

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 幹 事 会

第 40 回 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 6 月 24 日（火） 14:00～17:54

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（オキサジクロメホン、カズサホス、ゾキサミド、チアゾピル、トリルフル
アニド、フェンブコナゾール、フロニカミド、プロポキシカルバゾン及びメタフ
ルミゾン）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、上路専門委員、小澤専門委員、納屋専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

北條評価課長、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 1－1 『急性参照用量（ARfD）』の設定について

資 料 1－2 急性参照用量に関するガイドライン等

① 米国 E P A （chapter 2）

② 米国 E P A (chapter 4)

③ E U

④ J M P R

⑤ O E C D

資 料 2 第 40 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資 料 3 オキサジクロメホン農薬評価書（案）

資 料 4 カズサホス農薬評価書（案）

資 料 5 ゴキサミド農薬評価書（案）

資 料 6 チアゾピル農薬評価書（案）

資 料 7 トリルフルアニド農薬評価書（案）

資 料 8 フェンブコナゾール農薬評価書（案）

資 料 9 フロニカミド農薬評価書（案）

資 料 10 プロポキシカルバゾン農薬評価書（案）

資 料 11 メタフルミゾン農薬評価書（案）

資 料 12 「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 13 フルセトスルフロンの胎盤・胎児移行試験（ラット）について

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 40 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。

更に食品安全委員会から、見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行は鈴木座長にお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

では、本日の議事を始めたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議につきましては、公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

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。

最初に事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 - 1 として「『急性参照用量 (ARfD)』の設定について」。

それから、各国機関のガイドラインを束でお配りしてあります。

申し訳ございません。議事次第に書いてある資料番号と各国のガイドラインに振ってある資料番号の整合がよくないんですが、注意して御覧いただければと思います。

それから、資料 2 として審議農薬の概要、

資料 3 として「オキサジクロメホン農薬評価書（案）」、

資料 4 として「カズサホス農薬評価書（案）（第 3 版）」、

資料 5「ゾキサミド農薬評価書（案）」、

資料 6 が「チアゾピル農薬評価書（案）」、

資料 7 が「トリルフルアニド農薬評価書（案）」、

資料 8 が「フェンブコナゾール農薬評価書（案）」、

資料 9 が「フロニカミド農薬評価書（案）（第 2 版）」、

資料 10 が「プロポキシカルバゾン農薬評価書」、

資料 11 が「メタフルミゾン農薬評価書（案）」です。

それから、資料 12 といたしまして「『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 13 として「フルセトスルフロンの胎盤・胎児移行試験（ラット）について」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

皆さん資料は届いておりますでしょうか、大丈夫そうですね。

本日は非常に審議する問題が多いので、要領よく進めることにしたいと思います。

まず議題 1 から始めます。

「『急性参照用量 (ARfD)』の設定について」、事務局の方から説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それではお手元の資料 1-1 に基づきまして、簡単に説明をさせていただきたいと思います。

この「『急性参照用量 (ARfD)』の設定について」でございます。前回の幹事会で、諸外国の資料も収集するということになっておりましたので、現在の収集状況等について報告させていただきたいと思います。

「1. 諸外国における急性参照用量設定に係るガイダンスの収集状況」といたしまして、下に書いてございます 1)～3) のとおり、米国 EPA、EU、及び JMPR におけるガイダンスを現在入手しております。

また、その他の国についても、有益な資料が入手できた場合につきましては、参考としてこの幹事会で御報告させていただきたいと考えております。

「2. OECD におけるガイダンスの策定」ということで、現在、OECD におきましてもガイダンスの策定が進められているということで、検討の状況を注視いたしまして、適宜幹事会に報告することといたしたいと思います。

この OECD の方ですが、これは 2 週間前にパリで開催された会議に、吉田先生、宇木専門官が出席され、ドイツが中心となって急性参照用量のガイダンスを検討しているという報告を受けております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

それだけですか。資料が来ましたという話だけで、その内容についてかいつまんで説明するということはいないんですか。

○ 渡邊評価専門官

現段階でお手元の資料 1-2、①～⑤の資料について収集いたしましたという報告で今回は終わっております。

○ 鈴木座長

実際に今日初めて配られた書類ですし、ここで概略についての説明もないということであれば、ほとんど審議できないので、持ち帰って勉強してください。その後また更に資料が来たり、いろいろした時点で、また、勉強会というか議論をするという形になると思いますが、それでよろしいんですかね。取り扱いも含めて御意見があれば、どうぞ。吉田先生は OECD の話との関係で何か言うことありますか。

○ 吉田専門委員

今回、結構長い時間を取っていただきましたが、今日ここで話し合わないというならば、それで続けても仕方がないので、1 回皆さんに目を通していただいからの方が、私もいいのかなという気はいたします。予習をしてからの勉強会の方が私もいいと思います。でも、OECD でもそういう取組みですので、ちょうどいいタイミングではないかと思ひます。

○ 鈴木座長

メタミドホス以降、我々としても、個別に扱いつつ急性参照用量というのをつくってき

ているんですが、原則みたいなものもいろいろ考えたいということで、各国の情報を集めるというのもしていきたいと思いますという話になっています。急に出てきた資料ということでもあるし、事務局の努力もあれなんで、十分に尊重して勉強した上で、次の会議にしたいなと思います。

○ 北篠評価課長

急性参照用量の問題でございますが、基本的にはこれを使って、残留基準の設定であるとか、農薬の管理に反映させるということになるだろうと思います。

したがって、現在の行政の枠組みで申し上げると、残留基準値、管理措置の問題については、厚生労働省と農林水産省が所掌するということになるので、基本的には、厚生労働省、農林水産省の方で急性参照用量の導入について、入れていくという合意が必要だと思います。

厚生労働省の方では、そういったことで、先ほどもお話のあったメタミドホスの問題がありまして、こういったものを毒性の強い農薬等に導入することについて、あちらの審議会でも検討を進めつつあると聞いております。

今、担当官の方に言っているのは、厚生労働省と農林水産省とで十分調整をして、導入するということが決まるということになれば、具体的な設定については、食品安全委員会の方で作業を進めていくということになるだろうと思っております。その調整も早い時期にするようにということを今、言っているという段階です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今、厚生労働省、農林水産省の担当の方たちと検討中であると。既にメタミドホス、アセタミプリドも急性参照用量をつくったんですが、それらについての取り扱いを今検討しているところであるから、ということで、少し時間がかかりそうな雰囲気ではあるんですが、見込みとしてはうまくいきそうなんですか。

○ 北篠評価課長

諸外国の状況を見ますと、先ほども OECD の方でガイダンス策定の作業に入っているということを見ると、全体としてはこういうものを活用していくようなということで動いていると思っています。

したがって、我々としてはできればこういうものを活用してより適切な管理を、農薬についてする方がいいのかなと思っております。

一方でこの専門調査会として、こういったものの活用について御提案をいただけるので

あれば、そういったような方向で、このものについて検討するというやり方もあると思います。

○ 鈴木座長

極めて微妙な話ですが、長尾先生、どうぞ。

○ 長尾委員

違う視点で、これは匹数をいっぱい使えば簡単な話なんです。一方で、すごく制限した動物で、ここを無理して出そうとすると話が逆にややこしいような感じで、そっちの方の動きになっているんです。

○ 鈴木座長

恐らくここの話で、先行き ARfD を決めようという話になれば十分に科学的な評価に耐え得るだけの話を要求することになると思いますから、その点ではあまり関係なくて、手続論としての問題で、最後のところの、我々から提言してもらってもいいんだけどという非常に微妙な表現があって、その辺りどうしようかと思って悩んでいたんです。なかなかはっきり物が言えないらしいので難しいと思いますが、どうも今の言いぶりからすると、農林水産省、厚生労働省、それから、食品安全委員会との間にかなりの温度差があるというふうに読めてしまったんですが、そうであれば、我々の側から関係省庁に呼びかけて意見の調整を図るということも必要なのではないかと思うんです。

というのは国民全体の健康を考えたときに、この委員会では原則とすれば、こういう基準というものをつくって示すべきだというのが大方の意見でしょうから、それが実行できないというのでは問題なので、それを含めていろんな関係省庁で、少し勉強会的なものからやったらどうかと思うんですが、それはできますか。

○ 北條評価課長

それは可能だと思います。むしろこの席に厚生労働省と農林水産省に来てもらって、それで議論をするということも、やり方としてはあると思います。それは、専門調査会の方の御判断にお任せしたいと思います。

○ 鈴木委員座長

今、事務局の方から、そういうこともあるよということだったのですが、上路先生、その辺どのようにしましょうか。

○ 上路専門委員

私も全体をよく読んでいないので、きちんとした答えができるかどうか自信がないんですが、やはり農薬の問題というのは、先ほどから問題になっているように、農林水産省、

厚生労働省等、いろんな省庁が絡んで、1つのものを出していくということですので、話し合いをきちんとやっていかないと進まないということが1つ。

それと、こういう基準を決めていく上でバックデータ、残留のデータがきちんとできているかどうかというところがとても大切で、それだけのデータが準備されていないと、基準値だけを先に決めてしまっても意味がないんじゃないかという心配を非常に感じます。

○ 北條評価課長

今、上路先生のおっしゃった通りでありまして、これは詰まるところ、データリクェアメントにはねかえっていきような話になるので、そういう意味では、農林水産省の方の合意も必要になってくるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

小澤専門委員、どうですか。

○ 小澤専門委員

今のことが最も重要なことになってくると思います。

○ 鈴木座長

納屋先生はどうですか。

○ 納屋専門委員

上路先生の考えと同じです。

○ 鈴木座長

吉田先生もそんなところでよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

一応を最初に我々としては、外国の問題等も勉強した上で、時期を見て関係省庁に呼びかける。ここに来ていただくか、別の会議を開くか、何らかの形の措置をとりたいということで、まとめたいと思いますが、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。

よろしければ、議題の2の方に移りたいと思います。9剤あります。

まず、農薬オキサジクロメホンの食品健康影響評価についてでございますが、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、御説明させていただきます。

まず、資料 3、オキサジクロメホンについて説明いたします。併せて資料 2、審議農薬の概要も御覧ください。

資料 3、3 ページに「審議の経緯」が書いてあります。オキサジクロメホンにつきまして、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている農薬でございます、2007 年 3 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

第 5 回確認評価第三部会において ADI が決定いたしました。

その後、2008 年 6 月 2 日付けで魚介類に対する暫定基準設定に係る要請について追加の意見聴取がなされております。この間約 1 年間があいているんですが、シジミから農薬が検出されるという事件がございましたので、魚介類中の残留試験のデータをそろえるまで時間が多少かかったということでございます。

それでは、中身の御説明に移らせていただきます。

6 ページ、オキサジクロメホンは 6. にあるような構造をしている除草剤でございます。

作用メカニズムは、ジベレリンの代謝活性阻害の可能性が推察されております。

7 ページ、動物代謝試験の御説明をさせていただきます。

表 1 を御覧いただきますと、 T_{max} の時間が 1 時間～2 時間ちょっとということで、非常に速やかに吸収されている。また、消失は比較的緩やかです。消失半減期は 60 時間～130 時間ということでございます。

排泄ですが、表 2 を御覧いただきますと、ほぼ糞中から排泄されているということがわかりいただけるかと思います。

表 3 を御覧いただきますと、胆管カニューレを装着したラットのデータでございますが、胆汁を介して排泄されているということが、こちらからおわかりいただけるかと思います。

9 ページ、体内分布でございます。

主に分布している器官ですが、 T_{max} 付近ですと消化管に多いんですが、その後は肝臓、腎臓、副腎、脂肪、ハーダー腺といったところからも、比較的高い濃度が検出されております。

代謝物ですが、尿中では G というもの、糞中では C、I というものが検出されておまして、主な代謝経路は、親化合物が水酸化された後、各種抱合が起これと考えられております。

植物体内運命試験が水稻を用いて 2 つの試験が行われております。まず (1) の方ですが、

幼苗を用いた水耕栽培でございます。

水耕栽培の結果、溶液中のオキサジクロメホンが水稻中に移行していくという浸透移行性があるということがわかっております。

それから、植物体中の放射成分は、主成分は親化合物でした。

(2)ポットで栽培した稲を用いた試験でございます。田面水に処理したところ、比較的速やかに吸収が起こりまして、登熟期には、芽の部分で残留放射能濃度が最も高く、可食部への移行は低かったという結果が出ております。

11 ページ、稲わら中の残留成分は、親化合物が主成分でしたが、これは玄米には移行しないということがわかっております。

オキサジクロメホンの水稻中における主要代謝経路は、動物と同じように、親化合物が水酸化されて、その水酸化体が各種抱合を受けるというふうに考えられました。

環境中運命試験にまいります。

「(1)好氣的土壤中運命試験」ですが、推定半減期は約 1 年ということで、分解は遅いです。

それから、嫌氣的土壤中運命試験ございますが、こちらは推定半減期が 600 日を超えまして、さらに遅くなります。

12 ページ「(3)土壤吸着試験」がございます。

水槽のオキサジクロメホン濃度が極めて低く、土壤吸着係数は求められなかった。非常に高いということかと思えます。

加水分解試験が行われておりまして、加水分解に対して安定ということがわかりました。

水中光分解試験が行われております。12 ページの下から 13 ページにかけまして、滅菌緩衝液も滅菌自然水も、試験条件で約 2 日、東京の春の太陽光に換算して約 6 日ということで、比較的速やかに水中光分解していくということがわかります。

土壤残留試験が行われております。容器内試験では一部高い数字があるんですが、圃場の試験では比較的速やかに半減していくということがわかります。

表 5、親化合物と水稻で認められました代謝物 B を測っているんですけども、稲わらで親化合物が若干検出されたほかは、親化合物、代謝物ともに定量限界未満であるという結果になっております。

魚介類における最大推定残留値が計算されておりまして、15 ページの上、アンダーラインで書いてあるところです。オキサジクロメホンの水産 PEC は、 $0.012 \mu\text{g/L}$ 、BCF はメダカを用いた実測値で 378 倍。以上を踏まえて、魚介類における最大推定残留値は、 0.023m

g/kg でした。

一般薬理試験と急性毒性試験ですが、表 6 と表 7 を御覧いただきますと、まず表 7 を御覧いただきますと、急性毒性の数字が非常に大きいということで、毒性が低いということが言えるかと思います。

一般薬理の方を御覧いただきます。一部、痙攣誘発試験で抑制傾向等は出ているんですが、それほど強い影響は出ておりません。

16 ページ「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、眼に対してわずかな刺激性がございました。皮膚刺激性は陰性でした。皮膚感作性は Maximization 法で少数例で陽性でしたが、Buehler 法では陰性でした。

亜急性毒性試験が行われております。ラットの結果が表 8 にまとめられておりまして、肝臓と腎臓に影響が出ております。

イヌの試験が 17 ページの上の方にございまして、イヌでは毒性影響はございませんでした。慢性毒性及び発がん性試験ですが、まず 1 番目のイヌですが、雄で体重増加抑制、雌で肝比重量の増加が認められました。

ラットの試験ですが、最高用量で肝腫瘍が有意に増加いたしました。これは後ほどメカニズム試験がございますので、御説明させていただきます。

非腫瘍性病変について、まとめた表を御覧いただきますと、肝臓、高用量側では慢性腎症などが認められております。

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験ですが、こちらも肝臓に影響が認められておりまして、最高用量群の雄では、肝臓に腫瘍も認められております。

19 ページ、生殖発生毒性試験でございます。こちらは親化合物、児動物いずれも、肝臓に影響が出ておりますが、繁殖能に対する影響はございませんでした。

ラットの発生毒性試験が行われておりまして、こちらも催奇形性は認められておりません。母動物で体重増加抑制等が認められております。

ウサギも同様でございまして、催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性試験の結果でございますが、表 12 を御覧いただきますと、いずれも陰性でございまして、オキサジクロメホンに遺伝毒性がないと考えられました。

その他の試験でメカニズム試験が行われております。まず、ラットを用いた試験でございますが、①の試験では BrdU 標識率の増加が認められております。

②では 90 日の混餌投与の結果ですが、PCNA 標識をしたんですが、コントロールと比べて有意差はございませんでした。

21 ページ、③は 52 週と 104 週の 2,500ppm 投与群で、これは PCNA 標識率が上昇するということで、肝細胞増殖活性が亢進することが示唆されました。

④が薬物代謝酵素の誘導試験でございますが、結果といたしましては、フェノバルビタール系薬剤と比較的類似した薬物代謝酵素誘導を示すと考えられました。

(2)がラットを用いました酸化ストレス等の測定ですが、酸化ストレスの影響はほとんどないと推定されました。

(3)のマウスの試験ですが、薬物代謝酵素誘導を見ますと、ラットとほぼ同様の結果でございます。

以上を踏まえまして、ラット、マウスで見られました肝臓の腫瘍につきましては、遺伝毒性もございませんし、メカニズム試験の結果、酵素誘導とか肝細胞の増殖活性の亢進によるものであろうということが推察できましたので、閾値が設定できるというふうに考えました。

暴露評価対象化合物ですが、代謝物 B がすべて定量限界未満であったということで、暴露評価対象化合物は親化合物のみとしております。

ADI の設定根拠ですが、表 13 を御覧いただきますと、各種試験で一番低い NOAEL を与えたのが 2 年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験でございます。一番低い NOAEL が 0.91 であったということから、安全係数 100 を考慮いたしまして、ADI を 0.0091 というところで設定いただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

今ざっと御説明いただきました。専門委員の方々から、御意見ございますでしょうか。

○ 小澤専門委員

この剤の審議には関わってなかったのですが、ちょっと気がついたところは腫瘍なんです。ラットの肝腫瘍の発生は性差があると見るんですか。そういう議論になったのでしょうか。

○ 都築課長補佐

部会では特に性差までの議論になっていなかったと思います。

○ 鈴木座長

ただ、雄にだけ出るという指摘はあったんです。それ以外に実際上は部会では、この点について、背景対照と比較した場合に、あまり大きな影響はないということは言っていたんですが、メカニズム試験もやってあるわけだし、有意差も付いているし、ここの書きぶ

りとしては有意に増加したという 17 ページですが、そういう形にしてしまっ、背景と大差なかったということは抜きましようというある専門委員の提言があっ、それはそうだなという形で、事務局と相談した上で変えてあるという事情もあります。

○ 小澤専門委員

わかりました。背景と変わらないというのは、これからそれを言うのはまずいのではないかと思います、当該調査会の議論に基づいて NOAEL を決めて、ADI の設定に持っていくということで、それ自体は別に構いません。メカニズム試験も確かにやっておりますし、特に評価に関しては問題ないと思います。

ありがとうございました。

○ 鈴木座長

今のことも含めて、吉田先生、何か御意見ございますか。

○ 吉田専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

上路先生、何かございませんか。

○ 上路専門委員

私の指摘したところは直っておりますので、結構です。

○ 鈴木座長

9 ページの書きぶりで、これは文言だけの話ですが、(5) 代謝物同定・定量のところの最後の行の問題で、代謝が全般的にどう進むのかそういう主要代謝経路の説明があるんですが、糞尿中でというのは要らないです。消してください。

非常に細かいことで、これは言われたような気もするんですが、21 ページのメカニズム試験③で、これは PCNA の標識を用いてやったということで、どこかにその PCNA ということを入れていただいた方がいいと思います。あとはそうなかったような気がします。

24 ページ表 13、先ほどのラット、マウスの肝臓の腫瘍の書きぶりの変化に伴って括弧付きで、雄の肝細胞腫瘍の増加ということがラットの 2 年間慢性毒性試験かマウスの 18 か月発がん性試験のところに加わるという形になっています。もし御意見がこれ以上なければ、ここに提案されているラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、混餌投与ですが、その NOAEL 0.91mg/kg 体重/日を用いて、安全係数を 100 として、ADI 0.0091mg/kg 体重/日という形にして上へ送りたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

17 ページのラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 6 行目ぐらい、肝腫瘍が有意に増加して、「この変化は、肝細胞障害の持続により、細胞増殖が促進されたことに関連すると考えられた」という考察がここに入っていますが、この考察は、メカニズム試験のどこかに入れた方がいいのではないかと思います。

それと、文言ですが、肝細胞障害の持続によるということはどこにも書いていなくて、ここに出てくるのは、酵素誘導がフェノバیتالと同じだということと、細胞増殖が認められるということですので、この辺りの文言も少し変えた方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

メカニズム試験のところも、今、言われたように、増殖性の話のことですから、酸化ストレスがないという話になっているので、「肝細胞障害の持続により」というのはなかなか言いにくい部分もある。亜急性のところをさっと見たんですが、それを裏づけるような話もないような気がするんです。ここはなくても別に構わない気もするんですが、「この変化」以下「関連すると考えられた」まで削除してしまうというのもいいのではないかと思います。廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは特に書く必要はないと思います。

○ 吉田専門委員

確かに肝細胞肥大の気はあるんですが、表 9 を拝見しますと、GGT も増加しておりますし、び慢性肝細胞脂肪化というのが、両性で増えているんです。これは酵素誘導とは関連しない肝障害です。

○ 廣瀬委員

細胞が死んでいくということはないわけですから、「肝細胞障害の持続により、細胞増殖が促進」というと、やはり肝細胞が死んでいくというイメージになります。

○ 鈴木座長

障害という字が、まずいですね。「傷害」の方を書けば、いいんですかね。

○ 廣瀬委員

機能障害で細胞増殖がどれだけ促進されるかということと言えないと思います。

○ 都築課長補佐

事務局で書きぶりを考えた上で、また御相談させていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

本質的には ADI の設定には関係なさそうなので書きぶりのところは、後ほど検討して示すという形で収めたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。廣瀬先生、もうほかにはございませんか。

○ 廣瀬委員

特にありません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは 1 剤済みました次のカズサホスの方に、移りたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは資料 4 に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料 2 も御覧ください。カズサホス評価書の 3 ページを開いてください。

この剤は今回が 3 度目の審議でございまして、今回はみずな、ししとう、ごぼう、ピーマンへの適用拡大申請がなされております。

6 ページ、この剤の ADI 設定の根拠ですが、イヌの慢性毒性試験の NOAEL は 0.02 なんです、これは最高用量で 0.02 だったんです。これを採用せずに、ラットの 2 世代繁殖試験が 0.025mg だった。これを ADI の設定根拠にということについて、今回、この評価書を先生方にお送りしたところ、これは妥当なんですかという問い合わせがありましたので、当時の審議の様子を御紹介させていただきます。

当時の議論では、イヌの 1 年間慢性毒性試験の NOAEL は 0.02mg なんです、これは最高用量群で何の影響も見られなかったということで、LOAEL がどれくらい高いかわからない。こういう試験を ADI 設定根拠とするのは妥当ではないのではないという議論がございました。

一方でラットで得られている NOAEL0.025 が 0.02 に近いということもあって、ADI の設定根拠としてより妥当なのではないという議論があつて、このような ADI に落ち着いております。

中身の御説明に移らせていただきます。今回は適用拡大だけですので、15 ページまで飛んでいただきまして、作物残留試験でございます。

今回、適用拡大申請されている作物がみずな、ししとう、ごぼう、ピーマンでございまして、これらを含む適用作物すべてに、この剤が使用されたという前提で推定摂取量を試算したものが表 9 でございます。この結果、すべて ADI の範囲内に十分収まるということを確認しております。

28 ページ、食品健康影響評価ですが、前回まではこの部分は 3 ページぐらいの長さで書いていたんですが、新しい評価書のスタイルに合わせてここは簡潔に書いております。28 ページの中ほど、有機リン系の剤でございますので、どこの部分で農薬専門調査会で線引きをしたかというのを書きました。

カズサホスの投与により赤血球、コリンエステラーゼ活性が 20% 以上阻害された用量を毒性用量としたというふうにしております。ADI の設定根拠は変えておりません。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。適用拡大で 3 回目ということでして、論点が幾つか示されました。最初のところの ADI 設定根拠、ラットの 2 世代繁殖試験というところで、部会で議論があった点を紹介していただいたんですが、これにつきまして部会の議論をここに変更するということはしなくてよろしゅうございますね。上路先生、どうでしょうか。

○ 上路専門委員

これは私のあれではなくて、第二部会です。

○ 鈴木座長

今、お聞きになってどうですか。

○ 上路専門委員

部会での検討の結果を尊重したいと思います。

○ 鈴木座長

ほかの先生方もよろしゅうございますか。ラットの 2 世代の話を使って、イヌの 0.02mg というのは、確かに、NOAEL ではあるけれども、LOAEL がないので、わからない。これは使えないという話にしてよいというふうに御了解いただいたものと考えます。

作物残留試験が問題なくて、最後の評価書の書きぶりのところなんですが、これについて短過ぎだとかいう問題、あるいは御提案があれば、どなたか、お願いいたします。

○ 小澤専門委員

ポイントが書かれているので、特に問題はないと思います。毒性の先生の御意見を伺いたいと思います。

○ 鈴木座長

吉田専門委員、どうですか。

○ 吉田専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

納屋専門委員、どうですか。

○ 納屋専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

これはバージョン 3 になるということで、バージョン 1、2 のところには、もう少し詳しい形の書き方になっていると思います。ポイントは、赤血球のコリンエステラーゼ阻害を 20% というのを毒性の基準にしました。それから、血漿コリンエステラーゼ活性の低下については問題にしませんでしたということが明瞭に書かれています。これはこれで前の版と参照すれば十分にわかることだし、現状に合わせたということで御了解いただけたと思います。

今、気がついたんですけれども、22 ページのところに事務局からのコメントが入っているんですが、比体重のみの話というのは影響ととらないという形になっていますから、それに合わせるということよろしゅうございますね。

○ 吉田専門委員

そうなんですか。

○ 鈴木座長

重量と比体重の両方が動いた場合はということになっていたんですが、比体重だけの場合でも取るんですか。

○ 吉田専門委員

例えば生化学とかが動いた場合もあっていいんです。

○ 鈴木座長

勿論、機能的な証拠があるとかから、影響であるということが確認できる場合はとる。

○ 都築課長補佐

この剤は、特にここの部分ですと、高用量側で体重増加抑制がございます。摂餌量が減っておりますので、そのせいでいろんな臓器の比重量は上がっているんですが、多分見かけが上がっているのだらうと判断いたしました。

○ 鈴木座長

今の点はよろしいですね。そうであれば、一応毒性試験として新しいものが付け加わっているわけでもないし、残留のところも一応、確認できている。推定 ADI には抵触しないということです。前回のラットの 2 世代繁殖試験のところ、0.025mg/kg 体重/日と N

OAEL が取れているので、安全係数 100 で 0.00025 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会の方に送りたいと思います。

どうもありがとうございました。

○ 納屋専門委員

確認なんですけれども、今の ADI のところの書きぶり、6 ページと 30 ページのところにつきましては、事務局の方で文章を検討していただけるということですか。このまま行くということですか。このままだとイヌの試験の無毒性量を取ることが不適切だということがよくわからない。先ほどの都築課長補佐の説明であればちゃんと理解できるんですが、ここの書きぶりはそうになっていけませんので、ここと 30 ページが、先ほどの都築課長補佐の説明の内容に合うように訂正していただければ異存はございません。

○ 鈴木座長

要するに 0.02mg/kg 体重/日、これはイヌの NOAEL 相当なんですけど、それでも毒性所見が認められないことから、次にこれは不適切であるということをやっと入れろということですね。事務局、そういうことだそうです。

○ 都築課長補佐

修文案を考えて、先生方に御覧いただきたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかにございませんね。

それでは、3 剤目に移りたいと思います。ゾキサミドです。

○ 都築課長補佐

資料 5 に基づきまして説明させていただきます。併せて資料 2 も御覧ください。

ゾキサミドは日本国内での登録はございません。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す。

3 ページを御覧いただきますと「審議の経緯」が書いてありまして、2007 年 1 月 12 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。第 11 回総合評価第一部会において ADI が決定されました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

6 ページ、ゾキサミドは、6.にあるような構造をしております殺菌剤でございます、作用機構はチューブリンに結合して、核分裂の阻害等を起こします。

それでは、動物代謝から御説明させていただきます。

7 ページ、血中濃度推移が書いてあります。 T_{max} が 8 時間、消失半減期は 22 時間という

こととございます。主要な排泄経路は 71%以上が糞中、あるいは未吸収分として回収されました。胆管カニューレを施したラットを用いますと、胆汁中に 46～48% 検出されたということで、吸収されたものは、主に胆汁を介しているということが言えるかと思えます。

体内分布でございますが、投与 8 時間後の段階では、消化管と肝においてのみ高値を示しました。22 時間後までに、ほとんどの臓器で著しく減少したということで、体内への蓄積性はないと考えられました。

「④ 代謝物同定・定量」でございますが、糞中放射能の主要成分は親化合物でございます。推定代謝経路でございますが、親化合物に付いておりますハロゲンが脱離していくこと、それから、水酸化によるアルコール体になるということが主な代謝経路と考えられております。

動物体内運命試験が泌乳期のヤギを用いて行われております。こちらは乳汁中、組織中に親化合物は認められませんでした。乳汁中の主要代謝物は M12a、M12b という、これは異性体なんですけど、こういったものが見られました。こちらにも主な代謝経路は脱ハロゲン化と水酸化によって、種々の代謝物が生成するということで、特に M12a、M12b というものが検出されたということでございます。

それから、代謝物 B の動物体内運命試験も行われております。

植物体内運命試験で代謝物 B というのがばれいしょで特に観察されたものですから、この試験が行われています。経口投与した結果、尿中からはほぼ全量が出ていくということでございます。

それから、代謝物 C もばれいしょの主要代謝物ですが、これも糞中から出てくるという結論になっております。糞中からは C のみが検出されたということで、経口投与すると、糞中に素通りして出てくるといいます。

それから植物体内運命試験が 9 ページにございまして、ブドウ、ばれいしょ、きゅうり、トマトと行われているんですが、ばれいしょ以外は親化合物が主要な成分でございます。ばれいしょのみ、親化合物が検出されませんで、B と C が主に検出されました。

9 ページ下、土壌中運命試験ですが、土壌中での推定半減期は、2 日～10 日ということで、土壌中での分解が非常に早いということが言えると思えます。土壌吸着係数は高く、移動性とか溶脱性は低いと考えられました。

10 ページ、水中光分解試験ですが pH4 で行いますと、推定半減期は 14 日でありました。加水分解試験は、アルカリ側で容易に分解が進むということがわかっております。pH9 で 8 日でございます。

作物残留試験が行われておりますが、アメリカで行った結果、ばれいしょでは、ほとんどの試料で、親化合物。代謝物 B、C いずれも検出されませんでした。植物体内運命試験とは若干異なるという結果です。

毒性試験に参りまして、急性毒性試験、LD₅₀ は 5,000mg/kg 超ということで、急性毒性は弱いと申し上げてよいと思います。

急性神経毒性試験でございますが、神経毒性は認められませんでした。

「眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、ウサギの眼に対して中等度の刺激性があると考えられましたが、皮膚に対する刺激性はございませんでした。皮膚感作性でございますが、Maximization 法で 100 パーセント、Buehler 法で、8 割～9 割、紅斑が見られたということで、強い感作性が認められました。

マウスを用いた亜急性毒性試験でございますが、雌で体重増加抑制等が認められておりますが、投与に関連した病変は認められないということからこの変化は悪影響ではないと考えております。NOAEL は 7,000ppm。

2 番目のイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験でございますが、7,500ppm 投与群の雄で幼若性多発性動脈炎症候群と推定される所見が認められました。

30,000ppm 投与群では、雄で 1 例同様の兆候が見られ、雌 1 例に多臓器の壊死性血管炎が認められました。ここでは、これらの病変はビーグル犬に特異的なものであり、ヒトへの外挿性は低く、毒性学的意義は少ないと考えられたとしておりますが、1 人の先生から本当にそうしてしまっているんだらうかというコメントが届いております。後ほど御議論いただければと思います。それ以外は肝臓への影響が認められたというものでございます。

90 日間亜急性神経毒性試験でございますが、神経毒性は認められませんでした。

(4) 亜急性経皮毒性試験でございますが、皮膚に強い刺激性が認められたので、皮膚に対する無毒性量は求められませんでした。

慢性毒性試験でございますが、(1) イヌの試験では先ほどの亜急性と同様に、幼若性多発性動脈炎症候群等が認められております。

それ以外には体重増加抑制等が認められております。

主な病理所見は 13 ページの表 2 にまとめておりますが、体重増加抑制、肝臓への影響等が認められております。

ラットの試験でございますが、いずれも検体投与の影響は認められませんでした。

(3) マウスを用いた試験でございますが、いずれも検体投与による影響は認められませんでした。

2 世代繁殖試験が行われておりまして、20,000ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められましたが、繁殖能に対する影響は認められておりません。

発生毒性試験でございますが、ラットはいずれも毒性所見は認められておりません。ウサギも同様でございました。

遺伝毒性試験でございますが、*in vitro*で染色体異常試験のところ、数的染色体異常が誘発されております。チューブリンに影響するという剤なので、仕方がないのかなという気もいたしますが、*in vivo*では影響が出ておりませんので、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられました。

代謝物 B、C についても復帰突然変異試験が行われておりますが、結果は陰性です。

以上を踏まえまして 16 ページ、食品健康影響評価でございますが、ラット、マウスではほとんど毒性らしい毒性は出ておりませんで、イヌの肝臓に影響が見られたこと。それから、先ほどの幼若動物への影響等が見られたということでございますが、ここでは、主に影響は犬の肝臓に認められ、と書かせていただいております。それから、農産物中の暴露対象化合物はゾキサミド、親化合物のみと設定しております。

最も低い NOAEL はラット、マウスとイヌで大分違うんですが、イヌの 1 年間慢性毒性試験で得られました雌の 48mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.48 を ADI と設定いただきました。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。国内登録がないということで、アメリカの資料を使っ
ての評価になっております。都築課長補佐の説明にあったとおりで、実際上はイヌの
ところで、90 日もしくは 1 年の試験の中で、幼若性多発性動脈炎症候群、もしくは壊死性血管
炎といったものをどう見るかという話のところに尽きるのですけれども、実際上は、ADI
の設定、NOAEL の設定のところについては問題がないような気がします。多分、肝臓の
ところの障害を根拠にして、NOAEL を決めているようなので問題はないと思いますが、実際
にどうするかということを病理の先生から、この点について見解をいただきたいと思いま
す。

○ 吉田専門委員

イヌは往々にして、このような遺伝性の病気が出ますが、たまたまこれがコントロール
になるので、非常に紛らわしいのだと思います。出方を拝見する限りにおいては、投与と
の関連は明らかにならないだろうと思います。投与に影響するものならば、例えば死亡に至ら

なくて剖検の結果か何らかの形で、動脈の変化がとらえられるはずですので、そういうものがないということは、恐らく投与に関係しない、素因があって、それを投与に反映するということはないだろうと思いますので、これを投与の影響とする必要は私はないと思います。

○ 鈴木座長

私も大体そういう見解ではあるんですが、念のために、アメリカの方で、この病変について言及しているところはございましたでしょうか。覚えていませんか。

○ 都築課長補佐

ヒトへの外挿性はないというところは、恐らくアメリカの記述をそのまま書いているのだろうと思います。

○ 鈴木座長

私も多分そうだと思います。廣瀬先生、この件について何かございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

特に付け加えることはありません。

○ 鈴木座長

横並びというとおかしいんですが、アメリカでもここを根拠にして ADI を設定している部分もありますし、特にこれがこの剤に起因した変化であるということを強く示唆するような証拠もなさそうですので、イヌによく見られる遺伝的な根拠のある罹患素因という形で考えてよいのではないかということにしたいと思います。

そのほかのところで、問題がなければ、どうぞ。

○ 小澤専門委員

今のと関連するんですが、EPA の評価書を訳したと取れるコメントがありましたが、12 ページの「1,500ppm 投与群の 1 例に」以下なんですが、「この病変は罹患素因のある動物における反応と考える」そこはいいんですが、「しかし発生頻度が低く」というのは、こんなことをここに書いていいのかという気がするんですが、1 群雌雄 4 匹でたまたま出たと、それはどうなんですか。

○ 吉田専門委員

イヌの試験をいたしますと、大体親が同じということがあります。親が同じの場合は、群を分けたりして、同じ腹の動物が同じ群に行かないように分けるようにしていると思います。イヌは親番号が必ず付いてくるので、たまたまこういう遺伝的素因を持った親があって、そこから来た子供なのかなと思います。ロットと言っていいのかわかりませ

んが。比較的近い家系だったのではないかと思います。その辺りはひょっとしたら鈴木先生の方が、お詳しいのかもしれませんが。

○ 鈴木座長

今ので大筋いいのではないかと思います。発生頻度が低くというところが、例えば4分の1という発生頻度が、本当に低いのかということになると問題が出てくる。これが100分の1とかいうことであれば、発生頻度が低いという話になるし、私はビーグル犬を繁殖して実験動物として供給するときのコロニーの話というのは大体予想がつくので、トータルとして見ると、ここの発生頻度が低いという表現で悪くはないと思うんですが、その辺りもう少し工夫が要るかもしれないなという気がしています。

○ 小澤専門委員

やはりこれは、遺伝素因ということに尽きるわけです。たまたまこの4匹の中に、そういう家系だったという理解だと思えます。こういうパブリックにする評価書の中に、雌雄4匹という実験のデータに付随して、発生頻度が低くという書き方をされるのは、どうも私は納得がいかないんです。やはり書きぶりを変えていただきたい。家系要因がどうのこうのと、そういう書き方をした方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

実際上はこの病変は罹患素因のある動物における反応と考えられたというところに尽きているんです。それ以下のところはあえて言うまでもない。消してもいいのではないかと思います。

○ 小澤専門委員

私もそう思います。それならいいと思います。

○ 鈴木座長

ほかによろしいですか。今ので納屋先生、どうですか。

○ 納屋専門委員

除外されてもいいんですが、せっかくお書きになられているので「この病変は罹患素因のある動物における反応と考えられ」で切って、その後「しかし、発生頻度が低く、用量相関性は見られず」というところを削除して、その後「動物の種系統に特異的な病変であることから」というふうに続けると素直に読めるかなという気がします。いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

先ほどの幼若性多発性動脈炎症候群のところ、イヌに特異的なものという書きぶり

にちょっと疑問があるということをコメントをくださった先生がいて、ヒトの方でもこういう病気があるから、特異的だからという形で書くのはというようなことがあって、だったら両方とも取ってしまってもいいのかなという気がしたんです。ただ、ここを取ると90日のところの話も適合的に修正しなければならなくなります。ちょっと事務局で検討させてもらってよろしいですか。

○ 廣瀬委員

今と同じところなんですが、下から5行目辺りに、無毒性量を設定のエンドポイントから除外したと書いてあるんですが、これも少し違和感があるんです。この辺も投与の影響とは考えられなかったとか、そういう方がいいんじゃないかと思いますが、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

賛成です。

○ 鈴木座長

同意します。私もその方がいいと思います。上路先生はどうですか。

○ 上路専門委員

残留試験に出ていませんから、問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。イヌの動脈炎のところは、少し修正をするということで、ADIはイヌの1年間混餌投与48mg/kg体重/日のNOAELを用いて、安全係数100で、0.48mg/kg体重/日としたいと思いますが、親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。チアゾピルに移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料6に基づいて、チアゾピルについて御説明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、チアゾピルは国内登録はございません。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、2007年6月5日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

第13回確認評価第一部会において、ADIが決定いたしました。

6 ページ、チアゾピルはこういう構造をしております除草剤でございます、紡錘体微小管形成を阻害することによって殺草活性を示すと考えられております。

7 ページ以降を御説明させていただきます。

動物体内運命試験でございます。チアゾピルのピリジン環を標識したものとチアゾール環を標識したものをを用いて動物代謝試験が行われているんですが、いずれも吸収率は 90% 以上ということで、経口投与いたしますと、一旦体内に入る。それから、試験終了時には、各組織から標識体はほとんど検出されませんでした。

排泄物中からは、チアゾピルと 10 種類の代謝物が認められまして、#3、#5、#14、いずれも 5% TAR 以上で検出されております。

主要な代謝経路は、チアゾピルの酸化的な分解でございます。チアゾール環、イソブチル基、ピリジン環の代謝によるものでございます。

各組織中の標識体はわずかであるということから、速やかに排泄されるということが推定されております。

畜産動物を使った試験も行われておりまして、まず、ヤギの試験でございますが、多数の極性代謝物へ分解されているということがわかっております。

8 ページの上から 5 行目、筋肉及び乳汁中の主要残留成分はチアゾピル及び#26、脂肪中の主要残留成分は、チアゾピル及び#8 でした。

ニワトリを用いた試験では、ニワトリにおける主要残留成分は、チアゾピル及び#29 でした。

それから、植物体内運命試験もレモンとワタを用いて行われていますが、土壤に処理いたしますと、土壤から果実への移行性は非常に低く、レモンの組織中の代謝物は幾つか見つかっているんですが、それぞれ総残留放射能の 10% 以下であったということで、メジャーな代謝物はないということがわかっております。

ワタについても行われていますが、9 ページ上から 3 行目、綿実中の放射能は極めて低く、代謝物の抽出及び分離ができなかった。チアゾピルの代謝は多岐にわたったということが、書かれております。

同定されたピークの回収率 0.1~9.4% TRR ということで、植物体内では速やかに代謝が進んでいった多数の極性代謝物に分かれているということがわかっております。特にこれが主要な残留物というものは特定できておりません。

主な代謝経路は、硫黄原子の酸化、チアゾリン環の開環、メチルエステルの加水分解等でした。

土壌中運命試験が行われておりまして、土壌中での推定半減期は 111 日、437 日ということで非常に長いです。

土壌中光分解試験が行われていますが、半減期は 1,370 日。

土壌吸脱着試験の結果からチアゾピルと、分解物#2 の土壌中における移行性は、中程度もしくは高いということが示唆されました。

加水分解試験でございますが、酸性側では非常に安定なんです、pH9 になりますと、半減期は 64 日ということで、アルカリ側で分解が進むということがわかります。

水中光分解試験ですが、緩衝液中で半減期が 20.8 日、フミン酸添加緩衝液中で 7.8 日と算出されております。

10 ページ「8. 急性毒性試験」でございますが、いずれも数字が大きくて、急性毒性は低いということが言えるかと思います。

「(2) 急性神経毒性試験」が行われていますが、1,000mg 投与群で FOB に一過性の変化が見られたというので、これは神経毒性なのか一般毒性なのかかわからないので、本剤の神経毒性についての有無は不明であったという結論になっております。

それから「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、軽度の眼刺激性を示したほかは陰性でございます。

11 ページ、亜急性毒性試験でございます。

まずラットを用いた試験が表 2 にまとめられておりまして、甲状腺とか、肝臓、腎臓にも影響が見られております。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験ですが、肝臓に影響、高用量では甲状腺に影響が見られております。

21 日間、亜急性経皮毒性試験が、ラットで行われておりまして、こちらも肝臓に影響が見られております。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の結果が 13 ページの表の 4 にまとめられておりまして、御覧いただきますと、こちらも肝臓に影響が見られております。

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

こちらも、肝臓、甲状腺、それから、高用量側では、血液に影響が見られております。

ここで専門委員から尿細管腺腫の増加については不明瞭と書いてありますが、この表現はどちらの方向を意味するのか、影響があったのか、なかったというお尋ねでございますが、アメリカの評価書には、equivocal というふうに書いてありまして、検体投与によるかどうか、アメリカでも判断に迷っているという状況でございます。

14 ページ、マウスを用いた発がん性試験でございます。こちらでも肝臓に影響が見られております。

2 世代繁殖試験でございますが、繁殖能に対する影響は特に見られておりませんで、一般毒性として肝臓に影響が見られております。

発生毒性試験がラットとウサギで行われておりまして、ラットでは母動物で体重増加抑制等が、児動物で胸骨の骨化遅延等が増加しております。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、母動物で体重増加抑制等が認められておりますが、催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性試験でございますが、すべて陰性であるということから、チアゾピルには遺伝毒性はないと考えられました。

「14. その他の試験」で「(1) 甲状腺機能に対する毒性影響発現に係わるメカニズム試験」というのが行われておりまして、UDPGT 活性等が計られておりまして、結論といたしましては、チアゾピルによる甲状腺下垂体ホルモンフィードバック機構の攪乱を通じ、甲状腺腫瘍をもたらすことを示唆するという結論でございます。

以上を踏まえて、18 ページの「食品健康影響評価」なんですけど、中ほどに「チアゾピルの投与による影響は主に甲状腺及び肝臓に認められた」と書かせていただいております。

それから甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生増加については、メカニズム試験と遺伝毒性試験の結果から、閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

ADI の設定根拠ですが、事前にお尋ねしたところ、専門委員の先生から、ここではラット 2 世代繁殖試験を根拠として ADI を書かせていただいているんですが、ラットの 2 世代繁殖試験の用量設定の差が大きいので、アメリカと同様に、イヌの方を採用するというのも 1 つの考え方ではないかという御意見をいただいております。

19 ページを御覧いただきながら御説明をさせていただきたいんですが、ラットの 2 世代繁殖試験で得られた NOAEL は 0.72 なんですが、LOAEL が 7.33 である。

一方、2 年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験で得られました NOAEL が 4.4 ですので、ラットの NOAEL としてはむしろこちらの方が妥当だろうという目で見えていきますと、一番低い NOAEL を与えているのは、イヌの 1 年間慢性毒性試験の 0.8 ではないかという御指摘ではないかと思えます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。最後のところが重要な問題になると思います。前の方から見ていかなければいけないところが幾つかあるのかもしれませんが。全体として、御意見のある委員の方がおりましたら、御意見をお願いしたいと思います。

それでは、13 ページの equivocal という言葉、これが不明瞭と訳されているんですが、これは前にも 1 回議論したことがございまして、これは出たり出なかったりするとか、そういう意味合いなので、わけがわからない。不明瞭だという話になってしまうんですが、結局因果関係と言いますか、薬物投与に起因するのかもしれないのかということになるとわからないという話なんだろうと思います。ここはほかに適切な表現があれば変えればいいと思いますが、そういう意味だということで、つまりこれは厳密には決められないということで御了承いただければ、ここは特に問題ないかなと思うんですが、小澤先生、何か補足していただけますか。

○ 小澤専門委員

今の部分はそれで結構かと思いますが、19 ページの表 5 の件でちょっと教えていただきたいんですが、私が全く勘違いをしているのかもしれませんが、例えば、ラットの 2 世代繁殖試験のところで 0.72 というのは、これは左の投与量で見ればいいわけで、イヌの 1 年間の慢性毒性試験で 0.8 というのが左に書いてあるので、0.8 はいいんですけれども、その上の 90 日の亜急性の EPA の 0.2 と 0.3 というのは、これはどこから来たんですか。

○ 都築課長補佐

これは ppm を mg/kg に直すときに、数字が変わっているのだと思います。

○ 小澤専門委員

本当にいいんですかね。

○ 都築課長補佐

これは国内の研究機関でやられたデータだったということで、詳細な 0.31 とか、3.14 というのは、個別に尋ねて書いたもので、アメリカの評価書は 0.2 とか 0.3 という数字だけが載っていたんですが、独自に生データを入手して書き込んであるので、数字が変わっているということでございます。

要するに、アメリカと同じ NOAEL を取っているのであれば、アメリカと同じ数字を転記すればよかった、NOAEL をワンオーダー上げようと思ったなら、それに相当する数字がなかったもので、たまたま国内のラボでやった試験であったということで、細かいデータを伺って記載をいたしました。

○ 鈴木座長

多分、小澤先生が、いぶかしがっているのは、90日の亜急性毒性試験でNOAELが0.2とか、0.3で、1年の方が0.8となってきたいるんだが、アメリカは、この0.2とか0.3というのをどういうふうに扱ったんだろうかなという疑問が背景にあって聞かれたんだろうと思っているのですが、これは今の説明、日本のデータがあって、それで見ると、ずっと上の方の3.14という話なんです。これは本当に同じ試験だったのか、何かあったような気がするんです。

○ 都築課長補佐

90日の試験のNOAELは0.2ですが、LOAELは3ですので、こういう結果が出ること自体、特段おかしいことだとは思いません。

○ 鈴木座長

外国の場合は、摂餌量のところはそんなに厳密に計算しているわけではなく、換算する形になっているから、恐らく0.2とか0.3というのが、投与量換算の0.31とか0.34になるんだろうという意味合いです。

したがって、上の用量100ppmのところは、アメリカでは恐らくLOAELに取ったんだろうという解釈です。ところが日本の場合ですと、100ppmのところまでは、影響がなかったと見ましたということなんです。そういう解釈でいいんですか。

○ 小澤専門委員

わかりました。結構です。

○ 鈴木座長

多分、部会の審査のときに、データを見て議論していると思うので、その点については問題ないだろうと思います。

吉田先生、何かありますか。

○ 吉田専門委員

先ほどの尿細管の腺腫の増加というところは、増加しているということは事実だということですが、でも、それは投与の影響かどうかはわからない。否定することも肯定することもできないという解釈でよろしいんですか。それとも、それを否定するだけの材料は今のところないということなんですか。

○ 都築課長補佐

そもそも統計学的な有意差がございませんので、多分、生データを見たとしても、それほどこだわるような所見ではないのかなと思うんです。ただ、増えていることは事実で統計学的な有意差はなくて、検体投与との影響については、証明できていない。

○ 吉田専門委員

その書き方の方がいいと思います。むしろ投与との関係は不明瞭だが統計的な有意差はないという、今、都築課長補佐がおっしゃった言い方が、私はよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

不明瞭という話がわかりにくいので、表現を工夫してもらって直しましょう。この点については、ここの NOAEL に関しては、特に問題は出てこない、表現だけだと思います。そのほかのところで問題がなければ、最後の ADI 設定のための根拠の議論に行きたいと思うんですが、先ほど都築課長補佐からの説明で御理解いただけたでしょうか。19 ページの表 8 を御覧になりながらということなんですが、2 世代繁殖試験と、ラットの 2 年間慢性毒性試験/発がん性試験というものを比較して、ラットの本来の NOAEL というのはどこに来るんだろうという話をさせていただきました。

そうすると、実際上は、繁殖試験のところは確かに低くは出ているんだけど、2 年間の慢性毒性試験のところでは、0.4 と 4.4、それから、0.72 と 7.33、4.4 と 44.2 という話のところからすると、どうも 7.33 よりは、低いところで、なおかつ 0.72 より高いところに設定されている。2 年の慢性毒性試験のところの方が、ラットの NOAEL になるんじゃないか。それを基にして、種の違いを計算してみると、どうもイヌの方が低くなるという話だったんですが、アメリカでは、詳しいことは書いてありませんが、イヌの 1 年間慢性毒性試験の方を根拠にして、NOAEL を設定しているという状況になっています。この辺のところでは、恐らく数値だけを見ていくと、ラットの 2 世代繁殖試験のところが一番低い値にはなるんですが、よく考えてみると、今、説明したような話にということなんですが、言われてみると、確かにその方が合理的かと思っているんですが、どなたか御意見をいただきたいと思います。納屋先生いかがですか。

○ 納屋専門委員

よくわかりません。特にこだわってなかったんです。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうですか。

○ 吉田専門委員

ちょっと考えさせてください。

○ 鈴木座長

何か図を書いてやってみないとわからないんです。2 世代繁殖試験のところと、2 年間慢性毒性試験のところをドーズをプロットして、LOAEL と NOAEL の話のところは、どっちが

どうなるかということを見ていくと、ラットについては、4.4でいいのかなという話になりそうなんですがね。

究極的な判断をすると0.72という数字と、イヌの0.8という数値はほとんど変わりはないと言えるので、数値的に一番低いところを取りましたという判断で、このままいっても、そう大きな問題にはならないと思っています。

多分、部会の方ではこの点について議論はしなかったんですね。

○ 都築評価課長

はい。

○ 鈴木座長

上路先生、どうですか。

○ 上路専門委員

データがあまりないというか、作物残留試験などをやっていませんから、納得いかないところもあるんですが、一応、代謝試験でメインのものもないということであればいいかなと。いわゆる暴露対象物質も、親化合物だけでいいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、どっちでもいいという話になるんですかね。国内で登録があるわけではないということも含めていろいろ考えたときに、本当にどちらの考え方もあり得ると思うので、結論が出なければ、わからないという話であれば、部会の意見を尊重したいと思うんですが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

アメリカとは判断がずれるんで一番低いNOAELのところをこの際は選んだという解釈になります。ラットの2世代繁殖試験のところの、0.72mg/kg体重/日を設定根拠として安全係数100で、ADIを0.0072mg/kg体重/日と定めたいと思います。それで、親委員会の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

では、この剤についての審議を終わりたいと思います。

その次ですが、トリルフルアニドでございます。事務局よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料7に基づきまして、トリルフルアニドの御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、トリルフルアニドは、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いる剤でございまして、2007 年 6 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

その後、今年の 5 月 20 日になりまして、追加でインポートトレランス申請がなされております。

まず最初に、2007 年 6 月 5 日に意見聴取を受けて、その後、2008 年 3 月 7 日に、確認評価第二部会で ADI が決まった後、インポートトレランス申請が届いたという順番でございます。

中身の御説明をさせていただきます。

6 ページ、トリルフルアニドは、6. のような構造を持っております。構造中にフッ素を持っている殺菌剤でございます。多くの真菌に対して殺菌作用を示します。SH 基酵素阻害剤ということでございます。今回とうがらし等への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、血中濃度推移でございますが、トリルフルアニドは投与 1 時間後に C_{max} に達して、投与 24 時間後には 100 分の 1 ないし 10 分の 1 になったということでございますので、吸収も排泄も比較的早いと申し上げてよろしいかと思えます。

消失は二相性を示すということで、消失半減期は α 相が 2～3 時間で、 β 相が 40 時間程度ということでございます。

主要な排泄経路は、尿中でございますが、5 割～8 割程度が尿を通じて排泄されております。投与 48 時間以内に 8 割くらいが尿中に排泄されるというものでございます。

(3) 胆管カニューレを施したラットの試験でございますが、胆汁中排泄は 1 割程度というところでございました。

体内分布でございますが、ラットを用いた試験が行われておりまして、 T_{max} 付近では肝臓と腎臓に分布するということがわかっております。

特に雄では甲状腺に比較的長く残留したということが見られております。

9 ページ「(5) 代謝物同定・定量試験(ラット)」が行われております。幾つか代謝物が同定されているんですが、主要な代謝経路は、トリルフルアニドの構造式を御覧いただきますと、6 ページの構造式でいきますと、N と S の間の結合です。フッ素が付いている側の S、N 結合が切れるものがメインでございまして、切れた後の構造、DMST というのが主要な代謝物でございます。そして切れた後、さまざまな酸化等を受けまして、いろんな極

性化合物になっていくというものでございます。

畜産動物を用いた試験がヤギで行われているんですか。代謝の流れはラットと同様でございまして、DMST 及びその抱合体というのができてまいります。ニワトリも同様でございまして、DMST が生成されるということです。

それから、植物体内運命試験が、りんご、ぶどう、いちご、レタスを用いて行われております。

こちらさまざまな代謝物ができていきますが、親化合物よりも多く DMST が観察されております。主要な代謝経路はトリルフルアニドからジクロロスルフェニル基、スルフェニル側鎖が離脱することによって、DMST が生成される経路と考えられております。

土壌中運命試験でございます。

比較的短期間に CO_2 にまで分解していくということがわかっております。上から 4 行目のところ、試験終了時には、 CO_2 生成量が 24.7%~40.0%、もう一つの標識化合物の方では試験開始 65 日で、64.8%~76.7%が CO_2 にまでなったということでございます。好氣的湛水土壌中運命試験でございますが、こちら速やかに親化合物がなくなって、DMST の形で緩やかに分解されていくということがわかるかと思えます。

12 ページ、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した吸着係数 K_{oc} が 2,200 ということで、土壌中の移動性は低いと考えられました。

併せて DMST についても調べられているんですが、DMST については、土壌中の移動性は中程度もしくは高いと考えられました。

水中運命試験が行われておりまして、トリルフルアニドの推定半減期は非常に短く、特にアルカリ側で短いということがわかっております。

DMST の加水分解はいずれも安定でした。

水中光分解試験なんですけど、トリルフルアニドは、光に対して安定でした。

分解物 DMST については推定半減期は 56 日でありました。

土壌残留試験が行われておりまして、推定半減期はいずれも短かった。DMST も短かったとなっております。

作物残留試験でございますが、とうがらしのデータを表 1 に掲げさせていただいております。親化合物と DMST の両方を計っているんですが、ほぼ同等というようなことが言えると思えます。

急性毒性試験の結果が、表 2 に掲げられておりまして、急性毒性は低いと申し上げて構

わないと思います。

表 3 を御覧いただきますと、さまざまな代謝物の急性毒性試験結果が掲げられておりまして、DMST についてのみ、雌の毒性が親化合物よりも強いという結果が出ております。

急性神経毒性試験でございますが、雄では検体投与による影響は見られませんでした。雌についてはさまざまな影響がここに書いてあるように認められているんですが、これは神経毒性ではなく、一般毒性の影響と考えられました。神経毒性は認められなかったとまとめしております。

それから「眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、こちらに書いてあるように、皮膚については刺激性なしというデータから重度の刺激性というデータまであり、眼刺激性については刺激性がさまざま出ている。皮膚感作性については、試験のやり方によって感作性のある可能性があるというデータから、感作性なしというデータまでさまざまであります。

90 日間亜急性毒性試験がラット、イヌ等々で行われております。

まず(1)のラットでございますが、甲状腺に関連したホルモンの影響がさまざまに出ております。

イヌの試験でございますが、こちらは雌雄とも体重増加抑制等に影響が出ております。

亜急性神経毒性試験が行われておりますが、こちらも、一般症状は見られたんですが、神経毒性は認められなかったとしております。

亜急性経皮毒性試験でございますが、皮膚に対する無毒性量は、設定できませんでした。

5 日間亜急性吸入毒性試験でございますが、眼刺激性があるような剤でございますので、吸入試験をやるとさまざまな所見が出ております。

この中で、下から 4 行目のところにアンダーラインを引かせていただきました。「胸腺の赤色域の出現」ということについて、事前に先生からどういう所見なのかということでコメントをいただきましたので、海外の評価書にございました英語の表記をそのまま括弧内に入れさせていただきました。

18 ページ、亜急性吸入毒性試験、これも刺激性のある剤ですので、さまざまな所見が出ております。

19 ページ、亜急性吸入毒性試験が行われております。

参考として書かせていただきましたが、こちらは 1970 年代に行われた古い試験でございます。1990 年代の試験が別にあるものですから、そちらの方を主に書いて、こちらは参考ということで書かせていただきました。

こちらでは肝比重量等臓器重量に影響が出たということがわかっております。

イヌの1年間慢性毒性試験が行われております。こちらは高用量群で体重増加抑制等が見られております。

イヌの試験の②でございます。

こちらは骨とか歯にフッ素濃度増加が認められております。

(3)ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございますが、こちらでも高用量では骨とか歯に影響が出ております。NOAELの設定根拠は骨の異常でございます。

ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験がもう一つ行われております。用量設定は同じでございます。60ppmという投与群を追加されております。

こちらは歯の強度の増加等が見られておりまして、21ページの上から2行目のところですが、これはフッ素沈着の増加により歯の濃度が増し磨耗しにくくなったためと考えられたということで、若干書かせていただいております。

甲状腺への影響ですが、表9に統計学的な有意差というのは、検定が恐らくされていないんだと思いますが、最高用量群で若干甲状腺ろ胞細胞の過形成、腺腫等が増えております。これはTSH濃度の上昇及び甲状腺のフィードバック機能と関連していると考えられたということ書かせていただいております。

それから、マウスの試験が行われております。22ページの表に書いてあるとおり、骨のフッ素濃度増加という影響が見られております。腫瘍性病変はございませんでした。

繁殖試験にまいりまして、まず2世代繁殖試験ですが、23ページに、1,500ppm投与群で出生後4週生存率の減少等が認められております。親動物は体重増加抑制等の影響が出られております。繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

2世代繁殖試験がもう一つ行われておりまして、こちらでも親化合物は体重増加抑制等、児動物については、生存率の低下等が見られております。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

2世代繁殖試験がもう一つ行われております。こちらは投与の用量を変えております。

親化合物については、体重増加抑制が、児動物については生存率の低下が認められております。繁殖能に対する影響は見られませんでした。

2世代繁殖試験がもう一つ行われております。

こちらは親動物につきましては、体重増加抑制、それから肝臓への影響等が、児動物については低体重等が見られております。これも繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発生毒性試験が行われております。ラットで2つウサギで1つでございます。

まずラットの方ですが、母動物では体重増加抑制、児動物では胎児重量の減少が認められた。催奇形性は認められておりません。

②の試験は、母動物で体重増加抑制が見られているんですが、児動物では検体投与への影響は見られませんでした。

発生毒性試験、ウサギの方でございますが、母動物では体重減少等が、胎児では胎児死亡率の増加等が見られております。

結論といたしましては、26ページに書いてあるとおり、母動物に毒性が発現しない用量では催奇形性は認められなかったとしております。

遺伝毒性試験でございますが、一部陽性の試験が見られているんですが、*in vivo*の試験等で陰性だということから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

以上を踏まえまして「III. 食品健康影響評価」でございますが、部会的时候にはなかった表現として、28ページの中ほど「トリルフルアニド及びDMSTを分析対象化合物としたとうがらしにおける作物残留試験の結果」がここに書いてあります。

それから、各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトリルフルアニド及びDMSTとしております。

水酸化体、ヒドロキシメチル体も部会の段階では加えてはということがあったのですが、毒性試験等の結果も踏まえて、ここは削除すべきという意見をいただきました。

最終的なADI設定根拠ですが、少しややこしいんですが、一番低いNOAELは、表15を御覧いただきますと、ラットの2年間慢性毒性試験/発がん性試験併合試験で見られました3.6という数字でございます。

一方、イヌの試験を御覧いただきますと、33ページまでいきますが、イヌの1年間慢性毒性試験では、雌においてNOAELが取れておりません。すなわち、5 mg/kg 体重/日投与群において毒性が観察されました。このときに見られた影響を見ますと、本試験における雌の無毒性量は、最小毒性である5 mg/kg 体重/日にごく近い値であると考えられたとしております。要するに、骨におけるフッ素濃度の増加があったんですが、NOAELは5mgに近いだろうということで、ラットのNOAELを使って、3.6mg/kg 体重/日をADIの設定根拠にすれば、イヌにおける安全性も保証できるものと考えられたということで、ADIは3.6mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数100で除しました0.036mg/kg 体重/日と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これは国内での登録はないですね。

○ 都築課長補佐

ございません。

○ 鈴木座長

今回は、若干、とうがらし等のインポートトレランス申請があって、データもその辺で出てきたということでございます。

最初に、上路先生、その辺りの作残の試験等々についていかがですか。

○ 上路専門委員

作物残留試験の結果から見て、DMST と言うんですか、代謝物をやっていますが、そのほかにも部会の方では、それ以外の代謝物も暴露対象とするようにという提案があったようですが、2位と3位の水酸化体、あるいはヒドロキシメチル体というのは、どんどん無毒性化の方へ進んでいくものだと思いますし、それほど大きな問題ではないと思いますので、残留試験の結果から見ても、代謝の実験から見ても、評価対象物質はここに記載された通りでよいと判断します。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。DMSTも動物の代謝で出てくるんですが、急性毒性が雌で低くなるかなというところもあるので、入れておいてもいいのかなという感じですね。その点は特に問題はないということになるかと思います。

17ページの、胸腺の赤色域というところが、何なんだろうということで、評価書では「red areas found in the thymus」という形の表現だったんですが、これについて、吉田先生、何か追加することがありますか。

○ 吉田専門委員

これだけではよくわからないのですが、胸腺は解剖時に出血等などが認められることがあります。今回は、死亡例で採血等もしておりませんので、血も受け止めやすくなっているのかなと思っております。頻度が高かったのしょうから、原因などはわかりません。マクロの所見ですが、このまま記載するというので、よろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

特に御意見がなければ、客観的な事実は事実として書いておくだけでよいのではないかと考えております。

よろしければ、更に話を進めていきます。

書きぶりが変わったところ、若干、解説が必要なところがあれば御指摘をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

19 ページの、表 7 の一番下「肺上皮変化」という所見が書いてありますが、これはよく意味がわからないんです。

○ 鈴木座長

これは吸入毒性の話で、実際上はこの試験では NOAEL が取れていない話なんです、実際にこの肺上皮の変化というのは、何物かよくわからない。change と書いてあるだけのことらしいんですが、気にはなりますが、実質的にほかのところで、それなりの影響が見られている用量なんです。

○ 廣瀬委員

それはそうなんですが、こういうのが書いてあると、意味がわからないから非常に気になるんです。

○ 鈴木座長

それは全くその通りだと思います。ただ、資料が具体的に手に入らない部分もあるんです。

○ 廣瀬委員

オリジナルの所見というのはわかるんですね。オリジナルにはどういうふうに書いてあるのかというのはわかるんですね。

○ 都築課長補佐

change と書いてあるんです。柳井先生から、肺胞上皮の変性かというふうに聞かれたんですが、変性ならば degeneration とか別の表現を使うと思うんです。

○ 廣瀬委員

肺胞上皮ですか。

○ 都築課長補佐

肺胞ではなく、肺の上皮だったと思います。事務局は単純に直訳しております。

○ 廣瀬委員

では、仕方がないですね。

○ 吉田専門委員

廣瀬先生、肺上皮の変化とした方が、肺上皮変化という、何か一つ用語のように聞こ

えてしまいますので、肺上皮の変化とするかですね。あまり変わりませんか。

○ 鈴木座長

この用量以上のところで共通して見られている話でもあるので、薬物の吸入によって起きた変化なんだろうけれども、何ともはっきりわからない。これは消化不良といいますか。御不満はよくわかるんですが、それ以上は仕方がないということで御勘弁いただきたいなと思います。

納屋先生、繁殖毒性のところはいいですか。結構たくさんやってあって、ややこしいんですね。

○ 納屋専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

おそらく用量を並べてみると、全体で見えてくるんだと思います。

それでは「食品健康影響評価」のところに行きますが、書きぶりが変わったところの話で、分析対象化合物とした DMST を含めての結果というのは、これらは問題ございませんね。

○ 上路専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

次に、暴露評価対象物質を、トリルフルアニドと DMST にするというので、これについても先ほど上路先生より説明があったとおり、2 位、3 位の水酸化体と、4 位のヒドロキシルメチル化体についてはなくてもいいだろうという話になります。

次はややこしいんですが、ラットの 2 年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験での 3.6 が一番小さいんですが、イヌの雌の 1 年間の慢性毒性試験のところで NOAEL が取れていない。恐らく 5mg のところに影響が出たんだが、状況から考えると 5mg に極めて近いところに NOAEL がありそうだと考えられるというので、ラットの 3.6 を用いれば、イヌの 5mg より低い値であるし、安全性から見ても問題なかろうという議論をしたということなんですが、どなたかこれについて、ありませんか。

○ 吉田専門委員

確認評価第二部会に私出席しておりますけれども、ラットの 2 年間で、この剤にフッ素が付いているために、骨の中のフッ化濃度が上がるのですが、これは本当に毒性かどうかというのが、そのときに議論になったと思います。

○ 鈴木座長

多分共通する変化として見ましょうということで、その辺のところがラットでも見られているし、影響がない用量が 3.6 だから、イヌの話も 5 のところで見られている影響も比較的軽微な影響なので 5mg に近いところとして考えると、3.6 というのは妥当かなという議論だったような気がします。もし、そういう形の書きぶりであれば、ラットの 2 年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験を設定根拠として、NOAEL3.6mg/kg 体重/日、安全係数 100 で除して、ADI が 0.036 という形になると思います。

○ 廣瀬委員

NOAEL はそれでいいと思うんですが、1 年間のイヌの慢性毒性試験の 2 番目の試験で、歯のフッ素濃度増加というのは、実際にフッ素濃度を測定しているんですか。そしてその濃度の増加が、かなりコントロールに近いというか、そういう程度だということですね。わかりました。

○ 鈴木座長

記憶では、これは計っていたと思います。

○ 小泉委員

フッ素の問題なんですが、産業現場でもフッ素に暴露された人で、骨硬化症が起きるので、それは毒性と見た方がいいと思います。

○ 鈴木座長

骨あるいは歯のところに、沈着を起こして非常に固くなるというのは、割と種を超えて見られる変化だと思います。この試験は実際に計っていたと思います。廣瀬先生、それでよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

ほかに御異論がなければ、この形で食品安全委員会の方で報告したいと思います。

先ほどまでのところで確認し忘れていたんですが、若干、修正がある部分がございます。事務局に直してもらいますが、確認については私に一任させてもらってよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、トリルフルアニドについても審議が終わったという形にさせていただこうと思います。少し休みますか。

○ 都築課長補佐

是非。

○ 鈴木座長

一気呵成にやってきたんですが、では、4時5分ぐらいからスタートする形にいたしましょう。

(休憩)

○ 鈴木座長

では、ちょうど5分になりましたので、審議を再開したいと思います。

フェンブコナゾールをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料8と資料2に基づきまして御説明させていただきます。

フェンブコナゾールは、過去に一度うちで審議をやった剤でございまして、今回、適用拡大申請がなされたものでございます。

3ページを開いていただきますと、第1版関係、第2版関係ということでまとめさせていただいておりますとおり、今回は、てんさいへの適用拡大申請に基づく審議でございます。

中身については、ほとんど変えていないんですけれども、13ページを御覧いただきますと、作物残留試験がございまして、てんさいを含めた形で推定摂取量を計算しております。これもADIの範囲内に十分に入っておりますので問題ないかと思います。

17ページに委員の方から修文をいただいております。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、最高用量群において見られた甲状腺ろ胞細胞への影響のところなんですけれども、発生頻度が有意に増加したけれども、背景データの範囲内であったということについて、背景データの範囲内であったと書かなくてもいいんじゃないかということ、これはマウスについても同様の御指摘をいただいております。肝細胞に見られた腫瘍について、背景データの範囲内であるということで書いたんですけれども、このところも削除してはどうかという御意見をいただいております。

変えたところについては、あとは最後の25ページ、26ページの表15の中で、先ほど申し上げましたラット、マウスの該当部分で見られた腫瘍というのを括弧書きで追記しております。

ただ、いずれにいたしましても、ADIについては変わっておりませんで、0.03mg/kg 体重

/日を ADI ということで提案させていただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。前に既に評価されていて、てんさいに対しての適用拡大で上がってきた経緯があります。

修正部分というのもそうたくさんはありません。13 ページのてんさいのところの推定摂取量、これについては、上路先生、問題ないですね。

○ 上路専門委員

問題ありません。

○ 鈴木座長

書きぶりの問題として、17 ページ、18 ページのところで、ラットとマウスの話で、甲状腺とろ胞細胞腺腫及びがんの発生頻度について、背景データ内という表現を削除しましょうという話があって、これについて、吉田先生、何かございますか。

○ 吉田専門委員

これは変化としてとっているわけですから、削除した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

論理矛盾を来しそうであると。問題はなさそうです。

そうすると、適合修正の最終的な表のところ、25 ページのところに、800ppm あるいは 1,300ppm で甲状腺ろ胞上皮あるいはマウスの方は肝細胞腫瘍という形で追加します。これも問題ありませんね。

それから、腫瘍は出るものの閾値が設定できますという話のところも、基本的には変わっていないということで、ADI については、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の NOAEL3.03mg/kg 体重/日を用いて、安全係数 100 として 0.03mg/kg 体重/日という形になるということで問題はないと思いますが、御意見はございますでしょうか。ないですね。大丈夫ですね。1 回通っているということもありますから、この形で食品安全委員会の方に上げさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

引き続きまして、フロニカミドをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 9 に基づきまして御説明させていただきます。併せて資料 2 も御覧ください。

フロニカミドも過去に一度食品安全委員会で評価をしたことのある剤でございまして、3

ページを開いていただきますと、第2版関係のところ、今回の適用拡大申請は、すいか、ぶどう等への適用拡大に基づく評価でございます。

併せて、ホップへのインポートトレランス申請というのも来ておりまして、その点も踏まえて、7ページ一番下のところ、今回は適用拡大申請、すいか、ぶどう等及びインポートトレランス申請(ホップ)がなされているということで書かせていただいております。

中身の記述なんですけれども、11ページのところで上路先生から御指摘をいただいております。

上から6行目の「放射能は粃殻から最も多く検出された。玄麦中の放射能は粃殻の14～16%であり」というところが、表6のところから算出しようとしてもうまくできない。数字の整合性をしっかりとってくれということで、これは後ほどしっかり確認して対応したいと思います。

13ページ、今回新たに申請者から好氣的湛水土壌中運命試験のデータが提出されておりますので、この点、書き加えさせていただきます。

結果といたしましては、概要は好氣的土壌中運命試験と同様でございます、主要分解物はE、Fというものであった。湛水土壌中の推定半減期は、36.3日というデータでございます。

15ページ、土壌残留試験でございますが、ここもアンダーラインを引いたところ、水田状態での容器内試験と圃場試験のデータが追加されておりまして、いずれも半減期は短いというようなデータでございます。ここの部分が追加になってございます。

それから、作物残留試験でございますが、ホップの作物残留試験データ、それから、今回申請のあった適用拡大申請されている作物、ナス、れんこん、メロン、ミニトマト、ぶどう、すいか、ねぎ、キャベツ、はくさい、すもも及びネクタリンといったようなものが申請されているということを踏まえて記述を修正しております。

推定摂取量の試算でございますが、表10に書いてあるとおりでございます。後ほどお示しするADIが、体重1kg当たり73 μ gですので、これに比べて十分低いということが言えるかと思います。

毒性部分では、特段修正はいただいていたかと思いますが、食品健康影響評価のところ、ADIは0.073mg/kg体重/日という従来どおりの数字をそのままお示しさせていただきます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。適用拡大とホップのインポートトレランスということで、若干の追加データが出てきているということでありました。

11 ページの上路先生からの御指摘のところは、修正の上ということでございますが、上路先生も、それでよろしいですね。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

あと、土壌代謝のところ、好氣的湛水土壌中運命だとか、土壌残留のところも水田の話だとか出てきているようですが、これは。

○ 上路専門委員

問題ございません。次のところなんですけれども、よろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

はい。

○ 上路専門委員

作物残留試験のところ、C、D、E の分析対象化合物として得たデータが、C、E だけなんですかね。

○ 鈴木座長

代謝物 C と E を分析対象化合物としたということ。

○ 上路専門委員

ホップだけが C、D、E で分析しているんですね。

○ 鈴木座長

そうですね。

○ 上路専門委員

ほかのものは C、E だけが分析対象にしているんですね。

○ 鈴木座長

そうです。

○ 上路専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

ちょっとややこしいみたいなんですけれども、結局、規制の対象にするのは。

○ 上路専門委員

CとEまでですね。

○ 鈴木座長

はい。それで、特にその点でも問題はないということでしょうか。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうであれば、毒性の方には追加のデータはございませんので、従前の ADI がそのままで行くのではないかと思います。毒性の先生方、何かお気づきの点はございますか。ないですね。

そうであれば、34 ページのところにありますように、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、無毒性量 7.32mg/kg 体重/日で安全係数を 100 として ADI は 0.073mg/kg 体重/日、これを食品安全委員会の方に報告したいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、次の剤、プロポキシカルバゾンの話に移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 10 に基づきまして御説明させていただきます。併せて資料 2 も御覧ください。

まず、資料 10 の 3 ページ、プロポキシカルバゾンも国内登録はございません。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、2007 年 1 月 12 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 10 回確認評価第二部会において ADI が決定しております。

6 ページ、プロポキシカルバゾンは 6 に掲げているような構造式を持っております。除草剤でございます。いわゆるスルホニルウレア系と言われるような剤でございます。後ほど出てくる代謝物 A というのが、右下の方にございますプロポキシル基の真ん中の C のところに水酸基が導入されたような形のものでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。動物体内運命試験でございます。

まず、ラットを用いた試験ですが、御覧いただきますと、中ほどにございます血漿中の最高濃度 T_{max} は、低用量群では 0.033 時間、高用量群でも 0.81 時間ということで、非常に吸収が早いということが言えると思います。

それから、全身オートラジオグラフィの結果、生物濃縮ですとか、組織の蓄積は認められなかったとしております。血漿からの消失は二相性で急速であるということで、 α 相が 1.1 時間、 β 相が 11 時間であったということでございます。

それから、投与された親化合物のほとんどが未変化のまま、尿及び糞に排泄されるということでございまして、メジャーな代謝物は特になかったということなのですが、下の方を書いてあります小麦における主要代謝物である A は、尿及び糞中に認められなかったと書いております。

それから、畜産動物を用いた試験でございます。

ヤギにおけるプロポキシカルバゾンナトリウムの推定代謝経路は、フェニルスルホニルウレア側鎖の開裂によって D、G が生成するようなものでございました。

それから、主に D、G のほか、F 等が見られたんですけども、それらはタンパク質の抱合を受けて、主に肝臓それから腎臓にも少量認められました。

ニワトリでございますが、ニワトリではプロポキシ基の水酸化によって A が生成することが書いてあります。それ以外はヤギとほぼ同様の結果でございまして、G、F、それから D 等が観察されております。

それから、ウシを用いた試験が③で行われております。結果といたしましては、乳汁に若干の移行があるという結果、それから経口投与を連続して続けると、乳汁中の濃度が投与 4 日でプラトーになるということで、特にホエーですとか、クリームに濃縮されることはないという結果も併せて見られております。

それから、植物体内運命試験が行われております。この結果なんですが、プロポキシ側鎖の水酸化による A の生成というのが主に認められております。

続いて、A が加水分解されて C、それから G を経て E になるというような結果が出ております。

また、親化合物の脱メチル化による B の生成も考えられました。また、B というのは、ラット等では検出されておりません。

続いて、環境中運命試験が 10 ページにございます。

まず、土壌中半減期でございますが、プロポキシカルバゾンナトリウムの推定半減期の平均は 60 日でございました。ただ、圃場試験の結果、推定半減期は 9 日でございました。

土壌吸着試験なんですけれども、有機炭素含有率によって補正された吸着係数が 28.8 ということで、低い数字ですので、移行性は高いと思われます。

水中光分解試験でございますが、25℃における推定半減期は 30 日でございました。

急性毒性試験まで飛びまして「8. 急性毒性試験」なんですけども、LD50 は 5,000mg 超ということでございまして、急性毒性が弱いということが言えるかと思えます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」なんですけれども、すべて陰性でござい

ざいました。

続いて、亜急性毒性試験にまいります。ラットの試験でございますが、20,000ppm 投与群で胃の炎症が認められました。

それから、マウスの試験では、高用量群で体重低下ですとか、体重増加抑制等が認められました。

慢性毒性に移りまして、1年間のイヌの慢性毒性試験では、いずれの投与群でも毒性所見は認められませんでした。

ラットでございますけれども、10,000ppm 投与群で腎臓の組織学的な変化、さまざまなものが認められました。

これは、アメリカの評価書を見ますと、慢性腎症をこの剤が促進したように見えるんですけれども、明確に腎臓がターゲットオーガンであると書いております。

(3)の2年間の発がん性試験、マウスを用いた試験でございます。最高用量群では、食餌効率の低下を伴う体重増加抑制が見られました。発がん性は認められておりません。

それから、生殖発生毒性試験に移りまして、2世代繁殖試験では、高用量群で着床後、胚損失の増加、それから生存同腹児数の減少が認められております。

繁殖能については、雄では影響がなかったんですが、雌では16,000ppm 投与群で発情休止期、発情後期の延長が認められました。

繁殖能に対する影響、NOAELは4,000ppmと考えられております。雄については、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発生毒性試験がラットとウサギで行われております。まず、ラットの方の毒性所見は、母動物、胎児ともに認められませんでした。催奇形性はございません。

ウサギにつきましては、母動物では、胃腸管の毒性等が認められております。

胎児につきましては、低体重、着床前、着床後胚損失の増加が認められております。

遺伝毒性試験でございますけれども、いずれも陰性でございますして、プロポキシカルバゾンに遺伝毒性はないものと考えられました。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価、14ページにまとめさせていただいております。各種試験からプロポキシカルバゾンナトリウム塩投与による影響は、主に胃腸管それから腎臓に認められました。発がん性等は認められておりません。

それから、暴露評価対象化合物でございますけれども、親化合物及び代謝物Aということで設定しております。

最も低いNOAELなんですけれども、部会の段階では、2年間の慢性毒性/発がん性併合試

験の NOAEL 43mg/kg 体重/日というのを採用していたんですが、専門委員からラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が用量設定それぞれの開き方が大きいので、アメリカのように 2 世代繁殖試験のデータをとって設定してもいいかもしれませんという提案をいただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。最後のところは、ちょっと説明が必要になってくるんだと思います。

全体を通じて、御意見がございましたら、まず、伺いたいと思います。いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 小澤専門委員

さっきの代謝のところの御説明で、9 ページのヤギの一番上のところですが、4 行目、タンパク質抱合というのはどういう意味なんですか。これは直訳ですか、プロテインコンジュレーションなんていう言葉に原文はなっているんですか。

○ 都築課長補佐

ちょっと記憶にないですね。

○ 鈴木座長

変ですね。

○ 小澤専門委員

変だと思います。

○ 都築課長補佐

ちょっと確認させていただきます。

○ 小澤専門委員

確認してください。

○ 鈴木座長

これは、後ほどまた修正がきっと出てくるだろうと思います。

○ 小澤専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

それでは、先に行きますが、ほかにはございませんか。

これも国内に登録があるわけではないので、データは大分不十分なところがあるんですけども、植物代謝、土壌、その他のところの関連では上路先生、いかがですか。

○ 上路専門委員

データがあまりないので何とも言えないんですけども、主要代謝経路が水酸化の A の生成と考えられるとあって、どの程度できてくるのかとか、残留するのかというのが全くないのに、最後の方の暴露評価対象物質が代謝物 A まで入れているというのに、ちょっと引っかかるところがあるんですけども、何も量が多くなければ、代謝物 A も入れる必要はないわけですし、少し気になります。それだけです。

○ 鈴木座長

これは、多分アメリカの方で、そういうふうになっているからということなんでしょうけれども、確かにデータが足りないので判断が難しいんですけども、やむを得ないと言えば、やむを得ないですね。

毒性との関連のところでは、どうでしょうか。大丈夫ですか。都築さん、どなたから、2 年慢性毒性のところでは腎臓の組織学的変化というものについて、何か御意見があったんではなかったんではないですか。違いましたか。勘違いですかね。基本的には、10,000ppm 以上でという、2 段落目のところに、非常にたくさんの所見が出てきているので、恐らくこの辺りは加齢性の変化も含めた慢性腎症の話を言っているんだろうとは思うんですけども。

○ 都築課長補佐

これは、特に幹事会に向けた部分では御議論ございませんでした。部会の議論の中で、これは慢性腎症というか、自然発生みたいな症状も含まれるように思うんですがというところについて、山手先生から、これはアメリカの評価書を見てもターゲットオーガンが腎臓と書いてあるし、投与によって発生量も有意に増えているので、ここは投与の影響と見た方がいいだろうという御意見をいただいております。

○ 鈴木座長

そうでしたね。そうすると、ここでそういう書き方になっているという話で、特に問題はないのかなと思いますが、吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

書かれた所見はすべて慢性腎症に関わる所見ですので、これでよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。繁殖試験のところの書きぶりは、こんな具合でよろしいです

か。一応、雌で一番高用量のところ、発情休止あるいは発情後期の延長があるということから、繁殖能について雌で 4,000ppm が NOAEL という形になっております。

食品健康影響評価の方に移りたいと思います。大筋こんな形で来たんですが、ラットの 2 年慢性毒性/発がん性併合試験の用量段階の問題と比較すると、もしかすると、2 世代の繁殖試験での NOAEL を ADI 設定の根拠に使った方がいいのではないかという意見がございます。

都築さん、もう一遍詳しくその説明をしてもらえますか。

○ 都築課長補佐

まず、それぞれの用量を御覧いただきたいんですけども、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験、15 ページのところ、御覧いただきますと、NOAEL が 43mg/kg 体重/日なんですが、その上、実際に毒性が確認された用量が 459mg/kg 体重/日でございます。

実験的にとらえられた NOAEL が 43 なんですが、本当にこの剤によって影響がないと考えられる真の NOAEL は、実験的にとらえられた NOAEL と LOAEL の間にあるだろうということで、43 以上 459 未満のところ、本当に NOAEL はあるんだろうと、まず、考えます。

それから、2 世代繁殖試験の方を御覧いただきますと、実験的にとらえられている NOAEL が一番低いもので 74.8 でございます。その上の用量が 297 でございますので、この実験について真の NOAEL は 74.8 以上 297 未満にあるだろう。

この 2 年間の試験と 2 世代繁殖試験を比べますと、2 年間の方が ADI の根拠になるような NOAEL を示す範囲が広いんです。43 以上 459 未満。

2 世代繁殖試験の方がより狭い範囲を示していて、恐らく 2 世代繁殖試験の方がより真の NOAEL に近い NOAEL を与えているのではないかと考えれば、こちらを ADI 設定根拠にしてもいいのではないかと、こういう御指摘かと思います。

○ 鈴木座長

御理解いただけたでしょうか。それで考えると、どの値をとればいいことになるのか。

ここでは、とりあえず、2 世代繁殖試験の 74.8 という NOAEL と LOAEL の 297 の範囲内ということで、74.8 というのを ADI 設定の根拠の NOAEL にしているんですけども、ここで 4 つデータが出てきていて、P 世代の雌 F1 の雄、雌、それぞれいろいろあるんですけども、今の、これは先に雄だけを見るのか、雄だけにしても、どっちも同じぐらいか。

○ 都築課長補佐

いや、ここは雄親を見るべきだと思います。出ている所見が一般毒性です。

○ 鈴木座長

そういうことか、繁殖に影響はない。雌について繁殖のところで4,000というのがあるので、納屋先生、その辺解説していただけますか。74.8、92.7、79.6、104という繁殖世代のところのそれぞれの世代あるいは性に関するNOAELのうち、最も適切なのが74.8であるというところに落ち着くらしいんですが、その辺りどう考えればいいのか、ちょっと解説してもらえますか。

○ 納屋専門委員

これも飼料添加で投与していますので、結局は摂取量から出しているんです。P雄だと74.8mg/kg体重というのがNOELに相当するという計算値です。

同じように、ラットの発がん性試験の1,000ppmのところから出してくると、43mg/kg体重ということになって、都築さんの説明のように、慢性毒性試験の方は、その上は公比が10倍だから広い。こっちは4倍だからもっと狭くて、実験から言うと、得られた無毒性量はこちらの方がよりたしかではないかという御提案だと思いますが、全くごもっともなんです。ごもっともなんです、どっちをとっても、同じ1,000ppmを食ったわけだという思いしかなくて、私は特に43mg/kgを積極的に否定する根拠にはならないかなという気もしました。

すみません、きちんとした説明にならなくて。

○ 鈴木座長

いえ、悩ましいんです。実際は2年間慢性毒性/発がん性のところで、1,000ppmで2世代の繁殖試験で1,000ppmで、実際の体重当たりの検体摂取量というのが、2年間の方が低くなって、2世代の方が高くなるというのは、これはある意味ではマジックでして、飼育期間が長くなっているものだから、全部体重の話にしてやっていると、平均で取ると、長期間のものの方が平均的には低くなっていますという話なんです。

2世代繁殖試験のところでは、2年間は飼っていないので、その間の体重当たりの話にすると、どうしても高く出ますよと、それだけのことだと思います。

それからすると、真のNOAELという論議が、本当に今の間のところに来るからという話だけで済むのかということもあって、それを考えると、もしかしたら、長期間の話のところの方がいいんじゃないかという話にもなるかもしれない。

どうしますか。一応、米国では繁殖のところを取っているようなんですけれども、ここは確かにどちらでもいいよというところから考えると、低めに出てきている量を取っておくというのも1つの見識かもしれないと思いますね。

小澤先生、何かございますか。

○ 小澤専門委員

ちょっと参考のために、米国の評価書で 74.8 を NOAEL に取っているという何か根拠を述べているかどうか。なければ、特に、私も低い方を取るという見識でいいのではないかと思います、せっかくの機会ですので。

○ 鈴木座長

もしかして、あまり細かい根拠は書いていないかもしれないんですが、基本的には、今、補佐が説明したような形で決められているんだと思います。考えてみれば、実質的には食物というか、餌に混ぜて投与して、1,000ppm が NOAEL であるという点では、基本的に同じだという話になりますから、その辺、長期間飼ったときの摂食量と体重の変化の関係のある意味では数字のマジックにすぎない。

○ 小澤専門委員

いや、ここでそんなに時間をかけて補佐に探していただくことでもないので、後であればということで結構だと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、ここはトータルとして低い方でいこうという形の話でまとまったと考えてよろしいですね。そうすると、修正なしの形になりまして、ラットの 2 年間慢性毒性のところの NOAEL 43mg/kg 体重/日、これを ADI 設定の根拠といたしまして、安全係数 100、それで 0.43mg/kg 体重/日、これを食品安全委員会の方に上げたいと思います。

若干の修正等々が出てくるとは思います、それについては、座長に一任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。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、引き続いて、今日の最後の剤になりますが、メタフルミゾンに行きたいと思います。説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、メタフルミゾンについて御説明させていただきます。資料 11 と資料 2 も併せて御覧ください。

メタフルミゾンは、新規の農薬登録申請がされている剤でございます。3 ページに審議の経緯が書いてありまして、2006 年 2 月 27 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされています。登録申請されている作物ははくさいとキャベツでございます。農薬専門調査会で二度の審議を経まして、第 15 回農薬専門調査会確認評価第一部会で ADI が設定されてお

ります。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

6 ページ、メタフルミゾン は 6. のような構造をしております。2 つの異性体が混合されたものでございまして、主に E 異性体が含まれた検体が製剤に使われております。

それで、作用メカニズムなんですけれども、ナトリウムイオンチャンネルに作用することによって、神経の情報伝達を阻害すると考えられております。

8 ページ、まず、動物体内運命試験でございますが、表 1 を御覧いただきますと、 T_{max} は 10 時間から長いもので 48 時間までございます。半減期がものによって非常に長いというのがお気づきいただけるかと思うんですが、400 時間ということでございます。

この理由なんですけれども、このページの中ほどに書いてございますが、血球成分と吸着あるいは結合した結果、血液中から抜けていくのが遅くなるというようなことがメカニズムとして考えられております。

それから、排泄でございますけれども、9 ページ、表 2 を御覧いただきますと、糞中からの排泄がメインであるということがおわかりいただけるかと思います。

それから、胆汁中排泄が調べられているんですが、胆汁中にはあまり移っていない。要するに、親化合物はほとんど体内に入らずに、糞中に素通りしていくというのが多いということがわかっております。

それから、体内分布でございます。表 4 を御覧いただきますと、低用量群、 T_{max} 付近では消化管、脂肪、肝臓等への分布が多い。それから、最終飼料採取時間では脂肪中、それから赤血球、肝臓等に分布しているということがおわかりいただけるかと思います。高用量投与群でもおおむね類似の傾向でございました。

代謝物の同定、定量でございますけれども、糞中における主要成分は親化合物でございまして、総残留放射能の 92% 以上を占めました。尿中からは親化合物は検出されていませんで、I とか L といったようなものが検出されております。

胆汁中からは I、それから Q、S、T といったようなものが検出されております。

以上、12 ページの表の下のところに書いてあるんですが、メタフルミゾンはラットに投与されますと、そのほとんどは未変化体として糞中に排泄されるということがわかりました。

主要な代謝経路は、1-ヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解によって、パラトリフルオロメトキシアニリン E 及びフェナシルベンゾニトリル誘導体 D、こういったものが生成していく過程等々であると考えられました。

反復投与後の試験が書いてあるんですが、こちらでも糞中の代謝がメインであること、それから分布も脂肪に多くなるということ。それから肝臓、赤血球等に見られるということ、ほぼ類似の結果が得られております。

それから、植物体内運命試験がキャベツ、トマト、ワタを用いて行われております。

まず、キャベツの試験なんですけれども、親化合物のほか、主要代謝物として D といったようなものが検出されております。

それから、トマトの試験なんですけれども、トマトの試験でも親化合物のほか、E と Z の異性化が生じるということで、これはキャベツのところで説明し忘れましたが、E、Z の異性化が若干起こっていくということでございます。トマトについても、そのような傾向が見られております。それから、主要代謝物として D というものが検出されております。

ワタについても、E と Z の異性化が起きて、親化合物とそれ以外に D、F、C、E といったようなものが検出されております。

以上の結果、16 ページのところに結果の総括が書いてあるんですけれども、植物体内におけるメタフルミゾンの主要代謝経路は E 体から Z 体への異性化、それからヒドラジンカルボキサミド部分の加水分解による D の生成、それから水酸化を受けて G ができる生成。それから、これに続く閉環によって C、それから加水分解による F の生成であると考えられました。

続いて、環境中運命でございますけれども、まず、好氣的土壤中運命試験でございますが、メタフルミゾンの推定半減期は、186～209 日ということで、半減期は長いということがわかっております。

それから、土壌吸着試験でございますが、土壌吸着係数、有機炭素含有率によって補正した吸着係数が 10,200～52,200 という非常に大きい数字でございまして、地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられました。

それから、水中運命でございますが、まず、加水分解試験でございまして、pH4、5、7、9 で試験を行いましたところ、酸性側で分解が早いんですけれども、pH4 で 6 日～7 日、pH 9 になりますと、218～249 と半減期が長くなっております。

それから、水中光分解試験でございますが、蒸留水、自然水中ともに速やかに分解するということがわかっております。

結果は、18 ページの上の方に書いてあるとおり、3 日ないし 7 日程度で分解していくと考えられております。

それから、土壌残留試験が行われておりまして、親化合物では 51 日～119 日、メタフルミゾンプラス分解物 C を加えましても、180 日を下回っているということでございます。

作物残留試験が親化合物それから代謝物 C、代謝物 D を含めて行われております。御覧のように、親化合物 E 体、Z 体がほぼ同量検出されておりまして、代謝物 C は定量限界未満のところが多いんですけども、代謝物 D が若干検出されているといったような結果になっております。

以上を踏まえまして、メタフルミゾン及び代謝物 D を暴露評価対象化合物として推定摂取量の試算を行いました。表 10 にまとめておりでございます。これは、後ほどお示しいただく ADI に比べて十分低い数字になっております。

「7. 後作物残留試験」が行われておりますが、すべて定量限界未満であって、後作物への影響は問題ないと言って構わないと思います。

一般薬理試験が行われておりますが、最高用量においても、ほとんどの試験で投与による影響がないということでございます。神経毒性のある剤なのに、神経毒性というのは、虫にとっての作用点が神経への影響なんですけど、一般薬理でほとんど影響が出ておりません。

21 ページ、急性毒性試験が行われておりまして、こちらでも急性毒性はかなり低いと申し上げてよろしいかと思います。

Z 異性体、それから代謝物 C についても試験が行われておりますが、こちらでも毒性は問題ございません。

眼・皮膚に対する刺激性、それから皮膚感作性でございますが、眼の刺激性はない、または軽度の刺激性が認められたという以外は、皮膚への影響はございませんでした。

22 ページ、亜急性毒性試験でございます。（1）28 日間亜急性毒性試験でございます。まず、これは予備試験なんですけれども、部会の段階では普通に書いていたんですけれども、一部の先生から、この試験の位置づけがよくわからないのではっきりさせてくださいと言われたので、参考データという位置づけにさせていただきました。

それから、ラットの 90 日間亜急性毒性試験が行われております。

これは、雄の高用量群で血液への影響、雌も MCV 等への影響が出ております。

それから、イヌを用いた 90 日の試験ということで、（3）と書いてあるんですけども、実際には、イヌの 1 年間慢性毒性試験の 90 日時点で採血をしたのと、全身状態を測定して、このような表にまとめたものでございます。

それから、（4）が Z 異性体を用いた試験でございますが、結果が表 17 に書いてありま

すとおりの影響が出ているということでございます。

親化合物に比べると、随分毒性は弱いと言って構わないと思います。親化合物というか、E 体に比べてです。

(5) が代謝物 C を用いた試験でございまして、25 ページのところで、結果は表 18 にまとめているとおりでございまして、親化合物に比べて毒性は低いと言って構わないと思うんですが、アンダーラインを引いて、200mg/kg 体重/日以下の投与群の発生頻度は同試験施設で云々と書いてあるんですけれども、要するに、甲状腺のび慢性ろ胞上皮細胞の肥大、この所見が用量相関的に 200mg 投与群でも増加しているように、対照群に比べて多かったんですけれども、200mg のところは、背景データと同等であったと、1,000mg にいきますと、背景データよりも多かったということで、1,000mg のところから毒性ととりたいということを書いているものでございます。

慢性毒性試験にまいりまして、イヌの慢性毒性試験でございしますが、結果が表 19 にあるとおり、高用量群では、大分全身状態が悪くなって、最終的にはと殺をしております。

中間用量のところでは、血液系への影響、それから腎臓等への影響が見られております。それから、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験でございしますが、表 20 を御覧いただきますと、雄では肝臓への影響、雌では血液への影響等が見られております。発がん性は認められませんでした。

マウスを用いた試験でございしますが、こちらでも血液への影響が見られましたが、発がん性は認められておりません。

続いて、生殖発生毒性試験でございしますが、まず、2 世代繁殖試験が行われておりまして、結果が表 22 にございまして、親動物で雌の方では全身状態の悪化、それから児動物につきましては、生存率の減少等が認められております。

以上の結果、親動物、児動物の無毒性量は 20mg/kg 体重/日であると考えられました。

それから、発生毒性試験がラットとウサギで行われております。母動物では体重増加抑制等の影響、それから胎児において、変形、変異が観察されたが、発生頻度が非常に低いということで、自然発生と考えられました。催奇形性は認められないとしております。

ウサギの発生毒性試験でございします。母動物で流産等が認められております。

それから、児動物の方の影響でございしますけれども、高用量群で平均体重が有意差はないものの対照群より低下したということが書いてあります。

以上、本試験で母動物では 300mg で影響が見られたので、無毒性量は母動物、胎児ともに 100mg と考えられました。催奇形性は認められなかったとしております。

遺伝毒性試験でございますが、一部陽性が出ているんですけれども、*in vivo*の試験で陰性が認められているということを踏まえまして、メタフルミゾンでは生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたということで、御結論いただいております。

以上を踏まえまして、33ページの食品健康影響評価でございます。

メタフルミゾン投与による影響は主に体重増加量、それから血液、肝臓に認められたとしております。

それから、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験、雄の肝細胞好塩基性化などが認められました。

肝腫瘍などの増殖性変化を伴っていないことから、前がん病変とは関係しない変化と考えられました。

それから、ラットを用いた2世代繁殖試験の高用量群の児動物で死亡等が認められましたが、これらは同群の親動物の全身状態悪化、授乳行動低下に関連した変化であると考えられました。

各種試験の結果から農産物中の暴露評価対象化合物をメタフルミゾン、E体、Z体及び代謝物Dというふうに設定をいたしました。

各種試験の無毒性量の一覧を表25に書いているんですけれども、このうち、最も低いNOAELを与えたのは、イヌの1年間慢性毒性試験でございましたので、これをADIの設定根拠といたしまして、安全係数100で除しました0.12をADIということで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。これは、かなり長いこと時間をかけて審議をしてきて、やっとADIが出てきたというところなんですけれども、幾つか議論はしないといけないのかなと思っています。

まず、御意見を伺いたいんですけれども、上路先生、どうですか。

○ 上路専門委員

特に問題ありません。対象物質として、E体とZ体ですか、多分、光による分解が関係していて、普通、E、ZでEの方が多いの、残留試験の方でZの方が比率的多く残留しています。光で異性化が起こるということであって、それ以上の、特に作物残留の方で問題になることはないと思います。

私は、これで結構です。

○ 鈴木座長

代謝物としては。

○ 上路専門委員

Cが見つけれられておりますけれども、これは毒性試験が少しやられていますね。データが付いてはおりますけれども、それほど強いものではないと思うんですけれども、どこかに残っているという、作物残留試験の中にCが、いえ、Dですね。Dの量が多いということで、Dを対象にしていますので、それで問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ということで、動物代謝は、小澤先生、特にございませんか。

○ 小澤専門委員

私が勘違いしているんですかね。8ページの血中放射能濃度推移をちょっと見ていただきたいのですが、 C_{max} の値が、低用量ですと、標識体によって少し差はありますから、150～300 $\mu\text{g/L}$ 、それで非常に吸収が悪い。

高用量になると30倍違いがあるんですが、大体それに見合った増加をしているんです。

ところが、11ページの低用量と高用量の差、10ページ～11ページはページをまたがるので見にくいんですけれども、10ページの低用量の T_{max} 付近の血液を見ていただきますと、ベンゾニトリル環 (ben) の標識体が0.1ぐらい、これはいいんです。それから、trfの方ですが、これも0.3とかで大体いいんです。

次のページの高用量なんですけれども、benの方が、その30倍になっていないんです。0.37とあります。

trfは6ぐらいなっているんです。trfの雄の血液6.31とか、雌ですと4.62になっています。

ところが、上のbenの標識体で雄の血液が0.37で、雌の血液が0.71なんです。何かこの表が少しわからない、解せないなので、確認をしていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

確認をしなくても大丈夫ですよ。

○ 小澤専門委員

表1と表4にちょっと齟齬があるんじゃないかと。

○ 鈴木座長

どういうことになるかという、化学物質の構造からトリフルオロの形のところのものが、多分アニリン系のものが出てくるような話になってくるんじゃないかな、それで、血

液との親和性の話がだいぶ違うんだと思ったんだけども。

○ 小澤専門委員

それで説明がつくのであれば、それでよろしいんですが、ただ、血液ですね、はかっているものが同じなので。

○ 鈴木座長

そこは結構ややこしくて、赤血球、血液、血漿というようにはかっているんです。ですから、そのところは、多分ベンゼン環の方は、血漿と血液しかはかっていないでしょう。

最終的なところは、赤血球がはかっているんだけど、そういう微妙なちょっとした違いがあるので、あまり単純に、投与量との関係で。

○ 都築課長補佐

これは、先生からも御指摘いただきましたので、もう一回生データにさかのぼって確認したいと思います。

○ 小澤専門委員

ちょっと確認していただければと思います。一応、気になるので。

○ 鈴木座長

気になりますね。

○ 小澤専門委員

表1がリニアになっているので、それでちょっと引かかるなということだけです。

○ 鈴木座長

実際は、ややこしくて、 $T_{1/2}$ のところがだいぶ違うから、調べてもらった上で。

○ 小澤専門委員

一応、調べていただければと思います。

○ 鈴木座長

数値自体は、恐らく間違っていないと思いますけれども、なぜかというのはわからない。ほかにはございませんか。

○ 小澤専門委員

はい。

○ 鈴木座長

毒性の方に移ってよろしいですかね。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

この変化がどうのということはないんですけれども、イヌで若干毒性が強いのかなというのが特徴かなと思います。イヌで神経症状が出ている。

でも、薬理試験では、イヌは使っておりませんけれども、げっ歯類では一般薬理は出ていない。

ただ、かなり上の用量だけだということですね。イヌでは30というのが、90日でも慢性毒性でも同じなので、慢性毒性だからといって強くはなっていないということだと思います。

○ 鈴木座長

若干、イヌの件に関して、ガイドラインどおりのデータにはなっていないというところが問題で、22ページの(3)の90日亜急性というのは、実は1年の慢性毒性の一部の試験になっているんです。

それで、22ページの(1)、28日の話というのは、言うなれば亜急性の話に相当するんですけども、ここのところが90日になっていないし、一体これは何だったんだというところがよくわからないというところで、どうしますかねという話になったんですけども、もう既に1年という長期間の実験がやっちゃってあって、もう一度90日の試験をやり直せということの意味合いがあまりないじゃないか。

実際は、事前に90日をやって、用量の探索をしてやれば、ここにあるようなスタートのときのあれで、60、40、30と徐々に下げていくような話というのはなかったはずなんだという話になるんですけれども、実質的には、この問題で評価できるのならば、これでいいじゃないかというところに落ち着いたんですが、吉田先生、その辺のところ、もし、御意見があれば。

○ 吉田専門委員

特に、下の用量で毒性所見がないという用量がとれていますし、30で毒性と思われるのもしっかり出ているし、上の用量というのは残念ですけれども、評価のできないものではないと、私は考えます。

○ 鈴木座長

これが前例になって、こういう形の話が続くというのはまずいとは思いますが、一応、評価はできそうだとところで御了解いただければ、この形にしようかと。そうすると、(1)の話は予備試験の形みたいになっているんですけれども、とりあえず、参考のデータという形に扱います。これも御了承いただけますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、毒性の方は、あまり大きな問題はないんですが、代謝物 C の実験で (5) の話なんです、25 ページの下線部のところです。甲状腺のび慢性ろ胞上皮細胞肥大、この頻度を比較したら、200、1,000 のところで、200 は対照群と差がなかったけれども、1,000 では差があったので、200 は影響がなかったとしますという話なんですけれども、どうしますかというところなんです、これも検体投与の関連が疑われたという形の話にとどめてあるんですが、これはこれでしょうがないかと思うんですが、御意見、特に吉田先生にお伺いしたいんですが。

○ 吉田専門委員

10 例中の 7 例というのは、決して低い頻度ではないと思うんですが、対照群でもこういう例があったということです。ただ、これは代謝物の C ですけれども、2 年の慢性毒性では、代謝物 C はやっていないですけれども、甲状腺への変化というのは、原体では出ていないんですね。ですから、これはこれで、私はいいのかと思います。

○ 鈴木座長

素直な記載ということで、それで仕方がないということですね。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

ただ、この記載の仕方を見ると、実際に行なった実験では、発生頻度が、その実験の対照群に比べて高かったんだけれども、別の実験の対照群と比べると、差がなかったから検体投与の影響ではないと、そういうような論調になっていますので、この書き方はちょっと変えた方がいいんじゃないか。

それから、1,000mg/kg 体重の発生頻度は、この比較対照としては上記試験というのが、最近実施された同条件下での試験なのか、ちょっとよくわからないんですけれども、もしそうだとすると、やはりそういう実験と比較するのは、まずいんじゃないかと思うんです。

若干修文の必要があるんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

確かに、対照群の数値を出して、それと比較するというようにとられかねない話になっていると思います。背景的な変化との比較みたいなことがきちんとされれば、もう少しいいんだろうと思うんですけれども、なかなか書き方が難しいかもしれない。

少し、廣瀬先生の方からお知恵も拝借して、若干文言を修正したいと思っているんですが。

○ 吉田専門委員

すみません、代謝物 C はどこから。植物ですか。

○ 鈴木座長

代謝物 C は植物ですね。

○ 上路専門委員

ただし、量的に多いものではない。

○ 吉田専門委員

この試験は 1,000mg/kg です。急毒みたいですね。

○ 鈴木座長

そういうところから考えると、毒性評価の上では、ここで何かが出たとしてもあまり意味のある話ではないんです。

○ 廣瀬委員

これは、NOAEL が 200mg 未満になっても別にそんなに問題はないかもしれないですね。

○ 鈴木座長

そう思います。ですから、あまりサイエンティフィックとは思われない表現をするよりは、ここは思い切って消してしまって、状況によって、200mg のところに、今の甲状腺、び慢性のろ胞上皮細胞肥大というのは入ってくるんですが、NOAEL はこの分未満という話になるんですけれども、問題が出てきますか。

○ 都築課長補佐

この書きぶりがいけないと思うんですけれども、同試験施設で最近実施された同条件下で、これは要するに背景データのことなんです。ですから、背景データの範囲内であったというのは、通常よく言っていると思うので、言い方が悪いのでサイエンティフィックではないような誤解を受けてしまったかと思うんですが、いずれにせよ、書きぶりについては、御相談させていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。多分、背景データの範囲内ということになると、1,000mg の方も恐らく消えてしまうんだろうと思うんです。

○ 都築課長補佐

いえ、これは背景データの範囲ではないので、こういう苦しい書き方をしていたんです。

○ 鈴木座長

いろいろ細かいことを言い出すと切りがないですけれども、多分、そういうことになる

と思います。

いずれにしても、ちょっと検討していただいて、200mgのところは、背景データの範囲というところには収まりそうですね。そうであれば、とりあえず200がこの実験のNOELであるというふうになりそうです。よろしゅうございますか。大変ややこしい話になりました。

あとのところで問題になるところというのは、もう一つは、2世代繁殖試験が混餌ではなくて、CMCの水溶液、懸濁で投与しているというところがあるんですけども、これは何か理由があったんですか。

特には、毒性影響はとらえられているし、あと、閾値もあるという形になっていますから、実際上は問題ないと思いますけれども、一応、そういう実験ですよというのをコメントしておく必要があるかもしれないと思って発言しました。

納屋先生、その辺は、何かありますか。

○ 納屋専門委員

特に、この部会するとき、私は座長を務めたんですが、この試験が強制経口投与であったことが問題にはならなかったんですね。

食用暴露を対象として考えますと、やはり混餌投与の方が好ましいんでしょうけれども、強制経口投与をやったからといって、このデータが評価できないということはありませんし、むしろ、投与量としては正確ですので、特に問題はないと考えております。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。発がん性は認められていない状況なので、今のようところがクリアできれば、ほとんど問題はなくて、変異原性のところが染色体異常で若干陽性が出ておりますけれども、染色体異常のカウンターパートの*in vivo*の試験、小核試験が陰性なので、生体にとって特段の影響はないと考えられるという形になると思います。

33ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」のところについて、特に問題は、今、言ったようなところが入ってきていると思うんですが、どうでしょうか。ちょっと違う話があるのかな。下から4パラグラフ目、ラットを用いた発がん性試験の雄で、肝細胞好塩基性化が認められたというところについて、これはがん腫瘍などの増殖性変化は伴っていないので、前がん病変とは関連しない変化と考えられたということが、ここに上がってきているんですけども、これは以前のところで、何か。

○ 都築課長補佐

特にどうってことはないんですけども、見られた毒性影響について、少し解説的に記

述をただでございます。

○ 鈴木座長

繁殖試験についても同様ということですね。

○ 都築課長補佐

さようでございます。

○ 鈴木座長

これで、多分問題はないと思うんですけども、動物代謝、植物代謝、よろしゅうございますかね。

○ 吉田専門委員

用語で大変恐縮なんですけれども、27 ページの今のところで、肝細胞好塩基化、変異巢なんでしょうか。好塩基化では、ちょっと用語としては正しくないと思いますので、もう一度 foci という言葉があったかどうかを確認していただいて記載をしてください。

○ 鈴木座長

foci というのがないとすると、これはどういうふうになるんですか。一応、確認の上で相談させてもらえばいいかとは思いますが、事務局の方、よろしいですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 廣瀬委員

もし、それが foci だったら、33 ページの中ほどから少し下の書きぶりも少し変えないといけない。

○ 鈴木座長

前がん病変とは関連しないとは、必ずしも言えなくなってしまうということですね。

今のような話があったとして、ADI を決めるということについては、よさそうでしょうか。とりあえず、腫瘍は出ていないというところは、非常に大きい問題だと思いますから、ADI を決めていいんだと思います。

一応、慢性毒性試験のところ、イヌの1年間カプセル投与で、12mg/kg 体重/日の NOAEL を基に安全係数 100 として、0.12mg/kg 体重/日、これを ADI として食品安全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ね。今の修正に関しては、また、一部委員に問い合わせしつつ、座長一任というような形になるのかな、一任にはならないね。問い合わせしながら修正したいと思います。

どうもありがとうございました。

一応評価書に関する問題は終わったので、次の問題として資料 12 のところに行きたいと思います。事務局から説明していただきたいと思います。

○ 高畑残留農薬係長

それでは、資料 12 に基づきまして説明させていただきます。

こちらは、いわゆる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。

前回の幹事会で昨年の 9 月から 12 月分の厚生労働省からの報告をさせていただきましたものと同じでございます。

厚生労働省では、食品安全委員会で設定しました 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なっております。

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の方に報告するというものがございます。

資料の方には、各剤の TMDI 及び EDI と ADI との比が示されております。TMDI 試算といえますのは、理論最大一日摂取量でありまして、基準値いっぱいの農薬が残留しているという仮定の下、農薬の摂取量を計算しているものでございます。

算出した推定摂取量が ADI の 80% を超えていないかというところを確認しております。超えている場合には、より精度が高いというか、より現実に近い EDI 試算により再度確認するというものでございます。

EDI 試算とは、残留基準値を用いるのではなく、作物残留試験の成績を用いまして、農薬の摂取量を計算するというものでございます。これにより算出した推定摂取量が ADI 比 80% を超えないかということを再度確認しまして、更に超えてしまうといった場合には、適用作物を減らすなどいたしまして、80% を超えないように調整するということが行われております。

TMDI 試算も EDI 試算もともに残留した農薬がそのまま摂取されるということで、つまり、調理、加工等での減少が考慮されていないですとか、当該農薬のみに着目しておりまして、1 つの作物での農薬のシェアが 100% であるという仮定の下で計算でございますので、両方の試算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かと思います。

資料の別紙 1～15 の方に各剤のデータが出ているんですけれども、別紙 2 及び別紙 8 の方だけ TMDI 試算で 80% を超える区分がありまして、EDI 試算を実施しております。いずれにしても、EDI 試算では 80% 以下に抑えられるということで、残留基準値案はすべての剤におきまして、ADI と比較して安全性が確保されているといった厚生労働省からの報告と

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。一応、手続上の問題として、厚労省の方からこういうふうに決まりましたということが戻ってきたわけでございます。何か御意見あるいは御質問はございますでしょうか。上路先生、解説的なことは何かありますか。

○ 上路専門委員

今、御説明のとおりでございます。

○ 鈴木座長

ほかの先生方もないと思います。一応、この場で決めた ADI の話に基づいて、どうやら無事に ADI の 80% の範囲内に収まるように設定ができたようでございます。そういうことで、一応承認しましたという話にして、最後の資料 13 の議題に移りたいと思います。

事務局から説明してください。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。去る 6 月 12 日の食品安全委員会において、フルセトスルフロンの御説明を事務局からさせていただいたんですけれども、その際、資料中の記述として、ラットを用いた胎児毒性機序検討試験というのが行われておりまして、胎盤を通過して、胎児の方に行くのかどうか、胎盤移行性を調べた試験なんですけれども、1 枚めくっていただいたところに付けさせていただきましたが、その試験の中で、ラットの妊娠 13 日目と 19 日目に経口投与しているんですけれども、まず、この時期が器官形成期として妥当なのかどうか。

それから、結論として書いている胎児移行性は血液胎盤関門によって抑えられるものと考えられたということが書いてあるが、表現として妥当かどうか。13 日目よりも 19 日目の方が胎児への移行が大きいということ。

それから、ラットの発生毒性試験では、6 日～19 日で胎児への移行が見られているじゃないかということを踏まえての御指摘がございました。

これについて、表現を修正するなり、何なり必要であれば、この場で御意見をいただきたいと思ひまして、議題とさせていただきました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。実際上は指摘 1 と 2 の話のところの問題ですね。後ろの方に資料が何枚か付いていると思います。

1枚目のところは、私ではないんですが、後の2枚目の胎盤の構造は動物によって異なるという話は、最初のところは、多分、小泉先生から、胎盤構造はというのが見上先生から、後のものは全部私が付け加えたものでございます。

化学物質の問題に関連してということで、器官形成期はどうかという話のことについては、特にこの剤では、実際は、心臓の中隔欠損というような非常にでかい奇形が高用量のところで、イギリスでやった試験で出てしまったという話が根っこにあって、日本でもう一遍実験をしたんですけれども、非常に低用量の側でしか実験がしていなかったんです。

それで、実際上は、VSDという話が本当にVSDなのか、単純に生後閉鎖するような卵円窩の閉鎖不全みたいなものを取ったのではないかという可能性について、いろいろ議論があったんですけれども、外国からの話がVSDだという形で返ってきているものですから、これは非常に大きな奇形ではないかという話になって、でもそれが低用量では出ないんだという話のところで、催奇形性ありとするのか、ないとするのかというところの問題の解決の一助として、こういう代謝実験をやったということになります。

したがって、器官形成期の問題というのは、心臓とか、そういったようなところの話になっていくんだと思います。ラットの実験ですから、表2と書いてある実験動物及びヒトにおける幾つかの発生学的事象タイミングという話がありますが、その心臓中隔の形成というようなことを考えていきますと、15.5日というようなところが見えるかと思います。

したがって、13日前後あるいは13日というようなところで投与すれば、薬物自体は、心臓が形成されてくる期間に十分に胎児の側に行くであろうということが想像されるわけです。そういう時期に相当している。

19日というのは、生まれるかなり前のところ、22日で大体生まれてきますから、心臓が大体でき上がっているんですが、まだ、卵円窩とか、そういったようなものは、当然開いている時期のところであります。

そこら辺を目指したというので、とりあえず、器官形成期として妥当であるかという点については、私が見る限りは妥当ではなかったのかと思うんですが、納屋先生、その辺をもう一度お願いします。

○ 納屋専門委員

今、鈴木先生がおっしゃったとおりです。

それで、ラットの場合ですと、器官形成期というのは、交尾確認日を妊娠0日と考えますと、妊娠6日辺りぐらいから16日、17日ぐらいまでの間が大体器官形成期と言われている期間であります。ですから、妊娠13日に投与したということは、器官形成期に投与し

たということで、全く問題ございません。

それから、19日に投与したことの是非につきましては、これは胎児移行性を見たいがために、その時期に投与したということが大きな理由だろうと思います。

というのは、妊娠13日というのは非常に胎児そのものが小さい。ですから、13日で投与して、13日か14日で殺して、赤ちゃんを取り出しても非常に小さい。ですから、胎児全体として薬物濃度をはかるしかできないんです。これは物理的にも小さくてしょうがないんです。

ですから、大きくなっているところで、胎児での様子をもう少しはっきりみたいということで、妊娠19日に投与しているというのが理由だろうと思います。

ですから、奇形が見られたことを確認するために、薬物がどの程度移行しているのかを見ようとしたということで、13日に投与するのと、それから19日に投与したと、これはいずれも現時点では妥当な実験系であると考えております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。ほかにございますか。

どうぞ。

○ 小泉委員

ちょっと医学的な面から考えますと、器官形成期というのは、もっと厳密に考えていまして、ヒトでは、ここに書きましたように、妊娠50日～60日までが大体器官形成期、いわゆる外観的に奇形を生じる時期で、その時期に相当するのが、マウスでは受精後4.5～12.5と放射線協会から出ているんです。

恐らく、私は20日間の妊娠期間であれば、本当の器官形成期は12.5日、もう一つは胎盤形成が終わった後もまだ奇形が起こるというのは、ちょっと考えにくいと思うんです。

私は、ほかの論文を見ますと、ビスフェノールAで、12.5日まではほとんど移行しないけれども、13.5日になったら5倍になったという文献があります。ということは、恐らくマウスでも胎盤完成が13日ぐらいだろうと思うんです。

そうすると、やはり胎盤完成した後は、器官の形成の異常というのは起こりにくいだろうと、ヒトでは大部分そうですので、そういうことを考えると、もう少し器官形成期というのをヒトと、どこの期間がどれに一致するのかということをもう少し厳密に考える必要があるんじゃないかということ。

それから、血液胎盤関門という言葉が、学問的に確立されているのか。

○ 鈴木座長

そちらの方は、もう少し後で議論しますから、今、器官形成期の話のところにとどめたいと思います。

○ 小泉委員

私としては、ここの動物とヒトと区別した放射線暴露のデータを見ますと、すべて細かく書いてあるんですが、そういった時期が厳密に書かれているので、私はそれが事実ではないかと思います。

○ 鈴木座長

幾つかの論点があると思います。器官形成期が、まず、動物とヒトでどのぐらいコンパレティブなのかというのが、先ほど表を使ってお示しした部分に入っています。

前肢芽といったようなところで見ますと、ラットでは 10.5 日、ウサギでもやはり 10.5 日、サルでは 25 日～26 日、ヒトでは 29 日～30 日というように、各器官ごとに、ここではごく限られた臓器についての器官形成期しか挙げてありませんけれども、かなり細かく実際には知られています。ここのところの実験の意図は、心臓中隔の話だったということで、心臓の部分の器官形成期に相当するところに、とりあえず投与しているし、13 日であれば、放射線とは違って、一旦吸収されて分布するというところにタイムラグがありますから、15.5 日というようなところが仮に心臓中隔の話だとしても、これはカバーしていると考えます。

更に、19 日というのは、先ほど納屋専門委員の方から説明がありましたけれども、やはり 13 日の投与のところでは、胎児が小さ過ぎて、全体の濃度しかはかれないので、19 日辺りのところで器官ができ上がっているところで、もう少し細かいデータを見たいという意図だったという話になると思います。

胎盤と器官形成の関係で、胎盤があると奇形ができにくいというお話なんですけど、これは決してそんなことはありません。薬物によって、随分様子が違います。一番細かく調べられているのはビタミン A です。これは、妊娠のかなり初期から後期に至るところまで、ラットの場合には、20 日近くまでのところで、用量にもよりますが、非常に典型的な奇形がたくさん出てくることが知られています。

ですから、今のような一般化というのは、ちょっとしにくいかなと思うんですけども、これについては、納屋先生、もし、何かあれば。私は今の 2 点に絞って話をしたんですが。

○ 納屋専門委員

心室中隔欠損が本当に薬物の影響かどうかということを確認しなければいけないのであれば、例えば大量の短期間投与という実験をやればはっきりするとは思いますが。

13日～15日ぐらいの間にかけて、妊娠13日だけに投与する。14日だけに投与する。15日だけに投与するということをやっていけば、それは確かに心室中隔欠損が薬物によって起こり得るかどうかということを確認することはできるだろうと思います。ただ、それがこの薬剤にとって必要かどうかというのは、また別の議論だと思います。

○ 小泉委員

奇形は心室中隔欠損だけに焦点が置かれているようで、それ以外にもいろいろと起こっているわけですから、妊娠6日ぐらいから投与していれば、胎児に移行して、何らかの損傷を与えたと理解した方がいいのではないですか。それと、動物ではこうだと言われても、結論的には人間の評価をしているわけですから、やはり動物と人間とどの辺の器官形成期を大事にすべきかということを検討するのが大事ではないかと思います。

○ 鈴木座長

その辺のところは、日本先天異常学会あるいはアメリカのテラトロジーソサエティーというところまでかなり大部のまとめたものがございまして、なかなか動物実験とヒトの間の相関といいますか、そういったものが簡単には取れないという話になってきております。

今回の場合は、果たして本当にここで見られているような奇形あるいは変異といったものが薬物によって引き起こされたのかというところは、非常に疑問なところがたくさんありまして、通常、薬物によって引き起こされるというような奇形の場合には、幾つかのクライテリアがあります。

例えば、一腹の動物の中で、大体がほぼ類似したパターンの奇形、変形を生じるというのが薬物によって起こる奇形の特徴の第1位と思われます。

それから、時期特異性といったようなことも、先生が示されたことと、放射線のデータなどで古くはわかっていたこと、やがて化学物質でも似たような話になるけれども、放射線のような非常に一過性の変化が見える場所と、薬物のようにある程度時間がかかる場所では多少影響が違ってくるように見えるんですが、でも時期特異性といいますか、器官形成のある時期に限った影響が見られるというような話で、先ほど納屋先生が言われていたように、非常に短期間に投与すれば、放射線と類似のごく限られた臓器に影響が見られることがあるというようなことが出てきます。

そういうことのほかに、作用機序によって、例えばサリドマイドみたいなものであれば、ウサギでは違うタイプの奇形が生じますということになりますし、比較的どの動物でも共通の作用機序を持っているもの、例えばビタミンAといったようなものであれば、神経系

の影響、神経管の閉鎖不全から始まって、四肢の奇形であるとか、あるいは顔面の奇形であるとか、こういうのが動物種によらず、大体出てきますという薬物特異性というようなものを含めて奇形に関しては通常考えることになっておりまして、この動物自体について催奇形性があったのかというようなことになると、なかなか難しいところではありますけれども、ほとんど実際はなかったんじゃないかというような形になっていると思います。

農薬抄録の話のところを取り上げたので、発生毒性試験のラットの①のところ、高用量の問題を含む話のところでは、催奇形性を含む発生毒性が認められたという形に書いてあります。

ただし、これはかなり疑わしい内容だということで、その点では部会でも議論になったと思います。

なかなかうまくしゃべられませんが、納屋先生、何か追加の御意見があれば。

○ 納屋専門委員

表 25 の中の催奇性というポイントは、心室中隔欠損と書いてあるこの項目のみでございます。ほかは、奇形の指標ではございませんので、その辺のところはきちんと整理して、我々も議論いたしたつもりでございます。

○ 鈴木座長

とりあえず、まず、器官形成期の話の議論は、ここで終わって、胎盤との関係についてお話をしなければいけないと思います。

見上先生からいただいたデータがありまして、3種類の胎盤の構造名があるんですが、それについては、私の資料で言いますと、後ろの方から3枚目の裏にあるものでございます。それを理解する前に、その前のところ、どういう表現にしましょうか。今のところの前なんですけれども、こういう図表のところ、これは模式図になっていまして、上の側に血管が書いてあります。中に血球が入っていて、この血球は核がある。毛細血管なんですけれども、胎児の血管になっています。

それから、一番下にやはり血管がありまして、この血管には血球がありますが、核はありません。こちら側が母親の血管になっています。

3番目と4番目のところに、胎児性の絨毛上皮から母親性の絨毛上皮というのがあって、間に結合組織があるという形の模式図になっています。

これは、何を意味するかと言いますと、胎児の方の血管系と、母親の側の方の血管系が実は胎盤という構造のところで、独立して存在している。混じり合うことはありません。

ですから、普通の親の体の中で心臓から血管がずっと伸びておりまして、また、心臓に

戻るわけですが、そういうふうな形で、例えば各臓器に心臓からつながったもの、一連の血管として血管が存在しているんですけども、胎児の場合は、そういうふうに母親の血管が胎児の方に直接に入り込んでいるというわけではありません。胎児の側の血管は、血管系として全部独立しておりまして、胎盤のところで、母親の側の血管と、遭遇する形になるんですけども、そのところに、さまざまな障壁があって、その問題で胎児の血管と母親の血管がどのぐらい近いかというところで、先ほどの見上先生の出してくださったような形で、血絨毛膜胎盤、ヘモコリアルと言われているものですね。それから上皮絨毛膜、内皮絨毛膜というような形で、動物によって大分違いますよという話がかかれていていると思います。

これは、初乳のところ、要するに母体から移行抗体の話がどのぐらいいくかという問題と、実は血管の近さというのは非常に関連していますという話と、それが産まれてから後で、実は、胎盤で免疫が、かなり大分子が胎児の側に移行するというような場合には、産まれてから後、初乳からはあまり胎盤へいきませんので、そういう共通性がありますという話になっていると思います。

なお、動物種として、ヘモコリアル、一番上のところ、ヒトとか霊長類のサルの話になっていますけれども、これはラットなども全く同じタイプの胎盤になっていると思います。

それで、実際は、さまざまな胎盤の構造というのが、先ほど私が話した模式図の裏側に載っています。

左上のところが、散在胎盤、それからこれはブタとかウマなど、それからコチレドナリーというのがありまして、これがコチレドンというような、非常に固まった部分に胎盤の構造ができてくるような、これはウシです。

それから、次に、ゾナリー、帯状胎盤と言うんですが、これはイヌなどで非常に典型的な話の構造になっています。

それから、ディスクイッド、盤状胎盤という話になっていますが、これがヒトとかサルとかラットというような形の構造になっています。

ですから、一言で胎盤といっても随分構造の違いがあるという話になると御承知いただけるとありがたいと思います。

一応、ラットの場合ですと、ヒトと似たような話で、ヘモコリアルですから、非常に母親の血管と胎児の血管が近い部分にあるということなんですけど、ちょうど血管と血管の間にある結合組織とか膜構造の上皮細胞のところの部分、これらをバリアというふうに考える人たちもいることはいるんです。

ただ、先ほど抗体が移行しますよというお話をしたのでわかると思うんですが、そんなに物すごく厳格なバリアとは考えられません。

ただ、普通の臓器のように、母親の結果がそのまま臓器に行って、そこで何かものを分布させるというわけではありませんから、ここの血管と血管の間の組織のところを通過する話があるので、通常の臓器よりは、胎児の血管の方に分布する部分というのは、かなり少なくなります。そういうような形の一般則で考えていただければいいかと思います。

一旦胎児の側に取り込まれた薬物というのは、これは一応、私の経験では母体の代謝系とほとんど類似の経路で吸収・排泄・分布も含めてですが、することが多いと思います。つまり、糞中排泄されるようなことが母親で知られている、胎児でもそういうような形のところがメインのルートになると理解していただければいいかと思います。

一応、今回のデータのところでは、物すごく厳格な意味では、心臓中隔に関する問題が解決したとは言いきいんですけれども、いずれにしても、類似の代謝パターンを示すんだというようなことからすると、親で調べられている分布の問題と比較した場合、胎児に移行している薬物は、そんなに多くないという、非常に少ないという形のことになると思います。

多分、小泉先生の話は、血液胎盤関門という言葉が不適切だという御指摘だと思うんですけれども、これはやはりあまり一般的に使う話でもないので、母親の胎児への移行性は低かったぐらいの形で、修文をしたいと思っております。

ちなみに、もう一つ、先ほど遮ってしまっただんですが、胎盤のところで、2つ目のコメントとして、13日よりも19日の方が胎児に移行が大きいということについて、血液胎盤関門が日数に従ってより完成するからそういうことはないのではないかというような御意見があるんだと思いますが、実は、血流量があからさまに後期になるにしたがって変わってきます。ですから、関門というような形で考えるよりは、実際の移行の話として見ていくと、胎児が小さければ、小さいほど、胎盤が未熟なときの方がかえって血流量も少なく、あまり移行しないという話になります。

大筋そのようなことで、多少の修文をしたいと思っているんですけれども、それで、小泉先生、よろしゅうございましょうか。

○ 小泉委員

座長の言われるように、私も以前にメチル水銀は胎盤を素通りするんですが、ほかの実験したときに、胎盤関門というのがあるんじゃないかということを、20年前ですけれども悩んでいて、いろんな胎盤移行実験をやったことがあります。これが過去に確立されたほ

どの脳血液関門のようなバリアがはっきりとどういう役割をしているというところまでわかっていないので、安易に胎盤関門という言葉を使うべきではないと感じているんです。

今、座長が言われましたように、生殖機能というのは、非常に動物差が大きいということ、私もヒトと動物差は物すごく大きいと思っております。

したがって、やはり動物実験でこうだからヒトでも大丈夫とか、そういった判断も非常に慎重にしていきたい。特にヒトでは奇形率がすごく高いわけです。産婦人科の先生に言わせれば、1割ぐらいはあるだろうと言われております。このように産まれてくるのも、全受精卵の3分の1ぐらいしか人間では生まれてこないということで、やはりヒトの生殖ということを動物で検討していただくのは非常にありがたいんですが、十分器官形成期とかあるいは胎盤完成後の非常に血流量の多くなった状態のときとか、そういったことについて、かなり厳密に検討していただければと思います。

それから、先ほど言われた胎児と親の血液が混じらない。これはヒトも同じことでして、混じるということはありません。同じです。

○ 鈴木座長

およそ理解していただけたのかなと思いますが、関門という言葉について、もう一度説明しますか、もうそれはなくてもよろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

大体状況はわかりましたので、修文案を、また事務局でつくった上で、先生方に御相談したいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今日、予定していた議事はとりあえず終わったと思います。若干長引きまして申し訳ありませんでした。ほかに何か。

事務局からどうぞ。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定だけ簡単に御紹介させていただきます。7月までの開催分なんですけれども、この後、6月27日に第21回総合評価第二部会、7月1日に第17回確認評価第一部会、7月9日に総合評価第一部会、7月15日に第41回幹事会、7月30日に第14回確認評価第二部会を予定しております。なお、幹事会につきましては、7月15日以降、8月19日、9月30日を予定しておりますので、また、よろしくお願いいたします。

本日は、ありがとうございました。

○ 鈴木座長

それでは、ほかにないようでしたら、これで本日の会議は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。