

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第28回会合議事録

1. 日時 平成25年7月19日（金） 14：00～15：40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（フェノキサスルホン）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)

赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、
義澤専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、
南係長、丸野専門職、齊藤係長、木村専門職、大田係員

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 フェノキサスルホン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

すみません。時間を少し過ぎてしまいました。ただ今から第28回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

昨日、上路先生から御連絡をいただきまして、風邪で喉が腫れて声が出ないということ
でございまして、本日は赤池先生に座長をお願いする次第でございまして。上路先生から皆
様に、「申しわけありませんが、くれぐれもよろしく。」とのメッセージがございました。
よろしく願いいたします。

内閣府は 5 月 1 日からクールビズ実施中でございます。御理解、御協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は専門委員の先生 7 名に御出席いただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

各部会で人事異動の話をし尽くしたとっていたのですが、実はこの部会では、前の部会の直後に人事異動があった関係で御紹介をしていないということが判明しました。6 月 7 日に調査会があったのですけれども、10 日付で農薬班に人が増えておりまして、後ろにおります丸野でございます。御紹介します。

○ 丸野専門職

評価専門職を拝命いたしました丸野でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を赤池先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 赤池副座長

それでは、先ほど堀部さんがお話したような事情で、本日は私が座長を務めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

議事を進めさせていただきます。

本日の議題は、農薬フェノキサスルホンの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、昨日現在での農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 が農薬評価書フェノキサスルホンの案、資料 3 が前回審議の概要をまとめました論点整理ペーパー、参考資料 1 でございますが、暴露評価対象物質のガイドラインが先般幹事会で承認されましたので、こちらを参考資料としております。幹事会のほうから各部会で内容を説明するようにとの御指示を受けておりますので、後ほど簡単に御説明させていただければと思っております。

本日の配付資料、以上でございますが、不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 赤池副座長

それでは、続きまして事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を事務局であらかじめ確認させていただきましたが、先ほど先生から御紹介がありました委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 赤池副座長

提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。よろしいですか。それでは、農薬フェノキサスルホンの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山課長補佐

資料 2 に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですけれども、資料 2 の 3 ページにも記載させていただいておりますが、2012 年 7 月に新規登録申請及び魚介類への基準値設定に関して厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。2012 年、昨年 11 月に開催された第 22 回の評価第一部会で 1 回目の御審議をいただきまして、そのときに要求事項が出されました。それに対する回答が提出されましたので、今回御審議いただくものでございます。

このものですけれども、7 ページに示させていただいたようなもので、イソキサゾリン系の除草剤となっております。今日は要求事項の回答が得られた部分を中心に説明させていただきます。

動物代謝に関しましては 16 ページになります。こちらは動物の想定代謝経路に関してなのですけれども、マウスの想定代謝経路に関しまして、尿中主要代謝物の M-11 glucuronide から M-13 というものに矢印がついていまして、この水色の回答資料の中の添付資料 1 というタブのついたところのマップをごらんいただいたほうがわかりやすいと思うのですけれども、この 1 枚目が改訂前、2 枚目が改訂後になりまして、この M-11 glucuronide から M-13 に線が出ていたのですけれども、ここらへんの代謝経路について再度確認がなされまして、修正がなされたものでございます。また、M-11 glucuronide から hydroxy M-11 glucuronide への経路についても再確認されまして、回答としまして、hydroxy M-11 glucuronide は M-11 から生成するというふうに回答されております。こちらについては平塚先生から了承という旨のコメントをいただいているところでございます。

続きまして、2 つ目の要求事項ですが、17 ページから 18 ページにかけて記載させていただいておりますが、まず 1 つ目、イソキサゾリン環とベンゼン環の開裂に関して、GSH 及びシステイン抱合反応が関与していることが示唆されたというふうな説明がされていたことについて、確認が求められたものです。また、2 つ目として、ヒトと各種動物の肝 S9 における分解速度の種差についても考察が求められました。これは種々の毒性試験で種差などが認められていることに関連して、このような要求が求められたものでございます。

回答といたしましては、システインがフェノキサスルホンに直接反応した可能性は低く、システイン抱合体はグルタチオン抱合体から代謝変換されたものと推察されるとされております。フェノキサスルホンのスルホンブリッジの開裂による M-13 の生成は、GSH S-トランスフェラーゼによる GSH 抱合反応が関与する反応と考えられるというような回答が出てきておりました、こちらについても平塚先生、御了承いただいております。

また、反応速度に関しましては②として回答が出てきておりますが、分解速度、この(3)番の *in vitro* の試験に基づくものとしまして、このような回答のとおり順番で認められるという説明ではありますが、いずれにしても *in vitro* での試験ということで、*in vivo* において必ずしもあらわれるものではないというような結論もされているところでございます。こちらについても御了承いただいております。

また、本文中ですが、17 ページの 20 行目から 21 行目の記載ですけれども、今回の回答を受けまして、「この開裂にはグルタチオン及びシステイン抱合反応が関与していることが考えられた。」とございましたけれども、システインのほうについては削除させていただいております。

この点につきましては、平塚先生、山崎先生の御了承という御回答をいただいております。

動物については以上になりますが、植物まで続けて説明してよろしいですか。

○ 赤池副座長

はい。お願いします。

○ 横山課長補佐

植物につきましては、18 ページから水稻の試験がございまして、この試験について要求事項が出されました。

19 ページの表 10 をごらんいただければと思うのですがけれども、この表 10 の中の穂の代謝物の同定、定量が実施されなかった理由の説明が求められました。

この点に関しましては、穂で 10.7%TRR、もしくは 15.1%TRR の残留が認められているにもかかわらず、それ以上の検索がなされていないということで求められたものなのですけれども、回答によりますと、このそれぞれの抽出物ですけれども、抽出画分が別々の画分に分かれるということで、暴露評価対象物質を考える上で重要となる 10%TRR を超えるような画分での存在がなかったということで、これ以上追跡はしなかったというような回答が出てきております。また、それぞれの玄米ですとかかわらですとか、そういったものについての代謝物の検索は別途表 11 のとおり実施がされていることもあわせて、実施しなかった旨の説明がされているものでございます。

また、回答にあわせまして、表 10 の脚注に分析をしなかった理由というものを追記させていただいております。こちらに関しましては上路先生から、了承しますという旨のコメントをいただいております。

続きまして、25 ページをお願いします。

こちらは要求事項ではないのですが、新たに土壌残留試験の試験が追加されましたので、この表 17 に追記させていただいております。今回、畑地のデータが出てきておりますが、特段に水田と異なるような傾向が出ているものではないかと思えます。

環境まで、以上になります。

○ 赤池副座長

どうもありがとうございました。

動物体内運命試験のほうから、もう一度念のために確認させていただきますと、それぞれ代謝経路等につきまして回答がなされていて、平塚先生のほうからは了承するというところで回答をいただいておりますけれども、いかがでしょうか。それぞれ適切に対応されていると思えますけれども、親委員の先生のほうから、いかがですか。

○ 山添委員

平塚先生の質問が基本的には的を射ていて、そこに対して一応回答してくれていると思います。

この化合物は、グルタサイオンが実は 2 カ所反応します。1 カ所はスルホンアミドのメチレンブリッジのところですが、そこに反応してグルタサイオンができると、イソキサゾールのところのスルホンのところが外れます。そうすると、S のところにマイナスイオンが残りますので、SO₂ が飛んでしまうのです。その結果、電子が残ったものが窒素のところに電子が行く結果、環が開いて、結局 M-13 というメインの代謝物ができる経路になります。もう一方は、グルタサイオンが直接イソキサゾールの S とつながっているところの炭素、環状の炭素に結合します。そこでグルタサイオンができます。

この 2 者の反応があるために、動態のところで見ただくとわかるのですが、ベンゼン環をラベルしたものとイソキサゾールをラベルしたもののところでは血中濃度がかなり違ってきます。これは 8 ページです。表 1 で見ていただければわかります。結局、イソキサゾールのほうが血中濃度が高いのです。この理由は、多分消化管のところでグルタサイオンがベンゼン環側のほうのメチレン鎖のほうをアタックしてしまうと、そこでグルタサイオンができてしまいます。そうすると、そのところでもコンジュゲートができるために、スルホンになった代謝物が入ってこないで血中濃度が低くなってしまいます。逆に、イソキサゾール環のグルタサイオンは恐らく体内でできるので、血中濃度がそのまま上がってしまっているというふうな考えれば、多分動態は説明がつくのだらうと思えます。

○ 赤池副座長

どうもありがとうございます。本剤の動物代謝について詳しく御説明いただきましたけれども、これで回答もなされていますし、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続きまして植物代謝ですが、こちらのほうは 19 ページですか。表 10 のところで残留放射能がかなり多いところがあるということで、穂の部分ですが、これについては先ほど説明がありましたように、抽出された放射性成分の割合が画分で分かれてきます。結果として 10%を超えるものがなかったもので、さらに調べなかったというこ

とで、上路先生からも回答を了承するという事でチェックをいただいています。この点についてもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

あと、それ以外の部分は特になかったですね。

そうしたら、環境のところまでは適切に回答されているということで、先に進んでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続いてお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、毒性の部分の説明をさせていただきます。

28 ページからの急性毒性試験について追加資料要求事項がございました。具体的には表 23 になります。1 ページおめくりいただいて 29 ページのほうをごらんいただければと思いますが、M-13 と原体混在物の試験なのですけれども、網かけがされている部分です。前回御審議いただいた際に、こちら、毒性等級法で試験が実施されているものなのですけれども、抄録の死亡動物などの記載から考えると、LD₅₀、今見え消しになっていますけれども、300 から 2,000 の間に該当するような状況であったのですけれども、いま一度報告書の記載を確認して、それに沿った抄録の改訂がなされました。それによりますと、実際の試験結果によりますと、この毒性等級法に照らすと 2,000 超という結果、LD₅₀ の値になるということで、その内容を反映して、この評価書案を修正させていただいているところでございます。

続きまして 32 ページになります。イヌの 90 日の試験になります。

こちら、要求事項といたしまして 1 つ目が、切迫と殺動物の肉眼的病理検査において、骨格筋に異常が見られた部位ですとか病理組織学的検査結果についての確認がなされました。

2 つ目については、骨格筋の変化について、末梢神経系の変化と関連する変化であると考察されていたのですけれども、必ずしも両病変の発現部位は一致していないということで確認がされました。また、両変化のメカニズムですとか、イヌのみに発現していることについての考察も求められました。

3 つ目としまして、33 ページの御説明になっていますが、脳と延髄に空胞化が見られていることに関しまして、神経細胞自体の変化であるか、または脱髄であるか、発現メカニズムについて考察が求められました。

回答としまして、まず 1 つ目ですね。骨格筋を腓腹筋、前肢、後肢に分類して抄録の記載が修正されました。また、肉眼所見で異常が認められた骨格筋の病理組織学的所見はなかったと説明されております。

また、2 つ目ですけれども、神経病変と筋肉病変の発現部位が一致しなかったことについて説明されておまして、筋肉は大きな組織塊の一部について 1 切片の観察をすることで、切片上にあらわれなかったということが考えられたというような説明です。メカニズムについては、遠位逆行性軸索変性の様相を示すことから、何らかの原因で軸索

輸送が阻害されたものによると推察されたとされております。また、先ほどの *in vitro* の試験の説明にもありましたけれども、イヌのみに神経病変が認められた原因については明確にはならなかったとされております。

また、脳と延髄に見られた空胞につきましては、髄鞘染色において不染で脱髄ではないということがまず確認されたということです。また、延髄の空胞化については、神経線維萎縮に伴う補腔性の血漿滲出によるものと推察されたとされております。

それと、32 ページにお戻りいただきまして、表 28 の中の所見名につきまして、義澤先生、相磯先生から御修正をいただいております。

亜急性については以上ですが、よろしいですか。

○ 赤池副座長

とりあえずここで止めて、検討していただきたいと思います。

それでは、今、横山さんのほうから御説明があり、表 28 の部分で追加資料請求、それからあと、修正が入っていますけれども、まず 3 つのポイントに分かれます。今御説明いただいたとおりですが、まず肉眼病理所見検査で骨格筋の異常が見られた部位についてということについて、これはいかがでしょうか。義澤先生か相磯先生か、よろしく願います。

○ 義澤専門委員

イヌの 90 日の試験の件だと思いますが、イヌの筋肉の一部しか検査していないから病変が出なかったということは理解できますので、これ以上質問しても仕方がないと考えます。再検査を要求する必要はないと思いますが、肉眼異常が観察されている場合は、病変が出るまでは再作成をするのが通常だと思います。イヌのほうを検出しにくかったというのは経験するところです。

あと、何でイヌのみに神経病変が見られたのか、メカニズムについても、申請者にはもっと考えてほしいと思っています、追加検討試験とかもしなければわからないだろうと思いますので、もうこれ以上は要求するつもりはありません。

○ 相磯専門委員

私も、もうこれ以上は質問する必要はないと思います。ADI は決まると思います。

3 番目の脳（視床）、延髄に見られた空胞についても、これ以上の解析は無理だと思います。

以上です。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。イヌで特に神経毒性がはっきりと出ているという、そういう意味ではちょっと特殊な傾向が出ているように思われます。今のコメントにつきまして、津田先生もよろしいですか、この点は。

そうしたら、一応これでやむを得ないということになりますけれども、回答がなされたということでした承ということにしたいと思います。どうもありがとうございます。

それでは、次に移っていただけますでしょうか。

○ 横山課長補佐

すみません。急性毒性の表 23、29 ページになります。お願いします。

○ 赤池副座長

そうですね。うっかりしていました。すみません。1 つ飛ばしてしまいました。急性毒性試験、28 ページから 29 ページにかけてのところですか。M-13 のところで、これは津田先生のほうからコメントを回答としていただいています。解析の方法ですけれども、これで良いかどうかということですが、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

先ほどの事務局の説明で、いいことを確認しました。

○ 赤池副座長

毒性の先生方もよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ここまでの部分はほかの先生方もよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

それでは、次の部分がかなり大きなポイントになると思いますけれども、よろしく願います。

○ 横山課長補佐

34 ページからの 2 年間のラットの併合試験について要求事項をいただいております。内容については 36 ページをごらんいただければと思いますが、まず 2 つあるのですけれども、1 つ目が肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生頻度の統計処理方法としてログランク検定を用いております。これを用いた理由というのが確認されました。この肝細胞の腫瘍につきましては、前回御審議の際に、このログランクの傾向検定では有意差がついているのですけれども、群間の比較では有意差がつかないということもあわせて御検討いただきまして、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はないという結論はいただいておりますけれども、念のため確認がされたものでございます。こちらのログランク検定については、通常標準的に実施機関で実施されている検定法のために実施したというような説明がなされております。

また、2 つ目、こちらが今回御審議いただくポイントになるかと思うのですけれども、2,000 ppm 以上投与群、雄で認められております腎臓の実重量と比重量の増加について背景データを示すとともに、重量増加について再考察することという要求事項をいただいたものです。

回答といたしましては、背景データとの比較がなされまして、ここの回答に記載されておりますように、実重量については、この用量ごとに 33 例中の 1 例から 2 例、比重量については検査例数のうち 1 例、背景データから逸脱したのみであるということ、あと、腎臓重量の変化についてなのですが、病理組織学的所見は認められなかったことなどから、検体投与との関連は否定できないけれども毒性影響ではないという説明はされてお

ます。

この 36 ページの②の回答の概要の中で、波線をつけていただきました「腎臓機能に関連する血液生化学的検査項目に異常はなく」というのは、すみません、事務局の手違いで入ってしまいまして、申請者から出てきております最終版にはこのような説明はなくて、病理の所見が認められなかったことを理由に挙げておりました。事務局の不手際で混乱を来すような内容になっておりました。

52 週での腎臓について、少しデータ、抄録の情報などもごらんいただきながら説明させていただければと思うのですけれども。抄録のⅧ-92 になりますけれども、まず腎重量の変化についての情報がございまして、52 週の試験群では比重量の増加のみが 6,000 以上で認められております。また、発がん試験群の 104 週のと殺群ですね。こちらですと腎臓、200 では比重量のみの増加、有意差のある増加ですね。実重量、比重量ともに上がっているのが 2,000 以上で、2,000、6,000、20,000 で用量相関性のようなものがあまり認められないというようなこともあって、前回、どこから影響ととるかということで御議論いただいていたものです。

また、血液生化学的検査につきましてはⅧ-90 ページに情報がございまして、こちらは 52 週のと殺群までの検査が実施されておりまして、52 週で 6,000 ppm 以上の投与群で有意差のある増加が認められているという結果になっております。先生方から、104 週の肝臓の実重量と相対重量、ともに動いているのが 104 週のほうの結果なのですけれども、実際、血液生化学的検査は 104 週では実施されておりませんで、これはガイドラインで実施を求めているものではございませんので、そういった観点から 52 週までということでは実施されているところではございますが、このへんの評価をどのように判断するかということでコメントをいただいているところではございます。

34 ページにお戻りいただきますと、表 31-1 になりますけれども、現在事務局の案としましては、回答の内容を受けまして、腎重量の変化については所見ととらないという案をお示しさせていただいたところではございますけれども、こちらについてどのように判断してよろしいか、御意見をいただければと思います。

今、2,000 から上がっているという御意見もいただいておりますが、仮に 2,000 を影響としますと NOAEL が 200 となりまして、これが ADI の設定根拠になることもございますので、御議論をお願いしたいと思います。

また、この表の所見の記載についてなのですけれども、大型非染色球の減少、雌で認められているものなのですが、35 ページの表 31-2 の記載について削除いただいているところなのですが、表 31-1 のほうも削除してよろしいか、御確認いただければと思います。

この試験については以上です。

また、次に 37 ページのマウスの試験になります。こちらは腎毒性がマウスのみで、かつ雄で強く認められていることという点で、種差と雌雄差について要求事項が求められま

した。

回答といたしまして、まず種差ですね。ラットとマウスの違いにつきましては、尿の排泄率を見るとラットに対してマウスのほうが多いということで、検体排泄における腎臓の寄与がマウスでより大きかったことを示していたとされております。また、雌雄差に関しましては、腎臓内の放射性成分の濃度を比較すると雄のほうで高くなっているということで、それが原因ではないかというふうに考察されております。

実際の動態のデータをごらんいただきたいと思うのですが、評価書の 15 ページにマウスの試験における腎臓の分布について記載がありまして、15 ページの 6 行目から 8 行目になります。肝臓の放射能濃度は雌雄で差はないのですが、腎臓では雄で 2.01~5.05、雌で 0.522~0.728 で、雌雄差があるというふうな結果が得られております。

また、尿中の排泄の量については、まず 13 ページの表 5 にございますけれども、これがラットのデータですけれども、糞に対して尿のほうが少ないという、20%未満ぐらいの数字で排泄されているのに対しまして、マウスですと、16 ページをごらんいただければと思いますが、尿で 50%以上ぐらいの数字が得られているということで、若干違いがあるような結果が得られているところでございます。

御説明は以上になります。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。

そうしますと、今御説明いただきましたけれども、34 ページからになりますが、2 年間慢性毒性、それから発がん性併合試験、ラットの実験です。こちらのほうが特に腎臓の所見に非常にいろいろコメントがあり、回答がありますけれども、検討を要するというのと、またこの部分がかなり NOAEL に影響しますので、慎重に審議する必要があるかと思っております。

まず、その前にすみません。36 ページをお願いします。追加資料要求事項として①と②で、先に 1 番目のほうですけれども、36 ページの上のほうですが、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度の統計手法に関して、ログランク検定を用いた理由について説明することということで、回答の概要、先ほど説明があったとおりですが、この方法をこの施設で標準的に行っていたということ、群間比較のほうでは有意差がなかったという回答が出ています。先にこちらのほうを検討いただきたいと思っております。これについてはいかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

この回答でいいと思っております。たしかこの質問をしたときに、この検定をやってしまったために有意差が出たのではないかと発言した覚えがあり、なぜこの検定を行ったのかを質問することになったと思っております。この回答でいいと思っております。

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 赤池副座長

では、これはもうこの回答でいいということによろしいですか。ほかの先生方もよろしいですか。

そうしたら、こちらのほうは、この回答で了承ということにいたしたいと思います。

それでは、次が非常に大きなポイントになってきます。腎臓の実重量及び体重比重量の増加に関して、これを毒性ととるかどうかというポイントになってまいります。詳細は先ほどの説明のとおりですけれども、2,000 ppm のところですね。これについて、どういたしましょうか。先に相磯先生、義澤先生、どちらかのほうから、まずコメントをいただけますでしょうか。

○ 相磯専門委員

まず、申請者に追加資料を要求に対する回答、腎臓重量の背景データとの比較ですね。これについては、背景データからの逸脱例数が非常に少ないから投与との関連は否定できないけれども、毒性影響ではないと考えられたという回答を了承いたします。あと、病理組織学的にも 104 週で腎臓に毒性変化はないと判断できます。

それを前提としまして、まず農薬のテストガイドラインでは慢性毒性に関しましては 52 週で評価することになっています。すなわち血液生化学、それから病理組織学的検査等のフルセットで実験が行われるように規定されています。それに対して申請者もそれに従ったデータを出しています。

そこで 52 週について見ますと、抄録の VIII-87 ページですけれども、体重変化については、まず雄、雌ともに被験物質の投与による影響はありません。

それから、抄録の VIII-88 ページを見ますと、これは血液学的検査ですか。これについても 2,000 ppm では毒性と言えるような大きな変化はありません。

それから、次に VIII-90 ページの血液生化学的検査。先ほどの問題になっています腎臓の変化は BUN 等があるのですが、これについても 2,000 ppm では雄、雌ともに全く変化がありません。毒性変化がないと言えますと思います。

そして VIII-92 ページ、52 週の腎臓の変化につきまして、重量変化では、6,000 以上で比重量の増加があるだけで、2,000 では全く変化がありません。

それから、病理組織データが 52 週、VIII-97 ページにあります。ここに出てきている変化、乳頭上皮の過形成、腎盂上皮の過形成、間質性炎症、乳頭・腎盂上皮の鉍質化、につきましても、各群毒性影響と見られる変化はないということから、少なくともガイドライン上、52 週で慢性毒性を評価する時点での毒性影響はないと考えていいと思います。

それから、先ほど申請者からの回答で、重量変化についての考察を了承しております。それから、病理組織学的変化も 104 週でみられないということから、この剤については 2,000 での腎臓の影響は考えなくてもいいと思います。

私は以上です。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。

義澤先生、何か追加はございますか。

○ 義澤専門委員

今、相磯先生が御説明になったように、2,000 ppm の腎臓の重量は考えなくていいだろうと思います。バックグラウンドデータ、この②の回答で逸脱した例数が各群同じような例数だと。投与量が、2,000 ppm と 20,000 ppm とでは、10 倍違いますので、本当の影響だったら、もっと重量の変化がみられるのではないかと考えています。それと、病理組織学的にも影響は見られなかった点もふまえて、重量については 2,000 ppm では何も影響はなしと判断するのがベストだろうと思いました。

あと、相磯先生が言われたように、52 週の段階で血液とか血液生化学検査で毒性を判断するという件ですが、2 年間の発がん性試験で血液生化学的検査をやっていたらどうだったかというのが、やっぱり疑問に残るところです。ガイドライン上は全く問題ないのですが、ちょっと疑問が残ります。

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

その点、先生に逆に御質問させていただければと思ったのですが、病理のほうでは 52 週も 104 週もさして大きな差がないと。認められた所見に関しても、その頻度とかも全然変わらないということだとすると、仮定の話なので、そんなものは測ってみないとわからないよというお答えなのはわかっていて何うのですけれども、これ、104 週まで測ったときに BUN の値とかがごっそり下まで下がる可能性というのにはあるけれども、わからないということなのですかね。病理とかからは導き出すことは、推論もしないほうがいいということですよ。

○ 義澤専門委員

推論できないでしょう。

○ 相磯専門委員

BUN の場合は、増加した場合に毒性影響が懸念されます。そこで、これは腎臓の糸球体ろ過機能の障害がよく考えられますが、そういった場合は、腎臓の糸球体病変ということでは、ラットでよく出てくる慢性腎症という症状とかぶってきます。やはり、この 52 週で BUN が上がっているのは 6,000 ppm 以上だと思います。今は 2,000 が議論されていますので、6,000 ppm よりも 1 用量下がっているので、多分長期試験をやっても、それほど影響はないのではないかと考えていますけれども、実際やってみると、慢性的に糸球体に進行性の何か変化があって、慢性腎症とダブってくる可能性があります。そこはやってみないとわかりません。

以上です。

○ 堀部課長補佐

すみません、ぶしつけな質問で。

○ 義澤専門委員

あと、腎臓重量の増加に関してですが、尿量の増加が関連するということがあります。残念ながら尿検査がやられていない。これもガイドライン上必要ないので実施していませんが、尿検査も実施していたならば明確になったかもしれないという、あくまでも感想です。ガイドライン上は何ら問題ありません。

○ 堀部課長補佐

52 までとはっているのですよね。52 までには差がなかったということまでは確認できているのですよね。

○ 赤池副座長

繰り返しになりますけれども、52 週までは大丈夫である。104 週についてはやっていないし、これはガイドライン上求められてはいないので、少なくとも毒性ありということにはできないと、そういったような形でよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

恐らく 104 週で正確なデータを求めているというのは、1 年以上経過した加齢ラット、1 年半ぐらいから腫瘍の発生等がたくさん出てきて、血液生化学データもノイズが大分入ります。ノイズがあまり入らない 1 年ぐらいのところで評価したほうがいいというのが、このガイドラインの趣旨ではないかなと思っています。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。

津田先生、いかがでしょうか。コメントをいただいていますけれども。

○ 津田専門委員

僕としては、ちょっと疑問に思っている部分だけを。結論はそれでいいのかもしれませんが。

まず 1 つは臓器重量の背景データですけれども、例えばコントロールが異様に背景データに比べて低かったために出てしまったという説明ならいいのですけれども、これは過去にあった全てをやったうちの最大よりも増えていた、そういうものは何例か出ていたという説明ですよね、数は少ないけれども。それが統計学的にコンカレントな対照に比べて有意に出てくるものを否定する根拠になるのか。僕はそうはならないような気がします。まずその点が 1 つあります。

それから、臓器重量。これは僕、ちょっとよくわからないのですが、ほかの生化学的データだと非常に上がってくるがありますが、腎臓の臓器重量が 20% ぐらい上がっているということは、もう上がりきっていて、用量依存性がないように見えるのではないかと。ということについて、ちょっと病理の先生方に教えていただきたい。やはり BUN とか腎臓に影響を持っているものが、例えば 52 週で 6,000 までしかないとは言いながら、26、52 と増えてきていて、関連したものが動いていて臓器重量と実重量と比重量が同時に動いて

いるときに、やはりその下は関係ないのだと言っていいのかという疑問です。

それからもう一つ、97 ページの 52 週のと殺時を見てみますと、確かに腎盂の上皮の過形成ですから、必ずしも BUN とかそれぞれに一致しているかどうかわからないけれども、統計的に有意差は出ていますよね、少なくとも χ^2 二乗検定すれば。用量依存性はないけれども、6,000 では出ている。それと同じような傾向が次の 98 ページ。これは途中、いろいろなものを含んでいます、やっぱり 6,000 では多いように見える。このあたりを含めて影響がないと言い切れるのか。そして、それを踏まえて、この腎臓の統計的有意差をもって増加していた比重量、実重量の同時増加に影響がないと判断していいのかなというのは、ちょっと疑問に思っています。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。この点、いかがですか。相磯先生、それから義澤先生。

○ 相磯専門委員

まず、一番最後のほうの腎盂上皮の過形成、これは腎盂上皮の過形成と、あと乳頭上皮の過形成、これは慢性腎症の程度が強いものにパラレルにほぼ出てきます。それは、事務局から病理のオリジナルデータを送ってもらっているのですが、それを見ますと、やはり慢性腎症で死亡したというのではなくて、途中死亡で慢性腎症の個体例数とほぼパラレルにいつているということで、恐らくはこの腎盂上皮の過形成、乳頭上皮の過形成も自然発生的な慢性腎症に絡むものと推測はします。

○ 義澤専門委員

慢性腎症、あるいは腎盂腎炎だと思しますので、げっ歯類ではよく見られます。ヒトの場合、ほかの動物についても腎盂の過形成は、腎盂腎炎や腎盂炎にしばしば見られる変化ですので、これは影響ではないというふうに思いますね。

○ 津田専門委員

統計的に有意に出ても影響ではない。

○ 義澤専門委員

これは影響ではないと思います。

○ 津田専門委員

わかりました。

○ 相磯専門委員

それとあと、腎臓重量の上がり幅の件ですか。これ、確かに重量の幅は少なく、では 6,000 ではどうかといいますと、BUN はかなり上がるのですね、たしか。私もそこは確かに気になりました。ただ、BUN の値はどうでしたっけ。BUN の値は 6,000 で、対照群比 123%で、20,000 で 142%。もし腎臓に重度な障害があった場合は、もっともっと BUN が上がると思いますね。いかがでしょうか。抄録のⅧ-90 ページですね。

○ 義澤専門委員

1 年間の BUN は、これは変化としてとらないのですか。

- 相磯専門委員
これは、52週は6,000 ppmです。
- 義澤専門委員
毒性でとっていますね。
- 相磯専門委員
とっています。はい。
- 義澤専門委員
ここで問題なのは、腎臓重量がどうなるかということです。52週の腎臓重量はどうなのか。
- 相磯専門委員
52週の腎臓重量が、そのときの上がり方は少なかったと思います、たしか。
- 義澤専門委員
109%。
- 相磯専門委員
BUNはもう少し上がっていると。それでもまだBUNの値は対照群比123%ぐらいで、そこを考えたとき、どうでしょうかね。
- 義澤専門委員
52週、体重比のみで109%ですね。
- 相磯専門委員
実重量は上がっていませんね。
- 義澤専門委員
実重量は上がっていません。だから、この52週の重量比はとらなくてもいいように思うのですが。
- 相磯専門委員
確かに、安全に安全を考えた上で、全て安全サイドということでやるのであれば……
- 義澤専門委員
109%をとらえた方がよいですか。
- 相磯専門委員
しかし、総合的に判断したときどうなのでしょうかねということ。
- 津田専門委員
わかりました。今の質問ですけれども、お2人の先生方の説明で、専門の先生が大したことはないということですので納得いたしました。
- 赤池副座長
ありがとうございます。
ここがNOAELに非常にかかわるところですので、やはりしっかり議論しておいたほうがいいと思いましたので、慎重に検討いたしました。

○ 相磯専門委員

もう一つよろしいでしょうか。もう一つは、やはり義澤先生も同じだと思うのですが、やはり農薬のテストガイドラインの 104 週での血液生化学的検査、これを実施するように、できるだけ改訂をお願いしたいなど。OECD のテストガイドライン等も、104 週、2 年間の試験でやはり血液データも見ていますので、農水省も同じように改訂の方向で動いていただければありがたいと思います。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。いろいろな条件で、104 週のデータがあっても、それを採用できないというケースも多分あると思います。ただ、少なくともデータがあれば、それをさらに見ていると判断ができると思いますので、もちろん、この剤については、その前のものですので、ないということの問題にすることはできません。しかし、この第一部会での要望として、これから 104 週についてもガイドラインで生化学的検査も入れるということに要望するということが可能なのですか、これは。

○ 堀部課長補佐

向こうがどう考えるかはともかくとして、ここの部会だけではなくて、ほかでも同じような議論は出ておりますので、何らかのタイミングで一回、OECD のガイドラインにも書いてあることでもございますし。前に私、ほかの部会でも同じことを申し上げているので、どういう結論を出してくるかはちょっと保証できませんけれども、承りましたと申し上げさせていただきたいと思います。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。実際、出たデータをまたどうとるかというのは、やはり 2 年間になりますから、自然の変化とかいろいろな、あるいはほかの毒性との兼ね合いでいろいろと解釈をしないといけないということは生じると思います。ただ、データがなければ、今回もそうですけれども、非常に微妙なところの判断のときに、いろいろとこちらでそれをなしに解釈をしなければいけない。あるいは解析に苦しむということがあります。できるだけ 104 週も生化学的な検査を入れていただくという形で、これから少し議論を進めていただけたらと思います。そういうことでよろしいでしょうか、これについては。

○ 義澤専門委員

あともう一点ですが、発がん性試験で何でピアレビューがやられていないのかが不思議でなりません。これはガイドラインとは関係ありませんが、EPA もそうだと思うのですが、がん原性試験もピアレビューをやっているはずですが、ガイドラインにも書いていないのでやられていないのだらうと思うのですが、やはり病理とか発がん性の評価の妥当性を判断するためには、やはり今後ピアレビューなどのことも必要になってくるのではないかと個人的には思っています。おそらく、病理の先生方はそう思われていると思うのですね。そういう話題は他の部会では上ってこられていませんか。

○ 堀部課長補佐

きません。

○ 義澤専門委員

きませんか。

○ 堀部課長補佐

そんなストレートな答えをしないほうがいいのだと思うのですけれども、JMPR でもピアレビューがないものでも評価を……。

○ 義澤専門委員

していますよね。それは知っています。

○ 堀部課長補佐

新しい試験であってもです、それは。なので、JMPR がマストだと言ってきたりすれば、我々も把握することってできるのですけれども、そういう議論が農薬の世界では恐らくどこでもなされていないという状況なのだと思います。世界的に見ても出されていないと思います。EPA の評価書でも、ピアレビューに関して言及したのは、私も今のところ正直言って知りません。

○ 義澤専門委員

アメリカの NTP は必ずピアレビューをやっていますし、それから医薬品のほうも発がん性試験では実施する場合があります。

○ 堀部課長補佐

OECD のガイドライン上は、今もちょっと見てもらっているのですけれども、そこまでのことは書いていないので、JMPR なりどこも評価をするときには OECD ガイドラインに沿ってやったもので、ということまで先進国は決めているので、恐らくそれと関連しているのかなとは思いますが。

○ 義澤専門委員

よろしいでしょうか。OECD のガイドラインの件ですが、病理のピアレビューのガイダンス案が 2010 年に出ており、近々にパブリッシュされると思います。具体的な内容は私たちはまだ知り得ていないのですけれども、三森先生、御存じでしょうか。あれは医薬品限定ですか。

○ 三森委員

いや、そうではないと思いますよ。OECD ですから。農薬から化学物質全てにわたってのガイダンスですので、それでは言っています。ですから、そういうところに入らざるを得ないと思います。

○ 義澤専門委員

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

農薬作業部会では、農薬に関連する新しいガイドライン、ガイダンスとかが出た場合には全部報告されているのですけれども、私、農薬作業部会にここ 7 年ぐらい継続して出

ているのですが、病理の検査に関してのガイダンスが出たという話が農薬の部会で出たことがないのですよ。なので、恐らく誰もフラグを立てていない可能性があって、ですので、少なくとも農薬の当局の連中はあまり認識していないだろうなというのは感想としてはあります。7年の間に、検討の過程から、「検討しています」も報告があるのですが、正直言って聞いたことがないのです。すみません。私の英語が悪いので。

○ 義澤専門委員

ぜひご覧になってください。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。10月に会議がありますので、それまでに勉強して聞いてきます。

○ 赤池副座長

ピアレビューについては確かに重要な点ですので、ぜひ御検討いただけたらと思います。

○ 堀部課長補佐

各国の状況も把握するようにいたします。

○ 赤池副座長

ありがとうございました。

それでは、34ページの表31-1と、それから表31-2になります。この2つの表について、2つに分けるかということも含めて検討いただきたいと思います。

まず、先ほどの議論で、腎臓の重量関係の変化は毒性所見としないということで、ここには記入しないということでもよろしかったのでしょうか。これはよろしいですね。

そういたしますと、あと、生化学的所見については52週のみ観察されているということで、これについては表31-2のほうになりますけれども、1年間の慢性毒性のほうで6,000 ppm以上ということに入れられているということになります。これもよろしいでしょうか。

そういたしますと、あと削除の項目。この表31-1のほうですけれども、この網がけしている部分は削除ということでもよろしかったのでしょうか。ちょっとうっかりメモを忘れていましたけれども。

表31-1のほうです。雌のほうですけれども、6,000 ppm以上というところで一番最後「及び」の後です。大型非染色球減少のところですが、これは削除。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。これは先ほど事務局から問い合わせがあったのですが、削除を私どものほうが忘れていました。6,000 ppm以上の雌の大型非染色球減少、これは削除してください。

○ 赤池副座長

ありがとうございました。では、この網がけの部分は削除ということでお願いいたします。

そういたしますと、まず表を分けるかどうかは別にしまして、2,000 ppm 以下で毒性所見なしということになっており、6,000 ppm 以上でここに記載してある形での毒性があるということで、この部分での無毒性量は 2,000 ppm ということになりますけれども、これについてはこのとおりでよろしいでしょうか。ほかの先生方も、この部分はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、毒性に関してはまずここで切るということで、2,000 ppm までが毒性所見なしということで切るということにしたいと思います。

そういたしますと、その次のステップですが、この表をこのとおり、このままの形で分けておくか、一つにまとめるかということですがけれども、これについてはいかがでしょうか。今までの議論ですと、分けておいたほうがいいのかというふうには思われますけれども、どうでしょう。特に義澤先生、相磯先生、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

分けておいたほうが誤解がないと思います。

○ 相磯専門委員

2 年間の試験のほうは発がん性を目的とした試験である。それで、血液生化学検査等はなされていない、要するに発がんに特化した試験という位置づけです。そして、52 週のほうは一般毒性の試験ということなので、やはり表の性格が違うということで、原則としてやっぱり分けたほうが誤解がないと思います。ただ、その中身が全く一緒になった場合、ほとんど一緒の場合は一緒にしてもいいと思いますが、それはケース・バイ・ケースなのでしょうね。

○ 赤池副座長

そうですね。今までもケース・バイ・ケースで、その都度決めるということで今進んでいると思います。それでよろしいですか。

○ 横山課長補佐

はい。今のところ、特に 2 年全部見た場合の所見と、1 年で違うようなものが認められているときに残していただくケースが多くて、いずれにしても、これは表の記載をどのようにするか、今後の検討に向けて作っていただいている 2 枚の表でして、今後どうするかというのは、この 2 枚の表をもとにまた幹事会で検討されるということになっておりますので、そういった趣旨を踏まえて残すか残さないかということを御判断いただければと思います。

○ 赤池副座長

ということですので、今回は、相磯先生もおっしゃっていましたがけれども、1 年間で、特に 2,000 ppm 以下は毒性所見なしということで、生化学的検査はここで見ているということもありますので、2 つに分けておくということでよろしいでしょうか。ほかの先生方もよろしいですか、これについて。

○ 三森委員

座長、よろしいでしょうか。このまとめ方ですが、表 31-1 は全てを含めた形で記載されているわけですね。ですから、今回のように相磯先生、義澤先生が御指摘のように、31-1 を見てしまうと、6,000 ppm 以上の BUN やトータルコレステロールの増加は、本来は 52 週しか出ていないですね。ですから、初めて見た方たちは 52 週と 104 週、どちらも BUN やトータルコレステロールが増加しているととられる可能性があるのではないかと思います。このへんは、幹事会で御議論していただくことになるのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

表の整理で、31-1 のほうの 6,000 のところに脚注をつけて「52 週のみ」と書くことで、まずは誤解を避けられると思います。

○ 赤池副座長

「のみ」とするとなかったように見られますし、何か「52 週のみ検査された」とか、そういう形のほうがよろしくはないですか。

○ 堀部課長補佐

52 週まで検査されて、26 週のときは最高用量群だけで上がっているのですね。52 週では 6,000 なので、「52 週まで認められた所見」とか何かしましょうか。

○ 赤池副座長

そのようにお願いします。

○ 相磯専門委員

よろしいでしょうか。表の 31-2 を見ますと、タイトルが「1 年間慢性毒性試験」になっていますね。そうしますと、1 つ前の 31-1 のほうは「発がん性試験」とだけ。「慢性毒性」はやめたらどうかと思います。

○ 堀部課長補佐

書き方はまだ幹事会で議論中のところなので、今あまり大幅な変更を加えてしまうと、「何で変えたの」とか、そういう議論にもなるかなと思っているのですが。

○ 相磯専門委員

いや、31-1 が発がん性しか見ていないというのだったら、その内容を端的にあらわしたほうがいいのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

2 年までのものを込み込みで表をつくっておきまして、発がん群だけを見ているわけではないので、整理の問題だと思うのですけれども。なので、先ほどの 6,000 のところの BUN などに注釈をつけたほうが、多分今の段階ではよいのではないかと思います。

○ 赤池副座長

生化学的所見はとっていないですけれども、一般毒性などは 2 年間でも見ているわけですね。ですから、むしろこの試験に関してはそういう意味では 2 年間慢性毒性というのを削除することは不適當だと思います。ただ、全てが揃っているわけではないということ

であります。いかがですか。そういうことで、ほかとの兼ね合いもありますけれども、ここはこのままタイトルとしては残すということによろしいですか。どうもありがとうございます。

そうしますと、表 31-1 と表 31-2 は基本的にこの形で残すということで、ただ、表 31-1 の 6,000 ppm 以上の部分ですけれども、ここで必要なところに脚注を入れて、52 週までに認められた所見ということで誤解がないようにするということがよろしく願いいたします。

あと、すみません。今気がついたのですけれども、細かい点ですが、2,000 ppm 以下、表 31-1 につきまして、「毒性所見なし」にカラムが区切られていますけれども、これは……。

○ 堀部課長補佐

直します。

○ 赤池副座長

特に意味はないですね。そうしたら、書式の問題ですけれども、合わせておいてください。

ということで、一番大きな部分ですけれども、この部分、こういった形でまとめました。よろしいでしょうか、先生方。どうもありがとうございます。そうしたら、この形で結論とさせていただきます。

そうしましたら、これで 37 ページまでが終了したということによろしいですね。どうしましょうか。続いて、残り少ないですから続けますか。

○ 横山課長補佐

すみません。37 ページのマウスの試験のほうも御議論をお願いいたします。

○ 赤池副座長

すみません。忘れてしまいました。ありがとうございます。37 ページのところですが、腎毒性がマウスのみで認められることについて、それから、この種差の問題と、それから雌雄差に関する考察で回答が来ておりまして、平塚先生からは、申請者からの回答を了承しますということでコメントをいただいています。この点、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

この回答は予想していた内容です。尿中排泄が多くて腎毒性が出るというふうには考えていましたので、この回答で十分だろうと思います。もし尿検査がやられていたら、メカニズムを含めて考察できるかなと思いました。尿の pH が変わって薬物が析出しやすくなって、それが刺激性になるなど。

○ 赤池副座長

よろしいでしょうか。どうぞ。よろしく申し上げます。

○ 山添委員

今のスペキュレーションのついでに、今、義澤先生と僕の考えているスペキュレーション

ンはちょっと違って、これはやはり M-13 というシアナイドの小さいメタボライトが血中も濃度が高いし、腎臓でも濃度が高いのですね。濃度について性差はないのです。どちらも排泄されます。ということは、代謝物自身が毒性を示していることではないのですけれども、このシアナイドというのは P450 にすごく配位するのです。ではどの P450 かというと、CYP4A なのです。CYP4A というのはアラキドン酸の代謝をして EET とかになって、要するに血管の収縮にかかわっているメタボライトになるのです。その P450 は雄で圧倒的に高くて、マウスだけ非常に強い、腎臓で、アンドロジェン・ディペンデントだからこの雄に出てきたというほうがもっともらしい。わかりませんが。

○ 義澤専門委員

NSAIDs や COX 阻害剤の毒性と同じですね。

○ 山添委員

どちらかと、アラキドン酸としては似ているからこういうことになってきたというふうに考えたほうがいいと思います。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。非常にわかりやすい御説明でした。

そうしたら、37 ページのこの部分はこれでよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

これで慢性毒性の部分まで、発がん性も含めて終了ということで、あと残り少ないから続いて行ったほうがよろしいですね。そうしたら、次に生殖発生毒性試験からよろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

こちらは要求事項等はいただいておりますので、前回の御審議で、まず繁殖試験については、繁殖能に対する影響は認められなかった。また、発生毒性試験についてはラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったという御評価をいただいているところでございます。

また、遺伝毒性に関しましては、表 34、表 35 に結果がございしますが、全て陰性の結果が出ておりまして、フェノキサスルホン遺伝毒性はないものと考えられたというふうに前回御審議いただいたところでございます。

また、その他試験についても前回御審議が済んでおりまして、イヌにおける神経変性の再現性と回復性ということで確認されていまして、こちらについても御審議が済んでいるところでございます。

以上です。

○ 赤池副座長

ありがとうございます。生殖発生毒性試験、それから遺伝毒性試験につきましては審議済みということで、追加コメント等もないということですが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。どうもありがとうございます。

それでは、これで本文の部分を全部終了ということになります。食品健康影響評価、こちらは、前回はこの前までで審議が終わったということですね。未審議の部分ですけれども、こちらの食品健康影響評価のほうに入ってよろしいでしょうか。よろしいですね。

それでは、42 ページからになりますけれども、食品健康影響評価のほうのまとめをお願いします。

○ 横山課長補佐

42 ページをお願いします。

まず動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率が 10 mg 投与群では 39.1~41.3%、1,000 mg のほうでは少なくとも 2.68%というふうに算出されております。投与後 168 時間後までにほとんどの放射能が排泄されております。主要排泄経路は胆汁中とされております。また、主な代謝物としまして、尿中で M-1、M-2、M-6 など、糞中では M-15 がいずれも少量認められたという結果になっております。

植物体内運命試験は水稻で実施されておりました、稲わらで M-2 が 26.7%TRR 認められました。

また、作物残留試験の結果ですけれども、最大残留量は稲わらの 0.08 mg/kg、可食部では定量限界未満という結果になっております。後作物残留試験については、フェノキサスルホン、代謝物 M-1、M-9、M-13 が分析対象とされておりました、全て定量限界未満の結果が出ております。

魚介類における最大推定残留値は 0.037 mg/kg と算出されております。

フェノキサスルホン投与による主な影響ですけれども、神経と記載させていただいたのですけれども、神経直接というよりは神経系ということで記載させていただいている例が多くて、神経系とさせていただければと思うのですが、御確認いただければと思います。括弧してイヌの主な所見としまして「末梢神経の神経線維変性等」というふうに御修正いただいております。また、腎臓では乳頭壊死、慢性腎症等と、肝臓で重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められたとの御修正等をいただいております。

また、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったとされております。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験と 1 年間の慢性毒性試験で神経線維変性等が認められ、神経毒性が認められたというふうに記載させていただいております。

43 ページ、おめくりいただきまして、この後説明させていただきますが、暴露評価対象物質を決めるに当たっての考え方ということで、少し 2 行目から 3 行目に追記させていただきました。植物体内運命試験の結果ですけれども、10%TRR を超える代謝物として M-2 というものが認められているのですけれども、ラットにおいても検出される代謝物であったということから、この代謝物は暴露評価対象物質にはしなくてよいというふうに考えたという考え方を記載させていただきました。結果、農産物と魚介類中の暴露評価対象物質をフェノキサスルホンと設定したというふうに提案させていただいております。

各試験の無毒性量につきましては表 36、44 ページから 45 ページにまとめさせていただいております。本日御審議いただいた結果で、ラットの併合試験は無毒性量、雄 87.0、雌が 114 となります。

マウスの亜急性の試験で雄のほうで無毒性量が得られていないという結果になっておりますが、長期の試験でより下の用量まで試験が実施されていまして、そちらで無毒性量が得られております。その点について、43 ページに戻りますが、43 ページの 7 行目から 10 行目にかけて説明を入れさせていただいております。

最小の NOAEL はマウスの 18 か月の発がん性試験の雄の 17.6 mg/kg 体重/日となりますので、これを根拠といたしまして、安全係数は 100 を御提案させていただいております。これで除しまして、ADI 0.17 という案を作らせていただいております。御審議のほうをお願いいたします。

○ 赤池副座長

どうもありがとうございます。

まず 42 ページのほうですけれども、修文をいただいた部分ですけれども、上路先生からの部分は、これはよろしいですね。

あと、25 行目ですか、神経の部分は神経系にするということで、これは今、こういった用語に変えているということですが、これもよろしいでしょうか。

あと、相磯先生、義澤先生のほうから修文いただいている部分もよろしかったでしょうか。適切に直っていますか。

ということで、あと、暴露対象物質も 10%TRR を超える代謝物として M-2 が認められましたけれども、これはラットにおいても検出されるものであったということで、暴露評価対象物質としては親化合物のみと設定するというので、こちらもよろしかったでしょうか。

そうしますと、親化合物のみ、フェノキサスルホンのみを暴露対象評価物質とするということになります。

あともう一つのポイントは、マウスを用いた 90 日間の亜急性神経毒性試験、雄で無毒性量が設定できていないということ。これは表の 36、44 ページの一番下のほうになりますでしょうか——が 625 ppm までで、その下が見られていないということで無毒性量が得られておりません。ただ、これについては先ほど説明があったとおりでありますが、より長期の 18 か月の試験のほうで、より低用量で検討がなされていて、無毒性量が求められているということで、こちらで代替がきくであろうということですが、この点についてもよろしいでしょうか。

そういたしますと、先ほど腎臓の部分でいろいろと議論はされましたけれども、そちらのほうはより高いところで決まりましたので、最小の部分ということになりますと、先ほど説明がありましたとおりでありますが、マウスでの 18 か月の発がん性試験の 17.6 mg/kg 体重/日というのが NOAEL ということになります。こちらでよろしいでしょうか。よろし

いですね。どうもありがとうございます。

そうしますと、無毒性量が決まりましたので、最後、読み上げさせていただきます。本日の審議を踏まえ、フェノキサスルホンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、マウスを用いた 18 か月発がん性試験毒性における無毒性量である 17.6 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除しまして、ADI 0.17 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

それでは、これは修正をさせていただきますして幹事会上げるように進めさせていただきます。

すみません。44 ページ、45 ページの毒性のまとめの表なのですが、特に 90 日のイヌの試験の所見名を先生方に直していただいた関係で、備考欄の所見名を少し変更させていただく可能性がございます。そのところ、いかがでしょう。事務局にお任せいただけるようがございますので、事務局で適切に修正させていただきたいと思います。ありがとうございます。

剤に関してはここまででございますが、続けていいですか、先生。

○ 赤池副座長

それでは、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、参考資料 1 について、数分だけ説明させてください。

先ほど冒頭で、申し上げましたけれども、暴露評価対象物質に関する考え方については、昨年の春に幹事会のほうに、本部会の先生方が中心になってワーキンググループでまとめていただいたもので中間報告をしていただきました。昨年の中間報告に沿いまして、各部会で暴露評価対象物質を検討してみて、不具合がなければガイダンスにしましょうということで合意がなされたものでございます。昨月の幹事会におきましてガイダンス案が了承されましたので、そちらのほうを参考資料 1 としてつけさせていただいております。

中身でございますけれども、中間取りまとめの際の内容をガイダンスらしく変更したものでございまして、考え方等については大きな変更があったものではございません。

おさらいも兼ねてちょっとだけごらんいただきたいのですけれども、具体的には、参考資料 1 の 6 ページまで飛んでいただければと思います。

暴露評価対象物質を選定していく手順がフローにしてまとめてございます。まず一番上でございますけれども、各種体内運命試験成績の結果から、植物・家畜固有で 10%TRR を超える代謝物が存在するかどうかというところが 1 つ判断のポイントになります。固有の代謝物というところがポイントでして、先ほどもありましたが、ラットの共通のものであれば、それは暴露評価対象物質の範疇には含めません。もう一つは、数字としては 10%TRR というところをカットオフ値として設定させていただいております。

対象になる候補の化合物があった場合には、次は残留試験の結果を見ていただきます。残留試験の結果から、代謝物等について相当量の残留が見られるか。ここの「相当量」という言葉について、ワーキング、あるいは幹事会でも何か数字でカットオフ値のようなものが示せないのかということがあったのですけれども、ここはやはり数字を示してしまうと、その数字だけがひとり歩きしてしまって判断に支障を来すおそれがあることと、それから、剤の特性によっても変わってくることから、「相当量」に関しての数字でのカットオフ値などの設定は勘弁してほしいということで、このまま了承されたものでございます。恐縮でございますが、ここはケース・バイ・ケースで御判断をいただくこととなります。ですので、例えば親化合物の作残の試験でも、定量限界未満とか、そんなものであれば「相当量」とは恐らく言わないでしょうし、代謝物を測ってあって、残っていた場合にどれぐらいかということが検討対象になるということでございます。

相当量残留が見られると判断された場合には、使える毒性試験の成績を使って毒性の懸念があるかどうかを御判断いただきます。今、使えると申し上げましたのは、本剤でもそうでしたけれども、代謝物の毒性試験の情報というのは、基本的には急性毒性試験と遺伝毒性試験ぐらいがあってせいぜいでございます。ただ、ほかの部会のケースでもあったのですけれども、仮に代謝物の毒性に関して急毒や遺伝毒性の結果から懸念がある、あるいは構造から何か懸念がある場合に、再試験まで求める前に、例えば考察を求めるとか、あるいは考え方の中でも、もし既存の化合物のデータベースなどが使えるのであれば、そういうものも使って情報を検索しながら考えていくということで、その毒性に関して懸念が生じるかどうかの判断を必ずしも再試験に求めるものではないというところがポイントになってこようかと思えます。

毒性に懸念が生じた場合には、暴露評価対象物質として選定の中に含めるのですけれども、その場合には、その代謝物のエンドポイントになる NOAEL の数字等を親化合物のエンドポイントと比較をいたしまして ADI を幾つかのパターンに分けて、考えるということになります。例えば親化合物より強い毒性が認められる場合であって、親化合物と代謝物の NOAEL が近似しているような場合であれば、代謝物の NOAEL を使って親化合物と代謝物両方の ADI を設定していただく場合が出てくるかと思えます。逆に、親化合物と代謝物の NOAEL が近似していて、親化合物のほうが低い NOAEL を示している場合には、両方を合わせて、親化合物の NOAEL から親化合物と代謝物の両方の ADI を設定していただく場合があるかと思えます。

もう一つのケースなのですが、代謝物と親化合物と別々に NOAEL がとれて、代謝物のほうがものすごく親よりも低い NOAEL がついてしまったような場合で、親化合物についてまでその代謝物から求められる ADI を使って考えていくとあまりにもオーバーエスティメートになるような可能性があるような場合には、代謝物と親化合物と別々に ADI を立てていただくというケースがございます。ここはケース・バイ・ケースでの御判断になってまいりますので、その時々で私どもも評価書をつくる段階から注意をしてい

ければと考えておるところでございます。

ワーキングから幹事に上げたときに、次の宿題としていただいておりますのが、食品健康影響評価に、暴露評価対象物質の選定のプロセスをどういうふうに表現していくかということを検討してくださいというのがございました。7 ページ、別紙 2 でございますけれども、こちらが食品健康影響評価の主に前半の部分ですね、こちらの記載ぶりになります。本日ごらんいただいた評価書は、基本的にこの書き方に沿って記載をさせていただいておりますので、後ほどごらんいただければフィットしているのではないかなと思っていただけると思うのですが、まず動物体内運命試験については、網かけの部分に必須と書いておりますが、吸収率の情報、それから主要排泄経路の情報、あと代謝試験において認められた主要成分、こちらは先ほど申し上げたように、ラット、あるいはマウス、実験動物のデータと植物・家畜が共通のものが出ているかどうかを判断するものでございますので、代謝物に関してある程度特徴がわかるように代謝物を列記していただくということが必要になります。

続けて家畜体内運命試験ですが、こちらでは、主要成分が何であったか、それから、先ほど申し上げたように、候補になり得るかどうかという点では 10%TRR を超えたものがポイントになってまいりますので、家畜で 10%TRR を超えた代謝物がこんなものがあったということ、それから、そのときに濃度が問題になってくる場合がありますので、濃度的な情報もあれば記載していただくということになりました。

それから、その次が植物ですけれども、植物に関しても家畜と同じように、主要成分と 10%TRR を超える代謝物の情報をおまとめいただく必要がございます。

4 段落目は作残の結果ですが、最大残留値について、こちらでも代謝物の分析結果がある場合には、そちらもあわせて書くということでございます。

畜産物も同様に、親化合物以外の代謝物の分析データがある場合には、そちらの最大残留値も書くということになります。

8 ページにまいりまして魚介類ですけれども、こちらは恐らく推定残留値、計算で出すものなので、代謝物の分析というのはなかなかないと思いますが、もし情報があればこちらでも記載していただく必要がございます。

評価書としては、この次に各種毒性試験の結果、主な毒性所見等が並んで、その後に暴露評価対象物質の選定についての記載例でございます。

(1) 番は、代謝物を暴露評価対象物質として選定しない場合でございます。一番簡単なのは、代謝物が何も出てこないような場合でございます。この場合には、もうそもそも検討の対象になりませんので、今までと同じようにシンプルに、暴露評価対象物質は親化合物のみでしたとおまとめいただければと思っております。

2 つ目が、動物との共通代謝物であって外す場合ですけれども、この場合には 10%TRR を超えて植物で認められたのがこういう代謝物があったけれども、ラットと共通代謝物でしたので親化合物のみとしましたというようなことを少し詳しく書いていただ

く。

あるいは、先ほど、相当量以下である場合、微量な場合には外しますよと申しあげましたが、その場合には残留量が低かったことからこういうふうに決めましたということで、今までだと暴露評価対象物質はこれですとさらっと書いていたのですけれども、そこまでのプロセスを少し詳しく書いていただくということになりました。

(2) 番のほうは、暴露評価対象物質に代謝物を含める場合ですけれども、こちらの場合には残留と毒性の両方の情報がある程度入れていただいて、なので暴露評価対象物質として代謝物も含めましたということに記載していただくということになっております。

ADI でございますが、先ほど申し上げたいろいろなパターンによって書き方が違ってまいります。(1) 番、(2) 番とありますけれども、こちらはどういうふうに ADI をつけていくかという考え方を少し整理していただくということになります。

いずれにいたしましても、当然このガイダンスを使って食品健康影響評価をまず書くのは事務局で準備をいたしますので、事務局でまず注意をして作成作業に当たらせていただければと思っておりますが、先生方も評価書をごらんいただく際には、このようなところをポイントとして評価書を見るようにという指示が出ているということでごらんいただければと思っております。

時間もありますので、御説明は以上にさせていただきます。何か御質問があれば承ります。

○ 赤池副座長

どうもありがとうございます。詳細に御説明いただきましたけれども、先生方のほうから御質問、御意見等ありますでしょうか。

○ 津田専門委員

慣れていないので、ちょっと教えてください。

ラットと共通に認められた代謝はどのぐらいあったら共通と見る。つまり、残留量としては 10 分の 1 ぐらいあればでしょうか。あとは代謝試験から、ラットで認められたら、それを含んでいるから評価できるだろうということでしょうかけれども、どのぐらいあれば。

○ 堀部課長補佐

具体的にはどのぐらいということは議論されておられませんけれども、ただ、そもそも我々が評価する対象というのは食品に残留するものからスタートになっているので、ラットとヒトで同じ代謝経路をたどるのかというような議論になっていくと、なかなか難しいところはあるのですけれども、今のところはまず認められているということの一つのポイントにしています。ただ、例えば議論の過程で、ラットでは少な過ぎて、こんなものでは毒性を代謝物込みで見ているとは言い切れないよねというような懸念が生じる場合には、それはもうすみません、いつもの魔法の言葉を使いますが、ケース・バイ・ケースで御判断いただくしかないかなと思っております。

○ 津田専門委員

よくわかりました。

○ 赤池副座長

どうもありがとうございます。確かにそういう微妙な例というのが出たときは難しいです。結局、その都度判断するということになりますでしょうか。

ほかに何か先生方のほうから御質問等ございませんか。よろしいですか。

そうしましたら、これで御説明も終わりました、以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局のほうから何かありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

あとは日程のお知らせでございますが、よろしいでしょうか。

いつもと順番を変えたいと思います。幹事会については来週、25 日木曜日の開催を予定しております。

本部会、次回でございますが、今回は 8 月 9 日の開催を予定しておりますので、よろしくお願ひします。上路先生から 8 月の部会はいろいろあると思いますので、追って御連絡させていただきます。よろしくお願ひします。

以上です。

○ 赤池副座長

ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、どうもありがとうございました。本日の会議はこれをもって終了させていただきます。