

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第23回会合議事録

1. 日時 平成21年3月11日(水) 14:00～17:23

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ピロキロン及びメトミノストロビン)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、白井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、
永田専門委員、細川専門委員、本間専門委員、山手専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(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、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官、
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 ピロキロン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 メトミノストロビン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第23回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催します。

本日は確認評価第一部会の先生 9 名に御出席いただいております。

確認評価第三部会より鈴木専門委員、林専門委員。そして、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、食品安全委員会から見上委員長、野村委員、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を納屋座長にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

では、議事を進めたいと思います。本日の議題は農薬ピロキロン及びメシミノストロピンの食品健康影響評価についてです。

本日御出席の鈴木先生、林先生、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立場から御意見をいただきたいと思います。

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

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「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「ピロキロン農薬評価書（案）」。

資料 3 として「メトミノストロピン農薬評価書（案）」を配付しております。

それから、事務局の手違いで一部、先生からいただいた御意見を評価書に反映することができなかった部分がございます。今、印刷しておりますので、でき次第、先生の机の方にお配りさせていただきたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

それでは、「ピロキシロンの食品健康影響評価について」を始めます。

経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。なお、説明へのコメントは簡潔にさせていただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2、ピロキロン評価書たたき台につきまして、御説明させていただきます。

資料 2 の 3 ページを御覧になってください。ここにピロキシロンの審議の経緯が書かれています。本薬は殺菌剤でございます。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、また魚介類への基準値設定依頼と併せて、2007 年 11 月 27 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。

2007 年 12 月に当部会で審議がなされておりました。審議を踏まえて、本年 1 月に追加資料が提出されたところでございます。したがって、今回が 2 回目の審議となります。

追加資料等につきましては、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、専門委員の方からさまざまな御意見を事前にお伺いしておりますので、これを見え消しにして作成しております。また、本日はテーブルに農薬評価書のほか、参考といたしまして、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。

では、以下、内容の説明をさせていただきます。評価書の6ページでございます。ピロキロンの概要がまとめられております。

用途は先ほども御説明いたしましたとおり殺菌剤でございます。構造は6番に示したとおりのキノリン系の構造を持ったものでございます。本薬はいもち病に卓越した効果を示すものでございまして、その作用機構といたしましては、病原菌に対してメラニン合成を阻害することによって活性を示すというものでございます。我が国におきましては、1985年2月21日に初回農薬登録がされているものでございます。

7ページでございます。各種運命試験につきましては、ピロキロンのピロリジン環窒素原子に隣接いたしましたメチレン炭素を ^{14}C で標識した ^{14}C -ピロキロンを用いて試験が実施されております。

本剤は2回目の審議ということで、前回9項目の追加試験要求が出されておりました、具体的に各試験項目について細かい審議をしていないということで、これから御説明いたします内容といたしましては、各項目について一つひとつ説明をした上で御審議いただくというような形で進めさせていただきたいと思っております。

まず最初に「1. 動物体内運命試験」でございます。1つ目の追加資料要求事項が出されておりました、ラットを用いた動物体内運命試験について、「血中動態に関するデータ、 C_{max} 、 T_{max} 、半減期等がなく、評価に使用することが困難なため再試験を実施して提出すること」という内容でコメントが出されております。

申請者から出された回答でございますが、血中動態についての検討は行われていないのですが、後ほど御説明いたしますけれども、ピロキロンは主に尿中へ排泄されることから、経口摂取後にかなりの割合で体内に吸収されるが、速やかに排泄されることより蓄積性はないと予想されております。したがって、血中動態に関する特徴は既に提出されている試験成績から推定できるというような回答が提出されております。

この申請者からの回答に対しまして、下にお示しいたしましたとおり、永田先生と細川先生からそれぞれコメントをいただいております。2人の先生方からのコメントはいずれも、やはり試験をしっかりと実施しておくべきではないかというような旨の内容のコメントとなっております。

各論の方でございます。

「(1) 体内分布」試験でございます。SDラットを用いた試験が実施されております。分布濃度については投与6日後の時点で測定した濃度が示されております。分布について

は肝臓で最も高く、ついで血中、肺、心臓等で高い傾向が認められたというような結果が書かれております。

細川先生より、この試験の結果について、投与6日後であるということで、「少なくとも投与後24時間以内の試験が必要ではないか」というコメントが出されております。

「(2)代謝物同定・定量」でございます。SDラットを用いて¹⁴Cピロキロンを高用量で単回経口投与した試験でございます。尿中におきまして、約20種類の代謝物画分が確認されておきまして、そのうち6種の未同定画分が3.9~24.8%を占めておりました。同定された代謝物といたしましては、B、C、D、E、H及びKが確認されております。

一方で、糞中におきましては、抽出性放射能の割合が8%、親化合物は0.2%という結果となっております。そのほかにつきましても、15種類の未同定画分が認められておりました。

ラット体内におけるピロキサロンの主要代謝経路につきましては、ピロリジン環及びピペリジン環の水酸化によるB、C及びDの生成や2、3位のC-N結合の開裂によってH及びKが生成する経路、更にはH及びKの一部が抱合体を生成して排泄される経路がそれぞれ推定されております。

本試験におきまして、細川先生から1点ほどコメントが出されております。未同定の代謝物の割合が多過ぎるということで、しっかりと同定すべきではないかというような種々のコメントでございます。

「(3)排泄」試験が実施されております。いずれの投与群におきましても、投与後24時間以内に総投与放射能の約75%が尿中、約20%が糞中に排泄されておるということで、尿中排泄が主経路であるということでございます。また、投与後144時間には糞尿併せて99%以上が排泄されております。呼気中にはほとんど排泄が認められておりません。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、永田先生と細川先生から、データが不十分であるという御指摘をいただいておりますので、その辺りのところのコメントの追加とかございましたら、どうぞよろしく願いいたします。

○ 細川専門委員

こういう試験で、もし速やかに排泄するので体内動態試験が要らなくなったら、すべての剤についても同じことが言えますので、これは吸収がほとんどなければ体内動態試験がなくてもいいと思いますので、少なくともほとんど吸収されていますので、必ず付けておいた方がいいと思います。

○ 永田専門委員

私も同じです。結局それをやらないとほかの剤で要求しないでもいいということになりますので、そこは是非いただきたいと思います。

○ 納屋座長

今の御説明のように、この辺りのデータがしっかりないことには評価ができないということでございます。ここの課題はそうだとということで、次に進みたいと思いますが、ほかの先生方から何かコメントはございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、先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

「2. 植物体内運命試験」。水稻を用いた試験でございます。

試料といたしましては、苗を移植して47日後に水稻と田面水及び土壌を採取しております。また、成熟期に相当する移植134日後には水稻と土壌を試料として、それぞれ採取いたしましたして、試験が実施されております。

結果の方でございます。こちらは事前送付のときにはお示ししませんでしたでしたが、後ほど説明いたしますように、石井先生から代謝物等々についてコメントをいただいておりますので、その辺のコメントを踏まえまして、新たにこの表1というものを加筆させていただいております。

表1を見ていただきますと、成熟期の玄米からJというような代謝物が親化合物よりも非常に多量で検出されております。また、同様の時期に採取いたしました稲わらからは、主要代謝物としてH及びKといったものが10%TRRという割合で検出されております。

ピロキロンの稲体中における代謝経路につきましては、ピロリジン環及びピペリジン環の水酸化によるB、C及びDといったものの生成。また水酸化代謝物の脱水反応によるE、F及びKの生成やピロリジン環の開裂によるG、H及びKの生成、更にはB、C、D、F及びGの配糖体への変換やHの水酸化によるI及びJというものの生成が推定されております。

植物代謝については、石井先生から参考コメントと併せまして、コメントをいただいております。後ほど解説をいただければと思います。

「3. 土壌中運命試験」にまいります。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」が実施されております。砂壤土を使った試験でございます。半減期でございますが、まず水槽中における推定半減期としては1.1日、土壌中での推定半減期が819日、また水槽と土壌中を併せた系全体での推定半減期は664日というような結果となっております。

主要分解物としましては、Eが検出されております。そのほかのごく微量ではありますが、HやKといったものが検出されております。この試験項目につきまして、石井先生より参考コメントをいただいております。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」が実施されております。シルト質壤土を使った試験でございます。本条件におけるピロキロンの推定半減期は25.4日と算出されております。分解物としてはEが同定されております。

非抽出性放射能の割合は、経過日数とともに徐々に増加しております。また、CO₂の割合も経過日数とともに徐々に増加するというような結果となっております。

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

まして、各係数につきましては、Freundlichの吸着係数は2.3～11.1、有機炭素含有率によって補正された吸着係数は156～877ということで、土壌吸着性は弱いというようなことが言えるかと思えます。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験①」が実施されております。pH1、5、7、9、13の条件下で試験が実施されております。pHが9以下の条件では分解率は10%以下でございましたが、pH13になりますと分解が認められております。本条件における推定半減期は127日というような結果となっております。

「(2) 加水分解試験②」がpH4、7、9の条件下で試験が実施されております。いずれの条件におきましても、5%以上の分解が認められておりませんで、安定であるというようなことが結論づけられております。

「(3) 水中光分解試験①」でございます。結果でございますが、蒸留水中では280日、自然水中では51日というような推定半減期がそれぞれ算出されております。

「(4) 水中光分解試験②」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、緩衝液中では10.4日、自然中では8.7日というような結果が書かれております。

「5. 土壌残留試験」の方にまいります。2種類の土壌を使って試験が実施されております。結果概要については表1に示されているとおりでございまして、圃場試験における推定半減期が5～35日ということで、比較的速やかに分解が進んでいるというようなことが言えるのかなと思えます。

「6. 作物等残留試験」でございます。

「(1) 作物残留試験」が実施されております。水稻を用いてピロキロンと代謝物H及びKを分析対象化合物として試験が実施されております。詳細につきましては、評価書の後ろに添付してあります別紙3に示されているとおりでございますが、ピロキサロンの玄米における最高値は最終散布30日及び49日後に収穫した試料の0.03 mg/kgでございました。

一方で、代謝物Hについてでございますが、こちらは最終散布49日後に収穫した試料の0.19 mg/kg。一方でKについては玄米において最高値は同じく最終散布49日後に収穫した玄米の0.29 mg/kgというような結果となっております。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。ピロキサロンの水産PECは3.9 μg/L、計算値で算出されたものでございますが、BCFは6でございまして、これらの値を基にして、魚介類における最大推定残留値は0.12 mg/kgというような結果となっております。

「7. 乳汁移行試験」でございます。乳汁を使ってピロキサロンを1日1回8日間連続投与して試験が実施されております。結果でございますが、搾乳した試料中のピロキサロンは、すべて定量限界未満でございました。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、石井先生と臼井先生にそ

れぞれ補足のコメントをお願いしたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

そのコメントを書きましたように、この剤がなぜそうなったのかが、今から 25 年も前の話なのでよくわかりませんが、代謝試験と作物残留試験が時期が逆転しているんです。本来は代謝試験を先にやって、そこから測定すべき化合物を同定して、それで残留試験をやるんですけども、それが全く逆転してしまっていて、後でメーカーさんは問題の代謝物を測定したんですね。もう一回試験をやり直している。

そこまではよかったんですけども、そのことが何も反映されていないというのが問題でして、メーカーさんがサボったわけではなさそうなんだけれども、いつの時点でこのデータが出されたかわからないんです。昭和 60 年に試験はされたと書いてあるわけですが、60 年に出されたと書いてあるわけではありませんので、いつの時点かわからないわけです。特に宿題もなかったせいか、そのまま今まで来てしまったということがどうも本当のところのようです。

ですから、もし見直しをやるとすれば、データそのものはありますので、採用するかしないかということをまず議論すべきだと思います。

以上です。

○ 臼井専門委員

私の方は、前回の審議に参加させていただきましたので、たたき台上のコメントは不要ではないかと思いましたが、今の石井先生からの御指摘は気が付きませんでした、それももともとだと思います。ただ、試験が古いもので、これ以上のことは無理なのかなという気もしました。でも、石井先生のコメントがございまして、御検討をいただければよろしいかと思えます。

あと、石井先生からコメントがありました評価書たたき台の文案について、9 ページですが、これはやはり土壌中の代謝物の全量 45.8% は土壌中の量のように思います。

以上です。

○ 石井専門委員

その点で、文面から行くと多分そういうことになるんですが、実は抄録に書いてある放射能濃度を見ると土壌中は下がっている、代謝されて炭酸ガスになって失われているから当然下がるだろうなと思ったんです。けれども、TAR が上がっていると言われると、それはどういうことかなと。要するに濃度は書いてあるんですけども、放射エネルギーが書いてあるわけではないんです。だから、TAR を測ったかどうかはわからないものですから。

植物の方は実は量は上がっています。稲の大きさは書いていませんけれども、稲の大きさはかなり大きくなっていますので、濃度がそんなに変わらずに稲が大きくなっているから、当然、稲の中の放射エネルギーは上がっているだろうということで、どちらのことを言っているのかなと思ったわけです。これは抄録を見るだけでは、そこがはっきりしません。もとの試験を見ればはっきりするんだろうと思うんですけども。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。植物代謝のところでは少し不備があるようですね。きちんと訂正していただくことが必要であれば、そのようにいたしますし、あるいはここにある資料だけでは評価ができないということであれば、また何かの追加というものが必要になろうかと思いますが、そういった観点からはいかがでしょうか。

○ 石井専門委員

その点につきましては、代謝物は追加で測られているんですが、一番多かった J をなぜそのときに対象にしなかったかの理由がわからないんです。特定が非常に難しいとか不安定とか、そういう理由が多分あったんだろうと思うんですけども、抄録の中でも J という化合物は「推定」とたしか書いてあったように思うんです。確定はしていないのではないかと思ったんです。

でも、半分を占めているのはそれなので、それをわからなかったで、ほうっておかれても困ると思ったんです。ここはまず J がなぜ対象にならなかったかということに対する当時のメーカーのコメントのようなものがあれば、はっきりするだろうし、今もう 25 年も経ってしまっていますから、もうメーカーさんだって担当者がいないので、何を言われてもわからないかもしれません。

以上です。

○ 納屋座長

今のところは気に留めて置いていただいて、また先に進めたいと思います。J のことはきっちりする必要があるという御指摘だったと思います。

○ 渡邊評価専門官

J について、抄録の安全性の考察が抄録の一番後ろの方にありまして、安全性の考察の 9 ページのところに、この J についての申請者の見解が書かれています。確かに玄米中における残留量が、石井先生が御指摘のように 50% TRR というようなことで、親化合物と比べても非常に多いということで、申請者といたしましても分析対象物とすべきというようなことは認識しているようでございました。

ただし、この J というものが非常に酸化されやすく、不安定な化合物であって、この J が容易に K という代謝物に変化するというようなこと。あとは残留分析において補足が困難であって、スタンダードの合成も難しいということで、どうやら対象物質にしていなようなコメントがここには書かれているんです。

○ 石井専門委員

多分そういう不安定な理由があったんだろうと思うんですけども、K に変わりやすいとなると、なるべく K に変えるような方法で測ってもらうとか、K をどうやって測定したかにもよるんですけども、残っている K だけ。多分この J というのは抱合体になっているんですね。抱合体を切った上でどうこうするか。多分これだけ書いているんだから、何かその辺の検討をやっているだろうと思うんです。そういう理由がはっきりすれば、それ

はそれでよろしいかと思えます。

○ 納屋座長

では、その辺りのところはもうちょっときちんと整理していただくということでお願いいたします。植物代謝に関しましては、他にコメント等はございませんでしょうか。

石井先生、臼井先生、これで評価を進めてもよろしゅうございますでしょうか。

○ 石井専門委員

結局、規制対象をどうしようかという議論だけれども、最後でよろしいと思えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 三枝専門参考人

冒頭に申し上げるべきだったかもしれないんですけども、1年3か月前に私が座長を拝命しているときにこの剤が対象になりました。そのときにはここに書かれていますように、いろんな先生からデータが不足ではないかということで、ほとんど審議しないで、データを追加して、もう一度審議し直すという経過がございました。

今回、追加資料ということもありますけれども、ほとんど内容が追加されていない。動物代謝の方にしても先ほど先生方が御指摘になったようなことは、もう前回も同じようなことが言われていまして、それにもかかわらず、こういうふうに言い張るような形で回答があったので、そのことを前提にさせていただいて、先生方にいろいろ審議していただきたいと思えますので、よろしくお願ひいたします。

○ 納屋座長

とても大事なポイントだったと思えます。どうもありがとうございます。私も生殖の部分を見つけて、三枝先生と同じような印象を持っておりますので、それはそこでまたいろいろと御紹介したいと思えます。どうもありがとうございます。

この部分までのところでよろしければ、その次の一般薬理からの説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「8. 一般薬理試験」でございます。マウス、モルモット、ラット、ウサギを使って一般薬理試験が実施されております。結果については表2に示されているとおりでございます。

高用量側で痙攣の抑制や体温の低下、睡眠延長、縮瞳、血圧の低下などの症状が認められております。

「9. 急性毒性試験」の方にまいります。ピロキロンの代謝物H及びKを使って、それぞれの急性毒性試験が実施されております。結果につきまして、表3と表4に示されているとおりでございますが、いずれも普通物相当であるというようなことが言えるかと思えます。

「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。詳細に書かれているんですけども、眼に対しての刺激性については、極めて軽度の刺激性であるというこ

と。また、皮膚に対しての刺激性については軽度であるというようなことが結論として言えるかなと思います。皮膚感作性につきましては、陰性というような結果となっております。

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。ここまでの部分に関しまして、毒性担当の先生方、補足コメント等がございましたら、どうぞよろしくお願ひいたします。よろしゅうございますか。

ないようでございますので、次に進めてください。

○ 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。Fischerラットを用いて混餌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5に示されているとおりでございます。無毒性量としては、雌雄とも480ppmと考えられております。表5につきまして、まず雄の12,000ppmで認められた腎臓の顆粒状物質の蓄積の所見につきまして、山手先生と三枝先生からコメントをいただいております。

この試験につきましては、2つ目の追加資料要求事項が提出されております。内容につきましてでございますが、本試験はGLP適合ではないということで、評価に使用することが困難であるため再試験を実施して提出してほしいという内容のコメントが提出されております。

このコメントに対して申請者からの回答でございますが、この試験の信頼性を検証するために報告書や生データに戻りまして、当時の施設状況や現行のガイドライン等の整合性及び試験結果の妥当性について考察しております。

ガイドラインと比較した結果、この試験については、ほぼすべての観察事項について適切に実施されておまして、整合性が確認させているということと、ラットを用いたほかの試験、長期試験と神経毒性試験なんですけれども、これらの試験と比較いたしまして、毒性所見が体重増加抑制や摂餌量の減少及び肝臓への影響というような所見であるということと、これらの試験で得られたNOAELがいずれも22.2~45.5 mg/kg 体重/日というようなことで、毒性症状の再現性が認められたというような内容であったということで、この試験についてはGLP適合ではないけれども、リスク評価に用いることができるというような回答が提出されております。

山手先生からは御了解のコメントをいただいております。また、津田先生からは以下のようなコメントが提出されております。

表5に戻りますけれども、雄、雌の最高用量群12,000ppm投与群で認められておりますアルカリホスファターゼの低下、雄で認められておりますASTとALTの低下について、これらの所見については毒性所見とみなすべきかどうかというような御判断を山手先生と三枝先生、川合先生からそれぞれ御意見を賜っております。後ほど御議論をいただければと

思います。

「(2) 35日間亜急性毒性試験(イヌ)」にまいります。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す。最高用量群 10,000ppm 投与群の雌雄で肝臓の重量の増加が認められております。したがって、無毒性量としては雌雄とも 1,000ppm と考えられております。

3つ目の追加資料要求事項が出されております。この試験につきましても、GLP 適合ではないということと、試験動物が 1 群、雌雄各 2 匹しか使用されていないということ。更には 35 日の試験しか実施されていない等、評価に使用することが困難であるということで、再試験を実施してほしいという内容で、追加資料要求事項が出されております。

申請者からの回答といたしまして、下に書かれているとおりでございます。申請者は後ほど御説明いたします 52 週間投与試験、1 年間の慢性毒性試験と本試験 35 日間の亜急性毒性試験の結果から、ピロキロンをイヌに 90 日間投与した場合の無毒性量を推定したというような回答が出されております。

川合先生から 2 点ほどコメントが出されております。1 点目といたしましては、90 日間の混餌投与のイヌ試験における無毒性量の推定はあくまで推定であるというようなことでございます。

追加資料要求事項の趣旨において、この試験の動物数が 1 群当たり 2 例で行われたということも求められているんですけれども、この回答においてはこの点について言及していないというような御意見を賜っております。また、山手先生からは御了解のコメントをいただいております。

「(3) 90日間亜急性毒性神経毒性試験(ラット)」でございます。Wistar ラットを用いた混餌投与試験による試験でございます。この試験におきましては、神経毒性は認められておりません。無毒性量といたしましては、雄で 1,500ppm、雌で 500ppm と結論づけられております。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。まずは GLP 試験ではないということで、GLP に沿った試験をやり直して、資料を提出してくださいというコメントに対して回答が来ております。そのことに関しまして、了解していただいたという事前の御回答をいただいたところもありますし、やはりまだ不十分であるという御見解もいただいております。この辺りのところについて、一つずつ確認していきたいと思っております。

まずは 16 ページのラットの 90 日亜急性毒性試験につきまして、ここの部分に関しましては GLP でないけれども、この回答で了承しようということでよろしゅうございますでしょうか。

毒性所見のところに関しましては、例えば最高用量での山手先生の指摘。これは 2007 年の部会では中身はあまり詳しくやらなくて、もう全部だめだということで御判断されて

いるので、今この場でいろいろと確認を進めておく必要があるかと思いますが、例えばこういうことは $\alpha 2$ グロブミンではあろうと思いますが、当時そういうことを確認するような手段も乏しかったでしょうから、あくまで推察しかできませんが、山手先生、この件に関しまして、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

このラットの90日間亜急性毒性試験ですが、まずこの試験に関して、元の提出された農薬抄録と前回審議されたときの委員の方から提出された追加要求資料の両方のデータを私の方ももう一度見直させていただいて、メーカーの方が書いていますように、この試験は評価できると私は判断しました。

ただ、今、言われましたように、腎臓の顆粒状物質の本体が一体何なのかというのがよくわからないので、もし今日のADI設定には関わりは出ませんが、もし可能であるならば、メーカーの方にこれは実際に何であるのかを問いただしていただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。川合先生からのコメントで、この逸脱酵素のパラメーター等についてということがございますが、削除してもいいし、このまま残してもいいというようなどころなんでしょうか。コメントがありましたら、お願いいたします。

○ 川合専門委員

毒性をやっていた場合に、いつもこれが一番問題になるんです。もう一つの薬剤の方でも同じようなことがあって、それは*in vitro*のコメントを付けた上で、これは意味がないよということを言っています。その是非は別にしても、これは高くないからいいのではないかという短絡はすべきではないと思います。やはり毒性のフェーズの問題もありますから、私が例文で書いたんですけれども、少し言葉を足した上で意味がないという扱うべきではないかと思います。そうでないと、低いのは意味がないからいいよというと、全部すっ飛んでしまって、かえって時系列的に見た場合の毒性を評価することに穴を開けることになるのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

私も原則的には川合先生と同じ意見です。実は多くが殺菌剤の場合に、アルカリホスファターゼが下がるということが実際上あるんです。これは昔の農薬の安全性評価委員会の際にかなりきついコメントを出して、機序を一生懸命探ってもらったんですけれども、基本的にはこういう血中の酵素が下がるというのは、一つは酵素が産生されている器官で、その産生量が減る。

2番目に考えなければいけないのは、例えば肝臓から逸脱する量ですね。これが減る。

3番目に考えなければいけないのは、血中に出てきたときにその薬剤によって活性が抑制される。

4番目は、恐らく腎臓からだと思われかもしれませんが、もしくは腸管なんですけど、血中の酵素が最終的に外に出ていく。そこが何らかの理由で増えてしまう。少なくともその4つの経路は見ておかないといけない。

もう一つの問題というのは、この剤は肝臓が相対重量、絶対重量ともに大きくなっていて腫れている。この状態が一体どういう状態なのかがはっきりわからないんですけども、こういう状態のときによく肝臓からの逸脱が減ることがあります。血中のレベルが減るといふのがあるんですけども、余談になりますが、安評のときにやってもらって全部の経路を調べてもらったんですけども、いずれにも該当しなくて、謎のままになっているんです。

もう一つだけ実は経路があって、これは話すと大体笑われてしまうんですけども、細菌の菌体表面にアルカリホスファターゼがあるんですけども、それが腸管で抗菌剤が入ってきた場合に細菌が減りますから、細菌のところから外れたアルカリホスファターゼが腸管から吸収される量が減るという部分があるんですけども、これはなかなかそんな大きい分子がそのまま吸収されるのかとか、いろいろと言われていて、実験するしかないんですけども、まだ実験ができていない。

そういうような状況から考えますと、やはりこれは薬物を投与したことによって起こることは確かです。その意味で悪影響からというのはわかりにくいんですけども、今、言っているようなところをわかるような形で残しておいた方が、今回の場合はほかの状況があまりはっきりしていませんから、よいのではないかと考えています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。三枝先生、コメントはございませんでしょうか。

○ 三枝専門参考人

山手先生もおっしゃっていますけれども、この雄の腎の顆粒というのがちょっとよくわからないのと、その上の方に尿中の白血球が増加したという所見があります。私が疑うのは、ひょっとしたら化膿性の腎炎か何かを起こしていて、その影響がいろいろこんなことが起きているのではないかというのがあるので、その辺を確認し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。渡邊さん、おわかりになりましたか。

○ 渡邊評価専門官

大丈夫です。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

1つ確認したいんですけども、この意見の場合に追加資料の要求事項として申請者側に提出されているのは、「再試験を実施して提出すること」ですね。そうした場合には、今

回の回答は、試験結果の妥当性について考察しただけなんです。

それでこの考察で了解したということになると、この追加要求資料の質問の内容をこうがちがちに追加試験を実施して提出するというだけでなく、試験の信頼性についても考察せよとか、そういうふうにしておかないと質問と回答がかなり離れてきてしまって、このままだと納得できないなというところもありますので、今後こういう質問をする場合には少し逃げ道を残しておいた方がいいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。コメントの出し方については、これから気を付けたいと思います。ありがとうございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それでは、このラットの90日間の試験に限ってはGLP試験ではないけれども、申請者の見解を受け入れて妥当だとおおむねは判断している。ただし、今おっしゃったように、例えば尿中の白血球の変化ですとか、腎臓の顆粒状物質の沈着等についてはきちんとしたコメントを出してほしいというところで、この項目に関しましてはよろしゅうございますでしょうか。

○ 川合専門委員

実施施設のコメントがあるでしょう。

○ 納屋座長

今から説明いたします。津田先生からの御質問は、「この試験は臨床医科学研究所でやったんですね」と。「2年間の慢性毒性・発がん性試験は大雄会でやったんですね」という確認の意味の御質問だろうと思います。それはそのとおりだろうと思いますので、試験の内容についての是非をコメントされたことではないと考えております。

それでは、次の35日のイヌの試験ですが、非GLPであることと35日間という投与期間であるということと、匹数が2匹であるということに関する回答が来ておりますが、それでよろしいでしょうかということにつきまして、まず御議論いただきたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 川合専門委員

追加の回答のところでは資料が入っているんですけども、これは90日のデータの途中の検査の結果が入っているんですが、これはあくまでも経過であって、病理が得られたわけではない。例えば長い毒性試験で中間と殺例で総合的に評価したものではないということになります。位置づけとしては今回の回答に関しては、そういう点で90日の毒性試験に該当するような規模ではないと私は判断いたしました。

メーカーの方もこの35日については、これはあくまでも予備試験であると回答の方で明記しておりますから、予備試験のもので評価資料にしていくというのは、私はまずいだらうと思います。基本的にこのイヌの試験については考え直しをしないといけないと思います。もう1年以上経過していますから、素早く対応すれば、今回の新規の試験で十分に提

出できるはずだと思います。現行のガイドラインからいっても90日の評価は大変重要なところですから、基本的な意味で見解を求め直した方がいいと判断いたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私が了解としたのは、今、言われたように、確かにこれは予備実験ですので、予備実験であるならばこの匹数で、次の試験へのステップの有用性になるだろうということと、イヌの試験に関しましては90日の試験が基本的に必要なわけですから、35日は特に必要でない。必要でないという言い方はあれですけども、あれば載せておくという方針でいいのかなということで、そういう緩やかな範囲内で了解という判断をしました。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

前回の質問にあるとおり、要求としては90日の試験を必ずやってくださいということをお願いしたんですけども、答えがこれだったので、大分がっかりしています。

○ 川合専門委員

前回の議事録を見ましたが、廣瀬先生の発言としていみじくも議事録に書かれているとおりでございまして、類推でというのは基本的にまずい。我々は何で保証するかというと、データで保証することであって、シンキングで保証することではない。これがレギュレーションで掲げるべき基本的な問題だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。前回の部会の際に長期の試験があるから、そこでカバーできるではないという議論があったときに、長期だと加齢性の変化でマスクされたりして消えることもあるよという議論がございました。

今3人の先生方のお話を聞きますと、1年間のイヌの試験があるからといっても、3か月の短期の試験は別途必要だという御判断のようですが、鈴木先生、そういう流れになっておりますが、何か御意見はございませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

判断が非常に難しいところでして、イヌの実験のところはいろいろ言われているところを見ると、動物愛護の観点から、なるべくこの辺のところを変な表現ですけども、まけてやろうという流れもないわけではない。1年の慢性毒性試験の話で、ラットとかマウスと比べるとイヌの場合、寿命の話からすると加齢性の変化はあまりないので、まだ成長の過程のところで本当に成熟するかどうかとか、そういうところは多少絡む臓器がありますけれども、それからすると1か月、3か月、1年という話の部分は、いずれかの話のところから推測が付く話になっているのではないかというような国際的な議論がされています。

ただ、それをやるためにはイヌで代謝試験をやるべきだということを書いていたんです

けれども、いざふたを開けてみるとそれもやらずに、どうもイヌの話は1年のところだけあればとか、あるいは逆に3か月なら3か月でという形のところで、あいまいなままになっているように思います。

この剤については、一応1年の話のところがあって、これでいいではないかという判断も一方でしながら、実は日本の今の農薬の登録ガイドラインの90日は必須ですから、それを何とか形の上で糊塗しなくてはならなくて、予備試験の話を1つの試験として継ぎ足したというのが実情だと思っています。

これをどう見るかというのは、ここの話のところを決めていただくのがいいのかなと。実際はほかの剤で、もっとひどい話があって、1年間の話のところの試験で途中の高用量で死んだのはいいんだけど、対照群は全く死ななかった。ですから、解剖のデータが何もないまま短期間の話のところをこれで勘弁してくれというデータの提出があったのがありまして、全体としてその1年の話が評価できるのであれば、やむを得ないという形の対応をした剤もございます。

ですから、この1年のイヌのデータがどれくらい意味を持つものかというところで、今回の場合は判断するというのが妥当なところかなと。科学的にもそれでもし満足な結果が得られるとなれば、そういうようなことを考えておりますが、どうしても決まりは決まりだから90日のデータがないとだめだということであれば、それはそれでまた考えなければいけないです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今のお話を伺いますと、この後に評価をする1年間の試験の結果を見て、そこで90日のデータが評価できるかどうかというところがどうもポイントになってくるような気がいたします。

次の長期の試験の中で、やはりこれは評価できないということになれば、最初の方針どおり3か月の試験を提出していただくということになるかと思いますが、そういう形で次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。それでは、ラットの90日亜急性神経毒性試験につきまして、コメントがございましたら、どうぞよろしく願いいたします。

ないようでございますので、次の慢性毒性試験の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

その前に1点だけ確認をさせていただきたいんですけども、先ほどのラットの亜急性毒性試験の酵素の低下については、どのように対応したらよろしいでしょうか。このまま表に残しておくか。

○ 納屋座長

鈴木先生の御説明からは、やはり残しておいた方がよかろうと思いましたが、毒性担当の先生方はいかがでしょう。

○ 山手専門委員

毒性学的な意義はないか乏しいか。そこら辺をどうするか。

○ 鈴木調査会座長

残すというのは、記載として残すという意味で、表からは外さないで、表の中に入っているのは毒性所見ということに今までコンセンサスがなっていましたから、表現を変えて、川合先生の話をも本文中に記載する形になると思います。

○ 納屋座長

失礼しました。では、そのようにお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。それでは「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)」です。ビーグル犬を用いた混餌によって試験が実施されております。最高用量群の雌雄で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められております。無毒性量は2,000ppmと考えられております。

「(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。Fischer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。毒性所見につきましては表6にまとめられているとおりでございます。3,000ppm投与群の雌雄で肝臓の重量の増加等が認められております。したがって、無毒性量としては雌雄とも600ppmであると考えられております。発がん性は認められておりません。

この試験に対しまして、4つ目の追加資料要求事項が出されております。本試験についてもGLP適合ではないということ。また、非腫瘍性病変が少ない、対照群を含めた死亡率が高い等、評価に使用することが困難であるということで、再試験を実施して提出してほしいということでもございました。

この試験についても申請者の方で試験の信頼性を検証するというような作業が実施されております。また、現行のガイドラインとの整合性及び試験結果の妥当性について考察がなされております。

ラットの亜急性毒性試験と神経毒性試験等で得られた毒性所見とNOAEL等を比較して、毒性症状の再現性が認められたということで、この試験で得られた試験結果の妥当性は証明されたと考えられているというような結論となっております。したがって、申請者といたしましては、GLP適合ではないということではございましたが、この試験についても毒性リスク評価に用いることができるというような回答が出されております。

山手先生からは、了解というコメントをいただいております。

「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)」が実施されております。ICRマウスを用いた混餌投与による試験でございます。

毒性所見につきましては、表7に示されているとおりでございます。300ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大等が認められております。無毒性量としては雌雄とも30ppmでありまして、発がん性は認められておりません。

この試験に対しましては、5つ目の追加資料要求事項が出されておまして、この試験

についても GLP 適合ではないということ。また、非腫瘍性病変が少ないということ。対照群を含め、死亡率が高いというような理由で評価に使用することが困難であるということで、本試験についても再度実施して提出してほしいというような内容のコメントでございます。

回答についてでございます。まずこの試験については、GLP 基準に適合した施設であったということが確認されたということで、GLP 対応の試験であるということの評価書のたたき台の方にも追記していただいております。

いずれにいたしましても申請者の回答といたしましては、この試験についてもリスク評価に用いることができるというような回答となっております。山手先生からは御了解のコメントをいただいております。また、川合先生からは表 7 の雄の 3,000ppm 投与群で認められております肝細胞核内封入体についてコメントが出されておまして、併せまして、この申請者から出された追加資料要求事項の回答についてもコメントをいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

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。それでは、1 つずつ確認してまいりたいと思います。

まずイヌの 1 年間の試験ですが、これが科学的に妥当であるかどうか。そして、この中で 13 週間の評価をすることが可能であるかということにつきまして、御意見をいただきたいと思っております。どうぞよろしく願いいたします。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

大変答えに苦しむんですけれども、あまりにも 1 年の方がきれいで何も毒性の影響がないし、影もまだ少ないということでもありますから、投与量も違うんでしょうけれども、その点は長期の方で何もないから、短期の方はいいではないかということにはつながらないと私は思います。

いつも申し上げるんですけれども、時間の経過を見た場合に、一番典型的に薬物の影響が出るのは、むしろ短期の毒性試験であって、長期の場合には割とその辺りが経過して、サイレントな感じになるということが毒性学の常識でございますから、あまり短絡はしない方がいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

1 年間の慢性毒性試験というデータの評価は、私は特に異議はありません。ただし、先ほどから出ていますように 90 日をやっていない。それとの整合性をどう考えるかという点においては、やはりガイドラインにあるように、90 日はあった方がいい。

ただ、鈴木先生が言われているようなコメントもありますので、非常に難しいと思いま

すけれども、もう一度 90 日をやるようにとメーカーの方に投げかけるのも必要かなという気もします。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがですか。

○ 三枝専門参考人

お二人の先生と同じです。

○ 納屋座長

何かもう結論が出てしまっただけですね。3 か月の試験は必要であるという御見解のようです。そうしますと、1 年間のイヌの試験そのものについては、これはこれで評価できるということでもよろしゅうございますね。ありがとうございます。

ラットの 2 年間の試験、発がん性併合試験につきましては、GLP ではないので再提出しなさいという指摘、それに対する回答が出ておりますが、山手先生からはそれで了解ということでございますが、この GLP に適合していなということだけれども、科学的には評価できるということでもよろしゅうございますね。

○ 山手専門委員

ちょうど GLP に移行する前年度くらいですかね。そういう意味でここに書いてあります GLP に準じた運営が始まっているということ。それと問題になったのは GLP はそれでクリアしたとしても、非腫瘍性病変が少ないとか死亡率が高い。死亡率に関しては確かに申請者やメーカーに出してきた回答書を見ても、これだったらそう高いとは言えないのかなと私は思いました。それで受け入れられたと。

非腫瘍性病変云々というのは、これは前回の委員会に参加していませんので、どういう視点でこのコメントを出されたのかわからないんですけども、農薬抄録を見る限りでは、私は評価できるかなという判断をしました。それで了解という形で判断しました。

○ 納屋座長

三枝先生、前は十分見ていないというお話でしたので、今その具体的なことをお尋ねするのは大変酷なことだと思うんですが、山手先生がおっしゃったこの試験の中での非腫瘍性病変が少ないということは、今の時点で何かまたコメントをいただけませんか。

○ 三枝専門参考人

あのときは多分感染症がはやっていて、感染症で死んだのが多いのではないかという話があったんです。ですから、本当に慢性毒性で剤の影響を見ているのかというところが疑問であるということで、それで死亡率が高い原因は何だろうかという疑問があったわけです。

山手先生がおっしゃるように、これは見直してみますと 120 週は普通より長くやっているんです。ですから、120 週だと死亡率としては妥当かなということなので、そういう意味ではある程度の評価はできると今は思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

非腫瘍性病変が少ないというコメントなんですけれども、これは前回の審議のときに、非腫瘍性病変がほとんど出ていなくて、見ると通常ラット、マウスの長期試験は病理所見がさまざま出ているのがほとんどなんですけれども、この剤は出ていないので、ちゃんと調べているのかなという疑問があって、こういう一言を入れさせていただきました。

ところが、検索臓器としてはちゃんと主要臓器をすべて調べた上で、病変として出ていなかったという説明がありましたので、そのことは申し上げさせていただきます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。川合先生、この試験に関しましてはいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

実際に普通のバックグラウンドと違うから比較しにくかったんですけれども、そんなに極端には死亡率が低いわけではない。ただ、この食品などを見ていると、さっきの感染論の話ではないですけれども、核内封入体ということがあったりして、本体が不明で、毒性所見なのか、あるいは何かのバイチャンスが入ったものなのかの区別が付かないから、その辺りをクリアーにしておけばいいだろうと思います。

その点で、核内封入体は誤解を生んでしまいますから、これの本体についてはきちんと何らかの形で追加検討ができればと思います。多分、病理標本辺りは残っていると思いますから。

○ 納屋座長

川合先生、今のコメントはマウスの方ですね。今はラットの方の試験についてお話をいただければと思います。

○ 川合専門委員

ごめんなさい。

○ 納屋座長

ラットの方はよろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、ラットの発がん性試験に関しましては、非 GLP ではあるけれども、科学的に見て受け入れられるという御判断をいただいたということだと思います。この試験に関しまして、ほかにコメントがないようでしたら、川合先生の気になさっていらっしゃるマウスの方に移りたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、マウスの方の試験につきましても、GLP でないというところに関しましては、

皆さんはもう御同意いただいて受け入れていいだろうということだと思います。

○ 林専門委員

今のその GLP のところですが、この試験施設は、当時、確かに GLP 適合ではあったと思うんですけども、この試験自身が GLP で本当にされたのかどうか。それは疑問なんです。それをこの抄録に GLP 試験と書くこと自身問題ですね。報告書を見ればわかると思いますので、それはきちんと調べて、もし試験自身が 1 個も GLP 試験でなければ、こういう表現は当然とれませんし、回答のところもこれを納得するわけにはいかないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。渡邊さん、GLP でやる場合には試験系確証の段階から GLP であるということを宣言して、それを計画書の中に記載して、QAU という別組織でちゃんと試験の監査をするというプロセスを全部やっております、最後の最終報告書にも GLP でやりましたという宣言と、QAU という第三者がこの実験はちゃんと GLP で行われていることを保証しますという書類が全部残っておりますので、そういった GLP を保証できる書類を全部提出してもらおうということが必要になります。それを確認した上でないと、この試験が GLP で行われたということを我々は確認することはできません。

○ 都築課長補佐

お手元にお配りしている回答資料の 5 番のものにすべて入っております、この当時はアメリカ政府が GLP の制度を持っておりまして、その制度にのっとって行いましたと。例えば添付資料 2 のところを御覧いただきますと、上から 2 行目のところです。「Good Laboratory Practice regulations as set forth in 'Title 21 of the US Code of Federal Regulations, Part 58'」といったような形で、アメリカのこの法令に基づく GLP の規制に基づく試験を行いましたということで、先ほど納屋先生がおっしゃいました QAU の証明書でちゃんとサインの入ったものとかを今回付けていただいております。

○ 納屋座長

林先生、いかがでしょうか。GLP だということを認めてもよろしゅうございますでしょうか。

○ 林専門委員

今、資料を見せてもらっていますので、もう少し待ってください。

○ 山手専門委員

私もこの回答書を見る限りでは、GLP と認めていいのではないかと考えてきましたけれども、この添付資料 2 の署名は日付けがわからないんですが、どう見たらいいんでしょうか。

○ 都築課長補佐

多分、スタディーダイレクターのサインだけ抜粋されたんですけども、このレポートの頭の辺りにひょっとしたら。

○ 鈴木調査会座長

QAU のところで。

○ 都築課長補佐

では、添付資料 3 です。1982 年 8 月 24 日です。報告書まで全部見れば、日付けも含めて、すべて明らかになると思います。

○ 山手専門委員

できればこの資料 2 のところに日付けが付いている方が、GLP の証明をうたえるというのがはっきりすると思います。

○ 納屋座長

今回のこの回答資料に関しては、この試験のオリジナルのレポートというのも付いてきていて、そこが抜粋されて、こういうふうになっているということなんでしょうか。

○ 都築課長補佐

今回いただいたのはこれだけでございます。ただ、入手することはできます。

○ 納屋座長

マウスのこの試験が GLP でやられたとおっしゃるのであれば、フルレポート、プロトコールも含めて提出していただくことが必要かと思しますので、御検討ください。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 納屋座長

先に進めてよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと蒸し返ししたいところがあって、イヌの件なんですけれども、見ると 1 年の慢毒のところではトップドーズで体重増加抑制程度しか影響がとらえられていない。35 日の試験のところでは、10,000ppm までやってはありますけれども、そこでもそんなに重篤な変化はなくて、体重増加抑制くらいしかないんです。肝臓は少し出ていました。

その場合、どういうふうを考えるかなと思うんですけども、ハザード・アイデンティフィケーションがイヌにおいて的確にやられていないと考えるのかどうかということなんですけれども、1 年の慢毒のところのトップドーズで体重増加抑制というようなハザードがとらえられているということであれば、それでよしと考えると、より短期のところでは何を目的とした試験をやらせるのかということになるんです。

その辺りのところがより短期のところでは長期よりも低い用量で毒性が出るということを疑わせるようなデータが、この 35 日のデータの中とかにあるのであれば、実際に実験しなくてはいけないと強く言えるんですけれども、この場合に言いにくいというのが私の意見でして、一応形式上は 90 日ではないけれども、短期の試験があって、長期の実験もしてあるよということであれば、イヌのことでもあり、動物愛護という観点から見たときに、あえてやらなくてもいいのかなということを考えているんですが、蒸し返しで悪いんですが、もう一度御議論をいただきたいです。

○ 都築課長補佐

補足です。形式的ではあるけれども、35日の試験があるということなのですが、どうしてその形式をそろえなくてはいけないかというところなのですが、もともとこれは農林水産省が農薬の登録要件として、亜急性毒性試験についてはげっ歯類と非げっ歯類の試験を求めていると。

これは登録の要件として求めているんですけれども、我々は過去メタフミゾンという農薬を審議したときには、90日間の亜急性毒性試験で、イヌについての試験データがなかったんですが、そのときはADIは設定できるだろうということで、90日の試験はなしでADIを設定したという例もございますので、この場合も35日の試験は2例しかないというような御指摘もございましたから、もし不十分であれば、我々は農薬の登録要件にこだわることなくADIを設定できるかどうかという、ちょっと自由な目で毒性のデータを御覧いただくことはできるかと思います。

それと、先ほど鈴木調査会座長の方から、イヌの試験をやめてしまおうかというような話が出ているということがございましたけれども、補足いたしますと、これはOECDとJMPRで現在、毒性試験の試験項目を見直す動きがございますして、その中でマウスの発がん性試験とイヌの1年間の試験を廃止しようというような議論がなされておりました、EUはもう既にやめるという方向でルールが決定しております。

ということで、イヌについては90日と1年という、我々日本としてはまだ求める方向ではあるんですけれども、鈴木調査会座長が言った、やめてしまおうという議論がされているというのは、海外の話でそういうことがあるということでございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。イヌの亜急性毒性試験と慢性毒性試験の2つについて、もう一度お考え直しをいただきたいという御提案でして、イヌの1年間の試験ではトップドーズでも顕著な毒性影響は出ていない。35日間の亜急性毒性試験においてもしかりというようなところですよ。

イヌにおける毒性プロファイルがはっきりしていないけれども、ADIは設定できるのではないかという提案だと思うんですが、いかがでしょうか。御議論いただけますでしょうか。

○ 山手専門委員

鈴木先生が言われた点もよく理解できますけれども、私たちは科学的にこの剤を評価する場合は、やはりフルセットが欲しいというのは本音です。それが無い場合にどうするかというときに、過去にそういう扱いの剤があるというのならば、最終的にこの委員会の目的であるADIの設定のところ、その90日がなくても評価できるような方向に行くのであれば、あえて追加試験は求めなくてもいいのかなという気がします。

ですから、もう少し進めていただいて、ADIのところ、何か引っかかるようなことがあればということで、今はそう考えています。

○ 納屋座長

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

今の鈴木先生のお聞きしてしまうと、せっかく高ぶった気持ちがなえてしまうんですけども、もう将来は要らなくなるという、私はそういう観点ではだめだと思えます。我々は何のためにというと、この薬物は大変広く使われるものだから、やはりエンドユーザーである消費者のことを念頭に置いて、我々は真摯に評価をしなくてはならない。私はそう思います。ですから、将来の議論は議論として大事にさせてもらいたいと思います。

先ほどの繰り返しですけれども、慢性毒性の方ではあまりないからいいではないかというのですが、毒性はどの時点でも同じような毒性の発現の仕方はしないと思います。繰り返しますけれども、比較的短期のところに出て、その後に割と毒性所見というのは薄らいでいくような感じで見えたり、あるいは違うターゲットから出てきたりしますから、あまり長かったらいいではないかという議論は、毒性評価の場合はあまりすべきではないと思います。

私が少し気になるのは、この申請者の方の姿勢なんです。ガイドラインとかを意識してやると言いながら、今回の資料の回答の中にもあるんですけども、これは35日は予備試験だということを堂々とコメントしているんです。では、何をもって我々はエンドユーザーである消費者に、どのデータでもって保証するのかという基本的なことは考えておかないといけない。

そういう意味で、今回、申請者の方が13週のデータをサマリーで付けてあるんですけども、データで持ってきた後に説明してくださいと。中間のデータでもきちんとまとめて、それを十分活用した上で議論をしてほしい。やはりエビデンスベースでやってほしいということで、その辺りはキャッチボールをやった方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

非常に原則的な御意見で、なかなか悩ましい部分があるんですけども、ガイドラインがどうだからとか、外国の状況がどうだからとか、そちらが先にあるわけではないというのは確かにそのとおりでして、何で多種の動物を使って毒性試験をやるかということになると、やはり種差がどのくらいあるのかというのをデータで見たいからやるわけですから、その上で人間に外挿するときに参考にしようという意味ですから、これまでの経過を見てもイヌの試験を全廃してしまって、それで本当にいいのかというのは、これは去年の段階で吉田先生がまとめてくれた話があると思うんですけども、日本の国内あるいは外国でもそうなんですけれども、イヌの毒性試験を基にADIが決まった試験はないわけではなくて、結構あります。

ですから、これをなくしてしまうというのは、ちょっと乱暴なのではないかと個人的には思っているところで、その意味で川合先生の御意見は非常に貴重だと思います。

次の長期ならば、短期の話は無視していいよと聞こえたかもしれないんですけども、

そういうわけでは言っているわけではありません。これはイヌのことなので、代謝実験がやっていないのはやむを得ないとして、仮にラットの方の話のようなところであったとしても、実は今回の場合は代謝実験が極めて不備です。そのために先生が言われているようなターゲットが短期と長期で変わってくる可能性があるよとか、そういうようなことすら読めない。

その意味では全体的に不備だというのがあって、それにもかかわらず、こちらが試験をやれと言ったのにやらずに言い逃れをしようとしているように聞こえるので、これはどこかできちんと対応しないとイケないとは思っているというのがあります。

ただ、イヌの場合について言うと、慢性毒性の1年のところと35日の試験のデータを比較した場合に恐らく連続性というのがあるって、短期間で慢性毒性よりも低いところに毒性が表れてくる可能性はないのではないかと私は読みましたという意味だけです。

以上です。

○ 納屋座長

三枝先生、何か御意見はございませんでしょうか。

○ 三枝専門参考人

皆さんがおっしゃっているようなことなんですけれども、ケース・バイ・ケースで、この場合は長期でこれだからいいではないかとなりますと、今度はガイドラインがそもそも、では、これはやらなくてもいいのではないかという議論にも発展しかねないので、やはり原則としては90日のものはしっかり押さえることが必要だと思います。

川合先生のおっしゃったように、やはり申請者の心意気が何とも軽く済ましてしまうというのが見え見えというか、1年以上経っての回答がこれなのかという意味でも、これは何らかの対応を求めた方がいいように私は感じます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

最後のところで言おうかなと思っていた話なんですけれども、新規の登録ということになれば、当然その登録の時点でベストサイエンスと通常言われているんですけれども、その時点で最も進んだサイエンスに基づいて判断ができるような形で、リスクアセスメントを行うべきだという話になっています。

一応、農薬が登録されて、いろいろな剤がありますけれども、外国でも売りたいというようなことになって、外国で登録するということになると、日本の国内の登録よりも別のデータが要求されるし、古いデータでは受け付けてもらえなくて、データを更新することが通常行われます。

そのほかに国によっては何年かごとにアクティブ・イングredientsの毒性について再評価をするということが制度とされている国があります。日本の場合はその再評価制というのがないんです。今回、食品安全基本法ができて、古い剤についても全部見直そうと

いうことになっていまして、その意味で初めて実は再評価を日本の国内でやっているという実態があります。

それからすると、過去のデータ、特に稲に関する農薬というのは、稲作地帯にしか売られていないということがあって、ガイドライン上、日本のガイドライン以上のものを要求するというのは比較的少ない。あるいは外国で登録はとらないとなると、非常に古い時代にとった登録がそのまま生きているということになって、データが全然更新されていない。今回のもそれに近い状態であります。

ですから、そういうことからすると、現状でやはり国民の健康を担保するためには、データの更新を要求するというのは悪くない。現在の科学の水準からすると、これは何だ、読めないという話であれば、それを原則にして押して全然悪くないと思います。

できることならば、再評価制というのを法律としてもきちんとつくってもらいたいというのが個人的な意見なんですけれども、これは委員会の方に挙げなければいけない話だろうし、関係する省庁が幾つかありますから、結構大変なことになる。でも、いずれはやらないといけない問題だと思っています。

○ 納屋座長

イヌの亜急性毒性試験のデータからは、イヌの毒性プロファイルがしっかり確認できないということであれば、この当該試験が非 GLP でもあるし例数も少ないし、といろいろ不備があるというのは御指摘のとおりですので、とりあえずこれはこのままにしておいて、ADI が本当に求まるか求まらないかという最後のところで、もう一度皆さんに合わせて、総合的に御議論いただくのがよろしいかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、マウスの発がん性試験が途中で止まっておりましたので、もう一度戻ります。GLP の件に関してはいかがでしょうか。

○ 林専門委員

一応この資料を見せていただいたんですけれども、これでは判断が付きかねます。QAU のステートメントも audit statement だけだし、やはり今いろいろ宿題が出そうなので、そうであれば、もとのオリジナルレポートを出していただければ、それはもう一目瞭然でわかると思いますので、それを見てからの判断に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。それでは、中身について確認をしていきたいと思います。川合先生からは核内封入体をはっきりさせるべきであるというコメントなどをいただいておりますし、あるいは対照群を含めて死亡率が高いということは前回の確認部会でも指摘されておまして、そのことに対しての回答として、これが評価資料として評価可能かどうかということについて御議論いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

先生、死亡率については 120 週の試験なので、これくらいは妥当かなという御意見が先生から出されていたかと思うんです。

○ 納屋座長

あれはラットです。

○ 都築課長補佐

失礼いたしました。

○ 川合専門委員

ですから、これはエビデンスが傾いている意味で、この施設だったらちゃんとバックグラウンドデータを当時も持っていると思いますから、そういうもので確認していただいて、第三者評価できる形の方が私はいいと思います。ですから、背景データをもらっていただいたらどうですか。

○ 鈴木調査会座長

その点については問題ないんですが、一応ガイドライン上は生存率が 25%を切ってはいけないという記載がございます。それからすると一応適合はしていますよということにはなります。

○ 納屋座長

先ほど GLP の観点からフルレポートをいただきたいというお話をしたんですが、中身もフルレポートがないとわからないよということになりますと、これはもう審議が途中で止まってしまうけれども、そうでなければ、今この抄録に記載してある内容で評価を進めていかどうかというポイントで御議論をいただければと思います。よろしくお願いたします。

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私は追加で出された資料を見る限りは、GLP 適合と判断していいということで、私は了解しました。ただ、ほかの御意見がありますので、そこら辺は更にもう一度確認していくべきかと思います。川合先生の方から言われた核内封入体というのはよくわからないので、先ほどの腎臓の顆粒状物も含めて、もう一度メーカーの方に、本体は何かということ聞いてもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、コメントをいただけますでしょうか。

○ 三枝専門参考人

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうするとマウスについてはもう少し確認する事項があるということですが、リスク評価を進めること自体はよろしゅうございますね。

それでは、長期の発がん性試験に関しまして、これ以上何かコメント等がございませんようでしたら、次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 三枝専門参考人

先ほどから出ていますように、感染症ほどのくらいあったかを改めて確認していただきたいと思います。非腫瘍性のところで肺炎とか肝炎とかいう記載がありますので、これがどういうものなのかという確認をお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。これはマウスの発がん性試験だけでよろしいでしょうか。それともラットの発がん性試験も含めてということになりますでしょうか。

○ 三枝専門参考人

できれば両方。

○ 納屋座長

はい。それでは、そのようにお願いいたします。

それでは、渡邊さん、次の生殖試験のところの説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2世代繁殖試験及び発生毒性併合試験(ラット)」でございます。Fischer ラットを用いた混餌による試験でございます。なお、発生毒性試験については両世代の一部雌動物について、妊娠期間中に帝王切開して、この試験が実施されております。

繁殖能についてでございますが、この試験からは繁殖能に対して影響はないというような結論が出されております。一方で、併せて実施された発生毒性試験の結果、ラットについては催奇形性はないと結論が付けられております。

6つ目の追加資料要求事項が出されております。本試験につきまして、GLP 適合ではないこと。また、この試験から催奇形性の有無を判断することは困難であること。したがって、評価に使用することが困難であるということで、再試験を実施して提出してほしいというような内容のコメントが提出されております。

申請者からの回答でございますが、この試験を繁殖試験と催奇形性試験として個別に現行のガイドラインと比較した結果、毒性判断に必要とされる要求事項はほぼすべての観察項目について適切に実施されているものであって、整合性は確認されているというような回答が出されております。

また、催奇形性については参考資料として提出されておりますラットを用いた胎児の器官形成期投与試験で得られた結果からも陰性であるということで、再現性が認められているというような回答が提出されております。

したがって、この試験には GLP 対応ではないが、リスク評価には用いることができるであろうという回答が申請者の方から提出されております。

納屋先生からコメントが出されておまして、これらの申請者の回答を判断する上では評価可能であろうというような御意見を賜っております。

「(2) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。内容でございますが、母動物、胎児ともに投与に関連した所見が認められていないということで、無毒性量として最高用量の 20

mg/kg 体重/日が考えられております。催奇形性はないという結論が出されております。

この試験につきましても、7つ目の追加資料要求事項が出されております。本試験も GLP 適合ではないということ。更に用量設定が低過ぎるというようなことから、再試験を実施して提出してほしいというような内容のコメントが提出されております。

申請者からの回答でございますが、先ほどの試験と同様に現行のガイドラインと比較すると催奇形性試験の要求事項は、ほぼすべての観察事項について適切に実施されているということで、この試験についてもリスク評価に用いることができるというような内容の回答が出されております。

納屋先生から、申請者の回答に対してコメントが出されております。この試験についてはやはり用量が低いということがございまして、この回答に対しては甚だ不十分であるというようなことでコメントが出されております。

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。私から説明をさせていただきます。まず繁殖試験につきましてもは混餌で行われておりまして、その中で奇形を見るような試験を併せてやっただけ。最高用量で毒性が全然出ていないので、それだけでは催奇性の評価はできません。ただし、チバガイギー社の強制経口投与のデータを回答として提出しておりますので、そちらのデータを見ると親動物に対する毒性影響が確認できていますので、その2つから考えれば、ラットに関しては催奇性がないということは判断することは適当であると考えます。

ただし、ウサギの試験に関しましては、ガイドラインの各検査項目は全部見えていますよという回答ですが、決定的に間違っているのは投与量設定根拠が記載されておられません。最高用量では親動物に対して毒性兆候が出るということが求められているにもかかわらず、そこまでの投与量を上げていない。

その結果、極めて低い用量で3用量行われていて、いずれの用量でも変化が出ていない。そのような実験データからは、ウサギにおいて催奇形性がないと判断することはできませんという評価をいたしております。ですから、ラットに関しましては催奇性はなし、ウサギは評価できないということが、このデータからの解釈ということになります。

都築さんから説明があるようです。

○ 都築課長補佐

納屋先生からこの御指摘をいただいて、すぐにメーカーにコンタクトをいたしまして、予備試験のデータがそもそもあったのではないですかということで探していただきました。ところが探しても予備試験を行った形成がないというか、データにアクセスすることが最終的にできなかったというお返事が来まして、メーカー自身も今となつては、なぜトップドーズがこういう 20 mg/kg 体重/日という低い値で行われているのか、その理由はわかりませんという状況だということでお返事をいただいております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。これは2007年の部会の指摘でも、投与量が低過ぎることが指摘されております。今回もそのことに関して明解な回答が来ておりません。したがって、ウサギの資料は評価できませんという結論になります。先走って申し上げますと、ウサギの催奇性が判断できない以上、ADIを求めることはできないというのが私の見解です。以上です。

生殖のところではいろいろと御議論があろうかと思っておりますので、鈴木先生、是非お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

いろいろとややこしいですね。古い時代に2世代繁殖試験の中で催奇形性を見るというプロトコールが確かに行われていた時代があるので、それからすると、とりあえずはこの用量の範囲であれば催奇形性はなかった、繁殖毒性もなかったと見ていいというのはいいと思いますが、現状、これで十分かということになるとやはりおかしくて、厳密に見るとラットの催奇形性試験、発生毒性試験がないよということになって、登録要件を満たさない話なんですね。チバガイギーの大分古い1979年のデータを見ると、75 mg/kg 体重/日の投与で母親に影響が出るというところで実験が行われているので、これは抄録なら入ってくるんでしょね。その手続もまだ残っているかもしれないんですけども、一応そのデータが示されているので、それを見る限りにおいてはラットについては催奇形性は消えた。

問題はウサギですね。恐らく追加資料の中でこの20 mg/kg 体重/日をトップドーズにして、ADIはそれで決めていいかは別としても、とりあえず提唱されるADIと比べた場合に十分に高い量で催奇形性がないんだからいいではないかというような、かなり強引な議論をしているんですけども、やはりハザードがきちんとつかまれていないというのは問題です。恐らく低いところで20 mg/kg 体重/日以下で催奇形性がないよというのは確かでしょうから、仮に高用量で催奇形性が認められたとしても、閾値があるという対応はできると思います。

ですから、そのデータが出てこないと判断は何ともできないという意味では、厳密に言うとならぬADIは決められないんですけども、恐らくその結果は予測する点では、今、私が言ったような、その20 mg/kg 体重/日以下で催奇形性はないだろうというところに落ちるだろうと。それからすると、とりあえずADIを決めるかという話にもなるんですけども、どちらがどうなるのか。その辺は私も判断がつかないので、事務局の方から解説してもらおうかなと思っています。

○ 都築課長補佐

ハザード・アイデンティフィケーションができていないところがある中で、数字としてADIを設定しても意味がないとは思いますが、事務局としてはやはり今までの議論をフラットに聞いていると、再試験をお願いするしかないのかなという感じはいたします。

それで再試験をお願いするやり方として、先ほど廣瀬先生からコメントの出し方をしっ

かり丁寧にという御指摘もありましたので、確認しておきたいんですけども、仮に再試験をお願いするときに、予備試験を行って、その予備試験の結果、20 mg/kg 体重/日をトップドーズとすることが妥当であるというような結論が出た場合には、本試験までは再提出を求めないという解釈でよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

今の御提案のとおりでよろしいかと思えます。ただし、20 mg/kg 体重/日よりも相当高いところまで投与可能であるということになれば、また本試験が必要になるかと思えます。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

投与可能でまかり間違って奇形が出てしまったということになれば、実験をやり直さなければならぬということですね。

○ 納屋座長

これは20 mg/kg 体重/日なんですね。幾らウサギが感受性が強いからといっても100 mg/kg 体重/日程度くらいは投与できるでしょうというのが通常の化合物ですね。ですから、100 mg/kg 体重/日程度でお母さんに体重増加抑制が出て、その結果として子どもに奇形が出るということがあっても、それはそれで納得はできる話なんです。

○ 鈴木調査会座長

20 mg/kg 体重/日のトップドーズが合理的に説明が付きますよという意味ですね。

○ 納屋座長

はい。そのときに20 mg/kg 体重/日をもう一回含めてもらって、高いところを押さえてもらって、20 mg/kg 体重/日で何も出ないということであれば、再現性も確認できると。ですから、まずは予備試験をやってみて、本当に最大耐量というのがどの程度にあったのかということですね。30 mg/kg 体重/日とか25 mg/kg 体重/日でも妊娠動物の妊娠の維持ができないとかいうことがあれば、それはとてもリーズナブルではあるかと思えますが、何せ予備試験のデータは出さないは、最高用量は低過ぎるはで、高いところで何か出ているのではないかというふうにも勘ぐりますので、ここは是非ともしっかりとしたデータを提供していただきたいと思えます。

○ 鈴木調査会座長

了解しました。

○ 納屋座長

ほかの先生方からコメントがございませんようでしたら、生殖のところはこれで一区切りにして次に進みたいと思えますけれども、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。それでは、次の説明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。ピロキロンについては表 8 に示されているような各種遺伝毒性試験が実施されております。本薬についてはすべての試験で陰性であるということで、遺伝毒性はないということが言えるかと思えます。

表 8 につきまして、本間先生から一部修文をいただいております。また、佐々木先生より 2 つ、追加資料要求事項が出されておまして、いずれも申請者から提出された回答については、太田先生から回答を了承するという旨の意見を賜っております。

代謝物 H 及び K につきましても、復帰突然変異試験が実施されておまして、いずれの代謝物についても結果は陰性というものでございました。

以上です。

○ 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、太田先生、本間先生、コメントをお願いできますでしょうか。

○ 太田専門委員

私の方からは特にありません。

○ 本間専門委員

私も特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 林専門委員

Ames 試験の方は、少なくとも 1 つの方は十分な試験がされていると思いますので、大丈夫だと思います。染色体異常試験の方は 1989 年ということで、当時のガイドラインはクリアーしています。ところが現行のガイドラインはクリアーしていないところがあって、観察細胞数が少ないという点があります。その辺はどうするかということなんですけれども、当時のガイドラインをクリアーしていて、GLP 試験なので、これは評価せざるを得ないのかなと思います。

この数値自身もあまり気に入った数字ではないんですけれども、24 時間の連続処理のところだけなんですけれども、細胞毒性がコントロールの 50% くらいまでは行っているというので、それなりの用量の試験がされたんだろうと思います。

その次の小核試験なんですけれども、これは用量不足のきらいはあるんですが、今の *in vitro* の染色体異常試験が陰性であったことを考える。もう一つは、用量設定の予備試験、抄録の T-81 ページにあるんですけれども、そこで 125 の 1 つ上の 200 というところで全例死亡が認められているので、その 125 をとったというのも仕方がないのかと思うんですけれども、マウスの LD₅₀ 並びにその更に上の 320 のところで死亡が認められていないというような、いろいろな不備はあります。

でも、今、言ったように *in vitro* のデータも勘案すると大丈夫なんだろうというようなところがございます。だから、これも全く問題がないとは言えないデータではあります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。例えば *in vivo* の小核試験をもう一回やり直せという必要はございませんでしょうか。

○ 林専門委員

先ほど言いましたように、*in vitro* の方で、これはデータはきれいではないんですけれども、一応ネガティブと評価できると思いますので、その意味からしては大丈夫かなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、これまで毒性のところは一応評価が進みましたので、最後の食品健康影響評価についての説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。参照に挙げた資料を用いまして、ピロキロンの食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットの動物代謝試験でピロキロンは、主として尿中に速やかに排泄されております。分布なんですけれども、肝臓で最も高く、次いで血中、肺、心臓というようなところで高い分布傾向が認められております。

水稻を使った植物代謝におきましては、主にピロキロンはピロリジン環の開裂及び環の水酸化によって代謝されておりました。また、残留性は低いというような結果となっております。代謝経路の下線部につきましては、臼井先生からいただいた修正案でございます。

残留試験の結果でございますが、玄米において示された最高値は最終散布 30 日後に収穫した試料の 0.03 mg/kg、また魚介類における最大推定残留値は 0.12 mg/kg でございました。各種毒性試験結果からピロキロンの投与によって認められた影響というのは、主に肝臓で認められております。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響。またラットのみ催奇形性はないということ。更に遺伝毒性は認められておりません。

ウサギにつきましては、現段階では投与量が低いということで、催奇形性の有無については判断することができておりません。

食品中の暴露評価対象物質については、ピロキロンと設定しております。この下線部 15～16 行目につきましては、石井先生より下のコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まず石井先生から御提案いただいたところの対象物質は親化合物に加えて主代謝物も必要ではないかという御提案がございますので、このところのコメントをまたお願いできますでしょうか。

○ 石井専門委員

実はこの代謝試験が残留試験より後で行われたというところがそもそも問題なんですけ

れども、もう一つは、登録内容と代謝試験が合っていないんです。どこが違うかというと、代謝試験は初期に処理をして、それで収穫期 130 日後の残留値を見ている。だけれども、実際の使い方は出穂前の 30 日から 5 日の間というのが収穫に近いところの使用方法なんです。そういう使い方の代謝試験をやられていない。

やられていないから、代謝物の種類はわかるんですけども、代謝物の相対的な量はわからない。そういう欠点があるんです。たまたま残留放射能の中の 10% を超える代謝物がこの 2 つの K とか H なんですけど、それをはかってきたんですけども、実はその使い方と代謝の試験が合っていないということになると、本当にそれだけでよかったのかという問題が一つある。

ですから、一応 2 つの代謝物についてはデータは出ているので、そこはそれでいいんですが、そこから辺りで、ではその 2 つだけを測っておけばよかったのかということ、それはわからないという話になってしまうんです。そういう意味で、代謝部を含めた残留規制対象物質の見直しは当然必要なんですが、その根拠になる作物残留試験も実際の登録に合わせて、代謝物はもういろいろとわかっているんですが、アイソトープを使う必要はないので、実際のサンプルで測ってもらった方がいいのではないかと私は思うんです。作物残留試験をもう一回やり直してもらった方がいいです。

そういう意味で、ここでは親化合物のほかに 2 つの H と K はある程度、親よりはかなり高く残りそうだというデータは出ているので、これは外すわけにはいきませんが、そのほかのものも含めて、やはり見直してもらいたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。動物体内運命試験のところではデータが不足していて、評価できないというコメントがございましたので、ADI を設定することが可能かどうかという観点につきまして、永田先生、細川先生、コメントをいただけますでしょうか。

○ 永田専門委員

私は自分のところだけ見て、ほかのところのコメントも見せてもらったんですけども、先ほどからお話があるように、とにかく内容が文章でかわってしまうという内容に見えるんです。そのときに最初に思ったのが、これはもう ADI は無理だというのが私の正直なコメントです。

○ 納屋座長

細川先生、いかがですか。

○ 細川専門委員

私も同意見です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。動物体内運命試験のデータからも ADI を求めるのは、まだ適切ではないという御意見をいただきました。植物代謝の面からももうちょっとデータが必要である、要求すべきであるという御意見でございます。

生殖に関しましては、ウサギの催奇形性データが評価できないので、ハザード評価ができていないということも申し添えます。生殖の観点からは ADI は求めるべきではないということも申し上げておきます。

そういうことを踏まえて、総合的な御議論をいただきたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

大変難しい弾が飛んできたと思うんですけども、基本的に我々としては、何でもって安全性を担保していくかということになると思います。そこで本当に ADI が 1 つの指標になるんだったら、それは信頼に足る ADI、第三者の評価に足り得る。これに尽きると思います。

その点で、一部のデータでやはり実験的にも何もやっていないのではないかという意見があったら、それはそのとおりに受け止めて、これは申請者の方とキャッチボールをした上で、改めて覚悟を持って決めていかなければならない問題だと思います。不安を持ったまま突っ走るとするのは、現時点では同意しかねます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。前回評価していただきました座長の三枝先生、コメントをいただけませんか。

○ 三枝専門参考人

根本的には川合先生と同じ意見なんですけれども、前は資料が足りないの科学的に評価できないということで、いろいろと追加をお願いしたんですけども、結果的には十分な追加資料はなかったということで、それで結論はある程度の評価をいただいた上で出した方がいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。林先生、コメントをお願いできませんでしょうか。

○ 林専門委員

私も今の三枝先生と同じで、やはりその追加すべきデータが出ていないで、説明だけでは完璧ではないし、先ほどの GLP の部分に関しても、あの辺については我々はもうちょっと慎重であるべきだと思いますし、やはりこの場であまり急いで ADI を決めるべきではないだろうなと思います。

○ 納屋座長

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

我々が議論すべきところというのは、やはりエビデンスベースですべきことだと思います。ですから、実際にデータが足りないわけで、それは 2007 年のときの議論から全然変わっていません。今回は多少議論をして、一部使えるものがあるとしても、今回のところは非常にクリアカットに足りない部分が明らかになったと思います。これは実際にちゃ

んとデータを出してもらった上で ADI を決めるべきだと。これがほとんど皆さんのコンセンサスだろうと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 廣瀬委員

試験の信頼性のことについて、2年間の慢性毒性／発がん性試験の結果を見ていて、1つ気づいたことがあるんですけども、農薬抄録の T-52 ページにラットの発がん性試験のデータがあって、その中で原発部位不明というところに中皮腫がありますね。中皮腫は雌の 600ppm で 1 例出ているのですが、次のピロキロンの追加資料要求事項に対する回答書の添付資料 3、緑色のシートのあるところですけども、これは個別別の表が出ています。

○ 都築課長補佐

すみません。回答資料 3 の添付資料ですか。

○ 廣瀬委員

回答資料 4 の添付資料です。1 枚のぺらぺらの紙で L-552 と書いてあります。その一番下の行に「Unidentifical site」と書いてあって、mesothelioma とありますね。この群を見ると、雄の 3,000 ppm になっているんです。先ほどの雌の 600ppm で見られているのとはデータが違っているんです。

ですから、この辺のことを考えると、2年間の試験のデータの信頼性が本当にあるのかどうか、非常に心配になってきますので、やはり申請者にこの腫瘍について、あるいは非腫瘍性病変について、すべて整理して、もう一回出してもらうように要求した方がいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。やはり非 GLP 試験でやってある試験だと、試験の信頼度にいろいろ問題があるというのが今、御指摘のとおりだろうと思います。性善説に立たないというところから GLP 制度が始まっておりますので、やはり GLP でやることは重要だということを認識させていただきました。御指摘のところも含めて、申請者に指摘事項として出していただきますようお願いいたします。

以上のことで、この剤の審議は尽くしたと思いますので、後は事務局の方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、本日いただきました事項等々をまとめたものを事務局の方で一度整理いたしまして、再度、先生方の方にメール等でお送りさせていただきます。修正等がございましたら、また御連絡いただければと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

では、ほんのわずかの時間、休憩をとらせていただきます。今の剤はいろいろと問題が

ありましたもので、長時間かかってしまいました。次の剤の時間が欲しいので、あの時計で8分くらいまでということで、どうぞよろしくお願いいたします。

(休憩)

○ 納屋座長

それでは、お約束の時間になりましたので、次の審議に入ります。農薬メトミノストロビンの食品健康影響評価について始めます。

経緯も含め、事務局より御説明いただきますようお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料3の3ページを御覧ください。メトミノストロビンは殺菌剤でございまして、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準の施行に伴い、また魚介類の基準値設定依頼を併せて2008年12月に厚生労働大臣より意見聴取されているところでございます。初回登録はここにありまして1998年でございました。

5ページをお願いいたします。ここに「7. 開発の経緯」がございまして、本剤は1989年に開発されましたストロビルリン系の殺菌剤でございまして、電子伝達系の阻害によって殺菌作用を示します。

6ページから「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」にまいります。各種運命試験は、メトミノストロビンのC=N結合の付いている方のフェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したものを採用しております。

申し訳ございません。表番号がずれておりましたのと、表の追加等がありましたので、番号を修正いたしました。

「1. 動物体内運命試験」でございまして、こちらですけれども、現在、動物体内運命試験について、記載順序をADMEの順に書くということで、試行錯誤しておりますので、この表題等が何回か変わっているんですけれども、御了承ください。

「(1) 吸収」でございまして。

「①吸収率」。胆汁中排泄試験から求められた結果より体内吸収率は95%と算出されております。

「②血中濃度推移」でございまして。低用量、高用量の単回投与と低用量の反復経口投与、静脈内投与で実施しております。腸肝循環の影響につきまして、細川先生から修文をいただいております。

結果は次表1のところに示してございまして、永田先生のコメントによってAUCの追加をしております。AUCを見ますと低用量の方では雌の方が数字が大きいという結果になっております。

「(2) 分布」でございまして。こちらにつきましては、低用量、高用量の単回経口投与、あるいは反復経口投与の分布試験でございまして。結果は表2の方に記載してございまして。

主要臓器を追記させていただきましたが、120時間後には肝臓、腎臓、雄の包皮腺、雌の陰核腺等に比較的残留濃度が高い分布が認められました。また、反復投与後の120時間

後と単回投与の 120 時間を比べた場合に、反復投与で 2~5 倍高かったということから、若干放射能の蓄積があるということが示されております。

先ほど事前の打ち合わせの際に、消化管の影響もこの剤の特徴として必要な内容になるので、消化管の残留分布についても若干追記の必要があるということをお鈴木先生の方からコメントをいただいておりますので、後ほど追記させていただきたいと思っております。

「(3) 代謝物同定・定量」でございます。尿、糞、肝臓、血漿、胆汁を用いて代謝物の同定・定量試験が実施されております。これは試験が結構複雑で、まとめた形で書いていたんですけども、やはりそれは不適切ということでコメントをいただきまして、表 3 の形で追記させていただきました。こちらを御覧いただきますと、尿中代謝物は極性代謝物がございました。単回の場合には C、E、G といったもののほとんどがグルクロン酸抱合体の形で検出されております。反復投与の場合は C、E といったもので、こちらは非抱合体でありました。

糞中の主要代謝物は N の抱合体、胆汁中の代謝物としましては C、D、E、J といったものの抱合体でございました。肝臓中では親化合物が主要代謝物でございました。血漿中では大部分が極性物質でございました。このことから、メトミノストロピンはラット体内ではフェニル基の酸化的水酸化と N メチル基の酸化的脱メチル化反応を受けて、グルクロン酸抱合体へと代謝されるものと考えられました。

11 ページの「(4) 排泄」試験でございます。

「①尿及び糞中排泄」でございます。こちらは結果を表 4 に示してございますけれども、雄では糞中が有意な排泄経路、雌では尿中が比較的高い排泄率を示す結果となっております。いずれにしても、投与 48 時間までに大部分が排泄されるという結果でございました。

この排泄量の合計について追記をすることで、永田先生からコメントをいただきましたので、追記させていただきました。

「②胆汁中排泄」試験でございます。こちらは結果を表 5 に示してございます。胆汁中の排泄がメインな代謝経路でございました。この胆汁中への排泄速度は、低用量では雌が雄に比べて早く、雌が投与後 0~1 時間で最大値を示しております。雄では遅れて投与後 2~4 時間で最大値を示す結果となっております。この点につきまして、細川先生の方からコメントをいただいております。

動物代謝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した。ここまでの部分に関しまして、細川先生、お願いいたします。

○ 細川専門委員

訂正があります。6 ページの「腸管循環」を「腸肝循環」に直してください。それから、最後にコメントが書いてあるんですが、AUC とか C_{max} 、 T_{max} と比べて、この胆汁中排泄だけ

が何かおかしい感じがするんですが、これがなぜこうなったのかという疑問を感じます。

○ 永田専門委員

経口投与した後、97%でしたから、もうほとんど吸収されますけれども、代謝は早くて、さっきの細川先生のコメントもありますけれども、抱合体で代謝されるということで、これは比較的その結果、毒性には結び付かない。代謝が早くて、薬剤としてはいいものかなということが考えられます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。細川先生、その疑問に感じていらっしゃるところがはっきりしないとまずいでしょうか。

○ 細川専門委員

特にまずいわけではないんですけれども、現象として何か不思議だなということです。

○ 納屋座長

先ほどの化合物のイメージが残ってしまっていて、またこれも何かお尋ねしなければいけないのかなという気がしてしまいましたので、お伺いした次第です。どうもありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。ないようでしたら、次の植物代謝の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

「2. 植物体内運命試験」でございます。石井先生、白井先生の方から修文をいただいております。水稻を用いまして、田面水に処理した試験を実施しております。玄米中の主成分は親化合物でございました。30% TRR 程度存在しました。処理 60 日後にオートラジオグラムで見たところ、玄米中ではぬか部分での分布が高いという結果でございました。玄米中の代謝物としましては、M、J、K、B といったものが検出されております。もみ殻、葉、茎の主要代謝物も親化合物でございました。

これらより推定しました主要代謝経路は、N-メチルアミドのメチル基の酸化による J の生成、更にホルムアルデヒドが脱離して K を生成する経路、M を生成する経路については反応様式は明らかではないが、こういった経路がございました。最終的には植物構成成分に取り込まれるものと推定されております。

代謝物 B につきましては、この異性化は水稻体内では代謝反応によるものではなく、光によって生じた反応であると考えられております。

13 ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」が実施されております。2 種類の土壌を用いまして、28 日間インキュベーションしております。この結果、非滅菌土壌では終了時に 80% 程度の放射能の残留が認められております。CO₂ としましては 17.6% 程度の発生が認められました。

滅菌土壌ではほとんど放射能が減衰していないという結果でございました。土壌中の主

要成分としましては、親化合物が認められております。分解物としましては、M、I、L、Bといったものが認められております。その結果から、半減期としまして 339 日～349 日と算出されております。

この滅菌土壌、非滅菌土壌の結果から、分解には土壌微生物が関与しているということが考察されております。

「(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」でございます。軽埴土を用いまして、364 日間のインキュベートをして実施しております。終了時には 91.1% TAR の残留が認められました。CO₂ が 5% 程度発生しております。こちらにつきましても主要化合物は親化合物でございます。

「(3) 好氣的土壌中運命試験」でございます。同じく 364 日間のインキュベートをして、実施しております。こちらにつきましても、終了時に 56.4% TAR まで検出されております。CO₂ が 30% 程度発生いたしました。主要成分につきましても、こちらにも親化合物でございます。

以上の結果を受けまして、土壌におけるメトミノストロピンはフェニル基の酸化的水酸化と分解物 M を生成する系が主要な分解経路であり、最終的には CO₂ や土壌結合物質に変換されるものと推定されました。

「(4) 土壌吸着試験」でございます。4 種類の土壌を用いまして、試験が実施されております。有機炭素含有率より補正した吸着係数は 62～86 ということで、あまり吸着しないという結果でございます。また、吸着したうちの 32.4～41.9% 程度が脱着するという試験が実施されております。

15 ページの「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。3 種類の緩衝液を用いて試験を実施しておりまして、いずれの緩衝液中においてもほとんど分解せず、安定でございます。

「(2) 水中光分解試験①」でございます。滅菌蒸留水と自然水を用いて試験が実施されておりまして、それぞれの推定半減期は滅菌蒸留水で 46 時間、自然水で 39 時間でございます。いずれの試験水においても親化合物は経時的に減少して、B はどの時間でも親化合物の約 4～5% の生成が見られるという結果でございます。

「(3) 水中光分解試験②」でございます。こちらの試験方法について、石井先生の方から修文をいただいております。高圧水銀灯を照射する試験と太陽光を照射する試験が実施されております。各種の分解物の残存率につきましては、表 7 に示したとおりでございます。

16 ページの「(4) 水中運命試験③」でございます。滅菌自然水を用いて試験が実施されております。こちらでもメトミノストロピン親化合物は経時的に減衰しております。処理 9 日後には検出されないという結果でございます。分解物としましては、T、R といったものが認められております。

この結果から、推定半減期としましては滅菌自然水において、全体を換算で 5.89 日、滅

菌蒸留水では 29.7 日という結果でございました。

「5. 土壌残留試験」でございます。表 8 の方に結果を示しておりますけれども、メトミノストロピンと分解物 B を合算した形で推定半減期が算出されておりました、圃場条件では長い場合でも 14 日程度という半減期でございました。

17 ページ「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。玄米における最高値としましては、38 日後の 0.18、B の最高値としまして散布 35~60 日後に 0.02 未満という結果でございました。そのほか代謝物 J、K、M といったものが測られておりました、それぞれここに示したような数値になっております。

当初 2 回散布をしたものの数字を拾っております、白井先生の方から数値を訂正いただいております。

稲わらについての最高値も白井先生の方から修文をいただいたんですけれども、最高値として 45 日後の 2.7 mg/kg、B につきましては 45 日後に 0.1 mg/kg という結果でございました。代謝物につきましても、それぞれここに掲げたような残留が認められました。

「(2) 魚介における最大推定残留値」でございます。水産 PEC 2.0 μ g/L、BCF は 22、こちらは計算値でございますが、そこから求めました最大推定残留値は 0.22 mg/kg でございました。

「7. 乳汁移行試験」でございます。ホルスタインを用いまして、7 日間のカプセル投与で試験が実施されております。メトミノストロピンと代謝物 B につきまして分析しております、いずれも定量限界未満という結果でございました。

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。ここまでの試験に関しまして、石井先生、白井先生、補足説明等はございましたら、よろしくお願ひいたします。

○ 石井専門委員

特に問題を感じないんですけれども、この場合は前のものと違って代謝物を結構、生成量としては親化合物の 10 分の 1 レベルなんですけれども、一応測定をしているということで、採用するかしないかは管理上の問題としか、データは一応出ていますので、特に私のほうからはコメントはありません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。白井先生、よろしくお願ひします。

○ 白井専門委員

私の方も特にはなかったんですが、ちょっとだけ数値を追加させていただきました。それと、先ほど話されましたけれども、作物残留試験が 2 回散布の結果、農薬抄録の方には出ていたんですけれども、これは 1 回散布ということで、表 3 ですから 1 回だけということです。

稲わらについての記載も他の薬剤であったように思いましたので、載せたらよろしいのではないかと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それぞれコメントをいただいていますので、それ併せて対応をよろしく申し上げます。

それでは、一般薬理試験以降の紹介をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

17 ページ「8. 一般薬理試験」でございます。結果は表 9 の方に示したとおりでございますけれども、一部死亡等が認められております。比較的作用も認められているという結果でございます。骨格筋、血液系のみ影響が認められておりませんでした。

19 ページの「9. 急性毒性試験」の結果でございます。原体につきまして、表 10、代謝物、原体混在物につきまして表 11 に示してございます。経口投与の試験から LD₅₀ は 700 mg/kg 体重程度という結果が出ております。

その他、経皮吸入等は特段問題のある数字ではございません。代謝物 B、M につきましても、いずれも大きな数字になっております。混在物 3 種類につきましても、比較的大きな数字となっております。

こちらにつきましては、三枝先生の方から、混在物の組成がわかれば追記することということでコメントをいただいております。一番後ろの方の 39 ページの方に構造式を追記したんですけれども、原体混在物ⅡとⅢの化学名が入れ替わっております。失礼しました。

ただ、この原体混在物の化学名につきましては、最終的に企業秘密に該当するということから、幹事会の資料では非公開になりますので、削除するという取扱いにさせていただきますと思います。

20 ページに戻りまして「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼・皮膚に対する刺激性については、原体に関する知見はございません。製剤の試験の方はかなりたくさんやられています。農水のガイドラインの要求事項としましては、読み上げさせていただきますと、被験物質としましてはそれぞれ刺激性試験につきましては被験物質製剤。ただし、製剤での実施が困難な場合には原体というような形で求められておりますので、これはそのとおり試験が実施されたという結果でございます。

感作性につきましては、Maximization 法が実施されて、結果は陰性でございました。

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、確認等が必要でしたらよろしくをお願いいたします。

○ 山手専門委員

今、言われた点ですけれども、眼と皮膚に対する刺激性は結局、「参照した資料に記載

がなかった」という表現で、何か誤解を招くような気がするんですけども、今、言われましたように、ガイドラインでは製剤と原体の関係で、どうしても必要だというわけではないですね。

○ 高橋評価専門官

記載そのものを切ってしまった方がよろしいですか。

○ 山手専門委員

必要ないでしたら、その方がいいと思うんです。要するにこれは申請者がデータの記載を忘れたのか、あるいは実施していなかったのか全くわからないので、表現を工夫していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

あるかどうか確認をした上で、もしあれば後で追加して、もし無いようであれば、現在、原体での刺激性を要求しておりませんので、そこは書きぶりを考えたいと思います。

○ 山手専門委員

そうしていただければと思います。

○ 納屋座長

それでは、データの有無の確認をよろしくお願いいたします。

三枝先生から原体混在物の組成についてというお話がございましたが、一応ここでは出すけれども、次の幹事会に回るときには削除になりますということで、よろしゅうございますでしょうか。

それ以外にございませんようでしたら、亜急性毒性試験の方に移りたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。それでは、お願いします。

○ 高橋評価専門官

21 ページの「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。結果は表 12 に示してございます。こちらは先ほども議論があったかなと思うんですけども、AST、ALT、ALP についての低下が認められました。こちらにつきましては後ほど御説明いたします *in vitro* のメカニズム試験を実施しておりまして、毒性学的意義は低いというような考察がされております。

盲腸の拡張につきましては、三枝先生、山手先生の方から記載すべきというコメントをいただきまして、本文中の方に追記させていただきました。拡張が見られたんだけど、病理では異常が認められませんでした。この原因として、「腸内細菌叢の変動に関連する変化と考えられ、休薬により消失した。」という部分を追記いたしました。

結果としましては、2,500ppm 以上の投与群で肝臓等への影響が認められましたので、無毒性量としましては雌雄とも 50ppm でございます。

次のところ、川合先生の方から本剤は腎臓にも影響があるということで、この点は無視できないというコメントをいただいております。こちらなんですけれども、抄録の安全性

の考察という部分が抄録の前に添付されているんですけども、そちらの6ページで、2年の併合の試験のところになるんですが、主要な非腫瘍性病変というところの二つめのパラグラフのところで、腎に対する影響は一応本剤の影響と認めた上で考察をされているようなので、これで十分かどうかは、また後ほど御議論をいただきたいと思います。

22ページの「(2) 90日亜急性毒性試験(マウス)」でございます。結果は表13に示してございますとおり、マウスでは肝臓への影響が主な所見でございました。無毒性量は雌雄とも300ppmという結果でございました。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらは結果につきましては表14の方に示してございます。イヌにつきましても肝臓への影響が主な毒性でございました。無毒性量は雌雄とも3 mg/kg体重/日であると考えられました。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まずラットの90日間の試験につきましては、山手先生、三枝先生からのコメントで反映されている部分があるのと、川合先生から御指摘いただいた腎臓への影響に対しての申請者のコメントですね。この回答でよろしゅうございますでしょうか。

○ 川合専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 山手専門委員

盲腸の拡張に関しましては、三枝先生も御指摘されたように、やはり腸内細菌の影響があつて、盲腸にばんばんにガスがたまるというのがあり、組織学的変化がなくてもなりますので、この追記していただいた記載でいいと思います。

もう一点、表12なんですけれども、指摘し忘れたんですが、10,000 ppmの腎の「赤血球円柱」、「硝子円柱」の「柱」が抜けておりますので、修正だけお願いします。

以上です。

○ 納屋座長

お願いいたします。

○ 川合専門委員

つまり消化管の変化というのは、この手の化合物では当然あつてしかるべきだという前提に立って評価すべきだと思います。恐らく類似の薬を調べた場合でも同じような作用で、何らかの形で消化管に変化はあると思います。

○ 納屋座長

本間先生、お願いいたします。

○ 本間委員

簡単なことですが、表 12 でありまして、雄と雌で一番上の記述ですけれども、摂餌効率と体重増加の抑制というのがありますけれども、これは体重増加の抑制というのは、この剤を加えていないコントロールと比べて、ほとんどが下がったということですね。雄の側の摂餌効率というのは、例えば 1g を食べて何 g の体重増加があったという割合を言って、その割合が違っているという意味になりましょうか。

○ 納屋座長

ありがとうございます。摂餌効率の低下というのは多分、餌は食べているけれども、それに見合った分だけの体重の伸びがないというイメージだと思います。雌の方の体重増加抑制というのは、摂餌量との関連性を全然考えずに、体重の増加量が対象群と比べてどうだったかという形で見ているものだと思います。

○ 本間委員

非常に極端な言い方になりますけれども、もし例えば、この材料がにおいを持つ成分で、いわゆる合成過程でそのにおいがくっ付いていて、それを動物が敏感にかぎとって、餌を食べなくなるというようなことはあり得るのかなと思いました。ただし、ほかの症状もいろいろ出ておりますから、その可能性は少ないかなと思ったんですが、栄養の実験をやったときに、その剤の影響ではなくて、その付着したものの影響で餌を食べなくなるということがよくありましたもので、それを質問させていただきました。ありがとうございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。恐らく餌の中の味の問題で食べなくなるとしますと 2,500ppm くらいの濃度ですと、そういうことが多分あってもおかしくないと思います。このデータを見ますと 5,000ppm からは摂餌量の低下、摂餌効率の低下傾向というのが出ておまして、10,000ppm ではそれに加えて体重の差がある。これは雌ではこういうふうなことが出ているということだろうと思います。ですから、餌に味があって、動物の嗜好に影響してということは、今回のケースではあまりないのかなという印象は持っております。

今、毒性を専門としない座長が勝手に解釈をしてしまいました。鈴木先生、もしも間違っているようでしたら訂正をお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

そんな何でもかんでもわかるわけではないです。味のことはわからない。においのことはもしかすると多少蒸気圧みたいなものと関係するのかなと思うんだけど、これが 10^{-5} Pa くらいだから、あまり蒸発してこない。

そういうようなところからすると、それでもにおいの話は微量でも受容体にくっ付いてしまえば話は別なので、これは正直言ってわかりません。摂食抑制のところは実はあまり議論したくないんです。本当のことを言うと、どこに効いているのかというのがわからないではないですか。その辺りは今後の問題になるのかなとは思っています。もしかすると神経毒性だったりしてという話になると、すごくややこしいでしょう。今のところはわからない。すみません。

○ 納屋座長

私はここを今、拝見して、本間先生の御指摘のところでは気になったんですが、雄の 10,000ppm では食事効率が低下しているということでは、体重増加抑制も並行して見られるはずではないかと思うんですが、そのような記載は雄にはないんですね。

○ 高橋評価専門官

有意差が付いていないです。

○ 納屋座長

わかりました。統計学的な有意差がなかったということであれば、よく理解できます。どうもありがとうございます。

それでは、今の 90 日のラットの亜急性毒性試験に関しましては、よろしゅうございますでしょうか。ほかのマウスの試験とイヌの試験につきまして、コメントがありましたら、どうぞよろしく願いいたします。

ないようですので、長期の試験の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

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。ビーグル犬を用いまして、カプセル投与で試験が実施されております。結果は表 15 の方に記載しております。こちら肝臓への影響等が認められております。30ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められておりますので、無毒性量としましては雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。こちらにつきましても AST、ALT、ALP の低下が認められておりますが、先ほどと同じような考察をしてございます。

350ppm 投与群の雄におきまして、肝細胞腺腫と LGL 白血病の増加が認められました。こちらにつきましてもメカニズム試験をこの説明の後にさせていただきたいと思っております。

非腫瘍性病変につきましても、表 16、腫瘍性病変につきましても表 17 にまとめさせていただいております。ラットにつきましてもやはり腎、肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては、雌雄とも 35ppm という結果でございました。

25 ページ「(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)」でございます。マウスにつきましても腫瘍性病変の発生増加は認められませんでした。非腫瘍性病変につきましても、表 18 に記載しております。肝臓への影響が認められておりまして、無毒性量としましては 30ppm という結果でございました。こちらの 3,000ppm で認められました肝の斑点増加という所見につきましても、山手先生の方から、どのような病変であるのかというコメントをいただいております。

メカニズム試験の方を併せて説明させていただきたいと思っております。29 ページの「15. その他の試験」でございます。こちらにつきましても、三枝先生の方から、肝発がん LGL 白血病のメカニズム試験につきましても、プロモーションという言葉を使って促進作用とい

う言葉を使ったり、言葉が統一されておりませんでしたので、プロモーションという言葉で統一させていただきました。

「(1) ラットを用いた肝発がん中期プロモーション作用に関する試験」でございます。ラットを用いまして、この表 22 に示したような試験設計で試験が実施されております。

この結果を受けまして、30 ページに結果が出ているんですけども、肝発がんのプロモーション作用を示すことが明らかとなりました。ただし、この程度は弱いものであると考察されております。

「(12) ラット肝薬物酵素代謝誘導作用に関する試験」でございます。混餌投与しまして、薬物代謝酵素誘導作用について見当がされております。

細川先生の方から修文をいただいております。投与によりシトクロムの P450 及び薬物代謝酵素誘導が認められたという結果でございます。酵素誘導に関する無毒性量としましては、35 ppm という結果でございます。

「(3) ラットを用いた LGL 白血病プロモーション作用に関する試験」でございます。こちら表 25 に示したような試験設計で試験が実施されております。この試験の結果では、いずれの群でも LGL 白血病の発生は認められなかった。悪性リンパ腫及び白血病に対するプロモーション作用はない。この結果を持って考察がされております。

こちらにつきまして、山手先生の方から、この試験で発がん性プロモーション作用について評価が可能かどうかというコメントをいただいているところでございます。

「(4) 血漿中 AST、ALT および ALP の活性の及ぼす影響につきまして、*in vitro* で試験が実施されております。

90 日間の亜急性さしけと併合試験のラットの影響で、ラットでは影響が見られて、イヌでなかったということから、メトミノストロビンと代謝物 C、D、G、J、N といったものをラットとイヌの血漿に添加して、その直接的な影響を調べております。

その結果、血漿中の酵素に対して直接的な活性阻害作用を示す可能性は極めて低いと考察されております。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御討議をお願いします。

まず、川合先生からお願いできますでしょうか。

○ 山手専門委員

特段大きな問題はありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。山手先生。

○ 山手専門委員

私の方は、ラットの併合試験については、LGL 白血病のコメント以外は特にありません。これも後で説明をさせていただきます。

マウスの方の発がん性試験で、肝の斑点増加というのが所見でとられているんですけども、こういう病変があった場合、組織学的にどういう病変を反映するのか。ある程度想像は付くんですけども、多分、単細胞壊死とか肝細胞の腫大が相まって、斑点状に見えたのかなという想像はできるんですが、これをこの委員会できちんと、どういうものを反映しているかという説明が難しいのであれば、これはとってもしいいかなというのが私の意見です。あるいは申請者に問い合わせ、もし何かわかれば、それを記録として残すか。私としては、今日はこれはもうとってもしいいかなという意見です。

それと LGL 白血病のプロモーション作用の試験なんですけれども、今日配っていただいた私のコメントに書いてあるんですけど、要するに ENU 誘発のリンパ腫というのは基本的に T リンパ球の腫瘍であって、LGL というのは NK、ナチュラルキラー由来で、確かにリンパ球に近い性格はあるんですけども、機能的にも細胞表面のレセプターなども大きく違うと私は思うんです。

これが ENU 誘発試験でプロモーションが評価できるというのは、疑問だなというのがあります。もし可能であるならば、ある程度サイエンティフィックな論文として、この LGL 白血病を評価する上で、この ENU 処置でそれができるという論文でもあれば、提出していただきたいというのが私の意見です。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。三枝先生、何かほかの観点からでもよろしゅうございますか。

○ 三枝専門参考人

はい。

○ 納屋座長

それでは、31 ページの (3) のこの試験が果たしてプロモーション作用を見る検出系として妥当だったのかという御質問がありましたが、いかがいたしましょうか。確かに陽性対照物質も置いていなくて、ここをやれば必ず腫瘍性の前がん状態のようなものが出てくるとかいうことも示されているわけではないんですが、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

ENU は私は三十数年前に扱ったことがあって、非常に懐かしく思ったんですけども、ENU の白血病はかなりストレインディファレンスがあって、F344 ラットではたしかリンパ球系の白血病ができたと思います。

この試験で果たしてイニシエーションが起こっているかどうかということは、結局 ENU 単独の処置で全くこの LGL 白血病が発生していないということを考えると、これでイニシエーションが起こっているという証拠は全くありませんので、私としてもこの試験の意味づけはかなり難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。今のお話を伺いますと、こういう検討は行われたけれども、これから何とも言えないというふうに考えざるを得ないのかもしれない。

林先生、いかがでしょうか。何かサジェスチョンをいただけませんかでしょうか。

○ 林専門委員

試験は後で出てくるんでしょうけれども、遺伝毒性の方は何もないので、どういうふうな説明をするのかなと思って、この文章だけを見てで、そうかと思ったんですけども、聞くと確かに何かおかしいですね。

○ 山手専門委員

もう一つの方としては、この委員会として今日 ADI を設定できると思うんですけども、この試験の評価を省くかですね。我々が科学的に評価できないと判断するんだったら、もう載せないか。あるいはまだ余裕があるんだったら、メーカーの方にサイエンティフィックなペーパーがあるなら出してくれということ。

もう一つ、この LGL 白血病というのは Fischer ラットですので、細胞株は移植系があるんですね。これを移植して、むしろこの剤を投与して、プロモーションがあるかどうかを見た方がより評価できるのではないかと思いますけれども、そこら辺はサジェスチョンを明確にすると。それで ADI は設定しておく。この評価というのは削除した方がいいかなというのが私の意見です。

○ 川合専門委員

むしろこれは山手先生の御意見の中でもあったんですけども、こうした実験のデザインと妥当性について、やはりコメントをちゃんともらっておいた方がいいだろうと思います。中途半端に載せないようにするとか載せるとかいう話をやるより、どういう考え方あるいは報告に基づいて、こういうデザインが行われたかという、そこら辺の骨格だけきちんとつかまえておけば、その結果としてこの評価書に載せるか載せないかは自然に決まることだと思います。

○ 納屋座長

都築さん、今の川合先生のコメントなんですが、メーカーサイドにこれを伝えるということは可能なんでしょうか。

○ 都築課長補佐

可能です。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。

○ 都築課長補佐

LGL 白血病のそもそもの重さなんですけれども、以前、別の剤で LGL 白血病が出たときには、ヒトへの外挿性でそれほど重要ではないというような御評価をいただいたこともあったんですが、もし深刻な病変であれば、メカニズム試験が不十分であれば ADI を決めな

いという選択肢もあるかと思うんですが、その点のコメントをいただきたいです。

○ 山手専門委員

私は要らないと思います。これは Fischer ラットですので、この発生頻度は背景データの範囲内に十分入っていると思います。むしろ (3) の試験をされたというのがあるので、それで私はコメントをしたままでです。そういう意味では (3) の試験をされなくて、背景データの範囲内であったとか、あるいは用量相関性がなかったとか、そこら辺がきちんと書かれておけば、私はこれは問題ない腫瘍だと判断します。

○ 納屋座長

今、山手先生からとてもいい解決策を提案いただきましたが、それで御同意いただけるようであれば、そのようにしたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

試験デザインのことについては、不適切であったということを伝えるにとどめるということでもよろしいですか。

○ 山手専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

これは載せるんですか。

○ 山手専門委員

私は削った方がいいと思います。

○ 廣瀬委員

載せておいて、ここで LGL 白血病プロモーション作用がないなんて言うと、これは誤解を与えます。

○ 納屋座長

それでは、御提案のようにお願いいたします。発がん性試験のところ、鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

たたき台の 30 ページで (2) です。ラットの肝臓の薬物代謝酵素誘導の実験があるんですが、抄録の方にもそう書いてはあるんですけども、23~24 行目のところで、無毒性量が 35ppm となっているんですけども、酵素誘導の話だけで毒性かどうかというのは判断しにくいので、これは無影響量に直した方がよいのではないかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。あるいはそこは記載しないという手もあろうかとは思いますが、それも含めて御議論をいただければと思います。代謝の観点から永田先生、細川先生、コメントをいただけませんか。

○ 永田専門委員

私の意見としては、今お話があったように、誘導があるからといってすぐに毒性に結び

付くわけではないんですね。入れるのであれば無影響量という形が一番妥当かと思えます。

○ 納屋座長

毒性の先生方、御意見はいかがでしょうか。無影響量でよろしゅうございますか。

○ 山手専門委員

はい。

○ 納屋座長

ということであれば、ここは無毒性量ではなくて、無影響量ということで記載をしていただくということでお願いをいたします。

ほかにはございませんでしょうか。ないようですので、次の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

26 ページの「13. 生殖発生毒性試験」でございます。納屋先生の方から修文をいただいております。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。結果は表 19 に示してございます。こちらは修文いただいているんですけども、性周期の乱れが 3,000ppm で見られております。F_{2a} 離乳時での F₁ 親動物の性周期再開が 3,000ppm で遅延した。しかしながら、交尾、受胎、出産、児の生後発達などの繁殖能の指標には差は認められなかったというのを追記してございます。

そのほか、親動物につきましては、腎臓、肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては、雄の方で 30ppm、雌で 300ppm、児動物は雌雄とも 300ppm という結果でございました。繁殖能に対しては影響は認められないという結論を記載してございます。

27 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物の方では最高用量で死亡、体重抑制等が認められております。75 mg/kg 体重/日以上で肝臓への影響等が認められております。児動物の方への影響は認められておりません。

この結果から、母動物で無毒性量は 25 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 225 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられました。催奇形性は認められないという結果でございました。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらにつきましては、母動物において、最高用量で体重への影響、中間用量でも体重減少が認められております。胎児につきましては、750 mg/kg 体重/日の投与群で過剰肋骨の発生が増加しております。

この点について、納屋先生の方から、これから先については申請者の見解であり、特に記載すべきではないということで修文をいただいております。これらの結果を受けまして、750 mg/kg 体重/日の骨格異常に関する考察としましては、この過剰肋骨発生がありましたけれども、外表異常、骨格異常、内臓異常の発現増加はないことから、過剰肋骨は催奇形性作用を示唆する所見ではないと考えられたという考察を追記いただいております。

これを受けまして、無毒性量としましては、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では 150 mg/kg 体重/日であると考えられました。先ほどの修文を受けまして、「この催奇形性は」

という一文を削除しております。ここを削除する代わりに後ろの食品健康影響評価の方に考察を追記しております。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。生殖毒性ですので、私から説明をさせていただきます。

まず最初の2世代繁殖試験では、途中の検査段階でF₁の性周期再開が遅れたということがあったので、それが果たして繁殖能に影響するかどうかというところがポイントだろうということで、そのことがわかるような記載に修正をさせていただいております。結果として、繁殖能に対する影響はないということがこの試験の結論であります。

ラットの発生毒性試験に関しましては、特にコメントはありません。

ウサギの発生毒性試験につきましては、大胆な書きぶりがあったので、そこは削除をした方がいいだろうと。申請者の見解であって、食品安全委員会の見解ではないですよということで、削除しております。

骨格変位が出ておりますので、この部分では催奇性がないと書かないようにしようねという取組みがございますので、骨格変位の増加はあるけれども、骨格異常だとかその他の催奇性の指標に対する変動はありませんという書き方に変えさせていただいております。以上です。

鈴木先生、補足説明をお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

追加することはありません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。先生方から特に生殖のところでは御質問がなければ、次に進みたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、遺伝毒性の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

28ページ「14. 遺伝毒性試験」でございます。太田先生、本間先生の方から修正いただいております。表20の方に原体の方の結果を示しております。結果はすべて陰性でありました。

続きまして、表21の方に代謝物Bと混在物I、II、IIIのAmes試験の結果を記載してございます。こちらにつきましても、いずれも陰性の結果でございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。太田先生、本間先生、コメントはございますか。

○ 太田専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 林専門委員

内容的には問題ないんですけども、抄録の毒-119の表の右上の項目が両方とも「ギャップを含む」になっているので、これは右の方が「ギャップを除く」だと思います。今、見ていた気が付きました。

○ 納屋座長

高橋さん、御指摘のところはよろしゅうございますか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 納屋座長

それでは、対応の方をよろしくお願いいたします。

これで毒性関係に関しましては、すべて終わりということでもよろしいでしょうか。メカニズムが少し残っていますか。それでは、よろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

「15. その他の試験」でございます。

32ページの「(6) 甲状腺ホルモン及び UDPGT 活性に及ぼす影響」でございます。これはラットの亜急性のときに説明すればよかったのかもしれないんですけども、ラットの亜急性試験で甲状腺濾胞肥大が見られたということで、この試験が実施されております。

川合先生の方から修文をいただいているんですけども、結果は表 27 に示してございます。3,500ppm で甲状腺の絶対重量、比重量、肝重量。甲状腺ホルモン等の増加が認められております。

この結果から、UDPGT の誘導により血清甲状腺ホルモン濃度の減少及び代償性の TSH 分泌亢進をもたらし、こちらは機能亢進という言葉の使い方について、川合先生から修文をいただきまして、ろ胞上皮細胞の肥大や重量の増加と修正させていただきました。こういったものが認められました。

「(7) 免疫毒性試験」でございます。ラットを用いて4週間の混餌で試験が実施されております。結果としましては、免疫毒性は陰性という結果でございました。

「(8) 解毒試験(ウサギ)」が実施されております。この表 28 に示すような何種類かの薬剤を用いて試験が実施されているんですけども、明確な効果あまり見られていないんですが、結論としましては呼吸停止と脳波の平坦化が見られた例に対しては、人工呼吸と呼吸促進剤の注射を行うことにより、改善効果が認められた。中毒症状に対しては活性炭、D-ソルビトール液、塩酸ロベリンの投与、人工呼吸の組み合わせが解毒治療効果があるという結論でございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御討議をお願いしたいと思いま

す。いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

1点事務局に確認しておきたいんですけれども、先ほど LGL の白血病のところ、(3) は削除ということを行いました。そのときに LGL の発生が実際にこの剤の発がん性と関係ないですよという文章をどこかに加えておかないといけないというのがわかりました。ですから、このたたき台の 24 ページのところに「肝細胞腺腫、顆粒性大リンパ球 (LGL) 白血病の増加が認められた」とありますが、農薬抄録の毒性の 56 ページに申請者が書いているんですけれども、「F344 ラットに自然発生する LGL 白血病が増加した」「ほかのタイプの白血病は認められていない」「用量依存性発生の相違もない」ここまで書いていただいて、次の 57 ページの 6 行目、「この腫瘍の発生率の範囲内であった」というところをうまい具合に入れておいた方がいいのではないかと思いますので、よろしく願います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今の部分は山手先生にもまた文案を確認していただきながら、進めていただければと思います。どうぞよろしく願います。

そのほかにはよろしゅうございますでしょうか。

○ 永田専門委員

1点ちょっと私の認識不足かもしれないんですけれども、今の 32 ページの甲状腺ホルモンですね。確かに毒性のところ、甲状腺の肥大と書いてあって、その追加で UDPGT に誘導されるであろうということで、それで考察でこういう結果になったということなんですけれども、実際に TSH、甲状腺ホルモンの濃度は測られているのでしょうか。もし測れるのであれば、その辺のところは低下しているのがわかるので、もしあればそのところに入れるのがこの結果を支持するという意味では重要ではないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

今の御指摘の箇所のところ、TSH のデータがあるかどうかということで、あるということですので、それを確認していただいて。

○ 鈴木調査会座長

抄録の 157 ページのところに TSH の測定値が出ております。それによると、どこになるのかな。雌で 10,000ppm で高くなっている。

○ 川合専門委員

一応は測っているみたいですから、一つの答えにはなると思います。ここで私のコメントなんですけれども、農薬抄録の方も間違っていますので、御確認ください。

○ 納屋座長

それでは、御指摘のところの対応をよろしく願います。おわかりいただけましたでしょうか。

○ 高橋評価専門官

TSH なんですからけれども、表 27 の 10,000ppm の雌のところは T_3 の低値と TSH の高値が入っているんですけども、それ以外に考察。

○ 永田専門委員

評価書のところですね。ここしか見なかったんですけども、結果的に評価書のところに減った、増えたということを加えた方が、例えば表 13 とか 12 ですね。この辺のところの結果にもしそこら辺で値があれば、入れた方がいいのかなと思ったんですけども、別に表がありましたね。

○ 高橋評価専門官

亜急性試験の方ということですか。

○ 永田専門委員

亜急性でなくてもいいんですが、要するに 1 つの表なりどこかに入れた方がいいのではないかと思うんです。

○ 高橋評価専門官

確認して、あるものについては追記するようにしたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、よろしくお願ひいたします。どうぞ。

○ 細川専門委員

コメントなんですけれども、UDPGT は最近、ジーンシンボルが UGT になったので、一般的に UGT という表現をされていまして、P450 も一般的にはジーンシンボルで CYP となっているので、もしあれでしたら、これから先、この委員会で略語は全部統一した方がいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。細川先生から事務局にメールか何かで今のを書いた形でお送りいただくのが間違いないと思いますので、恐れ入りますが、どうぞよろしくお願ひいたします。

そのほかにございませんでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に入ってよろしゅうございますでしょうか。では、お願ひいたします。

○ 高橋評価専門官

35 ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。参照に掲げた資料を用いて、農薬メトミノストロピンの食品健康影響評価を実施いたしました。

本剤は、動物体内運命試験におきまして、約 95% が体内に吸収されるという結果でした。投与後 48 時間までにほとんどが排泄されております。水稻を用いた植物体内運命試験の結果、主要代謝経路は側鎖の水酸化と N-脱メチル化反応と考えられた。白井先生の方から修文をいただいております。しかしながら、可食部への移行はわずかでございました。

水稻を用いた作物残留試験の結果、玄米における最高値は散布 38 日後の 0.18 mg/kg 体重/日という結果でございました。先ほどの作残試験の本文中の修文に伴って、こちらも白井先生の方から修文をいただいております。

魚介類における最大推定残留値は、0.22 mg/kg でございました。

各種毒性試験の結果から、メトミノストロビン投与による影響は、主に肝臓及び腎臓ということで、川合先生から修文をいただいているところなんですけれども、認められました。

神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、LGL 白血病について若干修文をする必要があると思うんですけれども、現在のところは評価に当たり、閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

発生毒性試験につきまして、ウサギでは骨格変異の増加が認められたが、その他骨格異常、外表異常、内臓異常の発現は認められなかった。ラットにつきましては胎児に影響は認められなかったということから、メトミノストロビンに催奇形性はないという一文を追記しております。

各種試験の結果から、食品中の暴露対象化合物をメトミノストロビンと設定しております。

無毒性量につきましては、表 29 の方に記載させていただいております。無毒性量としまして、最小値でございますけれども、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌の 1.6 mg/kg 体重/日というのが最小の値となっております。

したがって、こちらの値を用いまして、安全係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日を ADI として提案させていただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分の記載内容につきまして、コメントをいただければと思いますが、御意見はございませんでしょうか。どうぞよろしく申し上げます。

○ 鈴木調査会座長

全体としてはこれでいいかなと思っはいるんですけれども、35 ページの食品健康影響評価の 18~19 行目のところで、主な影響が肝臓と腎臓ということになっていて、これもその点はいいんですが、もう一つ、赤血球に対する影響というのを付け加えた方がよいと思います。

これはラット、マウス、イヌでいずれも高用量で貧血が認められるんですけれども、ストロビン系の薬物については貧血というのが共通の機序で認められる。つまり鉄欠乏性の貧血が起こるという話があります。

もう一つ、これは関係はないんですが、ストロビン系の農薬の中で、十二指腸に腫瘍が

出るものと出ないものがある、今回この剤は出ていません。十二指腸に腫瘍が出る場合というのは、今、申し上げた鉄欠乏に起因するということが、例えばオリサストロビンとかピラクロストロビンなどで作用機序までわかっていることがありまして、恐らく共通する部分、十二指腸の鉄吸収部の鉄吸収に関わる担体がうまく機能しなくなるために、細かい機序はわかりませんが、どうも細胞増殖系が活性化して腫瘍が出るという機序がございます。

今回のそれはそれらと比べますと、貧血の度合いがやはり低い。高用量でも比較的、貧血の場合は94%とか96%くらいですので、十二指腸でがんが出なくても不思議はないかなと。これはよけいなことでしたけれども、そういうことから考えますと、赤血球に対する影響というのは入れておいた方がよいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。いかがでしょうか。赤血球は入れるべきであるという御提案ですが、御異論がなければ、そのようにしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

それでは、赤血球を追加していただきますようお願いいたします。

○ 林専門委員

もう一か所、21行から始まるパラグラフなんですけれども、そのLGL白血病のところは、先ほど山手先生が御説明になったような書き方の方がいいと思います。

○ 納屋座長

おっしゃるとおりです。試験のところに書いた文章をこちらにも反映していただくという事で対応をお願いいたします。

その他になれば、ADIに関しての御討議をいただきたいと思いますが、御提案のとおりでよろしゅうございますでしょうか。それともほかのアイデア等がございましたら、お願いいたします。

それでは、ADIはラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のNOAELである1.6 mg/kg体重/日を基として、それを安全係数100で除した0.016 mg/kg体重/日ということで決定したいと思います。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。では、そのようにさせていただきます。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

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に報告する予定でございます。農薬評価書案につきましては、本日の御指摘があった事項を踏まえ、修正させていただきます。修正したものについては御確認をよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。以上でよろしゅうございますでしょうか。その他はございませんか。

それでは、事務局から何かありましたら、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。本部会の今後の開催予定ですけれども、次回は4月10日の予定をしていたんですが、事務局の都合で次回の開催は4月10日を中止にさせていただきますして、5月は先生方の都合も合わなくて、我々の事務所の引越しかゴールデンウィークとかがございますので、5月も開催せずに、次回は6月10日を予定しております。先になりまして、申し訳ございません。

今月のその他の農薬専門調査会の開催予定でございますけれども、3月13日に総合評価第二部会。3月24日に総合評価第一部会。3月30日に幹事会の開催を予定しております。

山手先生が講義の都合で、納屋先生と同じ日に出席できるのがなかなか難しくなるということで、部会を別の部会に移っていただくということで考えております。具体的には確認評価第二部会の方に移っていただいて、代わりに確認評価第二部会の高木先生にこちらの第一部会の方に入っていただくというようなトレードを考えておりますので、よろしくお願ひします。

あと、三枝先生に長らく専門参考人ということで、位置づけでお願いしていたんですがけれども、正式に専門委員として委嘱する手続を現在進めているところでございますので、4月のそう遅くないタイミングで専門委員として正式に入っていただくことになるかと思ひます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、山手先生、ごあいさつをお願いいたします。

○ 山手専門委員

このメンバーで審議をさせてもらうのは、今日が最後という形になりますけれども、また別の委員会ではこの分野でできる限りのことは、微力ながら頑張りたいと思ひます。またお会いすることもあると思ひますので、今後ともよろしくお願ひいたします。

○ 納屋座長

三枝先生、お言葉をいただければ。

○ 三枝専門参考人

私の個人的な都合でいろいろと食品安全委員会には御迷惑をおかけしましたけれども、晴れて専門委員に加えていただくということで、今後ともよろしくお願ひいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかにはないようでしたら、本日の会議を終了させていただきますが、よろしゅうございますでしょうか。

どうもありがとうございました。