

食品安全委員会農薬専門調査会
確認評価第一部会
第 15 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 5 月 9 日（金） 14:00～17:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（ピラスルホトール及びメタフルミゾン）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）

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、太田専門委員、
川合専門委員、永田専門委員、細川専門委員、山手専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長

（専門参考人）

三枝専門参考人

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、北條評価課長、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 ピラスルホトール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 メタフルミゾン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第 15 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の先生方 8 名に御出席いただいております。

また、確認評価第三部会より鈴木先生に御出席いただいております。

また、専門参考人として三枝先生に御出席いただいております。

また、親委員会から見上委員長、長尾委員、廣瀬委員に御出席をいただいております。

本日は各部会の再編後、確認評価第一部会を開くのが初めてでございますので、各委員の方から自己紹介を兼ねて、簡単にごあいさつをいただければと思います。

まずは座長の納屋先生にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

納屋でございます。若輩者でございますが、このたびは御指名いただきましたので、皆様方の御協力を仰ぎながら座長を務めさせていただきたいと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

着席順に永田先生からお願いできますか。

○ 永田専門委員

私、永田と申します。今回初めて参加させていただきまして、わからない点も多々あるのですが、コメントもどうすべきかなと思ったのですが、今回様子を見させていただいて、次回からできる限りいろんなコントリビューションをできればと思っています。

専門は環境影響なのですが、ここでも環境衛生をやっておりますが、専門は薬物代謝、薬物動態でして、細川先生とは長いつき合いです。

よろしくお願いいたします。

○ 細川専門委員

千葉科学大の細川と申します。前回確認評価第二部会でずっとやらせていただきましたが、今回は第一部会ということで、永田先生と一緒に動物代謝をやらせていただきます。

どうぞよろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

石井と申します。現在は植物調節剤研究協会というところで技術顧問をやっておりますが、ここでの担当は植物代謝と残留農薬問題について担当させていただきます。

よろしくお願いいたします。

○ 白井専門委員

白井と申します。よろしくお願いいたします。前回に引き続いてなんですが、植物代謝を中心に意見を述べさせていただきます。筑波大学を既に辞めましたもので、新しい情報に疎くなったりはしていますが、よろしくお願いいたします。

○ 川合専門委員

川合と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

長く医薬品の安全性試験、特に病理関係をやっておりましたが、今回こうした食品や農薬は初めてでございます。皆様方のお知恵を拝借しながら、何とか進めてまいりたいと思います。

どうぞよろしくお願いいたします。

○ 山手専門委員

大阪府立大学の獣医病理学教室の山手と申します。よろしくお願いいたします。

私は今、ここで既に自己紹介されました納屋先生、細川先生と、前回確認評価第二部会と一緒に務めさせていただきました。今回新たに第一部会の方をやらせていただきましたので、特に毒性病理を中心に評価させていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 太田専門委員

東京薬科大学の太田です。よろしくお願いいたします。

農薬専門調査会ができたときから遺伝毒性を担当しております。引き続きこの確認評価第一部会に入りまして、やっていきますので、よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

このまま着席順で事務局も御紹介させていただきます。

評価課長の北條でございます。

○ 北條評価課長

北條でございます。よろしくお願いいたします。

ポジティブリスト制度を導入して、これから評価をしなければいけない案件がたくさんございまして、先生方にはいろいろ御迷惑をおかけすることになると思いますが、引き続きよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

私、課長補佐で、農薬を担当しております都築と申します。よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

評価専門官の宇木と言います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝専門参考人

沖縄科学技術研究基盤整備機構の三枝と申します。前回までは確認評価第一部会でお世話になりましたが、これからは専門参考人として参加させていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

日本獣医生命科学大学の鈴木と申します。3期目になっておりまして、全体の座長をやらされております。

今回は第三部会の方の座長も並任しておりますが、実際は恐らくこの第三部会は頻回には開かれないだろうと予測はしているのですが、とりあえずどの部会にもできる限り顔を出して、皆さんと一緒に議論をしていきたいと思っております。

よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

評価専門官の渡邊と申します。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

先生方、どうしますか。お名前だけ御紹介させていただきます。

手前から廣瀬先生です。

長尾先生です。

見上先生です。

それでは、以下の議事進行を納屋座長にお願いしたいと思います。

よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、まず議事に入る前に、本部会の座長代理を決定したいと思います。

農薬専門調査会の運営体制に関する事項の第4条第6項の規定により、各部会の座長代理は農薬専門調査会座長があらかじめ指名することとなっております。座長の鈴木先生から御指名をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

今、御説明いただきましたが、私としては、山手専門委員にお願いしたいと思うのですが、よろしゅうございましょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ 鈴木調査会座長

どうもありがとうございました。

○ 納屋座長

それでは、山手先生、どうぞよろしくお願いいたします。

では、議事を進めたいと思います。本日の議題は「農薬（ピラスルホトール及びメタフルミゾン）の食品健康影響評価について」であります。

本日御出席の鈴木先生、三枝先生と親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門のお立場から御意見をちょうだいしたいと存じます。

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、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第。

座席表。

農薬専門調査会専門委員名簿。

資料 1 として「農薬専門委員での審議状況一覧」。

資料 2 として「ピラスルホトール農薬評価書（案）（非公開）」。

資料 3 として「メタフルミゾン農薬評価書（案）（非公開）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 納屋座長

お手元の資料、大丈夫でしょうか。

それでは「ピラスルホトール」の審議を始めますが、まずは事務局より経緯を御説明願います。

○ 渡邊評価専門官

それでは「ピラスルホトール」の方から始めさせていただきます。

審議を始めさせていただく前に、追加資料の確認をさせていただきたいと思います。

1 枚紙で「図 26 チロシンの異化経路」というものと、もう一枚、カラーコピーで配付されているかと思いますが、スライドで追加資料が回っているかと思いますが。先生方、よろしいでしょうか。

それでは「ピラスルホトール」から始めさせていただきたいと思います。

「ピラスルホトール」につきましては、インポートトレランス申請がなされておりまして、平成 19 年 8 月 28 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、予備の生データフルセットを後ろのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○ 納屋座長

では、審議を始めたいと思います。まずは動物代謝から順に審議を行いたいと思いますが、初めに事務局から簡単に概要を御説明いただき、その後担当の専門委員からコメントをいただきたいと思います。

各分野とも御説明は 5 分程度で簡単をお願いいたします。迅速な議事の進行のため、御協力をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2 「農薬評価書 ピラスルホトール」の評価書たたき台に基づきまして、概要を説明させていただきます。

まず、お手元の資料の 6 ページ、ここには評価対象農薬の概要が書かれてございます。このピラスルホトールの用途は除草剤でございまして、構造式につきましては、6 番に書かれている構造をとっております。

「開発の経緯」でございしますが、本剤はバイエルクロップサイエンス株式会社によって開発されました麦類の広葉雑草用の除草剤でございます。作用機構としては、植物体のプラストキノン生合成経路に関する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPD) の阻害であるということが知られております。

我が国におきましては、農薬登録申請はございません。今回は輸入食品に係る残留基準値の設定が申請されております。

7 ページ、これより説明いたします各種運命試験につきましては、ピラスルホトールのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したフェニルの標識体及びピラゾール環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したピラゾールの標識代謝物をそれぞれ用いて試験が実施されております。

それでは、動物体内運命から説明させていただきます。

まず、(1) のラットの高用量の標識体を投与して実施された試験でございます。

「①血中濃度推移」でございしますが、表 1 にございますように、投与された標識体につきましては、速やかに吸収されまして、消失も速やかであるというような結果が書かれております。

「②排泄」の方でございしますが、投与された標識体は尿及び糞中排泄を経て、24 時間でほぼ大部分の放射能が排泄されております。

主要排泄経路としては、尿中ということが 26 行目に書かれております。

「③体内分布」では、臓器と組織中の放射能濃度は低いものでございます。雌雄とも肝臓で高い濃度を示しております。

「④代謝物同定・定量」でございますが、こちらは表 4 にございますように、尿と糞を試料として試験が実施されておりました、主要成分としては親化合物が検出されております。

代謝物としては、少量ではございますが M1、M4、M5 といったものが検出されております。この M1 というのは、ピラゾール環の窒素原子に結合しているメチル基が取れた代謝物でございます、M4 というのが同じピラゾール環の炭素原子に結合しているメチル基が水酸化を受けてヒドロキシメチル化体になった構造を持つ代謝物でございます、M5 というのは、ピラゾール環とカルボニルの結合が切れて、カルボン酸になった構造を持つ代謝物でございます。

「(2) 動物体内運命 (ラット、低用量)」は、ラットを使って低用量で 2 種類の標識体を投与して試験が実施されております。この試験でも投与してから 48 時間でほぼ完全に放射能が尿と糞に排泄されておりました、主要排泄経路としては、先ほどと同様に尿中でのございました。

また「②体内分布」でございますが、こちらでは残留放射能濃度というのは肝臓で最も高いという結果になっておりました、次いで腎臓が高いという結果になっております。

「③代謝物同定・定量」でございますが、この試験でも尿と糞を試料として試験が実施されておりました、各試料中の主要成分としては親化合物がそれぞれ検出されております。

そのほかに微量ではございますが、M1、M4、M5 といった代謝物が検出されております。

11 ページ「(3) 動物体内運命 (ヤギ)」を用いた試験の方でございますが、飼料としては乳汁、筋肉、脂肪、腎臓、肝臓というものを使って試験が実施されておりました、乳汁では投与直後では少量の放射能が検出されたのですが、3 日間の連続投与でもこの濃度はほとんど変化しないという結果になっております。

また、肝臓から最高濃度の放射能が検出されております。

「(2) 可食部の代謝物同定・定量」でございます。

乳汁と可食部中の主要成分としては、親化合物といったものが検出されております。

また、フェニルの標識代謝物につきましては、乳汁から M1、M4 といったもの、筋肉中では M4。以上で肝臓・腎臓からは代謝物は検出されておられません。

ピラゾール標識体につきましては、乳汁から未同定の物質が 3 成分、肝臓からは M1 及び未同定の物質が 1 成分。

一方で腎臓では抽出液から親化合物が同定されております。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまですで何か御意見ございますでしょうか。

○ 細川専門委員

この剤は速やかに吸収されて、速やかに排泄されて、放射能の大部分が親化合物ということで、動物体内運命に関しては、問題はほとんどないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、植物代謝について御説明お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

12 ページの「2. 植物体内運命」でございます。

「(1) 小麦」でございます。春蒔き小麦を使いまして、茎葉部と麦わら、玄麦を試料として試験が実施されております。

結果の概要につきましては、13 ページの表 10 に示されているとおりでございますが、処理後の残留放射能濃度というのは、経時的に減少しておりまして、親化合物につきましては、処理直後の試料のみから検出されております。

代謝物としては、フェニルの標識体の処理区におきましては、M5 及び M2、一方でピラゾール標識体の処理区からは M2 というものかそれぞれ検出されております。

続いて「(2) 薬害軽減剤の影響試験」でございます。

本剤は薬害軽減剤でありますメフェンピルジエチルとの混合剤で使用が計画されておりまして、この試験は薬害軽減剤の存在下での代謝を調べることを目的として実施されております。

先ほどと同じように春蒔き小麦を飼料として用いまして、青刈りの茎葉部、飼料用の茎葉部、そして麦わらと玄麦を採取して試験が実施されております。

結果の概要につきましては、表 11 に示されているとおりでございますが、16 行目にございますように、薬害軽減剤を添加することによって、ピラズルホトールの代謝に対しての影響は認められていないという結果になっております。

ここまでは、以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここの部分に関しまして、石井先生から修文をいただいておりますが、追加のコメント等ございましたら、お願いいたします。

○ 石井専門委員

この除草剤の使い方を皆さんに知っておいてもらいたいのですが、これは稲科の雑草に対して除草作用はないのです。広葉の雑草を枯らす剤なのです。ですから、麦が植わっているところへ上からばっとまくわけです。そういう使い方をする除草剤です。

稲科の雑草は多分代謝分解速度が早いせいだと思うのですが、いわゆる除草作用は示さない。ところが広葉の雑草はその作用が遅いというか、それで枯れるのだろうと思うのですが、そういう使い方をします。

普通の除草剤というのは、直接植物体にかかるとう植物体が枯れてしまいますので、作物にかからないように使うのが多いのですが、この剤は全面的に畑に散布するという使い方をいたします。

したがって、どうしてもわらに残りやすい。

それから、この場合も例えば 13 ページの表 10 を見ていただくとわかるのですが、これはわらとか玄麦中の残留の放射濃度が書いてあるのですが、ピラスルホトールのフェニル環の標識体では 0.3ppm くらい、放射能の量として親化合物に換算しますと、このくらい出てくる。

これが何であるかということなのですが、その下に 89.5% が M5 であると書いてあるのです。そういう使い方をするので、どうしても麦の穂にかかったりすると、これは穂にかかるよりは 90 日経っていますから、多分吸収移行して代謝されたものが玄麦の方へ移動したのだろうと思います。

普通アメリカやオーストラリア、カナダのようなところは、小麦以外は大体餌に使うので、多少これが残っても餌に使った場合には、人間の方へ移ってくることはまずないと思うのですが、使い方はそういうことだということを御理解いただきたいと思います。

次に薬害軽減剤の影響なのですが、これはどうやらメフェンピルジエチルという薬害軽減剤が 1.6 対 1 の割合で製剤の中に入っております。普通アメリカはこういうものが入っていると、このメフェンピルジエチルというものに対しても何らかのアクションを起こしているのですが、今回私フェデラル・レジスターを EPA のウェブサイトから取り寄せて見てもいたのですが、何も書いてないのです。なぜ書いていないのだろうなと思うのか疑問なのです。大体製剤量の 1.6 対 1 という比率で入っているのです、しかもこの化合物は非常によく似ています。有効成分とよく似た構造を持っている化合物ですので、その辺がちょっと、こういうのはどうやって取り扱えばいいんでしょうかねと。普通アメリカの場合は、こういうのが入っていると、大体何かやっているのですが、何も今回書いていない。どうも 3 か国で前もって評価したために歩調を合わせるためにしなかったのかなという感じもしているのですが、よく理由はわかりません。

これについては、勿論、この問題と、後ろの方にもちょっとコメントを書いたのですが、えん麦というのには M1 というのが出てくるのですが、実は M1 よりも M5 の方がこうやって残っているのに、なぜ M5 の方は相手にせず M1 だけを、M1 はえん麦で検出されたから入っているのですが、大麦とか小麦のようなものは出てこない。その辺の取り扱いの差がどうしてこうなっているのかということも私よくわかりません。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。臼井先生からも御意見いただいておりますが、追加補足の御説明をいただけますでしょうか。

○ 臼井専門委員

私の方からは、少しなのですが、1 つは語句の点を補足させていただきました。ピラゾール環の開裂と書いてございましたか、それですとピラゾール環自身が開裂するととられると思いましたので、カルボニル結合との間が切れるという表現がよろしいのではないかと思います。

それと、先ほどの薬害軽減剤の話が出ておりましたが、ペスティサイドマニュアルというのでちょっとだけ載っておりまして、代謝は載っていなかったのですが、そこにはファイトトキシシティ・ノットファイトトキシックと書いてありまして、多分、動物の方でもあまり毒性がないということで議論されていなかったのではないかなという気がいたしました。

薬害軽減剤を加えた場合は、13 ページに書いてございますが、親化合物及び M2、M3 代謝物の残留濃度の低下が認められたと書いてございます。通常薬害軽減剤を入れますと、この親化合物の代謝が促進されるという例がございましたが、それに相当するのだと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、事務局の方、しかるべく対応をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

石井先生のコメントにございましたメフェンピルジエチルの研究なのですが、既に昨年度の確認評価第三部会でこの剤について評価結果をいただいておりますが、先ほど私の方でメフェンピルジエチルの評価書を確認させていただきまして、こちらの剤につきましては、麦類を使って植物体内運命が実施されておりました。

結果の方でございますが、このメフェンピルジエチルにつきましても、代謝は麦体内で

は非常に速やかであるという性質を持っていることと、実際に穀粒への残留性も低いというような結論になっておりました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかに御意見ございませんでしょうか。ないようであれば、次の部分の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「3. 土壌中運命試験」でございます。「(1) 好氣的土壌中運命試験」「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」が実施されております。

好氣的土壌中運命試験の方でございますが、こちらは経時的に抽出放射能が減少いたしておりまして、それに伴って結合性の残留物と二酸化炭素が増加しております。

分解物としては、M5 と二酸化炭素が主要な分解物として検出されておりまして、13 行目にございますように、推定半減期が、それぞれの土壌で求められております。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」の方でございますが、こちらは 25 行目にございますように、嫌気条件にいたしますと、このピラスルホトールの分解はほとんど進んでおりません。また、好氣的条件下で生成されております分解物 M5 というものも、嫌氣的な条件下にいたしますと、分解が進まないという性質を持っておりまして、推定半減期としては、16 ページの 2 行目にございますように、120 日以上というように算出されております。

「4. 水中運命試験」ですが、加水分解と水中光分解試験が実施されておりまして、ピラスルホトールは加水分解に対して安定でございまして、また、水中光分解を受けないという結果になっております。

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

「6. 作物残留試験」では、小麦、大麦、えん麦を用いてピラスルホトールと代謝物 M1、M5 を対象化合物として試験が実施されております。

結果でございますが、小麦と大麦におけるピラスルホトール及び M1 の残留値はすべて定量限界未満でございました。

一方、えん麦からはピラスルホトール及び M1 がそれぞれ最大で 0.13 及び 0.09mg/kg 検出されております。

18 ページ「7. 家畜残留試験」でございます。

乳牛を用いまして、ピラスルホトールを 29 日間カプセル経口投与して試験が実施されております。結果の概要については、表 15 と 19 ページの表 16 に示されているとおりでございまして、乳汁からは 30ppm 投与群でのみピラスルホトールが検出されております。

筋肉では、すべての試料で定量限界未満でございました。

腎臓と肝臓からは、いずれの投与群でもピラスルホトールが検出されておりまして、最大残留値は 0.414 及び 1.4mg/kg という結果になっております。

ここまでは、以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでのところに関しまして、石井先生からコメントをいただいておりますので、御説明をお願いいたします。

○ 石井専門委員 アメリカとかオーストラリア、カナダでやったところの評価として規制対象物質を親化合物と代謝物 M1 を取り上げております。その理由は、多分この表 14 を見ていただきますと、えん麦では親が多いのですが、そのほかに M1 が検出されている。だから、M1 を選んだということなのでしょうが、小麦と大麦とえん麦では、穂の形態がちょっと違ひまして、多分えん麦が一番くっ付きやすい形をしているのだらうと思うのです。しかも、収穫前使用禁止期間が 24 日と一番短い。大麦の場合は 34 日と 10 日間の差があると、この辺は大分違ってくるのかなと。私自身も大麦、小麦は見たことがあります、えん麦というのは、具体的によくわかりません。どうも写真で見ると一番くっ付きやすい形をしているし、散布から収穫までの間が短いということがあって、種子と書いてありますが、玄麦の部分ですね。そこから検出されているのだらうと思います。

こういうのは大体餌に使いますので、人間が食べるようなものではありませんが、そういうことでアメリカやカナダでは M1 を選んでいるのだらうと思うのですが、代謝試験を見ると、M5 の方が残っているように見えるのですか、M5 は全く分析をしておりませんので、これはやらなかったのか、あるいは検討したが必要なしということになったのか、その辺りの理由がよくわからないということでこういうコメントを出させていただきました。言葉が悪いから M1 のほかに M5 も選ぶべきではなかったという意味ですので、書き方がちょっと悪かったです。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事務局、何か補足説明できますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

M5 につきましては、これから毒性試験の方にまいりますが、そちらの方で幾つか、例えば亜急性毒性試験だとか、遺伝毒性試験とか発生毒性試験といったような試験が実施されておりまして、こちらは問題となるような結果になっておりません。評価書の 17 ページの 7 行目にも同様のことが書いてございますとおり、M5 につきましては、毒性の懸念がない

ということで規制対象に入れなくていいだろうという結論になっております。

しかしながら、この M1 につきましては、具体的な毒性試験が全く実施されておきませんので、そういった観点から最終的に親化合物と一緒に規制対象にしましょうかという結論になったのかなとは考えておりますが、具体的な根拠に関しましては、不明なところがございます。

○ 納屋座長

白井先生、この件に関しまして、何か御意見ございませんでしょうか。

○ 白井専門委員

明確ではないのですが、最初に好氣的土壤中運命試験でよろしいですか。植物体では M1 をかなり生じているようなのですが、M2 のグルコシドが検出されているのですかね。M1 はグルコシドになる前に脱メチル体として認められている。そのところが酸化的代謝でいくものですから、土壤中でも多分微生物によって M1 ができてということで、酸化的代謝が好氣的条件で進んでいる。嫌氣的ではほとんどないということが表れているのではないかと思います。

先ほどの M5 はかなり集積してきているのですが、M1 の方はピラゾール環の代謝というのがよくわからないのですが、結構早いために通常ですと M5 が残れば切れたピラゾール環の方が結構出てきていると思うのですが、それは検出されていないのですね。その代謝が早いということで、脱メチルグルコシド、あるいは土壤有機物への結合した形でしょうかね。そんなところで残っているのではないかと思います、M1 を特別に考えるということについてはよくわかりません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

それでは、M1 については、最後のところでももう一度考えるということで先に進めさせていただきますと思います。

○ 鈴木調査会座長

石井先生にちょっと教えてもらいたいことがあるのですが、土壤代謝関係で、今、インポートトレランスなので問題ないとは思っているのですが、嫌氣的な土壤中で非常に分解が悪くて、180 日を半減期としては超えてしまうようになるのだらうと思うのです。ただし、好氣的な土壤では分解するみたいなのですか、この辺りこういう事例の場合というのは、もし、本国で登録を取るような剤の場合というのは、どういう扱いになるのですか。

○ 石井専門委員

嫌氣的な条件では分解が遅いということで、通常これは畑で使う薬ですので、普通はそ

ういうことは起こり得ないわけです。

ですから、こういう特殊な条件で遅いからどうなるという、多分普通の畑の状態ですって、それが非常に残留性が長いならば問題になるのですが、こういう限られたというか、室内の試験で嫌氣的で、しかも長いからと言って、直ちにそれが問題になるとは考えにくいのです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ほかにございませんようでしたら、先に進めたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

19 ページ「8. 一般薬理試験」につきましては、参照した資料に記載はございませんでした。

「9. 急性毒性試験」でございますが、結果につきましては、表 17 にございますとおり、原体と代謝物 M5 を使ってそれぞれ試験が実施されておりました、2 つの物質につきまして、急性毒性は弱いことがわかるかと思います。

「(2) 急性神経毒性試験」では、ラットを使って試験が実施されておりました、20 ページの 4 行目にございますように、最高用量群の雌雄で運動量の減少が認められたということで、NOAEL としては 500mg/kg 体重でございます。神経毒性は認められておりません

「10. 眼や皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められたのですが、皮膚に対しての刺激性は認められておりません。また、感作性につきましても、陰性でございました。

ここまでは、以上です。

○ 納屋座長

この部分に関しまして、山手先生からコメントをいただいておりますが、追加の御説明をお願いいたします。

○ 山手専門委員

導き出された神経毒性はないという結果には異論はないのですが、この神経毒性試験の暴露量 2,000mg/kg 体重の量なのですが、これが通常の急性毒性試験のところを見てもらうと、症状や死亡例はないという用量になっています。それがこの文章では、全身的な影響は一般的な毒性の結果であると導き出されているというところが、データの再現性とか整合性がないなという印象を受けました。

ならばどうすればいいかということなのですが、とりあえずそういうことを議論したということが 1 点と、あとは表現方法の問題になるのかなという気がするのですが、私自身は、

その前に形態的な変化がないということにつながっていますが、運動量の減少については、神経毒性作用を示唆するものではないと考えられたということとどめておいた方がいいような気がするのです。これを一般毒性という表現とか、全身的な影響というものが、前の急性毒性と整合性がないなという意見なのです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。山手先生から修文が入っていて、アンダーラインで記載されている部分ですが。

○ 山手専門委員

修文ではないです。修文は今、提案させていただきました。

○ 納屋座長

それでは、事務局から、山手先生の修文を確認して反映していただければと思います。そのほかに御意見ございませんでしょうか。

ないようですので、先に進めてください。

○ 渡邊評価専門官

20 ページ「11. 亜急性毒性試験」です。

「(1) 90 日亜急性毒性試験 (ラット)」の 30 行目にございますように、尿路系器官に共通した異常が認められておりまして、これは腎と膀胱内に黄色の砂状内容物が結石を伴って存在しておりました。

これに関連して腎臓の退色等が観察されておりまして、更に数例に肝臓の腫大が認められております。

結論でございますが、1,000ppm 以上投与群の雌雄で尿の pH の低下等が認められたということで、NOAEL として雌雄とも 30ppm 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。この試験では、いずれの投与群におきましても、毒性所見は認められておりませんでしたので、NOAEL としては雌雄とも 3,000ppm と結論づけられております

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございますが、この試験は再試験として実施されたものでございまして、当初の試験では更に用量の高い、18 行目にございますような用量設定で試験が実施されておりました。この 14 行目にございますような用量設定で再試験した結果、25 行目にございますように、いずれの投与群にも毒性所見は認められておりませんでしたので、無毒性量としては雌雄とも 1,000ppm と結論づけられております。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」につきましても、11 行目にございますとおり、毒性所見は認められておりませんでしたので、NOAEL としては雌雄とも 5,000ppm、神経

毒性は認められておりません。

「(5) 90 日間亜急性毒性試験(代謝物 M5、ラット)」は、先ほども出ました代謝物 M5、カルボン酸体の亜急性毒性試験でございます。この試験につきましても、22 行目にございますとおり、毒性所見は認められておりませんでしたので、NOAEL として雌雄とも 12,000 ppm と結論づけられております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ここの部分に関しまして、山手先生からコメントが出ておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 山手専門委員

ラットの亜急性毒性試験のところの 12,000ppm 投与群で死亡例が出たという記載がありまして、それが最大耐量を超える用量であったということで書かれているのですが、実は次のイヌの 90 日間亜急性毒性試験では、切迫と殺体については、尿路系に結石があって、それが死因ではないかということが書かれているのですが、ラットについても何らかの形でその死因を言及しておいてほしいというのが私の意見なのですが、これが 1 点です。

ただ、これに関しては農薬抄録の方にも明確な死因が書いてありませんので、対応としては、今日の評価書はこれでいいとして、申請者の方にもし機会があれば聞いていただきたいというのが 1 点です。

もう一点は、肝臓の所見なのですが、ラットの 90 日間亜急性毒性試験で、雄ラットでは 1,000ppm 以上のところで、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大という言葉がありまして、一方雌では 7,000ppm のところ、一番最後、門脈周囲肝細胞空胞化という、病理をやっている上では異なる所見が取られているのですが、その違いの意義というのはどのように申請者は解釈されているかなど。あるいは今日ここでもしどなたか専門の方で御意見があればお聞きしたいなと思っているのですが、なければこれも申請者の方に聞いていただければと思います。

以上、2 点です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。山手先生に肝臓に関する疑問に関しまして、川合先生、何かアイデアございますでしょうか。

○ 川合専門委員

実は私は山手先生の前のところの死因の問題ですね。これを少し明らかにした方がいいだろうなと。片方の方ではきちんと尿路系のことを書いてあるので、その辺り統一して書

かれた方がいいだろうと思います。そうでないと、背景に腎機能であるとか。その他の一連の尿路系の障害がございますから、特別な死に方ではなくて、これは原因としてはクロシンの代謝に関係して、腎に排泄系の異常があつて、死んだのだらうとしていかないと、死因が何かよくわからないことよりも、むしろそう書いておいた方が無難だろうと思いますので、私もその点では山手さんと同じような感じ方をいたしました。

肝臓については、ほかの事項もよく見てみないと、統一的に1回整理してみないと、さまざまな解釈が記載されておりますので、少し本体を明らかにしないといけないと思います。機能検査が動いているものもあれば、そうでないものもあるから、これは改めて再吟味したいなと思います。

○ 山手専門委員

1点お聞きしたいのは、生データの方に何か死因か何か書いてありますかね。申請者に聞かないといけないんですね。聞いていただければいいと思います。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 納屋座長

今回、原著の報告書をCDでいただいておりますので、これを御覧いただいて、なおかつ疑問がぬぐえないようであれば、申請者に尋ねてみることもあるのかもしれません。

○ 都築課長補佐

今、事務局の方で見えます。

○ 納屋座長

死因について推定できるかどうかということと、それから肝臓での雄と雌の毒性の発現機序を何か推察することが可能かということを申請者にお尋ねできる機会があれば、また、事務局の方で検討していただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

もう一点なのですが、少し議論しておくべきではないかと思うんです。これにはラット以外にも記載があるのですが、ラットの1,000ppm以上のところで、本検体が尿中に析出して、そのために鼠径部の汚染があつたとか、記載があるのですが、これは結局、結石をつくったりする変化がありますので、これが本当に検体の色なのか。例えば血尿であつたり、何らかの形のもの、ほかのものが含まれていないかということを含めて、申請者の方は毒性学的意義はないと書いてあるのですが、これで本当にいいのかどうかというのを、ほかの先生を含めて議論しておいていただければと思います。なければいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

尿中の着色もしくは結石の話のところですが、先ほどの動物代謝の話のところでも、尿中にこの剤、原体として親化合物が出てくるという話があって、尿中に存在するというのは、まず1つあると思います。

物性のところの表を見ていただくと、3ページ物理化学的性状というのが農薬抄録にございます。ごく簡単にしか書いてないのですが、2の有効成分の物理化学的性状の1) 外観・臭気で、ベージュ色の粉末（無臭）というところがあって、この剤自体は色が付いているらしい。ベージュ色ですから、薄いこげ茶色のようなものですね。

もう一つは、水溶性が低い事に加えて、分配係数のところが、pHによって大分違うのですが、pH4、酸の側で0.276と、アルカリの側の方に行きますと-1.5という形になっておりまして、恐らく尿中に排泄されてきたときに、析出する可能性があるのかなということも感じられる部分があります。

3つ目は、今日の追加資料で出されているところ、これは胆石と膀胱結石というか、そのインフラレッドの吸収で見たデータが出てきております。ドイツ語で書かれているのでよくわからないのですが、一番最後のスライドが英語になってサマリーが付いていると思います。

膀胱結石の方は、4ページの上のスライドがそれに当たるのだと思います。2例の赤線を出してきている実例のIRのプロフィールがありまして、これはほぼ同等のものらしい。その下に書いてある青色のもの、AE0317309というのが、この剤のコードナンバーでございます。そのところでは、どう読むのかなと思うのですが、上の2つのものは同じなのですが、原体とそれが本当に全部同じかということ、必ずしもそうではないようなことを言っているように思います。

最初に述べた2つの話、尿中に親化合物が存在して、なおかつ析出しやすいところからすると、顆粒状ないし結石が出ても不思議がないという話が一方にありながら、実際に結石を分析すると、個体を超えて似たようなものができるのですが、これは確実に原体によるのかということ、そうでもなさそうだということになるのかと。ちょっと悩ましい結果になっていると思います。

○ 山手専門委員

私の方はこの着色に関して議論していただければと思いますので、結構です。

○ 納屋座長

今のところはそれでよろしいですか。では、先に進めたいと思います。

慢性毒性のところの説明を簡単に結構ですので、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、23 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございますが、こちらにつきまして、24 ページの 6 行目に結論が書いてございます。

1,000ppm 投与群の雄で尿細管の拡張、3,000ppm 投与群の雌では肝臓の重量の増加等が認められたということで、NOAEL として雄で 250ppm、雌で 1,000ppm と結論づけられております。

「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」でございます。こちらでは、雄のラットの最高用量群におきまして、角膜に腫瘍が発生しております。25 ページの 9 行目以降に書かれてございます。

NOAEL としては、250ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたということで、雌雄とも 25ppm と結論づけられております。

「(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)」でございますが、こちらでは 18 行目にございますとおり、全投与群の雌雄において胆石の出現頻度が増加しております。

また、腫瘍性病変としては、最高用量群の雌雄で膀胱に、雄で前立腺にそれぞれ腫瘍が発現しております。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでにしまして、山手先生、お願いいたします。

○ 山手専門委員

ちょっと議論していただきたいのは、ラットの発がん性試験の甲状腺で、コロイドの変化があったと。これはピアレビューして行き着くところ毒性変化ではないと書いてあるのですが、ほかの試験も含めて甲状腺には何らかの形でコロイドの変化があるという記載があるということと、最後の方の議論になるのですが、チロシンの臓器に与える影響でしたか、34 ページ、これはあとまとめて議論してもらった方がいいのかもしれませんが、甲状腺コロイドの変化があるということが書いてあって、これはあくまでも 1 つの毒性変化であって、ヒトとラットでこの代謝が違ふということで、ヒトには外挿できないという記述なのです。その意味ではこれは基本的な毒性変化であって、ヒトには外挿できないというのを最後に導けばいいという気はします。

ですから、これは毒性変化ではないというのではなくて、これは毒性変化としてとらえてほしいというのが 1 点です。もし、毒性変化としてとらえたとしても、NOAEL には影響はないということになります。

もう一点、気になったのはろ胞細胞の形態学的変化を伴っていないことからということ

になっているのですが、これは実は農薬抄録の表を見てもらえればわかると思うのですが、場所はわかり次第提示したいと思いますが、どちらにしろこれは毒性変化ではないという表現ではなくて、やはり毒性変化としてとらえて、最終的にヒトへは外挿できない変化であるという記載にした方がいいと思います。

○ 川合専門委員

今の山手先生の補足ですが、甲状腺の話なのですが、このものの性格を考えた場合に、ピアレビューでは一応関係ないとはしているのですが、今の山手先生の御意見を参考にし、てまとめる方が私はいいだろうと思います。

ただ、本文中で1つだけ私としては削除してほしいことがございます。具体的には p25 の第3行から4行の「この変化はコロイドの迅速な代謝回転に関連した正常な生理状態を反映しているものと考えられた」の記載です。この「コロイドの迅速な代謝回転に関連した正常な状態を反映しているもの」というセンテンスは、実は内分泌学的な観点からすると、ちょっといかがかなと思います。その部分に関しては、できたら割愛した方がいいだろうと。この修正案というのは別になくてもこの一文の割愛で、後の文章に続くのだらうと思います。これは私の希望でございます。

○ 山手専門委員

もう一度、今言われた点もそうなのですが、ろ胞細胞の形態学的変化のところをもう少し追加させていただきたいのですが、申請者から提出された農薬抄録の71ページになるのですが、これは24か月の全動物の集計なのですが、コロイドの変化が雄・雌ともある。特に雄に強く出ています。それと褐色色素、これも出ています。

次に、ろ胞細胞の肥大です。これはびまん性ろ胞細胞の過形成、限局性とあります。これを合計した数値を出せば、多分これはびまん性ですから、限局性と別々な個体を扱っていると思いますので、これをトータルして評価すると、これは形態学的変化がないということにはならないと思います。

この集計の仕方を申請者の方にもう一度合計で評価してほしいというのが1点。

それに基づいて毒性変化ではなくて、あくまでも毒性変化としてとらえて、ヒトには外挿できないという解釈をすべきではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

甲状腺の病理的な変化のところが議論になっているところなのですが、抄録64ページに申請者の注という部分がございます。これは甲状腺ホルモンがどう合成されてくるかということ、チロシンの系統から実際は2つ重合して出てくる話のところに関連する部分があるんです。

したがって、高チロシン血症などの場合には、甲状腺ホルモンについてもかなり影響を受けますよということが書かれている話になります。

それで、問題はどうかと言いますと、ここで言っているのは、明らかにこの剤に起因して高チロシン血症が起きて、甲状腺にも影響が出ますということを言っているわけです。

それに対して、このことはヒトに外挿ができることなのかという点、恐らくできませんということを言っているのです。先ほど山手先生が指摘されておりましたが、この変化をここに書いてあるような書き方で書くと誤解を生ずると私も思います。ですから、ラットに対しては、どこまでが毒性の所見であるという話のところをきちんと書いた上で、この所見はヒトには外挿できないという形に書き直したらいいかなと思うのですが、どんなものでしょうか。

○ 山手専門委員

それに賛成します。そういう形で書いていただければと思います。

○ 川合専門委員

今、先生がおっしゃったとおりで、ここの申請者のコメントのところでも、これにはチロシンのことで、種差があつて、ラットとかイヌでは比較的強く出るが、マウスとかヒトでは出にくいということからして見て、この文章を生かして、外挿上これは問題があるだろうと理論づけてもいいかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

若干解説になりますが、今日追加で配られた1枚紙のチロシンの異化経路という図があると思います。これはちょうど真ん中のところにあります ZA1296 という○で囲んだ剤、これはメソトリオンという薬で、これは今審議中なのですが、そここのところの矢印の右側を見ますと、網掛けで、4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (4-HPPD) という酵素、これに阻害されますという話のところでした、今日審議している剤も実はこここのところが阻害される薬です。これが阻害されると、どういうわけか色素代謝がうまくいかなくて、植物の方は枯死するという形になります。動物の方にも同じ酵素があつて、同じように阻害されるのですが、もう一つ上のところで、Tyrosine aminotransferase、TMT という酵素がございます。

こここのところに実は種差があるということがありまして、ラットの場合、この4-HPPDが阻害されると、TMT があまりきかないものだから、チロシンがたまってしまう形になるのです。そのほかの動物の場合は割とスムーズに別のバイパスの経路がありまして、消えていくという話のところがあつて、その辺が種差の非常に大きな原因になっている。し

たがって、チロシンがたまると二次的に障害が起こるということが角膜の場合、あるいは甲状腺の場合ではかなり論文もたくさんあるし、割と定式化されている問題だと思うのです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事務局おわかりいただけましたでしょうか。25 ページのところで削除する部分と、ラットの毒性についてきちんと書いて、それがヒトに外挿できるものかどうかと整理して記載し直していただきたいということです。

○ 山手専門委員

追加で、これは今日の ADI 設定には影響はないと思うのですが、ラットの発がん性試験の『農薬抄録』を見たところ、幾つか疑問点が出てきたのです。もし可能であれば申請者の方に聞いていただきたい点があるのですが、それを挙げさせていただきたいのです。

農薬抄録の 62 ページになります。ここに坐骨神経のことが書いてあるのです。これは確かに農薬抄録の 72 ページの表を見ていただくとわかると思うのですが、坐骨神経の萎縮と、ミエリン線維の変性という所見があるのですが、萎縮というのが軸索の萎縮なのか、神経線維そのものの萎縮なのかがよくわからないというのが一つあります。

もしそれが軸索の萎縮であるならば、その後これが長く続くとミエリンへの影響もありますので、ミエリンやその線維の変性も伴ってくると思います。

ただ、特に雌では萎縮は有意に増加しています。一方、ミエリンの変性は逆に減っているという所見の意味合いがよくわからないというのがあります。結局、彼らはこれは背景データの範囲内であるということで押さえているのですが、しかし、背景データと言っても N が 5 なんです。本当にこれでいいかというのが坐骨神経に関してはあります。

今日はこの形で進行していただいても結構ですが、先ほど言った点、ちょっと申請者の方に聞いていただければなど、所見として大きな矛盾点が坐骨神経に関してもあると思います。

今、坐骨神経に何らかの形でチロシンの代謝異常が出るのであるならば、今の農薬抄録の 61 ページに、眼が一番上に書いてあります。ここにチロシン代謝の異常によって、眼の角膜にいろいろ変化が出るというのはわかるのですが、これが網膜の変化と関連している。実は網膜のペリフェリーのアτροφイーという、末梢性の萎縮というのがあるのですが、これが網膜の変化と関連するとは私は思えないのですが、それを聞いていただきたい。角膜の変化があって、それが網膜に影響を与えるということは、よくわからない。

網膜の末梢性の変化というのは、ラットを飼育しているときに、蛍光灯の近いところに飼うとよく起きやすいと言われているのです。ですから、ケージの上で飼った場合はよく

発生する。下で飼った場合には出にくい。それでラットを飼育する場合、発がん性の場合にはぐるぐる回すというのが基本なのです。

ですから、これは末梢の萎縮ですが、角膜の変化との関連がよくわからない。

それと、今、言ったチロシンの代謝異常との関連はないのかという、これも1点あります。更に農薬抄録の63ページになんですが、ここに下垂体の後葉の限局性の過形成というのがあります。これは後葉ではなくて、この後葉の所見が農薬抄録の72ページに表として載っているのですが、後葉というと神経葉ですから、多分これは前葉の間違いではないと思うのです。それを聞いていただきたいなと思います。これに関して毒性専門の先生から、もしあれば御意見をいただければと思うのです。

○ 納屋座長

これを見ればわかるような気がします。

○ 山手専門委員

英語で書いてありますか。

○ 納屋座長

これは全部英語です。この試験そのものをやったのはアメリカのバイエルでやっているのです、英語のレポートだと思います。

○ 山手専門委員

事務局で確認していただいて、もし下垂体の後葉の扱いが間違っていれば、申請者の方に訂正するように指示していただければと思います。

以上です。

○ 都築課長補佐

探します。

○ 納屋座長

今回の剤につきましては、幸いにして、報告書がCDで入っておりますので、この場で解決できるものがあるのではないかと期待しています。

できるだろうということで先に進めさせていただきます。

慢性毒性と発がん性試験のところで、ほかに御意見ございませんでしょうか。三枝先生、何かコメントございませんでしょうか。

○ 三枝専門参考人

特にありません。

○ 山手専門委員

今、発がん性試験のマウスも入っていましたか。

○ 納屋座長

含めて議論していただければと思います。

○ 山手専門委員

マウスのところ、これはあくまでも所見の記述がちょっとおかしいのではないかなというのを、たたき台の 27 ページに書かせていただきました。これも多分英語を見ればわかると思うのですが、1 つは、膀胱の筋肉炎症細胞浸潤、多分イントラマッスルという意味で、これは筋肉炎症というよりも、平滑筋層の炎症細胞浸潤という表現の方がわかりいいのではないかと思います。

その下の漿液性細胞浸潤、これは多分膀胱の漿膜の細胞浸潤、セラースセルインフィルトレーション、セラースというのは漿液という意味もありますので、間違われると思います。

ですから、これは申請者に聞いていただくと同時に、このたたき台では修正していただきたいなと思います。

もう一点、指摘を忘れたのですが、4,000ppm のところで腎臓の所見として、糸球体囊拡張というのがあります。雄雌ともあるのですが、これは組織学的にはボーマン囊拡張という表現が的確だと思います。

膀胱部のしこりというのがあったのですが、これは多分結石を反映しているかなと思いますが、これは確認の意味でコメントを出させていただきました。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。膀胱のしこりと結石をきちっと関連づけよという御指摘なのでしょうか。

○ 山手専門委員

おっしゃるとおりです。

それと、日本語の所見が適切でない表現があるということです。

○ 納屋座長

事務局の方で対応できるようであればそうしていただいて、対応できないようであれば、申請者に確認するか何かということによろしいかと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 都築課長補佐

先ほど御指摘のあった 12,000ppm での死亡の原因、報告書の方を見ましたところ、やは

りほとんど尿道の関係の異常を伴っていたという記述がございましたので、その旨記載したいと思います。

○ 納屋座長

よろしくお願いいたします。ありがとうございました。

それでは、慢性毒性／発がん性に関して、ほかに意見はありませんか。

○ 川合専門委員

この発がん性の結論として、ここにある試験では、関係あるよということで止まっているのですが、実際にこのレポートが世に出た場合、ジェネティックかジェネティックでないのか辺りも少し言葉を足しておかないと、この薬、発がん性があるのだなと短絡されるのではないかと思います。そういうものの取り扱いに関して、少し御意見を賜ればと思います。

○ 納屋座長

この化合物につきましては、遺伝毒性試験が行われておりまして、親化合物と代謝物で遺伝毒性がないということが確認できております。

したがって、非遺伝毒性メカニズムに基づく発がんということになりまして、閾値のあるリスク管理ができるということで評価を進めることができると考えております。

○ 川合専門委員

例えば 26 ページくらいにも少しあるのですが、そこに少し言葉を足しておかれたらどうかと思いました。

○ 納屋座長

事務局、どうでしょう。ここに遺伝毒性のことも含めて説明を加えたらどうかということなのですが、最後のところと重複するんです。これまでほかの剤でどういうふうにやってきたかということも御紹介いただければ、御理解いただけるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

35 ページの「食品健康影響評価」の 33 行目以降に、先ほど納屋座長の方から御発言がありました事柄が書かれておりますので、各論の方にはこれまでの剤につきましても、川合先生御指摘の文言は記載しておりませんでした。

○ 川合専門委員

ありがとうございます。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

誤解がなければ結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、生殖毒性以降についての御説明を簡単に結構ですので、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。

この試験につきましても、28 ページの 17 行目以降に書かれてございますとおり、300ppm 以上投与群の親と児動物の両方で角膜の混濁等が認められたということで、双方とも NOAEL として 30ppm、なお、繁殖能に対しての影響は認められておりません。

(2) と (3) におきましては、ラットとウサギを使って、それぞれ発生毒性試験が実施されておりますが、双方とも催奇形性は認められておりません。

30 ページ「(4) 発達神経毒性試験 (ラット)」ですが、こちらは 31 ページでございます。9 行目にございますとおり、450ppm 以上の投与群の母動物及び児動物で角膜混濁等が認められたということで、NOAEL としては 45ppm、神経毒性は認められておりません。

「(5) 発生毒性意見 (代謝物 M5、ラット)」の方でも、催奇形性は認められておりません。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事務局から繁殖毒性があるというふうに申請者は考えているようだけれども、どうでしょうかという御指摘をいただきまして、ここに書いたように説明しておりますが、結論といたしましては、繁殖毒性を懸念する必要はないと判断いたしております。

というのは、F1 で繁殖毒性を示唆する所見がいずれの用量においても出ていないことと、それから F2 におきましても、4 日生存率のみの変化であって、ほかのところの繁殖毒性の指標となるパラメーターに異常はないということから、そのように判断いたしております。ほかの試験に関しましては、特にコメントはございません。

○ 山手専門委員

1 点わからないところがあったのですが、29 ページに「下垂体好酸性封入対増加」という所見があるのですが、「対」は「体」だというのが 1 つと。実際にこれがどういう所見を反映しているのかというのがよくわからなかったのですが、これも事実は事実ですので、所見は所見でいいのですが、もし機会があれば申請者の方にどういう意義があるのか。あ

るいはどういう変化なのかというのを聞いていただければと思います。

○ 納屋座長

多分 CD の中に報告書があつて、その中にその言葉は書いてあると思いますので、その訳がいいかどうかだけの確認で済むと思いますので、よろしくお願いいたします。

ほかに御意見がないようでしたら、遺伝毒性以降についての御紹介をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

31 ページ「14. 遺伝毒性試験」につきまして、原体と M5 につきまして、表 36 に示してありますとおり、各試験が実施されておりました、すべての試験において結果は陰性でございました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

太田先生、何かコメントいただけますでしょうか。

○ 太田専門委員

標準的な手法を用いて最高用量にも問題はございません。結果が全部陰性であることから、本剤が作用することはないと判断されますので、問題ないと考えております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかに御意見ございませんでしょうか。

それでは「その他の試験」についての御紹介をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

32 ページ「15. その他の試験」で「(1) チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差」について検討されたものでございます。

2 種類のラットと ICR マウスをそれぞれ用いて試験が実施されております。

結論といたしましては、33 ページの 5 行目にございますように、血中のチロシン濃度と角膜の混濁の出現頻度に相関があること、また、その程度については、動物の種差、系統差、性差があることが指示されております。

この試験から、雄の SD ラットが最も感受性が高いということが示唆されております。

「(2) チロシン代謝における HPLA 産生能の動物種差」について検討がなされております。

結果につきましては、35 行目以降に書かれてございますとおり、HPLA 産生能については、マウスとヒトのグループ、ラットとイヌ、ウサギのグループに分けられておりました、前者につきましては、HPPD の活性阻害に対して、HPLA の産生のバイパスが効果的に機能する

ということが示唆されておりますが、後者につきましては、その産生能が劣るということが示されております。

したがって、HPLA 産生のバイパス機能を有するヒトではチロシンが体内に蓄積しにくいということで、角膜混濁に代表される二次的な変化が生じにくいことが示唆されております。

「(3) ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響」について検討がなされておりました、結果につきましては、16 行目以降に書かれておりますとおりでございます。

甲状腺等の形態学的な変化も、角膜の変化と同様にチロシン濃度の増加に関連するということが示唆されております。

「(4) チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響」が検討されておりました、結果につきましては、32 行目以降に書かれておりでございます、ラットの胎児の発育につきましても、チロシン濃度の増加が大きく寄与しているということが示唆されております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここまでのところでコメントがございましたら、お願いいたします。

○ 山手専門委員

確認なのですが、結局のところ、高チロシンの影響によってコロイドに変化が出るということを含めて、先ほどのラットの発がん性試験のコロイドは、250ppm 以上はコロイドの変化があるという毒性として記載していただけるということでいいのでしょうか。

○ 納屋座長

事務局、それでよろしいですね。

○ 山手専門委員

ペンディングになった先ほどの肝臓の中心性の肥大等、門脈周囲性の空胞化なのですが、あれはどういう扱いにしましょうか。私は聞いていただくくらいでいいかなと思うのですが、もし生データでわかれば。

○ 納屋座長

それがないと評価ができないということではないと思いますので、申請者に意見を聞くというところをお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

それでは「食品健康影響評価」について、御説明お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、35 ページの「III. 食品健康影響評価」でございます。こちらではこれまでの試験結果の概要について述べさせていただいておりまして、ラットを用いた動物体内運命の方ではピラスルホトールの吸収及び排泄が速やかなものであるということと、排泄は非常に速やかでございます、その主要排泄経路は尿中であるということが結論として挙げられるかと思えます。

主要代謝経路としては、脱メチル化であるということが考えられております。

植物体内運命試験の方でございますが、小麦を用いて試験を実施した結果、親化合物については処理直後の試料のみから検出されております。

玄麦やわら中の主要代謝物は M5 及び M2 というものでございまして、主要代謝経路については、16 行目から 18 行目に書かれているとおりでございます。

23 行目以降になりますが、各種毒性試験の結果から、ピラスルホトールの投与によって出てくる影響としては、主に角膜と尿路系器官に認められておりまして、特に角膜の混濁につきましては、ピラスルホトールの HPPD 阻害作用によるチロシンの蓄積に起因するものと考えられております。

ラットでこの感受性が非常に高いという結論に至っております。

神経毒性と繁殖能に対しての影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

発がん性試験におきましては、雄のラットで角膜、雌雄のマウスで膀胱、雄のマウスにおいては、前立腺にそれぞれ腫瘍が認められております。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価の対象物質として、ピラスルホトールと代謝物 M1 と設定いたしました。

無毒性量等の概要につきましては、37 ページにございます表 37 にまとめさせていただいております。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られました無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 1.0mg/kg 体重／日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01mg/kg 体重／日を一日摂取許容量、ADI と設定いたしました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

いかがでしょうか。親化合物と M1 を対象物質にするということですが、この件に関しまして、御意見ございませんでしょうか。

○ 白井専門委員

ちょっと思い出したことがあるのですが、えん麦は小麦に対しては雑草として扱われる場合があって、それを防除するためにほかの薬剤で、アリールオキシフェノキシプロピオン酸系の薬剤があって、その代謝のときに、小麦とえん麦とで代謝の違いと言いますか、要するに解毒代謝に違いがあるという論文が、かなり前にありまして、そのときはベンゼン環の水酸化の後、グルコース抱合、あるいはもしかしたらその前に水酸化が違うのかもしれませんが、グルコース抱合をするときに違うというのがありまして、えん麦の場合は、その活性が低いか、グルコース抱合したのですが、加水分解によって親化合物に戻ってしまうという例があります。

この薬剤でももしかしたらそういうことがありまして、小麦とえん麦とで M1 のグルコース抱合に対して活性が違う。

要するに、小麦では M1 は残らずグルコース抱合がどんどん進むのですが、えん麦の方はグルコース抱合が少し少ないので M1 が残ってしまうということがあるのではないかと、前の薬剤の例から推察したのですが、もしかしたらそういう種差でえん麦の場合は M1 が出るようなことであるのかもしれない。

分析の方法として、グルコース抱合したのを切って、グルコース抱合も含めた意味で M1 を測っているということがあれば、もしかしたら M1 も、かなり小麦でもグルコース抱合体は、濃度はちょっと高かったように思いますので、そういう意味で M1 を代謝に含めたのかもしれないと思いました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 石井専門委員

その点は、分析法を見ますと、塩酸を入れて温めていますので、グルコース抱合体は多分 M2 は M1 になっていると思います。

ついでながらもう一つ、鈴木先生から先ほど御質問のあった嫌気状態で分解しないという、確かに懸念材料ではあるのですが、日本では土が弱い酸性状の土。ヨーロッパの方はちょっとアルカリぎみで、そっちの方が心配です。たくさん使えば地下浸透、これ水溶性が絡んでいた場合、Pow を見ますと、こんなに低いのも珍しいくらいオクタノールと比較すると非常に水に解けやすい剤なのです。懸念材料ではある。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、親化合物と M1 というものを評価対象物質にするということについては、皆さん御異存ないようです。山手先生からマウスの発がん性試験で NOAEL が決定できていないということに記載しておく必要があるのではないかとということがございますが、この辺り事務局で検討いただけますでしょうか。

○ 山手専門委員

その前に、私も言い忘れたのですが、26 ページ、マウスの発がん性試験で NOAEL が決定できなかった決定的な根拠というのが、胆石があったということなんです。26 ページのアンダーラインなのですが、「C57BL は、高コレステロール食品などで胆石が形成しやすいことが知られている」と書いてあるのですが、私自身これをあまり経験したことがないので、どなたか経験された先生、必要ならば文献提出とか、文献を農薬抄録に付けておくとか、申請者の方に言うべきじゃないかと思います。

これが根拠にマウスでは NOAEL が決定できてなかったということになっているようです。どなたか御存じではないですか。

○ 鈴木調査会座長

今のマウスの 18 か月発がん試験の件なのですが、血中のコレステロールの変動について書いてあるところはどこでしたか。

○ 山手専門委員

コレステロールの動きですか。

○ 鈴木調査会座長

そうです。

○ 山手専門委員

ラットの発がん性の 6 か月か 12 か月では、コレステロールが上がっているというデータがどこかに出ていました。

○ 鈴木調査会座長

マウスではやっていないんですか。

○ 山手専門委員

マウスではなかったと思います。農薬抄録の 53 ページ、これはラットの発がん性試験、これは実は 25 から全部動いているのです。ですから、胆石のことを言えばこのラットのこの変化をどうとらえるかという問題も出てくると思います。

○ 鈴木調査会座長

ラットの場合は、胆嚢はないので、ちょっと違う形状を取ると思うのです。このデー

タを勘違いしていて、マウスもコレステロールが上がっていると思っていたものだから、ここで書いてあるようなことはあまり四の五の言わないで、コレステロールが高くなっているから、排出増加があるくらいでとどめたらいいのかと思ったのですが、マウスはコレステロールのデータがなかったのですね。

○ 山手専門委員

ラットで上がっていて、ラットは胆嚢がないから出ていないのかなと思ったのです。

私どもの希望としては、C57BL で本当に胆石が出やすいのかというのが、もし何か情報があれば、農薬抄録の方にも書いておいた方がいいのではないかと思います。

それと、ADI 決定の上で何か一文あった方がいいのではないかと思います。過去の剤でもこういうのはあったと思いますので、御検討よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

マウスの胆石に関しての背景データがこの CD の中にもしあれば、事務局、お手数ですが、確認していただいて、この評価書に盛り込むということをやっていただければと思います。なければ申請者に聞いてみるということも御検討ください。

○ 三枝専門参考人

単に記載ミスだと思うのですが、抄録の 97 ページの胆嚢の胆石のデータからすると、雌雄とも 100 では胆石ではないですね。

○ 山手専門委員

これは 101 ページだと思います。101 ページのでは 100 で出ています。今、御指摘いただいたところは、途中殺だと思います。合計で見ると 105 ページのところ、全動物では雄では動いております。

○ 三枝専門参考人

そうですね。

○ 納屋座長

胆石の自然発生率については、もしあればということで、よろしゅうございますか。なくても ADI の評価の方には行けるとは思うのですが、いかがでしょう。よろしゅうございますか。

○ 山手専門委員

ADI はこのラットの発がん性と。

○ 納屋座長

はい。

それでは、本日の審議を踏まえて、ピラسلホトールの日摂取許容量、ADI についま

しては、ここにお示ししましたような、慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量であります。

○ 鈴木調査会座長

そこに行く前に、マウスの発がん試験で NOAEL が決められていないんだけどもという。

○ 納屋座長

事務局で御検討いただければと思うのですが、基本的にはマウスの発がん性試験で腫瘍性の変化を見るのが目的でありまして、この試験で NOAEL がいないから ADI が設定できるかできないかというのは別の議論ではないかなかと思って先走ってしまいましたが、そこも含めて皆様で御検討いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

今、座長が説明してくれたと思うのですが、ガイドライン上はマウスの NOAEL が決められなくても、発がん性の有無か確認できればよいという決まりになっておりますので、この NOAEL が決められなかったというのをどこかに書いておきますか、おきませんかだけの話だろうと思います。

○ 山手専門委員

書いておく必要はないということでしょうか。

例えばマウスでは最小投与量の 13.6、16.7 で、胆石があったということで NOEL は決定できなかったが、それよりも 10 倍以上低用量であるラットの NOAEL を用いたとか、ややこしいですか。多分何かそういうのがあって、書いたような記憶があるのですが、なかったですかね。なければ特に必要ないと思います。

○ 渡邊評価専門官

前例を事務局の方で確認して、それを基に山手先生の御指摘どおり評価書の、食品健康影響評価の方に盛り込むような形で対応させていただきたいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

今、山手先生のおっしゃったとおりにした方がいいと思います。以前でもマウス、ラットでの 2 年間の発がん性試験から NOAEL をとっていることは幾つかあると思います。勿論、それは発がん性試験というのは、がんの有無を見るわけですが、同時に毒性影響も見るわけですから、それで NOAEL が出ていないというのは、やはりそれなりの記載はしておいた方がいいと思います。

○ 納屋座長

では、事務局、そのように御検討ください。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

それでは、ADI に関しましては、事務局提案のとおりでよろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について事務局より御説明お願いいたします。

○ 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）といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告する予定です。

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。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上をもちまして、この剤の審議を終わります。休憩時間をちょっと取りたいと思います。あそこの時計で 50 分まで休憩とします。よろしくお願いいたします。ありがとうございました。

（休 憩）

○ 納屋座長

それでは、おそろいのようなので、次の審議に入ります。「メタフルミゾンの食品健康影響評価について」始めます。

まず経緯を含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 宇木評価専門官

それでは説明いたします。メタフルミゾンにつきましては、農薬取締法に基づく新規登録申請がされておりまして、平成 16 年 12 月 22 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされておりまして、登録申請されている作物ははくさいとキャベツです。

平成 18 年 9 月に第 4 回総合評価第一部会で一度審議をされておりまして、今回追加資料が出されておりまして、2 回目の審議となります。

追加資料につきましては、事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、それを見え消しにて作成しております。

また、予備の生データにつきましては、後ろの方に紙でテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら申し付けください。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、メタフルミゾンの審議を始めたいと思います。「追加資料要求事項 1」から始めたいと思います。担当専門委員がいらっしゃる場合には、担当専門委員から御説明いただきまして、いらっしゃらない場合には事務局から説明をしていただきたいと思います。それぞれ 5 分程度で簡潔にお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

平塚先生はこの部会の所属ではございませんので、動物代謝について簡単に事務局より説明します。

各種運命試験につきましては、2 種類の標識体を用いております。

また、この薬剤を投与しました動物体内運命試験では、放射能は主に糞中に排泄されております。糞中に排泄されております主要な成分というのは、親化合物でありまして、胆汁中への排泄、尿中への排泄がごくわずかなことから、糞中には消化管吸収をあまり受けずにそのまま排泄されていると考えられます。

体内分布でございますが、脂肪や肝臓で比較的高い濃度となっております。

平塚先生からの追加資料要求事項について簡単に触れますが、2 つの標識体、ベンゾニトリル環をラベルしたものと、トリフルオロメトキシフェニル環をラベルしたもので、放射能残留の差が赤血球と脂肪で違いが見られました。

これについて、考察をお願いするというコメントがあったのですが、回答としまして、トリフルオロメトキシフェニル環由来の代謝物が血球成分と吸着、あるいは結合したということから、T ラベル体の消失が遅延したと考えられることになっております。

一方、脂肪における放射能濃度は血液及び赤血球に見られるほどの標識体間の差はないということになっております。

14 ページに三枝先生からのコメントが書いてありますが、御指摘のとおりでございます。放射能濃度と処理放射能に対する割合という数値がごっちゃになっておりました。しかしながら、これは後ほど説明いたしますが、この表については削除したいと考えており

ます。

17 ページ、平塚先生から代謝経路に関してのコメントが来ておりました。この検体ですが、二重抱合を受けやすいものかどうかというものであったのですが、申請者からの回答では決して二重抱合を受けやすいものとは言えないが、代謝過程において一部が二重抱合を受けるものと考えられるとなっております。

また代謝物に関して、はっきりと同定できていないものについては削除なりなされております。

そのほかですが、事務局から提案させていただいておりますが、評価書についてできるだけ簡略化する観点から、組織における残留放射能濃度の、例えば表 4 などがあるのですが、こちらは主な組織に絞って記載させていただこうと考えております。

その他につきましても、できるだけ簡略化の観点で整理し直しております。

細川先生からもコメントをいただいております。

動物体内運命試験につきましても、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでのところに関しまして、御意見ございませんでしょうか。細川先生いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

平塚先生が的確な指摘をされていて、それに対する回答もきっちりできていますので、これでいいと思います。

○ 納屋座長

永田先生いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

私も初めて見せていただいたのですが、平塚先生の指摘のとおり、そこがはっきりしないと、よくないかなと思ひまして、回答もこれでいいかと思ひます。

1 つわからないのは、297 ページの代謝マップがあるのですが、中間体が非常に抜けているというところがあって、そこが代謝が同定されていないのです。どのくらいの代謝産物がそれに当たるかというのは私も読み切れていないのですが、そのマップの母化合物から上に行っているところの括弧に変わっている水酸基のところ、どのくらいの寄与が代謝物としてあるのかないのか。そのところがはっきりしないと、上につながっているパスが、あまりパスとしては意味がないかなと思ひましたので、もし、そういうのがあればもうちょっと載せた方がいいのではないかと感じました。

○ 納屋座長

事務局の方で対応ができるようであればやっていただいて、いただいているこの資料の中からはそれが読み取れないようであれば、申請者に聞いてみるということを御検討いただければと思います。

ほかにはございませんでしょうか。

では、次の追加資料要求項目についての御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

植物体内運命試験につきましても、前回、追加資料要求を出していただいております上路先生がこの部会の専門委員ではございませんので、事務局より簡単に御説明いたします。

植物体内運命試験ですが、総括しますと、主要な残留成分としては親化合物となります。一部加水分解を受けた D というのが代謝物として検出されます。

植物体内運命試験、水中光分解試験の方でもそうですが、光が関与すると思われる異性化というものも考えられております。

上路先生から複数追加資料要求事項が出されておりましたが、いずれも了承いたしますというコメントをいただいております。

このほか、土壌中運命試験や水中運命試験など各種試験がございますが、小林先生からも了承するとのコメントをいただいておりますし、別途、石井先生と臼井先生からコメントをいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。石井先生、臼井先生、補足のコメントがありましたら、お願いいたします。

○ 石井専門委員

回答自体はどれも問題はないのですが、26 ページにコメントを書かせていただきましたが、毒性試験というのは、E 体と Z 体が 9 対 1 の原体で試験をやっておるんですが、作物残留を見ますと、その比率が変わってしまって、2 対 3 になっている。こういう場合はどういうふうに考えたらよろしいのでしょうか。E と Z の間に毒性に大きな差がなければ特に問題はないのですが、大きな差がある場合は、元の毒性試験が意味がないということになってしまうので、多分、混合剤での試験をやられていて、亜急性辺りで E と Z をやっているのですが、その差を見るとあまり大きな差はなさそうなので、素人ながらそういうふうに見ているのですが、その辺はちょっと毒性の先生方の御意見を賜ればと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。臼井先生いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

私も要求項目については問題ないと思いました。

私がコメントしたのは、土壌中の運命試験で、一応散布量に基づいて土壌中に添加されているのですが、ほかの今までの剤について見ますと、ある程度乾土何グラム辺り何 μg とか、そんな量で表されているので、これもそういう形の方がよろしいのではないかなと思いました。

あと、最初の変化では、既に回答があるんですが、文章として 25 ページの水中光分解試験のところにも E から Z への異性化が起きるとか、早いとか、そんなような表現があった方がよろしいのではないかということで提案させていただきました。

加水分解試験で、要するにトリスバッファの表現は、確か言わせていただいたのですが、これでよろしいでしょうか。私も自信がなかったのです。

○ 納屋座長

ありがとうございました。石井先生、今の臼井先生のお話に何かお答えできるようなことはございますでしょうか。

○ 石井専門委員

ちょっと私はわかりません。

○ 納屋座長

ここに記載がないようなので、別途どこかにあるのかもしれませんが。

臼井先生、最後に自信がないというお話がありました件につきまして、きちんと何か対応する必要はございますでしょうか。

○ 臼井専門委員

要するにトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩酸塩というのを付けるか、あるいは簡単にトリス緩衝液とか何とかでもよろしいのではないかなと思います。物質名としては、トリスヒドロキシメチルアミノメチルアンモニウムメタンと書いてあるのですが、アンモニウムではなくて、アミノじゃないかということなのです。

その後、pH9 にするためには、多分塩酸とで pH を調整すると思うんですが、その表現が塩酸塩緩衝液というのがいいのか、ささいなことですが。

○ 納屋座長

細川先生、いかがですか。

○ 細川専門委員

一般的にトリス塩酸緩衝液で十分ではないかと思います。

○ 納屋座長

では、事務局そのように修正をお願いいたします。

それから、石井先生が懸念されておられます混合物での毒性評価に関しての毒性の立場からのコメントがほしいということがございましたが、毒性の専門の先生方、何か御意見いただけますでしょうか。

○ 山手専門委員

私自身答えを持っていませんが、メタフルミゾンがEZ体が9対1ということであれば、これでやるのが基準かなという気がします。残留の場合はこのEZの比率が2対3になるので、これも含めて本当はやっておけばいいのですが、当座はこの9対1の割合で評価できるかなという気がします。

○ 石井専門委員

多分、両者にそんなに差はないですね。

○ 納屋座長

これはこれでよろしいということで、ありがとうございます。

次の反復投与毒性試験等につきまして、この担当は高木専門委員ということですが、この部会ではございませんので、事務局からの説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

31 ページになりますが「11. 亜急性毒性試験」の「(1) 28 日間亜急性毒性試験(イヌ)」のところです。

この試験におきまして、雌1例に尿細管の萎縮に関連した皮質、髄質に多巢性の線維化が認められたということになっております。

高木先生からは、この所見に関して、申請者は自然発生のものであるとしているが、背景データを示した上で再度考察することという追加資料要求を出されておりました。

回答なのですが、計156匹の雌のビーグル犬について検討がなされておまして、結果としましては、不規則な形状と小型化を呈し、組織学的に尿細管の萎縮を伴った皮質及び髄質の多巢性の線維化を示す個体は存在しなかった。

しかしながら、ビーグル犬では腎臓の先天性異常として無形成、形成不全、形成異常、及び進行性の腎障害を有する動物が低頻度ながら認められることが知られているということ。

また、イヌの1年間反復投与毒性試験では、同様の所見が認められていなかったということから、申請者はこの所見については、腎臓の先天性形成異常を有する動物に由来する可能性が高いと考えております。

この回答に対して高木先生からは、回答は了承しますが、自然発生である可能性も否定できないわけで、評価書中に腎への影響が認められた事実のみを記載すればよいと思いますというコメントをいただいております。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今の部分に関しまして、追加のコメントがございましたら、お願いいたします。

○ 山手専門委員

確かにこれは2例中1例という、もともとの数が少ないので、高木専門委員はそれを懸念してきちっとした回答を求めるという趣旨は私も必要だと思っています。この要求事項というのは非常に重要だと思っています。

ただ、イヌの場合、発生学的に腎の低形成、異形成というのが、コンパニオン・アニマルとして飼われているイヌでも出ます。

先ほど出ましたように、長期のイヌの試験では腎臓への影響は出ていませんので、これは自然発生ということとどめておいていいと思います。ちょっと高木先生と意見を異にするかもしれませんが、むしろ申請者の方の意見でいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

山手先生の意見の方がいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

このイヌの28日の試験というのは、匹数も少ないし、1用量しかやっていないということもあるので、毒性試験としての重みというよりも、用量設定のための参考資料と考えればいいのではないかと思います。

○ 山手専門委員

確かに懸念される問題なので、高木専門委員がこういう形で追加要求事項とされているので、これはこれで事実として残りますので、これでいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、次の御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

続きまして、32ページの「(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」になります。

「追加資料要求事項8」として、高木先生より出されておりました。内容は混餌投与に

より摂餌量の減少が認められたため、gavage 投与に変更したということであるが、どの程度の摂餌量減少が生じたのか、データを示して説明することということです。

回答ですが、混餌投与による試験が 0、50、100、200、400ppm の濃度で実施されておりまして、摂餌量は投与開始直後からすべての投与群で低下しているとなっております。

50ppm では対照群の 90% 程度、400ppm 投与群では対照群の 55% となっております。

強制経口投与での摂餌量への影響を別途調べた結果、摂餌量への影響は見られませんでした。

混餌投与した場合、動物の飼料に対する強い忌避行為により摂餌量が著しく低下することが明らかとなり、投与経路として強制経口投与を選択したという回答になっております。

高木先生からは、了承しますというコメントをいただいております。

○ 納屋座長

ありがとうございます。この部分に関しまして、御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

ないようなので、先に進めてください。

○ 宇木評価専門官

33 ページ「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」がありますが、こちらにつきましては、三枝先生から匹数の間違いについて指摘いただいております。

また、高木先生からは、これは前回の審議の際のコメントであったのですが、「追加資料要求事項 9」を踏まえて、見え消しになっている部分を削除というコメントになっております。

「追加資料要求事項 9」につきましては、林先生と鈴木先生からのコメントとなりまして、よろしければ鈴木先生から説明していただければと思います。

○ 納屋座長

鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

これは全体として見ますと、本当に 90 日の実験が行われたとは思われない。長期毒性の部分を転用してと言うとおかしいが、その一部分を 90 日の試験という形で出しているということがあって、話が変わるですね。これ、どうしようという話になったのです。ガイドライン上 90 日の試験がないとまずいのではないかという話もあったりいろいろしたのですが、実態を調べましょうということで、どうなったのかということ。

そうしますと、個体としては、結局、1 年間 5 例でスタートした実験のうち、90 日以内に死んだ動物が高用量群で、雄雌 1 例、2 例、あるいは 90 日～1 年の間で死んだものが

若干いるということで、90 日以内のものを調べられたというのは 2 ～3 例だけ。意図的に計画をしてやられたものではない。あるいは途中の経過を血液の検査とかいうところで調べてはいるのですが、これは 90 日の試験と見るというのは無理がある。長期の話で、途中の評価という形で見ればよいのではないかというふうに思います。

結局、90 日の試験ではなかったという答えが返ってきましたので、その方向で扱うしかないだろうと思っております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。結果として 3 か月の試験が最初から計画されていたわけではなかったということを確認できたということです。

ほかにコメントございませんでしょうか。

○ 山手専門委員

34 ページの回答の中に、1 つは「クッパー細胞鉄血」と書いてありますが、これは「血鉄症」が正しいということ。

それと、雄の腎臓に褐色色素があったということなのですが、これも後で議論されると思うのですが、この剤は血液毒性がある。この褐色色素は多分リポフスチンだろうという形の記載をしているのですが、ひょっとする血液学的な毒性変化と考えると、これはヘモジデリンの可能性も十分あるので、そこら辺をきちっと本体を特別な染色をして明らかにしておいてほしいというコメントです。マウスでの血液毒性を含めて、これは後からまた議論になると思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、今の山手先生のコメントを留意しながら先に進めていきたいと思います。

事務局、次の説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

35 ページ「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、Z-異性体)」ですが、Z-異性体を用いてラットに投与して行われております。

「追加資料要求事項 10-1」が鈴木先生と津田先生から出されております。10-2 は鈴木先生から出されております。

「追加資料要求事項 10-3」は 37 ページになりますが、高木先生から出されておりました、その内容は肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は、慢性毒性試験でも見られており、偶発的变化とは言えない。再度考察することとなっております。

回答としましては、結論としては、変性や肝重量の増加も見られないということから、肝臓の適応反応に付随するもので、毒性学的意義は低いと考えられるということになっております。

高木先生からは、100 と 300mg/kg 体重投与群の方での肝細胞肥大も検体によって引き起こされた可能性を完全に否定することはできないと思われます。しかしながら、程度が軽度であるので、一応回答を了承しますということになっております。

なお、35 ページの方の 21 行目以降に見え消しで修正を加えておりますが、1,000mg/kg 体重／日投与群の雄での小葉中心性肝細胞肥大につきましては、発生頻度もかなり高くなっておりますので、無視はできないということから、抄録について修正がなされております。この 1,000 の影響を取って、無毒性量は雄で当初 1,000 であったものが 300 と修正になっております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今のところに関しまして、追加のコメントがありましたら、お願いいたします。

○ 山手専門委員

高木専門委員の方から指摘された肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大、これは軽微であるという点では申請者の回答でいいのかなという気はしますが、それ以外の試験においても肝臓に変化が出ていますので、ちょっと気にはしておきたいなという所見だと思います。

ここでこういう形で追加要求と回答が来ていますので、この事実をここに残しておけばとりあえずいいかなと思います。

それと、農薬抄録の 236 ページに、肝細胞の腫大に対して、異物の存在による適応反応という記載がこの試験で書かれているのです。この異物というのが、どういう意味の異物なのか皆目見当もつかなかったのです。

○ 鈴木調査会座長

それは若干気にしていたのですが、投与した薬物のことを意味するのだと思います。

○ 山手専門委員

私も、好意的に解釈すればそうなのです。

○ 鈴木調査会座長

ですから、誤解されるような書き方をするのは悪くて、別の異物があるような印象でとらえられたのかと思ったのですが、そうじゃなくて、一般論的に化学物質、今回の場合は具体的にこの剤、それによって引き起こされた適応反応という流れで読んでいただくとい

いのではないかと思うのです。

○ 山手専門委員

やはり誤解を招くので、これは農薬抄録の方は申請者に対してこの表現を検討しろと言言っておいていただければと思います。よろしくお願いします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。永田先生、細川先生、恐らくゼノバイオティックスというものに対する反応だということ言いたいのだろうと思うのですが、という言葉を使えば一番適切なのでしょうか。

○ 細川専門委員

ダイレクトにこの剤に対する適応反応と書けばそれでいいと思います。あえてこんな書き方をする必要はないと思います。

○ 永田専門委員

むしろ違和感ばかりふくれてしまう。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

一部アルホスとかトータルビリルビンに関する問題。それから、リンパ節に関する問題について、コメントを出しておいたのですが、アルホス、トータルビリルビンに関しては、基本的には病理的な変化も伴わないし、そのほか関連する変化もないというところからすると、また、変動の範囲も小さいので、あまり重要に考えなくてよいだろうという話で、これは了承していいのではないかと思います。

リンパ球の壊死のところも、体重の減少に起因する二次的な変化なのか、どういうものなのだというところを説明しろということなのですが、結局は二次的な変化である可能性が高いというようなところを、具体的に体重の変化とかそのほかのことと合わせながら考察してくれたので、特に免疫毒性とかいうことを心配しなくてもよさそうだと思います。

肝細胞肥大については、今、議論になったところなのですが、ごく軽微でという表現もありますし、恐らく NOAEL のところでは問題にならないのかなという気もしておりますので、これも了承したいなと思っております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、引き続きこれ以降の部分について御説明いただけますでしょうか。

○ 宇木評価専門官

それでは、38 ページの「(5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C)」についてですが、こちらは 39 ページに書いてありますが、津田先生より「追加資料要求事項 11-1」というものが出されておりました。1,000 と 200mg/kg 体重/日投与群で認められた流涎が、全身毒性を誘発としたというよりも、検体の物性による変化と考えられたというのはどういうことか説明不十分と思われるので、具体的に説明すること。

これに対する回答が、以下のとおりになるのですが、内容としましては、自律神経系への影響を示唆する所見は示されていないこと。流涎はおおむね投与直後にのみ観察されていることから、検体の神経毒性、一般毒性に起因して誘発されたものではないと考える。しかし、検体については代謝物であり、物理化学的性状に関する知見はほとんどなく、流涎の誘発に関連すると考えられる要因は確認できていないという回答になっています。

今度は津田先生と赤池先生から出されていた「追加資料要求事項 11-2」ですが、立ち上がり回数が検体投与の影響でないとする理由が不十分と思われる。対照群のデータの実数を農薬抄録に記載し、再考察することと。

これに対する回答ですが、結論としましては、40 ページ、詳細な一般状態の観察や、FOB において関連する影響は認められず、各種の反射反応及び自発運動量にも変化は認められていないことから、代謝物 C が神経系へ作用し、興奮性の症状を引き起こしたとは考え難く、立ち上がり回数の増加の毒性学的意義は小さいと考えられるということになっております。

「追加資料要求事項 11-3」も高木先生から出されているものでございまして、内容は甲状腺のびまん性ろ胞上皮細胞肥大の出現頻度について、1 試験の例だけでなく、これまでの背景データも示して考察することということなのですが、回答としましては、同時期に実施された別途異性体の試験での対照群のみが唯一引用できる背景データであったということになっております。

他の施設では同様の実験において対照群で甲状腺びまん性ろ胞上皮細胞肥大はほとんど記録していないが、本試験を実施した試験施設では、正常の変動範囲にある状態について、軽微あるいは軽度な肥大として比較的高頻度に記録していると考えられるということになっています。

高木先生からこれについてコメントが来ているんですが、これ以上の回答は求めませんが、1 試験のみのデータであるものの、少なくとも 1,000mg/kg については、背景データを超えているので、検体の影響である可能性を否定できないものと思われまますというコメントをいただいています。

また、山手先生からもコメントをいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。山手先生、何かコメントございますでしょうか。

○ 山手専門委員

今の甲状腺の件ですが、この回答は私も納得できないというのが正直な意見です。

まず1つは、その施設で対照群も含めて、この所見を取るということ自身、あまり普通やらないのではないかなと。対照群が増えて取ったとしても、今回の場合高木専門委員から出ていますように、10例中9例に出ているんですね。対照群は10例中2例。この9例は軽度であっても多いなという印象を受けます。

この説明がどの程度のものなのか、病変がどの程度なのかも含めて、希望を言えばそういう組織写真が見たいなという気はあります。そこまで依頼するのは時間がかかるかもしれませんが、私も高木専門委員の意見に賛成で、この1,000mg/kgに関しては、影響があるような気がします。

それから、39ページの表19に異物という記載が農薬抄録にありましたので、これも先ほどと同じように対応するように依頼していただければと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。抄録を提出するかどうかということは別にして、評価書の中で異物ということを書いていなければいいということですね。ありがとうございます。

1,000mg/kgでの甲状腺の変化については、化合物の影響が否定できないという形で評価を進めるということであれば、あえて標本まで持ってこいと言わなくてもいいのではないかという気もするのですが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

デジカメで撮ったものを見たいなと思うのですが、そこまでは要求いたしません、化学構造からするとどうなのでしょう。甲状腺に影響を与えるような剤があるのでしょうか。動物代謝の先生でどなたか、この剤が甲状腺に影響を与えるようなことはあるのでしょうか。

○ 永田専門委員

あまりないと思います。

○ 山手専門委員

わかりました。毒性変化としてとらえられなくて、この施設での特異的な所見の取り方、それに依存する偶発的な変化かなという気がします。

1つお聞きしたかったのは、動物代謝の話だったのですが、ないようですので、そうい

う意味では回答を受けてもいいかなと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、次の慢性毒性のところの説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

40 ページ以降になりますが、「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」について説明いたします。

こちらにつきましては、42 ページの方になりますが、津田先生より「追加資料要求事項 12-1」として、血液生化学的検査において、雌 6mg/kg 体重/日投与群では γ -GTP、ALP が増加。12 及び 30mg/kg 体重/日投与群でも ALP が増加しており、これらも肝毒性を示していると思われるが、再度考察することというコメントになっております。

γ -GTP 値につきましては、投与前から高値を示す動物が含まれていたこと。

また、ALP に関しては、いずれの群にも 1 例から 3 例の高値を示す個体が含まれていたことなどから、検体投与による影響ではないと判断されております。

また、肝毒性の指標となる ALT、AST、アルブミン、コレステロール、トリグリセリドなどに影響は認められず、肝臓の病理組織学的検査でも障害性の変化は確認されていない。

したがって、本剤はイヌに対し肝毒性を誘発しないと考えられるというものになっております。

高木先生から「追加資料要求事項 12-2) ~4)」、3 項目出されております。

(2) につきましては、腎臓の色素沈着については、用量相関があるようなので、統計処理を行った上で再度考察すること。

それに対する回答ですが、グレードを含めた発生頻度について検討を行ったところ、30 と 60/40/30 の投与群については、メタフルミゾン投与の影響を否定することは難しいと考える。この褐色色素はリポフスチンである可能性が高く、血球の代謝産物に由来する場合があります、メタフルミゾン投与の影響として認められる形態学的な低色素性を伴う貧血様症状に関連する可能性が考えられる。

しかし、貧血様所見は、雄と同様に雌でも明らかに認められており、個体別に見た場合、貧血様所見と腎色素沈着とに強い相関性が示されていない。

以上のことから、対照群にも観察される変化であることから、毒性学的意義は小さいと考えられるということになっております。

山手先生から、この事項につきましては、コメントをいただいております。

3)の方ですが、原本の V の 66 ページ、病理所見一覧表に詳細を記載しなかったが、腸

の細胞密度が低かった記述について、データを示して詳細に説明すること。

これにつきましては、組織形態に異常が認められなかったということがありまして、著しい体重減少に関連した二次的なものであるとの見解を示しているという回答になっております。

4)本剤の毒性がイヌで強く見られた理由、特に雌で強く見られた理由について考察すること。これにつきましては、まず、投与条件の違いというものが考えられるということになっています。イヌではゼラチンカプセルにより投与していますが、ラットでは餌を自由摂取させております。

また、性差につきましては、摂餌量減少に伴う影響が雄よりも雌で強い傾向があり、その傾向はラットでも見られた。イヌの代謝に関するデータはないが、ラットの代謝試験の結果からは、雌の方が雄に比べ臓器内分布量及び残留量が多い傾向が示されている。したがって、この代謝における性差が摂餌に対する影響の性差に関連している可能性はあるが、その差はわずかであり、すべてを説明することはできないということになっております。

まず、津田先生から出されていたコメントに対しての津田先生からのコメントなのですが、 γ -GTP については了解しますということになっています。しかしながら、ALP の方につきましては、「検体投与による影響ではない」は、当たらないというコメントになっております。

高木先生から出されておりました3項目につきましては、了承しますというコメントをいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

12-1の血中 γ -GTP、ALPの話なのですが、これは申請者が考察していることでよいと思います。特に津田先生はALPについて納得できないと言われているのですが、これはイヌの話のところで1年間かけて若いところから飼っているわけですが、当初若いときに血中のALPというのは高く、それが年を取るにつれて下がっていくという傾向があることは知られておりまして、どの個体を取ってもそういう傾向が明らかな、これは回答書の12-2)3というところに個体別のデータが出されているのですが、いずれも投与前から52週経った後のところの減少というところを見ますと、ほぼ似たような数値で下がっているというところからすると、この加齢による変化をきちんと示している。そうすると、どうして各群で違いが見られてしまったのかということについては、どうやらスタートの時点で、この

理由はわかりませんが、個体差として非常に高い値を示すものと、そうではないもの。そういうものが混じっていて、たまたま高い個体のものがいたために、対照群と比較したら有意差が出てしまったという程度の話である。そういうふうに読むのが正しいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今、鈴木先生が御説明されたとおりでして、個体ごとの時間的な経緯を見ていきますと、アルカリホスファターゼが被検物質投与によって上昇するという現象は見られておりませんので、申請者の回答は適切ではないかと思いますが、毒性を専門の先生方、ほかに御意見ございませんでしょうか。

○ 山手専門委員

津田専門委員からの意見は、肝毒性があるのではないかという指摘だと思うのですが、気になるのはラットの90日間も含めて、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大とかがありますので、そこら辺との絡みでこのデータをどう読むのかというのが私は気になります。

これは後になるのですが、46ページの中ほどに、私の方から血液毒性に加えて肝毒性もある。そこら辺も含めて肝細胞の腫大、血液データを含めてもう一度考察をきちっと申請者にしてほしいなというのが、今のγ-GTP、ALPも含めてちょっと気になるなという気がします。

○ 鈴木調査会座長

イヌの場合について言うと、ここでは個体別のデータと途中経過を含めて測られたものが全部示されていて、スタートの時点で高いものはいずれも高い傾向をたどっています。高いなりにアルホスの場合は経過をたどると低下しますという話になっています。病理的な検査も行われておりまして、それについてはほとんど影響がないということも調べられているので、イヌのこの試験に関しては問題なかったと見ていいと思います。

○ 山手専門委員

わかりました。ましてや肝毒性というほどのレベルではないという感じで、了解します。

○ 納屋座長

ほかに御意見ございませんでしょうか。

○ 山手専門委員

私の方から高木専門委員が出された腎臓の褐色色素、これは確かに影響が高いところではあると思います。ただ気になるのは、43ページの上の方に書いたのですが、この褐色色素、多分リポフスチンと先ほどもちょっと言ったのですが、90日のイヌの試験でも言ったのですが、それをきちっと証明しているような記載ではないのです。ですから、リポフス

チンを証明するならば、それを証明する試験をしてほしい。

あと、マウスの発がん性試験で出てくるのですが、これは血液毒性があつて、何らかの溶血性の変化が関わって、脾臓に褐色色素、これはヘモジデリンと証明しているのですが、これが出る。もし本剤に何からの血液毒性がイヌでもあるのだったら、実際にヘモグロビンなどが下がっていますので、表の 20 にありますようにヘモグロビンとか MCH の低下とありますので、ひょっとすると、リポフスチンではなくてヘモジデリンの可能性も否定できないのではないかという気がします。もし可能であるならば、それをきちっと、リポフスチンならそうであるということを証明してほしいなというのがあります。

それと、これに関連して、イヌでは褐色色素が沈着するのが一般的であるという回答がどこかにあったと思うのですが、41 ページですね。私、イヌもたくさん見っていますが、必ずしもこれを一般的という表現を使うのは、少なくともこのたたき台にこの一般的という言葉を使うのは避けた方がいいのではないかと思います。

確かにこの対照群でも、軽微ではあるのですが、所見を取っていますので、それを踏まえて言っているのだと思います。

あくまでもこれはイヌにおいてという言葉ではなくて、本例の対照群において認められたということならばいいのですが、そこを使う必要がなければ統計学的に有意な用量相関性があったということで記載してほしいと思います。ですから、本所見からであるがというのは削除した方がいいと私は思います。この辺の文言はうまく調整してもらえばいいと思います。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

今の後ろのイヌでよく見られる所見に関しては、多分私の記憶の間違いでなければ、事務局からつい最近問い合わせをしたと思います。そうではなかったですか。

○ 都築課長補佐

山手先生の御指摘を受けて、本当にこんなの一般的に見られるのというのを聞いてみました。そうしたら、先生おっしゃるとおり一般的というよりは、このラボがこの所見を厳しめにとってしまつて、このラボはしばしばこういう所見を出してくるということのようですので、先生の御指摘を踏まえて、「であるが」まで削除してというのがいいと思います。

○ 山手専門委員

褐色色素に関しまして、マウスのところでまた私の意見がありますので、そこで議論してもらえればと思います。

○ 三枝専門参考人

161 ページの色素の沈着なのですが、重篤度が増している傾向が見られるように私は見たのですが、その辺はいかがでしょうか。

軽微なものがコントロールに多く、投与した方では重篤度が増えているというように見たのです。

○ 鈴木調査会座長

雄は特にね。

後でまた議論ということではあったのですが、この試験は比較的新しいところでやっているし、これの原因が溶血に起因するヘモジデリン沈着なのか、それとも消耗性の色素のリポフスチンなのかわからないところがあるが、多分、NOAEL は設定できそうな気がするのです。大体ヘモジデリンなのかリポフスチンなのというのを特定して、ちゃんと調べればすぐわかることなのに、それをやらずに返ってきているということ自体が変だと思うので、NOAEL はできるからという話にはするものの、ちゃんと確かめてくれという形のコメントをしておいたらどうでしょうか。

○ 山手専門委員

私もその御意見で結構です。

○ 納屋座長

それでは、今の件は鈴木先生のコメントのとおり申請者に伝えていただければと思います。

ここまでのところでほかに御意見ございませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

1つ前のところで甲状腺に関しての問題というのがあったのですが、農薬抄録の282 ページ以降の組織分布のデータを見ますと、甲状腺というのは結構分布していますね。ですから、何か変化があってもおかしくはないのかもしれません。ただ、代謝物 C ということで、その辺のところははっきりはしないのです。ですから、山手先生御懸念のように高濃度のところの話というのは、一応影響くさいので、それなりの記載を残しておいた方がいいような気がします。

○ 山手専門委員

分布しているということならば、影響はあるかなと。先ほど動物代謝の先生にお聞きすると、甲状腺には影響なさそうだとされたので、私自身はそう強くは主張しませんが、高木先生も確かにこの1,000 では影響あるとした方がいいというコメントだと思いますので、わかりました。

○ 納屋座長

事務局、おわかりになりましたね。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

次に進みますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、発がん性試験等のところになりますが、これは鈴木先生に説明をしていただくのがよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

13 なのですが、これは言わなくてもいいかなという内容であったのですが、発がん性試験のところで、非腫瘍性病変についてのまとめ方があまりにも簡略に過ぎたので、きちんと全部表を付けてくれという話をしたのですが、一応ちゃんとまとめてくれまして、そこに書いてあるような問題、非腫瘍性の問題としては、検体投与の影響は小葉中心性肝細胞肥大と肝細胞の好塩基化で、そのほかにはなかったという形の結論になっているようで、これはこれでよろしいと思います。ちょっといじわるとも見えるような質問だったので、気の毒をしました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

今のところ、山手先生何かありますか。

○ 山手専門委員

今マウスの発がん性試験のところですね。

○ 鈴木調査会座長

ラットです。

○ 山手専門委員

間違えました。いいです。

○ 納屋座長

次は 14-1 で鈴木先生が出されたところです。

○ 鈴木調査会座長

これも問題になっているような血液毒性のところの問題で、亜急性毒性の Z 体の試験とか、慢性/発がん性併合試験というのを、慢毒でトータルビリルビンが増加して、重度のリポスチン沈着が見られているし、マウス発がん試験では、脾臓のヘモジデリンの沈着がある。動物体内運命では赤血球に分布をしているということから、これらをまとめて、血

液毒性について考察してほしいという話だったのですが、回答の最初のところというのは、基本的にはアニリン構造を有する代謝物が赤血球に多く分布して、一旦赤血球に行ってしまふとなかなか消えにくいので、赤血球に蓄積されていくのだと。

ラットの場合では亜急性、慢性で高用量で、軽度ではあるが、貧血や網赤の増加が認められる。

Z-異性体の亜急性でも網赤が増えている。雌では、脾臓のヘモジデリン沈着が、1例ずつではあるが、中用量、高用量で観察されて、Z-異性体も雌に対しては、高用量で赤血球に影響を及ぼす可能性は否定できないという形になっております。

マウスの発がん性試験で、これは MCV、MCH などの低下と網赤の増加。脾臓における褐色色素の増加。やはり 1,000mg という大量の場合には、血液系に影響が及ぶ。

イヌについても、高用量群の 2 例。ヘモグロビン MCHC の低下、低色素性の赤血球と血中総ビリルビン値の増加、リポフスチンの増加、腎臓といったようなことがある。ここはビリルビンとか血液検査値との間の相関というのは、不十分ではあるけれども、何らかの影響があるのではないか。

結局、これらを考えると、長期間反復して投与すると血液系に影響を及ぼして、貧血様の症状を引き起こす可能性があるということ、ただ、全体として考えると、そんなにものすごく強い影響ではないということだったので、私はこういう考察でとりあえずよいと思っているのですが、山手先生からもう少し細かいところで疑問が出されているようでございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

では、山手先生どうぞ。

○ 山手専門委員

鈴木先生の方から出ていますように、基本的にはこの剤と血液毒性との関連をきちっと考察しろということだと思います。これを読んでいきますと、脾臓のヘモジデリン、45 ページの中ほどに脾臓の褐色色素について同定する必要があると書いてあるのですが、農薬抄録を見ると PL 染色で証明していますので、ですから、ヘモジデリンというのが確実になっている。それは基本的に血液毒性に依存するものである。

46 ページの 3 つ目のパラグラフになりますかね。イヌにおいてはというところは、やはり血液毒性があって、腎臓のリポフスチンが沈着する。これは溶血性の変化があって、腎臓にリポフスチンが沈着するというのは聞いたことがないので、リポフスチンというのは基本的には不飽和脂肪酸の過酸化によって起こるライソゾーム内の変化ですから、これは

先ほど鈴木先生も言われましたように、きっちりとリポフスチンであるのかないのか。あるいは場合によっては溶血毒によるヘモジデリンである可能性がありますので、そこはきっちりと証明してほしいということです。

46 ページの「以上のように」から一番最後にあります私のコメントは、腎臓のリポフスチン、褐色色素を証明してくださいということです。

このところで鈴木先生の方から血液毒性がこの剤については重要だということで、考察を依頼されていますが、私はこの剤に関しては、血液毒性以外にもラットで特に亜急性や発がん性試験で肝細胞腫大が出ていますので、そこら辺を踏まえて、肝毒性についてもどう考えるのか、考察してほしいというのが追加コメントです。

イヌについては先ほど了承しました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。イヌの腎臓の尿細管の色素沈着については、本当にリポフスチンなのかというのがずっと残っているので、本当にそうだと思っているのであれば、証拠を出せということです。それは NOAEL とは別の議論ということでよろしゅうございますね。

それから、肝障害に関する考察をしっかりとするという御指摘ですね。

○ 山手専門委員

ラットですが、これも今日の ADI 設定には関係はないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ラットの発がん性試験の中では肝臓に腫瘍はありませんが、やはりそこはきちんと確認しておいた方がよいということですね。

○ 山手専門委員

肝細胞の好塩基性の変化が出ていますので、ちょっと気になるなということです。

○ 納屋座長

腫瘍に至るものではないが、何か気になるということですか。

○ 山手専門委員

そうです。

○ 川合専門委員

私も肝臓がまずくなるというのが気になっていまして、肝臓の代表的な前がん病変の一つである Basophilic Change だろうなと思って気にしていたのですが、どうもそうじゃないみたんです。もし確認できたらしたいですね。

1つお教え願いたいのですが、今の赤血球系統か何かのパラメーターがいろいろ動いているのですが、この薬物はかなり赤血球の細胞に吸着されてくるわけですね。ということは、それで1つの赤血球系が少しオーバーロードになるというふうに考えていけばいいのですね。直接トキシックな作用ではないと考えておけばいいということですね。

○ 鈴木調査会座長

後ろの方がよく理解できなかったのですが、この剤が赤血球にかなりよく吸着してしまうという話のところは代謝の証拠があるので、もしそこに剤があるということで、何らかの破壊的な影響、毒性影響が生ずる可能性があるというのは、剤がなければそういうことは考えませんが、当然のことだということで、毒性試験の方でそういう影響が用量相関的にも出てくれば、血液毒性について考慮しなくちゃいけないだろう。

ただ、どのくらいの障害なのかというところの問題がありますから、血液毒性があるから直ちにすごく危険であるとか、そういうふうな話にはならないし、勿論、ハザードのレベルと閾値の間がきっちりしていればそれ自体問題ないのですが、少なくとも何らかの形でモード・オブ・アクションがはっきりした方がリスク評価をする上では評価しやすいと考えておりますが、今のような答えでよろしゅうございましょうか。

○ 川合専門委員

ありがとうございます。我々もこういうような医薬品でやっていまして、どう評価するかというのは大変大きな課題でございましたので、参考になりました。どうもありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

ある先生に言わせると、血液毒性なんて大したことないんだよとずばっと言われる方もいるくらいではあるのですが、我々としてはハザードの問題を見るときには、そうはいかないだろうと思っております。

○ 川合専門委員

臓器系の細胞があまり動いたという記載がないですから、ミリグラムまで用量を上げて試験の結果を確認するという（加筆）要求は今のところは必要ないかなと思うのですが、もう少しははっきりしてきた場合には、ミリグラムレベルの量で結果を示すというのにも必要かもしれません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

続いてお願いできますか。

○ 宇木評価専門官

高木先生からですが「追加資料要求事項 14-2」というのが出されております。これは全体に対するコメントにはなるのですが、本剤には明らかな毒性所見はないのに、体重増加抑制や死亡が認められている。本剤が脱共役作用を有する可能性について触れて考察をお願いしたいというコメントになっています。

回答ですが、ラット肝臓から調整したミトコンドリア各群を用いて酵素電極法によって確認がなされております。メタフルミゾンと E-異性体、Z-異性体については、いずれも脱共役作用は示さないと判断されております。

併せて、電子伝達に対する影響もないことも確認されております。

このことから、体重増加抑制や一般状態の悪化による切迫と殺や死亡に至る重度の影響は、少なくとも本剤の脱共役作用に起因するものではないと申請者は判断しております。

高木先生からのコメントですが、代謝物については、まだ可能性は残っていますが、本剤には脱共役作用がなかったという回答は了承しますというコメントになっております。以上です。

○ 納屋座長

今のところでどなたかコメントありますか。よろしゅうございますか。

○ 山手専門委員

結構です。

○ 納屋座長

次の 14-3 につきましては、鈴木先生、御説明いただけますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これはほとんどの臓器で代謝試験をやると、比較的早くに消失するのですが、脂肪の方では消失に時間がかかるというデータが代謝で出されておりましたことから、当初から予想はされていたのですが、急性毒性の方は比較的弱いのに、慢性毒性になると非常に強く出てくる。その理由をちゃんと考えてくれという話をしたのですが、非常に優等生的に消化管吸収があまり強くないので、当初はあまり毒性が出てこないのですが、長期間になると、それらが特に脂肪で残留して、影響が強く出てくるのであるという話で、これはリーズナブルであろうと思います。認めてよいと思いました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、恐れ入りますが、引き続き 14-4 の御説明をお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

これは赤池先生と私とで出した話なのですが、イヌやラットの場合に、神経症状が著し

い部分があります。これらについて神経系の組織と骨格筋などの病理組織的な変化の有無を確認した上で神経毒性があるかないか、考察してくださいという話をしたのですが、ラットの亜急性毒Z体の病理検査では、脳脊髄末梢神経骨格筋を詳細に見ました。イヌの神経症状を呈した運動失調、嘔吐、流涎などを示した個体についても、調べました。その場合、イヌでは唯一腰椎の石灰沈着が認められただけだった。

しかし、それらは一般的に見られるので、投与による影響とは考えられないということでした。

いずれにしても、ラットの亜急性毒性試験で1,000mg / Lで歩行失調、あるいは強直性の痙攣が観察されていて、そのうちの1匹は死んだのですが、病理組織検査では異常はありませんでしたということから、こういう症状、運動失調等や強直性の痙攣が非常に高用量、致死量に近いときで投与したときに見られる症状であって、神経毒性を示す変化とは考えにくいということで言っておりまして、一応言われたように組織所見との対応も取ってくれたので、これでいいかなと思っております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

委員の方で何かコメントありましたらお願いいたします。

○ 山手専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、次の14-5につきましても、鈴木先生よろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

これは極めていやらしい質問でして、全体で農薬抄録の中に偶発性であるとか、本剤に起因しないという記載が非常に多くて根拠が比較的少ないように思えたために、全体として35か所にわたっているのですが、それについて全部根拠を示せという話をしましたら、ほとんどのところで、これは14-5ということ調べていただくとわかるのですが、35項目について、原文と訂正のところが全部付いてきました。一部は関連性があるという形に記載が変わってきておりますし、それぞれの個別の問題を見ていきますと、この形でよいのではないかなと思います。35項目全部説明すると大変長くなりますので、この辺でまとめさせていただきますが、問題はないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ほかの先生方も御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性に関しまして、事務局の方から御説明いただけますか。

○ 宇木評価専門官

生殖発生毒性試験ですが、ラットを用いた2世代の繁殖試験と、ラットを用いた発生毒性試験、ウサギを用いた発生毒性試験の3つの試験が行われております。

長尾先生からは、50ページになるのですが、ラットを用いた発生毒性試験について、「追加資料要求事項15」、また、51ページの方のウサギを用いた発生毒性試験の方は、「追加資料要求事項16」いうものが出されておりました。

内容としましては、背景データを示した上で考察することや、用語の定義についてのコメントでして、いずれも長尾先生からは回答を了承しますというコメントをいただいております。

また、一部事務局より評価書を修正している箇所がございます。こちらは16-2の回答を踏まえたものとなっております。

以上です

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。生殖部分に関しましては、私がコメントしなければいけないと思いますが、長尾先生が同意なさっていらっしゃいますし、回答に関しましても、適切であると考えております。

以上です。

よろしければ次に進みたいと思います。遺伝毒性のところでは、何か追加要求しているのでしょうか。

○ 宇木評価専門官

「追加資料要求事項」に関しては、以上になります。

○ 納屋座長

ありがとうございます。追加に関する対応は以上のとおりでございました。これでよければ食品健康影響評価ができるかどうかということを御判断いただきたいと思います。いかがでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、55 ページについて、事務局から御説明いただけますでしょうか

○ 宇木評価専門官

それでは、55 ページ以降の「食品健康影響評価」について説明いたします。

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタフルミゾン」の評価を実施しました。動物体内運命試験の結果からは、主要排泄経路は糞中であるとわかっております。糞中の主要成分は大部分が親化合物であり、その他の代謝物はいずれも定量限界未満でした。尿中及び胆汁中からは親化合物は検出されておられません。

植物体内運命試験が実施されておまして、いずれの作物においても、主要な残留成分は親化合物でした。

主要代謝物として、D が 10%TRR を超える量で検出されております。

各種毒性試験結果から、メタフルミゾン投与による影響は主に体重増加量、血液及び肝臓に認められました。

発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。Z-異性体及び代謝物 C について、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験が実施されておりますが、生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、農産物中の暴露対象物質をメタフルミゾン(E-異性体及び Z-異性体)及び代謝物 D と設定いたしました。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 26 に示しているとおりでございます。こちらを見ますと、イヌでの試験の NOAEL が最小値になっております。食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 12mg/kg 体重/日でありましたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.12mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

食品健康影響評価につきましては、以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今の事務局の御説明で ADI を 0.12mg/kg 体重/日という御提案でございますが、いかがでございましょうか。

○ 都築課長補佐

事務局から言うのも変なのですが、表 26 のイヌの 90 日という欄はどうしますか。

○ 納屋座長

鈴木先生、いかがでしょうか。なくてもいいような気もいたしますが。

○ 鈴木調査会座長

なくていいのではないですか。ただ、これとガイドラインとの問題というのは若干残る

のかなと思います。だから、この剤で例えば長期の毒性だけやれば 90 日の試験の話のところはなくてもいいのではないかというふうに、他のメーカーが言い出すといういろいろな問題があるかなと思うのです。実際上は今回の 1 年のイヌの毒性試験が決して私ほうまうまう行っているとは思っていないのです。何でうまうまいかないのという、要するに短期間の毒性試験をやって、用量設定をきちんとやるということができていない。

また、代謝上の特徴というものをとらえてなくて、長期になるとこれは相当低い量で ADI が出るよという話のことも見えていない段階でいきなり 1 年走らせてしまっ、3 か月のデータがありませんから、途中のデータを使ってよろしいでしょうかという話をしている。

原則的にはこういった短期間の毒性試験もやるべきだろう。今回ののは例外的に長期の問題で短期間の様子が推測できるから、それで認めたけれどもということにはなるのですが、事務局の方は今後扱いに困るということはないですか。

○ 都築課長補佐

今ちょうど過渡期にあると思います。国際的には OECD のテストガイドラインがございまして、イヌについては亜急性毒性と慢性毒性をやりたいということになっているのですが、国際的な世論としては、動物愛護の観点から使用動物を減らして、イヌについては、亜急性毒性と慢性毒性を併せたような 6 か月間の試験に一本化しようじゃないかという方向で議論がされていますので、将来的にはイヌについて、亜急性がないとか、そういった迷いというのはなくなっていくと思うのですが、この試験はたまたまヨーロッパで行われた毒性試験で、ヨーロッパは非常に動物愛護の観点から、イヌをなるべく使うなということが言われていて、そういったことが多分あって亜急性毒性を省いてしまったのだと思います。

これは望ましいかと言われると、鈴木調査会座長から御指摘があったように、慢性毒性試験が適切に行われなかったというところもあって、これは日本国内のメーカーからの申請なのですが、日本国内のメーカーがやる場合には、恐らくこういう試験のやり方はされなかったと思います。

ひょっとしたら今後も幾つかイヌの試験について中途半端なものが上がってくるかもしれないと思いますが、最終的にはイヌの試験もしっかり国際的な考え方がまとまった段階ではすっきりと、悩みはなくなるのではないかと考えております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そういうことであれば、この 90 日は残しておいた方がいいのですか。残さなくていいの

ですか。

○ 鈴木調査会座長

科学的に考えたときに、この 90 日の試験自体成立していないし、あくまで 1 年の試験なので、削除しましょう。今事務局の方から今後いろんな中間的な段階いろんなものが出てくるかもしれないけれども、という話があったので、そういう形で個別の剤ごとに対応するという話にするしかないのではないかと思います。

○ 納屋座長

委員の先生方、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ 山手専門委員

確かに今、事務局が言われたように、国際的な動きとして、イヌの試験が変わりつつあるということなのですが、基本的には日本国内で評価するものなので、今回はこれでもいいとして、申請者の方には 90 日もやっておいた方がいいですよということを助言することは必要じゃないかという気がするのですが、彼らがつくる上で今後のデータとしてですね。対応の仕方は今、鈴木調査会座長が言われた形でいいと思います。

○ 納屋座長

申請者にいろいろと問い合わせることもありましたので、そのとき、そこに合わせて伝えていただければと思います。よろしくお願いします。

それでは、ADI に関しましては、御異存ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果（案）といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会の方に報告したいと思います。

本日さまざまな指摘をいただいておりますので、評価書（案）につきましては、修正いたします。

また、抄録の修正要求と今後の課題も何点かございましたので、それにつきまして、整理した上で先生方に御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしゅうございますでしょうか。

「その他」の議題ですが、事務局から何かございますか。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定を御紹介させていただきます。

この後 5 月 13 日、来週の火曜日ですが第 21 回総合評価第一部会を開催します。

6 月 3 日と 24 日に幹事会を開催。

6 月 9 日に確認評価第一部会を開催。

6 月 13 日に確認評価第二部会を開催。

6 月 18 日に総合評価第一部会を開催。

6 月 27 日に総合評価第二部会を予定しております。

次回の本部会につきましては、6 月 9 日を予定しております。今回は始めてということもございまして、2 剤の審議をお願いいたしましたが、できましたら、1 回の部会で 3 剤ずつ審議をしていきたいと考えておりますので、御協力をよろしくお願いします。

本日はありがとうございました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

ほかには何かございませんでしょうか。ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。時間内に終わることができました。どうもありがとうございました。