

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 三 部 会 第 4 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 19 年 5 月 28 日 (月) 14:00 ～ 17:30

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

(1) 農薬 (クミルロン及びシメコナゾール) の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出 席 者

(専門委員)

柳井座長、藤本専門委員、山崎専門委員、與語専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

小林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、廣瀬委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、

宇木評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配 布 資 料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 クミルロン農薬評価書 (案) (非公表)

資料 3 シメコナゾール農薬評価書 (案) (非公表)

6. 議 事 内 容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 4 回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。本日は確認評価第三部会専門委員 6 名のうち 5

名が出席されています。

また、親委員会から、見上委員長、廣瀬委員、それから、遅れて後ほど本間委員がいらっしゃる予定です。また、総合評価第一部会から小林専門委員に御出席いただいております。

先日、電子メールで御連絡させていただきましたように、寺田委員の後任として、4月1日付けで当農薬専門調査会の専門委員でもいらっしゃいました廣瀬雅雄先生が委員に任命されています。

また、4月1日付けで事務局の異動がございましたので御紹介いたします。

評価調整官が、中山から猿田調整官に替わりました。

それから、農薬の担当として、専門官が1人増員になりました。渡邊でございます。

それでは、以下の進行を座長にお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、本日の議事を始めさせていただきたいと思います。本日の議題は「農薬（クミルロン及びシメコナゾール）の食品健康影響評価について」でございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますのでよろしくお願いします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19年5月25日現在）」。

資料2として、クミルロンの農薬評価書（案）。

資料3として、シメコナゾールの農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、審議に入りたいと思います。まずは、資料2のクミルロンの食品健康影響評価から審議を始めたいと思います。

本日は、総合評価第一部会から小林専門委員が、また親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。小林専門委員、また親委員会の方々にも審議に御参加いただきまして、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

それでは、クミルロンに関しまして事務局より経緯を含めて説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 2 を御覧くださいませ。3 ページを開いていただきますと「審議の経緯」がございます。

クミルロンは、暫定基準が設定されている農薬でございます、2005 年 11 月 29 日に告示がされております。

これについて、平成 19 年 2 月 5 日に厚生労働省より意見聴取されています。今回が初回の審議になります。

本日は、農薬評価書のほか、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜、御活用いただければと思います。

それでは、続けて中身の説明をさせていただきたいと思います。

○ 柳井座長

お願いします。

○ 都築課長補佐

6 ページを開いていただけますでしょうか。

クミルロンは、6 ページの 6 番に書いてあるような、構造中に尿素のような構造を持っております除草剤でございます。水田雑草の中でカヤツリグサ科の一年性雑草、多年性雑草に対して選択的に作用を示すものでございます。ほかのベンジルウレア系の除草剤と同様に雑草の根の方から吸収されまして、根の細胞分裂、細胞伸長を阻害することによって、雑草の発芽抑制ですとか、根の伸長阻害、生育抑制によって枯死させるものと考えられております。

続けて、7 ページ以降を御説明させていただきます。この評価書につきましては農薬抄録を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。

各種運命試験には、クミルロンのベンゼン環に塩素が付いた形の 2-クロロベンジル環の炭素を ^{14}C で標識したもの。それから、この構造の左側の方にフェニル基が付いて、カーボンのところにメチル基が 2 つくっついているもの、この構造をクミル基というそうですけれども、このクミル基のベンゼン環のところを ^{14}C で標識したもの、クミル基の cum を取って「cum- ^{14}C -クミルロン」とここでは表記させていただいております。これを用いてさまざまな試験が実施されております。

「事務局より」ということで書かせていただきましたが、抄録 248 ページに代謝物一覧というのが載っているんですが、ここに化学名が載っておりませんで、現在、メーカーの方にも化学名を記載してくださいというお願いをしております。別紙 1 は事務局の方で化学名を書かせていただきました。

動物代謝の方に入らせていただきます。

まず、薬物動態試験でございます。クロロベンジル環を ^{14}C で標識したクミルロンを低用量、体重 1kg 当たり 5mg。それから、高用量は体重 1kg 当たり 500mg の割合で経口投与いたしまして、薬物動態試験が実施されております。

$T_{\max}$ は、用量、性別に関係なく 1～2 時間。低用量群では $C_{\max}$ は $0.25\sim 0.35\ \mu\text{g/g}$ 程度。それから、減衰は二相性を示しまして、血漿中 β 相の $T_{1/2}$ は 16.2～16.8 時間。これについては性差は認められませんでした。全血中の β 相の $T_{1/2}$ は雌の方がやや長いという結果が出ております。

高用量群でございますけれども、 $C_{\max}$ は $3.93\sim 6.80\ \mu\text{g/g}$ 。血漿中では雌雄とも一相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$ は 15.2～15.4 時間でしたが、全血中では、雄は一相性だったんですが、雌は二相性の減衰を示しまして、 $T_{1/2}$ は雄で 33.6 時間、雌の β 相で 24.8 時間でした。

排泄に関しましては、主要排泄経路は糞中でありました。低用量、高用量、それから、雌雄の別でいきますと 30 行目以降に書かせていただいておりますが、高用量より低用量のほうが尿中排泄が多い。それから、クミル基を標識したものよりもクロロベンジル環を標識したクミルロンの方が尿中排泄が高い。また、雄よりも雌の方が尿中排泄が高いという結果が出ております。ただ、いずれにせよ糞中排泄がメインであったということです。

反復経口投与をした場合の排泄試験が行われております。8 ページの上の方に結果が書いてありますが、尿中排泄は反復経口投与した場合に尿中排泄が 25.0～34.1% TAR ということで、単回投与に比べて尿中排泄が高くなったという結果がございました。

胆汁排泄が、低用量のクロロベンジル環を標識したクミルロンを用いて行われております。胆汁中には雄で 7.78% TAR、雌で 6.52% TAR の排泄がされておまして、吸収率は雄で 20% 程度、雄で 15% であると考えられました。

体内分布でございます。低用量と高用量の単回経口投与を行いまして調べられていますが、いずれも、消化管を除いて肝臓、腎臓といったところが高いという結果が出ております。

代謝物の同定・定量試験でございます。これは代謝マップを見ながら御覧いただければと思うんですけれども、クミルロンの抄録の 319 ページを開いていただけますでしょうか。

この代謝物同定・定量試験では、主要成分はやはり親化合物という結果だったんですが、主要代謝物は XII または XIII と同定されております。

上から 2 段目のところに書いてあるのが親化合物なんですが、これから右下に行っている部分です。ここの部分で、スルホン酸抱合体でございます。スルホン酸抱合の位置は R

1 と R2 がございます。これがメインの動物体内での代謝物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いてよろしいですか。

○ 柳井座長

それでは「1. 動物体内運命試験」で、ずっと「(6) 代謝物同定・定量」までのところで説明いただきましたが、関連の専門の先生方に御意見をちょうだいしたいと思います。

山崎先生、與語先生、どうぞ。

○ 山崎専門委員

動物の方は、特に問題はないと思います。

○ 柳井座長

小林先生、よろしいですか。

○ 小林専門委員

特に問題ないんですけれども、ラベルしたときのクロロベンジル環の ^{14}C クミルロンという、その略語がいいのか。抄録の方を見ますと、Cl のフェニルの ^{14}C だから、どこにラベルされているかというのは、この略語から想像はつくんですけれども、この chl と書いてあるとどこにラベルされているのかしらという感じを受けました。

クミル基の方は cum と書いてあるので、その根本というよりベンゼン環か、ベンゼン環の炭素をとか、何か記載した方がわかりやすいと思ったんですけれども、どうでしょうか。

○ 柳井座長

事務局の方はいかがですか。

○ 都築課長補佐

以前も、標識化合物の略称のところで 1 回議論があって、そのときには、今までの事務局の整理といたしましては、原則として標識部位がわかるような形で、原則として頭の 3 文字を小文字で書くということで書かせていただきました。この場合、まずクロロベンジル環の方はクロロベンジル環の chl、頭 3 文字を取らせていただきました。

クミル基の方も、頭 3 文字を取って cum ということで書かせていただいたんですが、ただ、これはあくまで原則でございまして、一般の人にわかりやすいというのが一番かと思っていますので、そういった観点で御修正いただければそれに合わせたいと思います。

○ 柳井座長

小林先生、いかがでしょうか。どういふのがわかりやすいでしょうか。

○ 小林専門委員

クミル基の方はいいとは思うんですけども、クロロベンジルの方が chl と書いてあるとわかりづらいかと思ったんですけども、御検討してくだされば結構です。

○ 柳井座長

何かお勧めがありましたら、お願いします。

○ 小林専門委員

抄録の CI-Ph-¹⁴C-クミルロンの方がわかりやすいと個人的には思いました。

○ 柳井座長

それでは、事務局の方で御検討をお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

あと、最後のところの代謝経路の部分の修文を小林先生よりいただいたんですが、いかがでしょうか。9 ページのところです。

○ 小林専門委員

加水分解を起こしたのは、下から 5 行目に書いてある「II の生成」なんです。もともとしか「グリシン抱合 (II、III 及び IV の生成)」と書いてあったんですけども、IV は違うと思うんです。VI の間違いであって、II というのは加水分解で生成した化合物だと思うんです。抄録 319 ページのマップを見ていただきますと、II というのは親化合物の I から VIII を経て、VIII が加水分解して VI と II になるんです。ですから、加水分解してできたものは II です。それで、グリシンの抱合体になっているのは III と VI ですか。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 小林専門委員

VI だと思ったんですけども、II の抱合体というのができているんでしょうか。それと、III はどれですか。

○ 都築課長補佐

一番下です。

○ 小林専門委員

間違えてしまいました。

いずれにしろ加水分解でできるのが、VI と II で、VI は抱合体にならないんですね。VI は抱合体にならないが、II は抱合体になるのでは。

そうすると、VIは抱合体ではないですね。VIは加水分解だから、11行目はIIの生成ではなくて、VIの生成ですね。

○ 都築課長補佐

抄録 269 ページの動物代謝の方です。

○ 小林専門委員

その方がわかりやすいですね。

加水分解して、VIとIIができる。

○ 都築課長補佐

IIがグリシン抱合です。

○ 小林専門委員

総合マップ（代謝経路のまとめ）の方で見ると、IIがグリシン抱合の方へ行っていて、動物代謝の方だと抱合になっていないんですね。だから、ちょっと間違えました。

すみません「IIの生成」を「VIの生成」に直していただいて、グリシン抱合IIは総合の方ではなっているようですので、だから、すなわち、評価書11ページのIIは生きて、VIを消せばいいんですね。そうすると、グリシン抱合体になるのはIIとIIIです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、もう一回、事務局で確認していただけますか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、続けて「2. 植物体内運命試験」の方から御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、説明させていただきます。

植物体内運命試験は、イネで行われております。クロロベンジル環を標識したクミルロンと、クミル基を標識したクミルロンをフロアブル剤に製剤化いたしまして、これをイネに葉面塗布、田面施用して、植物体内運命試験が行われております。

これらの結果から、葉面処理したものは葉面にそのまま残り続けたという結果があるんですけども、田面処理した場合には根の部分から地上部の方に吸収移行がされておりまして、穂のところにも1.25～1.56% TRRが移行していたというような結果が出ております。

代謝物ですけれども、親化合物のほか、代謝物II、VI、VIIといったものが検出されております。

水稻におけるクミルロンの主要代謝経路は、加水分解と酸化という経路であると推定されました。

ここの部分は、與語先生からたくさん御意見をいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、與語先生の方から少し御説明いただけますか。

○ 與語専門委員

ここで気づいたことを括弧の中に書いてあるんですが、代謝物に関しては、今、都築さんの方から御説明がありましたので、その次のところですけども、実際に見てみますと、水稻体内には 10% TAR 以上残留するものはないというのが見えてきます。実際、作物残留試験からでも、後でやりますけれども、代謝物 VI の玄米中残留量が 0.06mg/kg と非常に低いということで、基本的には親化合物の毒性から ADI を判断すればよいと考えました。

あと、それ以外に抱合体がやはり幾つかできるんですが、これに関してもある程度ありますが、極性が高いという面から考えても、あまり重要性は高くないのではないかと判断しております。

1 つ疑問だったのが、ベンソイル JC-940 というものがありまして、これが抄録の中で見てみると、どうも親化合物の中に 10~15% 含まれていると記載してあるんですけども、いろいろと読んでみたんですが、私はどういうふうにこれを判断していいのか少しわからなかったというのがあります。最初から毒性試験も、そこも含まれて考えているというふうにしていいのか、そこがわからなかったのがあります。

もう一つは、先ほど言いましたけれども、植物体内運命試験と作物残留試験は今回、代謝物生成の割合が随分違っていて、その 2 点が気になる場所でした。

○ 柳井座長

具体的には、最初の ADI は問題ないと思いますけれども、どういうふうにたたき台の方にこれを盛り込めばよろしいのでしょうか。

○ 與語専門委員

1 点目に関しては、問題ないと思います。

2 点目は、基本的には今回、私としては作物残留試験の方を頭に置いて考えていいのではないかと理解しておりまして、先ほど説明したように、作物残留試験の結果からでも多くは残留しないということでよいのではないかとこの理解をしておりますので、特に文面上大きく変える必要はないのではないだろうと思っております。

○ 柳井座長

それでは、続けて御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、10 ページの「3. 土壌中運命試験」以降を御説明させていただきます。

まず、土壌中運命試験が好氣的及び嫌氣的土壌を用いて行われております。これは水田での使用というのを念頭に、水と土を約 4:1 でまぜて、好氣的及び嫌氣的な湛水土壌条件をつくりまして、それぞれで試験が行われております。

まず、好氣的湛水土壌では、両標識体とも、処理後 119 日までに 9.3~26.9% TAR が CO_2 にまで分解されました。

嫌氣的土壌条件では、水面分、土壌面分ともに残留物のほとんどが未変化の親化合物という結果が出まして、半減期は好氣的な土壌では第一相が 3~4 日、第二相が 132 日と比較的早いんですけども、嫌氣的湛水土壌では半減期が 2.5~2.6 年という長い結果になっております。

続けて 11 ページの (2)、畑条件の土壌中運命試験及び後作物への移行性試験が行われております。

まず、畑条件の土壌中では、処理後 84 日までに標識化合物のクロロベンジル環を標識したもので約 4 割、クミル基を標識したもので 1 割程度が CO_2 にまで分解されました。半減期は両標識体とも約 52 日という結果が出ております。

土壌中の主要残留物である親化合物は、後作物として栽培されました大豆の根のところで両標識体固有の代謝物 VI に代謝されました。播種 33 日後における大豆植物体内の放射能濃度は、いずれも比較的低い濃度でございまして、クロロベンジル環を標識したもので 0.06% TAR、クミル基を標識したもので 0.15% TAR という数字でございました。

土壌中でのクミルロンの分解経路でございまして、VIII を経て VI 及び II が加水分解により生成されまして、最終的には CO_2 にまで分解されるといったような経路。それから、IV を経て CO_2 にまで分解する経路が考えられました。

「(3) 土壌吸着試験」でございまして、4 種類の土壌を用いて実施されました。

Freundlich の吸着等温式による吸着係数は $K_{\text{ads}}=5.64\sim 24.0$ 、有機炭素含量で補正した吸着係数で $K_{\text{oc}}=613\sim 845$ という数字でありました。

続けて「4. 水中運命試験」について御説明させていただきます。

まず「(1) 加水分解試験 (緩衝液)」でございまして、pH5.0、pH7.0、pH9.0 の緩衝液を用いて加水分解試験が行われました。いずれもほとんど分解されませんでした。

12 ページの（２）、水中光分解試験を行っております。これは緩衝液とろ過滅菌した田面水を使って行われているんですが、緩衝液中では分解は認められませんでした。

田面水を用いたものでは、15 日間で代謝物 VI と多数の微量の分解物が検出されまして、半減期は約 222 日と計算されました。これは 1 日の日照時間を 12 時間とすると、太陽光換算で 444 日という結果でありました。

「5. 土壌残留試験」でございます。

圃場試験、容器内試験が行われておりまして、圃場試験では、水田状態では 15～30 日、畑状態で約 250 日程度。容器内試験ではやや長くなりまして、水田状態で 60～120 日、畑状態で約 42～189 日という結果が出ております。

6 番、作物残留試験が行われております。

結果は表 2 にございます。水稻の稲わらと玄米がはかられておりまして、稲わらで若干検出されるんですけども、玄米の方では一部、代謝物 VI が検出されるんですが、それ以外はほとんど定量限界未満という数字でございました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、ただいまのところ「3. 土壌中運命試験」の方から順に確認していきたいと思います。

まず「3. 土壌中運命試験」に関しまして、與語先生の方から幾つかの御指摘と御質問をいただいておりますので、與語先生の方からお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しましては、クミル基の結果とクロロベンジル環の結果に関しては、そこを加えて文章を書き直してありますので、よいかと思います。

土壌画分の抽出残渣に関しても同じです。

3 番目の抄録の件に関しては、なぜ言ったかということ、確かに「予備試験」と書いてあったんですけども、この試験でも、ちゃんと分解とかが出ていたので、それで気になったということですが、「予備試験」ということで結構だと思います。

4 番目の部分ですけども、この違いは多分、記載の間違ひのような気がするんですが、もしもよろしかったらメーカーに問い合わせただけければ、代謝物の記号も間違っていたので、もしかしたらイージーミスだった可能性もありますので、すみませんがお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、特に加筆の方は了解されて、あと、確認が 4) ということで、事務局の方で対応をお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

すみません、もう一件ありますね。

○ 與語専門委員

これは、私、すぐ出てこなかったんですが、土壌の名前が違っていたので、そこだけは統一を取った方がわかりやすいと思った部分なので、これは抄録の方なので特に大丈夫です。

○ 柳井座長

わかりました。

それでは、引き続きまして「(2) 畑条件土壌中運命試験及び後作物への移行性試験」と「(3) 土壌吸着試験」のところで、與語先生の方から 1 点ほど「修正すること」というのがありますが、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

これも抄録の中の話ですので、いいかと思います。

○ 柳井座長

それでは「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験（緩衝液）」及び「(2) 水中光分解試験（緩衝液及び田面水）」に関しまして、與語先生の方からケアレスミスのようなところを指摘されておりますけれども、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

それは結構です。

1 つだけ質問があるんですけども、よろしいでしょうか。「(2) 水中光分解試験（緩衝液及び田面水）」のところのキセノンランプ光の括弧の中の「測定波長」というのが理解できなかったんですが、照射している波長がこうだということではなく、測定している波長がこれでいくと光強度がこれだったという理解なんではないでしょうか。

○ 小林専門委員

その波長領域が、**290nm** 以下はカットしてあるものを使っているんです。それは、この波長領域のものを連続照射しているんですから、それでよろしいと思うんです。

○ 與語専門委員

よく、測定波長というのは、例えば光の強度を測定するときに、この範囲で測定したというときに使う言葉ですね。今の小林さんの説明ですと、照射した光の波長が制限をしているということですか。

○ 小林専門委員

そうです。そういうふうな反応装置を使っているんです。

○ 與語専門委員

そうすると、測定波長ではなく照射波長か、そういうことになるのでしょうか。

○ 小林専門委員

測定波長で良いと思います。実際には、試験前に測定波長領域における照射強度を測る必要があります。

○ 與語専門委員

わかりました。

○ 小林専門委員

すみません、それと「東京における春の太陽光下での半減期に換算すると」というのが消されていますけれども、北緯何度とかが決まっているので、これは入れておいた方がいいのではないかと思います。

○ 與語専門委員

これも決まった話ですね。

○ 都築課長補佐

先生、これは抄録にはそう書いていないんです。313 ページに明記されていなかったもので、消してしまったんです。

○ 小林専門委員

それでは、入れるんだったらメーカーに確認ですね。

○ 柳井座長

それでは、事務局、その点はよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

ほかはよろしいですね。

○ 與語専門委員

ここの中に書いてあるだけです。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「5. 土壌残留試験」と「6. 作物残留試験」のところではいかがでしょうか。

どうぞ。

○ 與語専門委員

1点だけ確認で、次の剤のときには気づいて書いたんですが、表1の書き方なんです。

圃場に関しては当然、水田とか畑地というのでも全然大丈夫なんですけれども、容器は水田とか畑地というのは非常に違和感のある表現ですから、ここは容器でしたら、例えば湛水という条件をしているとか、例えば畑水分の条件でやっているとか、そういうような言い方が正確であると思います。

○ 柳井座長

事務局、そういうことでよろしいですか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、そういうことでよろしくお願いします。

引き続きまして「7. 一般薬理試験」から御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは「7. 一般薬理試験」以降を御説明させていただきます。

まず、ラット、マウス、モルモット、ウサギを用いた一般薬理試験でございます。

中枢神経系への影響は、いずれも最高用量まで影響なしということでございます。

呼吸・循環器系への影響でございますけれども、高用量側で呼吸数の増加等が観察されております。

平滑筋への影響なんですけれども、これは影響なしということでございます。

消化管も影響なし。

末梢神経系も影響なし。

血液系も影響なしという結果が出ております。

続けて「8. 急性毒性試験」について御説明させていただきます。

まず、原体を用いました **Fischer** ラットへの経口投与試験でございます。雄と雌で若干、LD₅₀の数字が違いまして、雄で2000mg程度、雌で1000mg程度でございます。

それ以降、マウスの経口投与、ラットの経皮投与、ラットの吸入投与、いずれも最高用

量まで死亡例なしという結果が出ております。

代謝物でございますが、代謝物 VII について、ラットの経口投与毒性試験では 2 つの文献が示されておりまして、その表 5 にあるように、1977 年の文献では 1300mg/kg 体重、1976 年の文献では 2250mg/kg 体重という数字でございました。

これは藤本先生から、ここの部分で幾つか補足で加筆等をいただいております。

15 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

眼に対する軽度の刺激性があったんですが、皮膚に対する刺激性は認められませんでした。皮膚感作性は陰性でした。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、そこまでのところで「7. 一般薬理試験」「8. 急性毒性試験」の中で、特に藤本先生の方から、先ほど説明ありましたように、御指摘をいただいているということなんですが、藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

非常に細かい訂正を幾つかというぐらいでございまして、下線で示していただいている部分を直させていただいたぐらいで、基本的には問題ないと思います。

與語先生の方からもコメントをいただいているようなんですけども、一番こういうものが気になるというか、この評価書だけを見たときにわかりづらいというのは、代謝物の試験結果が急性毒性試験で出てきているんですけども、何でこれなんだというところが説明がないので、前の代謝経路を見てもあまり、それではなぜ、これをやったのかというのがそれほど自明ではなくて、少しわかりにくいというのは実際に思いました。

しかし、今回、非常に無批判に農薬抄録をベースにまとめていただいているということで、それはそれでいいのかなとは思いましたが、印象としてはそういう感じです。これを独立な評価書という形で読んだときには少しわかりづらいというところはあると思います。

○ 柳井座長

與語先生、いかがですか。

○ 與語専門委員

全く同じような意見です。

○ 柳井座長

どういうふうに盛り込めばいいかというコメントを一文付けた方がよろしいんでしょうか。

先ほどおっしゃっていましたように、毒性上問題となるのは、ほとんど親化合物ということなんです。

○ 奥語専門委員

はい。基本的に親化合物を追えばいいと私が判断した後に、これが出てきたので、私もどう判断していいかわからなかったんです。

○ 都築課長補佐

足りなければ問題だとは思いますが、もし親化合物だけが問題になりそうなところを代謝物 VI、VII、VIII についての毒性のインフォメーションがあったというのは、ひょっとしたら余計なというか、それほど必須ではないデータだったのかもしれませんが、あつて悪いということはないので、補足的な意味合いでここに載せておくということではいかがでしょうか。

○ 柳井座長

例えば、一文付けていただいて、代謝物の毒性は表 5 にしましたというようなことで。どうぞ。

○ 小林専門委員

この代謝が、最初、酸化が起きていますね。それで代謝物 VIII ができて、それが加水分解して代謝物 VI と II になっていますね。ですから、これがメインで、もっとも、先ほどメインなのは、代謝物としてはスルホン酸の経路へ行く。けれども、これが代謝経路としてメインなので、ここでは代謝物 VI と VIII をやったというような、何かそういう一文を入れたらいかがでしょうか。

○ 柳井座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、そのように一文付け加えて、説明を不自然のないようにお願いいたします。

引き続きまして、御説明の方をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、15 ページの「10. 亜急性毒性試験」以降を御説明させていただきます。

まず、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でございます。これは混餌投与で最高 36 00ppm まで行われております。

3600ppm 群では、雄で 3 例の死亡、雌で 7 例の死亡が観察されておまして、毒性所見もさまざまな所見が観察されております。

600ppm 投与群では、雄の方でヘモグロビン及び MCH の減少等が、それから、肝比重

量の増加等が観察されております。

(2)、90日間亜急性毒性試験がマウスで行われております。これは最高用量 25600ppm まで行われております。

25600ppm の方は、雄で血小板の増加ですとか、腎絶対重量低下、肝臓の褐色化等の所見が観察されております。雌の方では、体重低下、ヘモグロビン、MCH、MCHC 減少等が観察されております。それから、腎臓、肝臓への影響も出ております。

これは、1600ppm 以上で肝の絶対・比重量等の増加が観察されておりますので、NOAEL は 400ppm というふうに考えられました。

(3)、イヌの 90日間亜急性毒性試験でございます。ビーグル犬を用いまして、カプセル投与で最高 300mg/kg 体重/日まで投与が行われております。

最高用量側、300mg/kg 体重/日のところで体重増加抑制ですとか、ALP の増加が観察されておまして、30mg/kg 体重/日のところでは肝臓の絶対・比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大等が観察されております。

「10. 亜急性毒性試験」については以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまの御説明のところでは、何かコメントをいただきたいんですけども、藤本先生よろしくお願いします。

○ 藤本専門委員

ここに関しては、特に結構です。

○ 柳井座長

山崎先生、いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

大丈夫です。

○ 都築課長補佐

先生、事務局からなんですけれども、例えばラットの 90日間亜急性毒性試験の雌 600ppm で出ている所見というのが肝臓の比重量が増加したということだけなんですけれども、こういった場合に毒性所見ととらえた方がいいのかなんです。

こういうソフトな毒性というか、判断に迷うようなものは、このマウスの 90日試験の方でも、雌の 1600ppm のところを出ているのが肝絶対・比重量の増加なんです。イヌも、90日間の亜急性毒性試験を見ますと、小葉中心性肝細胞肥大等が LOAEL のところを出ておまして、それぞれ共通して肝臓の比重量ですとか、細胞が腫れたりといったような所

見が出ているんですけれども、毒性と取るべきかどうか御判断いただければと思います。

○ 柳井座長

この肝細胞肥大については、世界的にもいろんなディスカッションがあるところなんです、この試験についてどう考えるかということなんです、藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

特に雌の方が問題だと思うんですけれども、非常にクリティカルに考えれば、ここは、例えば雌の方はアドバースエフェクトではないというふうにも考えるということは可能だと思うんですが、ここでは毒性評価をコンサバティブに取るということで、雄でのほかの毒性所見があるということを考えて、一律に雌雄とも 600ppm で、例えばラットの 90 日間試験で言えば毒性所見だというふうに考えたのだと思います。

つまり、これは逃げですけれども、評価書として考えたときに、これが最終的に非常にクリティカルに効いてこないということがあるので、そういうふうに非常に安全寄りに取ったという考え方でよろしいのではないかと思います。

ただ、これは何とも難しい、つまりそれは、どちらに結論を持っていきたいかという非常に恣意的なところがあると思うんですけれども、今回、抄録に沿ったということも一つはございますし、そういう意味での整合性ということもあるので、一応、ここに書かれているとおりの結論でよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

山崎先生、いかがですか。

○ 山崎専門委員

私も、変化があってもこの程度というのは事実だと思いますので、あまり問題はなく、原文どおりでいいかなと思います。

考えられることは、酵素誘導が後の方に出てきますので、酵素誘導がこの条件でも少し出ているのではないかな。しかし、この範囲というレベルであまり問題にせず、ただ事実は記載するということがよろしいかと思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生、何かございますか。

○ 廣瀬委員

確かに、肝比重量だけの増加の場合にはいつもどうしようかと迷うんですけれども、私、抄録は見ていないんですが、この評価書だけ見ると、上の用量でトータルコレステロール、トータルビリルビン、ALP あるいはトータルプロテイン等、肝臓に関する指標がいろいろ

動いておりますので、その流れから言えば、ここのところで明らかに肝比重量の増加があれば、それも毒性に入れても仕方がないかなと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。やはり肝臓の毒性の一端というふうに考えれば、比重量の増加というのも拾う必要があるということかもしれないと思います。

○ 廣瀬委員

それから、細かいところですけども、15 ページの表 6 の、雄雌とも下から 3 つ目に「胸腺萎縮または小型化」というような所見がありますけれども、その 2 つ下に行きますと「精囊小型化」あるいは雌では「子宮及び卵巣小型化」となっておりまして、特に「胸腺萎縮または小型化」というのがどういうことかと思って、小型化なら小型化あるいは萎縮なら萎縮だけでもいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは、抄録の 90 ページの肉眼的病理検査のところに書いてある記述をそのまま転記させていただいたものなんですけれども、先生から御指摘いただきましたので、どちらかに統一する形でここは整理させていただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

92 ページを見ると、胸腺の萎縮、子宮の萎縮、卵巣の萎縮になっています。ですから、萎縮に統一すればいいのではないのでしょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、萎縮ということで統一いたしましょう。

○ 廣瀬委員

もう一つ、表 7 で、雌だと 25600ppm、雄の場合は 6400ppm 以上のところに「軽度の肝細胞変性」というのがありますけれども、この変性の意味がよくわからないんですが、空胞変性あるいは脂肪変性、そういう変性なのか、あるいは壊死に関係するような変性なのか。その辺はどうなっていますでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは、抄録の 99～100 ページの辺りに書いてありまして、表で言うと 100 ページの表がわかりやすいと思うんです。

○ 廣瀬委員

よくわかりません。オリジナルがこれですから、仕方がないです。

○ 柳井座長

この「腫脹を伴う」ということ、肥大と混同しているということはないでしょうか。

○ 廣瀬委員

わかりません。

○ 柳井座長

すみません、その辺は確認してみないとわかりません。

それでは、もし、あれだったら聞いていただくとか、確認をお願いします。

○ 廣瀬委員

イヌの 90 日はもう済みましたか。

○ 柳井座長

まだです。

○ 都築課長補佐

イヌの 90 日は説明いたしました。

○ 柳井座長

ごめんなさい。

○ 廣瀬委員

これは用語の問題ですけれども、表 8 の 300mg/kg 体重/日の雌雄に「胆嚢内胆汁うっ滞」というような言葉がありますけれども、肝臓では胆汁うっ滞という言葉を使いますが、胆嚢内の場合には胆嚢内に胆汁が充満しているというようなニュアンスで、うっ滞という言葉はあまり使わないと思うんです。非常に違和感があります。

○ 柳井座長

そうしますと、胆嚢が拡張しているとかですか。

○ 廣瀬委員

多分、胆嚢の中に胆汁が充満しているんだろうと思うんですけれども、そういう場合にうっ滞という言葉は使わないと思いますので、後で確認をしてください。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

後で、廣瀬先生とも相談するというところで、それでは次にまいりますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきまして御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、17 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について御説明いたします。

まず(1)、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。これはADIの設定根拠として後ほど書かせていただいているものでございます。これはカプセル経口投与で原体を最高100mg/kg体重/日まで1年間投与を続けたものでございます。

最高用量側で、雄では肝臓の絶対・比重量の増加、肝の暗調化といったような所見が出ております。雌では100mg/kg体重/日でALPも増加しております。

10mg/kg体重/日投与群で、小葉中心性肝細胞肥大が観察されております。これがADI設定根拠のLOAELということになっております。

(2)、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験が行われておりまして、最高用量1600ppmまで混餌投与で試験が行われております。

表10に所見が書いてあるんですが、1600ppmでは雌雄で若干、所見の出方が違うんですけれども、雄の方ではMCV低下、雌の方ではヘモグロビン減少ですとか体重増加抑制等が観察されております。

それから、ALPとか、AST、ALT等の減少というのが200～800ppmの辺りで出ているんですが、これは毒性とみなすかどうかというようなことで御検討いただければと思います。

200ppm以上のところで、白血球数の減少ですとか、雌ですと慢性腎症等が観察されておりますので、NOAELは50ppmと考えられました。

(3)、マウスの2年間発がん性試験が行われておりまして、最高1200ppmまでの用量で、混餌投与で2年間の発がん性試験が行われております。

最高用量群で、雌雄とも肝細胞腺腫の発生頻度が増加するということが観察されました。ただ、肝細胞がんの発生頻度の増加が認められないことですから、雄では肝細胞増殖巣にも特に発生頻度の増加が認められないということから、クミルロンが肝臓に対して明確な発がん性を示すとは考えられなかったと書かせていただいております。

これについては、後ほどメカニズム試験が出てまいります。

ここで一旦切らせていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、イヌの 1 年間の慢性毒性試験に関しましてはいかがでしょうか。

藤本先生、お願いします。

○ 藤本専門委員

ここは、このとおりでよろしいかと思います。

○ 柳井座長

それでは、引き続きましてラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験に関してはいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

事務局からのコメントということなのですが、これは「毒性所見として扱っています」と書かれていますけれども、これは確かに抄録にそういうふうに書いてあるということで、そういうふうな表現にされているんだと思いますけれども、感じとしては明確に毒性所見として抄録に書いたというよりは、所見の一つとして結論のところに並んでいるということだと思います。

ですので、それでは、これを表に載せるかどうかに関しては、だから、この表もそういうふうにはっきり毒性所見と認定したものを載せるということであれば省くとか、一律のこの委員会での基準とかそういうものがあればどちらかに決めるべきだと思いますけれども、私はその辺はあまり深く考えなくて、ただ、ほかの毒性所見がありますので、出ていても出なくてもいいかなというのが正直なところですが、もし、そこら辺を統一的に毒性所見というふうなことで明確にしなければいけないのであれば、例えばそういうのはもう出さないとか決めるべきなのかなというふうには思います。

すみません、そこは結論づいたことにならなくて、それは他の先生方にお任せ的なところもあるんですけれどもね。

○ 柳井座長

明らかな毒性とは思えない所見については削除することも過去にもありますし、そういう傾向もありますので、むしろ紛らわしい所見については外した方がいいというふうには考えますので、もし可能でしたら、この ALP と ALT に関しましては低下したということで、毒性的な意義があまり不明瞭ということで削除したいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」に関しましてですが、どうぞ。

○ 廣瀬委員

すみません、ラットで、これも細かいことですが、17 ページの一番下「肉芽」と書いてありますけれども、これは恐らく「肉芽腫」のことだと思います。

それから、表 10 の雄の一番下の 200ppm の一番下のところも「肝の肉芽」とありますけれども「肝の肉芽腫」だと思います。

同じ表で、雌の 800ppm 以上に腎の硝子滴変性が増加したとありますけれども、これは本当でしょうか。硝子滴変性が増加するというのは、主に雄で認められる所見なので、雌で何で増えたのかというところが不思議に思います。

○ 都築課長補佐

抄録の 132 ページです。

○ 廣瀬委員

増えているのでは、しょうがないです。わかりました。

○ 柳井座長

そうしますと「肝臓の肉芽」というのは、やはりよく見られる「肉芽腫」ということで、そして、腎臓の尿細管内好酸球性小体というのは 200ppm の雄でも増えているわけですね。その辺が、投与依存性というのはあまりはっきりしないと思うんです。

それでは、雌の 800ppm に関しては、腎の硝子滴変性というのは記載されているということで、そのままということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。

それでは、引き続きまして「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」につきまして、藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

ここも、特によろしいかと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生はよろしいでしょうか。

○ 山崎専門委員

結構です。

○ 與語専門委員

大丈夫です。

○ 柳井座長

それでは、マウスの2年間発がん性試験で肝細胞腺腫が1200ppmの雄雌ともに増加傾向にあるということなんですが、これを受けて後で変異原性及びいろんなバックアップの試験がされていると思います。

引き続きまして「12. 生殖発生毒性試験」に移りたいと思いますが、どうぞ。

○ 廣瀬委員

マウスの2年間発がん性試験のところですが、18ページの10～12行目にかけて消瘦等の臨床症状が認められているんですが「これらは検体投与に起因した症状ではない」としてありますけれども、表11を見ると、600ppm以上で体重増加抑制がありますので、ここで見られた消瘦というものが検体投与に起因しているのではないかと思うんですけれども、どうでしょうか。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

でも、1200ppmでは多分見られないんですね。そういう意味ではないかと思うんです。

○ 都築課長補佐

これは、600ppm以上です。

○ 藤本専門委員

それでは、どちらもあるんですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 柳井座長

そうしますと、検体投与との関連を否定はできないということで、消瘦ほかの臨床症状につきましては確認しまして修文をするということで対応したいと思います。

○ 廣瀬委員

それから、下の発がん性についてはまた後で討論するということによろしいんですか。

○ 柳井座長

はい。

それでは、引き続きまして御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、19 ページ「12. 生殖発生毒性試験」以降について御説明させていただきます。

まず、ラットを用いました 2 世代繁殖試験が 3600ppm までの用量で、混餌投与で行われております。

結果は、表 12 にお示ししてあるとおりでございまして、最高用量側では親動物にさまざまな影響が出ておりまして、一部、死亡ですとかと殺というようなことも起きております。

当初、この第 1 世代、F₁ の子どもへの影響として、低体重及び体重増加抑制というのを書かせていただいていたんですけれども、これが実際に所見として表れるのか、分娩後 4 週間ほど経ったところで、離乳後に表れる所見ということで、子どもへの影響というよりは生育時に起きているということかと思いましたので、F₁ 親動物への影響ということで「親への影響」の 600ppm のところに所見を書き写させていただきました。それが 20 ページの四角のところに書いてあるものでございます。この点については鈴木座長に確認をして、この書き方の変更でよろしいという御意見をいただいております。

それから、発生毒性試験がラットとウサギで行われております。

まず、20 ページの下の方「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございまして。コーンオイルに溶解いたしまして、最高 1500mg/kg 体重/日まで投与しております。

これについて、明確な影響がございましたので、無毒性量は母動物、胎児で 1500mg/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。

(2) の①の試験で最高用量でも影響が出ませんでしたので、更に高用量のクミルロンを用いまして、これはメチルセルロースに懸濁をいたしまして、最高 1000mg/kg 体重/日で経口投与いたしまして発生毒性試験が行われております。

この試験の結果、やはり明確な影響が見られなかったということで、母動物、胎児で無毒性量は 1000mg/kg 体重/日と考えられました。

(4) の発生毒性試験で、今度はウサギを用いた試験でございまして。まずコーンオイルに溶解いたしまして、最高 300mg/kg 体重/日まで試験が行われております。

いずれの投与でも、発生率等に用量相関性の影響が出なかったということで、母動物、

胎児で無毒性量は 300mg/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。

続いて、ウサギを用いまして、更に高用量側で、最高 1000mg/kg 体重/日まで、これはメチルセルロース水溶液に懸濁をいたしまして発生毒性試験が行われております。

一部、誤投与等で切迫と殺の例が出ているんですけれども、これらを除きますと、母動物で 1000mg/kg 体重/日投与群で脾臓の絶対・比重量の増加が認められましたので、母動物の無毒性量は 300mg/kg 体重/日、胎児の無毒性量は 1000mg/kg 体重/日というふうに判断されました。催奇形性は認められませんでした。

「12. 生殖発生毒性試験」は以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、ただいまのところ、まず 2 世代繁殖試験に関しましては事務局の方から質問があったんですが、鈴木先生の方からコメントがありまして、事務局の指摘どおりの親の毒性所見とするのがよろしいということで、一応、御意見をいただいているということなんですが、そのところでいかがでしょうか。

それでは、この訂正でよろしいということをお願いします。

発生毒性試験、ラット①、②、そしてウサギ①、②に関しまして、試験系としては複雑なところがあるんですが、これに関して、今日は生殖毒性の担当の先生がいらっしゃるものですから、いかがでしょうか。

藤本先生、どうですか。

○ 藤本専門委員

今、ざっと聞かせていただいただけなので、特に問題ないですということになりますけれども、これは後ろに表をまとめていただいているんでしょうか。

ラットは上にまとめてあるんですね。わかりました。結構です。

○ 柳井座長

そういうことで、それでは引き続きまして、問題の「13. 遺伝毒性試験」のところについて御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

「13. 遺伝毒性試験」の部分で、細菌を用いました DNA 修復試験ですとか、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来の細胞を用いました染色体異常試験、それから、ICR マウスを用いた小核試験等が実施されておりまして、親化合物、有効成分につきましては細菌を用いました復帰突然変異試験の一部で陽性が出ております。

そのほか、代謝物 VI、VIII、IX を用いて復帰突然変異試験等が行われております。

代謝物 VI につきましては、復帰突然変異試験で弱い陽性が観察されておりますけれども、ICR マウスを用いました小核試験では最高用量まで用いまして、陰性でございました。この部分では若栗先生から、大腸菌のバラエティーの表記の混在ということで御指摘をいただいております。

それから、遺伝毒性試験の本文の表記の仕方について林先生から御意見をいただいております、それは見え消しで修正をさせていただきました。非常に丁寧に、いわゆる偽陽性が出ている部分について、生体にとって特に問題とはならないということで記述をいただいたと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。林先生の御修文も含めて、あと、若栗先生の方から御指摘の件も含めて、若栗先生いかがでしょうか。

○ 若栗専門委員

内容につきましては、内容の変更というよりも、ただいま事務局の方から御説明いただきましたように、林先生の方からより詳細な、わかりやすい説明をつくっていただいたということなので、こちらの文章の方が全体的な内容を把握しやすいと思いますので、こちらの文章がよいかと思います。

私の方から出したコメントなんですけれども、同じ表中に、恐らく同じ菌株だと思うんですけれども、違う記載がありまして、片方はマイナスがあって、片方はマイナスがないということになっておりまして、これは普通に見ますと全然正反対の菌株に見えてしまうというのが1つなんです。

もう一点としましては、抄録中の表記自体が192ページと193ページで違っておりますので、これはひょっとすると同じような記載をしたかったのをどちらか間違えたという可能性があります。

それから、原体の方と代謝物の方で試験している期間が違いますので、菌株の表記につきましては入手先の方の記載に従う場合が多いので、同じ菌株でも異なる記載が出てしまうということがたまにあると思います。皆さんにわかりやすくということなので、同じ株であるというのを確かめて、どちらかに統一される方がよいと思います。

普通は、ここに書いてありますように、マイナスのない方が一般的ではないかと考えますので、そここのところを含めまして、もう一度御確認をいただけるとありがたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、事務局お願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。確認して、どちらかを修正させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○ 柳井座長

それでは、一応、林先生の方からの修文でかなりわかりやすく、偽陽性はあるものの変異原性等についても、遺伝毒性については陰性であるという結論でよろしいと思います。

それでは、最後のその他の試験のところの御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

23 ページ「14. その他の試験－肝薬物代謝酵素誘導確認試験」が行われております。マウスを用いまして、一群雄 16 匹で、最高用量 5000mg/kg 体重、溶媒はコーンオイルを用いて、経口投与で行われております。

これで、一般状態及び体重以外の検査項目については投与 1 日後と 3 日後に実施されましたが、死亡例は、全群で認められておりません。

結果は、表 14 に示されております。フェノバルビタール投与群とクミルロン投与群でそれぞれ観察された所見というのをここに書かせていただいております。

P450 の推移というのが異なったんですけれども、この原因として、P450 誘導速度の違いですとか、誘導された P450 のタイプの違い、もしくはクミルロン投与によって生じた肝細胞の障害等が考えられましたが、詳細については特に追求はされてございません。

また、PCNA 標識率について、クミルロン 5000mg/kg 体重投与群とフェノバルビタール投与群を対照群と比較した結果、投与 1 日後ではともに約 2 倍、3 日後ではそれぞれ約 12 倍と 3 倍の陽性率を示しまして、肝細胞に対する増殖活性化はクミルロン投与群の方が明らかでありました。

それから、免疫組織化学検査ではクミルロン投与群とフェノバルビタール投与群は同様な染色動態を示しました。

これらを踏まえまして、クミルロンの高用量をマウスに単回投与して、生化学的、それから、病理組織学的手法を用いて検索した結果、クミルロンはフェノバルビタールに類似した諸変化をマウスの肝に引き起こして、肝薬物代謝酵素誘導を行うということが確認されました。したがって、このことが発がん性試験における肝細胞腺腫増加の主要因の一つであると考えられたと結論しております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。非常に重要なバックアップの試験なんですけれども、この辺りで御専門の先生方で、山崎先生いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

書いてあるとおりで、特にないと思いました。

○ 柳井座長

藤本先生、よろしいですか。

○ 藤本専門委員

最終的な結論がフェノバルビタール様の作用ということで、肝細胞腺腫増加の主要因の一つと言われれば間違いない表現ではあると思いますけれども、それで最終的な結論がそれでいいのかというところは少し残るのかもしれませんが、これ自体は問題ないと思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生、先ほどの件も含めていかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

まず、この試験というのはマウスの肝臓に発がん性があるという前提で行っているわけですね。そうすると、18 ページで 2 年間発がん性試験の結果が出ておりますけれども、その結論が「クミルロンが肝に対し明確な発がん性を示すとは考えられなかった」。更に、一番下の行でも「また、発がん性の可能性は極めて少ないと考えられた」。どうも矛盾した書き方になっています。

データを見ても、一応、有意に肝細胞腺腫が増えて、特に雌では変異細胞巢も増えておりますので、程度の強い弱いは別にしても、やはりマウスの肝臓に対しては発がん性があるということはかなり明確な事実ではないかと思います。ですから、この書き方は少し考えて書かれた方がいいと思います。

それから、表 11 等で「肝の細胞増殖巢」と書いてありますけれども、これは恐らく「変異細胞巢」のことだと思いますが、それも確認してください。

18 ページの 15 行目も同じです。「肝細胞増殖巢」というのがありますけれども、恐らく「変異細胞巢」だと思います。

23 ページの今の酵素誘導確認試験ですが、ここでフェノバルビタールとクミルロンを比較しておりますけれども、酵素誘導が同様にあるというような結果になっています。しか

し、フェノバルビタールとクミルロンの誘導のパターンが同じかどうかということが書いていない。逆に P450 のタイプが違うというような表現になっています。そうすると、フェノバルビタールと同様なメカニズムによって肝臓の腫瘍が出てきたということは少し矛盾してくると思いますので、まずクミルロンがフェノバルビタールタイプの酵素誘導を起こしたかどうかということを確認していただきたい。

それから、クミルロンの場合にはフェノバルビタールと異なって、肝細胞の壊死あるいは線維化等の肝細胞障害がかなり明確に出ていますので、フェノバルビタールとはやはり若干違ったメカニズムではないかと思います。ですから、この発がんの部分に関しては少し修文が要るかと思います。

以上です。

○ 柳井座長

そうしますと、まず 18 ページのマウスの発がん性試験のところの 16 行目「クミルロンが肝に対し明確な発がん性を示すとは考えられなかった」ということに関しては修文する必要があるということで、事務局の方で検討していただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

あと、20 行目の「また、発がん性の可能性は極めて少ないと考えられた」というのは「ヒトに外挿した場合、発がん性の可能性は極めて少ないと考えられる」というように補っていただいて「ヒトに外挿した場合」というようなことを入れていただきたいと思います。

あとは、肝細胞の増殖巣の表現なんですけれども、これは以前からも用語については統一しなくてはいけないということなんですけど、一応、どういう表現を以前から使っているんでしょうか。

○ 都築課長補佐

「変異細胞巣」です。

○ 柳井座長

「変異細胞巣」に統一するということをお願いしたいと思います。

あとは、フェノバルビタールタイプかどうかについては非常に本質的なことであれなんですけど、もう少し時間は要るんですけれども、ただ、その辺をもう少し、断定しないようなパターンは、フェノバルビタールとは酵素誘導のパターンは全く同じではないが、というような形でもう少し修文をしなくてはいけないと思うんですけど、その辺り、何かよいア

アイデアはないでしょうか。

どうぞ。

○ 山崎専門委員

フェノバルビタールの量に対して、非常に大量の薬物を投与しているということ、それから「誘導された」とありますが、倍率を書くと、一番高いところで 1.38 倍という、フェノバルビタールの変化よりも小さいということがありますので、誘導することだけ取ればすごいように見えますが、倍率を入れればこの程度という言い方は少しできるのではないかと思います。

○ 柳井座長

倍率を入れるんですか。

○ 山崎専門委員

はい。分子種の違いについてはデータが全然出ていないので、単に含量が増えたというだけなので、薄くするには材料が足りないように見えます。

○ 都築課長補佐

これは、1995 年の試験なんですけれども、そこまで突っ込んでやられていないんです。

だから、先生、これをもってメカニズム試験ですと言ってしまうのは乱暴な感じが私も印象としては受けるので、最後の「III. 総合評価」のところで「肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験及び肝薬物代謝酵素誘導試験の結果から、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く」と、両方の根拠にしているんですけれども、この薬物代謝酵素誘導の試験は総合考察のところで触れずにやってしまった方がいいような気がいたします。

○ 柳井座長

いかがですか。よろしいですか。

○ 山崎専門委員

はい。

○ 柳井座長

廣瀬先生、その辺は、試験がかなり古いということもありまして、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

それか、あと、肝細胞障害に基づく肝細胞の再生が関与しているとか、その程度にとどめておいた方がいいかもしれません。

○ 柳井座長

一度、修文の案を考えていただいて、もう少し詰めていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、今までのところの各毒性試験に関しては、用語の件も含めて何かありませんでしょうか。

ほかになれば「III. 総合評価」の説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

25 ページ「III. 総合評価」でございます。

参照に挙げた資料を用いまして、クミルロンの食品健康影響評価を実施いたしました。

まず、動物体内運命試験の結果、経口投与されたクミルロンは速やかに吸収、排泄されました。主要排泄経路は糞中でした。主要成分は糞中では親化合物、XII 及び XIII、尿中では III 及び VI であり、尿中には親化合物は検出されませんでした。推定代謝経路は、ベンジル位炭素の酸化と続いて起こる加水分解及びグリシン抱合であると考えられました。

水稻における植物体内運命試験の結果、推定代謝経路は加水分解と酸化経路であると考えられました。主要成分は親化合物、代謝物 II、VI、VII でした。

クミルロン、代謝物 II 及び VI を分析対象化合物といたしまして作物残留試験を行いました結果、玄米での最高値は代謝物 VI の 0.06mg/kg、ほかはいずれの化合物も検出限界未満でした。

各種毒性試験結果から、クミルロン投与によって認められた主要な所見は肝毒性でした。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。発がん性試験において、雌雄のマウスに肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、これ以降のところでは若干記述の仕方を変える必要があるかと思えますけれども、ここでは当初考えた文案のまま読ませていただきますと、遺伝毒性試験及び肝薬物代謝構想誘導試験の結果から、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

各種試験の結果から、暴露評価対象化合物をクミルロン（親化合物のみ）と設定いたしました。

各試験の無毒性量は表 15 に示されております。27～28 ページなんですけれども、これを御覧いただきますと無毒性量のうち最も低いのは、28 ページの上の方でございます、イヌの 1 年間慢性毒性試験で得られました 1mg/kg 体重/日、LOAEL で観察されている所見

は小葉中心性肝細胞肥大という所見でございまして、これを根拠といたしまして、閾値ははっきりあるということです、安全係数 100 で除しました 0.01mg/kg 体重/日を ADI ということで書かせていただきました。

この結果は、過去に薬食審の毒性・残留農薬合同部会で得られました結論と同じ結論になっております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

以上の議論を集約しますと、特に追加資料等ありませんし、その辺、この提示された ADI の案をどうするかなんですが、そうしますと、あとは幾つかの修正事項はありましたが、一応、ADI は決定できると考えております。

そして、その ADI の根拠を何にするかなんですが、事務局からの御説明がありましたように、慢性毒性のイヌの 1 年間強制経口投与ということで、そこに示された 1mg/kg 体重/日という値になりまして、安全係数 100 で除するという事なんですが、この件につきまして何か御意見はありますでしょうか。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

今も御指摘あったところで、表現上は「発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く」というところに至る辺りの文章については少し練り直す必要が、もともと「遺伝毒性メカニズムとは考え難く」という、何か無理をしているような文章に見えるところはあるんですけども、そこを少し直していただくということを前提にして、データの的には問題ないと思います。

○ 柳井座長

具体的には、13 行目のところの「遺伝毒性試験」、そして、その次にある「肝薬物代謝酵素誘導試験」というのを入れるかどうかということなんですが、先ほどの議論から言いますと「遺伝毒性試験の結果を基に」、あるいは全部取ってしまう。やはり遺伝毒性試験の結果を基に判断するというようなことになるかと思いますが、いかがでしょうか。

山崎先生、いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

先生のおっしゃるとおりだと思います。遺伝毒性のことは触れておいて、誘導は削除ということでいいかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、ただいまの議論を踏まえまして、クミルロンの一日摂取許容量、ADIにつきましては評価書に記載されたとおりでありまして、イヌの1年間慢性毒性試験の無毒性量であります1mg/kg体重/日の値を採用しまして、そして安全係数100で除しまして、そこにありますような0.01mg/kg体重/日という案を提案したいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。

それでは、今後の、この剤につきましての進め方について事務局の方から御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会、それから、食品安全委員会に報告いたしまして、その後、国民から意見・情報の募集を行いたいと思います。

農薬評価書の案、それから、農薬抄録につきましては、本日さまざまな御指示をいただきましたので、御指摘いただいた事項を踏まえて、修正させていただきたいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、これから次のシメコナゾールに入る前に15時45分まで休憩を取りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、15時45分から再開しますので、よろしくお願いします。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、ただいまから再開したいと思います。

これから審議に入ります剤は、シメコナゾールでございます。

それでは、経緯を含めて事務局の方から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。シメコナゾールは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定された剤として、平成 19 年 2 月 5 日に厚生労働省より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たたき台（案）のほか、農薬抄録を準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

○ 柳井座長

それでは、これからシメコナゾールの審議をこれから始めたいと思います。

事務局の方から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

評価書に基づきます説明の前に先立って、食品安全委員会が設立される以前に残留農薬安全性評価委員会において毒性評価がなされておりますので、そのときの結果を御紹介させていただきますと思います。

2 世代繁殖毒性試験において、最高用量群、こちらは評価書案でいきますと 23～24 ページになりますけれども、この試験において、一部の母動物に最高用量群におきまして、分娩時死亡が観察されたため、一部の母動物に分娩遅延が生じると考えられました。

また、2 世代繁殖毒性試験において観察された児動物における腎盂拡張、これは 24 ページの児動物の 800ppm のところの所見になるんですけれども、こちらが発生毒性試験においては一切確認されないということがあり、それらのメカニズムが考察されました。

考察においては、プロゲステロン等の性ホルモンが増加し、分娩異常が惹起されたということ、薬理試験において血圧、心拍数の低下が観察されていることから、レニン／アンギオテンシン系の循環調節に異常が生じているという 2 つの原因が考えられました。

分娩遅延については、大部分がプロゲステロンの高値に起因すると考えられました。また、レニン／アンギオテンシン系の循環調節において、シメコナゾールがアンギオテンシン受容体への拮抗作用を有することが示され、血圧調節に起因する分娩異常もあると考えられました。

腎盂拡張については、レニンやアンギオテンシン系の抑制に起因することが、血圧降下剤などで知られていますが、シメコナゾールでは、レニン／アンギオテンシン変換酵素、アンギオテンシンノーゲンには影響はなく、アンギオテンシンの受容体抑制作用が示唆さ

れております。

このことから、妊娠末期を含む時期に検体投与を受けた母体から産まれた胎児が出生時、出生後の腎臓に発生異常を生じるという現象がアンギオテンシン受容体抑制に基づくと推察されております。

この点については、メカニズムも解明され、閾値も求められるということで、安評時代の考え方ですと、シメコナゾールの安全係数は、通常の 100 となっております。

以上までが紹介で、これから評価書に基づいて説明いたします。

まず、6 ページを御覧ください。

このシメコナゾールですけれども、殺菌剤として、構造式は 6. に示してあるとおりでございます。不斉炭素を有しておりまして、原体中組成は R:S=1:1 となっております。

三共アグロ株式会社により開発されたトリアゾール系の殺菌剤として、作用機構は、菌類の細胞膜成分であるエルゴステロール生合成の阻害であると考えられております。我が国では、桜桃、リンゴ、大豆等に農薬登録がなされております。

この剤ですけれども、諸外国では、韓国においてキュウリ、ブドウ等に農薬登録がなされております。

7 ページ以降の毒性等に関する科学的知見について説明いたします。

この評価書案ですけれども、農薬抄録を基に科学的知見を整理しております。

各種運命試験で用いられている標識体ですけれども、トリアゾールの部分を標識した $\text{tri-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾールと表記しているものと、フェニル環部分をラベルしました $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -シメコナゾールと表記しているものを用いて実施しております。

それでは、まず「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

まず(1)の①ですけれども、F344 ラットを用いて、単回経口投与による試験が実施されております。血中放射能濃度ですけれども、低用量投与群では、 $T_{\max}$ は雄で 8 時間、雌で 1 時間。 $C_{\max}$ ですけれども、雄で $1.14 \mu\text{g/g}$ 、雌で $0.58 \mu\text{g/g}$ 、半減期 ($T_{1/2}$) は雄で 48 時間、雌で 26 時間でした。

高用量投与群では、 $T_{\max}$ は雄で 4 時間、雌で 2 時間、 $C_{\max}$ は雄で $10.4 \mu\text{g/g}$ 、雌で $8.08 \mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は雄で 86 時間、雌で 16 時間となっております。

血中濃度ですけれども、若干雄の方が高い傾向にあるようです。

続きまして、②の排泄試験について説明いたします。

こちらでも F344 ラットを用いて、標識体は 2 種類のものを用いて試験が実施されております。

投与後、72 時間に投与放射能の 82.6～94.4%が糞尿中に排泄されております。

尿中排泄量は、49.9～57% TAR で、糞中よりも多くなっております。

別途胆管カニューレ挿入したラットを用いて胆汁排泄試験が行われておりまして、その試験では、投与後 24 時間に、雄では 70.7% TAR、雌では 57.3% TAR が胆汁中に排泄されるということで、雌雄とも胆汁排泄が主要な排泄経路であると考えられました。

続きまして、③の体内分布について説明いたします。

F344 ラットを用いて試験が行われております。

低用量投与群では、8 ページの方に移りますけれども、低用量投与群では、投与 6 時間後に雄において肝臓の放射能濃度が最も高く、12.6 μ g/g でした。

また、雌でも投与 2 時間後の観察で、最も高濃度となっております。高用量投与群では、放射能は脂肪に比較的大きく分布しているという結果でした。

続きまして「④ 代謝物同定・定量」について説明いたします。

こちらの試験では、尿中の主要代謝物は、雄では VIII という化合物でした。この 8 というものは「6. 構造式」の構造式を用いて説明いたしますと、右側に付いておりますメチル基のうち、2 つのメチル基が水酸基になったものです。

この代謝物 III のほかに複数の代謝物が認められておりますが、多くのものは、10% TAR 以下となっております。

雌の尿中主要代謝物ですけれども、こちらは III という化合物の硫酸抱合体でして、ちなみに III というのはどういう物質かといいますと、また 6 ページの構造式を御覧下さい。トリメチルシリルという部分が水酸基になったものでございます。

そのほか、血漿中の主要代謝物も分析されておりまして、雄では V と IV という物質だとか、雌では、主に親化合物が検出されております。

胆汁中の主要代謝物は、雄では III のグルクロン酸抱合体となっております。

雌では、III のグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体となっております。

9 ページの 8 行目以降になりますけれども、別途 F344 ラットを用いて、また糞尿中の代謝物の同定・定量が行われております。

その結果、糞尿中代謝物のプロファイルは、トリアゾールの部分を標識した標識化合物を使った場合と、フェニルラベルの標識化合物を使った場合では同様であったとなっております。しかしながら、一部代謝物に違いが認められております。

続きまして、(2) の方のラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験について説明いたします。

こちらでは、ラット肝 9000g 上清を用いた代謝試験で、NADPH 依存的な酸化的代謝に

よって、代謝物 III、IV、V、VI、VII が生じております。

代謝物 III に酸化的代謝を受けて、その他の酸化的代謝物または抱合代謝物に代謝されることが推定されております。

代謝物 III を用いた *in vitro* の代謝試験では、生成する代謝物は親化合物と同様であったということで、シメコナゾールの代謝は、代謝物 III を経由していることが考えられました。

続きまして、(3) のマウスを用いた動物体内運命試験について説明いたします。

まず、①ですけれども、マウスを用いた試験で、血中放射能濃度が測定されております。T_{max} は雌雄とも 2 時間で、最高濃度は雄で 1.28、雌で 1.70 μ g/g でした。

半減期は T_{1/2} が雄で 13 時間、雌で 9 時間となっております。

10 ページに移りますけれども、排泄試験がマウスでも行われておりまして、投与後 48 時間に 90% TAR が糞尿中に排泄されております。尿中排泄が 61.4～63.3% TAR となっております。

体内分布試験におきましては、盲腸またはその内容物を除くすべての組織で速やかに放射能は減少したとなっております。投与 168 時間後では、雌雄とも肝臓中放射能が最も高濃度となっております。

「④ 代謝物同定・定量試験」について説明いたします。

こちらでは、尿中の主要代謝物は、III のグルクロン酸抱合体であったとなっております。

雄では、その物質は 20.7% TAR、雌では 21.5% TAR となっております。

そのほかにも、雄では代謝物 VIII というものが認められておりますけれども、そのほかでは、10% TAR を超える代謝物は特に認められておりません。

雌では、代謝物 VIII が 15.2% TAR、IV が 11.5% TAR 認められております。

マウスの血漿中主要代謝物は IV でした。

また、胆汁中の主要代謝物は III のグルクロン酸抱合体で、胆汁中放射能の 89.6～92.0% を占めております。

動物体内運命試験までは以上です。

○ 柳井座長

ただいまの御説明のところで、全部を通じまして、何か特別な問題ということはないでしょうか。

山崎先生、お願いします。

○ 山崎専門委員

記載されているところは特に問題ないと思います。

○ 柳井座長

與語先生は、よろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

そうしますと、10 ページのところの事務局からのコメントなのですが、これに関しましては、小林先生と與語先生の方からいただいたコメントを反映させ、修正及び加筆しましたということなのですが、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これは、次の植物体内運命試験以降の話です。

○ 柳井座長

では、ほかになれば、続けまして、植物体内運命試験の御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、11 ページ以降の「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。

ここでは、水稻とリンゴと大豆について試験が行われております。まず「(1) 水稻」について説明いたします。

水稻を用いまして、田面水処理により試験が行われております。田面水中の放射能濃度ですけれども、急速に減少し、処理 15 日後では、1.0% TAR 以下にまで減少しております。

稲体における放射能ですけれども、処理 30 日後の茎葉部で 7.1~13.9% TAR、また、収穫期の稲わら中の放射能は、13.9~23.8% TAR でした。

玄米ですけれども、0.1 未満から 0.2% TAR という数字になっております。

処理 120 日後の稲わらですけれども、主要代謝物として III の糖抱合体、また親化合物が検出されております。

玄米中の放射能ですけれども、極性代謝物からなり、10 及び 11 が同定されておりますが、0.1% TAR 未満とわずかでした。

続きまして「(2) りんご」について説明いたします。

こちらでは、リンゴを用いて、果実及び葉に塗布する方法で試験が行われております。

果実及び葉からの放射能の消失は速やかで、処理 45 日後の放射能は、果実で 15.8~18.0% TAR、葉で 15.7~18.2% TAR でした。

また、処理 45 日後の果実では、親化合物が 5.52～6.75% TAR 検出されておりまして、主な代謝物は III の糖抱合体が検出されております。

また、処理 45 日後の葉では、親化合物が 9.42～9.63% TAR、主な代謝物として III の糖抱合体が検出されております。

38 行目以降ですけれども、別途リングを用いて、葉に塗布する方法を用いて、移行性試験が実施されております。

その結果ですけれども、処理放射能は、処理葉から速やかに消失し、処理葉から無処理葉、または果実への移行は認められませんでした。

「(3) 大豆」について説明いたします。

こちらは、大豆を用いまして、さや及び葉に塗布する方法で、植物体内運命試験が実施されております。

収穫期、これは処理 37 日後に当たるのですけれども、この収穫期における、さや全体の放射能は、39.3～48.2% TAR でした。さや内部に取り込まれた放射能は増加し、35.3～42.1% TAR となっております。

豆に移行する放射能も増加するのですけれども、収穫期において 2.35～5.22% TAR でした。

さや処理の 37 日後では、親化合物の残留量ですけれども、さや及び豆で、それぞれ 7.38～7.85、0.95～1.73% TAR でした。半減期は 4.6/日で、主要代謝物は III の糖抱合体が認められております。

葉処理の方でも、葉中の親化合物の残留量が 1.09～2.69% TAR で主要代謝物は、こちらでも III の糖抱合体となっております。

葉に塗布する方法で、移行性試験が別途行われております。

その結果ですけれども、処理放射能は、処理葉から速やかに消失し、処理葉から無処理葉、または、さやへの移行は認められませんでした。

続けて説明した方がよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

そうですね。土壌中運命試験も併せてお願いしたいんですが。

○ 宇木評価専門官

それでは「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。

まず(1)ですけれども、好氣的土壌中運命試験が実施されております。

13 ページに移りますが、主要分解物は I、II 及び IX という物質でした。

土壌中半減期は、岩手土壌で 59 日、石川土壌で 3.5 日となっております。

大部分の放射能は、非抽出性放射能ということで、大部分の非抽出放射能はフミン分画に分布しておりました。

「(2) 湛水土壌中運命試験①」について説明いたします。こちらは、岩手土壌、埴埴土を用いて湛水土壌中運命試験が実施されております。

滅菌条件下と非滅菌条件下で行われております。

非常滅菌土壌では、主要分解物ですけれども、I が処理 60 日後に最高値として 36% TAR 以上検出されております。

また、滅菌土壌では、分解物 IX というものは検出されてはおりませんが、分解物 I が 120 日後に最大 25.6% TAR 検出されております。

湛水土壌中半減期は、非滅菌土壌では 19 日、非滅菌土壌のトリアゾールラベルのシメコナゾール処理では 19 日、フェニルラベルのシメコナゾール処理では 20 日、また滅菌土壌では 93 日となっております。大部分の非抽出放射能は、フミン分画に分布しておりました。14 ページの「(3) 湛水土壌中運命試験②」について説明いたします。

こちらは石川土壌で、土は軽埴土となっております。この石川土壌を用いて、湛水土壌中運命試験が実施されました。

主要分解物ですけれども、I が処理 15 日後に最高値として 21.9% TAR 検出されております。湛水土壌中半減期ですけれども、122 日でした。

「(4) 土壌カラムリーチング試験」について説明いたします。

こちらでは、4 種類の水田土壌が用いられておりますけれども、いずれの土壌におきましても、放射能は土壌表層のみで検出されております。

土壌表層には、親化合物が 76.2~92.5% TAR、分解物 I が 0.6~11.1% TAR 検出されております。シメコナゾールの下方移行性は低いと判断されました。

(5) で 2 種類の土壌を用いて、土壌吸着試験が行われております。シメコナゾールの Freundlich の吸着係数は 3.19~28.4、有機炭素含量により補正した吸着係数は 219~2330 となっており、土壌吸着性が高いことが認められました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。では、かなりの枚数を説明いただいたんですが、10 ページの最後のところから、コメントをいただいております、そして 11 ページのところにかかるんだと思いますが、與語先生の方から確認をお願いしたいんですが。

○ 與語専門委員

全体としては、植物で特徴的な代謝物がないということから、親化合物からの代謝、親化合物をしっかり追っていけばいいというのはあります。

それから、ほかの理由としても TAR の 10% 以上残留する代謝物がないということもありますし、抱合体に関しては、例えば 10% を超えることはありますけれども、全部極性も高いということで、特に問題ないだろうと考えます。

ただし、部分的にわからないところがあるので、細かいところだけ質問したいんですが、まず、12 ページの 21 行目の半減期とあるんですけども、これが文章上、どこを見ても、抄録を見ても、さやと豆とどちらかわからないんですが、これはわかりましたでしょうか。

○ 宇木評価専門官

抄録を読む限りはわからないですね。

○ 奥語専門委員

わかりました。それと 2 点目ですけども、25～26 行目なんですけど、主要代謝産物 III の糖抱合体ということで、以下の文章というのは、上の文章と全く数値が同じなんですけど、これは間違いではないんでしょうか。

一応、指摘はしたんですがこれは多分、抱合体で行くと、ちょっとまた見てもらうとわかるんですけども、ちゃんと数値がありますので、それを見ていただければ、さやと豆では分かれていない。そういうことではなく、葉の中でどうだったかという言葉が抄録の中に出ていますので、そちらの数値を入れていただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

確認して修正するようにいたします。

○ 奥語専門委員

それから、細かいところですが、13 ページの 25 行目の処理 60 日後の 13.1% というのと、26 行目の 120 日後に最大 25.6 というのが、抄録でどれを見たらそれになるのかが、ちょっとわからなかったんですが、抄録のページでは多分 336 ページ以降になると思うんですが、その辺のところから、その数値が出てこないんです。

○ 小林専門委員

25.6 というのは、表層水と抽出されたものと足した値で出ているんですね。ですから、分解物 I が最大 25.6 というのは 120 日後に表層水が 0.48% 抽出されてくる方の同じ分解物 I が 25.16、合計 25.64、それで 25.6 と、以下、大体そういうふうにみんな計算しているみたいですけども。

○ 奥語専門委員

わかりました。抽出放射能を見てしまったのですが、表層水も足し算してということですね。今後、そうやって見ていけばいいということによろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

そうですね。湛水の方の 360 日も合計で出してあるんですね。そこだけ 360 日後に 6.29%TAR 検出というけれども、表層水と抽出放射能を合計した方がいいのではないのでしょうか。そうすると、本当は 7.5%TAR になる。

○ 與語専門委員

ルールがちょっとわからなかったものですから、ということは、今後こういうふうに来たときには、抽出放射能だけではなく、表層水も含めて湛水の場合は見るということによろしいですか。

○ 小林専門委員

他の農薬の評価書の場合も、そのように書かれているようですので、我々は計算しているんですけどもね。

○ 與語専門委員

わかりました。もう一点、全体的に気になるところが、13 ページの 11 行以降のところのポイントになったことが書いてあるんですが、特にこの場合は、全体的に書いてあるので、修正は必要ないと思いますけれども、RS 比の問題は、重要なことで、毒性が随分変わってくる可能性もありますので、今回、よく見ると、原体中の RS 比から代謝物まですべて 1 対 1 でずっと来ているんですね。そういう意味では、非常に扱いやすいというか、考察しやすい化合物だなと思っていますので、そこは書いていただいているので結構だと思います。

○ 柳井座長

あとは、10 ページ目の上の事務局からの御指摘、小林先生と與語先生の御指摘に対する加筆というのは、全体を通じてよろしいでしょうか。

あと、小林先生、何かございますか。

○ 小林専門委員

結構だと思います。ただ、11 ページの「(1) 水稻」のところは、III の糖抱合体のところはモノグルコシド、ジグルコシド及びトリグルコシドの含量だと明記しました。

「(2) りんご」の方はモノグルコシドだけで書かれているので、これが高いのでいいとは思いますが、ちょっと誤解を招くので「(1) 水稻」の方は含量というのを書き足していただいたということです。同じ III の糖抱合体と書いただけだと、ちょっと

わからないかなと思ったんです。

○ 柳井座長

事務局、よろしいですか。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 柳井座長

それでは、続けて 14 ページの水中運命試験から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「4. 水中運命試験」について説明いたします。

まず、加水分解試験が行われております。pH4 の酢酸緩衝液を用いまして、25 度の暗所で最長 30 日間のインキュベートをしております。分解物としては、I が認められておりまして、処理 30 日後には 50.2% TAR となっております。

シメコナゾールの pH4 における半減期ですけれども、29.1 日となっております。

(2) の試験についても説明いたしますと、今度は緩衝液を複数用いております、まず、pH4.0 の方はリン酸／クエン酸緩衝液、pH7.0 はリン酸緩衝液、pH9.0 の方はホウ酸／リン酸緩衝液を用いて試験が行われております。

pH4 の緩衝液中での推定半減期は 22.9 日で、pH7 及び 9 の緩衝液中では、分解は認められませんでした。

「(3) 水中光分解試験」について説明いたします。

滅菌蒸留水と自然水を用いて試験が行われております。滅菌蒸留水中ではシメコナゾールは安定で、分解は認められませんでした。

自然水中では照射 14 日後で、親化合物の残留量は、21.6% TAR で、主要分解物として I が最大 15.9% TAR 検出されております。シメコナゾールの照射区における推定半減期は 7.2 日でした。

続きまして「5. 土壌残留試験」について説明いたします。

こちらの試験では、4 種類の土壌を用いまして、シメコナゾール、また、親化合物及び分解物 I の含量。並びに分解物 IX の分析対象化合物とした試験が実施されております。

推定半減期は表 I に示しているとおりであります。

表を見ていただければわかりますけれども、例えばシメコナゾールとしては、ほ場試験では、湛水状態では、5～7 日という数値があります。

分解物 IX については、湛水状態では、容器内及びほ場試験のいずれにおきましても、

検出限界未満でした。

畑水分状態では、ほ場試験の 182 日後における 0.06mg/kg が最高値となっております。

「6. 作物残留試験」について説明いたします。

シメコナゾールまたは代謝物 III、代謝物 V を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。

結果ですけれども、ページで行きますと、評価書たたき台（案）の 37 ページ以降にデータを整理しております。

シメコナゾールの最高値ですけれども、最終散布 1 日後に収穫しましたモモ、これは果皮ですけれども、10.3mg/kg という数値でした。

これまででお話ししましたところにつきまして、與語先生から幾つかコメントをいただいておりますので、それを御紹介いたしますと、よろしいですか、先生の方から説明していただきます。

○ 與語専門委員

わかりました。これは、どちらかという質問になってしまうかもしれませんが、抄録のデータとかを私は単純に平均したら、この 37 ページ以降のデータにならなかったもので、事務局の方からは J I S 方法に従うと、これになるということなので、私は特にそれで何かをしなくても、このまま見ていけばよいのでしょうか。これは質問です。

○ 宇木評価専門官

そうですね。もし、先生の方で計算された数字と極端に違っているということになってしまうと、計算ミスという可能性もあると思うんですけれどもね。

○ 與語専門委員

私が今回計算しますと、抄録で、ある数値そのものになっていたりとか、それが何か平均になっていたりとか、いろんなパターンがあったので、それでちょっと迷ってどうですかという質問をしたんですけれども、ですから J I S の方法というのは、何か特殊なのかなと思ひまして、そこは私は知らないのをお願いします。

○ 宇木評価専門官

作物残留試験のデータの整理の方法を、ちょっと説明します。

まず、抄録を御覧いただきますと、作物ごとに栽培基準といいますか、使用基準といいますか、そういう方法が記載されておまして、それに適合されているもののみを、まず拾ってございます。

ですので、例えば収穫前 1 日に散布するというのが、それは勧められていない方法とい

うことであれば、それは除いたりということをやっております。

最高値につきましては、そのまま個別のデータということで、数値をそのまま引っ張っては来るんですけども、平均値につきましては、公的機関だとか、自社のデータ、平均を更に平均するということがございますので、その場合には、J I Sの方法を使って通常5という数字は四捨五入して切り上げるものなのですが、5の数字の前が偶数だったら切り捨てるとというような数字をつくったりしております。

○ 與語専門委員

では、そういう見方で、もう一度自分で見てみるようにします。

全体のコメントは、先に言ってしまったので、これでよいと思いますが、1点だけ懸案事項と書いてある部分があります。これは、私も詳細を見なかったもので、先ほど説明がありましたみたいに、モモは果皮の値が10ppmということで、全体で行くと、1ppmぐらいになるらしいので、そんなに極端に高いわけではないということがわかりましたので、これも特に大きな問題はないかと思えます。

○ 柳井座長

小林先生、よろしいですか。

○ 小林専門委員

全体的にこの評価の方はよろしいと思うんですけども、この容器内試験とかほ場試験の書き方、湛水状態とか、畑水分状態とかと書かれていますけれども、これはテストガイドラインにのっとったような書き方がよろしいと思うので、ほかの方の委員会もあるので、その辺は事務局の方で統一していただきたいということ。

それから、水中光分解とか加水分解のところとかの温度ですけれども、土のところは、ほかの委員会に入れていたような気がするんです。ですから、何かそこら辺も統一した方がよろしいんじゃないかと思うので、その辺を検討していただきたいと思えます。

○ 柳井座長

では、事務局の方で、ほかの試験との整合性を取っていただいて、もう一度小林先生と與語先生にチェックしていただくということでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 與語専門委員

これも前回の委員会で聞いてしまったことなので、また確認みたいになって申し訳ないんですが、先ほどの剤と今回の剤で、土壌吸着試験のK値の書き方が違うんですね。

これもたまたま先ほどのものに関しては、 K_{ads} となっていてまして、今回はKだけになっ

ていて、Kd というのもあって、ここは、先ほどの小林さんの話ではないですけれども、どこかで統一を取った方がいいかなと思います。

○ 宇木評価専門官

今のところですが、シメコナゾールにつきましては、K^{ads} という形でクミルロンと同じ表記にしたいと考えています。

以前、與語先生から提案いただいた際に、小林先生から OECD のテストガイドラインの抜粋を送っていただきまして、それらを確認しましたところ、やはり OECD のガイドラインだとか、農薬登録のガイドラインを見ますと、Freundlich の吸着係数に関しては、K^{ads} で書くものの方が多いようですので、そのように書こうと考えております。

○ 柳井座長

わかりました。です、次に進めていただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは、16 ページの「7. 一般薬理試験」以降「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作試験」まで御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、16 ページの「7. 一般薬理試験」について説明いたします。

こちらでは、マウス、ラット、モルモットを用いて試験が行われておりまして、結果は表 2 に示しているとおりでございます。

マウス及びラットにおいて、致死量の投与で、種々の抑制性の症状が行動系また神経系、自律神経系への項目全般に見られております。それで、自立神経の「立」の字が間違っております。「律」の方に修正いたします。

続きまして、18 ページの方に移ります。「8. 急性毒性試験」について説明いたします。

まず（1）の方ですが、原体を用いまして、ラットとマウスについて試験が行われております。

F344 ラットを用いた急性経口 LD₅₀ は雄で 611、雌で 682、マウスを用いた試験ですと、LD₅₀ は雄で 1180、雌で 1020 となっております。

また、経皮吸入の試験の結果は、表 3 のとおりでございます。

続きまして、（2）の方ですが、原体混在物と代謝物を用いた試験が行われております。

こちら表 4 に示しておりますが、親化合物と比較しまして、極端に強いだとか、そういう結果ではございませんでした。

19 ページの方に移りますけれども、こちらの表につきまして、藤本先生から代謝物の順番につきまして、御意見をいただきまして、確認しましたところ、抄録における順番どおりには記載されておったんですけれども、急性毒性試験の表の順番と、あと遺伝毒性試験の方の順番と、一番最後に書いております略称一覧の順番がそれぞれ違っておりましたので、それは統一する形で整理させていただきました。

続きまして「9. 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。

NZW ウサギを用いた試験と、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりまして、結果はすべて陰性となっております。9. までは以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、一般薬理急性毒性に関する項目につきまして、山崎先生、何かございますか。

○ 山崎専門委員

特に問題ありません。

○ 柳井座長

藤本先生。

○ 藤本専門委員

特に問題ないと思います。それで、私は順番を云々といった部分に関してなんですけれども、急性毒性試験の原体混合物及び代謝物のところですが、基本的に先ほどのクミルロンのときと同じような話で、突然出てきて、代謝物はいいとして、今度は原体混合物というのが何だと、それに関するインフォメーションが全然ないのに、突然これが出てきて、ちょっと見通しが付かないなというのがあって、少し整理したらどうでしょうかというコメントだったんです。確認なんですけれども、原体混合物及び代謝物というのは、抄録のままの言葉なんですけれども、これは物質としては1つですから、混在物としても存在する代謝物ということです。

○ 宇木評価専門官

そうですね。規格として原体中に入っているものと、シメコナゾールを投与した際に、それが代謝分解されて生成する物質。

○ 藤本専門委員

ということなんですけれども、ちょっとそれはわかりづらいなと思って、もう少し表現として、例えばIについては、代謝物I、IIというふうになっていますので、それに追加

的に書くとしたら、原体混在物としても存在するみたいな書き方の方がわかるかなと思いました。

そうすると、逆に 2 番の説明、フットノートとして説明している原体混在物というのをやめてしまって、表の中に、全部 ATP2474 の後ろに括弧して原体混在物というふうに書いていくと、最初代謝物が並んで、次に原体混在物が並ぶということで、少しわかりやすいかなと思いましたので、その辺、修正いただけたらと思います。

いずれにしても、AST200 が少し LD₅₀ が低いこと以外は、ICR マウスで比べたときに、急性毒性の原体に比べて、みんな高いわけですから、本質的なことではございません。

○ 柳井座長

ありがとうございました。あとは、細かい匹数を入れたりということはよろしいですね。

○ 藤本専門委員

はい、入れていただきましたので結構です。

○ 柳井座長

では、先に進めていただきたいと思います。亜急性試験から慢性毒性のイヌの 1 年まで御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

まず (1) ですが、F344 ラットを用いて混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

認められました毒性所見は、表 5 に示しているとおりでございます。

500ppm 以上投与群の雌雄に、肝絶対及び比重量の増加等が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 100ppm と考えられました。

(2) ですが、ICR マウスを用いて、混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

認められました毒性所見は、表 9 に示しているとおりでございます。

雄では、100ppm 以上投与群で、また、雌では 500ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化、雌ではそれ以外もありますけれども、等が認められておりますので、無毒性量は雄で 20ppm、雌で 100ppm と考えられました。

続きまして、(3) ですが、ビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

本試験におきまして、1000ppm 投与群の雌雄で、ALP 活性の上昇、肝絶対・比重量の

増加、び慢性肝細胞肥大が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 200ppm と考えられました。亜急性毒性試験は以上です。

○ 柳井座長

では、今までのところで、亜急性試験に関しまして、ラット、マウス、そしてイヌということなんですが、何かコメントをいただきたいんですけれども、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

ここは、特に問題ないと思います。非常に細かいことを言えば、表の 6 のところの 100 ppm のところで、小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化となっているんですけれども、表 5 では、独立に全部書いてあるということなので、ちょっとそうしてもらえばということでございます。

○ 柳井座長

よろしいですか。では、引き続きまして「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ということで、生殖発生毒性試験の前まで通して御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、20 ページの「11. 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、ビーグル犬を用いた混餌投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施されております。認められました毒性所見は表 7 のとおりでございます。

本試験におきまして、200ppm 以上投与群の雌雄にび慢性肝細胞肥大が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 40ppm と考えられました。

続きまして (2) ですけれども、F344 ラットを用いた混餌投与による 2 年間の慢性毒性発がん性併合試験が実施されております。

認められました毒性所見ですけれども、腫瘍性病変を除きますと、表の 8 のとおりでございます。腫瘍性病変につきましては、表の 9 に示してございます。

1600ppm 投与群の雄に、精巣肝細胞過形成及び肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加しました。精巣肝細胞過形成の増加につきましては、対応する腫瘍である肝細胞腫の発生頻度は 1600ppm 投与群では、むしろ少なく、検体投与による増殖性病変の誘発を示すものではないと考えられました。

肝細胞腺腫につきましては、同群で肝細胞小増殖巣、これは変異肝細胞巣というふうに書き直した方がいいですね。好酸性細胞も有意に増加しており、検体投与によって誘発されたものと考えられました。

本試験におきましては、200ppm 以上投与群の雌雄に近位尿細管、褐色色素沈着等が認

められましたので、無毒性量は雌雄とも 25ppm と考えられました。

表 8 につきまして、1600ppm 投与群の所見なんですけれども、藤本先生から精巣肝細胞過形成を追加で記入いただきました。この表の所見と、21 ページの 14、15、16、17 行の文章が若干整合が取れなくなっているかもしれませんので、この所見を取るのかどうかという部分につきまして、御議論いただければと思います。

続きまして (3) ですけれども、ICR マウスを用いた混餌投与による 18 か月間の発がん性試験が実施されております。腫瘍性病変を除く毒性所見は表 10、腫瘍性病変につきましては表 11 に示しております。

400ppm の雌雄及び 100ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加しました。また、肝細胞がんの発生頻度もやや増加する傾向にありました。更に雄では肝細胞腺腫の初発時期のそうした傾向も認められ、本検体はマウスの肝臓に対して、催腫瘍性を有するものと考えられました。

本試験におきまして、400ppm 投与群の雌雄にび慢性肝細胞脂肪化等が認められ、100ppm 以上投与群の雄には肝細胞腺腫の増加が認められましたので、無毒性量は雄で 25ppm、雌で 100ppm と考えられました。

慢性毒性／発がん性までは以上です。

○ 柳井座長

それでは、重要なところなので、順を追って確認していきたいと思います。

まず (1) の 1 年間慢性毒性試験のイヌに関しましては、200ppm 以上で肝細胞肥大とか、さまざまなパラメータが動いています。そういうことからしますと、40ppm が無毒性量というふうになりますが、この辺につきましては、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

結構だと思います。

○ 廣瀬委員

細かいところなんですけれども、1000ppm の雄の一番上に、APL の活性上昇となってますけれども、ALP だと思いますか。

○ 柳井座長

では、ALP に直していただきます。

引き続きまして、これも重要なんですが、2 年間の慢性毒性発がん性試験で、問題になるところは、まず、1 点は精巣肝細胞の過形成を毒性の影響として入れるかということと、あと肝細胞腺腫の増加があるわけなんですけれども、これにつきまして、そこにありますよう

に、発がん性を示すというふうにとらえるかということなのですが、その辺も含めていかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

先ほどのコメントでよくわからなかったんですけども、精巣肝細胞過形成は、表の 8 の方には腫瘍性病変以外の毒性所見としては、入れるのは全然問題なというよりは、むしろ文章の中も、そういう論理で書いてありますので、つまり、精巣肝細胞過形成及び肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した云々ですけども、精巣肝細胞過形成の増加については、対応する腫瘍に関しては表 9 にあるわけなんですけれども、増殖性病変ではないというふうに考え、過形成は過形成ということで、いわゆる腫瘍性病変以外の毒性所見ということで入れておくということは、全然正しいことだと思います。

○ 柳井座長

それでは、よろしければ、追記していただきまして、毒性の関連というか、投与に関連した変化ということで、記載するというので、ほかには確かに肝臓で腫瘍をつくる可能性があるということは明白なんです、それを含めて特になければ、一応、閾値につきましても、後で議論があるところだと思います。

では、引き続きまして、18 か月間マウス発がん性試験に関しまして、いかがでしょうか。

藤本先生、どうぞ。

○ 藤本専門委員

これに関して、実際に表 11 にありますように、発がん試験で認められた腫瘍性病変ということでは、有意差を基にして、最終的な結論が出ておりましたので、問題ないんじゃないかと思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

特に問題ないと思います。

○ 柳井座長

あと、私の方からなんですけれども、表の 10 のマウス 18 か月のところの 400ppm のところに、腹部膨満というものがあるんですけども、これについて、抄録の方では偶発的な変化というふうにコメントがあって、それで記載されているので、もし、あまり意義のないものでありましたら、削除した方がいいかなと思っているんです。

その辺、いかがでしょうか。ちょっとまた検討していただいて、それでは、もし、今の

ところで特にコメント等がありませんでしたら、もう一つの肝臓以外の重要な毒性であります生殖発生毒性試験で出ました腎盂拡張も含めて、いろいろありますので、御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、23 ページ以降の「12. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

まず(1)ですけれども、SD ラットを用いた混餌投与による2世代繁殖試験が実施されております。

各投与群で認められました毒性所見は、表12に示しているとおりでございます。800ppm投与群の親動物では、F1雄の精巣上体比重量及びF1雌の腎絶対及び比重量の増加が見られましたけれども、病理組織学的変化は認められず、投与とは関連のない変化と考えられました。

本試験におきまして、親動物では、130ppm以上投与群で、P雌に卵巣重量の増加、F1雄に包皮分離日令早期化、F1雌に膈開口日齢遅延及び下垂体重量増加が認められ、児動物では800ppm投与群で生存率の低下等が認められましたので、無毒性量は親動物及び繁殖能につきましては、20ppm、児動物では130ppmと考えられました。

続きまして、24ページの「(2) 発生毒性試験(ラット)」について説明いたします。

こちらは、SD ラットを用いて、妊娠6～15日に強制経口投与して試験が実施されております。100mg/kg体重/日投与群で、母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少及び補正体重の低下が見られました。

同群の胎児死亡率が11%とやや高く統計学的に有意差はありませんでしたが、背景データの範囲を超えていました。

また、胎盤重量の増加、骨格変異、これは頸肋と腰肋ですけれども、骨格変異の出現頻度及び変異胎児数の増加が認められました。

本試験におきまして、100mg/kg体重/日投与群で、母動物に体重増加抑制等が胎児に死亡率の上昇等が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児とも20mg/kg体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

続きまして(3)について説明いたします。JW ウサギの妊娠6～18日に強制経口投与して発生毒性試験が実施されております。

150mg/kg体重/日投与群で、母動物に軽度の体重増加抑制が見られ、統計学的な有意差は見られませんでした。投与期間中継続的に認められたことから投与に関連した変化と考えられました。

胎児に対しては、いずれの投与群におきましても投与の影響は認められませんでした。

本試験におきまして、150mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重増加抑制が見られ、胎児には、いずれの投与群でも影響が認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 30mg/kg 体重/日、胎児で 150mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。生殖発生毒性試験は以上です。

冒頭で、腎拡張については、それに関するフォローアップ試験の結果等も含めて説明いただいたんですけども、特に問題なければ、後の方でバックアップ試験の中で、胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験というのもありますので、そこで少しディスカスしていただけたらと思います。

それで、もし、問題がなければ、遺伝毒性の方を先に説明していただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは「13. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

まず、シメコナゾールの原体を用いた各種遺伝毒性試験が実施されておりまして、試験結果は、25 ページの表 13 のとおりでございました。試験結果は、すべて陰性でした。

また、シメコナゾールの原体混在物及び代謝物に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されております。

その結果は、26 ページ、27 ページの表 14 に示しているとおりでございます。

原体混在物 ARK-158 につきましては、代謝活性化系非存在下で、2 回の試験において最高濃度で 2 倍程度の弱い復帰突然変異誘発性を示しましたが、チャイニーズハムスター C-HL 細胞を用いた染色体異常試験では陰性であったことから、生体によって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられました。その他の原体混在物及び代謝物の試験結果はすべて陰性でございました。

こちらの試験につきまして、若栗先生と林先生から修文案をいただいております。林先生の方からは、原体混在物の ARK-158 につきましては、暴露量は非常に低いと想定される点を考え合わせるという文もいただいておりますので、こちらはうまくまとめる形で修文案を考えたいと考えております。

○ 柳井座長

では、若栗先生の方からコメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局の方から御説明をいただいたとおりで問題ないと思います。原体の方につきましては、試験結果、すべて陰性でした。混在物の ARK-158 においてのみ本当に弱い陽

性結果が得られております。

林専門委員からいただいた方で、菌株の名前がちゃんと入っているというのと、あと、原体混在物なんですけれども、規格値でたしか 0.2% 以下の混在量だったと思います。

ですので、原体の混在量も加味しての結論であるというところを入れていただける方がよりわかりやすいかと思いますので、林専門委員からの修文案の方でお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

そのほか、27 ページのところの表 14 については、藤本専門委員の御指摘どおり、順に並べ変えたということですので、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、ほかに今の遺伝毒性試験に関しましては、特にコメントはありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

では、引き続きまして、この剤では、幾つかのバックアップの試験がありまして、それを「14. その他の試験」ということで御説明いただきたいと思います。その中には、先ほど触れました胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験などもありますので、説明を進めていただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは、27 ページの「14. その他の試験」について、説明いたします。

こちらの試験なんですけれども、発がん性試験で肝細胞線種が見られたり、また繁殖試験では、発生異常ということになりますか。腎盂拡張がありますので、その辺のメカニズムなどが分析されております。

まず「(1) 雄ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験」について、説明いたします。こちらでは、F344 ラットの雄を用いて、混餌投与による 7 日間の試験が行われております。

1600ppm 投与群で肝絶対・比重量増加、肝の腫大及びび慢性肝細胞肥大が認められております。ミクロソーム蛋白量、チトクローム P-450 量及びペントキシリゾルフィン-O-脱アルキル化酵素活性が有意に増加しております。また、CYP2B1 及び CYP3A2 含量が増加し、CYP1A2 及び CYP4A1 含量が減少しております。これらのことから、シメコナゾールは肝薬物代謝酵素誘導能があると確認されました。

本試験におきまして、200ppm 投与群でペントキシリゾルフィン-O-脱アルキル化酵

素活性の有意な増加が認められましたので、無毒性量は 25ppm と考えられました。この試験におきましては、閾値があるというふうに考えられております。

続きまして「(2) 雌ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験」が実施されております。

雌の F344 ラットを用いて 7 日間で試験が行われております。こちら(1)の雄の試験と同様の所見がかなり見られておりまして、1600ppm 投与群で肝絶対・比重量の増加、肝腫大及びび慢性肝細胞肥大が認められております。ミクロソーム蛋白量もチトクローム P-450 量及びペントキシリゾルフィン-O-脱アルキル化酵素活性が有意に増加しております。この CYP が一部違っていたりしますんですけども、雌の場合は CYP2B1、CYP3A2 及び CYP4A1 含量が増加しております。これらのことから、シメコナゾールの肝薬物代謝酵素誘導能が確認されました。

本試験において、200ppm 投与群におきまして、CYP2B1 及び CYP3A2 含量の有意な増加が認められましたので、無毒性量は 25ppm と考えられました。本試験におきましても、閾値があるというふうに考えられました。

「(3) 変異肝細胞巢の細胞増殖活性検査」について説明いたします。

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における対照群及び 1600ppm 投与群の計画殺動物、また各群雌雄 10 匹から得られた肝組織標本を用いて、肝発がん過程で観察された変異肝細胞巢、特に好酸性及び好塩基性細胞巢の細胞増殖活性について比較検討が行われております。

1600ppm 投与群では、雄の好酸性変異肝細胞巢の PCNA 標識率は対照群に比較しまして、高値を示す傾向にあり、本剤の細胞分裂促進効果に起因する変化である可能性が示唆されました。雌では、変化は見られませんでした。雌雄とも好酸性及び好塩基性細胞巢の両細胞巢間における細胞増殖活性の差異は認められませんでした。

○ 柳井座長

では、ここまででいいです。今の「その他の試験」のところ(1)～(3)まで、やはり肝臓に関する薬物代謝酵素の誘導及び増殖試験ということで、一まとまりにしてディスカッションしたいと思いますが、この 3 つに関しまして、山崎先生と藤本先生にコメントいただきたいと。山崎先生、お願いします。

○ 山崎専門委員

酵素誘導に関しては、大量に投与するとういうことが起こるという案のとおりでいいかと思います。

○ 柳井座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

肝肥大に関わるメカニズムに関しては、先ほども議論がありましたようにどうなのかというところがあるにせよ、それをサポートするような一つのデータという形では、データ別に出されているというふうに理解しました。

3つ目のPCNAの標識に関しては、2年間慢性毒性試験のサンプルを標識したということで、高値を示す傾向ということですので、明確なことはこれとも言えないわけですが、結構だと思います。

○ 柳井座長

すみません。あと一つほど、28ページの16行目の真ん中辺りに無毒性量というんですけども、CYP2B1とCYP3A2の誘導というのが、毒性に当たるのかどうかというのは、むしろ影響量というような形にした方がいいのかなと思ったんですけども。細かいことですすみません。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

(1)と(2)と共通したことなんですけれども、試験のタイトルとして肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験となっていますけれども、細胞増殖能試験の結果が、両方とも書かれておりませんので、その辺を確認してもらいたいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。後で確認していただきたいと思います。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 廣瀬委員

それから、一応いろいろ肝臓の試験が行われているんですが、要約としてこの発がんのメカニズムについて考察した文章が必要かと思います。実験の羅列だけでは何で腫瘍が増加したかということがわかりませんので、その辺のことを書いておいて、非遺伝毒性メカニズムということはわかりますけれども、それ以上、せっかくこれは3つやってあるんですから、考察をした方がいいと思います。

○ 柳井座長

そうすると、どの試験のところに入れればよろしいのでしょうか。(3)の後ぐらいで

しょうか。

○ 廣瀬委員

そうでしょうね。

○ 柳井座長

総括のようなものを入れていただいて、前の剤と同じような形で、だからフェノバルビタールと同様だということがどうだという、フェノバルビタールタイプということは完全には言い切れないと思うんですけれども、この辺、山崎先生いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

こちらのは、外注された試験結果のタイトルでかなり詳しく雄雌でやっていまして、数字を出せば雌で 3A がたくさん増えるということは、非常にフェノバルタイプに近いデータ出ているんですけれども、先ほどはなかったんですが、こちらは出ていますが、このたたき台の中にはそれは反映されてなく、定性的に誘導するということとどめていまして、ほかの情報から見れば、この 25ppm はかなり高いレベルでは有効作用なので、この範囲において問題ないとしていいと思います。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 柳井座長

では、(4) 雌ラットに関するホルモン測定及び胎児の試験につきまして、御説明お願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「(4) 雌ラットを用いた血清中ホルモン測定試験」について説明いたします。

SD ラットを用いて 28 日間混餌投与で試験が行われております。800ppm 投与群で、黄体ホルモンが有意に増加しているということがございます。また、プロゲステロンが上昇傾向を示しております。繁殖試験で見られました分娩死亡や、また死産が、これらのホルモン濃度の低下が阻害されたことによって、母動物に分娩遅延が生じて分娩異常が惹起された結果である可能性が考えられました。

29 ページに移りますが「(5) 妊娠ラットにおける血圧調節に及ぼす影響に関する試験」について説明いたします。

SD ラットを用いて約 7 週間混餌投与し、妊娠ラットにおける血圧調節に及ぼす影響に

ついて検討されております。800ppm 投与群の母動物で血中レニン活性の低下傾向が見られましたけれども、血圧及び心拍数には群間で差は認められず、血圧や心拍数に対する影響を及ぼすには至らないものと考えられました。

「(6) 血管収縮反応に及ぼす影響に関する試験」について、説明いたします。

SD ラットの頸動脈を用いて、AngiotensinI 及び AngiotensinII の血管収縮反応に対するシメコナゾールの影響について検討されました。結果ですけれども、AngiotensinI 及び AngiotensinII による両収縮反応を同等に濃度依存的に抑制するということから、Angiotensin 変換酵素の活性に対する作用は有さず、受容体に対する直接的な拮抗作用を有するものであろうと考えられました。

続きまして「(7) 胎児または哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験」こちらは 1 世代繁殖毒性試験に当たりますけれども、その試験が行われております。

児動物の腎盂拡張が、2 世代繁殖試験において認められるのに対して、発生毒性試験においては認められませんでしたので、その原因を考察するためにこの試験が実施されております。

SD ラットの妊娠期、または哺育期に混餌投与を行っております。妊娠期の暴露試験では 800ppm 投与群で離乳児の腎盂拡張の出現頻度が統計学的に有意ではないのですが、対照群値を上回り、腎盂内に貯留する尿量も増加するということで、検体投与による誘発が示唆されました。一方、哺育期暴露試験では、腎臓に異常は認められませんでした。

腎盂拡張につきましては、妊娠期、特に後期ですけれども、この妊娠中に検体投与をされた母動物から生まれた児動物において、哺育中期から後期にかけて発生するため、胎児期及び離乳期以前では、検出されません。よって、発生毒性試験における胎児及び本試験における哺育期暴露群の哺育児におきましては、腎盂拡張が認められなかったものと考えられます。

(5) と (6) の試験結果から、この腎盂拡張はシメコナゾールのレニン／アンギオテンシン系に対する阻害、(6) に書いてありますけれども、アンギオテンシン受容体拮抗作用に起因するものと考えられました。本試験に対する無毒性量は 130ppm と考えられました。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。かなり幾つものバックアップ試験があるわけですが、その中で生殖試験に関するものについては、かなり大がかりな試験という感じがしますが、

その辺りで、今日は生殖毒性の委員がいらっしゃらないんですけれども、何か、藤本先生どうでしょう。

○ 藤本専門委員

(5) (6) (7) については、鈴木座長からの修正文ということで、まとめが入ったように思いますが、するとちょっと浮いているのが(4)のホルモン測定試験のところの、(1) (2) (3)についても先ほどちょっとそこで少しコメントというか、入れることになりましたので、そうすると(4)が少し独立的なものですので、その後ろにもどういふふうなまとめかは、ちょっと難しいですが、書いてありますね、検体投与によってこれらのホルモン濃度の低下が阻害されたため、一部の母動物に分娩遅延が生じて分娩異常が惹起された結果である可能性が考えられたということです、実際データを見ると本当にワンポイントだけのホルモンのレベル見ているだけなので、可能性が示唆されたということに勿論とどまると思うんですけれども、そういったまとめでいいのかな。

ですから、ちょっとそこ文章の中にはあるわけですが、(4)に関しては黄体ホルモンの有意な増加があったということで、分娩遅延を生じる、分娩異常が惹起された原因になったという可能性があるというふうなまとめが一つ、対応するような形で今の(1) (2) (3)それから最後の(5) (6) (7)に少しコメントのまとめがあるのであれば、対応する形のまとめがあった方がいいかなと思います。文章的には今のところで大体そこにあるとおりでいいと思うんです。

ここで肝腫大、肝絶対・比重量の増加が見られたのは事実なんですけれども、そういうことは要らないかなという気はいたします。実験の目的からするとね。

○ 柳井座長

ちょっと私の印象としては、7つの試験をやられているわけですが、これについての目的が大体大きく分けて3つあると思うんですが、それをくくっていただいて、それに対して3つを通じて、こういう結論が得られたという示唆されるというような形でまとめていただかないと、これを全部一般の人が見ても何のこっちゃという感じなんで、少し噛み砕いていただいて、もう一つは肝臓の腫瘍性病変に対するバックアップの試験であるということと、そしてあとは流産ですか。分娩遅延ということと、あとは生殖毒性で見られた腎盂拡張のバックアップの試験であると、分けてそれぞれに細かい一言を最後に結論を書いていただきますとわかりやすいかなという印象を持っています。

○ 都築課長補佐

それでは、今(1)～(7)がすべて同列で並んでいますので、(1) (2) (3)と3つ

に分けて、その中に①、②、③とか、読みやすいとか見た目わかりやすくなるようにちょっと工夫したいと思います。

○ 柳井座長

はい。藤本先生にも見ていただいて、よろしくお願いします。

廣瀬先生、何か。

○ 廣瀬委員

腎盂拡張がよくわからないので、お聞きしたいんですけれども、今日、関係の先生がいらっしゃらないので答えが出ないかもしれないんですけれども、29ページの32行目からです。腎盂拡張については、妊娠中に投与された母動物から生まれた児動物において、哺育中期から後期にかけて発生する。それで括弧して遅発性の催奇形性作用となっていますけれども、出生時に何もなくて、哺育中期から後期にかけて発生するのが本当に奇形と言っていいのかどうかはまずわからないので、それで腎盂拡張というものの程度がどのぐらいだろうというのもわからない。例えば、これが軽いものなのか、実際にいわゆる水腎症というような非常に程度の強いものなのか、その辺りもよくわからない。

もう一つわからないのが、一番下の行の辺りにレニン／アンギオテンシン系に対する阻害に起因する結果だと書いてありますけれども、実際はこの用量では血圧の効果や心拍数の減少がないわけですね。それなのに何でこの受容体の拮抗作用に起因するのかということもわからないです。

一般的には、このACE阻害剤の奇形というのは、人間では心血管障害だとか、腎臓について言えば腎臓の形成不全、そういうものがあるんですけれども、いわゆる先天的に水腎症が起こったというような例は観察されておきませんので、この腎盂拡張が本当に受容体拮抗作用に起因するのかがよくわからないので、専門家に教えてほしいと思います。

○ 柳井座長

よろしいですか。今日はちょっとこの場では、大変申し訳ないんですが、また鈴木先生か別の先生方に説明をいただけたと思います。

よろしいですか。時間も少し押し迫りましたので、総合評価について御説明いただいて、そしてADIが設定できるかどうかも含めて検討していただきまして、やりたいと思いますので、手短かに説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、31ページの「III. 総合評価」について説明いたします。

シメコナゾールの食品健康影響評価を実施いたしました。動物体内においては、速やかに吸収、排泄されて、投与量の 80% 以上が投与後 72 時間以内に排出されております。主要な排泄経路は胆汁中でした。

主な代謝経路ですけれども、代謝物 III への酸化で、更に硫酸抱合やグルクロン酸抱合を受ける経路もありました。植物体内における主要代謝物は、代謝物 III の糖抱合体でした。シメコナゾール、代謝物 III 及び V を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されて、シメコナゾールの最高値は、最終散布 1 日後に収穫したもも、果皮の 10.3mg/kg でした。

各種、毒性試験結果から、遺伝毒性は認められませんでした。発がん性試験において、雄ラット及び雌雄のマウスで肝細胞線種の発生頻度の増加が見られましたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

また、催奇形性につきましては、2 世代繁殖試験において、ラットの児動物に腎盂拡張が認められましたが、追加で実施されました試験等の結果、これはレニン／アンギオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであり、この異常には閾値が存在し、閾値未満の用量であれば奇形は発生しないと考えられました。

その結果、安全係数は 100 と設定してよいと判断されました。

各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をシメコナゾール、親化合物のみと設定しました。

評価に用いました各試験の毒性量は表 15 に示しているとおりでございます。こちらを御覧いただきますと、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験で得られました 0.85 mg/kg 体重/日が、最小の無毒性量でしたので、これに安全係数 100 で除しました 0.0085 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定しました。なお、2002 年 8 月の残留農薬安全性評価委員会におきまして審議されました ADI につきましても 0.0085mg/kg 体重/日と設定されております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。総合評価に関しまして、重要な点は肝臓のマウス、ラットの 2 つの動物種におきまして、肝細胞の腫瘍が発生しているということと、あと催奇形性の試験でラットの児動物に腎盂拡張が認められて、それに対してさまざまな実験がされていて、レニン／アンギオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであるという結論を盛

り込まれているんですけれども、その辺りに関しまして、あともう一つ重要なことは ADI が設定できるかどうかということに関しまして、御意見をいただきたいと思います。

藤本さん、どうでしょうか。

○ 藤本専門委員

レニン／アンギオテンシン系に関して、先ほどの廣瀬先生からのコメントもあって、本当はどうなのかというところもありますけれども、データを流れとして見ればこういう結論で正しいと思います。

非常に細かいことを言わせていただければ、こういう評価書を昨年度から見させていただいて、最終結論のところでは、この「非遺伝毒性メカニズムである」という表現が大体入ってきて、それで一応設定しますということになっております。ここの言いつぶりが、ちょっと気になるのですが、「非遺伝毒性メカニズムとは考え難く」とかなっていたりして、今回、「メカニズム」より「非遺伝性」であると言い切ったりしていて、ちょっと勘繰ると、それぞれバックアップされるデータの質が違うのか、こちらはかなり本場で、先ほどの薬剤のクミルロンは少し怪しいところがあると思ってしまうんですけれども、本当はそういうわけでもなくて、大体同じ論理で同じ科学的な根拠で非遺伝毒性メカニズムであろうと考えられると思うので、少し言いつぶりを統一とまではいかないけれども、もう少し統一したらいいかなと思いました。ここも言い切ると、また私は嫌だなと思って「非遺伝毒性と考えられるので」とかぐらいの方がいいのかなと思います。すみません。小さいことです。

○ 廣瀬委員

そうですね。考えられるの方がいいですね。

○ 宇木評価専門官

ちなみに、過去の評価書を御紹介しますと、メカニズム試験がしっかり評価に耐え得る形でされておりましたら、非遺伝毒性メカニズムというふうに触れてはいるんですけれども、たまにそのメカニズム試験が全然触れて書いてないような海外の評価書を用いて評価する場合がございますので、その場合には、遺伝毒性は認められないことという部分から引用して書いているという経緯がございます。

○ 柳井座長

あと、鈴木座長の方から下線部の追加をしていただいているんですけれども、これに関しましては、先ほど廣瀬先生からの質問もあったんですが、一応かなりバックアップ試験もありますし、この辺りより説明としては現時点では適切かなと思いますので、盛り込ん

でいただきたいというふうに考えています。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

○ 奥語専門委員

総合評価のところの 14 行目のところなのですが、先ほど数値の方が 10.3 に多分変更されたと思うので、そこはされるべきだと思いますし、一つここでモモの皮のことだけを書くと、少し特異的に気になるんですけれども、その辺りを書く意図があるというのがわからなかったんですが。

○ 都築課長補佐

これは機械的に一番高用量で観察されたところを書いているということで、ただモモの皮だけを食べる人というのは世の中にそういないでしょうから、これを取り立てて書くことがどうなのかというのは、確かに先生おっしゃるとおりかとは思いますが。どうしましょうか。可食部で整理した方がいいということであれば、別の部分で高用量の観察されたところを書くというのも一つの考え方だと思いますが。

○ 奥語専門委員

数値上で見ると、お茶が元来高かったりしているので、そこをちょっと検討いただいて、実際に合ったというか、合うものにしていただいて、それに基づいて前のところが必要であれば、そういうところを中のところにも記載されれば、うまくストーリーが組めるのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山崎専門委員

少し前に非遺伝毒性のところなんですけれども、この物質は調べた範囲で全部ネガティブだからはっきり言っていて、前回の物質は要件によってプラスマイナスがある。ただ、生体を考えるとマイナスであるという表現があるので、一律というより、やはりこの文では強く言って、前の文は少し甘くというのは、より現実的なのかなというのを感じました。

○ 柳井座長

おっしゃるとおりだと思います。廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

結論として断定していいということですか。「非遺伝毒性メカニズムである」と。

○ 山崎専門委員

ほかとの比較になりますけれども、今日の2つを比較すると、さっきのものと今のものとは違うのではないかと、耐性構造の観点から見ると感じる場合がありますので、ほかで我々の知らないところでどうなっているのかも含めて、御検討いただければと思います。

○ 廣瀬委員

私がいつも疑問に思うのは、肝臓に対して発がん性があるわけですね。そうだけれども、遺伝毒性の試験というのは、例えば肝細胞でやっていない。それから、GPT デルタとか、ああいう遺伝子改変動物でやっていないということで、最終的に肝臓で起こった変化が遺伝毒性かどうかという、100%言えないんじゃないかと、いつも思っているんですけれども、そういう意味で考えられる方がいいかなと思っていただけなんです。

○ 山崎専門委員

変異原性試験の議論をし出すと、代謝活性化は動物ではなくてヒトでやるべきだという意向もありますので、例えばこの動物の体内動態もマウスとラットで性差が出ているのは、多分最初の水酸化酵素の種差がそのまま出ている、ラットの性差だと説明がつきそうな酵素だと予測はつくんですけれども、それがヒトで性差があるのかということを含めて、それで解毒が起これば、この反応は非常に効率的に無毒化されるだろうということは予測はつきますけれども、データがないので、そこまで言えないということだと思います。

○ 柳井座長

貴重なコメントをありがとうございました。では、ほかになれば、本日の審議を踏まえまして、シメコナゾールの一日摂取許容量エリアにつきましては、ここの評価書案に記載させておりますようなラットの慢性毒性発がん性併合試験の無毒性量であります 0.85mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除しました 0.0085mg/kg 体重/日をこの剤の ADI として提案させていただきたいと思いますので、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。では、今後の進め方につきまして、事務局の方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と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ございます。

農薬評価書案につきましては、さまざまな指摘をいただいたりしてございますので、全体を見直した後で、また先生方に御確認をお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

では、よろしいでしょうか。その他に関しまして、何かございましたらどうぞ。

○ 都築課長補佐

では、今後の予定だけ御紹介させていただきます。来週になりますけれども、6月4日に第4回確認評価第三部会を、6月6日に第19回幹事会及び第12回総合評価第一部会を予定しております。6月19日に第12回総合評価第二部会を予定しております。

次回の本部会につきましては、今のところ未定でございます。日程調整の上、先生方に御連絡させていただきたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 奥語専門委員

要約に関しては、今のを踏まえて直されるということで、特にここで検討する必要はないという理解でよろしいですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

では、ほかに何か全体を通じてありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

ございません。

○ 柳井座長

それでは、本日の会議を終了させていただきます。どうも御協力ありがとうございました。