

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第 8 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 8 月 28 日（火） 14:00～17:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（テブフェノジド及びピラフルフェンエチル）の食品健康影響評価について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、臼井専門委員、大谷専門委員、佐々木専門委員、玉井専門委員、
松本専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、上路専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、野村委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、都築課長補佐、宇木評価専門官、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 テブフェノジド農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ピラフルフェンエチル農薬評価書（案）（非公表）

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 8 回「農薬専門調査会 確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第一部会委員 7 名のうち、6 名が出席されております。

また、総合評価部会より、鈴木座長、上路専門委員が出席されております。

また、親委員会から 4 名の先生に御出席いただいております。

それから、事務局で異動がございましたので、御紹介をさせていただきます。7 月 6 日付けで、國枝課長が厚生労働省基準審査課に異動いたしまして、後任として北條課長が着任しましたので、御紹介させていただきます。

○ 北條評価課長

北條でございます。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、以下の進行を座長にお願いいたします。

○ 三枝座長

では、2 か月ぶりでしょうか。夏休みを挟んだ感じで、また、いろいろ審議に御協力いただきたいと思います。

本日は、親委員会の方から 4 名の先生に御出席いただいておりますが、まず、テブフェノジドから審議に入りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日の会議は、非公開で行うということで、事前に御連絡させていただいていると思います。

それでは、資料の確認をお願いしたいと思います。

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 として「テブフェノジド農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 として「ピラフルフェンエチル農薬評価書（案）（非公表）」を配布しておりますので、御確認をお願いします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、審議に入りたいと思います。

本日は、鈴木先生、上路先生にも参加していただきまして、よろしく御協力をお願いしたいと思います。

それでは、渡邊専門官の方からテブフェノジド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、お手元の資料 2 のテブフェノジドの評価書（案）に基づきまして、説明したいと思います。

テブフェノジドは、平成 17 年 11 月 29 日に、厚生労働省よりポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されました。

この施行に伴いまして、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。その後、魚介類に対する基準値設定に関連して、8 月 6 日に追加で意見聴取されました。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、参考といたしまして農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

また、ガイドラインのファイルに平成 19 年度厚生労働科学研究の「魚介類への残留基準の設定法」についての報告書を追加しておりますので、適宜御参照ください。青いファイルの一番最後のところに資料が追加で挟まれております。

それでは、お手元の資料 2 に基づきまして説明をさせていただきます。

まず最初に、6 ページを御覧ください。テブフェノジドの概要でございます。

本剤は、用途が殺虫剤でございまして、その化学構造は 6 番に示されております。

開発の経緯でございますが、テブフェノジドは、米国のローム・アンド・ハース社によって開発されました、ベンゾイルヒドラジド系の殺虫剤でございます。

作用機構は、昆虫の脱皮を促進するエクダイソン様の作用を示しまして、鱗翅目昆虫の異常脱皮を促すことによって殺虫効果を示すことが知られております。

本剤の開発は世界規模で行われておりまして、2000 年時点では、米国、カナダ、ドイツ、中国等で登録が認可されております。

我が国におきましては、1994 年に初めて農薬登録がなされております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

7 ページでございます。毒性に関する科学的知見でございますが、本評価書案につきましては、農薬抄録のほか、JMPR、EPA、Health Canada、オーストラリアの各評価書を基に作成をいたしました。

各種運命試験につきましては、テブフェノジドのフェニル環（A 環）、（B 環）と出てくるのですが、これは 6 ページの化学構造にありますように、ベンゼン環が 2 つありますので、右側のベンゼン環を A 環、左側のベンゼン環を B 環と書かせていただきました。

A 環の炭素を ^{14}C で標識したものの $\text{aph-}^{14}\text{C}$ -テブフェノジド、B 環の炭素を ^{14}C で標識し

たもの **bph-¹⁴C**-テブフェノジド及び *tert*-ブチル基の炭素を ¹⁴C で標識したものの **but-¹⁴C**-テブフェノジドを用いて、それぞれ試験が実施されております。

それでは、各論の方に進めさせていただきます。まず「1.動物体内運命試験」でございます。

「（1）薬物動態試験（ラット）」でございます。試験は SD ラットを用いまして、3 種類の標識体を 3mg/kg 体重（低用量）で、また、bph と but の標識体を 250mg/kg 体重で単回経口投与して試験が実施されております。

血中の放射能濃度の推移につきましては、表 1 に示されておりまして、これは標識位置によって、この濃度推移の違いが見られております。

また、but 標識体については、高用量の投与群、雌で 2 峰性の推移を示しております。各標識体におきまして、 $T_{1/2}$ 、消失半減期は、雌雄間で大きな差は認められませんでした。が、aph と bph の標識体と but の標識体との挙動が異なっておりまして、*tert*-ブチル基は基本骨格から切断されて、長時間にわたって、血液中に検出されるものと考えられております。

続きまして「（2）排泄（ラット）」でございます。試験は SD ラットに 3 種類の標識体を 3 mg/kg 体重で、また、2 種類の標識体を 250 mg/kg 体重で単回経口投与して試験が実施されております。

また、非標識体を 30 ppm で 14 日間混餌投与の後、but の標識体を 3 mg/kg 体重の用量で強制経口投与した試験も同時に実施されております。

結果でございますが、単回経口投与の雌雄とも主な排泄経路は糞でございました。投与してから 48 時間までに総投与放射能の 80.7～86.1% が低用量群で、高用量群につきましては 94.0～104% TAR が糞中に排泄されております。なお、尿中に排泄される放射能は両投与群で 8% TAR 以下でございました。

反復投与群におきましても、主要な排泄経路としては糞でございまして、投与してから 48 時間までに 94.4～98.8% TAR が排泄されております。

続きまして「（3）胆汁排泄（ラット）」でございます。試験は、SD ラットに but の標識体を 3 mg/kg 体重で単回経口投与して試験が実施されております。

結果は、経口投与されましたテブフェノジドの約 40% が吸収されて、その一部が腸肝循環を経まして尿に排泄されたのですが、その多くは胆汁排泄を経て、糞中へ排泄されるというような結果になっております。

続きまして「（4）体内分布（ラット）」でございます。試験は SD ラットに 2 種類の標

識体を 3 mg/kg 体重もしくは 250 mg/kg 体重で単回経口投与いたしまして試験が実施されております。

結果でございますが、臓器と組織内の bph 標識体の低用量と高用量投与群における残留放射能濃度は、投与後の T_{max} 付近で消化管を除いては、肝臓と腎臓で高く、その後、経時的に減少しております。

また、but の標識体の低用量と高用量の投与群につきましては、投与 168 時間後でも肝臓、腎臓、血液及び脂肪等で比較的高い放射能濃度を示しております。

血漿中の放射能濃度は、bph の標識体では、低用量、高用量投与群ともに血液中放射能濃度の約 2 倍でございます、血液中放射能のほとんどが血漿中に存在することが示唆されております。また、but の標識体投与群におきましては、血球に存在する割合が高く、大部分の放射能が血球と会合しているものと考えられております。

続きまして、代謝物の同定と定量でございます。

結果でございますが、糞中で認められた成分は、主に親化合物でございました。低用量の単回投与群におきましては、14 種類、高用量の単回投与群では 11 種類、低用量の反復投与群では、13 種類の代謝物がそれぞれ検出、同定されております。

単回投与群の糞中における主要代謝物は、F、J でございまして、そのほかに、雄で N、雌で H といったものがそれぞれ検出されております。

尿中からは親化合物は検出されておりません、尿中から同定された代謝物は、糞中で検出された代謝物の多くと同一でございました。また、単回投与群の尿中における主要代謝物は、F 及び H でございました。

反復投与群の糞中で認められた成分は主に親化合物でございまして、このほかに 13 種類の代謝物が同定されております。

そのうち、F、Q、J が雌雄で、L が雌の糞中に主要代謝物として認められております。尿中からは親化合物は検出されておりません、同定された 13 種類の代謝物は糞中で検出された代謝物と同一でございました。

また、胆汁中でも親化合物が検出されておりません。13 種類の代謝物が同定されておきまして、そのうち 3 種類の代謝物は、胆汁中代謝物に固有なものでございまして、RH-12 2652 というものと、I 及び A 環ケトン、B 環ジオール体といったものが、それぞれ固有な代謝物として認められております。

テブフェノジドのラット体内における主要代謝経路は、A 環と B 環に置換しているアルキル基の参加によりまして、アルコール、ケトン及びカルボン酸体を生成するといったも

のでございました。

ここで、玉井先生の方からコメントをいただいております、各代謝物の表記、略語のことなんでしょうけれども、抄録の方につきましては、A、B、Cで書かれておりました、海外の評価書につきましては、RH 何番何番というような書き方になっておりました、一応、抄録の代謝マップと JMPR やカナダの評価書に書かれている代謝マップの化学構造からどの代謝物がアルファベットの何に該当するのかというのを一応確認しております。

ただし、胆汁中代謝物に固有なものとして、RH の 122652 といったものと、A 環ケトン、B 環ジオール体といったものにつきましては、抄録中には記載がございませんでしたので、これらの代謝物につきましては、海外の評価書の略語に基づいて記載をいたしております。

「(6) 畜産動物における動物体内運命試験」でございます。こちらでは、ヤギとニワトリを使って試験が実施されております。

ヤギにおきましては、テブフェノジドは、主として糞を介して排泄されておりました、ニワトリにつきましては、糞尿を介してそれぞれ排泄されるというような結果になっております。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。玉井先生、コメントをいただいておりますけれども、そのほかに何かございますか。

○ 玉井専門委員

非常にまとめられていて、コメントはここに書いたとおりです。2 か所ですが、代謝物の件と、そして一番最初の標識位置によって動態が少し違って見えるという 2 点だけで結構かと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。そのほかに御意見のある方はいらっしゃいますか。

それでは、植物体内運命試験をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「2.植物体内運命試験」でございます。まず最初に「(1) イネ」でございます。

試験は、3 種類の標識体を用いて実施されております。結果の概要でございますが、散布 30 日後までの未熟の穂には 2.27~3.26 mg/kg が残留しておりました、収穫時の玄米中の放射能は 0.29~0.40mg/kg と低濃度でございました。

また、収穫時の籾殻中には、7.0~13.9 mg/kg が残留しておりました。3 種類の標識体

を散布いたしました、茎葉、未熟穂、籾殻及び玄米中には親化合物が最も多く存在しております、また、代謝物といたしましては、B、C、E 及び G が共通して検出されておりましたが、いずれもそれぞれの部位で 10%TRR 未満でございました。

イネに散布されました各標識体は、穏やかに酸化的代謝を受けまして、B、C、E 及び G といった代謝物をそれぞれ生成しております。

続きまして「(2) りんご」でございます。こちらは aph の標識体を使って試験が実施されております。

葉の残留放射能濃度は、1 回目散布 35 日後に 22.9 mg/kg、2 回目散布 68 日後に 27.1 mg/kg でございました。

一方、果実には、2 回目散布直後において 5.34 mg/kg の放射能が残留したのですが、収穫時には、0.21 mg/kg まで減少しております。

葉と果実中には、先ほどのイネと同様に、親化合物が最も多く存在しておりました。また、代謝物としては、B、C、F 及び H が検出されたのですが、いずれの試料でもそれらの残留濃度は 6.5%TRR 以下でございました。

りんごに散布されましたテブフェノジドは、穏やかに酸化的な代謝を受けまして、B、C、F 及び H を生成しております。

続きまして「(3) てんさい」でございます。こちらでは、3 種類の標識体を用いて試験が実施されています。

まず、結果でございますが、散布されたテブフェノジドは、葉から根部への移行が認められております。葉と根部には、親化合物が最も多く存在しておりました。また、親化合物の酸化によって生成した代謝物としましては、葉から D、J、N 及び R が検出されておりましたが、遊離体と抱合体を合計いたしましても、10%TRR 以下の濃度レベルでございました。

一方、根部では、F、G、Q、R が検出されましたが、いずれもそれらの濃度はごく微量でございました。

続きまして「(4) ぶどう」でございます。こちらでも 3 種類の標識体を用いまして、試験が実施されております。

結果でございますが、ブドウ中の主要残留放射能は親化合物でございました。植物の試験につきましては、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。白井先生、コメントをいただいておりますが、ほかに何かござ

いますでしょうか。

○ 白井専門委員

私の方からは植物体内運命で、濃度が示された方がわかりやすいのではないかとということ。それと、一部どの時期に散布したかということ、やはり示した方がわかりやすいのではないかとということで、ちょっと補足させていただきましたが、御検討いただけるとよろしいと思います。

それと、基本的にテブフェノジドの基本構造というのが安定して分解されにくいというのがありまして、それで散布法にもよるかと思いますが、やや多めに残留している面があるというところがございます。

それと代謝としましては、基本構造が開裂しないで、側鎖のアルキル基の酸化反応があるということがございます。

ちょっと補足させていただきますと、そんなことがございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。上路先生、何かございますか。

○ 上路専門委員

私の方から指摘させていただいたところは修正していただいておりますので、それで結構だと思います。

それと、この剤は可食部の方へ、例えば果実の方とかあるいはイネの方でも玄米の方に移行するというのが、それほど多くないということで、残留という面からは問題ないと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、土壌中運命試験の方に移りたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「3.土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。試験として2種類の土壌を使いまして、試験が実施されております。

結果でございますが、両土壌ともにテブフェノジドは経時的に減少しております。

推定半減期でございますが、カリフォルニア土壌で101～106日、ニュージャージー土壌で1年以上と算出されております。

分解物といたしましては、親化合物の酸化体でございます、D、G及びOと5種類の未

同定の分解物がそれぞれ検出されております。

「(2) 湛水土壤中運命試験」でございます。こちらは2種類の土壌を使いまして、試験がそれぞれ実施されております。

結果でございますが、テブフェノジドは、土壌及び田面水中で経時的に減少いたしております。

推定半減期は、両土壌間で差はございませんで、カリフォルニア土壌で99.1～104.4日、アーカンサスの土壌で、96.1～104.8日と算出されております。

分解物としては、先の(1)の試験と同様、D、G及びOと5種類の未同定の分解物がそれぞれ検出されております。

続きまして「(3) 土壌吸着試験」でございます。こちらは、4種類の土壌を使って試験が実施されております。

結果でございますが、Freundlichの吸着係数は6.32～31.6、有機炭素含量によって補正しました吸着係数は349～688でございました。

続きまして「4.水中運命試験」でございます。

まず「(1) 加水分解試験」でございますが、pH5、pH7、pH9の各緩衝液を使って試験が実施されておきまして、結果は、推定半減期として、弱酸性条件下におきましては568日、弱アルカリ性条件下では517日、中性条件下では最も安定でございまして1030日と算出されております。

続きまして「(2) 水中光分解試験」でございます。

結果でございますが、テブフェノジドは、緩衝液中ではほとんど光分解を受けませんで、その推定半減期は1593日と算出されております。

一方、自然水中では、照射後30日で76.1% TARまで減少しまして、9種類の光分解物が認められております。そのうちの1種類がGでございました。推定半減期は66.8日と算出されております。

「5.土壌残留試験」でございます。試験は、6種類の土壌を使って、テブフェノジドと分解物D、G及びOを分析対象化合物として試験が実施されております。

表5に推定半減期の結果が示されておりますが、テブフェノジドにつきましては、4.2～110日、テブフェノジドと分解物の合計として5.5～162日という半減期が算出されております。

続きまして「6.作物等残留試験」でございます。

まず「(1) 作物残留試験」でございます。テブフェノジドと代謝物C及びGを分析対

象化合物とした作物残留試験が実施されておりまして、結果につきましては、後ろの別紙 3 に示されています。

テブフェノジドの最高値は、最終散布 14 日後に収穫されました茶の 17.40 mg/kg でございました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。これは、シジミの関連の結果でございますが、テブフェノジドの公共用水域における環境中予測濃度 (PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が推定されております。

計算方法につきましては、青のファイルのガイドラインの一番後ろの方に挟んであって、厚生労働科学研究の魚介類への残留基準値の設定法という書類が 6 枚の紙にわたってまとめられておるんですが、後ろからめくっていただくとすぐなんですけれども、6 ページの 4 番まとめといったところに、計算方法が書かれておりまして、魚介類に残留する農薬の残留基準といったものが、どうやって求められるのかという計算式が載っておりまして、水産 PEC 掛ける生物濃縮係数 BCF に 5 を乗じた式に基づいて計算をしております。

この式に基づいて、最大推定残留値を求めたのですが、テブフェノジドの PEC が 1.1 ppb、BCF、これはブルーギルから算出した実測値でございまして、77 を使いまして、魚介類における最大推定残留値を算出したしました結果、0.42 ppm という値となっております。

続きまして「7.乳汁移行試験」でございます。試験には、ホルスタイン種の泌乳牛を使って試験が実施されております。

結果でございますが、乳汁中のテブフェノジドの残留値は、いずれも 0.02 mg/kg 未満でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。臼井先生、何かコメントをいただけますでしょうか。

○ 臼井専門委員

ちょっと農薬抄録と違う記述があったように思いますので、湛水土壤中の運命試験の土壌の種類について修正していただけるとよろしいのではないかと思います。

やはり、基本的に基本構造が分解しにくいということで、土壌中の運命も、それによって思うように思われまして、代謝は比較的穏やかであるというふうに考えます。

それで、ちょっと疑問に思いましたのは、12 ページの 3.の「(1) 好氣的土壌中運命試験」の半減期が 101 日～106 日とか、1 年以上とか比較的長いんですが、次の 13 ページの

「5.土壌残留試験」の表 5 を見ていただきますと、畑地というのが好氣的土壌に相当すると思うんですけれども、比較的短いということで、この差がどこに由来するかというのは、土壌の種類と、圃場の方ですと、通常の圃場ですので分解されやすい状況、微生物なんかの繁殖状況とか、そういうのによると思うんですけれども、容器内試験は同様にしているのではないかなと思うんですが、大分値が違って、土壌の種類の違いによるのかなという感じを受けました。

湛水中では、比較的半減期が長くなっているのは、ここに書いてあるとおりだと思います。

あと、土壌吸着試験も比較的大きいといいますか、通常の農薬と同様の値を取っているかもしれませんが、これは log のオクタノール水分配係数が 4 コンマ幾つということに由来すると思います。

大体以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、御指摘のあったテキスト内の表現と表 5 のデータはかなり差があるように思うんですけれども、これは何かの形で確認できますでしょうか。

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

専門ではないんですけれども、外国の土壌で、どちらかというところ、砂壤土系統を使っているんですが、国内の土壌残留をやったところは、埴土の系統のものがほとんどでして、有機質の含量が大分違ってきているというところが非常に大きいんじゃないか。ですから、考えようによっては微生物の絡みが、このデータの中には反映されているんだろうと思っているんですけれども、確実なことは私にはわからないんですが、間々こういう外国のデータと国内のデータの間に差があるということは、これまでも経験はしているんです。

○ 白井専門委員

そうですね。前にある剤でそういう例がございましたね。

○ 三枝座長

土壌の差ということでよろしいですか。

○ 白井専門委員

私はそのように思います。

○ 鈴木調査会座長

問題としては、国内で使っている分に関しては、土壌残留 180 日とか、そこら辺を超え

なければ、後作の話とか、そういったところにも影響はないという話になっておりますから、プラクティカルには特に問題はないんじゃないかと思っているんです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。上路先生、どうぞ。

○ 上路専門委員

土壌残留に関しては、この程度で問題ないというふうに思います。

もう一つ、14 ページの魚介類、私はこの委員会で初めて魚介類の記載を見たんですけれども、農薬抄録の方を見ますと、77 ページに実際のデータが出ているんです。その中に、いわゆる生物濃縮係数 BCF というのは、logPow、オクタノール水分配係数から BCF をもって行って、その割には BCF77 というのはよく合っているなど。

○ 鈴木調査会座長

いや、合っていないですよ。

○ 上路専門委員

でも、これぐらいの差は。測定値はこれですね。

○ 鈴木調査会座長

測定値、それから先ほどの数値の計算からしますと、700~800 ぐらいになるんです。

○ 上路専門委員

そうなんですか。

○ 鈴木調査会座長

その数値はここに入っていない。私は、手計算で昨夜計算してみたんですけれども。

○ 上路専門委員

でも、ここの BCF の 77 というのは、この生物濃縮係数というのは、何からもってきたのですか。

○ 都築課長補佐

これは、抄録の数字を拾ったんです。

○ 上路専門委員

それでは、ちょっと違うのではないですか。

○ 都築課長補佐

先生の研究班でおつくりになった、6 ページのまとめのところを拝見いたしますと。

○ 上路専門委員

一番最後に書いてありますね。

○ 都築課長補佐

生物濃縮係数は、2 番目のところ、原則実測値、実測値がない場合は、次の計算式により算出となっています。

○ 上路専門委員

わかりました。そうすると、大分違いがありますね。そうすると、過大評価をしてしまう。

○ 鈴木調査会座長

計算式を用いると、過大評価をする可能性があります。

○ 上路専門委員

過大評価しているので、できるだけデータを積み上げて、その式が本当に妥当であるかどうかを見直しましょうというのが、これからの考え方なんですね。ですから、あくまでもデータがない場合は、**logPow**、その数字を使うということです。

すみません、間違いました。ということで、**BCF** がちゃんと計算されているので、それを使ったということで、それはいいことだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

よけいなことなんですけれども、評価書案の 14 ページで、今の (2) の魚介類の話で、一番最後に参照 11 というのがあるんですけれども、これはこの評価書案の 39 ページのところ参照 11 を見ると、何も入っていないんです。これは何を入れるんですか、厚労省のこの研究班の話を入れるんですか。

○ 都築課長補佐

すみません。実は、**BCF** ですか、**PEC** の数字は内々に農林水産省の方からいただいた数字なんですけれども、これを正式に参考資料として文書でいただくということになっておりまして、文書が届いた暁には、参考資料として資料を添付したいと思います。そういう位置づけのものでございます。

○ 三枝座長

わかりました。後日入れていただくようお願いいたします。

それでは、一般薬理試験の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「8.一般薬理試験」でございます。

試験は、マウス、ウサギ、モルモット、ラットを使って行われております。結果の内容は、表 6 に示されております。

中枢神経系の一般状態と、呼吸循環器系の試験、ウサギの試験等、骨格筋の試験において、それぞれ死亡例が認められております。

ほかの試験につきましては、ほとんどのものについては影響なしというような結果になっております。

「9.急性毒性試験」でございます。

○ 三枝座長

その前に、今日は中澤先生は出席されていないんですけれども、何かコメントはあったんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

8 番につきましては、どの先生からもコメントはいただいております。

○ 三枝座長

わかりました。それでは、急性毒性の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「9.急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 急性毒性試験」でございますが、テブフェノジド（原体）、代謝物と原体混在物のラットとマウスを使った急性毒性試験が実施されておまして、結果につきましては、表 7 と 8 に示されております。

まず、表 7 の原体の方の試験の結果でございますが、急性経口につきましては、LD₅₀ は 5000 mg/kg 体重超でございますが、いずれも症状及び死亡例はございませんでした。

また、経皮につきましても、LD₅₀ が 5000 mg/kg 体重超でございましたが、こちらでは死亡例はなかったんですが、一過性ではございますが、軽度の局所的な紅斑が見られております。

急性吸入でございますが、LC₅₀ として、雄で 4.3、雌で 4.5 mg/L 超でございました。幾つかの症状が見られておりましたが、いずれも暴露 14 日以内に消失しております。死亡例はございませんでした。

続きまして、代謝物と原体混在物の試験結果でございます。

代謝物の B、C、E 及び O につきましては、症状及び死亡例はございませんで、LD₅₀ はそれぞれ 5000 mg/kg 体重超でございました。

G につきましては、死亡例はなかったのですが、わずかな体重の減少が認められました。

LD₅₀につきましては、同様に 5000 mg/kg 体重超でございました。

原体混在物につきましては、幾つかの症状が認められておりまして、LD₅₀ は雄で 890、雌で 1000 mg/kg 体重でございました。

「(2) 急性神経毒性試験」でございます。

結果でございますが、いずれの動物につきましても、投与に関連した異常は認められておりません。

したがって、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに 2000 mg/kg 体重と考えられました。

続きまして「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。

NZW ウサギを用いました眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、並びにモルモットを用いました皮膚感作性試験が実施されておりましたが、結果はすべて陰性でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。松本先生、何かコメントはございますか。

○ 松本専門委員

特にございません。急性毒性はそう強くないという結果で、私は特に結構だと思います。

○ 三枝座長

すみません、私の方で素朴な質問なんですけれども、原体混在物というのは、どんなものか情報がありますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

抄録の方で見ていただきますと、9 ページの方に、原体混在物と呼ばれているものが、水分を含めると、15 種類程度書かれております。

それで、RH87051 という書き方があって、抄録の方ではそういう書き方ではなくて、たき台の方の 33 ページの別紙 1 に化学名を示しておるんですが。

○ 三枝座長

この 12 種類プラス塩類、水分、その他ということですか。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 三枝座長

この混在物だと、原体よりはかなり毒性が強いということですか。

○ 鈴木調査会座長

確定的には、言えないんだけど、化学はあまり強くないからね。だけれども、33 ページに書いてある名前、化学名からすると、恐らく農薬抄録 9 ページの原体混在物のうちの①がそれに相当するのだろうと思われます。

それは、混在物の中でも①が一番含量としては多いんです。混在物の中では、最も多いものについて神経質にもう一度毒性試験をやってみました。それで、やってみたところ、原体よりは若干強い毒性にはなるんですが、含まれている割合からして、そんなに大きな寄与率はありませんよというふうに読めばいいのかなと思います。

○ 三枝座長

混合比とかの情報はないわけですか。1～14 が混ざっているけれども、投与したうちの何%が①に当たるとか、そういう情報はないですね。

○ 鈴木調査会座長

基本的に、これが 9 ページの一番右の含有率%というところを書いてある値だと思います。ロットによって若干違うんでしょうけれども、大体が実測で見ると、0.11～0.31% ぐらいですよということです。

○ 都築課長補佐

表 8 の見方を御説明させていただきますと、表 8 の一番下、原体混在物の RH87051 を経口投与した試験を行ったということで、RH87051 というのが抄録の 9 ページの原体混在物①に掲げられているものです。この RH87051 の LD₅₀ が雄では 890 mg、雌では 1000 mg といった数字になっているということでございます。

○ 三枝座長

1 だけをピュアな形で与えたということですね。

○ 都築課長補佐

さようでございます。

○ 三枝座長

わかりました。どうもありがとうございました。それでは、亜急性毒性の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

1 点だけよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

はい。

○ 渡邊評価専門官

この試験について、抄録の方では 198 ページに急性経口毒性試験の結果概要が示されておるんですが、こちらではタイトルに原体混在物の RH87051 というふうに明記されておるんですが、先ほどの抄録の 9 ページの原体成分組成といった表には、RH87051 という記載がどこにもなくて、この抄録だけだと、どの原体混在物なのかというのは、ちょっと照合ができない状態でありました。

このテブフェノジドの評価書は、抄録のほかに海外の評価書も幾つか使って作成したもので、どの評価書から見つけたのか忘れてしまったんですけども、別紙の 1 番の方の代謝物とかの略称の化学名は、混在物以外は全部日本語で示しておるんですが、原体混在物の RH87051 だけ英語表記にしてあるのは、カナダか EPA か JMPR かいずれの評価書のうちから見つけ出したものなので、ここだけ英語表記になっています。多分、海外の評価書には、確かに載っているはずなので、再度調べたいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

これは、抄録を直すように伝えてもらった方がいいですね。一応、RH87051 というのは、混在物のどれに相当するのかというのをきちんと書けというふうに言っておいた方がいいですね。

○ 三枝座長

そうすると、もっと理解がしやすいと思います。ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性試験の方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」でございます。

まず、(1) のラットを用いました 90 日間の亜急性毒性試験でございます。試験は、SD ラットを使って、混餌投与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 9 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、2000 ppm 以上投与群の雌雄で、造血系への影響を示すような脾臓の色素沈着増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm と考えられました。

続きまして、(2) のマウスを用いました 90 日間の亜急性毒性試験でございます。各投与群で認められました毒性所見は、表 10 にまとめてございます。

結果でございますが、本試験におきまして、200 ppm 投与群の雌雄で、脾臓の髄外造血

亢進と、色素沈着増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm と考えられました。

この試験では、JMPR とカナダの方で試験結果が異なっております。JMPR、カナダの方の試験結果でございますが、200 ppm 投与群の雄で、平均体重増加量のわずかな減少や、同群の雌で脾臓の造血亢進、腎細管における色素の沈着が認められたのですが、毒性学的には重要とは考えられなかったといったことで、無毒性量としては、雌雄とも 200 ppm と考えられております。

続きまして、(3) のイヌを用いました 90 日間の亜急性毒性試験でございます。試験の結果、毒性所見は表 11 に示されております。

本試験におきましては、500 ppm 以上投与群の雌雄で、肝臓のクッパー細胞色素沈着増加や、脾臓の造血亢進等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm と考えられました。

続きまして、(4) のラットを用いました、21 日間亜急性経皮毒性試験でございます。

結果でございますが、いずれの投与群におきましても、投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量といたしましては、雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。松本先生、コメントはいかがでしょうか。

○ 松本専門委員

今も御報告があったとおりで、マウスの亜急性の毒性試験の結果で、JMPR の考え方と少し違うところをどうするかという点が気になるところなんですけれども、確かに書いてありますように、体重の変化というのは非常にわずかだということがあるんですけれども、この剤の作用機序といいますか、赤血球に作用して、ハインツ小体をつくって、それが壊れて組織に沈着するという流れになるんですけれども、どの動物も非常によく反応しているといいますか、毒性が出ているんですね。

ですから、そういう意味で、確かに体重の減少はわずかかもしれないし、色素沈着程度では、毒性的な意味合いもあまりないのではないかという言い方もわからないでもないんですけれども、よく反応しているということから、抄録のとおりとっておいてはどうかというのが、私の考えなんですけれども、ほかの先生方はどうお考えでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。廣瀬先生、コメントをいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

今の意見で大体いいと思います。やはり高用量では明らかな溶血性貧血があるわけですし、その下で溶血性貧血に関する髄外造血の亢進あるいはヘモジデリンの沈着というような影響がありますので、NOAELは20ということで、私もいいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。私も両先生と同じような意見ですので、これは抄録の方を採用したいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 三枝座長

それでは、慢性毒性の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「12.慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず(1)、イヌを用いました1年間慢性毒性試験でございます。

試験は、ビーグル犬を使いまして、混餌投与によって実施されております。各投与群で認められました毒性所見につきましては、表12にまとめております。

結果でございますが、本試験におきましては、250 ppm以上投与群の雌雄でハインツ小体出現率の増加や、肝臓のクッパー細胞色素沈着増加等が認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも50 ppmと考えられております。

続きまして、(2)のラットを用いました2年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。

試験はSDラットを用いまして、混餌投与によって実施されております。表13には毒性所見をまとめております。

結果でございますが、本試験におきましては、1000 ppm以上投与群の雌雄で、溶血性貧血の発生を示す、血液学的変化等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも100 ppmと考えられました。なお、発がん性は認められておりません。

続きまして(3)のマウスを用いました18か月間発がん性試験でございます。

試験は、ICRマウスを用いた混餌投与によって行われております。表14には毒性所見をまとめております。

結果でございますが、本試験におきましては、500 ppm以上投与群の雄で、網状赤血球数及び比率の増加が見られまして、雌では、脾臓の色素沈着増加が認められておりました。

ので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

特にコメントございません。

○ 三枝座長

廣瀬先生、何かございますか。

○ 廣瀬委員

特にございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性の方に行きたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「13.生殖発生毒性試験」でございます。まず（１）、２世代繁殖試験、ラットを用いた試験でございます。①でございます。

試験は、SD ラットを用いた混餌投与によって実施されております。

試験結果でございますが、親動物では 2000 ppm 投与群の両世代の雄で、150 ppm 以上投与群の両世代の雌で、脾臓で色素沈着量の増加が認められております。

また、児動物では、2000 ppm 投与群の F2 世代で、平均出産仔数減少等が認められておりました。したがって、無毒性量は親動物の雄で 150 ppm、雌で 10 ppm、児動物では 150 ppm と考えられました。

続きまして（２）、ラットを用いました 2 世代繁殖試験、②でございます。

こちらの試験では、SD ラットを使いまして、混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、親動物で 200 ppm 以上投与群の雄で、脾臓にうっ血が増加しております。また、200 ppm 以上の投与群の雌では、軽度の髄外造血亢進が認められました。

一方、児動物では、検体投与に起因する変化は認められませんでしたので、無毒性量として、親動物の雌雄で 25 ppm、児動物で 2000 ppm 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。

この試験について、JMPR と EPA で出された結果が若干異なっております。

概要でございますが、両世代の親動物の 200 ppm 以上の投与群で、脾臓うっ血増加や、髄外造血亢進等が認められまして、両世代児動物につきましては、2000 ppm 投与群で、平均体重増加の顕著な減少が認められましたことから、無毒性量は親動物で 25 ppm、児動物で 200 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められていません。

続きまして、ラットを用いました発生毒性試験、①でございます。

結果でございますが、母動物及び児動物に投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児ともに 400 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められていません。

(4) のラットを用いました発生毒性試験の②でございます。

結果でございますが、母動物では、試験期間を通じまして死亡はなく、検体投与に起因する症状や剖検所見は見られませんでした。

検体投与に関連する影響といたしましては、1000 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制が認められております。また、相対摂餌量も有意に減少しておりました。

一方、胎児におきましては、体重及び性比に検体投与の影響は認められておりません。

本試験の無毒性量は母動物で 250、胎児で 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

JMPR、カナダでは、結果が異なっておりまして、1000 mg/kg 体重/日投与群で一過性の平均体重増加と、摂餌量のわずかな減少が認められたのですが、こちらは毒性学的に重要とは考えられておりませんので、無毒性量としては母動物、胎児ともに 1000 mg/kg 体重/日と結論づけられております。

また、EPA につきましては、母動物と胎児には投与の影響は認められていないという結論になっておりまして、無毒性量は同じ 1000 mg/kg 体重/日と考えられております。

続きまして (5) のウサギを用いました発生毒性試験の①でございます。

結果ですが、母動物及び胎児に投与の影響が認められておりません。無毒性量は母動物、胎児ともに 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

(6) のウサギを用いた発生毒性試験②でございますが、こちらも母動物、胎児に投与の影響は認められておりません。無毒性量は同様に 1000 mg/kg 体重/日でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。大谷先生、よろしくお願いいたします。

○ 大谷専門委員

今、御説明があったとおり、それぞれの所見とその結果の解釈については、評価書案のとおりで、大体いいのではないかと思います。

生殖発生毒性といえますか、親動物に得られた色素沈着という、さっきの慢性毒性以下と基本的に同じような効果が親の方に出ているということで、生殖発生毒性というのは、せいぜい 2000 のところであるかな、ないかなというところだとは思いますが、一応試験の中で、そういう陽性所見が得られていますので、それぞれの試験についての無毒性量というものの評価は、これでいいのではないかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、遺伝毒性の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「14.遺伝毒性試験」でございます。テブフェノジド原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットの肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験や、チャイニーズハムスター卵巣由来の細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験、そしてラットの骨髓細胞を用いた *in vivo* の染色体異常試験が実施されておりまして、結果の概要は 17 に示されていますが、いずれの試験結果も陰性でございました。

また、テブフェノジドの代謝物 B、C、E、G 及び O と、原体混在物 RH87051 の復帰突然変異試験も実施されておりますが、こちらの試験につきましても、いずれも陰性の結果が得られております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。すべて陰性ということですので、佐々木先生何かございますでしょうか。

○ 佐々木専門委員

今、御説明がありましたように、すべて陰性ですので、結果としても解釈としても当然陰性ということで問題ないと思います。

また、構造的にも DNA と反応するような感応基もないと思いますので、恐らく何もありません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、総合評価の方に移りたいんですけれども、どうぞ。

○ 都築課長補佐

その前に、先ほどの生殖発生毒性試験のところの13番の(2)と(4)で抄録と諸外国の評価で若干評価が違っているところで、我々としてどういう判断をしたらいいか、御指示いただければありがたいのですが。

○ 三枝座長

大谷先生、何かございますでしょうか。

○ 大谷専門委員

(2)の2000で児動物の平均体重増加の顕著な減少が認められたというところの基データは、どこに戻ればよろしいのでしょうか。その辺がないとどうしようもないんじゃないかと。

○ 鈴木調査会座長

そこは、抄録の168-7という表B①というところぐらいしかないんですね。

それで、解釈がJMPR、EPAと抄録あるいは我々のところでどこが変わってくるかということなんですが、親の世代で、F1のところ、体重の増加抑制が2000で確実にありますというのは認めているんです。これをどうも外国の方では、子どもの問題と見ているのかなというような話が疑われるんですけども、どう考えても、今度は168-9ページのところに、子どものデータが出てくるんですけども、それで、哺育期間中の話のところを見ると、有意差はないという話になっていまして、我々の経験からすると、とりあえず子どもの問題を見るというのは、こういう期間中ぐらいまでの体重の話で、それ以降、離乳してからは、独立栄養的な問題で、親の問題として見ているものですから、解釈としては2世代の子どもにはあまり影響はなくて、親に影響が出ています。

ということで、2000の影響をともに認めているんですけども、どちらに割り振るかというところで、ちょっと違っているというだけだろうと思っていたんです。

そのほかの繁殖に関する毒性的な影響というのは、2回目の実験ではほとんど出ていないんです。

○ 都築課長補佐

これまでの整理で見ると、農薬抄録の書き方ということになるわけです。

○ 鈴木調査会座長

ただ、さっき指摘するのを忘れたんですが、評価書のところの表15で平均出産仔数という字を書いて「しすう」と読むんですが、これは今、多分厚生労働省の方の書き方と併

せて、児という字を当ててるのではないかと思うんですけれども、大谷先生、そうですね。

○ 大谷専門委員

学会では両方使われていますので、どちらがよりフォーマルというか、オフィシャルなものなのか。

○ 鈴木調査会座長

動物の場合の繁殖学会の方では、単に子という字を正式に当てるということでややこしいんですけれどもね。

○ 大谷専門委員

ちょっと明言しかねます。

○ 鈴木調査会座長

今までは、多分、評価書では児の字を当てていたと思うんです。

○ 大谷専門委員

慣例に従っていただければ、よろしいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

もう一つ、ラットを用いた発生毒性試験の抄録 169 ページから始まるもので、農薬抄録の方では、妊娠 6~9 日目、母動物の方で摂餌量の減少ですとか、体重増加抑制があったということで、そこを毒性としてとっているんですが、JMPR や EPA はそれを取っていないということで、こちらはどちらを判断したらよろしいのでしょうか。

170 ページのところに表がございまして、親動物の体重増加量というところを見ていくと、確かに、見た目で 1000 mg のところで体重増加量が若干落ちているように見えるんですけれども、有意差は付いていないということでございます。

○ 三枝座長

いかがでしょうか。わずかですけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

生のデータではなくて、ここの表に載っているのは、解剖したときの体重から実は子宮の重量を差し引いたもので、それでまた見ているんですね。若干微妙なんでしょうね。実際に体重増加というようなところで考えると、影響はなかったと読むべきなんじゃないかな。数値としても 42.7 というコントロールの体重増加に対して、1000 が 38.5 という話ですからね。

6 日~9 日の体重増加抑制が見られたというようなことが評価書には書いてあるので、これは多分 172 ページの言葉として書かれているんですけれどもね。ちょっと証拠がない

という形で、毒性ととらなくてもいいような気がしますね。催奇形性もないというか、子どもの方に影響が出ていないので、あえてとる必要もないような気はするんですけども、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

恐らくあまり有意な所見ではないと思います。事実として、そういうものがあつたから記載したか、どうかというだけのことであって、ほとんど意味がないんじゃないか。ですから、書いてもよし、書かなくてもよしというレベルのものではないかと私は思います。

○ 鈴木調査会座長

少なくとも毒性ととる必要はないですね。

○ 大谷専門委員

体重増加の 1000 mg における減少というのは、250,50 ではむしろ増えていますし、用量依存性は全くない。ですから、毒性的なものではないだろう。事実として、計測値が確かに低かった、それが記載してあるということではないかと思いますので、繰り返しですが、されてもよし、されていなくてもよしと思います。

○ 三枝座長

直接 ADI には関わってこないということもあるんですけども、どちらがよろしいですかね。

○ 大谷専門委員

では、削除されてはいかがでしょうか。あまり有意義な数字ではないと思いますのでね。

○ 三枝座長

そうすると、母動物で 1000 mg の方がよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

基本的に EPA と同じ見解になるということですね。

○ 三枝座長

そうですね。では、これは母動物、胎児ともに 1000 mg ということで、あいまいなところの記載は削除という方向でお願いいたします。

ほかによろしいですか。

それでは、総合評価に移りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「III 総合評価」でございます。最初に挙げました資料を用いまして、農薬テブフェノジドの食品健康影響評価を実施いたしました。動物体内運命試験において、テブ

フェノジドは、速やかに吸収及び排泄されました。

ラットでは、主な排泄経路は糞中でありまして、主要成分として親化合物、F、J、N 及び H が認められました。尿中の主要成分は F 及び H でありまして、親化合物は検出されていません。

推定代謝経路は、A 及び B 環に置換していますアルキル基の酸化によるアルコール体、ケトン体及びカルボン酸体への変換であると考えられております。

植物体内運命試験では、主要成分は親化合物でありました。推定代謝経路は酸化と考えられました。

テブフェノジド、代謝物 C 及び G を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、テブフェノジドの最高値は、最終散布 14 日後に収穫した茶の 17.4 mg/kg でありました。また、魚介類における最大推定残留値は、0.42 ppm でありました。

各種毒性試験結果から、テブフェノジド投与により、主に肝臓及び脾臓に影響が認められました。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ていません。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をテブフェノジドと設定いたしました。

各試験の無毒性量等につきましては、表 19 にまとめてございます。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いました 2 世代繁殖試験①の 10 ppm でありました。この試験の最小毒性量は、150 ppm でありました。

追加試験、ラット 2 世代繁殖試験②の無毒性量は 25 ppm でありまして、最小毒性量は 200 ppm でありました。両試験の最高用量群では、毒性影響が再現されておりますので、真の無毒性量は、25 ppm と 150 ppm の間にあると考えられました。実験的には、25 ppm が 2 世代繁殖試験の無毒性量に相当いたします。この 25 ppm の用量が各試験の無毒性量の最小値でございますので、これを一日摂取許容量 ADI の根拠といたしました。

食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いました 2 世代繁殖試験②の無毒性量 1.6 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日を ADI と設定いたしました。

なお、補足でございますが、27 ページ～28 ページにかけまして、事務局注として書かせていただいたのですが、過去に行われました、残留農薬安全性評価委員会におきまして、テブフェノジドの ADI は、ラットの 2 世代繁殖試験①の無毒性量の 0.9 mg/kg 体重/日及び安全係数 100 から ADI として 0.009 mg/kg 体重/日と設定しているのですが、その後、追加試験といたしまして、評価書の中で、ADI の設定根拠資料といたしましたラットの 2

世代繁殖試験②が行われております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。最後の方に若干説明がありましたけれども、メールでいただいた文書に鈴木先生が手を加えていただいた修文が載っておりますけれども、見え消しで表わしてありますが、ここで御審議いただきたいのは、2世代試験の①を取るか、②を取るかということで、今、少し御説明がありましたけれども、残留農薬安全性評価委員会においては、①を取っているんですけれども、その後に、②の試験がされたということで、これをどういうふうに取り扱うかということが1つのポイントになると思います。

それで、2つの実験を一連の実験として考えるのか、インディペンデントに考えるのかということが1つあると思うんですけれども、その辺は、松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

結論からといいますか、25 ppmを採用するということは、非常に合理的な表現だとは、私は思うんですけれども、こういう繁殖試験とか、実験系によっては、ドーズの公比が大きいのがわかり切っている実験系というのがありますので、そういうものを今後、こういう結果があったときにどうするかという見方さえ、しっかりしていれば、これはこれで構わないかなという気がしました。

つまり、同じ研究所で同じように追加実験したので、この場合は、データを一緒にして評価するというような考え方で制限されるんではたらいいと思うんですけれども、ただ、発がん性とか、慢性とか長期の実験ではない実験で公比が大きいときに、では隣りにこれがあるので一緒にというわけにはいかないんじゃないかというのが個人的な考えです。

○ 三枝座長

廣瀬先生、何かございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

今の意見に100%賛成です。この場合も、第1の試験では、公比が15倍と非常に高いので、25にしても全く問題はないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そのほか御意見はございませんでしょうか。

○ 大谷専門委員

鈴木先生の修正に更に修正をお加えになったための脱字だと思いますが、22行目の「の無毒性量は」の「は」が抜けているんじゃないでしょうか。それだけです。考え方は私も

賛成です。

○ 三枝座長

では、この委員会といたしましては、今、御審議いただきましたけれども、一連の流れの中で、**25 ppm**というところが妥当であると判断されるということで、この原案でよろしいかと思います。それでよろしいでしょうか。

では、そういうことで、**ADI**はここに示されていますように、**0.016**ということで決定したいと思います。

では、今後の進め方について、事務局の方からお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、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いたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告しまして、その後、国民から意見、情報の募集を行う予定でございます。

農薬評価書（案）につきましては、本日、御指摘がありました事項を踏まえまして修正させていただきます。

○ 三枝座長

それでは、そのようをお願いいたします。ここで休憩いたしますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 三枝座長

では、10分ほど休憩したいと思います。3時35分からということで、よろしくお願いいたします。

（休 憩）

○ 三枝座長

それでは、時間になりましたので、次のピラフルフェンエチルの審議に入りたいと思います。

よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

ピラフルフェンエチルは、平成17年11月29日に厚生労働省よりポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示され、平成18年5月29日に施行されております。

また、大豆、枝豆及び茶への適用拡大申請もございまして、平成19年3月5日に厚生

労働省より意見聴取をされたものでございます。

それでは、引き続いて、評価書（案）の説明をいたします。

○ 三枝座長

よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

まず、ピラフルフェンエチル評価書（案）たたき台の 5 ページを御覧ください。

構造式ですが、「6. 構造式」に書いてあるとおりの形をしています。

「7. 開発の経緯」について説明いたしますと、ピラフルフェンエチルは、1999 年に日本農薬株式会社によって開発されたピラゾール環を持つ除草剤です。本剤の作用機序ですが、クロロフィル合成経路中の **Protox** を阻害し、プロトポルフィリンの蓄積、一重項酸素の生成により植物を枯死させることが確認されております。

今般、日本農薬株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請がございまして、またポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値も設定されております。

6 ページを御覧ください。

「Ⅱ. 毒性等に関する科学的知見」ですが、この評価書（案）につきましましては、農薬抄録、EPA **Federal Register** を基に整理しております。

各種運命試験につきましましては、ピラフルフェンエチルのピラゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの、またフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものを用いて実施しております。またそれ以外にも、土壌吸着試験、水中光分解試験などでは、分解物のピラゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したものを用いて実施しております。

それでは「1. 動物体内運命試験」について、説明いたします。

「（1）薬物動態」についてですけれども、こちらは SD ラットを用いて実施しております。ピラゾールラベルの標識体を低用量または高用量で単回経口投与したもの、また非標識体と標識体を低用量で反復投与したものをを用いて実施しております。

すみません。18 行目のフェニルラベルの「**phe**」という文字があるんですけれども、こちらはピラゾールの「**pyr**」の方が正しいです。

結果ですけれども、低用量群では $T_{\max}$ は 3.0～4.8 時間、また高用量では 4.2～7.8 時間、また反復投与では 3.8 時間という結果になっております。 $T_{\max}$ と $T_{1/2}$ については、若干雄の方が長い傾向があるようです。

「（2）排泄（単回経口）」試験について、説明いたします。

こちらは SD ラットにピラゾールラベルのものと、フェニルラベルのものを単回経口投

与して行われております。

ピラゾールラベルの方では、排泄は速やかで、雌雄及び投与量に関わらず、投与後 24 時間に 90% TAR 以上が排泄されております。主要排泄経路は糞中で、投与後 24 時間に雄で 66.8～90.0% TAR、雌で 69.7～88.6% TAR 排泄されております。

フェニルラベルの方もピラゾールラベルと同様の排泄でして、主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間に雄で 78.9% TAR、雌で 78.9% TAR 排泄されております。

「(3) 排泄 (反復経口)」試験について、説明いたします。

こちらは反復経口で行われております。

非標識体またはピラゾールラベルのものを低用量で反復投与しております。

結果ですが、主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間で 61.6% TAR が排泄されております。尿中への排泄は 25.8% TAR でした。

「(4) 胆汁排泄」ですけれども、こちらもフェニルラベルではなく、ピラゾールラベルの誤りです。21 行目は「pyr」となります。

胆管カニュレーション処理した SD ラットを用いて、標識体を低用量で単回経口投与して実施されております。

投与後 48 時間の胆汁中に 36.1% TAR、尿中に 19.7% TAR が排泄されておまして、胆汁中排泄と尿中排泄から推定した消化管からの吸収率は 56% と算出されております。

「(5) 体内分布」について、説明いたします。

こちらも 28 行目の後ろの方は、フェニルラベルではなくてピラゾールラベルです。

低用量反復の方は、非標識体またはピラゾールラベルのものを投与しております。

結果ですけれども、ピラゾールラベルの標識体を単回経口投与した試験では $T_{\max}$ 付近での放射能濃度は消化管と肝で比較的高い濃度となっております。

37 行目以降がピラゾールラベルの反復投与の結果になるんですが、こちらでも $T_{\max}$ 時点で消化管と肝のほか、腎で比較的高い濃度となっております。

フェニルラベルの低用量単回でも、同様の傾向が認められております。

8 ページに移ります。

「(6) 代謝物同定・定量」試験が行われております。

こちらはピラゾールラベルの低用量、高用量単回を実施しております。

こちらも 7 行目の「phe」は「pyr」の誤りです。

非標識体のピラゾールラベルのものを反復投与したもの、またフェニルラベルの標識体を低用量単回投与したもの、また胆管カニュレーション処理した後に、ピラゾールラベル

の標識体を低用量単回投与したラットで、投与後 48 時間の糞、尿、胆汁を採取して、代謝物の同定・定量試験が実施されております。

結果ですけれども、まずピラゾールラベルの高用量単回投与では、糞中からの主な成分は親化合物でした。また低用量では、親化合物以外にも B という代謝物が検出されております。

16 行目に移りますが、ピラゾールラベルの反復投与では、糞中では親化合物と代謝物 B、E というものが検出されております。尿中の主要代謝物は、E と B でした。

20 行目に移りますが、フェニルラベルの低用量投与では、糞中では親化合物と B、E が多く存在しておりました。また尿中では、主要代謝物は E と B でした。

胆汁中の主要代謝物は E と B であり、尿中代謝物と類似した傾向が認められました。

ピラフルフェンエチルのラット体内における推定代謝経路ですけれども、エステルの加水分解とピラゾール環 1 位の脱メチル化、またエーテル結合の加水分解、更にメチル化という経路が考えられました。ピラフルフェンエチル及び代謝物の臓器・組織への貯留は認められなかったということになっております。

「1. 動物体内運命試験」については、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

玉井先生、何かございますか。

○ 玉井専門委員

特にありません。

ここで確認したいことは、今の一番最後のページの抄録の引用の箇所が違っているのではないかというところだけです。

あと、今、気がついたんですけれども、6 ページの表 1 の結果は、農薬抄録の 305 ページあるいは 306 ページに載っていると思うんですけれども、例えば表 1 の結果、 T_{max} が 4.8 とか 7.8 とか、非常に細かい値で出ています。この値は確かに 305 ページの表 1 に従っていると思うんですけれども、この細かい値が 306 ページのどこからきたか実際にはわかりにくいんです。例えば T_{max} の 4.8 は、このデータとしては 1、3、6、9 となっていますね。だから、どうやって、例えば 4.8 と見積もったかとか、そのときの濃度が 2.8 になっているとか、実際には計算していると思うんですけれども、これについて何の記載もないんですが、何かわかりますか。確かに農薬抄録ということになっているんですが、その辺はちょっとデータが飛躍しているというか、途中のやり方の記載が何もないので気にはな

るんですけれども、本質的には問題ないと思います。

○ 宇木評価専門官

確かに計算式はないんですが、一次式や二次式などの近似式でやっているんだと思います。

○ 玉井専門委員

恐らく吸収動態からパラメーターを出していると思うんですけれども、何かそういう記載があってもいいかなと思います。ただ、本質的には問題ないと思います。

○ 三枝座長

玉井先生、どのくらいの記載があればよろしいですか。

○ 玉井専門委員

いろんな解析式をやるんですけれども、例えばどういうモデルを使ったか。あるいはいろんなソフトウェアがあるので、そういうものを使った可能性もあるんですけれども、どういう方法でやりましたという一言があると、我々にとっても非常にわかりやすいです。我々も再計算できるんです。例えば非線形最小二乗法で、1-コンパートメントモデルに従うフィッティングを行って得られた結果ですとか、そういうことがあるとわかりやすいです。

○ 宇木評価専門官

そういうことでしたら、抄録に何法に基づいて算出したとか計算方法を書いてもらいます。

○ 玉井専門委員

1行、2行でいいと思います。

○ 宇木評価専門官

1行、2行を書いてもらうような、抄録の修正要求という形で対応したいと思います。

○ 玉井専門委員

お願いします。

○ 三枝座長

では、その方向で要求をしていただけますか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

それでは「2. 植物体内運命試験」の方をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」について、説明いたします。

こちらでは、小麦、みかん、ばれいしょ、水稻を用いて試験が行われております。

「(1) 小麦」ですが、こちらは茎葉散布により実施されております。

処理 23 日後ですと、親化合物が主な残留成分でして、茎葉部では 54~55% TRR が検出されております。ほかには B また E も検出されております。

処理 84 日後では、種実から 0.0002 mg/kg 検出されておりました、代謝物としては B、C、D、E の 4 つの代謝物が同定されております。

小麦におけるピラフルフェンエチルの主要代謝経路ですけれども、主にエステル加水分解、エーテル結合の加水分解、更にメチル化という経路が考えられました。

「(2) みかん」について、説明いたします。

こちらは土壌表面に処理する方法で試験が実施されております。

処理 28 日後及び 61 日後において、果実から放射能は検出されませんでした。また、葉、木部及び根部からは、放射能が 0.01 mg/kg 以下となっておりました。

みかん果実からは放射能は検出されず、果実内への吸収移行は極めて低いと考えられました。

「(3) ばれいしょ」について、説明いたします。

こちらは散布処理により試験が行われております。

処理 7 日後ですと、葉部からは比較的多くの放射能が確認され、親化合物と主要代謝物としては B の残留が認められました。塊茎では残留濃度は 0.0009 mg/kg とわずかでした。処理された葉部から塊茎への移行は極めて少ないと考えられました。

「(4) 水稻」について、説明いたします。

こちらはまず標識体を土壌処理した後、処理 7 日後に蒸留水を加え、処理 14 日後に土壌を攪拌し、その後、水稻の苗を移植するという方法で試験が行われております。

大部分の放射能は土壌中に存在しました。水稻の根部からは、最大 2.8% TAR が検出されておりますが、他の水稻試料では 1% TAR 未満でした。

水田耕起前に土壌処理されたピラフルフェンエチルは、土壌中でカルボン酸体 (B)、フェノール体 (C)、メトキシ体 (D)、N-脱メチル/カルボン酸体 (E) 等への代謝を受け、主にこれら代謝物の一部が水稻根部に吸収されるが、地上部への移行は極めてわずかであると考えられました。

「2. 植物体内運命試験」につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

臼井先生、コメントいただいておりますが、そのほかに何かございますか。

○ 臼井専門委員

植物体内の濃度の記載があった方がわかりやすいのではないかとということで、追加させていただいたところがございます。

これは4種類の作物を使っておりますが、先ほど御説明がありましたように、処理方法がそれぞれ違います。

茎葉処理の場合は小麦ですけれども、比較的わらなどに残留量が多いと思われれますが、種実には残留が少ないということです。

土壌に処理した場合は、みかんは土壌表面、水稻は土壌中に混和だと思われれますが、そうしますと、土壌に強く吸着されて、植物体への吸収移行は少ない。特に果実や玄米中への移行あるいは残留は少ないと思われれます。

ばれいしょの場合は、枯凋剤というんでしょうか、多分収穫するときに葉を枯らすんだと思うんですけれども、そういう使われ方をしておりまして、測定までにそれほど期間がないものですので、茎葉部に比較的高い放射能が確認されました。塊茎は少ないということです。

ということで、特にエステルの加水分解が早いようで、小麦の場合は抄録の328ページに図がありますが、そんな形で代謝を受けるということで、比較的親化合物の残留は少ないと考えます。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

上路先生、何かございますか。

○ 上路専門委員

内容的には、今、臼井先生から御説明いただいたので結構なんですけれども、今まで単位が全部「mg/kg」できているんですけれども、10ページの「(4) 水稻」の21行目のところは「μg/kg」になっていきますし、表5も「μg/kg」になっていきますので、これを「mg/kg」にしてください。0が非常にたくさん付くんですけれども、上の方も同じような表現をしていますので、合わせた方がいいと思います。お願いします。

○ 三枝座長

それは単位をそろえてお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それでは「3. 土壤中運命試験」の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、11 ページの「3. 土壤中運命試験」について、説明いたします。

「(1) 好氣的土壤中運命試験」が実施されております。

こちらではピラゾールラベルとフェニルラベルの標識体を用いて、土壤は砂壤土を用いて試験を実施しております。

結果ですが、主要な分解物としてカルボン酸体 (B)、フェノール体 (C)、メトキシ体 (D) が検出されております。また *N*-脱メチル/カルボン酸体 (E) と構造未同定の 2 種類の分解物も認められております。

19 行目に移りますけれども、好氣的土壤における主要分解経路ですが、エステル加水分解とエーテル結合の開裂、更にメチル化という分解が考えられました。一部はフミン、フミン酸画分へ取り込まれ、更に CO_2 まで無機化されることが明らかとなっております。

「(2) 嫌氣的土壤中運命試験」について、説明いたします。

こちらにも 2 種類の標識体を用いて、砂壤土で試験が行われております。

主要な分解物としては、カルボン酸体 (B)、フェノール体 (C) が検出されております。*N*-脱メチル/カルボン酸体 (E) も検出されておりますが、わずかでした。

ピラフルフェンエチルの嫌氣的土壤における主要分解経路ですけれども、エステル加水分解とエーテル結合の開裂の経路が考えられました。 CO_2 への分解もわずかながら認められましたが、好氣的土壤で見られた D は、本条件下ではほとんど認められませんでした。

「(3) 土壤吸着試験」について、説明いたします。

まずピラフルフェンエチルとしては、4 種類の国内土壤を用いて実施されております。また分解物 B、C、D についても、試験が行われております。

結果ですが、表 6 に示しているとおりでございます。ピラフルフェンエチルとしては、土壤吸着係数は 35.9~106、有機炭素含有率による補正吸着係数は 2701~5210 という結果でした。

続けて「4. 水中運命試験」についても説明いたします。

「（１）加水分解試験」ですけれども、こちらは 50℃では pH4、7、9、25℃では pH7 で試験が行われております。

50℃における推定半減期ですが、pH に依存し、アルカリ性側で分解は速やかで、pH9 では 2.4 時間未満となっております。25℃での推定半減期は、13.1 日でした。

「（２）水中光分解試験（蒸留水及び自然水）」について、説明いたします。

こちらはピラゾールラベルのピラフルフェンエチルと、分解物 B、C、D についても、ピラゾールラベルのものを用いております。

ろ過滅菌した蒸留水と自然水が使われております。

ピラフルフェンエチルを用いた試験では、自然水での主要分解物は B でした。滅菌蒸留水中では、10% TAR を超える分解物は確認されておられません。

表 7 に水中光分解試験での半減期を示しておりますが、ピラフルフェンエチルとしては、蒸留水中で東京春の太陽光換算で 53.4 時間。自然水の方では、28.8 時間となっております。

「5. 土壌残留試験」について、説明いたします。

こちらは 4 種類の国内土壌を用いて、ピラフルフェンエチルと分解物 B、C、D を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施されております。推定半減期は、表 8 に示しているとおりでございます。

ピラフルフェンエチルとしては、1 日以内から約 2 日、ピラフルフェンエチルと分解物を合わせたものと、12 日から 304 日という結果になっております。

「6. 作物残留試験」について、説明いたします。

こちらでは水稻、麦類、野菜などを用いて、ピラフルフェンエチルと代謝物 B、C、D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。

結果はこの評価書の後ろの方、32 ページ以降に示しております。残留値ですけれども、すべて定量限界未満という結果になっております。

「6. 作物残留試験」までは、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

白井先生、よろしくお願いいたします。

○ 白井専門委員

「3. 土壌中運命試験」ですが「（１）好氣的土壌中運命試験」と「（２）嫌氣的土壌中運命試験」で差がございます。主な分解は B、C の生成ですけれども、好氣的の場合は「D

は徐々に増加し」とありまして、集積するような形になっております。

ところが、嫌気的の方では、D はほとんど検出されないことになっております。

好気の場合は 349 ページ、嫌気の場合は 354 ページにあるんですが、両方とも同じ図で、嫌気の方は D がほとんどないものですから、その点を考慮した図になるべきではないかと思います。

「3. 土壌中運命試験」の (1) (2) で、抄録中に半減期あるいは 90% なくなるという値が書いてあります。

「5. 土壌残留試験」のことになりますが、これはほとんど同じ値になっておりまして、分解物を加えると、特に分解物 D が集積するとか、そういうことで半減期が長くなっております。

「(3) 土壌吸着試験」では、オクタノール/水、分配係数 $\log P_{o/w}$ が 3.49 となっていて、これもかなり水に溶けにくいという性質で、比較的吸着が大きいことになっておりますが、分解物 B の場合はカルボン酸ですけれども、 $\log P_{o/w}$ は 2.90 ということでやや低く、その分土壌吸着が低いと考えられます。

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」は、そこに書いてあるとおりでよいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

上路先生、何かございますか。

○ 上路専門委員

特にございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは「7. 一般薬理試験」に進みたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」について、説明いたします。

マウス及びウサギを用いて試験が行われておりまして、結果は表 9 に示しているとおりでございます。

「一般状態 (Irwin)」については、腹腔内投与で行われておりまして、例えば、投与後 1 日以内に 1250 mg/kg 以上の投与群で死亡が認められております。

「一般状態（多元観察）」は、三枝先生から修正をいただいたような結果が得られています。

「一般状態（睡眠作用）」についても、三枝先生から修文いただいたような影響が見られています。

「8. 急性毒性試験」についても、続けて説明いたします。

こちらはピラフルフェンエチル、また原体混在物、代謝物等を用いて試験が実施されています。

結果は表 10、11 に示しているとおりでございます。

経口投与の ICR マウスの症状で、被毛粗剛や自発運動の低下などが見られておりますが、死亡例はございませんでした。

15 ページに移りますが、表 11 に示しております原体混在物及び代謝物の結果ですが、原体混在物については死亡例はございませんが、症状が幾つか認められております。

代謝物については、高用量で死亡例などが認められておりまして、それ以外にも自発運動の低下などが認められております。

ただ、LD₅₀を見ますと、5000 mg/kg 体重超だったり、この中でも比較的毒性が強いと思われる代謝物 B でも、雄の方で 1000～3000 ということで、特に強い毒性を持つものはないかと思われます。

「8. 急性毒性試験」については、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

特に意見はございません。

○ 三枝座長

表 10 は、松本先生の修文でつくり直したという意味ではないんですか。

○ 宇木評価専門官

表 10 の下を見ていただければわかるんですが、マウスの系統で「ddY」とあるんですが「Y」を「y」にしていたところがありましたので、その点を修正しております。

○ 三枝座長

わかりました。

それでは、次の「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」と「10. 亜急性毒

性試験」をまとめてお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について、説明いたします。

日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験、また Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりました、日本白色種ウサギを用いた試験ですと、眼で軽度の刺激性が認められましたが、その他は陰性でした。

「10. 亜急性毒性試験」について、説明いたします。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」ですけれども、こちらは SD ラットを用いて、混餌投与により実施されております。

結論ですが、本試験において、最高用量である 15000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、また、それ以外にも雄で死亡や肝細胞肥大などが認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 5000 ppm と考えられました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」ですけれども、こちらはビーグル犬を用いて、混餌投与により試験が実施されております。

1000 mg/kg 体重で投与後 7 週に PT の延長が認められましたが、一過性でした。また、全投与群雄で投与後 7 週に APPT の短縮が認められましたが、投与前の値と同程度であり、用量相関性がないことから、検体投与に関連した影響ではないと考えられました。

また、それ以外にもグルコース、リン、塩素についても変動が見られましたが、検体投与に関連した影響ではないと考えられました。

結論ですが、最高用量でも特に影響が見られませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(3) 28 日間反復経皮毒性試験 (ラット)」について、説明いたします。

こちらは経皮投与により実施されておりますが、投与に関連した毒性所見が見られませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。

「10. 亜急性毒性試験」につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

「10. 亜急性毒性試験」の (1) なんですけれども、抄録を見ますと、実は雄の 5000 p

pm で体重の増加抑制が有意に認められるという所見が 1 つあるのと、もう一つ、肝臓で軽度の肥大があります。これは有意差がありませんけれども、2 例あるということで、その 2 点がちょっと気にはなりましたが、その辺の変化を支持するといえますか、ほかの所見がないので、結果的には抄録の通りでよろしいかと思いました。

次はささいな点なんですが（2）の 21 行目と 22 行目を見ていただきたいんですけれども、この文章で、一般変化、体重変化として、最後に関連した変化は認められなかったという「変化」が 3 つ続いてしまうので、最初の「一般変化」を「一般状態」ぐらいに直して、次の「体重変化」は「変化」をとってしまって「体重及び摂餌量等においても、関連した変化は見られなかった」とした方が文章が読みやすいかなと思いました。

「10. 亜急性毒性試験」については、そのぐらいです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、今、御指摘のあったところを修文してください。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

廣瀬先生、何かございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

特にありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」に進みたいと思います。よろしく願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、説明いたします。

「（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）」ですけれども、こちらはビーグル犬を用いて、カプセル経口投与により試験が実施されております。

40 mg/kg 体重/日投与群の雌で、血液学的検査において幾つかの指標に統計学的に有意な変化が認められましたが、用量相関性がないことから、検体投与に関連した影響ではないと考えられました。

また、それ以外にも血液学的検査や血液生化学的検査で幾つか変化が認められておりま

すが、変化の程度がわずかであったり、一過性であること、片方の性に見られた変化であることなどにより、検体投与に関連した影響ではないと考えられております。

本試験においては、最高投与量の 1000 mg/kg 体重/日投与群でも影響が認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」について、説明いたします。

こちらは Wistar ラットを用いて、混餌投与により実施されております。

10000 ppm 投与群雌雄では、腎臓の移行（上皮）細胞過形成、乳頭の壊死・脱落、急性乳頭炎、肝臓での胆管増生があり、雄のみに膀胱の移行（上皮）細胞過形成が認められました。

結論として、本試験においては、2000 ppm 以上投与群の雌で生殖器周辺部の汚れ、雄で尿量増加、尿比重減少及び腎絶対重量増加が認められました。また、電子顕微鏡検査により 2000 ppm 以上投与群雌雄で、肝細胞のミトコンドリア内に小胞が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

こちらは抄録での評価であったんですが、EPA の方では異なった評価をしております。

18 ページに移りますが、EPA では 10000 ppm 投与群の雌雄で小球性貧血、肝障害、腎毒性などが認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2000 ppm と考えております。雌でもクロム親和細胞腫の可能性が推察されたとなっております。

抄録と EPA での評価の違いなんですが、EPA ではクロム親和細胞腫と書いておりますが、副腎髄質、褐色細胞種として抄録に載っておりまして、そちらの方は有意差がない変化となっております。

「(3) 18ヶ月間発がん性試験（マウス）」について、説明いたします。

ICR マウスを用いて、混餌投与により実施されております。

5000 ppm 投与群雌雄及び 1000 ppm 投与群雄で肝細胞腺腫が有意に増加しました。

本試験において、1000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm と考えられました。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

全体的には今の御説明でいいと思います。

こういう細かいことをお話していいかどうかわかりませんが、慢性毒性の（１）というのは、イヌで頸静脈から採血をして、結構、生化学の変化がばらばらなので、散発的にグルコースやクロールとかカルシウムの変化が認められたけれども、いずれも検体投与による影響ではなかった程度でさらっと文章を短くしてもいいのかなという気はいたしました。

（２）ですけれども、肝のミトコンドリアの小胞の話は、私は実は説明できない。わからないんですけれども、一応 2000 ppm で腎重量が比重量と実重量ともに増加しているので、その辺を基に 400 ppm という無毒性量を導いたところは、それはそれでいいかなと思います。

1つ言い忘れましたけれども、ミトコンドリアの変化も、結局、加齢性病変として出てくることがあるので、ミトコンドリアの話は微妙かなと個人的には思いました。

あと、副腎の変化が何かで有意差云々という話が今ありましたけれども、私も有意差がなかったのでもいいのではないかなと思いました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

廣瀬先生、肝のミトコンドリアの点ですけれども、3匹中3匹出たということで、比較的表に出ているんですけれども、この点はいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

今まで電頭的な観察で影響があったから、それを根拠に NOAEL を設定するということはなかったんです。これを言い出しますと、本当にいろんな細かい変化がどんどん低い用量で出てきて、NOAEL を設定することが非常に難しくなることがありますので、私は原則的には電頭での所見というのは、NOAEL の根拠にすべきではないと思っています。

それから、2000 ppm で雌の生殖器周辺部に汚れがあったということも NOAEL の1つの根拠に入れていますけれども、これはあくまでも肉眼的にそういう所見があったということだけで、どこの臓器にどういう病理学的、あるいは毒性変化があったということは全く認められておりませんので、これも毒性あるいは NOAEL の根拠にするのは少し難しいかなと思っています。

雄の尿量の増加、尿比重の減少は、しょうがないのかなと思います。腎の相対重量は変化がないにしても、一応絶対重量の変化が見られておりますので、マウスでの尿の変化は毒性にしても、特に矛盾はないかなと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私も抄録を拝見して、突如、電子顕微鏡所見が出てきたので、唐突な感じがしたんですけども、今、廣瀬先生からコメントがありましたように、ミトコンドリアのところは削除してもよろしいですか。所見としては出ているんですけども、廣瀬先生のコメントにありましたように、電顕所見を言い出すと、見れば見るほど多分いろんなものが出てくるんでしょう。

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

プロトックス阻害剤でポルフィリンがたまりますという話のところで、薬物代謝酵素誘導が非常に複雑な変化を見せる。そのときに、実際上のミトコンドリア内の小胞というのは、私はどうもぴんとこない変化なんです。本当は他にもっと重要な所見を見落としているのではないかという気がするんです。2000 ppm でポルフィリン等が沈着しているという実験は、後ろの方で出てくるんです。そこら辺からすると、この所見を言っているから、ちょっと話に変なのかなとは思っています。電顕の所見を NOAEL の根拠にするしないの話は、やはりケース・バイ・ケースで、そのほかにサポートをするような形態や機能的な変化がある場合には、勿論とっていいんだと思うんですけども、今回のものは非常に微妙ですね。

○ 三枝座長

今回の場合は、肝臓での胆管増生を言っていますけれども、肝細胞自体の変化はそれほど言及していないので、なおさら急に電子顕微鏡で小胞がと言われても、関連性がわからなかったんです。

○ 鈴木調査会座長

ミトコンドリアの中毒絡みで、内部の構造が壊れてしまったり、膨化したりという形の問題は見たことがあります。勿論そういうことはないと思うんですけども、きちんと固定されていなかったり、いろいろしたときのアーティファクトということもあるから、もう少し組織病変とかそういったところと併せた上で、きちんと評価しないと、本当は何ともわからないと思います。

○ 三枝座長

そうしますと、根拠としてミトコンドリア内に小胞が認められたというのは、先ほどの生殖器周辺部の汚れと同じように、削除した方がよろしいような気がするんですけども、

いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

恐らく何らかの変化があつて、それが何であるかということを確認するためにしたものだと思うんですけども、この評価書を見る限りでは、やはりそれがわからない。唐突に出てくるので、これはどうしても NOAEL の根拠にできないなと考えるわけです。

○ 三枝座長

それでは、生殖周辺部の汚れとミトコンドリアの記載は、根拠から外すということでしょうか。

では、この案の中から、この部分を削除していただくようにお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

ほかにはよろしいですか。

それでは「12. 生殖発生毒性試験」に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12. 生殖発生毒性試験」について、説明いたします。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」が行われております。SD ラットを用いて、混餌投与により行われております。

結果ですが、親動物では 10000 ppm 投与群の雌雄に肝単細胞壊死及び肝炎症細胞浸潤等が認められ、児動物では 10000 ppm 投与群の雌雄に低体重が認められましたので、無毒性量は親動物、児動物の雌雄とも 1000 ppm 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。すみません、評価書の「湿润」は「浸潤」の誤りです。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」ですけれども、こちらでは SD ラットを用いて、強制経口投与で行われております。妊娠は 6～15 日です。

母動物では、検体投与による影響は認められませんでした。胎児では 100 mg/kg 体重/日投与群で胎盤重量増加が認められましたが、用量相関性がなく、投与に関連した変化ではないと考えられました。また内臓検査では、全投与群で出血性心膜液、腎乳頭の短縮、一側性及び両側性尿管の頻度が背景データの範囲を超えましたが、対照群と同程度の発生頻度であったため、投与の影響とは考えておりません。

結果ですが、本試験では、母動物及び胎児とも、いずれの投与量においても毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000 mg/kg 体重/日と考えら

れました。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」ですけれども、この試験ではニュージーランドホワイトウサギを用いて、妊娠 6～19 日に強制経口投与して行われております。

母動物では、60 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡が認められております。

結果ですが、本試験において、母動物で 60 mg/kg 体重/日投与群で死亡が見られ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「12. 生殖発生毒性試験」については、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

大谷先生、何かコメントをお願いします。

○ 大谷専門委員

今、御説明のありました評価書の案のとおりで、特に生殖発生毒性、催奇形性というのは認められないということで結構だと思います。

御説明にありました「湿潤」という字の間違えが、表 14 にもかなりありますので、併せて直していただいた方がいいのではないかと思います。

それから、色素沈着というのが星細胞褐色色素沈着ですとか、尿細管の上皮褐色色素沈着となっていますが、農薬抄録の方では「増加」という言葉が入っておりまして、コントロールにもあるけれども、毒性所見として増加しているということなので「増加」を入れておいた方がより正確といいますか、抄録に沿って正確に拾っていることになるかなと思います。

ということで、生殖や発生に関係した毒性はないものと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘があったように「湿潤」が結構見られますので、それを訂正することと、色素沈着の「増加」ですね。これを訂正していただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それでは「13. 遺伝毒性試験」に進みたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは「13. 遺伝毒性試験」について、説明いたします。

ピラフルフェンエチルと原体混在物、また代謝物を用いて各種の遺伝毒性試験が実施されております。結果は表 15、16 に示しているとおりでございます。

ピラフルフェンエチルでは、表のとおり、いろいろ試験が行われておりますが、マウスリンパ腫由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験の代謝活性化系存在下で弱い陽性が見られましたが、*in vivo* の ICR マウスを用いた小核試験を含む他の試験はすべて陰性でしたので、生体において特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

原体混在物と代謝物を用いた試験の結果が、21 ページの表 16 になるんですけれども、すべて陰性という結果になっております。

「13. 遺伝毒性試験」につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

すべて陰性ですけれども、佐々木先生、何かございますか。

○ 佐々木専門委員

1 つを除いてすべて陰性ですので、結論は今の御説明のとおりで動かないと思います。ですけれども、1 か所だけ非常にささいな点でございます。細かいところすみませんけれども、26 行目のところに「弱い陽性が見られた」とございます。「弱い」の基準がよくわからないんです。農薬抄録の 197 ページにも「弱い」と書いてあります。データを見ると、199 ページのテーブルになりますけれども、突然変異細胞数／生存細胞数 10^5 とありますけれども、これは S9 プラスの方で、コントロール 13.3 に対して 30.4 です。これを弱いと見るか。多分人によって違うと思います。非常にささいなんですけれどもね。ですから「弱い」というのは、私は要らないと思います。

それよりは、1 回目の試験では出ていけませんので、むしろ、再現性がないという方が重要だと思います。厳密に言えば、再現性とは言えないんですけれどもね。1 回目と 2 回目で微妙に用量範囲が違っています。ですから、厳密な意味で再現性とは言いにくいかなということもありますけれども、同じ試験系で、抄録 200 ページでやられたものもやはり陰性ですから、そういった意味では、陰性という再現性はあると思います。むしろ、陽性の再現性はない。けれども、これが弱いか強いかわからないのは、よくわかりません。ですから、

むしろ、再現性がないところに重点を置かれた方がいいような気がします。

○ 三枝座長

先生、どういう表現がよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

英語でいうと、**equivocal** というんだよね。

○ 佐々木専門委員

もしこれを直すとすると、26行目のところですけども「(S9) 存在下で陽性が見られたが、その陽性反応に対する再現性はなかった」ということです。

○ 鈴木調査会座長

そういうことだね。

○ 佐々木専門委員

そこで「。」で切ってしまって「*in vivo*」の後を続ければいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

なるほどね。

○ 佐々木専門委員

むしろ、陽性反応の再現性がないという方が、サイエンスとしては重要だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

まさしく **equivocal** という意味がそういう意味だから、具体的に書いた方が間違いないですね。

○ 佐々木専門委員

ものすごくささいなことで申し訳ないです。

○ 三枝座長

いえいえ。ありがとうございます。

今のを繰り返しますけれども「(S9) 存在下で弱い陽性」ですね。「弱い」はいいんですね。

○ 佐々木専門委員

「弱い」は削ってください。「陰性の再現性が見られた」ということです。「陽性反応の再現性が見られなかった」ということです。

○ 三枝座長

「陽性反応の再現性が見られなかった」。「弱い」を除いて「(S9) 存在下で陽性が見られたが、陽性反応の再現性は認められなかった」。

○ 佐々木専門委員

更に書くのであれば、同じ試験系で別の機関でやっています。それが陰性ですから、陰性としての再現性は見られた。そこまで書くかどうかは別としてね。陰性を強調するのであれば、そこまで書けばいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、そのような方向で修文していただければと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

次に肝障害と腫瘍の促進の観点から「14. その他の試験」をやっていますので、それについて、御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、22 ページの「14. その他の試験」について、説明いたします。

「(1) ラットにおける肝障害性の検討」が行われております。

SD ラットを用いて、14 日間混餌投与しております。

本試験においては、10000 ppm 以上投与群でヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少や T.Bil が増加するなどの変化が出ております。病理組織学的にはクーパー細胞、尿細管上皮細胞及び赤脾髄のヘモジデリン沈着、また脾での髄外造血が認められております。本剤の毒性発現の主たる標的臓器は、血液系と肝と考えられました。

「(2) ラットにおける肝脂質過酸化、 β 酸化能、カタラーゼ活性及び 8-OH-dG 生成に及ぼす影響」について、検討が行われております。

結果ですけれども、5000 ppm 以上投与群で肝比重増加、8-OH-dG 濃度また過酸化脂質濃度の増加傾向が見られております。

10000 ppm 投与群では、肝絶対重量、比重量また β 酸化能の有意な増加が見られております。

24 行目以降の結論になるんですが、ピラフルフェンエチルにより、肝の細胞障害性を支持する脂質過酸化が誘発され、細胞障害に起因すると考えられる酸化的 DNA 障害が認められました。したがって、ピラフルフェンエチルを高濃度で投与すると、肝障害を惹起す

ることが推察されております。

「(3) マウス肝における薬物代謝酵素活性」についてですけれども、こちらは ICR マウスを用いて、試験が行われております。また、陽性対照としてフェノバルビタールを投与して、影響も調べられております。

16 行目以降からの説明をさせていただきますが、5000 ppm 投与群で薬物代謝酵素活性が有意に低下しております。フェノバルビタール（陽性対照）投与群では、肝絶対重量、比重量が有意に増加しております。ミクロソームタンパクに変化はありませんでしたが、P-450 濃度及びすべての薬物代謝酵素活性が有意に増加しております。

結論としましては、マウス発がん性試験で観察された肝肥大は、肝薬物代謝酵素活性の誘導によるものではなく、肝細胞壊死、それに続く肝細胞増殖活性の上昇によるものと考えられました。

「(4) 肝における PCNA 免疫染色」について、説明いたします。

マウスの発がん試験で得られた肝組織標本について、PCNA 免疫組織染色を行い、肝細胞の増殖に及ぼす影響が検討されております。

結論としましては、5000 ppm 投与群また 1000 ppm 投与群で PCNA の平均標識率が有意に増加しております。

本試験における無毒性量は、200 ppm 投与群雌雄では本活性が対照群と同等であったことから、200 ppm であると考えられました。

「(5) マウスにおける肝障害性の検討」についてですけれども、こちらは ICR マウスを用いて、4 週間混餌投与により行われております。

結論ですが、ピラフルフェンエチルはマウスの肝細胞の壊死を惹起し、肝細胞分裂を誘導していると考えられました。

「(6) 臓器・組織中ポルフィリン濃度に対する影響」についてですけれども、こちらはまず F344 ラットの初代培養肝細胞と、ICR マウスを用いたもの、また SD ラットを用いたもので、各臓器中のポルフィリン濃度を測定しております。

①ですけれども、ラット初代培養肝細胞中のポルフィリン濃度は、用量依存的に有意に増加する傾向が確認されました。

②ですけれども、肝、血液等で投与期間中のいずれの検査時期においても、ポルフィリン濃度の有意な増加、または増加傾向が見られております。

③ですけれども、2000 ppm 以上投与群で、いずれの臓器・組織においても、ポルフィリン濃度が有意に増加しております。腎においては、投与 4 週目に 400 ppm 投与群でも

有意な増加が見られましたが、その程度はわずかでした。

結論ですけれども、ピラフルフェンエチルの投与によりラット及びマウスの臓器・組織中のポリフィリン濃度が増加しております。本試験条件下のラットにおける無毒性量は 400 ppm 付近であると考えられました。

「(7) マウスにおける肝脂質過酸化、 β 酸化能、カタラーゼ活性及び 8-OH-dG 生成に及ぼす影響」についてですけれども、こちらは ICR マウスを用いて 7 日間混餌投与で試験が行われております。

10000 ppm 投与群で低体重、また 5000 ppm 以上投与群で肝の絶対重量、比重量の増加が見られております。また 5000 ppm 以上投与群で細胞障害性の指標である過酸化脂質濃度が有意に増加しております。脂質の β 酸化能も有意に増加しておりますが、カタラーゼ活性は有意に低下しております。8-OH-dG 濃度は 10000 ppm 投与群で増加しております。

結果ですが、5000 ppm 以上投与群で肝の細胞障害性を指示する脂質過酸化が誘発され、細胞障害に起因すると考えられる酸化的 DNA 障害が見られました。また、5000 ppm 投与群では肝障害性が認められております。

「14. その他の試験」については、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、何かコメントありますでしょうか。

○ 松本専門委員

特に、今までの所見より低い用量で云々ということもなかったですし、今までの所見の裏づけといいますか、そういうデータだったと思います。特にございません。

○ 三枝座長

廣瀬先生、何かございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

この発がん性試験では、マウスの肝臓に発がん性があるということで、マウスでまずいろいろな試験がやられておりまして、その試験の結果では、病理組織学的に肝臓に壊死あるいは細胞分裂の増加という所見が明らかに見られるということ。

それから、それに関連した PCNA での細胞増殖も見られるということ。

更に、それが何で起こったかというようなメカニズム試験では、8-OH-dG が上がっていて、脂質の過酸化も起こっているということで、発がんの流れとしては、酸化的ストレス

のために肝細胞障害が起こって、それが発がんにつながったのであろうということが想像されます。

ただ、少し記載としておかしいのが「(3) マウス肝における薬物代謝酵素活性」のところで、マウスでは小葉中心性の肝細胞肥大もあったのですが、最後の部分に「肝肥大は、肝薬物代謝酵素活性の誘導によるものではなく、肝細胞壊死、それに続く肝細胞増殖活性の上昇によるものと考えられた」という結論があるんですけども、肝細胞増殖あるいは壊死で小葉中心性の肝細胞肥大が起こるということは、あまり聞いたことがないので、この辺はどうかと思います。

それから、丁寧にラットでは発がん性がないのに肝障害性の検討がされておりまして、マウスと同様に 8-OH-dG が上がったり、脂質の過酸化も増加しているという所見もありますので、これを見るとラットでも発がん性があるかもしれないのかなという感じはします。

全体としては、よく検討されているとは思いますが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

全体として、プロトックス阻害による変化をそれなりにとらえているのだと思います。

今の廣瀬先生のお話の中で「(3) マウス肝における薬物代謝酵素活性」で、23 ページの 24 行目以降の肝肥大の説明のところなんですけど、私も同感でして、24 行目の「従って、マウス発がん性試験で観察された肝肥大は」というところは、とってしまった方がいいのではないかなと思っております。

実はプロトックス阻害のときには、測る酵素によっては一部誘導される。更に自殺基質的なものが生じて非常に複雑な様相を呈するとか、あるいはほかにも時期によってとか、いろんな様相があります。勿論、ポルフィリンがたまるところもあるし、肥大の話でいうのは、ここに書かれているような壊死とその後の細胞増殖という話には落ち着かないだろうと思いますから、ここのところは、あえて肝細胞肥大の話について説明をしなくてもいいのではないかなと思っております。

1 つ嫌だなと思っている話が (6) の問題でして、特に③のラットでやっている *in vivo* の実験があるんですけども、28 日間の投与実験をやって、400、2000、10000 という形の投与実験をやったときに、400 が NOAEL だという表現をしているんです。この辺りをどうしようかなと思ったんですけども、ラットの 2 年慢毒のところ、先ほど 2000 pp

m の雌や雄の所見のところ、ミトコンドリアの話をとってしまいましたから、それと整合性がつくつかないかというところが、若干嫌らしいところに残ってしまうんです。どうしますかね。短期間の話ではあるし、より長期間の話の *in vivo* の実験のところで見られている話をベースにすれば、ここは短期間の問題でとりあえず 400 を、それもポルフィリンの沈着だけで見た場合にという話で、あまり重視しないでいくこともできるかとは思いますが、何人かの御意見を伺いたいなと思っております。

○ 三枝座長

松本先生、ここの取扱いはいかがですか。

○ 松本専門委員

ちょっとわからない。どう答えていいかわからないです。

○ 三枝座長

これは投与をやめて 4 週間で低下してくるので、仮の話ですけれども、投与を続けていて、もしコンスタントにポルフィリンが沈着しているんだったならば、その影響は慢性毒性試験で出てくるような気がします。

○ 鈴木調査会座長

私もそう思います。

○ 三枝座長

ただ、それは慢性毒性試験では出ていないので、これは 1 つの現象としてはあるかもしれないけれども、どうかなというのが実はよくわからないんです。

○ 鈴木調査会座長

まさしくそのとおりで、この時点の話ではもしかすると回復性があるとか、この問題だからとか、ポルフィリンがたまったから何だという話にはなるんだと思います。慢毒の長期のところでははっきりした記載がないから、恐らくなかったんだろうとして、慢毒の方を重視するというのであれば、その考え方もとれるんだろう。恐らく外国でもきっとそれに類した考え方をしているのではないのかなとは思いますが、それ自体はよくわかりません。

○ 三枝座長

廣瀬先生、この点に関してはいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

一過性ということと投与期間が短いということで、これは無視されればいいのではないですか。

○ 三枝座長

そうすると、誤解を除く意味では、これを削除した方がいいのか。それとも現象として、こういうものがあるということで、特に言及しないということにしますか。

○ 鈴木調査会座長

先ほど少し申し上げたように、プロトックス阻害の毒性の病態としては、ここのメカニズム試験で得られたことが大体合致している。再現性もあると私は見ているので、このこと自体が記録に残っていても悪くはない。ただし、それを ADI 設定のための NOAEL の根拠にするとか、そういうことはしなかった。それは、今、廣瀬先生が言われたように、恐らく一過性で短期間の投与だから重視しないということでもよろしければ、クリアーできると思います。

○ 都築課長補佐

より明確にするために、これはポルフィリンの濃度が増加する、しないということを指標にしていますので、毒性というよりは無影響量という形で書き分けたら、よりはっきりするのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

NOEL としますかね。それも議論があるんです。そこら辺はしようがないですね。

○ 三枝座長

ポルフィリンの場合は、蓄積しなければ障害は起きないということなので、特別何か言及する必要はありますでしょうか。その点に関しては、御意見はございませんか。

○ 都築課長補佐

事務局が言うことではないかもしれませんが、プロトックス阻害のメカニズムを持つ除草剤ということで、投与によってポルフィリンの蓄積、濃度の増加が見られるのは、インフォメーションとしては非常に有益な実験だと思いますので、これはここに是非書いておいていただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

それから、先ほど事務局から無作用量という言葉を使ったらどうだという話があったので、もう一度抄録を見ますと、抄録の 235 ページに、申請者は 400 ppm 付近が無作用濃度と考えられたとしておりますので、これはやはりいいアイデアだなと思います。NOAEL ではなくて、NOEL であるという考え方にしておいた方がいいのだろーと思います。

○ 三枝座長

「無作用量」という文言を入れた方がよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

評価書の 25 ページの 2 行目のところに「本試験条件下のラットにおける無毒性量は」
となっているので、これを「無作用量は」とすればよいと思います。

○ 三枝座長

2 行目の「無毒性量」を「無作用量」とすることで、よろしいでしょうか。御意見ございませんか。

では、この表現は「無作用量」ということで、お願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

「14. その他の試験」に関しては、廣瀬先生が上手にまとめてくださいましたので、この剤の肝の発がん性というか、アデノーマの促進のメカニズムに対して、かなりサジェスティブであるということは言えると思います。

それでは「Ⅲ. 総合評価」の方に移りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

その前に、先ほど私がひょっとして聞き漏らしたのかもしれませんが、17 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」がございまして、こちらで農薬抄録の結論と EPA の結論が違っていて、農薬抄録のところでミトコンドリアの記述を省くというのはわかったんですけども、2000 ppm のところではほかにも幾つか所見が出ていて、とるとらないのところを考えると、もしとらないとなると、EPA と同じ結論になるのですが、こちらのところはこういった結論だったのでしょうか。

○ 三枝座長

先ほどの議論では、雄での尿量増加や比重減少及び腎絶対重量増加は、有意義な変化であるということで、2000 ppm は作用量であるということだったと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。では、農薬抄録の結論でまとめるということですね。

○ 三枝座長

はい。削除するのは、生殖器の周辺部の汚れとミトコンドリアの記載だったと思います。

○ 宇木評価専門官

確認ですけれども、雄の NOAEL は 400 のままで、雌の方が 2000 に 1 ドーズ上がると

いう形になると考えてよろしいですか。

○ 三枝座長

そうですね。そういうことになるんですかね。基のデータを見てみましょう。雄に限定です。そうしますと、雄の場合が 400 ppm、雌は 2000 ppm が NOAEL ということです。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 白井専門委員

すみません。先ほど都築補佐がおっしゃったプロトックス阻害にあって、ポルフィリンが集積するということですが、植物の場合は、その後、光が当たって活性酸素が出るということで、かなり低濃度では早い反応が出るんですけれども、動物の場合は光が当たらない。そういう面では、活性酸素の発生が少ないので作用が出にくいという理解でよろしいんでしょうか。

○ 三枝座長

動物の場合も、光でハイパーセンシティブティーというか、発症は促進されることはあると思います。

○ 鈴木調査会座長

皮膚などは、特に過敏症です。肝臓は恐らく沈着することによって何か機能が低下するような話なんだろうと思います。どのぐらいポルフィリンがたまってきたら、完全に機能障害あるいは形態が更に壊れていくのかといったようなところは、細かいデータがまだないと思います。だから、たまれば確実に中毒だと言えるような状況ではまだないと思います。

○ 白井専門委員

どうもありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、よろしいでしょうか。

「Ⅲ．総合評価」に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、26 ページ以降の「Ⅲ．総合評価」について、説明いたします。

参照に挙げた資料を用いて、農薬ピラフルフェンエチルの食品健康影響評価を実施しま

した。

ラットにおける動物体内運命試験において、主要排泄経路は糞中でありまして、組織内残留は消化管と肝で比較的高濃度でありました。糞中で認められた成分は主に親化合物で、一方、低用量投与群では親化合物よりも B の方が多いということになっておりました。主要な代謝経路ですけれども、エステルの加水分解とピラゾール環 1 位の脱メチル化の経路が考えられました。

12 行目以降に植物体内運命試験の概要を書いておりますが、ここにつきましては、臼井先生より簡略化してはどうかという御意見をいただいておりますので、事務局で案を 26 行目以降に書いております。これについては、後ほど御相談させていただければと思います。

○ 三枝座長

よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

35 行目以降ですけれども、土壌中運命試験の結果、主要分解経路はエステルの加水分解によるカルボン酸体の生成、またフェノール体 (C)、メトキシ体 (D) への代謝分解となっております。嫌氣的条件下では D はほとんど検出されませんでした。

加水分解試験におきましては、25℃での推定半減期は 13.1 日でした。水中光分解試験が蒸留水と自然水を用いて行われておりますが、自然水での主要分解物が B であり、滅菌蒸留水中では 10% TAR を超える分解物は確認されませんでした。

ピラフルフェンエチル、代謝物 B、C、D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されておまして、結果はすべて定量限界未満でした。

各種毒性試験結果から、ピラフルフェンエチル投与による影響は主に肝及び腎に認められました。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ませんでした。発がん性試験におきましては、マウスで肝細胞腺腫の増加が認められておりますが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えられませんでしたので、本剤の評価に当たり、閾値を設定することは可能であると考えられました。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をピラフルフェンエチルと設定しました。暴露評価対象物質については、後ほど御確認をお願いしたいと思います。

各試験の無毒性量等は、表 17 に示しております。28 ページ、29 ページになりますが、今回、御審議いただいた関係ですと「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」で、雌のみが 21.8 から 112 に変更となります。しかしながら、結果としましては、雄の

方の 17.2 が最小値であることには変わりありませんので、現在、27 ページの 14 行目以降に書いておりますとおり「食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 17.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した」となります。

「Ⅲ. 総合評価」につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

皆様にいろいろ審議していただきまして、本剤の ADI につきましては、今、御説明がありましたように、2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の雄の 17.2 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、ADI は 0.17 mg/kg 体重/日にしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、ADI が決定いたしましたので、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

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いたしまして、農薬専門調査会幹事会と食品安全委員会に報告いたします。その後、国民からの意見・情報の募集に入らせていただきます。

本日は評価書（案）の修正、また抄録の修正要求もございますので、後ほど整理して、先生方に御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

では、そのようによろしくをお願いいたします。

以上で 2 剤の審議が終わったんですけれども、そのほか事務局からございますでしょうか。

○ 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。

今後の予定ですけれども、9 月 5 日に第 26 回幹事会。それに引き続きまして、第 15 回

総合評価第一部会。

9月10日に第7回確認評価第二部会。

9月12日に第7回確認評価第三部会。

9月21日に第27回幹事会。それに引き続きまして、第15回総合評価第二部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、9月25日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

また、関係する先生方には、別途eメールで御連絡させていただきます。

本日はありがとうございました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

ほかに何かございませんでしょうか。大谷先生、どうぞ。

○ 大谷専門委員

本論とは全く関係ないんですが、一言だけ、国民の皆様これを最終的に見ていただく、御意見いただくということで、この評価書案の23ページの29行目以下「(4)肝におけるPCNA免疫染色」のところに、やたら「と殺動物」や「と殺」という言葉がすごいいっぱいあるので、こういう言葉遣いは何か考えた方がいいのではないか、お考えいただければと思います。

○ 都築課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

では、ないようですから、これで本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。