

食 品 安 全 委 員 会

農 薬 専 門 調 査 会 確 認 評 価 第 一 部 会

第 19 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 20 年 9 月 3 日（水） 14:00 ～16:59

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 7 階 中 会 議 室

3. 議 事

（１）農薬（トリフルスルフロンメチル、プリミスルフロンメチル及びフルフェナセット）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）

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、
津田（洋）専門委員、永田専門委員、本間専門委員、山手専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長

（委員）

見上委員長、長尾委員

（事務局）

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

5. 配 布 資 料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 トリフルスルフロンメチル農薬評価書（案）

資料３ プリミスルフロンメチル農薬評価書（案）

資料４ フルフェナセット農薬評価書（案）

６．議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから、第 19 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、現在のところ確認評価第一部会の先生 9 名に御出席いただいております。

また、確認評価第三部会から、鈴木専門委員が出席されております。

また、食品安全委員会から、長尾先生に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を納屋座長にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬トリフルスルフロンメチル、プリミスルフロンメチル及びフルフェナセットの食品健康影響評価についてです。

本日、御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料確認をお願いします。

○ 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「トリフルスルフロンメチル農薬評価書（案）」、

資料 3 として「プリミスルフロンメチル農薬評価書（案）」、

資料 4 として「フルフェナセット農薬評価書（案）」

以上を配布しておりますので、御確認願います。

あと追加で、鈴木先生からお配りいただきました参考資料というものも合わせて配布しております。プリミスルフロンメチル追加資料という英文のものです。これも後で御説明に使われるということでございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、農薬トリフルスルフロンメチルの食品健康影響評価についてを始めます。経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。な

お、説明へのコメントは簡潔にしていいただければと存じます。本日は、3 剤ございますので、迅速な審議に御協力を願います。

○ 高橋評価専門官

それでは、御説明いたします。資料 2 の 3 ページを開いていただきたいと思います。トリフルスフロンメチル、本剤は、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、2008 年 3 月 3 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

続きまして、剤の概要にまいります。6 ページでございますが、本剤はデュポン社の開発したスルホニルウレア系の除草剤で、構造は 6. に示したとおりの構造をしております。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殺草活性を示すことになります。

続きまして、安全性に係る試験の概要にまいります。7 ページ、2 種類の標識体を用いて動物代謝試験等の代謝試験を実施しております。

まず、動物体内運命試験にまいります。SD ラットを用いて、標識体 2 種類を用いて単回または反復投与で試験を実施しております。本剤は、速やかに吸収・排泄され、48 時間後には 78～96% が排泄されております。

主要排泄経路としましては、低用量では尿中、高用量では糞中でありました。また、尿中排泄率は雄より雌で高い傾向が認められました。糞中における主要成分は親化合物でございます。

組織分布としましては、肝臓で最も高く、高用量では皮膚、卵巣で高い傾向が認められております。

本剤は、広範囲にわたって代謝され、尿、糞、肝臓中からは同様の代謝物が異なる比率で認められております。尿中の主要代謝物は D、ほかに G、トリアジン代謝物、糞中では、いずれも 2% 以下でございました。肝臓では、親化合物、トリアジン代謝物のほか、代謝物 B が同定されております。

続きまして、畜産動物の体内運命試験でございます。10 ppm で 5 日間の混餌投与をしております。尿及び糞中に、75～95% が排泄されました。乳汁中には、0.09 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓、腎臓、筋肉等に、ここに示したような残留が認められております。親化合物のほかに、代謝物として 4 種類が同定されました。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御意見ございますでしょうか。永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

データ等、ここの文章を見る限りは大きな問題はないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかに御意見ないようでしたら、次の項目に進んでください。

○ 高橋評価専門官

植物体内運命試験にまいります。発芽したてんさいを用いまして、通常施用量の 1.9 倍の処理を行っております。てんさい体内での放射能は急速に減少しまして、処理直後、4.10~4.98 mg/kg の放射能が、56 日後には根部で 0.038、葉っぱの方で 0.07~0.28 mg/kg の残留量となっております。199 日後には、いずれも 0.01 mg/kg 未満となっております。

本剤の推定代謝経路につきまして、臼井先生から、文献等を参考に、こういった経路を御提案をいただいておりますので、後ほど御説明をいただければと思います。

環境中の方まで、続けて説明させていただきたいと思います。土壌中運命試験にまいります。好氣的土壌中運命試験が、砂壤土を用いて実施されております。消失は二相性を示しまして、第一相で 6 日、第二相で 170 日の推定半減期となっております。

一部、長く残留するものがありまして、親化合物が次の耕作期まで残ることが考察されております。

本剤は、好氣的に分解されやすく、微生物による分解が主な分解経路であると考えられました。

蓄積傾向は認められておりません。

また、別の砂壤土を用いまして、同じく好氣的土壌中運命試験が実施されておまして、こちらでの推定半減期は 7 日、30~33% が結合残渣として土壌中に存在しているという結果となっております。

また、別の試験としまして、4 種類の土壌を用いまして試験が実施されております。推定半減期は 6~14 日、温度を 10 度下げることによって、6 から 17 日へと推定半減期が長くなるということが結論されております。

続きまして、嫌氣的土壌中運命試験にまいります。砂壤土を用いまして実施されております。推定半減期は 21 日、処理 62 日には 4~7% が親化合物として残存しておりました。

湛水条件下では、本剤はやや難分解性であると考えられております。主要分解物は、スルホンアミド結合の開裂によって生じる C と B、好氣的土壌中運命試験とは異なり、これらの分解物のさらなる分解は認められなかったことから、嫌氣的条件では比較的安定であ

ると考えられております。

続きまして、土壌表面光分解試験にまいります。砂壤土を用いまして、人工光を照射して試験を実施しております。推定半減期は 13 日で、光に対しては比較的不安定でした。そのため、処理直後でも親の回収率が 87～89%ということで、若干低い結果となっております。光分解は、本剤の主要な分解経路ではないというふうに考えられております。照射区からは 17 種類の分解物が検出されております。そのうち、主要分解物としては 4 種類が検出されております。

続きまして、土壌吸着試験にまいります。5 種類の土壌を用いて試験が実施されております。試験結果は、表 1 に示したとおりでございますが、土壌中で容易に移動することが示唆されております。

続きまして、土壌溶脱性試験にまいります。砂土を用いて試験が実施されております。抽出液から 37～47%の放射能が回収されております。この中の主要成分としては、B が検出されております。このことに基づいて、石井先生の方から、B はメチルサッカリンなんですけれども、土壌中で水とともに垂直移動しやすい傾向があるということで、コメントをいただいております。

続きまして、水中運命試験にまいります。

加水分解試験としまして、緩衝液を 3 種類用いて試験が実施されております。それぞれの半減期は 3.7、32、36 日となっております。主要分解物は B、C となっております。試験期間中、分解物濃度の低下は認められなかったことから、B、C は滅菌水中では分解されにくい性質を持つと考えられております。

環境中に近い pH 下では、主要分解経路は加水分解であり、分解されやすいというふうに考察されております。

続きまして、水中光分解試験です。同じく 3 種類の緩衝液を用いて、人工光を照射して試験が実施されております。それぞれ半減期が 3.5～4、14～32、19～34 という結果になっておりまして、暗所でも 3.7、32、36 日となっております。

環境中に近い pH では、光分解は本剤の主要分解経路ではないと考えられております。

土壌残留試験は、特に記載がございませんでした。

作物残留試験につきましては、国内における作残試験は提出されております。

ここまで、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、臼井先生と石井先生から

コメントをいただいておりますので、補足説明をお願いできますでしょうか。

○ 臼井専門委員

最初に、植物体内運命試験の方で、どのような代謝経路で、どのような化合物が生じているかというのが、ここではわかりませんので、調べましたところ、この Metabolic Pathways of Agrochemicals というところに記載がございました。実験自体は、古いと申しますか、そのうちの引用されている論文のうちの 1 つが、1994 年だったんですけれども、その中に初期の代謝として、ラジオアイソトープを投与して、1 日ぐらいまでの間の代謝が記載されておりまして、このような内容になっておりましたけれども、それで記載があるとうろしいかなと思いました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。御提案いただいた内容で、個々に追加していただくように御準備をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

石井先生、ほかのところのコメントも含めまして、よろしくをお願いいたします。

○ 石井専門委員

特に私が修文したのは、少し翻訳を吹っ飛ばして書いておられるから直しただけで、中身そのものをいじくったわけではありません。ただ、除草剤ですので、作物そのものにはほとんど残ってない。カナダが要約を簡単に書いてあるのを見ても、てんさいなどでも根の方には、収穫物にはあまり残留していませんのでね。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかの先生方で、特にコメントがございませんようでしたら、毒性の部分に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、11 ページの下、一般薬理試験ですけれども、こちらにつきましては、参照した資料に記載がございませんでした。

12 ページ、急性毒性試験になります。概要は、表 2 に示してございますが、いずれも急

性毒性は弱い結果となっております。

急性神経毒性試験にまいります。ラットを用いて試験が実施されております。本剤につきましては、神経毒性は認められないという結果となっております。

眼・皮膚に対する刺激性につきましては、眼に対しては、ごくわずかな炎症が見られました。皮膚に対しても、ごくわずかな炎症が認められております。いずれも、72 時間、42 時間で消失しております。

皮膚感作性試験につきましては、Maximization 法で陰性の結果となっております。

亜急性試験まで御説明いたします。

13 ページ、亜急性毒性試験です。ラットを用いて、90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。結果は表 3 に示してございますが、2,000 ppm 以上の投与群で、雄で体重増加抑制、雌で脾臓の髄外造血亢進等が認められたことから、無作用量は雌雄とも 100 ppm ということで結論しております。

川合先生から御質問をいただいているんですけれども、こちらの表中、以上ということで、例えば 15,000 ppm と 10,000 ppm で影響が認められた場合は、10,000 ppm 以上というところに影響を記載するという形で従前はやらせていただいております。

続きまして、90 日間の亜急性毒性試験（ラット）にまいります。1 番の方でやっているんですけれども、これはカナダの評価書によりますと、原体の合成方法が違うものを用いてやっているというような、詳細はわからないんですけれども、記載がございました。

同じく、SD ラットを用いて 90 日間の試験が実施されております。結果は表 4 に示しております。2,000 ppm 以上投与群で体重低下、体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm ということになっております。こちらに関しましては、もう少し結論部分を詳しい記述の御提案を川合先生の方からいただいているんですけれども、評価書の部分につきましては、表の方にできるだけ細かく書いて、結論部分を簡潔に書かせていただくというような形で提案させていただいております。標的臓器等につきましては、総合考察の方で、できるだけ簡潔に、詳しく書くようにやっていきたいと考えております。

14 ページの下、イヌの 90 日間亜急性毒性試験にまいります。ビーグル犬を用いまして、90 日間の亜急性神経毒性試験が実施されております。8,000 ppm 群の雌の 2 匹が切迫と殺されておまして、この群では貧血の所見が認められております。

本試験につきましては、4,000 ppm 以上の投与群で、雌雄の肝絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm であると考えられました。

続きまして、90 日間亜急性神経毒性試験にまいります。ラットを用いて 90 日間の亜急

性神経毒性試験が実施されております。3,000 ppm 群の雄と 750 ppm 以上投与群の雌で、体重低下、体重増加抑制が認められたことから、本剤の無毒性量は、雄で 1,500 ppm、雌で 100 ppm であると考えられております。神経毒性は認められておりません。

16 ページ、21 日間の亜急性経皮毒性試験です。こちらにつきましては、毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御意見を賜りたいと思います。どうぞ。

○ 川合専門委員

大変申し訳ございませんが、私、書き方の部分まで注文を付けてしまいました。要するに、何が言いたかったかという、表の中にあるものがすべて毒性であれば、それで問題がないんですけれども、毒性とするか否かが十分検討してみないとわからないということまで含めているとすると、結論的にこの試験でポジティブとしたものは何かということを手端的に書いた方がいいかなという素朴な疑問でございます。そういう点で、1つのポリシーとして、要するに dose limit factor になるものだけを書いておくということで、方針を持ってされるなら、私は改めて申しません。また、表にあるものがすべて評価すべき毒性の所見であるということであれば、私の意見は取り下げても構いません。そういう心配、危惧でございます。

○ 高橋評価専門官

基本的に毒性と考えられる所見を、表の中にすべて記載して、所見が見られたけれども否定しているものについては、本文中に記載するような形でさせていただいております。

○ 川合専門委員

何らかの対応をされていればいいですけれども、表の中にあるものが、統一されていないと困るが、理解として、dose limit factor という factor になるものを強調するというふうに考えればいいですね。わかりました。

それから、1点だけ質問があるんですけれども、ラットの試験の年度が、1つの試験で2つ書いてあるんですね。ラットの亜急性毒性試験の2、これが1991年及び1993年と書いてあるんですけれども、これは一体どういう意味なんです。私はわかりかねて、不思議に思ったんですけれども。

○ 高橋評価専門官

海外の評価書に、このように記載があったようですが、詳細がわからないんですけれども。

○ 川合専門委員

ちょっと第三者から見た場合に不自然ですね。1つの試験も2つに分けて、延べ3年かかったように見えてしまうから、確認された方が不自然な感じが避けられると思います。御参考までです。

○ 高橋評価専門官

ありがとうございます。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 山手専門委員

仔細なことなんですけれども、この剤は、亜急性試験を見る限りでは、血液とか肝臓、あるいは精巣の毒性変化があるのかなという気がいたします。

15ページの表5のところで、雌の4,000 ppm以上で、胆汁うっ滞ということなんですけれども、これは確かに英語の所見では、bile stasisと書いてありますけれども、その後の特徴が小胆管における黄色色素の集積と書いてありますので、これは病理用語で言えば胆汁栓あるいは胆栓でいいと思うんですけれども、そういう表現にしていだきたいという、1点、用語の指摘です。

○ 高橋評価専門官

その形で修正します。

○ 山手専門委員

お願いいたします。

○ 納屋座長

ほかには、ございませんでしょうか。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ここまでの部分に関しましては、特にこれ以上のコメントはないようですので、それでは、慢性毒性試験の部分の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、16 ページ、イヌを用いた慢性毒性試験になります。ビーグル犬を用いまして、1 年間の慢性毒性試験が実施されております。毒性所見は、表 6 にまとめてございます。

3,500 ppm 投与群で、雌雄各 1 匹が切迫と殺されております。雄では、胸腔及び消化管の急性出血、胸腺壊死、雌では肺炎がみられました。

本試験としましては、3,500 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は 875 ppm であると考えられました。

続きまして、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験にまいります。SD ラットを用いて、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。生存率が低下したために、22 カ月で本試験は終了となっております。毒性所見につきましては表 7、精巣間細胞の過形成及び腺腫の発生頻度につきましては、表 8 にまとめてございます。

750 ppm 以上投与群の雄で、精巣間細胞の過形成及び腺腫が増加しております。

そのほか、750 ppm 以上投与群の雌雄で、体重低下等が認められておりますので、無毒性量としましては、100 ppm であると考えられております。ただし、この試験につきましては、検体が不安定であり、混餌飼料の給餌方法に問題があったということで、EPA の評価書なんですけれども、濃度を 60% に補正しておりますので、そうしますと無毒性量が 60 ppm ということで、この検体摂取量なんですけれども、雌雄別に書いておりませんでしたので、山手先生からいただいたとおり訂正いたしたいと思っております。

続きまして、18 カ月間のマウスの発がん性試験にまいります。ICR マウスを用いて 18 カ月間の発がん性試験が実施されております。毒性所見は表 9、肝細胞腺腫及び癌の発生頻度は表 10、それに関わる背景データを表 11 にまとめてございます。2,500 ppm 以上の投与群の雄で肝細胞腺腫が増加、700 ppm 投与群の雄及び 2,500 ppm 投与群の雌では、肝細胞腺腫及び癌の合計値の発生頻度が増加しております。

しかしながら、いずれの肝細胞腺腫、肝細胞癌、それぞれの合計のいずれの発生頻度も背景データの範囲内であったという記載がございます。700 ppm 投与群の雌雄で、P-450 の増加が認められております。250 ppm 以上投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は 150 ppm であると考えられております。この試験につきましても、検体の不安定性ということから、数値は 70% で補正しております。したがって、無毒性量は 105 ppm であると考えられました。こちらにつきましても、検体摂取量の方は、先生方からいただいたとおり訂正したいと考えております。

ここまで、以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、コメント、御意見等をお願いいたします。

どうぞ。

○ 川合専門委員

山手先生に御相談したいんですけれども、神経性の変化が1カ所ありますね。これは何か大変奇異な感じがしまして、これをどういうふうに評価したらいいかという辺りの質問を山手先生が投げかけておられるんですけれども、私も全く同感で、どのような機作でこういう変化が起こってくるのか、やはり吟味しておく必要があると思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私も同じ意見で、表7に書いてありますラットの2年間の慢性/発がん性併合試験なんですけれども、最高投与群とはいえ1,500 ppm、長期にわたると坐骨神経のミエリンあるいは軸索変性というのが書いてあります。実際、参照資料4の82ページに、確かにその所見が増加したということと、これについては神経毒性を含めて検討しているようなことが書いてあるんですけれども、実際このラットの90日間の亜急性神経毒性試験では、毒性変化がないということなので、それほど気にしなくてもいいのかなという気がしますけれども、1つはここで議論した方がいいかという所見でとどめておくべきかなという気がします。それ以上はわかりません。

○ 川合専門委員

将来的には、こういう記載がありますから、フォローアップするつもりで記録にとどめておいた方がいいと思います。この資料の中では判断がつかかねるけれども、日本以外のところでも注目して、このような記載がありますから、将来きちっとフォローアップをした方がいいだろうと、特に神経性の毒性というのはうるさくて、大変重篤に取られる可能性がありますから、一応我々としてはフォローアップするだけの心づもりでおった方がいいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

あと事務局の方で、何かこれに関しての考察とか、見られたところはないでしょうか。私も気にしては見たんですけれども、ないようなので。

○ 高橋評価専門官

特にはありません。

○ 山手専門委員

ラットでは、2年間飼うと、いわゆる神経根神経症というのがあって、自然発生すると言われているんですけども、その場合はケージの状況、例えばメッシュのケージだったらよく出やすいとか、それは自然発生であるんですけども、その関係では遠位部において、こういう末梢神経のミエリン変性が出るといわれています。もしそれがそうであるならば、対照群も含めて出るはずですけども、この検体に関しては一番高いところで有意に出ているということは、議論として残しておいた方がいいと思います。

○ 納屋座長

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

一応、ハザードとしては、今、最後に山手先生が言われたように、対照群と比較した場合に、1,500 ppmのところが増えていているという形ですから、ハザードであるというふうに認識しておいていいと思います。実際上は、前の方の90日亜急性の話では、それより高いところもやっているんですけども、何せ時間が短いので、その辺がはっきりしない。

いずれにしても、2年の低用量のところでは認められていないようですから、閾値はあるだろうという形のことで、一応これがおそらくこの剤に起因した悪影響であると認識しておけば、よいのではないかと思います。

○ 山手専門委員

それでいいと思います。

○ 川合専門委員

ということは、評価の最後の項目のところで、神経系も少し言葉を足しておいた方がいいだろうと思います。

○ 納屋座長

今、川合先生おっしゃったように、最後の総合評価のところでもう一度検討するということで、先に進みたいと思います。

生殖試験について、お願いします。

○ 高橋評価専門官

生殖発生毒性試験にまいります。19ページの方です。2世代繁殖試験がラットを用いて実施されております。親動物では、750 ppm以上投与群で雌雄とも体重低下、体重増加抑制、摂餌量低下等が認められております。児動物では、同じ750 ppm以上投与群で低体重が認められております。したがって、本剤の無毒性量は、親動物、児動物とも100 pp

m であると考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

カナダにつきまして、兎動物の無毒性量の提案が違っているんですけども、納屋先生の方から、評価書（案）の前段の方を支持しますというコメントをいただいております。

続きまして、発生毒性試験のラットの方にまいります。SD ラットを用いまして、発生毒性試験が実施されております。350 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、体重増加抑制等が認められております。胎児の方につきましては、毒性所見は認められておりませんので、本試験の無毒性量としましては、母動物が 120 mg/kg 体重/日、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

カナダの方では、胎児の骨化遅延を所見として取っております。ただし、納屋先生の方から、これにつきましてもコメントをいただいております。

続きまして、ウサギの発生毒性試験にまいります。NZW ウサギを用いまして、発生毒性試験を実施しております。270 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、無糞または糞量の減少等が認められております。流産等も増加しております。胎児の方では、体重の低下が認められましたので、無毒性量としましては、母動物、胎児とも 90 mg/kg 体重/日であると考えられております。

ここにつきまして、納屋先生からコメントをいただいております。

そのほか、カナダの方では、無毒性量の記載が異なっているんですけども、納屋先生の方から評価書（案）どおりでいいのではないかというコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事務局の方で、米国の評価とカナダの評価で異なっているということで、いろいろと御苦労なさっていらっしゃいました。幸いにして、この化合物につきましては、そこそこのデータが資料としてございましたので、それを拝見して、どのように判断するかということを見ました。そうしましたら、いずれも事務局の方で評価された内容の方が適切であるということをコメントとしてそこに記載しております。カナダの評価がちょっとおかしいのではないかと考えまして、この剤の生殖部分に関してのカナダの評価は採用できないと考えております。

以上です。

鈴木先生、何かコメントございましたらお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

私も納屋先生の見解とほとんど一致していますので、問題ないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そのほかに、どなたか御意見ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。どうぞ。

○ 北條評価課長

質問してよろしいですか。ラットの発生毒性のカナダとの相違に関するところのコメントなんですが、20 ページの上で、個々の変異については有意差がないことからというくだりなんですが、ここはどういうことをおっしゃっているのでしょうか。

○ 納屋座長

骨格変異のいろんな所見が出てきていて、一つひとつの所見について、投与群と対照群の間の統計の比較を行うわけです。そういった意味では、有意差はなかった。1 個 1 個出てきている骨格変異というものは、対照群と差はないと。でも変異があるということで、その変異の数を全部足したものとして、合計で各群の比較をしてみたら有意差がついてしまったということだから、問題はないよというふうに EPA が判断したということなんですね。

○ 鈴木調査会座長

もう少し具体的に言いますと、例えば胸骨の未化骨とか、あるいは末節骨の幾つかが未化骨であるとか、そういう具体的な個別の骨格変異について、対照と比較すると差はないんです。ただ、変異があるものを全部合算して、群として比較すると差があった。普通はこういう評価は催奇形性の試験のときには行いません。ですから、その意味ではカナダが、どういうわけかこういうことをしているのは変だと思っています。今のような話でよろしいでしょうか。

○ 北條評価課長

実は、私どものスタッフが書いた評価書（案）のカナダのところ、骨化遅延が認められたとなっていて、要するに骨化遅延の中にいろんな種類のものがあって、それが種類ごとに有意差がないという御説明だったということですね。

○ 納屋座長

はい、そうです。きちんと説明できませんで、申し訳ありませんでした。

もう一つ大きなポイントは、骨格異常という所見が全く出てこない。皆無に近い。こちらの方が、むしろ重要なポイントだと考えております。

○ 鈴木調査会座長

ここの評価書上で、カナダのところの話は、確かに事務局が書いてくださっているんですが、カナダが言っている主張をそのまま訳したものですから、カナダの主張です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。よろしゅうございますでしょうか。

それでは、遺伝毒性、よろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、21 ページ、遺伝毒性の方にまいります。表 13 にまとめてあるとおりの遺伝毒性試験が実施されております。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の S9+の試験で陽性が認められておりますが、そのほか、高用量まで実施された *in vivo* 小核試験等の結果が陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

太田先生の方から、詳細な修文をいただいておりますので、反映させていただきました。

22 ページ、3 種類の代謝物を用いて Ames 試験が実施されておりました、いずれも陰性の結果でございました。また、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の方では、親化合物と同じく、代謝活性化の存在下で陽性が認められております。

ここまでは、以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。本間先生、太田先生、コメントをお願いいたします。

○ 本間専門委員

特にコメントはありません。太田先生が指摘された内容でよろしいかと思います。ここでも、最後にカナダのデータがありますけれども、こちらの方は OECD ガイドラインを逸脱しているということで、EPA では unacceptable としていますので、特にこの部分に関しては、評価書に記載する必要はないと思いますけれども、どうでしょうか。

○ 納屋座長

高橋さん、よろしゅうございますね。

○ 高橋評価専門官

はい、わかりました。

○ 太田専門委員

今、1 つ気が付いたんですけれども、22 ページの 5 行目のところから、代謝物 3 種類が書いてあります。これは、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されて、いずれも陰性というデータが載っておりますけれども、その後のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で

は、親化合物と同じく、代謝活性化存在下でのみ陽性の結果が得られたというのは、確かに参照 2 の 6 ページには書いてあるんですけども、参照 3 の方に個別に書いてないんです。細菌を用いた試験に関しては書いてあるんですけども、ヒトリンパ球を用いた試験を本当にやったかどうかはわからないということと、やったのであれば 3 種類とも陽性だったのかどうか。この翻訳はこのとおりなんですけれども、3 種類とも陽性ということがわからないので、ひょっとしたらヒトリンパ球を用いた染色体異常試験は、代謝物についてはやってないのではないかとも思われますので、確認をしないと、7、8 行目に記載として残せないと思います。

○ 高橋評価専門官

確認しまして、また記載を御相談させてください。

○ 太田専門委員

もしやってあるのであれば、陽性であるなら 3 種類とも陽性なのか、どれかということも合わせて確認をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

かしこまりました。

○ 納屋座長

今の部分のところにつきましては、太田先生、本間先生と相談しながら、進めてやっていただければと思います。

遺伝毒性に関しまして、ほかにないようでしたら、14. 以降の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

その他の試験としまして、雄ラットにおける精巣の間細胞腫瘍誘発の機序についてのメカニズム試験が実施されております。

まず(1)の *in vivo* 試験なんですけれども、SD ラットを用いまして、本剤を 15 日間、強制経口投与しました。と殺 1 時間前に hCG を投与する試験群も設定されております。すべての検体投与群において、体重及び摂餌量低下、前立腺、精囊腺及び凝固腺の重量の低下が認められております。

また、血清中のエストラジオールの低下が認められております。そのほか、有意差はなかったんですけども、LH、FSH 及びプロラクチンのわずかな増加が認められました。肝臓の β -酸化能、P-450、アロマターゼ活性には影響が認められておりませんでした。

hCG 投与群では、2,000 mg/kg 体重/日投与群でテストステロンの増加とエストラジオールの低下が認められました。

同じく *in vitro* の試験で、誘導をかけた肝細胞に本剤を処理した試験が実施されております。アロマトラーゼ活性の測定と P-450 の結合領域の究明が実施されております。

本試験の結果、アロマトラーゼ活性は低濃度から用量依存的に低下しております。P-450 はⅡ型の結合領域を示しました。また、ラット慢性毒性試験のサンプルから採取された血液サンプルを用いて、ホルモンの測定が実施されておまして、統計的な有意な変動は認められていないんですけれども、750 ppm 以上投与群では、テストステロンと FSH、エストラジオールの低下傾向が認められております。LH は影響を受けておりませんでした。

続きまして、(3)として、さらに *in vitro* の試験が実施されております。雄ラットから摘出した精巣間細胞に本剤を処理して、ホルモン分析が実施されております。ホルモン濃度に hCG 処理の影響は認められておりませんが、本剤のみを処理した培地では、テストステロンが顕著に増加し、エストラジオールが低下しておりました。

以上のまとめとしましては、トリフルスルフロンメチルは、*in vitro* では用量依存性にアロマトラーゼ活性を低下させ、その結果、テストステロンのエストラジオールへの変化を阻害するというふうに考察されております。しかしながら、*in vivo* では明確な結論は得られておりませんでした。

以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、御意見をお願いいたします。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

この *in vitro* の試験は、何をねらってやった試験なんでしょうか。前書きがないので、よくわからないんですけれども、どうして例示している機序が起こるかということを見るためにやったわけでしょう。そうじゃないんですか。

○ 高橋評価専門官

精巣の間細胞腺腫の誘発の機序の解明ということらしいです。

○ 津田（洋）専門委員

幾つか書いてあるんですけれども、そのメカニズムとして何をねらっているのかよくわからないんです。

○ 高橋評価専門官

そこまで詳細な情報がないんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

何があったんでしょうね。よくわからないんですけども、かえって教えてもらわなければいけない部分がたくさんあると思っているんですけども、一応全体として見ると、mutagenicity というか、そちらの方は関係ないからということからすると、腫瘍誘発性のところに何らかの形で閾値が設定できるのかなということを考えているんだろうとは思いますが。この実験から、何が言えるのかとなったときに、なかなか言い難いところがあると思うんです。

in vivo のところで、実際上はどうなっているんでしょうか。LH、FSH、プロラクチンのわずかな増加が持続してあるのだろうということぐらいと、あとは hCG ですから LH を投与してみると反応性があって、LH リセプター以降のところは生きているという話のこと。

in vitro の方では、基本的にこの剤がアロマターゼを抑制しているところにつながる話が出てきている程度のことで、エストラジオールが下がりますという話のことぐらいしかないので、これをもって決定的な話になるかというとなかなかしにくい。ただ、実験がしてあるので、他国で一応評価をしているので、無視するわけにもいかぬだろうということだと思っております。

○ 津田（洋）専門委員

アロマターゼが *in vivo* と合わせると減少したということと、この間細胞が増えるということと、どういうふうに結び付いているのか、その辺はこれを見てもさっぱりわからないし、基本的にそういう hormone disruption があったかどうかともよくわからないですね。だから、何をやっているのかという疑問が起きました。

○ 納屋座長

24 ページの 5 行目の明確な結論は得られなかったというのが、すべてを物語っているのではないかと思います。

○ 津田（洋）専門委員

もともと間細胞腺腫というのは、自然発生でもいくらでもあるので、こんなことをやっても初めからわかるはずがないんですけども、儀式的にやったという程度でしょうか。

○ 鈴木調査会座長

そうでしょうね。一応、Health Canada の一番最後のところに、どの項目でくくられているかということ、Possible mechanisms of Leydig cell tumour development という形のところにこの部分がまとまっている。あくまで possible の話ですから、確定的な話にはなっていない。やってみましたということでしょうね。

○ 山手専門委員

私も記憶が定かではないんですけども、ある農薬では、ここに書いてありますように、アロマターゼ活性によってテストステロンからエストラジオールの変換が非常に阻害されて、その結果、ネガティブフィードバックがかかって、その結果、精巣の間細胞がどんどん増えてくるという検体があるのは聞いたことがあります。そういう裏づけがあって、多分ひょっとするとここのテストステロンとエストラジオールのバランスがどうなのかということに注目してやったのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

ネガティブフィードバックですか、ややこしいですね。

○ 山手専門委員

はい。たしか論文になって出ていると思います。以前、昨年か何かにこの調査会でも審議した気がします。

○ 鈴木調査会座長

このテストステロン、エストラジオールの話のところは、実はショートサーキットのフィードバックのことで、精巣内での話になってくるんです。下垂体の話との関係だと、また様子が変わってくる。

○ 山手専門委員

いや、下垂体も関わってきた話で、精巣の間細胞発現があると。

○ 鈴木調査会座長

だから、実際上はテストステロンが下がるという話でもあれば、ネガティブフィードバックの話で、LHが増えて、持続的な刺激があって、ライディッヒ細胞が増えますとか、単純に考えればそういうことがあるんですけども。

○ 山手専門委員

多分そういうのがあって、この追加実験をされたのではないかというのが、憶測ですけども、やってみたということだと思います。結局は、結論は得られてないようです。

○ 納屋座長

こういう実験をやったということを、単に紹介するにとどめる以上、これ以上の考察はできないと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、ここまでのところを通じて、特に何か御意見ございませんでしょうか。

どうぞ。

○ 北條評価課長

今のところに絡むんですが、実はこの精巣への影響というのは、亜急性毒性、しかもイ

ヌとかラットとか共通して出ているということなのですが、作用メカニズムを含めて、この手の農薬に特徴的に出るものと解してよろしいのでしょうか。

○ 納屋座長

都築さん、何かコメントできますでしょうか。

○ 都築課長補佐

このスルホニルウレア系という一連の化合物があるんですけども、過去、私どもハロスルフロンメチルというのを審議したことがございます。この農薬のラットの病理所見を見ますと、精巣には影響が出ておりませんし、後でプリミスルフロンメチルというものをやるんですけども、そちらも特に精巣には影響が出てなかったかと思いますので、そういった意味では共通して出るということでもないのかなという気はしております。

○ 北條評価課長

何となく精巣への影響というのが気になっていまして、可能であれば少しデュボンとかに聞けないのかなと思っているんです。

○ 鈴木調査会座長

私も気にしていないわけではなくて、気にはなっているんですけども、一応スルホニルウレア系の毒性という形で、検索もしてみたんですけども、今、言われたように、いつもスルホニルウレアと来れば精巣毒性という形では出てこないようですね。

御懸念はいろいろにわかるんですが、おそらく高用量での影響であって、低用量の方では明らかに閾値が取れるだろうというところから、もう一つは、繁殖毒性で見た場合に、機能的な影響が出てきてないからというところで、ひどく心配はしなくてもいいのかなと、この剤に限って言えばね。そういうふうに思っています。

念のために、どこかで文献検索なり何なりをもうちょっとした方がいいと思います。

○ 北條評価課長

できれば評価書の中に、専門調査会のその辺の毒性に関する見解のようなものを入れていただくと、よろしいのかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

直接は関係ないんですが、プリミスルフロンメチルの方では、後で私が資料を示して、若干メカニズム的な話のことを加えてもらおうと思っている部分があります。そういったような話の延長線上で、今後、考えていけたらいいと思っています。

○ 納屋座長

精巣毒性に関しましても、次の総合的な考察の中で記載することが必要かどうかという

ことも含めながら、最後の食品健康影響評価の御紹介をまたお願いいたします。

○ 山手専門委員

その前に1点、23ページのところに、pair-fedのことで書かれているんですけども、私が返答して、事務局よりどう反映したらいいのでしょうかと書いてあるんですけども、これは対応していただけるということですね。

○ 鈴木調査会座長

代わりに。pair-fedについては、山手先生からの解説で間違いございません。要するに摂食量が減ってきてしまうので、対照を何もしないで飼っていると、低栄養性の話がわからなくなるので、大体は1日遅れで対照に追いかける形になるんですけども、pair-fedをやるのがございます。それはそれであって、要するにここでは起きた影響が、そういうことを含めて対照と比較できていますよという意味ですから、特に評価書に反映する必要はないと思っています。

○ 山手専門委員

私もそう思って、事務局の方がこう書かれたので、このままでいいんじゃないでしょうかという返答をしようと思いました。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

それから、いくつか細かい点で確認していかないといけないことが残っていたように思います。山手先生から、いくつか言葉の問題とか、その辺のところで疑問な点があったところがあると思います。focus、fociという言葉、どう訳すのかというところが、どこでしたかね。

○ 都築課長補佐

プリミスルフロンメチルの方です。

○ 鈴木調査会座長

剤が違っていました。ごめんなさい、勘違いでした。

○ 都築課長補佐

あとでまたやります。

○ 鈴木調査会座長

この剤については大丈夫ですかね。全体としては、今、精巢の発がんの話が出ていたと思うんですけども、マウスとラットの発がん性についてのことは、トータルで見た場合、問題ないとしてよろしいのでしょうか。

○ 都築課長補佐

すみません。プリミスルフロンメチルの方も、腫瘍まではいってないんですけれども、精巣の萎縮というのは、やはり出ています。ハロスルフロンメチルでは、高用量まで含めて精巣には影響出ません。

○ 鈴木調査会座長

どうでしょうか。その話はややこしいですね。

○ 都築課長補佐

ただ閾値があるということでしたので、もう少しメカニズム的なことが書き込めるかどうか、これはメーカーの方で、多分外国でも話題になる可能性もありますので、ポジションペーパーのようなものをつくったかどうか聞いてみたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。若干違う印象を持っています。この剤とプリミスルフロンメチルのところの毒性のプロフィールですね。プリミスルフロンメチルの方は、どうやら遊離のフッ素に起因した変化。それから、外れたところの問題が、例えば TCA サイクルとか、そちらの方に影響する可能性もあって、全体的に栄養低下が起こる部分もあるので、この剤とはちょっと機序が違うかなという印象です。はっきりはわかりませんがね。

○ 納屋座長

よろしゅうございますでしょうか。それでは、食品健康影響評価の御紹介をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

食品健康影響評価になります。

参照に掲げた資料を用いて、農薬トリフルスルフロンメチルの食品健康影響評価を実施しました。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、本剤は速やかに吸収・排泄され、48 時間後には 78～96% が排泄されております。主要排泄経路は、低用量では尿中、高用量では糞中でありました。代謝物としましては、尿、糞から、C、D、E、F 及び G といった代謝物が異なる比率で認められております。

てんさいを用いた植物体内運命試験の結果、てんさい体内の放射能は急速に減少し、成熟期の根部及び葉部における親化合物及び代謝物は、いずれも 0.01 mg/kg 未満でありました。

各種毒性試験の結果から、本剤の影響は主に体重、肝臓、血液、精巣、先ほど先生から

いただきました神経を追加するかどうかがありますが、それが認められました。

繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

発がん性において、ラットの雄で精巣間細胞過形成及び腺腫、マウスの雌雄で肝細胞腺腫または癌が増加したが、本剤に遺伝毒性は認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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た。

ここにつきましては、先ほど都築の方から提案させていただきましたとおり、メーカーの考察を含めて若干追加が必要ではないかと考えております。

各種試験の結果から、暴露評価対象物質をトリフルスルフロンメチルと設定しました。無毒性量は、表 14 に示してございます。

すみません。当委員会の評価のカラムが丸々抜けてしまったんですけれども、米国の数値をそのまま移植するような形になると考えております。米国のところを見ていただきますと、ラットの併合試験の 2.44 が最も小さい数字となっておりますので、これらを用いまして、安全係数 100 により、ADI を 0.024 というふうに提案いたしております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まずは神経毒性のことをここに追加する必要があるかどうかということについて御議論いただきたいと思いますんですが、いかがでしょうか。これは追加記載した方がいいと思いますが、それでよろしゅうございますね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 納屋座長

それでは、それをお願いいたします。

次に ADI を提案していただいておりますが、この件につきまして、御意見がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

多分期待されているだろうから言いますけれども、やはりこれは発がん物質ですので、100 でそのままやることには反対です。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

それは毎度議論になっているところですが、一応この委員会としては、発がんがあるとしても、どのようなメカニズムなのか、閾値が求められるたぐいのものなのかどうかというところが、閾値が求められるものであれば、安全係数を 100 としております。

今の時点では、先ほど太田先生が言っておられた 3 種類の代謝物についての話が、はっきりしないということではあるんですが、先ほどの参照 2 の 7 ページ、mutagenicity の記載を見ますと、いずれも 3 種の代謝物については、inconclusive であるという書き方になっておりまして、その意味では positive とも、negative とも、それがどうだという話にしても、物すごくはっきりした、明快な答えにはなっていない。したがって、評価にはあまり使えなかったということになると思っているんですが、その辺のところは、もし今のような解釈でよろしければ、とりあえずは閾値が求められる形にはなるんですが、太田先生、本間先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 太田専門委員

今の inconclusive というのは誤解で、それは代謝活性化しないときの結果が inconclusive で、代謝活性化したときには positive だと書いてあります。

○ 鈴木調査会座長

そうですか。

○ 太田専門委員

そう書いてありますけれども、参照 3 の方にはその記載がないので、本当に代謝物をやったかどうかはわからない。試験が存在するのかわからない。

○ 納屋座長

太田先生のお考えでは、そのこのところのデータが本当はないということになれば、現状の書きぶりでも構わないということになるんでしょうか。こういう評価を行うということは適切であるということになりますでしょうか。あるいは仮定の話なので、こうだったら、ああだったらということを考えるのは、あまり適切ではないですね。そのデータを確認していただいて、そこを詰めてからもう一度ここに戻った方がいいということであれば、ADI 設定に関しては保留ということになりますが、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

見たところ、染色体異常試験と *in vitro* の試験で、親化合物も陽性とはいえ、最高用量が 2 mg/ml ですから、仮に出たとしても生体にとって重要となるような遺伝毒性はないと評価して構わないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 太田専門委員

もう一点は、代謝物をさらに代謝活性化して陽性ということなので、そこらの方はもっと問題ないと思います。

○ 鈴木調査会座長

一応、アメリカにしても、カナダにしても、安全係数 100 で決めているから、その点は割りとクリアになっているのかなと思います。

○ 納屋座長

津田先生の、安全係数 100 は不十分だという御意見は御意見として伺っておくということで、よろしいのでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

先ほど鈴木先生は誤解してみえて、変異原性があれば取れないのは当然でして、あるから、ないからという議論ではないんですね。発がん性がある・なしのことであって、変異原性とは関係ありません。

○ 納屋座長

いかがいたしましょうか。非遺伝毒性メカニズムに基づく発がんであっても、発がん性があるから安全係数は 100 では不十分だというお考えなんですけど、ちょうどこの試験そのものが、まさにラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験そのものでありますので、その非発がんに関するパラメーターから求めた無毒性量を基に、安全係数 100 で除すというロジックなんですけど、これも不適切だということになるのでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

マウスでも、肝臓腺腫ですので発がん性はありますね。ですから、まとめて言えば、ラットとマウスに癌原性ありとなります。それは遺伝毒性のある、なしにかかわらず。それで、私の意見としては、そのままほかのものと一緒に 100 で除するのは不適切ではないかという意見です。

もしそれが、いつでも 100 とするなら、癌原性は必要ないということになります。

○ 鈴木調査会座長

決して癌原性が必要ないということではなくて、従来この委員会では、非遺伝毒性に基づく発がん物質に関しては、一応閾値があるという考えに基づいて、安全係数 100 という形にできていましたので、これを直ちに変わるわけにはいかない。その点で、御了解いただきたい。今までずっとこういう形でやってきた。癌の形に関しては、今後いろいろに、

遺伝毒性/発がんの問題についても、実質的な閾値があるのではないかということとか、また別の考え方で、アメリカなどでは発がんの評価をしておりますので、今後、評価法自体も変わってくる可能性がございます。とりあえずは、今までのやり方で、特に大きな問題が生じてきていなかったのもので、従来の方法を踏襲するということで御了解いただければ、ありがたいと思っております。

○ 津田（洋）専門委員

都築さんに聞きますけれども、今のは食品安全委員会の公式の見解と考えていいですか。

○ 都築課長補佐

農薬専門調査会としての判断です。

○ 川合専門委員

確認しますと、表現は健康評価の原案どおりということですね。

○ 都築課長補佐

そういうことだと思います。

○ 川合専門委員

なるほど、ただ、遺伝毒性辺りに関しては、まだまだ修正していく必要があると考えてよろしいですか。

○ 都築課長補佐

細かい修文はもちろん入ります。

○ 納屋座長

代謝物の遺伝毒性のデータが、本当にあるのか、ないのかという確認はしていただきますが、遺伝毒性の部分に関する結論としては、特に変わりはありません。

○ 川合専門委員

わかりました。

○ 納屋座長

ということで、従来の農薬専門調査会のロジックに従って、安全係数 100 で ADI を求めるということ、事務局も今、御提案されていて、その方針に変更がないということなんです。それで皆さん御了承いただけますでしょうか。津田先生の発言部分は、きちんと議事録として残りますので、御了解いただければと思います。よろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえて、本剤の ADI につきましては、ここに記載の事務局の提案どおりということにしたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

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。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、精巢の部分につきまして、まだ宿題が残っている状態なので、その部分は資料が整い次第ということになりますが、資料が整った段階で農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。

また、その他の御指摘のあった部分につきまして、修正をさせていただきたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

休憩を取りたいのですが、時間もいろいろとございますし、今日は 3 剤ということもございまして、とりあえず次の剤を済ませてから、休憩時間が取れば取ろうと思います。御了解ください。

それでは、次の審議に入りたいと思います。農薬プリミスルフロンメチルの食品健康影響評価についてを始めます。まず、経緯を含め、事務局より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 3 のプリミスルフロンメチルについての審議を始めたいと思います。

評価書の 3 ページでございます。ここに「審議の経緯」が書かれてございます。

本剤は除草剤でございますが、国内登録はございません。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、2007 年 12 月 18 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

評価書につきましては事前に送付いたしておりまして、担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成してお

ります。

それでは、以下、内容の説明をさせていただきます。

評価書の 6 ページでございます。

本剤、プリミスルフロンメチルの化学構造は 6. に示されているとおりでございます。7. 「開発の経緯」といたしましては、本剤は、チバガイギー、現在のシンジェンタによって開発された、先ほどと同様のスルホニルウレア系の除草剤でございます。作用機序としては、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という作用機序が示されております。

7 ページでございます。「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」といたしまして、この評価書につきましては米国及びカナダの評価書を基に、毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしました。

各種運命試験につきましては、プリミスルフロンメチルのピリミジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したものと、フェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識した 2 つの標識体を用いて試験が実施されております。

それでは、各論の説明を進めてまいりたいと思います。まず「1. 動物体内運命試験」です。

「(1) 動物体内運命試験 (ラット)」でございます。ピリミジン標識とフェニル標識の 2 つの標識体を①～④の投与方法を使いまして、試験が実施されております。

排泄の方でございますが、投与後 7 日間でほとんどの放射能が糞及び尿中に排泄されております。排泄経路につきましては単回投与の方で性差がございます。雄では糞中、また、雌では尿中というところが主要な排泄経路となっております。高用量におきましては、雌雄とも糞中排泄が主でございます。

分布の方でございますが、残留放射能は肝臓に分布しやすいという性質を持っておりますが、組織残留性については特に問題はないであろうという考察がなされております。

代謝物の同定と定量の方でございますが、糞及び尿中から親化合物及び 11 種類の代謝物がそれぞれ検出されております。代謝にも性差がございます。高用量よりも低用量、また、雌よりも雄において広範に代謝を受けるという結果が書かれてございます。主要代謝経路といたしましては、ピリミジン環の水酸化、また、スルホニルウレア部位の開裂といったことが考えられております。

これらの性差につきましては、雌では未変化の親化合物の腎排泄が優位であるのに対しまして、雄では代謝物の胆汁を介した排泄が主な経路であることに起因するのではないかと

という考察がなされております。

「（２）動物体内運命試験（ニワトリ）」でございます。こちらは８日間連続経口投与して試験が実施されております。

残留放射能につきましては、そのほとんどが排泄物中に認められております。主要成分としては親化合物とその水酸化体でございました。分布の方でございますが、肝臓、腎臓、血液、脂肪といったところに比較的高い濃度で分布しております。卵への移行は低いものでございました。

「（３）動物体内運命試験（ヤギ）」でございます。こちらでも１０日間連続経口投与して試験が実施されておまして、放射能の大部分が尿や糞といったところに排泄されております。

主要成分としては親化合物でございましたが、フェニル標識体の投与群では肝臓、尿、糞から代謝物Ｄといったものが検出されております。

動物代謝につきましては以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、永田先生、よろしく願います。

○ 永田専門委員

コメントは付けなかったんですけれども、細川先生のコメントで、本文の内容はさっきもらった英文の内容とは大体間違いないと思うんです。ここの部分は雌雄で差があるというのを私もいろいろ考えてみたんですけれども、いろいろパスウェイが変わって、代謝、排泄等のメカニズムが違うのかなと思ったんですけれども、私の場合、これ以上、調べても載っていないということで、コメントは付けませんでした。可能であれば、そのところは非常に差が大きいので、どういう形でもよろしいんですが、細川先生のコメントのように、やはり調べてはつきりすることが必要かと思います。

ほかは大きな問題はないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

渡邊さん、これは申請者はいないんですが、メーカーさんに確認することは可能ですか。

○ 渡邊評価専門官

一応、シンジェンタが持っている剤なので、確認できる範囲で確認して対応させていただきたいと思います。

○ 納屋座長

よろしくお願いします。

ほかにはないので、それでは「2. 植物体内運命試験」についての御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、植物代謝の方でございます。とうもろこしを使った試験が実施されております。

9 ページでございますが、各試料の部位における残留放射能濃度につきましては、4～6 行目に書かれているとおりでございます。

とうもろこし中における代謝経路につきましては、フェニル環及びピリミジン環の水酸化や抱合化、また、スルホニルウレア部位の開裂が考えられております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」です。フェニルとピリミジン標識体を使いまして、これらを砂壤土に処理して試験が実施されております。

本剤の推定半減期は 31～62 日ございました。主要分解物としては、E、D、F 及び二酸化炭素といったものがそれぞれ検出されております。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」でございます。さっきと同様の 2 つの標識体を用いて、これらを砂壤土に処理して試験が実施されております。

本剤の推定半減期は、嫌氣的条件下におきましては 50～88 日。主要分解物としては、E、D といったものが検出されております。

「(3) 土壌中光分解試験」です。2 つの標識体を使って、砂壤土に処理して試験が実施されております。

推定半減期につきましては、光照射区と暗条件対照区でほとんど同じような結果となっております。

主要分解物としては、C と E といったものが検出されております。本剤の主要な分解経路としては、光分解の寄与は非常に小さいことが考察できるかと思います。

「(4) 土壌吸着試験」の方でございますが、親化合物と 5 種類の分解物について試験が実施されておまして、土壌への吸着性は低いということが結果として書かれております。

「(5) 土壌溶脱性（リーチング）試験」でございますが、こちらでは 4 種類の米国土壤を使って試験が実施されております。

いずれの土壌におきましても、3 日後のリーチング期間終了後には溶出液中に 50～100 %TAR が検出されております。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」ですが、プリミスルフロンメチルにつきましては、酸性領域で加水分解が受けやすいということが 11 ページの表 1 から見ましてもわかるかと思えます。

pH 9 の緩衝液中では、加水分解は受けませんでした。

「(2) 水中光分解試験」でございます。

こちらは 9 行目にございまして、pH 5 でその半減期が 20.6 日、pH 7 で 248 日でありまして、pH 9 では算出できておりません。

主要分解物としては、C や D といったものが検出されております。

光分解による寄与は小さく、加水分解に起因することが考察できるかと思えます。

「(3) 好気的水中運命試験」でございます。自然水と底質系におきまして、2 つの標識体を使って試験が実施されております。

自然水と底質系における推定半減期は表 2、分解物につきましては表 3 に示されていまして、とおりでございます。

続きまして、12 ページの「5. 土壌残留試験」でございます。カナダの圃場 3 カ所、そして、米国の圃場 2 カ所で試験が実施されておまして、カナダ土壌ではその推定半減期が 9.5～21 日、米国土壌におきましては 2.5～11 日という結果となっております。

「6. 作物残留試験」でございますが、こちらは飼料用とうもろこしを使って試験が実施されております。

本剤の最大残留値につきましては、最終処理 88～137 日後に採取した穀粒において認められた 0.01 mg/kg 未満という結果となっております。

「7. 家畜残留試験」でございます。

まず乳牛の方で、こちらはカプセル経口投与して試験が実施されております。どの部位におきましても、残留レベルは極めて低いという結果となっております。

また、ニワトリにつきましても混餌投与で試験が実施されておまして、この試験におきましても、どの部位においても残留レベルは極めて低いという結果となっております。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここまでの部分に関しまして、石井先生、臼井先生、よろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

特別、事務局がまとめられた以上に意見はないんですけれども、これは主にとりもろこしか何か、そういうイネ科の植物に使われていて、収穫物に対しては親化合物は残っていないことから、先ほどのものと同じで、多少、水溶性が高いから環境中で移動しやすいという、その程度の事務局が説明されたとおりで、特に加える部分はありません。

○ 臼井専門委員

私の方からは、トリフルスルフロンメチルと同様に、先ほど紹介しました本に代謝経路がありまして、ここに記載してあるようなことが書いてございますが、多分、初期反応がこうだということで、収穫時まで追跡した場合、どうなるかというのは不明でございます。

あと、ちょっと忘れたといいますか「(3) 好気的水中運命試験」の表 3 で、池水の H の後に未知物質とありますけれども、マイナーなものがあるというふうに書いてあるように思いました。それは G が 9.2、E が 4.8、D が 4.0 という記載があったように思いますので、ほかのところではマイナーが 1.0 とかというのがありますので、記載があった方がよろしいかなと思いました。事前の指摘を忘れましたが、御検討いただけるとよろしいかと思います。

○ 納屋座長

渡邊さん、今の御指摘の箇所については、対応をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

確認します。

○ 納屋座長

ほかにならうでしたら、次の項目に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「8. 一般薬理試験」でございますが、この試験につきましては、参照した資料に記載はございませんでした。

13 ページで「9. 急性毒性試験」でございますが、ラット、ウサギを用いて試験が実施されておりまして、結果については表 4 に示されているとおりでございます。本剤は普通物相当であることがわかるかと思います。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

刺激性試験の方はウサギを使って実施されておりますが、眼に対しては結膜炎が認められました。しかしながら、こちらは72時間以内に回復する結果となっております。一方で、皮膚に対しての刺激性は認められておりません。

モルモットを用いた感作性試験につきましては、結果は陰性でございました。

「11. 亜急性毒性試験」の方まで進めさせていただきます。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)[1987年]」がSDラットを用いた強制経口投与で行われております。

所見につきましては、表5にまとめられているとおりでございます。

3,000 ppm以上投与群の雄及び10,000 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められております。したがって、無毒性量としては雄で300 ppm、雌で3,000 ppmであると考えられております。23～24行目の「mg/kg 体重/日」というのは「ppm」の間違いでございます。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)[1987年]」でございます。ビーグル犬を用いた混餌による試験でございます。

毒性所見につきましては、15ページの表6にまとめられているとおりでございます。

1,000 ppm投与群におきましては胆嚢の軽度な上皮過形成、また、雌1例につきましては粘膜の肥厚が認められたのですが、イヌの1年間慢性毒性試験の方におきましては胆嚢に悪影響が認められていないということで、これらの変化については検体投与に関連したものではないと考察されております。

したがって、本試験におきましては、10,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも1,000 ppmと考えられております。

「(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)[1989年]」でございます。

この試験では、いずれの投与群にも毒性所見は認められておりません。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでの部分に関しまして、コメントをお願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。

私が聞くのも変なんですけど、表6の胆嚢の上皮過形成あるいは粘膜肥厚というのは、事実としてはありますが、毒性所見として取らないという、最初の剤のときのお話からすると、ここは整合性を欠くような気がするんですけど、こういう記載でよろしいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

これは一応、先ほどの 14 ページの方では、1,000 ppm で見られた胆嚢の所見については毒性とは取らないということで、これは 10,000 ppm です。

○ 納屋座長

1,000 ppm は取らないで、10,000 ppm は取るということですね。わかりました。ちょっと勘違いしておりました。失礼しました。

ほかにございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、ないようですので、先の方に進めてください。

○ 渡邊評価専門官

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1987 年]」です。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。高用量投与群では体重の減少が認められたので、投与 11 週以降につきましては投与量を 5,000 ppm に下げて投与が継続されております。

この試験の毒性所見につきましては、表 7 に示されているとおりでございます。

10,000/5,000 ppm 投与群の雄で赤血球等の減少などが、また、雌の方では甲状腺の過形成等が認められたので、無毒性量として雌雄とも 1,000 ppm と結論付けられております。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1988 年]」でございます。SD ラットの混餌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ました毒性所見につきましては、表 8 に示されているとおりでございます。

この試験におきましては、3,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000/8,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雄では 300 ppm、雌では 3,000 ppm と考えられております。発がん性につきまして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) ①[1988 年]」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。

腫瘍性病変といたしましては、肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められております。

この試験におきましては、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で死亡率の増加等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 300 ppm と考えられております。

表 9 につきましては、山手先生より一部訂正案をいただいております。

「(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ②[補足試験]」が実施されております。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す。

毒性所見につきましては、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、肝腫瘍の発生頻度には投与群と対照群の間で差は認められませんでしたので、発がん性に関する無影響量は雌雄とも 1,500 ppm と考えられております。

また、1,500 ppm 投与群で肝臓の病理学的変化や腎症及び精巣の変性が認められましたことから、最大耐量は 1,500 ppm 付近であると考えられておりまして、さきの試験において肝腫瘍が認められた用量は最大耐量を超える量であることが確認されております。

以下に、川合先生よりいただいたコメントを記載させていただいております。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、コメントをお願いいたします。

まずは川合先生、よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

また余分なことが書いてあるんですけれども、要するに、この剤の場合にはなかなか見られないような歯とか骨が共通して見られていますね。これが一体、どういうふうにとらえたらいいのかという辺りで、ほとんど考察らしい考察が全然されていないから、先ほどの話で申請者がいないということなんですけれども、やはり実施者側の方でどういうふうを考えて、これを評価しておるかというのは、こちらとしても確認しておく必要があるのではないかと思います。

おそらく、私はよくわからないから、察するところ、やはりカルシウム代謝系辺りに影響している可能性も高いのではないかと思いますし、そういう説明をしないと、歯の異常、それから、骨がなかなか理解できないだろう。そこら辺のことは、この剤の毒性のポイントのところだろうと思いますので、ここのところで、ほんの 1 行でもいいから、概要書に考察が入ればというのが私の本当の意図でございます。

○ 納屋座長

ここの件に関しまして、本日は追加資料を出していただいておりますので、その説明を鈴木先生にお願いしたいと思いますが、お願いできますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今、川合先生から御指摘があったように、この剤では特に rodent の歯、切歯がずっと伸び続けるところ、それから、骨といったところに非常に典型的な影響が見られています。

この化学物質の中に、実はフッ素が含まれておりまして、このでの障害は、農薬の評価をやっていると、ときどき出てくるんです。それで、一般的には、この変化自体はフッ素中毒のときに非常によく似ているので、これは一体どうなんだという話がときどき議論されます。

以前議論されたときには、一般的に有機フッ素の場合は、例えばフレオンとか、あるいはテフロンとかといったように、有機物になってしまうと割と安定してしまっていて、あまり影響が出ないのが普通だという話はされていて、おそらく障害の程度にもよるんですけれども、その剤についてはフッ素は無罪放免だろうという話が今までは多かったようなんですけれども、この剤については、さて、どうかということになるんですが、有機フッ素が全部安定かというのと、そうではなさそうだという話が、今日お配りした「Toxicol Rev.」のところに載っかっているものです。

これは、剤がこのものと全く関係あるわけではありません。「Sodium fluoroacetate」というもので、昔、殺鼠剤で使われていたようなものなので、もともと毒性は相当強いという話なんですけど、これはフッ素が遊離する。それから、フルオロ酢酸が TCA のところに入って行ってしまっていて、要するにエネルギー代謝のところで非常に大きな障害を来します。

それから、最終的には 2 ページ目の網掛けしたところにあると思うんですが、遊離したフッ素がカルシウムとキレートして低カルシウム血症をつくり出すという指摘があって、これを考えると、伸び続けるような歯とか、骨とか、上皮小体、甲状腺、あるいは腎臓といったところに影響が出るのは当然であるという形で一つに考えられるのかなと思って、この論文をお示ししました。

ただ、残念なことに、この剤でフッ素が本当に遊離するのかどうかということはどこにも証拠がございませんから、毒性のプロフィールとして見た場合に、これを状況証拠として考える方が、種を超えてあるみたいに出てきていますから、イヌで歯に影響が見られないというのは、イヌの場合は歯がずっと伸び続ける歯ではないので見られないということと、これもまた、一応、よく合うのかなと思っているところです。

2 つ目の論文はまるっきり違うんですが、この剤の毒性というところでやや関係があるかなというので、少し遠いんですけれども、当たってみますと、この剤、PubMed で引いて 9 個しか今のところ論文が出てきません。いずれも植物のものだけしか出ませんでした。

その中で非常に面白かったのが、シロイヌナズナ。括弧書きのところは私が加えたものですけれども、分子生物学の方で比較的よく使われる植物です。これで P-グリコプロテインの遺伝子が誘導されるという報告があって、これは基本的には解毒系に効く話になるん

だろうと思います。ただ、この P-グリコプロテインというものは MDR1 とかその辺のたぐいのタンパクでして、この場合ももしかすると、特に哺乳類でもほぼ似たような話がありそうなので、影響があるのかもしれない。若干、そういったことを示唆してはいるんですけども、はっきりした話ではありません。

そのぐらいしか実際はなかったんですけども、いずれにしても、ここで川合先生御指摘の話というのは、私が見る限りでは、この剤のどういう機序かはわかりませんが、遊離したフッ素が毒性を示していると考えられます。この文献考察を足すか、どうしようかというところを御判断いただいて、あるいはこの辺のところで何かほかの措置が取られるのであればアイデアをいただいて、評価書をまとめたらいかがかなと思っております。

○ 川合専門委員

ありがとうございました。私も全く、このメカニズムについては 100% 答えは持っていないですけども、ただ、今日の剤はフッ素が入っている剤が多いですね。そういう点で、やはりフッ化物の特性というものは頭に置いて見なくてはならないかな。特にカルシウムイオンとの関係のところを少し、一般論的にでもいいから、考察しておかないといけないかなと思います。

フッ素イオンというものはカルシウムイオンと容易にくっついて、それで相対的にカルシウム低下になってくるということは教科書的にもございますので、少しでも触れられたらと思います。そうでないと、多分、骨の毒性所見はなかなかすんなり受け入れられないかなと思いますから、ほんの 1 行でも 2 行でもいいから、一般論的なものでもいいから、付記されたらいかにかと思います。

○ 鈴木調査会座長

永田先生、ちょっと教えていただきたいんですけども、今のような話は私はまるっきり推測でして、有機フッ素全般的に成り立つものでもありませんし、とりあえず、トリフルオロ酢酸で遊離する例があります。だから、今回出てきているものは、もしかしたら、遊離フッ素の影響かもしれないという話をしているんですけども、証拠がないですね。

○ 永田専門委員

ないですね。今、この構造を見て、アセテートになるのが本体であれば、これからフルオロアセテートのようなものが出るかですね。

そうすると、フッ素の単独の作用は確かにあるかもしれませんが、この文献で言っているようなフルオロアセテートが、それでは、代謝産物として出てくるといいますと、非常に厳しいと思います。あるいは途中でフッ素が別にアセテートがあったもので飛んでし

まってという可能性は、生体の中では否定できないんです。

○ 鈴木調査会座長

ですから、この論文では、実際上はフルオロアセテートの影響の部分と遊離したフッ素の部分と両方を言っているので、この剤に関して言いますと、構造上、フルオロアセテートが出るという話ではないので、出てくるとすればフッ素でしょう。ただ、その証拠をどういうふうにしましょうかと思っているんです。

○ 永田専門委員

それをはっきり言うには、そのものを検出できたかどうかがある形の形で見つければいいんですけれども、なければ一つの可能性として残すかでしょうね。言い換えれば、あまり強く言えないと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

状況によって、私が考えたのは、シンジェンタにデータを出せという形の要求をするのかなと思ったりもするんですけれども、ただ、全然、そういう関係が今のところ、この手続の中では難しい状況になっているので、何かいい知恵があればと思ったんです。

○ 永田専門委員

これ以上、私も何とも言いようがないです。

○ 川合専門委員

シンジェンタの方で、このものがどんな分解をしていくかというデータがもう少しあれば大変うれしいと、正直、思っているんですけれども、そういう意味の私のコメントなんです。

○ 永田専門委員

今回、特に、これともう一つ後のものもそうなんですけれども、代謝の部分のデータがもらったデータの中にそれ以上ないんです。実は私も考えて、それで要求しても、それがちゃんと出てくるかどうかというところが疑問にあって、これ以上追求しても無理かなという感じを受けたんです。

○ 鈴木調査会座長

そうであれば、とりあえず、可能性は、今、考察したようなところにあるけれども、証拠がない。もう一つは、実務上の問題に立脚すると、おそらく、その影響については、閾値があるというのはデータで示されてきているので、ADIを設定する上では問題なからう。だけれども、これは非常に大きい問題だという話のところをどこかに示しておかないとまずいのかな。先生、そのくらいのことで許していただけますか。

○ 永田専門委員

だから、例えば、今、お話があったところの文献、このフルオロアセテートの場合、こういう場合があるので、場合によってはそういう化学物質ができることは否定できないし、遊離したフッ素もそういう可能性も残しているというのをどこかに残す形で、だから、この剤ではそこまでの証拠もないけれども、ほかの化学物質にこういうことがあるというのを残せば、ある程度、いいのかなという印象を受けたんです。

○ 川合専門委員

しつこいですが、毒性の所見の中では本当に強く示唆するような所見ですから、全く何もというわけにはいかないというだろうというのが私の偽らざる気持ちです。

○ 納屋座長

渡邊さん、先ほど動物代謝のデータがもう少しあるのではないかと確認しようかという話をしましたね。だから、その折に、毒性メカニズムに関して、代謝のデータから毒性メカニズムが解析できるような、何かそういうふうなものがないかを問いかけるということも併せてやっていただいて、データがまるっきりないことになれば、今、別添の追加資料で示していただいたようなものは、ここの部会としてこういう可能性が推察できるという書き方で準備をするというのはいかがでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

そうですね。その形がよろしいかと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方は、それでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、そういう形で進めさせていただいて、次に進みたいと思います。お願いいたします。

○ 山手専門委員

すみません、私、用語の問題で幾つか質問しているんです。

15 ページなんですけれども、まさに言われたように、私もこれは骨あるいは歯に何らかの毒性変化があって、それがフッ素との関連があるだろうというのは推測してきたんですけれども、ここのイヌの甲状腺過形成なんですけれども、この本体がよくわからない。要するに、甲状腺というのはろ胞とC細胞がありますので、その上の表6のイヌの試験を見れば甲状腺のろ胞細胞という言葉が書いてあるので、多分、ろ胞細胞の過形成だと思うん

ですけれども、もし骨との関連だったら、C細胞はカルシトニンの代謝に関わりますので、それも否定できないかなと思います。それで、どちらのことを甲状腺過形成では表現しているのかなというのが疑問だったんですけれども、もし、これも先ほどと同じように申請者の方かメーカーに聞いていただければ、わかれば具体的に書いていただきたい。わからなければ、このままで仕方ないかなと思います。

もう一点は表9で、マウスの腎臓の肉眼所見なんですけれども、確かにたくさん英語で全部、こういう表現がされているんですけれども、あまりにもきちっとまとまっていない表現だなと思ったもので、例えば顆粒とか、結節とか、不整形とか、陥凹とかというのは、いわゆる顆粒腎とか、表面粗造とか、そういう表現でまとまるのかな。退色というのはまさにそのままでもいいんですけれども、あとは小型化とか、不整形、陥凹を含めれば、これはいわゆる萎縮腎という状態になっているのかなと思ったんですけれども、こういう方向でまとめるのがいいのかどうか、毒性の先生を含めて検討していただきたいと思ったんです。

あまりにも記載されていることが、ただ単に所見を羅列しただけのものだったので、この委員会ではまとめて表現した方がいいかなという意見なんです。

○ 納屋座長

今の15ページの方については特に異論はないと思いますが、表9の、山手先生が御提案いただいた表現方法で異存がなければ、それで修正していただければいいと思いますので、毒性を担当されていらっしゃる先生方で御覧いただいて、もし、それでまだほかの適正な用語があれば、先生方の中で協議していただくか、あるいは直接、事務局へ御提案いただいて、皆さんで合意していただくという手続を取るのいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

おそらく、それでいいと思います。

ただ、私はこの件に関しては言葉の問題として、斑あるいは巣というところで、英語では言えば foci、focus の複数形になっていたんですが、これが具体的に何を意味するのか、私もわからなくて、その辺は山手先生、何かございますか。

○ 山手専門委員

多分、腎臓の、ここでは斑と書かれていたんでしたか。そうですか。多分、腎臓の中での尿細管にさまざまな変化が出て、そのために表面がいびつになって、一部は血液量が多いし、一部は少ないし、あるいは一部は病変が出て色が変わっているという、多分、そう

いうことを表していると思うんです。そういう意味で、foci でしたら、巢の方が私はイメージ的には合うんです。

○ 鈴木調査会座長

それでよいということであれば、とりあえずね。

○ 山手専門委員

要するに、そこら辺をひっくるめれば退色ということですね。いろんな色になっている、いろんな病変があるという表現になるのではないかと思うんです。

○ 川合専門委員

山手先生、1つお教えてください。この腎臓の所見は、私、大変不思議に思っているんですけども、マウスを長期飼育した場合に、やはり、ある程度の頻度で出るんですか。ここでは、コントロールのところでは何も書いていない、低いところではないという話ですけども、1つの群のところで固まって所見があるんですけども、どうなんですか。

○ 山手専門委員

これはマウスですので、先生御存じのように、ラットでの慢性腎症と違って、マウスではそういうものが出ませんので、やはり何らかの毒性変化を反映しているのではないかと思います。

○ 川合専門委員

私もそんな理解しておりますので、ですから、長期飼育によってたまたま出たものとは違うという印象を私は持っています。

○ 山手専門委員

それと、もう一点、これも用語なんですけれども、骨過形成という表現を使われているんですけども、英語では hyperostosis となっていて、これは過骨症の方がいいと思うんです。骨の過形成は何が過剰に増えているのか。骨基質なのか、破骨細胞なのか、あるいは骨芽細胞なのか、いろんなイメージがありまして、私は骨過形成という言葉はあまり病理学的には使わないのではないかと思います。過骨症というものは、明らかに骨が外に向かってもりもり増えている。骨芽細胞が増えているというのを反映している所見だと思いますけれども、一応、授業では、テキスト的には過骨症という表現で一応教えています。

○ 納屋座長

毒性御専門の先生方に、ほかに今の御意見に関して異論がなければ、これで進めていただければと思います。

それでは、今までのところで特にこれ以上、何か追加とかがございませんようでしたら「13. 生殖発生毒性試験」の御説明をお願いしたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

19 ページで「13. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [1987 年]」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す。

毒性所見につきましては、表 11 に示されております。

5,000 ppm 投与群の親動物では体重増加抑制等、また、児動物雌雄で哺育期間中に低体重が認められております。したがって、無毒性量として、親動物の雄で 1,000 ppm、雌では 5,000 ppm、児動物では 1,000 ppm であると考えられております。5,000 ppm 投与群の F₁ 雄で精細管の萎縮等が認められましたが、繁殖能に関する各種パラメーターには悪影響は認められておりません。

本試験につきまして、納屋先生よりコメントをいただいております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット) ① [1988 年]」でございます。SD ラットを用いて強制経口投与によって試験が実施されております。

母動物におきましては、毒性所見は認められておりません。一方、胎児では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められました。したがって、無毒性量として、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日、胎児では 100 mg/kg 体重/日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 (ラット) ②」です。SD ラットを用いて強制経口投与で試験が実施されております。

この試験では、母動物、児動物ともに毒性所見は認められておりません。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) [1987 年]」でございます。NZW ウサギを用いて強制経口投与によって試験が実施されております。

母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群で流産の増加や摂餌量の減少等が認められております。一方で、胎児につきましては検体投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量としては母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児では 600 mg/kg 体重/日と考えられております。

この試験につきましても、納屋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。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

繁殖試験につきましては最高用量で精巣に対する影響がありますが、繁殖に対する各指標には影響がないということを事実として淡々と書いた方がいいということをコメントいたしております。

それから、ウサギの流産を胎児に対する影響というふうにするのか、母体に対する影響として取るのかということですが、これは、この農薬専門調査会では従来から母体に対する影響として分類するという約束事がございましたので、それに従って記載しましょうという提案でございます。

以上です。

鈴木先生、補足説明をお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

今、説明があった点については補足することはありません。

ただ、先ほど北條課長から精巣に関する問題が御懸念として話されました。前の剤ではライディッヒ細胞が増殖するような形で癌の方向に向かうんですけども、今回の剤は精巣を萎縮させる方向に行っている。細胞毒性が強いのか何かはよくわかりませんが、石灰沈着があるとかという話もあったりするので、その意味では全く機序が違う形のもののようにです。

たしか、フッ素の系統の中に、この精巣に影響を示すものが幾つかあったような気もするので、その点ではスルホニルウレア系という形で考える必要はないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

ほかの先生方、何かコメントはございますでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは「14. 遺伝毒性試験」の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

21 ページの「14. 遺伝毒性試験」でございます。プリミスルフロメチルの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターを用いた V79 細胞と CCL61 細胞を用いた染色体異常試験、ラット及びヒトの肝細胞を用いた UDS 試験と、チャイニーズハムスターを

用いた小核試験が実施されております。

結果は表 12 にまとめておりますとおり、すべての試験で陰性という結果となっております。したがって、本剤には遺伝毒性はないということが考えられるかと思えます。

太田先生と本間先生よりそれぞれコメントをいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。追加の補足説明をお願いいたします。

○ 太田専門委員

下のコメントは、私が本間先生に質問したことが載ってしまったので、これは取ってください。

○ 本間専門委員

太田先生が指摘した細胞の名前ですけれども、CCL61 というのは細胞の名前ではなくて、多分、これは ATCC のカタログナンバーです。多分、調べれば細胞名は出てくると思いますので、もしかすると CHO かもしれないので、それは調べて報告したいと思えます。

○ 納屋座長

そうすると、ここの記載はもとの記載のままでいいということでしょうか。

○ 本間専門委員

調べて、CHO だったら、もとの記載でいいということです。

○ 納屋座長

調べてわからなかったらどうなるのでしょうか。わかりますか。大丈夫ですか。

○ 太田専門委員

括弧を取ってしまってください。

○ 本間専門委員

最初に CHO と書いたんだから、重複で調べたのではないですか。違いますか。

○ 太田専門委員

CHO という言葉はどこにも出てこないで、多分、何かコピーしたときにくっついてしまったのかもしれませんが。

○ 納屋座長

それでは、もう一度、事務局の方で御確認をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

ほかには、特に御意見はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

22 ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。参照に挙げた資料を用いまして、プリミスルフロンメチル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方で、ラットに経口投与されましたプリミスルフロンメチルは、速やかに吸収及び排泄されております。排泄経路には性差が認められております。また、組織残留性については認められておりません。動物体内における主要代謝経路としては、ピリミジン環の水酸化やスルホニルウレア部位の開裂ということが考えられております。

飼料用のとうもろこしを用いた植物代謝試験におきましては、その残留量は非常に少ないということが書かれてございました。代謝経路といたしましては、フェニル環やピリミジン環の水酸化及び抱合化、また、スルホニルウレア部位の開裂ということが考えられております。

各種毒性試験結果から、プリミスルフロンメチルの投与によって、その影響は主に歯や骨、肝臓、腎臓。また、ラット、マウスについては精巣。イヌにつきましては甲状腺に認められております。催奇形性や遺伝毒性は認められておりません。発がん性試験におきましては、マウスの雌雄で肝細胞腫瘍の発生頻度が認められたのですが、発生機序については遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であることが考えられるかと思います。

以上の試験結果から、農産物中暴露評価対象物質をプリミスルフロンメチル（親化合物のみ）と設定いたしました。

各試験における無毒性量等は、24 ページの表 13 に示されているとおりでございます。

各試験で得られました無毒性量の最小値が、ウサギを用いた発生毒性試験の 10 mg/kg 体重/日でございましたので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定いたしました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

まず、ここに関しましては、山手先生から骨、肝、腎を加える必要はないのかという御提案をいただいておりますが、いかがでございましょうか。追加する方がいいと思うんですが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

津田先生、今の部分に関しまして何かございますか。

○ 津田（洋）専門委員

腎毒性をきちっと付け加えた方がいいと思います。要するに、一言で言えば萎縮腎です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そういうことですので、追加していただくようお願いいたします。

それから、ウサギの試験を基に ADI を設定するという提案です。この件に関しまして、いかがでしょうか。

ウサギの試験が、投与量設定が必ずしも適切ではないんです。10 mg/kg 体重/日、それから、300 mg/kg 体重/日と 600 mg/kg 体重/日というふうな用量設定になっておりますので、300 mg/kg 体重/日で影響が出ているから、その下で、本来はもう少し上のところに無毒性量があるのかもしれませんが、こういうふうな試験群を組んだために、結果として、この試験が最も低い無毒性量になってしまったことから、この試験で ADI 設定の根拠となっておりますが、この辺りのところを御議論いただければと思います。

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私もいろいろ考えたんですけども、どうなんですか。やはり、このデータがあることを踏まえればあれで、あと、今回、私、この米国の評価書をそこまでは読んできていないんですけども、ウサギのデータがあった上で、その用量設定の開きが広いということで、イヌの慢性毒性の方がより適切であるというような記載があるんでしょうか。私、今回、そのところは読んできていなかったんです。

○ 納屋座長

渡邊さん、調査されたときに、何かそういうふうな記述は見つけましたか。

○ 渡邊評価専門官

すみません、私もそこまで詳細に読んでいないので、把握し切れておりません。

○ 山手専門委員

もし、そういうものがあるのでしたら、より長期で、かつイヌということで、ウサギの用量設定の用量幅が広過ぎることを書いて、イヌを用いてもいいのかなという気がします。

○ 鈴木調査会座長

いや、ウサギのデータを採用しなかったとしても、それとは違うと思います。アメリカの法律で考えると、おそらく妊婦に対して、あるいは妊娠する可能性のある女性に対して、しかも比較的短期間の reference dose をつくるのにはウサギあるいはラットの発生毒性試験は使うんですけども、全体のポピュレーションを考えるとときには、このデータは使えないという形での判断ではないかと思っております。

ですから、そういう判断を我々は今までしてこなかった。一応、感受性の最も高い動物でのデータをもって ADI 設定の根拠にする形で今まで対応してきたので、これでいいのかなと思っているんです。

○ 納屋座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。10 mg/kg 体重/日というのは、最もシビアな条件ということでみなすことはできると思うんです。ですから、これを根拠とするということは、今までのルールから行けば機械的にこれにせざるを得ない。これを選ばないのであれば、それなりの科学的なきちんとした理由を記載しなければならなくなると思うんですが、いかがでしょうか。ウサギの 10 mg/kg 体重/日ということで、これを根拠にしたいと思うんですが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきまして、この評価書(案)どおりということで決定させていただきたいと思います。

それでは、ADI をこの案どおりにするということで。

○ 津田(洋)専門委員

先ほど申し上げたのと同じ意見です。

○ 納屋座長

津田先生の御意見としては、発がん性が認められているということがありますので、先ほどの剤と同じ意見があるんだということを議事録に記載していただきますようお願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ということで、ADI を決定させていただきました。ただ、メーカーさんにいろいろとお尋ねいただいて、データが出れば、それをまた適宜、追加していただくことをお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、今後の進め方についての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いたしまして農薬専門調査会幹事会の方に報告する予定でございます。

評価書（案）につきましては、本日御指摘の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。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

少し休憩を取りたいと思います。あの時計で 16 時 20 分まで取って大丈夫ですか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

すみません、20 分から始めますと残り時間が 1 時間になってしまいますが、それでは、16 時 20 分まで休憩とさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

（休 憩）

○ 納屋座長

それでは、次の審議に入りたいと思います。「農薬フルフェナセットの食品健康影響評価について」を始めます。

最初に、この評価資料のオリジナルそのものについては、さきに審議した剤よりもさらに詳細がわかりづらいということがございまして、これで果たして本当に審議できますかという御意見を事前に個々の委員からいただいておりますので、そういったことを最初に踏まえた上で、事務局の方から経緯を含めて説明していただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 4 に基づきまして御説明をさせていただきます。

フルフェナセットは除草剤でございます。資料 4 の 6 ページを開いていただきますと、6. のような構造をしております。いわゆる酸アミド系の除草剤でございます。作用機構は脂肪酸生合成阻害でございます。海外では、2003 年にアメリカにおいて ADI が設定されているほか、EU などでも登録がなされておりますが、日本では農薬として登録されておられません。ポジティブリスト制度の導入に伴いまして、海外の基準を基に残留基準値が設定されております。

7 ページを開いていただきますと「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」で、今回はアメリカの評価書を基に、知見を整理いたしましたけれども、トリフルスルフロンメチルとか、プリミスルフロンメチルに比べますと、米国からいただいた資料にあまり詳細な情報が載っておりませんで、先生方から、これでは評価し切れないのではないかと御判断をいただいたかと思えます。

本日は一通り御説明をさせていただいて、特にこういったところについてもっとデータが欲しいという御意見を先生方からいただいた上で、そういったところをそろえる努力を今後事務局でさせていただきたいと思っております。もし、資料は足りないけれども、ADI が設定できるということがあれば、それはそれで設定させていただきたいと思うんですが、多分、無理だと思いますので、一通り御説明をするというスタンスでまずはさせていただきたいと思えます。

まず、7 ページの「1. 動物体内運命試験」から、17 行目の「(1) ラット」についてでございます。

フルフェナセットをラットに投与いたしましたところ、速やかに吸収・排泄されたということでございます。主要な排泄経路は尿であったということです。

永田先生と細川先生から御意見をいただいております。

永田先生からは、データがないので削除してもいいのではないかとというぐらいの意見なんですけれども、できましたら詳細なデータをもう少し充実させて、また後日、御覧いただくような機会を持てたらと思えます。

それから、ヤギについて、まず親化合物と、それから、8 ページの方で代謝物を用いて反復経口投与試験が行われております。

代謝のプロファイルといたしましては、親化合物の中にエーテル結合の部分があるんですけれども、ここのエーテル結合が開裂をいたしまして、その後、6 ページの「6. 構造式」の方を御覧いただくとわかりやすいんですけれども、0 でつながっているエーテル結合のところが切れまして、フェニル環を持っている右側のものにシステインがくっついて代謝

物ができるんですけれども、それがその後、どんどん酸化的に代謝されていくといったようなものが主な代謝の流れでございます。

ヤギに投与いたしますと、主に肝臓、腎臓といったところに分布いたしまして、その後、主な代謝物として D といったものができます。

主な代謝経路は、先ほど申し上げたように、エーテル結合の開裂と、その後の抱合化でございます。

これは、代謝物についても同様の流れかと思います。

8 ページのところで代謝物を使ってやっているんですけれども、代謝物 R とか W といったようなものが植物体で主にできます代謝物でございまして、これを用いて試験を行ったんですが、やはり肝臓への分布が多くて、その後、動物体内と同じような代謝が行われていくということで、こちらに書いてあります。

9 ページにまいりまして、ニワトリでございます。ニワトリも親化合物と代謝物を用いて試験が行われております。

ニワトリを用いた試験では、卵の中からも微量放射能が検出されまして、これは試験期間を通じて増加していったということでございます。

体内の分布では、肝臓に主に分布をいたしました。

代謝の経路でございますけれども、ヤギと同様、エーテル結合の開裂、それに続くグルクロン酸による抱合化ということが書いてあります。

「1. 動物体内運命試験」については以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。御意見をお願いいたします。

永田先生、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

先ほど、私のコメントを読んでいただいたんですが、最初にお話があったように、あまりにもデータが少な過ぎる。それから、ラットに関しては文章で書いてあるだけなんです。数値がない。だから、これをそのままのみにするわけにはいかないというので考えたんですけれども、省くか。省くとなると、実はヤギとか以降の実験の例数はおそらく 1 匹とか 2 匹だと思うんです。そうすると、やはりヤギあるいはニワトリのデータをある程度サポートするためには、少なくともラットの N を増やした、それも 1 群 5 例ぐらいのデータがあつて、数値はこうだというものがない限りは全体的に信用度が低い。だから、判定ができないことになるかと思います。

あとは、細川先生のコメントもそうなんですけれども、やはりデータが非常に不備が多いということだろうと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の話は要点を突いていると思うんです。特にラットの問題は省くわけにはいかないんです。毒性のプロフィールとの関係でどうしても必要なデータになります。

例えば、この剤ですと、長期毒性になった場合に、毒性がずっと低いところで表れてくる傾向が強くて、その辺のところが推測できるようなダイナミクスのデータがないんです。ですから、やはり C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 $T_{1/2}$ の α 、 β の辺りはある程度欲しいし、target organ との関係であれば、分布とかそういった話も必要だと思います。

○ 永田専門委員

そういう意味で言いますと、前の 2 剤に関しても、そこら辺が全くないんです。だから、元に戻るというのはあれなんです、もし可能であれば、やはりその辺を加えた方がいいのかなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

この剤に限ってお話を進めるとすれば、ラットの代謝のデータは、きちんとしたデータがなければ次の毒性評価についても支障を来すことから、申請者はおりませんが、データを提供できる人が日本にあれば、そういう方にデータの提供が可能かを確認していただくことが必要になろうかと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、確認して、データが手に入りましたら記述を充実させることにしたいと思います。

続いて「2. 植物体内運命試験」以降を御説明させていただきます。

「2. 植物体内運命試験」は、とうもろこし、小麦、だいずを用いて行われております。まず「(1) とうもろこし」なんですけれども「forage (葉)」という言葉で書いてあったんですけれども、先生から記述について修正をいただいております。

いずれも、植物に散布をいたしますと代謝を受けまして、主要な代謝物として R、M、E、

F、Jといったものが検出されております。また、微量な代謝物も検出されております。

主な代謝経路は「チアジアゾール環の開裂」というふうに書いてあるんですけども、これは誤解を与える表現かもしれませんが、環が開環するというものではございませんで、動物と同じように、エーテル結合が開裂をいたしましてチアジアゾール環が外れるということでございますので、動物代謝の方と表現を合わせたいと思います。

「(2) 小麦」につきましても、とうもろこしと同じようなプロファイルでございますので、主な代謝物といたしましてはR、Mといったものができてまいります。

代謝経路も、とうもろこしとほぼ同じでございます。

「(3) だいず」につきましては、若干、できてくる代謝物が異なりまして、PとかIといったようなものが、小麦やとうもろこしではメジャーではなかったんですけども、若干、出ております。

ただ、代謝経路といたしましては、小麦やとうもろこしと同様に、エーテル結合の開裂と、それに続く抱合化ということでございます。

それから「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」です。 $T_{1/2}$ の α 相は33.8日ですが、 β 相は1年以上です。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」でございますけれども、推定半減期は、初期の好氣的条件下では62.4日だったんですが、嫌氣的条件下にシフトさせた後は240日でした。

「(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」ですけれども、半減期は492日、非常に分解しにくいということが言えるかと思います。

「(4) 土壌吸着試験」でございますが、移行性は高いという結果になっております。

続いて「4. 水中運命試験」でございます。pH 5、7、9の水中で加水分解を行いました。安定でした。分解しないということでございます。

土壌表面における分解でございますけれども、光照射下では248日の半減期、暗所対照区では167日でした。

それから「5. 土壌残留試験」でございますが、資料に記載はございませんでした。

「6. 作物等残留試験」も提出されておられません。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。資料が乏しいようでございます。

石井先生、臼井先生、コメントをお願いいたします。

○ 石井専門委員

これも多少、言葉の直しを入れてありますけれども、これは実はこういう飼料作物というものは日本語で何と言ったらいいか、よくわからないんです。適当な訳がわからないので、英語そのままになっているんです。これとか、綿などもよくわからないです。そこは何とか調べておいてもらえればありがたいんですけれども、本当にわからないんです。どこを指しているのか、見当はつくんですけれども、正確に何と言ったらいいかがよくわからないということが1つ。

それから、除草剤ですので、この剤は使い方がよくわからないんですけれども、もしかして、とうもろこしの場合は、とうもろこしを栽培している途中に散布している。要するに、作物自身にもかかっているような使い方なのか。というのは、残留基準値の大きさを見ると、作物に直接かけなければ0.1とかそんな数値になるわけがないので、多分、使い方としては作物がある程度、大きくなって、初期の段階でしょうけれども、散布している。要するに土の中に残って、それと作物が接触するという状態が多分あるんだろうと思うんです。そういう使い方をしているんだろうと思うんです。

それで、可食部に、いわゆる人間が食べるところについては残留値も低いんでしょうけれども、家畜に食べさせる分は、多分、ある程度の残留値はあるんだろうと思うんです。それでも、0.1とかそんな数値ですので、そもそも、こういうものを優先的に評価する必要があったのか、疑問に思うんです。もっと先にやるべきものがあったのではないかと思うんです。

特に中身については問題はなく、たまたま、この植物については、代謝経路の図が描いてあるんです。それを見ると、先ほどのチアジアゾール環の開裂ですけれども、同定はされていないんですけれども、やはり環が壊れているという考え方でパスウェイが書いてありますね。EPAの評価書の一番分厚いものの46～48ページと代謝経路、パスウェイが書いてあるんですけれども、それによると、一応、壊れるのではないかという考え方で書いてあるんです。壊れるというのは取れてしまうという意味ではなくて、5員環が1回壊れて、さらに先に行くという考え方で描いてあります。

とにかく、これはこういう絵が描いてあるだけで、確かめようがありませんね。

以上です。

○ 納屋座長

白井先生、お願いします。

○ 白井専門委員

私の方から直させていただいたのは、先ほど石井先生からも言われましたように、かいばとかまぐさとかという表現がありまして、それが植物の具体的にどういう部位を指すのかがわからなかったので、なるべくわかった方がよろしいのではないかとということで、今回のこれは具体的な記述がないもので、例えば実を除いた茎葉であるのかどうかというのは正確にはわからないんですけれども、一応、グレインと分けて分析しているようですので、多分、穂軸という考えも、実の方から穀粒を除いた部分もどういうふうにかえるかというのがわからないんですけれども、一応、実を除いて残った茎葉部を飼料に回すというふうなことではないかと思いました。推測ですけれども、ここにも書かせていただきました。

あとは、石井先生のおっしゃったとおりでよろしいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ここの部分に関しましても、もしも、もう少し詳しいデータがあるのであればいただくということで御検討いただければと思います。

○ 都築課長補佐

御指摘いただいたのは、用語のことでございますか。

○ 納屋座長

例えばなんです、11 ページの「(3) だいでず」などでも「土壌に処理（処理量不明）」とかということもございまして、これで本当に評価ができるということであれば構いませんが、もう少し詳しいデータが必要だということであればということも含めまして、今、発言いたしました。

○ 都築課長補佐

了解いたしました。

○ 石井専門委員

これは割合、植物代謝といいますか、残留の面から見たデータは前のものよりかなりある方なんです。前のものはあまり使い方からして残留量も少ないから、この場合は、そちらの情報はむしろ、この剤の方が多いです。

○ 納屋座長

わかりました。それでは、私が勘違いしていたのかもしれませんが、特に、ここの部分でさらに詳細なデータがなくても評価が可能であれば、ここの部分はさらなるデータが、追加がなくても評価が進むということでございますので、しかるべくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

了解しました。

○ 納屋座長

それでは、ほかにこれまでの部分に関しまして御意見がないようでしたら、次に進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

13 ページの「7. 一般薬理試験」からでございます。

まず「7. 一般薬理試験」については、参照した資料に記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございます。

「(1) 急性毒性試験」で、表 1 にございますように、ラット、マウスで経口投与が行われておりまして、ウサギで経皮毒性試験が行われております。また、ラットで吸入毒性試験が行われております。

若干、ラットの経口投与毒性で、雌雄で毒性の発現に差があるようなんですけれども、いずれにせよ、普通物相当の毒性ということが言えるかと思えます。

それから「(2) 急性神経毒性試験」が行われております。75 mg/kg 投与群の雄で自発運動量の低下が認められたということでございますが、神経毒性は認められておりません。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、眼、皮膚への刺激性はございませんでしたが、モルモットを用いた皮膚感作性試験では鋭敏な Maximization 法を用いた試験で陽性が出ております。

続いて「10. 亜急性毒性試験」にまいります。こちらに関しましては、津田先生と山手先生から情報が少ないという御指摘をいただいております。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）」でございます。400 ppm のところで血液学的な影響、臨床的な変化が出ているんですが、どういう具体的な変化かということについては記載がございません。川合先生から具体的に記載していただきたいという御指摘をいただいております。それから、100 ppm 投与群の雄で T_4 の減少が見られたということでございます。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）」でございます。こちらは 200 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓、脾臓、甲状腺に病理組織学的な変化が認められております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）」でございます。こちらは 200 ppm 以上投与群の雌雄で T_4 の減少、ALT の減少が見られております。そのほか、血液生化学的なデータとか、肝臓の腫大の増加、脾臓の色素沈着等が見られております。

このイヌの亜急性毒性試験について、50 ppm 投与群の検体摂取量が、山手先生の御指摘のとおり、参照 3 と参照 4 で数値が逆転しておりまして、どちらが正しい検体摂取量かというところについては定かではございません。

「(4) 亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは 600 ppm 以上投与群の雌雄で軸索の腫脹等が見られております。神経への影響と判断してよろしいかと思えます。

「(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」が行われております。こちらでも T_4 の減少等が観察されております。

「10. 亜急性毒性試験」までは以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでの部分に関しまして、御意見をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

先生、これはやはり、系統も匹数もわからない。高用量投与群も最高でどこまでやったかがわからないというのでは、ここで何か決めてくれという方がつらいですか。

○ 川合専門委員

率直に言って、判断に困りました。

ただ、後半の慢性毒性まで行きまして、どうも、ホルモンの影響も十分考えなくてはならない。特に甲状腺ホルモンの異常というのは各試験、長期短期に含まれていますし、また、EPA の方を見ている、やはりホルモンレセプターの話まで含めて考えるべきだろうというニュアンスがありますから、ここはもう少し詳細情報が入らないと正確な判断がつかないと思います。

特に甲状腺ホルモンの異常は、無影響量の算定に影響してきますね。言わば dose limiting factor に相当するところですから、この辺りに関しては、やはりこれからきちっとフォローアップして、さらに EPA が言っているようなフォローアップデータが出てくるかどうかまで含めて、これから我慢強くウォッチしながら評価を重ねないといけないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

津田先生、お願いいたします。

○ 津田 (洋) 専門委員

ここに書いたとおりでありまして、これ以上やっても時間の無駄であります。

全然何もわからないわけです。例えば癌原性でも下のところだけで書いてあって、上で例えば 1,000、2,000 をやったら、癌原性があるかもしれぬという疑いを持たれるわけです。それもわからないということで、これ以上は、私は、ここに書いたとおりであって、きちっとしたデータをもらってから審議するべきだと思います。

○ 山手専門委員

私も 1 点、少なくとも、ここの範囲内でわかることは、どうも、神経毒性が随分強くありそうだということなんです。それを隠しているわけではないと思うんですけども、そのことについても、やはりメーカーのきちっとした見解も必要ですし、さらに、今回提示された 90 日間のイヌの亜急性毒性試験で、参照 3 と 4、雄と雌の記載の違いがあることも含めると、疑うわけではないんですけども、それ以外のデータも本当にきちっと反映しているのかというのは心配になってくる資料だと思います。

そういう意味では、今、ほかの専門委員の方が言われていますように、もう少し、これらのデータをきちっと集積して評価したいと思います。

以上です。

○ 川合専門委員

1 点言い忘れたんですけども、また先ほどの剤と同じなんですけれども、これも同じようにフッ素が入っていますね。なので、やはりフッ化物は先ほどと同じような議論がある。特に今回は当然、ホルモン辺りも、結局、そういう辺りに直接影響してきますから、前の剤と同じような対応を少しお考えいただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

若干、その辺の問題について考えているところをお話ししておいた方がいいのかなと思います。

この剤の甲状腺に対する影響は、肝臓に剤が影響を及ぼして、薬物代謝酵素が誘導されて、その結果、甲状腺ホルモンの代謝が亢進してというタイプのものではないように思います。どうも、直接効いているように見える。いろんな根拠があるんですが、1 つはイヌにも影響が出ていて、今、言ったような肝臓の影響の話ですと、イヌには影響は出ないので、どうも、甲状腺のところが直接、何か効いている可能性が高い。

それから、フッ素の問題はあまり心配していません。といいますのは、歯とか、骨とか、そういったようなところの問題はあまり認められないので、ですから、代謝のところで甲状腺にどのくらい分布しているのかとか、そういうようなデータが絶対に必要なのではないかということを感じています。

あと、神経のところも似たようなところがありますね。やはり分布がどうかという話があります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

今までの皆様の御意見をまとめますと、これだけのデータではさらなる評価を行うには無理があるといえますか、限界があるという印象ですね。それを踏まえた上で最後まで説明をしていただいた方がよろしいかと思います。お願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは「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。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。

こちらでは、800 ppm以上投与群の雌雄でアルカリホスファターゼの増加、腎、肝の重量増加、 T_3 、 T_4 の減少、それから、ALTも減少しております。神経に関しましては、軸索の変性が観察されております。そういったようなことで、NOAELは雌雄とも40 ppmと考えられております。

「(2) 慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」でございます。

こちらの試験は、25 ppmのところが一番低い用量なんですけど、メトヘモグロビン血症が出て、NOAELが取れないということになっているんですけども、これについて、川合先生から無毒性量が求められていないという御指摘をいただいております。

ただ、1998年に書かれた評価書では完全にこうなっているんですけども、2003年に書かれた評価書がございまして、こちらを見ると、本日お配りの参照4という資料の「Health Effects Division(HED) Risk Assessment」という資料の12ページなんですけど、こちらの記載を見ますと、NOAELが雄で1.2 mg、雌で1.5 mg未満。ただ、LOAELが雄で19.3 mg、雌で24.4 mgとなっておりまして、少なくとも、雄についてはNOAELが取れているのかなという形になっているようです。より新しい試験では、雄についてはNOAELが取れるという見解を持っているようです。

「(3) 発がん性試験(マウス)」でございます。

こちらでは、雌雄ともに白内障が見られたということでございまして、雌についてはNOAELは50 ppm、雄については50 ppm未満となっております。こちらについても、川合先生からNOAELが取れていないという御指摘をいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでの部分に関しまして、御意見をお願いいたします。
いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 山手専門委員

もし、あえて議論するならば、このマウスの発がん性試験での白内障というのは非常に重篤な毒性変化なので、やはり、これも含めて、より具体的なデータが欲しいと思います。

○ 納屋座長

ほかに御意見はございませんでしょうか。

よろしゅうございますか。もっとデータがないときちんとした評価ができないという御判断のようです。

○ 都築課長補佐

それでは、続いて「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

まず「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。混餌投与で、最高 500 ppm まで、一群雌雄 30 匹で行っております。なぜか、この生殖発生毒性試験については、ラットの系統、匹数、用量設定まで全部データが載っております。

見られた毒性といたしましては、肝細胞肥大といったことでございます。ただ、100 ppm 以上投与群の F₁ 世代雌雄で初期授乳期に共食いを含む死亡増加が認められたという影響がございました。繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。SD ラットに最高用量 125 mg/kg 体重/日で投与をいたしまして行っています。

母動物では最高用量群で体重増加抑制、それから、胎児では低体重、骨化遅延等が見られました。催奇形性はございませんでした。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」につきまして、NZW ウサギを用いて、最高用量 125 mg/kg 体重/日まで投与して試験が行われております。

母動物では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓に影響が、胎児では最高用量群で骨格変異の増加が認められたということでございましたが、催奇形性は認められておりません。

それから、神経毒性が見られたことを踏まえて「(4) 発達神経毒性試験(ラット)」が、これはおそらく追加で行われたようでございます。SD ラットを用いて、交配 6 日後から授乳 10 日後に混餌投与で発達神経毒性試験が行われております。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかったんですけれども、児動物では 2

0 ppm 以上投与群で離乳期前に低体重及び体重増加抑制が認められました。ただし、発達神経毒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。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

この部分に関しましては、科学的に、適切に記載されております。動物の系統、匹数も記載されております。得られたデータそのものも妥当であると考えておりまして、ここに関しては評価に値すると考えております。

以上です。

鈴木先生、追加のコメントがありましたらお願いいたします。

よろしゅうございましょうか。

○ 鈴木調査会座長

結構です。

○ 納屋座長

そういうことでございます。私だけが少しほっとしている状況でしょうか。ほかの先生方は苦勞されていらっしゃるのに、申し訳ございません。

ほかに特に御意見がないようでしたら「13. 遺伝毒性試験」の御紹介をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、17 ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。

太田先生から修文をいただきました。ただ、結果といたしましては、こちらに書いてある内容ではすべて陰性でございます。18 ページの四角囲みで太田先生のコメントを書かせていただいております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。太田先生、本間先生、コメントの追加等をお願いいたします。

○ 太田専門委員

四角に書いたところは、V79 細胞を使った試験の名称が資料によって異なっているので、それがどちらかわからないこと。あとは、投与量等が全く不明ですので、その辺りが情報があるといいと思いますが、この陰性という結果を見ている限りでは、遺伝毒性はなさそうだと判断しております。

○ 納屋座長

本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

特にないです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

追加のデータは必要となさいますでしょうか。それとも、これでとりあえずの評価は進めていいというふうにお考えでいらっしゃいますでしょうか。

○ 都築課長補佐

処理濃度は調べたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。

19 ページはどういたしましょうか。

○ 都築課長補佐

おそらく、先生方の御意見を伺っていると、ここで ADI を決めるのは当然無理だと思うんですけども、ポイントとなりそうなところを私の方からお話をさせていただいて、次回以降の審議の際に、そういったところに関して特に御意見をいただければありがたいんです。

20 ページの表 3 を御覧いただきますと「各試験における無毒性量等の比較」というものがございます。こちらで、アメリカではラットの慢性毒性/発がん性併合試験で、少なくとも雌については NOAEL が取れていないという結論のようでございます。

しかしながら、ADI は決めておりまして、その根拠といたしましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験に不確実係数 300 をかけて 0.004 という数字を導いているということでございます。この 3 を余計にかけた理由は、NOAEL が取れていないからということでございます。これが 1998 年のところなんです。

こういったところでございますが、アメリカのような判断ができるのかどうかというのは、当然、細かい中身のデータを見てからになるかと思うんですけども、とりあえず、アメリカはそういう判断をしているところで、同じような判断ができるかどうかというのが一つのポイントになるかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、可能な限り、詳細なデータを収集していただ

いて、それから、改めてということでもよろしゅうございますでしょうか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 納屋座長

それでは、そういうことで、この剤に関する評価は本日はここまでにしたいと思います。
どうぞよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の進め方ですけれども、先生におっしゃっていただいたとおり、事務局の方で資料の収集等をいたしました上で、また後日、審議いただきたいと思います。

○ 納屋座長

そのように、よろしくお願いいたします。

その他、事務局から何か連絡事項等がございましたらお願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定を御紹介させていただきます。

この後、9月10日、来週でございますけれども、第15回確認評価第二部会を予定しております。

その後、9月19日に第25回総合評価第一部会を開催。

9月30日に第43回幹事会を予定しております。

なお、本部会につきましては、次回の開催は10月22日に開催。それ以降は、11月17日、12月17日の開催を予定しております。

また、関連する先生方にはeメール等で御連絡させていただきます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかには何かございますでしょうか。

ございませんようですので、それでは、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。