

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 15 回 会合 議事録

1. 日時 平成 19 年 4 月 11 日（水） 14:00～15:05

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（1）農薬（キノキシフェン、ニトラピリン及びフルリドン）

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、柳井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、
宇木評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 第 15 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 キノキシフェン農薬評価書（案）

資料 3 ニトラピリン農薬評価書（案）

資料 4 フルリドン農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

定刻になりましたので、ただいまから第 15 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

今日は 5 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 名の委員が出席しております。

先日の食品安全委員会第 185 回会合でも報告がございましたが、当委員会の委員であった寺田雅昭氏が健康上の理由により昨年 12 月 21 日付けで委員を辞任されました。このため国会の同意を得まして、寺田氏の後任となる委員が選出され、去る 4 月 1 日付けで当農薬専門調査会のメンバーでもありました廣瀬雅雄氏が委員に任命されたところです。それでは、まず初めに廣瀬委員の御紹介を申し上げます。廣瀬委員どうぞ。

○ 廣瀬委員

このたび 4 月 1 日付けで食品安全委員会委員に就任いたしました廣瀬でございます。

今まではこの幹事会で座長代理を務めさせていただきましたけれども、今回は別の立場から、特に今問題になっております審議の迅速化、あるいは効率化という面についてこれから協力させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

また、4 月 1 日付けで事務局の異動がございましたので、御紹介いたします。評価調整官が中山調整官から猿田調整官に代わりましたので、御紹介します。

○ 猿田評価調整官

よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それから農薬の担当者として新たに専門官として渡邊が着任いたしました。

○ 渡邊評価専門官

よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、以下の議事進行を鈴木座長にお願いしたいんですけれども、まず初めに座長代理が空席になりましたので、こちらの御指名からいただければ幸いです。

○ 鈴木座長

座長代理指名ということで、これは多分座長からの指名ということになるかと思いますが、林先生にお願いしたいなと思っているんですが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。それでは、林先生、座長代理としてお仕事をしていた

だくようにお願いいたします。どうもありがとうございました。

それでは、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。

委員として御出席の見上先生、長尾先生、廣瀬先生、本間先生も適宜御発言くださいますようお願いいたします。

まず事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料 1 として「審議農薬の概要」。

資料 2 として「キノキシフェン農薬評価書（案）」。

資料 3 として「ニトラピリン農薬評価書（案）」。

資料 4 として「フルリドン農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

資料は皆さんお手元に届いておりますね。それでは、まず議題 1 の「キノキシフェン」の食品健康影響評価についてですが、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 2 に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料 1 の概要も御覧ください。

「キノキシフェン」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておりました、平成 18 年 12 月 18 日に厚生労働省より意見聴取され、第 3 回確認評価第二部会で A DI が決定いたしました。

評価に用いた資料は豪州及び米国の評価書でございます。

5 ページ、キノキシフェンは殺菌剤でございます、構造は 6 . に書いてあるような形でございまして、キノリン系の殺菌剤ということで、ブドウのうどん粉病等に特異的に作用するということがわかっております。

中身につきましては、14 ページの「総合評価」を御覧ください。

この剤につきまして、主に認められた毒性といたしましては、肝臓への毒性が見られたんですけれども、それ以外には発がん性とか繁殖能への影響、催奇形性、遺伝毒性、神経毒性といったような毒性は認められませんでした。

16 ページ、各試験における無毒性量の比較というのを一覧表でお示しさせていただいて

いるんですけれども、これでいきますと、一番低い無毒性量がラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。ただ、より長期の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験において、20mg/kg 体重／日という NOAEL が得られておりまして、この差は用量設定の違いによるものと考えられましたので、より長期の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の NOAEL を採用するのが妥当であろうという結論をいただいたところでございます。

以上を踏まえて、14 ページに ADI 設定根拠として資料①、資料②ということで書かせていただいたんですが、先ほど気がついたんですけれども、2 世代繁殖試験の NOAEL も 20mg という同じ数字がございますので、根拠としては、3 つの試験、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験、ラットの試験と、イヌの 1 年間慢性毒性試験と、ラットを用いた 2 世代繁殖試験、この 3 つを根拠として 20mg を ADI の設定根拠とするというのが妥当かと思います。

キノキシフェンについては以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今おおまかな説明があったわけですが、内容についてどなたか御意見ございますか。

特に 16 ページの表を見ながらしていただきたいんですが、一番低い数値の NOAEL は 90 日間亜急性毒性試験ラットで 10mg/kg であるということなんですが、その下の 2 年間の慢性毒性／発がん性試験のところでは、20mg/kg となっていて、実験の用量設定を見ますと 90 日のところが 0、10、100 となっていて、100 が LOAEL、10 が NOAEL。2 年間慢毒では 5、20、80 となっていて、80 が LOAEL で 20 が NOAEL ということで、10 と 100 の間の数値のところより正確に LOAEL、NOAEL が設定されている。

その意味を 4 ページの要約のところ、一番下のパラグラフにあるんですけれども、10mg/kg 体重／日というのが最小値であったけれども、より長期の 2 年慢毒で 20mg/kg 体重／日で、この差は用量設定の違いによると考えられたという内容になっています。この点はこれでよろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

その点は問題ないと思いますが、11 ページ「8.慢性毒性試験及び発がん性試験」の(2)の下から 5 行目からです。80mg/kg で認められた精巣重量の増加は、同群に比較的大型の間細胞腫が認められたことに起因すると考えられたが、この腫瘍の発生頻度は全群で同程度であったので、この精巣の変化については検体投与の影響ではない、と判断されたというように書いてありますが、幾ら発生頻度が同じであっても、腫瘍の大きさが有意に大きければ検体の影響によるものではないかと一般的には考えられます。これが検体投与の

影響ではないと判断された理由は、それ以外に何かあるのでしょうか。

○ 鈴木座長

この点は確認部会の第二だと思うんですが、そのときにどういう議論になっていたかということと、実際上は確認部会での審議なので、16 ページの表を見ていただくとわかりますように、オーストラリアとアメリカのしかるべき機関が評価した評価書に基づいて評価しているという状況でして、個別のデータにまでは戻れないという状況がございます。

ざっくりばらんに申し上げますと、評価書の記載を翻訳して日本語の評価書（案）とするという手順を踏んでおりますので、さまざまな疑問が出てくるのは当然かと思うのですが、なぜそう考えたというところまでは書いてあるところがないので判断が難しいんですけれども、どうしても問題だということであれば、何か策を講じなければいけないと思うんですけれども、いかがなものでしょうか。その前に病理の担当の先生方でどなたか御記憶にある方、なければ事務局の方から少し事情を説明してもらおうかと思うんです。

今の廣瀬先生の御質問は、精巣の腫瘍の頻度は同じだけれども、大きさが違うのは。

○ 吉田専門委員

そのように multiplicity と 1 個当たりの大きさというのは、例えば間腫瘍などが問題になるのですが、この場合はもともとフィッシャーだったのかということもありましたし、もし抄録を拝見できればより正確なお答えができると思いますが、先生が懸念されたような 1 個当たりの大きさというものではなかったと思います。

そもそも間細胞腫は 1 つの腫瘍がそのまま大きくなるというよりも、多発的に起きてくるということで、1 つ当たりの大きさがどれだったかというのを同定することは、3 次元で再構築というのは無理かと思うので、それほど大きさの差ではなかったと思いますので、後ほど資料をいただいてから正確にお答え申し上げたいと思います。

○ 廣瀬委員

そのようにしていただければ幸いです。

それから、10 ページの亜急性毒性試験の（3）の下の方に化膿性炎症 1 例とありますけれども、これは化膿性炎症だけが 1 例ということでしょうか。それともその上の肝細胞肥大、肝細胞壊死も 1 例ということなのでしょうか。文章が少しわかりにくくなっていますので、もし化膿性炎症だけが 1 例であれば、1 例の化膿性炎症とした方がわかりやすいかと思います。

○ 鈴木座長

確かに言われるとおりで、文脈から考えるとその前の中間帯の肝細胞肥大だとかいった変化のところが 1 例というのは考えにくいので、化膿性炎症だけが恐らく 1 例だろうと

思うんですが、これも確認の上、今の 1 例の化膿性炎症という形であれば、そういうふう
に直したいと思います。

○ 廣瀬委員

化膿性炎症が本当に影響かどうかの判断が難しくなりますけれども、もし影響でないの
なら削除するという手もあるかと思います。それも確認していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

これも外国の記載にあったものをただ書いたというだけで、なかなか判断が難しいところ
なんです、明らかに薬物による影響ではないと判断されるのであれば、消した方が妥
当だろう。恐らくそういった判断はそのほかの記載のところにも出てくると思うので、今
後の議論の際にその辺りをきちんと判断するような形で、専門調査会の方に戻したいと思
います。

ほかにございますでしょうか。

○ 林専門委員

先ほどの 4 ページの要約なんです、一番最後の段落で「より長期の 2 年間慢性毒性
／発がん性併合試験の無毒性量は 20mg/kg 体重／日であり」とありますけれども、この
文章だけだと何か説明していないと思いますので、修文の提案なんですけれども、「20m
g/kg 体重／日であった」で切ってしまって、「この差は用量設定の違いによると考えられ、
NOAEL、LOAEL を考慮した結果、より長期の試験結果を ADI の根拠とすることが妥当
と考えられる」とすると、先ほど座長がおっしゃったような用量のバランスと LOAEL、
NOAEL のことを一応考慮して 20mg/kg 体重／日の方が妥当であろうと考えたというこ
とが少しは出てくるのかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。この文例は実は前のときのある剤で使われていたという
こともあって、引用したということなんです、林先生言われるように、この文だけ読む
となかなか理解できない。それで表 4 と併せて読むという話をあえて私も具体的な話とし
てしたので、今のような修文、事務局の方と相談の上、また皆様の確認を得てそういう形
にした方がわかりがいいかなと思います。よろしゅうございましょうか。

そうすると、もう一つの問題は、ADI 設定の根拠の試験が 2 世代の繁殖試験の 20mg/
kg 体重／日が落ちていたので追加するということにして、これは 16 ページの表の 2 世代
繁殖試験を見ていただきますと、豪州、アメリカともに兎動物については 20mg/kg 体重
／日が NOAEL となっておりますので、親動物のところで多少判断は違うようですが、や
はり同じ数値 20mg/kg 体重／日というのが NOAEL になっていますから、根拠に加える

というのは悪くないと思います。

念のため文章の方もイヌを用いた 1 年慢毒の後ろのところに 2 世代繁殖試験もという形で入れていただいて、表の書き方になっているところ ADI 設定根拠資料というので、③を足すという形にさせていただきたいと思います。

資料は出てきましたか。

○ 都築課長補佐

該当部分を見ているので、できたら 2 の剤に行っていいただければと思います。

○ 鈴木座長

後で戻るという形にさせていただきたいと思います。

それでは、「ニトラピリン」に入ります。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局から資料に基づきまして、御説明させていただきます。

「ニトラピリン」については、資料 3 に基づきまして、御説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧いただければと思います。

資料の 3 ページ、「審議の経緯」が書かれています。ニトラピリンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている剤でございます、平成 18 年 12 月 18 日に厚生労働省より意見聴取され、第 3 回農薬専門調査会確認評価第三部会において審議されました。

評価に用いた資料は米国のリスク評価書でございます。

5 ページ、評価対象農薬の概要が書いてあります。

「用途」は殺菌剤でございますけれども、（硝化阻害剤）というのが書かれております。これは土壤に施用することによって、土壤中のアンモニウムイオンが亜硝酸イオンに変わるのを防ぐことによって肥料の効きをよくするという用途でございます。日本国内ではこういったものは使用されておられません。

この剤についてまず代謝面での特徴としては、親化合物は比較的速やかになくなって、6-CPA というものになってしまう。この 6-CPA についての毒性的な情報が部会の段階ではお示しできなかったんですけれども、先生方から何か入れてくれという御指摘をいただきまして、13 ページの下に「14. 代謝物 6-CAP の毒性試験」というのを加えさせていただきました。

このニトラピリン自体の毒性試験の結果では、発がん性試験でラットでは雄に腎腫瘍が、マウスでは雌雄に肝腫瘍、それから雌にハーダー腺腫瘍が認められたということなんですけれども、いずれにも生体にとって問題となる遺伝毒性も認められておりませんので、本

剤の評価に当たって閾値を設定することは可能であろうという結論をいただきました。

それから、主要代謝物 6-CPA の毒性に関するデータについては、限定的なデータではあるんですけども、親化合物よりも強い毒性を示す証拠は認められなかったということで、暴露評価対象化合物はニトラピリンと 6-CPA にして、ADI を設定することは可能であろうという御結論をいただいております。

最終的に 15 ページ、16 ページのところに無毒性量の一覧表が書いてあるんですけども、この中で一番小さい NOAEL がイヌの 1 年間慢性毒性試験で得られました 3mg/kg 体重／日でございましたので、これを ADI の設定根拠として ADI を設定いただきました。以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今、るる説明があったわけですが、日本では勿論使われていない農薬でして、土壤細菌に効いてアンモニア性窒素を土壤中で保持するという形で使うものらしくて、6-CPA というのが出てくるということで、13 ページの「14. 代謝物 6-CPA の毒性試験（参考）」に 2 つ試験成績が書かれていて、今気がついたんですが、マウス B6C3F1 マウスの成績のところ、0、100、300、900mg/kg 体重／日、その次の行 900mg/kg 体重／日で、一番最後の行が 300ppm となっていて、これはどっちの単位なんだというのはちょっと問題かなと思っているんですが、どっちでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは mg/kg 体重／日の誤りです。

○ 鈴木座長

ということだそうでございますが、そうすると、この 2 つの試験から 2 年の慢性毒性試験のラットとマウスということで、原体の試験成績と比較をしてみると、ということなんですが、ラットでは用量が書いていないんですけども、雌に用量相関性がある胆管増生が、雄には影響は見られなかった。これはラットのどこが NOAEL になるんですかね。マウスの方は 300mg/kg 体重／日ということになっているので、仮にマウスの方の原体の成績と比較をしますと、原体の方があらかじめ強い毒性を示しているんで、その意味では問題なからう。ラットはということになるんですが、仮に雌の用量相関性のある胆管毒性が書いてあるので、一番低いところか影響があったとみなしたとしても、30mg/kg 体重／日のところになってくるんですが、今話しているのは 13 ページの 6-CPA の毒性、参考のところ。これは代謝物の話なんだけれども、これが毒性が強いと問題にしくちゃならないんで、データがあるんだったら調べてくださいということで、データがあったのでお

示しますということがあって、ラットとマウスの慢毒のデータが示されているんですが、マウスは ppm が mg/kg 体重／日の間違いであるということではっきりするんですが、ラットがはっきりしない。これは今すぐ調べられますか。

ちょっと先送りしますか、恐らくは全体的な印象からすると、この 6-CPA と原体の毒性を比べますと、そんなに強いという話にはならないだろうということで、14 ページの「総合評価」の下から 2 つ目のパラグラフ、ADI が書いてあるものより上のところで下から 2 つ目ということなのですが、「主要代謝物 6-CPA の毒性に関するデータは、限定的ではあるが」、つまりこれはラットとマウスの慢毒しかないという意味です。

「親化合物より強い毒性を示す証拠は認められなかった」という形の書き方になっているところがございます。

ありましたか。

○ 都築課長補佐

キノキシフェンの方が出てまいりました。

○ 鈴木座長

この点も今確認中ということなのですが、もし、それが確認されてこの記載でよいということになれば、こういう方向にいくんだと思います。若干腫瘍が出るという部分がございます、これは 2 年間の発がん試験でラットとマウスの部分が幾つかあるのかと思うんですが、この辺りの問題は遺伝毒性試験との関係で問題はないと考えてよろしゅうございましょうか。

○ 林専門委員

問題もないと思うんですけども、13 ページの遺伝毒性試験の書き方が不十分だと思います。もう少しきちっと説明しておかないと、腫瘍性があるのに遺伝毒性はないということで ADI 設定しているわけなんで、これは本当はないということをもうちょっときちっとしておかないと、+S9 試験の 1 つでプラスになっているわけですね。それをどうして採用しなかったということを少し書いておく必要があると思います。

後でも事務局の方にこの（案）をお渡ししますが、3 行目のところ、②では同株で陰性であり、再現性は確認されなかった。また、ラット肝初代細胞を用いた UDS 試験及び哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陰性であり、げっ歯類を用いる小核試験でも陰性であったことを総合的に評価すると、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた、程度のことは書いておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。事務局の方で今のをきちっと書いていただいて全体としてはもう少し丁

寧に書いておかないと、+S9 で最初の試験のところが陽性なので、誤解される恐れがあるということでもっともな指摘だと思います。後ほどこれは委員の確認を取る形でデータを取っていただきたいと思います。

○ 林専門委員

今のに付随することなんですけれども、14 ページの「総合評価」のところの 4 段落目「各種毒性試験結果から」の最初の行も遺伝毒性は認められなかったというふうに非常に断定的に書いてあるんですけれども、これも生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったとするか、何か少し表現の工夫が要るのではないかと思います。

前の要約のところも同じですので、そちらも横並びで変更していただければと思います。

もう一つ、「要約」のところで気づいたんですけれども、下から 5 行目のところ、「発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり」というのは、確かにノンジェノトキシックという英語と同義なんですけれども、ここでは発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、というようにした方がいいと思います。これだと非遺伝毒性メカニズムというものが、そういうメカニズムがあるということなので、逆に否定形でもっていった方がいいと思います。

○ 鈴木座長

要約のところは非遺伝毒性的メカニズムという言葉は使わずに、遺伝毒性メカニズムではないという形の表現の方が望ましいということでもっとも思います。

吉田委員の方からどうぞ。

○ 吉田専門委員

病理の方でも幾つか資料が出ているのですが、拝見する限り、α2U グロブリン腎症による腎腫瘍の発生はこれでよろしいかと思うんですが、ハーダー腺腫瘍はげっ歯で特異的ですので、それも加えて、かつ前胃の乳頭腫につきましても、この剤が刺激性があって、前胃の過形成等が発がん性で出ておりますので、この慢性刺激というものが恐らく乳頭腫に関わっていると思いますので、特に問題になることはないと思いますが、若干の修文をされた方がいいと思いますので、また事務局と相談して申し上げたいと思います。

○ 鈴木座長

ハーデリアングランド、ハーダー腺、内涙腺なんですけど、これはげっ歯特有のものでもあるし、ヒトとの関係はないというところで、雄の α2U グロブリン腎症に関連してというのと同じ形でヒトには関係ない。

前胃の腫瘍に関しても、多少修文をして、発生機序等々のところに遺伝毒性とは考えられない旨の話がわかるようなことを何か入れるという意味ですね。

それでは、細かい修文は事務局と御相談します。

○ 廣瀬委員

ラットの腎腫瘍が $\alpha 2\text{U}$ グロブリン腎症に関連しているということですが、これは $\alpha 2\text{U}$ グロブリンが沈着しているということは確認してあるわけですか。

○ 鈴木座長

これは腫瘍のところの問題で、ラットの雄に特異的に出てきて、評価書の中で 11 ページの（２）２年間慢性毒性／発がん性併合（ラット）」で 60mg/kg 体重／日の記載が 3 段落目のところにあるかと思うんですが、その部分のところでラットの雄に特異的な $\alpha 2\text{U}$ グロブリン腎症に関連したものであると考えられたという表現になっておりまして、どこまでかというのは、このままではわかりかねる部分なんですけれども、恐らくは $\alpha 2\text{U}$ グロブリンの沈着位とか沈着パターンなどから判断したのではないかと思うんですが、どんなものでしょうかね。吉田先生、覚えておられますか。

○ 吉田専門委員

私はちょっと。

○ 柳井専門委員

私の方の担当だと思います。

ピアレビューのような形で向こうで検討されたというのをそのまま採用してあったと思いますが、その辺手元にないものですから。

○ 鈴木座長

割と合理的な説明だったので、あまり強く疑わなかったということなんですが、いかがいたしましょうか。

○ 廣瀬委員

説明が合理的ということでしたら、それで納得するしかないと思います。

○ 柳井専門委員

その場では議論されたということで、しかもきちっと議論されたと判断して承認したんです。

○ 廣瀬委員

もう一つ 11 ページの（３）の真ん中辺に十二指腸の色素沈着の後に（staining properties）書いてあるんですが、この意味がよくわからないんです。

○ 柳井専門委員

何かピグメントが肉眼的に確認されたと解釈したんですが、その辺がマクロで（staining properties）という表現を使ってあったんです。

○ 廣瀬委員

これは肉眼所見ですか。

○ 柳井専門委員

肉眼所見だと思います。その辺併記したんですが、ちょっと誤りがあったてはいけないので。

○ 鈴木座長

これは色素沈着と書いたんだけど、実は原文で（staining properties）となっているので、必ずしも全面的に理解できるわけではないけれども、そう書くしかないという話ですね。

○ 廣瀬委員

肉眼的に十二指腸に色素沈着があったということを正直に書いておくということで、その方がわかりやすいかと思います。

○ 鈴木座長

色素沈着と訳して問題ないんですね。

○ 柳井専門委員

ええ、そうだと思います。

○ 鈴木座長

そうであれば、あえて混乱するような表現で英語を書くこともないという気もするんです。省いてよろしいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

では、そういうふうにさせていただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

もう一つ、誤解を受けるところがあるので、指摘しておきますけれども、10ページの「(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）」で、「本試験において認められた影響の多くは、ニトラピリンを混入した飼料に対する嗜好性が低下したためもたらされた栄養状態の悪化による二次的な影響であると考えられた」と書いてありますけれども、この手前に肝臓における毒性所見が出ているんです。こういうふうに書いてしまうと、肝臓の毒性所見も飼料に対する嗜好性が低下して栄養状態が悪化したことによる二次的な影響かのように誤解される可能性もありますので、本試験において肝以外に認められた影響の多くはとした方がいいかと思います。

○ 鈴木座長

それは確かにそのとおりだと思います。病理の方もそれでよろしゅうございますね。

そうしますと、6-CPA の話があるので、これも少し待ちましょう。

ここでキノキシフェンの方に戻りたいと思います。

○ 都築課長補佐

今お配りいたしましたページ2と書いてある英文の1枚紙でございます。これはキノキシフェンで先ほど廣瀬先生から御指摘がございました1例の炎症というところなんですけれども、アンダーラインを引いておりますけれども、まさに1例の化膿性炎症ということですので、1例で見られたただけですので、切っ飛ばすということであれば、削除させていただくということでよろしいですか。

○ 鈴木座長

文脈上、これは化膿性炎症が1例という意味であって、前の方は違うということですね。1例しかなくて化膿性炎症で、これが毒性と関係するかという話になるんですが、関係はなさそうなので切りますという方向で今事務局から話がありましたが、何かありますか。

○ 吉田専門委員

もし文章がそのままだとしますと、なぜここを入れたかというのが我々には判断できかねますし、その前に壊死のような変化もありますので、これを特に削除する必要もないかと私は思うので、原文そのままでもいいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

事務局、これはオーストラリアの方ですかアメリカの方ですか。

○ 都築課長補佐

オーストラリアです。

○ 鈴木座長

どうしますかね。

○ 廣瀬委員

ネクロシスと化膿性の炎症というのは違うと思うんですが、既にこういうところに化膿性炎症が一連の変化として出ているという事実があるわけですね。だから、これを素直に生かすとしたらこのまま書いてもいいです。

○ 鈴木座長

両方の考え方があると思うんです。明らかに毒性ではないと我々が見て判断できるものであれば、書くこともなかろう。ただ、細かい議論ができない。

○ 廣瀬委員

忠実にということなら、とりあえず書いておいても、そう異論はない。

○ 鈴木座長

特に NOAEL を考える上でとか、そういう話からすると、これがあるないというのは大きな問題にはなりませんね。

そうすると、今、吉田専門委員の方からは、書いてあるから残しておいたらいいのではないかという形で、他の現象との関係がありそうな気がする。

オーストラリアの委員会はそういうふうに判断しているのだし、尊重しておいた方がよかろうということなんですが、毒性の評価をする上で余り大勢には大きな影響はないと。その意味では、とりあえず 1 例の化膿性炎症として残しましょうということで、廣瀬先生もそれで御了承いただけますね。

ありがとうございました。そうしますと、キノキシフェンに関しては問題が解決したようでございますから、影響を決めるということで、これは設定根拠が 3 つになるわけですが、20mg/kg 体重／日というのを根拠にして、安全係数を 100 として ADI を 0.2mg/kg 体重／日とするという形で委員会の方に送らせていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。

それでは、「ニトラピリン」の方に移ります。

6-CPA の毒性についてです。

○ 都築課長補佐

今、追加で英文の資料を配布させていただきました。この 16 ページを開いていただきますと、6-CPA についての記述がありまして、マウス、ラット、イヌについて記述がございます。英文を見ても、先ほど評価書に記載させていただいた以上の情報は記載されておりませんで、ラットについて雌で見られた用量相関的な影響というのが、どこから影響が出ているのかというのが、これを見てもわからないということでございます。

○ 鈴木座長

どう判断するんだろうね。ある意味で、ないものとするしかないのかね。

その次のイヌの毒性試験については、「inadequate numbers」ということで動物数が足りないんで、評価に値しないという話になっていますが、これをどうしますか。どなたか少し解説していただくとありがたいんですが。16 ページの「Rats were given」というところからの話なんですが、内容は今、都築補佐から説明があったとおりで、雌は用量相関性のある胆管増生の話、これだとどこからかという判断は確かにつかない。評価書に基づいて考えなければならない。具体的なデータがないと非常に困るんですね。どうしましょうか。実験をやられたのはやられた。雄の方は特に問題はなかったとなっているんです

けれども、「Significant dose-related biliary hyperplasia」となっているからね。林先生、こういう書き方をしてあると、この Significant というのは一番低い用量から読んでしまいますね。

○ 林専門委員

そうとは限らないと思うんですけれども、何かトレンドテストみたいなことをやって、有意になったという程度の意味だと思うんです。だから、どこからという情報はこれだけではわからない。

1つ質問なんですけれども、この 6-CPA というのは、何%くらい代謝されて出てくるんですか。

○ 都築課長補佐

親化合物よりも多い代謝物であったと記憶しています。

○ 鈴木座長

親化合物よりも多いというか、すべてが 6-CPA であった話、これいやらしい農薬なんですね。土壌中のアンモニアを残そうという格好で使うんでという話で、でも、農薬は農薬ですね。

○ 都築課長補佐

動物体内運命試験で申しますと、尿中の排泄が7割～8割くらい出て、尿中から検出された代謝物はほとんどが 6-CPA。それから、植物体内運命試験ですと、代謝物として検出されるのは 6-CPA のみという状態で、ほとんど親化合物のニトラピリンはこの 6-CPA に変わってしまうとお考えいただいて結構かと思います。

○ 鈴木座長

全体の書きぶりからすると、ラットとマウスで代謝のパターンとかいうところに著しい差があるとは考えにくいですね。ほとんど尿中に出てくるし、6-CPA に変わってしまう。それからすると、さっきの毒性試験のところでマウスの話はとりあえず信用できそうだという話になるので、マウスとラットの話がアナロジーできくのであれば、この 6-CPA の毒性試験をマウスについて比較すると、明らかに原体の方が毒性が強いという話からすると、それと同じ関係がラットでも成り立つんではなかろうかと類推はされるんですが、そういう感じで考えてはいけないですかね。

○ 林専門委員

この場合、動物体内でもほとんどがこれに代謝されるということであれば、ここで行われている動物を使った試験というのは、すべてこの 6-CPA も評価していることになるわけですね。そういう意味からすれば、これを取りたてて、これを別に評価するということ

は、しなくてもいいというか、評価済みと見てもいいんじゃないかと思うんです。

要するに、植物体内だけで、また別のものが大量に代謝物として出てくる場合には、それについてしないといけないんですけれども、今の場合はそうじゃないんで、勿論、植物の方でもメジャーな代謝産物なんですけれども、今の場合は動物で評価済みということでもいいんじゃないかと思うんです。

○ 鈴木座長

明快な説明だと思います。確かに言われるとおりで、原体で 6-CPA も代謝されて出てくる話のことですから、毒性について評価済みという考え方でよろしいのかなと思います。上路先生どうですか。

○ 上路専門委員

それで結構だと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうすると、ラットについては NOAEL 等々ははっきりしませんが、一応参考ということで残して、NOAEL には関係ないという話にしてよろしいかと思います。

そうすると、書きぶりとして、主要代謝物 6-CPA という話のところを書くことはないと思うんですが、とりあえず書いておきますか。その方が親切だとは思うんです。どうしましょうか。

○ 林専門委員

ここには（参考）と書いてあるんで、これはあくまで参考資料だねということは見る人はわかるんじゃないかと思うんです。それであれば、この程度のことが書いてあってもいいと思います。

○ 鈴木座長

ということでよさそうでございます。幾つか修文がありそうなので、それについては後ほどまた事務局とやりとりをするということなんですが、ADI に関しては、今の議論でほぼ問題はなくなったと思うのですが、よろしゅうございましょうか。

そうしますと、これはイヌの 1 年間慢毒の 3 mg/kg 体重／日というのが一番低い NOAEL ですので、これに基づいて安全係数 100 として、0.03mg/kg 体重／日を一日摂取許容量とするということで委員会に送ることにしたいと思います。どうもありがとうございました。そうしますと「フルリドン」です。事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、「フルリドン」について御説明させていただきます。資料 4 に基づきまして、

説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

「フルリドン」については、3 ページを開いていただきますと、「審議の経緯」が書いてあります。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、平成 18 年 12 月 18 日に厚生労働省より意見聴取され、第 3 回確認評価第三部会において ADI が決定しております。

評価に用いた資料は米国のリスク評価書でございます。

それでは、資料 4 に基づきまして、説明をさせていただきます。

5 ページ、フルリドンは除草剤でございます。 「開発の経緯」のところに簡単な使用方法が書いてあるんですけども、主に池、沼、湖等の水生雑草の防除に用いられたピリダゾン系の除草剤でございます。池、沼、湖にこの除草剤を投入することによって、水生雑草を防除するという使用方法でございます。

その湖などの水をかんがい水に用いることによって、作物経由でヒトの口に入る。あるいはその水を動物が飲むことによって、畜産物に入ることから、非常に多くの作物、畜産物に MRL が設定されているという剤でございます。我が国では登録はございません。米国で使われている農薬でございます。

毒性につきましては、特に議論がございましたのは、9 ページの上のところにラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験がございます。ここで皮膚乳頭腫の発生頻度が増加したが最終的には生体にとって問題にはならないということで発がん性は認められなかったという表現をしていただいております。

最終的な結論なんですけれども、13 ページに無毒性量の表がございまして、これでいきますと、NOAEL のうち、一番小さいものはラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 7.65 という数字なんです。専門調査会の中には、アメリカの評価がこの表の一番下の方を見ていただきますと、NOAEL として 15mg/kg 体重／日ということで、マウスの 90 日間亜急性毒性試験と 2 年間発がん性試験、これが真の NOAEL に近いということで、やや高いところを取っているんですが、農薬専門調査会といたしましては、ラットとマウスの種の差を説明するのも難しいということで、一番低いラットの 7.65 を採用して ADI 設定根拠としております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。ちょっと変わった農薬で、沼などの水生雑草を枯らす剤である。したがって、その水を使うものすべてに影響が及ぶよという話のようで、日本では登録はございません。

あまり大きな問題はないのですが、8 ページ、9 ページ辺りのところのラットの 2 年間慢毒／発がん試験のところで、幾つか議論があるようでございます。まず 9 ページの皮膚乳頭腫の話なんです、これはどなたから説明をしてもらいましょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。9 ページのラットの慢性毒性／発がん性試験の最後の段落ですが、乳頭腫が増えたということはよろしいんですけども、「以下の理由から」が、文章がこのままでは発がん性の変化とは考えられなかったというのがまずわからないということ。

①は統計的な一貫性がない、恐らく用量相関性がないということでよろしいんですが、②、③、④につきましては、先ほど廣瀬先生がおっしゃったそのままです、だからといって発がん性なしという理由にはならないことが列挙されておりますので、ただ ADI の設定には関連がないといたしましたら、そちらで審議を進めていただき、修文については事務局と御相談しながら、先生方にまた見ていただくという形を取ればと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、どうですか。

○ 廣瀬委員

同意見です。②、③、④は発がん性を示すという理由には何にもならないです。

○ 鈴木座長

確かにあまり不合理な書き方になっているので、この辺は恐らくは統計学的な一貫性がないというのは、用量相関がないという話だろうと。これはほとんどの方がそう感じておられると思いますし、変異原性試験の結果がネガティブだったから、遺伝毒性的な発がんとは考えられなかったという形の表現にするということで、事務局との間でやりとりをしていただきたいと思います。

○ 林専門委員

これは遺伝毒性に関しても、要するにスタンダードのバッテリーの試験ではないんです。だから、あまり大きな声で遺伝毒性はないと言い難いというか、要するに、ここに書いてあるような試験条件下においてすべて陰性であったというのはそれでいいんですけども、10 ページ「10. 遺伝毒性試験」のところ、「フルリドンを用いた各種遺伝毒性試験が実施された」とありますけれども、これは各種というのは、ちょっとただけでないというか、今のメジャーなエンドポイントを含んでいないんです。

例えばフルリドンを用いた遺伝毒性試験結果は表 1 に示したとおりであり、試験条件下においてすべて陰性であったというふうにしておけば、事実をそのまま述べたことになる

と思います。

確かに復帰突然変異でも陰性ですし、UDS も陰性ということなので、まず問題となるものはないだろうとは考えますが、スタンダードなバッテリーではやられていないということとは言えると思います。

○ 鈴木座長

そうすると、遺伝毒性のところ書きぶりは変わるとして、皮膚の乳頭腫のところというのは、またちょっと知恵を借りて、どういう結果であったのかという書きぶりですね。よろしく御指導いただきたいと思います。

それから 8 ページに戻っていただいて、腎臓のところで見られている変化について、多分、電子顕微鏡で調べたところ、皮質にアルブミンの沈着があって、壊死が見られたという記載があったのですが、これらはなかなか意味を見つけるのが難しいということで消してありますが、これについて何か特に御議論はないかと思うんですが、もし、御議論が必要と思われる方があればどうぞ。廣瀬先生、この点はよろしゅうございますか。この形で抜いてしまう。

○ 廣瀬委員

わかりやすくいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうすると、病理と遺伝毒性の話のところが一応終わって、ほかに特に問題とすべきところがあればどうぞ。柳井先生何かありますか。

○ 柳井専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

そうすると、ADI をということになるんですけれども、これも 2 年のラットの慢毒のところで決めるということで、EPA の話がマウスの試験とラットの試験を横並びで並べて、それでよくやるように長期とか何とかというところで用量設定の比較をした上で、マウスの方の試験の方が NOAEL、LOAEL を比較したときに真の値に近いからということで、ラットの値を採用しなかった。それはちょっと議論になりまして、やはりラットとマウス、同じ種の中だったらそういう比較ができるかもしれないけれども、難しいのではないかとということで、ここは平たくラットの一番低い値を ADI 設定根拠のための NOAEL として選ぶという議論になったものでございます。この点について何かもし御意見があればどうぞ。これも廣瀬先生いかがですか。ラットとマウスを比較して、EPA と横並

びの ADI の設定した方が望ましいということであれば、考えなければならないと思うんですけれども、よろしゅうございますか。

もし、何かあればですが、なかったようなので、ここでは 2 年のラット慢毒／発がん併合試験の 7.65mg/kg 体重／日を ADI 設定のための根拠といたしまして、安全係数を 100 として 0.076mg/kg 体重／日を ADI とするとして、委員会の方に送ろうと思います。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。

そのほかのことについて事務局から何かあればどうぞ。

○ 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。今後の農薬専門調査会の開催予定でございますが、本日この後、隣の中会議室において、第 10 回総合評価第一部会を開催します。

それから、4 月 13 日に第 6 回確認評価第一部会を開催。

4 月 23 日に第 4 回確認評価第二部会を開催。

4 月 27 日に第 10 回総合評価第二部会を予定しております。

なお、次回の幹事会につきましては、4 月 27 日に予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そのほかになければ、これで幹事会を閉じさせていただきます。どうもありがとうございました。