

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 32 回 会合 議事録

1. 日時 平成 19 年 12 月 5 日（水） 13:59～15:08

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 農薬（エスプロカルブ、エトキサゾール、シエノピラフェン、シラフルオフエン及びピリフタリド）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、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、都築課長補佐、猿田評価調整官、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 第 32 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 エスプロカルブ農薬評価書（案）

資料 3 エトキサゾール農薬評価書（案）

資料 4 シエノピラフェン農薬評価書（案）

資料 5 シラフルオフエン農薬評価書（案）

資料 6 ピリフタリド農薬評価書（案）

参考資料 エトキサゾール動物用医薬品評価書

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32回「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5名の委員に出席いただいております。

○ 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、よろしく願いいたします。

本日、御出席の親委員会の先生方にも、是非審議に参加していただきたいと思います。

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、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「第32回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料2として「エスプロカルブ農薬評価書（案）」。

資料3として「エトキサゾール農薬評価書（案）」。

資料4として「シエノピラフェン農薬評価書（案）」。

資料5として「シラフルオフエン農薬評価書（案）」。

資料6として「ピリフタリド農薬評価書（案）」。

参考資料といたしまして、動物用医薬品専門調査会でつくられました「エトキサゾール動物用医薬品評価書」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

資料はお手元に整っていますね。

それでは、まず議題（1）農薬エスプロカルブの食品健康影響評価についてですが、事務局より御説明お願いいたします。

○ 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の審議農薬の概要も御覧ください。

まず資料2の3ページを開いていただけますでしょうか。こちらに「審議の経緯」が書かれています。

この剤は、清涼飲料水に関する諮問がされていたんですけれども、実質的な審議は今回

が初めてでございます。魚介類に対する残留農薬基準の設定に関しまして、今年の9月13日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされておりまして、第16回総合評価第二部会において、ADIが決定しております。

6ページの方に進んでいただけますでしょうか。

エスプロカルブは、6に掲げたような構造を持っております除草剤でございます。チオカーバメート系の除草剤でございます。他のチオカーバメート系の除草剤と同様に、細胞分裂の阻害、特にタンパク質の合成阻害によりまして、ノビエの生育を抑制または停止させるという作用を持っております。

7ページ以降ですが、まずは「1. 動物体内運命試験」から御説明をさせていただきます。血中放射能濃度の推移でございますが、表1を御覧いただきますと、低用量では比較的速やかに T_{max} に達した後、40時間前後の $T_{1/2}$ で減少している。高用量につきましては、 T_{max} がやや後ろの方に長く伸びているというような状況が見てとれます。

「(2) 排泄」の特徴につきましては、8ページの表2を御覧いただきますと、尿からの排泄の方が優位であることがわかれると思います。

「(3) 体内分布」につきましては、表3を御覧いただきますと、投与24時間後は消化管内の残留が多いんですが、192時間後ですと、肝臓、腎臓といったところに、やや多く残留しているという状況がわかるかと思えます。

代謝経路なんですけれども、代謝物を同定・定量いたしますと、構造式の中にあります硫黄が酸化される、あるいは環の部分が酸化を受けるといったような形で、代謝されている状況がわかっております。

「2. 植物体内運命試験」でございますが、移植後、約一週間の水稻に灌水処理いたしまして、植物体内運命試験を行っております。表5を御覧いただきますと、葉と茎と籾に処理114日後このような分布で残っておりまして、籾については、ごく微量しか移行していない状況がわかるかと思えます。

代謝経路は動物体内と同じで、酸化あるいは側鎖の開裂といった形で進行していきます。

水稻とヒエの吸収・分布の比較が行われておりまして、結果は11ページの表6に書いてあるんですが、7日後の一番右側を御覧いただきますと、水稻は比較的エスプロカルブを吸収しない。ヒエはよく吸収してしまう。この辺が種差に影響していることがわかります。

11ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。土壌中での半減期は比較的長いんですが「事務局より」ということで書かせていただきました。分解による半減期は484日と

書いてあったんですけれども、分解による半減期という表現がよくわからないと専門委員に言われました。これはエスプロカルブが土壌中から揮散してしまっていて、見かけ上の半減期が早かったんですけれども、それは揮散の部分を考慮して、分解によって実際にどれくらい減っているのかというのが 484 日であるということで、このような修文に改めさせていただきます。

12 ページに移りまして、滅菌土壌、非滅菌土壌を用いまして、好氣的な土壌中の条件で分解いたしますと、非滅菌土壌では半減期が 29 日から 52.8 日と短いんですが、滅菌土壌では非常に長いということで、微生物的に分解していることがわかるかと思えます。

「(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験」ということで、好氣的な条件の初期では速やかに減衰していくんですが、嫌氣的な条件ではあまり分解しないということでございます。

「(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」です。処理 28 日後に親化合物の 89.8% が検出されたということで、嫌氣的土壌中では分解が進まないことが見てとれます。

13 ページの「(5) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,940~4,040 ということで、非常に土によくくっついて移行性が低いということがわかるかと思えます。

「4. 水中運命試験」でございます。加水分解的には、安定であるということ。水中光分解試験では、緩衝液を用いると半減期は 21.1 日。太陽光換算で 14 日。自然水を用いますと推定半減期が 212 日ということで、太陽光では分解しにくいということが実験的に確認されております。

14 ページ「5. 土壌残留試験」でございます。圃場中では 8 日間ですが、容器試験では 60 日から 114 日でございます。

「6. 作物残留試験」でございます。いずれも玄米からは定量限界未満だったんですけれども、稲わらからはごくわずかですが、検出されていることがわかります。

代謝物 B というものも測ったんですけれども、こちらはいずれも定量限界未満です。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。コイを使用しました BCF が 171、水産 PEC が 0.23 ppb ということで、最大推定残留値は 0.197 ppm でした。

これらを考慮いたしまして、食品中から摂取されるエスプロカルブの推定摂取量を計算したのが表 9 でございます。これらはいずれも ADI に比べて十分低いということが言えるかと思えます。

「7. 一般薬理試験」でございます。こちらはチオカーバメート系の薬剤ということで

ございまして、いろんなところで作用が見られております。比較的低い用量から薬理作用が観察されるということが言えると思います。

17 ページに入りまして「8. 急性毒性試験」でございます。LD₅₀の値はいずれも高く、急性毒性は弱いということが言えるかと思えます。

代謝物、原体混在物の急性毒性が表 12 に掲げられているんですが、代謝物 B という硫黄が酸化された代謝物なんですが、これは親化合物に比べて若干高めの毒性があるということが言えるんですが、それにしても普通物相当ということでございます。

18 ページに移りまして、眼刺激性、皮膚感作性でございます。眼に対する刺激性は認められませんでした。皮膚感作性は認められました。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。

19 ページの表 14 を御覧いただきますと、主に分布するのが肝臓ということもございまして、600 ppm 以上で肝比重量の増加、高用量側では肝細胞の壊死というような現象が見られております。雄につきましては、100 ppm で尿細管上皮の過形成、硝子滴沈着といったものも観察されております。

イヌでございます。表 15 を御覧いただきますと、こちらも比較的low用量側から肝臓に対する影響が見られております。

「(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。神経毒性は認められませんでした。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ですが「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」が行われております。結果は表 17 に掲げられておりまして、こちらも肝細胞肥大ですとか、逸脱系の酵素の生化学的なデータが上昇することが観察されております。雄につきましては、副腎皮質の過形成、肥大といったものが観察されております。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験」でございます。高用量側では、125 ppm 投与群の雄、600 ppm 投与群の雌で、体重増加抑制、摂餌量低下といったものが認められております。発がん性は認められませんでした。

マウスを用いました 18 か月間発がん性試験では、一過性の着色鼻漏が見られたと書いてあって、若干議論がなされたところでございます。高用量側では、雌で腎乳頭石灰化の増加等が認められました。

2 世代繁殖試験に移ります。ラットを用いました 2 世代繁殖試験でございますが、高用量側で腎比重量の増加が認められてございます。ただ、これは体重低下に伴う二次的変化と考えられました。

それから、親動物の交尾率、出産率等、繁殖率に関する指標には検体投与の影響は認められませんでした。結果が表 21 に掲げられておりまして、親動物では 125 ppm で腎臓に影響が見られています。児動物では低体重等が観察されておりますが、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

ラットを用いました発生毒性試験でございますが、催奇形性は認められておりません。

ウサギについては、1 例に検体投与に起因すると思われる流産、体重増加抑制、摂餌量の低下等が認められました。200 mg でそういう影響が見られました。無毒性量は母動物、胎児とも 100 mg であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

「13. 遺伝毒性試験」でございますが、表 23 に示されているとおり、すべて陰性でございます。エスプロカルブに遺伝毒性はないものと考えられました。

その他の試験といたしまして、コリンエステラーゼ活性を測定しているんですけども、結論といたしましては、ラットに対して LD₅₀ 相当量の投与においてもコリンエステラーゼ活性を阻害しないことが確認されました。

ADI なんですけども、29 ページを御覧いただきますと、表 25 に各試験における無毒性量を一覧でお示ししております。これでいきますと、最も低い NOAEL はイヌを用いました 1 年間慢性毒性試験で得られました 1 mg でございますので、これに安全係数 100 を考慮して、0.01 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

以上、事務局から説明いただいたわけですけども、御意見ございますでしょうか。代謝の上路先生、どうぞ。

○ 上路専門委員

11 ページの土壌中の運命試験のところ、これは私がコメントを出したんですけども、文章全体で半減期という言葉の使い方がわかりにくかったということで、もう少し説明してくださいと言って加えていただきました。これでわかると思います。大丈夫だと思います。

○ 鈴木座長

揮散したエスプロカルブを残留とした試験系全体のということですか。

○ 上路専門委員

わかりにくいんですけどもね。

○ 鈴木座長

揮散した部分も含めるということですね。

○ 上路専門委員

そういう意味です。土壌中での推定半減期が 306 日でいいような気がするんです。全体の揮散まで入れた 484 日を入れる意味があまりないようにも思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでしたら「揮散した」以降を削除してしまった方がいいですね。

○ 上路専門委員

そうしていただければ、わかりやすくなると思います。

○ 鈴木座長

これを取る。306 日であったということで、実際の土壌残留というのは、圃場などでやった場合には極めて短いということです。

○ 上路専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

だから、問題はないようです。

15 ページで、都築課長補佐が読み上げた「(2) 魚介類における最大推定残留値」のところがあったと思うんですが、PEC のところを水産 PECと言われて、これは水産 PEC としておいた方がよいのではないのかなと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

コイのところを実測値で BCF をはかっていますというのは、この前、何回か上路先生から指摘があったので、これは取り入れられているなと思って読みました。

毒性は、全体的には肝臓が主体ということで、がんも見られないという話なんですけど、林先生何かございますか。

○ 林専門委員

特にないんですけども、文言のことで 1 つだけございます。8 ページの表 3 の高用量のところなんですけれども「全ての組織で血液未満」というのは、読んでいて奇異に感じました。何と言うのがいいのかわからないですけどもね。

○ 都築課長補佐

また事務局でわかりやすい表現を考えて、御相談したいと思います。

○ 鈴木座長

そうしてください。

変異原性、遺伝毒性等についても、特に問題ございませんね。

○ 林専門委員

内容的にも特には問題ないです。

これは、今、気がついたんですけれども、表 23 で菌の学名が書いてあるんですけれども、*Bacillus* だとか *Salmonella* の後ろに「.」がありますけれども、これは要りません。

○ 鈴木座長

Salmonella、*Escherichia* の「.」は要らない。

チオカーバメートということでコリンエステラーゼも測ってありますが、影響を受けていないということでした。廣瀬先生、特に御意見ございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

細かいことですが、23 ページの表 21 の 125 ppm 以上のところに「過形成」という所見名が入っていますけれども、腎盂粘膜か尿細管がよくわかりませんので、どちらかを書いておいた方がいいです。

○ 鈴木座長

確かに若干不備があるので、事務局で調べて、正確に記載をするということ。どこの組織で起こっている過形成なのかということですね。

○ 廣瀬委員

もう一つ、ラットの 90 日間の亜急性毒性で、無毒性量が 6 mg/kg 未満になっていて、取れないところがありますので、そのことに対するコメントをどこかに付けておいた方がいいかなと思いますので、よろしくお願いします。

○ 鈴木座長

その近辺にあるというような意味合いでのサジェスションだとは思いますが、その辺の表現については、廣瀬先生にまた教えていただきながら、事務局でつくっていただけるといいなと思います。よろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

ほかにはございますか。

今の点は ADI のところで考えるときにどうでしょうかと思うんですが、29 ページ表 25 を見ていただきますと、90 日の亜急性のところでは、確かに雄は LOAEL しかないんですけども、2 年間の慢性毒性／発がん性試験のところでは、雄で 1.1 という NOAEL が設定されておりますので、長期の試験と合わせると、恐らく 90 日の試験で雄の NOAEL がないということは、さほど大きなきずにはならないだろう。ADI を設定してよさそうに思うんですが、御了承いただけますか。

○ 廣瀬委員

それは問題ないでしょう。

○ 鈴木座長

そうであれば、今、言ったように、ラットの 2 年の慢毒の 1.1 というのもイヌの最低の NOAEL と近いんですけども、ここでは形式的に一番低い NOAEL、イヌのデータを用いて ADI を決めるということで問題ないかと思えます。それでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうしますと、イヌの 1 年間の慢性毒性試験で得られた無毒性量 1 mg/kg 体重/日を用いて、安全係数を 100 とし、ADI を 0.01 mg/kg 体重/日としたいと思えます。若干、修正をした上で、親委員会に送ることにしたいと思えます。

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。

それでは、引き続き 2 番目のエトキサゾールについて、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 3 に基づきまして、エトキサゾールの説明をさせていただきます。併せて資料 1 及び参考資料も御覧ください。

エトキサ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が設定されております。

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まして、第 8 回確認評価第二部会において ADI を決定いたしました。

なお、本剤は動物薬としての用途もございまして、過去に食品安全委員会において動物用医薬品としての評価もなされております。その際、最終的には、本日参考資料として付けさせていただきました評価書がつくられております。

動物用医薬品専門調査会で出されました試験の中で、遺伝毒性に関して、参考資料としてヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が付けられているんですが、これは農薬のエトキサゾールの評価書には付けておりません。

内容を確認いたしましたところ、試験製剤の純度が低いですとか、トルコの国内の試験なんですけれども、既にそちらのラボで論文の基となったデータがないというようなこと、それに代わり得るような GLP で行われた *in vivo* の試験もございまして、これがなくても十分評価ができるだろうと考えまして、農薬の評価書からヒトリンパ球のデータは掲載しないということでまとめておりますので、後ほど御確認ください。

農薬評価書の 6 ページを開いていただけますでしょうか。エトキサゾールは、こちらの 6 に掲げているような構造を持っております殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。作用機構は、キチン生合成の阻害でございます。

7 ページ以降、動物体内の動態から御説明させていただきます。

「(1) 薬物動態」なんですけど、表 1 に掲げているような形で血中濃度が推移しておりまして、主な排泄経路は表 2 に掲げておりますように、糞中排泄でございます。

9 ページにまいりまして「(4) 体内分布」なんですけど、主に分布したのは消化管と肝臓でございます。代謝経路なんですけれども、オキサゾール環の開裂ですとか、あるいはオキサゾール環の加水分解といったものが進んでいくものでございます。

植物体内運命でございます。植物体に散布しますと、果実の表面にとどまっております、いずれも主要代謝物、主要残留物は親化合物であるといった結果が出ております。

環境中の動態なんですけれども、土壌中で急速に分解するということがわかっております。

「(1) 加水分解試験」でございますが、14 ページ表 7 に掲げておりますように、pH7、20℃で半減期 161 日、水中で比較的安定という結果が出ております。しかしながら、水中光分解を行いますと、直接的な光分解によっては速やかに分解されるということがわかります。ただ、滅菌緩衝液中でやりますと、比較的長い半減期が出ておりまして、太陽光換算で 169 日ということになっております。

「5. 土壌残留試験」でございますが、圃場試験ではエトキサゾール、親化合物のみでいきますと 4.4～5.6 日。代謝物も含めると、最大で 36.5 日ということなんですけど、い

ずれにいたしましても、それほど長い期間ではございません。

「6. 作物残留試験」が行われております。荒茶、ホップ、これは乾燥した花でございますが、こちらで比較的高い値が出ておりますが、それ以外はそれほど高い残留は示しません。

「7. 一般薬理試験」でございます。キチン質の合成阻害でございますので、高用量で投与しても、それほど目立った薬理活性が出ておりません。

「8. 急性毒性試験」でございます。表 10 に掲げております。観察された症状で「異常歩行」というのがあるんですが、これを部会で審議したときには「アヒル歩行」と書いておりました、英語の基のレポートを確認いたしますと、ワドリグゲートと書いてありました。これを翻訳してアヒル歩行としていたんですが、わかりにくいということで異常歩行に改めております。

18 ページに移りまして、眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性でございます。眼刺激性で結膜が発赤するというようなことがあったんですが、1 日後に消失したということで眼刺激性はないと考えました。皮膚刺激性は認められておりません。皮膚感作性も陰性でございます。

「10. 亜急性毒性試験」でございますが、肝臓の重量増加、小葉中心性肝細胞肥大といったような症状が、ラット、マウス、イヌで観察されております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございますが、まずイヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。表 15 に掲げられておりますとおり、肝臓への影響、生化学的な検査項目として、逸脱系の酵素の増加といったものが観察されております。

(2) 慢性毒性/発がん性併合試験では、表 17 に掲げられておりますとおり、精巣間細胞腫、膵臓ランゲルハンス島細胞腺腫等が観察されております。まず精巣間細胞腫なんですけれども、各投与群に認められた同腫瘍の組織像、発生時期が自然発生のもので差がないこと。両側性に同腫瘍を発生した動物の数も、各群で差がなかったというようなこと。肝細胞腫の発生に伴って、通常発生するような肝細胞過形成の増加も観察されなかったということから、むしろ、対照群の発生率が低過ぎたため、見かけの有意差が付いてしまったのではないかと結論しております。

ランゲルハンス島の細胞腺腫でございますが、腺腫と癌の合計では対照群との間に有意差が見られないこと。過形成の増加も認められなかったことから、毒性学的な意義はないと考えております。結論としては、発がん性は認められなかったということで、まとめをいただいております。

(3) ラットの試験でございますが、こちらは肝細胞ですとか、切歯の白色化、伸長といったような影響が見られております。

マウスにつきましても、肝臓への影響が見られております。

2世代繁殖試験にまいります。2世代繁殖試験でも親動物で肝臓への影響というのが見られていまして、児動物の出生率の低下等が認められました。無毒性量は親動物の雄で400 ppm、雌で2,000 ppm、児動物で400 ppmと考えられました。繁殖能に対する影響は認められなかったとしています。

発生毒性試験でございます。母動物に摂餌量の減少が認められたんですが、催奇形性は認められませんでした。

ウサギについても、催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性にまいります。表19を御覧いただきますと、マウスのリンパ腫細胞の遺伝子突然変異試験で代謝活性化系の存在下で陽性の結果が得られましたが、その他 *in vivo* を含めまして、すべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論をいただいております。

表20、代謝物R8というもので、陽性が出たんですけれども、R8の純度を高めて、もう一回試験をやり直したら陰性であったということでございました。

「14. その他の試験」でございます。ラットの精巣間細胞腫についてメカニズム試験をやっているんですが、結局ラットの精巣機能に関連するホルモンの血中濃度ですとか、精巣間細胞のBrdU標識率といったものは、投与によって影響されることはなかったという結論が出ております。

それから、酵素誘導の試験が行われているんですが、酵素誘導もされなかったということでございます。

最終的なADIでございますが、表21を御覧いただきますと、最小の数字がラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました4.01 mg/kg 体重/日でございますので、安全係数100を考慮して、ADIを0.04 mg/kg 体重/日と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

まず最初に、遺伝毒性に関連しての話をやってまいります。林先生、その辺のところを動物薬との関連でお話しいただけますでしょうか。

○ 林専門委員

いつも言っているように、評価するときには、質の高いデータで評価するのがいいというのが原則でして、動物薬で使ったデータというのは、勿論 GLP でもありませんし、純度が非常に低い等々の問題がありました。それに代わるものとして、チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いて行われており、信頼できるデータが得られているということで、特に問題のあるデータを使う必要はないのではないかとこのところではあります。

評価書の 25 ページ、26 ページの遺伝毒性試験のところの評価の書きぶりなんですけれども、これはマウスリンフォーマ試験で陽性の結果が出ているというので、もう少しきちっと説明して、問題ないということを示しておいた方がいいと思いました。

一応、修正案を用意してきましたので、後で事務局にお渡ししたいと思います。

○ 都築課長補佐

ありがとうございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

確かに先生の言われるとおりでして、あまりにも質の低いデータで評価するというのは、我々の科学主義の原則にもとるものだと思いますから、動物薬で用いた試験はここでは使わないという形でよろしいかと思えます。

上路先生、それで大丈夫ですね。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

それでは、そういうことで、遺伝毒性試験の書きぶりについては、後ほど事務局で修正していただきたいと思えます。

そうしますと、そのほかのところ、代謝関係ではいかがですか。

○ 上路専門委員

これで結構だと思います。

○ 鈴木座長

毒性に関しても、2 年の慢毒のラットの試験が 2 つ行われておりまして、1 つの方で精巢の間細胞腫、脾臓のランゲルハンス島の腫瘍といったものが最初に出てきていたんですけども、いろいろ調べてみると、自然発生性のものと考えて差し支えないだろうということです。

2 つ目の最大耐量を求める形で行われた追試でみると、それらの癌といったものは再現

しなかったということで、考察が正しかったんだらうということになっております。

この点については、廣瀬先生これでよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

特に問題はないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、これは閾値があるということで、ADIが設定できるという話になると思います。事務局から説明があったような形になります。2年間の慢性毒性／発がん性併合試験の雄の4.01というNOAELが最も低いことになると思います。

これをもってADIを設定したいと思いますが、若干、米国とか豪州の話に触れますか。

○ 都築課長補佐

それぞれの試験のNOAELは日本、アメリカ、オーストラリアもそれほど変わらないんですけれども、なぜか最小のNOAELの試験をとらずに、イヌの試験をもってADIを決めているところが違いかと思います。

○ 鈴木座長

不思議なところはありますが、我々の目からすると、例えばイヌの慢毒の4.62とラットの4.01がどれほど違うのかといったことを考えると、大差はないんですけれども、奇妙なことですよという話にとどめたいと思います。

この委員会としては、一番低いNOAELに基づいて、安全係数100としてADIを0.04 mg/kg 体重/日としたいと思います。御了承いただけますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、これを上の委員会に報告したいと思います。

それでは、引き続きまして、シエノピラフェンです。お願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料4に基づきまして、シエノピラフェン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。

シエノピラフェンは、3ページに書いてありますとおり、農薬取締法に基づく新規の登録申請がなされている薬剤でございます。

6ページを開いていただきますと、6に掲げられているような構造を持っておりますピ

ラゾール系の殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。作用といたしましては、ミトコンドリア電子伝達系に作用いたしまして、ハダニの細胞内呼吸を攪乱することがわかっております。

7 ページ以降を御説明させていただきます。

シエノピラフェンは、表 1 に書いてあるような血中濃度推移を示しまして、主な排泄経路は糞中でございます。

組織内の残留でございますが、主に消化管、脂肪、肝臓といったところに残留することがわかっております。

「2. 植物体内運命試験」にまいります。植物体内運命試験がみかん、ナス、イチゴで行われております。いずれも果実内の残留放射能は、主に果皮のところに残っていて、果肉中にはそれほど移行しない。残留しているもののうち、多くは親化合物であるといった共通した特徴がございます。

環境中での挙動でございますが「(1) 好氣的土壤中運命試験」では、推定半減期 123～154 日なのですが、光で比較的早く分解していくことがわかります。土壤吸着係数 K_{oc} は、4,730～16,900 ということで、土にくっ付いてほとんど動かないだろうということが見てとれます。

「(1) 加水分解試験」でございますが、pH が上がるとともに分解速度が速くなって、pH7 では 25.7 日でございます。光を当てると、数十分で分解してしまうことがわかっております。

「5. 土壤残留試験」は、表 18 に掲げられておりますとおり、推定半減期は数日ということで非常に低い値でございます。

「6. 作物残留試験」結果では、荒茶で 50.5 mg/kg という比較的高い値が出ております。

食品中から摂取されるシエノピラフェンの推定摂取量は、表 19 に掲げられておりでございます。これは後ほどお示しいたします ADI と比較いたしますと、十分に低い値と言えるかと思えます。

「7. 一般薬理試験」では、投与による影響は見られておりません。急性毒性試験での LD_{50} は十分高い値かと思えます。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。先ほど肝臓、腎臓等に分布が見られましたけれども、亜急性毒性試験でも肝臓の比重量増加、それに伴う甲状腺の比重量増加等が認められております。

慢性毒性、発がん性試験でございます。

まずイヌの所見でございますが、雄については毒性所見なし。雌で血液学的な影響が若

干出ている。体重増加抑制が見られるという影響が出ております。

2年間慢性毒性／発がん性併合試験でございますが、子宮への影響が出ておりまして、29ページの表29を御覧いただきますと、10,000 ppm、20,000 ppmといったところで、統計学的な有意差を伴って発生率が上昇しております。これは後ほどメカニズム試験が行われております。

マウスを用いました発がん試験でございますけれども、こちらにも肝臓等に影響が見られております。

2世代繁殖試験でございますが、児動物の最高用量側で同腹児数の減少等が見られております。

発生毒性試験がラットとウサギで行われておりますが、催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性に関しましては、すべてについて陰性でございますが、遺伝毒性はないと結論をいただいております。

その他の試験でございます。ラットの子宮の催腫瘍性に関する検討ということで、結論といたしまして、本剤は遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用ですとか、性ホルモンへの影響は認められておりません。

一方、反復投与によりまして、肝薬物代謝酵素の誘導、エストラジオール水酸化活性の増加が確認されたというようなことで、こういったことが子宮癌の発生に関与しているのかなという結論をいただいております。

表37、最終的なADIでございますが、一番低い値がウサギの発生毒性試験で得られました5 mg/kg 体重/日なんですけれども、併せてラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験でも、5.1 mg という非常に近い値が出ておりますので、この両者を根拠といたしまして、安全係数100で除しました0.05 mg/kg 体重/日がADIということで、結論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。

シエノピラフェンに関しての問題ですが、代謝関係のところ、上路先生何かございますか。

○ 上路専門委員

残留量は多いんですけれども、結局、可食部へいく量が少ないということですので、問

題ないと思います。

あと光分解が早いみたいですので、土壌表層に残ったとしても問題はないだろうと思います。ですから、代謝あるいは環境中の問題については、これでいいと判断しました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

毒性全般に関して、肝臓がベースで反応しているようでございます。ラットで子宮に腫瘍性の変化が見られております。遺伝毒性関係の話のところ、この剤ではコメットアッセイ等も行われているんですが、その辺のところ、林先生コメントいただけますか。

○ 林専門委員

肝、子宮等を使ったコメットアッセイ、UDS 試験等も行われておりまして、高用量までの試験で十分陰性ということですので、特に問題はないと思います。

○ 鈴木座長

恐らく子宮のがん性の変化にしましても、10,000 とか 20,000 ppm というような非常に高用量での変化ですから、併せて問題はない。閾値は確実にありますということでよいのかと思います。

廣瀬先生、この点について御意見ございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

林先生にお聞きしたいんですけれども、子宮のコメットアッセイというのは、いわゆるバリデーションはされていて、実用化になっていると考えていいんですか。

○ 林専門委員

子宮という限定した部分でのバリデーションはまだされていないと思うんですけれども、一応コメットアッセイという試験法の特徴からして、どのような組織でも使えるのが最大の特徴でありまして、子宮でも肝臓でも、その他の組織、どこでも評価可能ということなんです。

特に今のこの場合は、たしか 2,000 mg/kg 体重まで経口投与していますので、2,000 というのは普通一般毒性でも限界用量ということなので、これ以上入れることはあまり意味がないだろうと考えられておりますので、ここでの陰性というのは、バリデーションという意味からはまだ少し不十分かもしれませんが、科学的に見て十分信頼できる結果だと思います。

○ 廣瀬委員

一応これはポジコンでポジティブに出ているんですか。全体的に見れば、この物質は遺

伝毒性がないというのは納得できるんです。

○ 林専門委員

そこは実際の具体的な元のデータまで見ないとわからないんですけども、*in vivo*の試験の場合にポジコンを常に使っているかということ、そうでもないかもしれません。

あと、今の子宮のようなところで常に使われるポジティブコントロールというのは、あまり知られていないと思いますので、このデータ自身をもう一度見てみる必要はあるかとは思いますが。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 鈴木座長

今のところで、よろしゅうございますか。

御了解いただければ、ADIが設定できるという方向で検討できると思いますけれども、ここでは一番低いNOAELは、ウサギの発生毒性試験で5 mgというのが得られたんですけども、もう一つ、長期の毒性試験でラットの慢毒/発がん2年の試験ですが、そこで非常に近い5.1というものが出てきておりまして、ウサギのものが一番低いんですけども、より長期なもので非常に近いものがあるから、併せて併記しよう。2つを並べるという形の判断だったと思いますが、この点についてはよろしゅうございますね。前にもこういう形で判断をしたものが幾つかございますが、御意見ございませんね。

よろしければ、発がん性の話のところは非遺伝毒性的なメカニズムであるということで、安全係数を100といたしまして、0.05 mg/kg体重/日をこの剤のADIとしたいと思います。

この点について、先ほどの残留の問題との関係で十分に低いという話は、どこを見ればいいですか。44ページですか。

○ 都築課長補佐

比較したような表はございません。例えば国民平均で言うと、205という数字と0.05を考慮いたしますと、体重が大体国民平均で53 kg程度ですので、それを考慮して、かけ算して比較をしないといけなくなります。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

いずれにしても、現時点では推測をしてADIの範囲に収まるだろうということだけですから、特に問題はないかと思えます。

それでは、このADI値を食品安全委員会に報告したいと思えます。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。

引き続きまして、シラフルオフエンについて、事務局から説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 5 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。

資料 5 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。こちらに「審議の経緯」が書かれております。

シラフルオフエンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。魚介類に対する残留農薬基準設定の申請も行われております。併せまして、農薬取締法に基づく適用拡大申請がももについてなされておまして、2007年10月12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 10 回確認評価第一部会において、ADI が決定いたしました。

5 ページを開いていただけますでしょうか。シラフルオフエンは、6 に掲げられたような構造を持っておりますピレスロイド系の殺虫剤でございます。昆虫の神経膜のナトリウムイオンチャンネルを変化させて、神経線維の興奮伝達を抑制するという作用が出ております。

飛ばしまして「1. 動物体内運命試験」でございますが、排泄物、組織中の主要成分は親化合物でございます。主として、未吸収のまま糞中に排泄されると考えられております。

植物につきましては、8 ページ以降にございますけれども、御覧いただいてもわかるとおり、玄米中への移行は非常に少ないことがわかります。

りんご、キャベツの試験も行われているんですが、いずれも果実の洗浄液等に検出されるということで、植物体内の方に入っていくことはないだろうと言われております。

「作物残留試験」の結果でございますけれども、こちらは 27 ページ以降に書いてあるんですが、御覧いただければわかるとおり、非常に低い値がずらずら並んでおまして、最も高い値が荒茶の 26.7 mg/kg でございます。

作物残留試験の中の「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。水産 PEC が 0.094 ppb、BCF が 816 ということでございまして、魚介類における最大推定残留値は 0.384 ppm となっております。

「9. 急性毒性試験」でございますが、14 ページを御覧いただきますと、無作用量は十分高い値で、急性毒性は低いということが言えるかと思えます。

「(2) 急性遅発性神経毒性試験」でございますが、合成ピレスロイド系でございますので、この試験を行いました。遅発性神経毒性は認められませんでした。

「11. 亜急性毒性試験」でございます。主な影響としては、肝臓の重量増加、赤血球の減少等が見られております。

イヌの慢性毒性試験でございます。こちら血球系への影響が見られております。

「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございますが、こちらは精巣への影響等が見られております。

マウスの試験では、体重増加抑制等が見られております。

「13. 生殖発生毒性試験」でございます。2世代繁殖試験では、精巣への影響等が見られております。無毒性量は親動物、児動物で、雌雄とも 1,000 ppm と考えられました。

発生毒性試験がラットとウサギで行われておりました。催奇形性は認められておりません。

「14. 遺伝毒性試験」は結果が表 13 に書かれておりますが、いずれも陰性でございます。遺伝毒性はないと考えられております。

23 ページ、表 14 を御覧いただきますと、全試験の無毒性量が書かれています。イヌにつきましては、90 日間の亜急性毒性試験と 1 年間の慢性毒性試験①、用量設定の一番低いところは 320 ppm でございます。ここで所見が出ておりますので、NOAEL がとれていないという結果になっております。

一方、1 年間慢性毒性試験②でより低い用量設定をして、試験が行われておりました。その結果では 160 ppm が NOAEL になっておりますので、これを踏まえまして、イヌについては 11 mg/kg 体重/日が NOAEL としてよいだろうということを、22 ページに書かせていただいております。

全体をながめると、最も低い NOAEL がイヌの 1 年間の慢性毒性試験でございます。得られました 11 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を考慮して、0.11 mg/kg 体重/日を ADI として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。

少しはしよった部分もあるかと思えます。

代謝の方で、上路先生コメントございますか。

○ 上路専門委員

作物の残留量自体は問題ないです。かなりいろんな作物に使用することになってはいますが、食品中より摂取される推定摂取量は書いたり書かなかったりなんですか。

○ 都築課長補佐

これは確認評価部会で審議したものについては、厚生労働省で残留基準値を設定した段階で、もう一度、推定摂取量の計算をしますので、それを我々の方に御報告いただいて、もう一度、幹事会で確認するというスキームで審査することになっております。

○ 上路専門委員

ということは、今回のこの剤については記載しなくてもいいという判断ですか。

○ 都築課長補佐

この段階では記載しないです。

○ 上路専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

若干、動物代謝のところでは、脂肪に蓄積性があるような話があって、議論になったのかなとは思いますが、特段大きな問題、遅発性の神経毒性とか、あるいは癌につながるような話はないことが確認されていたと思います。

ただ、全体の NOAEL の推移を見ていきますと、23 ページの表 14 のところを見ていただくと、割と面白いと思います。飼育期間が長くなるにしたがって、NOAEL は低くなる傾向が明瞭に出ていると思います。それは特に大きな問題ではないと思います。

マウスで一部、肺に腫瘍性の変化があるという記載があったのですが、これについては、自然発生のものであるというところで決着がついた。雌の場合では、用量相関が認められなかった。背景データの範囲内にあるということで、発がん性はないと部会では結論をいたしたところでございます。

林先生、その辺のところについて、変異原性の問題と併せて御意見いただきたいと思えます。

○ 林専門委員

変異原性の方もいろいろな試験がされていて、すべて陰性なので、全く問題ないと思えます。

あと文言の件なんですけれども、20 ページの下から 3 行目の一番最後のところに「いずれの試験結果も全て陰性であった」というのは、日本語としてすっきりこないので「いずれの試験結果も」を削除していただければいいのではないかと思います。何々試験を行い、すべて陰性であったでよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

遺伝毒性の面からしてもすべて陰性でございますし、発がん性もない。催奇形性もないという話になるかと思います。

そうしますと、イヌのところ、先ほど事務局から説明がありましたように、慢毒の NOAEL で短期間のところは担保できているという考えで、これが一番低いという話になりますから、11.0 mg/kg 体重/日という NOAEL に基づいてセーフティーファクター100 として、0.11 mg/kg 体重/日を本剤の ADI に定めたいと思います。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。

それでは、この剤は食品安全委員会に報告したいと思います。

○ 林専門委員

座長 1 つよろしいですか。

先ほど、廣瀬委員から質問がありましたシエノピラフェンの子宮を使ったコメントアッセイの件なんですけれども、陽性対照がきちっと設けてありまして、メチルメタンスルフォネートが使われて、陽性の反応が確認されております。

○ 廣瀬委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 鈴木座長

MMS の場合は、ターゲットがあるわけではないから、どこにでも出るから、使われるということですね。どうもありがとうございました。

それでは、ピリフタリドに移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 6 に基づきまして、ピリフタリドの御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。

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。

ピリフタリドは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されてお
りまして、2007年3月5日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされまして、第7回確
認評価第一部会において、ADIが決定いたしました。

6ページを開いていただきますと、ピリフタリドは6に書かれているような構造を持っ
ております除草剤でございます。必須アミノ酸の1種であるバリン、ロイシン、イソロイ
シンの生合成の働きを阻害して、植物を枯らすということでございます。

「1. 動物体内運命試験」でございますが、吸収も排泄も非常に早い。排泄物中の主要
なものは、親化合物であるという結果が出ております。

「2. 植物体内運命試験」を9ページ以降に書いております。表2を御覧いただきます
と、玄米中への移行が非常に低いということが見てとれるかと思えます。

「3. 土壌中運命試験」でございますが、土壌中の半減期は非常に短くて、大体5日か6
日ぐらいで半分になってしまう。土壌吸着係数でございますが、有機炭素含有率で補正し
た吸着係数が非常に高く、694~16,000ということで、移行性が低いことがうかがわれ
ます。

「4. 水中運命試験」でございますが、加水分解試験も光分解試験も非常に短時間で分
解していくことがわかります。

「5. 土壌残留試験」でございますが、非常に分解性が高いということで、推定半減期
も非常に短くなっております。

「6. 作物残留試験」でございますが、表4に書かれているとおり、すべて定量限界未
満でございました。

「7. 一般薬理試験」ですが、多くの項目で影響なしということでございます。

「8. 急性毒性試験」はLD₅₀が高くて、毒性が低いと言えるかと思えます。

「10. 亜急性毒性試験」はラット、イヌで行われているんですが、主な所見といたしま
しては、肝臓、腎臓といったようなところに影響が見られております。

慢性毒性試験に移りまして、17ページ、イヌで行われているものなんですけれども、見
られた影響は、高用量側で血液系への影響。中程度の用量では、甲状腺、肝臓等に影響が
見られております。

ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験でございますが、発がん性は認められてお
りませんで、一般毒性として、表11に掲げられたような影響が出ております。

マウスの発がん試験が行われておりまして、表12に書かれているとおり、血液ですと
か肝臓といったところに影響が見られているんですが、発がん性は認められておりませ
ん。

2世代繁殖試験でございますが、繁殖能に対する影響は見られなかったんですが、一般的な影響といたしまして、甲状腺、肝臓、腎臓といったところに影響が見られております。

発生毒性試験がラットとウサギで行われておりまして、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」が行われております。表 14 に原体の影響、代謝物の影響が表 15 に書かれているんですが、いずれもすべて陰性でございました。

「14. その他の試験」といたしまして、肝薬物代謝酵素への影響ですとか、甲状腺機能の試験等が行われております。

以上を踏まえまして、最終的な結論でございますが、表 16 を御覧いただきますと、全試験中で一番低い NOAEL が、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雌の 0.56 mg/kg 体重/日でございますので、安全係数 100 で除した 0.0056 mg/kg 体重/日を ADI に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。

発がん性もないということでございます。上路先生、何かございますか。

○ 上路専門委員

私は特段の意見ありません。

○ 鈴木座長

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

私も特に問題はございません。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、特に問題はございませんか。

○ 廣瀬委員

特にないと思います。

ただ、細かいところですけども、15 ページの表 8 の 15,000 ppm の雄の欄に「RDW」という略語がありますけれども、これはあまり聞き慣れない略語ですので、できればフルで書いておいていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

確かにそうですね。これは後で調べて直していただきたいと思います。

ほかにはございませんね。

そうであれば、この剤は奇形性もないし、その意味で一番低い NOAEL が 2 年間慢毒／発がん性試験のラットの雌の 0.56 mg/kg でございますから、安全係数を 100 といたしまして、ADI を 0.0056 にします。これは 0.0056 になるんですか。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

2 けたですか。

○ 都築課長補佐

いつも 2 けたで出ております。1 けたにしている国も多いんですけども、日本は有効数字 2 けたで 3 けた目を切り捨ててやっております。

○ 鈴木座長

わかりました。そういうことでございます。この値を ADI にしたいと思います。問題ございませんね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、これを食品安全委員会に報告したいと思います。

以上で審議は終わったと思うんですが、これでよろしゅうございましょうか。

事務局から何かございますか。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定だけ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 18 回総合評価第一部会、

12 月 10 日に、第 10 回確認評価第二部会、

12 月 14 日に、第 12 回確認評価第一部会、

12 月 19 日に、第 10 回確認評価第三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、できましたら 12 月 19 日に開催したいと思っております。関係する専門委員には、また御連絡をさせていただきたいと思っております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ほかに何もなければ、これで会を閉じさせていただきます。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。