

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 41 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 7 月 15 日（火） 13:58～17:20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（アセキノシル、オキサジアゾン、カルボキシシン、クロフェンセット、ピリ
ブチカルブ及びフルフェンピルエチル）の食品健康影響評価について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、上路専門委員、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）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、
都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 第 41 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 アセキノシル農薬評価書（案）

資料 3 オキサジアゾン農薬評価書（案）

資料 4 カルボキシシン農薬評価書（案）

資料 5 クロフェンセット農薬評価書（案）

資料 6 ピリブチカルブ農薬評価書（案）

資料 7 フルフェンピルエチル農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第 41 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は 6 名の専門委員に御出席いただいています。

また、食品安全委員会から、3 名の委員が出席されています。

それでは、以後の進行を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。開催通知等でお知らせ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、是非審議に参加いただきたいと思います。

事務局より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、審議農薬の概要。

資料 2 として「アセキノシル農薬評価書（案）」。

資料 3 として「オキサジアゾン農薬評価書（案）」。

資料 4 として「カルボキシシン農薬評価書（案）」。

資料 5 として「クロフェンセット農薬評価書（案）」。

資料 6 として「ピリブチカルブ農薬評価書（案）」。

資料 7 として「フルフェンピルエチル農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

資料はお手元におそろいでしょうか。大丈夫ですね。

それでは、議題 1 から始めたいと思います。農薬アセキノシルの食品健康影響評価についてですが、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 2 のアセキノシル農薬評価書（案）に基づいて、御説明させていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。

3 ページを開いていただけますでしょうか。こちらに審議の経緯が書いてあります。アセキノシルはいわゆるポジティブリスト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。今回は温州みかん、なす、茶等への適用拡大申請と併せまして、2007 年 7 月 13 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。2007 年 11 月 26 日に行われました、第 9 回確認評価第二部会において ADI が決定しております。

それでは、以下、中身の御説明をさせていただきたいと思います。6 ページを開いていただけますでしょうか。アセキノシルは 6. にあるような構造をしております殺ダニ剤でございます。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系における酵素複合体Ⅲの阻害でございます。

構造式を御覧いただきますと、右下の方にアセチル基が付いているんですけれども、これが動物代謝とか植物代謝でこのアセチル基が外れまして、AKM-05 という代謝物ができます。最終的に AKM-05 も規制対象化合物ということで、含めて考えることにしております。

それでは、中身の説明をさせていただきます。7 ページを御覧いただけますでしょうか。まず動物体内運命試験でございます。表 1 を御覧いただきますと、低用量では比較的 T_{max} も短くて、 $T_{1/2}$ も二相性の減衰を示すんですが、 α は大体 3 時間ないし 5 時間程度。 β 相は 40～50 時間くらいかかるんですが、高用量になりますと、 T_{max} も $T_{1/2}$ も長めになるという様子でございます。

血中放射能濃度なんですけれども、いずれの投与群も血漿中より血中放射能濃度が血漿中濃度よりも低い濃度推移を示したことから、いずれの標識体も血漿中に存在して、血球には分布しないということが示唆されております。

8 ページに移りまして、上から 4 行目にございますとおり、主要排泄経路は糞中でありまして、8～9 割が糞を通じて排泄されております。胆汁中排泄試験が行われておりまして、胆汁中排泄と尿中排泄を合わせました消化管からの吸収率は、低用量で 25～42%、高用量では 5～7% でした。

体内分布が調べられておりまして、いろいろと試験はされているんですが、いずれも消化管、肝臓、リンパ節、腎臓といったところに分布が出ています。ただ、いずれも蓄積性は示唆されませんでした。

代謝物同定・定量試験が行われておりまして、尿とか糞を調べているんですけれども、こちらでわかりましたのがアセキノシルのラット体内における推定代謝経路は加水分解によって AKM-05 が生成する。その後、酸化されまして、AKM-18 や AKM-14、15 といったものができていくという経路が推定されております。

⑥は変わった試験を行っているんですけれども、アセキノシルをなすに処理して、極性物質をつくって、それをラットに経口投与するという試験が行われております。結果は大部分が未変化のまま糞中に排泄されるということでございました。畜産動物を使った試験が行われておりまして、こちらはヤギ体内で主要な残留物として認められたのは、親化合物と AKM-05 でございました。

植物体内運命試験がなすとりんとオレンジを使って行われております。結果はまず表 2 を御覧いただきますと、一番左側にございます果実というところを御覧いただくと、0 日目は果実の表面洗浄液に 95.1% 放射能が分布しているんですけれども、これが 7 日目、14 日目になりますと、果肉の方にやや入ってきて、果皮にも 20~30% くらい分布することになっております。ただ、いずれも表面洗浄液と果皮を合わせた濃度が比較的高いので、あまり中の方には移行していったいないということが言えるかと思います。

処理するときに、果実ですとか葉をポリエチレンの袋で覆いまして、散布したものが果実とか葉に移行するかどうかを調べているんですが、ごくわずかに移行したという結果が出ております。

② 土壌表面に処理して根から吸収されるかどうかという試験をしておりまして、根からの吸収移行性が極めて低いと考えられました。代謝物の同定・定量が行われておりまして、AKM-05、AKM-18 が検出されました。

その後、りんごとオレンジについても同じような放射能分布が表面洗浄液、果皮、果肉、いずれに分布するか、それから、ポリエチレン袋で覆って移行するかどうかというような試験、代謝物としてどういうものが見られるかというような試験を同様に行っておりますが、ほぼ同じ傾向でございました。

以上を踏まえまして、13 ページ中程なんですけれども、アセキノシルの植物体内における推定代謝経路は加水分解による AKM-05 の生成とその後の酸化による AKM-18 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。まず好氣的な土壌中運命、非滅菌土壌を使って行われております。結果は、主要分解物は二酸化炭素でございました。

14 ページの上から 4 行目にまいりまして、非滅菌土壌における推定半減期は 0.6~1.3 日でした。

滅菌土壌を使って好氣的な土壌中運命試験が行われております。滅菌土壌における推定半減期は 89.5 日でした。土壌カラムを使った浸透性試験が行われているんですが、浸透性はほとんどございませんでした。

土壌表面光分解試験が行われているんですが、暗所対照区でも速やかに分解してしまったということで、光照射の影響は見られませんでした。

15 ページにまいりまして、土壌吸着・脱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が 33,900～123,000 と非常に高い数字ですので、土壌中での移行性は低いということが示唆されました。

水中運命試験でございます。アセキノシルは水中で容易に加水分解されました。特にアルカリ側で顕著でございます。pH 1.2、4、7、9 で行われているんですが、pH 9 では 76 分で半減するという結果です。

水中光分解試験が行われています。半減期は緩衝液中で 14 分、河川水中で 12 分でした。土壌残留試験の結果が表 5 にございまして、圃場試験では 2～3 日で半減するという結果になっております。

作物残留試験が行われておりまして、アセキノシル及び代謝物 AKM-05 の最高値は最終散布 7 日後に収穫した茶の 14.7 mg/kg 及び 148.9 mg/kg でした。

一般薬理試験の結果が 17 ページの表 6 にございまして、ほとんど影響はないんですけれども、特徴的なのが血液への影響でございます。ウサギの溶血性試験で溶血作用あり、ラットの血液凝固時間延長、ビタミン K 静脈内投与により凝固時間が正常に回復というような影響が出ております。

急性毒性試験の結果が表 7 と表 8 に出ております。親化合物は急性毒性が弱いと申し上げてよろしいかと思います。原体混在物 ADsNQ というのがあるんですが、こちらが親化合物に比べて若干毒性が強いです。ただ、いずれにしても、普通物相当かと思います。

刺激性等でございます。眼及び皮膚に対して、ごく軽度の刺激性が認められました。皮膚感作性については、敏感な Maximization 法では軽度な陽性、Buehler 法では陰性の結果でした。

亜急性毒性試験にまいります。ラットを用いた亜急性毒性試験で見られました毒性所見が表 9 にまとめてありまして、血液系への影響がさまざまに出ております。

90 日間のマウスの亜急性毒性試験ですが、最高用量 1,000 ppm まで投与しておりまして、500 ppm 以上投与群で肝細胞の空胞化が認められております。

イヌの試験の結果が 20 ページの表 10 に書いてありまして、最高用量 1,000 mg 投与群では切迫と殺が行われております。中間用量では摂餌量の低下ですとか、トータルコレステロール (T.Chol) 及び PL の減少が見られております。トリグリセリド (TG) 等の増加等が見られております。

雌の 160 mg 投与群のところで血小板の増加が見られております。

(4) ラットの亜急性経皮毒性試験ですが、最高用量群で血液凝固因子への影響が認められております。

慢性毒性試験にまいりまして、まずイヌの結果が 21 ページの表 11 にございまして、高用量の方では極度の食欲不振等が出ておりまして、中間用量で甲状腺への影響ですとか、雄ですと 20 mg 投与群以上で血小板の増加、雌ですと 80 mg 以上で血小板の増加ですとか、白血球数の増加等が見られております。

慢性毒性／発がん性試験、ラットを用いた試験でございまして、結果が表 12 にございまして、雄ですとプロトロンビン時間の延長ですとか、200 ppm 以上投与群で眼球の腫大が出ております。雌では脾臓のうっ血ですとか、白血球の増加等が見られております。

22 ページにまいりまして、18 カ月間マウスの発がん性試験が行われております。各投与群の肝臓について PCNA 染色を行いましたところ、雌雄ともに用量相関的な PCNA 陽性細胞発現率の増加が認められております。

主な毒性所見は表 13 にあるとおりでございまして、腎臓、肝臓等に影響が出ております。50 ppm 以上で雌雄とも肝マクロファージ褐色色素沈着が見られております。

生殖発生毒性試験にまいりまして、まずラットを用いた 2 世代繁殖試験ですが、親動物では高用量 800 ppm 以上投与群の雄で出血、1,500 ppm 投与群の雌で脾臓の絶対重量の軽度な増加が認められております。児動物では 800 ppm 以上投与群で離乳直後に出血等が見られております。また、F₂ 世代では発育遅延が示唆されております。しかしながら、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

ラットを用いた発生毒性試験が行われております。母動物につきましては出血作用が見られております。これに伴いまして、胎児でも影響が出ております。ただ、胎児の影響は母動物に対する毒性に起因すると思われるということでした。催奇形性は認められておりません。

発生毒性試験がウサギを用いて行われておりまして、母動物では著しい体重低下、摂餌量低下等が見られております。催奇形性は認められませんでした。

遺伝毒性試験の結果が表 14 と表 15 にございます。

原体につきましては、すべて陰性でございました。代謝物 AKM-05 につきまして、CHL 細胞を用いた *in vitro* 試験で陽性が出たんですが、*in vivo* の小核試験では陰性でございました。

その他の試験が行われております。25 ページでございます。原体混在物 ADsNQ というも

のについて毒性を確認する試験でございます。プロトロンビン時間、トロンボプラスチン時間の変化が出るかどうか見たんですけれども、ADsNQ 投与群ではこれらの変化は認められませんでした。

AKM-05 の毒性をどういうふうに評価されているかということなのですが、EPA では植物体内運命試験で 10%TRR を超えなかったんですが、ナフトキノン骨格を有しているということで、血液凝固に影響するおそれがあるということで、暴露評価対象化合物としております。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございます。26 ページにあるとおり、我が国といたしましても、農産物中の暴露評価対象物質をアセキノシル親化合物及び代謝物 AKM-05 と設定いたしました。

ADI の設定根拠でございます。27 ページの表 16 を御覧いただきますと、最も低い NOAEL が出ている試験がラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。値としては雄の 2.25 を採用しまして、安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を 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。今、事務局の方から説明をいただいたのですけれども、御意見、御質問等がございましたら。

多分、事前に意見をいただいたところでは、植物代謝のところでは修正をという意見があったんですが、その辺りは既に取り組まれていると思います。御確認いただけましたでしょうか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

特に大きな問題はないように思います。行政上の問題で規制対象化合物を親化合物と AKM-05 の 2 つにするという点ですが、これも国際的な流れの問題等々にかんがみると、動物代謝で同じものが出てくるとは言っても、あるいはその植物の残留量の出現量が少ないと言って規制されているのであれば、規制しておく方が都合はいいでしょうねということで、特に問題はないと思いますが、この点でいかがですか。

○ 上路専門委員

毒性の試験もきちんとやっているの、あえてという気持ちもしないわけではないんで

すけれども、それと量的にも 10% 以下ですので、あえて入れる必要はないんですが、こういう血液凝固の影響の可能性があるということが懸念されるんだったら、入れておいても問題はないと思います。特別に入れる必要もないように思うんですけれども、入れておいた方が安全だと思います。

○ 鈴木座長

毒性の先生方で、ほかに御意見はいかがでしょうか。どうぞ。

○ 柳井専門委員

確認なんですけれども、マウスの 90 日間の亜急性毒性試験で、雌雄に肝細胞の空胞化というのが出ているんです。それと同時に 18 カ月の発がん性試験の方の 150 ppm の方で肝臓の門脈周囲の脂肪化という所見があったんですけれども、これは質的には同じものなんですか。それほど本質的な質問ではないんですけれども。

22 ページの表 13 で 150 ppm の雌の方に肝炎症細胞巣と門脈周囲脂肪化というのがあります。90 日間の方は。

○ 鈴木座長

空胞化ね。500 ppm で出ている話のところで、これがおそらくは 90 日のところからさらに長期化した場合に、連続的な変化としてとらえていいのかという意味合いで質問されたんですか。

○ 柳井専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

何とも答えようがないんですが、後で確認します。一応蓄積性はないと言うものの、 $T_{1/2}$ β が結構長いので、しかも脂肪に一部出てくるデータも体内分布の 8~9 ページのところにあって、こういったところは 500 ppm のところが 50 ppm のレベルまで下がってくるということからすると、おそらく連続的な変化と考えて、そう問題はなさそうに思っていました。それでもし納得いただければ。

○ 柳井専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

ほかに何かございますでしょうか。納屋先生はよろしいですか。

○ 納屋専門委員

毒性の部分に関してはコメントはございません。全くささいなことです。表紙の日付が

間違っておりますので、訂正してください。

○ 鈴木座長

2007 年になっていきますね。すみませんでした。

ほかはないと考えてよさそうなので、表紙の日付だけのようでございますから、ラットの 2 年間の話で慢性発がん試験で得られている NOAEL 2.25 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠として、安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を ADI として、この成績を親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。

引き続きまして、オキサジアゾンの食品健康影響評価について、事務局から説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 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 1 も御覧ください。

4 ページを開いていただけますでしょうか。審議の経緯がございます。オキサジアゾンはいわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。魚介類に対する残留農薬基準設定にかかる意見聴取と併せて、2008 年 1 月 11 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 11 回確認評価第二部会において ADI が決定いたしました。

7 ページを開いていただけますでしょうか。6. に掲げているような構造をしている剤でございます。ペントキサゾンですとかオキサジアルギルというような、これまで我々が審議してきた剤と同じプロトックス阻害剤に属する除草剤でございます。

それでは、中身を御説明させていただきます。まず血中濃度推移でございます。8 ページの表 1 を御覧いただけますでしょうか。低用量側では T_{max} 、 $T_{1/2}$ とともに非常に速やかでございます。投与 24 時間後までに速やかに消失してまいります。高用量側は若干 T_{max} 、 $T_{1/2}$ が伸びます。やや雌の方が $T_{1/2}$ が長いというような傾向がございます。

排泄については 9 ページの表 2 を御覧いただきますと、低用量、高用量、静脈内投与ともに雄については糞中排泄がメインでございますが、雌については糞中と尿中が同程度か、場合によっては尿の方が多いということで、排泄経路に性差がございます。

胆汁中排泄の試験結果が表 3 にございます。低用量側ですと胆管カニューレを施しますと、胆汁中排泄が 13% で糞中に 0.2% しか出ないということで、糞中への排泄が胆汁を介するということが示されておりました。

体内分布でございます。10 ページを御覧いただきますと、体内分布の結果は低用量、高

用量等いろいろ行ったんですけれども、いずれも放射能濃度は肝臓、脂肪で高いということでございまして、全身オートラジオグラフでも同じような傾向が見られました。蓄積性は認められておりません。

代謝物同定・定量が行われておりまして、いろいろ調べられているんですけれども、結論といたしましては、11 ページの上から 3 行目にございますとおり、主要な代謝経路はイソプロボキシ基と *tert*-ブチル基の酸化でございまして、それに続く *O*-脱アルキル化であると推定されました。

動物体内運命試験がラットとイヌで行っております。ラットとイヌに非標識のオキサジアゾンを 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間連続で経口投与いたしました。いずれも投与されたオキサジアゾンはほとんど糞中から回収されておりまして、イヌとラットの比較を行っているんですけれども、いずれも推定代謝経路は *tert*-ブチル基の酸化、イソプロピル基の酸化、エーテル結合の加水分解でございました。

植物体内運命試験が水稻と大豆を用いて行われています。まず水稻の試験、11 ページの「①水田条件試験」で 2 種類のものを使ってやっているんですけれども、結果が表 4 にございまして、ポイントとしては玄米中にはほとんど移行していないということがおわかりいただけるかと思います。収穫時の玄米からは親化合物のほか、代謝物 4、代謝物 25 といったものが検出されております。

水耕栽培を行っておりまして、12 ページの②なんですけれども、結果といたしましては、オキサジアゾンは根から吸収されていくということがわかっております。

茎葉部での吸収移行試験でございまして、ワセリンペーストにオキサジアゾンを混ぜて、葉身または葉鞘に塗布しているんですが、部分的な移行は見られるんですけれども、オキサジアゾンは根あるいは分けつした茎葉部には移動していかなかったということがわかっています。

土壌混和、土壌表面処理を行って浸透移行性があるかどうかを調べられております。いずれも地上部に移行していくことがわかったんですが、オキサジアゾンは古い葉に多く分布して、新しい葉からは検出されませんでした。

続いて、大豆の試験が行われております。こちらでも浸透移行性試験が行われておりまして、結果が表 6 にございます。もともとの豆であった枝葉の部分には、ほとんど放射能が分布いたしませんで、胚軸とか根、茎葉といったところに分布しておりまして、浸透移行が起きているということがわかりました。

処理の条件、13 ページの下の方に (A)、(B)、(C) と 3 つの処理条件が書いてあって、そ

れぞれ大豆各部の放射能分布が調べられております。いずれも表 6 と似たような傾向でございました。胚軸とか根、茎葉といったところに分布していくというものでございます。

成熟大豆中の分布でございますが、15 ページにございますとおり、成熟した大豆を測定いたしましたところ、吸収された放射能 90% 以上は茎葉部に存在いたしまして、さやとか子実にはごく微量しか移行しておりませんでした。

大豆の茎葉中の分布なんですが、こちら先ほどの水稻と同じように、古い葉の方に分布が多くて、新しい葉からは検出されないという結果が出ております。

(4) で浸透移行性と代謝を調べております。16 ページに結果がございまして、さや及び種子の残留放射能が微量であり、このうち親化合物は 17.0~28.2%、同定された代謝物はいずれも 10% TRR 未満であったということでございました。

すみません。先ほどの大豆の浸透移行性試験のところで言い漏らしましたけれども、13 ページに (A)、(B)、(C) と処理条件が書いてあって、これは細かく申し上げますと、(A) の処理条件というのはオキサジアゾン処理した土の上に大豆を置いて、その上にオキサジアゾン処理した土壌で覆う。要するに上も下も処理土壌。(B) は無処理の土壌の上に大豆を置いて、その上を処理土壌でカバーする。(c) は無処理土壌の上に大豆を置いて、上を無処理土壌で覆う。つまり (C) はオキサジアゾンが入っていないのではないかと思いますけれども、結果の表 7 を見ると、C でもオキサジアゾンが検出されている。これは何かに間違いがあると思うので、確認させてください。

16 ページの環境中運命の方にまいります。土壌中運命試験でございます。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。結果といたしましては、湛水条件での推定半減期は砂壤土で 115 日、埴壤土で 111 日でした。

好氣的土壌中運命試験が行われておりまして、結果は 17 ページにございますように、湛水土壌よりも遅くなって、推定半減期は 165~747 日でした。

土壌吸着試験が行われております。こちら吸着係数は非常に高く、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 1,780~4,840 でした。

続いて、水中運命試験が行われております。まず加水分解試験でございますが、pH 4、5、7 では安定でございました。pH 9 における推定半減期が 38 日です。

水中光分解試験が行われております。緩衝液中では太陽光に換算した推定半減期が 2.62 日、自然水の結果が 18 ページにございまして、太陽光に換算した推定半減期が 12.1 日でした。

土壌残留試験が行われております。水田状態では圃場試験で最高 78 日、畑地土壌では最

高 70 日ということでした。

作物残留試験が行われておりますが、玄米中のオキサジアゾンはすべて定量限界未満でした。

魚介類における最大推定残留値が計算されておまして、オキサジアゾンの水産 PEC が 0.27 $\mu\text{g/L}$ 、BCF は実測値でコイを用いて 397 でした。以上を踏まえて、魚介類の最大推定残留値は 0.536 mg/kg でした。

一般薬理試験の結果が表 9 にございます。いずれも強い影響はございませんでした。

急性毒性試験の結果が 20 ページの表 10 にございます。いずれも数字が十分に大きくて、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思えます。高用量側で肝臓の腫大が認められたということです。

21 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼及び皮膚に対する刺激性は認められませんでした。皮膚感作性も陰性でした。

亜急性毒性試験にまいります。まずラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験でございます。表 11 にございますとおり、ヘモグロビンですとか赤血球の減少といったような一般的にプロトックス阻害剤でよく見られるような影響がこちらでも出ております。22 ページにまいりますと、100 mg 以上投与群のところでは肝臓の重量増加という、こちらプロトックス阻害剤でよく見られる影響かと思えます。雄については腎、尿細管色素沈着等が見られております。

ラットを用いた亜急性毒性試験②でございますが、こちらは先ほどの試験よりも用量設定がやや低くなっておりまして、雌ではヘモグロビン等の減少が見られておりますし、小葉中心性の肝細胞肥大等も見られておりますが、雄については 23 ページの方にまいりますと、同じく赤血球系、小葉中心性肝細胞肥大等の影響が見られております。雄については甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大等も観察されております。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験が行われております。こちらは最高用量群で肝臓への影響、雄については甲状腺比重量増。雄については一番低い用量でヘマトクリット等が減少しておりますので、NOAEL が取れていないということになっております。

24 ページにまいりまして、まず 2 年間のイヌの慢性毒性試験。やや古いデータですので、参考データとさせていただきます。こちらは雌雄ともに血液系、赤血球系への影響が見られております。高用量側ではアルカリホスファターゼの増加が見られております。

イヌの 1 年間の慢性毒性試験でございます。御覧のとおり、血液、肝臓、脾臓、甲状腺といったところに影響が出ております。

続いて2年間の慢性毒性／発がん性併合試験でございます。まずラットの試験でございます。御覧のように肝臓への影響、副腎への影響、26ページにまいりますとヘモグロビン等の減少が見られております。癌が若干増えておりまして、肝細胞癌が有意に増加しております。

(4) ラットの2年間慢性毒性／発がん性試験が、1,000 ppmまでの用量で行われております。表18を御覧いただきますと、雄については赤血球への影響等が、肝臓、甲状腺等への影響が見られております。雌につきましては小葉中心性肝細胞肥大、腎尿細管褐色色素沈着等が見られております。

雄の1,000 ppmのところの一番下で「肝好酸性細胞巢」にアンダーラインが引いてあるんですけれども、これは前回の部会の際に先生に書き加えていただいたときにアンダーラインを付けたんですが、消し忘れました。

腫瘍性病変が表19にございまして、肝細胞癌単独だと有意差が付いていないんですが、腫瘍性結節、腺腫と併せた合計で有意差を検定いたしますと、最高用量群で有意に増加しているという結果になっております。

この所見名について、先生から結節性増殖巣、腫瘍性結節及び腺腫は、いずれか適切な用語に統一してくださいという御指示でございます。

2年間慢性毒性／発がん性併合試験でラットを用いたデータでございます。古いデータですので、参考ということにさせていただきます。

マウスを用いました2年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。これは1980年に行われた試験でございます。こちらでも肝臓への影響が見られております。

結果の病理所見が29ページでございます。結節性肝細胞過形成という言葉を使っているんですが、先生から腺腫と同様の病変を指すのであれば、表21の方に書いた方がいいのではないかと御指摘いただきました。結節性過形成はどういう所見であったのかを確認した上で、もしそういうことであれば、腫瘍性病変、腺腫ということであれば、表21の方に移したいと思っております。

マウスの2年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。表22にございまして、肝臓への影響等が見られております。先生から肝クッパー細胞褐色色素沈着（リポフスチン）と書いてあるんですけれども、本当にリポフスチンかという御指摘、御質問をいただいております。場合によっては申請者の方に問い合わせることをしてみようかと思っております。表23に腫瘍性病変の頻度が求めてあります。肝細胞癌が増えております。

2世代繁殖試験が行われておりまして、親動物では肝臓への影響、小葉中心性肝細胞肥

大等が見られております。兎動物では影響が見られませんでした。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。

発生毒性試験がラット及びウサギを用いて行われております。まずラットの試験では、母動物の方では体重減少等が認められております。着床後損失、吸収胚の増加傾向が認められましたが、有意差はございませんでした。胎児については胎児重量の減少に伴うと思われる骨化遅延等が見られました。催奇形性は認められなかったとしております。

ウサギに関しましては、母動物で最高用量群で体重増加抑制、摂餌量減少等が見られております。胎児では着床後損失率が増加しております。いずれにいたしましても、催奇形性は認められなかったということでございます。

遺伝毒性にまいります。遺伝毒性試験が行われておりますが、一部 *in vitro* の試験で TA100 株を用いた試験でのみ陽性が出ておりますが、生体において問題になる遺伝毒性はないと御判断をいただいております。

原体混在物 IX というもので、一部 *in vitro* のバクテリアを用いた試験で陽性が出ております。しかしながら、コメットアッセイで陰性が出ております。

その他の試験としていくつか行われているんですが、まず (1) プロトポリフィリン蓄積試験でございます。この結果、肝臓中のプロポリフィリン IX の有意な増加が認められました。

35 ページにまいります、2 週間経口投与で肝臓を調べる試験が行われております。

まず (2) ラットを用いた試験では、ペルオキシゾームの増殖は認められました。

(3) マウスを用いた試験でも同様に中等度から重度のペルオキシゾームの増加が認められております。

イヌを用いて同じような試験が行われているんですが、36 ページの下を御覧いただきますと、ペルオキシゾームは投与群では対照群のものより小さかったが、分布に差は認められなかったということで、イヌについてはラット、マウスと違う結論が出ております。

ヒトの培養肝細胞を用いた試験が行われております。こちらでもペルオキシゾームの酵素活性の増加が認められませんでした。

2 段階肝発がん性試験が行われております。イニシエーション処理として、DEN (N-ニトロソジエチルアミン) を用いて行っておりまして、陽性対象としてはフェノバルビタールを用いて行っております。

結果といたしましては、この剤は肝前がん病変に対してプロモーション作用を有することが示されたということでございます。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございます。39 ページでございますように、まず下の方に食品中の暴露評価対象化合物をオキサジアゾン（親化合物のみ）ということで設定しております。

ADI 設定根拠といたしましては、41～42 ページを御覧いただきますと、もっとも低い NO AEL を与えた試験がラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験でございます。値といたしましては、0.36 mg/kg 体重/日でしたので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.0036 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量ということで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。いくつか議論をしないといけないところがあるように思いました。多分部会の審議の後、若干参考資料の形で新規の評価書の方に付け加わった項目があったからというような印象を受けております。いずれにしても、少し前の方から見ていきたいと思っております。

まず委員の方々から質問、御指摘等々がございましたらしていただこうと思いますが、植物代謝関係とか土壌としては、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

この前も指摘したんですけれども、まだ情報として出てくるのかどうかわからないんですが、14 ページの表 6 と表 7 ですけれども、この単位は μg になっているんですが、これは kg 当たりの μg ですか。この単位が明確でないというのが非常に気になるんですけれども、これはどうなっていますか。前は ng と書いてあったので、それもおかしな話だなと思ったんです。

○ 都築課長補佐

これは絶対重量です。

○ 上路専門委員

絶対重量で kg 当たりですか。

○ 都築課長補佐

違います。サンプルが多いものについては、 μg が多くなっています。濃度ではなくて絶対量です。

○ 上路専門委員

そうすると、どれくらいサンプルを取ってきたかという基があるんですか。

○ 都築課長補佐

きっとあると思います。

○ 上路専門委員

それが出ないと、この値はあまり意味がないと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

ただ、パーセント TRR はありますね。

○ 上路専門委員

この μg がかえって意味がないんじゃないですか。たくさんのサンプルを取れば、それだけ絶対量だって多くなると思います。

○ 都築課長補佐

多分、植物全部を茎葉と枝葉と胚軸と根に分けまして、それぞれにどれくらい分布しているかを調べたんだと思います。濃度ではなくて絶対量としてです。

○ 上路専門委員

でも、絶対量が大きなサンプルだったら、たくさん入ってくるわけであって、あまり意味のない数字ですね。

○ 都築課長補佐

そもそもそういう試験設計でやられたので、計画した段階からこういう結果が出る試験だったんだと思います。

○ 上路専門委員

μg の意味はないので、むしろ TRR あるいは TAR だけでもいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

濃度で示せるかどうかを申請者の方に確認をして、示せるようであれば、これは絶対量とは別に濃度というカラムをつくって、表をつくり直してみたいと思います。

○ 上路専門委員

お願いします。もう一つ、私も見落としたんですけれども、39 ページの食品健康影響評価の上から 17 行目で、植物体内運命試験のところの「代謝物 25 は植物代謝のみで確認されたが」と書いてあるんです。これをよく見ましたら、動物代謝の中で 10 ページの方の代謝物同定の中の高用量群の胆汁中であるところ、25 というものが同定されているんです。こうなると植物代謝のみで確認されてというのは該当しないので、ここの文章は切っ

ていただきたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

今のところは代謝物「25」から「微量であった」までを消してしましましょうということですね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

最初の方のお話のところは、ナノ濃度で取り離しと、実験の方法のところでは事務局から説明があったように、13 ページの(A)、(B)、(C)の(C)の話が変だと。無処理土壌の下の方にも多分あるのではないかなと思うんですけれども、その辺のところと併せて確認をした上で修正をしたいと思います。そのほかにはございませんか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

私の方から 11 ページのところでは、非常に細かい話なんですけれども、植物体内運命の稲の品種名が「キンマゼまたはニホンバレ」と片仮名表記になっているんですけれども、これは従来、漢字表記だったような気がするので、それを修正していただきたいと思います。

ほかになれば毒性の方の話に移りたいと思います。大体は委員から出されてきていた修正の部分、例えば肝臓のところの肥大を腫大に直せという部分は既に直っているようでご覧ですから、確認していただきたいと思います。もし直っていないところがあれば、御指摘ください。

29 ページで、肺の結節性過形成が腺腫と同様の病変を指すのであれば、表 21 に追加した方がよいという話のところですが、これは表 20 からこの話を考えてみますと、300 ppm のところにこの話が出てきますよということになって、おそらく癌性の変化、あるいはその前段階の変化が 300 ppm から出てきますという話になるんだと思います。それはそれとして、実は 28 ページの(6)の試験は、この評価書に今回追加追記された部分でして、そのことがわかるように書いていないので、ややこしかったんだと思います。non GLP だったために問題にしないという話だったんですが、参考として、これは上のところの(5)は参考と新たに書いてあるんですが、評価はできるけれどもという格好で、追加されたものになっております。流れとしては、既に 300 ppm という一番低い用量で毒性影響があるので、300 ppm 未満が NOAEL であるという話になっておりまして、(7)の試験でより低い用量の実験がされて、そちらの方の側から癌の限界とともに NOAEL が設定されたという流れ

になっておるところでございます。

今のような状況のところ、毒性の先生方からさらに御意見があれば、お願いします。

○ 西川専門委員

その前に、28 ページにいろんな用語が一つの試験で入り乱れているので、できれば統一した方がいいというコメントを事前に出しました。27 ページの一番最初の行に「肝腫瘍（結節性増殖巣）」と書いてあって、表 19 には「腫瘍性結節（腺腫）」。これは同じような病変であり、なぜこういう使い方をしたのかが非常に奇異に感じたものですから。同じであれば腺腫として統一すればよいと思いますが、基の資料を見ていないので、同じかどうかは確認できませんでした。

○ 鈴木座長

全体を通じて似たような話がありますから、これは一度メーカーに確認すれば済むことですか。

○ 都築課長補佐

確認させていただきます。

○ 鈴木座長

統一できるものであれば、統一するという形でよろしゅうございますね。

○ 西川専門委員

はい。それで先ほどの 29 ページの肝結節性過形成は今申し上げたのとは別の似たような病変として記載してあり、腺腫とは違うという分類をしています。（7）の試験で肝細胞腺腫というのが出てきますので、何だかすっきりしないというか、できれば確認して、腺腫であれば腺腫と記載した方がいいと思います。

最終評価に影響を与えるものではないのですが、一応これは評価書として残るものがありますので、できればきちんと整理していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

修正はした後でということによろしゅうございますね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ADI 設定には影響がないというのは確認できたようですから、それでよいかと思います。リポフスチンについて質問があって、本当に毒性として確かめたのかという話が出ていたように思います。これはその場所だけではなくて、例えば表 18 の方にもありますし、多分

ラットの方の試験でも出ていたような気はするんですけども、もともとプロトックス阻害剤なので、肝臓にポルフィリン系の色素がたまってくるというのはよくあることなんですけれども、どうでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは聞いておりまして、回答をいただいていた。特殊染色をした結果、シュモール染色によってリポフスチンと同定した上で記述をしているそうです。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。そうすると、それは話が消えますね。

○ 吉田専門委員

おそらく括弧でリポフスチンとあえて書くときは、大体同定をしていただいていると思います。

○ 鈴木座長

そうすると、その話はなくなったので、大体いいかな。先生方の方で特にございますか。

○ 柳井専門委員

語句の修正を見落としていました。まず 22 ページの表 12、90 日間亜急性毒性試験でラットの雌の方の下から 3 つ目のところで、腎尿褐色色素沈着、尿細管の「細管」が抜けているんだと思います。

もう一つは、30 ページの表 22 で 1,000 ppm の雄の下から 2 行目の「肝胆管造生」は「造」になっているんですけども、これは「増」です。

私もうろ覚えなんですけれども、27 ページの表 18 のところで、1,000 ppm の雄のところで、一番下のところに「肝好酸性細胞巢」にアンダーラインが引いてある件なんですけれども、これはもし細胞増殖巣とか、この委員会では共通の表現があったので、もし可能ならばそれで、括弧で好酸性とか。

それと 24 ページの表 15 で、200 mg の雄の一番下のところに、小葉周辺性アポトーシスと書いてあるんですけども、確かに所見としてはちゃんとした所見だと思うんですが、他のラットの試験等ではシングロセルネクローシスという単細胞壊死というのを使っています。そのアポトーシスと区別したのがよくわからないんですけども、アポトーシスとするには、特殊なテネル法とかいろんなものをやられたのかというのが気になったんです。

○ 鈴木座長

吉田先生、その辺りを覚えていますか。

○ 吉田専門委員

多分、抄録にこのような記載がされていたのであえてそのまま、なるべく表現が統一できるところはというのは、例えば腫瘍のところとかはあったと思うんですが、抄録を事務局で確認していただいて、きちんと言うならアポトーシス増加だと思うんですけども。この表現で特にわからないわけではないので、これをあえて単細胞壊死とする必要はないのかなというのが個人的な意見です。

○ 柳井専門委員

単なる疑問だったので、なぜあえてアポトーシスという。

○ 吉田専門委員

試験機関が違ったりする表がありますから。

○ 柳井専門委員

了解しました。

○ 鈴木座長

こういう表現もあるということのようです。繁殖毒性の方はよろしかったでしょうか。

○ 納屋専門委員

特にございません。結構です。

○ 柳井専門委員

あと一点ほど、37 ページの上から 6 行目くらいに、非常に重要なところなんです。「これは、げっ歯類におけるペルオキシゾーム増殖体は、イヌでは増殖能を示さないという報告と一致した」ということなんです、この剤の特徴として、ペルオキシゾームが非常に増えるということで、げっ歯類とイヌなどではかなり異なる結果になるんだと。げっ歯類では肝腫瘍を起こすけれども、イヌとかヒトでは起こらないんだというような非常に重要なところなものですから、もし可能ならば、文献を最後のところに報告と一致したという、報告を参照してくださると非常にわかりやすいと思います。

○ 鈴木座長

なるほどね。これはそんなに難しくない話だと思います。多分問い合わせをして、その報告を番号で書いて、柳井先生、それをもう一回御覧になりたいですか。見なくても別にいいですね。形式の問題ですね。

○ 柳井専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

それは事務局の方で対応できると思います。

ほかにはございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

今、柳井先生が質問されたことと似ているんですけども、結局この剤はラットとマウスの肝臓に発がん性があって、35 ページ以降にペルオキシゾームに対する増殖能の影響をラット、マウス、イヌ、ヒトの培養細胞で見えていて、発がん性が見られたラットとマウスではペルオキシゾームの増殖があったということが書いてあるんですが、結局言いたいことは、肝臓がんペルオキシゾームの増殖が関与しているということを言いたいんでしょうか。そこまでは言えないんでしょうか。

37～38 ページにかけて、ラットの 2 段階発がん性試験がありまして、この剤を投与して GST-P 陽性細胞巣に対する影響を見ているんですけども、一般的にペルオキシゾーム増殖剤では肝臓の発がんのプロモーションが起こったとしても、GST-P 陽性細胞巣は減る。つまり GST-P の陰性の前がん病変が増えるということになっておりますので、この 2 段階発がんから見ると、この発がんプロモーションは必ずしもペルオキシゾームの増殖には関係ないのではないかということが言えると思うので、このペルオキシゾームの増殖と発がんの関係がどうなっているのかわからないので、その辺を記載してもらえると。

○ 吉田専門委員

おそらく同じ質問を確認部会のときに廣瀬先生がなさったと思うんですが、そのときに確かにペルオキシゾームが増えていることも事実なんですけど、それぞれの毒性の欄を見ますと、プロトックスなので、そのほかに肝臓に色素沈着がおきたり、他のプロトックス阻害剤でもたしか肝腫瘍が増えておりまして、それはペルオキシゾームだけではなくて、なぜいきなりここでペルオキシゾームをしてしまったのかというのは不思議に思うのですが、ペルオキシゾームだけではないということをおそらく 2 段階発がんは示してしまっているのかなというように私は考えておりました。

○ 廣瀬委員

でも、そのことがここに何も書いていないので、ここに書いてある記載だけを見ると、非常に矛盾を感じてくるんです。

○ 吉田専門委員

総合評価のところの記載を変えるべきかもしれないですね。

○ 廣瀬委員

総合評価ではうまく逃げているんです。でも、こういうペルオキシゾームの増殖の試験

が行われて、かつペルオキシゾームが増殖されて発がん性があるということになれば、当然みんなこれを見た人は発がんペルオキシゾームの増殖が関係あるのではないかと考えるわけです。

○ 鈴木座長

ただ、発がんの場合とペルオキシゾームの増殖と直接関係があるという考察あるいは結論をしていないので、2段階発がんの成績の方ががんとの関係であれば、より直接的な関係があるという形にとどまっていると思います。これはこれで結論的には悪くないのではないかと個人的には思っておりましたが、西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

ペルオキシゾームと肝発がんの関係を示唆しているとは思いますが、その2段階試験においてGST-P陽性巣が増えたことから、プロモーション作用があるということと、ペルオキシゾームを切り離して考えないと、直接の関連はこの実験だけからは言い切れないと思います。

ですから、どうなのでしょうね。私はこの記載でもいいような気がしますし、今、言ったようなことを簡単に付け加えるかどうかだと思います。

○ 廣瀬委員

ですから、肝発がんにおけるペルオキシゾームの関与ははっきりしないということを若干付け加えるかというところだと思います。

○ 都築課長補佐

39ページの記述の仕方が真ん中辺の発がん試験においてラット、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められたと書いて、その次にペルオキシゾームが増えましたと書いて、この書き順が確かに誤解を与えるような気もするので、ここの書きぶりは変えて「肝発がん試験において、ラット及びマウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた」の後、ラットを用いた2段階発がん試験ではというふうにつないで、その後、ペルオキシゾームについては関与ははっきりしなかったということを書いておきましょうか。

○ 鈴木座長

そうですね。廣瀬先生、今のよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

では、そこを修正するという形にして、他の先生方も今ので御了承いただけますね。あ

りがとうございました。

そのほかにございますでしょうか。変異原性作用のところはいくつか陽性といったようなものもあるにはあったんですが、より *in vivo* の同等の試験等々で陰性が確認されているということで、問題はなさそうでございます。

細かい話で恐縮ですけれども、7 ページの開発の経緯のところに、クロロフィル生合成阻害という言葉が書いてあって、プロトックス阻害という話が出てこないんですが、実はこれは後ろの方で明らかにプロトックスIXの阻害という言葉が出てくるし、大体この手の除草剤だと、プロトックスIX合成阻害による合成阻害なので、プロトックスIXの話を書いていたと思うから、この辺りも書き換えてしまった方がいいのではないかと思うんです。

○ 都築課長補佐

他の剤の書きぶりを参考に直したいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。今のような点を修正するとして、事務局との対応が必要があれば、また委員のところでも見ていただきますが、基本的には私が確認させてもらうという形にして、ADI の設定に関しては今日の提案のラットの 2 年間のところで得られている NOAEL 0.36、安全係数 100 という形で、0.0036 mg/kg 体重/日という形になろうかと思いますが、これで修正の後、親委員会に報告させていただいてよろしゅうございましょうか。

○ 西川専門委員

今の点はいいのですが、影響が主に肝臓で認められたと、要約と最後の評価にあるんですが、血液にも結構影響があるように思われるので、もし可能であれば、付け加えた方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

確かにそのとおりだと思います。その部分も修正して、上に上げることにさせていただきます。

ほかにございますでしょうか。なければ了承されたということで、次の剤に移りたいと思います。

次はカルボキシンです。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 4 に基づいて御説明させていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

カルボキシンについては、いわゆるポジティブリスト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 3 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。

す。第4回確認評価第二部会において、ADIが決定いたしました。なお、この剤は我が国では農薬として登録がされておられません。

6ページを開いていただけますでしょうか。この6.に掲げているような構造をしております殺菌剤でございます。中身の御説明をさせていただきます。

7ページを御覧いただきますと、動物体内運命試験がございまして、低用量と高用量で単回経口投与あるいは反復経口投与を行って試験が行われております。いずれも投与されて、24時間以内に総投与放射能の78.3～81.1%投与量群でも約8割程度が回収されました。主な排泄経路は尿中でした。尿中の主要代謝物は4-アセトアミドフェノールとグルクロン酸抱合体、アセトアニリド及び水酸化されたスルホキシド体でした。

ラット、イヌにカルボキシンを投与する動物体内運命試験が実施されております。親化合物及びいくつかのアニリド体が皮膚から0.3% TAR、肝臓からは0.2% TAR検出されております。続いて植物体内運命試験でございます。小麦、大麦、豆類を用いた試験でございます。小麦、大麦、豆類の植物体内における主要残留物はスルホキシド体でした。小麦、大麦からは少量のスルホン体、大麦からはパラヒドロキシカルボキシンの検出されました。植物の成長に伴って、不溶性及び極性のアニリン誘導体が増加していました。

(2) イネまたは落花生でございます。¹⁴Cで標識いたしましたカルボキシンをイネ、綿、落花生に種子処理、土壌処理または葉面処理いたしまして、植物体内運命が実施されました。

カルボキシンを処理した種子及び土壌から植物体内に移行していくということが見られましたが、収穫時期の種子では検出されませんでした。また、葉面処理したものに関しては、植物体内への移行はごくわずかでした。代謝物はスルホキシド体、スルホン体、アニリンを含めまして、それらの多くは抱合体へと変化していきました。

土壌中運命試験でございます。好氣的土壌中での半減期は非常に早くて、推定半減期は1.25日です。嫌氣的土壌中運命試験での推定半減期は非常に長く、128日になります。

土壌吸着係数は $K_d=0.78$ でございました。

水中運命試験が行われております。水中では非常に安定でございまして、水中光分解を行った結果では、非常に分解が早くて推定半減期が1.5時間でした。好氣的水中運命試験の結果、推定半減期が93.6日ということでございました。

土壌残留試験、作物残留試験は提出されておられません。

一般薬理試験については、資料の記載がございませんでした。

急性毒性試験の結果が表1にございまして、非常に大きい数字でございますので、急性

毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思います。

刺激性、皮膚感作性等でございます。眼刺激性及び皮膚刺激性では、弱い眼刺激性が認められましたが、皮膚刺激性は認められませんでした。

亜急性毒性試験でございます。まず（１）ラットを用いた試験では、200 ppm 以上投与群で慢性腎症等が見られました。800 ppm 以上の雌で慢性腎炎が認められました。90 日間で慢性腎炎が出るのかという御指摘をいただいたんですが、括弧内にあるとおりの言葉がアメリカの評価書にございました。

90 日間のラットを用いたもう一つの試験でございます。より高用量で試験で行われております。死亡動物は見られませんでした。30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で低体重、摂餌量減少等が見られました。赤血球新生の軽度の抑制、肝細胞肥大等が見られています。

腎臓における炎症性・変性性病変の悪化ということで、これは一体何を指すのかと言われたんですが、アメリカの評価書には括弧内にあるような文章がございました。

慢性毒性試験でございます。ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験でございますが、結果といたしましては、600 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少等、雄で生存率低下が認められました。

イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験でございます。投与に関連した所見は認められませんでした。

イヌを用いた慢性毒性試験でございます。こちらは先ほどよりも高い用量で行われておりまして、最高用量群では雄で赤血球の減少等が、500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められました。NOAEL は雄で 500 ppm、雌で 40 ppm ということになっております。

ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験でございます。この結果、200 ppm 以上投与群で腎臓における病理組織学的所見、300 ppm 以上投与群の雌で腎臓における病理組織学的変化が認められたということでございました。発がん性は認められておりません。

マウスを用いた発がん性試験が行われております。これは生涯投与でございます。

この結果といたしまして、雄では投与に関連した所見は見られませんでした。雌については 2,500 ppm 以上投与群で小葉中心性の肝細胞肥大が認められました。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ます。まず 3 世代繁殖試験がラットを用いて行われております。600 ppm 以上投与群の親動物で低体重、離乳期までの児動物で体重増加抑制が認められました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験が行われております。600 ppm 投与群の F₁ 動物の雌で妊

妊娠動物数減少。200 ppm 投与群の雄、300 ppm 投与群の雌で腎臓に病理組織学的所見が、児動物では最高用量群で低体重が認められました。

無毒性量は親動物では雌雄とも 20 ppm、児動物では雄で 200 ppm、雌で 300 ppm であると考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

発生毒性試験がラットで 2 つ、ウサギで 1 つ行われております。まずラットの試験の 1 つ目でございます。最高用量群 90 mg 以上投与群の母動物で体重増加抑制等が認められております。胎児では投与に関連した所見は認められておりません。催奇形性はございませんでした。

ラットを用いた 2 つ目の発生毒性試験でございます。いずれも投与に関連した毒性所見は認められませんでした。催奇形性は認められておりません。

ウサギを用いた発生毒性試験でございます。高用量群で母動物では流産、胎児では投与に関連した毒性所見は認められませんでした。したがって、無毒性量は母動物で 75 mg、胎児で 750 mg であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

続いて、遺伝毒性でございます。まず原体を用いた *in vitro* の試験、UDS 試験で一部陽性が出ております。CHO 細胞を用いた *in vitro* 試験でも陽性がございます。細胞毒性は見られた濃度で陽性でございました。

in vivo の試験でもラットの骨髓細胞で染色体異常試験、これは腹腔内投与でございますが、陽性が出ております。これについては別紙 1 を用意しております。内容を御覧いただきますと、遺伝毒性の審議でこの剤の審議に関わった先生方にそれぞれコメントをいただきました。

まず A 委員。「染色体異常の陽性が構造異常か数的異常か書かれていたのでしょうか。もし構造異常ですと、DNA への直接的な関与も考えられますが、数的異常ですといわゆる遺伝毒性でないとも考えていいと思います。現時点でいただいた資料だけで判断しますと、評価書に書かれているとおり、*in vitro* の結果が細胞毒性がない点で陰性であること、*in vivo* でも高濃度で陰性であること、発がん性がないことを考え合わせると、『問題になる遺伝毒性はない』と判断せざるを得ないと思います。『あるいは問題になる遺伝毒性を示す結果は得られていない』という表記の方がよいでしょうか。」

B 委員でございます。「EPA と豪州の評価書を確認しましたが、染色体異常の陽性が構造異常か数的異常か記載はありません。A 委員のおっしゃるように、もし構造異常だと DNA への直接的な関与も考えられますが、数的異常ですと、いわゆる遺伝毒性はないと考えてもいいと思います。」、「もう一つ、*in vitro* の CHO を用いた染色体異常試験は、オース

トラリアの評価書に陽性結果の有意差は疑わしいとの記述がある。」これはもうちょっと詳しく申し上げますと、最高用量側でこの CHO 細胞を用いた試験では析出が見られていて、そのせいか用量相関的な陽性の出方になっていない。陽性になっている部分では、細胞毒性が見られているということを考え合わせると、”doubtful”であるという表現をしています。

裏面にまいりまして、C 委員からのコメントでございます。「経口投与によるラット骨髄を用いる染色体異常試験で陰性です。染色体異常試験は小核試験と同等と扱われています。また、ip 投与による試験結果が陽性ですが、食品安全委員会では経口投与を優先するルールがございます。したがって、腹腔内投与はあくまで参考データです。*in vivo*UDS が陽性のようですが、より高次の試験、すなわち Ames 試験で陰性、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験の -S9mix で陰性であり、+S9mix が明確ではないですが、*in vivo* の染色体異常試験で陰性であり、染色体異常誘発性に関しても問題はないものと考えます。したがって、特段の問題はありません。」というコメントをいただいています。

13 ページの「14. その他の試験（スルホキシド体について）」でございます。これはアメリカの EPA がスルホキシド体についても規制対象化合物にしているということでございます。植物体内運命試験ですとか、もろもろの試験で親化合物は速やかにスルホキシド体になっていくということが認められております。

また、各種運命試験において、スルホキシド体の残留移行性が親化合物より高いということもございまして、化学構造の親化合物に類似しているもので、毒性は同程度であるということも踏まえて、スルホキシド体を規制対象にしているということでございます。

以上を踏まえまして、14 ページにまいります。中程にございまして、各種試験結果から農産物の暴露評価対象物質をカルボキシシン及びスルホキシド体と設定いたしました。カルボキシシン投与による主な影響は、ラットでは腎臓、イヌ及びマウスでは肝臓に観察されましたというふうにしております。

遺伝毒性につきましては、このように書いてあるんですが、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。ADI が設定根拠でございますけれども、15～17 ページにまたがる表を御覧いただきますと、この中で一番低いのがラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験の 0.8 という NOAEL でございます。これを安全係数 100 で除した 0.008 mg/kg 体重/日を ADI というふうに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。結構いろんな疑問が出されたようでございますが、もともとアメリカとオーストラリアの評価書を利用して評価するということだったので、いろんな疑問が出るのもやむを得ないかなと思います。とりあえず確認をしていきたいと思っています。

9 ページの亜急性毒性のところ、腎臓の病理所見に関して疑問が出されてきたんですが、事務局の方で原文を付記してくださいました。亜急毒なのに慢性腎炎とはこれいかにという話だったんですが、“chronic nephritis” となっているという話で、これはいかがでしょうか。

○ 西川専門委員

そう書いてあるなら仕方ないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、了承せざるを得ないということで、それ以上は追求できないようでございます。他のところも似たような話で、病理関係に関してはよろしゅうございましょうか。病理の他の先生方はいかがですか。よろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

用語の件なんですが、10 ページの「(4) 慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」のところで、その中で確かに腎臓における病理学的所見という場合と、その次の行には 300 ppm 以上というところでは、病理組織学的な変化という用語が混在していてわかりにくいので、むしろ所見という場合は私どもではノーマルの所見もありますし、単にいわゆる所見というか、“finding” というだけなんですね。変化となるとアブノーマルということなので、若干ニュアンスが違うものですから、むしろ病理学的所見が存在するのは、すべての組織を見ると、所見は存在するものであって、それが異常なのか変化なのかということですから、むしろ変化というのに統一してくださると、イメージとして非常にわかりやすいです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。確かにそういうところはあろうかと思いますが、他のところも今後のところで直さなければならなくなるかもしれませんが、所見を変化にするという方向で今後扱うということを含めて、病理の先生方、よろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

こだわりはないのですが、元は何ですか。

○ 鈴木座長

“pathological finding”だったのか、“alteration”だったのかというところ。もしかすると、それほど厳密に使っていないのかもしれないというところもあるよと。

○ 柳井専門委員

原文がそうでしたら、こだわりません。

○ 鈴木座長

決められないかもしれない。文脈からは読み取れる話だとは思っているので、あまりこだわらなくてもよいかもしれません。専門家には非常に大きな問題のように見えるかもしれません。

ほかにございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

11 ページの一番上の 2 行です。肺腺腫が増えているにもかかわらず、それを検体の影響とは取っていないというところの理由ですけれども、これは原文がこうだったらしやうがないのかもしれませんが、遺伝毒性も疑われるというような所見もあるので、できればもう少しサイエンティフィックな持っていき方がないのかなと思うんです。

特に「雌には認められなかったことから」というのが引っかかるんです。雌雄差があるというのはいくらでもありますので、少なくともこの雌に認められなかったというところだけでも削除できないんでしょうか。

○ 鈴木座長

遺伝毒性が疑わしいという表現をされたので、そちらの方から先に議論をした上で戻りたいと思いますが、よろしゅうございますか。遺伝毒性試験のところでは、小核試験がないのではないかと。本当に遺伝毒性はネガティブだと言い切っているのかという委員からの質問があって、それに対して審議に参加した遺伝毒性の先生方 3 名から、先ほど事務局から紹介されたような意見が寄せられまして、どなたもとりあえず問題になる遺伝毒性を示す結果はない。あるいは特段の問題はありませんということが言われておりますから、遺伝毒性に関して疑わしいという表現は成り立たないんだと思っておりましたが、その点は廣瀬先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

それはいいです。

○ 鈴木座長

そうすると、書きぶりの話でこの肺腺腫の話が乗り越えられるのか。その雌雄差の問題を含めて、何かもう少しよい表現がここの場に出せるのか。あるいは欧米の評価書でこの

手の書き方しかなかったので、こう書いているんですけども、よい知恵がございましたら、サジェスションをお願いしたいです。

○ 都築課長補佐

廣瀬先生からは、雌には認められなかったというのを削除したらどうかという。

○ 廣瀬委員

そうです。いきなりこの背景データと比べていますけれども、例えば腫瘍の前段階の過形成の発生頻度がどうであったとか、そういう所見があるかないかということですけども、もうなければ背景データの範囲内ということで、もう仕方がないと思います。

○ 吉田専門委員

これは確認第二でたしか出ていたと思うので、私も「雌には認められなかったことから」というのは削除すべきだと思います。おそらく確認の部会なので、ほとんど匹数も不明な試験ですから、過形成が何匹だったかということも書かれておりません。ただ EPA などの評価書で背景データの中にあるというので、ここだけを生かしたということではいかがでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生、柳井先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

今の提案に賛成です。雌に認められたというのを消せば、つながるのかなと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生。

○ 柳井専門委員

同じ意見です。

○ 鈴木座長

今のような話にとりあえず落ち着きました。後ほど事務局で調べて、さらに何か追加できるような前がん病変の変化とかいうのがあれば、また付け加えることにしますが、なければこのままの形で評価に移りたいと思います。よろしゅうございましょうか。

暴露評価対象物質、カルボキシシン原体とスルホキシド体ということで、これもどうやら構造活性相関をフルに利用して、こういう形になっているんだと思います。この点については上路先生、何か御意見はございますか。

○ 上路専門委員

結構です。多くの場合はそうなんですけれども、スルホキシド体も一緒に評価対象にす

ることで問題はないと思います。

1つだけ気になったんですけれども、8ページの土壤中運命試験で、これは調べていただければと思うんですが、土壌吸着係数は大抵フロイドリヒという1つの単位でやっているんですけれども、この単位は $K_d=0.78 \text{ L/kg-soil}$ 。この単位が果たしていいのかどうか、ちょっと確認していただけますでしょうか。今までこの単位を使ったことはないと思うんです。今まで単位がなくて来ていましたから、これは見てください。

○ 鈴木座長

これは確認した上でということによろしゅうございますね。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうしますと、大体質問等々も出尽くして、ADIを決められるということで、ここに挙げられているラットの慢毒発がん試験のNOAEL 0.8 mg/kg 体重/日で安全係数100として、 0.008 mg/kg 体重/日としたいと思います。修正等、何かあれば、私に一任させていただきたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

以上、これは親委員会の方に報告するようにしたいと思います。よろしゅうございましょうか。どうもありがとうございました。

ちょうど半分終わったところなので、この時計で45分まで休みます。

(休 憩)

○ 鈴木座長

若干5分は短過ぎたかもしれませんね。それでは、始めますか。

次はクロフェンセットでしょうか。よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料5に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて、資料1も御覧ください。

3ページを開いていただけますでしょうか。

クロフェンセットはいわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている農薬でございまして、2007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。

第 12 回確認評価第二部会において ADI が決定いたしました。

中身を御覧いただきますと、6 ページを開いていただけますでしょうか。

クロフェンセットは 6. のような構造をしております植物成長調整剤でございます。この剤は、小麦の稔性を維持しつつ、花粉の生産を阻害するという事で、品種間交雑をしやすくするために用いられます。いわゆるハイブリッド種子をつくるようなときに、直接受粉をしないようにするため、花粉をつくらせないようにするという作用のある剤でございます。

我が国では農薬として登録されておりませんで、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準値が設定されております。

なお、クロフェンセットとは、フリー体の酸を指すものなんですけれども、この剤ではカリウム塩を用いてほとんど試験が行われております。この評価書の中では、カリウム塩についてもクロフェンセットということで記載させていただいております。

7 ページを開いていただけますでしょうか。

「1. 動物体内運命試験」が行われておりまして、クロフェンセットは速やかに吸収、排泄が行われております。総投与放射能の 78% 以上が投与後 24 時間以内に尿中に排泄されております。投与 7 日後の組織中残留量は 1% 未満でした。

クロフェンセットはほとんど代謝されずに排泄されます。親化合物が尿中から約 9 割、糞中に 4.5~9.1% 存在いたしました。用量、性別によって吸収、分布、代謝、排泄に違いは見られませんでした。

畜産動物を用いた試験がヤギとニワトリで行われております。ほとんどが尿中に回収されておりまして、まずヤギの試験では、最終投与 24 時間後の尿から 195 $\mu\text{g/g}$ 、それ以下は小数点以下の数字がずらずらと並んでおりまして、ほとんど尿中から回収されていることがわかんと思います。ヤギの組織中及び乳汁中のクロフェンセットは、腎、肝、乳汁といったところに分布しております。

続いて、ニワトリを用いた試験でございますが、ヤギと同様に速やかに排泄されておりまして、排泄物中にほとんどのクロフェンセットが存在しております。

ニワトリの可食部位における残留量は、肝で 0.039、卵白で 0.116~0.216、卵黄で 0.026~0.048 $\mu\text{g/g}$ ということで、筋肉、脂肪中の残留量は定量限界未満でした。

「2. 植物体内運命試験」が小麦を用いて行われております。小麦を処理いたしまして、その後、種子中の残留放射エネルギーをはかっているんですけれども、 F_1 の小麦の種子中の残留量は 70~110 mg/kg でした。残留放射能の大部分は親化合物でした。種子中の代謝物は未

同定成分を合わせても 3.8%未満でした。単一の成分では 1.2%TRR を超えるものはございませんでした。

F₁小麦の麦わら、F₂小麦の穀粒、麦わらにおける放射能濃度は、それぞれ F₁小麦の麦わらが 53.1～90.7 mg/kg、F₂小麦の穀粒が 0.066～0.072 mg/kg、麦わらが 0.015～0.018 mg/kg でした。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず、土壌中半減期は 2 年から 2.5 年ということで、ほとんど分解いたしません。土壌からの消失の主要経路は土壌への結合という形で消えていくということでございます。圃場試験では、土壌中推定半減期は 25～66 日でございました。暗所では、クロフェンセットの分解は認められませんでした。

9 ページにまいりまして「4. 水中運命試験」でございます。緩衝液中での加水分解では、推定半減期は 20～28 日でした。水中光分解試験については、推定半減期は pH が高いほど高くなっていきました。

「5. 作物残留試験」は、提出されておられません。

「6. 土壌残留試験」については、評価に用いた資料に記載がございませんでした。

「7. 後作物残留試験」がさまざまな作物で行われているんですが、一部の作物では後作物からも検出されております。後作物の栽培開始時期としては現実的ではないものの、処理 358～432 日の大豆の子実で 19.7 mg/kg 存在いたしましたということで、結構高い濃度で大豆から出ています。

「8. 一般薬理試験」は、評価に用いた資料に記載がございませんでした。

「9. 急性毒性試験」の結果は、LD₅₀ がここに書いてあるような数字でございまして、急性毒性は低いと申し上げてよろしいかと思います。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。皮膚に対して刺激性は示しませんでした。眼に対しては軽度の刺激性を示しました。皮膚感作性は陰性でした。

10 ページにまいりまして「11. 亜急性毒性試験」でございます。

まずラットの試験では、最高用量で体重増加抑制、腎比重量の増加等が見られました。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験では、最高用量 500 mg/kg までのカプセル経口投与で行われておりまして、最高用量群では切迫と殺が見られております。200 mg/kg 投与群雄で精巣上体の精子の減少、精巣の精細管の変性、胸腺萎縮等が認められております。

本試験において雄で精巣、胸腺に影響が見られたということで、無毒性は 50 mg/kg 体重

/日であると考えられました。

亜急性神経毒性試験でございますが、最高用量の雌で体重増加抑制が認められましたが、神経毒性は認められませんでした。

亜急性経皮毒性試験がラットを用いて行われております。検体投与による影響は認められませんでした。

11 ページにまいりまして「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

(1) は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験でございます。高用量群で肝臓への影響等が見られておりまして、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体炎、精細管の変性、無精子症が認められました。

(2) は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。最高用量群の雌雄で体重増加抑制、尿の血液様の着色、赤血球数の減少等が見られております。

10,000 ppm 以上投与群で血尿及び肺の白色または灰白色病変、腎の鉍質沈着等が認められました。

肝臓への影響で、肝細胞癌の発生が傾向検定において統計学的に有意に高い値を示したんですが、腺腫のみ、さらには肝細胞癌と腺腫を合わせて評価した発生頻度に有意な増加は認められなかったということで、EPA においては肝細胞癌の高い発生は検体投与と関連しないと結論づけております。

それから、20,000 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫の有意な増加が認められております。

こちらの試験に関連して専門委員から、肺の白色または灰白色病変に該当する組織所見は何かあるのかということで、私どもの方で探しましたところ、ここに書いてあるような肺胞の lipoproteinosis というのが見られました。

(3) で、18 カ月間発がん性試験がマウスを用いて行われております。

7,000 ppm 投与群のところで肝比重量増加、骨髓過形成等が見られております。

雄に関しましては、腺胃粘膜に赤、紫あるいは黒の病巣が用量相関性に増加している。

専門委員の先生から、これはどういう毒性なのですかと言われたんですが、部会で審議したときには、赤、紫あるいは黒の病巣は出血によるんだろうという先生方の間でのディスカッションがなされておりましたが、資料をもう一度よく見ても、病理組織学的な所見は認められておりません。

「13. 生殖発生毒性試験」にまいりまして、まずラットを用いた試験です。最高用量群 20,000 ppm で死亡率の上昇ですとか体重増加抑制、肺の白色病変等が認められております。

児動物では最高用量で体重増加抑制、5,000 ppm 以上投与群で死亡率の上昇が認められております。

繁殖能に対する無毒性量は 500 ppm と書いてあったんですけども、これらの所見は一般動物への影響であって、繁殖毒性ではないだろうということで、繁殖能に対する影響は認められなかったという修文をいただいております。

発生毒性試験がラットとウサギで行われております。

ラットに関しましては、胎児で骨化遅延等が見られておりますが、毒性学的意義は低いと考えられたと EPA は判断しております。催奇形性は認められませんでした。

ウサギに関しましては、母動物の最高用量群で死亡ですとか、体重増加抑制等々が見られております。胎児では、最高用量群で低体重、未化骨の増加が認められました。水頭症が出ているんですけども、有意差はございませんでした。催奇形性は認められておりません。

「14. 遺伝毒性試験」に関しましては、結果が 14 ページにあるとおりでございまして、いずれも陰性でございしますが、遺伝毒性は認められないと申し上げてよろしいかと思います。

以上を踏まえまして、15 ページですけれども、繁殖毒性試験のところで、専門委員の先生から繁殖能に対する影響がないと書いていただきましたので、こちらも適合修正しております。

専門委員から、精巣に影響が見られたのはイヌの亜急性毒性試験と慢性毒性試験であって、ラットの亜急性毒性試験と慢性毒性試験では精巣に影響は見られていません。そこで、精巣及び肝臓に認められたということなんですけれども、場合によっては「精巣（イヌ）」としてもいいかもしれません。

以上を踏まえまして ADI の設定に移りますと、16 ページ、17 ページに毒性試験結果の一覧がございまして、このうち最も低い NOAEL はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日でございますので、これを安全係数 100 で除しました 0.05 mg/kg 体重/日を 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。

これも EPA の評価書を中心に評価をせざるを得ませんでしたという状況で、評価書（案）を見ますと、結構いろんな話が出てきております。

11 ページに専門委員からの質問があるんですが「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の(2)のところです。専門委員から指摘のあったところは、大多数は取り込まれていると思うんですけども、もしかすると、この表現を変えた方がいいという話があるかもしれないと思いながら見させてもらっています。

まず最初に、肺の白色もしくは灰白色病変なんですけれども、これについては lipoproteinosis という言葉を見つけてくれたというんですが、これで納得していいのかしらと思うんですが、病理の先生方いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

これでも合わないことはないと思いますので、先ほどと同様に括弧を付けて、本文の灰白色病変の後に挿入したらどうでしょうか。

○ 鈴木座長

灰白色病変というのは、肉眼所見ですね。lipoproteinosis というのは、病理組織所見ですね。

○ 西川専門委員

そうしないと、毒性かどうか分からないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、何か考えて、病理組織では lipoproteinosis に相当というような形のことを補いますか。

○ 西川専門委員

その方がいいと思います。

○ 鈴木座長

それでよろしゅうございましょうか。

それと書きぶりのところで、最終的には EPA の書きぶりで、傾向検定から肝細胞癌と腺腫を合わせて評価したときの発生頻度で有意な増加は認められなかったという書き方なんですけど、これで意味は通ると思うんですけども、もう少しわかりやすい書き方にしたらどうだという指摘もあったようなんですが、柳井先生その辺はどうでしょうか。

○ 柳井専門委員

これで直っていますので、よろしいと思います。

○ 鈴木座長

そうですか。どうぞ。

○ 西川専門委員

根拠はいいのですけれども「これらのことから、EPA は肝細胞癌の高い発生は検体投与とは関連しない」という部分は、直さないといけないと思います。

○ 鈴木座長

「の高い」というところですか。

○ 西川専門調査会

肝細胞癌の発生の増加傾向は、検体投与とは関連しないという言い方です。

○ 鈴木座長

そうですね。今のはいかがでしょうか。その方が妥当のようでございます。事務局もよろしゅうございますね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

ここが済めば、その次の 18 カ月のマウスの話のところなんですけど、腺胃粘膜の赤、紫あるいは黒の病巣。ここは確かに議論になったんですけれども、これはどういたしましょうか。組織所見がないんですけれども、何かありますか。

○ 柳井専門委員

削除でもよろしいと思います。特に病理組織学的に相当する所見がなければ、削除でもよろしいと思います。

○ 鈴木座長

取ってしまうんですね。

○ 柳井専門委員

取ってしまいます。どうですか。

○ 鈴木座長

なるほど、それも手ですね。

○ 柳井専門委員

ミクロに相当する変化がないということでしたので、特に評価書の結果を左右するような所見ではないと思います。

○ 鈴木座長

西川先生、今のはどうされますか。

○ 西川専門委員

基本的には毒性かどうかわからないものは、あまり堂々と書くべきではないとは思いま

す。「用量相関性に増加した」と書いてあり、単なる影響なのかという気もしますが、これは元に当たらないとわかりません。

○ 鈴木座長

どちらもありそうなんですけれども、私もずばっと削除というのは迷うものがあるんですけれども、どうしたらいいですか。特に毒性評価上、NOAEL の設定とかそういうところに問題はなさそうなんですけれども、どういうハザードなのかというのは、非常にややこしいです。そうしたら、思い切って抜きますか。

吉田さん、どうですか。

○ 吉田専門委員

対応するミクロがないというのは、出血というのはわかるんですけれども、紫というのは想像がなかなかつきにくいので、やはり対応する組織所見が不明な場合は、私は除いていいと思うのですが、EPA の評価書にそう記載があったということなんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 吉田専門委員

それならば、あえて取らなくてもいいのかもしれないです。

○ 鈴木座長

わかんないけれども、何だか気味が悪い。とりあえず残しておきましょうという話のようなんですけれども、よろしゅうございますか。

そうしますと、次は繁殖試験のところで、説明をどうぞ。

○ 納屋専門委員

私がそこにコメントさせていただきました。ここの文章を見る限り、繁殖毒性を示唆する所見がございません。したがって、繁殖能に関しての無毒性量を特別最高用量から下に下げなければいけないという理由がわからなかったもので、明確な繁殖毒性があるのであれば、そのことをきちっと書いた上で、だからこうなのだとすればいいんですけれども、オリジナルに当たっても多分そこまではいかないでしょうから、ここは繁殖毒性はないと判断の方が適切であると考えました。それで、このような修文の案を提案させていただきます。

○ 鈴木座長

私も同意します。その点は、繁殖毒性はないとしてよいと思います。

その他のところで、特に植物とか土壌その辺のところはいかがですか。

○ 上路専門委員

何もありません。

○ 鈴木座長

そうしますと、ADI 設定に移ってよいと思います。遺伝毒性もなかったということでございますから、よさそうです。

先ほどの 15 ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」の繁殖毒性はないという話のところで、精巢のところに「(イヌ)」あるいは「イヌの精巢」というふうに、イヌに限る表現を入れておいた方が、四角の中にある説明あるいは前の毒性試験との関連から見てもよいと思うんですが、その辺はいかがいたしましょうか。

納屋先生、どうですか。

○ 納屋専門委員

先ほど都築さんから御説明いただきましたように「(イヌ)」を追加するというのが、非常にわかりやすくいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと、これはほかに問題がないようでございますから、イヌの 1 年間カプセル経口で得られている NOAEL 5 mg/kg 体重/日を用いて、安全係数 100 で割って、0.05 mg/kg 体重/日を ADI として、親委員会に報告したいと思います。

よろしゅうございましょうか。どうもありがとうございました。

そうしますと、次のピリブチカルブに移りたいと思います。説明をよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 6 に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて、資料 1 も御覧ください。

まず、資料 6 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。ピリブチカルブにつきましては、清涼飲料水関連の諮問もなされているんですけども、実質的に審議を行いましたのは、魚介類に対する残留基準設定に関連して、2007 年 8 月 6 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされて以降でございます。第 16 回確認評価第一部会において、ADI を決定していただきました。

中身の御説明をさせていただきます。7 ページを御覧ください。

ピリブチカルブは、6. にあるような構造をしております、チオカーバメート系の除草剤

でございます。雑草に対する詳しい作用機構は未解明なんですけれども、植物体内の物質転流阻害あるいは老化促進等の作用が考えられております。

「1. 動物体内運命試験」にまいります。7 ページです。

「(1) 血中濃度推移」でございますが、表 1 を御覧いただきますと、低用量と高用量で試験が行われておりまして、 T_{max} は低用量側ですと 4 時間ということで短いんですけれども、高用量になりますと若干長めになってまいります。

減衰は 2 相性を示しておりまして、低用量ですと短い試験区分では 3 時間から、長くても 10 時間ぐらいで半減していく。 $T_{1/2}$ β 相になりますと、100 時間を超えるような緩慢な減衰になってまいります。

「(2) 排泄（単回経口）」でございます。8 ページを御覧いただきますと、表 2 に排泄の結果がございまして、標識位置によって若干の違いはあるんですけれども、おおむね尿中排泄がメインであると申し上げてよろしいかと思えます。しかしながら、高用量になりますと、若干糞中への排泄が増えてまいります。

「(3) 胆汁中排泄」の結果が表 3 にございまして、2 ページにまたがっていてわかりにくいんですけれども、胆汁中排泄のパーセンテージが 26.2% でございます。それから、尿、胆汁、消化管内容物の合計では 70.7%、これが吸収率に相当することになります。胆汁中排泄物は腸管から再吸収を受けまして、腸肝循環をしているものと考えられました。

「(4) 体内分布」の結果を表 4 にまとめてあります。 T_{max} 付近では、小腸、腎臓、肝臓といったところに分布しておりまして、168 時間後では、血液、肝臓あるいはベンゼン環を標識いたしましたピリブチカルブですと、白色脂肪等に分布しております。

「(5) 反復投与後の分布・代謝・排泄」でございます。おおむね単回投与のときと同じでございます。

まず血中放射能濃度推移でございますけれども、比較的 T_{max} は早いということでございます。それから、 $T_{1/2}$ がやや長目になっております。反復経口投与はアイソトープラベルしたものを 21 日間ずっと投与し続けたので、そのせいで $T_{1/2}$ がやや長目になっている。要するに α 相がない状況でございます。

表 7 を御覧いただきますと、どこに分布をしていたかということなんですけれども、特徴的なのが 24 時間後で視神経に一番多く分布している。それから、肝臓等に分布しております。しかしながら、600 時間後には、御覧のとおり、血液、脾臓等に若干残っているのみでございます。

「(6) 代謝物同定・定量」の試験が行われております。

結果といたしましては、ラットに投与されたピリブチカルブは、チオカーバメート部位の加水分解とそれに引き続く抱合等によりまして、F、B、C等が生成すると考えられております。

主な代謝物は、12 ページの表のとおりでございます。未同定代謝物もかなりの量が存在いたします。

13 ページにまいりまして「(7) 血中代謝物分析」です。最終投与 168 時間後に血液中の放射能の消失が単回投与に比べて緩慢であったことですか、最終投与 168 時間後に血漿中に放射能が検出されなかったことから、血球と血漿に分けて、さらにその血球を内容物と膜に分けて、どこに放射性標識があるのかを調べましたところ、赤血球中のタンパク質と結合して存在しているらしいということがわかりました。

「(8) 胎盤通過性試験」が行われております。結果は表 9 にまとめられているんですけども、12 日の時点と 18 日の時点で調べておりますが、胎児への移行率は、総投与放射能の 0.01% だったということで、ピリブチカルブまたはその代謝物の胎児、胚への移行は低いと考えられたと結論しております。

以上が「1. 動物体内運命試験」でございます。

続いて「2. 植物体内運命試験」です。

水稻を用いた試験が行われております。(1) は水耕栽培をした水稻によります吸収移行試験でございます。

結果といたしましては、表 10 を御覧いただきますと、処理 2 時間後と 4 日後を比べますと、初めのうちは根のところに若干あるんですけども、茎葉部、根部ともに時間の経過とともに数字が上がっていくということで、吸収、移行が起きていることがわかっております。

また、若干条件を変えまして、同じく水耕処理をした結果が表 11 にございます。こちらでも処理 2 時間後、4 日後、標識位置に関わらず、時間の経過とともに茎葉部、根部の方に標識体が移動していることがおわかりいただけるかと思えます。

土耕処理によります放射能分布の結果が、表 12 に示されております。こちらでも時間の経過とともに、茎葉上部、茎葉基部、根部といったところに標識体が移行しているということが傾向として見てとれるかと思えます。

「(2) 水稻における植物体内運命試験」が行われております。結果は 16 ページの中ほどを御覧いただくと「収穫期の玄米中放射能の大部分はでんぷんとして存在しており、ピリブチカルブは分解された後、生体内物質代謝経路に取り込まれ、植物構成成分に変換さ

れたものと考えられた」とあります。

表 13 を御覧いただきますと、玄米にも相当量が移行していることになっているんですけれども、これはでんぷんとして存在しているということでございます。

続いて、環境中運命でございます。まず「3. 好氣的土壤中運命試験」です。

「(1) 好氣的湛水土壤中運命試験」が行われております。結果といたしましては、推定半減期は茨城土壤で 43.6～45.4 日、山口土壤で 12.2～12.5 日と算出されました。

「(2) 好氣的畑地土壤中運命試験」でございます。茨城土壤では先ほどより短く 15.6～16.4 日、山口土壤では先ほどより長く 13.3～13.4 日と算出されました。

「(3) 嫌氣的土壤中運命試験」が行われておりまして、こちらも茨城土壤では 44.6～46.1 日、山口土壤では 15.6～16.5 日と算出されました。

18 ページ「(4) 土壤吸着試験」でございます。有機炭素含有率により補正した土壤吸着係数は、こちらにございますように 1,430～8,530 ということでございまして、土壤中での移行性は極めて低いと考えられたとしております。

「(5) 土壤溶脱性試験」が行われておりまして、土壤はほとんど上の方にとどまったままであるという結果でございました。

「4. 水中運命試験」にまいりまして、「(1) 加水分解試験」でございますが、物理化学的性状試験のときにほとんど分解しなかったということで、試験は省略されております。

水中光分解試験が行われております。蒸留水中での推定半減期は 2 日、2%アセトン水溶液中ではさらに加速されまして、推定半減期は 1 日で、7 日後には検出されなかったという結論でございます。

水中光分解試験が (3) と (4) で行われております。(3) と (4) の違いは、標識部位が違うピリブチカルブを使って試験が行われていますが、いずれも傾向としては同じでございまして、太陽光換算で 7 日から 8 日で、ほぼ同様の結果が出ております。

20 ページにまいりまして「5. 土壤残留試験」でございます。圃場試験の結果、推定半減期は 13 日から 18 日でございました。

「6. 作物残留試験」が行われておりまして、可食部の玄米ではピリブチカルブは定量限界未満でした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございますが、水産 PEC が 0.12 $\mu\text{g/L}$ 、BCF はコイを用いた実測値で 572、魚介類における最大推定残留値は 0.343 mg/kg でした。

以上を踏まえまして、ピリブチカルブの推定摂取量を計算したのが 21 ページでございまして、いずれも低い数字であると申し上げてよろしいかと思います。

「7. 一般薬理試験」が行われておりまして、中枢神経系への影響で、高用量側で死亡等が見られておりまして、それ以外は特段強い影響は出ておりません。

「8. 急性毒性試験」の結果が、表 17 にございます。原体ですとか代謝物も含めまして、いずれも急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思えます。

眼・皮膚に対する刺激性は認められませんでした。皮膚感作性は陰性でした。

23 ページ以降は「10. 亜急性毒性試験」でございます。

(1) は、ラットを用いた亜急性毒性試験です。肝臓への影響ですとか、雄については赤血球等の減少、雌につきましては体重増加抑制が観察されております。

イヌにつきましては、24 ページの表 21 を御覧いただきますと、雌雄とも肝臓への影響ですとか、赤血球への影響等が見られております。

(3) は、ラットを用いた亜急性神経毒性試験でございます。神経毒性は認められませんでした。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」にまいりまして、(1) でイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験が行われております。結果は表 24 にございまして、肝臓への影響、血液生化学的なデータといたしましては、トータルコレステロール (T.Chol) の増加等が観察されております。

(2) でラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。結果といたしましては表 26 にございまして、赤血球への影響、肝臓への影響等が見られております。

雄で精巣間細胞腫が増加しているんですけれども、これについて申請者の方で細かく発生機序を推定してくれたんですけれども、あくまで推定であり根拠がないということで、発生機序は不明であるとした方がよろしいのではないかとこの修文をいただいております。

それから、この試験では、甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が有意に増加しております。

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験が行われておりまして、こちらも肝細胞腺腫、癌の合計の発生頻度が対照群に比べて有意に増加しております。それは 28 ページの表 30 にあるとおりでございます。非腫瘍性病変といたしましては、肝臓への影響がさまざまに見られております。

こちらの発生機序について、後ほどメカニズム試験も行われておりまして、これを踏まえた記述が 27 ページにあったんですけれども、ここに書くのではなくて、後ろの考察のようところで書いたらどうかということで、こちらからは削除いただいております。

続いて「12. 生殖発生毒性試験」です。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験でございます。親動物につきましては、体重増加抑制等が見られております。

児動物につきましては、低体重ですとか総出生児数及び生児数の減少が見られております。

繁殖能に対する影響と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。

まずラットにつきましては、母動物、胎児とも、投与に関連した影響と認められませんでした。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、母動物では体重減少、摂餌量減少等が見られております。母動物につきましては、NOAEL が 20 mg/kg 体重/日、胎児につきましては 200 mg/kg 体重/日ということでございました。催奇形性は認められておりません。

「13. 遺伝毒性試験」が行われております。原体につきましては、いずれも陰性でございます。代謝物についてもさまざま行われておりますが、いずれも陰性でございました。

「14. その他の試験」です。

「(1) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性試験」でございます。結果といたしましては、5,000 ppm 投与群において UDP-GT が増加したという結果になっております。

32 ページにまいりまして、PCNA 標識率を求めましたところ、5,000 ppm 投与群の全例に小葉中心性肝細胞肥大が認められまして、かつ PCNA 標識率も増加いたしました。

それ以外にいろいろと酵素誘導等が行われております。フェノバルビタール群では認められたようなものが、こちらのピリブチカルブ投与群では認められなかった。フェノバルビタールとは酵素誘導のパターンが違うということが、この試験でわかっております。

32 ページの下の方、参考データとしてお示しさせていただいております。これは部会の動物代謝を担当してくださっている永田先生がやられた実験でございます。ピリブチカルブを投与して CYP3A4 の誘導を調べたところ、ピリブチカルブ投与によって陽性対照よりも強く CYP3A4 を誘導することが明らかになったというものでございます。

また、これをマウスの生体内で起こすことができるかどうか調べたんですが、通常のマウスにピリブチカルブを投与しても CYP3A4 は増えないんですが、CYP3A4 を誘導するようなレセプターを導入してあげると、ピリブチカルブ投与によってマウスの生体内で CYP3A4 レポーターが増加したという結論が得られたそうです。

これは非常にユニークな試験だと思うんですけども、リスク評価にどう生かしたらいい

いのかというところで迷いもございましたので、参考データとさせていただいております。

以上を踏まえまして「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。

33 ページの中ほどの取り消し線で消しておりますのは、先ほどの精巣間細胞腫の増加メカニズムについて、推定を消しております。

甲状腺 C 細胞腺腫について有意に増加したんですけれども、背景データと比較をしてみると有意差がないということで、投与の影響ではないだろう。これは本文に書いてあるものをこちらにも書いたんですけれども、有意ではないということで、またここにまで書くこともないだろうということで、削除をいただいております。

マウスの発がんに関連して行われたメカニズム試験について「検体 5,000 ppm 投与群において酵素誘導のパターンはフェノバルビタールとは異なっていたが、PCNA 標識率が増加した」ということで「変異原性試験はいずれも陰性であることから、肝腫瘍についても閾値を設定することは可能と考えられた」と記述を書いております。

以上、全体を踏まえまして ADI 設定なんですけれども、表 36 を御覧いただきますと、一番低い NOAEL はラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.88 でございますので、これを安全係数 100 で除しました 0.0088 mg/kg 体重/日を 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。

全体を見渡しまして、専門委員から出されてきた問題点といったところは、大体毒性の方に偏っておりまして、しかも、結構大きい問題だったように思います。精巣の間細胞腫瘍に関する機序の問題、甲状腺 C 細胞腺腫に関する問題、最後の酵素誘導のパターンに関する問題になるかと思います。

まず間細胞腫瘍について、特にメカニズムに関するような実験がやられたわけでもないし、ホルモンもはかられているわけではなくて、毒性試験の中でやられた所見を基に考察をしていたところがあって、よく考えてみると、基本的にはメカニズムは不明ではないかということなので、それならそれでそう書いた方がよかろうという結論に至ったものなんです。吉田先生、何か追加することがあればお願いします。

○ 吉田専門委員

評価書の 26 ページのメカニズムとして考えていただいたことなんです。すべてが当てはまりませんので、これは削除した方がよかろうということです。考察をしていただくの

は結構なんですけれども、まず繁殖試験でホルモンへの影響が出るようなことがあれば大変なことですし、おそらくこれが出てくるようなものは通常 LH が微弱に上がってくるといふことなんですけれども、そういうことを繁殖試験等でおそらくディテクトすることは無理だと思います。

③につきましては、確かに間細胞腫瘍が大きくなりますと精細管萎縮に圧排してなりますけれども、これは必ずしも同時に起きることではございませんので、こういうことを書いていただいても困る。

その後に「代償性変化として間細胞過形成と」ありますが、こういうことも起きません。萎縮いたしますと精巣間細胞は微慢性に分布し見かけ上は増えますけれども、これは見かけ上であって、実際に間細胞が増えているわけではありませんので、こういう書かれ方をしては困るというのが私の意見です。

以上です。

○ 鈴木座長

他の毒性の先生方、いかがでしょうか。柳井先生、どうですか。

○ 柳井専門委員

特に追加するような意見はありません。

○ 鈴木座長

西川先生もよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

いいとは思いますが、どうして機序を考察するように求めたんでしょうか。

○ 鈴木座長

考察することを求めたかということですか。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

特に求めろという指示を出したわけではないんです。抄録の中でメーカーの方が自主的にこういうことではないかということで、論じていただだけです。

○ 西川専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

間細胞腫瘍の発生機序については、そう単純なものではないということは、生殖生理学

の中ではいろんなことが言われておりますから、あまり特定の経路に頼って説明するということは当面はまだしない方がよろしい。実際に何か物を言うのであれば、それなりの実験的なデータを付けた方がいいということを私も思っているので、この際は発生機序は不明であるとして、切り捨てよう。その方がわかりがいいだろう。同意していただけたように思います。

2つ目も同じところで、C細胞腺腫についてなんですけれども、これはどなたに伺いましょうか。事務局からもうちょっと補足的な説明ができますか。

○ 都築課長補佐

C細胞腺腫の投与の影響とは考えられなかったという理由が、背景データをいくつか持ってきてまして、それが3ロットあったんだそうですけれども、この背景データのうちで最も高い発生を示したロットと比較をすると、有意差が消えるということ。それを根拠に5,000 ppm投与群の雌で見られたC細胞腺腫の増加は、検体投与によるものと考えられなかったとしております。

○ 鈴木座長

27ページで確かに背景データは3ロットとなっていて、どういうふうに統計処理をすればいいかというのは悩ましいんですが、最低から最高まで何パーセントから何パーセントという形の範囲があって、それぞれについて例えば標本の80匹で起こり得るC細胞腺腫について、95%ないし99%タイルを推計するというようなやり方を概念的にはすると思うんですけれども、そうだとすると、とりあえず最も高い発生頻度を示した数値を用いて、それと比較して差がなかったという形で、多分大丈夫だろうと思っているんですけれども、その辺のところは、専門委員の方々、もし何か御意見があればお願いします。

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

いいと思いますが、最後の「Ⅲ．食品健康影響評価」のところを削除したのは、本文のところでの結論が検体投与によるものとは考えられなかったと言っているのだから、わざわざ書く必要はないと思います。

○ 鈴木座長

そういうことです。よろしゅうございますね。

○ 吉田専門委員

私も賛成です。特にC細胞を誘発する一因として、高カルシウム血症というのは知られていることなんです。高カルシウム血症でラットに副腎の髄質腫瘍は出ますけれども、C

細胞の誘発のデータはちゃんと記憶していなかったもので、こちらは私も削除の方がよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

今のは一番後ろの方に書いてある話のことですものね。ですから、削除しておいて構わないだろう。

もう一つは、酵素誘導に関する問題で、マウスのことは 27 ページのところに書くまでもなくて、全体で書けばいいだろうということで移動した部分なんです、書きぶりについていかがでしょうか。酵素誘導のパターンがフェノバルビタールとは異なっていたというところです。

それから、PCNA の標識率が上がったというところを単純に事実として書いて、さらに変異原性試験がいずれも陰性だったので、肝腫瘍についても閾値を設定することができるという形に収めたんですが、この程度の書き方でよろしいのかなんですが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 西川専門委員

33 ページの下から 4 行目に「PCNA 標識率が増加した。このことから、肝腫瘍及び変異細胞巢の増加に、細胞増殖活性の増加が関与していると考えられた」というのは、原因というよりも結果として細胞増殖活性が上がっている可能性の方が高いと思いますので、そうであれば修文をした方がいいと思います。

○ 鈴木座長

どう書きましょうか。

○ 西川専門委員

例えば 5 行目からいきますと「フェノバルビタールとは異なっていたが、細胞増殖活性の増加を伴うものであった」とする。「また」以下はこれでいいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、途中を抜いてということですね。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

フェノバルビタールとは異なっていたが、細胞増殖活性を伴っていた。それに続いて、また変異原性試験成績はという形にする。確かにその方がすっきりしますね。

事務局よろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

あと、議論するとすれば、32 ページの「14. その他の試験」で、遺伝子を導入した動物の話のところを参考として入れてあるんだけど、今日はあまりやっても仕方がないと思っているんですが、何か解説的な話をしてくださる方がいらっしゃれば、お伺いしておこうと思っているんですが、どなたかございますか。ちょっと難しそうなので、一応こういうデータもありますということで、マウスではそのままでは CYP3A4 という遺伝子は誘導されないんだけど、レセプターを導入すると上がりますという形の機序です。これを参考として載せることにしておきます。

上路先生、植物などで何かございますか。

○ 上路専門委員

特段にございません。

○ 鈴木座長

直っていますね。

○ 上路専門委員

はい。これで結構です。

○ 鈴木座長

そうしますと、ADI としては 2 年間の慢性毒性／発がん性試験ラットの雌で得られた 0.88 というのが一番低い NOAEL になりますので、安全係数 100 で割って、0.0088 mg/kg 体重/日を親委員会に上げたいと思います。よろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

すみません。ささいなことなんですが、13 ページの表 9 のところで、12 日の 4 時間後のところで「胚 (ND)」と書いてあるんですが、これは Not Detectable だと思うんですけども、どこにも略語の説明がないので、つけ加えていただければと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうか。しかし、これは書く必要があるんですか。確かに Not Detectable なんだけど

も、検出されていないんだったら書く必要もないような気がします。削除しますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 都築課長補佐

やはり胚がどうだったかというのは重要なインフォメーションです。

○ 鈴木座長

書いておきますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、「ND:検出せず」の話を注意書きで入れておいてください。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

再度変わりました、目的が胎盤移行ということだったので、これは書くという話にして注意書きを入れる形にしたいと思います。

どうもありがとうございました。

そうしますと、最後の剤になるんですね。フルフェンピルエチルについて、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。資料7を御覧ください。併せて、資料1も御覧いただければと思います。

3ページを開いていただきますと「審議の経緯」がございます。フルフェンピルエチルにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されておりまして、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11回確認評価第一部会において、ADIが決定いたしました。

6ページを開いていただきますと、フルフェンピルエチルは6.にあるような構造をしています。先ほどの剤と同じプロトックス阻害のメカニズムを持ちます除草剤でございます。日本では、農薬として登録されておりませんで、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ものでございます。

7ページにまいります。

「1. 動物体内運命試験」でございます。ラットに ^{14}C でラベルをいたしましたフルフェンピルエチルを投与いたしまして、動物体内運命試験が実施されております。総投与放射能の 54~72% が吸収されまして、投与後 24~48 時間に尿及び糞中に速やかに排泄されております。

主要な代謝物は B、D、UK2 の 3 種類でございました。B は 52~70% TRR 検出されまして、UK2 を含む未同定代謝物の合計は 4% 未満でした。フルフェンピルエチルの動物体内における主要代謝経路は、エステル結合が加水分解することによる B の生成であると考えられております。代謝プロファイルに雌雄、標識位置による差はございませんでした。

続いて「2. 植物体内運命試験」でございます。

トウモロコシとダイズを用いて試験が行われております。トウモロコシとダイズのフルフェンピルエチルの代謝パターンは類似しておりまして、代謝経路はエステルの加水分解による B の生成でございました。

輪作試験が行われておりまして、8 ページにまいりますと、ニンジン、キャベツ、小麦等を使って行われているんですけれども、ニンジン、キャベツにつきましては、ほとんど検出されません。小麦については若干検出されておりまして、小麦の飼料からは総残留放射能の 8%、麦わらからは 1.4~4.7% 検出されております。

他の抽出性画分は、多数の極性化合物からなっております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。フルフェンピルエチルは、土壌中で好氣的、嫌氣的に速やかに分解されまして、推定半減期は好氣的条件で 2 日、嫌氣的条件で 1 日未満でした。

好氣的土壌中で認められた主要分解物は、B が最大で 84%、F が 14%、K が 53% 等ございました。

「4. 水中運命試験」については、参照した資料に記載がございませんでした。

「5. 土壌残留試験」についても、記載がございませんでした。

「6. 作物残留試験」は、国内の作物残留試験成績は提出されておられません。海外における作物残留試験成績では、フルフェンピルエチル及び代謝物 C を用いた作物残留試験がトウモロコシ、ダイズ、サトウキビで実施されております。可食部については、いずれも定量限界未満でした。

「7. 一般薬理試験」も、参照した資料に記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」の結果は、表 1 に示すとおりでございまして、毒性は弱いと申し上げてよろしいと思います。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」については、すべて陰性でした。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。

(1) は、ラットを用いて 20,000 ppm までの投与で試験が行われていますが、いずれも毒性所見は見られませんでした。

ラットを用いた毒性試験がもう一回行われておりまして、こちらも最高用量まで毒性はありませんでした。

マウスを用いた試験が最高用量 7,000 ppm で行われておりまして、7,000 ppm 投与の雄で肝絶対重量、比重量の増加、小葉中心性肝細胞空胞化が認められました。雌では毒性が認められませんでした。

イヌを用いた試験でございます。1,000 mg/kg 体重/日までの投与で 90 日間亜急性毒性試験が行われています。最高用量群で体重増加抑制等が認められております。

マウスを用いた 28 日間の亜急性毒性試験が 7,000 ppm まで行われております。こちらでは、7,000 ppm 投与群雌雄で小葉中心性肝細胞空胞化が認められております。

ラットを用いた 21 日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらも最高用量まで毒性所見が見られておりません。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず(1) イヌを用いた慢性毒性試験でございます。これは申請者から EPA に試験成績が提出されていることは確認したんですけれども、EPA が評価した資料には記載がございませんでした。

(2) 慢性毒性／発がん性併合試験がラットを用いて行われております。最高用量 20,000 ppm でも毒性所見は見られませんでした。発がん性は認められませんでした。

続いて、マウスを用いた発がん性試験でございます。最高用量 7,000 ppm まで混餌投与で与えられているんですが、3,500 ppm 以上投与群雌雄で肝毒性、これは肝細胞壊死でございました。雄で軽度の貧血が認められました。発がん性は認められませんでした。

「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

ラットの 2 世代繁殖試験が行われておりまして、20,000 ppm でも親動物、児動物ともに毒性所見は見られませんでした。

繁殖能に対する影響は認められませんでした。

1 世代繁殖試験が①と②で行われておりまして、まず①の方は 100 ppm までの試験でございます。こちらは毒性所見は見られませんでした。

②の試験は 2,000 ppm まで投与しておりまして、影響は見られませんでした。

発生毒性試験がラットで1つ、ウサギで2つ行われております。

まず(4)ラットの試験でございます。1,000 mg/kg 体重/日まで投与されておりまして、毒性所見は見られませんでした。催奇形性は認められておりません。

ウサギにつきまして、①の試験ですが、最高用量 1,000 mg/kg 体重/日まで投与されておりまして、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡率の増加、臨床的な症状、摂餌量の減少等が認められました。胎児では最高用量でも毒性所見では認められませんでした。催奇形性は認められておりません。

続いて、ウサギを用いた②の試験でございます。少し用量設定を増やして試験が行われております。こちらの試験で 200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡率の増加が認められました。胎児では影響は見られておりません。無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日までございました。催奇形性は認められませんでした。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。原体を用いて試験が行われておりまして、結果といたしましては、いずれも陰性でございました。

それから、代謝物 E を用いて復帰突然変異試験が行われているんですが、こちらも陰性でございました。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。14 ページにございますとおり、まず農産物中の暴露評価対象化合物質をフルフェンピルエチル（親化合物のみ）といたしました。

フルフェンピルエチル投与による影響は、主にマウスの肝臓に認められました。他の動物につきましては、ほとんど影響がないか、一部イヌの高用量群で体重増加抑制等が認められた程度でございました。

最終的に ADI をどういうふうに設定するかというところなんですけれども、15 ページ、16 ページを御覧いただきますと、一番低い NOAEL というのはラットの 1 世代繁殖試験で 6.4 というのがあるんですが、これは最高用量でございまして、それと同じような試験が②で行われております。こちらでは 139 でございましたので、これも最高用量ではございます。そう考えますと、ラットにつきましては、いずれも毒性所見が一切認められていないということが言えるかと思います。

マウスに関してだけは、病理組織学的な所見として、小葉中心性肝細胞空胞化というのが認められておりまして、明らかに他の動物に比べると毒性がやや強いという気がいたします。

あと、ウサギにつきまして、100 というのが出ています。

これらを踏まえますと、やはりマウスの 39.9 というのが一番低いんですが、イヌの慢性

毒性試験がなかったということで、これを踏まえて、どういうふうに安全係数を設定するかというところが問題になるかと思います。

別紙 2 というものを本日お配りしているかと思うんですが、専門委員からももとの文章ですと、米国 EPA の評価書ではというのを引用して書いていたんですが、この文章からもマウスが最も感受性が高いことは理解できない。文章の表現の問題かもしれません。

また、イヌの試験では安全係数 500 と比較しているんですけども、そういうふうに言い出してしまうと、何でイヌで安全係数 500 にしたのか。1,000 ではないのか、200 ではないのかという疑問のわいてきてしまうということでございます。

2) のところで、要はイヌの慢性毒性試験がないということを ADI にどう反映させるかがポイントだろうということで、マウス、ラット、イヌの亜急性毒性試験を比較して、イヌにおいてのみ発現するような毒性所見がないこと、またマウス、ラットの慢性毒性試験からより長期の暴露によって新たな毒性所見が発現しないことが判断できるという理由があれば、マウスの発がん性試験の無毒性量を根拠にして ADI を算出することは適切であると考えますというふうにメモをいただいております。

鈴木座長に 14 ページの文章を修文いただいたんですけども、私が申し上げるのもなんなのですが、ちょっと長いという気がしております。

以上を踏まえまして、安全係数を 100 にできるということであれば、マウスの発がん性試験を根拠にして ADI 0.39 mg/kg 体重/日ということで設定できるんですが、御議論いただければと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

おそらく議論すべきは最後の部分だけだろうと思います。マウスの発がん試験で、当初、肝毒性としか書いてない部分があったんですが、それについては、もしこれを NOAEL の設定根拠にするんだったら、肝毒性だけではわからないのではないかという専門委員の意見がありまして、それについては、括弧書きで肝細胞壊死というものを書き加えましたので、これでお許しいただければ、今の最後の議論に移りたいと思っているんですが、西川先生よろしゅうございましょうか。

○ 西川専門委員

いいと思いますけれども、壊死にもいろいろな形があるので、もう少し詳しく書いていただければと思いますが、なければ仕方がないです。

○ 都築課長補佐

EPA の資料でございましたのは、liver toxicity (hepatocyte necrosis) でした。これ以上の表現はございませんでした。

○ 鈴木座長

しようがないですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、最後のところの問題で、要はプロトックス阻害剤で今までやったものだと、通常は動物種を超えて肝臓に大体影響が出てくるんです。ところが、この剤は肝臓に病理組織学的な所見まで出て LOAEL がとれているのはマウスしかないんです。ラットは非常に強くて、ほとんど影響は出てこない。

数値だけ見ると、2 世代試験の次にやった 1 世代試験の 2 つがいずれも 200 とか 2,000 というようなトップドーズが NOAEL になっていて、2 世代試験の方で見ると 20,000 という高いところで影響がなかったという話と併せて見ると、繁殖毒性というものも、実はラットは非常に高いところにあると考えることができますと思います。

イヌの問題も 90 日の毒性のところ、極めて高い量、たしか 1 g/kg ぐらい、急性毒性で言えば限界量に近いような量で実験をしていて、体重増加抑制程度しか出ていないという話のことですから、1 年の毒性試験を EPA がなぜ評価しなかったのかというのは、理由は定かではありません。今、EPA はイヌの毒性試験は要らないという方向での話もあるから、そういうことが関係しているのかもしれない。

最悪の事態を考えて、これは使えるようなデータではなかったとか、そういうこともあることはあるんですけども、常識で考えた場合、3 カ月をやって 1 g/kg を投与して影響がなかったものを 1 年やって、さらに影響がひどくなるということは、他の剤と比較してあまり考えられない。

そういうことを考えたときに、神経質に考えて、もしイヌの話を採用すると、1 年のデータがないので、通常の場合 90 日の試験を基に ADI を設定しようとする、追加の安全係数を 10 倍かけるので 1,000 で割ることになるんですけども、考えてみたら、1 年のデータはあるんだろうという話になって、それをどの程度割り引きますか。半分ぐらいで安全係数のところはいいですか。いや、もっとまけてやろう、2 倍でいい。そんなことになると、とんでもない話になってしまって、しかも、我々はそのデータ自体を見ていないとい

うことにもなってしまいます。

全体で見ると、もう一つ気になるのは、ウサギの生殖試験なんですけれども、これは 1,000 mg のところで、親は 100 で影響が出るんだけれども、子どもには 1,000 までいって影響がないというところから考えると、これもあまり気にしなくてもよさそう。だから、一番最初の専門委員からの意見で 2 つあって、マウスの感受性が最も高いという記載が最初のところにあったんだけど、それが不満だという話で、その後、イヌの話にもっていくところがもっと訳がわからないという話になっていたんです。

今、説明させてもらったような話からすると、この剤に関しては、特にマウスの感受性が高いと言えるのではないかと私は思っているんですが、それを認めてもらおうと、ラットの話やイヌの話などは一切書かずに、安全係数 100 でという話をもっていつてしまっ、非常にすっきりした形になると思うんですけども、いかがでしょうか。

納屋先生、その辺でもし御意見があればお願いします。

○ 納屋専門委員

最初の事務局の（案）を見たときに、これはちょっとおかしいと思ったのでコメントさせていただきました。今回改定していただいております、これを見るとまあまあ理解できるという感じはいたします。

ただ、一番最後のところの書きぶりは、もうちょっと工夫があった方が、事情がわからない人にも理解しやすいという印象は受けました。

大体これで解決できていると考えております。以上です。

○ 鈴木座長

中間の書き方というか、イヌを使った場合に、安全係数を仮に全体で 500 あるいは 1,000 とした場合にという話がややこしいですね。その辺りは何かいい知恵がありますか。

○ 納屋専門委員

私は EPA がなぜ 1 年間のデータを評価しなかったのかというところが非常に引っかかっております。データはあるんだけど、評価しないということなのか、1 年間の試験を今後利用しないから出してこなかったというのでは全然意味が違うと思います。最悪の場合を考えて、1 年のデータは評価資料に値しないと判断したから載せなかったのではないかと勝手に私は思っていました。

そうしたときに、1 年のイヌのデータなしで ADI を決めたことについて、今度は食品安全委員会としての責任をどういうふうにごできっちり説明できるのか。あるいは説明しておかなければいけないのではないかと考えました。

そこで、今 90 日間の試験から 1,000 で設けたらこうなる。マウスの試験では、100 でやったらこうなる。それがほぼ同じだ。そういうことであれば、データがある方から求めたんだという書きぶりで、消費者に対しては説明ができていたという気がいたしました。

以上です。

○ 鈴木座長

EPA がどうして使わなかったかの理由はわからないから、とりあえず通常の場合の安全係数 1,000 でやった場合にこのぐらいだという辺りまで、要するに 500 とか 200 とかそういう話はせずに、多少減りますね。

事務局どうですか。

○ 都築課長補佐

鈴木座長と私で EPA に行ったときに、アメリカではイヌの 1 年間の慢性毒性試験は使わないことにしているんだ。提出されても見ないんだと言っていましたので、おそらくそれが原因かと思います。もし試験に問題があって、必要なデータが出されていないということであればデータギャップになりますので、安全係数をアメリカの方でももう少し高くしていると思いますが、そういうことはしておりません。そういった意味でも、我々の方では、安全係数 100 にするのが合理的だと思っております。

○ 納屋専門委員

1 点確認させていただきますけれども、今回 EPA で確認されたことは、2003 年ぐらいから既に EPA は始めているということによろしいのでしょうか。今回の評価資料として使った EPA の資料は 2003 年版ということなんですが、その当時から、イヌの長期のデータを彼らは採用していなかったということを御確認いただいているということによろしいのでしょうか。

○ 都築課長補佐

この年代ぐらいでやられているのは、フルフェンピルエチルだけではなくて、他の剤についても、たしかダウ・ケミカル剤だったんですけども、同じようにイヌを提出しているのに評価されていないものがあるんです。その剤の名前を挙げて実際にこれについてどうして評価しなかったんですかと言ったら、イヌは評価しないことにしているんだと言っていました。

この剤そのものについて確認したわけではございませんけれども、同じような時期でイヌを評価していないという事例がございました。

○ 鈴木座長

若干補足しますと、専門調査会でやったときに、やはり今と同じような疑問が出された剤があって、その名前を出して、どうしてという話を向こうで聞いたんです。そうしたら、今のような説明だった。だから、間違いはないと思います。

○ 納屋専門委員

もしそうであれば、EPA ではそういうデータがあっても評価に使わなかったんだということを書いた上で、ここにイヌの 1 年間のデータがないからといってデータギャップとは考えないんだということを記載する方が、むしろわかりやすいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。それもあって、10 ページの 11 に 1 年間のイヌの慢性毒性試験という部分があって、EPA に試験成績が提出されていることは確認したという話があるんです。だけれども、使っていない、記載はなかったという話も併せて書いてあります。

○ 都築課長補佐

ちょっとよろしいですか。具体的に出されている試験が、ビーグル犬に 1,000 mg/kg 体重/日まで投与して 52 週間の試験が行われておりまして、最高用量の 1,000 mg のところで、アルカリホスファターゼが若干増加した。それ以外に一切影響が見られていないという結果ですので、場合によっては、この記述を書いてしまって、これはアメリカ EPA では評価していないと書いてしまってもいいと思います。

○ 鈴木座長

その方がわかりやすいですかね。今、言われた話は引用できますか。

○ 都築課長補佐

EPA が評価していないということでは、若干心細いんですが、Federal Resister に申請者が提出した資料ということで書かれています。

○ 鈴木座長

Federal Resister に申請者の提出の概要が載るので、それを基にしたという形になるんだそうですけれども、記載して、それを EPA は評価していないと書けばわかりますね。そうでしょうか。

そうすると、後ろの方は非常にすっきりして、イヌについての話はしなくてもよさそうだ。

ラットの繁殖毒性についての話のところも、あえて書く必要がない気がするんですけども、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

書く必要はないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、マウスは非常に感受性が高かった話で、長期の毒性試験があるしということで、安全係数 100 という書きぶりにしてよろしゅうございましょうか。若干修文しなければならぬので、事務局と相談をさせていただいて、座長一任という形にさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。異論というのは変なのかもしれないんですが、マウスの発がん性試験は 3,500 と 350 の間だけ、公比が 10 なんです。非常に大きいんです。安全側にとったということなのかもしれないんですが、公比が大きいという気がします。

○ 鈴木座長

高用量側のところは 2 倍になっているんだけれども、低い方を実験のときに 1,700 ととり切れなかったんだろうね。これはとりあえず過小評価になっているのかもしれないけれども、安全側から見れば問題はないような気がします。

もしよろしければ、これを基にして ADI を決めたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。修文はするということで、マウスの混餌経口投与による発がん試験、NOAEL の 39.9 mg/kg 体重/日を根拠にして、安全係数 100 で割って、ADI 0.39 mg/kg 体重/日を親委員会に上げたいと思います。よろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○ 上路専門委員

植物代謝の方を直していただいています。今日気がついたんですけれども、これは文章の書き方だけだと思うんですが、8 ページの「3. 土壤中運命試験」のところなんですけれども、23 行から 25 行ですが、TAR の B、F、K、S という化合物を全部足すと 100 を超えてしまうんです。これは試験期間中で最大検出率だと思うので、日にちを特定していただければと思います。これだけ見るとちょっとわかりにくいと思いますので、その修正をお願いします。

○ 鈴木座長

本当だね。

○ 長尾委員

すみません。さきほどのマウスのところは、11 ページのものなんですね。「(3) 発がん性試験 (マウス)」ですね。このデータですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 長尾委員

匹数が不明です。

○ 西川専門委員

それを言おうと思ったのですが、この評価書の試験はすべて匹数が不明です。

○ 長尾委員

全部不明なんですか。

○ 西川専門委員

それでいいかどうかは問題でしょうが。

○ 長尾委員

全部そうなんです。匹数不明というのはつらいですね。

○ 鈴木座長

この剤だけではなくて、今日、評価した剤のうち何剤か EPA のデータを基に書いているものについては、投与期間さえ不明で慢性毒性であるというような話のものがありまして、そのときには議論はしなかったんですけれども、一応権威ある機関がこれは評価できると判断した上で評価しているので、やむを得ない。データにアクセスができないので仕方がないと解釈しておりましたが、どうでしょうか。これではだめだというのであれば、決まらないことになります。

おそらく試験自体は当然使った系統がどうであるとか、そのほか匹数がどうであるとか、プロトコールがどうであったかというのは、きちんとしているんだろうと思います。EPA で報告書をつくる際に、おそらくその辺りを記載しなかっただけのことだとは思っておりますけれども、それをもって信頼できないと言うか、見せろという話が大事なんだとするか、どうしようかと思っています。従来だとこれはあまり問題にはしてこなかった。ただ、状況によるので、いつでもそれでいいというわけにはいかないと思います。どうしてもこれは見ないと判断が難しいものについては、データ要求をしてよいという意思統一で今までやってきたと思っています。

○ 長尾委員

特にこだわりませんので、それで皆さんがよろしいということなら結構です。

○ 鈴木座長

多分、大丈夫だろうと思っています。厳密にはデータを見たいんですけども、こうい

う状況の中でやむを得ないという部分もあると思います。

よろしゅうございますでしょうか。

○ 長尾委員

イヌだと4匹とかありますが、マウスで4匹とか10匹ということはあまりないから、多分いいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

その意味でもイヌを用いるよりは、マウスを用いる方が合理的ですね。

○ 長尾委員

それはそう思います。イヌの4匹でいいかというのと、ないのに4匹というのは、昔から引っかかっています。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

それでは、一応決着がついたということで、修文の後、親委員会に上げさせていただくことにいたします。どうもありがとうございました。

そのほかに議題はないですね。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ最後に御紹介させていただきます。

8月までの開催分でございますけれども、来週は何もございませんで、

7月30日に、第14回確認評価第二部会、

8月1日に、第23回総合評価第二部会、

8月6日に、第24回総合評価第一部会、

8月19日に、第42回幹事会、

8月20日に、第17回確認評価第一部会の開催を予定しております。

なお、幹事会につきましては、次回8月19日以降、9月30日を予定しております。

10月以降の予定につきましては、日程調整が済み次第、また御連絡させていただきますので、よろしくお願いします。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 本間委員

1つだけよろしいでしょうか。今日やった6種類の中で、一番よく使われている農薬は一番最後のものですか。

○ 都築課長補佐

ワールドマーケットのことはわからないんですけども、我が国で言えば、多分ピリプチカルブ辺りが多いと思います。

○ 本間委員

わかりました。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。

○ 本間委員

はい。

○ 鈴木座長

ほかにないようでしたら、本日の会議を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。