

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 確認評価第二部会 第16回議事録

1. 日時 平成20年10月3日（金） 13:58～17:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（クロランスラムメチル、酸化プロピレン及びヒドラメチルノン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

柳井座長、今井田専門委員、大谷専門委員、高木専門委員、

玉井専門委員、津田（修）専門委員、根本専門委員、布柴専門委員、與語専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

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、高橋評価専門官、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 クロランスラムメチル農薬評価書（案）

資料3 酸化プロピレン農薬評価書（案）

資料4 ヒドラメチルノン農薬評価書（案）

## 6. 議事内容

### ○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから、第16回「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、確認評価第二部会の専門委員全員が御出席を予定しておりますが、與語先生は少し遅れていらっしゃるということです。

また、確認評価第三部会より、鈴木専門委員が出席されています。

また、食品安全委員会から、見上委員長、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいています。

それでは、以後の進行を柳井先生にお願いしたいと思います。

### ○ 柳井座長

それでは、本日の議題は、農薬「クロランスラムメチル、酸化プロピレン及びヒドrameチルノン」の食品健康影響評価について行います。

本日御出席の鈴木先生と親委員会の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれのお立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

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

事務局より、資料確認をお願いしたいと思います。

### ○ 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の他、

資料1が「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2が「クロランスラムメチル農薬評価書（案）」。

資料3が「酸化プロピレン農薬評価書（案）」。

資料4が「ヒドrameチルノン農薬評価書（案）」でございます。

それ以外に、評価書に盛り込むのが間に合わなかった與語先生と高木先生の御意見を、申し訳ございませんけれども、別紙ということでお配りさせていただいております。

以上です。

### ○ 柳井座長

それでは、クロランスラムメチルの食品健康影響評価について審議を始めます。

経緯も含めて、事務局より御説明いただきたいと思います。また、説明へのコメントは簡潔にしていいただければ、迅速な審議が可能となりますので、御協力をお願いいたします。

### ○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2「クロランスラムメチル農薬評価書」に基づきまして、説明をさせていただきます。

3 ページを御覧ください。

本剤は、いわゆるポジティブリスト制度導入による暫定基準の施行に伴って、2008 年 3 月 25 日に、厚生労働大臣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。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

本日は、テーブルに農薬評価書の他、参考として、農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、評価書の 6 ページを御覧ください。こちらにクロランスラムメチルの概要が書かれてございます。

本剤の用途は、除草剤でございます。構造式につきましては、6. に示されているとおりでございます。

「7. 開発の経緯」にもございますとおり、クロランスラムメチルは、現在のダウ アグロサイエンス社によって開発されただいの広葉雑草の防除に用いられるトリアゾロピリミジン環を有する除草剤でございます。作用機構としては、植物のアセト乳酸合成酵素を阻害するということが知られております。

米国及びカナダでだいを対象に登録がなされておりますが、我が国では登録がございません。続きまして、7 ページでございます。

各種運命試験につきましては、クロランスラムメチルのアニリン環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したものと、トリアゾロピリミジン環の 7 及び 9 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した 2 つの標識体を使って試験がなされております。

それでは「1. 動物代謝運命試験」でございます。

まず (1) ラットの試験です。Fischer ラットを用いて、まずアニリン標識体を低用量、高用量で単回経口、または低用量で反復経口投与して試験がなされております。

排泄でございますが、投与後 72 時間でほとんどの放射能が尿、糞中に排泄されております。排泄経路としては、低用量の雄におきましては、尿と糞中の排泄率がほぼ同等でございました。また、低用量の雌では尿中排泄、高用量の雌雄で糞中排泄が主要な排泄経路となっております。

体内分布でございますが、25 行目にございますとおり、血液、腎臓、肝臓といったところに放射

能が分布するという傾向が見られております。しかしながら、組織残留性は低いということが言えるかと思えます。

代謝物の同定・定量でございますが、尿中におきましては 10 種類、糞中におきましては 3 種類の化合物がそれぞれ存在しておりました。各投与群ともに親化合物が認められておりましたが、その他のクロランスラムメチルの芳香環に水酸基をもった代謝物が低用量群の糞中で認められております。

同様に、トリアゾロピリミジン環標識を用いた試験が行われておりまして、結果につきましては、8 ページの 1 行目以降に書かれているとおりでございます。

排泄率は、先ほどのアニリン標識体と同様なものでございました。また、組織残留性は低いということが言えるかと思えます。

代謝物等の同定でございますけれども、6 行目以降に書かれているとおりでございます。尿中から 11 種類、糞中からは 8 種類の成分がそれぞれ検出されております。代謝物としては、尿中に A、H 及びクロランスラムの *N*-アセチルシステイン抱合体といったもの、また糞中では A といったものが存在しております。A というのは、クロランスラムメチルのフェニル環の 4 位が水酸化されたものでございまして、H はピリミジン環が水酸化されたような代謝物でございます。

(2) 畜産動物における代謝試験が行われております。

①ヤギでございますが、この試験では、2 つの標識体を 5 日間連続的に、強制的に経口投与して試験がなされております。

投与された放射能は、ほとんどが尿と糞中に排泄されております。

また、分布としては、腎臓、肝臓、血液というところに比較的高い濃度で存在しておりました。

腎臓組織中におきましては、親化合物が半分を占めておりまして、その他に代謝物 D といったものが存在しておりました。代謝物 D というものは、クロランスラムメチルのメチル基が加水分解されて生成したフリーの酸という構造を持った代謝物でございます。

一方、肝臓組織中におきましては、代謝物 D が主要な代謝物成分として認められておりまして、親化合物はごく微量という結果になっております。

②ニワトリの試験でございます。

この試験におきましても、2 種類の標識体を 5 日間連続して、カプセル経口投与して試験が実施されております。

投与された放射能は、ほとんどが排泄物中に排泄されております。排泄物中には、親化合物と A と B、水酸化された代謝物が存在しておりました。

卵や組織中におきましては、排泄物中に認められた水酸化化合物は検出されておられません。

動物代謝につきましては、以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまの動物体内運命試験のところ、関係の先生方よろしいでしょうか。

玉井専門委員、どうぞ。

○ 玉井専門委員

今の御説明でいいと思うんですけれども、血中濃度推移等がないので、消失速度がわからないんですが、3日間ぐらいでほぼ尿、糞中に回収されているので、蓄積がないと考えるしかないと思います。投与量によっては、糞中が増えているんですけれども、これは多分吸収されていないからこうなったと思いますので、その程度で、特にそれ以上コメントはありません。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、引き続き、植物の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、9ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

(1) だいずを使って、発芽後と発芽前処理の2つの試験がなされております。

試験は2つの標識体を使いまして、(1)では発芽後に標識体を処理して、試料としては、茎葉とだいずの子実を使って試験がなされております。

まず、茎葉中の放射能でございますが、両標識体処理区ともに茎葉中の放射能は経時的に減少しております。

また、子実における放射能でございますが、ごく微量ではございますが、それぞれ放射能が検出されております。

代謝物としては、まず茎葉中におきましては、親化合物の他に、ホモグルタチオン抱合体やシステイン抱合体といった抱合体として放射能が存在しているということが書かれてございます。一方で、子実中におきましては、放射能は植物成分と結合して存在しているということが書かれてございます。

(2) の発芽前処理試験でございます。

この試験におきましても、2つの標識体を使いまして、試料としては、茎葉とだいず子実を使って試験がなされております。

クロランスラムメチルの一部は、土壌で分解されまして、生成されたトリアゾロピリミジン環のみを持つ化合物がだいずに吸収されるということが書かれてございます。

いずれにしましても、取り込まれた放射能というのは、茎葉、子実ともに植物成分と結合してい

るということが書かれてございます。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず、好氣的土壌中における推定半減期としては 13~28 日と書かれておりまして、好氣的湛水土壌、または嫌氣的湛水土壌条件でも試験がなされておりまして、好氣的条件下におきまして、水相中の推定半減期が 25.6 日、また湛水土壌になりますと 16 日という半減期を示しております。いずれにしましても、分解は早いだろうということが言えるだろうと思います。

しかしながら、低温条件になりますと、11 行目に書かれてございますとおり、クロランスラムメチルの推定半減期は 237 日ということで、分解が非常に遅くなるということがわかるかと思えます。

一方で、光分解による推定半減期は 30~70 日ということでございまして、土壌中におけるクロランスラムメチルの主たる分解経路ではないということが考えられております。

「4. 水中運命試験」でございます。

(1) 加水分解試験でございます。クロランスラムメチルは、アルカリ領域で分解が速やかであるということがわかるかと思えます。なお、中性 pH 7 と酸性 pH 5 における推定半減期につきましては、本評価書におきましては記載しておりませんが、カナダの評価書の 67 ページにこの記載がございましたので、調査会終了後に修文をさせていただきたいと思えます。

(2) 水中光分解試験でございます。クロランスラムメチルは、水中では速やかに光分解を受けまして、推定半減期は 22 分と算出されております。

「5. 土壌残留試験」でございます。

この試験では、米国の砂壤土を使ってほ場試験がなされております。推定半減期としては 6.6 日という結果が書かれております。

「6. 作物残留試験」につきましては、国内における作物残留試験成績が提出されていないということで、記載はしておりません。

「7. 後作物残留試験」でございます。

この試験におきましては、後作物として、小麦、レタス、ばれいしょを使って試験がなされております。小麦の茎葉部や麦わらで残留が認められております。残留した放射能というのは、ほとんどが植物成分に取り込まれるということが書かれてございます。他の作物につきましては、残留はほとんど認められておりません。

ここまでの試験につきましては、與語先生からいくつかコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

植物体内運命試験から、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌中残留試験、作物残留試験、後作

物残留試験と説明をいただきましたが、いくつか與語先生のコメントがありました。與語先生の御説明が必要ではないかと思いますが、與語先生は 30 分ぐらい遅れるということなので、與語先生が来られたらもう一回確認いたしますが、とりあえず 2. の植物体内運命試験のところで、現在いらっしゃる先生方で何かコメントありませんでしょうか。

一応、修文を後で與語先生に確認するという事でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

3. 土壌中運命試験でも與語先生からいくつかの御指摘がありました。御本人の説明を聞かなくてはよくわからないところもあります。特にございませんか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

あと、水中運命試験です。與語先生から、半減期を記載してはいかがかというコメントがありましたが、この点についても與語先生の御意見を伺いたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

先生、いずれにしても、與語先生が来てからコメントをいただきたいと思うので、先に進ませていただいてよろしいですか。

○ 柳井座長

他のところで何もなければ、次に進みます。

では、一般薬理試験からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、11 ページ「8. 一般薬理試験」でございます。この試験につきましては、参照した資料に記載はございませんでした。

続きまして「9. 急性毒性試験」でございます。

クロランスラムメチルの急性毒性試験が実施されておりました。結果につきましては、表 1 にまとめられているとおりでございます。全体を見渡しましても、本剤の急性毒性は非常に弱いということがわかるかと思えます。

(2) 急性神経毒性試験 (ラット) でございます。この試験におきましても、検体投与の影響は認められておりません。したがって、NOAEL としては、雌雄とも 2,000 mg/kg 体重と考えられております。神経毒性はございませんでした。

「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。

ウサギの皮膚に対しての刺激性は認められませんでした。しかしながら、眼に対しては軽微では

ございますが、刺激性が認められております。一方で、皮膚感作性につきましては陰性という結果となっております。

以上です。

○ 柳井座長

ただいま説明された一般薬理、急性毒性、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験のところ  
で、何か追加するコメント等ありませんでしょうか。

高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

津田先生、お願いします。

○ 津田（修）専門委員

ちょっと教えてほしいんですけども、製剤と原体の両方のデータがあったときに、今までの幹  
事会とかこちらの会議ではどういう扱いをされていきましたか。

○ 渡邊評価専門官

基本的に、原体のデータです。

○ 津田（修）専門委員

原体のデータを載せるということですね。わかりました。

○ 柳井座長

他によろしいですか。

與語先生は到着されたばかりですので、とりあえず次の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「11. 亜急性毒性試験」でございます。

(1) マウスの90日間亜急性毒性試験でございます。

所見につきましては、13ページの表2に書かれているとおりでございます。全体を見渡します  
と、肝臓や腎臓で影響が認められております。

NOAELとしては、雄では50、雌では100 mg/kg 体重/日と考えられております。

表2の500と100のところ「Mg」の「M」が大文字になっておりますので、これは修正させて  
いただきます。また、表2につきましては、柳井先生から一部修正をいただいております。

(2) ウサギの21日間亜急性経皮毒性試験でございます。

この試験では、雄では検体投与の影響はございませんで、雌の最高用量群で血液系に影響が認め

られております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまのところ、特に大きな問題はなかったと思いますが、先生方から追加のコメント等ありませんでしょうか。

高木先生、用語の訂正だけでよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい、結構です。

○ 柳井座長

それでは、引き続き説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

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) イヌの1年間慢性毒性試験でございます。

ビーグル犬を用いた混餌によって試験がなされております。この試験におきましては、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP や ALT の増加等が認められております。また、雄では肝臓や副腎の重量の増加や、雌では卵巣の重量の増加とか肝細胞肥大が認められております。10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、肝細胞の色素沈着が認められております。

したがって、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。

EPA とカナダの結果につきましては、14 ページにまとめています。

EPA の方では、先ほど説明しました NOAEL よりも 1 ドーズ高い 10 mg/kg 体重/日をとっております。カナダにつきましては、先ほどの説明と同様の NOAEL をとっております。この辺の見解の違いにつきましても、後ほど御議論いただければと思います。

(2) ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

所見につきましては、15 ページにございます表 3 に示されているとおりでございます。全体を見渡しますと、腎臓や肝臓といったところで影響が認められております。

なお、投与に関連しました腫瘍の発生頻度の増加は認められておりません。

無毒性量としては、26 行目でございますとおり、雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えられております。なお、EPA につきましては、1 ドーズ高い 75 mg/kg 体重/日を NOAEL として設定しております。

続きまして、15 ページの(3) マウスの2年間発がん性試験でございます。

この試験につきましては、雌雄ともに血液系、肝臓で、また、雄につきましては、腎臓で影響が認められております。

11 行目でございますとおり、最高用量群の雌雄におきまして、肝細胞腺腫の増加が認められているんですけども、腺腫及び癌を合計した発生頻度に検体投与の影響は認められておりません。

NOAEL としては、雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられております。

一方、16 ページにまいりまして、カナダの結果が書いてございます。米国及びカナダともに、NOAEL は雌雄とも 10 という結果になっていますが、発がん性については、カナダの方では完全に認められないという書きぶりとなっております。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群の方で見られました肝臓や腎臓の所見につきましては、毒性学的な意義はないという結論をなしております。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

ただいま説明いただいた慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては、あとで出てきます ADI 設定の根拠となった結果がありますので、これについては少し時間をとって論議する必要があると思います。

まず (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) に関しましては、特に私もコメントをしましたが、一番下の 20 行目にありますように、10 mg/kg 体重/日以上雌雄で肝細胞に色素沈着が認められたということから、単純に判断しますと、雌雄とも無毒性量は 5 mg/kg 体重/日になるのではないかというコメントをさせていただきました。

そして、EPA につきましては、特に ALT と ALP 増加を伴う肝細胞肥大及び肝細胞への色素沈着が認められたという複合的な肝臓の変化を毒性量の根拠として、雌雄とも無毒性量は 10 mg/kg 体重/日にしてあります。カナダにつきましては、私のコメントもカナダの案を参考としたんですが、特に肝細胞への色素沈着が認められたことは毒性として無視できないと考えて無毒性量 5 mg/kg 体重/日としたという記載がありました。この辺は議論のあるところですが、いかがでしょうか。

津田先生、いかがですか。

○ 津田 (修) 専門委員

今、柳井先生が御説明されたところで、ALT、ALP についてはそうだと思いますが、病的な判断をどのようにとられるかということは、病理の先生方の御意見をまずお聞きしたいと思います。

○ 柳井座長

今井田先生、ヘモジデリンの沈着という変化はいかがですか。

○ 今井田専門委員

この場合、はっきりしているのは「色素沈着」ということで、ヘモジデリンかどうかははっきりと特定できていない状態なので、もしこの色素沈着を毒性ととるのであれば、やはりこの色素が何であるかがはっきりしないと、ちょっととりにくいかなという感じはします。

ただ、私としても、NOAEL の値を低い方にとることは賛成なので、例えば色素沈着もあるし、そしてカナダのような評価になると思うんですけども、他の ALP の増加等の変化もあるということでもって、5 mg/kg 体重/日とするのがいいのではないかなと思いました。

以上です。

○ 柳井座長

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

今の色素沈着のところとの関係なんですけど、資料の参照 4 を見ていただきたいと思います。その 70 ページから先のところなんですけれども、色素沈着に関しては、75 ページのところ表が載っています。上の方にありまして、用量が書いていないんですけど、一応ここでは一番左側がコントロールで、一番右側が 50 mg/kg 体重/日、その左側が 10 mg/kg 体重/日。つまり 0、5、10、50 の順に載っています。

b. のところでは、中等度のヘモジデリンの沈着が 50 mg/kg 体重/日で雄で 4 分の 3、雌で 4 分の 2 認められた。

c. のところで slight、つまり非常に軽度のび漫性のヘモジデリンが suggestive となっていますけれども、クッパー細胞と肝細胞で 10 mg/kg 体重/日で 4 分の 3、4 分の 2、50 mg/kg 体重/日で 4 分の 1、4 分の 2 となっています。おそらく EPA は、この軽度の部分というのを毒性の影響としなかったと思います。合わせ技で見ると、少し前の酵素活性の変化があるところが 71、72 ページにあるんですけど、10 mg/kg 体重/日のところは、やや高いとはいうものの、そんなにひどい変化ではないです。50 mg/kg 体重/日のところだと、例えばアルカリホスファターゼなどは 186 とか 192 といったような形で相当上がっているんで、これは何らかの影響があるだろうという話になって、その他の所見と合わせられる。

加えて、ヘマトロジーのところで見ると、赤血球系は減少するのではなくて、どちらかというところ appeared increased となっていますから、増加しているように見えるらしいということで、確定的なことは言っていないんですけども、貧血とは言っていないんです。ですから、軽度の色素沈着を積極的に毒性ととるというところが、私はちょっと hesitate するので、言うなれば、EPA が 10 mg/kg 体重/日のところを毒性としなかったというのが合理的なのではないかと思います。

○ 柳井座長

その点はどうでしょうかね。高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

なかなか難しいと思うんですけども、私は柳井先生がおっしゃるように、10 mg/kg 体重/日を

毒性ととった方がいいのではないかなと思っています。その理由は、先ほど今井田先生がおっしゃったように、これはヘモジデリンであるかどうかというのがよくわからないというのと、アルカリホスファターゼとか ALT とかの、おそらく 4 匹だから有意差がつかなかったんだと思うんですけども、そういったものを総合的に考えると、10 mg/kg 体重/日を毒性ととった方がいいのではないかなという意見です。

○ 柳井座長

他の先生方はいかがでしょう。今井田先生、どうぞ。

○ 今井田専門委員

先ほど言ったとおりです。

○ 柳井座長

そうですね。例数が少なくて統計処理ができていないということで、その辺をどこで線引きするかということが非常に悩ましいんですが、同じような現象が起こっているのに、slight は取らないというのは、確かにちょっと抵抗があるところです。

鈴木先生、御説明された以外に何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

大体したんですけども、色素沈着のところ、軽度の色素沈着が対照群に 1 例ずつでも出てくれば問題はないというか、割と合意が得られやすいんでしょうけれども、対照群がともにゼロだという話を書いてあるので、その辺りが非常にややこしい。

それから、4 例であっても統計処理はできないわけではないと思うんです。これはどこかでやっであるような気もするんですけども、付いてきていないだけだと思います。

○ 柳井座長

そうですね。この席では、slight のヘモジデリン沈着に対しても、一応カナダでも影響毒性量としてとっているということですから、とるということでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

そうしますと、この 5 mg/kg 体重/日というのが、この席での無毒性量ということになります。後の ADI 設定の根拠となりますので、その点は御理解いただきたいと思います。

それでは、次の (2) 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) に関してです。これに関しましては、高木先生と私の方で修文しております。高木先生、その辺を御説明いただけますか。

○ 高木専門委員

私の修正したところは、おそらく次の表 3 の組織学的変化の取り扱いのところ、それに伴って

おそらく文章の方も修正していただいたと思うんですが、EPA の評価書でいえば 136 ページの一覧表のところ、まず雄から言うと、腎近位尿細管上皮細胞空胞化が表では 75 mg/kg 体重/日以上と なっていますけれども、こちらの EPA の表を見ると、星が付いているのは 325 からということで、325 の方に修正しました。

右側の雌の方に移っていただいて、腎盂乳頭鉍質沈着というところを削除しました。若干増加傾向はあるんですけども、EPA の方の表で有意差の星が付いていないというところで削除しました。

それだけです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そういうことで、表 3 について訂正していただいたとのこと。カナダは雌雄とも無毒性量は 10 mg/kg 体重/日ということですが、EPA の方は無毒性量を 75 mg/kg 体重/日としているんですが、これもちょっとカナダと EPA で異なるということ。そこで私の方で加筆したのは、25 行目辺りからだと思いますが、腎盂乳頭の石灰沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えられた。それと同時に、発がん性は認められなかったという表現を記載しました。その点はいかがでしょう。

単純に表を見ますと、EPA の方は、むしろ 75 mg/kg 体重/日の変化については、特に毒性ではないという判断で削除しているのですが、先ほどの前の試験のことからも、カナダの方がきちっとしているので、むしろ私としては、カナダの方がきちっと評価しているという印象を持ってコメントを書きました。その点は毒性の先生方、いかがでしょう。

高木先生、いかがでしょう。

○ 高木専門委員

それで結構かと思います。EPA の言っている腎盂鉍質沈着が高齢のラットによく見られる所見であるというのはわかるんですけども、でもそれが増加するということは、それなりに毒性である ととっていいと思います。

あと、この EPA の表の方に近位尿細管上皮細胞空胞化が雌でかなり上がっているんですけども、有意差が付いていないので、おそらくこれは見落とししたのではないかなと思います。

以上の 2 つで、10 mg/kg 体重/日を無毒性量として差し支えないと思います。

○ 柳井座長

今井田先生、いかがでしょう。

○ 今井田専門委員

腎盂の石灰化の件に関しましては、確かに高齢の動物にも認められる病変ですが、この表を見ましても、ゼロの対照群のところでも認められています。ただ、先ほど高木先生が言われたように、

統計学的に有意に増えていますし、そして用量相関と言えなくもない状態だと思いますので、毒性として評価していいかと思います。

それから、発がん性が認められなかったという言葉を追加されているんですが、その方がいいと思います。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

この実験は Fischer でやっているのですが、SD とかだと、腎臓はほとんど2年のところだとみんな慢性腎症になってしまって、評価できないよという感じなんだけれども、Fischer の場合は割とこういう形の評価ができるような形で、腎機能が残っているようなものが多いんですかね。その辺をやっている方がいたら紹介してもらえると、今の腎盂乳頭部の mineralization との関係で、本当に毒性と見ていいのか、それとも今、今井田先生から説明があったんですけども、安心ができるのではないかなと思っているんですがね。

○ 柳井座長

今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

SD と Fischer で、系統差に関して特に比較したことはないんですけども、私は Fischer を多く見てきたんですが、2年間の慢性毒性試験でも、いわゆる慢性腎症という変化は発生します。ですので、先ほど先生が言われたように、SD と Fischer では発生頻度が違っており、これは Fischer のデータですので、この系統差は考慮しなければいけないことかと思います。

○ 柳井座長

あと、石灰化がこのような高頻度で起こるというのは気になります、慢性腎症があったとしても。

○ 鈴木調査会座長

慢性腎症として石灰化が起こるんですね。

○ 今井田専門委員

あまり関係ないと思います。

○ 柳井座長

慢性腎症があったときは、皮質とか、そういうところに起こるんですけども、なぜか pelvis という形容詞を付けている点も気になります。

○ 鈴木調査会座長

石灰沈着は高齢になると集合管の辺りのところに起こりますけれども、ただ、私はあまり Fischer を知らないからね。

○ 柳井座長

この pelvis という形容詞を付けているので、乳頭部ではないかと思ったんです。pelvis というのは空隙なので、むしろ乳頭部の飛び出たところではないかと思いました。そこに少量の石灰はたまるんですけども、こんなに高率にたまるとは思わなかったので、無視はできない変化ではないかと思いました。実際にこの組織像を見ていないので何とも言えないところなんですけど、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず、このところは 50 分の 10 という対照群の頻度がありますけれども、その幅が本当はどのぐらいあるのかという背景との関係で見なくてはいけないんでしょうけど、同時並行的な対照群に比べて有意差が出ていますから、今井田先生が言われたような話で、これを毒性ととるといふのであれば、それはそれで仕方がないことだとは思っていますが、私が知りたかったのは、本当はどのぐらいなのかを御存じの方がいたら教えてくださいということです。

○ 柳井座長

わかりました。ありがとうございます。

続きまして (3) マウスの 2 年間発がん性試験です。事務局の方から、カナダの評価書には発がん性は認められないと明記していますが、EPA では明確に否定している記載がありませんということですが、この辺はいかがでしょうか。ある程度 EPA も発がん性についてはないという立場で書いているように思ったんですけど、その辺はむしろマウスについても発がん性は認められないと追記する必要があるのではないかと思いますけど、いかがでしょうか。

では、発がん性はないということ盛り込むということをお願いしたいと思います。

とりあえず、次に進んでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の説明でおわかりいただけましたでしょうか。この評価書(案)の 15 ページ、11 行目から「1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝細胞腺腫の増加が認められたが、腺腫及び癌を合計した発生頻度に、検体投与の影響は認められなかった」というのが EPA の書き方なんですけどね。

○ 柳井座長

はい。

○ 鈴木調査会座長

ですから、これは心とするところは、発がん性はなかったと言っているよということを今、座長

は言われたんですね。

○ 柳井座長

はい。

○ 鈴木調査会座長

確認でした。

○ 柳井座長

その下に「発がん性は認められなかった」と評価書（案）にも書いてありますので、それによろしいでしょうかという確認です。特になければ、引き続き、生殖発生毒性試験について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

先生、その前によろしいですか。

マウスの試験ですけれども、EPA とカナダにつきましては、先ほども説明しましたとおり、NOAEL としては同じ値をとっているんですが、カナダの方を見ますと、100 mg で見られ肝臓だとか腎臓の所見というのは、全く毒性学的意義はないですよということで、EPA との結論と若干異なるところがあるので、最終的にこの評価書をまとめるときに、どのように判断した方がいいのかということも御議論いただきたいです。

○ 柳井座長

そうですね。両方のいいところを取っているわけですが、個々のところになると差があるということですね。

原則的には、EPA の表現というのはしっかりしていると思います。

○ 渡邊評価専門官

EPA の方がしっかりしているのかなという印象は受けました。

○ 柳井座長

個々に若干ずれがあるので、判断に苦しむところですね。

○ 渡邊評価専門官

このマウスの試験につきましては、15 ページ（EPA）にございますような書きぶりでまとめていただくという形でよろしいですか。

○ 柳井座長

それによろしいと思いますが、いかがでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

今井田先生、どうぞ。

○ 今井田専門委員

ちょっと確認ですけれども、よろしいですか。

全体的な書きぶりのことでお聞きしたいんですが、今はEPAがこういう見解をしている、カナダがこういう見解をしていると文面に出てきているんですけれども、これは最終的に完全になくなるんですね。なくなって、そのトータルでの評価として1つの文章になるということですね。

○ 渡邊評価専門官

それがこの調査会での見解として残ります。

○ 今井田専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

私の方で何点か修正したのは、EPAの記載を中心にして、それを基に修正しました。最終的な無毒性量については、カナダが非常にリーズナブルと思ったところは、それを採用したというのが立場です。

では、次をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、16ページ「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

(1) ラットの2世代繁殖試験がSDラットを用いた混餌によって行われております。

親動物につきましては、甲状腺や腎臓といったところに検体投与の影響が認められております。また、児動物につきましては、最高用量群で生存率の減少という所見が認められております。

いずれにいたしましても、この試験では繁殖能に対しての影響は認められないという結論がなされております。

17ページにまいります。(2) ラットの発生毒性試験です。

SDラットを用いた強制経口投与によって試験がなされております。母動物、胎児ともに検体投与の影響はございませんでした。催奇形性はございません。

(3) ウサギの発生毒性試験でございます。

こちらでは、母動物の最高用量群におきまして流産等が認められております。胎児では、影響はございませんでした。催奇形性はございませんでした。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、生殖発生毒性試験のところ、特に大きな問題はなかったと思いますが、関係の先生

方からコメントをお願いしたいと思います。

大谷先生、お願いします。

○ 大谷専門委員

ただいまの御説明で結構だと思います。特にコメントはございません。

○ 柳井座長

他の先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、引き続き、14. 遺伝毒性試験について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「14. 遺伝毒性試験」でございます。

表4にございますとおり、4種類の試験がなされておりました。いずれも結果は陰性でございました。したがって、クロランスラムメチルにつきましては、遺伝毒性はないと結論づけられております。

以上です。

○ 柳井座長

布柴先生、よろしいでしょうか。

○ 布柴専門委員

数値が多分違うのではないかと思うのが、*in vitro*の染色体異常試験の②です。文章に書かれているのは、53～600なんです。カナダの評価書の一番後ろに表でまとめてある64～65ページの文には6,000と書いてあるんですけども、多分これ自体が間違っているのではないかと思うので、600に変えていただければいいと思います。

○ 柳井座長

訂正をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

あとはよろしいでしょうか。

それでは、與語先生が来られましたので、9ページ目の植物体内運命試験のところからコメントについて確認して、審議したいと思います。

まず、(1)のだいたいのところで、與語先生から19～20行目の修文をいただいておりますので、

これについて與語先生からお願いします。

○ 與語専門委員

植物代謝で一番重要なのが、動物代謝との違いなんです。今回、このシステイン抱合体のところがどこにも明記されていないんですが、もしかしたら代謝物Dではないかなという感じを持っていて、もしもそれが何らかの方法で確認できるのであればしていただいて、だめであればこのままでよいと思うんですが、そのところだけお願いしたいところです。

○ 柳井座長

では、事務局の方で確認していただいて、與語先生に御連絡をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

次の(2) だいたいのところでも、36行目に與語先生から質問があります。説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは表現の問題で、言いたいことがぼやけているかなと思ったものですから、もう少しはっきりとそこところは切れていないということがわかるような表現がないかなと思ったんですが、私もちょっと浮かばなかったものですから、それでこういうコメントを出させていただきました。

○ 鈴木調査会座長

評価書の方にこういうふうに書いてあるんですよ。ですから、意味合いとしては切れていないということだと思います。

○ 柳井座長

どうでしょうか。

○ 與語専門委員

これでわかるということであれば、これで行くしかないかなと思ったんですけども、いい表現が見つからなかったものですからね。

○ 渡邊評価専門官

では、ここはもう少し工夫できる範囲で工夫して、修文をしたいと思います。

○ 柳井座長

お願いします。

それでは、10 ページ目の土壤中運命試験のところ、6行目に修文をいただいています。それと、16行目のところですね。與語先生、お願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては対応していただいているので、これでよろしいかと思ます。

○ 柳井座長

それで、水中運命試験のところ、與語先生から 22 行目、半減期の記載はいかがですかということですが、どうですか。

○ 與語専門委員

これに関しては、少ないデータの中でやっていますものですから、できるだけあるものは記載しておいた方がいいかなというところで、ここははっきり出ているので、出していただいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

続きまして、10 ページ目の土壌残留試験のところ、30～33 行目に修文とコメントがありますので、よろしくをお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、対応していただいた形でよろしいかと思ます。

○ 柳井座長

引き続きまして、11 ページ目の作物残留試験です。3 行目のところで、與語先生からコメントがありまして、事務局の方からお答えがありましたその点はいかがでしょう。

○ 與語専門委員

これに関しては、事務局の回答で了解いたしましたので、これで結構です。

○ 柳井座長

後作物残留試験で、13 行目のゴシックのところ「代謝物は存在せず」という表現を使われているんですけども、與語先生からご説明をお願いします。

○ 與語専門委員

すみません、これは私の中の誤解もあったので、事務局が最初に提案したとおりの表現で結構です。

○ 柳井座長

わかりました。

他には特に追記するところはありませんでしょうか。

○ 與語専門委員

特にはございません。

○ 柳井座長

それでは、元に戻りまして、食品健康影響評価について審議したいと思います。今までの経過か

らしますと、発がん性はないこと、遺伝毒性にも問題がないということで、食品健康影響評価について ADI 設定を行うことは可能だと考えますが、いかがでしょうか。

特になければ、事務局の方から、18 ページ目の食品健康影響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、概略だけ説明させていただきます。

まず、動物代謝の方でございますが、ほとんどの放射能につきましては、尿、糞を介して排泄されております。また、排泄経路につきましては、性差が認められたということと、用量によっても違いが認められております。組織残留性につきましては、ほとんど問題ないであろうということが言えるかと思えます。ラット体内中における代謝様式としては、水酸化がメインの反応であるということが言えるかと思えます。

また、だいずを使用しました植物代謝試験におきましても、可食部への放射能の残留はごく少量であるという結果が得られております。

各種毒性試験の結果から、本剤投与による影響というのは、主に肝臓や腎臓といったところに観察されております。神経毒性や発がん性、繁殖能に対しての影響や催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質については、クロランスラムメチル（親化合物）及び代謝物 D（クロランスラム）の 2 つを設定いたしております。

ADI の設定根拠といたしましては、23 行目でございますとおり、これは柳井先生からいただいたコメントではございますが、先ほど御議論いただいたイヌの 1 年間慢性毒性試験の NOAEL が最も小さい値でございました。5 mg/kg 体重/日というカナダの結論を用いまして、安全係数としては 100 を使って、ADI としては 0.05 mg/kg 体重/日と設定させて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。食品健康影響評価についての記載の中で、與語先生からコメントをいただいておりますので、お願いします。

○ 與語専門委員

これは私が植物代謝で見たところのポイントとしては、ここに書いてあるとおり、動物と植物では代謝物に違いが見られるんですけれども、植物体内では 10% TRR を超えるものはありませんでした。そういう意味で、今回議論されているように、親化合物の毒性評価に基づいて ADI を決めればよいというコメントです。

○ 柳井座長

そうしますと、ADI 設定の根拠となる試験につきましては、EPA もカナダのいずれも、イヌの 1 年間慢性毒性試験の混餌投与を基にしていますが、先ほど議論しましたように、この席では、カナダの案の無毒性量につきましては 5 mg/kg 体重/日を採用したということでございます。安全係数は 100 で問題ないと思いますので、ADI につきましては、0.05 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいのですが、御意見を伺いたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

それでよろしいと思います。

○ 柳井座長

他の先生方もよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

そうしますと、あとは 20 ページの表 5 のところですが、当初いただいた評価書のたたき台のところには、右の方の欄が空欄になっていたのですが、私の方で、主に EPA の所見を基にして、一部ラットの 2 年間発がん性試験とか、イヌの試験では若干ずれていますが、参考までに書かせていただきました。先ほど議論のあったように、カナダの案を採用するのか、EPA の案を採用するのかという、非常に混乱を招くような結果になっているんですが、原則的には、EPA を採用しているということでございます。

特に大きな問題はないでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

これにつきましては、先ほど御議論いただいた結果を踏まえて、各毒性試験の本文を修正して、それに基づいてこの表 5 につきましても、食品安全委員会農薬専門調査会としての見解を書かせていただきますので、それで対応させていただきたいと思います。

○ 柳井座長

では、よろしく申し上げます。

それでは、この剤についての進め方について、御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

先生、あと 21 ページに根本先生からコメントがございます。不確実係数と安全係数について、どう区別しているのかという御趣旨かと思うんですけれども、これは特段、食品安全委員会としては、両者を意図的に区別しているということにはございませんで、各国の評価書に載っている表記をそのまま書かせていただいたんですが、実質的に同じものだと。

○ 根本専門委員

それはわかるんですけども、その響きとして、安全係数と不確実係数だったら、どうも不確実というのは不安を覚える感じがするものですからね。このまとめには、安全係数ということでまとめるようですので、それで表には小さくそういうふうに書かれているということで、よろしいのではないですかね。

○ 都築課長補佐

了解いたしました。

○ 柳井座長

他にはよろしいでしょうか。本間委員、どうぞ。

○ 本間委員

本論とは関係ないので、最後にお尋ねしたいんですが、與語先生の御説明の部分です。こういう農薬の土壌残留ということで、例えば土壌のある状態、水中の分解、あるいは光分解とかという分解のパラメータを測定いたしますね。そうすると、こういうふうなものがわかれば、結局根から吸い上げる量というものは予測できるという関係になるのでしょうか。それともそんな単純ではなくて、植物によって吸い上げ速度というのは違うようにも思います。

○ 與語専門委員

後者の方ですね。ですから、植物と土壌と農薬の3者の関係が複雑に関係して吸収が変わってきますし、吸収も地下部に入る場合と、そこから地上部まで吸い上げるという場合も条件によって変わってきますので、現時点では、そういうところをすべて理論的にきちんと構築できてはいないです。

○ 本間委員

そうすると、ここで植物の体内に入ってから代謝というのは出てくるんですけども、これは実際には毛根から吸い上げた、かなり上の方の部分で起こる現象ということと考えるとよろしいのでしょうかね。

○ 與語専門委員

ここで記載してある内容ですね。これは各試験によって解析している部位がそれぞれ違いますので、可食部であったり、それぞれで解析していますのであれですけども、今回どこかというのは、今回でも植物体の中でも種であったり、いろんなところを見ているので、それは部位によって違うんですが、そういう回答でよろしいでしょうか。

○ 本間委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、進め方について、事務局から説明をお願いします。

○ 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して、農薬専門調査会幹事会に報告する予定でございます。農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘がございました事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 柳井座長

それでは、次の剤に進みたいと思います。酸化プロピレンについて、事務局の方から説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、酸化プロピレンについて御説明させていただきます。

資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。この剤は、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、残留基準値が設定された農薬でございます。2008 年 3 月 11 日付けで、厚生労働大臣より意見聴取されている剤でございます。

6 ページを御覧ください。

この剤は、6. のような構造をしております剤でございます。剤の用途として、殺虫剤（くん蒸剤）ということで書かせていただいているんですが、與語先生から、殺菌作用もあるので、単にくん蒸剤にしたかどうかという御意見をいただいておりますので、そのように直したいと思います。

我が国では、過去に使われていたんですけども、現在は登録されておりませんで、用途といたしましては、倉庫内での農産物のくん蒸処理、ポストハーベスト処理を行う用途に使われております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

まず「1. 動物体内運命試験」が *in vitro* で行われております。

親化合物と代謝物 B というものが主に行われていたかと思うんですが、まず、親化合物について、*in vitro* の試験で動物の組織内での半減期が 17 行目でございますように、推定半減期は 40 分間、胃の中での消失半減期は約 1 分でございます。分解のされ方は、ラット肝臓内では、グルタチオン-S-トランスフェラーゼによって、酵素的に分解されていくということでございます。また、わずかですけども、エポキシドの加水分解酵素によって加水分解された代謝物 C のグリコールも検出されております。ただ、非酵素的な加水分解によるグリコールの生成は非常に緩やかであるということでございます。

*in vitro* の試験では、作用部位に直接作用して、DNA アダクトをつくることが明らかになってお

ります。また、ヘモグロビンにございますアミノ酸残基とくっついて、アミノ酸に対してもアダクトを形成するということがわかっておりまして、34行目を御覧いただきますと、Hbに1gあたりIが10.5  $\mu$ g生成されたという記述がございます。

8ページにまいりまして、代謝物Bの放射性同意元素で標識した $^{14}\text{C}$ -PCHをラットとウサギに全身吸入あるいは強制経口投与いたしまして、動物体内運命を調べております。

まず、ウサギに経口投与された $^{14}\text{C}$ -PCHは、グルクロン酸抱合体を形成して、11%が尿中から排泄された。

ラットに強制経口投与されました $^{14}\text{C}$ -PCHは、尿中代謝物としてDやEが検出されています。

また、ラットに全身吸入暴露をされますと、80%が尿及び呼気から検出されまして、消失半減期は呼気で4時間、尿中で5時間でございます。いずれも速やかに排泄されると申し上げてよろしいかと思えます。

胆汁中からは30%が認められたということで、胆汁中排泄も重要な排泄経路の1つということが言えるかと思えます。

動物体内運命試験について、簡単ですが、以上です。

○ 柳井座長

動物体内運命試験のところ、いくつかのコメントがありました。根本先生と玉井先生から修文がありました。根本先生、よろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

これで結構です。

○ 柳井座長

玉井先生、よろしいですね。

○ 玉井専門委員

これで結構です。あと、1点だけ。8ページの(2)のPCHの方なんですけれども、これは最後の(参照2)が、89ページではなくて、81ページだと思うので、ちょっと確認してください。

以上です。他は特にありません。

○ 柳井座長

参照が81ページではないかということですね。

本間先生、どうぞ。

○ 本間委員

この酸化プロピレンという農薬は、途上国が使う農薬ですか。それとも違いますか。

○ 都築課長補佐

これはアメリカの評価書を使っておりまして、主にカリフォルニアのアーモンドとか、ああいうものを倉庫に保存しておくときに使われているようです。

○ 本間委員

では、途上国はあまり使わないんですか。

○ 都築課長補佐

途上国も使っていると思います。ただ、この剤は、爆発性も引火性もございまして、管理がずさんなところで使っていると、非常に重大な事故を起こす可能性はあります。

○ 本間委員

日本がやめた理由は何だったんですか。

○ 都築課長補佐

ちょっとわかりません。おそらくその辺の爆発性とか、そういったところに関連してやめたのではないかと想像いたしますけれども、この場でははっきりわかりません。

○ 鈴木調査会座長

炭酸ガスとか窒素ガスとともに使えという注意書きがどこかにあったと思うんです。

○ 都築課長補佐

製剤といたしましては、高压タンクの中に 20%の酸化プロピレンと 80%の CO<sub>2</sub> を含むものを使って、倉庫にパイプで直結いたしまして、人が倉庫から出た後に使うという使用方法をされていたみたいなのですが、CO<sub>2</sub> が高濃度で倉庫に充満いたしますと、人が入るとすぐ死んでしまいますので、そういった危険性もひょっとして嫌われたのかもしれないですね。

○ 本間委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 柳井座長

他になければ、引き続き説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、8 ページの「2. 植物体内運命試験」からでございます。

試験されている作物は、カカオ豆とかくり、くるみ、アーモンドといったもののデータが出されているんですけども、いずれもメカニズムは共通していて、植物体の表面にございます塩化物、臭化物と反応いたしまして、代謝物 B、C、H が認められたというものでございました。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

これはアメリカ国内でも施設内で使われるので、土壌中運命は試験を課されておられません。

「4. 水中運命試験」についても、同様でございます。

「5. 土壌残留試験」については、データがございませんでした。

「6. 作物残留試験」につきましては、日本国内の作物残留試験成績もございません。ただ、アメリカ国内の作物残留試験成績を見ますと、親化合物の状態と比較的長期間残留をしているようです。以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまのところ、何か追加の御発言はありませんでしょうか。

與語先生、よろしいですか。

○ 與語専門委員

今の説明で結構です。

それで、これと関係するか知りませんが、臭化メチルというものがございます。その代替として、これが注目される部分も若干あると聞いております。情報として述べさせていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、引き続き、一般薬理以降をお願いします。

○ 都築課長補佐

まず「7. 一般薬理試験」については、参照した資料に記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」については、表1に酸化プロピレン原体と代謝物Dを用いた急性毒性試験が実施されております。

試験の結果は、親化合物が普通物相当の急性毒性でございますけれども、代謝物Bの方が、親よりもやや毒性が強いという結果が出ているかと思えます。

10ページにまいりまして「9. 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。

酸化プロピレン、代謝物Bともに、眼・皮膚に対して強い刺激性がございました。皮膚感作性については、いずれも参照した資料に記載がございませんでした。

以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところでは、コメントの追加はありませんでしょうか。

高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

他の先生方もよろしいですか。

他になければ、引き続き説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは「10. 亜急性毒性試験」以降を御説明させていただきます。

亜急性毒性試験は全部で 10 個の試験がございまして、1～6 までは原体について、7～10 までは代謝物 B についての試験でございます。

まず (1) 14 日間亜急性毒性試験が全身吸入で行われておりまして、最高用量の方で体重増加抑制等がございまして、NOAEL は 487 ppm です。

(2) ラットに強制経口投与で試験が行われております。

高木先生から「胃に不快感」のところを「胃の刺激」ということで修正をいただいております。それから「肝臓への軽度の障害」のところも、柳井先生、高木先生から修正をいただいております。

NOAEL は 200 mg ということでございます。

(3) ラットを用いました 90 日間の亜急性毒性試験が全身吸入試験で行われておりますが、最高用量まで毒性が現れておりません。

(4) マウスの試験がございまして、まず全身吸入で行われておりますが、高用量側で呼吸困難が認められておりまして、NOAEL が 99 ppm です。

(5) マウスを用いた全身吸入試験が行われていて、NOAEL が 250 ppm であるということでございます。

(6) 亜急性神経毒性試験でございますが、これは神経の軸索変性等が認められておりまして、投与群は 1 ドーズしかやっておりませんので、NOAEL は取れておりません。

(7) は高木先生から、投与の方法が若干変則的なので、丁寧に書いた方がいいのではないかとこの御指摘をいただいております。これは飲水投与で行われておりまして、その飲水投与の濃度等を後で書かせていただきたいと思っております。高用量側で見られた所見といたしましては、骨髄萎縮等が認められております。無毒性量は、雄で 140 mg/kg 体重/日、雌で 45 mg/kg 体重/日ということでございます。代謝物 B によります亜急性毒性試験は、12 ページの表 1 にございますように、胸腺、脾臓、骨髄、膵臓とさまざまな臓器に影響が出ております。

(8) も代謝物 B を用いた飲水投与による試験でございます。見られた所見が表 2 にございますように、貧血ですとか、膵臓等に影響が見られております。雄については、精巣上体尾部等に影響が出ております。雌については、尿細管上皮再生等が見られております。

(9) は、高木先生から、おそらく雌雄の間違いではないかという御指摘をいただいているかと思っております。後で確認して、修正させていただきたいと思っております。

強制経口投与で最高 75 mg/kg 体重/日までの投与が行われておりまして、高木先生の御指摘です

と、雄は NOAEL がとれていなく、雌で NOAEL が 50 mg/kg 体重/日ではないかということになっております。

(10) は、代謝物を用いた飲水投与試験でございます。結果が表 3 のとおりでございます、こちらは柳井先生から修文をいただいております。高木先生からは、1,000 ppm 以上投与群のところに「肝細胞空胞化」という所見を入れるべきということで御指摘をいただいております。

亜急性毒性試験までで一旦切らせていただきます。

○ 柳井座長

いくつかの試験があるわけですが、特に原体と代謝物 B と大きく分けられますけれども、原体の方の試験が (1) ~ (6) ですね。

○ 鈴木調査会座長

今、気がついたんだけど、確か私もコメントを出しておいたような気がするんだけど、(2) の試験が unacceptable になっているような気がするんですよ。何か論文になっている話のことで、もともとのデータにアクセスできないから、これは使えないという。これはどの表で言ったらいいですかね。

○ 都築課長補佐

EPA の RED ですね。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。RED の 75 ページの表ですね。これはどういうふうにするんですか。

○ 都築課長補佐

ここでやはり使うのをやめましょうということであれば、ここから削除させていただきます。

それから、先ほどの御説明で申し忘れましたが、根本的な問題として、テストガイドライン上、げっ歯類と非げっ歯類を試験しなさいとなっているんですが、非げっ歯類の試験が提出されておきませんので、亜急性毒性試験についてはデータギャップがございます。

○ 鈴木調査会座長

イヌの試験がないということですね。

ただ、(2) の試験は、強制経口ですね。ですから、後の方が吸入試験なので、貴重な試験であることは貴重な試験なんですけど、どうしましょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、削除ではなくて、参考として載せておくということでどうでしょうか。

○ 柳井座長

もう生データがないということで、参考データとして扱うようにしたいと思いますが、いかがで

しょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

そうしますと、(6)のところまでですが、確かに中途半端な試験がほとんどなので、どういうふうに評価すべきかと非常に悩ましいところです。(2)だけは参考データにする、あとは何とか使わなくてはいけないということなんです、よろしいですか。何かコメントございますか。

高木先生、何かございますか。

○ 高木専門委員

特にないです。

○ 柳井座長

そうしますと、(7)以降の代謝物 B ですが、これについてもいくつかの用語の訂正等があります。それは直していただいたので、よろしいと思います。

(8)についても、飲水の 14 日間亜急性毒性試験ですが、代謝物 B に関しまして行われておりません。

あと (9) のところで、高木先生から御指摘いただいた雌雄が逆になっているかということですが、それはよろしいですか。

○ 都築課長補佐

確認して、修正させていただきます。

○ 柳井座長

よろしいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

そして、最後の代謝物 B に関する 14 日間亜急性毒性試験 (マウス) に関しても、用語の訂正を行いまして、表にまとめられているような形でございます。特に情報量が少なく、なかなかコメントができないところもありますが、毒性関係の先生方、あるいは代謝の先生方よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

次の説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは「13. 慢性毒性及び発がん性試験」について御説明をさせていただきます。

まず (1) ラットを用いた 6 カ月慢性毒性試験でございます。柳井先生から、古い試験で EPA では評価に使用できないとしている。ADI 設定には使用しない方がいいのではないかと御指摘をいただいておりますが、一応読ませていただきますと、最高用量 0.52 mg/kg 体重/日までの飲水投与で試験が行われておりまして、0.52 mg/kg 体重/日投与群で尿量の増加等が見られていて、NOAEL は 0.0052 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。

続いて、14 ページ (2) でございます。こちらは、高木先生から投与方法をもう少し詳しく記載した方がいいのではないかと御指摘をいただきまして、コーン油に溶かして強制経口投与をしております、実質的な投与濃度が括弧内に書いてあるような 2.58 mg/kg 体重/日とか 10.3 mg/kg 体重/日という用量になっている、1 週間に 2 回強制経口投与して、平均すると 1 日このぐらいの濃度になるということでございます。ここはもう少し丁寧に書き直したいと思っております。

結果といたしましては、前胃部に腫瘍と腺胃腺癌等が認められておりまして、無毒性量はとれていないという結果でございます。

高木先生から、腫瘍性病変の表を入れたらいいのではないかと御指摘をいただきましたので、それも対応させていただきたいと思っております。

(3) は、全身吸入での慢性毒性/発がん性併合試験でございます。これは坐骨神経の神経病理学的変化がない骨格筋の萎縮等が認められております。また、100 ppm 以上投与群で体重増加抑制、Hb 増加等が認められておりますので、NOAEL がとれておりません。

(4) は、ラットを用いました全身吸入によります最高 400 ppm までの吸入試験でございます。所見といたしましては、呼吸上皮の過形成、扁平上皮化及び化膿性炎症等が認められておりまして、こちらも NOAEL がとれておりません。

(5) は、ラットを用いました 2 年 5 カ月での全身吸入の試験でございます。見られた所見が 15 ページの表 4 にございます。こちらは、柳井先生から修文をいただいております。高木先生からも、100 ppm で見られている雄の鼻腔にエナメル上皮線維肉腫及び扁平上皮癌を 300 ppm の方に移動しましょうという御指示をいただいております。

NOAEL は、雌雄とも 30 ppm と考えられました。

(6) マウスを用いた全身吸入での試験でございます。こちらも鼻腔に過形成等が見られて、NOAEL がとれておりません。

(7) サルの 2 年間の全身吸入での慢性試験が行われておりまして、100 ppm 以上投与群で延髄、脊髄後索内側遠位部に軸索変性が認められたということで、NOAEL はとれておりません。

こうやって見ると、NOAEL がとれていない試験がずらずらと並んでいます。

(8) 6 カ月の慢性毒性試験ですが、匹数が不明と書いているんですが、高木先生から、匹数は

30 匹ということで修正をいただいております。全身吸入によります神経毒性試験でございまして、神経毒性所見が認められませんでしたので、神経毒性に関する無毒性量は 300 ppm と考えられたということで、こちら高木先生から御修文いただいております。

(9) ～ (11) まだが代謝物 B についての慢性毒性試験でございます。

(9) は、ラットを用いた 6 カ月の慢性毒性試験でございます。これは混餌投与で行われております。無毒性量は 250 mg/kg 体重/日です。

(10) は、ラットを用いました 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で、飲水投与によって行われております。無毒性量は、雌雄とも 65 mg/kg 体重/日ということです。

(11) は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で、強制経口投与で行われております。

結果といたしましては、無毒性量は毒性所見が認められませんでしたので、雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 210 mg/kg 体重/日ということでございます。

こちらは、先ほどの亜急性毒性と同様に、テストガイドラインを満たすような経口投与での非げっ歯類の試験が抜けておりますので、テストガイドラインを満たしていないという状況でございます。また、多くの試験で NOAEL がとれていないということで、アメリカでは、ADI 設定に当たってベンチマークドーズを使っているようです。

以上です。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

RED の 75 ページの表の一番下のところに、強制経口投与で行った雌の SD ラット 2 年間の実験がありまして、これを評価書(案)に載せていなかったと思うんです。これは強制経口投与ですけれども、一応 15 mg/kg 体重/日と 60 mg/kg 体重/日の投与が行われておりまして、残念ながら、これも NOAEL は設定されておられません。結構角化亢進であるとか、乳頭腫のようなもの、あるいは過形成といったもの、全部合わせて、最高用量では 50 分の 17 という形で増えているという話になってきます。仮に再録したとしても、使いにくいですね。

○ 柳井座長

それは評価書に入れる必要があるということでよろしいですか。

○ 都築課長補佐

そうですね。入れさせていただきます。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 高木専門委員

評価書 14 ページの (2) に書いてあります。

○ 都築課長補佐

では、同じかどうか確認して、違うようでしたら、書き足したいと思います。

○ 鈴木調査会座長

これですか。

○ 都築課長補佐

そうですよ。やはりコーン油に懸濁して、週 2 回 15 mg/kg 体重/日と 60 mg/kg 体重/日でやっているの、平均しているのですね。すみません、同じでした。

○ 柳井座長

同じということですね。

よろしいでしょうか。慢性毒性試験及び発がん性試験について、個々に検証していきたいと思えます。

(1) 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット) ですが、私の方で EPA の原文をチェックしていたら、試験が古過ぎると判断しているみたいで、ADI 設定には使用しない方がいいという表現があったものだから記載したんですが、その辺の表現がどこにあったかというのは。

○ 鈴木調査会座長

75 ページの表のところ、実際は慢性のところ載っているんですね。

先ほどお話ししたところと同じで、これも unacceptable としています。

○ 柳井座長

そうですね。そういう表現があったので、これは ADI 設定に使えるかどうかというのは疑問だと思っているんです。

次の (2) は、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ですが、これは先ほど御指摘のあったところですが、既に記載されているということですね。私が指摘した中で、上から 5 行目のところで、胃に乳頭状の「状」を入れたんですけれども、乳頭腫過形成と用語が記載されていたので、乳頭状の過形成として「腫」は取っていただきたいと思えます。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

次の乳頭状の角化亢進というふうに腫を取ってくださいということです。

あと、4行目の最後の方で「前胃腫瘍（鱗状細胞）がん腫」というのは、どうも扁平上皮 squamous のような感じがするんですけども、今井田先生いかがですか。

○ 今井田専門委員

98 ページのところに前文と本文が載っております、そのところを見ますと、これは squamous-cell carcinoma ときちっと記載されておりますので、これは扁平上皮癌とすべきだと思います。

それから、先ほどの訂正されているところで、乳頭状過形成と言われたんですけども、本文を見ますと、きちっと incidences of papilloma, hyperplasia and hyperkeratosis of stomach という表現がありますので、乳頭腫というのも含まれていると思うんです。

○ 柳井座長

わかりました。乳頭腫及び過形成ですね。

○ 今井田専門委員

乳頭腫及び扁平上皮過形成ということです。

○ 柳井座長

それでは、「状」を取っていただいて、乳頭腫/過形成とする。

どうぞ。

○ 今井田専門委員

よろしいですか。表現の仕方は訂正されたとしまして、この物質は genotoxicity がありますね。genotoxicity があって、そして強制経口投与をすると、squamous-cell carcinoma も出るし、しかもここにあるんですけども、例数は少ないかもしれませんが、腺胃の方に腺癌が出ているという表現があるんですね。そして、これはやはりちょっと由々しき問題だと思います。

この本文のところにも出てきているんですけども、このものを用いた発がん性試験、2年間の毒性試験というので、経口でやっているデータはこれしかないんですね。あとは吸入試験ですね。このデータしかなくて、なおかつ本文にもあるんですが、これは雌だけを用いていて、雄のデータがない。それで、先ほど言いましたけれども、強制経口で、前胃に squamous-cell carcinoma もできているし、腺胃の方でも腺癌が少ないながらできているというのは、やはりちょっと由々しき問題だと思います。

この辺は廣瀬先生が御専門なので、御意見を伺いたいと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

廣瀬先生、お願いします。

○ 廣瀬委員

今のラットの試験で、前胃の扁平上皮癌と腺胃の腺癌はどのくらい増えているんですか。

○ 今井田専門委員

表現でいいますと、2匹のようなんです。1匹は carcinoma in situ があって、もう一匹は adenocarcinoma という表現ですので、2匹しか出ていないように思います。

○ 廣瀬委員

2匹といっても、spontaneous ではなかなか出ないので、これはやはり問題にしないといけないのと、あと、15ページというのはもうやりましたか。

○ 都築課長補佐

まだです。

○ 廣瀬委員

ついでに言ってしまうと、15ページの(6)のマウスの2年間慢性毒性/発がん性の全身吸入ですけれども、これは発がん性が認められなかったと書いてあります。しかし、厚労省の有害性総合評価表というものが2008年8月に出ているんですけれども、その記載を見ると、このマウスの実験では、雌雄で鼻腔に血管腫、IARCでも評価されているらしくて、IARCではさらに血管肉腫が有意に増えているという記載もされています。ですから、発がん性ということから考えると、吸入毒性を入れるとあちこち、鼻腔に扁平上皮癌だとか腫瘍ができますね。エナメル上皮線維肉腫というのは、鼻腔ですかね。歯だと思えるんですけれどもね。これは後でまたチェックしてもらいます。

それから、乳腺だとか、いろいろ出ていますので、やはりこういう発がんは、後から出てくる genotoxicity のことも考えますと、遺伝毒性で出ている可能性が非常に高いのではないかなと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

一応それぞれの試験について審査したいんですが、次の(3)2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験のラットの全身吸入については、いくつかの細かい訂正があったということですが、これはよろしいでしょうか。

引き続きまして、(4)2年間慢性毒性試験/発がん性試験(ラット)も全身吸入で Fischer ラットを使ったということですが、用語の訂正があります。

○ 高木専門委員

すみません、(3)に戻っていただいて、こちらの追加のコメントの方に書いたんですけれども、字句の直しはいいとして、発がん性の pheochromocytoma が確か出ていたと思うので、それについても記載しておいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

追加ということですね。ありがとうございます。副腎の発がん性について記載してくださいということですね。

お願いします。

○ 今井田専門委員

(4)のところで、細かいことですが、字句の問題で、扁平上皮化成という言葉が出てきますが、化成の「成」の字は「生」で、あと何か所か出てくるんですけれども、訂正しておいていただきたいと思います。

○ 柳井座長

そうですね。「化成」は「化生」ということですね。

では、(5) 2年5カ月間慢性毒性/発がん性試験（ラット）なんですけれども、これも一応指摘は字句の変更ですが、そこに書いてあるとおりですね。

そして、表の方はいかがでしょうか。一応いくつかの変更があったんですが、特に鼻腔にエナメル上皮線維肉腫、先ほど廣瀬先生がおっしゃったように、エナメル上皮線維肉腫というのは鼻腔にできるかどうかという確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

それで、これが 300 ppm の方に移るということですね。

あとは(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）ですが、これは廣瀬先生から先ほどコメントをいただいたとおりでございますが、呼吸上皮、鼻腔等に変化が出るということですが、その中に「化成」の「成」を1つ訂正するというので、8行目ですね。よろしくをお願いします。

あと、(7) カニクイザルの2年間慢性毒性試験ですが、全身吸入ということですが、脊髄及び脊髄後索内側の遠位部に軸索変性が認められたということでございます。

あと(8) 6カ月間慢性神経毒性試験についても、匹数不明を30匹に訂正するということですね。

あとは(9)からは、代謝物Bの試験でございますが、特になかったと思いますが、この慢性毒性/発がん性試験の中では、今井田先生と廣瀬先生の方から重要な御指摘をいただいて、発がん性ありということが伺えることが、この審議の中で得られた結論だと思います。

他に、今井田先生、高木先生、御追加をお願いしたいと思います。

○ 高木専門委員

廣瀬先生が言われたことと同じなんですけれども、(6)のところに血管腫と血管肉腫の発がんの

表を入れておいてください。

○ 柳井座長

そうですね。

そうしますと、審議は大体終わったと思いますので、引き続き、生殖発生毒性試験について説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、16 ページ「14. 生殖発生毒性」から御説明させていただきます。

まず、(1) 原体を用いまして、ラットの2世代繁殖試験が全身吸入試験で行われております。この結果、親動物では体重増加抑制等が認められましたけれども、児動物は投与に関連した所見が認められておりません。

(2) 発生毒性試験がラットを用いて①で全身吸入で行われております。母動物では、高用量側で体重増加抑制等が見られております。胎児では、最高用量で第7頸肋を有する胎児の増加が認められたということで、NOAELはいずれも300 ppmとなっております。

(3) 発生毒性試験がラットを用いて②で行われておりまして、結果といたしまして、500 ppm投与群で母動物で体重増加抑制等が、胎児では500 ppmで低体重等が見られております。これは投与群500 ppmと0しかやっていませんので、NOAELはとれておりません。

(4) ウサギを用いた発生毒性試験が全身吸入で行われております。いくつかグループを分けまして、投与時期をそれぞれ分けて試験が行われております。本試験において、母動物では500 ppm投与群で死亡等が見られております。他に認められた症状としては、肝臓に門脈の単核球細胞性炎症、近位及び遠位尿細管における鉍質沈着、亜急性及び慢性腎炎等々が認められております。また、胎児では500 ppm投与群で骨格変異が認められております。いずれもNOAELはとれておりません。

(5) 代謝物Bを用いた2世代繁殖試験が行われておりまして、最高用量130 mg/kg体重/日まで強制経口投与で行われております。親動物では、最高用量群で体重増加抑制、異常精子が認められております。児動物では65 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で低体重が認められております。無毒性量は親が65 mg/kg体重/日、児動物では30 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。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

生殖関係の先生方から追加のコメントをお願いします。

○ 大谷専門委員

本質的なところは特に問題ございませんが、1~2 つ、訂正・追加を申し上げますと、17 ページの(4)の13~14行目にかけてのグループ分けなんですけど、グループ3のところ、[19日間酸化プロピレン・・・以降20~29日に空気を暴露]までで切れて1つのグループのようになっていますが、これはそうではなくて「全身吸入暴露」までで切って、その後、グループ1、2、3、各グループにおいて20~29日は空気を吸わせたということなので、これは誤りなので修正していただきたいと思います。

それから、追加ですが、18行目の「胎児では、500 ppm 投与群で骨格変異が認められた」。これはこれでいいんですが、本文の方には吸収胚の増加ということが最初に書いてあって、それから、骨格変異とありましたので、一応、それも入れておいた方がいいかなと思います。

他はございません。

○ 都築課長補佐

ありがとうございます。それでは、御指摘を踏まえて修正させていただきます。

○ 柳井座長

お願いします。

他にはありませんでしょうか。

それでは、引き続きまして、非常に問題の「15. 遺伝毒性試験」について説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

原体と代謝物1について遺伝毒性試験が行われておりまして、詳しい内容は布柴先生に御説明いただきたいと思いますが、表5の方が原体の試験でございまして、表6が代謝物Bを用いた試験でございます。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、布柴先生、よろしくをお願いします。

○ 布柴専門委員

まず原体の方ですけれども、*in vitro*の試験、特に微生物を用いた復帰突然変異試験については、原著論文を見てみたんですけれども、やはり非常に強い変異原性があります。

それから、DNA 損傷試験というものも非常にクリアなデータが出ていますので、少なくとも、*in vitro*に関しては間違いなく陽性であると言えます。

*in vivo*についてですけれども、まずカニクイザルを用いた染色体異常試験というものは吸入暴露で陰性と出ていて、優性致死試験も陰性なんですけれども、小核試験も原著を見てみたんですが、

最初は「再現性なし」と記載されていたんですけども、よく読んでみると「経口で陰性、腹腔内注射で陽性」と書かれていまして、処理濃度等も、経口の場合は 500 mg/kg 体重で陰性、腹腔の方は 300 mg/kg 体重で陽性と記載されています。

ですので、少なくとも、この原体に関しては遺伝毒性ありというふうに申し上げた方がいいだろうと判断しています。

それから、代謝物 1 の方についてですけども、これについてもやはり同様でして、*in vitro* の試験ではいずれも陽性で、これに関しては詳しい投与量等は全然わからないんですが、そういうふうな記載があります。

*in vivo* に関してですけども、陰性のものと陽性のものがあるという感じです。

2 番目のショウジョウバエを用いた試験ですけども、これは「陽性」とありますけれども、*injection* ではポジティブで、*feed* だとネガティブというふうに記載があります。それ以外はこのとおりだと思います。

ですので、結論的には遺伝毒性ありということで、先ほどから議論になっていました発がん性ですけども、全身吸入の試験では比較的ネガティブの発がん性。ネガティブというのが多かったので、これは遺伝毒性ありだけでも、発がん性はネガティブなのかなと思っていたんですけども、先ほどの病理の先生方のお話で、やはり発がん性を十分に注意すべきだということであれば、何となく ADI を設定するのは難しいのかなという印象を持ちました。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

そういう意味では、変異原性ありということが共通認識となっているのですけれども、先ほど布柴先生の方からありましたように、ADI 設定についてもどうするかということ議論しなくてはいいけないのですが、ただ、その点、EPA の方は一応、先ほど説明がありましたように、ベンチマークドーズというものを採用しまして ADI 設定まで持っていつているという事実がありますので、その辺、事務局の方から御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

まず、EPA がこの発がん性をどういうふうに考えているかというところなんですけれども、かつては投与が増えていくと癌が増えていく。原点を通過して直線性が増えていくというようなことで、その辺のスロープを使って発がんのリスク、 $10^{-5}$  とかそういったところで評価ができるのではないかという考えを持っていたようなんですけども、新しい評価書を見ると、Mode of Action の考え方として、確かに吸入暴露をすると血中濃度がリニアに上がっていくけれども、発がん性の出方と

いうものは High-liner、sub-liner、response だという言い方をされていて、閾値が存在するのではないかという考えを、今、EPA は持っているようです。

これに基づいて、いわゆる発がんのリスクを計算によって参照量を求めるのではなくて、閾値を設定して、その範囲内で評価する Margin of Exposure のアナリシスを使うべきであるということをおっしゃっています。

ただ、遺伝毒性をどういうふうに考えているのか。それから、発がんのメカニズムです。本当に遺伝的に起きているものなのかどうかははっきりしないところがありますので、できましたら、ここで論点を整理していただいた上で、もう少し情報を集めさせていただきたいと思うんです。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

*in vitro* とかその辺の話からすれば、この剤はオキサイドであるし、要するに遺伝毒性があっても全然不思議はないです。

問題は *in vivo* の方で閾値が設定できる。遺伝毒性だったらないという話になってしまうんだけど、そこら辺の話がややこしくて、先ほど問題になっていた慢毒の(2)の試験のコーン油で週に2回ぐらい経口投与するやり方で、確かに発がんが見られているという話になるんだけど、これが果たしてどのくらいヒトに外挿できるかとか、そういうもので使えるのかというところもちょっとわからないんです。

というのは、これは食物として入ってくるところでいろいろ考えると、おそらくオキサイドが反応していくところは、食物との反応がすごく多くて、実際にはかすばかりが吸収されていく形になるんだろう。それが一番端的に表れているのが優性致死試験だろうと思います。そのところは経口投与でやるとネガティブだけれども、腹腔内投与でやるとポジティブということで、かなり高い量の実験がやられているんです。だから、その辺りのところは、胃の中に入ったえさの問題とかそういうところの問題が相当絡むのではないかと考えています。

ですから、実質的には何で実験したらいいのか。そこら辺もよくわからないんだけど、いずれにしても証拠がないんです。だから、その辺りをアメリカはどういうふうに考えているのか。遺伝毒性があるんだけど、生体にとって特段影響がないというためにはベンチマークドーズでしのごというのではなくて、何か別のことがあるんですか。

○ 都築課長補佐

まずポイントは、遺伝毒性があるかないかというところをはっきりして、当然 *in vitro* では遺伝毒性ありということをおっしゃっていただいたんですけども、過去ホルペットなどを審議させ

ていただいたときに、あれもチオホスゲンができて、それについてははっきりと DNA アダクトをつくるというメカニズムはわかりますので、そういった意味で *in vitro* では必ず遺伝毒性があるんですけども、諸外国は生体内では特に問題になるような遺伝毒性はないという判断をして使っている国は多いという状況もございました。

この剤について、確かに *in vitro* では影響があるんですけども、生体にとってどの程度の遺伝毒性なのかというところの御判断をまずしていただいた上で、もしそこで遺伝毒性ありということであれば、あとはベンチマークドーズとかそういう話ではないと思います。そのところをまずはっきりさせる必要があると思います。

その上で、もし遺伝毒性がないということであった場合に、次はどの試験ができるのか、使えるのかということと、あと発がんはどうして起きたのかという癌のメカニズムの話、それから、本当に NOAEL を設定するのであれば、その設定方法をどうするか。ただ、これは大分後の方の議論になってくると思いますので、まず遺伝毒性のところを明らかにする必要があると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 根本専門委員

今の遺伝毒性の件なんですけれども、表 5 で確かに原体そのものは遺伝毒性があるということで構造的にはわかるんですが、表 6 で代謝物でも遺伝毒性があると出ているわけです。ということは、当然 *in vivo* で遺伝毒性はあり得るということを示しているのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

代謝物も *in vitro* では陽性が出ているんですけども、*in vivo* だとショウジョウバエも経口投与だとネガティブだというお話もございました。

○ 根本専門委員

ですから、生体内でつくられるものそのものが遺伝子に影響するということを意味するわけで、試験方法としては *in vitro*、*in vivo* というのがあるわけです。*in vitro* の実験結果というのは *in vivo* で遺伝毒性があるという可能性を示しているものではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

代謝物を独自にとってきて、それで非常に大量にあるような場合を含めてですね。

○ 根本専門委員

確かに量的な面はあるかと思いますが。

○ 鈴木調査会座長

そういうことであれば、そのものには遺伝毒性があるといっていると思うんですが、実際には体の中でおそらく代謝される話が、先ほども少しお話したんですが、胃の中で食物と一緒にとっていった場合、おそらくこの代謝物自体もあれですね。

○ 根本専門委員

確かに発がん実験で癌ができるところを見てみますと、吸入実験では鼻腔、強制経口では前胃あるいは腺胃というところでありますけれども、ダイレクトに当たるところで癌が起こっている。内臓には起こっていないということから、発がん性は内臓に対しては非常に低いということを示しているとは思いますが。しかし、代謝物に遺伝毒性がないとは言えないのではないかと。

○ 鈴木調査会座長

そのことは先ほどもはっきり申し上げただけけれども、*in vitro*では遺伝毒性はあると考えざるを得ないというか、あって当然という構造をしていますね。

○ 根本専門委員

それは代謝物の遺伝毒性ですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 根本専門委員

構造からいうと、ちょっと考えにくいのではないかと思ったので意外でした。

○ 都築課長補佐

そうですか。

○ 鈴木調査会座長

それは確かにあるね。

これは何かアイデアありますか。

○ 布柴専門委員

代謝物のデータというのは、はっきりしたデータがなくてわからないんです。なので、私自身ははっきりとした判断、確かにこの文章では弱い陽性と書いてあるんです。

○ 根本専門委員

表5もわからないんですね。

○ 布柴専門委員

表5の方は一応引用文献があったので、引用文献を見てみたんです。そうしたら、確かに強いと言えるような変異原性を示していましたし、*in vivo*の小核に関しては、一応、有意に5倍程度高くなっていると書いてあって、よくよく読んでみると、有意ではあるんだけど、個体差がある

ような記載があるんです。だから、出ないものは出ないけれども、出るものは出るという感じがあって、おそらくそれも先ほど鈴木先生がおっしゃったように腹腔内に打ったときに、どういうものがあったかということと関わっているのではないかと想像はしています。

○ 津田（修）専門委員

よろしいですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私はこのデータから見て、*in vivo*で変異原性がないとは言えないと思います。

まず1つは、*in vitro*ではっきりと出ていて、アルキル化剤である。それから、absorptionのデータがないと書かれています。つまり、体の中に入らない可能性がある。

小核というのは赤血球の変化を見ているから、例えば胃の粘膜であるとか、あるいは肺の上皮だけに起こるものは出ない。大体、骨髄系に出ないようなものは40%ぐらいしかポジにならないんです。ですから、こういうものをもって*in vivo*で出ないからということにはならない。この場合には特に否定できない。

それから、廣瀬先生が先ほど説明されましたように、発がんがマウスでも一応は肺の方に malignant nasal tumor という表現もあります。

それから、明らかに carcinoma が前胃にあるという状態。

みんなそこにあるわけですから、それと絡めたときに小核にないということをもって*in vivo*の変異原性はないとは言えない。勿論これを証明する実験があるとは思いますが、今の時点では言えないと思います。変異原性に対しては、そういうことです。

○ 都築課長補佐

ホルペットのときには同じように小核試験はネガティブですといったら、実際に腫瘍が起きている部位でコメントをやってみたらはっきりするのではないかとということで、そこはデータを探して、見つけてきて、また先生方に考えてもらったんです。

これも確かに今ある材料だと、布柴先生、判断は難しいですか。

○ 布柴専門委員

難しいと思います。

○ 都築課長補佐

また材料集めを少しさせていただいてよろしいですか。

○ 柳井座長

はい。判断のかぎとなる遺伝毒性に関しては、もう少し専門家の先生方の間でワーキンググループとして検討していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

もう一つは、やはり EPA がどういうふうに判断しているかということをもう少し掘り下げて、ピアレビューのグループ等での論議の内容を知りたいんですけども、その辺も調査をお願いしたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

あと、WHO が出しているプロピレンオキサイドの文章を見ていると、専門家のタスクグループがあって、座長を池田先生がやっていたらいいんですけど。この池田先生は東北大の方ですか。1980年ですから、もうリタイアされているかもしれません。ひょっとしたら、池田先生に聞けばわかるかもしれません。うちもたまにいろんなときにコミュニケーションをとって、アドバイスをいただいたりしていますので、この剤についても、ひょっとして何か情報をいただけるかもしれませんので、そこもさぐってみます。

○ 柳井座長

わかりました。池田先生のコメントが得られれば判断できると思います。

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

今、見ていると、作物残留の方が検出限界以下ということですが、こういったくん蒸剤としての使用からマックスどのぐらいまでが残留すると考えられるのでしょうか。あるいは考えられないのでしょうか。

○ 興語専門委員

そこに関しては私もどういうコメントをしていいかわかりませんが、基本的にこの評価書の形というのは、いわゆる栽培した作物を中心に書かれているので、表現もすべてそういうふうになっていますけれども、実際は先ほど都築さんから説明がありましたけれども、施設内でのくん蒸ですから、物自体は確かに生き物ではあるんですけど、動いてはいないんです。そういう状況でこの評価をするときに、植物をどうとらえるかというのは私も非常に難しいと感じています。お答えにならなくて、すみません。

○ 津田（修）専門委員

私が思っているのは、これは特に変異原性物質であり、なおかつ発がんがあるということになれば、もう用量がないということかもしれませんけれども、現実的な考えからいって、2,000 kt 使われていて、作業現場であって、TLV が決まっていて、それから見た場合、例えば 100 万分の 1 ぐらいしかないようなものをどうするかということは、やはり最後に書いておいてもいい部分、つまり、ADI は設定できないんだけど、現状の使い方を見てどうのこうのということは今までであったと思います。ですから、本当にどこまで残留して、どういう状況になるかということも、こういう問題のときには考えておく必要があるのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

先生、残留レベルについて御説明させていただきますと、まず厚生労働省が設定している残留基準値が栗、アーモンド、くるみ等に対して 300 ppm、比較的高めの残留基準値が設定されております。

アメリカは日本が暫定基準を設定した後もいろんな作物に残留基準値を設定しておりまして、レーズンに確か 1 ppm か 2 ppm ぐらい、スパイスについては 6,000 ppm といったような基準を設定しているようです。

それで残留基準のデータを見ますと、先ほど御説明の中で私は親化合物の状態が残っているように申し上げました。この物質の沸点は 34.2 度なんですけれども、35 度の条件で 40 日後でもやはり数十 ppm 親化合物の状態で作物に残っているというデータがございます。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 高木専門委員

参考になるかどうかはわからないんですけども、エチレンオキサイドという化合物はやはり変異原性の発がん物質だったと思うんですけども、それはどういう評価をしているかも調べていただいて比較すれば、何かの参考になるのではないかと思います。

○ 柳井座長

事務局よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

参考にさせていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

そういうことで、一応審議した結果、もう少し調査をする必要があるし、池田先生のコメントも得る必要があると判断しますので、この剤につきましては、今日はこの時点で止めておきたいと思

います。どうもありがとうございました。

それでは、ここで休憩をとりたいと思います。あの時計で 20 分まで休憩をいただきたいと思います。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間となりましたので、次の審議の剤、ヒドラメチルノンの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯を含めて、事務局より説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料 4 に基づいて説明いたします。

3 ページ、本剤は、日本での農薬登録はございません。いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が、2005 年 11 月に設定されております。

2008 年 3 月に、厚生労働大臣より、残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がございました。

本剤の概要にまいります。6 ページ、本剤は殺虫剤でございます。開発の経緯としまして、本剤はアメリカンサイアナミッド社（現 BASF 社）が開発したアミジノヒドラゾン骨格を有する殺虫剤で、アリ、ゴキブリ、シロアリ等に殺虫活性を示します。

日本では、コンバットの成分として知られているかと思えます。農業の場面としては、トロピカルフルーツのアリなどに用いられているようでございます。

日本では、農薬登録はされておられません。

続きまして、安全性に係る試験の概要にまいります。まず、おわびというか、言い訳をさせていただきます。このボックスの中に書かせていただいているんですけども、中段のところですが、本剤は米国の評価書に基づいて資料を作成していたんですけども、畜産動物と植物体内運命試験について、評価書の中に名称が出てくるんですけども、詳細な記載がされておらず、本剤の日本法人の方にお願ひしたところ、データを入手できたんですけども、ちょっと入手時期が遅くなってしましまして、今回の評価書の方には盛り込む時間がございました。

その連絡を取ったのを機に、BASF の方から、この剤は薬事法と化審法の方で審査を受けていただいて、そちらでコメントが付いた際に、精巢毒性の追加試験をやりました。亜急性毒性試験と器官形成期前の発生毒性試験と薬理試験の 3 本があるということで、そちらも追加提出していただく予定になっておりますので、また後ほど合わせた形で後日そちらの評価をいただくことになると思いま

すので、よろしくお願ひします。

それでは「1. 動物体内運命試験（ラット）」の方から御説明いたします。

SD ラットを用いまして、フェニル標識のヒドラメチルノンを用いまして、低用量 3 mg/kg 体重で単回投与あるいは反復投与しまして、動物体内運命試験が実施されております。

投与されたヒドラメチルノンは、ほとんどが糞中に排泄されております。雌雄による差はございませんでした。組織残留については、雌の方がやや高い傾向があったんですけども、残留放射能は 10% 未満でありました。糞中の主要成分としては、親化合物がほとんどを占めています。尿中の方では、安息香酸エステル、ケイ皮酸エステル、またはピリミジノン誘導体などの極性代謝物が、組織中でも似たような代謝物が認められました。

8 ページ「4. 土壌中運命試験」にまいります。

好氣的土壌中運命試験が実施されております。ヒドラメチルノンを通常の 6 倍量で処理しております。分解は非常に緩慢で、半減期としましては、フェニル基標識で 375 日、ピリミジン環標識で 391 日と算出されております。1 種類の未同定代謝物が検出されておりました。ただし、この物質は不安定であると考えられております。その他に、18 種類の微量分解物が 0.004 mg/kg 未満の濃度で検出されております。

続きまして、嫌氣的土壌中運命試験でございます。與語先生から修文いただいておりますけれども、土壌表面における本剤の半減期は 552 日、ピリミジン環標識で 455 日と算出されております。

2 種類のピークが検出されておまして、A につきましては、親化合物であることが同定されております。B につきましては、光分解によって生成された化合物であると考えられました。

続きまして、土壌表面光分解試験でございます。こちらにつきましては、二相性の分解を取っておりまして、最初の 3 日間は分解が早く、その後は緩慢な分解を示しております。一相目の半減期としましては約 4 日、二相目で約 30~35 日の半減期でございました。

この差は、土壌表面における光の照射とヒドラメチルノンの土壌への吸着が早いということが原因と考えられました。暗対照区では安定でございました。

分解物として、2 種類のピークが検出されております。この 10% というのが、2 種類のピークを合わせてかどうか本文中では確認できませんでした。與語先生の方から御質問いただいております。

9 ページ、土壌吸着試験です。土壌の吸着は非常に大きく、非移動性と考えられました。

水中運命試験につきましては、いずれの緩衝液中でも安定でございました。

水中光分解試験につきましては、光照射によって pH 7 において速やかに分解しております。推定半減期は 1 時間未満でございました。主要分解物としては、B、C といったものができております。

TAR になっておりますが、與語先生の方から御指摘いただきまして、TRR の間違いだと思います

ので、訂正いたします。

土壌残留試験につきましては、2種類の土壌を用いて試験が実施されておりまして、それぞれ半減期は3日、5日となっております。

作物残留試験につきましては、国内における作残試験は提出されておられません。

ここまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。最初のところで、事務局から御説明がありましたように、精巢毒性と器官形成期前投与・発生毒性試験、さらに薬理試験が追加提出される予定なので、それを待ってADI設定を行うということなので、今日はADIまではできないということを御了解いただきたいと思えます。

1.の体内運命試験から、順番がちょっと。

○ 高橋評価専門官

植物が入るのを予定して開けてあります。申し訳ありません。

○ 柳井座長

そういうことで、まだ途中に入るということですね。

ただいま御説明のあったところでは、與語先生の方から、(2)のところでコメントがあったということで、お願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、単なる記述の間違いで、修正されていますので結構です。

○ 柳井座長

あとは(3)で、土壌表面光分解試験のところ御指摘いただいたということですが。

○ 與語専門委員

英語の文章を解釈すれば、もしかしたら2つのピークを合わせて10かと思うんですけども、先ほど説明があったように、具体的にはデータがないんですね。ですから、私もこれ以上は何も言えません。

○ 柳井座長

データがないということですね。

あとはよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

1点だけ、先ほどこれから植物が入る予定という話が出ましたけれども、これは衛生害虫対象のもので、植物を食べてという可能性は、今のところほとんどないですね。そういうところなので、

多分植物が入る可能性はないと思います。ありますか。

○ 高橋評価専門官

一応、データとしてはあるようです。牧草があるらしいです。

○ 與語専門委員

そうですか。

○ 柳井座長

よろしいですか。それでは、他になければ、引き続き「8. 急性毒性試験」から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

9 ページ「8. 急性毒性試験」、結果は 10 ページの表 1 の方に示してございます。普通物相当の結果となっております。刺激性につきましては、皮膚に対する刺激性は認められておりません。眼に対しては、角膜白濁、結膜発赤、結膜浮腫、分泌物等が見られ、投与 7 日に回復しております。ここは高木先生から修文いただきました。

結果としましては、眼に中等度の刺激がある物質ということで結論されております。皮膚感作性につきましては、陰性でございました。

○ 柳井座長

続けてお願いします。

○ 高橋評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」にまいります。

90 日間、ラットを用いて試験が実施されております。混餌投与で、最高ドーズ 400 ppm で試験が実施されているんですけども、投与 2 週間後に、この 400 ppm において体重増加抑制と摂餌量減少が認められて、投与量を一番下の 25 ppm に下げたという試験設定になっております。15 日目から下げております。

各所見は表 2 に示してございますけれども、最低用量の 50 ppm 投与群の雄において、精巢の絶対重量及び比重量が減少しております。ただ、この 50 ppm については、投与前から認められていたということで、アメリカの評価書の中では一応否定しているんですけども、高木先生の方から確認できたのかどうかというコメントをいただいておりますので、後ほどまた御議論をお願いいたします。

結果としましては、100 ppm 以上の雄で精巢の比重量、絶対重量の減少。200 ppm の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量としては雄で 50 ppm、雌で 100 ppm と考えられました。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験にまいります。ビーグル犬を用いて、カプセル経口投与で

試験が実施されております。本試験につきまして、最低用量の雌雄において体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量は3 mg/kg 体重/日未満という結果になっております。

(3) 21日間亜急性経皮毒性試験でございます。ウサギを用いて、21日間の亜急性経皮試験が実施されております。表がなくてすみませんが、所見としましては、皮膚の病変がここに記載のようなものが認められております。

また、250 mg/kg 体重/日の各投与群では、体重増加抑制等も認められております。臓器重量の方にも、心臓、肝臓に所見が認められておりますが、関連する血液生化学的変化、病理組織学的変化は認められておりません。

したがって、本試験における無毒性量は、250 mg/kg 体重/日であると考えられたと結論しているんですけども、250 で体重増加抑制が見られているので、NOAEL は下がるのではないのでしょうかということで、高木先生からコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験のところ、何か追加のコメントはないでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、亜急性毒性試験、(1)の90日間亜急性毒性試験(ラット)に関しては、いくつかの御指摘があります。特に高木先生の方から、投与量を25 ppmに下げたというところに、15日目よりと、勿論この追記が必要だと思いますので、追記していただくということ。

あと、投与前に精巣萎縮を本当に確認できたか疑問が残ることなんですけど、どうでしょうか。高木先生、どうぞ。

○ 高木専門委員

これはだいぶ前の実験なので、今から言っても意味がないと思うんですけども、本当に目で見て確認できたのか。また、確認できたなら、その動物をはじくべきだったのではないかとということを書いておきました。

○ 鈴木調査会座長

普通は見つければ除きますね。だから、ちょっと変だなというのはあるんだけど、congenitalだという表現なんです。だから、投与前に検出したという意味ではないと思います。

大谷先生、これは何か考えられますか。

○ 大谷専門委員

どうでしょうね。

○ 鈴木調査会座長

ちょっとわからないですね。

○ 柳井座長

試験がかなり以前の試験なので、詳細がわからないということですね。

○ 高橋評価専門官

そうすると、記載はどうでしょうか。認められたままで切ってしまった方がよろしいですか。

○ 柳井座長

そうですね。高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

EPAはこの言い分を認めているので、そう変な話ではないと思うんです。ただ、具体的に見てないので、何とも気持ちが悪いんですけれども。認めてあげれば、この記載どおりになるということなんですけれども、大体ふざけていますね。400 ppmの投与群をやめて、いきなり25 ppmにするというのは、何を考えているのかよくわかりませんね。

○ 柳井座長

その辺もEPAの方で、そういうことについても認識しているということなので、この場では、このとおりと。

○ 高橋評価専門官

90日の試験を追加されるようなので、そちらを見ていただいて、あまり整合が取れないようであれば、また御相談させていただくような形にさせていただければと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

先ほどのように不一致があったときに、ここでの評価ですけれども、そういうときはそこだけ引用して、ここにはそう記載されたというふうに下駄を預けるのもいいんじゃないですか。つまりここで確認ができないけれども、ちょっと疑わしいときには、我々としては、ということが記載されていたとか、そういう表現を取った方がいいと思います。

○ 柳井座長

そうですね。EPAに準拠しているということですね。

次の(2)の90日間亜急性毒性試験(イヌ)では、いくつかの用語の訂正を高木先生の方からいただいております。これでよろしいと思います。

他に追加はありませんか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

(3)の21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)に関して議論すべきところは、体重増加抑制が250 mg/kg 体重/日であったので、無毒性量は50 mg/kg 体重/日になるという御指摘ですけれども、これはよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、今のところで、亜急性毒性試験の中では追加の御発言ないでしょうか。

なければ、次の御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、12ページ「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」にまいります。

(1)6カ月間慢性毒性試験(イヌ)です。ビーグル犬を用いてカプセル経口投与で6カ月間の慢性毒性試験が実施されております。3 mg/kg 体重/日投与群において、軟便、下痢等の発生頻度が増加しております。同群の雄につきましては、拒食症のために途中でと殺して、試験を終了しております。また、この群では肝の絶対重量、比重量の増加が認められております。

ただし、これらの変化については、正常な肝臓での代償性反応であると考えられております。

結果としましては、3 mg/kg 体重/日投与群で軟便、粘液便、下痢が増加したので、無毒性量は雌雄とも1.0 mg/kg 体重/日であると考えられております。

(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。SDラットを用いまして、混餌により最高ドーズ200 ppmで試験が実施されております。こちら、腫瘍性病変におきまして、200 ppm投与群で、副腎髄質の褐色細胞腫及び子宮の腺腫様ポリープが増加しております。ただし、これにつきましては検体の過剰投与、最大耐量を超えた用量で発生したと思われるので、毒性的意義はないというふうにEPAの評価書には記載してございました。

本試験におきましては、100 ppm以上投与群で、雄で精巣小型化及び軟化等が認められ、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppmであると考えられました。

ここの最大耐量の解釈の部分につきましては、高木先生の方からコメントをいただいております。

引き続きまして、(3)18カ月間発がん性試験(マウス)でございます。ICRマウスを用いまして、混餌で試験が実施されております。200 ppm投与群では、死亡率が増加したので、投与開始55週に

と殺しております。

腫瘍性病変におきまして、50 ppm 投与群以上の雌で、肺腺腫の発生頻度が増加しております。

25 ppm 以上投与群の雌につきましても、肺の腺腫または癌を有する動物の発生頻度が増加しております。

この表中の投与群の書き方が合わないんですけれども、腺腫、腺癌の増加につきましては、250 ppm 以上投与群で認められております。

したがいまして、本試験につきましては、50 ppm 投与群の雄で精巣精子低形成等が認められ、雌の方では 25 ppm で腺腫・腺癌の増加が見られましたので、無毒性量は雄で 25 ppm、雌で 25 ppm 未満になるということでございます。

長期毒性のところまでは、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。(1) 6 カ月間慢性毒性試験 (イヌ) に関しては、特にコメントはないのですが、追加の御意見、よろしいですか。

(「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) ですが、これにつきましては、高木先生の方からコメントをいただいております、少し説明をお願いします。

○ 高木専門委員

評価書のところで、腫瘍性病変が 200 ppm で副腎の腫瘍と子宮のポリープが有意に増加したんですけれども、EPA の方は検体の過剰投与で発生したから、毒性学的意義はないと考えられたとして、いるんですけれども、その意味がよくわからなくて、検体の過剰投与が何を意味しているか。それがものすごく強い毒性を示したとしても、癌が出れば、それを否定できないのではないかと、しかも、毒性所見を見ると特に 200 ppm で毒性としては摂餌量の減少と胎児増加抑制ぐらいしか見られてなくて、生存率にも差がない。何をもちって過剰投与だから毒性学的意義がないとしたのか、ちょっと理解できなかったということです。

○ 柳井座長

この辺りの考え方は、最大耐量を超えているので、EPA の方は出て当然ということで、毒性的な意義はないということですが、今井田先生、この辺りはどのように考えればよろしいんでしょうか。

○ 今井田専門委員

難しいですね。実は次の 18 カ月のマウスの試験の方でも同じことを言っております、200 ppm

の雄の方は、excessive dose ということで評価してないんですね。全く同じことだと思うんですけども、この根拠が私もいまいよくわからないので、そういうことでこれは評価しなくていいのか、特にがん原性試験も含めていることですので、さっき高木先生が言われたように、もしそれを評価しないのであれば、もう少し評価しない根拠をはっきりした方がいいように思います。

○ 柳井座長

その点、事務局の方で。

○ 鈴木調査会座長

もしかしたら、津田先生が御存じなんじゃないかと思うんですけども、過剰量については、多分、体重で決めているんだと思うんですけども、コントロールが何%ぐらいになったらもうオーバードーズだということを、よく言うんじゃないかと思うんですけども。

○ 津田（修）専門委員

私は、今、高木先生のおっしゃったことに賛成でして、いわゆる最大耐量というのは、発がん試験の場合の最大耐量は、発がん以外の原因によって、生存率が減少しない量を最大するという意味なんですけど、これは何かと言うと、やり過ぎて、期間が短くなってしまって、発がんがチェックできないことがあるからここまでにしなさいということですから、逆の意味であって、先生おっしゃるように、そう特別なものができて、ちゃんとやっていて、発がんがあった、それで意義がない。これは全然意味が違うと思います。

○ 柳井座長

そうですね。そういう意味では、EPA の考え方がよくわからないということなので、これは調査できるんでしょうか。

○ 都築課長補佐

過去は、非常に高濃度のところで影響が出ていて、最大耐量を超えていたので、意味がないという剤はいくつかあったんですけども、その場合には最大耐量を超えたので意味がないというところを削って、我々がつくる評価書では、高用量で、こういう腫瘍が見られたというところを記載することにとどめていたような事例がございます。

○ 津田（修）専門委員

昔あった、そういう非常に高用量だったのは、例えば低用量であれば刺激性がすごく強くて、胃の粘膜にとか、そういうときにはそういう評価をしたと思うんですけども、あるいは投与経路が本来混餌でやるのにがんがん強制投与して、そこだけ出てしまったとか、非常に高い濃度が一時的にあったと。この場合は、高木先生の言う方が正しいような気がします。

○ 柳井座長

ということで、表現については、EPA のとおりに書くのではなくて、増加したというところでとどめるということと、もう一つ EPA の考え方は、是非知りたいというのがありますので、可能だったら問い合わせしていただくとか。

○ 鈴木調査会座長

増加したでとどめるのか、発がん性が認められたにするのか、どちらがいいのか、そこら辺は。

○ 柳井座長

そうですね。有意差が付いたということですね。その辺は確認して。

○ 高橋評価専門官

詳細を確認した上で、また表現の方も考えさせてください。

○ 柳井座長

引き続きまして、(3) 18 カ月間発がん性試験、マウスですが、これは非常に問題のある現象がありまして、25 ppm の雌で肺腺腫・腺癌が増加して、それが毒性量となって、しかも腫瘍性変化で毒性量になったという、今までにあまり経験のないような実験ですけれども、その辺りをどういうふうに考えるかということです。本当に偶発的な変化なのか、あるいは本当にこの剤によって起こされたものかということについては、さらに詳細に検討する必要があるんですが、今井田先生、どうぞ。

○ 今井田専門委員

この EPA の出しているものの 18 ページの 2 段目に、詳しくないんですが表現があって、それがこちらの評価書に出てきているんですけれども、これを詳しく読みますと、2 段目の The Cancer Peer Review Committee 云々のところからずっと表現があって、ここでの雄のデータ、肺の腫瘍、hyperpalsia と neoplasia があって、雄のデータは excessive dose ということで評価してないんです。

雌のデータに関しては、そこから下の表現があるんですけれども、adenoma に関しては 50 と 100 ppm で増加。adenoma と carcinoma に関しては、25、50、100 ppm、先ほど少し説明がありましたけれども、25、50、100 ppm で treatment-related に増加していて、classified hydramethylnon to be carcinogenic in female mice という表現があるんです。EPA はもう carcinogenic だということを言っています。

ですから、メカニズムとかはともかくとして、少なくとも 25 ppm 投与群以上で、雌に関しては発がん性があったという記載をしておりますので、それに準じたような書き方でもいいのかもしれません。

ただ、細かいデータがないんです。adenoma が何%、carcinoma が何%、その両者が何%、細か

いデータがないので、もしそういうものが入手可能であれば、見させていただいた方がいいような気がします。

○ 都築課長補佐

日本の法人がございますので、これまでもいろいろと情報提供いただいているところもございますので、この発がん試験についても細かいデータは入手可能だと思います。

○ 今井田専門委員

是非チェックした方がいいと思います。

○ 柳井座長

それでは、その日本法人に肺の腫瘍の詳細な発生頻度と、もし可能だったら組織的な写真も含めて入手していただいて、もう一度、今井田先生、廣瀬先生にも見ていただいて、判断を仰ぎたいと思いますので、よろしくお願ひします。

他はありませんでしょうか。

他になれば、生殖発生毒性試験について、説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、14 ページ「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

(1) 2 世代繁殖試験でございます。SD ラットを用いまして、混餌投与で試験が実施されております。親動物におきましては、75 ppm 投与群で、雄では交尾所要時間の延長、雌では妊娠率低下等が認められております。繁殖成績が減少してしております。

50 ppm 以上投与群では、雄の方で精巣の精上皮細胞変性及び無精子症、精巣上体内細胞残渣増加が認められております。

児動物に検体投与の影響は認められておりません。

この結果から、無毒性量は親動物で 25 ppm、児動物で 75 ppm であると考えられました。

(2) 発生毒性試験（ラット）、SD ラットを用いまして、妊娠 6～15 日に強制経口投与して試験を行っております。母動物におきましては、30 mg/kg 体重/日で鼻汁、脱毛等の所見が増加して、体重増加抑制が認められております。剖検時には、胸腺萎縮が認められました。

10 mg/kg 体重/日以上投与群でも、脂肪組織の黄色化が認められております。

児動物につきましては、30 mg/kg 体重/日の投与群で、低体重、骨の変異が見られております。

したがいまして、無毒性量としましては、母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられました。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）の方にまいります。NZW ウサギを用いまして、妊娠 6～18 日に強制経口投与して試験を実施しております。

母動物におきましては、20 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、10 mg/kg 体重/日で流産が発生しております。5 mg/kg 体重/日につきましても、軟便、糞便量の減少等が見られました。

胎児につきましては、10 mg/kg 体重/日で低体重が認められました。

結果としましては、無毒性量は母動物で5 mg/kg 体重/日未満、胎児で5 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

EPA の評価書の方では、母動物の軟便、糞便量の減少を所見としては記載しているんですけども、無毒性量としては5 mg/kg 体重/日を無毒性量と記載してございます。

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、生殖関係の先生から、ただいま御説明のあったところで問題のある点についてコメントをいただきたいんですけども、大谷先生、お願いします。

○ 大谷専門委員

本筋といいますか、内容としては、今の御説明、あるいは評価書に書いてあるとおりで結構ではないかと思います。一番最後の(3)の母動物の無毒性量についても、御説明のあったとおりの所見としてはあって、それをアドバースと取るかどうかということで、EPAの方は取らないと書いていますけれども、他のものと合わせて5 ppmよりも低いところで議論ができますので、所見があるということで取ってもいいのではないかと思います。

1点、言葉で、本文を読んでいて、確認といいますか、必ずしも毒性の専門家ではないものでお伺いしたいのと、確認したいのでお聞きするんですが、最初の(1)の5行目に、雄では、交尾所要時間の延長と書いてございますが、本文を読みますと、EPAの20ページの2つ目、Reproductive Toxicityというパラグラフの下から3行目の終わりぐらいから2行目ぐらいにかけて、also at 75 ppmというところから始まって、reproductive performance of the males was decreased、これが主文なんです。その後に、precostal intervalsですね。precostal intervalというのは、雄の方だけについていうものなんですか。この文章を読むと、雄についてはっきり言われているのは、reproductive performance が decreased した。これは確かなんですが、with longer precostal interval というのが、その後ろに続く、lower pregnancy rates とか、for females の方にくっ付いているんだか、よくわからないんです。precostal は明らかに間違いかもしれませんが、本文に precostal と書いてある、雌か雄かもよくわからないのを、雄の側の所見として評価書に書くよりは、生殖成績の低下とか、主文に応じてそちらを書いておかれたらいいんじゃないかと。細かいことで恐縮ですが、そう思ったという程度です。

以上です。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

言われるとおりで、生殖成績、パフォーマンスの低下を書いて、おそらく precostal は間違いな  
いですよ。基本的には、雌の方に交尾させるときには、大体発情が来たものを合わせますから、そ  
ちらにあまり影響がないので、交尾前の期間が延長するのは雄の影響と考えて問題ないと思います。  
そこをあえて言わなくても。

ただ、この剤は雄の精巣に物すごくはっきりした影響が出てきますから、あっても別に悪くない  
と思います。繁殖成績の低下というのを入れた方がいいですね。

○ 大谷専門委員

わかりました。ありがとうございました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そうしますと、事務局からの(3)のところなんですけれども、母動  
物の軟便及び排糞量減少が認められたということになると、影響量と取るということではよろしいで  
しょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

そうすると、無毒性量が得られなかったということなんでしょうか。

○ 大谷専門委員

この実験ではそうですが、他のところでもっと低いのが親に対して与えられていますので、いい  
んではないかと思います。

○ 柳井座長

それでは、影響量と取るということですね。

他にありませんか。なければ「13. 遺伝毒性試験」について、御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」、結果は表6に示してございますとおり、すべての試験において陰性でござ  
いました。この *in vitro* の優性致死のラットを用いた試験なんですけれども、ここは※に記載し  
ておりますとおり、妊娠の率としては不妊が認められているんですけれども、これは遺伝的なもの  
ではなく、精母細胞にこの剤が影響したということで、遺伝毒性としては陰性ということで結論し  
ております。

以上でございます。

○ 柳井座長

遺伝毒性のところ、布柴先生、何かコメントいただけますか。

○ 布柴専門委員

ちょっと訂正をしていただきたいのが、染色体異常試験、CHO を用いたものですが、これは 5,000  $\mu$ g ではなくて、500 ng です。

その下の酵母を用いて 2 つ試験をしていますけれども、これは染色体異常試験ではないので、括弧の中に書いてあるものを表記していただければいいかと思います。

順番は、大して意味があるのか、ないのか、よく知りませんが、gene mutation、遺伝子変異ということで言えば、3 番目に入っている前進突然変異というのは、一番上にある復帰突然変異試験と同列になるので、何となしに染色体異常試験という CHO のものを *in vitro* の中の一番下に持って行っていただいて、下 2 つを上に入れてもらったら、何となくいいかなという気はしました。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。対応、よろしくをお願いします。

今までの審議の中で、全体を通じて追加の御発言はありませんでしょうか。

1 点、今井田先生にお聞きしたいのですが、副腎の髄質腺腫という表現がありました。私は 16 ページの方で褐色細胞腫ではないかと思って訂正したのですが、英文に相当するところは medullary adenoma ということなんですけれども、これは髄質腺腫と訳した方がいいのでしょうか。皮質腺腫というのは、よく見かけるんですけれども。

○ 今井田専門委員

おそらく medullary adenoma だろうと思うんですけれども、これはあくまでも原文の表現がこういう表現になっていますので、これも確認した方がよろしいかと思います。ただ、この表現だけで褐色細胞腫と持ってくるのは、ちょっとやり過ぎかもしれないので、確認してからの方がよろしいかと思います。

○ 柳井座長

それでは、日本法人の方に確認をお願いします。

他にありませんでしょうか。どうぞ。

○ 與語専門委員

16 ページのところをお話してもよろしいですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 與語専門委員

14 行目、15 行目の文章ですけれども、各種試験結果から農産物中の暴露対象物質をとありますけれども、今回そういうものは全然なかったですね。この表現を書いてよいかどうか。

○ 都築課長補佐

これは、現時点の案として入れさせていただいているんですけれども、当然これで世の中に出て行くことはございませんので、植物中のデータを踏まえて、ここのところは当然書き直しを考えたいと思います。

もし、植物体内運命試験で親化合物の 10%を超えるような代謝物はないということであれば、この 16 ページの表現のまま世の中に出て行くということになると思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 與語専門委員

先ほどの、確かに私も読んできたら、牧草は直接は食べない、そういうものに関してしかデータがないのかというのが 1 つ。

もう一つは、コモディティパイナップルとか、そういうのも出ていましたけれども、そういうのはどうするのかとか、先ほどのくん蒸剤じゃないですけれども、一般的に栽培してという話になってないので、その扱いを整理して、それで文章も考えないといけないと思っています。

○ 柳井座長

わかりました。

他にありませんか。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

布柴先生にお聞きしたいんですけれども、普通の状態ならいいんですけれども、今、発がんが低い濃度で認められていますね。多分これが基準になって、重要度などを考えるんですが、その原因のときに、この遺伝毒性試験のセットで、十分 *in vivo* のあれもないと言い切れるか。私にはそこまで自信が、このデータはちょっとないと思うんですが、いかがですか。

○ 布柴専門委員

*in vivo* のデータが少ないような気がします。これに関しては、他にもうないんですかね。

○ 高橋評価専門官

聞いてみないとわからないんですけれども。

○ 布柴専門委員

もしこれだけだと、ちょっと心もとないことは事実なので、おそらく *in vitro* の実験でも陰性になっていますし、多分大丈夫なんだろうとは思いますが、これだけでははっきりとは断定できないのではないかという気はしています。

○ 鈴木調査会座長

ただ、*in vitro* の実験がネガティブなので、どの実験をさらに追加すべきだという話をしにくい部分はありますね。

○ 布柴専門委員

追加でというよりは、むしろ何かあればということですね。

○ 津田（修）専門委員

確かにいろんな意味で、評価するときに、まず本当に *in vitro*、*in vivo* でないかどうかという話と、もう一つはそれができたときに、これは廣瀬先生にもお聞きして、メカニズムがどんなふうを考えられて、しかもプロモーターを予測させるようなものがあるか、ないかとか、そういう話がこれから出てくると思いますので、この辺りは少し変異原全体に関して、もう一回データがあるだけ出してくれと。それから向こうの考えを、ここで出たものに対して、どうしているのか、聞けるものなら一番いいんですが、それでなければこちらで考えなければいけないんですが、要するにこれは変異原性がなくて、プロモーションによって出たものであって、閾値が決められるのか、決められないのか、あるいはもうちょっとそのためにデータが欲しいのか。そこを考える必要があると思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。各先生方の御指摘のとおりだと思います。ということで、今日は追加データを待つということもあわせて、ここで留め置くしかないと思いますので、その辺、日本法人の方にも、先ほどありましたようなデータの要求、あるいは質問についてとりまとめて、事務局の方から連絡をお願いします。

○ 高橋評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

また、この剤につきましては、改めてもう一度データが十分確保された段階で、事務局の方でアレンジしていただくことにいたします。

どうもありがとうございました。

事務局の方から何かございますか。

○ 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ます。

農薬専門調査会といたしましては、今月の開催予定は。

10月8日に、第26回総合評価第一部会を開催。

10月15日に、第44回幹事会を開催。

10月17日に、第24回総合評価第二部会を開催。

10月22日に、第20回確認評価第一部会の開催を予定しております。

なお、この確認評価第二部会につきましては、今回は11月12日、その次は12月12日の開催を予定しております。現在、1月～3月の開催予定について、先生方にお伺いしているところですが、まとも次第また御連絡をしたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、これもちまして、本委員会を閉めたいと思います。ありがとうございました。