

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第三部会 第2回会合議事録

1. 日時 平成19年2月5日(月) 14:00～16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(ジクロトホス及びフリラゾール)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

柳井座長、與語専門委員、藤本専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

小林専門委員、林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員

(事務局)

齋藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、
宇木評価専門官

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 フリラゾール評価書(案)

資料3 ジクロトホス評価書(案)

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「農薬専門調査会確認

評価第三部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第三部会の専門委員 6 名のうち、4 名が出席されております。

親委員会から、見上委員長が御出席で、後ほど長尾委員が来る予定でございます。

総合評価第一部会から、小林専門委員、林専門委員に御出席いただいております。

また、関係省庁から、オブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

先生方には、先日メールで御連絡させていただきましたように、12月21日をもって寺田委員が辞任されました。これに伴いまして、新委員長といたしまして、現委員の見上委員が選出されましたので、御報告させていただきます。

お願いします。

柳井座長 それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬のジクロトホス及びフリラゾールということで、その食品健康影響評価について行います。

開催通知等で御案内申し上げましたように、本日の会議につきましては、公開で行います。よろしくをお願いします。

事務局より、まず資料の確認をお願いしたいと思います。

都築課長補佐 お手元に、議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表のほか、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、「フリラゾールの農薬評価書(案)」。

資料 3 として、「ジクロトホスの農薬評価書(案)」を配付しておりますので、御確認願います。

柳井座長 それでは、審議に入りたいと思います。

まずは、資料 3 のジクロトホスの食品健康影響評価について、審議を始めたいと思います。本日は総合評価第一部会の方から、小林専門委員、林専門委員が御出席されておりますので、両委員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。

それでは、ジクロトホスについて、事務局より経緯も含めて御説明をお願いいたします。

都築課長補佐 ジクロトホスは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省より、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されております。

ジクロトホスについては、我が国では登録がございませんので、我が国で使用すること

はできません。アメリカの基準値を参考に暫定基準値が設定されておりますが、基準値は綿実につきまして 0.05ppm が設定されている。これ以外の部分については基準がございません。

ついでに申し上げますと、フリラゾールについても我が国で登録はございません。フリラゾールにつきましても、米国の基準を参考に暫定基準値が設定されております。基準が設定されているのは、トウモロコシについて 0.01ppm。これは一律基準と同じ数値でございますが、このトウモロコシの基準が設定されているのみでございます。

それでは、ジクロトホスについて、もう少し説明を続けます。

ジクロトホスにつきましては、資料の 2 ページを開けていただきますと「審議の経緯」で、これまでの経緯が書かれております。

先ほど申し上げましたように、ジクロトホスはポジティブリスト制度の導入に伴いまして、暫定基準が設定されているんですけれども、この施行に伴いまして、平成 18 年 12 月 18 日に厚生労働省より意見聴取されています。

本日は、このジクロトホスの食品健康影響評価について、御審議いただきたいと思っております。

委員長、何でございましょうか。

見上委員長 これは資料 3 に飛んでいるんですか。

都築課長補佐 すみません。事務局の都合で、資料 2 ではなくて資料 3 から御審議をさせていただきます。

本日は農薬評価書のほかに、先生方のテーブルの上に、海外等でジクロトホスについて書かれております農薬の評価書。それから参考といたしまして、このファイルに入れてありますが、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。

以上です。

柳井座長 では、ジクロトホスの審議につきまして、これから始めたいと思いますので、事務局から御説明をお願いいたします。なお、コメントにつきましても、簡潔に迅速な審議に御協力をお願いいたします。

都築課長補佐 それでは、御説明をさせていただきます。

まず 4 ページを開いていただけますでしょうか。

ジクロトホスの用途は殺虫剤でございます。

「1 . 有効成分の一般名」はジクロトホス。名前からわかるように、有機リン系の薬剤

でございます。

構造式が 6 番に書いてありまして、構造中に CC の二重結合がありますので、E 体と Z 体の立体異性が存在するんですけれども、有効成分は E 体の方でございまして、原体中の E 体の存在比率が約 85% です。

これと非常に構造のよく似たモノクロトホスという農薬があるんですけれども、ジクロトホスは「6 . 構造式」で N のところにメチル基が 2 つ付いているんですが、モノクロトホスはメチル基が 1 つでございます。よく似た剤があります。

「7 . 開発の経緯」でございます。1964 年にアメリカで開発されました有機リン系の殺虫剤で、綿に使用が登録された。その後、非食用の樹木に使われるという形で適用拡大がされているんですが、食用については綿実以外の適用はないということでございます。

先ほども申し上げましたように、日本では農薬として登録されていません。

5 ページの「1 . 動物体内運命試験」「2 . 土壌中運命試験」「3 . 作物残留試験」まで、まとめて御説明させていただきたいと思っております。

「1 . 動物体内運命試験」でございます。ジクロトホスの P を ^{32}P でラベルいたしましたものをラットに経口投与して、体内の動態を見ましたところ、48 時間以内に 7 割程度の放射能が尿中に排泄された。同様にラットに皮下投与したところ、24 時間以内に 83% が排泄された。

主な代謝物はそこに書いてあるとおりでございまして、一部、モノクロトホスという先ほど申し上げたようなものも代謝物に入っております。いずれにせよ、ジクロトホスは 24 時間以内には、完全に体外に排泄されるということがわかっております。

また、動物体内で見られた代謝物は、綿において見られた代謝物と構造的に同じであったということが EPA の評価書に書かれております。

「(2) ヒトにおける薬物動態」ということで、これは人間で中毒を起こした人の尿からジメチルリン酸、ジメチルホスフェートが検出されたというデータがあるそうです。

「2 . 土壌中運命試験」でございます。ジクロトホスは土壌中で比較的早く分解が進んでいくようございまして、好氣的条件下での土壌中半減期は 2.7 日、嫌氣的条件下では 7 日でございます。

6 ページに「(2) 土壌吸脱着試験」がございまして、吸着係数は 11~187 ということで比較的小さくて、ジクロトホスは土壌中で移動性が高い、すなわち土壌にはあまり吸着されないということが示されております。

「3 . 作物残留試験」でございます。ジクロトホスの綿実及び綿の繊維を取った後の副

産物における残留試験が実施されております。こちらに書いてあるような条件でジクロトホスを綿に散布いたしまして、最終散布の28～36日後に採取した材料を分析したところ、繊維を取る前の綿実において、ジクロトホスとモノクロトホスの残留量は検出限界以下から0.13ppmの範囲だった。それから、繊維採取後の副産物におけるジクロトホス及びモノクロトホスを合わせた残留量は0.12～1.8ppmというデータが出ております。

以上です。

柳井座長 それでは、ただいまのところで毒性試験に入る前なんですけれども、御専門の先生の方から御指摘あるいは御質問、御意見をいただきたいんですけれども、與語先生いかがでしょうか。

與語専門委員 5ページの「(1) 動物体内運命試験」の最後の方に書いてありますけれども、特に植物で特異的な代謝がないようですし、土壤中の運命試験で見ても非常に早く分解するということが明確ですし、作物残留に関しても明確に出ておりますので、親化合物でこの作物残留のところをしっかりと見て、後の毒性試験を見ていければよいのではないかと結論をします。

柳井座長 ありがとうございます。

あとは幾つかの御質問、御指摘等がありましたら、その辺はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

與語専門委員 はい。

柳井座長 ありがとうございます。

では、続けてお願いいたします。

都築課長補佐 それでは、6ページの下の方「4 . 急性毒性試験」以降を説明させていただきます。

ラットにおける急性経口LD₅₀は雄で21、雌で16と非常に強い急性毒性を示しております。マウスにおける急性経口も低く、ラットにおける急性経皮LD₅₀は非閉塞試験で雄で43、雌で42と、これも非常に低いんですが、別の試験では雄876、雌476というデータもあるそうです。一方、ウサギでの急性経皮LD₅₀は168mg/kg体重でした。ラットを用いた4時間での急性吸入毒性試験でのLC₅₀は90mg/m³でした。いずれも非常に強い急性毒性を示すということが書かれております。

7ページ「5 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」でございます。眼に対する刺激性があるが、皮膚への刺激性はなかった。皮膚感作性は強いと判断されております。

「6 . 亜急性神経毒性試験」がラットで行われておりまして、0.04mg/kg 体重/ 日以上

で体重抑制、摂餌量の減少、血漿中コリンエステラーゼの阻害、赤血球アセチルコリンエステラーゼの阻害、脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害が見られたということが書いてあります。これは 0.04mg/kg 体重/ 日で、これらのコリンエステラーゼ活性阻害が見られているので、無毒性量は設定できなかったという結論でございます。

以上、亜急性毒性まで終わりたいと思います。

柳井座長 それでは、亜急性毒性までのところで御指摘をいただきたいと思います。

與語先生。

與語専門委員 これは質問になってしまうかもしれませんが、最初の説明がありましたように、原体中の 85% が E 体なんですけど、残りの 15% が Z 体ということで、その辺のところをどう考えたらいいかということが、私としては一番気になった点でした。

ただ、すべての情報を集めてみても、わかる範囲がなかなかないんですけども、Z 体のことに関して、特に毒性上問題があるという記載はどこにもないんですね。ですから、そこから考えると、これからあるいろんな情報が E 体と考慮して評価していても多分大きな評価になってくるので、それで問題はないかという判断をしたんですが、皆さんの御意見をいただければと思います。

柳井座長 いかがでしょうか。

藤本先生、お願いします。

藤本専門委員 今の点については、それでよろしいかと思います。

そのほかの点についてよろしいですか。

柳井座長 どうぞ。

藤本専門委員 私はここでコメントさせていただいたのは、特に明示的なものはなかったんですけども、ここの急性毒性試験を見て、慢性毒性の方でもそうなんですけれども、少し明確に種とかがわからないということで、ただ、これは 1 次データ、2 次データにもアクセスできないというお話でしたので、一般的にこれをこれからどういうふうにしていくのかということ、もし事務局の方から御意見があれば、教えていただければと思います。

都築課長補佐 本日、机の上にテストガイドラインと併せて、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」という資料を入れさせていただいています。こちらの真ん中にタグが付いたオレンジ色の紙が挟んである部分です。そこから 3 枚めくっていただくと、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」と書いてあります。この後ろの方に参考 3 というフローチャート、こんな図なんですけれども、

こちらを御覧いただくとわかりやすいかと思えます。基本的に優先物質以外に係る評価の方法は、この参考3の右側に書いてあるとおりでございます。JMPRですとか諸外国の評価書を基に毒性試験ですとか、代謝あるいは残留試験のデータを見てADIを設定できるかどうかを審議していただく。

それで、どうしてもADIが決定できない。ここの部分が明らかにならない限り審議ができない。非常に重要なインフォメーションが抜けているということであれば、関連データを追加でいただくとか、あるいは追加試験を要求するというようなことを行った上でADIを設定するというのが本来のやり方でございます。

今回のジクロトホスについて申し上げますと、アメリカにおいてしっかりとADIが審議されて決まっているということ。それから、この薬剤自体の重みなんですけれども、我が国の国民にとって、綿実を通してのみ入ってくる可能性がある。基準値も非常に低くて、綿実のフードファクターを考えると、多分かなり少ない量しかジクロトホスは入ってこないの、ADIが仮に非常に大きかったとしても、毒性的にはそれほど重みはないのではないかと考えております。

柳井座長 ただいまの事務局の御説明に対して、何か御意見等はありませんでしょうか。どうぞ。

藤本専門委員 了解いたしました。

柳井座長 どうぞ。

林専門委員 1つだけ質問なんですけれども、綿ということになると、食品だと綿実油のみですか。そのほかに何かあるんですか。

都築課長補佐 これは小林先生、何かございますか。私はもう綿実油以外ないと思っています。

小林専門委員 私も綿実油以外はないと思います。

林専門委員 日本人は綿実油はあまり摂らないですね。ということは、暴露はかなり低いと考えていいですね。

柳井座長 よろしいですか。

ただ、先ほど藤本先生がおっしゃっていたように、私どもの希望としては、動物種だけは毒性試験の評価で何が使われたということは、最低限知りたいという要望がありますので、その辺も是非御検討いただきたいと思えます。

それでは、引き続き、御説明をお願いいたします。

都築課長補佐 それでは、7ページの「7.慢性毒性試験及び発がん性試験」について

御説明いたします。

慢性毒性試験は、イヌにおいて2年間の慢性毒性試験、ラットにおいて2種類ございまして、2年間の慢性毒性及び発がん性の併合試験が2つ行われております。

まずイヌの2年間慢性毒性試験でございますが、0.004～0.4mg/kg体重までの用量で投与がされておりました、これより上の2.5mg/kg体重の用量設定もあったんですが、これは試験開始52週からこの用量で追加で行ったということでございます。

0.004～0.4までの投与群では、若干の流涎が見られた。2.5mg/kg体重の投与群では、より多くの流涎及び振戦が見られたということで、神経症状が観察されたというふうに思われます。

試験104週目の段階で血漿コリンエステラーゼ活性の低下に用量相関性が見られましたが、統計学的に有意だったのは0.4mg/kg体重/日投与群のみでした。この0.4mg/kg体重/日投与群でのみ赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性が有意に阻害された。

脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害は、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害よりは弱い阻害でございます、0.4mg/kg体重/日投与群で29%でした。

52週目から追加した2.5mg/kg体重/日投与群での血漿、赤血球、脳それぞれのアセチルコリンエステラーゼの活性は52週目で、それぞれ60%、100%、58%阻害されました。

以上から、無毒性量は雌雄とも0.04mg/kg体重/日と考えられました。

「(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験」がラットで行われております。これは用量設定は0.05、0.5、5mg/kg体重/日でございます。最高用量で雌雄とも体重抑制、摂餌量減少、振戦が観察されました。

腫瘍性病変の発生率に検体投与量との相関性は見られておりません。

血漿、赤血球、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性には、用量相関的な阻害が見られております。

本試験終了時に脳のアセチルコリンエステラーゼ活性は、低用量群から雄ではそれぞれ19%、35%、88%、雌では4%、12%、62%が阻害されております。

0.5mg/kg体重/日で脳と赤血球のアセチルコリンエステラーゼの阻害が有意でしたので、本試験における無毒性量は雌雄とも0.05mg/kg体重/日と考えられました。

8ページ「(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験」でございます。SDラットにジクロトホスを混餌投与いたしました。これは最低の用量の0.02mg/kg体重/日において、血漿、赤血球、脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が認められましたので、無毒性量は設定できませんでした。

結果的にこの LOAEL が最も低い LOAEL でございまして、これを基に最終的に ADI を設定したいということで、総合評価のところにかかせていただいております。

以上です。

柳井座長 ありがとうございます。

藤本先生の方から御指摘を幾らかされていたんですけども、その辺はいかがですか。

藤本専門委員 内容的には幾つか勘違い的なものを直させていただいたぐらいで、よろしいと思います。

事務局側から最初の評価書案をいただいたときに、コメントをいただいたこの部分について、2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験としたということによいかということに関しては、そこにコメントを書いていたのとおりで、これまでの評価書との整合性とか実際の実験データの内容を考えると、そういうふうなタイトルでよろしいのではないかと考えました。

柳井座長 ありがとうございます。

ほかには御意見等はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

では、先をお願いします。

都築課長補佐 それでは、8 ページ「8 . 生殖発生毒性試験」について御説明させていただきます。ラットの 3 世代繁殖試験、ウサギの発生毒性試験、マウスの発生毒性試験が行われております。

まずラットの 3 世代繁殖試験でございます。用量設定は 0.1 ~ 2.5mg/kg 体重 / 日まで用量が設定されております。ここの試験では、2.5mg/kg 体重 / 日投与群の親動物、児動物にコリン作動性の毒性所見が見られております。この 2.5mg の群では繁殖性に関する指標、妊娠率の低下も見られております。

2.5mg の世代では十分な個体数が得られなかったため、第 2 世代以降でこの用量群の試験は実施いたしませんでした。

0.25mg/kg 体重 / 日投与群の F2 世代の児動物、0.75mg/kg 体重 / 日投与群の F3 世代以外の児動物すべてで死亡率が有意に上昇した。しかしながら、児動物の体重に検体投与の影響が見られなかった。試験終了時に親動物、F3 児動物を検査したところ、臓器の肉眼所見では異常は見られませんでした。

こういったようなことから、親動物に対する無毒性量は 0.75mg/kg 体重 / 日で、繁殖に対する無毒性量は 0.1mg/kg 体重 / 日と考えられました。

発生毒性試験がウサギで行われております。用量設定は 1.3 ~ 8.0mg/kg 体重 / 日までと

ということで、ラットに比べて高い用量設定のところでは試験が行われております。

まず最初、実は 12mg/kg 体重/ 日で試験を実施したんですが、投与したうち 3 匹が死亡したので、用量を 8 まで下げたということでございます。8mg 投与群の多くの個体にコリン作動性の毒性所見が見られ、重篤な症状を示した 1 匹が投与 5 日目に死亡しているということです。

4mg/kg 体重/ 日投与群以下では影響は見られなかったということで、本試験における無毒性量は母動物で 4mg、胎児で 8mg と考えられたということです。

「(3) 発生毒性試験」でございます。マウスの発生毒性試験が行われておりまして、用量設定は 1 ~ 7.5mg/kg 体重/ 日でございます。妊娠 11 日または 13 日目に単回または妊娠 10~12 日目に 1 日 1 回ずつ連続いたしまして、腹腔内投与いたしまして、発生毒性試験が実施されております。

マウスは妊娠 19 日目に屠殺をいたしまして、胎児吸収率及び胎児の出生時の体重には検体投与の影響は見られませんでした。7.5mg/kg 体重/ 日投与群では母動物の死亡率が上昇し、胎児体重の減少が見られました。内臓及び骨格の異常は認められませんでした。

ジクロトホスに出生前に暴露されることで、胎児の脳におけるアセチルコリンエステラーゼ、またはコリンアセチルトランスフェラーゼの発達は影響を受けないということが示されました。

以上です。

柳井座長 ありがとうございます。

今日、生殖発生試験の御専門であります成瀬先生は、体調不良ということでいらっしゃるんですけども、幾つかの御指摘をいただいていたと思いますが、御披露いただけますか。

都築課長補佐 まずラットの 3 世代繁殖試験のところには「litter size」という言葉を日本語でどういうふうに記述すればいいのでしょうかということです。これは平均産児数ですね。

見上委員長 平均を入れるか入れないかはまた別ですけども、産児数という感じですか。

柳井座長 そうですね。

見上委員長 今、同腹生児数というのものもある。感覚的に言ったら同腹生児数は多分その個体が生んだ数という、読んだとおりだと思います。同腹もそういう意味では同じだから、サイズをどうとらえるかだと思います。これは食品安全委員会がこの調査会で決めればいいのかではないですか。

都築課長補佐 わかりました。ほかとの横並びで整理させていただきたいと思います。

ウサギの発生毒性試験のところですか。先ほど用量設定が 1.3 ~ 8 ということで、やや高いところの用量で試験をされているものですが、これにつきましては成瀬先生から、投与期間が短い、通常 6 ~ 27 日ぐらいたるべきではないか。EPA でもウサギの発生毒性試験のデータは用いて評価していますが、よその試験でも投与期間は 6 ~ 18 日なのではないかということで、これで評価できるのかという趣旨の御意見でございます。ただ、細かい試験の設定が入手できておりません。

(3) のマウスの発生毒性試験のところについては、投与期間が短い。マウスの器官形成期は 8 ~ 15 日で、最も感受性の高い器官形成期を外しているのではないかと。これで発生毒性なしとするには問題があるという御意見をいただいております。

柳井座長 最初のウサギの発生毒性におきまして、投与期間が短いという御指摘なんです。試験についてはもうかなり古い試験だとお聞きしているんですが、その辺はガイドラインも少し変わっているような感じなんです。非常に微妙なところですね。当時としては最善の試験であったと信じるしかないんですが、その辺はいかがでしょうか。しかも、パブリッシュされていないデータであるということです。

総合的に考えて、その点は確かに後から指摘するのが妥当なんです。この件に関しては、あるデータを採用するしかないと判断します。

御指摘のいずれの 2 点についても同じようなことなんです。ガイドラインが古いということ、一応 EPA もある程度評価をしているということからすると、総合的に考えて、このデータを採用するということ、これを評価したいと考えますが、いかがでしょうか。

その辺ももしコメント、御指摘を残す必要があれば、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

柳井座長 それでは、次をお願いいたします。

都築課長補佐 続きまして「9 . 遺伝毒性試験」について御説明させていただきます。遺伝毒性試験については、まずバクテリアを用いました突然変異の誘発性試験が 1 プレート当たり 0.5 ~ 5000 μg までの用量で行われております。これは代謝活性化系の存在下、非存在下でバクテリアの TA100 における突然変異の発生頻度を上昇させましたが、TA98 では変化させませんでした。

ほかの系統の試験では、塩基対置換及びフレームシフト型変異は引き起こさなかったということでございます。

ジクロトホスはここに書いてあるようなバクテリアにおいて復帰変異を引き起こさな

ったが、恐らく用いた試験法での感受性が低かったためであると考えられます。代謝活性化系の非存在下で大腸菌のこれらのバラエティーにおいても同様に陰性でした。

これに対しまして、ジクロトホスは 3 ~ 30mM の濃度で、大腸菌 K12 において 5 メチルトリプトファン抵抗性変異を引き起こしまして、また 30 ~ 300mM の濃度で大腸菌においてストレプトマイシン抵抗性変異を引き起こしました。大腸菌の WP2uvrA 及び WP 67 でも同様に陽性でした。

CHO 細胞における姉妹染色分体交換頻度が有意に上昇したという結果が出ております。また、酵母で有糸分裂型遺伝子変異を引き起こしたという結果が示されております。*in vivo* での試験結果は得られておりません。

遺伝毒性については、以上でございます。

柳井座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性に関して御意見を賜りたいと思います。

若栗専門委員 細菌を用いた突然変異試験については、書いてあるとおりでいいと思います。

今、最後の 3 行ほどを言われていなかったと思うんですが「ラットにおける 3 世代繁殖試験において雌雄とも発がん性を示さなかったことから」というのがあるんですけども、原文を見ますとこれは 3 世代繁殖試験ではなくて、2 つの life time feeding study という書き方をしております。

この life time feeding study というのは、恐らく 7 ~ 8 ページに記載してあります 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験のことだと思いますので、こここのところの訂正をお願いしたいと思います。

あと一点、ここで入れてしまっていいかどうか少し疑問もあるんですけども、EPA の方の評価書に一文だけマウスの方の実験で腫瘍が見られたという、どの試験の何というのが全くない状態で、その文だけ出てきているところがありまして、それをもって EPA の方ではこのケミカルをカルシノジェネティックの示唆はあるけれども、ヒトの評価、ヒトのカルシノジェネティックのポテンシャルの評価には不十分であるというケミカルとして位置づけておりますので、こここのところで記載するべきかが明確ではないんですけども、その一文をどこかで入れていただきたいと思います。

柳井座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

林専門委員 今の若栗先生のコメントでもいいんですけども、この遺伝毒性のところの書きぶりがほかの調査会などかなり違いますので、その辺は統一をされた方がいい

のではないかと思います。次のフリラゾールの書き方に近いものの方が一般的だと思いますし、できれば何かこういう簡潔なテーブルがあった方が見やすいと思います。

今の最後の3行ぐらいのところなんですけれども、これはここに書くよりかは、ここは本当に事実関係をきちんと書いておいて、その辺は後の総合評価の方で書いていけばいいのではないかと思います。

これも先ほどの試験と同じように非常に古い試験で、現在はもう使われていないような系も入っていますし、試験の用量が30~300mMという非常に高い用量での試験結果まで引用されています。現行のガイドラインでは10mMがリミット用量ということにもなっていますので、そのリミット用量をはるかに超えたところでの試験ということで、この辺のものもどういうふうに解釈していくかは難しいところではないかと思いますし、ある意味では、このような非常に極端な用量での陽性というものは無視しないまでもウェイトは非常に低いもの、low concernであると考えて評価していかないと誤った結論をもたらすことにもなりかねないと思います。

以上です。

柳井座長 ありがとうございます。この3世代繁殖試験において発がん性がなかったというのは先ほど御指摘のとおり、発がん性試験ということなんですが、これは要約等にも出てくるので、それも含めて訂正いただきたいと思います。

では、進めてよろしいでしょうか。お願いします。

都築課長補佐 では「10. その他の試験」について御説明させていただきます。

「(1) ニワトリにおける発生毒性試験」が行われております。白色レグフオンの鶏卵を24、48、72、96時間インキュベートした後、ジクロトホスを卵1個当たり250 µg~2mg投与いたしまして、48時間観察をいたしました。投与した卵では脊索の屈曲を始め神経系の発達遅延等が観察されまして、インキュベーション時間の短い卵ほど影響が大きかったという結論が出ております。

「(2) *in vitro* 試験」でございまして、培養腎上皮細胞を用いた*in vitro*の試験が行われております。この結果、ジクロトホスが活性酸素を生じることが、ヒト及びラットにおける腎毒性の原因となっていると考えられたという結論が出されております。

その他の試験については、以上です。

柳井座長 ただいまのところ、成瀬先生の方から何か御指摘はあったんでしょうか。

都築課長補佐 「(1) ニワトリにおける発生毒性試験」のところ脊索の屈曲等、奇形が多数でたので、これは評価対象としないのですかという御質問が出されております。

柳井座長 このニワトリを使った発生毒性試験という位置づけなんですけれども、その辺はあまり普遍的ではなくて、かなり古いガイドライン等でやられていると類推したんですけれども、現在はあまりこういう試験は行われていないと思うのですが、いかがでしょうか。

與語専門委員 これは情報がないので、わかりませんね。

見上委員長 これを見ていると、要するに受精卵だと思うんですけれども、1日ふ卵器に入れて、更に2日間観察したということですが、3日齢の卵でこんなのが見えるのかなと思いました。要するに脊髄ができる胎児齢というのは、もっとずっと後のような気がするんです。長くて96時間だから4日間ですね。4日間だったら見られるかわからないけれども、24時間で、神経の発達というのはどうやって見たのか不明です。

柳井座長がおっしゃるように、今のガイドラインになかったら、こういうのは外しても構わないんですか。

都築課長補佐 現在のテストガイドラインには入っておりませんで、どうも確立された試験というような評価はしにくいのかなと思います。

柳井座長 もし可能ならば、たたき台の評価書の中からは削除してもいいのかもしれないです。意味づけがちょっとわからない試験で、かえって混乱を招くように思うんですが、よろしいでしょうか。

ほかにはありませんでしょうか。

それでは、総合評価ということで、御説明をお願いします。

都築課長補佐 「III . 総合評価」の部分を御説明させていただきます。動物体内運命試験ではジクロトホスは速やかに代謝、排泄をされます。主な代謝物はここに書いてあるとおりでございます。

各種の毒性試験結果から、催奇形性や発がん性は認められておりません。変異原性試験では一部で陽性という報告もございますけれども、発がん性、催奇形性が認められなかったということから考えても、変異原性が生体における発がん性を示すものではないと考えたと書いております。

有機リン系殺虫剤の毒性のエンドポイントとして、これまで農薬専門調査会では赤血球中のコリンエステラーゼの活性阻害の作用を採用していたんですけれども、今回採用した資料では詳細を確認するということができませんでした。

各試験の無毒性量等を表1に掲げているんですけれども、無毒性量の最小値というのが幾つかの試験で設定できませんでした。LOAELのうち一番低いのがラットで行われた2

年間慢性毒性 / 発がん性併合試験で得られました LOAEL0.02 でございます。

これを根拠といたしまして、NOAEL が取れませんでしたので、種差 10 倍、個体差 10 倍に更に 3 倍をかけまして、不確実係数を 300 として 0.02 を 300 で除した 0.000067mg /kg 体重 / 日を ADI と考えたと書かせていただいております。

以上です。

柳井座長 繰り返しますと、ラット慢性毒性 / 発がん性併合試験で認められた LOAEL0.02mg/kg を基に不確実係数 300 で除した 0.000067mg/kg 体重 / 日を ADI とするという御提案ですけれども、この点につきまして議論したいと思いますが、與語先生、いかがですか。

與語専門委員 これに関しては今の説明でよいかと思います。私のコメントをその下に書いてあるんですが、これに関してもその上の説明のところでございますので、それで結構かと思います。

柳井座長 藤本先生、いかがでしょうか。

藤本専門委員 私も基本的には、ADI 設定に関してはそれでよろしいと思います。今の「有機リン系殺虫剤の毒性のエンドポイントとして赤血球中 ChE 活性の阻害作用を採用していたが、今回参照した資料では詳細を確認することができなかった」という部分の意味がちょっとよくわからないような気もするんですけども、少し御説明をいただけないでしょうか。

都築課長補佐 従来、農薬専門調査会で有機リン系の殺虫剤が出たときに、毒性のキャラクタライズとして、血漿中のブチリルコリンエステラーゼの活性阻害、赤血球中のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害、中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害というデータの測定をいただいて、そのデータを見ておりました。

このうち毒性の本体としては、中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼの阻害によって起こる神経症状が毒性の本体なんだろうと、一番低い用量で起きる表現系として出る毒性として、それを見ているんです。

ただ、この脳の中枢神経系の活性阻害というのは、活性が 60% 以上阻害されたとき、すなわち元の 40% 未満になったところに毒性が表れ始めるんですが、これについて、どの程度で毒性と判断するかというのは、ある程度これまでの専門調査会の中では 20% 以上が阻害された段階で毒性が出たと判断しよう。すなわち元の 80% 未満に活性が下がっていったときに、これを毒性と判断しようとしておりました。

ただ、中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害とは別に、赤血球中のアセ

チルコリンエステラーゼの活性阻害については、明確な毒性影響はわからないんですけれども、作用はわからないながらも脳のアセチルコリンエステラーゼの活性と同じような挙動で阻害をされていくこと。それから、中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼよりは、よりシャープに影響を観察することができるということで、従来は我々は赤血球中のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害を見て、それが元のコントロールに比べて20%以上阻害されたとき、すなわち元の活性の80%未満になっているときに、これは有意な影響であるということで、これを毒性のエンドポイントとして採用しておりました。

一方、ブチリルコリンエステラーゼについては更に低い用量で、赤血球も中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼも全く動いていない段階から活性が落ち始めるという挙動が今まで観察されているんですけれども、これについては本当に生体内での役割というのが全くわからなくて、すぐに活性が落ちる割には動物などはびんびん生きているということで、血漿中のブチリルコリンエステラーゼについては、測定はするけれども毒性学的にはそれほど重視しなくていいのかなということで、農薬専門調査会では赤血球中のコリンエステラーゼの阻害を見ておりました。

一方、このジクロトホスについては、赤血球中のアセチルコリンエステラーゼの活性がそれぞれの用量設定のときにコントロールに比べてどれくらい阻害されているのかというようなデータが、すべての試験について詳細に記述されているわけではないということで、赤血球中のコリンエステラーゼの阻害は詳細を確認することができなかつたと、ここでは書いております。

藤本専門委員 わかりました。私が見させていただいた慢性毒性試験の部分では、最終的なそれを指標に毒性評価をしている形になっているものですから、ある部分そこが出ているのかと思ったので、詳細を確認することができなかつたというよりはちょっとこの表現が、採用していたが詳細を確認することができなかつたというのは何が言いたいのかという気がして、例えばそういうメカニズムは推測されるくらいは言ってもいいのかなと思いました。

都築課長補佐 確かに表現がよくないですね。すみませんでした。確かに赤血球中のコリンエステラーゼの活性阻害は観察されていて、それを基にADIを設定していますので、書き方はもう少し変えた形で文案を示させていただいて、また先生に相談させていただくということでよろしいでしょうか。

藤本専門委員 結構です。

柳井座長 ほかにありませんでしょうか。どうぞ。

林専門委員 遺伝毒性のところなんですけれども、先ほどちょっと言いましたが、8～10行目についてなんです、1つの案としてこんなのはいかがでしょうかということです。

in vitro 試験において変異原性試験の一部で陽性との報告もあるが、発がん性、催奇形性は認められなかったことから、生体にとって特段問題とすべき遺伝毒性はないものと考えられるという表現はいかがでしょうか。

柳井座長 ありがとうございます。ただいまの御提案に対して、よろしいでしょうか。では、そのとおりに変更願います。ほかにないでしょうか。

そうしますと、現在討議しました評価書のたたき台に関しましては、ほとんどが軽微な修正程度でありまして、追加資料というのは今回必要ないと判断しますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

柳井座長 そうしますと、本日の審議を踏まえまして、ジクロトホスの一日摂取許容量ADIにつきましては、EPAとオランダの評価書に記載されるラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験のLOAELであります0.02mg/kg体重/日を基に安全係数の300で除しまして、そこに書いてありますように、ADIとしましては0.000067mg/kg体重/日ということでよろしいでしょうか。御意見をいただきたいと思えます。

(「異議なし」と声あり)

柳井座長 では、御賛同が得られましたので、本審議の結果としましては、このようにいたしましたと思えます。ありがとうございました。

都築課長補佐 1点だけ評価書の書きぶりのところで御相談させていただきたいんですけれども、9ページのマウスの発生毒性試験のところでは胎児出生時の体重、原文ではat birthというふうになっているんですが、屠殺時に取り出された胎児の体重なので、出生時の体重は検体投与の影響を受けていないが胎児の体重の減少が見られたとする文章に矛盾があるように見える。要するに屠殺して中の胎児を取っているのに、出生していないわけですね。評価書の書きぶりはどうしましょうか。このまま我々が書いたものを残してしまっているのか。

柳井座長 もしあれでしたら、括弧してat birthという英文でも併記していただければいいと思えます。

都築課長補佐 at birthと原文に書いてあるんですけれども、生まれていないので、このまま書いてしまっているのか。

柳井座長 いかがでしょうか。何かサジェスション。

都築課長補佐 「出生時の」というのを取ってしまいますか。よろしいですか。

柳井座長 はい。

都築課長補佐 では「出生時の」という4文字を削除します。すみませんでした。

柳井座長 ちょっと混乱するような用語なので削除するということでございます。

都築課長補佐 先生、すみません。この期に及んで申し訳ないんですが、数字のまるめ方のルールからすると0.00006666は循環小数になるんですね。この場合には切り上げるのではなく、有効数字は二けたで、三けた目以降は切捨てということでルールをさせていただいていましたので、できましたら66にさせていただければありがたいです。

柳井座長 わかりました。それは大勢には影響がないと思いますので、ADIは0.000066ということで収めたいと思います。

そのほかに何か追加の訂正とかありませんでしょうか。

要約についても、先ほど3世代繁殖毒性試験というのはラット発がん性試験に訂正することだったんですけれども、要約は結構重要だと思いますので、もし何か御指摘がありましたら、どうぞ。

もしよろしければ、毒性について、この剤がどのような性格を持っているか。コリン作動性の毒性所見が認められたものの発がん性は認められなかったと、ちょっとコリン作動性というのを入れた方がいいのかなとか思いました。あまりにもそっけない要約なものですからね。

そして、先ほどありましたように、安全係数300で除した0.000066ということで御訂正をお願いいたします。

都築課長補佐 わかりました。本文の方も先生方から御指摘をいただきましたので、これを踏まえた形で直させていただいて、もう一度本文の内容と要約に矛盾がないか、事務局の方で確認した上で、先生方にもう一度見ていただきたいと思います。

柳井座長 それでは、ありがとうございました。この剤の今後の進め方については、事務局の方から御説明をお願いします。

都築課長補佐 本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告をいたしまして、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定です。農薬評価書の案につきましては、先生方の御指摘を踏まえて直させていただきまして、また先生方から最後の確認をいただきたいと思っております。以上です。

柳井座長 ありがとうございます。

それでは、いかがでしょうか。休憩を入れた方がよろしいですか。

都築課長補佐 先生方さえよければ、続けてしまってもよろしいのですが、いかがですか。

柳井座長 トイレ休憩を5分ほどしまして、15分からスタートしたいと思います。

都築課長補佐 わかりました。

(休 憩)

柳井座長 では、審議を再開したいと思います。

次の剤はフリラゾールということで、その食品健康影響評価につきまして、これから審議を始めますので、経緯も含めて事務局より説明をお願いいたします。

宇木評価専門官 それでは、説明を始めます。

フリラゾールは、平成17年11月29日に厚生労働省より食品衛生法第11条第1項に基づき、暫定基準が告示され、平成18年5月29日に施行されました。

冒頭に補佐より説明がありましたとおり、トウモロコシについてのみ0.01という暫定基準を設定されております。

施行に伴い、平成18年12月18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。テーブルに資料2評価書(案)たたき台のほか、與語先生より、評価の参考となるPesticide Manualと、あと、たたき台の反映に間に合わなかったんですけども、別紙として、小林先生と若栗先生からの修文の紙をいただいております。

以上です。

柳井座長 ありがとうございます。では、これからフリラゾールの審議を始めたいと思います。

では、事務局から具体的な説明をお願いします。

宇木評価専門官 まず、評価書(案)たたき台の5ページを御覧ください。

フリラゾールの用途は、薬害軽減剤ということで、構造式は6.に示されたとおりの構造式をしております。

「7.開発の経緯」ですけれども、フリラゾールは、トウモロコシ等に利用される薬害軽減剤であり、作用機序は、植物のGST活性等に作用し、除草剤の解毒代謝を促進することによると考えられております。

フリラゾールは米国等で登録されており、2002年4月に、米国におけるADIが設定されております。

続きまして、6 ページ以降ですけれども、まず「1. 動物体内運命試験」から「4. 作物残留試験」まで、まとめて説明いたします。

まず、たたき台ですけれども、EPA の Federal Register を基に、主な科学的知見を整理しております。

各種運命試験ですけれども、フリラゾールを ^{14}C でラベルした標識体を使っております。それでは、試験の内容を説明いたします。

「1. 動物体内運命試験」として、げっ歯類を用いた薬物動態試験が実施されております。

フリラゾールは、処理後、すばやく吸収され、48 時間以内に、ほとんど完全に排泄され、総処理放射能の 87.7% ~ 95.1% が回収されております。

主な排泄経路ですけれども、糞中から 58 ~ 77% が検出され、そのうち 94% 以上が 48 時間以内に確認されております。

尿からは 13 ~ 24% が検出され、そのうち 84% 以上が 24 時間以内に検出されております。

「2. 植物体内運命試験」ですけれども、フリラゾールを用いたトウモロコシ及びソルガムにおける代謝試験が実施されております。

フリラゾールは、処理後素早く代謝され、代謝経路ですけれども、オキサミド酸、また代謝物 A 及びアルコールが生成され、酸及びアルコールの相互変換、アルコールの抱合による代謝物 B の生成と考えられております。

更に、グルコースやフルクトース、その他の天然植物中成分への代謝が考えられました。

2 番についてですけれども、小林先生から修正案をいただいております、一部誤字があるんですけれども、下線部が修正の箇所になります。

トリフラゾールではなくて、これはフリラゾールですけれども、フリラゾールはトウモロコシ中に検出されなかったという文章が入ると、あとオキサミド酸と書いてありましたが、オキサミン酸ではないかという指摘。

あと、後半ですけれども、更に代謝して、グルコースやフルクトースと抱合し、その他の天然植物中成分へ取り込まれたという意見をいただいております。

続いて「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。

フリラゾールを用いた土壌中運命試験が実施されております。推定半減期は好氣的土壌中で 33 ~ 53 日、嫌氣的条件で 13 日 ~ 15 日であったとなっております。

続いて「4. 作物残留試験」ですけれども、トウモロコシを用いてフリラゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。フリラゾールの残留量は圃場試験

結果から、想定最大施用量の 26 倍の処理量でも検出限界以下（0.01ppm 未満）であったとなっております。また、多数の極性代謝物が存在したが、非常に低い濃度でありました。以上です。

柳井座長 ありがとうございます。まず、私の方から、今回、薬剤軽減剤という剤ということなんですが、この辺の背景というか、マーケットといいたいまいしょうか、どれぐらい使われているのかというのが興味があるんですが、わかっている範囲で結構です。

宇木評価専門官 フリラゾールに限らずということですね。

柳井座長 そうですね。特にフリラゾールで、今、どれぐらいマーケットとして出ているのかということなんです。トウモロコシに限局されているというふうには聞いているんですけれどもね。

宇木評価専門官 日本には登録がありませんし、アメリカでもトウモロコシのみということですのでね。

柳井座長 わかりましたら、お知らせください。

そのほか、毒性等に関する知見ですが、與語先生の方から説明をお願いします。

與語専門委員 わかりました。事務局の方で、植物体内運命試験だとか、土壌中運命試験、それから作物残留のデータを追加していただきましたので、それを基にお話しします。まず、基本的には「3. 土壌中運命試験」からいって、非常に半減期が嫌気性でも好気性でも短いということで問題はないでしょうし、あと、植物体内運命試験に関しては、動物の運命試験との関連はちょっと見えていませんけれども、その文章上から見ることで、それから 4 番目にある作物残留試験で、かなり消失が早いということがありますので、そういう意味では、基本的に、今後見る毒性に関しては親化合物をしっかりと見ていけば、いいんではないかと思えます。

先ほどの薬害軽減剤の話なんですが、ちょっとマーケットの量はわかりませんが、幾つかトウモロコシで、同じくグルタチオン抱合の活性を増大させるという薬剤は幾つかありまして、今でも実際に土壌にまくとか、いろんなことで使われているのは事実なんです。マーケット量がどのぐらいかというのは、今のところはわかりません。

柳井座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

どうぞ。

小林専門委員 5 ページの化学名のところなんですけれども、IUPAC 名のところは、英文の方はフリルにしていきたいと思えます。真ん中辺で「2 - furanyl」になっているところ、これは例外なので furyl になっています。

そうすると、日本語ですが、普通、会社が登録で申請するときは、別に IUPAC にこだわってはいないと思うんです。ですけれども、これは会社がということではないとなると、そのままの訳でいった方がよろしいかなと思ってフリルです。

柳井座長 よろしいですか。では、そのように変更をお願いしたいです。

宇木評価専門官 わかりました。

柳井座長 では、続けてお願いします。

宇木評価専門官 それでは、続きまして「5. 急性毒性試験」から「7. 亜急性毒性試験」まで説明いたします。

フリラゾールの急性毒性試験が実施されておりまして、ラットを用いた急性経口 LD₅₀ は 869mg/kg 体重（雌雄不明）でありました。

ウサギにおける急性経皮 LD₅₀ ですけれども、これも雌雄不明なのですが、5000mg/kg 体重という数値でした。ラットを用いた 4 時間急性吸入毒性試験での LC₅₀ は 2.3mg/L でした。ウサギを用いた急性経皮 LD₅₀ ですけれども、このたたき台では 5000mg/kg 体重となっておりますが、與語先生からいただいた Pesticide Manual をよく見ますと、5000mg より大きいという「超」が入るようですので、そのように修正したいと思います。

続きまして「6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」について説明いたします。

ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施されており、フリラゾールに弱い眼刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められませんでした。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、フリラゾールに皮膚感作性は認められませんでした。

続きまして「7. 亜急性毒性試験」を説明いたします。

まず（1）ですけれども、げっ歯類を用いた経口投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されました。雄 34mg/kg 体重、雌 38mg/kg 体重の投与群の雌雄で肝比重量増加、雌で GGT 増加が認められましたので、本試験の無毒性量は雌雄とも 7mg/kg 体重/日であると判断されました。

（2）ですけれども、非げっ歯類を用いた経口投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されました。15mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制及び胆管炎が認められましたので、本試験の無毒性量は、5mg/kg 体重/日であると判断されました。

（3）ですけれども、21 日間亜急性経皮毒性試験が実施されました。250mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加が認められましたので、本試験の無毒性量は 25mg/kg 体重/日であると判断されました。

(3)で、藤本先生からラットの部分の削除の意見をいただいているようなのですが、Federal Register のページ番号でいきますと、15729 になると思いますが、そのページの一番下に経皮の試験が書かれておまして、ここの Results のところに、21 日間の経皮毒性試験や発生毒性試験については、both in the rat となっておりまして、これを考えますと、ラットでいいのかもしれないと、今、考えております。

以上です。

柳井座長 わかりました。ただいまのところ、先ほどの 21 日間亜急性につきましては、動物はラットではないでしょうかということなのですが、よろしいですね。

では、ただいまの亜急性毒性試験までなのですが、藤本先生、何かございますか。

藤本専門委員 実際には、ここにあるテーブルを見させていただきただけなので、特にございません。

コメントさせていただいたのは、言葉だけの問題でして、これもこう書いていらっしゃるのでそうだと思うのですが、英文で言えば、liver-to-body weight ratio になっているところが、ほかのところでは、liver-to-body weight になっているところがありますが、こういうところは、一応比重量という言葉で統一されているということでしょうか。

言葉の問題なので、この会でどういうふうに統一されているかに合わせていただければ結構なのですが、ちょっと教えていただければ、これから同じことを言わなくてすむのでね。

宇木評価専門官 御説明いたしますと、過去の調査会の議事録、私は参加しなかったので、議事録を読むしかないのですが、議事録を一通り全部読んだ限りでは、比重量というか、相体重量というかという話が出ておまして、その時に比重量を使いましょうという発言がありましたので、事務局としては、比重量というのを使っております。

柳井座長 よろしいですか。

藤本専門委員 了解しました。

柳井座長 では、次に進めていただきたいと思います。

宇木評価専門官 それでは「8. 慢性毒性試験及び発がん性試験」と「9. 生殖発生毒性試験」までまとめて説明いたします。

まず、8. の(1)ですが、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。

5.05mg/kg 体重/日投与群、これは雄の投与量ですが、その雌雄で肝比重量増加、腎比重量増加、肝細胞腫瘍及び腺腫、雌で腎症、GGT 増加、体重増加抑制、非腫瘍性の

肝臓病変が認められましたので、これは雄の投与量ですけれども、本試験の無毒性量は 0.26mg/kg 体重/日であると判断されました。

(2)ですけれども、マウスを用いた発がん性試験が実施されております。60.2mg/kg 体重/日投与群、これは雄ですけれども、その雌雄で肝細胞腫瘍、肝細胞腺腫、細気管支腫瘍、細気管支腺腫、雄で死亡または ALT 活性上昇、雌で肝重量増加、汎小葉性肝細胞肥大及び肺炎が認められましたので、これは雄ですけれども、本試験の無毒性量は 5.9mg/kg 体重/日であると判断されました。

続きまして「9. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

(1)ですけれども、ラットを用いた 2 世代繁殖試験が実施されました。92.4 または 106mg/kg 体重/日投与群の親動物の雌及び児動物の雌雄で、体重増加抑制、腎臓及び肝臓に病変が認められましたので、本試験における無毒性量は、親動物及び児動物ともに 8.97 または 10.7mg/kg 体重/日であると判断されました。繁殖毒性は認められておりません。

(2)ですけれども、げっ歯類を用いた発生毒性試験が実施されております。75mg/kg 体重/日投与群の母動物に肝重量増加が認められ、胎児に対して吸収胚の増加が認められましたので、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児ともに 10mg/kg 体重/日であると判断されました。

(3)ですけれども、非げっ歯類を用いた発生毒性試験が実施されております。50mg/kg 体重/日投与群の母動物で、中毒症状、体重増加抑制及び摂餌量増加が認められましたので、母動物における無毒性量は 10mg/kg 体重/日であると判断されました。

胎児には、検体投与に関連した影響が認められませんでしたので、胎児毒性に対する無毒性量は、50mg/kg 体重/日以上であると判断されました。発生毒性は認められておりません。

以上です。

柳井座長 まず、慢性毒性/発がん性併合試験に関しまして、何か御指摘はありませんか。

藤井専門委員 この部分も、これで結構だと思います。

柳井座長 ちょっと用語の件で、真ん中辺りにある肝細胞腫瘍及び腺腫というんですけども、要するに腺腫も腫瘍に含まれるので、肝細胞腫瘍というのは、恐らく肝細胞がん、カルシノーマだと思うんですけども、ちょっと確認しましたところ、EPA の方もカルシノーマと書いていますので、それは訂正した方がよろしいと思います。

雌で、腎症というんですけども、これはラットで普通に見られる、2 年も飼えば、ほ

とんど 90%以上がなる、慢性腎症といって、慢性を続けられたらバックグラウンドの変化であるという印象が強いです。

いかがでしょうか。

どうぞ。

林専門委員 書き方の問題なんですけれども、今のところの 8 番の (1) (2) のともになんですが、1 番でいいますと、5.05mg/kg 体重/ 日投与群の雌雄で云々と書いてあって、それで、最後に本試験の無毒性量は 0.26 とありますね。ですから、5.05 と 0.26 の関係が全然見えてこないで、それは下のマウスの発がん性試験の方もそうなんです。

先ほどの Federal Register の方をちょっと見ていますと、これは LOAEL というような書き方がしてあるので、これはあまり改善はされないんですけれども、上の方ですと、5.05 何々以上のというような言葉を入れておくと、何段階か試験がしてあるんだというようなニュアンスが少しは出るのかなと。

ですから、あとは LOAEL と NOAEL の差がかなり大きいので、スペーシングもかなり大きな試験だなというようなことも少しわかればいいのかというふうに思います。

柳井座長 ありがとうございます。あと、EPA の評価書には投与量のデザインがないものですから、先ほど皆目我々は何を見ているのか、闇夜のガラスみたいで非常にとらえどころがないんですけれども、もし、そういう情報がわかれば、確かにメーカーの方に問い合わせすれば、わかるかもしれないです。

林専門委員 ですから、ここに括弧して LOAEL とだけ入れておくだけでも少し違うと思います。

柳井座長 今後のことも含めてよろしくお願いします。

宇木評価専門官 LOAEL のところは、わかるように修正したいと思います。

あと、げっ歯類、非げっ歯類のところなんですけれども、與語先生からいただきました Pesticide Manual の方を見ますと、書いてあるんですが、全く同じ試験であるかどうかという確証が取れないものですから、ただ LOAEL、NOAEL の後、所見を見る限りは、恐らく同じであろうかなというのは判断できる試験はあるんですけれども、その辺はちょっと難しいというのがあります。

ちなみに「7. 亜急性毒性試験」で、(1)の方がラットで(2)がイヌ、あと「9. 生殖発生毒性試験」の(2)のげっ歯類となっているもの、これがラットではなかろうかと考えられます。

あと、用量設定の方も一部情報が入っているものがあるんですけれども、これをそのま

ま書いていいのかどうか。

柳井座長 わかりました。今後ともこのような様式で、海外の評価書を使うということで、非常に我々も危惧はしているんですけども、その辺が難しいところですね。可能な限り少なくとも何回も言いますように、動物種と投与量ぐらいはほしいという希望なんですけれども、すみません。

それでは、引き続きまして、マウスの発がん性試験につきまして、御意見を賜りたいと思います。

藤本先生、いかがでしょうか。

藤本専門委員 ここについても、一文訂正したぐらいで、今、ちょっといろいろお話を伺っていると、書きぶりのこととか、同じことが言えるんですけども、マウスの方の(2)のお話ですね。

柳井座長 そうです。

藤本専門委員 その辺りの書きぶりは、今のに合わせて書いていただくことを除けば、一応、これでいいのかなというふうに思います。

ですから、やはり肝細胞腫瘍はがんということです。先生がおっしゃいましたね。そういうことだと思います。

柳井座長 そのほか、どうぞ。

林専門委員 今のところも、ほかの調査会と用語の統一だけは、事務局の方で図ってもらったらいかがですか。

宇木評価専門官 わかりました。

柳井座長 よろしくお願ひします。そういう意味で、例えば肝細胞肥大は重要なんですけども、肺炎につきましても、慢性の肺炎というような表現があったんですけども、だから、投与に起因したのかどうかというのが、ちょっとあいまいなところがあるんですけども、その辺の生データもないわけですから、ちょっと評価としては厳しいんですけども、例えばなるべく毒性に関連した重要なポイントだけを拾っていただくような方向に努力していただけるとうれしいです。

では、続きまして、生殖発生毒性試験に関しまして、2世代繁殖試験、ラットに関しまして、御意見を賜りたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

あと、発生毒性試験を含めて、與語先生の方から何かいただいていたら、御披露いただきたいんですが。

(2)の発生毒性試験ですが、たしか吸収胚という用語についての御指摘があって、胚

吸収ではなくて吸収胚であるということです。そのほか細かい御指摘で、その点、直されていると思いますので、もしなければ、次の重要な遺伝毒性試験につきまして、御説明をお願いします。

宇木評価専門官 「10. 遺伝毒性試験」につきましてですが、評価書(案)たたき台よりも別紙の方を御覧いただきたいと思います。

こちらに若栗先生から修文をいただいております。説明いたします。

フリラゾールを用いまして、各種遺伝毒性試験が実施されております。試験ですけれども、復帰突然変異試験、体細胞突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 染色体異常試験、*in vivo* 小核試験、不定期 DNA 合成試験が実施されています。

結果は、この表1のとおりでして、試験結果は細菌を用いた復帰突然変異試験で弱陽性、染色体異常試験では陽性となったが、*in vivo* を含む他の試験では陰性であったということになっております。

以上です。

柳井座長 では、遺伝毒性試験につきまして、若栗先生の方から概略を補足いただきたいんですが。

若栗専門委員 初めにいただきました評価書のたたき台の(案)ですと、ちょっと試験の内容があまりよくつかめませんでしたので、EPA の Federal Register の方のガイドラインの番号が記載されていますので、それでわかるようなところの内容を補足してみました。そうしますと、例えば染色体異常試験が2つあっても、片方 *in vitro*、片方 *in vivo* で行われている。*in vitro* の方では一応陽性の結果が出ているけれども、*in vivo* の方の試験では陰性であったというようなところで、わかりやすくなったかなと思います。

2段目のところの cultured mammalian cells のところの復帰突然変異試験というのは、フォワードの方ですので違うということです。

ガイドラインの方に somatic というのが入っていますので、体細胞というものに変えさせていただきます。

柳井座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

どうぞ。

林専門委員 これもほかの調査会との整合性の問題なんですけれども、表1があるのは非常にいいんですが、その書き方についても少しほかのところと統一をされた方がいいんじゃないかと思います。

まず、試験系の並べ方なんですけれども、分類学上、低いものから、だんだん高次のも

のに、要するにバクテリアから の *in vitro*、それから の *in vivo* というふうな順番。

それから、試験のエンドポイントに関しては、DNA 損傷性、それから gene mutation、それから chromosomal aberration、その順番で、ほかのところでは大体書いていただいておりますので、それに従っておいた方がいいのではないかとということ。

あと、これは本当にわかったらでいいんですけども、用量をどの辺まで使った試験がなされたかということ、古いデータが多いので、わからない場合が多いかと思っておりますけれども、わかったら、そういう情報も入れておいていただいたらいいのかなと思っております。

若栗専門委員の修文で、私もいいと思うんですけども、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、それから体細胞突然変異試験で陰性であったというのも、上の文章の中身も書いておいたらいいのではないかとというふうに思います。

それは、細菌を用いた復帰突然変異試験で、弱陽性という、後ろに今の言葉を入れて、染色体異常試験では陽性となったが、*in vivo* での小核試験では陰性であったと続けておくと解釈のときに楽かなと感じました。

柳井座長 ありがとうございます。では、事務局の方で、もう一度書き方を練り直していただいて、もしあれでしたら、若栗先生と林先生とでやりとりをしていただいて完成させていただきたいと思っております。

宇木評価専門官 わかりました。

柳井座長 それでは、一応「III . 総合評価」ということで、御説明をお願いしたいと思います。

宇木評価専門官 それでは、「III . 総合評価」について説明いたします。

農薬フリラゾールの食品健康影響評価を整理しております。動物体内において、フリラゾールは、処理後素早く吸収され、48 時間以内にほとんど完全に排泄されております。また、総処理放射能の 87.7～95.1% が回収されております。

また、たたき台には反映しておりませんが、植物体内運命試験、また作物残留試験の結果から、親化合物は、ほとんど残留していないという結論になっております。

評価に用いた評価書に記載されている各試験の無毒性量を表 2 に示しております。

ラットを用いた慢性毒性発がん性試験、また、マウスを用いた発がん性で肝細胞がん等が認められておりますが、遺伝毒性試験の結果から、発生機構は、非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価に当たり、閾値を設定することは可能であると考えました。

ここも評価に基づいた 1 行は削除をお願いします。案を 2 つ書かせていただいております。

す。

ただ、(案1)はそのままEPAの評価を採用した形になっておりまして、この農薬専門調査会の方で安全係数について御了解いただければ、食品安全委員会農薬専門調査会として安全係数300というものを判断して、それを用いてADIを設定したという書き方に修正したいと思います。

ちなみに読み上げますと、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は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の0.26mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数300、これは生物種間の差として10×3の30、慢性毒性試験が評価されていないことによります。

あと、個体差10から設定している安全係数300ですけれども、これで除した、たたき台では0.0009と書いてありますが、先ほどの剤と同じように整理しますと、0.00086mg/kg体重/日となります。これを一日摂取許容量と設定しました。

以上です。

柳井座長 ありがとうございます。そうしますと、根拠となった値というのは、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験0.26mg/kg体重/日ということで、よろしいかと思うんですが、安全係数と表現の仕方について、比較的よく似た表現なんですが、更に案の2では、イヌにおける慢性毒性試験が評価されていないためという非常にわかりやすい説明を付けたような形にされているわけですが、この辺につきまして、まず、安全係数につきましては、EPAの示すものにかけて、3という根拠がどうかということはあるんですけれども、前回、先に審議しました剤と同様な形で、幅広く取って300というような形にしたわけですが、この辺、妥当な線かどうかということも含めて、御討議いただきたいと思えます。

與語先生いかがですか。

與語専門委員 この案の1とか2とか、どちらがいいというのがなかなかわからない。要は生物種間差としてというのでまとめて10かける3とするのか、別途イヌを分けるかという違いだけ、これに関しては、特にどちらかという意見はないんですが、藤本先生、いかがですか。

藤本専門委員 先ほどのジクロトホスの方を見ると、そういう説明は一切なく、300というのでできているわけで、その辺の整合性ということで少し考えていただいた方がいいのかという気はします。

さっきので300でいいと我々は言ったわけですがけれども、それなら何も言わずに、ここ

も 300 でもいいのかなというところなんです、その辺は先ほどから部会の中の統一のようなこともおっしゃっていらっしゃいますし、評価書として統一ということもあると思いますので、必ず括弧して何か説明書きを入れるのか、どうかというような、非常に形式的なことですけれども、その辺、詰めていただいた方がよろしいかと思います。

都築課長補佐 わかりました。横並びは整理したいと思います。

ただ、不確実係数 100 以外のものを採用した事例というのは、今までの専門調査会の中では、ほとんどございませんでしたので、あまり私の記憶にはないんですけれども、もう一回確認したいと思います。

それから、フリラゾールについては、案の 1 と案の 2 の一番の違いは、案の 1 は、やや責任を放棄しているというか、EPA ではこうでしたと書いてしまっているんです。案の 2 の方が農薬専門調査会で、こう考えますという文章であれば、いいのかなという感じはいたします。

柳井座長 多分、ちょっと心情的なこともあるんですけれども、もし、あれでしたら案の 2 ということでよろしければ、大きな違いはないんですけれども、我々の主体性を残すということで、よろしいですか。

どうぞ。

林専門委員 農薬では、たしか今までずっと 100 だったんですけれども、ほかの添加物だとか、何とかでは、いろんな値の安全係数を使われていますので、その辺もちょっと参考にされたらいいんじゃないかと思います。

もう一つは、書き方の話なんですけれども、9 ページの 2 行目から 3 行目にかけて、がんの発生機構は、非遺伝毒性メカニズムでありというふうに言明してしまいますと、これはもっと徹底的なメカニズム研究が行われた後でないと、なかなかこういうことが言えないと思うんです。

だから、ここは生体にとって問題となるような遺伝毒性が認められていないというような事実を記載した方がいいんじゃないかと思います。

柳井座長 おっしゃるとおりだと思います。その辺の表現をもう少し的確に書いていたきたいと思います。

宇木評価専門官 わかりました。

柳井座長 どうぞ。

中山評価調整官 確かに農薬では、100 というものが今までのものだったと思うんですが、ほかのいろんな調査会の中で、例えば先ほどのジクロトホスにつきましては、LOAE

Lを取っているということで、例えばベンチマークドーズを用いて、結果的に大体3ぐらいになるのがほかと同じような並びでして、中には10をかける場合もあるんですが、やはりLOAELを取っているということで、更に何かをかけるというのが通常なんですけれども、ただ、今回のものは、私もちょっと記憶がございませんで、ほかの種でないので、しかも試験をやって陰性だったらまだわかるんですけれども、試験もないので、3をかけるというのは、ちょっと前例が多分ないと思います。これをこちらの調査会として言うか、それともEPAでそう言っているかを言うとする、なかなか判断が難しいところではないかと思えます。

柳井座長 いかがでしょうか。

都築課長補佐 机の上に、今日、お配りいたしました、テストガイドラインの入っている水色のファイルに慢性毒性/発がん性併合試験は、2種類以上の動物を使ってやりなさい。1つは、げっ歯類、もう一つは非げっ歯類、通常はラット、マウス、それからイヌ、この中から2種類以上やられていますよということになっておりまして、このテストガイドラインのお約束を満たしていないので、アメリカも基本的にはOECDでテストガイドラインの整合性を図っていますので、恐らく同じような約束を満たしていないということで、不確実係数3をかけているんだろうと思えます。

國枝評価課長 例えば案の1の場合には、EPAがやったということになりますし、案の2は食品安全委員会で判断したことになりますから、今後やるときに、例えば種類が1つということで3をかけたというのであれば、今後やるときにも、それと整合性が合うような形にやるということであれば、案の2でもいいのかなと思えます。

先ほど調整官がおっしゃいましたように、汚染物質はいろんなところで、例えばLOAELをADI設定根拠にした場合にどうだとか、発がん性が非常に重篤なものかどうかというのがあるんですけれども、やはりその整合性の一環の中で、仮に今の種のところが、もし2つやるところがやられていないのであれば、3をやるという整合性があればいいと思います。

ただ、仮にEPAがやっているのに合わせるという形で、あるときにはこうなって、あるときにはこうなっていると、食品安全委員会は一体何を考えているのかわからなくなってしまうので、その部分のところが、あるのかなと思えます。

これは、たしか動物薬もそうですけれども、今までの係数のものをまとめたものが、動物薬はこの前御指摘があって、過去の係数がどういうふうになっているかをまとめておいたんです。今後、蓄積しておいた方がいいと思います。

柳井座長 わかりました。それも記録に残していただきます。

総合的に見て、今回のフリラゾールに関しましては、いろんな試験が情報として欠けているというのが大きな問題でありまして、それを評価するのに、EPAなども3をかけているわけですから、そういう意味では、あるいは3がいいのか、10がいいのかということなんですけれども、ある程度EPAの評価書を基にしてやっているのだから、限られた情報の中では、やはり300ということに収めさせていただきたいんですけれども、その辺、いかがでしょうか。

どうぞ。

日野事務局次長 ここまでEPAのデータをほとんどフルで使っていますから、EPAが安全係数として300を使っていると明記した上で、そのほかに先ほど補佐が話したように、委員会として何かほかの観点で追加の安全係数を3にするか、10にするかを書いて300にすると書くのが妥当なのかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

柳井座長 先ほど、EPAの決めた安全係数をそのままこちらの委員会で自動的に取るのかという、ずきっとくるような御指摘をいただきました。そういう意味で、この委員会が何なんだと、ちょっと微妙なところがあるんですけれどもね。

日野事務局次長 EPAのFederal Registerをうちとしてもう一回おさらいして、EPAで300を使っている。それについても委員会として、例えば動物試験を2種以上でやっていないので、この300は妥当だと考えるのかと、そういう結論に持っていけば、半分EPAに投げて半分はうちで責任を取るという形になるのではないかと思います。

柳井座長 おっしゃることはよくわかります。EPAの評価書というのを私は見えても、かなり人への外挿もきちんとしているし、そういう意味では、今、世界的にベーシックとなるような評価書だと思いますので、やはりそれは半分は採用して、我々の独自の判断としてイヌとラットでは1種類しかないというような表現もして、もう少しこの辺を、1と2を合わせたような形になりますかね。

林専門委員 今の意見も参考にさせていただくと、案1を基本にして、当委員会においても現行のガイドラインを一部満たしていない点がある点等を考慮し、EPAの判断を妥当なものとして認めたというような一文を入れておけばいいのではないかと思います。

柳井座長 ありがとうございます。では、もし、御意見がなければ、事務局の方でもう一度練り直していただいて、あと何人かの先生に見ていただいて、それで最終的な案というふうにしていただきたいと思います。

宇木評価専門官 わかりました。

柳井座長 あとは、何か細かい訂正等がありましたら、御指摘いただきたいと思います。

10 ページの表のところ、マウス発がん性試験のところの肝細胞腫瘍と細気管支腫瘍の件につきましても、がんというふうに直していただいて、げっ歯類の発生毒性試験のところ、成瀬先生の御指摘のように、胎児動物のところは、吸収胚というふうに訂正いただきたいんですが。

そのほか、何か要約等も含めてありませんか。もし、お気づきの点があれば、後でメール等をお願いしたいと思います。

與語専門委員 9 ページのところ、今、柳井座長の方から指摘があったところで、全く同じようなことが起こっています。ですから、ここも「腫瘍」という言葉が「がん」に変わってくるのかなと思います。

柳井座長 それと、要約のところ、4 ページの真ん中の辺りで、先ほど林先生の方から御指摘いただいたように「発生機構は非遺伝毒性メカニズムであり」というところを、林先生の御指摘のような表現で、少しはっきりとした表現ではなくて、もう少し適切な表現に変えていただきたいと思います。

宇木評価専門官 総合評価と合わせてさせていただきます。

柳井座長 よろしく願いいたします。総体的に見まして、評価書の(案)たたき台については修正は軽微な修正程度でありますし、追加資料要求事項はなしということで済みたいと思います。

それで、ADIにつきましても、先ほど御説明のあったとおり、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の 0.26mg/kg 体重/日を根拠としまして、これはちゃんと割り切れると思うんですが、安全係数 300 ということで割りました 0.0009mg/kg 体重/日ということでよろしいですか。

都築課長補佐 先生、これは割り切れなくてですね。

柳井座長 すみません。計算間違いしました。86 ですね。すみません、0.00086mg/kg 体重/日ということで最終案をこの調査会で決めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

柳井座長 整理しますと、今回の審議を踏まえまして、フリラゾールの一日摂取許容量 ADI につきましても、EPA の評価書に記載されるラット慢性毒性/発がん性試験の無毒性量であります 0.26mg/kg 体重/日を最底的確と判断しまして、ADI では安全係数を 300 で割りました 0.00086mg/kg 体重/日ということを設定したいと考えまして、農薬専門調査会の審議結果といたします。御了承等、お願いします。

ありがとうございました。今後の進め方につきましては、事務局より説明をお願いしたいと思います。

宇木評価専門官 ありがとうございました。本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告し、その後、国民から意見情報の募集を行う予定です。

評価書(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、修正した上、先生方に確認をお願いしたいと思います。

柳井座長 ありがとうございました。では、そのようにお諮りいただきたいと思います。

以上で、2剤につきましてすべて終了いたしました。その他の件で、何か事務局の方からございますか。

都築課長補佐 特にないんですけれども、今後の予定だけ御紹介させていただきます。ちょっと細かくなりますので、先生方には別途eメールでお送りさせていただきますけれども、今後、第10回農薬専門調査会幹事会、第8回総合評価第一部会を明後日2月7日に行います。それから、第3回確認評価第一部会を2月16日、第8回総合評価第二部会を2月19日、第3回確認評価第二部会を3月2日、第9回総合評価第一部会を3月7日に予定しております。

また、次回のこの確認評価第三部会につきましては、3月14日を予定しております。

それから、本日ADIが決定した剤が2剤ございますので、総合評価第二部会の開催に合わせまして、2月19日の幹事会に諮りたいと考えております。関係する委員には後ほど開催案内をお送りいたします。

以上です。

柳井座長 ほかには皆様方の方から何かありますか。

ないようでしたら、本日の会議をここで終了させていただきたいと思います。

皆様、どうもありがとうございました。