

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第 13 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 1 月 25 日（金） 14:00～17:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（スルフェントラゾン及びチアゾピル）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）

三枝座長、臼井専門委員、大谷専門委員、佐々木専門委員、玉井専門委員、
中澤専門委員、松本専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員会委員）

見上委員長、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

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 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 スルフェントラゾン農薬評価書（案）

資料 3 チアゾピル農薬評価書（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13回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は確認評価第一部会委員7名全員が出席されております。

また、総合評価部会から鈴木座長が出席されています。

また、親委員会から3人の先生に御出席いただいております。

○ 三枝座長

それでは、本日の審議に入りたいと思います。

本日は親委員会から3人の先生に御出席いただいておりますので、いろいろ討論に加わっていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、事務局の方から資料の説明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「農薬専門調査会での審議状況一覧」、

資料2として、「スルフエントラゾン農薬評価書（案）」、

資料3として「チアゾピル農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 三枝座長

資料はよろしいでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思います。それでは、宇木評価専門官の方からスルフエントラゾンについて御説明をお願いいたします。よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

スルフエントラゾ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の施行に伴いまして、平成19年6月5日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

本日はテーブルに農薬評価書（案）のほか、参考として海外評価書、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。

早速農薬評価書（案）に基づきまして説明いたします。

まず5ページを御覧ください。このスルフエントラゾンですが、「6．構造式」に示している構造をしております。

「7．開発の経緯」を説明しますと、スルフエントラゾンはアリルトリアゾリノン系除

草剤でございます。プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ阻害により、植物を枯死させると考えられております。

米国等ではピーナッツ等を対象に登録されておりますが、日本では農薬登録はなされておられません。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。

6 ページの「II. 安全性に係る試験の概要」について説明いたします。

このスルフェントラゾンとはアメリカの基準を参照して暫定基準が設定されておりますので、米国の評価書を用いて毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

各種運命試験ですが、フェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したものの、トリアゾール環の炭素を均一に ^{14}C で標識したものをを用いて実施しております。

「1. 動物体内運命試験」のラットについてですが、こちらは標識体を低用量、または高用量の単回、または低用量の反復投与により試験が行われております。

投与放射能のほとんどが投与後 72 時間に尿中に排泄されておまして、ほぼ完全に吸収されたことが示唆されております。

反復投与群の雌でカーカス、肝及び骨でのみ検出可能な量の放射能が認められております。

尿中に排泄された放射能の多くは、M1 という代謝物でした。

ちなみにこの M1 というのは、先ほどの 5 ページの「6. 構造式」で言いますと、トリアゾール環に付いておりますメチル基が酸化されて、水酸化されたものでございます。

低用量群の雄の尿からは少量の M3 が出ております。この M3 というのは、M1 が更に酸化されてメチル基がカルボン酸体になった代謝物です。

糞中の主要代謝物は M1 でありました。

主要代謝経路ですが、親化合物から M1 を生成する経路と考えられております。

動物体内運命試験のラットにつきまして、玉井専門委員からコメントをいただいております。

1 点こちらから説明させていただきますが、血中濃度推移、半減期、 T_{\max} 、 C_{\max} についての情報がないという指摘なんですけど、EPA からいただいている資料をひとつお見見たんですが、やはり載っていませんでした。ただ、400 ページある HIARC Briefing Packages という資料を見ますと、その中に動物代謝関係の資料が 20 ページほどありまして、そちらを見ますと、72 時間後での血中濃度が ND、ノット・ディテクトというデータはございました。

ちなみにこの剤は日本では登録がございませんで、しかも、テスト・ガイドラインが日

本と完全には一致しないということも考えますと、情報を更に求めるかどうかというのはちょっと困難かなとは考えております。

7 ページ「(2) 畜産動物」ですが、こちらも代謝経路としては、先ほどのラットと同様でございます、メチル基の酸化により M1 を生成。また、酸化されて M3 を生成、更に脱炭酸されて M2 を生成する経路と考えられております。

動物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。玉井専門委員からいろいろコメントをいただいて、今、事務局から説明がありましたように、なかなかデータを収集するのは困難であるということなんです、その辺いかがでございましょうか。

○ 玉井専門委員

次のチアゾピルとの比較でこんな書き方をしましたので、大体はここに書いてある内容というか、US-EPA ですか、この資料からもほんの一部しかありませんが、ここから大体読みとれるんですが、前前回くらいにここで 1 回話題になったと思うんですが、半減期とかは必要ではないかという話がありましたので、一応こういうコメントをしました。これについては、全体としては、何となく推定できるのでいいのかなと思っているんですが、次のチアゾピルの関係で言うと、こちらの方がまだましです。

もう一つ、7 ページの方の一番上に一言書いてあるんですが、血中濃度が低いという表現があるんですが、結果として私たちが判断するときには、蓄積性を評価する意味がありますので、そのときは低い高いというよりも、血中濃度に比べて残存性があるかないかということの評価しますので、血中濃度と比較してどうですかという表現でないと、あまり意味がない表現になりますので、この辺についても、今のデータとしては、できれば血中濃度比と比較した形で欲しいなと思うんですが、ここについては、ないものは仕方ないと言われるとそうなんです、どうしたらいいですかね。

○ 三枝座長

鈴木調査会座長、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

この剤に関して言うと、データが不十分ながら、一応代謝のプロファイルがある程度見えていて、恐らくほとんどが体の中で吸収されるんでしょう。

というのは、投与した相当部分が尿中に全部出てくるような話になっているから、72 時間でノット・ディテクトという話からすると、恐らくそんなに蓄積を心配しなくてもいい

だろう。それは後にまた議論されると思うんですが、血液の毒性がベースになっている部分があるので、それがまた蓄積との関連とかいう話でもなさそうというか、プロトックス阻害ですが、非常に典型的なパターンが出てきているような気がするので、この剤に限って言えば、厳密に言えば先生の言われるように濃度の半減期であるとか、血中濃度と組織中濃度を比較しないとわからないところがあるんですが、今回はそこまで言わなくても、リスクアセスはできるかなという印象です。

○ 玉井専門委員

さっきも申しましたが、基本的にはそんなにたちの悪いというか、そういう動態を示すようには思えない。ですが、データがないということでそうコメントしただけですので、今の御意見で結構かと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。資料が手に入らないということもありますので、この形でまかせてよろしいでしょうか。

では、そういうことでお願いいたします。

次の「2. 植物体内運命試験」の方をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。

こちらでは大豆を用いて試験が行われておりまして、スルフェントラゾンの標識体は土壌処理でなされております。

主要な代謝物ですが、M1とM2でございまして、収穫期の植物体ですと、M1が9.4～22.8%TRR。M2が25.7～26.7%TRR。

種子ですと、M1が29.7～35.0%TRR。M2が3.6～3.9%TRRとなっております。

スルフェントラゾンは大豆体内におきまして、メチル基の酸化によるM1の生成の後、更に酸化されてM3を生成し、これが脱炭酸されてM2が生成する経路と考えられました。

そのほかM9、M10、M8などを経由する経路も考えられております。

この植物体内運命試験につきましては、上路専門委員と臼井専門委員から数箇所修文をいただいております。

臼井専門委員からは、主要代謝物、親化合物すべて残留濃度を加筆していただいておりますが、上路専門委員からは、親化合物が重要であり、ほかの代謝物は%TRRのみでよいと考えますというコメントをいただいております。

植物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。白井専門委員、コメントをいただいておりますが、更に付け加えるようなことはございますか。

○ 白井専門委員

御説明にありました中で、上路専門委員から残留濃度は親化合物が重要であるということで、他の代謝物は TRR のみでよいと考えますということですが、確かにあまり全部入れると煩雑になるような気もしますので、親化合物で濃度が示してあれば、あとは比例ということでおかるとお思いますので、上路専門委員の意見でよろしいかとお思います。

あとは指摘しましたように、修正されていますので、よろしいとお思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、白井専門委員からありましたように、上路専門委員の親化合物が重要であるということで、この記述の方を少し工夫していただきたいとお思います。

それでは、次の「3. 土壌中運命試験」をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。

まず「(1) 土壌中運命試験」といたしまして、好氣的土壌中で試験が行われております。

推定半減期ですが、分解しにくく、1.5年ということになっております。

代謝物としては、M3、M8、M1、M2が認められております。

主要なものとしましては、M3でございますが、365日後には11% TRR となっております。好氣的土壌中では推定半減期は9年となっております。

「(2) 土壌吸着試験」ですが、結論として、吸着係数は1未満、有機炭素含有率により補正した吸着係数は43でありまして、土壌中での移動性は高いと考えられました。

「4. 水中運命試験」について説明いたします。

スルフェントラゾンは水中において光分解性が高く、推定半減期は pH5 で12時間、pH7 及び9 で1時間でありました。親化合物は速やかに脱塩素及び水酸化されて M6 及び M5 を生成しました。

フェニル環とトリアゾール環の化学結合の開裂により、M4 とその酸化物及び M7 に変化しております。

M4 とその酸化物が水中光分解における主要分解物であります。pH5、7、9 でそれぞれ

れ 42%、26%、49% TRR 生成しております。

「5. 土壌残留試験」ですが、参照した資料には記載がございませんでした。

「6. 作物残留試験」について、国内における作物残留試験成績は提出されておられません。

なお、臼井専門委員から現地での結果を載せることについて提案がございます。ちなみに内容としましては、親化合物と M2 を合わせた最高値は飼料用トウモロコシ茎葉における 0.23 mg/kg であったと記すのはいかがでしょうかということです。

なお、事務局としましては、基本的には海外の作物残留試験成績は記載しないようにしております。

作物残留試験は以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今の御説明で臼井専門委員、いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

私と上路専門委員の意見が適切に修正されていると思いますので、文章としてはこれによろしいかと思います。

少しだけ補足させていただきますと、土壌中運命試験で半減期が 1.5 年とか、嫌氣的テストで 9 年とか、すごく長いんですが、ほかの文献を調べてみたんですが「ウィードテクノロジー」というアメリカの雑草学会の雑誌に「スルフェントラゾン・ディシペーション・イン・ナ・テネシー・ソイル」というのがあって、これは残留試験に相当するかどうか分からないんですが、それを見ますと、要旨しか手に入らなかったんですが、大体半減期が 24 日～113 日でした。

あと「オートクレイブド・ソイル」では 93 日～198 日とかで、それから比べるとここの数値が土壌中運命試験で出ています推定半減期がすごく長いということで、その差が、文献の方は正式な土壌残留試験ではないかもしれないんですが、ちょっと気になりました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。かなり数値的に違ってきますね。

○ 臼井専門委員

でも、実際の場合はこんな長くないんじゃないかというのが私の印象なんです。

○ 三枝座長

9 年はちょっと長いですね。その辺は事務局でこの数値に関しては調べていただけますか。

本間委員、お願いします。

○ 本間委員

もしかしたら、今のに関連するかもしれないんですが、土壌吸着試験の吸着係数で K_d が 1 未満というのは 1 に近いということなんだと思うんです。補正した値が 43 と書いてありまして、これはばか高いんじゃないかと、かなり高いというくらいの判断になるんですか。

○ 三枝座長

白井専門委員、いかがですか。

○ 白井専門委員

吸着はこの数字ですと、かなり少ないです。 K_d はあまり覚えていないんですが、 K_{oc} は数百とか 1,000 とかいう値のものがあって、吸着が少ないので移動性が高いという表現になっていると思います。化合物の性質でこれは溶液にすると酸性になるらしくて、アシディック・ハービサイドとかいう表現をされている場合もあって、pH によって解離性が変わるようですので、それによって吸着性とか、移動性も変わってくるようなんです。

○ 三枝座長

鈴木調査会座長、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

事前に先ほど座長などと打ち合わせをしていたんですが、土壌吸着係数は低くて、土壌での移動性が高いという話になっているのに、実は土壌中運命試験で非常に長い半減期になっている。これはなぜだという話でちょっと議論はしたんですが、今の白井専門委員のお話を聞くと、短ければ、ここの K_{oc} が低いこととはよく一致してくるという印象を持ちました。

実際上は国内でこの剤は使われていないので、幸いなことにここの部分はあまり ADI とかに関係しないということで、どこかでより詳しい正確なデータが出てくれば直すという形にするしかないと思います。

○ 本間委員

土壌というのは一定の性質が決められている土壌ですね。いわゆる吸着対象の試験。

○ 都築課長補佐

通常日本ですと、3 か所か 4 か所の土を使ってやってみて、その土がどういう土であったかというのを報告書に記入することになっております。大体日本ですとそういった試験を受託する機関のある牛久とか決まった土地の土を使う場合が多いようです。ただ、どこ

の土を使いなさいという指定は特にありません。

○ 本間委員

わかりました。

○ 三枝座長 どうもありがとうございました。それでは、この9年という数字はもう一度調べ直すということで、事務局の方で文献なりいろいろ資料を当たっていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価査官

ちなみにですが、Pesticide Manualの方ですと、1.5年という同じデータはございました。

○ 都築課長補佐

土壌中運命試験は実験室の中でやるものですので、その土から物が流亡していくことはないですから、移動性が高くても1.5年なりという数字が出てくるのは何ら不思議はないと思うんです。

白井専門委員がおっしゃっている数十日間で半減していくということがどういうことなのか、詳しくはわかりませんが、もしそれが流亡も含めた半減期ということであれば、何ら矛盾はないかと思しますので、そこは調べて考えてみたいと思います。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。白井専門委員、それでよろしいでしょうか。

○ 白井専門委員

この残留試験の文献は、現地でというか、フィールドでやっておりますので、確かに今言われましたように流亡の要因がかなり入っているんじゃないかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。その辺をもうちょっと調べていただいて、訂正があれば訂正していただきたいと思えます。

次に「7. 一般薬理試験」は記載がなかったということで、困るんですが、急性毒性も含めてお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

作物残留試験のところですが、参考で海外のデータを書くようにした方がよろしいですか。

○ 三枝座長

白井専門委員、コメントをいただいた海外の成績はいかがいたしましょうか。

○ 白井専門委員

私もよくわかりません。

○ 三枝座長

先ほど事務局の御説明では、日本では適用されていないということで、ここでは載せない方針だという御説明がありましたが、それでよろしいですか。

○ 白井専門委員

事務局の方針がそうならいけば、よろしいかと思えます。ただ、前々回、ゾキサミドとフルフェンピルエチルするときには問題になりまして、載せるようにしましょうとかなったように私は思いましたもので、それで書いたんで、そのときもそうならなかったと。私の判断が間違っていたということでしたら、事務局の方針どおりでよろしいと思えます。

○ 宇木評価専門官

私の記憶では上路専門委員が御提案されたと思うんです。たしか暴露対象評価物質を考える上で見た方がいい場合も中にはあり得ると思えますので、それはケース・バイ・ケースということもあり得るのかなと思えます。

○ 三枝座長

今回はどういたしましょうか。

○ 都築課長補佐

たまたま資料があるので、載せることは可能なんですけど、これはずっと以前、このポジティブリスト制度の評価を決める段階までさかのぼるんですけど、リスク管理機関に、海外の作物残留試験データも評価書に載せたいので提供してくださいということをお願いいたしましたら、これを集めるのは非常に大変なので、すべてについて提供することはできないと言われましたので、すべてについて同じような対応をすることは、我々としてはできません。その点は御了承ください。

○ 三枝座長

わかりました。白井専門委員、今の御説明でよろしいでしょうか。

○ 白井専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、次の「8. 急性毒性試験」をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「8. 急性毒性試験」について説明いたします。

「まず(1)急性毒性試験」ですが、ラットとマウスを用いて試験が行われております。経口ですとか経皮とか吸入で行われております。

結果はこちらに書いているとおりでございます。特に強い毒性ではないと考えられます。

「(2)急性神経毒性試験」ですが、SDラットを用いて実施されております。神経毒性を示唆する病理所見は認められませんでした。

本試験におきましては、750 mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動低下動物が認められましたので、無毒性量は 250 mg/kg 体重/日と考えられました。

「9. 眼・皮膚に代謝物する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、結論としましては、眼に対して軽度の刺激性が認められました。皮膚に対する刺激性、皮膚感作性は認められておりません。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。中澤専門委員、何かコメントございますか。

○ 中澤専門委員

特に言うこともないと思うんですが、急性毒性もあまり強くないようですし、神経毒性試験の結果から見ても、かなり高濃度で若干何かが出る程度ですので、一般薬理では恐らくあまり所見は得られないだろうと想像されるというくらいのことです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。松本専門委員、何かございますか。

○ 松本専門委員

何もありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性の方に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 宇木評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

こちらではラットとマウスとイヌ、更にラットにつきましては、亜急性神経と亜急性経皮についても行われております。

まず「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) [1990年]」ですが、こちらでは Fisch

er ラットを用いて混餌投与により試験が行われております。この試験に限らず他の試験でもそうなのですが、血液関係の項目で影響が多々見られております。

1,000 ppm 以上投与群の雌雄でヘマトクリット値等の変化がございましたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられました。

11 ページ「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) [1993 年]」ですが、こちらは混餌投与により試験が実施されております。

結論ですが、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で重度の脾髄外造血等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 550 ppm と考えられました。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1992 年]」ですが、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。

2,000 ppm 投与群では体重増加抑制のほか、血液関係の変化がやはり出ております。本試験におきまして、2,000 ppm 投与群の雌雄で肝及び脾の病理組織学的所見が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm と考えられました。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1994 年]」ですが、こちらは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。

神経毒性を示唆する病理所見は認められておりません。

本試験におきまして、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で、検体投与に関連した臨床症状等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm と考えられました。

「(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) [1996 年]」ですが、こちらでは毒性所見は認められませんので、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長 ありがとうございます。

松本専門委員、何かコメントいただけますか。

○ 松本専門委員

今の御説明で結構なんですけど、11 ページの 9 行目の真ん中に、マウスの 90 日間亜急性が、無毒性量が「550 ppm」とありますが、これは写し間違いで「300 ppm」だと思います。その後の 60 mg/kg 体重/日はこれで正しいですが、これは確認ください。

今、御説明のとおりですし、先ほど鈴木調査会座長も触れられたので、少し私の感じたことを述べさせていただきますと、比較的この剤は高い用量で肝臓とか脾臓にある影響があつて、それが元で 1 つは、MCV の低下を伴う小球性の貧血が出てくるということと、もう一つは、慢性の方で詳しく出てきますが、肝機能の指標となる酵素系に変化が見られ

るところで、この剤の毒性の特徴だと思います。

ただ、可逆性と言いますか、投与をやめると、これはどうやら戻るようなので、毒性はあるものの、比較的高用量ですし、重篤な毒性ではないというとらえ方でよろしいかと思えます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。中澤専門委員、何かございますか。

○ 中澤専門委員

特にありません。

○ 三枝座長

今、御指摘のあった 90 日間亜急性マウスの 550 ppm を確認していただけますか。

○ 宇木評価専門官

専門委員の御指摘のとおりです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の方をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) [1994年]」ですが、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。

結論ですが、1,800 ppm 投与群の雌雄で代償性の正色素性小赤血球症等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm であると考えられました。

なお、この所見につきまして、もし正しい用語を御存じであれば、教えていただければと思います。

「(2) 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(ラット) [1994年]」ですが、こちらは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。

結論ですが、2,000 ppm 以上投与群の雄、及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で、血液関係の変化等がございましたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm、雌で 600 ppm と考えられました。

発がん性は認められておりません。

「(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス) [1994年]」ですが、ICR マウスを用いて混

餌投与により行われております。

結論としましては、1,000 ppm 以上投与群の雌雄でヘモグロビン及びヘマトクリット値の低下が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm と考えられました。

発がん性は認められておりません。

なお、事前に評価書（案）を送付させていただいた際に、事務局よりコメントを書いておりますが、松本専門委員からの御指摘を受け、詳細な資料を確認しましたところ、情報が載っているものがございましたので、それを踏まえて評価書（案）を一部書き直しております。

慢性毒性／発がん性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

まず最初に事務局からも要望がありましたが、イヌの 1 年の試験で正色素性小赤血球症という言葉、松本専門委員、いかがですか。

○ 松本専門委員

どうお答えしていいか、1 つは小球性貧血があったと書けば結論的にはいいと私は思います。

貧血があったときに、ここにある正色素性とか、逆は低色素性、もう一つ逆は高色素性と分けるんですが、それはそれでいいんですが、あまり長々書くのは、資料を見るとわかるので、小球性貧血が見られたという表現でよろしいんじゃないかと私は思うんですが、鈴木調査会座長、どうでしょう。

○ 鈴木調査会座長

先ほどもちょっとそういう議論をしたんですが、正色素性は残しておいてもいいから、小球性貧血なのという話をしたんですが、小球性貧血であるということであれば、そう書いた方がわかりやすいですね。正色素性は残しますか残しませんかというだけだと思うんです。

○ 三枝座長

ノルモクロームという言葉。

○ 松本専門委員

こういうことを言っていていいかわからないんですが、最近はやらないと思います。教科書的にはこの言葉は残っているんですが、最近これはあまりとやかく言わない表現になりつつあると私は理解しています。これを付けることは間違いでも何でもありませんが、

それを議論するようなデータでは、中身からするとないということではいかかと思うんです。

廣瀬委員、コメントいただけますか。

○ 廣瀬委員

赤血球数とかヘモグロビン、ヘマトクリットのデータがあればいいんですが、それはないんですね。

○ 三枝座長

言葉だけです。

○ 廣瀬委員

しようがないですね。

○ 三枝座長

残しますか。

○ 松本専門委員

正色素性。

○ 廣瀬委員

小赤血球症というのはおかしいですね。正色素性貧血ですか。

○ 松本専門委員

それの方がいいですね。

○ 三枝座長

確かアネミアという言葉がなかったんですね。それで事務局が苦勞したと思うんです。

○ 松本専門委員

これで大丈夫だと私は思うんです。

○ 三枝座長

わかりました。では、小球性貧血と表現していただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

そのほかはいかがですか。

○ 松本専門委員

あとは問題ないと思います。細かい資料に戻ることが本当はいいのかどうかわかりませんが、書き直していただきましたし、変化があった用量は変わらないわけなので、

これで結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次の「12. 生殖発生毒性試験」に移りたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 宇木評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」につきまして、説明いたします。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット) [1994年]」ですが、こちらはSDラットを用いて混餌投与により行われております。

500 ppm以上投与群のP及びF1世代雌で妊娠期間中の体重低下及び体重増加抑制。

F1世代「雌」と書いてありますが、「雄」の誤りです。育成期間中の体重増加抑制が認められました。

また、繁殖能に対する影響としましては、妊娠期間の延長、また精巣上体中の精子減少等が認められております。

児動物では500 ppm以上投与群で生存率の低下等がございました。

本試験の無毒性量ですが、親動物、児動物及び繁殖能に対して200 ppmと考えられました。「(2) 1世代繁殖試験(ラット) [1995年]」ですが、こちらは2世代繁殖試験の結果を確認する目的で実施されております。

この試験でも体重増加抑制や低体重等が認められております。

本試験の無毒性量ですが、親動物の雄で500 ppm、雌で200 ppm、児動物及び繁殖能に対しては200 ppmであると考えられました。

事務局注で書かせていただいておりますが、EPAの評価書では雌雄が分かれていなかったりということもありまして、それを分ける形で整理させていただいております。

「(3) 発生毒性試験(ラット) [1992年]」ですが、こちらはSDラットを用いて強制経口投与により行われております。

最高用量の50 mg/kg体重/日投与群の母動物では体重低下が、また、胎児では全身浮腫等が認められております。

本試験におきましては、50 mg/kg体重/日投与群の母動物で脾髄外造血亢進等、また、25.0 mg/kg体重/日以上投与群の胎児では低体重等が認められましたので、無毒性量は母動物で25.0 mg/kg体重/日、胎児で10.0 mg/kg体重/日と考えられました。

「催奇形性は認められなかった」と書いてありますが、毒性所見の表を見ますと、「奇

形」というのが1つ入っておりますので、こう書いてよいかどうか、御確認をお願いいたします。

「(4) 発生毒性試験(ラット)② [1992年]」ですが、こちらはSDラットを用いて強制経口投与により行われております。なお胎児の心奇形の有無を確認するために行われております。

結論としましては、胎児では心臓にステイプルの方法により検査が行われておりますが、異常は認められておりません。

結論としまして、本試験の無毒性量は母動物及び胎児で25.0 mg/kg 体重/日と考えられました。

催奇形性は認められておりません。

「(5) 発生毒性試験(ラット)③ [1992年]」ですが、こちらはSDラットを用いて経皮投与で行われております。母動物では毒性所見は認められておりません。胎児では250 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められております。

結論ですが、本試験の無毒性量は母動物で250 mg/kg 体重/日、胎児で100 mg/kg 体重/日と考えられました。

催奇形性は認められておりません。

「(6) 発生毒性試験(ウサギ) [1993年]」ですが、こちらはNZWを用いて強制経口投与により行われております。

本試験におきましては、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等。胎児で生存率低下等が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児で100 mg/kg 体重/日と考えられました。

催奇形性は認められておりません。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

大谷専門委員、何かございませんでしょうか。

○ 大谷専門委員

結論としての無毒性量についての解釈とか御説明は、このとおりで結構ではないかと思えます。

用語の修正と申しますか、意見ですが、「(2) 1世代繁殖試験(ラット) [1995年]」の26行目、最後の方に「睾丸」という言葉がありますが、上の方で精巣にしておられて、

今はもう「睾丸」というのはあまり使いませんので、統一した方がいいのではないかと思います。

16 ページの表 6、ウサギの発生毒性試験の所見をまとめたものの「375 mg/kg 体重/日」の胎児の方の 2 つ目に「鼻骨の部分骨化（変異）」とあるんですが、これは原文では **Partially fused nasal bones** とありますので、「骨化」ではなくて「部分癒合」、両側に分かれているはずのものがくっ付いたということだと思います。

それから、その下の「中手骨及び趾骨」とあるんですが、ファランジェスという指の節の骨のことで、「趾節骨」と「節」を入れる方がいいんじゃないかと。人の場合ですと、足が付いているものは足で、手の指の骨は指の骨と書くんです。読みは同じなんですけど、上の方は指と書いて、下肢の方については趾を書くんです。

本文ではフォアリムもハインドリムも、前肢も後肢もファランジェスにこういう異常があったと書いてあるので、「指・趾節骨」と書くべきなのか。前も後も足だということ、この一字でいいのか。あまりこういう表現を使ったことがないのでよくわからないんですが、厳密にそういうことを言おうとすれば、「指・趾節骨」と書くのが情報は満載できるかなと思いました。

それが用語的な問題なんですけど、後は先ほど確認をとおっしゃったまさにその点が私もちょっと、これまでの書き方にのっとって催奇形性は認められないとまとめられたのかなと思ったんですが、確かに奇形というのが 15 ページの表 5 ですが、「発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見」の 50 mg/kg 体重/日の胎児の一番下に「奇形」というのがございます。これは本文の中でも明らかにマルフォメーションと書いてあって、その率が明らかにコントロールとか過去のデータに比べると高いと明記してあります。

骨ではありますが、化骨中心、骨化中心の出現が遅いとか、あるとかないとかいうのとやや違って、橈骨、尺骨、腓骨の弯曲とか、更に全身浮腫が加わっていたりとかいうことなので、遅くなったというだけで片づけるわけにはちょっといかぬのではないかなと思いました。

高用量において骨格系に対する催奇形性を認めると、情報に従えばそう書かざるを得ないのではないかと。

それは非常に高用量の話ですから、ADI のレベルでは問題にならないということで、それはそういう方がいいのではないかという印象を持ちました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。高濃度で催奇形性は一応認められたということは入れた方がよろしいですか。

○ 大谷専門委員

データにも正直だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。あとは「指・趾節骨」という表現なんですけど、それは大谷専門委員の御指示があったように、指と趾と重ねた方がよろしいかと思います。

○ 猿田評価調整官

人間の場合はそうですが、ウサギですから、ウサギの解剖学的部位を書かれた方がいいと思うんで、獣医さんの書かれた方がいいんじゃないですか。これはあくまでもウサギですよ。

○ 大谷専門委員

そうです。ただ、中手骨という言葉が入っておりまして、メタカーパルボーンというのは中手骨、手と書いているんです。それを書くのであれば、同じように指ということになると思います。

○ 鈴木調査会座長

獣医でも前肢に関しては指を使っています。ですから、指摘のあったように「指・趾節骨」という形の方がいいのかなと思います。

それはいいんですが、ラットの発生試験で、1番目の試験と2番目の試験で、特に全身性の浮腫の問題とか、四肢の短縮とか変形が見られている点が、必ずしも再現していないのかなと思うんですが、その辺のところもどうしようかなと悩ましいなと思っているんです。どう考えられますか。

○ 大谷専門委員

オリジナルな評価書、何番でしたか、それに割合のことが書いてございまして、2番でしたか、**Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee**の6ページの真ん中辺りでしょうか。2つ目のパラグラフですか。パーセンテージがいっぱい書いてあるところがあるんですが、ここにマルフォメーション・オア・バリエーションの頻度がコントロールに比べて高いということが書いてありますので、書かざるを得ないかなと。2番目、3番目のパラグラフ辺りにそういうことが書いてありますので、それをピックアップすれば、そういう記載を残す方が正直かなと思いました。

○ 鈴木調査会座長

今のは1番目の実験のことですね。それだと今、専門委員の言われたところだと、対照群で奇形が4.8%とか、変異が23.1%なのに対して投与群で30%、87%というのは明らかに増えているという話のことは私も認めるんですが、2番目の試験がほとんど同じドーズで同じ投与期間で行われていて、その記載が出てこないんです。それをどう見るかということなんです。

再現性は必ずしも得られなかったが、1つの試験では催奇形性がポジティブだったという形にしておきますか。

○ 大谷専門委員

再現性が出ないということもあると思うんです。そのどっちを取るか、あるいは証拠を残すかどうかということだと思うんですが、やはりある方を残した方が正直ではないかという印象は持っておりますが、これまでどういうふうにかこの辺りを取扱っておられたのか、その経緯があれば、それを受けて、催奇形性は認められなかったとまとめられたのかなとは思ったんですが、一応オリジナルのところにはそういうことがあるということは御指摘申し上げたかったということです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今の議論と関連してきてしまうんですが、再現性云々と言いますと、(3)と(4)の実験で同じようなことをやっていて、胎児に対する影響が微妙に違ってくるという事実があります。これは後で結論を出すときにADIに関わってくるんですが、その辺の議論を少ししていただきたいと思うんですが、松本専門委員、いかがですか。

○ 松本専門委員

確かにこのADIの根拠になっているところの変化は弱いんです。でも、こういうまとめ方をされたわけなので、それは毒性としてとらえるという判断でいいように私は思いました。

○ 三枝座長

先ほど議論されました再現性という意味ではいかがですか。

○ 松本専門委員

比較するところで見えなかったのです。

○ 鈴木調査会座長

非常に便利な言葉というか、一般的、世界的に再現性がないとかに、イクイポーカルという言葉を使うんです。そういう場合いいのは、実際的にはどちらにくみするかというと、強い因果関係を示唆するとはならないと今まで解釈はしておりました。1つ目の実験と2

つ目の実験があって、1つ目の実験ではこうだったということを客観的に書いておくのは悪くはないし、その方が正直であるというのはそのとおりだと思います。

○ 三枝座長

廣瀬委員、何かコメントいただけますか。

○ 廣瀬委員

ちゃんと比較して見ていないので、今はコメントできません。すみません。

○ 三枝座長

大谷専門委員、その辺はいかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

総合としては、今、鈴木調査会座長がおっしゃった御判断どおりになるんじゃないかと思うんですが、評価書の記載として15ページの「(3) 発生毒性試験」について言えば、表に奇形とあって、それを受けてこの試験についての文言として催奇形性は認められなかったと書くのは、やや整合性に欠けるのではないかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

今言われているのは、15ページの15行目のところ、最後の結論として「催奇形性は認められなかった」と書くのはちょっとまずいだらうと。實際上、9行目、10行目のところの記載では奇形が認められたと書いてあるわけですし、表にもあるわけですから、それは催奇形性は認められなかったとは書けないでしょうというのは、そうだと思います。

今2つと言いましたが、両括弧の形で言うと3番目、4番目、5番目という形で、一応50.0 mg/kg 体重/日を含む用量で実験が行われておりまして、2回目、3回目で1回目に見られたような変化が再現していないと思われまます。細かいデータがないので何ともわかりませんが、トータルで見ると、この催奇形性というのは非常に再現するような性格のものとは思えないとは私自身は思っています。

○ 三枝座長

表現として、確かに(3)の場合は催奇形性は認められなかったというのは不適切だと思います。いろいろな実験データからして、(4)と(5)は催奇形性は認められなかったとしてもよろしいと思うんですが、事実だけを記載したらいかがでしょうか。その辺、松本専門委員いかがですか。

○ 松本専門委員

今、三枝座長が言われているとおりで私はいいと思います。

○ 三枝座長

大谷専門委員、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

結構ではないかと思います。幾つも繰り返し検討をして、1つでは高用量で骨格系に多少出たが、ほかのものでは出なかったと。総合してという判断ですので、それでいいのではないかと思います。

いずれにしても、骨格系に影響が出やすいという傾向はうかがわれるということだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。鈴木調査会座長、それでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

恐らく今のような形で全体で見ればという話とか、どこかに母親の側の貧血傾向みたいなものが、子どもの発育に影響を与えるということがどこかに書いてあったような気もするんですが、それもはっきりした根拠があるとも思われないので、一つひとつの試験について客観的に書いておくしかないだろうと。全体として見れば、恐らく催奇形性はないと言えるんでしょうぐらいの記載になるのかなと思っています。

○ 三枝座長

それでは、それぞれのデータとしては、例えば(3)のところでは、最後の「催奇形性は認められなかった」というのを削除していただいて、事実だけを述べるという形にしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、そのようにお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの問題で14ページ「(1) 2世代繁殖試験」の8行目、9行目のところで、雄の所見なんですが、一番最後の「F1世代雄で」というところが、組織学的な検査をして認められたということが明瞭に書いてありまして、精巢胚上皮となっている部分は、精細管上皮と直したらいかがかなと思います。

それから「精巢上体には変性した精液が」と書いてある部分、これは変性した精液という話はおかしくて、変性した細胞と脱落した精子とか未熟なものとかいろんな書き方がしてありましたが、そういったものが見られているので「変性した細胞等が認められた」と直した方がよいかと思います。

それと16ページ「(5) 発生毒性試験」のところは、19行目の「不完全骨化等」が、恐らくは化骨遅延になるのかなと思うんですが、ちょっと言葉がまずいかなと思います。大

谷専門委員、その辺はどうですか。インコンプリートオシフィケーションになっていますが。

○ 大谷専門委員

原語を忠実に訳されたらこうなったということだと思うんですが、化骨遅延というのが一般的に使われものだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

廣瀬委員、今、鈴木調査会座長から御指摘がありました。ジャーミナル・エピテリウムというのは、胚上皮と言うよりは、精細管上皮の方がよろしいと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

それでいいかと思います。

○ 三枝座長

もう一つ、鈴木調査会座長から御指摘がありました変性した精液というのは、デジェネレーティブ・プロダクトという表現だったので、鈴木調査会座長が御指摘になったように、変性した細胞とか細胞の破片とか、もろもろが含まれているという意味だと思いますので、精液は不適切だと思います。

○ 廣瀬委員

おっしゃるとおりです。

○ 三枝座長

その辺の修文をよろしくお願いいたします。

それでは、次の遺伝毒性に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 宇木評価専門官

「13. 遺伝毒性試験 [1986～1996年]」について説明いたします。

スルフェントラゾンを用いまして、表7に示しているとおりの試験が実施されております。

マウスリンパ腫細胞を用いました前進突然変異試験では、2回目の高用量側で疑陽性が認められております。しかしながら、代謝活性化系存在下では認められず、in vivo で実施された小核試験の結果も陰性であったことから、生体において特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられました。

遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。佐々木専門委員、よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

特段の大きなコメントはしようもないデータなんですけど、ただ、前進突然変異試験なんですけど、疑陽性と訳されていますが、これが悩ましいんです。イクイボーカル。何となく気分的な問題なんですけど、疑陽性と言うと黒っぽいイメージがするんです。これは本当に黒っぽいのかなというのと、私はむしろ再現性がないということから白っぽいんじゃないかと思うんです。

あと脚注のところ「2回目試験の S9 かつ検体の析出がみられた濃度でのみ疑陽性」と書いてありますが、私はこれは1回目じゃないかと思うんです。原文を見ますと、これはディスレスポンス・ワズ・ノット・リピーテッドとありますので、2回目が多分ネガだと思うんです。多分1回目が出たからドーズを上げてやっているんだと思うんです。わかりませんが、そう考える方がリーズナブルかなと思います。

はっきりしないんで、再現性がないと逃げてしまってもいいかと思うんです。

それから、評価書の(案)の表7ですが、「優性致死試験」これは *in vitro* に入っていますが、これは明らかに *in vivo* です。ですから、この枠を変更してもらえればと思います。そうすると、文章の方も *in vivo* で実施された小核試験、ここに「及び優生致死試験」と入れた方がいいかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。この疑陽性という言葉はどういたしましょうか。

○ 佐々木専門委員

要するに、私らの感覚からするとポジ・ネガがはっきりわからないという。判断保留という感じがするんです。ですから、疑陽性と言うと何となく違うんじゃないかなという感じがするんですけど、国語の問題になりますので、どうすればいいでしょうかね。

○ 鈴木調査会座長

評価書上は、先ほどのイクイボーカルという言葉が使われているようです。これはどう訳するのが一番いいでしょうかね。非常に訳しにくい。確かに疑陽性というのは変です。私もそう思います。

○ 佐々木専門委員

疑陽性だと陽性が疑われると。かなり黒っぽいです。

○ 都築課長補佐

状況がわかりましたので、事務局で一回作文をして、また御覧いただきたいと思います。

○ 三枝座長

その点を佐々木専門委員と御相談申し上げながらやっていただきたいと思います。

○ 佐々木専門委員

データがあればと思うんです。

○ 大谷専門委員

17 ページの 5 行目の今、御指摘のあった「優性致死」の「性」が違います。「生」です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今、御指摘いただいた分を修正していただきたいと思います。

それでは、最後の「III. 食品健康影響評価」についてお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「III. 食品健康影響評価」について説明いたします。参照に挙げた資料を用いて農薬「スルフェントラゾン」の食品健康影響評価を実施しました。

動物体内運命試験の結果では、ラットで投与後 72 時間の尿中にスルフェントラゾンのほとんどが排泄されております。ほぼ完全に吸収されたことが示唆されております。

代謝物としては M1 が主要なものでございました。

大豆を用いた植物体内運命試験の結果では、M1、M3、M2、M9、M10 等の代謝物を經由する代謝経路が考えられております。

各種毒性試験結果から、スルフェントラゾン投与による影響は主に造血系に認められました。

発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をスルフェントラゾン及び代謝物 M1、M2 と設定しました。

各試験における無毒性量等は表 8 に示しているとおりでございます。

20 ページの表 8 を見ていただきますと、最小の無毒性量は発生毒性試験①での胎児の 10 mg/kg 体重/日となるのですが、EPA ではこれを採用せず、2 世代繁殖試験での 14 を根拠にクローニック RFD を 0.14 mg/kg 体重/日と設定しております。

しかしながら、当調査会での考え方に基づきますと、対象である発生毒性試験①のものを採用して、問題ないと思われまますので、これを根拠に ADI を 0.1 mg/kg 体重/日と設定

するとの（案）を書かせていただいております。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて、暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、若干説明がありましたが、EPAと当委員会とで結論が若干異なります。資料2の13ページにその経緯がありまして、EPAとしては、先ほどの発生毒性試験のところで、再現性がなかったということで10を取っていないんです。そこをどう評価するかということで少し御議論いただきたいんです。先ほど鈴木調査会座長がおっしゃったイクイボーカルという辺りの問題と絡んでくるんですが、鈴木調査会座長、その辺で何かコメントいただけますか。

○ 鈴木調査会座長

私もいい知恵がないんですが、その前にこの表8のところで発生毒性試験ラット①で一番最後のところに（催奇形性は認められない）と書いてあるんですけども、これは書けない。

その下の発生毒性の②の方に（催奇形性は認められない）を書くなら書く。

発生毒性試験の③というのが実は落ちているんじゃないですか。

○ 宇木評価専門官

ただ、経皮投与のものは通常は書かないようにしていますので、そのせいだと思います。

○ 鈴木調査会座長

そういうことですか。経路が違うから書かなかった。ややこしいね。必ずしも再現性があるわけではないのですが、胎児の体重が小さいということ。

それから骨の化骨遅延などが共通して見られることを考えると、この最初の①の試験に胎児に何らかの影響があったというのは確かなので、これを無視するわけにもいかないだろう。そうすると、全体をながめたときにこの10 mgというのが確かに一番低いNOAELになりますから、これを安全の側に立って取っておくというのは、そう悪くはないことだと。そんなふうを考えております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。大谷専門委員、いかがですか。

○ 大谷専門委員

今の鈴木調査会座長の御意見に賛成です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。松本専門委員、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

私も同じ意見で、50 mg では何らかの影響があつて、25 mg では弱いんですが、化骨遅延というのが、多分母親の低栄養とかいろんな影響があつて出てきたんだろうと取って、これを根拠にするのが私もいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 白井専門委員

誤字だと思いますが、11 行目の②の「トリフルオロメチルの加水分解」とございますが、これは「ジ」に直されるべきだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、当委員会といたしましては、事務局から提案がありましたように、発生毒性の 10.0 mg を根拠にして、ADI を 0.1 mg/kg 体重/日という結論にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。そのようにさせていただきます。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○ 松本専門委員

一言だけ追加させてください。私、先ほどイヌの慢性毒性のところ以小赤血球症の話で貧血という言葉を使いました。データを見ていくと赤血球が変化していないので、生のデータをパソコンを持ってきたので調べました。そうしましたら、赤血球は変わらないんですが、ヘモグロビンが 20% 以上下がっているんです。ですから、そういう意味で貧血という言葉を使っても間違いはないと思いますので、それだけ追加させてください。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、確認していただきましたので、先ほどの貧血という表現はそのまま残すということをお願いいたします。

それでは、今後の進め方についてお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果（案）といたしまして、農薬専門調査会幹事会、食品安全委員会の方に報告させていただきます。

本日、評価書（案）につきましては、修正等の御指摘をいただきましたので、これを後ほど修正したものを御確認いただければと思います。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、この剤の審議を終わりたいと思います。

10 分くらい休憩をいたしますか。3 時 30 分からということですのでよろしくお願いします。

（休 憩）

○ 三枝座長

それでは、時間になりましたので、次の「チアゾピル」の審議に入りたいと思います。渡邊評価専門官の方から説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、チアゾピルの方の審議を進めさせていただきます。

チアゾピルは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、平成 19 年 6 月 5 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

お手元の資料 3 に基づきまして、チアゾピルの方の説明をさせていただきます。

まず、資料 3 の 5 ページの方を御覧になってください。チアゾピルの概要につきまして書かせていただいております。

本剤の「用途」は除草剤でございます、その構造は 6 番に示されているとおりでございます。

「開発の経緯」でございますが、チアゾピルは、ローム・アンド・ハース、現在のダウ・アグロサイエンスによって開発されましたピリジン系の除草剤でございます、その作用機序としては、紡錘体の微小管形成を阻害することとされております。

また、米国におきましては、オレンジとグレープフルーツに登録がなされておりまして、日本では農薬としての登録はございません。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。

6 ページ「安全性に係る試験の概要」といたしまして、本剤は、本剤の基準参照国であ

ります米国の評価書を用いまして、科学的な知見を整理いたしました。

各種運命試験につきましては、チアゾピルのピリジン環の4位の炭素を¹⁴Cまたは¹³Cで標識したもの、及びチアゾール環の4と5位の炭素を¹⁴Cで標識したものをそれぞれ用いて試験が実施されております。

まず「1.動物体内運命試験」でございます。

「(1)ラット」でございますが、系統と試験に使用した動物数は不明でございますが、このラットに2種類の標識体を①として、低用量で単回経口投与、②として、高用量で単回経口投与、③として、低用量で単回の静脈内投与。そして更に④として非標識体を低用量で14日間反復投与しました後、標識体を低用量で単回投与するというような4つの投与方法で試験が実施されております。

結果でございますが、「チアゾピルの吸収率」と書かせていただいたんですけども、先ほど玉井専門委員の方からコメントがございまして、「吸収率」というよりはむしろ「吸収速度」という言い方が例として示されておりましたので、ちょっと悩んだんですが、ここは「吸収速度」と言う方が適当ではないかというコメントがありましたので、「吸収速度」という書きぶりに直したいと思います。

この標識体によって吸収速度に差がございまして、半減期につきましては、チアゾール環標識体のものが、ピリジン環標識体のものの5倍であるというような結果になっております。

また、吸収率に関しましては、両標識体とも90%以上というような結果になっております。

なお、各投与方法において、 T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ 等の具体的なデータについての記載はございませんでした。

また、各標識体は、肝臓や脂肪組織、筋肉、骨などに分布しておりまして、これらにつきましては性差が認められております。試験終了時点においては各組織から標識体はほとんど検出されないというような結果になっております。

10種類の代謝物が排泄物から認められておりまして、チアゾピルの主要の代謝経路というのが酸化でございまして、チアゾリン環やイソブチル基やピリジン環の代謝によるものでございました。

24ページにございますこの10種類の代謝物というものでございますが、こちらにつきましては、お手元にEPAの資料がお手元にあるかと思いますが、こちらのチアゾピル⑤という評価レポートの17ページを御覧になってください。横型の表がございます。

この表を見まして、右から4番目のカラムにラットというところがございまして、こちらにどういった代謝物が検出されたのかというような情報が書いてございまして、実際にこの10種類の代謝物というのが、この情報から具体的に書くことができると思いますので、下に書いてございますように、玉井専門委員からのコメントのうちの7ページにございます一番上の「代謝物が何か不明です」というようなコメントにつきましては、この表の情報から対応ができるのかと思います。しかしながら、ほかの先生よりいただいたコメントにつきましては、更に、ほかの評価書を使いまして精査をいたしました。情報が得ることができませんでした。

続きまして「(2)畜産動物」でございます。まず①のヤギでございますが、泌乳期のヤギを用いまして、ピリジン標識体と¹³Cの標識体の混合物を4日間にわたりまして連続経口投与をして試験が実施されております。

ヤギ中では、チアゾピルというのは多数の極性の代謝物に分解されておまして、いずれもごく低濃度で検出されるというような特徴が挙げられるかと思えます。

また、乳汁におきましては3種類、肝臓には親化合物を含む7種類が、また、腎臓につきましては2種類と、幾つかの臓器につきましても、5~6種類の代謝物がそれぞれ検出されております。

筋肉や乳汁中における主要残留成分はチアゾピル及び不飽和のニトリル酸(#26)といったものでございまして、脂肪中の主要残留成分としては、チアゾピルとスルホンエステル体(#8)といったものがそれぞれ主要な残留成分として認められております。

一方「②ニワトリ」でございますが、こちらにもピリジン標識体と¹³Cで標識した標識体の混合物を用いまして、4日間にわたりまして、経口で低用量と高用量を投与しまして試験が実施されております。

20行目の「投与し、ヤギにおける」と書いてありますが、これは「ニワトリ」の間違いでございます。

こちらのチアゾピルは、多数の極性代謝物に分解されるというような特徴が挙げられるかと思えます。また、各臓器におきましても、3種類から6種類の代謝物といったものがそれぞれ含有されておりました。

ニワトリにおいては、主要残留成分として、チアゾピルとニトリル酸のエステル(#29)というようなものが主要な成分としてそれぞれ同定されております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。情報が少ないということで玉井専門委員はあれでしょうけれども、コメントいただけますか。

○ 玉井専門委員

これについては、ここに書いてあるとおりのことが EPA にも書いてあるので、非常に判断に苦しむんですけれども、そこに私がコメントしましたように、ほとんど情報がないんです。感想文のような形でしかなくて、先ほどのはもう少し量的な考察もできたんですけれども、ここの情報というのはすごくあいまいで困るのが現状です。90%以上吸収があると言っても、今までの例では、糞中排泄量も吸収と数えたりしていたので、本当に吸収かわからない。5倍といってももともとの値もわからないので、まさにここに書いてあるとおりで、私としては、これは薬物動態的に判断できないという資料になっていますので、これはどうしていいか私にはそれ以上コメントはできないんです。

○ 三枝座長

事務局から御説明がありましたけれども、いろいろ資料を当たっていただいても、なかなかデータが手に入らなかったということで、玉井専門委員おっしゃるように感想文で、これ以上のものが手に入らないんですけれども、許していただけますか。

○ 玉井専門委員

これは普通の10種類の代謝物からの情報があるので、少し加えていただいて、どうしましょうか。鈴木調査会座長、あとあとの毒性との評価に問題はないんですか。

○ 三枝座長

鈴木調査会座長、何かコメントいただけますか。

○ 鈴木調査会座長

どこで見るかなと思っているんですけれども、例えば、両標識体の吸収率が90%以上であったという記載はあるものの数値がないというわけです。これは信じられないとしますかね。ここは一応公的な機関の話のことでもあるし、とりあえずデータがないのは仕方がないんですが、そういう形で見てということ。

それから、毒性との関係という話のところになってくるんですけれども、これは全体として見ると、どうも肝臓がはれてきて、代謝亢進みたいなことがあるんですかね。それで、甲状腺の方に一部、特にラットで腫瘍が出てくるといようなことがあって、メカニズムやられているんでしょうか。

そのほかに特に、目立った影響もないようだし、比較的高用量の話のようなので、この代謝のデータが必ずしも完全ではないのだけれども、とりあえず毒性との関連ということ

を見た場合に、リスク評価はできるかなというふうには思っているんです。ややこしいですね。

正直言うと、その割には、ヤギとかニワトリでどうして代謝実験をやっているのかという、理由がわからない部分があるんです。

○ 玉井専門委員

私としては、この同定試験としては不十分ですけども、全体的に判断いただくしかないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。これはなかなかどうしようもないというか、困った状況なんですけれども、一応審議を進めていって、それで総合的にまたコメントいただければと思います。

それでは、次の「植物体内運命試験」の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、8ページの「2.植物体内運命試験」でございます。この試験につきましてはレモンとワタを用いまして試験が実施されております。

まず、レモンでございますが、ピリジン標識のチアゾピルを土壌処理して試験が実施されておまして、代謝物につきましては、土壌から果実への移行性は低いというような特徴が挙げられるかと思えます。

また、野外での散布条件下におきましては、果実中のチアゾピルや代謝物の残留濃度は検出限界未満であるというような結果になっております。

代謝物のほとんどは、水相に分布するというような特徴を持っておりまして、有機溶媒に可溶性残留成分といたしましては、チアゾピルと#3、#5、#6、#8といったものが検出されておりますが、それらを合わせても4%TRR未満でございました。

白井専門委員と上路専門委員よりそれぞれコメントをいただいておりますが、それぞれのコメントに対しましては適宜対応させていただいております。

続きましてワタでございますが、8行目でございますように、植物体への取り込みというのは、約0.5% TARと非常にわずかでございました。これは処理方法によらず、標識体の体内への取り込みがわずかであることを示しております。

植物組織中には親化合物が残存していたのですが、チアゾピルの代謝は非常に多岐にわたっているというようなことが特徴づけられるかと思えます。

以上の結果をまとめますと、チアゾピルというのは、植物体内で速かに代謝されまして、

多数の極性代謝物を生成するというようなことが特徴として挙げられるかと思います。

また、これらの代謝物の残留量というのは、いずれもごく微量でございますが、体内における主要代謝経路としては、硫黄原子の酸化や、チアゾリン環の開環、またメチルエステルの加水分解とイソブチル側鎖の変換であるというようなことが考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。白井専門委員にコメントいただいておりますけれども、修正、修文はこれでよろしいでしょうか。

○ 白井専門委員

はい。結構だと思います。8ページの11行の「散布方法は不明です」とあるんですけれども、確かに特定した方法は書いていないんですね。ですから、不明なんですけど、HEDの2ページというか、私がコメントしたHEDの2ページに、どういうふう処理するかという方法が書いてあるんですけれども、一応土壌処理で、樹木というんでしょうか、樹木の間とか、柵の間とか、そういうところに処理するようにと、多分、下草防除用というか管理用ですね。ですから、植物体に処理したのではなくて、土壌に処理したんだと思います。

あと代謝物なんですけど、本当に先ほど述べられましたように、すごく多岐にわたって代謝が早くて、多種類の代謝産物、分解物ができているわけです。ですから、それを一々載せた方がいいかどうかというのは、私も判断できなくて、多いのだけ載せればよろしいのではないかと思うんですけれども、これはほとんどが水相にあって、水相の方は、特に特定した化合物のナンバーは出ていないですね。その辺のところをどうするかというのがあります。

ただ、後でどういうものを暴露評価対象とするかという問題があろうかと思いますが、水相の物質はほとんど活性が低下しているというか、あるいは活性がないというふうな判断ですが、有機溶媒のものだけを焦点にするというか出せるとか、そういうことがあるのかもしれないんですが、私はどうしたらいいかは、個々の化合物を載せた方がいいのかどうかということについてちょっと判断しかねております。

○ 三枝座長

なかなか難しいんですけれども。

○ 渡邊評価専門官

先ほど使いましたチアゾピル⑤の資料、EPAの評価レポートがございますが、こちらの

5 ページの方に、具体的に果肉だとか果汁だとか、全体を見たときに、こういった代謝物がどれだけできているかという具体的なデータはあるんですが、これを見ても、これと比べて特徴的な、つまり量が多いだとか、そういった特徴的な傾向がなかなか読み取れない部分もございます。生成する代謝物も先ほども申しあげましたようにかなり多岐にわたるということで、これをすべて載せるとなるとかなり評価書自体もボリュームも増えてしまうので、これをあまり書くこともどうなのかなという気はいたしますが、いかがいたしましょうか。

○ 三枝座長

白井専門委員、いかがですか、この表を見ると、特にこれが多いとかという傾向ではなくて、本当に多岐にわたって少しずつという印象があるんです。

○ 白井専門委員

そうですね。ですから、多分、ここでは#3、#5、#6、#8 というふうにあるんですけども、載せなくてもいいような気がします。ただ、残留分析法で、最初、SAA とか AA というふうに誘導体化して、それを測定していったようですね。それが、なぜかというのがわからないんですけども、それが適切な測定法だということのかもしれませんが、これは、代謝物が多いといいますか、親化合物が少なくて代謝物が多いというか、残留濃度がですね。それにスルホンとかスルホキッドが含まれている。それは有機相の方に行くらしいんです。

ですから、親化合物より代謝物が多くて、その中に親化合物と毒性が同等と思われるものが含まれるという場合、ですから、親化合物より同等の活性を持つと思われる代謝物の方が多いう場合、どういうふうに判断するか、ちょっと私にはできない。

あと、これは先ほどあったと思うんですが、吸収移行が少ないんですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 白井専門委員

ですから、植物体内濃度はすごく低濃度であるわけです。そういうものが仮に、例えば代謝物が親化合物より多くあったとしても、それをどういうふうに取り扱うべきか、ちょっとその辺は私には判断できなかったんです。

○ 渡邊評価専門官

ただ、規制対象物質につきましても、白井専門委員から事前にコメントをいただいておりますが、それは後ほど述べさせていただきますが、実際に細かいことに関しましては、

最後の方のまとめのところに書かせていただいております。

日本国内において、規制対象にしているのはチアゾピルだけだというふうになっていましたので、実際、代謝物は、植物体内におきましても、いろいろなものができてくるというのは事実なんですけれども、代謝物の量として考えてみると非常に少ないということが事実として挙げられるので、規制対象物質として代謝物、いわゆる **Federal Register** などを見ますと、ピリジントリカルボン酸というものにしてから、それを親化合物と一緒に規制対象物質にしましょうというふうに書いてあったと思うんです。

そういったピリジンのトリカルボン酸にしたものを一緒に規制対象にするかどうかというのも、後々御議論いただく必要があるのかなというふうには考えています。ただ、量としては **50% TRR** 未満ということなので、それを入れる必要性が果たしてあるかどうかというのは、私自身も疑問ではありますが、それは後ほど御議論いただければと思います。

○ 白井専門委員

済みません、もう一つ。そこに野外での散布条件下においてというのは、検出限界未満 **0.05 mg/kg** とありますが、この値はちょっと大き過ぎるのではないかという気がするんです。後でまたお話しさせていただきたいと思います。

○ 三枝座長

では、お願いします。基本的には、今、渡邊評価専門官の方からの説明でよろしいと思うんですけれども、白井専門委員、それでよろしいでしょうか。一応規制としては原体ということで、それから、代謝物の量は少ないということもあって、それほど問題にしなくてもいいのではないかということなんです。

○ 白井専門委員

そうですね。そういう御判断でしたら結構と思います。

○ 渡邊評価専門官

それはまた後ほど御議論いただきたいと思います。

○ 三枝座長

わかりました。それと、言葉のことなんですけれども、9ページの6行目「干し草」というところで、括弧の中に「(枯れた茎葉部、干し草、乾草)」とありますけれども、白井専門委員、これはどれがよろしいでしょうか。

○ 白井専門委員

「hay」というのがありますね、これの訳をどうするのか。多分、綿実といいますか、そういうのを除いた部分の植物体、しかもそれは収穫期にはもう枯れているというか、そ

ういう状況のものを指すんだと思うんです。ですから、どういうふうに訳すか。

○ 渡邊評価専門官

先ほど審議いたしましたスルフェントラゾンにも同じような例がございまして、スルフェントラゾンの評価書の7ページの11行目にこの「hay」というのが出てくるんです。この試験では大豆を使っているんですけども、こちらでは、「収穫期植物体(hay)」という表記になっておるんです。ただ「干し草」というのはちょっとおかしいかなというふうに思うんです。

○ 都築課長補佐

これはほかの部会でも何回か話題になっていて、直接日本語にぴたっと当てはまる言葉がないので、適当な「枯れ草」なり「乾草」なりと書いておいて、括弧書きで元の言葉、「(hay)」というのを入れておこうということで、これまで整理しております。日本語でそのものを指すと思われる適当な言葉を書いて、なおかつ補足で括弧書きで英語を入れておくというのを統一ルールにさせていただければと思います。

○ 三枝座長

先ほどの御説明では、綿実を除いた部分という意味だったら、この最初の「枯れた」は要らないけれども、「茎葉部」とかというのは、聞いていてこれが一番適切かなと思ったんですけども、臼井専門委員、いかがですか。

○ 臼井専門委員

そうですね。多分、その辺でよろしいのかと思います。

○ 三枝座長

では、とりあえずは「茎葉部(hay)」としていただくようお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 三枝座長

それでは、次の「3. 土壌中運命試験」をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、「3.土壌中運命試験」でございます。

まず好气的条件下において試験が実施されておりまして、こちらは2種類の土壌を使ってそれぞれ推定半減期が求められております。壤土におきましては111日、砂壤土におきましては437日というような結果になっております。

また、土壌中の光分解試験でございますが、こちらはチアゾピルの分解が極めて遅いと

ということで、推定半減期は 1,370 日と計算されております。

また、土壌吸脱着試験の結果から、チアゾピル及び分解物カルボン酸体(#2)の土壌中における移動性は中程度もしくは高いというようなことが示唆されております。

この試験につきましては、上路専門委員の方からこのようなコメントをいただいております。

続きまして「4.水中運命試験」でございます。

まず「(1)加水分解試験」でございますが、こちらは 4 種類の緩衝液を使って試験が実施されておりました、チアゾピルは pH4 及び 5 といった弱酸性領域におきましては安定でございました。

また、pH7 における推定半減期は 3,390 日、弱アルカリの 9 になりますと 64 日と半減期が大変短くなるというような結果になっております。

加水分解によって生成する分解物は、チアゾピルのカルボン酸体、先ほど出てきました #2 というようなものでございまして、この #2 はチアゾピルのメチルエステルが加水分解によって生成した分解物でございます。

この項目につきましても、白井専門委員と上路専門委員よりそれぞれ修正案をいただいております。

続きまして「(2)水中光分解試験」でございますが、こちらは pH5 の滅菌緩衝液とフミン酸を添加した緩衝液中で試験が実施されておりました、緩衝液中では 20.8 日、フミン酸を添加した緩衝液中では 7.8 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。

「5. 土壌残留試験」につきましては、参照した資料がございません。資料に記載がございませんでした。

また「6. 作物残留試験」につきましては、国内における作物残留試験成績は提出されておられません。

白井専門委員よりこのようなコメントをいただいております、11 ページの方になりますけれども、事務局より書かせていただきました。海外の作物残留試験データにつきましては、気候や諸条件が異なる等の理由から、参考にするのは困難であるということで、ほかの剤においても記載はしてございません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。最後のところは、前の剤と一緒になのでよろしいと思うんですけども、そのほかに白井専門委員、コメントございますでしょうか。

○ 白井専門委員

私は土壤中運命試験のところではカルボン酸体という言葉を使わせてもらいましたが、先ほどの構造式の図で見ますと、#2 となっていますので、それはモノアシッドで、ただ「#2」ということだけでよろしいのではないかと思います。

それと、土壤中運命試験、そのほかもこれしか記載がないものですから、これ以上のことは言えないんですが、作物残留試験で私が記載しましたのは、最初の 2 の 17 ページにあるんですが、それを記載させていただいたんですけれども、これもごく低濃度であって、先ほど事務局の見解で記載しないということで、それで結構だと思います。

ここでは、AA と SAA として検出しているわけですが、その検出限界が 0.003 ppm と 0.013 ppm と書いてありまして、ごく低濃度でせいぜい残留量は 0.019 ppm ぐらいまで、ですから、残留もごく少ないということを理解していただけるとよろしいかと思いますが、8 ページの植物体内運命試験で、検出限界未満が 0.05mg/kg 以下であったというのが、もうちょっと低い値であったのではないかと思います。0.05 というのは、食物中のレモンとグレープフルーツ中の残留基準の値ですね。ですから、それ以下であるということをおっしゃったのではないかと思います。ですから、あまり本質には関係ないことですが。

○ 渡邊評価専門官

その点はもう一回よく調べて対応したいと思います。

○ 三枝座長

修文の方はこれでよろしいですか。

○ 白井専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、一般薬理と急性毒性の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、「7.一般薬理試験」でございますが、この試験につきましては、参照した資料には記載がございませんでした。

「8.急性毒性試験」でございます。

「(1)急性毒性試験」の方でございますが、チアゾピルのラットを用いた経口、経皮及び吸入投与による急性毒性試験と、ウサギを用いた経皮投与による急性毒性試験が実施され

ておりまして、結果は表 1 に示されているとおりでございます。特段問題となるような結果は得られていないかなと思います。

続きまして「(2)急性神経毒性試験」でございます。

こちらは、SD ラットを用いて試験が実施されております。本試験におきまして、2,000 mg/kg 体重/日投与群で、対照群と比べまして、機能観察検査及び運動量において一過性の違いが認められております。したがって、無毒性量は 500 mg/kg 体重/日と考えられております。

最高用量群で認められましたこれらの変化については、一般毒性との識別ができないということから、本剤の神経毒性についての有無は不明でございました。

「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。

ウサギを用いた眼と皮膚一次刺激性の試験と、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておきまして、チアゾピルは軽度の眼刺激性を示しましたが、ほかの試験につきましては、すべて陰性というような結果になっております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。確認なんですけれども、急性神経毒性の 1,000 のところでは所見はなかったんでしょうか。0、500、1,000、2,000 とありますね。

○ 渡邊評価専門官

済みません。ちょっとそこをもう一度確認して対応したいと思います。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 中澤専門委員

そのところですけれども、チアゾピルの 9 ページ目のところに、LOEL が 1,000 となっていて、要は 1,000 が 2,000 で差異が見られるから、この 2,000 というのは間違いで、これが 1,000 ですね。

○ 三枝座長

1,000 以上で見られたということですね。ありがとうございます。

○ 中澤専門委員

それと、急性毒性の項目では、本当に LD₅₀ ぐらいしか書いてないんですけれども、急性神経毒性の試験において急性毒性の影響と区別できない症状の感作性とあって、それにつきましては割と詳しくラクリメーションとかサリベーションとかというのが書かれている

んですが、これは急性毒性の項目として加えた方がよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

症状は加えた方がよろしいと思うので、是非、加えていただきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

松本専門委員、何かコメントはありますか。

○ 松本専門委員

特にありません。5,000 mg/kg 以上ということです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「10.亜急性毒性試験」と次の「慢性毒性試験及び発がん性試験」につきましては、松本専門委員から詳しいコメントをいただいております。本日、お手元に配らせていただきましたチアゾピル、⑥という「**HIARC Briefing Package**」という生データの載っている非常に詳しい評価レポートがございましたので、10番と11番の項目につきましては、改めてこの詳しいデータを基に表をつくり直しまして、対応させていただいております。

では「(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)」について説明させていただきます。

こちらは、SD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。各投与群で認められた所見につきましては、下の表2に示されているとおりでございます。

本試験におきましては、1,000 ppm以上投与群の雌雄で肝臓の絶対・比重量の増加等が認められておりますので、無毒性量としては雌雄とも100 ppmと考えられております。

13ページ「(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございますが、こちらは、ビーグル犬投与による90日間の亜急性毒性試験が実施されております。各投与群で認められました毒性所見は表3に示されているとおりでございます。

本試験におきましては、100 ppm以上投与群の雄におきましては、ALTの増加、また、雌では、体重増加抑制が認められておりましたので、無毒性量としては、雌雄ともに10 ppmであると考えられております。

ここで1点、14ページでございますが、事務局注として、先生方に事前に送付した評価書の方に書かせていただいたコメントなんですが、そのうち、一番下の3)の**Fact Sheet**、これは評価書では「(参照3)」となっておりますが、この資料では、無影響量のNOELを雄で0.2 mg/kg/day、雌で0.3 mg/kg/dayとしておまして、検体の摂餌量が、ほかの

例えば、Federal Register だとか Fact Sheet だとか、チアゾピル⑥Briefing Package に記載されている値と異なっております。この点につきまして、三枝座長と松本専門委員より一番下にございますように、雄については 0.2 であって、雌については摂餌量は 0.3 であるのが正しいのではないかというようなコメントをいただいておりますので、この評価書につきましても 10 ppm の雄の摂餌量が雄では 0.2 で、雌では 0.3 というように、13 ページの 7 行目、8 行目にございますように訂正させていただきます。

14 ページの「(3)21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）」でございますが、こちらは、ラットを用いて、経皮投与によって試験が実施されておまして、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎臓の絶対重量の増加や、多病巣性もしくは門脈周辺性肝細胞の空胞化といったものが見られております。

また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄におきましては、肝臓の絶対及び比重量の増加が認められておまして、また、投与群の雌につきましては、腎臓の比重量の増加が認められております。

したがって、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝臓の重量増加、また、500 mg 以上の雌では、肝細胞の空胞形成等が認められましたことから、無毒性量としては雄で 500、雌で 100 と考えられております。

亜急性毒性試験に関しましては以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。松本専門委員から提供していただいた情報でかなりよくまとめることができたと思うんですけども、松本専門委員、コメントをお願いいたします。

○ 松本専門委員

今、お話しいただいたところでいいと思うんですけども、13 ページの「(2)90 日間亜急性毒性試験」のイヌのところの 3 行目、「動物数不明」とあるんですが、これは雄 5、雌 5 という記載があります。

それと、この変化の中に「ALT」とあるんですけども、これは「GPT」としておいた方がわかりやすいかもしれません。

あと、ちょっと気になったのは、この表 3 の 90 日のイヌの試験の表の 100 ppm 以上というところの雌なんですけれども、100 ppm 以上で「体重増加抑制」と書いてありますが、有意差があるのは 5,000 ppm だけでして、100 ppm 以上で体重増加の抑制の傾向があったという文章がありますけれども、有意差があるのは 5,000 だけだと思います。それで、残るのは、これは大事なのでお話ししてはいますが、100 ppm 以上の変化が残るのは、

GPTの上昇だけになるのだと思います。

あとは、急にたくさん変わっているのが全部確認できていないんですけども、三枝座長あたりに病理の所見のところは後でまとめてしていただいた方がいいかなという気がしました。

あとは、御説明の **Fact Sheet** の結果のとおりで、ここに直していただいた **0.2、0.3 mg/kg/day** というのが、この実験の無毒性量ということだと思います。

説明が逆になりましたけれども、このチアゾピルは、マウスでもラットでもイヌでも標的臓器は肝臓と甲状腺と腎臓と血液であるということ。それで、肝臓が一番感受性が高そうだということと、フィーディングの実験ではイヌが比較的感受性が高いということになるかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これから雑談になっちゃうんですけども、こういう重要なところでの記載ミスというのは、何と言うんですか、連鎖的に起こるものだと今回痛感したんですけども、コピーペーストで全部行っちゃうんでしょうか。

事務局の指摘がなかったら、多分、次の1年のものと比べることも見逃したかもしれないので、これはすごくありがたかったと思うんです。ほかによろしいですか。

それでは、1年の慢性毒性の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは15ページ「11. 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。こちらはビーグル犬を使いまして、混餌投与によって試験が実施されておりまして、毒性所見につきましては、下の表4に示しておりますとおりでございます。

この試験におきましては、**200 ppm** 以上投与群の雌雄におきまして、肝細胞の肥大や過形成等が認められましたことから、無毒性量としては雌雄とも **20 ppm** というように考えられております。

この試験につきましても、松本専門委員よりコメントをいただいております、お手元にもお配りしましたチアゾピル6番という **HIARC** の **Briefing Package** の方に非常に細かい、詳細なデータがございますので、改めて表4に示しましたとおりで、雌雄を分けて所見をまとめさせていただいております。

16 ページ「(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。

こちらはSD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した、毒性所見につきましては表5に示されているとおりでございます。

1,000 ppm以上投与群の雄において、甲状腺ろ胞細胞腺腫や嚢胞状ろ胞細胞腺腫の統計学的な有意な増加が認められております。

本試験におきましては、1,000 ppm以上投与群の雌雄で肝臓の肥大や空胞化等が認められたということから、無毒性量としては雌雄とも100 ppmというような結果になっております。

17 ページ「(3)18カ月間発がん性試験（マウス）」でございます。

ICRマウスを用いた混餌投与によって試験が実施されておりました、各毒性所見につきましては下の表6に示されているとおりでございます。

本試験におきましては、100 ppm以上投与群の雄と、400 ppm以上投与群の雌で、こちらは肝臓の絶対重量と比重量の増加と書いておるんですが、雄につきましては、この重量の増加というのは400 ppm以上となっておりますので、こちらは、この重量の増加ではなくて、肝細胞の肥大等というように直ささせていただきたいと思っております。これらの所見が認められたということから、無毒性量は雄で10 ppm、雌では100 ppmと考えられております。なお、発がん性につきましては認められておりません。

ここまでは以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本専門委員、何かございますか。

○ 松本専門委員

直していただいたところで、私はいいと思えました。

○ 三枝座長

発がん性はないということです。

それでは、次の「12. 生殖発生毒性試験」の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

18 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1)2世代繁殖試験（ラット）」でございます。

SD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。

本試験におきましては、100 ppm以上投与群の雄で小葉中心性の肝細胞肥大、また、最

高用量群の雄でも、小葉中心性の肝細胞空胞化等が認められておりまして、また同投与群の雌では小葉中心性の肝細胞肥大等が認められたということから、本試験の無毒性量として雄で 10 ppm、雌で 100 ppm と考えられております。繁殖能に対しての影響は認められておりません。

親動物と児動物とでそれぞれどんな所見が認められたのかというような詳細な情報はつかめておりません。

続きまして「(2)発生毒性試験（ラット）」でございます。

こちらは、SD ラットを用いた強制経口投与による試験が実施されておりまして、母動物については 250 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制等が認められておりまして、胎児につきましては、同投与群で胸骨の未化骨及び第 7 頸部肋骨の変形の発生が増加したというようなことから、無毒性量につきましては、母動物、胎児ともに 100 mg/kg 体重/日であると考えられております。

なお、催奇形性は認められておりません。

続きましてウサギについての試験でございます。

こちらは NZW の白ウサギを使って試験が実施されておりまして、母動物については 175 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制等が認められておりまして、胎児では、検体投与による変化が認められておりません。したがって、無毒性量としては、母動物で 75、胎児では 175 mg/kg 体重/日であると考えられております。

なお、催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。大谷専門委員、いかがですか。

○ 大谷専門委員

単なる記載上のミスだと思いますけれども、18 ページの(1)の 9 行目の 1,000 ppm 投与群の雄、これは雌ですね。その下の無毒性量雄が 10 ppm ですから。それが 1 点。

それから(2)の方ですが、22 行の第 7 頸部の肋骨変形というのは、サービカル・リブ・バリエーションということですが、頸部肋骨変形、バリエーションというのは変形という意味ではなくて、そういう普通は頸椎には肋骨はないけれども、それが胸椎のようなアイデンティティーを持ってしまって、上下あるいは前後の位置情報が狂って、それで 7 番目の頸椎にも肋骨が出たというような現象を変異、バリエーション、ノーマルとは違うという意味でバリエーションという言葉が付いていますので、変形というのは当たらないと思

います。

第 6 にも頸肋が出るというのはあまり聞いたことがないので、頸肋というと大体 7 番目の頸椎に出るものだという事なので、本当は頸肋の発生が増加したぐらいでもいいのではないかと、それで書くとすれば、第 7 頸肋の発生の増加ということでもいいのではないかと思います。

結論については、このとおりで結構だと思います。

それから、unossified sternebra、これも不骨化とか未骨化とか、先ほどあった、普通であるとの時点ではくっ付いているのが普通だと、骨化しているのが普通だというのが遅れているという見方をすれば、化骨あるいは骨化の遅延という言い方で統一すればいいのではないかとはい思いました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。この unossified とかというのはよく使うんですか。

○ 大谷専門委員

最近、私もこの辺のあれを実際自分でやっていないので、英語であまり見たことがないんです。確かに、そういう事実を言えば、unossified なんですね。それをそのように書いている。ですから、英語ではそのとおりでいいんですけども、日本語にするときに、どう訳していたかなど、何とか遅延と、化骨、骨化遅延ということで、正常なカーブにある、ある時点で切ったときに、事実としてはないんですけども、見方としては遅れているというふうに表現するケースが多いのではないかと思います。

○ 三枝座長

それでは、先ほどのと同じように「化骨遅延」というような表現にしたいと思います。よろしくお願ひします。

内容的にはこれでよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、次の遺伝毒性に進みたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

それでは、19 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。

チアゾピルの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた染色体異常試験が実施されておまして、結果につきましては、下の表 7 に示されているとおりでございます。結果はすべて陰性であったということから、チアゾピルには遺伝毒性はないも

のと考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。佐々木専門委員、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

これもデータが何もありませんけれども、表の7のところ、遺伝子突然変異試験、「処理濃度不明」となっていますけれども、チアゾピル②という Fact Sheet の7ページの上から2つ目のパラグラフのところ、Does is up to 1,000 μg とあるんです。ですから、トップが 1,000 μ だと思うんです。ただし、/何々がないんです。ですけれども、常識的に /mL だと思うんですよ。ですから、ここを Ames と同じように、～の 1,000 $\mu\text{g/mL}$ そして、その下に脚注☆印として「処理濃度不明」と「(最高処理濃度のみの記載)」とありますので、それを流用してもいいかと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。内容的にはコメントのしようがないということですか。

○ 佐々木専門委員

ネガはネガですので、コメントのしようがないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、メカニズム試験について説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、「14. その他の試験」でございます。

ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められました甲状腺のろ胞細胞腺腫の発生機序を解明するという目的で、3種類の追加試験がそれぞれ実施されております。

1つ目の試験としては、27行目でございますホルモンレベルの亜急性影響及び生化学的なエンドポイントを測定するための試験でございます。

2つ目の試験としては、次のページの11行目でございます甲状腺毒性の生化学的なメカニズムに関するチアゾピルの影響を検査するというような試験でございます。

また、3つ目として、23行目でございます T_4 の体内動態に関連した生化学的なメカニズムに関する甲状腺機能を試験するというような内容の試験でございます。

これらの3つの試験について総合的に考察した結果が27行目以降に書かれてございますが、甲状腺ホルモンのグルクロン酸抱合や、脱ヨウ素、また T_4 のクリアランスの増加や

排泄の増加、また、胆汁での代謝によって雄ラットの T_4 レベルが減少して、これによって甲状腺下垂体ホルモンのフィードバック機構が攪乱されたことによって甲状腺腫瘍をもたらすというようなことが、このメカニズム試験で示唆されております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。鈴木先生、メカニズムとしてはこの内容でよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

甲状腺に腺腫ができる場合も非常によく知られたメカニズムで、一応データとしてその辺がきちんと示されているものだろうというふうに考えております。これでいいのではないかと思います。その催腫瘍性はあるんだけど、先ほどの遺伝毒性の問題からすると、ジェノトキシックではないという話になるだろうと思います。

○ 三枝座長

それから、かなり濃度は高めですよ。

松本専門委員、何かございますか。

○ 松本専門委員

特にありません。先ほどのところで、 T_3 、 T_4 の検査のことで、例数というか少ないけれどもというような言葉がありましたけれども、 T_4 は数がそろっていますので、 T_4 のデータは少なくとも1群10匹と9匹だったと思いますけれども、信頼できるもので、そういう意味でこれで結構だと私は思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは「III.食品健康影響評価」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

それでは、21ページでございます。「III.食品健康影響評価」でございます。

参照に挙げました資料を用いまして、農薬「チアゾピル」の食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果でございますが、吸収されたチアゾピルは速かに代謝及び排泄されております。

主要分布臓器としては肝臓、脂肪組織等がございまして、体内残留につきましては極めてわずかでございます。

チアゾピルの主要代謝経路につきましては、チアゾリン環やイソブチル基及びピリジン

環の酸化というようなことが挙げられるかと思えます。

一方で、植物体内運命試験でございますが、この試験の結果、チアゾピルは植物体内で多数の極性代謝物を生成いたしました。いずれの残留量もごく微量なものでございました。

植物体内において考えられている主要代謝経路としては、硫黄原子の酸化や、チアゾリン環の開環、またメチルエステルの加水分解やイソブチル側鎖の変換というようなことが特徴づけられております。

各種毒性試験結果から、チアゾピル投与による影響は主に甲状腺と肝臓に認められております。

繁殖能に対しての影響や、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、農作物の暴露評価対象物質をチアゾピル、親化合物及び 2-(ジフルオロメチル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4,5-ピリジントリカルボン酸に変換可能な代謝物と設定いたしました。

各種試験におきまして得られた無毒性量等の比較については、次ページの表 8 に示されているとおりでございます。

ここでちょっと表 8 を見ながら、この ADI の設定について話を進めていきたいというところがございます。

まず、22 ページの方でございまして、2 行目に書いてございますが、EPA の評価結果というのが実際に「Federal Register」等に掲載しております。EPA の評価結果では、イヌの慢性毒性の 0.8 という無毒性量を使いまして、セーフティーファクターとして 100 で割った値を ADI としております。

しかしながら、23 ページ以降に書かせていただいております比較の表を見てみますと、最も小さな無毒性量として挙げられるのが、先ほど御指摘のございました 90 日間のイヌの亜急性毒性試験でございます。しかしながら、これは 22 行目に書かせていただいておりますとおりの、5 行目でございますが、90 日間の亜急性毒性試験の 0.2mg/kg 体重/日というものが最も低い値であったのですが、より長期の、1 年間慢性毒性試験での 0.8 mg/kg 体重/日というのがイヌにおける無毒性量としてより適切であるということが判断されるということでございまして、そういったことを考えますと、21 ページの 23 行に書いてございますように、ラットの 2 世代繁殖試験で得られた 0.72 というのが一番小さな無毒性量として考えられるかと思えます。

したがって、2 つ（案）を出させていただきますとおりの、ラットの 2 世代繁

殖試験で得られた無毒性量を ADI の設定根拠として考えるべきなのか、または、EPA の最終的な評価結果に準じてイヌの 1 年間慢性毒性試験で得られた無毒性量を ADI の設定根拠として取るのかということをもとに御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。微妙な差がありますが、まずこのイヌの 90 日の取扱いをどうするかということで、先ほど松本専門委員からも御指摘がありました。100 では有意差がないと指摘されましたね。実は私、それが気になって、6 番と振っている資料で病理のところを見たら、所見がほとんどないです。

ですから、この実験をしたところの評価結果では 10 ppm となっているが、その 10 ppm を取っていいかどうかというところがまず議論していただきたいと思います。

松本専門委員、いかがですか。

○ 松本専門委員

あまり生の数字をこの場で申し上げるのもおかしいんですが、先に整理しますが、90 日のイヌで認められた 100 ppm の所見は、多分雌の体重増加抑制がないので、雄の ALT だけが有意差があるということになるんですね。その内容がコントロールが 28 に対して 100 以上で、50、43、42 という値になるんですが、5% で有意差は付いていますが、つまり残るのはこれしか 100 ppm では残らないということなんです。ですから、GPT が 60% くらい上がったという程度です。1.6 倍になったという程度しかないということになるので、なかなかこれは難しいと思います。

EPA の考え方はとにかくイヌが感受性の高い動物だということが一番先に書いて、議論を進めていって、結局 NOEL ではなくて LOEL の方から除いていくと、100 ppm と 200 ppm で最低の毒性だったというところから 20 の方を取ったというまとめ方になっています。その辺をどう考えるかということだと思えます。

○ 三枝座長

廣瀬委員、御意見をお願いします。

○ 廣瀬委員

生のデータは何ページにあるんですか。

○ 渡邊評価専門官

イヌの亜急性はチアゾピル®という資料、右下と左下にそれぞれ番号が振ってあるんですが、イヌの亜急性試験については 18 ページ～29 ページに各試験の結果がございます。

○ 廣瀬委員

ALT のデータというのはどこですか。

○ 松本専門委員

25 ページにあります。ALAT というものです。

○ 廣瀬委員

これは結局有意差はあるにしても、あまり用量相関がきれいに出ていないですね。投与量が 10 倍ずつ上がっていますが、ALT の増加については、それなりの用量相関もないし、5,000 でも 1,000 と変わらないというところ。

それから、100 になりますと、ほかの肝臓のパラメーターが動いていないんです。

そういうことを考えると、あまり意味がないのではないかなという感じはします。

○ 三枝座長

27 ページの真ん中くらいに病理所見がありますが、そこでは何もありません。

○ 廣瀬委員

私はあまり取る必要はないのかなと思います。

○ 三枝座長

イヌの 1 年の方のデータからすると、20 ppm でよろしいでしょうか。

○ 松本専門委員

1 年の方は 200 ppm でしか変化がなかったという認識で私はいいと思います。

○ 三枝座長

今までのデータを見たところでは、イヌを取るならば、イヌの 1 年のデータの方がいいだろうということはわかるんですが、それでは、ラットの 2 世代とイヌとどちらを取ろうかということになってきて、大谷専門委員、このラットの 2 世代の成績はいかがですか。

○ 大谷専門委員

その前に、先ほどの評価書の 13 ページのイヌの 90 日の 100 ppm のところの ALT 増加、あるいは GTP 増加というのは、もう取らない。評価から削除するというのでよろしいんですね。

○ 三枝座長

用量相関はないんですが。

○ 大谷専門委員

事実として書くかということですか。書くと話がややこしくなるんじゃないですか。

○ 三枝座長

投与の結果として上がったということはあると思います。

○ 大谷専門委員

もう一つ質問なんですが、イヌの場合、確かに有意差を持って平均値は上がっていると。これがパソロジカルレベルなのか、あるいはクリニカルレベルなのか、その中で有意差があっても、あまり病理所見としてはとらえる必要はない。数字が 50 とか数十とかいうのは、人間の雰囲気と言うとあまり意味がないんじゃないかという気がするんですが、そのレベルで高い低いというのは仕方がないんじゃないか。有意差があるということが意味がないんじゃないかと。

○ 三枝座長

なかなかつらい質問ですね。

○ 鈴木調査会座長

正常値をどのくらい超えたらという話のところがあって、なおかつ 90 日のところはまだイヌが若いですから、その辺のところもある。この数値の読み方のところですが、対象が 28 くらいから 24 で、 ± 8.6 というものですかね。100 ppm のところが 51 ± 26.3 というので、めちゃめちゃに標準差は大きい。

つまり、1 匹非常に高値を示したものがいたんだろうと思うんです。その場合に、病理所見で記載がないとすると、これは何かブロックだったんだろうという考え方もできる。あるいは病理所見が何か見落としたのかという話もあるんだが、この 100 ppm の話というのは、積極的に取るのはどうかという形でとりあえずは考える。

通常、人間のようにこの辺の生化学的検査について、汎用できるような正常値がなかなか確立されていないんです。系統も非常にたくさんあるし、飼育状況によって変わるし、年齢や性によっても変わるので、そう単純に言えなくて、やはり対照と比較をして、統計検定をせざるを得ないという状況があるので、戻ると、この 100 ppm の ALT を取りますかという話になるが、取らなくてもいいんじゃないのというふうに議論が進んだんじゃないかなと思っているんですが、いかがでしょうかね。

もしそうであるとすれば、繁殖毒性の方とイヌの方とどちらを取るのという議論になりますね。

○ 三枝座長

松本専門委員、どうですか。

○ 松本専門委員

鈴木調査会座長が言われたとおりで、人の臨床ですと、GTP などは 10 倍、20 倍という

感じで、そういうのが病気の人の値だと思うんです。鈴木調査会座長が言われたように、これは有意差が付いて、データとして残っているし、この元の資料でもディスカッションの中に残っているんです。100 ppm で GTP が有意差があったと。ですから、一応事実として残された方がいいのではないかなと思います。

○ 都築課長補佐

事務局からですが、こういうふうに先生方が毒性学的に意味があるのかどうかというところで問題がある場合には、通常ですと、こういう表には載せずには有意差を持って上昇したが、先ほど廣瀬委員がおっしゃったように、ほかの肝臓のパラメーターが動いていないとか、用量相関性が一貫性がないということもあって、毒性学的な意義はないと考えられたとか、はっきりしなかったとかいう記載で、これは文章中に書くというのがこれまでの例です。

○ 三枝座長

今、都築課長補佐の方から御提案があったんですが、今までもそういう記載は何回かあって、変な言葉ですが、逃げてきたようなことがあります。今、議論していても、これが本当に毒性学的な意義があるかどうかというのは、なかなか微妙というか多分ないだろうというような印象ですので、90日間の NOAEL を1つ上げるというのも手だと思いますが、廣瀬委員、その辺はいかがですか。

○ 廣瀬委員

今まで議論があったように、この ALT の増加は影響ではあるかもしれないが、毒性と取るには無理があるということで、NOAEL100 ppm で私はいいと思うんです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、今までの議論を含めまして、都築課長補佐がおっしゃったように、表の中から ALP を取り除いて、ほかのファクターを考えるとという表現にしたいと思います。

ですから、90日間の亜急性の NOAEL は1つ上がって 100 ppm ということで、そうするとまた戻るんですかね。

90日はそれでいいんですが、その次に、イヌの1年を取るか、ラットの2世代を取るかということで、ラットの2世代の 0.72 は大谷専門委員、いかがですか。

○ 大谷専門委員

これも生データがないと言えないんですが、記載としては、病理学的な変化がきちっと書いてありますので、これは除外する理由はないのではないかな。したがって、これを根

拠として使うというのもリーズナブルではないかと私は思います。

○ 三枝座長

松本専門委員、いかがですか。

○ 松本専門委員

それで結構だと思います。

○ 三枝座長

それでは、当委員会といたしましては、このラットの2世代繁殖試験を根拠にして、ラットを用いた2世代の無毒性量が0.72 mg/kg体重/日、これを根拠としてADIを決めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

では、事務局で用意していただいた最初の方の表現でまとめていただければと思います。よろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

もう一点よろしいでしょうか。

こちらは白井専門委員から先ほどコメントがありましたように、評価書の21ページの15行目と16行目にございます規制対象物質についてのお話でございまして、一応こちらは白井専門委員の御指摘をいただいた上で、お手元の資料の「Federal Register」というものがチアゾピル③という資料がお手元にあるかと思うんですが、こちらを拝見いたしますと、最終的に作物の規制対象物質については、親化合物であるチアゾピルと「2-(ジフルオロメチル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4,5ピリジントリカルボン酸に変換可能な代謝物」というものを含めて規制対象にしております。

事実として「Federal Register」の一番最初のページ、9974ページの一番左側のカラムのサマリーというところがございまして、サマリーの上から7行目辺りになるかと思うんですが、イツ・メタボライズ・ディーターミン・アズ2-(ジフルオロメチル)という文章が書かれてございます。

この辺のことを根拠として、この評価書につきましては、まずはEPAの見解にのっとりまして、書かせていただいております。

しかしながら、評価書の方の23ページでございまして、こちらは事務局よりということで、白井専門委員のコメントも踏まえまして書かせていただいております。チアゾピルについては、ピリジン系の除草剤、ジチオピルというものがございまして、このジチオピ

ルと同じ試験法が設定されておりまして、この試験法というのは、EPA が提案しているピリジンのトリカルボン酸に変換される代謝物については全く考慮がなされておりません。我が国におきましては、ジチオピルのみを暴露の評価対象物質として設定しているという事実がございます。

本評価書の（案）につきましても、EPA の見解に基づいて書かせていただいているんですが、臼井専門委員の御指摘にもございますように、植物体内で生成する種々の代謝物については、いずれも非常に低濃度であるという事実もございますということから、最終的な暴露評価対象物質としては、チアゾピル親化合物のみとして、結論してもよいのかなというのが見解でございます。

以上について御議論いただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、御指摘のあったことで、少し議論したいと思うんですが、先ほどから議論がありますように、臼井専門委員からコメントをいただいたように、代謝物の量はかなり少ないということもありますので、この代謝物を規制対象にするかどうかということなんですが、どなたか御意見ございますか。

大谷専門委員、いかがですか。

○ 大谷専門委員

わかりかねます。

○ 三枝座長

鈴木調査会座長、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

具体的にどういう違いが出てくるのかなということをどなたか詳しい人から解説していただいた方がいいのかなと思っているんです。

と申しますのは、アメリカでは代謝物も含めて規制対象にしている。これはアメリカで作物をつくって流通するときの国内の話なんです。この剤が日本の国では使う気はないとか、今のところは登録はないわけですから、入ってくるのは実は作物の話しかないんです。

そのときに、結局、私たちの仕事ではないんですが、一応 ADI を今日決めました。そのところで厚生労働省が MRL をもう一度再検討することになるんだと思うんですが、この代謝物を含めて実際に抜き取り検査をしてどうだったという話をするのと、この親化合物だけでやるのと、違うのはアメリカの場合の話と国内の話が違うんだけど、アメリカ

の方は両方見た上でOKの話で流通させるわけですから、私たちが決める話ではないので、どっちとも言いにくいのだが、親化合物だけの話にして、さて、どのくらい国民に対してリスクが大きくなるのかという話なんじゃないのと思っているんです。その辺のところは行政レベルの話がよくわからないので、どなたかわかっている方から話を伺った上で判断した方がいいのか。

多分直感だと国内で親化合物だけでやったとしても、一応登録のときに日本の場合は残留の話をして、植物体で動物には見られないような代謝物が、それもかなり多く、かなり多くというのは一応10%を超えるような量のとときに規制対象にしましょうという話になっているので、それからしてもちょっと外れるのかなとは思っているんです。間違っているとはいけませんから、その辺のところ。

○ 三枝座長

北條評価課長、どうですか。

○ 北條評価課長

厚生労働省と少し相談した方がいいと思います。そちらの方で基本的な残留基準とか、検出するといったことに対応していますので。

○ 都築課長補佐

事務局からですが、あまり行政的な対応はお考えいただかなくていいと思うんです。本当に毒性が強ければここでは規制対象にするんだという姿勢を示していただいた方がいいと思うんです。

一方、鈴木調査会座長は今までのお話を伺いますと、行政的な対応はともかく、このデータだけを見ると代謝物を規制対象にしなくていいだろうという御意見でしたので、ここはそういう方向でまとめても私はいいいと思います。

○ 三枝座長

そういう御説明がありましたが、いかがでしょうか。再三議論になっていますが、たとえば何かあっても量的に親剤に比べればかなり少ないというか、親剤をこれだけ抑えておけば代謝物の方はあまり心配しなくていいように私は思うんですが、その辺はいかがでしょうか。

○ 白井専門委員

先ほどの植物体内代謝実験では、親化合物はすぐ分解されて少ないんです。ですから、代謝物の方が濃度としては高くなっているようです。ですから、その辺のところ、例えば先ほども申し上げましたように、スルホンとかスルホキッドというのが有機溶剤抽出物中

にあるようで、それを足すと親より多いというか、個々でも多いのもしれません。それが多分毒性的にほぼ同等と言いますか、そのくらいではないかと思うんですが、よくわかりません。そのような場合にどうするかというのが、濃度も低いということもあって、私にもちょっと判断できかねたわけなんです。

○ 三枝座長

白井専門委員に伺いたいんですが、植物体内で代謝されて、こういうものが見つかったという話と、それがそのまま残るのか、それがどんどん分解されて、また別のものになってしまうのかというのは、その辺はいかがですか。

○ 白井専門委員

CDで送られた方に入っていたと思うんです。やはりそれは代謝されていて、そのうちの1つがAAとかいうのになっているように思います。アメリカのEPAの方でなぜAAとかSAとか次の影響評価の方に記載したトリカルボン酸を測定するようにしているのかというのがわからないんですが、測定法の問題なのか、それともその代謝物の毒性の問題なのかというのがわかりませんが、その辺のところは微量であるというのと、毒性がちょっとわからないので、本当に私も判断がつかないところなんです。

○ 渡邊評価専門官

確かにチアズピルの⑤というEPAの評価レポートの結果を見ますと、例えばレモンで5ページに各部位においてその親化合物と検出されて同定されている代謝物について、どのくらいの量が各部位に残留しているのかという具体的な例が載っておりまして、確かに親化合物に比べると代謝物の方が濃度的に見ても非常に高いという代謝物が数多く認められております。

実際にどういった構造の代謝物ができるのかというのを実際に見てみますと、例えば4番という代謝物がかなり親化合物に比べても量的に多いものの1つに挙げられるかと思うんですが、4番などは同じ評価レポートの9ページに各代謝物の化学構造式が載っているんですが、具体的にこういう表を見ただけで毒性がどうだとかいうところまで議論するのは難しいものがございまして、量的に見ると規制対象にする必要性があってもおかしくないと思うんですが、果たしてこうした代謝物についての個々の毒性試験の結果というのが全くないので、これだけだと親化合物にするのも、もしかすると危険なのかもしれないし、ある程度代謝物についても考慮していかなければいけないのかという感じはしないでもないです。これだけだと何とも言えないのかなという気がします。

○ 三枝座長

判断する根拠がないですね。それぞれについてのバイオアッセイのデータがあるわけでもない。

○ 渡邊評価専門官

特徴としてこのチアゾピルというのは、確かに親化合物よりも濃度的に見ても、いろいろな代謝物の方が多く生成するのは事実なんですけど、代謝経路というか、できてくる代謝物が非常に多岐にわたっているということで、それがむしろ問題を難しくさせているところもあるのかなという気はします。

○ 鈴木調査会座長

今の渡邊評価専門官の説明は 5 ページの表ですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 鈴木調査会座長

ここでは TRR が 0.04 ppm という極めて低い、40 ppb ですね。それに対して何%という話のことで。確かに親化合物に対して 4 番などは 10 倍以上残っているよという話になるが、総量として見た場合に、これは問題にする量ではないのではないかとは思っています。

これは確かに言われるようにすごくたくさんの形に代謝されてしまうというのはあるんですが。

もう一つは、この薬がいろんなところに使われていて、輸入されてくる食物を通じてかなり大量に我々が暴露されるという危険性があるのであれば、考えなくてはいけないと思うんですが、聞くところによると登録はレモンだけでしか取れていない。

○ 都築課長補佐

レモンとオレンジです。

○ 鈴木調査会座長

今回、ワタのデータが出てきているんだけど、ワタは関係ないんです。そういうようなことを含めても、フードファクターその他、いろいろ見た上でも毒性的にそう問題にはならないだろうと思ってはいるんです。

○ 白井専門委員

先ほど SA と AA で測定したアメリカのレモンとオレンジの残留試験結果というのもございまして、それは最大でも検出限界をちょっと超えるくらいのもので。ほとんどが検出限界以下でごく低濃度であるということで、それを根拠にすると親だけでもよろしいよ

うな気がします。

○ 玉井専門委員

代謝物の体内動態で見ると、カルボン酸体になったのが多いような感じなので、こういうものは通常親に比べると吸収性もかなり下がると思うんです。ただ単に割合だけではなくて、実際にそれを食べたとしても、吸収性は悪い。この5ページの割合と多そうな代謝物を見るとカルボン酸になっている場合も多いので、そういうこともあるかなと思って聞いていました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今までの議論を総合しますと、絶対量もそれほど多くないだろうし、今、玉井専門委員からもコメントいただきましたが、もし食べたとしても、ほとんど吸収されずに生体に対する影響はあまりないだろうということが予測されますので、当委員会といたしましては、代謝物は考慮せずに、親剤だけを対象とするとしてもいいんじゃないかと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。中澤専門委員、何かありそうですね。

○ 中澤専門委員

吸収率が悪くても、吸収率の低いものが毒性が強い可能性は否定はできませんね。

○ 三枝座長

残念ながら毒性に対するデータは何もないんですね。

○ 鈴木調査会座長

毒性試験のところで ADI が規定されているわけで、その濃度のところ、つまり NOAEL を基に ADI が決定されているところからすると、現実存在している測定値、検出限界以下という話のところで、実質的には先ほどの TRR は $40 \mu\text{g}$ というような話のところは pb レベルの話で、それを 1kg 食べたとした計算からした場合に、ほとんど問題になるような毒性は出ないだろうと想像されるんです。

○ 三枝座長

結論的に言いますと、要するに摂取する量は本剤に比べればかなり少ないだろうということでもまとめてよろしいですかね。どうでしょうか。御意見ございますか。

委員、専門委員の皆さんの中で代謝物を考えた方がいいという意見の方がいらっしゃったら、今ここで発言していただきたいんです。

○ 中澤専門委員

私は含めた方がいいと思います。毒性の強さ及び吸収率が未知であっても、それを母化

合物と同じであると仮定しておいた方が、少なくとも毒性を多目に見積もることになるので、その方が安全だと私は考えます。

○ 三枝座長

今、中澤専門委員の方から、安全を担保する上でも含んだ方がいいのではないかという御発言がありました。

○ 鈴木調査会座長

現実の残留レベル、我々が食べる暴露水準で、代謝物がより危ないレベルになるということが、今回我々が評価した毒性試験のところから言えるのでしょうか。私は言えないと思います。代謝物も含めて毒性試験はやられているはずだと。つまりハザードのところの問題と、現実の濃度レベルのところを考えるリスクの問題のところというのは、明確に区別した方がいいだろう。この場合にはそれほど危ない代謝物が出ているようには、少なくとも毒性試験の結果は示しているわけではないと私は考えています。

○ 三枝座長

多分2つの考え方があって、1つは親剤を食べて人間の体の中でも代謝されていって、代謝産物ができて、それで影響があるだろうということ。

もう一つは、食べる前に代謝されているので、それが入ったときにどう影響が出るかということだと思うんです。

ですから、今、鈴木調査会座長がおっしゃったのは、多分食べた後で体内で代謝されてどうだということ、中澤専門委員がおっしゃるのは代謝されたものを同じように扱った方がいいのではないかということだと思うんですが、その辺の整理からすると、代謝物を含んだ方がいいのか。含まなくてもいいのか。

○ 大谷専門委員

そういう面で全く素人なものでお伺いしたいんですが、今のお話で私もさっきから混乱していてよくわからなかったのは、オレンジなりグレープフルーツなりを検査をして、その中に何が入っているかということで規制がかかるわけですね。

そうすると、中澤専門委員がおっしゃいますように、原体よりも代謝産物の方が非常に多く入っている可能性があるということになるわけで、そうすると、データがないのでそもそも意味があるのかなんかという話になってしまうんですが、原体の毒性よりも、確かに評価した実験からすれば、原体を食べて生じた代謝産物による毒性はないだろうということは言えますが、その食べた物の中にどういう割合で入っているかという情報が、先ほどの資料5の5ページにあるものも、これもどの時点のものなのか。我々が実際に食べ

るときの時点を反映しているのかどうかというのにも私には判断できません。

○ 北條評価課長

先生方というよりも、事務局に確認したいんですが、要するに暴露評価対象物質をこの場で決めておくというのはどういう意味があるのですか。

○ 都築課長補佐

このチアゾピルについて言うと、毒性データが全くないんで、議論にならないんですが、毒性のデータが付いてくると、その毒性を我々のところである程度判断してあげる必要が出てくるんです。

そういった意味で、これまではここの農薬専門調査会の場において、どこまでを毒性と考えて暴露評価の対象物質にしようかというのを、農薬専門調査会で検討してきました。ここの問題は毒性に関するデータが一切なくて、あとアメリカはしばしば暴露評価対象化合物をものすごくたくさん設定してしまっているんで、それをそのまま日本のものに当てはめようとする、実は行政的には分析の部門がとても仕事ができなくなってしまうんで、そこのところが悩ましいところなんです。

○ 北條評価課長

つまり対象物質を決めるということは、例えば輸入されてくるものの中で、使ってはいけないものが中に入っていたということを検出するという検疫上の意味があるということだとすれば、それは厚生労働省と相談する必要があると思います。要するに今レモンの中で分解物が多いということでしょう。親だけ決めてしまうと、そこは見逃すという話になるわけです。

ということは、リスク管理からすると、当然そっちの方の毒性はわからないわけですから、代謝物もチェックできないと検査できないということになるわけですね。

○ 鈴木調査会座長

毒性が調べられていないという意味合いは、通常の場合、代謝物についてある程度、せめて急性毒性試験だとかいうデータが付いてくるという意味合いです。あるいは変異原性についてのデータが付いてくる。今回はそれが無い。ただ、今回のところで考え方の問題としては、動物代謝と植物代謝で共通する代謝物が出ているのであれば、それらは親化合物の毒性試験の中でとりあえず毒性試験はやられているよと今までも解釈してきたし、解釈できると思います。

植物体のところから出てきているものが、全く動物体とは違うものが出ているんだとすると、さっき座長が言っていたように、外から全く新たな化合物が入ってくるとすれば、そ

れは考えなきゃいけないという話のことになってくる。

今回ののはどうもそれは思えないんですが、代謝のところの問題として、動物と植物で、あるいは今議論されている規制対象にしようと思うものが、全く植物で新しく見つかったりしているものなのかということ。

○ 北條評価課長

毒性的には私もそこは大して問題にはならぬと思っています。たとえイーブンであって、大して問題はないと思いますが、使っていけないものに使われているとか、そのような場合には見逃しの危険性があるのではないかとということを申し上げているんです。

○ 都築課長補佐

通常この場で規制対象化合物にどこまで含めるかと、先生方をお願いしているのは、毒性のデータのところを見ていただくためなんで、今回のものについて、毒性的なデータがない中で、確かにこれ以上先生方の御判断を求めても大変かと思しますので、ここは先ほど課長の意見もありましたので、管理サイドと少し話をして、その結果をまた先生方に御相談したいと思えます。

○ 三枝座長

わかりました。今、都築課長補佐がおっしゃったような善後策を取るということでしょうか。中澤専門委員、よろしいですか。

○ 中澤専門委員

了解いたしました。

○ 三枝座長

今、都築課長補佐がおっしゃったように、評価する根拠を持ち合わせてないので、どうしようもないというのは事実です。ですから、今、都築課長補佐が提案されたような方法で善後策を取っていただくということにしたいと思えます。

ですから、当委員会としましては、先ほどのラットの繁殖試験の成績を基に、チアゾピルに限って ADI を設定するという決めで決めたいと思えますが、よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

評価書 21 ページの食品健康影響評価の言葉だけなんですが、5 行目ですが「体内残留は極めてわずか」という、この「極めて」というのを外してほしいんです。

例えば今の無毒性量を決める段階でも雌雄差があつて、それは肝毒性に由来していると思うんですが、私の担当した体内動態試験のところでも、肝臓などの分布性には性差があつたと書いてあるんです。結局、蓄積性が影響している可能性は否定できないので、極め

てというのがどこから来たのかわからないんですが、少なくともこれは外していただきたいと思います。その他については今判断できないんです。

○ 三枝座長

極めてという根拠がないということですね。その辺も修文をお願いいたします。

いろいろ議論はありましたが、当委員会といたしましては、ADIを0.073 mg/kg体重/日ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 大谷専門委員

単なる修正ですが、先ほど発生毒性試験のところでは指摘をしましたように、23ページの表8の頸肋のところを直しておいていただければと思います。

○ 三枝座長

よろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

もう一点よろしいでしょうか。

亜急性毒性試験と慢性毒性試験／発がん性試験のところなんですが、具体的にこのチアゾピル⑥という資料がかなりメインで情報が載っておりましたので、この評価書の一番最後の参照のページに、この⑥の資料に関しては、レファレンスとして入れた方がよろしいかと思うので、これは適宜対応させていただきます。

○ 三枝座長

是非入れてください。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、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会に報告させていただきます。

また、農薬評価書(案)につきましては、本日御指摘がございました事項を踏まえまして修正させていただきます。

○ 三枝座長

よろしくをお願いいたします。

では、その他について、都築課長補佐の方からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後の農薬専門調査会の開催予定を御紹介させていただきます。

来週月曜日、1月28日に第11回確認評価第三部会を、2月6日に第19回総合評価第一

部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、2月12日の開催を予定しておりますので、よろしく申し上げます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

ほかに何かございますか。

○ 北條評価課長

チアゾピルの審議につきましては、行政的なマターにつきまして、若干議論を混乱させてしまい、おわびを申し上げます。そのようなことは、事前に私どもの方で十分整理した上で、お諮りすべきところはお諮りするということで、今後は注意したいと考えております。

前半の審議のスルフェントラゾン、あるいはチアゾピルのところで、代謝の関係のデータがはなはだ不足しているとか、生データへのアクセスができないとか、いろいろ御不便をおかけをしているところもあると思います。評価の点で本当に十分な評価ができるのかという御議論もあったかと思えます。

確認評価部会で審議をするものについては、しばしばそういうことでデータ上のアクセスの問題とかで十分な知見がないままに、ある程度割り切りで評価を進めなければいけない点があるということで、ここも痛しかゆしのところがあるとは思いますが、ただ、個別に部会の審議の場で、その場その場でどうする、こうするという議論をしていっても、若干問題があるかなという印象がありまして、この手のものについては少し横断的に今後のデータの取扱い、本当に必要なデータであれば、それは基のデータまで立ち返って、確認をしておく必要があるのかもしれませんし、そういった判断の標準化と言いましょうか、考え方を整理する必要があると感じました。

したがいまして、できれば鈴木座長にそういったところを少し整理していただきたいと感じた次第です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。その辺も事務局の方で整理していただいて、今回のように欲しいデータがないと困りますので、よろしく願いいたします。

ほかにございませんでしょうか。

ないようでしたら、今日の委員会は終わりたいと思います。どうもありがとうございます。

