

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第 14 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 2 月 12 日（火） 13:59～17:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（アジムスルフロン及びハロスルフロンメチル）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）

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、
中澤専門委員、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、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、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 アジムスルフロン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ハロ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

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 14 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、確認評価第一部会の先生 7 名全員が出席されております。

総合評価部会から、上路先生、鈴木先生が出席されております。

また、親委員会から 5 名の先生に御出席いただいております。

それから、お知らせなんですけれども、先日事務局から電子メールで御連絡させていただきましたとおり、中国産の冷凍食品から有機リン系の農薬メタミドホスが検出されまして、有機リン中毒患者が出ております。お手元に簡単な資料を御用意いたしましたので、後ほど御覧ください。

現在、メタミドホスに関しましては、関係機関と調整して資料の収集などを行っておりまして、食品健康影響評価依頼の準備を進めておりました。本日、厚生労働省からメタミドホスの食品健康影響評価依頼を正式にいただきましたので、今後、評価を行うべく、事務局として準備を進めていきたいと思っております。

以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事を始めたいと思っております。本日の議題は「(1) 農薬（アジメスルフロン及びハロスルフロンメチル）の食品健康影響評価について」でございます。

御連絡いたしましたように、本日は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、資料の確認等を事務局からお願いいたします。

○ 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 として「アジメスルフロン農薬評価書（案）（非公表）」、

資料 3 として「ハロ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ので、御確認願います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

資料の方は、よろしいでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思っております。本日は上路先生及び鈴木先生に御出席いただき

まして、また食品安全委員会からも多くの委員の方に出席していただいておりますので、いろいろコメントをいただければと思います。

それでは、アジムスルフロンについて、事務局から説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、アジムスルフロンの説明をさせていただきます。お手元の資料 2 に基づきまして、説明を進めさせていただきます。

アジムスルフロンは、いわゆるポジティブリストの制度導入に伴います暫定基準の施行に伴いまして、平成 19 年 4 月 9 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。

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、海外評価書及び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。

それでは、お手元の資料 2 の「アジムスルフロン評価書（案）たたき台」に基づきまして、説明をさせていただきます。

評価書の 5 ページを御覧になってください。5 ページにアジムスルフロンの概要についての記述がございます。

本剤の用途は、除草剤でございます。

構造式につきましては、6 に示されているとおりでございます。

「7. 開発の経緯」でございますが、アジムスルフロンは、米国デュポン社によって開発されたスルホニルウレア系の除草剤でございます。ノビエを除く主要な水田雑草及びオモダカなどの多年生の雑草に対して除草効果を示すことが知られております。作用機構でございますが、分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の生合成に関与する、植物に特有のアセトラクテート合成酵素の働きを阻害することによって、植物の生育阻止を示すものとされております。

我が国におきましては、水稻を対象として農薬登録がなされておきまして、またポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準値が設定されているものでございます。

6 ページでございます。

「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」でございます。農薬抄録及び EU Review report を基に、毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしました。

「事務局より」として書かせていただいておりますが、EU Review report につきましては、試験の詳細が記載されていないことから、参考として、この評価書の「Ⅲ. 食品健康影響評価」にまとめて記載させていただいております。

各種運命試験は、アジムスルフロンのピラゾール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの、

pra-¹⁴C アジムスルフロンの炭素を ¹⁴C で均一に標識した pri-¹⁴C アジムスルフロンの用いて実施されております。

それでは、各論でございます。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 血中濃度推移」でございます。Fischer ラットにピラゾール標識のアジムスルフロンのまたはピリミジン標識のアジムスルフロンの低用量または高用量で単回経口投与して、血中濃度の推移について検討されております。

まず低用量でございますが、こちらは速やかな吸収を示しておりまして、減衰につきましては、一相性の減衰が示されてございます。

一方で、高用量でございますが、T_{max} については、低用量群よりもやや遅い傾向にございまして、減衰につきましては、標識位置によって差異がございました。

こちらは表 1 に示されておりますとおり、ピリミジン標識のアジムスルフロンの高用量の雌雄で二相性の減衰が認められております。

「(2) 排泄」でございます。Fischer ラットにピラゾール標識またはピリミジン標識を低用量または高用量で単回経口投与して、試験が実施されております。なお、ピラゾール標識体のみ低用量反復投与群についても実施されております。

結果につきましては、下の表 2 に示されているとおりでございまして、排泄は速やかでございまして、投与後 72 時間で総投与放射能のほぼ 100% が糞尿中に排泄されております。主要な排泄経路は、尿中でのございました。

「(3) 胆汁排泄」でございます。胆管カニュレーション処理または非処理の Fischer ラットに、ピラゾールの標識体を低用量または高用量で単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施されております。

結果につきましては、表 3 に示されているとおりでございまして、投与後 48 時間の胆汁中に 11.3～47.0% TAR が排泄されております。また高用量群の雄におきましては、活発な腸肝循環が示唆されております。

先ほど別紙で「玉井専門委員よりいただいたコメント」として配付させていただいておりますとおり、タイトルにもございます「胆汁排泄」という書きぶりについて、玉井先生御自身「胆汁中排泄」の方が正しいように思うというコメントをいただいております。

「(4) 体内分布」でございます。Fischer ラットにピラゾール標識体またはピリミジン標識体を低用量または高用量で単回経口投与して、体内分布について検討がされております。また、ピラゾール標識体のみ低用量反復投与群についても実施されております。

低用量群におきましては、 T_{max} 付近に血漿または全血より高い放射能の濃度を示したのは肝臓のみでございました。その後はすべての組織で経時的に低下しておりまして、蓄積傾向は認められておりません。また、反復投与前処置による影響も認められておりません。

一方、高用量群でございますが、 T_{max} 付近では血漿で最も高い濃度が示されております。高用量投与群におきましても、蓄積傾向は認められておりません。

「(5) 代謝物同定・定量」でございます。排泄試験、胆汁排泄試験及び体内分布試験で得られた Fischer ラットの尿、糞、胆汁、血漿、血球、肝臓及び脾臓を試料として試験が実施されております。

尿中でございますが、尿中におきましては、親化合物が主要な成分として認められておりまして、そのほかに主要代謝物としてⅡ及びⅤといったものが認められております。

一方、糞中には親化合物のほかに、主要代謝物としてⅡ、Ⅴ、Ⅷといったような代謝物が認められております。

胆汁中におきましては、親化合物のほかに、主要代謝物としてⅡやⅤ、また少量の幾つかの代謝物が認められております。胆汁中の代謝物のプロファイルは、性別及び投与量によって異なるような結果が得られております。

血漿、血球、肝臓及び脾臓におきましては、親化合物が大部分を占めている結果になっております。

ラット体内に吸収されましたアジメスルフロンは、その約 60% 以上が代謝を受けることなく体外に排泄されることが示唆されております。主要代謝経路としては、ピリミジン環のメトキシ基の O-脱メチル化反応によってⅡが生成する経路であることが考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

玉井先生がまだいらしていないので、コメントをいただけないんですけれども、今、配付していただいたコメント以外には、特にコメントはなかったんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

さようでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、いらしてからコメントをいただくということで、次に進みたいと思います。

「2. 植物体内運命試験」について、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」でございます。試験は水稻を用いまして、水耕試験と土耕試験の2つの試験が実施されております。

「(1) 水稻（水耕試験）」でございます。こちらはピラゾール標識体とピリミジン標識体を含む水耕液に、幼苗期の水稻根部を浸漬いたしまして、試験が実施されております。

アジムスルフロンはイネ根部からの吸収移行性は低いものでございまして、イネ体内に吸収された量は、総処理放射能の18.2～18.3%でございました。そのうち、約12% TAR が根部に存在するという結果になっております。

処理7日後におきまして、茎葉部では親化合物が認められておりまして、そのほかに代謝物としてⅡといったものが認められております。またピラゾール標識体ではⅢ、ピリミジン標識体ではⅣやⅩⅢという代謝物が認められております。

イネ体内で認められましたⅣやⅢといったものの多くは、水耕液中での加水分解によって生じたものが吸収移行したものと推定されております。

「(2) 水稻（土耕試験）」でございます。こちらはピラゾール標識体またはピリミジン標識体を、ワグネルポットに移植した幼苗期の水稻に田面水処理いたしまして、処理0日後、14日後、28日後、56日後、125日後の試料を用いて試験が実施されております。

各放射能分布等の結果につきましては、表4と表5に示されているとおりでございます。

田面水に処理されたアジムスルフロンは、比較的速やかに土壤中に分布して、土壤中から植物体に経時的に吸収されております。また、いずれも玄米中の放射能濃度は低いものでございました。

10 ページでございますが、処理28～56日後の茎葉部においては、親化合物が総残留放射能の2.4～4.7%を占めておりました。また主要代謝物としては、Ⅱといったものが検出されております。更にⅡが減少するに伴いまして、各標識体固有の代謝物が増加するような結果になっております。

一方、根部では、親化合物が4.1～13.9% TRR 認められておりましたが、登熟期には検出されておりませんで、非抽出残渣が79.6～88.8% TRR を占めておりました。主要代謝物としては、Ⅱといったものが認められております。

登熟期の玄米から親化合物は検出されておりませんで、主要成分は非抽出残渣でございました。また主要代謝物でございますが、処理56日後の茎葉部と同様にⅢやⅩ及びⅩⅢといったものがそれぞれ検出されております。また稲わらの主要代謝物としては、ⅢやⅩ

Ⅲといったものが検出されております。

アジメスルフロンの水稻における主要代謝経路は、ピリミジン環のメトキシ基の O-脱メチル化反応によってⅡが生成する経路であると考えられております。

本試験におきましては、臼井先生から一部修文案をいただいております。

そのほか、抄録にミスがございまして、こちらにつきましては、調査会終了後に申請者に修正を要求したいと考えております。

ここまでは、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、修文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でしょうか。

○ 臼井専門委員

この部分では、特に追加修正は必要ないかと思います。

コメントですが、まとめて代謝を見ますと、水耕試験ではⅢとⅣが同じくらい認められ、これはここに書いてございますように、水中で加水分解も起こって、それが吸収されたんだらうということです。土耕の方では使用量が少ないものですから、全体的に代謝物が極めて低濃度になっているのが特徴かと思います。

10 ページの一番下に代謝のまとめをしてございますが、そのほかに加水分解されたものが吸収されて、あるいは生体内で親化合物あるいは O-脱メチル体が加水分解されて、更に抱合体になったり、不溶性の化合物、残渣、そういうものに取り込まれるのもかなり多いように見受けられました。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

特段問題はないということで、よろしいということですね。

○ 臼井専門委員

はい。

○ 三枝座長

玉井先生が見えられましたので、元に戻って「1. 動物体内運命試験」のところで、一部コメントを文書で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でしょうか。

○ 玉井専門委員

遅れてどうもすみませんでした。

ここに書いたとおりで、今回は 2 つの剤とも「胆汁排泄」のところは「胆汁中排泄」としたらいいのではないかというコメントだけさせていただいて、ほかは尿中とか糞中という表現がありますので、言葉としては「胆汁中排泄」の方がいいという程度です。

あと、この点についてのコメントはありません。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

今、先生からお話からお話がありましたように、尿中やほかのところでは何々中となっているので「胆汁中」と統一していただいた方がよろしいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 三枝座長

それでは、次の「3. 土壤中運命試験」について、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、11 ページの「3. 土壤中運命試験」でございます。

「(1) 非滅菌湛水土壌中運命試験」でございます。ピラゾール標識体またはピリミジン標識体を湛水条件にした 2 種類の土壌の田面水に添加いたしまして、非滅菌湛水土壌中運命試験が実施されております。

田面水に処理されたアジメスルフロンは、速やかに土壌中に分布いたしました。非滅菌の湛水土壌における推定半減期は、23.6～25.7 日と算出されております。主要分解物として、両標識体に共通なⅡ及びⅧといったものが検出されております。そのほかにピラゾール標識体及びピリミジン標識体それぞれに固有なⅢ及びⅣといった分解物も認められておりますが、いずれの分解物も 10% TAR を超えるようなものではございません。

「(2) 滅菌湛水土壌中運命試験」でございます。こちらでもピラゾールの標識体、またはピリミジン標識体を湛水条件にして滅菌した 2 種類の土壌の田面水に添加いたしまして、試験が実施されております。

土壌相への分布速度及び抽出残渣の生成速度は、先ほどの 1 つ前の (1) の試験でございますが、この試験に比べますと遅いものでございました。滅菌湛水土壌における推定半減期として、78.2～89.6 日と算出されております。先の試験の結果との比較によりまして、親化合物が土壌中の微生物によって速やかに分解されること、また微生物分解の速度よりは遅いものの、非生物的要因によっても比較的速やかに分解されることが示されております。

す。

分解物としましては、ピラゾール標識体ではⅢ、ピリミジン標識体ではⅣといったものが唯一の分解物として検出されております。

(1) と (2) の結果から、アジムスルフロンの湛水土壌における主要分解経路としては、Ⅱ及びⅧの生成、非生物的または微生物的なスルホニルウレア結合の加水分解によるⅢとⅣの生成並びに結合性残留物の生成と考えられております。

「(3) 非滅菌畑土壌中運命試験」でございます。ピラゾール標識体またはピリミジン標識体を 2 種類の土壌に混和いたしまして、試験が実施されております。

抽出残渣の生成速度は、湛水土壌と比べますと遅いものでございました。

非滅菌の畑土壌における親化合物の分解は、湛水土壌とは異なりまして、二相性の一次減衰を示しております。推定半減期は、第一相においては 10.1～10.6 日と早いものでございましたが、第二相におきましては、86.2～92.6 日と遅い結果となっております。

主要分解物としては、ピラゾール標識体及びピリミジン標識体にそれぞれ固有な分解物Ⅲ及びⅣといったものが、それぞれ検出されております。

以上の結果から、土壌におけるアジムスルフロンの主要分解経路は、ピリミジン環のメトキシ基の O-脱メチル化反応によってⅡが生成する経路であると考えられております。

この項目につきまして、臼井先生より、抄録の間違えについて指摘のコメントをいただいております。

「(4) 土壌吸着試験」でございます。4 種類の国内土壌を用いまして、試験が実施されております。

Freundlich の吸着係数は、2.0～32.0、有機炭素含有率によって補正した吸着係数 K_{oc} は 77～1,005 でございました。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。ピラゾール標識体またはピリミジン標識体を pH 5、7、9 の各緩衝液に添加いたしまして、試験が実施されております。

アジムスルフロンの加水分解速度は pH に依存しておりまして、pH5 で最も急速でございました。

推定半減期につきましては、6 行目に書かれているとおりでございます。また分解物としては、ピラゾール標識体及びピリミジン標識体にそれぞれ固有なⅢ及びⅣといったものが検出されておりまして、主要分解経路としては、親化合物のスルホニルウレア結合の開裂が考えられております。

「(2) 水中光分解試験(緩衝液)」でございます。ピラゾール標識体またはピリミジン標識体を pH5、7、9 の緩衝液に添加いたしまして、キセノンランプを照射して試験が実施されております。

この試験におきましても、光分解速度は pH に依存しているものでございまして、pH5 で最も急速な分解を示しております。推定半減期につきましては、21 行目に書かれておりでございます。主要分解経路は、先の試験と同様にスルホニルウレア結合の開裂によるⅢ及びⅣの生成であると考えられております。

「(3) 水中光分解試験(自然水)」を用いた試験でございます。こちらでもピラゾール標識体またはピリミジン標識体を pH7 の滅菌及び非滅菌の自然水、河川水に添加いたしまして、キセノンランプを照射して試験が実施されております。

自然水における光分解速度は比較的急速に進行しまして、推定半減期は 11～13 日と算出されております。滅菌水と非滅菌水との間に分解速度の差が認められていないことから、本剤の水中での分解は光照射によって進行するものであり、微生物の関与は低いと考えられております。

主要な分解経路は、先ほどの試験と同様に、親化合物のスルホニルウレア結合の開裂によるものと考えられております。また、親化合物のピリミジン環の開裂によるⅧの生成といった経路も考えられております。

「5. 土壌残留試験」でございます。この試験では 2 種類の土壌を用いまして、アジメスルフロンを分析対象化合物とした試験が実施されております。

推定半減期は表 6 に示されているとおりでございまして、容器内で 11 日から 82.5 日、ほ場で 3 日以内から 10 日という結果になっております。

「6. 作物残留試験」でございます。水稻を用いまして、アジメスルフロン及び代謝物Ⅲを分析対象化合物とした試験が実施されております。

結果につきましては、下の表 7 に示されているとおりでございまして、いずれの化合物も定量限界未満でございました。

ここまでは、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

白井先生、何かコメントをいただけますか。

○ 白井専門委員

12 ページの(3)の下にございます土壌代謝をまとめた部分は、その前の(2)の湛水土

壤中運命試験の方に当てはまる部分で、12 ページの後半部分の畑土壌中では、むしろ、加水分解によるⅢとⅣの生成と結合性、残留物の生成の方がメインではないかと思います。この点を御検討いただければと思います。

○ 上路専門委員

私も臼井先生と同じで、スルホニルウレアの除草剤というのは、今、日本で一番よく使われている除草剤です。非常に典型的な分解が進んでいくということで、まず先生がおっしゃられたような O-メチルが外れるということと、開裂するということが非常に特徴的です。そこはきちんと出していただいた方がいいと思います。

臼井先生がおっしゃられたようなスルホニルウレア結合の加水分解というものも、どこかにきちんと入れていてほしいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、両先生から御意見を伺いましたので、その辺を書き加えていただくようお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 三枝座長

先生、そのほかにございますか。

○ 臼井専門委員

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」でも、これはかなり pH に依存することになっておりまして、加水分解自身もそうですけれども、水溶性なども pH に依存するようで、その辺のところがこの辺の結果に反映しているのではないかと思います。

修文させていただいたところは、14 ページに書いてございますけれども、272 ページの表 2 の数値が入れかわっているのではないかと思います。その辺はいかがでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

それは事務局で既に確認してございまして、調査会終了後に申請者に抄録の修正を要求したいと考えております。

○ 臼井専門委員

もう一つよろしいでしょうか。「6. 作物残留試験」では、言わずもがなのことですけれども、使用量がすごく低いんです。Ha で 6g と、使われている剤では、最小に近いので

はないかと思います。そういう関係で、ほとんど残留性なしという結果になっています。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

上路先生、お願いします。

○ 上路専門委員

今、臼井先生がおっしゃったんですけれども、水溶解性についてです。水溶解性のデータがどこかにありますか。抄録に出ていますか。水溶解性は pH が 1 上がることによって、10 倍ぐらい水溶解性が高まるんです。pH5 ですと、25 mg/L が本当に溶けているのかどうか心配です。

○ 三枝座長

上路先生の御指摘は、pH によって大分溶解性が変わるので、単に 25 mg/L というのは妥当性がないのではないかという御指摘ですか。

○ 上路専門委員

その試験がうまくやられているのかという心配があるんですけれども、水溶解性のデータはありますか。

○ 都築課長補佐

pH を変えてはかったものは、ないです。

○ 上路専門委員

多分 pH5 と pH7 だったら、100 倍ぐらい水溶解性が違うと思います。自然水は pH7 だから、このときの 25 mg/L は十分溶けているから、このデータは問題ないと思うんですけれども (2) の pH5 のデータがどれぐらいあるのか。それが気になります。

○ 臼井専門委員

EU のレポートに溶解度が書いてあります。7 ページに水溶解度 pH5 で 72.3 mg となっています。

○ 上路専門委員

mg ですか。溶けるんですね。

○ 臼井専門委員

はい。20℃ですけれども、溶けています。

○ 上路専門委員

ありがとうございます。

○ 三枝座長

そうすると、溶解度の方はあまり問題にしないでよろしいということですか。

○ 白井専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、この部分は特段書きかえる必要はないと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 三枝座長

白井先生、ほかにはよろしいでしょうか。

○ 白井専門委員

先ほど申し忘れたかもしれませんが、この薬剤はピリミジン環の方が代謝されやすいようで、そちらの部分の残留が少ないと思っております。

○ 三枝座長

特につけ加える必要はございますか。

○ 白井専門委員

特には結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

上路先生、何かコメントありますか。

○ 上路専門委員

ございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次に進まさせていただきます。「7. 一般薬理試験」について、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、評価書の15ページ「7. 一般薬理試験」でございます。マウスとウサギを用いた一般薬理試験が実施されております。

結果につきましては、表8に示されているとおりでございます。高用量側で運動性の低

下や自律神経系の異常、また自発運動量の低下等が認められておりましたが、特段問題となるような所見は得られていないということです。最高用量群で死亡例が見られるような試験もございます。

「8. 急性毒性試験」でございます。アジムスルフロンの代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳを用いまして、試験が実施されております。

結果につきましては、表9に示されているとおりでございます。原体につきましては、急性毒性は弱いものでございまして、代謝物につきましても、代謝物Ⅳで若干親化合物より急性毒性が強いという結果が得られておりますが、特段問題となる値ではないと考えられるかと思えます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。ウサギを用いました試験におきまして、眼に対して極めて軽度ではございますが刺激性を示したほか、皮膚に対しての刺激性や皮膚感作性はそれぞれ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す。

中澤先生、この結果について、コメントいただけますでしょうか。

○ 中澤専門委員

高濃度で割とノンスペシフィックな作用が出ている感じなので、特に言うことはありません。

腹腔内と経口で投与した場合で、用量に差が見えていませんけれども、これは恐らく経口による吸収性がすごくよいためだと推察いたします。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

今、事務局の方が御説明になったとおり、そのままで結構だと思います。

代謝物Ⅳは確かに毒性がちょっと強いと出ていますけれども、先ほどの代謝に関する御報告の中でもⅣは量的にも多くないようですので、このままで結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次の「10. 亜急性毒性試験」について、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。Fischer ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、毒性所見につきましては、17 ページの表 10 に示されているとおりでございます。

この試験におきましては、20,000 ppm 投与群の雄と 5,000 ppm 以上投与群の雌で脾臓細胞肥大等が認められましたことから、無毒性量は雄で 5,000、雌で 1,250 ppm であると考えられております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。ICR マウスを用いた混餌投与によって、試験が実施されておりまして、毒性所見につきましては、表 11 に示されているとおりでございます。

この試験におきましては、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌におきまして、小葉中心性肝細胞肥大等が認められましたことから、無毒性量は雄で 300、雌で 3,000 ppm であると考えられております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されております。各投与群で認められた毒性所見につきましては、19 ページの表 12 に示しております。

表 12 にございますように、各投与群の欄を見ていただきますと、点線で区切った部分がございます。点線の下部分につきましては、脚注にもございますとおり、有意差はないものでございましたが、個体別データの解析の結果、検体投与に関連すると考えられた変化であるということで、表 12 に反映させていただいております。

「事務局より」として、3 つのコメントにつきまして申請者に確認しましたところ、回答を得て、修正を盛り込んでこの評価書に反映させていただいておりますが、この点につきましては、松本先生より、表 12 につきましては有意差のあるものだけを記載した方がわかりやすいというコメントをいただいております。

表 12 に戻りますけれども、点線部分より下、要は有意差のない所見について毒性ととるか否かを御議論いただく必要があります。その結果次第によりまして、雌については NOAEL に若干の変化が生じてくる場合がございますので、後ほど御議論をいただければと思います。

ここまでは、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、全般的なことと、私も表 12 はちょっと煩雑ではないかという印象があったんですけれども、その辺も含めてお願いします。

○ 松本専門委員

全体的には、今、御説明のあったとおりで結構だと思います。

表 12 は、今、事務局からお話があったとおりで、イヌの実験では例数が 4 匹しかないので、有意差がなかなか出にくい点は、私もよくわかります。ただ、たくさん症状が並んでいるのもどうか。まとめの表としての見方なんですけれども、体裁としてあまり変化が多いのもどうか。つまり、簡略化してもいいのではないかという意味で、有意差の部分を外してはどうでしょうかと申し上げました。

その背景には、まずこの物質は主に肝臓に分布をすることがわかっていますし、慢性のところにも出てきますけれども、肝臓と脾臓と脾臓、脾臓は貧血の影響ですけれども、そういうものが出てくる剤ですので、今の 3 つの変化が現れていれば、特に全部を羅列する必要がないのではないかと私は思いましたので、そういう指摘をさせていただきました。

非常に細かい指摘なんですけれども、(1)の亜急性のラットの表 10 なんですけれども、雄の 20,000 ppm の欄のちょうど真ん中辺りに「血中リン増加、塩素低下」とあります。

「塩素」というと、ガス体のようにとられることがあるので、前が「リン」という片仮名を使っているので「クロール」とした方が一般的だと思います。

あとは特にございませんけれども、今の表 12 のまとめ方辺りで、ほかの先生方はどういう御意見が聞いていただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局と松本先生から御指摘のあった、母数が少ないところが何とも悩ましいところで、有意差云々というところで、廣瀬先生、何かコメントいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

イヌの場合には、原則として有意差があるのはとるのですが、やはり母数が非常に少ないこともありまして、今までは毒性に関連して低いところまで出てくるような所見は、ある程度括弧書きか何かで入れていたような気がします。

この表を見ていますと、非常に複雑になっておりますが、これは死亡動物も入っているんでしょうか。もし死亡動物も入っているようでしたら、死亡動物に限った変化というの

は、原則省いた方がいいと思います。

○ 三枝座長

雌で1匹、切迫と殺があるようなんですけれども、その所見はここに含まれていますか。

○ 廣瀬委員

死亡動物になると、二次的にいろいろな変化が出てきてしまうので、その辺は除外した方がいいと思います。雄は全部生きている動物なんですね。

○ 松本専門委員

88ページの所見では、例数が全部4になっていますので、最高用量まで全部入っていると思います。

○ 三枝座長

82ページに死亡率、パーセントとありますけれども、20,000とか10,000で、雄で4分の2、雌で4分の1とあるので、これは死亡ではなくて切迫と殺ですね。

○ 松本専門委員

今は病理のことではないんですか。

○ 三枝座長

すみません。

○ 松本専門委員

病理は4例になっています。

○ 三枝座長

これは切迫と殺が含まれているかどうかです。

○ 鈴木調査会座長

今のイヌの件につきましては、最高用量群で雄が2匹死んでいます。今、松本専門委員から指摘があったように、病理の方は4例となっていますから、これは死んだものも含められています。

○ 三枝座長

廣瀬先生から御指摘のあったように、このデータからはなかなか判別が難しいと思いますけれども、どういたしますか。方針としては、事務局と廣瀬先生がおっしゃったように、たとえ4匹であっても、基本的に有意差のあったものを表現するのは問題ないと思うんですけれども、軽重をどうやってつけるかというところが、なかなか難しいと思います。

○ 松本専門委員

例えばなんですけれども、血液の部分で、抄録の中にも、今、廣瀬先生が言われたよう

に、確かに有意差はなくても毒性影響としてとれると書かれているんです。ただ、あまり細かい項目まで並べるのもいかがかという気がしまして、例えば血液のことでいいますと、1,250 ppm 以上の雌雄の検体投与によると考えられる血液パラメーターの変化が見られたが、いずれも有意差はなかった程度のことを文章として残せばどうかと私は思いました。病理もみんな含めて書けばいかがでしょうか。

○ 三枝座長

個々の項目は加えずにということですね。それでいかがでしょうか。そのことに関して、御意見ございますか。鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

なるべく簡潔にという方向でよいのではないかと考えているんですが、ラット、マウス、イヌを通じて、造血系、脾臓、肝臓に影響が出るという共通性はあるんですが、個別に見たときに、イヌの1匹1匹でどれがどういう中毒を起こしているのかというところまでは、このデータを見る限りではわかりません。幾つか個人的には非常に興味があるんですが、どの道このデータだけからは判別がつかないので、イヌの場合は、松本先生が言われるぐらいの表現に抑えたいかがでしょうか。

ただ、個人的に脾臓の変化が非常に面白いというか、高濃度の話なので、リスクアセスメントに関しては問題ないんですけども、何でそうなるのかというところと、一番最初のラットのところで尿検査があって、尿が大分酸性の側に傾いている。つまり、全体として、専門用語でいうと、アシドーシスになっている傾向があるのですけれども、病的に心臓にはほとんど影響が見られていない。この辺のことで後に問題になってくるコレステロールの話は、もしかしたら、何か関係があるのではないかと感じてはいるのですけれども、これも根拠はないです。一応コメントだけ出しておきます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

まとめ方としては、今まで議論してきましたけれども、主立った有意差のあるものをまず挙げて、そのほかにこの剤によって生じたと思われるような変化を、松本先生がおっしゃったような形でテキストの中に入れていただくという方向でまとめていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

そういたしますと、これらの所見というのは、有意差はなかったけれども毒性とはとるという理解でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

それでよろしいと思います。よろしくお願いいたします。

松本先生、ほかにはよろしいですか。

○ 松本専門委員

ないです。

○ 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。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、最高用量群の雌雄におきまして、肝細胞のリポフスチンの沈着、また雌でクレアチニンの増加が認められております。

以上のことから、本試験の無毒性量は雌雄とも 750 ppm であると考えられております。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。Fischer ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、雄の死亡・切迫と殺動物において 1,000 ppm 以上投与群で精巣の軟化、また 8,000 ppm 投与群で精巣の腫瘍及び精細管萎縮の発生頻度が統計学的に有意に増加いたしました。が、いずれも全動物における発生頻度は有意な変化を示さなかったという結果になっております。また 1,000 ppm 以上投与群では、全動物における精巣の萎縮の発生頻度が増加いたしました。が、用量相関性が明らかではございませんでした。

一方、腫瘍性病変につきましては、8,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加いたしました。が、全動物における発生頻度には対照群と大差は見られないことから、毒性学的には重要な変化でないと考えられております。

以上のことから、8,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、また 5,000 ppm 投与群の雌におきましては、慢性腎症の増加が認められたことから、無毒性量として雌雄とも 1,000 ppm であると考えられております。発がん性は認められておりません。

この項目につきましては 21 ページにございますように、松本先生よりコメントをいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

「(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)」でございます。ICR マウスを用いた混餌投

与によって試験が実施されておりました、雄ではいずれの投与群にも毒性所見は認められておりません。また雌においては、5,000 ppm 投与群で脾腫、アミロイド沈着が認められております。

本試験の無毒性量として、雄で 2,500 ppm、雌で 750 ppm であると考えられております。発がん性は認められておりません。

「事務局より」として書かせていただきましたとおり、(1) と (2) の内容につきまして、申請者に既に確認をいたしておりました、その結果につきましては、評価書にそれぞれ反映させていただいております。

そのほかにマウスの発がん性試験につきまして、松本先生よりコメントをいただいております。

ここまでは、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

「事務局より」から済ませてしまいたいと思うんですけれども、これは松本先生の御指摘のとおりで、肝変化（かんぺんか）というのは普通に使う言葉なので、よろしくお願いします。

分母 60 は、サテライト群 10 匹が加わったということで、これは回答と一緒にです。

それでは、松本先生、そのほかのことについて、よろしくお願いいたします。

○ 松本専門委員

慢性については、今、事務局から御説明があったとおりでいいと思います。

1 つ問題が残ってしまっていますけれども、表 14 の精巣間細胞腫の話はラットの肝細胞腫という点が 1 つと、もう一つは、有意差があるのは 8,000 だけであることで、そういうことから、この表があえて表 14 の説明として必要かどうかということが気になりました。それだけです。

○ 三枝座長

Fischer ラットの精巣間細胞は当たり前に見られることなので、私も特にこの表は必要ないと思いますけれども、廣瀬先生いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

どうでしょうか。腫瘍の場合は、割と表を入れるが多かったと思うんですけれども、どうでしたかね。

○ 三枝座長

多分、松本先生の意図は、この剤に起因するものではないということで、特にこれは必要ないのではないかという御意見だと思うんですけども、その点はいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

切迫と死亡だけですが、有意差がある点で、入れておいても別に構わないのではないかなという気がしています。大きな問題ではないと思います。

○ 鈴木調査会座長

文章中に実はそのことが書いてありまして、数字で示すまでもない。幾つかの理由があると思います。先ほどから指摘されているように、Fischer ラットですから、かなり頻度が高く、偶発で起きるものであること。

それから、死亡と切迫と殺群の一番高濃度のところで、たまたま有意差がついていますが、けれども、全体の動物で見た場合にこれらについては差がない。しかも、そのところの発生頻度を見ますと、対象が 50 分の 44 であるのに対して、一番高い 8,000 のところで 50 分の 47 という話ですから、これは自然発生の中に隠れてしまう話なので書く必要がない。かえって煩雑になってしまうのではないかと思います。ときと場合によって、腫瘍については慎重に扱うんですけども、この事例に関しては、書かなくてもいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

廣瀬先生、今のでよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

およそはいいと思うんですけども、こういうふうには有意差があるものが、ひょっとして生存日数、例えば精巣間細胞腫は後になると出てきますので、8,000 ppm の場合に後まで生存して、そういう関係で増えたのではないかなという印象も若干残っていましたので、そう言うただけです。なくても別に大きな問題ではありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

いろいろ意見もございましたけれども、この専門調査会としては、この表を削除する方向で対応させていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

そのほかについては、特に問題はないと思いますが、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

すみません。1 つあります。「(3) 18 ヶ月間発がん性試験(マウス)」の 5 行目に「脾

腫」という所見が認められておりますけれども、これに対する病理組織学的な変化が何であるかということが書いてないので、例えば貧血があったとかあるいはアミロイドが沈着していたとか、その辺りをはっきりさせておいた方がいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

もう一つ、その後に「アミロイド沈着（心、小腸、腎及び卵巣）が認められた」となっておりますけれども、これは増加したのかどうなのか。ICRですと、アミロイド沈着が頻繁に見られますので、恐らく増加したという意味ではないかとは思いますが、そこを確認してほしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

アミロイドに関しては、抄録の 122 ページに背景データであるということが書かれていますので、その部分をはっきりとこの剤によるものではないということを明確に記載した方がいいと思います。

脾腫については、病理所見が書いてないです。

○ 廣瀬委員

重量はどうなっているのでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

重量については、120 ページにございますとおり、雌雄のいずれの用量群においても、有意な変動は認められないという結論になっております。

○ 廣瀬委員

それで脾腫があるんですか。

○ 鈴木調査会座長

ただ、これは発がん試験であるので、あまり細かい話が見えないんです。剤の性格からすると、恐らく血液毒性があつてというところが、脾臓でその辺の処理が行われているために腫れてきているということもあるんです。

○ 廣瀬委員

発がん試験であっても、当然、病理組織学的な所見を見ているはずですが。発がん試験だから、いい加減ということではないと思います。

○ 鈴木調査会座長

それはないと思うけれども、私が言っているのは、そのほかに補強するようなデータがないので、脾臓についてはなかなか解釈が難しいということを申し上げたんです。

○ 廣瀬委員

そうすると、本当にこれが毒性かどうかという証拠が、はっきりしなくなるわけですね。

○ 鈴木調査会座長

一応、脾臓についての所見が1か所あったと思います。135ページです。これは腫瘍性病変について検査しているところがございまして、血管腫、血管肉腫、組織球肉腫について調べられているようでございます。ですから、脾腫との関係ではないです。腫瘍は調べてあります。

○ 三枝座長

今、大谷先生から御指摘があったんですけれども、121ページの表の中に雌の脾臓があって、そこで総発生頻度が50分の8のコントロールに対して、100では50分の16なんですけれども、750では50分の12、2,500、5,000では50分の17、この程度の変化ではあるんです。

○ 廣瀬委員

用量相関はあまりしないということですね。

○ 鈴木調査会座長

これは剖検時所見ですね。

○ 三枝座長

剖検時所見で、ここには病理検索結果の記載がないんです。

○ 松本専門委員

先ほど血液の貧血とかそういう変化がないと書いてあるという話だったんですけれども、よく見ると、塗抹標本をつくってディファレンシャルしかやっていないんです。つまり、赤血球の数が数えたわけでも、ほかの生化学を調べたわけでもない。何も調べていないということです。

これだけアミロイド沈着がいろんな臓器で少しずつあるというのは、私は何か弱い貧血があるのではないかという気がしますが、ただ、それは想像の域を出ませんので、何とも言えません。ただ、血液の変化がないとは言い切れない。

○ 鈴木調査会座長

先ほど言ったのは、血液の変化がないということではなくて、血液系の検査を行っていないという意味です。発がん試験なので、こういうことはよく起こります。

○ 廣瀬委員

脾臓の重量を見ても、異常はないわけですね。それなのに脾腫というのは、やはりおかしいのではないかと思います。用量相関もはっきりしないということでしたら、毒性ととれるような理由がなかなかないと思います。

○ 三枝座長

案を作成するときは、抄録の結論を引用されたので何とも言えないんですけども、今までの議論からすると、この評価はあまり当てはまらないかもしれないです。抄録の方では、案に書いてあるような結論なので、それを持ってきたんだと思いますけれども、データを見ると、今まで御指摘があったように、アミロイドはバックグラウンドデータとして考えられるし、脾腫という意味でもあまり重い意味はないのではないかと。データから見ると、そういう印象はあります。

ADIにはあまり関係ないんですけども、その辺はいかがいたしましょうか。細かく言うと、いろいろ突っ込みどころはあるんですけども、一応抄録に従うという意味では、このままの表現でもいいのではないかという気もいたしますけれども、廣瀬先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

抄録に従うという前提があるのでしたら、仕方がないんでしょうけれども、ADIやNOAELに関係するところではないので、ここの議論をあまり長くするのはやめましょう。

○ 三枝座長

今、御発言がありましたように、それほど本質的なことではないので、一応は農薬抄録に記載されている案のとおりで収めるよう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

それでは、原案どおりにしたいと思います。

次に進みまして「12. 生殖発生毒性試験」について、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

22 ページでございます。「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」です。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、その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。

8,000 ppm 投与群の F₁ 世代雄におきましては、精巣上体の精子数が対照群に対しまして有意に低下いたしました。精子の形態や精巣の病理組織学的検査及びほかの繁殖性に関する指標について異常が認められていないことから、生物学的に意味のある低下とは考えられておりません。

本試験におきまして、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重の低下等、また児動物では 8,000 ppm 投与群で低体重が認められましたことから、無毒性量は親で 125、児動物で 1,000 ppm であると考えられております。繁殖能に対しての影響は認められておりません。

23 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット)」です。SD ラットに強制経口投与して試験が実施されておきまして、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等、また胎児に低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられております。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)」でございます。こちらでは日本白色種ウサギに強制経口投与して試験が実施されております。

結果でございますが、母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群で流産及び死亡等が認められております。また胎児におきましては、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められないことから、無毒性量として母動物で 150、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

ここまでは、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、コメントをお願いいたします。

○ 大谷専門委員

今、事務局より御説明があったとおりで、この点については、どの実験についても解釈を含めて結構なのではないか。あるいは表の記載もこれで結構なのではないかと思いました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

今、気がついてしまったんですけれども、精巣上体の精子数について、抄録の 152 ページに背景データ等の話が書いてあって、そのところの数値が評価書案に書かれています。150 ページに表があって、精巣上体の精子数を見ると、上から 10 番目ぐらいに平均産子数などが書いてある部分なんですけれども、それで見ると、数字が全然違うような気がします。

○ 大谷専門委員

違いますね。

○ 鈴木調査会座長

困ったことだと思います。

○ 大谷専門委員

不思議なことに 0 から 8,000 まで、背景データとすごく違いますけれども、各群の中の差はみんな 200 とか 171 とかほとんど差がないです。これはどういうことなんでしょうか。私もすっかりだまされてしまっていました。申し訳ございません。

○ 鈴木調査会座長

親の F_1 、子の F_2 のところなんですけど、対照群の 0 が 194、それに対して 8,000 が 171 というような数値からすると、617、579 という数値は、比較的比率としては近いとは思いますが、どちらが本当かを確認して訂正してもらいたい形にして、ここの主張は主張として認めますか。これはわかりにくい話です。

○ 三枝座長

これは確認をしてからのほうがよろしいと思うんですが、いかがですか。大谷先生、いかがですか。

○ 大谷専門委員

読みが浅くて申し訳ございません。親動物の 1,000 ppm の所見がきちんとあったので、これが効いてくるということで、数値的にあまりばらつきがないのでいいかと読みが甘くなっていたところがございます。ただ、何が正しいのかを確認する必要があると思いますので、御確認いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

繁殖性とかその辺のところからすると問題はないので、その意味では大きな問題にはならないんですけれども、正確を期するという意味からです。

毒性の問題に関しては、そのほかのところで毒性が出ていますので、それもある意味では担保されていることになります。この部分だけです。

○ 三枝座長

精子数のことだけで結構だと思いますけれども、確認していただきたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 三枝座長

ここはある意味重いところなんですけれども、子動物の低体重には特に問題はないと思うんですけれども、いかがですか。

○ 大谷専門委員

8,000 のところでかなりの所見が体重を始めとして確実に有意差をもって確認されますので、ここに効果が出た、毒性が出た量であるのは間違いないと考えていいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは「13. 遺伝毒性試験」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

その前に 1 点だけ「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」の 11 行目にございます「生物学的に意味のある」という書きぶりに関しまして、いかがいたしましょうか。

○ 大谷専門委員

鈴木先生、いかがでしょうか。私はあまりこの方面の専門ではないので、鈴木先生にお願いしたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

多分この心は、薬物に起因する変化ではない。なおかつ毒性的影響でもない。ただし、統計処理をやると影響が出てしまったので、そういったところをまとめて、生物学的に意味はないと書いているように思うのですけれども、あくまでそれは私の解釈でして、本当にそうかというところがよくわからないんです。

先ほど大谷先生も指摘されていましたが、精巣上体の精子数に関して言うと、コントロールが他の投与群と比べてそんなに大きな変化をしているわけでもないのにあまり意味のある変化だとは思えないんです。これをあえて書きますかというところも含めて、ちょっと悩ましいと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

松本先生「生物学的」というところは、いかがですか。

○ 松本専門委員

わかりません。今、鈴木先生が言われたように、きっと何か含みをもって、わざとこういう言葉を使ったのではないかとは思いますが、わかりません。

○ 三枝座長

これは案をつくるときに、抄録からそのままこの言葉を持ってきたんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

そうです。152 ページの下から 10 行目ぐらい、第 3 パラグラフの下から 1 行目の部分に「生物学的根拠」というものがあります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私も想像するに、鈴木先生がおっしゃったような剤に起因するものではないとか、毒性的に意味のあるものではないというものを含めた表現だとは思いますが「生物学的」という表現は、見上先生いかがですか。

○ 見上委員長

「異常が認められなかった」で「。」にしてしまったら、どうですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、生物学的云々は削除で「異常が認められなかった」というところで文章が終わるということで、お願いしたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 三枝座長

それでは「13. 遺伝毒性試験」について、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」です。アジムスルフロンの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されております。

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。すべて陰性でありましたことから、アジムスルフロンに遺伝毒性はないものと考えられております。

24 ページでございますが、代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳの細菌を用いた復帰突然変異試験も同時に

実施されております。

結果につきましては、表 16 に示されているとおりでございます。こちらもすべて陰性という結果になっております。

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なんですけれども、佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

すべて陰性ですので、これでよろしいかと思います。

ただ、先ほどの繁殖毒性のついでとってはあれなんですけれども、一緒に御確認いただければと思いますが、抄録 174 ページに MNPCE というカラムがあります。これは「%」になっていますけれども、下の脚注に 1,000 個のうちとかありますし、データを見ても、これは「/ミル (%)」だと思います。これを御確認いただきたい。

それと、その横の PCE/PC+NSE の「%」は不要だと思います。「%」があると値はおかしいです。これは「/ミル」でも「%」でもなく、単なる比率だと思います。

先ほどのついでに御確認いただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘があったように、カラムの右から 2 つの目の「%」は不要だと思いますし、MNPCE は千分のですね。

○ 佐々木専門委員

そうだと思います。数値から見ると千分のはずですし、下にも 1,000 個中と書いてあります。

○ 鈴木調査会座長

下にト書きがあるんです。

○ 三枝座長

あるので、表現の間違いです。

○ 鈴木調査会座長

書き方が「○/○ (%)」になっていますけれども「○/○○ (‰)」にしてやれば、それで済むことだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」のまとめの方にいきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「Ⅲ．食品健康影響評価」です。

参照に挙げた資料を用いて、農薬アジムスルフロンの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたアジムスルフロンは速やかに吸収及び排泄されまして、主要排泄経路は尿中でした。また蓄積傾向は認められておりません。吸収されたアジムスルフロンの約 60%以上が代謝を受けることなく体外に排泄されまして、主要代謝経路としては、ピリミジン環メトキシ基の O・脱メチル化によるⅡが生成する経路が考えられております。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、植物体及び玄米への移行性は低いものでございまして、収穫期の玄米から親化合物は検出されております。水稻における主要代謝経路も、先ほどのラット体内での代謝経路とほぼ同様に、ピリミジン環メトキシ基の O・脱メチル化反応によるⅡが生成する経路であることが考えられております。

各種毒性試験結果から、アジムスルフロン投与による影響は、主に肝臓、脾臓及び造血系に認められております。発がん性や繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、農作物の暴露評価対象物質をアジムスルフロンと設定いたしました。

評価に用いました各試験の無毒性量等は、表 17 に示されているとおりでございます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 90 日間の亜急性毒性試験で得られた 8.81 mg/kg 体重/日でありましたが、より長期の 1 年間慢性毒性試験で得られた 17.9 mg/kg 体重/日が、イヌにおける無毒性量としてより適切であると判断いたしました。また、ラットを用いました 2 世代繁殖試験で得られた無毒性量が 9.59 mg/kg 体重/日でありましたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.095 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定いたしました。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

また 25 ページ、26 ページには、EU の評価結果の概要がまとめられておりまして、こちらのレポートにおきまして、ADI の設定根拠として、ラットを用いた 2 世代の繁殖試

験を用いて設定しております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ただいま御説明がありましたように、根拠となるところは、イヌの 90 日間の亜急性毒性試験が一番低い値で 8.81 mg/kg 体重/日とありますけれども、これが 1 年の慢性試験では 17.9 mg/kg 体重/日となっております。御説明にあったように、1 年間の方がより適切であろうという判断もありますので、ほかの値をいろいろ見てみますと、ラットを用いた 2 世代の繁殖試験で得られた 9.59 mg/kg 体重/日を根拠にして、0.095 mg/kg 体重/日を ADI にしたいということでございます。

これについて、どなたか御意見ございますでしょうか。今までの議論を踏まえまして、当専門調査会といたしましては、ADI を 0.095 mg/kg 体重/日としたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

大谷先生、よろしくお願いします。

○ 大谷専門委員

御質問は有効数字の決め方なんですけど、0.095 になっている。ヨーロッパの方は 0.1 になっている。どういうルールなのか私不勉強なので、これは切り捨てにするのか、0.96 はないのかとか 0.05 刻みなのか、その辺りを御説明いただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

ADI の数字の丸め方でございますが、こちらは通常有効数字で 2 けたで、3 けた目を切り捨てる方針で設定しております。

○ 都築課長補佐

EU の方は有効数字 1 けたでやっております、2 けたがいいのか、1 けたがいいのかというのは、国際会議でかなりもめた経緯がございます、EU は強行に 1 けたでいいんだ。ADI というのは、それぐらいの正確さしかない。2 けたにする意味はないということで、1 けたを堅持しております。

日本、アメリカは、比較的 2 けたで出す場合が多いです。日本は 2 けたに統一しております。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ただいまの御説明でよろしいでしょうか。

○ 大谷専門委員

はい。ありがとうございました。

○ 三枝座長

それでは、ADI を 0.095 mg/kg 体重/日とすることで、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、今後の進め方について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 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会に報告させていただきます。

農薬評価書案につきましては、本日御指摘があっ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、そのようにお願いいたします。

ここで次の剤の審議に入る前に、5 分ほど休憩したいと思います。よろしくをお願いいたします。

(休 憩)

○ 三枝座長

それでは、時間になりましたので、次の剤の審議に入りたいと思います。

次はハロスルフロンメチルですけれども、今日は、都築補佐よろしくをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

宇木専門官がただいまパリに出張しておりますので、今日は私から御説明させていただきます。

剤の名前は、非常に言いにくいんですけれども、ハロスルフロンメチルでございます。この剤は、いわゆるポジティブリスト導入に伴う暫定基準が施行されましたことに伴いまして、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

「審議の経緯」が 3 ページに書かれてございますので、御覧ください。御覧いただいてわかるように、この剤は清涼飲料水の関連でも諮問を受けているんですけれども、実質的

に今回が初めての審議でございます。

それでは、中身の御説明に移らせていただきます。

6 ページを開いていただけますでしょうか。先ほど審議いたしましたアジムスルフロンと同じ、この剤はスルホニルウレア系の除草剤でございます。日本の日産化学工業株式会社が開発した剤でございます。作用機序等は、先ほどの剤と同じでございます。

「1. 動物体内運命試験」について、御説明させていただきます。7 ページを開いていただけますでしょうか。

「(1) 血中濃度推移」がございます。表 1 を御覧いただけますでしょうか。この剤はピラゾール環を標識した標識体とピリミジン環を標識した標識体を使って試験を行っているんですが、 T_{max} は約 30 分と非常に短くて、 C_{max} はピラゾール環を標識した方でやや高いんですが、比較的雌雄の差は少ないということでございます。 $T_{1/2}$ はピリミジン環を標識した方がやや長い。いずれも標識位置とか性差による差というのは、それほど大きくはないと言っているのではないかと思います。特徴としては、消失半減期が比較的短いことが言えるかと思います。

8 ページ「(2) 排泄」でございます。こちらは表 2 を御覧いただくとわかるとおり、尿と糞への排泄の割合がほぼ同等で、標識位置ですとか性差はほとんどございません。

ここの部分で、数字の間違えを玉井先生に御指摘いただきました。ピリミジン環を標識いたしました「低用量反復」の雄の糞中排泄 48.0 がございます。右側から 3 つ目の下の「48.0」は「48.4」でございます。ありがとうございます。

「(3) 胆汁排泄」でございます。こちらは胆管カニュレーションを施したラットを用いて試験を行いましたところ、糞中排泄が非常に低くなったということで、口から入ったものがほとんど体内に入って、糞から出るものは胆汁を介して出ていることが、これでわかったということでございます。

9 ページの「(4) 体内分布」でございます。 T_{max} におきましては、血漿、肝臓、全血、腎臓、肺といったところに分布をしております。168 時間後にはほとんどの臓器、組織で検出限界以下であったということでございます。

全身オートラジオグラフィーによる観察では、脳や胎児にはほとんど放射能が検出されないといった特徴も観察されております。

9 ページ「(5) 代謝物同定・定量」でございます。代謝の経路は、先ほどのアジムスルフロンと同じように、ピリミジン環についております O-脱メチル化、ピリミジン環に水酸基が入るといったところがメインの代謝経路でございます。

10 ページの「(6) ハロスルフロンメチル転位体 (H) の生成検討」です。ハロスルフロンメチル転位体 (H) というものがあるんですが、これが実は環境中で水中光分解試験などをやっていると、こういうものが検出されるということで、H というものが、体内の水溶液に似たようなところでできないかということで試験されたんだと思うんですが、人工胃液、人工腸液を調整いたしまして H ができるかどうか試験をして、その後、糞中代謝物から H が検出されるかという試験が行われております。

結論といたしましては、ラットに経口投与されたハロスルフロンメチルは、小腸内で微量が H となって吸収されて、I に代謝されて尿中に排泄されるというような動きが見られました。

11 ページ「(7) ヤギにおける動物体内運命試験」「(8) メンドリにおける動物体内運命試験」が行われております。海外では畜産の餌に使う使わないに限らず、ヤギの試験と鶏の試験を必須項目として挙げていますので、それでこういった試験が行われていると思われれます。

結論といたしましては、いずれも検出されたものは親化合物がメインだったんですが、代謝といたしましては、先ほどのラットと同じように脱メチル化が進んで代謝されていく。あと、排泄が非常に早いといった傾向も同様でございます。

「1. 動物体内運命試験」については、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、コメントをお願いいたします。

○ 玉井専門委員

基本的に今のことで結構だと思うんですけども、数字の訂正が 1 か所あります。8 ページの「(2) 排泄」の 11 行目に「糞中：43.5～55.3%」とあるんですけども、下のテーブルでいくと「55.4」だと思います。

○ 都築課長補佐

ありがとうございます。

○ 玉井専門委員

「低用量単回」の雌の「55.4」だと思うんですけども、確認してください。

あとは、胆汁に「中」が要るかどうかという点。

私の勘違いかもしれないんですけども、突然 10 ページの (6) にハロスルフロンメチル転位体というものが出てきます。御説明がありましたけれども、なぜ急にこれが出てき

たかというのは、コメントした方がいいとは思ったんですけれども、その辺はどうなんでしょう。

○ 都築課長補佐

やった理由を文中に書き入れたいと思います。

○ 玉井専門委員

わかりました。それで結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、ただいま御指摘のあった（6）をなぜやったかということを書き加えていたきたいと思います。

あと、数字の確認もよろしくお願いいたします。

ほかによろしいですか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは「2. 植物体内運命試験」について、よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。

「2. 植物体内運命試験」が「（1）さとうきび」「（2）とうもろこし」「（3）水稻」を用いて行われております。いずれも傾向としては、ほぼ同じでございまして、植物体内にかけますと、植物体内での移行性というものはそれほどなかったんですが、土壌中に施用いたしますと、土壌中でスルホニルウレア結合の部分が開裂いたしまして、その後に植物体内に吸収されていくといったような傾向が見られています。動物体内とは代謝の傾向が違ひまして、スルホニルウレア結合が開裂をしていくといったことで、主な代謝物として、L、M、O、Kといったものが検出されております。

ただ、いずれも植物体の茎の方からは若干出るんですけれども、可食部としての玄米などの部分からは、あまり検出されないといった共通した特徴がございます。

「2. 植物体内運命試験」については、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、修文も含めてコメントをよろしくお願いいたします。

○ 白井専門委員

私が修文させていただいたところは「(1) さとうきび」では「飼い葉」。

「(2) とうもろこし」では「生牧草」「まぐさ」という、ちょっとわかりにくい表現がありましたので「茎葉部」とか「乾燥茎葉部」といった感じで修文させていただきました。

もう少し濃度が、特に親化合物は濃度があつた方がよろしいのではないかと思います。

もう一つは、表 6 と表 7 に放射能分布があるんですけども、この 2 つのさとうきびととうもろこしの試験では「%TAR」が出ないといえますか、そんな計算法がされていて、濃度で示されていると思います。

あとは御説明のとおり、ここに書いてあるとおりで結構だと思います。

やはりピリミジン部の方が、ピラゾールと比べて代謝が早いのではないかという印象を受けました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

そうすると、表も表現を変えた方がよろしいですか。「飼い葉」とかね。

○ 白井専門委員

どこかで書いてあればよろしいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

我々は抄録に載っていたものをそのまま移してしまったんですけども、白井先生におっしゃっていただいたこちらの方が非常にわかりやすいので、できたら、全部置きかえてしまった方がいいのかなと思っています。

○ 三枝座長

私もそう思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

私もそう思います。非常に読みにくくてわからない。「まぐさ」とか「生牧草」というのは、何だろうと思って首をひねりました。

○ 白井専門委員

すみません。あともう一つよろしいですか。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

○ 白井専門委員

この剤は使用法が発芽後茎葉処理となっているんですけれども、さとうきびでは、試験として発芽前土壌処理というものもつけ加えられているということです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘いただいたところは、修文していただけますか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

それでは「3. 好氣的土壌中運命試験」に進みたいと思います。よろしくお願いいたしますします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。15 ページの下から「3. 好氣的土壌中運命試験」でございます。

16 ページの「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。こちらは非常に分解が早いと言えます。いずれも 1 週間以内に分解してしまいます。

分解の経路といたしましては、スルホニルウレア結合の部分が開裂して L、K といったものができていく経路、O メチルのところが取れていく B、C といったものができていく経路、先ほどの転位体というものができる I、H といったようなもの、これは水中で出るんですけれども、こういったものが観察されております。

「(2) 好氣的畑地土壌中運命試験」でございます。こちらでも推定半減期は 10 日から 2 週間前後ということで、非常に早いと言えます。分解物は、先ほどの湛水土壌と同じようなものが出ております。

それから、L というものが比較的高く残っていくんですけれども、L についても最終的には CO₂ にまで分解していくだろうと言われております。

16 ページの下のところ「(3) 分解物 L の好氣的畑地土壌中運命試験」が行われております。こちらで直接的に L が CO₂ に無機化されるという推定がなされております。

「(4) 好氣的畑地土壌中運命試験（米国土壌）」で試験を行っております。こちらも同様の傾向の結果になっております。

17 ページの下「(5) 土壌吸着試験 (国内土壌)」でございます。国内土壌を用いて試験が行われております。有機炭素含有率によって補正した K_{oc} は、27.9~286 というところで、比較的吸着係数が低いところから中程度といったところかと思います。

18 ページ「(6) 土壌吸着試験 (米国土壌)」が行われております。これは「ハロスルフロンメチル」と書くところを「ハルスルフロンメチル」になってしまっています。後で直します。

親化合物と土壌中での主な代謝物を用いて試験が行われております。この中で L は特に K_{oc} が低いといったような傾向が明らかになっております。

続けて「4. 水中運命試験」の御説明をさせていただきます。

「(1) 加水分解試験」でございます。 $pH5$ 、7、9 で行われているんですが、アルカリ側で非常に分解が早くなるといった傾向が見えております。

分解経路といたしましては、 pH に依存して変わっておりまして、 $pH5$ ではスルホニルウレア結合が開裂、アルカリ側 $pH9$ では転位反応が起こる。 $pH7$ では両方が起こるということが考えられました。

「(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)」でございます。こちらは光を当てたんですけれども、加水分解が早く進んでしまいますので、光によって分解しているのかどうかがよくわからないという結論になっております。

ただ、分解物 H 、転位体というものですけれども、こちらは暗所区では増加したんですが、光照射区では減少しているということで、光分解を受けやすいことが示唆されております。

「(3) 水中光分解試験 (緩衝液)」でございます。こちらでも光分解性というものは、判定できませんでした。

$pH5$ では K 、 U といったものが検出されて、 $pH9$ では H 、 I といったものが検出されております。

「(4) 分解物 H の水中光分解試験」でございます。 H を用いますと、光分解性というものが確認されました。この結果、一部 CO_2 にまで無機化されていっているものが確認されましたので、 H は水溶性の極性化合物を経て CO_2 まで無機化され则认为られました。

「5. 土壌残留試験」が行われております。「推定半減期」は「申請者の計算では」というところを書いていただきました。わかりやすいように後でまとめさせていただきたいと思いますが、いずれにいたしましても、どのような土壌を使っても推定半減期は短いという結論になっております。

21 ページ「6. 作物残留試験」を御説明させていただきます。さとうきび、とうもろこし、水稻を用いて試験が行われておりますが、いずれも可食部においては定量限界未満でございます。稲わら等も行われていますが、すべて定量限界未満でございます。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

速やかに排泄されて、残留性も少ないということですから、臼井先生いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

今の説明と、こちらに書いてあるとおりで結構だと思います。

ちょっとだけコメントさせていただきますと、土壌中での経路について記載がなされていないようですので、その辺をまとめて見ますと、主に加水分解で、それによって例えば B、K、L、U が生成されて、更に結合化合物への取込み、不溶性の残留物、CO₂ への無機化等が主な経路になるかと思います。

1 つ見落としたと思うんですが (1) の真ん中辺の「親化合物はいずれの」4 行目に「検出された分解物は B、C、H、I、K、L、O」となっていますが「O」は文章に検出されなかったと書いてあります。(2) の方では、O は検出されているようです。そのところを御確認いただけると、よろしいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

B、C、H、これらのものは検出されていないんですか。

○ 臼井専門委員

O が検出されなかったとありますので、O だけのことです。

○ 三枝座長

これは確認していただけますか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

本間先生、お願いします。

○ 本間委員

今の先生の御説明の中で、推定半減期が 36 日というのは、相当長いと見たらいいものですか。それともこれは普通の半減期でしょうか。

○ 白井専門委員

多分 1 か月か 1 か月近くですと、比較的短い方だと思います。容器中とほ場とで大分違って、ほ場の方がかなり短くなる傾向があります。多分これはそんなに長くない、短い部類に入るのではないかと思います。

○ 本間委員

ありがとうございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

今、御指摘いただいたことの確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

ほかにはよろしいでしょうか。

○ 白井専門委員

御説明にありましたように、先ほどの H という化合物が、水中では pH9 で生じて、pH 7 でも加水分解と転移体が一緒に出てくると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次の「7. 一般薬理試験」に進みたいと思います。よろしくをお願いいたします。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。21 ページ「7. 一般薬理試験」でございます。高用量側でさまざまな症状が出ておりまして、一部、死亡も見られております。ただ、いずれも無作用量というものがはっきり抑えられていると言えるかと思います。自律神経系などでは、最高用量まで投与による影響が出ないという結果も示されております。

23 ページの「8. 急性毒性試験」でございます。

親化合物と代謝物 L、U、H、O について試験が行われております。親化合物については、比較的試験実施時期が以前であったこともあって、非常に高用量まで試験が行われているんですが、最近では 2,000 mg/kg 以上やらなくていいというガイドラインが改まってきておりますので、新しい試験ほど行われている最高用量が低くなってきております。この中で代謝物 U は、親化合物に比べて、若干毒性が強いと言えるかと思います。

「(2) 急性神経毒性試験」が行われております。SD ラットを用いまして、原体の 0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重の単回強制投与が行われております。最高用量群の雄で死亡例が 1 例見られております。

結論といたしましては、無毒性量は雌雄とも 600 mg/kg 体重であると考えられました。神経毒性は認められませんでした。

この試験はアメリカでも評価がなされているんですが、NOAEL は同じで、根拠のところに、アメリカの方では 2,000 mg のところで死亡例が認められたので、無毒性量は 600 であると考えられたと書いてあります。どちらの書きぶりが適切か、後ほどお選びいただければと思います。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」が行われております。農薬抄録の方では、眼・皮膚に対する刺激性は認められなかった。Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験でも、皮膚感作性は陰性であるということで書いております。

皮膚感作性のところはともかく、眼の刺激性のところで、アメリカでは軽度で一過性ではあるけれども、刺激、結膜、虹彩を含むといったことで、軽度な刺激性が認められたと書いております。これは動物試験の結果をどういうふうに判断するかという解釈のガイドラインが国によって違うものですから、こういった結果が出てしまうということがあるのかと思います。我が国では軽度で一過性だと、刺激のうちに含めないということでやっているの、こういう差が出ているのかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、順次、審議していただきたいと思います。

まず「7. 一般薬理試験」について、中澤先生コメントいただけますか。

○ 中澤専門委員

これは 1993 年の GLP のデータらしいんですけども、非常によくやられていると思います。

ちなみに、直前にやったアジムスルフロンは、1993 年の同じ年ですけども、NonGLP の試験だったようです。

それはさておきまして、比較的中枢に対する作用が若干強いという感じはありますが、いずれにしても、それほど低用量では出ていないという感じを受けました。特に問題があるとは思えません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 中澤専門委員

もう一つよろしいですか。「(2) 急性神経毒性試験」の米国の NOAEL の根拠の説明のところで「限られた用量」と書いてありますけれども、これは評価資料の USTEA の 21 ページの上から 8 行目、最初の段落の一番下の the limit dose を訳したものだと思うんですけれども、これは 20 ページの下から 7 行目の 2,000 mg/kg (limit dose) に対応すると思いますので「限られた用量」ではなくて「限界量」と訳するのが正しいと思われます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今のところは、修文していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

先生すみません。最高用量での所見について、どちらの書きぶりを採用するかということなんですけれども、農薬抄録の方は死亡動物について言及していないんですけれども、死亡というのはかなり重いものかと思うので、ここはアメリカの書きぶりも入れた形で、農薬抄録の書きぶりを書き改めさせていただけたらと思います。

○ 三枝座長

20 ページの上から 2 行目なんですけれども、2,000 mg/kg 群で死亡雄。死亡に言及していると思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。死亡についても、書き加えさせていただくという形にします。

○ 三枝座長

抄録でも死亡には一応言及しているので、その文をつけ加えればいいと思います。

松本先生、急性毒性で何かございますか。

○ 松本専門委員

今の事務局の御説明どおりで、問題ないと思います。

○ 三枝座長

あと、先ほど都築補佐からございました、眼・皮膚に対する刺激性の問題なんですけれども、これは軽度で一過性の刺激を影響なしととるか、それとも軽度の刺激性としてとるかという判断です。

これは抄録の 13 ページのところに、刺激に対する表があるんですけども、点眼後の時間が 1 時間のところとかで軽い変化がある。これを多分一時的な軽度と読むか、全体として刺激なしととるかということの判断だと思うんですけども、これについてはいかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

ちょっとよろしいでしょうか。机の上にテストガイドラインを配付させていただいているんですけども、このテストガイドラインに沿って申請者はある程度の評価をして、書いてきていると思います。もともと食品安全委員会ですので、眼の刺激性というのは、それほど責任が重い分野ではないんですけども、眼刺激性のガイドライン 2-1-5 の判断の仕方について、現れた所見に応じて、どれぐらい重く評価しているかというのが具体的にある程度書かれております。

ここに書いてあるのはごく一部で、これは局長通知なんですけれども、その下に課長通知があって、更に細かくいろいろと規定されておりまして、それにのっとって、これは主に農林水産省、農家の方への情報提供という目的でこういった情報まとめています。

出てきた結果をどのように解釈するかというのは、日本のガイドラインに基づいて書かれているものですので、アメリカの書きぶりで刺激性があったと書いてしまうと、ほかの剤との整合性が取れなくなってしまうという事情もございますので、できましたら、その辺も考慮していただければと思います。

○ 三枝座長

これは私から伺いたいんですけども、虹彩を見ますと、全例で満点 2 のうち 1 点がついている。これをどう判断するかです。

○ 都築課長補佐

すみません。私、細かい判定基準まで全部は記憶しておりません。

○ 三枝座長

鈴木先生、何かサジェスチョンいただけますか。

○ 鈴木調査会座長

今回のものは、1 時間後、3 時間後のところで若干影響が出ているようなんですけれども、1 日後にはもう消えている。その意味で一過性だという話になっておりまして、私の記憶ではこのくらいの反応というのは、かつて幾つかの剤で見られていると思ったんですが、その点については、従来はアメリカとかそういったところの比較がなかったものですから、そのまますんなり、このガイドラインに従って問題ないだろうという話で通してきていた

と思います。

ですから、今回のものにしても、回復性もあるしということで、恐らくは問題ない。先行き農薬が仮に EPA のようにいろいろな局面で使われるものすべてを、どこか統一的に扱うという話になってきたりいろいろすれば、また考え直さなければいけないと思うのですけれども、ここはとりあえず農水省の指導に従っての話でよいのかなと思っております。

○ 三枝座長

松本先生、この辺の判断なんですけれども、いかがですか。

○ 松本専門委員

ラットでも急性のところを見ると、眼の周囲の汚れなどが出てくることは出てくるんですけれども、今、鈴木先生が言われたように、比較的毒性影響としては弱い変化という認識でいいのではないかと私は思います。

そういう意味では、今までの流れをくんで、触れないということでもいいのではないかと私は思いました。

○ 三枝座長

中澤先生、その辺はいかがですか。

○ 中澤専門委員

私はそういう項目は詳しくないんですけれども、今までこの程度のことは刺激性なしと判断してきたのであれば、それに従うことで問題ないと思います。

○ 三枝座長

ほかの先生方いかがでしょうか。大谷先生いかがですか。

○ 大谷専門委員

程度の問題だと思いますが、一過性軽度ということであれば書かなくてもいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ほとんどの専門委員からは、この程度のものでは刺激性はなしという抄録の表現方法でも構わないという御判断です。

こういう場合は、アメリカとオーストラリアのものは併記するのでしょうか。

○ 都築課長補佐

最終版では削除させていただきます。

○ 三枝座長

わかりました。それでは、そのように処理していただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 三枝座長

それでは、次の「10. 亜急性毒性試験」に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。24 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。こちらはラットを用いた試験が 2 つと、イヌを用いた試験、亜急性神経毒性試験が行われております。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」ですが、SD ラットを用いまして 0、10、100、1,600、6,400 ppm まで混餌投与によります試験が行われております。この試験の最高用量群で、雌雄とも体重増加抑制等が見られております。

それから、トータルコレステロールの減少が観察されておりました、これがいろんなところでぼつぼつ出てくるんですけれども、こちらでは毒性ととっていながら、最後の方のイヌの 1 年間慢性毒性試験で毒性ととらないということを言っておりますので、これは後ほどややこしくなると思っております。

オーストラリアも同じ試験を評価しているんですけれども、1,600 ppm のところで、腎尿細管上皮細胞にヘモジデリン沈着の発生頻度の増加が認められたということで、農薬抄録の方では尿細管の色素沈着と書いているんですが、こちらにははっきりヘモジデリンの沈着と書いてしまっています。ただ、1,600 ppm のところでは、統計学的な有意差はついておりません。御承知のとおり、オーストラリアは統計学的な有意差がはっきりついていなくても、影響とみなした場合には、そこをとってしまう。アドバースエフェクトではなくて生化学的なデータが動いても、そここのところで農薬を規制しよう。これは国の方針としてとっておりますので、ほかの国よりはやや低目に評価がふれるという特徴がございます。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」でございます。こちらは多分限界用量を探りたかったんだと思うんですけれども、10,000 ppm、20,000 ppm といったところでの投与が行われております。

結果でございますが、雄では毒性所見は認められませんでしたけれども、雌は 10,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたということでございます。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。カプセル経口投与で 0、2.5、

10、40、160 mg/kg 体重/日の投与で試験が行われております。

結果は 26 ページの上の方、表 14 に書いてあるんですが、トータルコレステロールの減少が見られたことから、40 mg が LOAEL で、無毒性量は雌雄とも 10 mg になっております。

アメリカとオーストラリアも同じ試験を評価しております。

アメリカでは、40 mg 投与群で体重増加抑制、食餌効率の減少、血液生化学的変化が認められたので、無毒性量は 10。

オーストラリアの方は、同じく 40 mg のところで体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 10 と書いております。

26 ページ「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」が行われております。最高用量は雄で 10,000、雌で 4,000 でございます。

この結果、詳細な症状の観察をしたんですけれども、検体投与に関連すると思われる変化は認められなかったということでございます。ただ、体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大が認められたこともあって、NOAEL は雌雄とも 1,000 ppm と書かれております。

アメリカは、ここで見られました小葉中心性肝細胞肥大は軽度であって、これらは適応反応なので毒性影響ではないと書いております。ただ、結論といたしましては、同様に雌雄とも無毒性量は 1,000 ppm としております。

「(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは最高用量群の雄では、1,000 mg のところで体重増加抑制が認められました。雌は認められませんでしたので、無毒性量は雄と雌で違うという結果になっております。

「(6) 分解物 L を用いた 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」は、土壌中でよく見られたもので、植物に移っていくものでございます。これを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。SD ラットに最高用量 20,000 ppm で投与いたしました。ただ、影響はございませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm と考えられております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

「10. 亜急性毒性試験」について、今日は難問がありますけれども、松本先生よろしく願いいたします。

○ 松本専門委員

全体的には、今の事務局からの御説明のとおりで結構だと思います。

(1) ですが、有意差がないし、もう一つ用量相関性もないので、御説明のとおりでいいと思います。

(3) と (5) 辺りなんですけれども、抄録を見る限り、こうとしかまとめられないのではないかと思います。そういう意味で、今の御説明のとおりで問題ないと思います。

○ 三枝座長

先のことと関わるんですけれども、トータルコレステロールの取扱いはいかがいたしましょうか。先にしましょうか。

○ 松本専門委員

個人的には、ラットでもイヌでもコレステロールの低下が変化として出てくるという点は、避けられないと思います。

コレステロールはどのような性格があるかということ調べてみたんですけれども、1つはアーチファクトといいますか、例えば採血の仕方が悪いとかあるいは保存をしたらどうなるかとか、そういう影響がコレステロールは非常に受けにくい項目の1つなんです。

あと、どういうときに変化として見るかということ、これはあくまでもヒトの臨床上の判断ですけれども、おおよそ75%以上の低下をもって低コレステロール血症とする。75%という数字が1つの判断基準としてあるんです。

あと、再現性がどうなんだろうかということ、次の慢性で判断すればどうなのかと思いました。

次に御説明があると思うんですけれども、やはり1年の慢性でもコレステロールの低下は出てきて、ドーズファインディングテスト、用量設定の試験でも同じ40 mgで出ていることから、全体的に見ても、ある程度の再現性があるのではないかというのが私の個人的な意見です。

ただ、先ほど75%が1つのボーダーラインだと説明させていただきましたけれども、40 mgという高いところでは73%まで落ちますけれども、問題となる10 mgでは80%とか84%ぐらいしか落ちない。その辺を総合的にどう判断するかということだと思います。それがコレステロールについての意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

鈴木先生、よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

教えてもらいたいんですけども、低コレステロール血症というのは、どういう理由でそ

うなるのか。それから、健康影響としてかなり慎重にとらえないといけない問題ができて
いるのかというところは、書いてございましたでしょうか。

○ 松本専門委員

1 つは、肝障害あるいは甲状腺の機能亢進。だけれども、この場合は恐らく肝障害を 1
つ考えればいいと私は思います。

○ 鈴木調査会座長

全般的に肝臓はややこしいです。重量が低下したり、逆に上がったりする話もあって、
必ずしも一様の反応とは思えない。一番高用量のところ、確かに再現性をもって、しか
も、種を超えてコレステロールが動いている、低下しているようには見えるので、薬物に
よって引き起こされた反応である可能性は非常に高いと私も思っていますけれども、これ
がどのくらい悪い影響なのかというところで、体重の低下が大体伴っている。

それから、血中のアルブミンなどが低下してきていることからすると、栄養性の話なの
かということも感じてはいるんですけれども、これが逆に上がってくるような話になれば、
腎臓とかいろんなことも含めて考えなければいけない。肝臓だけでは説明がつかないこと
になると思うんですけれども、悩ましいと思っています。ただ、抄録の亜急毒のところでは
毒性とっておきながら、慢性のところでは毒性学的な意義がないなどと言っている。
これはちょっと問題だと思っています。

本間先生、栄養の観点等々からすると、このコレステロールの低下というのは、どうな
ふうに考えたらいいんでしょうか。

○ 本間委員

私がそういう実験をやったのは 20 年ぐらい前の話なんですけれども、摂取する量だけ
ではなくて、中でできる量がかなり大きいこと。

それから、含量の高いものは、必ずしも血漿のコレステロール量に結び付かないもの
があるんです。私はそれが何でなのかはわかりませんが、一般的には含量の高いもの
を避けるというのが食事の指導においても当然だと思いますけれども、そういうものが間
々あったことを記憶しております。

実際に、今、栄養の方ではコレステロールの高さというものは、必ずしも高いのが即悪
いというよりは、少し高目の方がいいという解釈が割と広がっているようです。ですから、
コレステロールはかなり広いいろんな解釈が存在しているように思いますが、私、最近の
勉強は疎いです。すみません。

○ 三枝座長

私から伺いたいんですけれども、今回のように若干下がっている場合には、悪い影響なのかどうかというのは、いかがでしょうか。

○ 本間委員

私はちょっとわかりません。

○ 三枝座長

高まっている方は理解しやすいような気がするんですけども、今回のデータは下がっているんです。だから、先ほどの松本先生のお話のように、多分、肝障害だったら上がるのではないかという印象があるんですけれども、いかがですか。

○ 松本専門委員

そうも考えられるし、機能低下というものもあるのではないかと思います。

もう一つは、病理の変化といいますか、これをサポートする決定的なものがないんです。だから、よけいに悩みます。先ほど数字を言いましたけれども、ボーダーラインよりは変化が小さいものを含めて、どう判断するか。

ただ、先ほど来言っていますように、種を超えて同じ変化がなぜこんなに出てくるんだろうというところは、なぜ起こるかは説明できないし、病理の変化もないんですけれども、放置するわけにはいかないという意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これは悩ましいんですけれども、廣瀬先生、何か御意見ございますか。

○ 廣瀬委員

個人的にはコレステロールが低くなるのは、毒性ととりたい。最近のヒトでの研究ですけども、コレステロールがずっと低いヒトは、かえって心疾患等が増えるというデータもありますので、そう思いたいのですが、今のところの全体的な意見としては、単にコレステロールだけが下がっている場合には、毒性ととるよりも影響としてとった方がいい。

先ほどコレステロールが低下する原因として、肝臓あるいは甲状腺に異常がある場合に多いという話がありましたけれども、この場合、肝臓といっても絶対重量、比重量が増加するくらいで、コレステロールの代謝に影響するようなことが起こっているかどうかかわからないんです。

そういうことを考えると、これだけで毒性ととるのはきついのではないかという気はしています。

○ 三枝座長

長尾先生、何かございますか。

○ 長尾委員

どうでしょうね。差は出ているんでしょうけれども、クリティカルになるとは思いません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

本間先生、お願いいたします。

○ 本間委員

今、コレステロールはトータルですね。普通、栄養ですと LDL と HDL という 2 つでやっておりますので、内容に関してだったら、多少その辺の解釈が要ることになるのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

このデータは、ないですね。

○ 都築課長補佐

ないと思います。

○ 三枝座長

今までの議論からしますと、それほど重要視しなくてもいいのではないかというところでは。

そうしますと、例えば 40 mg でこれをとるかとらないかというところにも関わってきますし、1 年の方でも影響してくるんですけれども、それは 1 年のところでもう一回議論しますか。

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。

○ 都築課長補佐

それでは、28 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、御説明させていただきます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。最高用量 40 mg で試験が行われております。1 群雌雄各 6 匹ですが、この試験の中で 10 mg のところでトータルコレステロールの減少が認められた。農薬抄録では、トータルコレステロールの減少は、一般的には毒性影響とは考えられておらず、肝機能に関する他の血液性化学的検査項目においても、対照群との間に差は認められず云々と書いて、これは毒性影響ではないと考えられたとま

とめております。

結論としては、40 mg のところで影響が見られたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg と考えられた。

アメリカは、やはり 40 のところの体重増加抑制等を影響と見て、無毒性量は 10 mg としています。

オーストラリアは、トータルコレステロールの減少を影響と見て、雄では NOAEL は 1 mg、雌で 10 mg としております。

「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」が行われております。最高用量は雄で 5,000 ppm、雌は 2,500 ppm でございます。いずれも最高用量群で体重増加抑制が認められておりまして、NOAEL は雄で 2,500 ppm、雌で 1,000 ppm としております。発がん性は認められておりません。

「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」で行われております。一部腫瘍性病変が見られているんですけれども、これはマウスに自然発生する病変であるということで、統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はないとしております。最高用量群の 7,000 ppm の雄で増加抑制が認められましたので、NOAEL は雄で 3,000 ppm、雌で 7,000 ppm としております。7,000 ppm の雄のところで、精巣上体管の管腔内に小結石が認められたということで、これを毒性ととるかからないかというところで、一部解釈が分かれております。

農薬抄録は、投与に関連した病変ではないとしております。

アメリカは、これを投与の影響と見て NOAEL を設定しています。結果的に NOAEL は、雄は 3,000 ppm で変わっておりません。

オーストラリアは、同じく精巣上体内の小結石を影響と見て、雄を 3,000 ppm としております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」については、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、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

全体としては、今の御報告のとおりでいいと思います。

今、御指摘のあった (3) の発がん性の精巣の件ですけれども、私は病理のことがよくわかりませんけれども、マウスの 18 か月ということで、こういう石灰沈着が出てきてもおかしくないと思うんですけれども、いずれにしても、評価の最終的なところには影響し

ていないので、これは抄録のとおりでよろしいのではないかと思います。

あと、コレステロールは、私はあれ以上の答えは持っていないので、コメントのしようがありません。

○ 三枝座長

判断ベースとなる事項については、いかがですか。

例えばリンパ球の減少がありますけれども、データを見ると一過性のもので、これが根拠になるかどうか疑問に思われることもあるんですけども、その点はいかがでしょう。

○ 松本専門委員

今、三枝先生がおっしゃったとおりで、変化の程度が小さいですし、用量相関性あるいは時期がはっきりしませんので、偶発的に出た変化という見方で私はいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

体重増加抑制が大分言われていますけれども、これはいかがですか。

例えば抄録の 37 ページでは、体重及び体重増加に統計学的有意差は認められなかったと書いてありますけれども、その後で重要ではないかと言っています。一番最初にどんな動物を使ったかを見たら、体重の幅が 4.6～8.2 とか、4.2～7.2 とあって、38 ページの体重の変化は評価できるのかという素朴な疑問を持ちました。

○ 松本専門委員

私も 38 ページの表は気になっていたんですけども、1 つは初期の段階で比較的是っきりした体重の変化が見られるんですけども、後になってくると、だんだんそれが弱くなってくところがある。有意差という意味ではないので、例えばイヌでいいますと、40 mg の最高用量でこれを見ても、体重の増加抑制はあると思うんですけども、それ以外のところでは、そう大きな変化ではなさそうだと私は思いました。

○ 三枝座長

結構早い時期だけです。1 年を通しての体重増加抑制というのは、それほど顕著でないとは思われるんですけども、廣瀬先生その辺はいかがでしょう。

○ 廣瀬委員

ちょっと待ってください。

○ 三枝座長

38 ページのところ。

○ 廣瀬委員

体重の話でしたね。

○ 三枝座長

体重増加抑制があるとなっています。

○ 廣瀬委員

原則として有意差があるものを所見とするので、傾向だけで有意差がないということになると、やはり毒性と入れるべきではないと思います。有意差はあるんですか。

○ 三枝座長

有意差はないとはっきり名言しているんですけども、それは 37 ページの下から 4 行目のところで言っています。

○ 廣瀬委員

明らかな減少傾向はあるとは思いますが、やはり有意差があるかどうかで判断しないといけないのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

38 ページの表は、増加量です。

先ほど座長が指摘していましたけれども、開始時の体重が 2 倍ぐらい開いていての話です。そこら辺の話のところで、平均体重がどうだったのかという推移が、この形からはなかなか読み切れない部分もあって、非常に悩ましいです。

多分、多くは体重増加抑制の話のところだと、10% よりもうちょっと多い量の話で、影響と見るかという話が今まで一般的だったような気はするんですけども、雌の 40 というのは仮に増分の話で、少し抑制がひどいとする。その程度の話です。統計的に見たら果たしてどうなのかという問題が残るし、これをもって絶対にだめだ、毒性なんだとも言いきれないと思っています。

○ 三枝座長

このデータから、体重増加抑制と毒性の根拠にできるかどうかという問題です。

松本先生、どうですか。

○ 松本専門委員

先ほどもお話したとおりで、初期ははっきり言えると思うんですけども、50、20 を通して見ると、雄はほとんど違いがないんです。雌も最高用量群ぐらいしか差がないので、

私はとらなくていいように思います。薬物をやったので、全体的に抑制があるんですという言い方をするのは構いませんけれども、もし言うのであれば何 mg ときちっと言わないといけないと思います。どの用量で変化があるのかということを行った方が説得力があるように思うので、そうやっていくと、やはり体重がいいのではないかという気はします。

○ 鈴木調査会座長

若干追加すると、雄の 40 mg では 50 週に 1 匹死んでいるんです。これは薬物のせいとは考えられないとなっているけれども、その部分がどのくらい影響したのか。いろんな細かい話があるとわからないんです。一応雌の 40 に関しては対照群と比べた場合に、いずれの時点でも低かったという書き方をしているんですけれども、スタートの体重があまりにも違うから、それが本当にどういう比較をして低かったのかわからない。それで悩ましいという話を先ほどからしているんです。

○ 三枝座長

ここの値が ADI を決めるのにかなり重要なので、その辺で皆さんと細かく議論したいと思っているんですけれども、とにかく私の個人的印象ではベースとなるものが国によっても違うし、そのベースになっている、例えばリンパ球の減少というのは一過性であったりするもので、これで私自身も混乱してしまうんです。

これは抄録に書いてあるように体重抑制があったと考えて、共通の根拠としてはこちら辺だと思います。

○ 鈴木調査会座長

この報告をした人たちが、40 mg/kg の体重増加抑制をどうも影響だと感じているらしいので、それを尊重して、ここでは判断するしかないと思っています。

○ 三枝座長

今、鈴木先生からサジェスチョンいただきましたけれども、そういう判断でよろしいでしょうか。

見上先生、一言お願いします。

○ 見上委員長

よろしいのではないですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、日本及びアメリカ、オーストラリアで共通している認識として、40 mg で体重増加抑制があったということで、案どおりに 1 年間のイヌの慢性毒性は 10 mg/kg が N

OAEL ということで、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

それでは、そういうふうにしたいと思います。

コレステロールの件につきましては、先ほどから議論がありましたけれども、毒性学的な意味があまりクリアーになっていないということで、ここでは抄録どおりに 10 mg は影響なかったという判断にしたいと思います。それで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す。

○ 都築課長補佐

先生、亜急性毒性試験の方のトータルコレステロールは、どうでしょうか。

○ 三枝座長

○ 三枝座長

あれは NOAEL が 1 つ上がるという判断でよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

必ずしもそうならないです。そのほかの項目が動いていますから、一つひとつ見ていった場合にね。

○ 三枝座長

それは変わらないという話ですか。

○ 鈴木調査会座長

あまり変わらない。変わるものもありますね。

例えば雄なら、90 日間の亜急性のイヌの NOAEL が 1 つ上がる。だけれども、雌の方はそのままなので、全体として見ると、イヌの場合は変化しない。

○ 三枝座長

これも実は悩ましくて体重抑制です。前の実験も体重が 2 倍くらい違っているので、また議論の蒸し返しになるんですけれども、それはなしで、体重抑制はあったという判断にしたいと思います。先生がおっしゃるように、90 日間も雌では 10 mg/kg を NOAEL にしたいと思います。

それでは、時間も迫ってまいりましたので「12. 生殖発生毒性試験」に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

御説明します。30 ページ「12. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」が行われております。最高用量が 3,600 ppm、こちらでも最高用量で体重増加抑制等の影響が見られておりまして、無毒性量は親動物、児動物雌雄ともに 800 ppm と考えられております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

ラットを用いた発生毒性試験が 2 つ行われております。

まず 1 つ目は、31 ページの「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございまして、こちらは 1,000 mg が最高用量でございまして、1,000 mg のところで母動物に毒性が出ておりまして、その影響と申請者は解釈しているんですが、化骨遅延が見られていて、それに伴ってさまざまな奇形が児動物で見られております。

NOAEL といたしましては、母動物の方で 300 mg、胎児で 100 mg と考えられました。催奇形性は認められなかったとしております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございまして。こちらは最高用量 750 mg で行われております。こちらは最高用量群のところで母動物に体重増加抑制等が認められておりまして、児動物の方ではそれに伴いまして、吸収増加、体重の有意な低下、内臓、骨格の変異等が認められております。

こちらの試験はオーストラリアとアメリカで評価に用いられているんですけれども、書きぶりは若干違うんですけれども、NOAEL 等は同じでございまして。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」が行われております。最高用量 150 mg でございまして。こちらの 150 mg のところで、母動物では体重増加抑制、胎児は初期胚死亡率で高い傾向が見られたということで、無毒性量は母動物、胎児とも 50 mg になっております。

アメリカでは、若干違う根拠が書かれております。

33 ページ「(5) 代謝物 L を用いた発生毒性試験 (ラット)」でございまして。こちらはオーストラリアの方で評価に用いております。最高用量 1,000 mg/kg で母動物ラ音が観察されております。胎児は最高用量でも検体投与の影響は認められておりません。

アメリカでもこれを評価に用いております。ただ、アメリカは母動物で認められたラ音を影響ととらずに、母動物、胎児ともに 1,000 mg が NOAEL であるとしております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

大谷先生、コメントをお願いいたします。

○ 大谷専門委員

全体的な結論、解釈は、今、御説明があったとおりで結構ではないかと思います。

書きぶりと申しますか、書かなくてもいいところもありますけれども、書いてあるところで 2、3 点抄録の内容と食い違っている点があるように思いましたので、指摘させていただきます。

31 ページの「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」で、先ほどお話がありましたように、今まで母動物で体重増加抑制等があって、胎児では骨の方に影響が出ている。化骨遅延という状態がかなりあって、もう一方で、骨の奇形があって、化骨が遅れたものの中に奇形のものかなり含まれているので、奇形は化骨遅延の更に延長上というか、強調されたものであるという論法でいつてあるわけなんです、その根拠となる文章は抄録と違うように思います。

13 行目の最後に「骨格異常胎児数 (10 腹 22 胎児) 及び出現率 (13.6%) が増加した」とあります。ここまではそのとおりなんです、その次に「骨格異常胎児 (10 腹 22 胎児) のなかには、椎体椎弓の奇形胎児 5 腹 8 胎児のうち、4 腹 7 胎児が含まれていた」という文章があります。

これは抄録の 127 ページ、表としては 125 ページ辺りにあるんですけども、この辺りから抜粋されたんだろうと思われるところは、127 ページにまとめの文章がございまして、真ん中よりちょっと下ぐらいのところに、化骨進行度の指標以外で、化骨遅延による異常とした変化があるとあるんですけども、化骨遅延による異常とした変化が椎体椎弓で有意に増加し、9 腹 20 胎児、13% に認められた。これらの所見を伴う胎児には、奇形とした症例を現し、胎児のうち 4 腹 7 胎児が含まれていた。後半の文章は評価案にとられたものです。

前の方が、抄録では化骨遅延がいっぱいあって、その中に奇形のもが含まれているという意味で書かれているんですが、評価案の方は異常の骨がいっぱいあって、その中にまた異常の骨がある。ちょっと論法としておかしいことになっているので、書かなくてもいいかもしれませんが、書くのであれば抄録の 127 ページにあるような化骨遅延があった 9 腹 20 胎児の中に、こういう奇形のもが多く入っていたと書くべきだと思いました。それが 1 点です。

これは細かいことなんですけれども、評価案の 32 ページの 4 行目の後半に「骨格 (胸椎、胸骨及び肋骨の化骨異常及び遅延)」とあります。「化骨異常及び遅延」という表現があるんですが、これは英語ではアノマリーズ・オア・ディレーズ・インオシフィケーシ

ョンとあって、肋骨の異常及び化骨遅延なんです。化骨の異常はなくて肋骨の異常、形の異常、それから、化骨遅延ということだと思いますので、化骨の位置を異常の前から遅延の前に動かしていただく方が正確だと思います。

あまり影響がないのでどちらでもいいんですが、(4)のウサギの 150 mg/kg 体重/日で、体重増加抑制が認められたとあるんですけれども、これも有意差がどの群にもありません。なぜとるのか。あまり科学的根拠はないという気がしましたが、どういうわけかここでもとっていますし、あまり影響ないのでそのままでいいとは思いました。あまり根拠はないという気がしました。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

私が気になったのは、分解物の発生毒性試験なんですけれども、33 ページの 22 行目に NOAEL が異なりますという米国のものがあるんですけれども、米国の 16 ページを見ますと、メタボライトの試験が載っていなかったんです。17 ページの上から 3 番目の行に、ウサギでのディベロップメンタルスタディーがあって、それがこの投与量と合っているので、別の実験をここでは言っているのではないかと思います。

○ 大谷専門委員

私も 17 ページの 3 つ目は、5 番に当たる。さっと見てしまっていましたけれども、これは確かにラビットと書いてありますね。違いますね。これもまた見逃していましたけれども、どういうことでしょうか。米国のものだということを根拠にして、ここに書かれているんですか。

○ 三枝座長

ほかの実験として取り上げた方がいいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。いずれにせよ、ここに書いてあるのは問題だと思いますので、アメリカの方をもう少し確認して分けるようにしたいと思います。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

あとは、今、大谷先生から御指摘のあったことを少し修文していただいて、また案を練っていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 三枝座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

大谷先生の 32 ページ (4) の話で、母動物 150 mg/kg 群の体重増加抑制といいましょ
うか、これは投与期間に限ってあると考えた方がいいと思います。

農薬抄録の 129 ページの表で、親動物の体重増加量の妊娠 7～8 日のところは、あから
さまに抑えられて 69 g しか伸びていないというデータがあって、これは投与期間への影
響は明らかに受けています。非常に急速に回復した上で、29 日までですと、対照よりもか
えって平均が大きくなっているという話にはなっています。ただ、明らかに投与期間に影
響を受けていたものは、あると考えられます。

○ 大谷専門委員

失礼しました。母動物の方ははっきりございました。

私が申し上げようとしていたのは、米国の胎児で、同腹児数減少、吸収胚数、着床後死
亡胚数増加などが認められた。評価案では 32 ページの一番下に、米国の解釈が書いてあ
りますけれども、これは根拠がないのではないかということで、確かに母動物での体重増
加抑制は明らかにございました。失礼しました。

○ 鈴木調査会座長

したがって、これは NOAEL が 50 ではなくて、もっと上にいきますということですね。

○ 都築課長補佐

どうでしょうか。胎児の NOAEL を上げましょうか。

○ 三枝座長

胎児の方は、150 の方がよろしいですね。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 三枝座長

それでは、150 にしていただけますか。

○ 都築課長補佐

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。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

「13. 遺伝毒性試験」が親化合物と代謝物 H、L、O、U を用いて行われております。いずれも陰性でございます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

佐々木先生、申し訳ないですけども、よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

ごく簡単な結論で助かっております。と言いたいところなんですけれども、間違いがあります。

評価書案の 34 ページ「染色体異常試験」の用量範囲が「451～1.810 μ g/L (－S9)」となっています。これは抄録の 138 ページを抜粋されていると思いますけれども、これを見ますと、濃度は「 μ g/mL」なんです。だから「m」が抜けています。

それから、同じことで見ていきますと、その下のチャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を使っている HGPRT という突然変異試験は、米国のものです。米国のものは 18 ページになりますけれども、18 ページの表の上から 5 つ目の濃度範囲が「500～900 μ g/L」になっています。ですから、これも「500～900 μ g/mL」です。

そういう目で見ていくと、一番下の UDS がやはり「 μ g/L」になっています。もしこれが L であれば、非常に低い用量なんです。抄録を見ると、確かに「 μ g/mL」となっているんです。常識的にこんなに低い濃度を使うはずがないんです。ですから、もしかすると、これは抄録の方がこの部分だけは違っているのかもしれない。

つまり、ほかのものが明らかに「 μ g/mL」なんです。用量が大体みんな合うんですけれども、UDS だけ濃度が 1,000 分の 1 になります。これは整合性がとれないので、恐らくこれは「 μ g/mL」の間違いだと思います。抄録が間違っている可能性があります。

抄録の 144 ページの処理量と書いてあるところなんですけれども、カラムの一番上は「 μ g/L」となっています。これが「 μ g/mL」ではないかと思います。

更に 143 ページの本文中の投与量設定根拠と書いてあるところは、全部「 μ g/L」となっています。これも「mL」の間違いだと思います。これは生の報告書を見て確認するしかないと思います。もしかしたら、これであっているかもしれないですけども、ここからでは何とも判断が付きません。ほかのものを「 μ g/mL」と考えた方が、用量範囲の整合性が大体とれますので、多分 UDS も「 μ g/mL」の単位だと思います。

それから、もう一か所、抄録の 140 ページの小核試験は、先ほどの剤と全く同じなんですけれども、数値から見ると一番右のカラム、1,000 個当たりの小核を有する多染性赤血球とありますけれども、これはどう見ても 1,000 個ではないです。これは 100 個当たりです。先ほどとは逆で、今度は 0 が 1 つ多過ぎます。

それから、1 つ左側の多染性赤血球が分子にきて、分母が正染性赤血球になっています。もしこれだとすると値がおかしいです。これは分母が多分全赤血球です。つまり、多染性プラス正染性。ですから、これも申請者の方に御確認いただければと思います。

結果は陰性で問題ないです。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

単位の違いと、表現のことを確認していただけますか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」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

それでは、35 ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」について、御説明させていただきます。

まずラットを用いた動物体内運命試験でございますが、 T_{max} が 0.5 時間。血漿、肝臓、全血、腎臓等に分布が見られるということ。それから、比較的排泄が早いことを書かせていただいております。尿糞中の排泄がほぼ同程度、胆汁排泄が多いことを書かせていただいております。動物体内での主な代謝経路は、ピリミジン環のメトキシ基の O-脱メチル化によって C が生成して、その後に水酸化が進んでいくという経路であると考えられました。

植物体内運命試験ですけれども、さとうきび、とうもろこし、水稻を用いて試験が行われております。いずれも可食部への移行は少ないということを書かせていただきました。植物体内での主要代謝物としては、L が検出されたということを書かせていただいております。

作物残留試験の結果では、いずれも定量限界未満であったということを書かせていただいております。

各種毒性試験の結果から、投与による影響は主に体重増加抑制に認められております。神経毒性、発がん性、繁殖に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象化合物をハロスルフロンメチルの親化合物のみと設定いたしました。

以上を踏まえまして、無毒性量の一番最小のものなんですけれども、表 17 を御覧いただきますと、イヌを用いました 1 年間の慢性毒性試験で得られました 10 が一番低い毒性でございまして、こちらを安全係数 100 で除しました 0.1 というものを ADI の候補として書かせていただいております。

なお、アメリカも同じく 0.1 を cRfD としております。

オーストラリアは、イヌの 1 年間慢毒試験で 1 ドーズ下の 1 mg のところを NOAEL とって、0.01 を ADI としております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今まで議論いたしましたように、本日の審議を踏まえまして、本剤の 1 日の摂取量につきましては、イヌの 1 年間の慢性毒性試験の結果の NOAEL10 mg/kg 体重/日を根拠にいたしまして、ADI を 0.1 mg/kg 体重/日としたいと思います。よろしいでしょうか。

中澤先生、どうぞ。

○ 中澤専門委員

この値にすることには特段の意見はないんですけれども、主要代謝物の L に毒性がなかったということは、ここには書かなくてよろしいのでしょうか。

○ 三枝座長

一応 L の成績があるので、今、中澤先生から御指摘がありましたように、L についての記載も含めていただければと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

それでは、ADI はこれでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方につきまして、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを評価結果の案といたしまして、幹事会に報告させていただきます。

農薬評価書の案につきましては、本日さまざまな御指摘をいただきましたので、これを踏まえて修正をした後に、先生方にまた確認していただきたいと思います。

○ 三枝座長

そのようにお願いいたします。

そのほかに、何かございますでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の開催予定を御紹介させていただきます。

この後、2月15日、今週金曜日でございますが、第35回幹事会と第19回総合評価第二部会を開催。

来週に移りまして、2月19日に第11回確認評価第二部会を予定しております。

なお、本部会の開催は、今年度につきましては、本日が最後となる予定です。皆さん一昨年4月から2年間の任期、大変お世話になりました。ありがとうございました。是非今後ともよろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

そのほかに、専門委員の先生方から何かございますでしょうか。玉井先生、よろしくお願いします。

○ 玉井専門委員

私は最初になかったんですけれども、今、農薬の問題がニュースになっていることですから、あれについてマスコミからあった場合に、何か対応してくださいというメールがあったんですが、それは何か答えろという意味ですか。それともどなたかに回しなさいという意味ですか。

○ 都築課長補佐

答えろというつもりはございません。よろしくお願いしますは、普通のよろしくお願いしますという意味だけでございます。もしマスコミから問い合わせがあった場合には、我々がお送りしている情報も参考にいただければありがたいという程度でございます。

○ 玉井専門委員

わかりました。立場上専門ではないとも言えないので、自分で考えて答えなさいという

意味でいいんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 玉井専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

問い合わせがあった場合は、食品安全委員会の方に問い合わせてくれと丸投げしてもよろしいわけですか。

○ 都築課長補佐

全然構いません。

○ 三枝座長

その方が統一見解となっていていいと思います。

ほかにございませんか。ないようでしたら、本日の会議はこれで終了したいと思います。

どうもありがとうございました。