

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第三部会 第 10 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 12 月 19 日（水） 14:36～17:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（クロフェンセット及びジクロスラム）の食品健康影響評価について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

柳井座長、代田専門委員、藤本専門委員、與語専門委員、山崎専門委員、
若栗専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、小林専門委員、林専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

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 クロフェンセット農薬評価書（案）

資料 3 ジクロスラム農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 10 回「農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。

本日は確認評価第三部会の先生 6 名、皆さんに御出席いただいております。

また、親委員会から 4 名の先生に、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、林専門委員に御出席いただいております。

○ 柳井座長

それでは本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題につきましては「農薬（クロフェンセット及びジクロスラム）の食品健康影響評価について」でございます。

開催通知等で御案内いただいておりますように、本日の会議については公開で行いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いしたいと思います。

○ 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、

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「クロフェンセット農薬評価書（案）」、

資料 3 として「ジクロスラム農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思います。

まずは資料 2 の「クロフェンセットの食品健康影響評価」から審議を始めたいと思います。

本日は総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、林専門委員が出席です。また、親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。鈴木座長、小林専門委員、林専門委員、また、親委員会の先生方にも御審議に御参加いただきたいと思います。

それでは、「クロフェンセット」について事務局より、経緯も含めて御説明願います。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2 「クロフェンセット」の評価書のたたき台に基づきまして説

明させていただきます。

この「クロフェンセット」については、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い平成 19 年 6 月 5 日に厚生労働省より意見聴取をされたものであります。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 に基づきまして、「クロフェンセット」の説明をさせていただきます。

評価書の 5 ページを御覧ください。ここに「評価対象農薬の概要」が書かれてございます。「クロフェンセット」の用途は植物成長調整剤でございます、その構造式については、「6 . 構造式」に示されているとおりでございます。

「4 .分子式」という項目がございますが、ここに「C₁₂H₁₁」という表記になっておりますが、こちらは「C₁₂H₁₁」ではなく「C₁₂H₁₀」の間違いでございます。

「7 .開発の経緯」でございますが、このクロフェンセットはロームアンドハース、現在のダウ アグロサイエンス社によって開発されたものでございますが、実際はモンサントが開発されたものであるということになっておりますので、これは調査会が終了した段階で事務局の方で訂正をさせていただきたいと思います。

そこによって開発された植物成長調整剤でございます、小麦の稔性を維持しつつ、花粉の生産を阻害することで品種間の交雑をしやすくするために用いられるものでございます。

現在、小麦のほか、穀類及び大豆に使用されているものでございます。

日本では農薬としての登録はなされておらず、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準値が設定されてございます。

「クロフェンセット」とは 2-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-2,5-dihydro-5-oxopyridazine-4-carboxylic acid の ISO 名でございますが、ここでは特に断りがない限り、そのカリウム塩をクロフェンセットとして記載させていただいてございます。

また、6 ページの方でございますが、こちらには事務局注として書かせていただいておりますとおり、ISO 名ではクロフェンセットとカリウム塩は区別しておりまして、CAS n o. もクロフェンセット及びカリウム塩で別の番号がそれぞれ付けられております。

この評価書の基となった米国の評価書では、すべてコード番号「MON21200」、これはクロフェンセットのテクニカルのことを指しているコード番号でございますが、これで試験がそれぞれ実施されております。

また、MON21200 のコードにつきましては、「potassium salt expressed as the fre

e acid」と書かれている場合や、clofencet-potassium とは区別される clofencet であると記載されているような資料もございます。

また、多くの資料で MON21200 の構造式がカリウム塩と書かれている場合もございます。CAS no. もカリウム塩の番号が示されていますので、以上のような書きぶりに統一させていただいております。

また「開発の経緯」につきましては、最初に開発した会社を記載しております。

7 ページ「III.安全性に係る試験の概要」ですが、米国 EPA の評価書に基づきまして、毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしました。

各種運命試験については、クロフェンセットのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識した（[phe- ^{14}C]クロフェンセット）及びピリダジン環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識した[pyr- ^{14}C]クロフェンセットをそれぞれ用いて試験が実施されております。

なお、標識位置が不明である場合につきましては、 ^{14}C -クロフェンセットと表記させていただきます。

それでは、各論の方に進みたいと思います。

まず「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（ラット）」でございます。

^{14}C -クロフェンセットを SD ラットに単回経口、14 日間の反復経口、そして静脈内に投与してラットにおける体内運命試験がそれぞれ実施されております。

クロフェンセットは速やかに吸収、排泄されておまして、総投与放射能の 78 % 以上が投与後 24 時間以内に尿中に排泄されております。

また、クロフェンセットはほとんど代謝を受けず排泄されておまして、親化合物が尿中には 87.9～92.1 %TAR、糞中におきましては、4.5 ～9.1 %TAR 存在しております。

呼気中の CO_2 として排泄された放射能はごくわずかでございました。

「（2）畜産動物における薬物動態」でございます。

「①ヤギ」でございます。アルパイン交雑種ヤギに ^{14}C -クロフェンセットを 1 日 1 回 3 日間カプセル経口投与して試験が実施されておまして、最終投与 24 時間後の尿、腎、肝、血液及び乳汁中における残留量は以下に示されているとおりでございます。

また、ヤギの組織や乳汁中のクロフェンセットは腎臓で総残留放射能の 67.1%、肝臓で 35.4 %、乳汁で 46.5 %でございました。

「②ニワトリ」でございます。白色レグホンの鶏に [phe- ^{14}C]クロフェンセットを 1 日 1 回日間カプセル経口投与して試験が実施されておまして、クロフェンセットは速や

かに排泄されておりまして、投与開始から屠殺時までの間の排泄物の放射能は 87.9 %TA R でございました。

また、卵や組織に残留した放射能は 0.06 %TAR でございました。

可食部位における残留量は、以下に示されているとおりでございまして、卵や肝臓、腎臓における主要成分はクロフェンセットの遊離酸でございました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、最初の概要から進めたいと思うんですが、そもそも最初に各論に入る前に用途につきまして、植物成長調整剤ということに関してなじみのない専門委員の方もいらっしゃると思うんですが、その辺と、重要なことなんですが、現実日本にどのくらい入ってくる可能性があるのか。将来ここで審議した内容がどれくらい行政というか、そこで必要となる事態があるのかという見通しのようなものがありましたら、お知らせいただきたいんです

○ 渡邊評価専官

お手元のクロフェンセット①という **Federal Register** の資料を見ていただきますと、9, 983 ページの一番右側のコラムに表がございまして、ここの下から 3 つ目に小麦の穀粒について、まず 250 ppm という極めて高い基準値が設定されております。

もう一つ、クロフェンセット②という EPA が出しているファクトシートの 2 ページ目の一番下のパラグラフの下から 4 行目にも書かれているんですが、実際に全米で栽培されている小麦の総面積の 0.05 % に当たる面積においてこのクロフェンセットという農薬が散布されております。そういう事実があるようでございまして、実際に小麦というのは、その小麦の子実そのものを口にするわけではなくて、もし可食の場合を考えた場合でございしますが、実際に全 7,000 万エーカーが作付面積でございまして、そのうち 0.05 % に相当する 35,000 エーカーでこの剤が散布されているわけですが、そういったことを加味するということ。

実際この小麦というのは、採った子実を粉にして食用に供したりするわけですので、施用されている割合から考えますと、相当濃度が濃いにしても、かなり希釈されると思われます。

実際日本に入ってくる小麦のことを考えますと、全く残留している可能性がないというわけではないと思うんですが、人の健康に与える影響というのは極めて少ないものだと考

えております。

○ 鈴木調査会座長

この薬のそもそもの使い方の話からして、與語専門委員にお聞きした方がいいのかもしれないが、普通の農薬みたいに全体にまくわけではない。その辺りで實際上、できた小麦と、それが種になって、またまいてという話のところだと思うんですが、その辺のところをわかるように説明していただけますか。

○ 與語専門委員

要するに、品種で交雑させるときに、持っているもともとの母方の品種のものが残っている。イネ科というのは閉花受粉が多いので、そういうところで受粉してしまうと、その形質が残ってしまうんです。そこのところの花粉の生産を止めてしまえば、外から入ってくる花粉だけで交雑することになるわけで、そういう意味では育種の効率、いわゆる交雑させる効率を高めるというのが大きな目的です。

ですから、今、鈴木調査会座長がおっしゃるように、実際はそれでできた種を次にまいて、そのまいた種の様子を見てというのでどんどん育種をやっていくわけですから、このまいた種をそのまま食べることはありません。

○ 鈴木調査会座長

250 ppm の残留基準というのは、最初に処理したところからできた小麦での基準のように見受けるんですが、どうですか。

○ 與語専門委員

そう考えていいと思います。

○ 鈴木調査会座長

F₂ というか、そちらの方では残留するにしても、そんなに 250 という値ではないということですね。

○ 與語専門委員

そんな値にはならないと思います。

○ 鈴木調査会座長

実際上は最初にまいた小麦が食用に供されたり、あるいは輸出されたりという可能性もないわけではないですか。

○ 與語専門委員

普通は育種ほ場というのは、特別につくってやっているのので、それを輸出用に持っていく経路が想像できないです。どうやったら持っていけるんだろうと。もしあるとすれば、

当然研究とか育種用に使おうとするもので、それをそのまま食べるために移動するとか、それを先ほど説明があったように小麦粉にして食べるようなことはまずないんじゃないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。そうであれば、何でこんな 250 ppm という値を出すのかというのが疑問は疑問なんです。恐らく何かの拍子に事故的にというか、食べてしまうようなことも含めて基準をつくったのかと思うんです。

仮に最悪のことが起こったとして、種を全部食用に供したという話になると、頭の中で計算するには、作付面積に対する比率というものを考えておいて、それが全部均等に混ぜられた場合という形で考えればいいんですかね。

○ 與語専門委員

そうですね。これは難しいところですね。そう考えざるを得ないんでしょうね。そこは私も実際どう考えていいか。実際に使うところは本当に限られた場所、育種ほ場で使うということです。

○ 鈴木調査会座長

ありがとうございました。はっきりはしないんですが、私もそんな感じではないかと思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。大体わかりました。

まず「開発の経緯」のところでは與語専門委員の方から修文をいただいていますので、その辺に関して與語専門委員いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

これでよろしいかと思います。

○ 柳井座長

事務局からの 6 ページ目の ISO 名でのクロフェンセットのポタシウム塩と用語の件なんですが、この辺りにつきましては、開発した会社名をどう表現するかということなんですが、與語専門委員の方からアドバイスをいただきたいんです。

○ 與語専門委員

先ほど渡邊評価専門官の方から説明がありましたが、後で少し修文をされるということでしたか。要するに、いただいた資料を読んでいると、当然発見したというか、開発の一番最初のところはロームアンドハースという会社なんですが、その後、具体的に製品まで

もっていったのはモンサント社ということですので、そこを記載した方がいいかなというのが私の意見です。

○ 柳井座長

その辺りも含めて事務局で対応されると説明されたんだと思います。

○ 渡邊評価専官

了解いたしました。

○ 柳井座長

あと 7 ページの方なのですが、「安全性に係る試験の概要」ということでは、事務局の方から説明が 9 行目のところに示されているんですが、さまざまなデータがあるということで、その辺どう選ぶかということで、これでよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

私が気になるのは単位が混在して書かれているんです。同じ **mg/kg** だと思うんです。例えば単回静脈内投与は **2 mg/kg** なんですが、これは **kg** 体重なんじゃないかな。

それと、下の方の検出されているところは、これはヤギの下から 3 行目くらいは $\mu\text{g/g}$ になっているんです。ニワトリも $\mu\text{g/g}$ なんですが、植物体内の方は **mg/kg** でいっているので、**ppm** だと思いますので、同じ単位に合わせたらどうでしょうか。

○ 渡邊評価専官

単位の統一については、もう一度事務局の方で確認して、これまでかなりの例がございますので、その辺の過去の例と統一を図る上で再度確認して評価書の方を訂正させていただきたいと思います。

○ 柳井座長

それでは「動物体内運命試験」「畜産物における薬物動態」、その中でもヤギ、ニワトリということなんですが、単位につきましては、そのように事務局の方で対応していただくということで、内容についてはよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

2 番目の「植物体内運命試験」につきましては、與語専門委員の方から幾つかの修文をいただいています。あと小林専門委員からもいただいています。事務局の方で対応していただいた内容でよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 與語専門委員

よろしいかと思います。

○ 渡邊評価専官

すみません。植物体内の方は私、まだ説明していないんです。

○ 柳井座長

では、説明をお願いします。

○ 渡邊評価専官

それでは「植物体内運命試験」の方でございます。20 行目の方からでございますが、小麦を使って試験が実施されておりまして、フェニルとピリダジンの標識体をそれぞれ使って、植物体に散布して試験が実施されております。

播種 4 か月後に採取した小麦 F₁ の麦わらと種子及びもみがらを検体としております。また、クロフェンセット処理区と無処理区の小麦から採取した種子をポットに播種いたしまして成育した小麦 F₂ を採取して、それぞれ検体としております。

F₁ 小麦の種子中の放射能残留量は 70 ～110 mg/kg でございまして、ピリダジン標識のクロフェンセット処理区の方が高い値でございました。

また、残留放射能の大部分は親化合物でございました。

F₁ 小麦の麦わらと、F₂ 小麦の穀粒及び麦わらにおける放射能濃度はそれぞれ 53.1 ～90.7 mg/kg 。0.066 ～0.072 mg/kg。0.015 ～0.018 mg/kg でございました。

植物体内運命試験につきましては、與語専門委員の方よりコメントをいただいております、そのコメントに対しまして、事務局よりというところで、参照 5 の資料につきましては、これはお手元のクロフェンセット資料④に相当するものでございますが、こちらの 14 ページの一番下から 4 行目の「The parent was」という文章から始まっているところに該当するんですが、F₁ 小麦の麦わらと F₂ 小麦の穀粒等の飼料中、また飼料中には親化合物が主要な成分であったということが記載されておりまして、特に小麦の飼料中の総放射能の残留値、特に F₂ の小麦に放射能が検出されたことを示しておいた方がよいのかと考えまして、この文章を付け加えた次第でございます。

以上でございます。

○ 柳井座長

植物体内運命試験のところで事務局より説明がありましたが、小林先生と與語専門委員の修文を含めて、その辺、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

400 何ページあるところに、たくさんデータがあって、どれを取っていくかというのは多分悩まれると思いますが、大体同じレベルで出ているんです。その中で一番まとまったのが、78、79 ページなのかなと思って見ていて、それでいいのかなと思ったんですが、あまりにもたくさんあったものですから、選ばれた理由がわかればと思って伺いましたところ。

○ 柳井座長

小林専門委員いかがですか。

○ 小林専門委員

私も見たんですが、どれなんだかわからないくらいにいっぱいありました。結構です。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、お願いします。

○ 渡邊評価専官

それでは「3. 土壌中運命試験」でございます。

まずクロフェンセットの好氣的土壌中運命試験について試験が実施されておりました、この条件下では分解速度は非常に遅いものでございました。また、採取地は不明でございますが、2 種類の土壌より抽出されました放射能は添加 1 年後でクロフェンセットが 70 %TAR 存在しておりました。

クロフェンセットの土壌中の推定半減期は約 2 ～2.5 年と算出されておりました、土壌からの消失の主要経路は土壌への結合であるということが考えられております。

また、湛水土壌中運命試験においては、試験開始 1 年後に 87 %TAR のクロフェンセットが存在しておりました。

ほ場においても試験が実施されております。この試験ではヨーロッパで採取された 2 種類の土壌を使って試験が実施されておりました、土壌中の推定半減期は 25 日～66 日と算出されております。

また、光分解試験におきましては、クロフェンセットは比較的安定でございました。

以上、暗所ではクロフェンセットの分解は認められておりません。

「4. 水中運命試験」でございます。

クロフェンセットは滅菌緩衝液（pH5、7 及び 9）の緩衝液中における加水分解試験におきまして、推定半減期は 20 日～28 日という結果になっております。

19 行目と 20 行目にあります線で引いた本文なんですが、これは 10 ページの方に書いてありますとおり、與語専門委員の方より御指摘がございまして、この文章に該当する試

験は、嫌氣的土壤中運命試験ではないかという御指摘がございまして、コメントをいただいた後、改めて評価書の方を確認しましたところ、湛水土壤中の運命試験であるということがわかりましたので、こちらにつきましては、3 番の土壤中運命試験の方に改めて記載をさせていただいております。

「5 .作物残留試験」でございますが、こちらは国内における作物残留試験の成績は提出されておられません。

「6 .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ということから、評価を行っておりません。

「7 .後作物残留試験」でございますが、こちらはフェニルの標識体を用いまして、1 回散布して、散布 30 、120 及び 320 日後にそれぞれレタス、ハツカダイコン、小麦を植え付けまして、試験が実施されております。

320 日後に植え付けましたレタス、ハツカダイコンの根部、小麦の茎葉部、穀粒及び麦わらにける残留放射能はそれぞれ 1.05 、2.60 、4.90 、17.5 及び 2.36 mg/kg でございました。

親化合物と 6 種類の代謝物が検出されております。

またほ場における後作物残留試験も実施されております。こちらは発芽後の小麦に 1 回散布して、その後にソルガムと冬小麦、大豆を栽培して試験が実施されておまして、大豆で残留値が最も高いという結果になっております。

以上の項目につきましては、與語専門委員と小林専門委員よりコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

まずは「3 .土壌中運命試験」に関しまして、與語専門委員の方から 13 行目以降に質問とコメントをいただいておりますが、その辺り御説明してください。

○ 與語専門委員

これは事務局からこういう回答をいただいているんで、特にはよろしいかと思いますが、先ほども議論があるように、日本では登録が取れているものではなくて、輸入しているものということを考えると、このリスクは考えなくてはいいいかなという 2 点から、このままで結構だと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

14 行目の小林専門委員のコメントにつきまして、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私も CD の中もちょっと見たんですが、何か条件が全然なくて、別の審議会などだと、ちゃんと条件も書いてあるのに、どのくらいのものを使って、どうなのかとか、そういうことがなかったので、すごく評価もしづらかったので、もしあればそういう試験条件みたいなものがわかればいいと思ったので、書かせていただきました。

○ 柳井座長

あと 7 行目のところ、用語で「アニオニック形成」というのはわかりますか。

○ 鈴木調査会座長

原文、これはクロフェンセット②という資料の 6 ページの一番最後のパラグラフの一番下です。Clofencet is expected to be in the anionic form in most soil environments となっていて、アニオニックフォームはアニオニック形成ではなくて、アニオンの形で、つまり陰イオンの形ということになります。ですから、COO⁻の形と解されるのではないかと思います。

○ 小林専門委員

そうです。アニオンの形でという意味で書いたんです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。ほかにはよろしいですか。

それでは、「4 .水中運命試験」に関しましても、10 ページの方に與語専門委員の方から御指摘もありましたが、事務局の方で説明していただきましたが、よろしいですね。

○ 與語専門委員

はい。よろしいと思います。

○ 小林専門委員

ちょっとお聞きしたかったんですが、この水中のアクアティックとあったのは、水中ではなくて、湛水土壤運命試験の部類のところなんでしょうか。光分解をやったのかどうか気になったんです。

○ 與語専門委員

私も詳しいところまで調べ切れなかったんですが、ただ、アクアティックと書いてあるのではなくて、いわゆる嫌気性というのが付いてアクアティックになっています。それで考えると、普通試験をやると、それしかないのかと思って、それで事務局に確認してくだ

さいとしたんです。

○ 小林専門委員

また嫌氣的土壤を用いて水中の光分解でもやったのかなと思いました。データも不足していたもので、イメージが湧かなかったんですが、わかりました。

○ 渡邊評価専官

前後の文章、すべて土壤について扱っている文章なので、恐らく文脈的に考えても、あとは嫌気性という用語が付いていますので、恐らく湛水土壤中での試験だろうということがわかるかと思うんです、與語専門委員の御指摘のとおり土壤運命試験の方にこの項目は移させていただいております。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

「7.後作物残留試験」で、與語専門委員から 23 行目に御指摘をいただいておりますが、その辺り與語専門委員、御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、英語で **forage** と **grain** と **straw**、特に **forage** と **straw** というのが並行して書いてあるんです。それ以外にもいただいた CD の中の表を見ると、**hay** とか、みんな並んで書いてあって、表にずっと並んでいるんです。これ一緒に分析して分けてやっているのか、どうしているのか全然わからなくて、それでこういう質問を出したんです。分けて分析しているのであれば、**forage** はどう訳すのかなと思って、疑問が解けないままコメントしてしまいました。

○ 柳井座長

それはやはり與語専門委員に決めていただくしかないんじゃないですか。

○ 鈴木調査会座長

実は前に別の部会のところで全く同じ問題を出されまして、イメージが湧かないよねという話になっておって、とりあえずあのときの記憶では、もし、それを書かなければならないというときは、英語を括弧書きで付けておきましょうという約束にしたと記憶しているんですが、わかりません。

○ 與語専門委員

もしも EPA に具体的なガイドラインがあつて、そこの分け方が書いてあれば、それを見ればはっきりするのかなと思います。

○ 柳井座長

それでは、併記ということで対応していただくということでよろしいでしょうか。

○ 渡邊評価専官

はい。

○ 柳井座長

林専門委員どうぞ。

○ 林専門委員

6. の 6 行目の文章の書き方なんですが、「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いない」とあるんですが、これもデータが見当らなかったとか、そういうふうな書き方の方がいいんじゃないかと思うんです。

○ 柳井座長

事務局の方で対応をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

評価がなかったことから、評価を行っていないと。評価を行っていないのは、この評価書で評価を行っていないという意味で、ちょっと足りないんです。いずれにしても、その前までのところをうまく書いて、それで終わればいいと思います。

そのページの 21 行目「後作物の栽培開始時期としては現実的でないものの」と書いてあるんだけど、資料の方に書いてありましたか。

○ 奥語専門委員

英語の資料でも書いてありました。私もどうしていいかわからなくて、私は足した方がいいかなと思ったのは、358 日から 432 日後というあり得ない話をわざわざ書いていることと、これよりもっと短い期間のところで実はもっと少ない。時系列がばらばらなんです。その後は場試験をワンセットやってから、もうワンセットやっているんです。かなりここは詳しく確認をしているというのがあったものですから、ここだけをさらっと書いてしまうとどうかなと思って書きました。

○ 鈴木調査会座長

一応 **plant back interval** という別の部会で問題になったという話が、この評価書でやっと意味がわかったというところまで来たんだけど、その日数のところをいろいろ考えてみると、現実的ではないよねとかいう話は確かにあるんで、それで向こうは終わってしまったわけです。そういうことが書いてあるんだったら、差し支えないと思います。ありがとうございました。

○ 柳井座長

それでは、引き続き説明をお願いします。

○ 渡邊評価専官

それでは、10 ページの「8 .一般薬理試験」でございます。

この試験につきましても、記載がございませんでしたので、評価を行っておりません。

続きまして 11 ページの「9 . 急性毒性試験」でございます。

クロフェンセットのラットを用いた急性経口毒性試験とウサギを用いた急性経皮の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。

藤本専門委員よりコメントをいただいております。参照 3 番の資料では、経皮の試験の動物種がラットになっているという御指摘がございました。

また、お手元の参照 5 番で、こちらはクロフェンセットの④という資料でございますが、こちらの資料にも経皮の結果が載っておりまして、こちらの評価書ではウサギを使った結果が載っておりまして、1 枚紙でお配りいたしております **Pesticide Manual** は参照 9 に相当しますが、こちらではラットを用いて経皮の LD_{50} がそれぞれ出されております。

もう一点ございまして、お手元のクロフェンセット②のファクトシートの 4 ページを御覧になってください。こちらにラットを使用しました経口の LD_{50} やラットの経皮の LD_{50} 等の結果が載っているのですが、こちらにラットを用いた吸入の LC_{50} の値が載っております。

しかしながら、3.8 mg /L の後に **MON21233** というコード番号で記されているデータでございまして、こちらが上の表を御覧になっていただきますと、真ん中のカラムに該当する **21233** というものがございまして、これはどうやらカリウム塩になっております。

しかしながら、このカリウム塩なんです。一番右側の **genesis** というのは、恐らくカリウム塩の製剤化されたものでございますが、この **21233** というのはマニファクチャリング・ユースというような書きぶりになっておりまして、これが果たして原体なのか、製剤化されたものなのかというのが、この情報からだと計り知れない部分があるので、このたたき台では LC_{50} の結果については記載はしておりません。後ほどこれについて、もし必要であれば適宜対応させていただきたいと思いますが、実際のことを考えますと、あまり必要ないのかなという気もしますが、後ほど必要か否かというのを一言いただければと思います。

続きまして「10 . 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験」でございますが、クロフェンセットはウサギの皮膚に対しての刺激性は示しませんでした。眼に対しては軽度の刺激性を示しております。

また、皮膚感作性につきましては、陰性という結果になっております。

以上でございます。

○ 柳井座長

まず急性毒性のところ、藤本専門委員からの御指摘に関して、今事務局の方から説明がありましたが、藤本専門委員いかがですか。

○ 藤本専門委員

おっしゃるとおりなんです、これ単にウサギというのは間違いじゃないかという指摘なんです、その辺、データの参照関係が事務局の方でわかればきちんと判断できるかなと思います。全く同じ筋なものですから、それもウサギと言っているのは1個だけなんで、ここはそれだけのことなんです。

○ 鈴木調査会座長

もしかしたら両方あるかもしれないわけでしょう。実際上は、今の時点で決着つかない。この剤が、先ほど與語専門委員も言っていましたが、アメリカでの登録であって、日本では登録はない。つまり日本で使われないので、そうすると、作物を通じて暴露されるという経路が一番問題で、経皮の経路とか吸入の経路というのは、恐らく暴露経路としては見なくてもいいのだらうというところからすると、あいまいなものはやめましょうと言ってもいいような気がするんです。

ちなみに吸入の話のところは、同じファクトシートの表の中に蒸気圧という物性のところがありまして、それが10⁻⁷mmHgということで、要するにほとんど気化しないよというものですから、これのLC₅₀を出すというのもあまり現実的ではないなと。これはそういう意味でデータはあるが、特にこの評価書の中においても書かなくてもいいのではないかな。一応ここであるというのは確認しましたということでどうでしょうか。

○ 藤本専門委員

わかりました。どちらかというと私も、この委員会の決めに関わるようなところで、そこがあるのかなというところだったんです。

○ 柳井座長

そういう意味では現実的には経皮のデータについては、存在するが、審議にはあまり関与しないというスタンスでいきたいと思います。

それでは、今のところでほかになれば引き続き亜急性毒性試験について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専官

それでは 11 ページ「11 . 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1991 年]」でございます。

SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、最高用量群の雌で体重増加抑制と腎臓の比重量の増加が認められておりました。

これらの所見につきましては、毒性所見とみなすか否かという点については明確ではございませんでしたが、ほかの試験、これは後ほど説明いたします亜急性の神経毒性試験でございますが、この試験において 20,000 ppm で同様の影響が認められたということから、本試験においては無毒性量は雄で 20,000 ppm、雌で 5,000 ppm 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、用いました資料では、雄の無毒性量も 5,000 ppm としておりまして、雌の所見のみ記載されているということから、雄の無毒性量につきましては、20,000 ppm といたしました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1991 年]」でございます。

こちらはビーグル犬を用いたカプセル経口によって試験が実施されております。200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、精巣上体の精子減少や精巣の精細管の変性、また胸腺の萎縮が認められております。

本試験におきましては、200 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣や胸腺に組織学的な変化が認められたということから、無毒性量は雌雄ともに 50 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、用いた資料における記述では雌に対する影響が 200 mg/kg 体重/日投与群で認められたのかどうかというのが確認できませんでしたが、無毒性量を雌雄とも同じといたしました。

「(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1994 年]」でございます。

こちらは SD ラットを使って、混餌投与によって試験が実施されております。20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められております。

また、機能観察総合検査及び自発運動量には検体投与の影響は認められておりません。更に神経組織の肉眼的及び組織学的病理検査におきましては、対照群と投与群に差は認められておりません。

本試験におきましては、20,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められましたので、一般毒性に関する無毒性量は雄で 20,000 ppm、雌で 2,000 ppm であると考えられております。

なお、神経毒性は認められておりません。

「(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)[1994年]」ですが、こちらはSDラットを用いた経皮投与によって試験が実施されておりまして、検体投与による影響は認められておりません。したがって、無毒性量は雌雄とも1,000 mg/kg体重/日であると考えられております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。90日の試験につきまして、ラット及びイヌで試験が幾つか行われているんですが、21日というのもあるんですが、この亜急性毒性試験につきまして、いかがでしょうか。特に藤本専門委員の方からコメントはありませんか。

○ 藤本専門委員

事前にコメントはしなかったんですが、書きぶりのことですが「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」に関して、17行目から始まっている「これらの所見を毒性所見と見なすか否かは明確ではなかったが、他の試験」云々というところですが、原文どおりではありますが、わざわざ事務局より脚注を付けるほどならば、そこは今説明されたようなことを中に入れ込んでしまって少し書いた方がいいかなと思います。例えば重量増加は認められた。90日間の神経毒性試験の結果なども含めて考えて、これは毒性と判断したとか、そういう表現の方がすっきりするかなと思います。

○ 林専門委員

私は逆の意見なんですが、この場でそういうふうに認めてしまったのであれば、逆に取ってしまって、雌の20,000 ppmで比重量の増加が認められた。それでいきなり本試験における毒性量は雄で何、雌で何と書いてしまっておけば、あとはあまり細かい説明をしない方がかえってすっきりするんじゃないか。ここでいろいろこういう言い訳的なことを書いてしまうと、よけい何かわからなくなってくるといえるか、おかしくなってくるんじゃないかと思うので、いっそのことすっぱり取ってしまった方がいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

私も同意見です。議論はしたので、経過は議事録に残りますから、結論としてはすっきりした形に書いた方がわかりやすいかなと思っています。

○ 柳井座長

いかがですか。

○ 藤本専門委員

了解しました。

○ 柳井座長

そういうことで、すっきりした文章でお願いします。

ほかにはありませんか。あとは用語の点で、(2) の 90 日イヌの亜急性毒性試験で成熟前の胸腺の退縮を胸腺萎縮と書き換えるということで対応していただいています、この辺もよろしいですね。

それでは、引き続き「12. 慢性毒性及び発がん性試験」について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専官

それでは「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) [1993 年]」でございます。

ビーグル犬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。

13 ページ、本試験におきましては、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体炎等が、また、200 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の重量の増加等が認められましたので、無毒性量は雄で 5、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられております。

藤本専門委員より 1 行目のところで修文 (案) を若干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) ①[1994 年]」でございます。

SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

18 行目でございますが、検体投与群の雄で用量相関性に肝細胞がんの発生の増加が認められましたが、いずれの群でも有意な増加ではないことと、腺腫の増加もないということなどから、検体投与と関連しないと考えられました。

また、20,000 ppm 投与群の雄については、甲状腺の C 細胞腺腫の有意な増加が認められております。

本試験におきましては、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm であると考えられております。

(2) につきましても、藤本専門委員より修文 (案) をいただいております。

また、事務局注として書かせていただきましたが、EPA ③の評価書の方には、この (2) の試験とは別に実施されたラットの慢性毒性／発がん性併合試験が記載されておりますが、この試験は (2) の試験を補足するために実施されたものとされておりますが、最高用量が EPA の③の評価書の方で記載のございます追加試験の用量設定が、0 と 3 と 30 と 300 ppm ということで、最高用量が (2) の無毒性量より低いということと、毒性所見は全く認められていないということから、この評価書には記載はしておりません。

続きまして「(3) 18 か月発がん性試験 (マウス) [1994 年]」でございます。

こちらは ICR マウスを使った混餌投与によって試験が実施されております。7,000 ppm 投与群の雌で組織球性肉腫の発生が増加しております。

本試験におきましては、7,000 ppm 投与群の雄で死亡率の上昇等が、また、雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められましたので、無毒性量は雌雄で 3,000 ppm であると考えられております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」に関しまして、藤本専門委員の方から肝マクロファージをクッパー細胞に変えるということで、コメントいただいています、修文は対応していただいております。

そのほかここで藤本専門委員の方から何かコメントありますか。

○ 藤本専門委員

イヌに関してでしょうか。

○ 柳井座長

はい。

○ 藤本専門委員

基本的にはいいと思います。イヌでは精巣上体炎がどうやら亜急性でも 1 年間慢性でも出るということで、ちょっとはつきりしないなという気もするんですが、kidney 絡みなのかということもあまりはつきりしないんですが、それで結構だと思います。

○ 柳井座長

ほかの専門委員の方、よろしいでしょうか。

それでは、引き続きまして「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性試験 (ラット) ① [1994 年]」に関して、藤本専門委員の方からコメントをいただいているんですが、その辺りを含めて御説明をお願いします。

○ 藤本専門委員

基本的にラットにおいては、結論として有意に出ているのは、最高濃度群で甲状腺 C 細胞腺腫ということだったわけですが、肝腺腫に関しては、少し複雑というか、ちょっとわかりづらくなっておりまして、データを少し見ていただいた方がよろしいかと思いますが、クロフェンセット③、10 ページ、11 ページに実際のデータが出ておりまして、雄の方に関して言えば、傾向検定というか、相関性を見る解析で統計検定では carcinoma について

のみ、P5 0.02 ということで有意差が付いている。しかし、各群のコントロールとの群間比較をする限りは、どの群についても有意差はないというデータになっています。

一方、雌の方は、次のページにあります、adenoma についてですが、いわゆる多変量解析をした用量依存性関係については、有意差が付いていませんが、10,000 ppm のところの群間の検定では有意差が出ている。

雌の方はこういった解析では多分、群間比較の方が統計的な過誤を犯していると考えて無視すればいいというんで、雌はなしということでもいいと思いますが、雄に関しては、全体としては用量依存性についてポジティブだということですが、実際には他のコントロールデータを含めた確認をしてみて、これは本文の言葉どおりですが、今申しましたように、いずれの群でも群間の有意な増加ではなくて、かつ腺腫の増加もないということ。

かつ、バックグラウンドのコントロールデータとの頻度の比較、ここには明確に書きませんでした、それら等から考えて、検体投与は関与しない、影響ではないと判断されております。私もその考えを踏襲して、このようにまとめさせていただきました。

○ 柳井座長

藤本専門委員の修文を含めていかがでしょうか。18 行目から 21 行目、藤本専門委員の修文で説明は増えたんですが、若干読んでいて用量相関性があるということからすると、検体投与の影響のような印象を受けるんですが、結論として検体投与とは関連しないということになっているんで、何と言うか。

○ 藤本専門委員

私もこの辺の統計的な用語をどう書けばいいのかよくわからなくて、もともと原文ではテンデンシーという書き方になっているんですか。テンデンシーについては、ポジティブだということになっていますが、これは多分普通の多変量解析をした用量依存性解析だと思うんで、そういう理解をしてもう少し積極的に書いたんですが、一応統計的にはそういった用量依存性に対する検定では確かにポジティブだということなんです、幾つかの理由から、実際には検体投与とは関与しないと EPA の評価書は評価しておりますし、私も実際にここにバックグラウンドのコントロールデータも 15 ページに出ておりますが、それらも含めて検体の影響ではないという結論はいいのではないかと判断しました。

○ 林専門委員

今のところなんですが、やはり用量相関で統計的な有意差が認められたが、検体投与と関連しないと考えられたというのは、このままでは少し無理があるのかというような気はするんですが、多重性を考慮した群間比較では有為な差はなかったことと、ヒストリカル

データとの比較において、それらの値が、背景データの中にすべて含まれてしまうということをもって、統計学的に見られた用量相関性というのはあるものの毒性学的な意義は乏しいものと考えたというような書き方が、説得力があるのではないかと思うんです。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。また、藤本専門委員に十分考えていただいて。

○ 藤本専門委員

わかりました。おっしゃるとおりだと思います。

ちょっと質問なんですけれども、用量相関性の検定のポジティブな結果が出たことに関して、統一的な用語というのはありますか。そのまま実際ここで使っている統計のテスト・プレバレンスですか、テストというふうに書いた方がいいのかもしれないです。

○ 林専門委員

ちょっと見てみますけれども、これはもう少し、どういう試験を使ったかというのをきちっと書いて、そのときの閾値が幾らでというのまで書いてしまった方がいいのかもわからないですね。それで、あとヒストリカルコントロールとの比較というのももう少しきちっと書いた方がいいのかもしれないです。こうしないと、統計学的に有意差がついてしまっている以上、それでもなおかつ大丈夫なんだというような場合には、それなりの根拠をきちっと示しておかないと、後でまた難しくなってくるのではないかと思うんです。ちょっと見てみます。

○ 柳井座長

それでは、あとは事務局から、14 ページの 1 行目のところで説明がありましたけれども、評価書には記載していなかった旨説明があるんですけれども、これもよろしいですね。

あとは 18 か月発がん性試験、マウスに関しましては、いかがでしょうか。藤本専門委員何か。

特に組織球肉腫といいましょうか。「性」は取ってもいいのかもしれませんが。これに関して、7,000 ppm の投与群として、発生が増加したということに関していろいろな EPA の方でコメントされているんですけれども、その辺も含めて説明をお願いします。

○ 藤本専門委員

これに関しては、最高濃度群でかつ多臓器性に見られたということで、私はそのまま流してしまったんですけれども。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

関連するかどうかわからないんですが、マウスのところで気になっているのが、肉眼病変のところ、消化管腺胃に用量相関的に、赤、紫、あるいは黒、黒色の病巣が増えたと書いてあり、英文の方も確かにそのとおり書いてあるんだけど、これは一体何なのですか。赤は何となくわかるんだけど、紫ときて更に黒という、えっ、というふうに思うんですけど。何か出血でも起こしたんですかね。

○ 藤本専門委員

そういうふうになんて印象としては、そのままそれが黒くなっていったというか、感じがいたします。

○ 鈴木調査会座長

組織球肉腫があって、その辺のところと関係するようなことがあるんですかね。

○ 廣瀬委員

関係ないと思いますよ。すべてに点状出血があるぐらいじゃないんですかね。新しい出血だったら赤いし、時間が経てば黒くなる。紫はよくわからないですけども。

○ 鈴木調査会座長

そうですか。よけいなことを申し上げました。

○ 柳井座長

組織球肉腫の場合は、肝臓に結構来るんです。雌でしたら子宮ですけども、これは雄ですから、あと精巣上体などにもちょっと来るし、脾臓にも来ることがあるんですが、ちょっと違う所見です。よろしいですか。

○ 藤本専門委員

今のことで、ちょっと小さいことですけども、胃の病巣については、用量相関性に増加する傾向が見られたという、ちょっとわかりにくい表現になっているんですが、これは明確に統計的に用量相関性に増加しておりますので、「増加した」でよろしいかと思います。

○ 柳井座長

では、発がん性試験のところはほかに意見がなければ審議したということで、引き続きまして、生殖毒性試験について御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「13 .生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [1992 年]」でございます。

SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。親動物では、20,000 ppm 投与群で、死亡率の上昇や体重増加抑制、肺の白色または灰白色病変が認められております。

また、児動物につきましては、20,000 ppm 投与群で体重増加抑制がある。また、5,000 ppm 以上の投与群で死亡率の上昇が認められております。

したがって、本試験におきましては、親動物では、20,000 ppm 投与群で、死亡率の上昇等が認められて、児動物につきましても、5,000 ppm 以上投与群で死亡率の上昇が認められておりましたので、無毒性量として親動物で 5,000 、児動物で 500 ppm であると考えられております。また、繁殖に対する無毒性量は、500ppm であると考えられております。

続きまして、ラットを用いた発生毒性試験でございます。こちらは SD ラットを使いまして、強制経口投与で試験が実施されておきまして、母動物につきましては、検体投与の影響は認められておりません。

また、胎児につきましては、骨化の遅延等が増加しておりましたが、毒性学的な意義は低いと考えられております。したがって、本試験における母動物及び胎児における無毒性量は 1,000 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。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ) [1991 年]」でございますが、こちらはニュージーランド白色種のウサギを使って、強制経口投与で試験が実施されております。

母動物につきましては、500 mg/kg 体重/日投与群で、死亡や体重増加抑制等が認められております。また、胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で、低体重や未化骨の増加が認められております。そのほかに水頭症が背景データよりやや多く認められたのですが、対照群との間に有意差は認められておりません。

したがって、本試験においては、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、また、胎児で低体重等が認められましたので無毒性量として母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日と考えられております。

これらの試験につきましては、代田専門委員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。

○ 柳井座長

ありがとうございました。実は、3 つの試験を通じ、代田専門委員の方から事務局の水頭症の発生頻度の増加の件も含めて、コメントをいただきたいんですが。

○ 代田専門委員

初めの2世代繁殖試験につきましては、私の方で、初めは、肺の病変としか書かれておりませんでしたので、いただきましたCDを少し見たり、ほかの資料を見たりしまして、白色または灰白色の病変と書かれておりましたので、これを付け足しました。

これにつきましては、前に御紹介がありました(2)の、2年間慢性毒性／発がん性併合試験でも、同様の所見が見えているということが報告書の方に書かれていましたので、書いておいた方がいいのではないかと考えました。

それから、この試験のNOELの算定基準のところで、最初やはり厳しい毒性の方を書くべきだと思ひまして、死亡率の上昇を追加させていただきました。

それから、発生毒性のラットですけれども、こちらは用語のところでアンオシファイドというのがございまして、用語集では未化骨という訳が付いておりますので、こちらに修正いたしました。

それから、ウサギの件ですけれども、ウサギのところで水頭症が増加しているということで、これは少し細かくデータを見ました。実際には、出現した頻度というのは2腹、2litterにそれぞれ1匹ずつの胎児に水頭症が出ておりました。ただ、そのうちの1例は、外表を見たときにはわからなくて、内臓観察で、脳の剖面を入れたときに初めてそれが認められたというものでした。

有意差は、対照群との間にありませんでしたけれども、この施設における背景データと比較をしまして、胎児での割合、出現頻度では背景データの範囲内であるけれども、litterにおける出現頻度、つまりその中で何腹出てきたかという背景データでは、少し増えている、どのくらい増えているかというところ、こちらの施設では、51試験、該当する試験があったうちで、10試験で水頭症が出ている。その中では、1例以上の胎児に水頭症が見えているんですけれども、1腹を超えて水頭症が出たことがなかったので、この所見を入れたということでした。

したがって、こちらの資料でも、評価の方では、questionableということで、本当にそうなのかどうかということという評価になっておりました。私もこのデータを見て、やはり1腹ずつ50回試験をやったうちの10回に出ている程度のもので、それが今までは1腹だけに出ていたものが、たまたま2腹に出たという解釈もできるのではないかと思います。あえてここで催奇形性ありというふうに明言するのはちょっと、通常の頻度や、今までの取り方から行くと難しいのではないかなと思ひました。

ただ、発生毒性については、胎児の体重が低下しておりますので、発生毒性がありでよ

ろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

鈴木調査会座長、何か。

○ 鈴木調査会座長

繁殖の方とか、そちらの方はいいです。ウサギの発生毒性のところですけども、ウサギというのは結構遺伝的な背景として水頭症を出すのが結構知られていまして、しかも、この時期だと、恐らく、妊娠ウサギをつくるのに、人工受精していると思うんです。雄をそれだけそろえるのは大変だし手間もかかるので人工受精をやる。その後、LHなどで、排卵を起こさせて妊娠動物をつくるというようなことをやられています。

そうすると、結構遺伝的な雄の方の偏りというのが出てくることがあるので、背景データのところというのは、相当変動があっても当然かなというようなところはあります。

ですから、実際上は、遺伝性なのか誘発性なのかというところを見分ける統計式というのも私はつくっているんで、それをやればすぐわかると思うんですけども、直観的に1腹の中ですべての子どもに水頭症が出てくるといような、誘発のときに典型的な発生パターンを示していないこと。それから、今回の対照群と比較をした場合に、有意差が認められないことといったところを考えると、これは催奇形性なしというふうに言っておいた方がよいのだというふうに私は感じています。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。

そうしますと、引き続きまして、遺伝毒性試験について進めていきたいと思います。よろしく願います。

○ 渡邊評価専門官

それでは「(14番) 遺伝毒性試験[1990年、1991年]」でございます。

クロフェンセットの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、また、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験と、マウス小核試験が実施されておりまして、結果は表2に示されているとおり、いずれの試験結果も陰性でございました。したがって、

クロフェンセットに遺伝毒性はないものと考えられております。

この本文中の修正案につきましては、若栗専門委員よりいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

若栗専門委員よりコメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局の方からお話いただいたとおりに、すべてのデータで陰性というのでよろしいと思います。不定期 DNA 合成試験につきましては、最大耐量までやっていないですとか、少ししか取っていないということで、少し文章、そこら辺のところはどうでしょうという書きぶりでありますけれども、最終的に EPA の方の①ですとか②のところのアクセプタブルデータのところには載っておりますので、すべて記載していただければよろしいかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。ほかにありませんでしょうか。

それでは、今までの議論を踏まえまして、発がん性試験等におきましてはラットの雄で肝細胞がん及び腺腫が発生したり、雌雄で甲状腺 C 細胞の腺腫が発生しまして、更にマウスの発がん性試験では、組織球肉腫等の発生も見られたんですが、遺伝毒性は全くないということから、評価に当たり、閾値設定は可能であるというふうに判断しますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それを踏まえまして、食品健康影響評価の総合評価について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、17 ページでございます。食品健康影響評価でございます。

参照に上げました資料を用いて農薬「クロフェンセット」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、クロフェンセットは、動物体内で速かに吸収、排泄されております。また、尿中に排泄された主な成分は親化合物でございまして、動物体内ではほとんど代謝をされずに排泄されております。植物体内運命試験におきましても、残留放射能の大部分は親化合物でございました。

各種運命試験から、農産物の暴露評価、対象物質をクロフェンセットと設定いたしました

た。各種毒性試験結果から、クロフェンセット投与による影響は、主に体重増加量、精巣及び肝臓に認められておりました。

催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

発がん性試験において、ラットの雄で肝細胞がん及び腺腫、雌雄で甲状腺 C 細胞の腺腫、マウスの雌で組織球肉腫が認められましたが、遺伝毒性は認められなかったことから、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ております。

各試験の無毒性量等につきましては、次のページの表 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が最小値、イヌを用いました 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日でありましたことから、これ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いたしました。

なお、暴露量につきましては、当評価結果を踏まえまして、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。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまの御説明のとおり、ADI につきましては、イヌの慢性毒性試験、1 年間カプセル経口投与の 5 mg/kg 体重/日という最小無毒性量を基に、安全係数につきましては、100 で除して 0.05 mg/kg 体重/日という ADI を提案していただいたんですが、これにつきまして、いかがでしょうか。これは EPA の提示されている慢性の最小無毒性量 5 mg/kg 体重/日と同じになっているんですが、そういう意味では共通の認識に立って ADI を設定したということで、特に問題ないと思いますが、いかがでしょうか。もしよろしければ、ADI については、0.05 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

ADI はそれでいいんですが、17 ページの 19 行目の ADI の下の方に（最小毒性量）とありますが、これは無毒性量ではないのでしょうか。

○ 柳井座長

そうですね。無毒性量です。

○ 廣瀬委員

あと、ラットの雄の肝細胞の腫瘍は投与の影響としないということだったと思うんですが、12 行目の記載を見てみると、ラットの雄で肝細胞の腫瘍が認められたということに

なっておりますので、その辺ちょっと確認したいと思います。

○ 柳井座長

まず ADI 設定のところの下から 2 行目のところで、最小毒性量というのは、無毒性量と置き換えていただくということでよろしいかと思います。

もう一つは、発がん性試験に認められたラット雄の肝細胞がん及び腺腫の取り扱いですが、これは本文の中で投与と関係しないと言い切っているんですが、その辺矛盾するという御指摘ですが、藤本専門委員いかがですか。

○ 藤本専門委員

私も今それを言おうと思っていたんですが、ここは消していただかないといけないと思います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

発がん性はあるんですか、ないんですか。どっちにするんですか。ぶっちゃけた話をしてみれば、どっちでもいいんだよという話になるんだけど、それはちょっとまずいよね。

○ 柳井座長

整合性を取らなきゃいけないということですか。

○ 鈴木調査会座長

そうです。13 ページのところの書きぶりでは、検体投与と関係ないとしているので、肝臓に関して腺腫も腺がんともに誘発のものではないと書いているんだけど、結論のところではどちらも基本的に誘発だとなっているわけです。

○ 柳井座長

廣瀬委員の方で指摘されたとおりだと思います。

○ 鈴木調査会座長

もう一つは、18 ページの表 3 のまとめのところで、米国の話のところ、ラットの 2 年間慢性毒性／発がんの併合試験のところに、やはり雄で肝細胞がんと腺腫が発生しているという形のことが書いてあって、この書き方だと発がん性ありと読むんだろうと思うんですが、アメリカの評価書はどちらで取っているんですか。

○ 林専門委員

アメリカの方は投与に関連しないと結論づけています。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。肝細胞がんのところについては、肝臓に関する腫瘍性に関しては、13 ページの書きぶりが結論だと思うんです。そうすると、結論の方の話で肝臓の話を抜くということになるんですかね。

○ 都築課長補佐

先ほどから抜こうということで、おっしゃっている結論は出ていると思います。何か迷いがありますか。

○ 鈴木調査会座長

結構細かい修文は要るよねと思いながら、それなりに微妙は微妙なんです。データの方を見た場合にです。

○ 都築課長補佐

13 ページのところで悩んで、結局取らないということで決めたわけですから、最後でまた悩むというのはおかしいと思います。

○ 柳井座長

13 ページの説明をふくらませていただいて、論理性を持たせていただいて、一応結論としては投与に関係しないとされるということなんで、藤本専門委員の方からも、「総合評価」のところからは削除してほしいとおっしゃっていました。

○ 鈴木調査会座長

C 細胞腺腫は残すということですね。そうすると、無毒性量に関しての 18 ページの表で、アメリカの記載のところ、雄で肝細胞がん、肝細胞腺腫はというのも省くということですね。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

日本のも当然省くことになりますね。わかりました。

○ 柳井座長

結論としては、アメリカの EPA と日本の ADI とも整合性が取れたということで、提案させていただきたいと思います。

○ 林専門委員

先ほどの 13 ページの書き方なんですけど、18 行目のところの「検体投与群雄で用量相関性に」というところを削ってしまって、肝細胞がんの発生頻度の傾向検定において、統計

学的には有意であったが、腺腫のみ、また肝細胞がんと腺腫を合わせて評価した場合には、出現頻度の上昇が認められないことを根拠に、CPRC は検体投与と関係ないと考察している。

当専門調査会においても、その考え方を支持するというようなことを書いておけば、先ほどの 18 ページの表からも削るし、最終的な評価からも削るということでいいんじゃないかと思います。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

では、そういうことで事務局の方で最終的に修文をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

もし、ほかになければ、今後の進め方について事務局の方から御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果（案）として農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告しまして、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て、修正させていただきます。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

それでは、ここで 5 分ほど休憩をさせていただきたいと思います。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、次の剤でありますジクロスラムの審議に入らせていただきたいと思います。

それでは、事務局の方からこの剤についての説明をお願いしたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

ジクロスラムですが、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、2007 年 6 月 5 日付けで厚生労働大臣より食品健康影響評価について意見聴取をされた剤でございます。

本日テーブルには EPA の評価書のほか、Pesticide Manual を配付してございます。

また、ジクロスラムの農薬評価書（案）についてですが、事前に先生方よりコメントをいただきまして、それを見え消しにて反映しております。

それでは、早速ですが資料 3 「ジクロスラム農薬評価書（案）」について説明いたします。

まず 6 ページ、このジクロスラムですが、「6 .構造式」に示している構造式をしておりまして、ダウ・アグロサイエンス社により開発されましたトリアゾロピリミジン環を有する除草剤です。

日本では農薬として登録されておりません。ポジティブリスト制度導入に伴い、アメリカの基準を参考に暫定基準値が設定されております。

7 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」です。

こちらは米国 EPA レポート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。

各種運命試験ですが、ジクロスラムのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの。トリアゾロピリミジン環の 7 及び 9 位の炭素を ^{14}C で標識したものをを用いて実施しております。

「1 .動物体内運命試験」について説明いたします。

まず「(1) 排泄」ですが、こちらでは Fischer ラットを用いてフェニルラベルのものを低用量または高用量で単回投与したものです。

また、非標識体とフェニルラベルの標識体を用いて反復投与したものです。トリアゾロピリミジン環を標識したものでは、低用量で単回投与して試験が行われております。

排泄ですが、比較的速やかでありまして、投与後 24 時間に 73.7～86.9 %TAR が尿と糞中に排泄されております。

各投与群での尿及び糞中排泄率は表 1 に示しているとおりでございます。

低用量の雌では尿中に多い傾向がありまして、また、高用量の方ではそのまま素通りすることが考えられまして、糞中に多く出ております。

「(2) 体内分布」について説明いたします。

排泄試験で得られました臓器・組織等を用いて放射能分布が測定されております。

結論ですが、放射能濃度は腎臓、血液、肝臓などで比較的高いという結果になっており
ました。ジクロスラムの代謝において性差が認められております。

「(3) 代謝物同定・定量」について説明いたします。

9 ページ、主要代謝物ですが、フェニル環が水酸化された F が認められております。低
用量群の雄では、F は合計 34.5～43.8 %TAR が排泄されております。

そのほか、7 行目は「糞中」となっておりますが、「尿中」の誤りでございまして、尿
中ではその他に G、H、I といった代謝物も検出されております。

ラット体内におけるジクロスラムの主要代謝経路ですか、フェニル環の水酸化による F
の生成であると考えられました。

こちらにつきまして、與語専門委員より数値についてコメントをいただいております。
こちらは EPA からいただいている資料を詳細に確認しましたところ、これらの数値は各
投与群の中での低いものから高いものを書いている形になっておりまして、例えば尿中で
一番低い数字であった投与群が必ずしも糞中で一番低い数字になるとは限りませんので、
足した合計の数値と尿と糞での数値が一致するというものではありません。

「(4) 畜産動物における薬物動態」ですが、こちらはヤギとニワトリを用いて試験が
行われております。

まず「①ヤギ」ですが、乳汁中の残存率は極めて低く、蓄積を示すデータはございませ
んでした。腎臓では親化合物が主要化合物として検出されております。

「②ニワトリ」ですが、こちらでは放射能濃度は皮膚及び肝臓で比較的高い結果となっ
ております。

組織中における主要化合物ですが、親化合物でございまして、そのほか D や、これは推
定でございしますが、F といったものも検出されております。

ヤギとニワトリの代謝試験の結果からは、ジクロスラムは主にエトキシ部の脱アルキル
化等により代謝物されると考えられました。

動物体内運命試験につきまして、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、まず農薬の概要のところで化学名のところで修正がありますが、この辺りは、
小林専門委員よろしいですか。

○ 小林専門委員

ピリミジン環といいますと、ナンバリングが違ってきます。これはトリアゾロピリミジ

ン環なので、そのナンバリングの位置が 7 及び 9 位の炭素と書いてありますので、修正させていただきました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そのほか動物体内運命試験につきまして、山崎専門委員の方から何かコメントありますか。

○ 山崎専門委員

特に問題ないと思いますが、先ほど與語専門委員の御指摘の合計は、もし混乱するのであれば、合計の記載そのものがなくても構わないと思いますし、書くなら原文どおり、どこかの 5 匹のある組み合わせの一番低いもの、高いもの、事務局の御指摘のとおりだと思います。もし混乱するなら、なくてもというのは 2 つ目の案であります。

以上です。

○ 柳井座長

体内運命試験、代謝物同定・定量を含めて、先ほどの山崎専門委員のコメントをいただいたところです。

あと畜産動物における薬物動態ということで、ヤギ、ニワトリに関しては、特に御指摘もないですが、その辺も含めてどうですか。

○ 小林専門委員

フェニル環があります。

○ 柳井座長

小林専門委員の方から御説明をお願いします。

○ 小林専門委員

これは報告書の方はアニリンとなっているんですが、ここの評価書ではフェニルの方にするということで統一した方がよろしいと思います。表 3 です。

○ 柳井座長

そのほかはよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

8 ページの体内分布の 19 行目、吸収のところでサチュレーションが起こったと考えられるんだろうが、生物学的利用能が高用量群では限られたと考えられたという表現は、今まで評価書では使ったことがないんです。その辺のところ、どういう形にすればいいのか。山崎専門委員、その辺を教えていただければと思います。

○ 山崎専門委員

先ほど事務局の方が素通りであろうと解説をされたとおりでと思いますので、もし表現が誤解を招くようであれば、記載しないということかと思います。

○ 鈴木調査会座長

なくてもいいのかもしれないですね。「投与量」以下が要らないということですね。

○ 柳井座長

はい。「投与量」以下を削除するということによろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

「増加があった」まで残して、「ことから」以降を消しますか。その方がいいかもしれませんね。

○ 柳井座長

では、対応をお願いします。

今までのところはよろしいでしょうか。もし、なければ「2 .植物体内運命試験」について説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、11 ページの「2 . 植物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) 落花生及び大豆」ですが、処理としては散布処理、また土壌混和処理をやっております。親化合物ですが、茎葉及び成熟した子実からは検出されませんでした。

茎葉では代謝物として C や D といったものが検出されております。

落花生においては、フェニルラベルのジクロスラム処理試料よりトリアゾロピリミジン環ラベルのジクロスラム処理試料において放射能が高かったことから、親化合物のトリアゾロピリミジン環を有する土壌分解ですが、アニリン部位を有する分解物よりも落花生の植物体に選択的に吸収されたと考えられました。

この試験で與語専門委員からコメントをいただいております。2,6 -DCA(アニリン) ですが、検出されておられません。むしろ分析されていない可能性もあります。ただ、EPA では基準値の設定に当たり、規制対象物質には、この 2,6 -DCA(アニリン) は加えておりません。ジクロスラムのみになっております。

「(2) 輪作作物」ですが、こちらは小麦、ばれいしょ、レタス、フダンソウを用いて試験が行われております。いずれの作物においても、親化合物の 0.01 mg/kg を超える残留は見られませんでした。

残留放射能濃度としましては、ばれいしょの塊茎で 0.008 mg/kg 、小麦の可食部である穀粒ですと、0.025 mg/kg 検出されております。

レタスにいたっては、薬害のため調査されておりません。

フダンソウにおきましては、薬害による矮化が認められております。

穀粒及び藁の抽出残渣の分析の結果、残留放射能は植物体成分、デンプン、リグニン等に取り込まれていると考えられました。

植物体内運命試験につきまして、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

まず「(1) 落花生及び大豆」に関する記載なんですが、與語専門委員の方からの御指摘に対しては、アニリンの件ですが、事務局から検出、あるいは分析されていないんじゃないかということですが、この辺はよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

分析していないのか検出されていないのかわからないんですが、そういう結果だと思うんですが、いただいた資料を幾つか読んでいくと、例えば飲料水とか作物の中で 2,6-DCA (アニリン) という代謝物に関しては、追うこととか、そういうことが書いてあったりするので、そこが気になったところなんです。

ここでは客観的なデータを示すだけということであれば、特に必要ないかと思いたすので、以前のこの会議でもアニリンのところはよく皆さん議論されていたので、ちょっと気になったということです。

○ 柳井座長

そのほかの修文に関しまして、與語専門委員の方からの修文ですか。

○ 與語専門委員

修文はお願いしたとおりになっていますので、問題ないと思います。12 ページの上から 2 行目と 3 行目のところは先ほど議論した部分ですので、これで結構かと思います。

○ 柳井座長

ほかになれば引き続きまして、「(2) 輪作作物」の件で、幾つかの修文もありますし、12 ページの上の方の小麦の茎葉、穀粒及び麦藁の件につきましては、先ほどの剤と同じ議論でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

よろしいと思います。

一点だけ、細かいところなんですが、私の方で変えた方がいいかなということで、播種作付禁止期間よりもっと楽に、前作収穫を何日と言った方がいいかなと思って修文をお願い

いしたんですが、PBIの説明は、28行目の方に持っていくのがいいかなと思います。

○ 柳井座長

あとは細かい植物の名前とか、スターチの件も含めて、幾つかの変更があるんですが、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

小林専門委員、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私も落花生のところは修文させていただいたんですが、これは報告書の方にあったので値等も入れた方がいいと思ったので、修正させていただきました。

先ほどのアニリン部位をというのは、それは出ているんですか。全体のマップというのが、どちらかのマップはあったんですが、ここで主に出ているのが代謝物Dなんで、それはアニリンのところではなくて、スルホンのアミンも含んでいるんで、そこで加水分解して、それからあとシステインが付いているんです。ですから、これはアニリン部位を有すると書いた方がいいのか、ちょっと迷うところなんです。

アニリン部位というと、スルホンアミドのところで切れているものが出ていると解釈すると思うんです。ジクロロベンゼンとして出ているのかどうか、全体的な代謝マップがあるようでしたら、それで確認した方がよろしいかと思います。

○ 柳井座長

では、すみませんが、與語専門委員と小林専門委員の方で話し合っていて、その結果、事務局の方で対応していただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

今の話は動物代謝の方でも若干関連するんです。スルホンアミドのどこで切れるのかというところもあるし、それで出てきた話が、ジクロロアニリンだとすると、血液毒性も相当出てくるはずだということになるんだけど、どうも見ていると、フェノールまで行ってしまうんです。それでアニリンがあまり見つかってないような気がするんです。一部血液毒性が、例えばヘモジデリンの沈着などが出るというところからすると、あるみたいで、不思議だなと思っていました。その辺りが代謝がはっきりすればいいんだけど、わからないんです。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

それでは、次の「3. 土壌中運命試験」について説明をお願いします。

○ 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。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」ですが、こちらはさまざまな種類の土壌を用いて試験が行われております。推定半減期は 33～65 日でありました。ちなみに好氣的土壌中における推定半減期は 54 日、推定消失半減期は 53 日でした。

土壌中での消失は主に微生物による分解と考えられております。

「(2) 土壌吸着試験」ですが、こちらは補正吸着係数で 55～90 という結果でございまして、移動性は高いと考えられました。

「4. 水中運命試験」について説明いたします。

まず「(1) 加水分解試験」ですが、こちらは pH5、7、9 の緩衝液を用いて試験が実施されております。pH5、7 では安定でありまして、pH9 の緩衝液中では推定半減期は 2 日と求められています。

「(2) 水中光分解試験」ですが、こちらは pH5 の緩衝液を用いて試験が行われております。推定半減期は 119 日となっております。

「(3) 好氣的及び嫌氣的水中運命試験」ですが、こちらは推定消失半減期は好氣的条件下で 151 日、推定半減期としては 107 日、嫌氣的条件下では 61 日となっております。

小林専門委員よりコメントをいただいておりますが、確認するんですが、ちょっと見当たらないという状況です。

「5. 土壌残留試験」ですが、こちらは評価に用いた資料には記載はございませんでした。

「6. 作物残留試験」ですが、国内における作物残留試験成績は提出されておられません。

「6. 作物残留試験」では以上です。

○ 柳井座長

ただいまの説明のところでよろしいでしょうか。小林専門委員、結局データがなかったということです。

○ 小林専門委員

私も探したんですが、わかりません。CD で見るのに、結構探すのが大変なんです。検索でかかってはこないです。でも、一応見たんですが、なかったんです。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

確認なんです、これは表現の問題だけですが、消失半減期と推定半減期とあるんですが、これはどういうふうに使っているか説明していただきますでしょうか。

○ 宇木評価専門官

以前別の剤だったんですが、この使い分けがなされている剤がございまして、ちなみに推定消失半減期の方が日本で言う土壌残留試験で算出する半減期の方に近いだろうという説明をいただいております。

○ 柳井座長

小林専門委員何か補足されることはありますか。

○ 小林専門委員

この辺はどういうふうに使われているのかわからないです。通常推定半減期と言っておりますので、わかりません。

○ 與語専門委員

まとめたら科学的じゃないかどうかの問題だけなんです、まとめができるかなと思ってしまったんです。

○ 柳井座長

それでは、「7.一般薬理試験」以降をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「7.一般薬理試験」について説明します。

こちらの試験は、評価に用いた資料には記載はございませんでした。

「8.急性毒性試験」ですが、まず「(1)急性毒性試験」については、ラットの急性経口 LD_{50} は 5,000 mg/kg 体重超、ウサギの急性経皮 LD_{50} は 2,000 mg/kg 体重超、ラットの急性吸入 LC_{50} は 5.04 mg/L 超でありました。

「(2)急性神経毒性試験」ですが、ラットを用いて単回強制経口投与されております。結論としましては、投与による影響は認められておりませんで、無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重と考えられました。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、眼に対しては、粘膜に対してわずかな刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性と皮膚感作性は認められておりません。

「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。

○ 柳井座長

一般薬理試験ですが、今回評価の記載方法なのですが、評価に用いた資料には記載がなかったことから、評価を行っていないというのはちょっと混乱を招きますので、EPA 資料には記載がなかったことから、記載がないということで簡潔にお願いしたいんです。

そのほか急性毒性、神経毒性、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験に含めて、藤本専門委員の方から何かありますか。

○ 藤本専門委員

これで結構です。

○ 柳井座長

山崎専門委員、何かありますか。

○ 山崎専門委員

結構です。

○ 柳井座長

それでは、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○ 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。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1993 年]」ですが、こちらは Fischer ラットを用いて混餌投与により試験が行われております。

各投与群で認められました毒性所見は表 5 に示しているとおりでございます。

結果ですが、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝比重量増加等。500 mg/kg 体重/日以上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 50 mg/kg 体重/日。雌で 100 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1992 年]」ですが、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与により試験が行われております。

各投与群に認められました毒性所見は表 6 に示しているとおりでございます。

この表 6 を見ていただくとわかりますが、5 mg/kg 体重/日投与群の雌でクッパー細胞内ヘモジデリン沈着が認められていることになっています。

EPA でもこれを検体投与の影響と判断していることから、本評価書では、雄の無毒性量は 5 mg/kg 体重/日。雌の無毒性量は 5 mg/kg 体重/日未満と書かせていただいております。しかしながら、EPA の評価書自体は無毒性量は 5 mg/kg 体重/日と判断しております。

この 5 の投与群の雌の扱いが EPA でどのような判断が下されているかが、どの評価書を見ても確認ができませんでした。

補足なのですが、雌で認められましたヘモジデリン沈着の発生頻度はコントロールでは4分の1例、5 mg/kg 体重/日では4分の3例、25 では4分の1例、100 /50 の投与群では1匹死亡しておりますので、3分の3例となっております。

16 ページ「(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) [1996 年]」ですが、NZW ウサギを用いて試験が行われております。結論としましては、投与による影響はなかったということで、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。

「10 . 亜急性毒性試験」については以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

ラット 90 日に関しまして、特に指摘等はなかったんですが、藤本専門委員いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これで結構だと思います。

○ 廣瀬委員

14 行目の「近位曲尿細管上皮細胞質内蛋白濃度減少」という、この所見がどうもよくわからないんです。原本はどういう所見名になっているんですか。

○ 宇木評価専門官

Intracellular protein concentration in the proximal convoluted で、それが decreased になっています。

○ 廣瀬委員

尿細管の蛋白濃度などは測定できるわけないでしょう。

○ 事務局

コンセンタレーションが入っているわけです。

○ 廣瀬委員

でも、そう書いてあれば記載せざるを得ないですね。

○ 柳井座長

廣瀬委員、どういう毒性が考えられるんでしょうか。

○ 廣瀬委員

好酸性が低下しているとか、そういうのかなとも思うんですが、蛋白濃度がね。

○ 見上委員長

染色では調べられませんか。

○ 廣瀬委員

染色ではこんなことわかりません。

○ 藤本専門委員

これは濃度と明確に書いてあるんで、単純な病理所見ではなくて、何らかの生化学的所見かと私は一応思ったんですが、そんなことができるのかというのは全くわかりません。

○ 廣瀬委員

好酸性の細胞質がちょっと好塩基性になるとか、そんなのかもしれないですが、こういう所見は普通はないので、わかりません。

○ 柳井座長

それしか議論のしようがないということです。

ほかになれば「(2) 90 日亜急性毒性試験 (イヌ)」に関しまして、いかがでしょうか。これもクッパー細胞内のヘモジデリン沈着が果たして毒性なのか。それが ADI 設定に絡む可能性があるということなんですが、藤本専門委員、何かコメントありますか。

○ 藤本専門委員

90 日間亜急性毒性試験というのは、後でイヌで 1 年間の慢性毒性試験が出るんですが、こちらとかなり毒性の出方というか結果が違っていて、1 年間では 25 mg/kg を投与しても何も出てこないということで、実験的な揺らぎが大きいということは 1 つ背景としてあるということをお願いしたいと思いますが、一応データを、最初の評価書(案)にあるとおり、ヘモジデリン沈着を毒性と取らざるを得ないと思うんで、雄では 5 mg/kg 体重/日。雌では 5 mg/kg 体重/日未満というふうに、この時点では判断して、あと 1 年間の慢性毒性試験で押さえるという形を取らざるを得ないんじゃないかと思います。御説明にもあったように、EPA で 5 mg/kg 体重/日に対して無毒性量を取ったという根拠が全く示されておりませんので、ここは雌に対しては未満という表現で、ほかのデータを見るということしかないんじゃないかと思いました。

○ 柳井座長

その辺いかがでしょうか。血液毒性の溶血のような変化が出ていないのに、クッパー細胞内のヘモジデリン沈着が増すとか、理解できない所見で、なぜわざわざ取っているのかと。どれくらいですか。

○ 廣瀬委員

雌の一番高用量では起こっているんじゃないですか。14 ページの下から 3 行目以降に貧血があると。ただ、この貧血は「一般状態の悪化による二次的変化と考えられた」と書

いてありますが、この原因まで書かない方がいいんじゃないでしょうか。アニリン等が出るということもある。ほかのラット、マウスでは貧血は出ているんですか。

○ 都築課長補佐

ラットの 2 年慢毒で軽度の赤血球の減少というのが見られています。ただ、有意差はありませんということです。

○ 廣瀬委員

貧血に関連している所見が、例えばヘモジデリンの沈着というのがありますので、この体重減少による二次的な変化というのは削除した方がいいと思います。

○ 都築課長補佐

先ほど宇木評価専門官の方から説明がありましたが、発生頻度、コントロールでも 4 分の 1 出ている、5 mg/kg では 4 分の 3、その後 25 mg/kg で下がっているんです。4 分の 1 例です。最高用量群では 1 匹死んだので 3 分の 3 ということで、用量相関性を見ていくと、若干途中で下がったりというのがあります。

先ほどの廣瀬委員の貧血というところとも関連してということで言うと、最高用量の部分は 3 分の 3 出ていますし、関連所見もあるということです。

○ 鈴木調査会座長

最高用量は本当に体重減少とか、状態が非常にかわいそうな状況になるまで消瘦してしまっているんで、その辺は直接赤血球系に効いているとは見にくいなというか、EPA の書きぶりには賛成するんです。

アニリンの話は、確かにスルホンアミドのところでは切れれば、ジクロロアニリンでできそうなんですけど、つかまれていないんです。その意味では決して血液毒性があるとは言えない非常に微妙なところがある。

○ 都築課長補佐

アニリンだけではなくて、トリアゾール環もあるんで、そちらも関係があります。

○ 鈴木調査会座長

そちらの方の話がもう一つ絡むんです。

○ 廣瀬委員

貧血がないのに、やはりヘモジデリン沈着が起こるというのがおかしくなってくるんですね。

○ 鈴木調査会座長

特に低用量のところはおかしくて、この実験での NOAEL を決めるところは、肝臓の病

理組織学的な病変の頻度に基づいて決めているということが書いていて、そうすると、クッパーの話ではなくて、もう一つ出ている小葉中心性の肥大とか、そちらの方。それが25から出てきているので、その辺を取ったのかなという印象はあるんですが、具体的にはわかりません。

○ 廣瀬委員

細かいところですが、表6の150 mg/kg 体重/日の欄の雄で上から4番目に「脾臓白脾髄顆粒系細胞及び巨核球が増生」となっていますが、これは白脾髄ではなくて赤脾髄だと思います。白脾髄はリンパ球が集まっているところで、そういうところでは髄外増血は起こらないので、赤脾髄だと思います。

○ 事務局

ホワイトと書いてあるんです。

○ 廣瀬委員

それが間違えている。削除してもいいです。

○ 柳井座長

雌の方も同じことが書いてありますね。ですから「白脾髄」というのを取っていただくということです。ということはこれは髄外増血なんですね。

○ 廣瀬委員

赤芽球ではないみたいです。顆粒球と巨核球ですからね。

○ 柳井座長

肝臓の5 mg/kg 体重/日の雌と25 mg/kg 体重/日の雄でちぐはぐな、クッパー細胞のヘモジデリン沈着という所見があるんですが、そういう意味では紛らわしい所見ということで削除させていただきたいんです。5 mg/kg 体重/日は無影響量ということで、生かした方がよろしいんじゃないかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうすると、この所見自体を削除ということですか。

○ 柳井座長

いかがですか。

○ 藤本専門委員

そこは確かにわからないんですが、肝細胞肥大絡みの何らかの所見ということでセットになって表れているんだとしたら、それが一見ばらばらに5 mg/kg 体重/日の方に出てきている。その原因は本当はわからないがというふうにとらえることも、今までの議論から

するとあるのかなと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

EPA ではこの試験について、雌雄ともに 5 mg/kg 体重/日 を無毒性量としているがとして、我々の部会では根拠はわからないので、雌については 5 mg/kg 体重/日未満というふうにしても悪くはないと思っています。その理由というのは、慢性毒性の話で、この話が全部消えていってしまうから、いいのかなと思っていますが、多分、慢性毒性と亜急性毒性の話と比較したときに、どう考えても長期毒性の話の方を基に毒性の判断をすると私は思っているんですが、もしその辺が違うということであれば、また問題になるんですが、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

多細胞の件は削除ではなくて、やるのであれば、用量相関性が見られる 3 分の 3 の最高用量のところに移動ということが妥当かと思うんです。今までとの整合性で言うと、一旦 25 mg/kg の中間用量のところで下がっていますので、こういうものを 5 mg/kg のところを残したという事例は多分ないと思うんです。

○ 廣瀬委員

雌ですか。

○ 都築課長補佐

雌です。

○ 鈴木調査会座長

今の話で移せば矛盾なく 5 mg/kg のところが NOAEL になるんですが、それでいいのかどうか、よくわからないんです。都築課長補佐、EPA の評価ではこうだが、ここの部会では違う見解であるということを仮に言ったとして、この場合にはさっき言ったような長期間の毒性の話があるから、帳消しにはなると思うんだけど、そういう表現の仕方というのは今までなかったですね。

○ 都築課長補佐

EPA が取っている所見をうちが取らないというのはこれまでもやったと思いますので、例えば「白脾髄」と書いてあっても「赤脾髄」が正しいというのは、サイエンスの問題としてあっていいことだと思いますので、例えば EPA が 5 mg/kg のところまで念のため取ってしまったというのを、日本として最高用量のところにしたというのは、別にこれまでもございましたし、やっていいことだと思います。

○ 鈴木調査会座長

移動が可能であれば、基本的に NOAEL が変わるということもあり得るということです。わかりました。

○ 林専門委員

私も都築課長補佐の御意見に賛成で、用量相関性等を勘案してクッパー細胞のヘモジデリン沈着というのを上の用量に持って行って、NOAEL は 5 mg/kg と残しておいた方がいいんじゃないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。残すということで、上の用量に、雌についてはということでよろしいでしょうか。

○ 宇木評価専門官

了解しました。

○ 柳井座長

ほかのところで 21 日間亜急性毒性経皮試験というウサギを使った試験ですが、これについてはいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これで結構です。

○ 柳井座長

ほかになれば次の「11 . 慢性毒性試験及び発がん性試験」に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 宇木評価専門官

「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。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1996 年] 」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。投与による影響は認められませんが、本試験における無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) [1996 年] 」ですが、こちらは Fischer ラットを用いて混餌投与により試験が行われております。

結論としましては、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日と考えられました。発がん性は認められておりません。

17 ページ「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス) [1996 年] 」ですが、こちらは B6C3 F1 マウスを用いて、混餌投与により行われております。本試験におきましては、眼球嚢下

白内障及び腎尿細管上皮細胞空胞化減少等が認められておりまして、雌では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で腎尿細管上皮細胞過形成を伴う限局性尿細管拡張が認められましたので、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日未満。雌で 50 mg/kg 体重/日と考えられました。発がん性は認められておりません。

「（４）１年間慢性神経毒性試験（ラット）[1996 年]」ですが、こちらは Fischer ラットに投与して試験が行われております。

結論としましては、試験条件に不備がございまして、無毒性量及び最小毒性量は設定されておりません。さまざまな不備があったということで、EPA でもアン・アクセプタブルと判断されておりますので、よろしければこの試験は削除させていただこうと考えております。

「11．慢性毒性試験及び発がん性試験」につきまして、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。まず「（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）[1996 年]」ですが、これは特に問題ないと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

引き続きまして、「（２）２年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）[1996 年]」に関しまして、これも腫瘍性の検体投与に関連した変化はないということでございますが、主として腎臓に変化が認められたということなのですが、組織学的検査において以降の文章については、もう少し簡潔にまとめていただくといいと思うんですが、その辺事務局の方で、内容は間違っていないんですが、もう少し短い文章でお願いしたいんですが、その辺また藤本専門委員に御指導をお願いします。

この試験で何かありますか。

○ 藤本専門委員

基本的な毒性ターゲットは腎臓ということで、実際に腎機能が低下していて、それに伴って、これも正確にはわかりませんが、腎皮髄境界部尿細管変性を伴ってということで、これは非常に用量相関性はきれいで、非常に大きく動いていますので、病理学的な背景としてはこれだということだと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ほかになれば「（３）２年間発がん性試験（マウス）[1996 年]」につきまして、藤本専門委員の方から何かございますか。

○ 藤本専門委員

こちらでも、腎臓がターゲットというデータだと思いますが、上皮空胞、これも言葉がこれでいいのかお伺いしたいのですが、空胞構造が減少したという意味だと思うんですが、そういうふうに修文させていただいたんですが、それでいいかどうか。それ自体が病理学的に毒性と言えるのか、わからないですが、少なくとも重量変化と関連しながらこういう変化が起こっていて、むしろそれが進行しているようなドーズのレスポンスですので、これはやはり病理的なものだと取って、このとおりでいいと思います。

○ 柳井座長

あと、眼球嚢下白内障というのは、どうですか。

○ 藤本専門委員

これは生のデータがなくて、白内障が有意に出たというデータだと思うんです。ですから、普通嚢下と言うと前・後ろのところですね。それか全体に白内障が出たということで、それ以上のことは、何でということになるとわからないですが、この中では比較的低い 50 mg/kg で有意に出始めているということです。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。ほかになければ次の「(4) 1 年間慢性神経毒性試験 (ラット) [1996 年]」に関しまして、論議いたしたいと思いますが、結論としまして、この試験はアン・アクセプタブルという EPA のコメントが付いています。藤本専門委員の方がこれについて御意見をいただいています、説明をお願いします。

○ 藤本専門委員

そこにコメントさせていただいているとおりでありますが、この実験はもともと先ほど出ました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の一部の動物について行われていたものでありますので、一般症状として出るような神経毒性があった場合にはそこでフォローされているはずなので、神経毒性としてされた部分がアン・アクセプタブルというデータの精度が、アン・アクセプタブルということであれば、この部分は出す必要はないと考えました。

○ 柳井座長

(4) の試験は削除するということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、「12. 生殖発生毒性試験」の説明をお願いします。

○ 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。この試験については、代田専門委員からわかりやすく修文をいただいております。

まず「(1) 2 世代繁殖試験(ラット) [1996 年]」ですが、SD 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。いずれの世代の親動物及び児動物にも検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(2) 発生毒性試験(ラット) [1994 年]」ですが、こちらは SD ラットを用いて試験が実施されております。

結論としましては、投与による影響と判断した所見はございませんで、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。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ) [1994 年]」ですが、NZW ウサギを用いて試験が行われております。

結論としましては、65 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産が用量に相関して増加しましたので、母動物の無毒性量は 10 mg/kg 体重/日。胎児では特に影響は認められませんでしたので、無毒性量は 650 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。

「生殖発生毒性試験」につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。生殖発生毒性全体を通じて、代田専門委員の方からコメントも含めて御発言をいただきたいと思います。

○ 代田専門委員

今事務局から御説明があったとおりで、直していただいたとおりで結構でございます。

特に全体を通して見たときに問題となるのはウサギで流産が増えていたということで、その流産が最後の 65 mg/kg のところでも 1 例出ていたものを用量相関性という観点から影響としてとらえております。この試験では、追加試験をして、低い用量も設定しておりますので、母動物に対する無毒性量がここで得られております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。鈴木調査会座長、よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

特に問題はないと思います。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「13．遺伝毒性試験[1992～1994年]」の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「13．遺伝毒性試験[1992～1994年]」について説明いたします。

こちらでは細菌を用いました復帰突然変異試験、またチャイニーズハムスターを用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されております。

試験結果は表 9 に示しているとおりでございます。

細菌を用いました復帰突然変異試験では、結論としては陰性となっているんですが、十分高用量では試験が実施されていなかったということで、評価には不十分であると EPA は判断しておりました。

しかし、CHO を用いる遺伝子突然変異試験を初めとするその他の試験においては、試験結果がすべて陰性でありましたので、ジクロスラムには生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられました。

「13．遺伝毒性試験[1992～1994年]」については以上です。

○ 柳井座長

では、若栗専門委員の方からコメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

ちょっと内容の前に 1 つ表中の復帰突然変異試験の対照のところなんですけれども、実は、これは対照が何であるかということがいただいた CD に入っていた資料を見ましてやっと見つけたんですけれども、そちらの方を参考資料等が付けられないようであると、ちょっとどこからこの対照名が出てきたかというのがわからなくなりますので、その対照名を入れるなら資料名を入れるか、資料名が入らないのだったらちょっと対照名を抜いた方がいいのかもしれないというのが 1 点です。

内容の方につきましては、復帰突然変異試験が行われているんですけれども、資料の方の③のアタッチメント 3 の 9 ページのところを見ていただけたらはっきり書いてあるのでわかると思うんですけれども、最高濃度が明らかに不十分であるというような書き方がされています。

また、先ほどの話の CD でいただいた方のデータの中には、濃度を決めるときに、一番初めに毒性試験をやって濃度を定めるんですけれども、そのときに、実は 1 菌株しか使わ

ずに濃度を決めて、その菌株を含むと 4 菌株で試験を行っているという経緯がありますので、ここは濃度が不適切であろうということになっております。

しかしながら、EPA の方では、残りの 3 試験をもって、遺伝毒性はないという結論に達しております。復帰突然変異試験は行われておりませんが、哺乳動物細胞を使った遺伝子突然変異試験が行われておりまして、これでは陰性の結果が得られていることと、あと、染色体異常試験、小核試験ですべて陰性の結果が得られております。

ただ、やはりちょっと気になるのが、復帰突然変異試験が、農薬のガイドライン中、日本のガイドライン中に入っているのになされていないということがありましたので、結論としましては、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたということにしております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 林専門委員

今の若栗専門委員の説明でいいと思うんですけども、ちょっと追加で、20 ページの 20 行目のマウスの赤血球の、「赤血球」というのは要らないと思うので消してください。

それから、24 行目から 25 行目にかけてなんですけれども、これでもいいんですけども、「遺伝子突然変異試験を初め、すべての試験結果が陰性であることから」と短くしてしまったらいいと思います。

「あることから評価可能と考え」というのをちょっと入れておいたらいいので、今の若栗さんのお話ともよく合うのではないかと思います。

それと、あとこの表のところなんですけれども、このサルモネラの名前は入れておいた方がいいのかなと思うことと、あと結果のところは「陰性」というのをやめて、「用量不足」とか、「用量不足のため判定不能」というような書き方をここにしておいたらいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。では、そのように対応したいと思います。

ただいま、遺伝毒性試験を含めて論議してきたわけですが、発がん性は全く見られなかったということと、そして、生体に影響となるような繁殖能への影響、また催奇形性、遺伝毒性はなかったという結論に達するかと思います。これを踏まえたと、本剤については、ADI 設定は可能というふうに思います。

そして、食品総合評価につきまして論議できるように思いますので、御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

22 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て、農薬「ジクロスラム」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、ジクロスラムは速やかに排泄されております。主要代謝物としては、F が認められております。

落花生及び大豆を用いた植物体内運命試験の結果では、親化合物は検出されておられません。大豆の茎葉から D という代謝物が認められております。

各種毒性試験結果から、ジクロスラム投与による影響は主に肝臓及び腎臓に認められました。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジクロスラムと設定しました。

各試験の無毒性量は、23 ページ以降の表 10 に示しているとおりでございます。

この評価書では、EPA のイヌの 90 日間のところの無毒性量が、メスで「－」となっておりますが、EPA は 5 とちゃんと判断しておりますので、この「－」は 5 になります。

また、食品安全委員会農薬専門調査会における判断もそれと同じ 5 になりますので、この「－」は 5 に変わります。

全体を見ていただきますと、マウスの試験は、2 年間の発がん性試験しか行われていないんですが、この試験が無毒性量が得られていません。しかしながら、長期の毒性試験で最小毒性量を根拠に ADI を設定する場合には、安全係数 300 というものを用いるケースがあるんですが、仮にそのケースを当てはめた場合でも、ラット 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験から算出される ADI よりも大きいということになりますので、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量を根拠に安全係数 100 で除しまして、ADI を 0.05 mg/kg 体重/日と判断できると思われます。

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をすることといたします。

食品健康栄養評価につきましては、以上です。

○ 柳井座長

そうしますと、やはりそこに記載されているとおり、イヌの 90 日につきましては、先

ほど議論したとおり、5 mg/kg が無影響量というふうに考えますし、あと、マウスの件につきましても、そこに記載されてあるとおりでございまして、無毒性量は設定はできなかったが、50 mg/kg というのは、雌の方では設定されているわけですし、そういうことを勘案しまして、安全係数に関しましても、通常のままの 100 で除するということは特に問題ないというふうに考えます。

そうしますと、やはり一番長期のラットを用いた発がん性試験の無毒性量が 5 mg/kg というのは、1 つの根拠になるというふうに考えております。

したがって、設定根拠としては、ラットの慢性毒性／発がん性の試験 2 年間、混餌投与、そして無毒性量の 5 mg/kg 体重/日という値を基にして、安全係数 100 で除して 0.05 mg/kg 体重/日ということで、当部会として提案したいと考えますが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

表に関しては先ほどの議論を踏まえた訂正をいただければと思います。ですから、イヌのところの肝クッパー細胞内ヘモジデリン沈着、雌では消えて、これは肝細胞肥大が入る。中心性肝細胞肥大が残ることになります。

○ 柳井座長

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

マウスの 2 年間発がん試験で、雄で NOAEL が求められなかったのも、もしマウスを用いて ADI を設定をするというようなことになると、追加の安全係数を掛けなければいかぬだろうということで、この評価書 22 ページでは、追加に 3 倍というのを掛けていく形になるのですけれども、これは 3 倍でいいのか、10 倍掛ける必要はないですね。亜急性毒性が設定根拠みたいな形になったりいろいろすると、更に 3 倍掛ける 9 倍だから、約 10 倍ということで 10 倍となるんだけれども、慢性毒性のところ、片方の性では NOAEL が決まっているんだけれども、片方の性で決まらなかったただから 3 倍でいいというような判断なんですかね。この辺が、私もあまりコンクリートな根拠というのは持っていないんだけれども、どうなんだろう。

○ 都築課長補佐

説明をちょっとさせていただくと、テストガイドラインを先生方のところに配っていると思うのですけれども、発がん性試験のそもそもの目的なんですけれども、これは通常よりも高用量側に濃度分布を振って、高用量でがんが出るかどうかというのを確認するのが主な目的でございます。ですので、このガイドラインの中で、本試験から必ずしも被験物

質による無毒性量を求める必要はないと明記してあります。

○ 鈴木調査会座長

こういうことはしなくてもいいんだ。

○ 都築課長補佐

そういう判断もできるかと思います。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず議論をしておいて、念のために、仮に、今のようなこれは発がん性試験ということというのをちょっと失念していたんだけど、発がん性試験であって、必ずしも NOAEL が設定できなくてもいいよという話、要するにエンドポイントなどもそんなに細かくやっている試験ではないので、そういう話になっているんだと思うんですけども、それでも、念のために、3 倍の追加の係数を掛けてみたら、ほかの試験のところ、通常の 100 倍で除した値よりも上の方に来るので、安心できますねということが確認されたということであれば、議論したことにとどめて、今のこの表現のところは、省いてもいいのかもしれない。

○ 柳井座長

同感でございます。もう少しシンプルに、議論したということは記録に残していただいて。全く雄・雌ともに影響量が決まらなかったわけではなくて、片方、雄だけということなんです、ですから、そういう意味では、それなり 50 mg/kg というのが生きてくるとというのが私の意見なんです。

藤本専門委員、いかがですか。

○ 藤本専門委員

私も、ここは見直してみて、発がん性試験ということで、ドーズ的には高いところで、最低より高いところにとどまっておりますので、それを一般の慢性試験とは取れないということ、今よく理解しましたので、それで結構だと思います。

○ 柳井座長

それでは、提案どおり、ADI につきましては、ラットの慢性毒性発がん性試験 2 年間の 5 mg/kg というのを基にして、0.05 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、事務局の方から今後の。

○ 與語専門委員

1点質問なんですけれども、食品健康影響評価のところの16、17行目の記述というのは、この場所でいいのかどうかということなんです、例えば、動物とか植物体内のものが確認された後、ジクロラムでいいとして、その後毒性試験という流れではないんでしょうか。

○ 宇木評価専門官

ただ、厳密には代謝物についても、その暴露評価対象物に含める場合には、その物質の、例えば急毒だとか遺伝毒性なども見極めた上でということがありますので、ここでもいいのではないかなとは考えております。

○ 與語専門委員

わかりました。EPAの方が、どこでというのはわからなかったんですけれども、親化合物だけ見ればいいということを結論して、それですと毒性試験が進むという論理で進んでいたものですから、ちょっとこの場合はどうなるのかなと思ったんです。

それで、本当に代謝物を実際に見ていないですから、見なくていいという論旨で進んでいる状態なんですけれども、ここはそのままでもいいんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

とりあえずは、日本で登録が取れるというか取るつもりはない剤のようなので、我々のところでの作物、それを通じた低濃度の暴露であるということから考えて、アメリカでの規制は規制であってというような考え方で対処するのはいかがかなと思うんです。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

1ついいですか。17ページの「(3)2年間発がん性試験(マウス)」ですけれども、これは単なる発がん性試験だけなのか、発がん性と慢性毒性の併合試験なのか、よくわからないんです。表8のタイトルを見ると、2年間発がん性併合試験となっていますので、単に発がん性だけを見たのか、毒性も一緒に見たのかというのがよくわからないんです。

○ 宇木評価専門官

併合は誤りです。

○ 廣瀬委員

血液とか生化学試験はやっていない。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

それでは、時間も差し迫ってきましたので、一応審議を終えたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

廣瀬委員の質問に関連してなんですが、マウスのこの試験自体が **carcinogenicity** の試験になっておりました。ただ、52 週間投与しまして、実際上は摂食不良、がん科学的検査、血液学検査、器官重量、それから肉眼解剖学及び組織病理学というふうになっています。

○ 廣瀬委員

そうしたら併合試験にはならないですか。

○ 鈴木調査会座長

ものすごく簡便にやる発がん試験だというわけではない。ただ、実際上はどのぐらいのエンドポイントが細かく測定されたのか、というのはわかりません。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 宇木評価専門官

すみません。補足ですけれども、発がん性試験の方では、クリニカルケミストリーの方は測定していないそうです。

○ 藤本専門委員

よろしいでしょうか。先ほどの論理からすると、ドーズ設定的にもこれは慢性毒性的ではないというふうに言えるのではないのでしょうか。

○ 都築課長補佐

藤本専門委員のお言葉、ちょっと補足させていただくと、テストガイドラインでは、最低用量は、最高用量の 10 %を下回らないことと書いてあって、これを見ると、何で 50 、もっと下やっていたらわかったのと思うんですけれども、多分、ガイドラインに従って、最高用量 500 の 10 分の 1、50 mg/kg を最低用量に設定しているんだと思います。そういう意味でも、発がん性の用量設定にかなっているということだと思います。

○ 鈴木調査会座長

そういうことですか。先ほどちょっと言い間違えたようですけれども、1 群、雄・雌で 60 匹で 2 年間、56 週のところで 1 回見てというやり方をしています。

○ 柳井座長

よろしいですか。ほかにありませんでしょうか。

○ 宇木評価専門官

すみません。1 点確認なのですが、イヌの試験を総合しますと、ADI に使えるような無毒性量は 25 だとは判断できるんですが、今回 2 年のラットの併合試験で、同じ 5 というものが 90 日間の試験でも出ていますので、より長い試験のラットがあるので、これも ADI 設定根拠資料に加えた方がよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

もしくは 90 日のイヌの 5 mg/kg というのをやると結構ややこしいことがいろいろ生じますよね。しかも、イヌの慢毒のところでは、それは高い用量で NOAEL が得られているというようなことを考えると、これは使えないんだろうと思ってはいるんです。

○ 柳井座長

信頼性というか。

○ 鈴木調査会座長

やはり低い用量で、それも亜急性のところ、短期間で出てきているので、それを無視するわけにいかないということを言い出す人がいないとも限らないんだけど、私はそれはないと思っているんです。

○ 柳井座長

やはりラットの試験が一番、2 年間がね。

○ 鈴木調査会座長

信頼性が高いですね。

○ 柳井座長

信頼性が高いと思いますし、あえて 90 日のイヌの試験にこだわる必要はないというふうに考えます。

よろしいですか。ほかになれば事務局の方から、今後の進め方について、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及食品安全委員会に報告させていただく予定です。

なお、本日、修正等の御指示をいただきましたので、後日御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

以上、よろしいでしょうか。では、事務局の方、よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

今後の予定を御紹介させていただきます。本年は、もうこの部会をもって終了でございます。来年、1 月 18 日に第 34 回幹事会、それから、第 18 回総合評価第二部会、そして、1 月 25 日に第 11 回確認評価第一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 28 日を予定しております。

今年も 1 年間、ありがとうございました。