

食品安全委員会 農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 20 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 3 月 2 日（金） 14:00～15:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（アゾシクロチン）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、津田（修）専門委員、
布柴専門委員、根本専門委員

（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、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

北條評価課張、猿田評価調整官、都築課長補佐、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 アゾシクロチン農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 20 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、確認評価部会の先生 7 名に御出席いただいております。玉井先生から急遽御連絡がありまして、欠席されるということでございます。

また、本日は確認評価第三部会から鈴木先生に御出席いただいております。

食品安全委員会から 6 人の先生に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を柳井座長にお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、議事に入りたいと思います。本日の議題は「農薬（アゾシクロチン）の食品健康影響評価について」でございます。

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

開催通知で御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、御承知おきください。

事務局より資料確認を含めて、説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「アゾシクロチン農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、アゾシクロチンの食品健康影響評価について審議を進めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明をお願いします。

なお、説明へのコメント等については簡潔にしていいただければ幸いです。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2「アゾシクロチン農薬評価書（案）」に基づきまして、説明させていただきます。

評価書（案）の 3 ページを御覧になってください。本剤アゾシクロチンは殺虫剤でございまして、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、2007 年 10 月 30 日付けで厚生労働大臣より意見聴取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いただいているところでございます。

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

本日はテーブルに農薬評価書のほか、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、以下内容の説明をさせていただきます。

評価書の 6 ページでございます。アゾシクロチンの概要が書かれております。

「1. 用途」につきましては、先ほども御説明いたしましたとおり殺虫剤でございます。

アゾシクロチンの構造式は 6 番に示されているとおりでございます。有機スズ系の殺虫剤でございます。アゾシクロチンの構造中にあるトリアゾール環がとれて水酸基に置き換わったものが代謝物 B、シヘキサチンと呼ばれるものでございます。

日本では農薬として登録はされておられません。

続きまして、評価書の 7 ページでございます。各種運命試験におきまして、それぞれ幾つかの標識体、放射能で標識した化合物を用いているんですけれども、アゾシクロチンを ^{113}Sn で標識したものとシクロヘキシル基の炭素を ^{14}C で標識したもの、更にトリアゾール環の 3 及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識した標識体をそれぞれ用いて試験が実施されております。

なお、10 行目のところに書かせていただいておりますが、シクロヘキシル環を標識したものについては、原資料として用いました JMPR の資料では幾つか表記がございまして、標識部位が明記されていないということでございましたので、この評価書におきましては、一括して $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$ アゾシクロチンという記載をさせていただきます。

それでは、各論の方でございます。

「1. 動物体内運命試験（ラット）」です。

①では、 ^{113}Sn で標識したアゾシクロチンを用いて試験が実施されております。標識体を 8 mg/kg 体重で単回投与して試験が実施されております。

投与後 120 時間で総投与放射能の約 94% が糞中、1% が尿中に排泄されております。分布でございますが、胃腸管に次いで肺と肝臓に放射能が分布しております。血中放射能濃度については、投与 24 時間後から 48 時間後の間に最高濃度 C_{max} に達しております。

②の試験では、シクロヘキシル標識のアゾシクロチンを用いた試験が実施されております。①の試験と同様に、排泄経路につきましては、糞中ということが書かれてございます。

また、32 行目にまいります。血中放射能濃度推移については、投与 4 時間後が最も高い結果となっております。分布でございますが、投与 24 時間後に腎臓で最高濃度を示しております。

8 ページの 5 行目に書かれているようなコメントが玉井先生から出されておまして、①と②の

試験で標識位置の違いによって T_{max} が極端に異なるのはなぜかということについてもコメントする必要があるのではないかと趣旨のコメント等をいただいております。

③でございます。こちらでもシクロヘキシル環を標識したアゾシクロチンを用いて試験が実施されております。

投与 144 時間後に 84～97%の放射能が糞、尿及び組織中から検出されております。そのうち糞からの排泄が 71.8～83.0%と最も多い値となっております。分布でございますが、カーカス、胃腸管、肝臓といったところに分布する傾向がございました。放射能は消化管からはほとんど吸収されずに糞中に排泄されるということが書かれております。

「(2) 呼吸排泄試験」が実施されております。

結果でございますが、呼吸による放射能の排泄はほとんどないと考えられております。

9 ページにまいりまして「(3) 体内分布」でございます。

投与 4 時間後、ほとんどの放射能は胃腸管に認められております。わずかながら肝臓にも認められております。

投与 24 及び 48 時間後には、放射能は全身のほとんどの組織に均等に分布するという結果となっておりますが、特にその中でも胃腸管、肝臓、腎臓といったところが高濃度に分布してございました。

「(4) 代謝物同定・定量」でございます。

尿、糞を用いて試験が実施されております。

糞中の代謝物でございますが、2 種の主要代謝物が検出されております。そのうち 1 つはアゾシクロチンあるいは B、シヘキサチンでございますが、この 2 つでございました。ほかの主要代謝物は、極性が低いものではございましたが、同定はされておられません。

また別の試験として、0.7 mg/kg 体重を投与したラットの糞中からは D が検出されております。また、10 mg/kg 体重を投与したラットの糞中からは E といったものが検出されております。そのほかに 5 種以上の未同定極性代謝物が 10 mg/kg 体重投与群のラットの糞中から検出されております。尿中におきましては、E といったものが主要代謝物として認められております。

ラットにおける主要代謝経路といたしましては、スズとトリアゾール環の結合部が水酸化によって解離して、代謝物 B のシヘキサチンと代謝物 C のトリアゾールを生成する経路、更にその後にスズとシクロヘキシル基の結合部が酸化によって、シクロヘキシル基が 1 つずつ解離する経路、これによって D 及び E といったものが生成するものでございますが、このような経路が考えられております。

(4) につきましては、一部玉井先生から修文案を承っております。

「2. 畜産動物における動物体内運命試験」でございます。

乳牛を使った試験でございます。

結果の概要につきましては、10 ページの表 1、表 2 に示されているとおりでございます。

投与された放射能でございますが、こちらは主に肝臓や腎臓に認められております。

また、乳汁中の残留放射能は、投与 4 日目に最高値に達しております。

動物体内運命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。

それでは、ただいま御説明のあったところまでについて審議したいと思います。

順にいきますと、7 ページのところで $T_{\max}$ について、標識が異なることによって、血中濃度が異なる動態を示したということなんですけれども、特に問題になるのは、8 ページ目の玉井先生からのコメントです。これについて、今日は玉井先生が御欠席ということなので、関連の先生方から御説明いただければ幸いなんですけど、根本先生お願いできますか。

○ 根本専門委員

私そこら辺は詳しく知らないんですけれども、確かにスズをラベルしたものと炭素をラベルしたものは全然違うものであるわけですので、その結果として体内挙動を見た場合、単なる標識を打っているわけでありますので、これで差が出てくるのは仕方がないということであります。

玉井先生が問題になさっているのは、 $T_{\max}$ に非常に大きな違いがあるということをおっしゃっておりますので、そこら辺がこういった代謝物ができてくるということで、結果的にスズの方が $T_{\max}$ が遅くなって出てくるということも説明いただけたらいいのではないかと玉井先生が考えておられるかどうか分かりませんが、私はそのように思います。

○ 柳井座長

そうしますと、根本先生としては玉井先生が指摘されているように、コメントの必要があるとお考えなんでしょうか。

○ 根本専門委員

4 時間と 24 時間で代謝物の組成がどういうふうに違って来るかです。それで説明がつく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。

玉井先生がいらっしゃらないので、その辺はもう少し詰めていただくことにします。

あと、津田先生と高木先生から、その辺コメントが必要だということについての御意見をちょうだいできればと思います。

○ 津田（修）専門委員

こういうのもあれですが、玉井先生に具体的なコメントの案をいただいて、そちらで検討していただくということでどうでしょうか。

○ 柳井座長

わかりました。

よろしいですか。事務局から玉井先生に連絡していただいて、コメントの案をちょうだいして詰めていただきたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

何かございますか。

○ 都築課長補佐

すみません。これはコメントを出しても答える人がいないんです。申請者がいないので、そこはどうしても問題があって、科学的に明らかにしなければいけないところが明らかでないということであれば、これはもう審議できないということで、ADI の設定をせずに、そのまま厚生労働省にお返しすることになります。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私はそんなに大げさなことを言ったのではないんです。こういうコメントを出されていますので、今、根本先生からもありましたが、玉井先生にお考えがあるはずですから、この2つの違いはこのようなことによるものと思われるとか一言でいいんです。そのコメントの原案をつくっていただければどうでしょうかと言ったんです。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

そういうことです。

○ 鈴木調査会座長

要するに、スズを含んでシクロヘキシル環が3つくっ付いてというところの話で、標識位置が不明だということにどうやら訳がわからない話があるようだということが、玉井先生の文章中にも若干表れているように思います。シクロヘキシル環だけの話であれば、同じ化合物の話のところの

代謝をかけるので、 $T_{\max}$ のところの時間がそんなに変わるはずはないだろう。それなのに変わっているから変だ、これは一体どういうことだという意味合いでして、その辺はどうにもしようがないような気がします。

○ 柳井座長

本間委員、お願いします。

○ 本間委員

私はこの文章しか読んでおりませんが、これは区切っている時間が 4 時間、24 時間、48 時間ですね。そうすると、もし 24 時間のぎりぎりより前にピークが出るか、後ろに出るかという、もっと細かくとっているんだったらその議論が成り立つけれども、4 時間と 24 時間と 48 時間と 72 時間だと、そこは普通の実験をやってもあり得ることだと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

よろしいですか。玉井先生にも御確認いただくということで、特に大きなコメントは必要ないということにします。

続きまして、9 ページ目の「(4) 代謝物同定・定量」のところで、玉井先生からの若干の修文をいただいています。この項目については結構重要なところではありますが、この点についても関連の先生方からよろしいですか。

根本先生、お願いします。

○ 根本専門委員

このままでいいと思います。

○ 柳井座長

このままでよろしいということですね。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

わかりました。

「2. 畜産物における動物体内運命試験」についても、若干の修文をいただいています。これはマイナーなチェンジでよろしいですね。

○ 根本専門委員

はい。

○ 柳井座長

そういうことで、ほかに先生方から御意見ございますか。

ほかになれば、続けて説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、10 ページです。「3. 植物体内運命試験」です。

りんごを用いた試験が実施されております。

結果の概要につきましては、11 ページにございます表 3 にまとめられているとおりでございまして、この試験から処理された放射能はりんごの果皮には移行するものではございましたが、果肉まではほとんど移行しないということが言えるかと思えます。

植物代謝試験につきましては、本文中にございますとおり、與語先生から若干の修文案をいただいております。

「4. 土壌中運命試験」です。

結果でございます。土壌中の種類によって推定半減期は数日から数週間であると考えられております。

「5. 水中運命試験（加水分解試験）」でございます。

pH4、7、9 の滅菌緩衝液と pH7.6 の飲料水を使って 2 種類の標識体を使った試験が実施されております。

結果でございますが、すべての pH の溶液中で 10 分以内に完全にシヘキサチンとトリアゾールに加水分解されたという結論になっております。

24 行目にございますとおり、與語先生から御指摘をいただいております。参照 3 と参照 4 というのはいずれも JMPR の資料なんですけれども、これらの 2 つの資料を照らし合わせました。2 つの資料に書かれている加水分解試験というのは、引用されているものが同様ということで、同じ試験を記載しているものでございましたが、下線部については若干記載が足りなかったところがございますので、下線部のとおり事務局で必要な部分を加筆訂正いたしております。

12 ページにまいります。

「6. 土壌残留試験」でございますが、この試験は参照した資料には記載がございませんでした。

「7. 作物残留試験」につきましても、国内における試験成績は提出されておられません。

「8. 一般薬理試験」につきましても、参照した資料には記載がございませんでした。

ここまでは以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは「3. 植物体内運命試験」以降、確認していきたいと思えます。

まず 10 ページの「3. 植物体内運命試験」のところですが、與語先生から幾つかの修文をいただいています、用語の変更等がありますけれども、特によろしいですか。問題ありませんね。

最後の 11 ページの 8 行目から 11 行目までのところは削除したということですが、この点につきましても、よろしいでしょうか。

あと、特に問題になっているのは「5. 水中運命試験（加水分解試験）」でございますが、これについても與語先生から御指摘があつて、それに対応して事務局の方で実験条件を追加したということでございます。よろしいでしょうか。追加の御発言はありませんでしょうか。

それでは、先に進ませていただきます。「7. 作物残留試験」については、成績なしということでございます。

ただいまのところ、特に御意見がなければ、引き続き説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「9. 急性毒性試験」からまいりたいと思います。

こちらはアゾシクロチン原体を用いた急性毒性試験の結果でございます。

結果の概要は表 4 に示されているとおりでございます、アゾシクロチンは劇物相当の薬剤であると言えるかと思います。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施されておりました、投与直後の観察では、投与部の皮膚に壊死、重度の紅斑及び浮腫が認められております。これらの結果から、アゾシクロチンはウサギの皮膚に対して腐食性を有するということが示されております。

なお、眼に対しての刺激性試験でございますが、皮膚に対しての腐食性が認められたということで、眼に対しても腐食性があるということで実施されておられません。

また、皮膚感作性につきましては、陰性でございました。

本文中 12 ページの 21 行目については、柳井先生から訂正をいただいております。

13 ページでございますが、4 行目のところに根本先生から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す。

それでは「9. 急性毒性試験」以降ですが、特に急性毒性試験では劇物であるという結果になっています。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」におきましては、ウサギの皮膚に腐食性を有するという説明がありました。

その中で、一部 21 行目のところの用語につきましては、そこに示したような形でよろしいかと思いますが、津田先生この用語でよろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

「scaliness」というのは、鱗状のという意味ですね。だから、先生がおっしゃることでいいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

13 ページを御参照ください。根本先生から、4 行目のところの皮膚の刺激性に関するコメントをちょうだいしています。根本先生、よろしくお願いします。

○ 根本専門委員

この記述では、皮膚の刺激性試験でどのぐらいの濃度のものが用いられたかということが書かれておりません。そして、すべての動物とは書いてないけれども、多分すべての動物に出たと思います。ポジティブな結果はどういう実験条件だったかというのは、一応記録しておいてもよろしいのではないかということでコメントしました。

○ 柳井座長

濃度の記載ということなのですが、事務局いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

ちょっといいですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

濃度はないです。これは 0.5 g を、要するにできるだけ濃い量で、ペースト状はそれを湿る程度にしてくっ付けているんです。溶液の場合は、原液をそのまま付けろとっているんです。

そういうことで、これはもともと作業時安全のために、こういう皮膚刺激性があったかどうかというプロファイルを明らかにするためのものです。これを基にした消化管であるどうのこうの、混餌投与でやるのはまた別の判断でできるということで、ここはそのプロファイルを明らかにする、ADI の決定云々ではないということで、これでいいのではないかと私は思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。試験の性格上、濃度がない。最高濃度でやるということです。ありがとうございました。

よろしいですね。

それでは、引き続き「11. 亜急性毒性試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、13 ページ「11. 亜急性毒性試験」です。

「(1) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)」です。強制経口投与による試験です。

毒性所見につきましては、表 5 に示されているとおりでございます。

この試験におきまして、20 mg/kg 体重/日最高用量群の雌雄で死亡例等が認められております。したがって、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」です。

毒性所見につきましては、14 ページの表 6 に示されているとおりでございます。50 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制や摂餌量の減少が認められておりますので、無毒性量として雌雄とも 15 ppm と考えられております。

単位につきましては、原文を確認しましたところ、原文の方が間違っておりまして、柳井先生から御指摘をいただいております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」です。Wistar ラットによる混餌投与の試験でございます。

毒性所見につきましては、表 7 に示されているとおりでございます。50 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められております。したがって、無毒性量は雌雄とも 15 ppm と考えられております。

15 ページにまいりまして「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。混餌による試験です。

毒性所見は表 8 に示されているとおりでございます。50 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少に加えて、下痢、嘔吐等が認められております。したがって、無毒性量は雌雄とも 5 ppm と考えられております。

「(5) 3 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」が実施されております。鼻部暴露によって試験が実施されております。

最高暴露群の 0.961 mg/L におきまして、一般状態が悪化して呼吸障害が認められております。したがって、この試験での無毒性量は雌雄とも 0.275 mg/L でございました。

「(6) 3 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」が実施されております。

全投与群で投与部位の皮膚に重度の障害が認められております。したがって、アゾシクロチンは全投与群において皮膚に腐食性の作用を有したのですが、一般毒性に対する無毒性量は本試験の最高用量の 25 mg/kg 体重/日と考えられております。

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。

それでは、順に「(1) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)」更に「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」なのですが、90 日間亜急性毒性試験については、若干の単位の訂正がありまして、それ以外には大きな問題はないと思われます。

あと、表 6 の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の 150 ppm の雌雄の所見で「軽度の眠気」があるんですけども、これは「嗜眠」でよろしいということでしょうか。いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

「cloudiness」となっていますね。うとうとすることというんだから、「嗜眠」でいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。「嗜眠」ということにします。

引き続きまして「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」ですが、特に指摘、問題になるようなことはありませんでした。

どうぞ。

○ 高木専門委員

(3) の GGT の変化について、JMPR では「ラットを用いた試験では通常測定しないため、GGT の変化の毒性学的意義は不明であると考えられた」とありますが、日本では GGT は測定すると思うので、ここは修文して、GGT の増加は雌の 150 ppm で上がっているのも、そこだけはとっておいた方がよいと思います。

○ 柳井座長

「しかし」以下を削除するということですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

おっしゃるとおりです。

ほかにありませんでしょうか。

引き続きまして「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。これについては、下痢、嘔吐、体重増加抑制などの変化が出たということでございます。

特に問題となるような指摘はありません。

「(5) 3 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」についても、特に御指摘はありません。

「(6) 3 週間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」については、特に皮膚に腐食性の作用が出て、一般毒性として無毒性量は最高用量であったという結果でございます。今のところでよろしいでしょうか。

なければ、引き続き「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、16 ページ「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

「(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」が実施されております。ビーグル犬を用いた混餌投与による試験でございます。

30 mg/kg 体重/日以上投与群の全動物において下痢が認められております。したがって、この試験の無毒性量は雌雄とも 10 ppm 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 (ラット)」です。混餌投与による試験でございます。

結果、毒性所見につきましては表 9 に示されているとおりでございます。15 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められております。したがって、無毒性量は雌雄とも 5 ppm と考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

17 ページにまいります。

「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」が実施されております。混餌投与による試験でございます。

この試験におきましては、50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められております。また、雌では検体投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量は雄で 15 ppm、雌で本試験の最高用量の 50 ppm であると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

ここまでは以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、まず「(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございますが、これに関しても同じような傾向がありまして、胃腸管の異常が認められました。

その中のところで胆嚢の粘膜固有層に少量の黄褐色色素が認められたという所見が病理組織学的に記載されています。色素の性格については、幾つかの特殊染色を行っているんですが、この点については今井田先生いかがでしょうか。一応、毒性学的な意義はないと結論づけられています。

○ 今井田専門委員

特殊染色したけれども、明らかにすることはできなかった。けれども、毒性学的意義はないという結論だと思うんですが、そう言わざるを得ないのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

わかりました。ありがとうございます。

ほかの先生方はよろしいですね。

それでは「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」でございます。表9に示されているような幾つかの変化があります。50 ppmの雄に出ています網状赤血球の減少については、どういうふうに扱ったらよろしいんでしょうか。先生方何かございますか。

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

同時にアルカリフォスファターゼの減少もどうとらえますか思っています、一応 JMPR の方では影響としてとっているみたいなんですけれども、細かいことがわからないんです。

通常この手の問題ですと、例えば網状赤血球が増加するということになれば、貧血との関係とかそういう話で毒性と見るのが普通なんですけれども、この場合は赤血球系あるいは白血球も含めて全部が低下してしまっているということの表れなのかと思ったりもします。それだったら、ほかのところの影響も書いていいはずでしょうと思うのですが、ないので変だというのがあります。

それから、アルカリフォスファターゼについては、通常は増加する部分については毒性ととることが多いんですけれども、この場合のものは、果たして何なんだろうというのがよくわからないんです。だから、表から外して文章中に書くか、あるいはこれは抜いてしまうか。どちらかに専門の先生方に判断していただきたいと思っています。

○ 柳井座長

鈴木先生の御提案なんですけれども、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

どちらにして NOAEL には影響を与えない部分であって、高いところの変化である。だから、そんなに深刻に考えないんですが、上の方であるし、それが説明できないといっても書いてあって、何の変化であるかわからないと書いてあっても害にはならないのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

いかがでしょうか。記載しておいても問題にはならないということですが、ほかの先生方はいかがですか。高木先生、どうぞ。

○ 高木専門委員

私も基本的には津田先生の意見に賛成で、情報は情報として記載しておいてもいいのではないかと。

1 つ、亜急性試験で肝臓と腎臓への影響、BEN の増加とか AST の増加などが見られているんですけれども、長期では恐らく投与量が低いために肝臓や腎臓への影響が見られていないのではないかと。

ということで、1979 年の試験で非 GLP のせいもあるかもしれないですけども、慢性影響に対する情報がちょっと足りないような気がするので、情報提供という意味でも残しておいた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方はよろしいですか。どうぞ。

○ 根本専門委員

それはいいんですが、それとは別のところでもう一つよろしいですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 根本専門委員

21～22 行目に「肝臓のミクロソーム酵素」と書かれているんですけども、これは結果も細かいことがわからない。何のために測定したかというのがわからないし、それに対してどういう影響があったという記述がないものですから、ここは削除してもよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。「投与 12 カ月後」から「剖検した」で止めるということですね。以降の「肝臓のミクロソーム酵素」云々については、削除するということですね。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

アルカリフォスファターゼの減少というのは、実は薬物代謝酵素誘導があって、肝臓が著しく腫れている場合などにまれに起こることがあるというのが 1 つ。

それから、抗菌剤などで、理由はわからないんですけども、アルカリフォスファターゼ、血中のものが下がることがあるというのが経験的には知られているんです。この試験は臓器重量のことはあまり言っていないんですけども、一部にいろいろな器官、甲状腺、心臓、肺、腎臓、副腎、脾臓の絶対重量が中間及び高用量で増加したという部分がありますから、その辺との関係があって、確かに薬物代謝酵素は測っているけれども、結果が示されていないので、抜いてもいいようなものなんだけれども、もし情報ということであれば、一応これも入れておいた方がいいような気はしております。

○ 根本専門委員

私が言いましたのは、今、おっしゃるように P450 が関与するかどうかは、ミクロソームの酵素ということですので、これではわからないわけです。いっぱい酵素がありますので、せめて基質でも書いていただければいいんですけども、それも書いてないところで書いてあるものですから、

そういう不明な実験は記述するまでもないだろうということです。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私も根本先生の意見に賛成です。というのは、先ほどのアルカリフォスファターゼといったものは通常の中で出てくるものの評価の問題です。普通こういう実験でこれは測らないです。それをわざわざ測ったのに、結果も書いてないというのは、読んだ人に何だろうと思われるのは当然だろうと思います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。それでは、先ほど言いましたように、肝臓のミクロソーム酵素の記載については削除するということと、ALP の現状と網状赤血球減少については、そのまま残すということでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

すみません。網状赤血球の減少というのは、毒性学的にどういう意味があつて残すということでしょうか。

○ 柳井座長

毒性学的な意味については、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

毒性学的に明確に言えば、先ほどのような話もあるんですが、やはり効果として出て何か明確にわからないときに、情報として最高用量の中に残しておいてもいいのではないだろうかということです。

○ 廣瀬委員

それなら、やはり表から外して上の文章に入れるとか、そういう方がいいのではないですか。アルカリフォスファターゼの減少も同様ですね。通常は増加するわけですから、網状赤血球とアルカリフォスファターゼの減少というのは、上の文章に入れておくぐらいにした方がいいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、そのようにさせていただきます。ありがとうございました。

それでは、引き続きまして、17 ページの「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」でございますが、これは特に御指摘はなかったんですけれども、よろしいでしょうか。

ほかになければ、引き続き「13. 生殖発生毒性試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、17 ページ「13. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」です。Wistar ラットを用いた混餌投与による試験でございます。

この試験におきましては、50 ppm 投与群の親動物で体重増加抑制が認められております。児動物における検体投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量は親動物では雌雄とも 15 ppm、児動物におきましては雌雄とも 50 ppm と考えられております。

JMPR の原資料を見ますと、親動物における体重増加抑制についても毒性所見としてはとっていないということで、若干、評価書の結論と違っているところがございます。

「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」です。Long- Evans ラットを用いた試験でございます。

18 ページにまいります、母動物におきましては 10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められております。また、胎児におきましては検体投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量として母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」です。Wistar ラットを用いた試験でございます。

母動物におきましては、10 mg/kg 体重/日で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められております。また、胎児におきましては検体投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児では 10 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」が実施されております。NZW ウサギを使った試験でございます。

1 mg/kg 体重/日の投与群において、母動物では 1 例に流産が認められております。また、胎児では平均体重の減少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、無毒性量は母動物及び胎児ともに 1 mg/kg 体重/日未満と考えられております。

「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」が実施されております。先の①の試験で、母動物と胎児の無毒性量がとれていないということで、用量を下げた試験が実施されております。

結果でございますが、1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められております。また、胎児におきましては検体投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量として母動物で 0.3 mg/kg 体重/日、胎児では 1.0 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③」が実施されております。この試験は経皮投与で行われております。

結果でございますが、母動物におきましては 10 mg/kg 体重/日以上になりますと体重増加抑制が認められております。また、胎児におきましては検体投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日未満、胎児では 300 mg/kg 体重/日と考えられております。

ここまでは以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、順を追って確認していきたいと思いますが、まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。

事務局からのコメントがありまして、JMPR の資料と本試験での無毒性量の結論が若干違ってくるということなのですが、この点につきまして、大谷先生いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

JMPR で体重抑制が有意である。そこを事務局はとられたということで、それはそれでいいのではないかと思います。27 行目に雄雌の数字の入れようがないということが出てきますね。50 ppm が 5 mg/kg 体重/日であるというところから、雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日とするのであれば、数字を入れないわけにはいかないと思いますので、そういうことでいいのではないかと私は思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

ほかに御意見ありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、続いて「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」等を通じて、特に御指摘はないんですけれども、よろしいでしょうか。

最後の 19 ページ「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③」もそれぞれ結論が得られています。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」については、NOAEL がとれていなかったということなのですが、次の試験で確定できるということでございます。

生殖発生毒性試験で繁殖能に対する影響はないという結論なのですが、大谷先生、よろしいでしょうか。

○ 大谷専門委員

はい。

○ 柳井座長

ほかの先生方から何かありませんでしょうか。

なければ「14. 遺伝毒性試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、19 ページ「14. 遺伝毒性試験」でございます。

20 ページ、表 10 に示されているような各種遺伝毒性試験が実施されております。いずれの試験結果におきましても、陰性という結果が出ておりますので、アゾシクロチンには遺伝毒性はないということが言えるかと思います。

本文と表 10 の一部につきまして、布柴先生より修文案を賜っております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、布柴先生、御説明をお願いします。

○ 布柴専門委員

説明するまでもないんですけどもね。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 布柴専門委員

このままで結構です。

○ 柳井座長

すみません。それでは、遺伝毒性については影響なしということです。

それでは、ほかの試験もほとんどないということです。現在までのところですべての試験について審議いたしました。特に追加の御発言や問題についてはいかがでしょうか。本剤の総合的な食品健康影響評価について審議することは可能だと考えますが、よろしいでしょうか。

それでは、最後の 21 ページ以降の「Ⅲ. 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、21 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

参照に挙げた資料を用いまして、農薬アゾシクロチンの食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットの代謝試験において、ラットに投与されたアゾシクロチンの吸収は非常に悪いということで、吸収された放射能につきましては、ほとんどが糞中を介して排泄されることがわかっておりま

す。また代謝でございますが、アゾシクロチンのトリアゾール環が外れて B のシヘキサチンと C のトリアゾールができる経路がメインの代謝経路と言えるかと思います。

りんごにおける植物代謝試験におきましても、同様の代謝物が検出されております。代謝経路につきましても、先のラットと同じような代謝経路をたどることが書かれておりました。

アゾシクロチンを投与することによっての影響というのは、主に皮膚及び胃腸管への刺激性の変化、体重増加抑制及び摂餌量の減少というものでございました。これらの変化というものは、アゾシクロチンがウサギの皮膚刺激性試験で認められましたように、皮膚に対しての刺激性を有するために、胃腸消化管粘膜に対して刺激性を有して、その結果としてラットには体重増加抑制や摂餌量の減少、イヌにおいては下痢、ウサギにおきましては胃腸障害、摂餌量の減少等の影響を及ぼしたものと考えられております。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアゾシクロチン及び代謝物 B (シヘキサチン) を設定いたしております。

各試験における無毒性量等は、表 11 に示されているとおりでございまして、ADI の設定については、25 行目以降、柳井先生から文案をいただいております。

事務局案として提案させていただいた値といたしましては、評価書 23 ページと 24 ページを御覧になっていただきたいのですが、最も小さな ADI といたしましては、24 ページのイヌの 90 日間亜急性毒性試験の雄で得られた 0.16 mg/kg 体重/日という値が最も小さい値でございました。この試験とイヌの長期の試験、2 年間慢性毒性試験で得られた無毒性量と比較いたしますと 0.36 mg/kg 体重/日ということで、柳井先生からの修文にもあるのですが、公比等々を考慮いたしますと、実際のイヌにおける無毒性量は長期の慢性毒性試験で得られた 0.36 mg/kg 体重/日をとるのが妥当であろうということが書かれております。

更に 0.36 mg/kg 体重/日という値とほかの動物種、ラット、マウス等で得られた無毒性量と比較した場合、最も小さい値となるのがラットを用いた 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験で得られました 0.26 mg/kg 体重/日でございましたので、安全係数 100 で除しました 0.0026 mg/kg 体重/日という値を事務局案として提案させていただいております。

22 ページにまいりますと、與語先生から 5 点ほどコメントが出ているんですけども、與語先生からの提案といたしましては、アゾシクロチンの ADI 設定については、アゾシクロチンの代謝物でもあります代謝物 B のシヘキサチンと一緒に進めた方がいいのではないですかというような趣旨のコメントをいただいております。

JMPR の方は、24 ページの表 11 の一番下の「ADI 設定根拠資料」という項目を見ますと、ADI の設定については、シヘキサチンのラットの慢性毒性試験／発がん性併合試験で得られた NOAEL を使

って、要はアゾシクロチンとシヘキサチンのグループ ADI という形で ADI を設定するという情報が書かれております。

ここまでは以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

「Ⅲ．食品健康影響評価」に関して確認しておかなければいけないのは、與語先生から本剤については代謝物でありますシヘキサチンと一緒に進めた方がよいという提案をいただいています。

事務局からも説明がありましたように、24 ページの一番下の JMPR についてもアゾシクロチンとシヘキサチンの混合物として ADI を設定している。同じようなグループとして ADI を考えているということが明記されています。

事務局に伺いたいんですが、これも含めて次回の確認評価第二部会でシヘキサチンが出てくるといことなんでしょうか。今回は間に合わなかったということですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。本日、シヘキサチンも併せて御検討していただくという予定ではございましたが、事務局の準備不足等もありまして、次回に持ち越しになるかどうか、まだ具体的にはわかりませんが、なるべく近いうちにシヘキサチンについても御検討いただきたいと思います。

それで、アゾシクロチンの評価書と横並びで一応見ていただいた方がよりわかりやすいかと思うので、シヘキサチンを御検討していただく際には、アゾシクロチンの評価書も一応参考資料といたしまして御審議いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

念のため確認しておいた方がいいと思うんですが、シヘキサチン、アゾシクロチンの代謝物という照会ではあるんだけど、シヘキサチンという農薬があるんですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 鈴木調査会座長

ですから、その点で別のものとして見るか、アゾシクロチンについてはシヘキサチンと一緒に見なければいけないという話になっているということなんです。代謝物だからという話ではなくて、現に日本でシヘキサチンは一旦登録があって、失効しているという状況があります。いずれにしても、今、使われていない話なのであまり心配する必要はないんですけれども、そういう状況にあるという点だけは確認しておいていただきたいと思います。

それから、今回の話のところで、日本の場合、今までグループ ADI という話は十分に議論してこ

なかったので、個別の剤で ADI を決めていく形になるのではないかと考えているんです。そうすると、アゾシクロチンに関しては今日 ADI を決めておいて、シヘキサチンのときにもう一度併せて見ましょうというやり方にした方がいいと思っていますけれども、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

そのやり方で特に問題ないと思いますが、よろしいですか。それでは、そのように進めさせていただきます。

そうしますと、先ほど事務局から「Ⅲ．食品健康影響評価」を御説明いただきましたが、1 か所修文がありまして、21 ページの 24 行目のところは、私の方で文案については書き直したんですけれども、内容についてはほとんど事務局のものと同じです。表現を変えたということです。事務局は幾つか過去の試験に準じて行われている表現なんですけど、それでもよろしいと思います。ちょっと提案してみたということなんですけど、その辺は元の文章でも結構です。

あとは、事務局から提案がありましたように、ADI 設定については、最小の無毒性量であります 0.26 mg/kg/kg 体重/日、これはラットの 2 年間混餌投与でございます。勿論、安全係数については 100 で問題ないと思われます。そして、ADI としましては、0.0026 mg/kg 体重/日ということで、この部会では提案させていただきたいと思います。そして、次回以降シヘキサチンのたたき台が出たときに、もう一度並列して考えるということによろしいでしょうか。

ほかに何かございますか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

細かいところなんですけれども、21 ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」の 13 行目から 17 行目辺りですが、ここに「アゾシクロチン投与による影響は主に皮膚及び胃腸への刺激性変化等であった。この変化はアゾシクロチンがウサギの皮膚刺激性試験で認められたように、皮膚に対して刺激性を有するために消化管に対しても刺激性を有し」となっています。

この次からです。イヌ、ウサギはいいんですけれども、結果としてラットでの体重増加抑制、摂餌量減少が胃腸管の刺激によるという証拠は、今まで見ていてないように思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

今井田先生、お願いします。

○ 今井田専門委員

はっきりとした証拠というか事例は出ていないと思います。

○ 柳井座長

15 行目から 18 行目ぐらいのところは、廣瀬先生のおっしゃるとおりで、ちょっとつじつまが合わないところがありますので、もう一度練り直すということをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

勿論 15 行目の「皮膚に対して刺激性を有するため」ということと、「胃腸消化管粘膜に対する刺激性を有し」という、この辺の因果関係は廣瀬先生の御指摘のとおりだと思います。ここはもう一度練り直すことにいたします。

どうぞ。

○ 大谷専門委員

数字の修正だけでも、23 ページの表のラットの 2 世代繁殖試験の親動物の雌雄は、先ほどの 1.5 mg/kg 体重/日に修正をお願いいたします。

○ 柳井座長

よろしいですか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

これは布柴先生に教えていただきたいんですが、20 ページに *in vivo* の優性致死試験のところがあって、NMRI マウスでやっているんですが、括弧付きで胚細胞、ジャームセルというものが付いているんだけど、ジャームセルはなくていいのではないんですか。

○ 布柴専門委員

いつもどの程度まで書いていましたか。

○ 鈴木調査会座長

in vivo の優性致死で動物投与ですね。だから、そのところはあまり書かなかったように思っています。

○ 布柴専門委員

それでは、なくていいと思います。

○ 柳井座長

ほかにお気づきの点はないでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局から本剤についての今後の進め方について、もう一度確認をお願いします。

○ 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）といたしましては、農薬専門調査

会幹事会に報告する予定でございます。

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たいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の専門調査会の開催予定を御紹介させていただきます。

本部会につきましては、この後、引き続きまして、この場所で第 21 回の確認評価第二部会を非公開で開催を予定しております。

それ以降、年度が変わりまして、4 月 14 日、5 月 8 日、6 月 30 日を予定しております。

また、今月のほかの農薬専門調査会の開催予定ですが、3 月 11 日に確認評第一部会、3 月 13 日に総合評価第二部会、3 月 24 日に総合評価第一部会、3 月 30 日に幹事会の開催を予定しております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、閉会とさせていただきたいと思います。