

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 8 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 18 年 12 月 6 日（水） 14:00～15:00

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

（１）農薬（ウニコナゾール P、カズサホス及びフルフェノクスロン）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）

鈴木座長、上路専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

野村委員、本間委員、見上委員

（事務局）

齋藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、
宇木評価専門官

5．配布資料

資料 1 ウニコナゾール P 評価書（案）

資料 2 カズサホス評価書（案）

資料 3 フルフェノクスロン評価書（案）

6．議事内容

○都築課長補佐 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 8 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は 4 名の専門委員に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から 4 名の委員が出席する予定になっております。

○鈴木座長 では、本日の議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議につきましては、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いたします。

○都築課長補佐 お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほか、資料 1 として「農薬評価書 ウニコナゾール P (案)」。

資料 2 として「農薬評価書 カズサホス (第 2 版) (案)」。

資料 3 として「農薬評価書 フルフェノクスロン (案)」を配付しております。御確認願います。

○鈴木座長 お手元に今の資料ありますね。

それでは、審議に入ります。まず議題 1「農薬 (ウニコナゾール P、カズサホス及びフルフェノクスロン) の食品健康影響評価について」ですが、事務局より御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 まず、資料 1 に基づきまして、ウニコナゾール P の御説明をさせていただきます。

ウニコナゾール P につきましては、本年 5 月 29 日に施行されました、いわゆるポジティブリスト制度に基づきまして、食品衛生法に基づく食品規格が新たに設定された農薬でございます。

農薬専門調査会第 1 回確認評価第三部会において、11 月 13 日に審議されました。評価に用いました資料は「農薬抄録」及びオーストラリアのリスク評価書でございます。

以下、資料に沿って御説明させていただきます。

まず 5 ページの構造式を御覧いただきますと、構造の中に CC の二重結合と不斉炭素を持っておりまして、立体異性と光学異性体が存在いたします。

ウニコナゾール P は、このうち二重結合の立体異性が E 体のもの、それから光学異性が S 体のもの、それがウニコナゾール P ということで、1985 年に開発をされております。ウニコナゾール P はこの E、S の立体異性体の割合が 80% のものでございます。

それから、6 ページ以降、動物体内運命試験が行われております。

動物体内運命試験の結果、経口投与したウニコナゾール P の血中の最高濃度に達する時間が大体 2 時間から 4 時間でございます。T_{1/2} は雄で 22 時間、雌で 11 時間でした。

排泄に関しましては、若干の性差がございまして、雄で尿中に 20~42%、糞中に 55~

77%。雌で尿中に 44～65%。糞中に 35～53% が排泄されております。

低用量の場合、3 日目には投与量の 94～100%が排泄されております。高用量の投与の場合には、排泄は 3 日後で 96～98%、いずれにしても、体の中にとどまらず排泄がスムーズに進んでいくということがうかがえます。

また、胆汁中のウニコナゾール P を測定いたしますと、糞中の排泄はほとんど胆汁経由で排泄されているということがうかがえるという結果が出ております。

7 ページの上の方、体内分布を御覧いただきますと、体内では副腎、肝臓、脂肪といった組織で比較的残留が見られる。

7 ページの下「代謝物の同定・定量」でございますけれども、動物体内での代謝経路は、いずれの異性体もメチル基の酸化によるヒドロキシメチルとカルボキシル酸の誘導体の生成が主要な代謝経路というふうに考えられました。

8 ページ「2.植物体内運命試験」でございます。水稻、小麦、トマト、リンゴ 4 つの作物を使って行われております。いずれも植物体内での代謝経路は種類による大きな違いはございませんでした。植物体内で若干の浸透移行があって、主要な代謝物は E 体から Z 体への光学異性体の生成。

それから、水酸基の酸化されたケトン体、メチル基が酸化されたアルコール体、カルボン酸体の生成といったようなものがメインでございます。

それから、E 体から Z 体への異性化は光反応によるものと推定されました。

9 ページ下段の「3. 土壌中運命試験」でございます。

水田土壌、畑土壌で半減期を測定しておりまして、畑土壌の場合、土質と E 体か Z 体かで若干半減期が異なります。

埴壌土を用いた半減期は畑地土壌の場合 66～111 日。壤土を用いた E 体の半減期が 295～448 日とやや長いです。

Z 体になりますと、172～184 日ということでございました。土壌中の化合物では未変化体が一番多く検出されております。

畑土壌でございますが、畑土壌中での半減期はウニコナゾール P 及び E 体、R 体に関しては、185～220 日。Z 体では非常に短く 8 日でした。

土壌表面の光分解試験が行われております。ガラス板上に薄層プレートを土壌で作りまして、そこにウニコナゾール P を入れて半減期を見ております。消失半減期は 8.8～13.6 日。暗対照区ではほとんど分解がされなかったということで、光による分解が速やかに進むということがここからもうかがわれます。

水中運命試験、4.(1) を御覧いただきますと、光を当てないで加水分解するとほとんど分解が進みませんで、水中で安定であるということがうかがわれました。

一方、光を当てますと、10 ページの下段「(2) 水中光分解試験」を御覧いただきますと、太陽光の照射下で半減期が 0.17 日と。その他の試験もすべて光を当てると速やかに分解が進んでいくという様子がうかがわれます。

それから、11 ページ「5. 土壌残留試験」でございます。容器内試験と圃場試験が行われております。容器内試験では、一部を除きまして、ほとんどが 1 年以上ということで、推定半減期は長くなっております。

一方、圃場試験では水田と畑地で試験が行われておりまして、水田につきましては、5 日～90 日、畑地につきましては、2 日～22 日ということで、容器内試験に比べて随分早く分解が進んでいく様子がうかがわれます。

それから、作物残留試験は水稻、イチゴ、てんさい等で行われておりまして、ほとんどが検出限界以下であったという数字が出ております。

このウニコナゾール P につきましては、確認評価部会で審議が行われておりまして、推定暴露量の試算というのはいしておりません。

それから、土壌中の半減期が長いということがございましたので、後作物残留試験というのが行われておりますが、これについても、すべて検出限界以下でした。

12 ページ「8. 一般薬理試験」が行われております。目立った大きな薬理作用というのは観察されておられません。

13 ページの下の方「9. 急性毒性試験」、SD ラットの経口投与、LD₅₀ が雄で 460 mg/kg 体重、雌で 430 mg/kg 体重と比較的低い用量です。

それから、ICR マウスにつきましては、3600mg、雌で 4320mg という数字になります。これらの投与時にさまざまな症状が観察されております。

経皮につきましては、いずれも高用量でも変化がございません。症状が出ておりません。

吸入につきましても、LD₅₀ は非常に高用量でした。ただ、試験中にさまざまな症状が観察されております。

それから、原体混在物及び代謝物について急性毒性試験が行われております。非常に LD₅₀ は高い数字になっております。

15 ページ「11. 亜急性毒性試験」でございます。

(1) でラットの 90 日間亜急性毒性試験が行われておりまして、肝臓、甲状腺、それから血液、こういったところに所見が出ております。

イヌにつきましても、肝臓所見が出ております。これは慢性毒性についても、イヌ、ラットにおいて、肝臓の所見が見られております。

16 ページの(3) マウスの発がん試験で、弱い肝発がんがうかがえるというデータが出ております。

それから「生殖発生毒性試験」でございますが、これらについて、繁殖毒性、催奇形性等は観察されておられません。遺伝毒性試験につきましては、染色体異常試験において弱い染色体異常の誘発が見られましたが、他の試験結果はすべて陰性でした。

19 ページで発がんメカニズムに関する検討が行われております。薬物代謝酵素の誘導試験、DNA チップを用いた、ウニコナゾール P を投与したときにこういった遺伝子が誘導されているのかという試験を行っておりまして、これらの結果、マウスで観察された発がん性というのは、閾値が設定できるだろうという最終的な結論が導かれております。

「総合評価」にまいりまして、各試験で行われました無毒性量の最小値は、ラットにおける 2 年間慢性毒性 / 発がん性試験で得られました NOAEL 1.64mg/kg 体重/日でしたので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.016mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量としたということで結論を出しております。

以上でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。全体といたしましては、1991 年登録以降、我々の目に触れないところでいろいろに仕事が進んでいたわけですが、比較的よく最新のデータまでまとめた「農薬抄録」が出されてきたので、審査しやすかったんだと思います。実際はこの剤は矮化剤ということで、ジベレリン合成を阻害するという作用がメインで、恐らくブラシノステロイドの合成阻害などもあるものと思われませんが、それらは抄録に収められておりませんでした。

今の都築課長補佐からの説明でほとんどが済んでいるんですが、実は一部毒性試験のところで高濃度になると血液毒性が出ますよという話があったり、フェノバルビタールと比べるとやや肝臓の障害性というか、細胞障害が強いねというところが認識されておりまして、議論にもなったのですが、それは分子中のトリアゾール環のところの関係した作用だろうという話になっております。

一応評価書にこと細かには書いてありませんが、その辺りは議事録を見ていただくと理解できるのではないかと思います。

以上のような話のところで、薬物代謝酵素誘導の話が発がんのメカニズムのところであるよということで、19 ページを見ていただきますと、何種類か、つまりチオアセタミドと

か四塩化炭素とか、フェノバルビタールとかいったような作用機序の違うものを用いて発がんのあるようなものについて薬物代謝酵素誘導であるとか、これはウェスタンブロットでやるとか、あるいは DNA チップを用いてやるといったような最先端の仕事も含めてパターンは、フェノバルビタールと同様であるというようなところで、従来審査してきたものに比べると、大分新しい試験が取り入れられているなという印象なんですけれども、そうは言っても、何で増殖するの、というところの直接証明というのはかなり難しく、そこまでの話にはなっているんですが、一応従来フェノバル型の酵素誘導があるから、プロモーターだという話からすれば、若干進歩しているという印象でございました。

ほかの委員の方々はこれは今日初めて御覧になる方がほとんどだと思うんですが、何か御意見があればどうぞ。

○林専門委員 内容的にはこれでいいと思うんですけれども、遺伝毒性のところ「培養細胞を用いた染色体異常試験において弱い染色体異常誘発性が見られたが、他の試験では結果は全て陰性であった」という事実だけが書いてあって、その審査として、同じエンドポイントを *in vivo* で見て十分信用できるデータで、何も異常が出なかったのも、生体にとっては問題となるようなものではないだろうという評価を一文入れておいた方がいいんじゃないかと思います。

○鈴木座長 17 ページの遺伝毒性のパラグラフの最後に、その表現が抜けているんですね。足した方がいいですね。

○林専門委員 我々のグループでやっているような表現があった方がいいと思います。

○鈴木座長 生体にとって特段の問題になるようなものはない。

○林専門委員 生体にとって特段の問題となるものはないという表現でいいんじゃないかと思います。

それと似たようなものなんですけれども、20 ページの「総合評価」の「各種毒性試験結果」からという段落なんですけれども、「非遺伝的メカニズム」という言葉が使っているんですけれども、これは「非遺伝毒性的」だと思います。

○鈴木座長 「非遺伝毒性的メカニズム」という形ですね。

○林専門委員 「毒性」という言葉を入れていただければいいかと思います。

○鈴木座長 ありがとうございました。事務局の方はよろしいですね。

○都築課長補佐 17 ページのところは林先生の御指摘を受けて事務局の方で直させていただいて、後でまた御覧いただくような形にさせていただきたいと思います。

○鈴木座長 吉田先生、上路先生。どうぞ。

○本間委員 この農薬は非常に分解が早いんですね。これはかなりほかの農薬と作用が類似であって、これはかなり使い勝手の広いものなんですか。

○鈴木座長 この農薬の使用の問題ですね。もともとは花卉のたぐいとか、そちらの方で使われていたんですが、矮化作用というのは、苗をつくるときに徒長したりするのを防止するとか、あるいは使い方によっては矮化作用と同時に花芽がつくという話のところが促進されるような機序があるらしくて、そういう使い方をするのがほとんどなんです。その意味では、作物残留という形になると、ほとんど消えているというか、残っていませんという話なんです。

先生の今、言われていた話で、毒性との関係の話が出ていたような気もするんですけども、代謝が早いんですかというところがよくわからなかったんですが。

○本間委員 光分解などの試験を見ていると、かなり早いんですね。

○鈴木座長 光に当たると非常に速やかに壊れるようです。それだと効かないんじゃないかという気がするんですか。

○本間委員 そうだとは思いませんけれども。

○鈴木座長 その辺は私もよくわからないんですが、上路先生、代わってお答えいただけますか。

○上路専門委員 私も矮化剤についてはよくわかりません。

○鈴木座長 すみません。特に健康影響にとっては問題はなかりょうとは思っております。

○上路専門委員 私、ちょっと聞き漏らしたのかもしれませんが、ほかのときには農産物からの摂取量を書いていたんですけれども、これは書いていないんですね。それはもう要らない、しなくてよろしいんですか。

○都築課長補佐 ポジティブリスト制度が導入されたときに、評価の実施手順を定めているんですけれども、確認評価部会でやられる剤というのがこれからものすごくたくさん増えてきますので、その推定摂取量の試算の部分というのは、作業を一番最初の評価の段階では省略させていただいて、この後厚生労働省の方で薬事・食品衛生審議会の審議の中で、MRL を設定して、TMDI 試算とか EDI 試算をして、摂取量を試算をしてくれますので、その結果を後ほど御報告いただいて、また、こちらとして内容を確認させていただくという手順です。

○上路専門委員 そういう手順になるんですね。わかりました。

○鈴木座長 念のためですが、既に暫定基準というのはつくられているわけですね。その上で確認評価部会では従来やっていたような摂取量の換算のところはここではしないとい

うコンセンサスがあってやっているものですから、ややこしいんです。

○上路専門委員 あれっと思いました。

○鈴木座長 本来はここでやっておけば、二度手間じゃないのと思っているんですけども、すみわけの問題がなかなか難しいんです。

○吉田専門委員 先に進んでしまうんですけども、21ページの表7なんですけれども、「農薬抄録」とAustraliaのそれぞれの比較がされているのですが、ちょっと教えていただきたいのですが、ラットの2年、恐らく同じ用量のところでppmで決まっていると思うんですけども、微妙に数字が違うことについて、あとマウスもそうなんです、教えていただけますでしょうか。

○鈴木座長 確かに微妙なところで、問題にもなって、一応メーカーにも問い合わせをしたんですが、Australiaの場合というのは、平均値のところをずっと足し合わせていって、最終的にまた割ったというような簡便な計算でやったために、この数値になったんだそうです。

今回の「農薬抄録」の方は、各週のをずっと足し合わせていって、個別のデータについてやったので、このデータになりました。ですが、基本的には同じppm濃度のところがNOAEL、LOAELの話になっておりますということです。

ここでは正確な点からすれば「農薬抄録」の数値の方が正確だし、数値も低いので、それをとることで問題はなかるうというふうに部会ではコンセンサスが得られました。

ほかに何かございますでしょうか。

○林専門委員 1つ教えていただきたいんですけども、一番最初のところで説明があって、これは確認評価の第三部会で評価したとあるんですけども、第三部会のメンバーは誰かという表記は特にしないことになっているんですか。

○鈴木座長 都築補佐、どうでしたか。

○都築課長補佐 審議したメンバーは3ページに掲げているように全委員の名前が載るという整理になっております。

○林専門委員 全員の共同責任ということですね。

○鈴木座長 恐らく議事録のところではきちんと出てきますけれども、どうなんだろうね。

○林専門委員 両方の考え方があると思います。調査会全体で最終的に決めたんだから、その委員全体の名前でというのと、実際に作業をされた方々のお名前がはっきりするという、どちらでもいいとは思いますが、こういう形でこれまでもやってきておられるのであれば、特にありません。

○鈴木座長　どこかでその原則論を闘わせる日があるかと思うんですが、とりあえずこの形にして、幹事会が全体の委員をとりあえず代表していて、全体の整合性をとっているよという解釈で、その意味で簡便を記すために全員を載せてあるという話でとりあえず御了承をしておいていただければありがたいと思います。よろしゅうございますか。ほかに何かございますか。

一応林先生のところから修文というのはあったのですけれども、特に ADI を決める上で問題になるところではないので、本日の審議を踏まえた上で、ADI につきましては、2 年の慢性毒性 / 発がんラットの 1.64mg/kg 体重/日に発がん性等々で問題ない、催奇形性等もないので、安全係数 100 分の 1 ということで、ADI は 0.016mg/kg 体重/日というふうに設定したいと思います。これを審議結果として食品安全委員会に報告したいと思います。御異議ございませんね。

どうもありがとうございました。

それでは、引き続いてカズサホスの方に移らせていただきます。事務局からよろしくお願いします。

○都築課長補佐　それでは、資料 2 に基づきまして、御説明させていただきます。

このカズサホスにつきましては、今回が第 2 版の審議でございます。3 ページの審議の経緯のところを御覧いただければと思います。

まず、一番最初に 2005 年の 6 月 30 日に食品健康影響評価の通知を厚生労働省宛て出させていただいております。しかるのちに、2006 年 7 月 4 日に適用拡大申請がございました。それを踏まえて、11 月 20 日に審議をいたしまして、この評価書を取りまとめたところでございます。有機リン系の殺虫剤でございます。

13 ページ、今回追加された部分がこちらの作物残留試験成績でございます。今回適用拡大申請された作物、14 ページの上に書いてあります。ダイズ、エダマメ、シソ、ネギ、バイレショ、これらの作物が適用拡大申請されておりまして、これらの作物残留試験結果を踏まえて、推定摂取量の試算を行っております。表 9 にございます。

これは今回求めます ADI に比較して、十分問題のない数値であろうというふうに考えていいと思います。

今回シソのデータが加わったことによって、作物残留試験結果の最高値がシソの土壤混和後 56 日目に収穫したときのデータ、0.109 mg/kg になっております。ただ、このシソのデータにつきましても、その後日数を経るに従って、急速に減衰しているという傾向が見られました。

カズサホスについての御説明は以上でございます。

○鈴木座長 ありがとうございます。今気がついてしまったんですが、シソの残留、0.109 というのが本文に出ているんですが、表 9 のシソのところを見ると、0.108 になっているんだけど、これは 109 ですかね。

○都築課長補佐 先生、それは平均値と最高値の違いです。

○鈴木座長 33 ページのところを見ると、最高値 0.109 で平均値が 0.108 だから、この表はこれで合っているということですね。

○都築課長補佐 はい。

○鈴木座長 ありがとうございます。すみません。

今、お聞きのように作物残留のデータだけしか出てきませんでしたので、しかも ADI に対する占有率等々で問題もなさそうだとということでございますから、従来の ADI がそのまま引き継がれるという形になります。ただ、ここでよけいなことではありますが、一言伝えておかなければいけないことがあって、有機リン剤の日本での毒性のエンドポイントとして、赤血球中のアセチルコリンエステラーゼの阻害というのを扱うよという話がコンセンサスを得られたのはこの剤のことでございます。そのときに血漿中のアセチルコリンエステラーゼの阻害については、毒作用とは関係がない。しかし、薬の影響なので、これについては記載をするというコンセンサスも得られております。

しかし、最近になってクロロピリホスという有機リン剤の審議の中で、現状の研究水準の話のところを話し合った結果、できることであれば、脳のコリンエステラーゼの話が望ましいのだけれどもという話が合意されまして、それでも従来のアセチルコリンエステラーゼの阻害ということで赤血球については、とりあえずそれを残すという折衷的な形になります。

ただ、血漿中のコリンエステラーゼの話については、明らかに中毒とは関係がないという認識が示されたので、今後のところで状況によっては血漿コリンエステラーゼの阻害については、評価書にとどめるということもなくなるのではないかなというふうに思っております。いずれにしても、ADI を決める際には特に問題にはならないかと思えます。

とりあえずそういう状況があるということで、何か御意見がございましたら、御意見を伺いたいと思いますが、順次どうぞ。

○上路専門委員 特にございません。これで結構です。

○鈴木座長 林先生もよろしいですか。

○林専門委員 はい。

○鈴木座長 であれば、念のために確認いたしますが、繁殖試験のところに基きまして、ラットの2世代繁殖試験、無毒性量が0.025mg/kg/dayでございますから、安全係数を100としまして、0.00025mg/kg/dayをADIとすることにしたいと思います。そのように食品安全委員会の方に報告したいと思います。よろしゅうございますね。

どうもありがとうございました。

それでは、引き続きまして、フルフェノクスロンに移ろうと思います。よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、資料3に基きまして、フルフェノクスロンの説明をさせていただきます。

3ページ、フルフェノクスロンにつきましては、2004年8月3日に厚生労働大臣より、食品健康影響評価について要請を受けまして、その後、専門調査会で2回の審議を経まして、11月20日にADIの決定をすることができました。

6ページ、構造がこのように六員環が3つつながって、尿素のような格好とか、三フッ化メチルのような構造を持ったものでございます。

昆虫のキチン質の生合成を阻害する殺虫剤でございます。

7ページ、高用量と低用量で単回経口投与をラットにしております。動物体内運命試験が行われております。高用量で投与いたしましたときには、処理72時間以内に85%が排出されております。糞中排泄がほとんどで、尿中排泄はごくわずかという結果が出ております。

一方、低用量で投与いたしましたときには、排出されたのは26.3～28.8%でございます。そのうち糞中排泄が21.1～23.9%。尿中排泄率は4.75～5.13%ということで、低用量の場合、高用量ほど排出が早くないという結果が出ております。

反復経口投与も似たような結果が出ております。

9ページの上「血漿中放射能濃度の推移」でございますが、 T_{max} は雄で3時間、雌で4時間。 C_{max} は雄で0.39 μ g/mL、雌で0.42 μ g/mL。 $T_{1/2}$ が雄で29.2日、雌で26.6日ということになっております。低用量で単回投与したときに、主に蓄積するとか、分布する臓器は皮下脂肪、腎周囲の脂肪、骨髓ということで比較的脂肪中に分布するという傾向が見られます。

高用量と低用量での比較が9ページの下の方、表6に載っております。

これで御覧いただきますと、 $T_{1/2}$ の第1相のところ、低用量で6.1時間～6.5時間なんですけれども、第2相については、155～428時間ということで、2相性の排出が見ら

れて、第 2 相の排出時間は非常に長いということがわかります。

高用量については、比較的早く半減しているという様子が見えます。

続いて 11 ページ下段の方「2.植物体内運命試験」でございます。

ハクサイ、トマト、リンゴで行われております。いずれも植物体内でほとんど浸透移行が見られません。代謝物もほとんど観察されておりませんで、フルフェノクスロンは植物体でほとんど安定で、投与したものが 28 日後にそのまま回収できるというような状況でございます。

土壌中運命試験が行われております。2 種類の土壌で行われておりまして、半減期は埴壌土で 42 日、砂壌土では、処理後 181 日の時点で処理量の 69% が残存しているという状況でした。

土壌中での主要な分解経路は加水分解によるジフルオロフェニル部分に隣接する C-N 結合の開裂による尿素体の生成と考えられました。

嫌氣的土壌と好氣的土壌で比較が行われております。

半減期は好氣的土壌条件下で 120 日、嫌氣的条件下では処理後 152 日でフルフェノクスロンの約 88% が残存しておりまして、分解が遅く半減期を求められませんでした。ということで好氣的条件では分解が進むけれども、嫌氣的条件ではほとんど分解しないという様子が見えます。

それから、植物への移行試験が 14 ページの中ほどで行われております。ハツカダイコンを用いて行われておりまして、ハツカダイコンの茎葉部ではフルフェノクスロンは認められませんが、根部ではフルフェノクスロン、尿素体共に認められませんでした。したがって、通常の使用条件ではフルフェノクスロン及びその主要分解物である尿素体は後作物に吸収はされないだろうというふうに考えられました。

それから、水中運命試験が 14 ページの下段から行われております。

水中での半減期は pH5、7、9、12 及び 14 で行われております。pH7 の中性の部分では安定なんです、酸・アルカリ条件では比較的不安定で、pH14 のときには、半減期 0.1 日というような結果になっております。

水中光分解試験が行われております。

まず(2)で精製水と自然水を用いた試験が行われております。半減期は精製水で 7.1 日、自然水では 6.8 日、これを春期の東京の太陽光に換算いたしますと、精製水で 17.7 日、自然水で 17 日相当ということでした。

それから、自然光下でも実験が行われております。これは緩衝液を用いまして、自然光

で実験が行われたんですが、半減期は約 11 日ということです。比較的早く分解が進んでおります。

また、容器をいろいろ変えているんですけども、いずれもそれほど時間はかかっておりません。早く分解が進んでおります。

それから土壌残留試験が容器内と圃場で行われております。容器内試験では 60 日～111 日という半減期なんですが、圃場試験では土質によって大きく異なりまして、火山灰埴土を用いますと 182 日、沖積鈹質埴土を用いますと 8 日ということで、比較的早く分解が進むということがわかります。

それから、作物残留試験が行われております。別紙の 3 に作物残留試験結果が出されておまして、この結果に基づきまして、フルフェノクスロン、親化合物のみを暴露評価対象化合物といたしまして、推定摂取量の試算を行いました結果を表 9 に示しております。この結果は後ほど出されます ADI に比較して十分問題のない範囲に収まるということが確認できております。

一般薬理試験が 16 ページ以降行われております。目立った作用は観察されておられません。それから、急性毒性試験が 18 ページにございまして、この結果も急性毒性上大きく問題になるような数値ではないと考えられます。

それから、代謝物であるアニリン体、尿素体の急性経口 LD₅₀ が調べられておまして、尿素体は雄で LD₅₀ が 433mg/kg 体重、雌で 302mg/kg 体重ということで、代謝物は比較的急性毒性が強いという結果が出ております。

それから、亜急性毒性試験が 10. 以降行われております。

御覧いただきますと、高用量で血液への影響というのが観察されております。ラット、マウスで血液への影響が観察されているのがわかるかと思えます。

「慢性毒性及び発がん性試験」のところで特にマウスの発がん試験のところで血管系の腫瘍の増加が見られております。2 年間のマウスの発がん性試験、24 ページからなんですけれども、25 ページに表がございます。これは後ほど座長の方から補足の御説明をいただければと思います

26 ページ以降に 2 世代繁殖試験、発生毒性試験が行われておまして、繁殖に対する影響、それから催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性試験が行われております。これもチャイニーズハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性反応が見られました。そのほかはすべて陰性でございました。

ここに書いてあるように、フルフェノクスロンは生体においては特段問題となるような

遺伝毒性は発現しないという結論に、最終的には先生方が話し合った結果は、そういうふうに結論をいただいております。

29 ページの 14. に「マウスの肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響」。それから「マウスを用いた前腫瘍性及び腫瘍性変化を指標する PCNA、BrdU 法の適用試験」が行われております。これらの結果、マウスで見られた発がんについては、閾値が設定できるであろうということで、ADI を、ここでは専門調査会の段階ではラットの 90 日間亜急性毒性試験結果の 3.3mg/kg 体重/日を NOAEL といたしまして、安全係数を 100 として ADI を 0.003mg/kg 体重/日というふうに結論をいただいております。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。若干補わなければいけないのは、マウスの発がん性試験の評価でございまして、これは実際は 2 つ行われていまして、最初に行われた試験では、肝臓、主として血管系の問題。あるいは肝細胞がんといったようなものが見ると増えているというような話で、これは大変ということだったんですか、2 つ目の試験では、ほとんどそういうような話がなくて、どっちが本当なんだという話で、もしかすると、原体が変わってしまったとかいうことがあるのかねということコメントとして出して調べたんですが、そういうことはないということもはっきりしましたので、ロットもほとんど同じだということから、再現性がないのではないかという話に落ち着いたという状況があります。

加えて、発がんのメカニズムに関するような問題についても、特に遺伝毒性といったところもないし、実際にマウスのところで増殖性についての指標として、PCNA とか Brdu の取り込みなどを見たところが、マウスの肝臓でエンドポイントが増加するような所見もなかったということから、やはり最初の発がん試験の話というのは、偶発の問題だったんだろうとしてよいという結論になりました。

それから、2 つ目の問題が、90 日間の亜急性毒性試験の問題のところに最も低い NOAEL が存在するものですから、これをどうしようという議論が若干ございました。

その場の議論としては、例えば 32 ページの表 33 を御覧になりながら見ていただきたいんですが、一番上がラットの 90 日亜急性毒性で、雄の 3.3 というのは、確かに全体をざっと見渡したときに最も低い NOAEL になります。ただし、LOAEL というのは 32.9 ですから、この間には相当広い幅、約 10 倍の幅があるという認識です。

ラットをずっと見ていきますと、2 世代繁殖試験のところで NOAEL が 3.8、4.3、4.2 という話があって、この場合は LOAEL が 14.3 くらいになるんでしょうかね。そうす

ると、どちらかと言えば長期間の問題も含めて、というのは90日の亜急性で2年間の慢性毒性の形まで投与期間を延ばしますと、NOAELは22.0、ないし28.3という形で相当高いところまで動きますから、90日で認められていたのは、用量設定の関係で低くなっていただけたというふうに理解はできるんです。そうすると、ラット全体として見た場合に、この動物種では恐らく2世代繁殖の3.8というのがNOAELとしては妥当なのかという話には一方でなると思います。ですが、数値は3.3が一番低い。

その他の動物のところを見ていきますとイヌの話が1年の慢性毒性のところ、雌で3.7というのか一番低いという話になってくるわけで、これをどういうふうにしましょうかということになっていたんですが、数値が最も低いものをとったらいいいじゃないか。でも、90日のデータをとると安全係数のところで100でいいのかという議論が出る。それは実態からすると、どう考えても慢性毒性のところ、22.3まで上がっているわけだから、その意味で3.3という数値に対して過剰のセーフティーファクターをかける必要はないだろうというところで、一番低い数値をとろうという話になったんですが、従来のこの調査会での決め方からすると、動物種ごとにNOAELを決めておいて、その中で最も低いと思われるものをADI設定の根拠にしましょうという形にしていたものですから、それから比べると唐突なんです。最も低い数値が3.3だからと決めたのは決めたんです。

正直言いますと、私もその会議に参加していたのですが、よく振り返ってみますと、過去との整合性を取ると、やはり動物種ごとに決めて、その上で最も低いものの方が合理的かなという気がしているんですが、いかがいたしましょうか。もし過去のとり方の方が合理的だというなら、ここで変えていいと思うんですけれども、毒性の吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員 私はこちらの19ページから20ページに書かれております、いわゆるメトヘモグロビンのところでラットの90日が影響量ということになってしまったんだと思うのですが、これは恐らく測定方法もあったということで、影響量だとしても、本当にこれが影響かどうかというのがわからないということだったと思いますので、私はどちらかというと、より長期のイヌをとりたい。

出てくる毒性が血液に関しましては、比較的種で共通しておりますので、私はイヌがいいのではないかという意見を前回は申し上げました。

○鈴木座長 血液のことについても、アニリン体の代謝物が出てきますから、ハインツボディが出たりするような変化というのは、ある意味で合理的な根拠がある。それが種を超えて確認されるということもあるから、それ自体がそう目くじらを立てることでもない

んだけれども、実際、ラットの種系のところでのデータ等々を見ると、本当にはかれているということもあったりしたので、やや不安である。

その話は抜いたとして、動物種ごとに NOAEL を決めて、その動物種の中で最も低いものの NOAEL に基づいて ADI を決めるという方向に変更してよいと考えてよろしいですか。

○林専門委員 今、座長がおっしゃったのはちょっとよくわからなかったんですが、動物種ごとに決めて、更に一番低いものということになると、結局今の一番低いものをとるというのは同じじゃないかと思うんです。

○鈴木座長 動物種ごとの話のところ、90 日の亜急性の 3.3 というのをとらないという形になるんです。3.8 の 2 世代繁殖試験の方が投与期間が長かったりするので、そちらの方がより合理的だろうと。90 日亜急性の話は、逆に 2 年間長期投与すると NOAEL は 22 という話になって、これは 90 日亜急性の LOAEL32.9 よりは低いわけですがけれども、そういうことになってくるので、この 3.3 というのは、NOAEL にするにはあまりにも低過ぎるのではないかという形で従来は考えていたと思います。

そうすると、ラットの NOAEL は 3.8 ということになるんです。イヌの NOAEL は 3.7 ということになるから、イヌの方が数字上はちょっと低くなる。なおかつイヌの場合は長期投与であるから、ADI を決める上にはやや信頼性が高くなるかなと、こういう話だということなんです。

事務局にもう一度念のため確認しますが、今、私が話しているような経緯で普通は ADI を決めていましたね。

○都築課長補佐 今までですと動物種ごとの NOAEL を比較して、一番低い動物種の NOAEL をとるということをしてありましたので、従来どおりの考え方かと思います。

○林専門委員 だから、動物種ごとであろうとなかろうと、今ここに出ている一番低いものをとらないのであれば、とらない理由を、先ほど吉田先生がおっしゃったような、何かそういうふうな説明をきちっと付けて、イヌの 1 年間の長期のものの方は、毒性学的に見てウェイト・オブ・エビデンスの考え方からして、重要なんでこれを採用したという説明を付けておけばいいんじゃないかと思います。

今のラットにしても、ラットのもう少し長い部分の方が信頼性が高いというのであれば、要するにその根拠も要るわけです。だから、どっちみちこの 3.3 というのを外した説明がどこかに要るんじゃないか。

○鈴木座長 変更するということになれば、なぜ 90 日の 3.3 をとらなかったのかという

理由をどこかに付けましょう。

これについては、座長と事務局の間で検討をして皆さんにお諮りをしますが、それであれば、今日のところで変更して、イヌの 3.7 という形にしたいと思います。

そうしますと、条件が付きますけれども、イヌの 1 年間の慢性毒性試験の 3.7mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で 0.037mg/kg 体重/日を ADI として親委員会の方に報告させていただきたいと思います。

なお、ラットの 90 日間の混餌経口投与による NOAEL を採用しなかった理由については、後ほど皆さんにお諮りしたいと思います。

それであれば今日のこの会議は終わるのですが、事務局の方、その他の問題何かございますか。

○中山評価調整官 このとき議論の中で津田先生だったか、ちょっと記憶は定かじゃないんですけども、津田先生にももう一度確認した方がよろしいかどうかです。

○鈴木座長 最も彼が強行にというか、一番低いものをとった方がよいということについては、特に強く推薦されていたので、こういう経緯で変わったということについて、事務局、座長の方から説明をするという条件を入れた方がいいかもしれませんね。

議論の中では毒性のプロとしては、どちらでもいいじゃないのという話というのは、要するに同じようなレベルであるからというところというのは了解はされていたと思うので、過去の経緯との整合性だという点で了承はしていただけたと思います。

そのほかに何かございますか。

○都築課長補佐 今後の予定だけ御連絡させていただきます。

本日この後第 7 回総合評価第一部会を 15 時から隣の中会議室で予定しております。

また、第 2 回確認評価第三部会を 12 月 25 日の 14 時から予定しております。

以上です。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、第 8 回の幹事会をこれで終わらせていただきます。