

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第30回会合議事録

1. 日時 平成20年3月24日（火） 14:00～15:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（塩酸ホルメタネート）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）

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、
長尾専門委員、山崎専門委員

（他部会からの出席委員）

鈴木調査会座長

（事務局）

大谷事務局次長、都築課長補佐、渡邊評価専門官、高橋評価専門官

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 塩酸ホルメタネート農薬評価書（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30回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、総合評価第一部会の先生7名に御出席をいただいております。また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○ 上路座長

それでは、本日の議題につきまして「(1) 農薬（塩酸ホルメタネート）の食品健康影響評価について」でございます。本日御出席いただきました鈴木先生には、是非御意見をい

ただきたいと思います。開催通知に御連絡いたしましたけれども、本日のこの会議については公開で行いますので、よろしく願いいたします。

それでは、事務局の方から資料の確認をお願いいたします。

○ 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。

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「塩酸ホルメタネート農薬評価書（案）」を配付しております。

○ 上路座長

よろしいですね。では、塩酸ホルメタネートの食品健康影響評価について始めたいと思いますので、経過を含めまして、事務局から説明をお願いしたいと思います。よろしく願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料2の塩酸ホルメタネート評価書たたき台に基づきまして、説明させていただきます。

3ページでございます。こちらの方に審議の経緯が書かれております。本剤は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、2008年3月25日付けで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、事前に送付いたしておりまして、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。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ちょうだいしておりますので、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。

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。塩酸ホルメタネートの概要がまとめられております。

塩酸ホルメタネートの用途でございますが、1番に書いてございますとおり、殺虫・殺ダニ剤として使用がなされております。

構造は6番にお示しいたしましたとおりでございます。カーバメート系の農薬でございます。作用機作といたしましては、コリンエステラーゼ活性阻害を有するというものでございまして、用途といたしましては害虫とダニ防除用にかんきつ、りんご等に茎葉処理して使用されるものでございます。国内での農薬登録はなされておられません。

7ページにまいります。本評価書につきましては、米国EPAのレポートを基にまとめさせていただきます。各種運命試験につきましては、塩酸ホルメタネートのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したものの、 ^{14}C -塩酸ホルメタネートを用いて実施されております。

「2. 動物体内運命試験」でございます。SDラットを用いて ^{14}C -塩酸ホルメタネートを0.1または10 mg/kg 体重で単回経口投与並びに静脈内投与、あるいは0.1または10 mg/kg

体重で 14 日間反復経口投与して試験が実施されております。

放射能の分布でございますが、肝臓や胃腸管、副腎、脂肪、カーカス及び眼に放射能が認められておりますが、いずれの投与群においても体内分布濃度は微量でございました。

代謝の方でございますが、主要代謝物として 0.1 mg/kg 体重投与群からは I、J 及び K の各抱合体、また 10 mg/kg 投与群では F の抱合体が認められております。

塩酸ホルメタネートのラット体内における主要代謝経路が 20 行目以降に書かれておりますが「メチルカーバメート部位の水酸化」とございますが、ここは平塚先生から御指摘がございまして、「カーバメート部位の加水分解の方がよろしいだろう」というコメントをいただいております。

この加水分解によって K が生成する経路と、更に脱ジメチルアミノ化によって I の生成にそれに続く抱合体、I の脱ホルミル化に続く、ここは「アセチル化」と書かれているんですけども、こちら平塚先生から「N-アセチル化」と御指摘がございまして、N-アセチル化によって J が生成するような経路が考えられております。

排泄の方にまいります。排泄は非常に速やかでございまして、投与してから 24 時間に 90% が尿中、10% 未満が糞中から排泄されるというような結果でございまして、尿中排泄が主経路でございました。

動物代謝につきましては、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。平塚先生から修正が入ってきていますけれども、そのほかに山崎先生から何か御指摘がございましてでしょうか。

○ 山崎専門委員

今の御説明のとおりで結構だと思います。

○ 上路座長

では、次に植物に行ってください。

○ 渡邊評価専門官

それでは、「2. 植物体内運命試験」でございます。

「(1) もも」でございます。14C-塩酸ホルメタネートをももに散布いたしまして、試料といたしましては、葉と果実を使って試験が実施されております。

結果でございますが、葉におきましてはほとんどの放射能が親化合物として検出されております。果実につきましても未成熟、成熟果実ともに約半分の放射能が親化合物で占められているという結果でございました。ももにつきましては、上路座長と田村先生から、それぞれ修文をいただいております。

「(2) レモン」でございます。14C-塩酸ホルメタネートを処理いたしまして、試験が実施されております。主要残留成分は親化合物でございまして、代謝物といたしましては、B、I、K といったものが認められております。レモン中における主要代謝経路につきましても、上路座長と田村先生から追記をいただいております。

「(3) オレンジ」を使って試験が実施されております。オレンジの苗に処理して試験が実施されたものでございます。

結果は9ページにまいりまして、主要代謝物としてはBが11%認められております。そのほかにF、I、J及びIの抱合体といったものが認められております。

先ほど御説明いたしました「(2) レモン」と「(3) オレンジ」につきましては、原資料となったEPAのレポートの方にもこれだけの情報しかないということで、記載といたしましてはこれ以上が書きようがないということで「事務局より」と書かせていただいております。

何点か事務局から御確認していただきたい事項を並べさせていただいてまいりまして、上路座長と田村先生の方から御確認をいただいております。また、追加のコメント等がございましたら、後ほどいただければと思います。

「3. 土壌中運命試験」にまいります。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」が実施されております。埴壤土・砂土を使った試験でございます。好氣的条件下における推定半減期は6.4日でございます。インキュベーション終了後には二酸化炭素や土壌結合性の残留放射能が認められております。その大半は親化合物でございます。そのほかに分解物といたしましては、試験を開始してから3日後にB、E、F、また7日後にC、14日後にDといったような分解物が認められております。

本条件における塩酸ホルメタネートの主要分解経路につきましても、上路座長と田村先生の方から追記をいただいております。

11ページにまいりまして「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」でございます。こちらの結果でございますが、嫌氣的条件下における推定半減期は5.5日となっております。主要分解物としましては、試験開始13時間後にG、7日後にB及びC、8日後にD、ほかに2種類の未同定分解物が認められております。60日後には親化合物、CO₂、更には土壌結合性の残留放射能が認められております。

嫌氣的条件下におけるホルメタネートの主要分解経路につきましても、上路座長と田村先生の方から追記をいただいております。

「(3) 土壌表面光分解試験」が実施されております。この試験における推定半減期は3日以内でございます。分解物としてはB、H及びIが認められております。これまでの試験と同様に本条件における分解経路につきましても、田村先生と上路座長から修文をいただいております。

4番では土壌吸着試験が実施されております。4種類の土壌を使って試験が実施されたものでございまして、塩酸ホルメタネートのFreundlichの吸着係数が1.49~3.43ということで、値が小さいということで溶脱性のある性質を持った農薬であるということがわかると思います。

分解物B、D及びHについても同様に試験が実施されてまいりまして、結果の詳細については12ページに書かれてまいりまして、こちらにも値としては比較的小さい値で

ございますので、溶脱性があるということが言えるかと思います。一部 H につきましては、ちょっと高いという値が出ております。

「4. 水中運命試験」です。

「(1) 加水分解試験」が実施されております。pH5、7、9 の緩衝液を使った試験でございまして、中性とアルカリ側で分解が速やかに起こることがわかるかと思います。分解物としては B、H、I が認められております。

「(2) 水中光分解試験」が実施されております。pH 条件としては pH5、7、9 の緩衝液を使って試験が実施されておりますが、先ほどの加水分解試験と同様に、中性からアルカリ側で分解が速やかに進んでいることがわかるかと思います。分解物としては先ほどと同様に B、H、I が認められております。

加水分解試験と水中光分解試験の結果から、分解経路について追記を上路座長と田村先生からいただいております。

植物から水中運命までを通じまして、田村先生と上路座長から修文とコメントをいただいておりますので、御議論のほどよろしくお願いいたします。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、まず植物代謝の方です。かなり修文が入っています。これについては事務局の方で後から整理していただいて、もう一遍確認をするということにしたいと思います。

田村先生、どうしてもまだおかしいよというところがありましたら。

○ 田村専門委員

ございません。

○ 上路座長

ちょっと気になったのは、ももの 12.8 kg ai/ha の処理群の日にちの設定、量的なものが EPA のデータが多分間違っていると思われまます。事務局の方から 12.8 と 1.28 ですか。私はやはり残留量からいって、最初の方が 1.28 で後の方は 12.8 なのかなと思いました。ここはそういうふうに直していただければ。残留量からいって、データからそういうふう読みとめるんです。

○ 田村専門委員

先生がおっしゃるように、データからするとそのとおりなんですが、ここに記載してあるものは、EPA の評価書には、果実はその濃度では試験をしないと書いてあります。低濃度の場合は茎葉のみ。高濃度のときのみ果実の試験もしたというのが 13 ページに記載されています。それを信じるとなると悩ましい。果実のデータが出るはずがない。EPA に御確認いただけないでしょうか。

○ 上路座長

ちょっと困りましたね。それは確認のしようがありますか。

○ 都築課長補佐

不可能ではないんですけども、難しいです。

○ 上路座長

処理量が2つ書いてあるところが悩ましいんです。1.28と12.8というところがね。片方だけの答えしか出ていないのも不自然ですしね。もう一遍読み取りましょう。

○ 渡邊評価専門官

では、原資料をもう一回読み返して、先生方からいただいた案も盛り込みながら、もう一回文章を考えて、多分同じような結果になるかなとは思うんですけども、もう一回推敲し直して対応したいと思います。

○ 上路座長

お願いします。それと土壌中運命試験から環境の方に関しては、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

御提案されているとおりで結構です。

○ 上路座長

では、ここのところは少し整理していただいて、修文してください。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。では、12ページの一般薬理からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「7. 一般薬理試験」につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。13ページにまいりまして、「8. 急性毒性試験」でございます。

「(1) 急性毒性試験」でございます。結果の概要につきましては、表1に示されているとおりでございまして、塩酸ホルメタネート原体は毒物相当のものでございます。表につきましては、相磯先生から一部修文をいただいております。

「(2) 急性神経毒性試験」が実施されております。最高用量の10 mg/kg 体重投与群の雌雄で振戦や歩行失調等の神経症状が認められております。1 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で全血等のコリンエステラーゼ活性阻害が認められてございまして、無毒性量としては雌雄とも0.1 mg/kg 体重であると考えられております。

「事務局より」として書かせていただいておりますが、14行目と15行目の下線部について、訳語について適切な訳語がもしありましたら、御示唆いただければと思います。

「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。

結果でございますが、眼に対しての刺激性は認められておりません。また、皮膚に対しては、これは事務局注としても書かせていただいたんですけども、原文をそのまま読みますと、「PIS=3.9/8.0」という結果となっています。もし適切な表現がございましたら、御示唆いただければと思います。

皮膚感作性試験につきましては、認められたというような結果となっております。

ここまでは以上でございます。

○ 上路座長

赤池先生、ここの英語の適切な訳を御指示願いたいです。

○ 赤池専門委員

覚醒の低下はこのとおりで結構だろうと思います。レアリングの立ち上がり、立って少し注意を見ますという行動なので、立ち上がりという用語がよく使われています。ただ、こういうのが減ってくるということです。立ち上がりの低下ではなくて減少とした方がわかりやすいと思います。

「tail pinch」と「toe pinch」は圧迫によって起こる痛みに対する反応ということですので、これも訳語が非常に難しいものです。このとおりで間違いではないんですが、もう少しもっともらしくしようと思うと、つま先は足の指と書いて「足指」ですね。尾も尾のまま結構なんですけれども、よく尾の部分ということで「尾部」という言い方をします。で、「足指及び尾部の痛覚低下」というふうに書くと、テクニカルターム的になってまいります。

○ 上路座長

それとその次に皮膚の刺激性、感作性。ここの「PIS=3.9/8.0」は何と言ったらいんですか。相磯先生。

○ 相磯専門委員

恐らくこれはドレーズ法の「Primary irritation score」の略ではないかと思うんですが、この辺のところは専門外で正確なところはもう少し調べなければいけませんので、後ほど調べながら事務局と計りたいと思います。

○ 上路座長

では、事務局は相磯先生に問い合わせをしてください。PIS=3.9/8.0の表現は相磯先生、お願いします。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、ここまではいいとして、14ページの「10. 亜急性毒性試験」の方に移ってください。

○ 渡邊評価専門官

あと急性毒性の方は、相磯先生よろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 渡邊評価専門官

それでは、14ページ「10. 亜急性毒性試験」です。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。SDラットを用いた試験でございます。結果でございますが、いずれの投与群においても全血等のコリンエステラーゼ活性阻害、脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害が認められているということで、無毒性量は1 ppm未満であると考えられております。

この試験についてなんですけれども、たたき台の方で参考データと書かせていただいておりますとおり、雄のみの試験であるということと、実施した試験の動物の匹数も非常に少ないということから、参考データ扱いという形で書かせていただいております。

「(2) 90日間亜急性試験毒性試験(ラット)」でございます。最高用量群の300 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められております。したがって、無毒性量として雌雄とも50 ppm、神経毒性は認められておりません。

15ページにまいりまして「(3) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」が実施されております。結果でございますが、最高用量群の500 ppm投与群の雌雄で全血のコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。したがって、無毒性量として雌雄とも20 mg/kg 体重/日と考えられております。

ここまでは、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。事務局の方から、亜急性毒性試験の(1)を参考データにしたいという御提案ですけれども、これはよろしいですね。試験の実施例が少ないということで、参考データにします。

そのほかに亜急性毒性試験が3本やられていますけれども、これについて相磯先生、何かお気づきの点がありましたら。

○ 相磯専門委員

特にありません。

○ 上路座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

では、その次に移ってください。

○ 渡邊評価専門官

15ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」及び発がん性試験でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。ビーグル犬を用いて混餌によって試験が実施されております。

結果でございますが、50ppm以上投与群の雌雄で全血のコリンエステラーゼ活性阻害等が認められております。無毒性量といたしましては雌雄とも10ppmと考えられております。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験(ラット)」が実施されております。最高用量群250ppmの雌雄で体重増加抑制や全血及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害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50ppm、発がん性は認められておりません。

「(3) 22カ月間発がん性試験(マウス)」が実施されております。こちらにも最高用量群 500ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められておりますので、無毒性量としては雌雄とも 50ppm、発がん性は認められておりません。

11 番につきましては、以上です。

○ 上路座長

下の「事務局より」というのはいいですか。

○ 渡邊評価専門官

こちらは(3)のマウスの発がん性試験の方で、用量設定試験の方ではコリンエステラーゼ活性阻害の言及がなされていたんですけれども、例えばコリンエステラーゼの種類だとか阻害率等の詳細な情報がないということで書かせていただいております。

○ 上路座長

わかりました。慢性毒性試験について、相磯先生、何もないですか。

○ 相磯専門委員

ありません。

○ 上路座長

ほかの先生方、何も御指摘等はありませんでしょうか。

なければ、次に移ってください。

○ 渡邊評価専門官

16 ページ「12. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」の2世代繁殖試験でございます。SDラットを用いた混餌によって試験が実施されております。

毒性所見の一覧につきましては、下の表2に示されているとおりでございます。親動物におきましては、250ppm 投与群の雌雄で全血のコリンエステラーゼ活性阻害等が認められております。

一方で、児動物につきましては、250ppm 投与群で生存率の低下等が認められております。したがって、無毒性量といたしましては、親化合物及び児動物で 50ppm、繁殖能に対する影響は認められておりません。

表2につきましては、一部、長尾先生より修正案をいただいております。また、13行目の下に書かせていただきましたとおり、摂水量の減少につきましては、10%未満の現象であること、有意差がないということ、認められた世代が記載されていないということで、表2から削除しております。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。母動物につきましては 3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められております。胎児につきましては、毒性所見は認められておりません。無毒性量といたしまして、母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児では 5 mg/kg 体重/日をとっております。催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。母動物におきましては、15 mg/kg 体

重/日以上投与群で体重増加抑制と運動失調が認められております。一方で胎児におきましては、毒性所見は認められておりませんので、無毒性量として母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児では 30 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性はございませんでした。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。長尾先生の方から修文案をいただいております。それにプラス摂水量減少については削除いたしましたというコメントが入っています。先生から御意見をお願いします。

○ 長尾専門委員

これで結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかに発生毒性試験がラットとウサギでやられていますけれども、これについては特別に問題はないですか。

○ 長尾専門委員

結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、次をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」でございます。塩酸ホルメタネート原体を用いて表 3 にまとめられておりますような 7 種類の試験が実施されております。結果の方でございますが、*in vitro*における染色体異常試験と遺伝子突然変異試験の結果が陽性であるというようなものでございましたが、*in vivo*の染色体異常試験で陰性であったことと、*in vitro*のほかの試験もすべて陰性であったということから、塩酸ホルメタネートには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられると結論づけられております。

以上です。

○ 上路座長

佐々木先生の方からコメントをお願いします。

○ 佐々木専門委員

確かに染色体異常は陽性、遺伝子突然変異が陽性です。他は全部陰性です。いつもどおり大丈夫ですということにしたいんですけども、1つだけ気になる記述があるんです。

この参照 3、EPA の資料の 13 ページの Cytogenetics のところです。「Chromosome aberration - human」のところ。ポジティブと書いてあります。その横が気になっていまして、非常に強い陽性であると。しかも陽性対照より 7 倍強い。「approximately 7 fold greater than the positive control EMS」と書いてあります。これをどう見るかなんです。そのもの自体が何か悪さをするような性質はあるような気がするんです。

ただ、それは同じエンドポイントである *in vivo* の小核試験では何も出てきていないの

で、生体にはあまり影響がないのかもしれないんですけども、何か気になるような作用はあるような気がします。

○ 上路座長

もしもそのことを意識して、この表中に書き込むとしたら、どういう形で書き込むのが妥当なんでしょうか。

○ 佐々木専門委員

それも考えてみたんですけども、問題は非常に強い陽性であるとしか書いていないんです。何が出ているのかがわからないんです。ですから、非常に強い陽性といっても、数が上がっているのは確かだと思うんですが、ギャップで増えているのであればそんなに問題ないと思いますが、もし交換型が増えているとなると、やはり問題があるという気がします。内訳がわからないので、よくわからないと言うしかないんです。

あえて書くとすれば、染色体異常試験のところですけども、陽性のところに強い陽性とでも書いておきますか。

○ 上路座長

60~140 というところですね。

○ 佐々木専門委員

その右の欄の陽性ですが、「強い陽性」というふうに形容詞を入れておく。

○ 上路座長

それとも文章の中で書くとしたら、「結果は表3に示されているとおり」のところですか。

○ 佐々木専門委員

そうですね。「示されているとおり、染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験で陽性が認められている」で切ってしまうと、「特に染色体異常試験において非常に強い陽性であった。」とそこでまた切って、「しかし、*in vitro*の他の試験もすべて陰性であったことから、」とつなげる。

○ 上路座長

そういうことになりますけれども、どうしましょうか。鈴木先生の御意見はいかがでしょうか。表に入れ込むのか文章中に入れ込むのか。

○ 鈴木調査会座長

印象からすると文章化しておいた方がいいかなと思っています。どちらでも構わないんですけど、表に強い陽性と入れるのは何となくちょっとね。

○ 佐々木専門委員

構造式を見ても、それだけ非常に強い陽性を出すほどの官能基はないんです。だから、よくわからないんです。

○ 鈴木調査会座長

どういう染色体異常だったのか、その辺のところですね。

- 佐々木専門委員
何とも言えないですね。
- 鈴木調査会座長
マウスのリンフォーマでもやはり陽性に出ているので、何かがあるんですね。
- 佐々木専門委員
何か悪さをしたとは思うんですけども、それほど強い陽性が出るほどの官能基はないんです。
- 鈴木調査会座長
小核試験の結果からするとネガティブなのでという話にはなるんですけども。
- 佐々木専門委員
特にこの試験は「without metabolic activation」と書いてありますから、そのもの自体になるんです。そこが気になるんです。
- 鈴木調査会座長
マウスの方も両方ですね。
- 佐々木専門委員
「without」があるということが気になるんです。
- 鈴木調査会座長
そのもの自体。
- 佐々木専門委員
ただ、そんな怖い官能基が見当たらないので、悩ましいんです。
- 鈴木調査会座長
ただ、「very significant」という表現にこだわった場合、マウスと比べるとヒトの方で非常に顕著なそういう変化が見られている。何かそういうところに種差があるようなことはあるんですか。
- 佐々木専門委員
我々の経験からすると、ヒトの細胞は非常にタフですから、もともと出にくいんです。それで出ているというので、何か気になるんです。
- 鈴木調査会座長
マウスでも同様に出ているので、作用があることはわかる。ただし、それらの作用については *in vivo* の小核試験ではネガティブなので、恐らく *in vivo* では作用がないというふうに考えられるんですけども、そういう格好でマウスの実験がヒトに対する予測ですね。それを担保していると言っていいんですね。
- 佐々木専門委員
そうですね。やはりヒトのリンパ球で、それだけ強い陽性がでたことがどうしても気になるんです。
- 上路座長

でも、これ以上に確かめるデータがないですね。

○ 佐々木専門委員

データがない以上は、*in vitro* だけの話ですからということで収めるしかないと思うんですね。*in vivo* で何も出ていないということは、多分生体内ではないと思います。

○ 上路座長

問題ないということであれば、このところは非常に気になるんだけど、これ以上の情報が入ってこないということは、あまり文章として残しておかない方がいいという判断もできるし、ここに出されている以上、*in vitro* に限ってはその毒性が高いと書くのか、どちらをとるか。

○ 佐々木専門委員

私はあえて文章に入れなくても、表中でいいような気がするんです。

○ 上路座長

ヒトリンパ球のところの結果に強い陽性と。私などは表でまず最初に見ますが、どうしましょうか。

○ 都築課長補佐

ただ単にこの結果のところに強い陽性と書いてもよくわからないと思いますので、もう少し脚注か何かでこちらの評価書に書いてあるような詳しい説明を。

○ 佐々木専門委員

EPAの資料をそのまま直訳をして出しますか。

○ 上路座長

それは一つのやり方ですね。そのような表現にさせていただくということでよろしいでしょうか。

○ 佐々木専門委員

細かいデータがあればいいんですけどもね。

○ 上路座長

これ以上は出ないですね。

それでは、遺伝毒性について、ほかに御指摘がなければ、次のその他の試験に移ってください。

○ 渡邊評価専門官

18 ページ「14. その他の試験」でございます。

「(1) 親動物及び児動物の ChE 活性阻害比較 (ラット)」ということで、SD ラットを使いまして、試験が実施されております。親動物と生後 11 日の児動物に単回強制経口投与をして、コリンエステラーゼ活性が測定されております。確認事項といたしましては、最大作用時間と用量相関性の 2 つを確認している内容の試験でございます。

結果でございますが、児動物の親では投与 15 分後、雌では 30 分後に最も高い赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

投与してから8～24時間後に赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性の回復が認められております。親動物におきましても、児動物で見られたような、同じような傾向が認められております。

脳のコリンエステラーゼ活性阻害についてですが、親動物では15分後から4時間後、児動物では投与15分後から8時間後にかけて活性の阻害が認められておりました。親動物では8時間後の雄でわずかな回復、雌では明らかな回復が認められております。一方で、児動物では投与24時間後に回復が認められております。

また、いずれの投与群においても赤血球と脳のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりましたので、本試験の無毒性量は親動物及び児動物ともに0.6 mg/kg 体重/日未満であると考えられております。

なお、ベンチマークドーズ法によって、この試験の無毒性量を算出いたしましたところ、0.065 mg/kg 体重/日であるというような結論に至っております。この試験がEPAなどでは塩酸ホルメタネートのADIの設定根拠の試験となっております。

以上です。

○ 上路座長

ここに記載されているこの試験は、非常に後のところで引っかかってくるんですけども、赤池先生からこの剤の特徴の解説をお願いできればと思います。

○ 赤池専門委員

この剤はカーバメート系のコリンエステラーゼ阻害薬ですので、こういった活性が見られるのは作用機序に基づいたものであると思います。結果についてはここに書かれているとおりということで、結局、実験では出していないということで、推定値としてこういったものが出されているということになります。

これだけ独立してこちらに出すことの妥当性ということで、事務局からも質問をいただいておりますけれども、これはなかなか難しい判断だろうと思いますが、結局これが後でADIの算出根拠となってきますので、そういった意味では独立させておいた方がわかりやすいかなと思って拝見しておりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。何か御質問はありませんか。

○ 都築課長補佐

赤池先生にお願いしたいんですけども、このラットの試験で見ると、例えば児動物では、投与15分後にもうコリンエステラーゼの阻害活性がピークになって、その後、阻害活性が弱まっていくと。これは非常に阻害されたけれども、すぐに回復していくというふうにも読めるかと思うんですけども、有機リン剤とカーバメート系を比べると、カーバメート系の方が比較的回復が早いということが言えるのでしょうか。

○ 赤池専門委員

有機リン剤は基本的に不可逆的な阻害薬ですので、コリンエステラーゼと反応いたしま

して、結合してそのまま離れないという様式ですので、基本的に新しい酵素が合成されるまでは回復が認められません。

それに対して、こういったカーバメート系は可逆的な、リバーシブルな阻害薬ですので、基本的にはアセチルコリン等と同じような結合様式になりますので、一種の競合的な阻害という形になってまいります。ですから、当然回復は早く見られてきます。

ただ、このデータはちょっと早いなという気がいたします。ただ、こういうデータとして報告されていますので、それを信じるしかしようがないんですけども。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、動物代謝の方でこの化合物が非常に早く代謝されてしまうということは、活性が十分に維持しないうちに代謝されてしまうのではないかと。

○ 山崎専門委員

そうですね。確かに *in vivo* での実験になっておりますので、体内動態が非常に早い場合に血中濃度が落ちてきますから、それと同時にコリンエステラーゼを阻害している組織からの減少に伴って早く作用が回復してくるということはある得ると思います。

○ 上路座長

代謝の方から見て、どうなのでしょう。これはこれしかデータが出てきていない。

○ 山崎専門委員

速度の情報が非常に乏しいと思いますが、最初の水酸化の加水分解のところでは直ちに切れるとことは予想ができると思いますが、データは何もないような状態です。

○ 上路座長

事実として非常にコリンエステラーゼが 15 分でという、非常に特徴的に早く効くところがびっくりするぐらい。

○ 鈴木調査会座長

代謝と直接というわけではないんですけども、長期の毒性のところの用量反応関係辺りを見てきますと、今、話し合われているようなところは割と如実に見える部分があります。雄雌でちょっと違うんですけども、急性毒性 LD_{50} がラットの場合で大体 20 mg/kg 体重くらいとして、亜急性の方で最高用量が 300ppm とかいう形になってきているんですけども、この用量を摂餌量の形で考えると、大体これが 20 mg/kg 体重前後になると思われます。ということは LD_{50} に相当する量を亜急性毒性のときに使っているんです。

実際は動物の場合、1日2食の感じになりますから、 LD_{50} の半量を投与してもほとんど影響は出てこない。要するに持続的な形では影響が出ないという話になります。代謝が早くて、恐らくこの形で、要するに短期間の話のところ、なおかつリバーシブルという話のことを裏づけていると考えられるので、割とそれなりに意味のある話になるのかなと思っています。

○ 赤池専門委員

あと確かに非常に短時間で分解される。そうすると薬理作用あるいは毒性も短時間で消

失いたします。そういった場合にこういう摂餌の形で投与いたしますと、結局体内に蓄積しませんので、かなり LD_{50} に近いところまで摂餌量としての投与量が上がったとしても、結局実際に組織に蓄積する量が非常に低くなりますので、毒性が出にくくなるということはあると思います。

○ 鈴木調査会座長

EPA のその評価書の方にも、その旨の記載が大分ありまして、有機リンなどですと長期のときの LOAEL は下がっていく傾向になるんですけども、この剤ではほとんど関係ないということは書かれていると思います。

○ 上路座長

今の先生方のお話を基にしまして、食品健康影響評価に入っていきたいと思います。そこまでよろしいですか。

○ 都築課長補佐

この 18 ページの試験なんですけれども、ベンチマークドーズ法によって無毒性量を算出したと書いてあるんですけれども、この指標になっているのは $BMDL_{10}$ というものでございまして、必ずしもここはコリンエステラーゼ活性 20% 以上を指標とした数字ではございません。それよりも低いところにあるとお考えいただいてもいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

$BMDL_{10}$ となっていて、これは 10% のコリンエステラーゼの活性のところを目安にしています。 $BMDL$ というのは 95% 信頼限界の下限のところをとっているという意味合いです。ですから、20% よりも低いところで、なおかつ 95% 信頼限界の下限をとって安全域を確保しているという意味合いです。

○ 上路座長

随分低く出るものですね。

○ 鈴木調査会座長

もう一つは、用量反応式のところが実際にはかなり上の方の話しかないので、下の方があいているんです。それを対数の用量反応関係を想定して、それを当てはめたと言っています。

○ 上路座長

それでは、渡邊さん、お願いします。

○ 渡邊評価専門官

19 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て、農薬塩酸ホルメタネートの食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果でございます。体内の分布濃度は微量でございました。排泄は速やかで投与後 24 時間後には、ほとんどの放射能が主に尿中を主経路といたしまして、体外に排泄されております。

植物の方でございます。オレンジから代謝物 B が 11% TRR 認められておりましたが、ほとんどの残留放射能が親化合物で占められておりました。主要代謝物 B の扱いについては、田村先生から御指摘をいただいているところでございます。

各種毒性試験結果から塩酸ホルメタネートの投与による影響は、主にコリンエステラーゼ活性阻害に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響と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を塩酸ホルメタネートと設定しております。各試験における無毒性量等を比較した表は 21 ページにございます表 4 に示されているとおりでございます。

ADI の設定の方でございますが、事務局案として御提示させていただいているものは、米国 EPA の結果と同様でございます。先ほど御説明いたしましたラットを使った親動物と児動物のコリンエステラーゼ活性阻害の比較試験において、ベンチマークドーズ法によって算出された無毒性量 0.065 mg/kg 体重/日を使いまして、セーフティーファクターとしては 100 を使って、ADI としては 0.00065 mg/kg 体重/日を案として提示させていただいております。この辺につきましても御議論をいただきたいところでございます。

以上です。

○ 上路座長

それでは、まず最初に植物代謝の考え方で、田村先生の方からコメントをいただいております。このところは、私は親化合物だけでいいという意見であって、10 行目の「親化合物であった」ということで切ってしまういいのではなかろうかと思いました。

このオレンジのデータは可食部とかどこで検出されたというデータが無いんですね。そのところがまず無いということと、11%、確かに 10% 以上の場合には、評価対象物質にして入れるという 1 つの考え方があるんですけども、それも 11 と 10 という非常に微量で、毒性的にも非常に弱いということで、親化合物であったということでは切ってしまういいのではないかと。

今まで全くゼロではないんですけども、評価対象物質から除外する理由を付けていた例というのは、比較的少ないです。ほとんどないということもありましたので、そのまますぱっと切ってしまういいのではないかと考えておりますが、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

私はこれまでこの運命試験の趣旨からして、動物と植物で違う化合物があって、目標とされている量より多い場合は記載して、除外する場合にはその理由を付すというような方向で評価書（案）の修正をさせていただいておりますので、今回もそのとおりでさせていただいたわけですが、上路先生のように必要がないということであれば、そのとおりで結構です。

○ 上路座長

どうでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

少し前例を見て、本当に暴露評価対象物質、例えば残留試験のデータとか、その辺から残留量が非常に親化合物よりも明らかに多いとか、毒性の面から見ると親化合物に比べても非常に低いということで、そういった場合は除きましょうという理由を付けた文例も確かにあります。

先ほど上路座長の方からも御説明がありましたけれども、このBについては確かに情報量が非常に少なく、この11%が果皮なのか果肉なのかというような情報も非常に少ないということ。あとは毒性についてもコリンエステラーゼ活性阻害の面から見ても、親化合物に比べてもかなり弱いということで、明らかに暴露評価対象物質から外す理由にはなっているとは思っているので、前例を見て、必要があれば一言二言加えるような方向で対応できるかなと思いますので、前例を調べてから修文するなり、適宜対応したいと思います。

○ 上路座長

では、それで調べて対応してください。お願いします。その下のADIの決定のところですけれども、非常に悩ましいんですが、今までこのADIの設定の方法が急性RfDのような気がしますので、本当にこのADIの出し方でいいんですかという感じがするんですけれども、いかがなものでしょうか。相磯先生。

○ 相磯専門委員

お伺いしたいんですけれども、一番最後の表4「各試験における無毒性量の比較」のところを見てみますと、このベンチマークドーズを採用しなければ、その次に低いのは22ページの1年間の慢性毒性のイヌの雄雌、0.37 mg/kg 体重/日ですね。これは混餌試験です。ここのベンチマークドーズの問題になっている試験は強制経口でかなり大量に一回投与しています。それを一概に同列で議論していいのかが気になります。

○ 上路座長

そうですね。どうしても単回強制経口というのは非常にきつく評価してしまうのではなかろうかという心配があるということですね。

○ 相磯専門委員

それと、もしこのイヌの試験のデータがなかったとすると、一番低いのがこの問題になっているベンチマークドーズをだした試験で、ベンチマークドーズをやらなくても0.6未満です。そうすると、これを使うとすると、最終的にADIは更にこれを10倍して、1,000で割るとか、その辺のことになるのでしょうか。そうすると、比較的ベンチマークドーズに近い値になります。その辺のところはどうなんでしょうか。

○ 上路座長

都築さん。

○ 都築課長補佐

結果的に同じ数字になっているんです。

○ 上路座長

どこを根拠にするか。

○ 都築課長補佐

整理しますと、まず慢性毒性試験の結果ではなくて、先生が御指摘になったように、強制経口投与でやっているということ。単回経口投与のデータを基に ADI を選定していいかどうかということと、それから、測定している時期が本当に毒性のピーク時をとらえているかどうか。子どもですと 15 分後に測ったりしているんですけども、他の慢性毒性試験でそういう測定の仕方をしているかどうかというところ。もう一つが、他の試験についてはコリンエステラーゼ活性阻害 20% のところを見ているんですけども、こちらは 10% のところを推定しているというところ。

もろもろ考え合わせますと、まずこの試験をとった場合に安全側に立つと思えるのが、強制経口をやっていること。それから、投与 15 分後というピークを抑えるべく測定を行っているということ。コリンエステラーゼも約 10% の阻害ということで、やや厳しめにとったこと。この 3 点が安全側に立っているところがある。ちょっと心配なのが単回経口投与です。その辺のところのバランスで御判断いただけるとありがたいです。

○ 上路座長

赤池先生、コリンエステラーゼ阻害についてですが。

○ 赤池専門委員

まずコリンエステラーゼ阻害という面で考えた場合、この剤はカーバメート系で、先ほど申し上げましたように可逆的な阻害薬ですので、体内への蓄積ということがない限りは作用が蓄積することはないと思います。そういった意味では、コリンエステラーゼ阻害という面で見ただけに関しては、単回であろうと慢性であろうと、先ほど言った体内の蓄積ということを除いて考えれば、基本的には影響がないだろうと思います。

代謝等のデータでも体内蓄積を示すようなデータはないようですので、そういった意味では少なくとも単回投与でのデータだからといって、勿論これは実験が違いますから、全く同列に扱うことは難しいとは思いますが、一応その単回投与だからといって除外しなければいけないということはないのではないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。

EPA の方も単回強制経口のデータを使っているわけですね。

○ 都築課長補佐

アメリカ EPA から直接もらった資料を見ると、この剤についてはコリンエステラーゼ阻害の可逆性があるので、慢性毒性試験については的確な LOAEL が設定できなかったという解説をいただいております。

○ 上路座長

そういう情報が得られているということですが。

○ 赤池専門委員

ですから、食品の安全と考えたときに、極端な言い方をすると、もともとの方針にも関わってくるのではないかと思うんです。結局、今ここで問題になっているベンチマークドーズで調べているものというのは単回強制経口で、要するにある種の薬として考えたときに、どのくらいでコリンエステラーゼを阻害しますかというのを見たものです。それに対して慢性投与で見ているのは、食品として徐々に一緒に入ってきた場合に、どのくらい影響が出ますかということを見たということで、本質的に違うものを見ていると言えれば見ていることになります。

そこでこの委員会として、食品として見るんだから強制的に不自然に投与したものを一応除外してみましようという考え方もありますし、逆にこの剤としての性質から言えば、単回投与で見たものが正確なデータとなりますので、それを基に算出するというのもできると思います。これは極端な言い方をすると、この委員会での方針に依存してくるのではないかと思います。より安全にするという意味では、私は単回投与のデータを採用しても差し支えないのではないかと思います。

ただ、逆に言うと、かなり厳しくなると思います。剤の性質にもよるんですけども、特にこの剤はそれが端的に出ている例だと思います。ただ、今までの方針から行くと、いづれにしても単回投与も含めて、最もはっきりと出たもので基準にしているという原則でいっていますので。それで行く限りはこのデータで気になるのはベンチマークドーズで見ているということで、実際の無作用量は実験として求められていないという点が気になりはするんですけども、今までの原則から行くと、これを省く根拠はないのではないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。相磯先生、何かコメントはありますか。

○ 相磯専門委員

私もできれば安全サイドで行った方がいいかなと思います。

○ 上路座長

ほかの先生方はよろしいでしょうか。山崎先生、よろしいですか。

○ 山崎専門委員

動物のデータは限られていますが、二段階の投与量で線形性があるようなので、単回ということは十分確保できているのではないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。それでは、事務局の方から提案していただいたものを採用するというにしたいと思います。鈴木先生、何か御意見はございますか。

○ 鈴木調査会座長

今ほぼ議論は尽きたと思います。一番悩ましいのが要するにこの単回経口投与の実験を使うのは全然差し支えないんですけども、実験そのものではNOAELが見つかっていなくて、ベンチマークドーズを適用した、あえてそれを正しいとして使うところが若干気にな

るんですけれども、現時点の科学の問題からすると、この辺の推計が一番正しいと言わざるを得ないんでしょうということであれば使う。これを否定する理由もまたないような気がするので、やむを得ないかなと思います。ただ、悩ましいなとは思っています。

念のために伺いますけれども、これは残留レベルがどのくらいなのかというのはデータがありますか。

○ 都築課長補佐

これはアメリカで使っている剤なんですけれども、残留基準値としては 3ppm とか 4ppm という値がかんきつ類、りんご、なし、ももなどに設定されています。

○ 上路座長

残留基準値そのものはそれほど厳しくないということですね。

○ 鈴木調査会座長

我々の関与するところではないとは思いますが、ADI を決めるところでは、この形で決めていいのではないかと思います。

○ 上路座長

一応これでこの部会は決めさせていただいて、幹事会でこういう決め方をしたということをもう一遍議論していただくという方向にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。それでは、もう事務局の方の案でいいということですが、いいですか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

それで幾つかコメントがあったんですけれども、ほとんど限られた情報なので、後は事務局で直していただくということを基本にしたいと思います。そうしますと今までの審議を踏まえまして、塩酸ホルメタネートの 1 日摂取許容量 ADI につきましては、試験がラットを使った単回強制経口ということで、無毒性量 0.065 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を除しまして、0.00065 mg/kg 体重/日ということで、この調査会の結果案としたいと思いますので、御了承いただきたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、これからのこの扱いについてお願いいたします。

○ 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いたしまして、農薬専門調査会幹事会の方に報告いたしたいと思います。評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして、適宜修正をさせていただきます。

○ 上路座長

それでは、この剤につきましては検討が終わったということで、ありがとうございました。

ここで公開の方の会は終わりです。どうもありがとうございました。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の専門調査会の開催予定について御紹介を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、この会場で第 31 回の総合評価第一部会を非公開で開催いたします。

それ以降なんですけれども、年度が変わりまして、4 月 28 日、6 月 17 日の開催を予定しております。

また、今後のほかの部会の開催予定ですけれども、3 月 30 日に幹事会、4 月 14 日に確認評価第二部会、4 月 22 日に幹事会の開催を予定しております。

以上です。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それでは、第 30 回の会議を終了させていただきたいと思います。

これから 3 時 15 分まで休憩とさせていただきたいと思います。よろしく申し上げます。