

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第31回会合議事録

1. 日時 平成25年11月26日（水） 14：00～15：55

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ノニルフェノールスルホン酸銅）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、山添委員、三森委員

(事務局)

姫田局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
磯技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長、大田係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 ノニルフェノールスルホン酸銅農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公開）

机上配布資料1 ビーグル犬13週間亜急性毒性 総コレステロール

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただ今から第31回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、専門委員の先生方9名に御出席いただく予定なのですが、佐々木先生はもともと1時間程度の遅れというお話でして、それから永田先生が本日の天候の影響で遅れておられるという御連絡をいただいております。ですので佐々木先生も当初の予定どおり来られるかどうかというのは、同じ方向から来られることを考えるといささか不安なところでございます。

食品安全委員会からは 3 名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝先生よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、ノニルフェノールスルホン酸銅の食品健康影響評価についてです。

開催通知でも御連絡いたしましたけれども、今日の会はクローズドで行いますのでよろしくお願いいたします。

それでは、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は、本日御審議をお願いいたします農薬ノニルフェノールスルホン酸銅の評価書案たたき台、資料 3 は、振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、また、机上配布資料といたしまして、イヌの 13 週間亜急性毒性試験の血液生化学の値を抜粋して配布させていただいております。

本日の配布資料、以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいですか。

それでは、続きまして事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づきまして、必要となる専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして先生方から御提出いただいた確認書を確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○ 三枝座長

先生方、相違ございませんか。

ありがとうございます。

それでは、ノニルフェノールスルホン酸銅の食品影響評価について始めたいと思います。

先生方、既に評価書案を御覧になっていると思いますけれども、動物代謝のデータが非常に少ないということと、それからそれと田村先生御担当の植物の代謝物との関連というものも明確でないということが 1 点あります。それで、これは御提案なんですけれども、永田先生がまだいらしていないので、永田先生がいらしてから動物と植物というふうに進

めたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、一般薬理から始めたいと思いますので、横山さん、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 2 の評価書案に沿って説明させていただきます。

まず経緯でございますが、資料 2 の 3 ページにも記載させていただいております。国内では 1973 年に初回登録されております。2013 年 3 月にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に関して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。

6 ページをおめくりいただきまして、6. ですけれども、このような構造の化合物になっております。有機銅系の殺菌剤、殺虫剤となっております。

6 ページの 28 行目ですが、「菌に対しては、」と今、記載してございますが、うどん粉病ですとか黒星病に効くということで、「真菌に対しては、」というふうに修正させていただきます。「真菌に対しては、SH 酵素を阻害することで生体の酸化還元に異常を起し殺菌効果を示し、虫体に対しては、直接散布後に気門閉鎖を引き起こし」すみません、「気門・気孔」という記載もあるんですけれども、昆虫に対する殺虫効果について記載している部分ですので、「気門閉鎖を引き起こし」というふうに修正させていただきます。「気門閉鎖を引き起こし窒息させることによって殺虫効果を示すと考えられて」おります。

この 7 ページに田村先生のコメントを記載させていただいておりますが、農薬の分類ですけれども、フェノール系というふうに最初記載させていただいたんですが、有機銅と分類されているということで御意見をいただいております、修正させていただいております。

早速ですが、一般薬理試験、評価書案の 14 ページから説明させていただきます。

一般薬理試験につきましては、表 5 のとおり試験が実施されておまして、例えば一般状態ですと、マウスで腹腔内の試験をやっておりますが、死亡が出るような用量で運動失調ですとか歩行失調など出ております。

14 ページの呼吸・循環器系の試験のところ、一番左から 2 番目のカラムのところ、心電図のところ a という脚注で、投与量を漸増されていて投与前を対照としたという点、追記をいただいております。

15 ページ、自律神経系の摘出回腸の試験ですけれども、本剤の単独作用は——収縮作用ですね——単独作用ありという結果が出ております。また、ヒスタミン及びアセチルコリンによる収縮に対する作用といたしまして記載ぶり修正いただいております、協力作用はなしというふうに小野先生に修正いただいております。

また、この点につきましては、高木先生からも、抄録の結果の記載ぶりからすると抑制作用があるように文面から見受けられるので確認くださいという御意見をいただいております。この記載ぶりについて御確認いただければと思います。

また、本剤原体の有効成分の純度が 60%程度ということもございまして、イヌの強制

経口投与のところと遺伝毒性試験のところ、処理量ですとか投与量、純度換算したものか確認くださいというふうに先生方から御指摘いただいておりますので、確認できたところについてほかの試験も含めて 16 ページの上のほうのボックスのように換算値のものですというふうに記載させていただいております。

16 ページの表 6、急性毒性試験になります。こちら、ラット、マウス経口で実施された結果ですと、2,000 未満から 2,000 以上ぐらいの LD₅₀ が得られております。ニホンウズラの結果ですが、300 から 600 という結果も得られております。あと、ニホンウズラの観察された症状のところ、高木先生に修正いただいております、ちょっと事務局の修正の仕方がおかしくなってしまったのですが、多分、「そ嚢の肥厚」というふうに御修正いただいていたのかなと思います。ちょっと修正させてください。

17 ページになりますが、下から 2 つ目のラットの経皮の試験です。死亡が認められた用量が確認できましたので、網かけの部分追記させていただいております。

急毒の試験は以上になりまして、18 ページ、刺激・感作の試験です。9.のところですが、まず 3 行目、この皮膚感作性試験につきましては、原体で実施されております、皮膚感作性陽性の結果が得られております。

また眼刺激性と皮膚刺激性に関しましては、製剤のほうで実施されております、原体で実施がされておりました。従来の考え方ですと、製剤で実施されている場合に界面活性剤とか溶剤などを使われている場合があります、そういった場合、そのまま原体の刺激かどうかと判断できかねる場合、若しくは溶剤の影響だというふうに判断される場合もございます、基本的にはここの部分は原体の情報を書かせていただいております、そのように今回も対応させていただいたのですけれども、三枝先生のほうから必ずしも界面活性剤等の影響でもないのではないかというお考えではないかと思うのですけれども、記載したほうがよろしいという御意見をいただいておりますので追記させていただきました。ここの扱いについて御確認いただければと思います。

一応、急毒、刺激までよろしく願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、薬理の表から行きますけれども、小野先生に修文いただいておりますけれども、先生何かございますか。

○ 小野専門委員

特にございません。

○ 三枝座長

内容はこれでよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

それから、急性毒性のほうで事務局から今御説明ありましたが、ニホンウズラの、これはやはり「そ囊」だと思いますので、「そ囊」で結構だと思います。

それとラットの経皮では、死亡例の投与量がわかったということで追記していただきました。

あと、これはこれでよろしいと思うのですが、18 ページの 9 の皮膚、目に関する刺激性ということで、私のほうで一応用量依存性があるということで、これはこの剤の影響ではないかと考えましたけれども、小野先生、この点はいかがですか。

○ 小野専門委員

私も結果はこの剤の影響であると考えていいと思います。事務局のほうで従来、製剤の結果は記載していないということだったので、それが通例なら結構ですと返しましたけれども、三枝先生が言うように原体の結果があるわけではないので、これは記載してあったほうがよろしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、これに関してはよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、製剤ですけれども、刺激性あるということで、製剤だから参考資料ということですけれども、この扱いでこのまま残していただきたいと思います。

それでは、亜急性試験のほうをお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、18 ページの 15 行目からお願いいたします。まずラットの 90 日の試験になります。

所見につきましては、おめくりいただきまして 19 ページ、表 8 になります。こちら、雌雄とも死亡例が出ておまして、この死亡例で認められた肺の変化などについては三枝先生に削除いただいております。この試験では 3,000 mg/kg の雌雄で RBC の減少等認められてございますので、毒性量が雌雄とも 300 と考えられたと整理させていただいております。

19 ページの 6 行目からマウスの 90 日の試験です。こちら表 10 について修正をいただいております。この試験でも 1,500 で全例死亡が認められていて、その下の用量の 100

mg/kg では影響が認められてございませんので、毒性量が雌雄とも 100 mg/kg というふうに整理させていただいております。

20 ページ、イヌの 90 日の試験になります。

こちらは強制経口投与で試験が実施されておまして、この投与量につきまして、有効成分換算値であるということが確認できております。影響としましては、嘔吐、小葉中心性肝細胞肥大などが認められております。

あと、総コレステロールについてなのですが、個別の値が得られまして、今日の机上配布資料 1 として配布させていただいておりますので、こちらを御確認いただければと思います。

机上配布資料 1 ですけれども、左方にテーブルの番号がついていまして、1 枚目のテーブル 54 というのが雄の結果になっていて、2 枚目テーブル 67 というのが雌の結果でございます。左側に ALP の結果もございますが、トータルコレステロールのほうの結果を御覧ください。今のところ、25 で平均値ですと雄ですと 13 週、8 週、4 週も増えているように見えますけれども、それぞればらつきが多いような結果となっております。

また、テーブル 67 の雌のほうですけれども、こちらは 7.5 と 25 の間の差がちょっとわかりにくくなっていて、さらにばらつきもあるというような結果になってございます。数値のほう、総コレステロールの扱いについて御確認いただければと思います。

亜急性については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

90 日のラットのところから行きますけれども、私、死亡例でこれを消させていただいたのは、死んだ動物の特異的な変化ではなくて、死んだ動物ということで、これは普通に見られるのではないかとということで消させていただきましたけれども、浅野先生いかがですか。

○ 浅野専門委員

臓器の所見に関しては、全くそのとおりでよろしいと思います。

ただこの表 10 の臓器のそういううっ血性の変化はいらないと思うのですけれども、一般状態のお話で、その後、慢性毒性試験があるのですけれども、これは死亡していない動物、ちょっと先に行ってしまうのですが、23 ページなのですけれども、ここで表で「立毛及び被毛光沢の欠如」というのが抜けていたんですね。それは三枝先生も追記されているのですけれども、こういう死亡に至るところでの一般状態、これは残したほうがいいのかなどちょっと考えてしまいました。

○ 三枝座長

そうすると「被毛の粗剛及び削瘦」までを残しますかね。小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

それで結構だと思います。

○ 三枝座長

それでは、今申し上げましたけれども、死亡例の死ぬまでの一般状態の記述は残すということをお願いいたします。

今のは表 10 の話ですけれども、そのほかに今資料を示していただきましたけれども、コレステロールについて、先生方がいかがでしょうか。

個体によっては 2 割程度増えているかなというのがありますけれども、それが抄録の中で申請者が言っているのは、7.5 は個体によってはベースが高かったので影響ととらないと言っているけれども、ただ比率を見ると 2 割ぐらい 7.5 でも増えていると。あとは、バックグラウンドデータと比較しても、そっちを持ってくると、ではトータルコレステロールはその範疇ではないとかという話もあるんですけれども、先生方がいかがでしょうか。

○ 小野専門委員

ちょっと今、三枝先生が言ったとおり、個体別に見て、例えば雄の 25 mg の群であると、1 例目と 3 例目はそれなりに増えているように見えますので、ただ、それをとると 7.5 も同様にとらないといけなくなってしまいます。この増加が毒性学的にどうかと言われると、さすがにちょっと、特に毒性学的に重要であるとは僕は思いません。

なので、僕はもともと削除してしまったのですけれども。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

抄録の 74 から 75 で 7.5 に関してはかなり詳しく個体別データを載せて考察していたので、25 も見せていただこうかなと思ったんですけれども、数値としてはほとんど変わらない状態。しかも、一貫して時期に応じて増え続けているというような状況では全くないので、これは私も消したほうがよろしいというふうに考えます。

○ 三枝座長

そうすると、根拠としては小葉中心性肝細胞肥大があるからということでもよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、結論としてはこのままでよろしいですね。はい、ありがとうございます。

それでは、トータルコレステロールの増加というのを小野先生から修文いただいたように削除していただきたいと思います。

亜急性毒性は以上ですけれども、亜急性毒性について先生方、何かコメント等ございますか。3 匹でもいいかという話が出るかと思ったんですけれども。

私、個人的には大した毒性もないので 3 匹でもいいかなと思ったんですけれども、先生方、よろしいですか。

○ 三枝座長

では、そういうことで 3 匹でもオーケーということで進めさせていただきます。

では、慢性毒性のほうをお願いいたします。

○ 横山課長補佐

21 ページをお願いします。まず、イヌの 1 年の試験になります。

こちら認められた所見ですが、6 行目から 7 行目にございますように、ALP 増加、小葉中心性肝細胞肥大で、嘔吐については特定の動物での所見で、投与回数 1 割程度しか認められていないということで削除いただいております。

また、ALP の増加と小葉中心性肝細胞肥大について発現時期と例数ですね、三枝先生に追記いただいております。こちらの試験も投与量は有効成分換算量となります。イヌの無毒性量は 7.5 mg/kg というふうに記載しております。

14 行目からラットの併合試験になります。こちら 15 行目から 17 行目ですけれども、検査時期ごとの動物数などについて三枝先生に御修正をいただいております。ありがとうございました。

また、この試験で認められた所見は 22 ページになりますが、4,200 ppm の雌雄で「立毛及び被毛光沢の長時間の欠如の持続並びに軽度の」体重増加抑制などということで御修正いただいております。発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという結果になっております。

この試験なんですけれども、5,000 ppm のところでの投与で投与 10 日までに全例が死亡していて、用量を下げて試験を実施しているのですけれども、その用量が 4,200 ということで 5,000 と 4,200 で差が非常に小さくて、この関係について疑問を事前にいただいております。可能な範囲で確認したものがこの 22 ページの中ほどの「回答」というところに記載させていただいたものでございます。

まず 5,000 ppm は正しい記載かというもので、これは 50,000 ではないかという御疑問をいただいたのですが、報告書を見る限りでは 5,000 だという回答が来ております。

また、5,000 で全例死亡したにもかかわらず、なぜ 4,200 に落とせば大丈夫だと思ったかというところが疑問点だと思うのですけれども、すみません、具体的な説明を今のところ得ることができておりません。

3 つ目ですね、肉眼所見とか病理所見についての確認ですけれども、ここに記載しましたとおり、報告書の記載の範囲ですけれども、5,000 ppm 投与群では投与開始時より採食活動の低下、投与開始 4 から 10 日目で体重増加抑制が認められて全例死亡したというような記載と、あとほかにある記載としては、摂餌量、飲水量、体重変化、あと死亡例についてそのときの写真があるというような報告書の構成になっているということで、すみません、ちょっと今のところ得られている情報は以上になってしまいます。

続きまして、マウスの 2 年間の併合試験になります。

こちら 13 行目から 15 行目の検査に供した動物数など修正いただいております。

所見につきましては、23 ページの表 13-1 と 13-2 に示させていただいております。1,700 ppm のほうで、「立毛及び被毛光沢の欠如」について、御追記をいただきまして、

ほかに「体重増加抑制」ですとか、「臓器重量の増加」が認められております。その下の 340 ppm 以下では影響が認められておりません。無毒性量 340 ppm というふうにまとめさせていただいております。また、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという結果になっております。

表 13-2 のほうは、13-1 のほうで全て網羅されているからということかと思いますが、削除いただいております。

説明については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、イヌの 1 年間慢性毒性試験から入りたいと思いますけれども、症状が見られたというか、変化があったところが全検査時ではなかったもので、私のほうからこういうふうに追記させていただきました。

それから例数も全例でないということで入れさせていただきましたけれども、この点については小野先生いかがですか。

○ 小野専門委員

そうですね、匹数も少ない実験ですので、このように入っていたほうがよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

嘔吐はどうでしょうか。

○ 小野専門委員

イヌの試験ですので、嘔吐しやすい動物であるということから、三枝先生が書いているように 1 割程度しか認められていないので削除でもよろしいかなとは思いますが。

ただ、90 日のほうでも一応嘔吐が認められていたので、そういう意味で残しておいたという感じです。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

今おっしゃられたような理由ですとよろしいのですけれども、ほかの毒性試験とも兼ね合わせると消さなくてもいいのかなというふうに考えたものですから。

○ 三枝座長

私の意見を言わせていただくと、特定の動物が多かったということが気になりまして、小野先生おっしゃったようにイヌは嘔吐をするので。ただ、嘔吐しやすい動物が目立ったのかなと、それだけです。別に残すことに異議はありません。じゃ、この嘔吐は残していただくということでもよろしいですか。

ラットの発がん性試験なんですけれども、これは今事務局から御説明ありましたがけれども、4,200 と 5,000 のこの違いは何だと言われても、多分事務局は答えがないと思えます。

不思議なのは、LD₅₀ 値よりかなり低いのにこんなことが起こったということで、うがった見方をすると、何か別の原因があるのではないかということもあるのですけれども、それはあくまでも推測であって、このデータの中から判断していただくしかないと思います。

それで、結果については先生方、特にございませんか。浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

そうですね。5,000 と 4,200 の違いだけなので、この場合の疑問、ずっと思っていたのは何でかなというのは知りたいなとは思っていたのですけれども。

○ 三森委員

確認させてください。

このラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験ですが、実施されたのは 1980 年です。非腫瘍性病変の総括表を抄録で見せていただいたのですが、抄録の 84 ページからです。52 週に中間殺をして、85 ページが 110 週、10 例ずつ、112 週時に生存動物を検査したということで、死亡、切迫と殺例の病理組織所見の総括表がないのです。これについては考慮しなくてよろしいでしょうか。

本来であれば、非腫瘍性病変ですから死亡例も含めた形で全ての動物の病変を集計するという形で評価するのが普通ですが、この当時の 1980 年は現在のガイドラインとは違うということで、死亡例のことについては抄録 84 ページの一番上の 11)のところに第 2 パラグラフに死亡例のことが少し書いてあるだけなのです。こういう形で評価せざるを得ないのか、もう少し報告書を見てみるとか、そのへんを御確認いただけませんか。マウスも同じようにです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私個人的な意見としては三森先生御指摘のように、何か隠してるのと思われてもしようがないような、あともう一つはきちんと見ているのかなという、それは印象としてありました。ただ、事務局に伺いたいのですけれども、これは資料として要求できますか。

○ 横山課長補佐

報告書を確認して抄録に追記するですとか、実際どうなっていたのか、どういった動物を対象に検査したのかも含めて確認して抄録に書くことというような要求はさせていただきます。

○ 三枝座長

先生方、死亡例の取り扱い。浅野先生いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

この表記だと、加齢性の病変しか見られなかったよと言いたいらしいのですけれども。最初に疑問に思ったのは、これは死亡例の病理がないので、肉眼所見の病理というのを特に 5,000 も含めてお願いしたのですけれども、回答としては不十分なんですよ。9 枚しか見られないということは、ないということなんですか。もう一度確認はできるんですか

ね、そのへんは。

○ 横山課長補佐

すみません、ここは私が自分で報告書を確認できたわけではございませんで、回答が来たまま記載しているもので、もう一度報告書も提出させた上できちんと確認させていただいてもよろしいでしょうか。今得られている情報はここまでなのですけれども。

○ 三枝座長

それでは、マウスのほうも同じようにということで、資料を要求したいと思いますのでよろしくをお願いします。

そのほかには、先生方よろしいですか、慢性毒性は。データが割と乏しいので何とも言えないのですけれども。あるデータでは妥当な結論ということではよろしいですか。

はい、ありがとうございます。

○ 小野専門委員

評価書案のほうではないのですけれども、この農薬抄録のこれは間違いだと思うのですけれども。97 ページの腫瘍性病変の発生数という表があるのですけれども、真ん中への120の脾臓の腫瘍は、検査動物が10例なのに30と書いてあって、ちょっと見たらぎょっとしたのですが、これは間違いだと思うので正しく修正していただいたほうがよろしいかと思います。

○ 三枝座長

これは申請者に確認してください。よろしくをお願いします。

それでは、永田先生いらっしゃったので最初に戻りまして、動物体内運命試験と、植物体内運命試験、特に永田先生御指摘のように実験データが乏しいということと、それから動物と植物での代謝産物がどうかかわりがあるかということも含めて御議論いただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、評価書案の8ページをお願いいたします。ラットの動物体内運命試験が実施されておりまして、血中濃度推移、排泄試験、胆汁中排泄については雄各3匹、分布については9匹使用して試験が実施されております。

C_{max} ですが、投与2時間後に4.11 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は4.79時間というふうに血中の放射能濃度から算出されております。また吸収率は少なくとも80%と算出されております。

また、18行目になりますが、臓器・組織における残留放射能濃度ですが、肝臓、胃、腎臓に比較的高い残留放射能が認められております。ただ、投与96時間後には、放射活性はほとんど認められないという結果になっております。

22行目になりますが、尿及び糞中への排泄に関しましては速やかで91.9%が投与後48時間に排泄されております。呼気中への CO_2 の排泄は認められておりません。投与後96時間の尿及び糞中への排泄率はそれぞれ20.6%TARと73.7%TARで、主に糞中に排泄されたという結果になっております。胆管カニューレを挿入したラットで胆汁中排泄も確認

されておりまして、結果ですが、胆汁で 62.9%TAR、尿中で 17.1%TAR、糞中で 6.4%TAR 排泄されたという結果になっております。

27 行目ですが、代謝物の解析についてですが、尿中については未変化のノニルフェノールスルホン酸銅——これは抄録のまま記載しているところがございますが——ノニルフェノールスルホン酸銅が 1.79%TRR 認められたとされておりまして、そのほかに TLC 分析で 3.02 から 57.9%TRR の未同定のピークが 4 種類認められたという結果になっております。

この 27 行目のノニルフェノールスルホン酸銅が認められたという記載ですけれども、こちら標識体のほうはフェノールのほうにされておりまして、銅がそのままくっついたまま検出されたかどうかはちょっとわからないのではないかと御指摘を山添委員から受けているところがございます。御確認いただければと思います。

おめくりいただきまして 9 ページに永田先生のコメントをいただいております。データが少ないのでという御意見です。代謝産物についての構造が明らかにされていないということで、GLP での試験データと毒性試験に用いた代謝産物の構造の決定が必要だと思いますという御意見をいただいているところがございます。

非 GLP で試験を実施していただいている例というのは、これまでも御評価いただいていることでもございまして、GLP でないということだけではなくて、ちょっと中身についてどのような点についてどのような情報がもう少し欲しいのかという点、御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、よろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

剤としては、ここに書いてあるように比較的吸収がよくて排泄が早いと。主に胆汁中を介して糞中に出るといっているのはいいのですが、非 GLP は今おっしゃったようなことで過去にもありますので、私がおっしゃったようなことではコメントに書かなかったのですが、これは雄しかしていないんですね。それから 3 匹であると。ぎりぎりの線でやっていて、それからもう一つは、投与量が 1 点だけで、高用量といたしますか、今まで評価してきた中では、大半は低用量、高用量をきちっとやって、それで動態パラメータもきちっと出されていたというのがありますので、そのへんの評価のバランスも考えると、これは非常にプアといたしますか、きちんとしたサイエンティフィックな観点で評価するには、ちょっと難しいかなというのが意見です。

それから、代謝産物はある意味では私の感覚的なところ述べたのですが、構造的にはそんなに難しいものではないので同定しようと思えば同定できると思うんですね。しかも、後半に代謝産物を使った毒性試験も 1 例あるようなので。そうすると、毒性を判断する上では、やはり最低限その使った構造が私は必要かと思っておりますので、そういう意味でここ

に述べたように、このままではちょっと評価をするのは難しいかなというのが私の意見でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、永田先生からコメントしていただきましたけれども、1点は雄雌で、両性で調べて、できればもっと数を増やすと。それからもう1点は、投与量を1用量ではなくて複数の用量で調べる。それから代謝産物は、それほど同定は難しくないのであろうから、それをしっかりやれということだと思いますけれども、この3点を申請者に要求できますか。

といいますのは、一番重要なのは多分代謝産物のことだと思うのですが、これは後で田村先生にも御意見を伺いたいのですが、動物の代謝産物と植物の代謝産物で、これで評価の対象がどうなるかということがやっぱりかかわってきますので、これは非常に重要だと思うのですが、事務局いかがですか。

○ 堀部課長補佐

どう事務局として御回答しようか悩んでいたというのが正直なところなのですが。

確かにあればあった方がいいだろうというのは、事務局としても当然理解はできます。一方で、最低限ここまでというラインはどこにあるのかなということを事務局としては探っているというのが今の状況でございます。

今、1つは代謝産物に関して試験があるかどうかと伺ったら、その代謝産物の試験があるのであれば、それは動物でどれぐらい出るのかという情報は必要だよねということは当然だと思いましたので、そのところを念のために確認させていただいたのがまず1点目です。

2点目なのですが、確かにガイドライン上は雌雄で、高用量と低用量でやれということが書いてございます。例えばなのですが、毒性試験の所見から見た感じで、例えばこの剤の吸収なり排泄なりといった体内での動態に雌雄差があるのかどうか、雌の試験がなくても、ちょっと言葉は悪いのですが、しょうがないよねと言えるのか、あるいはやはり雌の試験もないと、この剤に関して判断ができないよねという話になるのかという点がもう1点。

それから高用量のデータがない。確かにそのとおりです。この剤に関しては、高用量で何か突然死亡例が出たりするので、高用量で、もしかしたら動態が全く違うのかもしれないというのは、それも推察できるのかもしれないので、その部分に関してどういうふうな情報をとるのか。また低用量というか、10 mgの投与群に関して一応雄に関してはAUCを計算させれば、少なくとも血液のパラメータは、経時的な血液のデータというのは抄録に記載がございましたので、AUCは計算させれば出るだろうとなると、まず10 mgの投与群での雄の薬物動態学的パラメータはこの試験から一応読み取れる状態にはなっているように思うんです。それから、排泄に関する情報もそれなりに揃っているように思うんですね。

となった場合に、例えば体内での分布がどうなのか、これが表 1 の試験で十分なのかどうかというのは確かにあります。それから代謝物の同定ができていない。だから、10 mg の投与群に関しても代謝物の同定・定量試験だけに絞っていいのか。あるいは動物体内運命試験として、この 10 mg に関してもやり直しが必要なのか。そのときに、雌雄で高用量、低用量となると、最高のケースでと申しますか、恐らく 4 試験、雌雄、高用量、低用量で、しかも薬物動態、動物体内運命試験と称されているパッケージ全てやり直すところから絞って行って、ここまでぎりぎりの線でこれだけのデータがあれば、この剤に関して評価ができるという、その多分幅があると思うので、その部分でどこまで、最低でもこの情報が必要であって、あとはどこまで要求すべきなのかということ、恐縮ですがとも詰めていただけたほうが。

要求はどれだけでもできるのですけれども、現実的にどこまでできるか。そこを考える必要はないからとにかく要求しなさいという部会での御決定があれば、それは事務局としては要求させていただきますが、例えば申請者側から、どうしたらいいでしょうと相談を受けたときに、どういうふうなサジェストができるのか、それはしてはいけないのか、そのへんを少し御示唆いただけると事務局として対応がしやすいなと思って今悩んでいたところでございます。御検討いただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、いかがでしょうか。ミニマムこれだけはこのところは。

○ 永田専門委員

今日来てこの議論になるというふうに覚悟して来たのですが。

一つこだわるのは、このまま私として通しても問題はないのですが、このままのこのくらいのデータで通したときに、ほかのメーカーがこれを見て、これぐらいいいのではないかというふうな議論になって、結果的にそれがデータに対する適当なものを出されてくるような、むしろそっちの心配をしているんですね。だから、私としては、ここでちゃんと議論をして、この剤に対しては動的的に見て、さっきも言いましたが実はそんなに大きな問題はないと思います。ただ、今までのメーカーの国内での申請したものは、大半はやはりきちっとしたものがあるところから比較すると、私がちょっとこだわっているのはその点なんですね。

毒性のお話としては、そんなに強いものはないと。だから、恐らくこのノニルフェノールは私もそう思うんですね。

それで、一つの解決策ではないですけども、メーカーのほうにノニルフェノールの、これは環境汚染物質なので、これ自身の代謝とかデータはペーパーがあると思うんですね。そのへんのところを調べさせて動態等のディスカッションをして出させて、今お話したような内容がある程度クリアできれば、私は認めてもいいかなというふうに思いますので、一度そこをメーカーに聞いて調査させていただくのも一つかと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

先生、もう少し初歩的なことを伺ってもいいですか。このノニルフェノールスルホン酸銅という剤の形なのですけれども、今、先生ノニルフェノールに関する情報をとおっしゃったのですが、だとすると体内に入ったときに、あるいは体内に入ると同時にまず銅のキレートが外れて、かつスルホンが抜けるという 2 段階の反応が起きているように思うのですけれども、そこは起き得るのでしょうか。

○ 永田専門委員

恐らく、山添先生が何か言いたそうな顔をしていますけれども、硫酸抱合、要するにスルホン体についているから、これはすぐ単純に落ちますよね。落ちない。

○ 山添委員

サブユニットじゃなくて、スルホンだから。

○ 永田専門委員

あ、スルホンだから。では、外れる必要がありますか。でも、簡単に外れないでしょう。

○ 山添委員

外れないです。

○ 永田専門委員

外れないですよ、スルホンだったら。だから、そこを突いているというのはありますけれども、ミニマムの文献を調べさせてどういうものかを見てもらうというのがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

ノニルフェノールあるいはノニルフェノールの類縁化合物に関しての血中での動物体内での動態について、最低でも文献検索をせよと。マックスだと動物できちんとデータを持ってこいと。そのいずれでもいいから皆さんのチョイスに任せますが、ちゃんとやってねということですよ、まずは。ただし、その文献検索をしても満足行くかどうかはわからないよということですね。

そこまでいただければ、事務局のほうでそのような範囲でまず要求事項を何とかしてみたいと思いますが、大丈夫でしょうか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 山添委員

この剤について毒性との絡みで大事なのは、銅が体の中に入るのか、入らないのかなんですね。このカーボンラベルの挙動は、有機化合物分の体内動態は一応ホットのデータ、永田先生に満足してもらえないけど、一応あるということなのですけれども、銅がどの程度入っているのか入っていないのか。今日も先ほど 4,200 と 5,000 ppm ですごく差が大きいという話がありましたけれども、あれは腹腔内投与の急性毒性のデータと比較をしてみただけのといいと思うのですけれども、ほとんど腹腔で出ているのと類似の挙動が

5,000 で突然出てくるんだと思うんですね、恐らく。

それは、銅の ATPS のところでブロックかかってしまいますので、エネルギーソースも完全に奪ってしまうので。銅の排泄、銅は胆汁から出ていきますので、それでさっきコレステロールが上がると言ったのも、胆汁排泄のところはキャパシティーリミットになっているわけですね。だから、そういうことは一応リンクしている。一応そのデータではなくて、一応それなりのデータだと考えると、やはり銅の濃度がどの程度高くなっているのかということと、毒性がリンクしているのかということも脂溶性の部分以外に一応データが本当はあったほうがいいと思うんですね。

それがラベル体でないものであって、臓器を取って小孔か何かで原子吸光で測れば測り直せなくはないのですけれども。だから、一つはそういう考察をちゃんとしてくれれば、それで銅の場合は多分キャパシティーが単純にいて全身に分布しないので、速やかにそれが排泄が起きている間までは毒性として出てこないだろうと思うので、きちっとしたそのへんのところをわかった上で説明をしていただくというのが一番いいのではないかなと思うのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

山添先生に教えてほしいのですけれども、経口の場合ですね、5,000 ppm と 4,200 ppm の場合は、多分、銅換算にしたらあまり差がないように思うのですけれども、そのへんは腹腔に入れた場合とは大分違うように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 山添委員

多分、結局、ヒトの場合だと銅の欠損でウィルソン病というのがあって、ラットの場合にはロングエバンスの LEC ラットというやつですね。結局、それは銅が肝臓だけにたまって結局死んでしまうわけですね。過酸化が起きるという状況で。結局、臓器的にはあまり全身に分布しないで、銅の場合は肝臓にたまって胆汁に出ていってしまうということが起きているので、そこの出入りのバランスが切れたところでいきなり多分急激な反応が起きているのではないかなと、ここからは想像ですけれども。

ですから、胆汁への排泄のキャパシティーが続いている限り出なくて、そのへんのところにこのラットの限度があると考えれば、ある程度たまるまでの時間があるって、体内で投与されていて、これはキレート剤ですので、通常の状態よりは入りやすいということのためにこういう症状が出たというふうには、今のところ説明のしようがない。証拠がないので単なるスペキュレーションを言っているわけですけれども、考えられるメカニズムとしてはそういうことではないかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ただ、どうなんですかね。ラットで 5,000 ppm で病理組織の記載がないので、銅中毒であればかなりのものが出ていると思うんですね。

○ 山添委員

そうですね。もう過酸化が結構進んでいると思いますので。

○ 三枝座長

だから、そのへんが記載としてはなかったもので、行ってないかと。

○ 山添委員

それで、先ほど 5,000 の、三森先生の意見なんですけれども、死亡例についてのそのへんのところの少しそういう肝臓の変化の有無とか、そういうもののインフォメーションが残っていないのか、そのへんのところを聞いてその上で判断をするということで一応毒性をどういうふうにするかというのを判断していただければと思います。

○ 三枝座長

そうしますと、先ほどの議論に戻りますけれども、要求事項の中にそれも入っていますので、それを見直してまた考えたいと思います。よろしくお願いします。

それで、この動物代謝のほうで、今、永田先生のほうから忌憚のない意見を言っていたのですけれども、先生、とりあえずは代謝に関してノニルフェノールとの関連も含めての考察をしろということ。

○ 永田専門委員

それは結局、そういうことをやったというのを残して、要するに、もしこのまま受け入れるのであれば、一応そういうことを調べたという担保といいますか、そのために提案しているわけで、本当は私はやっぱりデータはやっていただくのが一番いいと思うんです。

先ほどの山添先生の話に戻りますけれども、銅は吸収されますよね、このままの形だったら。

○ 山添委員

一部は入っているだろうと想定……。

○ 永田専門委員

いや、金属だったら吸収が悪いというか、周りにこれだけの脂溶性のものがくっついていきますから、そのまま大半が入っていきますね、これね。

○ 山添委員

ところがですね、評価書案の 13 ページの 7 行目のところに、これは多分抄録からそのまま記載を転記してもらったと思うのですが、「ノニルフェノールスルホン酸銅は、速やかにノニルフェノールスルホン酸及び銅へ解離するため」という記載もあるんですね。だから、どの程度の錯体の親和性があるのか。

以前に、食品安全委員会で農薬としてオキシシン銅を評価していると思うんですが、その場合には、多分銅がそのまま入り込んでいると判断できるようなデータだったんですね。ところが今回の場合には、C¹⁴ ラベルしかないもので、どっちかもわからないので、これはどちらの可能性もある。ただし、解離度を考えればオキシシンなんかと比べると銅の取り込みは少ないのではないかなと想像はされます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

この点につきましては、後ほど田村先生からも御解説いただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

それでは、動物代謝に関しましては、永田先生から御提案ありましたけれども、まず文献的考察も含めて代謝マップまで行ったほうがいいですかね。

○ 永田専門委員

実は今、田村先生もいらっしゃって、これは多少変えたんですね。こっちには実は同定できなかったと書いてあって、そこに実は矛盾があつてですね。

○ 山添委員

172 ページのところに、これも想像だと思うんですけどもね。

○ 永田専門委員

だから、それも含めて、やっぱりはっきりしたほうが良いと思うのですが。

○ 三枝座長

代謝マップをはっきりさせるためにも実験をしてくださいとしますか。それで、その結果を見てノニルフェノールとの関連が一つのポイントだと思うのですが、そこがはっきりすればよろしいですかね。

○ 永田専門委員

はい。一応、それで最終的といいますか、受けざるを得ないというふうに思います。

○ 三枝座長

事務局、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい、先生方からの今の忌憚のないディスカッションの概要、かなり厳しい御意見がついていることも伝えた上で、文献検索をやるのか、あるいは動物実験を、どのスペックでどの範囲までやるかということも含めて申請者に選択をさせて、申請者側で考えて、専門調査会としてはきちんと動態がわかるような形になるということが最終目標だと思いますので、少なくともきちっとではないかもしれないけれども、しょうがないけどわかるというレベルをまずクリアするんだけど、どこまでということは見ないとわからないという部分もあると思うので、御意見きちんと伝えた上で、申請者側にどういうふうにしてそれを立証するのかということはチョイスをさせてはいかがかと思います。

あれをやれとか、これをやれと限定してしまうと、それだけをやってしまうというおそれも出ますので、そこは少し選択の幅を持たせた形での要求事項にまとめさせていただければと思いますので、その形でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

永田先生よろしいですか。

○ 永田専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

では、そのような方向で進めていただければと思います。ありがとうございました。
それでは、植物体内運命試験のほうに入りたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 横山課長補佐

9 ページをお願いいたします。まず 6 行目からキュウリの試験になります。

こちらは噴霧で試験が実施されておりまして、残留放射能中の主要成分はノニルフェノールスルホン酸で、ほかに未同定代謝成分の A、B、C、D 等が認められたとされております。A 及び B は 10%TRR を超えて検出されております。A の主成分の一つはグルコース、7%TRR がグルコースで 0.05 mg/kg という濃度で認められております。

未同定代謝成分の B と C の残留濃度を記載しておりますが、この C₉H₁₉ の側鎖が修飾された化合物であると推察されております。詳細につきましては、表 2 にお示ししております。脚注にもございますが、未同定成分の A と D については単一の成分ではなくて混合物という説明がされております。

また、田村先生から御意見をいただいております。10 ページの 5 行目からになります。未同定代謝成分の B と C ですね、残留量が多いということにもかかわらず同定しなかった理由について御確認をいただいております。

また、作物に付着した銅を原子吸光法等により定量していないかという点、あと 3 つ目といたしまして、銅を有効成分とする殺菌剤、例えば、無機銅などもございまして、他剤との銅の総量取り込み量として ADI 等を検討する必要があるのではないかというような御意見をいただいております。

まず、これにつきましては事務局の判断で、まだ申請者のほうにコメントを出して回答をもらっているという段階ではございませんで、どのように申請者に対して確認してよいかという点、今日御議論いただければと思うのですが、B、C については、確かにちょっと量が多いにもかかわらず、それ以上やっていないと。一過性の代謝物というような記載が抄録にはありますという説明をさせていただいているところです。

あと、銅について原子吸光法などで別途定量していないかという点につきましては、この抄録等の記載を見る限りではしていないのではないかと。

また、3 番目の御質問に関しましては、田村先生御指摘の共通代謝物を有する農薬の評価方法に従って評価するとすれば、この評価方法についてというものでは、ADI は有効成分ごとに定めるとされております。また、このノニルフェノールスルホン酸銅につきましては、暫定基準としてはノニルフェノールスルホン酸銅として設定されておりまして、今回につきましては、ノニルフェノールスルホン酸銅として ADI を設定していただくべく評価書をまとめさせていただいているところでございます。

10 ページの 7 行目からキャベツの試験になりまして、こちらも噴霧処理で試験が実施されております。

残留放射能中の主要成分ですが、ノニルフェノールスルホン酸銅で、ほかに同定代謝成分として E 及び F が認められたとされております。F は 13 種類までの成分からなる混合物で、2%TRR を超える成分は含まれていないとされております。また、F には光分解物が含まれると推察されておりました、単一成分としては 5%TRR を超える成分は認められなかったとされております。

こちらキャベツの試験で、E、F というふうに未同定代謝成分を整理させていただいているのですけれども、抄録のほうでは A と D というふうに記載ございました。キュウリのほうでも A、B、C、D という未同定の代謝の成分について出てきておりました、もしかしたらこちら関連があるのかもしれないのですけれども、抄録などの分析などの情報を見る限り、同じものとは確認できておりませんので、評価書のほうでは別のものとしてまとめさせていただいているところでございます。

この点、11 ページの 13 行目から説明させていただいております。

11 ページの 15 行目から 3 つ目の試験で、インゲンの試験です。

こちらは葉に塗布で試験が実施されております。

22 行目になりますが、塗布葉の切除の時期にかかわらず、植物体中の残留放射能は 0.21 から 0.24 $\mu\text{g/g}$ とほぼ一定であったという結果になっております。残留放射能中には、主に未変化のノニルフェノールスルホン酸銅が 85.1%TRR 認められたとされておりました、ほかに未同定代謝物として P₁ と P₂ というものが認められたと説明されております。

28 行目からの事務局よりの説明ですけれども、植物体の残留放射能の測定値がございましたので、オートラジオグラムについての結果は記載しておりませんという説明をさせていただいております、田村先生から御了解いただいております。

また、12 ページに植物代謝全体を通して田村先生からコメントをいただいております、水中光分解試験では分解物を MS/MS で推定しているのですけれども、植物体内運命試験でなぜできなかったのかという御意見かと思っております。

2 つ目としましては、作物間で代謝の経路が異なるかどうか判断ができない状態、未同定代謝成分について検索していないからという理由ではないかと思っております。

そのために 3 つ目としまして、動物代謝での代謝物との比較ができないという御意見です。

また、4 つ目としまして、本剤については極めて多くの適用作物があって、果樹ですとか野菜ですとか適用がございまして、ガイドラインのほうでは、それぞれの作物群を代表する植物で植物体内運命試験を実施しなければならないとされておりました、3 種類の作物群でそれぞれ代表作物で試験をやって、代謝経路が共通な場合はもうそれ以上やらなくてもいいというようなガイドラインの記載になっておりました、田村先生がこれを御覧になる限りでは、共通かどうか確認もできないという御意見ではないかと思っております。

ガイドラインの解釈の仕方など事務局で判断できないこともありまして、管理側のほうにどう考えているのか事前に確認をさせていただいたのですけれども、ちょっと検討いた

だく時間も短くなってしまいまして、現在、検討いただいているところで、回答を作成いただいているところまでございまして、申しわけございません、今日のこの会議に間に合わせることはできませんでした。おわび申し上げます。

ということで、すみません、田村先生からの御疑問に対して、今日お答えすることができません。この点、申しわけございませんが、御意見賜ればと考えているところでございます。

続きまして、環境まで説明させてください。

3行目からなのですけれども、好氣的土壤中運命試験についての結果になります。

土壤中での分解で生成した CO₂ ですが、経時的に増加しておりまして、沖積土壌では 9.36% TAR、火山灰土壌で 9.33% TAR となっております。

抽出放射能の成分としては未変化のノニルフェノールスルホン酸銅が認められておりまして、TLC 分析でほかに 7 成分が 0.28~2.06% TAR の範囲で認められているところがございます。

12 ページの 16 行目から水中運命試験です。加水分解試験が実施されておりまして、インキュベーション 5 日後にノニルフェノールスルホン酸が主な成分となっております、ほかに検出された成分はなかったという結果が得られております。

13 ページ 1 行目から、水中光分解試験になります。

少し確認ができた、例えば光量ですね。4 行目、14.6 MJ/m²/日、追記などさせていただいております。

先ほど山添先生からも御紹介いただいておりますが、7 行目から速やかにノニルフェノールスルホン酸及び銅へ解離するので、スルホン酸銅として試験を実施することはできなかったとされております。

10 行目から半減期としましては、純水及び自然水中で 13.5~15.4 日となっております。分解物としてスルホン酸、ノニルフェノールスルホン酸の水酸化体が認められたが、それぞれの値は 10% TRR 未満という結果となっております。また、暗所のほうに置いた試料では、ノニルフェノールスルホン酸は安定であったという結果が得られております。

17 行目から土壌残留試験で、推定半減期は表 4 のとおり 8 日から 56 日という結果となっております。

26 行目、作物残留試験で、最大残留値ですけれども、白菜で 6.3 mg/kg が認められております。

以上になります。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

全体を通して田村先生、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

事前に、今、読み上げていただいたとおりのことで、植物代謝に関する運命試験の目的

はこのいただいた評価書では全くまっとうしていないということです。ガイドラインにも
のっとっていないのではないかと考えます。

先ほど山添先生もおっしゃったことに関係するのですが、私はこの化合物は硫酸銅の誘
導体だと考えているんです。銅イオンのカウンターイオンとしてノニルフェノールスルホ
ン酸があるという考え方です。それで、先ほど議論に出ていましたオキシシン銅のような
のは、銅の配位化合物ということで、オキシシン銅とこの化合物は少し性質が違うのかなと私
は思っていたのですが、そこはまた先生に御教授いただきたいところです。それで取り込
みは少し違ってくるかもしれないとは思いました。

ただ、硫酸銅と同じように、このノニルフェノールスルホン酸銅を考えると、いずれに
しましても殺菌活性については、この銅イオンが有効成分ですが、銅イオンに関しては山
添先生がおっしゃったように、全く見ていませんので、植物の中での運命に関しては全く
わからないということです。残留についてもわかりません。

最後の作物残留試験ですが、これは今回小麦とお茶に適用拡大ということで作残のデー
タが出ていますが、そうすると、このデータを使うとなるとお茶が最大ではないかなと思
うのですが、14.8 mg/kg ですか、平均値。間違っていれば、また訂正いたしたいと思
います。

私たちがいただいた、今日机上有るこのノニルフェノールスルホン酸銅作物残留試験
成績の最初のページのところに、お茶が平均で 14.8 mg というのが載っていました。

それと適用作物の件で、ガイドライン上、今調べてくださっているということですが、
イネに適用がありますので、イネに適用があるときにはイネでやらなければいけない。と
ころが、イネでやっていないんです。しかし、イネで販売しているので、イネのデータは
お持ちだと思えます。

○ 横山課長補佐

多分なのですが、イネは浸漬期前、種籾で使っていて。この点もあわせて確認させてく
ださい。

○ 田村専門委員

種子処理剤として考えると、やはりそれからの移行は見ておかないといけないだろうと
私は思っているのですけれども。

○ 堀部課長補佐

逆ですね、さっき横山が申し上げたように、我々リスク評価機関の人間としては多分
としか言えないというのがあるのですけれども、種子処理ですと、栽培の一番早いステー
ジでしか使わなくて、最後まで残るといことは恐らく想定をしていないので、イネでは
見ていないのだろうなという、だろうなと思えますとしか申し上げられないので、先ほど
申し上げたように確認しなければいけないと思えます。

それから、先ほどの田村先生御指摘のお茶なのですけれども、実は、お茶の使用 방법이
抄録の 14 ページに載っているのですが、これですと使用方法として摘採の 21 日前まで

しか使えないことになっています。最高残留値、先ほど先生御指摘いただいたのは使用後7日でのデータで、この使用方法は適用の範囲外になりますので、最高値は示すのですけれども、実際はこのような作残のものは我々が摂取する可能性はシナリオとしてはないので、評価書上は、いつもそうなのですけれども、適用の範囲内での最高値は記載しましたということにはなりません。そこは御理解いただければと思います。植物代謝の試験の数とかその範囲については、先生おっしゃるとおりなので、引き続き管理機関の回答をお待ちするしかないなと思っています。

○ 三枝座長

そうしたら田村先生、この植物体内運命試験で、まずイネでやっていない理由というのは確認したほうがよろしいですか。

○ 田村専門委員

先ほど御確認いただいているということですので、それでわかってくるんでしょうね。

○ 三枝座長

それでは、農水からの回答待ちということでもよろしいですか。

そのほかに、代謝物の同定という意味ではあれなんですか。

○ 田村専門委員

これは、先ほど永田先生もおっしゃっていましたが、私はできると思うのですね、量的に。それと一過性の代謝物であるというふうに書いていますが、この化合物は先ほどの話にもありましたが、この植物体内運命試験に使われている作物の場合は使用方法から言うと前日まで可能となっています。そうするとこのデータからすると、早い段階のほうがもっと残っていますので、十分分析できるくらいの量が残っているだろうというふうに考えますので、同定できるのではないかなと思います。

あともう一つは、銅ですね。銅を定量していないので、銅をぜひ定量しているかどうか御確認いただきたい。

これだけ多くの作物にこの化合物は適用していますので、幅広く銅にむしろ暴露する可能性が高いということで、食品健康影響評価のところで、このノニルフェノールスルホン酸だけではなくて、銅を入れるかどうかというところも御議論いただきたいところであります。

○ 三枝座長

銅単身でということですか。

○ 田村専門委員

恐らく、この申請者の書きぶりからすると、水溶液中でノニルフェノールスルホン酸と銅イオンとに分かれます。したがって葉っぱの表面に残っている。実際には原子吸光を使えば、遊離の銅であろうと一緒に残っている銅であろうと両方で検出できますので、それはあえて遊離の銅だけを定量しなさいということではないのです。

○ 三枝座長

ですけれども、やっぱり銅の定量は必要であるということですね。ですから、もし銅の定量成績があれば、それを申請者に要求するというところでよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 永田専門委員

すみません、今のところでもう 1 点、山添先生がさっきおっしゃった水中の分解が非常に速いと言葉で書いてあるのですけれども、実際数値がどのくらいか、これがやっぱり必要だと思うのですよね。ここにページ数を見たところ、私、ちょっとこの 174 から 176 のどこにそれが書いてあるかよくわからないのですが、これはどこから持って来られたものかなというのを含めて、すみません、ちょっとお教え願えますか。

○ 三枝座長

永田先生がおっしゃっているのは、評価書の 13 ページの 7 行から 8 行にかけてのことですね。すぐ解離してしまうという。

○ 堀部課長補佐

抄録の 175 ページの結果というところに、ノニルフェノールスルホン酸銅は水性または有機性のいずれの溶媒に溶かしても NPS——というのはノニルフェノールスルホン酸のことを言っていますが——に解離し、有機銅で残るので、本試験では滅菌水溶液中でノニルフェノールスルホン酸銅（NPS）としての光分解について検討したと書いてあるので、銅キレート体ではなくてノニルフェノールスルホン酸の光分解を検討したというふう読んで、そこから解釈をして書いたという状況ですけれども。

○ 永田専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

そうしますと、田村先生おっしゃっているように、すぐ銅が遊離してしまうのだったら、銅はどのくらい残っているのだということは、やはり知りたいと思うのですけれども、田村先生、そういうことでよろしいですかね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

それは、銅の定量結果を申請者に要求したいのですけれども、可能ですか。

○ 永田専門委員

すみません、では、ついでに動物の中で銅がどうなっているのかディスカッションもあわせてしていただきたいと思うのですね。

○ 堀部課長補佐

今、永田先生からディスカッションという言葉をいただいたので、ここで間髪とらえず事務局、発言すべきだろうと思って発言させていただきます。

測っていてデータがあるのであれば、出しなさいと言えば出てくると思うのですけれども、仮に測っていなかった場合にデータを出せと言ってしまうと、恐らく全部の試験をやり直さなければいけなくなる。

事務局、ずっと迷いながら発言をしているのですけれども、評価にどこまでのものが必要かという、やっぱり最小と最大のところというのを考えてお話しするとすれば、例えば、申請者の考察でもいいのか、もちろん科学的な考察でないといけないのはわかっているのですけれども、それとも生データがなかったら試験をやり直させなければだめなのかというところに関して、いま一度御検討いただければなと思っています。

申請者がやっぱりそれはやらないと無理だよねとおっしゃるかもしれないというのはわかっておりますが、ただ、どうしても全部ホットの試験で、しかもガイドラインに合うようにだと 3 作物で、今までのものでは多分もう試料も残っていないでしょうから、当時のサンプルを今さら原子吸光にかけるということは不可能だと思いますので、そうすると生データがどうしても必要だとなってしまうと全部やり直しになってしまう可能性が高いので、最小でどこまでか。もちろん試験があれば望ましいのはわかっていますが発言をしているんですが。永田先生が先ほど御了解いただいたのと同じことだと思うので、ちょっとその点だけコメントいただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、いかがですか。銅の動態を考察しろということでよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 納屋副座長

すみません、つぶやきです。ひとり言だと思ってください。

動物体内運命試験で代謝物がどうなっているかはっきりしないし、植物体内運命試験でもわかりです。それで、ADI って本当に決まるの、あるいは暴露評価対象物質決まるの、というのがつぶやきです。

○ 山添委員

僕、今日初めてこれを見せていただいて、たった今、植物体のキュウリとかインゲンとか、そのところで記述の中に代謝物でグルコースにもカーボンに行ったとか書いてあるのですね。それがこの要旨だと全く何もわからないものだというふうになっているので、少なくとも必要なことは植物でしか見られない代謝物があるのか、それが動物と一緒に見られるのか。見られるのであれば、もう評価をしているというふうにみなすわけですよ。ですから、そのへんの異同も含めて、記述はさせていただいているので、もう少しそれがはっきりわかるように代謝物 A、B、C の各群にどういうものが入っていたということをもう少しわかる形で整理して出してもらえれば、多少は植物と動物との関係がもう少しははっきりすれば、それを気にしなければいけないのか、有機物に関しては法の側についてはあ

る程度出てくるような気もしますけれども。

○ 三枝座長

今、山添先生のほうからそういうデータがあればある程度の推測はできるのではないかと御提案がございましたけれども、田村先生いかがですか。

○ 田村専門委員

私は、コメントさせていただいたとおり、植物自身でも同定されていないので、3 作物間で代謝物がどうか分からない。それと動物のほうでも出ていないので、今、山添先生がおっしゃったような整理をどこかでやってもらわないと、我々はもう見ようがありませんということで、もし、それをメーカーでやってくれればいいんですがね。

○ 永田専門委員

ちゃんとやってくださいと言うしかないと思うのですよね。

○ 三枝座長

今の議論でこの部会の方向性というか、結論が出たと思います。

事務局、よろしいですか。動物体内運命試験、植物体内運命試験で少なくとも代謝物の同定というか、どういうものができているかということをはっきりさせて、それで動物と植物で比較できるようなまとめ方をさせていただきたいというのが一つです。

それで、今、納屋先生もおっしゃいましたけれども、どんなものが出ているかわからないのでは、やはり ADI も決まらないので、それは必須の事項としてはっきりさせていただきたいと。

○ 堀部課長補佐

そこで 1 つだけ。定量的なものが必ず必要なのか、定性的な考察でも何とかしていただけるのかというところで進む道が大きく違ってくるかと思います。

○ 三枝座長

もちろん定量的なものがあつたほうがいいに決まっています。といいますのは、植物体内運命試験でどういう代謝物が、例えば 10%以上あつて、何 mg あるとかというのがわかれば、それは非常に重要なデータですので、できれば定量まで知りたいということをお願いします。部会としては、それを知った上で総合的に ADI を考えたいということです。

○ 堀部課長補佐

どのぐらいで考えたらいいでしょうか。

○ 三枝座長

どのぐらいというのは期間ですか。

○ 堀部課長補佐

いえいえ、できればというのはどの程度それをシビアに求めるかという意味で、できればというのか。

○ 永田専門委員

私は最小、定性で構造だけでいいということです。定量値は各メーカーの定量値があり

ますから。だから、構造さえわかれば、それに当てはめれば、動物のほうだけですよ。だから、私としては構造は主要なものに対してはあるべきだと思います。

○ 堀部課長補佐

あとは TRR からある程度の推測で量的なものは判断していただける可能性があるので、少なくとも構造に関してきちっと整理をしてこいということで。わかりました。ありがとうございます。

○ 三枝座長

田村先生、よろしいですか。

○ 田村専門委員

いや、もうそれで、永田先生のコメントがありましたので。

○ 三枝座長

では、今、お二人の先生からコメントいただきましたので、その方向でお願いいたします。

ADI は求められないのですけれども、一応皆様御出席ですので、発生毒性と遺伝毒性は審議したいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは 23 ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験で、まず 18 行目からマウスの 2 世代繁殖試験です。

表 15 のほうは結果のまとめなのですが、ラットというふうに表を作ってしまったが、マウスで試験が実施されてございます。申しわけございませんでした。

マウスの 2 世代繁殖試験で実施されておりまして、2 産目の胎児で帝王切開で摘出した胎児について検討もされていまして、催奇形性についても確認されているというような試験になります。

このような試験デザインであったということもございまして、扱いについて 24 ページの 16 行目になりますけれども、御意見を伺っているところでございます。納屋先生から、2 用量の試験ですが、試験実施当時のテストガイドラインに合致しているので、この試験デザインでも可というふうに御意見をいただいているところでございます。用量反応関係をはっきりさせるには、2 用量では十分ではないが、高用量のほうは 1,000 mg/kg 体重に相当するということ、また無毒性量も低用量のほうで確認できているので、試験の目的は達成されているといただいております。繁殖能に対する影響、胎児に対する影響を観察する投与量として十分で、事務局の扱いでよろしいというふうに御意見いただいております。

八田先生からも、事務局の判断に同意というふうに御意見をいただいているところでございます。

結果といたしましては、表 15 のとおりで 5,000 ppm のほう、親動物のほうでは体重増加抑制など、児動物では体重増加抑制ですとか骨格変異、14 肋骨ですけれども、認められております。胎児のほうでは、やはり骨格変異が認められたというような結果になって

おります。繁殖能に対する影響と催奇形性は認められなかったというふうに評価書案をまとめさせていただいております。

25 ページにまいりまして、3 行目からウサギの試験になります。

こちら、母動物に対する影響ですけれども、当初、影響なしという案で作らせていただいたのですけれども、摂餌量低下について影響ととるということで納屋先生に御追記いただきました。胎児のほうでは、最高用量でも影響は認められておりませんで、催奇形性は認められなかったという結果のまとめとさせていただいております。

以上になります。お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、最初に納屋先生のほうから解説をお願いいたします。

○ 納屋副座長

最初にデータを拝見したときに 2 用量しかやっていないということで、これは困ったなと思ひまして当時のガイドラインを見せてくださいというふうにお願ひしました。そうしたら、その当時のガイドラインでは 2 用量でいいですよというふうに書いてございまして、さらにその中から切り分けて胎児の検査をやって、催奇形性の評価をやってもいいというふうなことが書いてありましたので、当時のガイドラインで言っているんだから仕方がないねと思って拝見いたしました。

最高用量が、現在でもいわゆる上限用量というふうに言われているような 1,000 mg/kg 体重まで投与してあるので、上限としては妥当です。

それから用量反応ははっきりいたしません、低用量側では無毒性量が得られているので、まあ、しょうがないねということで、この実験デザインでもいいかなというコメントを差し上げたところです。

ですから、この繁殖試験は繁殖試験としても評価はしたし、その中の切り分けた催奇形性の部分についても評価をしましたということですね。

ウサギにつきましては、最高用量ではお母さんに影響が出ているよねと。そういうことをはっきり書いた上で、子どもには何もなかったと書きましょうというふうに提案をしたところです。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

私も 2 用量というのはちょっと引っかけたのですけれども、納屋先生おっしゃられたとおりでいいかなというか、仕方ないかなというところです。

ウサギのところはもういいのだろうと思うのですけれども、ちょっと 1 つ気になるこ

とが、今日お話を聞いていまして出てきまして。いわゆる奇形ではなくて骨格の変異がたくさん出るのですね、これは。胎児は小さいということもあって、発育遅延といますかね、その区別というのは、骨格の変異っていつも出てくるところなのですけれども、骨に本当に異常があるのかなのかというのがすごく、逆に今日お話を聞いていて気になったのですが、これはちょっと教えていただきたいことなのですけれども、この剤がノニルフェノールスルホン酸と銅に分かれてしまうとして、これは体内でまた銅とくっつくということはあるんですか。

というのは、骨格の遅延だとか、こういうのって、銅のキレート剤を入れると起きるんですよ。分離したものが片方だけ胎盤を通して赤ちゃんの中に入っていくと、骨格の遅延というのが起きてもおかしくはないなと思って今日のお話を聞いておりました。ただ、どこにもそんな証拠がなくて、あるのは骨に何らかの異常が出ているという話だったものですから。これは私、今日お話をここにきてそういうことを思った次第です。結論は出ないと思うのですけれども。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、いかがでしょうか。

○ 山添委員

体の中に入って見たことがないのでわかりませんが、基本的にはセルロプラスミンとかいろいろなものがあって、肝臓などの臓器内に遊離の銅が一番たまりやすいと言われてます。この有機側のノニルフェノールのスルホン酸というのも今回のデータを見ると 60%が胆汁排泄ですね。ですから、肝臓に集まって、恐らくフェノールのところがグルクロン酸なり硫酸抱合を受けて胆汁側に出ていくのだと思います。

ですから、薬物も有機側のほうも比較的肝臓に集まりやすいので、体の中に入ってから肝臓でそれをキレートしたものが血流を介して臓器に若干行っている可能性は否定できないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これだけのデータですから、可能性は否定できないということで御納得いただけたらと思います。

○ 三森委員

納屋先生にお伺いします。この生殖発生毒性でこういう結果であったということは、内分泌かく乱というものに関しては無視してよいという解釈でいいですか。

○ 納屋副座長

この用量では、まさに胎児に対しての内分泌攪乱作用はないですね。この実験結果からは。それは、この実験事実としてはそういうことが言えると思います。低用量で何かある

のではないかというお尋ねがありましたら、この 2 用量の実験からは何とも申し上げられないということですね。

○ 三森委員

動物代謝でも何が出てくるかわからないわけですが、山添先生、これはないのですね。出てこない。

○ 山添委員

先ほども言いましたね。スルホン酸は割とかつちりついているので、ノニルフェノールに戻るといことは考えにくくて、あえて推論の推論を言いますと、この代謝物はほとんどが多分 TLC の血管で極性の代謝物ということになっているところを見ると、アルキル基のところの ω_i と ω_{-1} のところの水酸化体、そして端がカルボン酸になったものみたいなもので、だから極性が強くて排泄も早いと考えれば合うのですけれども、それはちゃんと考察をしてそういうのを書いてもらう必要がやっぱりあるのだらうと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。そのへんは先ほどから議論している代謝物の同定とか、そっちのほうの結論を待って、また議論したいと思います。

それでは、遺伝毒性に行きたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

すみません、1 点だけ毒性試験の 24 ページの評価書の記載ぶりで 1 つだけ確認させてください。表 14 で検体摂取量なのですからけれども、1,130 と 1,040 というのをもとの数字に御修正いただいたのですけれども、評価書のほうは 3 けたに四捨五入の数字を基本的に書かせていただいております。

○ 納屋副座長

私、抄録に書いてある数字を横すべりさせただけで、丸めるということをごまきり考えていませんので、事務局案で結構です。

○ 横山課長補佐

すみません、お手間をおかけしました。

それでは、25 ページの遺伝毒性試験をお願いいたします。

結果は表 16 のとおりで、結果は全て陰性となっております。

増村先生と佐々木先生に、染色体異常試験の報告書をお送りさせていただいたのですが、GLP で実施された試験ということで、この評価書の記載ぶり修正いただいております。

あと、すみません、純度換算に関しましては、こちらも確認の途中なのですからけれども、報告書の記載内容だけでは現在換算したものかどうか確認できなかったということですが、引き続き確認しまして確認内容を抄録のほうに反映しておくという形に対応させていただきます。

佐々木先生からは、特段のコメントはないということでいただいております。

また、すみません、この試験の実施年と GLP の記載について少し説明させていただきます。

こちら、こういった試験でどのように実施されたものかわかりやすいように、部会で御審議いただく段階では記載させていただいているのですけれども、公表する資料としては削除してしまいますので、幹事会以降は削除になるのですね。ただ、部会で御審議いただく際にわかりやすいように記載させていただいておまして、次回も要求事項の回答が出てきた段階でもう一度御審議いただきますが、そのときまでは残させていただいて、その後削除というふうにさせていただいております。

ほかの毒性試験ですとか、代謝試験についても同じように扱わせていただいているところです。よろしくをお願いします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

純度換算については問い合わせ中というか、まだ結論が出ていないようですので、それを除いてまず増村先生から何かございますか。全部陰性なのですから。

○ 増村専門委員

全部陰性になっておまして、純度換算なのですからけれども、これ、していないことはないと思うのですが、はっきり確証がないので確認してくださいということで、最終的にわかって確認できましたら、そう記載してください。

確認できなかった場合なのですからけれども、できなかったとしても、個別の試験での最高用量設定根拠をそれぞれ抄録で確認しましたところ、説明つきそうなのですね。具体的には復帰突然変異試験のところでは、調整の限界濃度ということになっていますし、染色体異常試験も一応細胞毒性を最高用量の設定根拠ということで説明つきますし、小核試験も予備試験での死亡で一応最高用量は何とか説明つきますので、純度換算されているとは思いますが、仮にそれが確認できなかった場合でも、多分されているからということではなくて、各試験で最高用量設定の根拠が説明できるので、一応全部の試験についてこの陰性結果を有効として遺伝毒性なしという判断をさせていただきたいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。明確な御説明いただきましたので、事務局としては対応が容易になったと思います。

佐々木先生、特段のコメントはないということですから。

○ 佐々木専門委員

全部きれいに陰性ですので、その純度換算も 60%ぐらいだから常識的にやっていると思いますので、仮にやっていないとしてもこの 6 掛けの値でも、増村先生が言われたように説明はつくので特段の問題はないかと思います。ですから、これは事務局原案のとおり全て陰性ですので、問題ないかと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

一応最後まで進みましたけれども、先ほどからの議論にもありましたように、代謝産物がはっきりしていないということもありますし、銅の動きというのも気になりますので、本日はADIを求めないというか、この段階で審議を終わりにしたいと思います。

事務局から何かありますか。

○ 横山課長補佐

今日御審議いただきました内容につきまして、まず要求事項の内容を事務局でまとめさせていただきまして、聞きぶりですとか、書きぶりを確認いただきたいと思いますので、メールで御確認をお願いしたいと思います。評価書案もそのときに、今日御審議いただいたところまで反映したものをお送りさせていただきますので御確認お願いいたします。

よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

まだ時間は早いのですけれども、本日審議した中で先生方から何かございますか。

それでは、今後の進め方とか事務局からありますか。

○ 堀部課長補佐

開催日程の御案内だけさせていただければと思います。

本部会の次回でございますが、12月17日の開催を予定しております。既に先生方にお知らせをしておりますが、次回はホルペットとキャプタンの集中審議でございます。他部会からも先生にお越しいただく手配をしておりますので、ぜひともどうぞよろしく願いいたします。

また、幹事会でございますが、部会直前で恐縮ですが、12月13日金曜日でございます。こちらも幹事会の先生方どうぞよろしく願いいたします。

事務局から、以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

次回は、懸案のキャプタンとホルペットですので、先生方、特に遺伝毒性の先生と毒性の先生方よろしく願いいたします。

先生方で何かございますか。

では、本日はこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。