

# 食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 幹 事 会

## 第 42 回 会 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 8 月 19 日（火） 13:58～18:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（クロラントラニリプロール、パクロブトラゾール、ピリプロキシフェン、フルアクリピリム、プレチラクロール、ペンシクロン及びヨウ化メチル）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

林専門委員、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

5. 配布資料

資料 1 第 42 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 クロラントラニリプロール農薬評価書（案）

資料 3 パクロブトラゾール農薬評価書（案）

資料 4 ピリプロキシフェン農薬評価書（第 2 版）（案）

資料 5 フルアクリピリム農薬評価書（案）

資料 6 プレチラクロール農薬評価書（案）

資料 7 ペンシクロン農薬評価書（案）

資料 8 ヨウ化メチル農薬評価書（案）

## 6. 議事内容

### ○ 都築課長補佐

それでは、専門委員の方はおそろいですし、時間にもなりましたので、ただいまから第 42 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おります。

また、食品安全委員会から、現在、廣瀬先生に御出席いただいております。

それでは、以下の進行を鈴木座長にお願いしたいと思います。

### ○ 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の先生方にも是非審議に参加していただきたいと存じます。

事務局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のほか、資料 1 として、第 42 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要。

資料 2 として、クロラントラニリプロール農薬評価書（案）。

資料 3 として、パクロブトラゾール農薬評価書（案）。

資料 4 として、ピリプロキシフェン農薬評価書（第 2 版）（案）。

資料 5 として、フルアクリピリム農薬評価書（案）。

資料 6 として、プレチラクロール農薬評価書（案）。

資料 7 として、ペンシクロン農薬評価書（案）。

資料 8 として、ヨウ化メチル農薬評価書（案）を配布しておりますので御確認願います。

### ○ 鈴木座長

追加資料は、まだ配っていなかったんでしょうか。

### ○ 都築課長補佐

配っております。

### ○ 鈴木座長

わかりました。それでは、お手元に資料が届いておと思いますが、よろしゅうございますか。

まず、議題の 1 から始めたいと思います。農薬クロラントラニリプロールの食品健康影響評価についてですが、事務局より御説明願います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 2 に基づきまして御説明させていただきます。併せて資料 1 の概要の方も御覧ください。

まず、資料 2 の 3 ページ、クロラントラニリプロールは新規の登録申請がされている殺虫剤でございます。2008 年 3 月 25 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。新規登録の申請がされている作物は水稻、りんご等でございます。

2008 年 7 月 11 日の総合評価第二部会において、ADI が決定した後、7 月 23 日付けで、インポートトレランス申請がなされましたので、この評価書にはそのインポートトレランス申請の内容も盛り込んで作成しております。それでは内容を説明させていただきます。

6 ページ、クロラントラニリプロールは、デュポン社によって開発されました殺虫剤でございます。昆虫の筋肉細胞内のカルシウムイオンチャンネルに作用してカルシウムイオンを放出させて筋収縮を起こして、その結果、速やかに活動を停止して死にいたらしめるという剤でございます。

それでは、動物体内運命試験から御説明させていただきます。

8 ページ、まず、血中濃度推移でございます。表 1 を御覧いただきますと、血漿中と赤血球中のそれぞれの動態が示されております。単回投与は低用量、高用量ともに比較的速やかに吸収がなされまして、排泄もやや性差があるんですけども、雄では 40 時間前後、雌の方ではやや長い時間をかけて減衰していくという傾向が出ております。特に雌で減衰の時間が長くかかるということから、雌について反復投与試験が行われておりまして、投与期間中、血中の濃度が上昇していくものですから、360 時間の段階で、まだプラトーに達していないという状況でございます。

それから、排泄でございます。9 ページ、表 2 を御覧いただきますと、主な排泄経路は糞中であるということがわかると思います。

それから、胆汁中排泄を御覧いただきますと、表 3、低用量では胆汁が主要な排泄経路、高用量では糞中排泄が多いということから、未吸収で出ているということが推定されます。

体内分布でございます。表 4 を御覧いただきますと、主に消化管内容物ですとか、肝臓、それから下垂体といったようなところに分布が見られます。

代謝物の同定・定量でございますが、表 5 を御覧いただきますと、非常にたくさんの代謝物が見られるということがわかるかと思えます。特に胆汁中では、親化合物の分布割合が低いということから、吸収されたクロラントラニリプロールは肝臓において幅広く代謝されていくということが示唆されます。

植物体内運命試験です。水稻、りんご、レタス、トマトを用いて試験が行われております。まず、水稻を用いた試験では、土壌表面にクロラントラニリプロールを処理いたしました。

土壌中のクロラントラニリプロールは、根から吸収されて地上部に移行していった、最終的には玄米中からもごく微量に検出されるということがわかっております。

13 ページを御覧いただきますと、表 6、玄米中から処理 130 日後、収穫期の段階で 0.16 mg/kg のクロラントラニリプロールが検出されております。

玄米中においても検出された成分の主要な成分は親化合物でございました。

それから、りんごを用いた試験でございます。これはりんごの木に散布いたしまして、りんご、葉を収穫して調べております。この試験の結果ですけれども、残留放射能は主に表面洗浄液に存在するということが表 8 からおわかりいただけると思えます。同定可能な化合物はいずれも親化合物のみでした。

続いてレタスの試験でございます。レタスも茎葉散布を行っておりまして、結果といたしましては、若干内部への移行が見られたということで、ただし、同定可能な主要成分は親化合物のみでした。

15 ページ、(4) トマトを用いた試験でございます。トマトの品種名が Money Maker という非常にいい名前なんですけれども、これも残留放射能は主に表面洗浄液に存在して、主要成分は親化合物でした。

続いて環境中運命について御説明させていただきます。まず、土壌中運命なんです、16 ページの文章の一番下の方、推定半減期は非滅菌土壌で 284 日、滅菌土壌で 1,640 日、比較的土壌中での分解が遅いということがわかるかと思えます。これは 17 ページの好氣的土壌中運命についても同じでございます、推定半減期が長いです。

土壌吸着試験ですけれども、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は 100 ということで、あまり土壌に吸着性は高くないといえるかと思えます。

水中運命試験でございます。まず、加水分解試験が緩衝液で行われておりますが、中性、酸性では極めて安定、アルカリ側で推定半減期が 10 日でございます。

それから、水中光分解試験が滅菌緩衝液と自然水中で行われておりまして、まず滅菌緩

衝液中では自然太陽光換算で1.7日、滅菌自然水中では1.43日ということでございました。

土壌残留試験が行われております。19ページの表12を御覧いただきますと、圃場試験で最長161日間の半減期が観察されております。

作物残留試験の結果、国内の試験では、荒茶の38.8 mg/kg 最高値でございました。

魚介類における水産PECが0.19  $\mu$ g/L、それからBCFが49、これは計算値でございます。最大推定残留値は0.047 mg/kg でした。

これらの作物残留試験と魚介類における最大推定残留値を基に、食品中から摂取されるクロラントラニリプロールの推定摂取量を計算いたしました。結果は表13にございます。後ほど算出されるADIが260  $\mu$ g/kg 体重/日ですので、これに比べて十分に低い値ということが言えると思います。

20ページ(3)、インポートトレランス申請されている作物をここに掲げさせていただきました。残留試験の結果は、後ろの方の別紙3に示されておまして、一番高い値が綿実の15 mg/kg でした。

土壌中の半減期が若干長いということで、後作物試験が行われております。すべての作物について定量限界未満でした

一般薬理試験が行われております。投与による影響はございませんでした。

それから、急性毒性試験が行われていまして、いずれも、数字が大きいということで、急性毒性が弱いと申し上げてよろしいかと思えます。

急性神経毒性試験が行われております。神経毒性は認められませんでした。

刺激性、皮膚感作性等でございます。クロラントラニリプロールは眼に対して軽微な刺激性がございました。またはECの分類では刺激性なしと判断されました。皮膚感作性は認められませんでした。

続いて亜急性毒性試験にまいります。目立った毒性はございませんで、NOAELは雌雄とも20,000 ppm でございます。

続いてイヌの亜急性毒性試験でございます。こちらもNOAELは40,000 ppmでございます。

ラットを用いた亜急性神経毒性試験でございます。こちらも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。こちらは1,000 mg/kg 体重/日で体重増加抑制等が認められました。

それから、慢性毒性及び発がん性試験でございます。25ページの上、イヌの試験が行われておまして、こちらもNOAELは40,000 ppmということになっております。

付いてラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験がラットで行われております。こちらでも NOAEL は 20,000 ppm でございます。

マウスを用いました18カ月間発がん性試験でございます。7,000 ppm で肝臓に変異肝細胞巢が増加しております。雄で70例中5匹、それから1,200 ppm 投与群の雄で、肝の絶対重量、比重量の増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められたということで、雄の NOAEL が 200 ppm ということになっております。

生殖発生毒性試験でございます。2世代繁殖試験がラットを用いて行われておりまして、200 ppm 投与群以上の雄で、副腎皮質側状態のび慢性小型空胞の増加が認められております。

発生毒性試験では目立った影響は出ておりません。

遺伝毒性試験にまいりまして、遺伝毒性もすべて陰性でございました。

その他の試験として、薬物代謝酵素の誘導試験が各種動物で行われております。この結果ラット、イヌ、マウスで、薬物代謝酵素の誘導が確認されました。

(6)のところで、亜急性経皮毒性試験が行われて副腎機能の検査が行われております。

(5)で、透過型電子顕微鏡を用いて副腎皮質の観察を行っております。小型の空胞というのは、先ほどございましたけれども、電子顕微鏡では脂肪滴として認められました。ただ、コントロールと比較して、投与群で見られた所見は形態学的変動の範囲内であって、細胞毒性を示す変化ではないと考えられると考察されております。

以上を踏まえまして、31ページの下の方からまとめて書いてあるんですけれども、結果といたしましては、形態学的な変動の範囲であるということ、それから血清中コルチコステロン濃度に検体投与の影響も認められなかったということで、小型空胞化を検体投与による変化ではあるものの毒性変化ではないと結論したとしております。

(7)(8)ラットとマウスで免疫毒性を調べておりますが、免疫毒性は認められませんでした。

以上を踏まえまして、暴露評価対象化合物なんですけど、特段親化合物以外に評価すべきものはないということで、暴露評価対象化合物は親化合物のみという設定をしております。

ADI なんですけれども、35ページの表29を御覧いただきますと、最も低い NOAEL が、マウスの18カ月間発がん性試験が 26.1 mg/kg 体重/日でございます。これを根拠として安全係数100で除した 0.26 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。リアノジンレセプターに作用する剤としては、農薬で2つ目の剤、2つ目の剤の方がなかなか優れたものでして、昆虫の方のリアノジンレセプターサブタイプには非常に有効なのですが、脊椎動物には全く効かないということで、非常に選択毒性の優れた部分、お聞きになって大体わかったと思うんですが、ほとんどの毒性試験では影響が見られないという形になっております。

マウスの雄のところの肝臓の変化が毒性であろうということで、26.1 mg/kg 体重/日というような NOAEL が設定されております。

さて、委員の方々と、何か御意見等々ございますでしょうか。

どうぞ。

○ 上路専門委員

細かいことなんですけれども、34 ページの食品健康影響評価のところです。真ん中辺りの植物体内運命試験のところの3行目です。親化合物の中の551.4%、「551」ということは考えられないので、この数字は外して「51.4」としてください。見落としておりました。

もう一つ下の方の、この剤について、19 ページに魚介類における最大推定残留値というものをお求めております。そういうことだと、作物の残留試験の結果の後に、魚介類における最大推定残留値はいくらであるということが記載されなければいけないし、下から3行目の「各種試験結果から、農産物中・・・」ではなくて「食品中」です。その点を修正していただきたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

事務局の方よろしゅうございますか。特に ADI 設定の根拠等々に関わる問題はないということですね。

○ 上路専門委員

関係ないです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうしますと、提案されていたような問題で、マウスの18カ月発がん性試験の雄の NOAEL が最も低い NOAEL になっておりますので、これを基に ADI を設定するとして安全係数を100、したがって、ADI が0.26 mg/kg 体重/日ということになります。これを親委員会の方に御報告したいと思います。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。それでは、次の説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、続きまして、パクロブトラゾールについて御説明させていただきます。資料 3 と併せて資料 1 も御覧ください。

まず、資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。パクロブトラゾールは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準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基準設定に係る意見聴取と併せまして、2007 年 12 月 4 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。

今年 1 月 28 日の第 11 回農薬専門調査会確認評価第三部会において ADI が決定いたしました

6 ページ、パクロブトラゾールは、6. に掲げたような立体異性体を持っております。植物成長調整剤でございます、植物体内のジベレリン生合成を阻害して、植物に矮化作用を示す剤でございます。

まず、動物体内運命試験から御説明させていただきます。血中濃度推移が表 1 にございます。吸収も排泄も早いと申し上げてよろしいかと思います。

排泄でございますが、雄では、糞中排泄が多いんですけれども、雌では尿中排泄がやや多いということで、雌雄で排泄の傾向が異なっているという特徴がございました。

8 ページ、胆汁中排泄でございます。雄では胆汁中排泄が 7 割を超える量、雌では 46～63.7% ということでございまして、特に雄では胆汁を介した排泄が非常に多いということを申し上げてよろしいかと思います。

体内分布でございます。低用量と高用量を行っているんですけれども、いずれの投与群も肝臓で放射能濃度が高いということでございました。

250 mg/kg 体重投与群では脂肪組織の放射能濃度が高かったんですが、消失は速やかでございました。

代謝物の同定・定量を行っておりまして、代謝物 C とか B といったようなものが検出されているんですけれども、パクロブトラゾールの代謝経路は、*tert*-ブチル基の酸化によって、代謝物 B、C 及びそれらの抱合体が生成する経路というふうに考えられました。

続いて、植物体内運命試験が水稻、りんご、なたねを用いて行われております。

まず、水稻につきましては、ポット移植後、茎葉散布をしております植物体内運命試験が行われております。

稲わら中では、代謝物 P が多かったんですけれども、玄米中では、親化合物、代謝物 B、

Dといったようなものが検出されました。

玄米では代謝物 B を経て、その抱合体それから F というトリアゾール酢酸が生成する経路が主要な代謝経路と考えられました。

続いてりんごの試験でございます。りんごの木に散布をいたしまして、植物体内運命試験が実施されております。果実全体では親化合物が半分以上を占めておりました。B、C、D といったようなものが検出されております。

りんごにおける主要代謝経路は、ほとんどが親化合物のままで、一部が B ですとか、E、F に代謝される経路というふうに考えられました。

続いてなたねの試験でございます。なたねの試験では、親化合物がごく少量種子中に検出されました。代謝物が多数存在したんですけども、多かったのは代謝物 E、そのほか 5 % を超える代謝物は存在しませんでした。

環境中運命試験にまいります。(1)好氣的湛水土壌中運命試験でございます。パクロブトラゾールの土壌中、それから湛水土壌系全体での推定半減期は、734 日及び 639 日と非常に長かったです。

それから、好氣的湛水土壌中運命試験がイギリスの砂壤土で行われておりまして、半減期はやはり非常に長く 2 年以上かかっております。

それから、茨城のシルト質土壌でも 728 日ということになっております。

好氣的土壌中運命試験が行われておりまして、畑状態では、やや半減期が短くなっておりまして、砂質壤土で 214 日、石灰質埴壤土で 63.5 日算出されました。

好氣的土壌中運命試験がイギリスの砂壤土で行われておりまして、445 日～558 日という推定半減期でございました。

嫌氣的湛水土壌中運命試験が行われておりまして、結果は 13 ページにございますけれども、上から 4 行目、嫌氣的条件では安定であることが示されました。

土壌吸着試験が行われております。有機炭素含有率によって補正した吸着係数は 40.4～263 ということで、土壌中で中程度から高い移行性を示すと考えられました。

水中運命試験が行われております。まず加水分解試験、pH 4、7、9 で行われているんですが、いずれも試験期間中は安定で分解されませんでした。

緩衝液中での光分解試験ですが、分解を受けないと考えられました。

続いて自然水を用いた試験なんですが、こちらは若干分解いたしまして、東京における春の太陽光に換算すると、123 日という半減期でした。

それから、自然水中での半減期なんですが、こちらは太陽光換算で 59.9 日でした。

土壌残留試験が行われておりまして、結果は表 5 にございますとおり圃場試験で最長 17 8 日という半減期でございました。

6. の作物残留試験でございます。パクロブトラゾールの最高値は、最終散布 60 日後に収穫したやまももの 0.06 mg/kg 体重/日でございました。

代謝物 E の最高値は 0.98 mg/kg 体重/日でした。

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、水産 PEC が 0.21  $\mu$ g/L、BCF は 34 でございまして、最大推定残留値は 0.036 mg/kg でございました。

土壌中の半減期が長かったということで、後作残留試験が行われております。いずれもすべて定量限界未満でした。

一般薬理試験が行われております。ほとんど影響はないんですが、16 ページの一番下の方、ウサギの溶血試験で溶血が認められております。

急性毒性試験が行われておりまして、結果は表 7 にあるんですが、Swiss マウスで若干小さい数字が出ているんですけれども、それでも普通物相当でございます。

代謝物 E というのが作物中でやや多く検出されているんですが、これの毒性は低いということがわかります。代謝物 D は親化合物より毒性がやや強いようなんですが、残留量が少ないということになります。

10. の眼・皮膚に対する刺激性と皮膚感作性でございます。ウサギの眼に対して軽度から中等度の刺激性を有しまして、皮膚に対して軽度の刺激性を有しました。皮膚感作性は陰性でございます。

原体混在物について試験が行われております。軽度の刺激性が認められたとのことです。

亜急性毒性試験にまいります。(1)でアンダーラインを引いているところがあるんですけれども、こちらは部会で、雌の 250 ppm の肝の影響を毒性ありと判断いたしまして、下線のような修文を行いました。御確認いただければと思います。

19 ページ、ラットの亜急性毒性試験②でございます。こちらも雌の 50 ppm での肝細胞脂肪変性を毒性と判断いたしまして、下線のような修文を行っております。併せて御確認ください。

イヌの亜急性毒性試験では、アルカリホスファターゼの増加等が観察されております。

ウサギの亜急性経皮毒性試験では、塗布した部分に、炎症性浸潤、細胞浸潤等が認められております。

慢性毒性試験でございます。イヌを用いた試験で最高 300 mg までカプセル経口投与で行われております。

結果認められた毒性所見が表 9 にまとめられております。体重増加抑制ですとか肝臓への影響が見られております。

(2) 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。こちらで、本日、併せて追加資料として、別にお送りさせていただいているんですけれども、雌で子宮内膜間質ポリープの発生頻度が統計学的に有意に増加しております。追加でお配りした資料を 1 枚めくっていただきますと、下の方に、子宮間質性ポリープというものが書いてありまして発生頻度が 0、50 ppm、250 ppm、1,250 ppm と行くに従って 0、5、5、7 と増えております。申請者は、これは対照群の発生頻度がゼロだったためであって、通常は最高で 10% ぐらい発生するということで、偶発所見であるということをおっしゃっております。

これに対しまして専門委員①から対照群が 0 からだったとって無視するべきではない。250 ppm 以上はポリープの発生頻度が増加していると考えerべきではないか。ただし間質ポリープは、非腫瘍性病変とすべきだとおっしゃっております。

専門委員②の先生は、ポリープは腫瘍性病変でしょう。発がん性は認められないとは言えない。

続いて、3 番目の先生は、250 から頻度が増加していると考えerならば、NOAEL は 50 ppm でしょう。これは部会の結論として、250 以上を所見としましょうということになったので、このことについて、部会のときにまとめた文章が 250 ppm が LOAEL なので、NOAEL は 250 ppm という論理矛盾したような文章になっていたもので、その点を御指摘いただいたかと思ひます。これは後ほど御議論いただければと思ひます。

マウスの試験が行われております。こちらも肝臓に若干の影響が見られているという程度で腫瘍性病変は認められませんでした。

生殖発生毒性試験にまいりまして、2 世代繁殖試験で親動物につきましては体重増加抑制ですとか肝臓への影響、児動物につきましては肝臓への影響と合わせまして、紅涙、眼瞼肥厚といったような影響が見られております。

それから、発生毒性試験におきまして、胎児では 250 mg/kg 投与群の 3 例で、それから 40 mg/kg 投与群の 1 例で口蓋裂が認められたということでござひます。胎児では NOAEL が取れなかったということでござひます。

これに対して、23 ページの上の方で、母動物の生存に影響が見られない用量で催奇形性が認められなかったということを部会の方で書き加えていただいております。

(2) 発生毒性試験（ラット）①のところで NOAEL がとれませんでしたので、追加の試験が行われております。先ほどより低い用量で設定されておきまして、この結果、胎児の NOAEL

L が 10 mg/kg ということで催奇形性は認められなかったという結論になっております。

ウサギの発生毒性試験が行われております。母動物は体重増加抑制、摂餌量の減少が観察されているんですけども、胎児につきましては、同じ用量で前肢の屈曲ですとか、内臓異常等が認められております。催奇形性が認められなかったとしております。

遺伝毒性試験が行われておりまして、いずれも陰性でございます。

以上を踏まえまして、食品中の暴露評価対象化合物は先ほど申しましたように、D とか E といったようなものがあつたんですけども、量が少ないあるいは毒性的に問題ないということがございまして、暴露評価対象化合物は親化合物が、パクロブトラゾールのみと設定しております。

最小の NOAEL なんですけども、27 ページ、表 13 を御覧いただきますと、全体を通じて一番小さいのがラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、得られました 2.0 でございます。

これは先ほどの子宮内膜間質ポリープの取り方によっては、この NOAEL が変わってくるので、どうなるかという問題があるんですけども、とりあえず安全係数は 100 と考えますと、ADI は 0.02 mg/kg 体重/日ということになります。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。若干議論をしないといけない部分があると思います。部会の議論のところで、例えば亜急性毒性試験(1)のところなどについては、修文が終わっている。(2)についてもそうなんですけど、ここら辺についてはほとんど議論を要することはないと思うんですけど、よろしゅうございますか。

議論をしなければいけないのは、慢性毒性試験の発がん併合のところのラットの子宮間質ポリープに関する問題が 1 つと、若干発生毒性試験のところも議論した方がよいと思われる部分があるようでございます。その 2 点に絞り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

よろしいですね。そうしますと、2 年のラットの発がんのところの子宮内膜ポリープについてということなんですけど、どなたかに説明してもらった方がよろしいのかな。今、補佐からは、追加資料に基づいて、追加資料の 2 枚目のところに、子宮の間質ポリープ B ですから、良性の腫瘍として、雌の方で対照群から順に 0、5、5、7 という発生がある。各群

60 匹で行なわれたものであるという話のところがあって、説明はありませんでしたけれども、試験を実施したヘーゼルトンが基礎資料として報告書に書いていることとして、一番最後のところ、かぎ括弧でくくられている部分がありますけれども、その部分は、20 ページの事務局よりと書いてあるところの枠の中に書いてある部分が、ほぼそれに当てはまるのかと思います。10%アップとなっているので、最高で 10% ぐらいが背景データの出現であるということになります。

それを基にして判定しますと、60 分の 7 というのは 10% を超える、60 分の 5 というのは 10% の範囲内に入るということなのですが、1 つは、そういう形で判定してよろしいか。まず、最初にその点について御意見を伺いたいと思います。

病理の吉田先生。

○ 吉田専門委員

申し上げます。私、評価書案だけ最初に拝見したものですから、発がん性は認められないと書かれているのは、ポリープが増えた以上は違うんじゃないかということで申し上げたんですが、子宮内膜間質ポリープ、これが現在使われている正しい言い方だと思うんです。これは腫瘍性病変に分類されておりまして、多分、国際的な STP の IRC の分類でも、これは腫瘍性病変に入っていると思います。

ですからこれについて非腫瘍性とされたというのは、ちょっとわからないんですけれども、腫瘍性病変に入っていたというように記憶しております。

ただ、発がん機序というのがよくわかっておりません。NTP のトキシコロジックプログラムでも何例かでこれが増えているケミカルがあったと思うんですが、発生機序についてはわかっていない。こういったプロファイルを持った腫瘍です。

あと、ヘーゼルトンの報告書にも書かれているんですが、ラットでは非常に高発する病変でして、これを用いたのは SD なので、例えば F344 などでも非常に多い。少なくとも数十%になるだろうという頻度で発生する陽性腫瘍であります。

ですから、こちらのヘーゼルトンで、10% までぐらいだというのは、若干低いのかなというイメージを持っています。この発生頻度について拝見すると、言えることは、まず、コントロールのゼロというのがおそらく普通の発生頻度よりも低いのであろうということです。

もし、これがどのくらいだったら上との有意差において有意と言えるかということなんですけれども、おそらく 1986 年の報告なので非常に古いんですけれども、個人的には 7 例も含めて、この程度は今まで病理を見ていた経験ですと、出ることはあるだろうと。た

だ、もしこれが有意差が付いてしまった場合、私だけの経験で、これはバックグラウンド内ですからというのは、非常に辛いんですけども、個人的には、これはおそらくバックグラウンド内での変化だったんだろうというように考えております。

少なくとも、50 と 250 については、明らかに発生頻度内ですので、これは投与の影響ではないと考えます。問題は 1, 250 で増えた 7 例、10% を超すということなんですけれども、これについても私の経験からはバックグラウンド内のデータに含まれてしまうものだと思いますけれども、この試験においても果たしてそうだったかということを、はっきりこれは絶対に投与の影響ではないですねと否定できるだけの確固としたものを示す資料は持ち合わせていないという、少し玉虫色で恐縮なんですけど、そういうように思います。

○ 鈴木座長

非常に常識的な解説だったと思います。この 1, 250 の話は、有意差があるから取るということになると、先ほどの腫瘍性か非腫瘍性の話のところに関係しますから、それはまた後でやるとして、とりあえず今のような状況の中で、1, 250 のところをどう見るかということについて、西川先生、もう一言。

○ 西川専門委員

基本的に吉田委員と同じになります。子宮内膜間質ポリープの位置づけですけども、これがあると子宮内膜間質肉腫が同時に増えるというケースもありますので、前腫瘍性病変あるいは良性腫瘍という位置づけになっていると思います。

次に、頻度が増えているかどうかですが、非常に微妙で、はっきり言えないのですけども、通常は無処置の対照群でも出てくる程度の頻度であると思います。

たまたまこの試験だけ、ほかの 1 試験でもそうであったようですけども、対照群がゼロということで、統計学的に有意なということですよ。

○ 鈴木座長

ヘーゼルトンの回答のところでは、10 試験のうち 1 試験でコントロールでゼロということがあったということ。それでも通常は最大 10% ぐらいの範囲で出現するという話をしていきますけれども、この辺、具体的な背景データをもう少しきちんと出してもらえれば少し判断しやすくなりますか。

○ 西川専門委員

勿論、その方がよりクリアな評価ができると思います。

○ 鈴木座長

もしそうであれば、その辺りのデータの提出を待って、もう一度再審査をするというこ

とにしてもいいと思うんですが。

○ 西川専門委員

可能であれば、そうしていただければと思います。

○ 吉田専門委員

私も問題は 1,250 ppm の 7 例をどう考えるかということになると思います。

○ 鈴木座長

もしもの話にはなるんだけど、1,250 ppm の 7 例というのが正常範囲を超えているので、薬物に由来するものだというふうに判断された場合には、これは腫瘍性病変であるというふうに先ほど言われているので、これはやはり発がん性ありというカテゴリーに落ちることになりますか。それは先に決めておいた方がいいと思いますが。

○ 吉田専門委員

むしろ、この 7 例について増えたけれども、明らかにこれが自然発生とすることもできないしという、その程度のニュアンスではないかと思うんですけども、明らかにこれだから腫瘍性がこの剤にあるというには少しね。

○ 鈴木座長

確かに確定的には言えないですね。

ただ、林先生、どうなのでしょう。いわゆる変異原性試験といいますか、そちら側の方との関係からした場合に、どんなふうに考えればよろしいんでしょう。

○ 林専門委員

通常の変異原性試験の方はすべてマイナスということなので、遺伝毒性発がん物質ということにはほど遠いものだと考えます。あと確かに、ヒストリカルデータの提出を待ってというのは一番常識的な線なのかもしれませんが、それを見たとしても、今のお二方のお話を聞いていると、1,250 のところを取るか取らないかということのお話だけで、少なくとも、250 ppm を NOAEL とするということには間違いない。強くってそこに落ちてくだろということを見ると、その部分で評価をしてしまってもいいのかなという気がいたします

○ 鈴木座長

そうであれば先に話を進めておいて、後で確認をするという形にしてもよいと思うんですが、事務局の方はよろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

それでは、本日 ADI は決めておいていただいて、1,250 ppm のところを取る、取らない

の判断のところだけ持ち越しというところで、これは評価書の修正だけのお話でしょうか、できましたら座長と相談しながら、事務局の方で文章の案を書かせていただいて、文案ができましたら、また全員の先生に御覧いただくという形で進めさせていただければと思います。

○ 鈴木座長

手続としては今のような形で御了承いただけますでしょうか。ただ、私も悩んでいるんですけども、この剤に発がん性がありと書くのか、どう書くのか。灰色であったという話も今まではないので、この辺は弱ったなと思いますが。

どうぞ。

○ 西川専門委員

書くとしたら、最高用量の群でポリープが出たのであれば、ポリープの増加と書けばいいと思います。

○ 廣瀬委員

このデータを見ていると、コントロールが低いだけで、あと 50～1,250 ppm の間でも用量相関が全くないですね。そういうことを考えると、やはり私はこの薬剤によって、インデュースされたものとは考えられないんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

私も印象としては、薬物誘発とはちょっと考えにくいとは思っているんですけども、とりあえず、今、言われたような形で、基礎データの部分を確認して前に進める。一応、ADI は決めておきますという形にしておきます。

もう一つ、この件は決着が着いたんですが、発生毒性関係のところ、あれと思っているところがございますので、特に納屋先生にお聞きしたい部分があります。

ラットの発生毒性試験に、①と②があるわけですが、①の試験の評価はこれでよかったんでしょうか。私は口蓋裂の発生というのが、薬物誘発とは全然思わないんですけども、その辺について御意見をいただきたいと思います。

○ 納屋専門委員

今、鈴木座長がおっしゃったように、もし口蓋裂が化合物の影響であるのであれば、次に行われた確認試験も同じ用量で実施しておりまして、ここでも出てきて再現性が得られるはずですよ。

ところが、そういうことがございませぬので、最初の試験で出た口蓋裂は、偶発的なものとするのが科学的には正しいんだろうと思います。ですから、両方の試験で観察され

ました 40mg/kg における骨格変異というものは化合物の影響であろうと、それ以外のものは否定して構わないというふうに判断いたしました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。2 つ目の試験のところの腎盂の拡張、尿管拡張、尿管屈曲等の問題については、これもやはり自然発生の話が非常に高いと思います。

○ 納屋専門委員

はい。そう思います。最初の試験でも確認しておりませんし、両方の試験に共通して見られたものだけを化合物の影響と考えればいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、表現の問題としては口蓋裂等の自然発生奇形が認められたという形にしておけばよろしゅうございますか。

○ 納屋専門委員

そう思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。そうすると、ほとんど問題はないかと思います。

②の方の話も腎臓、尿管系については類似の表現に直すということで、事務局と座長の間の話に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。そうしますと、少し変わるんです。食品健康影響評価のところの ADI のところが 2 年の慢毒/発がんの 2.0 mg というところが。

○ 都築課長補佐

2.0 mg です。ほかの所見で出ていますので。

○ 鈴木座長

これは変わらないわけですね。

○ 都築課長補佐

そうです。脂肪変性を伴う肝細胞肥大が出て、NOAEL が 2.0 mg/kg 体重/日。

○ 鈴木座長

がんの問題には関係がないということですね。そういうことだそうです。そうすると、最も低いのは 2 年慢毒の 2.0 mg だったということで、安全係数が 100 になるんだらうと思

います。仮に発がん性ありとしても、遺伝毒性がありませんから、その形になると思いますので、ここに挙げてあるように、2 mg、安全係数 100 で、ADI は 0.02 mg/kg 体重/日として、親委員会の方に報告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。

また、これは手続上、修正部分がありますので、それは座長と事務局のやりとりで直させていただきます。どうもありがとうございました。

それでは、次の剤に行きたいと思います。

#### ○ 都築課長補佐

それでは、資料 4 に基づきまして、ピリプロキシフェンの食品健康影響評価につ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。

ピリプロキシフェンは、既に一度農薬専門調査会で評価を行った剤でございまして、今回、インポートトレランス申請がなされまして、2008 年 6 月 2 日付けで、厚生労働大臣より意見聴取がなされたものでございます。インポートトレランス申請されている作物はクランベリーでございます。

8 ページ、一番下のところに、クランベリーへのインポートトレランス申請がなされていると書いてあります。

17 ページ、作物残留試験の一番下の方ですが、今回インポートトレランス申請されている作物クランベリーについては別紙 4 に示されております。ここの部分を書き加えてあります。

別紙 4 が 36 ページにありまして、クランベリーではなくてブルーベリーの作物残留試験データが並んでおります。米国ではクランベリーと、ブルーベリーは同じ作物グループに入っておりまして、作物グループの中でメジャーな作物の中の作物残留試験がそろっていれば、マイナー作物について基準値を設定することができるというルールがございます。それに基づいて、この試験のデータを基に米国でクランベリーの作物残留基準値が設定されているということでございます。値としては、十分低い値かと思えます。

ピリプロキシフェンについて、ADI は毒性に関するデータが提出されておきませんので、先ほど御説明した部分以外は変更をしておりません。ADI は 0.1 mg/kg 体重/日でございます。

以上です。

#### ○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。インポートトレランスということで、既に 1 回審議が終わっておりまして、クランベリーの話が、ブルーベリーと置き換えられているという話だ

けで問題はなかろうと思いますけれども、もし御意見等々があれば、伺いたいと思います。

何かございますか。

○ 上路専門委員

結構です。その意図はよくわかったんですけれども、ブルーベリーで試験をやるのはいいんですけれども、インポートトレランスがなぜクランベリーだけなのかという点は奇妙な気がします。ブルーベリーも既に海外から入ってきていますから、なぜ一緒に取らないのかなという奇妙な感じがしました。感想だけです。

○ 鈴木座長

確かにブルーベリーはアメリカから相当輸入されています。わけがわかりませんが、とりあえずこういうことだということで、ADIについては変更なしということで、そのまま報告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。読み上げますか。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。それでは次の剤に行きたいと思います。

○ 都築課長補佐、

それでは、フルアクリピリムについて御説明させていただきます。

資料5と合わせて、資料1も御覧ください。

まず、資料5の3ページ、フルアクリピリムについては、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がなされております。2007年7月9日付けの農薬専門調査会確認評価第二部会でADIが決定しております。

それでは、中身の説明をさせていただきます。6ページの6.に掲げるような構造式をしております殺ダニ剤でございまして、ミトコンドリアの電子伝達系酵素複合体Ⅲの阻害によって、呼吸阻害を行うと推定されております。

7ページ、動物体内運命試験について御説明させていただきます。吸収、排泄ともに低用量では比較的早いんですけれども、高用量の雌でやや吸収、排泄が遅れるという傾向がございます。

排泄試験が行われておりまして、まず、単回経口投与ですと96時間以内にほぼ全量が排出されるということがわかっておりまして、主要な排泄経路は糞中であるということです。

8 ページ、胆汁排泄が行われております。この結果、低用量では約 8 割が消化管で吸収されて、高用量では 1 割程度消化管で吸収がなされるということです。そのうちかなりの量が胆汁中に排泄されているということでございまして、腸管循環を受ける可能性が示唆されました。

体内分布でございます。肝臓、腎臓、血液といったようなところに分布が見られております。

代謝物同定・定量試験が行われております。9 ページを御覧ください。

まず、尿中からは D といったものが検出されております。糞中からは、親化合物ですとか、K といったようなものが検出されております。

主要な代謝経路は、フェニル環の酸化による G の生成、それからメトキシアクリラート二重結合の還元ですとか、水酸化等々が推定されております。

植物体内運命試験が、みかんとりんごにおいて行われております。みかんでの傾向なんですけれども、散布をいたしますと、若干の浸透移行が見られるんですが、ほとんどは果皮まででございまして、果実にまで移行するものはほとんどございませんでした。

移行性を検討するため、葉に塗布して移行性を見ているんですけれども、ほかの葉には移行しなかったということでございます。果実や葉の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムでした。多くがフルアクリピリムで、微量に E とか D といったものが検出されております。

りんごでございます。りんごに散布をいたしまして、果実でどうなるかということを調べているんですが、大部分は表面にとどまって、果実ですとか、葉の内部への浸透移行性はわずかであって、フルアクリピリムは主要成分として残留しておりました。植物体表面で主要な代謝物として異性化した B が検出されております。

環境中運命にまいります。まず、好氣的土壤中運命試験①でございます。高知の土壌を用いて試験を行いました。推定半減期は 40 日でございました。

②の試験が長野の火山灰植壌土を用いて行われております。2 つの標識化合物を使っておりまして、推定半減期は 108 日と 119 日でございます。

13 ページ、(3)土壌吸着試験が行われております。有機炭素含量によって補正した土壌吸着係数  $K_{oc}$  は、603~1,752 でございました。やや強い吸着と言ってよろしいかと思えます。

それから、水中運命試験が行われております。まず、緩衝液ですが、pH 4 と 7 ではほとんど分解いたしませんでした。pH 9 において、25℃で半減期が 574、35℃で 131 日という

ことで、水中ではなかなか分解しないということがわかります。

(2) 蒸留水と自然水を用いて水中光分解試験が行われております。蒸留水中での半減期が156日、河川水中では136日でした。

それから、土壌残留試験が行われております。結果は表5にございまして、圃場試験で最大19日の残留が見られました。

作物残留試験が行われております。最大の残留値はフルアクリピリムでは、温州みかんの果皮における3.00 mg/kg、代謝物Bにつきましては、温州みかんの果皮における0.06 mg/kgでした。

一般薬理試験が行われております。まず一般状態を示すIrwin法では、中枢興奮性症状と抑制性症状が混在するということで、神経系への影響が見られております。それから睡眠時間の延長ですとか、自律神経系では輸送能の抑制等が確認されております。

急性毒性試験の結果が表7にございます。親化合物は十分に大きい数字で毒性が弱いと申し上げてよろしいと思います。代謝物DとかFといったようなもので死亡が見られておりまして、親より若干毒性が強いということが言えるかと思います。原体混在物Ⅲというのが親に比べて若干強い毒性なんですけれども、それでも普通物相当でございます。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験が行われておりまして、眼に関しましてはわずかな刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性はございませんでした。皮膚感作性は陰性でございます。

亜急性毒性試験にまいります。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験では、最高2,000 ppm投与群で、肝臓比重量の増加が観察されたということでございますが、肝臓に関連するほかの所見が見られなかったので毒性とは考えませんでした。

結果が表8に示されておりまして、体重増加抑制、摂餌量の低下等が見られております。

90日間のマウスの試験が行われております。7,000 ppm投与群では体重増加抑制が一時的に見られております。これは検体に対する忌避作用のためと推定されました。同群の雌雄で肝臓の絶対重量、比重量の増加が認められました。3,000 ppm投与群では、雌雄で肝比重量の増加が認められましたが絶対重量に変化は認められませんでしたので、毒性学的意義はないと考えられました。

ここで専門委員から7,000 ppm投与群でも、血液生化学的变化や病理組織学的所見は認められないんですかと書いてあるんですけれども、確認いたしましたところ7,000 ppm投与群でコレステロール値の上昇、それから無機リンの上昇というのが観察されております。

それから、90日間亜急性毒性試験、イヌで行われておりまして、下痢、嘔吐等が観察さ

れております。それから代謝物 B を用いた 28 日間の試験では甲状腺への影響が見られております。

慢性毒性試験にまいります。イヌを用いた慢性毒性試験、下痢、嘔吐等が観察されております。

ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験でございますが、18 ページの下から 3 行目のところ、8,000 ppm 投与群の雄において組織球肉腫が有意に増加した。これは最高用量群で 10%。これに対しまして、同腫瘍の頻度は、試験実施機関の背景データをわずかに上回る頻度であったと書いてあるんですが、これに対しまして、背景データの上限を超えているので無視することできないのではないかという御意見をいただいております。

この試験で、腎臓の尿細管色素沈着が観察されているんですが、リポフスチンと考えております。

それから 80 週間発がん性試験がマウスを用いて行われております。盲腸粘膜における色素沈着が見られているんですけれども、これもリポフスチンと判断しております。特殊染色の結果でございます。

それから、十二指腸に腫瘍性所見が見られておりまして、粘膜の過形成ですとか腺がんといったものが見られております。それから、肝臓につきましては雌雄とも最高用量で肝細胞腺腫が見られております。

それから、生殖発生毒性試験、2 世代繁殖試験にまいります。母動物につきましては表 16 を御覧いただきますと、体重増加抑制ですとか、肝臓への影響が見られております。児動物につきましては 1,000 ppm 以上投与群で膈開口の遅延といったような所見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。

発生毒性試験にまいります。まず、ラットの試験では最高用量群で母動物で肝臓への影響が見られておりますが、胎児では影響が見られませんでした。

発生毒性試験のウサギでございます。母動物では 250 mg/kg 体重/日のところで体重増加量の減少ですとか、摂餌量の減少が見られております。胎児につきましては、最高用量群 250 mg/kg 体重/日のところで、平均生存胎児数が減少しております。催奇形性は見られませんでした。

続いて遺伝毒性にまいります。原体につきましてはすべて陰性でございました。

原体混在物につきましては、一部復帰突然変異試験で陽性が見られております。

その他の試験でございます。マウスを用いた発がん性試験のリポフスチン沈着とアポトーシスについての考察等々が行われておりますが、まとめを 28 ページのところに書いてお

きました。

ラットとマウスにおける肝発がんの機序でございますけれども、これらはフルアクリピリムの持続的な大量投与によって、薬物代謝酵素の誘導、それから弱いながらも肝細胞の障害によって細胞増殖をもたらして、その結果肝細胞腺腫、がんが発生したと考えられました。

それから、マウスにおける小腸の発がんの機序でございますけれども、高用量投与によってアポトーシスの抑制ですとか、小腸粘膜上皮細胞の増殖亢進が認められましたので、この結果、腺腫等が認められたのだろーと思ひます。ただ、コメットアッセイを小腸の上皮細胞を用いて行っているんですが、これらは陰性でございます。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますが 30 ページを御覧いただきますと、農産物中の暴露評価対象化合物はフルアクリピリム、親化合物のみということにいたしまして、ADI の設定根拠といたします一番小さい NOAEL がラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました 5.9 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 0.059 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。若干、確認をしておかなければならない点があるようでございます。動物代謝、植物代謝の方はほとんど問題がないようでした、おそらく 17 ページの 90 日間亜急性毒性試験のマウスの話のところ、これはあまり本質的には問題ないかと思うんですが、7,000 ppm 投与群で、事務局が再度、委員からの質問に対して調べてくれたところ、コレステロールあるいは無機リンの上昇があったということで、これを毒性の所見として記載しておいた方がよいだろうと思うのですが、その辺について毒性の先生いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

そうしないと、(1)のラットの試験との整合性が取れないのではないかと思います。ですから重量増加に加えて、そういう変化があったということを書けばいいと思います。

○ 鈴木座長

NOAEL には変更がないようでございますから、その記載を加えるという形にして、事務局の方で対応していただきたいと思ひます。

○ 西川専門委員

それに追加してですが、(2)のマウスの試験で、3,000 ppm 投与群の雌雄において、肝比

重量の増加が認められたが絶対重量に変化が認められなかったため毒性意義はないとあります。これは通常はこういうふうには考えないと思います。比重量の方が当然有意な変化です。

○ 鈴木座長

それは、従来ここの専門委員会では、肝臓の実重量と相対重量の両方が動いた場合、さらにそのほかに病理所見であるとか、血液所見等を加味した上で、毒性所見とするとしていた。

○ 吉田専門委員

私もこれを読んで、えっと思ったんですけれども、むしろ肝比重量だけが上がっていて、そのほか何ら生化学等が上がっていなければ、これは影響としなくてもいい、そういう書き方をむしろしていただいた方がいいんじゃないかと思ったんですが。

○ 西川専門委員

そういうつもりで質問しました。ですから 3,000 ppm に生化学とか病理組織学的な変化があるかどうかを確認した上で、なければ、ないから毒性学的意義がないと判断したとなるかと思います。

○ 鈴木座長

確認の上、修正の方向で、基本的には NOAEL には変更はなかろうと思っております。

次のところですが、18 ページ、2 年間の慢毒／発がん性併合試験（ラット）ですけれども、これの大事な点を少し補佐が落としまして、19 ページの表 13 のところに、肝臓での変異細胞巢、それから細胞腺腫がんの発生頻度というところがございまして 1,000 ppm 以上で、変異細胞巢の増加、肝細胞腺腫の話が 8,000 ppm で認められておりますから、この点は非常に重要な点だと思います。

委員からの指摘の問題として、組織球肉腫における問題があるかと思います。この扱いをどうするかというところですが、背景データに近くて、8,000 ppm でそれをわずかに上回る 10% 程度の発生があったという記載なんですけど、先ほどの剤の子宮内膜ポリープの話と同じような扱いにしてよろしいかどうか。あるいはそれとは違うものかどうか、その辺について、病理の先生方から御意見を伺いたいと思います。

○ 西川専門委員

ほとんど同じような扱いでいいと思います。

○ 鈴木座長

それでよろしゅうございます。では、ここも多少事務局と座長の間で相談をいたしまし

て表現を変えさせていただきます。

よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうしますと、マウスの発がんについては特に議論を要しないと思ったんですが、よろしゅうございましょうか。吉田先生よろしいでしょうか。(3)の話で、20 ページの表 15 の辺りです。

○ 吉田専門委員

はい。十二指腸で腫瘍が増えたということですね。

○ 鈴木座長

一応メカニズム試験みたいなことも後でやっていますけれども、よろしゅうございませぬ。

それから、22 ページの(3)の発生毒性試験、これについてもメカニズム試験が若干やられていると思うんですが、納屋先生、ここで何かコメントございますか。

○ 納屋専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

そうしますと、13. の遺伝毒性試験のところ、表 18、23 ページです。原体混在物 1、原体混在物 5 で復帰突然変異試験が陽性になっているんですが、この辺について林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

これは混在物ということと、評価書にも書いてありますように、コメットアッセイという遺伝毒性の初期のイベントを見る試験で陰性であったということです。指標は少し変わるんですけれども、*in vivo* の試験でも陰性であったということで、こういう書き方でいいのではないかと思います。

特に注目しておかないといけないのは、また後で話が出てくると思うんですけれども、原体の方の *in vivo* のコメット試験が、2,000 mg/kg という限界用量まで行われていて、陰性であったという点。ここでもよくお話しするんですけれども、コメット試験の場合、粘膜上皮細胞を使う場合には、よく false positive を出すことがあるんですけれども、今回は陰性であったということで、それらの評価は十分できるのではないかと考えております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。その他の試験のところ、特に説明を要するところがございますでしょうか。

西川先生よろしゅうございましょうか。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、暴露評価対象物は親化合物のみということですね。もし問題がなければ食品健康影響評価として、表 19 のところを御覧いただくと、ラットの 2 年慢毒／発がん性試験の雄の無毒性量が最も低いということになりまして、5.9 mg/kg 体重/日でございます。遺伝毒性がないということなので、ラット、マウスで認められていた肝臓とか腸管の発がん性については、遺伝毒性に起因するものではないと考えられますから、安全係数は 100 でよいと思います。

そうしますと、100 で 5.9 を割りますと、0.059 mg/kg 体重/日が ADI になるかと思えます。

○ 林専門委員

書き方のところなんですけれども、28 ページの(12)、まとめの 2 行目から 3 行目にかけて、「変異原性試験及びコメットアッセイ」の結果というふうになっておりますけれども、コメットアッセイも変異原性試験というか、書き方と定義の問題なんですけれども、遺伝毒性試験の一部なので、こういうふうに分けて書くのは、少し誤解を与えてしまうかなと思います。

これは定義によるんですけれども、確かにコメットアッセイというのは変異原性試験には含めないというのが、現在の定義なんですけれども、一般的にはこの辺も非常に混乱しておりますので、「変異原性試験及びコメットアッセイ」というところは「遺伝毒性試験」というふうに書いておいていただければ、すべてを包含してしまいますので、問題なくなるかと思えます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 上路専門委員

30 ページの健康影響評価ですけれども、真ん中より少し上のところ、フルアクリピリム及び代謝物 B を分析対象化合物として作物残留試験の結果、最高値は何々の 3.0 というのが、これが親なのか、代謝物 B なのかよくわかりません。ですからこれをきちんと書いておかないと 3.0 というのは親なんです。

○ 鈴木座長

これは分析対象化合物に代謝物 B に含めるんですか。

○ 都築課長補佐

含めません。ただ、作物残留試験はやられているので。

○ 鈴木座長

作物残留試験のところで結果が書いてあるんですね。わかりました。実際は、親化合物だけなんです。

○ 上路専門委員

これは親化合物だけです。ですから B も入れるのなら、両方並べて書かなければいけないことになってしまうんです。

○ 鈴木座長

それも検討させていただきます。どうもありがとうございました。遺伝毒性試験の話と併せて、その辺りをまた修正の上、親委員会の方に提出したいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、その次の剤に移りたいと思います。休みを入れますか。

○ 都築課長補佐

少し休みを入れたと思います。

○ 鈴木座長

割とすいすい行ってしまったのでね。では、5 分か 10 分か少し休んで、半から始めたいと思います。

(休 憩)

○ 鈴木座長

それでは、よろしくお願いいたします。「プレチラクロール」です。

○ 都築課長補佐

それでは「プレチラクロール」について御説明させていただきます。資料 6 と併せて資料 1 を御覧ください。

まず、資料 6 の 3 ページ。この剤は清涼飲料水についての基準が設定されておりまして、

2003 年 7 月 1 日付けで、食品健康影響評価の要請がなされているんですけれども、実質的な審議といたしましては、魚介類の基準値設定の依頼がなされた 2007 年以降でございます。2007 年 9 月 25 日付けで厚生労働大臣より魚介類に対する残留基準値設定に関する意見聴取がなされております。

第 19 回総合評価第一部会において、ADI が決定されております。

7 ページ、プレチラクロールは、6. に掲げているような構造式を持っております酸アミド系の除草剤でございます。作用機構は植物の脂質合成系の中でカーボンが 20 以上の超長鎖脂肪酸の生合成系酵素を阻害するものでございまして、雑草に対して主に幼芽部の伸長を抑制して増殖を抑えて枯死させるというメカニズムがございまして。

それでは、動物体内運命試験から御説明させていただきます。

まず、血中濃度の推移でございます。

表 1 を御覧いただきますと、低用量と高用量、特に高用量側では、120 時間後の濃度が依然として高いままでございまして、120 時間の試験期間中に、消失半減期に達しませんでした。この極めて緩慢な減衰は、このプレチラクロールがヘモグロビンに特異的な三次元構造に基づく、クロロアセトアミド部位の結合性によるものと考えられました。要するに、ヘモグロビンの蛋白にプレチラクロールが結合してしまうということが原因だと考えられております。

一番最後にメカニズム試験が行われておりまして、ヒトについては結合しないということが示唆されております。

続いて、排泄試験でございます。表 2 を御覧いただきますと、高用量の雌では糞中と尿中の排泄がほぼ同じようなんですけれども、それを除きますと、やや糞中排泄が多い傾向がございまして。投与後 48 時間でも 7～9 割近く排泄がされておりまして、最終採取時間ではかなり高い割合で排泄がなされております。

続いて、胆汁中排泄でございます。結果は 10 ページの表 3 にございまして。低用量では胆汁中排泄が 56.8%、高用量群では 33.8%でございまして、腸肝循環が示唆されております。

「(4) 体内分布」でございます。表 4 を御覧いただきますと、血液の残留放射能が非常に高い。それ以外にも血液が多い臓器の残留が高いという傾向が出ております。

「(5) 代謝物同定・定量」が行われております。尿中からは代謝物 B、D といったようなものが、糞中からは親化合物のほか、K、C、L といったものが検出されております。プレチラクロールの主要な代謝経路は、塩素原子とグルタチオンとの置換によって生成したグルタチオン抱合体のペプチターゼによる分解等々が考えられました。

植物体内運命試験は水稻について行われております。

まず、田面水処理した試験でございますが、田面水処理をした後、水稻を成長させて、玄米の収穫まで行っておりますが、玄米まで移行する放射能はわずかでございます。プレチラクロールは主に土壌中に残留するという結果になっております。

(2) 茎葉処理した試験でございます。1～2 葉期に茎葉処理を行いまして、その後、水稻を成長させて玄米の収穫まで行っております。結果といたしましては、玄米への移行はわずかでございます。

それから、代謝物同定するために、出穂期に散布して試験が行われております。非抽出性残渣がかなりあったんですけれども、これらはセルロースなどの生体成分になっていることがわかりました。

主な代謝経路は、先ほどの動物体内運命試験と同様、グルタチオン抱合が行われていることがわかりました。

14 ページ以降、環境中運命試験でございます。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」が行われております。推定半減期は、系全体といたしましては 19 日でございます。

「好氣的土壌中運命試験」でございますが、推定半減期は 10.2 日でございます。

それから、嫌氣的土壌中運命試験が行われております。

結果は 15 ページにあり、嫌氣的条件ではやや長くて 26.4 日でした。

土壌吸着試験が行われております。有機炭素含有率によって補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 398～3,360 ということで、中～強度の吸着性を有すると考えられました。

続いて、水中運命試験でございます。

まず、加水分解試験でございますが、非常に加水分解が遅いということで、pH 1 とか 7 とか 9 で 200 日以上、pH 5 で 200 日、pH 13 とかかなり極端な条件で 30 度で推定半減期は 4.8 日でありました。

さらに条件を変えて加水分解試験②が行われております。こちらは 70 度での試験でございまして、先ほどよりは早い時間で分解が進んでおります。

(3) 水中光分解試験が滅菌緩衝液と自然水で行われております。滅菌緩衝液中では光分解はほとんど認められませんでした。

(4) 自然水中では自然太陽光換算で、50.7 日の推定半減期であります。

(5) 滅菌蒸留水では安定でございました。自然水中では自然太陽光換算で 14 日で半減いたしました。

土壌残留試験が行われております。結果は表 8 にございまして、圃場試験の結果では、最大で約 20 日間の推定半減期でございました。

作物残留試験が行われております。可食部では、プレチラクロールは定量限界未満でした。魚介類における最大残留値が計算されてございまして、水産 PEC は  $1.1 \mu\text{g/L}$ 、BCF はブルーギルを用いて 281。以上を踏まえて、魚介類における最大推定残留値は  $1.5 \text{ mg/kg}$  でした。

これらを踏まえて、食品から摂取するプレチラクロールの推定摂取量を計算いたしました。結果は表 9 に書かれているとおりでございまして、後ほど出てまいります ADI が  $18 \mu\text{g/kg}$  体重/日でございまして、これに比べて摂取量は十分に小さい数字ということが言えるかと思えます。

続いて、一般薬理試験でございまして。御覧いただきますと、自発運動量の抑制、溶血試験では、溶血作用が観察されております。

続いて、急性毒性試験でございまして。LD<sub>50</sub> は十分に大きい数字で急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思えます。

急性神経毒性試験が行われておりますが、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して、眼に対してごく軽度の刺激性、皮膚に対して中等度の刺激性が認められました。皮膚感作性は陽性でございました。

続いて、亜急性毒性試験でございまして。

まず初めに、ラットの試験が行われてございまして、表 13 を御覧いただきますと、ラットでは肝臓、腎臓といった臓器に影響が見られております。

続いて、亜急性神経毒性試験でございまして。高用量側で体重増加抑制等が見られておりますが、神経毒性は認められませんでした。

慢性毒性試験及び発がん性試験でございまして。6 カ月の慢性毒性試験がイヌで行われてございまして、高用量側で、体重増加抑制ですとか、アルカリホスファターゼの増加が観察されております。

1 年間の慢性毒性試験でございまして、最高用量ではイヌの 2 例に嘔吐、アルカリホスファターゼの増加等が見られております。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。結果は表 21 にございまして、体重増加抑制とか肝臓、腎臓といったところに影響が出ております。発がん性は認められませんでした。

マウスを用いた 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。結果は表 23

にございます。体重増加抑制、腎臓、肝臓等に影響が見られております。発がん性は認められませんでした。

生殖発生毒性試験が行われております。

まず、ラットを用いた2世代繁殖試験の結果でございますが、御覧いただきますと、親動物で300 ppm、一番低い用量のところ、肝比重量の増加、児動物につきましても、肝比重量の増加が認められております。

これを踏まえて、NOAELは300 ppm未満と考えられたとしておりますが、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

25ページの文章のところを御覧いただきますと、下から5行目「なお、本試験においてみられた一般毒性学的指標としての肝及び腎の重量増加に関わる無毒性量は300 ppm未満ではあるが、ラットを用いた他の試験の最小毒性量を考慮すると」とありまして、ここではNOAELは取れてはいないんですが、慢性毒性試験のNOAELよりも低い値になるとは考えられませんかということを書いております。

続いて、発生毒性試験でございます。

まず、ラットを用いた発生毒性試験です。母動物では脾臓とか腎臓で影響が出ております。胎児には影響はございませんでした。

ウサギを用いた試験では、最高用量で体重増加抑制等が母動物で見られておりますが、胎児には影響が認められませんでした。

続いて、遺伝毒性試験でございます。

結果が表27にございまして、御覧のとおり、すべて陰性でございます。

その他の試験として、ラット及びヒト血球への結合性試験が行われております。まず、ラットにつきましても、さまざまな試験を行って、結果として $\beta$ -125システイン残基のところにつくのではないかと推定してあります。

これはプレチラクロールではないんですが、この会社が持っている非常に構造が類似したメトラクロールの赤血球結合性試験でございまして、結果は表29を御覧いただきますと、ラットにつきましても、血液に混ぜますと細胞質非蛋白分画にほとんど存在するんですが、ヒトについては血漿に存在するということで、血球のヘモグロビン蛋白に結合することはないだろうということをここで推定してあります。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますが、プレチラクロール暴露対象化合物をプレチラクロール親化合物のみと設定してあります。最も低いNOAELは表30を御覧いただきますと、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました1.84

でございますので、これを安全係数 100 で除した 0.018 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ブタクロール、アラクロール、アセトクロールなど非常に構造の類似した剤が審議されているところではありますが、この剤は発がん性が全然ないという話のところが抜きん出た特性でございます、その意味で ADI の決定に至るといふ経過をたどっております。若干議論しないといけないところがあるかもしれないと思います。一般毒性関係では特に問題にするところはないかと思うんですが、病理関係の先生方いかがでございますでしょうか。

2 世代繁殖試験のところ、端的に言いますと NOAEL が取れていないわけで、25 ページの本文中の最後の数行のところにその辺りのことは書いてあります。300 ppm で若干腎臓あるいは肝臓の重量に変化があるので、NOAEL が設定できない。しかし、一般毒性の部分と併せて考えると、この 300 ppm に近いところに NOAEL があるであろうという想定をしております。

これについて、納屋先生、何かありますか。

○ 納屋専門委員

ここに記載してある文章は科学的に適切であると思います。ほかの試験で 300 をやれば、出たり出なかったりというのはあります。例えばラットの 2 年間の試験ですと、300 だと肝比重量が増加する。でも、90 日間の試験だと変化していない。2 年間やると、30 だと無毒性量であるということがわかっていることが確認できておりますので、繁殖試験におきまして、300 よりも低い用量が行われていたら、無毒性量は求められていたんだという記載をそこにしてあると思います。ここの書き方で適切であると思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。病理の先生方、今の意見でよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうしますと、あとのところはほとんど問題がない。ヒトとラットの話のところ、血中に対する結合能といったものが比較されておきまして、125 位のシステインの残基がヒトではないので、それで付かないだろうという想像をしております。

ます。メトラクロールの成績もそれを補完するような成績になると思います。全体として、もし問題がなければ、食品健康影響評価の方へ移りたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。上路先生、いいですか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

表 30 を見ていただきますと、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験ラット雌のところで 1.84 mg/kg 体重/日というのが一番低い NOAEL になります。発がん性、繁殖毒性、その他ございませんから、安全係数は 100 としまして、ADI が 0.018 mg/kg 体重/日になると思います。この数値で親委員会の報告にしたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、次の剤に移りたいと思います。「ペンシクロン」をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは「ペンシクロン」について御説明させていただきます。資料 7 と併せて、資料 1 も御覧ください。

資料 7 の 3 ページ、この剤は清涼飲料水についても残留基準値が設定されておりまして、その点については、2003 年 7 月 1 日付けで意見聴取がなされております。ただ、実質的な審議を開始いたしましたのは、魚介類の残留基準設定関連で評価依頼がされてからでございます。魚介類に対する残留基準設定に関する意見聴取と併せて、この際はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値の設定をされておりますので、2007 年 9 月 13 日付けで厚生労働より意見聴取がなされております。

2007 年 10 月 12 日付けの農薬専門調査会確認評価第三部会で ADI を設定していただきまして、その後チョウセンニンジンについて、インポートトレランスに係る申請がなされておりまして、追加資料が提出されております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

7 ページ、ペンシクロンは 6. にあるような、シクロペンタンを構造中に持っております殺菌剤でございます。

作用機構は十分解明されておられません。

9 ページ、動物体内運命試験について御説明させていただきます。

まず表 1 を御覧いただきますと、血漿中放射能濃度推移ですが、吸収・排泄ともに比較的早いと申し上げてよろしいかと思えます。

排泄でございますが、11 ページの表 3 を御覧いただいた方がいいと思いますが、糞中排泄と尿中排泄がこの表にまとめられておりまして、標識位置によって若干の違いがございます。フェニル環を標識いたしました雌ラットにつきましては、尿と糞の排泄がほぼ等量なんですけれども、それ以外に関しましては、糞中排泄が多いという結果になっております。

それから、胆汁中排泄が調べられております。(3)を御覧いただきますと、胆汁中に 41.7% 排出されるということで、比較的胆汁排泄が主要な排泄であるということが言えるかと思えます。

それから、体内分布でございます。

いずれもさまざまな標識化合物を使っているんですけれども、肝臓で高いという結果になっております。この剤につきましては、マウスについても試験が行われておりますが、マウスに関しましては胆嚢で高いという結果が出ております。

それから、全身オートラジオグラフィーも行われておりまして、この結果も先ほどの組織中分布と同じような結果だったんですけれども、消化管内容物のほか、肝臓、ハーダー腺、副腎皮質、腎臓等に分布しております。

13 ページ「(5)代謝物同定・定量」が行われております。さまざまな代謝物が見つかったんですが、主要な代謝経路は、シクロペンチル環の脱離による代謝物Ⅱの生成と、それに続くフェニル環の水酸化によるⅧの生成があるということがわかっております。

それから、植物体内運命試験が水稻、ばれいしょ、レタスで行われております。

水稻を用いて「①浸透、移行性」が検討されております。葉に塗布して、どういうふう動くかというのを見ているんですが、葉の上方に移行していくことが確認されました。下方への移行は認められておりません。

葉における代謝でございますが、葉に塗布をして代謝を見たんですが、残留放射能の大部分は親化合物でございました。ごくわずかにⅡ、それからⅣといったものが観察されております。

「③白米及び糠における代謝」でございます。茎葉散布を行いまして、玄米を収穫して、白米と糠に分けて分析を行っております。放射能は主に糠に認められました。主な成分は親化合物でした。

「④茎葉、脱穀後の穂及び籾における代謝」でございます。これも 2 回茎葉散布をした

後、分析対象部位を分析しているんですけれども、いずれの部位においても主な残留成分は親化合物でした。

ばれいしょを用いて試験が行われております。種芋に処理をして、その後ポットで栽培して、じゃがいもをとっているんですけれども、いずれも種芋にほとんど残っていた。ごくわずかに茎や葉への移行があったということです。主な残留成分は親化合物でした。

17 ページ、レタスに茎葉散布の合計 3 回行いまして、その後分析をして植物体内運命試験を行っております。レタスについても主な残留成分は親化合物でした。それ以外にごく微量の代謝物の II、IV、VI といったものが観察されております。

続いて、環境中運命試験でございます。

まず「(1)好氣的湛水土壤中運命試験」が行われております。18 ページに結果がございまして推定半減期は 60 日でした。

好氣的土壤中運命試験も行われておりまして、こちらは推定半減期が 20 日以内ということでありました。

土壌表面光分解試験が行われております。結果は 19 ページに書いてありまして、推定半減期は 2 日以内ということで、光が当たると比較的早く分解されることがわかっております。

土壌吸着試験が行われております。有機炭素含量当たりの吸着係数  $K_{oc}$  は非常に高い数字でございまして、移行しにくいということがわかります。

加水分解試験が行われております。

脱イオン水、水道水においては、ほとんど分解しませんでした。

1 M の塩酸、1 M の水酸化ナトリウムを用いて分解試験が行われておりますが、これはさすがに 50 時間以内に分解しております。pH 5 の状態では半減期は 76 日でございます。

水中光分解試験が蒸留水と自然水を用いて行われております。蒸留水での半減期は 2 日間、アセトンを添加いたしますと 2.1～2.4 日間。自然水では 1.1～1.3 日間でございました。

土壌残留試験が行われておりまして、結果は表 4 に示されております。ほ場試験の結果は、最大で約 90 日の半減期でございました。

作物残留試験が行われております。

まず、国内の試験については、水稻、ばれいしょ、ながいも、てんさいを用いて行われております。残留値の最高値はてんさいの最終散布 31 日後における 0.19 mg/kg でした。

インポートトレランス申請されておりますチョウセンニンジンを用いた作物残留試験で

は、結果は別紙 3 にありますが、最終散布 21 日後の生の根において、0.12 mg/kg という値が出ております。

魚介類における最大推定残留値が計算されております。水産 PEC は 0.97  $\mu$ g/L、BCF はコイを用いて 154。

以上を踏まえて、魚介類における最大推定残留値は 0.75 mg/kg でした。

乳汁移行試験が行われております。これは 1 頭当たり 1 日 1,000 mg 摂取させた群において、投与開始 5 日後に微量検出された。0.0212 mg/kg のペンシクロンが検出されたという結果が出ております。

続いて、一般薬理試験の結果が 22 ページ、表 5 にございます。ほとんど影響はございません。Wistar ラットで、ペントバルビタール睡眠で弱い増強作用があるという程度でございます。

急性毒性試験の結果が表 6 にございまして、LD<sub>50</sub> の値はいずれも十分大きくて、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいと思います。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございしますが、23 ページの下の方に、軽度の眼刺激性は認められたが皮膚刺激性は認められなかった。皮膚感作性については、軽度の皮膚感作性が認められたと出ております。

続いて、亜急性毒性試験にまいります。

まず、ラットを用いた亜急性毒性試験でございします。

表 7 を御覧いただきますと、主に肝臓への影響が出ております。

マウスを用いた試験でございしますが、結果は表 8 にございまして、主に肝臓に影響が出ております。ここで 400 ppm 以上投与群の雌について肝比重量増加というのがございまして、専門委員から 400 ppm 以上投与群雌の肝比重量増加、これは生化学的、病理組織学的変化を伴わない場合は毒性としないのではないかとされておりまして、これは御指摘のとおり、病理組織学的変化も生化学的データの異常値もございませんでした。後ほど扱いについて御意見をいただければと思います。

(3) ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験が行われております。これは肝臓への影響が見られましたが、神経毒性は認められませんでした。

(4) ウサギの経皮毒性試験が行われております。いずれも検体投与の影響は認められませんでした。

(5) 亜急性経皮毒性試験がウサギでもう一回行われておりまして、最高用量の 1,000 mg で行われておりますが、やはり影響は認められませんでした。

26 ページ中ほど、イヌを用いた慢性毒性試験、混餌投与で行われておりますが、最高用量まで含めて検体投与の影響は認められませんでした。

ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験でございますが、こちらは 500 ppm 投与群の雄で、肝の絶対及び比重量の増加が認められているんですが、これは実は投与期間中 2 年間を通じてずっと高かったわけではなくて、絶対重量、比重量が出たり出なかったりという若干時期的な問題もあったんですが、専門委員からの御意見で、この肝臓の影響 500 ppm のところは生化学的な影響とか、組織学的な変化を伴わない場合は毒性としないでいいのではないかという御意見が出ております。

確かにこれは生化学的なデータも、組織学的な影響も、500 ppm のところでは動いておりません。最高用量の 5,000 ppm のところで若干出ております。

(3) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験、マウスを用いた試験でございますか。こちらは雄のみ体重増加抑制及び肝臓への影響が出ております。

それから、生殖発生毒性試験について、2 世代繁殖試験は 2 回やっております。まず 1 つ目の試験では、親動物は高用量群で脾臓への影響、肝臓、体重への影響等が見られております。児動物は体重増加抑制が見られております。

2 世代繁殖試験のもう一つの試験でございます。やはり同じ 10,000 ppm までの用量設定で行われております。親動物では肝臓への影響、児動物では体重増加抑制が見られております。

それから、発生毒性試験が行われております。ラットでは母動物での体重への影響が見られておりますが、胎児では変化は見られませんでした。

ウサギを用いた試験では、母動物、胎児とも影響は見られませんでした。

遺伝毒性試験が行われております。

30 ページを御覧いただきますと、表 13 のとおりすべて陰性でございました。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますが、食品中の暴露評価対象化合物をペンシクロン、親化合物のみと設定していただいております。

ADI 設定根拠でございますけれども、現在は 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました NOAEL を雄の 1.79 mg/kg 体重/日というのが一番低いんですが、先ほど 500 ppm で見られた所見を、毒性としなくていいのではないかという意見が出ております。これが上がるとまた NOAEL のとり方も変わってくるかと思えます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。いくつか議論をしないといけないところがあると思います。動物代謝、植物代謝、環境中への影響等については、問題はないですね。

○ 上路専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

毒性のところを順番にやっていきますと、24 ページのところにマウスの亜急性毒性試験がありまして、400 ppm 以上の肝臓の比重量の増加についてというところがあるんですけども、これは先ほども議論してきているんですが、専門委員から出されてきているように、生化学的な変化、組織学的な変化がないし、比重量の変化だけだということで、これは毒性としなくてもよいのではないかと考えておりますが、先生方いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

ただ、マウスなので生化学的検査をしているかどうかはわからないんですが。

○ 鈴木座長

一度やっています。

○ 吉田専門委員

それならば、この 400 ppm の雌につきましては、よろしいのではないかと思います。そうすると 2,000 まで上がりますかね。2,000 も絶対重量だけで、これは 2,000 のみで、このときは 10,000 は書いていないということですか。10,000 ppm の変化は明らかに毒性だと思いますけれども、2,000 だけに上がった臓器重量は、そうなると取らないということになってしまって、10,000 ppm にしか残らないということになりますか。私、抄録を見ていないんです。

○ 鈴木座長

多分それでいいと思います。西川専門委員、今の点補足していただけますか。

○ 西川専門委員

これまでのルールでいくと 400 ppm の肝比重量の増加は、あえて取る必要はないと思います。

○ 鈴木座長

基本的には、雌のところの NOAEL が 2,000 ppm に変わるのかと思います。2,000 ppm のところも肝臓の絶対重量の増加だけなので、組織学的な変化等を伴っていないと思います。

原体摂取量が今のところはっきりしませんが、これはずっと大きな値になると思います。雄のところは 400 ppm でいいと思います。

2つ目が26ページでございまして、(2)に2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)のところで、やはり同じような話が出てきております。500 ppm以上の雄の肝臓の絶対重量と比重量の増加が、持続的に出ているわけではなくて、出たり出なかったりしている。大体が絶対重量、比重量ともに10%くらい、11%くらいの増加である。

それから、病理組織変化というのがない。生化学的にはアルカリホスファターゼが低下するということになっておりまして、増加ではないので、これは取らなくてもいいだろうというデータであったように思います。いかがいたしましょうか。やはり取れないのではないかと思います。この場合は、雄も雌もともに500 ppmがNOAELという形になるのではないかと思います。もし何かあればお話しください。

その次が少しややこしくて、27ページから後の生殖発生毒性試験、2世代繁殖試験が2つ行われております。用量は若干異なっておりまして、最低用量が1回目が50 ppm、2回目が100 ppmということ。中間用量も500と1,000という形になっておりまして、この試験は両方を合わせ技で見ているのではないかと思います。納屋先生、その辺のところを軽く説明していただけると助かります。

○ 納屋専門委員

どうして2回もやったのか、何か問題があるから追試をやるという場合はわかるんですが、何も無いのに用量を変えてもう一回実験をやるというのは御丁寧なことだと思います。ただ、両方合わせていいのではないかと御意見、ごもっともなことでして、より高い側のNOAELを採用すればよろしいかと思います。

以上です。

○ 都築課長補佐

②の試験実施年が1981年とやや古くて、GLP対応ではございません。①の試験がGLP対応であるということです。

○ 鈴木座長

十分に信用できるかという話ですね。

○ 納屋専門委員

非GLPだから全然だめということでもなくて、両方を見て整合性が取れていれば、それはそれで評価していいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

それから、ガイドラインが若干変わってまして、古い方の試験ですと、子どもを2〜3取っているんですね。世代が違うんですかね。2世代までやっているんですね。そういう

ところからすると、丁寧にやられてもいるし、実際に使われている動物の数もかなりの数が使われているので問題はなかろうと思います。両方合わせて見ていくという形にしてよいかと思います。

その他のところでは特に問題はないと思うんですけれども、先ほどの2年間慢性毒性／発がん性併合試験の結果は、先ほどの結論でよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

私はいいと思います。

○ 廣瀬委員

肝臓の比重量、実重量が動いたときの毒性の判断の仕方なんですけど、以前は確かに比重量だけが有意に増加したら肝毒性があると取っていたんです。その後いろいろな意見がありまして、比重量だけでは不十分だということで、比重量に加えて実重量が動けば毒性にしようということになって、しばらくそれでやってきたんです。最近になって、それだけでは、やはり毒性と取るには不十分であって、組織学的な所見あるいは生化学的な指標が動けば毒性と取るということになりつつあると思うんです。

最近では比重量と実重量が動いて、かつ肝細胞肥大があってもそれは毒性と取らないというような意見も出てきて、どのような場合に毒性と取るかということが非常に混乱していると思います。

それから、個々の専門委員の中でもかなり意見のばらつきがあって、現時点でも比重量だけが上がれば毒性と取るべきだという先生もいらっしゃる。また、それだけでは不十分で、実重量、比重量、組織学的所見、全部が動いたときに、毒性と取るべきだという意見を持っている先生もいらっしゃる。

したがって、こういう状態でディスカッションしていても、NOAELの判断をするのが非常に難しいところが出てくると思います。私自身はどういうところをもって毒性と取るということを、一度毒性関係の先生が集まってディスカッションをした方がいいのではないかなと思っているんです。

結論が出るまでは、原則として肝臓の比重量、それから実重量が動いているときには、肝臓の毒性と取るというようにしていただければいいなと思っています。みんなで集まってそういう会を設けていただけるということ是可以するのでしょうか。

○ 都築課長補佐

座長、いかがでしょうか。確かにスタンダードがあって、原則が決まっていれば、例外はあるにせよ先生方の判断もしやすいと思うんです。

○ 鈴木座長

現在、食品安全委員会の研究費を得て、この肝細胞肥大に関する毒性評価について仕事が進んでいる状況でもありますし、世界的な意見といったものにもらみ合わせた上で、議論を進めていかなければならないと思っているんですが、集まってコンセンサスを得るという機会は持ちたいなと思っております。いつごろがいいのかとか、そのコンセンサスが得られるまでどういう扱いにしたらいいのかというのは、ちょっと悩ましいなと思っております。

事態の進行上この委員会としては、絶対重量と比重量、それに加えて病理組織学的な所見、あるいは生化学的な所見で悪影響と認められるようなものがあつた場合という形で、最近のところではそういう判断をしてきていますので、それを元に戻すというか、肝重量だけの話で評価してよいものかどうかというのは、ちょっと問題が生じてくるのではないかと考えています。なかなか難しい判断だと思います。

○ 廣瀬委員

病理組織学的な所見があるかどうか、特に肝細胞肥大ですけれども、かなり個人差があつて、どこまで肥大と取るかどうかということだと思います。

○ 鈴木座長

肥大とか、細胞質内の病変ですね。

○ 廣瀬委員

病理組織学的に、はっきりと変化がわからなくても、重量が動いているという方が、指標としてはより鋭敏ではないかなと私自身は思っているんです。

○ 鈴木座長

指標の鋭敏度という点については、重量の方がかなり鋭敏であるというのは、基本的に病理組織切片にしますと、二次元のデータになっているんですが、見ているのは一次元データ、長さのデータになっています。重量は三次元のデータですから、重量が2倍ぐらいに増えて初めて2分の1ぐらいに減つてというのでいいんですけれども、大体0.8の逆数ぐらいの話になりまして、やつとその辺のところで認識ができるぐらいの話になる。ですから、重量は2倍までいかなくても有意差は出てきますから、それはそれなりに鋭敏だということは言えるんですけれども、さて問題はどこからが毒性なのかというところにして、我々が研究費の申請の際に提案した1つの指標というのは、その所見が回復性のものなのかどうなのかというものはやはり一番大きな鍵だろうという話にはなっているんです。

これもまたすべての試験で回復が見られているということもないので、現在はなかなか

判断をしづらいというところにきていると思っています。なかなか結論しにくいんです。

○ 廣瀬委員

回復性は毒性の指標としてそんなに重要ではなく、ほとんどの毒性は投与をやめると回復します。それをもって毒性かどうか判断するのはちょっと問題かなと思います。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

専門ではないんですけれども、専門の方がお集まりになって、この辺のコンセンサスがきちっと得られるというのは大賛成なんですけれども、それを待っているわけにもいなくて、今回はこれで何とか結論づけていかなければいけない。

絶対重量、相対重量が動いて、なおかつ histopathologic に何か所見があつて、さらに生化学所見があるという場合にとるという考えもあるんですけれども、もし絶対重量と相対重量の変化が本当にきちとした所見であれば、それだけで取ってしまえるわけです。

今ここで問題になっているのは重量の問題だと思うので、先ほど廣瀬委員もおっしゃったんですけれども、今までやってきたように絶対重量、相対重量の両方が動いている場合はとりあえず取るということで、その場合のエキスパートジャッジは、そこに当然入ると思うんです。

今回の場合のように非常に動きが小さくて、それも安定しないという場合であれば、それを理由にエキスパートジャッジとして、今回は取らないという結論があつても私はいいと思うんです。けれども、一応の基準とすれば絶対重量、相対重量の両方が動いた場合には、毒性所見と考えるという今までの考えを一応スタンダードにしておいてはどうかと思いました。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。非常に整理された意見だと思います。

吉田専門委員どうですか。

○ 吉田専門委員

私は若干反対なんです。というのは、絶対重量値の上がりというのは、コントロールの値に影響されることが多くて、コントロールのばらつきが少なければ、少しのことでも出てきてしまいますし、これが年齢がたって、コントロールに自然発生の病変がいろいろ出てきてしまいますと、重量がなかなか出にくくなるということもございますので、どの程度かということも仕方がないので、ケース・バイ・ケースで、1つずつ見ていくしかない

かなというのが私の意見です。

あと、専門家で集まるのは大変有意義だと思うのですが、この肝細胞肥大については薬物代謝酵素誘導が非常に強く関わってきていますので、その場合にはむしろ代謝の先生が入って、代謝の面からということで、この薬物代謝酵素誘導というのは農薬だけに起きるのではなくて、医薬品やいろんな化学物質で起きるわけですから、そういうことも含めて考えなくてはいけなくて永遠のテーマと思われるくらい大変なんですけど、確かに絶対重量、相対重量とも上がるというのは、かなり上がっているという指標にはなるとは思いますが、基本はケース・バイ・ケースではないかと私は思っています。

○ 廣瀬委員

ケース・バイ・ケースでやると非常に混乱を起こすし、専門委員によっては、なかなかそこまで考えられない人もいるから、こういう場合はこうだというある程度のことはやっていった方がいいんじゃないかと思っています。

○ 鈴木座長

その意見で大体いいんですが、林先生が言われていたエキスパートジャッジという言葉が非常にこの際は適切な表現なのかなと思います。原則としてはこれまでどおり絶対重量と相対重量の増加があった場合毒性とするが、なお、ケース・バイ・ケースで、エキスパートの目から見て、この場合の総重量変化というものは取らなくてもいいという判断をすればいいという話にすれば、大体まとまるかなと思うんですが、西川専門委員いかがですか。

○ 西川専門委員

肝臓の肥大が適応なのか毒性なのかというところは、国際的にも問題になっていますし、一朝一夕に結論がつくものではないのですが、現にリスク評価を行っているわけですから、この専門調査会としての一応のコンセンサスはやはり持っておいた方がいいと思うんです。

ただ、集まって意見がまとまるかというと、なかなかそれも難しい部分があって、会議を開くのは非常に有意義だと思いますが、事例ごとにかなりいろんなバリエーションがあり、そういう意味からいくと、現時点では担当したエキスパートの意見を評価書に書き加えた上で評価するという形になると思います。

○ 鈴木座長

私も確かに、今、調査会として専門家を集めて、このクライテリアを決めてしまうというのが、そう簡単にできるとは思っていないのですが、必要だとは思っておりますし、なるべく早く集めたいと思っています。

先ほど吉田専門委員から言われたように、形態だけではなくて、代謝関係の方も集めたらということもありますので、事務局といろいろな点を詰めて、その上でまた皆さんに御提案させていただきたいと思いますが、それでよろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

1つの調査会だけに関わっていれば、別にそう大きな問題ではないかもしれませんが、4つの部会があって、全部に関わってくると、その部会ごとで判断が違ってくると非常に困るんです。そういう意味でも、やはり皆さんで一度集まってもらって、ある程度の検討をしていただく方がよいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

その件に関しては、農薬という化学物質のカテゴリのところが非常に特殊で、何の毒性を見ているかという、残留物の非常に低いレベルの話が長期的にわたって不特定多数に暴露されるときの状態を見ようというのがベースだと思うので、医薬品とかそのほかの環境物質とか、それぞれ別の基準が加えられてきている部分があると思うんです。そういった調整も含めて話をしなくてはいけないと私も思っておりますので、なるべく早い時期にこの件については人を集めたいなと思います。

今日のところは、先ほどの林先生のまとめのように、特に2年間の慢性毒性の部分は毒性と取らないという形でいいのかなと思うんです。よろしゅうございましょうか。

そうしましたら、健康影響評価に移りたいと思います。表14で確認していききたいと思います。ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験のところ、雄のNOAELが今は1.79となっておりますが、これが18.4に変わり、一番下のマウスのところの90日間亜急性毒性なんですが、雄が64.7ですかね。

○ 都築課長補佐

雌です。

○ 鈴木座長

雄はいいんですね。雌が64.7に変わります。2世代繁殖試験のところなんですが、①と②の試験のところを合わせていきますと、50、100、500、1,000の間の問題から見ていきますと、②の試験のF<sub>2</sub>の雄、5.3になるんですか。それが2世代繁殖試験のところのNOAELになると思います。

そうしますと、一番低いNOAEL、ADI設定のための低いNOAELというのは、今の2世代繁殖試験のNOAELになりまして、5.3 mg/kg 体重/日ということになります。

発がん性、繁殖毒性、変異原性、その他特に問題になるところはございませんから、安

全係数は 100 でよろしいと思います。そうすると、0.053 mg/kg 体重/日が ADI になると思います。

これについては、書きぶりとしては繁殖試験のところの、合わせ技というところを注記しておかないとまずいんですか。

○ 都築課長補佐

はい。事務局で文案を考えて、御相談させてください。

○ 鈴木座長

これは一応議論が終わっていますから、座長預かりという形でよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、最後の剤「ヨウ化メチル」です。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

「ヨウ化メチル」について、御説明をさせていただきます。資料 8 と併せて資料 1 も御覧ください。

資料 8 の 3 ページ、ヨウ化メチルは 2004 年に非食用の木材くん蒸剤として初回農薬登録がされているんですが、今回初めて食用への適用拡大申請がなされておりまして、食品安全委員会に、食品健康影響評価について要請がございました。2006 年 5 月 23 日付けで意見聴取がなされております。

第 19 回農薬専門調査会総合評価第一部会において ADI が決定いたしました。部会での審議は都合 3 回行われておりまして、ADI が決まっております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

7 ページを開いていただきますと、構造式は 6. のようなものでございまして、従来ございました主要なくん蒸剤でございました臭素メチルの臭素の部分ヨウ素に変わった構造をしております。

作用機序なんですけれども、求核置換反応を非常に受けやすいということで、いろんなところを methylation (メチル化) していくことによって、病気ですとか害虫を駆除することが考えられております。このたび、トマト、メロン、クリについて適用申請がなされております。

それでは、動物体内運命試験について御説明させていただきます。8 ページ、まず雄ラットから書いてあるんですが、12 ページから雌ラットについてもやられておりまして、傾

向としては雄も雌もほぼ同じでございます。まず、血中濃度推移でございますが、二相性の減衰を示しまして、吸収は比較的早いんですけれども、 $T_{1/2}$   $\beta$  がやや長めであるという特徴がございます。

排泄試験でございますが、これは吸入暴露させた上で、その後の排泄を見ております。まず、②の試験で表 3 の一番右を御覧いただきますと、回収率が低いということで、③の補足試験を行っております。これは何をやっているかという、呼気中の排泄を厳密にトラップするということをやっております、表 5 を御覧いただきますと、炭酸ガスとして排泄されている量が非常に多いということで、すべての投与量において主要な排泄経路は、 $CO_2$  としての呼気中排泄であったということが明らかになっております。これは雌についても同様でございます。

それから、体内分布試験が行われておりまして、結果が表 6 にあるんですが、これは単回経口投与あるいは吸入暴露で行われているんですが、単回経口投与いたしますと胃腸管、肝臓、腎臓といったようなところに分布しておりまして、全身吸入暴露いたしますと、甲状腺、肺、腎臓、肝臓といったようなところに高く分布しております。

代謝物同定・定量でございますが、主な代謝物は B、H といったようなものであることがわかっております。主要代謝経路は、GSH あるいはその関連化合物のメチル化反応であると考えられました。雌ラットについても、ほぼ同様な傾向でございますので、説明は割愛させていただきます。

続いて、植物体内運命試験が 16 ページ以降、トマト、いちごについて行われております。まずトマトでの試験でございますが、土壌くん蒸を行いまして、そこにトマトを移植して育てるような試験が行われております。試験期間を通じて、すべての植物体飼料中の親化合物、親化合物は検出限界未満でございました。

しかしながら、コントロールの方でも放射能が検出されてしまったということで、これは土壌から大気中に放出された  $CO_2$  が吸収されたせいではないかと考えております。

表 15 を御覧いただきますと、非抽出性残留物をいろいろ分析していきますと、でんぷんですとか、リグニン、セルロースといったような形で検出されているということで、ヨウ化メチルに由来する放射能成分が、単純な化合物、ヨウ化メチル自体かなり単純なんですけれども、さらに単純に分解されて、天然成分に取り込まれていくことが明らかになっております。これはいちごについても同様でございます。

19 ページの表 19 を御覧いただきますと、でんぷんですとか、セルロースといった形になって、いちごに分布していることがわかります。

続きまして、土壌中運命試験でございます。まず、好氣的土壌中運命試験でございますが、土壌中では推定半減期 2 時間でございます。半減する理由の多くは、揮発していつてしまうということです。

土壌吸着試験が行われておりますが、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は、14～61 ということで、土壌に吸着しにくいことが判明しております。

水中運命試験が行われております。pH 4、7、9 では、それぞれ推定半減期が 105 日、93.9 日、109 日と計算されました。主要な分解生成物は、メタノールです。

水中光分解試験が、緩衝液と自然水で行われております。緩衝液中の半減期は、東京、春の太陽光換算で 57 日、自然水中の半減期は 125 日と算出されております。

続いて、嫌氣的水中運命試験でございますが、ヨウ化メチルの推定半減期は、40.1～41.8 時間ございました。主に揮発によって消失していると考えられます。

土壌残留試験が行われておりまして、結果が表 20 にございます。圃場内でのヨウ化メチルの推定半減期は 3.4 日でございます。

作物残留試験が行われております。メロン、トマト、くりを用いて試験が行った結果が、表 21 に示されておりました。最高値はくりのくん蒸 1 日後、0.13 mg が最大値でございました。

以上を踏まえまして、食品中からの推定摂取量でございますが、いずれも非常に低い量になっております。

一般薬理試験が行われております。御覧のように、さまざまな影響が見られております。高用量では死亡も見られております。

急性毒性試験でございますが、表 24 に示されているとおり、LD<sub>50</sub> は劇物相当になるかと思ひます。吸入試験のところですが、後で確認をさせていただきますが、ひょっとしたら LD<sub>50</sub> の単位が間違えているかもしれません。確認の上、後ほど修正させていただきます。

ラットの急性神経毒性試験でございますが、100 ppm 以上暴露群、雌雄で自律神経系、中枢神経興奮性、中枢神経系活性及び生理学的な検査項目に影響が見られましたということで、神経毒性の無毒性量は 25 ppm と考えられました。

刺激性等でございます。27 ページにまいりまして、まず皮膚刺激性は中等度、眼刺激性は非常に強いということです。皮膚感作性は認められませんでした。

続いて、亜急性毒性試験でございます。強制経口投与で試験が行われておりまして、結果といたしましては表 26 にございますとおり、高用量では体重増加抑制等、雌では死亡も

出ております。中間用量では顎下腺の顆粒減少ですとか、扁平上皮化生等が見られております。

マウスを用いました 90 日間亜急性毒性試験でございますが、結果が 29 ページ、表 28 にございますように、高用量では死亡が見られておりまして、低い用量では甲状腺への影響が見られております。この試験では、NOAEL は取れておりません。

イヌを用いました亜急性毒性試験がカプセル経口投与で行われております。中間用量で嘔吐、流涎、胃の潰瘍等が観察されております。

亜急性経皮毒性試験が行われております。これは、NOAEL が取れておりませんで、角化亢進等、皮膚の異常が見られております。

亜急性吸入毒性試験が行われております。嗅上皮細胞の変性等が観察されております。

慢性毒性試験にまいります。イヌを用いたカプセル経口投与による 1 年間慢性毒性試験が行われております。高い用量では、肝臓への影響、甲状腺への影響、下垂体前葉好塩基性細胞過形成等が見られております。低い用量では、下痢、嘔吐、流涎等が見られております。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が、吸入による全身暴露で行われております。60 ppm 投与群では、甲状腺への影響等が見られております。20 ppm 以上投与群では、甲状腺肥大、嗅上皮の変生等が見られております。

腫瘍性病変を含む甲状腺への影響でございますが、表 34 にございますように、特に雄では甲状腺ろ胞細胞腺腫、甲状腺ろ胞細胞癌が観察されております。

マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験でございます。結果は、表 36 にございますとおり、マウスでは甲状腺への影響が出ております。

この試験に関しまして、専門委員の先生から、ろ胞上皮細胞過形成とろ胞細胞過形成、これは同一所見と思われるが、その違いはどこでしょうか。これは申請者が見られた所見を便宜的にこういう用語で整理していたんですが、甲状腺ろ胞上皮細胞過形成というのは、34 ページの表 36 の下に、アンダーラインを付けて書いておりますが、甲状腺ろ胞間の細胞巢に認められた変化を甲状腺ろ胞上皮細胞過形成と呼んでいる。

甲状腺ろ胞細胞過形成というのは、ろ胞を形成する上皮細胞の細胞数増加を意味する。そのろ胞には、しばしば変色したコロイドが観察されましたと書いております。

この用語の整理が、適切かどうかというところは、ちょっと御意見をいただきたいんですけれども、一応脚注をこのように加えさせていただきました。要するに見られた所見を、こういうふうにご利用の使い方で整理をしたということでございました。

この剤につきまして、腫瘍性病変が最高用量群で若干見られたんですけども、統計学的な有意差は出ておりません。

続いて、生殖発生毒性試験でございます。まず、ラットを用いました、2世代繁殖試験でございますが、御覧のように親動物については体重増加抑制ですとか、嗅上皮変性が見られております。児動物については、毒性所見が見られませんでした。

発生毒性試験がラットとウサギで行われております。これは、全身吸入暴露で行われております。母動物では、体重増加抑制が見られましたが、児動物では影響は見られませんでした。

ウサギにつきましては、母動物では体重増加抑制が、胎児につきましては、生存胎児数の減少、胎児体重の低下等が見られました。

遺伝毒性試験が行われております。これについては、後ほど林先生からコメントいただければと思うんですが、染色体異常試験で構造的染色体異常の誘発が陽性であった。しかしながら、数的染色体異常の誘発は陰性でしたということになっております。

その他の試験で、いろいろメカニズム試験が行われております。ウサギを用いた発生毒性試験で、胎児への影響が見られたということで、(1)で暴露期間をいろいろ変えて、どの時期に暴露すると影響が出るかというのを見ております。

結果といたしましては、37 ページの下から 3 行目、暴露期間、妊娠 23～26 日に暴露すると、後期吸収胚の増加が見られるということです。

胎児におけるヨウ化メチルの胎児毒性の作用機序を調べております。

結論といたしましては、ヨウ化物がウサギ胎児における視床下部ですとか、下垂体、甲状腺軸の崩壊を司る想定原因物質と考えたとしております。

39 ページ、(3)にまいりまして、甲状腺への影響は、おそらくいろんな生科学的なデータを取って推察しているということでございますが、 $T_4$ 、 $T_3$  が減少して、TSH の増加が認められましたけれども、血清中の  $rT_3$  濃度ですとか、UDP、GT 活性に影響は認められなかった等々のまとめを行っております。

(4)ウサギの肺機能に及ぼす影響でございますが、全身暴露させたんですが、呼吸には異常は認められませんでした。という結果になっております。

以上を踏まえまして、食品健康影響評価でございますが、これは部会での議論で、ヨウ化メチルだけを暴露評価対象化合物とするのか、あるいはヨウ素を含めるのかという議論がございました。これは、結論といたしましては、ヨウ素については別に、またヨウ素として評価を行う場がございます。たしか対象外物質としてヨウ素が指定されておりますの

で、その食品健康影響評価をまた別途行う機会がございますので、ここではヨウ化メチルのみで評価するということに落ち着いております。

一番低い NOAEL を与える毒性試験なんですけれども、ウサギを用いた発生毒性試験、胎児で 2 ppm で影響が出ております。これを摂取量、呼吸量から換算した推定摂取量は 1.04 mg/kg 体重/日に換算されます。そしてラットの吸入暴露と経口投与した場合の血中濃度の推移からエリアアンダーカーブを計算いたしますと、吸入暴露時のヨウ化メチルの吸収率は、経口投与時の約 3 分の 1 になるということがわかりましたので、換算係数として 3 分の 1 をかければ吸入暴露の摂取量を経口投与に換算できるだろうということで、安全係数 100 と換算係数 3 をかけた 0.0034 mg/kg 体重/日を ADI の設定根拠として ADI として設定いただきました。

これに関しまして、専門委員からウサギの吸入試験を使わなくても、イヌの慢性毒性試験でよいのではないかという御意見が来ております。ただ、ウサギの 0.34 に比べますと、イヌの方がだいぶ大きくなってしまいますので、そのところは議論があるかと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。何回聞いても結構ややこしくて、よくわからない部分があります。そうは言っても、どうしても ADI を決めなければならない問題ですから、一つずつ理解した上で前に進んでいきたいと思います。

亜急性毒性試験、イヌの亜急性、29 ページ。30 ページの経皮毒性試験、かなり経皮毒性が強くて、これは NOAEL が取れてない、それと非常に腐食性が強いという話になっているので、これは ADI を出すためにはあまり関係ないんですけれども、作業者とか、そちらの方では多少影響が出てくるかもしれません。

問題は、やはり発がんの関係辺りのところに行くのかなと思うんですけれども、イヌはあまり問題がないようなんですけれども、32 ページのラットの 2 年慢毒/発がん、あるいは 33 ページのマウスの発がんのところ、甲状腺にいろいろながん性の変化が出てきているところがあります。これについては、ちょっと議論しなければいけないのではないかと思います。

病理の先生方のところで、解説をしていただくとありがたいんですが、順番からいくとラットからの話なんですけれども、ラットの話とマウスの話は同じに考えていいのかどうか。マウスで言われている病理所見というところで使われている用語が、本当にふさわしいのかどうかということについて若干意見をいただきたいと思います。どちらでも結構

ですが、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。結局、この剤がヨードなものですから、直接作用としてラットもマウスも影響が認められるというように考えてよろしいわけですね。その直接作用として、このろ胞上皮過形成も、ある意味では多段階の腫瘍発生の一環としてあるのだというように私は思っていて、マウスにつきましても、用語のところですけども、これは統一していただいて、おそらく同じことを言っているというように思えるんですけども。

○ 鈴木座長

マウスの用語については、抄録にあった部分を 34 ページの表の下のところに事務局が注釈で書いてくれたと言うんだけど、何を言っているんだか私には全然よくわからなくて、違いが見えないんです。

そもそも甲状腺ろ胞上皮細胞、甲状腺ろ胞細胞というところで、ここで書いているような話でいいとは思わないんです。

○ 吉田専門委員

同じだから一緒にしたらだめなんですか。

○ 鈴木座長

西川先生、どうですか。やはり一緒なんでしょうね。

○ 西川専門委員

下線の引いてある脚注では全く理解できません。言葉の上では同じものを通常は指すのですが、同じであればまとめて集計してもいいと思いますし、その辺は元のデータがないと何とも言えません。

○ 鈴木座長

大筋で見た場合、これは一緒にしてもそう問題はなさそうですね。表 37 の非腫瘍性のところを見ると、そういう気はするんです。

○ 吉田専門委員

表を拝見する限りは一緒なんですけれども、脚注を見ると違うように見えるところが不思議で。

○ 鈴木座長

そう書いてあったので、委員の方から、これは何かという問題があって、抄録を見るとそういう違いがあるというふうに、こだわってデータは取っていますという記載があったから、それを事務局としては書きましたと。

○ 吉田専門委員

むしろ生データのそのままの英語の表現でいただいた方が、わかりやすいように思います。

○ 鈴木座長

今すぐ出ますか。

○ 都築課長補佐

生データは、倉庫の中に行かないとわかりません。

○ 鈴木座長

そうすると、大筋の評価をする上では、ここが同じもの、もしくは違うものとしても、非腫瘍性の話であるしというところで、そう問題はないと思うんですが、そんな大ざっぱな話ではだめですか。

○ 西川専門委員

マウスに関しては、特に腫瘍が増えているわけではないですし、評価に大きな影響はないと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず、きちんとした形で調べた上で、原文に基づいて直すという形でよろしいかと思います。

ラットの方の腫瘍に関しては、どういうふうに考えますか。これも雄の 60 ppm で有意差が付いて、ろ胞細胞腺腫とろ胞細胞癌が増えているという形になっています。出ているのも相当出ていますから、これは誘発性のものであると考えて悪くはなさそうですね。

吸入毒性と混餌経口投与と、ほとんどのものが吸入でやられていることにはなるんですけども、それらについては、一応はラットの AUC に基づいて、体の中に入ってくる量を換算して出すことができるということで、とりあえず、試験が ADI を出すために使えるという解釈で、部会では仕事をしたいと思います。その点については、いかがでしょうか。林先生、これは何か議論があったような気がするんですけども。これはややこしくて、腸管ですぐに壊れたという話とか、いろいろしたような記憶もあるんですけども。量的な問題がおそらく AUC の比較でできるのかなと思うんです。部会の結論でもあるし、その辺は問題ないとして前に進みたいと思います。

今のがんに関連するところは、したがって、言葉の定義のところを事務局の方で調べて直す形にさせていただきたいと思います。

発生毒性の話のところは、少しややこしいんですかね。ウサギの発生毒性試験が、36 ペ

ージでやられていまして、着床後の死亡胚が増えたり、胎児体重の低下もあったということで、メカニズム試験が行われています。これについては、納屋先生、何か解説ございますか。

○ 納屋専門委員

私はこの部会で、この剤の評価をしたわけではありませんので、今、これを見ただけのこととなりますが、おそらくウサギが最も感受性が高い動物種であるということで、胎児の死亡について、部会の専門委員の方が随分と懸念をされたんだと思います。各投与時期を変えて、いつが一番感受性が高いのか、胎児死亡の原因は何かを明らかにするよという御指示をなさったことがあって、3回ぐらいの審査になったのかなと思ったんですが、違うんですか。

○ 都築課長補佐

もともと申請者が付けてくれたんです。

○ 納屋専門委員

そうですか。わかりました。ちょっと誤解したようです。

そういうことであれば、申請者自身もこのウサギの発生毒性試験ということに、十分な注意を払って評価してきているだろうと思いますし、ここに書いた胎児死亡のメカニズムについて、そのまま受け入れるかどうかは別として、ここまで書いているのであれば、それでよしとするか、ここまで書かなくてもいいんじゃないかという気もしたんですが、せっかく書いてあるのであれば、それはそれでよしとするかという感じを受けました。

特にだめだということではないと思います。非常に熱心に検討なさってらっしゃると思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。多分ウサギの胎児の甲状腺の発生のところとの関連で、比較的妊娠 23～26 日辺りに感受性が高いというのが合理的である、相関性があるという話ぐらいまでなんだろうと思います。言われるように、本当の胎児死亡のメカニズムとか、そういうところは言い過ぎがあるかもしれませんが、可能性が考えられているので、無視してもよいかなと思います。その他の試験の 3、4 番も私にはよくわからなかった部分があるんですけども、一応嗅上皮の細胞変性について見たとは言っているんですが、どうも直接的な関係がはっきりしませんで、全身の代謝であるとか、そういったようなところのデータに終始しているようでございます。データ自体は、甲状腺との関係とか、そういうところでは有用なものになるかもしれないので、これは削除するまでもないという感じに

なると思います。

4 番目の、呼吸、肺の機能に及ぼす話というのも、基本的には同じだと思います。

上路先生、これは多分部会でも議論されたような気がします。

○ 上路専門委員

何だかすごく難しい感じがしました。これはヨウ素というよりも、アイソトープラベルしたところがヨウ素ではないから、すごくわからないんですね。

○ 鈴木座長

物が追いかけられないですね。

○ 上路専門委員

物が追いかけられないという気がして、そんなところで測定の方法とか、そういうところでクレームが付いて、何回かやった記憶があります。

○ 鈴木座長

そうですね。ただ、おそらくヨウ素ラベルでやったとしても、あまり。

○ 上路専門委員

もっともっと揮発性が高くなるし、回収が十分取れるかどうかというのは、難しいかと思えます。

○ 鈴木座長

飛ばしてしまったんだけど、遺伝毒性の話のところで、少し変てこな話があったんですね。

○ 林専門委員

遺伝毒性のところなんですけれども、結論的に生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられたというのはいいんですけれども、多分 1、2 行文章が抜けたのかなという気がします。今この文章ですと、数的染色体異常の誘発が陰性なので問題ないというようにとらえられてしまうんですけれども、実際には *in vitro* 染色体異常試験では、構造異常の誘発陽性であるがというのは、はっきり書いて、先ほどもデータを見直したんですけれども、それは決して強いものではなく、最大耐量まで処理したげっ歯類を用いる小核試験において陰性であったことを考え合わせると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないというようなストーリーにしておかないと、まずいと思います。

この場合、小核試験が腹腔内投与の試験なので、本来なら参考データということに今まですることが多かったんですけれども、このデータしかないということと、この 1 つ上の用量では動物は死んでしまうようなところなので、十分評価できだろうと考えました。

○ 鈴木座長

思い出しました。これは消化管で投与すると、消化管から吸収される段階で既に壊れてしまって、血中で有効な活性のあるものが得られないと考えられる。*in vivo*で陰性だったからといって、それは一体何々だということにもなりかねないという議論があって、それで腹腔内のものを採用した気がします。

○ 林専門委員

あと表 39 のところなんですけれども、染色体異常試験のところの結果が陰性となっていますけれども、これは陽性として、それでこの※がそのまま効いて、下の脚注になるというのがいいと思います。

これについては、この間、添加物のところでいろいろ御意見を申し上げたことがあるんですけれども、その状況とは全く違いますので、ここでは表中に陽性と書いておくのが正しいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

わかりました。どうもありがとうございます。修文のところは、また先生にも見ていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

いかがいたしましょうか。今、ざっと議論してきたんですが、そのほかに議論しようとしたところとか、そういったようなところはございますか。3 行とも難しい部分があるので、親委員の先生方の方で、もし御意見があれば伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。なさそうですね。

それでは、一番最後のところにいきますけれども、これがまたややこしくて、43 ページの書きぶりが、先ほど補佐の方から詳しく説明されて、安全係数は 100 であると。換算係数 3 をかけるという話をにされたと思います。換算した場合のところを含めて、實際上 NO AEL として一番低いのがウサギの発生毒性試験になりますということなんですけど、これはあくまで吸入でやられて換算したということなんですけれども、イヌの試験がカプセル経口投与で、しかも長期間のものがあるということもあって、イヌの試験で ADI を決めたらどうだという意見が委員の方から出てきております。この点について、実際上は最も感受性の高い試験あるいは動物、それから投与期間、その他含めて、ウサギの発生毒性試験だったということになると解釈していたのですけれども、それはまずいと、やはりイヌを取るべきだという意見があれば、西川先生、どうですか。

○ 西川専門委員

こだわらるわけではないのですが、あくまでも食品の健康影響評価をしているのですから、基本的に経口投与のデータを取るべきだと思います。計算上、吸入のデータを経口投与のデータに換算することはできるのですが、いろんな仮定の上に立っての計算です。しかも、AUCを考慮して付加係数を追加し、さらにトータルとして300の安全係数を加えてと、ものすごい仮定の上に立った計算であり、採用するにはどうかと思います。そんなことより、いっそのこと経口投与によるイヌのデータを使ったらどうかと思います。

○ 鈴木座長

この試験のところで、経口ルートでやるべきではないかという議論は、部会の方でも確かにございます。ただ、もともとこの剤が気体でして、実際上の投与が経口ですべてやるのがかなり難しい部分があります。仮に経口投与でない試験は使わないということになりますと、前と同じことになってしまいますから、ガイドラインを満たさないような状況にもなってしまうので、これは試験が成立していると考えerしかないですね。

どちらかだと思います。データが不足しているか。そういう根本的なところになってしまいうんですけれども、一応、体の中に入れる話は担保されているし、傾向として経口投与で行った場合と吸入投与で行った場合の換算が、それはすべてラットの話と同じになるかというのは疑問なところはあるけれども、そういうデータも、基礎にするデータがないわけではないので、そこの推測は比較的合理的だろうという形で考えていたんです。

多分、そういう考え方で部会の方では、トータルでの係数、それは安全係数とは呼ばない方が話がわかりやすいかと思うんですが、安全係数が100で換算係数3という形にして考える。実際上は、ウサギの発生毒性のところの吸入量は、中のところを書いてあるところから出されてくるわけですが、それが1.04になるんですか。それに対して、さらに経口毒性に換算すると、そこまでは入っていませんよと。3分の1ぐらいになるという形になりますから、それで0.034になって、それで安全係数100で割るとこの数値になるという、何らかの換算はしているんですが、これ自体は私はかなり合理的だとは思いますが。

○ 林専門委員

昔も議論したと思うんですが、今、見直すと、今、西川先生がおっしゃるような点もあるし、23日間というのはちょっと短い気はするんです。やはりイヌで長いきちっとした試験があるのであれば、それを使うのもありかなというような気がしてきたんですが。

○ 鈴木座長

ただ、発生毒性試験なので、これは生理学的なフェーズが違う部分があつて、感受性が

高い期間という話、あるいは種の問題としても感受性が高いということを考えると、こちらをあながち投与期間が短いから取らないというふうにはならない。一応、感受性が低い方、つまり ADI が低い方向に向いての判断なので、その意味では安全性を担保するという考え方からすると、許される判断かなと思いますけれども、納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

私も評価書（案）を見せていただいたときに、ある委員の方からイヌの方がいいんじゃないかというコメントを見せていただいて、なるほど、こっちの方がスマートだと感じたのは事実です。唯一懸念があるとすれば、イヌの方を採用した場合には、安全係数 100 を取って、ADI が大きくなる。より ADI が小さい方をあえて否定して、ADI が大きい数字を作為的に取ったのではないかという誤解を生じないような配慮が必要だろうという気がいたしました。

そういう目で見えてくると、23 日間しか投与してない試験の方が、より NOAEL が低くて、それを非常に苦し紛れと言っては何ですが、吸入量から経口摂取量に換算を無理やりしている。しかも、さらに生物学的利用能が、ラットとウサギが一緒だという無理やりな仮定をしているということをして、なおかつ ADI がウサギの発生毒性試験の方が、より過酷であるということになると、あながちこっちを取るということも、むちゃくちゃということでもない。非常に微妙なんです。イヌを取った方が、はるかにスマートでわかりやすいし、ADI が安全係数 100 でいいということがあって、そちらの方が非常に考えやすいんですが、より安全なこと、最も感受性の高い動物種での判断だということになると、ウサギでもいいねと、全く結論が出ません。申し訳ございません。そういうところです。悩んでおります。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 林専門委員

今の納屋先生のお話もごもっともなんですけれども、使用形態がくん蒸ということで、そういう意味からは inhalation というのは、それなりの経路なんですけれども、我々が今、考えているのは、それが作物に残留して、それを我々が口から食べて、それでどういう毒性が出るかということも見ているわけなので、そういうことからすれば、吸入暴露というのが、本当に今ここで評価されないといけない経路かということ、まだちょっと疑問があります。そういう意味からも、やはり経口での評価の方がいいのかなという気はしました。

それと、もう少し短い試験で、より低い NOEL が出てきたような場合は、よくあるんです

けれども、その場合も常に低い方を取っているわけではなく、やはり経口で成立した試験で、長い試験のデータをまず第一に評価しましょうというのが、多分このポリシーだったようにも思うので。

○ 鈴木座長

やはりその動物種の NOAEL ということを考えると、短期のところの用量設定と長期のところの用量設定等を勘案して、その上でより長期の試験で毒性が担保されているので、これが高いところで NOEL を取っていいのだという形でやってきています。

ですから、種が違ってきたりいろいろした場合に、今のような議論はされていませんで、やはり低い方をベースとして取るという形になると思います。

同種の中での比較は、確かに林先生の言われるように、長期と短期の話のところ、短期の方の NOAELの方が形式的には低いんだけど、長期の NOAEL と比較すると、そのときにしかも用量設定との関係で、長期の NOAELの方が高ければ、それは使っていいという話にはなっていたんです。

先ほどの剤で、繁殖毒性のところでは合わせ技をしましたけれども、それと全く同じ考え方です。ただ、種が違ってしまった場合とか、試験がまるきり違う場合に、今の話を人間のときに当てはめることはしてこなかったと思います。

まだ議論が必要でしょうか。ちょっと強引なんですけれども、部会の方でもこの辺のかなり複雑な話をいろいろした上で、結局この方向に落ち着いたところがございますから、部会の判断を尊重してもらえれば、それに決めたいと思うんですが、上路先生、参加されていて、その辺りのところはいかがですか。

○ 上路専門委員

林先生も御一緒じゃなかったですか。鈴木先生が座長でね。

○ 都築課長補佐

廣瀬先生も。

○ 廣瀬委員

全然覚えてないと言ったらあれですけども、これはラットの2年間の慢毒/発がん、経口の試験がないですね。それがなくなると90日の亜急性毒性試験が経口になりますね。その無毒性量が5 mgとなる。これに、例えば10あるいはそれより少なくてもいいですけども、そういう安全係数をかけて、さらに100分の1にするという手もあると思います。

マウスの発がん性の試験で、LOAELが8、これがLOAELということで安全係数を少しかけて、それにまた100分の1にするという手もあると思うんですけども、実際にその数値

がどのぐらいになるかわかりませんが、その辺りのことも総合的に判断したらどうなのでしょう。

やはりウサギの発生毒性、23 日間の反復吸入でというのは、ちょっとどうかと思います。ある程度経口毒性で長期の試験がありますので、やはりその辺を参考にした方が納得できるかと思うんですけれども、どうでしょうか。

○ 鈴木座長

これは、もともとラベル体の問題からして、ヨウ素ラベルものがやられてないようなところがあったり、さまざまな、私たちが本当に欲しいと思うデータからすると、必ずしもそういうデータが得られてない状況はあって、それでも毒性的な影響を見ようということで、おそらく一番やりやすい形での吸入毒性の話で、ガイドライン上定められたさまざまな試験をやってきたということだと思いますから、その辺をどういうふうに見ますかということがあると思うんです。

いくつかの考え方があって、まとまらないんですけれども、最終的にこのヨウ化メチルの場合、さっきの作物残留の話のところで見ていくと、くりの話が投与後 1 日で 0.13 ppm で一番高い。それからするとどういうことになりますかね。

事務局、何かあれば、どうぞ。

○ 都築課長補佐

ウサギの吸入暴露で、NOAEL 2 ppm というのが取れているんですけれども、これを経口投与に換算して ADI を設定するとき、前提として吸入と経口投与で量的な換算はいいとして、同じような用量で、同じ毒性が出るのかどうかというところが非常に検討されてなかったと思うんですけれども、そのところを御意見いただきたいと思います。

○ 鈴木座長

どなたかその辺りのところで。

○ 都築課長補佐

先ほどの先生方の御議論で、遺伝毒性試験で ICR マウスの腹腔内投与を認めたというのが、消化管を通して吸収されると分解されてしまうというお話がございました。もし肺から入ってすぐ静脈血に入ること、吸入暴露の方がより急速にヨウ化メチルの影響が全身に到達するということであれば、単純なエアリアアンダーカーブで 3 分の 1 の換算係数をかけるということでは、ちょっと追いつかないという印象も持ちながら聞いていたんですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

どなたか、今の話のところで、お答えができる方はおられますか。西川先生、何か言えませんか。

○ 西川専門委員

一般的に吸入毒性と経口投与毒性というのは、かなり違う印象がありますね。ですから、その意味からいっても食品健康影響評価をする上で、吸入暴露というのはいかなものかと思います。

○ 鈴木座長

一般的に薬理的な話で、これは長尾先生にお話ししていただいた方がいいのかもしれないけれども、ルートによって大分様子が違っていて、inhalationの経路というのは、先ほど補佐も言っていましたけれども、直ちに血管内に入るので、静脈内投与のルートとほとんど同じぐらいになることが多い形にはなっていると思うんです。

その意味で、経口投与のものにはよるんですけれども、大体10分の1から100分の1ぐらいの用量で毒性が出ることが多いという話が、一般的にはなっていると思います。

ですから、今回こういうinhalationの経路の話で、得られた毒性のマーカーを使って評価すると、非常に過大評価になっていることは事実だろうと思います。

とはいっても感受性の問題とか、そういったところでどうなんだろうとか、代謝物の影響を見る上で、これは見てないという話であれば別だけれども、見えてはいる。ただ、強調されていて、過剰に反応していることにはなるんだけど、逆に経口投与の試験で、イヌの話、あるいは先ほど廣瀬先生からラットの話があったんだけど、そちらの方を取って大丈夫でしょうという話のところがあれば、そちらの方にいってもいいと思います。取りとめのない話をしてしまいましたが、長尾先生、もし何かコメントがあれば、どうぞ。

○ 長尾委員

毒性はいろいろ考え方があると思うんですけれども、ここでは食品を介してヒトに入るところでいいんじゃないかと思います。勿論、くん蒸ですから、それはそれで作業するときの安全性は別にあると思うんですけれども、我々は食品を入るところにしないと、それを避けるというのがよくわかりません。

○ 鈴木座長

一応ガイドライン上必要な試験というのがあって、それについては経口投与ではなくて別のルートでやったもので代用したと。したがって、一応毒性のプロファイルはそれなりに評価できているのだけれども、ADIを定める上では、経口投与のところを原則とするという話が、一番大きい問題になって、しかも実際上はイヌのところ、1年に及ぶような

経口投与のデータがあるのであれば、イヌのデータを使って ADI を設定したらいかがかという形になりましょうか。

○ 長尾委員

我々のミッションからいくと、それでいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も、すべての試験において、例えば動態の試験が付いていればまた別ですけども、そういうものもない状況において、計算式に当てはめていくのは、ひょっとしたら 1 つのステップなのかもしれませんが、それは今回使うのはあまりよろしくないのではないかと。むしろ十分ではありませんけれども、強制経口及び混餌の試験がいくつかありますから、そのうちから評価していくのがいいと思っています。

やはりそうすると、一番低いのがイヌなんですけれども、いろいろな試験を見ましても、ものすごく大きな開きがあるわけではないということも、今回イヌを用いてもいいのかと私が考えている根拠です。

○ 鈴木座長

そうすると、大体コンセンサスが得られましたかね。全体の意見として、経口投与の話で食品に関する ADI を決めましょうということで、今回の場合は具体的にはイヌの 1 年のデータを用いるということで、よろしゅうございますね。

それから、安全係数も 100 という形で、これもいいですね。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

イヌでそんなに反対はないんですけれども、1.5 にした場合に、マウスで LOAEL が 8 になっていますので、それが 1.5 で包括できるようなことを書いておかないと、まずいと思います。

○ 鈴木座長

無毒性量が、マウスの NOAEL が得られてない。

○ 廣瀬委員

一番最低の用量 10 mg で、これは雌ですが過形成が出ていますので、それよりかなり下の用量を取らないといけないと思います。

○ 鈴木座長

マウスの 90 日のところの一番下が、133 ppm、検体摂取量にして約 20 mg のオーダー、それから 18 カ月のマウスが、最低用量が 60 ppm で、やはり 10 mg のオーダーでしょうか。それ以下のところに NOAEL があるはずだということになるんですが、その辺のところの目安のようなものが何かあるかということで、どんなふうになりますか。

これもあまり参考になるような話が、マウスの 2 つぐらいしか試験がありませんでしたね。

用量を比較すると、90 日のマウスのところが 133 ppm 以下で、慢毒の方が先ほどの話で 60 ppm 以下ということになっていますから、60 ppm よりも低いところの話がどのぐらいかという話になるんですけれども、出てきているのは 60 ppm のところで、雄で体重増加抑制と、それから雌の甲状腺ろ胞細胞過形成が毒性の所見として挙げられているんですけれども、これがどのくらいの変化なのかというところに関わってきて、60 ppm よりもはるかに低いところに NOAEL が来るようであれば少し考えなければならないんですが、その辺が比較的近い話かどうか判断できるかどうかにかかっているのではないかと思うんですけれども、廣瀬先生、そういうことですね。

○ 廣瀬委員

そうですね。だから、このマウスの雌の 10 mg の LOAEL を、例えば 10 分の 1 の係数をかけるとか、それで、ただ十分かどうかわからないんです。

○ 鈴木座長

ADI を設定するときに、LOAEL を用いる場合というのは決まりがありましたか。それもケース・バイ・ケースですか。

○ 都築課長補佐

ケース・バイ・ケースです。

○ 鈴木座長

ここの表 36 にまとめられているデータは、すぐ見えますか。大体、何分の何とかという話は出てきますか。

○ 都築課長補佐

今、吉田先生が抄録を御覧になっています。

通常、農薬は LOAEL を基に ADI を設定するという事はないんです。LOAEL しか取れていなかったら、追加の試験をやっていただくのが普通です。

今回、マウスに関して、どうして NOAEL が取れていないのかといいますと、テストガイドラインでは、マウスの発がん試験というものは発がん性を見るための試験なので、必ず

しも NOAEL を求めなくていいというふうに定められているんです。

○ 鈴木座長

これはそうでしたね。

○ 都築課長補佐

それで、これは最高用量が 600 ppm でするので、最高用量と一番低い用量の間を 10 倍以上開けない方がいいということをガイドラインで定めていますから、それでやや高目に 60 ppm というものを設定していて、たまたま、これで NOAEL が取れなかったんですけれども、これを基に LOAEL の 10 分の 1 をかけてしまって ADI を決めてしまうのは気の毒な気がいたします。

○ 鈴木座長

これは、今、データを見直していますけれども、表 37 で、今、西川先生から指摘があったんですけれども、60 ppm の雌の甲状腺ろ胞細胞過形成は 50 分の 25 という数値に相当するんだろうという指摘だったんですが、抄録の 101 ページに甲状腺上皮小体の重量についての変化などがございまして、それで見ると、60、200、600 ppm のところで大体、絶対重量、相対重量、ともに 230～250% ぐらいの値になっていて、かなり大きくなっているというのが出ています。そうすると、やはりかなり明らかに影響になっていて、下がどのぐらいかというのはここからでは推測がつかないんです。

体重増加抑制のところは、60、200、600 ppm でそれぞれ 93%、93%、89% といったような数字になっています。ですから、その意味では有意差はついているけれども、10% 以下なので、そう大きな変化であるとは思えないんですけれども、重量の変化で言いましたから、先ほど議論があったように、多少、鋭敏な反応として、肉眼的に見て肥大をしていたという話になると全然数が減ってきているんです。これは少しわからないです。ギャップがあるのでしょうかないです。

慢性毒性のところのガイドラインの話は、マウスは抜いても、ラットとイヌの話で担保されているんですか。

○ 都築課長補佐

慢性毒性ですか。

○ 鈴木座長

はい。

○ 都築課長補佐

発がん性を 2 種類でするので、発がん性に関してはラットの慢性毒性/発がん性併合試験

と、このマウスの 18 カ月間発がん性試験で、それ以外の慢性毒性はラットとイヌで担保されています。

○ 鈴木座長

この場合、マウスの試験を LOAEL なり、NOAEL なりの話に使うかどうかの話になるんでしょう。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

使わなくてもいいではないかという話になる。あるいはマウスの場合の 90 日の亜急性毒性試験のところは 133 ppm なんですからけれども、これだって、また基本的には同じことになってしまいますね。だから、評価に使えない。

どうぞ。

○ 見上委員長

先ほど座長がほぼまとめそうになった、そのラインでいいのではないですか。

○ 鈴木座長

1 年間の長い毒性試験があるからということですか。

○ 見上委員長

そうです。この論議をいつまでやっても同じだと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。データ自体が増えるわけではありませんからね。

○ 見上委員長

ウサギからマウスに変わっただけの話です。

○ 鈴木座長

もし、これは廣瀬先生が御了解いただければ、イヌの話で決めますという話になるんですけれども、マウスの話とかそういったようなところは、今回、発がん試験の話だけであってということでお許しいただければ。

○ 廣瀬委員

発がん試験であっても、やはり 10 mg で過形成が出たという事実は非常に大きいですね。だから、イヌの 1.5 にした場合に、マウスのこの LOAEL がそれで担保されるかという理由がちゃんとできれば、勿論、それでいいと思うんです。やはり、そこはちゃんと何らかの理由を付けないと、後でいろいろまたコメントがくると思います。

○ 見上委員長

その理由は、600 ppm で過形成ということですか。

○ 都築課長補佐

60 ppm です。0 から 60 ppm の間のどの辺に線引きができるのかというところがわかればです。

○ 鈴木座長

それはなかなか難しいです。しかも、90 日のところも甲状腺で若干反応はしていて、期間が短いので、慢毒のときほど大きくはなっていませんけれども、それでも 140% ぐらいにはなっていて、それが一番低い 133 ppm のところから動き出しているという話になっていますから、やはり、このデータからだけでは推測できないですね。

林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

妥協案なんですけれども、これは要するに毒性の方の専門家の皆さんが OK されたらいいと思うんですけれども、要するに、今、廣瀬先生がおっしゃるように、18 カ月のマウスのデータで 10 が LOAEL ということで、安全係数を 500 にする。それで、もし了解が得られるのであれば、こちらの 1.5 を使っても、それほど大きな差はなくなるわけですね。2 になるわけですからね。

○ 鈴木座長

10 の 500 と、1.5 の 100 ですか。

○ 林専門委員

だから、最終的に 0.0015 になるか、0.002 になるかぐらいの差になりますね。だから、今の場合、その 500 で LOAEL なので、少な過ぎるという判断であれば少し難しいんですけれども、もし皆さんの判断で、その程度でもいいのではないかというのであれば、大体、似たような線に落ち着くのではないかと思います。

○ 鈴木座長

確かに、廣瀬先生が言われているようなところで根拠をというのを、今、提出されているデータだけから求めようというのはとても無理なので、そうすると、やはり林先生が言われているような、安全係数を見た上で考えるかということになるんだと思うんです。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

データが不足しているということから、安全係数を 200 とか 300 にすることにして、イ

ヌのデータを使ったらどうでしょうか。

○ 林専門委員

最終的にはね。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。

どうぞ。

○ 北條評価課長

このヨウ化メチルなんですけれども、他の専門調査会でいいますと、化学物質・汚染物質専門調査会がやっている、例えばベンゼンとかトルエンの評価に少し似ている気がしております。WHOのガイドラインを使って評価をしております、その中で不確実係数の取り方みたいなものを、一応、規定されておまして、例えば LOAEL しか取れないような係数の場合は 10 を取るとか、データが不足している場合は 10 を取る。それから、所見がいわゆる重篤なものである場合には 10 をさらにかけるとか、そういうガイドラインが一応ございまして、ベンゼン、トルエンのたぐいについては、化学物質・汚染物質専門調査会はそのようなものを参考にして、今、評価が行われております。

もともと、基本的な考え方からお話を申し上げますと、基本はやはり食品健康影響評価なので、経口による毒性試験のデータを基本とするということでございまして、その中で、先ほど申し上げた、データが足りないとか、LOAEL しかないとかといった場合に不確実係数をさらにかけていくという考え方で、一応、整理をしておりますので、今までの御議論を聞いておりますと、おおむね、そういう方向で調整できるのではないかと考えていまして、あとは、したがって、どの動物種の NOAEL もしくは LOAEL をベースに不確実係数をいくつかけていくかという議論になるのではないかと考えていまして、そういう意味では、先ほど廣瀬先生が少し御提案されたような線でまとまるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

どの部分をどう適用するかというのは結構ややこしくて、経口投与のルートのものを選ぶという形のことであれば、イヌの話と、それから、マウスのところ。ラットはないですね。亜急性毒生のところがあって、その中で、一応、NOAEL が取れている部分でいくと、イヌが一番小さくて、1.5 である。ただ、マウスのところが NOAEL が取れていない。これをどういうふうにするかというところに尽きるのかなと思います。

林先生、何かありますか。

廣瀬先生、どうぞ。

○ 廣瀬委員

ですから、雌の 10 に安全係数の 10 をかけるといいますか、10 分の 1 にしたものを、一応、無毒性量にしたらどうかと思うんです。

○ 鈴木座長

それは、マウスのという意味ですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

林先生は何かございますか。

○ 林専門委員

私も、今の廣瀬先生の意見でもいいと思うんですけれども、先ほど事務局の方のからも説明があったように、これはあくまで発がん性の試験なので、NOAEL を求めるための試験ではないということも加味して、先ほどかける 5 というような線を言わせていただいたのが実情なので、その辺を少し加味するかどうかにかかってくると思います。だから、さらに 5 をかけるか、10 をかけるかのどちらか。それとも、今のイヌの試験かける 100 で、それとも、どれを取るか、どれを評価するかということだと思います。

○ 鈴木座長

事務局、今の線で、マウスの話で慢毒/発がんのところで、雄の方が若干低いんだと思うんですけれども、とりあえず、その両方について係数をさらに 10 をかけるか、5 をかけるかの話と、それから、イヌの話で、そのまま 1 ですね。それで、その数値に対して安全係数を 100 にしたら、それぞれいくつになるのかを計算してみてもらえますか。簡単ですか。

○ 都築課長補佐

簡単です。

○ 鈴木座長

やればいいんですね。

○ 北條評価課長

多分、今のパターンで申し上げますと、ラットの場合ですと、90 日間の亜急性毒性試験の 5 になりますね。その場合は、先ほどの WHO ガイドラインのような取扱いによると、長期毒性データがない場合ということで、10 をかけるというルールがあります。したがって、ラットの 5 を取る場合には 5 かける 1,000 分の 1 という話になる。マウスの 18 カ月の発が

ん性になりますと、これは LOAEL ですから、かける 10 ということで 1,000 分の 1 になる。それから、イヌの場合ですと 1.5 ですが、これに 100 分の 1 をするという計算になるのかと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。ですから、今、求められている部分というのは北條評価課長が言われている話のところに尽きるのかなと思います。あとはみんな吸入で、発生毒性のところのラットがもう一つありますか。でも、ラットの中では 90 日亜急性が低いんですから、そんな形にしますか。

そうすると、とりあえず、係数等々をいろいろ抜いていったときに、ADI に相当する数値は 90 日亜急性のときに 0.005。

マウスのところが 8 であれですから、0.008。

それから、イヌのところは 0.015。イヌの話の 2 分の 1 か、3 分の 1 ぐらいの範囲に大体収まる。どれを選ぶかということになります。

一応、今のような経過をここの ADI 設定のところに書いて、その上で、今の話だと一番低い話がラットの 90 日間亜急性で、これであれば、とりあえずのところのこのデータセットから、国際的なコンセンサスが得られていることも勘案して、この数値にしたという話であれば、さほど、あまりにも不合理なことをしたという批判は当たらないだろうと思います。

どうも、二転三転いたしましたけれども、いかがいたしましょうか。

上路先生、いかがですか。

○ 上路専門委員

よく見てみたら、前のウサギのデータから ADI はみんな高いんです。だから、それなりの妥協線なのかなと思います。

○ 鈴木座長

若干、書き方で、食品健康影響評価のところと、この ADI 設定のところの書き方は工夫を要すると思いますけれども、今のようなことであればと思います。

聞かないといけませんね。

納屋先生、今のでいいですか。

○ 納屋専門委員

はい。結構です。

○ 鈴木座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

十分なデータがそろっていないのに、例えばイヌのデータに、NOAEL に 100 という適用でよろしいのでしょうか。

○ 鈴木座長

だから、全体の話で、もう一回、計算を何か考えますか。そうすると、さっきの話で、いきなり、例えばラットの亜急性のところ、1,000 倍して ADI に相当する量を出してしまっただけですけども、そうではなくて、そこを仮に 10 分の 1 にしておいて比較をする。

○ 西川専門委員

ラット、マウスの場合は、要するに不確実係数を加えているわけですからいいんですが、イヌの場合はちゃんとした試験であって、ただ他のデータが不足しているという状況ですね。そうした場合に、単に安全係数 100 で割っていいのか。

○ 都築課長補佐

結果として、ほかのところが不備なので、ほかのところは安全係数が大きくなって、イヌが採用されないということになるでしょうから、イヌの部分まで下げる必要はないと思います。

○ 西川専門委員

そういう書き方であれば、これはいいです。

○ 鈴木座長

多分、何かで私もそのような計算を見たことがあるような気がします。

今のことで御納得いただければあれですけども、林先生はいかがでしょう。

○ 林専門委員

かなり混乱してきたんですけども、このラットの 90 日というものも本当に対象にするのかどうか。

○ 鈴木座長

より長期のものがあればということですか。

○ 林専門委員

より長期のものがちゃんとあるわけなので、そういう意味では、今のラットとイヌを比べたら、私はイヌの試験を取ればいいと思うんです。だから、あとに残るのは、やはり 18 カ月の長いマウスの試験の扱いだけだと思うので、それはルールとして低い方を取るとい

うルールを適用するのであれば、それは 0.008 でも仕方がないのではないかと思います。

本心は、今のイヌの 1.5 をそのまま 100 分の 1 したもので十分ではないかと思いますけれども、その辺は本当にここでのコンセンサスだと思います。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 長尾委員

課長に質問ですけれども、最終的に食品安全委員会で読む文章がありますね。最終的に、食品を介して云々というものを付けるわけですね。

○ 北條評価課長

もともと食品健康影響評価なので、これは経口ルートなんです。ですから、そこは無理してそこまで書かなくても結構だと思いますが、今回はいろいろ議論があったので、そういった部分も含めて書いた方がいいかもしれません。

○ 長尾委員

いろいろ事情を書くのはいいけれども、最後の決め文句が、毎回、食品を介してどうのこうのというふうになっていましたね。

○ 北條評価課長

それは動物用医薬品とかそちらの場合です。農薬の場合はこういう形になります。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。一応、このデータセットを見たときに、ラットのデータを無視するわけにはいかぬ。ある意味、平たく見ると、追加の安全係数がラットの場合も 10 ですし、マウスの場合も 10 ですし、理由は違いますが、LOAEL のところ、あるいは NOAEL のところを除いて、それらを平たく比較をしたというところで一番低い話を取った場合ということになるのかなと思っていました。

なおかつ、これもあまり、さっきのウサギの発生毒性のところを見ても、イヌの話の約 3 分の 1 なんです。それからすれば、仮にラットのものを取ったとしても 0.005 ですから、それは高くなる。これらはサイエンスではないような気がするんですけども、やむを得ないんでしょうね。

吉田さんはいかがでしょう。

○ 吉田専門委員

私としては何も申し上げることはないんですけども、結局は大体同じ辺りの数字になるのかなと思ひまして、マウスは NOAEL が取られていないことから 0.008 で、ラットは一

応、inhalation の発がん性はあるので、例えばどんなにそれが inhalation の発がん性が求められていないならば、例えば亜急性で 1,000 というもので、これは一番低い値ですね。もし、一応、inhalation でもあるので、実際はもう少し高いだろう。

あと、イヌにおいては 100 で 0.015 ですがけれども、これはイヌだけがちゃんとした長期だということを考えると、これにもし安全係数を 2 とかかけることになると思うと、ほぼ同じような数字になるので。

○ 鈴木座長

まさしく、毒性というのはそのくらいの精度で論じている話で言うんだと思います。おそらく、今のこの範囲の係数をかけておけば安全は担保できるだろう。もう少し細かく、一つひとつ検討しなくてはいけないのかもしれませんが、大体のデータのところを見たときに、今のようない安全なところはそれで担保できるかな、行けそうだと思います。

○ 吉田専門委員

一番厳しく見たのがラットの 90 日になるということですか。

○ 鈴木座長

そうです。

そういうようなことで、大体、コンセンサスが得られたと思います。ラットの 3 カ月、90 日間の亜急性毒性の NOAEL を用いて、安全係数をトータルで 1,000 として、0.005 とする。

それで書き方のところは、また事務局と相談をして、これは座長一任でよろしいんですか。

○ 北條評価課長

一応、回覧させていただきます。

○ 鈴木座長

わかりました。少しややこしい話ですから、皆さんの御了解を得た上で親委員会の方に上げたいと思います。どうも、大変混乱した議論をしまして、申し訳ありませんでした。

一応、今日のところはこれでよろしいんですか。

○ 都築課長補佐

はい。

最後に、今後の開催予定だけ、9 月までの開催分を御紹介申し上げます。

明日、第 17 回確認評価第一部会を開催。

その後、9 月に入りまして、9 月 3 日に第 18 回確認評価第一部会を開催。

9月10日に第15回確認評価第二部会を開催。

9月19日に総合評価第一部会を開催。

9月30日に第43回幹事会を予定しております。

なお、幹事会につきましては、次回9月30日以降、10月15日、11月18日、12月9日を予定しております。

また、関連の先生にはeメール等で御連絡させていただきます。

○ 鈴木座長

ほかにはございますでしょうか。

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。