

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 二 部 会 第 10 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 12 月 10 日（月） 14:00 ～16:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（ジクロルミド及びプロポキシカルバゾン）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、細川専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、布柴専門委員、
根岸専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、石井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、
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 ジクロルミド農薬評価書（案）

資料 3 プロポキシカルバゾン農薬評価書（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、ただいまから第 10 回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会 7 名の先生全員に御出席いただいております。

また、親委員会から 3 名の先生に、総合評価第一部会から鈴木座長、総合評価第二部会から石井先生、吉田先生に御出席いただいております。

○ 山手座長

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、農薬のジクロルミド及びプロポキシカルバゾ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、公開ということでよろしく願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19 年 12 月 7 日現在）」。

資料 2 として、ジクロルミド農薬評価書（案）。

資料 3 として、プロポキシカルバゾン農薬評価書（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、審議に入りたいと思います。本日は総合評価第一部会より鈴木座長、総合評価第二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、まず最初にジクロルミドについて経緯を含め、事務局より御説明をよろしく願いいたします。

なお、説明へのコメントは簡潔にお願いします。迅速な審議に御協力をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、ジクロルミドの御説明をさせていただきます。

ジクロルミドは、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、平成 18 年 5 月 29 日に暫定基準値が施行されました。

この施行に伴いまして、平成 19 年 1 月 12 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して、担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。

農薬評価書（案）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（案）のほか、海外評価書、参考といたしま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。

それでは、資料 2 のジクロルミドの農薬評価書（案）につきまして説明をさせていただきます。

まず、6 ページには「I. 評価対象農薬の概要」が示されてございます。

このジクロルミドは、ダウ・アグロサイエンス社が開発した除草剤の薬害軽減剤でございまして、日本では農薬としての登録はなされておられません。ポジティブリスト制度の導入に伴いまして、海外基準を参考に暫定基準値が設定されております。

本剤の構造式につきましては、6 番に示されているとおりでございます。

7 ページでございます。米国の EPA Federal Register、こちらはお手元のジクロルミド①という資料でございます。それと EPA 評価書、こちらはジクロルミド②というのが右上に書かれているかと思いますが、これに該当する資料でございます。これらの資料に基づいて、主な科学的知見を整理いたしました。

各種運命試験につきましては、ジクロルミドのカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識した ^{14}C -ジクロルミドを用いまして実施されております。

まず最初に「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 哺乳類における薬物動態」でございます。この試験につきましては、供試動物につきまして不明でございまして、薬物動態に関する各パラメーター、例えば C_{max} だとか、 T_{max} 、 $\text{T}_{1/2}$ といったような情報はございませんでした。

ジクロルミドは速やかに吸収、代謝されまして、24 時間以内に主として尿中に排泄されております。また、総投与放射能の 11% TAR が二酸化炭素として呼気中に排泄されております。

代謝経路としては 2 通り存在いたしておりまして、その 1 つはアルコールである代謝物 A が生成しております。また、この A が更に酸化を受けまして代謝物 B が生成される経路が 1 つ目に考えられております。代謝物 B につきましては尿中と糞中に雌雄ともに見出さ

れる主要な代謝物でございました。代謝物 A につきましては更に代謝を受けて脱塩素化された代謝物になっております。また、2 つ目の代謝経路として、ジクロルミドから直接、あるいは代謝物 C を経由いたしまして、代謝物 D が産生される経路が存在しております。この D は雌雄の尿中に認められております。

ジクロルミドの分布、代謝、排泄には腸肝循環が主要な役割を果たしていると考えられております。

「(2) 畜産動物における薬物動態」で、まず「①ヤギ」でございます。泌乳期ヤギに ^{14}C -ジクロルミドを 1 日 1 回 5 日間強制経口投与して試験が実施されております。

投与された放射能の大部分は投与後 24 時間に排泄されております。最終投与後 23 時間に排泄された放射能は 82% TAR に達しております。乳汁、肝臓、腎臓及び筋肉中の残留放射能は 1% TAR 未満と、ごくわずかでございました。また、各組織中には親化合物、代謝物 A と E が存在しておりましたが、それぞれの残留量は極めて低いレベルでございました。

ジクロルミドは広範に代謝されておまして、親化合物の残留量は総残留放射能の 0.2 ~ 8.5% TRR と、ほかの代謝物より低い残留量でございました。

ヤギの体内における推定代謝経路としては、8 ページにございますとおり、N-脱アルキル化及び脱塩素化に続いて酸化が起こるものと考えられております。

「②ニワトリ」でございます。こちらは産卵期のニワトリに ^{14}C -ジクロルミドを 1 日 1 回 14 日間強制経口投与しまして試験が実施されております。

投与後 24 時間以内に放射能の大部分は排泄されております。また、試験開始 14 日後には 94.4% TRR が排泄物に、また 1.14% TRR がケージ洗浄液中に存在しておりました。卵黄、卵白、肝臓、胸部やももの筋肉、脂肪、皮膚の残留放射能はそれぞれ 1% TAR 未満でございました。また、代謝物としては脂肪を除くそれぞれの組織中には親化合物や代謝物 A と D が存在しておりましたが、合計の残留量はごく低いレベルでございました。

ジクロルミドは、ニワトリの体内では広範に代謝されているものと考えられております。また、代謝経路としては、N-脱アルキル化と脱塩素化に続く酸化によって、代謝物 A、B、E、F が生成したと考えられております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。経緯も含めまして、今「1. 動物体内運命試験」の御説明をいただきました。

経緯に書いてありますように、本剤は日本での登録はなされていないということで、今回お手元にある資料 1 にそれぞれ EPA の Federal Register と EPA 評価書、本当に限られた範囲の情報しかありませんけれども、その範囲内で評価していただきたいと思います。

それでは「1. 動物体内運命試験」に関しまして、細川先生、何か御意見があればよろしくをお願いします。

○ 細川専門委員

すみません、ついラットだと勘違いして（1）を読み飛ばしてしまったんですが、やはり動物の種類がわからないというのがあれなので、もしあれでしたら。

○ 山手座長

事務局でも何か調べていただいて、（1）の哺乳類というのは、きっと、今の情報ではわからないということなんですね。

○ 渡邊評価専門官

そうですね。現在の情報ではわかりません。

○ 山手座長

今、お手元の情報ではわからないということなんですね。何か調べる方法はあるでしょうか。なければ、今回は限られた資料しかないんですけれども、これでいかざるを得ないのかな。極めて厳しいということでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

そうですね。今、こちらで持っている資料の中での情報だけだとかなり厳しいかなというのが現状だと思います。

○ 山手座長

わかりました。それでは調べていただく範囲内で、もしわかればということで、なければ、この哺乳類という形で進めさせていただきたいと思いますが、いいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 山手座長

それ以外、どなたか委員の先生で御意見があればお願いいたします。

ないようですので、続きまして「2. 植物体内運命試験」から「7. 後作物残留試験」のところまで御説明をお願いしたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」でございます。こちらは ^{14}C -ジクロルミドを用いまして、トウモロコシを使って試験が実施されております。試験設定につきましては、23～

24 行目に書かれております。

抽出されました総残留放射能は幼若茎葉で 63.0%、収穫後の茎葉で 53.1～53.8% でした。穀粒と穂軸では 6.8～7.8% といったような結果になっております。

このパーセンテージの単位でございますが、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、恐らく TRR であろうということなので、こちらは専門調査会終了後に事務局の方で対応させていただきます。

幼若茎葉中には親化合物と代謝物 A 及び D がそれぞれ存在しておりましたが、それ以外には未同定の代謝物 UA が存在しておりました。収穫期の茎葉中におきましては代謝物 D と未同定の代謝物 UA が存在しております。

9 ページで、トウモロコシにおけるジクロルミドの代謝は各部位で同じでございます、代謝経路は 2 つ存在すると考えられております。1 つは脱塩素化に続く酸化による代謝物 A の生成でございます、ほかの 1 つとしてはアリル基を失った後の酸化による代謝物 D といったような生成経路が推定されてございます。

10 行目の下に石井先生より参考コメントとしてございますが、アセトクロールにつきましては平成 19 年度の評価依頼予定物質になっておりまして、近いうちに審議を予定しております。しかしながら、現在、まだ必要な評価書等がそろっていない状況になっております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。こちらは別添の 1 枚紙で Pesticide Manual をお配りさせていただいておりますが、こちらのデータをこの評価書に反映させていただいております。

ジクロルミドは、土壌中では微生物によって分解されるというようなことが考えられておりまして、土壌中における推定半減期は 8 日と算出されております。

「4. 水中運命試験」及び「5. 土壌残留試験」につきましては、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価は行われておりません。

「6. 作物残留試験」でございますが、国内における作物残留試験の成績については提出されております。

この項目につきまして、田村先生より EPA 評価書②の 26 ページに、海外で実施された作物残留試験のデータの記載がございますが、この点につきましては事務局注で書かせていただきましたとおり、海外の作残データについては、気候、条件などが異なるというような理由から、参考にするのは困難であるということで、このたたき台の方には記載しておりません。

「7. 後作物残留試験」でございます。¹⁴C-ジクロルミドを用いて、砂壤土に標識体の乳剤を1回散布して、散布30、120及び365日後にそれぞれ小麦とニンジン及び大豆を植え付けて試験が実施されております。

5～6行目に forage と straw と hay というような単語を並べさせていただいているんですが、これらの単語の訳し方について事務局注で書かせていただいております。

この点につきましては、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。この辺のコメントについては、後ほど先生方の御意見を伺った上で専門調査会終了後に対応させていただきたいと思っております。

15行目になりますが、どの部位におきましても、散布30日後に植え付けたもので残留量が最も高いということで、散布から植え付けまでの日数が長いほど残留量は少ないものでございました。

また、ジクロルミドは広範に代謝されておりまして、小麦の一部の試料で親化合物が検出された以外は、ほかの試料につきましては検出されておりません。また、小麦の茎葉や植物体等の試料からは代謝物 F、G、H、I、E 及び J といったものがそれぞれ検出されております。

30行目になりますが、後作物におけるジクロルミドの代謝経路は、2種類考えられておりまして、1つはジクロルミドの脱塩素化による代謝物 H 及び I が生成する経路でございます。また、もう一つとしてはアリル基を失うことによって代謝物 E を生成する経路が考えられております。なお、2つの経路とも、最終的には CO₂ にまで代謝され、CO₂ は更に植物の細胞成分に取り込まれるということが考えられております。

この項目につきましても、田村先生と石井先生よりそれぞれ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。「2. 植物体内運命試験」から「7. 後作物残留試験」まで、今、説明いただきました。

それでは、まず「2. 植物体内運命試験」に関しまして、田村先生、石井先生から修文をいただいておりますけれども、これでいきますと、まず最初のところは TAR ではなくて T RR で記載されるということですね。これに関しまして、田村先生、石井先生、何か追加していただくことはあるでしょうか。いいでしょうか。

○ 石井専門委員

特にありません。

○ 山手座長

修文いただいていますね。

それと、石井先生の方から参考コメントをいただいていますけれども、これは今の事務局の御説明でいいでしょうか。

○ 石井専門委員

はい。

○ 山手座長

それ以外、何か御意見があればお願いいたします。

ないようでしたら、3、4、5、6までで、これはこの記載以上、書くことはできないと思うんですけれども「6. 作物残留試験」に関しまして田村先生から御意見をいただいていますけれども、この事務局のコメントでいいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

国内での作物残留試験はないということで、記載のしようがないということだと思います。ほかの剤でも、そのことのようにです。

ないようでしたら「7. 後作物残留試験」ですけれども、ここでは用語ですね。straw と forage ですか。これは、どのような日本語にしたらいでしょうか。

田村先生は、forage は「茎葉飼料」、hay を「乾草」という言葉にしていかがでしょうかということなんですけれども、石井先生の方からはどうでしょうか。

○ 石井専門委員

これはよくわからないんですけれども、forage の方は多分、日本ではいわゆる青刈り飼料と言っているようなものがそうではないか。要するに、乾燥させずにそれをサイレージにしようとか、そういうものを指しているのではないかと思うんです。

hay というのは、やはりもともと乾燥させたという意味があるようですので、hay は干し草のようなことでよろしいかと思うんです。

とにかく、畜産をやっている国と日本とでは随分と、いわゆる向こうの専門用語がよくわからないものがあります。私、ほかの件でも質問を受けて困っていたものがあるんですけれども、プラントバック・インターバル。あれも多分、こうだろうというお答えをしておいたんですけれども、アメリカの定義がどうなっているかがなかなか見つからないんで

す。インターネットで、プラントバック・インターバルという言葉は随所で出てくるんですけれども、定義がどうなっているかと思って探したんですけれども、なかなか見つからなかったんです。私の推定でお答えはしておいたんですけれども、こういう資料がないところでやると、こういう困った問題が生じます。

以上です。

○ 山手座長

わかりました。

田村先生、何か御意見があればお願いいたします。どういう形で文章をとどめたらいいのか。

○ 田村専門委員

私は辞典から引っ張ってきただけです。あと、作物学の専門の先生にお尋ねしたところ、やはり辞書のとおりでだろうということで、いずれも石井先生がおっしゃったように、飼料用として使う。特に **hay** の方は葉っぱとかそういうことではなくて、全体を干し草として使うということでしたので、辞書のとおりに事務局の方には御連絡させていただきました。

○ 山手座長

なかなか的確な和訳がないという御意見かと思うんですけれども、これは括弧づけで英語を載せておくというのはまずいんでしょうか。問題ないですね。

○ 渡邊評価専門官

問題ないです。

○ 山手座長

それでしたら、**forage** は「未成熟茎葉」。これは「飼料」という言葉を入れた方がいいんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

そうですね、いずれも「飼料」という言葉を入れた方がいいと思います。

○ 山手座長

「飼料」という言葉を入れていただいて、括弧に **forage**。

「未成熟」という言葉は入れてもいいですか。青刈りがどうのこうということは要らないですか。

○ 石井専門委員

それはいいです。

○ 山手座長

わかりました。それでしたら「茎葉飼料」、括弧で **forage** と入れておくということですね。

「麦わら」も「麦わら飼料」と入れた方がいいということですね。

○ 田村専門委員

そうですね。

○ 山手座長

「麦わら飼料 (**straw**) 」。それと **hay** は「乾草」ですか。「飼料」という言葉もあった方がいいのでしょうか。それで括弧して **hay**。

○ 石井専門委員

straw は、えさにするなら固いと思ひましてね。

○ 鈴木調査会座長

麦稈ですね。だから、麦を刈って、その後、日本と全然違うから、小麦の収穫の仕方にもいろいろだから、本当は何なのかよくわからないんですけれども、**straw** といえば、要するに麦の乾燥した茎のところで、両端を切れば中空で **straw** になるという代物ですから、どういうふうにイメージするかがよくわからないんです。

○ 山手座長

私がお聞きしたかったのは「麦わら」の後に「飼料」という言葉を付けたらいいか。麦わらは麦わらでいいと思うんです。それで括弧で「**straw**」と入れますので。

○ 鈴木調査会座長

Forage も **hay** も、植物の代謝の話なので、果たして飼料というふうに言っていいいかわからないので、ペンディングにしておいて、さっきの括弧内に英語書きを添えるという話でしのぎませんか。

○ 山手座長

わかりました。

田村先生、それでいいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

それでしたら、今、ここに書いてある形で、括弧の英語を付けておく。**hay** に関しては「乾草」の方がいいですね。先ほどは「収穫期植物体」という言葉になっていますけれども、私も **hay** の場合は乾草と習ったような気がするんですけれども、これでいいですか。

○ 田村専門委員

今の鈴木先生がおっしゃった代謝実験ということになると、からからにさせているということではないような気もするんですが、あくまでも我々が習ったようなことだと、hayは飼料用の干草です。ただ、代謝実験だとウェットなものなんだろうと思います。少し調べさせていただきたいと思います。

○ 山手座長

わかりました。それでは、ここでは何となく各委員の先生、イメージできると思うんですけども、実際、どういう和訳がいいかどうかということは難しい点もありますので、事務局から提出された文言で、それぞれ括弧して英語を残すという形で進めておいてください。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

続きまして、その後、幾つか修文がありますけれども、この辺りに関しまして、田村先生、石井先生、そのほかの委員の先生から「7. 後作物残留試験」のところまでで御意見があればよろしくお願いします。ないでしょうか。

ないようでしたら「8. 一般薬理試験」から「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」まで、ちょっと短いですが、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「8. 一般薬理試験」でございます。この試験につきましては、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っておりません。

「9. 急性毒性試験」でございます。ジクロルミドを用いた急性毒性試験が実施されておりまして、各試験の結果につきましては表 1 に示されているとおりでございます。

ラットを使った経口の方でございますが、雄で LD₅₀ が 2,820 mg/kg 体重、雌で 2,150 mg/kg 体重というような結果になっておりまして、ラットを使った経皮の方は 2,040 mg/kg 体重超というような結果になっております。また、吸入の方でございますが、こちらは LC₅₀ は 5.5 mg/L 超というような結果になっております。

別紙 1 としてお配りさせていただいておりますとおり、泉先生より、この表の LC₅₀ ですが、EPA の Federal Register の結果を見ますと、こちらは LD₅₀ となっているんですが、恐らくこれは LC₅₀ の間違いだというように考えられるかと思います。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

刺激性の試験につきましては、ウサギを用いて実施されておまして、ジクロルミドは眼に対して軽度の刺激性、また皮膚に対しては強い刺激性があると判断されております。

また、モルモットを用いました皮膚感作性試験の結果から、ジクロルミドは弱い皮膚感作性があると判断されております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。今「8. 一般薬理試験」「9. 急性毒性試験」「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の説明をいただきました。

「9. 急性毒性試験」は、吸入のところは **Lethal Concentration**、**LC** で問題ないと思います。多分、**EPA①**の方が間違っていると思うんですけれども、泉先生、それでいいですね。

○ 泉専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 布柴専門委員

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の18行目ですか、ウサギで皮膚に対して強い刺激性がある。カテゴリー2となっているんですけれども、そのカテゴリー2というのはどの程度のものなのか。非常に強いと判断した方がいいのかどうかはわからなかったもので、教えていただきたいと思います。

○ 山手座長

ウサギの皮膚刺激性に関しまして強い刺激性があると判断された。申し訳ないんですけれども、英文はどのようになっていたんですか。

○ 鈴木調査会座長

「**severe skin irritation**」になっています。

○ 山手座長

それでカテゴリー2ということなんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

今のは、**Federal Register**の8809ページ、一番左側のカラムの急性毒性のところのほどです。「**in the rabbits showing severe skin irritation**」となっています。重篤な、

強いということです。

今のでいいんですね。

○ 山手座長

だと思います。「severe skin irritation」になっていますので、これはこのままでしか理解しようがないと思うんですけれども、それ以外にもいろんな病理学的な変化においても詳細な記述がないので、確かにちょっとわからないところもあるんですけれども、これはこういう記載であるということで御了解いただけるでしょうか。

そのほか、今、説明いただきました「8. 一般薬理試験」から「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」までで御意見があればお願いいたします。

ないようでしたら「11. 亜急性毒性試験」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、11 ページ「11. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1989 年]」でございます。こちらは Wistar ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

2,000 ppm 投与群の雄と 200 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められております。また、2,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝肥大や胆管色素沈着等が見られておきまして、200 ppm 以上投与群の雄におきましては肝臓の重量増加と軽度の肝脂肪沈着の発生等、肝臓への影響が認められておりました。

したがって、本試験におきましては、200 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、また、雄で肝臓の変化が認められたということで、無毒性量として 20 ppm と考えられております。

事務局注として書かせていただきましたとおり、Federal Register、①の資料と、EPA 評価書②の資料で最終的な無毒性量が異なっております。Federal Register の方では雌雄の区別をせずに「約 1.8 mg/kg 体重/日」と記載しておきまして、この評価書につきましては各投与群ごとに、雌雄別に検体摂取量を示してある EPA 評価書②の数値を記載しております。

この点につきましては、山手先生と吉田先生よりそれぞれ御了解をいただいております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1988 年]」でございます。品種は不明でございます。イヌを用いたカプセル経口投与によって試験が実施されております。

本試験におきましては、25 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で体重増加抑制と血漿のクレアチンキナーゼ及びアルカリホスファターゼの活性の上昇、また、肝臓の重量増加や筋

の変性が認められましたことから、無毒性量としては雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられております。

この項目につきましても、事務局注として書かせていただきましたが、7 行目に書いてございます筋肉の変化につきまして、**Federal Register**、EPA 評価書①では「不随意筋」となっておりまして、EPA 評価書②の方では「随意筋」となっておりまして、この評価書につきましては単に「筋」というような表記にさせていただいております。

この点につきましては、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) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは使いましたラットの系統は不明でございます。

投与の期間中、雌雄とも検体投与による影響は認められませんでした。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも 750 ppm であると考えられておりまして、神経毒性は認められておりません。

「(4) 98 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) [1983 年]」でございます。こちらは SD ラットを用いた吸入によって試験が実施されております。

19.9 mg/L 以上暴露群において鼻嗅上皮粘膜への軽度な刺激性を示唆する病理組織学的変化が認められております。

また、同群で肝臓や腎臓及び肺の比重量が増加しておりましたが、肉眼的病理検査や病理組織学的検査では関連する所見は観察されております。

したがって、本試験において、19.9 mg/L 以上暴露群において鼻粘膜の変化が認められたということから、無毒性量は雌雄とも 2.0 mg/L であると考えられております。

4 行目の下にございますように、山手先生より、3 行目にあります下線部について、具体的にどのような変化かわからないかというようなコメントをいただいております。

また、9 行目の下に書かせていただいておりますが、事務局注として、**Federal Register**、EPA 評価書①と、EPA 評価書②で、同じ試験について記載されていると考えられているんですが、投与濃度の単位が異なっております。**Federal Register**の方では mg/m³という表記になっておりまして、EPA 評価書②の方では mg/L/日というような記載になっております。

山手先生より、この点につきまして、この単位につきましては EPA 評価書②の方の記載でよいというようなコメント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。それでは「11. 亜急性毒性試験」、ラットとイヌについて御説明いただきました。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1989 年]」ですけれども、これに関しましては吉田先生の方から、これは **Federal Register** の方の所見の具体的な追加をいただいています。

確かに **bile duct pigmentation**、胆管色素沈着という表現があるんですけれども、これは本当は胆汁色素沈着なんではないでしょうか。書いてあるとおりに訳せば胆管色素沈着になるんですけれどもね。

○ 吉田専門委員

わからないんです。

○ 山手座長

bile pigment だったらいいんですけれども、**bile duct** になっているんです。

確かに、これは英文の記載どおりの表現をいただいていますけれども、これは実態がわかりづらいところがあります。

あと、肝脂肪沈着です。これは **lipidosis** という表現になっていますけれども、確かに脂肪変性のことを書いていると思いますので、脂肪症というよりも肝脂肪沈着の方がいいような気がします。

これに関しましては、吉田先生の方から今の 90 日間のラットの方で御意見があればお願いしたいんですが、今の修文でいいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1988 年]」ですけれども、ここでは EPA の資料の①と②の方で、いわゆる「**involuntary muscle**」、不随意筋と、「**voluntary muscle**」、随意筋、この記載が全く異なっています。想像するに、私の方は、もし不随意筋ならば、これは心筋が代表的なものなので、心臓ならば心筋あるいは心臓と書くと思うんですけれども、そうでなければ、これは骨格筋かなという印象を持っています。

吉田先生、これに関して御意見は何かあるでしょうか。

○ 吉田専門委員

特にございませんが、CKが上がっているので骨格筋系だろうとは思いますが「in」が入っていたり入っていなかったり、やはり困ったなというので、多分、これ以上は無理だと思うんです。

○ 都築課長補佐

ちょっと確認させていただきますと、多分、次のところで説明するつもりだったと思うんですが、EPAの①と②の資料の性格というのは若干違うものでございまして、EPA①の方は、申請者が書いたものをそのままFederal Registerに載せたものである。一方、EPA②の方は、EPAが責任を持って発行しているものですので、内容の正確さという点では、先ほどのLD₅₀、LC₅₀の記述もございましたように、EPA①の方については若干書き方が怪しいところがあって、EPA②の方が信憑性があると思っていただいていいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、当委員会では、この筋肉はどちらかにするか、あるいはあまり深く追求しないで、ただ単に「筋」としておくか、御意見をいただきたいと思っておりますけれども、吉田先生、何かあればお願いします。

○ 吉田専門委員

もし、今、都築さんがおっしゃったように、この②の方が信憑性があるということでしたら「voluntary」の方がどちらかというとなっきりすると思います。

○ 山手座長

例えば、骨格筋という形ですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

泉先生、何かございますか。

○ 泉専門委員

特にはないですが、随意筋でいいのではないかと思います。

○ 山手座長

お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

②の executive summary に dose response assessment というのが 6 ページにあって、そこにもイヌのところを含めて skeletal muscle fiber degeneration という言葉が出てき

ます。ですから、その意味で、②の方が矛盾がない表現になっています。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでしたら、EPA②の方の資料を参考にするということで、本委員会では「voluntary muscle」、要するに随意筋という形で表現していただければと思うんですけれども、いいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 山手座長

これに関しましては、そういう議論ですね。

「(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」に関しまして、特に御意見は来ていないようです。

「(4) 98日間亜急性吸入毒性試験(ラット)[1983年]」ですけれども、これは実際、鼻の粘膜、鼻嗅上皮粘膜に何か影響が出ているようですけれども、これが具体的にわかればということでしたが、これももとのデータにさかのぼるのは大変難しいということですね。わかりました。

あとは、単位の表記です。これは私の方で書きましたけれども、この記載でいいと思います。

亜急性毒性試験に関しまして、そのほか、何か御意見があればお願いいたします。ないでしょうか。

ないようでしたら「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」、イヌとラットとマウス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、13ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」は、品種、匹数等は不明でございますが、イヌを用いて実施されております。投与方法につきましても不明でございます。

本試験におきましては、20 mg/kg 体重/日投与群で軽微な筋線維変性と軽度から中等度の副腎皮質空胞化が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられております。

事務局注として書かせていただきましたとおり、EPA 評価書②の方には本試験は記載されておられません。この試験のデータがないことを理由に、この EPA 評価書②の方では安全係数 300 を用いることとしております。

吉田先生よりコメントをいただいているんですが、そのコメントに対しまして、また事務局注として書かせていただきました。この点につきましては、現在、申請者の方に確認している段階でございます。

しかしながら、**Federal Register**、評価書①を再度検討いたしましたところ、この **Federal Register** に載っているデータというのは、申請者から提出されました申請内容をそのまま記載していると考えられております。また、実際に、この **Federal Register** の 8808 ページの一番右側のカラムの A の **residue chemistry** という項目の下から 6 行目の部分「**However**」で始まっている部分から記述が実際にあるのですが、この **Federal Register** が発行された時点におきまして、この EPA が提出を受けたデータをすべて十分なものと評価しているわけではないというような記載がございます。

したがいまして、この EPA 評価書②が報告された時点で、イヌの 1 年間慢性毒性試験のデータが評価に適さないと判断された可能性が考えられるかと思えます。つまり、この **Federal Register** の方に書かれている各データにつきましては、まだ EPA の判断がなされていないというような理解でよろしいかと思えます。

14 ページ「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1998 年]」でございます。こちらは系統は不明でございますが、ラットを用いました混餌投与によって試験が実施されております。

最高用量群の雌において子宮腺がんの発生の増加が認められておりましたが、これは背景データの範囲内であるということで、検体投与の影響とは考えられておりません。

したがいまして、本試験においては、500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量としては雌雄とも 100 ppm と考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

事務局注として書かせていただきましたとおり、**Federal Register**、①の資料におきましては、この試験の無毒性量を基に慢性参照用量を決定しております。しかしながら、設定根拠となった無毒性量が 7.0 mg/kg 体重/日となっていることから、恐らく、これは雌雄の平均値であろうということが考えられるかと思えます。

この点につきましては、山手先生よりコメントをいただいております。

「(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) [1998 年]」でございます。こちらは系統は不明でございますが、マウスを用いまして混餌投与によって試験が実施されております。

500 ppm 投与群の雄においてハーダー腺腺腫の発生増加が認められましたが、この系統と性別で自然発生する腫瘍の発生率の変動範囲内でございます。検体投与に関連するも

のではないと考えられております。

したがって、本試験においては、500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 50 ppm であると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

18 行目でございます、腎臓と生殖器に見られた変化について、山手先生より、具体的などのような病変か確認できないかというようなコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」で、まず最初に「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」に関する事なんですけれども、これは吉田専門委員の方から指摘されていますように、これが実際に評価できるのかどうかという非常に大事な問題がまず 1 点あると思います。

それと同時に、今回、手持ちの評価書から判断すると、EPA①のメーカーがつくった資料よりも EPA②の方の資料がより正確であろうという御意見のようです。

そうすると、このイヌの 1 年間慢性毒性試験は、この委員会においても評価できないのではないということになるんですけれども、吉田先生、何か御意見があればお願いいたします。

○ 吉田専門委員

こういう理由でこの試験を使わなかったということが一言でもわかれば非常に明確なんですけれども、これを読む限り、90 日と同じような変化も出ているし、見られた毒性プロファイルとしては、そうおかしくないのではないかなと思うんですが、きっと EPA が 1 年間の慢性毒性を、本来ですと 2 週以上ですが、イヌではガイドライン的に求められているものを認めなかったというのはそれなりの理由があったはずなので、それは重視しなくてはいけないので、その使わなかった資料からあえて無毒性量を求めるというのは難しいのかなとも思いますけれども、これは今後も何かの折に、なぜ使わなかったかということだけでもわかる可能性はないのでしょうか。

○ 山手座長

事務局の方はどうでしょうか。

○ 都築課長補佐

現在、こちらに書いてあるように、農薬メーカーに問い合わせをしております。ただ、

かなり時間がかかってしまうかもしれません。

ただ、いずれにせよ、EPA は評価に使わなかったということですので、それを我が国であえて評価に使うということもないのかなとは思いますが。

○ 山手座長

今、事務局の方から御説明いただきましたけれども、この委員会としては、現段階では、このイヌの 1 年間慢性毒性試験は評価から省くという方向で進めたいと思うんですけれども、いいでしょうか。

泉先生、何かございますか。

○ 泉専門委員

それでいいと思いますけれども、しかし、これは筋線維の変化だとか、筋の変化がずっと出ているわけですから、それをどういうふうに書いておくか。結局は、ここの辺りが非常に問題になってくるのかなと思います。

○ 山手座長

そうですね。これは ADI の設定にもかかわってきますので非常にクリティカルなところもありますけれども、限られた手持ちの資料しかありませんので、この委員会では、この 1 年間慢性毒性試験は削除した形で議論を進めていきたいと思っています。よろしくお願いいたします。

それでは「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1998 年]」に関しましては、私の意見も大した意見ではないので、いいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

続きまして「(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) [1998 年]」です。これに関しまして、私の方から腎臓と生殖器の変化があるという記載は確かにあるんですけれども、本来ならば具体的にどういう病変か確認したいということで、こういうコメントを書きました。これもこれまでの事務局のお話からすると、生データに当たるのは大変難しいということのようですので、ここは特に、これ以上はいいです。結果を追求してもらうのは結構だと思います。

このマウスの発がん性試験に関しまして、どなたか委員の先生方から御意見があればお願いいたします。

ないようですので、それでは「13. 生殖発生毒性試験」、ラットとウサギに関しまして、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

15 ページになります。「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [2000 年]」でございます。ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

本試験におきましては、両世代の 500 ppm 投与群の親動物と児動物で、軽微な体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量としては親動物及び児動物で 75 ppm と考えられております。なお、繁殖能に対しての影響は認められておりません。

「(2) 発生毒性試験 (ラット) [1989 年]」でございます。こちらは強制経口投与によって試験が実施されております。

母動物では 40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制や摂餌量の減少が認められております。

一方で、胎児では 160 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異が認められております。

したがいまして、本試験の無毒性量としては、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 40 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ) [1989 年]」でございます。こちらでも強制経口投与によって試験が実施されております。

母動物においては最高用量群で脱毛の増加等が認められております。

また、胎児におきましても最高用量群で着床後胚吸収や胎児死亡の増加等が認められております。

したがいまして、本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日と考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「13. 生殖発生毒性試験」で、まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [2000 年]」ですけれども、軽微な体重減少、摂餌量減少等があったという記載ですけれども、これに関しまして、納屋先生の方で何かございますか。

○ 納屋専門委員

特にございません。

○ 山手座長

続きまして「(2) 発生毒性試験 (ラット) [1989 年]」ですけれども、胎児に第 14 肋骨

の発生とか、胸骨分節の不整列等という異常が出ていますけれども、これに関しまして、納屋先生、何かございますか。

○ 納屋専門委員

特にコメントはありません。

○ 山手座長

これは「不整列」という言葉でいいのでしょうか。

○ 納屋専門委員

構わないと思います。

○ 山手座長

わかりました。ありがとうございます。

要するに、胸骨がきちっと並んでいないという所見なんですか。

○ 納屋専門委員

いいえ、骨化の度合いで、骨化中心が右と左でちょっとずれているというだけであって、それをただ言っているだけのことなんです。そんなに大きなというか、骨格異常としてとらえるような所見ではなくて、ごく軽度な、骨化に関する所見ということです。そんなに気にする所見ではございません。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。

続きまして「(3) 発生毒性試験 (ウサギ) [1989 年]」ですけれども、これに関しましては、納屋先生の方からはいかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

この試験に関しまして、特にコメントすることはございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは「13. 生殖発生毒性試験」でラットとマウスについて、今、説明をいただきましたけれども、どなたか委員の先生から審議すべきことがあればお願いいたします。

ないようですので「14. 遺伝毒性試験」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「14. 遺伝毒性試験」でございます。

ジクロルミドを用いた各種遺伝毒性試験が実施されておりまして、その結果につきましては 16 ページの表 2 に示されているとおりでございます。

本剤は、マウスリンパ腫由来培養細胞を用いました遺伝子突然変異試験において陽性の結果を示しておりましたが、これは細胞毒性が見られた最高用量での結果でございます、また *in vivo* の試験を含むその他の試験ですべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「14. 遺伝毒性試験」に関しまして、特にはコメントはいただいていないようですが、布柴先生、根岸先生の方から何かあればお願いいたします。

布柴先生、よろしくお願いします。

○ 布柴専門委員

私自身は特にないです。

○ 山手座長

ありがとうございます。

根岸先生の方はいかがでしょう。

○ 根岸専門委員

特にありません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

ないようですので、それでは、最後の「III. 食品健康影響評価」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、17 ページの「III. 食品健康影響評価」でございます。

参照に挙げました資料を用いて、農薬ジクロルミド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、ジクロルミドは動物体内で速やかに代謝、排泄されております。主要な排泄経路としては尿中での排泄がございました。主要な代謝物としては A、B、C 及び D が検出されておまして、11% TAR が CO₂ として呼気中に排泄されております。

植物体内運命試験の結果における主要な代謝物は、代謝物 A 及び D でございまして、親化合物は少量のみ存在しております。また、残留放射能の大部分が未同定でございました。

各種運命試験と残留試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジクロルミド（親化

合物のみ)と設定いたしました。

各種毒性試験結果から、ジクロルミド投与による影響は主に肝臓に認められております。発がん性、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る遺伝毒性は認められておりません。

各試験の無毒性量等は、19～20 ページの表 3 に示されているとおりでございます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた亜急性毒性試験の 1.4 mg/kg 体重/日でありましたが、より長期の 2 年間慢性毒性試験の無毒性量が 6.5 mg/kg 体重/日でありまして、用量設定を考慮いたしますと、ラットの無毒性量は 6.5 mg/kg 体重/日であると考えられることから、これよりも低い値でございましたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量 5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

19 行目に書いてございますように、1 年間慢性毒性試験につきましては、この剤については削除する方向になるかと思えます。

それと、18 ページの方になりますが、一応、参考といたしまして、Federal Register、EPA①の資料については、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた NOAEL を使いまして、不確実係数 100 で除した 0.07 mg/kg 体重/日を設定しております。

また、EPA 評価書②の方につきましては、90 日間のイヌの亜急性毒性試験の NOAEL を使いまして、不確実係数 300 を使って、慢性の参照用量を 0.017 mg/kg 体重/日と設定しております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「III. 食品健康影響評価」の文章ですけれども、まず ADI を設定する前の段階の文章で何か御意見、更に議論しておくべきことがあればよろしくお願いします。

先ほど事務局の方から言われましたように、イヌの 1 年間慢性毒性試験に関しては、後で ADI の設定も含めて、もう一度、議論したいと思えますけれども、ないでしょうか。

ないようでしたら、ADI の設定に入るんですけれども、ここに書かれていますように、15～20 行目で、まずラットの 2 年間慢性毒性試験で 6.5 mg/kg 体重/日で、亜急性が 1.4 mg/kg 体重/日になっていますけれども、より低値の値を示す長期試験ということで、イヌの 1 年間慢性毒性試験と 90 日間亜急性毒性試験があった。これがともに無毒性量が 5 mg

/kg 体重/日であったということです。

先ほどから出ていますように、吉田先生の方からもありますように、1年間慢性毒性試験を記載しなかった理由がわからないのでしょうかということだったんですけれども、事務局の方から、それは記載されている内容からではわからない。信憑性という意味では、この EPA②の方がより信憑性が高いだろうと御判断されています。

先ほど、この委員会で議論しましたように、イヌの1年間慢性毒性試験に関しては、今回、評価しないという方向で進めたいということを決めました。となると、90日間亜急性毒性試験の無毒性量、5 mg/kg 体重/日が ADI の設定根拠になると思います。まず、これはいかがでしょうか。

そうなりますと、次に議論しないといけないのが、通常、ここでやっていますように、安全係数 100 で割るということなんですけれども、こういう形にするか、あるいは 18 ページの米国 EPA②という資料がありますけれども、やはりイヌの1年間慢性毒性試験が行われていないと評価できないということも含めると、不確実係数 300 で除する方がいいのかということになると思いますけれども、この辺りに関しまして、何か御意見があればお願いいたします。

鈴木先生、よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

なかなか難しくて、サイエンティフィックに考えた場合、どうも、データがはっきり見えないので、割り切れないです。そこでいろんなことを考えなければならないんですけれども、この剤について完全なデータセットを求めるような形で対処すべきか、そうでなくて、もうちょっと簡便に ADI を求めてもいいのかというようなところで皆さんのお知恵を借りたいと思います。

というのは、この剤は国内で登録がないんです。それで一応、EPA の方では、最終的にはここの②の方式に従って ADI を決めて、なおかつ、MRL も決めている。300 分の 1 ですから、非常に微量な、かなり小さい ADI で、それを満たす残留レベルということになるとかなり低いという話があります。

そうすると、国内で登録がないと国内で使わないわけですから、入ってくるのは、そういう輸入作物の話だけ。つまり、非常に低い暴露水準しか起こり得ないという話になっていて、しかも、その低い暴露水準というのはアメリカが保証しているという話になりますから、ここで我々が、もし、もう一度 ADI を決めたとして、どうにもなるものでもないんです。非常に低いレベルの問題に対して、更にこれ以上のことをやるかやらないかという

ようなところで、サイエンティフィックに割り切れないんですが、どうも仕方がないのかなと思います。

そうすると、アメリカの最大限の努力の結果が、この②に反映されていて、3か月の毒性試験をもってクロニックのリファレンスドーズを出すという形のこと書かれておりますが、そうすると、今、慢性毒性試験のことではないので、追加の安全係数3をかけて300にしている。それ以上のことを、とりあえず、今の条件ではデータがないので、どうにも言いようがない。

もし、その形で皆さんがよしと言うのであれば、その方向でやったとしても、日本国民に対する健康的な影響の問題について悪いことが起こるというような危惧はほとんどないだろうと考えるんですけれども、是非、皆さんの忌憚のない意見を出していただきたいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今、鈴木座長の方から、手持ちのデータ、更に、それを補完すべき追加のデータを依頼するのは非常に難しいだろう。しかも、米国EPAが出した資料、これはこの剤自身が日本国内では使われていないということで、米国でこれが使われた場合、非常に低い値でADIがひっかかってくる。そういう意味では、このEPA②ですか、こういう不確実係数を考えてもいいのではないかという御意見かと思うんですけれども、これに関しまして、どなたか委員の先生から御意見があればお願いいたします。

○ 納屋専門委員

ラットの2年間の試験から得られた無毒性量を基に議論するということは、もう無理なんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

若干、イヌの5 mg/kg 体重/日よりは高いところに来ていて、7.何ぼ mg/kg 体重/日ぐらいでしたね。恐らくガイドラインとして、やはり2種類以上の動物での慢性毒性をという話があって、なおかつ、一番低いNOAELをもってADIを決めるということになると、3か月とはいえ、イヌのNOAELが5.0 mg/kg 体重/日というので一番低いから、これを使わざるを得なかったということなんでしょうと思います。

もし、仮にラットの慢毒から、安全係数は2年でやってあるから100ですね。それで、100で除した値とイヌの亜急性の5 mg/kg 体重/日のところで、やはり慢毒ではないので、追加の係数を入れて300で割った値と比較すると、そちらの方が低くなりますね。多分、

その考え方でいったんだと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

確かに、今のところは非常に悩ましい問題だと思うんですけども、もしイヌの 1 年があれば非常に ADI の設定は考えやすいんですけども、その試験が用いることができないということになると思います。しかも、ラットの 2 年間のより長期の無毒性量が 6.5 mg/kg 体重/日。一方、イヌは 90 日間ですけども、それよりも低い 5.0 mg/kg 体重/日で、EPA もそれを根拠にしているようです。

ですから、私自身も今回、これはイヌの 90 日間亜急性の無毒性量を用いる方が根拠としてはいいのかなという気はいたしますけれども、この辺に関しまして、どなたか御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

念のため申し述べますけれども、国内で登録がある場合というのは、こういうデータギャップは極力埋めるようにして、安全係数を追加でかけるというようなことで乗り切るとは避けたいと思っています。これはアメリカ国内での作物の行政の話で決められていることなので、先ほどもお話ししたように、データもないということであれば、国内で使われるわけではありませんから、そこを厳しく見ても仕方がない。

それから、**Federal Register** と 2 つ目の問題については、先ほど都築課長補佐から説明があったとおりでして、こちらの 2 つ目の方が EPA の正式見解であるということからすると、イヌの慢毒を使わなかったというのはそれなりの一貫した書きぶりになっていますから、何か理由があったんでしょということだと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。そのほか、どなたか委員の先生から御意見はありますか。

吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

私も、イヌを基にした方がよろしいかと思います。それは毒性ということを見ますと、イヌの 90 日の LOAEL ですが、12 ページによりますと、25 mg/kg 体重/日で骨格筋の変性が認められている。これは結構、イヌで特徴的に出てくる変化で、齧歯類ではなかなか認められない変化ですから、これを LOAEL ということに取りますと、その下の 5 mg/kg

体重/日が NOAEL になりまして、それで見ますと、そちらの方が安全なのかと思ひまして、私は 5 mg/kg 体重/日で不確実係数を、例えば EPA は 3 と取っておりますけれども、それを採用するならば、更にそれに 100 をかけて 300 ということでよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ 山手座長

ありがとうございます。

吉田先生の御意見は、イヌの試験は骨格筋、表現としては「voluntary muscle」ですので随意筋だと思いますけれども、この変化が出ている。これはある意味ではイヌに特異的な変化であるし、非常に重要な毒性所見として取るべきだろうという御意見のようです。それを踏まえると、イヌの試験を重視した方がいいのではないかという御意見かと思ひます。

そのほか、どなたか御意見はないでしょうか。

それでは、米国 EPA②で用いていますイヌの 90 日間亜急性毒性試験のカプセル経口投与の無毒性量 5 mg/kg 体重/日に不確実係数 300 で除するという形の ADI を設定したいと思ひます。

これは、計算すると 0.0166 になるんですけれども、これまでのこの委員会での審議では 0.016 でとどめるんでしょうか。0.017、四捨五入はしないということですね。

○ 渡邊評価専門官

切捨てです。

○ 山手座長

細かいことですが、米国は多分、0.0166 を四捨五入していたと思ひます。それで 0.017 になっていますけれども、本委員会では一貫して切捨てになっていますので、0.016 mg/kg 体重/日という形で ADI を設定したいと思ひます。いいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方につきまして事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事に報告させていただきます。農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。それでは、そのようによろしくお願いいたします。

次の剤の審議に入りたいと思いますけれども、5分間休憩を取りたいと思いますので、あの時計で15時15分から始めたいと思います。

それでは、休憩に入ります。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 山手座長

それでは、予定の休憩時間が終わりましたので、次の剤の審議に入りたいと思いますけれども、いいでしょうか。

それでは、次の剤、プロポキシカルバゾンの食品健康影響評価について審議を始めますので、まず経緯も含めまして、事務局より動物体内運命試験のところまで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、説明いたします。プロポキシカルバゾンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定された剤でございます。施行に伴い平成19年1月12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、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（案）につきましては、各専門委員の方からさまざま御意見を事前にいただいておりますので、それを見え消しにて作成しております。

それでは、早速資料3の農薬評価書（案）に基づきまして説明いたします。

6ページを御覧ください。こちらは有効成分としてプロポキシカルバゾンナトリウム塩として整理しております。構造式ですが6に示しているとおりの構造をしております。

7ページに開発の経緯を整理しておりますが、プロポキシカルバゾンはバイエルクロップサイエンス社により開発されましたスルホン酸アミド系除草剤でありまして、通常はナトリウム塩として用いられます。

作用機構ですが、アミノ酸であるバリン及びイソロイシンの生合成阻害による植物の生育阻止であるとされております。

米国では小麦を対象に登録されておりますが、日本では登録がございません。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。

こちらは石井先生より参考でコメントをいただいております。「化学構造式はスルホン酸アミドですが、作用機構はスルホニルウレア系除草剤です」という情報です。

それでは、8ページの「II. 安全性に係る試験の概要」を説明いたします。こちらの評価書ですが、米国の評価書等のほか、**Pesticide Manual**を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。なお、いずれの資料のプロポキシカルバゾンナトリウム塩に関するものでございました。

その後に「事務局より」と書いておりますが、今回参考として用いた資料のCA EPA評価書がございました。しかしながら、米国国家、EPAとしての評価をなされた資料ではございませんでしたので、今回は動物の系統や匹数、投与期間等の情報を捕捉するために用いております。そのため、諸検討の詳細については本文中に加えず、必要に応じて事務局注として記述しております。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) ラット」です。Wistar ラットを用いて標識体を低用量または高用量を投与して行っております。雄では総投与放射能の約 23~26%、雌では約 31% TAR が吸収されました。血漿中 T_{max} ですが、標識位置に関係なく低用量群では 0.33 時間、高用量群では 0.81 時間でした。

血漿からの消失は二相性かつ急速でありまして、第一相の $T_{1/2}$ は用量に関係なく、tri の標識体では 1.1 時間、phe の標識体では 0.6 時間でした。第二相の $T_{1/2}$ は標識位置による差はなく、低用量群及び高用量群とも 11 時間でした。

投与された親化合物ですが、ほとんどが未変化のまま尿及び糞中に排泄されております。吸収された放射能は 30% が尿中に排泄されております。

代謝物については、標識位置による差が認められました。尿中からは phe 標識体では代謝物 B と E、tri 標識体の方ですと代謝物は認められませんでした。糞中では 1 種類の代謝物が糞中で 2~9% 認められました。

小麦における主要代謝物である A は尿及び糞中に認められませんでした。

9 ページに移ります。「(2) 畜産動物」です。ヤギとニワトリとウシを用いて行われております。

「①ヤギ」についてです。推定代謝経路はフェニルスルホニルウレア側鎖の開裂による D と G の生成、D のプロピル側鎖の水酸化による C の生成と考えられました。また、F が G から生成され、それらはタンパク抱合を受けて、主に肝に認められ、腎にも少量認められました。

「②ニワトリ」についてです。代謝経路ですけれども、親化合物のプロポキシ基の水酸化による A の生成、A の加水分解開裂による C の生成、親化合物の加水分解による G の生成、G から F への直接的あるいはメチルエステル基の加水分解による D の生成を経由した転換であると考えられました。また、親化合物の加水分解によって D が生成し、D のプロポキシ基の水酸化によって C が生成する経路も存在すると考えられました。

「③ウシ」についてです。こちらでは 0.70、2.07、7.23 ppm の濃度での混餌投与により試験が行われております。7.23 ppm 投与群からは全乳で 0.002 未満から 0.004 mg/kg 体重の検体が検出されております。0.70 及び 2.07 ppm 投与群では 0.002 mg/kg 体重未満でした。

7.23 ppm 投与群において、腎でのみ $0.053 \mu\text{g/g}$ の残留が認められております。

動物体内運命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した。今、経緯を含めまして御説明いただきましたけれども、この剤も日本での登録はなされていないということで、今日の審議では限られた資料に基づいて進めざるを得ないというものであります。

この経緯のところで、石井先生の方からコメントをいただいておりますけれども、これはこれでいいですか。

○ 石井専門委員

分類がスルホン酸アミドと言われるとほかの化合物を指しているように思うんですけれども、スルホニルウレアはよくある除草剤ですよというだけです。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。続きまして「1. 動物体内運命試験」ですけれども、これに関しまして、細川先生から何かコメントなり審議すべきところがあれば、お願いいたします。

○ 細川専門委員

特にコメントはございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。ないようですので「2. 植物体内運命試験」から「6. 作物残留試験」のところまで、御説明をよろしく申し上げます。

○ 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。小麦を用いて植物体内運

命試験が実施されておりまして、主要代謝経路ですが、プロポキシ側鎖の水酸化による A の生成と考えられました。

続いて A は加水分解されて C となり、中間代謝物である G は加水分解されて E になると推定されました。E は F と平衡状態で存在しました。また、マイナー経路として親化合物の脱メチル化による B の生成も考えられました。

こちらは事務局より参考で書いておりますが、EPA 評価書では小麦における暴露評価対象物をプロポキシカルバゾンナトリウム塩と代謝物 A としております。また、田村先生からコメントをいただいております、表記についても書かせていただいております。石井先生から参考のコメントをいただいております。

「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。

「(1) 土壌中半減期」についてです。8 種類の土壌を用いて 20℃、好氣的条件下における容器内試験が行われております。推定半減期ですが平均が 60 日でありました。北欧における圃場試験におきましては、推定半減期は 9 日、推定消失半減期は 12～56 日でありました。

こちらは事務局より、用語の意味について問い合わせさせていただいておりますところ、田村先生からこの事務局中の括弧にあるとおり教えていただいております。

「(2) 土壌吸着試験」について説明いたします。ナトリウム塩の土壌吸着試験が 5 種類の土壌を用いて実施されております。吸着係数は 0.2～1.7、補正吸着係数は 28.8 でした。

「4. 水中光分解試験」について説明いたします。25℃の条件におきまして、推定半減期は 30 日となっております。この試験につきましても事務局より問い合わせをさせていただいておりますところ、石井先生と田村先生から教えていただいております。

「5. 土壌残留試験」と「6. 作物残留試験」につきましては、評価に用いた指標に記載がなかったこと。また国内における試験ではありませんでしたので、こちらには書かせていただいております。作物残留試験につきましては、田村先生から先ほどのジクロルミドと同様のコメントをいただきましたが、こちらには整理しないということにさせていただきたいと思います。

作物残留試験までは、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、まず「2. 植物体内運命試験」ですけれども、これに関しましては田村先生、石井先生からコメントなりをいただいておりますけれども、何

かあるでしょうか。これでいいですね。

石井先生の参考コメントがありますけれども、何か追加していただくことはありますでしょうか。

○ 石井専門委員

特にありません。

○ 山手座長

田村先生のは確認していただいているコメントですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 石井専門委員

多分、事務局は **Pesticide Manual** を御覧になって書いたんだろうと思いますけれども、私は古い 13 版しか手元にないのでわからないんですが、14 版が今ありますね。DC ファイルがある。その一番最初に多分こういう説明が書いてあります。田村先生の解説でいいと思うんですけれども、定義が多分書いてあると思います。

○ 山手座長

事務局の方で確認をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

「3. 土壌中運命試験」に関しましても、事務局の方の不明確な点に田村先生からコメントをいただいていますけれども、何か追加していただくことはございますか。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 山手座長

事務局は田村先生の御回答でもういいですね。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 山手座長

土壌吸着試験については、特にコメント等は来ていないようです。

「4. 水中光分解試験」です。これも石井先生、田村先生から事務局の疑問点について御説明がなされているということだと思います。

「5. 土壌残留試験」につきましては、これはもう記載しようがないと思います。

「6. 作物残留試験」につきましては、田村先生、こういう状況で記載せざるを得ないということですので、これでもういいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

今の「3. 植物体内運命試験」から「6. 作物残留試験」まで、何かコメントなり審議すべきことがあれば、委員の先生から出していただければと思います。

ないようでしたら「7. 一般薬理試験」「8. 急性毒性試験」「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の御説明を短いですが、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」について説明いたします。この試験につきましては、評価に用いた資料には記載がありませんでしたので、評価を行っておりません。

「8. 急性毒性試験」について説明いたします。ラットを用いて試験が行われております。急性経口 LD₅₀は 5,000 mg/kg 体重超、急性経皮 LD₅₀は 5,000 mg/kg 体重/日、急性吸入 LC₅₀は 5.03 %超でありました。

「9. 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。ウサギを用いた刺激性試験、ま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ますが、すべて陰性との結果になっております。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。一般薬理試験については資料がないということになります。急性毒性、刺激性・皮膚感作性はここに記載されているとおりです。特に刺激性・皮膚感作性は大きな問題はないと思いますけれども、何かこれに関しまして、コメントがあれば。

ないようですので「10. 亜急性毒性試験」でラットとマウスの試験になりますけれども、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」です。Wistar ラットを用いて混餌投与により試験が実施されております。結果ですが、20,000 ppm 投与群で胃の炎症が認められましたので、無毒性量は 4,000 ppm と考えられました。なお、この試験につきましては、本

日別紙 1 で配付させていただいておりますが、泉先生から修文のコメントをいただいております。

しかしながら、カリフォルニアの評価書に基づく記述もございまして、もし EPA の評価書のみでいいということでありましたら、1) の記述は、できでしたら追加しないということにさせていただければと思います。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」について説明いたします。こちらは B6C3F₁ マウスを用いた混餌投与での試験です。結果ですが、2,500 ppm 以上投与群の雄、10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雄で 625 ppm、雌で 2500 ppm と考えられました。なお、この試験では病理組織学的検査は実施されておられません。

亜急性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。まず 90 日間のラットの亜急性毒性試験ですけれども、これに関しましては、泉先生の方から修文をいただいているんですけれども、血糖値と TG 値はカリフォルニアの方のデータから引っ張ってこられているんですか。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 山手座長

それと同じように胃の炎症というところにもこういう所見がありましたという記載がたしかあったと思うんですけれども、カリフォルニアの資料はオーソライズされているのかもしれませんけれども、やはり EPAの方がよりそのレベルが高いという理解で、そちらの方を生かしたいというお考えですね。

○ 宇木評価専門官

そうですね。一応カリフォルニアの評価書も公的機関であるとは思いますが、同列には扱えないのかなと考えております。

○ 山手座長

やはり EPAの方を重視したい。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 山手座長

先生、そういうことでいいでしょうか。カリフォルニアの方はあくまでもローカルに行

われた評価ということで、参考程度という扱いにしたいと思うんですけれども、吉田先生、何かこのラットの 90 日亜急性はあるでしょうか。

○ 吉田専門委員

特にはないです。

○ 山手座長

続きまして、マウスの 90 日間ですけれども、これは組織検査がされていないのを追加すべきということで、吉田先生から修文をいただいております。なぜ行われていないのか、これも不思議です。お願いいたします。

○ 吉田専門委員

組織検査は実施されていないというところなんです、この CP EPA の 13 ページを見ますと、インコンプリートと書いてあるんです。そうすると実施されていないのか、それとも全部は実施されていないのか。その辺りがわからないんです。少なくともこれがないと 1 種類になってしまいます。

○ 山手座長

おっしゃるとおりで、国内でも登録の剤でしたら、これは致命的だと思うんですけれども、評価のしようがないので、事実として実施されていないという表現で書かざるを得ないのかなと思うんですけれども、インコンプリートということは不完全であるということで、ひょっとしたら評価できないということなんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

完全には実施していないという部分否定ですね。

○ 山手座長

これに関しては実施されていないということで、一文に入れていくということでよろしくお願いいたします。

泉先生、それでいいですね。

○ 泉専門委員

はい。

○ 山手座長

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」、イヌ、ラット、マウス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「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

「（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）」ですが、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。結果ですが、いずれの投与群におきましても毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 25,000 ppm と考えられました。

13 ページに移ります。「（２）２年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」ですけれども、こちらは Fischer ラットを用いて混餌投与により行われております。結果ですが、10,000 ppm 以上投与群で腎の組織学的変化等が認められましたので、無毒性量は 1,000 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

この試験につきまして「事務局より」で書かせていただきましたが、単核球性白血病の表記については、EPA の評価書には記述がございましたが、結局は発がん性なしと結論しておりますので、評価書には発がん性は認められなかったとのみ記載しております。

山手先生と吉田先生からは、特に要らないと思いますというコメントをいただいております。なお、泉先生からのコメントを見ますと、補足で書き加えるような内容になっております。

「（３）２年間発がん性試験（マウス）」ですが、こちらは B6C3F₁ 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。7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められましたが、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められておりません。本試験における無毒性量ですが、雄で 1,400 ppm、雌で 7,000 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

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

ありがとうございます。それでは、イヌの１年間慢性毒性試験につきまして、何か審議すべきことがあれば。特にコメントも来ていないようなんですけれども、いいでしょうか。

ラットの「（２）２年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」ですけれども、これは吉田先生の方から修文をいただいています。「タンパク様物質」はタンパク円柱という表現の方が確かにいいかと思います。

もう一点は、Fischer ラットで特異的に出ると言われている単核球性白血病の記述が高用量群で増えているようなんですけれども、これは Fischer ラット特有の指標であるということとか、発がんとは関係ないという結論があるということで、記載はしなくてよいだろうということになるかと思います。

これは泉先生の方からもコメントをいただいていますけれども。

○ 泉専門委員

結構です。山手先生のを見る前に入れていたので、消すのもどうかと思って、そのまま入れていただけています。

○ 山手座長

この単核球性白血病というのは皆さん御存じかと思えますけれども、Fischer ラットに特異的かつ加齢に伴って出てくる白血病でよく知られているものです。参考までは。吉田先生から追加することがあれば。

ないようでしたら、次のマウスの2年間発がん性試験に関しまして、何か審議すべきことがあれば。特にコメントも来ていないようですので、これでよいかと思えます。

それでは「12. 生殖発生毒性試験」のラット、ウサギの御説明をよろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」です。Wistar ラットを用いて混餌投与により試験が実施されております。親動物では4,000 ppm以上投与群の雄及び16,000 ppm投与群の雌で胃の組織学的変化が認められました。児動物では16,000 ppm投与群の普通世代で着床後胚損失の増加及び生存同腹児数減少が認められました。

また、繁殖能につきましては、雄では影響は認められませんでした。雌では16,000 ppm投与群で発情休止期及び発情後期の延長が認められました。その結果、本試験における無毒性量ですが、親動物では雄で1,000 ppm、雌で4,000 ppm、児動物では雌雄とも4,000 ppm。繁殖能につきましては雌で4,000 ppmと考えられました。雄では繁殖能に対する影響は認められておりません。

事務局より評価書に表記について確認させていただきましたが、納屋先生から括弧の中にあるとおり回答をいただいております。なお、最後の「事務局より」になりますが、有効数字につきましては、3けた以上の記載があるものにつきましては、3けたでそろえております。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」ですが、こちらはWistar ラットを用いて強制経口投与で行われております。本試験におきまして、母動物及び胎児ともに毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも1,000 mg/kg体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

15 ページに移ります。「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」ですが、こちらはヒマラヤウサギを用いて強制経口投与により試験が行われております。母動物では500 mg/kg体重/

日以上投与群で体重増加抑制等が認められております。胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産、低体重等が認められております。本試験において母動物では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で胃腸管毒性等、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日で低体重等が認められましたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

この試験につきましても、事務局より表記について問い合わせをさせていただいております。納屋先生から回答をいただいております。

生殖発生毒性試験につきましても、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは「12. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験（ラット）」から審議していただきたいと思います。

事務局の方の 1) に関しては、納屋先生の方から、この記載でいいという御意見でいいですね。

○ 納屋専門委員

このままで結構だと思います。

○ 山手座長

続きまして、2) 胃の組織学的変化ですけれども、確かにこれはカリフォルニアの方は少し詳細な表現がされているんですけれども、先ほどの泉先生の件もあります、EPA のよりオーソライズされた方に従うと。これは納屋先生もそういうコメントですね。

○ 納屋専門委員

そのとおりです。

○ 山手座長

ありがとうございます。有効けた数に関しては、これでそろえるということでいいわけですね。

納屋先生から来ています修正案の 8～9 行目のところです。これは削除でいいんでしょうか。

○ 宇木評価専門官

EPA の評価書を見ますと、児動物の雄では 297～323、雌では 374～414 ということで、範囲のかけ方になっているんですけれども、所見を精査したところ、P 雄の検体を摂取させて生まれてくる F₁ 児動物に関しては、特に所見がなかったものですから、そういうことで納屋先生は P 雌の数値を消されたと考えてよろしいんでしょうか。

○ 納屋専門委員

ちょっと違います。要するに子どもに対する影響なのに親の投与量を書いてもしようがないねと単純に思ってしまったんです。そこでそういうふうにしてしまったんですが、間違っているかなと私自身も今、思っています。

もしお許しいただけるのであれば、私の指摘は削除させていただいて、EPA の書いているものをそのまま採用する方がより正確かなと。ここを指摘した後、ずっとそこがのどに引っかかっていて、今日まで至っております。申し訳ありません。

○ 山手座長

それでは、これは削除をして、EPA の記載の形でお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

実は論点が 2 つあって、P と F₁ と使うという指摘と、数字が 297~323 というふうに範囲で示してあるところが 2 つかかっているんですね。実際はこれを調べてみると、この試験は 2 世代試験みたいなんです。だから、F₁、F₂ まで含めてやっているよというところで、言われるように子どもの摂餌量は離乳してから後でなければはかれないので、親の摂餌量で代表するしかないんです。それをどう書くかの話になるので、それで多分 P と書くよりは F₁ と書く方が次の世代の影響だねというのがはっきりするというのが 1 つ。

範囲で書いてあったところの話なんですけれども、これは一応 NOAEL のところで、どちらが F₁ でどちらが F₂ かはわからないデータになっているんですけれども、LOAEL も同じように一応出されてきていて、LOAEL の一つ下のドーズですよという意味なんです。この場合は LOAEL に対して近い方。要するに高い用量の方を本当の NOAEL にとるのか。そうではなくて安全から見ると、低い方が NOAEL になるのか。どちらにしたらいいんでしょうか。

○ 納屋専門委員

非常に限られたデータの中から決めていくというのは厳しいと思うんですが、おっしゃる意味であれば、より厳しい値を採用して NOAEL を求める方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

多分それが EPA の見解なんですね。ということであれば納得しました。

○ 山手座長

ありがとうございます。P の値は残すということでもいいわけですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

では、そういうことで事務局の方はよろしくお願いいたします。

2 世代繁殖試験ラットなんですけれども、それ以外に何か審議すべきことはあるでしょうか。

○ 納屋専門委員

特にございません。

○ 山手座長

それでは、ラットの発生毒性試験（2）ですけれども、これは特にないようですので、いいでしょうか。

続きまして、ウサギの発生毒性試験ですけれども、このアンダーラインのところは納屋先生の方からの修文ということでもいいわけですね。これもカリフォルニアの評価書に記載されているけれども、EPA の方の記載を重視するという御意見かと思えますけれども、何か追加していただくことがあれば。

○ 納屋専門委員

ウサギの胃腸管毒性の下に下線が引いてありますのは、私が指摘したことではなくて、これでいいのかというお尋ねだったんだろーと思えますが、それに対してきちんとお答えをしないままにしているんだろーと思えます。

これは EPA の記載では GI トキシシティーと書いてありますので、こういうふうに日本語に記載するしかないだろうなと思って、何のコメントもしておりません。これは私が大変怠慢だったと思えますが、このままでいいと考えております。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それ以外でこの生殖発生毒性試験に関しまして、何か審議すべきことがあれば、ほかの委員の先生からコメント等はないでしょうか。

それでは「13. 遺伝毒性試験」の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」について説明いたします。ナトリウム塩を用いて復帰突然変異試験、突然変異試験、染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験及び小核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。すべて陰性ということでしたので、本剤に遺伝毒性はないものと考えられました。

なお、この表 1 につきましては、EPA の評価書を基に整理しておりますが、本日別紙 2

で配付しております根岸先生からの修正案がございますけれども、カリフォルニアの評価書を見ますと、どうやら EPA の評価書には代謝物に関する遺伝毒性試験の結果も混ざっているようでございまして、できるだけカリフォルニアのはっきりしない評価につきましては削除したいとは考えておりますが、確認できる範囲でこの根岸先生の修正案をベースに整理し直したいと考えております。

○ 山手座長

ありがとうございます。遺伝毒性試験ですけれども、これはすべて陰性ということですが、参考にした資料に基づく、原体と代謝物がよくわからないような記載になっているということのようです。これに関しまして、根岸先生の方から修文案をいただいておりますけれども、追加コメントがあれば。

○ 根岸専門委員

最初 EPA のだけでよく判断できなかったんですけれども、カリフォルニアの評価書を EPA の方も取り入れて評価してあるとすれば、ドーズといろいろと考えて、私が送りました表のようになるのではないかと思います。いろいろなドーズでしてあるのが恐らく合うと思うんです。

もともとの表に①、②と入れてあったものは、そのまま代謝物と原体と分けてつくってみました。カリフォルニアのだけに入っているものを省くとすれば、そのアンダーラインのところを省いてもらって、作り直していただければいいのではないかと思います。間違っていないと思うんですけれども、確認していただければありがたいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。そこに関しまして、布柴先生の方からも御意見があれば。

○ 布柴専門委員

特にないんですけれども、私自身は後で添付で送っていただいたカリフォルニアの評価書に気づかなくて、どこに書いてあるのかなと思いながら、さっき根岸先生がつくっていただいたのを確認したんですけれども、一応これで問題はないと思います。

今回の評価書案の 16 ページで不明と書いてあるものが 2 つありますね。染色体異常試験と復帰突然変異③というのは、根岸先生がつくっていただいている代謝物の方の中に復帰突然変異試験が③とメチルチオアナログというのと染色体異常試験①というのは、代謝物としては KTS9061、濃度とかいろんなことから判断すると、多分これに当たるのではないかと思います。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。お願いします。

○ 根岸専門委員

補足させていただきます。国内のものでないからいいんだろうと思うんですけども、この表が合っているとすると、現在の復帰突然変異原試験、細菌を用いたものは4株でしかやっていないということになるんですね。

先ほどからのお話ですと、国内の抄録ではないから4株でもいいのかなというふうには思ったんですけども、その点についても事務局の方で、そう判断してよろしいかどうかを教え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。その辺はガイドラインには沿っていないということになるんでしょうけれども、日本国内での登録ではないので、それだけで片づけていいのかどうかということです。お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

全体をざっと見ると、ほ乳動物ではAという代謝物が出てこなくて、植物とニワトリでAというのが出てきて、植物から3%ちょっとぐらい出るのかなというようなことで、そのものについては急性毒性と変異原性試験ぐらいはやっておいた方がいいと思っているんですけども、この表のところで代謝物とすぐ対応は取れますか。

○ 根岸専門委員

どれがどれに当たるかということですか。私も構造式がよくわからなくて、評価書にA、B、Cで書いてあるものと、ここにただメタボライトと書いてあるものとは判断ができません。サッカリンの構造式はわかりますけれども、メチルチオアナログというのも代謝物ではなさそうですし。

○ 鈴木調査会座長

先ほど宇木さんの方から、先生の修文をベースにして、化合物のところをできる限りさらって、はっきりわかるものについては先生のあれをベースにして書き直したいと聞かえたんです。

○ 山手座長

そういうことだと思います。根岸先生の修正の表を基に検討していただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

どうもそういうことのようにです。それでもう一つ、菌株が足りないぞということなんですけれども、国内登録ではないので、これ以上は言っても仕方がないねというふうに一応やってあるし、ネガティブだしいう条件付きではありますけれどもね。

○ 根岸専門委員

すべて代謝されているものとかもネガティブなので、問題はないかなと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。国内登録でないと議論が煮え切らなくて申し訳ないんですけれども、どうしてもそこら辺は割り切らないといけないのかなと思います。

それでは、遺伝毒性試験に関しましては、根岸先生から提出していただきました修正の表に基づいて、事務局の方でもう一度、原体と代謝物の評価をまとめていただくということとでよろしくお願いいたします。

それでは、ここまでの各項目での審議内容につきまして、何か追加していただく審議事項とかコメントがあれば。ないようでしたら、食品健康影響評価のところ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、17 ページの「III. 食品健康影響評価」について説明いたします。参照に挙げた資料を用いまして、農薬プロポキシカルバゾンナトリウム塩の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、ラットに経口投与されたプロポキシカルバゾンナトリウム塩は、速やかに吸収排泄されました。吸収率は約 20～30%と低く、75～88% TAR が未変化の親化合物のまま尿及び糞中に排泄されました。主要排泄経路は尿中であり、吸収された放射能の約 90%が排泄されております。尿中からは代謝物 D 及び E がそれぞれ 2% TAR 以下で検出されております。

植物体内運命試験の結果、主要代謝物は親化合物のプロポキシ側鎖の水酸化によって生じる A でありました。各種毒性試験結果からプロポキシカルバゾンナトリウム塩投与による影響は主に胃腸管に認められました。発がん性催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をプロポキシカルバゾンナトリウム塩及び代謝物 A と設定いたしました。なお、こちらは参考ですけれども、ナトリウム塩はすぐに電離すると考えられまして、厚労省の暫定基準の管理措置を見ますと、プロポキシカルバゾンナトリウム塩とプロポキシカルバゾンが評価対象になっておりました。各試験の無

毒性量は表 2 に示しているとおりでございます。

19～20 ページを御覧ください。EPA ではこの試験の中で最小であった無毒性量の 2 年間の併合試験の 43 ではなく、ラット 2 世代繁殖試験の 74.8 を根拠に慢性参照用量（cRfD）を 0.75 mg/kg 体重/日と設定しております。

しかしながら、山手先生からのコメントもありますとおり、腎臓もターゲット期間である可能性が示されておりますので、本調査会の案としましては、この最小であって 2 年間の併合試験での 43 を根拠に安全係数 100 で除した 0.43 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量と設定しました。

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

食品健康影響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。それでは、ADI の設定を議論する前に、食品健康影響評価の記述されている文言に対しまして、特にコメントや修文は来ていないようではございますけれども、いいでしょうか。

それでは、ADI の設定に入りたいと思います。1 つ議論をしないといけないのが用いる試験なんですけれども、事務局からはここに書いてありますラットの慢性毒性／発がん性併合試験 43 mg/kg 体重/日を指標に記述されています。

一方、米国 EPA は 2 世代繁殖試験の 74.8。これを選んだ根拠としては、腎毒性よりも本剤の毒性と考えられる胃腸管毒性を重視したという記述のようではございますけれども、これに関しまして、委員の先生方から御意見があれば、よろしくお願いいたします。

これは議論するとなれば、確かに私がここに書いてありますように、腎もこの薬物のターゲット器官であるということは EPA の中に記述されているんですね。それを根拠にしなかったという理由がわからないということと、その一方で、なぜ胃腸管毒性を特に重要な所見としなければいけなかったのかという 2 点がわからないということになると思います。

一方で、先ほどの剤もそうですけれども、既にアメリカの方でオーソライズされた EPA の根拠に沿って、国内での審議も進めた方がいいのではないかという意見が出ていますけれども、そうなるこの EPA の方の ADI の設定もあながち否定できないのかなという気がしてきます。その辺りで各委員の先生方から御意見があれば。

納屋先生、どうでしょうか。

○ 納屋専門委員

ラットの発がん性 2 年間の試験で得られている所見が、NOEL を求める根拠が腎臓なんですね。ですから、最も低い無毒性量であるところをあえて採用しないで、ほかのところにずっと逃げて、もうちょっと高いところで ADI を決めるということを我々がわざわざやる積極的な理由は見つからないんです。

○ 鈴木調査会座長

考え方の問題があって、同種の毒性試験の中で、比較的長期間のもので LOAEL を見ましょう。ドーズの関係でその下の NOAEL も見ましょうという発想が多分あったと瞬間的に思ったんです。

それで、どこにそういう話を書いてあるかというのを宇木さんに尋ねていたところなんです。何も書いていないようなので、もし仮に私の推測が正しければ、これは 2 年間の慢毒発がんのところの LOAEL は雄で 459、雌で 525 になります。その下の 43、49 というのが NOAEL。

もう一つは、2 世代繁殖試験ともかなり長期的に内容なので、それを比較してみようかということで見ると、だいたい LOAEL が 297、374、323、414 で、大体 300 ちょっとぐらいのところのレベルですね。それに対して NOAEL は最初のところの世代で 74、92、2 世代目で 79、104 といったような話になっていきます。

それを見た場合に、真の NOAEL はどちら側に近いだろうと考えると、この場合は高い方に動くんだろうという考え方があって取ったんだろうと推測される。ただ、それが書いてあればいいんですけれども、その辺は書いてありましたか。

○ 納屋専門委員

書いていないと思います。

○ 鈴木調査会座長

腎毒性と消化管毒性の話という話で取り分けたとは思えないですね。腎毒性と消化管毒性の話のところが問題になって、違いを 2 世代の毒性と慢毒の話のところで、それを区別したというような話が見えない。LOAEL のところではどちらも問題だとしていますから。

繁殖毒性の方が基本的には胃の消化管毒性、GI トキシシティーという形になっているし、2 年間慢毒の方は腎臓の組織病変という形になっていますので、いずれもどちらでとっても悪くはない。

LOAEL は今、言ったようなところに設定されています。慢毒の LOAEL よりも繁殖の LOAELの方が低くて、NOAEL は繁殖の方が高くなっているという、ただ単にその比較だ

ったような気がするんです。

○ 山手座長

ということは、腎毒性云々あるいは消化管毒性云々というよりも、用量の設定のところの問題ではないかという御意見ですね。

○ 鈴木調査会座長

これもそうはっきり言える話ではないのですが、消化管の毒性と腎臓の毒性というのは、作用機序から見て比較的似ている部分があります。腸管の内側というのは身体の外に相当する部分でして、そこから体の中に水なり糖なりナトリウムなりカルシウムなりといったようなものが吸収されていきます。

腎臓の場合のところというのは、糸球体で血液のところからろ過された原尿が尿細管の内腔からグルコースや水といったものが吸収されていくという形になります。ですから、非常に類似した変化が起こる可能性があるので、ターゲットはともに消化管、腎があって不思議はない。

病変も消化管のところで比較的盲腸がぶよぶよするような水が多いような話になっているし、腎臓の方もカスト（尿円柱）というんですか。そういったものが尿細管の中に見えるということからすると、割と似ているのかなと思います。

○ 山手座長

この ADI の設定を含めて御意見はございますか。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私は納屋先生のお考えに立って、この委員会では今までもそういうふうにしてまいりましたので、2年間の慢性毒性／発がん性併合試験をとりまして、ADI の設定に持っていくのが一番妥当ではないかと思います。

これをわざわざ2世代にするというのは、確かに鈴木先生がおっしゃったこともあるかもしれませんが、こういうことは今までも随分ありましたが、それでもやはり2年の一番低いものを取ってきた方が多いので、私は2年でいいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

私が説明しているのは、EPA がそういう考え方を取ったのだろーということだけでして、ここの場でどういうふう決着を付けるのかで決めて差し支えないと思います。

実際上は繁殖試験と2年間の慢毒試験というのは若干性質が違いますよという考え方をすれば、感受性なり何なりが違ってしまうものをあえて一緒にして、ラットの NOAEL と

というような考え方はおかしいのではないかという議論があって不思議はないと思います。

○ 山手座長

ありがとうございました。今日は幸いにも審議が早いので、もう少し御意見があればいただきたいと思います。

それでは、私の方から 1 つの提案ですけれども、確かに基本的には胃腸管の毒性、腎の毒性が、この剤はどうもどちらもあるだろうと考えるべきであるというのは、私もそう思います。

それでは、2 世代の方の繁殖試験の用量と発がん性の用量の理由づけでだらだらとわからないことを書いて、2 世代繁殖試験の方の ADI 設定の根拠を持っていくよりも、すばつとラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験の一番最低のところに置く方がこの委員会としてはすっきりしているのではないかと気がするんですけれども、いかがでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 山手座長

それでは、事務局の方から提案していただいています、このラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験の 43 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.43 mg/kg 体重/日をこの ADI の設定にしたいと思いますけれども、いいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 山手座長

ないようでしたら、これで審議を終わりたいと思います。

事務局の方から、今後の審議についてよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

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に報告させていただきます。

なお、本日はいろいろとコメントをいただきましたので、評価書（案）につきましては、後ほど整理させていただき、確認をいただきたいと思います。

以上です。

○ 山手座長

では、そのようによろしく願いいたします。

それでは、議事 3 の「その他」ですけれども、事務局から何かあるでしょうか。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定だけ御紹介させていただきたいと思います。

今週金曜日の 12 月 14 日に、第 12 回確認評価第一部会。

来週にまいりまして、12 月 19 日に第 33 回幹事会、第 10 回確認評価第三部会。

来年にまいりまして、1 月 18 日に第 34 回幹事会、第 18 回総合評価第二部会。

1 月 25 日に、第 13 回確認評価第一部会。

1 月 28 日に、第 11 回確認評価第三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、1 月は開催日がございまして、2 月 19 日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

また、関係の先生には電子メール等で御連絡させていただきたいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございました。今後の開催予定を御説明いただきましたけれども、審議すべき剤は結構たまっていますか。この確認評価部会におきまして、順調に進んでいるという事でいいでしょうか。

○ 都築課長補佐

諮問が来たものは順次こなせていますので、順調でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。ということですので、次回この委員会は年明けの 2 月 19 日になりますけれども、またよろしくお願いいたします。

そのほかに何かあるでしょうか。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。