

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 39 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 6 月 3 日（火） 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）急性参照用量の設定について

（２）農薬（１－ナフタレン酢酸、アセタミプリド、トリフロキシストロビン、フルアジナム、フルセトスルフロロン及びマンジプロパミド）の食品健康影響評価について

（３）「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について

（４）その他

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、納屋専門委員、西川専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、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、高畑残留農薬係長

5. 配布資料

資料 1 『急性参照用量（ARfD）』の設定について

資料 2 第 39 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 3 １－ナフタレン酢酸農薬評価書（案）

- 資料 4 アセタミプリド農薬評価書（案）
- 資料 5 トリフロキシストロビン農薬評価書（案）
- 資料 6 フルアジナム農薬評価書（案）
- 資料 7 フルセトスルフロン農薬評価書（案）
- 資料 8 マンジプロパミド農薬評価書（案）
- 資料 9 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」
に基づく報告について
- 資料 10 「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」及び「各部会において審議
する農薬の指定について」の一部改正の報告

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 39 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は 5 名の専門委員に御出席いただいております。また、食品安全委員会から長尾先生、廣瀬先生に御出席いただいております。

本日は各部会、本幹事会の再編後、初めての幹事会でございますので、ここで各委員の方から自己紹介をかねて、簡単にごあいさつをいただければと存じます。

まずは座長である鈴木専門委員より、ごあいさついただければ幸いです。

○ 鈴木座長

何をあいさつすればいいかわかりませんが、座長をしております鈴木と申します。よろしくお願いいたします。日本獣医生命科学大学、かつて日本獣医畜産大学と言ったんですが、そこで生理学を教えております。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

納屋先生から着席順にお願いいたします。

○ 納屋専門委員

納屋と申します。確認第一部会の座長を担当させていただいております。所属は産業技術総合研究所でございまして、各種化学物質のリスク評価を担当しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 西川専門委員

国立衛研病理部の西川でございます。毒性担当です。よろしくお願いいたします。

○ 柳井専門委員

岐阜大学応用生物科学部の柳井と申します。確認第二部会の座長をさせていただいております。今後ともよろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

国立医薬品食品衛生研究所病理部の吉田と申します。総合評価第二部会の専門委員をしております。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

親委員会の先生にもごあいさつをいただきたいんですけども、着席順に本間先生からお願いできますか。

○ 本間委員

本間と申します。東京農業大学にいます。

○ 長尾委員

長尾です。もともと医薬品だったんですけども、今は食品の方にかなりいろんなところで勉強をさせてもらっています。

○ 廣瀬委員

廣瀬です。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局は名前だけ御紹介させていただきます。事務局長の栗本でございます。評価課長の北條でございます。評価調整官の猿田でございます。専門官の宇木です。私、課長補佐の都築でございます。専門官の渡邊です。係長の高畑でございます。

それでは、以下の進行を鈴木座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○ 鈴木座長

それでは、まず議事に入る前に、本幹事会の座長代理を決定したいと思いますが、農業専門調査会の運営体制に関する事項の第2条第6項の規定で、幹事会の座長代理は幹事会座長があらかじめ指定することとなっておりますので、私の方から指名させていただきたいと思います。

林専門委員にお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○ 鈴木座長

林先生は今日はお休みなので、後でまた本人に確認しなくてはならないと思いますが、今、皆さんの御同意を得て心強いので、多分引き受けてくださるだろうと思います。

最初のこの議題が済みますと、次のところで議事に入れると思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議につきましては公開で行いますので、よろしくお願いいたします。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存じます。事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料 1 として「『急性参照用量（ARfD）』の設定について」。

資料 2 として「第 39 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 3 が「1-ナフタレン酢酸農薬評価書（案）」。

資料 4 が「アセタミプリド農薬評価書（案）」。

資料 5 が「トリフロキシストロビン農薬評価書（案）」。

資料 6 が「フルアジナム農薬評価書（案）」。

資料 7 が「フルセトスルフロン農薬評価書（案）」。

資料 8 が「マンジプロパミド農薬評価書（案）」。

資料 9 として「『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順』に基づく報告について」。

資料 10 として「『農薬専門調査会の運営体制に関する事項』及び『各部会において審議する農薬の指定について』の一部改正の報告」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

資料は皆さんのお手元におそろいですね。従来ですと総合評価部会の前に先立って幹事会をやるという形でしたけれども、なかなか時間的に無理だろうということで、これから先は幹事会で独自に開きます。その最初の幹事会になります。

今日のところでは幾つか議題があって、更に 6 剤の審議をするという形になっておりますので、よろしくお願いします。

まず議題 1 から始めたいと思います。急性参照用量の設定についてですけれども、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○渡邊評価専門官 それでは、お手元の資料 1「急性参照用量（ARfD）の設定について」に基づきまして、御説明させていただきます。1 枚紙でございます。

これまで急性参照用量につきましては「1. 背景」にございますとおり、このメタミドホスと本日御審議いただきますアセタミプリドに基づきまして、急性参照用量を設定するというような運びとなっております。

背景としては、先生方が御存じのとおりでございますように、まずメタミドホスにつきましては、冷凍ギョウザの喫食による急性中毒が発生したということが1つの背景として挙げられます。また、アセタミプリドにつきましては、この殺虫剤が残留したということが疑われる食品の喫食が原因と思われる症状、不整脈等でございますが、これが群馬県内で多発したということの報告を受けまして、この2剤につきましては、急性参照用量の設定をいたしております。

「2. 他省の動向」でございます。農林水産省の方では、既に農薬登録制度に関する懇談会等におきまして、この急性参照用量の導入に対応するための調査事業を実施しております。

また、厚生労働省の方におきましては、厚生労働科学研究におきまして、リスク管理における急性参照用量についての検討がなされておきまして、この研究では国立衛研にいらっしゃいます米谷先生と、農林水産省の山田審議官らが中心となって研究が進められておりました。

一方で、食品安全委員会がメタミドホスに急性参照用量を設定したということを受けまして、過日行われました薬食審の終了後に急性参照用量につきまして、残留農薬研究所の加藤先生が御説明をなされておきまして、具体的にこの急性参照用量をMRL設定に際しまして、どのように盛り込んでいくべきなのかということや、海外における状況や暴露評価の試算方法についての御説明がなされております。

簡単ではございますが、以上でございます。

○ 鈴木座長

今、事務局から説明があったんですが、委員の方から御質問等があればどうぞ。

○ 柳井専門委員

これは特定の剤についてのみなんでしょうか。その辺を聞き漏らしました。

○ 渡邊評価専門官

現段階では何も申し上げることができないんですけれども、必要に応じまして、対応していく必要があるかなとは思っております。しかしながら、これは食品安全委員会だけでは走り出すことができませんので、今後関係府省、農林水産省と厚生労働省と調整を図っていく必要があるかと考えております。

○ 鈴木座長

その調整を図るところで一番ポイントになるところは、先ほどの説明だとMRLにどのように反映させるかとか、そういうようなところが問題になるということなんでしょうか。

それが決まれば、逆に言うと、すべての剤で急性参照用量をつくる方向に行くのか、あるいは特定の話だけで今回のメタミドホスとかアセタミプリドのような形で、そのときどきの対応でやっていこうとなるのか。その辺が見えてくるよということと解釈してよろしいんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

すべての剤について設定するかどうかというのも、今後議論する余地も当然ありますし、勿論 MRL に対してどういうふうに ARfD を盛り込んでいくのかというのは、食品安全委員会としてのミッションではないと思うんですけれども、その辺も踏まえて関係府省と調整を取り合って決めていく必要があるのかなと考えています。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

諸外国においては、どのような基準になっているんですか。

○ 都築課長補佐

外国の状況は、アメリカですとか EU、オーストラリアなどで急性参照用量の設定が既に行われていて、JMPR でも急性参照用量設定のためのガイダンスというのが示されております。これに基づいて JMPR でも一定の条件に合致する急性毒性が高いような剤については、急性参照用量を設定していくという方法になっております。

いずれも共通しているのは、急性参照用量をすべての農薬に設定するわけではなくて、毒性が強いですとか一定の条件を満たすものについて、急性参照用量を検討していくという流れになっております。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。どうぞ。

○ 長尾委員

急性参照用量というのは、まだ普通の方はわかりにくい言葉ですね。急性毒性という言葉は何となくわかると思うんですけれども、その辺の説明をどうするか。

○ 鈴木座長

確かに今の話は発展させますと、ここで決めてきたのが ADI と言いまして、cRfD、慢性の RfD に相当する基準値でございます。それに基づいて厚労省の方で MRL、残留レベルですけれども、これは決めてくれているわけです。

作物ごとに決められておりまして、それらを国民栄養調査に基づいてフードファクター

というのをかけて、1日どれだけ食べているかというところで、全部の食品のものからの加算を行って、ADIに対して80%以下に収まるような形で、リスクマネジメントを行うという形になっているんですけれども、これがADIとMRLの関係だったんですが、急性参照用量に関しては、いわゆる慢性のときの残留量に関するような関係というのは、まだ日本の場合には経験がない状況になっているわけです。このところは私の解釈というか、要するにある特定の作物で何らかの理由で残留レベルが非常に高い場合があって、なおかつそれを非常にたくさん、通常では考えられないような量を食べてしまったために、急性中毒を起こす可能性があるというような形で、残留レベルを考える。

ですから、慢性毒性のときには、ありとあらゆる食物についての残留レベルを加算するんですけれども、急性の場合はある特定の作物についてだけ、例えばリンゴみたいなものはリンゴだけといったようなところで考えるということになっているんだと思います。

ところが、その辺のところはまだ恐らくルールがないと思われますし、その残留レベルがどのくらいかといったようなことについてはわからないから、どのくらい最大で食べるのかといったようなこともないということで、我々としてはADIに相対するような形で急性の参照量というのを決めましたけれども、これが具体的にリスクマネジメントの話になると、まだ見えていないよという状況だと理解しております。

もし間違ったことを言っているといけませんので、事務局の方で何か補足があれば。

○ 都築課長補佐

急性毒性と急性参照用量の違いについて端的に申しますと、急性毒性というのは今まで毒性の指標として半数致死濃度、半数致死量というのをお示ししていたんですけれども、これはまさに死に至る影響の数値指標でございます。

一方、この急性参照用量というのは、1日この程度まで摂取をしても健康に影響が出ないという安全の指標でございまして、急性毒性に比べると急性参照用量の方がより細かい用量設定で試験を行ったりして、安全な量というのをお示しする。この点が大きい違いかなと思います。

○ 鈴木座長

こちらは的外れな説明をしたかもしれません。よろしゅうございましょうか。

○ 長尾委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかにはいかがですか。西川先生。

○ 西川専門委員

関係省庁と話を進めているということですので、見守ることでいいと思いますが、先ほど事務局が言われた、ある基準を満たすものについて、その基準の中身をどのようにお考えでしょうか。

○ 都築課長補佐

急性参照用量を設定する場合に通常、急性神経毒性試験、単回経口投与でさまざまな濃度レベルで試験を行うんですけれども、これの NOAEL が例えば体重 1 kg 当たり 100mg を超えたものについてとか、そういった数字で切り分けをしている国が多いです。

○ 西川専門委員

わかりました。それと残留農薬ではなくて、例えばメタミドホスのような故意に混入されたようなケースを考えますと、すべての農薬に当てはまる気もしますが、その辺りはどうなんでしょうか。

○ 都築課長補佐

意図的に高濃度に入れられてしまうと、確かにかなり毒性の低いものでも何らかの影響が出てしまうということはあります。ただ、それを念頭に入れて、この急性参照用量を設定することによって、そういった事故を未然に防げるのかというと、それを防ぐこともできない指標でございますので、あまりそこは考えずに通常の農作業ですとか、通常の食事の範囲で想定される最大の影響といったところで各国の基準を設定しているということかと思っておりますので、そういった方向を考えていきたいとは思っています。

○ 西川専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

本間先生。

○ 本間委員

それは実際の使われている食品の原材料の精製度とか、そういうものも入ってくる概念になりますか。

○ 都築課長補佐

実際に使われている食品の精製度というのは。

○ 本間委員

例えば胚芽とか、ある部位を取り除いて使うことがありますね。そうしたときに存在量はだいぶ違ってきますね。

○ 都築課長補佐

通常ヒトが食べる可食部について、そういった影響を検討して、例えば農産物でも外側の葉っぱを取り除いてから残留農薬を分析するとか、そういったことは一般的に行われていますので、ヒトが食べるまさに可食部の部分を見て評価するということは、きっと暴露評価の場面の話だと思うんですけども、それは行われると思います。

○ 鈴木座長

納屋先生、何かありますか。

○ 納屋専門委員

特にないです。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

1つ確認したいんですけども、以前、急性毒性の NOAEL と慢性毒性の NOAEL が近い剤について急性参照用量を設定するという話を聞いていたんですが、そうではないんですか。

○ 都築課長補佐

それも今後の検討かと思うんですけども、先生の御指摘のように、我々は従来 ADI を元に安全性の評価をしていて、その ADI に基づいて残留農薬基準値が設定されると、先生の御指摘の ADI と ARfD の数字が近いものというのは、ちょっと多く食べるとこの ADI を元に設定した残留基準値で ARfD を超えた摂食をしてしまう可能性があるのもので、その間が近いものはひょっとしたら設定すべき対象になるかもしれない。そこは今後検討していくことがあれば、そこでお話をさせていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。今回は他省庁の話も含めて、いろいろと状況が出てきたんですけども、外国の特に ARfD をつくって活用している国等々がいろいろとあると思いますから、その辺のところの資料も集めていただいて、どこかで勉強会をするという形にしたいと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

どこかというか、是非この幹事会でやりたいと思うんですけども、御指摘がございましたので、諸外国の状況については事務局で是非資料を集めたいと思います。

○ 鈴木座長

どこかというのは、いつかどこかという意味だったので、この場所で、つまり幹事会でまず最初に勉強をして、資料が集まり次第ということで計画させていただきたいと思います。よろしゅうございましょうか。もしよろしければ、この議題はここで一応終わりにしたいと思います。

議題 2 に入りたいと思います。農薬 1－ナフタレン酢酸の食品健康影響評価についてですが、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 3 に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料 2 の審議農薬の概要の方も御覧ください。

1－ナフタレン酢酸は、植物成長調整剤でございます。6 ページを開いていただけますでしょうか。構造は 6 ページの 6 番のところに書いてあるような形でございまして、植物ホルモンであるオーキシシンと同じような活性を示すものでございます。果実における着果数の調整ですとか落果防止、さまざまな働きがございます。

我が国では、かつて農薬登録されていたんですけれども、あまり売れなかったからか、1976 年に登録が失効しておりまして、2006 年に新たに登録申請がなされました。諸外国ではアメリカ、EU、南アフリカ、インド、カナダ、ニュージーランド、オーストラリア、さまざまな国で使われております。日本では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。

日本における残留農薬の告示は、1－ナフタレン酢酸ということで設定されているんですが、今回の評価書は 1－ナフタレン酢酸ナトリウムで行われた試験を主に用いて評価を行っております。

それでは、中身の説明をさせていただきます。7 ページに移りまして「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。各種運命試験には、1－ナフタレン酢酸ナトリウムとナフタレン酢酸類といたしまして、1－ナフタレン酢酸エチル、1－ナフタレンアセトアミド、1－ナフタレン酢酸を使って行っております。諸外国ではこちらの 1－ナフタレン酢酸類も農業用に使われております。

「1. 動物体内運命試験」について御説明させていただきます。

まず血中濃度の推移なんですけれども、表 1 を御覧いただきますと、低用量は体重 1kg 当たり 3mg、高用量は 300mg 経口投与しているんですが、いずれも吸収も排泄も速やかでございます。T_{max} も T_{1/2} も数字は小さいです。

排泄なんですけれども、多くが尿中に排泄をされているということがわかっております。

表 2 を御覧いただけると、その辺がおわかりいただけるかと思います。

体内分布でございますが、主に分布した臓器といたしまして消化管、肝臓、腎臓、雄では前立腺、雌では甲状腺や子宮といったところにも分布をしております。

代謝物の同定・定量試験を行っております。表 3 のところに主な代謝物 B、C、D というのが書かれています。B というのが 1-ナフタレン酢酸のグルクロン酸抱合体、C がグリシン抱合体、D が 1-ナフタレン酢酸の抱合体でございます。このように分解していくというよりは、抱合化されて体外に排泄されていくということでございます。

参考といたしまして、1-ナフタレンアセトアミド、1-ナフタレン酢酸エチルについても試験が行われております。いずれも抱合化されて体外に排泄されているということで、1-ナフタレン酢酸ナトリウムと同様の傾向が見て取れます。

10 ページの「2. 植物体内運命試験」がメロン、リンゴ、オリーブにおいて行われております。そのまとめが 13 ページの (4) に書いてあるんですけども、いずれもアスパラギン酸抱合体、グルコース抱合といったような形で、植物においても抱合化されて分解されていくという状況が見て取れます。

環境中運命試験でございます。13 ページの「3. 土壌中運命試験」が行われております。好氣的土壌中運命試験、非滅菌土壌を用いて試験を行いますと、非常に速やかに分解が進んでいきまして、日本の土壌を使いますと半減期が 7.7 日、アメリカの土壌で 44.4 でございます。

土壌吸脱着試験が行われております。Freundlich の吸着係数が 0.17~11.6、有機炭素含有率によって補正した吸着係数が 85~291、あまり強い吸着ではありませんので、土壌中でも移行する可能性があります。

「4. 水中運命試験」でございます。加水分解をしたんですが、1-ナフタレン酢酸ナトリウムは安定でございました。

水中光分解試験では急速に分解が進んでいきます。14 ページの下の方を御覧いただきますと、光分解による推定半減期は東京の春の太陽光に換算した半減期で、滅菌緩衝液中で 6~8 日程度、滅菌自然水中で 4.3 日と算出されました。

15 ページにまいります。「5. 土壌残留試験」でございます。表 9 を御覧いただきますと、土壌中半減期が短いということがおわかりいただけるかと思います。

「6. 作物残留試験」の結果が後ろの方、別紙 3 に示されているんですが、1-ナフタレン酢酸を定量いたしまして、1.12 を乗じて 1-ナフタレン酢酸ナトリウムに換算した数値を別紙 3 にお示ししております。最大値といたしましては、可食部では散布 42 日後に収穫

したミカン、果肉の 0.23mg/kg という数字が最大でございました。

「7. 一般薬理試験」が行われておりまして、結果が表 10 に示されております。1-ナフタレン酢酸ナトリウムは若干の刺激性があるようで、高用量を投与したときに死亡例等も見られております。さまざまな影響が出ております。

まず Irwin 法では 200mg 投与群で 2 例が死亡、自発運動量の試験では 300mg 投与で自発運動量が低下するというような影響が出ております。循環器系腎機能にも高用量側では影響が見られます。

16 ページの「8. 急性毒性試験」が行われております。まず経口毒性でございますが、LD₅₀ がラットで 1,100 mg/kg 体重ということで、1,000 mg 前後でこういった半数致死濃度になっております。

急性神経毒性試験が行われておりますが、これは高用量側でも神経病理組織学的な病変が見られていないということで、さまざまな影響は出ているんですけども、神経毒性ではなく致死量に近い用量を投与したことによって出た所見であると考えられました。

17 ページ「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。これはウサギの眼に対して強い刺激性が認められました。皮膚に対して刺激性は認められませんでした。皮膚感作性はマキシマイゼーションを用いて陰性でございました。

「10. 亜急性毒性試験」がラットとイヌを用いて行われております。亜急性毒性と神経毒性の併合試験もラットを用いて行われております。いずれも高用量側では血液系への影響、肝臓への影響等が見られております。

神経毒性に関しましては、神経毒性は認められなかったという結論が出ております。亜急性の経皮毒性試験がラットを用いて行われておりますが、皮膚に若干の影響が出ているんですけども、一般毒性としては症状は見られなかったということで、一般毒性の無毒性量は 1,000mg。皮膚反応に対する無毒性量は 300 mg/kg 体重/日と考えられました。

続いて、慢性毒性試験がイヌとラットを用いて、発がん性試験がマウスを用いて行われております。まずイヌを用いた慢性毒性試験でございます。最高用量 225 mg/kg 体重/日まで経口投与で行われております。この試験では胃粘膜の萎縮ですとか、肝の類洞組織球症、胃上皮の壊死というような影響が見られております。

このところで西川先生から胃上皮の壊死は壊死が適当なのか、それとも潰瘍とした方がいいのかどうか。ちょっと細かい内容を見てくれという御指摘がございまして、申請者に問い合わせをいたしましたところ、この所見は胃粘膜に陥没が見られるような所見ではなくて、出血を伴うような上皮の壊死が観察されたということで、慢性的な影響というよ

りは急性的な壊死と考えておりますと。潰瘍という用語よりは壊死と表記をしたいという答えが返ってまいりました。

2年間の慢性毒性／発がん性併合試験でございますが、最高用量群で体重増加抑制が認められましたので、NOAELは1,000 ppm、発がん性は認められなかったとなっております。

18か月間マウスの発がん性試験でございます。リンパ網内系の組織球肉腫の発現数が有意に増加したんですけれども、64.3%発生したんですが、それでも背景データの範囲内であるということで、投与の影響ではないだろうと結論が出ております。マウスの雄では精巣への影響が、雌雄ともに肝臓等への影響が出ております。

「12. 生殖発生毒性試験」の方にまいりまして、まずラットの2世代繁殖試験でございます。最高用量の3,000 ppmで親動物で体重増加抑制等が、児動物で生存率の低下が認められましたので、NOAELは親動物、児動物ともに1,000 ppmと考えられました。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発生毒性試験でございますが、ラットを用いた発生毒性試験で150mg投与の胎児で低体重が、50 mg/kg体重で母動物で体重増加抑制、胎児で骨化遅延、尿管拡張等が認められました。したがって無毒性量は15 mgと考えられました。催奇形性は認められておりません。

ウサギの発生毒性試験でございます。こちらは最高用量群で胎児に低体重、骨格変異、骨化遅延等が認められました。ただ、催奇形性は認められなかったとしております。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。表18を御覧いただきますと、ヒトリンパ球を用いた試験で一部陽性が出ていますんですけれども、これは高用量側で弱い染色体の構造異常の誘発が認められたということで、その後、*in vivo*のUDS試験でも陰性が出ておりますので、生体にとって特に問題になるような影響はないだろうという結論をいただいております。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価なんですけれども、25～26ページにまたがっております表19を御覧いただきますと、この中でNOAELが一番低いのがイヌの1年間慢性毒性試験で得られました15mgです。ラットの90日試験でもっと低い数字があるんですけれども、慢性毒性試験でより高いNOAELが取れているということで、ラットのNOAELはこちらの43mgの方が妥当なのではないかということから、イヌの1年間慢性毒性試験をADIの設定根拠といたしまして、安全係数100で除した0.15 mg/kg体重/日をADIと設定させていただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうも御説明をありがとうございました。質問に移る前に開発の経緯のところで、これはどこの社の開発かというのは書いていないんですか。

○ 都築課長補佐

登録申請されているのは、アグロカネショウです。

○ 鈴木座長

どこかに書いた方がいいですね。今、事務局の方から説明をいただきましたが、何か御意見等がございましたら、各委員の方々から、どうぞ。

○ 西川専門委員

イヌの胃粘膜上皮の壊死については、内容はわかりました。恐らく出血ないしびらんのような所見であろうと思います。胃上皮壊死というのは用語的に問題があるので、今後このような用語を使わないような指導をお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

今回はどうされますか。

○ 西川専門委員

評価に直接関係するものではないので、このままで結構です。

○ 鈴木座長

今後はこういうことはなるべく使わないでくださいと。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

23 ページの食品健康影響評価のところ、真ん中辺りのパラグラフに、主な影響は胃と書いてあるんですけども、胃に主に変化が認められるのはイヌだけなので、むしろほかでは肝臓への影響が多いと思いますので、肝あるいは精巣も加えられた方がよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

主な影響は胃だけではなくて、肝と精巣を加えましょうと。柳井先生、西川先生、いかがでしょうか。加えた方がよろしゅうございますね。それでは、そういうふうに変えさせていただきますと思います。

ほかには、繁殖の方ではいかがですか。

○ 納屋専門委員

繁殖に関することではございませんで、しかも本質的なことではありません。誤字だろうと思われるところを1か所見つけましたので、御指摘だけさせていただきたいと思いま

す。

15 ページの表 10 の一般薬理試験で、Irwin 法で 200 mg で死亡と出ていますがけれども、これは 1,200 で死亡の間違いだろうと思いますので、もう一度確認していただいて、1 を追加していただければと思います。

○ 都築課長補佐

すみません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかにはございませんでしょうか。柳井先生、いいですか。廣瀬先生、どうぞ。

○ 廣瀬委員

この剤の残留基準値は、1-ナフタレン酢酸として設定されているわけですがけれども、暴露評価対象物質は1-ナフタレン酢酸ナトリウムということで問題ないのでしょうか。それから、外国ではナフタレン酢酸類というの也被用されているということですがけれども、この辺も1-ナフタレン酢酸ナトリウムと設定することで、何か問題は出てこないのでしょうか。それがちょっと気になるんです。

○ 都築課長補佐

これは1-ナフタレン酢酸ナトリウムのデータを見て、このように書いてしまったんですがけれども、これを厚生労働省さんが見て、残留基準値に反映する際には1-ナフタレン酢酸に直して、数字を換算して使ってくれるのではないかと考えております。暴露評価対象化合物は1-ナフタレン酢酸にしてもいいかもしれないですね。そこは御指摘があれば直したいと思います。

○ 鈴木座長

これは登録を取ろうというのは、1-ナフタレン酢酸ナトリウムだったからということで、こういう形になっているわけで、残留測定で1-ナフタレン酢酸でやっているんですね。係数をかけて1-ナフタレン酢酸ナトリウムの量というので記してはいるんですがけれども、どうしますか。今までこういう話のときは何か決まりがありましたか。

○ 都築課長補佐

過去あまり例がないと思います。

○ 鈴木座長

とりあえずやっていること自体はそう問題はないので、このまま送って、厚労省に検討してもらおうというのでもいいとは思いますが、特に問題ないですね。

○ 都築課長補佐

単純計算で試算できますので、問題ないと思います。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、そういうことだそうですが、よろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

もしそのほかになければ、確認第三部会で決めたように、この剤は発がん性もなければ催奇形性等もございませんので、安全係数を 100 として、先ほどの説明があったように、イヌの 1 年間の慢毒が一番低い NOAEL が得られておりますので、15 mg/kg 体重/日がその NOAEL なんですけれども、その 100 分の 1、0.15mg/kg 体重/日を 1 日許容摂取量として親委員会の方に送らせていただきたいと思います。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、1 剤が済みました。

引き続きまして、アセタミプリドに移りたいと思います。事務局の方から説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、アセタミプリドついて御説明させていただきます。資料 4 と併せて資料 2 も御覧ください。この剤はいわゆるポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準値が設定されている剤でございまして、平成 20 年 2 月 12 日に厚生労働大臣より意見聴取がなされているものでございます。5 月 13 日の第 21 回総合評価第 1 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けますでしょうか。アセタミプリドは 6 番のような構造をしておりますネオニコチノイド系の殺虫剤でございます。昆虫神経のニコチン性アセチルコリン受容体にこの剤がくっ付いて、シナプス伝達の遮断と神経の興奮を引き起こすと考えられております。韓国、ロシア等 50 か国以上で登録が取得されているということでございます。

中身の説明に入らせていただきます。7 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。まず血中濃度の推移でございますが、吸収も排泄も比較的速やかでございます。これは単回投与でも反復投与でも同様の傾向でございました。

排泄経路でございますが、主要な排泄経路は尿中の排泄でございます。約 8～9 割くらいが尿を通じて排泄されてまいります。胆汁中排泄が 8 ページの下の方にあるんですが、投与後 48 時間の胆汁中に 2 割程度排出されているということでございます。

体内分布が 9 ページにございます。単回投与と反復投与があるんですけども、いずれも消化管、肝臓、腎臓といったようなところに主に分布をしております。代謝物の同定・定量が行われておりまして、主な代謝物は IM-2-1 というものでございました。主要な代謝経路はアセタミプリドの窒素のところに付いているメチルが取れる、*N*-脱メチル化による IM-2-1 の生成と考えられました。

10 ページの中ほどに書かせていただいているんですけども、SD ラットに非標識体のアセタミプリドを 0.6 または 6 mg で単回経口投与して、尿中のチオシアンイオン濃度を測定したところ、いずれの投与群でも投与後 18 時間の尿中のチオシアン濃度は検出限界未満であったということでございます。

これはアセタミプリドが原因と思われる中毒が多発しているというような報告がある医師からなされまして、その訴えの中でお子さんの尿からチオシアンイオンが高濃度で検出されているということがあったのを受けて、申請者の方で自主的にやられた試験でございます。畜産動物における試験がヤギとニワトリで行われておりまして、こちらもいずれも主要な代謝物は IM-2-1 でございました。

11 ページに参考として、マウスにおける動物体内運命試験。これはカリフォルニア大学のカシーダ教授のところで行われた試験でございます。

アセタミプリド以外にもイミダクロプリドとチアクロプリドを併せて、それからニテンピラムをそれぞれ単回で腹腔内投与いたしまして、動物体内運命試験が行われているんですけども、アセタミプリド以外は腹腔内投与するとすぐにいろんなところでの濃度が最大に達して最大値を示して、その後減衰をしていくんですけども、アセタミプリドだけはピークが後ろの方に来まして、投与後 240 分のところでまだ増加をしていたというようなことが書かれておりました。ただ、24 時間後には検出されなかったと論文中には書いてありました。

「2. 植物体内運命試験」が 12 ページ以降に記載されております。なす、りんご、キャベツ、にんじん、ワタで行われております。いずれも若干の浸透移行性があるということと、代謝経路が親化合物の *N*-脱メチル化による IM-2-1 が生成すること。IM-2-1 の側鎖が開裂して、IS-1-1、2-1、IM-0、IC-0 といったものができているということで、ほぼ共通したものでございました。

作物残留実態試験がここに書いてあるんですけれども、これは親化合物と代謝物をそれぞれメチル化してしまっていて、1つの IC-0-Me といった形に変えて、併せて定量したというものでございます。キャベツ、だいこん、ばれいしょ等で行われているんですけれども、いずれも同様の傾向でございまして、処理から経過日数が短い試料では残留物の約 50% が親化合物として残留したんですが、経過日数が長くなるにつれて、親化合物も代謝物も減少していく。ただ、残留物中に占める代謝物の割合が多くなるという傾向が見られたということでございます。

環境中運命試験が行われております。好氣的土壤中運命試験でございまして、アセタミプリドの半減期はそれぞれ非常に短くて、大体 1~2 日で土壤中で半分になってしまう。土壤吸着試験でございまして、吸着性はそれほど高くないという数字が出ております。加水分解試験ですが、ほとんど分解しません。

ただ、水中光分解試験を行いますと、比較的分解が進んでいく。東京における春の太陽光で換算すると 472~349 日と決して早くはないんですが、分解していくということでございました。

①と②でダブったような試験が行われておりまして、①のところはデータの詳細なところはまだ確認しているところでございます。場合によっては②があれば十分ですので、①のところはこの評価書から削除してしまいたいと思っております。

「5. 土壤残留試験」が行われております。いずれも比較的速やかに土壤中では消失していくという数字になっております。

「6. 作物残留試験」が後ろの方に表があるんですけれども、一部の試験はアセタミプリドの親化合物のみ、一部の試験はアセタミプリドと併せて代謝物をメチル化して、IC-0-Me に統一して分析したという試験が行われております。最高値はお茶で 22.5 mg/kg というのが検出されております。

「7. 一般薬理試験」でございまして。ニコチンのレセプターに作用するということで、さまざまな試験で比較的低い用量からいろんな影響が出てまいります。

「8. 急性毒性試験」でございまして。親化合物と代謝物、原体混在物について試験が行われているんですけれども、表 11 と 12 を御覧いただきますと、一番毒性が強い、すなわち LD₅₀ の数字が低いのは親化合物でございまして、SD ラットで 200 mg/kg 体重程度。代謝物はそれよりも高い LD₅₀ になっております。原体混在物で一部、比較的低いのがありますが、それでも親化合物が一番低いという数字でございまして。

この原体混在物の急性毒性の記述を総合評価部会に出したときの資料では記載してござ

いませんでした。申し訳ございません。今回追加させていただきました。

急性神経毒性試験が 23 ページの (2) のところに書いてあります。10、30、100 mg/kg 体重で単回経口投与を強制で行っておりまして、30 mg/kg 体重の投与で自発運動量の低下が認められました。単回経口投与なんですけれども、投与 7 日後以降は検体の影響を認められませんでした。

こういったこともございまして、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌では 30 mg/kg 体重/日と考えられました。ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験が行われております。高用量で死亡が出るほどの高濃度でやっているんですが、遅発性神経毒性は認められませんでした。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございしますが、眼、皮膚への刺激性はございませんでした。皮膚感作性もありません。亜急性毒性試験がラットとマウス、イヌで行われているんですが、高用量側ではラット、マウスで肝臓への影響、体重増加抑制が見られております。イヌの場合には、体重増加抑制が観察されております。

「10. 亜急性神経毒性試験」なんですけれども、一般毒性は見られたんですが、神経毒性は認められませんでした。代謝物として IM-0 と IM-1-4 を用いて試験が行われております。これらは親化合物に比べると毒性が弱いという数字になっております。亜急性経皮毒性試験がウサギで行われていますが、いずれも影響はありませんでした。

慢性毒性試験がイヌとラットで、発がん性試験がラットとマウスで行われております。イヌの場合には高用量側で体重増加抑制と摂餌量の減少が、ラットにつきましては高用量側では肝臓への影響、体重増加抑制等が見られております。

マウスを用いた発がん性試験では、発がん性は見られておりませんで、肝臓への影響が見られております。

2 世代繁殖試験のところでは、肝臓への影響、摂餌量の減少等が見られております。F₁ 世代や F₂ 世代の子どもが生存児数の減少、生存率の低下が見られております。

①の試験とまるきり同じ用量で、2 世代繁殖試験が行われております。こちらでも兎動物で生存児数の減少、新生児生存率の低下が見られております。この 2 世代繁殖試験のところで、繁殖能に対する無毒性量は 280 ppm であると考えられたと書いてあるんですが、このところで生存率の低下を繁殖能に対する影響というのが適切かどうか。後ほど先生から御意見をいただきたいと思っております。

発生毒性試験がラットとウサギで行われております。若干の肋骨の短縮化が見られているんですが、催奇形性は見られませんでした。ウサギについては親動物で体重増加抑制が

見られたのみでございます。催奇形性はございません。

発達神経毒性試験が行われておりますが、母動物と児動物で 45 mg 投与群で体重増加抑制、児動物で聴覚驚愕反応の抑制が認められております。発達神経毒性の無毒性量は 10 mg と考えられました。

遺伝毒性試験が行われております。30 ページの表 19 に示しているとおり、チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いた試験で陽性が、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた試験で一部陽性がありますが、最高用量のみでの反応でして、異常細胞の出現頻度も高くはないということで、また更に *in vivo* を用いた小核試験を含めて陰性が出ているということで、生体にとって特に影響のあるようなものではないだろうと判断をいただきました。

表 20 に行きまして、代謝物 IM-0 というところでも *in vitro* の試験で陽性が出ていますが、*in vivo* の試験で陰性が出ておりまして、特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたという結論をいただいております。

「14. その他の試験」といたしまして、肝臓の薬物代謝酵素への影響。これは薬物代謝酵素の誘導を確認したということ。それから、複製 DNA 合成が誘発されないということで、肝臓の影響が毒性試験では見られたんですが、発がん性を示すようなものではないということがここで書かれております。

前回の総合部会での御指摘をいただきましたことを受けて、解毒試験の結果をここにお示しをいたしました。結論といたしまして、マウスを用いた試験でグルタチオン、グリチルリチンの投与で L-メチオニン投与群で死亡率の有意な低下、中毒症状の緩和が認められました。

以上でございまして、トータルで食品健康影響評価で見ますと、表 21 で一番低い NOAEL は 2 世代繁殖試験の 6.5 mg/kg 体重/日なんですが、より長期の試験である 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の NOAEL が 7.1 で、この差は用量設定の違いによるものであるということで、ラットの無毒性量は 7.1 とする方が妥当であるという判断をいただきまして、最終的な ADI は安全係数 100 で除した 0.071 ということで決めていただきました。

35 ページにこれは参考としてお示しをさせていただいている位置づけでございますけれども、アセタミプリドの急性的な毒性影響について、指標としては急性神経毒性試験の単回経口投与で得られました NOAEL 10 mg を安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を急性参照用量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。部会の審議のときとは表現が若干変わったり、あるいは付け加えられたりした部分がございますので、その辺のところも含めて御審議いただきたいと思います。

御意見はございますでしょうか。西川先生はたしか審議に参加されていますね。

○ 西川専門委員

特段のコメントはありません。これで結構だと思います。

○ 鈴木座長

既に大体は済んでいて、例えば 11 ページのカリフォルニア UC バークレーのドクターカシーダのところのマウスの代謝運命試験も参考として載せる形なので、一応下のパラグラフのところにデータ等々が載っかっていて、先ほど都築補佐から、24 時間ではほとんどの臓器でも検出できなかった。データは示せないけれどもということも紹介されたので、これはこれでよいだろう。

実質的にはここはマウスの話というのは、抄録で出されてきている代謝試験でのデータの方が信頼度が高いという形で議論をされたと思います。

そこはそれで、もし御意見がなければ先に進んで、18 ページの事務局からのデータが不明な場合にはという水中光分解試験ですが、これはまだ答えが返ってきていないということですね。返り次第この形の手続をする。

毒性の方ではもう一つは、繁殖のところの問題があって、27～28 ページのところで、これも実は EPA で評価をしている際に非常に微妙な書き方がしてあって、哺育児あるいは胎児に対する毒性という言葉と、哺育児に対する毒性という言葉と、トータルで繁殖に対する影響もしくは毒性という形の表現がございまして、最終的には繁殖影響みたいな形で書いてはいたんですけども、厳密に考えると、この 800 ppm で見られている生存児数の減少というのが哺育児のところの話なんですけど、どうも母親の哺育行動がおかしいために子どもが育たなかったという話ではなくて、ミルクを通じてこの剤が移行したために起こっている一般毒性の延長というように見えるので、これを繁殖毒性というカテゴリーに入れるのはまずいのではないかとということがございまして、もう一人の委員に問い合わせをするという話をしていたんですけど、答えが返ってきていない状況になっています。

今日は納屋先生がおられますので、今のような話のところで御意見をいただければ幸いです。

○ 納屋専門委員

今、鈴木座長の御説明を伺って、大体イメージとして理解できたんですけども、お母さんが哺育を放棄してしまうということがあるようであれば気にしなければいけませんけれども、そんなに低い用量から出るものではなく、これはめちゃめちゃ高い用量なので、神経毒性はあまり気にする必要もないだろうと思います。

むしろ乳汁移行性が問題になって乳汁から摂取した薬物によって、子ども自身の方に影響が出ているということであれば、これは繁殖毒性と考える必要はないと思いました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。答えが出たようで、表現のところは繁殖毒性はもうちょっと上になってくるんですかね。結局ないということではないかな。親と子どもで、一般毒性として NOAEL が 100 ないし 280 という形になってくるんだと思います。

柳井先生、どうぞ。

○ 柳井専門委員

マイナーな疑問なんですけれども、36 ページの表 21 の真ん中辺りの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の米国の方の結果なんですけれども、乳腺腺癌が用量相関的に増加しているということなんですけれども、唐突に出てきたものですから、あまり本文の方にはコメントがないんです。

○ 鈴木座長

これは西川先生、覚えておられますか。たしか議論しましたね。

○ 西川専門委員

コントロールにも結構出ていて、用量相関性はありましたが、頻度的には有意差がなかったということのようでした。

○ 鈴木座長

したがって 26 ページのところでは、この乳腺腺癌については触れていない状況です。

○ 柳井専門委員

議論があったということで。それと疑問なんですけれども、24 ページの表 14 の 90 日間亜急性毒性試験のマウスのところで、一番下辺りに「副腎脂肪量減少」という所見があるんですけれども、これについてどういう意味を持っているのかというのは議論されたんでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生。

○ 西川専門委員

これについてはおそらく議論はなかったと思います。摂餌量が減少して、コレステロールも下がっているということと恐らく関連すると思われませんが、副腎にはそのほかの毒性所見はないようですので、そういう意味で議論に上らなかったのではないかと思います。

○ 鈴木座長

私も同様の見解です。事務局として、そのほかに話をしておかなければいけないことはありますか。

○ 都築課長補佐

特にございません。

○ 鈴木座長

32 ページの解毒試験の話も議論の中で出てきたことで追加されたということですから、特に問題がないかと思います。グルタチオン、グリチルリチン、甘草ですね。L-メチオニン。いずれも強肝剤ですけれども、そういったようなもので死亡が減りますというデータが付け加えられております。

最後に急性の RfD の話は後でまたやるとして、まず先に慢性のところの RfD、つまり ADI を決定するところですが、事務局の方からの説明で、従来 2 世代試験のところでは一番低い 6.5 mg/kg を ADI 設定の根拠にしていたんですけれども、全体を眺め渡すと 2 年間慢毒の 7.1 mg の方が設定根拠としてはふさわしいのではないかという議論があって、それに基づいて ADI を決める形にいたしました。これについてはどなたか御意見はございますか。納屋先生はいいですか。

○ 納屋専門委員

これで結構だと思います。

○ 鈴木座長

それであれば、この話は終わるのですけれども、急性参照量についても事務局からの説明あるいは一番最初のときの議論ということで、今、事故があつてというような話のところから決めたということ。

それから、先ほど廣瀬先生の方から出てきましたけれども、急性の参照量相当と ADI との間が比較的近いというようなこともあるので、この際これは決めておきましょうという経緯になったと御理解されればいいと思うんですが、何か特に御意見があれば。

なければ、これはお認めいただいたということで、ADI は 2 年間のラットの慢毒、混餌で 7.1 mg/kg の NOAEL に対して安全係数 100 で 0.071 mg/kg 体重/日を ADI とし、ARfD は参考扱いながら急性神経毒性の 10 mg/kg 体重/日という NOAEL に対して安全係数 100

をかけて、0.1 mg/kg 体重/日として食品安全委員会の方に送りたいと思います。よろしく
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、次の剤のトリフロキシストロビンでございます。事務局、よろしくお願いいたします
します。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 5 に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料 2 も御覧く
ださい。トリフロキシストロビン評価書の 3 ページを開いていただけますでしょうか。本
剤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剤でございま
して、昨年 5 月になし等への適用拡大申請がなされております。昨年 6 月 5 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。また、併せてインポートトレランスに係る追
加資料も提出されておりました、昨年 11 月 26 日の確認評価第二部会で ADI が決定してお
ります。

6 ページを開いていただけますでしょうか。トリフロキシストロビンは、この 6 番のよ
うな構造をしておりますストロビルリン系の殺菌剤でございます。このたびバイエルクロ
ップサイエンスから適用拡大申請とインポートトレランス申請がなされております。

7 ページを開いていただけますでしょうか。動物体内運命試験がラットを用いて行われ
ております。表 1 を御覧いただきますと血中の放射能濃度推移なんです、比較的吸収も
排泄も緩やかであるということでございまして、雄に比べると雌の方がやや排泄が早いと
いう状況でございます。

排泄なんですけれども、主要な排泄経路は糞中でございます。胆汁中排泄を試験いたし
ますと、胆汁中排泄は低用量群で 4～5 割くらい、高用量群で 17.9～34.7% ということで、
胆汁が主要な排泄経路であるということが示されました。体内の分布でございますが、肝
臓、腎臓に多く分布をした。一部、脾臓等にも見られております。

代謝物の同定・定量なんですけれども、主要な排泄経路がトリフロキシストロビンのメ
チルエステルの加水分解によってカルボン酸ができる、代謝物 B ができる経路でございま
す。この B が主要な代謝物でございました。

ヤギとニワトリを用いまして、畜産動物での動物体内運命試験が行われております。こ
ちらも主な代謝物としては B が見つかっております。

「2. 植物体内運命試験」がりんご、きゅうり、てんさい、小麦を用いて行われております。いずれも主な代謝経路というのがトリフロキシストロビンが植物体中で異性化をいたしまして、代謝物 A1、A2、A3 というものができます。また、併せてメチルエステルが加水分解していったって、代謝物 D ができるといったようなところが主要な代謝経路でございました。

環境中の運命でございます。非滅菌土壌中では非常に速やかに分解が進みますが、滅菌土壌中では遅いということで、主に微生物によって土壌中で分解していくということがわかっております。主要な生成物は CO₂ でございました。

土壌吸着でございます。国内土壌、海外土壌、代謝物 B を用いて行われておりまして、いずれも土壌吸着係数は割と大きめでございまして、土にくっ付いたらなかなか移行しないというようなことが見て取れるかと思えます。

「4. 水中分解試験」でございます。表 5 を御覧いただきますと、アルカリ側で若干分解が進みますけれども、pH5 では非常に分解しにくいという傾向が見て取れます。水中光分解試験でございますが、光が当たりますと非常に速やかに分解が進みまして、まずリン酸緩衝液では東京における春の太陽光での半減期に換算すると 2.7 日、自然水を用いた試験では東京の春における太陽光で換算すると半減期が 0.9 日という数字でございます。水中光分解試験をリン酸緩衝液と酢酸緩衝液を用いて行っているんですが、いずれも短いという結果でございました。非標識体とか分解物 B を使ったりしているんですが、いずれも短いんです。17 ページの表 6 に土壌中半減期がございまして、これも短い数字になっております。

「6. 作物残留試験」なんですが、トリフロキシストロビンと代謝物 B を分析対象化合物として作物残留試験を行っております。今回、適用拡大申請されているなしを含む国内の適用作物を別紙 3 に、インポートトレランス申請されている作物がこの括弧内に示してあるたくさんのものなんですけれども、これを踏まえた残留試験の結果が別紙 4 に示されております。

ただ、必ずしもこの作物を全部やらないと基準設定できないというわけではございませんで、別紙 3 と 17 ページの作物を見比べていただくと、必ずしもすべて同じ作物が並んでいるというわけではございません。御承知ください。

「7. 後作物残留試験」が行われているんですが、散布 30 日後にすぐに定量限界未満になったということで、後作物への影響は問題ないかと思えます。

「8. 乳汁移行試験」が行われているんですが、乳汁への移行もほとんどないということ

でございます。

「9. 一般薬理試験」で Irwin 法で若干の影響が出ているんですが、それ以外は影響が出ていません。

19 ページにまいりまして「10. 急性毒性試験」が行われております。数字が非常に大きくて、急性毒性は弱いということが言えるかと思います。ただ、高用量投与に伴って過敏反応等が観察されております。

急性神経毒性試験が 19 ページの下の方に書いてあるんですが、投与群に検体投与の影響は認められなかったということで、神経毒性はございません。

「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますけれども、軽度の刺激性が眼と皮膚に認められました。皮膚感作性はいろんな試験、マウス、モルモット等を使ってやっているんですが、モルモットを用いますとマキシマイゼーション法で強い皮膚感作性が認められております。

「12. 亜急性毒性試験」がラット、イヌで行われておりまして、高用量側では小葉中心性肝細胞肥大と肝臓への影響が見られております。一部死亡も観察されております。イヌを用いた試験では高用量側で血液への影響、肝臓への影響等が見られております。

亜急性経皮毒性試験でございます。最高用量群では肝臓、腎臓の絶対重量、比重量が増加したという影響が見られております。

慢性毒性試験でございますが、イヌとラットを用いて行われております。発がん試験がラットとマウスで行われております。まずビーグル犬を用いた 1 年間慢性毒性試験でございますけれども、高用量側では嘔吐ですとか摂餌量の減少、トリグリセリド等、血液生化学的な影響が見られております。中間用量では肝臓への影響が観察されております。

23 ページにまいりまして、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。ラットでは体重への影響、肝臓への影響が見られております。

18 か月間発がん性試験、マウスを用いた試験でございますが、高用量側では体重増加抑制、肝細胞肥大等が観察されております。肝臓への影響が観察されております。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。ラットを用いた試験で、高用量側では肝臓への影響、脾臓、副腎、腎臓といったところに影響が見られております。中間用量では体重増加抑制等が観察されております。児動物では最高用量では眼瞼開裂遅延等が観察されております。中間用量で体重増加抑制が見られております。

発生毒性試験が行われておりまして、ラットとウサギで母動物で体重増加抑制等が見ら

れているんですが、催奇形性は見られておりません。

「15. 遺伝毒性試験」が行われておりまして、一部 *in vitro* の試験で陽性が出ているんですが、十分高用量まで行われた *in vivo* の試験でネガティブな結果が出ているということで、生体にとって特に影響のある遺伝毒性はないという結論をいただきました。

最後の表 18 を御覧いただきまして、西川先生から JMPR、アメリカ、日本でラットの 2 世代繁殖試験のところの無毒性量の数字の換算値が違うのではないかと御指摘をいただいております。これについて申請者に確認をいたしましたところ、摂取量を計算する時期ですね。交配前のところで摂取量を計算するのか、交配後も含めてやるのかといった計算の違いで、この数字の違いが出ているという御説明でございました。

以上を踏まえまして、最終的に NOAEL なんですけれども、この 2 世代繁殖試験の無毒性量 3.1 mg/kg 体重/日を根拠にいたしまして、安全係数 100 で除した 0.031 を ADI ということで設定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。特に大きい問題はないようにも見受けられたのですが、どなたか御意見、御質問等がございましたら。

○ 廣瀬委員

今ラットの 2 年間慢毒／発がん性試験と 2 世代繁殖試験の LOAEL と NOAEL を 28 ページの表で見比べていたんですが、ADI の根拠となっている 2 世代繁殖試験の LOAEL は 750 ですね。発がん性試験も 750 になっているんですが、その下の用量が発がん性試験の場合は 250 なので NOAEL が 250 ですね。2 世代繁殖試験の場合は、この下が 15 分の 1 公比があって、そのために NOAEL が 50 になっています。

この 15 倍もあるところで NOAEL を取っていいのかなと今、考えていたんですが、2 年間の方が当然長い試験になるので、ラットのデータで言うと 2 年間慢毒／発がんの 250 でもいいのかなという気がしていたんです。

ただ、この下でまだイヌの慢毒で 5 というのがあるので、実際問題としては 5 の方でもいいのかなと考えておったんですが、どうでしょうか。

○ 鈴木座長

確かに今の 2 世代繁殖試験の 50 ppm のところが NOAEL になる。2 年慢毒のところで行くと、250 ppm が NOAEL になる。この辺のところは長期であるとか、用量の関係のところというのを見ていくと、LOAEL が 2 世代繁殖試験の 750 で 2 年慢毒のところは 750 です

から、そうするとやはり 2 年慢毒の 250 でも悪くはなさそうだと。

ただ、イヌの方の試験で比べると、1 年慢毒のところ NOAEL が 5 mg というのがあるという形になるから、今までの議論だとこれはイヌの NOAEL が一番低いという形になるのかな。これに変更するという形の方が合理的なような気がしますね。

御意見を伺いたいと思います。どなたからにしましょうか。吉田先生。

○ 吉田専門委員

確かに廣瀬先生がおっしゃるのもわかるのですが、90 日の亜急性毒性試験のラットを見ますと、これは雄だけですが、750 よりも低い 500 ppm で体重増加抑制が 90 日で認められているんです。

ですから、私は発がん性試験で確かに 250 では何もないんですけども、エンドポイントが若干発がん性試験は親ですね。2 世代の方は児なので、その辺りはどうなのかなというのが 1 点。そこがなければ特に問題はないというならば、その更に下の 5、50 を取る必要はないと思いますので、そのほかにとすると、イヌという慢毒が出てきますので、そこらでもいいのかなと思います。

○ 廣瀬委員

児動物でも出ている指標は体重増加の抑制程度ですね。

○ 鈴木座長

今の 90 日のところでラット 500 で体重増加抑制になって、2 年では 500 というのはないんですけども、750 のところになっていてという話も実際上は 2 年慢毒のところ NOAEL が 250 ということですから、用量との関係を見るとちょうど具合がよいというか、矛盾しない用量にはなっているんです。それからすると、やはり全体で見るとイヌが一番低いかなということにはなるんですけども、柳井先生、いかがですか。

○ 柳井専門委員

その辺はやはりイヌが一番低いということなんですが、原則から行くと非常に似通っているような値なので、かなりその辺は何と言いましょうか。いろんな試験の中で近似した値が出ているということなんですが、今までの流れから言うとより長い試験とか、ほ乳動物でもヒトに近い動物での試験結果の方が、私個人の気持ちとしては採用した方が説明ができるような気がします。イヌかラットの長い試験というような気持ちがあります。

○ 鈴木座長

感受性の問題ももう一つ考えなければいけないところがあって、動物種として感受性が最も高い動物の方をとりあえずはとると。その際に人間との関係で代謝パターンとかそう

というようなものがヒトとあまりにかけ離れているという、そのために感受性が高いという話の場合には、それは採用しないということを今までやってきていたんですけども、今の御指摘の中でどの動物を見てもというか、マウスやウサギはちょっと高いんですが、イヌとかラットの場合は影響が出てくるレベルはほとんど同じくらいですね。

そうであれば、この際は一番低い NOAEL をとるというところに行くのかなとは思っているんです。用量の範囲というのも、これは種が違うので、ラットだけでやれば先ほどのような議論ができるんですけども、西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

廣瀬先生のおっしゃるとおりだと思います。繁殖試験の方は用量設定が非常にまずくて、用量反応関係がこれでは解析できないような状況だと思います。ラットの亜急性で 6.44 ですか。それよりもイヌの 1 年間の慢毒の方が低いわけですから、やはりイヌの NOAEL をとった方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

納屋先生。

○ 納屋専門委員

ほかの例も見ますと、やはりイヌの 1 年間の NOAEL から求めるというのが最も合理的かなという気がいたします。

○ 鈴木座長

結論が出たようでございます。柳井先生にもし御同意いただければ、イヌの慢毒のところでの 5 mg/kg というのが一番低い NOAEL になりますが、御意見はありますか。

○ 柳井専門委員

イヌで結構だと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。イヌの形になるので、変更したいと思います。27 ページの書きぶりが変わりました。イヌの 1 年間の慢性毒性 5 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠にするという形で修文したいと思います。

なお、ここのところでラットの 3.1 mg は確かに一番低い用量ではあるのですが、ラットの場合の一番適切な NOAEL は 2 年間の慢毒であって、この場合は 9.8 ということになりますから、イヌの 5 mg よりは高くなるという解釈でございます。よろしゅうございましょうか。

そうしますと、繁殖毒性のところでは西川先生から質問があった点については、計算の仕

方あるいは係数といったようなものもあって一致してきていないんですが、実は試験自体は同じ試験でございまして、こういうことがよく起こります。

今回の場合は農薬抄録が提出されておりましたので、そこで細かい摂餌量のデータが付いておりますので、日本のデータに基づいて計算するというのでよいと思います。これはかつて似たような経験がございまして、そのときにも同じ議論で日本の抄録に基づいて用量を決めるということが行われております。もしその点について御了承いただければ。

○ 西川専門委員

問題ないと思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、先に戻って ADI を今のような形にしますが、どこか落としたようなところはございますでしょうか。ストロビルリン系の農薬殺菌剤ですけれども、この剤は十二指腸にがんは出ないという特色がございます。したがって、安全係数は 100 にしたという話でよいと思います。

もし御了承いただければ、イヌの 1 年の慢毒の NOAEL 5 mg/kg を元に安全係数 100 で除して 0.05 mg/kg を ADI として、食品安全委員会の方に送りたいと思います。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す。引き続いて、フルアジナムです。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 6 に基づきまして、フルアジナムの説明をさせていただきます。併せて資料 2 も御覧ください。

3 ページを開いていただけますでしょうか。審議の経緯がこちらに書いてあります。フルアジナムにつきましては、平成 18 年 9 月 4 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がされております。また、らっきょう、食用ゆり等への適用拡大申請もされておりましたので、こちらに関しましては平成 19 年 2 月 23 日付けで意見聴取されています。今年の 2 月 19 日の第 11 回確認評価第二部会で ADI が決定いたしました。

6 ページを御覧いただけますでしょうか。フルアジナムはこの 6 番に書いてあるような構造をしております殺菌剤でございます。胞子の発芽ですとか付着器形成、菌糸伸長を阻害することによって殺菌活性を示すというものでございます。1990 年に初回農薬登録がなされております。諸外国でも登録が取られているものでございます。

7 ページを御覧いただけますでしょうか。安全性に関する試験ということでございまして「1. 動物体内運命試験」から御説明させていただきます。

まず血中濃度の推移でございます。いずれも吸収は早いんですけども、減衰は二相性を示しまして、 α 相は比較的早いんですが、 β 相は比較的緩慢な消失傾向を示しております。

排泄試験でございますが、主な排泄経路は糞中でございます、①の試験ですと 1 日目で 7 割程度、②の試験では 8~9 割くらいから糞中排泄されているということでございます。

9 ページを御覧いただきますと、胆汁中排泄試験が行われておりまして、経口投与した多くの部分が腸管から吸収されて、胆汁とともに十二指腸に排泄されるということが伺われるデータが出ております。

体内分布試験が行われているんですが、いずれの投与群でも肝臓で高いというデータが出ております。

代謝物同定・定量試験でございますが、10 ページの (9) に書いてありますとおり、フルアジナムの主要な代謝経路はニトロ基の還元によって C、D、E ができる。それから、抱合化が行われまして、代謝されていく経路。もう一つは、フルアジナムがまず抱合化されて、それからニトロ基が還元されていく経路。こういった形で考えられております。

「2. 植物体内運命試験」がいんげん、ぶどう、ばれいしょで行われております。いずれも植物体内での推定代謝経路なんですけれども、ニトロ基の還元によりまして、C や D ができる。それから、システインによって抱合されていくといったような経路が共通して見られております。

14 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。2 つの土壌を用いて好氣的土壌中運命試験が行われております。推定半減期は土壌 I で 48 日、土壌 II で 165 日、主要な分解物は B、C、E といったようなもので、ニトロ基が還元されていくものでございました。好氣的堪水土壌中運命試験でございます。推定半減期は非常に短くて 4 日ということで、堪水土壌中で非常に早く分解が進んでいくということが伺えます。

15 ページの (3) の土壌吸着試験でございます。有機炭素含有率によって補正された吸着係数は 950~2,710 と非常に大きい数字で、土壌中での移行はほとんどないと考えられます。

加水分解試験でございますが、pH5 では分解されないんですが、アルカリ側でやや早い分解が見られます。

水中光分解試験でございますが、水中では非常に早い分解で、pH5、6、9 で行われてい

るんですが、それぞれ 2 日、2 日、3 日というような半減期でございました。

自然水を用いた試験では更に短くて、推定半減期は 18 時間、暗所対照区で 136 時間ということで、東京の春の太陽光に換算しますと 64 時間で分解していくということでございました。自然水を用いた水中光分解試験でも非常に短い半減期が観察されております。

「5. 土壌残留試験」の結果が表 3 に示されているんですが、フルアジナムと分解物 B、E も含めて試験を行ったんですが、いずれも短い半減期になっております。

「6. 作物残留試験」の結果がまとめて書いてあるんですけども、最高値は散布後 14 日に収穫した荒茶で 10.4 mg/kg でした。詳しい数字は後ろの別紙 3 にお示ししております。

一般薬理試験がマウス、ウサギ、ラット等で行われております。Irwin 法では高用量側で体温低下あるいは死亡というものが見られております。また、脳波の試験でも静脈内投与で死亡が観察されておりますが、それ以外の試験では目立った傾向は見られておりません。

17 ページの下の方から、急性毒性試験が書いてあります。原体を投与した SD ラットのところ、2 番目のところで死亡例が一部出ていますが、それでも LD₅₀ が 5,000mg 超ということで、十分 LD₅₀ は高い。すなわち急性毒性は弱いということが言えるかと思います。静脈内に投与しますと、比較的低い用量で死亡が観察されております。

吸入試験も 18 ページの下の方にありますように、0.46mg/L ということで死亡が見られております。

代謝物 B を用いた試験なんですが、代謝物 B は毒性が強いということで 349、雌で 317 mg/kg 体重/日ということで、親化合物に比べて代謝物 B は毒性が強いということがここに明らかになっております。

19 ページにまいりまして、急性神経毒性試験でございまして、検体投与による影響は神経学的検査を含むいずれの項目にも認められなかったということで、神経毒性はないという結論になっております。

「9. 眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございまして。ウサギの皮膚に対して軽微から軽度の刺激性、眼の粘膜に対して強い刺激性を示しました。フルアジナムは刺激性があるということです。

モルモットを用いていろんな原体、いろんな純度のものを使って刺激性、皮膚感作性を見ております。一部の検体では陽性反応が出ております。

「10. 亜急性神経毒性試験」がラット、マウス、イヌで行われておりまして、高用量側では体重増加抑制ですとか肝臓への影響が見られております。

20 ページの下の方、ラットを用いた亜急性神経毒性試験が行われているんですが、神経

毒性はございませんで、高用量側で体重増加抑制等が観察されております。

経皮毒性試験がラットを用いて行われております。結果、認められた毒性所見が表 7 に示されているんですが、皮膚炎、皮膚の潰瘍形成とか刺激性が強いと思われるんですが、ラットの皮膚に塗りますと、こういったような影響が見られている。肝臓等への影響も見られます。

慢性毒性試験がイヌとラットで、発がん性試験がラットとマウスで行われております。まずイヌの試験でございますが、高用量側では流涎ですとか摂餌量の低下、血液の影響、中間用量では胃から大腸の内容物液状化といったような影響が見られております。

ラットを用いた試験で一部、甲状腺濾胞上皮細胞増殖活性の測定試験で甲状腺濾胞細胞線種と濾胞細胞腺癌が増加傾向を示したんですが、先ほど申し上げました UDPGT 等をはかった試験が後ろの方で出てくるんですけれども、これはラット特有のものだろうということで、ヒトへの外挿性はないと御判断いただいております。

一般的な毒性といたしましては、肝臓に影響がさまざまな用量群で出ております。

23 ページのラットを用いた慢性毒性試験で、雄では精巣、精巣上体の比重量等に影響、雌では貧血、肝臓への影響等が見られております。

マウスの発がん性試験では、良性の肝細胞腫瘍の増加が認められたということでございます。24 ページの表 12 にお示ししてあるとおり、高用量側で有意な増加が見られております。

マウスを用いた発がん性試験で、これは限界用量まで 7,000 ppm まで用量を上げて行われた試験でございますが、この試験で雌の 3,000 ppm 以上投与群で中枢神経で白質の空胞化という所見が見られております。これを重く見て、さまざまな試験を後ほどやって、この白質の空胞化を起こす原因が何なのかというのを突き詰めております。

雄では先ほどの低い用量で見られたのを追従するような形ですが、雄で肝臓の影響、がんが見られております。

2 世代繁殖試験がラットを用いて行われております。高用量群では体重増加抑制等が見られておりますが、繁殖能に対する影響は見られておりません。

「12. 生殖発生毒性試験」がラットとウサギを用いて行われております。まずラットを用いた試験では、高用量側では児動物で低頻度の外皮の異常等が認められております。無毒性量が母動物、胎児ともに 10mg と考えられました。催奇形性は認められておりません。

ウサギを用いた試験では高用量側において、母動物では肺の変色ですとか肺の感染、胸腔内液体貯留等が認められております。胎児では全胎児死亡、着床後胚・胎児死亡率の増

加等が見られております。無毒性量は母動物、胎児とも 2mg と考えられました。催奇形性は認められておりません。

発達神経毒性試験が行われております。母動物、児動物ともに 10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められました。無毒性量は母動物、胎児とも 2mg と考えられました。発達神経毒性は認められておりません。

「13. 遺伝毒性試験」が行われておりまして、一部の試験で高濃度域で *in vitro* のバクテリアを用いた試験で、菌、バクテリアというか、サルモネラ菌等の生育抑制が見られたんですが、殺菌剤なのではないかと思えます。そういった影響は見られましたが、おおむね試験としては成立していて、すべて陰性が出ているということで、遺伝毒性はないという結論をいただいております。

「14. その他の試験」にまいります。まず肝臓で腫瘍が出たということに関連いたしまして、(1) と (2) の試験が行われております。

まず (1) の試験で薬物代謝酵素誘導が見られておりまして、100 ppm 以上投与群で肝の薬物代謝酵素の誘導が起きていること。1,000 ppm 投与群で細胞増殖作用が認められております。

(2) で甲状腺機能に関連するいろんなものをはかっているんですが、肝のミクロソーム、の UDPGT 活性を上昇させ、T4 レベルが低くなって、TSH レベルが上昇して、甲状腺の細胞増殖促進、濾胞上皮細胞肥大を引き起こすということが推定されました。

白質に空胞が出たということを踏まえて、(3) 以降の試験が行われているんですが、さまざまな試験を行った結果、原体混在物 5 というのがこの白質空胞化の原因であろうと認められております。

白質空胞化を起こす作用の無毒性量というのは 31 ページの上の方に書いてありまして、原体混在物 5 の無毒性量は 0.02 mg/kg 体重/日であるということ。それから、これはカナダの評価書から引用させていただいたんですが、カナダで流通している製品の原体混在物 5 の含有規格値が 0.1% であるということで、これから計算いたしますと、原体としては 20 mg/kg 体重/日まで摂取したとしても、その中に含まれる原体混在物 5 が白質の空胞化を起こすような濃度にはならないということでございます。

ですので、この 20 mg/kg 体重/日と ADI は後ほど比較をしていただく。これは原体混在物 5 の含有規格値を日本の場合に換算して、0.3% でまた計算し直さないといけないんですが、後ほどこれも総合考察のところで書かせていただいております。この白質の空胞化なんですけれども、(10) に書いてあるとおり、56 日後には回復するというような結果も出

ております。

食品健康影響評価を 32 ページにお示ししているんですけども、その他の試験のところ
で書かせていただいた発がんのメカニズムの推定に関するところ。それから、一番下の方
では中枢神経の白質の空胞化に関するところを踏まえて、原体混在物 5 の含有規格値は日本
では 0.3% 未満ということで、原体に換算いたしますと 6.67mg/kg 体重/日未満でコント
ロールをすれば、白質の空胞化は起きないだろうと考えられます。

行われた試験の無毒性量の一覧が表 17 にございまして、この中で NOAEL の最も低いも
のはイヌの 1 年間慢性毒性試験で得られました 1 mg/kg 体重/日でございましたので、安全
係数 100 で除して ADI を 0.01 mg/kg 体重/日とお示しいただきました。この 0.01 でコント
ロールをいたしますと、先ほどの白質の空胞化を起こす濃度 6.67 に比べて 600 分の 1 未満
でございますので、先ほどの白質の空胞化についても問題ないだろうということが言える
かと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。結構ややこしい部分が毒性の方にはあるようなイメー
ジでございました。甲状腺に発がんがある。肝臓に良性の腫瘍ができる。原体混在物 5 の
せいらしいんですが、脳に空胞化が起こるといところなど、いろいろ問題があったよう
でございます。

幾つかのメカニズム試験みたいなことが行われておりまして、少なくともがんに関し
ては、いずれも遺伝毒性に基づくものではないという話のことですし、白質の空胞化に関し
ては回復性もあるし、非常に高用量の話のところで見られるだけであって、原体との関連
でこの混在物を考えると極めて少ないので、NOAEL あるいは ADI のところから比較した
ときに恐らく問題はなかろうという形で話が終わっていると思います。御意見、質問等々
がございましたら、よろしく願いいたします。

では、吉田先生から。

○ 吉田専門委員

まず語句のことで大変恐縮なのですが、脳毒性というのはあまり聞きませんので、神経
毒性なり中枢神経毒性としていただきたいと思います。また語句のことなんですが、31 ペ
ージの (10) の電子顕微鏡での変化なのですが、これは神経線維でよろしいんですが、そ
の後に「骨髄」と入っているんです。

今のところ気づいたのはそこだけですが、すべてにおきまして、こういった変化という

ことがどこから出るかということがわかっておりますし、ラットに出ました甲状腺の濾胞細胞の変化にいたしましても恐らく UDPGT 関連だろうということでわかっておりますし、マウスにつきましてもマウスの肝臓腫瘍というのは往々にして発生いたしますけれども、今回、薬物代謝酵素の誘導があるということもわかっておりますので、細胞増殖活性もあるということで、いずれもメカニズムはわかっているのです、特に問題となるような腫瘍ではないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。柳井先生。

○ 柳井専門委員

原則的にはいずれもいろんな出てきた問題に対してフォローアップの試験があつて、評価が行われていると思うんですが、細かいところではこの中枢神経系の白質の空胞化というのは、脳以外にも脊髄とかそういうのに出ているのかというのが、今ここで疑問に思ったものですから、その辺の情報がありませんでしたら聞きたいです。

もう一点、20 ページのところの表 6 の雄の 500 mg のところで、一番下の辺りに類洞の慢性炎症という表現があるんですけども、類洞というのは一種の血管みたいなんですが、そこに慢性炎症が起こるとするのは血管炎なのか、こういうのは肝炎としてとらえていいのか疑問に思ったものですから、この 2 点は質問です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。大筋は問題なさそうなんだけれども、まず 1 つは脳以外の脊髄に空胞変性のようなことは起こらないのかということですが、これは 31 ページの (9) の試験では脊髄ではないんですけども、眼のところで同じ実験をやっております、そこには若干あるよというような視神経の空胞化が見られるということがわかっていきます。それから推測すると、ほかのところでもあるんですかね。

○ 柳井専門委員

脊髄等にも発生している可能性はあるということですか。

○ 吉田専門委員

神経毒性ですね。

○ 鈴木座長

その辺は西川先生、もし気になることがありましたら。

○ 西川専門委員

ほかのことを考えていました。すみません。

○ 鈴木座長

吉田先生からは（10）の神経線維、骨髄は変ですねという話で、白質なのでどうなんですか。1回確認した上でした方がいいですか。

○ 吉田専門委員

電子顕微鏡で神経線維のどこそこのというのが普通は更に細かいのが出るのに、この表現でしたら電子顕微鏡で観察した意味があまりないように思います。

○ 鈴木座長

髓が付くところは気になるところが幾つかあるので、一応確認した上で、今ここで神経線維だけという形にしまわないで。

○ 吉田専門委員

そこは絶対に何かありそうですね。

○ 鈴木座長

神経の方はそれとして、20ページの今の柳井先生の表6のところの類洞の炎症についてはいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

実態がわからないと何とも言えませんが、あまり聞かない所見だと思います。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

私もわからないのですが、これはかなり古い試験なのでしょうか。古い試験なのかなと思いましたが、肺炎も増えているので、そういうときなのかなと思ったんです。

○ 鈴木座長

ものすごく古い試験ではなかったと思います。経過を見るとわかるんですが、初回農薬登録が1990年ですから。これは1回確認した上で、いずれにしてもここに病変があって、50 ppmでは病変がないというようなことから、NOAEL設定の上では問題がないとは思いますが、気になりますから、そんなふうにさせていただきたいと思います。

西川先生、ほかにございますか。

○ 西川専門委員

事前にコメントを差し上げたのは、表17にラットの甲状腺腫瘍とマウスの肝腫瘍が記載されていなかったことですが、今、見ますとそれが書いてあるので、それは了承します。

1点だけ気になりますのが、22ページの真ん中辺りにホルモンとか酵素とか細胞増殖活

性とかの試験の結果、ラット特有の機序によるものであると書いてありますが、これは恐らく言い過ぎだと思います。ラット特有の機序であるという記載はこの部分だけですので、もちろん程度は全く違いますが、ヒトにも当てはまる可能性はあるわけですから、そういう記載に改めた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

甲状腺の濾胞上皮の発がんであれば、比較的ラットに特有と考えても悪くはないのですが、これはサイロキシン・バインディング・グロブリンを欠く動物ではよく起こるということですので、ヒトとかイヌではサイロキシン・バインディング・グロブリンがありますので、こういう変化は起きにくいとは一応言われているのですが、ここは後で事務局と相談させていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

非遺伝毒性メカニズムで閾値が設定できるということは言っても問題ないですね。

○ 西川専門委員

その点は問題ないと思います。ただ、ラット特有と言い切ってしまうのは、やはり問題があると思います。

○ 鈴木座長

それは検討させていただきたいと思います。納屋先生、繁殖毒性の話と一部精巣に毒性が見られていたような気がするんですが、その辺りのことについて、何か御意見はございますか。

○ 納屋専門委員

この剤は昨年、私が担当した部会なんですけれども、生殖毒性として気になったのは、今、鈴木先生がおっしゃった項目ではなくて、ウサギで流産が比較的低用量から起こることが気にはなっておりました。

今おっしゃった精巣のことですか、繁殖毒性のことというのは、ほとんど私は印象になかったです。申し訳ありません。

○ 鈴木座長

精巣の話は多分閾値がある話なので、あまり追求しても仕方がないと思いながら発言したんですが、ウサギの低用量での死亡については、部会では基本的に閾値があるからという話でクリアしたんですけども、吉田先生、その精巣のところで何か気になるところはございますか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。残念なことに 90 日の試験が 500 なので、むしろ 90 日の方が精巣毒性が出るとすると、2 年よりもずっと見やすいと思うのですが、また精子肉芽腫が増えているということもありますので、これはときどきラットには出ますけれども、何か違ったメカニズムなのかもしれませんが、精巣萎縮が確かにあったのだなということしか言えないと思うんです。

○ 鈴木座長

用量から見て影響がないところもつかまれているようなので、とりあえず仕方がないと。現象論で止めましょうということではよろしゅうございますね。

○ 納屋専門委員

今の件で補足説明させてください。100 ppm から精巣に対する影響が出ているということが反復毒性試験で報告されております。一方、25 ページのラットの 2 世代繁殖試験では、やはり 100 ppm と 500 ppm で投与されていて、その結果、繁殖能力に影響が出ていないということで、これは生殖能力に対しての悪影響はないと考えることもできるかと思います。補足説明させていただきました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。短期間でより高用量で何も影響がなくて、長期間になって反復投与で影響があった。ところがやはり繁殖毒性で見ると影響がないということなので、首尾一貫していない。何らかの偶発性の変化かもしれませんね。あまり問題にしないでもよろしいということです。どうもありがとうございました。

そうしますと、全体として特に問題がないようでございますから、小さな修正はまた事務局の方と私とで検討した上で皆さんにもお話をしたいと思いますが、ADI の設定に移ってよろしゅうございましょうか。

それでは、先ほどの提案があったんですけれども、イヌの 1 年間カプセル経口投与の毒性試験が一番低い NOAEL 1 mg というのを出していると思います。発がん性とか催奇形性のところで特段問題がございませんので、安全係数を 100 として除しますと、0.01 mg/kg 体重/日を ADI として食品安全委員会の方に送りたいと思います。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。

○ 柳井専門委員

1 点ほど、22 ページの表 9 の真ん中辺りの雄雌ともにですけれども、その次に「肺の上皮化」というのがあるんですけれども、これは肺の上皮への化生なのか、用語として補足した方がいいのかなと思います。

○ 都築課長補佐

確認させていただきます。

○ 鈴木座長

ADI はよろしいですね。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、フルアジナムはこれで終了ということで、次にフルセトスルフロンです。

○ 都築課長補佐

それでは、フルセトフルスロンについて御説明させていただきます。資料 7 と併せて資料 2 も御覧くださいませ。

3 ページを開いていただきますと、これまでの審議の経緯が書かれております。この剤は平成 19 年 5 月 22 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た、第 20 回総合評価第二部会において ADI が決定しております。

6 ページを開いていただけますでしょうか。この剤は 6 番のような構造をしておりますスルホニルウレア系の除草剤でございます。このたび石原産業株式会社から新規の農薬登録申請がなされております。

7 ページを開いていただけますでしょうか。血中濃度推移がこちらにございます。表 1 に書いてあるとおり、吸収も排泄も速やかです。排泄は表 2 に書いてあるとおり、主に尿中から排泄されております。胆汁中排泄のところを見ていただきますと、1 割程度胆汁を介して排泄されているということでございます。体内分布が 8 ページに書いてあるんですが、肝臓と腎臓に主に分布しております、雄については精嚢に高い分布が見られているというのが特徴かと思います。

9 ページ、代謝物の同定・定量なんですが、推定される代謝経路はエステル加水分解によって B が生成する。ピリジン環のメトキシ基の脱メチル化による F の生成といったようなものが主な代謝経路と考えられました。主要な代謝物は B と F ということでございます。

植物体内運命試験が 10～11 ページにまたがって水稻で行われております。表 6 を御覧い

ただきますと、収穫期のわらと根と玄米、もみ殻について書かれております。玄米への移行はごくわずかと申し上げてよろしいかと思えます。

環境中運命試験が行われておりまして、堪水土壤中では、これは水と土壌を合わせた半減期という意味ですが、系全体で見ますと半減期は2〜3日ということで、非常に速やかに分解が進んでいくということが言えると思えます。

畑条件で試験が行われておりまして、推定半減期は13ページの上から3行目にあるとおり10日ということでございます。堪水土壤中の方が比較的早いということです。

土壌吸脱着試験が行われております。有機炭素含有率で補正した吸着係数は2.67〜16.6ということで吸着はあまり強くないということが言えるかと思えます。

「4. 水中運命試験」で、加水分解試験がpH4、7、9で行われておりまして、推定半減期は12.1、69.1、1.7ということでございました。酸性側ではスルホンアミド結合が分解、アルカリ側ではエステルが加水分解していると考えられます。

光分解でございます。光が当たると、より早く分解していくということがわかります。

「5. 土壌残留試験」は表7に書いてあるとおりでございます。いずれも比較的速やかに分解が進んでいるということが言えると思えます。

「6. 作物残留試験」の結果が表8にあります。いずれも定量限界未満ということでございます。

「7. 一般薬理試験」でございますが、高用量側で一部影響が出ておりますけれども、おおむね大した影響は出ていないといってよろしいかと思えます。

「8. 急性毒性試験」でございます。LD₅₀はいずれも高い数字でございまして、急性毒性は弱いと言えらると思えます。代謝物B、C、Fについても試験が行われておりますが、こちらも急性毒性は弱いです。

刺激性、皮膚感作性等でございますが、眼に対して軽度の刺激性があるんですが、皮膚刺激性、感作性は陰性でございました。

「10. 亜急性毒性試験」がラット、マウス、イヌで行われております。こちらでこの剤の特徴的な影響なんですけれども、高用量側では血液系への影響が、雄については中間用量から精巣への毒性が見られています。

マウスでは高用量側では血液系への影響が出ています。イヌは19ページの表16にあるんですけれども、精巣への影響が非常にさまざまに見られています。

慢性毒性試験がイヌとラット、発がん性試験がラットとマウスで行われております。まずイヌの慢性毒性試験なんですけど、雌の高用量側では血液系の影響が、雄では精巣への影

響が見られております。

ラットの試験でございますが、21 ページの表 19 に示しているとおり、雌雄ともに高用量側で血液系への影響が出ているんですが、雄については精巣への影響が出ております。表 20 に示しているとおり、精巣間細胞の過形成、間細胞腫が有意に増加しております。

(3) 18 か月間のマウスの試験でございます。こちら表 22 に示しているとおり、雄では精巣への影響が、雌については肝臓、腎臓等に影響が出ております。

2 世代繁殖試験がラットで行われておりまして、親動物、児動物ともに体重増加抑制等が見られております。繁殖能に対する影響でございますが、児動物に対して 50 ppm のところで NOAEL がとれております。出生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が行われております。24 ページの表 25 を御覧いただきますと、高用量側 200 mg/kg 体重/日で心室中隔欠損という、やや重い奇形が見られております。低用量側では骨化不全等でございますので、こちらは催奇形性に対する無毒性量が 12.5 mg/kg 体重/日ということで見られます。

発生毒性試験、ラットでより低い用量で試験が行われておりまして、先ほど 12.5、最低用量でも影響が出てしまったので、1、2.5、10 という用量設定で試験が行われております。こちらはいずれも影響が出ておりませんで、NOAEL は 10 ということになっております。

続いて、ウサギを用いた発生毒性試験が行われておりまして、結果は表 26 に示してあるとおり、催奇形性は認められなかったということです。

「13. 遺伝毒性試験」でございますが、一部、高用量側で析出が出ているんですが、全体としては遺伝毒性は問題ないだろうという結論をいただいております。

26 ページ以降「14. その他の試験」ということで、精巣に見られた影響のメカニズム試験が行われておりまして、まずホルモンのレセプターへのバインディングアッセイ、Hers hberger 試験等が行われているんですが、これらはホルモンを介した影響ではないだろうということが見られております。

③の試験で CYP17 の活性が抑制されているという可能性が示唆されました。

④の試験でホルモンの測定を行っておりまして、28 日間投与することによって、LH、FSH が有意に増加したということが見られております。14 日間投与後、ステージ VII と XI I の精細管における精上皮のステージ解析を行って、パキテン期精母細胞数とセルトリ細胞数の減少を確認しています。

以上を踏まえて、精巣毒性はセルトリ細胞もしくは間細胞に何らかの機能障害をきたしたことによって精巣における精上皮分化、成熟が阻害されたと推察されたとしております。

繁殖機能に対する影響ということで、エストロゲンレセプターバインディングアッセイ等を行っています。胎児毒性の影響ということで、先ほど心室中隔欠損等も見られましたので、胎児への移行があるかどうかを試験しております。

①の試験では母動物と同程度が胎児に移行しているというデータが出ております。

②の試験でございますけれども、この結論といたしましては、器官形成期においてフルセトスルフロンの由来の放射能の胎児移行性が血液胎盤関門によって抑えられるということが考えられまして、胎児に移行した放射能は母体血漿、胎盤と同様に消失していく傾向が見られました。

30 ページの表 31 の上のところに書いてあるんですが、以上より周産期における胎児移行性は器官形成期より高く、母体組織と同程度の放射能が胎児に移行しているものと考えられました。胎児に移行した放射能は母体血漿、胎盤と同様に消失する傾向にありました。

妊娠ラットの組織中の代謝物の分布、分析が行われております。代謝物 B、F というのがここで分析されております。

以上を踏まえまして、32 ページに書いてあるとおりなんですけれども、このアンダーラインが引いてある真ん中のところなんです、精巣毒性の発現機序について、やや詳しく記載をさせていただきました。

農産物中の暴露評価対象化合物をフルセトスルフロンのみと設定をいたしまして、各試験で得られました無毒性量の一覧は表 34 に示してあるんですが、このうち最小であったラットの 2 世代繁殖試験の 4.1 を根拠といたしまして、安全係数 100 で除しました 0.041 を ADI と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。どの動物種を通じて、どうも精巣に影響が出てくるようです。2 年の慢毒ではライディッヒ細胞に過形成もしくは腫瘍ができますというような話があること。繁殖毒性のところで発生毒性、いわゆる催奇形性ですが、ラットで微妙な変化が出てきておりますというところが、ちょっと議論しなくてはいけないところかなと思います。

○ 都築課長補佐

その辺の議論はもう部会でしたので、あまり掘り下げないでいいと思います。

○ 鈴木座長

確かにそうですね。特に何か疑問があれば出していただいて、科学的な水準としては、

調べられるところまでは調べましたというところで、了解をした話にはなっております。

○ 吉田専門委員

しつこいのですけれども、これはいわゆる内分泌かく乱化学物質というものではなくて、まずエストロゲンとか、アンドロゲン作用とか、抗アンドロゲン作用によるものでない。すなわち受容体メディエートの変化ではなくて、こちらでメカニズム試験が何回も行われておりますが、恐らくこのセルトリ細胞に何らかのそういう合成系あるいは代謝系というものに影響したものであろう。それに関する精巣毒性であるということを強調したいと思います。

この結果、LH が上がりますと精巣毒性が出るということは、いろいろなもので数多く、この農薬でも何剤か既に精巣の間細胞腫が増えるというのは、LH 絡みで出てきましたから、メカニズムはわかっておりますし、そのことをまず申し上げたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。奇形の方に関して、納屋先生は特にはないですか。

○ 納屋専門委員

今、吉田先生が御説明いただいたメカニズムからは、奇形のメカニズムを説明することはできないと思うんです。それはまた別のものだろうと思います。

ラットの催奇形性試験で親動物に対して毒性が出ない用量で、子どもに対する影響が出ているというのがリスク管理上厄介だなという気がいたします。

○ 鈴木座長

これは事情をお話ししておかないといけないと思うんですが、23～24 ページの①と②発生毒性試験のところというので、最初の試験が外国で行われて、200 mg/kg で母親に影響はないんだけど、子どもに心室中隔欠損が出てしまった。

心室中隔欠損という大きな話なのかという話をして、いろいろ調べていただいたのですけれども、どうも微妙なんですね。本来の本当に VSD と言われている欠損とは思われないものですが、確認のすべがない。この会社では用量反応的に見て、閾値があるよというところが証明できればいいじゃないかというので、12.5 より低いところで 2 回目の実験をやってしまった。

これは高いところでやって影響がない、アーティファクトというか、データの取り過ぎだよという話のところをきっちりやった方がよかったんですけれども、それをやらずに結局影響を認めた上で閾値があるからいいじゃないかという論法で来たんです。それはそれで、私はもっと上の方に影響がないところがきっと出ると個人的には思っているんですけ

れども、そう言われるなら、それしかないですねということと、この機序を説明するために胎盤通過であるとか、いわゆる ADME の実験を妊娠期にやっている。

これも実際はデータを見ると非常に常識的な話でして、このことが直ちに催奇形性を説明するような話ではないのですけれども、その努力を合わせて、とりあえず閾値があるからという形での話になっております。

御了承いただければと思いましたが、そういったような、ちょっと食い足りない部分も正直言うと残ってはいるのですが、一応クリアーできているという形ではいいかと思いますが、西川先生と柳井先生、何か御意見があれば。

○ 柳井専門委員

ADI 設定の根拠の件なんですけれども、表 34 の 33 ページのところで見ますと、2 世代繁殖試験における雄の方での変化は絶対比重量の増加等を変化として挙げられているんですけれども、一番下の方の 1 年間のイヌの慢性毒性の方では非常に近い 5 という値があるんですが、精巣上体の精子数の減少等という非常に重要な精巣の毒性があるので、先ほどの議論からすると、より重要な変化とよりヒトに近い外挿できるような根拠を求められるので、この場合はどうした方がいいのかなというところをちょっと思ったんです。

○ 鈴木座長

2 世代試験のところととりあえず比較しなければいけないのは、ラットの中でこの毒性試験でいいですか、NOAEL でいいですかという話のところを見ると、どれに相当するかな。いずれにしても 2 世代繁殖試験では一番低い雄の成績で NOAEL が 4.1、LOAEL が 40.6 という形になっています。

2 年の慢毒の話のところを見ると、LOAEL が 143 で、NOAEL が 25.4 という話になりますから、この場合のところはどの辺に来るかというところを見ると、どうもこの 2 世代繁殖試験で得られているデータは低い NOAEL になり過ぎているかもしれないよということとは考えることができるかもしれません。

それに対してイヌの方の話であれば、これは 1 年の慢毒のところでは雄で 25 mg という LOAEL に対して NOAEL が 5 mg ということになっていますから、これを総合的に考えると 5 の方が合理的ということになりましょうか。

柳井先生の主張は、今の 5 の方がいいのではないかという意味だったんですか。

○ 柳井専門委員

先ほどの廣瀬先生の御指摘のことがあったものですから、この件についても、そういう意味でもう一度。

○ 鈴木座長

もう一度おさらいするという話になるんですね。

○ 柳井専門委員

そうですね。検討する必要があるのかなと思ったものですから。

○ 鈴木座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

用量設定の問題はないので、一番低い無毒性量を取ればよいと思います。

○ 鈴木座長

基本的には先ほどの剤と全く同じだろうとは思いますが、ですから、ラットの中でどの辺りが本当に NOAEL に相当するのかというのは、先ほどお話ししたように 2 世代試験と恐らく 2 年の慢毒辺りを比較すればよいと。

○ 西川専門委員

両方とも繁殖試験ではありますが、先ほどの剤では用量が極めて不自然な設定であった点が問題であり、この場合はそれなりに了解できる用量設定ですので、一番低い無毒性量を取るという点については問題ないと思います。

○ 鈴木座長

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋専門委員

ラットの 2 世代試験を根拠にするのは、そんなに不自然ではないと思います。

○ 鈴木座長

トータルで見ると、イヌの 5mg あるいは 2 世代試験のところの 4 mg 前後はほとんど同じくらいのレベルでありますし、その意味では全体を眺めて一番低いところに落ち着いたという話でも全然悪くはないだろうと思います。

○ 吉田専門委員

私もラットにすべきだと思います。

○ 鈴木座長

皆さんの意見が一致したので、この評価書にあるとおりの話にしていきたいと思います。

ほかに議論すべきところはありますか。どうぞ。

○ 西川専門委員

評価には関係しませんが、25 ページのウサギの発生毒性試験で、最後の結論に「催奇形

性は認められなかった」とありますが、それで大丈夫でしょうか。

○ 納屋専門委員

部会でそういう結論になさったので、なぜなんだろうと私も考えてみました。骨格変異があっても骨格異常が出ていないということを根拠にして、催奇性はないんだという判断をなさったんだろうなと推察いたしました。

○ 鈴木座長

まさしくそのとおりでございます。変異はあるけれども、異常として奇形というものは出ていないという解釈でございます。

○ 西川専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

ほかにございますか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

書きぶりで少し気になるところがあるんですけれども、それは 32 ページの下から 7 行目「これらより、発がん性及び催奇形性が疑われたが」の「疑われた」というのが気になるんです。

発がん性のデータを見ると、精巣の肝細胞腫は明らかに増えています。それから、催奇形性も一応認められたということになっていると思いますので、そういうデータから考えると、「発がん性及び催奇形性が認められたが」の方がいいんじゃないかと思いますけれども、どうでしょうか。

○ 鈴木座長

都築さん、どうぞ。

○ 都築課長補佐

おっしゃるとおりだと思います。

○ 廣瀬委員

要約にも同じ表現がありました。要約の 5 ページの 6 行目。

○ 鈴木座長

発がん性の話のところはあった。遺伝毒性にはよらないという話で否定できるんですけれども、この催奇形性のところが、催奇形性を認めてしまうと非遺伝毒性によって、これは問題ないというふうには通常言えなくなってしまうので、書きぶりが非常に悩ましい部分が生じます。

実際上は、この 24 ページ、表 25 の心室中隔欠損自体が非常に疑わしい所見である。これをもって催奇形性があるとするには、少し根拠に乏しいという部分がありまして、それでこの催奇形性については疑わしいという表現になったものと思われるんですが、若干、検討させていただきたいと思いますが、それでよろしゅうございましょうか。

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

では、事務局で検討すると。

○ 都築課長補佐

では、修文案をつくって、また先生方に御相談させていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

今の議論のところ、ラットの 2 世代繁殖試験の 4.1 mg/kg 体重/日という NOAEL に基づいて、安全係数 100 で 0.041 mg/kg 体重/日を ADI としたいと思います。これを食品安全委員会の方に報告したいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

若干、時間が過ぎてしまっておりますけれども、続けてやってよろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

それでは、マンジプロパミドについて御説明させていただきます。資料 8 と合わせて資料 1 も御覧ください。まず、要約のところに書いてあるんですけれども、西川先生から、本剤による影響は主に肝臓及び腎臓に認められたというけれども、腎臓は本当に影響があるのかというか、本当に主な影響なのかどうかという疑問かと思います。そういった目で全体を通して見ていただければと思います。

この剤は、新規の農薬登録申請がなされているものでございまして、平成 19 年 8 月 6 日付で厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 19 回総合評価第二部会で ADI が決定したものでございます。

6 ページ、マンジプロパミドは、ここに書いてあるような形をした殺菌剤でございます。シンジャンタ社から申請がなされているものでございます。適用作物は、大豆、ばれいしょ、ぶどう等でございます。

7 ページ、血中濃度推移が表 1 に書いてあるとおりでございます。血中の濃度はそれほど高くなりません。

排泄でございますけれども、胆汁中排泄が比較的高いということで、胆汁を介して糞中に出ていくというのが主な経路でございます。

体内分布でございますが、表 4 を御覧いただきますと肝臓と腎臓に比較的高い分布が見られます。

推定される代謝経路なんですけれども、このマンジプロパミドから、1 つまたは 2 つの脱プロパギル化が進みまして、B と C が生成いたしまして、最終的にグルクロン酸抱合体を生成して排泄されていくというのが、主な排泄代謝経路でございます。

植物体内運命試験が 11 ページ以降、ぶどう、トマト、レタス、ばれいしょで行われております。主な代謝経路は先ほどの動物代謝と同様でございます、脱プロパギル化と、それに引き続く抱合化でございます。ばれいしょにつきましては、やや複雑に広範な代謝が見られるというのが特徴でございます。

環境中運命でございますが、まず土壌中の運命試験でございますが、好氣的な土壌中では推定半減期が 19.2 日、主要な分解物は CO_2 でございます。

嫌氣的条件下では緩慢に分解が進んで、推定半減期は 158 日、こちらも主要な分解物は CO_2 でございます。

土壌中運命試験がいろいろ行われているんですが、いずれも好氣的条件下では速やかに、嫌氣的条件下では緩慢に分解が進んでまいります。

16 ページ（4）土壌吸脱着試験が行われておりまして、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 829～2,080 ということで、土壌に強く吸着すると言えます。

加水分解試験でございますが、ほとんど分解いたしません。

水中光分解試験では、春の太陽光に換算した東京の緯度での推定半減期は 5.4 日ということで、光が当たると早く分解していきます。

土壌残留試験が 17 ページの中ほど、表 12 にあるとおり、比較的容器内では長く推定半減期がかかっております。

作物残留試験が 6 番に書いてありますけれども、ばれいしょについては代謝物 S も含めて分析がなされているんですが、代謝物 S は定量限界未満でした。

申請されている使用方法で、最大の残留を示す条件で、すべての適用作物に使用されたという前提で暴露量を推定いたしますと表 13 のとおりございまして、これは後ほど決めていただく ADI の候補と比較して十分に低い値になっております。

後作物試験が行われております。先ほどの土壌残留試験でやや長めの半減期が示されましたので、後作物試験を行ったんですが、いずれも定量限界未満でした。

一般薬理試験は最高用量でも全く影響が出ておりません。

急性毒性試験が行われておりまして、表 15 にあるとおり、この原体は急性毒性が弱いと言っていると思います。

急性神経毒性試験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。

各種刺激性ですが、眼と皮膚に対して、ごく軽度の刺激性が認められております。

マウスとモルモットを用いて皮膚感作性試験が行われています。皮膚感作性は認められませんでした。

亜急性毒性試験が、ラット、マウス、イヌで行われております。いずれも高用量側で肝臓等への影響が見られております。

亜急性神経毒性が行われているんですが、最高用量群において肝臓に影響が見られまして、無毒性量は 500 ppm となっておりますが、神経毒性は認められておりません。

慢性毒性試験がイヌとラットで行われておりまして、発がん性試験がラット、マウスで観察されております。

まず、イヌなんですけれども、肝臓への影響が雌雄ともに見られている。

ラットについては、雄で心臓への影響が散見されますが、雌雄ともに見られているのは肝臓への影響でございます。発がん性は認められませんでした。

マウスについても発がん性は認められていませんで、主に認められた影響は肝臓の絶対重量・比重量の増加でございました。

2 世代繁殖試験で見られた影響が、高用量側で副腎・肝・腎・甲状腺、こういった臓器が絶対重量・比重量が増加しております。

児動物につきましては、体重の低値が見られております。それから、肝臓への影響が見られております。

発生毒性試験では、高用量側で外表等の異常が見られたんですが、発生頻度は低かったということで催奇形性は認められておりません。

ウサギについても、一部骨化不全等が見られておりますが、催奇形性は見られておりません。

遺伝毒性試験が行われて、結果が表 29 にあるんですけれども、いずれも陰性ということで遺伝毒性はないというふうに結論していただいております。

以上を踏まえて、食品健康影響評価なんですけれども、農産物中の暴露評価対象化合物

は親化合物のみということで、主な影響は肝臓と腎臓と書いてあるんですけども、後ほど御議論いただきたいと思います。

全体を通して、表 30 に NOAEL の一覧表があるんですが、これを見ますと一番低い NOAEL を与えたのが、イヌの 1 年間の慢性毒性試験、こちらで得られた NOAEL が 5 mg/kg 体重/日ということで、安全係数 100 で除した 0.05 を ADI と設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今、全体としてほとんど問題はないんですけども、やはり西川先生から指摘された主たる毒性影響が肝臓、腎臓となっているのは、肝臓だけでいいんじゃないかという話なんですけれども、御意見を伺った上で ADI を設定することにしたいと思います。

病理の吉田先生の方からお願いします。

○ 吉田専門委員

確かに腎臓の影響の方が弱いかもしれませんが、90 日のラットの雄で最高用量ですが、尿細管の好塩基性変化が増加しておりまして、2 年になりますと慢性腎症が増加しておりまして、更に慢性腎症が激しくなるとよく起きる二次性上皮小体機能亢進症と思われる所見が、骨あるいは上皮小体に見られておりますので、私は腎臓を残しておいてもよろしいと思います。

○ 鈴木座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

雄ラットでしか見られない雄ラット特有の変化であり、これこそラット特有の変化であると言われておりますので、毒性から除外するべきだと思います。

○ 鈴木座長

特に問題にするような毒性と考えなくてもよさそうだと。

柳井先生、どうぞ。

○ 柳井専門委員

ラットだけに出ているということですから、除外するべきだと思います。

○ 鈴木座長

90 日の塩基性の細胞の変化というのは、多分再生性の変化と読むんでしょうね。

○ 西川専門委員

これは α 2U-グロブリンに関連する変化だと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。それであれば、吉田先生、どうされますか。それでも。

○ 吉田専門委員

私は、よく慢性腎症につきましては、もともとが糸球体が原発だと言われておりますけれども、よく化学物質等でマイルドな刺激が長期間にわたったときに、慢性腎症が顕在化することはよくありますので、確かに認められるのは雄だけですけれども、 α 2U だけとは限らないと思って、できれば残したいと思います。

○ 鈴木座長

その点なんです、全体の書きぶり中で、各試験、90 日とか 2 年慢毒とか、そういうところにはきちんと記載ができていますので、主たる影響はということで、肝臓というところだけに限ったらいかがかと思いますが、もし御了承いただければ。

○ 吉田専門委員

それでは結構です。

○ 鈴木座長

どうやら決着が着いたようでございます。主たる影響のところから、腎臓というのを省略しましょう。全体としてみると、大きな問題がないようなので、即 ADI の設定に移ろうと思いますが、御異存ございませんね。

そうしますと、表 30 に基づいて、イヌの 1 年間慢性毒性試験、カプセル投与の 5 mg/kg 体重/日という NOAEL が一番低いので、これを根拠にして ADI を設定したいと思います。

安全係数 100 で、0.05 mg/kg 体重/日とし、これを親委員会の方に報告したいと思います。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

不手際で申し訳ありませんが、あと 2 つやってしまいましょう。資料 9 に関する問題と資料 10 です。事務局の方から御説明をお願いいたします。

○ 高畑残留農薬係長

それでは、資料 9 を御用意ください。こちらは「『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順』に基づく報告について」ということで、ポジティブリスト制度

の導入に伴う、暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の1つでございます。

厚生労働省では、ADIと比較しながら推定摂取量の試算をしつつ、残留基準値の設定を行っております。その設定した残留基準値案、推定摂取量を食品安全委員会に報告するものでありまして、その手順が「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」というものに定められております。

このたび、平成19年、昨年(2007年)の9月～12月までの間に、厚生労働省より報告された13剤について報告させていただきます。資料の1枚目の表には、各剤のTMDI及びADIとの比が示されております。TMDI試算とは、理論最大1日摂取量のことでありまして、残留基準値いっぱいの農薬が残留しているということで仮定しまして、ヒトの農薬の摂取量を計算しております。ここで算出した推定摂取量がADIの80%を超えていないかということを確認しまして、残留基準値の妥当性を見ているものでございます。

こちらが80%を超えている場合には、より精度の高いといいますか、EDI試算というものにより再度確認するという流れになっております。

EDI試算とは、残留基準値を用いるものではなくて、作物残留試験の成績を用いて農薬の摂取量を計算するといったものでございます。

また、これにより算出した推定摂取量がADI比80%を超えないかどうかというところを確認いたします。

更に80%を超える場合には、適用作物を減らすなどして、80%を超えないように調整するという流れになっております。

TMDI試算につきましても、EDI試算につきましても、残留した農薬がそのまま摂取されるということで、調理・加工などでの減少は考慮されていない。また、当該農薬のみに着目しておりまして、その農薬のシェアが100%であるといったような仮定で計算していることから、両者ともかなり安全側に立った試算であるということが言えると思います。

別紙2の方で具体的に説明させていただきたいと思いますが、シニドンエチルにつきまして、一番上の食品群の小麦のところの基準値案が0.1 ppmとあるかと思いますが、こちらに1日の平均摂取量を掛け合わせると、小麦による農薬摂取量11.7 μ g/kg体重/日というものが計算されます。

各作物を足し合わせたものが、一番下の計の12.9ということになるんですけれども、こちらとADIの比較をしまして、この場合ですとADI比が2.8%と計算されております。

次に別紙4を御覧いただければと思います。こちらのスピロメシフェンにつきましては、同様にTMDI試算をいたしますと、幼小児におきましてはADI比が下の真ん中辺りにありま

すけれども、134.3%ということで80%を超える結果になっております。

個別の作物残留試験があるものにつきまして、EDI 試算をしますと、ADI 比は73.4%となり80%以下ということになっております。

同様にEDI 試算を行ったもの、TMDI 試算で80%を超えたものが別紙13のビフェントリンがありまして、こちらでもEDI 試算を行いますと80%未満の結果が出るようになっております。

一応、今回報告された13剤につきましては、残留基準値がすべての剤においてADIと比較して安全性が確保されているという厚生労働省からの報告となっております。もし問題がありましたら、厚生労働省に対して意見を言うことができることになっております。

説明は以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。御質問等々がございましたら、どうぞ。

よろしゅうございますか。13剤すべてについてTMDIとEDIが併記されるものではないというのはよくわかりまして、TMDIで80%を超えなければEDIは計算しませんという話になっているので、こういう状況だということ。

スピロメシフェンとビフェントリンが一部TMDI 試算で80%を超えてしまった、実は100%を超えているんですが、それでEDI 試算をすると80%に収まった。

ビフェントリンは、81.1%というのがあるんですけども、これはこのぐらいは大丈夫ということなんだと思います。その解釈がいいんですか。

○ 都築課長補佐

80%を超えたらだめですので、ですからEDI 試算をしているということです。

○ 鈴木座長

読み方があれですか。81.1%で超えているのでEDIで25.4%になりますということですね。すみません。勘違いしました。

もう一つは、ピリプロキシフェンの一番最後のところに、ミネラルウォーターが出てくるんですけども、この値はどうなっているんですか。ほかのものではミネラルウォーター等の話はなくて、別紙5の一番下にミネラルウォーター類の計算がされていると思います。

○ 都築課長補佐

これは、ミネラルウォーターに暫定基準が設定されていたんだと思います。

○ 鈴木座長

それを足したわけですね。こちらのミネラルウォーターの値の方がずっと大きいんです

ね。水類は、通常 1 日に 2 リッターぐらい飲む計算ですか。

○ 都築課長補佐

大人で 2 リッターですね。

○ 鈴木座長

そういうことだそうです。もし御異存がなければ、一応我々がつくった ADI に基づいて安全に MRL が設定できたということで承認したいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

それでは、もう一つお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、私の方から資料 10 について説明いたします。

内容ですが「『農薬専門調査会の運営体制に関する事項』及び『各部会において審議する農薬の指定について』の一部改正の報告」となります。

まず「1. 経緯」ですけれども、幹事会及び各部会の設置及び審議する事項については「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」と「各部会において審議する農薬の指定について」という規程により規定されております。

4 月に専門委員の改選があったんですけれども、運営体制の見直しの際に、いずれの部会においてもフルデータ評価の機会を設けるべき、類似の毒性プロファイルを有する農薬は、できるだけ同じ部会で審議すべきという意見を反映いたしまして、運営体制の編成などがなされております。

構成員などについては、4 月 22 日の全体調査会で了解いただいているところです。

2.、3. に各規定の一部改正の内容を整理しております。農薬専門調査会の運営体制に関する事項の一部改正につきましては、改正の具体的な記述については調査会座長に一任されております。

改正の趣旨ですが、確認評価部会は従来暫定基準が設定された農薬のうち、優先物質以外の農薬について評価書評価を実施しておりましたが、改正後は新規登録申請やインポートトレランス申請などの剤も審議剤として、フルデータ評価も実施できるようにすること。

2 点目としては、確認評価部会と同様に総合評価部会も暫定基準が設定された農薬のうち、優先物質以外の農薬も審議剤として評価書評価も実施できるようにすること。

3点目ですが、総合評価部会と確認評価部会という看板をそのまま残す必要上、引き続き優先物質につきましては総合評価部会で審議することにしております。

「3.『各部会において審議する農薬の指定について』の一部改正」ということで、幹事会が指定する各部会で審議する個々の農薬は、引き続き幹事会座長と関係部会長と事務局の協議により決定することとする。

2.として、農薬の特性を考慮し、神経毒性が懸念される場合は神経毒性を専門分野とする専門委員が所属する部会において審議することとするほか、類似の毒性プロファイルを有する農薬は、できるだけ同じ部会において審議することとするということを明記しております。

具体的にですけれども、2枚目の紙の裏側の新旧対照表を御覧ください。こちらに運営体制に関する事項につきましては、あまり細かい縛りを設けることはせずに、幹事会が指定する事項を両方とも置くことにしてあります。ちなみに「事項」としているのは、登録保留基準などを過去に審議していることがあると思いますけれども、農薬の食品健康影響評価のほかにも、登録保留基準にかかる評価もできるようにということで、「事項」となっております。

3枚目の紙ですけれども、農薬の指定についての内容ですが、基本的考え方につきましては、運営体制に関する事項の改正を踏まえて修正がなされております。

2つ目の考慮すべき事項ということで農薬の特性のところに神経毒性が懸念される場合は、神経毒性を専門分野とする専門委員が所属する部会にすることというもののほかに、類似の毒性プロファイルを有する農薬はできるだけ同じ部会で審議することを明記させていただいております。

両規程の一部改正の報告につきましては、以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。既に委員会が先行してしまっていて、若干後出しの形にはなっているんですが、適合修正で整理したいということなんですが、御意見などございましたら、どうぞ。

○ 都築課長補佐

先生、これは審議事項ではなくて、座長一任でまとめたものを報告させていただいたものでございます。

○ 鈴木座長

そうでしたね。ですから、もし何か御意見があれば聞くけれども、よろしゅうございま

すか。という話になるんだと思います。

それでは、そういう形にさせていただこうと思います。今後また問題が出てきたり、いろいろしたらそのときにさせていただきたいと思いますが、幹事会でいろいろなことが決められる形になっておりますので、御遠慮なくいろんな意見を出していただきたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、そのほかのことについて、どうぞ。

○ 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。今月 6 月の開催でございます。

来週 6 月 9 日に確認評価第一部会を開催。

6 月 13 日に確認評価第二部会を開催。

6 月 18 日に総合評価第一部会を開催。

6 月 24 日に幹事会を開催。

6 月 27 日に総合評価第二部会を開催する予定としております。

また、関係する先生方には e メール等で御紹介させていただきたいと思います。

本日はありがとうございました。

○ 鈴木座長

ほかに何かございますか。ないようでしたら、本日の会議はこれで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。