

研究成果報告書（研究要旨）

研究課題名	農薬の毒性評価における「毒性プロファイル」と「毒性発現量」の種差を考慮した毒性試験の新たな段階的評価手法の提言—イヌ慢性毒性試験とマウス発がん性試験の必要性について— (課題番号：1501) (研究期間：平成27年度～平成28年度)
主任研究者名	研究者名：小野 敦 所属機関：国立医薬品食品衛生研究所

近年、農薬の毒性評価においては米国や欧州連合ではイヌ長期（1年間）毒性試験は必須とはされておらず、ICH（医薬品規制調和国際会議）に基づく医薬品申請においてマウス発がん性試験は必須とはされてない。本研究では、我が国の農薬のリスク評価において必須とされているこれら2種の試験の必要性について科学的な根拠をもとに判断を行うための考え方や必要な検討項目を提言することを目的として、食品安全委員会で評価が行われた農薬評価書をもとに毒性試験結果の解析を行った。

イヌ長期毒性試験については、EUにおいては、イヌの感受性が高い場合には実施すべきであるとされており、米国EPA（環境保護庁）では排泄が遅く、蓄積性が高い場合に要求されるとしている。農薬評価書286剤の解析の結果、イヌ試験がADI（一日摂取許容量）の設定根拠とされた農薬は93剤（32.5%）あったが、そのうち74剤についてはイヌ長期試験を省略してもADIに大きな影響は無いと判断された。さらに他の4剤については、詳細な検査を追加することで、イヌ長期試験が不要になる可能性が考えられた。しかし、残る15剤については、イヌ長期試験が不要とは判断できなかった。結果として、イヌ長期試験については、一定の条件を満たせば省略可能であると考察された。ただし、既に試験が実施済みであれば評価に用いるべきである。一方、イヌとラットで認められる毒性所見が異なる場合や、イヌ感受性が高いと考えられる場合には、イヌ長期試験が必要と考えられた。さらに、イヌ亜急性試験において無毒性量が求められていない場合や蓄積性が懸念される場合等においては、イヌ長期試験の実施の可否について慎重に判断する必要があると結論された。

一方、マウス発がん性試験については、いずれの海外評価機関においても試験成績の提出が要求されている。ラット、マウス双方で発がん性試験結果が得られている275剤のうち32剤がマウスでのみ発がん性を示したが、そのほとんどはヒトへの関連性が無いと判断された。また、マウス発がん性試験がADI設定根拠となった15剤の根拠所見はいずれも非腫瘍性変化であった。マウスの亜急性試験の提出は我が国では必須とはされていないが、マウス感受性の評価に有用である可能性がある。農薬のリスク評価におけるマウス発がん性試験の必要性については、農薬の規制に関する国際的動向も踏まえつつ、更なる検討が必要と結論された。

研究成果報告書（本体）

研究課題名	農薬の毒性評価における「毒性プロファイル」と「毒性発現量」の種差を考慮した毒性試験の新たな段階的評価手法の提言—イヌ慢性毒性試験とマウス発がん性試験の必要性について— (研究期間：平成27年度～平成28年度)
主任研究者名	所属：国立医薬品食品衛生研究所 氏名：小野 敦（研究課題番号：1501）

I 研究期間及び研究目的等

1 研究期間

平成27年度～28年度

2 研究目的

農薬の毒性評価では、げっ歯類と非げっ歯類間の大きな毒性種差にしばしば遭遇する。この違いは農薬の動物種による薬物動態の違いが要因の一つであることは想像に難くないが、ラット以外の動物種の代謝経路は殆ど提出されず詳細は不明である。発がん性は長期曝露指標として農薬の毒性評価に重要な位置を占めてきた。しかし近年ではヒトには外挿されないげっ歯類腫瘍の存在等種特異性が明らかとなり、発がん性のヒト外挿性に種差の考慮が求められつつある。また動物愛護の観点から毒性試験における3R（使用動物数の削減/苦痛の軽減/代替法の利用）への対応も重要である。一方、現状の農薬評価では動物種差や投与期間を考慮した段階的評価手法を示す基準はなく、毒性学分野における種差に関する科学的知見や毒性試験を取り巻く環境に対応しているとは言い難いことから、今後は種差を考慮した農薬の新たな毒性評価手法が必要と考える。近年、国際的には、米国や欧州連合では農薬の毒性評価において、イヌ長期（1年間）の毒性試験を必須とはしておらず、一方、マウス発がん性試験はICH（医薬品規制調和国際会議）に基づく日本の医薬品申請においては必須とはされていない。しかし一方で、日本で多くの農薬がイヌやマウスの長期試験を根拠に一日許容摂取量を設定されてきた現実を踏まえると、日本におけるこれまでの評価の検証とそれに基づく独自の提言なく一律にこれらの試験を不要とすることは避けるべきであり、科学的根拠に基づく検討が必要である。本研究は、これまでに我が国で評価が行われた農薬評価書の毒性試験結果を網羅的に解析することにより、農薬の毒性評価においてイヌ長期毒性試験とマウス発がん性試験の必要性について毒性プロファイルと発現量の種差を考慮した科学的で効率的な判断を行うための段階的毒性評価手法を提言し、イヌ長期投与による新たな毒性の懸念/マウス発がん性が予測されない場合においてこれらの試験の実施の必要性を判断するための考え方と、そのために必要な検討項目を提言することを目的としており、これにより農薬の毒性評価に必要となる供試動物数を削減し3Rに資することも目的とする。

3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者名（所属機関名）
農薬評価書を用いた農薬による毒性種差の比較	非げっ歯類(主にイヌ)の長期毒性の必要性の判断基準に関する解析	松本 清司(信州大学)、小野 敦 (国立医薬品食品衛生研究所)
農薬評価書を用いた農薬による毒性種差の比較	マウス発がん性試験の発がん性検出試験及びADI設定根拠試験としての必要性の判断基準に関する解析	森田健、登田美桜（国立医薬品食品衛生研究所）
我が国の農薬評価における1日摂取許容量(ADI)の設定状況の解析	イヌ長期毒性試験およびマウス発がん性試験を根拠とした1日摂取許容量(ADI)の設定状況の解析	小野敦（国立医薬品食品衛生研究所）

4 倫理面への配慮について

本研究は、食品安全委員会より公開された農薬評価書等を対象とした解析によるものであり、動物を使用した新たな実験は実施していない。

II 研究内容及び成果等

(1) 研究項目名：農薬評価書を用いた農薬による毒性種差の比較

1) 個別課題名：非げっ歯類(主にイヌ)の長期毒性の必要性の判断基準に関する解析
(研究担当者：松本 清司（信州大学）、小野 敦（国立医薬品食品衛生研究所）、研究協力者：山浦洵、斉藤さとみ、吉沢隆浩（信州大学）)

はじめに

日本において農薬を登録申請する場合、農薬テストガイドラインに沿った実験動物を用いる多くの毒性試験成績の提出が要求されている。さらには試験の種類によっては、例えばラット、イヌ、マウス等の複数の動物種を用いた試験が要求される。これらの毒性試験から得られる最小毒性量（LOAEL）及び無毒性量（NOAEL）を基に、一日許容摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）が設定され、ヒトの健康影響評価が行われる。農薬のみならず医薬品・化学物質などの安全性評価において要求される試験は、これまで年々増加してきた経緯がある。このことは、試験数および検査項目（毒性パラメータ）を増やすこと、更に動物種を増やすことで精度の高い成績が得られ、より高い安全性が担保されると考えられてきたことによる。特に、農薬の毒性評

価においてイヌは感受性が高いと考えられ、動物実験に用いる 2 番目の動物種（非げっ歯類）として重要視されてきた。ところが近年、欧米を中心に、農薬の毒性試験におけるイヌの使用、特に長期試験（1 年）については“原則的に不要”と結論するレポートが相次いで発表されてきた。このような背景を受けて、本研究ではわが国の農薬の毒性評価におけるイヌ長期試験の必要性を検討する目的で、内閣府食品安全委員会がまとめた農薬評価書（286 剤）について、ADI に関わる毒性試験成績を中心に調べた。

1. イヌ及びラットの試験系の特長について

評価が終了した 286 の農薬について、先ず、試験系（公比、投与経路）、試験結果（NOAEL, LOAEL 値、毒性所見）を、イヌとラット試験について調査して比較検討した。

毒性試験の用量設定で用いられた公比を表 1-1 及び 1-2 に示す。イヌ、ラット試験共に公比 3～10 が高頻度に使われていた（約 50%）。また、亜急性、長期共に 10 以上の公比が比較的多く（30%以上）、特に 20 を越える試験が、ラットで 17 例ありイヌに比べてやや多い傾向がみられた。

表 1-1. 毒性試験の用量設定で用いられた公比

<u>イヌ</u>			<u>ラット</u>		
公比(亜急性)	剤数	(%)	公比(亜急性)	剤数	(%)
3未満	24	8.4	3未満	21	7.3
3以上5未満	71	24.8	3以上5未満	72	25.2
5以上10未満	69	24.1	5以上10未満	88	30.8
10以上	71	24.9	10以上	93	32.5
試験なし	51	17.8	試験なし	12	4.2
公比(長期)	剤数	(%)	公比(長期)	剤数	(%)
3未満	23	8.0	3未満	13	4.5
3以上5未満	67	23.4	3以上5未満	61	21.3
5以上10未満	90	31.5	5以上10未満	92	32.2
10以上	94	32.9	10以上	118	41.3
試験なし	12	4.2	試験なし	2	0.7
合計	286		合計	286	

表 1-2. 毒性試験の用量設定で用いられた公比（10倍以上）

	亜急性		長期	
公比	イヌ	ラット	イヌ	ラット
10	55	67	72	80
11-20	8	9	12	21
21-30	2	8	3	8
31-40	4	1	3	2
41-50	0	3	1	1
51-	2	5	3	6
計	71	93	94	118

イヌおよびラットの亜急性及び長期試験で得られた NOAEL について、それらの比（亜急性/長期）を調べた（図 1）。長期試験の NOAEL が亜急性に比べて小さい農薬がラットでやや多くみられる傾向があった。

イヌ及びラットの試験が実施されている 276 剤について、それぞれの NOAEL を比較した（表 2）。イヌの NOAEL が 5 倍以上低い農薬は 11.3%、ラットが低いものが 14.4 であり、全体の分布において動物間の差は明らかではなかった。

以上、286 剤の農薬評価書における試験系、NOAEL 値などについて、イヌとラットを比較したところ、明らかな差は認められなかった。

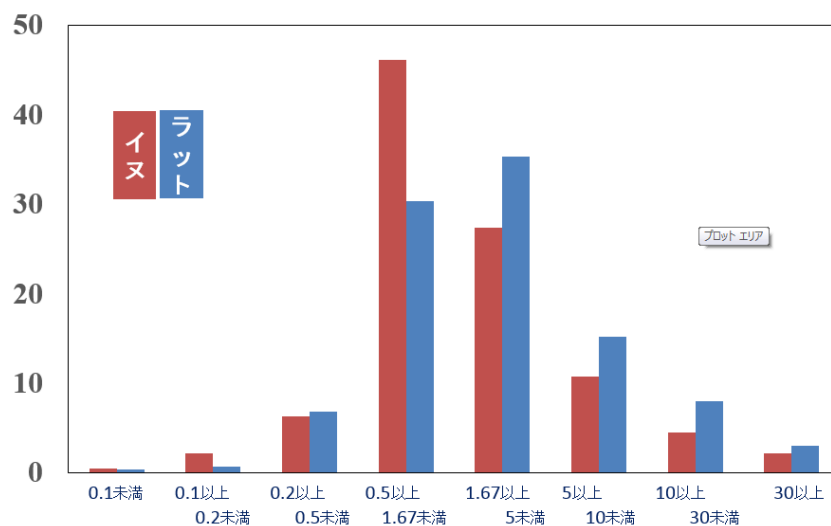


図 1 イヌ及びラット試験におけるNOAEL比（亜急性試験／慢性試験）

表 2. イヌとラット試験のNOAEL比較 (イヌ／ラット)

NOAEL比(イヌ／ラット)	数	(%)
10 以上	28	10.1
5 以上 10未満	12	4.3
1.5 以上 5未満	68	24.6
0.67 以上 1.5未満	73	26.4
0.2 以上 0.67未満	64	23.2
0.1 以上 0.2未満	17	6.2
0.1未満	14	5.1

(276剤)

2. イヌ長期試験の必要性に関する検討

次に、イヌ長期試験の必要性を検討する目的で、農薬評価書に記載されているイヌとラットの毒性及び標的臓器、NOAEL/LOAEL 値とそれらの根拠となった所見に関する成績を詳細に検討した。

なお、各種毒性試験で得られた NOAEL 及び LOAEL 値について、イヌ長期試験とイヌ亜急性、あるいはラット毒性試験との差の有無の判断については、次の報告を参考にした。

Vicki.LD.ら(2010)の報告では、イヌ亜急性と長期試験の毒性所見は110剤中70剤がほぼ一致しており、これらのNOAELとLOAELを亜急性と長期試験の間で比較した場合、その差は1.5倍以内であったこと、結果的に長期試験が必要と判断されたのは全体の2%であったと報告している。Kobel W.ら(2014)は、ADI及びNOAELの動物種間の比が2倍以内の場合、生物学的反応性や用量設定など毒性試験における一般的な変動により、差はないと判断している。これらの報告の考察をまとめると、農薬ごとに毒性所見とその用量の関連性、更に公比など実験系を総合的に考察して、NOAEL、LOAELの用量の3倍程度の差はADIに影響しないとしている(Kobel W.(2014)、Dellarco V.D. (2010)、Kobel W. (2010))。これらの報告を参考に、我々の研究班では、短期試験と長期試験、あるいは動物種間におけるNOAELとLOAELの比較において、これらの値が2倍未満の場合に実質的な差がないものと判断することとした。

表 3. イヌ試験がADI設定根拠になった農薬 (93剤)

薬剤名	イヌ試験結果 (NOAEL/LOAEL)	ラット試験結果 (NOAEL/LOAEL)	分類	薬剤数
① イヌ以外で同じNOAELが得られている			6 剤	6
② イヌ亜急性のNOAELとほぼ同じ (2倍未満)			28 剤	28
③ イヌ亜急性のLOAELとほぼ同じ (2倍未満)			10 剤	10
④ ラット長期試験のNOAELの2倍未満			16 剤	16
⑤ ラット長期試験のLOAELの2倍未満			5 剤	5
⑥ イヌ長期試験のNOAEL/LOAEL等が他の動物種に比べて2倍以上低い			28 剤	28

今回調査した農薬 286 剤の中で、イヌ長期試験成績が ADI 設定根拠であったのは 93 剤 (32.5%) であった (表 3)。この 93 剤の内、イヌ試験の NOAEL と同じ結果がイヌ以外の動物を用いた試験でも得られた農薬が 6 剤あった。次に、イヌの長期試験と亜急性試験の結果を比較した。イヌ長期試験及び亜急性試験から得られた NOAEL の比が 2 倍未満であった農薬は 28 剤あり、同様に LOAEL の比が 2 倍未満の農薬は 10 剤あった。イヌ試験とラット長期試験についても同様に、NOAEL 及び LOAEL について検討した。イヌとラット試験から得られた NOAEL の比が 2 倍未満の農薬は 16 剤あり、同様に LOAEL 比が 2 倍未満のものは 5 剤あった。以上の合計 65 剤の農薬は、仮にイヌ長期試験結果が得られていなかったとしても他の試験から導出される ADI 値が大きく変わらないと想定されることから、イヌ長期試験は必ずしも必要はないと判断された。

他方、イヌ長期試験 NOAEL あるいは LOAEL 値が、いずれもイヌ亜急性及びラット長期試験の値に比べて 2 倍以上である 28 剤の農薬について、農薬評価書を詳細に検討した。

カルプロパミド (2.2 倍)、アメトリン (2.1 倍)、チジアズロン (2.0 倍)、クロランスラムメチル (2.0 倍)、TCMTB (2.1 倍) 及びピリダベン (2.0 倍) の 6 剤の NOAEL, LOAEL 比はいずれも 2 倍の近傍であり 公比等の試験系を考慮すると、イヌ長期試験と亜急性試験又はラット長期試験における毒性用量の隔たりは小さいと考えられた。

ピリプロキシフェン及びジノテフランは、いずれも第二選択肢になると考えられるラット世代試験及びウサギ発生毒性試験の NOAEL がイヌ試験の 2 倍未満であった。アメトクトラジンは、毒性が非常に弱く (LOAEL : 800mg/kg 以上)、比較することの意義が低いものと判断した。よって、以上の 9 剤については、いずれもイヌ長期試験結果が得られていなかったとしても ADI 値への影響は限定的であると考えられる。

イミシアホス、アルドキシカルブ及びエトプロホスの場合、いずれも毒性指標となる LOAEL 所見が ChE 活性阻害であった。これら 3 剤の農薬の毒性ターゲット (ChE) は明確であることから、種差を考慮し ChE 活性値および関連項目について経時的かつ詳細に追加検討することで、イヌ長期とイヌ亜急性又はラット長期試験との差を小さくできる可能性があると考えられた。

フェントラザミドはイヌ及びラットにおいて肝毒性を示し、NOAEL 又は LOAEL 比において 3 倍以上の差が認められた。ADI 根拠となった所見は、雌 ALP 上昇のみであった。一般に ALP には、肝臓のみならず骨由来のアイソザイムが存在すること、イヌでは特異的に副腎皮質由来のアイソザイムが存在することが報告されている。従って、イヌ ALP 活性は、12 ヶ月齢頃までの生長と化骨の個体差による生理的変動が大きく、更に農薬の摂取によるストレスにより、その活性が高値を示すと考えられる。そのため、ALP の統計学的に有意な上昇を認める場合、肝障害に起因するものか否か、ALP アイソザイムを含めた肝機能関連項目および病理所見を総合的に判断することが重要である。この様な追加検討により、フェントラザミドの場合、動物種間の差を縮小できる可能性が考えられる。

3. 農薬評価書に記載の試験結果からイヌ長期試験が不要とは判断できなかった剤

シアントラニリプロールの主な毒性所見はイヌ、ラット共に肝臓に認められたが、イヌ長期の NOAEL 及び LOAEL はイヌ亜急性及びラット慢性試験に比べていずれも 3 倍以上の差があり、イヌ長期試験が不要とは考えられなかった。

アラクロールの ADI 根拠の所見は長期試験における下痢、流涎、ヘモジデリン沈着であるが、イヌ 6 ヶ月試験ではこれらの症状は見られていない。フルメツラムの LOAEL 所見は肝炎及び腎尿細管萎縮等であった。アラクロール及びフルメツラムの場合、いずれもイヌ亜急性 (3 ヶ月) 試験が行われていないため、これらの所見がイヌ長期でのみ認められるものかどうかは不明であった。なお、ラット慢性試験との LOAEL 比はそれぞれ 5 倍及び 2 倍 (NOAEL 比は 2.5 倍及び 5 倍) であった。

ピリフルキナゾンのイヌ長期における ADI 根拠の所見は鼻腔嗅部単核細胞浸潤であったが、イヌ亜急性及びラット長期試験において、同じ所見は認められなかった。チアジニルの ADI 根拠の所見は軟便及び体重増加抑制であり、イヌ亜急性でも同様に軟便は認められたが、NOAEL、LOAEL 共に 5 倍の用量差を伴っていた。これら 2 剤の所見がイヌ長期における特徴的な影響かどうかについては、追加の試験を実施して確認する必要がある。

エトキシキン及びラクトフェンの場合、ラット長期との LOAEL 比でそれぞれ 5 倍及び 2.5 倍、ヘプタクロルではイヌ亜急性 NOAEL 比で 2.5 倍、MCPA はイヌ亜急性 NOAEL 比で 3 倍の差がそれぞれ認められた。これら 4 剤はいずれも海外におけ

る評価結果を引用したものであり、毒性試験データを詳細に検討して評価したものではない。また、評価した国、機関によっても ADI が異なることがあり、これらエトキシキンとヘプタクロルで約 5 倍、MCPA で 2 倍の隔たりが見られる。以上の 4 剤は、今回調査した農薬評価書のみでは、イヌ長期試験の必要性の有無について判断できなかった。

イマザピッグ、プロピリスルフロン及びキンクロラックは、イヌ長期との LOAEL 比で 8 倍以上の差が見られ、いずれの農薬でも毒性所見はイヌのみで認められ、ラット長期で毒性所見は認められなかった。イヌの LOAEL 所見は、それぞれ広筋、横隔膜及び腹筋変性、壊死並びに炎症（イマザピッグ）、貧血性変化（プロピリスルフロン）、腎重量増加（キンクロラック）であった。なお、イマザピッグではイヌ亜急性試験は実施されていない。

ノルフルラゾン及びクロフェンセットの LOAEL 比は 8 倍以上であり、イヌとラット長期試験における毒性所見は異なっていた。ノルフルラゾンはラットで尿細管変性、尿細管硝子滴増加、クロフェンセットはイヌで精巣上体炎、精細管の変性及び無精子症をそれぞれ特徴的に呈した。

シニドンエチルは、毒性情報が極めて少なく NOAEL を記載しただけの海外資料を基に評価されたものであり、イヌ長期と亜急性又はラット長期との NOAEL 比は 5 倍の差があった。これら 6 剤の農薬は、現況ではイヌ長期試験が不要とは判断できなかった。

4. まとめ

今回、286 剤の農薬について、イヌ長期試験（1 年）の必要性について調査した。イヌ長期試験が ADI 根拠となった農薬は 93 剤であり、これらを詳細に検討したところ、イヌ長期試験が行われなかったと仮定した場合でも、ADI に大きな影響がないと考えられる農薬は 74 剤であった。更に 4 剤は毒性指標が明確であり、詳細な検査を追加実施することで、イヌ長期試験を省略できる可能性が示唆された。一方、残る 15 剤（5.2%）の農薬については、今回検討を行った、農薬評価書に記載されている試験結果からはイヌ長期試験が不要と判断することは出来なかった。

以上より、今回の解析結果から、イヌとラットの亜急性試験で認められる毒性所見が異なる場合には、その剤の毒性プロファイルを明らかにする目的のため及び毒性標的臓器が同じでも明確な用量差を認める場合は、イヌ感受性が高いと考えられるためイヌ長期試験が必要と考えられた。また、上記によらない場合であっても、例えばイヌ亜急性（3 ヶ月）試験において無毒性量が求められていない場合、3 ヶ月試験を繰り返すのではなく 1 年間試験の実施を検討すべきである。一方、イヌにおいて農薬の蓄積性が懸念される場合あるいは薬物代謝（動態）が異なる場合については、ヒトへの外挿性の有無を考慮した上でイヌ長期試験の実施の要否について慎重に判断する必要があると考えられた。

2) 個別課題名：マウス発がん性試験の発がん性検出試験及び ADI 設定根拠試験としての必要性の判断基準に関する解析（研究担当者名：森田 健、井上薫（H27.4.1～

H27.9.30)、高橋美和(H27.10.1~H28.3.31)、登田美桜(H28.4.1~H29.3.31)(国立医薬品食品衛生研究所)

1. 目的

農薬の登録申請ならびに安全性評価において、発がん性項目については、ラットおよびマウスの両方の発がん性試験が必須となっている。食品安全委員会による農薬評価書における「食品健康影響評価」においても、ラットおよびマウスの両方の発がん性試験の結果を評価している。しかしながら、近年、農薬の安全性評価におけるマウスの発がん性試験の必要性が議論されている。その理由には、1) 基本的に遺伝毒性試験陰性の物質が開発されていること(発がん性試験開始前に遺伝毒性試験の結果が判明している)、2) 非遺伝毒性作用による発がん機序の理解が進んだこと(ヒトへの関連性が評価できる)、および 3) 社会背景として動物試験数/動物使用数の削減が求められていること、が挙げられよう。すなわち、このような状況において、ラット発がん性試験に加えてマウス発がん性試験を実施することの科学的意義が見直されている。医薬品では、すでにマウス発がん性試験は必須ではない。ただし、これは、通常のマウス発がん性試験に替えて、短期代替発がん性試験(遺伝子改変マウス、新生児マウス、二段階モデル)を用いることが可能という意味合いであり、ラット発がん性試験以外を不要とするものではない。さらに、最近、医薬品では、ラット発がん性試験をも省略可能とするための特定要件を整備できないかを検討している。

そこで、本研究では、食品安全委員会の農薬評価書に基づき、マウス発がん性試験の結果を検証し、発がん性検出およびADI設定の観点から、ラット発がん性試験に加えてマウス発がん性試験を実施する必要性を検討し、その判断基準を作成することとした。

2. 方法

基本的に食品安全委員会による農薬評価書を用い、マウスとラット両方の発がん性試験結果がある剤について、農薬の作用機序、毒性標的臓器、毒性変化、発がん性標的臓器、腫瘍性変化(前がん病変含)、用量、公比、毒性の無毒性量(NOEL)、毒性の最小毒性量(LOEL)、発がん性のNOEL、発がん性のLOEL、特記すべき事項等について解析を行った。マウス短期試験の追加情報が必要な場合、あるいは、マウス発がん性のヒト関連性を評価する際には、JMPR(FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)、EFSA(欧州食品安全機関)あるいはEPA(米国環境保護庁)等の諸外国の評価書や公表論文を利用した。詳細を以下に示す。

2.1 対象資料

食品安全委員会による既公開の農薬評価書(<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/list?itemCategory=001>)を用い、2015年4月時点での281評価書に収載された286剤を対象とした。

2.2 調査項目

マウスとラットの発がん性試験の比較ならびにマウスの短期試験と発がん性試験の比較をするために、281 評価書 286 剤について、発がん性試験や短期試験（90 日間試験）における以下の項目を調査した（表 1）。なお、個別の調査に先立ち、本研究班のもう 1 つの検討課題である「非げっ歯類(主にイヌ)の長期毒性の必要性の判断基準に関する解析」のための調査項目も含め、種々の調査項目を剤ごとにリスト化した。

表 1 評価対象試験と調査項目

対象試験	調査項目
マウス発がん性試験およびラット発がん性試験	データの有無、発がん性の有無、毒性 NOAEL および LOAEL、発がん性 NOAEL および LOAEL、ADI 設定根拠試験の可否、腫瘍性変化とその機序（明らかになっている場合）、発がん性試験における毒性プロファイル
マウス発がん性試験のみ	短期試験（90 日間試験）の有無、短期試験「あり」の場合は腫瘍発生臓器における毒性プロファイル
ラット発がん性試験のみ	短期試験（90 日間試験）の腫瘍発生臓器における毒性プロファイル

2.3 解析手順

281 評価書 286 剤の農薬から、マウスおよびラットの両発がん性試験データのあるものを抽出し、発がん性試験の結果をもとに以下の 4 グループに分けた：マウス陽性でラット陰性、マウス・ラットともに陽性、マウス・ラットともに陰性、マウス陰性でラット陽性。次に、以下の解析手順に基づき、マウス発がん性試験が発がん性の検出ならびに ADI の設定において有用（必要）か否か、またマウスの発がん性は短期試験（90 日間試験）で予測可能かどうかを検討した（図 1）。

図 1 解析手順

● マウス・ラットともに発がん性が認められた場合

マウス・ラットの腫瘍の種類（腫瘍の一致性）を検証し、

⇒ 一致の場合（複数種の腫瘍の場合、いずれか一致した場合を含む）

→ 発がん感受性を比較（マウス/ラット発がん性 LOAEL 比 ≥ 1 であればラットのみで発がん性を検出可能、すなわちマウス発がん性試験は必要性が低いと判断）

⇒ 不一致の場合

→ ①②③へ

① 発がん性試験でみられた腫瘍はヒトに関連するか？（発がん機序等から、ヒトへの関連性が否定できない／不明と判断されたら、発がん性評価のためにマウス発がん性試験は必要性が高いと判断）

② マウス発がん性試験が ADI 設定根拠になっているか？（根拠になっている

る場合、マウス発がん性試験における毒性 LOAEL と発がん性 LOAEL を比較し、毒性 LOAEL < 発がん性 LOAEL の場合、マウス試験は ADI 設定に必要なだが発がん性の検出、すなわち発がん性試験としての意義は低いと判断)

- ③ マウス発がん性はマウス 90 日間試験で予測できるか？ (90 日間試験が無ければ予測不能、有れば 90 日間試験の毒性プロファイルを検証し、細胞障害性、前がん病変など発がんに関連する可能性がある所見等から、予測可能性を判断)
- マウスでのみ発がん性が認められた場合 (ラットでは陰性のため、マウスでしか当剤の発がん性を検出できない。したがって、一義的には発がん性検出のためにマウス発がん性試験は必要と判断)

→ ④⑤⑥へ

- ④ マウス発がん性試験でみられた腫瘍はヒトに関連するか？ (発がん機序等から、ヒトへの関連性が低いと推察されたら、発がん性評価のためにマウス発がん性試験は必要性が低いと判断)
- ⑤ マウス発がん性試験が ADI 設定根拠になっているか？ (根拠になっている場合、マウス発がん性試験における毒性/発がん性 LOAEL を比較し、毒性 LOAEL < 発がん性 LOAEL の場合、マウス発がん性試験は ADI 設定のために必要と判断)
- ⑥ マウス発がん性はマウス 90 日間試験で予測できるか？ (90 日間試験が無ければ予測不能、あれば 90 日間の毒性プロファイルを検証し、細胞障害性、前がん病変など発がんに関連する可能性がある所見等から、予測可能性を判断)

2.3 ヒトへの関連性評価

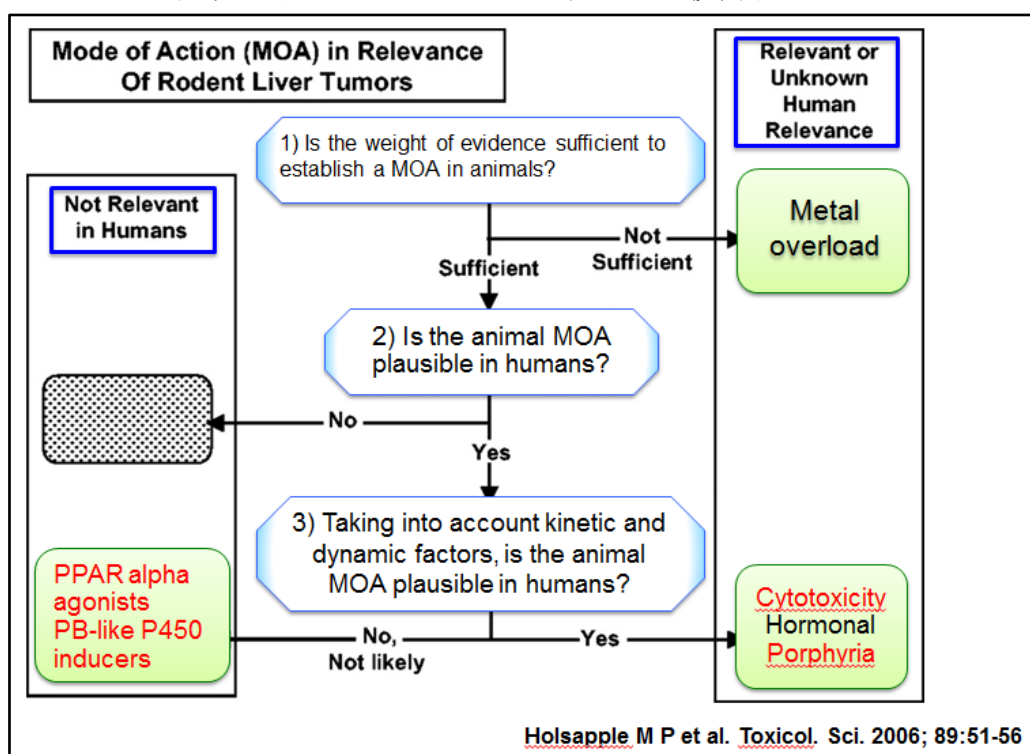
上記解析手順において実施する「ヒトへの関連性評価」は、次の方法によった。すなわち、マウス発がん性試験で腫瘍の発現が認められた剤について、1) 腫瘍の種類、2) 発現頻度、3) 発現用量、4) 発がん臓器・組織で認められた毒性所見、5) 機序試験の知見、等から、以下の判断基準で評価した (表 2、図 2)。

表 2 マウス発がん性試験でみられた腫瘍のヒトへの関連性判断のための基準

ヒト関連性	判断基準
1. 関連性が低い場合	1[1] 機序試験で PB 様の薬物代謝酵素誘導が認められた場合 (肝臓)、あるいは肝 UDP-GT が誘導されネガティブフィードバックで TSH レベルが増加したことが明らかな場合 (甲状腺) 1[2] 機序試験で PPARαの活性化が示唆された場合 (肝臓) 1[3] 認められた腫瘍がマウスの自然発生腫瘍であり、対照群にも認められ、投与群でも統計学的に有意に増加したが、その増加程度が小さく、生物学的妥当性が示されなかった場合

	1[4] マウスの自然発生腫瘍の発生が投与により増加し、機序試験で明らかにマウス特異的であると判断された場合 1[5] 非常に高い用量（1000 mg/kg/day 超、MTD 超、あるいはマウス発がん LOAEL と ADI 根拠 NOAEL との比が 100 倍超）のみで腫瘍の発生が認められた場合。
2. 関連性不明、あるいは関連性が低いと結論付けられない場合	2[1] 機序試験が実施されていない場合／機序不明の場合 2[2] マウス自然発生腫瘍以外の腫瘍が発生した場合 2[3] 細胞障害性など発がん機序の key event と考えられる所見が、短期及び発がん性試験で腫瘍発生臓器に認められた場合 2[4] マウス自然発生腫瘍の統計学的有意な増加が認められたが、増加の機序が不明の場合

図 2 げっ歯類の肝発がん性のヒトへの関連性を検討するためのフロー図



2.4 マウスでのみ発がん性を示す農薬の化学構造的特徴

発がん性がマウスでしか検出されないような化学物質クラスの農薬があれば、少なくともそれらの剤についてのマウス発がん性試験は必要かつ有効といえる。そのため、マウスあるいはラットにおいて発がん性が示された剤について、化学物質クラスを調査し、マウスでのみ陽性を示す特徴的な化学構造の有無を評価した。

2.5 農薬におけるマウス発がん性試験に対する海外の動向

近年、海外において農薬の安全性評価におけるマウスの発がん性試験の必要性が議論されているが、農薬におけるマウス発がん性試験の有用性に関する海外の動向を把

握しておくことは、本邦で科学的あるいは行政的対応を図る際にも重要である。そこで、文献検索により認められた主要な文献をもとに、海外の動向を調査した。

3. 結果

3.1 評価対象農薬

281 評価書 286 剤の農薬の内、マウスおよびラットの両発がん性試験データのあるものは、275 剤であった（資料 1）。その内訳は、a) マウス陽性でラット陰性が 33 剤（12%、33/275、資料 2）、b) マウス・ラットともに陽性が 32 剤（12%、資料 3）、c) マウス陰性でラット陽性が 49 剤（18%、資料 4）、d) マウス・ラットともに陰性が 161 剤（58%）、であった（表 3）。

表 3 マウス・ラット両発がんデータのある 275 剤の発がん性試験結果

動物種	発がん性試験結果			
	陰性	陰性	陽性	陽性
ラット				
マウス	陰性	陽性	陰性	陽性
農薬数(n=275)	161 (58%)	32 (12%)	49 (18%)	33 (12%)

3.2 マウス陽性・ラット陰性の 32 剤に関する解析

マウスでのみ陽性となったものは 32 剤で、全体の 12%（32/275）であった。すなわち、これらについては、一義的には発がん性検出のためは、マウス発がん性試験は必要と考えられる。しかし、検出された発がん性がヒトへの関連性を示さないものであれば、検出の意義は低いと考えることができる。そこで、32 剤についてヒトへの関連性および ADI 設定根拠試験か否かを評価した（表 4）。その結果、32 剤中 28 剤がヒトへの関連性が低い腫瘍の発生と考えられ、残りの 4 剤（ID97 ノルフルラン、ID107 ピラフルフェンエチル、ID282 ピフルブミド、ID300 ヘプタクロル）についてはヒトへの関連性が否定できない、あるいは関連性が不明な腫瘍の発生と考えられた。

表 4 マウス陽性・ラット陰性の 32 剤のヒトおよび ADI 設定関連性

剤 ID	名称	ヒト 関連性 a)	発がん機序 [標的臓器]	適用 ルール*
1	アシフルオルフェン	なし	ペルオキシゾーム増殖。 [肝]	1[2]
22	ウニコナゾール P	なし	PB と同様に酵素誘導を介した腫瘍発現と推察。 [肝]	1[1]
26	エチプロール	なし	PB 同様の作用機序により発がんプロモーターとして作用。 [肝]	1[1]

32	オキサジアルギル	なし	持続的な肝障害がみられたが、発がん用量は、マウス発がん NOAEL 2.6 や ADI 根拠のラット発がん性 NOAEL 0.8 とは 96 倍, 313 倍の差。[肝]	1[5]
43	クミルロン	なし	発がん用量での機序不明だが、高用量では PB 様変化。[肝]	1[1]
48	クロメプロップ	なし	加齢マウスで高頻度に発生する腫瘍の増加。悪性腫瘍である血管肉腫の増加はなく、検体投与による影響の可能性は低いと考えられた。[血管]	1[3]
57	ジクロシメット	なし	PB 様機序による肝発がんの可能性、マウス特異的と思われる。マウス発がん性 NOAEL0.8、ADI 根拠のラット発がん性 0.5 の約 100 倍。[肝]	1[1], 1[5]
78	チアジニル	なし	PB に類似した肝薬物代謝酵素誘導剤。細胞分裂促進作用のある既知の非変異原性肝発がん物質と同様の細胞増殖能を有すると推察。また、発がん用量は、マウス発がん NOAEL196, 268 及び ADI 設定根拠となったイヌ 1 年 NOAEL4 の 7 倍、327 倍（ヒトには起こりえない）。[肝]	1[1], 1[5]
80	チアメトキサム	なし	細胞分裂促進作用による肝細胞腫瘍誘発(持続的な細胞増殖活性の亢進), 細胞傷害作用=細胞障害による二次的な細胞増殖の結果。代謝物 D による持続的な細胞障害とそれに伴う肝発がん (マウス特異的)。同用量 2 週間投与で PROD, BROD, EROD 活性増加。[肝]	1[4]
89	トリブホス	なし	高用量での発がん。発がん用量と ADI 設定根拠となったラット発がん性試験 NOAEL 0.2 との比は 240 倍。[小腸/肺血管肉腫/肝]	1[5]
97	ノルフルラゾン	あり	肝細胞腫瘍の発生頻度及び発がん機序不明。ヒトへの関連性を判断できる情報がない。[肝]	2[1]
102	ビフェントリン	なし	系統はこの腫瘍の好発系。主に雄マウスに発生。本腫瘍の発生機序については不明であるが、ヒトを含めたほかの動物種	1[3]

			での発生は報告されておらず、また、本試験において膀胱粘膜への投与による炎症性変化又は前腫瘍性変化は認められていない＝ヒトに対して発がん性を有する可能性は極めて低いと考えられた。[膀胱]	
107	ピラフルフェン エチル	あり	Protox 阻害剤に特徴的な肝障害を伴う肝発がん (図 2)。[肝]	2[3]
118	フェノキサニル	なし	薬物酵素誘導&細胞増殖活性促進,マウス特異的の可能性。マウス自然発生腫瘍の統計学的有意だがごくわずかな増加。[肝]	1[1], 1[3]
129	プリミスルフロ ンメチル	なし	MTD 以上の用量での肝発がんであり、ヒトが発がん用量相当に曝露される可能性は低い。[肝]	1[5]
132	フルオピコリド	なし	短期投与でPB類似の薬物代謝酵素誘導(肝細胞腺腫の増加は、本剤投与による肝薬物代謝酵素の誘導及び一過性の増殖活性によるものと考えられる)。500～1000 mg/kg/dayでの発がん。[肝]	1[1]
145	フロニカミド	なし	マウスのみに発生した肺腫瘍。種及び系統特異性がありヒトに関連する可能性は低い。[肺]	1[4]
152	ヘキサジノン	なし	機序試験なし(マウス自然発生腫瘍の増加。参考:マウス発がん用量は、同試験 NOAEL450, ADI 設定根拠のイヌ 1 年 4.97 の約 4 倍、386 倍)(発生頻度や機序は不明だが、マウスの自然発生腫瘍で ADI 設定根拠と用量に大差があるため)。1000 mg/kg/day 超での発がん。[肝]	1[5]
178	メトコナゾール	なし	マウス自然発生腫瘍の増加。詳細な発がん機序不明。PB 用機序の可能性。[肝]	1[1]
211-2	ディルドリン	なし	慢性毒性/発がん性 1 本、発がん性試験が 13 本、機序試験が 2 本あるが、全て参考資料。詳細な機序は不明。肝障害等認められていないことから、マウス自然発生腫瘍の増加でマウス特異的である可能性。[肝]	1[3]
219	オキシフルオル	なし	CAR および PPAR α が関連する肝発がん	1[1],

	フェン		ん機序である可能性 (Stagg et al., 2012)。[肝]	1[2]
227	ジフェノコナゾール	なし	マウス自然発生腫瘍の増加、肝細胞障害有りだが、PB 様の可能性、マウス発がん用量は、同試験 NOAEL4.56, ADI 設定根拠のラット 2 年 0.96 の 92 倍、440 倍。[肝]	1[1], 1[5]
236	ピリオフェノン	なし	自然発生腫瘍の増加、統計学的に有意だが微増であり背景データ内。考：マウス発がん用量は、同試 NOAEL77.6 未満、ADI 根拠ラット 2 年 NOAEL9.13 の約 9 倍以上、78 倍)。500～1000 mg/kg/day での発がん。[肝]	1[3]
253	γ-BHC (リンデン)	なし	本系統に好発する腫瘍、発生頻度増加は対照群に対し僅か。[肝]	1[3]
261	エトベンザニド	なし	自然発生腫瘍のわずかな増加 (公比に比べ増加率が低い)、詳細な機序不明で肝細胞障害性を示したが、マウス発がん用量は、同試験 NOAEL12, 162 あるいは ADI 設定根拠のラット 2 年 NOAEL 4.4 の約 112 倍、10 倍、300 倍以上。1000 mg/kg/day 超での発がん。[肝]	1[3], 1[5]
269	シクロプロトリン	なし	マウス自然発生腫瘍の有意な増加。PB 用である可能性かつマウス発がん用量が ADI 設定 (同試験) NOAEL 8.57 の 100 倍以上。500～1000 mg/kg/day での発がん。[肝]	1[2], 1[5]
277	テフルベンズロン	なし	最高用量でみられた肝細胞腫瘍の増加は軽度と判断。[肝]	1[3]
282	ピフルブミド	あり	肝発がん機序不明。ヒトへの関連性を判断できる情報が不足。[肝]	2[1]
284	ピリミカーブ	なし	自然発生肺腫瘍のわずかな増加。[肝]	1[3]
298	プロピコナゾール	なし	CAR が関与したマウス特異的機序による肝発がん。[肝]	1[4]
300	ヘプタクロル	あり	低用量で肝腫瘍誘発する (強い発がん性) が機序不明。[肝]	2[1]
304	マラチオン	なし	機序は不明だが、自然発生肝腫瘍の非常に高用量での発がん。マウス発がん用量は、ADI 設定根拠ラット 2 年 NOAEL	1[5]

			の約 50 倍。1000 mg/kg/day 超での発がん。[肝]	
--	--	--	-----------------------------------	--

□ : ADI 設定根拠試験 (n=4)、* : 表 2 参照

a) 発生した腫瘍のヒトへの関連性について、以下の通り判断した。

あり : ヒトへの関連性が否定できない場合。

なし : 関連性が低いと推察された場合。

また、マウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となっていたのは、32 剤中の 4 剤 (ID1 アシフルオルフェン、ID132 フルオピコリド、ID269 シクロプロトリン、ID277 テフルベンズロン) であった。これら 4 剤の発がん性はいずれもヒトへの関連性が低いと推察された。さらに、この ADI 設定根拠の発がん性試験としての妥当性を検証した (表 5)。すなわち、毒性 LOAEL < 発がん性 LOAEL であれば発がん性試験としてのマウス試験は必要性が低いと推察され、一方、毒性 LOAEL ≥ 発がん性 LOAEL であれば、発がん性試験としてのマウス試験は必要と推察される。その結果、4 剤とも毒性 LOAEL < 発がん性 LOAEL であり、発がん性試験としてのマウス試験の有用性は示されなかった。

表 5 ADI 設定根拠試験となったマウス発がん性試験の毒性/発がん性 LOAEL 比較

ID	名称	毒性 LOAEL*	発がん性 LOAEL*	LOAEL 比較
1	アシフルオルフェン	7	167	毒性 < 発がん性
132	フルオピコリド	64.5	551	毒性 < 発がん性
269	シクロプロトリン	86.6	888	毒性 < 発がん性
277	テフルベンズロン	2.1	53.6	毒性 < 発がん性

*: NOAEL, mg/kg/day

さらに、発がん性試験がマウス陽性・ラット陰性の 32 剤において、短期試験 (90 日間試験) における発がん性関連所見を調査し、90 日間試験から発がん性の予測性を評価した。その結果、32 剤中約半数の 18 剤において 90 日間試験は認められず、また、残りの 14 剤においては 90 日間試験が認められ、発がん標的臓器への影響が認められた剤もあるものの、すべての剤において発がん性の予測は困難と判断した (表 6)。なお、短期試験の実施が認められたすべての剤で発がん性の予測は困難と判断されたことから、農薬評価書にてマウス短期試験の実施が認められなかった残りの約半数の剤について、あらためて JMPR、EFSA あるいは EPA の評価書によるマウス短期毒性試験の結果を参照する必要はないと判断した。

表 6 マウス陽性・ラット陰性の 32 剤の 90 日間試験の有無と発がん予測性

ID	名称	90 日間	発がん予測性
----	----	-------	--------

		試験	
1	アシフルオルフェン	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
22	ウニコナゾール P	なし	予測困難
26	エチプロール	なし	予測困難
32	オキサジアルギル	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
43	クミルロン	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
48	クロメプロップ	あり	血管内皮に対する所見はなく、予測困難
57	ジクロシメット	なし	予測困難
78	チアジニル	なし	予測困難
80	チアメトキサム	なし	予測困難
89	トリブホス	なし	予測困難
97	ノルフルラゾン	なし	予測困難
102	ビフェントリン	あり	関連所見なく、予測困難
107	ピラフルフェンエチル	なし	予測困難
118	フェノキサニル	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
129	プリミスルフロンメチル	なし	予測困難
132	フルオピコリド	なし	予測困難
145	フロニカミド	あり	肺に対する毒性所見はなく、予測困難
152	ヘキサジノン	なし	予測困難
178	メトコナゾール	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
211-2	ディルドリン	なし	予測困難
219	オキシフルオルフェン	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
227	ジフェノコナゾール	なし	予測困難
236	ピリオフェノン	あり	影響発現の性が異なり、予測困難
253	γ-BHC（リンデン）	なし	予測困難
261	エトベンザニド	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
269	シクロプロトリン	なし	予測困難
277	テフルベンズロン	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
282	ピフルブミド	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
284	ピリミカーブ	なし	予測困難
298	プロピコナゾール	あり	肝臓への影響所見はあるが、予測困難
300	ヘプタクロル	なし	予測困難
304	マラチオン	なし	予測困難

上記の結果をまとめると以下ようになる：

マウス陽性・ラット陰性の 32 剤について、

- ヒトへの関連性なし/低いと評価されたもの 28 剤（ADI 設定は 4 剤；ID¹, ¹³², ²⁶⁹, ²⁷⁷）
発がん標的臓器別

肝 : 22 剤 (ID 1, 22, 26, 32, 43, 57, 78, 80, 118, 129, 132, 152, 178, 211-2, 219, 227, 236, 261, 269, 277, 298, 304)

肺 : 3 剤 (ID 145, 253, 284)

血管 : 1 剤 (ID 48)

膀胱 : 1 剤 (ID 102)

小腸/肝血管肉腫/肺 : 1 剤 (ID 89)

- ヒトへの関連性が否定できない/不明と評価されたもの 4 剤 (ADI 設定はなし)

発がん標的臓器別

肝 : 4 剤 (ID 97, 107, 282, 300)

- ADI 設定根拠試験 4 剤のマウス発がん性試験としての有用性
すべて毒性 LOAEL < 発がん性 LOAEL で、有用性は示されなかった
- マウス短期試験 (90 日間試験) からの発がん予測性
18 剤で短期試験が認められたが、いずれも発がん性の予測は困難であった。

以上より、マウス陽性・ラット陰性の 32 剤の知見からは、発がん性のヒトへの関連性が否定できない/不明のものが 4 剤 (全体の 1.5%、4/275) で、ADI 設定根拠試験となったものも 4 剤 (全体の 1.5%、4/275) であった。ただし、この ADI 設定根拠試験となった 4 剤の発がん性は、いずれもヒトへの関連性は低いと推察された。

3.3 マウス陽性・ラット陽性の 33 剤に関する解析

まず、マウスとラットにおいて発生した腫瘍の種類が一致する剤 (複数種の腫瘍が発生している場合、いずれかが一致した場合を含む) を抽出したところ、15 剤が該当した。それらについて、どちらの動物種がより高感度に発がん性を検出できるかを検討するために、両動物種の発がん性試験の発がん性 NOAEL 比 (マウス/ラット) を求め、比が 1 以上だった場合 (マウス発がん性 NOAEL > ラット発がん性 NOAEL) にラットの方が発がん感受性は高いと判断した。その結果、マウスとラットにおいて発生した腫瘍の種類が一致した 15 剤のうち、発がん感受性についてラットの方が高いものが 10 剤、マウスの方が高いものが 5 剤であり、そのうちの 1 剤 (ID299 プロザミド) は ADI 設定根拠試験となっていた (表 7)。

表 7 マウス陽性・ラット陽性の 33 剤のうち
腫瘍の種類が一致した 15 剤の発がん標的臓器と感受性比較

ID	名称	ラット 標的臓器	ラット 発がん NOAEL*	マウス 標的臓器	マウス 発がん NOAEL*	高感受性種
8	アミスルブロム	肝、前胃	96	前胃	11.6	マウス
12	イソキサフルトール	肝、甲状腺	20	肝	63.5	ラット
31	オキサジアゾン	肝	0.36	肝	1.09	ラット

33	オキサジクロメホン	肝	18.3	肝	15.8	マウス
36	オリサストロビン	十二指腸、甲状腺	26.3	十二指腸	34.2	ラット
67	シメコナゾール	肝	6.76	肝	2.54	マウス
103	ピメトロジン	肝	41	肝	161	ラット
112	ピリフルキナゾン	精巣	3.53	精巣	27.1	ラット
116	ピリミノバックメチル	肝、子宮	4.7	肝	9.3	ラット
130	フルアクリピリム	肝、皮膚	5.9	肝、十二指腸	190	ラット
153	ベノキサコール	前胃	20.6	前胃	75	ラット
159	ベンチアバリカルブイソプロピル	肝、子宮	12.5	肝、甲状腺	13.7	ラット
185	ラクトフェン	肝	38	肝	1.4	マウス
273	スルホキサフロル	肝	4.25	肝	10.4	ラット
299	プロザミド	肝、甲状腺、精巣	8.46	肝	1.95	マウス

* : mg/kg/day

□ : ADI 設定根拠試験 (n=1)

ラットの方が高感受性の剤については、ラットのみを用いて発がん性試験を実施すれば該当剤の発がん性を検出できると考えられ、発がん性を検出するという点のみに着目するならば、該当する剤のマウス発がん性試験は必要性が低いと考えることができる。反対に、マウスの方が高感受性の剤については、マウスの方がラットより低用量で発がん性を検出することが可能であり、該当する腫瘍の検出にはマウス発がん性試験が有用だと言える。ただし、発がん性 NOAEL 比が 1 に近い場合（以上あるいは以下でも）、マウスとラットの発がん感受性の差は小さいため、発がん性 LOAEL を考慮した検討が必要になる。

また、認められた腫瘍のタイプがヒトには外挿されないものであれば、マウス発がん性試験によりその腫瘍を検出することの意義は低いと考えられる。そこで、マウスが高感受性を示した 5 剤について、腫瘍の種類と発がん機序を調査した。4 剤はいずれも肝細胞腫瘍（肝細胞腺腫のみ、または肝細胞腺腫と癌）であり、明らかな発がん機序は確認されていないが、短期間投与による薬物代謝酵素誘導等の検索結果より、マウス特異的である可能性が高かった（表 8）。さらに、オキサジクロメホンのマウス／ラット発がん性 NOAEL 比は 0.911 であり、発がん感受性は両動物種間で大差なかったが、いずれも発がん性 LOAEL は近い値（マウス雄：86.1、ラット雄：94.4）であり、認められた腫瘍はげっ歯類特有の肝腫瘍であると考えられたため、本剤による肝発がん性の検出は、ラットのみでの発がん性試験でも十分検出できると考えられた。

なお、マウス高感受性の 5 剤についてマウスの毒性 LOAEL と発がん LOAEL を比較したところ、いずれも同値であった。以上より、マウスが高感受性を示した 5 剤のマウスによる検出の意義は高いものではないことが示された。

表 8 マウスが高感受性を示した 5 剤の腫瘍の種類と発がん機序

対象の剤	腫瘍の種類	発がん機序
ID8 アミスルブロム	肝細胞腺腫	肝薬物代謝誘導による ROS 産生増加、肝発がんプロモーション作用あり
ID33 オキサジクロメホン	肝細胞腺腫、肝細胞癌	肝薬物代謝酵素誘導
ID67 シメコナゾール	肝細胞腺腫	マウス CAR の関与の報告あり
ID185 ラクトフェン	肝細胞腫瘍（腺腫）	細胞質好酸性化、肝細胞肥大及びペルオキシゾーム増殖
ID299 プロザミド	肝細胞腺腫、肝細胞癌	肝薬物代謝酵素誘導、肝細胞肥大

次に、残りの 18 剤、すなわち、マウスとラットにおいて発生した腫瘍の種類が不一致を示した剤について、ラットおよびマウスにおける発がん標的臓器、ならびにマウスにおける短期試験（90 日間試験）による発がん予測性を検討した（表 9）。18 剤とも腫瘍の種類の不一致は標的臓器の違いとして認められ、マウスでは肝臓にのみ腫瘍がみられたもののラットでは別の臓器に認められたものが 13 剤あった。また、マウスで短期試験の認められたものが 12 剤あったが、いずれも短期試験からの発がん性予測は困難と判断した。なお、短期試験が認められたすべての剤で発がん性の予測は困難と判断したことから、マウス陽性・ラット陰性の 33 剤と同様に、農薬評価書にてマウス短期試験が認められなかった残りの剤について、あらためて JMPR、EFSA あるいは EPA の評価書によるマウス短期毒性試験の結果を参照する必要はないと判断した。

表 9 マウス陽性・ラット陽性の 33 剤のうち
腫瘍が不一致の 18 剤の発がん標的臓器と 90 日間試験による発がん予測性

ID	名称	ラット 標的臓器	マウス		
			標的臓器	90 日間 試験	発がん予測性
6	アセフェート	鼻腔	肝	あり	肝細胞所見あるが、 予測困難
46	クロフェンセット	甲状腺	全身性組 織球	なし	予測困難
65	シフルフェナミド	甲状腺	肝	あり	肝細胞所見あるが、

					予測困難
106	ピラスルホトール	角膜	膀胱、 前立腺	あり	毒性所見なく、予測 困難
111	ピリブチカルブ	精巣	肝	あり	肝細胞所見あるが、 予測困難
125	フェンブコナゾール	甲状腺	肝	あり	肝細胞所見あるが、 予測困難
131	フルアジナム	甲状腺	肝	あり	毒性所見なく、予測 困難
160	ペンチオピラド	甲状腺	肝	あり	肝細胞所見あるが、 予測困難
206	スピロジクロフェン	精巣、 子宮	肝	あり	肝細胞所見あるが、 予測困難
211-1	アルドリン	甲状腺	肝	なし	予測困難
241	フルオピラム	肝	甲状腺	なし	予測困難
245	プロパクロール	腺胃	肝	なし	予測困難
255	アシュラム	副腎	精巣	なし	予測困難
256	アセトクロール	肝、鼻腔、 甲状腺、	肝、肺、 腎臓、子宮	なし	予測困難
262	エポキシコナゾール	卵巣、 副腎皮質	肝	あり	肝細胞所見あるが、 予測困難
274	セダキサン	子宮	肝	あり	毒性所見なく、予測 困難
293	フルチアセットメチ ル	膵臓	肝	あり	肝細胞所見あるが、 予測困難
297	プロシミドン	精巣	肝	あり	肝細胞所見あるが、 予測困難

上記の不一致 18 剤については、ラットでは検出できないヒトに関連する腫瘍をマウスでのみ検出している可能性があることから、マウス発がん性試験が必要であると根拠になりうる。そこで、この 18 剤のマウス腫瘍のヒトへの関連性および ADI 設定根拠試験か否かを評価した（表 10）。その結果、18 剤中 16 剤がヒトへの関連性が低い腫瘍の発生と考えられ、残りの 2 剤（ID245 プロパクロール、ID256 アセトクロール）についてはヒトへの関連性が否定できない（あるいは不明）腫瘍の発生と考えられた。また、マウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となっていたのは、18 剤中の 3 剤（ID256 アセトクロール、ID262 エポキシコナゾール、ID293 フルチアセットメチル）であった。これら 3 剤は、1 剤（ID256 アセトクロール）を除き、発がん性はヒトへの関連性が低いと推察された。

表 10 マウス陽性・ラット陽性（33 剤）のうち
腫瘍が不一致の 18 剤のヒト関連性および ADI 関連性

剤 ID	名称	ヒト 関連性 a)	マウスにおける発がん機序 [標的臓器]	適用 ルー ル*
6	アセフェート	なし	雌のみ肝細胞腫瘍の増加（最高用量90.1のみ）。マウス発がんLOAELはラット発がん性試験の毒性NOAELを根拠としたADI 0.0024の約37000倍。[肝]	1[5]
46	クロフェンセット	なし	全身性組織球肉腫は雌の加齢マウスにみられる自然発生腫瘍。[全身性組織球肉腫]	1[3]
65	シフルフェナミド	なし	肝障害を伴う肝細胞腫瘍。マウスのみ発生したことから、種特異的な発がんの可能性。[肝]	1[4]
106	ピラスルホトール	なし	結石による物理的刺激が原因と考えられる尿路系腫瘍。マウス発がん用量は ADI 設定根拠試験の NOAEL の 600 倍以上。[膀胱、前立腺]	1[4]
111	ピリブチカルブ	なし	マウス肝細胞腫瘍の発がん LOAEL は ADI 設定根拠試験の NOAEL の 583 倍 [肝]	1[5]
125	フェンブコナゾール	なし	肝臓に対する作用は、PB による作用と毒性学的に類似。[肝]	1[1]
131	フルアジナム	なし	肝薬物代謝酵素誘導および細胞増殖活性亢進が認められたが、活性酸素産生なし。[肝]	1[1]
160	ペンチオピラド	なし	PB 様の肝薬物代謝酵素誘導能を有し、投与初期に肝細胞の増殖活性亢進。[肝]	1[1]
206	スピロジクロフェン	なし	肝薬物代謝酵素の誘導。[肝]	1[1]
211-1	アルドリン	なし	3 系統のマウスに発生した肝細胞腫瘍はラットではみられず、マウス特異的な発がんである可能性。[肝]	1[4]
241	フルオピラム	なし	肝臓の変化を介した甲状腺ホルモン低下とそのネガティブフィードバック作	1[1]

			用による TSH 増加による甲状腺ろ胞上皮への持続刺激によると推定。[甲状腺]	
245	プロパクロール	あり	雄マウスのみみられた肝腫瘍の発生頻度や用量の詳細が不明なため、ヒトへの関連性を判断できる情報が不足。[肝]	2[1]
255	アシュラム	なし	精巣ライディッシュ細胞腫は、50,000 ppm (8040 mg/kg/day) の雄でのみ認められた。[精巣]	1[4], 1[5]
256	アセトクロール	あり	加齢マウスにみられる子宮・組織球肉腫だが、機序試験等ヒトへの関連性がないと判断できる根拠なし。[肝、肺、腎臓、子宮]	1[1]
262	エポキシコナゾール	なし	CAR を活性化することが報告されているため(Hester et al., 2012)、マウス特異的機序による肝発がんの可能性。[肝]	1[1]
274	セダキサン	なし	肝薬物代謝酵素の誘導。[肝]	1[1]
293	フルチアセトメチル	あり	Protox 阻害作用による肝へのプロトポルフィリン蓄積による肝発がんの可能性[肝]	2[3]
297	プロシミドン	なし	1,000 ppm の雄においてのみ肝芽腫の発生頻度に増加傾向。[肝]	1[3]

□：ADI 設定根拠試験 (n=3)

a) 発生した腫瘍のヒトへの関連性について、以下の通り判断した。

あり：ヒトへの関連性が否定できない場合。

なし：関連性が低いと推察された場合。

上記の結果をまとめると以下ようになる：

マウス・ラットともに陽性の 33 剤のうち、

- マウス・ラットで腫瘍が一致のもの 15 剤 (ADI 設定は 1 剤；ID 299)
- マウス・ラットで腫瘍が不一致のもの 18 剤 (ADI 設定は 3 剤；ID 6, 256, 262, 293)
 - マウス腫瘍のヒトへの関連性が低いと評価されたもの 14 剤 (ID 46, 65, 106, 111, 125, 131, 160, 206, 211-1, 241, 255, 262, 274, 297)
 - マウス腫瘍のヒトへの関連性が否定できない/不明と評価されたもの 3 剤 (ID 245, 256, 293)

3.4 ADI 設定根拠試験としてのマウス発がん性試験

これまでの解析から、マウス発がん性試験で陽性を示した 65 剤 (マウス陽性・ラ

ット陰性の 32 剤、マウス陽性・ラット陽性の 33 剤) については、ADI 設定根拠試験となったものが計 8 剤あることが示された。マウス発がん性試験で陰性を示した 210 剤 (マウス陰性・ラット陽性の 49 剤、マウス陰性・ラット陰性の 161 剤) も加え、全 275 剤についてマウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となったものを表 11 に示す (表 11、資料 5)。これまでの 8 剤に加え、ラットおよびマウスともに発がん性陰性のもの 7 剤の計 15 剤が認められた。マウス発がん性試験の NOAEL とそれに次いで低い NOAEL を示した試験との NOAEL 比は、ほとんど (15 剤中 11 剤、ID1, 19, 68, 132, 138, 256, 262, 269, 277, 288) が 3 倍以内で、2 剤 (ID196, 293) が 3~6 倍以内、残り 2 剤 (ID50, 182) が 2 桁の違い (15.0 倍、30.8 倍) であった。また、マウスで NOAEL を示した所見 (すなわち ADI 設定根拠となった所見) は、いずれも毒性所見 (一部発がん所見も含む) であった。

以上より、マウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となったものは 15 剤 (5.5%、15/275) であったが、ほとんどが他の試験の NOAEL と近接しており、大幅な相違 (2 桁) がみられたのは 2 剤のみであった。また、マウス試験での ADI 設定根拠は発がん性所見ではなく、毒性所見であった。

表 11 全 275 剤中マウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となった剤 (n=15)

ID	名称	発がん性 (R/M) *	マウス NOAEL	他試験の最低 NOAEL	NOAEL 比 (他試験 /M)
1	アシフルオルフェン	-/+	1.0	1.25 (ラット 2 世代繁殖)	1.25
19	イミベンコナゾール	-/-	0.984	2.3 (ラット 2 世代繁殖)	2.34
50	クロラントラニリプロール	-/-	26.1	805 (ラット 2 年間併合)	30.8
68	ジメテナミド	-/-	3.8	4.72 (イヌ 90 日間)	1.24
132	フルオピコリド	-/+	7.9	8.4 (ラット 2 年間併合)	1.06
138	フルフェンピルエチル	-/-	39.9	100 (ウサギ発生毒性)	2.51
182	メフェンピルジエチル	-/-	2.8	42 (ラット 90 日間)	15.0
196	サフルフェナシル	-/-	0.9	3.3 (ラット 90 日間)	3.67
256	アセトクロール	+/+	1.1	2 (イヌ 1 年間)	1.82
262	エポキシコナゾール	+/+	0.69	1.1 (イヌ 1 年間)	1.59
269	シクロプロトリン	-/+	8.57	10 (イヌ 1 年間)	1.17

277	テフルベンズロン	-/+	2.1	3.97 (イヌ 90 日間)	1.89
288	フェノキサスルホン	-/-	17.6	20 (イヌ 1 年間)	1.14
293	フルチアセットメチル	+/+	0.1	0.576 (ラット 90 日間)	5.76
299	プロピザミド	+/+	1.95	5 (ウサギ発生毒性)	2.56

* : R/M = ラット/マウス

** : NOAEL (mg/kg/day)

上記の結果をまとめると以下ようになる：

275 剤中マウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となった 15 剤のうち、

- マウス陽性・ラット陰性のもの 4 剤 (ID^[1, 132, 269, 277])
- マウス陽性・ラット陽性のもの 4 剤 (ID^[256, 262, 293, 299])
- マウス陰性・ラット陰性のもの 7 剤 (ID^[19, 50, 68, 138, 182, 196, 288])

マウス発がん性試験の NOAEL と他試験との最低 NOAEL との比較において、

- NOAEL 比が 3 倍以内のもの 11 剤 (ID^[1, 19, 68, 132, 138, 256, 262, 269, 277, 288])
- NOAEL 比が 3～6 倍以内のもの 2 剤 (ID^[196, 293])
- NOAEL 比が 2 桁以上のもの 2 剤 (ID^[50, 182])

3.1～3.4 で検討したマウスにおける発がん性評価のすべての結果をまとめると以下のように図示される (図 3a、図 3b)。

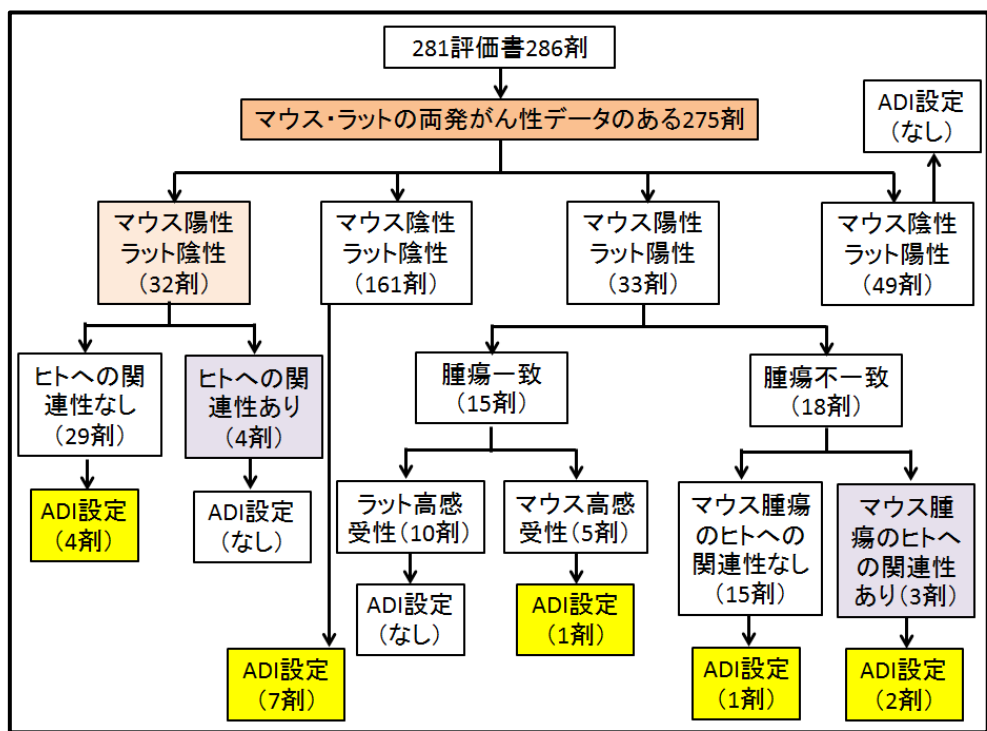


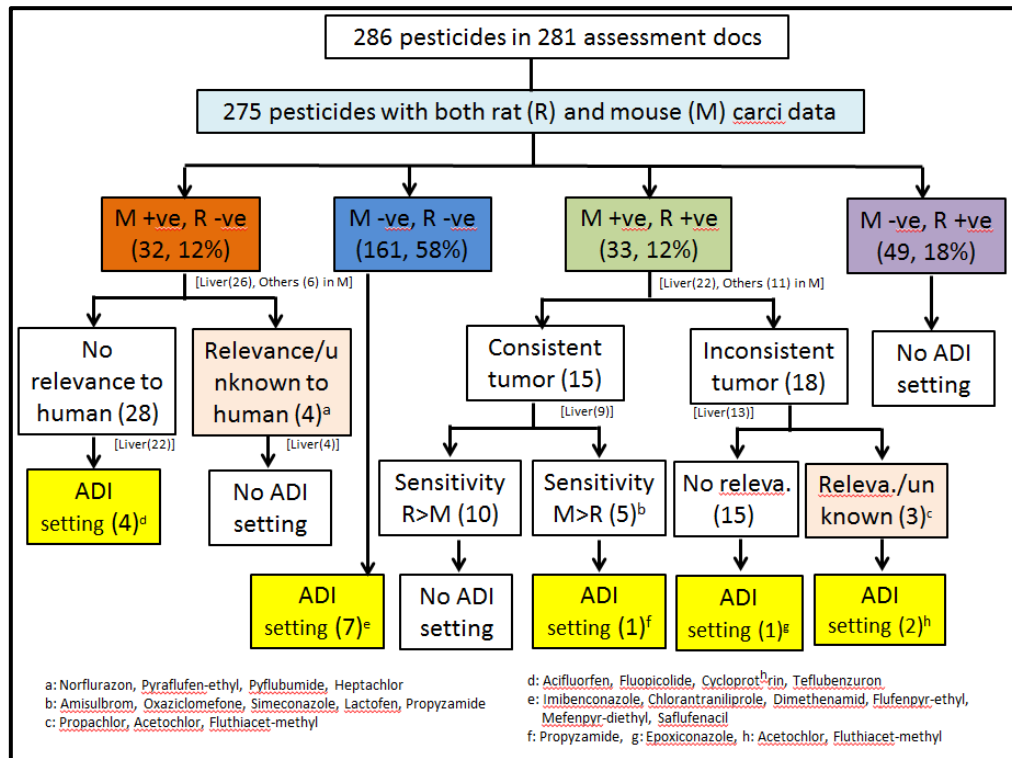
図 3a 評価した 275 剤の解析結果フロー図

a) 発生した腫瘍のヒトへの関連性について、以下の通り判断した。

あり：ヒトへの関連性が否定できない場合。

なし：関連性が低いと推察された場合。

図 3b 評価した 275 剤の解析結果フロー図（詳細）



3.4 農薬の化学構造的特徴

マウスあるいはラットにおいて発がん性が示された農薬、すなわち、マウス陽性でラット陰性の 33 剤（資料 2）、マウス・ラットともに陽性の 32 剤（資料 3）、およびマウス陰性でラット陽性の 49 剤（資料 4）の計 114 剤（図 4）についての化学物質クラスは資料 2～4 に示してある。グループごとにまとめた化学物質クラスを示す（表 12、図 5）。その結果、マウスでのみ特徴的に陽性を示すものとして、有機リン系（マラチオン、トリブホス）および有機塩素系（ディルドリン、リンデン、ヘプタクロル）が認められた。なお、これらは、ヘプタクロルを除きヒト関連性は低いと推察されたものであった。評価した 275 剤中に認められた有機リン系および有機塩素系農薬 27 剤のリストを資料 6 に示す。19 剤については、ラット、マウスともに発がん性を示さなかったが、8 剤が発がん性を示し、内 2 剤（ID6 アセフェート、ID211-1 アルドリン）がラットおよびマウスで、1 剤（ID29 エトプロホス）がラットで、5 剤（ID89 トリブホス、ID211-2 ディルドリン、ID253 γ -BHC/リンデン、ID300 ヘプタクロル、ID300 マラチオン）がマウスで発がん性を示した。

図 4 化学物質クラス調査対象農薬グループ

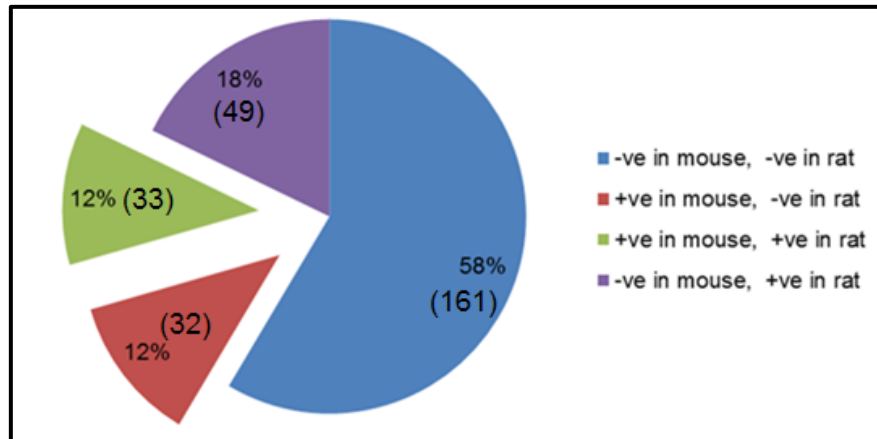


表 11 マウスあるいはラットで発がん性を示した農薬の化学物質クラス

rat/mouse -/+ (n=32)		rat/mouse +/- (n=49)		rat/mouse +/+ (n=33)	
Amid	4	Amid	5	Amid	6
Triazole	4	Dinitroaniline	4	Triazole	4
Organophosphate	2	Urea	4	Carbamate	3
Organochloride	3	Carboxyamide	3	Pyrazole	2
Urea	3	Pyrazole	2	Others	17
Carboxyamide	2	Pyridine	2		32
Diphenyl ether	2	Pyrimidine	2		
Pirethroid	2	Quinone	2		
Pyrazole	2	Strobilurin	2		
Others	8	Triazine	2		
	32	Triazole	2		
		Others	19		
			49		

Amide includes phenoxyamide, acid amide, cyanamide, pyridyl ethyl amide;

Carbamate includes thiocarbamate;

Carboxyamide includes pyridinecarboxyamide, pyrazolecarboxyamide, thiazolecarboxyamide; **Pyrazole** includes phenylpyrazole;

Pyridine includes benzoylpyridine;

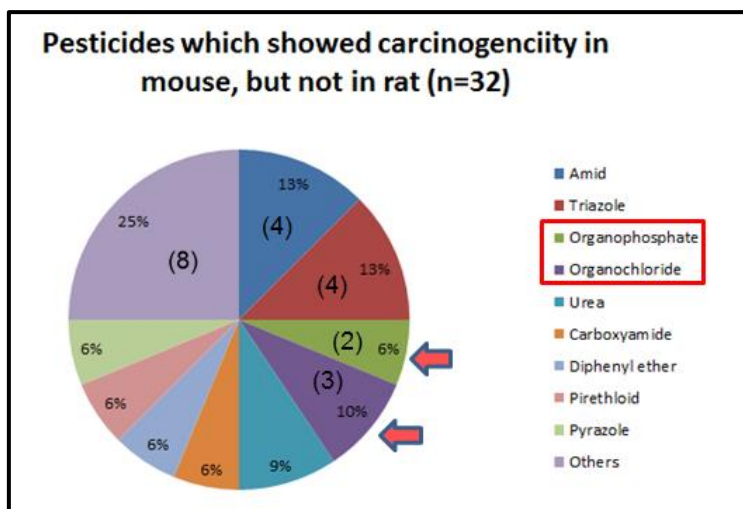
Pyrimidine includes anilinopyridine;

Quinone includes naphthoquinone;

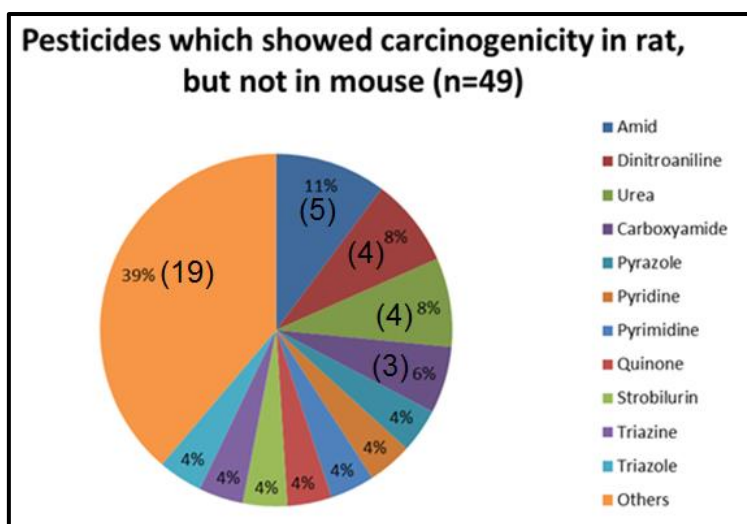
Others include several chemical classes in which each class has one pesticide;

図 5 発がん性を示した農薬の化学物質クラス

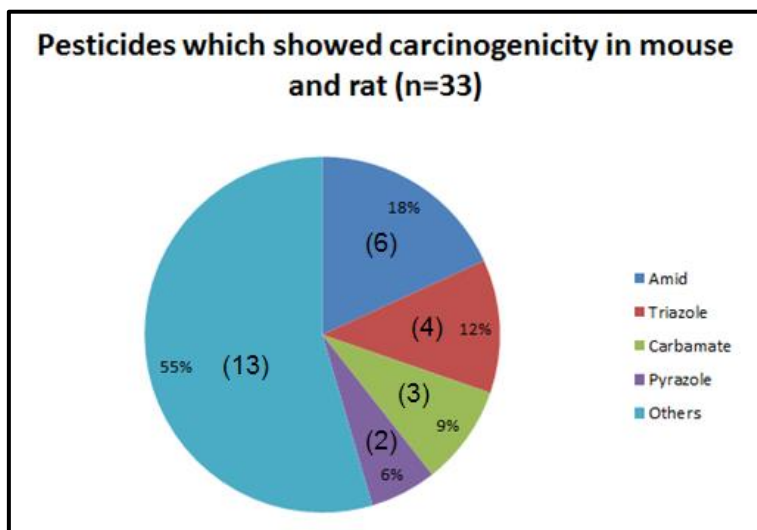
a)



b)



c)



3.5 海外動向調査

農薬におけるマウス発がん性試験の有効性に関する文献調査の結果、以下の 6 件の主要な論文が認められた。これらについては翻訳（仮訳）し、資料として本報告書に添付した。

これら 1997 年以降の論文からは、げっ歯類の発がん性試験におけるマウスの必要性に疑問が呈されており、そのすべての論文においてマウス試験は有用ではない/不要であると結論している。さらに最近（2014 年）の論文では、ラットの発がん性試験も含めて見直しが必要であるとし、遺伝毒性と作用機序を考慮した詳細な短期 6 ヶ月げっ歯類試験が従来の 2 年間げっ歯類バイオアッセイの代替になると提言している。

以下に各論文の概略を示す。

- Oosterhout et al, The utility of two rodent species in carcinogenic risk assessment of pharmaceuticals in Europe, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, 6-17, 1997. (翻訳版 [欧州医薬品のがん原性リスク評価におけるげっ歯類 2 種の有用性] : 資料 7)

医薬品のがん原性リスク評価を 2 種のげっ歯類（ラット、マウス）を用いて実施する必要性を検証するために、ドイツとオランダの医薬品データベースを用いた。腫瘍の発生は、全化合物のほぼ 50% に認められ、マウスよりもラットの感受性が高かった。マウスの腫瘍所見を理由に、規制当局が規制措置を取った例はなかった。さらに、ラットの試験結果がヒトとは関連がないことを示すために、マウスの陰性所見が使用されることはほとんどなかった。ラットおよびマウスを比較した場合、標的臓器は、肺や肝臓などの通常の臓器、または化合物の薬効薬理から予想される過度の薬力学的作用の結果として発生した腫瘍であった。したがって、ラットの長期がん原性試験に加えてのマウスの長期がん原性試験は、医薬品がもたらす容認できない発がんリスクを検出するためには必要はなかったと考えられる。そのため、短期遺伝毒性試験と機序に関する情報を組み合わせた 1 種げっ歯類による生涯試験に基づく発がんリスクの評価は、実行可能と結論している。

- Maronpot et al, Relevance of animal carcinogenesis finding to human cancer predictions and prevention, *Toxicologic Pathology*, 32(S1), 40-48, 2004. (翻訳版 [ヒトがん予測および予防と動物がん所見との関連性] : 資料 8)

げっ歯類間、およびげっ歯類とヒトの間の反応の一致性の問題は、実験動物における発がん性の結果を評価する上で重要な考慮事項である。単一臓器対多臓器の発がん反応だけでなく、動物種、餌、曝露経路、試験期間などの試験デザインの変動要因すべてが、試験データの解釈や合理的な使用に影響する。発がん性を適切に特定するために、遺伝子改変マウスを用いるという最近の試みは、相反する

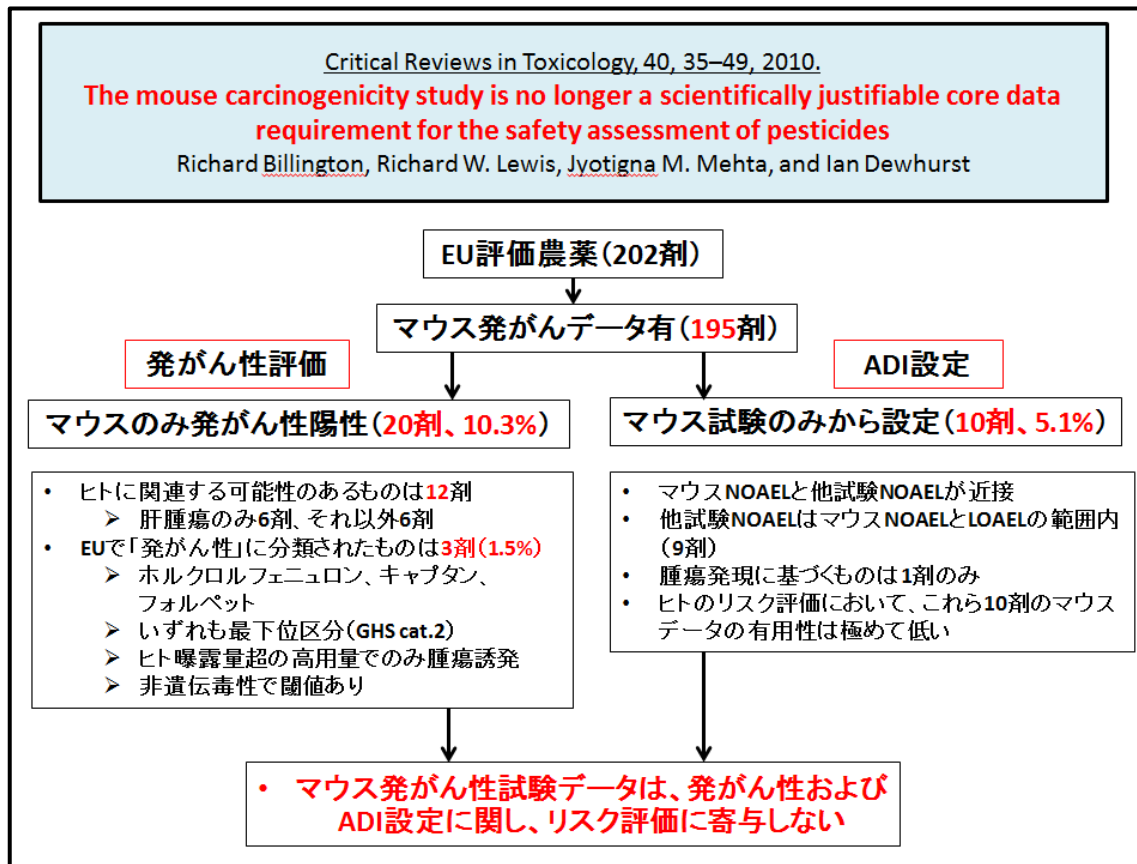
結果を生み出した。最終的には、すべての動物のがんモデルは実質的に有用だが、ヒトの代わりとしては不十分であった。実験動物を使用したがん原性試験の妥当性に関する科学的議論は、今後も続くであろうとした。

- Doe et al, A Tiered Approach to Systemic Toxicity Testing for Agricultural Chemical Safety Assessment, *Critical Reviews in Toxicology*, 36:37–68, 2006. (翻訳版 [農薬の安全性評価に関する全身毒性試験の段階的方式] : 資料 9)

農薬の毒性データベースを利用し、マウスの発がん性試験に関しては、解析対象化学物質 27 種類のうち 13 種類について、ラットで腫瘍が検出された（うち 6 種類はマウスでの腫瘍も誘導した）。さらに 4 種類はマウスでは腫瘍を誘導したがラットでは所見を認めず、1 種類を除いては肝腫瘍を引き起こした。これら肝腫瘍に関する作用機序は不確か、またはヒトには関連がないものであった。したがって、マウスでの発がん性試験から得られる追加情報のリスクアセスメントにおける付加価値は極めて限定的とされた。農薬の発がん性評価においては、有意な遺伝毒性をもたないとみなされた化合物のみ開発が継続されると推測されることから、従来のマウスを用いたバイオアッセイでは雌雄ラットにおける 24 ヶ月間発がん性試験を利用する以上の発がん性評価に有意な付加情報は得られないと判断されたとした。

- Billington et al, The mouse carcinogenicity study is no longer a scientifically justifiable core data requirement for the safety assessment of pesticides, *Critical Reviews in Toxicology*, 40:35–49, 2010. (翻訳版 [農薬の安全性評価におけるマウスがん原性試験中核データ要件の科学的正当性を問う] : 資料 10)
EU で評価された 202 剤の農薬から、マウスの発がん性試験データのあるもの 195 剤を抽出し、それらについて、発がん性検出性評価ならびに ADI 設定への利用性を評価した。マウスでのみ発がん性陽性となったものは 20 剤 (10.3%, 20/195) あったが、そのうちヒトに関連しない肝腫瘍を誘発したものは 8 剤（すなわち、ヒトに関連する可能性のある腫瘍を誘発したものは 12 剤）で、うち、EU の GHS 分類で発がん性に分類（しかも最下位区分の cat. 2）されたものは 3 剤（ホルクロルフェニユロン、キャプタン、フォルペット）であった。一方、マウス試験のみから ADI 設定がなされたものは 10 剤 (5.1%) で、マウスでの NOAEL と他試験の NOAEL は近接しており、また、腫瘍発現に基づくものは 1 剤のみであった。これらの結果から、著者らは、マウス発がん性試験データは、発がん性および ADI 設定に関し、リスク評価に寄与しないとした (図 7)。

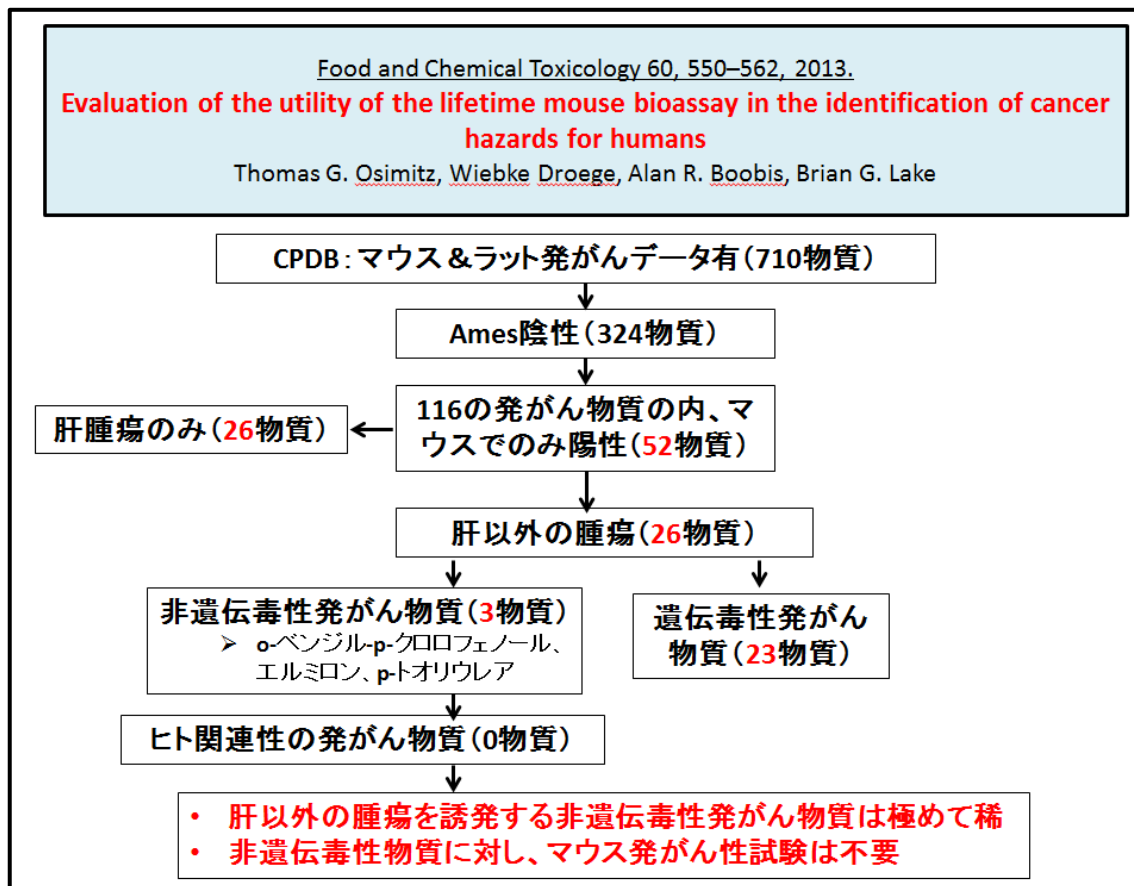
図 7 Billington et al [Critical Reviews in Toxicology, 2010; 40(1): 35–49]



- Osimitz et al, Evaluation of the utility of the lifetime mouse bioassay in the identification of cancer hazards for humans, Food and Chemical Toxicology 60:550–562, 2013. (翻訳版 [ヒトでのがんの危険性特定におけるマウス生涯バイオアッセイの有用性評価]：資料 11)

CPDB データベースから、マウスとラットの発がん性データがともにある 710 物質から、Ames 試験陰性の 324 物質を抽出し、解析した。Ames 陰性 324 物質中 116 物質が発がん性を示し、内 52 物質がマウスでのみ陽性であった。これらのうち、肝腫瘍のみを誘発したものは 26 物質、肝以外の腫瘍を誘発したものは 26 物質であった。後者について、遺伝毒性発がん物質とされるものは 23 物質で、残りの 3 物質は非遺伝毒性発がん物質であったが、これら 3 物質はヒトに関連する発がん物質ではなかった。以上の結果から、著者らは、肝以外の腫瘍を誘発する非遺伝毒性発がん物質は極めてまれであり、非遺伝毒性物質に対し、マウス発がん性試験は不要であるとした (図 8)。

図 8 Osimitz et al [Food and Chemical Toxicology 60 (2013) 550–562]



- Maron et al, Reassessing the two-year rodent carcinogenicity bioassay: A review of the applicability to human risk and current perspectives, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 68, 108-118, 2014. (翻訳版 [2年間げっ歯類がん原性バイオアッセイの再評価: ヒトリスクへの適用レビューと最近の視点]: 資料 12)

50 年以上にわたり、2 年間げっ歯類がん原性試験は、規制基準とされてきた。その間の豊富な経験と蓄積されたデータは、情報入手にかかる費用と時間の観点から、試験の有効性評価に関し、活発な討論を導いた。欧州連合の新たな規制等により、実験動物の削減、改善、および代替に再び関心が寄せられている。本レビューでは、げっ歯類における遺伝毒性と化学的作用機序を組み合わせた詳細な短期 6 ヶ月げっ歯類試験から得られる情報が、従来の 2 年間げっ歯類バイオアッセイの代わりとなるであろうと提言している。がん原性試験の目的は、試験期間の長さや使用動物数、および義務に基づくものであってはならない。疾患を特定するために、疑われる化学物質の複合的全身性病態生理学的影響に基づいていなければならない。この視点は、進歩する規制基準と、ヒト疾患の予測可能性に向けて、動物使用、時間、費用のリソースを効果的に活用するという目的と一致して

いる。

4. 考察

食品安全委員会による 281 の農薬評価書（2015 年 4 月時点）に収載された 286 剤より、マウスとラットの発がん性試験データがともにある 275 物質について、ラット発がん性試験に加えて実施する場合のマウス発がん性試験の発がん検出性ならびに ADI 設定根拠試験としての有用性を評価した。一方、Billington et al (Critical Reviews in Toxicology, 40:35–49, 2010)は、202 剤の EU 農薬評価書を用い、マウス発がん性試験データのある 195 剤について類似の解析をしている。我々が用いた農薬評価書中の 286 剤には、EU 農薬解析の 195 剤中 70 剤が含まれており、今回解析対象としたラットおよびマウスの発がん性試験データのある 275 剤中では 67 剤（24 %、67/275）が共通であった。評価物質の約 1/4 が共通物質であったが、今回の評価は異なるデータセットを解析したものとみなせると判断した。

発がん検出性に関しては、32 剤（12%、32/275）が、マウスでのみ発がん性を示した。この値は、EU 農薬解析の 20 剤（10.3%、20/195）と同程度であった。これら 32 剤は、マウスでしか発がん性を検出できないが、そのうち、ヒトへの関連性が否定できないもの（あるいは関連性が不明なもの）は 4 剤（1.5%、4/275）であった。この解析は、EU 農薬解析において、ヒトに関連する可能性のあるものが 12 剤（6.2 %、12/195）、そのうち EU で「発がん性物質」に分類されたものが 3 剤（1.5%、3/195）とされたが、それと類似したものであった。さらに、マウスとラットともに陽性を示したものは 33 剤（12%、33/275）あり、そのうち 18 剤ではマウスとラットで異なる腫瘍の発現が認められた。これらは、発がん性の検出の観点からはマウス試験は必要性が低い、ラットと異なる腫瘍を発現するため、ヒトへの関連性の観点からその有用性を評価した。その結果、ヒトへの関連性が低いものが 15 剤、ヒトへの関連性があるもの（不明なもの）が 3 剤（1.1%、3/275）であり、マウス・ラットともに発がん性を示す剤のうちマウスでのみ認められたある種の腫瘍がヒトに意義のあるケースはあまりない（1%程度）ことが示された。ただし、認められた腫瘍のヒトへの関連性の評価については、より詳細な検討が必要と思われる。なお、マウスの短期試験（90 日間試験）と発がん性試験の比較については、発がん標的臓器に所見が認められるケースはあるものの、全ての剤について短期試験の毒性プロファイルから各剤の発がん性を予測することは困難であった。

ADI 設定に関しては、15 剤（5.5%、15/275）においてマウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となっていた。マウス発がん性試験の NOAEL とそれに次いで低い NOAEL を示した試験との NOAEL 比は、15 剤中 13 剤が 6 倍以内で、残り 2 剤が 2 桁の違いであった。すなわち、マウス発がん NOAEL のほとんどは他試験 NOAEL と近接していた。また、ADI 設定の根拠所見は、毒性に基づくもので発がん性に基づくものではなかった。これらの知見は、EU 農薬解析では 10 剤（5.1%、10/195）が ADI 設定根拠試験となったものの、マウス NOAEL と他試験 NOAEL が近接しており、腫瘍発現に基づく ADI 設定は 1 剤のみであったことと、同様であった。NOAEL 比が 2 桁を示したものは ID50 クロラントラニリプロール（30.8 倍、対ラット慢性

発がん性併合試験)と ID182 メフェンピルジエチル (15.0 倍、対ラット 90 日間試験)であった。これらの剤の NOAEL の相違は、マウス発がん性試験での小葉中心性肝細胞肥大等に基づくものであった。動物の感受性比較の指標として各試験の NOAEL 比は適切ではなく、トキシコキネティクス (TK、血中薬物濃度)あるいは代謝を比較する必要がある。発がん性試験の予備試験である 90 日間試験等においてトキシコキネティクス (TK) を測定可能であれば、ラットに比べマウスで高い曝露が得られるような場合にのみ、マウス発がん性試験を実施するのも 1 つの対応として挙げられる。

マウスでのみ発がん性を示す農薬の化学構造的特徴を検証するために、マウスあるいはラットにおいて発がん性が示された 114 剤について、化学物質クラスを調査した。その結果、マウスでのみ陽性を示す化学物質クラスとして、有機リン系 (馬拉チオン、トリブホス) および有機塩素系 (ディルドリン、リンデン、ヘプタクロル) が認められた。これらの化学物質クラスの剤については、発がん性の検出にマウス試験が有用と考えられる。しかしながら、これら 5 剤の内、ヘプタクロルを除く 4 剤の発がん性のヒト関連性は低いものであった。

さらに、マウス発がん性試験について最近の海外動向を調査したところ、複数の論文でマウス発がん性試験は不要であるとの提言がなされていた。

以上の知見をもとに、マウス発がん性試験の必要性に関する段階的評価をどのように構築すべきであろうか? 本研究の評価の範囲において、発がん性検出の観点からは、マウスでのみ発がん性を示した農薬 (ラットでは陰性) が 32 剤認められた。そのうちヒトへの関連性が否定できないもの (関連性不明を含む) は 4 剤しかなかったが、この 32 剤 (12%、32/275) あるいは 4 剤 (1.5%、4/275) を全く無視するわけにはいかないであろう。しかしながら、遺伝毒性・非遺伝毒性を問わず発がん機序の理解が進み、また、各種の遺伝毒性試験が充実整備され、実施されてきたことから、近年では、農薬の開発は基本的に遺伝毒性試験陰性の物質が選択・開発されている。すなわち、動物で発がん性が示されても、そのほとんどは非遺伝毒性機序 (非 DNA 反応性) による閾値のある発がんといえる。ここで解析に用いた 275 剤について遺伝毒性を調査したわけではないが、ほとんどの剤が遺伝毒性陰性と推察される。遺伝毒性試験は発がん性試験のスクリーニング試験として発展してきたが、規制要件上、両試験は独立して取り扱われ、遺伝毒性試験結果に対応して発がん性試験内容が異なることは認められていない。しかしながら、遺伝毒性試験の結果を考慮した発がん性試験戦略をとるべきと判断される。この観点から、遺伝毒性陰性物質についてマウス試験を実施する意義は低いと考えられる。また、ADI 設定の観点からは、マウスでのみ発がん性を示した農薬 32 剤中 4 剤についてマウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となった。また、評価した全 275 剤中 15 剤 (この 4 剤を含む) が、マウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となった。この 15 剤 (5.5%、15/275) を基準値 (ADI) 設定において、無視することはできない。しかしながら、ADI 設定の根拠所見は、毒性に基づくもので発がん性に基づくものではなく、さらに、マウス発がん NOAEL のほとんどは他試験 NOAEL と近接していた。すなわち、マウス発がん性試験が ADI 設定根拠試験となっても、そのほとんどは他の試験からある程度適切な ADI が導出さ

れるといえる。このような状況下でマウス発がん性試験を実施するにはそれなりの意義が必要であろう。その1つが、先に述べたTK測定であろう。現在、農薬ではラットにしる、マウスにしるTK測定（継時的血中濃度測定）はなされておらず、ばく露状況が明確でない。発がん性試験の予備試験である90日間試験等においてトキシコキネティクス（TK）を測定し、ラットに比べマウスにおいてばく露が高いと認められた場合のみ、マウス発がん性試験を実施するのが、合理的試験戦略と考えられる。TK測定の手間やリソースは、マウス発がん性試験よりもはるかに小さい。加えて、化学物質クラスの観点からは、有機リン系および有機塩素系の剤については、マウスでのみ発がん性が検出されるケースが多いため、発がん性試験を実施する意義があるものと考えられる。

5. まとめ

今回の解析でマウスでのみ発がん性を示したものは275剤中32剤（12%）で、そのうち、ヒトへの関連性が否定できない（あるいは不明）なものは4剤（1.5%）であった。また、マウス発がん性試験がADI設定根拠となったものは275剤中15剤（5.5%）であったが、いずれも腫瘍発現に基づくものではなかった。マウスでのみ発がん性を示した農薬の化学物質クラスは、有機リン系および有機塩素系であったが、いずれもヒト関連性は低かった。以上より、マウス発がん性試験によるヒトに関連性があることを否定できない発がん性の検出（2%程度）およびADI設定（5%程度）への寄与はわずかであることが示された。ADI設定根拠試験のNOAELのほとんどが他の試験のNOAELと近接しており（15剤中13剤）、大幅な相違（2桁）がみられたのは2剤のみであった。また、マウス試験でのADI設定根拠は発がん性所見ではなく、毒性所見であった。さらに、解析したほとんどの剤が生体において問題となる遺伝毒性を示していない。これらの知見より、マウス発がん性試験をラット試験に加えて実施する意義が低いと判断されるケースとして以下が挙げられる：

- 遺伝毒性に懸念がない場合
- ラットにおける曝露がマウスと同等以上の場合（これは、例えば、90日間反復投与試験の比較における毒性感受性がラット $\geq$ マウスの場合や、TK測定においてラット $\geq$ マウスの場合が該当する）

一方、マウス発がん性試験を実施する必要がある要件としては以下が考えられる：

- 遺伝毒性に懸念がある場合
- マウスにおける曝露がラットよりも高い場合
- 有機リン系および有機塩素系の剤の場合

リスク評価におけるマウス発がん性試験の必要性については、今回の研究成果を基に、農薬の規制に関する国際的動向も踏まえつつ検討を進める必要があると考えられた。

添付資料

資料1：マウスおよびラットの両発がん性試験データの認められた農薬

資料 2：発がん性がマウス陽性でラット陰性の農薬
資料 3：発がん性試験でマウス・ラットともに陽性の農薬
資料 4：発がん性試験でマウス陰性でラット陽性の農薬
資料 5：マウス発がん性試験が ADI 設定根拠となった農薬
資料 6：有機リン系および有機塩素系農薬リスト
資料 7：文献翻訳（欧州医薬品のがん原性リスク評価におけるげっ歯類 2 種の有用性）
資料 8：文献翻訳（ヒトがん予測および予防と動物がん所見との関連性）
資料 9：文献翻訳（農薬の安全性評価に関する全身毒性試験の段階的方式）
資料 10：文献翻訳（農薬の安全性評価におけるマウスがん原性試験中核データ要件の科学的正当性を問う）
資料 11：文献翻訳（ヒトでのがんの危険性特定におけるマウス生涯バイオアッセイの有用性評価）
資料 12：文献翻訳（2 年間げっ歯類がん原性バイオアッセイの再評価：ヒトリスクへの適用レビューと最近の視点）

（2）研究項目名：我が国の農薬評価における 1 日摂取許容量(ADI)の設定状況の解析

1）個別課題名：イヌ長期毒性試験およびマウス発がん性試験を根拠とした 1 日摂取許容量(ADI)の設定状況の解析（研究担当者：小野 敦（国立医薬品食品衛生研究所））

本研究では、農薬評価書に示された評価結果をもとに、我が国においてイヌ長期毒性試験およびマウス発がん性試験を根拠として 1 日摂取許容量(ADI)設定が行われた農薬について ADI 設定根拠の解析と、仮にそれらの試験結果が得られなかった場合の ADI 設定への影響について解析を行うとともに、それらの農薬について JMPR、EFS A、EPA 等諸外国の評価機関における評価について調査を行った。

2. 1 我が国における農薬評価での ADI 設定根拠試験の解析

解析対象の農薬は、研究開始時点で、食品安全委員会から農薬評価書が入手可能であった農薬 286 剤とした。ADI 設定根拠となった動物種についての解析結果（図 2-1）から、解析対象となった農薬のうち約 6 割はラットの試験を根拠として ADI 設定が行われており、これらの剤では ADI 設定においてイヌ試験、マウス試験は不要であったとも言えるが、イヌもしくはマウスの試験が ADI 設定根拠となった剤も、それぞれ 30.3%、5.6% であり、この結果からは全ての剤について、それぞれの試験を画一的に不要と判断すること妥当ではないと考察された。

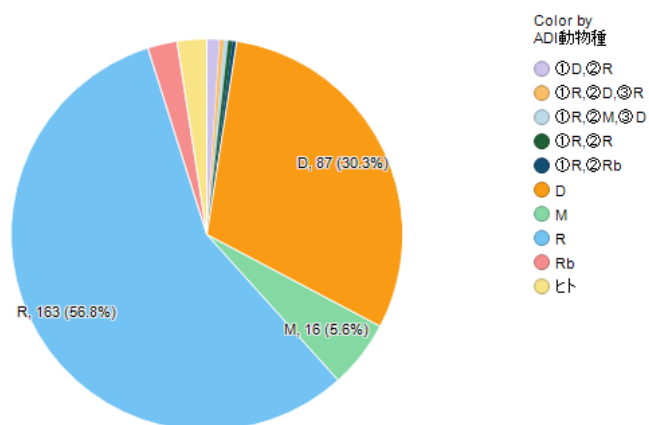


図2-1 ADI設定根拠試験の動物種（286農薬）

ラットが設定根拠となった163剤について、試験の種類を確認したところ約8割が、慢性毒性試験、残り2割は、生殖発生関係の試験によるものであった（図2-2）。一方、イヌがADI設定根拠となった87剤のほとんど（95.4%）は、1年以上の慢性毒性試験によるものであった（図2-3）。マウスがADI設定根拠となった剤では、そのほとんどが、発がん性試験であった（データ省略）。この解析結果から、非常に多くの剤においてイヌ1年間試験結果が、ADI設定根拠として用いられており、これらの剤についてはイヌ1年間試験が農薬の安全性評価に不要であるとは画一的には言えないと考えられた。

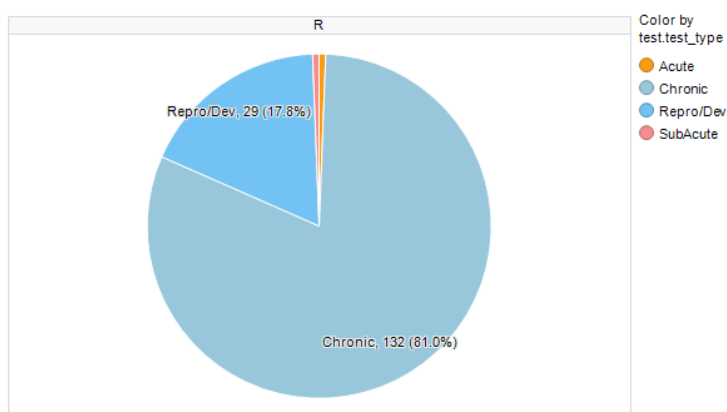


図2-2 ラット試験がADI設定根拠となった農薬の根拠試験の種類（163農薬）

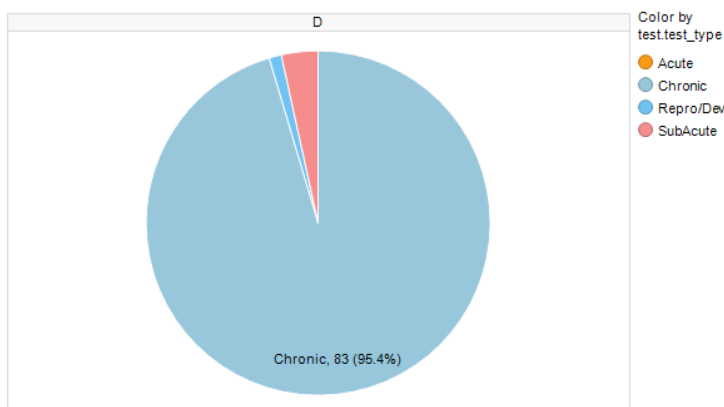


図2-3 イヌ試験がADI設定根拠となった農薬の根拠試験の種類（87農薬）

2. 2 イヌ長期試験及びマウス発がん性試験情報が得られなかった場合のADI設定への影響

イヌ長期試験もしくはマウス試験がADI設定根拠となった剤についてADI設定根拠となっている試験の情報が無かった場合に、ADI設定根拠となりうる第2候補試験を農薬評価書に記載の評価結果から解析して、その試験におけるNOAEL（2nd_NOAEL）とADI設定根拠試験のNOAEL（1st_NOAEL）についての比較解析を行った。図2-4は、1st_NOAELと2nd_NOAELの比較を示したものである。

イヌ長期試験もしくはマウス試験がADI設定根拠となった剤のいずれについても、第2候補試験の種類は、様々であったが、NOAEL値は良く相関しており、大半の剤では、もともとのADI設定根拠となった試験に近いNOAEL値が、他の試験でも得られていた。

○

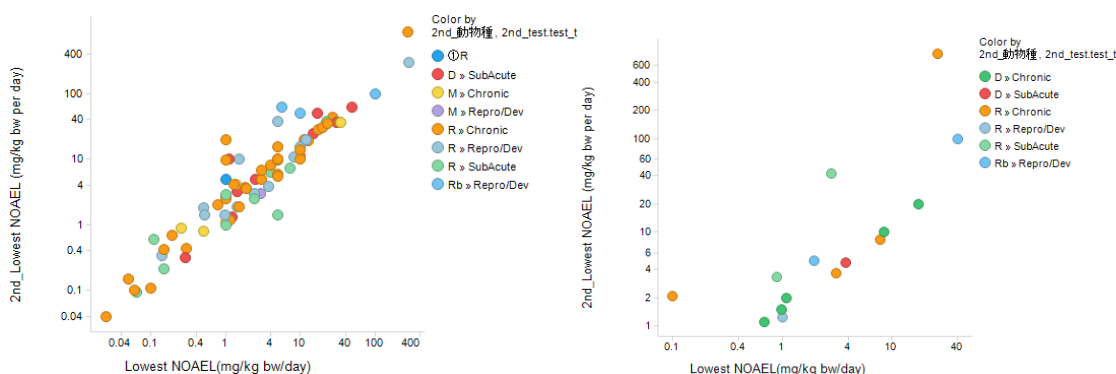


図2-4 ADI設定根拠試験のNOAEL（1st_NOAEL）と第2候補試験のNOAEL（2nd_NOAEL）の比較

図2-5には、イヌ長期試験がADI設定根拠となった剤についての第2候補試験の詳細な解析結果を示した。イヌ長期試験の第2候補試験として選択された試験の多くは、ラットによるものであり、試験種としては慢性毒性もしくは2世代試験を含む生殖発生関係の試験であった。一方、イヌの短期試験が第2候補となる剤が9剤あった。もともとのA

ADI設定根拠試験のNOAELと第2候補試験のNOAEL値の比は、約8割の剤では、3倍以内であったが、5倍を剤も7剤あった。NOAEL比が5倍を超える剤のうち2剤ではラット慢性毒性試験、その他では亜急性もしくは生殖発生関連の試験が第2候補となっていた。

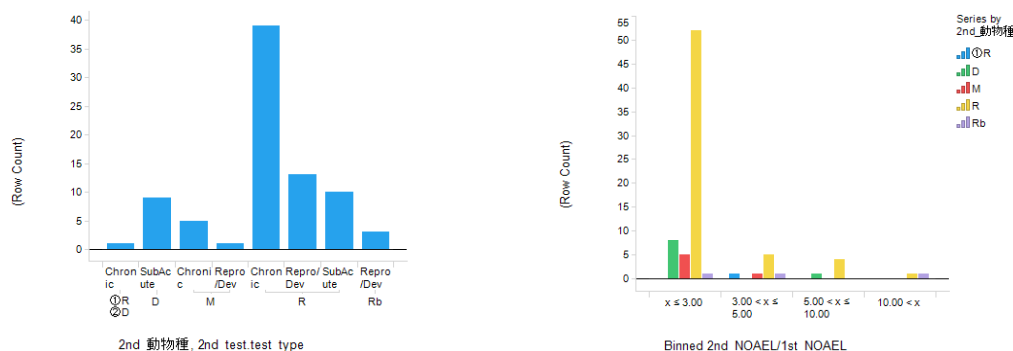


図2-5 イヌ長期試験がADI設定根拠となった農薬についてイヌ長期試験成績が無かった場合のADI設定根拠となりうる試験（第2候補試験）の種類（左図）とNOAEL比（右図、2nd_NOAEL/1st_NOAEL）の分布

一方、図2-6には、同様にマウス発がん性試験がADI設定根拠となった剤についての第2候補試験の詳細な解析結果を示した。剤は少ないが、もともとのADI設定根拠試験のNOAELと第2候補試験のNOAEL値の比は、ほとんどの剤では、3倍以内であったが、10倍を超える剤が3剤あり、最大のNOAEL比は30倍であった。

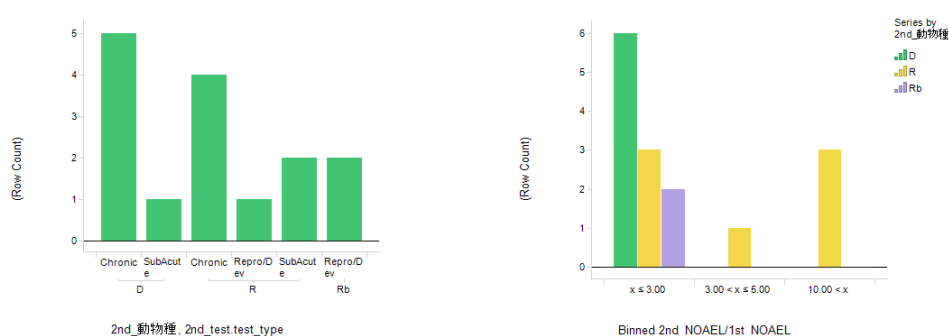


図2-6 マウス発がん性試験がADI設定根拠となった農薬についてマウス発がん性試験成績が無かった場合のADI設定根拠となりうる試験（第2候補試験）の種類（左図）とNOAEL比（右図、2nd_NOAEL/1st_NOAEL）の分布

数は少ないもののイヌ長期試験もしくはマウス試験がADI設定根拠となった剤のうち、第2候補試験とのNOAEL比が高い剤があることから、全ての剤について画一的にこれらの試験を不要とすることは不適切であると考察された。また、マウス試験がADI設定根拠となった剤の第2候補の試験種の多くは、ラットを用いた試験であったが、6剤ではイヌ試験が第2候補となっており、仮に本研究で調査対象とした両方の試験がなかった場合、それらの剤のADI設定に与える影響は少なくないと考察された。

2. 3 亜急性毒性試験からのイヌ感受性評価の検討

上記までの検討から、イヌ長期試験については30%以上の剤でADI設定根拠となっており画一的に不要とは判断出来ないことは明らかである。その一方で、約6割の剤については、イヌ試験の結果は少なくともADI設定には使用されていない。これは、感受性の動物種差によるものであるが、新規の剤について予め感受性の高い動物種を見極めることは難しいと考えられるが、イヌ、ラットについては、それぞれ亜急性（3ヶ月）の試験が要求されているため、それらの試験結果からの感受性評価の可能性を検討するため、イヌ・ラットの亜急性・長期（イヌでは1年、ラットでは2年）試験における無毒性量の比較を行った。図2-7の左のパネルにはイヌ長期試験がADI設定根拠となった剤の中でも特にイヌ感受性が高い剤について、イヌ・ラットの亜急性・長期試験における無毒性量をプロットした結果を示す。右側のパネルは、亜急性毒性試験における無毒性量のイヌ/ラット比を示している。一部の剤では亜急性毒性試験の無毒性量のイヌ/ラット比が1を超えるもののほとんどの剤でイヌ/ラット比は1未満で亜急性毒性試験においてもイヌ感受性が高い結果であった。次に図2-8には、農薬評価書の検討を行った全ての剤について、亜急性毒性試験の無毒性量のラット/イヌ比（横軸）と長期（イヌでは1年、ラットでは2年）試験における無毒性量のラット/イヌ比（縦軸）の関係を示した。横軸が1以上の剤（イヌのほうが亜急性試験の無毒性量が低い）であっても縦軸が1未満でADI設定根拠はイヌ長期以外の試験あった剤が多く含まれるものの、横軸が大きくなるに従ってイヌ試験がADI設定根拠の剤が増えることが明らかである。これらの結果から、少なくとも亜急性毒性試験結果の比較においてイヌ感受性が高い（無毒性量がラットに比べて低い）と判断される場合には、イヌ長期試験の実施を検討すべきであると考察された。

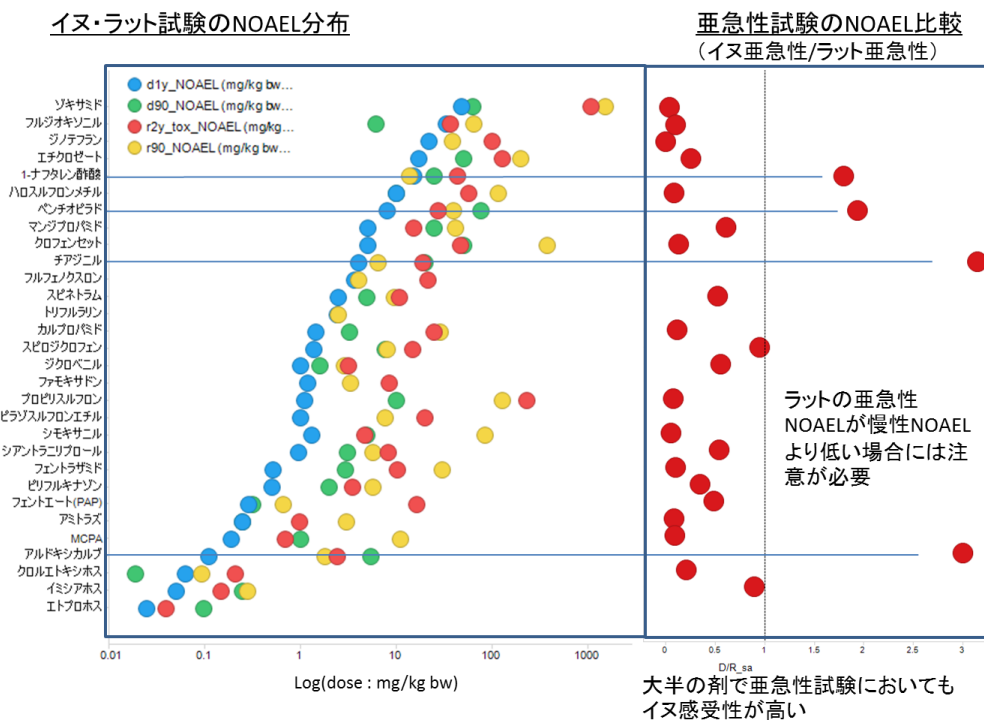


図2-7 イヌ感受性が高い剤のイヌ・ラットの亜急性・長期毒性試験のNOEL比較

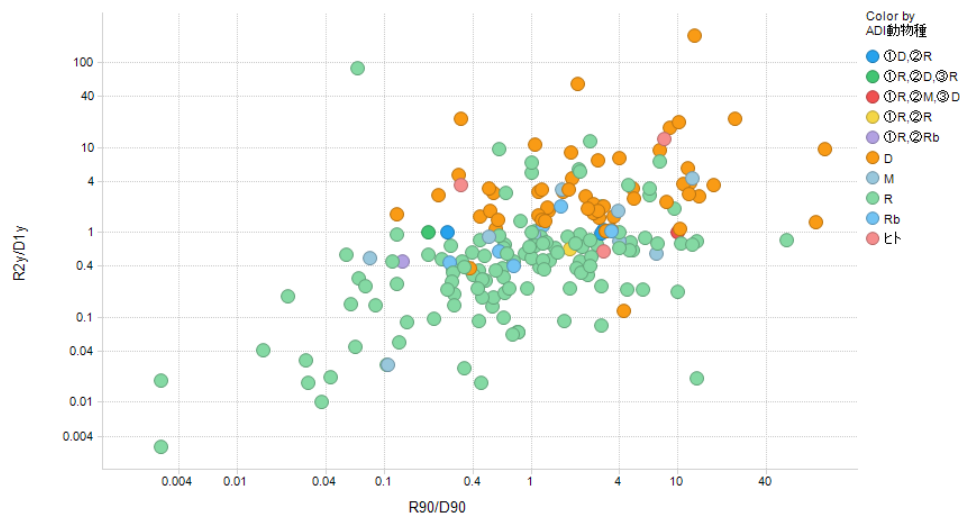


図2-8 農薬評価書の検討を行った全ての剤についての亜急性毒性試験における無毒性量のラット/イヌ比（横軸）と長期（イヌでは1年、ラットでは2年）試験における無毒性量のラット/イヌ比（縦軸）の関係

2. 4 海外評価機関における農薬の安全性評価におけるイヌ長期試験・マウス発がん性試験の取扱い

海外評価機関における農薬の安全性評価におけるイヌ長期試験・マウス発がん性試験の取扱いの基本的方針について調査を実施した。イヌ1年間試験についてEUにおいては、*Where there is evidence that the dog is significantly more sensitive and where such data are likely to be of value in extrapolating results obtained to man, a 12-month toxicity study in dogs must be conducted and reported.*と短期試験結果からイヌの感受性が高い場合には実施すべきであるとされており、一方、米国EPAでは、*A 1-year non-rodent study (i.e., 1-year dog study) would be required if the Agency finds that a pesticide chemical is highly bioaccumulating and is eliminated so slowly that it does not achieve steady state or sufficient tissue concentrations to elicit an effect during a 90-day study.*と排泄が遅く、蓄積性が高い場合に要求されるとしている。一方、マウス発がん性試験については、現時点では、いずれの評価機関においても要求項目とされている。

2. 5 海外評価機関での評価事例の調査

我が国で、イヌ長期試験もしくはマウス試験がADI設定根拠として評価された剤について、農薬評価書の記載から海外評価機関での評価結果との比較を行った結果を表2-1, 2-2に示した。

表2-1 我が国でイヌ長期試験を根拠としてADI設定が行われた農薬の海外評価機関での評価

農薬名_(和名)	評価機関	ADI 動物種	ADI 試験名	NOAEL (mg/kg bw/day)	SF	ADI (mg/kg bw)	備考
アジンホスメチル	食安委	D	1 年慢性	0.149	100	0.0014	
	JMPR	R	2 世代繁殖	0.48	100	0.005	
	カナダ	D	1 年慢性	0.15	100	0.0015	同
	豪州	ヒト	28 日	0.25	10	0.025	
	米国	D	1 年慢性	0.15	100	0.0015	同
アミトラズ	食安委	D	2 年慢性	0.25	100	0.0025	
	JMPR	R	3 世代繁殖	1.3	100	0.01	
	カナダ	ヒト	2 重盲検	0.125	10	0.0125	
	豪州	D	2 年慢性	0.25	100	0.002	同
	米国	D	2 年慢性	0.25	1000	0.00025	SF が 10 倍
アメトリン	食安委	D	1 年慢性	7.2	100	0.072	
	豪州	R	2 世代繁殖	2	100	0.02	日本では NOAEL=13 と評価
	米国	D	1 年慢性	7.2	100	0.072	同
イマザピックアン モニウム塩	食安委	D	1 年慢性	137	500	0.27	LOAEL 採用
	豪州	D	1 年慢性	137	500	0.27	同
	米国	D	1 年慢性	137	300	0.5	SF が低い
エトプロホス	食安委	D	1 年慢性	0.025	100	0.00025	
	JMPR	R	2 年慢性発がん	0.04	100	0.0004	
	米国	D	5 か月	0.01	100	0.0001	日本では NOAEL=.025 と評価
クロフェンセット	食安委	D	1 年慢性	5	100	0.05	
	米国	D	1 年慢性	5	100	0.05	同
クロランスラムメ チル	食安委	D	1 年慢性	5	100	0.05	
	カナダ	D	1 年慢性	5	100	0.05	同
	米国	D	1 年慢性	10	100	0.1	NOAEL 評価値 が高い
クロルエトキシホ ス	食安委	D	1 年慢性	0.063	100	0.00063	
	米国	D	1 年慢性	0.061	100	0.0006	同

ジクロルミド	食安委	D	90 日試験	5	300	0.016	慢性毒性試験に 供した動物種が 1 種類だったこ とから追加:3
	米国	D	90 日試験	5	300	0.017	同
ゾキサミド	食安委	D	1 年慢性	48	100	0.48	
	米国	D	1 年慢性	48	100	0.48	同
チジアズロン	食安委	D	1 年慢性	3.93	100	0.039	
	豪州			2.5	100	0.02	根拠試験不明
	米国	D	1 年慢性	3.93	100	0.0393	同
テブコナゾール	食安委	D	1 年慢性	2.94	100	0.029	
	JMPR	D	1 年慢性	3	100	0.03	同
	豪州	D	1 年慢性	1.5	100	0.01	NOAEL 評価値 が低い
	米国	R	発達神経毒性	8.8	1000	0.009	LOAEL、日本で は NOAEL=22 と 評価
トリフロキシストロ ビン	食安委	D	1 年慢性	5	100	0.05	
	JMPR	R	2 世代繁殖	3.8	100	0.04	日本ではラット の無毒性量は、 総合評価により 9.81 mg/kg 体 重/日と評価
	豪州	D	1 年慢性	5	100	0.05	同
	米国	R	2 世代繁殖	3.8	100	0.038	日本ではラット の無毒性量は、 総合評価により 9.81 mg/kg 体 重/日と評価
1-ナフタレン酢酸	食安委	D	1 年慢性	15	100	0.15	
	米国	D	1 年慢性	15	100	0.15	同
ノルフルラゾン	食安委	D	亜急性毒性 6 ヶ月	1.53	100	0.015	
	豪州	D	6 か月	1.5	100	0.015	同
	米国	D	6 か月	1.58	100	0.015	同
ハロスルフロンメ チル	食安委	D	1 年慢性	10	100	0.1	

	豪州	D	1 年慢性	1	100	0.01	NOAEL 評価値 が低い
	米国	D	1 年慢性	10	100	0.1	同
ピコリナフェン	食安委	D	1 年慢性	1.4	200	0.007	LOAEL 採用
	カナダ	D	1 年慢性	1.4	100	0.014	日本では LOAEL と評価し たが、カナダで は NOAEL と評 価
	豪州	D	1 年慢性	1.4	200	0.007	同
ピリダベン	食安委	D	1 年慢性	0.5	100	0.005	
	EU	R	2 年慢性発がん	1	100	0.01	EU ではイヌ 1 年 の NOAEL も 1mg/kg と評価
	カナダ	D	1 年慢性	1	100	0.01	NOAEL 評価値 が高い
	米国	D	1 年慢性	0.5	100	0.005	同 (LOAEL 評価 だが UF 追加な し)
ファモキサドン	食安委	D	1 年慢性	1.2	200	0.006	イヌを用いた 90 日試験 NOAEL と近接しているこ と等による追加 係数:2
	EU	D	1 年慢性	1.2	100	0.012	同だが SF が低 い
	JMPR	D	1 年慢性	1.2	200	0.006	同
	米国	D	90 日	1.4	1000	0.0014	LOAEL 評価の ため UF1000
フルアジナム	食安委	D	1 年慢性	1	100	0.01	
	カナダ	M	2 年発がん	1.1	1000	0.0011	日本ではマウス 2 年の NO- AEL=1.12 と評価
	豪州	R	2 年慢性発がん	0.4	100	0.004	日本ではラットに おける無毒性量 は 1.49 mg/kg 体重/日と総合 評価
	米国	M	2 年発がん	1.1	100	0.01	

フルジオキソニル	食安委	D	1 年慢性	33.1	100	0.33	
	JMPR	R	2 年慢性発がん	37	100	0.4	日本ではラット 2 年慢性は NOAEL=37 と評価
	カナダ	R	2 年慢性発がん	3.7	100	0.037	日本ではラット 2 年慢性は NOAEL=37 と評価
	豪州	R	2 年慢性発がん	3.7	100	0.03	日本ではラット 2 年慢性は NOAEL=37 と評価
	米国	D	1 年慢性	3.3	100	0.03	試験は同じだが、日本では NOAEL=33.1 と評価
フルシラズール	食安委	D	1 年慢性	0.14	100	0.0014	
	JMPR	D	1 年慢性	0.14	100	0.001	同
ヘキサジノン	食安委	D	1 年慢性	4.97	100	0.049	
	豪州	R	2 年慢性発がん	10	100	0.1	豪州ではイヌ慢性の記載なし
	米国	D	1 年慢性	4.97	100	0.05	同
ベンスルフロメチル	食安委	D	1 年慢性	19.9	100	0.19	
	米国	D	1 年慢性	19.9	100	0.2	同
ペンディメタリン	食安委	D	2 年慢性	12.5	100	0.12	
	豪州	D	2 年慢性	12.5	100	0.12	同
	米国	R	甲状腺影響試験	10	100	0.1	日本では、同試験について NOAEL 評価をしていない
メタミドホス	食安委	D	1 年慢性	0.06	100	0.0006	
	JMPR	R	2 年慢性発がん	0.1	25	0.004	日本では、NOAEL=0.1 と評価
	豪州	R	56 日亜急性	0.03	100	0.0003	日本では、NOAEL=0.13 と評価

	米国	R	56 日垂急性	0.03	100	0.0003	日本では、 NOAEL=0.13 と 評価
メチオカルブ	食安委	D	2 年慢性	2.4	100	0.024	
	JMPR	D	2 年慢性	1.5	100	0.02	同だが日本で は、NOAEL=2.4 と評価
	豪州	D	2 年慢性	0.2	100	0.002	同だが日本で は、NOAEL=2.4 と評価
メキシフェノジド	食安委	D	1 年慢性	9.8	100	0.098	
	JMPR	R	2 年慢性発がん	10	100	0.1	イヌ 1 年 (NOAAEL=9.8)も 加味
	カナダ	R	2 年慢性発がん	10.2	100	0.1	イヌ 1 年 (NOAAEL=9.8)も 加味
	豪州	R	2 年慢性発がん	10	100	0.1	イヌ 1 年 (NOAAEL=9.8)も 加味
	米国	R	2 年慢性発がん	10.2	100	0.1	
ラクトフェン	食安委	D	1 年慢性	0.79	100	0.0079	
	米国	D	1 年慢性	0.79	100	0.008	同
MCPA	食安委	D	1 年慢性	0.19	100	0.0019	
	豪州	不明	不明	1.1	100	0.01	
	米国	R	2 年慢性発がん	4.4	1000	0.004	米国でもイヌ 1 年の NOAEL=0.2 と評価している が採用していな い
TCMTB	食安委	D	1 年慢性	3.8	300	0.012	LOAEL 採用
	米国	D	1 年慢性	3.8	300	0.01	同(日本、米国と も LOAEL 評価)
アラクロール	食安委	D	1 年慢性	1	100	0.01	
	米国	D	1 年慢性	1	100	0.01	同
フェントエート (PAP)	食安委	D	2 年慢性	0.29	100	0.0029	
	JMPR	D	2 年慢性	0.29	100	0.003	同
トリフルラリン	食安委	D	1 年慢性	2.4	100	0.024	

	EU	R	2 年慢性発がん	30	2000	0.015	EU でもイヌ 1 年の NOAEL 評価値(2.4mg/kg)は同じだが、ラット 2 年慢性で NO-AEL が得られていないことから採用
	豪州	不明	不明	2.5	100	0.02	おそらく同
	米国	D	1 年慢性	2.4	100	0.024	同
スピロジクロフェン	食安委	D	1 年慢性	1.38	100	0.013	
	EU	D	1 年慢性	1.45	100	0.015	同
	JMPR	D	1 年慢性	1.4	100	0.01	同
	米国	R	発達毒性試験	6.5	1000	0.0065	LOAEL 評価のため UF1000, 日本では評価していない？
フルフェナセット	食安委	D	1 年慢性	1.14	100	0.011	
	米国	R	発達神経毒性	1.7	1000	0.0017	LOAEL 評価のため UF1000, 日本では NOAEL=1.7 と評価
ホスメット	食安委	D	2 年慢性	1	100	0.01	
	EU	R	2 世代繁殖	1	100	0.01	評価値はほぼ同じ
	JMPR	R	2 世代繁殖	1.3	100	0.01	評価値はほぼ同じ
	豪州	R	2 年慢性発がん	2	100	0.02	評価値はほぼ同じ
	米国	R	2 年慢性発がん	1.1	100	0.011	評価値はほぼ同じ
エトキシスルフロ	食安委	D	90 日試験	5.6	100	0.056	
	豪州	D	90 日試験	6.2	100	0.06	同
キンクロラック	食安委	D	1 年慢性	34.9	100	0.34	
	豪州	D	1 年慢性	35	100	0.35	同
シモキサニル	食安委	D	1 年慢性	1.3	100	0.013	

	EU	D	1 年慢性	1.3	100	0.013	同
	米国	D	1 年慢性	0.8	1000	0.0008	試験は同だが、 LOAEL と評価
ジクロベニル	食安委	D	1 年慢性	1	100	0.01	
	EU	D	1 年慢性	1	100	0.01	同
	豪州	D	2 年慢性	1.25	100	0.01	ほぼ同
	米国	D	2 年慢性	1.25	100	0.013	ほぼ同
ピリミカーブ	食安委	D	2 年慢性	1.8	100	0.018	
	EU	D	1 年慢性	3.5	100	0.035	イヌ 2 年試験を 評価していない
	JMPR	D	2 年慢性	2	100	0.02	同
	豪州	D	90 日試験	0.4	200	0.002	
フルメツラム	食安委	D	1 年慢性	100	100	1	
	豪州	D	1 年慢性	100	100	1	おそらく同
	米国	D	1 年慢性	100	100	1	同
プロピコナゾール	食安委	D	1 年間慢性毒性	1.9	100	0.019	
	EU	R	2 年慢性発がん	4	100	0.04	イヌ試験を評価 していない
	JMPR	R	2 世代繁殖	7	100	0.07	イヌ 1 年の NOAEL=1.9 と評 価しているが採 用していない
	豪州	R	2 年慢性発がん	4	100	0.04	詳細不明
	米国	M	2 年発がん	10	100	0.1	イヌ試験を評価 していない
ヘプタクロル	食安委	D	2 年慢性	0.025	200	0.00012	評価に用いた試 験成績が十分で ないことによる追 加係数:2
	EPA	D	60 週慢性	0.0125	1000	0.00001	代謝物 I につい て(イヌ 2 年は評 価していない)
	EPA	R	110 週慢性	0.15	300	0.0005	ヘプタクロル
	EU	D	2 年慢性	0.025	200	0.0001	同(代謝物 I)
	IPCS	D	2 年慢性	0.025	200	0.0001	同(代謝物 I)
	JMPR	D	2 年慢性	0.025	200	0.0001	同(代謝物 I)

表2-2 我が国でマウス発がん性試験を根拠としてADI設定が行われた農薬の海外評価機関での評価

農薬名_(和名)	評価機関	ADI 動物種	ADI 試験名	Lowest NO-AEL(mg/kg bw/day)	SF	ADI (mg/kg bw)	備考
アシフルオルフェン	食安委	M	発がん性 2 年間	1	100	0.01	
	豪州	R	2 年慢性発がん	1.2	100	0.01	日本では NOAEL=25 と 評価
	米国	R	2 世代繁殖	1.25	100	0.013	
エトフェンプロックス	食安委	M	発がん性 2 年間	3.1	100	0.031	
	JMPR	M	2 年発がん	3.1	100	0.03	同
フルフェンピルエチル	食安委	M	発がん性 期間不明	39.9	100	0.39	
	米国	M	発がん	39.9	100	0.39	同
メフェンピルジエチル	食安委	M	発がん性 18 ヶ月間	2.8	100	0.028	
	豪州	M	発がん	2.8	100	0.028	同
	米国	R	2 世代繁殖	57	100	0.57	米国ではマウス発がんの NOAEL=351 と評価
アセトクロール	食安委	M	発がん性 18 ヶ月間	1.1	100	0.011	
	EU	M	18 か月発がん	1.1	300	0.0036	試験は同だが、LOAEL 評価(日本は NOAEL と評 価)
	米国	D	1 年慢性	2	100	0.02	マウス発がん性試験の NOAEL を評 価していない
エポキシコナゾール	食安委	M	発がん性 18 ヶ月間	0.69	100	0.0069	

	EU	M	18 か月発がん	0.8	100	0.008	同(値は雌雄平均を用いているため若干違う)
	米国	R	2 年慢性発がん	2	100	0.02	米国ではマウス発がん性試験は検体摂取量不明と判断
テフルベンズロン	食安委	M	発がん性 78 週間	2.1	200	0.01	LOAEL 採用
	EU	M	78 週発がん	2.1	200	0.01	同(LOAEL 評価)
	JMPR	M	78 週発がん	2.1	200	0.01	同(LOAEL 評価)
フルチアセットメチル	食安委	M	発がん性 18 ヶ月間	0.1	100	0.001	
	米国	M	18 か月発がん	0.1	100	0.001	同
プロピザミド	食安委	M	発がん性 2 年間	1.95	100	0.019	
	EU	M	2 年発がん	2	100	0.02	同
	豪州	R,D	2 年慢性発がん			0.12	詳細不明
	米国	R	2 年慢性発がん	8.46	100	0.08	マウス発がん性の NOAEL=15 と評価

我が国と同じ試験が設定根拠としてADI評価されているケースが多く、我が国と異なる試験が設定根拠として採用されているケースであっても、個別試験のNOAEL評価値の違いによるものであった。前述の通り、ヨーロッパ及び米国EPAでは、近年、新たな申請においては、イヌ長期試験を必ずしも必要とはしないとの方針が示されているが、今回調査を行った農薬評価書の公開されている剤のほとんどが、それらの方針変更以前に試験実施された試験に基づく評価結果であることによると考えられた。

そこで次に、EFSAより公開されているレビュー資料を中心に近年の評価事例を中心に調査を行った。その結果、同様に殆どの剤では、基本的に我が国と同様の評価がされていたが、参考となりえる評価事例や報告について以下にまとめた。

ピリダリルの評価例 (EFSA Journal 2013;11(8):3240)

In short-term oral toxicity studies with rats, mice and dogs, the critical effects were observed in haematological system (changes in white blood cell parameters

in rats; reduced MCH values in dogs), liver (increased weight, clinical biochemistry and histopathology changes; rats, mice and dogs), adrenal (increased weight and vacuolation; dogs), ovary (increased weight and vacuolation; rats) and lung (increased weight and histopathology changes; dogs). Non specific critical effects such as reduced body weight gain were also observed in rats and dogs. The rat was the most sensitive species. The relevant short-term oral NOAEL was 5.6 mg/kg bw per day (90-day rat study).

短期反復試験（90 日間）の評価では、ラット、マウス、イヌの評価が行われ、ラットが最も感受性が高いと結論されている。一方、食品安全委員会の評価書にはマウスの 90 日間試験の記載はなく、我が国には提出されていないものと思われる。長期試験では、ラット、マウスの試験が評価に用いられ、イヌ 1 年間試験については記載がない。食品安全委員会の評価書には、イヌ 1 年間試験の記載があるが、EFSA に資料の提出があったかどうかは不明である。最終的に ADI は、ラット 2 世代繁殖試験結果を根拠に設定されており、これは食品安全委員会の評価書と同じ評価結果であった。

ピコキシストロビンの評価事例（EFSA Journal 2016;14(6):4515）

In short-term oral toxicity studies with rats and dogs, the target toxicity was systemic (reduced body weight and reduced food consumption). The dog was the most sensitive species. The relevant short-term oral no-observed-adverse-effect level (NOAEL) is 4.57 mg/kg body weight (bw) per day (1-year dog).

短期試験では、ラットとイヌの結果について評価が行われイヌの感受性が高いとされている。EFSA では、最終的に ADI はイヌ 90 日間試験結果をもとに設定されている。なお、我が国の評価でもほぼ同様である。近年の EFSA での評価においては、ほとんどの剤で短期試験での動物種間の感受性に関する記載がされていること及びイヌ 1 年間の試験が、短期試験の一部として取り扱われていることを示す例として本評価事例を取り上げた。

イヌにおける体内動態が毒性評価の参考になった例

評価書ではないが、Claire Terry らは、スルホキサフロルの安全性評価過程において、イヌ、ラット、ウサギで血中濃度解析を行い、イヌで毒性のため他の動物種より投与量を高く設定出来なかったものの、排泄が遅いため単位投与量あたりの AUC が高くなることを報告している。（*Crit Rev Toxicol*, 2014; 44(S2): 1–14）食品安全委員会の評価では（農薬評価書）による、NOAEL はイヌ 90 日間、1 年間の 6mg/kg/day、ラット 90 日間では、6.36mg/kg/day と近接した値であった。また、ADI はラット 2 年間試験の NOAEL 4.25 mg/kg/day を根拠に設定された。シクラニプロロールでは、イヌでの体内運命試験が実施され、吸収率がラットに比べ約 3 倍高く、また排泄試験の結果から反復投与による蓄積が否定出来ないと EFSA では評価している。（*EFSA Journal* 2016;14(4):4452）本物質は、イヌ以外の動物種では、ほとんど毒性が認められず、イヌ 1 年間の LOAEL 1.29 mg/kg/day を安全係数 300 で除して 0.0043

mg/kg/day と設定された。

2. 6 海外評価機関での評価事例の調査結果のまとめ

我が国で評価済みの剤についての ADI 設定根拠の調査結果においては、我が国と同じ試験が設定根拠として ADI 評価されているケースが多く、我が国と異なる試験が設定根拠として採用されているケースであっても、個別試験の NOAEL 評価値の違いによるものであった。前述の通り、ヨーロッパ及び米国 EPA では、近年、新たな申請においては、イヌ長期試験を必ずしも必要とはしないとの方針が示されているが、今回調査を行った農薬評価書の公開されている剤のほとんどが、それらの方針変更以前に試験実施された試験に基づく評価結果であることによると考えられた。

一方、EFSA のレビューをもとにした近年の評価事例の詳細な調査結果から、EU では短期試験の評価において動物種間の感受性について評価が行われており、調査を行った剤はいずれも過去に登録済みであったことから、本研究班で研究対象としているイヌ 1 年間試験は実施済であるもののピリダリルの評価例は、イヌ感受性が高くないことが示されればイヌ 1 年間試験を評価に必要としないということを示していると考察される。一方、スルホキサフロルの報告、シクラニプロールの評価例はいずれもイヌにおける血中濃度解析結果よりイヌ 1 年間の試験の必要性が示唆された例であるが、血中濃度の情報がイヌ試験の必要性の判断に有用であることを示していると考察される。仮に血中濃度測定のための単独の試験を実施しなくても、90 日間試験もしくはその予備試験に併せて血中濃度解析を行うことでも必要性の判断に有用と考えられる。マウス発がん性試験そのものについては、いずれの評価機関においても要求項目とされているが、今回の調査では、マウス 90 日間試験が評価に用いられている例が認められた。我が国では、マウス 90 日間試験は必須とはされていないが、マウス長期試験の必要性の判断材料として有用と考えられる。

(2) 研究全体の成果、考察及び結論

本研究では、近年、米国や欧州連合では農薬の毒性評価において、必須とはされていないイヌ長期（1 年間）毒性試験及び ICH に基づく医薬品申請において必須とはされていないマウス発がん性試験の農薬の毒性評価における実施の必要性について科学的な根拠をもとに判断を行うための考え方と、そのために必要な検討項目を提言することを目的として、これまでに我が国で評価が行われた農薬評価書の毒性試験結果の解析及び諸外国における評価事例等の調査を行った。

イヌ長期毒性試験については、海外評価機関における農薬の毒性評価における基本的な考え方は、EU においては、短期試験結果からイヌの感受性が高い場合には実施すべきであるとされており、一方、米国 EPA では排泄が遅く、蓄積性が高い場合に要求されるとしており、いずれも無条件に不要としているわけでない。本研究においては、我が国の農薬評価書（286 剤）をもとに、ADI に関わる毒性試験成績を中心に調査検討した結果、イヌ試験が ADI の設定根拠とされた農薬は 93 剤（32.5%）であった。この 93 剤についてイヌの長期と亜急性試験並びにラット長期試験等と比較検討した結果、イヌ以外の試験でも同じ NOAEL 値が得られている、イヌ長期と亜急性試験の NOAEL 及び LOAEL の比が 2 倍未満、ラット長期試験の NOAEL 及び LOAEL

との比が倍未満などの理由から 74 剤については、イヌ慢性試験の必要性が無いもしくは低いと判断された。また、LOAEL 所見が ChE 活性阻害（3 剤）及び ALP 上昇（1 剤）については、詳細な検査を追加することで、イヌ長期試験が不要になる可能性が考えられた。しかし、残る 15 剤（5.2%）の農薬については、得られている情報からは、イヌ長期試験が不要とは判断できなかった。一方、海外評価事例の調査結果では、調査を行った剤がいずれも過去に登録済みの剤であったことからイヌ 1 年間試験は既に実施済であることもあり、我が国と同様に評価に用いられていたものの、近年の EU における評価では短期試験の結果から動物種間の感受性に基づいた評価が行われており、イヌ感受性が高くないことを示すことが出来ればイヌ 1 年間試験を省略可能であるということを示していると考察された。一方、イヌにおける血中濃度解析結果よりイヌ 1 年間の試験の必要性が示唆された評価事例から、仮に血中濃度測定のための単独の試験を実施しなくても、亜急性（3 ヶ月）試験もしくはその予備試験等に併せて血中濃度解析を行うことでも必要性の判断に有用と考えられる。

以上より、イヌ長期試験については、一定の条件を満たせば省略可能であると考察された。ただし、既に試験が実施済みであれば評価に用いるべきである。一方、新たに試験を実施する場合には、イヌとラットの亜急性試験で認められる毒性所見が異なる場合や、毒性標的臓器が同じでも明確な用量差が認められイヌ感受性が高いと考えられる場合には、イヌ長期試験が必要と考えられた。さらに、上記によらない場合であっても、例えばイヌ亜急性（3 ヶ月）試験において無毒性量が求められていない場合、3 ヶ月試験を繰り返すのではなく 1 年間試験の実施を検討すべきであり、イヌにおいて農薬の蓄積性が懸念される場合や薬物代謝（動態）が異なる場合については、ヒトへの外挿性の有無を考慮した上でイヌ長期試験の実施の要否について慎重に判断する必要があると結論された。

一方、マウス発がん性試験については、農薬の毒性評価においては、いずれの海外評価機関において試験成績の提出が要求されている。本研究においては、農薬評価書（2015 年 4 月時点）に収載された 286 剤より、マウスとラットの発がん性試験データがともにある 275 物質について、ラット発がん性試験に加えて実施する場合のマウス発がん性試験の発がん検出性ならびに ADI 設定根拠試験としての有用性を評価した。その結果、マウスでのみ発がん性を示したものは 275 剤中 32 剤（12%）で、そのうち、ヒトへの関連性が否定できない又は不明なものは 4 剤（1.5%）であった。また、マウス発がん性試験が ADI 設定根拠となったものは 275 剤中 15 剤（5.5%）であったが、いずれも腫瘍発現に基づくものではないと考えられた。マウスでのみ発がん性を示した農薬の化学物質クラスは、有機リン系および有機塩素系であったが、ほとんどがヒト関連性は低いと推察された。以上より、マウス発がん性試験によるヒトでの発がん性の検出性（2%程度）および ADI 設定（5%程度）への寄与は共に高くないことが示された。さらに、ADI 設定根拠試験の NOAEL のほとんどが他の試験の NOAEL と近接していた。また、基本的にこれらの農薬は、生体にとって問題となる遺伝毒性を示していない。このような状況から、本研究において評価した範囲においては、①遺伝毒性に懸念がない場合、②ラットにおけるばく露がマウスと同等以上の場合には、マウス発がん性試験を実施する意義は低いと推察された。一方、①遺

伝毒性に懸念がある場合、②マウスにおけるばく露がラットよりも高い場合、③有機リン系および有機塩素系の剤の場合には、マウス発がん性試験を実施する必要があると考えられた。リスク評価におけるマウス発がん性試験の必要性については、今回の研究成果を基に、農薬の規制に関する国際的動向も踏まえつつ検討を進める必要があると結論された。また、マウスについて海外における評価事例では、発がん性試験のみでなくマウス亜急性（90 日間）試験成績が評価のために提出されている事例が認められた。我が国では、マウス亜急性試験成績の提出は必須とはされていないが、マウス発がん性試験の長期試験としての必要性の判断材料の一つとしての有用性について今後検討すべきであると考察された。

III 本研究を基に発表した論文等

- 1 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名のリスト
該当なし

- 2 本研究を基にした学会発表の実績

小野 敦：我が国の農薬評価において ADI 設定根拠となった毒性試験について、第 43 回日本毒性学会、2016 年 6 月 28 日～7 月 1 日（6/29）、名古屋

松本 清司：農薬の毒性評価におけるイヌ長期（1 年）試験の必要性について、第 43 回日本毒性学会、2016 年 6 月 28 日～7 月 1 日（6/29）、名古屋

森田 健：農薬評価におけるマウス発がん性試験の必要性 I. ラット発がん性試験に追加の意義、第 43 回日本毒性学会、2016 年 6 月 28 日～7 月 1 日（6/29）、名古屋

井上 薫：農薬評価におけるマウス発がん性試験の必要性 II. マウス発がん性のヒトへの外挿性検討、第 43 回日本毒性学会、2016 年 6 月 28 日～7 月 1 日（6/29）、名古屋

Morita T, Toda M, Inoue K, Is necessary mouse carcinogenicity study for safety as-sessment of pesticide? The 14th International Conference of Toxicology (2016 ICT), 2016. 10. 2, Merida, Mexico.

- 3 特許及び特許出願の数と概要
該当なし

- 4 その他（各種受賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等）
該当なし

IV 主任研究者による申請時に申告した達成目標及び研究全体の自己評価

1 申請時に申告した達成目標

達成目標	評価結果	自己評価コメント
(1) 現在の農薬毒性評価を科学的に発展させ且つ効率化させるため、毒性のプロファイル及び量の種差を考慮し、各毒性試験の評価手順を段階的に行う新たな評価手法を提言する。	5	農薬評価書をもとに、イヌ、ラット、マウスの長期、短期試験における毒性発現量や毒性所見を網羅的に整理し、無毒性量もしくは最小毒性量や毒性プロファイルの種差の解析をもとに、毒性の発現量とプロファイルを考慮した段階的な評価手順を提案した。
(2) 新たな評価手法提言では、イヌ長期毒性あるいはマウス発がん性懸念が短期毒性試験から予測されないと判断するための具体的な基準を提言する。	4	イヌ長期毒性については、多くの剤で一定の条件を満たせば省略可能であることが示されたが、不要とは判断できない剤のあったことからイヌ長期試験が必要と判断される条件について提言した。マウス発がん性試験についても省略可能と考えられる条件及び実施が必要と考えられる条件を整理して示したが、今後の対応についてはさらなる検討が必要であると判断した。
(3) 新たな評価手法提言では、農薬の毒性評価をより科学的に行うため、追加すべき検査項目や現在の各毒性試験の改良点について具体的に提言する。	5	イヌ長期試験の必要性の判断材料となる検査項目等について整理して提言した。また、イヌ、マウスいずれにおいても反復投与時の血中濃度測定は長期試験実施の必要性を判断に有用であることを提言した。

注) 評価結果欄は「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点すること。

2 研究全体の自己評価

項 目	評価結果	自己評価コメント
(1) 研究目標の達成度	4	イヌ長期試験については、必要性の判断基準を示すことで研究目標である段階的評価法を提言した。マウス発がん性試験についても必要性の判断基準を整理したが、リスク評価における必要性についてはさらなる検討が必要と判断された。

(2) 研究成果の有用性	5	本研究では、国内で評価された農薬のADI設定根拠となった試験及び関連する試験における毒性発現量と毒性プロファイルの網羅的解析が行われており、その解析結果は、本研究のみでなく様々な研究に有用である。
総合コメント 本研究では、農薬の段階的評価手法を構築するため、まずは、食品安全委員会で評価済みの農薬について毒性発現量や毒性プロファイルの網羅的な収集・解析により、イヌ長期試験、マウス発がん性試験について、実施が必要と判断される場合の判断基準を示すことで本研究の目的である段階的評価手法として取り纏めて提言した。本研究はおおむね当初の計画どおり進められ、ほぼ目的とした成果を得た。		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で記述すること。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。全ての権利は、食品安全委員会に帰属します。