は主にコリンエステラーゼ阻害活性及び肝臓に認められました。暴露評価対象物質はイプロベンホス親化合物のみと設定いたしました。

ADI の設定根拠でございますけれども、29～30 ページを御覧いただきますと、全体を通じて一番低い NOAEL がラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 3.54 でございますので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.035/kg 体重/日を ADI して設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。有機リン剤とは言うものの、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性は比較的弱い剤のようでございます。全体として幾つかは確認しないといけないところがあるかと思えます。代謝関係あるいは環境に関する影響、評価対象物質に関する問題のところでは、13 ページの魚介類の話が新しいデータになるのでしょうか。

○ 都築課長補佐

今回初めての審議ですので、全部新しいです。

○ 鈴木座長

わかりました。特に問題にするあれはないということですか。

○ 都築課長補佐

一番議論になりましたのは、植物代謝でそこそこ検出されているものについて、暴露評価対象物質とするのかどうかというところでございまして、最終的には申請者の方で急性毒性試験、変異原性試験を行って、親化合物に比べて問題ないレベルの毒性であるというのを確認した上で、暴露評価対象化合物から除いています。

○ 鈴木座長

以上のような経過があったということでございますが、上路先生、今の話を聞いた上で御意見をお願いします。

○ 上路専門委員

表 6 を見ていただきますと、玄米の中に入ってくる親化合物とそれ以外の G で多いのがあったりして気にはなるんですけども、今、都築さんの方から説明がありましたから、そういうことになるのかなという気もします。

私の方から 10 ページのところ、そのデータが無いのということをお尋ねしたのは、粒剤と粉剤とでは作物付着が全然違うものですから、どうしても粉剤の方がたくさん植物体に付くだろうということがあります。ただし、DL ですからドリフトレスで環境に対して、いい方向になっているとおもったんで。玄米のデータがあるからいいのかなという気もするんですけども、やはりこれから茎葉部の方も見なくてはいけない可能性も出てくるものですから、茎葉部のデータが欲しいなと思ったんです。でも、なければ仕方がないという気がします。

○ 鈴木座長

稲わら問題があるかもしれないということですね。そうすると、そこの話はよくて、毒性の方に行きます。急毒は全般的に低いから、20 ページのところ、一応有機リンですから、神経毒性をやっている、90 日間亜急性神経毒性のところ、高用量群で驚愕反応が亢進している。あるいはその傾向があるというところで、これは一体何なんだという話があったということなんですが、事務局からの説明でよろしゅうございましょうか。この辺はだれに聞けばいいのかな。

○ 吉田専門委員

この質問をしましたのは私です。この表 13 にある驚愕反応亢進だけ拝見すると、その上

の「神経毒性が見られなかった」という文章がしっくりこなかったものでから、FOBで何らかの異常があった場合は、これは削除してもいいのかなと思ったんですけども、事務局からの御説明によると、これは恐らく摂餌量と体重増加抑制に伴う2次的なものということなんですが、部会ではそれについては何かなかったのでしょうか。必ずしも神経毒性があるからといって、基質的な変化を伴うというようには考えておりません。

○ 鈴木座長

これは正直に言ってわからないですね。わからないから仕方がないから残してあるというところで、評価もなかなか難しいとは思いますが、ものすごく重要な問題だというふうには考えなくてもよそそうだと思ったんですけども、そのほかの指標で1,000 ppmでやはり影響が見られていますから、その辺のところというのと、本当にどうなんだろうというのがわからないにしても、毒性でないということも言い切れないという話で、残さざるを得ない。

○ 都築課長補佐

吉田先生が気にされているのは、神経毒性は認められてなかったという文言を残すかどうかですね。

○ 吉田専門委員

私は神経毒性の専門家でないので、こういう事実だから神経毒性はこういうとは所見として上がっているけれども、神経毒性でなくてもいいのではないかというのならば、私はそれで納得するんですけども、そのために試験なので、わからなかったものですから、お伺いしたんです。

○ 鈴木座長

先ほど指摘されていたように、機能的な変化があったということと形態的な変化があったというのは、パラレルにはならない。機能的な変化があるけど、形態的には影響がないよということ、この神経ではよくあるはずなので、それをどうするかということなんだけども。

○ 都築課長補佐

それもあるということであれば、認めらなかつたと断言するのはやはり難しいですか。

○ 鈴木座長

そう思います。だから、どうするかなと思っていました。

○ 都築課長補佐

では、削除してしましましょう。

○ 鈴木座長

抜いても特に問題はないような気がします。ちょっと食い足りないんですが、そうかといったらデータがあるわけでもないの、しょうがないかなと思います。

○ 納屋専門委員

今の表 13 のところですが、一言コメントさせていただいてよろしいでしょうか。1,000 ppm で脳比重量増加と書いてありますけれども、これは体重増加抑制に関連して、脳の重さは変わらなかっただけの話だから、毒性ではないように思うんですけれども、これももし削除されるのであれば、一緒に削除していただくのがよろしいのではないかと思います。御検討いただけませんか。

○ 鈴木座長

これは確かにそうなんです。私も今の意見に賛成なんですけれども、表のところは脳比重量増加は確かに削除してよい項目だと思います。いかがでしょうか。よろしゅうございますね。

急性神経毒性についてはよろしいですか。23 ページの 2 世代繁殖試験で表 16 です。1,500 の子どもの動物の方で、体重増加抑制、陰茎包皮分離遅延、雌で膈開口遅延というのがあるんですけれども、これは体重増抑制に伴う二次的なものだろうと想像されますが、一応影響があったということで記録がしてある。そういう解釈でよろしいのかなと思うんですが、これもよろしゅうございますね。

25 ページの遺伝毒性試験で、*in vitro* の染色体異常試験が一部陽性になっている問題については、都築さんからの説明でよかったと思っておりますが、これもよろしゅうございますね。

そうであれば、その他の試験のところはこれでいいのかな。表 19 のところはイプロベンホスそのもののコリンエステラーゼ活性に係る IC_{50} なんですけど、 $10^{-5}M$ レベルということになると、恐らくざらっと計算すると、この $3.80\times$ という話で見ると、十数 mg/L くらいの話になるので、有機リン剤として見れば結構高い濃度かな。活性は弱いですね。それに比べて代謝物はもっと弱いという話になっていると思います。

わからなかったのが、その次のヒトのコリンエステラーゼ活性の試験があるというんですけども、これはどういうふうに扱ったんですか。

○ 都築課長補佐

毒性が出ていませんので、ADI 設定根拠には含めていません。

○ 鈴木座長

わかりました。そのほかに何か議論すべきことがございましたら、御指摘いただきたい
と思います。よろしゅうございますか。

そうしますと、29～30 ページの表から見て、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄の
3.54 mg/kg 体重/日というのが最も低い NOAEL です、これを ADI 設定の根拠にして、
安全係数 100 で除して、0.035 mg/kg 体重/日を親委員会に御報告したいと思いますが、よ
ろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、スピロトラマトです。

○ 都築課長補佐

資料 7 に基づきまして、御説明させていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

4 ページを開いていただけますでしょうか。この剤はばれいしょ、はくさい、トマト等
へのインポートトレランス申請がなされている剤でございます、2008 年 8 月 18 日付け
で厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

申し訳ございませんが、この資料に盛り込むのを忘れてしまったんですけれども、11 月
に更に追加でインポートトレランス申請、オーストラリアでの登録を基にわたですとか柑
橘基準値の情報修正の申請が追加で来ておりました。これは後ほどこの評価資料に盛り込
むような形で書きたいと思います。変更する場所というのが、この審議の経緯と後ろの作
物残留試験の表あるんですけれども、この中に追加で作物を書き足していくということに
なります。毒性のデータの追加はございませんので、毒性の部分の変更は一切ございませ
ん。

それでは、中身の御説明に入らせていただきます。6 ページを御覧ください。スピロテ
トラマトは 6 のような構造をしております殺虫剤でございます、作用機構は昆虫のアセ
チル CoA カルボキシラーゼ阻害によって脂質合成を阻害するというものでございます。

主な代謝経路は説明しにくいんですけれども、この構造の真ん中の左側の方に OC_0 、 C_2H_5
と付いているんですけれども、ここの OC_0 のところのエステル結合が切れてアルコール体
になっているというのが一番メインの代謝経路でございます。

7 ページ以降「1. 動物体内運命試験」から御説明させていただきます。

まずラットを用いた血中濃度推移の試験でございます、表 1 を御覧いただきますと、
全体で比較していただくと、雌の方が C_{max} のほうが早いということが全般的に言えると思
います。減衰は二相性の減衰を示しております。排泄につきましては、8 ページの表 2 を

御覧いただきますと、尿中排泄がメインでございます。

体内分布の試験は2つございまして、①と②があるんですけども、いずれも腎、肝に分布しております。ただ、雌雄で若干腎臓が多いか肝臓が多いかという差が出ております。

(5) 代謝物の同定・定量試験が行われておりますが、先ほど申し上げました炭酸エステル結合の開裂を受けて M1 ができるというのがメインの代謝経路でございまして、表 5 を御覧いただきますと、M1 というのがたくさんできているのがわかるかと思えます。

(6) 肝臓の固定化した細胞を用いまして、in vitro で種差を見ています。ラット、マウス、ヒトの肝細胞を使って試験をしたところ、いずれも M1 がメインであったという結果が出ております。

11 ページの PBPK モデルというコンピュータシミュレーションを用いて血中濃度の推移を調べているんですけども、これは連続投与すると AUC が増加していく。すなわち血中濃度が高くなっていくというような結果が出ております。

(8) M5 を用いたラットの体内運命試験。この M5 というのは植物代謝試験で少し生成するものなんですけれども、これの代謝を見ています。親化合物と同じような挙動をします。

13 ページにまいりまして、非常に細かい代謝物まで丁寧に代謝試験を行っているんですけども、(9) M1 のグルコシドを用いたラットの体内運命試験が行われております。この M1 グルコシドも植物代謝試験で生成するものでございます。これも親化合物とほぼ同じような挙動を示します。

14 ページにまいりまして、畜産動物、ヤギを使った血中濃度推移ですとか排泄試験でございまして。こちらはラットとほぼ同様の代謝をいたします。ラットの動物体内運命試験で尿中排泄がメインなんですけれども、こちらにも尿中に排泄をする。乳汁にも若干移行するという結果でございまして。消失半減期はラットより早いという結果になっております。体内分布も肝臓、腎臓等、ラットと同様の分布をしております。

16 ページにまいりまして、今度は鶏を用いた試験です。こちらにも腎臓、肝臓、卵巣に若干分布するというようなことございまして、ラットとほぼ同様の挙動を示します。

17 ページにまいります。「2. 植物体内運命試験」でございまして。りんご、れたす、ばれいしょ、わた、りんごの培養細胞を用いて試験が行われています。結果といたしましては、先ほど動物体内で見られました M1 というのが植物体内運命試験でもたくさんできております。それ以外に M1 のグルコシド、M5 が生成してしております。りんごに限って申し上げますと、M7 というのも若干できております。中身の説明は若干割愛させていただきます。

20 ページにまいりまして「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。こちらは分解は非常に速やかでございます、数時間単位で減衰していきます。M1、M5 が生成するというのがメインの代謝経路でございます。

21 ページにまいりまして、好氣的土壌中運命試験を屋外で行っております。半減期は 1～3 日。こちらも速やかでございます、M1、M5 が生成いたします。

(3) 好氣的な条件において、後ほど嫌氣的な堪水土壌条件で代謝を行うというものでございます。この試験系におけるスピロテトラマトの推定半減期は 1.4 時間ということで、非常に速やかに分布していきます。

22 ページの (4) 土壌表面光分解試験。光を当てると半減期が遅くなるということで、光を当てることによって土壌微生物の活性が抑制されているのではないかと考察をしております。

22 ページの (5) M1 を用いた好氣的土壌中運命試験。こちらも土壌中で非常に速やかに分解していきます。

23 ページにまいりまして、M28 を用いました好氣的土壌内運命試験でございます。こちらも急速に分解が進んでいきます。

(7) 土壌吸着試験でございます、土壌に吸着したスピロテトラマトは吸着係数と脱着係数の関係から、一旦吸着すると溶脱しにくいというようなことは考えられます。

(8) M1 を用いた土壌吸着試験でございます。土壌中で急速に分解してしまうので、算出は不可能でございました。

M5 を用いた土壌吸脱着試験でございますが、Freundlich の有機炭素含有率によって補正した吸脱着係数はいずれも低いという結果になっております。

24 ページの「4. 水中運命試験」。こちらはアルカリ側で特に速やかに分解することがわかっておりまして、pH9 では 7.6 時間という半減期でございました。

「(2) 水中光分解試験」でございます、東京春の太陽光に換算した半減期は 27 日でございます。

(3) 自然中の水中光分解試験。半減期は 1.35 日。M1 を用いた加水分解試験。M1 は加水分解に安定でございました。

25 ページにまいりまして、M1 を用いた水中光分解試験。M1 は加水分解に安定だったんですが、光が当たりますと非常に速やかに分解していきます。

「6. 作物残留試験」の結果です。結果は後ろの方に何十ページにもわたって書いてある

んですけれども、最高値は処理 8 日後に収穫したホップの 5.49 日でございます。あとでお時間があつたら、別紙 3 を見ていただきたいんですけれども、加工試験ですとか皮をむいたりするとどれくらい減るかとか、いろんな試験が行われておりまして、諸外国ではこういった加工も加味して作残とか暴露の評価をやっているということでございます。

25 ページの「7. 乳汁移行試験」でございます。スピロテトラマトと M1 と M3 を分析対象にしております。すべて定量限界未満でございました。

「8. 一般薬理試験」の結果が 26 ページの表 18 にございます。ほとんど影響はないんですけれども、腎機能のところのみ、これは経口投与されたものが尿中に行って、尿の浸透圧が変化しているということではないかと思えます。

「9. 急性毒性試験」でございます。表 19 を御覧いただきますと、いずれも数字が大きいので急性毒性が弱いと申し上げてよろしいかと思えます。代謝物についてもすべて親化合物と同様に毒性は弱いです。

急性神経毒性試験でございますが、高用量投与をいたしますと運動能の低下等が見られております。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性等及び皮膚感作性試験」でございます。眼に対する刺激性がございました。皮膚刺激性は認められませんでした。

28 ページにまいりまして、Maximization 法で皮膚感作性が陽性になっております。

「11. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験」。表 22 を御覧いただきますと、雄の精巢、雌雄共通して見られた影響としては、肺への影響が見られております。

(2) マウスを用いた試験でございますが、7,000ppm まで投与して毒性所見はございませんでした。

(3) イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらは 29 ページの下の方、アンダーラインを引いたところがございます。2500ppm で血液系の影響が出ているんですが、より長期では血液系への影響が出ていなかったのもので、これは毒性的に意味がないと書いてあるところなんです。

T₃、T₄ の減少は毒性影響ではないと書いてあるところについて、30 ページのところでは西川先生から御意見をいただいています。最初の血液系への影響。90 日のところでは毒性といってもいいのではないかという御意見をいただいております。

「T₃、T₄ の影響については、この部会の考え方に一致しますか」とコメントいただいておりますが、T₃、T₄ の影響を毒性ととらないということについて、とるべきではないかとい

うことかと思うんですけども、このような御意見をいただいております。

経皮毒性については、最高用量まで影響が出ておりません。

30 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)」でございます。見られた影響は31ページの表26にございます。肝と肺にそれぞれ影響が出ております。

(2) イヌを用いました1年間の慢性毒性試験でございます。これは吉田先生と西川先生からそれぞれ御意見が出ておりました、西川先生からはアンダーラインを引いて、この部会の考え方に一致しますかという問いかけをいただいていたんですけども、吉田先生は「影響ではなかった」と書いてあるところを消して、見られた影響のところ、例えば、 T_3 、 T_4 が減少した、甲状腺ろ胞径の縮小が認められたということで、見られた所見はそのまま残すということで修正をいただいております。

32 ページにまいりまして、ラットの2年間の発がん性試験でございます。発がん性は認められませんでした。見られた病理所見は表29にあるとおり、雄の精巣、肺、腎、肝に影響が出ております。マウスの18か月間発がん性試験7,000 ppmまでやっておりますけれども、毒性所見は見られておりません。

33 ページにまいりまして「13. 生殖発生毒性試験」でございます。まず2世代繁殖試験。これは34ページの表32を御覧いただきたいんですけども、親世代につきましては、体重増加抑制ですとか摂餌量減少、F1世代において6,000 ppm投与群で異常精子増加というのが出ていたんですが、これは1匹の雄が非常に著しく異常精子が増加して、この雄と交配した雌は妊娠しなかったと。この1例さえ除いてしまえば、異常精子の発生頻度は対照群と変わらなかったということが書いてあります。一応ここでは表に異常精子増加を残して、文章中で説明をしているということでございます。

それ以外につきましては、腎臓に影響が出ております。先ほどと同じように体重増加抑制と脳比重量増加というのが児動物で見られております。これについて、整合性は後ほど御議論いただきたいと思っております。

発生毒性試験で、ラットで①、②の試験が行われております。まず①の試験は最高用量1,000 mg/kg 体重/日まで行われております。1,000 mg/kg 体重/日で口蓋裂、小眼球といったような影響が出ております。ただし、統計的な有意差はございませんでした。

②の試験は、最高用量140 mg/kg 体重/日までで、先ほどの試験とは違う用量設定で、中間用量をとるような形で試験が行われております。

胎児では小眼球症の発生増加が見られているんですけども、背景データの範囲内であ

ったということになっております。母動物、胎児の無毒性量ともに最高用量である 140 mg/kg 体重/日と考えられたという結論にしております。

ウサギを用いた発生毒性試験でございます。こちらは母動物で 160 mg/kg 体重/日で 2 例の流産、40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が流産しております。これを影響ととって母動物の NOAEL を 10 mg/kg 体重/日。胎児につきましては 160 mg/kg 体重/日のところで肝小葉の明瞭化が認められたということで、NOAEL を 40 mg/kg 体重/日にしております。これは後ほど ADI 設定根拠に関わりますので、NOAEL のところで出ているのが、母動物では 1 例の流産であるというのを御記憶にとどめておいてください。

続いて、遺伝毒性試験でございますが、一部で弱陽性が出ているんですけれども、再現性は認められないということで、遺伝毒性はないものと考えられたということで結論をいただいております。

その他の試験といたしまして、雄ラットを用いた連続経口投与による繁殖動物へ評価というのが行われておりまして、精巣上体の精子数減少等を確認しております。

(2) の試験では、代謝物 M1 を連続経口投与して、同じようなことを再現しておりまして、代謝物 M1 が精子形成の変化の原因ではないかということが伺われます。

以上を踏まえまして、38 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。スピロテトラマト投与による影響は、主に肝臓、腎臓、肺、精巣に認められました。暴露評価対象化合物はスピロテトラマト親化合物のほかに代謝物 M1、M5、M7、M1 のグルコシドということで設定をしております。

ADI の設定根拠でございますけれども、39 ページの表 3 を御覧いただきますと、ウサギの発生毒性試験で認められました 10 というのが一番低い NOAEL ですが、これは部会 のときに散々御審議いただいて、それを文章に盛り込むのを事務局が忘れておりまして、部会 のときに言われたのは、母動物の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日ではあるけれども、LOAEL の 40 mg/kg 体重/日のところで見られた所見が非常に軽いので、NOAEL は 40 mg/kg 体重/日に近いと考えられる。そう考えると、ラットの 2 年間慢性毒性/2 年間発がん試験で得られました 12.5 mg/kg 体重/日を ADI の設定根拠とすることが妥当と考えられるということで、安全係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重/日を ADI と決めていただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。インポートトレランスということではあるんですが、結構重いデータで大変だなと思いながら聞いておりました。どうでしょうか。代謝に関

わる問題等々のところで小澤先生、特に問題があれば。

○ 小澤専門委員

M1 が非常に多く出てくるということですが、特に代謝そのものから問題にするところはないと思います。

○ 鈴木座長

大体尿中に排泄パターンで、M1 ですね。植物も動物もです。

評価対象化合物との関係等々で、上路先生、その代謝、土壌、水、その他も含めて。

○ 上路専門委員

M1 がメインで、それぞれ分析もしていますし、これを暴露評価対象物質にするということ。それと非常に 10% 以上見つかったという非常にきちんと評価しようとしているので、それはいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

非常にたくさんのデータがとってあります。毒性の方の話に移ってよいかと思います。一般薬理試験は特に問題がないかと思います。尿中への排泄の話からすると、一般薬理の 2000 mg/kg 体重で、腎機能に若干影響が出ているけれども、それも影響がとらえられたという形で見ればいいのかと思います。

亜急性以降の話で若干の修文や、議論しなくてはいけないところがあるかと思います。29 ページのイヌの亜急性毒性のところで赤血球系並びに甲状腺ホルモン関係の話が問題になっております。

まず赤血球系の話のところは、これは減少傾向が 2,500ppm であるんですが、これはどういうふうにしましょうか。影響だとしてもいいのではないか。毒性だとしてもいいのではないかという話があるんですが、その辺のところは病理の先生方から御意見をいただきたいと思います。

○ 吉田専門委員

抄録を確認させてもらいたいと思いますが、これは 90 日の時点では毒性としてもよろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

柳井先生、いかがですか。

○ 柳井専門委員

同じ意見です。

○ 鈴木座長

長期の話との関係で、ここではとらないと言っているんですが、やはりこの時点で見られた影響だという話で、とっておいた方がよいでしょうという話になると思います。

その次の T_3 、 T_4 の話ですが、これはいかがいたしましょうか。31 ページのイヌの 1 年間慢性毒性試験のところでも類似の話が出てきています。後ろの方では、評価をやめて客観的に変化があったことについてだけ書いているというスタイルをとっていますけれども、

(3) のところもそのような形にするか、それともここで見られた変化は毒性影響ではないという形にして全く書かないか、どちらかの話だろうと思いますが、いかがいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

後半の部分は訂正いたしましたのは私ですけれども、この亜急性に関しましては、今まで例えば T_3 、 T_4 の変化が 12 か月でも認められているわけですから、とりあえずこれをあえて毒性影響でないとした理由というのは、その部会で何かあったのでしょうか。むしろそちらの方を伺いたいと思います。

○ 納屋専門委員

私が担当しましたが、覚えておりません。申し訳ありません。これは評価書評価ではなくて、申請者はいないんですか。

○ 都築課長補佐

インポートトレランス申請をした申請者から概要書が提出されております。この文章は概要書に書いてあったものをそのまま転記したものです。

○ 納屋専門委員

各試験ごとにかかなり詳しいデータがあったので、これを皆さん御覧になられて、納得されて、この表現でまとまったという経緯がございます。ですから、外国の評価機関の評価資料のみを見て判断したものではありませんでした。

○ 吉田専門委員

亜急性に関しては、後半の T_3 、 T_4 のはよろしいのではないのでしょうか。赤血球、白血球についてもまず甲状腺ホルモンについてはこの表現でよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

赤血球系の話のところも基本的には程度による話だろうとは思いますが、その辺りは今、確認できそうですか。いずれにしても、統計学的有意な変化が 2,500ppm で認められたということからすると、この時点で何らかの変化があったのかもしれないという点では、あえて削ってしまうことはしなくてもいいかもしれません。

○ 吉田専門委員

抄録によりますと、13週だけで4週、8週では認められなかった変化ですが、いずれも83～84%で、対照群に対して約20%弱減少が認められています。

○ 鈴木座長

そう大した変化ではないですね。

○ 吉田専門委員

さっき柳井先生と私の意見は一致したんですけれども、これは13週で見られた変化なので、何らかの貧血傾向ということでとってよろしいのではないかと思うんです。

○ 納屋専門委員

同意いたします。ここでは「RBC、HB及びHT減少が認められた」までにしておいて、それ以降の文章を削除して、事実だけを記載しておく。無毒性量の判断は全体的にもう一度見直していただければ結構だと思います。

○ 鈴木座長

特にここの赤血球系の変化というのは、毒性であったとしてもNOAELに影響を及ぼすようなものではないと思いますので、今の形で収めたいと思います。とりあえず毒性と考えます。

続きまして、31ページの1年間のイヌのところ、やはり甲状腺絡みの問題、ホルモンの変化と病理の変化についてのところでございます。これについては先ほど説明がありましたように、一方はアンダーラインを引いて、この部会の考え方を問うたのに対して、もう一人は客観的に記載するという形で判断は省いたという話になっております。

これはそちらから続けて説明がありますか。

○ 吉田専門委員

私が削除した部分につきましては、今までこういう理由で削除したとかいうことはあるんですけれども、今回の場合はさっき申し上げたように、事実のみを記載するということがいいのではないかと思ったんですけれども、特にそれでよろしければ、事実の記載にしたらいかがでしょうか。あえて無理に作用機序を推測する必要はないと思います。

○ 鈴木座長

いかがいたしましょうか。小澤先生、今の話はよろしいですか。

○ 小澤専門委員

結構だと思います。

○ 都築課長補佐

そうすると、600ppm以上投与群の雌雄で T_4 が減少した。それから、1,800ppm投与群の雄で T_3 が減少したというのは、これは毒性としてとるといえることですか。それとも毒性とは考えないけれども、こういう記載を残しておくということでしょうか。

先ほどの90日間亜急性毒性試験の記載と整合性をとるといえることであれば、甲状腺ホルモンは動いても甲状腺に病理組織学的変化がなければ、それについては毒性と認めないという記載を残すということだったと思うんです。

○ 鈴木座長

このところは甲状腺への影響として600ppm以上投与群の雌雄で T_4 が減少し、1,800ppm投与群の雄で T_3 が減少した。また、本試験の病理組織学的検査において、1,800ppm投与群の雄2例で甲状腺ろ胞径の縮小が認められたとなっているわけです。

それを受けて、雄の1,800ppmの甲状腺ろ胞径の縮小はいいですね。同群の雌では投与に関連した毒性所見が認められなかったとなるんだけれども、無毒性量は雄で600ppm。この場合は T_4 の減少についてはとらない。1,800ppmの雄の T_3 の減少については言及されていないけれども、病理の方で担保されているということになるのかな。この T_4 の減少を毒性所見ととらないという話になっているんですね。

○ 都築課長補佐

整理させていただくと、甲状腺ホルモンの変動が病理組織学的な変化を伴っていた場合には、併せて毒性として考えるけれども、病理組織学的な変化を伴わずに甲状腺ホルモンだけが変動しているときには毒性ととらない。これが90日の亜急性毒性試験のところに書いてあった考え方です。これと同じことを当てはめて考えるということによろしいですか。そうすると今、書いてあるNOAELを全く変わらないんです。

○ 廣瀬委員

今までどういうふう判断してきたかを確認する方がいいと思います。あと T_3 、 T_4 だけですけれども、TSHがどうなっているかは全然測定しないんですか。

○ 都築課長補佐

測っていないということは、ないのではないですか。

○ 廣瀬委員

これは T_3 、 T_4 までやっているのだから、恐らくTSHをやっていると思うんです。

○ 吉田専門委員

抄録によれば、測っているみたいです。でも、有意な変動があった中には入っていないので、恐らくTSHは動いていない。今、抄録を拝見しますと、これは1年の慢毒で、雄で

は 1,800ppm ではすべての時期に T_3 と T_4 が下がっています。600ppm は下がっているのは、1 ポイント 52 週で T_4 のみです。 T_3 は下がっていません。

雌ですけれども、評価書のとおりで雌が下がっているのは T_4 だけです。雌では 1,800ppm はすべてのタイムポイントで T_4 が下がっていて、600ppm は 25 週を除きすべて下がっています。200ppm も 51 週だけ下がっています。いずれにしても雌では T_4 たけで T_3 は 1 つのポイントとしてもありません。両方とも TSH は動いてないということなので、むしろあまり。

○ 鈴木座長

追加しますと、ラットの場合は、サイロキシンバイディンググロブリンは、遺伝的に欠損しているんです。イヌの場合はそれはあります。ですから、いわゆるラットの場合に言われている薬物代謝酵素亢進に伴うサイロキシン関係の代謝の亢進といったような話から来る変化とはちょっと違うと考えないといけないんだと思います。

○ 廣瀬委員

ただ、TSH は動くはずですね。 T_3 、 T_4 で動かないですか。

○ 鈴木座長

基本的には T_3 、 T_4 が下がれば、TSH は普通は増えるはずですが、ただ、その辺りはどのくらいの話があったのか。

○ 廣瀬委員

減少傾向もないですか。

○ 吉田専門委員

抄録には細かい数字は出ていないので、少なくとも変化はなかった。あれば抄録の記載が表中にあるので、少なくとも TSH の変化はなかった。雌については T_3 もなかったということ。ですから、ホルモンのはかるのは結構微妙なところがあります。特にアッセイなどで測っていると。

○ 鈴木座長

そうすると、TSH のところは変化がなくて、 T_3 、 T_4 が若干下がっているよという話があって、慢性の 1 年間のところでは甲状腺のところには低形成というか、機能低下、形態が萎縮する方向の変化が認められたという話になってくるとすると、この場合については、ホルモンの変化と形態の変化の同時に見られた部分を悪影響ととるという形で考えるということで、コンセンサスは得られたとしていいですか。

○ 廣瀬委員

ろ胞の縮小と書いてありますけれども、縮小したろ胞が増えているのか。それがわからないんです。縮小して甲状腺全体で萎縮しているのか。普通、過形成を起こすと小さいろ胞が増えていくんです。そういう状態なのか。萎縮してしまって小さくなったとか、その辺がよくわからないんです。

○ 都築課長補佐

甲状腺は重量は変化していないんです。

○ 廣瀬委員

よくわからないですけれども、最終的には病理組織学的に変化が見られたところで毒性ととるとしないとしようがないのではないのでしょうか。

○ 吉田専門委員

私はそれに加えて、TSHの変動もないというのを加えたらどうでしょうか。イヌというのは甲状腺の組織がラットと違って見にくくて、ばらばらと解けたようになっておりますので、ろ胞の大きさは非常に見にくいので、むしろTSHやもう一つのホルモンの T_3 が動いていないので、ひょっとしたらあまり変化がないというようにもとらえられるのかもしれませんが。

もし T_4 がこれだけ下がっているならば、 T_3 も必ず動いて、これだけのポイントをとったら、どこかで下がっていていいと思うですけれども、そういうのもないことを見ると、少なくとも雌では大きな変化はないのかもしれませんが。下がり結構しっかり下がっているような数字が一応は出ていますけれども、変化はあまりないのかもしれないという気が私はします。

○ 鈴木座長

恐らくこの時点ではすごく正確な判断は難しいのかもしれないんだけど、大局的に見た場合に、90日のところと1年間のところでホルモンの変動と形態の変化という形が両方見られたところを影響ととるという形で考えましょうということになると、書きぶりとしては、2か所のところは整合性がとりあえずとれそうですね。

○ 都築課長補佐

事務局でもう一回しっかり見直した上で、修正案を御覧いただきたいと思います。

○ 鈴木座長

そうだとすると、ここで言われているNOAELは変更なしという形になりますね。

前の方に移りたいと思います。今度は生殖発生毒性の33ページの2世代試験でしょうか。異常精子の増加をどうとらえるかなんですが、これは納屋先生、何か解説していただい

すか。

○ 納屋専門委員

1匹だけなんです。ほかの動物は影響がありませんでしたので、検体の影響を全く否定することはできませんが、ほとんど問題ないであろうと、この2世代繁殖試験につきましては判断しております。

○ 鈴木座長

書きぶりとしては、検体投与との関連性は否定できないものの、軽微な影響であると考えられたという結論に変更なしということですね。

○ 納屋専門委員

はい。積極的にこの検体の影響を否定するデータがないものですから、とりあえずこれは残さなければいけないと考えます。

○ 鈴木座長

36ページにその他の試験として、連続投与で雄に繁殖性の影響を見るということですが、用量が全然違うんですね。高用量でありますということからすると、1例とは言え影響を否定できないということです。そうすると、この書きぶりでよろしゅうございますね。

飛びますが、関連でこの精巣への高用量での影響というのは、どうやら代謝物 M1 の影響らしいということで、これもいいですね。

残りが35ページのウサギの発生毒性です。先ほどの前の剤にも流産の話があっただけいろいろしたんですが、160 mg/kg 体重/日では2例、40 mg/kg 体重/日では1例が流産をしたという話のところ、先ほどウサギではよくこういうことがあるんだよという話をしたと思うんですが、40 mg/kg 体重/日の1例はかなり軽微であるという話に後でなっているんだと思います。その辺の経緯については納屋先生。

○ 納屋専門委員

先ほどの化合物のときに2例の流産があっただけ、1例だったら偶発的ですねという話いたしました。まさに40 mg/kg 体重/日の例がその1例なんです。ですから、偶発的である可能性は十分あるんですが、その上の用量で2例出ているということもあるので、この40 mg/kg 体重/日の1例を完璧に否定することもなかなか難しいんです。ただし、偶発的である可能性も十分考えられるということから、毒性発現量であるだろうけれども、非常に弱い毒性領域ではないかということを経緯を当時の部会で判断いたしました。

この試験の10 mg/kg 体重/日というのが一番低いNOAELになりますけれども、より長い試験の方のNOELという議論に移っていった経緯がございます。

○ 鈴木座長

今の説明で御理解いただけただけでしょうか。つまり 40 mg/kg 体重/日というのは LOAEL は相当するけれども、恐らく影響としては軽微で、真の NOAEL は 40 mg/kg 体重/日にかなり近いところにあるのではないかという意味合いだと思います。用量設定の関係で 10 mg/kg 体重/日が NOAEL になっているけれども、実はそういうことはないのではないか。状況によっては 40 mg/kg 体重/日が NOAEL であってもおかしくはないくらいの話だろうということです。

1つ落としておりました。先ほどの2世代繁殖試験のところ、34ページの表32のところに、児動物で6,000ppmで脳の比重量増加というのが体重増加抑制と並列して書かれています。前の剤では脳比重量増加は、あまり意味がないとして削除いたしました。これについてはいかがいたしましょうか。

○ 納屋専門委員

先ほど私が自分で提案しておきながら、自分の部会で審議した評価書案に載せておりました、全く整合性を欠いております。できることなら、この比重量増加は削除していただければと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。そうしますと、大体の問題が議論できたような気がいたします。もし何かほかに議論しておくべき点がございましたが、御指摘いただけるとありがたいんですが。

○ 廣瀬委員

今の最低の無毒性量の話ですけれども、ウサギは確かに 40 mg/kg 体重/日での影響が非常に弱いということもあって、10 mg/kg 体重/日ということになります。ラットでは 12.5 mg/kg 体重/日が一番低いんですけども、これは我々説明する方としては、やはり比べて一番低い NOEL を ADI の根拠にした方が非常にわかりやすい。それに、これは 12.5 mg/kg 体重/日と 10 mg/kg 体重/日だと、それほど変わりませんね。そういう意味で 10 mg/kg 体重/日の方がありがたい。

こういう場合、本来ですと例えばベンチマークドーズでもきれいにとって、NOAEL がどこかというのを決められればいいんですけども、それはできないんですが、あえて上げるというところが少し引かかるんです。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。説明の仕方が非常に難しい部分があります。ウサギの 40 mg/kg 体重

/日、発生毒性試験で見られた流産をどう見るか。そのほかの検査した指標の変動をどうとらえるか。實際上ほとんど影響がないというようなところからして、軽微だという表現が合理性を持っているというふうには思うんです。

そのことと、それではラットの場合の問題、あるいは他の動物種との関係をどうとらえるかという話で、一番低いものを選ぶのであれば、比較的だれも納得はいく話だけれども、この部分のところはどうも部会の話としては、この母動物の 10 mg/kg 体重/日という NOAEL をとってしまうと、40 mg/kg 体重/日で見られた毒性を過剰に判断し過ぎているという話がベースだったんだと思います。

○ 都築課長補佐

そうすると、このウサギの 40 mg/kg 体重/日の 1 例の流産をどれだけ重く見るかというところなんですけれども、先ほど納屋先生がおっしゃった、1 例であれば偶発と考えてもいいんだけどもというのを当てはめると、NOAEL は 40 mg/kg 体重/日ということにはならないんですか。

○ 納屋専門委員

皆様の御異存がなければ、40 mg/kg 体重/日だと判断することはやぶさかではございません。そうすると 12.5 mg/kg 体重/日が一番低いということになりますね。御異存がなければ、そのように修正していただければと思います。

○ 都築課長補佐

事前に確認いたしましたところ、この 40 mg/kg 体重/日の用量では流産以外の所見は一切出ておりません。

○ 鈴木座長

上が 160 mg/kg 体重/日で、母親が死んでしまっている、あるいは瀕死状態で切迫と殺をした。更に 2 例が流産をしたというような話があって、その流産を重く見て、40 mg/kg 体重/日のところの 1 例は恐らくその他の状況から見て、偶発性のものだろうけれども、はっきり見分けることが難しいからということで、ここを影響としてとったんだとは思いますが、その他の指標から見た場合に、40 mg/kg 体重/日のところの 1 例は偶発といっても問題はないと私自身は思っているんです。

これは変更いたしますか。この 40 mg/kg 体重/日のものについては、毒性所見とはしない。

○ 納屋専門委員

私としては、皆様に御同意いただけるのであれば、そのように修正したいと思います。

○ 鈴木座長

御同意いただけるでしょうか。病理の先生方、いかがですか。繁殖の方ですと、ここにいるのは納屋先生と私ということにはなるんですけども。

○ 吉田専門委員

160 mg/kg 体重/日では、結局 22 例中 6 例が瀕死か死亡したということですので、毒性ですね。確かにウサギは全く餌を食べなかったり、コントロールでも流産をしたりというのがあって、発生毒性試験にしてもラットとは大分種類が違う、非常に扱いにくい動物だなというのは実際にやっているとしますので、ひょっとしたらこの 160 mg/kg 体重/日の 2 例も含め、本当に用量に毒性だったかどうかをしっかりと判断できるだけの、むしろこういうことは確かに日常的にウサギの発生毒性試験を扱っていると、コントロールも含め、あり得ることだなという経験値しか私は持ち合わせないんです。

○ 鈴木座長

まさしくそのとおりでして、實際上ここの 40 mg/kg 体重/日の流産の事例というのは、有意差は付いておりません。ですから、その意味でもここでこの 40 mg/kg 体重/日の流産を毒性影響だとするのは若干過剰な判断だと思います。

○ 柳井専門委員

それはおっしゃるとおりだと思います。もう一つ、議論していただきたいのは、今まで私の部会の方も ADI 設定のときの根拠となる無影響量が非常に近似しているときに、今回のような 1 mg/kg 体重/日と 1.25 mg/kg 体重/日。そのときにどの試験を採用してやるかというときに、より長期の試験で、しかも数がたくさんサイエンスとして非常にしっかりとしたデータが得られると信じた試験を採用しています。廣瀬先生の御指摘も非常にクリアーなんですけど、我々としては総合的に判断するというところで進める場合があるので、その辺をどこかでもう一度整理していただけたらうれしいです。

○ 鈴木座長

わかりました。一応今までのポリシーとしては、今、柳井先生が言われたような形でやっていますし、状況によっては ADI 設定の根拠のときに複数の試験を併記するというのもやってきておりますので、その方が合理的なのではないかと思っております。この件に関してはまたどこかで議論しないといけないなと感じております。今日でなくてもよろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ここの発生毒性試験のウサギの件については、40 mg/kg 体重/日の話を NOAEL という形にする。つまり母動物のところで表 39 のところを無毒性量が 40 mg/kg 体重/日となって、母動物の最小毒性量が 160 mg/kg 体重/日になるという形の変更をしたいと思います。

そうしますと、ここは特にト書きと言いますか、解説が不必要になりますね。ラットの 2 世代発がん試験のところの 12.5 mg/kg 体重/日は一番低い形になると思います。御了承いただけたと思います。

そうであれば、0.12 mg/kg 体重/日を ADI として、親委員会の方に報告させていただきます。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。その次がボスカリドです。

○ 都築課長補佐

資料 8 に基づきまして、御説明させていただきます。ボスカリドは今回が 3 回目の審議でございます。

3~4 ページの経緯を見ていただきたいんですけども、今回はししとう、かき、うめ、すももに関する適用拡大申請、セロリ、大麦についてのインポートトレランス申請がなされております。

8 ページを御覧いただきますと、今回の申請に関するものをアンダーラインを引いて書かせていただいております。内容といたしましては、18~19 ページに文章で書かせていただいております。表は 19 ページのように追加をしております。これは ADI と比較いたしますと、推定摂取量は十分安全な ADI の範囲に収まっております。内容の中で、毒性試験のところでは幾つか御指摘をいただいております。

23 ページを開いていただきますと、マウスの試験で肝比重量増加のところはどうするべきかというところ。わかりやすいように全体に、肝比重量の増加等のところに網かけをしておきました。個別の審議をしていると時間がなくなってしまうので、先ほど来の審議ですと、肝比重量と絶対重量が併せて動いたところから毒性、あるいは肝比重量の増加と併せて血液生化学的なデータがその毒性を裏づけるような変動を示したときに毒性と考えるということでしたので、そのとおりでよろしいということであれば、後でまとめて事務局の方で整理して、先生方にまた見ていただくようにしたいと思います。

27 ページの表 24、ラットを用いました 2 年間発がん性試験の甲状腺ろ胞細胞の腺腫の発

生率なんですけれども、50 匹中の 1 匹で 500 ppm 以上のところに、甲状腺ろ胞細胞腺腫と書いていたんですけれども、実はこれはいずれも統計学的な有意差がないので、2,500 ppm のところに所見を移して、甲状腺ろ胞細胞腺腫増加傾向という形で書いてはどうかという修正案をいただいております。

以上でございます、ADI については前回の審議と変わっておりませんで、ラットの 2 年間慢性毒性試験の 4.4 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除しました 0.044 mg/kg 体重/日を ADI としております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。適用拡大に関する問題については、特に問題はないと思います。毒性の方につきましては 2 点ございまして、肝臓の比重量増加の取扱いなんです、都築さんから説明があったように、一般的に先ほど来議論してきた原則に当てはめるという形で、事務局と私とでもう一度見ながら評価をする。外すものは外すという形の処置にしたらいかがかと思うんですが、御異存はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、その肝臓に関しては、今の原則に当てはめるということで、絶対重量と相対重量の両方が増えている場合、血液とか形態の変化を伴う場合に毒性とするという形のところでとりあえずは対処したいと思います。

2 つ目が 27～28 ページのところ、甲状腺ろ胞細胞腺腫の話なんです、これも話を聞いてみると、1 例だけの話を 500 ppm 以上の雄のところに書く話というのは、行き過ぎだと感じるんですが、甲状腺ろ胞細胞腺腫増加傾向をその上の用量に書くという形の御提案で、これでよろしいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。

もしよろしければ、この 2 点はクリアーされたということになりますと、特に変更すべき点はございませんので、前のときに決められたラット 2 年間の混餌経口投与、慢性毒性試験で得られている 4.4 mg/kg 体重/日の NOAEL を基に、安全係数 100 として 0.044 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会の方に御報告させていただこうと思います。

○ 柳井専門委員

用語について 1 点ほど。22 ページの表 13 の雄の 2,000 ppm 以上の一番下のところで、甲状腺のび慢性過形成ということなんですけれども、わかりにくいので、甲状腺のろ胞上

皮細胞のび慢性過形成ということで追加した方がいいかと思えます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、この剤については終わりということにしたいと思えます。プロチオコナゾールに移りたいと思えます。

○ 都築課長補佐

資料 9 に基づきまして、御説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。

この資料の 5 ページを開いていただけますでしょうか。プロチオコナゾールは小麦、大麦へのインポートトレランス申請がなされておりました、2008 年 6 月 2 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

本日、先生から御意見をいただいていたんですけれども、一部間に合いませんで、別葉でお配りしております。こちらも併せて御覧いただければと思えます。

プロチオコナゾールにつきましては、7 ページの「7. 開発の経緯」を御覧いただきますと、トリアゾール系の殺菌剤でございます、構造は 6 のような形をしております。トリアジン環のところに S が付いているのが特徴でございます、S がとれたものが代謝物 M17 というものでございます。恐らく M17 の方が活性の本体でありまして、親化合物と M17、両方をフルセットで毒性のデータをとっておりまして、後ほどその比較をいたしますと、M17 の方が毒性が強そうだということで、そちらを ADI の設定根拠にしております。それでは、中身の御説明をさせていただきます。

まず 9 ページを御覧いただきますと「1. 動物体内運命試験」でございます。表 1 を御覧いただきますと、 T_{max} が非常に短いということで、吸収は早くて、二相性の減衰を示しております。

排泄経路は 10 ページの表 2 を御覧いただきますと、いずれの投与群も糞中排泄がメインでございます。

③胆汁中排泄は、表 3 を御覧いただきますと胆汁排泄が非常に多いということで、この試験から吸収率は 93% と計算をしております。体内分布につきましては 11 ページの表 4 を御覧いただきますと、肝臓、腎臓、雌ではこれに加えて甲状腺にも分布が見られるというような傾向がございます。

代謝物の同定・定量が⑤で行われておりました、M03、M04、M17 といったものができているということが伺えます。

13 ページにまいりまして、ラットを用いました動物体内運命試験の全身オートラジオグラフィでございませう。こちらも肝、腎に分布が見られます。

(3) 代謝物 M17 の動物体内運命試験でございませう。親化合物とほぼ似た動態を示しているということがわかります。

15 ページまでまいりまして、(4) フェニル環を標識いたしましたヤギでの動物体内運命試験でございませう。こちらも尿中排泄がメインであるとか、親化合物のラットを用いた試験とほぼ同じ傾向を示しております。

17 ページにまいりまして (5) 。今度はトリアゾール環を標識したプロチオコナゾールを用いたヤギでの動物体内運命試験でございませう。こちらも親化合物とラットと同じような挙動を示しております。

19 ページにまいりまして、(6) 代謝物 M17 のヤギを用いました動物体内運命試験でございませう。こちらも親化合物と同様の挙動を示しております。

20 ページにまいりまして「2. 植物体内運命試験」。小麦、らっかせい、てんさいを用いて行われております。主な代謝物は M17 でございませう。ただし、小麦につきましてはトリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸などができておまして、広範に代謝されているということが伺えます。

26 ページにまいりまして「3. 土壌中運命試験」でございませう。

好氣的土壌中運命試験でございませうが、土壌中での半減期は 1.2 日からシルト質土壌では 21 日ということで比較的短いです。

(2) 好氣的土壌中運命試験。こちらシルト質土壌で半減期 0.3 日。壤質、砂土で 1 日ということで非常に短いです。

28 ページの「4. 水中運命試験」の (1) 加水分解試験でございませう。水中で安定でございませう。分解いたしません。水中光分解試験でございませうが、結果は 29 ページに移りまして、推定半減期は 47 時間。約 2 日で半減するというございませう。

作物残留試験の結果、後ろの方にあるんですけれども、プロチオコナゾールと代謝物 M17 を分析対象化合物としていませうけれども、すべてプロチオコナゾールを代謝物 M17 に変換した後に分析しておまして、両者の合算値で示しております。最高値は小豆の 0.29 mg/kg でした。家畜への残留ですけれども、乳牛における試験。これは乳牛 10 頭を使った試験を 2 つ行っているんですけれども、腎、肝にわずかに分布する。乳汁からごく微量が検出するというような結果が出ておまして。

続いて 30 ページ以降、毒性試験でございませう。

まず「8. 原体を用いた毒性試験」。表 28 を御覧いただきますと急性毒性は弱いということが伺えます。急性神経毒性試験ですが、FOBにおいて若干変化が出たということでございます。

31 ページに移りまして、眼・皮膚に対する刺激性等でございます。刺激性は認められませんでした。皮膚感作性も陰性です。

亜急性毒性試験以降なんですけれども、まずラットを用いた、表 29 を御覧いただきますと、肝臓、腎臓に影響が出ております。文章中に ALD が雄の全投与群で減少したと書いておりまして、この ALD なんですけど、アルドリン・エポキシターゼという酵素でございます、これが減るといふことの毒性学的意義は不明でございます。後ほど御意見をいただければと思います。

32 ページのマウスを用いた試験でございます、こちらは肝臓に影響が出ております。こちらは ALD が増加しております。

イヌを用いました 90 日間の試験で、こちらは ALD 活性の減少が見られております。主な所見といたしましては、33 ページの表 31、肝臓、腎臓に影響が出ております。

亜急性神経毒性試験でございますが、自発運動量の減少等が見られております。経皮毒性でございますが、最高用量まで毒性はありませんでした。

34 ページにまいりまして、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。まずラットを用いた 1 年間の慢性毒性試験。表 33 を御覧いただきますと、肝臓、腎臓に影響が広く出ております。イヌを用いた試験の結果が 35 ページにございまして、表 34 を御覧いただきますと、肝臓、腎臓にこちらも影響が出ております。

2 年間発がん試験でございます。発がん性は認められませんでした。見られた病理所見は 36 ページの表 35 を御覧いただきますと、肝臓、腎臓、高用量側で血液に影響が出ております。

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験でございます。発がん性は認められませんでした。見られた病理所見は 37 ページの表 36 にあるとおり、肝臓、腎臓への影響でございます。こちらも肝比重量に影響としてよろしいでしょうかというところ、取決めどおりにと。これはマウスの発がん性試験ですので、血液生化学的データはございません。そうすると否定はできないということになるかと思っております。

生殖発生毒性試験も表 37 を御覧いただきますと、肝臓、腎臓への影響、雌の親動物のところ、最高用量を御覧いただきますと発情周期の延長、妊娠期間延長、同腹児数の減少等の繁殖性に関する指標が動いております。児動物につきましては、包皮分離遅延、膈開口

期の短縮等の影響が出ております。

発生毒性試験はラットで試験を2つ行っておりまして、第14肋骨が増えるというような影響が出ております。発生毒性試験の3つ目の40ページのところで、こちらは湿った原体を使っているんですけども、そうすると途端に影響が出ていないという不思議な現象が出ています。ウサギを用いた試験では、胎児の最高用量群で低体重が認められた。骨化遅延等が出ております。

遺伝毒性試験の結果が41ページの表40にあるんですけども、UDS試験において弱いDNA損傷性が疑われているんですけども、*in vivo*でのUDS試験、小核試験がすべて陰性だということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないだろうという結論をいただいております。

42ページ以降、同じくらいのボリュームで代謝物M17の毒性試験がずらっとあるんですけども、特に問題になりそうなのが44ページのところです。ALD増加を毒性とするかどうかなんですけれども、専門委員の先生より、通常の試験では調べないパラメーターなので、これのみで毒性にするのか、しなくていいだろうということでコメントをいただいているんだと思います。

問題になりそうなのが、49～50ページまで行きまして、このところで発生毒性試験で第14肋骨の出現頻度が増加する。50ページの③の試験のところで、やはり第14肋骨の奇形。④のところで第14肋骨の再評価ということで丁寧に見たところ、毒性とするような所見ではないのではないかとというようなデータが④で出ております。

⑤の試験は代謝物17を使って、最高用量30 mg/kg 体重/日までやっているんですけども、第14肋骨がどれくらい出ているのかというのは、帝王切開したり、生後6周児まで育てた上で影響が出ているかどうかということをやっているんですが、発育過程でほとんど消失しないということがここで確認されております。

ウサギを用いた発生毒性試験が行われておりまして、こちらで奇形が若干出ておりまして、胎児においては52ページの下から4行目なんですけど、50 mg/kg 体重/日投与群で5例に口蓋裂、2例に重複奇形、5例に関節湾曲が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群で奇形を有する一腹当たりの胎児数が増加したということが書かれております。

しかしながら、口蓋裂の増加は自然発生奇形が検体投与に起因した母動物によって増幅されたものと考えられたと。いずれにせよ影響が見られないところ。2 mg/kg 体重/日を無毒性量ということで設定しております。

発達神経毒性試験において、吻合部の変異が見られておりまして、このところが部会

での審議で若干もめて、最終的には検体投与の影響としなかったと記憶しております。

遺伝毒性試験につきましては、M17についてはすべて陰性であったと。M17のカリウム塩というのをを用いた試験がさまざまに行われておりまして、こちらは毒性は弱いです。

以上を踏まえまして、57ページなんですけれども、プロチオコナゾール原体による影響は主に肝、腎、甲状腺に認められた。M17のところは主に肝臓に認められたとしておりまして、食品中の暴露評価対象化合物なんですけど、プロチオコナゾール及びM17と設定しております。

ADI設定根拠は59ページの表66。こちらに各種試験を原体M17、代謝物M07のカリウム塩と3つ並べて、並列でどこが一番毒性が強いかなんていうのを見ているんですが、概して代謝物M17の毒性が強くて、2年間発がん性試験の1.1 mg/kg 体重/日というのが一番低いNOAELでございました。したがって、これをADI設定根拠といたしまして、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日をADIということで設定いただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。2剤分あるような状況なので大変だと思います。まず幾つかのところの問題になっているALD、アルドリンエポキシダーゼという酵素なんですけど、小澤先生、アルドリンエポキシダーゼは、アルドリン・エポキシドを加水分解する酵素ですか。

○ 小澤専門委員

エポキシダーゼですから、そうなりますね。

○ 鈴木座長

そうすると、エポキシドヒドロラーゼ、EHなどと基本的には同じということですね。

○ 小澤専門委員

基本的には、同じような機能だと思います。抄録を拝見していて、ラットとマウスで全くエフェクトが逆のように見えるんです。それもちょっと難しいところなんですけれども、上がる方がちょっと簡単なのかなと、マウスですと、一様に上がるんです。

これは、抄録を見ますと、誘導倍率からすると、アルドリンエポキシダーゼというのが、いわゆるアリルヒドロカーボンのヒドロキシレースと恐らく似た酵素がやる、あるいは発現のメカニズムが共通、同じコースしかないですね。発現が共通するメカニズムなんです。それで誘導がかかっていると考えれば考えやすい。

ただし、ラットの阻害が起こっている方に関しては、ちょっと難しいですね。ですから、

これは発現をサポートする何らかの核内受容体に対して、本剤が作用しているということしか言いようがないですね。

雄、雌でも逆ですし、ラットですと、性差は非常に大きいのはあり得るので、これはこれで仕方がないと言え、仕方がないんですけれども、代謝酵素に対する作用そのものをアドバースと別に取りわけでもない、これは事実として仕方がないというか、毒性学的意味も不明であったというのは、これもこれで仕方がないような気がします。

ほかの毒性所見で、特にこの種の酵素が低下したことによって、何か関係がありそうな所見があれば別ですが、そうでなければ仕方がない。そう思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。いずれにしても、エポキシドを加水分解するということから、通常は第2相の解毒系に関わるという話になるんですけれども、恐らくEHなんかの場合ですと、記述によっては、例えばベンゾピレンなんか代謝される場合だと、EHの話、ダイヒドロダイオールになって、その後、また、別のところにエポキシドができてくるときの記述になるということもあるので、なかなか単純にはいかないというところがある。恐らくそういったことも踏まえて、毒性的にはなかなか意義がわからないという話になっているんだろうと思います。

とりあえず、もし、この酵素だけが動いていて、単に重要な指標で影響がなければ特にこれを毒性だと考えなくてもよいと考えていいですか。

○ 小澤専門委員

そうだと思います。ちょっとお待ちください。エポキシダーゼ、という術語は紛らわしいですが、エポキシドを加水分解する酵素ではないですね。すみません、エポキシダーゼと書いてあるので、エポキシドを導入する酵素だと思います。これはエポキシドヒドロラーゼではないですから、多分エポキシ化するんじゃないでしょうか。

○ 鈴木座長

そうだとすると、ちょっとやばいですね。

○ 小澤専門委員

いや、やばいといっても、これも第1相酵素ですので、例えばベンゾピレンのエポキシドを形成させますね。あれは有名な話ですね。それと同じ種類の酵素、要するにアリルハイドロカーボン、ヒドロキシレースという類いの酵素がやっているんだろうと思いますね。

○ 鈴木座長

測定するときに、アルドリンを使って。

○ 小澤専門委員

アルドリンを基質にしていると思います。それで、エポキシドを測っている、そういうことだろうと思います。

ですから、それ以降の議論は全くさっきと同じで、誘導に係る話に関しては、例えばよく出てくるのは ECOD とか EROD です。あれと恐らく同じ酵素なんだと思います。阻害に関しては先ほど申し上げたように、何かメカニズムはあるんでしょうけれども、毒性的な意義は不明であると言うしかない。それでいいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、問題になりそうなのはどこだろう、今ので大体の解説はよいと思います。

エポキシドを導入する酵素である。ですから、ヒドロキシレースではないということですね。

○ 都築課長補佐

M17 のところで、毒性所見として ALD の増加というのを入れているところがありますので、そこは削除させていただきます。

○ 小澤専門委員

よろしくをお願いします。

○ 鈴木座長

44 ページですね。表 45 のところを削除ということですね。そうすると、これで 1 つ ALD 関係については決着が付いたかな。

そうしますと、残りが 37 ページの肝比重量増加についてなんですけれども、これについては、先ほどマウスの話で発がん試験であるので、血液など他の毒性所見が不明のままなので、これは残さざるを得ないという話になされていたと思うんですが、これでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうすると、残りは発生毒性関係。38 ページ、そのほかのところでも、まず一つは、第 14 肋骨関係の話がいろいろあるんですが、まとめて話と、基本的には背景データの範囲内にいずれのところも入っているのではないかと思えたんですが、そうではなかったですか。

これについて、納屋先生何か解説があればお願いします。

○ 都築課長補佐

500 mg/kg 体重/日のところでは背景データの範囲です。38 ページの一番下のところですかね。500 mg/kg 体重/日のところでは 10.6%、1,000 mg/kg 体重/日だと 25.2%、背景データは最高 24.4% ですので、500 mg/kg 体重/日までは背景データの範囲内、1,000 mg/kg 体重/日になると超えてしまっているというような状況です。

○ 鈴木座長

もう少し後ろの方で何か補填してあったような気がしたな、50 ページ以降のところ、これは M17 の話かな。

○ 都築課長補佐

そうです。いずれにせよ、第 14 肋骨増えるということの結論になっています。ただ、そんなに致命的な状況ではないと言いたいんだと思います。EU は第 14 肋骨とかこういうのが出ると、ラベルに妊婦に注意と書かなければいけないので、一生懸命追加で試験をやったりするんです。

○ 鈴木座長

肋骨の残り方といいますか、それが本来の肋骨の半分とか非常に大きいものと、ごく痕跡的なものと、その辺のところでは評価は若干違うとは思っているんですが、もし何か追加することがあれば、お願いします。

○ 納屋専門委員

親化合物と代謝物と両方で肋骨が出てくるんです。過剰肋骨です。普通 13 本しかないものが 14 本目が出てくる、その 14 番目のものが、長いものが出ているのか、今、鈴木先生がおっしゃったような、痕跡状のものが出ているということで、毒性学的な意味が違うと言われている。この試験でもそういう観点で再分類して、ほとんどが痕跡状のものであるということで、それは子どもを産ませて生後観察したら、そういった痕跡状のものはみんな消えていきました。ただ、比較的しっかりした過剰肋骨と言われるものもあって、そういう場合には生後もそのまま残っていましたということがここに記載されてございます。

ただ、だからといって、これが重篤な奇形かという話とは全く違いまして、過剰肋骨がどんどん出てくるような場合には、奇形というものも出る可能性がありますというメーカーになりますという意味合いでとらえられております。

基本的には、ラットではそんな重篤な奇形は出ていなかったということになるかと思えます。

○ 鈴木座長

そうすると、このことに関しては、評価書に書いてある書きぶりで問題はないということになりますか。

事務局の方はそれで特に。

○ 都築課長補佐

勿論です。事務局が書いた文章です。部会でも結論をいただいていますし、もめる要素はそもそもないと思います。

○ 鈴木座長

私も勿論そう思っているんですよ。そのほかに、もし、何か気になるとすれば、例えば小眼球症などという話もいろいろ出てくんですけれども、ラットのここで使われている系統のところの自然発症の話の範囲内の話がほとんどでして、これについても薬物誘発性のものだという話のものは心配しないでもよい問題だと思っております。

咬合不良の話もありましたかね。議論があったということだったと思いますけれども、それについてもそう大きな問題はないかと思えます。

どうしましょう。あまりにも荒っぽい議事の進め方なので気が引けているところもあるんですが、それとももう少し全部見ますか。時間がないですね。大筋この形で、一応、エキスパートディシジョンが含まれていて、そうだという話のことにさせていただければ、発生毒性のところまでは、これでよいかと思えます。

○ 都築課長補佐

別紙で配ったものを是非。

○ 鈴木座長

これはちょっと説明していただけますか。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明いたします。まず、配った紙のところ、肝細胞肥大が腫大にした方がいいんじゃないかという御意見。

それから、ALDの増加のところ、これは先ほどの議論で片付いているかと思いますが、あと、赤脾髄細胞数減少、このところはクエスチョンマーク。

8ページの下、980 ppm投与群の雄で大体骨髄の変性の減少云々ということで、毒性変化ではないと考えられたという文章を加えていただくということですね。

以上です。

○ 鈴木座長

もう一つ、9ページで、副腎皮質の過形成の減少などのところ、これをやはり加齢性変

化ではないということであるから、逆に薬物に起因した変化ととらえるという意味ですかね。

○ 柳井専門委員

いや、これは先ほどの8ページのあれと同じ、加齢性変化の云々というところと同じ意味だと思うんですけども、これは私の方で書いたんですけども、副腎皮質の過形成が減少するというとか、骨髄の変性が減少するということが加齢性変化に当たるとは思えないので、その辺を整理した方がいいということで、特に意味はありません

○ 鈴木座長

毒性所見というか、悪性の所見が減少することについては変だということですね。

○ 柳井専門委員

それは加齢性変化ではないんだろうと思います。

○ 鈴木座長

これは消しているということですね。

○ 柳井専門委員

はい。あと、赤脾髄の細胞数減少という、今まであまり取っていなかった所見なので、これが何を意味するか、表45の5,000 ppmのところにあるクエスチョンのところなんですけれども、ただそれだけの話なんですけど、あまり毒性所見として取っていなかったものですから、そういうのがどういう意義を持つのかという単なる疑問です。特に問題ないです。

○ 鈴木座長

これは、恐らくメーカーの方の評価書というか、それからだと思います。

○ 柳井専門委員

単なる疑問です。

○ 鈴木座長

わかりました。そうすると、とりあえずはクエスチョンマークを外しておいてもいいということですね。というようなことで、主に腫大、これは肉眼所見なので腫大でいいだろう。

(4)のところの修文にしても、毒性変化ではないと考えられたというところで、これも御了解いただけることだと思います。

○ 廣瀬委員

今の毒性変化ではないと考えられたというところですけども、背景データの範囲外である所見のため、これをあまり強調しないでいただきたいんです。ここには加齢性変化も

ということが書いてありますけれども、加齢性変化それから用量相関性がどうか、あるいは有意差がどうか、かつ背景データの範囲内であるというようなことならばいいんですけども、いきなり背景データの範囲内であるというようなことには、できるだけしないでいただきたいと思います。

○ 鈴木座長

今のは、書きぶりの忠告と受け取って、ここの書きぶりであれば一応、加齢性変化に加えてという話になっているので、とりあえずこれでお許しいただけるということですね。

○ 廣瀬委員

有意差がどうだとか、用量相関がどうだとか。

○ 鈴木座長

それも加えてほしいと、これはちょっと事務局の方でもう一度預かって、もう一度修正するならばするという形にしたいと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

この表現は、ちょっとまずいところもあるので、是非もう一回修文をお願いします。

○ 鈴木座長

よろしいですか。発生毒性では14肋骨と小眼球の話はした。それから、52ページ、やはりこれもM17の実験で、口蓋裂、重複奇形、関節弯曲等の話が出てきていて、この形でよろしいと思うんですが、53ページにいて、口蓋裂の増加は自然発生性の奇形が検体投与に起因した母毒性によって増幅された。これは、本当はよくわからないんですが。

○ 納屋専門委員

外した方がいいですね。

○ 鈴木座長

考えられているまでのところで切っておいた方がいいような気がするんですけども。

それから、不正咬合については、再現性もないし、特にここについては問題ないと思います。

そうすると、とりあえず一応は議論を尽くしたと思うんですが、そのほかにどこか問題になるようなところがありましたら御指摘いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうしますと、59 ページの表 66、原体と M17、それから M07 のカリウム塩についての毒性所見がまとめてある部分の表がございます。そうしますと 2 年発がん試験のところで、M17 の雄の 1.1 mg/kg 体重/日というのは一番小さい NOAEL になっていますので、これを基にして ADI を決めたらという話になると思います。

これについては、いかがでしょうか。これで合理的だと思うんですけども、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

では、61 ページに書いてあるように、M17 の慢性毒性／発癌性併合試験で、2 年間混餌、1.1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.011 mg/kg 体重/日を ADI として、親委員会に提案したいと思っております。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

引き続きまして、どうぞ。

○ 都築課長補佐

それでは、8 剤の審議は終わったということで、その他の話題として一つ相談がございまして、動物体内運命試験の項目のところの書き方の問題なんですけれども、今まで、我々は血中濃度推移、胆汁中排泄、体内分布、代謝というような順番で書いていたんですけれども、ほかの専門調査会ですと吸収を最初に書いて、いわゆる吸排分布代謝といったような書きぶりになっているところがございます、こちらに是非合わせるべきではないかという御意見が出まして、この間の年末に行われました座長会において、そういう方針で行きましよう、なるべく合わせましようということがございましたので、こちらについても書く順番を変えて、それから吸収については、今まで胆汁中排泄のところとかで言及はしていたんですけれども、最初に吸収というふうに項目をまとめて執筆するようなことにしたいと思います。

お認めいただければ、早速直近のものから新しいスタイルに変えた形のものにつくって、特に代謝の先生を中心に御覧いただいて御意見をいただきながら、よい形に直していきたいと思っております。

○ 小澤専門委員

すみません、ちょっと確認させてください。吸排分布代謝ですか。

○ 都築課長補佐

もしくは、ADME でもいいです。

○ 小澤専門委員

ADME といったら吸排分布代謝ではないですね。どちらでもいいんですね。

○ 都築課長補佐

動物薬のものを見ていると、吸排分布代謝と書いてあるのと ADME の順番になっているのがあって、最近では ADME になっているので ADME の方がいいかなと思います。

○ 小澤専門委員

わかりました。そんなに大きな問題ではないと思いますので、つくっていただきながら見せていただいて御相談ということで。

○ 鈴木座長

一応、座長会するときにも、何か実験が不足しているとか、そういうことはなくて、一応代謝に関わる問題は全部やってあって、単なる書き方の問題だけだということとは申し上げたので、そう大きな問題ではないと思います。是非知恵を貸していただきたいと思いません。

そのほか、次の問題。

○ 都築課長補佐

それでは、スケジュールの御紹介だけさせていただいて、一回幹事会を終わって、そのあと吉田緑先生から JMPR の出張報告を簡単にいただきたいと思いません。

今後の幹事会の開催予定でございますけれども、次回は、今年度最後、3月30日に予定しております。

以降、4月22日、5月20日、6月12日を予定しております。

それから、3月の各部会の開催予定でございますけれども、3月2日に確認評価第二部会、3月11日に確認評価第一部会、3月13日に総合評価第二部会、3月24日に総合評価第一部会の開催を予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかに議題もないようでございます。次の仕事があるようですので、本日のこの会議は終了させていただきます。

どうもありがとうございました。