食品安全委員会農薬専門調査会 幹事会 第30回会合議事録

1. 日時 平成19年11月7日(水) 14:00 ~ 15:10

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 農薬(アゾキシストロピン、イミベンコナゾール、ピラフルフェンエチル及びフルトラニル)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

(食品安全委員会委員)

見上委員長

(事務局)

齊藤事務局長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、

渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料1 第30回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料2 アゾキシストロピン農薬評価書(案)

資料3 イミベンコナゾール農薬評価書(案)

資料4 ピラフルフェンエチル農薬評価書(案)

資料5 フルトラニル農薬評価書(案)

6. 議事内容

都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 30 回「食品安全委員会農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は 3 名の専門委員に御出席いただいております。

更に、食品安全委員会から見上委員長に御出席いただいております。

鈴木座長

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たします。本日御出席の親委員会の先生方にも是非審議に参加いただきたく存じます。

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、座席表、農薬専門調査会幹事会専門委員名簿のほか、資料 1 として「第 30 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2 として、アゾキシストロピン農薬評価書（案）。

資料 3 として、イミベンコナゾール農薬評価書（案）。

資料 4 として、ピラフルフェンエチル農薬評価書（案）。

資料 5 として、フルトラニル農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

鈴木座長

どうもありがとうございました。1 時間で 4 剤ということになりますね。

まず、農薬アゾキシストロピンの食品健康影響評価についてですが、事務局から御説明いただきたいと思います。よろしくお願いたします。

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 も御覧ください。

まず、資料 2 の 3～4 ページで、アゾキシストロピンは過去に 1 度、食品安全委員会で審議を行ったことがございます。平成 18 年 12 月 21 日に食品安全委員会委員長より厚生労働大臣あて食品健康影響評価結果を通知しております。

このたび、魚介類に対する残留基準設定に関しまして、今年 10 月 2 日付けで厚生労働大臣より意見聴取を受けました。

追加の毒性に関する知見が提出されておりませんので、農薬専門調査会幹事会の決定に基づきまして、幹事会のみでの審議とさせていただきます。

それでは、前回との変更点を中心に御説明させていただきたいと思います。

6 ページで、アゾキシストロピンはその名前のとおり、ストロビルリン系殺菌剤でございます。

アンダーラインを引いたところが前回との変更点でございますけれども「要約」のところ、主に影響が見られた臓器を書きましょうという最近の変更にのっとりまして、ここの部分を書き足しております。

7 ページで、一番下の行「今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている」というふうに書いてあります。

17 ページに進んでいただきますと「(2) 魚介類における最大推定残留値」というふうに新たに項目を起こしまして、こちらで、アゾキシストロピンの環境中予測濃度は 0.47 ppb、生物濃縮係数は 30、魚介類における最大推定残留値は 0.071 ppm であったということで、これも踏まえまして、表 7 に食品中から摂取されるアゾキシストロピンの推定摂取量を書かせていただきました。

細かい中身は 41～42 ページに書いてあるんですが、結論といたしましては、魚介類のところを加えたとしても ADI 占有率はほとんど変わらない、1～2% 程度であるということですので、今回の魚介類が加わったことによって食品に対する影響はそれほど大きく変わらないだろうと言えるのではないかと思います。

最終的な考察なんですけど、28 ページ以降に書かせていただいております。

28 ページの下の方にアンダーラインを引いて「また、魚介類における最大推定残留値は 0.071 ppm であった」。

29 ページに移りまして、ここでも主に影響が見られた臓器を書いてあります。

最終的な結論としては変わりませんで、ADI はラットの 2 年間混餌投与の NOAEL である 18.2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 分の 1 をかけまして、0.18 mg/kg 体重/日を ADI ということで決めさせて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。

いわゆるシジミの問題に関連して、魚介類での最大推定残留値といったようなところに関連するデータが出てきただけである。毒性等についてデータは出ていないということなんですけど、何か御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

上路専門委員

今回、農薬抄録を届けていただきました。その中に、普通でしたら、いわゆる魚介類への生物濃縮性に対する報告が 1 枚か 2 枚に書いてあるんですが入っていませんでした。ですから、この BCF というのが実験値なのか、それとも、計算値なのかがよくわかりませんので、もし実験しているなら

ば、その報告をこの抄録の中に入れていただきたいと思います。

鈴木座長

私の記憶では、最初のページの方にこの部分が記載としては書かれていて、ただ、実験かどうかはわからない。ただ、log Pow が 2.5 ぐらいということなので、それからすると、実験をしたというのではないと、この BCF は 30 というふうには出てこないと思います。式から出すと、もうちょっと高く出てくると思うので、確認してみないとわかりませんが、実験はしているんだと思うんです。

上路専門委員

そこも、抄録の中に整理をしていただきたいと思います。

都築課長補佐

わかりました。抄録の修正のお願いをしたいと思います。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

林先生はよろしいですか。

林専門委員

特にございません。問題ないと思います。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

今の上路先生からの、データを抄録に出すようにという話を条件として、この形で ADI を決めてよろしいかと思います。実際には、ラットの 2 年間の慢性毒性 / 発がん性試験の 18.2 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.18 mg/kg 体重/日として親委員会の方に送りたいと思います。

なお、変更点は、先ほど都築課長補佐の説明にあったとおり、ADI 占有率自体も非常に軽微なものなのでございますから、パブリック・コメントは必要ないのではないかとと思いますが、その形で手続をさせていただきたいと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

鈴木座長

どうもありがとうございました。

続きまして、イミベンコナゾールに移りたいと思います。

都築課長補佐

それでは、資料 3 に基づきましてイミベンコナゾールの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。

イミベンコナゾールにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設

定されておりまして、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 6 回確認評価第三部会において ADI が決定いたしました。

6 ページで、イミベンコナゾールは、6 番に書いてあるような構造をしておりますトリアゾール系の殺菌剤でございます。作用機構は、他のトリアゾール系の殺菌剤と同様、エルゴステロール生合成の阻害なんですけれども、本剤の特徴としては、更に細胞膜のリン脂質二重層膜に直接作用して、膜構造を破壊するというような作用も持っているというところが特徴かと思えます。

7 ページ以降に「1. 動物体内運命試験」がございます。

まず「(1) 薬物動態」で、本剤は消失半減期が比較的短いということが特徴かと思えます。低用量群では雌雄ともに約 3.5 時間、高用量群では雌雄ともに約 6 時間ということで、非常に早く体内から消失していくと言えらると思えます。

「(2) 排泄」につきましては、尿中排泄が主であって、おおむね 8~9 割程度という特徴がございます。

「(3) 体内分布」につきましては、雌雄ともに肝臓、腎臓、脂肪組織に比較的残存するというところでございます。

「(4) 代謝物同定・定量」で、代謝の仕組みは親化合物の加水分解によりまして C と N の二重結合、C と S の結合の部分が分解していくというのが分解の仕方でございます。

9 ページ以降で「2. 植物体内運命試験」がブドウ、リンゴ、大豆について行われております。

植物体内運命試験では、特徴的なのは浸透移行性があるということでございまして、比較的容易に内部に浸透していくということが見られております。

分解の仕方なんですけれども、加水分解と光分解が影響していると考えられます。

推定半減期は、ブドウもリンゴもおおむね 10 日程度で分解していくということが書かれております。

「3. 土壌中運命試験」が 12 ページ以降に書かれておりまして、こちらも比較的早く分解していくと言えらると思えます。

それから、(3) に土壌吸着試験の結果が書いてありまして、これを見ますと、何種類かの土でやっているんですけれども、Freundlich の吸着係数が 229~419、有機炭素含量で補正した吸着係数 Koc が 6,700~16,700 ということで、非常に強い土壌吸着性が示唆される結果となっております。

13 ページに移りまして「4. 水中運命試験」で「(1) 加水分解試験」ですが、こちらは強酸性条件下では 5 分ぐらいで分解してしまうんですけれども、中性では半減期が 186 日ということで、中性から弱アルカリ性で比較的安定であるという結果が出ております。

それから「(2) 水中光分解試験」が行われておりまして、推定半減期は、緩衝液中で太陽光に換

算すると 12.7 日、河川水中で太陽光に換算して 7.13 日ということで、こちらも比較的早く分解していくと言えると思います。

14 ページで「5. 土壌残留試験」が行われております。結果は表 5 に示されているとおり、比較的速やかに半減していくと言えると思います。

「6. 作物残留試験」が行われておりまして、後ろの方に別紙 3 をお示ししているんですが、ほとんどが定量限界以下なんですけれども、桃の皮ですとか、荒茶といったようなところに比較的高い残留が見られております。

「7. 一般薬理試験」の結果でございますが、中枢神経系の影響のところでは自発運動量低下ですとか、ヘキソバルピタール睡眠の睡眠時間延長、体温低下といったような影響が見られておりますが、それ以外は特段の影響はございません。

「8. 急性毒性試験」が表 7、表 8 とございまして、親化合物については十分高い値で問題ないかと思えます。代謝物についても、一部、親化合物よりも低い数字、すなわち、強い急性毒性が見られているんですが、ただ、毒性の強さとしては普通物相当ですので、これも問題ないかと思えます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」なんですけれども、結果といたしましては、眼の粘膜に対して、極めて軽微な一時的な刺激性が認められました。

「10. 亜急性毒性試験」なんですけれども、典型的なトリアゾール系の殺菌剤で見られます赤血球への影響、肝臓の重量増加、小葉中心性の肝細胞肥大、それから、脾臓のヘモジデリン沈着等といった結果が動物種に関係なく見られております。

19 ページの「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」が行われているんですが、神経毒性は認められておりません。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」が行われております。

「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」では、膀胱粘膜に影響が見られております。これはほかの動物種では観察されない所見でございます。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」ですけれども、血球ですとか、肝臓、脾臓といったようなところに影響が見られるんですが、発がん性は認められておりません。

「(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)」においても、発がん性は見られませんでした。

「12. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」が行われております。こちらも繁殖能に対する影響は認められませんでした。見られている毒性所見は、亜急性毒性試験、慢性毒性試験で見られたものと共通しております。

それから、発生毒性試験がラットとウサギを用いて行われているんですが、ラットの試験におい

ては、母動物に毒性影響が見られるような用量において、児動物において胎児死亡率の増加等が観察されております。これにつきましては、部会における議論において、母体の毒性が影響して、胎児の発育が悪かったためにこういった影響が見られるんだらうというふうに結論をいただいております。その表現は後ほど総合評価のところでも少し言及させていただいております。

「13. 遺伝毒性試験」が23ページ以降に書かれております。若干、ここの部分で先生方にいろいろと御議論いただいたことがございました。

まず、親化合物の遺伝毒性で、*in vitro* の試験で一部陽性反応が出たんですが、再現性がないということで、最終的には陰性であるというふうに判断をいただきました。これは表16で疑陽性ということで書かせていただいております。

表17に移りまして、代謝物のS10に一部陽性反応が出ております。これにつきましては、23ページの下の方に書かせていただいたんですけども「S10は、復帰突然変異試験においてTA98株の代謝活性化系存在下のみで弱い陽性（陰性対照群の約2倍）を示した。また、小核試験では最高用量のみで同時陰性対照との間に統計学的有意差があったが、小核細胞の出現頻度は低く、背景対照を大きく超えるものではなかった。S10は動物体内でもイミベンコナゾールから生じる代謝物であるが、イミベンコナゾールを用いた遺伝毒性は小核試験を含め全て陰性である点、発がん性試験において、発がん性が認められなかったことを総合的に判断すると、生体において問題となるものではないと考えられた」というふうに書かせていただきました。

このほか、部会における議論では、*in vitro* の試験等を見ますと、この代謝物がDNAに直接作用するようなものではないんだらうというようなことも議論されました。

以上を踏まえまして、27～28ページに食品健康影響評価を書かせていただきました。

先ほどの催奇形性に関する書き方は、27ページの中ほどに書かせていただいたんですが「著明な母体毒性が認められる用量を除けば催奇形性は認められなかった」という表現で書かせていただいております。

それから、暴露評価対象化合物なんですけれども、イミベンコナゾール（親化合物）と代謝物S3及びS10と設定いたしました。これは作物残留試験、毒性試験等を勘案して、このように設定をいただきました。

最終的なADIの設定根拠なんですけれども、表18にございますマウスの18か月間発がん性試験で得られましたNOAEL、0.984 mg/kg 体重/日が最小でございました。安全係数は100でいいんだらうということで、最終的なADIは0.0098 mg/kg 体重/日ということで設定して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。部会で結構、この剤は論点が幾つか出まして厄介だったんですが、非常に要領よく御説明をいただいたと思います。

トリアゾール系の剤ということで、この剤自体は非常に代謝分解するのが早いというような特徴と、土壤に吸着するというような特徴が大きい話なのかなというふうには思います。

問題となるようなところは後ほど話しますが、作物残留までで、上路先生、この辺はどうでございますでしょうか。

上路専門委員

一番最後に、暴露評価対象物質を親化合物と代謝物 S3 と S10 と設定しているんです。この設定が果たして妥当なのかどうかと思いながら前を繰っていったんですけれども、作物によって代謝物のできる量がちょっと違うので、そういう意味から代謝物 S3 と S10 両方を入れたのかなと思って、その面から言ったら、試験の結果も妥当だと思いました。

それと、先ほど毒性のところでも代謝物 S3 で、クエスチョンと言ったらおかしいですけれども、毒性が全くないわけではないので、そういう意味でもいいと思いました。

ですから、植物代謝あるいは環境運命については、このまとめ方でいいと私は判断しました。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

ちなみに、毒性の方で、代謝物については S10 の方が問題になっておりまして、S3 が植物でしたか。

上路専門委員

S3 についてもあったのではないんですか。

鈴木座長

どこか見落とししましたか。

出てくるのは、急性か変異原性のところだと思うんです。

都築課長補佐

S3 は、できる量が多いんです。

鈴木座長

植物の方は、確かにそうですね。

都築課長補佐

動物よりも、むしろ植物の方で比較的多くできるということで入れていただいています。

鈴木座長

これは標識位置の関係で、片方の標識しかつかめていないんですけれども、出てくる量が植物で多かった、10%を超えるというような話からだと思います。

動物の方の実験では、S10 が問題になりますね。

上路専門委員

ごめんなさい、S10 の方に毒性が出ています。

鈴木座長

全体としては問題ないということでございます。

林先生の方からは、議論にも参加していただいて、特に変異原性の話で詳細な解説をお願いしたんですが、この場で、もう一度繰り返しておくべきことがあればお願いいたします。

林専門委員

前回のときにもかなりディスカッションをさせていただいたので、これ以上言うことはないと思います。今のこういう書き方で十分、あの場での議論は反映されていると思います。

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。

一時は、この S10 が *in vivo* で変異原性が陽性だ、どうしようということで大変だったんですけども、先ほどお話ししたように、他のさまざまな条件を考えると、問題がない、恐らくは DNA との直接作用ということではないというようなところで落ち着いたものでございます。

そのほかの点では、発生毒性のところ、22 ページの「(3) 発生毒性試験(ラット)」の話なんですけど、議論の中で胎児毒性というようなことに触れられまして、高濃度で胎児が矮小の形になって出てくるので、心室中隔欠損、あるいは骨格の問題で生ずるものは奇形には違いないんですけども、非常に母体毒性の強い状況で出てくるものであろうという議論がなされて、先ほどの 27 ページの「著明な母体毒性が認められる用量を除けば催奇形性は認められなかった」という形に落ち着いたものでございます。

これについては、林先生、よろしゅうございますね。

林専門委員

はい。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

そのほかの点では特に問題にはならなくて、大体がトリアゾール系の一般的な毒性のプロファイル、先ほども出ましたが、血液系に対する影響、肝臓に対する影響、それから、血液の話で、壊れ

たものが脾臓などにヘモジデリンとして沈着するといったようなところが種を超えて見られるというような話で問題はないかと思えます。発がん性は、ラット、マウスともに認められませんでした。イヌについても同様です。

特に問題はないかと思えますが、よろしゅうございますか。

そうであれば、この件につきましては、マウスの18か月間発がん性試験の0.984 mg/kg 体重/日という値が一番小さくなるので、若干、用量設定が、0、10、100、1,000 ppm というふうになんと飛んでいるんですけども、実験上、ここの10 ppm に相当する部分が一番低いNOAELになりますので、これを根拠にして、安全係数100で除して、0.0098 mg/kg 体重/日をADIとして定めて、委員会の方に報告させていただきたいと思えます。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した。

それでは、引き続きピラフルフェンエチルについてです。

都築課長補佐

ピラフルフェンエチルにつきまして、資料4に基づきまして説明させていただきます。併せて資料1も御覧くださいませ。

まず、3ページで、ピラフルフェンエチルは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている農薬でございます。魚介類に対する残留農薬基準設定に係る意見聴取と併せまして、平成19年3月5日に厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第8回確認評価第一部会においてADIが決定いたしました。

5ページで、ピラフルフェンエチルは6番に書いてあるような構造をしたものでございまして、クロロフィル生合成経路中のProtoxを阻害する除草剤でございます。このたび、大豆、エダマメ、茶に対する適用拡大申請がなされております。

6ページで、まず「1. 動物体内運命試験」の「(1) 薬物動態」といたしましては、 $T_{1/2}$ は3~7時間程度ということで比較的早いと言えるかと思えます。

低用量で5 mg/kg 体重、高用量で500 mg/kg 体重を投与しているんですが、 C_{max} につきましては、低用量と高用量で100倍の開きが明らかにございませぬので、高用量側につきましては吸収が飽和していると言えるかと思えます。

「(2) 排泄(単回経口)」で、主要な排泄経路は糞中で、大体7~9割程度が糞中排泄で、特に高用量投与群では糞中排泄が多くなるということが見られます。

「(4) 胆汁排泄」で、胆汁中に36.1% TAR、尿中に19.7% TAR が排泄されたということで、消

化管からの吸収が 56% TAR 程度だろうということが書いてあります。

「(5) 体内分布」で、主に分布した臓器は肝臓でございました。それから、標識の位置によっては腎臓からも検出されております。ただ、いずれにせよ、排泄が比較的早い剤でございますので、96 時間経過した後はほとんど検出されないというようなことになっております。

8 ページの「(6) 代謝物同定・定量」でございます。代謝の流れなんですけれども、構造中にエステル結合している部分があるんですが、ここの部分が分解していく。それから、ピラゾール環 1 位に付いているメチル基が脱メチル化されていくといったようなのが主な代謝経路でございます。

「2. 植物体内運命試験」で、小麦、ミカン、バレイショ、水稻を用いて試験が行われております。いずれも植物体内への吸収・移行が極めて少ないというのが共通したものでございまして、可食部分からごく低い量しか検出されないという特徴がございました。

11 ページの「3. 土壌中運命試験」が行われております。土壌中で速やかに分解を受けていくということが書かれております。

代謝物が、半減期は明確に書かれていないんですけれども、例えば「(1) 好氣的土壌中運命試験」ですと、加水分解物である B が処理 3 日後に処理量の 8 割程度確認された。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」においても、処理 1 日後に加水分解物 B が 97.6 ~ 99.0% TAR 検出されているというようなことから、比較的速やかに分解を受けている様子がわかるかと思えます。

「(3) 土壌吸着試験」で、有機炭素含有率による補正を行いました吸着係数ですが、数千のオーダーでございまして、比較的、土にくっつきやすいと言えるかと思えます。

「4. 水中運命試験」で、13 ページ以降に書いてあります。

ピラフルフェンエチルの推定半減期なんですけど、pH に依存するとは言いつつも、比較的速やかに分解が進んでいく。ただ、アルカリ側では 2.4 時間未満ということで、非常に素早くなくなってしまおうと言えるかと思えます。

「(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)」で、いずれも数時間から最大でも 33 時間とかといったような半減期ですので、水中光分解も比較的速やかに進んでいくと言えるかと思えます。

「5. 土壌残留試験」で、土壌中の半減期は、ピラフルフェンエチル自体は 1 日ぐらいで半減してしまうんですけれども、ピラフルフェンエチルに分解物 B、C、D を加えて分析した結果では、最大で 304 日といったようなところが容器内で確認されております。しかしながら、圃場試験では比較的速やかになくなっていくと言えるかと思えます。

「6. 作物残留試験」で、別紙 3 に示されているんですけれども、すべて定量限界未満でした。

「7. 一般薬理試験」で、幾つか所見が見られてはいるんですけれども、比較的高用量で見られた影響でございます。

「8. 急性毒性試験」の結果が表 10 と表 11 に示されていますが、いずれも LD₅₀ 等は非常に高い値でございます、急性毒性は低いと言えるかと思えます。

16 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。こちらは眼一次刺激性試験で軽度の刺激性が認められたんですが、それ以外はすべて陰性でございます。

「10. 亜急性毒性試験」が行われております。

こちらは Protox 阻害剤でございますので、赤血球、肝臓、脾臓に影響が見られるという特徴があるんですが、そのとおりの影響がラットでは見られております。

イヌの試験では、トロンボプラスチン時間の短縮等が見られております。ただし、用量相関性がないということで、検体投与に関連した影響ではないと考えられました。

最高用量群でも特段大きい影響が見られなかったということで、イヌについては、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日ということで設定いただきました。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

こちらにも、イヌについては、それほど目立った影響はございません。

ラットとマウスの試験では、肝臓とか腎臓に影響が見られております。

マウスの発がん性試験において、19 ページの表 13 にお示しいたしましたとおり、肝細胞腺腫が見られております。これについては後ほど丁寧なメカニズム試験が行われております。

「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

こちらについては、繁殖能に対する影響は認められませんでした。表 14 に示されている毒性所見も、Protox 阻害剤で見られるような、いわゆる普通の所見でございます。

それから、発生毒性試験がラットとウサギを用いて行われておりますが、いずれも催奇形性は認められておりません。

「13. 遺伝毒性試験」につきましては、*in vitro* の遺伝子突然変異試験において+S9 で弱い陽性が観察されたということなんですが、その陽性反応の再現性が見られなかったということと、*in vivo* の ICR マウスを使った小核試験を含む他の試験が陰性であったということで、生体において問題となる遺伝毒性はないというふうに結論をいただいております。

22 ページの「14. その他の試験」で、先ほどの肝臓への影響を特に丁寧に見ていただいております。

まず「(1) ラットにおける肝障害性の検討」で試験が行われておりますが、結果としては、主たる標的臓器は血液系と肝臓と考えられました。

「(2) ラットにおける肝脂質過酸化、酸化能、カタラーゼ活性及び 8-OH-dG 生成に及ぼす影響」で、結論としては、8-OH-dG 濃度及び過酸化脂質濃度の増加傾向が見られたということで、

薬物の投与によって酸化ストレスが増しているということがわかるかと思います。

「(3) マウス肝における薬物代謝酵素活性」で、これは EROD、AMND に低下傾向が見られたということで「P-450 濃度及び全ての薬物代謝酵素活性が有意に増加した」と書いてあるんですが、一部、低下しているようなところもある。これも Protox 阻害剤によくあるような複雑な結果になっております。

「(4) 肝における PCNA 免疫染色」で、PCNA 標識率が有意に増加したということで、細胞増殖が活性化しているということがわかります。

「(5) マウスにおける肝障害性の検討」で、結果といたしましては、マウスの肝に壊死を惹起して、肝細胞分裂を誘導していると考えられたということになっております。

「(6) 臓器・組織中ポルフィリン濃度に対する影響」で、ポルフィリン濃度が用量依存的に、有意に増加するということがここでわかっております。

「(7) マウスにおける肝過酸化脂質濃度、酸化能、カタラーゼ活性及び 8-OH-dG 生成に及ぼす影響」で、これも 8-OH-dG 濃度が高用量で増加しております。

以上を考え合わせますと、ピラフルフェンエチルの投与によりまして酸化ストレスが増すことによって細胞増殖が活性化していった、最終的に肝細胞腺腫に至ったのだらうと言えるかと思います。

そういうことで、発がんのメカニズムが、閾値が存在するだらうというふうに結論をいただきまして、最終的な食品健康影響評価につきましては、29～30 ページにございます表 17 の中で、NOAEL が最も低いラット 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験の 17.2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を考慮いたしまして、ADI は 0.17 mg/kg 体重/日ということで定めていただきました。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

この剤は、先ほどからずっと出てきておりますように、Protox 阻害剤、つまり除草剤です。ポルフィリン環の代謝に影響がございますから、植物だけではなくて動物の方でも同じ機序で毒性が出てくると考えられるものでございます。

動物の体内では比較的素通りしやすいというか、大ざっぱに言いますと、恐らく半分ぐらいは吸収されるけれども、糞中排泄が比較的早いというような話になっているんだと思います。

植物の方は、不思議なことに作物の方では枯れなくて、雑草では枯れるという選択的な話になっているわけで、暴露評価対象は親化合物だけでしたね。

都築課長補佐

はい。

鈴木座長

そういうことになっておるようでございます。

作物残留までのところで、上路先生、特にございますか。

上路専門委員

これは、可食部にはほとんど動きませんから、問題ないと思います。

ついでに、環境中でも非常に分解が早いですし、そういう面からも問題ないと判断しました。

鈴木座長

そうですね。そうすると、毒性の部分がきちんと評価されればということなんですが、林先生、いかがでしょうか。

林専門委員

今のところで、内容的には私も問題はないと思うんですけども、1つ教えていただきたいのは、今回が大豆、エダマメ、茶等の適用拡大申請ですね。そういう適用拡大申請の場合に、植物体内運命試験のようなもので拡大する作物というのは入れる必要は特にはないのでしょうか。それだけ、読んでいて、あればいいのにと思ったんです。

鈴木座長

それでは、事務局の方から解説をお願いいたします。

都築課長補佐

最低限必要なものとしては、3種類までの植物について何らかの試験を出しなさいということが言われているんですが、ただ、お米だけに使うものについてはお米だけやればいいということで、3種類以内の適用作物の場合には適用される作物のみでやりましょうということになっております。

更に、作物を3種類以上に増やすときには、先生がおっしゃるように、適用を増やすものについてより丁寧に植物代謝を調べていくということが望まれますので、そういうことをやっていただいているメーカーさんもございます。ただ、それについては、出てこないからといって登録を受け付けないということとはございません。

鈴木座長

よろしゅうございますか。

林専門委員

わかりました。

鈴木座長

一応、作物残留試験では適用作物の残留試験はやってあります。

それから、関連して、都築さん、これはイネにも使うんですね。

都築課長補佐

はい。

鈴木座長

シジミの方は大丈夫なんですか。

都築課長補佐

この剤は、予想される魚の中の残留濃度が一律基準を超えないということで、基準設定の依頼は来ておりません。

鈴木座長

それでは、気にしなくていいということですね。どうもありがとうございました。作物残留までのところは以上のようなことでございます。

毒性の関係につきましても、Protox 阻害剤の特徴が非常によく出ておりまして、肝臓、血液系といったようなところでの特徴的な変化がございます。ポルフィリン環の代謝の問題からヘム環を持った部分で非常に大きな影響を受けるとともに、薬物代謝酵素 P-450 の関係のところは、勿論、ヘム環があるので影響を受けるんですが、一部、自殺基質みたいなものが出てくるので、誘導作用というのはあるんだけど、活性が下がってしまうというように、非常に複雑な変化をするというようにも知られている動向でございまして、この剤でもやはりそういう影響が見えております。

問題は、ポルフィリン等の蓄積とも関係するんですが、マウスで肝臓に腫瘍が見られたという点なんですけれども、これについては各種の試験が行われておりまして、基本的には脂質の過酸化あるいは 8-OH-dG などが生じて、酸化的な障害を受けることによって肝障害が起こる、細胞が死ぬ、その後で細胞が増えるという系でがんが起こるというようなことが想定されております。ラットでは似たような変化はあるのですが、がんには至らないというような話になっているように思います。

林先生、その辺について、遺伝毒性の関係も含めて、もしコメントがあればお願いいたします。

林専門委員

このものについては、遺伝毒性もほとんど心配するものではないですし、その他の点についても、これで十分かと思えます。

鈴木座長

どうもありがとうございました。私も、それ以上、特に問題にすべきところは見えないので、これでよいかと思えます。

最後のところで、実はアメリカの EPA を参照にしておる部分が 29～30 ページの表にございます。これはすべてが農薬抄録に基づいた評価と同じであった。違いますか。ラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験の評価が違うんですね。

都築さん、この辺はどうなっているんですか。

多分、EPA では腎臓に関するエンドポイントについての変化を影響と取らなかったのが、1 ランク上のところに NOAEL が設定されたんだと思うんですが、我々の評価では腎臓系の影響も毒性と取りますということで、そこにあるような、雄で 17.2 mg/kg 体重/日、雌で 112 mg/kg 体重/日というところが問題になったものです。

いずれにしても、そのところが一番低い NOAEL ですので、これでよいかとは思いますが、EPA はマウスの 18 か月間発がん性試験に基づいて 19.6 mg/kg 体重/日を採用しているようですが、比較的、類似したところに行っている形になります。

一応、そういう違いはありますということで、これも御了承いただけますね。

(「はい」と声あり)

鈴木座長

そうであれば、ラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験の NOAEL である 17.2 mg/kg 体重/日に対して、安全係数 100 を適用しまして、ADI は 0.17 mg/kg 体重/日。これを上の委員会の方に報告したいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、引き続きましてフルトラニルについてです。

都築課長補佐

フルトラニルについて、御説明をさせていただきます。

フルトラニルは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されておりまして、魚介類に対する残留農薬基準設定に関する意見聴取と併せまして、平成 19 年 8 月 6 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 7 回確認評価第三部会において ADI が決定いたしました。

なお、本剤は清涼飲料水の規格基準改正に関する食品健康影響評価の対象農薬にも含まれております。ただ、清涼飲料水関係ではこの剤に特化した審議というは行われておりませんでしたので、さきの部会における審議が実質的なこの剤の審議を行った最初であったと言えます。

6 ページで、フルトラニルは、こちらの 6 番に書いてあるような構造をしておりますアミド系の殺菌剤でございます。

7 ページ以降に「1. 動物体内運命試験」が行われております。

「(1) 薬物動態」で、消失半減期はこの剤も比較的早く、約 8 時間でございます。

「(2) 排泄」は、7 割程度が尿中へということで、尿中排泄が比較的多い剤でございます。

「(3) 胆汁排泄」は、8 ページに書いてありますが、胆汁に 34% TAR 程度が排泄されるという結果がわかっております。

「(4) 体内分布」につきましては、主に肝臓に多く残るという結果が見られております。

「(5) 代謝物同定・定量」で、検出された主な代謝物は D で、主要代謝経路はイソプロポキシ基の水酸化等による D の生成でございました。

ただ、水性の媒体に溶かしてやりますと、未変化体というのが特に高用量側で多く出ておりまして、未吸収のまま排泄されるということも見られております。

10 ページで「2. 植物体内運命試験」で、イネ、キュウリ、バレイショ、落花生で試験が行われております。

イネの試験では、フルトラニルは根から吸収されて、茎葉部によく移行するというような傾向が見られております。

それから、散布した場合には、未変化のフルトラニルが最も多く検出されたというようなことが見られております。

キュウリの試験では、未変化のフルトラニルが最も多く検出されたんですが、代謝物 D がわずかに検出されたということでございます。

バレイショにつきましては、代謝物として D とその抱合体、それから、E の抱合体等が検出されております。主要代謝経路は代謝物 D 及び E の抱合体の生成でございます。

落花生につきましても、代謝物 D が出ております。それ以外に、こちらでは B と C が見られております。

13 ページの「3. 土壌中運命試験」で「(1) 好氣的土壌中運命試験 (湛水土壌及び畑地土壌)」でございますが、半減期が比較的長くて、推定半減期は好氣的湛水条件で 160 ~ 300 日、好氣的畑地条件で 190 ~ 320 日。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」では、分解はほとんど認められませんでした。

「(3) 土壌吸着試験」では、14 ページの上の方にございますように、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 313 ~ 743 ということで、中程度の吸着力と言えるかと思えます。

「4. 水中運命試験」で「(1) 加水分解試験」と「(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)」が行われていますが、いずれもほとんど分解いたしませんで、加水分解と水中光分解に対して安定であるということがわかります。

「5. 土壌残留試験」で、容器内試験ですと非常に長い間残っているんですが、圃場試験だと大体 7 日から最大でも 85 日ということで、比較的早く半減していくという様子がわかります。

「6. 作物等残留試験」で「(1) 作物残留試験」で、ミツバの最終散布 14 日後における 16.8 mg/kg が最大でございました。詳細は別紙 3 に書いてあります。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」で、PEC が 5.3 ppb、BCF が 100 ということで、最大

推定残留値は 2.65 ppm でした。

「7. 乳汁移行試験」が行われておりますが、高用量を投与したところでわずかに乳汁から検出されているのですが、その他はいずれも 0.01 mg/kg 未満でした。

「8. 一般薬理試験」が行われておりまして、表 2 に結果があるんですが、いずれも投与による影響はほとんど見られておりません。

「9. 急性毒性試験」は、体重 1 kg 当たり 10 g まで投与してもほとんど死なないということで、急性毒性は弱いと言っていいと思います。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」があるんですが、これは日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験等では弱い皮膚刺激性が認められたんですが、眼刺激性は認められませんでした。

一方、外国の評価書に載っている試験結果では、NZW ウサギを用いた試験、それから、皮膚感作性試験はモルモットを用いた Maximization 法で行われているんですが、日本でやられた試験とは若干異なる結果が出ております。

「11. 亜急性毒性試験」で、肝臓、甲状腺といったようなところに若干影響が見られているんですが、この剤は高用量まで投与しても、それほど強い毒性は出ません。亜急性毒性試験については、いずれの動物もかなり高めのところ NOAEL が行っております。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 2 年間慢性毒性試験(イヌ)」は、嘔吐、流涎、軟便といったような影響が出ているんですが、それもかなり高用量を投与したときでございます。

「(2) 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験(ラット)」につきましても、10,000 ppm を投与して肝比重量増加等が見られているんですが、200 ppm では所見が見られないといった結果になっております。

「(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)」においても、高用量を投与したときに肝臓に影響、それから、体重増加が抑制されるんですが、それほど大きい影響は出ておりませんで、NOAEL は雄で 300 ppm、雌で 1,500 ppm、発がん性は見られないという結果になっております。

「13. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」についても、比較的、NOAEL が高用量側に立っております。

22 ページの「(2) 2 世代繁殖試験(ラット)」がございまして、これは部会で審議したときには NOAEL が取れない、1,000 ppm のところでも影響が出ているというふうに事務局から提案させていただいていたんですけれども、審議の場で、EPA は 1,000 ppm のところを毒性として取っていないという話が先生の方からなされまして、部会が終わった後に生殖発生毒性の先生方の中で少

し話をしていただきまして、結論として、1,000 ppm のところを NOAEL としていいのではないかとということで結論をいただきました。これは摂餌量の減少と体重増加抑制が見られたんですが、摂餌量が減少する時期と体重増加が抑制される時期というのが重なっていない、関連しない所見だろうということで、体重増加が抑制されるのは、生まれたときの体重差がそもそもあって、それが体重増加が抑制されたように見えているだけではないかという結論をいただきました。

それ以外に、催奇形性等もございません。

「14. 遺伝毒性試験」につきましては、ほぼ全て陰性でございます。一部、染色体異常試験で代謝活性化系存在下において統計学的に有意なところがあるんですが、総合的には陰性というふうに判断をいただいております。

以上を踏まえまして、ADI 設定根拠なんですけれども、26 ページに表 11 として書かせていただいております。ラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験で得られました雄の 8.7 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.087 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定して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。

後ほど、また話が出るかもしれませんが、この剤は外国の評価書も一応参照するというような形で、最後に言われたラットの慢性毒性 / 発がん性併合試験の NOAEL を根拠にして ADI を定めたという話になっております。

何やら特徴のあるような、ないようなといいましょうか、投与されてから後の排泄等々も比較的早くて、あまり強いハザードが見当たらない部分もあります。あと、イネ、キュウリ、パレイショ、落花生といったような作物の話、土壌中の話でも大きな問題はないような気がするのですけれども、多分、15 ページの「7. 乳汁移行試験」については、審議のときには、この評価の部分になかったような気がします。それで、言葉で説明されて、ここで初めて文章化されたのではないかと思うんですが、記憶違いだったらごめんなさいなんですけれども、違いましたか。

都築課長補佐

たしか、抄録に載っていたのを評価書に載せるのを忘れていたということだったと思います。

鈴木座長

それで、そのまま写してきているから、内容的には問題ないということでよろしゅうございますね。

そのくらいだと思います。非常に審議しにくいのですが、まず土壌残留までのところで、上路先

生、いかがでしょうか。

上路専門委員

特段、問題ありません。

ちょっと教えていただきたいのですが、この魚介類のデータ、BCF は実験値ですか。抄録が来ていないので、よくわからないんです。後から御確認いただきたいと思います。

鈴木座長

これは、参照 15 という「フルトラニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料」が付いてきていますから、恐らく実験していると思います。

一応、確認の上、先生にお伝えください。

都築課長補佐

わかりました。

鈴木座長

眼・皮膚に関する問題で、NZW ウサギの件については、外国のデータを一部評価書に取り込みましたということ。

それから、22 ページの「(2) 2 世代繁殖試験(ラット)」では、審議中、NOAEL が決定できないという話が、EPA でこれは影響としていないというようなところまで議論されていたんですが、その審議の後、委員間で 1,000 ppm が NOAEL と考えられるのではないかとということで、ここには既にそう記載してありますが、この場所に変える形になるんですか。部会の審議が変更されるということなんですが、幹事会で了承いただければ、この形にしようと思っているんです。林先生、どうでしょうか。

林専門委員

特にコメントはないんですけども、これでいいのではないかと思います。

鈴木座長

ありがとうございます。

先ほど、都築課長補佐から説明があったとおりで、体重増加抑制と摂餌量の話がフェーズが違うので、それらを併せて毒性と見るというような話は不合理であるというところから、この 1,000 ppm の話で見られた体重増加抑制、摂餌量の問題は、一過性でもあるし、因果関係がないという形で、1,000 ppm を NOAEL にしましょうということにして、EPA と同じ判断になると思います。

ちなみに、これは実際、3 世代まで子どもが取られておりまして、その意味で、抄録では 3 世代試験となっているんですけども、実は 3 世代目の子どもの生まれを見ているだけということで、3 世代については何もやっていない、2 世代目の繁殖が見られたということなので、ここでは 2 世

代繁殖試験として書いてあります。

都築さん、26 ページの表 11 の JMPR、米国、豪州についての簡単な説明をしていただけますか。

都築課長補佐

一番評価結果が分かっているのは、ラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験だと思います。日本の結論は、比較的 JMPR と同じ。ただ、検体摂取量の計算の仕方等が違うので、若干違います。

アメリカにつきましては、我々が LOAEL のところで取っております脾臓の細胞成分の減少とかといったところを毒性影響として見ておりませんで、1 ドーズ高いところを NOAEL というふうにとっております。

一方、オーストラリアは、先日、来日されました APVMA のエヴァ・ベネットジェンキンス博士がおっしゃっていたとおり、NOEL をもって ADI を設定しているということで、ほかの国に比べて 1 ドーズ低いところで無作用量を取っている。

こういったような形の違いが出ていて、最終的な ADI も各国で若干の違いが出ていると言えるかと思えます。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

今のような状況でして、今回、比較的近いのは JMPR だった。JMPR では、先ほどの 2 世代繁殖試験の話は NOAEL が取れないという話だったんですが、こちらは米国の EPA と同じ見解を取るといったような話になっておりますけれども、2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験に関しては、JMPR のものと同じであるというようなことになっていると思います。

この点について、何か御意見はございますでしょうか。

もしなければ、この部会での審議に基づきまして、ラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験の雄の 8.7 mg/kg 体重/日を ADI 決定のための NOAEL としまして、安全係数 100 で除して、0.087 mg/kg 体重/日を ADI としたいと思います。これを上の委員会の方に報告したいと思います。

ちなみに、今の繁殖試験のところ等々で、古い剤ですので幾つかの試験成績が出てくるんですけども、一応、農薬抄録を見れば、どの試験がどうだというのはわかるんですけども、せめて評価書に試験実施年と GLP で行われているのか否かぐらいのところは書いておいていただくと判断が非常にしやすいと思うんですが、いかがなものでしょうか。

上路専門委員

そのとおりだと思います。

鈴木座長

それでは、今後のところで、是非、そういうふうな形に変えていただきたいと思います。

都築課長補佐

わかりました。

鈴木座長

事務局の方から、そのほかのことで、もし何かあればお願いいたします。

都築課長補佐

今後の開催予定を御紹介させていただきます。

本日この後、隣の中会議室で第 17 回総合評価第一部会を開催。

11 月 9 日に第 17 回総合評価第二部会を開催。

11 月 12 日に第 9 回確認評価第三部会を開催。

11 月 26 日に第 9 回確認評価第二部会の開催を予定しております。

なお、次回の幹事会につきましては、11 月 9 日金曜日を予定しております。

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、本日の第 30 回「食品安全委員会農薬専門調査会幹事会」をこれにて終了させていただきます。どうもありがとうございました。