

海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について

平成22年2月12日
農薬専門調査会幹事会

1月20日に開催された第59回幹事会において、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている農薬であって、海外評価機関の評価書を参照して行う食品健康影響評価（いわゆる評価書評価）における評価書の書き方について、林専門委員から以下のような提案があった。

評価書評価の場合、詳細なデータが入手出来ないため、毒性影響とすべきか否かの判断が難しい所見や追加の安全係数の判断において、海外評価機関の評価結果（考察）を引用している旨を書き込むことにより、考察の主体がはっきりし、評価書評価を行っている旨が明らかになるという趣旨である。

海外評価機関の評価結果（考察）を引用する場合は、審議される農薬に応じて異なるが、ケースバイケースで概ね次のような項目が考えられる。

海外評価機関の評価結果（考察）で重要なものの例

- 1 安全係数が100で無く、追加の安全係数がある
 - ・追加の安全係数の考え方、理由
- 2 腫瘍性病変が認められる
 - ・特に有意差が不明な場合、メカニズム試験が不十分な場合等
- 3 催奇形性が認められる
- 4 試験の種類が不十分
- 5 通常、専門調査会では毒性影響とはしない所見が影響とされている場合
(ALP、Bilの減少、臓器の比重量のみの増加等)
- 6 遺伝毒性試験で陽性の結果がある
- 7 最小の無毒性量をADI設定の根拠にしていない

別紙として、評価書評価の際の評価書における定型的な記載、さらにはこれまでの各農薬の評価書（審議中のものも含む）で海外評価機関の評価結果等を引用した記載例を示している。

どこまで何を記載するかは、審議される農薬ごとに、その特性に応じて議論しなければわからないが、要約の第一段落、Ⅱ．安全性に係る試験の概要の最初の一文、Ⅲ．食品健康影響評価の最初の一文等は、定型様式として評価書評価の剤の評価書案に盛り込んでいくことを予定している。

(案)

農薬評価書

〇〇〇

2010年2月12日

食品安全委員会農薬専門調査会

○ 基本的事項

- ・ マーカを付した箇所は、評価書評価においては定型として記載する。
- ・ 枠で囲った箇所は、各種農薬の評価書において、海外の評価機関の評価等から引用した記載例。（各記載内容は確定したものではなく、また、本文の記載との関連性はない。）
- ・ 海外評価機関の評価は、調査会での審議を踏まえ、必要に応じて食品健康影響評価又は各試験の本文中に記載する。
- ・ 要約は、原則として、食品健康影響評価の記載から必要な部分を引用する。

要 約

チアゾール系殺菌剤である「〇〇〇」（CAS No. 21564-17-0）は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国及び豪州における評価では、・・・ことから（であったが）、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した。

<下線部記載例>

（記載例 1）米国における評価では、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等、試験の不足が指摘されたが、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した。

（記載例 2）米国資料を参照した各種毒性試験は、試験条件等の詳細が不明であったものの、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（メロン）、亜急性毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、〇〇〇投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び胃腸管（炎症等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発がん性試験において、1,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計が統計学的に有意に増加した。米国では、ラット及びマウスについて明確な発がん性はなかったと結論している。（記載例）

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.8 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 300 で除した 0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

II. 安全性に係る試験の概要

米国及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2、3)

(記載例 1) 米国資料を参照した各種毒性試験[Ⅱ. 8～13]は、米国テストガイドラインに基づき実施されたことが確認された。

(記載例 2) 米国資料を参照した各種毒性試験[Ⅱ. 8～13]のうち[Ⅱ. 10(1)]以外は米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認された。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

ラット(系統及び匹数不明、雄)に〇〇〇を 15、75 又は 150 mg/kg 体重/日で 3 週間強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

M4 は、15、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の尿中にそれぞれ 66、51 及び 44%排泄された。75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 週目に利尿効果がみられた。3 週間の投与期間中、肝ミクロゾーム P450 のプロファイルに明らかな変化はみられなかった。(参照 2 : 15～16 頁)

2. 植物体内運命試験

¹⁴C で標識した〇〇〇(標識位置不明)を用い、メロン及びトマトにおける植物体内運命試験が実施された(試験条件不明)。

メロン果実では、親化合物は認められず、主要代謝物として M1 が 31.9%TRR 認められた。他に、M2 が 8.4%TRR、M3 が 1.3%TRR、M4 が 0.7%TRR 認められた。トマト果実においても親化合物は認められず、代謝物として M1 が 61.7%TRR、M2 が 8.5%TRR 認められた。(参照 3 : 18 頁)

本試験において、主要代謝物 M1 が多く認められたが、米国は、以下の理由から、M1 は親化合物より毒性が低く、親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないため、暴露評価対象物質から除外できると結論している。(記載例)

- 〇〇〇の毒性の作用機序は明らかでないが、〇〇〇のチオシアノメチルチオ部分は毒性の高い物質に代謝されると考えられ、毒性の主要因となりうる。この部分が、M1 には存在せず、また、M1 は非常に極性が高い。
- また、M4 及び他の代謝物は、植物において暴露評価の対象として考慮すべきレベルでの残留は認められていない。したがって、農作物における暴露評価対象物質は〇〇〇(親化合物)のみでよい。(参照 3 : 19～20 頁)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

好氣的土壌、好氣的湛水土壌及び嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された（試験条件不明）。

好氣的条件下において、湖水底質における推定半減期は 6.9 日と算出されたが、見かけ上の半減期は 2～4 日の間に存在した。同様に、嫌氣的条件下の湖水底質においても分解され、推定半減期は 2.7 日であった。農業用土壌の代用として用いられた砂壤土では、好氣的条件下における推定半減期は 1.4 日であった。○○○は水中及び土壌において微生物的に分解されると考えられた。（参照 3：12、17）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

○○○の加水分解試験（試験条件不明）が実施された。○○○の加水分解性は pH に依存しており、pH 5 の滅菌緩衝液下では加水分解に対して安定であり、pH 7 の滅菌緩衝液下では徐々に分解された。アルカリ条件下では、加水分解はより急速に進み、推定半減期は 1.8～2.1 日と算出された。（参照 3：11、17 頁）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

○○○原体（純度：80%）を用いた急性毒性試験が実施された（動物種、系統及び匹数不明）。急性経口 LD₅₀ は 750 mg/kg 体重、急性経皮 LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ は 0.07 mg/L であった。（参照 2：6 頁）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

○○○原体（純度：80%）を用いた皮膚刺激性試験（動物種及び系統不明）が実施された結果、重度の紅斑及び浮腫が認められた。（参照 2：6 頁）

なお、○○○原体を用いた眼刺激性試験及び皮膚感作性試験は、参照した資料に記載がなかった。

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌〔原体（純度：80%）：0、333、500 及び 750 ppm〕投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、750 ppm 投与群の雌雄で胃の炎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm [25 mg/kg 体重/日 (20 mg ai/kg 体重/日)] であると考えられた。(参照 2：7～8 頁)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌〔原体（純度：81.6%）：0、2、8 及び 20 mg/kg 体重/日〕投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

生存率は、主群で 38～82%、中間と殺群で 80～100%であった。2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で PLT 減少が認められたが、他の血液学的指標に変化はなく、毒性学的に意義のある変動とは認められなかった。

検体投与に関連した腫瘍の発生頻度は表 2 に示されている。腫瘍性病変の評価に当たっては、米国では一群雌雄各 60 匹を評価対象としているが、農薬専門調査会は各所見の発生時期を勘案し、中間と殺の 10 匹を除いた 50 匹を評価対象とすることが妥当であると判断した。その結果、1,000 ppm 投与群の雌において肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計が統計学的に有意に増加した。(記載例)

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣間細胞腫増加、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺 C 細胞腺腫増加が認められたので、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2：12 頁)

表 2 検体投与に関連した腫瘍の発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)		0	2	8	20
雄	検査動物数	50	50	50	50
	精巣間細胞腫	4	5	13*	14*
雌	検査動物数	49	49	48	50
	甲状腺 C 細胞腺腫	6	4	7	13**

* : p<0.05 ** : p<0.01

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（品種不明、一群雌 20 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口〔原体（純度：81.0%）：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日（0、8、16 及び 32 mg ai/kg 体重/日）、溶媒：コーン油/1% Tween80〕投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が死亡した。

40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では、胃粘膜の強度のびらん及び十二指腸粘膜の発赤がみられたため、米国では検体投与に関連した死亡と考えられている。

（記載例）対照群の 1 例、20 mg/kg 体重/日以上投与群の各 2 例（計 5 例）で流産が認められたが、用量相関性がないため、これらはウサギで頻発する自然発生的なものと考えられた。

胎児では、検体投与に関連した毒性所見はみられなかった。

本試験において、母動物では 40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児で毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日（16 mg ai/kg 体重/日）、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日（32 mg ai/kg 体重/日）であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2：9～10 頁）

1 3. 遺伝毒性試験

〇〇〇（原体）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（CHO）細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び SCE 試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されているとおり、全て陰性であった。〇〇〇に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2：23～24 頁、4：6～8 頁）

表 3 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	～33 µg/plate (-S9) ～68 µg/plate (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞（HGPRT 遺伝子）	0.1～1.5 µg/mL (-S9) 7～12 µg/mL (+S9)	陰性
	SCE 試験	CHO 細胞	0.05～1.0 µg/mL (-S9) 0.75～10 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.05～25 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	50、167、500 mg/kg （単回経口投与） （24、48 及び 72 時間処理）	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、用量設定試験）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌〔原体（有効成分含有率：81.6%）：0、10、30、70 及び 100 mg/kg 体重/日（0、8.2、24.5、57 及び 81.6 mg ai/kg 体重/日）〕投与による 90 日間亜急性毒性試験（用量設定試験）が実施された。

70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制（対照群の 78～84%）、摂餌量減少（対照群の 87～95%）及び食餌効率減少（対照群の 89～94%）、30 mg/kg 体重/日以上投与群で前胃の扁平上皮過形成の発生増加が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群で前胃の扁平上皮過形成増加が認められたので、無毒性量は 10 mg/kg 体重/日（雄：8.3 mg ai/kg 体重/日、雌：8.4 mg ai/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2：7 頁）

15. 代謝物 M4 を用いた毒性試験

(1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞、マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスター V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及び SCE 試験、ラットを用いた *in vivo* UDS 試験、優性致死試験及び DNA 結合試験が実施された。

in vitro の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験を除くすべての試験では、結果は陰性であった。*in vitro* の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験の一部で陽性の結果が報告されているが、*in vivo* の小核試験、UDS 試験及び DNA 結合試験では陰性であることから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないとの米国の評価を、食品安全委員会農薬専門調査会は妥当と考えた。（記載例）（参照 2：18 頁、5：6 頁、6：111～156 頁、7：5 頁、8：15～16 頁）

(2) まとめ

M4 は、哺乳動物における〇〇〇の主要代謝物である。M4 の現行使用はないが、過去には農薬として使用されていたこともあり、〇〇〇と M4 の毒性を比較することは有益であると考えられることから、上記の試験が実施された。

毒性試験データから、種々の影響が認められたが、いずれも親化合物である〇〇の毒性試験における投与量よりもはるかに高い投与量で認められた。したがって、M4 の毒性は〇〇〇より低いと考えられ、M4 の cRfD は親化合物である〇〇より高い値と考えられた。

米国では、M4 の cRfD を、2 世代繁殖試験で得られた無毒性量 194 mg/kg 体重/日を根拠に、不確実係数 300（種差 10、個体差 10、非げっ歯類の慢性毒性試験データがないことを理由に追加 3）で除した 0.6 mg/kg 体重/日と設定している。（記載例）（参照 2：18 頁）

Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「〇〇〇」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国及び豪州における評価では、・・・ことから（であったが）、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した。

<下線部記載例>

（記載例 1）米国における評価では、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等、試験の不足が指摘されたが、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した。

（記載例 2）米国資料を参照した各種毒性試験は、試験条件等の詳細が不明であったものの、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会農薬専門調査会では本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識した〇〇〇を用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後の主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間の尿中に 80%TAR が排泄された。体内吸収率は 80%以上であると考えられた。尿中から親化合物は検出されず、主要代謝物は M4 であった。主要組織で有意な残留放射能が認められたのは赤血球及び腎臓のみであったが、その濃度は低く、0.02～2.41 µg/g であった。

¹⁴C で標識した〇〇〇を用いた植物体内運命試験が実施されており、メロン及びトマトの果実では、いずれも親化合物は認められず、主要代謝物は M1 であった。

各種毒性試験から、〇〇〇投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び胃腸管（炎症等）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌で甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児で頭骨の発達異常及び胸骨変異が認められた。米国では、これらは軽度な影響で閾値が設定可能であり、母動物毒性で認められる用量での影響と評価されている。（記載例）

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質を〇〇〇（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 4 に示されている。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における最小毒性量 5,000 ppm（雄：137 mg/kg 体重/日）であったことから、これを一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。また、当該試験の 5,000 ppm 投与群の雌雄において、投与による筋肉病変（骨格筋変性及び壊死）が認められているが、豪州は、同群におけるこの病変は軽微であり、1,000 ppm であれば筋肉病変は誘発されない可能性があると考え、最小毒性量を用いたことによる追加の係数は 5 とするのが妥当と評価している。食品安全委員会農薬専門調査会は、この評価を妥当と判断した。（記載例）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、離乳後初期の体重増加抑制及び腎乳頭石灰化が認められ、無毒性量が設定できなかった (1.9 mg/kg 体重/日未満)。この値は、他の無毒性量と比べても最小値であったことから、これを一日摂取許容量 (ADI) の根拠とした。最小毒性量において認められた腎臓の所見は、F₁ 世代の雌のみで認められ、豪州では、投与量に応じた悪化や発生率の増加が認められなかったと考察されている。(記載例) また、離乳時の体重増加抑制は、離乳後初期のみの影響であった。したがって、これらの所見は軽度であると考えられ、追加係数は 3 とすることが妥当であると判断した。

したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量である 137 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 500 (種差: 10、個体差: 10、追加係数: 5) で除した 0.27 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	3.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

1 表 4 各評価機関における評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾²⁾	
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、333、500、750 ppm	雌雄：25(20)	雌雄：25(20)
		0、16.7、25、37.5 (0、13.4、20、30)	雌雄：胃の炎症等	雌雄：胃の炎症等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、2、8、20	雌雄：20	雄：2 雌：8
			雌雄：毒性所見なし (雄で精巣間細胞腫増加、雌で 甲状腺 C 細胞腺腫増加)	雄：精巣間細胞腫増加 雌：甲状腺 C 細胞腺腫増加 (雄で精巣間細胞腫増加、雌で 甲状腺 C 細胞腺腫増加)
	2 世代 繁殖試験	0、25、100、400 ppm	親動物及び児動物	親動物及び児動物
雄：0、2.4、9.6、38.4 雌：0、3.0、11.7、45.5		雄：38.4 雌：45.5	雄：38.4 雌：45.5	
	発生毒性 試験	0、25.1、76.5、126 (0、21、64、105)	母動物：25.1(21) 胎児：76.5(64)	母動物：25.1(21) 胎児：76.5(64)
			母動物：呼吸困難等 胎児：波状肋骨の増加等	母動物：呼吸困難等 胎児：波状肋骨の増加等
マウス	2 年間 発がん性 試験	0、5、50、150 (0、4、41、122)	雌雄：41	雌雄：41
			雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、20、40 (0、8、16、32)	母動物：20(16) 胎児：40(32)	母動物：20(16) 胎児：40(32)
			母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0、100、300、1,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：－ 雌：－
		雄：0、3.8、11.7、38.8 雌：0、4.0、11.2、43.2	雌雄：ALT 減少等	雌雄：ALT 減少等
ADI (cRfD)			LOAEL：3.8 UF：300 cRfD：0.01	LOAEL：3.8 SF：300 ADI：0.012
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

2 ー：無毒性量は設定できない

3 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 LOAEL：最小毒性量

4 SF：安全係数 UF：不確実係数

5 1) 検体摂取量については、()なしの数値：原体の検体摂取量、()内の数値：有効成分の検体摂取
6 量とした。

7 2) 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。