

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 49 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 21 年 3 月 30 日（月） 14:00～18:13

2. 場 所 食品安全委員会中会議室

3. 議 事

（１）農薬（クロメプロップ、フルシラゾール、メチオカルブ、ジメテナミド、アジンホスメチル、スピノサド及びピリフルキナゾン）の食品健康影響評価について

（２）一日摂取許容量の設定根拠となる無毒性量の考え方について

（３）その他

4. 出 席 者

（専門委員）

鈴木座長、上路専門委員、小澤専門委員、納屋専門委員、西川専門委員、林専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配 布 資 料

資料 1 第 49 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 クロメプロップ農薬評価書（案）

資料 3 フルシラゾール農薬評価書（案）

資料 4 メチオカルブ農薬評価書（案）

資料 5 ジメテナミド農薬評価書（案）

資料 6 アジンホスメチル農薬評価書（案）

資料 7 スピノサド農薬評価書（案）

資料 8 ピリフルキナゾン農薬評価書（案）

資料 9 一日摂取許容量の設定根拠となる無毒性量の考え方について（案）

資料 10 食品安全委員会において既に食品健康影響評価を実施した農薬の

適用拡大等に係る取扱いについて

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第49回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は幹事会の先生7名にただいまのところ御出席いただいております。

また、食品安全委員会からは見上委員長、小泉委員長代理、廣瀬委員、本間委員に御出席をいただいております。

それでは、以後の進行鈴木座長に、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。本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

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。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第。

座席表。

農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1「第49回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」

資料2～資料8までが農薬の評価書でございまして、資料2がクロメプロップ、資料3がフルシラゾール、資料4がメチオカルブ、資料5がジメテナミド、資料6がアジンホスメチル、資料7がスピノサド、資料8がピリフルキナゾンでございます。

資料9といたしまして「一日摂取許容量の設定根拠となる無毒性量の考え方について（案）」。

資料10「食品安全委員会において既に食品健康影響評価を実施した農薬の適用拡大等に係る取扱いについて」を配付しておりますので御確認をお願いします。

また、本日の議題の順番なのですが、勝手ながら議題2の「一日摂取許容量の設定根拠となる無毒性量の考え方について」から先に御審議をしていただければと思います。

そのあと1点、事務局の方から報告事項をさせていただきますので、その後に、議題1の個別剤の審議とさせていただきます。

今、専門委員の先生がお見えになりましたので、幹事会8人全員がそろったということになります。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 西川専門委員

資料 9 と資料 10 がありません。

○ 鈴木座長

資料 9 を最初にやらなければいけないので、皆さんお手元に資料 9、資料 10 を含めて、資料はおそろいでしょうか。

よろしいようでございます。

それでは先に議題 2「一日摂取許容量の設定根拠となる無毒性量の考え方について」から審議したいと思います。

事務局から説明をしていただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは資料 9 に基づきまして御説明をさせていただきます。

まず、このような議題を挙げさせていただきました理由でございますけれども、食品安全委員会において、農薬の剤の審議をしているときに、一般の方々がこれらの評価書を見ていく上で、一般的には農薬の ADI の設定根拠は各種の試験の中で最も低い NOAEL を ADI の設定根拠とすると言いながら、実際には一番低い NOAEL を設定している場合が比較的に少ないというか、いろいろ理由を付けて一番低くないような NOAEL を ADI の設定根拠にしているという例があるものですから、一般の方にもわかりやすいように、どういうときにどういう NOAEL を選んで ADI の設定根拠としているのかという考え方を整理した方がいいのではないかと御指摘をいただきました。

事務局の側で資料 9 のたたき台をつくらせていただきましたので、これで決まりということでは決してございません。これからこれをたたき台に先生方にいろいろ御意見をいただいた上で、何回か審議をして、この幹事会の場でもう少し整った考え方というのをつくった上で、その後に農薬専門調査会でそれを実際に使っていくという流れにしたいと思っております。

本日、幹事会で審議結果をまとめるものではないということで、お聞きください。

それは中身の御説明をさせていただきます。

最初に、パラグラフ 3 つ分、前置きを書いております。

最初のところですが、ADI の設定を適切に行うためには、基本的に農薬の投与によって生じる毒性の特徴を的確にとらえて、最も低い用量で発現する毒性所見が発現しない、最大の無毒性量を選んでこれを ADI の設定根拠にするべきだろうという大原則を書かせていただいております。

ADI の設定根拠と NOAEL の選択に当たっては、上記の毒性の特徴を最も的確にとらえることができる試験をケースバイケースで選択すべきであって、単に長期試験だからこちらを取りましょうという理由を機械的に当てはめるべきではないというふうに考えております。

その上でケースバイケースで、と言うとこの考え方もそれで終わってしまうので、一般的な考え方だけ、下に 1、2、3 ということで書かせていただいております。

まず 1 番目でございますけれども、同一の動物種内で複数の試験結果がある場合には、原則として、一番低いものをこの動物種の NOAEL といたします。ただし、NOAEL というのは、用量設定によって数値が決まる実験値でございますので、本当に毒性が無くなる点というのは、これは実験的にとらえられた NOAEL と LOAELLOAEL の間にあるということを書いてございます。

次に、各種試験の中で ADI の設定根拠とする NOAEL を選ぶに当たっては、用量設定とか公比とか、試験期間、観察された毒性所見、こういったものを総合的に勘案して、これが「真の NOAEL」なのだろうという値に最も近い値を選択する必要があると書いてございます。

3 番目でございますが、以下の点に留意する必要があるということで、気をつけるべき点を列挙させていただいております。

①最小濃度は LOAEL に近い NOAEL を優先しましょう。

②観察項目の多い試験を優先しましょう。

③短期よりは長期の方が優先されるでしょう。これは短期で見られた毒性は、長期で再現するだろうという観点に立ってのものです。逆に、長期で見られた毒性が短期で必ずしも再現しないということも書かせていただいております。

「ただし」ということで、注意点を書いておりますけれども、例えば長期の飼育で自然発生する慢性腎症などについて、短期で観察された所見が、こういった慢性腎症にマスクされて対照群との有意差がなくなってしまうこともありますので、注意を要する必要があるということで書かせていただいております。

④では妊娠動物とか児動物など、一般的な成獣で得られました試験と単純比較できないものがあるということを書かせていただいております。

裏側に行きまして、「ただし」ということで断り書きをさせていただいておりますが、繁殖試験の雄親動物については、成獣を用いた一般的な試験と同様に評価することができると考えられると書かせていただいております。

⑤用量設定の公比が非常に大きい場合には、NOAEL が、「真の NOAEL」と大きく離れた値になってしまうことがある、ということで、より適切な NOAEL を推定するためにベンチマークドーズを計算することも有効と考えられると書かせていただきました。

最後ですが、以上の原則にのっとり動物種ごとの NOAEL を設定し、そのうち最も小さいものを ADI 設定根拠とするべきだと書かせていただいております。

なお、動物の代謝試験の結果、最も鋭敏な毒性指標に基づく「真の NOAEL」が動物種を超えて同じ用量になると説明できる場合には、すべての動物種の LOAELLOAEL と NOAEL を比較し、最小の LOAEL に近い NOAEL を優先することができると考えられると書かせていただきました。

事務局からの説明は以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

一応これまでの5年数ヶ月間にわたる議論といいますか。ADIを設定する作業の中で、ある程度個別的には議論されてきたことですが、事務局と私も若干関わって、今回、一応作業経過といいますか、それをお示しした状況でございます。

今、課長補佐から話がありましたように、今日これで決めるというわけではございませんで、御意見等ございましたら承っておこうかと思いますが、いかがいたしましょうか。

○ 林専門委員

こういうことをきちっと決めていくということは非常に大事なことだと思いますし、今後の非常にいい指標になると思います。

最初のパラグラフのところで、「基本的に農薬の投与によって生じる」という書き方がなされていますけれども、広く言えばこれでいいのでしょうかけれども、実際には、残留してそれが経口的に人に摂取された時、最終的にはその影響を評価しているということが書かれてもいいのかなという点が1つ。

2つ目のパラグラフの真ん中に「単に長期試験だからという理由を機械的に」というところも、皆さんの疑問としては、単にNOAELが低いからという理由で、その辺を感じておられるのだと思うので、長期試験だから、というところをもう少し説明があってもいいのかなと思いました。

あとは、いろんなケースもあると思うので、もんでいかないといけないと思いますが、確かに無毒性量ということについては、これに尽きるのかもしれませんが、この専門調査会で行っている動物代謝や植物代謝、土壌、そういうものを最終的にどういうふうに考えていくのかということも、委員会での結論として、ADIを出すということであるので、その辺まで少しどこかに、イントロのところでもいいと思いますが、書き込むのがいいのではないかと感じました。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。最初のところで、ADIの説明をもう少しきちんとしておかないと、確かに日常生活の中で生涯食べ続けても中毒にならないという話のところ、これは農薬に限って言えば残留レベルの話でございますから、そのところにつながっている話だと書かないといけないことだと思います。

最後に言われた動物代謝、植物代謝の話のところも、毒性を評価する上で、これらがどういう位置付けになっているかということの解説を加えた方がよいと思います。

2番目の長期試験だからという話のところは、少し話がわかりにくかったのですが、似たような話としてNOAELが低くなるからという話も出てくることがあるので、そういう話だけで決めているわけではありませんということをもう少しわかりやすくなるようにとい

うアドバイスであったかと思います。

いずれにしてももう少し議論が必要です。

ほかに御意見ございますか。

○ 小澤専門委員

特にないのですけれども、最後の、Toxicodynamics 及び Toxicokinetics はもう少し考えさせていただきたいなと思いました。それだけです。

○ 鈴木座長

それは恐らくセーフティーファクターとの関連ということになるのでしょうかけれども、本当はセーフティーファクターのところを加えないとわかりにくいのかなと思いながら見てはいますけれども、とりあえず無毒性量の考え方ということで、関連する話にさせていただこうと思います。御意見ありますか。催奇形性、繁殖の方で、よろしいですか。

ほかになればこの議題は、もう少し議論をするということで、よろしいかと思います。

引き続いて報告事項、事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局から資料 10 に基づきまして、1 点御報告をさせていただきます。

資料 10「食品安全委員会において既に食品健康影響評価を実施した農薬の適用拡大等に係る取扱いについて（平成 21 年 3 月 19 日食品安全委員会決定）」。

これは平たく言ってしまうと、既にこちらの農薬専門調査会、食品安全委員会なりで審議を終えて厚生労働省に 1 回答申を返した農薬について、2 回目、3 回目という形で適用拡大申請なりインポートトレランス申請が来ることがあるのですけれども、その場合に毒性に関する情報の追加が無い場合には、わざわざ農薬専門調査会でもう一回審議するのは省略いたしましようということです。

具体的には、食品安全委員会の親委員会でまず内容を見て、特に問題がなければ事務局と親委員と相談をして、内容によっては専門調査会の先生にも相談させていただくこととなりますけれども、その上で評価書の改訂を行って、また親委員会の方で、答申を返すという流れを考えております。

こちらはお配りしてある資料の 2 ページ目のところにフローチャートがございまして、こちらを御覧いただきながら流れを見るとわかりやすいかと思います。

まず、食品安全委員会で通知をした後、適用拡大申請等があった場合に、当然ながら食品安全委員会に評価依頼がまいります。依頼がまいりましたら、その段階で委員長が指名する食品安全委員会の委員を中心に、内容の検討を行いまして、安全性が懸念される新たな科学的知見があるかどうかを確認します。知見があれば、その段階で農薬専門調査会に付託をして再審査をする。

もし知見がない場合には、評価書の改訂を行って第何版というところの数字を 1 つ増やしまして、評価書つくって、次週以降の食品安全委員会で検討結果を報告して調査審議をする。

そして、親委員会で認められましたら、意見・情報の募集は省略して、結果を通知するという流れになっております。

3 ページ、既に 1 月 20 日の段階で申請を受けている剤が 5 つございます。表にある剤なのですけれども、これらにつきましては既に適用拡大のための評価依頼が行われているものなのですけれども、食品安全委員会で既に一度評価を終えて、なおかつ農薬専門調査会での再審議というのがまだなされていないものでございます。

これにつきましては、この考え方に則って内容を吟味した上で、もし可能であれば、親委員会のみで答申を返してしまうというふうに考えております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

常々この適用拡大申請で、既に審議が終わって、なおかつ毒性のデータ等に更新がないという場合ですが、我々が審議してきて大変非効率だなと感じていたところでございます。

その意味では親委員会の方でこういうような、温情のある決定をしていただきまして、ありがとうございました。

ほかの委員の先生方で何か問題点等々あれば、御意見を承りたいと思いますが、いずれにしても、これは報告事項で親委員会の方で決定されたことございますから、これにしたがってやるしかないと思います。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、議題 1 の方に移りたいと思います。

まず、農薬クロメプロップの食品健康影響評価についてですけれども、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○ 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 の審議農薬の概要の方も御覧ください。

資料 2 の 3 ページ「審議の経緯」がございます。

この剤は、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されているものでございまして、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。

その後、魚介類に関する残留農薬基準の設定が申請されておまして、2008 年 10 月 7 日付けで厚生労働大臣より追加の意見聴取がなされております。

昨年 11 月 12 日の第 17 回確認評価第二部会において ADI が決定いたしました。

それでは中身の御説明をさせていただきます。7 ページです。

クロメプロップは 6 番のような構造しておりますフェノキシ酸系の除草剤でございます。ホルモン作用を持つ吸収移行型の除草剤でございまして、雑草の中に移行していったホルモン作用を攪乱して枯らしてしまうというものでございます。スルホニルウレア系の除草

剤とは殺草機構が異なるので、スルホニルウレアに抵抗性のついた雑草についても有効であるということでございます。

8 ページ「1. 動物体内運命試験」の方に説明を移らせていただきます。

「(1) 吸収」でございます。

「① 吸収率」でございますが、後ほどの排泄試験から尿中排泄率から計算いたしますと、クロメプロップの吸収率は雌雄でそれぞれ 84% というふうになっております。かなり吸収率がいいということでございます。

「② 血中濃度推移」表 1 を御覧いただきたいのですが、 T_{max} は低用量で 6 時間、高用量で 12 時間でございます。 $T_{1/2}$ は雄の方がやや短いということでございます。トータルで半減期は早いというてよろしいかと思えます。

9 ページ、「(2) 分布」でございます。

この剤は主に血液に分布をしておりまして、特徴といたしましては、投与量が増大しても臓器への分布量がほぼ一定であるということでございます。

ジクロロフェニルの方を標識いたしました標識化合物を使いますと、主に脂肪組織とか骨髓に貯留する傾向が見られまして、塩素が付いていないフェニル環の方を標識した化合物ですと赤血球への貯留が見られたという傾向がございます。

それから、代謝物の同定・定量ということで書かせていただいておりますが、主な代謝物としては、B、C、それから F の抱合体というのが観察されております。

主要な代謝経路は、尿中については、親化合物のアミド結合が加水分解いたしまして、B、C が生成する経路。それから側鎖の参加及び水酸化等により生じた F が各種抱合化を受ける経路が考えられました。

それから、排泄経路でございますけれども、いずれも主要な排泄経路は尿中でございます。尿中への排泄が 8 割程度を占めております。

10 ページの下「2. 植物体内運命試験」でございます。

水耕液をつくりまして、そこに稲の根をひたしまして、植物体内運命試験をやっております。この試験を行いますと時間が経つにつれて植物体の方に放射性残留物が増えていくということで、浸透移行性があるということがわかります。

11 ページ、主な代謝物ですけれども、動物体内運命試験と同様 B、C、D それから C の抱合体といったようなものが検出されております。

初発反応といたしましてはアミド結合の加水分解によって B ができる。それから、酸化を受けて代謝物 C ができてくるということが考えられております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございますが、半減期は 5 日以内。主要分解物は B であるということがわかっております。

12 ページ「(2) 好氣的土壌中運命試験」でございますが、半減期は 7 日以内、主要分解物は B でございます。

土壌吸着試験でございますが、親化合物については、水溶解度が低くて、土壌吸着試験の実施は不可能でした。代謝物 B につきまして、土壌吸着試験を行いますと、有機炭素によって、補正した吸着係数 K_{oc} が 37.1~430 ということで、吸着性は低い、または中程度ということございまして、移行性が中程度から高いと言えるかと思います。

13 ページ「4. 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、ほとんど分解いたしません。

「(2) 水中光分解試験」でございますが、推定半減期は 20.4 日と算出されました。主な分解物は N でございます。

土壌残留試験の結果が表 2 にございまして、圃場試験のところを御覧いただきますと、分解物 B を加えても最大で 4 日であるということ。土壌中で急速に分解していくということがわかるかと思います。

14 ページ、作物残留試験でございます。

表 3 を御覧いただきますとわかるとおり、稲わら、玄米ともに定量限界未満でございます。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございますが、親化合物については、最大推定残留値が 0.002 mg/kg でございまして、代謝物 B につきましては、0.239 mg/kg ということで、代謝物 B の方は、魚介類中の最大推定残留値が大きいということがわかっております。

続いて一般薬理試験の結果が 15 ページ、表 4 にございまして、いずれも薬理活性がとらえられておりません。

16 ページ、急性毒性試験の結果でございますが、親化合物については十分に数字が大きくて、急性毒性が弱いと申し上げてよろしいかと思います。

代謝物 B が親化合物に比べて数字が小さくて毒性が強いのですけれども、この数字にしましても普通物相当でございます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、眼の粘膜に対してわずかな刺激性がございましたが、皮膚に対する刺激性はなく、皮膚感作性も陰性でございました。

続いて亜急性毒性試験でございます。

まずラットの 90 日間亜急性毒性試験の結果が 17 ページにございまして、表 6 を御覧いただきますと、雌雄ともに見られた所見といたしましては、血液系それから肝臓、高用量側で副腎への影響が出ております。

それから、マウスの 90 日間亜急性毒性試験の結果が表 7 にございまして、肝臓、腎臓、血液に影響が見られております。

18 ページ、イヌの 28 日間亜急性毒性試験というのがありますが、1 匹の試験でございますので参考データということにさせていただきます。説明は省略させていただきます。

続いて慢性毒性試験にまいりまして、イヌの 1 年間慢性毒性試験の結果が 19 ページの表

8 にございます。

最初にラットの代謝試験で、雄の方で半減期が短い。雌の方で動物体内の半減期がやや長いという結果が出ましたが、こちらは雌の方がやや毒性が強いのかなという結果が表 8 に出ておりまして、イヌとラットの違いはあるのですが、雄につきましては 200 mg/kg 体重/日 のところで肝比重量の増加。腎尿細管硝子滴沈着という影響があります。

雌につきましては、20 mg/kg 体重/日のところで肝比重量増加というのが認められております。

これについて吉田先生及び西川先生から肝比重量の毒性の考え方について御意見をいただいております。

20 ページ、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。

結果が表 9 にございまして、肝臓、腎臓、血液に影響が出ております。

雄の約 500 ppm のところで、雄の慢性腎症減少という影響が書いてあるのですが、これは毒性に入っているのですが、後ほど御意見をいただければと思います。

(3)マウスを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。

結果が表 10 にございまして、非腫瘍病変といたしまして、主に腎臓に影響が出ております。

腫瘍性病変といたしましては、表 11 にございますとおり、肝臓の血管内皮腫が最高用量で上昇しております。

「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず、2 世代繁殖試験の結果、22 ページの表 12 にございますとおり、肝臓、腎臓、脾臓等に影響が出ておりまして、児動物については最高用量で新生児数の減少。

親動物の雌の 750 ppm のところを御覧いただきますと、妊娠期間延長という所見が出ておりますので、繁殖能に対しては NOAEL は 75 ppm であろうということで書かせていただいております。

発生毒性試験にまいりまして(2)番ラットでございますが、まず母動物については、体重増加抑制等の影響が出ておりまして、胎児につきましては、高用量側で胎児体重が低くなったという影響が出ております。催奇形性はございませんでした。

23 ページ、ウサギを用いた発生毒性試験でございます。

まず、母動物では、対照群それから投与群を含めまして、トータルで 10 匹が死亡しているということで、死因はいずれも検体の毒性によるものではないというふうここに書いております。対照群で死んでいるので、検体のせいではないですね。

胎児につきましては、高用量側で胎児体重が減少しております。ごく少数に異常例、二分脊椎、無頭蓋症が認められましたが、単発的であって、対照群でも見られているということから、検体投与の影響と考えませんでした。

催奇形性は認められなかったとしております。

遺伝毒性試験にまいりまして、表 13 を御覧いただきますと、CHL 細胞での染色体異常試

験において、代謝活性化系非存在下の高濃度処理で数的異常がわずかで増加いたしました。しかしながら、代謝活性化系では陰性であること。それから限界用量を超えるまで行われたマウスの小核試験において陰性であるということを総合的に考えますと、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたとしていただいております。

代謝物の遺伝毒性でございますが、表 14 に書かせていただいております。

細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性でしたが、DNA 修復試験、それから CHL を用いた染色体異常試験では陽性でした。代謝物 B は、ラットでの主要代謝物でもあって、原体を用いた *in vitro* の小核試験でも陰性であったということを考えると、代謝物 B は生体で問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

また、適用作物で「定量限界未満であったということを考慮すると」と書いてありますが、これは暴露の問題なので、ここに置くのは問題かなと思います。後で御意見をいただければと思います。

以上全体を踏まえまして、26 ページ、「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。

26 ページ中ほどを御覧いただきますと、クロメプロップと代謝物 B を用いた作物残留試験では定量限界未満であったんですが、魚介類では代謝物 B が非常に多く残留すると推定されるということ。

毒性試験の結果、血液、肝臓、腎臓に影響が認められたということ。

それから、一部腫瘍性病変が出ていますが、遺伝毒性が陰性であるということから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられたとしております。

以上を踏まえまして、農産物中の暴露評価対照物質を親化合物のみ。それから魚介類中の暴露評価対象物質をクロメプロップ及び代謝物 B と設定いただきました。

ADI 設定根拠とする NOAEL ですが、最小値はラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.43 mg/kg 体重/日でしたが、LOAEL がこの試験については 4.22 mg/kg 体重/日であるということ。それから、雄の親動物ですので、一般毒性と同じに考えて比較していいだろうということで、ラットの 2 年間慢性毒性試験で 0.62 mg/kg 体重/日という NOAEL が取れておりますので、こちらをラットの NOAEL としてよろしいだろうということで、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.0062 mg/kg 体重/日を ADI ということで決めていただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。若干議論しなくてはならない点が残っているようでございます。

最初のところで、暴露評価対象物質との関連になるかと思いますが、一般の植物の作物の方は親化合物だけ、水産の関係では、暴露評価対象物質に代謝物 B を加えるという話ですが、この辺のところ上路専門委員、何か解説等があればお願いいたします。

○ 上路専門委員

確かに親化合物だけでいくと、水産の方が残留基準値は非常に高いわけです。そうすると、そうなのかなと思いつつも、今までこういう事例があったかなと思っているのですが、いかがでしょうか。推定残留値が大分違うので、だからこういう対象物を別にした方がいいのかなという気もいたします。

○ 都築課長補佐

1点、代謝物Bの方が親よりも若干毒性が強いということもあります。

○ 鈴木座長

これは比較的まれなものになると思いますが、この形でいく方がいいですね。

○ 上路専門委員

そういうふうにした方がいいかなと思います。

もう一つ、24ページの遺伝毒性のところの、先ほど都築課長補佐の方から説明がありましたけれども、24ページの真ん中のところで作物残留試験、これは入れる必要はないと思います。

○ 鈴木座長

ないですね。林専門委員、遺伝毒性の部分なのですが、理由としては、残留レベルの話はここでは入れない方がよいと思っているのですが、いかがいたしましょうか。

○ 林専門委員

残留レベルの話を入れなくても十分通じると思います。ただし、今回はこれでいいと思うのですが、こういう量的な話というのが、こういう評価の中にも出てくるとするのは、個人的には歓迎しているのですが、今回のものについては、ほかで十分説明がつくと思いますので、結構だと思います。

○ 鈴木座長

その辺のところは、ケースバイケースで考えることにして、今回は省いてもよろしいということで、一致できたと思います。

そうしますと、毒性の話のところでは幾つか議論しないといけないと思います。

まず、19ページのイヌの1年慢性毒性のところの関連です。肝臓の比重量の増加が、表8に雄の200 mg/kg 体重/日、雌の20 mg/kg 体重/日が出てきていますが、専門委員の間で意見が割れているようでございます。吉田先生と西川先生から御意見をいただきたいと思っています。

○ 吉田専門委員

私は、雄の200 mg/kg 体重/日につきましては、前のページにあります参考データでも1例ですが、250 mg/kg 体重/日で、肝機能検査の結果が上がっているということもあるので、この200 mg/kg 体重/日の肝比重量増加は、あえて削除する必要はないのかなと思ったのですが、その10分の1の20 mg/kg 体重/日の肝比重量増加につきましては、今までの考え方として重量増加だけで肝機能検査の動きもなく、組織学的変化の動きもないので削除して

もいいのかないと思ひまして、雌の 20 mg/kg 体重/日につきましては、毒性としなくてもいいのではないかと申し上げました。

以上です。

○ 鈴木座長

西川専門委員、いかがですか。

○ 西川専門委員

どちらでもいいのですけれども、この農薬が、毒性の標的臓器として肝臓にあるということ。

比重量の増加そのものの割合も決して低くないということ。用量相関性があるかないか。恐らくこれはありそうな感じですね。

それから、イヌの試験であるので、生化学的データが統計学的に有意であるかないかというのは、元のデータを見ないとわからないのですが、ひょっとして何匹かで、血液生化学上がっているかもしれないということを考えますと、総合的にこれは毒性と取ってもいいのかなと思っただけですけれども、どちらでも結構です。

○ 鈴木座長

比重量の増加が、このクロメプロップを投与したことに起因しているというのは、これは疑いもない事実だと思いますけれども、20 mg/kg 体重/日のところで見られた影響が毒性影響と断じた方がよいのかどうかというところだけがポイントだと思います。

既に議論は尽きていると思いますが、今までのところでもなかなかこの問題がサイエンスの話で割り切れない部分が含まれておりまして、ポリシーの問題として、絶対重量と比重量のところがともに動いた場合、実際はそのほかに機能的なマーカーであるとか、組織学的なマーカーであるとかいうものがともに動いていれば、基本的には毒性と取るということで、そうした機能的なマーカーや組織学的なマーカーがない場合というのはなかなか難しい話になるかと思ひます。

この委員会ではとりあえず実重量と比重量がともに動いている場合には毒性と取りましようという申し合わせできていると思ひます。

いずれこの変化が適応なのか、それとも毒性なのかというところでは、徐々にサイエンスの方の光で切ることができるようになるのではないかと思ひておりますが、その原則を当てはめると、20 mg/kg 体重/日のところは吉田先生が言われているような話のところで、毒性とはとらなくてもいいのではないかと思ひますが、西川専門委員、いかがいたしましよう。

○ 西川専門委員

勿論異論はないのですけれども、体重減少がないのに、肝比重量が増えているということは、絶対重量が増えている。あるいは増えている傾向があるということです。評価のやり方によって、これはどちらかと取らないという判断であれば、それはそれでいいと思ひます。

○ 鈴木座長

とりあえずは従来のこの専門調査会の申し合わせといいたいでしょうか、それにしたがって判断させていただこうかと思います。それでよろしいというふうに聞こえました。20 mg/kg 体重/日の雌の肝臓比重量の増加については毒性とは取らないという形にしたいと思います。

20 ページ、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験ラットの件ですが、第 3 パラグラフのところは、消したということで問題ないと思います。

○ 吉田専門委員

これは 3 ppm だけで、これは 500 ppm は含まれないと勘違いをしております、申し訳ありません。これは 500 ppm までが増えているということで残さざるを得ないのですが、これをよく F344 の老齢ラットで全部骨化しているような所見なので、毒性学的に有意というのがまだ明らかではないので、この私のコメントを撤回したいと思います。

○ 鈴木座長

残るわけですね。この変化の意義は不明であったという形でとどめるということですか。

○ 吉田専門委員

かつ、表 9 の 500 ppm の雌にあります胸骨の骨硬化症につきましても、こちらに入れるということになると思います。

○ 鈴木座長

ここからは消すというわけですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。柳井先生、いいですか。

○ 柳井専門委員

結構だと思います。

○ 鈴木座長

表 9 のところで慢性腎症の頻度が減ったという話なのですが、これは取ってよろしいですね。

○ 柳井専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

そうしますと、繁殖まで飛ぶのでしょうか。生殖発生毒性のところ、特に議論しなくてもいいと思いますが、23 ページのウサギの試験で、強制経口投与したところ、対照群を含めて、動物がたくさん死んでいるという話なのですが、これはとりあえず成立している。比較はできるということですね。

○ 納屋専門委員

最初に審議された部会で十分、御吟味なさったのだと思います。対照群を含めて、死亡動物が出ております。特にニュージーランドホワイトウサギというのは、とても神経質です。日本白色種ウサギと比べますと、かなり神経質なものでして、ちょっとしたケアを間違えると死亡してしまうということも起こり得ます。そういう敏感な系統をお使いだったためにこういう結果が出たのかなと拝見しております。

ただ、実験としては成立していると部会としては御判断なさったので、その御判断は適切だと考えております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。私が気が付いたのは、データ関係についてはこのくらいのところですが、何かほかに議論しておくべきことがございましたら、どうぞ。

○ 小泉委員

元に戻りますが、先ほどの毒性のところなのですが、1年間のイヌの慢性毒性試験ですが、私は20 ppmが毒性ととられた方がいいと思います。

といいますのは、この所見を見ていますと、性差がありますし、雌の方に200 ppmで、雄に見られないようないろんな症状がたくさん出ているわけです。雌にはかなりそういった影響の強い農薬ではないかと思いますので、20 mg/kg オーダーではそういった肝比重量増加も一つの所見であるとみなした方がいいと私は思います。

○ 鈴木座長

今の小泉委員の方から19ページ、イヌの1年間慢性毒性試験に関して、雌の扱いについて、先ほど事務局からも説明がありましたけれども、雄と雌で若干、代謝の方でも性差があるようで、その意味で雌の側の方に影響が強く出てきても、ある意味で不思議ではないと思います。

今の話は、200 mg/kg 体重/日のところで、単純に雄と比較すると影響が強いという話なのですが、20 mg/kg 体重/日のところでは、確かに、肝比重量の増加で比較すると、雌の方では有意差が出るという形になっていますが、200 ppmのところで見られているような影響が認められているわけではないので、20 mg/kg 体重/日のところでの影響はとりあえず悪影響とは考えないというのが、先ほどの議論だったと思います。これについてどなたか御意見があればと思います。

○ 吉田専門委員

雌の所見を見ていまして、欄外を拝見しますと、例えば、皮下組織の黄色化、恐らくこれに関連して皮下のマクロファージの色素沈着等というのがあると思いますが、1例の所見というのがここに4つ出ていて、これを入れられたという部会の審議がどういう経緯なのかなと思うのが私の疑問で1点。

イヌにつきましては、ある意味では検査前から同じ動物を使いまして、血液生化学的検査をするので、ある意味ではヒトに近いような臨床検査ができるという非常にメリットがございます。

それにおきまして、1年ですから、おそらく3か月ごとにとっていますから、4回くらいは取っていて、前置を入れると5回取っている値で、何ら肝機能の動きがないということになりますと、恐らく何もなかったのかなというのが私の印象です。

前者については部会の御審議について、何かあったらお聞きしたいと思います。

○ 鈴木座長

事務局、何が記憶ありますか。

○ 都築課長補佐

表8を御覧いただきますと、雌の方が確かに所見はたくさん出ていて、これについては実は同一個体に対する所見が、一番上の体重減少、それから中ほどの皮下織黄色化、それから肝うっ血云々、下の方の皮下組織マクロファージ内色素沈着、これが同一個体で見られた影響だったということで、これを同じ個体で一連のものが出たということがわかると、この表の見え方が違うだろうということで、あえて欄外の注書きを入れさせていただいたという経緯がございます。

○ 吉田専門委員

1個体だけ、いわゆる黄疸様の所見が出ているのですけれども、それが投与に関連していないならば、ある意味では、ここから所見というものが減ってしまうのかな。ほかの3個体にはその、その兆しみたいなものがあったのかどうか。もしなければ、ある意味では1例ということで固めて書くことによって、確かにこの表だけを見ると、雌の方の所見が書き連ねてありますので、1例のことで、3分の2ぐらいを使っているということになるのでしょうか。

○ 鈴木座長

平たくどの動物もみんなこのような変化を起こしたということではなくて、恐らくは感受性の高い動物がいて、これが非常に強く反応したと考えるのが普通なのかなと思います。

ALTとか、その辺のところ、2例で著しく増加しているのが見られているようなところからすると、肝障害を起こす部分というのはあって、その中に激しく反応したのが1例いたという意味だと思います。ですから、幅が大分あるのでしょうか。

○ 柳井専門委員

これは私が担当した剤なのですが、審議の前のたたき台のところの記録を見ますと、副腎過形成とか、肝臓のうっ血、肝細胞変性なのは一例ということでクエスチョンということとは指摘していたのですが、その中で議論が行われまして、先ほど事務局がおっしゃったように、1例であっても捨てがたい、肝臓に変化が出てくるような所見なので、とりあえず判断材料として残しておくべきではないかという結論となりまして、そういう意味で肝比重量増加についても議論があったかもしれませんが、私の方では記憶がないのです。

その辺は原因がよくわからない段階なので、関係あるような所見としては、必要だと判断して残すことになりました。

○ 鈴木座長

データ上、完璧に決着がつくわけではないと感じておりまして、先ほど西川専門委員が言われたように、肝臓がこの剤はターゲットだよということもあって、ここで肝比重量増加という形で反応する部分はこの剤に起因した変化であるということは間違いのないところである。

ただ、この状態が中毒の所見なのかどうなのかというところが問題であるが、今の 200 mg/kg 体重/日の雌の 1 例によって、かなり引きずられている部分というのもあるので、実際のデータとして、肝酵素関係の問題とか、組織学的な変化とか、そういったようなものの影響がないというのははっきりしているので、20 mg/kg 体重/日については、従来の判定基準からすると、悪影響と考えなくてもよいという結論になるかと思いますが、それではよろしゅうございましょうか。

○ 小泉委員

1 例の問題はどうでもいいのですが、肝障害と言われている ALT、トータルビリルビンですね。そういったものが 2 例に出ているということの方が評価としては重要ではないかと思います。したがって、200 mg/kg 体重/日では明らかに肝障害が強い。特に雌において 50%、4 匹に見られるということで、そういうことを考えると、20 mg/kg 体重/日というのはどのレベルかは知りませんが、投与によって何らかの影響を受けている。何らかの障害がもたらされていると判断する方が私はいいと思います。

○ 鈴木座長

その点については全く異議がなくて、200 mg/kg 体重/日の雌については、先ほど 1 匹だけの変化だという話もあったのだけれども、議論の中で、やはり肝障害があるのではないかとこのところに落ち着いたということですから、それは全く御指摘のとおりです。問題は 20 mg/kg 体重/日のところで、機能性のマーカーとか形態のマーカーが全然動いていないのに肝比重量のみが増加して、肝絶対重量も変化していないというところでは、毒性影響と取らなくてもいいのではないかというのが、それがこの専門調査会の意見かと思えます。御了承いただけるでしょうか。

○ 小泉委員

専門調査会の意見として了承します。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

食品健康影響評価のところが少しややこしいと思います。28 ページの表を御覧になっていただきたいと思います。2 世代繁殖試験と 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験のラットについての問題で、2 世代繁殖試験雄の親動物で 0.43 mg/kg 体重/日というのが NOAEL になっている。これが一番低い値になっています。ただし、雄の動物というのは、交配をして、雌をはらませるという話だけでして、後のところの処置というのは、一般毒性と全く変わりません。投与期間も一般毒性の 2 年間というところと比べると、どちらかというと短い。

さらに LOAEL のところが、4.22 mg/kg 体重/日であるというところから勘案すると、より長期の慢性毒性／発がん性試験の雄では 0.62 mg/kg 体重/日が NOAEL、LOAEL は 3.22 mg/kg 体重/日という話なので、こちらを使う方法が真の NOAEL に近いのではないかとということで、この 0.62 mg/kg 体重/日というのが ADI 決定の根拠として提案されております。この点について御議論いただきたいと思います。

○ 小澤専門委員

何度もこういうケースに関しては、審議をしてきたと思います。それをここでも適用すればいいということだと思います。特に 2 世代繁殖試験の雄のデータということなので、まさに今、鈴木座長からの御説明とおり私もそのように思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 廣瀬委員

今の 2 世代繁殖試験ですけれども、表 15 を見てみると、P の雄は 0.43 で、これは長期の試験で代用できるにしても、P の雌は 0.53 で、2 年間の慢性毒性／発がん性試験の 0.62 よりも低くなっているのですけれども、この値はどういうふうに考えるかということについて、少し議論が必要かもしれません。

○ 鈴木座長

確かに雌の場合は生殖叢を含むという話になっているのですけれども、これもやはりドーズ設定の話のところの問題が鍵かなと思います。今の P の雌 0.53 mg/kg 体重/日が NOAEL で、LOAEL が 5.43 mg/kg 体重/日という形になっています。雌の方で見ますと、2 年間の慢性毒性／発がん性試験の方では、0.86 mg/kg 体重/日と 4.53 mg/kg 体重/日というところ、もう一つは、21 ページと 22 ページのところのデータを見ていただきますと、主な毒性の兆候というのは、ほとんど一般毒性と変わらないところに来ております。750 ppm では若干妊娠期間の延長といったような話があるのですが、LOAEL の根拠になった 75 ppm ではそういったようなことはなくて、ほとんどが一般毒性のときと同じような指標という話になると思います。

その意味で雄のときの話を準用しても、そう大きな問題はないかと思いますが、納屋専門委員、何か御追加ありますか。

○ 納屋専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

もうちょっといろいろ考えて、またコメントがあればと思います。まだ考える時間がないのでまとめていません。

○ 鈴木座長

とりあえず 0.62 mg/kg 体重/日というものをういて ADI を設定してよろしいですね。

○ 廣瀬委員

とりあえず、お願いします。

○ 鈴木座長

何かあれば、またという話にはなりますが、一応を同意いただきましたので、0.62 mg/kg 体重/日、2 年のラットの慢性毒性／発がん性試験の NOAEL を元にしまして、ADI は 0.0062 mg/kg 体重/日、安全係数 100 という形で、親委員会の方へ報告したいと思います。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。

○ 都築課長補佐

ここで休憩を入れていただけますか。

○ 鈴木座長

いろいろな都合がございますので、ここでちょっと休みを入れていきたいと思います。

○ 都築課長補佐

10 分から始めましょうか。

(休 憩)

○ 鈴木座長

それでは、始めてください。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 3 に基づきまして、フルシラゾールの説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

資料 3 の 4 ページを開いていただけますでしょうか。フルシラゾールの審議の経緯がこちらに書いてありまして、この剤はいわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されているものでございまして、かんきつへのインポートトレランス申請に係る意見聴取と併せまして、2007 年 8 月 6 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。その後、更にトウガラシへのインポートトレランス申請がなされています。第 21 回確認評価第一部会において ADI が決定いたしました。

6 ページを開いていただけますでしょうか。この剤は要約のところに書いてあるとおり、1 人の専門委員の強い要望によって、発がん性があるので安全係数を 400 か 500 にする案も添えて幹事会で検討して、後ほど検討の結果を教えてほしいと言われておりまして、このような書き方になっております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7 ページを御覧ください。フルシラゾールは 6 番にあるような構造をしておりまして、真ん中辺りにケイ素があるトリアゾール

系の殺菌剤でございます。

作用機構は他のトリアゾール系の殺菌剤と同様にエルゴステロールの生合成阻害でございます。日本では農薬として登録されておりませんで、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。

8 ページを御覧ください。ラットを用いた動物体内運命試験フェニル環を標識した化合物とトリアゾール環を標識した化合物を用いて行っておりまして、まず①のフェニル環を標識したものでございます。

こちらは組織にはほとんど残留いたしませんで、主要な代謝物は D、F、E といったようなものでございます。消失半減期は 34 時間、主要な排泄経路は糞中でございます。糞中排泄の割合に性差が若干あるということで、雄の方がより糞の方から出るということでございます。

9 ページにまいりまして、トリアゾールの標識化合物での代謝でございます。こちらは尿中で主に排泄されるということがわかっておりまして、主要代謝物は G でございます。代謝の経路なんですけれども、この 9 ページの中ほどに書かせていただいております。主要代謝経路はケイ素とメチレン炭素結合部の開裂及びその後の水酸化によって D、F、G が生成するというところでございます。

「(2) ヤギ」の試験が行われておりますが、代謝物はラットと同じでございまして、腎、肝から代謝物が検出されております。乳汁移行性は低いという結果が出ております。

11 ページにまいりまして「(3) ニワトリ」。こちらでも代謝の経路といたしましては、ラットと同様でございまして、ケイ素－メチレン炭素結合部の開裂、その後 D、F、G が生成するという経路でございます。御覧いただきますと 12 ページの表 2 にございますとおり、卵に若干移行しているということがわかりますが、排泄物中に 8 割程度出ているということがわかります。

「2. 植物体内運命試験」でございます。小麦、バナナ、テンサイ、ブドウ、リンゴ、落花生と非常にたくさんの作物をやっております、結果をまとめて 15 ページに書いております。

以上の結果から、フルシラゾールの植物体内における主要代謝経路は、小麦、リンゴ、ブドウ、テンサイでは質的に同じであることが示された。すなわちケイ素－メチレン炭素結合の開裂によって D が生成して、その後、水酸化とか縮合することによって I、H、E が生成されるということでございます。

トリアゾール環を有する有機物、トリアゾールアラニン。ここでは J と書かせていただいておりますが、例えば小麦の種子、穀粒などですとこの J が多く検出されるという、これはいつもトリアゾール系の化合物はそうなんですけれども、トリアゾールアラニンが穀粒中に多く残留します。この剤についてもそうだとことが確認されました。

「(7) 輪作作物」でございます。温室内と圃場で行われております。いずれも土壌中の主要代謝物は親化合物と D でございまして、御覧いただきますと 16 ページの表 4、表 5 辺

りにあるんですけれども、いずれも植物体から検出されるというような結果が出ております。

17 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。推定半減期は 427 日と非常に分解が遅いということがわかります。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」で、18 ページにまいりまして、推定半減期は 244～945 日ということで、非常に分解が遅いということがわかります。

「(3) 土壌表面光分解試験」。半減期が 97 日と算出されました。

「(4) 土壌吸着試験」でございます。結果といたしましては、吸着が強く、移行性が低いということが考えられます。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」。いずれの pH でも加水分解いたしません。

19 ページにまいりまして「(2) 水中光分解試験」でございます。人工的な太陽光を照射いたしますと、推定半減期は 60～80 日なんです、自然太陽光では分解しませんでした。

(3) は、水と底質を人工的に作りまして、その中でどういう挙動を示すのかということでございます。系全体での推定半減期は 100 日以上でしたが、水の中からは急速になくなっていて、推定半減期 1 日以内。土壌に強く吸着されているんだろうという結果でございます。

「5. 土壌残留試験」でございます。非常に幅のある結果が出ておりまして、表 6 を御覧いただきますと、一番短くて推定半減期 26 日、長いところでは 755 日という結果になっております。

20 ページ「6. 作物残留試験」でございます。最大残留値は散布 1 日後に収穫したトウガラシの葉っぱで、7.01 mg/kg でした。

「7. 畜産動物残留試験」。

「(1) 乳牛」でございます。蓄積性は認められませんでした。フルシラゾールは親化合物は肝臓に、代謝物 D は腎臓に分布するという傾向が見られました。

「(2) 産卵鶏」の試験でございます。御覧いただきますと 21 ページにまいりまして、親化合物、代謝物の残留放射能濃度は、黄身、脂肪で高かったという結果が出ております。

続いて毒性にまいりまして、21 ページの「9. 急性毒性試験」でございます。表 9 を御覧いただきますと、経口の試験でウサギでやや低い LD₅₀ 値が出ておりますが、普通物相当でございます。

22 ページにまいりまして、刺激性等でございます。眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対して軽微な刺激性がございました。皮膚感作性は陰性です。

「11. 亜急性毒性試験」でございますが、肝臓と膀胱にそれぞれ所見が出ております。

(1) 2 週間ですけれども、非常に高用量で投与しておりまして、短期間ですが膀胱移行上皮の過形成、肝細胞の空胞化が観察されております。回復期間を設けますと、これらの

病変の程度が軽減するということです。

(2) 90 日の試験でございます。同様に肝臓と膀胱に影響が出ております。

23 ページにまいりまして、(3) も肝臓と膀胱に影響が出ております。

(4) マウスの 90 日の試験でございます。こちらも肝臓と膀胱に影響が出ております。

24 ページの表 12 のとおりでございます。高用量側では血液への影響も出ております。

マウスの 90 日の試験は、より高用量にした試験でございます。高用量では切迫と殺もしております。低い用量で肝臓、膀胱に影響が出ております。

(6) 90 日のイヌの試験でございます。肝臓と膀胱とイヌの胃の幽門性粘膜リンパ濾胞過形成等の影響が出ております。

(7) イヌの経皮毒性試験でございます。この剤は皮膚の刺激性がございますので、塗布した部分では皮膚の過形成とかがあるんですが、一般毒性はございませんでした。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」にまいります。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果が 26 ページの表 1 にございまして、御覧いただきますと、肝臓、胃に影響が出ております。

「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ①」でございます。肝臓と腎臓に影響が出ております。水腎症について、吉田先生から御意見が出ております。後ほど御意見をいただければと思います。

②の試験が行われておりまして、先ほどより用量を上げて試験が行われておりまして、こちらは肝臓、膀胱に影響が出ております。用量を上げたために NOAEL がとれておりません。

表 18 にございまして、最高用量で腫瘍性病変が出ております。膀胱と精巣間細胞でございます。

「(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ①」でございます。肝臓と腎臓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。

(5) は、マウスの試験でより用量を上げた試験でございます。肝、腎、膀胱に影響が出ております。こちらは表 20 が 28 ページと 29 ページにまたがっておりますので、御容赦ください。いずれも肝、腎、膀胱に影響が出ているということでございます。

腫瘍性病変といたしましては、29 ページの表 21 にあるとおりでございます。雌の肝臓に影響が出ております。

「13. 生殖発生毒性試験」にまいります。

「(1) 1 世代繁殖試験 (ラット)」。匹数が少ないということで参考データとさせていただきます。

「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①」。親動物には体重増加抑制、児動物には死産児数の増加、4 日生存率の減少というような影響が出ております。

30 ページ「(3) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②」でございます。最高用量が先ほどと同様に 250 ppm で、こちらは親動物で分娩中死亡、妊娠期間の延長等が見られております。児

動物につきましては同腹児数の減少、死産児数の増加等の影響が出ておりまして、繁殖能についての NOAEL は 50 ppm と考えられました。

発生毒性試験がラットで 4 回行われているんですが、いずれも高用量側で胎児に骨格変異、腎臓に奇形、生存率の低下などが見られるということがおおむね共通して見られています。

32 ページの (8) のウサギの発生毒性試験。こちらでも強制経口投与ですとか混餌投与などで 4 つの試験が行われております。こちらは流産ですとか初期吸収胚が見られるということで、例えば 33 ページの (9) の②です。こちらは最高用量では一腹しか胎児がとれなかったというようなことで、若干胎児への影響が強くなる剤なのかなということは伺えるかと思います。

34 ページの④の試験についても、生まれた子どもには影響がなかったんですけども、胎児については流産と吸収胚が見られたということで、30 mg/kg 体重/日投与群では評価不能ということになっております。これは文中に 15 ppm 投与群と書いてあるんですが、15 mg/kg 体重/日です。申し訳ございません。

「14. 遺伝毒性試験」でございます。表 23 を御覧いただきますと、すべての試験において陰性でございまして、フルシラゾールに遺伝毒性はないと考えられました。

「15. その他の試験」でございます。

まず「(1) 雄の精巣間細胞腫の発生メカニズムの試験」ということで、経口投与して血中のホルモンの影響を見ておりますが、テストステロン、エストラジオールの濃度が減少したということがわかっております。

ラットの精巣肝細胞をとりまして、*in vitro* でフルシラゾールを加えて培養を行ったんですが、テストステロンとアンドロステンジオンの濃度が減少したということが観察されました。

以上を踏まえまして、37 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

フルシラゾールによる影響は中ほどに書いてあるんですが、主に肝臓及び膀胱に認められました。遺伝毒性はないと。発がん性試験においてラットの膀胱移行上皮乳頭腫及びがん、精巣間細胞腫、マウスで肝細胞腺腫及びがんの増加が認められました。これらの臓器における主要な発生機序は不明でしたが、遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たって閾値を設定することは可能と考えられました。

ラットの 2 世代繁殖試験、ラットの発生毒性試験で妊娠期間延長ですとか一部の試験で口蓋裂、腎乳頭の欠損が認められましたが、いずれも閾値を設定することが可能であると考えられました。

以上を踏まえまして、農産物中の暴露評価対象化合物を親化合物のフルシラゾールのみと設定をいたしまして、ADI の選定根拠とする試験でございますけれども、表の 24 を御覧いただきますと、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できていないんですけれども、この試験の LOAEL が 41 ページを御覧いただきますと、雄につい

ては、LOAEL は 4.3 mg/kg 体重/日でございます。より長期の 1 年間の慢性毒性試験においては亜急性毒性試験の最小毒性量より低い無毒性量、0.14 mg/kg 体重/日 が得られているということで、イヌの NOAEL としてはこの 0.14 mg/kg 体重/日を採用していいんだろうと考えました。

以上を踏まえまして、まずは案 1 でございます。安全係数 100 で除しました 0.0014 mg/kg 体重/日 を ADI の候補ということで書かせていただきました。

一方、案 2 の方は、高用量側でがんが出ているので、イヌの NOAEL の 0.14 mg/kg 体重/日に安全係数、400 または 500 を考慮いたしまして、NOAEL を 0.0035 または 0.00028 mg/kg 体重/日とすべしという意見が出されております。これについて、吉田先生、西川先生からそれぞれ御意見をいただいております、。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。最後のところが議論をどうしてもしなくてはならないところになると思います。全体として代謝のところは動物、植物はほぼ共通していまして、ケイ素－メチレン炭素結合における開裂及び開裂によって B が生成され、その後、水酸化その他の反応を受けたという話になっているようでございます。

毒性の方もそれを反映しておりまして、一般的な毒性のところではターゲットが非常にどの種を見ても共通している。肝臓、腎臓、膀胱といったようなところに影響が出てくるようですという話になっていると思います。

ただ、土壌残留とかその辺のところは非常に長いという特色があるようでございます。今、非常に大ざっぱにくくってしまうとそういうことだったんですけども、毒性の方の話に行く前に上路先生、残留の件とかいったところで特に何かございますか。

○ 上路専門委員

指摘したところは直していただいていますから結構です。土壌残留の長いというのは、親化合物が残っていますから仕方がないのかなと思います。それが評価に反映することはないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると毒性のところは基本的には、37 ページの食品健康影響評価の中ほどのところに書いてある部分で、ターゲットは肝臓、膀胱というところ。遺伝毒性はないけれども、発がん試験でラットでは膀胱移行上皮乳頭腫及びがん、精巣間細胞腫、マウスで肝細胞腺腫及びがん、機序はわからないけれども、遺伝毒性はないと。したがって閾値が設定できます。

また、もう一つの問題として、これは繁殖関係の試験が非常にたくさんやってあるわけですけども、そこでも幾つかの影響が見られています。例えば妊娠期間の延長であるとか、あるいはラットの発生毒性試験のところで口蓋裂あるいは腎盂等の欠損と、水腎に似たような変化なんですけど、それらが出てくるんだけど、試験をつないで見ると必ずし

も全部に出てくるわけでもないし、また用量的に見た場合に明らかに閾値があるという話のところに尽きるかと思うんですが、若干議論をしなくてはいけないと思います。

がんの方の関係のところでは、病理の先生方あるいは変異原の林先生含めて、御意見をいただけるでしょうか。これは最終的にはこの閾値があるということをベースにして考えると、安全係数は 100 でいいのではないかという話に落ち着く話になるんだと思うんですけれども、どなたから行きましょうか。

○ 西川専門委員

この件では、ラット、マウス、イヌに共通して膀胱に過形成病変が出ております。したがって、ラット特異的とかマウス特異的というようなものではなくて、人に当てはまる可能性が十分あると思います。それを重篤と考えて、安全係数を高めに設定するという考えは成り立つと思います。

ただ、安全係数を適用する無毒性量については、発がんに関連するパラメーターである膀胱の過形成に対して適用すべきであって、したがって計算しますと、38～39 ページにかけてコメントをしましたように、発がんに対して高い安全係数を適用しても、一般毒性に対する ADI よりも大きな値になるわけですから、そういう意味で一般毒性に対する無毒性量から ADI を決めてもいい。要するに結論的に案 1 でいいのかなという考え方です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

確かに今、西川先生のお話を伺って、そういう考え方もあるのかなと思ったんですが、今回残念なのは、精巣間細胞腫に関するメカニズム試験をしているんですけれども、膀胱についてはもう少し別の試験をしてほしかったというのが私の希望です。これだけ各動物種に出ておりますので。かつ不思議なことに、排泄経路といたしましては、どちらかというと雄の方に出ているのですけれども、排泄経路は糞中が多いということなので、これが尿中だったら尿に何か移行してと思うんですが、そういうこともないので、もう少しメカニズムについて精査してほしかったと思うのが 1 点です。

○ 鈴木座長

国内で登録をとるということになれば、やはり尿中の排泄経路がメインでないとしても、尿中の代謝化合物は何なのだとか、そういったところから発がんに関わるメカニズムとかも要求しないと問題だとは思いますが、この剤はインポートトランスということでもあるし、その意味で大きくくり見たときに閾値がある反応であるよというのと、それから仮にがんの問題で西川先生が説明されたような話を適用したとしても、通常の一般毒性から考えられる NOAEL よりは高いところに行ってしまうようですから、基本的にはクリアーできるのかなとは思っているんです。

林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

この剤に関しては遺伝毒性は、試験された限りですべて陰性であったということはあるんですけども、がん原性がある場合の SF が 100 でいいのかどうかは、昔かここでも議論がなされてきたところだと思うんです。

今回このものについて、すぐに閾値を変えるようなものなのかはちょっと疑問がありますし、たまたま今日の一番最初の議題で ADI の設定の根拠をもう少し議論しようという話が出ておりますので、その中でこの辺も含めた議論はなされてもいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

とりあえずはこの形で決めてよろしいですか。繁殖に関する話に移ってもよいかなと思うんですが、納屋先生。

○ 納屋専門委員

繁殖試験に関しましても、毒性所見が出ているので、それが再現性のある変化であるのかどうかということや、用量相関性を確認するということで、その後、複数の試験が追加して行われております。その結果、見られた影響は高用量に限った変化であるということと、閾値があって、ある絶対量以下では起こっていないということが複数の試験が確認されております。そういうことから ADI を設定する閾値がある変化であると判断して、ADI を決定することに支障はないと判断いたしております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほぼ議論は尽きたようでございますが、提案の案 1 の方で ADI を定めてよいと意見が一致していると思うんですが、よろしゅうございましょうか。

そうしますと、イヌの 1 年間混餌投与による慢性毒性試験の NOAEL の 0.14 mg/kg 体重/日を用いて安全係数を 100 として、0.0014 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会の方の送らせていただこうと思います。どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

続いてメチオカルブの御説明をさせていただきたいと思います。資料 4 と併せて資料 1 を御覧いただければと思います。

資料 4 の 4 ページを開いていただけますでしょうか。こちらに審議の経緯がございます。メチオカルブもいわゆるポジティブリスト制度導入に伴って暫定基準値が設定されている剤でございます、2007 年 2 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 26 回総合評価第一部会において ADI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7 ページを御覧いただきますと、6 番に構造がございまして、メチオカルブはこのような構造を持っております。カーバメート系の殺虫剤でございます。カタツムリ、ナメクジ等に殺虫活性を示すということでございます。日本では農薬として登録されておられません。

8 ページにまいりまして「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」ということで、まず動物体内

運命試験から、ラット、乳牛、ニワトリで試験が行われております。

「(1) ラット」の結果でございます。フェニル環を標識いたしましたメチオカルブを用いて試験が行われているんですが、用量を変えましても、いずれも尿中排泄がメインでございまして、比較的短期間に排泄がされていることがわかります。代謝はカルバマート部位の加水分解によるということがわかっておりまして、主な代謝物はB、メチルチオ基の酸化によるDが生成するという経路ということでございます。いずれの投与群においても性差は認められませんでした。

「(2) 乳牛」の試験でございます。こちらは尿中排泄と糞中排泄を見ますと、尿中排泄は96%、糞中排泄が1%でございまして、乳汁中が1%未満ということでございます。

9ページにまいりまして、乳汁中、腎、肝で残留放射能が検出されているということがございますので、乳汁中にもごくわずかに移行するということが見てとれます。主な代謝物は腎臓及び肝臓からB、腎臓がCとEといったものが検出されております。

「(3) ニワトリ」でございます。単回経口投与をして試験が行われているんですが、24時間後には85%が排泄される。代謝経路はラットなどと同じでございまして。卵にはほとんど移行しないということがわかります。

10ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。りんご、レタス、トマト、水稻を用いて試験が行われております。植物体内での移行性が各種試験から観察されております。代謝経路は動物と同様でございまして、カルバマート部位の加水分解によってBが生成する経路、メチルチオ基の酸化によってD、それからBのメチルチオ基の酸化によってCが生成するといったような経路が見られております。残留物といたしましては、親化合物が比較的多いという結果が出ております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験①」でございます。幾つかの標識化合物を用いて行われているんですが、いずれも親化合物が多く検出された。それから、Dも試験終了時に15%検出されたということでございまして、カルバマート部位の変化が認められたとしております。非滅菌土壌を用いた試験のため、土壌微生物による分解が含まれると考えられました。

②の試験でございまして、好氣的土壌中運命試験がもう一つ行われています。結果は12ページの上の方です。中性土壌における推定半減期は約1か月。アルカリ性土壌に行くにしたがってやや早く、酸性で遅いという結果がございました。

「(3) 好氣的／嫌氣的土壌中運命試験」。これは最初、好氣的条件にしておいて、途中で嫌氣的条件にするというものでございます。好氣的土壌中における推定半減期は17.7日、嫌氣的土壌中における推定半減期は64日でございます。

「(4) 嫌氣的土壌中運命試験」でございます。湛水土壌中で試験が行われておりますが、推定半減期は3日以内でございました。

「(5) 土壌表面光分解試験」でございます。推定半減期が光照射区で28日、暗所対照

区で 81 日で行いました。

13 ページにまいりまして、土壌吸脱着試験が 2 つ行われております。

まず①の試験では、有機炭素によって補正された土壌吸着係数 K_{oc} が 530 という数字で行いました。

②の試験では K_{oc} が 410～1,000 ということで、土壌によって大分数字の幅があるということが見て取れます。

分解物 C を用いた土壌吸着性試験が行われておりますが、こちらは移行性が高いという結果が出ております。

「4. 水中運命試験」で行います。

「(1) 加水分解試験」で行います。主な分解経路はエステルの加水分解で行いますので、アルカリ側で非常に早く分解が進むということで、pH9 で 0.21 日という推定半減期で行います。

「(2) 水中光分解試験」で行います。光照射区では 88 日、暗所対照区では 238 日という半減期で行いました。

続いて毒性試験にまいります。8 の「(1) 急性毒性試験」で行います。結果が表 1 に示されております。急性毒性試験の結果は 14～18 ページにまでわたります、非常にたくさんの試験が行われております。条件によって非常に低い数字が出ておりますので、毒物相当ということになります。

傾向といたしましては、絶食状態で投与した試験については数字が低めに、溶媒によっては非常に低い結果が出たということが見て取れます。

17 ページにまいりまして、代謝物での試験で行います。B、C は親に比べて明らかに毒性が弱まっているんですが、代謝物 D につきましては親と同等あるいは親よりちょっと毒性が強いという結果が出ております。

18 ページの「(2) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」。遅発性毒性と思われるような症状は出なかったんですが、この試験はなぜか対照群がないということで、参考データにしております。

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

19 ページ「10. 亜急性毒性試験」で行います。いずれもコリンエステラーゼの活性阻害、それに基づくと思われる毒性所見が観察されております。

(1) は、回復期間を設けておりますけれども、回復は緩やかであったということでございます。

(2) 4 週間の試験では投与期間中、赤血球と脳のコリンエステラーゼの阻害が認められたということでございます。

「(3) 16 週間の亜急性毒性試験」で行います。いずれの投与群においても赤血球コリンエステラーゼの活性阻害は認められませんでした。

60 日間の亜急性毒性試験は参考データとさせていただきます。説明は省略させていただきます。

20 ページの「(5) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット)」。こちらは吸入で試験が行われております。高用量側ではコリンエステラーゼの阻害が認められております。

ウサギを用いた経皮毒性試験でございます。こちらも参考データとさせていただきます。説明は省略させていただきます。

21 ページの (7) も経皮毒性試験が行われておりますが、赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性測定を行ったんですが、そちらには検体投与の影響は見られませんでした。体重増加抑制等の影響が見られましたので、その影響を表 3 にまとめてあります。

(8) ウサギを用いた経皮毒性試験。こちらも参考データとさせていただきます。

(9) 原体と代謝物 D の比較でございますが、4 週間の亜急性毒性試験の結果、D の方が NOAEL が低い。すなわち毒性がやや強いというような結果が出ております。

22 ページの「11. 慢性毒性及び発がん性試験」でございます。

(1) ラットの試験。こちらは参考データとさせていただきますが、匹数 4 匹でございます。説明は省略させていただきます。

(2) イヌの試験。2 匹で一般状態の観察データが不足しているということで参考データになっております。

(3) イヌを用いた 2 年間の慢性毒性試験でございます。赤血球、脳のコリンエステラーゼの測定の結果、検体投与の影響は認められなかったとしております。本試験において 240 ppm 投与群で軽度の後肢麻痺等が観察されたということで、NOAEL は 60 ppm としております。

ラットの 80 週間の試験。こちらは感染症が認められたということで、参考データ扱いにさせていただきます。

「(5) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」が行われておりまして、こちらでも赤血球、脳のコリンエステラーゼ阻害はいずれも 20% 未満であったということでございます。一般的な症状といたしましては、24 ページの表 4 を御覧いただきたいんですけども、雄では精巣、雌では脾臓等に影響が出ているということでございます。

マウスの発がん性試験でございます。2 年間という非常に長期間でやっているせいもあって、雌では対照群の死亡率が多く、若干試験が成立しているのかどうかというところで議論がございましたけれども、ある程度判断できるだろうということで、ここで書かせていただいております。

脳のコリンエステラーゼについては、原体投与の影響は認められませんでした。200 ppm 投与群の雌雄で ALT の増加、67 ppm 投与群以上の雌で白血球の増加が認められたということで、NOAEL は雄で 67 ppm、雌では 67 ppm 未満と考えられました。発がん性は認められておりません。

生殖発生毒性試験でございます。こちらは親動物につきましては、妊娠率の低下、産児

数の減少、F₁世代では4週間の哺育児生存率の低下が認められた。ただ、統計学的な有意差はありませんでしたと書いてあります。

本試験において300 ppm投与群でいずれも毒性所見が認められなかったので、無毒性量は親動物、児動物とも本試験の最高用量300 ppmと考えられたとしております。

25ページにまいりまして、ラットの発生毒性試験でございます。最高用量10 mg/kg体重/日でやっております、トップドーズで母動物に体重増加抑制、胎児には毒性所見が認められなかったということでございます。

ウサギの試験①でございます。こちらで試験期間中、切迫と殺または死亡した動物16匹のうち8匹において呼吸器系の感染症、胃腸障害、気管内誤投与が認められたということでございますが、10 mg/kg体重/日投与群では母動物に体重増加抑制等が、胎児には肝臓の退色斑が認められたということでございまして、NOAELは母動物、胎児とも3 mg/kg体重/日と考えられたとしております。

「(4) 発生毒性試験」でございます。こちらは経皮投与試験でございます。結果は母動物では体重増加抑制、胎児では低体重、50 mg/kg体重/日投与群では後肢趾節骨の骨化遅延が観察されております。催奇形性は認められなかったと書いてあります。

26ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。御覧いただきますと、*in vitro*の染色体異常試験CHLでの試験において陽性が出ております。しかしながら、同一の指標を十分高用量まで試験した小核試験においては陰性であるということで、メチオカルブ異性体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

その他の試験が27ページ以降に書いてあります。

(1) 神経の脱髄が起こるかということ、毒性変化は生じませんでした。

(2) マウスのTセルを用いて *in vitro*で増殖阻害が起きるかを見ていますが、高用量では80%の増殖活性阻害が認められたということでございます。

(3) ヒトの試験でございます。メチオカルブは刺激性があるんですけども、肌に塗って炎症が起きたという試験でございます。

以上を踏まえまして、28ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

各種試験結果からメチオカルブ投与による影響は主に赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性阻害として認められました。発がん性繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。暴露評価対象化合物はメチオカルブ及び代謝物Dということで設定いただいております。

ADIの設定根拠でございます。マウスを用いた2年間発がん性試験において、雌の無毒性量が設定できなかったんですけども、最小毒性量における白血球の増加が軽度であるということから、無毒性は最小毒性量付近と考えられました。

以上を踏まえますと、ADIの設定根拠といたしましては、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の2.4 mg/kg体重/日を根拠にいたしまして、安全係数100で除した0.024 mg/kg体重/日をADIということで設定していただきました。

西川先生から、ラットの4週間の試験のNOAELの0.5 mg/kg 体重/日を採用しなかった理由を書いてほしいということでしたので、29ページに文案を書いてあります。ただ、ここに書いていないものといたしまして、4週間のこの試験は強制経口投与でやられているということで、若干混餌よりは強めに毒性が出ているのかなという感じはいたします。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。比較的カーバメート系の剤で代謝等々は種を超えて共通的な話になっているのではないかと思います。原体と分解物Dが若干毒性が強いようですけれども、これを分析対象化合物にするという話になっております。この点について、上路先生。

○ 上路専門委員

問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。では、毒性の方の話に移っていききたいと思います。意外と参考データが多くて、いやらしいんですけれども、どの辺りが問題になるかということなんですが、急性辺りのところ、あるいは代謝のところではカーバメート系ですからコリンエステラーゼとの結合性は比較的可逆的で、元に戻るもので、有機リンみたいなことはないんですけれども、若干時間がかかるという話にはなっているんですが、亜急性と慢性毒性等々を比べてみると、慢性毒性の方で投与期間が長くなるにつれて、コリンエステラーゼに対する影響は減って、一般毒性的な影響がNOAELの設定根拠になっているようでございます。

その辺りのところについて、特に何か御意見のある先生方がございましたら、出していただきたいと思うんですが、いかがでしょうか。

関連する問題としては、発がんとの関係のところでの遺伝毒性の話があるんですけれども、林先生、これは特に問題はないですか。

○ 林専門委員

先ほど事務局の方から説明があったとおりで、これは特に問題にするようなものではないと思います。

○ 鈴木座長

若干気になるのがその他の試験のところでの免疫毒性の話なんですけれども、これは *in vitro* の実験でもあるし、なかなか評価しにくいなと思っているんですが、この辺りは柳井先生から何か意見がありますか。

○ 柳井専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

これは記載しておけばいいということですか。

○ 柳井専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

繁殖関連では特に問題はないかと思うのですが、納屋先生。

○ 納屋専門委員

ウサギの試験で感染症で親動物が死んでいるということはありますが、十分な匹数の母体が確保されておりますし、奇形に関する評価も十分な数の処置で行われておりますので、参考データにはなっておりますけれども、ウサギにおいても催奇性がないという結論には科学的には問題ないと考えております。

○ 鈴木座長

そうしますと、亜急性の神経毒性のラットで、その話のところが一番低い NOAEL になるんですけれども、これは後で追加されてきた話で、恐らく部会では議論していなかったもので、このところで議論した上で、提出するときは、これを省くなら省くという形になると思うんですが、事務局の方で説明してくれたとおりのことで、この試験の一番大きい問題は強制経口投与で短い期間だよということ。長期間になってくると、ここで得られた NOAEL よりは高いところで NOAEL が見られるようになっていくよということからすると、慢性的な参照量を決めるには、あまりふさわしくないのではないかと考えられますが、そのようなことが書かれています。もしこれでよろしければ。

○ 西川専門委員

表 9 を見ますと、0.5 mg/kg 体重/日というのは非常に目立って見えるので、この表から削除すれば追記する必要もないと思うんですけれども、これに明記するのであれば、やはり事務局案を書かれた方がいいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

よろしいですね。ほかに御意見はございますでしょうか。なければ ADI の設定をこの形にしようかと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 小泉委員

これは豪州と JMPR の評価書に基づいて評価されていますね。評価書評価ですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 小泉委員

そうすると ADI 設定の基になったのが 22 ページの (3) ですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小泉委員

これで評価したというと、この文章では何を検討したかがさっぱりわからないんです。

それが 1 点。

そして、最後の 31 ページの表を見ますと、むしろデータを持っている豪州が低く設定しておりまして、JMPR もうちより低い。そういったデータを持っているところよりも食品安全委員会の方が高い設定をするというのは、よほど根拠を示さないとなかなか納得できないと思います。

多分言われる根拠は、これは血漿コリンエステラーゼだからということでしょうが、恐らく豪州などはほかのデータをすべて勘案して決められているのではないかと思います。私はほかの専門調査会等をいろいろ見ておりますと、農薬専門調査会は評価が緩めに設定されるような気がして仕方がないんです。それは私個人の感覚かもしれませんが、やはりこれを安全の根拠とするのであれば、もう少し丁寧にしっかりと検討していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。安全性の評価に当たって、決して緩めにとかそういうようなことはしておりませんで、あくまでサイエンスに基づいての決定をしていると思います。今、御指摘のイヌの 2 年間慢性毒性試験のところなんですけれども、これは今、小泉委員から御指摘があったとおり、コリンエステラーゼの阻害のところ、我々のところで血漿の問題はとらないという話が合意されておりますので、それに従ったというのが一番大きいことでございます。そのほかにも幾つか問題があるのではないかと思います。どなたかこの点について追加、あるいは事務局から説明がありますか。

○ 都築課長補佐

事務局から言うことはありません。

○ 西川専門委員

この表を見ますと、JMPR と判断の根拠は同じなんです、NOAEL が違っている。これが反映しているように思うんですけれども、計算法の違いによるのかなという気がするんですが、所見のとり方としては JMPR と全く同じだと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。豪州についてはもう一つ、全般的に無影響量（NOEL）で ADI を評価する傾向がありますので、非常に厳しめに出てくるという話もあります。

○ 都築課長補佐

傾向ではありませんで、NOEL でとりますとはっきり出ています。

○ 鈴木座長

うちでは NOAEL でとっているという話になっています。コリンエステラーゼの活性阻害については、血漿は採択していないという話になっていますから、間違っているという話はないと思います。

ほかにどなたか。

○ 柳井専門委員

私は確認評価部会を3年間担当していたんですけれども、こういう JMPR とか豪州とか EPA とか、そういう海外のデータで評価するのは非常に難しいんです。生データまでさかのぼれないということがありまして、非常に困難を極めるんですけれども、今までそのために我々としては、より厳しい方向にとってきたつもりなんですけれども、その辺はどちらかというと欧州とか EPA の方が非常に甘い評価であるという印象で、それよりもむしろさかのぼれない部分があるということで、生データが点検できないということなので、より厳しくとるという心積もりをしているつもりなんです、その辺はまた御教授いただきたいと思います。

○ 小泉委員

そうしましたら、食品安全委員会はこれは問題ないと。豪州と比較して10倍近く緩いですね。その辺の説明をしっかりと加えておかないと、わずか10行ほどの記述では ADI 設定根拠にはならないのではないのでしょうか。

○ 柳井専門委員

おっしゃるとおりだと思います。その辺を今後とも考慮して、なるべく消費者に立った立場で判断したいと思います。どうもありがとうございました。

○ 鈴木座長

今の形で、JMPR もしくは豪州との評価の違いみたいなことについて、コメントを入れておきましょう。

○ 都築課長補佐

これは事務局で案を考えさせていただいて、また先生方に見ていただくようにしたいと思います。

○ 鈴木座長

ADI 設定に関しては変わらないと思いますので、イヌの2年間混餌 2.4 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して、0.024 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会に上げたいと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

続きまして、資料5に基づきまして、ジメテナミドの御説明をさせていただきたいと思えます。併せて資料1も御覧ください。

4ページを開いていただけますでしょうか。こちらに審議の経緯がございます。ジメテナミドにつきましては、いわゆるポジティブリスト導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。

この剤は構造中に不斉炭素原子を持っておりまして、光学異性体が存在いたします。今般、光学活性体であるジメテナミド P に関する農薬取締法に基づく新規登録申請がござい

まして、それと併せまして暫定基準の部分も併せて意見聴取がなされておりました、2008年6月2日付け厚生労働大臣より意見聴取がなされております。何回か審議を行いまして、第27回総合評価第一部会においてADIが決定いたしました。

中身の説明なんですけれども、7ページを開いていただきますと、ジメテナミドはこのような構造を持っております酸アミド系の除草剤でございます。草を枯らす活性といたしましては、雑草の長鎖脂肪酸の生合成阻害ということでございます。

我が国ではキャベツ、大豆等に農薬登録されておりました、米国ではEU及び米国等でトウモロコシ、大豆等に登録されています。今回、光学活性体であるジメテナミドPに関して、キャベツ、えだまめ等への登録申請がなされております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。8ページ「1. 動物体内運命試験」でございます。

「①吸収」でございます。ジメテナミドの体内吸収率はいずれも雌雄ともに90%を超えるということで、非常に高い吸収が見られております。血中濃度推移に関しましては、表1を御覧いただきたいんですが、10 mg/kg 体重と1,000 mg/kg 体重の投与をしておりますけれども、いずれも特徴といたしましては $T_{1/2}$ が非常に長いということで、この理由といたしましては後ほどメカニズムをやっているんですが、ヘモグロビンと結合をして、その結果、排泄が緩やかになるということでございます。

9ページを御覧いただきますと体内分布がございまして、血液とくっ付きますので投与168時間後に御覧いただきますと血液自体、血液が多い臓器に分布しているという傾向がございまして。

③代謝物の同定・定量でございます。ジメテナミドはグルタチオン抱合を初発反応といたしまして、それに引き続く酸化、加水分解等を経まして、非常に広範に分解されて、表3を御覧いただきますと、代謝物がたくさんあるというような状況がございまして。

12ページ「④排泄」について御説明させていただきます。表4を御覧いただきますと、いずれの投与群においても投与168時間後で糞尿中に総投与放射能のほとんどが排泄されていくということでございます。尿中排泄率は雄より雌の方で高く、糞中排泄率は雌より雄の方で高いという傾向がございまして。高用量投与群では雌雄とも尿中への排泄が有意になってまいります。

胆汁中排泄の結果が表5にございまして、胆汁が主要な排泄経路であるということがここでわかるかと思えます。胆汁中排泄は少なくとも90%は投与24時間以内に起こるということで、肝クリアランスは早かったというふうにここに書かせていただいております。

13ページでございます。肝臓の切片を用いました *in vitro* での代謝試験がラセミ体とS体、すなわちジメテナミドPという新規登録申請がなされているものについて、比較の試験が行われています。結果といたしましては表6にあるんですけれども、ラセミ体とS体の代謝は質的にも量的にも同様であるという結果が出ました。

植物の主要代謝物であるM27、M31、M32がラット体内で生成するかどうかを確認する試

験が行われております。尿中で M27、M31 が、糞中で M27 が確認されましたが、この試験では M32 は確認されませんでした。

引き続き (4) *in vitro* での試験が行われておりまして、代謝の定量的検討ということで、ラットの肝において、まずグルタチオン抱合によって M24 が生成して、その後、硫黄を含む代謝物が酵素反応によって生成されるというような代謝の経路が考えられました。

14 ページの (5) でございます。ラットとヒトの血液を用いまして、ヘモグロビンへの結合性というのを調べております。この結果、ラットのヘモグロビンに共有結合するんですけども、ヒトのヘモグロビンには結合しないということが示されました。

14 ページの一番下「(6) マウスにおけるスルホン酸体の検出」です。結果といたしまして、15 ページの表 7、表 8 にございます。マウスについても排泄はラットに似ているということで、スルホン酸体 M27、チオグリコール酸抱合体 M31 というのがマウスにおいても生成することが確認されました。

経皮吸収をラセミ体と S 体で比較をしております。こちらでもラセミと S 体で浸透性に差はございませんでした。

16 ページにまいりまして、*in vitro* でヒトとラットの皮膚の浸透性を比較しております。ヒト、ラットとも暴露量の 1% 未満が浸透していくということで、皮膚のバリア機能が確認されたと書いてあります。

「(9) ヒト及びラットの皮膚への *in vitro* 浸透性」です。こちらは「ヒト（コーカサス人）」と書いてあるんですが、これは多分「Caucasian」の和訳の間違いで、「白人」と和訳してよろしいかと思います。24 時間の暴露で、ラットでは用量に関係なく暴露量の約 40% が皮膚に浸透したということでございました。

「2. 植物体内運命試験（ラセミ体）」がトウモロコシ、テンサイ、大豆を用いて行われております。結果は 19 ページにまとめの文章を書かせていただいております。植物における代謝には植物種間で大きな差は見られませんでした。主要代謝経路は塩素と水酸基の置換反応、その後の水酸化の酸化によって M23 が生成するというような経路であったということでございます。M23 は一部土壌からの吸収もあるだろうと考察しております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験（ラセミ体）」でございます。推定半減期は 38 日ございました。

20 ページ「(2) 好氣的土壌中運命試験」で、運命の比較でございます。推定半減期が両化合物とも 10 日、挙動、分解に差はないと考えられたということです。

「(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験」でございます。これは最初、好氣的条件から途中で嫌氣的に変えるという試験でございます。アメリカのガイドラインにある試験でございます。結果は 21 ページ、推定半減期は 53.8 日ございました。

「(4) 土壌表面光分解比較試験」でございます。こちらでも差はございませんでした。

22 ページ「(5) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素含有率によって補正した吸着

係数は 32～87 ということで、非常に吸着性が低いということがわかります。

「(6) 土壌吸脱着試験 (S 体)」を用いた試験が行われておりまして、こちらも数字は低くなっております。

「4. 水中運命試験」でございます。緩衝液中ではジメテナミドは分解いたしませんでした。S 体の加水分解試験でございます。こちらもラセミ体と同様に環境中での分解要因ではないだろうというふうに考察しております。

23 ページ「(3) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液) (ラセミ体)」 「(4) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水) (ラセミ体)」 「(5) 水中光分解試験 (滅菌自然水) (ラセミ体、S 体)」がそれぞれ行われておりまして、推定半減期はいずれも比較的短くて、(3) で 16.4、(4) 蒸留水で 333 時間、自然水では推定半減期が 36 時間でございます。

(5) はラセミ体、S 体それぞれ推定半減期が 8 日と 9 日ということでございまして、差はないと考えられました。

24 ページにまいりまして、緩衝液を用いた水中光分解試験でございます。推定半減期は 13.7 日と考えられました。

「5. 土壌残留試験」でございます。圃場試験は推定半減期が最大でも 20 日間でございます、短いといつてよろしいかと思えます。

「6. 作物残留試験」が行われているんですが、いずれも定量限界未満であったということでございます。

続いて「7. 一般薬理試験」が行われておりまして、こちらはむしろ 26 ページの (2) の S 体とラセミ体の比較を行った試験がございますので、こちらを御覧いただきたいんですが、薬理作用においてマウスの電撃痙攣、ラットの血圧上昇作用では S 体がやや強めに作用が出ているんですが、それ以外では S 体、ラセミ体の毒性はほぼ同程度であると考えられました。

「8. 急性毒性試験」でございます。ラセミ体を用いた試験と S 体を用いた試験が行われています。ラセミ体を用いた試験を御覧いただきますと、表 23 にございますとおり、ラットの傾向試験、SD ラットでやや低い数字が出ているんですが、それでも普通物相当の毒性でございます。代謝物の試験の結果は 29 ページの表 24 にございますが、いずれも親より毒性が弱いといつてもよろしいかと思えます。

29 ページの「(2) 急性毒性試験 (S 体)」でございます。こちらはラセミと同等の毒性と申し上げてよろしいと思えます。

9. で、ラセミ体と S 体で刺激性等を調べておりますが、いずれも眼、皮膚に軽度な刺激、皮膚感作性は陽性ということで、同等の結果が出ております。

30 ページ「10. 亜急性毒性試験」以降でございます。ラセミ体も S 体もいずれも肝臓に毒性が出るということで共通しております。

NOAEL も (1) ラセミ体の試験の NOAEL が 500 ppm、(2) S 体の NOAEL が雄については 500 ppm で、雌については小葉中心性肝細胞肥大が出ておりまして、NOAEL はとれていませ

ん。。

(3) イヌを用いたラセミ体での試験でございます。こちら結果が 32 ページの表 31 にございますけれども、肝臓の影響が出ているということでございます。

ウサギの経皮毒性試験が①と②にございまして、いずれも皮膚に塗った部分では皮膚に影響が出るんですけれども、一般毒性については最高用量群が NOAEL ということでなっています。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。亜急性毒性試験までの結果で、おおむねラセミ体と S 体の毒性の出方が同様であるということから、慢性毒性試験についてはラセミ体のみで評価を行っております。

まず(1)イヌを用いた試験でございます。結果が 33 ページの表 33 にございますとおり、肝臓に影響が出ております。

(2) ラットを用いました 2 年間慢性毒性試験でございます。結果は 34 ページの表 35 にございますとおり、こちら肝臓に影響が出ているということでございます。

マウスを用いました発がん性試験が行われておりまして、こちら肝臓に影響が出ておりますが、発がん性は認められませんでした。

34 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず 2 世代繁殖試験の結果が 35 ページの表 39 にございまして、親動物につきましては肝臓への影響、高用量側では体重増加抑制等の影響が出ておりますが、児動物は 2,000 ppm において体重増加抑制が認められたのみでございました。

「(2) 発生毒性試験(ラット)(ラセミ体)」でございます。母動物につきましては流産、腹部被毛汚れ、体重増加抑制等が認められました。胎児につきましては高用量群で総吸収胚の増加が認められております。

S 体を用いた試験でございます。こちらは母動物では体重増加抑制等が認められておりまして、児動物につきましては骨化遅延がそれぞれ 300 mg/kg 体重/日投与群と 150 mg/kg 体重/日投与群で認められております。納屋先生からこの部分で、骨化遅延が胎児の發育遅延に起因した骨化遅延とみなすことは難しいので、催奇形性は認められないと言にくいのではないかとということを書いていただいております。後ほどコメントをいただければと思います。

「(4) 発生毒性試験(ウサギ)(ラセミ体)」でございます。母動物では高用量側で流産、早産が認められましたが、胎児では検体投与による影響は認められませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。表 41 を御覧いただきますと、*in vitro* の UDS 試験で一部陽性が出ておりますが、*in vivo* の UDS 試験、小核試験を含めまして、陰性であるということから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられたとしております。代謝物 M23、M27 については、いずれも陰性でございました。

S 体を用いた遺伝毒性試験が行われておりますが、復帰突然変異試験で TA100 株を用い

た試験のみ陽性の結果が出ておりますが、同じ塩基対置換型変異を検出いたします TA1535 に関しては陰性であったということで、高感度な TA100 だけで検出し得る程度の弱い変異原性があるんだろうと考察をしております、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないという結論をいただいております。

39 ページ「14. その他の試験」でございます。肝薬物代謝酵素の誘導を見ておりまして、さまざまな指標を見ましたところ、幾つか薬物代謝酵素の誘導が示唆されました。しかしながら、休薬によってそれが回復するということも観察しております。

以上を踏まえまして、40 ページにまいりまして、ジメテナミドによる主な毒性は肝臓に認められたとしております。ラセミ体、S 体の試験の比較から両者の動態、代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられたとしております。農産物中の暴露評価対象化合物は、ジメテナミド親化合物のみとしております。

ADI の設定根拠にまいりますけれども、表 44 を御覧いただきますと、S 体のラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌で無毒性量が設定できませんでしたが、最小毒性量で見られた影響は肝重量の増加を伴わない低頻度の軽微な小葉中心性肝細胞肥大のみでしたので、無毒性量は最小毒性量付近と考えました。そして、ラセミ体の無毒性量とほぼ同等であろうと考察をしております。

以上を踏まえまして、食品安全委員会農薬専門調査会では、無毒性量の最小値はマウスを用いた 94 週間発がん性試験の 3.8 mg/kg 体重/日があるということで、これに安全係数 100 を考慮いたしまして、0.038 mg/kg 体重/日という ADI を設定いただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。生殖のところだけ議論をすればいいのかなと思っておりますが、林先生が少し早めに退席しなければならないということなので、変異原性試験、発がんとの関連のところでは御意見があるようですので、説明していただきたいと思います。

○ 林専門委員

最終的な結論はこれでいいと思うんですけれども、評価書案の 38 ページのところ、1 つの試験で「TA100 株でのみ弱い陽性が認められた」というくだりですけれども、「TA1535 で陰性であった」というのは、これはあまりいい理由ではありませんので、これは削っていただいた方がいいと思います。

同じ表 43 の中で Ames 試験が 2 つやってありまして、その下の方ではやはり同じような条件下ですべて陰性であったということで、これは再現性が認められていないということが 1 つ言えます。CHO を用いる HGPRT という、やはり同じ突然変異を見る試験系で、これでも陰性であった。それから、UDS 試験でも陰性であったということを総合的に判断すると、生体にとって問題のないものという結論ができるかと思えます。事前に言っておけばよかったんですけれども、失礼いたしました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今のような形で修文をし直すという形になると思います。結論には変わりがないということでございました。

全体を聞いたところでは、36 ページの発生毒性試験、ラットで S 体の試験なんですが、胸骨の化骨中心と恥骨の化骨中心のところでの骨化遅延の書き方がまずいのかなと思っているんですが、納屋先生の方からコメントがあるようでございますから、説明等をお願いいたします。

○ 納屋専門委員

事前にコメントをお送りいたしましたので、事務局に抄録を準備していただきました。都築課長補佐が説明をされている間、当該部分を確認させていただいておりました。そうしますと、150 mg/kg 体重/日と 300 mg/kg 体重/の胎児の体重につきましては、確かにちょっと低いんです。ただし、統計学的な有意差がなかったということから、評価書の中では特に記載をなさらなかったんだらうということがわかりました。

結論としましては、これらの 2 つの用量では、親動物に対する毒性影響が出ているし、胎児体重にも影響が出ている。その結果、胎児の発育遅延に基づいた骨化遅延が恥骨辺りで起こっているということが確認できました。

したがって、催奇性評価におきまして、特に問題となるような所見ではないということが判断できました。ただし、同じような疑問を持つ人がほかにも出てくる可能性がありますので、ここの書きぶりは、「胎児にも低体重の傾向が認められた」ということを追加記載していただくと誤解が生じないでいいのかなと思いました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。事務局の方で修文をして、胎児にも低体重の傾向があって、二次的な影響として化骨遅延が認められたというような形にする。結論は催奇形性はないということですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そのほかのところでは、これはラセミ体と S 体のところの同等性の話をいろんな形でやってきて、それで一応同等であるという話になってきているので、これでよいかと思うんですが、その辺りの問題について。

○ 上路専門委員

この剤は私の部会でやったんですけれども、いわゆる S 体とラセミ体の同等性をどうするかということで随分やりました。結果にも出ていますとおり、代謝とか土壌、水、分解傾向もほとんど同じですので、一緒に評価していいだろうということだったと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。特に分析対象化合物についても、この 2 つの代謝物を入れて

おけば、それで問題ないですね。

○ 上路専門委員

ないです。

○ 鈴木座長

毒性の先生方、ほかに何か御意見はございますでしょうか。

○ 小澤専門委員

すみません。あらかじめ申し上げておけばよかったんですけども、12 ページの胆汁中排泄のところなのですが、「少なくとも 90% は投与後 24 時間で起こり、肝クリアランスは速かった」という、この「肝クリアランス」という述語がここに出てきてしまっているんですけども、よく見ますと確かに肝クリアランスが大きいんだろと思うのですが、一般的にこの胆汁中排泄の試験で肝クリアランスを求めるというわけでもないのに、ここはもうちょっと平板な書き方で、「投与後 24 時間で投与量の少なくとも 90% は胆汁排泄された」と、そこで切ってしまったらいいのではないのでしょうか。事実だけを書いて、肝クリアランスはもうちょっと別の求め方をするので。

同じことが 40 ページの食品健康影響評価のところであります。そこは「90% 以上が投与後 24 時間で排泄された」で切つてしまえば済むということです。

もう一点だけ、今、見せていただいて、経皮のところでは 15 ページです。(7) の経皮吸収試験では、透過したようなニュアンスで書かれています。ところが (8) (9) の *in vitro* 浸透性では透過していないです。これは *in vivo* ではなめてしまったんでしょうか。そこがわからなかったんです。何か議論がありましたでしょうか。

○ 上路専門委員

なかったと思います。

○ 小澤専門委員

なめてしまったのではないかと思うので、*in vitro* の試験では確かにこうだったということと、後の方の経皮の発生毒性試験のところでは、特に経皮で全身毒性が認められなかったということが書いてあって、それも *in vitro* の試験と一致した記述なので、そういうことでいいのではないか。特に議論がなかったのであれば、それはそれで事実ですから、これでよいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。特に経皮ルートの場合のデータは、ADI 設定には関係はないんですね。確かに *in vivo* と *in vitro* の浸透性の問題が若干乖離していたりして、何が起こったのかはわからないんですが、毒性試験の結果からすれば、*in vitro* の結果が裏づけられているということでよろしいかと思います。御指摘をありがとうございました。

そのほかにはございませんでしょうか。どうぞ。

○ 柳井専門委員

1点、用語の件で確認したいんですが、29ページの表25のS体の経口の「一番右の観察された症状」のところで、「傾眠」なんですけれども。

○ 鈴木座長

こういう言葉もありますよ。

○ 柳井専門委員

そうですか。「嗜眠」との間違いかなと思ったんです。結構です。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 小泉委員

14ページのヘモグロビンとの共有結合に関する事で、評価とは関係ないんですが、このヘモグロビン増加とか、要するにヘモグロビンとこのものが結合するかどうかを見ているんですが、例えば赤血球膜などにはメチル水銀などに引っ付いて、ヘモグロビンには全く引っ付かないんです。恐らくラットなどは血球膜が非常に弱いので溶血しやすいとかいった点とか、あるいはヒトでは血球膜は割としっかりしているので、血球の膜に結合している可能性もあるので、最終的にこれが種特異的な反応であると言い切れるんでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは血球膜をやぶってヘモグロビンを露出させてやっているのではないかと思うんです。

○ 鈴木座長

そのとおりです。溶血させた上で。

○ 都築課長補佐

その上でラットについてはヘモグロビンと共有結合をしているけれども、ヒトについては共有結合がなかったというのをやっていますので、この試験の中ではしっかり差が出ていると思います。

○ 小泉委員

血球膜については検討していないということですね。

○ 鈴木座長

もしかしてヒトの場合にヘモグロビンではなくて、ヒトの赤血球の血球膜に結合する可能性があるのではないかという御懸念ですか。

○ 小泉委員

はい。

○ 鈴木座長

ヘモグロビンとの結合性の話が非常に明瞭に答えが出ていますから、その意味では大丈夫かなというのと、この実験系だとどうなるかな。

○ 都築課長補佐

これは血球をとって透析して溶血したものにしていきますので、血球膜もヘモグロビンも

両方入っているのではないのでしょうか。その上でジメテナミドと反応させてパターンが変わっていないことを見ているので。

○ 鈴木座長

多分そうですね。膜成分の方の側とヘモグロビンの側と両方が測れるような系でやっていると思うんです。

○ 小泉委員

ヒトの血球成分中には存在しないということですか。

○ 都築課長補佐

結合しなかったんです。ラットでも血球膜もグロビンもヘモグロビンもやっているんですけども、ラットのグロビンは特異的にくっ付くんですけども、ヒトについてはそういうような、どこかとくっ付くというような結果にはならなかった。ですので、種差と同時に血液の中でどこの部分にくっ付いているのかというのを試験している系だと思います。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。そうしますと、この剤も ADI 設定に移ってよろしいかと思えます。幾つかの修文がございますので、その点についてはこちらに任せていただきたいと思います。

マウスの発がん試験で 3.8 mg/kg 体重/日の NOAEL を用いて、安全係数 100 で 0.038 mg/kg 体重/日を親委員会の方に報告したいと思えます。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 6 に基づきまして、アジンホスメチルの説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

資料 6 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。アジンホスメチルもいわゆるポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された剤でございます、2008 年 9 月 9 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされています。第 26 回確認評価第一部会において ADI が決定いたしました。

中身の御説明をさせていただきます。5 ページを開いていただけますでしょうか。アジンホスメチルは 6 番のような構造をしております有機リン系の殺虫剤でございます、コリンエステラーゼ阻害によって殺虫活性を示します。日本では農薬として登録されておられません。

6 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。ラットの試験が①、②、③と行われております。

まず①の試験を御覧いただきますと、吸収と排泄が非常に早く、消化管からほぼ完全に吸収されるということがわかっております。分布は肝臓、腎臓、血液等に分布をいたしま

して、排泄は尿中排泄がメインであったということでございます。

②の試験は酵素誘導によって代謝を受けて、M1、M2、M6 というものができるかと考察しております。

7 ページの③で、先ほどの①、②の試験とほぼ同じような形なんですけれども、血液とか腎臓、肺に分布をいたしまして、吸収は高用量、低用量、その濃度比が維持されていますので、この濃度の範囲において線形であるということが言えるかと思います。

代謝物につきましては、尿中の主要代謝物が M5 と M11、糞中は M1、M4、M6 でございます。排泄は尿中がメインでございます。

代謝経路といたしましては、ラット体内における大部分が GST、P450 の働きによって進行することが示唆されました。

「2. 植物体内運命試験」でございます。りんご、わた、じゃがいもを用いた植物残留試験が行われました。残留の定性的な特徴について評価した結果、暴露評価対象物質はアジンホスメチルの化合物のみと決定されたという記述が海外の評価書にございました。

土壌中運命試験でございます。推定半減期は 27～66 日でございます。土壌表面光分解は半減期 180 日でした。加水分解試験に関しましては、これは有機リン剤でございますので、アルカリで早く加水分解しておりまして、推定半減期は 6.9 日ということでございます。

水中光分解試験の結果、推定半減期は 3.2 日でございます。毒性所見まで行きまして、急性毒性試験の結果が表 1 にございます。非常に数字が小さくて、毒物相当であるということがわかります。こちらの試験結果も絶食、非絶食の試験が入れ乱れておりまして、非絶食の試験は比較的數字が小さい。それから、一部の試験は暴露 1 時間後の段階で評価しております。

代謝物 M8 を用いて試験が行われているんですが、こちらは親化合物よりはだいぶ毒性が弱くなっております。

「(2) 急性神経毒性試験 (ラット)」が行われています。こちらは 2 mg/kg 体重の雄、3 mg/kg 体重の雌で赤血球コリンエステラーゼの阻害が認められております。

「(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」でございます。遅発性神経毒性は認められませんでした。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。原体には刺激性はございませんでしたが、皮膚感作性は陽性でした。代謝物 M8 につきましては、皮膚刺激性は陰性でし。

「10. 亜急性毒性試験」以降でございます。いずれも高用量側でコリンエステラーゼの活性阻害が観察されております。神経症状を思わせるような症状も観察されております。

12 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まずイヌを用いた試験ですが、25 ppm 以上投与群で赤血球のコリンエステラーゼ阻害が認められましたので、NOAEL は 5 ppm。

13 ページで、珍しいんですが、コッカースパニエルを用いた試験が行われておりまして、こちらは参考データになっています。

「(3) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」でございまして、こちらも 15 ppm 以上投与群の雄で赤血球のコリンエステラーゼの阻害が認められました。無毒性量は雌雄とも 5 ppm と考えられました。発がん性は認められませんでした。マウスを用いた 2 年間の発がん性試験が行われておりまして、こちらも高用量側で脳、赤血球のコリンエステラーゼの阻害が認められております。

本試験において、雄では 5 ppm なんですけれども、雌については NOAEL がとれておりませんで、5 ppm 未満ということになっております。5 ppm の雌で 7～22% の赤血球コリンエステラーゼの阻害が認められたということです。

14 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございまして。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」の成績です。母動物では臨床症状、雌では死亡が見られております。児動物では 15 ppm 以上投与群で生存率の低下等が見られております。無毒性量は親動物で 15 ppm、児動物と繁殖能に対しては 5 ppm と考えられまし。

補足で 1 世代繁殖試験が行われております。こちらは無毒性量は親動物で 5 ppm 未満、児動物が 5 ppm と考えられました。

15 ページにまいりまして、発生毒性試験でございまして。ラットの発生毒性試験は、母動物では赤血球、脳のコリンエステラーゼ阻害が認められたんですが、胎児につきましては、いずれもコリンエステラーゼ活性阻害について検体投与の影響は認められませんでした。母動物につきましては、無毒性量は 1 mg/kg 体重/日、胎児につきましては最高用量の 2 mg/kg 体重/日と考えられました。

ウサギの試験が 2 つ行われています。①の試験ではヒマラヤウサギを用いまして、母動物、退治とも毒性所見が認められませんでした。(5) の試験はアメリカダッチウサギを用いまして、母動物では高用量側で神経症状を思わせる症状が、中間用量で赤血球のコリンエステラーゼの阻害が見られました。

胎児では 6 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数の有意な減少を伴う着床後、胚死亡の増加が認められました。

以上を踏まえまして、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 2.5 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められませんでした。

「13. 遺伝毒性試験」でございまして。結果は表 3 にございましており、一部 *in vitro* の試験で陽性が出てはいるんですが、*in vivo* では染色体異常に関してはネガティブであるということで、アジンホスメチルは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論をいただいております。

18 ページの「14. その他の試験」でございまして。

「(1) ヒト志願者における安全性試験 (単回経口投与)」でございまして。この試験につきましては、ADI 設定根拠を含めないこととしたと書かせていただいております。

「(2) ヒト志願者における安全性試験（反復経口投与）」でございます。JMPR はこれを ADI 設定根拠としております。28 日間の経口投与でございます、本試験の無毒性量は 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。農薬専門調査会では、これを ADI 設定根拠と含めないこととしたとしております。理由としては男性のみで、女性のデータがないこと等を挙げております。

以上を踏まえまして「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。アジンホスメチルによる影響は主に赤血球及び脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害であるとしております。農産物中の暴露評価対象化合物は、アジンホスメチル、親化合物のみとしております。

無毒性量の一覧が表 4 にあるんですけれども、御覧いただきますと、ラットを用いた亜急性毒性試験において、雌雄で無毒性量が設定できなかったんですが、90 日間の亜急性毒性試験において、より低い用量で NOAEL がとれています。

また、マウスを用いた発がん性試験では、雌の無毒性量が設定できなかったんですが、赤血球のコリンエステラーゼの活性阻害が 7～22% ということで、軽度であるということで、無毒性量は最小毒性量付近と考えられました。

ラットを用いた 1 世代繁殖試験においては、無毒性量が設定できなかったんですが、最小毒性量における毒性所見や赤血球のコリンエステラーゼ阻害であって、どの所見を最小毒性量の根拠とした 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で、より低い無毒性量が設定されています。

これらを踏まえまして、ラットにおける無毒性量は 0.215 mg/kg 体重/日としていいのだろうと結論いたしました。

以上を踏まえまして、全体の中で一番低い NOAEL はイヌを用いた 1 年間毒性試験の 0.149 mg/kg 体重/日であったということで、安全係数 100 を考慮いたしました 0.0014 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。有機リン剤ということで、メカニズムは殺虫効果、毒性のところともにアセチルコリンエステラーゼ阻害という話に尽きる話になっていると思います。特に明らかな間違いということはないような気がします。

まず気になるところは 6 ページの代謝のところ、これはたしか議論になっていたような気がするんですが、動物体内運命試験の (2) にある「混合機能酸化酵素」というのは、いかにも古いですので、適当な言葉に変えていただくとすれば、何がいいですか。

○ 小澤専門委員

困りましたね。「P450 等」で行きましょう。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。その辺のところが決まれば、これは別に特に問題はないと思います。

若干議論をしなくてはいけないところというのは、ヒトの実験をここでは使わないという形にして、18～19 ページのところにその理由が書いてございます。JMPR では使っているよというのがあるんですけども、この辺りのところはたしかクロルピリホスのところで一応合意が得られている部分がありまして、それに従ってみると大体ここに書いてある話のところが今回ヒトのデータを使わなかった理由になると思うんですが、西川先生、何か特にございますか。

○ 西川専門委員

特にはないんですけども、19 ページのヒトのデータを使わない根拠の中で、②の 28 日間の試験について、ADI 設定に十分な投与期間であるデータがないという記載があるのですが、ヒトのデータでは 28 日間ぐらいが限度のような気もするんです。そうすると今後この 28 日間程度の試験であれば、使用しないという考えなんでしょうか。

○ 鈴木座長

小澤先生、この辺は代謝の関係で短期間のデータであったとしても非常に代謝が早くて、連続投与した場合に効果に回復性があるって、短期間の場合と長期間の場合であまり変化がないというときには、比較的短い実験でも ADI 設定に使えるよという話があるのではないですか。

○ 小澤専門委員

それは確かにそうだと思います。今、西川先生のおっしゃられた、ヒトで 28 日間というのは、これ以上の投与期間をやれというのは難しい。あまり実際的なことではないなと。確かにそれも妥当だと思います。

ですから、男性のみ実施されているとか、そのほかにここは不十分かなと思われる記述もあるので、この②はとってしまっただけではいかなかなと思ってうかがっていました。

○ 鈴木座長

そうですね。ただ、有機リンなので、アセチルコリンエステラーゼの阻害が比較的長期間続くという点があるので、状況によっては低用量であったとしても、加算的な影響が出てくる可能性はあるから、赤血球の場合は赤血球の寿命との関係とか、いろいろとややこしいことにはなるんですけども、あえてここに 28 日が短過ぎるよという話を載せなくても、使わなくてもよいという根拠にはなる。

西川先生、この②の部分は抜きましようという話なんですが、いかがですか。

○ 西川専門委員

そんなにこだわりはないので、どちらでもいいんですけども、期間を書いていることが気になるなと思っただけです。

○ 鈴木座長

実は短期間の場合でも、今さっき言ったように代謝の関係であって、長期間のものに外挿できる場合には使うことが現実でございます。ですから、この場合はそれとは違うところの話になっているんですけども、これを今回は②の項目を抜きましようという話にし

ています。

そのほかのところでは遺伝毒性試験が若干ポジティブな影響が出ているのがあるんですが、*in vivo*の毒性所見で発がんが認められていないので、これは特に問題にはならないだろうと思います。勿論、今ここに書いてあるような考察も含めて成り立つことだと思います。

ほかに何か御意見はございますでしょうか。どうぞ。

○ 小泉委員

今のヒト試験のところなんですが、脳のコリンエステラーゼが測定できないというのは当たり前で、これをわざわざ書くのはおかしいのではないかと思います。測れるわけがないですから、死亡例ならば、それは測ることができますけれども、そうすると1人のデータということになってしまいますので、これはむしろ赤血球コリンエステラーゼが測られているのであれば、それは存在するとか、これはネガティブなことばかり書かれているんですが、当たり前のことをわざわざここに書くのはおかしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

これは動物実験とヒトの実験とどちらを採用する方が具合がよいのかというような時に、データがどのくらいの種類でとってあるか。その意味では、動物の方がかえってメカニズムに触れるような問題を含めてデータが豊富なんだよという一環として、脳のコリンエステラーゼは先生の言われるように人間で測れるはずもないので、そういうのは無いんだよということを書いてあるだけのことです。ほかに何かありましたか。

○ 都築課長補佐

補足ですけれども、WHOが農薬の評価についてのガイドラインを20年くらい前に出したときに書いてあった記述なんですけれども、ヒトについては宿命的に解剖ができないので、観察項目に限られます。だから、ヒトのデータはなるべくADI設定根拠にするべきではないんだということが書いてあったように記憶しております。

ただ、一部の農薬については、その一部の観察項目であってもADIの設定根拠にできる場合があると。そこまで全部否定しているわけではないということでございます。

○ 鈴木座長

よろしいですか。

○ 小泉委員

ですから、例えば赤血球のコリンエステラーゼが測られているのであれば、ヒトのデータとして活用できますので、脳コリンエステラーゼが測られていないからヒトのデータは使えないという理由にはならないと思います。

○ 都築課長補佐

これはひょっとしたら、脳のコリンエステラーゼが阻害されているかもしれないんです。ただ、それが調べようがないので、どうしても限界があるということで書かせていただいているんです。有機リン剤についてはこれまでも同じような書きぶりはしてきました。

○ 鈴木座長

大筋はヒトにおいて、必ずしも十分なデータがとれないからということの一環としてというふうに考えていただければよいかと思います。もし御同意いただければ、ここの ADI の話のところは、ラットの話がどうなのかというのは都築課長補佐の方から御説明がございましたが、ラットの NOAEL の 0.215 m/kg 体重/日より低い NOAEL がイヌで 1 年間のところで見つっておりますので、これを用いて安全係数 100 で、0.0014 mg/kg 体重/日として親委員会の方に報告させていただこうと思いますが、よろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

今の結論は問題ないのですけれども、20 ページの下から 5 行目辺りに「ラットにおける無毒性量は、0.215 mg/kg 体重/日と考えられた」とあります。この実験は 90 日間の亜急性毒性試験ですね。下から 7 行目くらいを見ると、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で無毒性量が雄 0.25 m/kg 体重/日、雌 0.31 m/kg 体重/日で 90 日と非常に近い値になっているんです。通例ですとこの 90 日間毒性試験の 0.215 m/kg 体重/日よりもよりロングな試験として 0.25 m/kg 体重/日をとるのだと思うのですけれども、この場合 0.215 m/kg 体重/日とした理由は何なんでしょうか。

○ 鈴木座長

これは確かに廣瀬先生の言われるとおりで、論理が一貫しませんね。より長期のところの 0.25 m/kg 体重/日をとって全然悪くないんだと思います。そのような形に修文させていただきますが、よろしゅうございましょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局で修文案をつくった上で、また御相談させていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、アジンホスメチルは終わりにしまして、次のスピノサドです。

○ 都築課長補佐

資料 7 に基づきまして、スピノサドの御説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

スピノサドの評価書の 3 ページを開いていただけますでしょうか。これまでの審議の経緯がこちらにございます。この剤は農薬取締法に基づくトマトへの適用拡大申請、コメ、小麦等へのインポートトレランス申請がなされておりました、2004 年 12 月 22 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

その後、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、2006 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より追加の意見聴取がなされております。何回か審議を行いまして、第 20 回総合評価第一部回において ADI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。6 ページのところ以西川先生から主に臓器組織の空胞化であったというところを「リン脂質症とすべきではないか」という御意

見をいただいています。

9 ページに飛んでいただきまして、この剤は 6 のような構造をしておりますけれども、マクロライド化合物でございまして、いわゆる陽イオン両親媒性薬物 CAD という一連の化合物に含まれる構造を持っておりまして、この CAD についてはリン脂質症がよく起きることが知られております。後ほど御覧いただく毒性症状のところでもこのリン脂質症と思われる空胞化がさまざまな臓器組織に出ておりますので、その点を頭に置いて御覧いただければと思います。

西川先生の「リン脂質症とすべきではないか」ということについては、後ほどコメントをいただければと思います。

開発の経緯のところを少し御説明させていただきますと、マクロライド化合物の殺虫剤なんですが、抗菌活性はございません。作用機構は明らかではございません。スピノサドはスピノシン A とスピノシン D の混合物でございまして、原体にはそれぞれ 72% 及び 4% 以上含まれております。広く諸外国で登録されておまして、我が国では 1999 年に初めて登録されました。

10 ページの「1. 動物体内運命試験」でございします。

まず ^{14}C で標識いたしましたスピノシン A を用いた動物体内運命試験でございします。

①の「a. 吸収率」ですけれども、約 7 割程度が吸収されます。

b を御覧いただきますと、表 1 は血中濃度推移でございします。吸収も排泄も比較的速やかであるということがわかるかと思ひます。

「②分布」でございします。表 2 を御覧いただきますと、 C_{max} 付近では消化管、肝臓、肺、副腎といったところに多く分布しているんですが、投与 168 時間後では高用量のみ標識中の残留がございまして、脂肪、甲状腺といったところの残留が見られます。

「③代謝物の同定・定量」でございします。いずれも非常に広範に代謝されてまいりまして、検出できているのが主要な代謝物として親化合物のグルタチオン抱合体、O、P 共にスピノシン A の O-脱メチル化されたものがグルタチオン抱合されたものといったようなものでございしました。

12 ページの表 3 を御覧いただきますと、かなり広範な代謝を受けているのがおわかりいただけるかと思ひます。 C_{max} 付近の各組織中の主要成分は、表 4 を御覧いただきますと B とか J とかいうものがあるんですが、B はスピノシン A の N-脱メチル化されたものです。J はスピノシン A が O-脱メチル化されたものでございします。

13 ページ「④排泄」にまいります。こちらは糞中排泄がメインでございしました。胆汁も 38.3~44.1% ということで、比較的有意な排泄であるということがわかります。

「(2) 生体内蓄積性」でございします。3 日間、7 日間といった連続投与を行いました。その結果、甲状腺、腎臓、脾臓での消失が比較的緩やかであったということがわかります。

14 ページにまいりまして、スピノシン D の結果でございします。こちらはスピノシン A とほぼ同様の結果でしたので、割愛させていただきます。

14 ページの一番下の方「2. 植物体内運命試験」でございます。水稻、キャベツ、カブ、リンゴを用いて試験が行われております。いずれも挙動は似ておりまして、速やかに代謝が進みます。植物表面では光分解も起きていると思われれます。N-脱メチル化、O-脱メチル化が主な代謝経路でございます。複雑に代謝されていきまして、一部は植物体内に吸収されているということが想定されております。

18 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的堪水土壌中運命試験」でございます。結果といたしましては 19 ページにまいりまして、表 8 に減衰の様子が書いてあるんですが、推定半減期は 28 日でした。代謝物、分解物 B の推定半減期は福岡土壌で 20 日、茨城土壌で 7.5 日、AK の福岡土壌の推定半減期は 35 日でした。スピノシン D についても大体 30 日くらいで分解していくということでございます。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」でございます。滅菌土壌、非滅菌土壌を用いて試験が行われているんですが、滅菌土壌の方では比較的速やかに分解が進んでまいります。非滅菌土壌では分解が緩やかであるということで、土壌中の分解は微生物によるんだろうと考察されております。

20 ページ「(3) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素含有率によって補正された吸着係数 K_{oc} は 570~4,230 ということで、スピノシン A の移動性は極めて小さい。D についても同様でございます。

「4. 水中運命試験」でございます。加水分解試験が行われているんですが、アルカリ側でやや早く分解が進んでいくんですが、いずれも分解は緩やかと申し上げてよろしいかと思ひます。

「(2) 水中光分解試験（緩衝液）」ですが、速やかに分解が進んでいきます。

21 ページ「(3) 水中光分解試験（自然中）」でございます。こちらも非常に速やかに光分解が進むということがわかります。

「5. 土壌残留試験」の結果が表 9 にございまして、スピノシン A、D とともに 19 日とか 18 日とか、そのくらいの日数で減衰していく、半減期を迎えるということがわかります。分解は早いと申し上げてよろしいかと思ひます。

水田状態での圃場試験が行われておりまして、結果が 22 ページの表 10 にございます。半減期は 9 日とか 5 日とかいう数字でございまして、速やかに減衰していく様子も伺えます。

「6. 作物残留試験」が行われておりまして、最高の残留濃度を示しましたのは、最終散布 7 日後に収穫したミツバでございまして、1.55 mg/kg でした。スピノシン A 及び T の推定摂取量を計算いたしましたところ、後ほど決めていただきます ADI に比べて十分低い数字であるということが言えるかと思ひます。

「7. 一般薬理試験」でございます。高用量側では幾つか影響が出ております。

「8. 急性毒性試験」の結果が 24 ページの表 13 にございまして、急性毒性の LD_{50}

は大きい数字でございまして、急性毒性が弱いと申し上げてよろしいと思います。代謝物についても弱い毒性と申し上げてよろしいと思います。

「(2) 急性神経毒性試験(ラット)」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。

25 ページにまいりまして、眼・皮膚に対する刺激性等でございます。こちらは眼に対して軽度の刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性は認められませんでした。皮膚感作性は認められませんでした。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験」が行われておりまして、結果が 26 ページの表 16 にございます。こちらを御覧いただきますとわかるとおり、甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞質内に空胞化が見られております。マウスを用いた試験の結果が表 18 にございまして、こちらは高用量側で血液に影響が見られているんですが、低い用量にまいりますと 27 ページにございますとおり、さまざまな臓器組織に幅広く影響が出ております。こちらはライソゾームに空胞化が出るということでございまして、影響の出る臓器組織が非常に多岐にわたるといのが CAD の特徴でございます。

(3) イヌを用いた試験でございまして、結果が表 20 にございます。高用量では非常に動物が弱って、切迫と殺ということになっております。中間用量では空胞化が見られておりまして、150 ppm というところがすっかり影響が出なくなっております。

29 ページ「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。神経毒性は認められませんでした。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらは結果が 30 ページの表 23 にございますとおり、さまざまな臓器組織に空胞が見られております。また、動脈炎が一部見られております。

「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」でございます。発がん性は認められませんでした。こちらも高用量では切迫と殺がございまして。

31 ページに表がまたがっているんですけども、心臓に変性が出るということでございまして、それ以外にさまざまな臓器組織にやはり空胞が見られております。

マウスを用いました 18 カ月間慢性毒性／発がん性併合試験が 2 つ行われております。

まず①の試験では、最高用量 360 ppm で死亡が出ておりまして、さすがに表 27 を御覧いただきますと、死亡が出た用量のすぐ下で毒性所見なしというのも気持ちが悪いと思ったのか、補足試験が行われておりまして、240 ppm と 8 ppm を追加で行っております。

この結果、33 ページの表 29 を御覧いただきますと、中間用量で肝臓の比重量の増加といったような比較的穏やかな毒性が出ております。ここの 240 ppm の真ん中辺りに「前胃粘膜過角化症」が「化粧」になってしまっていますので、後で直しておきます。すみません。

33 ページ「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。結果が 34 ページの表 31 にございまして、一般毒性と同様にさまざまなところに組織の変性空胞化等が観察されております。児動物につきましては、生産児数の低下、食殺、低体温等の所見が見られておりまして、繁殖能に対する影響は特に書いていないですね。無毒性量は親動物、児動物とも 10 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められましたが、児動物では毒性所見が認められませんでした。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」が行われておりまして、母動物につきましては 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められましたが、胎児では毒性所見は認められませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。すべて陰性ということでございまして、スピノサドに遺伝毒性はないものと考えられました。代謝物についても同様でございます。

36 ページにまいりまして「14. その他の試験」。

「(1) スピノシン A 及び D の毒性比較試験 (ラット)」を行っております。スピノシン D の方が 37 ページの表 35 を御覧いただきますと、見られている所見がやや軽いということで、スピノシン D の方が毒性はやや弱いのではないかと考察をしております。

「(2) 28 日間反復経口投与毒性試験及び回復試験 (ラット)」が行われておりまして、こちらでは休薬期間を設けると回復するということが確認されております。

以上を踏まえまして、39 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。スピノサド投与による影響は主にさまざまな臓器組織の空胞化として認められております。スピノサドは陽イオン性両親媒性薬物でありまして、病理組織の電子顕微鏡観察において CAD の標的器官であるライソゾームにリン脂質が蓄積したと考えられるラメラボディーが見られたということから、スピノサド投与による臓器組織による空胞化はリン脂質症によるものと考えられました。発がん性、催奇形性、遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象化合物をスピノシン A 及びスピノシン D と設定いたしました。NOAEL と LOAEL の一覧が表 36 にございまして、このうち最小の NOAEL がラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 2.4 mg/kg 体重/日でございましたので、これを根拠として安全係数 100 を考慮いたしました。0.024 mg/kg 体重/日を ADI と設定いたしました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。これは審査に大変時間がかかったものでございます。記憶によれば、イヌの 1 年間の慢性毒性試験のところで、多分神経細胞のところに現れた毒性が本当にそうかというところを確認してもらうのに手間取りまして、ピュアレビューをした結果が 29 ページの 11 ページの「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」という形の話

になりまして、基本的には動脈炎等の変化であって、神経も問題ではないというのが確認できたということでクリアーできた経緯がございます。

さて、全体として見ていきますと、一番最初のところで西川先生から、要約のところにリン脂質症とした方がよいのではないかとということ指摘されてありまして、39 ページのところに陽イオン性両親媒性薬剤 CAD の標的臓器であるライソゾームにリン脂質が蓄積したことによってラメラボディーができるんだと考えられるということが入れてあるので、ここと調和をとった方がよいと思うのですけれども、いかがいたしましょうか。私としては、リン脂質症としてよいのかなと思っているんですが、どうぞ。

○ 西川専門委員

電子顕微鏡で確認しているのはマウスの試験だけですので、あとは化学構造から考えて、ほぼリン脂質症に間違いはないと思うんですが、記載としては例えば、「その影響は主にリン脂質症と考えられる臓器及び組織の空胞化であった」というような表現にした方がいかと思います。

○ 鈴木座長

そうすれば誤解もないでしょうと。よろしゅうございますか。そのほかのところ御意見等はございますでしょうか。よけいなことですが、このスピノサドには抗菌活性はないので、その辺はあまり心配しなくてもよいようでございます。

納屋先生、繁殖等は問題はございますか。

○ 納屋専門委員

全く問題はございません。ウサギの試験につきましては、幸か不幸か対照群で奇形発生率が大変高い。これがもし不幸にも最高用量群でこういうふうなことが起こったら被験物質の影響ではないかと大騒ぎをするんですが、ウサギはこういうふうに自然発生奇形の頻度が非常に高いことで、いろいろと問題を起こすことはありますが、この化合物については正確な評価ができているということだと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。代謝関係ではいかがですか。

○ 小澤専門委員

特に問題はありません。

○ 鈴木座長

それでは、御意見もないようでございますから、ラットの2年間慢毒／発がん併合試験で2.4 mg/kg 体重/日というNOAELが一番低いので、これを基にしてADIを決める。安全係数は100として0.024 mg/kg 体重/日となります。これを親委員会の方に上げたいと思います。

さて、時間が来てしまっているようなんですが、どうしましょうか。御存じだとは思いますが、都築さんが最後なんですね。次の幹事会が4月末ですか。

○ 都築課長補佐

4月28日を予定しています。

○ 鈴木座長

もう一剤やりますか。最後のお勤めで都築さんがやっていってくれば、その方がいいのかなと思ったりもするんですが、御都合の悪い方はありますか。

○ 小澤専門委員

やっていただいて、だめだと思ったら失礼します。

○ 鈴木座長

いろいろと不手際で申し訳ございません。では、よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料8に基づきまして、ピリフルキナゾンの御説明をさせていただきます。併せて資料1も御覧ください。

まず3ページを御覧いただけますでしょうか。審議の経緯がこちらにございまして、ピリフルキナゾンは農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請がなされている剤でございまして、バレイショ、キャベツ等で申請がなされております。2007年12月18日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされています。第19回総合評価第二部会においてADIが決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

まず5ページの要約のところ、メカニズムに触れて若干修文をいただいております。後ほどまた本剤のメカニズムのところ触れたいと思います。

6ページにまいりまして「6. 構造式」がございまして。この剤はキナゾリン環を有する殺虫剤でございまして、害虫の摂食行動を制御する神経系、または内分泌系に作用すると推定されまして、アブラムシ、コナジラミ等のカメムシ科害虫に高い殺虫効果を示すことがわかっております。この剤は日本で開発された剤でございまして、既に登録された国はまだございません。日本が初めての申請でございまして。

7ページの代謝でございまして。

(1)の「①吸収率」でございまして。尿中排泄率、と体の残存放射エネルギーの総和によりまして、ピリフルキナゾンの吸収率が63.1%と考えられました。

血中濃度推移が表1にございまして、御覧いただくとおりα相、β相ともに数字はそれほど小さくなくて、排泄が速やかであるということがわかるかと思っております。しかしながら、この本文中に若干書いてあるんですが、ピリジン環を標識いたしましたピリフルキナゾンは血漿中濃度に比べ、時間経過とともに血漿中濃度比が観察されて、血球中に蓄積されやすい傾向があるということがわかっております。

8ページの分布でございまして。主に肝臓、腎臓、副腎といったところに分布をしております。

「(3) 代謝物の同定・定量」でございまして。御覧いただきますと、非常に幅広く分布されているのが表3、表4を御覧いただくとわかるかと思っておりますが、ラット体内においてN

-脱アセチル化、ピリジン環窒素の酸化、ピリジルメチルアミノ基のイミノ化、キナゾリン環の水酸化、ピリジン環の部分の脱離、更には抱合化といったような形でいろんなものができてきます。主に代謝物 P、Q、ピリジン環標識したものについては T といったものが観察されております。胆汁中の代謝物でございます。こちら P、G 等が観察されております。

(4) ミクロソーム画分を用いまして、イヌの代謝の推定が行われているんですが、これを見ますとラットとイヌで似たような代謝を示すということがわかるかと思えます。肝臓と鼻で試験を行っております。

「(5) 排泄」でございます。表 7 を御覧いただきますと、フェニル標識したものは主に糞中に、ピリジン環標識したものは糞と尿にほぼ同量ずつ排泄されているということがわかります。

「②胆汁中排泄」でございます。表 8 を御覧いただきますと、34% ということで、そこそこ胆汁が寄与していることがわかるかと思えます。

「2. 植物体内運命試験」でございます。トマト、はつかだいこん、レタスで試験が行われておりまして、いずれも親化合物と代謝物 B がメインの代謝物であるということがわかります。代謝経路といたしましては、親化合物の N-脱アセチル化によって B が生成するという系路が共通しております。

15 ページ「3. 土壤中運命試験」にまいります。

「(1) 好氣的土壤中運命試験」でございます。半減期といたしましては、16 ページの中ほど、本文中にピリフルキナゾン B、C の推定半減期はそれぞれ 1.8、7.8、44 日ということで、速やかに減衰していくことがわかるかと思えます。

17 ページ「(2) 土壤吸着試験」でございます。吸着係数 K_o は有機炭素によって補正したものが 445~692 でございました。

「4. 水中運命試験」。

「(1) 加水分解試験」でございます。アルカリ性条件下では速やかに加水分解を受けるんですが、中性から弱酸性では比較的安定でした。主要分解物は B です。

「(2) 水中光分解試験」が行われておりまして、緩衝液中での半減期が 37.5、自然水中では 13.8、主要分解物は B でございました。

「5. 土壤残留試験」が行われております。圃場試験での推定半減期はピリフルキナゾンに分解物を加えたとしても 26.9 日ということで、速やかに減衰していくということがわかります。

「6. 作物残留試験」でございます。作物中で検出されましたピリフルキナゾン及び代謝物 B の最高値。いずれも最終散布 7 日後のお茶で見られました 8.77 及び 5.7 mg/kg でございました。推定摂取量を計算いたしましたところ表 16 のとおりでございまして、これは後ほど決めていただきます ADI に比べて十分低い数字になっております。

「7. 一般薬理試験」でございます。こちらでヘキソバルビタール睡眠時間の延長が比較的低い用量で観察されておりまして、これは後ほどメカニズムが明らかになっております。

「8. 急性毒性試験」が行われております。こちらはいいずれ数字が大きくて、普通物相当と申し上げてよろしいかと思えます。

20 ページ「(2) 急性神経毒性試験」でございます。神経毒性は認められませんでした。

刺激性等でございますが、眼及び皮膚に対する刺激性は認められませんでした。軽度な皮膚感作性が認められました。

「10. 亜急性毒性試験」以降です。

非常に丁寧に観察されておりますので、毒性の所見としては非常にたくさん出ております。まずラットの 90 日の試験。結果が表 21 日にございまして、血液、精巣、肝等に影響が出ております。ここで西川先生から、有意差が認められなかった所見を括弧付きで入れているんですが、入れるべきかという御意見がございます。

22 ページにまいりまして、マウスの試験でございます。こちらは血液、肝、副腎、精巣といったようなところに影響が出ております。甲状腺についても肥大が見られております。

イヌの試験でございます。23 ページにまいりまして、表 24 を御覧いただきますと、主に肝臓に影響が出ております。有意差がないんですけれども、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が見られております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」にまいります。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。肝臓、甲状腺に影響が出ておりまして、イヌの雄で鼻に「鼻腔嗅部単核細胞浸潤 (重度)」というのが見られておりまして、これについては用量相関性もないので削除していいのではないかという御意見をいただいております。後ほどコメントをいただければと思います。

イヌの 1 年間の慢性毒性試験と 6 か月の回復試験を行っておりまして、5 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度が 2 例、雌で中等度が 1 例、先ほどと同じ鼻腔嗅部単核細胞浸潤が認められております。

ただ、この試験はこの部位に局限した変化であって、体制 (システミック) に悪影響を与えるものとは考えられませんでした。

更に 6 か月の休薬期間に回復することも確認しております。更に申し上げますと、この症状はイヌでしか観察されておりませんで、ラットとマウスでは同様の鼻の所見を見られておりません。

「(3) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)」。最高用量が 1,300 ppm まで行われておりまして、肝臓、甲状腺、精巣に影響が出ております。有意差が見られていないものについては、括弧書きで書いているんですが、こちらでも西川先生から「表中に記載すべきか」という御意見をいただいております。

「(4) 2 年間発がん性試験 (ラット)」。最高用量が 1,300 ppm まで行われておりまして、さっきにホルモン作用を書いていたんですが、後ろにまとめましょうということで、吉田先生から修文をいただいております。毒性所見の結果は 26 ページにございまして、表 28 を御覧いただきますと、肝臓、甲状腺、精巣、比較的低い用量で白内障なども見られて

おります。

腫瘍性病変といたしましては、350 ppm 以上投与群で精巣間細胞腫が観察されております。

「(5) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」。最高用量が 1,000 ppm まで行われておりまして、結果が表 31 にございまして、肝臓、甲状腺、精巣等に見られております。腫瘍性病変といたしましては、雄の精巣間細胞腫が見られております。こちら表 31 有意差のない所見を括弧書きで書いているんですが、書く必要があるのかなということで御意見をいただいています。

28 ページ「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」が行われております。結果は表 34 を御覧いただきますと、精巣、肝臓、甲状腺に見られております。雄の親動物で包皮分離遅延、親になるまで分離しなかったということなんですかね。親のところに所見が書いてあるのは珍しいかなと思いました。それから、甲状腺上皮細胞肥大という一般毒性で見られたような所見もこちらで見られておりまして、児動物につきましては乳頭残遺、尿道下裂、肛門生殖突起間距離減少等の所見が見られております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございまして。親動物につきましては低体重等が見られておりまして、胎児につきましては肛門生殖突起間距離の有意な短縮が認められたほか、過剰肋骨からなる骨格変異の出現率の高値等が認められました。

ウサギにつきましては、母動物、胎児ともに影響は見られませんでした。

「13. 遺伝毒性試験」につきましては、一部 *in vitro* の試験で陽性が出ているんですが、*in vivo* の小核試験でも陰性であったということで、総合して考えるとピルフルキナゾンの DNA への影響は考えにくく、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。代謝物、原体混在物につきましては、いずれも陰性という結果になっております。

31 ページ「14. その他の試験」が行われておりますが、肝薬物代謝能への影響ということで、まず (1) はピリフルキナゾン及び代謝物 B は薬物代謝酵素の活性を阻害するということが確認されております。睡眠時間延長については肝薬物代謝酵素の阻害に基いたものであると考えられました。

(2) 甲状腺ホルモン、肝臓の UDPGT に対する影響でございまして。この結果が 32 ページの表 38 にございまして、ピリフルキナゾンを投与いたしますと、肝臓の UDPGT の誘導に伴いまして、甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴うネガティブフィードバック機構の働きで甲状腺は刺激されたのではないかなというような考察をしております。

「(3) イヌ末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験」ということで、一部鼻などで病変が認められたということで、免疫的な影響があるのかどうか調べた試験でございまして、ピリフルキナゾンの免疫学的な影響は見られませんでした。

32 ページの「(4) 生殖器に観察された毒性変化に対する発生機序に関する試験」とい

うことで、①～⑨までさまざまな試験をやっているんですけども、結果を 36 ページに吉田先生の方でまとめて書いていただきました。これらの試験結果から、本剤が抗アンドロゲン作用を有することが明らかになりました。また、高用量投与によって、弱いながら抗エストロゲン作用を示す可能性も考えられました。

これらの試験の結果より、ラット、マウスを用いた亜急性毒性試験、慢性毒性試験、がん性試験、2 世代繁殖試験、発生毒性試験で生殖器に観察された影響は、それぞれ以下のメカニズムで説明できます。

まず 90 日間亜急性毒性試験、1 年間慢性毒性試験等で見られました精巣への影響でございますけれども、こちらは抗アンドロゲン作用による直接作用であって、慢性毒性試験、発がん性試験で増加した精巣間細胞の腫瘍についてはテストストロンの低下がもたらすネガティブフィードバックによって起きたものであろうというふうに考察しております。この反応には明確な閾値が存在したということで書いていただいております。

ラット、マウス、亜急性毒性試験並びに発がん性試験で観察された卵巣、子宮重量の減少、マウス発がん試験で観察された子宮内膜過形成の増加も本剤の抗アンドロゲン作用、または抗エストロゲン作用が関与している可能性が示唆された。ただ、こちらについても明確な閾値が存在したと書いております。

繁殖毒性試験、高用量の F₁、F₂ 群の児動物、ラットの催奇形性試験中用量以上で乳頭残遺、尿道下裂、肛門生殖突起間距離の減少については、本剤の持つ抗アンドロゲン作用による異常だろうということで、これについても閾値が存在すると考察しております。

以上を踏まえまして、37 ページにまいりまして、ピリフルキナゾンの主な毒性は、主に精巣、肝臓及び血液に認められたとしております。

神経毒性、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。骨格変異に増加が認めれましたが、奇形に分類される所見は増加しなかった。ウサギには胎児に影響が認められなかったということから、ピリフルキナゾンには催奇形性はないと考えられたとしております。腫瘍に関しましては、先ほど御説明申し上げたとおり閾値があると考察をしております。

以上を踏まえまして、農産物中の暴露評価対象物質をピリフルキナゾン、親化合物及び代謝物 B と推定しております。

ADI の設定根拠でございます。表 41 を御覧いただきますと、これらのうちの最小値がイヌを用いました 1 年間慢性毒性試験で得られました NOAEL の 1.5 mg/kg 体重/日でございますので、これを設定根拠といたしまして、安全係数 100 で除しました 0.015 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。伺ってみますと結構ややこしい部分が含まれている剤でございます。したがってメカニズム試験がたくさんやられておりまして、これはなかなか

か見るべきところがあったとっております。

まず代謝関係のところですが、小澤先生、上路先生。

○ 小澤専門委員

動物代謝に関しては、本剤は問題ないと思います。

○ 上路専門委員

植物代謝あるいは環境は問題ないです。

○ 鈴木座長

そうすると分析対象化合物は親化合物と D ということでよろしいでしょうか。

では、毒性の方の話に集中してかかりたいと思います。まず最初に西川先生から出されている表の表記のところでございますけれども、有意差がなかった項目についても今回、表に収録してあるんですが、従来これはあまり書かなかったような気がするんです。

○ 都築課長補佐

そうですね。ただ、この剤については、メカニズム的に整合性が見られるような所見が、低用量でも有意差はないもののちょっと頻度が高く見られたので、捨てるには惜しいということで括弧書きで書いてしまったというものでございます。

○ 鈴木座長

西川先生、今のような事情だったということなんですが、確かにメカニズムはよくやってあるなとおもいます。これは明らかに影響というような形で、有意差が無いけれども書いたと。どういたしましょうか。

○ 西川専門委員

どちらでも結構です。

○ 鈴木座長

削除ですか。

○ 西川専門委員

削除のつもりでコメントをしたんですけれども、どちらでも結構です。

○ 鈴木座長

形式論ではあるんですが、メカニズム試験のところでは、例えば 32 ページの表 38 のところでは、西川先生は消していないんです。

○ 西川専門委員

ここは見えていませんでした。

○ 都築課長補佐

これは 5 匹ですし、メカニズム試験なので、これはいいのではないですか。

○ 鈴木座長

非常に合理的に説明をする部分であるので、ここは残しておいてもいいと思うんですが、その他のところはどうしますか。

○ 都築課長補佐

従来ですと本文中に言葉で書いたりもしますので、横並びを踏まえて、見た方が不思議に思わないような形に事務局で1回案を考えたいと思います。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

何かございますか。

○ 柳井専門委員

私が担当したんですが、先ほどの事務局の方から説明されたとおりです。有意差はないんですけども、重要なインフォメーションであるということが伺われたものですから、切るには忍びなかったということです。

○ 鈴木座長

細かいことにはなりますが、21ページの表21で500 ppm以上の雄のところでBUNの減少。これは消していいですね。そういったものを取捨選択しながら、事務局の方で若干修文をしていただきましょう。

たまたま今の話で大体表の表記は済んだとして、西川先生から21ページの上から2行目のところで、500 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたんだけど、これを毒性としますかという話になっているんだけど、これも形式論で言う只要一応2つとも動いているから絶対と比重量の2つともということではいるんですが、そのほかの機能的なマーカーあるいは形態的な細かいマーカーが動いているわけではないのでどうしますかということです。

○ 柳井専門委員

これはやはり実重量と比体重値が動いているので、従来のルールに従って機械的に拾いました。

○ 西川専門委員

肝の絶対重量と比重量が増えているということは、確かに肝臓が大きくなっている。比重量だけ増えている場合には、体重の低下によって見かけ上増えているかもしれない。この絶対重量、比重量が増えているということは肝臓がはれているということだけれども、今、問題になっているのは、それが適応か毒性かの判断です。

したがって、この所見のみをもって毒性と判断していいかどうかということですが、時間も長くなりますので、今までどおりで。

○ 鈴木座長

一応今のところは、雌の方はトータルコレステロールが増加しているということもあるので、これはとれるかなと。雄の方は何もないからややこしいなとは思っているんですけども、この用量がLOAELであるということについては、網状赤血球が増加しているということもあるので。

○ 西川専門委員

それは問題ないと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず従来どおりのという話で御了解いただけたということです。

引き続きまして、23 ページのイヌの件です。これが詳しく説明をしないとわけがわからないのではないのでしょうか。柳井先生、説明できますか。

○ 柳井専門委員

実は所見が出ているのは 26 ページの表の中で、雄の 1.5 mg/kg 体重/日のところで、実は「鼻腔部の単核細胞浸潤（軽度）」というのがありまして、それをどうするかということで、申請者にコメントも出しまして、更に申請者の方からもフォローアップの試験なども行っていて、申請者の説明も聞きまして、委員会の方でもかなりディスカスしまして、結局 5 mg/kg 体重/日のところの重度の鼻腔嗅部の単核細胞浸潤というのは影響量であるという結論に達したんですが、その辺は。

○ 鈴木座長

若干足すと、要するにこれは鼻のところを間隔を狭めて、非常に細かい形でデータをとっていたんです。そうしたら、イヌのところのコントロールも含めてということではあるんですが、あまり背景データがない中で、軽度の話からの細胞浸潤あるいは本来あるべき構造が壊れてくるような像がいろいろあって、どうなんだというところで非常に悩んだんです。

実際上はその次の（2）の回復試験などもやってくれまして、1 年経った上で更に半年間回復するということをした上で見ていて、今、話があったように 24 ページの方にあるんですが、中等度の変化としていたものは基本構造についてはさほどに痛んでいるわけではないので、これは毒性とはとらないという形で決着が付いたものです。大体そのくらいですか。もし興味があるようであれば、写真がありますか。

○ 都築課長補佐

下に忘れてきてしまいました。

○ 鈴木座長

写真を御覧になりますか。

○ 西川専門委員

要するにこの雄の 5 mg/kg 体重/日の群の所見はとるということですか。

○ 鈴木座長

そうです。

○ 西川専門委員

勿論これは重大な影響だとは思いますが、用量相関性のものを表に入れてしまうと、表が見にくくなる。極端な場合、誤解を招くようなことになりかねないので、本文に書いてあるので、それでわかるのではないかというのがコメントの趣旨なんです。

○ 鈴木座長

重度の単核細胞浸潤が 5 mg/mg 体重/日でも認められているというのは、あえてここに書く必要はないという形ですか。

○ 柳井専門委員

ただ、これが ADI 設定のより所になっているものですから、これをばさっと切ってしまうと。

○ 鈴木座長

事実上の問題として、ここの記載をとってしまうと、5 mg/kg 体重/日のところのまずに何を書けばいいのかなねと。空白になってしまいます。

○ 西川専門委員

これは非常に微妙ですね。これを NOAEL の根拠にしていいかどうかということにも関わってきますので。

○ 鈴木座長

とりあえず書いておいてもらった方が、その意味では用量相関がないから消しましたというよりは、あった方がまだ。

○ 西川専門委員

高い用量で微妙な変化なのでどうなのでしょう。これは非常に難しいと思います。

○ 鈴木座長

これは高い用量でも勿論出ていますよ。

○ 都築課長補佐

有意差があったりするんです。

○ 西川専門委員

では、むしろ有意差はないけれども、あったというようなことを書かないといけないのではないですか。

○ 鈴木座長

それは 15 mg/kg 体重/日以上になっているので。

○ 西川専門委員

それは誤解を招くと思います。

○ 都築課長補佐

先生方から御意見をいただきましたので、工夫して、また書き方を考えてみたいと思います。

○ 鈴木座長

必ずしも用量相関無しと書かなくてもいいのではないですか。実際に上の用量でも認められているわけですし。

○ 都築課長補佐

違うんです。雄については 5 mg/kg 体重/日のみの所見です。

○ 鈴木座長

雄については星印が付いて、そうなっているんですね。

○ 都築課長補佐

書き方を考えさせてください。

○ 鈴木座長

とりあえず重度の単核細胞浸潤が今回は毒性ととりますという形にして、表現は考えていただくということでよろしいですか。

○ 西川専門委員

15 mg/kg 体重/日の雄のところで有意差はないにしても、そういう所見があるんだったら括弧付きで表に書くべき。そうであれば、NOAEL の根拠としていいかなと思います。

○ 鈴木座長

修文をするということでよいと解釈してよろしいですね。

○ 廣瀬委員

もし重度のみを毒性所見とするということになると、その次の試験で中等度だとか軽度の同様の変化が出ていますけれども、そういうのは毒性ととらないということになるわけですか。

○ 都築課長補佐

これは部会でかなり議論があったんですけれども、中等度と重度で所見の見え方に大分違いがございまして、中等度までは組織の形態が全く崩れていないんですけれども、重度になりますと途端に形態が崩れるような非常に重い病理所見になっているということで、この段階から明らかに毒性にしないといけないという議論をして、重度からは毒性、軽度、中等度については毒性ととらないという判断がなされています。

○ 廣瀬委員

何か非常に苦しい言い訳ですね。

○ 吉田専門委員

重度の雄では何も出ないんです。でも、毒性としたのは、やはり表から別にして、きちんと書き込んでいただかないと、この表からだけだと 24 ページの真ん中辺りに悪影響を与えるものとは考えられなかったとなると、私は初めてこれを拝見したんですが、混乱してしまったんです。もう少し整理をして、ここの部分については書き直していただければと思います、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

24 ページの 4 行目に「これらの変化はその部位に局限した変化であり」というのがあります。部位に局限した変化だから生体に悪影響でないというようなことにもなっているので、よく意味がわからないので、この辺を全体に修文した方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

確かにそうですね。生体というよりは、全身性という意味合いで、そのこととの関

連で免疫毒性を疑ってということもやっているという話になります。これは多少修文をしないとわかりにくいというのはありますね。吉田先生のお話、西川先生のお話等を含めて、若干修正をしたいと思います。後ほどまた病理の先生方には写真等もお見せすることがあると思いますので、お力をお貸しいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

その次ですが、ホルモン作用に関しての記載が幾つか、がんの関連といわゆるホルモン作用そのもの、あるいは発生毒性のところでの雄の雌化作用といったようなところについて、いろいろ出てきております。

当初これらを一緒にがんのところにまとめて書いていたんですけども、その辺の抗アンドロゲン作用に関しては別立てした方がわかりやすいだろうということになっております。これはこの方式でよろしいですね。柳井先生、いいですか。

○ 柳井専門委員

私どもの部会では、むしろそれぞれの実験のときに出た現象について、その都度その中で触れた方がいいのではないかと考えておりまして、例えば2年間の発がん性試験のラット等でホルモンの関係の現象が疑われたときには、その都度書くという方針でやっておりまして、その方がわかりやすいかなと考えていました。

○ 鈴木座長

実際上はここで全部抜いてしまったので、ホルモンが関与する部分については後ろのその他の試験の幾つかから幾つを参照のことと入れれば、今の折衷案になるかなと思うんですが、そういう形でいいですか。

○ 柳井専門委員

私どものスタンスとしては、その都度説明した方がいいかなとは考えていましたが、このようにまとめていただいて、これも一つのやり方だと思います。

○ 鈴木座長

スペースの問題だけだと思います。繰り返し出てくるのがわずらわしいという向きからすると、後ろにまとめましょうということです。ただ、後ろの方にまとめてありますので、そこを参照してくださいという一言は入れておかないと、わけがわからないかもしれないですね。

○ 柳井専門委員

ただ、考え方としましては、その都度実験があつて出た現象についてやらないと、最後になって、そうだったのかという結論が出ると、読んでいてわかりにくいのではないかという意見が強くありましたので、そのようにいたしました。

○ 吉田専門委員

私個人はそれはちょっと違うのではないかと思います。これは各試験で共通に出ている変化なので、むしろそれぞれのところでメカニズム試験をしているわけではないので、すべてのメカニズム試験の結果、戻って亜急性毒性の結果はこう解釈するんだということなので、むしろまとめて書くべきだということが1点。

あとは結構、精巣の間細胞腫に集中していらっしゃいますけれども、そのほかにも恐らく抗アンドロゲン作用から出てきたと思われるいろんな変化がありますので、そういうのもきちんと書き込むべきだろう。むしろそちらの方が必要ではないかと思いました。

更に私が消した最大の理由は、つまりこの書き方なんですけれども、ネガティブフィードバックのことが一言も書かれていないので、それを書かないことには、だから精巣間細胞の過形成が起き、間細胞腫ができるんだということを一言も書いていないので、それはあまりにも不備だろうと思ったのが、私が書き直させていただいた理由です。

でも、先生方におかれては、もう一回御覧いただき、本当にこの文章でいいかということとはもう一度見ていただきたいと思います。私はコピーペーストしただけです。

○ 鈴木座長

一応この間のところで、各試験そのものについてはなるべく客観的に結果を書いて、考察的なものは加えないという形で最近の評価書をつくるようになってきておりますので、それから合わせると、どちらかと言いますと、今の論争は吉田先生の意見の方に分があるという形になると思います。

柳井先生、よろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そういう形でいきたいと思います。ラットの部分、マウスの部分、繁殖試験のところの一部については、後ろにまとめるという形になっております。

先ほど 28 ページの表 34 のところで、親動物の包皮分離遅延という形が親に出てきたのが不思議だということでしたが、これは親に出ていいんですね。

○ 納屋専門委員

基本的に考えますと、親は成熟した動物を使って実験を始めますので、あり得ないことなんです。

○ 鈴木座長

でも、これは哺育のところが、どこまでのあれを子どもにとっているんですか。

○ 納屋専門委員

ですから、F₁ の子どもで発育途上で包皮開裂が遅れるということであればわかるんです。

○ 鈴木座長

基本的にはそういうことです。

○ 納屋専門委員

この中にはそう書いていないんです。

○ 都築課長補佐

今まで児動物の欄に書いてあって、それを親動物の欄に移したのでよくなかったかなと。

今更で恐縮です。

○ 鈴木座長

それはよくないですね。

○ 納屋専門委員

農薬抄録を見せていただいたんですが、データはなくて、テーブルの中には記載がなく、文章でしか書いていなくて、そうすると確認しようがないので、このとおり書かざるを得ないんです。非常におかしいことなんですが、こう書かざるを得ないというのが現状です。

○ 鈴木座長

これは後ほど更に確認をした上でということで、雄の雌化現象というのがある流れからすれば、こういう現象が見られても不思議はないので、後ほど正しくしましょうということにさせていただこうと思います。

あとのところでは、これは特になかなか優れているではないかというところは、34 ページの⑥の実験のところが普通はつかめない影響をつかんでいる。つまり AR 遺伝子の転写後のポストトランスクリプショナルなところでの影響であるという話をつかんでおりまして、これは非常になかなかつかめないよという話になるんだと思います。

その辺のところは 36 ページのところには、抗アンドロゲン作用という形でくくってあるということを御了解いただければ、この書き方でよいのかなと思います。小澤先生、いかがですか。

○ 小澤専門委員

わかりやすいので、結構かと思います。

○ 鈴木座長

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

尿道下裂は 5α リダクターゼの阻害に関連するところだし、少しずつ違う部分もあるんですけれども、トータルとしてまとめれば、抗アンドロゲン作用で問題はないですね。

そのほかに問題はございますか。どうぞ。

○ 納屋専門委員

29 ページのウサギの発生毒性試験です。最高用量で毒性兆候が出ていないということを事前に指摘しております。農薬抄録を拝見させていただきましたところ、予備試験が 20 mg/kg 体重/日を含めて、更に 50、100 mg/kg 体重/日という用量でやってあって、20 mg/kg 体重/日以上から毒性が出ているということが予備試験で確認ができておりますので、20 mg/kg 体重/日が母体に対する最大耐量であるということをごに書いていただければよろしいかと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。最高用量が最大耐量で行われたものであるということで、記載をしていただければよいかと思います。

ほかにはございますでしょうか。柳井先生、いいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

大体決着が付いたようでございます。そうしますと、ADI 設定ということで、これはイヌの 1 年間の先ほど議論になった実験で、NOAEL が 1.5 mg/kg 体重/日であるということになりましたので、これが一番低い NOAEL です。安全係数 100 として、0.015 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会の方に報告したいと思います。よろしゅうございましょうか。（「はい」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、これで一応議論は終わったのではないかと思います。そのほかについて。

○ 都築課長補佐

最後に今後のスケジュールだけ御紹介いたします。今後の幹事会の開催予定でございますけれども、次回は 4 月 22 日、5 月 20 日、6 月 12 日を予定しております。

来月の各部会の開催予定でございますけれども、幹事会のほかの 4 月 14 日に確認評価第二部会、4 月 28 日に総合評価第一部会に開催を予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。何か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。座長の不手際で大変遅くなりました。お詫び申し上げます。