

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 二 部 会 第 13 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 20 年 6 月 13 日（金） 14:00～17:36

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（１）農薬（ジクロシメット、ピリフルキナゾン及びフェノキサニル）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、今井田専門委員、大谷専門委員、高木専門委員、玉井専門委員、
津田（修）専門委員、與語専門委員

（他部会からの出席委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員会委員）

長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、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 ジクロシメット農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ピリフルキナゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料 4 フェノキサニル農薬評価書（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 13 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は確認評価第二部会 7 名の先生に御出席いただいております。

また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されています。

また親委員会から長尾先生、廣瀬先生、野村先生に御出席いただいております。

本日は各部会の再編後初めての確認評価第二部会でございますので、各委員の方から自己紹介を兼ねてごあいさつを簡単にいただければと思います。

まずは座長の柳井先生からお願いいたします。

○ 柳井座長

本部会の座長を務めさせていただきます岐阜大学の柳井と申します。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○ 都築課長補佐

以下、着席順に玉井先生から、ごあいさついただけますか。

○ 玉井専門委員

金沢大学の玉井と申します。動物動態を中心にやらさせていただきます。よろしくお願い申し上げます。

○ 與語専門委員

農業環境技術研究所の與語です。植物の代謝とか土壌の代謝などをやらさせていただきます。よろしくお願い申し上げます。

○ 今井田専門委員

香川大学の今井田でございます。発がん性と毒性の分野を担当させていただきます。よろしくお願い申し上げます。

○ 高木専門委員

国立衛研毒性部の高木でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○ 津田専門委員

岩手大学の津田です。よろしくお願い申し上げます。

○ 大谷専門委員

島根大学の大谷でございます。2期目ですが、決して毒性の専門ではないので、相変わらず素人っぽいことを申し上げると思いますが、どうぞよろしくお願い申し上げます。

○ 都築課長補佐

以下、着席順に事務局の御紹介を私の方からさせていただきます。

事務局長の栗本でございます。

評価調整官の猿田でございます。

そして、私、課長補佐の都築でございます。

隣が専門官の宇木でございます。

1人飛ばして専門官の渡邊でございます。

それから、親委員の廣瀬先生。長尾先生。野村先生。鈴木座長ごあいさつをお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

特にあれはないんですが、全体の座長をしております鈴木と申します。日本獣医生命科学大学、昔日本獣医畜産大学と言ったんですが、そこで生理学を教えております。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、以下の進行を柳井座長の方をお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、進めたいと思います。

まず議事に入る前に本部会の座長代理を決定したいと思います。農薬専門調査会の運営体制に関する実行を規定しています第4条第6項の規定によりまして、本部会の座長代理は農薬専門調査会の座長があらかじめ指定することになっております。

農薬専門調査会座長の鈴木座長より御指名をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

布柴専門委員をお願いしたいと思っているんですが、よろしいでしょうか。本日布柴先生は御欠席なんですが、御本人の了解をいただいております。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

よろしくお願いいたします。

それでは、記事に入りたいと思います。

本日の議題は農薬ジクロシメット、ピリフルキナゾン及びフェノキサニルでございます。本日御出席の鈴木先生と親委員会の先生方におかれましても、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。

開催通知で御案内のとおり、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

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」。

資料2として「ジクロシメット農薬評価書（案）（非公開）」。

資料3として「ピリフルキナゾン農薬評価書（案）（非公開）」。

資料4として「フェノキサニル農薬評価書（案）（非公開）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、まず最初にピリフルキナゾンの審議を行いたいと思います。その後、比較的作用メカニズムが似ておりますジクロシメット、フェノキサニルの順で審議したいと思います。

では、農薬ピリフルキナゾンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて事務局より説明していただきたいと思います。なお、説明のコメントは簡潔にいただければ幸いです。迅速な審議に御協力をお願いいたします。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、ピリフルキナゾンの方から始めさせていただきます。

ピリフルキナゾンは殺虫剤でございまして、農薬取締法に基づく新規登録申請がされております。2007年12月18日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

なお、登録申請されている作物はばれいしょ、キャベツ等でございます。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、CD-ROMに収められた生データを御用意しておりますので、必要なファイルがございましたら、適宜お申し付けください。

それでは、お手元の資料3「ピリフルキナゾンの評価書（案）」に基づきまして、説明させていただきます。

まず評価書の6ページを御覧になってください。

ピリフルキナゾンの概要が書かれております。本剤は殺虫剤でございまして、その化学構造としては、6.に示されておりますような構造を持っております。

「7. 開発の経緯」でございしますが、ピリフルキナゾンは日本農薬株式会社により開発されたキナゾリン環を有する殺虫剤でございます。本剤は害虫の摂食行動を制御する神経系または内分泌系に作用すると推定されておりました、カメムシ目の害虫に高い殺虫効果を示します。

2007年10月現在、登録申請、または登録された国はございませんで、今回農薬取締法に基づく農薬登録申請がなされております。

7ページ「安全性に係る試験の概要」でございします。

各種運命試験につきましては、ピリフルキナゾンのフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したフェニルのピリフルキナゾン及びピリジン環2及び6位の炭素を ^{14}C で標識したピリジンプリフルキナゾンを用いて試験が実施されております。

まず初めに動物体内運命でございします。（1）血中濃度推移でございします。

この試験ではFischer ラットを使いまして、フェニルとピリジン標識体をそれぞれ低用量、高用量で単回経口投与して試験が実施されておりました、血中の放射能濃度推移につきましては、表1に示されているとおりでございします。

経口投与されました各標識体の吸収と減衰はいずれもおおむね速やかなものでございました。

血中の放射能濃度の推移でございますが、こちらは標識位置の違いによって差が見られております。ピリジン標識体については、血漿中濃度に比べまして、時間の経過とともに高い血中、血漿中濃度比が観察されておりました、血球中に蓄積されやすいということが示唆されております。

この部分につきまして、玉井先生よりコメントと別紙でデータをまとめていただいたものをそれぞれいただいております。

8 ページ「(2) 排泄」でございます。

こちらでは、まずフェニルの標識体の方でございますが、こちらは投与後 168 時間で総投与放射能のほとんどのものが糞尿中に排泄されておりました、主要な排泄経路としては糞中でのございました。

一方でピリジン標識体の方でございますが、こちらは 52.4～71.8% TAR が糞尿中にほぼ均等に排泄されております。また、呼気中への排泄もわずかながら認められております。

続きまして「(3) 胆汁中排泄」でございます。結果については次のページの表 3 に示されているとおりでございます、胆汁中の排泄率は 34.5% TAR で、消化管からの吸収率としては 63.1% という結果となっております。

9 ページ、72 時間までに採取した胆汁、尿、糞及び消化管の内容物を試料として代謝物の同定・定量が実施されておりました、結果については表 4 に示されているとおりでございます。

消化管から吸収されましたピリフルキナゾンは水酸化と加水分解だけではなく、キナゾリン環の開裂等、広範に代謝されて、更にグルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄されるということが考えられております。

「(4) 体内分布」でございます。

この試験におきましても、フェニルとピリジンの両方の標識体を使って試験が実施されておりました、結果の概要につきましては、表 5 に示されているとおりでございます。

主に肝臓、腎臓、副腎において比較的高濃度の放射能が認められております。フェニル標識体につきましては、投与 168 時間後においてすべての臓器、組織中の放射能濃度が大きく減衰しておりました。

一方でピリジン標識体につきましては、その減衰は穏やかでございまして、投与 168 時間後においても、表 5 にございますように、肝臓や腎臓、副腎、脳や心臓においても、比較的高濃度の放射能分布が認められております。

「(5) 代謝物同定・定量」でございます。

試験に用いた試料としては、尿、糞、血漿、更には体内分布試験で使いました血液、脳、肝臓及び心臓などを試料として試験が実施されております。

尿、糞中等における代謝物については表 6、臓器及び組織中等における代謝物については表 7 にそれぞれまとめさせていただいております。

フェニルの標識体の方でございますが、こちらは尿中からは親化合物が検出されてお

ません。主要代謝物としては、E、P のグルクロン酸抱合体や Q のグルクロン酸抱合体といったようなものが検出されております。

以上、糞中におきましては、雌雄とも C、P、G のグルクロン酸抱合体と W 抱合体といったものが主要代謝物として検出されております。

なお、高用量群では親化合物が検出されております。

血漿については、B、C、O、及び V といったものが代謝物として検出されておりますが、親化合物は検出されております。

一方でピリジン標識体でございますが、この標識体を投与した群からは尿中からは親化合物は検出されております。主要代謝物としては U といったものが検出されております。

糞中では雌雄とも C と G グルクロン酸抱合体。高用量群では親化合物も検出されております。

血液と肝臓、脳、心臓については、S 及び T といったものから成るビタミン B3 群が検出されております。

ラット体内における代謝経路でございますが、こちらは 11 ページの上でございますとおり、N-脱アセチル化やピリジン環の窒素の酸化等々、広範かつ多様な代謝を受けることが考えられております。

動物体内運命につきましては、玉井先生と與語先生の方からそれぞれコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、順に審議を行いたいと思います。

まず 6 ページ目「開発の経緯」のところで、與語専門委員の方から質問されているんですが、與語専門委員どうぞ。

○ 與語専門委員

植物代謝を見る上では特に問題ないと思うんですか、ここに出てくるのが急に作物が違うものですから、こういうのは問題ないかどうか、私わからなかったんですが、質問したいと思います。

○ 都築課長補佐

この剤は新規の剤ですので、多分これからいろんな作物に適用を考えていると思うんです。一番最初に出してきた作物がたまたまラディッシュとかが含まれていないんですが、恐らく広範なところに適用を考えて、なるべくバリエーションが葉菜、果菜、根菜という形で、そろそろような試験設計を組んだんじゃないかと想像いたします。

先生御指摘のように、これが望ましい選択だったのかと言われると、今の登録申請されている作物と比較すると、望ましくはないと思います。

ただ、絶対だめかというほどのことではないと思うんです。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、7 ページの玉井専門委員の方からコメントをいただいているんですが、説明をお願いします。

○ 玉井専門委員

これについては鈴木先生の方から訂正が入ったのがありましたので、それについて調べてみました。カラーの図があるんですが、ここに血液中濃度と血漿中濃度に関係が出てくるというコメントを鈴木先生からいただいたので、自分で実際に確かめてみたんですが、確かにピリジンラベル化した方につきましては、4 枚ある方の上の図なんですが、血液中濃度と血漿中濃度の比なんです。血漿中濃度分の血液中濃度になっているんですが、これが縦軸が 1 を超えるということは血液中に蓄積しているということを示しています。

これが時間依存的にどんどん上がっているということで、1 mg、100 mg の投与量いずれについてもどんどん上がっていくということで、まずこのピリジンラベル化については、雌雄とも DOSE にかかわらず蓄積性があるということと言えます。

その下のフェニル基のラベル化につきましては、程度はピリジン環に比べると少ないんですが、低用量時だけ見えるということがわかりました。これは鈴木先生御指摘の実際のデータだと思ってます。これはどう解釈するかわかりませんが、これを用いてその 7 ページの 15 行目から訂正させていただきました。この訂正を少し訂正したいんですが、うっかりして「性、投与量及び」というところを消してあるんですが、「性」だけ消していただいて「投与量及び」というのは生かしていただければと思います。フェニル基の場合には投与量にしたがって変わっていますので、そうした方がいいかなと思いました。

まとめとしては、こういう訂正でどうでしょうかと思うんですが、この解釈は鈴木先生、どうでしょうか。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これで大体いいと思うんですが、毒性の方のところで血液に対する影響とかが出てきますから、非常に合理的な解釈になるんじゃないかと思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ほかにこの件につきまして、よろしいでしょうか。

それでは、次の 8 ページに進みたいと思います。與語専門委員の方からケージ洗浄について含めるかということのコメントがありまして、事務局から対応していただきました。よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、体内分布、そして代謝物同定、10 ページの 12 行目で與語専門委員の方からコメントをいただいております。與語専門委員、よろしいですか。

○ 與語専門委員

9 ページの一番下、26 行目からの文章で「肝、腎、副腎、脳及び心についても比較的高濃度の放射能分布が認められた」、それで一応含めて考えていいというのはあるんですが、詳しく見ると、心の方の残り方が大きいものですから、そういうものをここで記載すべきかどうかという問いかけのようなことなので、ここは議論をして結論を出していただければいいなと思います。

○ 柳井座長

心臓の件ですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

どうでしょうか。玉井先生、どうぞ。

○ 玉井専門委員

確かに心臓は高いので、記載されていいと思います。

○ 柳井座長

では、心も記載するということでよろしいですね。

では「(5) 代謝物同定・定量」をお願いします。

○ 玉井専門委員

事前に連絡したつもりだったんですが、忘れたかもしれないんですが、この表 5 の中なんですが、さっきの血中の推移のところにもかかわるんですが、こういう化合物が組織に分布するということは、通常血漿中濃度と組織中濃度の比で考えるのが多いんです。だから、絶対濃度だけではなくて、組織移行性が高いか低いかというのは、血漿中濃度を比べてどうかと考えます。

こうやってみると、この表の中に血漿中濃度も入れていただきたいと思います。そうすることによって非常にはっきりしますので、それがお願いなんです。

○ 柳井座長

事務局の方、いかがですか。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

ということでそのようにお願いします。

○ 鈴木調査会座長

大体貫かれていたと思うんですが、一応この表に載っているのは、過去のいきさつでは血漿中の濃度より高いものをここに載せるというコンセンサスみたいなものがあって、あえて血漿中の濃度は書いていなかったんだと思います。書いた方がよければ、それははっきりはするんですが、多少微妙なところも出てくるなというところがありますから、今のような、一応血漿よりも高い部分、それは要するに特異的に分布していますという話で書いていましたということだけ指摘しておきます。

○ 玉井専門委員

ジクロシメットのところを見ていたんですが、そこなどでは血漿中濃度も書いてあったので、非常にわかりやすかったので、これについてもそういうコメントをしたんですが、その辺は慣例があるなら、そうした方がいいと思うんです。

○ 柳井座長

事務局いかがですか。

○ 渡邊評価専門官

それは先生方にお任せします。ただ、ある程度その辺は一定のルールを決めていただいた方がいいかなと思うんですが、せっかくですから、この機会を使ってある程度決めていただいた方が事務局としても対応がしやすいと思うんです。

○ 柳井座長

この部会では、可能ならば両方に付けていただくということです。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

引き続きまして「代謝物同定・定量」のところですよ。與語専門委員の方から、よろしいですか。

○ 與語専門委員

最初の表 6 は、私の誤解でした。申し訳ありません。そこに関しては事務局の対応で結構です。

○ 柳井座長

ということで、今までのところはよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

よけいなことだったかもしれないんですが、ビタミン B3 と言われて、皆さんピンと来ますか。私はあまりピンと来なかったものだから、その辺のところ、ニコチン酸アミド、ナイアシンがビタミン B3 だということなんだが、ちょっと書き加えたような記憶があるんだが、面倒くさいから消されたというか、皆さんこれでわかるからということであれば、いいんですが。いかがでしょうか。

○ 柳井座長

11 ページの上の 5 行目ですね。

○ 鈴木調査会座長

10 ページの 23 行目のところにもあります。何か所かあるんです。だから、どこか 1 か所でそれなりの説明みたいなもの、下に脚注みたいな形でもいいかと思うんです。

○ 渡邊評価専門官

これは事前に鈴木先生からコメントをいただいておりますので、それにしたがって、ここは書きぶりを変えさせていただいたたいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。お願いします。

引き続きまして 11 ページ、11 行目の表 6 の與語専門委員からの御指摘ですが、先生、御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

先ほど言ったとおりだと思いますが、%TAR のままでよいと思いますので、これは私の間違いです。

○ 柳井座長

12 ページの 1 行目のところに、事務局からの説明があるんですが、これもよろしいですね。

○ 與語専門委員

結構だと思います。

○ 柳井座長

わかりました。今までのところ、よろしいですね。

2 番目の植物体内運命試験のところでは、特に問題になるところとしましては。

○ 與語専門委員

このままで結構です。

○ 柳井座長

このままでですね。では、説明の方をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、12 ページ「2. 植物体内運命試験」です。この試験ではトマト、ラディッシュ、レタスの 3 つを使って試験が実施されています。

まずトマトでございます。こちらの試験ではフェニルとピリジン標識体を使いまして、試験が実施されております。散布回数は 3 回でございまして、試料としては果実、葉、茎部、根部を使って試験が実施されております。

各採取部位における残留放射能濃度については、表 8 に示されているとおりでございます。

各処理区の果実と葉における放射能濃度については、顕著な減衰は認められておりません。

また、標識体位置や試料採取時期、及び採取部位にかかわらず、主要成分としては親化合物が検出されております。そのほか、代謝物としては、親化合物の N-脱アセチル化によって生成した B が収穫期の果実から 0.02mg/kg の濃度で検出されております。そのほかの代謝物としては、各部位から C、D、E などといったものが検出されたんですが、個々の代謝物としては、10%TRR を超過するものはございませんでした。

続きまして「(2) ラディッシュ」でございます。

この試験におきましても、フェニルとピリジン標識体を使って、試験が実施されておきまして、試料としては葉と根を使って試験が実施されております。

各採取部位における残留放射能濃度については、表 9 に示されているとおりでございます。葉と根における放射能濃度は経時的に減衰したという結果になっております。

こちら主要成分でございますが、親化合物でございます。ほかに代謝物としては B、C、D、E などといったものが検出されたんですが、10%TRR を超えるものはございませんでした。

「(3) レタス」でございます。

この試験でもフェニルとピリジン標識体を使って試験が実施されておきまして、試料としては結球、葉、芯部、根部を使って試験が実施されております。

放射能濃度についてですが、経時的な減衰は認められておりません。

主要成分としては、親化合物と B が検出されておきまして、こちらでは親化合物の経時的な減衰に伴いまして、B の残留量が増加するという結果が得られております。そのほかの代謝物につきましては、いずれも 10%TRR を超過するものはございませんでした。

15 ページ、以上の結果をまとめますと、ピリフルキナゾンの植物体内における代謝経路は、種々の代謝物ができるということで、非常に多岐にわたると思うんですが、主要代謝物として挙げるのであれば、B が生成する N-脱アセチル化が 1 つの主要代謝経路として考えられるものではないかと考えております。

植物体内運命につきましては、以上でございます。この試験については與語専門委員よりコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、植物体内運命のところの問題となりますところは、まず 13 ページの「(2) ラディッシュ」で與語専門委員よりコメントをいただいております。そのほか幾つかのコメントがありますが、これについて先生の方から御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

先ほど都築課長補佐の方から話がありましたが、これは果菜類と根菜類、葉菜類と分けてやっているのかなと思うんですが、ラディッシュと書いてあるものが、日本語では大根になるんですが、可食部がどこかに関しては、あまり明確に書いていなくて、どう解釈していいかわからなかったものですから、そういう質問なんです。

○ 柳井座長

すみません。議論がよくつかめないんですが。

○ 與語専門委員

そうですね。これのどこの残留を見たらいいのか。可食部というのがどこなのかがわからないんです。これに対してどういう結論を出していいのかがわかりにくいというところがあったんです。

○ 鈴木調査会座長

具体的にこれは品種は、チェリーメイトというのを使っていて、確かにラディッシュと言えば大根みたいになるんだが、大根ではなくて、これ自体小さいものですね。それで普通ラディッシュの場合は葉も食べるんですか。もし大根ならば、実の部分と葉の部分を分けていろいろしていたが、これはどうするんですかね。

○ 與語専門委員

どういう意図でこの短い期間でやるのかもわからなかったんですが、モデルとしてやろうとしているのであれば、意識の中には根菜があるんですね。だから、どうなのかがわからなかったというのがあります。

○ 鈴木調査会座長

もともとこの手のラディッシュは二十日大根と言われるわけで、非常に短期間に収穫できるという意味だと思っていたんです。

○ 柳井座長

結論としては、このラディッシュでよろしいんですか。大根もラディッシュだと思ったんですが。

○ 與語専門委員

ただ残留上はここでは問題になっていないので、そういう点からいくと、特に問題はないと思います。

○ 柳井座長

よろしければラディッシュで。それと 5 ページの要約で同じ質問があるんですが、これもよろしいですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、16 行のところで、與語専門委員より抄録には回数は記されていないということなんですが、この辺はどうなんですか。

○ 與語専門委員

注記みたいなものがあって、それを読むと単回だというのが読みとれるんですが、どこを見ても具体的な回数は書いてなかったんです。そこは確認をすればよいのかなと思うんですが、3 回であることはほぼ間違いがないと思うんです。

○ 柳井座長

これはもう一回確認していただくということでいいですね。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

その次、20行目のところの與語専門委員からの御質問なんですが、これについての解説をお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、ラディッシュが成長していくと、全体に例えばある一定量の放射能があったときに、成長していけば当然薄まるので、濃度が低くなるということになるんですが、その辺の成長との関係が明記していないものですから、推定されるとあるんですが、どこにも元のデータがないので、どう推定したかが読みとれないということです。

○ 柳井座長

これも確認をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

多分データがあるかどうかわからないんですが、一応申請者にどういう具合で植物体が成長していったのか、その辺の記録を聞いてみて、対応していきたいと思います。

○ 柳井座長

27行目のところで、やはり與語専門委員の方からいただいているんですが、これについてもお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、事務局から回答があることでよいかと思います。

○ 柳井座長

続きまして、14ページの5行目に與語専門委員から修文案をいただいておりますが、これでよろしいですね。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

次に「(3) レタス」、14ページの17行目で、與語専門委員の方からコメントをいただいております。これについても解説をお願いします。

○ 與語専門委員

これは先ほどのラディッシュとは別で、レタスの方は成長が止まっているということなんです。これもどこにもデータが書いていないので、推察した根拠が見えなかったというところです。

○ 柳井座長

よろしいと思います。

そして、28 行目にも修文案をいただいております。これもよろしいですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、15 ページの 1 行目で與語専門委員から質問があります。事務局の方から答えていただいているんですが、よろしいですか。

○ 與語専門委員

これは分析精度の問題なので、有効数字 3 けたに統一するのはわかるんですが、そこへ持っていけるのかなという疑問があったものですから、これで大丈夫だということであれば、3 けた統一でも大丈夫だと思います。

○ 柳井座長

では、5 行目のところで、與語専門委員の方から代謝物 B の生成に関する質問があるんですが、これについていかがでしょうか。

○ 與語専門委員

これに関しては、特に私の書いたようなことに直さなければいけないということではないので、事務局の提案したままで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

では、引き続き御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、15 ページ「3. 土壌中運命試験」です。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。フェニルとピリジン標識体を使いまして、軽埴土に添加して試験が実施されております。

結果につきましては、表 11、また土壌中分解物の経時的な推移につきましては、表 12 に示されているとおりでございます。土壌処理されたピリフルキナゾンは速やかに減少しております。

親化合物の減衰に伴いまして、B と C が増えたのですが、これらも速やかに分解する結果になっておりまして、16 ページの 8 行目でございますように、ピリフルキナゾンの推定半減期が 1.8 日と非常に速やかに分解するということがわかるかと思えます。

「(2) 土壌吸着試験」でございますが、こちらは 4 種類の国内土壌を使って試験が実施されておりまして、吸着係数等につきましては、19、20 行目に書かれておりでございます。

これらの値からピリフルキナゾンは中程度の移行性を有するということが考えられます。

17 ページ「4. 水中運命試験」でございます。

まず「(1) 加水分解試験」でございますが、6 行目でございますとおり、ピリフルキナゾンはアルカリ性条件下では極めて速やかに加水分解を受けるということがわかっており

ます。

「(2) 水中光分解試験」でございますが、この条件下におきましては、ピリフルキナゾンの分解は極めて緩徐でございます、28 行目にございますように、推定半減期として緩衝液中では 37.5 日、自然水中では 13.8 日という結果になっております。

18 ページ「(5) 土壌残留試験」でございます。

2 種類の土壌を用いまして、試験が実施されておりました、この試験ではピリフルキナゾンと分解物 B、C、O を対象化合物として試験が実施されておりました、いずれの試験結果から見ましても、速やかな減衰を示していることがわかるかと思えます。

作物残留試験の方でございますが、ばれいしょ、キャベツ等を用いまして、ピリフルキナゾンと植物代謝試験で主要代謝物として検出されておりました代謝物 B を対象化合物として試験が実施されております。

結果の詳細につきましては、後ろに付いてございます別紙 3 に示されているとおりでございます、ピリフルキナゾン及び代謝物 B の最高値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫した茶の 8.77、B につきましては、5.70 mg/kg でございました。

今回新規に申請されたすべての適用作物に使用され、加工調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に推定摂取量の試算を行ったんですが、表 15 に示されているとおりでございます、ADI を十分に下回っているということがわかるかと思えます。

ここまでは以上でございます、與語専門委員より、各項目についてそれぞれコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、引き続き審議を進めたいと思いますが、まず、15 ページの土壌中運命試験の(1)、與語専門委員の方からコメントがあります。事務局からの答えも記載してありますが、與語専門委員どうですか。

○ 與語専門委員

事務局の回答で結構です。

○ 柳井座長

では、よろしいということです。

16 ページ、與語専門委員の方から 11 行目に質問があるんですが、これについて説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは 15 ページの 18 行目にある「非抽出土壌残渣」というのと、16 ページの 6 行目にある「非抽出性（腐植）画分」というのが、同じものであれば同じ表現にした方がいいかなということです。

○ 柳井座長

これでよろしいということですか。

○ 與語専門委員

どうなのかが読みとれなかったんです。

○ 渡邊評価専門官

これも実際に抄録を見直していたんですが、16 ページの 1 行目にございますように、抽出画分というのは、要はアセトニトリルと水とアセトニトリル塩酸混液で抽出したもので得られたものであって、その後に残った残渣が要は 15 ページの 18 行目にある土壌残渣のことを指しておりまして、これから水酸化ナトリウムで可溶化して、濃塩酸によって処理して、得られたものが腐植質みたいなものだったので、違うらしいんです。

表 11 に非抽出画分というのがあって、それぞれの画分から経時的に放射能濃度が残存しているのがわかると思うんですが、この値というのは恐らく土壌残渣を先ほど説明したような水酸化ナトリウムで可溶化した後、濃塩酸処理して得られた放射能、要は腐植の方に移行していったものだと思うんで、この非抽出画分という言葉も、腐植とかというのを一言入れておけば混乱はないのかなと思うんですが、恐らく 15 ページの 18 行目にあるものと、16 ページの 6 行目にあるものというのは違うものなんじゃないかなと思うんです。

○ 柳井座長

與語専門委員、どのようにしますか。

○ 與語専門委員

御確認いただいたということで、この表現はそのまま生かしたままで進めてよろしいかと思います。

○ 渡邊評価専門官

非抽出というものを取ってしまって、土壌残渣と腐植画分という言葉でもいいのかなと思うんです。

○ 柳井座長

次の與語専門委員からのコメントなんですが、16 ページの 14 行目、嫌気的条件下での土壌残留試験が不要な理由が理解できなかったということですが、お願いします。

○ 與語専門委員

この試験はここに書いてあるとおりのことなんですが、要するに試験を省略している理由を書いてあるんですが、その理由として好気的な条件で非常に分解が早かった。だから、嫌気的な条件ではやる必要がないという論旨だったと思うんですが、それが一般的に言えるのであればいいんですが、私の持っている知識の中ではそれがなかったものですから、それがわからなかったこと。

それから代謝物 0 というのが TRR で 10%を超えているんですが、それが水溶性が低いから移動性が低い。だから、好気的な条件しか分布しないから大丈夫というんですが、代謝物が必ずしも同じとも言えない状況でそういうのを理由にしているのか理解できなかったんです。それで疑問を挙げさせていただきました。

○ 渡邊評価専門官

農薬ガイドラインをお持ちだと思うんですが、これを見ますと、この嫌氣的条件下での土壌中運命試験というものの、どうやら好氣的条件下で得られた推定半減期が、極めて早いというデータであれば、この試験というのは省略することができるというようなことが書かれていますので、多分そういう理由だと思うんです。ただ、農薬抄録の 329 ページの省略理由を見ると、わかりづらい部分もあるんですが、ガイドラインに基づけば省略しても十分いいだろうという結果になっていると思うんです、そういった理由で多分実施していないんだと思います。

○ 與語専門委員

ガイドラインにのっとってやっているということであれば、特に私自身はいいかと思えます。

○ 柳井座長

わかりました。では、議論があったということにします。

引き続きまして、水中運命試験、17 ページの真ん中辺りなんですが、脚注に関する與語専門委員のコメントなんですが、事務局より訂正ということですが、これはよろしいですね。

○ 與語専門委員

具体的な細かいところまで確認していませんが、基本的には 25℃ というので pH の試験は見ているので、それをメインに書いてあればよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

そういうことで、ほかの先生方よろしいですか。

それでは、次は 18 ページの土壌残留試験で、これも 10 行目のところで與語専門委員の方からコメントがあります。これについても解説をお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、書いてあるとおり、絶対に答えなければいけないということではないんですが、考えていくと、沖積の方が推定半減期が遅くなって、短くなっているのも何か理由があるのかと思っただけです、大丈夫です。

○ 柳井座長

あとは作物残留試験のところ、19 ページの 1 行目です。與語専門委員の方からコメントが必要かということなんですが、これもよろしいですか。

○ 與語専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

ただいまのところ何か御質問とかコメントはありませんでしょうか。よろしいですか。

○ 與語専門委員

基本的にこれを見ていくと、動植物、土壌ではほとんど代謝経路は同じなんです。レタスだけ、主要代謝物 B というのがかなり多く残る傾向にあるんです。ただ、よく見ていく

と、動物における主要代謝物というのが、最初から分解してニコチンアルデヒドから先ほどのナイアシンですか、そちらに行く経路はあるんですが、それ以外のところはほとんど植物・動物も全部同じようにいきますので、そういう意味では基本的にこれからの毒性試験は親化合物を見ていけばいいのかなというふうに私は判断しています。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、引き続きまして、説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

19 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。

ラットとマウスを使って試験が実施されておりました、結果の概要については表 16 に示されているとおりでございます。

一般状態を見た試験におきましては、種々の抑制性の反応が見られたり、また運動量の低下や、心拍数の低下等が見られた結果となっております。

「8. 急性毒性試験」でございます。

「(1) 急性毒性試験」につきましては、ラットを使って急性経口、吸入毒性と SD ラットを使って経皮毒性がそれぞれ行われております。そのほかに代謝物分解物である K、原体混在物である AQW といったものの急性経口毒性試験も実施されておりました、概要については、表 17 に示されているとおりでございます、いずれの被験物質も急性毒性は比較的弱いということが言えるかと思います。

「(2) 急性神経毒性試験」では、SD ラットを使って実施されておりました、結果の概要については 7 行目以下に書かれているとおりでございます、これらの所見に基づいて、この試験における無毒性量は雌雄とも 100mg/kg 体重/日、神経毒性は認められないというように結論づけられるかと思います。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、本剤は眼と皮膚に対しては刺激性は認められなかったんですが、軽度の皮膚感作性が認められるという結果となっております。

ここまでの項目につきましては、津田先生と柳井先生からそれぞれコメントをいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、一般薬理試験、急性毒性試験の中で、特に問題のあるところは 20 ページの「(2) 急性神経毒性試験」なんですが、事務局の方から 14 行目、神経毒性がないという結論についてのコメントを求められたということなんですが、津田先生の方からお願いします。

○ 津田専門委員

これでよろしいということです。

○ 柳井座長

私も見させていただいて、神経毒性はないという結論だったんですが、今井田先生、よろしいですか。

○ 今井田専門委員

はい。

○ 柳井座長

引き続きまして「眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」についても、特に問題のあるところはないと思います。

続きまして、亜急性毒性試験からお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、21 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。ラット、マウス、イヌを使ってそれぞれ試験が実施されております。まずラットの試験でございます。こちらは Fischer ラットを使って試験が実施されておまして、各投与群で認められました毒性所見につきましては、表 19 にまとめてあるとおりでございます。

この試験から 500 ppm 以上投与群の雌雄において肝臓の絶対及び比重量の増加等が認められたということで、無毒性量として雌雄とも 100 ppm と考えられております。

マウスにつきましては、ICR マウスを使って試験が実施されておまして、各投与群で認められました毒性所見につきましては、表 21 に示されているとおりでございます。

この試験では、750 ppm 以上投与群の雌雄で、先ほどと同様肝臓の絶対重量及び比重量の増加が認められたということから、無毒性量として 60 ppm と考えられております。

イヌにつきましては、ビーグル犬を使ったカプセル経口投与で実施されております。各投与群で認められた毒性所見につきましては、表 22 に示されているとおりでございます。この試験では 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でアルカリフォスファターゼの増加等が認められたということで、無毒性量としては、雌雄とも 2mg/kg 体重/日であると考えられております。

イヌの試験につきましては、事務局より 2 点ほどコメントを出させていただきまして、柳井先生からそれぞれのコメントに対してお答えをいただいております。

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、順を追って検討していきたいと思いますが、まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」に関してですが、かなりさまざまな変化が、500ppm と 2,500ppm で出ております。特に肝臓、甲状腺という変化があったと思いますが、今井田先生、これを通してのコメントと言いましょうか、傾向としましては、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

この点に関しましては、私は特にコメントはありません。

○ 柳井座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

検査結果のとおりということですが、どうぞ。

○ 大谷専門委員

1点、字句の間違いだけなんです、22ページの表10、2,500ppmの雄の下から2つ目に「精細管萎縮、精巢上皮管腔内変性細胞増加」、これは「精巢上体管腔内変性細胞増加」ではないでしょうか。読んでいて、あれっと思ったんです。

○ 柳井座長

精巢上皮ではなくて「精巢上体管腔内変性細胞増加」ということで訂正をお願いします。

あと、鈴木先生の方からのコメントもあったんですが、甲状腺の小胞はろ胞の方が正しいということなんですが、この試験全体を通して小胞となっているんですが、やはりろ胞の方がいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

医学部では甲状腺小胞を使っているようです。獣医系ではろ胞を使うこともあるということで、どちらでもよいとなっていますが、抄録を全部直すとなると大変だし、私はこだわるものではないとしておいたつもりだったんです。

○ 今井田専門委員

私もどちらでもいいと思いますが、そうこだわるような話ではないと思います。もし必要でしたら、どこかにコメントなり括弧書きで両方付けておくということでも可能かと思います。そうこだわるような話ではないんじゃないかと思います。

○ 大谷専門委員

ホリクルだけだと、小胞とほぼ100%訳すと思うんですが、甲状腺でホリクルに関してはどういうわけか、甲状腺ろ胞と言う方が私は多いんじゃないかと思うんですが、組織学の教科書では少なくとも甲状腺小胞という言葉は出てきません。甲状腺ろ胞とか、ろ胞傍細胞とか、必ずろ胞という言葉を使うと思います。

○ 鈴木調査会座長

医学英和を調べたら、甲状腺のところも小胞というのが載っていて、そのような説明があったので、どちらでもよいかと思ったんですが、確かに私自身はろ胞の方がなじみがあるんです。

○ 柳井座長

私もほとんどろ胞しか使ったことないんですが、医学系の教科書を見ても、組織学はろ胞を通してあるんですが、脚注で書くということで対応していただければと思います。

ほかにありませんか。

では、引き続きまして、22ページの「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」に関し

てです。

これもさまざまな変化が出ておりますが、よろしいでしょうか。今井田先生、何かありますか。

○ 今井田専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

津田先生もよろしいですか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、23 ページ「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」ですが、30mg/kg 体重/日のところで、肝臓の絶対重量、比体重値の増加などもあります。肝細胞肥大も出ていますが、同じような傾向だと思います。

それに関して、24 ページの 2 行目から、事務局の方からコメントがありまして、雌の 5 mg/kg 体重/日のところで観察されました ALP 増加と甲状腺小胞の上皮細胞肥大について、申請者は有意差がないものの、これを毒性所見として当該試験の雌の無毒性量を 2 mg/kg 体重/日としていますということで、これについて影響量とすべきかどうか、毒性量とすべきかどうかということでもまず 1 点。

そして、雄の 30 mg/kg 体重/日群で観察されました前立腺萎縮について扱いをどうしましょうということなんですが、農薬抄録の 97 ページにコメントがありまして、申請者の方から考察ということで脚注に書いております。

現法において 30 mg/kg 体重/日で見られた前立腺の萎縮は被験物質投与に関連のない自然発生性の変化と判断された。しかし、このピリフルキナゾンとはほぼアンドロゲン作用を有することから、本試験で観察された前立腺萎縮に関しては、被験物質投与との関連性は否定できないということで、影響量ととるべきだというコメントもありました。

この 2 点なんですが、御意見を伺いたいんですが、津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

ほかの先生から。

○ 柳井座長

今井田先生、雌の 5mg/kg 体重/日の甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、これはイヌなんですが、4 例の内 1 例だけで、抄録 97 ページ上の表を見ていただけましたらわかると思いますが、雌の 5mg/kg 体重/日で甲状腺小胞上皮細胞の肥大が 5 mg/kg 体重/日で 1 例、30mg/kg 体重/日で 1 例あるんですが、これをどうとるかということなんです。

いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

この農薬専門調査会は初めてですので、逆に教えてほしいんですが、いろんな病変が出

た場合に、それを有意ととるかからないかという判断で、統計学的に有意があるものは問題ないと思いますが、統計学的に有意差がないような病変、例えば 1 例だけとか、そういう場合もこれは統計学的な差がなくても、有意な変化と判断してきているのでしょうか。

○ 柳井座長

その辺はケース・バイ・ケースだと思うんですが、鈴木先生はその辺、全体を通してどうですか。

○ 鈴木調査会座長

まさしくケース・バイ・ケースで考えるべき話でして、特にイヌなどの場合は、実験の動物数が非常に少ないので、さまざまなパラメータを全部つないでみて、これは悪影響ととるべきかといったような見解が必要だろう。

もし、作用機序が割と解明されてきているようなときには、それらも加味して考えましょうと。大体今までイヌについてはそんなふうな見解でやってきました。

○ 柳井座長

非常に微妙なんです、雌の 5 mg/kg 体重/日の甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大については微妙ですが、例えばほかの試験系を考慮すると、数字だけを見た限りにおいては影響とするのは困難ですが、ほかの試験系との流れを勘案しますと、やはりとる必要があるとも思います。私のコメントとしましては、この数字だけ見るのはやや影響ありととるのは疑問ですが、ほかの試験系を総合的に考えた場合には、やはりとってもいいかなと思っています。

雄の 30 mg/kg 体重/日の前立腺萎縮は影響ととるべきかということなんです、抄録 9 7 ページに申請者のコメントもありますので、これはとってもいいかと思っています。その辺いかがでしょうか。非常に微妙な変化なので、いろいろ御意見があると思いますが、もし特段の意見がなければ、雌の 5 mg/kg 体重/日の甲状腺上皮細胞も影響量ととる。

雄の 30 mg/kg 体重/日の前立腺萎縮も影響量とすべきということですね。

○ 鈴木調査会座長

微妙なんです。これが 5 ないし 6 か月齢というところから 90 日間ですから、まだ非常に若い時期の話でして、しかも高用量のところでは若干体重の伸びが悪いということも含めて考えると、本当は悩むところなんです。しかも、1 年のときに、前立腺の話などが再現されているかという、決して再現されているわけでもないというところもあって、この際メーカーがこういう可能性は否めないというか、否定できないという表現で言っているので、それをとるしかないかなと思うんです。むしろほかの先生方がそれでよいということであれば、いいんじゃないかと思います。

○ 柳井座長

非常に微妙な変化ですね。

○ 津田専門委員

鈴木座長のおっしゃったことで、これはあまりやっても、ここの NOAEL は変わらないというのもあるし、どちらかと言えば安全な方に作用しようと、申請者がいろいろ見た上で

こう言っているんで、私はニュートラルですが、それでいいんじゃないか。特別意見はありません。

○ 柳井座長

ほかになければこのとおりです。

説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、24 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

「(1) 1 年間慢性毒性意見(ラット)」です。Fischer ラットを使って混餌投与によって試験が実施されております。各投与群で認められた毒性所見については、表 24 に示されているとおりでございまして、この試験では 350 ppm 以上投与群の雄で MCV 及び MCH の減少。

また、雌では腎臓の絶対及び比重量の増加等が認められたということから、無毒性量として雌雄とも 100 ppm と考えられております。

25 ページ「(2) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」です。

ビーグル犬を使ったカプセル傾向投与によって試験が実施されております。各投与群で認められた毒性所見につきましては、表 25 に示されているとおりでございまして、この表に基づきますと、5 mg/kg 体重/日投与群の雄で重度の鼻腔嗅部単核細胞浸潤、15 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALP の増加等が認められたということで、無毒性量は雄で 1.5 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日 と考えられております。

なお、この試験はこの剤の ADI の設定根拠となっている試験です。

「(3) 2 年間発がん性試験(ラット)」、Fischer ラットを用いて混餌投与によって試験が実施されておまして、非腫瘍性病変の毒性所見については表 27。精巣間細胞腫の発生頻度については表 28 にそれぞれまとめてございます。

この試験では腫瘍性病変としては 350 ppm 以上投与群の雄において精巣間細胞腫の増加が認められております。

まとめでございしますが、この試験では、350 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたということで、無毒性量として雌雄とも 100 ppm と考えられております。

28 ページ「(4) 18 か月間発がん性試験(マウス)」です。

ICR マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されておまして、非腫瘍性病変についての毒性所見は表 30。精巣間細胞種の発生頻度については表 31 にまとめさせていただいております。

腫瘍性病変としては、1,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫の増加が認められております。この試験では、250 ppm 以上投与群の雄で体重抑制等が、雌では子宮各内膜過形成が認められたということで、無毒性量としては、雌雄とも 60 ppm と考えられております。

これらの試験を通じまして、柳井先生、根本先生から、それぞれコメントをいただいております。

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、順に慢性毒性試験及び発がん性試験について審議したいと思います。

まず、24 ページ「(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)」に関してでございますが、1,300ppm、そして 350 ppm で幾つかの変化が出ております。これについて津田専門委員、何かコメントというか、どのような経過というのがありましたら、お願いします。

○ 津田専門委員

特別ありません。

○ 柳井座長

今井田先生、何かありますか。

○ 今井田専門委員

毒性については、特にありません。

○ 柳井座長

血液系にも影響していますし、変わっているところでは、1,300 ppm では後の試験系でも出ているんですか、眼球の網膜萎縮とかの変化も出ていますし、肝臓の肝細胞肥大のような変化も継続して出ております。

それでは「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」に関してですが、これにつきまして、特異な変化としましては、5 mg/kg 体重/日以上で出ております鼻腔嗅部単核細胞浸潤、重度というのがあります。表 25 です。それから甲状腺及び肝臓での重量増加。そして、小葉中心性肝細胞肥大なども出ております。

事務局の方からコメントがありまして、すべての投与群で鼻腔嗅部単核細胞浸潤が認められましたが、そのほとんどが軽度から中程度であったことから、毒性影響とはとらえておりません。しかし、5 mg/kg 体重/日の群の雄及び 15mg/kg 体重/日の雌でおのおの 1 例ずつにおける同症状は重度であったことから、これを毒性影響の可能性として判断しております。

本試験で得られた雄の NOAEL 1.5 mg/kg 体重/日が本剤の ADI 設定根拠となっておりますので、この辺について御審議くださいということなのですが私の方から鼻腔嗅部単核細胞浸潤に関しましては、軽度のときには投与に関連ない変化であると判断して、重度になると投与に関連した変化ととっているんですが、本当に質的に同じであれば、同じ毒性的な影響としてとるべきだと考えまして、説明が論理的に不十分だと考えました。

また、この剤には、炎症を起こさせるような作用があるのかないのか。勿論、経鼻投与でもありませんし、餌混ぜでもなくカプセル投与なんですけど、その辺わからないことが幾つかありまして、疑問を感じました。

この点について、津田先生、今井田先生、あるいはほかの先生でも何かコメントいただけませんか。

○ 高木専門委員

私も柳井先生と同じで、軽度だから毒性ととらなくていいという論拠はないと思うんです。やはり背景データを示していただいて、それとの比較でどうかと見た方がいいんじゃないかなと思います。

○ 今井田専門委員

私も同感でありまして、122 ページのこれの基になっている表を見ますと、雄の方で単核細胞浸潤の重度になっているのは 5 mg/kg 体重/日だけでして、15 mg/kg 体重/日の方ではゼロなのです。雄ではこの 5 mg/kg 体重/日だけで、それよりも高用量の 15mg/kg 体重/日の方ではその重度な変化は出ていない。中程度は 2 例出ていますが、そういうこともあって、非常に微妙なところで、説明が十分できないのではないかと思います。

それから、この評価書の 7 行目の文章を読みますと、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で重度の云々とあるのですが、この書き方だと雄の 15 mg/kg 体重/日群でもあるように読めてしまうと思います。

ですから、書き方としては、少し修正が必要ではないかと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ほかにはありませんか。確かに説明不足ということと、このような変化というのは今井田先生、経験されたことはありますか。

○ 今井田専門委員

特定の被験物質でこういうものが出るという事例に関しては、私は知りません。

○ 柳井座長

そうしますと、まず背景データを要求する、あるいはいただきたいということ。

あと、この鼻腔嗅部単核細胞浸潤の毒性的な意義をもう少しはっきりさせていただきたい。というのも、要するにこの剤に関連しているかどうか。あるいは二次的な変化なのか。その辺のデータを申請者が持っていたら開示してほしいということです。

○ 渡邊評価専門官

そのように対応させていただきます。

○ 柳井座長

この件はかなり重要な案件でありまして、ADI 設定に絡んでいるということです。引き続きまして、「(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)」ですが、これは雄に精巣間細胞腫の発生の有意な増加が見られたということと、1 年間のラットの試験でも見られているんですが、眼球の混濁とかの変化も出ています。あと慢性腎症が増えていたりとか、あと甲状腺ろ胞の上皮細胞の肥大という変化も継続して見られております。

350 ppm が毒性的な影響量であると結論づけられていますが、私の方から抄録を見ますと、雌の 1,300 ppm に切歯の過長という所見がありまして、有意差はそれほどはっきり付いていないんですが、投与量に依存して増加傾向が見られたということで、このメカニズ

ムはどうかということを質問いたしました。

それと眼球混濁が2年間の試験では多発しているんですが、それが本当に剤による影響なのか、それともよく見られますが、実験室における紫外線の当たり具合によって発生頻度が増えるということもありますので、その辺のことは他の剤の審議にも問題になっていきますので、もし、この辺について質問をいただけたらと思うんです。

○ 渡邊評価専門官

先ほどのイヌの件もありますので、併せて質問事項とさせていただきます。

○ 柳井座長

それと根本専門委員から精巣間細胞腫の発生率の上昇については、ラットではこの系統はもともとの腫瘍の発生率が非常に高い系統であるということと、マウスでは最高濃度投与群にのみ認められたということ。

会社の考察では、抗アンドロゲン作用による作用機序が示唆されていますが、多分、そうではないかと思われます。

24ページの10行目から11行目の内容では、検体による腫瘍の発生が非常に高率であると印象づけられますので、対照群の発生率も加えておく必要があるとコメントをいただいています。

事務局の方から、ラットとマウスの精巣における腫瘍性病変の発生頻度についての一覧表を作成しましたというコメントがありました。

この精巣間細胞腫の発生について、今井田先生、コメントをいただきたいんですが。

○ 今井田専門委員

Fischer ラットは確かにコメントされていますように、長期間飼育しますと精巣間細胞の自然発生が非常に高い系でありますから、指摘されているように、もし本文中に頻度を入れるのであれば、対照群のところにも入れた方がいいと思います。

例えば投与量と発生頻度の各群での有意差は出ているのですが、量との相関関係を出した場合に、本当に有意差がつくのかなと思いました。

ただ、マウスのデータがありますので、恐らくこれは抗アンドロゲン作用が絡んでいるとは思いますが、ただ、この系だけでは判断は難しいと思いました。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。津田先生いかがですか。

○ 津田専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

ほかの先生、どうですか。

○ 鈴木調査会座長

今の精巣間細胞の話のところなんですが、後ろの方でまたアンドロゲンに対する拮抗作

用とかいろいろ試験をやっているんですが、どうも一見もつともらしくは見えるんですが、何か矛盾しているように考えられる。「その他の試験」のところでは、変だと思われるところもあるので、そちらの方と併せて、もう一度再考察と言いますか、データの示し方なども含めてしたらいかがかなと思っていたんですが、また後の方で少し詳しく。

○ 柳井座長

再考察をお願いしますと。

最後に幾つかの点で再考察が必要だと思いますので、まとめてもう一回整理したいと思います。

○ 高木専門委員

精巣に関してなんですが、100 ppm 群の雄の精巣で精細管の萎縮が有意に増加しているというデータが 137 ページの病理の表にあります。中用量と高用量では逆に下がる傾向があるんですが、精細管萎縮そのものは 1 年間の試験でも見られているとおりで、高用量域では、先ほど言われた精巣間細胞腫が出ていますので、もしかしたら高用量群ではその精細管萎縮が見えなくなって、腫瘍のない 100 ppm 群で有意に上がったということも考えられますので、この 100 ppm が私としては影響ではないかと思うんです。

○ 柳井座長

ということは 100 ppm からの影響だと。

○ 高木専門委員

高用量では見えなくなる。

○ 柳井座長

そうしますと、無影響量が求められなくなるということなんですが、これも含めて雄の 100ppm で認められた精細管萎縮に関しては、影響の可能性はないかという質問、コメントとしては、高用量ではむしろ目隠しにあってるので、見えなくなったのではないか。

○ 鈴木調査会座長

今井田先生からも指摘があつて、この系統では精巣にいろんな異常が出やすいよということでもあるので、背景の頻度と合わせてもう一度データを再検討してもらった方がいいんじゃないでしょうか。

○ 柳井座長

そのときにも 100 ppm の精細管の萎縮についてもコメントしてほしいということを付け加えておきますか。

それでは、マウスの 18 か月間発がん性試験のところで、やはり精巣間細胞腫発生頻度が表 31 に示しますように、1,000 ppm で有意に高い値を示しております。ラットとも同じ傾向だということなんですが、根本委員の方からコメントをいただいています。

29 ページの 5 行目からなんですが、ポイントとしましては、マウスの実験においては嗅上皮細胞質内好酸性小体の増加。ラットでは単に鼻炎と記載されております。これらは同じことと考えてよろしいのでしょうか。もし、そうならば問題点として、なぜこれが起

きるか考えられなくちゃなりませんし、ラットではなぜ雄のみに発生したか、説明できたらと思います。

そして、これはイヌの実験で見られた鼻腔嗅部単核細胞の重度の浸潤に絡めてでございます。

長期投与実験結果からの無毒性量はラット、マウスともほとんど同じではあります。また、イヌの実験報告にしても、大きく架け離れていません。鼻腔の症状を複数の動物種に共通するものとする、事務局案でよいと思います。その場合、この症状の発生についての説明が必要でしょう。

私の方から呼吸上皮細胞内好酸性小体が 1,000 ppm 雄で有意な増加を示した毒性的な意義はということなんですが、これも含めて考察していただくというふうにお願いしたいと思います。

今井田先生、何か追加のコメントありますか。

○ 今井田専門委員

今言われたとおりで結構だと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方、よろしいですか。

今までのところで何かありませんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

根本先生から 29 ページにいただいたコメントについては、ラットとイヌとマウス総合的な面を見たコメントなので、これについて申請者の方に考察せよという感じで書けばよろしいですか。

○ 柳井座長

そうですね。呼吸器系へのこの剤の影響を動物種を超えて発現している現象についての考察をお願いしますと。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

では、引き続きお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、29 ページ「12. 生殖発生毒性試験」です。ラットの 2 世代繁殖試験です。

試験は SD ラットに混餌投与によって試験が実施されておりまして、親と児動物における各投与群で認められた毒性所見につきましては、表 33 に示されているとおりでございます。

親動物につきましては、最高用量群の雄で正常形態精子出現率が低下。

雌について、妊娠期間の延長が認められたということで、親化合物の繁殖能力に対しての影響として表れているものと思われます。

一方で、児動物につきましては、こちらも最高用量群では乳頭の残遺や尿道下裂。更に

は肛門の生殖突起間距離の減少というような、いわゆる雌化を示唆するような所見が認められているということで、これは後ほどのメカニズム試験でも申しますように、このピリフルキナゾンの持っている抗アンドロゲン作用によるものではないかということが考えられております。

本試験におきましては、親動物では 750 ppm 投与群の P 世代の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大等。また F₁ の雄では包皮の分離遅延。また、150 ppm 以上投与群の F₁ の雌では甲状腺の重量増加等が認められまして、一方で児動物では、750 ppm 投与群の F₁ の児動物、及び 150ppm 以上投与群の F₂ の児動物で低体重等が認められたということで、無毒性量として親動物では雄で 150 、雌で 30。児動物については 30ppm と考えられております。

31 ページ「(2) 発生毒性試験(ラット)」です。

SD ラットに強制経口投与して試験が実施されております。母動物につきましては、最高用量群で低体重や体重増加抑制等が認められておりまして、胎児におきましては、10 mg/kg 体重/日で肛門生殖突起間距離の短縮が、過剰肋骨から成る骨格変異の出現率の高値が認められたということから、この試験においては無毒性量として、母動物で 10、胎児で 5 と考えられております。催奇形性は認められておりません。

ウサギに関しては、日本白色種ウサギを使って強制経口投与して試験が実施されているんですが、母動物、胎児に対しての影響は認められなかったということで、NOAEL として双方とも 20mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、生殖発生毒性試験に関して、2 世代繁殖試験ラット及び発生毒性試験ラット、ウサギを含めてコメントをいただきたいんですが、お願いします。

○ 大谷専門委員

2、3 修正コメントがございます。まず 30 ページの 12 行目、抄録のページ数が 124 ～ 126 となっておりますが、166 ～ 179 の間違いのようです。

無毒性量については、150ppm 以上投与群の F₂ 児動物で低体重が認められたとあるんですが、それに対応するのは抄録の 178 ページだと思うんですが、これを見ますと、雌は確かにあるんですが、雄はございませんので、一応厳密を期すという意味では雌に認められたと。表も児動物については雄・雌が一緒になっていますが、そういうのがある以上は、31 ページの方の低体重というのは、雌の方だけと書くのが正確かなと思いました。

したがいまして、30 ページの 9 行目のところ、児動物では無毒性量が 30ppm というのは、雄では 150ppm、雌では 30ppm になると思います。

何回も同じようなことをやっていて、あれ、そうだったかなと。今回初めて不思議に思いましたのは、30 ページの 9 行目のところですね。児動物では 30ppm で、P の雄と。子どものことを論じながら P が出てくるというのは、これは前からそう書いていたんですか。そこがちょっと変だなと。抄録の方は F₁、F₂ と書いておられて、ここは P で統一しておら

れて、子どものことを言っているのに P というのは何となく変だなという気はしました。これで統一しておられるということであれば、それはそれで構わないと思いますが、やや整合性を欠くという印象は残ると思います。

あまりどうのこうの言うべきものではないかもしれませんが、30 ページの表の児動物の一番下の「脳、胸腺及び脾絶対重量減少」という記載がございますが、これは低体重とありますので、ここで絶対重量の低下だけ言ってもあまり意味がなくて、実際に抄録を見ますと、比重量では変わらなかったり、脳などはむしろ比重量が増えていたりしますので、そういうのであればもう書かない方がいいんじゃないかなと。臓器によってもばらばらですし、書くのであれば正確を期した方がいいと思いました。ですから、比重量を書くであればピックアップされた方がいいんじゃないかという印象は持ちました。

30 ページの児動物の、親： F_1 、児： F_2 のところの尿道下裂で鍵括弧で閉じてありますが、これはほかの表には有意差なしと書いてありますが、ここに有意差なしと書いていないので、何かと思って、前を見たらそういう意味かというのがわかったということなので、丁寧に書いておかれた方がいいかなと思いました。

あとは雌化ということを文章として書くかどうかということについて、御検討いただければと思いました。

(2) (3) については、毒性に意見はございません。

以上です。

○ 柳井座長

幾つかの訂正については対応をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

表 33 の児動物の「脳、胸腺及び脾絶対重量減少」ということですが、比体重値と絶対重量値が両方動いているものについては、記載するとしておきましたので、これは削除していただいた方がよろしいと思います。

雌化の記載については、ほかの先生方、鈴木先生、何かコメントをいただきたいんですが。

○ 鈴木調査会座長

要するに、子どものところで 750 ppm の部分で、肛門生殖突起間距離が短縮する、あるいは尿道下裂が起こるということから、明瞭な雌化が起こっているので、書いたとしても別に問題はないと思います。若干不十分ではあるが、メカニズムも後ほどやっているということもあるから、前の方でも一部そういった記載があったと思うので、この試験がそれが認められたというのはきちんと書いておいて悪くはないと思います。

ちょっと関係はないんですが、大谷先生、2 番目に指摘された児動物の記載のことなんですが、これは表 33 を見ると、明らかになるんですが、親の P 世代、これは子どもの F_1

世代についての成績をまとめてありますという話になっていまして、記載の 9 行目、10 行目のところの児動物での話というのは、P というのは書くのはおかしくて F_1 。 F_1 と書いてあるところは F_2 と書かないといけないんだと思います。

その前のときの話で、若干細かい話が出てきて、NOAEL が雄と雌で違いますよ。そこをきちんと書きなさいというところが、これは後ほど事務局で検討してもらって、分けて書いてあるというのが今までの例であれば、分けて書こうと思いますが、そうでなくて、子どもでまとめているようであれば、低い方の話でとりあえずよいかという話になると思うので、ちょっと調査をさせてください。

○ 大谷専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

よろしいですか。

では、生殖関係ではかになれば、遺伝毒性試験の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

31 ページ「13. 遺伝毒性試験」です。

ピリフルキナゾン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験と、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、そしてマウスを用いた小核試験が実施されておりまして、結果の概要につきましては、表 34 に示されているとおりでございます。

これらの試験の中で染色体異常試験で、染色体の数的異常誘発性を示した結果になっておりますが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験結果がすべて陰性であったことから、生体においては特に問題となるような遺伝毒性はないだろうと結論づけられております。

根本先生と布柴先生からそれぞれコメントをいただいております。

また、33 ページの表 35 にございますように、7 種類の原体混在物につきましても、復帰突然変異試験が実施されておりまして、これらの混在物につきましては、いずれも陰性という結果になっております。

34 ページにございますが、布柴先生より、試験条件の書き方について細かい御指摘をいただいております。菌株によって濃度設定が異なったりすることもありますので、その濃度設定等の書きぶりを脚注に書くということは前から指摘はされていたんですが、すべてを細かく書いてしまうと非常にボリュームの多いものになってしまうということで、濃度につきましては、最低濃度と最高濃度をしっかり書くという点と、あとは成育阻害と結晶の析出についてはしっかりと脚注に書いてほしいという御指摘がありましたので、今回もそのコメントに基づいて、表をそれぞれ修正させていただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

根本先生も布柴先生もいらっしゃらないんですが、遺伝毒性に関しては、結論としては ADI 設定は可能だということなんですが、いかがでしょうか。かなり細かい訂正があった

んですが、それは記載方法のちょっとマイナーな問題であるということで、本質的には両先生とも遺伝毒性で問題となるような現象は起こっていないという結論だったと思います。よろしいでしょうか。

では、引き続きまして、「14. その他の試験」について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

34 ページ「14. その他の試験」です。

「(1) ラットの甲状腺系ホルモン及び肝の UDP-GT に対する検討」が実施されております。

この試験はラットを使った亜急性毒性試験や1年間の慢性毒性試験におきまして、この甲状腺の重量増加とカール胞上皮細胞肥大が認められたということで、その原因を検討することで試験が実施されております。

試験はFischer ラットに混餌投与することによって行われております。

各所見につきましては、35 ページの表 37 に示されているとおりでございます。

結果でございますが、甲状腺に対するホルモン刺激や、甲状腺ホルモンの代謝亢進がこれらの試験から示唆されております。

したがって、ピリフルキナゾンの甲状腺に対する一連の影響は、肝臓の UDP-GT の誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝亢進と、それに伴うフィードバック機構の働きで甲状腺が刺激されたものと考えられております。

35 ページ「(2) アンドロゲン受容体に対する影響（レポータージーンアッセイ）」でございます。

この試験はラットとマウスの雄で、生殖器系に認められた毒性変化が抗アンドロゲン作用により生じた可能性が考えられたということで、ピリフルキナゾンと主要な代謝物 B、C、D 及び V を使いまして、ジヒドロテストステロンの存在下、もしくは非存在下でレポータージーンアッセイによりアンドロゲン受容体に対する影響の有無について検討されております。

結果でございますが、ピリフルキナゾンと脱アセチル体 B は、アンドロゲン受容体に対してジヒドロテストステロン (DHT) と拮抗作用を示すということで、この試験から抗アンドロゲン作用を示唆するという結果が得られております。

「(3) Hershberger 試験による抗アンドロゲン作用の検討」でございますが、この試験はラットとマウスの生殖系に認められた毒性変化が、抗アンドロゲン作用によって生じた可能性が考えられたということで、精巣を摘出した SD ラットを用いてプロピオン酸テストステロンやジヒドロテストステロンを外因性に与えながら被験物質を強制経口投与した試験が実施されております。

対照薬としては、5 α -レダクターゼ阻害物質のフィナステリドと AR レセプターのアンタゴニストであるフルタミドを被験物質の代わりに用いて試験が実施されております。

結果でございますが、ピリフルキナゾンはアンドロゲン受容体とテストステロンの結合

を阻害するということと、5 α -レダクターゼを阻害するということが、この試験から明らかになっております。

(2) と (3) の結果につきましては、鈴木先生より 36 ページにございますようなコメントをいただいております。

「(4) 肝薬物代謝能への影響に関する試験」でございますが、こちらはピリフルキナゾンによるマウスを用いたヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験、これは一般薬理試験の中で行われた試験でございますが、この試験の結果、睡眠時間延長が認められたということで、ピリフルキナゾンと代謝物 B の肝薬物代謝酵素に対する影響とヘキソバルビタール代謝への影響が検討されております。

結果でございますが、ピリフルキナゾン及び代謝物 B は EROD 活性を阻害すること。また、マウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験に準じた投与条件でマウスの肝臓におけるヘキソバルビタール代謝を低下させたということで、これらの結果をまとめますと、睡眠時間延長作用が肝臓の薬物代謝酵素阻害に基づいたものであるということが示唆されております。

その他の試験につきましては、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。その他の試験で甲状腺の問題、そして精巣、あるいは肝細胞腫への問題での現象に対するフォローアップの試験、そして、肝薬物代謝能への影響を見た試験など、4 つの試験を行っているんですが、この中で特に問題なのは、鈴木調査会座長の方より御指摘のあった (2) と (3) の成績が矛盾するということなんですが、この辺、鈴木先生の方から説明をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

非常にわかりにくい書き方をしたと思います。特に (2) のところは、メーカーの方では本剤と代謝物がレセプターレベルで抗アンドロゲン作用を持たないと書いてきているわけです。この試験は 209 ～211 ページまで抄録に載っているのですが、グラフとしては 210 ページのところを見ていただきたいと思うんですが、5 枚の図が載っています。一番上のところがピリフルキナゾンの原体の話になっていまして、下の 4 つは代謝物の話になっています。代謝物の方はちょっとややこしいので、とりあえずピリフルキナゾンのところを見ますと、横軸にマイクロモラーレベルでピリフルキナゾンの濃度が書いてあって、レポータージーンとしてレシプラーゼの活性がどのくらい抑制されるかというところを見てみると、11 μ から 100 μ と結構高い用量ですが、そこでは DHT でも DHT なしでもどうも抑制があるんじゃないかと私には見えるんです。

それに対して、211 ページの結論はピリフルキナゾン及びその主要代謝物はアンドロゲン受容体レベルでの阻害を示さないことが示唆された。示されたではなくて、示唆となるからもっとよくわからないんだけど、レポータージーンの活性から見ているからというものらしいんだけど、この辺のところは私は変だと思っています。

私の解釈としては、これは抑制されているんじゃないか。アタゴナイズがあるんじゃないという形で（２）のところを書き替えたんです。

ですから、実際上はメーカーに対してこの見解は問い合わせをしないと、あるいはこの委員会で確かに私の言うとおりであるとなると、ここは変えて押し付けてしまうという話になるんですが、その辺のところはちょっと違うだろうと。

それから、Hershberger の方なんです、これがわかりにくい話になっておりまして、212 ページ以下、214 ページに記載されています。213 ページに表が載っているんですが、これは去勢をして、それに対してテストステロンを打って、生殖器が維持されるか、あるいはでかくなるかくらいの用量を決めておいて、それに対して本剤もしくは対照薬を投与したときにどのくらい抑制されるか。要するに回復が遅れるかということを見るわけなんです、この辺りのところが対照のところは一応 100 と見るからということを書いていないので、わかりにくくなっているとは思いますが。

この辺はできれば％表示ではなくて、生の重量か何かを示してもらった方が具体的にはわかりやすい印象があるんです。

いずれにしても、ここでフィナステリドとフルタミドのところが、 5α -レダクターゼの阻害剤とアンドロゲンレベルでのアンタゴナイズという話から見ていったときに、どうもこの剤はフィナステリド様の作用もありそうだよという印象を持つんで、それであれば繁殖試験のときの話とよく合ってくる。特に尿道下裂が出てくるようなところはよく合ってくると思うんですが、この 213 ページの表をどう読み解くかというのが、なかなかややこしくて一言では言えない部分があるんですが、2 種類あって、去勢後テストステロンを打つ分と、去勢後 DHT を打つ分と分けて、それで仕事をしている話になります。

DHT を打ってしまうと、フィナステリドの方は関係ないという話になります。フルタミドの方は DHT のところで抑制があるだろうという話になるんですが、テストステロンの話はあまり効果が出にくいだろうからということで省略はしてあります。

いずれにしても、原体を濃度を変えて投与した場合に回復が遅れるという形になっていますから、少なくとも上の試験からするとどっちになるのかな。レセプターの方なのか 5α なのかというところがにわかにわかりにくいんですが、いずれにしても、（２）のところでアンドロゲンレセプターとアンタゴナイズしないと言っている話というのは、全体の作用機序の説明のところとも合わないというので、少なくともこの 2 つの成績の間をもう少しちゃんと統一が取れた形で再考察してもらわないとまずいと思いますし、それに基づいて評価書も変えないといけないことになるんだと思います。

大谷先生、あるいは高木先生辺りに追加をしていただくといいなと思っています。

○ 大谷専門委員

今おっしゃったとおりで、もうちょっと情報をいただきたいと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方がいかがでしょうか。

やはり同じホルモンに対するフォローアップの試験で矛盾した結果が出るということに関して、2つの試験を1つにして再考察するということですね。

ほかはよろしいですね。

○ 廣瀬委員

ホルモン作用については、先ほどからラット、マウス、一部はイヌもそうですが、精巣、あるいは前立腺への影響が見られていて、2世代で雌化というように、性ホルモンへの影響が明らかに見られるんですが、ラット、マウスの雌でも、例えば22ページの2,500ppm投与群の一番下の方で、90日間ですが、卵巣、子宮の萎縮、膣の粘液貯留上皮細胞増加、恐らくこれは性周期の異常を示しているんだろうと思うんですが、そういう変化が出ていますし、また、2年間の試験、ラットでは27ページの上の欄ですが、卵巣及び乳腺の萎縮、子宮内膜の過形成という変化が出ています。

マウスでも28ページの1,000ppmの一番下の欄、乳腺上皮の過形成だとか、29ページにいきますと、250ppm以上でやはり内膜の過形成という変化がありますので、雌に対しても性ホルモンの異常が起こっているということが示唆されると思いますので、この辺に関するディスカッションも一緒にしておいたらどうかなと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。雌の生殖器も含めた考察をお願いしますということです。

そうしますと、最後になりましたが、今までの議論を踏まえまして、確かに再考察する必要はあるということなんですが、最後に健康影響評価について、ADI設定は可能であるということなんですが、この場で議論できるかどうかということも含めて。

○ 都築課長補佐

NOAELがとれるかどうか分からないということがあります。

○ 柳井座長

わかりました。いろんな再考察をした後の情報を基にして、ADIをもう一回設定するというので、この場はそれでよろしいでしょうか。

では、この剤につきましては、これで終わらせていただきたいと思います。

では、5分ほど休憩して次の2剤にいきます。

(休憩)

○ 柳井座長

次の剤、ジクロシメットの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯を含めて、事務局より説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

ジクロシメットとその後やるフェノキサニルは、いずれも同じ水稻用のいもち病を除するための殺菌剤でございます。

まずジクロシメットの方なんですけれども、稲に登録がございまして、シジミの問題があつてから、2008年1月に厚生労働大臣より魚介類に対する残留基準設定に関連した意見聴取がなされております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。必要なファイル等がございましたら、適宜お申し付けください。

まず6ページを開いていただけますでしょうか。こういった構造をしております。付着器というのが水稻の細胞に入っていくときに必要なんですけれども、そこでメラニンができないと水稻の中に入り込めないものでから、そのメラニン合成を阻害してやると病気が蔓延しなくなるというメカニズムでございます。

7ページ以降、動物体内運命試験でございます。表1を御覧いただきますと、低用量と高用量を行っているんですけれども、吸収は低用量ですと30分から1時間で T_{max} を迎えるということで、吸収が早いということが言えると思います。ジクロシメットと併せて光学異性体についての試験が行われているんですけれども、光学異性体の方は T_{max} がジクロシメットに比べて遅い、 C_{max} も高いという特徴がございます。

排泄について、表2を御覧いただけますでしょうか。いずれも糞がメインでございますけれども、雌については尿もややあるということがわかります。

シアンのところのカーボンを標識した化合物での排泄試験が9ページの表3にございまして、こちらは排泄のされ方に性差があるというのが見て取れます。

胆汁中排泄試験の結果が表4にございます。いずれも胆汁のところの数字が大きいので、胆汁排泄がメインということが言えると思います。

体内分布でございます。表5は10～11ページにまたがっているんですけれども、ジクロシメットとAを比較いたしますと、Aが光学異性体の方なんですけれども、分布は同じような傾向を示します。消化管、肝臓、脂肪、腎臓等に分布をしています。

体内分布の結果が11～12ページにまたがる表6にございまして、こちらでシアンを標識したものの分布がございます。こちらは毛に分布するというのが特徴でございます。

代謝物の同定・定量でございます。後ろの方のページの別紙1に代謝物一覧があるんですが、非常にたくさんの代謝物が出るというのがおわかりいただけると思います。いずれも構造の一部が水酸化されたりしていく、いわゆる解毒代謝が進んでいく過程でございまして、主要な代謝経路といたしましては、フェニル環の3位の水酸化、ターシャリブチル基のところに付いているメチルが水酸化されるというものでございます。

この代謝のされ方でジクロシメットと光学異性体Aの間で、それぞれ代謝のされ方が違うということから、一方の化合物から他方に光学異性体が入れ替わるような代謝というのはされていないだろうという推察がされております。

動物代謝については、以上でございます。

○ 柳井座長

では、開発の経緯から含めて動物代謝までなんですが、このところで特にコメントと

してはありますか。

○ 都築課長補佐

玉井先生から、先ほどもあった血漿中のものを書き加えています。

○ 柳井座長

そうですね。12 ページの 1 行目のところで、これも先ほどの御質問と同じようなことなんですが、これも本評価委員会につきましては、可能な限り血漿中濃度を追加するというところでよろしいでしょうか。ほかは今のところ何か追加コメントはございますか。

では、続けてお願いします

○ 都築課長補佐

それでは、植物体内運命試験から土壌中運命まで続けてやってしまいたいと思います。この剤は水稻にしか使えませんが、植物体内運命試験は水稻のみで行っております。

(1) が田面水への処理、(2) が葉面に塗るというもの、(3) で穂に直接処理して実験が行われております。いずれも同じような傾向でございまして、浸透移行性がございまして、吸収された後に植物体内を移動するということ。玄米への以降は比較的少ないのかなということ。できる代謝物なんですけれども、代謝物としては D が多くできております。代謝物 E というのもできております。

植物体内運命試験については以上で、土壌中運命でございまして。この剤は、いもち病に効く薬は幾つかあるんですけれども、なるべく長い間、効力が持続するというのを目指してつくられていると思うんですが、そのせいか土壌中で分解がほとんど進みません。

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験では、半減期は 70 か月、34 か月という数字でございまして。好氣的土壌中運命試験では、半減期が 5～6 年という数字。土壌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 531～1,060 ということで、土壌の種類によっては、やや強く吸着するのかなということでございます。

19 ページの「4. 水中運命試験」でございまして。水中でもほとんど分解されません。(2) 水中光分解のところ、光が当たるとようやく東京の春の太陽光換算で 32～27 日という光分解が進みます。

20 ページの「5. 土壌残留試験」でございまして。容器内では 1 年以上、圃場試験では 4～25 日ということで土壌残留が見られます。

作物残留試験ですが、結果は別紙 3 に示されております。ジクロシメットと代謝物 B を分析対象として試験が行われております。

魚介類の最大推定残留値でございまして。ブルーギルを使いました生物濃縮係数は 8 でございまして、最大推定残留値は 0.021 でした。

以上を踏まえまして、21 ページの表 12 にジクロシメットの推定摂取量が書いてあります。問題ない量だと思います。

土壌中の残留がやや長いということですが、後作物残留試験が行われております。結果といたしましては、後作としてつくりましたいずれの作物からも検出されません。

乳汁移行試験が行われておりまして、乳汁中からの検出はいずれも検出限界未満でございました。ここの部分に與語先生のコメントを書かせていただいております。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。先ほど説明いただいたところの中で問題となるのは、20 ページの 21 行目のコイカブルーギルかということなんですが、これはブルーギルということですね。

最後のところで與語先生の方から、基本的には親化合物の毒性で ADI を設定すべきだというコメントをいただいています。與語先生、補足していただけますか。

○ 與語専門委員

今の都築課長補佐から説明があったところで十分だと思いますが、主要代謝物が動植物、圃場で違うという特徴がありますが、水稻中でも特に 10%TRR を超えるようなものがなかったということもありますし、玄米中でもほとんど残留量が定量限界以下だった。ほかの説明でも後作、乳汁移行も含めて、そういう問題がないものですから、それを全部総合的に考えますと、今、座長がおっしゃったように、基本的には親化合物の毒性で ADI を判定すればよいと考えています。以上です。

○ 柳井座長

今までのところで何か追加コメントはありませんでしょうか。なければ引き続き一般薬理試験以降をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、一般薬理試験から御説明をさせていただきます。22 ページの表 13 を御覧ください。先ほど御説明したように、薬物代謝酵素の誘導を起こす剤でございますので、睡眠時間の延長のところで影響が出ております。高用量側では幾つか影響が出ているんですけども、特に目立ったものはないです。

23 ページの急性毒性試験でございます。親化合物につきましては、非常に弱い毒性だと言ええると思います。刺激性でございますが、目に対して軽度の刺激性があるというのが特徴でございます。以上です。

○ 柳井座長

一般薬理及び急性、眼・皮膚に対する刺激性試験のところで、高木専門委員の方から何かコメントはございますか。

○ 高木専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

ほかの先生方はよろしいですか。かなり一般的な症状が出ておりますし、所見が得られています。

引き続き、亜急性毒性試験をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、亜急性毒性試験に入ります。ラットとイヌの試験が行われております。まずラットの結果が 25 ページの表 16 に書いてあります。いずれも肝臓に影響が出るということでございます。

(2) イヌの試験が行われておりまして、イヌでは ALP の増加を伴うような肝臓への影響が出ております。以上です。

○ 柳井座長

亜急性毒性試験のところでは、特に何か追加コメントはありませんでしたか。津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

特別はないんですが、例えばプロトンビシタイムが短くなるようなのは削ってもよかったですね。こういったのは毒性ではないということで、削ってもよかったと思います。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。あと 1 点ほど、私の方からコメントをしていたんです。用語の件なんですけれども、25 ページの表 16 のところで、び慢性の肝細胞肥大という所見がありまして、括弧して「くもり硝子様細胞質を含む」ということで、抄録の方を確認しましたところ、すりガラス様ということでした。

「くもり硝子」というのは詩的な言葉でして、すりガラスというのはそっけないんですけれども、一応 ground-glass appearance というのが英文であるものですから、病理の方ではすりガラス様というのを使っています。よろしいですか。

そのほか、イヌの方でも特にありませんでしょうか。なければ慢性毒性、発がん性試験について、説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、26 ページのイヌの慢性毒性試験から御説明をさせていただきます。最高用量は 500 mg までのカプセル経口投与で行われておりまして、最高用量で肝臓への影響が出ております。

ラットの試験が行われておりまして、ラットの試験では一部精細管萎縮の発生頻度の増加、精巣間細胞腫の発生頻度が増加するというのが見られておりますが、統計的な有意差はなく、背景データの範囲内であった。念のために後ろの方でメカニズムの試験も行われております。

それ以外の症状といたしましては、表 20 に書いてあるような肝臓への影響が出ております。ここに根本先生のコメントを書かせていただいております。

(3) マウスを用いた発がん性試験でございます。こちら肝臓への影響がメインでございました。

肝臓の影響として、腫瘍性病変が出ておりまして、表 23 は 29 ページにあるんですけれども、特に雄で肝細胞腺腫が増加しております。以上です。

○ 柳井座長

まず1年間の慢性毒性試験イヌに関してですが、これに関して、毒性関係の先生方から何かコメントはありませんでしょうか。私の方で抄録の方を見てみましたところ、 γ -GTPの増加という所見があったものですから、それについて追記する必要があるのかどうかということをコメントしました。158ページの表なんですけれども、一番下の雄の500 ppmのところ、 γ -GTPが有意差が出ているんですけれども、これはどうでしょうか。追記する必要があると言えばありますか。

○ 都築課長補佐

申請者は雌雄間の一貫性がないのでとか、ごちゃごちゃ書いているんですけれども、入れておきましょう。

○ 柳井座長

では、追記するということで、そのほかは、500 mgの雄で絶対重量及び比重量の増加を見てみたんですけれども、あまり見当たらなかったと思っています。

○ 都築課長補佐

抄録の本文中160ページに、雄においても小規模であったが認められたと書いてあったので、念のために入れておいたんですが、別に削除で構わないと思います。

○ 柳井座長

すみません。では、削除ということです。

ほかにはありませんでしょうか。なければ次の2年間の慢性毒性／発がん性試験ラットについて、コメント等はありませんでしょうか。

根本先生の方から27ページの18行目のところでコメントをいただいていまして、考察すべき問題点としては以下の点があると。

1、肝臓の腫大、2、マウスの肝細胞腺腫の発生率の上昇、薬物代謝能の昂進ということなんですが、この中で一番問題になるのはマウスの肝細胞腺腫の発生ということです。そして、プロモーション作用を示すフェノバルビタール様の作用が疑われるということなんですが、これは後でフォローアップの試験をしているということです。

この点について、精巢の間細胞についてはどうも偶発的な変化だと考えられるということですが、これを含めて今井田先生の方から何かコメントはございますか。

○ 今井田専門委員

マウスの肝細胞腺腫の発生率の上昇ということと発がん性の件に関してのコメントが出ていますけれども、発がん性に関しましては、ラットではその発がん性を示唆するようなデータはありませんし、マウスの方は確かにその腺腫は高用量群で増やしています。ただ、抄録の149ページに実際のデータが出ておりまして、肝細胞腫だけでなく、肝細胞がんの発生も出ております。対照群から肝細胞癌の発生がありますので、これは投与群で差がないということになります。

肝細胞腺腫の表だけでなく、この肝細胞癌の表も一緒に付けておいてもいいのではないかと思います。それと肝臓が肥大しているということとを併せて考えますと、恐らく代

謝酵素が誘導されているだろうと推察されます。マウスで見られた肝細胞腺腫の増加ということは薬物代謝酵素誘導等で説明が付く変化ではないかと思います。遺伝毒性も確認されていませんし、要するに発がん性まで言える病変ではないのではないかと考えました。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

御指摘を踏まえて、この表にがんの数字も入れてつくり直したいと思います。

○ 柳井座長

津田先生、何かコメントはありますか。

○ 津田専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

私の方で抄録を見ていて気になったんですけれども、2年間の慢性毒性／発がん性のラットの方で、2,000 ppmの雌のところにフィブリノーゲンが増加しているということなんです、これが果たしてどういうあれなのかということ。

500 ppmのところ、たたき台の表 20には小葉中心性の肝細胞肥大とか変異明細胞性肝細胞巣というのがあまりはっきりしなかったのも、むしろ 2,000 ppmの方がはっきりしているのも、そちらの方を採用すべきなのかなと思ったんですけれども、事務局の方で確認をお願いしたいと思います。

○ 都築課長補佐

しっかり正確にしておきたいと思います。

○ 柳井座長

それともう一つ、今までの委員会での名称の中で、肝細胞における変異性の変異明細胞性の肝細胞巣という呼び名なんですけれども、どういうのを採用していたかというのを忘れてしまったんですが、確認してください。

○ 都築課長補佐

レポートの言葉をもう一回探してみて、英語で何と言っているかを調べます。

○ 柳井座長

そうですね。統一の用語を使うということが記憶にあるものですから、すみません。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

そのほかはよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

29 ページの表 24 のタイトルの単数腫瘍発現動物数というのがよくわからないんです。これは肝臓の話なのか、全体を通しての話なのかわからないので、もうちょっとわかりや

すく書いていただけますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

私もその点について聞こうと思っていたんですけれども、この単数腫瘍発現動物数は、毒性学的意義はどんなことを示す指標なんですか。わかっている方がいたら教えていただきたいと思っていました。

○ 都築課長補佐

意味するところは、どこかしら 1 個でも腫瘍が出たら、その動物は 1 とカウントして書いていっているんですけれども、今までの評価書でも出したことはないです。

○ 鈴木調査会座長

2 つあった場合はどうするんですか。それは除いて数えていたんじゃないかなと思ったんです。それで意味がわからない。

○ 都築課長補佐

では、削ってしまいましょう。

○ 柳井座長

これはもしかしたら、単数ではなくて担腫瘍を持っている動物数ではないですか。よくそういう表現があるんです。

○ 高木専門委員

これについては、申請者の方はアデノーマに起因するものと書いてあるので、結局同じことを意味しているので、単数腫瘍発現のデータについては削ってしまってもいいのではないかと思います。

○ 今井田専門委員

削除することに賛成です。

○ 柳井座長

そういうことでよろしくをお願いします。

○ 鈴木調査会座長

ちなみに今のは 134 ページに表があって、座長が言われた担腫瘍、要するにキャリアの話と単数あるいは複数の腫瘍を持った動物というのを分けて書いてくれているんです。

○ 柳井座長

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ、ほかのところでも出てくるんですが、体重調整の臓器重量を出してきているじゃないですか。これは一体何者ですかというのがよくわからないんです。

○ 柳井座長

先生の方から 30 ページにコメントされていますね。もしよろしければ、問い合わせということでお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、今のところでほかになれば。

○ 高木専門委員

1 つだけ、18 か月のマウスの試験で、50 ppm の雄で脾臓の比重量が増加しているというデータが抄録 141 ページのところにあるので、申請者の方は病理が所見に影響がなかったということで、毒性学的には小さいと考えていますけれども、一応上がっているのも入れておいた方がいい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

ほかになれば、生殖発生毒性試験をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、29 ページの 14 の 2 世代繁殖試験から御説明させていただきます。最高用量は 2,000 ppm までの投与で行われております。出ている所見が表 26 に書かれております。一般毒性で見られたのと、ほぼ同じような所見が並んでおりますが、摂餌量の増加とか甲状腺重量の増加というのは、一般毒性の方ではあまり見られていなかったかと思います。

(2) 発生毒性試験が行われております。母動物に影響が出ておりますけれども、児動物には影響がございまして、催奇形性は認められませんでした。

(3) ウサギを用いた試験でございまして、母動物は体重増加抑制等が認められていますが、児動物には影響はございまして、催奇形性は認められませんでした。以上です。

○ 柳井座長

では、生殖発生毒性のところの問題になるものとしましては、30 ページの 2 行目のところで、鈴木調査会座長の方から調整絶対重量ということに関しては、先ほど議論したところでは、

ほかには生殖発生毒性関係で何か追加コメントはありませんか。よろしいでしょうか。

○ 大谷専門委員

先ほどの剤と一緒に、28 ページの 14～15 行目のところ。これは一緒に書いてあるのでわかりにくいんですけども、親動物 P、児動物 F₁ というのが、これはこれでいいんでしょうか。ごっちゃに書いてあるからいいんですかね。

○ 都築課長補佐

もし何でしたら書き分けて、児動物については F₁、F₂ という形でやりたいと思います。

○ 大谷専門委員

その方が丁寧かなとは思いましたが、間違いではないのかもしれませんが、まとめて書いてあればという気がしました。

摂餌量というのはすごくよくわかるんですが、食事効率がどういう意味なのかというの

が、原文を読んでもそれなりにわかるんですけども、ちょっとわかりにくいという気はいたしました。食べた分がどれだけ体重になったかという意味だと思うんですが、何かいい表現がないかなという気はしました。御検討いただければと思います。

体重が例えば 2,000 ppm の方の雌のところ、体重が減ったり増えたりとかいうのが並べて書いてあって、これは何なんだという印象を持ちまして、最後の剤では期間がちゃんと書いてあったんです。この期間中は減って、この期間中は増えた。その方がわかりやすいのではないかと気はしました。以上です。

○ 柳井座長

わかりました。摂餌効率については、毒性試験の現場では使う指標になっていますので、よろしいですね。鈴木先生からののもよしということで、ほかになれば遺伝毒性をお願いします。

○ 都築課長補佐

では、遺伝毒性試験の方に進ませていただきます。表 27 を御覧いただきますと、スタンダードなバッテリーで試験が行われているとあってよろしいかと思います。いずれも陰性でございました。書きぶりについて、布柴先生から一部追記いただいております。S 異性体の方を用いまして、遺伝毒性試験が行われておりまして、こちらも陰性でございました。以上です。

○ 柳井座長

遺伝毒性は特に問題ないということでよろしいかと思います。

では、その他の試験についてお願いします。

○ 都築課長補佐

その他の試験でございます。先ほど精巣に影響があったということで、性ホルモンへの影響を検討したものとマウスの肝の代謝酵素誘導試験が行われております。

(1) (2) のホルモンに及ぼす影響試験でございます。(1) は雄に 4 週間の混餌投与をして、ホルモンですとか精巣のいろんな細胞をはかって影響を見ているんですが、影響は見られなかった。

(2) は今度は雌に経口投与いたしまして、混餌投与いたしまして、影響を見ているんですが、こちらもいろんなホルモンをはかったんですけども、検体投与への影響は認められなかった。いずれも性ホルモンに影響を及ぼす結果ではなかったという結果になります。

(3) は薬物代謝酵素の誘導試験でございます。書き忘れているんですけども、比較対象としてフェノバルビタール投与群というのを設けておりまして、比べております。結果といたしましては、PCNA 染色では細胞増殖亢進は見られなかったということ。酵素誘導に関しましては、50 ppm 以上投与群で CYP2B1、CYP2B2 の増加が認められて、程度の差はあるんですけども、フェノバルビタール投与群と似たような誘導であったということです。以上です。

○ 柳井座長

それでは、先ほどラットの2年間の慢性毒性／発がん性試験において認められた精巣の変化、間細胞腫と精細管の萎縮の発生増加ということに関してのフォローアップで、偶発的な変化であろうということが示唆されたんですけれども、それを裏づけるような実験結果ということでした。

32 ページの一番下の辺りに、鈴木先生の修文がありますが、これはよろしいですね。

○ 鈴木調査会座長

特に説明することはないと思うんですが、生殖細胞指数とだけ書かれてもわからないので、若干加えた、特にセルトリ細胞に対する各生殖細胞の比率だということだけけれども、一応ステージングをしてやっているの、ステージⅦ～Ⅷにおける精細管のというのを細かく加えておいた方が間違いがないだろうという意味です。

○ 柳井座長

33 ページには3行目に修文をいただいています、これもこのとおりでよろしいということで、(3)のマウスにおける薬物代謝酵素誘導検討試験ということですが、これに関しましては、結論としてはフェノバルビタール投与に伴う酵素誘導と同様な現象があったというような結論ですが、今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

フェノバルビタールと同じようにCYPの誘導、特に2B1と2B2の増加があったということで、肝細胞の腫大等、先ほどの肝細胞腺腫の増加等もここから説明できるかと思えます。ただし、書き方でこの33、34行目のところで、この肝臓の変化は、「フェノバルビタール投与の変化は同程度あるいはそれ以下であったが、ほぼ同質の変化であった」とあるんですけれども、この同質のというのは非常にあいまいだし、ここの最後の文章は省いた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

フェノバルビタール投与による変化と同程度の変化と推測されたということで、修文ということです。

ほかにはありませんでしょうか。廣瀬先生、何かございますか。

○ 廣瀬委員

今の試験で、細かいことを言うとあれなんですけれども、この試験は陽性対照としてフェノバルビタールが投与されているのが書いていないので、それを書いておいた方がいいと思います。

24～25行目ですけれども、ジクロシメットでは肝細胞の増殖亢進がなかった。フェノバルビタールではどうだったのかということも書いておいてほしい。最後にメカニズムの考察を数行でもいいので入れてほしいと思います。

ただ、肝細胞の増殖亢進がなかったのも、非常にディスカッションが難しくなると思うんですけれども、メカニズム考察を加えてほしいと思います。

ついでに言いますと、前のページの 7 行目ですけれども、「精細管萎縮の発生増加が認められた」となっていますけれども、これは増加が認められたということになると下がったことになってしまいますので、「発生が有意差がないものの増加したことから」という表現に変えた方がいいのではないかと思います。

21 行目の試験については、試験を行った理由がはっきりわかりませんので、それを付け加えた方がいいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

わかりました。コメントをありがとうございました。最初のラットの精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響では、確かに精細管萎縮と精巣肝細胞腫の発生は有意差がなかったということで、増加傾向があったということで、フォローアップの試験を行ったということなのですが、あと幾つかの修文について、メカニズムの考察を加えるということは勿論当然なので、こちらは要望ですか。

○ 都築課長補佐

対応したいと思います。

○ 柳井座長

事務局の方で対応をお願いします。

最後ですけれども、食品健康影響評価をこの剤で可能かどうかということですが、勿論今までのデータはいずれもかなり科学的に裏づけのあるデータでありまして、特に問題ないと判断しますが、よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価についてお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。

まず動物体内運命試験でございますけれども、吸収、排泄がしっかりしていて、主要な排泄経路は糞であるということ。代謝物としては雄雌で若干違うんですけれども、L、R、Q といったようなものができるということ。

水稻を用いた植物体内運命試験では、動物体内運命試験と違う代謝物ができるということ。B、D、E というのが認められておりまして、作物残留試験ではこの代謝物 B も含めて分析を行っているんですが、代謝物 B については定量限界未満であったという結果が出ております。

毒性試験では明らかに肝臓が主なターゲット臓器であるとして書いてよろしいかと思います。肝細胞腺腫の発生が増加したけれども、閾値はあると考えていいだろうということで、20～23 行目まで書いております。

以上を踏まえて、各種試験の結果から、植物中の暴露評価対象化合物はジクロシメット親化合物のみと設定いたしました。ADI の設定根拠とする試験ですけれども、表 32 を御覧いただきますと、一番低い NOAEL がラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

の 0.5 でございますので、これに安全係数 100 を考慮いたしまして、0.005 を ADI の候補として書かせていただきました。

以上です。

○ 柳井座長

ただいまの議論を踏まえまして、ADI 設定は可能だということで、今、御説明をいただきました。結論としましては、毒性量は最小のラットの 2 年間混餌投与の慢性毒性／発がん性試験に準拠しまして、無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日、安全係数は 100 でよろしいと思いますが、100 で除して、ADI としましては、0.005 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、この剤についてはこれでよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

では、ADI の評価をいただきましたので、これを評価結果案といたしまして、幹事会に報告したいと思います。また、さまざまな修正意見をいただきましたので、評価書についても修正したいと思います。

引き続き、フェノキサニルの審議に移ってよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

お願いします。

○ 都築課長補佐

では、フェノキサニルですが、資料 4 を御覧いただけますでしょうか。

フェノキサニルは先ほどのジクロシメットと同じいもち病に効く殺菌剤でございます。メカニズムの作用ポイントはまるっきり同じでございます。稲に登録がございまして、2008 年 2 月 5 日付けで魚介類に対する残留基準設定に関連して、厚生労働大臣から意見聴取がされたものでございます。評価資料につきましては、先生方に事前にお送りしております。あらかじめ御意見をいただいております。

6 ページを開いていただけますでしょうか。フェノキサニルは 6 番に示したような構造をしているものでございます。構造からダイオキシンができそうな予感がするんですけれども、事前に確認いたしましたところ、すべて基準値以下であるということを確認しております。

それでは、中身の議論で 7 ページ以降を御説明させていただきます。まず動物体内運命試験でございますが、血中濃度の推移が表 1 に書いてあります。低用量が 0.5mg/kg 体重、高用量が 50mg/kg 体重で投与されておりまして、低容量の方が高容量よりも T_{max} が短い。 C_{max} の濃度はちょうど低用量と高用量で 100 倍くらい差があった。 $T_{1/2}$ については二相性の減衰を示した。血漿中と血中で $T_{1/2}$ が大分違う傾向が出ております。

これについては 17～18 行目に書いてあるように、血球に分布した放射能は抜けにくいので

で、こういう差が出ているんだろうと書いております。排泄の結果が表 2 に書いてあります。雌雄、低用量、高用量で若干の差があるんですけども、いずれも尿、糞の双方が主要な排泄経路と申し上げてよろしいかと思います。

(3) 胆汁中排泄でございます。雄を用いて試験が行われておりまして、表 3 にお示ししてあるとおり、胆汁中に 8 割程度排泄されているということで、胆汁が主要な排泄経路の 1 つであると申し上げてよろしいかと思います。

体内分布の試験が 9 ページの表 4 に結果が出ておりまして、 T_{max} のところと投与 120 時間後のそれぞれで見えておりまして、いずれも消化管ですとか肝臓、脂肪といったところが主な分布になっておりまして、120 時間後の方を見ますと血球に分布するというのもあって、血液というのが主なところになっております。

代謝物の同定・定量でございます。主な代謝物は尿につきましては親化合物ではなくて、代謝物は E、G、R、糞からは主に F、I 云々とたくさん出ております。主要な代謝経路はアミド結合を加水分解してできます E、さまざまなところに水酸基が入ったようなもの。硫酸抱合を受けたようなものということで、たくさんのものでございます。特にこれが主だというのは言えないくらい、たくさんのものできてくるというのが代謝の特徴かと思えます。

11 ページ以降、代謝物の同定・定量試験がまた行われております。こちらは代謝物としては主に代謝物 E というのが血中で見つかっていて、肝臓、腎臓等では先ほどの排泄物からは見られなかった D、C といったようなものが出ておりますので、先ほどの代謝経路は D とか C を経由してできてくるんだろうというような考察をしております。

動物体内運命試験については、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。時間も限りがありますので、特に問題のあったところについて、重点的に議論をしたいと思えます。

まず問題になりますのは、8 ページの排泄のところですか。玉井専門委員からコメントをいただいているんですけども、これについてはよろしいですか。

○ 玉井専門委員

このとおりで、長時間で完全に排泄が見えるかどうかを記した方がいいので、長い時間を加えてはどうかと思いました。

○ 柳井座長

その次は胆汁中排泄に移りまして、8 ページの 21 行目ですけども、與語先生の方から質問がありました。與語先生、説明をお願いします。

○ 與語専門委員

今の都築課長補佐の説明で大体わかったのによいと思えますけれども、要するに胆汁の割合を判断すれば、これで言えるということですね。大丈夫です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。引き続きまして、体内分布で、やはり前の剤でも問題になりました件で、玉井専門委員からコメントをいただいています。これはよろしいですね。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 柳井座長

そして、代謝物の同定・定量に関しましては、10 ページ目の 12 行目。與語専門委員の方から 2 つのコメントがありました。これについては、いかがですか。

○ 與語専門委員

事務局の対応で結構です。

○ 柳井座長

わかりました。あとは代謝物の同定・定量②につきましても特になんということなので、植物の方の説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、植物体内運命試験から御説明をさせていただきます。これも水稻にしか使えませんので、その水稻だけで試験が行われております。葉面処理と湛水処理で試験が行われています。先ほどの剤と同じように、浸透移行性のあるところが特徴かと思えます。

代謝物といたしましては、動物体内運命試験ではできない代謝物 B というのがここでも生成しております。

環境中運命に進ませていただきます。まず 13 ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。好氣的土壌中運命試験、半減期は 100 日を超えるような比較的長い残留でございます。

(2) 好氣的土壌中運命試験でございますが、こちらフェノキサニルの推定半減期が 98 日、滅菌土壌を使いますとほとんど分解はないんですけれども、少しは分解すること、微生物分解だけではなく、化学的な分解も受けるということがわかりました。

土壌吸着試験でございますが、先ほどの剤に比べるとやや土壌吸着係数が低くて、この剤の説明といたしましては、いろんな土壌の性質のところで使っても安定して残効性が確保できますということが書いてあります。

水中運命試験でございますが、まず加水分解試験ではほとんど分解はいたしません。

15 ページにまいりまして、水中光分解試験で滅菌蒸留水中では半減期 40.2 日、滅菌自然水中で 34 日でございます。暗所対照区では分解は認められませんでした。

土壌残留試験の結果が表 8、15～16 ページにかけて書いてありますが、いずれも問題にならない短い期間でございました。作物残留試験が行われておりまして、水稻中では代謝物 B、D、E を含めて作物残留が分析されております。親化合物の最大残留は散布 22 日後に 0.53 mg/kg だったんですが、代謝物についてはそれよりも低い値でございました。與語先生から追記しようということで、このアンダーラインのところを書いていただいております。

魚介類における最大推定残留値でございます。コイを用いた生物濃縮係数は 20 でございます。最大推定残留値は 0.19 mg/kg でございます。

以上を踏まえまして、フェノキサニルの推定摂取量が 17 ページの表 9 に書いてありますとおり、最大でも 100 μ g 程度でございますので、問題ないのかなと申し上げてよろしいかと思います。

乳汁移行試験が行われておりますが、乳汁移行試験の結果も定量限界未満でした。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、12 ページの植物体内運命試験のところからなんですが、12 ページで與語先生の方から 2 つほど御指摘がありました。これについて簡単に説明をお願いします。

○ 與語専門委員

事務局の対応で結構だと思います。ただ、その葉面処理というのはあいまいな表現なので、それぞれの方法がはっきりしたら、その方法にした方がいいということがコメントです。

以上です。

○ 柳井座長

あと問題になりますのが、14 ページの土壌吸着試験のところで、與語先生の方から 2 つのコメントと質問があります。これについてお願いします。

○ 與語専門委員

最初の方の土壌に対する表記ですけれども、複雑な表現で私も最終的に理解できなかったので、申請者に確認していただきたいということと、②の下線部分というのは、事務局の対応どおり削除の方がよいかと思います。以上です。

○ 柳井座長

そして、あとは水中運命試験の加水分解試験では修文をいただいておりますが、これはよろしいですね。

○ 與語専門委員

これは結構です。

○ 柳井座長

引き続きまして、水中光分解試験でも與語先生の方からコメントがあります。これについても説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これに関して、どう判断していいかわかりませんが、抄録の 284 ページの表を見ると、0 時間でも 98.9 という値で、これを取るかどうかというのはなかなか難しいんですが、この判断が基準で難しいところで、その条件で減っていることをどう書くのかなと思いました。事務局の判断としては、これは分解はないという判断をしたことだと思うん

です。私も絶対に分解したというこだわりはないので、事務局の判断で結構かと思います。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、「5. 土壌残留試験」のところで、與語先生の方から、マイクロカプセルにすると残留性が極端に高くなる。しかし、180日未満なので問題はないということによろしいですね。

16 ページに移りまして、作物残留試験のところで、與語先生の方から、検出限界以下であったことを記載を加えるというコメントがありまして、事務局の方で対応していただきまして、修文されたということによろしいですね。

○ 與語専門委員

これはそうした方がよいかと思うというのは、あとの方で毒性試験の結果、代謝物もやっていますので、ここのある根拠としてはあった方がいいかなと思います。

○ 柳井座長

そして、あとは特になんすけれども、今までのところで何か追加コメントはないでしょうか。

○ 與語専門委員

1 つだけ、これもまとめみたいになるんですけれども、これは先ほど都築課長補佐からもありましたとおり、動植物と土壌で大体同じような代謝をとっているという理解でよいと思います。

なおかつ稲中はいずれも TRR で 10% を超えていないというのもありますので、あとは玄米中の残留量も非常にわずかであるということも考えると、先ほど座長がおっしゃったように、ADI としては親化合物の毒性を見ればよいかなと判断しています。

○ 柳井座長

引き続きまして、説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、17 ページの一般薬理試験から御説明させていただきます。まず表 10 を御覧いただきますと、中枢神経系への影響を見ると、まず一般状態を見る試験で高用量側で死亡が見られます。ヘキソバルビタール睡眠時間の影響が先ほどの剤と同様に出ています。

急性毒性試験の結果でございますが、19 ページの表 11 を御覧いただきますと、親化合物につきましては、急性毒性は低いということが言えると思います。表 12 を御覧いただきますと、代謝物の毒性試験が行われておりまして、代謝物 E は構造が似た剤ですけれども、これが親に比べて比較的強い急性毒性を持っているということが言えると思います。

20 ページの上の方、眼、皮膚に対する刺激性等でございますが、眼に対して軽度の刺激性が認められたという以外は刺激性、皮膚感作性等はございませんでした。以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところで、急性毒性を含めて特に追加はありませんでしょうか。

○ 高木専門委員

字句の修正で、18 ページの表の一番上の一般状態のところで、経口となっていますけれども、腹腔内投与です。

それから、下の自律神経系の瞳孔径のところで、右端の 1 例死亡というのは正しいんですけども、瞳孔径の拡大も 1 例なので、両方とも 1 例ということがわかるように書いていただければと思います。

○ 柳井座長

よろしいですか。ほかになければ、お願いします。

○ 都築課長補佐

亜急性試験の説明に移らせていただきます。20 ページでございます。ラットを用いた亜急性毒性試験の結果でございますが、表 14 を御覧いただきますとわかるように、やはり肝臓への影響が見られております。

50 ppm のところからも酵素誘導がかかっているということなんですけれども、酵素が誘導されているだけで肝臓がはれたとかいうことはございませんので、ここでは毒性としては 800 ppm からとっております。

ALP の減少というところについて、一応ここでは書かせていただいているんですけども、鈴木座長からもメモをいただいておりますので、そのところを後でコメントいただければと思います。

マウスを用いた試験が行われております。こちらも肝臓への影響が主に出ております。

イヌの試験が行われておりまして、表 17 を御覧いただきますと、50 mg/kg 体重以上のところでトータルコレステロールの増加ですとか肝臓への影響が出ております。

亜急性毒性試験については、以上です。

○ 柳井座長

亜急性毒性試験のところを通して、何かありませんでしょうか。

○ 高木専門委員

ラットの 90 日間亜急性毒性試験で、評価書の 20 ページの 19～21 行目のところで「雄で TG の減少、雌で ALP の減少及び T.Chol の増加が認められたが、同群においては関連する臓器に病理組織学的変化は認められないので、毒性変化ではないと考えられた」というところで、ALP の減少については確かに毒性学的意義はないと思うんですけども、雄の TG の減少と雌の T.Chol の増加は脂質代謝の異常ということなので、肝臓とかに組織的变化がなくても、これは毒性と取るべきではないかと思います。

もう一つ同じ実験で、腎臓の比重量が増加しているのが抄録の 88 ページの雌で、最低用量の 50 ppm から出ているんですけども、対応する組織学的変化がないということで、特に毒性とは取っていないんですが、後の方の慢毒で雌でも慢性腎症がありますし、そういうことを考えると、腎比重量の増加については毒性と取ってもいいではないかなと思いました。その 2 つです。

○ 柳井座長

最初の方をもう一度確認したいんですけれども。

○ 高木専門委員

最初は 20 ページの 19～21 行目のところです。組織に変化がないから毒性が出ないというのはおかしいのではないかということです。

○ 柳井座長

影響量と取るということですね。

○ 高木専門委員

ALP の減少については取らなくてもいいです。

○ 柳井座長

これは 21 ページの事務局からの質問もあるんですけれども、ALP とか ALT の減少は取らないという共通認識で今まで来たものですから、取らなくていいと思いますが、TG の減少と T.Chol の増加は取るべきだという高木専門委員の御意見なんですけれども、これに関しましてはいかがですか。

○ 鈴木調査会座長

TG はよくわからないんですけれども、最近のお医者さんの方で、ヒトの医学の方だと T.Chol の増加というのを肝機能とかそちらとの関係で取るのではなくて、ネフローゼ症候群との関係で指標として見るという話が一方であります。全部そうだというわけではないんですけれどもね。

ネフローゼ症候群となると、形態ではほとんど見つけられません。ですから、その意味で腎臓の重量が比体重と絶対重量とどちらも動いているところとの関連で見ると、それはやはり微妙だな、取った方がいいのかもしれないなということを感じてはいます。長期になって慢性腎症が出てくるからというので、腎臓はターゲットになっているよねというのは、何かありそうな気がしますね。TG が下がってくるということに関しては、よくわかりません。

ほかにも勿論この脂質代謝全般の中에서도見なくてはいけない問題もあるでしょうから、こういう血液生化学の指標だけでなかなかものを見切るとするのは難しいとは思いますが、コレステロールについてはそういったことだけ追加させていただきます。

○ 柳井座長

私の方から、90 日間の亜急性毒性試験ラットのところで、21 ページの表 14 のところで、200 ppm 以下では雌雄とも毒性所見なしと記載されているのですが、抄録の 88 ページを御参照ください。そこに肝臓の絶対重量と比体重値に関する一覧表があるんですが、その下の方の表ですね。雌の方を御参照くださると 200 ppm でも、それ以降、絶対重量と比体重値がともに動いているものですから、やはり 200 も影響量と取らなくてはいけないのかなと思いますが、いかがでしょうか。そうすると必然的に 50 ppm に無影響量が下がってしまうので、後の表が変わるんですけれども、ADI 設定には大きな関連がないということなんです。

それに関連したところで、90 ページの文章の一番下辺りに申請者注というのがありまして、その辺は腎臓の絶対重量の問題についてもコメントがあるんですけども、それを踏まえても無毒性量は雄では 50、雌では何々という形でですね。

○ 都築課長補佐

申請者注のところは比重量が動いただけでも毒性と取ってしまっているの、NOAEL が取れなかったという書きぶりになっているんです。

○ 柳井座長

その辺は微妙なコメントがあるなと思いましたので、この委員会の共通認識としては実重量、比体重値がともに動いたときを確実に影響と考えるということでありますので、紹介までなんですが、もしお認めいただけましたら、50 ppm が無影響量ということです。

そのほかは何かありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

お配りしようと思っていたのは、ALP が増加するのは毒性と取る場合があるけれども、減少しているのは毒性ではないとしていいのではないかとといったメモでございます。

○ 鈴木調査会座長

簡単に言いますと、ALP が血中で低下する逸脱酵素のことですから、合成が少ないのではない。肝臓から放出される量が少ないのではない。血中で活性抑制といったようなことがあるのではない。あとは排泄が増加するといったことがあるのではないかというところを含めて、いずれも否定されるということがあれば、この ALP は低下した場合は特に取りなくてもよいだろうという論旨でございます。

一般的には抗菌活性のある農薬の場合に、よく ALP の血中濃度が下がることがあるので、その辺のところはいろいろと問題があるかもしれない。若干スペキュレーションの問題として、腸管の細菌が減ってくることによって、血中 ALP が下がる可能性があるのではないかということをお遊びで書いておいたものでございます。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

あと 1 点だけ、22 ページの 90 日間亜急性毒性イヌの試験なんですが、影響の項目の中で白血球の減少が抄録の方では載っているんですが、考察で用量相関がないか、もしくは投与開始前に認められたものであって、検体投与に関連する変化と考えなかったという微妙な書きぶりで削ってあるんですが、後で出血等のいろんな変化が出るものですから、やはり白血球の変化もとらえる必要があるのではないかと思います。

抄録の 97 ページにある表の雌の 250 なんですが、白血球数、好中球、リンパ球、血小板まで動いているんですけども、その辺を盛り込む必要があるかなと思います。無影響量には関係ないと思います。

ほかにはありませんでしょうか。なければ、引き続き説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

先ほど高木先生がラットのところで、50 ppm のところから腎臓の比重量が動いたところから取るべきではないかとおっしゃったと思います。そこは大丈夫ですか。抄録の 88 ページで、先ほどの臓器のものですけれども、雌は 50 ppm から比重量が上がりますので。

○ 柳井座長

先ほど少し触れましたように、実重量と比重量ともに動いた場合を明らかな影響としていますが、それであまり大きな増加ではないとは思っているんですが、その辺はいかがでしょうか。そういう意味で、共通認識としては先ほど申し上げたような感じですね。取らないということです。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、23 ページの慢性毒性／発がん性併合試験から御説明させていただきます。

まずイヌの試験でございます。最初は 200 mg から投与を始めたんですけれども、途中から 100 mg に投与量を落としております。結果が表 11 に載っております。最高用量群で先ほど柳井座長からお話ございましたけれども、24 ページの上の方に種々の臓器、組織の出血という影響が出ております。低用量側では肝臓への影響が出ております。この出血については、後ほどメカニズム試験をやっております。

(2) ラットを用いました慢性毒性／発がん性併合試験でございます。最高用量 1,250 ppm まで混餌投与で行われております。こちらは高用量側では血液系への影響、肝臓への影響等が見られております。発がん性は認められませんでした。

(3) がマウスを用いた発がん性試験でございます。最高用量 500 ppm までの試験が行われております。こちらは肝臓への影響が認められておりまして、表 23 に肝細胞腺腫と肝細胞癌の数字がまとめております。雄で肝細胞腺腫が有意に増加しております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。かなりいろんな変化が出ております。慢性毒性／発がん性試験のイヌの 1 年間慢性毒性試験に関して、さまざまな変化の中で先ほど説明がありましたように、さまざまな臓器の組織の出血ということなんですが、200 から 100 に落とした群で出ております。

高木先生、これに関してコメントをいただきたいと思います。用量としては非常に高い用量なんですけど、通常あり得ない量ですから、こういう変化が出るという。

○ 高木専門委員

ほとんど死にそんな用量での変化ということで、メカニズム試験が後の方でやられていて、それでは肝障害とともに PT の延長、AST、ALT の増加、T.Bil の濃度減少が見られているということで、申請者の方は肝機能障害がまず最初にあって、その結果として凝固因子の合成低下があって出血に至ると考察しています。それについてはそういうこともあり

得るとは思います。

ただ、本当にそうかどうかについては、私では判断できませんでした。ほかの考えとしては、例えば腸内細菌に影響してビタミン K の吸収がおかしくなるとか、そういったことも可能性としてはまだ残されているのではないかと考えています。

○ 柳井座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。こういう事実と言いましょうか、現象が出たということで、次の 2 年間慢性毒性／発がん性試験のところでは、ラットでは特に問題となるような発がん性は認められなかったということです。

次の 18 か月間マウス発がん性試験においては、肝細胞腺腫及びがんの発生、特に肝細胞腺腫の発生が有意に増加したということでございますが、これについても後でフォローアップ試験はあるわけですが、今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

この物質も前の物質と同様に、マウスで肝細胞腺腫が最高用量群だけ増えているわけですが、これも後からの試験のところで、これも肝臓での CYP の誘導があるということ、それと遺伝毒性もないようですので、前の物質と同様に説明が付く変化ではないかと思っています。

○ 柳井座長

ありがとうございます。あと 1 点、細かいんですけども、先ほどの剤で指摘したかもしれないんですが、ラットの 2 年間の試験では肝細胞の小増殖巣（好酸性細胞）ということで、マウスの方では変異肝細胞巣（好酸性細胞）と同じ変化についての整合性が取れていないので、その辺も併せてよろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。用語の確認をしたいと思います。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。なければ、生殖発生毒性試験について説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

26 ページの一番下、生殖発生毒性試験から御説明させていただきます。

まずラットを用いました 2 世代繁殖試験は、最高用量が 3,000 ppm までの試験が行われております。親動物につきましては体重増加抑制、肝臓、腎臓への影響等が見られております。児動物につきましては肝臓への影響が出ておりません。体重の影響だけでした。

発生毒性試験でございます。母動物に血液学的な影響が出ております。胎児には影響が見られませんでした。催奇形性は認められておりません。

(3) ウサギを用いた試験で、親動物に摂餌量減少、体重増加抑制等が見られておりますが、児動物には影響は見られませんでした。催奇形性は認められておりません。

以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところ追加発言等はありませんでしょうか。

○ 大谷専門委員

1点、これまでと一緒にですが、27ページの14～15行目、児動物の量のところのP、F₁というのを併せて御修正ください。

○ 柳井座長

対応をよろしく申し上げます。ほかになれば、時間が迫っておりますので、遺伝毒性をお願いします。

○ 都築課長補佐

遺伝毒性試験について御説明させていただきます。まず表26を御覧いただきますと、原体を用いた試験でございまして、標準的なバッテリーで試験が行われております。書き方について、布柴先生からコメントをいただいております。

簡単に申し上げますと、染色体の数的異常の誘発は認められなかったものの、構造異常誘発を有するものと判断するというのが妥当だと思ふ。ただ、全体として見た場合には、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないという結論をいただいております。

代謝物B、D、Eを用いた遺伝毒性試験が行われておりますが、こちらはいずれも陰性でございました。表記については、布柴先生のコメントを踏まえて修正しております。以上です。

○ 柳井座長

布柴専門委員がいらっしゃらないんですけれども、遺伝毒性のところコメントをいただいたということで、特に問題なしと判断しますがよろしいでしょうか。

では、その他の試験について簡単にポイントを絞って申し上げます。

○ 都築課長補佐

その他の試験は2つ行われております。1つ目のイヌの出血機序解明試験については、先ほど高木先生から御説明があったので、割愛させていただきます。

ラットの肝腫大に関する生化学的な影響ということで、4週間の混餌投与で試験を行いました。肝のミクロゾームを調べたり、電顕の写真を撮ったりして、フェノバルビタールと似たような酵素誘導があるという結論になっています。

(3) (4) (5)とマウスの試験が行われております。結論といたしましては、酵素誘導があるということ。(5)のところ投与3日目と7日目でPCNAが有意に増加したというようなこと。

(6)のところ8-OHdG量は変化がなかったというような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。今井田先生にこのフォローアップ試験を含めて、先ほど説明していただいたマウスの肝細胞腺腫が増加したということに対して、このような試験につい

て説明できると考えますが、その辺はいかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

そのように考えます。根本先生の方から指摘があって、この 35 ページ②のマウスの肝細胞腺腫とがんの発生率上昇とあるんですけれども、26 ページの表 23 で、がんは上昇していないと判断するので、これは腺腫だけの上昇ということだと思います。

○ 柳井座長

データの現状については、特にイヌの出血の件については、まだこれで十分かどうかは疑問なところがあるんですが、いずれも説明できるような実験が追加されておりまして、ADI 設定については可能だと判断するんですが、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

イヌのところで高木先生から、本当なのかということもございましたので、もう少ししっかりとした考察をしてくださいというのを言ってみましょうか。幹事会までに答えが得られれば、幹事会の場で御説明させていただきます。

○ 鈴木調査会座長

イヌで特に強く出ていますね。ラット、マウスでは出血傾向はないので、その辺の差に触れながらというようなことを言って、説明してくださいというのがいいのではないですか。

○ 柳井座長

今日のところは ADI は可能だと思いますので、説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、36 ページ、食品健康影響評価の御説明をさせていただきます。一部、玉井先生から数字を直していただいております。

フェノキサニルの動物体内運命試験でございますが、速やかに吸収されて排泄は二相性を示したということ。糞、尿を介して排泄されているということ。

それから、水稻を用いた試験でございますけれども、代謝物、B とか D とかが観察されたということでございます。

作物残留試験でございますけれども、フェノキサニルと代謝物を分析対象といたしまして試験を行ったところ、0.53 mg/kg というのが最大の残留でございました。代謝物については、親よりも大分低い残留であったということがわかっております。

以上を踏まえまして、フェノキサニルの暴露評価対象化合物は親化合物のみとさせていただきます。

毒性の特徴でございますけれども、主に体重増加抑制ですとか肝臓への影響というのが認められました。

マウスで肝細胞腺腫が増加したんですけれども、メカニズムがある程度明らかになっていて、遺伝毒性が認められないということから、メカニズムは非遺伝毒性であって、閾値を設定することは可能と御判断いただけるかと思います。

以上を踏まえまして、ADI 設定に関しましては表 30 を御覧いただきますと、ラットの 90 日の試験のところがワンドーズ下がりまして、2 mg とか 3 mg とかいったところが NOAEL になるんですが、それよりも低いところで 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の NOAEL が 0.7 という数字が取れておりますので、これを ADI 設定根拠といたしまして、安全係数 100 で除しました 0.007 mg/kg 体重/日が ADI の候補になるかと思います。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいま御説明のありましたように、本委員会におきましては、この剤につきまして、ADI はラット 2 年間混餌投与の無毒性量 0.70mg/kg 体重/日を根拠としまして、安全係数 100 で除して、ADI としましては、0.007mg/kg 体重/日と提案させていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 與語専門委員

ADI と関係ないんですけれども、水稻を用いた植物体内試験なんですけど、実際に葉面処理の方が近いところなんです。ここはそちらの方をとるか、または併記するかをした方がよいかなと思います。実際に 0.53mg/kg で出てきたものも葉面処理というか茎葉旧処理のデータなので、そこはそう書いた方がいいと思います。

○ 柳井座長

そして、確認事項としては土壌中運命試験のところの土壌の表現、考察についてはイヌの血液毒性についての総合考察をもう少し情報を組み込みながら行うということで、お願いしたいと思います。

では、この剤の進め方について、事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

ADI の評価をいただきましたので、これを本部会の結果といたしまして、幹事会に御報告させていただきます。評価書の修正を多数いただきましたので、それを踏まえて修正したものを後日、御覧いただきたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

その他の議論についてはありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定だけ御説明させていただきます。今後の農薬専門調査会の開催でございますが、来週 18 日に第 22 回総合評価一部会。24 日に幹事会、27 日に総合評価第二部会を予定しております。

なお、次回の確認評価第二部会につきましては、7 月 30 日、その次の回は 9 月 10 日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ほかになければ、これにて本日の会議を終了させていただきます。

たいと思います。御協力をありがとうございました。どうも失礼します。