

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第 10 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 10 月 26 日（金） 13:59～17:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（シラフルオフエン及びモリネート）の食品健康影響評価について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、臼井専門委員、佐々木専門委員、玉井専門委員、松本専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木座長、上路専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、

都築課長補佐、宇木評価専門官、渡邊評価専門官

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 シラフルオフエン農薬評価書（案）

資料 3 モリネート農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第 10 回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第一部会委員 7 名のうち 5 名に出席いただいております。

総合評価部会から、鈴木調査会座長、上路専門委員が出席されています。

また、親委員会から 3 名の先生に御出席いただいております。

○ 三枝座長

では、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、農薬シラフルオフエンとモリネートでございますけれども、それに関する食品健康影響評価について、お願いいたします。開催通知で御連絡いたしましたように、本日は非公開で行いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

では、資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

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「シラフルオフエン農薬評価書（案）」。

資料 3 として「モリネート農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 三枝座長

資料はよろしいでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思います。今日も鈴木先生と上路先生に参加していただき、並びに親委員会の先生方にも是非とも審議に加わっていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、シラフルオフエンから始めたいと思いますので、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、説明させていただきます。シラフルオフエンは平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省よりポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、昨年 5 月 29 日に施行されました。施行に伴いまして、魚介類に対する基準設定に係る食品健康影響評価と併せまして、平成 19 年 10 月 12 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

本日はテーブルに農薬評価書のほか、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準

備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、お手元の資料のシラフルオフエンの農薬評価書を用いまして、説明をさせていただきますと思います。

評価書の 5 ページを御覧になってください。シラフルオフエンの概要について書かれております。本剤の用途は殺虫剤でございまして、その化学構造は 6 番に示されてございます。

「7. 開発の経緯」でございしますが、シラフルオフエンは 1984 年に日本（大日本除虫菊）で、1985 年にドイツ（ヘキスト、現バイエルクロップサイエンス）でそれぞれ独自に開発されましたケイ素原子を含みますピレスロイド系の殺虫剤でございます。昆虫の神経膜のナトリウムイオンの透過性を変化させまして、最終的に神経線維の興奮伝導を抑制することにより作用を発現するということが知られております。

日本におきましては、1995 年 4 月 26 日に初めて農薬登録がされまして、バイエルクロップサイエンス社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（もも）がなされているほか、魚介類への残留基準値の設定が申請されております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

6 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」でございします。農薬抄録（2007 年）を基に毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。各種運命試験はシラフルオフエンのフェノキシ基のフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（ ^{14}C -シラフルオフエン）を用いて実施されましたが、このシラフルオフエンの化学構造が 5 ページの 6 番に書いてございまして、6 ページの ^{14}C で標識した位置というのが、このフェノキシ基のフェニル環という表現ですと、この化学構造を見て見ますと、ベンゼン環が 3 個ございしますが、どのベンゼン環もフェノキシ基と言えらると思うので、この書きぶりだとどのフェノキシ環なのかちょっとわからないので、ここは事務局の方で訂正して、もう少しわかりやすい表現に直させていただきますと思います。実際に標識されているのは、構造式の一番右側のベンゼン環の 6 つの炭素原子を均一に標識したものを使ってございします。

それでは、各論の方に進みたいと思います。

「1. 動物体内運命試験」でございします。

「（1）薬物動態」でございしますが、試験は Wistar ラットを用いまして、 ^{14}C -シラフルオフエンを 100 と 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して試験が実施されております。

結果につきましては、表 1 に示されているとおりでございまして、100 mg/kg 体重投与群におきましては、1.7～2.0 時間で最高濃度（ C_{max} ）に達しております。一方、500 mg/

kg 体重の投与群におきましては、2.7～4.7 時間で $C_{\max}$ に達しております。100 mg/kg 体重投与群におきましては、二相性の減衰を示すというような特徴を示しております。

「(2) 排泄」でございます。こちらは Wistar ラットを用いまして、単回経口投与群と反復経口投与群の 2 つの投与群を設定して試験が実施されております。結果の方でございますが、投与された放射能は主に糞中に排泄されております。糞中への排泄は雄で総投与放射能の 88.9～102%、雌におきましては 73.8～104% というような結果でございました。

胆汁排泄試験も実施されておきまして、その結果につきましては 31 行目から書かれてございます。結果でございますが、投与後 8 時間に回収されました放射能は 6.7～23.1% TAR でございまして、胆汁中には 0.18～2.1% TAR、糞中には 4.9～19.6% TAR が排泄されております。

糞を除く回収放射能は 1.8～3.5% TAR でございまして、本品の吸収性は低く、約 2～4 %と考えられております。この下線部につきましては、玉井先生より修正案をいただいております。

「(3) 体内分布 (単回投与)」と「(4) 体内分布 (反復投与)」の 2 つの試験が実施されております。

「(3) 体内分布 (単回投与)」でございます。特徴としては、本剤は脂肪組織を除いた各組織においては、投与 8 時間後に放射能の濃度が最も高くなりまして、その後、減衰しております。最も濃度が高かった臓器としては肝臓が挙げられております。

一方で、脂肪組織では投与後 8～72 時間に最高濃度に達しておきまして、投与 168 時間後にも低用量群、高用量群で比較的高い濃度で放射能が残留するというような特徴を持っております。

17 行目でございますが、Wistar ラットに ^{14}C -シラフルオフェンを単回経口投与した排泄試験の終了時に採取した脂肪組織中にも放射能の残留が認められております。

「(4) 体内分布 (反復投与)」でございます。こちらでも単回投与の結果とほぼ同じような傾向を示しておきまして、低用量群の方でございますが、最終投与 4 時間後に放射能濃度が最も高くなりまして、脂肪組織や肝臓、脾臓といったようなところに高濃度に存在しておりました。脂肪組織は最終投与から 28 日後でも $18.5\sim 39.8\ \mu\text{g/g}$ の放射能が存在しておりました。

一方、高用量群でございますが、脂肪組織を除きまして、ほとんどの組織において最終投与 4 時間後で放射能濃度は最も高い値になりまして、肝臓と脾臓といったところで高濃度に分布しておりました。これらの臓器はその後、放射能濃度というのは減衰しております。

す。

脂肪組織におきましては、最終投与 24～72 時間後に最高濃度に達しまして、最終投与から 28 日後にも比較的高い濃度で放射能が存在しております。

「(5) 代謝物同定・定量」でございます。試験は Wistar ラットを用いて低用量 10 mg/kg 体重と高用量 500 mg/kg 体重で試験が実施されております。結果でございますが、尿中では親化合物は存在しておりませんで、低用量群では代謝物Ⅵ、高用量群におきましては代謝物ⅥとⅤといったようなものが同定されております。

一方、糞中では親化合物が低用量群で 54.6～80.4% TAR、高用量群では約 79～79.9% TAR が存在しております。また、代謝物 2 といったものが同定されております。

一方、脂肪組織におきましては、両投与群とも総残留放射能の 92.2～100% が親化合物であるというような結果になっております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 都築課長補佐

座長、すみません。申し遅れたんですけれども、玉井先生から御連絡があつて、若干電車が遅れていて、15 分ほど遅れて到着になるということです。

○ 三枝座長

もう少しですね。どうしますか。後でコメントをいただきますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 三枝座長

それでは「2. 植物体内運命試験」の方に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

それでは、8 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

「(1) 水稻」でございます。¹⁴C-シラフルオフエンを移植後、約 50 日の水稻に散布いたしまして、水稻における植物体内運命試験が実施されております。水稻試料中の放射能分布は表 2 に示されてございますが、植物体内に認められた主な成分としては親化合物というような結果になっておりまして、代謝物としてはⅡといったものが同定されております。一方、33 行目でございますが、こちらはシラフルオフエンを土壌処理して試験が実施されております。

結果の方は 9 ページの 7 行目以降にかかれてございますが、水稻に移行した放射能は 0.3% TAR 未満でございまして、土壌から水稻へはほとんど移行しないというような結論になってございます。

「(2) りんご」でございまして。こちらは ^{14}C -シラフルオフエンをりんごに噴霧いたしまして、試験が実施されております。

結果につきましては、表 4 に示されてございます。回収されました放射能は約 40% TAR でございまして、そのうち 90% が葉、9% が果実の洗浄液、1.1% が果実内に存在しておりました。

従いまして、処理部位（果実表面）から非処理部位（果実内部）への移行は少ないと考えられております。同定された成分としては、いずれの時期においても親化合物のみでございました。また、代謝物 III といったものが果皮と果肉でそれぞれ微量ながら存在しておりました。

「(3) キャベツ」でございまして。こちらにも ^{14}C -シラフルオフエンをキャベツに散布いたしまして、試験が実施されてございまして、その結果の概要につきましては、表 5 に示されてございます。

両品種とも、いずれの試料採取時期も放射能のほとんどは葉部に存在しておりました。葉から抽出されました放射能はすべて親化合物でございまして、処理後 21 日間、本剤は安定でございました。

植物体内運命試験については、以上でございまして。

○ 三枝座長

ありがとうございました。白井先生、何かございますでしょうか。

○ 白井専門委員

ここに記載してあるとおりでよろしいと思いますが、少しだけ補足させていただきます。この化合物の性質として、かなり化学的に安定であるということなんです。あと水溶性が低いということにして、植物体内での移行性、代謝、浸透性とか、そういうものが少ない、あるいは代謝が緩かった。

土壌中の方ですと、この薬剤の水溶性が低いということは、オクタノール/水分配係数の $\log$ が 8.2 ということで、すごく高い値でございまして、そのために土壌着が強い。代謝も比較的緩やかであるということが言えると思います。

好氣的条件では幾分代謝分解されるようではございますけれども、嫌氣的条件では全くと言っていいほど代謝が進まないように思われました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。玉井先生が見えられましたので、早速で申し訳ないんですけども、動物体内運命試験で修文していただいたほかに何かコメントがございましたら、お願いいたします。

○ 玉井専門委員

遅れてすみませんでした。気づいたことは、これは非常に吸収が悪いということが一つの特徴だと思っていますので、糞中に回収とありながらも、これは吸収されていなくて回収されているとしか判断できないので、この抄録にもありますけれども、本当に2~4%ぐらいの吸収しかないという特徴を書いておいたらどうでしょうか。それ以外は特にありませんでした。

○ 鈴木調査会座長

教えていただきたいんですけども、今、臼井先生から、水/オクタノール分配係数のところは非常に高く、言わば脂溶性が高く、水溶性が低いという話なんだけれども、脂溶性が高いと通常は細胞膜をさっと通過しそうに思うんだけど、これはどうして腸管のところで吸収が悪いんですか。

○ 玉井専門委員

正解はわかりませんが、溶けないと吸収されないの、一つは溶けないということです。溶けたとしても、入れないようなトランスポーターという分子が働いていて、それによって排除されている可能性はありますので、理由はわかりませんが、私たちが通常吸収を考えるとときには、溶けますかということと安定ですかということ、膜を通過しますかと、この3つを考えるんです。

安定性については、答えはわからないんですけども、溶解性をまず考えます。私は最初のころは、この委員会で、投与形態は何ですかということを何度かコメントしたことがあるんですけども、サスペンションとかですと、溶けていないので、吸収されなくても不思議はないだろうと考えます。だから、この場合の正確な理由はわかりません。

○ 鈴木調査会座長

ありがとうございました。

○ 上路専門委員

確かに $\log P_{ow}$ が 8 コンマ幾つですから、非常に脂溶性が高いということです。 $\log P_{ow}$ が農薬の場合は 3.5 以上は非常に蓄積性が高いから試験をなさいと言うんですけど

も、ダイオキシンでは log Pow が 6 以上になったって濃縮性が低いんです。log Pow の数字が高くて、むしろ動物体内に入り込まないんだろうと。だから、生物濃縮性がないということで、多分それと同じようなことではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。玉井先生、今の上路先生の御意見に何かございますか。

○ 玉井専門委員

もう一つ、脂溶性が高いとどうしても肝臓で代謝を受けやすくなりますので、本当の意味での吸収は低くなります。あと非常に高い場合には、今度は細胞膜にトラップされる形になりますので、必ずしも脂溶性と並行するものではなくて、頭打ちから、逆に上にとっていた形で、脂溶性があっても下がることもありますので、このいろんなことがありますので、吸収は難しいんです。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは「3. 土壤中運命試験」の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

10 ページ「3. 土壤中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壤中運命試験」でございます。こちらは ^{14}C -シラフルオフェンを 4 種類の土壌を使いまして、試験が実施されております。

結果でございますが、処理されました放射能は処理の直後から経時的に減少するというような結果になっております。土壌抽出物中に同定された成分としては親化合物のみというような結果になっておりまして、土壌中の推定半減期としては 71.5～148 日と算出されております。

「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。こちらは 2 種類の土壌を使って試験が実施されております。

結果でございますが、こちらでも経時的に放射能が減少するというような傾向になっておりまして、抽出物中の主要成分は親化合物でございました。推定半減期につきましては、次のページに書かれてございますが、111 日と砂土で 84 日というように算出されております。

「(3) 嫌氣的土壤中運命試験」でございます。こちらは 1 種類の土壌を使って試験が実施されております。

結果でございますが、土壌から抽出された放射能は好氣的な条件下では減少はしたので

すが、嫌気的な条件下では 76.5% TAR から試験の終了時の段階で 81.3% TAR とほとんど減少していないという結果になっております。土壌中には親化合物のみが認められているというような結果になっております。

「(4) 土壌吸着試験」でございます。こちらは 4 種類の国内土壌を使って試験が実施されております。

結果でございますが、シラフルオフエンは先にもお話がありましたように、水への溶解度が極めて低いというようなことで、通常の試験法では吸着係数は求めることができませんでした。

ここで臼井先生の方から、抄録の方で単位の間違いがあるということで一度確認させていただきたいんですが、代謝の 87 ページでございます。後ろの方でございます。87 ページの表がございまして、その上の 4 行の結果のところに水相等の濃度が書かれておりまして、こちらの単位が $\mu\text{g/mL}$ 、そして表の水相濃度が mg/mL というように単位が間違っておりますので、この点につきましては申請者の方に問い合わせをして、抄録の方を修正させていただきたいと思います。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。pH5、7、9 の各滅菌緩衝液を使いまして、試験が実施されております。シラフルオフエンは試験の期間中安定でございまして、いずれの pH におきましても推定半減期は 1 年超と考えられました。

「(2) 水中光分解試験」でございます。こちらは天然の地表水と蒸留水を用いまして、試験が実施されております。

結果でございますが、推定半減期は地表水中及び蒸留水中でそれぞれ 341～583 時間、391～857 時間と算出されております。

12 ページ「5. 土壌残留試験」でございます。こちらは 5 種類の土壌を用いまして、シラフルオフエンを分析対象化合物として試験が実施されております。推定半減期につきましては、表 6 に示されているとおりでございまして、圃場試験におきましては 29～46 日、容器内試験におきましては 44～360 日というような結果になっております。

「6. 作物等残留試験」でございます。

「(1) 作物残留試験」でございます。シラフルオフエンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されておきまして、結果につきましては別紙 3 に示されているとおりでございます。最高値としては、最終散布 21 日後に収穫いたしました茶の 26.7 mg/kg ございました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。シラフルオフエンの公共用水域における環境中予測濃度(PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が推定されております。

シラフルオフエンの PEC は 0.094ppb、BCF は 816。この値はブルーギルより求めた実測でございます。魚介類における最大推定残留値は、0.384 ppm でございました。

「7. 乳汁移行試験」でございます。この試験は2つの試験が実施されております。

まず1つ目の試験でございますが、こちらはホルスタイン種の泌乳牛を使いまして、小麦粉だんごにシラフルオフエンを混入して試験が実施されております。

結果につきましては13ページに書かれてございますが、各個体でそれぞれ最大で 0.10、0.20 及び 0.24 mg/kg のシラフルオフエンがそれぞれ乳牛中に検出されております。

2つ目の試験としては、シラフルオフエンをホルスタイン種泌乳牛を使いまして、シラフルオフエンを稲わらと小麦粉だんごに混入した試験が実施されておりまして、小麦粉だんごに 40 mg/kg 混入させた投与群で、乳汁中に最大 0.10 mg/kg が検出されたのですが、その他の個体の乳汁中ではいずれも定量限界未満でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。臼井先生、何かございますでしょうか。

○ 臼井専門委員

先ほど先走って、土壌中運命試験についての御意見を言ってしまうと、失礼いたしました。先ほどお話しいたしましたことでよろしいと思いますが、作物残留試験で、お茶でかなり高濃度になっている。果実もそうなんです、稲とか大豆等と比べて、使用量がかなり高くなっているようです。そのせいもあるのと表面に付着が多いとかいうこともあるかと思いますが、お茶の浸出液はかなり低いということで、その点が残留量に反映しているのではないかと思います。

気が付いたところは、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。上路先生は、何かコメントはございますか。

○ 上路専門委員

土壌運命から後ろの方まで修文をお願いしたところは修文されているので、それで結構だと思います。

ただ、1つ気になるのは、前にもあったんですけども、12ページの「(2) 魚介類に

おける最大推定残留値」の「参照 4」という文献の方ですけれども、34 ページに参照が出ています。

この中にシラフルオフエンの魚介類における最大推定残留値に関わる資料。この資料は一体何の資料なんでしょうか。出典もなければ申請者がつくった資料なのか、どこかの公的などころの資料なのか。何もこの剤だけではなくて、モリネートもこういう表現なんですけれども、この実態がどうなんでしょうか。この資料の出し方が疑問なんです。

○ 都築課長補佐

これは事務局から御説明いたします。書き方が悪くて申し訳ございません。これは申請者が作成したデータでございます。それを農林水産省と厚生労働省を通じて、我々は受け取っているその資料の名前をここに書かせていただいたんですが、生のデータは申請者がつくったものでございます。詳しいものが先生方に渡っていないということです。

○ 上路専門委員

出典がどこの資料なのか。公的ではないから、これを出したって調べようがないんです。もし評価書をオープンにした場合に、問われたときに困るのではなかとと思うんです。

○ 都築課長補佐

最終的には農薬抄録に反映されるような内容になるかと思いますが、現時点では抄録に盛り込まれていないんです。

○ 上路専門委員

ただ、抄録の中に生物濃縮性に係る試験が入ってきていますね。ブルーギルの部分です。前のところは、農薬抄録として入っているところもありますね。どうしたらいいんだろうという気がします。ちょっと解せないです。

○ 三枝座長

もっともな御指摘だと思います。出典を明らかにすることは必要だと思いますので、事務局の方でよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 三枝座長

ほかに御意見はございませんでしょうか。

それでは「8. 一般薬理試験」をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

13 ページ「8. 一般薬理試験」でございます。

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いて試験が実施されておりまして、結果につきましては表 7 に示されてございます。幾つかの試験で死亡例が散見されましたが、特段問題となるような結果ではないかと思えます。

14 ページ「9. 急性毒性試験」でございます。

「(1) 急性毒性試験（原体及び代謝物）」でございます。各試験の結果につきましては、15 ページの表 8 と表 9 に示されてございます。

まず原体でございます。経皮の方でございますが、こちらはラット、マウスを使った試験は雌雄とも LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重超でございました。また、経皮の方でございますが、ラットにつきましては雌雄とも 2,000 mg/kg 体重超となっているんですが、これは抄録を確認しましたところ、5,000 の間違いでございました。雌雄とも 5,000 mg/kg 体重超でございます。ウサギを使った試験につきましては、雌雄とも 4,000 mg/kg 体重超でございました。

吸入でございますが、こちらはラットを使った試験でございまして、雌雄とも LC₅₀ は 6.61mg/L 超でございました。

代謝物の急性毒性試験の結果でございます。代謝物 II につきましては、雌雄とも 5,000 mg/kg 体重超でございまして、代謝物 V につきましては、雄で 5,670 mg/kg 体重、雌につきましては 2,970 mg/kg 体重というような結果になっております。

「(2) 急性遅発性神経毒性試験」でございます。こちらは白色レグホン種ニワトリを用いた強制経口投与によって試験が実施されておりまして、非特異的な中毒症状が認められたのですが、神経毒性症状が認められておりません。したがって、シラフルオフエンに遅発性の神経毒性は認められないという結論になってございます。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。こちらは NZW ウサギを用いた眼と皮膚に対しての刺激性試験が実施されておりまして、シラフルオフエンは皮膚に対しては刺激性は認められませんでした。眼に対しては軽度ではありますが、刺激性を有するというような結果になってございます。

一方、ピルブライト種のモルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は認められませんでした。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今日は中澤先生がいらしていないんですけれども、何かコメントはございましたでしょうか。特になかったですか。

○ 渡邊評価専門官

特にございませんでした。

○ 三枝座長

ありがとうございます。松本先生は何かございますでしょうか。

○ 松本専門委員

特にございません。今の御報告のとおりでよろしいと思います。LD₅₀が 5,000 mg/kg 以上で、見られた変化も自発運動の低下ぐらいしかありませんし、代謝物の V というものの投与でも、恐らくこれは最高用量群で若干の死亡があったんだと思いますけれども、これもやはり 5,000 mg 以上ということで、特に問題はないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「11. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは Wistar ラットを使って、混餌投与によって試験が実施されております。なお、28 日間の回復期間を設けて試験が実施されております。本試験におきましては、最高用量群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められまして、また、同群の雄におきましては赤血球やヘマトクリット値の減少が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 2,000 ppm であると考えられております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。こちらは NMRI マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。本試験におきましては、最高用量群の雌雄でやはり肝臓の絶対及び比重量の増加が認められておりまして、また雄につきましては赤血球やヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少、網状赤血球数や血小板数の増加が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 2,000 ppm であると考えられました。

「(3) 90 日亜急性毒性試験 (イヌ)」を用いた試験でございますが、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与によって試験が実施されております。

結果につきましては 17 ページに書かれてございまして、320 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対重量及び比重量の増加が認められまして、また同群の雄でアルカリホスファターゼの増加が認められました。

従いまして、本試験におきまして、320 ppm 以上投与群の雌雄でこのような所見が認め

られましたので、無毒性量としては雌雄とも 320 ppm 未満であると考えられました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

特にございませんけれども、今の御説明の中の 3 番目のイヌの実験で、肝重量の変化とアルカリホスファターゼの変化が最低用量群であったので無毒性量が 320 ppm 未満で、これはこのとおりで結構だと思うんですけども、この点だけちょっと気になりましたが、次の慢性のところと同じことが出てくるので、そのときにお話しすればと思いました。

○ 三枝座長

わかりました。それも踏まえて、慢性毒性試験及び発がん性試験をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①」でございます。こちらはビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、結果については表 10 にまとめられてございます。

対照群を含む全群に下痢が散発して、その頻度には用量相関性が認められたというような結果になってございます。本試験におきましては、やはり 320 ppm 以上投与群の雌雄におきまして、体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 320 ppm 未満であると考えられております。

「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②」でございます。こちらでもビーグル犬を用いて混餌投与によって試験が実施されております。結果につきましては 10 行目に書かれておりますが、本試験におきましては 1,600 ppm 投与群の雌雄で血小板の増加やアルカリホスファターゼの増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 160 ppm であると考えられました。

「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。こちらは SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。結果につきましては、表 11 にまとめられてございます。

本試験におきましては、2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 400 ppm であると考えられました。なお、発がん性は認められてございません。

19 ページ「(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)」でございます。こちらは ICR マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、11 行目に書かれてございますが、最高用量群の雄の全動物で肺の細気管支腺腫及び細気管支肺胞癌、また 3,500 ppm 雌全動物で肺胞腺腫の発生頻度の増加が認められました。しかしながら、これらはこの系統のマウスの背景データの範囲内でありましたので、検体の投与とは考えられませんでした。

本試験におきましては、3,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 400 ppm であると考えられました。なお、発がん性は認められませんでした。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、松本先生、お願いいたします。

○ 松本専門委員

先ほどの亜急性のイヌの無毒性量が 320 ppm という件とこの慢性のイヌでも、やはり変化は体重抑制ということで、程度は 10% なんですけれども、そういう変化が見られたので、320 ppm 未満という結果になっています。私はこれでいいと思うんですけれども、ちなみに 320 ppm というのは、21.4 mg/kg ということなんです。

その次に、2 番のイヌの 1 年間慢性毒性試験。ここで 1,600 ppm 投与群で明らかな血小板の増加と ALP の増加があったということ。赤血球系のパラメータの低下も 15% 程度減少していますので、かなりしっかりした変化ではないかと思いました。

そういうところから、この (2) の無毒性量を 160 ppm で 11.8 mg/kg という数字が雄で出てくるんですけれども、先ほど来の 320 ppm 未満という 21 mg/kg 未満という言葉と、この辺の 2 番の実験の結果としての 11.8mg というのは、あまり無理のないと言いますか、こういうデータがあるところからすると、先ほどの 320 ppm 未満というところがあまり気にしないでいいのかなという気はいたしましたので、結論から言いますと、事務局の御説明のとおりで結構だと思います。

(4) のマウスの試験で、肺腺腫の増加が出てくるんですけれども、ここの解説のとおりで、マウスの 2 年間の実験で、バックグラウンドの背景データということもあって、これも今、事務局がお話になったようなまとめ方で結構ではないかと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。0、320、1,600 というのを引き継いだ形で、0、60、160 っていると想像できるんですけれども、私も松本先生と同じような意見でございます。

それでは、生殖発生毒性の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。こちらは Wistar ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。結果につきましては、20 ページにございます表 12 に示されてございます。

本試験におきましては、親動物では 5,000 ppm 投与群の雄で精巣の絶対及び比重量の減少等が、雌では摂餌量の減少等が、児動物につきましては、やはり 5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄ともに 1,000 ppm であると考えられました。表 12 の雄のところの一部、大谷先生より修文案をいただいております。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。こちらは Wistar ラットを用いて、強制経口投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、母動物に対しては投与の影響は認められておりません。一方で、胎児の骨格検査において最高用量 1,000 mg/kg 体重/日投与群で波状あるいは肥厚した肋骨の出現頻度が有意に増加したのですが、この変化というのは自然発生による出現頻度の範囲内でございます。検体投与に起因した変化とは認められませんでした。

したがって、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児ともに 1,000mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められてございません。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。こちらはヒマラヤンウサギを使いまして、強制経口投与で試験が実施されてございます。母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の軽度な現象や吸収胚数の増加が認められております。

一方、胎児につきましては、やはり最高用量群で第 13 肋骨の出現頻度の増加が認められました。したがって、本試験の無毒性量は母動物及び胎児とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、御説明のあったとおりだと思いますけれども、大谷先生から修文のほかに、何かコメントはございましたでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

大谷先生よりいただいたのは、表の修文のみでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。松本先生、何かありますか。

○ 松本専門委員

特にございません。

○ 三枝座長

それでは、遺伝毒性をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「14. 遺伝毒性試験」でございます。シラフルオフエン、代謝物 II 及び V を用いまして、各種遺伝毒性試験が実施されております。結果につきましては、表 13 に示されております。

シラフルオフエンでは、細菌を用いまして DNA の修復試験、復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験と *in vivo* の染色体異常試験及びげっ歯類を用いた小核試験が実施されておまして、代謝物 II と V につきましては、復帰突然変異試験が実施されておまして、いずれの試験につきましても、すべて陰性という結果でございました。したがって、シラフルオフエンと代謝物 II 及び V には遺伝毒性は認められませんでした。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。佐々木先生、すべて陰性ということですので、よろしいでしょうか。

○ 佐々木専門委員

すべて陰性ですので、このとおりでよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価ということで、まとめと一緒にお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

23 ページ「III. 食品健康影響評価」でございます。

参照に挙げました資料を用いて、農薬シラフルオフエンの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果、シラフルオフエンの経口投与後の吸収性は低く、吸収された後は脂肪への蓄積が高いこと。また主として、未吸収のまま糞中に排泄されることが考えられ

ました。排泄物及び組織中の主要成分は親化合物でございまして、代謝物としては II、V 及び VI といったものが存在してございました。下線の部分は、玉井先生より修正案をいただいております。

植物体内運命試験の結果でございます。主要成分は親化合物でございまして、代謝物は II や III といったものが存在しておりましたが、いずれもごく少量でございました。

シラフルオフエンを分析対象化合物として作物残留試験が実施されておりましたが、シラフルオフエンの最高値は最終散布 21 日後に収穫いたしましたお茶の 26.7 mg/kg でございました。また、魚介類におけるシラフルオフエンの最大推定残留値は、0.384 ppm でございました。

各種毒性試験結果から、シラフルオフエン投与による影響は主に肝臓及び精巣に認められました。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をシラフルオフエンと設定いたしました。各種試験の無毒性量等につきましては、次のページの表 14 に示されてございます。イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の①におきまして、無毒性量が設定できませんでしたが、これらの試験での最小毒性量より低用量の無毒性量が 1 年間慢性毒性試験の②において得られましたことから、イヌの無毒性量は 11.0 mg/kg 体重/日と考えられました。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②の 11.0 mg/kg 体重/日でございましたので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除しました 0.11 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえまして、暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ただいま御説明にありましたように、本委員会では ADI を 0.11 mg/kg 体重/日としたいと思いますけれども、皆さん御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、シラフルオフエンの一日摂取許容量 ADI は 0.11 mg/kg 体重/日ということに設定するのがいいかと思います。それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

では、事務局の方から、今後の進め方について御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 三枝座長

では、そのようをお願いいたします。かなり迅速に進みましたが、ここで休憩を入れますか。それとも引き続きやりますか。

○ 都築課長補佐

引き続きやっていただいて、途中また様子を見ながら、お休みを取っていただければと思います。

○ 三枝座長

承知いたしました。引き続きまして、モリネートの審議に入りたいと思います。

それでは、宇木専門官、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。今度、審議いただくモリネートですけれども、平成 17 年 1 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導入に伴う暫定基準が告示されている剤でございます。

平成 18 年 5 月 29 日の施行に伴いますのと、また魚介類に対する基準設定に係る食品健康影響評価と併せまして、平成 19 年 10 月 12 日に厚生労働省より意見聴取をされてございます。

なお、この剤につきましては、平成 15 年 7 月 1 日付けでも清涼飲料水に係る意見聴取もなされてございますが、審議につきましては、実質今回が初めてとなります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、順次御説明をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

評価書（案）の 6 ページを御覧ください。このモリネートは米国ストウファー・ケミカル社により開発されましたチオカーバメート系の除草剤です。脂肪酸生合成を阻害するこ

とにより、細胞分裂及び伸長を阻止すると考えられております。日本では 1971 年に水稲を対象に初めて登録されてございます。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されておりまして、また魚介類への残留基準の設定も申請されております。

7 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」です。こちらは農薬抄録を基に、毒性に関する知見を整備しております。各種運命試験ですが、モリネートのアゼピン環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの。メチレン部位を ^{14}C で標識したもの。また、代謝物 M3 のアゼピン環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したものをを用いております。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) 排泄・分布①(単回経口投与)」です。こちらは単回経口投与により試験が実施されております。低用量と高用量を SD ラットに投与しております。

主要排泄経路ですけれども、尿中でありまして、投与後 96 時間には 69.2～73.5% TAR が排泄されておりました。

組織における残留放射能濃度ですけれども、投与 96 時間後ですと低用量では血液と肝臓で比較的高いという結果になっておりました。高用量では血液で最も高く、次いで肝臓等になっております。

血漿中濃度がどの組織よりも低いという結果でした。

放射能濃度は血液で高く、血漿で著しく低いことから、血液中放射能の大部分が血球成分に結合していることが示唆されました。

「(2) 排泄・分布②(反復経口投与)」の方です。こちらは反復経口投与により試験が行われております。非標識体を低用量で投与しております。

主要排泄経路ですけれども、尿中でありまして、投与後 96 時間では 78.9～82.7% TAR 排泄されております。組織内分布につきましては、先ほどの低用量単回投与とほぼ同様の結果になっておりました。

「(3) 排泄・分布③(静脈内投与)」です。こちらは静脈内投与で行われております。投与量は 1 mg/kg 体重となっております。こちらでも主要排泄経路は尿中でありました。排泄プロファイルは低用量単回投与時と同様でした。組織における残留放射能濃度ですけれども、投与 168 時間後では雌雄とも肝臓で最も高いとなっております。

「(4) 代謝物同定」です。こちらは(1)と(2)と(3)の試験で用いた試料で行われております。尿中の主要代謝物は M10 というものでした。そのほかに M14、M6 などの代謝物が認められております。

高用量投与群の糞からは、親化合物と M1 が合わせて 48.8～65.8% 検出されました。そ

のほかに M10 という代謝物も検出されております。

ラットの体内における主要代謝経路ですけれども、硫黄の酸化により M3 が生成し、これが更に加水分解されてヘキサメチレンイミン環となるか、あるいはグルタチオン抱合を受け、最終的に M10 になる経路と、ヘキサメチレンイミン環の 3 位または 4 位の水酸化と、それに続くグルクロニド抱合により M14 になる経路が考えられました。

動物体内運命試験についてですが、こちらは通常書いております $T_{\max}$ や $T_{1/2}$ という情報がございませんで、その部分が漏れとなります。

非 GLP の試験が幾つかあったんですが、確認をしましたところ、鈴木先生から別紙でいただいておりますが、481～483 ページの試験については GLP 対応のものということが判明しましたので、これにつきましては、評価書（案）の方に反映させたいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いします。玉井先生、何かございますでしょうか。

○ 玉井専門委員

特にないんですけれども、「(4) 代謝物同定」の最後の方で、代謝物の記載があいまいなところがありますので、そこも訂正させていただきました。下線になっているところでは。ほかは特に問題ないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

宇木専門官の方から話がありましたけれども、鈴木座長がメモをつくってくれたのがありますので、今コピーしてまいります。

○ 三枝座長

鈴木先生の方から追加資料があります。今コピーをして皆さんに配付しますので、しばらくお待ちください。

○ 鈴木調査会座長

そう大したことは書いていなので、待たなくても構わないと思います。代謝試験では事務局の言っているように確かにおもしろいんですけれども、問題が生じたところでは細かい試験をやっている。例えば精巢の中に RI 標識をした化合物を入れて分布を見るとかいうようなことはやっているんですけれども、非常に基本的なところのデータがないので、毒性のデータを読むところで非常に悩ましくなっていると思います。

少なくとも1日、3日、7日という時間の経過で、推移を見てしまうということをしているから、どうしても $C_{\max}$ みたいなものは見えないし、当然 $T_{1/2}$ についてもわからない。これだと臓器にどのような蓄積のパターンがあるかとか、そういったことが見えないから困るというふうには思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。資料が届くまで、先に植物体内運命試験の方をやりたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。こちらは稲を用いておりますが、モリネートを土壌混和した後に、更に散布して試験が行われております。稲全体の放射能は玄米、稲わら、もみ殻にそれぞれ3.3%、92.4%、4.0%が分布しておりました。

表1の方に各分析部位における総残留放射能と更に主要代謝物についても整理させていただいております。玄米中ですとM7、M6、M15というものが認められましたが、10%T_{RR}を超えるものはございませんでした。

稲における推定代謝経路ですけれども、環状構造のヒドロキシル化に続くグルコース抱合、硫黄の酸化によるM3、M5の生成、S-エチル基の酸化によるM15の生成、S-エチル基のグルコースによる置換またはイミン結合を経由したグルコースへの直接抱合、環状構造の開裂に続く二酸化炭素への無機化及びその後に起こる植物構成成分への取り込みと考えられました。

植物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。白井先生、何かございますか。

○ 白井専門委員

こちらに書いてあるのでよろしいと思いますが、抄録の518～522ページに書いてあった内容について述べさせていただきますと、このチオカーバメート系の除草剤の活性化というのがスルホキシドとかスルホンになることが挙げられていましたが、それについて議論がされておまして、存在量が少ないということと、毒性もわずかに上がる程度であるので、評価対象にしなくてよいのではないかということが書いてあったと思います。

それは②のM3とかM5とかいう化合物にも相当するわけで、その③のS-エチル基の酸化というのはエチル基がOHとかCOOHになるということで結構だと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、追加資料が配布されましたので、鈴木先生、恐れ入りますけれども、若干の説明をしていただけますか。

○ 鈴木調査会座長

先ほどのところは、1枚目のところを動物代謝に関係するところでしょうか。事務局のコメントに対して、96時間の残留レベルだけなので、特に $T_{1/2}$ などのところのデータは問題ですよという意味で書いてあります。

事務局のコメントのところでも、もう一つの抄録の463ページから始まって503ページまでの3つの試験があるんですが、これを評価しなかったというのだけれども、これは481~483ページはGLPの試験だから入れた方がいいですねということを言っているだけです。

492~503ページのところについても、nonGLPであるんだけど、実際に実験している部分というのが多少入っているんで、これは特にスルホキシドの問題のところは雄の繁殖毒性で問題になるんですけれども、種差があるのではないかというところを論じている部分があります。

特に人の場合に生成量が少ないので、モリネートスルホキシドに関しては、雄の毒性という点で低いのではないかという可能性がありますということが書いてありますから、これもどこかに盛り込めるならば盛り込んだ方がいいのかもしれない。あるいは別の追加の試験のところがありますね。そのところで代用できるんだったら、別のところでも言わなくてもいいだろうと、そのようなことが書いてあります。

もう一つは、網がけしたところで、メタボライトの同定の話が書いてあるんです。私はこれがよくわからなくて、二十数個の代謝物が同定されているようなので、これは標準的なことなのであれば、もうそれ以上は言うこともないなと思っているんですけれども、数が少ないのかなという印象をちょっと持ったのでこんなことを書いたんですけれども、その辺は玉井先生辺りから、これで十分やってあるということであれば、それでいいんだと思います。

○ 三枝座長

玉井先生、何かありますか。

○ 玉井専門委員

どこに書いてありますか。この抄録の方には代謝物一覧が書いてあったので、それでいいと判断したんですけれども、そういう意味ではないんですか。

○ 鈴木調査会座長

そういう意味です。二十数個という話のところで、これでもう全部見つかったというところとか、古いところで未同定のものなどがいろいろと載っているところがあったりした記憶があるので、それを見て大丈夫かという話をしたんです。

例えば、512 ページ辺りでも稲わらと玄米中で同定されている残留物の要約などという表があるんですけども、下の方に未知物質 1 から始まって未知物質 9 などという話がずらずらと並べてあるんです。これで特に問題はないと思うんですけども、非常に大量に残っているものはないので、あるいは毒性的に問題になるようなものはわからないんですけども、恐らく推定経路とかいうのも考えるときに、そう問題はないと思うので、いいとは思うんですけども、ちょっと気になりました。

○ 玉井専門委員

前にも話していると思うんですけども、結局最終的に毒性があるかないかで判断するようなことだと思いますので、動物代謝についてはひととおり流れまで書いてあるので、私はこれでいいと思います。

○ 三枝座長

鈴木先生、それでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

その部分は、そう大きく問題になることもなかろうと、私自身は思います。

○ 三枝座長

あと 1 枚目の最後のところに「試験実施年、原体純度、GLP」云々というのは、事務局からのコメントにも実施年がはっきりしなかったとあるんですけども、この点はいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これについては、この剤に限るわけではなくて、全体で評価書を書くときに、どうしましょうかと思う部分を書き並べたんです。今回のように比較的古い剤の場合、例えば亜急性毒性の①あるいは②という格好になってきたときに、どちらが早いのかとか、そういうことが抄録まで戻らないとわからないじゃないですか。

その辺りを評価書の段階で、実際に実験を実施した年であるとか、細かく見ていくと原体の純度なども毒性のプロフィールには影響がしますから、そういったようなところ等々も書き留めておく。

GLP 試験などはそうでないのか。これは一部載っかってはいるんですけども、時に落

ちることもあったりするので、こういうところは実際上は今後書くのなら書く方が具合がいいのではないかと、思って書き留めただけのことです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。事務局としては、手間はそれほどではないと思うんですけども、やっていただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

今までは本当に新しい試験ばかりがあって、書かなくても当然 GLP 対応という剤が多かったんですけども、こういう剤が出てくると確かに御指摘のとおりかと思いますので、検討させていただきます。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

それでは、次に進めさせていただきたいと思います。その前に上路先生、コメントをいただいていますけれども。

○ 上路専門委員

私から出したものは修正されておりますので、結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 宇木評価専門官

鈴木先生からいただいているコメントの中で、下から 2 つ目の追加資料要求という形になっている箇所があるんですけども、 $C_{\max}$ とか $T_{1/2}$ についての情報は、追加資料要求という形で要求した方がよいのか、あるいは次回に例えば申請時までにはちゃんと抄録に収めておくようにという指示にした方がよろしいのか。その辺はいかがでしょうか。

○ 三枝座長

いかがでしょうか。30 年以上前の登録ですから、要求して出るものなんですか。私はそれが一番の問題だと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

要求するとすれば、実験をやり直してということですね。

○ 三枝座長

そういう要求はできますか。

○ 鈴木調査会座長

それが本当に必要であるということであれば、その要求はできると思います。

○ 三枝座長

玉井先生、この必要性はいかがですか。

○ 玉井専門委員

個人的な意見としては、今まで $T_{\max}$ なり $C_{\max}$ でどうのこうのというのは、あまり論じていないので、なくてもいいと思うんですけども、先ほど鈴木先生が言われた半減期は少し参考にはなると思うので、その情報がもしあれば載せていただくといいなという気はするんです。

○ 三枝座長

臼井先生、いかがですか。

○ 臼井専門委員

ちょっと考えていませんでした。

○ 三枝座長

では、半減期を要求しますか。

○ 宇木評価専門官

まずは要求してみて、何か文献があるようでしたら、それを反映するという方法もあるでしょうし、今、実際に登録があるわけですから、もし求めてない場合には、次回の適用拡大申請時には抄録に盛り込むようにというような指示でもよろしいかとも思います。

○ 都築課長補佐

これは水田除草剤ですので、適用拡大はもう来ないと思います。やはり必要であれば求めるというのが専門調査会のスタンスとして、あるべき姿かと思いますので、とりあえずこういう情報は必要だというふうにして、あとどういう求め方をするのかというのは、全部1回議論を終えてから、またもう一回考えるということにさせていただきませんか。

○ 三枝座長

わかりました。では、先に進んで、毒性とかと関連して、必要なことがあれば要求するというので、先に進めさせていただきたいと思います。

では、土壌中運命試験の方をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験（米国土壌）」が行われております。結論としましては、揮発によりモリネートは処理 30 日後には 7.2% TAR が消失しておりました。水相におけるモリネートの推定半減期ですが、28 日でありまして、主要分解物として M3、M6

がそれぞれ最大で 6.6% TAR、9.2% TAR 認められております。そのほかにも M2、M15 が認められております。

土壌相においては、試験期間中に親化合物で 32.1~56.3% TAR を占めておりました。M3、M6 等も検出されましたが、4.1% TAR を超えるものは認められませんでした。この下線につきましては、上路先生から修文をいただいております。

「(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験 (米国土壌)」が行われております。結果ですが、主要分解物として M1 と M2 がそれぞれ最大で 2.6% TAR、1.2% TAR 認められております。そのほか、M15、M16、M20 が認められております。

二酸化炭素については、処理 365 日後、これは試験終了時ですけれども、43.2% TAR 認められております。土壌中での分解により、無機化が進むと考えられました。

推定半減期ですが、水相では 27 日、土壌相では 159 日、系全体では 129 日でした。

「(3) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験 (国内土壌)」が行われております。土性としましては、3 種類の土壌を用いて行われております。推定半減期ですが、好氣的湛水土壌で 40~160 日、好氣的土壌では 8~25 日でした。好氣的土壌で大量の二酸化炭素が発生しておりました。

一方、滅菌土壌における試験ですと、分解は非常に緩慢でありましたので、モリネートは土壌微生物により分解されると考えられました。分解物としては、M3、M5、M1 などが認められておりますが、いずれも 10% TAR 未満でした。

推定代謝経路ですけれども、硫黄原子が酸化され、スルホキシド及びスルホンが生じ、加水分解により M6 になる経路、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン環 2 及び 4 位の水酸化により M1 が生じ、更に M2 になる経路。S-エチル基が酸化されて M16、M15 になる 3 つの経路が考えられました。土壌中運命試験のところで、臼井先生からコメントをいただいております。

「(4) 土壌吸着試験」ですが、4 種類の国内土壌を用いて土壌吸着試験が行われております。Freundlich の吸着係数は 2.62~5.34、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 101~362 という結果でした。特に強い吸着ではないと考えられます。

「4. 水中運命試験」について説明いたします。こちらは抄録の本文の方では試験未実施となっておりましたが、「有効成分の物理化学的性状」にデータが載っておりましたので、そちらから引用いたしました。

「(1) 加水分解試験」ですが、pH5、7、9 の各緩衝液を用いて試験が実施されております。30 日間試験期間中にモリネートの分解は認められず、安定でありました。

「(2) 水中光分解試験」ですが、こちらは pH7 の滅菌緩衝液と自然水を用いて試験が行われております。モリネートの分解は認められず、光に対して安定でした。

「5. 土壌残留試験」について説明いたします。こちらでは 3 種類の国内土壌を用いて、モリネートを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施されております。推定半減期は 24.9～185 日という結果でした。

「6. 作物等残留試験」について説明いたします。

「(1) 作物残留試験」ですが、こちらは水稻を用いて、モリネートを分析対象化合物として試験が実施されております。結果は別紙 3 に示しておりますが、玄米ではすべて定量限界未満でした。稲わらにおいて最終散布 85 日後に 0.060 mg/kg というデータもありました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ですが、こちらは PEC が 1.5 ppb、BCF が 65、これは実測値ですけれども、これを用いまして、魚介類における最大推定残留値は 0.488 ppm と算出されました。

作物等残留試験までは、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。白井先生、コメントをお願いいたします。

○ 白井専門委員

記載がここにあるので、よろしいと思います。少し補足させていただきますと、土壌運命試験の (1) は、試験期間が 30 日と短かったものですから、半減期が水相中では算出されているんですが、土壌中でできないということです。

私が (3) の国内試験について、炭酸ガスについて意見を述べさせていただきましたけれども、この数値はこの図から判断して、試験終了時の累積パーセンテージ。多分その数値があると思いますので、事務局からの御意見で結構かと思います。

あと土壌吸着につきましては、これはオクタノール/水分配係数が 2.8 だったと思いましたが、比較的少ないもので、水の溶解度もかなり高くて、微生物による分解も高いということです。

作物残留試験につきましては、この薬剤の使用量が結構多いんですね。3,500 とか 4,800 g ai/ha とかいう数値で高いんですが、代謝分解が早いから残留は少ないと言えると思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。上路先生、何かございますか。

○ 上路専門委員

この剤は前からここでよく言われているんですけども、非常に古いということで、そのデータの信頼性が非常に気になりました。

10 ページの「(3) 好氣的土壤及び好氣的湛水土壤中運命試験（国内土壤）」というのは 1982 年なんです。これは〇〇大の〇〇先生の研究グループだと思って見ているんですけども、先ほど臼井先生もおっしゃったように、グラフから推定して物を言っているんです。数字は出てきていないのかなという気がします。これは、多分学会報告か論文になっていると思うんです。できれば、グラフだけではなくて数字として整理して、表にまとめていただくとかが必要だなというのが気になりました。

加水分解試験と水中光分解のところも報告書に全然ないんです。抄録の一覧表から取ってきているものですから非常にあいまいで、例えば確かに水中の分解などはないんですけども、どんな自然水で pH はどれぐらいで、あるいはどこのものを使ったかとか、そういう記載が全然ないんです。

そういうのを今から求めて出てくるものかどうかは、ちょっと気にはなるんですけども、このまま通すのも何となく、もう少しきちんとしたものがほしいなという気がします。それほど残留していないんですけども、この剤自体がお魚に対しての奇形を起こす剤として、非常に水中でのこの剤の使い方を制限されているものですから、もう少しきちんとしたデータで世の中に出していただかないとまずいのではないかという気がしました。

以上です。

○ 三枝座長

具体的な入手方法は、何かいいお知恵があれば。

○ 上路専門委員

これはやはり申請者が出すものではないですか。これは〇〇先生のグループですから、かなりきちんとした農薬学会などに数字として出していると思うんです。そういうものを使われたら。

○ 三枝座長

では、今、御提案いただきましたように、申請者の方に基本となる数値を提出するように事務局の方から、よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それでは、一般薬理試験の方をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

13 ページの「7. 一般薬理試験」について説明いたします。

ラット、ウサギ、ネコ、モルモット、マウスを用いて一般薬理試験が実施されております。結果は表 3 に示しているとおりでございます。各種の試験で影響が出ておりまして、無作用量が取れていないものも幾つかあるような状況になっております。

「8. 急性毒性試験」について説明いたします。

「(1) 急性毒性試験」ですが、モリネートを用いて試験が行われておりまして、結果は表 4 に示しているとおりでございます。他の剤と比較しますと、LD₅₀ の数値が比較的小さい結果が多くございます。また、かなりの試験で死亡例も認められております。しかしながら、数百という数値でして、強いものではないと思われまして。

「(2) 急性神経毒性試験（ラット）」ですが、こちらは SD ラットを用いて、強制経口投与により試験が行われております。各投与群で認められました毒性所見は、表 5 に示しております。

結論としましては、350 mg/kg 体重投与群の雌雄で脳 ChE 活性の低下等が認められましたので、神経毒性に対する無毒性量は雌雄で 100 mg/kg 体重と考えられました。なお、事務局よりコメントを書かせていただいておりますが、脳の ChE 活性の低下は 100 mg/kg 体重のところでもやられております。

「(3) 急性毒性試験及び急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）」です。こちらは白色レグホン種を用いて試験が行われております。

結論ですが、630 mg/kg 体重以上投与群で、脳、脊髄、末梢神経に病理組織学的変化が認められております。一般状態の変化は見られませんでした。本試験におきまして、630 mg/kg 体重以上投与群で、脳、脊髄及び末梢神経に病理組織学的変化が認められましたので、無毒性量は 200 mg/kg 体重と考えられました。

この試験につきまして、事務局よりコメントを書いておりますが、ガイドライン上、急性遅発性神経毒性については、生化学的検査の項目として NTE 活性について測定するんですが、そのデータが記載されておりました。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について説明いたします。NZW ウサギを用いて、眼刺激性、皮膚刺激性の試験が実施されておりまして、眼に対しては中等度から強度の刺激性、皮膚に対しては軽度の刺激性が認められました。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験におきましては、皮膚感作性は認められませんでした。「9. 眼、皮膚に対する刺激度及び皮膚感作性試験」までは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。最初にお聞きしますけれども、中澤先生から何かコメントがありましたでしょうか。

○ 宇木評価専門官

特にないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

今、事務局から御説明があったとおりで、LD₅₀ 値はおおよそですけれども、経口で 400 ~ 700 mg/kg で、これまでの剤よりは毒性が強いということと幾つかの毒性所見が出ているところが、今までとちょっと違うところだと思いました。内容的にはまとめていただいたもので、これは数がたくさんありますので、いろいろな見方ができていいと思います。

1 つは、神経毒性のことは私はあまり詳しくないんですけれども、事務局よりというコメントで無毒性量が 100 mg/kg としているんですけども、脳の ChE 活性が 100 mg/kg で認められている。これは抄録の 118 ページにあるんですけども、低下の割合が 10% 未満なので、そういうところからこういうまとめ方をしたのかなと思いました。その程度しか私はわかりません。

○ 三枝座長

鈴木先生、コメントをいただけますか。

○ 鈴木調査会座長

確かに悩ましい話ですね。急性毒性値が比較的低いという話なんですけど、これらはいずれも古い実験で、nonGLP なんですね。だけれども、マルチプルドーズでやっていて、95% 信頼限界も出しているということからすると、データの信頼性あるいは観察項目のところの信頼性というのは、かえって限界用量一発だけでやっているものよりは信頼性が高いものだろうと思います。

経口で 300 mg 以上ですから、分類としては普通物になるということになります。一応、チオカーバメート系なので、アセチルコリンエステラーゼの阻害がある。神経毒性があるということは認識されておりまして、ガイドライン上もこういう試験をやらなければいけないことになっているんです。

一般薬理試験とか急性毒性試験の症状を見ていきますと、まず1つ私が疑問に思うのは、アセチルコリンエステラーゼの阻害ですから、アセチルコリンが過剰の状態にあった形で中毒症状が出るはずなんです、かなり矛盾する話が出てくると思っています。

例えば一般薬理試験のところだと、消化器系の炭末輸送能というところがアセチルコリン作用関連ですから、腸管には機能亢進が起こるはずであるが、逆になっている。

急性毒性の方で行きますと、15ページの白色レグホンの実験。ここでアトロピンの前処置によってLD₅₀が軽減されずと。アトロピンは当然アセチルコリンレセプターのところで競合拮抗しますから効かなくなるはずなので、毒性は軽減されるはずなんですけれども、そういうこともないとする、これらの神経毒性全般がアセチルコリンエステラーゼ阻害だけで説明が付くのかという疑問が出てくるんです。1つはそれが非常に大きいものです。

2つ目の話のところは、急性神経毒性試験等々のところで、一部118ページの表のところは、松本先生の方から説明があったとおりでして、ChE活性の問題は脳のChEと赤血球と血漿のChEを測定しておりまして、活性が77%とか、あるいは血漿ChEですと85%とか、雌の方のところでは数値だけ見ると出てくるんですけれども、これは有機リン剤のときの中毒の指標として、20%活性減少というのを中毒の目安にするという話があります。

血漿のアセチルコリンエステラーゼの阻害は、とりあえずあまり毒性学的に意味がない。一番問題になるのは、脳のアセチルコリンエステラーゼの阻害だろうと思います。脳の阻害のデータがない場合には、血球のアセチルコリンエステラーゼが感度が高いので、これをもって代用しようというような話を準用すると、ここでは350 mg/kg群の雄の脳のChE活性は84%だから問題ない。だけれども、赤血球ChEのところは79%で20%を超える。

雌の場合は350 mg/kgのところの脳のChEが20%を超えるということで、これらを毒性所見と取ったというふうに解釈すると、これはよいのだろうということになるんですが、問題はNTEの話のことになってきます。

ここで今お示ししているのは、ラットの急性の神経毒性試験なんです、その次の122ページからのニワトリの急性遅発性神経毒性試験では、NTEが測っていなかったのかな。

○ 三枝座長

事務局からのコメントのように、測っていないと思います。

○ 鈴木調査会座長

今まだ亜急性の神経毒性はやっていないんですね。

○ 宇木評価専門官

まだです。

○ 鈴木調査会座長

先走ってしまうと亜急性神経毒性試験のところでは、もうちょっとややこしいことがいろいろ起こってきます。NTE 活性は測ってあるんですが、最低用量まで全部抑制がある。ところが、形態的な問題とか、あるいは機能的な問題等で必ずしも低い用量では影響が出ているわけではない。

そうすると、これをどのように解釈すればよいのかということについて、この議論については、我々はまだ経験したことがないんです。その辺のところをどうするかということなんですが、どうしましょう。その亜急性の神経毒性を先に説明してもらった方がいいですね。

○ 三枝座長

そちらのデータを見てから、またディスカッションしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

あるいは今、先に亜急性の方をやってもらって。

○ 三枝座長

先に亜急性の方をやっていただいて、それでデータを見ながら、また議論をしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、亜急性毒性の方に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。こちらは非 GLP のものも掲載させていただきます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)①」です。こちらは白色ラットを用いて混餌投与により行われております。140 mg/kg の投与群の雄で 1 例の死亡がありましたが、呼吸器系感染症と思われました。本試験において 70 mg/kg 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は 35 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)②」です。こちらは Wistar ラットを用いて混餌投与により行われております。

結果ですが、本試験において 900 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び精巣萎縮等、雌で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm と考えられました。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」です。こちらは ddY マウスを用いて混餌投与により行われております。対照群の雄で 1 例事故死がありました。本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、脾絶対比重量増加、また精巣萎縮など、雌で脾絶対比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm と考えられました。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」がビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雌雄で BUN の増加及び甲状腺絶対重量増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm と考えられました。

「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」です。こちらは Wistar ラットを用いて混餌投与により行われております。各投与群で認められました毒性所見は表 8 に示しているとおりでございます。

雌雄の全投与群において、ニューロパシー標的エステラーゼ活性が用量相関的に低下し、モリネートが本酵素を阻害する可能性が示唆されました。しかし、神経毒性に関する機能観察総合検査、グリア線維酸性蛋白量及び神経系の病理組織学的検査での変化を伴っていないことから、その重要性は明らかではありませんでした。

本試験におきましては、抄録では神経毒性に対する無毒性量を 450 ppm としておりますが、このたたき台では 450 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 以上投与群の雌で脳及び赤血球 ChE 活性低下等が認められたということから、抄録とは異なる無毒性量を書かせていただいております。

この試験につきましては、先ほど鈴木先生からもコメントがありましたが、NTE 活性の低下についての取扱いについて、御検討をお願いしたいと思います。

「(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」です。こちらは Wistar ラットを用いて経皮投与により行われております。全投与群で赤血球 ChE の減少が認められましたが、用量相関性はなく、検体投与による影響とは考えられませんでした。

本試験において 25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軽度から中等度の皮膚刺激性が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えられました。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。データを見ながら、いろいろとディスカッションをしたいと思います。先ほどの点に戻るんですけども、NTE に関しては抄録の 156 ページにデータが出ていますけれども、ドーズイフェクトが結構あるような数字のようにも見受けられま

す。

ですが、御説明にありましたように、神経病理学的な変化を伴っていないとか、ほかのファクターが一致しないということもありますけれども、廣瀬先生、何かコメントをいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

私は神経の方はあまり得意ではないので、何ともコメントできないんです。すみません。

○ 三枝座長

松本先生はいかがですか。

○ 松本専門委員

NTE のことは私もちょっとわからないので、ChE 活性と相対する反応で、これはどう説明するかというのは私もわからないんですけれども、少なくとも 155 ページの脳の ChE 活性の値からすると、事務局が書かれたような用量のところを毒性として取るというか、雄で 450、雌で 150 以上で変化があったと取るのがふさわしいのではないかと思いますけれども、その NTE との関係は説明できません。

○ 三枝座長

私も全然コメントをするような立場にないので、困りました。

○ 鈴木調査会座長

結構悩ましいのですけれども、まず NTE 活性は、ニューロトキシックエステラーゼと言ったり、ニューロパシーターゲットエステラーゼと言ったりするんですけれども、これはフェニルバレートを基質として加水分解をする酵素で、パラオキシソンとか、もう一つ特徴的な有機リンを使って、片方では抑制はないけれども、片方では抑制されるといったような酵素の分画を図っている。これをもって NTE 活性と言っております。

この NTE 活性のところが遅発性の神経毒性と相関性があるということが言われておりまして、かなり昔から問題になってきたという経過があります。ところが、ここでもう最終的にこの酵素を測ってみたけれども、遅発性神経毒性との関係はどうなんだという、決定的な証拠は提示されていないんです。

いろんな有機リン剤で言われているんですが、文献等々を見ても実際に遅発性神経毒性と比較をしたというものはなくて、大体、文献的な比較で関係がありそうだということを書いていまして、アセチルコリンエステラーゼのように、例えば 20% 阻害されると毒性と取ろうというような実用的な範疇はまだありません。

ちなみにアセチルコリンエステラーゼだと 50% 阻害が起こると死にますよといったよ

うな関連というのは一応文献的には言われているんですけども、NTE については今は言われていません。

更にもう一つのことは、最近リソホスホリパーゼという、この酵素とは記述が違うので別と見た方がいいんだと思うんですが、この酵素が NTE の本体であるという形の論文が出てきまして、これはアメリカの PNAS で大分騒がれている論文なんですけれども、かなりのデータが出されてきています。

それからすると、ここでやっている NTE 活性というのは、ガイドライン上はこれで条件を満たしているんですけども、現在の科学水準から見ると、これで本当に NTE 活性を測っているとは言いにくいのではないかというところが一つあります。

仮にそれを測ってくれと言ったときに、それでも従来の NTE 活性を測ったときと全く同じことが起こります。阻害されたからどうなのという話は、必ずしもできないだろう。

それで問題は、この実験の中で神経症状が出てきていない。あるいは神経病理学的な影響がないという話のところと、病理学的な話だけだと 450 が問題なんだけれども、脳のアセチルコリンエステラーゼに注目すれば、雌の場合は 150 が LOAEL になるよという、その辺の矛盾したところですよ。大体その辺を取り混ぜて、ここで我々が結論ができるかどうかという、今、私が提供できる話題というのはそれぐらいのことになります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。155 ページと 156 ページのデータを見ますと、例えば 156 ページの NTE は半分以上に下がったところで症状は出てくるようなものではない。この印象ですけれども、これだけ下がっているのに病変も起こさないというようなことで、NTE の重みを今、先生のおっしゃられたように、どう評価するのかというのが一つあると思います。

ChE の方も 450 で半分近く下がっているし、150 でも 20% 以上ということで、その重みづけという意味では、先生の個人的見解はどうでしょうか。ChE と NTE です。

○ 鈴木調査会座長

やはり遅発性の神経毒性という話と、急性の神経症状の話というのは、必ずしもパラレルになるわけではありませんから、別の形できちんと評価する必要があると思っています。そのときに生化学的な指標で、何がいいのかというようなところは、まだ決着が付いていないんでしょうけれども、それはそれなりに探していかなければいけない。

ただ、この試験でどちらが重いのかというような話をされても、私はそれを判断できないんですけども、当面アセチルコリンエステラーゼそのものについては、有機リンのとこ

ろのアナロジーで使っていいのかなというふうには思っています。そちらは使えますよという話ですね。

NTE は現状ではリスクアセスメントの際に、まだ使える水準には来ていないんだ。そうすると、このデータはどうしようかねという話になってしまうだけなんです。あくまで参考としてとどめるのか、それともこれはやはり問題だから取らなければいけないと取るのか、どちらかだと思うんです。

もともと神経毒性試験が要求された話というのは、要するに形態学的な異常、病理的なことに基づいただけでは評価できないだろうというようなことで、行動であるとかこういう酵素活性であるとか、そういうようなところも見ていかないとだめだということから試験を実施されたんだと思うんですけれども、その辺も確信が持てないんです。

それは齊藤局長の方が詳しいのかなとも思います。もし間違っているといけないので、コメントをしていただければありがたいんです。

○ 三枝座長

コメントをいただけますか。

○ 齊藤事務局長

全体をどういうふう to 評価していくかというのは、活性低下があっても、これはなかなかそれで直ちに影響がという to、そういうふうにも言いがたいので、神経症状とのリンクとか、そういうものを見た上で判断しないといけないということで、今までは少なくともやってきたのです。

○ 三枝座長

神経はなかなか手ごわくて、例えば病変があつた to 症状が出ていないこともあるので、これはなかなか悩ましいところなんですけれども、一応今回はこの NTE は参考という to、今、私が申し上げたように、病理変化があつても症状が出ないこともあるので、NTE が下が to 病変があれば、それに超したことはないんですけれども、今回の場合は申請者の方からすると、病変がなかった to 結構言っているんです。その辺はどうなんですか。

松本先生、何かいい考えはありますか。

○ 松本専門委員

ないんですけれども、別に話を折ってしまうわけではないんですが、この剤でやはり ChE 活性と同じドースで体重の変化というのがはっきりあるんです。ですから、それは今までも鈴木先生を始め、皆さんが言われましたけれども、評価するに値する変動があつて、割合バックグラウンドがしっかりしている。

そういうところからすると、逆にこの NTE というのは理論的に考えて測定はしたけれども、出てきた変化をどうとらえていいかというのは、よくわからない。ただ、有意差があるので、全く無視するということもできないので、そういう意味では変化があったと書いておいて、今、参考にという言葉がありましたけれども、そういう取扱いが一番適切かなという気がしました。

○ 鈴木調査会座長

悩ましいのは、もう一つ最初の方で申し上げたんですけれども、症状が出てくるところがチオカーバメート効果と思っているからということで、アセチルコリンエステラーゼ抑制に行ってしまったんだと思うんですけれども、どうもアセチルコリンエステラーゼ抑制だけでは説明が付かないような症状がかなり出てきている。

アゼピン骨格がこの薬はあるんです。1つ窒素を含んで7員環の形になっています。実際は似た骨格の話として有名なのは、抵不安剤などのところであるベンゾジアゼピンというもので、Nが2つの7員環にもう一つベンゼン骨格がとりにくっ付いている形のものですね。

これはベンゾジアゼピンのレセプターとギャバのレセプターが共役していて、活性化されると細胞の中にクロライドが入っていくので、全体としては神経が抑制される形で沈静がくる方向で考えられるものなんですけれども、何も証拠はないんですが、アゼピンだけ独立して、窒素も1つだけ。

だけれども、もしかして、そういうようなレセプターにくっ付くなどということを考え出すと、とてつもなく妄想が広がってしまうわけです。もしかして行動の抑制の話とか、いろいろなところを考えていくと、合うかもねとかいう話になってきて、これをそのまま無罪放免で、アゼピンが関わる関わらないは別として、アセチルコリンエステラーゼ阻害の話以外の機序があるのに、それをほっといていいのか。恐らくほっといていいよという話も出ると思うんです。それは投与量との関係で、低いところでは出ないから、閾値があるからという話で言っていけば、それは済んでしまう話にはなるんですけれども、そういう形でやっていいのかどうかの判断が付きかねています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、今まで議論しましたけれども、NTEは一応事実だけを述べて参考資料程度にするということではよろしいでしょうか。

もう一つ確認したいのでは、ChEのことなんですけれども、155ページの表では、雄も雌も450では有意に半分近くまで下がっております。

それと、150 mg/kg で雄の場合は 84 で、先ほどは 83 を有意と取って、この 84 をどうするかということを少し御議論いただきたいと思います。ですから、まとめにある無毒性量は、雄は 450 になっていますけれども少なくとも 150 です。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 三枝座長

それで、150 の 84 を取るか取らないかによって、また雌雄が 50 になるということになるんですけれども、先ほどは 20% というところで 84 はポジと取ったんですね。

○ 鈴木調査会座長

形式的に考えれば 84 は取らないんだけど、実際上は非常に高い用量ですね。50 mg であれば 150 mg であれば非常に高い用量なので、どちらでも、そう大勢に影響はないです。

○ 三枝座長

先走りますけれども、ADI とはあまり関係してこないの、ここで止まっているよりは先に進みたいと思います。この 84 をどういたしましょうか。

○ 松本専門委員

1 つは、下にある赤血球の ChE とリンクさせて取るかということがあると思うんですが、もしそういうふうにすると雄はさっきの数字とは 1% しか変わらないので、先ほども赤血球ではありませんでしたけれども、血漿の ChE 活性と動いているということではなかったですか。

○ 鈴木調査会座長

それは考えなくていいと思います。

○ 三枝座長

あれは別だと思います。構造は。

○ 都築課長補佐

118 ページです。

○ 三枝座長

赤血球とリンクはしているんですね。ただ、それをあまり強調すると、雌の 350 は赤血球とリンクしていないじゃないかということになってしまいます。

○ 鈴木調査会座長

そこはもっと単純に考えてもらって、雌の 350 は脳の ChE の活性で、20% を超える阻害があった。雄の 350 は、赤血球 ChE の活性が 20% を超える阻害があったという話で、

どちらも 350 を LOAEL としたということです。関連がある、ないという話は、あまり議論にはなっていない。特に雄などを見ると、350 で血漿中の ChE 活性は 111 で上がってしまっているんです。ですから、その辺のところも、いわゆるアセチルコリンエステラーゼ阻害では、説明がつかないような部分があるかと思います。

○ 三枝座長

ここでは、いかがでしょうか。神経毒性に対する無毒性量は、雄で 150、雌で 50 でよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

先ほど松本先生から、体重増加抑制がという話でしたが、これをまさか神経毒性の表れとは取らないですね。摂食抑制が勿論あるんでしょうけれども、摂食中枢に対しての問題を考えると、神経毒性かもしれないという話をしかねない部分もあるんだけれども、それはいいんですね。とりあえず、一応わかりやすい指標のところ、雌が 50、雄が 150 ということですね。

○ 三枝座長

それでいかがでしょうか。よろしいですか。

あとほかの亜急性毒性について、何かコメントございますか。

どうぞ。

○ 宇木評価専門官

一応確認ですけれども、先ほどの 90 日間の亜急性神経毒性試験については、表 8 から NTE 活性低下を削除して、ただ本文中には、ちゃんとこういう影響が出ていたんだという情報は載せるということでよろしいんですね。

○ 三枝座長

それでいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

それでよろしければ、今の亜急性毒性試験の、そのほかの問題ということなんですけれども、亜急性毒性試験の大部分が非 GLP です。その辺のところと、全体的に病理学的な所見についての記載が非常に弱い部分があるので、それをどう扱うかという話が残ってしまうのかもしれない。

これは、恐らく慢性毒性試験のところ、類似の用量で長期間実施した試験が GLP でやられていると思うので、それと合わせてみたときに、毒性のエンドポイントが一応取れているようであれば、ここで載せておいて、参考までに記載する格好でいいのかもしれない。

いているんですが、その辺を御判断いただきたいと思います。

○ 三枝座長

それは、是非皆さんと議論したいところですけども、先走りますけれども、慢性毒性試験で指摘されているような病変と、亜急性で指摘されているような病変が、比較的流れとしては同方向にあるように感じますので、これはこのまま載せておいても結構だと私は思うんですけども、松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

いいと思います。

○ 三枝座長

それでは、慢性毒性を説明していただいて、それでまた問題がありましたらそこで議論したいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、慢性毒性をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

まず「(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)」ですが、こちらはビーグル犬を用いてカプセル経口投与により行われております。なお、この試験では回復群も設定しております。各投与群で認められました毒性所見は、表9に示しております。50 mg/kg 体重/日以上投与群で、神経学的検査における異常所見が多数認められました。

また、10及び50 mg/kg 体重/日投与群では、溶血性貧血を示す所見も認められております。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、脾ヘモジデリン沈着等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①」ですが、こちらはWistarラットを用いて混餌投与により行われております。なお、この試験につきましては、安全性評価委員会で評価された際に、ADIの設定根拠となっております。

結果ですが、腫瘍性病変について、200 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腺腫が増加しております。本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で精巣管萎縮等、雌で骨格筋の筋線維変性等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも5 ppmと考えられました。

「(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②[GLP]」ですが、こちらはSDラットを用いて混餌投与により行われております。先ほどの(2)の方は非GLPですが、こちらの(3)の方はGLPに対応しております。

各投与群で認められました毒性所見は、表 11 に示しております。腫瘍性病変については、300 ppm 投与群の雄で腎皮質尿細管細胞腫が認められております。また、腺腫とがん腫を合計した発生頻度は、対象群と比較して統計学的に有意でありましたので、この変化は検体投与に関連するものと考えられました。

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で後肢の運動失調、坐骨神経の変性及び脱髄等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm と考えられました。

なお、こちらの試験につきましては、事務局よりコメントを書かせていただいておりますが、坐骨神経の変性と脱髄が雌の 7 ppm 以上、また大腿筋の萎縮及び予備細胞過形成が雌雄の 7 ppm 以上で増加が認められております。

「(4)18 ヶ月間発がん性試験(マウス)」ですが、こちらでは ICR マウスを用いて混餌投与により行われております。各投与群で認められました毒性所見は、表 12 に示しているとおりであります。検体投与に関連して腫瘍性病変の増加は認められませんでした。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で精巣の変性、1,000 ppm 以上投与群の雌で坐骨神経の脱髄等が認められましたので、無毒性量は雄で 10 ppm、雌で 100 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

慢性毒性/発がん性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。松本先生、コメントをお願いします。

○ 松本専門委員

今お話のとおりで結構だと思うんですけども、ちょっと気になりましたのは「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」の表 9 の一番下ですけども、脾臓のヘモジデリン沈着があるを書いてあるんですけども、私が見たところではデータの数字があまり差がなかったのではないかと思います。

(2)が、今日の一番大きなテーマの 1 つかもしれませんが、非 GLP の試験なんですけれども、これは中を見ていきまして、私は内容的にもいろいろ検討が十分されているし、評価の手順がおかしいわけでもないの、これは採用していいのではないかと思います。もうちょっと理由が幾つかありますけれども、それはまた後で聞かれたらお話しします。

○ 三枝座長

今お願いします。

○ 松本専門委員

抄録の最初の方ですけれども、17 ページ辺りからずっと毒性の表が並べられていまして、無毒性量をずっと見ていきますと、今日のデータには出てこないんですけれども、例えば 20 ページに 3 世代繁殖試験の結果で 0.2 mg という数字が出てくるんです。実は、このデータというのはあまり内容がなくて、信憑性という意味では具合が悪いとは思いますが、でも、1 つの試験として 0.2 というのがあったり、あと見ていくと 18 ページに 0.63 というのが出てくる。そういういろいろな実験の結果を見て、この数値自体がおかしくないということと、ここに書かれている変化というのは割合はしっかりしているということで、特にこれは古い実験で、GLP 以前の実験だとは思いますが、これは逆説的に言うと却下する理由が見当たらないということで採用してはどうかと思いました。

次に(3)のところに「事務局より」というコメントがあるんですけれども、1 つは坐骨神経の変性の出現頻度が低いということが一つ。私は病理のことは詳しくないのでどなたかに追加していただかないといけないんですけれども、脱髄というのは比較的コントロールでも変化の見られる部分があって、確かに有意差は付いているんですけれども、7 ppm のところは全体的には取らなくていいかなと個人的には思いました。

あとは今お話しのこと結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。坐骨神経のものは、216 ページのデータを見ていただくと、坐骨神経の変性、脱髄というのが表の真ん中よりちょっと上にあるんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

発生率としては結構高いですね。低くはないです。

○ 三枝座長

そうなんです。例えばコントロールで 69 匹中 21 匹に対して、7 では 60 匹中 32、これは結構高いような気がします。

○ 鈴木調査会座長

気になって、昨日、x 二乗検定をやったんですけれども、相当大きい値が出てきますね。だから、なかなか否定しにくいのかなという印象があります。

併せて、下の大腿筋のところで、筋線維の萎縮と予備細胞の過形成、これは多分衛星細胞ではないかと思うんですけれども、筋線維が萎縮してくるとステムセル用の細胞が増えてきたように見える、そういう話だと思うんですけれども、これらもある意味で言えば一連の変化だろうと思っているんですけれども、どちらが先かはわからないんです。筋肉の方が先なのか、神経の方が先なのかということになるとわからないんです。

○ 三枝座長

筋肉と神経は、鶏と卵の関係が難しいですね。ただ、強いて言えば用量依存性があまりはっきりしないということがあると思うんです。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず、その 216 ページの表を見ていくと、神経のところ対象が 69 分の 21、その次が 63 分の 32、60 分の 31、60 分の 50、600 は 20 分の 18 なんです。だから、60 分の 2 にすると 60 分の 54 に相当する話で、これは用量反応があると言っても悪くはないかもしれないですね。

○ 三枝座長

300 は結構強いんですけども、40 と 70 の間でぐっと上がっていくと解釈すれば。

○ 鈴木調査会座長

ただ、物すごくきれいな反応ではありますね。有意差が出ているからしょうがない。

○ 三枝座長

だから、事務局が指摘するように 7 ppm をどうするかということで、これだと決められなくなってしまうんですね。

○ 鈴木調査会座長

び漫だからね。何か説明があればいいんだけども。

○ 三枝座長

そういう意味では、先ほど松本先生がおっしゃられた一連の流れの中で、決して逸脱はしないと思うんです。

○ 松本専門委員

実は、私これ母数が 60 だと思っていましたので、ちょっと訂正させていただきます。ずっと検査動物数が 60 だと思っていました。失礼しました。それだけ訂正します。

○ 三枝座長

ですから、これを取りますと事務局が指摘されているように、無毒性量は設定できなくなるんです。

○ 松本専門委員

7 ppm というのは、雄で 0.3 mg/kg、雌で 0.4 mg/kg という数字ですね。そうすると、微妙ですけども、未満としてもいいかもしれない。

○ 三枝座長

(2)のラットの試験と相関する。それほど逸脱はしないというのがあります。

それと、松本先生がさっきお話しになって、無毒性量をずっとながめてくいと、0.2とか0.63があったというお話があったんですけども、先走ってしまいますけれども、24ページの生殖発生毒性の事務局から記載していないと述べられている、259ページからのところで0.2 mgという設定がされているんですけども、松本先生御指摘のように、データが不十分であるということがあります。ただ、気になるのは、一連の剤の安全性試験から見ていると、精巣に毒性がある、卵巣に毒性があるということが指摘されているので、私個人としては重要な実験ではないかと思うんですけども、松本先生、いかがですか。除いてあるという、さっき御指摘になったデータがあまりよくないという試験です。

○ 松本専門委員

何ページですか。

○ 三枝座長

259ページからのものです。表は216ページにあって、その真ん中辺りに0.63 mg/kg体重/日で交配動物当たりの同腹分数の低下を認めた。この根拠はあまりはっきり示されていないので、ただ、これは用量の設定が0.063、0.2、0.632となっているので、0.63で出たということで、0.2になってしまうんです。

○ 松本専門委員

私がこれを見たところ、こういう結果だったんだとは思いますがけれども、本当に繁殖性というところに1行書いてあるだけで、数字の前後の関連がわかると何とか言えるんですけども、そういう意味では、先ほど私が言いました0.21というものの信憑性を示す補助的な資料にかなり難いという気がしました。

○ 鈴木調査会座長

それは後でまたやるとして、今の2年の慢毒のところの7 ppmをどうするかという話のところに戻っていいですか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 鈴木調査会座長

抄録の216ページの表を今、問題にしていたんだと思います。ここで、文章が表の下に付いていると思います。それを読むと、300あるいは6,000 ppm群で坐骨神経の変性、脱髄の発生頻度及び重篤度の増加が見られたということで、この表には重篤度が書いてないんです。ですから、これを要求しませんか。重篤度で分けた話のところで、これは客観的

だという話を示してくれと。

これは、1990年のチバガイギーのエンバイロメンタルヘルスセンターというところでやった GLP の試験なんです。ですから、もしかするとデータが残っているかもしれないですね。その上で判断しませんか。それならば、我々ももうちょっと気が楽になりますね。

○ 三枝座長

それでは、事務局の方から資料を請求していただいて、ポイントは病変の程度をきちんと示してあるような表が提出できるかどうかですね。今、御指摘のあったように、発生頻度及び重篤度の増加がと書いてありますので、その重篤度が用量依存性に進んでいるのか、そういうことを判断した上で、もう一度議論した方がいいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

今の脱髄と下の筋肉の萎縮のところを同じに要求した方がいいと思います。

○ 三枝座長

そうですね。坐骨神経と大腿筋の両方のデータでお願いします。

○ 都築課長補佐

先生、同じような試験で、199 ページのところに、坐骨神経の程度別に分けたものが、これは非 GLP の試験ではあるんですけども、イメージとしてこんな感じの出し方をさせていただければ、ある程度評価できるということですか。

○ 三枝座長

そうですね。3段階ぐらいで大丈夫だと思います。

それでは、次の生殖発生毒性の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12.生殖発生毒性」について説明いたします。

まず「(1)2世代繁殖試験(ラット)①[GLP]」ですが、こちらは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。なお交配は、検体投与していない雄を用いております。

結果ですが、親動物では 50 ppm 以上投与群で卵胞膜細胞肥大等、450 ppm 投与群では着床率の低下、児動物では 450 ppm 投与群で出生時生存児数及び生存児数の低下等が認められましたので、無毒性量は親動物で 6 ppm、児動物及び繁殖能に対しては 50 ppm と考えられました。

事務局よりコメントをさせていただいておりますが、50 ppm 投与群の親動物で認められた卵胞膜細胞肥大は統計学的有意差はありませんが、抄録では毒性影響と取っております。

す。

「(2)2 世代繁殖試験(ラット)②[GLP]」ですが、こちらは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。先ほどの(1)の方とは用量設定が異なっております。

対照群を含めたほぼ全群で、途中死亡が発生しました。しかしながら、いずれも検体投与によるものとは考えられませんでした。

各投与群で認められました毒性所見は、表 14 に示しております。

結果ですが、親動物では 5 ppm 以上投与群の雄、20 ppm 以上投与群の雌で、脳絶対重量低下等。また、15 ppm 投与群の雄、300 ppm 投与群の雌で交配成功率低下。児動物では、10 ppm 以上投与群の雄、50 ppm 投与群の雌で脳絶対重量低下等が認められましたので、無毒性量は親動物では雄で 5 ppm 未満、雌で 20 ppm 未満。繁殖能に対しては、雄で 10 ppm、雌で 50 ppm。児動物では雄で 5 ppm、雌で 20 ppm と考えられました。

「(3)発生毒性試験(ラット)[GLP]」ですが、SD ラットを用いて強制経口投与により行われております。

結果ですが、140 mg/kg 体重/日投与群の母動物で着床後吸収胚増加等、胎児で正常胎児数低下等が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 35 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(4)発生毒性試験(ウサギ)」ですが、こちらは NZW ウサギを用いて、強制経口投与により行われております。

結果ですが、本試験において 200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で胸骨分節の不完全骨化等が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(5)発達神経毒性試験(ラット)[GLP]」ですが、こちらは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。

各投与群で認められました毒性所見は、表 16 に示しております。

児動物では、毒性所見が試験初期に最も顕著でありましたが、回復性がありまして、これらの影響は可逆性でありました。このことから、この所見は発育分化の遅延を表していることが示唆されました。

本試験において、300 ppm 投与群の母動物で体重及び摂餌量低下等、児動物では驚愕時振幅の低下等が認められましたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 75 ppm と考えられました。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。大谷先生から特にコメントはなかったでしょうか。

○ 都築課長補佐

ありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ここでまた 5 ppm 未満という困ったデータが出てきたんですけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

問題は、概要の表 4 が 315 ページにあるんですけれども、まず脳の重量の話のところですが、F0 世代の雄の 15、雌の 5、10 及び 15 ppm、F1 の雌の 20、50、300 のところで脳重量が有意な減少をしたというところがありまして、臓器重量として絶対重量と相対重量の話が 315 に出てきていると思います。そうすると、絶対重量と相対重量ともに変動をしたところは、300 ppm の雌というんだけれども、これは 1.84 と 0.64、1.80 と 0.59、脳の雌のところでは両方が変動して、絶対重量で低下して相対重量で増加という話になっているんですけれども、そういう変化をしているのは 300 だけということで、従来、相対重量と絶対重量の両方動けば影響という形に取っていたような気がするんです。

それからすると、この辺りの 5 ppm 未満という話は消えるのかなと思います。

もう一つの問題は、副腎束状帯のび漫性のという話があるんですけれども、それはまだどこに書いてあるのかわからないので、もう少し時間をください。脳の方は、今のような話です。

318 ページの表 4 の続きのところに副腎の顕微鏡検査所見というのが出てきていまして、項目で精巣状態、副腎という形になっておりまして、雌の話になっていますけれども、対照が 40 分の 0 であるのに対して、5 ppm で 40 分の 5、5% の有意差、それ以上のところでは 40 分の 14 ないし 83 という形で 1% の有意差という形になっていまして、束状帯のび漫性の微細脂肪変性ということが書かれております。

F1 のところでは、10 以上のところで有意差が認められている話になっております。これは、一般毒性のときに副腎に多少影響があるということはありませんでしたか。あったような気がするんだけれども、雌の卵巣の変化と合わせて何かありましたか。

○ 三枝座長

廣瀬先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

少なくとも2年間のラットの慢毒②では、卵胞膜ですか。

あるいは間質細胞空胞化及び肥大が出ていますので、一連の所見ではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

恐らく、今、廣瀬先生が言われたけれども、卵胞膜の変化と関連して、多少ステロイド系の代謝異常が絡んでいるんだろうということで見えていきますと、318ページの表のところで、卵巣と副腎と連動しているという形のところで所見を取ると、10 ppm以上、雌の50 ppm以上のところに落ち着くのかなと。副腎の微細な束状帯の脂肪変性という話のことで、頻度からしても、そう多くはないから、連動がとりあえずデータ上見えないということで、この一番低い用量の2つの所見、脳重量の話と副腎の所見の話というのは、特に悪影響とは考えられないのではないかなと言ってもいいのかなと思っていますけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

このデータからすると、脳重量は、雌は20で雄は10でいいんじゃないですか。315ページのデータからすると、脳重量は雄では15 ppmでは有意に下がっているけれども、10では有意ではないですね。

○ 鈴木調査会座長

ただ、その話は絶対重量だけでしょう。

○ 三枝座長

いや、相対重量が下書いてありますけれども、それは下がってないんです。

○ 鈴木調査会座長

だから、脳の絶対重量だけのところは影響と取らないとすれば、そこは雄については脳重量の変化というのは消えてしまうんですか。

○ 三枝座長

はい。それで、雌についても300では両方変化があるけれども、50では変化がない。よしんば絶対重量を取ったとしても、雄の場合は無毒性量が10ということになって、この記載とはちょっと違ってくることになりますね。

○ 鈴木調査会座長

ただ、いずれにしても、統一を取る意味で言えば、脳の絶対重量は取らないとすれば、記載のところは全然変わります。5 ppm未満とか20 ppm未満という話は消えると思います。

それにはもう一つあって、副腎束状帯の微細脂肪変性が雌であるんだけど、それは

卵巣の所見と連動させると、F1の話になるんです。318ページの表なんですけれども、それでいくとF0のところは副腎の変化で、5 ppmから見られるんですけれども、あまり卵巣の影響は50 ppm以上で有意差はないものの増えています。

F1の方では、副腎の変化は20 ppmではなくて50 ppm以上で出ていて、なおかつ卵巣の変化も50 ppm以上のところから出てくるから、そこで線が引けるのではないかと思います。

そうすると、ここの評価書に書いてある5 ppm未満とか20 ppm未満という話はなく、それがNOAELになりますという話だと思います。

○ 廣瀬委員

本当に連動させるということでもいいんですか。

○ 鈴木調査会座長

恐らく大丈夫だと思います。

○ 廣瀬委員

あまり無理やりにこじつけていうこともないように思います。

○ 鈴木調査会座長

確かにそれはそうなんですけれども、一般毒性の方で多少その辺り神経質に実験していた部分があると思いました。今すぐどこと言えないんですけれども。

ですから、もともとその辺のところをそんなに、特に雌で神経質に見なくてもいいよというのは、もしそこでステロイド代謝に非常に大きな影響があれば、繁殖的な影響にもつながる部分があるので、その辺があまり見られてなかったように思うので、大丈夫だろうと思います。

○ 廣瀬委員

あくまでも有意差があるわけですから、一般的には毒性になるわけですね。ですから、これを本当に無視するのであれば、それなりの理由は必ず併記しておかないと、後でおかしいではないかと言われたいようにお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

この病変の程度はわかりますか。例えば副腎のび慢性の微細細胞変性というのは、あまりイメージが湧かないんですけれども、廣瀬先生はイメージ湧きますか。

○ 廣瀬委員

大体わかります。細かい脂肪滴があって、細胞がある程度ふくらんでいる。恐らくステロイド代謝に関連しているだろうとは思いますが。

○ 三枝座長

それがどの程度強いのがちょっとね。もともと脂質の多い組織ですからね。雌の副腎の 20 ppm の 40 分の 5 をとるかとらないかで、大きく変わってくると思います。

○ 鈴木調査会座長

今の程度との関連は、306 ページの顕微鏡検査所見に記載されています。F0 世代雌に関しては、3 行目から書いてありますけれども、300 ppm 投与群 38 分の 37、50 ppm 投与群 40 分の 14、並びに 20 ppm 投与群 40 分の 5 も副腎にショック状態のび漫性の微細脂肪変性が認められた。なので、軽度からという話になっていて、どこにつながるんですかね。

○ 三枝座長

これによると、20 ppm 投与群及び対象群には認められなかったとあります。

○ 都築課長補佐

これは恐らく F1 世代雌に関してというものです。

○ 鈴木調査会座長

そういうところですね。

○ 三枝座長

F0 のパラグラフの下から 3 行目、20 ppm 投与群及び対照群には認められなかったとあります。

○ 都築課長補佐

それは卵巣です。

○ 鈴木調査会座長

それは卵巣の変化です。そうすると、今度は考察を見なければいけないんですね。

○ 三枝座長

副腎の病変は、ひとくくりになるんですね。

○ 松本専門委員

用量相関していますね。

○ 都築課長補佐

考察と結論のところには、書いてないです。

○ 鈴木調査会座長

ないんだね。いきなり繁殖能力についての無毒性量が 50 ppm という話にできてしまっている。

○ 都築課長補佐

三枝先生がおっしゃったように、これは1回グレード分けなり背景データなりを出してもらって、どう考えるのかということを申請者に聞いてみてはどうでしょうか。

○ 三枝座長

そうですね。少なくともび漫性の変化が見られたというだけで、副腎の病変の重篤度については全然書いてない。少なくとも脳の方は、データから見る限り、この記載とは一致しないと思いますので、この辺は書き直していただきたいと思います。

副腎の変化は、廣瀬先生がおっしゃるように、あくまでも推測の域を出ないというか、私も鈴木先生のおっしゃることはよくわかるんですけども、これだけのデータで連関させるかどうかというのは、あまり賛成できないように思うんですけども、松本先生いかがですか。

○ 松本専門委員

副腎ですか。

○ 三枝座長

副腎と卵巣の関わりです。

○ 松本専門委員

私もわかりません。

○ 鈴木調査会座長

實際上わからないところがあるので、このままにはできないという話に私も同意するから、聞いてみた方がいいです。

○ 三枝座長

そうですね。

それでは、事務局から申請者に対して、副腎の変化について、少なくとも副腎の病変の程度、グレーディングがわかれば教えてほしいということと、それが各ドーズによって、どういうふうに出ているかということを問い合わせさせていただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 鈴木調査会座長

実際この報告書の書き方では、雌だから、20 ppmの副腎で40分の5か何かに変化があったと書いてあって、結論では全部消えてしまっているもので、無視しているわけです。その分は態度としては、毒性所見ととっていないわけです。ですから、なぜ毒性所見ととら

なかったのかという聞き方でも悪くはないと思います。グレード分けして示せということをつけてやればいいと思います。

○ 三枝座長

それでは、そのような方向で問い合わせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

時間もあまりなくなってまいりましたので「13. 遺伝毒性」について、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「13. 遺伝毒性試験」について、説明いたします。

モリネート原体を用いまして、表 17 に示しているような各種の試験が行われております。

結果としましては、ちょうど表 17 の真ん中辺りになりますが、多重エンドポイント試験と前進突然変異試験で陽性が認められております。しかしながら、その他の試験がすべて陰性でしたので、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられました。

「13. 遺伝毒性試験」につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

佐々木先生、コメントお願いいたします。

○ 佐々木専門委員

事務局がおっしゃるように、確かに特に問題となるような遺伝毒性がないと考えるのはいいと思うんですけども、問題があります。今、言われた陽性になっている多重エンドポイント試験と前進突然変異試験のデータがちょっとあやしいんです。

抄録を御覧いただきたいんですけども、363 ページです。前のページを見ますと、多重エンドポイント試験のデータになっているんです。

第 2 回の突然変異頻度を上から見ていきますと、26、24、25、25、20、525 ときます。この数値で非常におかしいことが 1 つあります。

365 ページをあけてください。これと比較してください。365 ページが前進突然変異なんです。例えば陽性対照は両方とも 525 なんです。

365 ページは検体が 0.28 ではありません。ですが、0.26 が両方とも 20 です。0.24 も両方とも 25。0.22 が両方とも 25 です。これは同じ実験ではないかと思います。データが全

く一緒なんです。

ただ、違うところは、363 ページの 2 回目の突然変異頻度 $\times 10^{-5}$ となっています。これは 10^{-6} の間違えだと思います。我々もこういう実験をやりますけれども、 10^{-5} ということはまずないです。 10^{-6} のはずです。

同じことがまだあります。364 ページです。これが多重エンドポイントになんです。それと 366 ページを比較してもらいたいですけれども、364 ページの発現時間 4 日というところの一番下からいきますと、N-ニトロソジメチルアミンが 186。366 ページもやはり 186 です。

検体 0.10 が 138 です。両方とも 138。0.09 は両方とも 54 という状態です。全く同じなんです。ですから、これは同じ試験だと思います。同じ実験だと思います。そうすると、評価書は両方とも重複になりますから、1 つに揃えて、どちらかを消した方がいいと思います。これは同じ試験ではないかということ、申請者の方に確認していただきたいんです。

○ 鈴木調査会座長

難しいですね。報告書作成年を見ると、場所は確かに同じところでやっているんだけれども、後ろの試験は 1983 年、最初が 1984 年です。

○ 佐々木専門委員

そうですけれども、実験として、まずこんなことはあり得ないです。

○ 鈴木調査会座長

同じ数値になるということは、まず考えられないということですね。

○ 佐々木専門委員

まず考えられません。たまに 1 つぐらいのドーズで一致することはあります。ですけれども、こんなに全部一致することはまずあり得ないです。もしかすると、抄録に転記するときに、データを取り違えているかもしれない。ですから、もう一度、基の報告書に立ち戻って整理してみてほしい。もし同じ実験であれば、この評価書の書き方を変えないといけないと思います。

○ 鈴木調査会座長

確かにそうですね。

○ 佐々木専門委員

見ているとちょっとね。本当にこれが違う実験であるとするなら、本当ですかという感じがします。

○ 三枝座長

純度が違うね。

○ 佐々木専門委員

そうですね。私のコメントは以上です。事務局からよろしくお願いします。

○ 三枝座長

貴重な御指摘ありがとうございます。これはびっくりしましたけれども、今、御指摘のあったことははっきりと確認していただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 佐々木専門委員

こういうことがあると、言っては悪いんですけども、ほかのデータもいい加減なのかなという感じがしてしまいます。

○ 鈴木調査会座長

生データにさかのぼらないと、何だか訳がわからないという話になってしまいますね。

○ 佐々木専門委員

もしかすると、もう一つ間違っているかもしれないと思うのは、多重エンドポイント試験という言い方は、普通しないんです。何のことかなと思って、私はそれで気がついたんです。多重エンドポイントというのは、1つの細胞を使って幾つかのものを見ているんだと思います。

そうすると、評価書の28ページの前進突然変異試験が L5178Y-3.7.2 です。

染色体異常試験①も 3.7.2 です。

姉妹染色分体交換試験も 3.7.2 です。

ですから、この3つがセットではないかと思います。そうすると、多重エンドポイント試験と書いてある L5178Y マウスが、もしかすると 3.7.2 の間違えかもしれないんです。L5178Y マウスと書いてある多重エンドポイントのものと、2つ下の染色体異常①、姉妹染色分体交換試験の3つが L5178Y-3.7.2 で、3つセットで多重ポイントと考えればリーズナブルなんです。

その辺も報告書から転記するときに、混乱している可能性があるんです。ですから、もしこれが多重エンドポイントで1つの報告書であれば、これは全部合併です。これで気がつきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘のあったことも含めて、確認をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

今までの議論の中で補充しなければいけないとか、問い合わせということがあって、今日のこの会議では多分 ADI は決定できない状態ですので、ADI にもっていく前に 1 つの提案なんですけれども、その他の試験について説明していただくか、あるいは最後に事務局から提案として、食品健康影響評価の書き方についての御提案があるんですけれども、どうでしょうか。時間があまりないんですけれども、説明をいただいて書き方の議論は次回に回すか、それとも評価の書き方を議論していただくか、どちらがよろしいでしょうか。

鈴木先生、コメントございますか。

○ 鈴木調査会座長

評価書の書き方は二の次にしていきたいと思います。今日のところで、コメントが出るわけですから、それを全部やってしまった方がいいと思います。

○ 三枝座長

わかりました。

それでは、残りました「14. その他の試験」について、御説明していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「14. その他の試験」について、説明いたします。

「(1) マウスを用いた 2 世代慢性毒性試験<参考データ>」ですが、こちらは CAF₁ マウスを用いて、2 世代にわたって混餌投与し試験が行われております。

14.4 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生存率が低下しました。無毒性量は 7.2 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 発生毒性試験 (マウス) <参考データ>」ですが、こちらは ICR マウスを用いて混餌投与により行われております。

母動物及び胎児ともに毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量は 160 ppm と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(3) 雄の繁殖能に及ぼす影響作用の解明 [GLP]」ですが、こちらは雄ラットの繁殖能に及ぼすモリネートの影響を解明するため、モリネートと 4 種類の代謝物を用いて、各種の検討が行われております。

「① 血漿及び精巣間質液中のテストステロン濃度に及ぼす影響（ホルモン試験）」ですが、こちらはモリネートと代謝物 M1、M3、M5、M6 を単回強制経口または腹腔内投与して、血漿及び精巣間質液中のテストステロン濃度を測定しております。

モリネートの経口投与では、血漿及び精巣間質液中のテストステロン濃度が低下しましたが、その後、血漿中テストステロン濃度は回復しました。

モリネートと M3 の腹腔内投与の検討では、テストステロン濃度の低下が認められましたが、M1、M5、M6 の投与では影響は見られませんでした。

「② 精子の形態に及ぼす影響」ですが、こちらはモリネートと M3、M1、M5、M6 を注入した浸透ミニポンプを皮下に埋没させて試験を行っております。

結果ですが、モリネートの 140 mg/kg 体重投与群に精細管萎縮が認められました。モリネート投与群と M3 投与群に精子頭部の後方屈曲が見られましたが、その他で異常は見られませんでした。

「③ *in vivo* におけるライディッヒ細胞中のエステル加水分解に及ぼす影響」が検討されております。

結果ですが、モリネート 40 mg/kg 体重投与群に精巣ライディッヒ細胞中のエステラーゼ活性の低下が見られましたが、その後、回復しております。

③は *in vivo* でしたが「④ *in vitro* におけるライディッヒ細胞中のエステル加水分解に及ぼす影響」が行われております。

結果ですが、名目上 50% 活性阻害濃度は、モリネートで 4 μ M 超、M3 で 2.5 μ M、M5 で 25 pM でありました。

モリネートの多重アイソトープの標識体を用いた「⑤ ^3H -モリネートの精巣内局在試験」が行われております。

SD ラットの雄に標識体を投与して、オートラジオグラフィーで確認しております。

結果ですが、モリネートから生成した化合物がライディッヒ細胞内に集積し、48 時間以上滞留していることが示されました。

以上の結果から、モリネート及び M3 は精巣ライディッヒ細胞によるテストステロン合成を阻害し、精巣病変を引き起こしました。また M3 はライディッヒ細胞でエステラーゼ活性を阻害しておりました。

これらのことから、M3 は精子及び精巣病変の発現に重要な役割を果たしていると考えられました。しかしながら、ラットにおいてはモリネートの硫黄酸化物である M3 は主要代謝物でありましたが、ヒトにおいては、モリネートの硫黄酸化は代謝経路としては重要

ではなく、重要なのは M1 への代謝である。したがって、硫黄酸化以外の経路でモリネートを代謝する動物種に対しては、モリネートは繁殖能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられました。

「(4) ラット児動物における膣開口評価試験 [GLP]」が行われております。

こちらはラットを用いた 2 世代繁殖試験で、ラット児動物に膣開口の遅延が認められたので、生後 28 日目に安息香酸エストラジオールを単回投与することにより検討が行われております。

結論としましては、親動物への検体投与によって見られる児動物の膣開口の遅延は、児動物に安息香酸エストラジオールを投与することによって回復することが示されました。

このことから、検体投与による膣開口の遅延は、この発達段階におけるエストロゲンの欠如によるものと考えられました。

「(5) ラットの卵巣、副腎及び精巣に及ぼす形態学的影響 [GLP]」ですが、こちらは繁殖毒性における標的臓器を明らかにすること。また、この作用の動物種間差の理由を説明する目的で試験が行われております。

雌では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎皮質及び卵巣間質細胞に脂質の蓄積及び肥大が認められました。

雄では 30 mg/kg 体重/日以上投与群の精巣で精細管萎縮、また壊死した精子の増加などが認められております。

以上よりモリネートの標的臓器は、卵巣、副腎及び精巣であり、毒性の機序はステロイド合成阻害であることが示唆されました。ラットにおけるモリネートの毒性は、コレステロール代謝障害が原因であると推測され、非げっ歯類ではコレステロールの生成に高密度リポ蛋白質が関与しないという事実から、低密度リポ蛋白質からコレステロールを得ている動物種においてはこの問題は起こらないと考えられました。

「(6) 雄ラットの腎に関する試験 [GLP]」ですが、こちらは 2 年間の併合試験で、低頻度ではありますが腎腫瘍が認められましたことから、検討が行われております。

33 ページに移ります。

結果ですが、モリネート投与群では、好塩基性尿細管、BrdU 免疫染色による近位尿細管曲部の細胞増殖が確認されました。しかしながら、 α 2u-グロブリン量に検体投与の影響は確認されませんでした。

一方、TMP 投与群では、 α 2u-グロブリンの用量相関的な増加などが認められております。

以上より、2年間慢性毒性／発がん性併合試験において認められました雄のラットでの腎腫瘍の発生は、モリネート投与によりネフロンの近位尿細管曲部における細胞増殖が高められた結果、腎に対して細胞毒性を示し、持続的な腎毒性と細胞再生によって起こるものと考えられました。よって、細胞毒性が生じる投与量に依存しており、閾値が存在するものと考えられました。

「14. その他の試験」につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

本剤のターゲットが生殖器と、1つは腎臓のがんが出たということで、そのメカニズム的なものを検索した試験がここに記載されております。これらの試験について、コメントございますか。

○ 鈴木調査会座長

雄の生殖に関する問題のところですか。一応、最終的にモリネートを精巣内に打ち込んで、ライディッヒ細胞に取り込まれますというところまでして、テストステロンの合成系が落ちてきていますという話をやっているの、精巣間の萎縮の問題につながる話はこれでいいのかなとは思っているんですが、実際はテストステロンの合成系が下がると、その後ネガティブフィードバックで下垂体からホルモンが刺激作用を持ってきますから、その辺のところの話まではここでは見ていない。ただし、それを当然想定される話として、2年の慢毒のところでライディッヒ細胞の腫瘍が出てきている。そういったところと併せると、雄の話については、ネガティブフィードバックの話は押さえてはなくても、ここまでのとりあえずよいのかなと思います。

それと関係する酸化物のモリネートの影響が一番強いという話のところも、これはこれでいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

これはヒトではほとんど影響ないと言いたいんだと思います。

○ 鈴木調査会座長

ただ、全体として結論を急ぎ過ぎているんですね。もう少し丁寧に動物実験をやってくれないと、説得力のあるデータにはなかなかならぬだろうという気がしています。

例えば先ほど問題になった卵巣、副腎、精巣に及ぼすという(5)の話の一番最後のところも、ステロイド合成系のところで使っているコレステロール代謝物がヒトとイヌといったようなもののところで、ラットとは違うんだという話のことを言って、いきなりこう

いう影響は問題ないと言っているんだけど、そんなことを言う前に、先ほどの繁殖試験の副腎の問題などをきっちりしてくれないと評価できないのではないかという話になると思います。ちょっと先走っているという気がします。もうちょっと細かく見てほしい。

○ 三枝座長

廣瀬先生、コメントいただけますか。

○ 廣瀬委員

それなりに、ある程度は納得できるかなと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

時間も迫ってまいりましたけれども、先ほど申し上げましたように、今日の議論からして、補足材料をいろいろと提供していただかなければならない点もありますので、本剤について、今日は ADI の決定はできないと思います。

○ 鈴木調査会座長

先ほど発達神経毒性の試験のところと言おうと思っていて、見過ごしてしまった部分があります。これは松本先生に聞けばわかるのかなと思うんだけど、評価書の 27 ページ表 16 の 300 ppm のところは「驚愕時振幅の低下及び最大振幅までの時間延長」という言葉で書いてあって、これは農薬抄録を見ると、ガルトンホイッスルでおどかしたときのという意味だと思っていたんですけども、それからすると、ここに書いてあるような驚愕時振幅とか、これは一体何を意味するのか。私はわからないんだけど、教えていただけませんか。

○ 松本専門委員

私もわからないんです。すみません。

○ 鈴木調査会座長

変だよね。普通ガルトンホイッスルとか、そういった行動で見ますから、まさか脳波をとるということはやっていないですね。

○ 都築課長補佐

これも併せて申請者に聞きましょうか。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 三枝座長

実は、私もこれは何だろうと思ってわからなかったんです。

○ 廣瀬委員

神経毒性のメカニズムに関しては、評価書の中にあまり書かれていなかったんですけども、ある程度はこちらの抄録ではディスカッションされているんですか。

○ 鈴木調査会座長

私が言っているかわかりませんが、基本的にはカーバメート系の農薬なのでというところで、アセチルコリンエステラーゼを主体にして、いろいろ仕事はしているんですけども、そのために NTE など測っているんですけども、あまり行動で見える話、神経病理学的に見る話、それと今のアセチルコリンの話だけでして、議論の中でお話したように、アセチルコリンエステラーゼの阻害だけでは説明がつかないような神経症状が出ています。それは聞き方として、うまい知恵はないですか。私も非常に気になるんです。

○ 廣瀬委員

その辺についても、新たにコメントを要求できないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

急には私もアイデアがないので、少し時間をいただいて、事務局や座長とも相談をして、あるいは松本先生などにもお知恵を拝借した上でやりたいと思います。

○ 廣瀬委員

一度、神経の専門家に見てもらったらどうかなと思います。明らかに神経毒性が出ているんです。病理組織学的にも脳の軟化、空胞化、脱水、それに加えて、恐らく神経性由来だと思われるのは、骨格筋の萎縮です。これは多分神経原性ですね。その辺も同時に申請者に尋ねてくれればありがたいと思います。これだけ強い神経毒性が出ているので、やはりメカニズムは重要だと思いますので、是非お願いしたいと思います。

○ 三枝座長

廣瀬先生、どうもありがとうございました。

今コメントがありましたようなことも、申請者に問い合わせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

時間になりましたけれども、どうしますか。

○ 都築課長補佐

それでは、最後に先ほど座長からありました評価書の書き方について、簡単に方針だけお話をさせていただきます。

35 ページに「事務局より」ということで書かせていただきました。全体的に農薬専門調査会に限らず、食品安全委員会で作成している評価書について、書きぶりを統一していこ

うではないかという動きが親委員会から示されております。

それにのっとして、最後の総合考察のところは「Ⅲ．食品健康影響評価」というタイトルに改めまして、書きぶりについてもこれまでのような結果を網羅的に述べるのではなく、毒性に関するプロファイルや考察的な要素に重点を置いて、コンパクトに書くという方向でまとめていきたいと思っております。

書きぶりについては、本日いろいろと宿題も出ておまして、それを踏まえないとしっかりしたものが書けないと思いますので、内容については後日相談させていただきたいと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

今、御説明がありましたように、書き方について検討していきたいという御意向ですので、皆様から、こうしたらいいのではないかという提案なりがございましたら、次の部会でいろいろとディスカッションしていただければと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、今日はこの辺で委員会を終わりにしたいと思いますけれども、事務局から何かございますでしょうか。

○ 都築課長補佐

今後の予定を御紹介させていただきます。

10月29日に第8回確認評価第二部会を開催。

11月7日に第30回幹事会、第17回総合評価第一部会を開催。

11月9日に第31回幹事会、第17回総合評価第二部会を開催。

11月12日に第9回確認評価第三部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、11月30日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、これで本日の会議を終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。