

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第5回会合議事録

1. 日時 平成19年3月26日(月) 14:00～16:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(シクロエート及びラクトフェン)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三枝座長、佐々木専門委員、玉井専門委員、白井専門委員、中澤専門委員、
松本専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、上路専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、畑江委員、野村委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、
宇木評価専門官

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 シクロエート農薬評価書(案)

資料3 ラクトフェン農薬評価書(案)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 5 回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。本日は、確認評価第一部会の委員 7 名のうち 6 名に御出席いただいております。

また、本日は親委員会から見上委員長、畑江委員、後ほど野村委員も御出席いただく予定です。

また、総合評価部会より、鈴木農薬専門調査会座長、上路専門委員が御出席されております。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、シクロエート及びラクトフェンの 2 剤でございます。開催通知等で御連絡申し上げましたように、本日は公開ということで行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料の確認をさせていただきます。お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「シクロエート農薬評価書（案）」。

資料 3 として「ラクトフェン農薬評価書（案）」。

以上を配付しておりますので、御確認願います。

○ 三枝座長

皆さん、資料はおそろいでしょうか。それでは、審議に入りたいと思います。本日は、総合評価部会の鈴木座長、上路先生も出席されておりますので、いろいろと御意見を賜りたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、シクロエートについて、事務局から経緯を含めて御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

シクロエート、資料 2 の 3 ページの上の方に「審議の経緯」がございます。シクロエートは、平成 17 年 11 月 29 日に、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う基準値が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されております。この施行に伴いまして、平成 19 年 1 月 12 日に、厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

本日は、テーブルに農薬評価書のほかに、海外の評価書、参考といたしまして水色の

ファイルで、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。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、まずシクロエートの審議を始めたいと思いますので、事務局から説明をお願いします。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料 2 の 5 ページを開いていただけますでしょうか。シクロエートは、ここの 6 に書いているような構造をしております。いわゆるチオカーバメイト系の除草剤でございます。アメリカでは、1970 年にハウレンソウとテンサイに対する除草剤として登録をされていますが、我が国では登録をされておられません。ポジティブリスト制度の導入に伴いまして基準が設定され、食品健康影響評価がされたものでございます。

チオカーバメイト系の除草剤でございますので、作用のメカニズムはタンパク質の合成阻害ということになります。

本剤については、種子の発芽、苗木の成長を阻害することによって効果を示すものでございまして、ハウレンソウですとかテンサイに使用されているものでございます。

続いて、6 ページを御覧ください。US EPA でつくられておりますレポートを基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

まず、動物体内運命試験について御説明いたします。ラット、マウス、サルを使って実験が行われております。

まず、ラット及びマウスについての試験、(1) の部分でございます。ラット及びマウスにシクロエートを経口投与いたしました。主にラット、マウスともに排泄経路は尿でございまして、84%～65%が尿から、糞中からは比較的少量排泄されております。血漿中の濃度は二相性曲線を示して、半減期は 60 時間から 30 時間というものでございました。体内での蓄積性は比較的低いということで、下に書いてあるような代謝物が検出されております。

ラットでの代謝試験でございます。低用量と高用量でラットにシクロエートを単回経口投与いたしました。やはり尿からの排泄が主でありましたが、尿中代謝物に性差が認められた等々が明らかになっております。

ここの部分で、玉井先生からコメントをいただいております。

3 番目のサルの試験でございます。シクロエートを静脈内、経口投与した試験が行われておりまして、投与から 192 時間、ちょうど 8 日後に当たりますけれども、8 日後

までの尿、糞、血液、臓器を採取して、動物体内運命試験が行われております。

サルにおいても、ラット、マウスと同様、シクロエートは経口投与後速やかに吸収され、それから、主な排泄経路が尿であるといったところが共通しております。

皮膚浸透試験が行われております。標識したシクロエートを皮膚に張り付けまして、皮膚浸透試験が行われております。吸収率は16%であったということでございます。

一旦ここで切らせていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。玉井先生、何かお願いいたします。

○ 玉井専門委員

意見は既にお送りさせていただいて、訂正が入っているところになります。その訂正の中で「(1)代謝試験(ラット及びマウス)」の下から3行目「カルバミン酸及び」の後を「その」にさせていただきまして、「及びそのグルクロン酸抱合体」にしてください。あとは、ここに書いてあるとおりになります。

(2)で、ちょっとコメントさせていただきたいんですけども、ここで雌が多いとか、雄が多いとか、そういうような表現になっているんですけども、資料を見ても、それ以上書きようがなかったので、こういう書き方しかないのかなということで、こういうコメントをさせていただきました。

次のページですけれども、1行目には、192時間という具体的な数値を入れるようにしました。

私の考え方としては、できるだけ定量的というか、それを数字として表わした方がいいと思ったので、あちこちでこういう表現をさせてもらったんですけども、数字を入れさせていただきました。

そして「(3)皮膚浸透試験(ラット)」のところでは、最初、血液中濃度という表現だったと思うんですけども、血液中濃度というのは非常にあいまいな表現なので、この場合には、後に血漿中濃度というのがありますので、もともとの資料を見てもホールブラッドという表現になっていると思いますので、これは全血中あるいは全血液中と正確に書いた方がいいと思って、こういうコメントをさせていただきました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。玉井先生の御意見は、全部反映されていると思いますけれども、よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。ほかの委員の方で御意見はございますか。

ないようですから、次に進みたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、7 ページの中ほど、植物体内運命試験について御説明させていただきます。

これは、ホットな標識体を使った試験ではございませんで、コールドのものを土壤混和して、作物を植え付けて、収穫の後に分析をするという試験が行われております。

まず、アカカブでございますが、土壤混和した後、収穫をして測るということで、親化合物と 3-ヒドロキシシクロエート (3HC)、それから 4-ヒドロキシシクロエート (4HC) を分析しております。

てんさいについても土壤混和した後、てんさいを植え付けて収穫後に分析をするという試験、ハウレンソウについてもシクロエートを土壤混和した後にハウレンソウを植え付けて、収穫後に分析をするということをしてしております。

それから、スイスチャードについても、シクロエートを土壤混和した後に収穫をして分析をするということが行われております。

続いて、土壤中運命試験について御説明させていただきます。

土壤中での半減期を分析しております。実験室内の好氣的土壤で 43 日、嫌氣的土壤で 60 日でした。それから、土壤吸着試験が行われておりまして、土壤吸着係数は、ここに書いているように、500 ~ 800 という数字でした。それから、水中運命試験が行われているんですけども、シクロエートは水中での加水分解、光分解に対して安定であったという結果が出ておます。

ここで一旦切らせていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。臼井先生、何かございますでしょうか。

○ 臼井専門委員

上路先生の方からは、文章につきまして、修正意見が簡潔な表記になって入れてあるかと思えます。特にこの文章自身は、これでよろしいと思えますが、ちょっと補足させていただきますと、ここに書いてあります代謝物が、もともとといますか、後の総合評価にありますような、対象になっておりますので、そういう化合物が 4 種類ほど出て

おりますが、定量的な表記がないといえますか、合計で表記されておりますので、その点が不明なところであります。

後で土壌中運命試験がございますが、これは幾つかこの化合物の性質によって物理化学的な性質によってこの結果になっているようにも思われます。

ちょっと言いますと、オクタノール/水分配係数がかかなり高い、13000 あるということ、それから比較的蒸気圧が高くて飛散しやすいということ。そういうことで水溶性が中程度であるということ。

それで、ここには書いていないんですが、ペスティサイドマニュアルですが、ちょっと私が見たのは、古い 12th エディションというのがあったんですけども、そこには微生物分解によって速やかに代謝すると書いてあったと思います。

そういうことと、あと、この文章に書かれている、EPA の資料でしょうか、その 24 ページには、もう少し代謝物の化合物等が書いてありまして、多分、土壌中の室内分解実験と書いてあったと思うんですけども、そこではスルフォキシド、還元状態では親化合物に戻る、それから N-エチルシクロヘキシルアミンを生じて、そして更に 2 組の環のヒドロキシル化合物とケト分解物、そのほかに、N-シクロヘキシル-N-エチルホルムアミド、N-エチル-N-ホルミル-S-エチルチオカーバメートも検出されたとか、そういうふうなことが書いてございます。

そういう代謝物があるんですけども、ここでは 4 つの cis、trans の 3-ヒドロキシシクロエートと 4-ヒドロキシシクロエート、そういうもののみが記載されているということになるかと思えます。

以上です。

○ 三枝座長

今の御意見からすると、付け加えた方がよろしいということですか。

○ 白井専門委員

よくわからないんですが、もしかして、土壌中での運命試験、そこにそういう化合物名を入れてもよろしいのではないかと思います。

それに微生物による代謝ですから、生物的代謝と考えると、植物体内でもそういうことが予想される代謝化合物ということになるかと思えます。ただ、記載の必要があるかどうかについて、ちょっと私にはわかりません。

一応、後の総合評価で 4 つの化合物も対象にされるということですので、4 つの化合物名が記載されていればよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。上路先生、この点につきましては、何かございますか。

○ 上路専門委員

今、臼井先生が御指摘したとおりなんですけれども、まず最初に、総合評価のところにも関わってくるところなので、動物代謝でヒドロキシシクロエートが全然検出されていないんです。

もう一つ植物体内試験で、こういう代謝物を分析しているんですけども、量的なものが明確でないと、総合評価の方へどうやってもっていくのかなというのが一つ気になりました。

全体として見たときに、何日後に何 mg/kg、合計で幾らになったかと、その値が本当に毒性的に問題のある残留の量なのかどうか、そういうところが全然表記されていないのが気になると思います。

あと、動物の方で確かにいろんなものが出ています。土壌中の運命試験のところにも、こういうものができてきた、また、できれば検出量に関する書き方をした方がいいのではないかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、上路先生から御指摘がありましたけれども、動物の方の試験では、ほとんど出てこないというか、変な言い方ですけども、一応、土壌中の変化というものは、一応、記載していただいております。今、御指摘のあったものを加えていただけないでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

それでは、次に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

それでは、急性毒性試験以降を御説明させていただきます。

8 ページの下の方の 5 番でございます。シクロエートの急性毒性試験が実施されておりまして、ラットの急性経口 LD₅₀が 3000~4000mg 程度、ウサギの経皮毒性が 5000mg 超、ラットの吸入毒性が 5.03mg 強ということでございます。ラットについては、認められた症状というのがここに書かれております。

続いて、9 ページ、急性神経毒性試験が行われておりまして、Alpk:APfSD ラット、これは Wistar 由来というふうにアメリカの評価書の方には書いておりました。SD ラットと書いてあるので、SD と思ってしまいそうなのですが、そうではないということでした。

強制単回経口投与で、最大 2000mg まで投与がされておりまして、さまざまな症状が出ております。

この大脳梨状葉というふうに事務局の方で書かせていただいていたんですけども、あらかじめ先生から御指摘をいただいております、大脳梨状皮質というふうに記述を改めています。

一部 11 行目のところが直っていないんですけども、大脳梨状皮質に訂正させていただきたいと思います。

それから、眼・皮膚に対する刺激性まで説明させていただきたいと思いますが、ウサギを用いた眼・刺激性試験、皮膚刺激性試験が実施されました。眼と皮膚に対して中程度の刺激性がありましたということです。

それから、皮膚感作性もモルモットの試験でありましたということです。

これは、EPA の RED という資料の 7 ページでは、眼・皮膚とも中程度の刺激性、皮膚感作性ありとなっていて、ほかの資料では、いずれも陰性となっているんですが、新しいと思われる方を記載しております。

9 ページの一番上の方にも書いてありますけれども、急性毒性試験も載っている資料によって、幾つか違う結果が書かれていたんですが、一番新しい方のデータを、この評価書には書かせていただいております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、課長補佐から御説明がありましたように、新しい方のデータということで、それを評価したいと思います。

中澤先生、何かございますか。

○ 中澤専門委員

やはり、最低用量で出てしまっていて、無毒性の設定ができなかったというのは、どうするべきかというのが判断に苦しむところなんですけれども、このようなものは前例としてありましたでしょうか。

○ 都築課長補佐

ございます。もしこの試験だけで終わっていると、ラットについて一番低い NOAEL というのが設定できないということになってしまうんですけれども、ほかの 90 日間の亜急性毒性試験などで、NOAEL が取れているとすれば、ラットとして、全体としてみたら毒性が出ない量というのが見つけられるのではないかとということで、これ単独としては試験は成立していないということになるかと思えますけれども、ほかとの比較で併せて評価をするというようなことで、NOAEL の設定をしたという例は過去ございます。

○ 三枝座長

中澤先生、よろしいでしょうか。

○ 中澤専門委員

了解しました。

○ 三枝座長

資料の量が乏しいということがあって、どうしようもないんですけれども、これは、これで進みたいと思えますけれども、御意見はございますか。

それでは、次に進みたいと思えます。

○ 都築課長補佐

それでは、9 ページの下段の方「7. 亜急性毒性試験」から御説明をさせていただきます。まず、21 日間の亜急性経皮毒性試験がラットを使って行われています。

最高で 200mg まで試験が行われておりまして、経皮毒性なんですけど、皮膚に刺激性があるということで、やはり皮膚刺激性の変化が観察されております。

それから、10 ページの(2)で、21 日間亜急性の吸入毒性試験が行われております。

これも、先ほどの急性単回経口投与で見られたような、大脳梨状皮質の一部、壊死というのが観察されております。

11 ページに移りまして、90 日間亜急性吸入毒性試験ラット、これは SD を用いて試験が行われております。

ここに書かれているような用量設定、最高で 1 m³ 当たり 120mg、1 日 6 時間で 1 週間に 5 日間、これは 90 日間にわたって吸入毒性試験が行われておりまして、最高用量では赤い涙とか、流涎、振戦といったような症状が出ております。

それから、(4)で 90 日間亜急性神経毒性試験が行われておりまして、これも Wistar 系のラットを用いて、混餌投与で最高 4000ppm まで試験が行われています。

最高用量において、体重増加量の減少等が認められております。

亜急性毒性試験について以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。松本先生、何か御指摘があれば、お願いします。

○ 松本専門委員

特にはございません。ただ、戻って申し訳ないんですけども、先ほど急性の御説明があったときに、事務局の方から皮膚とか眼の刺激性ともに云々というのを確認してくださいということがあったんですけども、急性の方にも眼の変化が報告されていますし、今、御説明のあった部分でも皮膚の刺激性があるということで、これはこのとおりで結構だと思いました。

それで、今の亜急性のところですけども、読んでいくと、用量のことがはっきり書いていなくて、ロードーズとか、ハイドーズとか、ミドルとか、そういう書き方で表現してあるんですけども、結果的には、12mg/kg ですか、11 ページの事務局の指摘のところ、これはこういうことを書いてあったんだと私も思いました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。原文がハイとかミディアムとかローとかとなっていますので、その辺は事務局の御苦勞がいろいろあると思います。よろしくお願いします。

そのほかには、特にないですね。ありがとうございました。

それでは、慢性の方をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

11 ページの下の方、慢性毒性試験及び発がん性試験について御説明させていただきます。(1)、イヌの1年間慢性毒性試験が実施されております。最高で850mg/kg 体重日の用量設定で試験が行われおります。

試験期間中に死亡例はなかったんですけども、臨床症状としては、胃腸に対する毒性として軟便、嘔吐、流涎、下痢、重度の腹痛等が発生しております。

それから、筋肉の萎縮、歩行異常といったような症状が出ております。

最終的には、本試験で50mg以上の投与群で臨床症状が観察されておりますので、無毒性量は一番低い用量の0.5mg/kg 体重/日であると判断されました。

事前にいただいた修正意見で、これをつくっているんですけども、18行目のところに、星印を付けさせていただいているんですが、「小葉中心性活動性慢性肝炎」というふうに書いているんですけども、三枝座長からは中心静脈の活動性慢性炎症という

修文をいただいておりますので、どちらの表現がよろしいのか、選んでいただければと思います。同様に 21 行目のところで、星印が 2 つの文章がございますけれども「これらの病変は」というところから、三枝座長から、「これらの病変は、一連の病理学的変化の各ステージとして特徴づけられ、線維化、炎症性変化、水腫に加えて、巣状、多発性及び慢性の肥大・過形成を併発していた」という修文をいただいております。これもどちらがよろしいのか決めていただければと思います。

それから、訳語について、事務局でしっかりわからなかった部分は、12 番の① のところに書いてあります。御指示をいただければ幸いです。

続いて 13 ページに移りまして、ラットの 2 年間慢性毒性、それから発がん性併合試験でございます。

SD ラットを用いまして、300ppm までの用量で混餌投与を行いまして、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。

血液学的な変化、それから臨床生化学的な変化では、投与に関連した影響は認められておりませんで、最終的に 300ppm 投与群及び 60ppm 投与群の雄で仙椎の軸索萎縮等が認められましたので、無毒性量は雄で 60ppm、雌で 10ppm と考えられました。

これも、先生から修文の御意見をいただいております。三枝座長と大谷委員から脊髄神経を脊髄に、それから腰仙椎脊髄神経を腰仙椎部脊髄に、それから頸胸椎脊髄神経を頸胸部脊髄に改めるというような御指摘をいただいております。

それから、16 行目、星 2 つの部分でございますが、三枝座長から大腿前頭筋と修文をいただいております。

18 行目、星 3 つのところでございますけれども、三枝座長から神経障害及び筋疾患を評価する上で、設定用量は十分であったという御指摘をいただいております。

それから、(3) の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。こちらは混餌投与で最高 72mg/kg 体重/日までの用量で、先ほどに比べて高い用量で試験が行われております。

生存率に投与に関連した影響は認められませんでした。血液毒性等が観察されております。本試験において、8mg/kg 体重/日でコリンエステラーゼ活性の低下、これは雌についてです。それから、坐骨神経及び関連した筋肉の神経筋変性症が認められましたので、この試験では無毒性量は設定できませんでした。

それから、マウスの 18 か月間の発がん性試験が行われております。

CD-1 マウスを用いまして、混餌で最高 3000ppm までの投与で試験が行われており

ます。

幾つかの血液学的変化があったんですけども、毒性影響とみなしませんでした。本試験で 3000ppm 投与群の雌雄で体重及び体重増加量の減少、1000ppm 投与群で体重増加量減少及び卵巣の病変が認められたということで、無毒性量は雄で 1000ppm、雌で 300ppm であると考えられました。

慢性毒性試験まで、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

三枝先生の訂正のことで、これで私も結構だと思います。

それで、12 ページの下の「事務局から」の「腎臓の所見」というところですけども、私も病理が専門ではございませんけれども、非常に包括的といいますか、大きな言葉で表現されているので、これはこうとしか訳せないんだと思います。

それと、ここも三枝先生が指摘されているように、私もある場所について、例えば腎臓ですと、髓質の部分の腎盂とか、乳頭とか、そういう場所で、ここに書いてある線維化とか炎症とか水腫とか、そういうものが認められたということを表示しているんだろうと、私も思いました。

全体には、同じ意見だと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。Papillopathy とかは、なじみがないような、あるような言葉なんですけれども、事務局のこの訳で私はいいように思いますけれども、いかがでしょうか。このままでお願いします。

○ 都築課長補佐

はい。わかりました。

○ 三枝座長

あと、私が書かせていただいたというか、ちょっと間違いがというか、例えば② の中心静脈の活動性慢性炎症というのは、これが略語では肝炎になっていましたね。肝炎ではないと思います。あくまでも静脈の方の話であって、そこを直していただきたいというのがあります。

あとは、私もこれでいいと思うんですけども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

表現のところは、腎臓、肝臓については、三枝先生の意見といいたししょうか、それでよろしいと思います。

こちらが書き加えていたのは、神経症状のところとか、その拡張のところ等々をちょっと詳しく書いておいただけで、そこらが落ちていましたから、加えましたという程度の事です。これは（1）の話だけです。

○ 三枝座長

ほかのところで、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

（2）に関しても、基本的に三枝先生の文案でよろしいかと思うんですが、③の神経筋疾患を評価する上で、この用量設定が十分であったというのは、なくてもいいかなという気もして消していたんですけども、どうされますかね。あればあったできちんとやっていますよ、試験として成立していますよということを行っているんですけども、具体的なデータを見ているわけではないし、外国でそう言っているから、そう書きましたということであれば、それで構わないし、書くとすれば、用量設定は十分であった、あるいは適切であった、adequateという言葉を使っているんで、どちらでも、これでよろしいかと思ひます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ベースドオンという言葉にこだわりを持ったので、評価に基づきということと、評価する上でと、どちらがいいのかということなんです。

○ 鈴木調査会座長

その意味合いの取り方ですね。基本的には、訳の問題で、意味としては評価する際に、評価する上で、評価に基づいて考えると、ということ、意味としては同じだと思うんですけどもね。

○ 三枝座長

たいして問題ではないです。

○ 鈴木調査会座長

この用量設定で神経毒性、もしくは更に二次性のものになるんでしょうけれども、筋毒性というか、筋の障害というのは検出されていますという話だけだと思うんです。一応上の方にそういう状況が書いてあるから、あえてそういう必要もないという気がしてました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

次の(3)の並びで考えて、通常、今までの評価書ですと、混餌投与の場合、ppm ぐらいしか頭には書かないんですけれども、(2)と(3)と見た場合に、(2)の方は混餌の ppm の表示がなくて、いきなり mg/kg になっているものですから、比較がしにくいので、両方とりあえずできるようにしておこうかと思って、原則からすると外れた書き方になっていますけれども、そうしてみましたということです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。(2)(3)に対して、松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

特にないです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。発がん性もよろしいですか。

○ 松本専門委員

一部、毒性影響とみなされたという間違いのところを直していただいていたから、それで結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次の生殖発生毒性をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

14 ページ「9. 生殖発生毒性試験」でございます。ラットを用いた 2 世代繁殖試験が行われております。用量設定は、1000ppm までで混餌投与が行われております。まず、親動物では、400ppm 以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められております。

また、1000ppm 以上投与群では、赤血球 ChE 活性の低下が認められたんですが、血漿 ChE 活性に影響は認められないということが観察されております。

児動物につきましては、400ppm 以上投与群で、脳室拡張、脳の石灰沈着等々が認められております。

以上から、親動物で 400ppm 投与群で影響が認められたということで、親動物の無毒性量は雌雄とも 50ppm、それから児動物につきましては、400ppm 投与群で体重減少

が認められましたので、無毒性量は 50ppm であると考えられました。

大谷委員から、仙椎、胸椎の用語について御指摘をいただいております、仙椎、胸椎というふうに表現を改めさせていただいております。

(2)、ラットを用いた 3 世代繁殖毒性試験でございます。原体は最高用量 72mg/kg 体重で混餌投与を行いまして、3 世代での繁殖試験が行われております。

本試験で、親動物では 24mg/kg 体重/日投与群で、体重及び体重増加量の減少が認められております。無毒性量は雌雄とも 8mg/kg 体重/日と考えられました。

児動物では、24mg/kg 体重/日投与群で、体重減少が認められましたので、無毒性量は 8mg/kg 体重/日であると考えられました。

(3)、ラットを用いた発生毒性試験が行われております。妊娠 6～15 日に経口投与して、最高用量で 400mg/kg 体重/日までの投与が行われております。ラットの母動物に対する影響として、最高用量群で脱毛、流涎、眼、鼻、口の周囲に乾燥した赤色の汚れ等々が観察されておりました、175mg/kg 体重/日投与群でも、脱毛、流涎等々が観察されております。

こうしたことから、無毒性量は母動物に対して 75mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められませんでした。

これについて、大谷先生から、分泌物、汚物等について御指摘をいただいております、事務局ではこれを汚れというふうに表記を改めさせていただきました。

ventral neck の訳語については、腹側頸部と改めさせていただきました。

(4)、ウサギを用いた発生毒性試験が行われておりました、妊娠 8～20 日目に経口投与いたしまして、最高 300mg/kg 体重/日までシクロエートを投与して試験が行われております。100mg/kg 体重/日以上投与群のところ、摂餌量減少等の発生頻度の増加が認められましたので、母動物に対する無毒性量は 30mg/kg 体重/日といたしました。

催奇形性は認められておりません。

以上、繁殖試験と発生毒性試験についてでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今日は大谷先生が御欠席なので、直接御意見を伺うことはできないんですけども、一応事前に大谷先生からこのような御意見をいただいておりますので、これに従って修正していただいていると思います。ほかの委員の方で、何かございませんか。

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

一部、大谷先生の修文以降に直したところがあります。既に説明されたところでありませんが、14ページの(1)2世代の31行目の最初のところに流涎のところがあるんですが、これはEPAのものを見ますと、一過性のということが書いてあるので、上記に続いて何か起こるような重篤な神経症状を表すようなものとは思われないということをつけ加えておきました。

14ページの39行目～40行目のところも、ちょっと最初のところでは下線の部分が抜けておりましてわかりにくかったのですが、細かく書いておきました。平均体重は有意にということにこだわって訳してあります。

(2)も18行目のところで誤訳であって、病理所見は認められなかったという形に直しました。

20行目のところで「平均体重はほとんどの時点で」という形で、全般、どの期間にわたっても見られたものであるというところを明らかにしておきました。

(3)については、事務局から既にお話があったんですが、鼻吻部というのは鼻と口ということで、これは座長の方から指摘があったことです。

同じく16ページの1行目、脱毛のところ、側腹部及び腰部となっているんですが、これがヒップアロペチアとなっていますから、臀部だろうという話で、こちらが把握している限りのものについては、そのぐらいだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。あと、大谷先生からの御指摘で、前のところとも関連するんですけども、15ページの四角の中の「大谷委員より」の中で、例えば仙部・胸部脊髄とするのか、仙髄、胸髄とするのか。これはどちらかに全体としてまとめたいと思うんですけども、その点に関して、松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

よくわからないんですけども、仙部・胸部脊髄という言い方をしない方がいいと思います。

○ 三枝座長

それでは、仙椎とか胸椎というのは骨のことですから、脊髄の部分を示すのに、仙髄とか胸髄という言い方で統一していただければと思います。よろしくお願いたしますほかに、発生毒性に関して、御意見のある方はございませんか。

ないようですので、遺伝毒性の方、お願いたします。

○ 都築課長補佐

16 ページの下の方「10. 遺伝毒性試験」について御説明させていただきます。

結果は表 2 に示されておりまして、*in vitro* で一部陽性が観察されております。*in vivo* の小核試験では陰性ということでございます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。佐々木先生、何か御意見ございませんか。

○ 佐々木専門委員

資料の方にも、*weakly mutagenic* としか書いてございませんので、具体的なデータがないので何とも言えないのですけれども、おおむねこれでよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、次に進みたいと思います。その他の試験、よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

「11. その他の試験（特殊神経毒性試験）」として、特殊神経毒性試験というのが行われております。ラットを用いまして、経口投与で最高 400mg/kg 体重/日まで投与して、神経毒性が行われております。

試験期間は、120mg/kg 体重/日投与群で 27 日間、220mg/kg 体重/日投与群で 9 日間、400mg/kg 体重/日投与群で 3 日間、各群とも 28 日間の回復期間と対象群を設定して実施がされております。投与に関連した死亡というのは観察されておりませんで、コリンエステラーゼの活性阻害が測定されているのですけれども、120mg/kg 投与群、220mg/kg 投与群で赤血球のコリンエステラーゼ活性が減少しております。

訳が適切ではないのですけれども、全投与群において血清のコリンエステラーゼ活性が *non-significant reduction* ですので、減少はしているのですけれども、意味のある減少ではないという評価がされております。

脳のコリンエステラーゼ活性は、いずれの投与群においても減少しないという結果が出ております。

本試験において、120mg/kg 体重/日投与群において、コリン作動性症状、血清及び赤血球 ChE 活性阻害、脳の神経毒性エステラーゼ阻害等が認められましたので、27 日間投与時の最小毒性量は 120mg/kg 体重/日ということで、無毒性量は設定できませんでした。

220mg/kg 体重/ 日では、脳の ChE、赤血球の ChE が阻害されましたので、9 日間投与時の最小毒性量は 120mg/kg 体重/ 日ということで、無毒性は設定できませんでした。3 日間投与時の無毒性は、400mg/kg 体重/ 日でした。

神経毒性試験については、以上です。

○ 三枝座長

中澤先生、この成績について何かございますか。

○ 中澤専門委員

この試験も先ほどのと同じで、無毒性の設定があいまいな部分があるんですけども、ほかの慢性や何かの結果などを総合すれば、これはこれで問題ないとするのでしょうかという感じです。

○ 三枝座長

これとはあまり関係ないんですけども、こういうやり方というのは、大量で短期間、少量で長期間、蓄積性を見るという観点を考えればいいんですか。その辺を教えてほしいんですけども、400mg/kg 体重/ 日で 3 日間にやっても影響はなかったけれども、120mg/kg 体重/ 日で 27 日では影響があったと。これは累積的な影響があるんですか。

○ 中澤専門委員

累積的というのは、問題となっている化合物が残っていたか。それとも、影響がということですか。

○ 三枝座長

はい。影響はどうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

実は、この剤は、カーバメート系の非常に面白い除草剤という話で、普通カーバメートだと抗真菌剤とかたくさんあるんですけども、その場合に、神経症状が出てくるといのは、一応一般的な話になっているので、しかもそれがコリナージックな話だということから、アセチルコリンエステラーゼの抑制は一応指標としてはかるという話があるんです。

この剤は、もう一つ非常に顕著な中枢性の基質的な変化を伴う神経症状といいますか、神経病変をつくっております、そちらの方が比較的低用量で出てきているのではないかと感じているんです。

それから比べると、そのほかの長期試験のところでも、今の流れからすれば、コリンエステラーゼの活性は測っているんですけども、それからすると形態的な変化の方が

早く表れているというか、低い用量で出ているという特徴があると思います。

それで、何でその他の特殊神経毒性試験になるのかというのが、ここの11の項目がよくわからなくて、今、座長の言われたような用量を変えてやるといったようなところの意味合いがどうなるのか。

いずれにしても、先ほど出ていたような蓄積性の問題であるとか、形態に残っていたものがどうなるのかといったことであるとか、指標として血球、血漿、脳といったものはかっているの、それぞれについてどの程度回復するかということも含めて、意味があるんだとは思いますが、あまり細かいことはわかりません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、総合評価の方にいきたいと思います。よろしくお願いたします。

○ 都築課長補佐

総合評価でございます。18ページ、参照に挙げた資料を用いまして、シクロエートの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果から、経口投与された場合に、シクロエートは速やかに吸収され、主に尿中から排泄されるということがわかります。

血漿中の半減期はラットで約60時間、マウスで約30時間でした。ラット及びマウスの尿中で同定された主な代謝物は、N-エチルヘキシルアミンでした。各種試験の結果から、農作物の暴露評価対象物質をシクロエート（親化合物）と3-ヒドロキシシクロエート及び4HC、いずれもcis型、trans型を含むということで設定をいたしました。

各種毒性試験結果から、本剤は神経毒性を有するということがわかっております。中毒症状、中枢及び抹消神経病変、それから神経病変に関連した大腿筋萎縮等が観察されております。ラットにおいては、血清及び脳ChE活性及び脳における神経毒性エステラーゼ活性阻害も認められました。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体の問題となるような遺伝毒性は認められませんでした。

評価に用いた各試験の無毒性量は、表3に示しております。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験で観察されました、雌の0.5mg/kg体重/日というNOAEL、もう一つイヌの1年間慢性毒性試験で得られました0.5mg/kg体重/日、この2つが同じ数字でしたので、これを根拠といたしまして、安全係数につきましては、100ということで、ADIは0.005mg/kg体重/日と書かさせていただきました。

表 3 のところは、20 ページに「事務局より」ということでまた書かさせていただいているんですが、21 日間及び 90 日間亜急性吸入毒性試験について、この表に入れてしまったんですけれども、これまで吸入毒性試験については、NOAEL 算出の設定根拠にしておりませんので、後でこの表からは省かせていただければと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

吸入毒性試験に関して、何か御意見はございますでしょうか。一応、経口的に入ってくる農薬に対して評価するということですので、労働衛生的には吸入毒性はかなり問題になりますけれども、食品安全としては、ほとんど問題にならないと思います。この取扱いは事務局の提案を入れたいと思いますけれども、皆さんいかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

では、吸入毒性の試験結果は、削除ということでよろしくをお願いします。

ただいま御説明がありましたように、ラットの長期試験及びイヌの 1 年間の慢性試験から、0.5mg/kg 体重/日がありますので、ADI は安全係数 100 で割って 0.005mg/kg 体重/日でよろしいと思いますけれども、よろしいでしょうか。先生どうぞ。

○ 上路専門委員

「III. 総合評価」の上から 7 行目のところです。農作物の暴露評価対象物質のところ「各種試験結果」とありますが、各種試験結果がどこにもないんです。その記述がないんです。

どうやって分析したのか全くわからないので、何ともコメントのしようがないんですけれども、もしかすると、cis、trans が分割できないのではないかなと思います。込み込みで分析してしまったのか。もしかすると、ガスクロでやったのか何でやったのかわからないけれども、1 本で全部入ってきたのかもしれない。わからないです。こういう分析の御経験がある方は、教えてください。

○ 三枝座長

どうでしょうか。白井先生、何かございますか。

○ 白井専門委員

すみません。私も分析のことについては、ほとんど知識がないので、本当に先生が言

われましたように、分かれたのか、分かれていないのかがわかりません。

○ 鈴木調査会座長

教えてもらいたいなと思っていたんですけれども、動物代謝は放射性同位元素でラベルしたものを使っているんですけども、植物とか土壌の話は、そういうふうにしないんですよね。

先ほど臼井先生から、土壌中の問題でエチルチオカーバメートか何かが出てくるという記載を見つけられた話があって、その辺をざっと見たところ、同位体を使っているようには思えない。そこら辺との話の関係で、こういう暴露対象化合物を決めたのかなというところもあるんですけれども、cis、transの話は分かれられない可能性があるという上路先生の指摘は、その意味ではわかりやすいんですけれども、本当はどうなんですか。これはコールドで分けられるんですか。

○ 上路専門委員

どうなんでしょうね。ちょっとわからない。

○ 三枝座長

もう一つは、ヒドロキシシクロエートの毒性試験の成績がないということなんです。ですから、この2行の取扱いをどういたしましょうか。ほとんどの話が、毒性試験の場合は、シクロエートでされていますので、ヒドロキシシクロエートを評価対象としたという表現をとっていいのかどうかというのも、1つ問題があると思うんですけれども、その点に関しては、専門委員の先生方いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

毒性的には、水酸基、OHが入っているので下がるのではないですか。だから、普通だったら代謝が進むんだと思いますので、ヒドロキシを含めて、対象物質にする必要もないように思うんですけれども、いかがでしょうか。ただ、この部会では、EPAの形で評価してきたら、それに準拠するというのが今までの流れでしたから、それに反論するようなデータがなければ、そのままやっても問題はないと思います。

○ 三枝座長

事務局の方でこの資料を見られていて、この文章が突如出てきたという印象はございませんか。

○ 都築課長補佐

当然、事務局も3HC、4HCの毒性に関するデータとか、どれぐらいの量比で親化合物に比べて出てくるのかというのを一生懸命探したんですけれども、結局、見つけるこ

とができませんでした。ただ、明確にアメリカでは親化合物と 3HC と 4HC を併せて、基準値と比較をするんだと書いてありましたので、ここではこういった表現をさせていただきます。ですので、正しくは各種試験結果からこうした、というよりは、アメリカではこういうふうにしていたということでございます。

○ 三枝座長

今の表現が多分一番正しいのではないかと思うんですけども、先生方はどうでしょうか。何かございませんか。お願いします。

○ 中澤専門委員

3 及び 4 のヒドロキシ体の構造は、どこかに出ているんですか。

○ 上路専門委員

5 ページに構造式がありますから、そのシクロヘキサン環の 3 と 4 のところに多いケースではないかと思います。

○ 都築課長補佐

ちょっとお待ちください。構造式自体が載っていたものがあつたと思います。

シクロエート②と書いてある参考資料の 5 番に当たるものです。こちらの 54 ページの次のところに図がございます。まさに、シクロヘキサン環の 3 位と 4 位のところに、水酸基が入ったものです。

○ 三枝座長

中澤先生よろしいですか。

○ 中澤専門委員

構造式は理解しました。

○ 三枝座長

白井先生お願いします。

○ 白井専門委員

化学的にはあまり強くないんですけども、3 と 4 の位置の **cis**、**trans** が通常の状態でも変化して、だから、**cis** が何%、**trans** が何%と設定できないような状態の化合物の本質があるのではないかと思います。ですから、もし、仮に分けて分析できたとしても、あまり意味がないといえますか、上路先生が言われましたように、**cis** と **trans** と一緒に測った方が合理的だと思います。

○ 鈴木調査会座長

代謝マップが出ていないのでわからないんですけども、今の資料の 57 ページの一

番下のところに、ヒドロキシヘキシラミンの話が載ってしまっていて、3位と4位がアルコール体になっているというのが出てきていて、これが主として、動物の尿中から検出される代謝物であるとなっています。

そうすると、今の3HC、4HCというのが植物で特異的にというか、動物で見つからないのに測定されたという表現があるんだけど、もしかすると、中間体として3HC、4HCをたどって、最終的なヘキシラミンの形になっていくという経路を考えると、動物の体の中でも実際に一過的にはこういうものができている可能性があるのではないかと。

ただ、私はその辺のところは素人なので、よくわからないんですけど、もしそれが当たっていれば、動物の体の中で既に代謝物として存在していたことになれば、毒性試験をやっていないからという話は消えてくる。あくまで1つの可能性だし、私のスペキュレーションでは何とも心もとないので、できれば化学系の先生方にサポートしていただけるとありがたいです。

○ 白井専門委員

私も詳しくないんですけど、58ページが今お話しになっているようなページだと思うんですけど、アタッチメントの2の上から3番目に、N-エチルアミノシクロヘキサノールとか、その下にも4-N-エチルアミノシクロヘキサノールというのがあります。一番下のリングヒドロキシレートシクロエート、これが植物で、上の方は動物なんですけれども、多分本質的にOHに付いている位置から言うと、植物と一番下の化合物は、右側の方のアミンですから、COのところから切れているんです。ですから、アルコール、オールと表現になっておりますけれども、3-ヒドロキシ-N-エチルアミンですか。何かそういう表現ができる。ですから、本質的には水酸化反応ということでは、植物と同じだと思います。ただ、それが側鎖が切れているかどうかということだと思います。

ベストサイドマニュアルには、これはスルホキシドのことですが、マイクロゾームエンザイムによってスルホキシドになるとは書いてあるんですけど、水酸化の場合は同じようにマイクロゾームエンザイムになされると思いますので、植物でも動物でも、水酸基が導入された化合物はできているのではないかと気がします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、いかがでしょうか。この表現はそのままということで、各種試験の中に、多分これらは含まれているであろうという判断でいかがでしょうか。

○ 白井専門委員

多分そうだと思います。

○ 三枝座長

それでは、先ほど御説明ありましたように、本委員会としては ADI を 0.005mg/kg 体重/日としたいと思います。よろしいでしょうか。

玉井先生、どうぞ。

○ 玉井専門委員

今の総合評価の 4 行目の排泄され尿中へというのは、糞中ですか。

○ 都築課長補佐

主に尿中排泄で、糞中へはそれより少ない量です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それを訂正していただいて、まとめていただきたいと思えます。

それでは、今後の進め方については、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを農薬専門調査会の審議結果の案といたしまして、今後幹事会、食品安全委員会に報告をいたしまして、その後国民の皆さんから御意見、情報の募集を行う予定です。

農薬評価書の案につきましては、本日さまざまな御指摘をいただきましたので、これを踏まえて修正をさせていただきます。

○ 三枝座長

それでは、そのようをお願いいたします。よろしくをお願いいたします。

ここで 5 分ぐらい休憩を取りますか。

○ 都築課長補佐

お願いします。

○ 三枝座長

それでは、次の剤の審議まで 5 分間休憩ということで、よろしく申し上げます。

(休 憩)

○ 三枝座長

それでは、今度はラクトフェンの評価をしたいと思いますので、宇木さんの方からよろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、御説明いたします。

ラクトフェンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定された剤です。平成 18 年 5 月 29 日にポジティブリスト施行に伴い、平成 18 年 12 月 18 日に厚生労働省より食品健康影響評価の意見聴取をされたものでございます。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、EPA ですけれども、海外の評価書を準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、経緯も含めて、ラクトフェンのことについて、事務局から御説明をお願いいたします。

すみません。今、経緯は御説明いただきましたので、次のところからお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。資料 3 の 5 ページを御覧ください。

こちらのラクトフェンですが、除草剤として「6. 構造式」に示しておりますとおり、特徴として、ジフェニルエーテルの骨格を有しているものがございます。

米国でスナップエンドウ、ダイズ、綿実等を対象として登録されておりますが、日本では農薬として登録されておられません。ただ、ポジティブリスト制度の導入に伴い、海外基準を参考に残留農薬基準値が設定されております。

続きまして、6 ページを御覧ください。

こちらの評価書案たたき台ですけれども、米国 EPA のレポートと **Federal Register** を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

「1. 動物体内運命試験」について、説明いたします。

(1) として、ラットを用いて経口投与で試験が行われております。投与後 72 時間までに総投与放射能の 97% 以上が尿及び糞中に排泄されております。糞中には、主に親化合物ですけれども、ラクトフェンが回収されておまして、尿中には主要代謝物として、D(アシフルオルフェン) が 90% 以上回収されております。72 時間後における組織内残留ですけれども、肝臓で最も高く、0.55~0.75% TAR でした。

12 行目なんですけれども、1 か所 90% TAR というふうに修正が加えられておりますが、これは再度御確認させていただきたいと思います。

評価書の資料番号 1 になるんですが、6 ページの上から 3 つめのパラグラフに尿中には 90% 以上のラジオアクティビティーと書いてあるんですけれども、12 ページの横表になっている資料では、ラジオアクティビティーリカバードとなっておりますので、TER を使いますと、最初に投与した総投与放射能という意味になってしまいまして、誤解を招く可能性がありますので、後ほど確認させていただきたいと思います。

続きまして (2) の説明をいたします。

ラットを用いて経皮投与による試験が行われております。投与後 10 時間までに 1~4 % が吸収されております。投与後 72 時間までには、8~10% が吸収されました。

(3) なんですけれども、サルを用いて経皮投与による試験が行われております。こちらは 10 時間で行われております。その結果、試験期間中には 4.6% が吸収されました。

(4) なんですけれども、反すう動物及び家禽を用いて薬物動態試験が行われております。反すう動物及び家禽の可食部における主要代謝物は、D、C 及び desethyl lactofen になると思いますけれども、その代謝物でした。

「2. 動物体内運命試験」までは、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

玉井先生何かございますか。

○ 玉井専門委員

あらかじめ、気づいたことをこのようにお知らせしたんですけれども、今の TAR の点は、尿中回収率の 90% という表現の方が正しいんですか。

○ 宇木評価専門官

そうですね。TAR というと、最初に投与した全投与量となりますので、回収されたという訳の方が正しいのではないかとはいえます。

○ 玉井専門委員

わかりました。資料を見ると、そうなりますので、そうしていただけますか。

あとは、情報が不十分で、これ以上直しようがないというか、匹数不明とか、こういうことも気になるんですけれども、これ以上どうしようもできない。訂正があるのは、大体そこでいいと思いますという判断です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘いただいたところを訂正していただけますか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

資料が大変乏しいということで、今、玉井先生からも御指摘がありましたけれども、この剤については、どうしようもない状況ですので、その点を皆さん留意して審議していただきたいと思います。

それでは「2. 植物体内運命試験」をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「2. 植物体内運命試験」について、説明いたします。

ダイズ、ピーナッツ及びトマトを用いて、植物体内運命試験が実施されております。推定代謝経路ですけれども、ニトロ基のアミノ基への還元、またエチルエステル部位の脱離が起こり、ジフェニルエーテル代謝物（A、B、C、D、E）と書いてありますけれども、この代謝物が生成します。続いて、これらの主要代謝物のカルボキシル基及びアミノ基の抱合が起こる経路も考えられました。

続きまして「3. 土壌中運命試験」から「4. 水中運命試験」まで説明させていただきます。

「3. 土壌中運命試験」ですけれども、(1)は好氣的土壌を条件下における試験が行われております。ラクトフェンの半減期ですけれども、1～3日でした。

(2)ですけれども、吸着試験が行われておりまして、有機炭素で補正した吸着係数は1000超でした。

「4. 水中運命試験」について、説明いたします。ラクトフェンの加水分解試験ですけれども、pH5、7及び9、これはいずれも40℃の条件で行っております。半減期それぞれ10.7、4.6及び1.0日未満でした。

植物体内運命試験について、臼井先生と上路先生からコメントをいただいております。よろしければ、先生の方から御説明いただければと思います。

○ 三枝座長

では、臼井先生、よろしく申し上げます。

○ 臼井専門委員

私の方はⅢの総合評価で、対象を親化合物のラクトフェンのみに設定したということ

に関する根拠といますか、基になるような文書が、例えば植物体内運命試験では、作物残留試験がございませんので、どこに入れたらよろしいかはわからないんですが、一応、EPAの資料の方でございます。2ページから18ページに多くの試験がされていて、作物残留率はジフェニルエーテル結合を持つ化合物は、一般に検出されないか検出限界以下であったということが書いてございますので、その点を踏まえて、対象を親化合物のみにしたという流れにすればよろしいのではないかと思います、6ページの辺にその旨を記入するとよろしいのではないかと思います。

あとになりますけれども、評価書の3については、その点は気にしなくてもいいのではなかろうかとは思っています。

私からは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

上路先生お願いします。

○ 上路専門委員

私に臼井先生からコメントがメールで入ってきまして、それを拝見して、どうしたらいいのかなというところで見させていただきました。

臼井先生は、代謝物が検出限界以下だったという内容を記載するといいいというコメントでしたけれども、試験の結果がどの時点で検出限界以下であったのかとか、そういうことが全然結果として出てきていないんです。ということは、あまり明確なことが書けないと思われました。事務局から提案された推定代謝経路としてのジフェニルエーテル結合を持つ代謝物が生成されるという記述だけでいいのではないかと判断しましたので、事務局から提示された案でいいと思われました。ということで、あえてコメントしました。

○ 三枝座長

臼井先生、今の御意見に対していかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

結論として、親化合物を対象にするということでございますので、上路先生の意見で結構だと思います。

○ 三枝座長

では、臼井先生のご了解も得られましたので、現在の表現のままで進めたいと思います。

よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

ほかによろしいでしょうか。

それでは「5. 急性毒性試験」に入りたいと思います。よろしくお願いたします。

○ 宇木評価専門官

「5. 急性毒性試験」から「7. 亜急性毒性試験」まで続けて御説明いたします。

「5. 急性毒性試験」ですけれども、ラットの急性経皮 LD₅₀は 5960mg/kg 体重でした。ウサギの急性経皮 LD₅₀は 200 mg/kg 体重超、ラットの急性吸入 LC₅₀は 6.3mg/L 超でした。

「6. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について、説明いたします。ウサギを用いた試験が行われておりまして、眼に対しては中等度、皮膚に対してはごくわずかの刺激性を有しました。

モルモットを用いた皮膚感作性試験ですけれども、結果は陰性でした。

「7. 亜急性毒性試験」について、説明いたします。

(1) ですけれども、ラットを用いて、経口投与による 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。こちらでは、73.7mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められておりまして、無毒性量は 1 ドーズ下の 14.1mg/kg 体重/日と考えられました。

(2) ですけれども、マウスを用いて、経口投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。こちらでは、714mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例が認められております。28.6mg/kg 体重/日以上投与群で、臓器重量の増加などが認められております。

英文の評価書を見ますと、28.6 が LOAEL、最小毒性量とは書いてあるんですが、なぜかその下の 5.7mg/kg 体重/日投与群で、途中で用量を変更しておりまして、その結果、無毒性量が設定できなかったという結論になっております。

亜急性毒性試験までは、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

結構、記述が簡単過ぎるような気もするんですけれども、例えば 11 ページのところに LD₅₀のいろんな症状などが書いてありますので、それも加えていただけたらと個人的には思うんですけれども、いかがでしょうか。

中澤先生いかがですか。何かございますか。

○ 中澤専門委員

急性経口の LD₅₀が 5g を超えているというので、どうやって飲ましたんだろうかと思えます。それから見ると、安全に見えますけれども、ただ、90 日の亜急性の毒性試験で、最大耐量を試算するために 7 週時に投与量を上げてしまったので、無毒性量は設定できなかったという解釈をするんですかね。なぜこのような試験方法を行ったかが、まずよくわかりません。

○ 三枝座長

先生お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

計算だけだったら、最高投与量の方だけ上げればいいのではないかという話になるんですけども、下の方まであげていったのは、はなはだわけがわからない話になっています。そのあげく、5.7 というのをずっと続けなくて、28.7 に上げてしまって、そこで影響が出てしまったから、NOAEL を求められませんという普通ではないことをやっているんですけども、理由がわからないんです。恐らくほかのより長期の実験のところ、ある程度カバーできるのではないかとはいえるんですけども、こういう試験を書くかというのがあるんですね。

○ 三枝座長

松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

今、先生方がおっしゃったとおりで、急性は症状がここにあるので、追加された方がいいと思います。

それと、今、御指摘の点は、私もよくわかりませんので、何とも言いようがありません。ささいな点なんですけれども「5. 急性毒性試験」のところで、ウサギの経皮は 2000mg/kg 体重超という言葉が使われていて、これは単なる確認なんですけれども、当然イコールが入っていないので、こういう言葉が使われたんだというのは理解できるんですが、ほかの報告書との整合性は大丈夫でしょうかとふと思いました。

○ 宇木評価専門官

表形式で書く場合には、不等号を書くことにしているんですけども、こういうふうに文で書く場合には、超が書くことが多い。できるだけ、こういうふうに統一しようとしております。

○ 松本専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

ほかにございませんか。

急性毒性の方は、症状とかも加えて、もう少し記載をしていただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

総合評価部会の方で出しております評価書ですと「5. 急性毒性試験」の部分は、通常、表形式にして観察された症状という欄を設けて書いておりますので、そういった様式にそろえてよろしいですか。

○ 三枝座長

こんな形でいいと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それでは「8. 慢性毒性試験及び発がん性試験」をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、8 ページ以降ですけれども「8. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、説明いたします。

(1) ですけれども、イヌを用いて、混餌投与による 1 年間の慢性毒性試験が行われております。こちらでは、1000 または 3000ppm 投与群の雄で体重減少等が認められております。また、200ppm 投与群の雄では、タンパク円柱の増加等が認められておまして、本試験においての無毒性量は、40ppm と判断されました。

続きまして (2) ですけれども、ラットを用いた経口投与による 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。

こちらの試験では、76mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められております。

また、38mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、肝及び腎のび慢性斑状暗調化等が認められております。

本試験におきまして、19mg/kg 体重/日以上投与群で肝の斑状の変色増加等が認められましたので、無毒性量は 2mg/kg 体重/日であると判断されました。また、発がん性についてですけれども、76mg/kg 体重/日投与群で肝腫瘍の発生頻度の増加が認められております。ここで事務局からのコメントを紹介いたしますと、今回用いました EPA の評価書、また資料があるんですけれども、Federal Register ともう一つ資料があるんですが、

若干、表現が違っておりました、**Federal Register**のエビデンスには、**no evidence of carcinogenicity**と書いてあるんですけども、こちらでは、詳しい所見等が書いてあります資料の参照2に従って記述を整理しております。

(3)の試験について、説明いたします。マウスを用いて、経口投与による18か月間の発がん性試験が実施されております。

35.7mg/kg体重/日投与群で、非腫瘍性及び腫瘍性の肝腫瘍の発生頻度の増加等が認められております。また、7.1mg/kg体重/日以上投与群で肝の暗調化等も認められております。

本試験において、1.4mg/kg体重/日投与群で肝重量の増加等が認められましたので、無毒性量は設定できませんでした。発がん性につきましては、7.1mg/kg体重/日以上投与群で、肝に変異細胞巣及び肝細胞線腫の増加が認められております。

こちらについても事務局からのコメントを紹介させていただきますが、先ほどの試験と同様で、若干、資料によって書きぶりが違っておるんですけども、参照3の資料には、げっ歯類の肝に生化学的及び病理組織学的影響を起こす十分な高用量においては、ヒトに発がん性を示す可能性が高いが、これらの変化を起こさない用量では、その可能性は低いとありますので、こちらの考察から、本評価書案たたき台につきましては、要約及び総合評価に閾値が設定できる旨を記述しております。

「8. 慢性毒性試験及び発がん性試験」については、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

今、事務局から御説明があったとおりで、見ていくと表現がまちまちで、**no evidence**だったり、発がん性があるという言葉があったりで、整理がしにくいんですけども、ただ、腫瘍に関する記載のあるところがあるので、8ページの下の事務局からのコメントで、参照2に従って記述を整理して、こういうふうに出がん性があったとしたというのは、これでよろしいのではないかと、個人的には思いました。

9ページの「事務局より」というところなんですけれども、この辺も含めて、次の発生毒性の結果辺りを見ながら、もう一度、議論してはいかがでしょうかと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。

私の方で気になったのは(2)の2年間の慢性毒性ラットなんですけれども、記述が濃度の高い方からきていて、19mgはこれしか見られなくて、38mg以上はこれとか、76mgではそれも含めてより強い変化がということが原文には書かれていたんですけれども、この剤によってもたらされる変化を理解する上では、濃度の低い方からの記載の方がよりわかりやすいような気がしたんですけれども、その点はいかがですか。

○ 松本専門委員

私も実はシールをはって置いて、しゃべり忘れてました。今、三枝先生が言われたとおりで、原文と評価書の方のドーズの並べ方が逆になっているために、見られた変化はそれでいいんですけれども、程度が違うという言葉が抜けてしまっているんです。ですから、用量が多い方が程度が強かったという、太字のゴシックの部分がこれは抜けてしまっているので、やはり毒性の中身をきっちりアピールするには、その辺の言葉が重要かなと思いました。

○ 三枝座長

鈴木先生お願いします。

○ 鈴木調査会座長

用量が低い方から書くか、高い方から書くかという話なんだけれども、我々としては、外国の資料があって、その書き方に振られてしまうんです。恐らく一般の方々は、これが公表された後に日本語のものしか見ないので、2通りの書き方があることを御存じないんです。

そうだとすれば、どうしてこうなったのという話なんだけれども、従来のここの調査会での評価書は、恐らく高い方から書いている形になっているので、それを踏襲した。事務局側では、逆にいうと、外国の評価書をもう一度書きなおさなければならぬわけですから、結構、苦労はしたんだとは思いますが。

もし、今後、こういう外国側の書きの方がよいということになれば、どこかで時点を区切って変えることも起きるかもしれませんが、それはできれば幹事会上げて、その上で決着をつけた方がよいのかなと思っています。

そうすると、程度の問題等々が少し希薄になっているという指摘は大事なので、その辺を書き加えてもらう話になりましようかね。

○ 三枝座長

松本先生も私も多分同じだと思いますけれども、今、鈴木先生から御指摘があったよ

うに、要するに、用量依存的に病変が強くなっているという表現が EPA の評価書にあるんですけども、そのイメージが湧いてこないというのが1つありました。ですから、多分、私と松本先生は同じ印象での発言だと思っていただければと思いますけれども、よろしいですか。

○ 宇木評価専門官

対応ですけども、これまでの整理の方針にも関わってきますので、一応、評価書に書いている流れといいますか、高い方から低い方を書いていくというのはそのままにして、程度の増強の部分を書き加えるということによろしいんですね。

○ 三枝座長

そうですね。要するに、用量依存的であるとか、何というんですかね。

○ 鈴木調査会座長

前がん状態から上がったといったような程度の問題ですね。

○ 三枝座長

そういうニュアンスを加えていただければと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

あと、ここで御議論いただきたいのは、資料の中でも混乱しているんですけども、発がん性であるといったり、そうでないといったりという記述があります。

例えば **Federal Register** の 57209 ページの表の中に、真ん中から若干下のところで、ラットの **carcinogenicity** では **no evidence of carcinogenicity** として、マウスの場合では **unlikely to be carcinogenic**。評価が分かれるという悩ましい記載なんですけれども、この辺に関しては、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

1つヒントといいましょうか、どこにも出ていないんですけども、化学構造上、この剤はジフェニルエーテル結合を持っておりまして、除草効果が表れるのはプロトックスの阻害であるという話がかかなり明瞭な形になっております。したがって、プロトポルフィンの代謝のところは、相当に障害されますから、その意味では、比較的よく知られている肝臓に対する毒性とか、そういったようなものが出てくる部分があるというのが、1つ非常に大きなヒントになると思います。

それらの中で肝細胞の肥大の問題、薬物代謝酵素の誘導の問題、ただし、この薬物代

謝酵素の誘導は一筋縄ではいきませんで、恐らく活性が誘導される方向にいくのと、自殺基質のような形で阻害されてしまようなものが、ちょうど両方の格好で出てくるとい
うややこしいことがあって、一部にポルフィリン等の沈着といったことも起こります。

それから、ペルオキシゾームプロリファレーターの話もありまして、ペルオキシゾームが増えてくるといったことも、ラット、マウスではよく知られている変化であると思
います。あげくの果てに、腫瘍が出てくるといことも、動物実験の特にラット、マウ
スではかなり共通した変化だろうと、今ではわかっている話だと思えます。

その部分のプロトックス阻害に関わる問題は、**Federal Register** の方も、もう一つの
書類の方も全く考察がされておられません。我々のところでは、プロトックス阻害という
形で見ると、発がん性があっても不思議はないねという話にもなるし、通常、プロトッ
クス阻害の発がん性は、プロモーター作用だという話になっておりますので、そういう
意味では、閾値があるという話のところから議論をしていけば、比較的話がわかるのか
なという話になると思えます。

今のがヒントなので、是非活発な御議論をお願いします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、鈴木先生の御発言にあったのは、多分、マウスの **carcinogenicity** 試験でも、下
の方に書いてありますけれども、**unlikely to be carcinogenic dose below those cozi**
ng という閾値があるということを、ここで記載していますので、大きなポイントになる
と思えます。

松本先生何かございますか。

○ 松本専門委員

特にはないんですけれども、先ほども言いましたが、慢性毒性試験／発がん性試験に
は、発がん性があるということは、当然残しておいて、どこかに **B2** は出てくるんでし
ょうか。

○ 三枝座長

この中に **cancer peer review committee** が、これを **B2** にしたという記載がありま
す。ですから、この評価の中にあるのではなくて、**peer review committee** の方でこれ
を **B2** にしている。

○ 松本専門委員

私は発がん性があるって、これをピアレビューで **B2 carcinogen** と判断しているという

ようなものを入れておいておいたらいいなど、個人的にはふと思いました。

○ 三枝座長

それはこちらのメモランダムの方に入っていますね。参考として、そういう記載を入れていただけますか。そうすると、B2 というのはかなり悩ましいところで、実際にはヒトに対して、ほとんど発がん性はないと考えられるようなものが B2 に分類されているわけですが、いろいろな考え方があって、疫学的には何らかの相関がありそうだけれども、その相関というのは、因果関係ではないんですよ。そういう場合には、動物実験でのそれをサポートする根拠がなくても、B2 に入ることがありますので、B2 の取扱いはかなり難しいんですけれども、一応、cancer peer review committee で認定しているということは、EPA のメモランダムにも入っていますので、その旨をどこかに記載したらと思うんですけれども、そういう取扱いでよろしいでしょうか。

よろしく願いいたします。

○ 白井専門委員

動物の方は専門でないのですが、植物での除草剤としての作用機序は、先ほど鈴木先生がおっしゃいましたように、プロトックスの阻害なんですけれども、それと同時に活性酸素が出る。これは光が当たっている状態なものですから、動物では光は当たらないというか、あまり関係していないとは思いますが、一応、活性酸素が出て、それが毒性に関係する。もしかしたら、ペルオキシゾームなどが増大する。そういうところにあるかもしれませんが、その点では、あまり問題ないということになりますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の御指摘はもっともな話のところとして、ポルフィリンの沈着が肝臓と皮膚などに見られる場合、人間などの場合でもあって、皮膚などに出てきますと、紫外線で今の活性酸素の問題が発がんに関わって、非常に重要な役割をするという話になっているようです。ラットの場合は、あまり皮膚のところがよく見ていない。通常は肝臓のところまでの話になっていると思います。

ペルオキシゾームの増殖系のところに効く化合物は結構知られていて、がんになるという話もあるんですが、これはペルオキシゾームプロリフェレーターのリセプターを活性化することによってという話の機序が提唱されていて、ラット、マウスでは活性化されるのは非常に顕著なだけだけれども、ヒトにはその働きが外挿できないというのが一般的に合意されているものですから、あまり心配しなくてもよいことだろう。ただし、

動物実験として見ると、明瞭ながんであったり、ラットの場合は前がん状態に通じるような変化から出てきますので、**B2** というようながんのクラシフィケーションを受けてしまうんだろうとっております。

○ 三枝座長

鈴木先生どうもありがとうございます。

今まで議論してきましたけれども、事実としては、発がんはあったということなんですけれども、その評価については、ある閾値が設定されるのであれば、先の遺伝毒性とも関わってくるんですけれども、そこのところでもう一度議論したいと思いますので、よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

確認なんですけれども、この評価書に **B2** という分類を書くことになるのでしょうか。通常、一般の方が見てわかりやすいようにということで、評価書にはあまり書いてなかったという経緯もあるんですけれども、場合によっては、今、事務局からコメントを書いております中段の記述を少し入れるという対応でも可能なのでしょうか。

○ 三枝座長

アメリカのコミッティーで分類してあるのは事実なので、入れてもいいと思うんですが、いかがですか。この評価の中で言っているわけではなくて、ピアレビューコミッティーの方で言っているのということですよ。

○ 都築課長補佐

多分、表記の方で気にしているのは、**B2** と書いたときに、**B2** の意味を丁寧に説明してあげる必要があるので、その部分も加えて書くと、やや表現が大きくなってしまふのかなというところで、端的に事務局よりで書かさせていただいているような表現であれば、それほど大きくならずに、コンパクトに書けるのかなという、そういうことだけだとは思いますが。

○ 三枝座長

説明が少ないと一人歩きしませんか。多分、**B2** とは何ですかという質問はくると思います。だから、**B2** と書くんだったらば、例えば **IARC** はこういう定義をしていますとか、ピアレビューコミッティーはこういう定義をしていますと、入れておいた方がいいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは、下の方に脚注といった形で対応できるかと思っておりますので、考えます。

○ 三枝座長

それでいいと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

それでは「9. 生殖発生毒性試験」をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「9. 生殖発生毒性試験」について、説明いたします。

(1) ですが、ラットを用いて、混餌投与による2世代の繁殖試験が実施されております。

親動物では、2000ppm投与群で死亡例などが認められております。また、500ppm以上の投与群では、死亡率の増加と雄の繁殖能力の低下が認められております。

児動物では、2000ppm投与群で生存率低下、臓器重量の減少が認められております。

本試験において、500ppm以上の投与群の親動物で、死亡率増加及び雄の繁殖能力の低下、また児動物で体重減少等が認められましたので、無毒性量は親動物、児動物及び繁殖能いずれも50ppmと判断されました。

(2) について説明いたします。

妊娠6～19日目のラットを用いて、経口投与ですが、発生毒性試験が実施されております。

母動物では、150mg/kg体重/日投与群で過度の流産等が認められております。

また、胎児では150mg/kg体重/日投与群で低体重等が認められております。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも、50mg/kg体重/日であると判断されました。

(3) について、説明いたします。

妊娠6～18日目のウサギを用いて、経口投与による発生毒性試験が実施されております。

20mg/kg体重/日投与群の母動物で摂餌量減少が認められましたが、体重減少及び体重増加抑制を伴わなかったため、毒性学的に重要でないと考えられました。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも20mg/kg体重/日であると判断されました。催奇形性は認められておりません。

「9. 生殖発生毒性試験」までは、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

大谷先生から、何かコメントはなかったでしょうか。

○ 宇木評価専門官

こちらの試験に関しては、特にコメントはいただいております。

○ 三枝座長

ほかの専門委員の先生方で何かございますか。鈴木先生お願いします。

○ 鈴木調査会座長

ごめんなさい。見落としていて、訂正してほしいんですが、9 ページ「9. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」の 20 行目のおしまいの方に「胚上皮の」という言葉があります。これは精巣での *germinal epithelium* なので「胚」を「生殖細胞」に直してください。これについても、一応、閾値がある反応と考えていただくとよいと思います。

そのほかのところは、この記載で間違えないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、事務局の方で訂正をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

ほかに御意見ございませんか。

ないようですから、次に進みたいと思います。「10. 遺伝毒性試験」をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「10. 遺伝毒性試験」について、説明いたします。

ラクトフェンを用いて、各種遺伝毒性試験が実施されております。結果は表 1 に示しているとおりでございます。

「復帰突然変異試験」の一部で陽性を示したのですが、S9mix の非存在下のみでして、また再現性に乏しいなどの理由から、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

これに対して、佐々木先生お願いいたします。

○ 佐々木専門委員

これは、先ほどの発がん性と絡んで非常に悩ましいんです。まず復帰突然変異試験ですけれども、1回目はポジで、どうも2回目がネガのようなんですけれども、これがなぜそうなったかというのは、基の資料を見ても何も書いてありませんので、さっぱりわからないところです。

ですけれども、一番問題となるのは、表1の一番下の「DNA共有結合試験」をそもそも何でやったのかなと思いました。私はこの試験を見たことがないですし、どういうふうにしてやるのかも知らないんですけれども、共有結合指数は 1.4 ± 0.6 。マウス肝細胞DNAとの結合性は弱いと事務局の方で書かれていますけれども、これが強いのか、弱いのかは私にはわかりません。ですけれども、基の資料を見ますと、要するに、DNAとの結合はあると書いてあります。つまり、定性的にはポジだと思います。定性的にポジということは、遺伝毒性があると見た方がいいのではないかなと私は思っています。強いかわ弱いかは別として、遺伝毒性をながめて、定性的に解釈しています。

しかも、更に悩ましいのは、先ほどの発がん性の絡みなんですけれども、確かに肝臓で腫瘍が出ている可能性もある。ということであれば、もしかすると、これが絡んでくるのかなという感じもします。

ですから、一番下に書いてある共有結合試験をどう解釈するかだと思うんですけれども、EPAの方を見ても、これに関しては何も書いてないんです。なぜこれをネグレクトしているのかということが書いてないんです。だから、その辺がよくわからないんです。

いずれにしても、表1の結果、マウス肝細胞DNAとの共有結合性は弱いとあるんですが、これは弱いのか強いかわかりませんので、削除した方がいいと思います。あくまで原文どおり、DNAとの結合性はあると書いた方がいいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

結合が弱いというのは、どこかにあるんですか。

○ 鈴木調査会座長

17ページの表になると思います。よろしいでしょうか。Additional Relevant Dataということなんですが、binding index of 1.4 ± 0.6 was determined for lactofen。ラクトフェンについて、共有結合指数 1.4 ± 0.6 というのは測定された。英文は読みませ

んけれども、以下のようなことを示唆するもので、このことは一致させるものである。それはマウスの肝臓の DNA に対する弱い結合が起こる可能性があるということを示唆するものである。この所見は、単独では DNA に対する結合のせいであるとすることはできないが、それはなぜかという、幾つかのタンパク結合、これは親化合物ですが、あるいはそのほかに代謝物についてもそうなんです、それが起こる可能性があると考えられるからであるというようなことを書いております。ですから、評価書 10 ページの括弧のところの話は、表現を検討する必要があるかなという気はします。

○ 佐々木専門委員

ですから、強いか弱いかというのは、このデータだけではよくわからないんです。むちゃくちゃ高い用量を打って、それで弱いのかという問題もあります。いずれにしても、DNA との結合性があるということは事実だと思います。ですから、それをどうクリアーするかだと思います。もし、DNA との結合性があると考えるのであれば、これは遺伝毒性物質だと思います。

○ 鈴木調査会座長

私はそう簡単には言えないと、この人たちは言っているので、データがない以上、あまりどちらというふうに力んでも仕方がない話だと思います。

○ 佐々木専門委員

可能性の問題だと思います。

○ 鈴木調査会座長

明らかに可能性と言っています。

○ 三枝座長

ただ、この表現での EPA はネガティブな考え方ですね。

○ 鈴木調査会座長

正確にいうと May なので、どちらとも言えないという表現なんです。may は確実に 50% の話ですから、こういうことがあるという可能性もあれば、ないという可能性もあって、それは 50% です。つまり、どちらとも言っていないということです。

○ 三枝座長

この表現で御意見はありませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それから、**could not be attributed** という表現も極めて微妙な表現でして、これは書いている人がそういうふうに考えることができると書いていますと書いているんで

す。ですから、客観的に事実だという話は、一切ここには含まれていません。残るのは、結合がこれだけだったという話だけです。

○ 三枝座長

佐々木先生に伺いたいんですけども、こういう方法は一般的ではないんですか。

○ 佐々木専門委員

私は見たことがないです。どういうふうに行ったのかわからないです。

○ 鈴木調査会座長

これはかなり古い時代、70年代にはすごくよくやられたんです。70年代には、化学物質が共有結合的にDNAに取り込まれることをもって、唯一の発がんの根拠という話で、これが見つかったら最後、鬼の首でも取ったような騒ぎだったんです。

その後、状況がだんだん変わってきておりますから、若い方があまり見ていないのは当然だろうという気がします。

○ 三枝座長

あまりやられなくなった理由は、あるんですか。

○ 鈴木調査会座長

よくわかりません。ほかの指標といいたいでしょうか、メカニズムといいたいでしょうか、そういういったものがよりわかってきたからだと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

佐々木先生、これはどう取り扱いたいでしょうか。

○ 佐々木専門委員

非常に悩ましいですね。ですから、多分わからないと思うんですけども、どういう共有結合物質ができてくるのかという問題にもよると思います。特にミスコードが起こるようなグアニンのGのCとか、ああいうところ起きているのであれば、やばいかなという感じもしますけれども、ミスコードの起きないような場所であればいいのかなという気もします。

○ 三枝座長

これは調べようがないですよ。

○ 佐々木専門委員

もし、わかるのであれば、なぜEPAの方でこれをネグレクトしているのかという根拠がわかればいいのかと思うんですけども、多分わからないと思います。

○ 三枝座長

なかなか難しいと思います。

○ 佐々木専門委員

ですから、非常に悩ましいです。

○ 三枝座長

議論は尽きないんですけども、それを進める方法はかなり難しいと思いますので、一応、この表現をそのまま受け入れるということではいかがでしょうか。

先ほども出ましたけれども、マウス肝細胞 DNA との結合が弱いというところを、もうちょっと書き直していただく。あるいはここに記載されているとおりのことを書くかで対処したいと思います。

結論的には EPA としては、遺伝毒性はないというところに収めていますけれども、それでいかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

これしかないわけですから、そう言うしかないかと思えます。

○ 三枝座長

では、当委員会としては、表現はこのままで、表の最後のところを手直ししていただくことにしたいと思います。それでよろしいですか。

それでは、最後の「11. その他の試験」をお願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません。先ほどの「10. 遺伝毒性試験」のところですけども、もし何か情報が入るようでしたら、何か考えた方がいいと思いますので、とりあえず、この作業は進めますけれども、もし変えるようでしたら、探すようにします。

○ 三枝座長

情報が入手できるんだったら、それを加味して考えるということで、いかがでしょうか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

それでは「11. その他の試験」について、説明いたします。

11 ページに移りますけれども「(1) チンパンジーの肝臓における生化学的及び組織学的検査」が行われております。

こちらの試験では、アリル CoA オキシダーゼ、カタラーゼ等の活性は、投与による影

響は受けませんでした。投与 0、1 及び 3 か月後の肝生検における核の肥大等と認められませんでした。ペルオキシゾーム染色で、弱い陽性反応が認められました。

「(2) ラクトフェンを投与したマウス及びラットの肝臓における生化学的検査」が行われております。カタラーゼ及び CN-非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性が増加しております。2000ppm 投与群のラット及び 50ppm 投与群のマウスで核の肥大等が認められました。

本試験における無毒性量は、0.3mg/kg 体重/日であると判断されました。

「(3) ラクトフェン及び代謝誘導によるラット初代肝細胞のペルオキシゾーム増殖の測定」が行われております。

CN-非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性は、代謝物の濃度に依存して増加しました。0.01mM のラクトフェンにより、ペルオキシゾーム及びグリコーゲン凝集体が増加しました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

再三、玉井先生の方から御指摘があるんですけども、私はうまく当てられなかったんですけども、ドーズはわからないんですか。

○ 宇木評価専門官

Federal Register に書いてある情報のみで、わかりません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

「11. その他の試験」について、何かコメントがございましたら、どうぞ。鈴木先生お願いします。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、先ほどお話してきていたプロトックス阻害の話と、ペルオキシゾームプロリフェレーターのリセプターは何なのか、 α か γ か何かわかりませんが、肝臓と生殖のところで雄の精巢の性上皮の萎縮といったことも含めて考えると、作用機序としては、恐らく PPAR- γ を介しての話だろうとなっていて、げっ歯類とチンパンジー、霊長類の話と比較すると、やはりチンパンジーの方の反応がやや弱いと読み取れるんですが、何にしても、座長から指摘があったように、用量がわからないので、強くは言えない。ただ、大筋で、今、言われているプロトックス阻害剤あるいはペルオキシゾームプロリフェレ

ーターの作用として考えると、うなずけますということなんです。非常に強い根拠が示されているわけではない。データがないというのが、問題かなとは思いますが。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ほかにコメントございませんか。

この表現から、チンパンジー、マウス、ラットで共通しているのは、いずれにおいても、ペルオキシゾームが誘導されているという印象を受けるんですけども、これは先ほど白井先生から御指摘のあったようなものとも関連するのかなと思いましたが、悩ましいところでは。

○ 鈴木調査会座長

そこははっきりしなくて、ペルオキシゾームを増殖させるときに、PT ペルオキシゾームプロリファレーターを受容体があるということになっていますから、それとこの化合物がくっ付いてという系の方が働くのかなと思えます。だから、活性酸素という話のところ、そちらがという可能性を否定し切れるものではないんですけども、通常はそちらを考えるのではないかなと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ほかにコメントございませんか。松本先生いかがですか。

○ 松本専門委員

特にないです。

○ 三枝座長

では「III. 総合評価」に進みたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 宇木評価専門官

それでは、12 ページの「III. 総合評価」について、説明いたします。

参照に挙げております資料を用いて、農薬ラクトフェンの食品健康影響評価を実施しました。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたラクトフェンは、速やかに代謝、排泄されました。投与後 72 時間までに、尿中または糞中にほとんどのものが排泄されております。また、糞中には主に親化合物が排泄されておまして、尿中には主要代謝物として D でした。

植物体内運命試験の結果、推定代謝経路は、ニトロ基のアミノ基への還元及びエチル

エステルの脱離によるジフェニルエーテル代謝物の生成、続いて、これらの主要代謝物のカルボキシル基及びアミノ基の抱合と考えられました。

各種試験の結果から、農産物の暴露評価対象物質をラクトフェン、親化合物のみと設定しました。

各種毒性試験結果において、ラクトフェン投与による主な影響は、肝及び腎に認められました。遺伝毒性試験において、*in vitro* 試験の一部で陽性との報告もありましたが、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。本剤の評価に当たり、閾値を設定することは可能と考えました。

評価に用いた評価等に記載されております各試験の無毒性量等は、次のページの表 2 に示しております。こちらを見ていただきますと、イヌの 1 年間慢性毒性試験で得られました 0.79mg/kg 体重/日が無毒性量の最小値でしたので、これを根拠として、安全係数 100 で除しました 0.0079mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量と設定しました。

「III. 総合評価」は、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

イヌの NOAEL を基準にしまして、本部会では ADI を 0.0079mg/kg 体重/日にしたいと思えますけれども、それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

ありがとうございました。皆様の了解が得られましたので、本部会としては、ADI を 0.0079mg/kg 体重/日としたいと思えます。

それでは、今後の進め方について、事務局から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして「農薬専門調査会幹事会」及び「食品安全委員会」に報告し、その後、国民からの意見・情報の募集を行う予定です。

農薬評価書案につきましては、本日、御指摘がありました箇所を修正した上で、この部会の先生方と幹事会の先生方に御確認をお願いしようと思えます。また、並行して、何かしら情報が集まるようでしたら、お流しするようにいたします。

以上です。

○ 三枝座長

よろしくお願ひいたします。

時間が大分早いですけれども、一応、予定しました 2 剤の審議が終わりましたので、今後のこととか、あるいはいろいろありましたら、事務局からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の予定について、御紹介させていただきます。

3 月 28 日でございますけれども、第 14 回幹事会及び第 9 回総合評価第二部会が開催予定でございます。

4 月に入りまして、11 日に第 15 回幹事会及び第 10 回総合評価第一部会を予定しております。

また、次回の本部会につきましては、4 月 13 日を予定しております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

そのほかに何かございませんでしょうか。ないようです。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。