

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会

第 1 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 18 年 11 月 27 日（月） 14:00～17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（フルアジナム）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）

山手座長、泉専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、布柴専門委員、根岸専門委員、
細川専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、石井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

本間委員、見上委員

（事務局）

齋藤事務局長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

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 フルアジナム安全性評価資料（非公表）

参考資料 1 農薬専門調査会の運営体制に関する事項

参考資料 2 確認評価部会における農薬評価書の構成と当面の審議の進め方

参考資料 3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

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 1 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会委員のうち、7 名全員が出席されております。

また、総合評価部会から鈴木座長、石井専門委員、吉田専門委員が出席されております。

確認評価部会では、食品衛生法におけるポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準を設定した農薬の食品健康影響評価について調査審議していただくことになります。

なお、本日は会議資料として参考に農薬専門調査会の運営体制に関する事項という資料を配付させていただいております。

この運営体制に関する事項は、4 月 26 日の専門調査会において皆様に御審議いただき、その後、座長修正案に各専門委員の了解が得られまして、5 月 30 日に決定となりました。

6 月 1 日の食品安全委員会に報告をいたしまして、委員会としての了承もいただいたこととお知らせします。

幹事会、各部会の構成員につきましては、この資料の 3 ページ以降のとおりとなっておりますので、後ほど御確認いただければと思います。

それでは、本日は第 1 回目でございますので、各委員の方から自己紹介を兼ねて着席順にごあいさつをいただければと存じます。

まずは、座長である山手先生よりごあいさつをいただければ幸いです。

○山手座長 ありがとうございます。この確認評価第二部会の座長を務めさせていただきます。山手と申します。大阪府立大学に今は勤務しています。よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、以下、着席順に細川先生からお願いします。

○細川専門委員 千葉科学大学の細川です。よろしくお願いいたします。

○田村専門委員 名城大学農学部の田村と申します。植物代謝を担当させていただきます。よろしくお願いいたします。

○納屋専門委員 産業技術総合研究所の納屋と申します。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○泉専門委員 徳島大学大学院の泉と申します。専門はヒトの病理学ですけれども、あと研究はラットの発がんをやっております。よろしくお願いいたします。

○布柴専門委員 東北大学の布柴と申します。専門は遺伝毒性ということで、よろしくお

願いたします。

○根岸専門委員 岡山大学の根岸と申します。一応、専門は遺伝毒性の範疇ということでよろしく願いたします。

○山手座長 どうもありがとうございました。それでは、議事を始めます前に、先ほど事務局より説明のありました参考資料 1 の「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」の第 4 条第 6 項に座長に事故があるときは、当該確認評価部会に属する専門委員のうちから、農薬専門調査会の座長があらかじめ指名する者がその職務を代理するとありますので、座長代理を指名する必要があります。

事務局から御説明をお願いします。

○都築課長補佐 規定に基づきまして、鈴木農薬専門調査会座長から事前に座長候補の御提案がございました。その先生に事務局から打診をさせていただきましたけれども、農薬評価の経験がないということで、まずは審議に参加してから判断させていただきたいというお返事をいただきましたので、今回は指名を見送りまして、後日、受諾をいただきたら、その段階で皆様に御紹介をさせていただきたいと思います。

それから、親委員会の委員を紹介させていただきます。食品安全委員会では常勤の委員が専門調査会に担当者として付くことになっています。農薬専門調査会は主担当が本日欠席の長尾委員、それから担当委員が見上委員となっております。

その他の委員につきましても、御出席が可能であれば、これまでと同様に御参加いただくということとしております。

本日の会議には、見上委員、本間委員に御出席いただいております。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、今回、当専門調査会の担当となられました見上委員におかれましては、何か御発言いただければと思います。よろしく願いたします。

○見上委員 ポジティブリスト導入によって、農薬の審議は件数が大幅に増えてしまいました。本調査会では多数の農薬の審議を効率よく行う責務が課せられております。先生方の専門分野における経験を生かし、効率よく、かつサイエンティフィックな審議をお願いしたいと思います。よろしく願いたします。

○山手座長 どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬フルアジナムの食品健康影響評価についてです。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、非公開で行いますので、よろしくお

願いたします。

それでは、事務局より資料確認をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほか、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「フルアジナム農薬評価書（案）」たたき台でございます。

参考資料 1 「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」。

参考資料 2 「確認評価部会における農薬評価書の構成と当面の審議の進め方」。

参考資料 3 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」を配付しておりますので、御確認願います。

また、ほかに参考として申請者より、先週、農薬抄録の追加部分が提出されましたので、それについても配付させていただきました。

また、これ以外にアメリカ EPA のペスティサイド・ファクトシート。それからヘルスカナダが出しておりますレギュラリーノート。それと、やや分厚い EU の出しておりますドラフト・アセスメント・レポートを配付しておりますので御確認ください。

また、本日の会議には関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、フルアジナムの食品健康影響評価について審議を始めたいと思います。

そこで、今回は第 1 回の確認評価第二部会になりますので、本部会の進め方につきまして、事務局より御説明いただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、御説明申し上げます。参考資料 2 を御覧ください。

こちらが「確認評価部会における農薬評価書の構成と当面の審議の進め方」となっております。

まず、評価に使用する資料でございます。評価に当たりましては、農薬抄録、皆様のお手元でございます水色の表紙のものです。農薬抄録、それから暫定基準値を設定する際に根拠とした国や国際機関の農薬評価書。

これは、今回のフルアジナムにつきましては、アメリカ、オーストラリアの作物残留基準値を基に暫定基準値が設定されていますので、その 2 か国が対象になります。ただ、本日、申し訳ございません、オーストラリアの評価書が入手できる予定だったのですが、手元に届きませんで、本日はオーストラリアの評価書なしで審議をいただくことになります。

それから、各国の農薬の評価書ができてから時間が経っていますと、その間の最新の知見というのを評価に盛り込むことができませんので、そのような場合には、各国の評価書が発行されてから現在までの間の文献検索を行いまして、そういった文献も併せて評価に使用することとしております。

また、総合評価部会とは異なりまして、確認評価部会につきましては、すべての試験について生データまでさかのぼるということはいたしません。ここが大きな違いです。

2 番目にまいります。農薬評価書の構成でございます。大きく 4 つの点が総合評価部会と違っております。

まず、総合評価部会と書いてあることは同じなんですけれども、全体を通じて簡潔に記述することとしております。

それから、相違点の 1 つ目でございますが、たたき台の段階では評価に使用した各国の評価書から毒性のエンドポイントなどに関する部分を抜き書きをいたしまして、それぞれの評価書で違うエンドポイントを採用している場合には、それをすべて併記して、EPA ではこうでした、農薬抄録ではこう書いてありますという感じで並べて書いてあります。先生方にはそれを御覧いただいて、どちらを採用するのかというところの御意見をいただきたいと思います。

2 番目でございますけれども、作物残留試験の項目では、暴露評価についての記載は確認評価部会の場合にはいたしません。これは ADI の評価結果を厚生労働省にお返しした後、厚生労働省が残留基準値の見直し案を作成した段階で、文章で私どもの方に報告をいただきまして、その段階で暴露量を確認することとしたいと思います。

3 つ目でございます。総合考察に当たる部分で総合評価という項目があるんですけれども、こちらについては ADI に関係する部分だけを簡潔に記載するということをしたいと思います。

4 つ目でございます。毒性試験のまとめの表なんですけど、これは各国の毒性試験結果を横並びで書くような形で表をつくりたいと思っております。後ほどフルアジナムについて御覧いただければ具体的なイメージがわくかと思っております。

3 番目「審議の進め方」でございます。先ほども少し申し上げましたが、毒性のエンドポイント等がそれぞれの評価機関で異なるものが出されている場合に、それを併記しておりますので、それを見ながら、場合によっては根拠文献なんかにもさかのぼっていただきつつ、どのエンドポイントを採用するかというのを決定していただきたいと思います。

また、農薬抄録がなかったりして、どこを選んでいいのかというのがよくわからないよ

うな場合には、事前に文献を調査したりして、根拠をはっきりさせておくというような手段を取りたいと思っております。

それから、評価書の最終版をつくるプロセスなんですが、4 番目に書いておりますけれども、今回の専門調査会の段階では評価書にいろいろな書き込みがあるんですけれども、どちらのエンドポイントを取るかとか、あるいは先生方からいただいたコメントを書き加えた形で、評価書の最終版というのをつくりたいと思います。

それにつきましては、もし、御了解をいただければ、座長の指示をいただきながら、事務局が修正版をつくって、最終版をつくった段階で、また先生方に見ていただくというような形を取りたいと思っております。

その他なんですけれども、まだまだ確認評価部会は始めて間もない段階ですので、それぞれの部会を行っていると、先生方から非常に有効な御指摘をいただいていることが多いです。こういったものは、それぞれの部会の中でとどめるのではなくて、場合によっては総合評価部会の方にもいいアイデアであればどんどん取り入れて、部会の進め方というのをどんどんよくしていきたいと思っております。

以上で参考資料 2 に基づく評価書の構成と進め方について御説明を終わらせていただきます。

○山手座長 御説明どうもありがとうございました。それでは、本部会では、総合評価部会とは異なり、主に農薬抄録、それと各国の毒性に関わる評価書に記載されている各試験における無毒性量の判断根拠に基づいて審議するということになるかと思います。

各先生方には、何か御質問があるかと思いますけれども、フルアジナムの評価書を進めながら、その点も含めて御審議あるいは御質問していただければと思います。

それでは、フルアジナムの経緯について、事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、フルアジナムについて御説明させていただきます。

まず、フルアジナムの評価書の 3 ページを開けていただけますでしょうか。上の方に「審議の経緯」というのが書いてあります。

この剤につきましては、1990 年 4 月 10 日に初回の農薬登録を受けておりまして、その後、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省より、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が告示されまして、これが平成 18 年 5 月 29 日に施行されております。

その暫定基準値について、平成 18 年 9 月 4 日に厚生労働省より意見聴取をされております。

この評価書の内容につきまして、事務局が作りしましたたたき台に、各委員の先生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、評価書の中には、それを見え消しの形で書き入れて作成しております。評価資料につきまして、先生方には事前にお送りしておりますので、確認いただいていることと思います。

また、先生方のお手元に農薬抄録、海外の評価書等がございますので、そちらも併せて見ながら審議の内容を進めていただければと思います。

○山手座長 それでは、フルアジナムの審議を進めたいと思います。

これは、基本的には事務局の方から御説明をお願いしますが、各専門分野ごとに事務局から御説明していただきますので、その時点で何かあれば、コメントなり御質問なりをしていただくと、そういう形で考えていいでしょうか。

○都築課長補佐 はい。

○山手座長 それでは、事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 先ほど来、御説明申し上げており、この資料というのは暫定基準を設置したときに参照した国の評価書、それから農薬抄録を基に作成しているんですけれども、本日、オーストラリアの評価書が入手できておりません。農薬抄録とアメリカのファクトシート、それからカナダのレギュラリーノートを基に作成をしております。

中身を見ていくと、カナダの評価とアメリカの評価とで食い違うようなところがあって、そういったところを、本来ですと農薬抄録に立ち戻って見てみると、農薬抄録が一番詳しい記述があるというのが従来からのパターンだったんですけれども、今回の農薬抄録は、直近のデータというのが毒性部分について更新されておりました。アメリカとかカナダの評価書と随分書きぶりが違って、ほかの国のところで書いてあるような情報が抄録に盛り込まれていないというのがいろいろな先生から御指摘をいただいております。

見ましたところ、1990年以降のデータが、こちらにはほとんど入っていなかったというような状況でございました。

本来であれば、各国で食い違っているデータがあるときに、農薬抄録を見ると大体わかるという状況が望ましいところなんですけれども、あまりに農薬抄録の更新がされていないということで、今回、農薬抄録についてはあまり足しにならないのかなという状況で、本来、こういうのはあってはいけないのかなという状況かと思います。

以上を踏まえまして、これを前提に説明をさせていただきたいと思います。

まず、農薬評価書の5ページの下段を御覧いただけますでしょうか。「7. 開発の経緯」というのがございます。

フルアジナムは、石原産業という日本の企業によって 1979 年に開発をされました殺菌剤でございます。

1990 年に日本で初めて農薬登録されまして、その後、昨年 2 月に農薬取締法に基づく適用拡大に関する登録申請がなされております。

6 ページを御覧いただけますでしょうか。

今回、この資料は農薬抄録、EPA、ヘルスカナダのレポートを基に情報を整理しております。

各種代謝試験というのを動物体内、植物体内、それから土壌中、水中ということで実施しているんですけども、これらの資料は構造式の中にフェニル環とピリジル環があるんですけども、フェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの、これを $\text{Phe-}^{14}\text{C}$ -フルアジナムとこの評価書の中で呼びたいと思います。

それから、ピリジル環の炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{Pyr-}^{14}\text{C}$ -フルアジナムと呼びたいと思います。各種運命試験には、これらの標識化合物を使っております。

特に断わらない限りにおいて、代謝物とか分解物等は、フルアジナムに換算して記述しております。

それから、代謝物とか分解物の略称、検査値の略称等は別紙 1、2 と後ろの方にページに書いております。

まず、動物体内運命試験について御説明したいと思います。

これは、ヘルスカナダのレポートですと 45 ページ、EPA のファクトシートですと 10 ページ、農薬抄録ですと 279 ページ以降に記載がございます。

また、EU の分厚いこちらの参考資料ですと、89 ページから代謝に関する記述がございます。

まず、薬物の動態でございます。このフルアジナムは経口投与いたしますと、雌で 2 時間、雄で 6 時間後ぐらいに血中濃度が最高値に達します。 $C_{\max}$ は低用量投与群で雄で 31.4、雌で 60ng/mL。高用量投与群で雄で 1910、雌で 2250ng/mL。 $T_{1/2}$ 血中の半減期は、低用量群区では $T_{1/2} \alpha$ は 12.8、15.3、 $T_{1/2}$ の β は 73.3、74.7 でした。

これについては、鈴木専門調査会座長から $T_{1/2}$ の α 、 β という整理を御意見いただいております。

それから「(2) 排泄」でございます。フルアジナムは経口投与いたしますと、ほとんどが糞中から排泄をされまして、尿中からの排泄はマイナーである。

7 ページの上段の方に行きますと、胆管カニューレを施したラットを用いて、胆汁排泄

のところを調べております。そうしますと、高用量投与群で尿中から 2 ～18%、糞中から 4 割～7 割程度、胆汁中に 16～37%が排泄されるということがわかりました。

実際の吸収量は 40%以上と考えられたということで、鈴木専門調査会座長から修文をいただいております。

「(3) 体内分布」でございます。

これは、まず、血中、肝臓、腎臓といったところでは、投与 1 時間後に最高濃度に達しまして、白色脂肪では 24 時間後に最高濃度、他の組織は 6 時間ぐらいで臓器中の濃度が最高になっております。

主に農薬抄録の方を御覧いただきますと、肝臓、腎臓といったところに比較的高濃度に分布するということがおわかりいただけるかと思えます。

7 ページの下段に「(4) 代謝物同定・定量」というのがございます。

まず、糞中から代謝物 E、C、D というのが検出されておりました、また、それぞれの抱合体であります E のシステイン-硫酸抱合体である J というものが同定されております。また、胆汁中からは D のメルカプツール酸抱合体である H、E のグルクロン酸抱合体である I、D の硫酸抱合体である G、それから E といったものが同定されております。

フルアジナムの主要代謝経路はニトロ基の還元とそれに続く抱合化、もしくはフルアジナムのシステイン抱合とそれに続くニトロ基の還元と推定しております。

動物代謝については、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。ここまでの動物中の運命試験ですけれども、専門委員であられます細川先生の方から何か審議事項があればお願いします。

○細川専門委員 これは $T_{1/2}$ を 2 つ設けているんですが、二相性だということで 2 つ設けていると思うんですが、 $T_{1/2}$ は 1 つでよろしいんじゃないでしょうか。最初の $T_{1/2}$ のところだけで体内動態を考える場合には十分なような気がするんですが、後半の部分の $T_{1/2}$ β の部分がこの評価案で必要かどうか。

○山手座長 鈴木先生の方からお願いします。

○鈴木調査会座長 恐らく解説が必要だと思いますが、農薬の場合、剤によって考えないといけないんですが、 $T_{1/2}$ α 、最初の部分の減衰のところというのは、急速相の話なので、そう問題はないんですが、 $T_{1/2}$ β が非常にゆっくりしていますと、仮に 1 日に 3 食食べるようなところで体に入ってきた場合に、蓄積する可能性があるというようなことが、 $T_{1/2}$ β の長さによって推測できる場合があります。

それで、データ上、もし、 α と β が分けて決定できるような場合には、今までは両方を併記してあります。その上で、蓄積がないような場合には、どちらか1つでも本当はよかったねという話にはなるんですが、念のために、とりあえずそういう形にしております。

薬理の方ですと、 $T_{1/2\alpha}$ の方は、連続投与した場合に、例えば抗生物質の血中有効濃度を保つために、どのぐらいの間隔で投与しなければならないかといったときに役立つ資料にはなるんですけども、農薬の場合、そういう形ではなくて、長期、低レベルで暴露した場合にということで、 $T_{1/2\beta}$ の方が重要なことがございます。

○山手座長　ありがとうございます。鈴木委員の方は、農薬を既にたくさん審議されていますけれども、そういうコメントで細川先生の方はよろしいでしょうか。

○細川専門委員　はい。

○山手座長　ありがとうございました。

その他、細川先生の方から、審議事項とかがあれば、よろしく願いいたします。

○細川専門委員　抄録を見せてもらおうと、普通農薬の代謝はラットで雌雄差というのはかなりありますね。これは雄で実験したり、雌で実験したりかなりばらばらになっているので、その辺、先生が随分まとめられたんですが、矛盾点がかなりあるような感じがします。

あと、体内動態残留でピリジル環とフェニル環、体内動態で分布及び残留が違っていたと、構造から見ると違うはずがないのに違っていたということは、何か肝臓か何かのタンパクと共有結合しているのではなかろうかというような想像をしてしまうんですが、この辺はどうなんですか。

○鈴木調査会座長　どうしますかね。全体としてほかのところにも全部絡んでくるんですけども、先ほど補佐から1990年以降のデータの追加がないという話がございました。EUの方の一番最後の表を見ていただくと、引用文献の話がどっと出てくるんですけども、例えば269ページからの表を御覧になっていただきたいと思うんですが、最初のところから1993年のものがあって、このページは全部農薬抄録には引用されておられません。

次のページのところでは、下から3つの1992年のもの、これが入っていません。これは皮膚の毒性の話だと思います。

そうやってざっと見ていきますと、代謝のところにしても、ほとんど足りないといえますか、入っていないのがいろいろあって、話のつじつまが合わないんです。とりあえず抄録の話を基に考えてみると、こういうふうにとまとめるかなとはなるんですけども、あからさまに変なんです。

それで、今の雄、雌のところはどこが絡むかといいますと、7ページのところでしょ

か。21 行目の下のところに雌でやったデータというのがあって、確かにばらばらなんですけれども、これが何だか知らないけれども、肝臓、甲状腺、腎臓でめちゃめちゃに高いんです。こんなことはあるはずがないと思われるデータでして、これは一体何なのというところもあって、信用し難いという思いがあります。

最終的にそこでは書いていないんですけれども、抄録のデータだけからすると書けなかったんですが、ほかの国では、例えば今の 7 ページの 2 行目からのパラグラフのところが、胆汁を介しての排泄の話になっているんですけれども、ここでは明確な腸肝循環という言葉を使って、EPA、カナダは説明しているんですけれども、どう見ても抄録のデータからではわからない。

それを EU のこのデータを見ると、なるほどデータもちゃんとやってあるんだという話があって、それならばそういうふうを書くべきだろうと思っているんですが、直した時点では抄録に基づいて書いたもので、そこまでは書いていないんです。でもこれは絶対に直さなければおかしい。

それから、代謝物の同定のところと最終的な代謝経路のところは、抄録からの評価書では 31 行目からでしょうか、フルアジナムの主要代謝経路は、ニトロ基の還元とそれに続く抱合化及びフルアジナムのシステイン抱合とそれに続くニトロ基の還元と考えられたという話になっているんですが、どうも EU の 101 ページのところを見ると、エッ、というようにことになりまして、抄録の 277 ページの図を参照してもらおうとわかりやすいんですけれども、抄録の 277 ページのところにはかぎ括弧で想定代謝物というのが入っているんです。

ところが、抄録には、これが見つかったとか、これが出てくる経緯とかが書いていないんです。ト書きで報告書では云々かんぬんという話を書いてあるんですけれども、これもデータがないという話なんです。そうは書いていないんですが、EU の話を見ますと、一応データがあるようなので、それらに基づいて、もう一度ちゃんと評価できる形にしてほしいというのが、ここに手を入れた理由なんです。

甲状腺の部分というのは、実は一部甲状腺で腫瘍ができるという話がありまして、この剤がもし本当に甲状腺にたまるということであれば、直接作用も疑わなければならないしということになるので、見ていたら出てくるのは雄なんです。雌の方は関係ない。実際上このデータを見ますと、連投でやったときのデータと比べて、単回投与の話だけ高いんです。そうすると、やはりブロックだろうね、何か理由があって誤差があってこうなんだろうと思うんですけれども、その辺りにしてもきっちりしないとわけがわからない。

そういったようなところもあって、正直言うと使えないです。

○山手座長 どうもありがとうございます。先ほど事務局の方からもありましたように、基本的に評価書というのは、農薬抄録に基づいて、更にそれに EPA とかヘルスカナダのデータ、そういうものが含まれて評価されるべきなんでしょうけれども、全体に抄録と評価書を見られた各先生方はもう既にお感じになられていると思いますけれども、データがとても十分とは言えない点が幾つかあります。細川先生も多分そういうことで御指摘されたと思いますので、この辺りは事務局の方で整合性を含めてもう一度整理あるいは申請者の方に問い合わせさせていただきたいと思います。

今日は、半分消化不良になるような議論があるかもしれませんが、とりあえずつくっていただきました評価書に基づいて審議は進められるところは進めていきたいと思っていますので、その点よろしく願いいたします。

細川先生の方から、その他何かございますか。よろしいでしょうか。

○細川専門委員 はい。

○山手座長 それでは、事務局の方から植物体内運命の方の説明に入っていただけますか。

○都築課長補佐 8 ページの植物体内運命試験から引き続き御説明をさせていただきますと思います。

植物体内運命試験から 10 ページの作物残留試験まで一気に説明してしまいたいと思います。

まず、植物体内運命試験ですけれども、標識をいたしましたフルアジナムを用いまして、インゲン、ブドウ、バレイショという 3 つの作物で代謝試験が行われております。

まず、インゲンでは 2 種類の試験をやっております、1 つは植物体でフルアジナムを塗布する試験。もう一つが土壌に添加してそこで育てるという試験を行っております。

これらの試験の結果、インゲンの植物体内では浸透移行というものがほとんどなく、代謝物としてはフェニル環の 2 位のニトロ基が還元された C、それからフェニル環 3 位の塩素原子が水酸基に置換された B というものが検出されております。

ブドウについて、ここは田村先生から修文をいただいております。試験といたしましては、1 ヘクタール当たり有効成分換算で 1kg 相当のフルアジナムを 3 回処理いたしまして、ブドウ果実中の放射性物質の濃度等をはかっております。

主な代謝物は 10% 以上検出されたものが、不明な物質として検出されたんですが、恐らく C だったんだろうということがわかっております。また、酢酸エチル抽出液から K が分離されております。

バレイショの試験では、1 ヘクタール当たり有効成分換算で 505g 相当のフルアジナムを散布いたしまして、それからピリジル環を標識いたしましたフルアジナムについては、ヘクタール当たり 430g のフルアジナムを 1 点の植物に 4 回処理して実験を行いました。主な代謝物は K 及び D が検出されております。

以上のように、植物代謝では動物代謝で見られないような K あるいは B といったような代謝物が確認されております。

それから、土壌中運命試験でございます。好気的な土壌、それから湛水条件の土壌で実験が行われております。

まず、好気的な土壌条件での半減期は、2 種類の土壌のうち、土壌 I という方で 48 日、土壌 II の方では 165 日でした。主な分解物は 3 種類で B、C、E が同定されております。

湛水条件でございますけれども、湛水条件では半減期が非常に早くなりまして、半減期 4 日でした。分解物は B、C 及び E が同定されております。

それから、土壌吸着試験でございます。土壌吸着試験の結果、吸着係数は 20.9～123。有機炭素含量による補正を行った吸着係数は 950～2710 でした。

水中運命試験でございます。無菌条件の滅菌水、それから滅菌した河川水、そして自然水の 3 種類の水で行っております。

まず、無菌水では pH5 で 2 日、pH6 で 2 日、pH9 で 3 日間という半減期でした。主な分解物は F でした。

滅菌河川水ではフルアジナムの半減期は 136 日でした。光照射下では暗所対照区に比べて明らかに早い分解が起こっております。滅菌河川水中の自然太陽光下での半減期は東京の春の太陽光に換算いたしまして 64 時間でした。

自然水中で光照射下におけるフルアジナムの半減期は、平均 1.45 日でした。また、東京における太陽光での半減期は 0.38 日と推定されました。主な分解物は F でした。

それから、加水分解試験が行われております。pH5、7、9 の緩衝液で加水分解を行いましたところ、pH5 ではほとんど加水分解されませんで、アルカリ側で加水分解が促進するという傾向がありました。半減期は pH7 で 42 日、pH9 で 5.6 日でした。主な分解物は F でした。

10 ページの 5 番に移りまして「土壌残留試験」でございます。

圃場試験と容器内試験が行われております。圃場試験につきましては、水和剤と粉剤という異なる剤型のもので試験が行われておりまして、圃場試験のフルアジナム本体の半減

期は 6 ～62 日という幅がございました。フルアジナムに分解物 B、E を分析対象とした半減期といたしましては、半減期 6 ～62 日という結果でございました。

容器内試験は、純品を用いて行われております。こちらにつきましては、フルアジナムの半減期は 6 ～11 日、フルアジナムと生成物、分解物を含めた半減期は 7 ～12 日という結果でした。

作物残留試験が行われております。これはフルアジナムと土壌中の主要な分解物でございます B、それから植物中でもしばしば観察されております C、それから水中分解でよく出ております F、こういったものを検査対象といたしまして作物残留試験が行われております。

別紙 3 の後ろの方にこれらより結果が表になって、27 ページ以降に書かれております。

このうち、最大のものは、32 ページの下の方の茶、粗茶で 10.4、それから 31 ページモモの皮のところで 45.2ppm という数字が観察されております。

以上、植物代謝から作物残留試験まで御説明いたしました、この部分で石井先生から詳細な書き直しの御提案をいただいております。併せて御紹介いたします。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。この部分に関する審議をしていただきたいんですけども、植物代謝に関連して田村専門委員の方からコメントをいただければと思います。

○田村専門委員 植物代謝に関してですが、EPA の方のちょうだいした資料には代謝物に関する記述は全くなかったということと、ヘルスカナダの方では代謝物に対する記述があるんですが、日本の抄録と共通しているのは、我々が K と呼んでいるものだけです。ヘルスカナダの方には D と E という動物と土壌で確認されているものが出ているということで、抄録の方には先ほど出ていたような化合物は出ていないということです。

それで今回初めてだったものですから、抄録の方を中心にデータの整合性についてまとめさせていただいたということで、今日、都築補佐の方からお話がありましたけれども、各国の評価書について違いがあるかどうかを確認しろということでしたので、その点に関しては、今、申し上げさせていただいたような点が代謝物について違うということです。どちらも動物で出ていて、植物には出ていない。ヘルスカナダの方には植物はあるんですけども、繰り返しになりますが、日本の抄録にはなくて、ただ日本の抄録では動物に出ているということでしたので、動物に出ていたら問題はないのかもしれないと思ってあえて御連絡はいたしていません。

もう一つは、EPA の方の評価書の方に potato processed commodity study at a high

er treatment level, 5X で 5 倍の濃度でやれというような conditional requirement というのは書いてあったんです。それは事前に事務局の方に御連絡させていただいたんですが、それに関する情報はありますでしょうかということだったんですが、まだ情報が入っていませんという御連絡です。

○山手座長 ありがとうございます。農薬抄録とヘルスカナダ、EPA のデータに幾つか齟齬があるようで、そこら辺も重要な指摘をしていただいていますので、事務局の方でもう一度整合性を含めて御検討願いたいと思うんですけれども、それを見ないと、植物代謝の方も審議はできないということです。

○田村専門委員 いずれも残留レベルとしては、代謝物としてはそんなに高くないということです。

もう一つ、先ほど作物残留試験の方で御説明がありましたけれども、適用作物がアメリカはジャガイモとピーナッツ、カナダの方はジャガイモだけ、それで日本が非常に多いということで、残留しているのは、実は先ほどお話になったように果実が残留値が高いということと、特にお茶とモモが高いという数字が出ているということで、その点に関しては外国のデータが、当然ですけれども適用作物としてないということです。

○山手座長 適用作物の件も含めてよろしくお願いいたします。

その他の委員の方で何かコメントがあれば、よろしくお願いします。

○鈴木調査会座長 せっかく石井先生がまとめてくださったというか、書き直してくださったところもあって、比較をすると、石井先生のは非常に丁寧に、ある意味で実験条件がきちんとわかるような形で書かれていて好ましいなと思うんですが、これは事務局の方に伺いますが、ある程度短めに評価書をしたいということなんだけれども、こうあらねばならないという原則みたいなものはあるんですか、この評価案でつくった事務局案のところで、石井先生のところのあれで、どちらをベースにしていったらいいのか、何かアイデアがあればお話しくださるといいんですが。

○都築課長補佐 植物体内運命試験の記述については、そもそも試験を行っている目的というのが、植物体内で動物代謝では見られないような化合物が生成して、そのものが毒性影響が強いようであれば、それについて別途毒性試験をやっていただくような必要もございますし、特に毒性を評価する作物残留基準値を設定するときにも、植物体内で新たにできる部分も含めた残留基準値の設定というのをやる必要があるということで、特に植物体内でどんな代謝物ができるかというところに主眼を置いて、一番最初に確認評価部会の評価書に書かせていただきました。

そうしましたところ、審議を始めてから先生方から、あまりにも簡略に書き過ぎていて、投与条件とか、どれぐらいの濃度のものを何回散布したかもわからないし、どれぐらいの濃度が残っているのかというのもインフォメーションをちょっと省略し過ぎであるということで、その辺のところの投与条件とか、どんな品種の作物に投与したとか、残っている濃度がどれぐらいであるかといったことを若干書き足したのが現在のバージョンでございます。

それでも総合評価部会に比べると、かなり省略した書き方になっておりまして、できるだけ要点だけに絞った簡略な書き方をしたいというのが事務局の思いでございます。

石井先生にせっかく書いていただいたというのと、中身が非常にいい文章になっていきますので、できましたらこちらをベースに、なるべく要約した形で評価書の方に反映させていただきたいというのが事務局の思いでございます。

○山手座長 ありがとうございます。そういう形で、事務局のお考えでいいでしょうか。

では、続きまして、土壌、作物と進んでいただきましたので、一般薬理試験の方の評価書の御説明をよろしくお願いします。

○都築課長補佐 それでは、10 ページ下段の一般薬理から急性毒性までを通して御説明させていただきます。

まず「7. 一般薬理試験」。マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が行われております。

まず、中枢神経系への影響でございます。Irwin 法がマウスで腹腔内投与で行われております。0～320mg/kg の用量まで設定されておりまして、作用量は雄の場合 320mg/kg、雌で 160 なんですけれども、結果の概要といたしまして、死亡動物が出ているようです。無作用量は雄で 160、雌で 80 です。

ウサギを用いて静脈内投与を行いまして、脳波の影響を見ております。作用量は 1mg/kg でございまして、脳波振幅の低下あるいは死亡といった影響が見られております。

体温への影響でございます。ウサギを用いて静脈内投与で調べられておりまして、これは体温への影響はございませんでした。

呼吸・循環器系への影響でございます。ウサギを用いた試験で血圧上昇ですとか、心拍数減少、それから呼吸亢進といった影響が見られております。NOAEL は取れておりません。自律神経系への影響でございます。ウサギを用いた静脈内投与で瞳孔径への影響は出ておりません。

消化器系への影響でございますが、ラットを用いた試験で、小腸輸送能抑制作用が高用

量で見られております。

前頸骨筋収縮、ウサギを用いた試験では、高用量群で死亡が見られております。血液への影響は *in vitro* でのウサギの血を用いた試験で、高用量群で溶血が観察されております。

それから、急性毒性でございます。純度 95.3、97.9、98.5 の原体を用いまして、経口投与による急性毒性試験が行われております。

まず、ラット、ビーグル犬、それからマウスの急性経口 LD₅₀ はすべて雌雄とも 5000mg/kg 体重超でした。

純度 98.5% の原体の SD ラットを用いた急性経皮 LD₅₀ は雌雄ともに 2000mg/kg 体重超でした。

純度 95.3% の原体を用いた SD ラットの急性吸入 LC₅₀ は雄で 0.46、雌で 0.48mg/L でした。以上が農薬抄録の結果でございます。

EPA とカナダの方では、ラットにおける急性経口 LD₅₀ は雄で 4500、雌で 4100mg でした。

それから、SD ラットの急性経口 LD₅₀ は純度 97.9 の原体を用いますと、雌雄とも 5000mg/kg 体重超でした。SD ラットの急性経皮 LD₅₀ は雌雄ともに 2000mg/kg 体重超、SD ラットの急性吸入 LC₅₀ は雄で 0.46、雌で 0.48、これにつきましては、日本の結果と同様でございました。それから、製剤を用いた試験というのが行われております。フルアジナム 500F というのは、40% の有効成分を含むフルアジナムの製剤でございます。この試験では SD ラットの急性経口 LD₅₀ は雌雄とも 5000mg/kg 体重超。NZW ウサギを用いた急性経皮 LD₅₀ は雌雄とも 2000mg/kg 体重超でした。

50% の有効成分を含む製剤の SD ラットでの急性吸入 LC₅₀ は、原体に比べて高く、雄で 3.0、雌で 3.4 でした。

それから、12 ページの上の方、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性の試験でございます。

まず、農薬抄録での書き方なんですけれども、NZW ウサギを用いて眼刺激性試験を実施して、投与 5 分後に洗浄した場合には、陰性でしたが、24 時間放置した場合には陽性、眼刺激性が認められました。

ところが、EPA とカナダの方では、眼刺激性において強い刺激性ありと判断された。製剤を用いた試験では弱刺激性でしたと書いてあります。

それから、皮膚刺激性でございます。Hartley 系モルモットを用いた皮膚感作性試験では、農薬抄録の結果では弱い皮膚感作性ありと判断しております。EPA とカナダでは同

じく **Hartley** モルモットを用いた皮膚感作性試験で軽微な皮膚感作性ありとしております。それから 40% のフルアジナムを含みます製剤ではどちらも弱刺激性という結果になっております。EPA、カナダともに弱刺激性です。

それから、急性神経毒性でございます。

SD ラットを用いて 0 ～2000mg/kg 体重まで経口投与による急性神経毒性が実施されました。神経学的な影響はいずれの投与群でも観察されませんでしたので、神経毒性の無毒性量は 2000mg/kg 体重と判断されました。

以上、一般薬理から急性毒性まで御説明させていただきました。

○山手座長 ありがとうございます。この辺りの評価書に関する内容について、毒性部門ですので、泉先生の方から何か御意見、審議事項等ありますでしょうか。

○泉専門委員 この辺りはあまり読んでおりませんで、特に今のところはありません。

刺激性に関して所見がえらい違うなというのは感じましたが、それ以外はありません。

○山手座長 そうですね。刺激性に関しては、確かに農薬抄録の方の記述が非常に緩やかな記述になっているような気がしますけれども、鈴木委員、吉田専門委員の方から何かコメントをしていただければと思います。

○吉田専門委員 申し上げます。急性毒性試験のところなり刺激性のところを少し手を加えさせていただいたんですが、抄録で読みましても、まず NZW ウサギを用いました眼刺激性につきましては、24 時間後でやはり陽性が出ておりますので、眼刺激性があるとした方がよからうと思います。

この違いは、恐らく原体か、製剤かというようなことにおいても違うと思いますし、日本では用いておりませんが、経皮毒性試験においても投与部位に強い反応が認められておりますから、この剤はかなり強い刺激性があるというように考えた方がいいのではないかと思います。

また、いろいろな先生から御指摘がありますが、この抄録は非常に不十分でして、今日いただきました EU の後ろの方に抄録以降にも一般急性毒性試験を行っているんです。刺激性があるかどうかというのがこの剤のポイントの 1 つでございますので、是非この辺りのデータも加えていただいて、次回抄録を改めていただいた方が、その上できちんと評価した方がいいのではないかと個人的には考えております。

以上です。

○鈴木調査会座長 若干補足しますが、農薬抄録の 3 ページなんですが、開けていただけますでしょうか。これは SC 剤の開発の経緯、1 - 3 というところの話なんですけれども、

ここのところにフロンサイド SC 剤というのが開発された経緯があつて、その中にかぶれ防止の観点からこの剤を開発したというようなことが書かれているんです。

そうすると、どうやら原体にはかなり強い刺激性があつたと考える。しかもそれが作業者のところで多分出たんでしょということが読み取れるんです。年代からしても、1991 年のところでこの剤を開発しつつ、植物の有効性なんかを確かめていますから、ここに載っている 88 年までのデータには入っていないという話になるんです。

この辺りのことも含めて、皮膚刺激性なり何なりが認識されているし、そういうこともあつて、剤も開発されているというのであつて、外国でもそのデータが使われているのであれば、当然抄録の中にそれらを収めてもらわないと、我々としては正確に評価したことにならないだろうと、私自身も考えています。

○山手座長　ありがとうございます。今、お三方の委員の方からコメントをいただきましたけれども、この農薬抄録に記載されている刺激性試験、眼・皮膚、この辺りのデータはかなり古いということと、先ほど鈴木委員の方からもありましたように、これは皮膚刺激性があるのではないかとということで、この後、これを勘案して各種の急性あるいは刺激性試験が行われているんですけれども、その辺りのデータが農薬抄録には一切記載されていない。そういう意味では、この農薬抄録をきちんと書き直させることが必要ではないかということかと思います。

実際、弱刺激性というよりも、刺激性があると吉田専門委員からもコメントがありましたけれども、それも含めてこの記載を検討しないといけない。

また、私たちが、今、ここで審議するのには少しデータが整っていないということもありますので、この辺りも事務局の方でもう一度整合性を含めてよろしくお願ひしたいと思っています。

○泉専門委員　ヒトでは皮膚炎を起こすということがはっきり書かれておりますので、そういうデータがたくさんあるのではないかと思います。

○山手座長　それは、ヒトの方でのそういうもの。

○泉専門委員　症例報告を探せば出てきます。

○山手座長　その辺りは事務局の方はどうでしょうか。そういうデータは、評価する上で必要かどうかということも含めて、何かコメントはありますか。

○都築課長補佐　お願いすれば出てくるかもしれませんが、通常この場では GLP にのっとり行われた動物試験の結果だけで評価書を書いておりますので、今回もそういう整理にさせていただければありがたいです。

○山手座長 基本的には動物試験を中心という形で、その辺の御理解をよろしく願います。

○鈴木調査会座長 念のためですけれども、そういう作業等に関する安全性に関しては、違う法律で規定されておりまして、我々が最終的に食べて安全かというところに関する問題では、一応、考えないといえますか、別のところで安全が担保されますという話になっておりまして、残留したものについて安全かどうかを基本的には動物実験に基づいて審査するという形になっております。

○山手座長 ありがとうございます。その他、どなたか委員の方からコメントがあれば、よろしく願います。

ないようですので、続きまして、亜急性毒性試験から御説明の方をよろしく願います。

○都築課長補佐 それでは、12 ページの下の方「11. 亜急性毒性試験」の御説明をさせていただきます。

これは、ラット、マウス、イヌで行われております。まず、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でございます。

SD ラットを 1 群雌雄 10 匹を用いまして、500ppm までの混餌投与が行われています。結果といたしましては、高用量群で軽度の貧血、肝臓の比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、雌では肺及び子宮の絶対重量、比重量の増加、慢性肺炎の増加等が認められております。こういったことで、この試験では症状としては主に肝臓、子宮等で見られているということでございます。

13 ページの中ほど、マウスを用いました 90 日間亜急性毒性試験でございます。

マウス一群雌雄各 10 匹を用いまして、混餌投与で 1000ppm までの投与が行われております。これは高用量群で雌雄で肝重量、雌で腎重量の増加が認められました。動物代謝で肝臓、腎臓に比較的高濃度に存在するということとある程度整合性が取れるデータかと思えます。

それから、吉田先生から修文をいただいております。雄の 1、10、100ppm の肝、それから雌の 10 及び 100ppm 群の腎に認められた軽度な重量増加は用量相関性がないということ。それから臓器に病理組織学的所見が観察されないということから投与による変化とは考えませんということが書いてあります。無毒性量は雌雄ともに 100ppm というふうに考えられます。

すみません、上のラットの方の記述に戻っていただいて、農薬抄録とカナダのところでは

若干書きぶりが違っておりまして、EPA とカナダの方では、これは吉田先生に修文いただいて同じエンドポイントになったんですね。後でちょっとまとめてお願いします。すみませんでした。

それでは、イヌに進みまして、13 ページの下段の方の「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いて一群雌雄各 4 匹で 0 ～100mg/kg 体重/ 日ということで試験が行われております。90 日間の亜急性毒性試験でございます。

高用量群でタペタムの灰色色斑、それから肝絶対重量、比重量の増加、肝臓の胆管増生等が認められております。

病理組織学的検査において、網膜に異常は観察されなかったということで修文いただいております。

本試験の無毒性量は、100mg/kg 体重/ 日の投与群で ALP の上昇、雌雄で肝胆管病変、それからタペタムの灰色色斑、それから肝絶対重量、比重量の増加が認められましたので、雌雄ともに 10mg/kg 体重/ 日と判断されました。

それから、ラットを用いて、今度は 3000ppm までの濃度で混餌投与が行われております。90 日間の亜急性神経毒性試験でございます。

一般毒性に関する無毒性量は雌では設定できませんでしたけれども、雄では 2000ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量の低下が認められましたので、NOAEL は 1000ppm と判断されました。神経毒性は認められませんでした。神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに 3000ppm と判断されました。

それから、21 日間の亜急性経皮毒性試験でございます。経皮毒性試験では 0～1000mg まで投与しておりまして、1000mg 投与群で雄で体重増加抑制、雌雄で肝の絶対重量、比重量増加、AST、コレステロールの増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、それから投与部位に棘細胞症、皮膚炎、痂皮、それから潰瘍形成が認められました等々書いておりまして、結局、無毒性量は 1000 のところで影響が見られましたので、雌雄とも 100 と判断されたというふうにカナダの方では書いております。

一方、EPA の方は、100 のところの AST とトータルコレステロールの増加を取りまして NOAEL を 10 と判断しております。

亜急性毒性については以上です。

○山手座長 ありがとうございます。イヌ、マウス、ラット、この辺りの亜急性試験について、今、説明をいただきましたけれども、これの毒性試験について各委員、泉先生どうでしょうか。

○泉専門委員 肝重量の増加というのが、どういう意味があるのか、後で2年間の試験で出てくる肝腫瘍、腺腫あるいは腺がんの増加というところに結び付いていくのかなと思います。

それから、腎重量に関して、後の方でもそうなんですけれども、あまり用量相関がないのをどう判断するのかというのはよくわかりません。

○山手座長 ありがとうございます。確かに肝臓の重量、私の方も農薬評価書の方で、特にラットの肝臓重量の肥大、これ辺りがどのような毒性学的意義があるのかというので、少し疑問が残っているんですけれども、この点に関しては肝毒性確認試験というのが再度行われており、肝細胞の適用反応と書かれているんですけれども、実際に肥大の本体が何かよくわからない。

こういうコメントというのは、申請者の方にもう一度お聞きすることはできるんでしょうか。そこまでのことは必要ないのかどうか、吉田専門委員の方から何かコメントがあればお願いします。例えば肝細胞肥大、その本体にミトコンドリアや小胞体などが増加している所見があるとか、そこまでの検査はどうなんでしょうか。

○吉田専門委員 まず、私が修文させていただいたところを御説明申し上げます。それによって、一段上がってしまいましたので、抄録の93ページを御覧いただきたいんですけれども。ラットの90日間の経口毒性試験、1985年イギリスのLSRで行われた試験ですけれども、これで肝重量が雄の500ppmで111%、わずかですけれども、相対重量、比重量で上がっております。

その下にもう一度表が出ておりまして、肝臓及び肺については体重でそれぞれの臓器重量を補正した後に検定を行ったということで、まずこの文章が私にはよく理解できませんで、その表によると、今度は肝臓の絶対重量が50ppm以上で上がってしまっているんですけれども、この表の説明がよくわからなかったことと、なぜ上の表だけではいけなかったのかというのがございまして、上の表だけで一般的には相対重量と絶対重量で判断いたしまして、特に肝臓等で体重増加抑制があった場合は、相対重量が重要となっておりまますので、相対重量で上がっている肝臓の500ppmを影響として取ってもいいのではないかと思います。

そういたしますと、50は影響ではないということなので切りたいというのが修文させていただいた内容です。まず、こちらについて、これでよろしいかどうかということをお伺いできればと思います。

○山手座長 今の点に関しまして、いかがでしょうか。私も毒性分野を担当させていただ

いているんですけれども、肝臓の相対重量、絶対重量の扱い方ということになると思うんですけれども、この抄録の方では 50 の絶対重量が増加したという結果を導いているわけですね。それがどれだけ意義があるかということになると思うんですけれども、この辺りの考え方につきまして、どなたかございますか。

○吉田専門委員　なおかつ、病理学的には変化がない。ただ、抄録の最後の発がん性の考察というところを拝見いたしますと、この剤はどうも P450 の誘導があるようだということとありますので、恐らく P450 だけだと、それは代謝の先生の御専門ですけれども、生体反応ということも考えられるのではないかと思います。

○鈴木調査会座長　今のお話ですが、データで見ますと、抄録の 196 ページに 2001 年に日本のラボで行われたマウスの肝腫瘍発生機序の検討というのがあって、それが今、吉田専門委員が紹介した P450 の誘導という話のところになるんだと思います。

今、問題にしているのは、ラットの方の急性毒性のときに肝臓が少し重量が上がってくるというところなんです、その辺のところは、恐らく種を超えて似たような反応があるんだろうというふうには思われます。いずれにしても、実際に薬物代謝酵素誘導がはかられているのは、マウスではかられているのです。

しかも、それが後で慢毒のところでは腫瘍の話と絡めて話さなければいけないことになるんだと思うんですが、いかにも唐突なんです。わけがわからない。何でここにという話があって、非常に奇異な感じを受けます。どこかできちんと肝臓が腫れること、それが適応的な変化なのか、それともがんにつながっていく変化なのか、それからマウスでそういう話をやったのはなぜかといったようなことが、もう少し合理的に説明が付くような評価書にしてほしいとは思っております。

○山手座長　どうぞ。

○吉田専門委員　発がん性の考察はマウスなので修正いたします。個人的にはこの程度の 500ppm で見られた比重量の増加と小葉中心性の肝細胞肥大も適応反応かもしれないと考えます。けれども、やはりそれ以上はわからないので、ここではとりあえず毒性の可能性もあるということでとらえておいた方がよろしいのではないかと思います、私は 500 を影響の量としました。

肝臓への影響というのは、今回の剤ではラットだけではなくて、先ほどからあったように、マウスでもイヌでも認められていますので、共通のターゲットというのは、肝臓は 1 つだと思います。

○山手座長　そうですね。全体の毒性試験を見ていくと、確かに肝臓が一つの毒性のター

ゲットになるのかなという気はいたします。

この辺の抄録の書き方も含めて、先ほど鈴木委員の方も言われましたけれども、マウスの P450 を見ているのにラットがないとか、私の方も疑問なのが、肝細胞肥大、そのものの本体がよくわからないということも含めまして、申請者の方に問い合わせさせていただくという形にさせてもらっていいでしょうか。

どうぞ。

○都築課長補佐 これは、肝細胞肥大について考察をしてもらうということでよろしいですか。

○山手座長 はい、そういうことになると思います。それと、今、泉専門委員の方から出ましたように、発がんとの関わりもあるかもしれませんので、どのように考えているかということになるかと思えますけれども、泉専門委員、そういうことでいいでしょうか。

○泉専門委員 はい。

○山手座長 亜急性毒性試験について、その他コメントがあれば、よろしくお願いします。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 イヌの 90 日の試験のところ、多分ヘルスカナダの話だと、白質のところ、空胞化があるという記載があるんです。これは抄録では載っていないんです。その辺のところも後でまた問題になるところだと思いますが、一応、承知をしておいた方がよいところだと思います。

○山手座長 ありがとうございます。こちらの農薬抄録の方は、毒性に関するいろんな評価がなされていますけれども、脳、中枢神経に関連して、空胞が出るという記載がヘルスカナダとか EPA にあるんですけれども、農薬抄録の方にはその記載がほとんどないんです。そこら辺を、今、御指摘いただきましたので、それも少し気にとめながら評価していきたいと思います。この辺りは後の方に出てくると思います。

亜急性試験に関して、どうでしょうか、それ以外にコメントがあるようでしたら、よろしくお願いします。

私の方は、マウスの 90 日間の混餌投与で、これは農薬抄録の方になるんですけれども、ページ数を記載してこなかったんですが。

○都築課長補佐 103 ページから 105 ページになるかと思えます。

○山手座長 105 ページなんですけれども、雄、雌とも小葉中心性の肝細胞腫大というのが対照群にもあるんです。これが通常なら対照群を基準にどれだけ腫大したかというのが評価の基準だと思うんですけれども、なぜ対照群の肝細胞腫大というのが同レベルで、投

与群も含めてあるのかというのが、私は全く読めなかったもので、これはいかがでしょうか。どなたかほかの委員の方で、こういう意図があるのではないかとか、こういう評価をされているのではないかとこの御意見があれば伺いたいと思います。

どうぞ。

○吉田専門委員 マウスは恐らく、マウスを御覧になった先生はおわかりになるように、肝臓の細胞の大きさがばらばらで、ラットに比べて細胞の大きさがばらばらという特徴もありますし、二核のものも多うございますし、ただ、一見そのときの絶食の状態とか、そういうのによって、一見肝細胞が小葉中心性に、ひょっとしたらグリコーゲンかもしれないが、大きいような印象を受けることは、通常の試験をしていて、間々あることですので、ひょっとしたらこれは程度の差ということも考えられますから、これについてもお問い合わせになったらいかがかと思うんですが、いかがでしょうか。

○山手座長 そうですね。今、吉田専門委員の方から言われましたように、善意に解釈すれば、確かにマウスの肝臓というのは、二核があったり、腫大というのは正常でも見られることがありますので、そういう所見かなと思いますけれども、この辺りもマウスの 90 日混餌投与試験での対照群での肝細胞腫大、これは要するに投与群での肝細胞腫大と区別しているのか、していないのかと問い合わせていただきたいと思います。これは NOAEL を決める上でも非常に重要かと思しますので、よろしくお願いいたします。

その他、どなたか亜急性毒性試験についてコメントがあればお願いします。

ないようでしたら、審議を進めさせていただきたいと思います。

続きまして、慢性毒性発がん性の方をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、14 ページ下段の方の「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について御説明させていただきます。

ここでは農薬抄録に掲載されておりました 4 つの試験を評価書に書かせていただいているんですが、その後、申請者の方からマウスで行われました高用量まで含めた発がん性試験というのが追加で資料が出されておまして、先生方にもお配りしているところがございます。

まずは、評価書に沿って御説明させていただきます。

イヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。カプセルを用いて経口投与いたしました。50mg/kg 体重/日まで投与をしております。高用量群で流涎、食餌効率の減少、それから血液への影響、ALP の増加、肝絶対重量、比重量の増加等々が観察されております。

また、10mg/kg 体重以上の雌雄において、白血球ですとか、好中球数の増加、胃から大

腸の内容物液状化の程度と頻度の増加。それから雄において胃粘膜リンパ球様細胞増生、雌において鼻が乾く、骨髓球/赤芽球比の増加等が観察されております。これは吉田先生から修文をいただいております。

本試験の無毒性量は 10mg/kg 体重/日以上で、肝臓それから ALP、それからトータルコレステロールの増加、それから鼻が乾く、白血球の増加、好中球数の増加、胃、腸管内容物の液状化が認められましたので、雌雄とも 1mg/kg 体重/日と判断されました。

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

SD ラット一群雌雄各 60 匹を用いまして、混餌投与で 1000ppm まで試験を行っております。1000ppm という高用量群の方で、被毛淡黄色着色、摂餌量の減少、体重増加抑制、食餌効率の減少、コレステロール増加等々、さまざまな影響が見られております。

腫瘍性の変化として、1000ppm 投与群の雄において、濾胞細胞腺腫と濾胞細胞腺がんが増加傾向を示しております。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は見られませんでした。

各投与群に CRE の増加、Cl、Ca の減少が認められましたが、いずれも軽度でしたので、また、用量依存性の変化がないということから、投与による影響とは考えませんでした。以上から本試験の無毒性量は 100ppm 投与群雌雄で軽度の貧血等が認められたので、雌雄とも 10ppm と判断されました。雌では発がん性は認められませんでした。

これは、農薬抄録、EPA、それからヘルスカナダともに同じ結論でございます。

それから、2 年間慢性毒性試験でございます。先ほどの 1000ppm まで行いました試験と、100ppm のところでブリッジを行いまして、中間用量 25ppm、50ppm の用量を設定して試験を行っております。2 年間の慢性毒性試験でございます。

100ppm の投与群雄で精巣、それから精巣上体の比重量の増加、精巣の萎縮等が観察されております。また、雌では貧血、それから肝比重量の増加が認められております。

本試験の無毒性量は 100ppm 投与群の雄で精巣比重量、精巣上体重量増加、それから雌で貧血などが認められたことから、雌雄とも 50ppm と考えました。

これは、EPA とカナダの方では、雌で見られた貧血、それから肝比重量の増加は毒性所見と見ていないので、毒性所見は雄で 50ppm、雌の方は 100ppm と判断しております。

それから、2 年間のマウスを用いた発がん試験でございます。最高用量 1000ppm まで行っております。

まず、最高用量群では肝臓の肉眼的所見が多発しております。それから、100ppm 以上の雌雄で褐色色素沈着大食細胞、雌において肝比重量の増加が認められました。1ppm、1

0ppm 群でも褐色色素沈着大食細胞の増加が認められましたが、これは用量依存性がないということから、投与の影響とは考えませんでした。

それから、1000ppm 投与群雄において、良性肝細胞腫瘍の増加が認められました。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められませんでした。

本試験の無毒性量は 100ppm のところで、褐色色素沈着大食細胞の増加などが認められましたので、雌雄とも 10ppm と考えました。

EPA とカナダの方では有効数字 2 けたで無毒性量を書いておりますので、雄は 1.1 、雌で 1.2 ということで、本質的には同じところを取っているんですけども、表記の仕方が違っているということがございます。

それから、7000ppm 投与群までのマウスの試験というのが行われておりまして、これは抄録の書式に沿った形で申請者の方から追加で提出された資料がございます。

1996年にハンチントンライフサイエンスというところで行われました GLP 対応の試験でございます。

こちらで肝臓等の病理所見がいろいろ出ているんですけども、もう一つ注目していただきたいのが、8 ページのところで、大脳、小脳、脊髄の白質部分に空胞化がいろんな濃度で見られているということがございます。

慢性毒性、発がん性試験については以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。この試験に関して、幾つか問題点もあるかと思えますので、コメントあるいは審議すべきことをピックアップしていただきたいと思います。

泉専門委員の方から、御覧になってコメントがあればよろしくお願いします。

○泉専門委員 腫瘍と直接関係ないところで、先ほどマウスで正常でも小葉中心性の肝腫大が何例かあるというのを入れていましたが、例えば 125 ページの全動物のところの腎臓、これは両側性肥大というのがありまして、これはコントロールで 23 となっています。それで投与群で 1000ppm では両側性の肥大が逆に減ってしまう。だから、どうしてコントロールでこういう高い数字を挙げてくるのか、それはほかのところでもたくさん見られるんですけども、その書き方がよく理解できなかったのも、これでいいのでしょうかということが 1 つあります。

○山手座長 対照群でこういう異常をつかまえてということですね。

○泉専門委員 例えばほかのところの下垂体なんかも全部そうなんです。こういう書き方をするのかどうかちょっと理解できませんでした。

○山手座長 私の方で考えられることを述べさせていただくと、多分これはラットの慢性

腎症をとらえているんだと思うんです。それが軽減されたということかもしれません。下垂体の場合は、下垂体の腫瘍が対照群でも出るので、それを反映しているのかなという感じがしますが、問題はそれと組織での診断名が合っているかどうかという観点になるかと思います。

どうぞ。

○泉専門委員 やはり特にマウスの肝腫瘍のところが気になるんですけども、腺腫に関しては有意差があるということですが、がんに関しても、有意差はなかったのかもしれませんが、かなり数が増えているようなので、そこはきちんと、組織を見ないのかわかりませんが、肝に関しても増えているんだということも記載した方がいいと思いました。

とりあえず、そのところですか。

○山手座長 この辺に関しまして、吉田専門委員の方から何かありますか。肝臓に関しては、確かに私も腺腫に限らず、マウスの場合は腺腫から腺がん、本来ならばその前の変性肝細胞巢、その辺からきちんと評価すべきだと私も思うんですけども、移行してきますのでね。

吉田専門委員の方からお願いします。

○吉田専門委員 私もマウスに対しましては、156 ページになるんでしょうか、やはり良性と悪性も増えていると思います。併せた統計というのはあると思いますので、それをしていただくと、傾向検定とか、いろいろな検定法がございますので、それをしていただきたいと思います。明らかに増えていますから、恐らく肝腫瘍ということであれば増えていると思います。

あと、これは泉先生にも御確認いただきたいんですが、ラットの甲状腺腫瘍なんですけれども、抄録にはなかったのですが、抄録の 136 ページを御覧いただきたいのですが、卵巣、甲状腺、上皮小体と続きました甲状腺の雄ですが、濾胞細胞腺腫がコントロール 60 分の 4 に対しまして 60 分の 7、この悪性化したものと考えられる濾胞細胞腺がんの腺の字が違いますが、60 分の 0 が 60 分の 3 で、その間に嚢胞状の腺腫が 60 分の 1 とありますが、これを合計で足していただいた場合、やはりこれは増加傾向を示すのではないかと思います。私、私も EPA と同様に、甲状腺の濾胞系の腫瘍が増加しているように思います。

この腫瘍を起こす一つの原因としては、直接作用も考えられますし、もう一つは今回肝臓が腫れているということから、肝臓の代謝あるいはグルクロン酸抱合体での、いわゆる UDPGT の関連もあるのかなと思ったので、甲状腺と投与との関連性についてコメントを

いただかなければいけないところかと思っております。

○山手座長 この甲状腺は、確かに腺腫に限らず腺がんも含めた評価というのは重要かと思えます。

泉先生の方から何かありますか。

○泉専門委員 特にここは見えていませんでしたので、特に有意差がなかったので素通りしていました。すみません。

○山手座長 どうぞ。

○鈴木調査会座長 先ほど泉先生の方から、ラットのところで、対照群でも結構いろんな病変があるというお話があつて、わけがわからぬということだったんですが、この実験に限っていいますと、117 ページ以降のところを見ていただきますと、面白いことに、例えば 118 ページのところで死亡動物数を見てもらいますと、対照群が最も高くて用量反応的に死亡動物が減っているんです。119 ページのところを見ていただきますと、最高用量群で雄、雌ともに体重増加抑制があるということがありまして、恐らく対照群で起きている話というのは、過剰栄養の問題があつて、そのことによる老化の促進とか発がんとか、そういったものがいろいろ絡んでくるんだろうと思います。

面白いんですが、一定程度の毒性で体重増加抑制があるような、一種の低影響の状態が続きますと、かえって寿命が延びたり、機能が正常に保たれたりすることがあるので、こういうことは割と起こることだと考えていただくと理解しやすいんじゃないかと思います。

○山手座長 今、審議していただいているのは、特に腎臓の腫大、すなわち慢性腎症ですね。あの場合は確かに過栄養よりも食餌制限した方が慢性腎症の出方が少ないということがありますので、どうでしょうか、この辺りも申請者の方にコメントを求めておいた方がいいでしょうか。それとも逆に減っているので、以前の評価書なんかは、そういう考察を書いたのもあったのを記憶しているんですけれども、よって、それは私の判断で、これに関しては審議しないという形にしたいと思います。

今まで出てきましたように、重要なポイントとしては、マウスは肝臓腫瘍、それと甲状腺の腫瘍ですね。この辺りに関しては、ヘルスカナダ、EPA にも記載されていますし、むしろこちらの日本の方の抄録が不十分であるというところもありますので、ただマウスに関しては、追加データとして先週発がん性のデータが送られてきていますので、それを含めてもう一度抄録をきちんと書き改めてもらうことが必要かと思えます。

それと、甲状腺腫瘍、肝臓腫瘍に関しては、そういう依頼でいいでしょうか。肝臓腫瘍に関してはトータルした評価をするということと、先ほど出ましたけれども、亜急性試験

での肝細胞肥大との関連、その肥大の本体は何であるかということも含めて、やはり申請者に考察を求めたいと思います。

それと、甲状腺に関して、これも腺腫に限らず腺がんを含めた評価をすべきだろうということですね。

どうぞ。

○吉田専門委員 若干マウスの肝腫瘍に関しましては、評価書たたき台の16ページにも書かれているんですが、肝臓にいろいろな病変が見られていますので、恐らくこの所見を見ますと、いわゆる肝炎といいますか、肝臓に炎症性変化等をも疑わせるような肉芽種炎症ですとかもありますので、ひょっとしたならば、可能性としては、ここまで申し上げる必要はないのかもしれませんが、炎症性のそういうものも引き金になっている可能性は、今回の肝腫瘍の発生に関してあるのかもしれないと考えています。

さっき、山手先生もおっしゃっていたんですけれども、今回、抄録に書いていなくて一番重要な部分として、いわゆる中枢神経系の影響があるのではないかとということがありまして、今回、新たに抄録用に追加されたのは、マウスの発がん性だけなのですが、EPA等を見ますと、イヌにも出てくるし、新たに試験をいたしましたラットにも出てくるということで、種を超えて出てくるような変化で、かつこれはそのものではなくて不純物に出てくるようだという事なので、これに関する一切の資料も提出していただきませんか、神経毒性というのは非常に重要な毒性ですので、これについては強く言っていただければと思います。

○山手座長 その点に関しては、次に審議していただこうかと思ったんですけれども、追加資料として先週送られてきました内容を見ますと、確かに不純物の中の5というものが大脳、中枢神経系の白質に空胞化を起こす。これはイヌ、マウス、ラットで調べて動物種に関係なく出てくる。しかも性差なしということで、それと結構低用量からでも出てくるということがありますので、この辺り電顕レベルでは液状物の蓄積であり、回復性があるということが書いてありますけれども、この辺のことが日本語の農薬抄録に全く記載されていないので、この追加データを含めて農薬抄録にそれを記載するようにということと、それに対する申請者の評価、考察を加えるようにということは要求したいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

納屋先生も何か指摘していただいたんですね。違いましたか。

○納屋専門委員 神経毒性に関しては、私は全くコメントしておりませんが、やはり農薬の場合には神経毒性というのは重要なポイントですので、恐らく鶏とかでの検討も

行われているのではないかと思うんです。本当にこれだけしかデータがないのか、もし、あるのであれば、現有のデータをすべて披露していただきたいと希望します。

○山手座長 ありがとうございます。確かに非常に重要な所見ですし、食を通じて生涯にわたって残留農薬というのは口にするものかもしれませんので、そこら辺を含めて申請者の方にデータの追加なりコメントなりを取るようによろしくをお願いします。

それと、甲状腺腫瘍、肝臓腫瘍、今の脳の空胞化を含めて、発がん性試験のデータ、表なんですけれども、途中で死亡した動物と、最終で処分した動物、それをトータルした全動物の所見と数が出ているんですけれども、これが実は合わないんです。何か所かかなりの数がありますので、そこら辺もきちんと、非常にそういう意味では粗悪だなという気がしたんですけれども、そこら辺ももう一度きちんと表を作成するようにとということも含めてよろしくお願いしたいと思います。

○都築課長補佐 申請者に指摘するときに、どこか1か所わかりやすい例を例示していただけると助かるんですが。

○山手座長 私の方で、前回にメールの方で出していますので、もしわからなければもう一度言っていただければ。

○都築課長補佐 わかりました。

○山手座長 どうぞ。

○泉専門委員 肺の点状出血と肺炎が増えている、どういう意味があるんですか。

○山手座長 この所見はどうでしょうか。毒性病理をやっているものから言わせると、幾つかの所見の考察といいますか、関連性なんですね。先ほど言われましたように、肺炎、点状出血、しかも肝臓では類洞炎という言葉が使われているんです。そこら辺がちょっと組織像をイメージできない。あるいはこの実験がひょっとすると、疑った見方をすれば何か感染症でもあったんじゃないかと取れるようなイメージのデータなんです。

その辺、先生、幾つか気になる所見をピックアップしてもらって事務局の方に送っていただく形でもいいでしょうか。それで申請者の方に所見の意義を問い正すということで、どうでしょうか。

○吉田専門委員 私もそう思います。1つは訳が間違っているということもよくあることなので、原本をたどってみると、よくわかるということもありますけれども、今回は抄録でしか拝見できないので、正しい訳のものをということで、泉先生がおっしゃったことは重要だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。そこら辺に関しましては、私、吉田先生、毒性病理

をやっているものの方から幾つか事務局の方に質問事項を提案させていただきたいと思いますので、よろしくお願いします。この辺りは ADI を決定する上で、非常に重要なポイントになるかと思います。

それと、私の方からイヌの 1 年間の慢性毒性試験に関することなんですけれども、これは ADI を最終的に決定する上で、1 つのポイントになるかなと思うんですけれども、10 mg を LOAEL にしていますけれども、10 と 50 の所見の中に、胃の内容物の液状化、それと粘膜のリンパ球様細胞の増生という所見があるんです。これが 50mg あるいは 10mg での毒性評価のポイントになっているんですけれども、抄録の何ページでしたか、115 ページの一番最後の病理組織学的検査のところと、114 ページも併せて見ていただきたいんですけれども、0、1、10、50 とあるんですけれども、特に 114 ページのところでは、胃の内容物の液状化、これは消化管全体にも内容物が入っているんですけれども 50 で 3、これに対して 1 mg でも 1 例あります。イヌの試験というのは、非常に数が限られていますので、1 例でも場合によっては毒性の評価の上で意義があることがあります。

これを見ていただいて、115 ページの組織所見なんですけれども、胃粘膜のリンパ球様細胞増生ということで、50 に関しては軽度から中等度全例あります。

確かに対照群にも軽微が 3 例あるんですけれども、1mg の投与群においても 2 例あります。この場合、10、50 に関しては、これを毒性評価の 1 つとして入れているんですけれども、1 mg においても液状内容物含めてリンパ球の増生というのが認められております。もし、これを毒性評価の一つとしてとらえるんだったら、この試験では NOAEL は決定できないと私は見えています。実際にこれを基準に事務局の方では ADI の設定を提案されていますので、私の方からはイヌの慢性毒性の試験における胃の内容物の液状化、それと胃粘膜のリンパ球様細胞の増生、その病理学的意義について少し問い正していただきたいと思います。

もし、これが 1 mg でも毒性評価として見なせるものであるならば、これは ADI 決定の上で考えないといけないと思います。

といいますのは、胃内容がたとえ液状化していても、リンパ球が粘膜に集まるというのは、ちょっと想像できないですね。例えば液状物があって、胃に潰瘍なりびらんがあった場合ならば想像はつくんですけれども、そういう病態との関係はないかというのは少し気になります。

この辺はどうでしょうか。ほかの委員の方で、これはこういうことを意味している所見ではないかというコメントがあればお願いします。

○鈴木調査会座長 全体として、ここを出されてきている慢性毒性試験に関して言うと、いずれも GLP 対応で、しかも各国の毒性評価の審議を経てきていますから、あまり変なことではないだろうとは思われます。

○山手座長 そんなに毒性としての意義のあるものではないだろうと、私もそう思うんですけれども、本体が想像できないものですから。

○鈴木調査会座長 そこで気になるというのであれば、申請者にきちんとした説明を求めるといふうにすればよいことだと思います。全般的な解釈というか、扱いという点から考えると、この抄録はひどいけれども、各国で評価したもの、各国には全部生データがいて、それをまた専門家がレビューして見ているわけですから、その点での評価にそんなに間違いがあるとは思われないので、そういう大所高所からの判断も必要だと思います。

○山手座長 もし、事務局の方で生データがあって情報が得られるようでしたら、それをいただいて、私が納得すれば、それはその時点で結構だと思います。もし、それで何か気になることがあれば申請者の方に問い正していただきたいと思いますけれども、一度よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 ADI の設定根拠になっている試験なので、特にそのところをということですね。

○山手座長 そういうことです。

○都築課長補佐 わかりました。

○山手座長 よろしく申し上げます。この慢性毒性試験、発がん性は少し時間がかかりましたけれども、今、幾つか挙がりました甲状腺、肝臓の腫瘍、それと中枢神経系の空胞化、それとイヌの胃の変化、この辺り以外に何か御審議していただくことがあれば、よろしく願いいたします。よろしいでしょうか。

では、休憩をとりますか。

○都築課長補佐 そうですね。始まって 2 時間ぐらい経っていますし、ちょっとここら辺でとりたいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、10 分休憩をとりまして、4 時からということで休憩をとりたいと思います。

(休 憩)

○山手座長 それでは、続きまして、フルアジナムの生殖発生毒性試験の方について、事務局から御説明をよろしく願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。生殖発生毒性試験、ラットとウサギで合計 3 つの試験が

行われております。

まず、ラットを用いました 2 世代繁殖試験でございます。SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いて混餌投与で 500ppm までの投与で、2 世代繁殖試験が行われております。

親動物の 100ppm 投与群で体重増加抑制が認められまして、500ppm 投与群で児動物に体重増加抑制、摂餌量減少が認められました。したがって、親動物の NOAEL は 20ppm、児動物に対しては 100ppm というふうに判断しております。繁殖毒性は認められなかったとしております。

一方、EPA とカナダの方では、100ppm 投与群の親動物で肝細胞、脂肪性変化が認められたというふうに言っております。胎児に対しての無毒性量は 500ppm 投与群で、日本の抄録と同様に体重増加抑制が認められたので、NOAEL は 100ppm であると判断しております。

発生毒性に対する無毒性量は、500ppm 投与群で着床後痕数減少が認められたので 100ppm であると判断したというふうにしております。

発生毒性試験でございます。SD ラット（一群雌 20 匹）を用いて、25mg/kg 体重/日まで経口投与いたしまして、発生毒性試験が行われました。この試験の結果、250mg 投与群の親動物で、泌尿生殖器の汚染及び体重増加量の低下が認められました。胎児については、胎児、胎盤重量の減少、低頻度の外表異常が認められました。

本試験における無毒性量は、50mg/kg 体重/日の母動物に体重増加抑制が認められ、胎児に対しても体重減少、胎盤重量の減少が認められましたので、母動物、胎児ともに 10mg/kg 体重/日と判断されました。催奇形性は認められませんでした。

一方、カナダ、EPA の方は、母動物に対する無毒性量は 250mg/kg 体重/投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加及び泌尿生殖器の汚染が認められ、胎児に対して体重減少及び胎盤重量の減少等が認められたので、母動物及び胎児ともに 50mg/kg 体重/日と判断しております。

そういうわけで、胎児の方への影響の評価が、農薬抄録と EPA、カナダで違っているという状況でございます。

これについては、どちらの方を取るかというのを先生方の方から御指示をいただきたいと思っております。

「(3) 発生毒性試験（ウサギ）」、NZW ウサギを用いて経口投与で発生毒性試験が行われております。母動物で、最高用量群 12mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制、流産、全胎児死亡、着床後死亡率の増加が認められました。4mg/kg 体重/日以上投与群

において、摂餌量の減少肝臓の変色または退色、肺の感染または胸腔内液体貯留が認められました。生存胎児に対する毒性所見は認められませんでした。

したがって、母動物の無毒性量は 2mg/kg 体重/日、胚・胎児毒性に対する無毒性量は最高用量の 7mg/kg 体重/日と判断されました。催奇形性は認められませんでした。

一方、EPA とカナダの方では、親動物の方の無毒性量は 7mg/kg 体重/日、胚・胎児毒性に対する無毒性量は 7mg/kg 体重/日と判断しております。これについても、母動物の毒性の取り方が農薬抄録と EPA、カナダの方で違いますので、どちらの方を取るかというのを指示いただきたいと思います。

発生毒性については、以上です。

○山手座長 それでは、発生毒性試験、ラットの方で幾つか EPA、ヘルスカナダ、あるいは農薬抄録で違いがありますので、この辺り LOAEL、あるいは NOAEL の設定のところで御審議していただきたいと思います。

まず、発生毒性試験のラットということで、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋専門委員 抄録の 176 ページの表を御覧いただけますでしょうか。ここで、流産が起こった例数が出ておりまして、 4mg/kg/day 以上で流産が出たことが報告されておりまして、この 4mg/kg/day を被験物質の影響と考えるかどうかというところがポイントなのかなという気がしております。

鈴木先生からは、ここは偶発的な可能性も考えられるという御指摘をいただいて、私もごもつともだと思っております。

○山手座長 その前に、発生毒性のラットの方をコメントいただければと思います。

○納屋専門委員 すみません。ラットの方は、 50mg/kg/day を毒性と取るか取らないかというところで、EPA、カナダは取らない。申請者は取っているというところでして、統計学的な有意差はございませんので、取らないという考え方も 1 つだと思います。EPA の考え方は、非常に合理的だと思います。

私はそれでいいのではないかと考えております。申請者の方がむしろかなり慎重な判断をしているような気がいたします。勘違いしておりました。すみません。

○山手座長 ありがとうございます。お願いいたします。

○鈴木調査会座長 これは、ヘルスカナダの 50 ページの表を見ていただくとわかるんですが、ラットの発生毒性試験に先立って用量設定試験というのをやっているんです。それがまたちょっとせこくて、投与比 10 にとって、0、1、10、100、 1000mg/kg とやっていて、1000 はもう明らかに過剰に毒性だという話なんだけれども、その下が 100 でちょ

っと低くて、その中間として 250 を最高用量として取ったという経過があるんです。

その辺のところのデータを見せてもらうといいのかなと思ったりもするんですけども、ただ、これはデータがあるのに付けてきてないのはけしからぬという部分は 1 つ残っているから、データをくださいという話にはなるんだけど、その上でこの 50mg/kg/day の話はどうするのというのは、もう一度見直してもいいような気がします。もうここまで来てしまったら、今日結論出さなくてもいいのかなと思います。

○山手座長 これは予備のデータをこの農薬抄録の方にも反映させろということになるわけですね。どうしますか。

○納屋専門委員 今までのほかのデータのいき方を見ますと、やはり今お持ちのデータはすべてここに網羅した上で評価することが必要だと考えております。

○山手座長 そういうことで、事務局の方も予備実験も含めて発生毒性のラットに関して、よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。

○山手座長 続きまして、発生毒性試験のウサギの方なんですけれども、よろしくお願いいたします。

○納屋専門委員 ウサギの方は、先ほどの 176 ページのところでした、4mg/kg/day で起こった流産を被験物質の影響と考えるか考えないかというところで、NOAEL の考え方が随分変わってくるような気がいたします。

私は、この試験だけではなくて、予備試験をやって、その次に 10mg/kg までの本試験を 1 回やって、それで毒性が出ないからということで、3 回目の試験としてやったりしております、こういったいきさを全部見てみますと、どうも 3mg/kg/day 以上では、すべからく流産が出ているので、化合物の影響によって流産が出るということは考えておかなければいけないのかなという感じは受けております。ただ、そんなに執着していることではありませんので、特に NOAEL とかに最後響いてくるようなことではありませんので、どちらでもいいと、非常に境界領域であやふやなところなんだという気がするだけです。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

鈴木先生、どうぞ。

○鈴木調査会座長 これも基本的には外国の評価と申請者のところで見解が異なっているように見えるし、今、納屋先生言われた幾つかの実験を通じて、特に流産という障害が見えるというのは問題だと。確かにそういうところはあるので、4mg/kg/day で見られた流

産を毒性所見としなかった理由を尋ねてみたらいいのではないかと。その上で判断して悪いことではないと思います。

○山手座長　ありがとうございます。確かにここも外国の評価と申請者の評価に、幾つか齟齬があるような気がいたします。特に 4mg/kg/day の流産に関して、どのように考えるかということを含めて、これも申請者の方に聞いていただければと思うんですけども、事務局の方はそれでいいでしょうか。

○都築課長補佐　先ほどの御指摘を、もうちょっとはつきりおっしゃっていただきたいんですけども、この流産が出たことについて、投与との関連で考察してほしいという聞き方でいいですか。

○鈴木調査会座長　流産を毒性と取らなかった理由をですね。

○都築課長補佐　毒性所見と取らなかった見解を求めるということですか。

○山手座長　はい。それと合わせて外国の評価手法と申請者の意見の違うところについても説明を求めることになると思います。

○都築課長補佐　わかりました。

○山手座長　よろしく願いいたします。

○鈴木調査会座長　ちなみに、評価書（案）の 17 ページの 2 世代繁殖試験のところで、* が書いてあって、EPA とカナダでは雌雄の無毒性量が設定されていないというのは、雌雄に分けて設定してないということですね。

○都築課長補佐　そうです。

○鈴木調査会座長　だけれども、これは最後まで残すんですか。

○都築課長補佐　ですから、私はこの（1）の試験でそれぞれ EPA の方を取るのか、とれとも農薬抄録の方を取るのかというのを最初に申し上げたんですけども、先生方が予備試験のデータも全部含めた上で判断したいというお話でしたので。

○鈴木調査会座長　それは（2）の話だったんです。

○都築課長補佐　（1）は違うんですか。

○鈴木調査会座長　（1）は 2 世代試験ですから、まだ飛んでしまって話ししてないんですね。

○山手座長　申し訳ありません。（1）の方はまだ審議していませんでした。今は（2）と（3）をさせていただきました。

鈴木先生のコメントを聞き取れなかったんですけども、もう一度どうぞ。

○鈴木調査会座長　2 世代試験のところで、* で事務局から、EPA 及びカナダでは親動

物に対する無毒性量はというところから見ていくと、その次の行のところに 20ppm が無毒性量として判断された。雄が 1.9mg/kg 体重/日 * と、この * は何を意味するかということ、雄雌を分けてないですと言っているんです。ここでは、その上の段落のところが抄録に基づいて決めることになってくるんだけれども、同じ 20ppm を採用しているんだけれども、日本では雄でどれだけ、雌でどれだけというふうに分けていますと。これは、今までもそういう形で我々のところは評価してきていますから、日本はこの形で行きますよよくて、要するに EPA、カナダの問題が雄雌分けて平均するか何かの話だと思うんですが、それで出していますよということで、ここはそんなに難しい話ではないと思うんです。

その意味で、ここにト書きを書いておかないと誤解を受けるということですね。

○都築課長補佐 いや、これはあくまで EPA とカナダのものを書いたもので、* で注を書いているだけで、もし雌雄の別を従来どおり書くということであれば、EPA とカナダの方で書いてあるここの記述をばっさり削ってしまって、農薬抄録で雄と雌を別々書いているという書き方だけを残すと。どちらかを選んでいただく話だと思います。

○鈴木調査会座長 よくわからないな、これを残しておいても悪くないと思います。日本は、ここで EPA、カナダとは違って、同じ 20ppm 群なんだけれども、投与量は雄雌分けて計算してありますよ。

○都築課長補佐 一番最初に参考資料 2 で、この評価書のつくりと審議の進め方というのは御説明させていただいたときに整理したんですけれども、この評価書のたたき台の段階では農薬抄録と EPA のところで違うエンドポイントを取っていれば、それを併記した形で書かせていただいております。

最終的に、この 1 つの実験について異なる見解を併記したまま最終版を公表するというのはおかしいので、どちらかの試験の結果を選んでいただいて、EPA の方式で行くのか、それとも農薬抄録の結論を我が専門調査会の結論とするのか。どちらかを選んで、どちらかの記述はもう削除するということで評価書を整理していただきたいと思います。

○鈴木調査会座長 そうだったんですか。

○都築課長補佐 そうです。

○國枝評価課長 表には載りますので。

○鈴木調査会座長 そういう意味ですね。23 ページの表には、今、言ったような話が載るけれども、記述のところでは、もし日本の雌雄ごとの話を取るのであれば、ここでは EPA、カナダの話はもう消しますよということですね。

○山手座長 それは、専門調査会の座長をされている鈴木先生と事務局で話し合っておい

てもらった方がいいと思います。この部会で決めることではないと思います。

ただ、この部会は、あくまで確認評価部会なので、どういう記載をするかまで審議していると、全体の統一性は取れないと思いますが。

○鈴木調査会座長 多分、私がどこかで勘違いしていただけたようで、恐らく取扱いに関しては、どの形で決めますよという話になって、仮に EPA、カナダと日本の話が同じであれば、同じ形の話が 1 つだけになるわけだけれども、違った場合にはどれかの話に進むという話になるんですね。

では聞きますが、もし仮に抄録では申請者はこういうふうに言っているけれども、EPA、カナダでは違った形で言っています。ここの部会では、EPA の見解が正解だと思いますと言った場合は、どう書くんですか。

○都築課長補佐 その場合は、農薬抄録の記述を採用しないということです、その部分を削除します。こちらですと、一番重要なのは EPA とカナダと農薬抄録との違いは、発生毒性のエンドポイントを明記してあるというところだと思うんです。雌雄の別を書く書かないというのは、もう本質的な問題ではないと思うんです。

もし EPA とカナダが書いているように、発生毒性についての無毒性量が 500ppm であるということを認めるのであれば、その部分は残すべきだと思います。

あとは書き方の問題として、雌雄の別をちゃんと分けて書くというのは、これまで専門調査会としてずっと続けてきたルールですので、これは踏襲したいと思います。

○鈴木調査会座長 そうすると、今ので最初の方の話では、エンドポイントとして何を取るかという点については議論しないといけないねという指摘があって、私が聞いた、申請者が言っている見解とは違う、外国が言っている見解を我々を取るんだと言った場合に、どう書くのかには答えてないですね。

○都築課長補佐 すみません。申請者が言っている見解が間違っているということであれば、これは農薬抄録に書いてあるのが申請者の見解ということでしょうから、その部分は削除いたしまして、EPA の方が正しいということであれば EPA の記述を残すという整理でいきたいと思います。

○鈴木調査会座長 それで、農薬抄録のところは最終的な表としては数値を出しているということですね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木調査会座長 そういう合意が恐らくされていたんだろうと思います。

○山手座長 そうですか。これは全体を通じた確認評価部会からの評価書の場合はそうい

う形になるということでもいいんですね。

○都築課長補佐　そうです。ですので、ここの 17 ページの 13 番の (1) の 2 世代繁殖試験（ラット）について、私は予備試験のものも全部含めて出していただいてからの議論だと理解したんですが、もしこの場で農薬抄録の記述を採用するのか、それとも EPA とカナダの方で取っているエンドポイントを採用するのかを、もし結論を出していただけるのであれば出していただきたいと思います。

○山手座長　この点について御審議していただきたいと思うんですけども、これも予備試験は間違いなくやっているはずですね。この辺がちょっとつかめないんですけども。

○納屋専門委員　161 ページの投与設定の根拠のところ、1 世代の予備試験をやりましたというふうに記載しておりますので、データはあると思います。ただ、この試験に関して予備試験のデータがないと NOAEL が判定できないかどうかというのは、また別問題だと思います。

○山手座長　ありがとうございました。

そういうことになりますと、ここに書いてありますように、雄雌分けて記述すると。これを今回はこの部会の NOAEL 設定とするという形でいいでしょうか。

○納屋専門委員　日本では、随分前から雄と雌のそれぞれの NOAEL を書くようにしておりますので、それはやはり踏襲すべきだろうと思います。でないと、過去のデータと比較ができなくなってしまうので、これは必要なことだと思います。

○山手座長　ありがとうございます。

どうぞ。

○鈴木調査会座長　ただ、エンドポイントをどうするかというところの問題が残っていて、この場合ざっと見たときに、EPA、カナダで親動物に対する無毒性量のところで、100ppm で肝細胞脂肪変性が認められたというのを根拠にしているんですね。それが申請者の方の側には入ってこない形になっているんじゃないかと思うんです。

農薬抄録の 165 ページのところに、表 2 の結果についての注釈というのがありまして、この表 2 の中には肝臓の病理所見のところが載っていることは載っているんですね。20ppm 以上のところで雄が体重比で増大している。雌は、500ppm。病理所見で増大というのがわからないんだけど、増大という言葉で雄で 500ppm、雌で 100ppm 以上というのがあるんです。

○山手座長　農薬抄録の方は、肝細胞の脂肪変性という言葉はどこにも出てこないということですね。

○都築課長補佐 先生、増大のところに 5)というのが書いてあって、5) が 165 ページの上の方に書いてありまして、そこに肝細胞脂肪変性変化の発生増大が見られたというふうに一応書いてあります。

○山手座長 ということは、申請者もこれを根拠に今回雄雌の NOAEL を測定しているという理解ができるということですね。

○鈴木調査会座長 ちょっとややこしいのは、重量では雄の場合に 20 から変化があって、組織学的には 500 だけであると。雌の場合には、重量では 500 だけで出るんだけど、組織学的には 100 以上で出てきますという話のところがあって、これは最終的にはどうなっているんですかね。

○山手座長 その辺りは、生データを見ないとわからないところですね。

○鈴木調査会座長 一応、論理はここに書いてあるんです。最終的には、一段下のパラグラフのところに、2 世代繁殖試験の親世代、雌動物の投与群で認められた肝重量の体重比の変動は、最高投与群のみ投与に起因し、中間投与量 20 及び 100 の変化は偶発的なものだと言っているわけですね。途中で幾つか理由は挙げているんです。これで本当にいいのかなというのは、私はよくわからないところがあります。

○納屋専門委員 重量増加はあったけれども、病理で変化が 100 はなかったから、100 と 20 は偶発的だと彼らは言っているんですけれども、今、鈴木先生おっしゃったように、雌を見ますと 100 でも変化が出ているということであれば、100 は NOAEL になり得ないと。彼らの論理はどこか間違っているのではないかという気はします。

○鈴木調査会座長 もう一度再考察してもらいましょうかね。

○山手座長 そうですね。今の点、よろしいでしょうか。肝臓の重量と組織所見、その考察が一部は毒性であるが、一部は薬物に影響がないという考察だけれども、これの見解について再度問い正すということで、よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 はい。

○山手座長 その他、生殖発生毒性試験についていかがでしょうか。御意見があればどうぞ。

それでは、続きまして、遺伝毒性の方、よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 19 ページ「14. 遺伝毒性試験」を御説明させていただきます。

in vitro、*in vivo* の試験が行われております。こちらに書いてあるとおり、DNA 修復試験から *in vivo* の小核試験まで含めて、すべて陰性でございます。こういったことから、本剤については、生態で影響になるような遺伝毒性はないと考えていいと考えました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

遺伝毒性に関しまして、布柴先生、根岸先生、御意見があればよろしく願いいたします。

○布柴専門委員 データを見た限りでは、別にとりたてて問題はないと思います。

若干増えたりしているのもあるんですけども、その数値自体はそれほど大きくないし、ドーズレスポンスがありませんので、これでいいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。結論としては、遺伝毒性はない、陰性ということになると思います。

それでは、続きまして、その他の試験ということで、御説明よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 先生、その前に遺伝毒性に関しては EU の評価書を見ると、1999 年とか 2000 年に行われた試験が幾つか EU の方に出されているようですので、これもこちらの方にいただくようお願いしたいと思います。

○山手座長 それを含めてもう一度御検討していただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、21 ページ「15. その他の試験」を御説明させていただきます。申請者から追加で提出されております資料、本日お配りいたしましたフルアジナムの中樞神経系の白質空胞化所見の考察ということで提出されております。

ただ、これが私どもの手元に届いたのは、随分遅かったので、その前に EPA とカナダの評価書を見ながら、その他の試験の部分の記述を整理させていただきました。

ただ、バックグラウンドになっているデータは、こちらの申請者から追加で出されている。これも抄録の形式で書いていただいておりますが、こちらのものと同じ試験でございます。

それでは、21 ページを説明させていただきます。原体混在物-5 による、ラット、マウス、イヌを用いた慢性毒性試験が実施されました。処理された動物の中樞神経系の白質に空胞化が認められました。この空胞化は短期間でも認められまして、種差がなくいろんな動物で認められております。また、回復性がありました。

EPA の方では、この空胞化についての無毒性量を、体重 1kg 当たり 20mg であるというふうに整理いたしまして、一般毒性についての ADI で製品を管理していれば、この原体中の混在物-5 の含まれる用量から考えて、特に記入しなくてもいいだろうという結論に達しているようです。

ラット、マウス、イヌを用いて、原体混在物-5 の動物種間による感受性の比較試験が

行われました。

その結果、イヌよりもラット、マウスの方でより高頻度で見られるという傾向が見られました。

ラット、マウスで感受性比較試験を行いましたけれども、種差はありませんでした。

3 週齢、10 週齢といった週齢の若いラット、マウスを使って原体混在物-5 を用いた 14 日間の脳への感受性比較試験が行われました。その結果、中枢神経系の白質空胞化に関しては、同世代では、ラット、マウスの間に種差は見られませんでした。3 週齢よりも 10 週齢においてより高い感受性が認められました。

3 週齢から 24 週齢までのマウスを用いて、脳及び眼への原体混在物-5 による影響試験を行った結果、視神経への空胞化が 3 週齢を除いたすべての世代で認められました。ただ、視神経への影響は脳への影響と比較すると弱かったということです。

原体混在物が 1~9 番まで申請者が番号を付けているんですけども、マウスへの毒性試験を行った結果、毒性が認められたのは原体混在物-5 のみでした。これはカナダの試験でございます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。この辺りのデータは、先週送っていただいた申請者からのデータに基づいて記載されていると思うんですけども、基本的には各種動物に出てくるということ。そして、若干年取った動物に出やすいという傾向があるかと思いません。

ただ、ここに書いてありますように、EPA 含めて結構高い NOAEL でそれほど重要所見としてないということがあるんですけども、この点に関していかがでしょうか。

先ほどの議論では、マウスでは発がん性であり、空胞が出てきますので、申請者の方にそこら辺の意義についてももう一度問い直しましょうという御意見があったかと思えますけれども、それも含めていかがでしょうか。

あとこれに関して、ちょっとわからなくなっただんですけども、どこかで発達試験か何かやっていましたね。脳の形成時期の投与試験を要求していましたね。

○都築課長補佐 要求というか、カナダの方では発達神経毒性についての試験が提出されていないので、不確実係数として種差、個体差を考慮した 100 に上乘せして、この発達神経毒性に加えて、あと生殖毒性でしたか、内分泌への影響といったところを考慮して、不確実係数を更に 10 倍かけているというようなことがございます。

○山手座長 ということは、このデータも申請者の方は持ち合わせている可能性があるかと

理解できるのでしょうか。どうでしょうか。

○都築課長補佐 多分入っていれば、不確実係数は上乘せでつかないので、ないんだと思います。ただ、それについて聞いてみることはできます。

○山手座長 それは是非とも聞いていただきたい。といいますのは、ミエリンですからラットの発達時期に一番影響を与える可能性もないことはないと思います。そういう意味では、少し気になる気がいたします。

その辺り、鈴木先生、どうでしょうか。

○鈴木調査会座長 発達神経毒性の話は別個に実験してはないんだと思うんですけども、一般的には2世代繁殖試験の中で哺育中、あるいは育成に関わるところでデータとしては取れるはずだと思うんです。

その辺のところのデータを見ると、はなはだ164ページのまとめの表などを見ますと、poorで余りちゃんとした書き方がしてないんです。恐らく今、言ったようなところというのは、この164ページの表の一番下から3行目ぐらいで、生存指数4日目、21日目という話のところで出てくるだけで、若干生まれてから後、子どもが少し高用量で死んでいるかなと。

ただ、これは有意差がありませんという話だけで、その間の通常はかるような発達指数とかははかってないんです。ただ、データを持っているかもしれない。

○山手座長 これは、もう一度申請者の方に聞いていただくということで。

○鈴木調査会座長 そのことも含めて、これはライフサイエンスリサーチで87のデータですね。

○吉田専門委員 LSR ってまだあるんですか。

○鈴木調査会座長 LSR、今ありましたか。

○納屋専門委員 LSRは、ハンチントンに吸収されて、ハンチントン・ライフサイエンスというふうに名前が変わりましたので、オリジナルデータを持っているかどうか、非常に不確実なところですよ。

それと実験を行ってかなり年数を経っておりますので、クライアントとの契約上、何年間保存するという契約がありますので、それを過ぎると生データは持っていないということが考えられます。

○鈴木調査会座長 ちょっと難しいですね。

○山手座長 一応申請者の方に聞いていただいて、なければならない。場合によってはそれに基づいてヘルスカナダのように、かける10を更に加えるというのは、そういうことも考

慮していかなければいけなくなってくるんですかね。それは日本の場合ですけれどもね。

少なくともこの農薬抄録には、先週いただいたデータは、空胞化に関しては全く反映されておきませんので、そのデータの追加と評価をお願いしたいと思います。

○鈴木調査会座長 1 つ気になる点で、都築補佐が言った内分泌毒性というのは、どこに載っていましたか。

○都築課長補佐 カナダですか。これは ADI 設定根拠のところですので、8 ページの下端のところ。10 倍を更に加えた理由として、**protect for endocrine-related effects and secondly** として、**lack of a developmental neurotoxicity**、この 2 つを理由に更に 10 倍をかけていると書いてあります。

○鈴木調査会座長 **endocrine-related effects** というのが、どのことを言っているんですか。

○田村専門委員 7 ページのところの上から 3 つ目のパラグラフの下から 3 行目に、**Endocrine-related effects included** というところですね。

これはヘルスカナダのところに書いてあるだけなんですけれども、**In subchronic and chronic toxicity studies** というパラグラフの下から 3 行目のところに、**endocrine-related effects** というのがあります。

○鈴木調査会座長 これは、ということは精巣ですね。小さくて癒着性があった、やわらかい精巣で、精巣の精細管の萎縮があって、睪臓の外分泌部の萎縮があって、胸腺の **hyperplasia**、過形成がある。これを基に **endocrine-related effects** があるということですね。

○山手座長 これは内分泌学的なものではなくて、内分泌系の組織を評価したということなんでしょうか。この辺もデータはあるはずですね。

○鈴木調査会座長 ありますよ。表で 53 ページでしょうか。

○都築課長補佐 ヘルスカナダの 53 ページ、表の上のところ、**Recommended ADI** というところで、それに続く文章で **endocrine-related effects**。

○鈴木調査会座長 これは前の方と書き方が変えてあって、内分泌関連の作用に対して 3 倍のセーフティファクターをかけて、更に 3 倍、**developmental neurotoxicity** がないことに対してかけるといっているの、3 かける 3 が 9 なんですからけれども、それを 10 倍にしたという話が 8 ページに書いてあるということなんです。

○山手座長 ありがとうございます。少なくとも、このヘルスカナダで評価されたデータ、特に **endocrine-related effects**、そういうものを含めてこちらの農薬抄録の方に反映させるべきではないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

お願いします。

○吉田専門委員 恐らく精巣の萎縮については、2 年の慢性／発がん性試験で出てきた所見だと思うんですが、これを見ますと死亡個体だけなんです、最終個体での頻度は上がっていないので、それに生殖毒性もそういった雄の繁殖性の低下等はないですので、これで **endocrine-related effects** とするには、ちょっとオーバー・スペキュレーションかなという気は、個人的にはいたします。

○山手座長 ただ、カナダの ADI ではそれを一つの基準にしておりますので、申請者の方に問い合わせるだけはしておいた方がいいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○納屋専門委員 内分泌かく乱作用そのものの観点が、多分カナダでは、政治的に、政策的にいろいろ問題があるためにやっているのではないかと勝手な推察をしております。

ただ、サイエンスとして考えたときに、2 世代繁殖試験でも繁殖能に影響ないし、それからラットの発生毒性試験でも生殖毒性はない。ただ一つ懸念があるとすれば、ウサギの流産をどう考えるかだけぐらいでして、総合的に考えますと次世代に及ぼす **endocrine disrupter** という影響は、今ここにある毒性データからはそういうことを積極的に言うほどのデータはないと思うんです。**endocrine disrupter** として懸念があるとは、到底思えないようなデータではないかと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。

○鈴木調査会座長 全くそのとおりで、多分高用量で長期間の一般毒性のところで見られた話を言っているだけで、2 世代繁殖試験のところが最高用量が低いとは言っても、基本的にそれは何を意味するかといったら、もしそうだとすると閾値があるということの意味するということですから、余り問題にしなくてもいいと思います。

○山手座長 そうですね。審議していただいたとおりで、それほどこちらでの ADI 設定には影響ないとは思いますが、一応ヘルスカナダの方でそういうデータを評価の 1 つに入れているということになると、一応申請者の方に問い合わせただけだと思います。

○都築課長補佐 先生、これは聞き方としては、本剤の内分泌系への影響について考察してくださいと言って、何かデータがあれば出してくださいということによろしいですか。

○山手座長 それでお願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。

○山手座長 それでは、最後に「III . 総合評価」ということになるのですが、これに関して事務局の方から御意見をお願いしたいと思います。

○都築課長補佐 通常、一通り全体を御審議いただいて、ADI が決められるということであれば、ここで総合評価のところをまとめていただいて、それから ADI は NOAEL 、ここの部分を採用して不確実係数を幾つにして、ADI を幾つにしますというのをこの場で決めていただくことになるんですけれども、本日は先生方から農薬抄録のアップデートが適切にされていないということに関連して、たくさんの御指摘をいただきまして、ADI は設定できないということです、ここの部分は私どもの方で本日いただいた指摘を全部まとめさせていただいて、厚生労働省の方に通知する前に、先生方に一通りこういった指摘でよろしいでしょうかというのを確認させていただいて、それに先生方から御意見をいただいてまとめるという作業をこれからやらせていただきたいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

今、事務局の方からありましたように、本日この農薬抄録に基づいた評価書では、やはり ADI 設定は難しいだろうと。かなり EPA 、ヘルスカナダ、まだ入手されていませんけれども、オーストラリアの評価書も出てくると思いますので、そこら辺のデータ、あるいは農薬抄録との齟齬を勘案して、もう少し先に ADI を決定するべきだろうという御意見だと思いますけれども、これに各委員の方から御意見があれば、よろしくお願いいたします。

○鈴木調査会座長 私は、ここの確認評価部会に 3 回出てきていて、非常におやと思うところがあって、今回のところも各国評価書と比較してみると資料が足りないという話になって、これを委員の先生が指摘するということがそもそも変だと思ったわけです。もともと抄録というのはちゃんとできているはずのものでなかったのか。

どうしてこういうことになってしまうのかということを考えると、結構いろいろ複雑な事情があるんだと思うんですけれども、その辺のところも説明をしてもらって、今後こういうことがないようにしてもらいたいと思うんです。

というのは、もし何か共通する理由があって、農薬抄録がこの程度のものしか出てこなくて、外国の評価書とかと付け合わせして、委員がいつも、これが足りない、あれが足りないということをやらなければならないような事態が、現実には日本の業者の中にあるんだとしたら、やってられないという話でしょう。

その辺りところ、もし事務局は把握している状況があったらお話をさせていただいて、今後そういうことがないようにするためにどうすればいいのかということを話しして、端的にまず最初にお伺いしますけれども、農薬抄録というのは、基本的には現在の状況に対して一番最新の、つまりアップデートされたものでなければならないはずなんです。そうで

はないんですか。

○都築課長補佐 マストではないんですけれども、当然新しい情報が入っている方が望ましいと思います。最終的に申請者として諸外国には出したデータが、我が国の抄録に反映されていないために、我々が本来知っているべきであった、例えば今回の例で言えば、不純物 5 番の中樞神経系への影響とか、もしまかりまちがって、そのところで食品を通じた影響が出てしまったということがあった場合に、取り返しのつかないことにもなりかねませんので、当然すべての情報を網羅していただくというのは、望ましい姿だと思います。

ちなみに評価実施手順、本日参考資料 3 として配らせていただきましたものの中では、リスク評価に用いる資料として、3 ページの中ほどに②リスク評価に用いる資料として、ア、イとありましてイのところ、「またアに掲げる評価書に追加してウに示す一定の条件を満たす場合には、以下の資料も活用する。ただし、A～D にあつては厚生労働省または農林水産省によって毒性試験成績等が適切に記載されていることが確認されているものに限る」ということで、我々の手元に届く段階で、管理機関の方で適切なジャッジメントが行われてこちらに上がってきている。これは、一面では適切な評価がなされていたんだと思います。ただ、我々として諸外国に出したものについては極力盛り込んでくださいというアナウンスメントを今までしてきておりませんでしたので、その部分での追加というのが、今まで観点として十分に反映されてなかったんだらうと思います。これは、今回のフルアジナムに限らず、少し前に審議いたしました外資系の申請者が持っていました、有機リン系の農薬でも同様のことがございました。

こういった、諸外国に新しいデータを出しているけれども、我が国の方にこれが出ていないという状況が今後ないように、これは何らかの形で管理機関を通じて申請者にまで、そういった情報がいきわたるように事務局として考えたいと思います。

○山手座長 よろしく願いいたします。ある意味では、最初にこういうのが当たったというのが、この部会にとっては、よかったということはないんでしょうけれども、勉強になったと思います。

確かに、私たち各委員皆さん時間を割いて審議されると思いますけれども、できるだけきちとした抄録で、それに基づいた評価書をつくっていきたいと思いますので、その点事務局の方、よろしくお願いいたします。

お願いいたします。

○田村専門委員 ADI に対する考え方のところなんです、私、今回が初めてなんです、特にインピュリティーの 5 ですが、EPA は 0.1 %を根拠にずっと出しているわけですね。

ヘルスカナダの方では、インピュリティー5 というのは 0.1 %としなければいけないと書いてあります。

ところが、原体としては MAX で 0.28% ぐらい入っているというふうに物性データとして書いてあるわけです。では、ADI を設定するときに、インピュリティー5 が 0.1 %に諸外国ではしなければいけないという、諸外国といっても EPA とヘルスカナダですけれども、そのときに今度私の日本でそれをどう考えるかということが問題になるんではないかと思うんです。

そこで不純物の取扱いというのを、このように毒性がある不純物ですね。それに対してこれまでどういうふうに ADI の設定のときに考慮なさっていたのだろうかということを、事務局の方で検討していただけたらありがたいと思います。

そうしないと、原体というのは当然ですけれどもかなり幅がありますから、もうインピュリティー5 を 0.1 %未満になるように常につくりなさいという指導をちゃんとした上で、ADI が設定されるというふうにするのか。その点は今までどうだったのでしょうか。

○山手座長 これは以前もありましたね。

○都築課長補佐 今回について申しますと、農薬抄録の 14 ページ、15 ページに、原体の成分組成ということで、ある程度含有量について通常のレンジというのが書かれております。原体混在物 5 番につきましては、0.3 %未満である。ですので、この範囲で影響があるのかどうかというのを、まず御審議をいただいて、これで問題があるということであれば、特にこの値が低くなるように、これは原体中での特定の混在物の規格について設定してあるのは、農薬についてはダイオキシンだけなんですけれども、特に必要ということであれば、そこのところを何とかやる手段が法的にないことはないんですけれども、これまであまり例はないですね。

○鈴木調査会座長 一応、私が平成 7 年の安評のころから審議してきておりますけれども、記憶に残っているのは、剤の名前は思い出せないんですけれども、インピュリティーが変異原作用があるということで、原体で若干変異原陽性かなということに気がついた委員がいて、インピュリティーのところをずっと調べ直したら、確かにインピュリティーのある特定のものに変異原性作用が明確にあったと、そのときに原体中の比率と合わせて計算してみると、用量からすると検体で見られた弱い陽性というのはきれいに説明が付いたという話になって、その分がまた更に全体の生物反応等々で見たときに、特に問題になるような量ではないということから、ここで考えられているような、通常の ADI の中で考えていくことであれば、不純物が非常に低いので、その範囲内で安全が担保できるという

ような形で ADI を設定したのが、1 つ記憶にはあります。

恐らくインピュリティーの場合は、そういうやり方をするんだと思います。

それから、代謝産物の場合は、動物実験で何か特定の毒性物質が代謝物として出てきた場合というのは、原体の毒性試験の中で担保されているという考え方を取りますし、それで担保できないようなものが、例えば植物とか土壌とか環境のところで相当量出てくるといことになる、それは新たに毒性試験やってくださいという形で、ADI に反映させていくという形になっております。

似たような考え方で、インピュリティーについては対応せざるを得ないのかなと思っております。

○山手座長 非常に貴重な御意見かと思えます。不純物と代謝物の扱い。その辺り、事務局の方で何か統一の見解というものをつくられる必要は、どうなんでしょうか。

○都築課長補佐 まずは、このインピュリティー5 が、0.3 %含まれた場合に現実的に問題があるのかどうかというところを御審議いただきたいと思えます。

その上で、どうしても一定の割合以下に管理しなければいけないということであれば、これは管理をする手法は行政的にあることはあります。ダイオキシンで行っているような形で、手法としてはあります。

○山手座長 この部会で、フルアジナムに関しては、不純物 5 に関してどの程度の問題があるかというのは、この農薬抄録に出てから次の調査会でもう一度検討してもらう。各委員でそれなりに意見を持っておいてもらうという形でよろしいでしょうか。

○田村専門委員 はい。

○山手座長 その他、どなたか御意見ございますか。お願いいたします。

○布柴専門委員 すみません。私自身もこういう場が初めてなのでお聞きしておきたいんですけども、例えば今回の薬剤の場合は、いわゆる遺伝毒性はネガティブで、それで発がん性がありそうな感じがする。

そういうふうな化学物質の発がん性の作用機序というのは、はっきりしないものがほとんどだと思うんですけども、例えば今回の場合は非常に皮膚に刺激性があるということで、ふっと思いつかぶのは、いわゆる発がんのプロモーションのところに関わっているもの場合は比較的皮膚刺激性が多いということで、例えばこの化学物質だけを通した場合だから、発がん性はこんなものだけでも、いわゆる遺伝毒性を示すようなものをあらかじめ少し投与しておいて、そこへこの剤を投与したときに、比較的低濃度で発がんする可能性があったりしないのかというのを、ちょっと今、頭の中で思っているんですけども、

あくまでもこういう場で審議するときは単発だけを考えてということでもいいわけですか。

○山手座長 確かに、遺伝毒性と非遺伝毒性との関係はおっしゃられるとおりだと思います。その点に関しては、2段階発がんみたいなものを要求されているんですか。

吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員 2段階発がんを行う場合というのは、今までは2年間で発がんがあった、それがそのものによるのか、それともプロモーション作用かを確認するために行うのであって、初めに2段階ありきではないんです。そこはまず覚えていただきたいと存じます。勿論ものによっては2段階が必要な場合もあるかと思いますが、今回の剤に関しましては、恐らく遺伝毒性がないということなので、後者の何らかのプロモーション作用としてあるのだらうと。特にマウス等は、肝臓にこれだけいろいろ変化が出ておりますので腫瘍が発生するのは、納得できるものだとは個人的には考えております。

また、甲状腺についても、恐らく何らか代謝を介してというのは、非常に優良なラインではないかということで、やはりこれもプロモーション作用ではないかというように考えております。

○布柴専門委員 そうした場合は、例えば一般的にあらかじめイニシエーションをかけておいて、そこへ2段階と持ってきた場合に、発がんする濃度というのがかなり低いところで出てくると思うんです。

今回の場合は、比較的高いところで発がんが起こるとか。そんなことはないですか。

○吉田専門委員 2段階だからといって、かなり低い濃度で出てくるとは限らないのではないかと思います。

○鈴木調査会座長 實際上、幾つかの実験を要求したこともありますけれども、必ずしも非常に低いレベルで発がんが増強されてくるという話はあまりありません。

もう一つは、我々よく承知しておかなければいけないのは、食物を通じて残留した農薬が人の健康に対してどういう影響を及すかというところでした、一番後ろの評価書の26ページ以降に、作物残留試験の成績が載っているんですけれども、それで見ますと大多数が恐らく検出限界以下で、先ほどこっと指摘がありました粗茶とか、モモの皮だとか、普通は食べないようなところで、45とか10ppmレベルの非常に低い話があつて、恐らくモモの皮は食べないでしょうね。粗茶の場合は、ちょっとややこしいんですけれども、多分これを毎日のようにずっと飲み続けるといったこともないでしょう。そういうごく低レベルの話のところでの問題が、実用上の問題であるというところで判断していかなければいけない問題だと思っていますから、確かに心配はあるんですけれども、恐らくは日常の

生活の中ではこういう問題にならないと思っております。

○山手座長 確かに今、御意見をいただいた、ジェノトキシックとノンジェノトキシックの問題は非常に重要だと思うんですけども、これが非遺伝毒性だということで、これで２段階試験を要求するかといったら、そういうことにはすぐならないという御意見だと思うんです。

ただ、今回のフルアジナムに関しては、この農薬抄録の最後のところに一応、マウス発がん性に関する考察という形で、これが酸化ストレスと関係しない、遺伝毒性もないという形で、ある意味ではこれは十分できているかなと思います。

そういう意味では、本剤に関しては発がん性との関連をそう結び付ける必要はないと思いますけれども、今後同じような剤が出てこないとも限りませんので、それをどうするかというのは、またジェネラルな問題ではないかと思います。

○都築課長補佐 農薬を含む複数の化学物質が投与されたときの影響ということで、実は今年度文献調査を幅広くやってみたいと思っております、これまでの既往の文献で複数の物質を投与したときに、どういう影響が出るのかということ農薬について調べてみたいと思っておりますので、また結果が出た段階で専門調査会のすべての先生に御覧いただきたいと思っております。

ただ、当面はそういった複数の影響を考慮しなくていいのか、１つの評価でいいのかということについては、これまでは一つひとつの農薬でADIを設定していております。

○山手座長 ありがとうございます。その他、どなたか御意見があれば、お願いいたします。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、事務局の方で追加資料等を申請者、申請者の方に請求していただいて、それに基づいて更にこの剤については審議を重ねていきたいと思っております。

それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山手座長 どうもありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 まず今後の予定ですけども、第８回農薬専門調査会幹事会、第７回総合評価第一部会を１２月６日に開催。

第２回確認評価第一部会を１２月２５日に開催予定しております。

本日は、事務局の方でも要領を得ない部分があったかと思いますが、改善点につ

いて何かコメントがあれば御連絡いただければ幸いです。

また、今後の確認評価第二部会の開催につきましては、現在日程調整をさせていただいております。次回の開催日程は後ほど事務局の方から e メール等で御連絡をさせていただきますと思います。

本日は農薬抄録が完全ではないということで、さまざまな御意見をいただいていたんですけども、できましたら確認評価部会では、本日は 1 剤を時間かけてやったんですけども、将来的には 1 回の審議で 3 剤ずつ処理をしていきたいと考えておりますので、今後とも御協力よろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。そういう意味では、これは非常に勉強になったと思いますので、できるだけ抄録の方を完全なものをいただければ、それも可能かと思います。

それでは、ほかに何か御意見等はございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。