

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第15回会合議事録

1. 日時 平成20年9月10日(水) 13:58~17:37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(シフルフェナミド、ピメトロジン及びベンスルフロンメチル)の食品健康
影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

柳井座長、今井田専門委員、大谷専門委員、高木専門委員、
津田専門委員、布柴専門委員、根本専門委員、與語専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(他部会専門委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(事務局)

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

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 シフルフェナミド農薬評価書(案)(非公表)

資料 3 ピメトロジン農薬評価書(案)(非公表)

資料 4 ベンスルフロンメチル農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

先生方がおそろいのようなので、始めさせていただきたいと思います。

ただいまから、第15回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会の先生方8名に御出席をいただいております。

本日朝になりまして、玉井先生から急用ができて御欠席ということで御連絡をいただきました。

また、確認評価第三部会より、鈴木専門委員、林専門委員に御出席いただいております。

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

それでは、以後の進行を柳井先生にお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

皆様こんにちは。それでは、本日の議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬「シフルフェナミド」「ピメトロシン」及び「ベンスルフロンメチル」の食品健康影響評価について行います。本日御出席の鈴木先生、林先生、更に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、それぞれのお立場の方から御意見をちょうだいしたいと思います。

開催通知等で御案内しましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

では、事務局より、資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「シフルフェナミド農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3「ピメトロジン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料4「ベンスルフロンメチル農薬評価書（案）（非公表）」を配布しております。

そのほか、本日になりましていただきました布柴専門委員からのコメントと、玉井専門委員からもコメントを配付させていただいております。

以上です。

○ 柳井座長

まず、農薬「シフルフェナミドの食品健康影響評価について」の審議を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

なお、本で行います3つの剤につきましては、非常にいろんな試験が行われておりまして、資料が非常に多いものですから、是非、コメント、質問等につきましても簡潔にお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、手短かに御説明させていただきます。まず、資料2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」が書いてあります。

シフルフェナミドは殺菌剤でございまして、2005年11月29日に残留農薬基準値が設定をされております。このポジティブリスト制度導入に伴う意見聴取が、2008年3月29日付けで厚生労働大臣から出されております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

6ページを御覧ください。シフルフェナミドは6のような構造をしております剤でございまして、似たような構造の殺菌剤は特にございません。

この後の動物代謝では、この構造の真ん中辺りにC=OとNHでつながっている部分がございますけれども、ここが切れる。

それから、左側の方のベンゼン環に水酸基が導入されて、その後に、抱合化されていくといったような代謝を受けていきます。

それでは、9ページ以降、動物体内運命試験を続けて御説明させていただきたいと思えます。

まず「血中濃度推移」でございまして、表1を御覧ください。

シフルフェナミドの先ほどの構造式で言いますと、Aの部分を標識したものを使い、試験が行われております。血漿中の濃度と赤血球中の濃度ということで、ここに表を書かせていただいております。吸収は比較的速やかで、高用量側になるとやや T_{max} が多くなる。それから C_{max} を血漿と血球の方で比較していただきますと、血漿中の濃度の方が高い。それから消失も比較的速やかというふうに申し上げてよろしいかと思えます。

ここで根本先生からコメントをいただいておりますが、赤血球ではなく、血球の方がいいのではないかということなんですが、農薬抄録の方では赤血球と書いてあるんですが、実は血液を取って遠心分離をしているだけですので、正確には血球ということが言えるかもしれません。

10ページ「排泄」でございまして。

表 2 を御覧いただきますと 168 時間の間に、尿と糞に出た率が出ておりまして、御覧いただきますと、いずれも糞中の排泄がメインでございます。雌雄で尿中排泄に若干差がありまして、雄の方が尿中排泄がやや高いという傾向がございます。

続いて「胆汁中排泄」でございます。

11 ページの表 3 を御覧いただきますと、低用量、高用量、特に低用量の方では胆汁中排泄が主要な排泄経路であることが言えるかと思えます。高用量では糞中の排泄がやや高くなっておりまして、恐らく吸収されることなく素通りしている部分があるかと思われま

す。それから、体内分布でございます。低用量の T_{max} 付近におきまして分布を見ますと、消化管以外には肝臓で最も高く、次いで腎臓、脾臓等ございました。

72 時間後では肝臓で最も高く、それ以外には、脂肪、消化管等で高い値が出ております。高用量群では消化管以外に脂肪、肝臓、副腎で高いという結果になっております。

反復経口投与においても、単回投与群と同様の分布が認められました。

「代謝物同定・定量」でございます。

11 ページと 12 ページにわたって書いてございますが、主な代謝物は代謝物 D というものでございまして、先ほど申し上げました C=O と NH の間の結合が切れたようなものだったかと思えます。それから、代謝物 L というのが糞中で多いんですけども、これは先ほど申し上げましたフェニル環に水酸基が導入された形のものでございます。

主な代謝経路というのは、先ほど申しました C=O と NH の間が切れた、あるいは水酸基が導入されて、その後に抱合化されたようなものでございました。

続いて、13 ページにまいりまして、今度は標識部位を変えたラットでの試験が行われておりまして、シクロプロパンのところを標識して試験を行ったんですが、結果の概要はフェニル環を標識したものとほぼ同じ血中濃度推移あるいは排泄、代謝物の動きをしております。

14 ページ、イヌの試験でございます。ビーグル犬雌 2 匹を使いまして、フェニル環を標識したシフルフェナミドを 200 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与をして試験が行われております。

血中濃度推移が表 6 にございます。

排泄でございますけれども、15 ページの表 7 を御覧いただきますと、やはり糞中がメインの排泄でございます。

それから、体内分布でございます。後ほどイヌの毒性試験で脳に空胞が観察されるということがございまして、特に表 8 では脳の値が書かれているんですけども、 $4.2 \mu\text{g}/\text{kg}$

というような値でございました。

「代謝物同定・定量」でございますが、16 ページの表 9 を御覧いただきますと、これは単位がないんですけれども、どういう表かということ、血漿中の放射能をはかりまして、その放射能が何なのかというのを調べましたら、血漿中から見られましたもののうち、43.8%が親化合物でした。血漿中にあった放射能のうち未同定の代謝物として 27.3%のものがございました。

肝臓も、肝臓中で見られたもののうち、14.4%がシフルフェナミドだったと。こうやって見ていくと、脳で検出された放射能のほとんどが親化合物であったことがわかるかと思えます。

イヌの主要代謝経路はラットと類似しておりました。

それから、イヌについて反復経口投与試験を行っております。25 週間非標識のシフルフェナミドを 1,500 ppm の用量で混餌投与で与え続けまして、その後に 200 mg/kg 体重/日の用量で 1 回標識化合物を経口投与で与えております。その結果が 17 ページの上の方にあるんですけれども、脳に移行いたしましたシフルフェナミドは 1.7 $\mu\text{g/g}$ でございました。

この 1.7 $\mu\text{g/g}$ の 20%がシフルフェナミドでした。ですので、%TAR と書いてありますけれども、TRR が適切かと思えます。

実測の値に直しますと、シフルフェナミドとして、0.3 $\mu\text{g/g}$ が脳にあったということです。

それから、血漿中の濃度が 19.1 $\mu\text{g/g}$ で、19.1 のうち 2%が、親化合物シフルフェナミドでした。

単回経口投与と反復経口投与の違いですけれども、特に血漿中では単回経口投与のときには 44%が親化合物だったんですが、反復経口投与した後には、血漿中の親化合物が 2%まで下がっているという違いがございました。

動物代謝までは、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、順を追って点検していきたいと思えます。

まず、6 ページの構造式のところで、與語専門委員より、ベンゼン環の中の A の意味はという御質問がありましたが、これは與語専門委員、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これは結構です。

○ 柳井座長

引き続きまして、8 ページ目の 2 行目のところ、「新規構造の」は、不要ではないかというので、このとおりでよろしいですか。

○ 與語専門委員

よろしいです。

○ 柳井座長

動物体内運命試験に入りまして、ラットでございます。ここで問題になるのは非常に根本的な御指摘なんです、根本専門委員より、赤血球というよりも血球にした方が厳密な意味では正しいのではないかということで、御指摘はごもっともなんです、ほかの試験との兼ね合いがありますので、その辺は少し事務局の方から事情を説明していただけますか。

○ 都築課長補佐

農薬抄録には赤血球と書いてありましたので、それを尊重してこう書かせていただいたというのがございます。正確には、根本専門委員がおっしゃるように、血球の方が厳密には正しいかと思えます。

先ほど打ち合わせの中で鈴木座長からお話ございましたが、血球成分のほとんどが赤血球なので、赤血球と書いても大間違いではないのではないかというお話ございました。

○ 鈴木調査会座長

若干追加しますと、赤血球は、数百万個/ μ Lあるのに対して、白血球は大体多くても1万程度ですから、実際に血液を遠心分離すると白血球成分というのは、ほんのわずかしき出ません。ですから、量的な関係からすると、厳密には血球と言った方がいいんですが、赤血球でも大きな間違いではありませんということです。

今回の場合は、実はこれはフラクションの話からすると、血漿の方に放射性同位元素が結合していて、血球の方では少ない。普通、この血球の方で問題にするのは血球の方にたくさん結合がある場合が多いので、今回のところでは、さほど厳密に考える必要はないと思っております。ただし厳密に言えば、根本専門委員が言われるように、血球ということです。

○ 柳井座長

農薬抄録との兼ね合いもありますので、ここにつきましては赤血球ということで表記しますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。

続きまして、体内分布の方で脳への組織中濃度がどうかということなどを説明していただきましたが、関係の先生方、御指摘等よろしいでしょうか。與語専門委員、よろしいですか。津田先生もよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 津田専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、次の「3. 植物体内運命試験」をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、17 ページ「3. 植物体内運命試験」を御説明させていただきます。

きゅうり、りんご、小麦について行われております。

まず、きゅうりですけれども、茎葉散布と土壌処理の両方が行われておりまして、結果が 18 ページの表 11 と表 12 に書いてあります。

茎葉散布につきましては、通常の薬量とそれより多い高薬量で通常では行わないような高濃度散布をして実験が行われております。いずれも果実への移行はそれほど多くないという結果が出ております。

土壌処理につきましても、地上部への移行が非常に少ないという結果でございました。

いずれも、葉っぱ、果実ともに主要成分は親化合物でございまして、主要な代謝物といたしましては、K とか P といったようなものがあるんですけれども、主に水酸化とそれらのグルコース抱合体というのが主要な代謝経路でありました。

続いて、りんごでございまして。

茎葉散布処理をして、実を取って、実に付いた皮と果肉に分けて試験を行っております。結果が表 13 にございまして。処理 13 週後に、それぞれ実を取って分析をしております。

経時的に比較いたしますと、時間が経つにつれて表面洗浄液の割合が減って、抽出液の割合が上がっているということで、徐々に浸透していつている様子がわかるかと思っております。

得られましたのは、主に親化合物でございまして、代謝物として見られましたのは、いずれも水酸化、グルコース抱合体といったような代謝物でございました。

3 番目が小麦でございまして。これも茎葉処理をいたしまして、穀粒等を取っております。

結果が 20 ページにございまして、穀粒の方にほとんど移行していない。表 14 の下段の

方に 0.005 ppm ということでございましたので、問題ないだろうという結論になっております。

こちらは與語専門委員からですが、主要代謝経路を書き足していただいております。りんごやきゅうりと同様に、水酸化とグルコース抱合化といったような流れでございます。

続けて、環境中運命についても御説明させていただきます。

まず、土壌中運命試験でございます。

土壌中では速やかに分解が進みまして、シフルフェナミドの推定半減期は 5.4 日ございました。

土壌吸着試験が行われておりまして、有機炭素含有率で補正をいたしました土壌吸着係数は非常に大きい数字で土壌に吸着して動かないだろうという傾向が推定されます。

水中運命試験でございますが、加水分解試験が、pH4、pH5、pH7、pH9 で行われておりますが、いずれもほとんど分解をいたしませんで、pH9 の 20℃で、半減期が 642 日ございました。

水中光分解試験が行われております。蒸留水中、河川水中ともにほとんど分解をいたしませんで、蒸留水中での半減期が 3,600 日、河川水中で 1,748 日ございました。

続いて、土壌残留試験でございますが、結果が 22 ページの表 15 にございまして、容器内試験とほ場内試験が行われておりますが、ほ場試験でも最大 60 日、代謝物、分解物を合わせて計算をしても 73 日ございました。

作物残留試験が行われておりまして、可食部で一番多かったのは、おうとうの果実の 1.8 mg/kg という結果でございました。

作物残留試験までは、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。まず、植物体内運命試験につきまして、與語先生からも幾つか修文をいただいておりますが、特に問題となるのは、19 ページの一番下でございます。これはかなり大幅に修文をいただいたんですけれども、これにつきまして、與語専門委員から手短かに説明をお願いいたします。

○ 與語専門委員

先ほど都築課長補佐からも説明がありましたように、基本的にりんごなどと代謝が似ているものですから、同じように代謝も表現した方がいいということで、このように修文させていただきました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

ほかになれば、土壌中運命試験について審議したいと思います。幾つかの修文で終わっていますが、私の方でお聞きしたいのは、20 ページの真ん中辺りの「ヒューミン」という単語なんですけれども、これはどういう意味なんですか。

○ 都築課長補佐

これは、土壌中にある有機物です。

○ 柳井座長

わかりました。あとは大体よろしいでしょうか。

ほかに先生方の方から、特に御指摘はないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

ないということなので、次の一般薬理試験の御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

一般薬理試験以降を御説明させていただきます。

23 ページの表 16 を御覧いただきますと、ほとんど目立った作用は出ておりません。尿量が若干減少する程度かと思えます。

それから、急性毒性試験は表 17 にございまして、いずれも LD_{50} は高い値で急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思えます。

代謝物等を見ますと、表 18 にございまして、代謝物 C、代謝物 F が親化合物に比べて若干毒性が強いですけれども、それでも普通物相当でございまして。

25 ページ、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございしますが、皮膚の刺激性はございません。眼に対して軽度の刺激性が認められた。それから、皮膚感作性は敏感なマキシマイゼーション法を行いましても陰性だったということでございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、急性毒性試験以降、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験まで、何か御指摘、問題となる点はございませんでしょうか。

津田専門委員、いかがですか。

○ 津田専門委員

ありません。

○ 柳井座長

今井田専門委員、よろしいですか。

○ 今井田専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、亜急性毒性試験をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、亜急性毒性試験から御説明させていただきます。

まず、ラットの試験が行われております。10,800、ppmまでの混餌投与で行われておりまして、結果が表19にございます。御覧いただきますと、26ページの上の方、一番高い用量、10,800 ppm、雄の方で体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓、腎臓、目立った所見としては、心筋炎、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、精巣間細胞過形成等が観察されております。

雌では、心筋空胞形成が出ております。

中間用量では雌雄ともに、小葉中心性肝細胞肥大等が観察されております。

マウスを用いた亜急性毒性試験、最高用量7,000 ppmまで混餌投与で行われております。結果が表20にございまして、御覧いただきますと、最高用量は雄の方では肝臓への影響、心筋の空胞化、顎下腺分泌顆粒減少、精巣間細胞過形成等が見られております。

雌の方は、脳の絶対重量減少が観察されております。

中間用量は雌雄とも肝臓への影響が観察されております。

27ページ、イヌを用いた試験で、最高用量を1,500 ppmまでの混餌投与で行われております。

雌雄とも最高用量で脳の空胞化が観察されておりました、中間用量では、肝臓への影響が見られております。

(4)で、ラットの亜急性神経毒性試験が行われております。神経毒性はございませんでしたが、最高用量側で体重増加抑制等が見られましたので、NOAELは1,000 ppmということになっております。

ここで柳井先生から、イヌの空胞が1,500 ppmで認められているが、ラットではもっと高い用量でやっているんですけれども、脳の空胞変性はないのかというコメントをいただいております。

空胞変性のメカニズムは、後ろの方でやられておりますので、そこで併せて考えるということもできるかと思えます。

(5)亜急性経皮毒性試験が行われておりますが、こちらは最高用量まで影響が見られておりません。

慢性毒性試験まで続けて御説明させていただきたいと思います。

28 ページ、12 番 (1) イヌを用いた慢性毒性試験でございます。

こちらは最高用量を 480 ppm に落として、慢性毒性試験を混餌投与で行っております。

最高用量の血液生化学的検査で ALP の増加が認められた。それ以外影響は認められませんでした。

(2) ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験でございます。トップドーズは、雌が 2,000 ppm、雄が 5,000 ppm ということで、雌の方が若干毒性が強くなりますので、違う用量で試験を行っております。

結果といたしましては、29 ページの上の方が非腫瘍性病変でございます、最高用量側で肝臓、甲状腺等の影響が出ております。

中間用量では、腎臓への影響とか小葉中心性肝細胞肥大等が出ております。

腫瘍性病変といたしまして、雄ラットの甲状腺ろ胞細胞に認められた病変の発生頻度を示しておりますが、腺腫が増えております。

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験でございます。最高用量 4,000 ppm までの混餌投与ということでスタートしたんですが、投与開始後 20 週の段階で死亡率が増加いたしましたので、最高用量 2000 ppm に下げて試験を継続しております。死因は、心筋脂肪沈着によると考えられました。この心臓への影響も、後ほどメカニズム試験が行われております。

結果が 30 ページの表 24 にございまして、最高用量側では、雄は肝臓への影響、雌では肺腫瘍とか心筋への影響、それから肝臓、腎臓等への影響が出ております。

雄は 500 ppm で毒性はございませんが、雌は 500 ppm で肝臓への影響が見られております。

肝細胞腺腫、腺癌の数字を表 25 にまとめております。

慢性毒性試験までは、以上です。

○ 柳井座長

亜急性毒性試験から審議したいと思います。まず、ラットの (1) 90 日間亜急性毒性試験につきましては、小葉中心性の肝細胞肥大が認められている影響があるということのほか、さまざまな臓器、特に心筋炎等が認められたということです。

○ 今井田専門委員

25 ページの (1) 90 日間亜急性毒性試験ラットのところで、上から 4 行目くらいに、本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大等が認められたとありますが、これは表を見ますと、雌の方にも小葉中心性肝細胞肥大がありますので、雌雄でよろしいのではないのでしょうか。

誤字で申し訳ないですが、26 ページの表で、左側の雄の「1,800ppm 以上」のところの一番下の「腎尿細間上皮」の「間」の字は「管」の方ですので、修正しておいてください。

これは確認なのですが、硝子滴沈着ということで α 2u グロブリン沈着とありますが、これは免疫染色などで確認しているんですね。 α 2u グロブリンであることを特定してある上で記載されているのですね。

○ 都築課長補佐

確認いたします。

○ 柳井座長

ほかの先生方、よろしいですか。高木専門委員、いかがですか。

○ 高木専門委員

まず、抄録の字句の間違いで、25 ページの 20 行目の抄録 105～130 ページを確認していただきたいと思います。

それと、表 19 の所見の一覧表で、雌の最高用量でコリンエステラーゼの減少があるので、それを加えた方がよいのではないかと思います。

○ 柳井座長

それでは、語句の訂正について、事務局はよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

ほかには特にないですね。

では、次の(2)90 日間亜急性毒性試験マウスに関しまして、これもやはり心筋等にも変化がありまして、勿論肝臓にも変化があるんですが、関係の先生方よろしいですか。

○ 今井田専門委員

結構です。

○ 都築課長補佐

先ほどの α -2u グロブリンですが、免疫染色で確認して α -2u グロブリンだということですが。

○ 今井田専門委員

わかりました。了解しました。

○ 柳井座長

それでは、27 ページの(3)90 日間亜急性毒性試験イヌに関しまして、これは大脳の方に

空胞化が出るという新たな病変が出ました。この試験に関してはいかがでしょうか。後でバックアップの試験がありますので、それで再度審議をしたいと思いますが、よろしいですか。

高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

表 21 の所見のところ、影響はそんなに大きくないけれども、雄の 1,500 で好中球の減少があるのと、雌の 1,500 で ALP の減少がある。それも加えた方がよいのではないかと思います。

あと、病理の所見で大脳以外の臓器においても、例えば胸腺萎縮とか精巣上体の精子の減少という所見があり、それも入れた方がよいのではないかと思います。

○ 柳井座長

そうですね。それでは、それらの追加所見もよろしくお願ひいたします。

それから、表 21 の上から 2 行目のところにブランクが入っていますが、これも削ってください。

あとは(4)90日間亜急性神経毒性試験ラットでございますが、私の方で、イヌには大脳の方に 1,500 ppm 空胞化という現象が起こるんですが、ラットではそれ以上の投与量においても空胞変性がないのがちょっと不思議だったんですが、手持ちのデータでそういう考察ができれば、考察してみてくださいということです。

○ 都築課長補佐

御指摘を受けて、代謝で違いがあるかなと思ってみたんですが、ラットも脳にそれなりに移行していますので、これは申請者に聞いてみたいと思います。

○ 柳井座長

特に本質的なことではないわけですが、かなり難しいと思いますが、よろしくお願ひいたします。

(5) 28日間亜急性毒性経皮毒性試験ラットでは、検体投与の影響はなかったということで、特に問題はないと思います。亜急性毒性試験で、何かほかの先生方で御指摘はないでしょうか。

ないということなので、慢性毒性試験及び発がん性試験にいきたいと思います。

まず、(1)1年間慢性毒性試験イヌなんですが、無毒性量は 120 ppm ということでございます。

2年間慢性毒性/発がん性併合試験ラットにつきましては、幾つかの表でかなりバラエティーのある病変が出ております。これに関しまして問題なのは、甲状腺もろ胞細胞の腫瘍が増加しているということでございまして、これに関しまして、今井田専門委員からコメントをお願いいたします。

○ 今井田専門委員

これも後でメカニズムのことで試験していると思いますので、それと一緒に議論したらいかがでしょうか。

○ 柳井座長

ほかの先生方よろしいでしょうか。高木専門委員、お願いします。

○ 高木専門委員

ラットの前にイヌの1年慢毒のところ、1つは、抄録の42ページの表のところ、 γ -GTPが雌の52週のところ、120と480、値に有意差はないんですけども、軽度に減少しているという、ちょっと気になるところがございます。ほかの動物では、 γ -GTPが上がっているので、もしかしたらこれは影響の可能性があるのではないかというのが1つ。

抄録の方で、次の45ページの病理の一覧表のところ、病変と書いてあるんですが、例えば精巣のところ、成熟とか、精巣の成熟という病変があるのかどうか。卵巣で黄体ありというのを病変と言うのか。乳腺の性周期と一致した変化、こういうのを病変の表に入れるのが適当かどうか疑問に思いました。

○ 柳井座長

最初の γ -GTPの低下52週というところなんです、これに関してはいかがでしょうか。高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

軽度でしたらね。

○ 柳井座長

軽度ということでしたら、この値でお願いしたいと思います。

もう一つは、病理所見の一覧表で精巣成熟というのは明らかにおかしいんですが、更に手直しするほどのことでもないと思いますので、特に今後は気をつけていただきたいということで申し入れたいと思います。

あとはよろしいでしょうか。あとは(3)18か月間発がん性試験マウスに関してですが。

○ 高木専門委員

ラットの2年間慢毒で、次の表の雄の500 ppm以上のところで、ALTの減少というのは

毒性とあまり関係ないと思います。

○ 柳井座長

では、削除させていただきます。

○ 高木専門委員

病理の所見で、抄録でいうと 69 ページに相当するんですけども、雌の脾臓が慢性炎症と、腺房萎縮というのが 2,000 ppm で有意に上がっているんです。それから、そのちょっと下の大腿筋の慢性炎症というところが有意に上がっているの、入れた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

そうですね。まず、脾臓の慢性炎症及び腺房萎縮ということに関しては有意差が出ているということで、病変の意義についてはちょっとわからないことがあるんですが、最高量ということもありまして追記ということと、あと、大腿筋の減少ということで、これも雌を 2,000 ppm で追記をお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、マウスの 18 か月間に関しまして、これも問題なのは、肝細胞腺腫が最高用量で増えているということでございます。これもバックアップの試験がありますので、そこでもう一度深く審議したいと思います。記載漏れとか、そういうのはありませんでしょうか。高木専門委員、よろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

1 つだけ、雌の 4,000、2,000 の皮膚腫瘍減少というのは毒性と言えないから、削除した方がいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。もったもです。ほかになれば、よろしいですか。

○ 大谷専門委員

1 点よろしいでしょうか。抄録の方で評価書ではないんですが、抄録の 69 ページ。これは記載ミスだとは思いますが、表 1 の 2 の真ん中からちょっと下辺りの胸腺のところに甲状舌管過形成というのがありますが、これは明らかに甲状腺の方のもので、それから、甲状舌管というのは、もともとあったものが消えていくのが普通なので、過形成という言い方はおかしい。残存とか、消え損ないであるという表現の方が正しいのではないかと思います。御検討いただければと思います。

以上です。

○ 柳井座長

抄録 69 ページについては、胸腺のところの所見の修正をお願いいたします。

それでは、引き続き、発生毒性試験について御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、30 ページ、生殖発生毒性試験の御説明をさせていただきます。

まず、ラットを用いました 2 世代繁殖試験が、最高用量 800 ppm までの混餌投与で行われております。

結果といたしましては、表 26 にございます。先ほど来出ております甲状腺への影響、肝への影響というのがこちらでも見られておりました、特に繁殖に対する影響というものは観察されておられません。NOAEL は 250 ppm ということになると思います。

それから、ラットを用いました発生毒性試験が行われております。こちらは母動物で流産等の影響が見られておりますが、胎児に影響は見られませんでした。

ウサギを用いた発生毒性試験が行われておりました、最高用量 300 mg/kg 体重/日までの強制経口投与で行われているんですが、母動物で流産等が見られております。胎児についても 300 mg/kg 体重/日投与群において、外表異常、内臓異常の増加が見られております。

異常胎児数の合計は、32 ページの 9、10 行目辺りに書いてあるんですが、対照群 1.1% に対して 4.7% ということでございまして、胎児の低体重とともに認められるということから、胎児の発育遅延が示唆されまして、母動物への毒性による二次的な影響でこういった外表異常等が出ているんだろうと考察をしております。

それから、この試験では母動物で NOAEL が取れていないものですから、追加の試験を行っております。追加試験が (4) でございます。ウサギを用いまして、0、5、10 の用量で強制経口投与を行っております。

母動物及び胎児ともに影響は認められませんでしたので、10 mg/kg 体重/日が無毒性量ということで、①の試験で 10 mg/kg 体重/日で母動物に影響が見られたということになっているんですが、ここの部分は出たり出なかったりという用量なのかと思います。

いずれも催奇形性はないと判断しております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、生殖関係の先生方で何かございますか。

○ 大谷専門委員

表現ですが、間違いではないんでしょうけれども、32 ページの 8 行目にあります「胸腔壁破裂」、わざわざ「胸腔」といって、その壁をというのはあまり言わない。「胸腔壁破裂」

というのが普通ではないかと思います。ちょっと化骨が遅れたという以外の奇形的なものが出ていて、これの解釈をどうするかというところが一番問題だと思いますが、結論としては、この解釈でいいのではないかと思います。

ということで、その他も含めて評価書のとおりでよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは「胸壁」ということで書き直していただく。ほかの先生方、よろしいですね。

引き続き、遺伝毒性試験について御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

32 ページ、遺伝毒性試験について御説明をさせていただきます。

各種試験が行われておりまして、結果が表 27 にございます。布柴専門委員からコメントをいただいていたと思うんですけども、シフルフェナミドについては、既に修正を反映しております。

まず、*in vitro*、*in vivo* を含めて、すべて陰性という結果になっております。

代謝物につきましては、原体混在物 PAA というものですが、これは 34 ページを御覧いただきますと、Ames テストで陽性が一部出ておりまして、小核試験で確認を行ったところ陰性であったということになっております。

かなり高用量までいろいろ試験をやっている中で、析出がかなり出ておりまして、そのところを 34 ページの表 28 の欄外のところにまとめて書かせていただいております。

以上です。

○ 柳井座長

布柴専門委員、よろしいですか。

○ 布柴専門委員

追加で直していただいたというか、私が最初にプリントアウトしたたたき台が間違っていて、2.5 と書いてあったので、12.5 に直したんですけども、ここではちゃんとそういうふうにしていただいておりますので、結構です。それ以外には特にありません。

○ 林専門委員

混在物の PAA の方は復帰突然変異試験で一部陽性ということなんですが、1537 株の陽性というのは非常に弱い陽性なので、弱いということがわかるような表現にした方がいいと思います。

最終的にこれでいいと思うんですけども、小核試験で遺伝子突然変異、要するに Ames

試験の陽性を否定するというのはエンドポイントが違いますので、その辺の書き方を少し工夫した方がいいのかなと思います。あとで文書は考えてみます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そういうことでしたら、33ページの14行目辺り、陽性というのは弱陽性とか、それに類する表現に変えていただいて、修文に関しましては、林先生の方でもう一度御確認をお願いいたします。

○ 林専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

ほかになれば、各種のその他の試験について説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

各種試験が行われております。脳、肝臓、甲状腺等、それぞれ臓器ごとに区切って御説明させていただければと思います。

まず、イヌの脳に認められた空胞化に関する検討でございます。

35ページは考察をしております、見られた所見がビガバトリンという抗痙攣薬なんだそうですけれども、GABA-トランスアミナーゼを阻害して、脳の中のGABAの用量を高くするという作用があるんだそうですけれども、これで見られた症状というか、電子顕微鏡像と非常によく似ていたということがここに書いてあります。ビガバトリンでは、ミエリン水腫に明瞭な回復性があって、3か月、6か月投与で認められた水腫は、1年間の慢性毒性でも質的な変化はなく脱髄には至らないと報告されています。

シフルフェナミド投与で見られた水腫は、ビガバトリンの水腫と同様でしたということで、シフルフェナミドの長期投与により脱髄が生じる可能性は低いものと考えられました。ビガバトリンとの類似性からです。

それから、電子顕微鏡学的観察により、神経細胞や軸索への障害は認められていないということも確認しております。

ということで、神経機能には影響がなく、症状が認められなかったと書いてあります。

それから、①、②の試験は一連の試験として行われておりました、13週間経口投与して、回復群として13週間回復群と26週間回復群を見ております。この結果、13週間投与によって、まず、脳に空胞があることを確認しております。そして13週間回復群の方では、同様の病変が、3匹中3匹で認められましたが、病変の程度は軽くなっていたということでございます。電子顕微鏡観察では、ミエリン膜の白化を伴うミエリン水腫、ミエリン膜上

の無数の水腫ということを確認しております。

36 ページの②の試験では、26 週の回復群では、この空胞は認められなかったということで、26 週で回復するということが示されております。

ここで根本専門委員からコメントをいただいております。

③はイヌの GABA-トランスアミナーゼへの影響でございます。NADPH をモニターすることによって、GABA-トランスアミナーゼ活性を測っているんですけども、シフルフェナミドは最高用量まで、GABA-トランスアミナーゼの阻害を認めなかったということでございます。

4 番目、ミトコンドリア機能に対する影響といたしまして、脱共役作用を確認していますが、シフルフェナミドを添加しても、脱共役作用は認められませんでした。

それから、イヌの脳の MAO (モノアミンオキシダーゼ) に対する影響を見ているんですが、シフルフェナミドを添加しても、MAO の阻害は認められませんでしたということで、ミエリンに影響しているということはわかったんですけども、メカニズムははっきりわからなかったという結論です。

以上です。

○ 柳井座長

まず、イヌにおける病変に関しまして、幾つかの試験が行われておりますが、(1)の試験では、先ほど御説明いただいたように GABA を介したミエリンの水腫であるというのが結論で、ビガバトリンという既に市販されている薬剤と同様の作用機作があるのではないかという推察を行っているということです。

そのほか、13 週及び 26 週間の休薬試験を行いましたところ、病変が消失したということでございますが、このところで、まず根本専門委員から御指摘をいただいているんですが、根本専門委員から御指摘の御説明をお願いいたします。

○ 根本専門委員

私は代謝の方から指摘したわけでありまして、代謝の方ではラット、まずやった実験では雌雄を用いているんですが、イヌでは雌しか使わなかったものですから、ラットの実験で、尿と糞への排泄割合で雌雄差があったということが言われて、文章に書かれていたわけですが、それなのにイヌでは雌しかやっていないくて、評価書にはラットの代謝に近いということが書かれていましたので、イヌでは雌だけやったのかなと疑問に感じたものですから、書きました。

○ 柳井座長

いかがいたしましょうか。一応、問い合わせをしていただくことにしますか。

○ 根本専門委員

でも、事務局からの回答で、そうかということで了解いたしました。

○ 柳井座長

それでは、この件についてはよろしいですね。

津田専門委員、イヌの脳の病変について、バックアップ試験と休業試験に関して、先生の方のコメントはこれでよろしいでしょうか。特に問題ありませんか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 柳井座長

高木専門委員、いかがですか。

○ 高木専門委員

評価書の書きぶりのことなんですけれども、35 ページの脳のところ、6 ～7 行目のところで、GABA-T 阻害剤と脳の病変が似ていたから、シフルフェナミドはビガバトリン様の作用により、脳に空胞を発生したと考えられたという論旨ではないかと思うんです。ただ形態が似ているからメカニズムも同じだと言っているのと同じで、これはちょっと書き過ぎで、削除した方がいいと思います。

しかも、そのちょっと後に、*in vitro* の試験で、GABA-T の可能性を否定しているわけですので、ますますここは削除した方がいいと思います。

○ 柳井座長

具体的には、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今のことに関連して、実際上は高木専門委員の言うとおり、ここのところは全部文献考察です。神経のところに変性があって、水腫が出てくるような話のところを幾つか GABA-トランスアミナーゼ、ATPase 阻害、それから MAO の阻害という話のところ、代表的な薬についての文献考察でやっているんです。それで比較をしてみると、GABA-トランスアミナーゼ阻害剤に一番似ていると考えられますという考察をしていて、その考察に基づいて、では今、挙げたようなものをそれぞれ調べてみれば答えが出てくるでしょうと思ってやったら、全然食い違ってしまったというか、それは当たらなかったということです。

今の 35 ページの 7 行目のところの、「発生したと考えられた」というのは、これはちょっと言い過ぎです。考察しているとかそんな感じで、その後ろの方のところはその仮説に基づいて実験したところが残念ながら仮説は証明されなかった、という話になるんだと思

います。

○ 都築課長補佐

高木先生の御指摘を踏まえて、6行目の「従って」以降、7行目の「考えられた」まで削除する形にしたいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、それをお願いいたします。

引き続きまして、④ミトコンドリア機能に対する影響以降の御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

御説明いたしました。

○ 柳井座長

④の知見で脱共役作用は認められなかったということと、⑤のMAO阻害は認められなかったということによろしいでしょうか。

○ 大谷専門委員

単なる表記上の問題ですけれども、37ページの4行目の50mMとか、18行目辺りのMの前に半スペースがほかはあるけれども、ここはない。そろえた方がいいのではないかと思います。

以上です。

○ 柳井座長

そろえてください。

(2)マウスの肝細胞腫瘍を発生に関する検討以降をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

マウスの肝細胞腫瘍のメカニズムを考えております。表31にそれぞれ行った試験が書かれておりまして、表31の一番上が中期肝発がん試験でございます。最高用量5,000 ppmまでの混餌投与でございまして、この結果イニシエーション作用はなくて、プロモーション作用を有するのではないかと考察をしております。

それから、薬物酵素の誘導を確認しておりまして、2,000 ppmまでの混餌投与によりまして、P-450が有意に増加することを確認しております。

細胞増殖活性を調べておりまして、4,000 ppmでPCNA標識率の増加。2,000 ppm以上でP-450が増加するといったようなことを確認しております。

マウスの発がんについては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまのマウスの肝腫瘍のメカニズムについての試験について、今井田専門委員の方からお願いいたします。

○ 今井田専門委員

言葉じりをとらえて何なんです、今の説明の中で、中期肝発がん性試験を行って、この試験の結果からイニシエーション作用がなくて、プロモーション作用という表現をされたと思うんですが、ちょっとそれは間違っておりまして、イニシエーション作用がないということは、遺伝毒性試験の結果が陰性であることからイニシエーション作用はないという結論が出ていて、それでプロモーション作用を調べるために、この肝中期発がん性試験を行ったということだろうと思います。議事録に残るといけませんので、修正させていただきます。

この結果から言いますと、P-450の増加を起こさせて、イニシエーション作用がないということで、このP-450の増加に伴うプロモーション作用で肝腫瘍を発生させたと解釈されて、それで説明がつくかと思います。ただ、P-450の増加とだけあるんですが、これは分子種までは調べてないんでしょうか。P-450だけですか。

○ 都築課長補佐

この試験では確認していません。

○ 今井田専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

抄録の案の方では、3行目以降、遺伝毒性試験の結果が陰性であることから、プロモーション作用を確認するための中期発がん性試験等を行ったという表現がありますので、よろしいですかね。

○ 今井田専門委員

結構です。

○ 廣瀬委員

このプロモーション作用を確認するために、中期肝発がん性試験を行ってはいまですが、この試験は発がん性の認められていないラットで行ってしまして、マウスではやっていないんです。だから直接マウスで、プロモーション作用の有無というのはわからない。

それから、ラットでこの中期発がん性試験でポジティブに出たということは、ラットで発がん性があるという可能性を示す結果だと思うんです。

2年間の発がん性試験の結果を見ても、発がん性はないので、もしそういう作用がある

としても非常に弱いということで、腫瘍までは至らないのではないかなと想像するんですが、ここのところは、ラットとマウスの間で整合性がとれていないので、どうしましょなかね。

少なくとも、ラットの中期発がん性試験は要らないのではないかと思うんです。せっかくやっているので付けておいてもいいんですけども、少しストーリーを別にしないといけないと思います。

○ 柳井座長

今井田専門委員、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

おっしゃるとおりですが、せっかくあるので、書き方としては、例えば腫瘍発生が認められたのはマウスの系であるけれども、マウスでのプロモーション作用を短期間に検討する実験系がないのでラットで検討した、と解釈するのでしょうか。ちょっと強引かもしれませんが。

○ 廣瀬委員

マウスでもやろうと思えば、DNA でイニシエーションしてできるはずなんですけれども、そういう知識というか、そういうことを考えていなかったのかどうかわかりません。参考データ程度にこの中期肝発がん性試験の結果を付けておくことに対しては、特に異論はないです。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、マウスの試験とは位置づけを一段落とすような形にして、ラットの方は参考というのがわかるように書きぶりを直したいと思います。

○ 柳井座長

それでは、関係の先生に御確認をお願いいたします。

それでは、引き続いて、ラットの甲状腺腫瘍及び肝細胞過形成に関する検討をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

まず、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生機序に関してなんですけれども、遺伝毒性がネガティブでしたので、イニシエーション作用はないだろうということで、肝臓の UDP-GT 活性の増加、それに伴う T3、T4 の減少等の一連の作用をこの試験によって確認をしております。

それが表 32 の一番上の雄ラットの試験でございまして、この中で TSH、HST の増加等の確認をしております。

また、10,800 ppm 投与群で LH の増加、精巣間細胞の肥大も確認しております。

豚の甲状腺ペルオキシダーゼ活性に及ぼす検討試験を *in vitro* で行っておりました、豚甲状腺ペルオキシダーゼを阻害しないということで、*in vitro* で直接甲状腺に働いているわけではないということを確認しております。

それから、コメントアッセイを行っております、2,000 mg/kg 体重/日でラットの甲状腺の遺伝子に影響がないことを確認しております。

以上から、甲状腺への影響なんですけれども、UDP-GT 活性の増加によって T3、T4 が下がって、フィードバックによって TSH が上昇いたしまして、ろ胞上皮細胞の肥大といった一連の変化が起きているのではないかと考察しております。

精巣間細胞過形成に関しましては、HST の増加が認められ、また、LH 濃度が増加したということございまして、血中テストステロン及び精巣中の P-450 量に変化がなかったことから、LH の増加と精巣間細胞肥大は、投与によって誘導された肝臓の薬物代謝酵素によって、テストステロンの代謝とか排泄亢進が起きたことによってフィードバックが起きたものだと考察をしております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、ただいまの甲状腺腫瘍発生及び精巣間細胞と過形成に関する一連の実験と説明に関して、無理のない、理解できる内容かどうかも含めて、津田専門委員、いかがですか。

○ 津田専門委員

特別何も問題ないと思います。

○ 柳井座長

一応コメントアッセイも行っているということです。

今井田専門委員、いかがですか。

○ 今井田専門委員

具体的に T3 と T4 が血中で下がっていて、それに伴って、TSH が血中で上がっている。その TSH の刺激によって甲状腺が刺激されている、ということで説明はつくと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方はいかがでしょうか。この一連のかなり詳しい実験をしているということで、メカニズムに対しては理解できると考えます。

では、引き続きまして、次の実験をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

40 ページ、(4)イヌの亜急性毒性試験と慢性毒性試験で血清中の ALP の増加が認められましたので、この ALP の由来が何かということも、アイソザイムを分離して分析をしております。その結果、この ALP は肝由来の非副腎皮質ホルモン誘導型 ALP の増加によることが確認されました。

以上です。

○ 柳井座長

ただいまの ALP の同定、活性測定に関しては、ほかの先生方はいかがでしょう。よろしいということですか。

○ 廣瀬委員

肝由来の非副腎皮質ホルモン誘導型 ALP の増加の毒性学的な意義というのは、何か書かれているのでしょうか。

○ 都築課長補佐

特に書いていなくて、何でここまでメカニズム試験をやったのかよくわからないんです。

○ 廣瀬委員

イヌの場合はよく上がるので、その毒性学的な意義が書かれてあれば、評価のときに非常にありがたいなと思っていたんです。

○ 都築課長補佐

恐らく若齢犬だと ALP が高くなったりということがあるので、それとの仕分けのためにやったのかなと想像するんですが、恐らく肝臓障害をある程度これだと言えるのかなということですかね。ビーグル犬は開始時の月齢が 13 か月齢ということですので、結構大きくなったものを使っていることから、ひょっとしたら肝臓の障害かどうかを確認したかったという意図があるのかもしれませんが、特別そこのところは毒性学的な考察をされておられません。

○ 柳井座長

廣瀬委員、よろしいですか。申請者に問い合わせをする必要がありますでしょうか。もし可能ならば、毒性学的意義はということをお願いします。

○ 廣瀬委員

聞いておいてくれればありがたいです。

○ 柳井座長

では、引き続きまして、(5)の試験について説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

(5)の試験は、マウスの発がん性試験で心筋の病変が見られたということで、その発生機序解明の一環として、CPT への影響の有無を *in vitro* で検証いたしました。

その結果、シフルフェナミドは 1mM の濃度でラット及びマウスの CPT を約 50% 阻害したということで、この結果、長鎖脂肪酸をミトコンドリアに運搬するところがうまくいかないで、その結果として心筋が影響を受けたのではないかという考察をしております。

以上です。

○ 柳井座長

今の御説明でいかがでしょうか。特になければ、引き続き、先へ進みたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、エストロゲン作用を確認した試験でございます。エストロゲン作用はございませんでした。

(7)も併せて御説明してしまいたいと思います。

ラットも尿量減少の作用機序でございます。

COXI も COXII の阻害によって、プロスタグランジンの産生が低下したことで、腎の血流量が減少したため、尿量の減少が起きたのではないかということを確認しております。

以上です。

○ 柳井座長

COX に関しましては、また後で出てきますので、引き続き、最後まで説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

説明しました。

○ 柳井座長

すみません。

エストロゲンも含めて、尿量減少、ラットの血流に対する影響試験、そして COX 活性に対する影響ということで関連していますので、先生方の御意見を伺いたいと思います。

津田専門委員、いかがですか。

○ 津田専門委員

そういう説明でいいと思います。

○ 柳井座長

高木専門委員、いかがですか。

○ 高木専門委員

本当かどうか、ちょっと疑わしいです。

○ 柳井座長

可能な限りいろんな試験を行っている。

ほかになれば、今までの審議の中で、特にマウスにおける肝細胞腺腫の発生とラットにおける甲状腺の腫瘍の発生ということに関しましても、メカニズム試験がかなり行われているということで、いかがですか。

○ 根本専門委員

エストロゲン様作用のところ、気が付いたんですけれども、誤植がありまして、表 33 の *Saccharomyces* のところで「*dervisiae*」は「d」ではなく「c」ではなかったと思うんです。

○ 都築課長補佐

すみません。

○ 柳井座長

では、訂正をお願いいたします。ADI 設定に関しては、今までのデータに準拠して、可能だと判断しますが、いかがでしょうか。特になければ、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、43 ページ食品健康影響評価について御説明させていただきます。

文章の方は、これまでの内容とほぼ重なっておりますので省略させていただきますけれども、食品中の暴露評価対象化合物ですが、植物体内で 10% を超えるようなものも一部あったかと思うんですけれども、食品中での残留量が量的に少ないということ。それから、毒性的にも親化合物に比べて、強い代謝物がそれほどなかったということから、暴露評価対象化合物をシフルフェナミド、親化合物のみとここでは書かせていただいております。

それから、柳井座長より御説明もございましたように、甲状腺ろ胞細胞腺腫とか肝細胞腺腫の増加が認められましたけれども、発生機序はイニシエーション作用ではないだろうということで、閾値を設定することが可能であると考えました。

主なターゲットオーガンなんですけど、主に肝臓、腎臓ということで書かせていただいたんですけれども、その他に続いて、心臓、甲状腺、精巣及びイヌについては脳ということで、一部柳井先生から追記をいただいております。

ADI の数字なんですけど、表 34 を御覧いただきますと、全体を通じて一番小さい数字がイ

ヌの1年間慢性毒性試験の雄で得られました4.1 mg/kg体重/日という数字でございますが、柳井座長からより長期、ラット雄の4.4でもADI設定は可能ではないかということで、コメントをいただいております。

ほかの剤であったのですが、非常に近い数値が得られている場合には、両者ともに設定根拠として、ADIの数字自体はより低い数字を採用してということもございまして、場合によってはそういうことも書き加えさせていただくことができるかと思っております。

いずれにしても、ADIで数字といたしましては4.1を根拠とした場合、安全係数は100で0.041 mg/kg体重/日が候補になるかと思っております。

以上です。

○ 柳井座長

ただいまの事務局の御説明のとおりでございまして、ADI設定については、イヌの慢性毒性試験1年間と、ラットの長期の2年間雄の4.4 mg/kg体重/日というのが非常に近似した値なので、むしろ長期の試験も参考にすべきではないかと考えて、45ページの10行目のような提案をさせていただいたんですけれども、この辺りは両方とも盛り込むという形で対応できたらと思っております。

このADI設定を含めて、先生方の御意見をちょうだいしたいと思います。よろしいでしょうか。

○ 林専門委員

今のADI設定の併記というのは、私はいいと思います。今、発言させていただきかけたのは43ページのところで、まず、25行目のところに、発がんの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難くという文章があるんですが、実際に遺伝毒性は認められなかったというのは、27行目の下なんです。実際にストーリーの流れからすると、それが先にやった方がいいのではないかなと思うので、27行の1行を23行と24行の間に持っていけば、そのままストーリーが流れるのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。

ほかになれば、この委員会としましては、ADIにつきましては、イヌの1年間と、ラットの2年間の試験の無毒性量4.1及び4.4ということなんですが、その中の低い方の4.1を採用しまして、安全係数100で除しまして、0.041 mg/kg体重/日ということで提案させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、事務局の方から今後の試験の進め方についてお願いいたします。

○ 都築課長補佐

ADIを設定していただきましたので、これを審議結果の案として幹事会に報告させていただきます。

本日いただきましたさまざまな御指摘、あるいは申請者への質問事項等も踏まえて、評価書を書き換えた上で、また先生方に御相談させていただきたいと思います。

ありがとうございました。

○ 今井田専門委員

この件に関しては問題ないですけれども、書き方の点で気になるところがあります。例えば慢性毒性試験とか発がん性試験の結果、甲状腺で腺腫が発生してきます。その甲状腺腫瘍発生のメカニズムに関しては、長期試験の結果が記載されている箇所だけを見ていてもわからなくて、「その他の試験」として34ページの15のところからメカニズムの解析をして結論を出しています。

ですから、この評価書の書き方として、まず、本来の慢性毒性試験及び発がん性試験の記載されている部分だけでは、どういう結論になっているかわからなくて、これはどうなっているんだろうなと思って、次を見ていくと、終わりの方でメカニズム解析をしてその結論が出てくるといふ書き方なんです。

そこで、書き方としては、慢性毒性試験等の長期試験の結果を書いて、もし、そのメカニズム解析をやっているのであれば、続けてその結果も書いて、結論はこうだった、と書いてしまった方が、見ている方はわかりやすいと思うんです。

あるいは慢性毒性とか、そういう試験のところはこのままにしておいて、この件に関するメカニズムについては、次のどこどこで検討されているとかいう文面を一部加えておいたらどうかと思います。このままでは、結論が中途半端なまま次へ飛んでいっている感じがしますので、少し検討していただければと思います。

○ 都築課長補佐

非常に有益な御指摘をいただきましたので、ほかの幹事会の先生にも提案して、何とかうまく盛り込むようなことを考えたいと思います。ありがとうございました。

○ 柳井座長

それでは、ほかにありませんでしょうか。

○ 高木専門委員

評価とは全然関係なくて、書き方のことについて教えていただきたいんです。評価書の5ページの要約の4行目、いつも書いてあるのかもしれませんが、シフルフェナミドについて農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施したというところの農薬抄録を用いて評価したというのが、この剤についてはそうなんですけれども、普通は個別のデータにも目を通してやっているわけなんです。サマリーだけ見て評価しているのではないかと誤解される可能性があるのではないかと思いますので、変えた方がいいのではないかと思います。

これはいかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

そもそも農薬専門調査会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た農薬の評価を行うときに、評価実施手順というのを設定させていただきまして、このポジティブリスト対象農薬につきましては、先生がまさにおっしゃったとおり、サマリーを見て、ある程度の評価を行った上で、疑問点が生じたところについては生データにさかのぼるなり追加試験を行うなりして、より追求していくという評価の流れがございまして、この農薬抄録を用いて評価を実施したというのは、まさにその実施手順に沿った記載と御理解いただければと思います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、農薬「ピメトロジン」の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、手元の資料3「ピメトロジン」の食品健康影響評価について御説明させていただきます。

ピメトロジンは殺虫剤でございまして、稲、ナス等に使用されております。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、2008年3月25日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

それでは、お手元の資料3「ピメトロジン評価書（案）」の7ページを御覧ください。

ピメトロジンの概要について書かれております。

開発の経緯は、7.に書かれているとおりでございまして、シンジェンタによって開発されたピリジンアゾメチン系の殺虫剤でございまして、半翅目昆虫にのみ選択的な活性を示

すという特徴を持つ殺虫剤でございます。

我が国におきましては、1998年に初回農薬登録が取得されておりまして、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。

構造式につきましては、上の6.に示されているような構造を持っております。

8ページ、各論について御説明させていただきたいと思っております。

各種運命試験につきましては、ピメトロジンのトリアジン環の5位の炭素を¹⁴Cで標識したものと、ピリジン環の6位の炭素を¹⁴Cで標識したものをそれぞれ用いて試験が実施されております。

「1.動物体内運命試験」です。ラットの代謝試験でございます。

「①血中濃度推移」について試験が実施されております。結果につきましては、表1に示されているとおりでございます。吸収につきましては、両標識体とも速やかな吸収を示しております。T_{max}につきましては性差がございまして、雌の方が長いという特徴が書かれてございます。

9ページ「②排泄」につきましては、低用量で単回経口投与、または単回で静脈内投与、あるいは反復経口投与、また高用量で単回経口投与するような試験設定で実施されております。

いずれの投与群におきましても、排泄につきましては、24時間で90%近い放射能が糞尿中に排泄されております。

また、尿中排泄が主たる経路となっております。

胆汁中排泄でございます。一部、別紙1としてお配りさせていただいておりますとおり、玉井専門委員から、数値の修正をいただいております。

投与後48時間の胆汁、尿、糞中の排泄率は24行目以降に示されているとおりでございます。各試料中の排泄率及び総排泄率につきましては、低用量群、高用量群ともに、ピリジン標識体の投与群の方が低いものでございます。

「④体内分布」でございます。

低用量群と高用量群ともに、腎臓や肝臓といったところにおける放射能濃度が高いという結果となっております。

「⑤代謝物同定・定量」でございます。

まず、尿中の方でございますが、尿中では少なくとも14種類の成分が存在しております。親化合物のほかに主要代謝物として、E、D、Fといったものがそれぞれ検出されております。

ちなみに、このEという代謝物は、ピメトロジンのトリアジン環に結合しているメチル基が水酸化されて、ヒドロキシメチル基となったものでございます。

また、Dにつきましては、Eのヒドロキシメチル基が酸化されてカルボン酸となったもの、Fにつきましては、トリアジン環の5位に水酸基が付いた骨格を持つ代謝物でございます。

30行目でございますとおり、糞中におきましては12種類の成分が存在しておりました。親化合物のほかに主要代謝物としては、D、Eといったものが同定されております。

胆汁中では、少なくとも14種類の成分が存在しております。親化合物のほかに主要代謝物としてはDといったものが存在しております。

ラット体内における主要代謝経路につきましては、37行目以降に書かれているとおりでございます。

(2)は、ラットとイヌの代謝試験でございます。

この試験では、ラットとイヌの血中動態、甲状腺への分布及び血漿タンパク結合率の比較のために試験が実施されております。

まず、ラットにおける血中濃度推移でございますが、結果につきましては、表2に示されているとおり、二相性の減衰を示しております。

この試験につきましては、根本専門委員よりコメントをいただいております。この表2を見ていただきますと、 T_{max} については、さほど差がない。若干ピリジン標識体の方で雌の方が長いという結果になっておりますが、先ほど説明いたしました表1につきましては、明らかな性差が認められているということで、この辺について単に実験の誤差範囲として理解していいのかというコメントをいただいております。

続きまして、②イヌの血中濃度推移でございます。表3に結果がまとめられておりますとおりでありまして、血中濃度は二相性の減衰を示しております。

③イヌの排泄試験でございます。こちらではトリアジン標識体におきましては、糞中排泄が、またピリジン標識体につきましては、尿中排泄が主たる経路となっております、標識位置によって主排泄経路が異なっている結果となっております。

④ラットにおける体内分布の試験です。こちらは両標識体とも腎臓とか、肝臓といったところに放射能が比較的分布しやすいという特徴を持っております。

トリアジン標識体の方は、時間の経過とともに放射能濃度は速やかに減少するんですけども、ピリジン標識体の方は、時間が経過しても、肝臓、腎臓、副腎及び心臓といったところで比較的高い放射能濃度が残留するというので、標識位置の違いによって組織残留性に若干相違が出てくるというような考察ができるかと思っております。また、血球への吸着

が示唆されております。

⑤イヌの体内分布試験でございます。

こちらは両標識体とも肝臓、腎臓といったところに、比較的高い濃度で残留しております。ラットと同じようにピリジンラベルの方が若干消失が遅いということが言えるかと思っております。

⑥ラットの「代謝物同定・定量」でございます。

尿中におきましては、親化合物が最も多い成分でございます。主要代謝物としては、EやFといったものがそれぞれ存在しておりました。

糞中におきましては親化合物のほかに、EやFといったものが存在していたんですけれども、最も多く存在した成分としては、未同定の成分である RF1 や RF4 というものが検出されております。

⑦ではイヌを使って代謝物の同定・定量が実施されております。

尿中では親化合物のほかに代謝物としては、EやF、糞中では親化合物のほかに尿と同じEやFといったものが同定されております。

⑧ラットの血漿タンパク結合率について検討がなされております。結果につきましては27行目でございますとおり、標識体、性別による差は認められておりません。

同様にイヌにつきましても検討がなされておまして、こちらは標識位置によって顕著な違いはございませんでした。

(3)では、ラット及びマウスを使って動物体内運命試験が実施されております。

結果につきましては、15 ページ 5 行目以降に書かれているとおりでございますが、排泄につきましては非常に速やかであるということが書かれてございます。

ラット、マウスともに主要排泄経路としては尿中であるということが書かれております。代謝パターンにつきましても、双方で顕著な差は認められておりません。主要代謝物としては、Eといったものが検出されております。

(4)では畜産動物における代謝試験が実施されております。

まずヤギでございます。ヤギについて投与された放射能は糞中、尿中に排泄されておまして、主に尿中に排泄されるということが書かれております。若干乳汁中から検出されております。

また、組織残留性につきましては、特に問題にはならないかなということが 24 行目以降に書かれているかと思っております。

親化合物につきましては、すべての組織中、乳汁中、及び排泄物中に存在しております。

た。

主要代謝物としてはトリアジン標識体ではE、ピリジン標識体につきましてもEが検出されているんですけども、組織中の主要代謝物としてはCといったものが、それぞれ同定されております。

16 ページ②ニワトリでございます。

ほとんどの放射能が排泄物中へ出ておりまして、卵からわずかながら放射能が検出されております。

分布の方でございますが、筋肉や肝臓、腎臓といったところで検出されております。

また親化合物については、その存在量は少量でありました。

代謝物につきましては、排泄物中の主要代謝物としては、両ラベル体の共通の代謝物として、IA7 といったものが検出されております。

この IA7 というのは、組織中にも存在しているということが書かれております。

トリアジン標識体につきましては、組織中の主要代謝物としては、IA6 が、ピリジン標識体では主要代謝物としてC といったものが検出されております。

動物代謝につきましては、以上です。

○ 柳井座長

動物代謝のところ、まず審議していただかなければいけないのは、11 ページの 21 行目、根本先生の方から御指摘のあった実験の誤差範囲としてよいだろうかという御質問なんです、これについてはほかの先生方、いかがでしょうか。津田専門委員、何かありますか。

○ 津田専門委員

よくわからないんですが、4~8 くらいなんです。それが大体 2~5 までの間ということで、何とも私にはわかりません。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

多分やったことのある人だとわかると思うんですけども、放射性同位元素を投与すると、ある意味では非常に感度がいいものですから、1 回ごとの実験のところでは非常に大きなばらつきがあることが結構あるので、今、津田専門委員も言っておられましたが、その範囲内であれば認めるかということだろうと思います。

○ 柳井座長

一応誤差の範囲として、あり得るということで御了解いただきたいと思います。

そのほかのところでは 13 ページのところでは、先ほどの血球ではないかという根本先生の御質問に関しては、血液となっていますということでよろしいですね。

○ 根本専門委員

多分測ったのはそうだと思うんです。血漿と血液全体とそれぞれを放射能測定したと思うんですけれども、そのことから血球への吸着が示唆されたということだと思いますので、これでもいいとは思いますが。

○ 鈴木調査会座長

これも吸着となっていて、結合とかそういう強い分布ではありませんということが示唆されるデータになっております。一応先ほどお話ししたような形で考えると、メジャーな分布先というのは血球のうちでも恐らく赤血球と考えていいのだろうという解釈になりますけれども、そこまできっちりやってみるわけではないので、この程度の書き方でやむを得ないかなと思っております。

○ 柳井座長

鈴木先生の御説明でよろしいですね。

では、全体を通じて、動物体内運命試験で何か御指摘ありませんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

玉井先生から、もう一点コメントをいただいております、ラットの動物体内運命試験について、(1)と(2)でそれぞれ別個に試験が行われているんですけれども、試験内容については、若干重複する部分もあるので、(2)で実施されている。①と④と⑥の試験については必要ないのではないかという内容のコメントをいただいております。この辺はどう取り扱ったらよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

これは別の実験ですよ。データの信頼性とか、そういうもので、あえて抜かないとコンフュージョンを引き起こすこともないだろうと思うんです。

○ 柳井座長

そういう御指摘があったということで、このままということをお願いしたいと思います。

それでは、2 番目の植物体内運命試験について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

16 ページ植物代謝でございます。

トマト、ばれいしょ、水稻、ワタを使ってそれぞれ試験が実施されております。

トマトにおきましては、葉面散布をして、果実、葉を試料として試験が実施されております。試験のサンプリングスケジュール等については表 4 に示されているとおりでございます。放射能濃度につきましては表 5 にまとめられているとおりでございます。

果実、あるいは葉全体の放射能濃度は、散布直後には表面洗浄液中に存在していたんですけども、時間の経過とともに表面の濃度が経時的に減少するということから、内部移行を示すような結果が示されております。

代謝物等の試験結果なんですが、収穫期におきましては、果実で親化合物のほかに主要代謝物としては、I、J といったものが検出されております。

一方で、葉につきましては、親化合物が存在いたしましたほかに。わずかながらではございますが、代謝物として、F、G、H 等のものが存在しておりました。

約 4 割程度が、非抽出性放射能であるということが書かれてございます。

一方、ピリジン標識体で散布した処理区につきましては、果実において親化合物のほかに代謝物 K といったものが 65.1% TRR 存在しておりました。

そのほかに主要代謝物としては、N の配糖体といったものが、それぞれ検出されております。

葉につきましては、親化合物が存在いたしましたほかに、果実と同様に代謝物 K、また代謝物 N の配糖体といったものがそれぞれ検出されております。

ばれいしょにつきましては、この試験でも葉面散布をいたしまして、葉と収穫時の地上部及び塊茎を試料として、試験が実施されております。

放射能濃度につきましては、表 6 にまとめられておりますとおりでございます。まず、トリアジン標識体の散布におきまして、塊茎におきましては親化合物が、ごくわずかながら検出されております。

また 14 種類以上の化合物が検出されておまして、主要代謝物としては J といったものが検出されております。

また収穫時の地上部におきましては、親化合物のほかに代謝物としては F、H、I といったものが検出されております。

一方、ピリジンラベルの方でございますが、塊茎には、ごく少量ではございますが親化合物が存在しておりました。

代謝物としては 13 種類以上が検出されておまして、トマトで見られました代謝物 K

といったものや、Mといったものが、親化合物でも高い濃度で検出されております。

地上部におきましては、親化合物のほかに、代謝物Nの配糖体が、親化合物の濃度より高い濃度レベルで検出されております。

(3) 茎葉散布した水稲でございます。こちらを一回散布で試験が実施されておまして、茎葉部と成熟期に採取した、わら、もみ殻、玄米を試料として試験が実施されております。

放射能濃度につきましては、表7に示されているとおりでございまして、成熟期のわらと茎葉におきましては、親化合物が最も多い成分でございました。

一方、玄米におきましては、親化合物の残留量は極めて少なく、非抽出性放射能が60%～86%を占めておりました。

箱処理した水稲を使った試験が(4)で実施されております。こちらでは試料としては茎葉部と成熟期に採取したわら、もみ殻、玄米を試料として試験が実施されております。

21 ページ、玄米中における親化合物の濃度というのは非常に微量という結果となっております。

また成熟期の玄米中の放射能のほとんどが非抽出性の放射能でございまして、85.9%TRRを占めるものでございました。

一方、ピリジン標識体の方でございますが。こちらも玄米中の放射能のほとんどが、半分以上が非抽出性の放射能でございまして、16行目以降に植物におけるピメトロジンの主要代謝経路が書かれております。トリアジン環の5位の酸化や、C=N二重結合の加水分解及び脱アミノ化ということが書かれてございます。

ワタの方でございますが、こちらはワタに葉面散布して、それぞれ葉と綿花を試料として試験が実施されております。

各部位における放射能濃度は表9に示されているとおりでございまして、収穫期の葉、茎、綿糸、綿実に残留しておりました。またKが主要最初物として残留しておりました。

それでは続きまして、23 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1)好氣的湛水土壌中運命試験」の方でございます。14行目以降に結果は書かれているんですけども、親化合物については水相中では経時的に減少するという結果となっております。半減期につきましては、18行目以降に書かれているとおりでございます。水槽中の推定半減期については、河川水と池水でそれぞれ4.2、4.6日、底質系全体においては、93.3及び40.7日とそれぞれ算出されております。

(2)好氣的土壌中運命試験の①の試験でございます。

親化合物につきましては、経時的に減少しております、主要分解物としてはF及びPといったものが、それぞれ検出されております。

ピメトロジン分解物F、O及びPにつきましては、推定半減期をまとめたものが表10に掲載されております、シルト質壤土における分解物Pの半減期が非常に長い結果となっております。

(3)好氣的土壤中運命試験の②でございますが、こちらも土壤中における親化合物は経時的に減少するというので、分解物F、O、Pを含めた4種類の成分の半減期について表11にまとめられているとおりでございまして、先ほどの試験と同様に分解物Pというものが、291日という非常に長い半減期を示すということがわかるかと思えます。

続きまして、滅菌土壌を用いました好氣的土壤中運命試験でございます。

この試験におきましても、土壤中における親化合物は経時的に減少しております、主要分解物としてはF、本条件における推定半減期としては、33.0日と算出されております。

(5)嫌氣的土壤中運命試験でございます。

この試験におきまして算出されたピメトロジン分解物F及びPというものの推定半減期は表12に示されているとおりでございまして、嫌気条件にすると、分解は鈍くなるということがわかるかと思えます。

(6)土壌吸着試験①でございますが、ピメトロジンは土壌吸着性が非常に強いという結果が書かれてございます。

続きまして、水中運命試験の方でございます。(1)と(2)でそれぞれ、トリアジンとピリジン標識体を用いた加水分解試験が実施されておりますが、ピメトロジンにつきましては、中性から弱アルカリ性条件下では安定でございまして、酸性条件下で加水分解が促進するということがわかるかと思えます。

まず(3)～(7)まで、5つの水中光分解試験が実施されております、それぞれ緩衝液、蒸留水、また河川水や湖の水など、自然水を使って試験がなされております。

いずれにおきましても、光照射区における分解は非常に速やかでございまして、一方で、暗対照区での分解がほとんど認められないという共通した試験結果が得られております。

したがって、ピメトロジンの分解において、光による寄与は大きいものと結論することができるかと思えます。

「5.土壌残留試験」の方でございますが、3種類の国内土壌を使いまして、ピメトロジンと分解物Fを分析対象化合物として試験がなされております、結果につきましては29ページの表14にまとめられているとおりでございます。

圃場試験の結果で見ますと、半減期としては、3.2～33.3日というような結果となっております。

作物残留試験の方でございます。この試験ではピメトロジンを分析対象化合物として試験がなされておりまして、詳細につきましては、別紙3に示されているとおりでございます。

最高値につきましては、最終散布1日後に収穫したししとうの0.8mg/kgでございました。

後作物残留試験について、先ほど好気条件で半減期が291日から389日と非常に長い値を示した分解物Pを対象として試験がなされているんですけれども、残留結果につきましては表15に示されているとおりでございます、すべて定量限界未満でございました。

ここまで、すべての試験におきまして、與語専門委員より詳細なコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、まず植物体内運命試験のところ、特に問題になるのは、22ページのところにあります。與語専門委員から幾つかの御指摘を受けております。ワタに関して、22ページの真ん中辺りにも、数値が大きく異なっているという與語専門委員の御指摘があったんですけれども、與語専門委員、これは事務局の説明でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

基本的には事務局の説明でいいんですが、もう一度見直して欲しいと思います。若干まだデータが違いますので、細かいところは後で相談します。数値の問題だけです。

○ 柳井座長

御確認をお願いします。

その下の18行目のところで、與語専門委員の方からワタは特に油として食用に利用するので記載の方がよろしいということをお指摘いただき、事務局の方で対応していただいたということよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとのところでは、與語専門委員、ほかの専門委員の方、何かありませんでしょうか。

○ 與語専門委員

植物に関しては特にございません。

○ 柳井座長

続きまして、土壌中運命試験なのですが、これで特に問題なっているのは、28 ページ目の 5 行目のところで、水中光分解試験のところ、用量が 5mg/L ということなのですが、確認して欲しいという與語専門委員の御指摘なのですが、これについてはよろしいですか。

○ 與語専門委員

了承したいと思います。

○ 柳井座長

21 行目、事務局からのコメントで、試験の詳細が不明なので評価書には記載できませんでしたということなのですが、よろしいですか。

○ 與語専門委員

それでよろしいと思います。

○ 柳井座長

次の 29 ページ、與語専門委員の方から代謝物 K と M に関してコメントをいただいておりますが、これについて説明していただけますか。

○ 與語専門委員

ここに書いてあるとおりなのですが、代謝物 K というのは大きく分けるとニコチン酸系の化合物なのですが、生体内にある物質になります。あとは対象群と処理群とで比較するとたまに値が高かったり、低かったりすることがあるというのは、それだけその農薬由来の代謝物が少ないということを表しているのかと判断しまして、そういうことがわかるように抄録も含めて説明文を入れてはいかがかというコメントが大きなところですよ。

○ 柳井座長

よろしいですね。ほかの委員の方、いかがでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

代謝物のコメントについては特に K、M というのは、ばれいしょなどでよく出ているので、この辺に一言入れた方がよろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

では、追加の文書についても御確認をお願いいたします。ほかではありませんでしょうか。なければ一般薬理試験以降をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

30 ページ、一般薬理試験でございます。マウス、ラット、モルモットを使って試験が実施されておりました、結果につきましては表 16 にまとめられております。

高用量側で反応性や自発運動量の低下等の一般症状や、体温低下等の作用が認められております。

続きまして 9 番、急性毒性試験でございます。

ピメトロジン原体と土壌中の分解物である P というものをそれぞれ使いまして試験が実施されております。表 17 に示されているとおりでございます、原体、分解物 P とともに普通物相当であるということがわかるかと思えます。

(2)急性神経毒性試験でございます。

SD ラットを用いた試験でございます、毒性所見につきましては、表 18 にまとめられておりますとおりでございます。

2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓の病理組織学的所見が認められておりましたので、一般毒性に関する無毒性量としては雄で 500 mg/kg、雌で 2,000 mg/kg と考えられております。

また、500 mg/kg 以上投与群の雌雄で FOB における所見及び自発運動量の低下が認められておりましたので、神経毒性に関しての無毒性量は雌雄とも 125mg/kg 体重/日と考えられております。

表注について、柳井座長より一部修正をいただいております。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

ウサギを使った刺激性試験におきまして、皮膚に対しては刺激性を示しませんでした、眼に対しては極めて軽度の刺激性を示しております。

一方、モルモットの皮膚感作性試験におきましては、皮内感作に対しては軽度の感作性、また経皮感作に対しては陰性でございました。マキシマイゼーション法で行われた感作性試験におきまして、その結果は陰性という結果となっております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまの一般薬理と急性神経毒性試験のところ、私の方で、32 ページの表 18 の一番下のところで、腎盂尿細管壊死ということがあったんですが、腎盂というのは空隙なものですから、尿細管はないというふうに判断して腎乳頭ではないかと訂正させていただきました。

腎盂炎症というよりも腎盂炎という方がとおりがいいかなと思っております。関係の先生方で、高木専門委員よろしいですか。

○ 高木専門委員

問題ないと思います。

○ 柳井座長

それでは「11. 亜急性毒性試験」について、御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「11. 亜急性毒性試験」です。ラットの90日間亜急性毒性試験です。

SDラットを用いた混餌によって試験が実施されております。最高用量群の雌雄で血液や肝臓に影響が認められているのがわかるかと思えます。無毒性量につきましては雌雄とも500 ppmと考えられております。

(2)イヌの亜急性毒性試験でございます。ビーグル犬を用いた混餌によって試験が実施されております。

毒性所見につきましては、表19にまとめられているとおりでございまして、500 ppm以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加等が認められておりましたので、無毒性量としては雌雄とも100 ppmと考えられております。

35ページ、(3)ラットの90日間亜急性神経毒性試験です。

SDラットを用いた混餌による試験でございます。本試験におきましては3,000 ppm投与群雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、一般毒性に関する無毒性量として、雌雄とも1,000 ppm。また3,000 ppm投与群の雄で常同行動が認められたということで、神経毒性に関して無毒性量は雄では1,000 ppm、雌では3,000 ppmと結論しております。

15行目から下の柳井先生よりのコメントにつきましては、ラットの神経毒性試験ではなくてイヌの方の亜急性神経毒性試験に対するコメントになっております。

また事務局注として書かせていただきましたとおり、雄につきましては、最高用量群で、常同行動が認められたということで、神経毒性に対するNOAELは1,000となっておりますが、雌につきましては、この常同行動等が認められていないということで、雌については神経毒性なしと考えてよいかどうかという御判断をいただきながら、御議論いただきたいと思えます。

ここまでは、以上です。

○ 柳井座長

それでは、まずラットの90日間亜急性毒性試験のところ、特に御指摘がございました

ら、どうぞ。

○ 津田専門委員

修正したのが反映されてないんですが、私、この事務局の質問に対して修正してあるんですが、内容は。

○ 柳井座長

35 ページですか。

○ 津田専門委員

そうです。35 ページですが、直した文章を 13 行目ぐらいから読みます。また、3,000 ppm 投与群雄で常同行動が、雌でつま先歩行が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は雌雄で 1,000 ppm (雄 68 mg/kg 体重/日、雌 81 mg/kg 体重/日) であると考えられた。このようにして送ってあります。

○ 渡邊評価専門官

すみません。確認して修正させていただきたいと思います。

○ 柳井座長

お願いします。

あと 90 日亜急性毒性試験 (イヌ) のところで、私の方が質問を記載しているんですけども、これは先ほど事務局の御説明どおり、場所が違ってしまして、35 ページの真ん中辺りに、私の方で誤記してしまったんですが、これは抄録の t-48 なんですが、御参照いただきたいんですが、その 48 の表 4 の真ん中よりちょっと下辺りに、甲状腺の所見がありまして、リンパ球/組織球浸潤で、雄の方はコントロール 0 に対して、最高用量 4 で有意差が出ているんですが、雌の方は同じようにコントロール 0、雌の方は最高用量 4 で有意差が付いてない。そして、動物数もすべて 4 なのに何で付かないのか。これは統計処理の問題なのか。それともあれなのか、ちょっと素朴な疑問だったんですが、どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

これはもう申請者の方に確認して、そのように対応させていただきます。

○ 柳井座長

単にそういう質問です。どうぞ。

○ 津田専門委員

今の修正に関係してですが、申請者にもし確認してもらえばというのは、このつま先歩行に関しては抄録の 51 ページに、雌の 3,000 ppm ではつま先歩行が認められたけれども、対象群の雌でも観察されたので、変化と考えなかったと書いてあるんです。ただし、その

次の 52 ページの表を見ますと、0 ppm でつま先歩行したものは、10 例中 3 匹しかないんです。ところが、用量依存的に増えていって、3,000 ppm では 8 匹していて、していないのは 2 匹しかないんです。これをフィッシャーのイクザクトテストで検定しますと、2% で有意なんです。ですので、それを無視した理由は何かということを知っていただければいいと思います。

○ 渡邊評価専門官

それも併せて申請者に確認します。

○ 柳井座長

ほかにはありませんか。高木先生、よろしいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、36 ページです。イヌの 1 年間慢性毒性試験です。ビーグル犬を用いた混餌によって試験が実施されております。最高用量群の雌雄で、血液や肝臓といったところに所見が認められておまして、特に雌の方では重度の貧血が 1 例で認められております。無毒性量につきましては、雌雄とも 200 ppm と考えられております。

柳井先生より、精巣の絶対重量の減少については、毒性をとるべきではないかというコメントをいただいております。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) です。SD ラットを用いた混餌により試験が実施されております。3,000 ppm 投与群雌で肝細胞腺腫の発生頻度が認められております。NOAEL につきましては、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で、肝細胞肥大等が認められております。したがって、無毒性量として 100 ppm と考えられております。

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) です。混餌により試験が実施されております。2,000 ppm 以上投与群の雄で、肝細胞がんの発生頻度の増加、また 5,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生頻度の増加が認められております。無毒性量としては、雌雄とも 100 ppm と結論づけられております。

ここまでは以上です。

○ 柳井座長

先ほどの剤のときに、今井田先生の方から御指摘がありましたように、関連したバック

アップの試験につきましては、特に説明をいただいた方がいいのかなとは思っているんですけども、そのまま 43 ページの「15. その他の試験」もお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、先ほど今井田先生の方からも御指摘いただきましたので、43 ページの詳細なメカニズム試験の方も説明させていただきたいと思います。

まず(1)肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)でございます。この試験では、ラットの試験で認められた肝細胞肥大や肝腫瘍等が認められておりましたので、ピメトロジンの肝への影響を明らかにするための目的で実施されております。

その活性等が図られておまして、23 行目以降に書かれているとおりの結果が書いてございます。最高用量群で、EROD 活性や PROD 活性が対象群に対して増加しておりました。また、CYP1A2 についても増加するという結果となっております。

この試験におきましては、1,000 ppm 以上投与群で UDPGT 活性の上昇が認められましたので、無毒性量として 100 ppm と結論づけられております。

(2)では、甲状腺濾胞上皮細胞というのが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められておりましたので、SD ラットを使って甲状腺刺激ホルモン及び甲状腺ホルモンの濃度への検討がなされております。

3,000 ppm 投与群の摂餌量の減少や肝臓の比重量の増加が、また 1,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められております。

甲状腺刺激ホルモンにつきましては、表 28 に示しました A 群の 3,000 ppm 投与群においては、統計学的な有意差はございませんでしたが、増加が認められております。また、B 群につきましても、1,000 ppm 以上投与群で有意な増加が認められております。

一方、甲状腺ホルモンにつきましては、C 群の 1,000 ppm 投与群で T3 については有意な増加が認められましたが、ほかの甲状腺ホルモンにつきましては、対象群と同等であるという結果となっております。

続きまして(3)ではマウスを使った薬物代謝酵素誘導試験が実施されております。この試験では、マウスの発がん性試験で認められた肝細胞肥大や肝腫瘍等について、ピメトロジンの肝臓への影響を明らかにする目的で実施されております。

結果につきましては、6 行目以降に書かれているとおりでございまして、2,000 ppm 以上投与群で、肝臓の比重量の増加が認められましたほかに、CYP や CYP1A2 等の酵素の活性が増加する結果が認められております。

(4)では、ラットを使った肝臓と甲状腺の中期発がん性試験が実施されております。こ

の試験では、ピメトロジンの発がん修飾作用の有無を検討することを目的として試験がなされておりまして、毒性所見につきましては、次のページの表 29 に示されているとおりでございます。

結果でございますが、33 行に書かれておりますとおり、ピメトロジンはラットの肝臓に対して発がん促進作用を示しませんでした。甲状腺に対しましては弱い発がん促進作用を有すると考えられております。

46 ページ(5)、ラットの精巣に対する影響を見る試験でございます。この試験では、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験において、精巣の比重量の増加や精細管の萎縮等が認められたので試験がなされております。この試験では、5,000 ppm 投与群で黄体形成ホルモンの減少を伴うテストステロンやジヒドロテストステロンの減少等が認められましたので、精巣に対しての無毒性量として 3,000 ppm と考えられております。テストステロン等の雄性ホルモンの低下が、雄ラットにおいて精子形成に影響を与えたことが以上の結果から示唆されたのですが、動物代謝の結果からピメトロジンの精巣への得意的な分布は認められないということで、精巣への影響は軽度であるという結論がなされております。

(6) イヌの精巣及び甲状腺に対する影響でございます。こちらでは、イヌの試験で精巣の絶対重量の減少や精細管萎縮等が認められたということで試験がなされております。また、イヌにおける肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺への検討もなされております。

結果でございますが、この試験におきましては、最高用量群においてジヒドロテストステロンの減少と精巣巨細胞形成等が認められたということで、精巣に対しての無毒性量は 500 ppm、甲状腺に対しての影響は 2,000 ppm においても認められないという結果となっております。メカニズム試験につきましても、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。特に非常に重要な長期毒性試験に関しましては、メカニズム試験も合わせて御説明いただきました。

まず問題になりますのは、36 ページ、(1)1 年間慢性毒性試験（イヌ）におきましては、さまざまな変化が 1,000 ppm で認められているんですが、特に私の方から指摘させていただいたのが、200 ppm 以上の投与群で、精巣の絶対重量の減少が認められているんですけども、それに関して精巣については本剤による影響が考えられるので、取ってはという提案をいたしました。事務局の方は申請者の説明として、用量相関がないということと、病理組織学的変化として 1,000 ppm 投与群の雄で、精細管萎縮が認められたのが 1 例のみであるということと、精巣に関してはその他の試験である程度のバックアップ試験を行い

まして、その影響量についてもきちっと決めているということがありますので、現時点では特に影響量と取らなくていいとは思っていますが、この辺りも含めてイヌの1年間の試験では、何か御指摘ありませんでしょうか。

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

抄録の t-61 と t-63 なんですけれども、真ん中よりもちょっと下ですね。精巣というのは、重量としか記してなかったんですけれども、200 ppm が 82%、1,000 ppm が 83% の減少ということなんですけれども、組織の方は 1 例のみですが、精巣の方で、t-63 の表 5 の方で、精細管萎縮と精子細胞の巨細胞化というのが、各 1 例記載されているんですが、これをどういうふうにするかということで、少し微妙なところですよ。あえて取らなくてもいいかなとは思っています。

○ 柳井座長

それでは、取らないということで、お願いします。

ほかにありませんか。

事務局よりコメントがあるんですけれども、それはよろしいですね。

あと(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)に関しましては、肝臓に腺腫の増加と変異肝細胞巣の増加、肝細胞腺腫の方は雌の最高用量、そして変異性の肝細胞巣につきましては、雄の 3,000 ppm、雌では 100 ppm 以上に有意差が出ているということなんですけど、これは ADI の設定のときにも指摘させていただいたんですが、雌の変異肝細胞巣につきましては、100 ppm は影響量、毒性量として取るべきではないかというふうに考えています。無影響量としては、その下の 10 ppm が無影響量ではないかというふうに判断いたしますが、また後で ADI 設定のときに出てくると思いますが、いかがでしょうか。

そして、評価書たたき台の方は、100 ppm が無影響量としていますが、この変異肝細胞巣をどういうふうにとらえるかということなんですけど、今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

統計学的に有意で、100 から変異肝細胞巣が増えているということで、やはり影響として取らざるを得ないかなと思います。ただ、これは 2 年間の結果なんですよ。2 年間の長期の慢性毒性/発がん性試験の結果としてのデータなので、その場合の変異肝細胞巣をどういうふうにするかというのは、解釈が分かれるかもしれないんですけれども、一応病変として影響量としては取っていいのではないかなと思います。ただ、メカニズム的になぜ肝細胞を増やしたかということに関しては、薬物代謝酵素誘導の CYP1A2 が増えているというこ

とが、43 ページで出ているんですけれども、45 ページでは、肝臓及び甲状腺の長期発がん性試験の結果をやっている、45 ページの 33~34 行で、結論として肝に対しては発がん促進作用を示さなかったというデータを出しているんです。ちょっとこれはややこしいと思うんですけれども、促進作用がなかったのに、どうしてこういうものを増やしたかということになって、どう解釈するのかなど。かえってこういう話はない方がいいと思うんですけれども、以上です。

○ 柳井座長

そして、おっしゃっていましたが、バックアップの肝臓及び甲状腺長期発がん性試験の結果等もいろいろデータは出ているんですけれども、かなりいろんな解釈に及んでしまう。それともう一つ重要なことなんですけれども、根本先生の方から 47 ページのところで、非常に貴重なコメントをいただいているんですけれども、根本先生、お願いします。

○ 根本専門委員

酵素を誘導する、P450 を誘導するといっても、いろんな P450 がありますので、基質特異性から考えまして、これはどうもフェノバルビタールの作用ではないんだらうと、1A2 その他の酵素活性の上昇から見ると、どうもメチルコラントレンの作用があるのではないかということで、そうやってきますと、肝臓の肝腫瘍の発生に対して、プロモーション作用というのはちょっと考えにくいと考えました。

○ 柳井座長

その辺も含めて論議しなければいけないんですが、無影響量として 10 ppm にすべきかどうかということが非常に重要なところなんです、これについては 10 ppm を無影響量として、雌の変異肝細胞巢の病変に基づいて判断するというのでよろしいでしょうか。

あと変異肝細胞巢の呼び名なんですけれども、いつもは何を使っていましたでしょうか。

○ 都築課長補佐

アルタードフォーサイだと思ってるんですけれども、好塩基性とか、一応その辺のところまでわかっているならば書き込むようにはしているんですけれども、この抄録だとそこまでわからないので、単に変異細胞巢と。

○ 柳井座長

その呼び方なんですけれども、肝細胞増殖巢とか。

○ 都築課長補佐

これは、変異細胞巢にするか小増殖巢にするかということで議論があって、どちらでもいいということだったので、言いやすい変異細胞巢にしております。

○ 柳井座長

いつも迷うものですから、すみません。

あと、マウスの18か月発がん性試験でも、肝細胞腺腫が出ているわけですが、これのところなんです、特にコメント等はありませんでしょうか。出てしまっているということなんです、よろしいでしょうか。

そうしますと、このメカニズム試験も含めて議論するといかがでしょうか。非常に混乱を招くようないろんな試験がありまして、今井田先生、いろんな試験を通じて言えることは、肝細胞腫瘍の完全なるメカニズムはわかってないというところで。

○ 鈴木調査会座長

座長、遺伝毒性試験の話を中心に議論した方がいいんじゃないですか。

○ 柳井座長

そうですね。それも含めて、発生毒性試験と遺伝毒性試験を進めて。

○ 渡邊評価専門官

それでは、生殖発生と遺伝毒性をまとめて説明させていただきます。39ページ「13. 生殖発生毒性試験」、(1)、ラットの2世代繁殖試験です。SDラットを用いた混餌によって試験が実施されております。表25に示されているとおりでございます、親化合物では200 ppm以上投与群の雄においては、肝細胞肥大。雌では、腎臓の絶対重量、比重量の増加等が認められております。

一方で、児動物では200 ppm以上投与群で軽度の低体重等が認められておりました。したがって、無毒性量として親動物及び児動物ともに20 ppm、繁殖能に対する影響は認められておりません。

(2)、ラットの発生毒性試験です。SDラットを用いた強制経口投与によって試験が実施されております。母動物では、100 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制等、また胎児におきましては、同じく100 mg/kg 体重/日以上投与群で、骨化遅延や骨格変異が認められております。また、全投与群で頸椎椎体骨化核分離が認められておりました。

この所見については、続いて(3)の追加試験で更に詳しく試験がなされております。

無毒性量につきましては、母動物、胎児で30 mg/kg 体重/日、催奇形性はございませんでした。

(3)では、ラットの追加試験として試験がなされております。さきの試験で認められた頸椎椎体骨化核分離についての追加試験でございます。0、3、30の投与群で試験がなされておりますが、母動物及び胎児で投与の影響はございませんでした。また、催奇形性は認め

られず、この所見は被験物質投与による骨化異常及び骨化遅延に関連した変化ではないという結論がなされています。

(4)のウサギの発生毒性試験でございますが、母動物では75 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制等、また胎児におきましても75 mg/kg 体重/日以上で恥骨の低形成や過剰肋骨が認められております。したがって、無毒性量として母動物、胎児ともに10 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性はございませんでした。

「14. 遺伝毒性試験」の方でございますが、まず原体の方の試験では、表26に示されているとおり、4種類の試験が実施されておきまして、すべて陰性の結果が得られております。したがって、遺伝毒性はないと結論づけられるかと思っております。

また、土壌中の主要分解物として検出されております分解物Pにつきましても、復帰突然変異試験が実施されておりますが、こちらの試験でも結果は陰性でございました。

以上です。

○ 柳井座長

まず、生殖発生毒性試験のところ、ただいまの御説明で特に問題がありますでしょうか。大谷先生、お願いします。

○ 大谷専門委員

ちょっと訂正ですが、40ページの5行目、参照は農薬抄録のt-113～t-121頁です。あと、オーストラリア、EPAの方のことなんですが、41ページの16行目の「座骨」は「坐骨」ですね。17行目の「第一」はほかと合わせて算用数字にしたほうがいいと思います。

内容的には、先ほどの話で、抄録に基づいて判断するというのであれば、40ページの、実際は39ページの一番最後のところから40ページにかけて始まる場所なんですが、先ほど間違えて腎とおっしゃいましたけれども、副腎の比重量の増加というのが、抄録でいいますとt-119ページ辺りだと思っておりますが、比重量は確かに200 ppmのところまで上がっているんですが、絶対重量については記載そのものが表にはございません。ここの記載に対応する数字が出てないのではないかと思います。したがって、副腎比重量増加といえども間違いはないと思うんですけども、絶対というふうには見えませんでした。

同じく40ページの1行目の一番最後の児動物の方ですが、200 ppm以上の投与群で、軽度の低体重でございますが、これは抄録の120ページですが、その記載に当たるものとして考えられるのは、120ページの児動物の試験結果のF2のところの体重の21日目辺りが、200 ppm投与で49.6という数字がございまして、有意差は特に書いてないんですが、ほかに比べると、その20 ppmは49.9で0 ppmは52.2で、これに比べて低めといえども低め。こ

れは雌雄の別が書いてございませぬけれども、117 ページの方には雌のという記載がありまして、児動物では 117 ページの下から 4 行目ぐらいのところに、「児動物では F2、雌の哺乳期の終わりにわずかな低体重が見られた」という文章があります。評価書記載の根拠になっている文章だと思えますけれども、これを見ると有意なものとするのは苦しいのではないかと。この児動物の 200 というのは、私は根拠がないのではないかと思います。

結論としては、親の副腎比重量が、やはり 200 ppm で引っかかっていますので、結局発生毒性のところの無毒性量としては 1.3 になりますので、全体としては影響ないんですが、やはり抄録に書いてないものについては書かない方がいいだろうという意味では副腎の絶対重量というところと児動物の軽度の低体重というのは消して、親の無毒性量は 20 ppm、そのまま結構ですが、児動物については 200 ppm に上げる方がいいのではないかと思います。

ほかは特にございませぬ。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいですか。

○ 渡邊評価専門官

御指摘に従いまして、修正させていただきます。

○ 柳井座長

児動物の無影響量についても、変更ということでございます。

ほかになれば、遺伝毒性試験のところコメントをいただきたいんですが、よろしいですか。布柴先生、どうぞ。

○ 布柴専門委員

林先生がおられるので、確認しておきたいんですけれども、染色体異常試験の結果は一応陰性ということで書かれているんですけれども、抄録の 139 の S9mix - の処理時間 42 時間の特異的異常の異常を有する細胞率というのが、ドーズディペンデントに 1、2、3.5 と増えているんです。137 ページの一番最後のところにも、特異的染色体異常数が統計学的に有意に増加したけれども、その増加は軽度であり、かつ陽性判定の基準が該当しなかったということで、多分こちらは陰性というふうに書いてあるんだと思うんですけれども、こういう部分というのは、補足的に評価書に書いておく必要はないんでしょうか。

○ 林専門委員

この場合は、ほとんどないと思います。ドーズレスポンスがあるように見えますけれども、これは本当にたまたまそういうふうに並んだだけということだと思うし、実際にこれ

ぐらいの頻度というのは、まず今まで問題にしてこなかった頻度なので、それは問題ないと思います。また、in vivo の小核試験の方でも、これはもう陰性と見ていいと思うので、そういう意味からもあまりごちゃごちゃ書かなくてもいいんじゃないかと思います。

○ 布柴専門委員

そういうことであれば、これで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、遺伝毒性については、陰性であるということ。そうしますと、本剤について、げっ歯類で認められた肝臓及び甲状腺についての変化及び腫瘍に関しましては、特に肝細胞腺腫の増加ということに関しまして、いろんなバックアップの試験が行われておりますけれども、単純なフェノバルビタール様のメカニズムではないということは御指摘されているんですが、それを含めても遺伝毒性はないということから、ADI 設定については可能であると判断しますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 今井田専門委員

今の点で、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験でも、マウスでの 18 か月間の発がん性試験でも、先ほどの 2 世代繁殖試験でも、いずれも肝臓の肥大が来ているんです。肝細胞肥大が来っていて、肝重量の増加がラットでもマウスでもあるし、2 世代繁殖でもある。

それと、少なくとも薬物代謝酵素は誘導されたと思うんですけれども、パターンとして先ほど根本先生言われたように、少しフェノバルビタールとは違うということなんですけれども、少なくとも肝細胞の肥大を起こしているということが、いずれもあります。先ほど言われたように遺伝毒性がないということで、少なくとも NOAEL の設定は可能であると思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

結論はいいんですけれども、45 ページの 33 行目ですが、中期発がん性試験、本試験の結果より、ピメトロジンはラットの肝に対して発がん促進作用を示さなかったという結論ですけれども、これは投与量が 1,000 ppm とラットの雄の発がん性試験の結果を見ると、38 ページにその表がありますけれども、3,000 ppm でようやく変異肝細胞巢が出るような濃

度ですので、1,000 ppm では出なくてもおかしくはないと思うんです。

したがって、本試験の結果より、1,000 ppm までのピメトロジンは、ラットの肝に対して発がん促進作用を示さなかったというようにしておいた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それです、そのように記載するという事でお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

そうしますと、ADI 設定の案も含めて、食品健康影響評価について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、概要だけ申し上げたいと思います。この試験、以上の各試験の結果から、まず暴露評価対象物質につきましては、代謝物を考慮しないで親化合物のみという設定でよろしいかと思います。また、ADI の設定につきましては、事務局案として提示させていただいた試験としては、2 世代繁殖試験があったのですが、先ほどのラットの慢性毒性/発がん性併合試験の雌における NOAEL がワンドーズ下がりました、この試験の NOAEL が一番最小となりました。その結果については、51 ページの表 30 にございますとおり、雌の NOAEL が 10 ppm ということで、0.43 になりましたので、この値を用いて ADI を設定するのがよろしいかと思います。

したがって、ADI としてはセーフティーファクター100 を使った 0.0043 という値になるかと思います。

以上です。

○ 柳井座長

そうしますと、ADI 設定の案としましては、ラット 2 年間発がん性試験の最小無毒性量であります 0.43 mg/kg 体重/日を基に、安全係数は 100 でよろしいと思いますが、それで除しまして 0.0043 mg/kg 体重/日と提案させていただきますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

ほかに御意見がなければ、この ADI を案とします。

今後の進め方についてお願いします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として農薬専門調査会幹事に報告する予定でございます。農薬評価書（案）につきましては、本日、御指摘のあった事項を踏まえまして修正させていただきます。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 高木専門委員

評価書 46 ページの(5)の下から 3 行目の TES 等の雄性ホルモンの低下云々で、ピメトロジンの精巣への特異的分布は認められず、精巣への影響は軽度であると考えられたという文章ですけれども、分布がないから影響はないだろうという論旨はおかしいと思います。ホルモンに影響すれば分布しなくても精巣に影響はあると思うので、下 3 行の文章は削除した方がいいと思います。

○ 柳井座長

そうですね。それでは、46 ページの下 3 行目は削除するというところでよろしいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

ほかにありませんか。ありがとうございました。

ここで 5 分ほど休憩させていただきたいと思います。

(休 憩)

○ 柳井座長

時間が押して申し訳ありません。再開したいと思います。それでは、ベンスルフロンメチルについての審議に入りたいと思います。事務局、御説明、よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料 4 の 3 ページをお開きください。本剤は、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が、2005 年 11 月に設定されております。それに関連して、2008 年 3 月に厚生労働大臣により意見聴取されたものでございます。

剤の概要につきまして、6 ページを御覧ください。本剤は、デュポン社によって開発された水田用の除草剤、スルホニルウレア系の除草剤でありまして、1987 年に初回登録され

ております。一部分、與語先生より修文をいただいております。

続きまして、7 ページ、安全性に関する試験の概要にまいります。フェニル環の標識体とピリミジン環の標識体を用いて、各種代謝試験が実施されております。

まず、動物体内運命試験にまいります。血中濃度推移としまして、SD ラットを用いて試験が実施されております。玉井先生から修文をいただいております、18 行目「速やかに吸収され」とあるんですけれども、それほど速くないということから、取った方がいいんじゃないかという御意見をいただいております。

その結果、 T_{max} が低用量では 1 時間、高用量で 6~13 時間の T_{max} で、消失は緩やかに消失しております。半減期は、5~9 時間で、標識位置による差は認められておりません。

続きまして、排泄試験でございます。SD ラットを用いまして、低用量、高用量、反復投与試験による排泄を確認しております。

結果は表 2 に示してございますが、特に性差は認められておりません。低用量では、投与後 96 時間に尿に 44~58%、糞に 27~42% TAR 排泄されたのに対し、高用量では尿に 22~30% TAR と糞に比べて低く、吸収率が低下したことが考えられました。

反復投与による排泄経路及び速度に大きな影響はなかったということです。

次の (3) と (4) の試験ですけれども、12 ページの方に説明があるんですけれども、動物を 2 匹しか使用してなくて、ガイドラインの規定を満たしていない試験ということ。ほかの試験で、この内容を網羅できるということから、削除したいと考えておりまして、根本先生、玉井先生の方から、削除が良いという御意見をいただいております。

9 ページ、胆汁中排泄試験になります。胆管カニューレを装着したラットを用いて試験を実施しておりまして、表 5 に試験結果が示されております。24 時間までに、雄で 29.3%、雌で 15.7% の排泄がされ、胆汁への排泄が糞中への排泄の大部分を占めていることが示唆されました。

続きまして、体内分布でございます。結果は表 6 に示されておりまして、標識位置による違いは認められておりません。すべての投与群において、消化管、血漿、肝臓、腎臓で高い残留が認められ、フェニル環の標識体の高用量のみ、皮膚で高い残留が認められておりますが、96 時間後にはほとんどの組織で残留放射能が検出されない結果となっております。

続きまして、代謝物同定・定量です。結果は、表 7、11 ページの方に示してございます。代謝プロファイルに性差は認められておりません。また、反復投与と単回による代謝物の違いも認められておりません。表を見ていただきますと、尿中の主要代謝物は 1 番、糞中

は親化合物のほかに「1」という形で、ほぼ似たような代謝物が分布しております。

ラットにおける主要代謝経路としましては、ピリミジン環の脱メチルによる1と10の生成、あるいはグルクロン酸並びに硫酸抱合、ベンスルフロロンメチルの加水分解的開裂による3並びに5の生成が考えられました。

動物につきましては、以上でございます。

○ 柳井座長

続けて、植物体内運命試験もお願いします。

○ 高橋評価専門官

植物体内運命試験の方にまいります。13ページ、水稻を用いて、圃場試験とポット試験の2種類が行われております。湛水した状態で薬剤を処理しまして、放射能分布を見ております。

結果としましては、どちらの試験につきましても、放射能の残留濃度は低いという結果になっております。

代謝経路としましては、動物に類似した0-脱メチルによる1及び10の生成、ピリミジン環の水酸化、スルホニルウレア部位の開裂と考えられております。

15ページ、土壌中運命試験にまいります。好氣的湛水土壌中運命試験が実施されております。推定半減期は2か月で、親化合物が最も多く検出されております。そのほかに、主要分解物として3が検出されております。

そのほか、5が動物の方で出てない分解物として検出されております。

16ページ、好氣的土壌中運命試験にまいります。非滅菌土壌と滅菌土壌を用いて実施されております。非滅菌土壌におきましては、半減期がフェニル環標識体では約3週間、ピリミジン環標識体では約4週間でありました。

分解物としましては、親化合物、3、4及び2種の未同定代謝物が検出されております。非滅菌土壌では、微生物が分解物を更に分解し、無機化していると推察されました。

與語先生の方から、不明な記載だということで、9行目の記載の御指摘をいただいているんですけども、抄録の方でも確認できませんでしたので、特に内容に問題がなければ削除したいと考えております。

(3)嫌氣的湛水土壌中運命試験になります。2種類の土壌を用いまして試験が実施されております。長野の方の土壌では急速に分解されておりますが、栃木の方の土壌では半減期が53週ということです。主要分解物としましては、加水分解された3及び5、並びに水酸化物の13が主要な代謝物でございました。経時的に土壌との結合を強めることが推察され

ております。

土壌中の経路の総括としまして、ピリミジン基またはフェニル基の水酸化による 2 及び 13 の生成、0-脱メチルによる 1 の生成、親化合物及び 1 の開裂による 3 及び 5 の生成、4 及び 5 は CO₂ にまで分解させると推察されております。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、問題になるところだけ検討していただきたいと思えます。

まず、動物体内運命試験のところでは、8 ページのところ、(3)排泄②というところを削除いただいているんですが、これについても特に必要ないだろうということなんですが、よろしいですね。

その次に問題となりますのは、12 ページのところ、事務局から一番下のコメントですが、ガイドラインの規定を満たしておりませんということで、根本先生の方からも (3) と (4) の排泄試験の項は削除した方がよろしいというコメントをいただいております、削除していただいたということでよろしいですか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

次の 13 ページに、事務局の方からも田面水処理と判断しましたということで、與語先生の方から、そのとおりでよろしいということでコメントいただいておりますが、よろしいですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

次の 14 ページの 27 行目のところで「不明の場合はそのことを明記した方がよいでしょうか？」というコメントですが、いかがですか。

○ 與語専門委員

基本的には、書いてあるとおり事務局の判断にお任せしますが、必要だと事務局が判断するならば付けるとか、そこはもうケース・バイ・ケースで考えたらよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

それでは、事務局の方で対応をよろしくお願いいたします。

16 ページ、好氣的土壤中運命試験のところ、與語先生の方で御指摘いただいた件につきまして、事務局の方から削除してよろしいでしょうかということをおっしゃっているんですが、與語先生、説明をお願いします。

○ 與語専門委員

ここは、半減期が3回という表現は一般的にしませんので、非常に科学的ではない表現をしているので、そういう意味では事務局の対応どおり、削除が妥当かと思えます。

この試験の詳細を見ると、滅菌土壌と言いつつ、あまり滅菌が完璧にできていない試験なんです。それも含めて考えると、滅菌土壌について書いてあることを根本的に削除するか。でなければ、滅菌土壌のデータを抄録に載せるか。いずれかの対応をしないと、このままだと本当に文章だけの判断になってしまいますので、不正確かなと考えております。

○ 柳井座長

その辺り、もう一回事務局と詰めていただけますか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとはほとんど問題はありませんね。

今までのところで、先生方で何か追加のコメントありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 與語専門委員

細かいところは後で事務局と相談しますが、基本的なところだけ確認で、先ほど事務局からも指摘されたんですけども、13 ページの植物体内運命試験で、水稻の試験が①、その次のページに②ということであります。ここで品種名とあるんですが、私も調べてみたんですけども、ジャポニカとかインディカが、私の知っている範囲だと系統名になるので、品種ではないです。ですから、もしも正確を期すのであれば、そうした方がよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

対応をお願いします。

ほかになければ、一般薬理試験等の御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

17 ページの(4)土壌吸着試験から少し残ってしまったので、そこから。17 ページの(4)土壌吸着試験なんですけれども、補正した吸着係数が 1,075~4,826 ということで、よく吸

着するという結果になっております。

加水分解試験につきましては、緩衝液を用いて、pH4 で 6 日、pH9 で 141 日、pH7 では安定という結果となっております。

水中光分解試験につきましては、滅菌緩衝液中で 29 日、滅菌自然水では池の水で 10 日、河川水では 89 日という結果でありました。

土壌残留試験の結果は、表 11 に示しておりますが、圃場におきましては、60 日程度の半減期となっております。

作物残留試験につきましては、水稻を用いて実施されております。いずれの種類につきましても、定量限界未満でありました。

○ 柳井座長

ただいまのところ、先生方からコメントありますか。

なければ、次の一般薬理以降をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、18 ページ、一般薬理試験になります。一部、Irwin 法の中で眼裂という言葉が括弧内に書いてあるんですけれども、あまり適切な言葉ではないので、柳井先生から御指摘いただいているんですけれども、削除を考えております。

そのほか、摘出回腸による収縮の抑制等が見られております。

19 ページ、急性毒性試験になります。原体、原体混在物、代謝物を用いて実施されておりますが、いずれも弱い結果となっております。

20 ページ、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですが、刺激性は認められておりませんでした。

皮膚感作性につきましても、陰性の結果となっております。

○ 柳井座長

では、今のところで、一般薬理、急性毒性試験のところ、特に問題になる事項はありませんでしょうか。1 件ほど、先ほど事務局の御説明どおり、18 ページ、表 12、一番上の辺りに「眼瞼下垂（眼裂）」というのがありまして、眼瞼下垂と眼裂との関係がよくわからなかったので、削除するということよろしいですか。

○ 津田専門委員

私の感じたところ、眼瞼下垂というと、眼瞼挙筋の特異的麻痺による下垂（トーンシス）ですので、齧歯類ではその機序がわからない場合には眼裂低下という表現をすることがよくあるので、多分このように書いたんだと思いますが、長尾先生、そうですね。

○ 長尾委員

厳密にはわからないですけどもね。

○ 津田専門委員

ですから、眼瞼下垂とは確認できなかった眼裂の低下と書いたという意味に、私はとっていたんですが、切ってもそんなに大きなことはないと思います。

○ 柳井座長

わかりました。あとは、急性毒性、いかがでしょうか。津田先生、何かありませんか。

○ 津田専門委員

ありません。

○ 柳井座長

なければ、9の眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についても、特に認められなかったということなので、問題ないと思います。

それでは、亜急性毒性試験以降の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続けて、20ページ、亜急性毒性試験から説明いたします。SDラットを用いまして、最高用量7,500 ppmまでの混餌投与で実施しております。本試験につきましては、1世代繁殖試験も合わせて実施されております。

一般毒性の方につきましては、7,500 ppmで、肝の絶対重量及び比重量の増加、雄の方で肝小葉中心性細胞質染色性低下、貧血が認められておりますことから、無毒性量としまして雌雄とも1,500 ppm。

1世代繁殖試験につきましては、母動物では毒性所見が認められなかったこと。児動物につきましては、7,500 ppmで死亡率の増加、低体重等が認められましたので、無毒性量は母動物で7,500 ppm、児動物で1,500 ppmであると考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

柳井先生からの御指摘につきましては、記載を追加しております。

続きまして、マウスの亜急性試験にまいります。マウスを用いまして、最高投与量10,000 ppmで混餌投与の試験が実施されております。1,000 ppm以上投与群雄で肝絶対及び比重量増加が認められたということで、無毒性量としましては300 ppm、それは雄だけで認められておりまして、雌の方は3,000 ppmであると考えられております。

柳井先生の方から御指摘をいただきまして、腫瘍性の病変が散在しているということで、危惧していただいております。具体的には、対象群の雌で皮下血管肉腫、300 pp

mで胚腺腫、1,000 ppmでリンパ肉腫、これは症と付けるのかどうかという言葉の御指摘もいただいているんですけども、そういうものが発生している状況でございました。

続きまして、(3)のイヌを用いた亜急性毒性試験にまいります。ビーグル犬を用いまして、最高用量 10,000 ppmで混餌試験を実施しております。10,000 ppmの投与群で体重増加抑制、ALP、ALTの増加、肝臓への影響、胆嚢結石が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると判断しております。

こちらの胆嚢結石につきましては、発生数が抄録に記載がないということで、後ほど確認を申請者の方にしようかと思えます。

○ 柳井座長

一応ここまでのところで切りたいと思いますが、亜急性毒性試験のところでは、90日とコンバインドの1世代繁殖併合試験(ラット)ですが、ここで問題にしたのは、肝小葉中心性細胞質染色性低下という表現があったんですが、ほかの試験ではほとんど肝細胞腫大という表現の病変が肝臓では見られるんですけども、ですから、この辺が同じものではないかということを目指したんですが、これは申請者に確認をしていただきたいんですけども、恐らく同じものだというふうに判断しました。

そのほか、90日間亜急性毒性試験(マウス)では、3か月の試験なのに、幾つかの腫瘍が出ておまして、その1つのリンパ肉腫症という、今ではほとんど使っていない腫瘍の名称が使われているので、ちょっと気になりました。これは、残留農薬研究所で行われた試験で、その試験の質的な問題はないと思いますので、単なる疑問ということで、今井田先生、リンパ肉腫症とは最近使わない名称だと思いますが、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

そう思います。

○ 柳井座長

こんなに3か月で出てくるものでしょうか。3つの腫瘍が発生しているんですけども。事実だからしょうがないですね。

あとは、90日間亜急性毒性試験(イヌ)では、毒性量の根拠となりました胆嚢結石の数があまりはっきりしなかったということですが、これは問い合わせさせていただくことでよろしいでしょうか。

ほかの先生方、よろしいですか。

高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

ほかになれば、慢性毒性及び発がん性試験の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、22 ページ、イヌの慢性毒性試験にまいります。ビーグル犬を用いまして、最高用量 7,500 ppm で混餌投与により試験が実施されております。7,500 ppm の雌雄で、摂餌量低下、ALP 及び ALT 増加、肝毛細胆管中に褐色物質の付着、肝絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は 750 ppm であると考えられました。

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）にまいります。SD ラットを用いまして、最高用量 7,500 ppm の混餌試験が実施されております。柳井先生から、若干、最高用量と中間用量の公比が 10 は大き過ぎるという御指摘をいただいております。

用量設定につきましては、亜急性の結果を基に設定したというふうに抄録の方には記載されておりました。

本試験につきましては、7,500 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞腫大、貧血、体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 750 ppm、発がん性は認められておりません。

肝細胞腫大の発生数につきましては、この抄録、非腫瘍性病変の表が付いておりませんので、数が確認できませんでしたので、メーカーの方に確認を取りたいと考えております。

引き続きまして、(3)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）にまいります。ICR マウスを用いまして、最高投与量 5,000 ppm の混餌で試験が実施されております。本試験につきましては、5,000 ppm 以上の「以上」は不要かと思うんですけれども、投与群の雄で小葉中心性肝細胞腫大、雌で腎の皮質嚢胞増加、肝重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm、発がん性は認められなかったというふうに結論しております。

腫瘍発生につきまして、柳井先生から、統計処理はされているのかというようなコメントをいただいておりますが、統計処理はされているようでして、特に有意差がないものがほとんどだという結果のようです。

ここまで、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。まず、1 年間の慢性毒性試験（イヌ）に関しましては、そこに記載されているとおりなんですけれども、特に問題ないと思います。

(2)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験の方では、ほかの試験もそうなのですが、農薬の場合、公比が非常に大きいものですから、ちょっと気になったので、特にこの試験に関連した指摘ではないんですが、単なる感想とさせていただきたいと思います。

抄録の肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大なのか腫大なのかということですが、どうも抄録を見ますと腫大になっていまして、ですから、腫大と肥大が混在しているのがよくないので、一応腫大に統一していただきたいということなのですが、その意味するものは肥大なのか、ちょっと確認ができませんでした。

肝細胞腫大の発生数がないということは問題なので、それは問い合わせさせていただくということをお願いしたいと思います。

(3)の2年間慢性毒性/発がん性試験(マウス)の方なのですが、これは私の方で腫瘍の発生の統計処理が有意差がほとんどなかったものですから、本当にしているのか、特に雌の対象群の31例と最高量の5,000 ppm投与群での46との間に有意差がつきそうな気がしたんですけども、それはどうも実際5%の有意水準でもつかないということを申請者が返答しましたので、それは了解いたしました。

ということで、ほかの先生方で何か追加されるコメントはないですか。なければ、次の生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「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)です。SDラットを用いまして、最高投与量750 ppm、混餌によって試験が実施されております。本試験につきましては、親動物、児動物ともに投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物、児動物とも7,500 ppmというふうに結論しております。繁殖能に対する影響は認められておりませんでした。

続きまして、そこで何も影響が出なかったということで、追加試験が実施されております。20,000 ppm追加して試験が実施されております。この試験におきましては、20,000 ppm、750 ppm以上で体重増加抑制が、親・児動物とも見られております。これは、ずっと見られているわけではなく、散在した形で体重増加抑制が見られているという結果になっております。これを受けまして、無毒性量は親動物、雌雄とも250 ppm、児動物につきましても250 ppmのNOAELということで、本試験につきましては結論がされております。繁殖能に対する影響は認められておりませんでした。

(3)発生毒性試験(ラット)にまいります。SDラットを用いまして、最高投与量2,000となっているんですけども、薬剤調整のミスがあったということを申請者の方に確認し

ておりますので、最高投与量 1,320 を用いまして強制経口投与で試験が実施されております。母動物につきましても、毒性所見が認められておりません。胎児につきましても、最高用量で低体重、骨化不全、500 mg/kg 体重/日におきましても骨化不全が認められております。

以上より、母動物の無毒性量としましては、1,320 mg/kg 体重/日、児動物では 50 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

(4) 発生毒性試験（ウサギ）です。NZW ウサギを用いまして、最高投与量 1,500 mg/kg 体重/日投与群で、強制経口投与により試験が実施されております。母動物では、1,500 mg/kg 体重/日で、自然死、流産、体重増加抑制、全胎芽吸収等が認められまして、胎児では 1,500 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められております。

以上から、無毒性量としましては、母動物、胎児とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられました。

催奇形性は認められておりません。

ここまで、以上でございます。

○ 柳井座長

生殖発生毒性関係の先生で、大谷先生、よろしく申し上げます。

○ 大谷専門委員

(2) の追加実験は、一応こういう結論を出してはいますが、あまり異常所見はないんですけれども、上の方のあれですので、そうしたければそうされたらいいんじゃないかという感じの実験ですね。

(3) の方ですが、言葉遣いについてコメントさせていただきますと、24 ページの 7 行目、腰肋骨及び胸骨分節に化骨不全とありますが、これはちょっと誤解を招く書き方なので、腰肋とだけ言う場合の方がむしろ多いような気もするんですけれども、腰肋骨でも別に悪くはないと思うんですが、腰肋及び胸骨分節の化骨不全が増加した、腰肋にしても胸骨分節の化骨不全にしても、一定の頻度で出るものですので、それが投与によって増えたということがわかる内容にさせていただく必要があると思います。

もう一点、同じく 24 ページの 23 行目に、全胎芽という言葉があるんですが、ここだけ胎芽という言葉がぼんと出てくるんです。私は、ヒト発生学をやっていて、必ずしもいろんな動物種はやったことがないんですが、我々が使っていた胎芽というのはヒトの器官形成期、受精後 8 週間までを胎芽と言って、それ以降は胎児と言って、動物については胎児とか胎仔とか胚という言葉は使いましたが、動物に対して胎芽という言葉を使ったことは

一切ないんです。なので、わざわざここに胎芽という言葉が使われるというのは、何か違和感を覚えました。胎児とか胎仔とか、ほかのところで使っておられる言葉にされた方が自然ではないかという印象を持ちました。

○ 高橋評価専門官

確認して、必要に応じて訂正いたします。

○ 柳井座長

大谷先生にも確認をお願いします。

ほかになれば、遺伝毒性試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

24 ページ「13. 遺伝毒性試験」になります。まず、布柴先生から御指摘をいただきお返しして、24 ページの遺伝子突然変異試験なんですけれども、これは復帰変異の Ames 試験でございます。結果の方は、表 14 に示してございますが、こちらも Ames の名称が間違えているんですけれども、いずれも陰性の結果となっております。

この表中の数値を先生の方から今朝いただいたんですけれども、先生へ送付後に事務局の方でも数字を確認しまして、一部直ってないところがあったんですけれども、訂正いたしました。訂正し切れてなかった部分は反映させていただきたいと思います。

代謝物の 3、4、5 及び 10、原体混在物 1 及び 2 を用いて Ames が実施されております。試験結果は、すべて陰性でございました。

以上でございます。

○ 柳井座長

布柴先生、よろしいですか。

○ 布柴専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、遺伝毒性試験はよろしいということで、あと鈴木委員の方から参考資料をいただいているんですけれども、これについて手短かに説明をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

参考資料、今日お配りしたものです。プリミスルフロンメチルと今日審議しているベンズルフロンメチルについての話です。プリミスルフロンメチルは、9月4日に確認第一部回で実際に審議されております。御覧になるとわかりますが、非常によく似ておまして、スルホニルウレアが付く位置のところに、今日の剤がベンゼン環にメチル基を介してくっ

付くというのと、プリミスルフロンメチルはメトキシ基のところ、これはピリミジン環のところについているんですが、これにフッ素が導入されている剤でございます。

一般には、フッ素を付けてやると構造が安定して、薬効が高まって毒性が軽減するという形で開発されているんですけども、どうもこの辺のところ、この構造に関しては必ずしもそうではなかったようで、プリミスルフロンメチルの方はジフルオロメトキシ基のところ、フッ素が遊離する可能性があるということが指摘されております。

その結果、非常に無機フッ素に起因すると考えられる、切歯、骨、甲状腺上皮小体、腎臓などに非常に特有の毒性が発現していました。この辺のところ、文献検索をしたところ、やはりこのフッ素とカルシウムのキレート作用があって、フッ化カルシウムが沈着するという、あるいは低カルシウム血症が起こるということで毒性が出るのではないかということが指摘されております。

ベンスルフロンメチルの方は、フッ素がない。それから、今日審議しておわかりになったと思いますが、さきの述べたような毒性は全く見られておりません。肝臓に影響があるだけということになっていますから、その意味では安心できるのではないかと思いますけれども、いずれにしても今日見られているような影響のところ、もしかするとスルホニルウレアの基本的な毒性のプロフィールかと考えております。一応、部会は違いますが、審議しているのは食品安全委員会の農薬専門調査会だし、非常に類似のものなので、一応御承知おきくださいという意味合いで資料をつくりました。

ちなみにプリミスルフロンメチルの方は、申請者がいないという形で、どこに、どういうふうにしようか、大分悩みが多い剤でございます。今回は申請者がはっきりしているので、特に問題はないのでよいと思いますけれども、そういう事情がありますから、一応お知らせまで。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、以上の審議結果を踏まえまして、本剤につきましては、ADI 設定は可能だというふうに判断しますが、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、食品健康影響評価についての説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

27 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」にまいります。前段の試験の概要の方は省略させていただきます。23 行目からになりますけれども、暴露評価対象化合物を明記するのを落としてしまっているんですけれども、本剤はほとんど動物と植物で代謝物は似ておりまして、植物固有の代謝物 5 ないし 9 も、非常に低い、作物中にもほとんど定量限界以下ということで、暴露対象化合物をベンスルフロンメチル、親化合物のみとしました。

各試験における無毒性量は、表 16 に示してございます。こちらの記載と説明が違ってしまいうんですけれども、こちらで表を見ますと、一番小さい数字としましては、2 世代繁殖試験②の P 雄の 14.5 が一番小さい無毒性量となっております。しかしながら、1 番の試験の方では、7,500 で全く所見が見られてないということから、この 1 番、2 番を合わせまして、2 番の方もほとんど低体重が散在しているという結果でありましたので、本試験の 2 世代繁殖試験としましては、無毒性量 541 と考えていいのではないかと判断いたしました。

したがって、ラットの方は数字が大きくなりましたので、次の 29 ページ、イヌの 19.9 が最も小さい無毒性量になりましたことから、このイヌの慢性毒性試験の無毒性量 19.9 を用いまして、安全係数 100 で除した数字を ADI としまして 0.19 mg/kg 体重/日ということで結論いたしました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。2 世代繁殖試験の結果についても、考慮する必要はあるんですが、長期の 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の値も合わせて考慮して、恐らくラットの無毒性量は 30 mg/kg 体重/日前後であると判断されますので、イヌを用いた 1 年間の毒性試験の無毒性量 19.9 mg/kg 体重/日というのが、むしろ最小の無毒性量になるのではないかというふうに判断されます。

この説明についても、よろしいでしょうか。表現については、少し難しいところがあるんですけれども、もし後で気づかれた先生方で修正がありましたら、よろしく願いいたします。

そういうことで、イヌの 1 年間の試験の無毒性量 19.9 mg/kg 体重/日を基にして、安全係数 100 で除して、ADI としては 0.19 mg/kg 体重/日を提案したいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、この ADI で提案させていただきたいと思います。どうもありがとうございます

した。

今後の進め方について、事務局の方から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果として農薬専門調査会幹事に報告する予定です。農薬評価書（案）につきましては、確認事項も残っておりますので、それを反映し修正させていただきたいと思います。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

その他として、事務局から紹介をお願いします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。向こう 1 か月間の開催予定でございますけれども、9月19日に総合評価第一部会を開催。

9月30日に、第43回幹事会を開催。

10月3日に、本部会、第16回確認評価第二部会を開催。

10月8日に、第26回総合評価第一部会の開催を予定しております。

なお、本部会につきましては、10月3日以降、11月12日、12月12日の開催を予定しております。また、先生方には e メール等で別途御連絡させていただきます。よろしくお願ひします。

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。御協力感謝いたします。