

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 4 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 4 月 23 日（月） 14:00～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（カルボキシシン及びヘキサジノン）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）

山手座長、泉専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、布柴専門委員、根岸専門委員、
細川専門委員

（他部会からの専門委員）

石井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 カルボキシシン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ヘキサジノン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第４回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

既に先生方にはメールにて御連絡させていただきましたように、当委員会の委員であった寺田雅昭氏が健康上の理由により昨年１２月２１日付けで委員を辞任されました。このため国会の同意を得まして、寺田氏の後任となる委員の選出が行われまして、去る４月１日付けで当農薬専門調査会の専門委員でいらっしゃいました廣瀬雅雄氏が委員に任命されたところです。

また、この春から農薬専門調査会の担当委員として主担当が廣瀬委員、担当委員が長尾委員となりましたので、併せて御報告させていただきます。

それでは、まず始めに廣瀬委員の御紹介を申し上げます。廣瀬委員、どうぞお願いします。

○ 廣瀬委員

４月１日付けで食品安全委員会委員に着任しました廣瀬でございます。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

また、４月１日付けで事務局幹部の異動がありましたので、御紹介します。評価調整官が中山調整官から猿田調整官に代わりましたので、御紹介します。

○ 猿田調整官

よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

また、評価専門官として４月１日付けで渡邊が着任しましたので、御紹介します。

○ 渡邊評価専門官

よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

本日は確認評価第二部会７名全員の専門委員が出席されております。また、親委員会から、後ほど見上委員長もいらっしゃる予定ですがけれども、廣瀬委員、長尾委員、本間委員。

また、総合評価部会から石井専門委員、吉田専門委員に御出席いただいております。

○ 山手座長

では、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は農薬カルボキシシン及びヘキサジノ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いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いします。

それでは、事務局より資料確認をまずお願いします。

○ 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「カルボキシシン農薬評価書（案）」。

資料 3 として「ヘキサジノン農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 山手座長

それでは、「カルボキシシン」から審議に入っていきたいと思います。

本日は総合評価部会より石井専門委員、吉田専門委員が御出席されております。

また、親委員会の委員にも御出席いただいております。皆様におかれましても、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、「カルボキシシンの食品健康影響評価について」の審議を始めます。経過を含め事務局より説明よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、「カルボキシシン」について、私の方から説明いたします。

この「カルボキシシン」はいわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準値が設定された剤です。平成 18 年 5 月 29 日の施行に伴い、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

評価資料につきましては、事前に送付しております。担当分野ごとに御確認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。

本日はテーブルに農薬評価書たたき台のほか、米国とオーストラリアの評価書、また、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

○ 山手座長

それでは、評価書たたき台につきまして、事務局より御説明願います。

なお、コメントは簡潔にお願いします。できるだけ迅速な審議に御協力をよろしくお願いします。

いたします。

事務局より適宜区切って、説明・審議という形で進めたいと思いますので、よろしくお願い致します。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

まず資料 2「カルボキシンの農薬評価書（案）」を御覧ください。

まず 4 ページですけれども、この「カルボキシン」は殺菌剤でして、「6. 構造式」に示しておるとおりです。

「7. 開発の経緯」に書いておりますが、「カルボキシン」はミトコンドリア呼吸酵素のコハク酸脱水素酵素阻害作用を有する殺菌剤です。穀物等の種子において主に黒穂病菌等の消毒のために用いられております。ポジティブリスト制度導入に伴い、海外基準を参考に、新たな基準値が設定されておまして、日本では農薬の登録はなされておられません。

5 ページ、毒性等に関する科学的知見ですけれども、米国の評価書、豪州の評価書を基に整理しております。「カルボキシン」の標識位置は不明ですけれども、 ^{14}C で標識したものを ^{14}C -カルボキシン。また、フェニル環部分の炭素を標識したものを $\text{phe-}^{14}\text{C}$ カルボキシンと表記しております。

まず「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

ラットを用いまして、フェニルラベルのカルボキシンを低用量の単回または反復、高用量で経口投与する体内運命試験が実施されております。

投与放射能の約 8 割が低用量群でも高用量群でも回収されておまして、主な排泄経路は尿中でした。

主な代謝物はこちらに書いてありますが、4-アセトアミドフェノールとそのグルクロニド抱合体、アセトアニリド及び水酸化されたスルホキシド体が検出されております。

ラット及びイヌを用いた試験も実施されておまして、これはアニリド体を含めての数値ですけれども、皮膚で最大 0.3 %TAR、肝臓では最大 0.2 %TAR が検出されております。動物体内運命試験については以上です。

○ 山手座長

今、「開発の経緯」から「動物体内運命試験」まで御説明いただきましたけれども、この項目に関して何かコメント、御審議があればどうぞ。

○ 細川専門委員

特にコメントはないんですが、1 か所だけ脱字「アセトアニド」の「セ」が抜けていま

すので、入れておいてください。

○ 山手座長

では、続いて植物体内運命試験をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。

イネ、綿、落花生を用いてカルボキシンの種子処理、土壌処理、または葉面処理による植物体内運命試験が実施されております。

種子処理、土壌処理の方では植物体内への移行は生長初期段階に見られておりまして、葉面処理したものに関しては、植物体内への移行はわずかでした。

代謝物としては、スルホキシド体、またスルホン体、アニリンを含む代謝物が検出されておりまして、多くは抱合体へと変化しております。

また、推奨量を土壌に2回処理したものでは、落花生油、穀粒から、それぞれ0～13mg/kg、1.4mg/kgの残留物が検出されております。

こちらは修文で追加していただいておりますけれども、穀類の種子処理では、収穫した種子には残留物は検出されませんでした。

種子処理後の生育した小麦、大麦、豆類等の主要な代謝物はスルホキシド体でした。

6ページに石井先生から修文をいただいております。こちらの内容も小麦、大麦、豆類に種子処理したものでは、主な残留物はスルホキシド体であったということになっております。

括弧内に石井先生からコメントをいただいておりますが、よろしければ石井先生の方から補足していただければと思います。

○ 石井専門委員

この剤そのものは、食用じゃありませんけれども、似たような薬が日本で登録されたことがあります。これの酸化体でオキシカルボキシンというのがそうなんですけれども、この代謝物になるんですけれども、評価はされておきませんので、記録は多分ないと思うんですけれども、私が追加しました6ページのところは重複していますので、別にご書いていただかなくてもかまわないと思います。

もう一つ、括弧内に分析法のことで書いてみたんですが、これはEPAのウェブサイトから取ったものなんですけれども、分析法としましては、トータルアニリンを測っておりまして、ガスクロ法であったり比色法であったり、方法は複数の方法が認められておりますけれども、このもの自身は種子消毒が主ですので、食べるところに残留するということ

はほとんどありませんので、既に基準値は示されているんだろうと思うんですけども、今後どうなるのか。

以上です。

○ 山手座長

どうもありがとうございました。

それでは、この植物体内運命試験のところだけ審議させていただいてよろしいでしょうか。

田村先生の方からも修文が出ているんですけども、いかがでしょうか。この形で対応させていただければと思うんです。

○ 田村専門委員

それで結構です。

○ 山手座長

石井先生の方から出ています 6 ページの修文、6 行～12 行、これは今、石井先生の方から言われましたけれども、幾つか上文の内容と重複しているということで、6 行～12 行は先生に書いていただきましたけれども、その上の方を採用させてもらうという形でいいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでは、植物体内運命試験に関しまして、今、御説明いただきましたように、6 ページの上の 4 行のところを評価書に記載するという形でお願いしたいと思います。

続きまして、土壌中の運命試験について御説明よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。

好氣的条件で試験が行われておりまして、半減期はカルボキシシンとスルホキシド体の合計として、23.9～71.2 日でした。吸着係数は 0.78。分解物としては、好氣的条件下では、親化合物とスルホキシド体が検出されております。

下の方に専門委員の方から追加で修文いただいておりますけれども、EPA の評価書を見てみましたら、上の方に書いてある部分というのは、ドリンキングウォーターと書いてあるところの記述でして、別途土壌中運命にふさわしいかと思われる記述がありまして、そこを追加していただいています。好氣的土壌では 2 つの実験が行われておりまして、半減期は 1.25 日。また、嫌氣的条件では 128 日でした。主な分解物はスルホキシド体です。

こちらにも同様に吸着係数、同じ数値ですけれども、0.78 というデータが書いてありました。

土壌中運命試験は以上です。

○ 山手座長

それでは、この土壌中運命試験なんですけれども、16 行～19 行のところは、もともと事務局でつくられた文章に石井先生、田村先生の修文が入っていますけれども、これは EPA の 2003 年のものですね。その後、鈴木先生から更に修文をいただいているんですけれども、これは同じことをより詳しく記載していただいているということで、参照 5 の方はたしか 1 年新しい評価になるんですね。

これは石井先生、田村先生、どうでしょうか。極端に言えば上の 4 行、あるいは下の 20～24 行の鈴木先生の修文のどちらかを評価書に残せばいいと思うんですけれども、田村先生どうでしょうか。

○ 田村専門委員

私は実は鈴木先生の方が適当ではないかと思います。その理由は、私のコメントのところにも書いてありますけれども、当初の修文というのは、パラメーターとして入れたデータが使われておりますので、その根拠というのは実験では明らかになりません。そこで、その値に幅を持たせてはいかがでしょうかということでコメントさせていただいたので、より鈴木先生の方が適切ではないかと思います。

○ 山手座長

わかりました。そういうことで 20 行の好氣的土壌云々から 24 行のところ、これを評価書として使用させていただきたいと思います。

そのほか御審議することがあればどうぞ。

ないようでしたら、水中運命試験の方をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「4. 水中運命試験」について説明いたします。

加水分解試験が実施されておりまして、カルボキシンは加水分解に対して安定でした。キセノンランプを用いた水中光分解試験が実施されておりまして、半減期は 1.5 時間でした。好氣的な水中運命試験を行ったところ、半減期は 93.6 日で、親化合物及びスルホキシド体が検出されております。

7 ページ、田村先生から 5 点コメントをいただいております。

まず 1 点目ですけれども、ワタ、大豆、小麦の代謝試験を審査したとありますが、この

ようなデータは入手可能なのでしょうかということなんですけれども、EPA のサイトからいろいろ情報を確認するんですけれども、わかりませんで、この以上の情報はないのかなと考えております。

2 点目、先ほど先生からコメントをいただいた関係のコメントがあります。

3 点目、親化合物が速やかに代謝され、その代謝物に残留性がある。しかし、その化合物について毒性データがないということなんですけれども、評価書を細かく読んでいきましたところ、確かに代謝物に関する毒性データの細かいものはありませんでした。

唯一この記述が関係するかなというものが、本日配布しております EPA の評価書の「カルボキシシン②」となっているものの 25 ページの下から 5 行目以降なんですけれども、具体的なデータではないんですが、スルホキシド体の構造からスルホキシド体の毒性は親化合物の毒性と同等であろうという記述が書いてありますので、実はこのたたき台の方は暴露評価対象物質を親化合物のみとしておるんですが、実際には土壌中だとか植物体内、動物体内においても、スルホキシド体が主に検出されているということもありますので、暴露評価対象物質は親化合物とスルホキシド体を評価した上で、できましたらその他の項目でも、この記述を追加させていただこうかと思っております。

○ 山手座長

今、田村先生からのコメントの 3 つ目のところですね。そこでとめていただいて、いろいろコメントをいただいているんですけれども、今のよう親化合物と同等の毒性があったということで、そのほか。そのほかというのは評価書の一番最後の辺りですね。そこに 1 行になると思うんですけれども、そういう取り扱いでどうですか。

○ 田村専門委員

それで結構です。

○ 山手座長

後になりましたけれども、田村先生のコメントの 1 つ目と 2 つ目のところは、今の御説明でいいですね。

それでは、4 番目のところを事務局の方から対応をどうされるかというのをお願いしたいんです。

○ 宇木評価専門官

4 点目の方ですけれども、これは 3 点目の方と関連するかと思いますが、暴露評価対象物質については、親化合物のみでなく、スルホキシド体も加える形に修正したいと考えております。

5 点目の方ですけれども、農薬は通常その使用方法がありますので、通常動物中の組織に残留しているものは、評価していないと言うか、この評価書には特に書いておりませんで、暴露評価対象物質もこの点は特に触れておりません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

田村先生の方のコメントの 4 番目の植物云々のところですが、これも 3 番目と同じような対応と形で御了承いただきたいと思います。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

最後に関しましては、この記述は特にないということで、豪州、EPA ともないということでもいいわけですね。

○ 田村専門委員

特にこの 4、5 の 2 つは、私がコメントをお送りする時に分けて書いてなかったんですが、ヘキサジノンに關係するコメントです。一番最後のコメント 5 については、ヘキサジノンの評価書には反芻動物の肉については、代謝物をこれとこれに下さいという表記がございましたので、それでコメントさせていただきました。書き方が悪くて申し訳ありません。

○ 山手座長

これは事務局の方でも確認されていることでしょうか。今のヘキサジノンに関して牛の肉内での、そういう記述があったということですか。

○ 田村専門委員

その薬剤のときでよろしいですか。今ここで指摘しておいた方がよろしいでしょうか。

○ 山手座長

これではなくてですね。

○ 田村専門委員

次の評価化合物です。私が一緒にコメントを出してしまったものですから、事務局の方に混乱を招いて申し訳ありませんでした。

○ 山手座長

わかりました。では、これはスキップしたいと思います。

それでは、今の水中運命試験に関しまして、そのほか専門委員の先生方から御審議していくことがあればよろしくお願いします。

ないようでしたら、「5. 急性毒性試験」「6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の2つについて事務局から御説明よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「5. 急性毒性試験」と「6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について説明いたします。

まず5の方ですけれども、ラットの急性経口 LD₅₀は雄で 2590mg/kg 体重/日、雌で 3080mg/kg 体重/日でした。

ウサギの急性経皮 LD₅₀は雌雄とも 4000mg/kg 体重超でした。

ラットの急性吸入 LC₅₀は、雌雄とも 4.7mg/L 超でした。こちらの内容が EPA の方のデータなんですけれども、それ以降にオーストラリアのデータを記載しております。実は製剤に関する急性毒性のデータでして、内容としては、もともと EPA の方でしっかりしたデータがありますので、よろしければオーストラリアの評価結果を落とすということで御了解いただければと考えております。

○ 山手座長

急性毒性試験の審議になりますけれども、今言われましたように、カルボキシシン製剤についての毒性が記載されているということで、7 ページの 9 行～17 行、それを事務局の方で記載されていますけれども、これまでのほかの評価書からして、製剤の記述は必要ではないんじゃないかということなんですけれども、勿論、それに関しまして、5～7 行には、剤の急性毒性が書かれていますので、私自身は削除して問題ないと思うんですけれども、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

製剤については私も削除してよろしいかと思うのですが、豪州の評価書の 9 ページのラットの急性毒性と 16 行～17 行に書かれております急性経皮についても製剤なのでしょうか。

○ 山手座長

吉田先生、もう一度お願いします。

○ 吉田専門委員

もう一度申し上げます。評価書（案）の 7 ページ、急性毒性試験の豪州の評価書の段落です。9 行目のラット急性毒性の LD₅₀が 3200 とありますが、これは製剤だったのかどうか 1 点。

もう一点は、16 行～17 行目のウサギの急性経皮 LD₅₀も製剤だったのかという点です。

○ 山手座長

事務局の方で御確認いただいた方がいいのでしょうか。

○ 宇木評価専門官

「カルボキシシン③」オーストラリアの評価書の上の方のページ番号で 110、通しページ番号では 8 ページになります。

100 % 製剤かと言われると確認はできないのかもしれませんが、Acute Dermal LD₅₀の上の方に Technical Grade ‘Vitavax’ と書いてありますので、製剤の可能性があるかと思います。

○ 石井専門委員

原体ということですね。

○ 宇木評価専門官

ただ、オーストラリアの評価が 109 ページのものは、実は 1970 年の評価結果になりますので、EPA の方と重複する内容であることと、データがオーストラリアの方は古く、EPA の方が新しいことを考えますと、オーストラリアのデータはすべて削除してもよろしいのかなとは考えております。

○ 山手座長

今の議論は、1 つは製剤のデータは削除するということと、オーストラリアに関しては、年代は古いということですね。そういう目で最初のラットの急性経口 LD₅₀3200 というのを見ると、5 行目の LD₅₀2590 よりも多いですし、問題ないのかなという気はいたします。

ウサギの急性経皮につきましても、8000 とありますけれども、上の 6 行目のところでは 4000 となっていますので、そういう意味では十分カバーできる評価が、この 5 行～7 行にあるかな、EPA の方にあるかなと私は思うんですけども、吉田先生、それでいいのでしょうか。

○ 吉田専門委員

豪州の評価書の上のページが 100 ページ台から始まって、それからまた 1 ページに戻っていますが、上に 5 ページと書いてあるテーブル 1 に、LD₅₀の一覧がずっとあるんですが、このデータも全部古いので使わないということによろしいんですね。

○ 山手座長

7 ページの EPA の記載というのは、事務局はそういう扱いで書かれているんですね。

○ 吉田専門委員

豪州です。

○ 山手座長

失礼しました。事務局の方の御判断はそういう扱いでいいのでしょうか。

○ 宇木評価専門官

テーブル 1 のデータというのがどういうものかというのは、オーストラリアの評価書の 15 ページを見ていただくとわかるんですけども、1986 年に申請のあったものであって、1960 年代半ばから提出されたものであるということなんです。ですので、中にはアメリカの評価書と重なっている部分がひょっとするとあるのかもしれない。

○ 吉田専門委員

わかりました。情報はなるべく多い方がいいのかなと私は思っておりますので、どうかと思ったんですが、余り古いようでしたら、大きく LD₅₀ なりが変わっておりませんし、現行のはるかにアッパーリミットなので、削除しても私はよろしいかと思います。

○ 山手座長

先ほども言いましたように、EPA の記載が今、問題になっていますラットの急性経口、ウサギの急性経皮、この LD₅₀ は十分カバーしていると思いますので、急性毒性に関しては、5～7 行のところを評価書として残していただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、眼・皮膚の刺激性のところをよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について説明いたします。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、弱い眼刺激性が認められましたが、皮膚刺激性は認められませんでした。当初モルモットを用いた皮膚感作性試験の記述をしておりましたが、これは unacceptable ということで、吉田先生からのコメントもあり削除いたしました。

8 ページ、こちら先ほどの急性毒性と同様にオーストラリアの評価書から製剤に関する記述を当初書いておりましたが、急性毒性の対応と同様で、こちらの内容ももし不都合がなければ削除させていただければと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。製剤に関しましては、私は削除してもいいのかなと思います。また、吉田先生の方から指摘がありました unacceptable、このデータも評価書には書かないということで進めたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

実を申しますと、この評価書（案）８ページの５行～７行目なのですが、これはウサギにわざと擦過傷をつくって処理するというような皮膚刺激試験。普通日本では行われていないと思うんですが、これについての記載はいかがなものでですか。私はこれは一般の皮膚刺激性試験として行わないので、削除した方がいいかと思うんです。私はあまり皮膚刺激試験には詳しくないので、詳しい先生のコメントがいただければと思います。

○ 都築課長補佐

事務局からなのですが、カルボキシンは日本国内で登録のないものですので、こういった擦過傷を持った部分にある程度一定量まとまったカルボキシンが触れるというシチュエーションが考えられないものですから、そういった意味でも日本国の評価書にこういうものを載せてもあまり意味がないのかなと思います。

○ 山手座長

過去の剤でこういうケースはありましたか。日本では使わないけれども、刺激性試験で。

○ 都築課長補佐

擦過傷をつくるということ自体がございません。我が国で使用しないものについては、製剤の情報とか皮膚刺激性というのはある程度参考情報として記載する意味はあるんでしょうけれども、より細かい情報を是が非でも載せるというような位置づけではないと考えております。

○ 山手座長

わかりました。それでは、今御指摘ありましたように、８ページの５～８行も評価書から削除するということで進めたいと思います。

それでは、亜急性毒性試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、８ページの「７．亜急性毒性試験」について説明いたします。

まず（１）ですけれども、ラットを用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。雄では中用量の投与群で慢性腎炎等の影響が出ておりまして、無毒性量は 100ppm、雌では最高用量で慢性腎炎が見られております。無毒性量は 200ppm と判断されました。

（２）の方ですが、ラットを用いた混餌投与による試験が実施されております。本試験におきまして、最高用量の 1000mg/kg 体重/日投与群で体重の変化だとか、臓器重量の変化などが見られております。

若干記述がおかしい部分がありまして、これは山手先生から御指摘いただいております

とおり、用量は 10 と 1000mg/kg 体重/日以外に、30 と 100 、300 という用量も設定されております。現在のたたき台ですと、最高用量が LOAEL という形になっておりますが、実際は 30 が LOAEL ということですので、これは修正させていただければと思います。無毒性量が 10mg/kg 体重/日であるという結論は変わりません。

山手先生からの御指摘で一部用語を修正しております。

9 ページ、吉田先生の方からもコメントをいただきまして、試験を別項目にするなど、一部整理させていただきました。

9 ページの (3) の方について説明いたします。

ラットを用いた混餌投与による 90 日間の試験が実施されておりました、腎に病理所見を観察されたことから、無毒性量は雄で 5.5mg/kg 体重/日。雌で 12mg/kg 体重/日と判断されました。

こちらの試験ですけれども、吉田先生から修文いただいたものでして、EPA の評価書を見ていただければと思いますが、「カルボキシシン②」となっている資料の 10 ページになります。

実は 8 ページの方の (1) 、ラットの①の方に書いてあります試験と、(3) 、吉田先生から追加修文いただいた試験がテーブル 3 の上の方の 90 日ラットの試験の中に盛り込まれております。

8 ページの (1) の方の試験が、内容が用量設定の方の試験と本試験のものが混在してしまった形になっているようですので、よろしければ吉田先生から追加修文していただいた (3) の方の文章を残す形で整理させていただこうかと考えております。

続きまして、(4) の離乳ラットを用いた混餌投与の試験について説明いたします。

本試験においては、投与に関連した毒性所見は肉眼的にも見られませんでしたという結論になっております。

(4) の方の試験なんですけれども、オーストラリアの評価書を見ましたら、1970 年の会議資料の方には載っていたんですけれども、1987 年の評価資料の方には載っておりませんで、オーストラリアはその後、この試験は特に評価には活用していないということを考慮しますと、混餌投与で濃度を mg/kg に換算した数値がないなどの状況も考慮しまして、(4) は削除してもよろしいかと考えております。

(5) の 21 日間亜急性経皮毒性試験について説明いたします。

こちら製剤を用いた試験でして、(6) の方で EPA でも同じように経皮毒性試験が評価されておりますので、(5) の方はできましたら削除させていただければと思います。

(6) の方の亜急性経皮毒性試験について説明いたしますと、こちらは最高用量の 1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で尿細管変性等が見られておりまして、無毒性量は雄で 400mg/kg 体重/日と判断されました。雌では投与に関連した毒性所見は見られませんでしたので、無毒性量は 1000mg/kg 体重/日と判断されました。

亜急性毒性試験については以上です。

○ 山手座長

それでは、亜急性毒性試験について (1) から検討していきたいと思いますが、これに関しましては、事務局から提出されております修文でいいかと思いますが、いかがでしょうか。

ないようでしたら (2)、これに関しましても、専門委員の方から出たコメントで修文されています。

私の方は臓器重量の減少という 29 行目なんですけれども、これは英文ではチェンジになっていますので、明らかに減ったのか増えたのかわからなかったもので、そのままの方がいいのではないかということで、変化という記載の方がいいかと思っています。

○ 廣瀬委員

今の (2) の 29 行目の「赤血球新生の軽度の抑制」という言葉が、どういう検査値を指標としてこういうことを言っているのかわかりますか。

○ 吉田専門委員

それはわかりません。

○ 廣瀬委員

ここに書いてあるだけですか。

○ 山手座長

英語では erythropoiesis was slightly depressed としか書いてないんです。どういうところで評価したかというのはわからないと思います。

○ 廣瀬委員

貧血があるということなんですかね。わかりました。

○ 山手座長

廣瀬先生、この形の表現でいいでしょうか。

ないようでしたら、(2) のところ今、事務局から説明がありましたように、LOAEL が 30mg/kg になるということです。NOAEL は変わりませんが、その記載でやっていただくということです。

続きまして、(3)、これは吉田先生から出された修文案が非常に適切だということで、このままで進めていきたいと思いますが、これに関しまして、先生が出してくれたものでいいでしょうか。

○ 吉田専門委員

専門官からの御提示だと、(1)と(3)は同じだということですね。

○ 宇木評価専門官

(1)の方では、ノン・ガイドラインとなっております用量設定試験の方も加えた記述になっているようでして、(1)の方は削除した上で吉田先生の文を残すということで整理し直させていただこうと思っています。

○ 吉田専門委員

書いた本人で恐縮なんですけど、(1)ですと明らかに慢性腎炎、これは非常に強い腎毒性ですので、そういう記載がありますので、私はどちらかというと(1)の方が、これを読んでこの剤の毒性プロファイルがわかりやすいかと思うので、削るなら(3)を削ってはいかがと思います。

○ 山手座長

勘違いをしていました。それでは(3)を削除して、(1)の形で残すということで御了解よろしく願いいたします。

○ 廣瀬委員

付け加えますと、慢性腎炎という言い方が糸球体腎炎と誤解されやすいので、あまりいいとは思わないんですけども、**chronic nephritis**と書いてあるからしょうがないですね。恐らく尿細管が障害されてこういう変化が起こってくるんだろうと思うんです。

○ 泉専門委員

その下に炎症性変性病変という言葉も出てくるんです。それを言っているんじゃないかなと思うんです。

○ 廣瀬委員

そうですね。

○ 山手座長

そういう理解でいいでしょうか。英語の表現そのままなので、本当は生データまでさかのぼればいいんでしょうけれども、この記載の形で進めさせていただきます。

(4)(5)に関しましては、このデータはEPA表示であるし、詳細がわかりづらいので削除ということで事務局の方もいいですね。これに関してはいいいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでは(6)ですけれども、ラットの21/28日亜急性です。

○ 廣瀬委員

24行目「尿細管(鉍物質)沈着化」というのは、尿細管の鉍質沈着とかにはならないんですか。

○ 山手座長

結構だと思います。mineralizationになっていますので、私も自分で(鉍物質)と書いたんですけれども、今、言われたように尿細管の鉍質沈着で結構だと思います。

もう一度言いますけれども「尿細管の鉍質沈着が見られた」という表現でいいと思います。

それでは、続いて慢性毒性試験及び発がん性試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「8. 慢性毒性試験および発がん性試験」について説明いたします。

(1)ですけれども、ラットを用いた混餌投与による2年間の慢性毒性試験が実施されております。

10ページ、最高用量の600ppm投与群の雌雄に体重の変化とか摂餌量減少などが見られておりまして、無毒性量は雌雄とも200ppmと判断されました。発がん性は認められておりません。

その下の方に鈴木先生の方から修文いただいております。実は(2)の方の下の方の括弧の中に一部触れられておるんですけれども、もともとこのたたき台の方に記載しておりました記述は、豪州の評価書の中でもサマリーと位置づけられていたところにあった文章でして、サマリーの後ろの方には鈴木先生から修文いただいたような詳しい記述もありましたので、鈴木先生の方の修文をベースに整理させていただければと考えております。

ちなみに無毒性量が200ppmであるという結論は変更はございません。

「(2)2年間慢性毒性試験(ラット)」について説明いたします。

アルビノラットの雌雄を用いた混餌投与により試験が実施されておりますが、この試験におきましては、投与に関連した毒性所見は認められませんでした。この試験について吉田先生から(2)と(1)の試験は同じではないかというコメントをいただいておりますけれども、EPAとオーストラリアの評価書の後ろの方にリファレンスが載っておりますので、確認できる分は確認したんですが、おそらく異なる試験のようです。

ただ、この（２）の方の試験は 1970 年の会議資料には載っておるんですけども、1987 年の資料には載っておりませんで、オーストラリアはその後この試験は評価に活用しなかったというふうに考えれば、（２）は吉田先生から指摘いただいておりますとおり削除してよろしいのかと考えております。

「（３）慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）」について説明いたします。

ラットを用いた混餌投与による試験が実施されております。

本試験では中用量の雄で体重の変化などが認められておりまして、雌でも中用量で腎臓に組織病変が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 20ppm と判断されました。

そのほかにも修正が必要な箇所があるんですが、もともとこちらの整理といたしましては、検体摂取量は mg/kg 体重/日ではなく、書ける場合は ppm 表記の方を書いておるんですけども、実は雄と雌で濃度が異なっておりますので、それがわかるように修正したいと思います。ちなみに雄の方が 0、20、200、400ppm なのですが、雌の方は 200 が 300、400 が 600 となります。

11 ページ、こちらは山手先生から御指摘いただいております、一部表現を修正させていただきます。

「（４）慢性毒性試験（マウス）」について説明いたします。

マウスを用いた混餌投与による試験が実施されております。こちらでは中用量の 2500ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められておりますので、無毒性量は 50ppm と判断されました。こちらにつきましては、肺腺腫が一部見られておるんですけども、これは背景データの範囲内であって、特に肺腫瘍の増加を投与の影響とせずともよいと思いますという吉田先生からコメントをいただいております。

「（５）発がん性試験（マウス）」について説明いたします。

こちらの試験では、雄では投与に関連した毒性所見は認められません。雄の 2500ppm 以上投与群、雌の 5000ppm 投与群で認められました小葉中心性肝細胞肥大は適応変化と判断されております。雌では 2500ppm 以上投与群で死亡率が増加しております。

その結果、毒性量は雄で 5000ppm、雌で 50ppm と判断されました。発がん性は認められておりません。

こちらの試験につきまして、吉田先生から（４）と（５）は同じ試験ではないでしょうかという御指摘をいただきました。事務局よりと書いておりますが、同一かどうか確認できませんでしたと書いておりますが、リファレンスのところを確認しましたところ、研究者名も研究ラボも同じでしたので、同一の可能性がります。また、文献名もほぼ同じでし

たので、これは吉田先生の御指摘のとおり同一のものと考えられまして、どちらかを残すということになるんですけれども、よろしければ EPA の方が新しいものですので、(5)の方をベースに整理させていただければと考えております。

「(6) 2年間慢性毒性試験(イヌ)」について説明いたします。

ビーグル犬を用いた混餌投与による試験が実施されております。

本試験におきまして、投与に関連した毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量は 600ppm と判断されました。

「(7) 慢性毒性試験(イヌ)」で、イヌを用いた混餌投与による慢性毒性試験が実施されております。本試験では最高用量投与群の雄で赤血球関連の影響などが認められておりまして、雌では中用量投与群で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雄で 500ppm、雌で 40ppm と判断されました。

慢性毒性及び発がん性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

それでは、慢性毒性/発がん性について、一つずつ審議していきたいと思います。

まず(1) 2年間の慢性毒性試験(ラット)に関しては、鈴木先生の方から出てきました修文、10 ページの 6~13 行、ここに非常に丁寧にわかりやすく記載されているということで、勿論、基本的な内容は先に記載されましたたたき台にあります 1~4 行と内容は変わりませんが、6 行~13 行を採用するというので進めたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

1 つだけ、修文の前の 3 行目にも「発がん性は認められなかった」という記載がありますけれども、新しく修文した方では、それがなくなっていますので、一応 2 年間慢性毒性となっておりますけれども、発がん性まで見ているのならば、発がん性は認められなかったという項目も入れたおいた方がいいと思います。

○ 山手座長

そうですね。ありがとうございます。鈴木先生から出てきました修文、一番最後のところでいいかと思いますが、発がん性は認められなかったという文言、よろしくお願いいたします。

(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)ですけれども、これはデータが非常に古いということです。豪州も 1987 年においては評価の対象にしていなかったというものなんですけれども、削除するというのでいかがでしょうか。

特に御異論なければそうさせていただきます。

(3) 慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）に関しては、検体投与量、雄、雌で投与量が違うということと、それに関しては、事務局の方で後で直すということなんですけれども、それも踏まえまして、ここに書いてある記載、特に審議することはないでしょうか。

私の方で腎臓における組織病理学的変化というのがあいまいに書かれていましたので、これがどういうものかというのがわかればいいなと思っていました。

と言いますのは、ラットですので、毒性病理をやっている方は御存じのように1年半、2年経つと慢性腎症が出てきますので、そういうものが軽減されたのか、増悪したのかよくわからないし、どういう所見が重要なのかというのが皆目見当が付きませんでしたので、これを当たってもらえればと思ったんですけれども、ないところですので、この形で進めざるを得ないかなと思っています。

○ 廣瀬委員

細かいところですけれども、27行目「尿比重減少」となっていますけれども、「尿比重」ではないかと思います。

○ 山手座長

27行目の「尿比重減少」は「尿比重減少」で修文をお願いいたします。

○ 廣瀬委員

これは匹数だとか投与期間はたしかわからないんですね。

○ 宇木評価専門官

すみません。匹数はわからなかったんですけれども、ほかの箇所を読んでいたら、2年間という情報が見つかりましたので、それは追加しようと思います。

○ 山手座長

これは全部についてですか。

○ 宇木評価専門官

この併合試験についてです。

○ 山手座長

そうですね。お願いいたします。

○ 吉田専門委員

今の(3)の併合試験におきまして、26行目「本試験において、200ppm投与群雌雄で」と書いてあるんですが、これは200ppm群以上でしょうか。これは結構重要だと思うんです。そうでないと、これは最高用量が400ppmですので、おそらく200ppm以上でだと思

うのですが、EPA の表ですと、LOAEL のところで認められたものしか書いていないこともあるので、これは御確認いただきまして、以上でないと、200ppm だけに認められたのであれば、用量相関性がないということになりますが、おそらく以上だと私は思うのですが、今後もあると思いますので、御確認をお願いします。

○ 山手座長

雄、雌で違うんですね。今言われましたように、中と高の用量は雌は 300 、600 があるんです。雄は 200 、400 ですね。そういう意味ではこの記載は雌雄とも 200 と書いてありますけれども、これはどうなんですか。

○ 宇木評価専門官

雌の方の用量は 0、20、300 、600 ですので、28 行目に雌の用量の 200 というのは、300 の誤りになります。

○ 山手座長

この辺り、もう一度確認していただいて、きちっとした修文を事務局でつくっていただけますか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

無毒性量には影響ないということで当座はいいわけですね。よろしく願いいたします。

続きまして (4) と (5) ですけれども、これは吉田先生の方から御指摘ありましたように、同じ試験ではないかということで、どうもそうらしいという、実際そうであるようです。そういう意味では (5) の方を残すという事務局からの御提案ですけれども、いかがでしょうか。確かに (4) は肺の腫瘍について詳細に記載されていましたが、結局は投与とは関係ない、発がん性がないということですので、(5) で私はいいかなと思います。

○ 吉田専門委員

この (5) だけだと、発がん性試験ですから、一般的な 18 か月、24 か月を思い浮かべてしまうと思うので、このマウスが生涯投与だから私は肺腫瘍に差が出たとしても、簡単には比較できないので、いいんじゃないかということでコメントをしたものですから、肺腫瘍のところだけを生かすとか、腫瘍が増えておりますので、そういう両方書くということとはできないんでしょうか。

○ 山手座長

この肺腫瘍に関しては、増えたという記載にした方がいいということですか。

○ 吉田専門委員

そうではなくて、生涯投与ですから、死ぬまで飼っているわけで、どこかで切ったわけではないので、単純にいろんな時期に増えた腫瘍を全部加えたものを統計処理することが、年齢を考慮しないで生涯投与の場合は統計処理をするわけにはいきませんから、おそらくこれは投与に関連しないだろうと私は判断しました。

○ 山手座長

ただし、記録としては残した方がいいんじゃないかと。

○ 吉田専門委員

もう一点、生涯投与というのが、この EPA の記載では見当たりませんでしたので、どこに残した方がいいかと思います。

○ 山手座長

そうですね。生涯飼育という言葉（5）のところにに入れていただくということ。

肺腫瘍云々という 11 ページの 5～7 行がありますけれども、これを（5）の 20 行の「判断された」の後に入れた方がいいということですね。

○ 吉田専門委員

ここだけ入れることは可能なのでしょうか。それとも、この試験を取る取らないということになったら、どちらかを削るということになったら、全部デリートしてしまわなければいけないのか、その辺りが私にはわかりません。

○ 宇木評価専門官

これにつきましては、どちらかを削除して全く参照から外すということではなくて、EPA もオーストラリアの評価書も参照に使ったという形にして、必要なデータは残す形で対応させていただこうと思います。

○ 山手座長

それでは、基本的には（5）の文書を生かすという形で、この中に投与期間は生涯飼育ということを入れるということと、肺腫瘍はこの系統から関連しないと判断された。この 3 行を今言いました 20 行のところにに入れていただく。発がん性は認められなかったというのは残しておくという形です。泉先生、肺腫瘍の件ですけれども、どうでしょうか。

○ 泉専門委員

腫瘍に関することは、書いてある場合はできるだけ残した方がいいなとは思ってはいました。そういう意味でも入れておいた方がいいと思います。

○ 山手座長

それでは、そういうことでお願いいたします。

○ 廣瀬委員

(4) (5) 共通して肝臓の毒性所見として小葉中心性の肝細胞肥大ということが書いてあるのですが、(4) ではこれを毒性と取っております。しかし、(5) になると、この肝細胞肥大を適応変化として毒性として取っておりませんので、上と下で矛盾があると思います。どちらかに統一した方がいいと思います。

○ 山手座長

そうですね。2500 の小葉中心性の肝細胞肥大、これは確かに (5) の方でそのような記載はありますか。(5) の方の英文はどうなっていましたかね。適応変化と書いてありましたね。

○ 吉田専門委員

適応変化と書いてあります。

○ 都築課長補佐

オーストラリアの方の評価書の記述なんですけれども、NOAEL ではなくて、NOEL と書かれておりまして、無作用量が 10 である。50ppm のところですね。そういうふうに書かれていたかと思いますので、そういった意味でも無作用量なのか無毒性量なのかというところで判断がずれているような可能性は考えられます。

○ 山手座長

この肝臓の変化はどうでしょうか。それを取るかということもあると思いますけれども、肝毒性はそれ以外イヌでも肝重量とかが増加しておりますので、今、事務局から御指摘がありましたように、無作用量なのか、無毒性量なのかということだと思えるんですけれども、吉田先生どうですか。

○ 吉田専門委員

EPA はわざわざこれは適応だとコメントを入れていますので、恐らくそのほかの指標が動いていないということなんだと思いますが、私はどちらかというとオーストラリアを取りたいです。それは本当に適応かどうかということはこれだけのデータから我々は判断できないので、むしろ安全を取るとしたならば豪州かなという気はするんです。

○ 廣瀬委員

私もそれに賛成します。

○ 山手座長

それでは、(5) を先ほどから何度も残すと言っていますが、基本的には肺の腺腫も含めまして、(4) の方の表現を残した方がいいという御判断だと思うんです。ですから、(4)、(5) に関しては、もう一度事務局で整理をしていただいて、また修文を提案していただけますか。それでここに御参加の各専門委員の先生に御意見を伺って判断するという形で進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

続きまして、(6) のイヌ、ビーグル犬、(7) の慢性毒性のイヌ、この 2 本の試験につきまして、御意見、審議事項があればよろしくお願いいたします。

ないようでしたら、ここに一部修文が出ていますけれども、この形で評価させていただくということでよろしくお願いいたします。

続きまして、「9. 生殖発生毒性試験」の方の御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「9. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

まず(1)ですけれども、SD ラットを用いた混餌投与による 3 世代繁殖試験が実施されております。本試験において最高用量の 600ppm 投与群の親動物で体重低下、また児動物では離乳期に体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量は親動物、児動物とも 200ppm と判断されました。

繁殖能に対する影響と催奇形性は認められておりません。

(2) ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖試験が実施されております。本試験において、親動物では 200ppm 投与群の雄で低体重等が認められ、300ppm 投与群の雌で腎臓に組織病理学的所見が認められましたので、無毒性量は親動物では雌雄とも 20ppm と判断されました。

繁殖毒性に関しましては、400ppm 投与群の雄、600ppm 投与群の雌において、妊娠動物の減少が認められましたので、無毒性量は雄で 200ppm、雌で 300ppm と判断されました。児動物に関しましては、ppm で表記しますと、600ppm 投与群の雌で体重低下が認められましたので、児動物に関しましては、無毒性量は雄で 200ppm、雌で 300ppm と判断されました。

13 ページ、(3) ラットを用いた急性経口投与による発生毒性試験が実施されております。

本試験では 90mg/kg 体重/日投与群で体重の変化等が認められましたので、母動物に關しましては、無毒性量は 10mg/kg 体重/日、また、胎児に対する無毒性量は 175mg/kg 体重/日と判断されました。催奇形性は認められておりません。

別途 SD ラットを用いた試験が行われておりまして、こちらは最高用量の 40mg/kg 体重/日が無毒性量と判断されました。催奇形性は認められておりません。

こちらにつきまして、納屋先生からコメントをいただいております。ごもったもな御指摘でありまして、そのとおり修正いたしました。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」を用いて実施されております。

本試験におきまして、375mg/kg 体重/日以上 of 投与群で流産が認められております。納屋先生からコメントをいただいておりますけれども、反映が漏れておったようでして、流産は母動物の影響と判断しますと、無毒性量は母動物で 75mg/kg 体重/日。胎児につきましては、750mg/kg 体重/日であると判断されました。催奇形性は認められておりません。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それで、生殖発生毒性試験につきまして、審議に入りたいと思います。

(1) 3 世代繁殖試験に関してはいかがでしょうか。何かあればコメントをお願いします。審議事項があれば提案してください。

ないようでしたら、(2) の繁殖試験です。ここの修文は納屋先生の方から提案していただいたものですか。

○ 宇木評価専門官

幾つかはそうで、あと検体の濃度の表記は通常は ppm 表記のできる場合はそのようにしておりますので、その部分は修正させていただきたいと思います。

○ 山手座長

納屋先生いかがでしょうか。何か審議することがあればどうぞ。

○ 納屋専門委員

特にありません。

○ 山手座長

では (3) 発生毒性試験ですけれども、これに關しまして、納屋先生の方からの的確な御指摘をいただいておりますので、コメントに何か追加していただくことがあればどうぞ。

○ 納屋専門委員

ありません。

○ 山手座長

ないようでしたら、(4) ウサギの発生毒性試験ですけれども、これは母動物が 75mg/kg 体重/日、児動物が 175mg/kg 体重/日ということで、これは後日修正していただくということでもいいんですね。無毒性量ですけれども。

○ 宇木評価専門官

(3) の方ですか。

○ 山手座長

(4) の方です。

○ 宇木評価専門官

(4) の方は胎児につきまして、影響は認められていないということで、無毒性量は 750mg/kg 体重/日ということになります。

○ 山手座長

わかりました。この試験に関しまして、納屋先生の方から何かあれば。

○ 納屋専門委員

事前にメールでコメントを差し上げているとおりでございまして、それ以上付け加えることはございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今審議しました生殖発生毒性試験に関しまして、そのほか専門委員の先生方からお願いいたします。

○ 吉田専門委員

内容ではないのですが、(3) の発生毒性試験ラットは、2 種類の試験が行われているので、こういうのはできれば (3) と (4) とか、ラット①、ラット②としていただきませんか、こんがらがってしまうので、できれば違う試験は分けて書いていただければ、同じ章には入れないでいただくとありがたいと思います。

○ 山手座長

記載方法ということなんですけれども、(3) は 2 本の試験という理解でいいんですね。上のラットを用いたということと、その後 SD ラット云々というのは違うということですね。

○ 宇木評価専門官

試験は違います。吉田先生から御指摘いただいたとおりに、様式を整理いたします。

○ 山手座長

わかりました。

続きまして、遺伝毒性試験の方の説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「10. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

カルボキシシンを用いた各種遺伝毒性試験が実施されております。結果は表 1 に示しているとおりでございます。染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験において一部陽性でありましたが、その他の試験では陰性でした。

こちらにつきまして、根岸先生からコメントをいただいております。

まず、13 ページの方の *in vitro* の試験の 1 段目復帰突然変異試験についてなのですが、豪州評価書の方では $0.1 \sim 5000 \mu\text{g}/\text{プレート}$ という情報がありまして、御指摘のとおり修正したいと思います。

②の方ですけれども、こちらは 13 ページの下の染色体異常試験と、14 ページ一番上の染色体異常試験、こちらは結果は同じものではないでしょうかと御指摘いただいております。リファレンスを確認しましたら、確かに同じもののようでしたので、こちらは整理させていただきます。

処理濃度の方も 17 を 1.7 に修正させていただきたいと思います。

③ですけれども、*in vitro* の試験で場所は 14 ページの上から 2 つ目の試験になるんですが、この試験は *in vivo* の方の試験ではないかと御指摘いただきました。投与の方法を見ましても、御指摘のとおりこちらは *in vitro* ではなくて、*in vivo* の試験で、リファレンスを確認しましたら、*in vivo* で整理されております染色体異常試験の 1 つ目の試験と同じものと考えられますので、上の方からは削除した上で表記を整理させていただこうと思います。

遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。幾つかデータの混乱があるようですけれども、これに関しまして、根岸先生の方で追加コメントなどありますでしょうか。

○ 根岸専門委員

確かめたいんですけれども、13 ページの表 1 の CHO 細胞の処理濃度がここに書かれているのは、最初にいただいた分にはなかったんですが、これはどこかから見つかったもの

为什么呢。

○ 山手座長

たたき台の最初に送られてきたものには書いてなかったんですけども、今日いただいたのに書いてあるというので、その出所はどこでしょう。

○ 根岸専門委員

今の御説明だと、これはないという話だと思います。

○ 宇木評価専門官

これは鈴木先生から修文いただいております。

○ 山手座長

この数値が入ってくるわけですね。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 根岸専門委員

私には濃度が確認できなかったんですけども、先ほど説明いただいたように、14 ページの一番上のものと一緒のものでいいというふうに事務局の方でも御判断いただいたんでしょうか。

○ 宇木評価専門官

実は表記の方法は再度整理しなくちゃいけないなと思っているところでして、その部分も整理はするんですが、実は不定期 DNA 合成試験のところも、EPA とオーストラリアの評価書で書き方が違っておまして、細かく説明いたしますと、EPA では不定期 DNA 合成試験につきましては、0.513 ～256 $\mu\text{g/ml}$ という数字になっております。これをオーストラリアの方と比較してみたところ、0.513 ～256 という数字が正しくて、103 を超えると強い細胞毒性が見られるという記述がオーストラリアの評価書にありましたので、ここも修正させていただこうと考えております。

○ 山手座長

今の話からいきますと、確かに幾つか混乱があるようですので、少なくとも 13 ページの一番最後の CHO 細胞と 14 ページの上の CHO 細胞は同じものなんで、もう一度整理していただくということ。

in vitro の染色体異常試験と *in vivo* の染色体異常試験のラットの骨髄細胞も同じものなんですね。これももう一度整理していただく。

それと不定期 DNA 合成試験、これも EPA と豪州の記載が随分違うということで、こ

れも整理していただくという形でいいのでしょうか。

○ 宇木評価専門官

こちらはまた根岸先生と御相談したいと思います。

○ 山手座長

ただ、陰性、陽性という評価のところでは問題ないですね。

○ 根岸専門委員

評価にはこのままでいいと思っております。

○ 布柴専門委員

確認なんですけれども、オーストラリアの評価書 12 ページの一番下のところが、結論のところ途中で切れているような気がするんです。たたき台の方の *in vivo* はラット骨髓細胞の染色体異常試験が 2 つあるわけですね。最初の方は先ほど *in vitro* にあったものと重なって今おっしゃっていたように 200 ～4000mg/kg 体重/日で単回投与と、それからもう一つ、100 ～800 というのがあって、オーストラリアの評価書の一番最後のところには、今言った後の方、100 ～800 の分に関して記載があるんですけれども一番最後の 2 行のところでちょん切れて次に続いているような可能性があるように思うんです。

13 ページの頭のところには、**the incidence of chromosome abnormalities** と書いてあるので、ひょっとしたらこれはその次のたたき台の方の最後に載っている染色体異常試験のラット骨髓細胞で結果陽性と書いてあるもの。言いにくいですが、1 つ前の最後の部分と、次の頭の部分が抜けてしまって、くっ付いたようになっているんじゃないかなと想像されるんです。

その想像の根拠というのは、EPA の方を見ると、それぞれに関してのデータがこの評価書のたたき台に書いてあるようにあるわけです。非常にややこしいんですけれども、このところの結論を一応確認しておいていただいた方がいいんじゃないかなと思います。

○ 都築課長補佐

オーストラリア政府から提供されました原本を確認いたします。

○ 山手座長

すぐ確認できますか。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

確認できました。陰性でいいと思います。

○ 山手座長

事務局でもう一度きちっと確認していただいて、コピーで抜けているところの対応をよ

ろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

結果としては問題ないようですので、続きまして、「総合評価」のところに入りたいと思いますけれども、「総合評価」に入る前に今までの審議事項で何か問題があれば専門委員の先生方からどうぞ。

○ 泉専門委員

もっと先に言わなければいけなかったかもしれませんが、マウスとかラットしか書いていないのと、探せばストレインがわかるのがありますね。本当はストレインがわかる場合は書いておいた方がいい。というのは、ストレインによって全然違うということがあるので、マウスで CD1 とわかるようなものもあります。

○ 宇木評価専門官

再度確認いたしまして、わかる系統につきまして、追加いたします。

○ 山手座長

泉先生、ありがとうございます。

もう一度豪州、EPA の資料を子細に見ていただいて、もし系統とかがわかるようでしたら、記載の方よろしくお願いいたします。

それでは、「総合評価」の方に入りたいと思います。御説明よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、15 ページの「総合評価」について説明いたします。

農薬カルボキシシンについて、食品健康影響評価を実施しました。

動物体内運命試験の結果、主な排泄経路は尿中でありました。約 8 割の放射能が排泄されております。尿中の代謝物はこちらに書いておりますとおりの 4 つの代謝物でした。

植物体内運命試験では、主にスルホキシド体が検出されております。

こちらは通常書き方から漏れておったんですけれども、各種毒性試験結果から発がん性及び催奇形性は認められませんでした。

主な影響はラットの腎及びイヌ、マウスの肝臓に観察されております。

in vivo の染色体異常試験では、腹腔内投与による陽性が認められましたが、経口投与では十分高用量で陰性であったこと、また、発がん性試験において、発がん性が認められませんでしたので、生体において特に問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をカルボキシシン及びその代謝物のスルホキシド体と設定しました。この部分は修正が必要です。

評価に用いました評価書に記載されている無毒性量が 16 ページ以降の表に整理しております。

18 ページを御覧いただきますと、右側の欄がオーストラリアの評価になるんですけれども、マウスの慢性毒性試験で得られました 8.5 というものを ADI の根拠としております。

同じ試験になるんですけれども、EPA ではこの試験につきまして、9mg を無毒性量と判断しておりますが、それ以外に 17 ページの方、慢性毒性/発がん性併合試験において、0.8 という無毒性量が得られておりまして、EPA はこの無毒性量を根拠に ADI を設定しております。

結論ですけれども、食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で得られました 0.8mg/kg 体重/日でありますので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.008mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として考えました。

総合評価につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。「総合評価」、この始まりの文章いかがでしょうか。特に吉田先生、私の方から出しましたターゲットとなるオーガン、肝臓、腎臓について追記していただいておりますけれども、吉田先生、これでいいと思うんですけれども、ないでしょうか。

ADI の設定ですけれども、EPA の案として、今回の 0.008mg/kg 体重/日の ADI ですが、これに対して豪州の評価書の方では 0.08mg/kg 体重/日となっております。確認なんですけれども、豪州の方の評価書では、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の記述がなく、これを評価対象にしていなかったためにこういうことになっているという理解でいいのでしょうか。

○ 宇木評価専門官

オーストラリアの評価書を見ますと、一番新しいものでも 1987 年の評価ですので、そのときには慢性毒性/発がん性併合試験は評価されていなかったということです。

○ 山手座長

そういうことになりますと、EPA が採用していますラットの慢性毒性/発がん性の併合試験、この無毒性量の 0.8mg/kg 体重/日が基準になりますけれども、これに 100 分の 1

を乗じました 0.008 が ADI という提案ですけれども、いかがでしょうか。

特に御意見はないようですので、本日のこのカルボキシンの ADI ですけれども、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の毒性試験の無毒性量であります 0.8mg/kg 体重/日、これを安全係数 100 で除しまして、0.008mg/kg 体重/日ということで決定したいと思います。いいでしょうか。

ないようですので、ありがとうございました。

それでは、幾つか事務局の方で対応していただくこともありますので、その点もう一度豪州、EPA の資料を子細に見ていただきまして、評価書の修正文をもう一度専門委員の方に回覧していただければと思います。

それでは、今後の進め方につきまして、事務局より御説明願います。

○ 宇木評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたが、かなり修正が必要になりますので、先生に御相談させていただいた後に、幹事会と食品安全委員会に報告したいと考えております。その後、国民からの意見・情報の募集を行う予定です。また、御相談させていただこうと思います。

○ 山手座長

評価書の件、よろしくお願いいたします。

それでは、次の剤の審議に入る前に休憩を取りたいと思います。3 時 40 分からということとよろしいでしょうか。

それでは、休憩を取ります。

(休 憩)

○ 山手座長

それでは、40 分になりましたので、次の「ヘキサジノン」の食品健康影響評価について審議を始めます。

「経緯」も含め、事務局より説明よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、説明させていただきます。

ヘキサジノンはいわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、平成 18 年 5 月 29 日に暫定基準値が施行されました。本施行に伴いまして、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働省

より意見聴取をされたものでございます。

評価資料につきまして、事前に各先生方に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認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。

○ 山手座長

続いて御説明をお願いしたいんですけども、動物体内運命試験の方から入っていただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元のヘキサジノンの評価書（案）たたき台、資料 3 に基づきまして、御説明させていただきます。

まず最初に 5 ページを御覧ください。

「ヘキサジノン」は「6. 構造式」に示したようなトリアジン系の除草剤でありまして、広範囲の雑草防除に用いられております。

その作用機構は葉緑体膜の電子伝達阻害により植物の脂質及びタンパク質の酸化を引き起こすことによる光合成阻害とされております。

ヘキサジノンは我が国では農薬登録はなされておられません。昨年のポジティブリスト制度導入に伴いまして、海外基準を参考に残留基準値が設定されております。

6 ページ、ヘキサジノンの評価書（案）につきましては、米国 EPA レポート及び豪州 N RA を基に毒性に関する主な科学的知見を整理いたしまして、作成をいたしております。

6 ページと 7 ページに述べられております各種運命試験につきましては、ヘキサジノンを ^{14}C で標識したもの、 ^{14}C -ヘキサジノン、これは標識位置は不明でございます。

それとシクロヘキシル環 2 位及び 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの、 $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ -ヘキサジノン、及びトリアジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの、 $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -ヘキサジノンを用いて実施されております。

「1. 動物体内運命試験」について御説明させていただきます。

本試験につきましては、ラットとヤギ、家禽類を用いて試験が行われております。ラットにつきましては、説明させていただきます。

本試験においては、SD ラットに $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ -ヘキサジノンを投与して試験が行われておりまして、試験群といたしまして、低用量投与群、高用量投与群、及び反復投与群の 3 群が設定されております。全投与群とも総投与放射能の 95～102 % が回収されております。

また、ヘキサジノンの主要排泄経路は尿中でありまして、最大 83% TAR が排泄され、そのうち最大 96% が 48 時間以内に速やかに排泄されております。

一方、糞中排泄は最大 16% TAR と少ないものの、非常に速やかでありまして、72 時間以内に最大 95% が排泄されております。

更に尿と糞中には親化合物は認められておりません。雌雄の糞中から同定された代謝物のうち、代謝物 A、こちらはヘキサジノンのシクロヘキシル環 4 位に水酸基が 1 つ結合したものでありますが、この代謝物 A と代謝物 C、こちらはヘキサジノンのジメチルアミノ基から 1 つメチル基が取れて、2 級アミン、モノメチルアミノ基となったものの構造を持ったものが、それぞれ最大で 66%、及び 28% を占めております。

これらの一方で、尿中からは雌雄とも 3 種類の代謝物が同定されております。そのうち 2 種類は糞中から同定された代謝物 A 及び C と同じものでありまして、最大で 57% と 28% を占めておりました。

残りの 1 種類といたしまして、シクロヘキシル環 4 位の水酸基を伴わないトリアジン環 6 位のジメチルアミノ基の脱メチル化によるモノメチルアミノ基への変換により生じた代謝物 B が同定されてありまして、こちらは最大 9% を占めております。

動物体内運命試験に関しましては、以上です。

○ 山手座長

ヤギと家禽も御説明願います。

○ 渡邊評価専門官

ヤギに関しては、tri-¹⁴C-ヘキサジノンを 2.2mg/kg 体重/日で 5 日間連続経口投与する実験系で試験が行われております。各部位における総残留放射能、TRR は、乳で 6.74 μ g/g、肝で 3.03 μ g/g、腎で 2.54 μ g/g、筋肉で 0.27 μ g/g、脂肪で 0.03 μ g/g でありました。家禽類につきましては、産卵鶏に tri-¹⁴C-ヘキサジノンを 6 日間連続混餌投与する実験系で試験が行われてありまして、可食部においては、単独で 0.04 μ g/g を超える代謝物は検出されておられません。未同定の代謝物も 0.05 μ g/g 以下であります。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。「経緯」を含めて動物体内運命試験の説明をしていただきました。豪州の NRA のレポートの発行年不明とあるんですけれども、可能な限り年代はあった方がいいと思うんですけれども、いかがなものでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

発行年に関しましては、再度調べて、わかり次第報告します。

○ 山手座長

国内の評価書として、参考としたものの発行年があればと思います。よろしくお願いいたしますします。

○ 都築課長補佐

オーストラリアが我々の評価のために過去オーストラリアの国内で発表した、あるいはつくった評価書を抜粋して1つの資料にしていますので、これが1つで出したというものではないんです。

ですので、それぞれのデータがどこから抜粋したものかというのが、ここではわからないような形になっていて、ものによっては、例えば1977年のミーティングで使ったものであるとか、そういうのはわかるところはなるべく書いていきたいと思います。

すみません。データが作られた年は書いてあります。1979年と1980年と1983年のものです。

○ 山手座長

わかりました。

○ 都築課長補佐

抜粋したものが一番最初の方に表になって書かれています。なるべくわかるものについては書いていきたいと思います。

○ 山手座長

よろしくお願いいたしますします。

○ 田村専門委員

「経緯」のところですけども、除草剤の作用機構のところは「電子伝達阻害による光合成阻害」というだけではっきりするかと思いますので、御訂正の方お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

承知いたしました。

○ 山手座長

それでは動物体内運命試験に関しまして、事務局からのたたき台が出ています。幾つか削除、あるいは修文されていますけれども、これに関しまして、細川先生から何かあればよろしくお願いいたしますします。

○ 細川専門委員

6ページに訂正がありまして、35行のところで「約3%は未同定の極性物質、5%は加水

分解された尿から分離された、グルクロン酸抱合、または硫酸抱合を受けたと思われる化合物であった」、尿中における加水分解ではなくて、尿を加水分解をして得られたものということで抱合体ということです。

○ 山手座長

これは修文ですね。

○ 細川専門委員

修文です。

○ 山手座長

事務局の方、おわかりになりましたか。

○ 渡邊評価専門官

もう一度お願いいたします。

○ 細川専門委員

「5%は加水分解された尿から分離されたため、グルクロン酸抱合、または硫酸抱合を受けたと思われる」です。

○ 渡邊評価専門官

ありがとうございます。

○ 山手座長

そのほか細川先生、何か審議事項あるでしょうか。

○ 細川専門委員

そのほかは特にありません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

ほかの委員の先生方はいいでしょうか。何かあればどうぞ。

ないようですので、植物体内運命試験の説明を事務局からお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

続きまして、植物体内運命試験につきまして、御説明させていただきます。

本試験におきまして、標識位置不明の ^{14}C -ヘキサジノンを用いまして、アルファルファ、パイナップル及びさとうきび、いずれも品種不明でございますが、これらの作物における体内運命試験がそれぞれ実施されております。

まずアルファルファでございますが、こちらでは散布2か月後、3か月後及び6か月後に採取した結果、総残留放射能は経時的に減少しております。

散布 2 か月後の破碎試料を用いまして、代謝物の同定が行われております。その結果、親化合物、代謝物 A、代謝物 B 及び代謝物 A、B、C のそれぞれの抱合体がそれぞれから検出されております。

一方でパイナップルを用いた試験におきましては、果肉中から 94～99% の総残留放射能が抽出されまして、こちらでは親化合物、代謝物 A、代謝物 C、代謝物 D 及び代謝物 F が同定されております。

代謝物 D と代謝物 F の構造につきましては、お手元の「ヘキサジノン①」という EPA の資料でございますけれども、こちらの 24 ページに化学構造が示されております。

続きまして、さとうきびを用いた試験におきましては、親化合物、代謝物 A、B、C、D、E が同定されております。

代謝物 E の化学構造につきましても、同じ 24 ページのテーブルの方にその化学構造が掲載されておりますので、御覧になってください。

植物体内運命試験におきまして、ヘキサジノンは主に土壌から根を介して植物体に吸収され、木質部を通して葉へ移行し、光合成を阻害すると考えられております。

推定代謝経路は、まずヘキサジノンの水酸化により代謝物 A に代謝されまして、続いて A の脱メチル化により C に代謝され、最終的に酸化されて E となると考えられております。なお、この植物体内運命試験におきましては、田村先生と石井先生よりそれぞれコメントをいただいております。田村先生よりいただいたコメントに関しましては、本文にお示ししたように訂正いたしております。

また、石井先生より参考となるコメントをいただいております。こちらの方、もしよろしければ石井先生の方から簡単に御説明していただきたいと思っております。

○ 石井専門委員

これはどういうわけだか EPA はたくさんの代謝物を全部規制対象物質にしておるんですけれども、規制値が 0.02 とか 0.06 という数字が見えたものですが、何でこんな大きいのかと思ったんですが、要するに合算するから、一つひとつが検出限界以下でも足してみると大きくなってしまいます。

実際は上手にやれば、一つひとつのものは 0.05ppm の分析はできる。ただ、足すと最低でも 0.02 以上になってしまうので、検出限界であってもこういう数字になってしまうということのようでして、除草剤ですので、直接作物にかけているのではないと思うんです。雑草を駆除してから多分植え付けているんだらうと思うんですけれども、細かい使い方が今のところわかりません。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。土壌中及び水中運命試験も御説明よろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

それでは、次の土壌中及び水中運命試験について御説明させていただきます。

最初の4行は田村先生より修文案をいただいております、たたき台の方にその修文案を載せさせていただきました。

1年間好氣的土壌試験におきまして、代謝物 A-1 及び 1 がそれぞれ 19% TAR 及び 11% TAR 検出されております。

嫌氣的水中運命試験におきましては、主要分解物として D 及び 2 が検出されておりますが、これらは圃場及び小規模なモニタリング試験では検出されております。

ここに出てきております代謝物 A-1 という化合物については、先ほど見ていただいた 24 ページの 1 つ前に戻らせていただきまして、23 ページの代謝物 A というものがありますが、この水酸基が 4 位でなくて 2 位に結合したものが A-1 であります。そして、1 というものは、A の水酸基の酸化により生成するもの、すなわちケトンに変わったものが 1 となっております。

2 でございますが、こちらは代謝物 A-1 の 2 位に付いた水酸基の酸化により生成したものであります。

好氣的、嫌氣土壌及び水中におけるヘキサジノンの半減期は 60～230 日でありまして、土壌中及び水中において難分解性及び高い移動性を示しております。

また、ヘキサジノンは加水分解性試験及び水中光分解試験において安定でありました。

以上です。

○ 山手座長

それでは、植物体内運命試験並びに土壌中、水中運命試験ですけれども、これに関しまして、田村先生の方から幾つか修文をいただいております。これに加えて、何か審議する事項、コメント等があればよろしく申し上げます。

○ 田村専門委員

最初の剤のときに申し上げましたが、その一番最後のコメントにあった動物と植物で代謝物が違うというのは、実はこのことです。アルファルファは牧草で、牧草を栽培するため、雑草を防除するためにこの除草剤を使っているわけですが、そこでその牧草を食べた反芻動物のミルクと肉、組織に実は代謝物はこの化合物を含めなさいと書いてあるわけ

です。その代謝物は、作物残留の代謝物に更に加えてこういうものも入れなさいというのが EPA の評価書にも書いてあります。それについて、ここでは作物だけでいいんでしょうかということが私から質問させていただいた趣旨だったんです。

○ 山手座長

ありがとうございます。本剤の動物体内、植物体内での代謝物に違いがある。これは植物体内に関しては、A、B、C、D、E という形で記載されていますけれども、動物に関してどのように扱うかということになると思うんです。

○ 田村専門委員

今申し上げさせていただいたところは 22 ページになるところです。何か所か出てくるんですが、はっきりまとめて書いてあるところは 22 ページになります。「ヘキサジノン①」です。

○ 山手座長

この辺、過去の評価書において、どのように扱われたか、事務局の方から御説明できればと思います。

○ 都築課長補佐

過去我が国でどう評価対象化合物を扱ってきたかということについて御説明させていただきます。よろしかったら後で石井先生の方から補足をしていただければと思います。

まず始めに評価対象化合物を選定するときに、植物代謝試験を行って、親化合物に比べて残留量が 10% を超えるようなものについては、作物残留試験と急性毒性試験の評価対象としておりました。

その結果として、親化合物と同等、あるいはそれ以上の残留があつて、なおかつ毒性も親化合物と同等、またはそれ以上であるというようなときには、暴露評価の対象化合物としていたといった流れがあつたかと思います。

更に加えて、植物代謝試験の結果と動物代謝試験の結果を見まして、その代謝物が植物体内で親化合物の 10% を超える場合であっても、動物体内でも見られるものであれば、動物を使った毒性試験成績を取る際に、その代謝物も含めた毒性試験がされているというふうにみなしまして、場合によっては親化合物より毒性が強いような場合であっても、既に毒性試験において織り込み済みであるということで、暴露評価の対象としないということもございます。

○ 山手座長

石井先生の方からも何かコメントいただけますか。

○ 石井専門委員

今のはちょっと違うかなと思うんです。植物と動物とで同じであれば別に問題はない。ただし、植物の方で同じであっても、親と同等レベルで残留しておると、それは無視できるのかできないのかという問題は当然考えなければいけない。それが活性があるかどうかというのも問題になるんです。

例えば農薬の中には代謝物が農薬であるものもありますので、そういうものは当然規制対象になります。具体的に言えばアセフエートという殺虫剤がありますけれども、これの代謝物メタミドホスというのは農薬としても使われています。これは今のところ厚生労働省さんの方では別々の基準値を設けて規制しておられます。

問題は動物と植物で違う場合です。これがややこしいんですが、今までの経験的には、そういう場合でできた代謝物であっても、一応そういう長期の試験まではないんですが、短期の試験とか変異原性試験とかいうものでどの程度の毒性を示すかは試験されてきております。その量があまりにも少ない場合は、量が少ないということで特に規制の対象としていない場合も結構あります。

植物と動物で全く違うというのは珍しいです。動物の方をよく見れば、あるいは植物の方をよく見れば近いところ、検出されていないかもしれないけれども、同じような経路をたどっているという場合もありますし、動物と植物で代謝が全く違ってしまうというのは、私がここへ参加させていただいて見てもそんなにないんです。

では、違ったらどうするんだということになるんですけれども、そのときはあまりにも量が多いようであれば、当然追加で、例えば変異原性試験とか急性毒性試験とか、場合によっては亜急性というようなことを、これは大体そういうときには申請者側があらかじめちゃんとやってこられておりまして、あまりそれが問題になったことはないです。

○ 山手座長

ありがとうございます。

○ 田村専門委員

別に結論を急ぐわけではないんですが、「総合評価」のところを少し訂正させていただきたんですが、動物では A、B、C という代謝物で、植物では D、E、F という代謝物が見られるわけです。これは残留量も多いという化合物です。

ところが、暴露評価化合物としては F が抜けている。先ほど申し上げましたけれども、EPA の評価書の 22 ページには F を入れなさいと書いてあります。それに対して、どうして F を入れなきゃいけないかというのが代謝物の毒性等については全然データがござい

ませんので、わからなかったわけですが、逆に言うと F を暴露評価化合物としてあえて入れない理由が少しわからないということなんです。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今回の場合は日本で使われていない農薬であるということと、限られた範囲の外国の評価の範囲で評価書をつくらないといけないということもあるんですけども、今言われ点は「総合評価」の中に数文入れるということで対応できることなんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

ヘキサジノンの①の EPA の評価書の 21 ページを御覧ください。一番下のパラグラフにおきまして、下から 2 行目辺りに **metabolites A、B、C、D and E for plant commodities** という記載がありまして、この評価書を作成する上で、あとで III の「総合評価」のところでも述べますけれども、評価書のたたき台を作成する上で今回はこの本文に基づきまして、暴露評価対象物質としまして、親化合物と A ～E の 5 種類の代謝物を対象物質としたというふうにいたしました。

○ 山手座長

F は入っていないということはどうなのかということです。

○ 田村専門委員

実は私もマークしているんですけども、同じページの 4-2-1 の **Residue Profile** のところの最初のパラグラフのところには F も入っているんです。22 ページにも F を入れなさいと書いていて、ところが 21 ページの今おっしゃったところには F は抜いてあるんです。

その経緯が実はわからないんです。

○ 山手座長

ありがとうございます。これに関しましては、今回のたたき台の中に事務局が F をあえて入れていないというわけじゃないわけですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。先ほど田村先生がおっしゃった部分では F を入れろという記述がありまして、私がお話させていただいた 21 ページの最後のパラグラフにおきましては F が入っていないということで、若干記述に矛盾があるので、今回どちらを選ぶのがいいかというのがあるんで、科学的な根拠も示されておきませんので、どちらを選べばいいかというのは逆にコメントをいただければと思います。

○ 山手座長

わかりました。田村先生、F に関しては、情報というのはこの報告書の中にはないんですね。これはどうしましょうか。

1 つの案としては、最後の「総合評価」のところに今言われた 21 ページ、22 ページ辺りの F を加えたリスクアセスメントについては考慮すべきだということを加えておけばいいんじゃないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

実際に植物の方は基準値が 0.2 だったものが 0.6 に上げているんです。なぜかという、それ以上分析できないからなんです。分析できないので、今まで親化合物だけだったのを代謝物まで入れて、入れるとすると、それぞれの検出限界以下だから、そのままではどうしても計算したら 0.2 を超えてしまう。だから、0.6 に上げた。要するに、もともと出ないんです。除草剤ですから、残留することはまず考えられない。だから、割合気楽にこんなことを EPA の方が言っているのかと。

だから、規制対象としてそこまで本当に入れる必要があるのかどうか。実際の残留がそんなにあるのかどうかなんです。使っているのが日本へ輸入されてくるものとしては、sugarcane と書いてあるから、sugarcane そのものが入ってくるのではなくて、絞った砂糖。あとはパイナップル、ブルーベリーとか書いてありましたね。ブルーベリーの場合は実際にどういう使い方をしているかなんです。

だから、実際に残留する実態があるのかどうかという情報が必要かもしれませんね。規制対象物が書いてあるからこうするんだというのではなくて、実際に残りもしないものを測ったってむだなことですので、そこら辺りはもう少し調べる必要があるかもしれない。

○ 山手座長

その情報は今は手元にないので、何とも言えないと思います。

○ 石井専門委員

アメリカはこう言っておるんです。

○ 山手座長

非常に悩ましい問題だと思うんですけども、代謝物に関して事務局でもう一度得られる範囲の情報を集めていただいて、もう一度専門委員会の方に提案していただけますか。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 山手座長

田村先生、そういう形にならざるを得ませんけれども、いいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

経緯としては、ほとんど残らないものに関しては、入れていない。石井先生の御意見では、この剤の場合、入れる必要はないんじゃないかという御理解でいいんでしょうか。

○ 石井専門委員

実態がどうなっているかよくわからないからなんですけれども、除草剤の通常の使い方からすれば直接植物にかけるものではない。土に処理した後、植えてというやり方をしていますと、多くの除草剤の経験から見ますと、残る可能性はないんです。

そういうことから考えると、5つも6つも対象にしている意味があるのかなと思うだけです。

○ 田村専門委員

今回の場合はミルクだと思うんです。アルファルファがメインに使われている除草剤ではないかと推測できるんです。そうすると、ミルクスタディーで残留代謝物としてどれを指定するかというところがポイントではないかなと思ったものですから、EPA の記述を重要にしたわけです。

○ 山手座長

先ほどこっちと言いましたように、事務局でもう一度この情報を集めていただいて、何か有意な注意すべき情報があるのでしたら提案していただいて、必要だったら今のお話したように、「総合評価」のところで、この21ページ、22ページに書いてあるようなリスクアセスメントへ考慮という形で代謝物を記載する。ないようでしたら、評価から省くという形でいいんじゃないかと思うんですけれども、一度情報だけ集めてください。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 山手座長

そのほかどなたか専門委員の先生から土壌中、水中運命試験までで審議事項があればよろしくお願いします。

ないようでしたら、急性毒性試験、刺激性試験、皮膚感作性試験の御説明よろしく願います。

○ 渡邊評価専門官

続きまして、「4. 急性毒性試験」について説明させていただきます。

急性毒性試験の結果でございますが、ラットの急性経口 LD₅₀ は 1200mg/kg 体重、ウサギの急性経皮 LD₅₀ は 5280mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀、こちらは動物種は不明でございますが、3.94mg/L 超でありました。

○ 山手座長

刺激性もお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果でございます。

ヘキサジノンには眼に対し非可逆性の角膜混濁を誘発いたしました。また、皮膚刺激性は軽度なものでありました。

一方、モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果は陰性でありました。

以上です。

○ 山手座長

ここで1つ問題になるのは、やはり急性吸入のところで動物種不明、確かに書いていないんです。これはどこかに当たっても出てこないでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

もう一度こちらについては再度確認して、もし情報が見つかりましたら、適宜加筆いたします。

○ 山手座長

確かに気になります。それ以外、眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験に関しまして、何か先生方から御意見があればどうぞ。

○ 廣瀬委員

5番は動物種が書いていないんですが、ウサギということによろしいですか。

○ 山手座長

眼のところに書いていないんですね。

○ 都築課長補佐

資料には書いていないんですけれども、テスト・ガイドラインでは必ずウサギを用いることとなっておりますので、ウサギと書いて間違いないと思います。

○ 山手座長

ウサギで入れておいていただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 山手座長

続きまして、亜急性毒性試験の説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「6. 亜急性毒性試験」につきまして、御説明させていただきます。

まず(1)のラットを用いた90日間の亜急性毒性試験でございます。

こちらではSDラットを用いた混餌投与による90日間の試験が実施されております。結果といたしましては、本試験において5000ppm投与群雌雄におきまして、体重増加抑制などが認められたことから、無毒性量は雌雄とも1000ppmであると判断されております。

この項目につきまして、吉田先生よりコメントいただいております。33行目の「また」から2行にわたる文章におきましては、生殖発生毒性の項目の方に移動させていただきます。これは後ほどの説明にさせていただきたいと思っております。

続きまして、イヌを用いた試験でございますが、こちらでは、ビーグル犬を用いた混餌投与により90日間の試験が実施されております。

本試験におきましては、5000ppm投与群雌雄におきまして、体重増加抑制及び肝の絶対重量増加等が認められておきまして、無毒性量は雌雄ともに1000ppmであると判断されております。

(2)におきましては、山手先生と吉田先生よりコメントをいただいております。

「(3) 21日間経皮毒性試験(ウサギ)」の結果でございますが、こちらはNZWウサギを用いた経皮投与による21日間の試験でございます。

検体投与に関連した毒性所見は認められておりません。また、一般毒性及び皮膚刺激性に対する無毒性量は1000mg/kg体重/日であると判断されております。

この項目につきましても、山手先生と吉田先生より、それぞれコメントをいただいております。

以上です。

○ 山手座長

亜急性毒性試験、3試験ありますけれども、(1)のラットから審議したいと思います。

これに関しましては、若干の修文と1世代の繁殖試験を、これは後の方の試験に加えてくださいという吉田先生の御意見で、それが12ページの「8. 生殖発生毒性試験」の(1)にその内容を移したということになっています。吉田先生、対応としてはそれでいいでしょうか。

○ 吉田専門委員

生殖の先生もこちらに入れてよろしいですか。亜急性のこの項目に入れるのはおかしいかと思いましたが、いかがでしょうか。

○ 山手座長

納屋先生どうでしょうか。

○ 納屋専門委員

かまわないと思います。生殖の方に移されて問題ないと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。

私の方からのコメントと言っても、これはどうかなという程度で吉田先生も書かれていますように、このままの記述で結構かと思います。特に問題提起はありません。

「(3) 21 日間経皮毒性試験 (ウサギ)」で私が用量設定云々と言ったのは、毒性が出ない量をなぜ最高量に持ってきたのかという、何らかの用量設定試験が不十分ではないかなという、ただそれだけの疑問だったんですけれども、このままの記載でいいと思います。

この 3 つの試験に関しまして、どなたか専門委員の先生から審議事項があればどうぞ。

○ 廣瀬委員

審議事項ではなく、ものすごく細かいことなんですが、8 ページの 27 行目に「病理組織学的検査」というのがありますね。もう一つのカルボキシンの用語を見てみると、「組織病理学」と書いてあるのが多いんです。一般に病理組織学的所見とか検査とか言いますので、そっちに統一された方がいいかなと思います。

○ 山手座長

今後のこともありますけれども、「病理組織学的検査」という表現に統一してはどうかということです。

○ 廣瀬委員

訳すと組織病理になるんですけれども、一般的には病理組織だと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。病理組織学的ということで統一していただければと思います。

ないようでしたら、慢性毒性試験/発がん性、3 件の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、「7. 慢性毒性試験及び発がん性試験」についての御説明をさせていただきます

ます。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらはビーグル犬を用いた混餌投与による1年間慢性毒性試験が実施されております。

本試験におきましては、1500ppm以上投与群雌雄に消瘦及び肝毒性が認められましたことから、無毒性量は雌雄とも200ppmであると判断されております。

(1)に関しましては、山手先生と吉田先生よりそれぞれ御意見をいただいております。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。

本試験におきましては、SDラットを用いた混餌投与による試験が実施されております。この試験におきまして、1000ppm以上投与群雌雄におきまして、体重増加抑制などが認められておりまして、無毒性量といたしましては、雌雄ともに200ppmであると判断されております。なお、発がん性は認められておりません。

本項目におきましては、吉田先生より修文案をいただくと同時に、山手先生と吉田先生よりそれぞれコメントをいただいております。

「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」でございますが、こちらの方を説明させていただきます。

この試験におきましては、ICRマウスを用いた混餌投与による試験が実施されております。この試験におきましては、2500ppm以上投与群雄及び10000ppm投与群雌におきまして、肝の組織学的変化等が認められましたことから、無毒性量といたしましては、雄につきましては200ppm、雌につきましては2500ppmであると判断されました。

発がん性につきましては、雌で10000ppm投与群、及び2500ppm投与群の雄で、肝臓の腫瘍性病変が増加しましたが、人に対する発がん性はないと判断されております。

本項目におきましては、吉田先生より修文案とコメントをそれぞれいただいております。以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験/発がん性試験ということで、最初は(1)の1年間慢性毒性試験について御審議をお願いします。

これに関しましては、私の方から幾つかわかりづらい表現になっていたのを検討してくださいということに対して、吉田先生の方から非常に御丁寧な修文の御提案がありました。これでわかりやすくなったのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

書き方の問題なんですけれども、一般的に毒性試験では最初に症状から始まって、体重、餌、血液、血液生化学的検査と書いていただくのが、毒性を扱っている者としては大変わかりやすいので、そのようにしていただければと私、個人的には思います。ただ、用量がどこから見られたというのは、ここで何かルールを決めて書いていただければいいと思うので、特に今修文をいたしました、用量の表現についてはこれに固執するものではありません。ただ、内容については、できれば臨床症状から始まって、最後が病理組織学的な変化の記載で終わるようにしていただきますと、それが恐らく一般的だと思いますので、読みやすいと思います。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。今後そういう形で対応していただければと思います。

私の方から、ほかの毒性病理をやっている先生方にお聞きするんですけれども、この同心円状の膜様小体とあるんですけれども、これはどのような病変とお考えなんでしょうか。イメージはできるんですけれども、ミエリン鞘ボディーのようなイメージがあるんですけれども、薬剤との関連、もし電顕で見た場合に何かイメージされる像なり病変があれば御意見を聞かしていただければと思うんです。

○ 泉専門委員

調べていないんですが、リン脂質か何かの沈着でこんなのがあったような気がします。

○ 山手座長

確かリン脂質のミエリンボディーのようなものがあると思うんですが、そういうものですかね。

○ 泉専門委員

それと関係ないんですが、肉眼的な所見で肝臓の結節性病変が云々という、組織学的所見の前にそういうことが書いてあったので、入れた方がということ。

○ 山手座長

犬の試験でしょうか。

○ 泉専門委員

これは後ですか。

○ 山手座長

ちょっと待っていただければと思います。

吉田先生何か、この同心円小体などはどういう毒性があるんですか。

○ 吉田専門委員

私も今、泉先生がおっしゃったような、恐らくミエリン鞘かなと思います。肝細胞に空胞化も認められておりますので、やはりリン脂質関連のものかなと思います。

○ 山手座長

廣瀬先生何かありますか。

○ 廣瀬委員

わかりません。

○ 山手座長

ほかの剤でも以前あった記憶があるんですけども、英語をそのまま訳した場合、日本の評価書に入れる場合、私たちが説明できないようなものが時にあるんですけども、今回の場合は何となく想像はつくんですけども、もし事務局で当たれるところまで当たっていただいて、どういう毒性学的な意義づけがされているかがわかれば、勿論この評価書に記載する必要はありませんけれども、お手数をおかけしますけれども、調べていただければと思います。特に肝の同心円状の膜様小体というものの、どういう毒性学的な位置づけとして、外国の評価書に使われているかというのがもしわかれば、よろしく願いいたします。

続きまして、2年間の慢性毒性/発がん性の併合試験（ラット）ですけれども、これに関しまして、私の方から記載文に甲状腺のC細胞の腺腫の発生について、結果としては、薬物の影響はないという判断になっていきますけれども、先ほども泉先生の方からも腫瘍の場合は統計学的にある程度有意差があった場合は記載すべきだという御意見があったように、私もこれに関しては、記載した方がいいかなということで、ここにコメントを付けたんですけども、吉田先生の方からこのような修文で提案していただきました。いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私は統計があまり得意でないものですから、ほとんど修文については、統計の部分は直訳してしまったのですが、**life-table methods**と**life-table analysis**は異なる統計法なのかどうかというのを、もし統計の専門家の方がいらっしゃったら聞いていただいて、適切な日本語があればそちらに訳していただければと思います。

○ 山手座長

事務局の方で何か統計学的解析についてお聞きになったことがありますか。多分、生存状況等を考慮した処理だと思うんです。

○ 渡邊評価専門官

こちらについてもわかる範囲で調べさせていただきます。

○ 山手座長

吉田先生から出された修文案はまさに英文で書かれているそのとおりにここに書かれていますので、私としてもこのまま残した方がいいんじゃないかと思いますが、泉先生、いかがでしょうか

○ 泉専門委員

そのとおりだと思います。

○ 山手座長

評価書としては、こういう形でよろしく願いいたします。

続きまして、マウスの2年間発がん性試験に関しまして、幾つか修正事項がありますけれども、いかがでしょうか。

1つ問題になるのは、過形成結節、ここに肝細胞巣と腺腫を含んで処理したという記載が確かにあります。

その一方で、雌のアデノーマに関しては、10000ppmで増加したよという記載があるんですけども、吉田先生に修文していただいたところで1つ気になったのは、肝腫瘍性病変、こういう形でまとめた方がいいという御提案だと思うんですけども、ここに関しては、実際英文では腺腫になっていると思うんですけども、いかがなものでしょうか。

「ヘキサジノン②」の16ページに記載があるんです。

○ 吉田専門委員

腫瘍性病変としたかった根本に、今のげっ歯類における肝腫瘍の分類ですと、変異巣の次はアデノーマ、その次は **Lewis lung carcinoma** という分類になってしまいまして、間におきます過形成という分類がすっぱり抜けております。

実際に診断をする場合は、非常に変異巣と過形成というのが、これは過形成にしたいけれども、分類がないから当てはめられないということが現実起きてきてしまいますので、私はこの文章は結構素直に受け入れられまして、むしろ一つひとつを区別して、それぞれの統計処理をして、増えた減ったとするよりも、腫瘍性病変としてこの剤で増えたんだということがわかるような記載をすればよろしいのではないかと想着て修文させていただきましたが、ほかの先生の御意見を承ればと思います。

○ 山手座長

ありがとうございました。マウスの肝臓の増殖性病変というのは、今御説明がありまし

たように、肝細胞の変性巣から、あるいはアデノーマ、カルチノーマ、そのステージがなかなかクリアーにわからない。特に変性巣からアデノーマ、あるいはアデノーマと言われながらも過形成性の結節のようなもの、そこら辺が区別できない。そういう意味ではそこら辺をまとめて肝の腫瘍性病変ととらえた方がいいという御意見と理解させていただいていいんですね。マウスの場合は非常にクライテリアが難しいところがあるので、肝腫瘍性病変という表現を使ったということです。わかりました。泉先生どうでしょうか。

○ 泉専門委員

最近過形成という言葉そのものを使わないので、こういう腫瘍性病変でいいかと思えます。

○ 山手座長

わかりました。

○ 廣瀬委員

20 行目の「肝の過形成結節」の後に、（変異細胞巣及び腺腫を含む）というのは、オリジナルもこうなっているんですか。

○ 山手座長

なっています。手元にある「ヘキサジノン②」の 16 ページの 4 行目にそういう記載になっています。

○ 廣瀬委員

過形成結節と腫瘍性病変というのが 2 つあるので、少し混乱を招く点もあるんですね。過形成結節にも腺腫が含まれると。肝の腫瘍性病変でも腺腫が含まれるということになると、下の肝腫瘍性病変を腺腫にすべきか、どちらがいいだろうな。

○ 山手座長

この流れでいくと、吉田先生の修文の 31 行目のところの肝腫瘍性病変はこの英文の方に従うと過形成結節になるんです。

○ 廣瀬委員

そうしたら、別にそのままでいいんじゃないですか。上に括弧書きでこういうふうにしてあるので、どうなんですか。

○ 山手座長

英文そのものは過形成結節になっています。そして（変異肝細胞巣と腺腫を含む）という形になっています。

○ 廣瀬委員

31 行目の「肝腫瘍性病変」、これも過形成結節、これは違うんですか。

○ 山手座長

10000ppm 群で腺腫が増えたという記載になっています。

○ 廣瀬委員

これが腺腫になっていればいい。

○ 山手座長

先生の御意見は、そういう過形成結節も含めてトータルで考えると、10000ppm の雌と 2500ppm 以上の雄がまとまって、こういう表現になる。

吉田先生、どうでしょうかね。現代の表現の方がよりいいんでしょうけれども、この英文に従うと先生のところの 31 行の修文は過形成結節が増加したという表現になってしまうんです。

○ 吉田専門委員

もう一度 16 ページをよく拝見いたしまして、実を申しますと、腫瘍の中には adenoma、sarcoma、carcinoma、leukemia、lymphoma と入っておりますので、もう一度よく検討いたしますが、もし、腫瘍性病変という定義が必要なものは括弧として、変異巢から例えば肝臓の腫瘍が出ていることを定義を加えることによって、恐らくこの辺りを補えると思います。

○ 山手座長

16 ページを読んでもみると、本来は過形成結節として肝細胞変性巢とアデノーマを入れた。しかし、16 ページの最後のカラムのところは、もう一度この hyperplastic nodule を評価すると結構いろんなものがあるよという記載なんですね。ですから、最初の方で見て、その後またレビューしているんじゃないかと思うんです。

○ 吉田専門委員

一番重要なことは、この剤によって肝臓の腫瘍性変化が増えているということを記載すればいいというのが私の趣旨でございますので、もしわかりにくいというところがございましたら、もう一回見直しまして、わかりやすいような表現にしたいと思いますが、趣旨はそういうところです。

○ 山手座長

お手数をおかけしますが、もう一度この辺り整理させていただいて、修文を考えるという形で進めさせてもらいます。

○ 廣瀬委員

一番最後の 31～32 行目ですけれども、「人に対する発がん性はないと判断された」というのが引っかかるんです。ここまで言っているのかどうかということなんですが、今までここまではっきり断定したということはほとんどないと思います。人に対する発がん性がないと判断するには、人での疫学的なデータなども要すると思うんです。ですから、ここまではっきり書かなくてもいいのではないかと思います。

○ 山手座長

人に対する云々というところは、どこか記載がありましたか。

○ 都築課長補佐

16 ページの一番下のところに、**hexazinone should be classified as a Group D**、この表現を何とか入れ込もうと思って事務局で考えた文章でございます。

○ 納屋専門委員

私も今、廣瀬先生がおっしゃったように、ここが直接つながるので非常に奇異に感じました。ですから、間に幾つかのいろんな説明があって、その結果として人に対する影響はないんだという判断をしているという、もうちょっと詳しい説明がないと、唐突に出てくると思うんです。もう少し丁寧な説明が必要かと思います。

○ 山手座長

ありがとうございました。ということになりますと、ここは入れない。増加したでとどめておくことはどうでしょうか。

○ 納屋専門委員

もし入れるとすれば、マウス特有の変化でありということを言うことは構わないと思うんです。よくよく一般的に見られるのがラットでは陰性結果です。マウスでは肝臓に腫瘍が出ます。これは特にマウス特有の変化ですということが一般的にはよく言われておりますので、そこまで言ったら言っても構わないと思うんですが、更に一步進めてここまで言うというのは随分勇気の要ることではないかなと思いました。

○ 山手座長

ということになりますと、もう一度 16 ページのところはしっかり見直して表現を再考するということと、マウス特有というのは、確かに私もそう思うんですけれども、どうしましょうか。もともと英文が書いていないので躊躇するところもあるんですが。

○ 根岸専門委員

ここに書いてあるとおりに発がん物質としては分類されていないという形で書かれた方が、もしこれを生かしたいというならば、結論が出ていないということですから、そうい

うふうに書かれた方がいいんじゃないかなという印象を持ちました。

○ 吉田専門委員

私も全部削除してしまうのではなくて、何らかの、はっきり言えなくても、人にはあまり外挿される可能性は低いというニュアンスのことは入れた方がいいと思いますので、今の根岸先生の御提案に賛成です。

○ 根岸専門委員

御検討いただけたらと思います。

○ 山手座長

廣瀬先生、そうなりますと、人に云々というよりも、マウス特有の腫瘍性病変であり、人には外挿できない。

○ 廣瀬委員

マウス特有ということはわかるんですけどもね。

○ 山手座長

マウス特有の腫瘍性病変である、でとどめておきましょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 山手座長

では、そうさせていただきます。16 ページは確かにグループ D ということである程度の定義があるようです。

○ 廣瀬委員

グループ D と評価されているとか、そういう文言を入れるのには別に反対はしないんです。

○ 山手座長

A、B、C、D の評価はどこにそれが書いてあるのかわからないんです。

○ 納屋専門委員

16 ページの下から 2 番目に。

○ 山手座長

それはわかるんですけども、A、B、C、D をどういう形で評価したというのがこの資料にないんです。

議論が長くなりますので、今言われました修文で、ここのところは再度見直して表現を検討していただくということと、マウス特有の腫瘍性病変であるということを最後に加え

ておく。人に対する発がん性はないと判断されたというところは記載しないということでよろしく願います。

発がん性試験、慢性毒性試験、3件ですけれども、審議事項、あるいはコメントがあればよろしく願います。

ないようでしたら、発生毒性試験の方の説明をよろしく願います。

○ 渡邊評価専門官

続きまして、「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。

「(1) 1世代繁殖試験(ラット)」でございますが、こちらは先ほど吉田先生の方よりコメントをいただきましたとおり、8ページの90日間亜急性毒性試験の一部分に関しまして、こちらに新たに記載させていただいた項目でございます。

こちらにつきましては、SDラットを用いた90日間亜急性毒性試験のうち、各群6匹を試験終了後と殺せずに、少なくとも更に3週間同じ飼料を投与いたしまして、1世代繁殖試験が実施されております。

本試験の無毒性量につきましては、親動物、児動物におきまして、1000ppmであると判断されております。

また、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

事務局よりでございますが、「6. (1) のラット90日間亜急性毒性試験から移動させました」。これにつきましては、御確認の方をよろしく願います。

「(2) 2世代繁殖試験(ラット)」を用いた試験でございます。

本試験ではSDラットを用いた混餌投与による試験が実施されております。

結果でございますが、本試験におきまして、親動物の無毒性量はP世代雄におきましては5000ppm、F1世代雄で200ppm、P及びF1世代雌におきましては200ppm。児動物の無毒性量はF1及びF2世代におきまして200ppmであると、そのように判断されております。

また繁殖能に対する影響は認められませんでした。

「(3) 発生毒性試験(ラット)」について説明させていただきます。

本試験はSDラットの妊娠7～16日に強制経口投与する試験系で実施されております。試験の結果につきましては、本試験におきましては、400mg/kg体重/日以上投与群母動物におきまして、体重増加抑制等、900mg/kg体重/日投与群胎児で低体重などが認められたことから、無毒性量は母動物におきましては、100mg/kg体重/日。胎児におきましては、400mg/kg体重/日であると判断されております。

なお、催奇形性は認められておりません。

続きまして「(4) 発生毒性試験(ウサギ)」でございますが、こちらは NZW ウサギの妊娠 7~28 日に強制経口投与する試験系で実施されております。

本試験におきましては、125mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制など、胎児におきましては、低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 50mg/kg 体重/日であると判断されております。

なお催奇形性は認められておりません。

(4) につきましては、納屋先生より若干の修文案をいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。生殖発生毒性試験、4 件です。そのうち 1 件は先に 90 日間亜急性毒性試験のラット、その中の繁殖試験の結果をここへ移したということです。これは確認していただいていると思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

内容については特に問題ないと思います。ただ、例数が少ないので、予備試験的なデータだと見ればいいんじゃないと考えております。

○ 山手座長

ありがとうございます。

吉田先生、こういう形でいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

続きまして、(2) 2 世代繁殖試験のラットに関しまして、事務局の内容、たたき台、大きな修正はないと思うんですけども、納屋先生いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

特にございません。

○ 山手座長

続けますけれども、(3) 発生毒性試験のラットに関していかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

これは 1 点気になるところがあります。12 行目なんですけど、(変動)と(奇形)というのが追加されておりますが、一体これは何ですかという質問です。どうして入れなければ

ならないのかという必要性をあまり感じないんです。もし、どうしても入れられるのであれば、変動ではなくて、変異になさればいいのかと思います。

○ 山手座長

これはもともとの英語はどういう表現になっていましたか。

○ 納屋専門委員

variation です。それを変動と訳されたんだと思いますが、奇形の専門用語としては変異という言い方をするのが一般的です。

それから、腎乳頭欠損の方の（奇形）につきましては、EPA の資料の中には書いていない記載なんです。**variation** の方でむりやり変動と入れたから、こっちの方も（奇形）と入れたんだと思うんですけれども、あえて入れる必要もないと思うんです。ここの結論としては、催奇形性はないというふうな結論をしておりますので、わざわざ入れる必要はないんじゃないかと感じております。

○ 山手座長

わかりました。

○ 渡邊評価専門官

納屋先生の御指摘どおり、この括弧書きに関しては、削除させていただきます。

○ 山手座長

わかりました。催奇形性はないと。

続きまして、ウサキの発生毒性試験、これは納屋先生の方から修文をいただいておりますけれども、何か追加コメント、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

特にございませ。125 で体重が下がっているよということを明確に書いておけばそれだけでいいだろうと考えております。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。そのほか発生毒性試験に関しまして、審議すべきこと、あるいはコメントがあれば、よろしくお願いします。

ないようでしたら、遺伝毒性試験の件について御説明よろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「9. 遺伝毒性試験」の方に入らせていただきます。

ヘキサジノンを用いた各種遺伝毒性試験が実施されました。結果は次ページの表 1 に示

されております。

チャイニーズハムスター卵巢由来培養細胞を用いた染色体異常試験におきまして、最高処理濃度では明らかに陽性を示しておりますが、*in vivo* 試験（小核試験）を含む他の試験結果はすべて陰性でありましたことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられております。

なお、この項目につきまして、根岸先生より 2 点コメントをいただいております。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。根岸先生から御説明いただけますか。

○ 根岸専門委員

in vitro の復帰突然変異試験というのを EPA の評価書で見ますと、**unacceptable** というふうになっています。事務局より **unacceptable** なものは記載してないというふうに書かれてあります。

②の資料の 19 ページのところに、復帰突然変異というのが **unacceptable** と書かれていましたので、他の評価と合わせることであれば、これも記載しない方が良いと考えます。高用量まで見ていないので問題だという記述ですので、ここで陰性としてしまったら、本来ならばもし高濃度でやれば陽性になるかもしれないものを、陰性のままで評価してしまうということになりますので、削除した方がよいのではないかとというのがコメントです。

もう一つは、チャイニーズハムスターの試験で陽性になったものですが、ここで私は最高処理濃度と書いたんですが、実は 15.85 以上で陽性になっていて、19.8 が最高処理濃度で、これも陽性です。先ほど布柴先生とお話したんですが、表現としては、高濃度処理群では陽性になっているということを入れた方がよいと思います。明らかな陽性なんですけれども、あまり問題にはならない、非常に高濃度で陽性であるということを本文中に入れ込んだ方がよいのではないかなという提案をさせていただきました。

○ 山手座長

ということになりますと、表 1 の最初の *S.typhimurium* の試験は削除していいんじゃないかということですね。

文言の修文の提案がありましたけれども、事務局の方、これで対応していただけますか。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 山手座長

何か布柴先生の方からありますか。

○ 布柴専門委員

特にありません。

○ 山手座長

「総合評価」に入る前に今まで各種試験で審議すべきこと、またコメントがあればよろしくをお願いいたします。

それでは、「総合評価」の方の説明よろしくをお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、「総合評価」の方に移らせていただきます。

参照に挙げました各資料を用いまして、農薬ヘキサジノンの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果、経口投与されましたヘキサジノンは速やかに吸収、排泄されました。主として尿中に排泄されまして、残りは糞中でありました。組織内への残留は認められませんでした。

主要代謝物は A、B 及び C でありまして、親化合物は認められませんでした。

一方、植物体内運命試験の結果、代謝物といたしまして、A、B、C、D、E、F 及び少量の親化合物が認められました。

各種毒性試験結果から、ヘキサジノン投与により認められました主要所見は、体重増加抑制及び肝毒性でありました。

繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となりますような遺伝毒性は認められませんでした。

発がん性試験におきまして、雌マウスに肝腫瘍性病変の増加が認められましたが、生体におきまして、問題となる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、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

各種試験結果から、農作物の暴露評価対象物質をヘキサジノン及び代謝物 A、B、C、D、E と設定いたしました。

評価に用いた評価書に記載されております各試験の無毒性量は、次ページの表 2 に示されております。

食品安全委員会農薬専門調査会は各試験で得られました無毒性量の最小値はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4.97mg/kg 体重/日でありましたことから、これを根拠といたし

まして、安全係数 100 で除した 0.049mg/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。

○ 山手座長

「総合評価」、この前の文言に関しまして、いかがでしょうか。これは先ほどマウスの発がん性試験のところで、吉田先生から提案された肝腫瘍性病変がここに記載されているんですけども、もう一度評価書を見直したところ、やはりこの表現でいいんじゃないかなという気がします。adenoma、sarcoma と一杯入っていますので、そこら辺をトータルした表現で、また hepatocellular neoplasma(s)と書いてありますので、これを的確に表現されているかなと思います。

そのほか文言についていかがでしょうか。

ないようでしたら、ADI の設定ですけれども、慢性毒性試験、この無毒性量 4.97mg/kg 体重/日に基づいて安全係数 100 で除して 0.049mg/kg 体重/日という御提案なんですけれども、これについて御意見等があればどうぞ。

これは日本の場合は 2 けたまでということですね。米国と同じという理解でいいと思います。

特にないようですので、本日の審議を踏まえ、ヘキサジノンの一日摂取許容量 ADI につきまして、イヌの 1 年間の慢性毒性試験の無毒性量、4.97mg/kg 体重/日、これに安全係数 100 を除して ADI 0.049mg/kg 体重/日という形で決定したいと思いますがいかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでは、幾つか評価書については事務局で検討してもらったことも出てきました。それを踏まえまして、今後の進め方について御説明よろしく願いいたします。

○ 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及び食品安全委員会に報告いたしまして、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定でございます。

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

○ 山手座長

それではそのような対応よろしくお願いします。

以上で本日の総合確認評価第二部会は終了いたします。

そのほかですけれども、事務局から何かございますか。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

4月27日、今週の金曜日でございますが、第16回幹事会を開催。

同じく27日に第10回総合評価第二部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、6月4日月曜日に予定しておりますので、よろしくをお願いいたします。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

そのほか何か御意見があればどうぞ。

ないようでしたら、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。