

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 二 部 会 第 2 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 19 年 1 月 22 日 (月) 14:00～16:55

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

(1) 農 薬 (アミトラズ ~~及びテブコナゾール~~) の食品健康影響評価について

※テブコナゾールについては次回以降に審議することとされた。

(2) その他

4. 出 席 者

(専 門 委 員)

山手座長、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 出 席 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)

見上委員長、長尾委員、本間委員

(事 務 局)

日野事務局次長、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 アミトラズ安全性評価資料 (非公表)

資料 3 テブコナゾール安全性評価資料 (非公表)

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 2 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、6 名の専門委員が出席を予定されております。納屋先生からは事前に御連絡がありまして、若干遅れて御出席をいただけるということでございます。

親委員会から、見上委員長、長尾委員、本間委員に、総合評価部会から、鈴木座長、石井専門委員、吉田専門委員に御出席をいただいております。

更に、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。

先日、メールにて御案内させていただきましたように、12月21日をもちまして、寺田委員が辞任をされました。これに伴いまして、新たな委員長として現委員の見上委員が選出されましたので、ここで御報告をさせていただきます。

審議に入ります前に、前回少しお話をさせていただいた座長代理について、御報告をさせていただきます。前回、鈴木農薬専門調査会座長から事前に打診をしておりました、布柴先生から、ここの座長代理を引き受けて構わないという快諾の御意向が示されましたので、座長代理は布柴先生となりましたことを報告させていただきます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

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、農薬アミトラズ及びテブコナゾールの食品健康影響評価について行いたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開ですので、よろしくお願いします。

それでは、事務局より資料の確認をまずお願いいたします。

○都築課長補佐 お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19年1月19日現在）」。

資料2として、アミトラズ農薬評価書の案。

資料3として、テブコナゾール農薬評価書の案を配付しておりますので、御確認願います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、早速審議に入ります。本日は総合評価部会より鈴木座長、石井専門委員、吉田専門委員が御出席されておりますので、3委員におかれましても審議に御参加いただき、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います。

アミトラズの食品健康影響評価につきまして、審議を進めます。経緯も含め、事務局より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 アミトラズ評価書案の3ページを開いていただけますでしょうか。アミトラズは1975年5月7日に初回の農薬登録がされております。その後、平成17年11月29日に厚生労働省から暫定基準値設定の告示がなされまして、これが平成18年5月29日に施行されております。施行に伴いまして、本剤の食品健康影響評価が平成18年11月6日に意見聴取が出されました。

このアミトラズにつきましては、動物用医薬品としても同時に諮問を受けております。動物用医薬品専門調査会においても審議されることになっておりますが、審議の重複を避けるということから、初めに農薬専門調査会で審議を行いまして、その後、動物用医薬品

調査会に本調査会の審議結果を報告するという手順になっております。

農薬評価書のたたき台につきまして、先生方に事前にお送りしております、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、これを見え消しにして、この評価書の中に記述を加えております。

それぞれの先生方のテーブルに、このアミトラズの農薬評価書と参考にした海外の評価書を準備させていただいております。オーストラリアの評価書については、入手してから時間がございましたので、この評価書に十分盛り込むことができず、先生方の机に併せて配付をするという形になっておりますが、ほかの国の評価書と比べて、特に変わったことをしているということはありませんので、併せて参考に御覧いただければと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、評価書たたき台につきまして、事務局より御説明願います。

○都築課長補佐 それでは、アミトラズ評価書の 5 ページを開いていただけますでしょうか。もともとこのアミトラズは、1970 年代の初頭にイギリスで開発された殺虫剤（殺ダニ剤）でございまして、薬剤にダニが接触することで効力を発揮します。

作用機構は中枢神経系のオクトパミンレセプターに作用して、cAMP の過剰生産を引き起こして、リン酸化と脱リン酸化のバランスを乱すということで毒性が出るんだろう。そして、人間はこのオクトパミンレセプターを持たないということで、選択毒性が出ているんだろうと考えられます。

6 ページ以降を説明させていただきます。まず一番上、評価に用いた資料なんですけれども、農薬抄録、1998 年に出版されました JMPR の報告書、2004 年に出版されました EPA の報告書、1995 年に出版されましたヘルスカナダのレポート、それに加えてオーストラリアの評価書を用いて、評価をしています。

1～4 番まで各種運命試験が行われているんですが、これらの各種運命試験は標識化合物を用いて行われておりまして、このアミトラズに 2 つあるベンゼン環の両方の炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -アミトラズ。それから、このベンゼン環にくっ付いている 2 位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{met-}^{14}\text{C}$ -アミトラズ、フェニル環にくっ付いております水素をトリチウムで置換すると同時に、主鎖である 1,3,5-トリアザペントの C を ^{14}C で標識したものを $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -アミトラズと書いております。これらを用いて各種運命試験が行われております。

「1. 動物体内運命試験」から御説明いたします。ラットを用いまして、メチル基を標識したアミトラズを 10mg/kg 体重単回経口投与いたしまして、排泄を調べました。主要な排泄経路は尿から約 7 ～ 8 割ぐらい排泄されておりまして、24 時間後に 82% が排泄、96 時間後では 94% が排泄されております。組織内の分布は肝臓で比較的高い値、それ以外はずかという結果です。

そのほか、連続投与試験なども行われているんですが、排泄は同様に尿からの排泄が多いんですけども、組織中の分布を申しますと、投与期間中では、甲状腺、副腎、肝、皮膚といったところに若干、高用量で出ているんですが、投与終了後には、それぞれ急速に減少いたしまして、7日目には皮膚、肝臓、脾臓といったところで比較的高いんですが、ほかの組織ではほとんど検出されないという状況になっております。

雌雄のラットに 4 mg/kg 体重/日 で 26 日間投与いたしまして、尿中の主要代謝物を調べました。この結果、雄で少なくとも 2 種類、雌で少なくとも 7 種類の代謝物が検出されたんですが、詳しい記述はなく、最終的に加水分解処理で代謝物 F というものに変換されたという記述がございます。

SD ラットを用いまして、代謝物をもう少し詳しく調べたデータがあるんですが、投与量が 1、10、50、100mg/kg 体重/日 という用量で単回経口投与いたしまして、尿中の代謝物を同定いたしましたところ、親化合物は検出されず、また代謝において性差は認められなかった。主要代謝物は代謝物 G、H、B でした。G と H を合わせて 32% でした。この結果、恐らく主要な代謝経路は *N*-メチル部位の開裂が起きまして、それ以後、酸化が起きているのではないかとということが考えられます。

参考データとして、1971 年に行われたラットにおける試験なんですけれども、48 時間以内に尿、糞に約 45.5% 排泄されまして、呼気への排泄はほとんどなかった。T_{max} は 1 ～ 1.5 時間であった。組織内残量が肝臓で最も高かったというデータがあります。

牛のデータが (2) と (3) にありまして、これは主に動物用医薬品の殺ダニ剤としての評価のために行われたと思われるんですが、乳牛雌 1 頭にメチル基を標識したアミトラズを 1.5g、2 回 7 日間間隔で皮膚に投与いたしまして、乳汁中のアミトラズを分析しております。

乳における放射能濃度は、塗布後 10～72 時間の間で 0.09 µg/g でしたが、塗布 6 日目にはどんどん下がっていったって 0.04 µg/g、2 度目の塗布後における乳中放射能濃度の上昇はなく、塗布 9 日目には検出限界以下になった。主な排出は、尿中、糞中で検出されている。組織内濃度は、肝臓で最も高かったという結果になっています。

仔牛にトリチウムと ¹⁴C の両方で標識したアミトラズを 50mg 単回経口投与、450mg 単回経皮投与を同時に行いまして、どうなるのかを検討いたしました。その結果、尿、糞中の放射能濃度が経時的に減少していったって、投与 1 日後には 11.1～17.2 µg/g でしたが、投与 7 日後には 0.29～0.9 µg/g まで減少いたしました。

組織中での分布は肝臓が最も高かった。代謝物はほとんどが親化合物で、B と C が若干検出されているという状況です。

標識体を変えまして、仔牛 1 頭にメチル基を標識としたアミトラズを 2.1 mg/kg、牛の第一胃に直接投与いたしまして、体内分布等を調べました。その結果、投与 9 時間後の尿中に 10.9% が排泄されたということで、組織残留では特に腎臓、肝臓、消化管で高かったという結果が出ております。

最後の牛の試験で、これは単回経皮投与したところ、尿中排泄が 2.6 %TAR で、組織内残留は眼、肝臓、腎臓、大腸で高かったという結果が出ております。

4 番目にイヌの試験が行われておりまして、ビーグル犬にメチル基を標識したアミトラズを 4mg/kg 体重の用量で単回経口投与いたしました。その結果、4 日間の間に 80%以上が尿及び糞中に排泄されたということで、96 時間後の時点で見ますと、眼、肝臓、皮膚で比較的高い残留が見られたという結果が出ております。また、血漿中から検出された放射能の 18.6%はタンパク質に結合していることが確認されております。

ヒトのボランティアを用いまして、0.25mg/kg 体重の用量で単回のカプセル経口投与試験が行われております。この結果、両ボランティアとも投与後 90～160 分後に、口が乾くとか眠気とか頭痛といった症状が認められまして、ほかの動物よりもアミトラズに関する感受性が高いという結果が出ております。排泄経路は両ボランティアとも類似しておりまして、動物実験で認められたパターンと同じであった。24 時間以内に 60%ぐらいが排泄され、72 時間後には 82%、主要代謝物が G と H であったという結果が出ております。

以上、動物体内運命試験について説明を終わります。

○山手座長 それでは、動物代謝試験につきまして、特に細川先生の方から何かコメントなり審議事項があれば、よろしく願いいたします。

○細川専門委員 この試験でやはり一番気になるのは、未同定の代謝物、極性代謝物が 50%以上あるということで、これは後半の毒性実験にも使うんですが、毒性実験は代謝物の毒性を調べているんですが、勿論この極性物質の未同定のものは使っていないということで、これはグルクロン酸抱合でも硫酸抱合でもないという記述があって、それ以外にどういう抱合体なのか。

少なくとも主要なもの 1 つぐらいは同定してもらいたいという気持ちはあるんですが、ヒトも含めて未同定の極性代謝物があまりにも多過ぎるので、これは少なくとも何抱合体なのか、グリシン抱合体なのかアミノ酸抱合体なのか。多分、アミノ酸抱合体だとは思いますが、その辺があまりにも雑だということ。

あと 271 ページの代謝マップが未同定の抱合体が真四角になっているんですが、F から抱合体に行くものと B から抱合体に行くもの。このルートは正しいと思うんですが、逆に G と H から抱合体に行く矢印は何の根拠もないので、この矢印は消した方がいいのではないかと。

全体に G と H と抱合体を酸加水分解したところはすべて F になったということで、F から抱合体はいいんですが、G から抱合体、H から抱合体というのは何の根拠も示されておきませんので、この矢印は消した方がいいと思います。

あと同じように B から行く四角の抱合体も未同定です。50%未同定ということで、未同定の抱合体の率があまりにも高過ぎる。全体の代謝物の中で最も高いのが未同定のものだったので、ここが一番の問題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。この辺は、事務局の方は農薬抄録の扱いとして、

どのようにいたしましょうか。

○都築課長補佐 一番の問題は、この代謝物が明らかにならないと ADI も設定できないということになってしまうと、今日の審議は結論が出ずということになってしまうんですが、毒性の評価は進めることはできるけれども、一方でこの代謝物について明らかにできるのであれば、事後的にでもいいから抄録を整備する段階で情報を盛り込むようにというお願いの仕方もあると思いますので、その辺はどちらにすべきかをお話ししていただければと思います。

○山手座長 今の点は、本剤の代謝物に対して未同定のものが多いという意見を細川先生からいただいたんですけれども、本日の審議は ADI を最終的に決めるということにおいて、この代謝物の同定が不十分であるということで、どのように進めるかということなんです。どなたか御意見があれば、よろしくお願いします。

○鈴木調査会座長 代謝の試験は確かに古くて、現在の分析法からすると不足的な話がある。ただ、代謝の流れの中で抱合反応の話で極性化するというのは、基本的には水溶化して外に出していく解毒の方の形になりますので、腸管で微生物の酵素によって抱合が外されて、また吸収というようなことで毒性の変化も修飾されるということがあれば別なんですけれども、そのようには見えない。データがないから何とも言えないんですけれどもね。

全体として見て、毒性の表れ方との対比で抱合反応のところは足りなくても、とりあえずは毒性評価はできそうだなという印象を持っているんです。できれば、今の科学の問題であれば、勿論これは標識体を使わなければいけないので、ちょっと大変かもしれないんですけれども、更にこの代謝の過程を明らかにして、追加して抄録に載つけるようにしろというような要求をするのがよいのかなと思っているんですが、具合が悪いでしょうか。

また、私が言っている毒性には、今回の抱合体のところはわからないというのは、問題がないのではないかというような話で、そんなことはないと言われればやらなければならないんですが、いかがなものでしょうか。

○山手座長 細川先生、よろしくお願いします。

○細川専門委員 確かに流れから見ますと、抱合体というのは尿中に排泄されているわけですから、毒性についてはどのくらい影響するか。これだけでは不明な点がありますが、流れだけ見ていくと、これがあるかないかで、それほど大きな違いがあるとは思えない。

ただ、この抱合体の種類によっては気になる点があるので、そこところは少なくともどんな抱合体ができるのか。ヒトでは無理かもしれないんですが、ラット、マウスなどで抱合体の検査をしてほしい。

229 ページに、ヒト、ラット、マウスのそれぞれの尿中における代謝物が表でまとまっているんですが、確かに極性物質として出ているのは尿中一番多いので、抱合体になるところへ出ていくというのは先生の指摘どおりだと思います。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、本日の審議を進めるに当たりまして、この点は細川先生の方から、抱合体は未同定であるということで、これは事務局の方から製

造者の方に依頼していただいて、追加資料なり追加検討。もし何か問題があるようでしたら、その後の審議でまた考えていくという、とりあえず本日は ADI 設定という形で毒性試験を中心に進めていきたいと思っておりますけれども、そういうことでいいでしょうか。ほかの委員の先生方で御意見があれば、よろしくお願いします。

ないようでしたら、細川先生、そういうことで審議を継続させていただきます。ありがとうございました。

それでは、続きまして、植物体内運命試験の方から、また事務局の御説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 植物体内運命試験について御説明申し上げます。ここの部分には田村専門委員、石井専門委員から修文の案をいただいております。先生方にお配りしているとおりでございまして、例えばリンゴの試験では、温室内で行われた実験であるということを明記すべきという趣旨かと思っております。

そういった要素が抜けていて、絶対に入れなければいけないところというのがきつ々しいと思っておりますので、その辺は先生方と相談して追記させていただこうと思うんですけれども、基本的にはこの実験につきましては、農薬抄録を見れば細かいデータがわかるということと、農薬抄録も併せて公開になりますので、こちらの評価書の方はできるだけ簡潔に記載をしたいという趣旨で書いております。

植物体内運命試験の中身に移りますと、リンゴ、レモン、西洋ナシ、キュウリ、インゲンマメの 5 つの作物で植物体内運命試験が実施されております。いずれも主要な代謝物は B 及び C でございました。親化合物も結構な用量で果実の表面に残っているというようなことが出されております。

9 ページの下段に行きまして、これが唯一 GLP 対応の試験でございます。フェニル基の炭素を ^{14}C でラベルいたしましたアミトラズを用いまして、レモン 1 個当たり $0.155 \sim 0.174\text{mg}$ の用量でアミトラズを散布したものです。それから、約 10 倍量を処理したものを用意いたしました。収穫 43 日前、15 日前の 2 回散布しております。試料は 1 回散布直後、2 回散布後、2 回目の散布から 15 日後に採取をしております。

1 倍処理区では果皮中で最も多く検出されておまして、果皮の表面に 22.2%、果肉中に 14.2% の残留放射能が得られております。これに対しまして、10 倍処理区では果皮の表面に残る量が 58.6%、果皮中に 34.8%、果肉中に 6.6 % が浸透しているということがわかります。

主要な代謝物は B で、1 倍処理区では約 3 割、10 倍処理区では 12.7% を占めました。ほかに微量代謝物として C、D、E、F、G、H が認められております。

親化合物は 1 倍処理区では 18% 程度、10 倍処理区では 6 割程度認められております。

主要代謝経路は、加水分解によって起こると思われる *N*-メチル部位の開裂による主要代謝物 B と C の生成であったということになっております。

植物代謝については以上です。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、この分野を見ていただきました田村先生の方から、御意見やコメント、何か審議事項があれば、よろしく願いいたします。

○田村専門委員 実はこの試験がかなり古いということで、非常に問題ではないかと思うんです。したがって、石井専門委員の方からも御指摘があったように、一体ここは何を見て判断したらいいんだろうかというところで、正直迷ったところです。

先ほども細川専門委員の方から御指摘がありましたが、やはり未同定の化合物が結構あるということが1つ。それと、アミトラズは親化合物が不安定だという記述が動物の方にあります。親化合物が餌に入れてやると不安定だから、代謝物も含めてすべて試験しなさい。私の方のコメントの中にも入っておりますが、そう書いてあるにもかかわらず、作物代謝のところでは親化合物がたくさん残っているんです。そのところの整合性がよくわかりません。

お手元の資料の271ページの植物でだけ見つかるというDという化合物ですが、この代謝マップがアミトラズAから直接Dに来ています。これは恐らくCとEからできにくる。CとEが縮合してDになる。間は抜けていますけれども、AからDへ直接こういうパスではなくて、CとDがシッフベースをつくっているのではないかと思います、メーカーの方に一度御確認していただきたいと思います。

○山手座長 今の代謝物の件に関しては、先ほどの細川先生の件も含めて、もう一度確認をよろしく願いいたします。

データが古いということなんですけれども、この辺りは事務局の方ではどのようなお考えで、この農薬抄録を扱うかということなんですけれども、よろしく願いします。

○都築課長補佐 もともと日本国内で農薬の登録に必要な試験データをつくる大元になっているテストガイドラインなんですけれども、これが平成12年に一番最初にリリースされました。

その後、何回か改訂作業を経まして、現在、平成17年に出されたテストガイドラインが広く使われているんですけれども、このアミトラズにつきましては、これらのテストガイドラインができる前に既に農薬登録が国内でされておりまして、テストガイドラインができた段階で、これに沿っていないものは全部使えないということになってしまうと、かなり混乱が生ずるということで、このテストガイドラインができる以前に既に登録を取得している剤については、過去はこのガイドラインを適用しないということになっておりました。

その措置がいまだにアミトラズにも生きていて、追加のデータというんですか。今日のテストガイドラインに沿ったものが提出されずにいるという状況かと思います。

こういったことへの対処として、どうしても評価に耐えない。これがないとADIが設定できないということであれば、我々の専門調査会としてデータを要求せざるを得ないんだと思います。

ただ、ADIの設定はできるけれども、追加的に出していただくのが望ましいということ

であれば、ここは ADI は設定していただきつつ、例えば次回の適用拡大をするときには、その作物残留試験をやるときに、併せて植物代謝のデータを取るとか、こういうお願いをすることはできると思っております。

○山手座長　ありがとうございます。平成 17 年のガイドラインに準拠すれば、今回の農薬抄録にある範囲内で一応この評価書は書けるのではないかという事務局の御判断なんですけれども、その辺は田村先生はどうでしょうか。石井先生も含めて、古いデータをどのように扱うかという、これはこの専門委員のもう一つの考え方にもなると思うんですけれども、御意見があれば、よろしくお願いします。

○田村専門委員　大変僭越ですけれども、気になったものですから、事前に事務局の方へ問い合わせさせていただいていたのは、平成 14 年 2 月 28 日に食品衛生調査会というところで、この化合物を既に評価済みであるというのが、実はここに書いてあったんです。

では、どういうふうに評価なさったのでしょうかということで、私はもし資料があればということでお尋ねしたんですが、今、事務局の方から御説明があったように、既にこの試験についてのガイドラインというのは平成 12 年 11 月に局長通知で出ている。ということは、このガイドラインがもうあったということですね。ガイドラインがあった上で、14 年に見直しをしている。

もしそれが不備であったら、そのときに不備ですよと、今、事務局の方から御指摘になったように、これまでにそういう対応をしておきなさいということができたのかなと思ったんです。

○山手座長　いかがでしょうか。

○都築課長補佐　これは実は平成 14 年の薬食審に鈴木座長が出席されているんですけれども、その当時、先生はかなりお忙しかったということなんです、もし何か記憶があったら。

○鈴木調査会座長　これは実は事務局の方から、この案のところに「現在のような評価書を作成していませんでしたので」、とあるのですが確かに現在のようなではないんですが、評価書はつくっているんです。ページにすると 6 ～7 ページぐらいかな。ものすごく大ざっぱな話でして、今の評価書に合わせると総合評価のところに相当するような書き方になっているんです。ですから、評価書がないわけではないです。

ただ、入手できたとしても意味がないというのは、この代謝に関わる問題に関してもそうかもしれない。出席していた方の中に、あのとき石井先生はいましたか。いないですね。代謝の先生が見当たらないんです。

その意味で、私自身もかなり忙しかったこともあって、大事な記憶が飛んでいるんです。このときに 0.0025 と ADI を決めているんですけれども、それより前はこの半分の量だったというんですね。今回、見てみると、前はどのデータを基にして決めていたのかが全然わからない。

その辺のところを関与した方にお聞きになっても、恐らく私がそういう状況ですから、

どなたかいれば別なんですけれども、どう考えてもその辺りは見当たらないような気がするんです。

ですから、ここに何でこんなことを書いたのかがよくわからないんですけれども、一応その審査はされましたよというだけのことで、今日この場所できっちり議論して、見ていくしかないのではないかと思います。すみません。

○山手座長 ありがとうございます。ということになりますと、今、田村先生の方からも御指摘がありましたように、やはりデータが古い。幾つかの植物についての調査が十分でないということもあるんですけれども、その辺りは先ほど事務局の方からお話をいただきましたように、メーカーの方に再度その新しいデータがあるならば提出を依頼する。あるいは、なければ、今後そのデータを逐次追加させるという方向で依頼する。

本日の審議に関しましてはどうしましょう。毒性の方がかなり中心になっていくかと思えますけれども、進めさせていただいていいでしょうか。田村先生と石井先生。

○石井専門委員 一言だけ。植物代謝の代謝物の同定率については、特に何かガイドラインがあるわけではないんですが、一応世界的にやられているのを見ますと、かなりの率でこの同定率を上げる努力はするんですけれども、必ずしもすべてを同定しろとは言っていないで、いわゆる進行方向といいますか。代謝される方向性を示せということで、かなりの部分を推定ができる。

同定というのを全部やれというと、ほとんど不可能になってしまいますので、推定も含めて、かなりの部分を明らかにしめせというような考え方。国内ではあまりその辺を数字で何%まで同定しろとか、何%まで推定しろとかいうことを数字で示されているわけではないので、それはここの調査会が判断するしかないと思うんです。9割同定しろなどというと、ほとんど無理だと思います。

ただ、植物の場合の抱合体のでき方というのは大体糖が多いということと、確かにときどきアミノ酸がくっ付いたものがありますが、それは珍しいので、大抵の場合は簡単な薄い酸で加水分解できるようなものが多い。

しかも相手がカルボン酸であったりしますので、多分グルコースか何かその辺に近いものだろうというようなことで、中にはその糖の種類まで同定している場合もあります。だから、それは試験によって随分差があります。古いものというのは、やはりそこまではなかなかやっていないことが多いですね。

先ほど、代謝物 D の話が出ましたが、確かにどうやっていきなり親化合物から D ができるのかという説明は難しいと思うんですね。今、田村先生がおっしゃった考え方の方が合理的だと思うんです。D ができているということは確かにそうなのでしょう。けれども、できる線の引き方が間違っているのではないかと思います。国連の評価の方も、こういうものは書いていないです。線の引き方も多少マップが違いますね。だから、多分代謝の線の引き方が違うのではないかと思います。

○山手座長 わかりました。どうもありがとうございます。

ということですので、確かにメーカーから提出されました、この農薬抄録の代謝物の記述。代謝の方向とか、まだ問題があると思いますので、その辺はメーカーの方に聞いていただくとのこと。先ほど言われました植物のデータ。これは逐次新しいもの、あるいは今後検討させる。

もう一つは、石井先生、田村先生から出していただいた修文案なんですけれども、非常に丁寧な修文をいただいています。事務局はほかの評価書との整合性という意味で、書く量とか書く内容というのがある程度ブリーフになってきているのではないかなと思うんですけれども、この辺りは両先生と事務局の方で修文の案をもう一度話し合いしていただいて、検討していただくということでいいでしょうか。

○田村専門委員 はい。

○山手座長 そうすることで、事務局の方はよろしく願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。では、田村先生、石井先生の御指示をいただきながら、修文させていただきます。

○山手座長 よろしく願いします。

○田村専門委員 あと一つだけなんですけれども、抄録の方ではなくて、INCHEM の方の英語のデータです。これの 3 枚目に代謝マップがあります。この代謝マップは、実は C から D ができるといふふうになっているんですが、この D の横の化合物の構造式で水素が抜けていますので、ここに水素を付けておかなければならないと思います。4-Formamido-*meta*-toluic acid と書いてありますが、ここの N のところに水素が抜けています。御訂正をお願いします。

○都築課長補佐 そうですね。

○山手座長 どうもありがとうございました。確かにおっしゃるとおりだと思います。これは向こうの評価書を書かれた方に、機会があればということになるかと思います。

それでは、植物体内運命試験の方はこういう形にさせていただいて、続きまして、土壌中の運命試験の御説明をよろしく願いいたします。

○都築課長補佐 「3. 土壌中運命試験」から「5. 土壌残留試験」まで、まとめて御説明させていただきます。先生方、抄録の 271 ページの分解の経路図を見ながら、御説明を聞いていただければわかりやすいかと思います。

「(1) 土壌中運命試験」でございます。好氣的条件と嫌氣的条件で行われておりまして、好氣的条件では 90 日後までに 15.2~23.7%の二酸化炭素が発生したということで、無機化が進みやすいということが言えると思います。一方、嫌氣的土壌中では 90 日後までに CO₂ は 7.1 ~12.9%発生しているという状況でございます。

無菌的な土壌では二酸化炭素の発生は認められなかったということですので、微生物的にこういったものが生成しているんだろうということがわかるかと思います。主要分解物はいずれの土壌、条件下でも B、C、E といったものでございます。滅菌、非滅菌にかかわらず、アミトラズは処理後 1 日以内に半減をいたしました。こういったことから、動

物、植物でみられたのと同じように、*N*-メチル部位の開裂とそれに続く酸化ということで代謝が進んでいくものと思われます。

土壌吸着試験なんですけれども、これは分解が早くて吸着係数が算出できなかったという事になっております。

「4. 水中運命試験」でございます。まず水中光分解試験でございますが、アミトラズの分解には河川水中の微生物が関与する割合というのは極めてわずかであろう。水の中に入るとすぐに主要分解物 B が生成し始めて、アミトラズの減少とともに 24 時間後までは代謝物 B が増えていって、その後、代謝物 B も減少に転ずるということになっております。推定半減期は、河川水中で 0.8 日、滅菌蒸留水中で 0.5 日でした。これは太陽光下での半減期に換算すると 5.1 日、2.8 日でした。

加水分解試験が行われております。pH5、7、9、それぞれの緩衝液中で加水分解試験が行われておりまして、pH5 では半減期 2.1 時間、pH7 で 22.1 時間、pH9 で 25.5 時間ということで、酸性条件で分解しやすいということがわかりました。分解物はいずれも C、B、E で、どの試験水でも C の生成が最も多かった。

11 ページ上の「5. 土壌残留試験」でございます。表 1 のとおりでございまして、圃場中では半減期が早過ぎて推定できなかった。容器内試験でも約 3 時間という結果になっております。

「6. 作物残留試験」。これは評価書の一番最後の 36 ページに作物残留試験成績を一覧で書かせていただいております。これは親化合物と代謝物 B について測定を行っておりまして、親化合物は幾つかの作物で検出限界未満になっているんですが、親化合物よりもほとんどの作物で代謝物 B の方が多く残留しているという結果がうかがえるかと思えます。一番多く残留しているのは、これで見ますとミカンの果皮で代謝物 B が 1.39ppm 残っているのが最大かと思えます。そのとき親化合物は 0.386 です。親化合物よりも代謝物 B の方が多く残るという状況がうかがえるかと思えます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、石井先生の方からコメントをいただいているようですが、何かありましたら。

○石井専門委員 このもの自身は、先ほど代謝の中では親が結構残っておるという話が出たんですけれども、やはり温室の中では安定かもしれませんけれども、環境中では親化合物はかなり分解しやすい感じがします。この作物残留試験もそういう結果を示しております。

ただ、これは EPA などの分析を見ますと、加水分解した後に B を測定するような方法で、親と分けて測るようなことをしていない。トータル B を測って、それを親に戻して基準値をつくっているようです。日本の場合も親と代謝物 B をそれぞれ測定はしておりますが、多分日本の方が分析法としてはやりやすいと思えます。アメリカは何か特殊なガラス器具を使っております、あれはなかなか手に入るような器具ではなさそうですので、私

もやったことはないんですけれども、そういうものでやはり B が残りやすいということは一般的に言えるようです。

○山手座長 ありがとうございます。田村先生、何かコメント、審議事項があれば、よろしくをお願いします。

○田村専門委員 実は ADI の設定には外国の方では代謝物 B を念頭に入れてということですので、作物残留では B がメインで残っているということですので、そこは検討しなければならな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。確かに代謝物 B、C には毒性が若干あるというデータもあります。その辺りは動物一般毒性試験の方でこれから評価していきたいと思いますので、よろしくお願いします。そのほか、委員の先生方から御意見はないでしょうか。

それでは、一般薬理試験の方の説明をよろしくお願いします。

○都築課長補佐 わかりました。11 ページの下段「7. 一般薬理試験」から御説明させていただきます。これは幾つかの試験区で無作用量が取れていないという状況がございます。また、さまざまな症状が出ております。

まずウサギの経口投与での体温降下試験でございまして、25mg では軽微、50mg では急激な体温降下が観察されております。発熱物質の影響というところでも温度上昇を抑制するというような傾向が出ております。

筋弛緩でございまして、これは軽度な影響が出ておりまして、回転棒法のみ投与 1 ～4 時間後に 10 例中 2 例で筋弛緩作用が観察されております。睡眠作用でございしますが、睡眠持続時間の軽度な延長が見られた。自発運動量につきましては、明らかな自発運動量の抑制が見られているということです。

自発性脳波の影響でございまして、依存量を使いまして 25～50mg 投与いたしましたところ、投与 1 ～2 時間後に律動性が不規則～消失、4 時間後に死亡という例が出ております。

循環器系への影響でございまして、これはまず耳の静脈に注入いたしましたところ、血圧の降下とか呼吸の興奮が認められた。ただ、心電図への影響は認められなかったという影響が出ております。

腎臓への影響でございまして、尿量が軽度に増加、ナトリウム、カリウムの顕著な減少。一般尿検査にてブドウ糖が陽性になるというような症状が見られております。

摘出腸管を用いました平滑筋に対する影響では、腸管運動の抑制、緊張低下、運動の不規則、振幅減少等が見られました。コリンエステラーゼの活性は阻害しないという結果です。

皮膚刺激、眼刺激、毛細血管の透過性については、皮膚刺激は中程度、眼刺激性は穏やかな刺激ですが、その後回復。毛細血管の透過性は影響なしという結果が出ております。

血液の影響でございまして、投与 2 ～4 時間後に凝固時間の短縮傾向、溶血性は認められずという結果が出ております。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。続きまして、急性毒性の方もよろしくをお願いします。

○都築課長補佐 では、続けてまいります。「8. 急性毒性試験」は 13 ページの表を御覧いただきたいんですけども、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ、ヒヒを用いて試験が行われております。

これで見ますと、ラット、マウス、モルモットでは毒性が中程度、それほど強くないという結果かと思えます。ウサギについては最小投与量で影響なしということで、はっきりわからないんですが、ビーグル犬とヒヒについては LD₅₀ が 100 mg/kg 程度ということで、ほかの動物種に比べてビーグル犬とヒヒで強い毒性が出ているということがわかります。

投与したときの影響なんですけれども、自発運動の低下ですとか中枢神経系の抑制といったような神経症状を思わせる症状が各動物で検出されております。

代謝物 B を用いた試験が、ラット、マウス、ビーグル犬で行われておりまして、これらは親化合物よりも低い用量で毒性が出ているということがわかります。

代謝物 C につきましては、経口投与で行われておりまして、これは比較的毒性が弱いという結果かと思えます。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。今、一般薬理試験と急性毒性試験の御説明をいただきましたけれども、今日、泉先生は御出席なさっていませんけれども、私自身はコメント等は受け取っていませんが、事務局の方はいかがしてまいりますか。

○都築課長補佐 いただいております。

○山手座長 吉田先生、どうでしょうか。

○吉田専門委員 この薬理試験はかなり高用量で行われているんですけども、幾つか毒性に関連しておりまして、例えば今後出てまいりますイヌの試験では、傾眠とか行動抑制ということがしばしば出てくるのですが、やはり睡眠作用のところを見ますと、かなり高用量ですけども、睡眠持続時間の軽度な延長等が認められますので、これは毒性にも関わってくるような所見だと思います。ただし、非常にこれは高用量投与での結果であるということを付け加えたいと思います。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。事務局の方の評価書の記載でいいということですね。注意事項ということで、我々がこれから評価する上で気を付けないといけないということですね。ありがとうございます。

私の方も特に一般薬理、急性を見せていただきましたけれども、特にコメント、審議すべきものはないと思います。

続きまして、眼と皮膚の刺激性、よろしくをお願いします。

○都築課長補佐 急性毒性のところでは農薬抄録の記載と 14 ページの中ほどの JMPR の評価が出ておりまして、この記述をどちらか整理しないといけないと思っているんです。

○山手座長 整理するといいますと。

○都築課長補佐 恐らく抄録に書いてあるデータのうち、代謝物 F が載っていないんですが、JMPR の方には代謝物 F が載っているというようなことがありますので、できましたら JMPR の評価、表 4 に載っているもので農薬抄録にないものを表 3 に書き加えていくというような感じで整理をさせていただいて、1 回つくり直したもので、また先生方に確認いただくという手順でよろしいでしょうか。

○山手座長 今の事務局からの御提案は特に御異議なければ、それでお願いいたします。

○鈴木調査会座長 一応、今のでわかると思うんですけども、大事なことは代謝物の中で B がかなり毒性が強いよということと、今、F の話が出てきたんですが、これは普通並みの非常に低い毒性なので、今、言ったような確認する程度の話で済むだろうということ。それから、若干種差がありますねということ。その辺を評価書の中にうまく織り込めばいいのかなと思います。

だから、JMPR タイプにするか EPA にするかオーストラリアにするか。その辺りのところをもう一度確認の上ということですね。そうしていただければと思います。

○山手座長 ということですので、急性毒性における代謝物の B、C、F とありますが、その毒性の強さと種差を含めて、これの追記をお願いしたいと思います。特に B は確かに重要だと思います。

お願いいたします。

○根岸専門委員 気がついたんですけども、表 4 の下に EPA のことが書かれてあります。その中には、今、種差があるということだったんですけども、種については記載されていないんですが、これは書かなくてもよろしいのでしょうか。一応見ればラットだとか文書の中にはあったと思うんです。

○山手座長 事務局の方いかがでしょうか。EPA の記載のままなんですけれども、どうでしたか。

○都築課長補佐 EPA の判断として、ここに書くまでもないだろうというのがあったのかもしれませんが、JMPR はそのところをイヌは感受性が高いとか書いていますので、先ほど先生方の御指摘もありましたし、うちとして書くのであれば、B がやや強いということ。種差があって、イヌとヒヒが若干感受性が高いよだという記述を入れていこうかと思っております。

○山手座長 特に EPA はどういう意図があって書いていないかということとはわからないということですね。

○都築課長補佐 はい。

○山手座長 ありがとうございます。根岸専門委員、そういうことでいいですか。

○根岸専門委員 だから、EPA の文章の中には、これはラットでやったとか、それぞれ書いてあったと思うんです。それが抜かしてあるのはどうしてかなと思ったただけなので、特に書く必要がないということで、データ自身がラットやウサギのデータで、イヌのよう

なデータではないので、それはいいとみなされたのかなと思ったんですけども、ほかとの整合性を考えたら、書いていないのがおかしいかなと思っただけです。

○山手座長 いいでしょうか。今後はやはり動物種。

○都築課長補佐 あったと思います。すみませんです。

○山手座長 ありがとうございます。では、続きまして、刺激性の方をよろしく願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、14 ページ下「9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」を御説明させていただきます。

NZW ウサギを用いまして、眼刺激性、皮膚刺激性が実施されました。アミトラズは、眼に対して軽微ないし軽度の刺激性、皮膚に対する刺激性は認められませんでした。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験では、Buehler 法では陰性、Maximization 法では顕著な皮膚感作性が認められました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。刺激性に関しまして、EPA ですけれども、これはどちらも陰性という記載になっていますが、この理由は読む限りではわからなかったんですけども、農薬抄録を見る限りでは、やはり Maximization では感作性がありますので、こちらの事務局の方の評価書のたたき台でいいかと思います。

吉田先生、いいでしょうか。

○吉田専門委員 私も事務局のでよろしいかと思います。

○山手座長 この刺激性に関しまして、コメントや審議事項があれば、どなたかほかの委員の先生方。

ないようですので、亜急性毒性試験の方の御説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 「10. 亜急性毒性試験」につきましては、代謝物も含めまして、9 種類の実験が行われております。御説明申し上げます。

まず1つ目がラットの90日間亜急性毒性試験でございます。強制経口投与で0、3、12mg/kg 体重/日の投与が行われております。これより上の用量で50、200mg という投与も設けたんですが、ともに7日目で中止をしたと書いてあります。12mgの投与群で体重増加抑制、肝臓の絶対重量、比重量の低下が認められたということで、肉眼的な病理組織学的な検査で所見は認められませんでした。この12mgを毒性の発現した量ととらえまして、無毒性量は雌雄ともに3mg/kg 体重/日と判断した。これは JMPR、農薬抄録、EPA とともに同じ結論でございます。

マウスを用いました90日間亜急性毒性試験が行われております。混餌投与で投与量は0、100、200、400、600、800ppm でございます。この試験では闘争による衰弱のため、100ppm 投与群雄2匹、600ppm 投与群雄4匹を切迫屠殺いたしました。

400ppm 投与群の雄で攻撃行動の増加、体重増加抑制、飼料効率の低下等が観察され、雌では200ppm以上の投与群で体重増加抑制等が認められました。こうしたことから、本

試験の無毒性量は雄で 200ppm、雌で 100ppm と判断をいたしました。これは農薬抄録、JMPR、オーストラリアともに同じ結論に達しております。

ここで JMPR が雌雄の区別なく 100ppm としているんですけれども、吉田先生からは、雌雄それぞれで LOAEL を設定したいという記述をいただいております。通常これまでそうしていますので、その方がよろしいかと私も思います。

(3) イヌでの 90 日間亜急性毒性試験でございます。ビーグル犬一群雌雄各 2 匹を用いたカプセルを用いての経口投与試験が行われております。用量設定は 0、0.25、1.0、4.0mg/kg 体重/日でございます。この試験が ADI の設定根拠の候補になっております。

この結果、1.0mg/kg 体重/日以上 of 投与群雌雄で中枢神経系の抑制、運動失調、回帰性の直腸温及び心拍数の低下等々が認められ、こういった症状が認められまして、特にこれが 4mg の投与群ではより顕著でしたということで、LOAEL を 1.0mg といたしまして、本試験の無毒性量は雌雄ともに 0.25mg/kg 体重/日であると判断いたしました。ラット、マウスに比べて、やはり低い用量でイヌでは毒性が出ているということです。

ここで山手座長から、0.25mg の中枢神経系の抑制の記載があるということですが、これをどうしようかということなんですけれども、後ほど御審議いただきたいと思います。

16 ページの (4) 21 日間の反復経皮毒性試験がウサギで行われております。

ウサギで、原体、0、50、200mg を皮膚に塗るという試験が行われております。この試験では、無毒性量が設定できませんでした。症状としては、沈静作用とか、体重、摂餌量の低下等が認められました。

17 ページに移りまして、(5) の 21 日間反復吸入毒性試験でございます。ラットを用いまして吸入試験が行われておりまして、用量は 0.01、0.1、1.0mg/L でございます。

0.1mg/L 暴露群の雌雄で体重増加抑制が認められました。また、暴露後は、指で触ると過敏で、攻撃性が認められたということで、無毒性量は 0.01mg/L であると判断いたしました。

(6) の代謝物の試験でございます。代謝物 B を用いたラットでの 90 日間亜急性毒性試験でございます。用量は強制経口投与で 0、0.25、1、3、12mg/kg 体重/日でございます。

この結果、雌では 12mg で体重増加抑制と肝比重量の増加。雄では、3mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、精巣比重量の増加、雌でもここで副腎比重量、それから子宮の絶対重量、比重量の増加が認められたということで、本試験の無毒性量は雌雄ともに 1mg/kg 体重/日ということになりました。

(7) の代謝物 B のイヌでの試験でございます。代謝物 B を用いまして、ビーグル犬一群雌雄各 4 匹を用いてカプセル投与したものでございます。用量は 0、0.1、0.25、1.0 mg/kg でございます。

0.25mg の投与群で傾眠、体温低下が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに 0.1 と判断いたしました。

(8) の代謝物 F でございます。ラットを用いた試験。これは最高用量でも影響が出なかったということで、無毒性量は 250mg/kg 体重/日ということでした。

代謝物 F のイヌの試験でございます。これも 0、16、40、100 mg/kg という設定で行っていますが、100mg の投与群で何匹かに尿糖ではない尿中の還元物質の重量のわずかな上昇が認められた。ものは何なのかわからないんですが、毒性学上は重要ではないと考えられるけれども、完全に無視することはではないということで、100mg を毒性の発現量ととらえて、無毒性量は雌雄とも 40mg/kg 体重/日と考えたということになっております。

亜急性毒性は以上です。

○山手座長 ありがとうございます。種々の動物の亜急性試験について、少し審議していきたいと思います。

まず、90 日間の亜急性毒性試験のラットから入りたいと思いますけれども、私の方から EPA、JMPR の 50、200 の毒性所見については追記していただいていますので、これで結構かと思います。

EPA の評価書なんですけれども、12mg/kg に irritability と excitability という記載があるんですけれども、この出処がわからなかったの、事務局に問い合わせさせていただいたんですけれども、何かおわかりになったでしょうか。

○都築課長補佐 わかりませんでした。

○山手座長 どう扱うかということになると思うんですけれども、EPA 評価書の 9 ページのところなんですけれども、下から 7 行目のところに「The LOAEL is」というところなんですけれども、これを求めた根拠に irritability、excitability で and reduced overall body と書いてあります。最終的には NOAEL が 3 mg になっていますので、NOAEL には問題ないと思うんですけれども、もし、EPA の評価書も含めるということでしたら、これも追記しておいていただければと思います。

○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。吉田専門委員の方から何かございますか。いいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○山手座長 それでは、マウスの 90 日亜急性試験の方ですけれども、これは吉田専門委員の方から雌雄それぞれ LOAEL を設定すべきだということで、先ほど事務局からありましたように、これは我が国での農薬抄録では、雌雄それぞれ別々に求めていますので、この方針でいくということで、吉田専門委員の方はいいでしょうか。

○吉田専門委員 私も、今、都築補佐から御説明がありましたように、今まで雌雄それぞれ出してきましたので、わかるものについては入れた方がいいと思います。

あと、事務局からのものなんです、EPA の報告書を御覧になればわかるのですが、今回、病理組織学的検査をしていないんです。でも、確認部会では非常に限られた資料を基に評価せざるを得ないので、ただ、やむを得ず決めているという部分があると思います。

ですから、例えば次のイヌもそうなんです、一群たった 2 匹の動物で評価せざるを得ないので、これは非常に限られた動物であるとか、この問題だけではないんですが、この評価はしていなかったということをどこか一覧表に書き入れるようなことをしていませんと、例えばガイドラインにのっとった検査をしたものと、限られたもので評価したということをどこかに入れておく必要があるのではないかと考えております。

そういう意味で、事務局からの病理検査をしていませんというのは、重い書き方だなと思って拝見していました。

○山手座長　そうですね。今は最終的に病理検査をして、正確なデータなり、臨床との整合性を行うというのが基本だと思いますけれども、確かにちょっとデータが古いという点もあるかもしれません。

吉田専門委員の方から、今、いただいたコメントは非常に重要だと思います。メールでいただいたコメントでは、最後の総合評価の辺りにそういう一文を入れたらどうかという提案をいただいているんですけれども、その辺り、事務局の方はどうでしょうか。いただいている提案は、本剤の評価は限られたデータ、あるいは GLP 規制前の毒性試験データを用いざるを得なかったが云々という記載なんですけれども、これは今後のことも含めてどうでしょうか。

○都築課長補佐　総合評価の方で全体を通じて限定的なデータの中で設定したということを入れると同時に、個別の試験ごとに GLP 対応か、そうではないかというのをわかるような形で入れるのがいいかと思うんですが、これは本文中に簡単に一言ずつ試験ごとに入れるというのが親切ではないかと思います。

○鈴木調査会座長　私もそのとおりだと思っているんですが、例えば EPA の報告書を見ますと、今のラットの 90 日の経口毒性のところの書きぶりが、先ほど座長の方から LOAEL のことで irritability と excitability の話がありましたが、その下のところに、まさしくそれが書いてあります。現行のガイドラインを満足していないという話があって、31 ページの方に Toxicity Profile Summary Tables というのがあって、そちらの方にも Unacceptable Guideline という形の記載があるんです。ですから、この程度の記載だったら個別に書けますね。その方が紛れがないだろうと思います。

○山手座長　ありがとうございました。吉田専門委員も、そういうことでいいでしょうか。

○吉田専門委員　中に入れていただくに越したことはないのですが、事務局のお手間を大分増やしてしまうのかなと、ちょっと懸念したものですから、特に異論はありません。

○山手座長　ありがとうございます。それでは、イヌの 90 日間の亜急性毒性試験、これは吉田専門委員の方から幾つか加筆していただいております。私自身、加筆、修文していただいた案で非常にいいのではないかと思うんですけれども、何かそれに関してのコメントを吉田専門委員の方から、いいでしょうか。

○吉田専門委員　はい。

○山手座長　事務局の方もこれで進めていただけるということですね。

○都築課長補佐 はい。

○山手座長 それと、先ほど私の方から提案させていただきましたけれども、0.25 の 1 例に中枢神経系の抑制という記載が JMPR の方の抄録にあります。6 ページの裏になるのでしょうか、これの下から 20 行目のところに、一応、Although という表現になっています。それで、Central nervous system depression、これが 1 例、1 ドックにあったけれども、NOAEL は 0.25 に設定する。

その理由として、投与後、3 時間ぐらいの一過性であったというぐらいのものなんですけれども、この点、吉田専門委員の方、どうでしょうか。非常に軽微な変化です。

○吉田専門委員 先ほど申し上げましたが、たった 2 匹のものなので、パーセントからいうと 50%になってしまいますし、ただ 1 例であるというところなので、私はこれは入れなくてもいいかなと思います。毎日 90 日間投与したうちの 1 回ですので、よろしいかと思ひます。

○山手座長 そうですね。8 週目に投与後、3 時間後一過性であったという所見なんですけれどもね。

ただ、気になるのは、JMPR の抄録にはオールゾーという表現で書いてあります。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 基本的には、このデータは JMPR の方も採用していない。ですから、本当に一過性、during week eight のところで、3 時間後に 1 例、0.25mg/kg のところで中枢神経系の抑制が見られたと書いてあるだけで、継続的なものとも書いていないし、後でまた議論されると思うんですが、2 年のところで同じ用量で実験しているんですが、それは 4 例でやっていると思うんですけれども、そちらではあまりそういう影響が出ていないようなので、この短期間の話のところの、それも 1 回だけの話を、あえて採用する理由はないような気がします。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、この所見は特に追加しないという形でいきたいと思ひます。非常に一過性であるし、先ほどありましたように、それより長い試験では出ておりませんので、特に追記する必要はないということで進めさせていただきます。

続きまして、ウサギの経皮の毒性試験なんですけれども、これは行き着くところ、この試験は評価できないのではないかということになるかもしれません。

吉田専門委員の方はどうでしょうか。

○吉田専門委員 感染症があつたんです。ですから、やはりこれは評価できないということで、先ほどの皮膚刺激性試験のところで、感作性もありますし、このデータはやはり評価できないとした方が私はよいの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。私も EPA のコメントを含めて、感染症、組織検査は十分していないということです。評価できないと思ひます。

そういう意味では、評価書の記載のところは、EPA が記載していますように、動物の感染を含めて、毒性量は設定できなかったというよりも、評価できないとした方がいいん

でしょうか。これはどうなんでしょうか。無毒性量は設定できなかったでとどめておけばいいのか、あるいは評価できない試験であるとした方がいいのか。これは、ほかの農薬の剤も含めて、どうでしょうか。

○都築課長補佐 無毒性量を設定できなかったというところ、ある程度の判断になっているんですが、そもそもの評価に足りなかったというところを前面に出して書いてしまった方ははっきりすると思います。

○山手座長 わかりました。それでは、評価できなかったという方を強調していただくということで、ありがとうございます。

吉田専門委員、そういうことでいいですね。

○吉田専門委員 はい。

○山手座長 続きまして、21日間の吸入毒性試験ですけれども、これは事務局の方から JMPR の方では無毒性量の記載はないということですが、事務局の記載でいいと思うんですけれども、いいでしょうか。

私の方のコメントで、EPA、0.01云々と書いてありますけれども、これは私の見間違いのようで、書いてありますか。

○鈴木調査会座長 抄録に載っていますね。片方の性だけですけれども、雄だったか雌だったか、どちらかですがね。

○山手座長 もう一度見直していたときに見つからなかったもので、ありがとうございます。

この取扱いをどうするかということになりますけれども、たしか雌だったと思うんですけれどもね。

○鈴木調査会座長 農薬抄録の76ページです。21日間反復吸入毒性、ラットの話で、0.01mgの雌の体重増加抑制66%で、有意差0.001というのが、確かにあります。

○山手座長 ありがとうございます。雌で結構重い体重減少があると思います。それ以上、0.1、1.0では雌雄ともに体重減少をしていますけれども、これは雌だけですけれども、これをどう取るか。もし、これを取るとするならば、雄、雌でそれぞれLOAELが違ってくると思いますけれども、吉田専門委員の方、体重減少の件に関してどうでしょうか。

○吉田専門委員 抄録が正しいとすれば、よろしいのではないかと思います。

○鈴木調査会座長 EPAは標準偏差などがないからとか、いろんな話はしているんですけれどもね。

○山手座長 抄録の方にありますので、それでは雄、雌それぞれ別々で、雄のLOAELは0.1、雌は0.01ということにさせていただいて、雌の方はNOAELが設定できないという記載でよろしくをお願いします。どうもありがとうございました。

続きまして、代謝物BとEの亜急性試験なんですけれども、この2つを併せてコメント、審議事項があれば、よろしくお願いします。

特にBの方は、先ほどから出ていますように、作物残留が一番高い代謝物です。記載はこれでいいでしょうか。

F に関して、吉田専門委員の方からコメントが来ていますけれども、これはどうでしょうか。

○吉田専門委員 私の勘違いかもしれませんが、抄録を拝見すると、性別を間違えた分があるというので、例えばそれがどこかわからないと、体重増加抑制とか書いてありますが、雄が必ず重たいはずですので、そういうデータが果たして使えるのかどうかということでコメントしたまでです。

○山手座長 事務局の方は、個別評価、個体評価で何か確認していただいているでしょうか。

どうぞ。

○都築課長補佐 確かに雄、雌取り違えたというのはあったようですが、使わない方がいいということであれば、代謝物 F というのは、それほど毒性的に重要ではなさそうでもありますし、丸々削ってしまってもいいかなという感じもいたします。

○山手座長 これは、個体表とかは事務局にあるんですね。ないんですか。追及しようがなければ、今、事務局から言われたように、削除するということでもいいと思います。あるようでしたら追及していただいて、その辺のコメントなり、記載を変えていただければと思います。

○都築課長補佐 わかりました。このアミトラズの原体を保有している会社に確認をしてみます。

○鈴木調査会座長 ここの書き方なんだけれども、当初 5 匹、5 匹でどの用量群にも雄、雌を割り付けたんだけれども、剖検したところで、実は 100 と 250 の性の識別を誤っていたことがわかったということで、こういう書き方がしてあって、最終的に整理をしたときには、これはもとにさかのぼってデータ整理をし直しているというふうに読めますね。

ただ、1975 年のデータでもあるし、代謝物 F の急性毒性が 1,600mg 超というようなところからすると、これがあっても、なくてもそう大きな問題はなかろうという印象はあるんですけども、どちらでもいいですよ。一応、この書き方をしている限りにおいては、とりあえず雄、雌について修正はされていますというふうに読んだらいいんだと思います。

○山手座長 わかりました。ということは、もう一度メーカーに確認していただいて、かなりメーカーの方でも混乱というか、データの的に不備があるということを認識しているようでしたら、これは削除するということでもいいでしょうか。

吉田専門委員の方から何かございますか。

○吉田専門委員 恐らく、今、鈴木座長がおっしゃったのは、間違えたよと記載してあるけれども、データ自体には修正してあると思うので、そこさえメーカーに確認していただければ、これは代謝物 F であまり毒性の強いものではありませんけれども、情報は多い方がいいので記載したらいかがでしょうか。そこだけ確認していただければいいと思います。

○鈴木調査会座長 一応、JMPR でも使っているから、その意味では、まるっきりめっちゃめっちゃなデータではない。

○山手座長 多分メーカーもかなり調べ上げて、こういう記載にならざるを得なかったという経緯があるかもしれませんので、それでは、もう一度確認していただくと同時に、それはそれであるならば、この記載のままにしておくということで進めたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

イヌの F の亜急性試験に関してはいかがでしょうか。特にないようでしたら、私はこれで結構だと思います。

○鈴木調査会座長 書き方なんだけれども、23 行目のところで「100mg/kg 体重/日が雌雄において還元物質の尿排泄に影響を及ぼす境界と考えられたため」というんだけれども、前の方で何か書いてあるのか、グルコース以外の還元物質という意味なんですね。

○都築課長補佐 尿糖以外の還元物質です。

○鈴木調査会座長 何か、わけのわからない話になっているので、代謝の先生、何かその辺でわかりやすい表現があれば、教えていただくといいんですが。

○山手座長 いかがでしょうか。尿糖以外の還元物質ですね。これは、農薬抄録の方にはどのような記載になっていたんですか。

○鈴木調査会座長 グルコース以外の 169 ページ。昔だと銀鏡反応か何かで糖の反応でやりますね、あの辺のところだと思うんです。

○山手座長 すみません、何ページになりますか。

○鈴木調査会座長 169 ページです。尿検査の項目のところですよ。

○山手座長 記載の方法としては、169 ページに書いてある記載の方がいいんでしょうか。

○鈴木調査会座長 わからないでしょう。

○山手座長 鈴木座長の方は、還元物質はそのままでもいいということで、これを付け加えるということですね。

○鈴木調査会座長 グルコース以外あるいは尿糖以外というのを入れておかないと、上の方の 20 行目か何かに書いてあるんですけども、それで足りるのであればそれでいいですけども、23 行目をもう一遍復活させておいた方がよくないかと思ったんですけども、無駄であれば、前に書いてあるので大丈夫だということであれば、これでいいと思います。

○都築課長補佐 書いておきましょうか。

○山手座長 よろしく願いいたします。それでは、続きまして、慢性、発がん性の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、18 ページの下段の方の 11 番、慢性毒性及び発がん性試験について御説明をいたします。

全部で 5 つの試験が行われております。まず、1 つ目がイヌの 2 年間慢性毒性試験でございます。

ビーグル犬、こちらは一群雌雄各 4 匹を用いてカプセル経口投与で実験が行われております。

その結果、1mg の投与群で軽い中枢神経系の抑制、それから雄 1 匹で軽い低体温が認められた以外、検体投与に関連する変化は認められなかったということで、無毒性量は雌雄ともに 0.25mg/kg 体重/日であると判断されました。これも後ほど ADI の設定根拠になっております。

(2) のラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性試験でございます。一群雌雄各 40 匹を用いまして、混餌投与 0、15、50、200ppm の投与が行われております。

この結果、200ppm の投与群で神経過敏、興奮性、攻撃性が認められ、特に雌で多く認められた。

こういったことがあって、本試験の無毒性量は雌雄ともに 50ppm と判断されました。発がん性は認められませんでした。

それから、(3) のマウスを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。

ICR マウス一群雌雄各 100 匹を用いまして、混餌投与で実験が行われております。投与量は 0、7、25、100、400ppm でございます。

この結果、100ppm 以上投与群の雌雄で、立毛ですとか自発運動の低下、雄で体重増加抑制、雌で飲水量低下が認められました。更に、25ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められました。

したがって、無毒性量は雄で 25ppm、雌で 7ppm と判断されました。発がん性は認められませんでした。

山手先生から、これは評価できないのではないかというコメントが出されております。

それから、4 つ目の試験、マウスを用いました 18 か月間の発がん性試験でございます。

CFLP マウス一群雌雄各 50 匹を用いまして、混餌投与で試験が行われております。投与量は 0、25、100、400ppm でございます。

これでは、400ppm 投与群の雌雄で摂餌量の増加、100ppm 以上の投与群雌雄で体重増加抑制が認められました。また、400ppm 投与群雌にリンパ細網細胞系腫瘍が認められました。発生頻度の増加が認められました。

そのほか、臓器重量、それから病理組織学的検査において検体投与に関連する変化は認められませんでした。そういうことで、本試験の無毒性量は雌雄とも 25ppm、発がん性については 400ppm 投与群、雌でリンパ細網細胞系腫瘍の発生頻度増加ということが認められました。

(5) の 2 年間発がん性試験でございます。マウスを用いて行われております。

B6C3F1 マウス一群雌雄各 75 匹、混餌投与で 0、25、100、400ppm の投与が行われております。

これでは、100ppm 以上投与群で体重増加抑制、それから摂餌量の減少、雄で攻撃行動、雌で M/E 比低下が認められたということ。

それから、400ppm 以上投与群の雌において、肉眼的病理検査で肝腫瘍の発生率増加が

認められました。

以上から、本試験の無毒性量は雌雄とも 25ppm、発がん性については 400ppm 投与群の雌で、肝腫瘍の発生率が増加したということから、発がん性については 100ppm が無毒性量かと思います。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、まずはイヌの 2 年間慢性毒性試験についてですけれども、特にコメント、審議事項がなければ、次に進みます。

続きまして、2 年間のラットの慢性／発がん併合試験。これに関して、私の方なんですけれども、EPA の方で、「神経過敏、興奮性」云々とあるんですけれども、この辺りは EPA は個体表から何か持ち出しているのか、あるいは農薬抄録で見当たらなかったんですけれども、事務局の方で確認していただいているのでしょうか。

○都築課長補佐 これは抄録には載っておりませんでしたので、メーカーの方に確認して、こういう症状があるということであれば、記述を EPA の方の記述に改めたいと思います。

○山手座長 わかりました。よろしくお願いいたします。

それと、吉田専門委員の方から幾つかコメントがありますけれども、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 これは、今回だけではないのですが、できれば発がん性につきましては、もし頻度表があるならば、それは出してほしいと思います。やはりこれは発がん性の判定ですので、それをどう解釈するかというのは、それぞれ評価する担当の人たちの間で決めていきますので、もしあるのならば出してほしいと思いました。

今回、ラットの発がん性は EPA のデータによりますと、アクセプタブル・ガイドラインと書いてありますので、十分なデータ量があったはずですので、できれば記載してほしいと思って書きました。内容については、特にございません。

○山手座長 ありがとうございます。これも併せて頻度の表があれば、メーカーの方に依頼していただければと思います。

○都築課長補佐 これは、いただいた上で抄録に記載を追加するということですか。

○吉田専門委員 そうです。

○都築課長補佐 わかりました。

○山手座長 お願いします。続きまして、マウスの慢性／発がん性の併用試験ですけれども、ICR、CFLP マウスとありますけれども、この ICR に関して私が評価できないのではないかと書きましたのは、結構 400ppm で早期死亡があったということで、それをどう評価するのかなという疑問が一つありました。

それと、マウスの発がん性試験は 3 本行われているんですけれども、ICR マウスに関しては EPA、JMPR とも評価対象として記載がないんです。

ということは、何か十分な評価ができない理由があったのかなというのを少し疑ったんですけれども、一応、農薬抄録の方にありますので、それをそのまま記載されているので、これでいいかなと思っています。少し疑問点が残りますけれどもね。

○鈴木調査会座長 確かに、マウスの ICR の系統なんですけれども、1983 年に日本の実医研というところでやったデータなんです。これが、JMPR とか EPA に提出されていなかった可能性は十分にあると思います。申請したのはだれかという話のところ、いろいろするんだと思うんですけれども、ですから、あるのだから、もしこれが評価できるのであれば評価すればいいんです。それがだめだという理由が何か別のところであれば、それはまたそれでそうされればいいと思います。

○山手座長 わかりました。農薬抄録に書いてありますので、この形の記載で結構だと思います。

続いて CFLP のマウス発がん性試験に関して、吉田専門委員の方から腫瘍の表現の修正依頼があります。これでいいかと思います。

それと、この試験は 1976 年に行われているんですけれども、この試験に関しましては、EPA では記載がないんです。JMPR では評価として載せてありますけれども、EPA ではありません。データが古いというのが理由かなという気がしますけれども、これも農薬抄録にある限りでは、こういう表現でいいのかと思います。

ただ、一点気になるのは、リンパ細網細胞系腫瘍の発生機序が「事務局より」というところに書いてありますように、病理発生がよくわからない表現になっていますので、少し気になるところはあります。

あと、本当は CFLP の背景データというのがあれば、リンパ性の細網細胞系の腫瘍の発生がいかなるものであるか評価しやすいんですけれども、私は正直言って、この系統のマウスの情報を持っていませんので、もしメーカーにお聞きしていただいて背景データがあるようでしたら、参考までにいただければ大変助かります。

このマウス、あるいは背景とか、吉田専門委員は御存じですか。

○吉田専門委員 存じ上げませんが、リンパ細網細胞系の腫瘍というのは、非常にマウスでは一般的なもので、例えば ICR などでもよく出ますから、系統は存じ上げませんけれども、出た腫瘍としては、マウスで一般的なものが増えたかなという程度で見ておりました。

○山手座長 記載はこのままで、抄録を基準にこの形の評価書にするということで進めさせていただきます。

あと、次の B6C3F1 に関しましては、EPA なり JMPR もすべて評価対象になっています。比較的新しい試験ですので、評価は十分耐え得るものだと思います。

これに関しまして、吉田専門委員の方からコメントがありますので、よろしくお願いします。

○吉田専門委員 申し上げます。これは抄録に、たしか頻度が出ていたと思いますので、ちょっとお待ちください。

抄録の 88 ページからマウスのまとめがあるのですが、私が申し上げたのは、肺の腫瘍についてなのですが、98 ページに全動物の腫瘍のうち、肺の腺腫、上から副腎、ハーダー線、肝臓と続いて肺がございますけれども、コントロールと比べて、ここでは有意差の検

定が付いておりませんので、若干この数字だけを見ますと、増加傾向があるように思いますが、有意ではないので、これについてはよろしいかと思えます。

肺の腫瘍についてはマウスで非常に、これもよく見る腫瘍のうちの 1 つですので、有意差がないので、これについては投与の影響としなくてもいいと思いました。

以上です。

○山手座長 確かに肺の腫瘍、これは私も特に必要はないと思います。それ以外に、胃の角化云々と書かれていますけれども、その辺りはどうでしょうか。私もこれは必要ではないかと思っているんです。

○吉田専門委員 細切れになっておりまして、すみません。胃の角化につきましては、一番低い 25ppm から認められておりまして、抄録の 91 ページに主な非腫瘍性病変の表がございますが、ここで雄を御覧いただきますと、コントロールは 100 分の 22 に対しまして、25ppm でも 75 分の 37 と一番低い用量から星印 3 つで有意差が出ておりますので、今まで胃の角化症というのは、ほかのげっ歯類で今まで出てこなかったのも、なぜここだけ出てきたかというのが非常に不思議なのですが、これについて、やはりこれだけ増えてくると、投与のことを考えざるを得ないのかなと思います。ただ、同じような傾向は雌には認められておりません。

○山手座長 私の方は、これに関連して、EPA と同じ記載とするのかというよりは、裏返せば、これは EPA と同じ記載の方がいいのではないかと、そういう気持ちで書きました。ですから、EPA 、上記所見に加え、25ppm 以下云々とありますけれども、胃の角化症を含めて、この所見はあった方がいいのではないかと思います。

雌で肝臓の腫瘍があるということなんですけれども、肝臓の腫瘍は、やはり前がん病変で疑われています過形成性結節とか、好塩基性肝細胞変性、これも非常に重要ですので、やはり EPA の記載に準拠していただければというのが私の意見なんですけれども、角化を含めるということも含めて、吉田専門委員の方から EPA の所見を参考にして、もう一度書き直していただくということについて、どうですか。

○吉田専門委員 私も、今、山手先生のおっしゃったような書き方でよろしいのではないかと思います。

○鈴木調査会座長 hyperkeratosis というのがあって、これが別の確認部会で、用語を何と訳すかというところで問題になって、たしか過角化症というふうに訳したんですね。

○山手座長 hyperkeratosis は、病理総論では過角化症になります。では、過角化症で統一しましょうか。

○鈴木調査会座長 抄録も直してもらわないといけないんですね。

○吉田専門委員 でも、よろしいのではないですか、例えば英文であるわけですが、それが過角化症というのを評価書にすればよろしいのであって、抄録まではよろしいかと思います。

○山手座長 それと、私から、毛細血管拡張というのが、telangiectasis という英語なん

ですけれども、これはそのまま毛細血管拡張で表現はいいのか。多分これは斑状血管拡張のことを言っているのではないかと思うんですけれども、本当は **macula telangiectasis** と言うんだと思うんですけれども、全体の毛細血管がぱっと拡張しているのは想像が付かないんです。ちょっと、そこら辺がわからない。

○都築課長補佐 ちょっと英文にさかのぼって、どういう用語が適切か、また先生と相談させていただくということによろしいですか。

○山手座長 英語では **telangiectasis** になっておりますので、ですから、これは正直に訳せば、やはり毛細血管拡張になるんですけれども、ただ病理所見としてのイメージが浮かんでこないということだけです。

ですから、この表現で進めていただいて構いません。ただ、病理所見としては疑問があるということです。英語でそのまま残っているようですと、多分これはさかのぼってもわからないと思うんです。

○鈴木調査会座長 **telangiectatic foci** となっているからね。

○山手座長 **telangiectatic foci** ですか、斑状血管拡張ですね、そう直していただければと思います。

○都築課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○山手座長 続きまして、生殖発生毒性試験に入りたいと思うんですけれども、納屋先生は来られていますか、事務局の方で納屋先生のコメントを説明していただけるでしょうか。

○都築課長補佐 21 ページの下段の方の 12 番、生殖発生毒性試験です。

まず、ラットの 3 世代繁殖試験が行われております。**Wistar** ラット一群雄 12 匹、雌 24 匹を用いまして、混餌投与で投与量は 0、15、50、200ppm の投与が行われております。

まず、200ppm 投与群で F1 世代哺育期間中に顕著な死亡率の増加が認められたので、200ppm 投与群の試験は F1 世代で終わっております。

それから 50ppm 投与群で複数、それから平均同腹児数に検体投与の影響は認められませんでした。全世代の児動物で死亡率のわずかな増加が認められ、有意差はないものの、哺育 21 日の同腹児数は対照群より少なかった。

こういったことを踏まえまして、親動物の無毒性量は 50ppm、児動物に対する無毒性量は 15ppm と判断しております。

これに対して納屋先生から無毒性量を親世代と次世代に分けて記載することが必要である。親世代 50ppm、次世代では 15ppm となり、抄録の記載は適切であるというコメントをいただいております。

(2) のラットを用いました発生毒性試験でございます。**Wistar** ラット一群雌 11~13 匹を用いました強制経口投与で発生毒性試験を行っております。投与量は 0、1、3、12mg/kg でございます。

その結果、12mg/kg 投与群で胎児で低体重、胸骨石灰化の遅延が認められましたということで、無毒性量は母動物で 12mg/kg 体重/日、胎児で 3mg/kg 体重/日と判断されまし

た。催奇形性は認められておりません。

これに対して、納屋先生から、無毒性量を母動物、生殖、胎児に分けるとすれば、母動物に関しては 3、生殖に関しては 12、胎児に関しては 3 が適切と考えますということです。発生毒性試験において、他の剤の評価では、無毒性量は母と胎児に対して設定しておりますので、生殖に対する無毒性量という概念では記載をしておりませんでした。これは後ほど鈴木座長からもコメントをいただければと思います。

(3) の発生毒性試験がラットを用いて行われております。SD ラット一群雌 24 匹で強制経口投与が行われております。0、7.5、15、30mg/kg 体重/日の投与でございます。

これは、対照群で 1 匹の死亡が観察された。それから、30mg/kg 体重/日投与群の母動物で毛の汚れが認められた。

それから、15mg の投与群母動物で体重増加抑制、摂餌量低下。胎児で尿管拡張、それから両側性の腎盂拡張が認められたということを踏まえまして、本試験の無毒性量は母動物、胎児ともに 7.5mg/kg 体重/日であると判断されました。

これに対して、納屋先生からたたき台 19 ページ、21～24 行目の内容から無毒性量は母で 7.5、生殖に関して 30、胎児に関して 7.5 が適切と考えました。そういうふうに書かれております。

それから、ウサギを用いた発生毒性試験が行われております。NZW 種、一群雌 8～11 匹を用いた強制経口投与での発生毒性試験が行われております。

投与量は 0、1、5、25mg でございます。25mg 投与の母動物で体重減少等が認められたということで、無毒性量は母動物では 5mg、胎児で 25mg と判断いたしました。催奇形性は認められておりません。

それから、発生毒性試験がもう一種類、NZW ウサギー群雌 16 匹を用いて、強制経口投与で行われております。

これは、さまざまな用量で死亡例が観察されておきまして、EPA では投与ミスというような判断をしているということです。

納屋先生からは、こういう実験条件から無毒性量を認めることは危険であるということで、リスク評価に使うべきではないのではないかというコメントをいただいております。しかしながら JMPR の方では母動物に対しては無毒性量は設定できなかったが、発生毒性については胎児死亡に基づいて 6mg/kg 体重/日というふうに設定しております。

発生毒性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。ちょうど納屋先生がお見えになりましたので、今の発生毒性試験はどのようにしましょうか。

まず最初に、順番ですので 3 世代繁殖試験のラットのところですけれども、納屋先生の方からいただいているコメントを御説明いただければと思います。

○納屋専門委員 遅れまして申し訳ございません。お許してください。

これは、よその評価機関の判断ではこうなっているけれども、それと抄録の方で書いて

あるところの値のどちらが妥当なのかということだと思いますが、私が読まさせていただいた限りでは、抄録の 41 ページの記載で問題ないと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。これは修正していただいていますので、その形で進めさせていただきたいと思います。

続きまして、ラットの発生毒性試験、また納屋先生の方からよろしくお願いします。

○納屋専門委員 私は、母動物の一般毒性学的な無影響量と、それから生殖に及ぼす無影響量と、それから次世代に及ぼす無影響量というふうに 3 つに分けて考えると、こうなるのではないかとということをお示しいたしました。

○山手座長 この辺りは鈴木座長の方からございますか。

○鈴木調査会座長 一応、今のような 3 つのフェーズに分けるといえるのはあるんですが、従来のところだと、特に発生毒性に関しては生殖に関しての話というのは、あまり重視しておりませんで、一応、発生に関する問題として、母親の側にその影響の原因があるのか、子どもの側にあるのかというのを分けにくいところがあるというので、一言として、一般毒性も含めて母親の側のというところに何かくっつけてしまうようなことが多かったんです。

全体としてみると、評価書の 22 ページ 11 行目のところに「催奇形性は認められなかった」という言葉が書いてあって、この辺のところに生殖影響みたいなものも含めて表現している。

この場合、納屋先生の話だと、生殖に関して 12mg ですから、これが NOAEL なので、要するに最高投与量での影響が見られなかったということですから、次世代繁殖試験のところは、繁殖に影響がなかったというのを書くんですけども、投与期間の投与期間なので、これは普通は入れない。

それで、胎児と母親について分けると、先生の言われるとおりの話になるというふうに考えていいのではないかと考えています。

○山手座長 ありがとうございます。今の鈴木座長が言われた方針で、この農薬抄録の方が、今まで進められてこられているということでいいわけですね。

○鈴木調査会座長 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

○都築課長補佐 先生、ここは母動物の NOAEL はどういたしましょう。抄録、JMPR とオーストラリアの方は母動物 12mg としていて、EPA では 3mg が NOAEL ということにしているんです。

○山手座長 その辺りはどうでしょうか。母親の影響で子どもに異常が出るのか、母親は関係なく子どもに影響が出るのか、そこら辺の判断になると思います。

納屋専門委員の方は母動物、胎児とも 3、3 なわけですね。

○納屋専門委員 はい。

○山手座長 これは EPA と同じになりますね。ただし、農薬抄録の方では 12、3 という

ことですね。これはどうでしょうか。

○鈴木調査会座長 納屋先生、EPA の方の話だと、12mg/kg で母親の平均の体重増加量が対照に比べて有意に低かったことから、12mg を LOAEL にしているんです。

こっちの抄録の方だと、12mg のところというのは、胎児で低体重と胸骨石灰化が見られた以外、母親には影響はなかったとしているんですけれども、どっちが本当のことなんでしょうか。

○納屋専門委員 私は、103 ページの表の数字を見ました。それで、今、おっしゃっている 12mg/kg のところは、21 日間の増加量が 77.1g というふうになっていて、これが対照群と比べると低いというふうに見ました。

3mg は対照群と同じだからいいと、1mg も下がっているけれども、用量相関がないから、ここは無視できるのかなと思うんですが、違いますか。

○鈴木調査会座長 いやいや 1mg のところの増加のところは、かえって 12mg より低いですね。

○山手座長 低いですね。ですから、ここは無視できなくなれば、当然無毒性量はなくなります。

○鈴木調査会座長 実質的には、これと 82 分の 5 とかそのくらいの比率ですから、10% にも満たない程度の話ですね。

その辺からすると、経験的にはこれを取る必要もないような気はするんですけれども、統計処理とかそういうのがほとんどされていないんでしょう。

○山手座長 そうだと思います。私は 1mg は特に気にしておりませんで、無視しまして、12mgの方がここを体重増加抑制があつて、ですから胎児の骨化遅延が起こったのではないかというふうに考えてしまったんです。

○鈴木調査会座長 そんなふうに思ったんですか。

○山手座長 はい。そういうことでここは無視できないだろうと思いましたが、鈴木先生がおっしゃるように、ここは無視できるのではないかということになりますと、親動物に対しての影響がないところで胎児の骨化遅延が出てくるという話になろうかなという気がしますけれども、どのように考えましょうか。

素直に考えれば、やはり 3、3 のところが無影響量、母動物も胎児も 3、3。

○都築課長補佐 先生、この表しかないの、どんなに考えても厳密な答えはきっと出ないんじゃないでしょうか。そういうことであれば、安全側にと意味では低い数字で、母動物も 3mg というふうにしておいた方がよろしいのではないのでしょうか。

○山手座長 わかりました。それでは、ラットの発生毒性試験、確かに農薬抄録のデータの内容にもいろいろ問題があるかもしれませんが、現在あるデータからでは母動物も胎児も無影響量 3、3 という形で進めさせていただきたいと思います。

納屋先生、先生のお考えでいいでしょうか。

○納屋専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。続きまして、ラットの発生毒性試験の（３）の方なんですけれども、納屋先生のコメントがありますので、ちょっと御説明をよろしく願いいたします。

22 ページの下から 23 ページになります。これは抄録には載っていないデータなので、私はそのためにどう扱うのかという疑問を出したんですけれども、一応データとしてはありますので、扱うということで、事務局の方は JMPR を参考にされたんですね。

○都築課長補佐 はい。

○山手座長 JMPR の方のデータに基づいて、抄録にはないと思います。

○納屋専門委員 まだ、どこのデータを読んでいるのか、頭の中が整理できておりません。少々お待ちください。

○山手座長 これは事務局の方と同じ 7.5 で NOAEL を書かれていますから、多分大きな問題はなかったんではないかと思います。

○納屋専門委員 まとめてやるのは 4 で、7.5 でいいんじゃないかと書いただけなので、特にコメントございません。

○山手座長 はい。では、これで進めさせていただきます。これはデータがないわけですね。JMPR を参考に書いたというだけですけれども、参考にするというのが、最初に、こういう外国の評価書を参考にすることが書いてありますので、どうでしょうか。

○鈴木調査会座長 前に、実は外国の方では非常にたくさんの試験成績をちゃんと引用して評価しているんだけど、出されてきた日本の抄録に、ほとんどそういうのが載っていないというときがあって、それについてはきちんと追加してもらいましょうという話をしたんですけれども、今回の場合はどうでしょうか。実際上は、そのほかの試験で十分に保証されているとか、あるいはここで言うと、JMPR、EPA ですか、そこでは評価をしているから、それを準用させてこのデータについては、見ないけれども、外国の引用で我々は評価しましたとやると、何かちょっと割り切れないなと思うところが出てくるんです。何かいい知恵はないですかね。

○山手座長 前回は、たしかフルアジナムでしたか、あれはほとんど参考になる抄録になっていなかったの、もう一度取り寄せて評価しようということになったと思うんですけれども、このアミトラズに関しましては、このデータは、あとウサギもそうでしたかね。たしかウサギの発生毒性の（５）もなかったんですけれども、ADI 設定の上で、まず外国の評価書を参考に一応記載しておいて、評価しておくという形で進めたいと思うんですけれども、どうでしょうか。

○都築課長補佐 評価書はこれでいいとして、抄録に入れられるかどうか、メーカーの方にこのデータを持っているのであれば、抄録の方にも追記をお願いすることはできます。

○山手座長 そうですね。それは言っていいただければと思います。

○都築課長補佐 わかりました。

○山手座長 あくまでも、今日は JMPR の評価の記載を参考に母動物、胎児とも 7.5 とい

う形でとどめておいて、もし追加データに何か問題があるようでしたら、再審議はもう一度考えるという形にします。

○鈴木調査会座長 基本的には、催奇形性がなかったと読み取れるデータなので、それで今のような簡便な処置で、この委員会ではよしとしたということにしておいた方がいいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。続きまして、ウサギの発生毒性の（４）のところなんですけれども、これはいかがでしょうか。納屋専門委員の方からございますか。

○納屋専門委員 何かコメントしましたか。

○山手座長 これは農薬抄録 104 ページ以降に記載があります。

○納屋専門委員 ウサギですね。

○山手座長 はい、そうです。これは、多分生殖のところを毒性評価に加えるということを書かれていると思うんですけれども、母動物と胎児でしたら、事務局の提案の内容と同じになると思いますので、進めさせていただいていいでしょうか。

○納屋専門委員 はい、構いません。

○山手座長 では、そういうことで事務局案で進めさせていただきます。

（５）のウサギの発生毒性試験、これも実は抄録に載っていません。ですから、これは JMPR の評価書を参考に書かれています。

これも同じ扱いで、ラットの発生毒性試験の（３）と同じ扱いで、一応メーカーに聞いていただいて、資料があれば提出させるということです。

○都築課長補佐 納屋先生の方から、これはリスク評価に使えないんじゃないかというコメントが付いているんですけれども、確かに対照群も含めて死亡例が多過ぎる気がするんですが、もし、そうであれば、あえて抄録に加えなくてもいいのかなと思います。また、評価書からも場合によっては落としてしまってもいいんじゃないかという気がするんです。

○山手座長 ありがとうございます。納屋先生のコメントは、ちょっと見落としていました。そういう方向でいいでしょうか。

納屋先生の方は、今の評価できないということに関して特にございますか。

○納屋専門委員 ウサギの試験がこれしかないのであれば、やむを得ず、それを使って評価をしなければならないと思うんですけれども、もう一つ別にあって、ちゃんとそこで NOEL も求まっているわけですから、あえてこっちを使わなくてもいいのではないかと思います。

○鈴木調査会座長 もう一つあるという実験が、1973 年の古いデータなんです。例数も今の話からすると、少し少ないです。ですから、その辺りで貴重なデータにはなるんです。

○都築課長補佐 では、参考情報として書いておきますか。

○山手座長 そういう扱いも、過去の剤にはあるんですね。

○都築課長補佐 はい。

○山手座長 では、参考情報ということで、よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 では、抄録に載せられるのであれば、載せるということで、メーカーの方には確認をします。

○山手座長 大分時間が経ってきたんですけれども、このまま審議を進めさせていただいていいでしょうか。

○都築課長補佐 はい。

○山手座長 それでは、遺伝毒性試験をよろしく願いいたします。

○都築課長補佐 25 ページ、遺伝毒性試験でございます。親化合物と代謝物で行われております。

親化合物につきましては、*in vitro*、*in vivo* とともに陰性でございます。

代謝物 E のみ *in vitro* の試験で陽性反応が一部で出ております。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。この遺伝毒性試験に関しまして、布柴専門委員、根岸専門委員の方から何かあれば、よろしくお願いします。

○布柴専門委員 アミトラズ自体はこれでいいかと思うんですけれども、代謝物については E で、マウスリンパ腫細胞の突然変異試験がポジティブになっています。抄録の方のデータを見ても、結構強い毒性が出ているんです。

1 つは、ここに書いてある文章で、「代謝物 E のマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性が認められたが、その後の *in vivo* の小核試験結果は陰性であり、生体にとって、特に問題となる遺伝毒性ではないものと考えられた」という部分の後半は、必ずしも書く必要はないように思います。

それで、陽性が認められたがというところから、その他の試験結果では、すべて陰性であったというような感じでいいんじゃないかと思うんです。

○山手座長 ありがとうございます。これは、農薬抄録を見る限りにおいては、代謝物 E に関しては強い遺伝毒性があるという御指摘だと思うんですけれども、生体にとって特に問題となる云々というのは、非常に疑問だということですね。

○布柴専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。事務局の方もそういう文言でいいでしょうか。

○都築課長補佐 先生の御指摘を踏まえて「*in vitro* での」から「考えられた」までを削除させていただきたいと思います。

○山手座長 陽性が認められ、そのほかは陰性であったということです。その後「*in vitro*」から「考えられた」を削除ということでいいでしょうか。

よろしくお願いします。

○根岸専門委員 追加させていただいていいでしょうか。

○山手座長 お願いします。

○根岸専門委員 遺伝毒性はないというふうに言い切って、削除していただくのでいいんですけれども、非常に最初の原材料が非常に不安定だということで、体の中に入ってから

は代謝物の方が問題になると思いますので、完全に遺伝毒性がないというふうに言い切れないのではないかと私は判断したんです。

あとは、発がん性が出ておりますし、どういうものがそれに効いているかがわかっていないので、そういうふうに言っているのか。アミトラズそのものは少ないかもしれないんですけれども、ほとんど生体内で効くときは分解産物が何か作用していると考えれば、言い切れないというふうに思うんです。

もう一つ気になった表現なんです、抄録の 177 ページに代謝物でチャイニーズ・ハムスターを用いた実験なんですけれども、このときに陰性という結果そのものに疑問はないんですが、最後の表現に検出可能な DNA 損傷を誘発せず、発がん性は有しないものと判断されたという表現があるんですが、こういう表現というのは、ちょっと言い過ぎなのではないかなというふうに思いましたので、書き改めてもらった方がいいと提言したいと思っています。

○山手座長 根岸専門委員の今の御指摘は、一つは評価書の 26 ページのところで「生体にとって特に問題となる遺伝毒性はない」、これを削除するには問題があるということでしょうか。

○根岸専門委員 いや、削除していただきたいということです。遺伝毒性に問題ないというのは言い切れないと私は考えました。

○山手座長 ということは、先ほど布柴専門委員が言われた内容でいいということですね。

○根岸専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。それと、もう一点は、農薬抄録の方の 177 ページの発がん性は有しない、これは表現としてはいかがなものかということなんです、どうですか。

○都築課長補佐 もしよろしかったら、177 ページの修文の案を御提示いただければ、そのようにメーカーの方に提案させていただきたいと思います。

それから、代謝物 E のように、マウスのリンパ腫の細胞を使って陽性が出て、その後の小核試験で陰性が出たというような場合には、これまでであれば、林先生とも相談して、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性ではないという記述をさせていただいていた経緯はございます。

○山手座長 どうぞ。

○鈴木調査会座長 今の補強になることだと思うんですが、實際上、動物実験である程度がんがあったり、いろいろして、それが遺伝毒性に基づいた、つまりイニシエーションの作用があるというようなことになると、これは現状では使えないという話になってしまいます。

いろんな研究がされているところで、遺伝毒性ポジティブの物質でも閾値があるんじゃないのということも、今、研究されているところではあるんですが、その辺はなかなか決着がつかない。当面、今までの話で行政上我々が評価してきたところののっとなってやって

いってもらわないと、すべての問題全部に影響が波及してしまいます。

ですから、今後の研究上の問題であるというような考え方で、今回は妥協していただく
といいと思っております。

それから、林先生ともその辺りについては、お話をしなければいけないと思っていまし
て、どうしてもだめということであれば、幹事会の方で少し揉んでいただいて、どうしま
しょうというので先生にも出ていただいて、議論をするというようなややこしいことにな
るかもしれない。どうされますか。

○山手座長 その辺、どうでしょうか。これまでの剤では、マウスリンパ腫でも遺伝毒性
があっても、それ以外になれば、こういう表現になっていたということですね。

○都築課長補佐 *in vitro*よりも*in vivo*の結果を重視するということで、*in vitro*で陽
性が出ても*in vivo*でネガティブであれば、陽性反応は疑陽性であるというような表現を
されていたかと思います。

○鈴木調査会座長 今の*in vivo*というのは小核試験という意味です。

○布柴専門委員 基本的な考え方は、今、わかりましたけれども、ただ出てきている数字
自体が、陽性対照と変わらないぐらいまで高いんです。

○鈴木調査会座長 すみません、具体的に抄録の何ページのどのデータですか。

○布柴専門委員 182 ページです。

○鈴木調査会座長 182 ページですね。

○布柴専門委員 例えば、2 回目の試験結果を見ると、陽性対照の 2-AAF よりも高い突然
変異頻度が出てきているわけです。それと 181 ページに毒性が発現する濃度以上において
というふうに書いてあるんですけれども、2 回目の試験では、ほとんど毒性は出ていない
と判断できます。

○根岸専門委員 細胞は死んでいない状態で、かなり陽性物質以上に近い変異頻度が出て
いるというのは、実質的には先生が言われるように、代謝物の中でも量は少ないし、更に
代謝されて突然変異が出ているわけですから、非常に可能性としては少ないというふうには
考えますけれども、これだけ強いものが出ているというのが、私たちは無視できないよ
うな気がしています。

ただ、一般的にそういうふうな取り扱いをしてきたというふうにおっしゃるんでしたら、
あえて取扱い方を、今、引っくり返すということではないんです。

○鈴木調査会座長 もう一つは、用量との関係とか、そういう問題があるわけですね。も
ともと動物実験をいろいろやっていて、原体での話が一番大きい問題になるし、原体でや
って行って、代謝されてというところで出てくるものも含めて、一応毒性では見ている。

今回の変異原性試験のところで、用量というのが体の中で代謝されて、E というのが大
体どのぐらいの比率で出てきているのか。その分との並行性、それがあってこれがまずい
ということになるような量なのか。それとも、かなり過剰なところ、実際に出てきている
量から比べると過剰なところでの問題になるのか、その辺のところの判断をしたいんです

けれども、残念ながらそれほど明確なデータが代謝の方から出てきていないんです。

それで、どちらともという話にはなるんですけれども、少なくとも E に関する問題だけで、この E は急性毒性もやっていないんですね。何もやっていない。何で E だけここでやったんだろう。

○田村専門委員 今、代謝のお話が出たんですけれども、実は EPA の 4 ページの代謝のところに、下から 2 つ目のパラグラフに、2,4-dimethylaniline is included とあるんですが、この 2,4-dimethylanilin というのが代謝物 E で、どうして代謝物のところにこれが親化合物と一緒にいるのかと出ているのかというのが、何が根拠なんだろうというの、今、ここで話していたんですけれども、それがもしかしたらこのデータなのかなと思いました。

○山手座長 このところに、あえて代謝物 E が書かれているということは、やはりマウスリンパ腫のデータが根拠ではないかという御意見ですね。

○田村専門委員 はい、これはずっと気になっていたものですからね。

○山手座長 どうでしょうか。これは従来の剤と違って、やはりお二方、布柴先生、根岸先生の方から出ている御意見に従って、*in vitro* 云々以下の遺伝毒性はないというのは、今回書くのは控えておいた方がいいのではないかという気もするんですけれども、従来の剤との兼ね合いで、どうしましょうか。

○納屋専門委員 すみません、発言してよろしいでしょうか。

○山手座長 よろしくお願いたします。

○納屋専門委員 マウスの小核試験をやられていて、200mg 以上ですね。225mg/kg という投与量までやってあって、しかも陰性であるということの重みと、リンフォーマアッセイの重みと、どちらが重いかというふうに考えなければいけないのではないかなと思うんです。

それで、マウスに 225mg 投与したときに、生体内で代謝物 E がどの程度できているのか。かなりできていて、なおかつ生体内では小核誘発がなかったということなのか、あるいは生体内ではほとんどできなかったから起こらなかったのか、いずれかだと思うんですが、いずれにしても、少なくともこのぐらいの用量まで投与しても、生体内で変異原性が起こることはなかったというのは事実だと思うんです。

ただ一つ、*in vitro* 試験などいろんなのをやっていて 1 個だけ陽性が出た。それがすごく重みを持つのか、*vivo* よりも重みを持つのかということをやはり判断しなければいけないのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。その点に関しまして、どなたかほかの委員の方から御意見があれば、お願いします。

○根岸専門委員 用量的に非常に少ないからという意味で、現実的には恐らく遺伝毒性に問題があるというふうにはならないのではないかなと思うんですけれども、小核試験で大量にやっても出なかったというのは、小核の方と、*in vitro* でのリンパ腫細胞を使っ

験では見ているところが違いますので、完全にそういうふうに *vivo* は陰性だから無視してもいいというふうには言えないと、私たち変異原性試験をやっている者にとっては、そういうふうにするんですけども、実際の代謝物 E は少ないということだし、JMPR の代謝のスキームの中には、E は出てきていないということは、かなりやってはあるけれども、無視されているものなのかなとは思っています。そういうところからして、生体にとって特に問題になるとは考えにくいというふうな表現にしていいただければ、それはそれでいいかなと思います。

○山手座長 布柴専門委員の方はどうでしょうか。

○布柴専門委員 それで結構です。

○山手座長 それでは、先ほどの文章のところ、遺伝子突然変異試験で陽性が認められた。あと、*in vivo* の方ではどういう表現をしたらいいんでしょうか。ちょっと、そのの修文があれば簡単に、根岸先生の方から言っていただけるでしょうか。

○鈴木調査会座長 マウスで、一応、がんが最終的に認められている。

それについて、ここの書き方からすると、一般の人とか、多少の専門家が、この評価書を見た際に、この遺伝毒性があるからがんができたんですねというような誤解を招きかねないと思うんです。ですから、その意味で従来は、こういう状況のところで、先ほど納屋先生が言われたように、*vitro* の系と *vivo* 系で小核試験の後で非常に高用量の実験が行われていて、影響がないというような場合については、遺伝毒性の機序でがんが起きているのではないというふうに、ここでは解釈を使ってきたんです。

その辺りのところを、そうじゃないという形になってしまうと、非常に大きな問題になってしまいますということを先ほど少し申し上げたんです。

ですから、殊更、本当にだれが見てもこれはがんの問題があるというような動物実験のデータが出ているのならともかく、そうではない段階のところで、あまり学問的にどうだからという話のところで、従来のことを乗り越えて、それを主張するほど強い根拠があるようにも私には思えないんです。ですから、その辺のところでいかがですかという話を先ほど少ししたんです。

○根岸専門委員 遺伝毒性がないというのも書き入れないといけないという理解ですか。

○都築課長補佐 ここの部分は、根岸先生と布柴先生から、こういう御懸念が示されたということも付け加えつつ、これは幹事会に林先生が入っていらっしゃるということで、林先生はこれまでの書き方の経験もございますので、先生方の御懸念も踏まえて、どういう記述にしましょうかという形で、幹事会に上げるときに相談してみたいと思うんですが、いかがでしょうか。

○山手座長 それでは、ここの 26 ページのところ、特に代謝物 E に関しての表現ですけども、今、事務局の方から言われましたように、布柴先生、根岸先生の御懸念の問題もありますので、それを含めて幹事会で文言をどうするか、もう一度検討します。よろしくお願いいたします。

できれば、今日は ADI 設定まで持っていきたいと思いますので、そのほかの試験ということで、よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 その他の試験として 3 つございまして、1 つがボランティアの人への投与でございまして、人の結果では、無毒性量 0.125mg という数字が設定されております。カナダは、これを ADI の設定根拠としているようです。

2 つ目は、17 歳の青年が、50cc アミトラズを飲んでしまったということで、コリンエステラーゼの活性阻害とかも分析したり、アトロピンを投与したりということをしたんですが、結局、2 日後に無事退院したということが出ております。

3 つ目は、ヒト志願者による経口投与試験が行われておりまして、これでは代謝物 B の試験ですけれども、ヒトへの影響が認められなかったという結果が出ております。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。これに関しまして、何かコメントあるいは審議事項があれば、よろしくお願いいたします。

私の方からヒトのデータをどう扱うのかというのは、最終的な ADI を設定、今、ヒトのデータをどのように利用するのかということなんですけれども、これに関しましては、ADI のところで、もう一度御審議をいただければと思いますので、特に今は結構です。

ないようでしたら、総合評価のところをよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、総合評価をざっと御説明させていただきます。

まず、動物代謝ですけれども、主要な排泄経路は尿であった。残りは糞から排泄されております。主要代謝物は G、H、B。それから植物運命試験では、主要代謝物 B と C でした。

それから、アミトラズと代謝物 B を分析対象化合物として作物残留試験が行われたところ、アミトラズよりも代謝物 B の方が多く残留していて、一番高く出たのは、アミトラズはナツミカンの果皮 1.21mg、代謝物 B の最高値は温州ミカンの皮 1.61mg でした。

こうした結果から、暴露評価の対象化合物をアミトラズと代謝物 B というふうに設定いたしました。

各種試験から催奇形性あるいは生体において、特に問題となるような遺伝毒性は認められませんでした。発がん性試験では、雌のマウスでリンパ、何でしたか、吉田先生に直していただいたところが直っておりませんで、すみませんでした。腫瘍が出ていたということです。

それから、肝腫瘍の発生頻度が増加したが、明らかな毒性を示した高用量のみで認められて、また遺伝毒性で認められないということから、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであろうということで、本剤の評価に当たって閾値を設定することは可能であろうと考えました。

評価に用いた毒性の一覧を表 7 にお示ししております。表 7 を御覧いただけますでしょうか。

これをざっと御覧いただきますと、この中で一番低い数字というのが、イヌの 90 日間亜急性毒性試験 0.25 というのと、2 年間慢性毒性試験の 0.25 という数字でございます。

それから、ヒトの二重盲検定試験で 0.125 というのがあるんですが、どちらを採用するかというところで、私ども評価書を整理する段階では、イヌの 2 年間慢性毒性試験の成績 0.25 を ADI の設定根拠と考えまして、不確実係数 100 で除した 0.0025 を ADI として提案させていただいております。

以上です。

○山手座長 どうもありがとうございました。それでは、総合評価に関しまして、1 点私の方からお聞きしたいんですけれども、ヒトの方のデータ、JMPR とカナダ、ヒトの方のデータを ADI 設定に用いているんですけれども、日本の農薬評価書において、ヒトの方のデータ、あるいは中毒例も含めて、収集して、それを評価に使うのか、否かということについて、事務局のお考えを聞かせてください。

○都築課長補佐 一般論では言えなくて、一つひとつのデータを見て、これまで御判断いただいていたということかと思います。どうしてもヒトという実験材料の制約上、解剖することができないとか、あるいは例数を多くできないとか、長期の試験ができないというような制約があるんですけれども、そのような中でありながら、他の動物種で見られたようなエンドポイントをヒトでも同じようにとらえることができている、評価に耐え得るということであれば、ヒトを根拠として ADI を設定するというようなことが行われてもいいのかなと考えております。

○山手座長 ありがとうございます。鈴木座長の方からコメントに関して、過去の剤も含めてお願いします。

○鈴木調査会座長 これは、今の都築補佐の話が原則なんですけれども、十分に再現性のあるデータなのか否かとか、そういうようなことを考えると、今回の場合、どう考えますか。ダブルブラインドの実験も実際に 6 例でしかやっていないというようなことからすると、ものすごく大丈夫だと言えないのかなと思います。それだったら再現性のあるデータの方がいいねということになるんですけれども、では動物実験で本当に再現性があるんでしょうかということになると、これもまた非常にややこしくて、新規登録剤であれば、これはもう一度実験をやり直せということもできるんですけれども、一応、世界でも使われているような剤のことで、ポジティブリスト絡みで来ているものですから、ある程度はデータの不完全性は目をつぶらなければならないと思います。

その上で、どちらがいいのかという話になって、具体的に見ていきますと、JMPR、EPA、カナダ、オーストラリア、それぞれみんな違うんです。私もこれについては、これ以上のコメントはできません。

○山手座長 ありがとうございます。今、事務局と鈴木座長の方からありましたように、私自身、この ADI 設定は基本的には動物実験に基づくものという考えがあったんですけれども、場合によっては再現性あるいはヒトの例数が十分であるならば、それも考慮するべ

きだという御意見かと思えます。

ただ、今回の場合、確かに 2 つの評価書ではヒトのデータを用いて ADI の設定が行われていますけれども、ここで行うアミトラズの ADI 設定に関してはヒトのデータは非常に少ないですし、再現性という面で用いるべきではないと考えています。

そのほか、ADI の設定の上で何か審議あるいはコメント等があれば、各委員からよろしくお願いいたします。

あと EPA の方から結局、発達神経毒性がきちんとなされていないので、こういうような係数 1000 を用いたというのがあるんですけれども、これの考えに対しまして、特に EPA に関しては、事務局の方からどうでしょうか。

○都築課長補佐 EPA の場合というか、世界の中でアメリカだけが発達神経毒性を非常に重要視しておりまして、神経毒性が懸念されるものについては、必ずこの発達神経毒性試験のデータを提出しなさいということを言っております。

このデータが提出されない場合にあっては、不確実係数 1000 を課すというようなことをやられているようですが、必ずしも国際的なコンセンサスになっていないということで、我が国では発達神経毒性が提出されていなくても、特段、不確実係数を 1000 にするというようなことをこれまでしておりません。

○山手座長 ありがとうございます。ということですので、今回のこの会でのアミトラズの ADI 設定には、発達神経毒性試験がありませんけれども、考慮は必要ないではないかと私自身も思います。

この点に対しましても、どなたかほか委員の方から御意見があれば、よろしく願います。

○納屋専門委員 発達神経毒性は見えていないのではなくて、ラットの 3 世代試験の中で十分にこれを包括して観察しておりまして、問題ないということだと解釈できるんです。だから、あえて更に 10 倍の不確実係数をかける必要はないと思います。

○山手座長 吉田専門委員の方から、どうぞ。

○吉田専門委員 同じことでして、私も専門でいらっしゃる納屋先生が発達神経毒性に対して、そのようにお考えになるのであれば、私はそのお考えを支持したいと思います。ですから、私もセーフティーファクターを 1000 に、更に 10 かける必要はないと思っております。

○山手座長 ありがとうございます。ということですので、事務局から提案されましたイヌの慢性毒性試験の強制経口、これは NOAEL が 0.25mg/kg になります。これを根拠に基づいて、ADI の設定という方向にしたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。よろしく願います。

○田村専門委員 1 つだけ御質問させていただきます。実はこれは不純物の B も重要視しなければいけないということですが、以前、前もって事務局の方に、純度がばらばらですという試験が、特に不純物については純度不明と書いてあるんです。

不明でずっと毒性試験をやっているということで、吉田先生もおっしゃっていましたが、それでも、それについては恐らくポジティブリストの場合はこういうデータが今後出てくるのではないかとということで、こういうときに純度が不明の化合物に対して ADI 設定で重要な代謝物の純度が不明で実験された場合、そのデータの取扱いというのをどうやっていくのかというのは、やはり決めておかなければならないのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。よろしくお願いします。

○都築課長補佐 農薬の登録に当たりましては、申請時に原体の合成方法が提出されます。この合成方法が同じであれば、純度の多少のばらつきはあっても、出てくる不純物のキャラクターは、物は同じであるというような観点に立っておりまして、万が一というか、合成の方法や経路を変える場合には、以前の原体と同等もしくはもっときれいになっているということを証明してもらっています。これが担保されているということであれば、過去行われたものについて、微量混在物が同定されていなかったとしても、最近の分析技術で明らかになっているものと、原体混在物の組成についてはある程度同じであるということを考えていいかと思います。

それから、農薬の抄録にある程度、原体混在物 0.1%以上のものについては、最近の分析技術でちゃんと明らかにして、それぞれの量を載せるようにということで、今、抄録の 16 ページに載っておりますけれども、恐らく不明と書いてあるものについても、これと同じものが含まれていると解釈してよろしいかと思います。

○田村専門委員 例えばですけれども、156 ページとか、代謝物そのものの毒性試験をするところで、その代謝物そのものの毒性試験の純度が不明なんですね。原体ではないです。今おっしゃったのは、原体の同等性についての御回答だと思いますが、今回のアミトラズでは、重要な代謝物の毒性試験をするときに、その重要な代謝物そのものの毒性試験の純度がすべて不明になっていると思います。

○鈴木調査会座長 いずれも 1970 年から 80 年代のデータでして、現在はこんなことがあったら受け付けられないと思うんです。この場合にも事務局として先ほど、例えば今後、農薬の適用拡大があった場合には、その際にはちょっと厳しくして、いろんなデータを要求しますよというような話のことを言っているわけなんです、そういう扱いにするんですか。

○都築課長補佐 これは代謝物の試験ですね。なかなか難しいです。

○山手座長 どうでしょうか。この辺りも一度、幹事会上げて議論してもらいますか。

○鈴木調査会座長 幹事会で議論しても決められないかもしれない。

○山手座長 でも、どこかで議論しないと、統一性も必要ですし、ほかの剤との兼ね合いもありますのでね。

○都築課長補佐 これは不明がどれぐらい不明なのかわからないので、とりあえず 8~9 割入っていたのか、それとも全くはしにも棒にもかからないわからなさなのか。これはメ

メーカーの方に1回確認してみて、ある程度の含有量であれば、これはいいとしていいんですかね。

○鈴木調査会座長 一応過去の、例えば除草剤の中のフェノキシ酢酸系の除草剤の催奇形性のところなどでは、昔は例えば2,4,5-Tとか2,4-Dには明確な催奇形性ありというふうに言われていて、禁止されかねないような状況だったんです。

その後、実は混在しているダイオキシンの問題だ。これが非常に微量であっても、動物実験では催奇形性があるよということがわかってきたことがあるので、何か問題があれば、どこかでポジティブな成績が得られてきているはずだと思うんですけども、それがとりあえずないように見えるので、ずさんで純度がはっきりわからないんですけども、許すかという程度の内容になるのかな。あまりサイエンティフィックではないんですけども、そんなふうには思っています。

○山手座長 ありがとうございます。代謝物Bは作物の残留も含めて非常に大事なんですけども、その辺を一度、メーカーの方には代謝物に関する純度を聞いていただくという形で、アミトラズそのものに関するADIの設定としてはいかがでしょうか。事務局から提案されました0.0025ということにしたいと思うんですけども、御意見は特にないでしょうか。

それでは、ADI0.0025をここに書いてあるイヌの2年間という形でADIを決めさせていただきたいと思います。ただし、本日の審議を踏まえ、幾つかの追加資料等をメーカーの方に要求すべきだという意見が出ましたので、1つは作物のそういう体内運命試験に関するより新しいデータがあれば提示させるということ。

それと、もし私の方でメーカーの方に問い合わせるデータで、不十分なものがあれば言ってください。それが1点です。あと細かいのはメモしていないんですけども。

○都築課長補佐 いろいろいただいた御指摘をまとめて、評価書の修正については御指摘を踏まえたものを、メーカーの方にお問い合わせのデータの追加提出についてはまとめて、また先生方に御覧いただきたいと思います。

○山手座長 それでは、事務局の方で整理していただいて、その点について、よろしくお願いいたします。

本日の審議を踏まえて、アミトラズの日摂取許容量、ADIということになりますけれども、これはイヌの慢性毒性試験2年間の無毒性量0.25mg/kg体重/日に基づきまして、安全係数100で除しまして、0.0025mg/kg体重/日という形で終わらせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○吉田専門委員 よろしいでしょうか。もし先生方に御賛同いただけるならば、この総合評価のところに一言でいいので、この毒性プロファイルといいますか、本剤に対する毒性は、例えば今回は肝臓はありませんでしたが、肝臓だったと言っておきませんと、実を言うと発がん性試験のリンパ腫の表現だけがちょっと浮き出て見えるので、今回は例えば中枢神経系に対する抑制が認められたと言でいいので、簡単に入れておくということ

をもし御賛同いただければ、総合評価のところだけそれを入れていただきたいと思います。

○山手座長 わかりました。これは過去の剤においても、そういう記載で統一されているということですか。必ずしもそうではなくて、この剤に関しては吉田専門委員の方から神経毒についてですね。では、一文をよろしく願いいたします。

このアミトラズに関して、そのほかどなたか御意見があれば、お願いします。ないようでしたら、これでアミトラズの ADI 設定ということで終了させていただきたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をよろしく願いいたします。

○都築課長補佐 本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告したいと思います。その際、いろいろといただきました御意見を踏まえまして、評価書を修正するとともに、先生方からこういう意見、特に遺伝毒性の部分については、根岸先生と布柴先生から御懸念が示されておりますということも踏まえて御報告をさせていただきたいと思います。

幹事会で御了解いただけましたら、食品安全委員会に報告をいたしまして、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定です。農薬評価書の案につきましては、先生方の御指摘を踏まえて修正させていただきます。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、今日はもう一つ、テブコナゾールというのがあるんですけども、これに関しましてはどういたしましょうか。遠方から来られている先生もおられますし、審議延長ということはできるんでしょうか。

○都築課長補佐 もう先生方次第でございます。

○山手座長 思ったより最初のアミトラズで各委員の先生に審議していただきましたので、どうしましょうか。次回に審議を延期するということにしたいと思うんですけども、特に異論がなければよろしいですか。

何分、第二部会はこれで 2 回目ですので、まだ我々も慣れていない面もありますし、より充実した審議をしたいと思いますので、そういう形で事務局の方も御了解いただければ、よろしくお願いします。

○都築課長補佐 わかりました。本日 1 剤の審議で結論を出していただいたということで、ありがとうございます。今後、なるべく事務局としてもバックアップ体制を頑張ってまいりますので、最終的には 1 回 3 剤ずつこなしていけるように、よろしく願いいたします。

○山手座長 事務局の方からそういう御希望があります。確かに資料がしっかりそろっていれば、スムーズに行くとは思いますが、やはり限られた範囲内で私たち委員も見ないといけないということもあります。

○都築課長補佐 あと、今後のスケジュールだけ御紹介させていただきたいと思います。後ほど先生方にも e メールでお送りさせていただきますけれども、第 2 回確認評価第三部会を 2 月 5 日。

2 月 7 日に、幹事会と第 8 回総合評価第一部会を予定しております。

2 月 16 日に、確認評価第一部会。

こちらの確認評価第二部会につきましては、次回 2 月 19 日を予定しております。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。そのほかに何かございますでしょうか。

○都築課長補佐 2 月 19 日は総合評価第二部会でした。この部会は 3 月 2 日に予定しております。すみませんでした。

○山手座長 そうですね。3 月 2 日金曜日に予定されていると思います。そのときには今日審議できませんでしたテブコナゾールともう一剤の予定ということですか。

○都築課長補佐 2 剤です。

○山手座長 2 剤予定ということですので、よろしくお願いいたします。

○鈴木調査会座長 かなり無理を言っているようですが、実際には確認評価の審議の方が難しいんですよ。外国の今日のものを見てもわかるとおり、それぞれかなり観点が違って評価していますね。その細かい話が見えないじゃないですか。3 剤は目標ですけども、慎重にということですのでよろしくお願いします。

○山手座長 わかりました。そういうことですので、3 月 2 日に向けて、またよろしくお願いいたします。

そのほかに何か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。どうもありがとうございました。