

# 食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

## 幹 事 会 第 43 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 9 月 30 日（火） 14:00 ～17:43

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（EPN、イミシアホス、ジクロシメット、ピラスルホトール、フェノキサニ  
ル、フェリムゾン及びフェントラザミド）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）

鈴木座長、上路専門委員、西川専門委員、林専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、  
渡邊評価専門官、高橋評価専門官

5. 配付資料

資料 1 第 43 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 EPN 農薬評価書（案）

資料 3 イミシアホス農薬評価書（案）

資料 4 ジクロシメット農薬評価書（案）

資料 5 ピラスルホトール農薬評価書（案）

資料 6 フェノキサニル農薬評価書（案）

資料 7 フェリムゾン農薬評価書（案）

資料 8 フェントラザミド農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第 43 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は、6 名の専門委員に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から、見上委員長、本間委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を鈴木座長にお願いいたします。

○ 鈴木座長

では、本日の議事を始めたいと思います。

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

本日御出席の親委員会の先生方にも、是非審議に参加していただきたいと存じます。

まず、事務局より、資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料 1 が「第 43 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2 以降が評価書になります。

資料 2 が「EPN 農薬評価書（案）」。

資料 3 が「イミシアホス農薬評価書（案）」。

資料 4 が「ジクロシメット農薬評価書（案）」。

資料 5 が「ピラスルホトール農薬評価書（案）」。

資料 6 が「フェノキサニル農薬評価書（案）」。

資料 7 が「フェリムゾン農薬評価書（案）」。

資料 8 が「フェントラザミド農薬評価書（案）」でございます。御確認ください。

○ 鈴木座長

お手元に資料はおそろいですね。7 剤ということで、若干効率的な議論をしたいと思っております。

まず、議題 1 から始めたいと思います。

農薬 EPN の食品健康影響評価についてですが、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。資料 2 と併せて、資料 1 も御覧ください。

まず、資料 2「EPN 農薬評価書（案）」の 3 ページを開いていただけますでしょうか。

「審議の経緯」を御覧いただきますと、2008 年 1 月 18 日に、農林水産省から厚生労働省に適用拡大申請と魚介類に係る基準設定依頼がなされております。

それを受けまして、2 月 5 日付けで、厚生労働大臣より食品安全委員会に意見聴取がなされております。

本剤につきましては、第 22 回総合評価第一部会において ADI が決まりました。

以下、中身を御説明させていただきます。

6 ページを開いていただきますと、EPN は 1949 年に開発されました有機リン系の殺虫剤でございます。現在、日産化学工業が日本国内で販売しております。農薬取締法に基づく適用拡大がかんしょに対してなされております。また、魚介類の申請もなされております。

7 ページの「1. 動物体内運命試験」以降を御覧ください。

まず（1）血中濃度推移は表 1 にございますとおりで、これを御覧いただきますと、 $T_{max}$  は低用量で 12 時間、高用量で 6 時間ということで、 $T_{1/2}$  は雌の方が雄より減衰が緩やかです。ただ、 $C_{max}$  濃度は雄の方が高いということです。

排泄は①と②がございますけれども、いずれも尿中排泄がメインという結果でございました。

8 ページの表 4 を御覧いただきますと、胆汁中排泄の数字が非常に低くて、有意な排泄経路ではないということが確認できました。

（5）体内分布は①と②がございますけれども、いずれも肝臓、肺、腎臓といったところで値が高かったです。

10 ページ（7）代謝物同定・定量でございます。表 7 にあるとおりに、主な代謝物は E、C、D といったようなものでございました。主要な代謝経路は、加水分解でございます。

11 ページにまいりまして「2. 植物体内運命試験」が、だいた、水稻、ねぎで行われております。一部可食部に移行するんですけれども、可食部で検出された放射能については、でん粉などの生体成分として移行しているものもございました。

主な代謝経路は、オキソン体 B の生成、加水分解ですとか、ニトロ基の還元によって分解されていくといった経路でございました。

この植物体内運命試験のところで、上路先生から御指摘をいただいております、そこ

の部分は既にコメントを反映した形でこの評価書をつくらせていただいております。

14 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」と「(2) 好氣的土壌中運命試験」が行われていて、分解は比較的速やかです。

15 ページで「(3) 土壌吸着試験」が行われております。土壌吸着係数が非常に高く、移行性が非常に低いということが伺われます。

「4. 水中運命試験」でございます。

加水分解試験は①、②とございますけれども、いずれも酸性側で安定、pH9 で半減期が 3.6 日ということで、アルカリ側に行くほど分解が早い。有機リン剤一般に共通した性質でございまして、そういう傾向でございました。

16 ページでは、①、②と水中光分解試験があるんですが、いずれも水中光分解は容易に分解していくことが伺われました。

「5. 土壌残留試験」でございます。

17 ページに表 11 がございますが、いずれの条件でも速やかに分解していくことが伺えると思います。

「6. 作物等残留試験」でございます。

EPN の最高値は最終散布 45 日後に収穫したかぼちゃ、最終散布 46 日後に収穫したしょうがの 0.024 mg/kg でした。

(2) で、魚介類における最大推定残留値の推定を行っておりまして、EPN の水産 PEC が 0.046  $\mu$ g/L、BCF はコイを用いた実測値の 1,232、最大推定残留値は 0.28 mg/kg でした。

食品から摂取される EPN の推定摂取量を表 12 で計算しております。この結果、後ほどご覧いただく部会で決めていただいた ADI を下回っていることがわかります。

続いて「7. 一般薬理試験」でございます。

この条件では、投与による影響はあまり観察されておりません。

「8. 急性毒性試験」でございます。

経口の SD ラットにおける LD<sub>50</sub> が、特に雌で 24 mg/kg 体重ということで、非常に低い数字、毒物相当かと思われます。

21 ページでは「(2) 急性神経毒性試験 (ラット)」が行われております。神経毒性が認められたんですけれども、組織学的所見はなく、神経系への永続的な障害作用の事実はなかったということです。

(3) で、急性遅発性神経毒性試験がニワトリを用いて行われておりまして、ここで軸索

の変性が認められております。

「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。

眼の粘膜に対して刺激性を有するんですが、速やかに回復するものと判断されました。

皮膚にもわずかな刺激性がありました。皮膚感作性は認められませんでした。

「10. 亜急性毒性試験」以降でございます。

このところも先生方から御意見をいただいているんですけども、既に修文を反映したような形でこの評価書をつくらせていただいております。

認められた主な所見といたしましては、赤血球への影響、ChE の活性阻害等でございます。

マウスについても、特段毒性は認められなかったんですが、一部精囊の膿瘍に起因する敗血症で死亡が認められております。

イヌを用いた試験でも、同様に赤血球、ChE 活性阻害等の影響が見られております。

それから、柳井先生から御意見をいただいている、表 18 の 3.0 mg 投与群の雄に「肝の類洞細胞色素沈着」とあるんですが、このところは「類洞クッパー細胞色素沈着」と「クッパー」という言葉を挿入するよう指示をいただいていたんですが、すみません、反映を忘れております。後ほど対応したいと思います。

23 ページの下の (4) で、亜急性吸入毒性試験です。吸入試験なんですけれども、ケージに EPN が付着していて、これを経口的に摂取したせいかと思われるんですが、死亡があって、こういう文章になっているんですけども、これが吸入の影響ではなくて、付着したものを経口的に摂取したと言い切れるのか。吸入の影響を否定できるのかという御指摘をいただいております。確かに吸入の影響を完全に否定するのは難しいかと思います。

(5) の亜急性毒性試験も、ChE 活性阻害が見られております。

(6) の亜急性神経毒性試験は、ChE の測定を行っておりません。

25 ページにまいりまして、(7) も病理所見の名前の修正をいただいております、既に反映をしております。

(8) で、ニワトリの 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験も、脊髄の軸索変性が認められております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」に移ります。

まず、ラットの結果が表 24 にあるとおり、ChE の活性阻害ですとか、さまざまな臓器に比重量減少等の影響が見られております。

(2) で、イヌの試験でございますが、こちらも ChE の活性阻害。

(3) で、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験も、赤血球 ChE 活性阻害等の影響を見られております。

28 ページにまいりまして、マウスの試験でございますが、こちら脳の ChE 活性阻害が認められたんですけれども、発がん性は認められませんでした。

29 ページにまいりまして「12. 生殖発生毒性試験」の(1) 2 世代繁殖試験でございます。

こちらの影響といたしましては、体重増加抑制等が親子ともに認められております。ただ、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発生毒性試験がラットとウサギで行われておりまして、ラットについては、親動物で振戦等の影響が見られたんですが、胎児では毒性所見は認められませんでした。

ウサギについては、30 ページの表 30 にあるとおり、親に対しては振戦等のさまざまな所見が、胎児は低体重が観察されております。

(4) で、ラットを用いた発達神経毒性試験が行われておりますが、発達神経毒性は認められませんでした。

「13. 遺伝毒性試験」が行われておりまして、結果が表 31 にあるんですが、代謝活性化系存在下でのみ遺伝子突然変異試験で陽性が認められたんですけれども、*in vivo* の小核試験も含むその他の試験で陽性が認められなかったので、生体において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられました。

「14. その他の試験」が幾つか行われております。

まず(1) で、ニワトリを用いた回復試験でございます。軸索変性は、90 日後にはほとんど変化が認められないまでに回復いたしました。

(2) で、ChE 活性及び NTE 活性の測定でございますが、いずれも阻害されたんですけれども、投与後、時間が経つと回復していくことがわかりました。

解毒試験が①、②と行われておりまして、いずれもアトロピン(PAM)によって影響が軽減されるということがわかっております。

34 ページに(5) で、マウスを用いた解毒試験がございまして、アトロピンの投与によって症状が軽減されたという結果になっております。

以上を踏まえまして食品健康影響評価でございますが、EPN による主な毒性は、主に赤血球、ChE の活性阻害に認められております。規制対象というか、暴露評価対象化合物は、EPN(親化合物のみ)と設定いたしました。

以上を踏まえて ADI の設定根拠ですけれども、36 ページの表 34 を御覧いただきますと、ラットを用いました 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.14 という数字が最も低いので、

これを ADI 設定根拠として、安全係数 100 で除しました 0.0014 を ADI ということで設定を  
いただいております。

なお、ここの部分で専門委員から、急性遅発性神経毒性、遅発性神経毒性が認められて  
いるんですけれども、安全係数は 100 でいいのでしょうかという確認をいただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ただいま事務局から説明いただきましたけれども、ど  
ういうふうにやりますか。ほぼ各専門委員から事前に提出された意見は文章中に取り込ま  
れているので、各専門委員で御確認いただいて、まだ問題だというところがあれば、指摘  
してもらおうかなと思っております。

最初に植物の関係で、上路先生いいですか。

○ 上路専門委員

指摘したところが直されていますから、結構です。

○ 鈴木座長

続いて、毒性の方に移ります。お三方いるので、順番に行きましょうか。

では、柳井先生からお願いします。

○ 柳井専門委員

1 点ほど。22 ページの真ん中辺りに「代償性反応としての骨髄における造血は認められ  
なかった」とあるんですが、骨髄における造血がないということは誤解を招くおそれがあ  
りますので、むしろ「造血亢進」というふうに「亢進」を入れた方がいいのかなと思いま  
した。

その 1 点だけです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。事務局、いいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

22 ページのところで「代償性反応としての骨髄における造血亢進はなかった」とする  
ということですね。

吉田先生はないですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

西川先生はいかがですか。

○ 西川専門委員

23 ページの試験で、先ほど事務局から説明がありましたように、吸入による死亡なのか、あるいはケージが汚染されていたことによる死亡なのかは恐らくわからないことだと思いますので、「そのうち雌 2 例が死亡した。」で、以下は削除ではどうでしょうか。

○ 鈴木座長

吸入毒性試験の状況によって、ケージあるいは動物に原体が付着してしまっていて、それをなめるということで、本当は吸入なのか、経口毒性なのかどちらかわからないねという話はあるんだけど、それらを含めて、とりあえずは吸入としているんですが、これはせっかくのことだから、経口的に摂取したことによる影響の可能性は否定できなかったぐらいで書いておいてもいいかなと思っているんですけども、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

そういう書きぶりもあると思います。

○ 鈴木座長

もしそれでよろしければ、そういう形にさせていただきたいと思います。

事務局の方は、それでよろしゅうございますかね。

○ 都築課長補佐

了解いたしました。

○ 鈴木座長

あと一部、23 ページのマウスのところで 1 例死亡しているのだけでも、精囊の膿瘍に起因する敗血症という話でしたが、これはこれでいいんですね。短期間でもあるし、恐らく細菌感染が高じて膿瘍ができて、それがまた全身に波及して、敗血症になって死んだと書いてあるんですが、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ほかにはございませんでしょうか。

先ほど、最後のところで遅発性神経毒性が認められているのだけでも、安全係数が 10

0 でよいのかというのは、林先生、何か御意見ございますか。

○ 林専門委員

遺伝毒性のところ、事前にコメントを出さなくて申し訳なかったんですけども、マウスリンフォーマ試験とヒト培養細胞で陽性が出ていますので、もう少しきちんと説明をした方がいいと思います。

これはどういうふうに見るかといいますか、マウスリンフォーマ TK 試験というのは、遺伝子突然変異と染色体異常試験の両方を検出することができる試験系なわけですけども、上の細菌を用いる Ames 試験の方ですべてネガティブということでありまして、また、染色体異常試験で陽性の結果もあることから、恐らくこれは染色体異常誘発に基づくものであろうと推察することができるわけです。

そうなりますと、今度それを *in vivo* で見る試験系である小核試験で陰性ということですので、それで生体面ではそういうことは起こらないだろうということが考えられることから、最終的な結論は、ここに書かれているように、特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えないと持っていくのはいいと思います。

修文はしてありますので、後で事務局にお渡ししたいと思いますが、修文としましては、上から 2 行目のところなんですが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験というのは、今は一般的にマウスリンフォーマ TK 試験というのが使われておりますので、それにした方がいいと思います。

その次の試験結果は表 31 に示されているとおり、マウスリンフォーマ TK 試験の代謝活性化系存在下及びヒトリンパ球培養細胞を用いる染色体異常で陽性が認められた。細菌を用いる復帰突然変異試験が陰性であることも含め、マウスリンフォーマ TK 試験での陽性結果は、染色体異常誘発性に基づくものである可能性が高い。

ただし、染色体異常誘発性を *in vivo* で調べる小核試験において陰性であったことから、*in vitro* で認められた染色体異常誘発性が生体内で起こるとは考え難く、EPN に生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたという文章ではいかがかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。非常にわかりやすくなったと思います。

ちなみに、TK 試験というのは、チミジンカイネースでいいんですか。そうではないですか。

○ 林専門委員

そうです。チミジンカイネースです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

その他の試験等々については問題はなさそうなので、最後に遅発性神経毒性が認められているけれども、安全係数 100 でよいのだねという確認なんです。これは遅発性神経毒性試験で閾値が認められていることになっておりますから、その意味では、特に追加の安全係数をかける必要はないというコンセンサスでよろしいかと思います。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

この剤は、病理組織学的に軸索変性が明らかで、回復性はあるといっても、明らかな変化があったということです。閾値があるかどうかは別として、毒性としては結構重篤な毒性ではないかと思います。

例えば EPA とか JMPR では、こういう遅発性神経毒性が現れた剤をどのように評価しているのかというところを確認のため教えていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

事務局の方で、その辺の情報はありますか。

○ 都築課長補佐

この剤も有機リン系の剤なんですけれども、EPA では有機リン系の剤については、まずデフォルトで FQPA ファクター 10 をかけるというものがございまして、ヒトの安全性を評価するときには、安全性もセーフティファクターはトータルで 1,000 になるというのが、まずスタートでございまして、それに対して、必要な発達神経毒性試験のデータなどを出して、問題ないということがわかると、FQPA ファクターを 10 から 1 に減じて 100 にして管理を行うということになっています。

この剤については、発達神経毒性試験も含めて必要なデータがそろっていると思いますので、恐らく EPA に持っていても、安全係数は 100 になるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

遅発性神経毒性に関してのお話で、何らかのコンセンサスになっているような話というのはございますか。

○ 都築課長補佐

安全係数に対しては、遅発性神経毒性があるからということでは、特段設けていないと思います。ただ、西川先生がおっしゃったような、重篤な毒性だからということについて

ては、EPA は FQPA ファクターとして、普通の農薬よりは試験を多く課して、より丁寧に観察をすることを課しているんだと思います。

○ 鈴木座長

とりあえずそういうことだそうですが、西川先生、よろしいですか。

○ 西川専門委員

よくわかりました。

それと、こういうケースは、この専門調査会でも過去にあったんでしょうか。つまり、明らかな組織学的な変化を伴う神経毒性に対して、今回と同様な評価をしたという事例はあるのでしょうか。

○ 鈴木座長

多分していると思います。特に遅発性の神経毒性に関しては、急性毒性試験との実際の容量の問題のところというのが出てきまして、一般的には、急性毒性で  $LD_{50}$  を超えるような投与試験を行うんです。実際できないので、アトロピンとか、その他ブロック系を投与しつつ実験をして、非常に高濃度のところで見られるということになるのが多いんですけども、実際は反復投与もやっていくと、比較的  $LD_{50}$  より低い値のところの部分で出るんですが、それでも十分にその他の毒性試験と比較すると高い用量で見られることが多いので、その意味であまり問題にはならないと思っております。

もしかすると、まだ議論した経験、その他については間違っているところがあるかもしれないので、事務局その辺はどうですか。

○ 都築課長補佐

急性遅発性神経毒性試験ではなくて、前は別の剤で、剤の名前を失念してしまったんですけれども、高用量で長期間投与することによって、ミエリンに空胞が出るという農薬が過去にありました。その場合には、低用量側ではっきりと空胞変性が消えるということと、回復試験も行っていること。それから、神経の機能的影響が出ていなかったという3点で ADI をセーフティファクター100 で設定しておりました。

○ 鈴木座長

個別的には、今のような神経学的症状、その他も含めつつ評価をしなくてはいけないと思われる部分がありますから、いつも遅発性神経毒性がポジティブでも、安全係数 100 という形でよいとも限らないかもしれないんですけれどもね。一応そういう状況だそうです。よろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

御了解いただけたようなので、ADI の設定に移りますが、これについては、先ほど事務局から御説明があったとおり、ラット 2 年間の慢毒の 0.14 mg/kg 体重/日を根拠にして、安全係数 100 で 0.0014 mg/kg 体重/日とするという点で御了解いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、次の剤に移ろうと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、イミシアホスについて御説明させていただきます。資料 3 と併せて資料 1 も御覧くださいませ。

まず、資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。「審議の経緯」が書いてあります。

イミシアホスにつきましては、新規の農薬登録申請がなされているものでございまして、2006 年 9 月 4 日付けで、厚生労働大臣より意見聴取がなされています。適用作物は、ばれいしょ、かんしょ、にんじん、トマト等でございます。

この剤は、6 ページにございますとおり、有機リン系の殺線虫剤でございます。従来の有機リン剤と若干使い方が異なりまして、非常に低い濃度で線虫を殺すのではなくて、線虫が根に浸入するのを効果的に抑えるということで作用を発揮するというところでございます。

中身の御説明をさせていただきます。8 ページ「1. 動物体内運命試験」でございます。

まず「(1) 血中濃度推移」でございますが、表 1 を御覧いただくとわかるとおり、吸収、排泄とも比較的早い剤でございます。

「(2) 排泄」は、表 2 を御覧いただきますと、いずれの投与群でも、尿中排泄がメインであることがおわかりいただけるかと思います。

「(3) 胆汁中排泄」でございますが、この試験でも尿中排泄がメインで、胆汁中排泄は主要の排泄経路ではないということがわかるかと思います。

「(4) 体内分布」でございます。表 5 を御覧いただきますと、投与 1 時間後、最終と殺時ともに肝臓、腎臓といったところの分布が多いことがおわかりいただけるかと思います。

「(5) 代謝物同定・定量」でございます。見られた代謝物は、表 6 にございますとおり、

非常に多くの代謝物ができてまいります。主な代謝経路は、*N*-もしくは *O*-脱アルキル化、水酸化、環の開裂、ニトリル基の加水分解等、さまざまなところを分解されていきます。

13 ページに移りまして「(6) ラットの脳、肝臓及び血液中における代謝」でございます。脳とか肝臓の血液中に放射能が検出されたんですけれども、一部は生体成分として存在しているのではないかということが、この試験の結果明らかになりました。

続いて「2. 植物体内運命試験」でございます。トマト、ばれいしょ、だいこん、レタスを用いて試験が行われております。

まず(1)で、トマトの試験ですけれども、土壤に混和処理して試験が行われているんですが、果実からも微量検出されております。

14 ページの(2)で、ばれいしょ①の試験でございます。芋からも微量検出されておりました、茎葉から M19 のグルコース抱合体が検出されております。

(3)で、ばれいしょ②の試験でございます。芋からも微量検出されております。

(4)で、だいこんの結果は、16 ページの表 11 にございます。残留しているのは、親化合物がメインでございました。

(5)で、レタスの試験でございます。土壤中の主要分解物 M6A を用いて試験が行われています。この結果、レタスに吸収されて、レタスから M6A として検出されたという結果になっております。

17 ページで「3. 土壤中運命試験」でございます。

まず、好氣的土壤中運命試験が①、②と行われておりますが、いずれも分解速度は速いという結果でございました。

18 ページの(3)では、土壤中の分解物 M6A の分解速度を調べているんですが、こちらの分解速度は、半減期 670 日ということで、遅いということがわかりました。

「(4) 嫌氣的土壤中運命試験」の結果でございますけれども、こちら半減期 48 日とか 38 日でございます、比較的早い分解であることがわかります。

「(5) 分解物 M6A の嫌氣的土壤中運命試験」でございますが、推定半減期は 500 日ということで、M6A は嫌氣的条件でも遅いということがわかりました。

「(6) 土壤吸脱着試験」でございますが、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は、14.4~188 ということで、比較的中程度からやや移行しやすいぐらいの傾向かと思えます。

20 ページで「(7) 分解物 M6A の土壤吸脱着試験」が行われておりました、こちらは有機炭素含有率によって補正した吸着係数は、親化合物より大きくて、比較的移行性が低いことが言えるかと思えます。

「(8) 土壌カラムリーチング試験」が行われておりまして、30 cm の土壌カラムを使って行われているんですが、地下水に移行することはほとんどないのではないかという結果になっております。

「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、こちらを御覧いただきますと、酸性側とアルカリ側で分解が早く進んでいるんですが、中性では 100 日を超えるような半減期でございます。やや半減期が長く、分解が遅いということが言えるかと思います。

「(2) 分解物 M6A の加水分解試験」でございますが、M6A はほとんど分解いたしませんでした。

「(3) 水中光分解試験」が行われております。緩衝液中では分解は遅いんですけども、自然水中では東京の春の屋外の条件下で 35 日と、比較的早く分解が進んでおります。

「5. 土壌残留試験」の結果が 22 ページの表 15 にございます。圃場試験では、イミシアホスと M6A を加えても最大で 6 日ということで、速やかに半減していくことがわかります。

「6. 作物残留試験」でございます。

親化合物については、ミニトマトの 0.081 mg/kg が最大値だったんですが、そのほかの代謝物についても、ここに書いてあるとおり測定が行われております。

ただ、イミシアホスに比べると残留量は低いということが伺えるかと思います。

それから、食品中から摂取されるイミシアホスの推定摂取量がここに書いてありますけれども、後ろの方に書いてある部会で決めた ADI に比べて、十分低い範囲に収まっていると言えるかと思います。

「7. 一般薬理試験」の結果が表 17 にございます。御覧いただきますと、高用量投与では、縮瞳等の有機リン剤特有の所見が観察されております。

24 ページで「8. 急性毒性試験」でございます。

LD<sub>50</sub> は、雌で 81.3、雄についても雌と同等ということでございます。危険物相当かと思えます。

代謝物についても、急性経口毒性試験が行われておりまして、M19 がやや毒性が強いのかなという結果になっております。これについてのみ、親と同等ということでございます。

「(2) 急性神経毒性試験」が行われております。致死量に近い用量で、かなり激しい神経症状が出ております。本試験における無毒性量は 6.25 mg/kg と考えられました。

「(3) 遅発性神経毒性試験」が行われております。遅発性神経毒性は認められませんでした。投与後 3 週間程度で回復が見られました。

26 ページで「9. 皮膚感作性試験」でございますが、皮膚感作性があるということが示されました。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。

表 21 のラットの毒性所見のところに「Hb、Ht 減少」と書いてあるんですが、実際には統計学的な有意差は見られておりませんで、当初、減少傾向と書いてあったんですけども、ここのところをどう扱うか、後ほど御意見をいただければと思います。

27 ページで、(2) の追加試験でございます。4 週間の休薬期間を設けております。こちら、先ほどの試験と同様の 50 ppm 投与群で Hb、Ht が雌については有意に減少したという結果が出ております。この試験の結果といたしましては、4 週間の休薬期間の段階で、コリンエステラーゼの活性への変化が消失することが確認されております。

(3) で、イヌの試験でございます。毒性所見が 28 ページの表 22 にございますとおり、血液系ですとか、コリンエステラーゼの阻害といった影響が見られております。

(4) で、経皮毒性試験でございます。こちら血液系、ChE への影響が見られております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず (1) で、イヌの試験結果でございます。29 ページの表 24 にございますとおり、血液系への影響が観察されております。ChE の活性阻害も見られております。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。3 ppm 投与群で ChE 活性の有意な阻害は見られたんですけども、阻害率は 20% 以下でしたので、3 ppm については毒性所見と考えませんでした。

30 ページで、(3) の追加試験でございます。3 ppm で ChE の活性阻害が認められてしまったので、追加で 1 ppm、2 ppm 投与群を設けて試験を行いました。2 ppm が NOAEL と考えられました。

(4) で、マウスを用いた発がん性試験でございます。表 29 の書きぶりで先生に御意見をいただいたんですけども、一応原文のままにしてありますので、後ほど御意見をいただければと思います。

(5) で、マウスの発がん性試験の追加試験でございますが、この試験で見られた影響が毒性学的な意義がないというのを表 30 の下のところに書いてあるんですけども、少しかりにくいので、段落の書き方を工夫してはどうかという御意見をいただいております。

32 ページで「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

親動物については、体重増加抑制ですとか、精巣への影響が見られております。児動物

につきましては、生存率の低下、低体重といった所見が見られております。

33 ページで、(2) のラットを用いた発生毒性試験でございます。偶発所見が散見されているんですけれども、有意な毒性は母動物、胎児ともございませんでした。

(3) のウサギについても、自然発生的な骨格変異等はあったんですけれども、いずれも母動物、胎児とも投与に関連した毒性所見は認められませんでした。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。

結果は表 33 にあるんですけれども、御覧いただきますと、CHL 細胞を用いました染色体異常試験で細胞増殖抑制が見られるような最高用量でのみ代謝活性化系存在下で染色体異常の誘発が認められたんですが、小核試験を含め、その他すべて陰性でしたので、生体において問題となる遺伝毒性はないという御結論をいただいております。

35 ページ以降がその他の試験でございます。

まず、(1) の ChE 活性影響試験でございます。回復期間を設けて阻害がどうなるか見ているんですが、回復性が確認されております。

(2) の解毒試験でございますが、PAM とアトロピンを使っているんですが、PAM は症状の改善に効果がないことが確認されております。

以上を踏まえまして、36 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

イミシアホス投与の影響は、主に脳と赤血球 ChE 及び血液系に認められております。

暴露評価対象化合物は、イミシアホス（親化合物のみ）と設定をいただきました。

各種試験の中で最も低い NOAEL が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.005 でございましたので、安全係数 100 で除して、0.0005 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。全般的に各専門委員からのコメントは取り込まれているようでございますが、3 点ほど議論をしてほしいということだったので、早速そちらに移りたいと思います。それでよろしゅうございますね。

26 ページの表 21 の 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験で、50 ppm のところの雄、雌の Hb、Ht の減少傾向の部分なんですけど、これについて減少傾向というのは影響にとらなくてもいいのではないのかという意見だったように記憶しているんですけれども、追加の試験を見ますと、実は 50 ppm 雌で Hb、Ht は有意な減少が見られているので、どうやらこの赤血球系についてはターゲットと考えてもよさそうだとこのところから、前の方の (1) の

試験の Hb、Ht の減少傾向というのをとりあえず毒性ととりましょうというのが部会の意見だったようでございます。

ここでは、事務局は、Hb、Ht 減少傾向の「傾向」を取ってしまって表に残したという形なんですけれどもね。

○ 都築課長補佐

もともと先生の御指摘が「傾向」と書いてあったので、果たして統計学的に有意な所見だったかどうか確認してくださいということだったと思うんですけれども、その御指摘を踏まえて「傾向」という言葉を取ってしまったので、ひょっとしたら、先生の御趣旨に合っていないかなという気がして、そこだけちょっと確認したかったんです。

○ 鈴木座長

そういうことだったんですね。ちょっと私が先走ってしまった感じがありますね。

ここは西川先生でしたかね。

○ 西川専門委員

有意差がないものを「傾向」を取ってそのままにするというのは、やはり少し問題があると思いますので、「（傾向）」あるいは「傾向のみ」とか「有意差なし」とか、そのようなことを付け加えればいいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

なるほど。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

この幹事会というのは、横並びのところを見るのが一つの大きな役目だと思うんですけれども、ほかのグループでもすべてそうならいいんですが、今までは大体有意差のあるものを取って表記してきたと思うんです。その例外として、私の記憶があるのは、イヌの試験の場合のように、非常に n 数の少ない場合には、必ずしもそうではないという確認があったかと思うんです。

したがって、今の場合も、もし有意差が付いていないのであれば、これは削除した方がよろしいのではないかと考えます。もしどうしてもその所見が評価のために必要ということであれば、それはテキスト内に、統計学的な有意差はなかったが、こういう傾向があったという記載で残しておくのがいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

そういう考えもあるのですが、横並びではなくて、この試験だけを見ましても、網状赤血球が増えており、雌では赤血球が減少していて、貧血あるいはその傾向があることは恐らく間違いないと思いますので、全く削除ではなくて「傾向」とかという言葉を加えて、このままにしたらどうかと思います。

○ 鈴木座長

どちらも似たようなことを言っていて、表に入れるか、本文中に書くか程度の違いだけでして、実際はもう一つ実験がやられていて、そちらでは、やはり赤血球系に影響が出ている。

それから、全体をならして見た場合に、代謝試験も含めて、赤血球系のところはターゲットだとも言えるので、この場合は、表に入れておけば、文章の記載は簡略化できるよということだけだと思うんです。

○ 林専門委員

それはそういうふうにも見えるんですけども、網状赤血球の増加とかもあるので、赤血球系に影響があるということは、これがなくても見てとれると思うんです。ですから、この表というのは、遺伝毒性のところもそうだったんですが、かなりひとり歩きする部分でもあるので、やはりその辺のところは、統計学的有意差ありなしで区別しておいた方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。従来の原則だと、林先生が言われるように、統計的な有意差がないものについては文中に記載しようという話で、どちらも赤血球がターゲットであるということについては了解されていますので、今回のものは、従来の原則にのっとって、本文中にその旨を記載して、表からは省くという形にしたいと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

では、事務局はそういう形の作業をしてください。

2つ目が、31 ページの表 29 のところで、投与群の一番下の「3 ppm 以上」というところの書きぶりの話でして、これは「3 ppm 以上」の「以上」を取ってしまう。というのは、多分赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害がこの群だけで見られたんですか。逆ですか。

○ 都築課長補佐

違います。3 ppm 以上で見られています。

○ 鈴木座長

3 ppm 以上で見られていて、雌の方は、実際上は毒性所見が 3 ppm ではなくてというので、そこがちょっとややこしい話になっていた。3 ppm という形にして、雌の方は毒性所見なしという格好にして、では雄の方はどうだと。そうすると、ちょっと実態と違ってくるよということがあって、この書き方にしてあれば、雄の 3 ppm 以上で赤血球非 ChE 阻害 20% 以上が見られましたよというのと、雌の方は 3 ppm 以上ではなくて、3 ppm 群だけですけれども、毒性所見はありませんという形になるんですが、いかがいたしましょうか。

これも西川先生でしたか。

○ 西川専門委員

ほかの表と書き方がちょっと違っていたのでコメントしましたが、内容はわかりました。

○ 鈴木座長

間違いなくこれで読み取れれば、この形でよいのかなと思うんですが、いかがいたしましょうか。よろしゅうございますか。元の形で了解いただければ、そういうふうにしたいと思います。

それから、もう一つが、その下の実験のところで、表 30 の下の書きぶりでございます。これについては、私もよく理解できないんですが、2 つパラグラフがあって、どうも順番を入れ替えた方がわかりやすいのではないかという御意見だったように思うんですが、よく理解できなかったのもので、これも西川先生、御説明をお願いいたします。

○ 西川専門委員

これは私の勘違いでした。最初に雌のことが書いてあって、次の雄のことが書いてあるので、元のままでよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

内容的には、この形で読み取れますね。

○ 西川専門委員

これでわかると思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ほかに落としたところはなかったでしょうか。恐らく、ChE 阻害のところで、20% という限界の話のところ等々いろいろあって、これらが有意差があるのか、ないのかといったような質問もあったように思うんですが、一応確認しましたところ、それらはいずれも有

意差がある話のことであつたというので、その辺のところは本文中にも有意な阻害とかという形で付け加えられていると思います。御確認いただければよいかと思いますが、いかがでしょうか。いいですか。

何かございますか。

○ 柳井専門委員

細かいことなんですけれども、よろしいですか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 柳井専門委員

まず1点目は、11ページを御参照ください。表6の一番下と12ページの表の一番下も体裁が変になっていますので、ちょっと手直しをお願いします。

もう一点は、血漿 ChE に関する表現なんですけど、27 ページの (2) 90 日亜急性毒性試験 (追加試験) なんですけど、上から 2 行目のところに「休薬期間終了時の血漿及び赤血球の ChE 活性が測定されなかった」とあります。特にほかの試験で、血漿 ChE については毒学的な評価は、むしろ赤血球及び脳の ChE で評価するという共通認識がありまして、特に触れていない場合が多いんですが、特にこれは血漿というのがあるので、削除した方がいいということ。

もう一点、31 ページの 10 行目のところに「血漿中 ChE 及び脳 ChE」とありますが、脳の ChE については、評価のマーカーとして重要なんですけども、血漿中についてはあまり採用しない場合が多くて、この幾つかの試験の中でも採用していない場合、赤血球の ChE が動いている場合には、恐らく血漿中の ChE は動いているはずなのに採用していない、触れていないような試験があったり、触れている試験があったりということなので、むしろ赤血球の ChE で評価することができるものですから、削除した方がいいのかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

特に後ろの方の話のところは、削除できないです。3 種類測定していて、これも追加試験をやっていて、低用量の側で実験をしているんですけども、たまたま本試験のときに影響がなかったのが大丈夫だろうと思ったら、低用量側でも赤血球で影響が出てしまった。だけれども、血漿中の ChE、脳の ChE には変化がなかったのが、当然赤血球より感受性が高いと考えられる血漿 ChE について影響がなければ、どうもこの赤血球の影響というのは、何かブロックだろうという主張でして、これは書いておかないと論理性がなくなってしまう

うということになります。

似たような形のことで、27 ページの (2) についても、これは測定していないよということだけをただ平たく言っているだけのことでですから、あっても別に悪くはないような気がいたします。最終的には、赤血球の方とアセチルコリンエステラーゼの活性で決めていますので、そんなに大きな問題ではないと思います。

○ 柳井専門委員

了解しました。

○ 鈴木座長

ほかに何かございますでしょうか。

林先生、よろしゅうございますか。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。27 ページの (2) なんですけれども、3 段落目の ChE に関してはどういうことで、脳の ChE 活性阻害が認められたということなんですが、これはすべて表にはきっちりと 20% と書いてあるんですが、これは 20% 以上なんですね。ほかは表が付いているので、皆さん 20% だということが理解できるのですけれども、20% をここの調査会では、一応、基準濃度と赤血球ではしていたと思うので、それを書いておかれた方がよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

どうしましょう。事務局でもう一度。

○ 都築課長補佐

確認して、書いておきます。

○ 吉田専門委員

高い部分なので、そのほかには影響しないと思います。

○ 鈴木座長

多分 ADI 設定のところには影響はないと思いますね。

よろしければ、ADI 設定の話のところに移りたいと思います。

これは、先ほど事務局から説明があったとおりで、イヌの 1 年間強制経口投与 0.05 mg/

kg 体重/日というのが最も低い NOAEL のようでございますから、これを根拠にして、安全係数 100 で割って、ADI 0.005 mg/kg 体重/日を親委員会の方に報告するようにしたいと思います。

先ほどのものと併せて、若干修文等々があると思いますが、それについては、私に一任させていただいてよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

では、この剤についても審議を終えたいと思います。

次のジクロシメットに移りたいと思います。

○ 吉田専門委員

すみません、よろしいでしょうか。先ほど申し上げればよかったんですけども、コリンエステラーゼの 20% の基準というのは、JMPR の基準と同じと考えてよろしいのでしょうか。

○ 鈴木座長

後ほどまた、神経毒性に関する部会が総合第一の方だと思いますので、その辺りについて、きちんとしたガイダンス的な話をした上で、また幹事会の方に上げていきたいと思います。

ジクロシメットに移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 4 に基づきまして、ジクロシメットの御説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

3 ページを御覧いただけますでしょうか。ジクロシメットは、魚介類に対する基準設定依頼というものがなされております。

2008 年 1 月 11 日付けで、厚生労働大臣より意見聴取がなされておりました、第 13 回確認評価第二部会において ADI が決定されております。

6 ページを開いていただきますと、ジクロシメットは 6. にあるような構造をしております。殺菌剤でございまして、いもち病の付着器のメラニン化を強く阻害して、付着器からのイネ表皮細胞への侵入を阻害することによって殺菌作用を示します。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

7 ページで「1. 動物体内運命試験」が行われております。

「(1) 血中濃度推移」が表 1 にございまして、吸収が比較的早いということがわかるか

と思います。

排泄に関して表 2 と表 3 がございますけれども、いずれも糞中排泄がメインであるということがわかるかと思います。

9 ページで「(4) 胆汁中排泄」でございます。表 4 を御覧いただきますと、胆汁中排泄が高いということがおわかりいただけるかと思います。

体内分布が表 5、表 6 にございます。いずれも消化管、肝臓、脂肪といったところで高い分布が見られています。

表 6 を御覧いただきますと、シアノ基を標識したもののみ、毛に分布が見られております。

「(7) 代謝物同定・定量」でございます。ジクロシメットは、光学異性体の R 体を有効成分としているものでございまして、S の構造を持つ異性体も併せてこちらで観察されているんですけれども、R と S の間の変異というか、入れ替わりが起こらない。ジクロシメット、すなわち R 体の主要代謝物であるフェニル基 3 位の水酸化によって I ができるというものが、S 体を用いたものではほとんど起きないというのもこちらで確認しております。したがって、R と S が入れ替わることがないというのも、こちらの代謝物のプロファイルが違うというところからも確認されております。

続いて、15 ページにまいりまして「2. 植物体内運命試験」が水稻を用いて行われております。

(1) が湛水処理で、(2) が葉面処理でございます。

まず田面水処理ですが、表 8 を御覧いただきますと、玄米のところでもごくわずかに放射能が検出されておまして、わずかに移行することが確認されております。

(2) は止葉に塗布しているんですけれども、止葉というのは、穂が出る直前に一番最後に出る葉っぱを止葉というんですけれども、これに塗ったところ、可食部の玄米の方にはほとんど移行しないことが確認されております。

(1) と (2) の試験、ともに主要成分として残留しているものは、親化合物でございました。

(3) は穂にジクロシメットを塗布して、玄米に移行するかどうかということなんですけれども、さすがに玄米にも移行しているんですが、多くはもみ殻に残っております。玄米中の主要成分は、やはり親化合物でした。

続いて、環境中の運命でございます。

18 ページにまいりまして、まず「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」では、分解が非常に遅いことがわかりました。半減期は 70 カ月とか 34 カ月といった数字がございます。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」でございます。こちらでも分解は遅くて、半減期は 4.7 年、6.3 年という数字でございます。

「(3) 土壌吸着試験」が行われております。こちらは土壌吸着係数が 531~1,060 ということで、移行性は比較的低いことが言えるかと思えます。

「4. 水中運命試験」が行われております。

「(1) 加水分解試験」では、ほとんど分解いたしませんでした。

「(2) 水中光分解試験」では、比較的早く分解が進むことがわかっております。

「5. 土壌残留試験」の結果が、表 11 にございます。容器内試験では、推定半減期 1 年以上かかっているんですが、ほ場試験では 4~25 日という結論でございました。

「6. 作物残留試験」の結果でございます。

玄米で最高 0.2 mg/kg という残留が見られました。代謝物 B はすべて定量限界未満でした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございますが、水産 PEC が 0.52  $\mu$ g/L、BCF はブルーギルを用いた実測値で 8、魚介類における最大推定残留値は 0.021 mg/kg でした。

食品から摂取されるジクロシメットの推定摂取量が 21 ページの表 12 にございます。こちらの数字は、部会で決めていただいた ADI を十分下回るということが言えると思えます。

「7. 後作物残留試験」が行われているんですが、いずれの試験についても、ジクロシメットの残留は定量限界未満でございました。

「8. 乳汁移行試験」が行われております。乳汁中からは検出されませんでした。

「9. 一般薬理試験」が行われております。高用量側で、例えば一般状態では流涎等の影響が見られておりますが、抗痙攣、痙攣誘発、鎮痛、体温といったところには、投与の影響が見られておりません。

23 ページ「10. 急性毒性試験」が行われております。いずれも LD<sub>50</sub>、LC<sub>50</sub> の値は大きくて、普通物相当でございます。S 異性体も含めて、急性毒性は低いということが言えるかと思えます。

「11. 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、ジクロシメットは、眼に対して軽い刺激性を示しましたが、皮膚には刺激性はなく、皮膚感作性はございませんでした。

「12. 亜急性毒性試験」以降でございますが、まず (1) でラットの結果が表 16 にござ

いまして、高用量側で肝腫大、6,000 ppm 以上のところで鼻口部及び前肢褐色汚れといった所見が出ておりまして、90 日のイヌの試験の方では、肝臓への影響等が見られております。

「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」がイヌ、ラット、マウスで行われております。

影響といたしましては、イヌについては肝臓への影響、ラットにつきましては、精巣間細胞腫が一応見られたんですけれども、統計学的有意差がなかったということで、偶発所見だろうと考えられております。

病理所見といたしましては、27 ページの表 20 にございますように、体重増加抑制ですとか、肝臓への影響等が見られております。

(3) で、マウスを用いました 18 カ月間発がん性試験が行われております。見られた所見といたしましては、表 22 の非腫瘍性病変でも肝臓への影響、腫瘍性病変といたしましては、肝細胞腺腫が特に雄で有意に増えております。これについては、後ほどメカニズム試験がございます。

「14. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。親動物で肝臓や体重増加抑制等の影響が見られておりまして、児動物も体重増加抑制が一応見られております。

発生毒性試験でございます。

まず、ラットは親動物で体重増加抑制等が見られておりますが、胎児への影響はございません。

ウサギについてもラットと同様で、母動物は体重増加抑制等が見られているんですが、胎児への影響はございませんでした。

30 ページにまいりまして「15. 遺伝毒性試験」でございます。

表 26、27 を御覧いただきますと、結果はすべて陰性でございまして、遺伝毒性はないと考えられました。

31 ページにまいりまして「16. その他の試験」でございます。

まず「(1) ラットの精巣機能及び性ホルモンに及ぼす影響の検討」でございます。精巣間細胞腺腫及び精細管萎縮等の発生増加が一部認められたということで、このような試験を行っているんですが、血中のさまざまな性ホルモンを調べたところ、特に検体の影響は認められなかったということです。

「(2) 雌ラットの性ホルモンに及ぼす影響の検討」も行われているんですが、こちらも影響はございませんでした。

32 ページの「(3) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導検討試験」が行われております。これはアンダーラインを引いてある部分が、部会に出した資料に比べてフェノバルビタール投与群についての記載を後から追記しております。専門委員の御指摘を踏まえて、このような修文を行いました。

結論といたしましては、CYP2B というものが観察されたんですけれども、PCNA の免疫染色による肝細胞の増殖亢進の確認というのが、ここではネガティブでございまして、メカニズムの考察といたしましては、CYP2B の誘導が見られたので、恐らく核内レセプターCAR が活性化されているんだろうと思います。それに基づいて CYP2B が誘発されて、細胞増殖の活性化が起きて、それが講じてこういった腺腫が起きたのではないかという考察をしているんですけれども「従って、肝発がんメカニズムは、薬物代謝酵素誘導を介したものであると考えられた」の部分については、複数の先生から、ちょっと言い過ぎではないかということで、削除の指示をいただいております。

以上を踏まえて「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。

ジクロシメットによる影響は、主に肝臓に認められました。食品中の暴露評価対象化合物は親化合物のみでございます。

ADI の設定といたしましては、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られました無毒性量 0.5 に安全係数 100 を考慮いたしまして、0.005 を ADI として設定いただいております。

これに対しまして、用量設定の公比が、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で 20 倍、その次にとるとしても、2 世代繁殖試験で 20 倍開いているのでどうなのかなという御指摘かと思えます。ただ、この剤はいもち病に用いられる剤ですので、水稻以外の適用がこれから拡大されていくことはないと思いますので、そう考えると、ADI が低くても、実用上の問題はないのかなと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。全体として幾つか議論をしなくてはいけないんだろうと思います。

まず、植物代謝から環境の方の影響を、上路先生、よろしくお願いします。

○ 上路専門委員

特段ございません。

○ 鈴木座長

そうすると、毒性の方に集中していけばよいかと思います。

追加的なもので、32 ページのマウスの肝薬物代謝酵素誘導試験の検討のところなんです  
が、これについては、どなたかから説明をしていただいた方がいいような気がします、  
これはだれでしたか。

○ 都築課長補佐

御指摘をくださったのは、部会の高木先生と根本先生です。

○ 鈴木座長

部会の方からのお話なんですね。そうすると、無視するわけにもいかないし、現実には薬  
物代謝酵素誘導を介したものであると断定的に言うのはどうかということだった  
んですが、西川先生、この辺はどんなふうにお考えでしょうか。

○ 西川専門委員

評価の上で大きな影響はないと思いますので、どちらでも構わないと思います。

○ 鈴木座長

PCNA でネガティブだったというところからややこしい話になって、言いにくい話になっ  
たんだと思います。

吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

PCNA につきましては、いつ測定したかということによって、増殖活性が上がったり、よ  
くわからなくなったりいたしますので、PCNA が 1 ポイントの測定で陽性でなかったからと  
いって、必ず増殖活性が上がっていないかということはわからないのではないかと思います  
ですが、特にフェノバルのことをあえてそう書く必要もないかなというのは、個人的には思  
いますけれども。あったからといって、特にその説明が不足するものではございませんの  
で、マウスの書きぶりについては、よろしいのではないかと思います。

やはり断定につきましては、フェノバルでのこの試験の結果からだけ断定というのもで  
きないので、専門委員のこの修正でよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生、いかがですか。

○ 柳井専門委員

やはり最後の断定はよくないかなと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。そうすると、大体合意できたようでございます。

林先生、遺伝毒性の方は問題ないですね。

○ 林専門委員

これは問題ありません。

○ 鈴木座長

そうすると最後のところで、ADI 設定の根拠になる試験のところの用量の公比が非常に飛んでいるよという話なんですけれども、先ほど事務局から説明があったとおり、慢毒/発がんの話で 0.5 の次が 26.0、2 世代繁殖のところは 0.7 の次が 14.8、多種の動物で見たときに、マウスの 18 カ月の雄で 0.8 で、LOAEL が 8.4 という段階になっていまして、閾値を設定する一番低い用量のところは非常に低く設定されていて、これはやむを得ないかなと思うんです。

それから、抗いもち剤だということで、ADI が低くても、これを上回るようなこともなさそうなので、本当の NOAEL はもしかしたらもっと高いところにあるのかもしれないんですけれども、これはこれでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

そうしますと、部会で審議したとおり、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で 0.5 mg/kg 体重/日の NOAEL を根拠にして、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会の方に報告したいと思います。

この剤については、特に問題はなかったようなので。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。大変恐縮なのですが、また肝臓の問題です。ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌です。雄につきましては、好酸性の細胞巣が増えておりますので、何らかの肝肥大以外のものが起きている可能性があります。けれども、雌につきましては、絶対重量と小葉中心性肝細胞肥大だけですので、そのほかの血液学的検査が上がっておりませんので、これを肝障害ととってよろしいものかどうか。特に ADI に関与するものではありませんが、雌については、私は削除してもよろしいのではないかと思います。御確認いただきたいと思います。

○ 鈴木座長

主として、肝臓に認められたということなんです。

○ 吉田専門委員

ですから、表 20 の雌のところだけです。肝臓に影響があることは別に異存はないのですけれども、この試験の雌におきまして、本当に肝臓は悪影響だったのかということです。

○ 鈴木座長

病理的にも、中心性の肝細胞肥大が見られているだけで、重量の話も比重量が増えていてだけでそのほかの指標では影響がないから、これは毒性なのかということですね。

○ 吉田専門委員

少なくとも 500 ppm でその影響を取らなくてもよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

実際上は、ちょっと厳しく取っているみたいですね。体重増加抑制も一過性のということになっていますね。

○ 吉田専門委員

少なくとも雌の 500 ppm につきましては、削除してもよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

表 20 の雌の 500 ppm 以上、肝比重量増加を削除ということですね。

2,000 ppm では、それは復活するわけですね。

○ 吉田専門委員

個人的にはいいかなと思うんですがね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

そういうことですね。今のことはよろしゅうございますでしょうか。いいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

では、それはそういう形の修正を加えるということで、ADI の設定には関係ないですね。

では、今、述べたような形で親委員会の方に送らせていただこうと思います。

次の剤、ピラスルホトールです。

○ 都築課長補佐

それでは、次のピラスルホトールの御説明をさせていただきます。資料 5 と併せて、資料 1 も御覧ください。

まず、資料 5 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。

ピラスルホトールは、2007年8月17日にインポートトレランスの申請が小麦、大麦等に対してなされまして、それを踏まえて、2007年8月28に厚生労働大臣より意見聴取がなされているものでございます。

第15回確認評価第一部会においてADIが決定いたしました。

6ページを開いていただきますと、ピラスルホトールは、6.のような構造を持っております除草剤でございます。作用機構といたしましては、4HPPDというチロシン代謝系で働いている酵素を阻害するという剤でございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7ページ以降を御覧くださいませ。

まず「1. 動物体内運命試験」の「①血中濃度推移」が表1にございます。これを御覧いただきますと、吸収、排泄ともに早いことがわかるかと思えます。

「②排泄」の経路でございますが、表2を御覧いただきますと、尿中の排泄が主であることがわかるかと思えます。

「③体内分布」でございますが、表3を御覧いただきますと、肝、腎といった臓器に分布が多いことがわかるかと思えます。

「④代謝物同定・定量」でございますが、表4にあるように、幾つかの代謝物が見られているんですが、いずれも親化合物が圧倒的に多いという状況でございます。代謝物としては、脱メチル体、ヒドロキシメチル体、カルボン酸体等が少量検出されております。

9ページにまいりまして「(2) 動物体内運命試験(ラット、低用量)」が行われております。

傾向といたしましては、すべて高用量と同様の結果でございましたので、説明は割愛させていただきます。

10ページの下の方で「(3) 動物体内運命試験(ヤギ)」でございます。

結果といたしましては、乳汁中からピラスルホトールが少量検出されております。体内の分布といたしましては、肝、腎といったところに多く分布しておりました。

「②可食部中の代謝物同定・定量」でございます。こちらでも親化合物が主でございます。御覧いただくと、やはり肝臓、腎臓といったところに見られているということでございます。

「2. 植物体内運命試験」でございます。

(1) で、小麦を用いた試験が行われておりまして、まず春蒔き小麦の分けつ期に散布処理して行われた試験でございますが、結果は表10にございまして、収穫時期の玄麦の値を御覧いただきますと、親化合物は検出されなくなって、そのかわり、M5、M2といったよう

なものが検出されるようになってまいります。

主要代謝経路は、脱メチル化による M1 の生成等でございます。

13 ページで「(2) 薬害軽減剤の影響試験」でございます。ピラスルホトールは、通常単独で使うよりは、薬害軽減剤であるメフェンピルジエチルとの混合剤で使用することを計画しているということでございまして、これを踏まえた代謝が検討されております。

御覧いただきますと、表 11 のように、M2、M3、M5 というものがございまして、代謝物の種類は変わらないんですが、親化合物とか M5 といったようなものの残留がメフェンピルジエチルの併用によって低下することが観察されております。

続いて「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。結果が 14 ページの中ほどにあるんですけれども、半減期は 11 日、72 日、32 日といったような形で、比較的早いということが言えると思います。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」でございますが、こちらはほとんど分解が見られませんでした。

15 ページ「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」では、ほとんど分解いたしませんでした。

「(2) 水中光分解試験」が行われているんですが、こちらでも分解いたしませんでした。

「6. 作物残留試験」が行われておりまして、結果が表 14 にあるんですが、えん麦で若干の検出がされております。

17 ページにまいりまして「7. 家畜残留試験」でございます。

こちらは先ほどのヤギと同じような傾向でございまして、肝、腎に残留が見られました。

乳汁中には、高用量投与したときに、ごくわずかに検出されております。筋肉や脂肪にはほとんど移行しておりません。

18 ページにまいりまして「9. 急性毒性試験」でございます。

表 17 を御覧いただきますと、いずれも LD<sub>50</sub>、LC<sub>50</sub> の値が高く、急性毒性は弱いと申し上げられると思います。

(2) 急性神経毒性試験が行われておりますが、神経毒性は認められませんでした。

19 ページにまいりまして「10. 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。

皮膚に対する刺激性は認められなかったんですが、眼に対しては軽度の刺激性がございました。

皮膚感作性は陰性でした。

「11. 亜急性毒性試験」以降でございます。

この 4HPPD 阻害剤に共通して見られる所見なんですけれども、チロシン代謝経路が阻害されることによって、血中のチロシン濃度が上がって、高チロシン血症が観察されます。動物種によって出方に差があって、特にラット、ウサギ、イヌで顕著に出ます。

そういった作用が、まずラットの表 19 を御覧いただきますと、雄の 7,000 ppm 投与群のところで角膜混濁というものがございます。こちらがよく見られる症状でございます。雌では 1,000 ppm 以上のところで見られております。

それから、この剤は尿中排泄が多いんですけれども、尿が着色尿になるということがございます。尿路系に若干の影響が出ております。

(2) で、マウスでございますが、3,000 ppm まで投与しているんですが、マウスには影響はございませんでした。

(3) で、90 日間のイヌの試験でございます。イヌも尿路系に結石が存在したということで、親化合物の結晶が一部入っているのではないかとということでございます。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。こちらでも尿の色調の変化観察されております。ただ、尿路系に異常は認められなかったことから、この所見を毒性とは考えなかったという文章を吉田先生に追加していただいております。

22 ページで「(5) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 M5、ラット)」でございます。親に比べて毒性は弱いようです。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

(1) で、イヌを用いた試験では、尿細管拡張等の所見が見られております。

着色尿が見られているんですが、この所見自体を毒性とは考えなかったと申し上げております。

23 ページで「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございますが、リポフスチンの毒性学的意義のところを、専門委員の先生から「甲状腺ろ胞細胞へのリポフスチン沈着亢進は化合物で引き起こされるので、毒性的変化ではないと断定しない方がよいと思われる」という御指摘をいただいております。

それから、西川先生からなんですけれども、表 27 は非腫瘍性病変ということでまとめているんですが、腫瘍性病変が 1 例見られていて、これを投与の影響と考えたんですが、腫瘍性病変の表を特にまとめていないので、表だけ見ている人が見落としてしまう可能性もあるということもあってかと思うんですけれども、表 27 を非腫瘍性病変の表とせずに、こ

ちらに角膜の扁平上皮乳頭腫ですとか、扁平上皮がんというものを記入してはどうかという御意見をいただいております。

「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。検体の析出による結石ですとか、尿路系への影響が見られております。

見られた所見が表 29 にまとめてあります。一部病理所見名について丁寧な御意見をいただいておりますが、一部ちょっと範囲し切れずにいるところがございます。後ほどまた御意見をいただきながら修正したいと思います。

「13. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。

親動物につきましては、角膜ですとか肝、甲状腺といったようなところに影響が出ております。

甲状腺のコロイド変化のところについて、「ろ胞細胞肥大との関連性が見られないことから、毒性変化ではないと考えられた」という記述を書いてあるんですけども、若干意味がわかりにくいという御指摘をいただいておりますので、工夫したいと思います。いずれにせよ、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

27 ページで「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。認められた影響が表 32 にございますとおり、親動物、児動物ともに影響が見られております。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」の結果が表 33 にございます。こちらも親動物、児動物ともに影響が見られております。

「(4) 発達神経毒性試験 (ラット)」が行われております。こちらも角膜混濁等が見られましたが、神経毒性は認められませんでした。

29 ページで「(5) 発生毒性試験 (代謝物 M5、ラット)」が行われておりますが、こちらでも親化合物より毒性が低いという結果になっております。

「14. 遺伝毒性試験」が行われておりますが、いずれも陰性でございました。

「15. その他の試験」といたしまして、メカニズムが幾つか調べられているんですけども、チロシンを餌として与えまして、さまざまな品種のラットですとか、マウスで高チロシン血症が再現できるかどうかという試験が行われているんですが、チロシン濃度と角膜混濁との出現頻度には相関がある。ただ、その程度については、動物の種差、系統差、性差があることが明らかになりました。本試験では、雄の SD ラットが最も感受性が高いということがわかりました。

チロシン代謝において、HPPD によって阻害されたときに、HPLA ができると、別のパスウェイでチロシンがたまらずに排泄が進んでいくということで、この HPLA ができるかどうか

ということを確認すると、高チロシン血症の影響を受けるかどうかということがはっきりわかるんですが、この状態を NTBC という HPPD を不可逆的に阻害してしまう医薬品の阻害剤を用いて試験を行っております。結果といたしましては、感受性が高いのがラット、イヌ、ウサギ。ヒトとマウスが HPLA 産生能が高い。すなわち、高チロシン血症が起きにくいということがわかりました。

「(3) ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響」でございまして、チロシンをえさとして与えながら NTBC を投与したところ、角膜ですとか、血中チロシン濃度の増加、肝比重量の増加、軽微から軽度の甲状腺濾胞のコロイド変化、膵臓腺房細胞変性等が認められました。

32 ページの (4) で、チロシンと NTBC を投与して、高チロシン血症を再現することによって、胎児の発育に対する影響を調べました。この結果、胎児では、低体重ですとか、骨格変異が認められました。ただ、チロシン濃度上昇が生じにくいヒトにおいては、ラット胎児と同様の影響が生じる可能性は低いと考えられるという結論になっております。

以上を踏まえまして、33 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

ピラスルホトールによる毒性は、主に角膜及び尿路系に認められました。

暴露評価対象化合物なんですけれども、ピラスルホトールと代謝物 M1 を暴露評価対象化合物といたしまして、ADI なんですけれども、マウスの発がん性試験で NOAEL はとれていないんですが、若干高用量側に振っていることで NOAEL がとれていないんですが、より感受性が高いと思われるラットにおいて、1 mg/kg 体重/日という十分低い NOAEL がとれておりますので、これに安全係数 100 を考慮いたしまして、ADI 0.01 mg/kg 体重/日ということで、部会では結論を出していただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

4HPPD 阻害剤ということで、毒性的には高チロシン血症に起因すると考えられるような変化が主体だろうという話になると思うんですけれども、若干議論をしなければならないと思います。

植物代謝と環境に関しては、上路先生いかがですか。

○ 上路専門委員

結構です。そこは問題ありません。

○ 鈴木座長

そうすると、毒性に集中して議論をさせていただきたいと思います。

23 ページ辺りからでよろしゅうございましょうかね。また関連するところは逐次戻るとして、23 ページの「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」の書きぶりとして、甲状腺ろ胞細胞のリポフスチン沈着の話なんですけど、これは既に反映されているのかな。色素沈着亢進の毒性学的意義はないのではなくて、毒性学的な意義は明らかではないという形にするということですね。

○ 都築課長補佐

先生の御指摘を踏まえて、もう修文したものになっています。

○ 鈴木座長

すみません。よけいなことかもしれませんが。これはこれでよろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

私の方でコメントしたんですが、過去に例えばある特定の化合物、ミノマイシンなどでは、甲状腺ろ胞細胞でリポフスチンが増えるという現象があって、それを強い毒性ととるかどうかは議論のあるところなんですけど、ライソゾームに蓄積するという、色素がリポフスチンも含めた亢進が起こるという現象を経験したものですから、特に毒性ではないととれるかどうかという疑問に思っていますので、指摘しました。

以上です。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。これはリポフスチンであるということは、シュモール染色等で確認されているんですか。

○ 都築課長補佐

これは確認してあったと思います。

○ 吉田専門委員

確認されているならいいんですけども。この発生頻度が増えているので「リポフスチンであった。」以下、これの毒性云々について、投与によって増えているわけですから、今、柳井先生の御意見もあったことですし、わざわざ「毒性学的意義はあきらかでない」ともせず、そこで「。」にしてよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そこまでできますか。

○ 柳井専門委員

「であった。」で結構です。

○ 鈴木座長

評価はせず、その形にする。若干リポフスチンという言葉はどこに置くかというので問題が出るかもしれませんが、褐色色素（リポフスチン沈着）という形がいいのかもしれないですね。ちょっと事務局で検討させてください。

西川先生、今のことはいいですか。

○ 西川専門委員

いいのですが、リポフスチンであることが示唆されるということなので、恐らく確定していないのではないかという気がします。

○ 鈴木座長

そうすると、褐色色素沈着までにしておきますか。

○ 都築課長補佐

これは部会でも議論になって、シュモール染色でリポフスチンであることを確認していたと思います。

○ 鈴木座長

では、もう一度どうか調べますか。

○ 西川専門委員

ですから、示唆というのがおかしいんですよ。

○ 鈴木座長

示唆という書き方がおかしかったんですね。

○ 都築課長補佐

すみませんでした。では、実験事実だけを述べるということで、もう少し整理したいと思います。

○ 鈴木座長

そういう形にしたいと思います。

同じ場所のところで、表 27 の表現との関連なんですけど、1 例だけではあるんですが、2, 500 ppm 群の雄で角膜の扁平上皮乳頭腫、扁平上皮がんというものがそれぞれ出たということで、これが 1 例ではあるけれども薬物に起因するものだということで、本文中に記載していたんですけども、非腫瘍性病変、腫瘍性病変との兼ね合いも含めて、今の記載を表の中に加えましょうという話なんですけど、これについては了承していただけるでしょう

か。西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

妥当なコメントだと思いますが、これは私ではなくて、恐らくだれかほかの人のものだと思います。

○ 都築課長補佐

違いましたか。すみません。

○ 西川専門委員

出した覚えははっきりしません。

○ 都築課長補佐

すみませんでした。

○ 鈴木座長

今のがそうだとし、て、そういう形に変えてよろしゅうございますね。

○ 吉田専門委員

表に入れてしまう場合は、この「腫瘍性病変」から「考えられて」までは削除してしまうんですか。

○ 都築課長補佐

これは1例なのにとったというものを書いておくというのは、やはり意味があると思いますので、これは残したいと思います。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。ちょっと不徹底な部分はあるんだけど、勿論ここの括弧書きの表のところの非腫瘍性病変というのは消します。腫瘍性病変も含まれてきます。何かあればお願いします。

いいですかね。また何か思い付けば、まだ少し時間はありますから、後ほどということにして、先に進ませていただきます。

25ページの表29で、多分幾つかの言葉について御指摘をいただいたんだと思いますが、間質性浮腫。これは膀胱でしょうか。それと間質性細胞浸潤、あるいは漿膜細胞浸潤といったところの書きぶりがこれでいいのかどうか。多分、柳井先生だと思うんですが、御説明いただけますか。

○ 柳井専門委員

たしか私の方でコメントしたのは、肝臓の間質細胞浸潤という実験があったので、肝臓の間質とはどこかと考えましたら、やはり Glisson 鞘かなと思ったんです。

○ 鈴木座長

それは直っているみたいですね。

○ 柳井専門委員

そこだったと思うんですけどもね。

○ 鈴木座長

別の人ですか。膀胱の方ですか。

○ 吉田専門委員

私はコメントしておりませんが、拝見しても、表 29 の 4,000 ppm に認められております一番下の膀胱の所見ですが、間質性細胞浸潤は間質細胞浸潤でよろしいと思います。

あと、間質性細胞浸潤と書きますと、間質性細胞で区切って浸潤なので、間質に細胞が浸潤しているので「性」は要らないと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。間質細胞浸潤なんですね。

それから、間質性浮腫というのは、その「性」はどうするんですか。

○ 吉田専門委員

要るような気がします。

○ 都築課長補佐

すみません、またここでやっていると時間がかかってしまいますので、もう一回事務局で先生方からいただいた意見を整理して、御覧いただきたいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。それでよろしゅうございますね。

26 ページ、生殖発生毒性のところの正確には 2 パラ目、2 行目以降のところなんですが、甲状腺のコロイド変化及び色素沈着の発生頻度の増加が雄で顕著だったというところで、これが毒性変化ではないというところの理由を次の 2 行で書いているんですけども、これも先ほどと同じで、見られた現象に限って、これらの変化については以下を取ってしまうという形で対処したいなと思うんですが、いかがでしょうか。

実際は、甲状腺ホルモンの合成のところで、チロシンというのは絡んでいますから、その意味では、何らかの影響があったって不思議ではないんですね。ですから、今の「これら」以降を削除ということで、よろしゅうございますね。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それから、感受性その他については、特に問題がない。

その他の試験のところで使われている NTBC というのは、確かに代謝異常の治療薬として使われているんですが、元は農薬で開発されたんだと思うんです。それでほかに問題はないような気がします。

32 ページの (4) は、最後の行が多分修文されておまして、非常にわかりやすい形に変わったと思います。ヒトではチロシン濃度の上昇が生じにくいので、ラットの胎児と同様の変化が生ずる可能性は低いと考えられたという形にして、わかりやすく変えられていると思います。

すみません、遺伝毒性のところを飛ばしてしまいました。

○ 林専門委員

遺伝毒性のところは、内容的には問題ないんですけれども、これまでとの統一ということで、代謝物はいつも分けて書いていたと思うので、M5 の部分だけ別々書いていただけたらいいと思います。

それと、これも専門ではないんですけれども、先ほどの 23 ページの腫瘍性病変、非腫瘍性病変のところなんですけれども、本文中にこういうふうにきちっと書かれているので、このままでもいいのではないかなと思うんですけれども、いかがなんでしょうか。これがもっと、あまりここで統計学的な有意差ということは言いたくはないんですけれども、1 例ということもあるし、本文中にこれだけきっちり書かれておれば、特に表の中にまで書くこともないのかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

確かその点はごもっともでして、普通は非腫瘍性病変と腫瘍性病変の表をつくるんですけれども、言われるように、1 例ずつしかないもので、これは表をつくるまでもない。ただ、これを 1 例だけでも毒性所見としたというので、原則からすると、表をどこかに入れておかないということを考えたんだけれども、考えてみれば、確かに非常にはっきり書いてありますね。ですから、表は要らないかもしれないですね。非腫瘍性病変の表だけでよいのかなという気もしますが、いかがいたしましょうか。

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

そういう意見にも賛同できますが、やはり角膜の腫瘍というのは非常に珍しいと思いますので、少し強調する意味でも、書いておいてもいいのかなとは思いますが。

○ 林専門委員

別に表をつくっておきますか。

○ 鈴木座長

別に表をつくるというのは、1例の話ですが、吉田先生、何かありますか。

○ 吉田専門委員

すみません、この表 27 で再生の角膜過形成については、1,000 ppm 以上で増えているのですけれども、そういう限局性の全腫瘍状態としての過形成は増えてはなかったんですね。

○ 鈴木座長

そこまではわかりません。

○ 吉田専門委員

すみませんが、これは ADI の設定には関係ありませんが、もしよろしければ、一度抄録等を送っていただければ確認いたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

では、若干預からせていただいて、事務局の方で修正をした上でという形にしたいと思います。

ほかに全体として問題はないでしょうか。

尿の着色、その他については、大体修文が済んでいると思いますので、よろしいかと思うのですけれども、着色尿そのもの自体は毒性所見とはしないという形になっております。

よろしければ、ADI の設定に移ります。

マウスで、実は発がん試験で NOAEL がとれていないということではあるんですが、事務局の方から、やはり感受性の問題等々を考えた場合に、感受性が高い動物で長期間のところで NOAEL がとれているので、それを用いたらよいのではないかということで、部会もそういう形で ADI を決めたという説明がありました。これについて何か御意見のある方はございますでしょうか。がんの方の関係だと、吉田さんですか。何か御意見はございますか。あるいは西川先生。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

いいですか。

柳井先生、よろしいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ということで、2年間のラットの慢毒/発がん併合試験で得られている NOAEL1.02 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠としまして、安全係数 100 で割って、0.01 mg/kg 体重/日を親委員会の方に報告させていただこうと思います。

若干修正がございますが、これは私が基本的に見ますけれども、状況によって専門委員の方々にも確認をしていただくようなことになろうかと思います。よろしく願いいたします。

どうしましょう。ちょっと休みますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

10分ぐらいは休めそうですね。

○ 都築課長補佐

あの時計で4時からですか。

○ 鈴木座長

そうですね。

○ 都築課長補佐

わかりました。

(休憩)

○ 鈴木座長

時間が来ましたので、始めさせていただこうと思います。専門委員の方々は皆さんおそろいのようなので、始めてしまいます。いいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

それで、今、休み時間の間に若干、問題のあることがわかりまして、最後に審議したピ

ラスルホトールのところなのですが、やや早とちりだったところがあったようで、評価書（案）の 23 ページのリポフスチンの沈着と、26 ページの甲状腺のコロイドの問題のところで、これはいずれも全投与群に見られた変化ということなので、部会の方では、このような変化はあるんですけども、悪影響ではないという形の評価としていたので、現象だけを書き換えたという形にしてしまうとちょっと具合が悪いことが生ずるというのが判明したんです。この辺、若干、議論しますか。

一応、これは何を調べればいいんでしょうか。

○ 都築課長補佐

部会の議論をもう少し見るのと、あと、海外でも評価されていますので、海外での評価がどうだったかを確認したいと思います。

○ 鈴木座長

その上で変更してということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

以上のような経過があったので、その点については御了承いただきたいと思います。

それでは、その次の剤のフェノキサニルに移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

フェノキサニルの御説明をさせていただきます。資料 6 と併せて資料 1 も御覧くださいませ。

資料 6 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。「審議の経緯」が書いてあります。

フェノキサニルにつきましては、魚介類に対する残留基準設定の依頼がなされておりまして、2008 年 2 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

第 13 回確認評価第二部会において、ADI が決定しております。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

5 ページを開いていただきますと、6. に書いてあるような構造を持っております殺菌剤でございます。これはジクロロフェノールの構造を有しているので、ダイオキシンの生成がないかどうかということが不安なんですけれども、あらかじめ、原体混在物として基準を超えるダイオキシンがないことを確認しております。

それでは、7 ページの「1. 動物体内運命試験」以降から御説明をさせていただきます。

まず「(1) 血中濃度推移」で、表 1 にございますとおり、吸収は早いんですけども、

減衰は二相性を示しておりまして、特に血中の $\beta$ 相の時間がやや長いという特徴がございます。

「(2) 排泄」でございますが、表 2 を御覧いただきますと、尿中と排泄、どちらも主要な排泄経路である。やや糞中排泄が多いという傾向があるかと思えます。

「(3) 胆汁中排泄」でございます。表 3 を御覧いただきますと、胆汁が主要な排泄経路であることがわかるかと思えます。

「(4) 体内分布」でございます。表 4 を御覧いただきますと、 $T_{max}$  付近では消化管とか肝、腎に多く分布しております。120 時間後にはすべて低濃度になっていきます。

それから、代謝物の同定・定量が行われておりまして、結果が表 5 にございます。

表 6 も、代謝物の同定・定量でございます。

主要な代謝経路は、このフェノキサニルの構造中にございますアミド結合の加水分解。それから、エーテル結合の部分が開裂していくといったような経路でございます。

続いて、11 ページで「2. 植物体内運命試験」でございます。

水稻を用いた試験が行われております。結果が表 7 にございまして、御覧いただきますと、茎葉処理、湛水処理した上で玄米への移行を見ますと、玄米にわずかに移行しているということでございます。検出された放射性化合物の主なものは親化合物でございました。10%TRR を超えるような代謝物は検出されておられません。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」の結果が 12 ページの一番下の方にございまして、114 日から 167 日ということで、比較的緩慢な分解と言えるかと思えます。

一部、文章の直し、漢字の間違い等を上路先生に御指摘をいただいて、それを反映した形にしてあります。

13 ページにまいりまして「(2) 好氣的土壌中運命試験」が行われております。推定半減期は 98 日でした。

それから、滅菌土壌でもわずかに分解することが確認されておりまして、化学的な分解も示唆される結果でございました。

「(3) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素含有率によって補正した吸着係数  $K_o$  は 454~697 でございまして、比較的移動性は低いのかなという結果かと思えます。

「4. 水中運命試験」がございます。

「(1) 加水分解試験」では、半減期が 1 年以上ということで、水中ではほとんど分解しないということがわかります。

「(2) 水中光分解試験(滅菌蒸留水及び自然水)」が行われております。水中光分解の半減期は、自然太陽光換算で34日間ということでございまして、比較的早いのかなと思います。

「5. 土壌残留試験」が行われております。代謝物を加えても、半減期は圃場で最大79日でございます。

「6. 作物等残留試験」が行われております。

まず「(1) 作物残留試験」の結果でございしますが、玄米中の最高値は最終散布22日後に収穫した0.53 mg/kgでした。代謝物については、いずれも10%未満でございました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ですが、フェノキサニルの水産PECは1.9 µg/L、BCFは、魚種としてはコイを用いまして、実測値で20、最大推定残留値は0.19 mg/kgでした。

以上を踏まえて、食品から摂取されるフェノキサニルの推定摂取量を計算いたしますと表9のとおりでございまして、これは後ほど出していただいたADIの範囲に十分収まっております。

「7. 乳汁移行試験」がホルスタインの泌乳牛を用いて行われておりますが、乳汁からは検出されませんでした。

「8. 一般薬理試験」の結果が表10に載っております。ヘキソバルビタール睡眠時間の延長とか、体温の低下等、さまざまな影響が見られております。

「9. 急性毒性試験」の結果が17ページの表11にございまして、いずれもLD<sub>50</sub>等の数字は大きいということで、急性毒性は低いと言えるかと思えます。

それから、表12に代謝物の毒性があるんですが、代謝物Eは親よりは毒性が強いことがここでわかります。

18ページに移りまして「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験」でございします。皮膚への刺激性は認められなかったんですが、眼に対して軽度の刺激性が認められました。皮膚感作性は認められておりません。

「11. 亜急性毒性試験」が行われておりまして、ラット、マウス、イヌ、いずれも肝臓に影響が見られております。

こちらは、先生方からいただいた御意見を既に反映した形で文章を書いておりますが、19ページの表14を御覧いただきますと、800 ppm以上投与群の「ALP、AST及びALT減少」というところで、これは減少だから毒性所見とみなさないでいいのではないかという御意見をいただいて、これは見え消しにしてあります。

それから、マウスについても先ほど申しましたとおり、肝臓への影響。

イヌにつきましても、主に肝臓への影響が観察されております。

続いて「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」に関してでございます。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。特徴的な所見といたしましては、出血に伴うと思われる所見が多臓器で観察されております。こちらの表18も、先生方からいただいた御意見を既に反映させた形で表をつくっております。

22ページにまいりまして「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」の結果でございます。発がん性はございませんでした。認められた影響といたしましては、血液系への影響と肝臓への影響が観察されております。

「(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)」で、23ページ以降でございますが、24ページの表23を御覧いただきますと、雄で最高用量群500 ppm投与群で肝細胞腺腫が観察されております。これについては後ほどメカニズム試験が行われております。

「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」において、親については一般毒性試験と同様に、肝臓への影響がメインでございました。児動物については体重増加抑制が観察されております。

それから、発生毒性試験がラットとウサギを用いて行われております。

まずラットは、親動物でヘマトクリット等、血液系への影響が認められたんですが、胎児への影響は認められませんでした。

ウサギに関しましては、高用量側で摂餌量の減少等が認められたんですが、胎児への影響は認められませんでした。

「14. 遺伝毒性試験」につきましては、表26にございますとおり、チャイニーズハムスター胚由来培養細胞を用いた染色体異常試験で代謝活性化系の有無にかかわらず構造的異常を有する細胞の出現頻度が増加したんですが、小核試験その他では陰性だったということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えました。

それから、メカニズム試験でございます。28ページで、イヌにおける出血のメカニズムを明らかにするということで、イヌを用いた5週間の経口投与試験を行っているんですが、200 mg/kg 体重/日から徐々に投与量を上げていくという試験で、上げていくに伴って肝臓の障害が出て、それに伴って血液凝固因子の産生量が低下していくというような経過が認められております。

この試験の結果、フェノキサニル投与によって、まず肝機能が抑制されて、それにつれ

て血液凝固系因子が低下していくことが明らかになりました。

29 ページでございます。ラットにおける肝腫大の影響を細かく見ております。

まず、Fischer ラットを用いて 4 週間の混餌投与で影響を見ているんですけども、肝臓の暗調化及び腫大が認められたほか、ミクロゾーム分画を調製して観察したところ、P-450 量、ECOD（CYP1 酵素）及び PROD（CYP2 酵素）がそれぞれ増加した。特に CYP2 の方が多くなったという結果でございました。

それから、電子顕微鏡的な観察によって、ペルオキシゾームの量及び分布を調べたんですが、そちらには影響はなかったということで、肝臓の絶対重量・比重量の増加は、ペルオキシゾームの増殖能によるものではなくて、薬物代謝酵素活性誘導能による影響だろうというふうに結論しております。

それから、30 ページの肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響ということで、まず①の試験で、CYP2 の活性が上昇したことを確認しております。

②の試験は、更に高用量、3,500 ppm 投与群も設けて試験を行っているんですが、この結果、びまん性肝細胞肥大は、薬物代謝酵素活性の誘導に起因するというふうに結論しております。

今度は、マウスを用いた肝細胞の増殖能に及ぼす影響なんですけれども、2 週間混餌投与をして、投与 3 日目と 7 日目にそれぞれ PCNA 染色によって増殖活性を見ております。いずれも肝細胞の増殖活性は見られたんですけども、3 日目に比べて 7 日後は増殖活性が減少しているということでございました。

以上の結果を踏まえて、この剤の投与によって肝細胞の増殖活性が増えて、特に雄で顕著であった。その結果として、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたのではないかと、いうことを考察しております。

それから、（6）で酸化ストレスに及ぼす影響を調べているんですが、本検体は肝臓に対して酸化ストレスを及ぼさないというふうに結論しております。

以上を踏まえて、32 ページの「III. 食品健康影響評価」でございます。

フェノキサニル投与による影響は、主に肝臓に認められました。もともと、これは事務局では体重増加量と肝臓に認められたというふうに書いてあったんですが、肝臓という方に一本化しております。

それから、暴露評価対象化合物はフェノキサニル（親化合物のみ）ということで設定しております。

以上を踏まえて、最も低い NOAEL なんですけれども、ラットを用いました 2 年間慢性毒

性/発がん性併合試験の 0.70 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を考慮いたしまして、0.007 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定いただきました。

なお、これもほかの試験に比べますと、少し、ここだけ NOAEL が低いということもあるんですけども、NOAEL と LOAEL の開きが 10 倍あるということを御指摘いただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今、説明をいただいたような話のところなのですけども、これも植物代謝、環境の方については、上路先生、問題はないですね。直していただきましたね。

○ 上路専門委員

直していただいていますから、結構です。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますね。そうすると、毒性の方に集中して議論をしていけばよいということになると思います。

どこからやりましょうか。まず簡単なところから、19 ページの 90 日間亜急性毒性試験のところ、表 14 で「ALP、AST 及び ALT 減少」について、これは状況にもよるんですが、今回の場合は毒性と取らなくてよいというふうに見えるんですが、よろしゅうございましょうか。削除していいですね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、これはそういう形にしようと思います。

その次の、21 ページの出血の問題のところの書きぶりが表 18 の中に入ってくる形になるんでしょうか。

これも、この形で特に問題はないかと思うんですが、よろしゅうございましょうか。多分、後ろの方で出血に関してはラットの話でまた出てきますけれども、ここでは事務局の方では説明がなかったかもしれないんですが、もしかすると、20 mg/kg 体重/日以上というところ、これは 20 mg/kg 体重/日だけだと思うんですが、雄で肝臓の単細胞壊死が見られていること、あるいは雌でクッパー細胞の褐色色素沈着があるということなんですけれども、これは省いていいではないかという意見があって、事務局はその意見に従って削除したという話があったんですが、どうしましょうか。

事務局、何か説明はありますか。

○ 都築課長補佐

補足をいたしますと、御指摘を受けて削除いたしましたものが表 18 の、雄では 20 mg/kg 体重/日投与群のところでも単独で見られました肝細胞単細胞壊死。これは高用量側では認められていなくて、20 mg/kg 体重/日のみで認められた。

それから、雌につきましては、同じく高用量側では認められなくて、20 mg/kg 体重/日投与群のところのみでクッパー細胞褐色色素沈着が認められた。用量相関性がないということかと思いますが、削除の指示をいただきました。

○ 鈴木座長

そうはいつでも、1 群 4 匹ずつの実験でもありますし、単細胞壊死に関しては、雌では高用量のみ見られている。同様に、クッパー細胞の褐色色素沈着も、雄では高用量で見られているということもあって、影響である可能性は否定できないような気がするんですが、非常に実用上の問題からすると、その部分が仮に削除されたとしても、NOAEL には影響はございません。

どういたしましょうか。

まず、西川先生、お願いします。

○ 西川専門委員

用量相関性がないということから、削除しても大勢に影響はないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、一応、そういう形でよろしゅうございますか。

吉田先生、柳井先生、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 柳井専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

それでは、これは削除という形で、用量相関性がないからという話にしたいと思います。

その次のところが、全体で試験のところではあれないんでしょうか。

少し飛ばしまして、28 ページの「15. その他の試験」の「(1) イヌにおける出血機序解明試験」と併せて見たいと思うのですが、最後の行で「血液凝固系因子が二次的に影響を受けると考えられた」という形で閉じています。

その上の中段のところで「肝機能障害の結果、種々の血液凝固因子の産生量が低下し、Fib 減少と PT 延長が生じたと考えられた」。ここは非常にわかりやすく書いてあるので、実はそれだけでいいのかなとも思っていたんですが、途中にそのほかの説明が入ってきているので、最後にもう一度「フェノキサニル投与により、まず肝機能が抑制され、それにつれて血液凝固系因子が二次的に影響を受けると考えられた」という結論を書いたものと思われるんですが、これは本当に「二次的」という形で書いていいんでしょうか。

どなたか御意見をいただければと思うのですが、これは若干、最初のときの書きぶりからすると、修正をした上でこういう形になっているんですけども、はっきり言えば、上の形のところで産生量が低下するという話で尽きている部分なので、どうしますか。事務局でもう一度考えますか。

○ 都築課長補佐

部会での審議の様子を申し上げますと、こういった血液凝固系因子は肝臓でつくられるので、肝臓が傷むと、当然のことながら、その産生が落ちてということで、一応、理屈は通るという議論はされておりました。

○ 鈴木座長

大筋において間違いではないと思います。

○ 都築課長補佐

書きぶりについて、もう一回、座長と相談した上でつくりたいと思います。

○ 鈴木座長

それから、29 ページの「(2) ラットにおける肝腫大に関する生化学的及び電子顕微鏡学的検索」の結論のところで「CYP2 の誘導がより顕著であり、PB 型の誘導である可能性も考えられた」という形なんですけど、これは「PB 型の誘導が示唆された」ぐらいの修文でも悪くはないのかなと思っているんですが、柳井先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 柳井専門委員

私の方で担当した剤なんですけれども、確かに断定を避けたということで、今、あるような表現にしたんだと思うんですけども、先生のおっしゃるようなことでも同じようなことで、そういう意味でこういう書きぶりにしたんです。それはどちらでもいいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。短目の方を選ぼうかなという感じで、座長の横暴かもしれませんが、そうさせていただこうと思います。

大体、それで済めば、これは遺伝毒性の話のところで、一部陽性話がありますので、林先生、その辺のところをお願いします。

○ 林専門委員

この書きぶりで結構かと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、特にその他のところで問題はない。要するに、マウスの18カ月発がん性試験のところで、500 ppmの雄で見られた肝細胞腺腫の増加というようにところも一応クリアされているという形になりますね。

ほかにお気づきの点等々はございますでしょうか。

なければADI設定の方に移るんですが、まだ幾つかそちらにもあります。先ほど事務局の指摘で、32ページの主たるフェノキサニル投与による影響のところ、肝臓だけにした。体重増加量に及ぼす影響を省きましたということなんですが、どちらでもいいような気がするんですが、特に体重増加についてはどういうことなんでしょうか。一般的に高用量であれば起こるような話ですし、ターゲットとして書くというのはどうかというような御意見と思うんですが、そういうことでしょうか。

それでは、抜いてという話にしたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

もう一つありまして、仮に2年間の発がん試験のところを使うと、NOAELとLOAELの開きが10倍ですという話なんですけれども、これも、次に低い話が2世代繁殖になるんでしょうか。そこもやはり10倍の開きですし、それから、他の話のいずれを見てもそういう設定になっているので、これはしょうがないかなと思うんですけれども、実験的にNOAELとして得られているというのは2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のところが最も低いということで、これ以上はしょうがないと思います。

御了解いただければ、今の試験のところで0.7 mg/kg体重/日というものが雄で得られた最低のNOAELなので、これを基にして、安全係数100で除した0.007 mg/kg体重/日をADIというふうにしたいと思います。

若干、修正したりしなくてはいけないと思われるので、事務局と座長で相談をして上の方に上げさせていただきます。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは、フェノキサニルは終わりました、次のフェリムゾンについて事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

フェリムゾンについて御説明させていただきます。資料 7 と、併せて資料 1 も御覧くださいませ。

まず、資料 7 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。フェリムゾンにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。魚介類に対する残留基準値設定に伴う意見聴取と併せて、2008 年 2 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

第 13 回確認評価第三部会において ADI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

6 ページを開いていただけますでしょうか。フェリムゾンはこのような構造をしております殺菌剤でございます。いもち病に対する防除に使われます。いもち病菌の膜機能あるいは脂質生合成系に作用するというふうに考えられております。

7 ページを開いていただけますでしょうか。「1. 動物体内運命試験」の「(1) 血中濃度推移」でございますけれども、表 1 を御覧いただいておりますように、吸収、排泄ともに速やかなんですけれども、特に血球中でやや  $T_{1/2}$  が遅いというような傾向がございます。

「(2) 排泄」でございますけれども、標識部位によって若干、傾向が変わってくるんですけれども、ヒドラゾン標識の方では尿中排泄が多いという結論になっております。それ以外については、尿、糞ともに主要な排泄経路でございます。

8 ページの中ほどの「(3) 胆汁中排泄」でございますが、胆汁中に 44.5% TAR が排泄されたということで、胆汁も主要な排泄経路というふうに言えるかと思えます。

「(4) 体内分布」でございます。ピリミジン環を標識したものについては、ほぼすべての臓器・組織で同じような傾向を示しまして、特にここにたまったというようなことは見られなかったんですけれども、ヒドラゾン標識の方では血液、肝臓、脾臓といったようなところに多く分布が認められました。先ほどの全血の  $T_{1/2}$  がヒドラゾン標識で遅いということとある程度、整合があるかと思えます。

続いて 9 ページにまいりまして「(5) 代謝物同定・定量」でございますが、結果いたしまして、主要代謝経路は、C=N 結合の開裂によります C の生成、それから、中間体 (W)

を経まして、それがアセチル化されて D の生成といったようなものがメインの代謝経路か  
と思います。

「2. 植物体内運命試験」が水稻を用いて行われておりまして、いずれもわずかに玄米  
に移行して、移行したものについては親化合物がメインであったというようなこと。

それから、このフェリムゾンというものが幾何異性体を持っておりまして、フェリムゾ  
ン自体は Z 体なんですけれども、これが E と Z の入れ替わりが起きますして、E 体になっ  
たものが代謝物 B というものなんですけれども、この植物体内運命試験において代謝物 B  
が比較的多く観察されておりますので、E と Z の入れ替わりが起きていることが明らかにな  
っております。

それから、環境中運命で、まず「(1) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験」でございま  
す。このフェリムゾンは比較的分解が早いと申し上げてよろしいかと思います。

「(2) 土壤吸着試験」でございしますが、有機炭素含有率によって補正した吸着係数が、  
171~8,110 ということで数字が大きいので、土壤中の移行性は比較的低いと申し上げてよ  
ろしいかと思います。

「(3) 土壤溶脱試験」が行われております。あまり移行はしない。地下水に移行する  
可能性は低いという結論になっております。

「4. 水中運命試験」で「(1) 加水分解試験」でございしますが、表 4 を御覧いただきま  
すと、pH をいろいろ変えて試験が行われているんですが、酸性側で分解が早く、アルカリ  
側で遅いというのが見て取れるかと思います。

「(2) 水中光分解試験」が行われておりまして、光分解性が早い。E と Z の入れ替わり  
も比較を当てることによって起きていることが明らかになっております。

「5. 土壤残留試験」の結果が表 6 にございます。これで、圃場試験はフェリムゾンに  
分解物 B を加えても最長 14 日間ということで、半減期は短いと申し上げてよろしいかと思  
います。

この表 6 のところで、容器内試験の湛水土壤のところに注釈が付いているんですが、こ  
れはフェリムゾンの E 異性体の純品を用いて試験を行ったんですが、すぐにフェリムゾン、  
Z 体ができるので、フェリムゾンの半減期が 38 日とか 36 日といったような形で観察され  
ております。

14 ページにまいりまして「6. 作物等残留試験」でございします。

「(1) 作物残留試験」で、フェリムゾンと代謝物 B の残留量が書いてありまして、フ  
ェリムゾンの残留量が 0.358 mg/kg、代謝物 B、すなわち E 体の残留量が 0.881 mg/kg でご

ございました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」。これは E と Z、合わせて水産 PEC が  $1.3 \mu\text{g/L}$ 、BCF は計算値で 63、最大推定残留値は  $0.41 \text{ mg/kg}$  でした。

「7. 乳汁移行試験」が行われておりますが、乳汁へはほとんど移行しない、定量限界未満でございました。

「8. 一般薬理試験」が行われております。表 7 を御覧いただきますと、高用量では死亡等も見られて、比較的さまざまな所見が見られております。

「9. 急性毒性試験」の結果が 16 ページの表 8 にございます。これで見ますと、一応、普通物相当ではございますが、比較的低目の  $\text{LD}_{50}$  かと思います。

表 9 を御覧いただきますと、代謝物 B、すなわち E 体の試験結果があるんですが、上の表 8 と比べますと、Z 体よりやや毒性が強いのかなという結論になるかと思います。

以下、17 ページ以降、さまざまな代謝物について毒性試験が行われておりまして、中には親化合物よりも毒性の強いものもあるんですけれども、ただ、生成量との兼ね合いでいきますと、これらについては恐らく作物残留等も少ないので、毒性学的な影響というものはそれほど残留農薬に関しては問題ないかと思います。

続いて、18 ページの「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」が行われております。眼に対して強度の刺激性が認められました。それから、皮膚の刺激性については、正常な皮膚については軽度、擦過傷がある場合については強度の刺激性が認められました。皮膚感作性は陰性でした。

「11. 亜急性毒性試験」以降でございます。

まずラットを用いた試験。これは肝臓への影響がさまざまに認められております。肝の暗調化について、これを毒性として扱うかどうかということかと思うんですけれども、先生から御指摘をいただいております。

それから、マウスについても肝臓への影響がメインで認められております。

「(3) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございますけれども、こちらでも体重増加抑制等が認められているんですが、ここで脱水が高用量側で認められているんですが、脱水の根拠はということについては後で獣医の先生から御説明をいただければと思います。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 B、ラット)」でございます。こちらでも Z 体と同様に肝臓への影響が見られております。

ここで「体型小型化」という所見を雄について書かせていただいているんですけれども、体重増加抑制とダブるのではないかなというような御指摘をいただいております。

それから「カタル性盲腸炎」について、浮腫ですかという御意見をいただいております。

この試験に関して、肝の暗調化について、毒性とせずともよいのではないかというような御意見をいただいております。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、イヌについてはやはり肝臓への影響が認められております。

ラットでの影響でございますけれども、こちらでも肝臓、それから、鼻の炎症、前胃のびらん等が見られております。この剤は刺激性が非常に強いということもあって、鼻の扁平上皮にがんが認められております。結果は表 16 にまとめられているとおりで、これは後ほどメカニズム試験がございます。

「(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）」でございますが、試験の結果が表 17 にございますとおり、食餌効率の低下等が認められております。

「13. 生殖発生毒性試験」にまいります。

まず「(1) 2 世代繁殖試験（ラット）」において、これは一般毒性で見られたような体重増加抑制等が見られております。それから、児動物への影響といたしましては産児数の影響が見られております。

「(2) 発生毒性試験（ラット）」でございますが、親動物には体重増加抑制等が見られたんですけれども、胎児についてはいずれの投与群でも影響は見られませんでした。

「(3) 発生毒性試験（ウサギ）」に関しては、親では影響は見られたんですが、胎児にも影響が見られました。着床後胚・胎児死亡率が増加するというような影響が見られまして、高用量群では生存胎児数の減少が認められました。ただし、催奇形性は認められておりません。

「(4) 発生毒性試験（代謝物 B、ラット）」でございます。こちらは親動物で体重増加抑制等、胎児では低体重、骨化遅延等が観察されております。催奇形性は認められませんでした。

「14. 遺伝毒性試験」に関しましては、表 19、表 20 にございますとおり、まず原体についてはいずれも陰性でございましたが、一部の代謝物について、in vitro の試験で陽性が認められておりまして、これについては in vivo の試験も行った上で、生体にとって特に影響のあるような遺伝毒性はないことを確認しております。

こちらは 27～28 ページに続くように、非常に多くの代謝物・原体混在物について遺伝毒性試験を行って、ネガティブであることが確認されております。

「15. その他の試験」といたしまして、鼻で見られました扁平上皮がんの確認でございます

ます。

まず、28 ページの下の方の (1) で、ラットの鼻に直接投与して炎症が起こるかどうかを見ております。①の試験では、炎症は見られませんでした。

②の試験、29 ページの (2) の試験でございますけれども、用量を上げて試験を行いましたところ、顕著な起炎症性は認められませんでした。が、初期的な炎症性の変化が観察されたということでございます。

(3) では 2 段階発がん性試験を行っておりまして、この結果、イニシエーターを入れた上でフェリムゾン投与いたしますと、プロモーション作用があるというようなことが確認されております。鼻腔上皮の過形成は、特に鼻前庭部に発現したということで、フェリムゾンの鼻粘膜に対する直接接触によって影響が出たのではないかと考察をしております。

それから、(4) と (5) でラットとマウスの皮膚に対する発がん性を確認しているんですが、いずれも陰性でございました。

「(6) マウス皮膚に対する 2 段階発がん性試験」を行っていますが、プロモーション作用もイニシエーション作用も持たないことが確認されております。

以上を踏まえて、フェリムゾンの鼻の粘膜で見られました扁平上皮がんの発生頻度の増加は、フェリムゾン投与することによって刺激を受けることで炎症が起きて、細胞が損傷、修復を繰り返すことによって、持続的な細胞増殖亢進、それから、化生に進んだ結果、起きるのではないかというふうに考察をしております。

最後に「III. 食品健康影響評価」でございます。

こちらの文章は、特に代謝物 B も暴露評価対象化合物に含むことも踏まえて、上路先生から、水稻を用いた作物残留試験のところで、代謝物 B も含めたような形で修文をいただいております。

フェリムゾンによる影響は主に肝臓と血液に認められたとした上で、ADI の設定根拠でございますけれども、33～34 ページの表 21 を御覧いただきますと、ラットを用いました 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められました 1.94 mg/kg 体重/日が最小の NOAEL でございましたので、ADI は 0.019 mg/kg 体重/日ということで設定いただきました。

なお、この剤につきましても、NOAEL と LOAEL の間が 10 倍開いているけれども、大丈夫かという御指摘をいただいております。

この剤につきましても、先ほどの剤と同様、いもち病に効果のある殺菌剤ということで、ほかの作物への適用拡大は恐らくないだろうということから、小さい ADI を設定すること

による実用的な影響は恐らく生じないと考えられます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

暴露対象評価のところは一番最後でやります。その辺のところでは、植物代謝、環境への影響についてはよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

であれば、とりあえず、毒性の方に集中して話をさせていただこうと思います。

いろんなところで、亜急性毒性試験以降、肝臓の暗調化といったようなところでどんな毒性なのかという問題が出てまいりまして、トータルで、この肉眼所見の話のところでは、もし病理所見なり、あるいは肝機能の障害を示唆するような生化学的所見があった場合には毒性として取っておけばいいんですけれども、それが無い場合には、とりあえず外そうではないかというような意見が聞かれているようなんですが、その辺について、これはどのような毒性所見なのかという点では西川先生から出されたと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

「肝の暗調化」という肉眼所見ですが、ほかに生化学の所見とか病理組織学的所見があれば、そちらでもっと詳しい毒性評価ができるわけであり、逆にそういう生化学とか病理組織学的所見がなければ、一体、どういう毒性なのか、全く評価ができないことになり、削除したらどうかというコメントなんですけれども、あまり幹事会で議論するようなことではないかもしれません。どちらでも結構です。

○ 鈴木座長

いろんな状況があるということなんです、吉田先生、その辺はいかがでしょう。

○ 吉田専門委員

今回は、肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められていまして、こういった場合はちょっとダークな感じの肝臓で、辺縁が鈍でいうものが大体マクロの所見で認められるので、これに対応した所見がありますので、私も特にこれがあることによって何か重要な毒性を示唆しているものではないと思うので、今回は削除してもよろしいかと思います。

あと、これだけしかマクロでなくて、ミクロでこれに対応する所見がなかった。それで

重量の増加もない。あと、色素沈着もないといった場合は、これはマクロの所見ですので、本当にそれに対応するミクロがない場合は本当に毒性かどうかというのをちゃんと見ないと、それをもって毒性とするのはきついときがあるかなというようにも思いますけれども、今回については、暗調化といった機能が、マウスの表 17 がありますし、これに対応する所見がないので、私はマウスの 18 カ月につきましては削除しないと、それでは、これ一体何だったかという毒性学的意義はわかりにくいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

全般的な判断としては、組織病理学的な変化があれば肉眼所見の話のところはとりあえず残す方に行くんですか。なくてもいいんですか。

○ 吉田専門委員

なくてもいいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、今の後ろの 18 カ月のところの話だと、これは病理組織学的な変化がやられていないので、これはわからないではないかというので、なくてもいいのかという話になりますね。そうすると、肉眼所見というものは全般的に要らないではないかという話になるんですか。

○ 吉田専門委員

肉眼所見というものは、やはり切り出しのときとかで重要なんです。やはり肉眼所見を見ておりませんと、小さなマウスといえども、端から端まで全部プレパラートに乗せているわけではありませので、SOP で決めているとしても、やはり肉眼的に異常所見は取るというようにガイドラインでも記載されておりますので重要なんですけれども、それでは、肉眼所見だけだった場合、これはどういう意義があるかというのはやはり考えなくてはいけないと思っております。

先ほども申し上げて、繰り返しになりますが、それを書くことによって、非常に重要な毒性を示唆するような肉眼所見の場合は記載した方がいいのかもしれませんが、やはり、その辺りはケース・バイ・ケースで対応せざるを得ないと思います。今回の場合は、暗調化はときどき出てくるのですけれども、あまり対応する所見がないことも多く、この場合は削除して、この場合は削除しないというと、何か一定の基準がないように思いますので、全削除でいかがでしょうか。

○ 鈴木座長

非常にざっくりした形で見た場合に、恐らく肝臓でのマクロの所見を裏付けるような組

織病理の所見があれば、その場合、マクロの所見を省いたとしても毒性の所見は担保されているというようなことがほとんどのように見えます。だから、實際上、また逆に病理の所見の裏づけがなくてマクロの所見だけであるというのは、そのほかに、例えば採血したときの状況とかいろんな話が絡んでいる。単なる、本当にうつ血だったのかというようなことも疑わしい部分もあって、それらについては毒性所見として書くには少し根拠が乏しいのではないかな。

とすると、この剤の肝臓の所見のところで、とりあえずマクロの所見として残しておくなければいけないものはないと、今回のこの剤については考えていいですね。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

前から一貫して申し上げておりますように、意味がないと思いますが、ここで議論してもあまり適当な話題ではないと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。いずれにしても、これ以上、深く議論はしませんが、具体的に考えた場合に、このマクロの肝臓の色調の変化等々については、今回は削除しようという形にしたいと思います。

そのほか、細かい問題が幾つか指摘されておりますが、比較的大き目の問題としては、28日間のイヌの毒性のところ脱水という所見がわかるのかという話があって、これは部会の方でも実は議論になっていたと思います。基本的には、所見としていろいろな、嘔吐や下痢などを伴ったりした場合などに、イヌの臨床などでは頸背部の皮膚の弾力性みたいなものを調べると、さわってみたりすると大体わかりますし、あるいは口の中の歯茎とか、そういった粘膜のところを見ていくと大体見えますということで、そんなに根拠なく脱水という話をしているわけではございませんというので、これはよいかと思うんですが、納得いただけるでしょうか。

○ 西川専門委員

これも幹事会で議論するようなことではないと思いますが、さわった感じとか、そういう症状のみで脱水と診断するのではなくて、通常、尿とか血液の濃度とか、諸々のことを総合して脱水と診断するわけですから、やはり脱水と言い切っているのかという懸念があります。

○ 鈴木座長

これは獣医としての臨床所見という点では、専門の問題として十分に成り立つ話だと私

は思っております。どなたか獣医の方でサポートしてくださる方がいると助かります。

○ 柳井専門委員

投与の臨床の現場でも脱水というものは症状としてよく使うものですから、これが使えないとなると、症状を取るのにかなりいろんな不都合が生じるかと思いますので、よろしいかと思います。

○ 鈴木座長

そういうことで、獣医さんが付いていて実験しているというようなことでお許しいただければありがたいと思います。

○ 西川専門委員

そういう意見が大勢であれば仕方がないと思いますが、こういう診断方法はヒトでは使いません。

○ 鈴木座長

仕方がないことです。

實際上、いろんな数値的な話を研究的に使う場合は勿論ありますけれども、臨床的にはこのところから話が出発していくというようなことがありますので、これは問題ないのではないかと感じております。

次に、代謝物 B の試験の中で「体型の小型化」というところについて、体重増加抑制と違うのか、重なるのではないのかという話だったんですが、これは抄録の方を見ますと、それなりに、なぜ体型の小型化を所見として取ったのかというのが細かく書いてございまして、それは非常に合理的な意見だと思います。一部に、明らかに小さいというのが認められているので、これを取ったということでございました。

もう一つは「カタル性盲腸炎」という話なんですが、これもやはり抄録の中に明快な病理組織的な定義が書いてございましたので、これもそれでいいのかなと思うんですが、浮腫なのかという話が出されてきていて、おやと思ったんですが、私はその辺りはよくわからないので、もしかして、カタル性の下痢とカタル性盲腸炎という病理の話と、その辺の混乱があるのかなと思うんですが、柳井先生、もし何か解説があればお願いします。

○ 柳井専門委員

獣医の領域の方では、カタル性盲腸炎というものは明らかに浮腫とは少し違う病変として取っているんですけれども、カタルというものは細胞が流れるというところから来ているんですけれども、粘膜そのものにはあまり変化がなくて、表層部にたくさんの細胞が流れているような状況についてカタル性盲腸炎というふうに取るので、粘膜の浮腫とは若干

違うような疾病の概念にしているものですから、このカタル性盲腸炎については定義されているということでしたら、そのままでもよろしいかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生、よろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

あまり時間を割きたくないのですが、カタル性盲腸炎の定義は何と書いてあったのでしょうか。

○ 鈴木座長

病理組織的な定義として、細胞の浸潤がどこからどこに、どういうふうに至っていて、その細胞というものは大体どういうタイプのものであるというようなことが書いてあります。

○ 西川専門委員

なぜ、単に盲腸炎ではいけないのでしょうか。ヒトの場合、盲腸炎は少ないのですが、カタル性虫垂炎があり、それはほとんど浮腫が主体で、若干、細胞浸潤があるという程度のもんです。

○ 鈴木座長

それとはやはり、動物の場合は少し違うのではないんですか。盲腸というものは大分明確に、人間の場合の虫垂とは違いますからね。

○ 西川専門委員

ですから、かなり強い細胞浸潤があるのであれば「カタル性」を取ってしまった方がすっきりするのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。これは多分、割とちゃんとした研究所で、病理の方もちゃんとした形でトレーニングを受けた方のように見えましたし、抄録でそういう形、あるいは報告書のところできちんとしているということもあるので、ここではそういう意見があったということにとどめて、この抄録の方のものを我々が勝手に変えるわけにもいかないということで、この形にさせていただこうと思うんですが、よろしゅうございますね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 廣瀬委員

すみません、カタル性というものは定義的には細胞の浸潤ではなくて漿液成分が流れ出るという意味ですから、こういうような腸炎があった場合には、例えば軟便があったり、下痢があったりとか、そういう症状が起こっているのではないかと思うんです。ですから、化膿性の炎症とかそういうものではないはずです。

○ 柳井専門委員

そうですね。今、たまたま獣医病理の教科書を持ってきているんですけども、カタル性腸炎は急性の充血と陰窩上皮からの分泌亢進が特徴であるというふうに獣医領域でも定義しているんですが、結構、動物の場合、カタル性腸炎というものがいろんな感染症も含めて多いんです。そういうようなことを紹介させていただきました。

○ 西川専門委員

ですから、細胞浸潤はないのでしょうか。

○ 廣瀬委員

あっても、非常に軽いのではないかと思います。

○ 鈴木座長

あるのはいいんでしょうけれどもね。

○ 柳井専門委員

表層部に細胞浸潤があります。表層粘液と剥離した細胞が流れているというようなもので、カタルというのは流れるというギリシャ語らしいんです。

○ 鈴木座長

いずれにしても、どうしましょうか。これはもう一度、抄録の方を確認した上でという形にさせていただきますが、私自身が確認したのは少しラフに確認したのと、定義のところをうろ覚えにしか覚えていないので、きちんと見た上で話にしようと思っていますが、一応、この病変についてはきちんと書いてありましたというところまでは覚えているんです。すみません。

そんな形でよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それから、そのほかのところはよいかと思います。

次に鼻腔のがんの話のところが悩ましくて、一応、これは発生機序等々がやられております。直接的な刺激作用によるものだろうということで、イニシエーション措置をしたような実験もした上で、どうも、イニシエーション作用ではないというような形のことがや

られているんですが、これについて、どなたか御意見があればと思います。

○ 都築課長補佐

先生、これは特段、御指摘もいただいていませんので、もう議論しないでいいのではないですか。

○ 鈴木座長

そうですね。わかりました。

とすると、特にないということであれば、遺伝毒性の話になりましょうか。これは林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

特に付け加えることはないんですけれども、原体については標準的な試験をされていて、問題ないと思います。ただ、このⅠというもので少し出ているということなんですけれども、評価書に書かれているような説明でよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと、特に問題になるような話はないということで、ADIの設定のところに移ってよろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

すみません、恐縮ですが「Ⅲ. 食品健康影響評価」の最後の作用機序のところですけども、これはある意味ではプロモーション作用だということが、これだけ試験をされていますし、それにこれだけ強い刺激性が眼や皮膚にあるので、この繰り返しの刺激によるということはかなり核心的なのではないかと思うので、わざわざ「作用機序は明確でないが」としなくても「眼・皮膚に対して強い刺激性のある本剤の」としても、最後は「考えられた」で終わっているわけですから断定しておりませんので、よろしいのではないかと思うのです。

○ 鈴木座長

今の御意見に何か反対の方はございますか。

よろしゅうございますね。今の形にして、明確に書いてよいのではないかと思います。

そうしますと、上路先生の方から、この代謝物Bの話がありますが。

○ 上路専門委員

かなりいろんな代謝物が出てきているんですけれども、その中で毒性的にも親よりも強

いものが幾つかあります。しかし、実際に稲の中の代謝試験、あるいは実際の残留試験で見ているときに、親化合物と B というものが非常に残留的にも多いということになれば、最後の暴露評価対象物質を親と代謝物 B という形で設定すること自体は問題ないと思います。

ただ、そこに持っていくときに、やはり実際にどれだけ作物残留試験で残っているのかという数字を入れていた方が説得力があるのではなかろうかという意味で、水稻の作物残留試験のデータを入れ込みましたということで、もし、よければそれでお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

面白いですね。Bの方が多いんですね。

○ 上路専門委員

普通の作物から比べると、1けたぐらい違うのではないかなと思うくらい、残留があるものですからね。

○ 鈴木座長

これはこれでよいのではないかと思います。どうもありがとうございました。

全体として、最も低い NOAEL はという形のところで ADI を決めたいと思うんですが、ラットの 2 年間のところなんです。1.94 mg/kg 体重/日で、これもまた LOAEL との間隔が 10 倍以上という話になっているんですが、仕方がないかなという話にはなるんですけども、これはよろしゅうございますか。

そうであれば、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.94 mg/kg 体重/日という NOAEL を用いて、安全係数 100 で除して、0.019 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会の方に送るようにしたいと思います。

若干、議論がございました点で事務局の方と相談をした上で、また一部、専門委員の方々にも御相談が行くかもしれませんが、大筋、ADI 自体は動きませんので、その流れで処理させていただきたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、フェントラザミドについて、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料 8 に基づきまして、フェントラザミドの説明をさせていただきます。併せて資料 1

も御覧いただければと思います。

まず、資料 8 の 4 ページを開いていただけますでしょうか。これまでの審議の経緯がこちらにあります。

この剤は、魚介類に対する残留基準設定について、2008 年 2 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされているものでございます。

第 22 回総合評価第一部会において ADI が決定いたしました。

中身の御説明をさせていただきます。

6 ページに「要約」がございます、このところで文章上の御指摘をいただいております。

7 ページにまいりますと、この剤は 6. のような構造をしております除草剤でございます。作用機序といたしましては、植物の細胞分裂組織に作用いたしまして、細胞分裂、それから、伸長を阻害して雑草の生育を停止させるようなものでございます。

それでは「1. 動物体内運命試験」から御説明をさせていただきます。まず（1）で、フェニル環を標識したものについての動物体内運命試験でございます。

「①血中濃度推移」でございますけれども、結果は表 1 にございますとおり、吸収、排泄、ともに早いというものでございます。

「②排泄」につきましては 9 ページの表 2 にございますとおり、高用量投与群においては若干、糞中排泄の割合が上がるんですけれども、それ以外は尿中排泄がメインでございます。

「③胆汁中排泄」につきましては、48 時間までの胆汁中に 41.3% TAR 排泄されるということで、胆汁排泄がメインの排泄経路の一つということが言えるかと思います。腸肝循環も示唆されたということでした。

「④体内分布」でございますが、肝、消化管、腎に分布が見られております。

それから、代謝経路でございますけれども、主要な代謝経路はテトラゾリノン環窒素とカルボニルの間の、C と N の間の結合が開裂することによる代謝物 II の生成がメインの代謝経路でございました。

もう一つの動物体内運命試験が、シクロヘキシル環の標識をした標識化合物を用いた試験でございます。

若干、先ほどのフェニル環標識と違いまして、吸収はやや遅いんですが、排泄は先ほどと同様に早いという結果が出ております。

それから、排泄経路でございますけれども、低用量では尿中排泄、高用量では糞中排泄

がメインでございます。

「③体内分布」につきましては、先ほどと同様、肝と腎で高い分布が見られております。

代謝経路といたしましては、先ほどと同様に、テトラゾリノン環とカルボニルの間の、CとNの間の結合が開裂する。その開裂の後、脱炭酸を受けて XI や XII が生成するというのがメインの経路でございました。

それから、13 ページの「(3) 経口投与後の動物体内における消長及び動態」というものが行われておりまして、表 9、表 10 を御覧いただきますと、生成した代謝物が経時的に変化していく様子から、代謝物 II が最初はできるんですけども、だんだん、それが減っていったって、ほかの代謝物が変わっていくというような移行がこれで細かく見えるかと思えます。

「2. 植物体内運命試験」が水稻を用いて行われております。いずれも玄米への移行がごくわずかであること。それから、代謝物といたしまして代謝物 VI とか代謝物 XII といったようなものが玄米中から検出される様子が伺えます。

続いて、環境中運命試験でございます。

まず「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございますが、分解は比較的早い。10 日～2 週間ぐらいで半減期が観察されております。

「(2) 土壌吸着試験」でございますが、有機炭素含有率によって補正された吸着係数が比較的高い数字ですので、土壌中での移行は比較的低いと考えられます。

17 ページの「4. 水中運命試験」でございます。

まず「(1) 加水分解試験」。pH4、pH7 では安定なんですけど、pH9 で半減期が 69 日ということで分解が見られております。

それから、水中光分解試験が精製水と自然水で行われております。いずれも半減期は早いという結果が出ております。

19 ページにまいりまして「5. 土壌残留試験」でございますが、圃場試験の結果は最大でも半減期は 3.5 日ということで、半減期が早い、残留性が低いことがうかがえます。

「6. 作物等残留試験」でございます。

「(1) 作物残留試験」については、フェントラザミドと代謝物 II を用いて行われているんですけど、すべて定量限界未満でした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」は、部会で審議したときには親化合物及び代謝物 II について記述していたんですけど、親化合物のみのデータを入手いたしましたので、ここの部分を修正いたしまして、親化合物のみで記述をしております。

表 15 に食品中より摂取されるフェントラザミドの推定摂取量が書いてあるんですが、これは後ほど示されている ADI に比べて十分低い数字になっております。

「7. 一般薬理試験」の結果が表 16 にございまして、いずれもほとんど影響は出ておりません。

21 ページに移りまして、毒性試験で、まず「8. 急性毒性試験」ですが、いずれも数字は大きいということで、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思います。

それから、表 18 で代謝物及び分解物の急性毒性試験が行われております。ここで専門委員から、XXIII を対象とした理由がわかれば教えてくださいということで聞かれております。

実は、この剤、後ろのメカニズム試験もそうなんですけれども、非常にたくさんの試験が行われていて、代謝物についても、実は、この代謝物 XXIII というものはメインの代謝物ではございません。推定代謝物として、動物体内、植物体内で推定されているものでございまして、特にこれをやらなくてはいけない合理的な理由がないのでこういう質問が出されているかと思うんですけれども、申請者に尋ねましたところ、深い理由はないということでした。

ただ、親に比べて毒性は強いんですけれども、動物体内、植物体内では観察されていないものですので、毒性的にはそれほど残留農薬に関しては問題ないかと思います。

22 ページで「(2) 急性神経毒性試験(ラット)」が行われておりますが、神経毒性は認められませんでした。

「(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)」に関しましては、NTE 活性が軽度には阻害されるんですが、遅発性神経毒性はないという結論になっております。

刺激性等が 23 ページにございまして、眼・皮膚に対する刺激性は認められませんが、皮膚感作性も陰性でした。

「10. 亜急性毒性試験」がラット、マウス、イヌで行われております。

ラットに関しましては、肝臓、血液、コリンエステラーゼ活性阻害等に影響が見られております。

マウスに関しましては、25 ページの表 22 にございますとおり、肝臓に影響が出ております。

イヌに関しましては、表 24 にございますとおり、こちらも肝臓への影響が観察されております。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」が行われておりますが、神経毒性は認

められませんでした。

「(5) 28 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」が行われております。ここで 27 ページの二重傍線を引いてあるところで、最高用量群で脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が認められたんですけれども、検索例数が少ないので、有意性は必ずしも明らかではないと考えられた。これについて専門委員から、実際に何羽検索されて、統計処理の結果、どうだったのかということで質問をいただいております。

これにつきましては、24 羽で試験を行ったんですが、13 羽が途中で死亡してしまいまして、残る 11 羽についてアセチルコリンエステラーゼ活性が、これは有意な差がついて、22%、コントロールに比べて活性阻害が見られたんですけれども、ただ、この 22% の阻害で死んだかどうか、死亡したニワトリではひょっとしたらもっと高い阻害が見られたかもしれないので、生き残ったものだけで見られた影響を、本当に意味があるのかという思いで、この 27 ページの二重傍線を書かせていただいております。後ほど御議論いただければと思います。

28 ページに戻りまして、代謝物 II の毒性でございますが、毒性は弱いです。

(7)、代謝物 VI についても毒性は弱いという結論になっております。

それから、慢性毒性に移りまして、まずイヌの結果でございますけれども、見られた影響といたしましては表 28 にあるとおり、肝臓への影響がございました。

これについて、二重傍線のところで専門委員から御意見をいただいております。これは薬物代謝酵素誘導というものを生理反応ということについては、多分、御理解をいただいていると思うんですけれども、病理組織学的所見を伴わなかったから、生理学的反応と考えられたという文章になっているので、それについてはそういう理由で生理反応と判断するわけではないのではないかと御指摘かと思えます。

30 ページにまいりまして、ラットの試験が行われております。これについては、見られた影響が表 30 にあるとおり、肝臓への影響とコリンエステラーゼ活性阻害に影響が見られております。

これについて、赤血球のコリンエステラーゼ活性が 23% 低下したんですけれども「偶発的なものと考えられた」としてしまっているんですけれども、特別扱いしない方がいいのではないかと御指摘かと思えます。

31 ページにまいりまして「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」が行われておりまして、病理所見としては表 32 に肝臓への影響とコリンエステラーゼ活性の阻害が見られております。

それから、雄で肝細胞腺腫が増加しておりまして、その様子が表 33 にございます。これについて「背景データ（11/50）の範囲内であり」と書かせていただいたんですが、32 ページの中ほどに、1 試験であれば、背景データと言えないので削除してはどうかということでもございました。

これについて申請者に確認いたしましたところ、実は背景データとして使える試験が 18 ございまして、11/50 というのはそのうちの最高値でございました。ですので、範囲で示すならば、0～11/50 の範囲で背景データがあった。その範囲に入ったということでもございます。

もう一つの腫瘍性病変として、雌の子宮内膜間質肉腫及び乳腺腺がんが傾向検定で有意に増加しているということでもございます。これについて、後ほど詳細なメカニズム試験が行われております。

続いて、33 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「（1）2 世代繁殖試験（ラット）」の結果は、表 35 にございますとおり、コリンエステラーゼ活性阻害とか、肝臓への影響が見られております。児動物につきましては、出生時同腹児数の低下とか、哺育率の低下等の影響が見られております。

発生毒性試験について、まずラットでございますけれども、母動物、児動物、ともに毒性影響は見られませんでした。

それから、ウサギについて発生毒性試験が行われておりまして、母動物では流産等が見られております。児動物につきましては、検体投与に関連した所見は認められませんでした。

代謝物 VI について発生毒性試験が行われておりますが、親化合物に比べて毒性は弱かったです。

「13. 遺伝毒性試験」が行われておりまして、原体につきましては 36 ページの表 37、代謝物につきましては表 38 に示されておりました、いずれも陰性でございました。

「14. その他の試験」ということで、以下、数十ページにわたってメカニズム試験がございまして、これについて先生から、このままでも結構ですが、他の評価書に比べてこの項目の割合が多過ぎると思うので、もっと簡潔にまとめてはいかがでしょうか。ごもっともな御意見かと思えますけれども、これは、この剤について特に記述を詳細にしているというわけではございませんで、なぜ多くなったかといいますと、試験の数が物すごく多いんです。それでこういうような形になっているので、もう少し要約してもいいかとも思うんですけれども、要約するとなると、これもまたかなりの労力が必要なので、そこもまた

ちゅうちょされるということで、このような記述になっているということで御理解いただければと思います。

中身の説明については割愛させていただきたいと思うんですけども、ただ、いずれも、この剤につきましては、NTE 活性の阻害とか、コリンエステラーゼの活性阻害が見られるんですけども、有機リン剤などに比べると弱いということ。それから、各種の腫瘍性病変につきましては、プロモーション作用はあるんですけども、イニシエーション作用はないということすべて確認しております。

最後の ADI の設定根拠のところに進ませていただきます。60 ページにまいりまして「II. 食品健康影響評価」でございます。

中ほどでございます。「フェントラザミド投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害、NTE 活性阻害、肝臓及び膀胱に認められた」ということになっております。

それから、各種試験結果から、食品中の暴露評価対象化合物をフェントラザミド（親化合物のみ）と設定しております。

ADI 設定根拠なんですけれども、62 ページの表 42 を御覧いただきますと、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.52 mg/kg 体重/日が一番低い NOAEL を示しておりますので、これに安全係数 100 を考慮いたしました 0.0052 mg/kg 体重/日を ADI として設定をいただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。確かに後ろの方のメカニズム試験は非常によくやってあって、これは割愛してしまうのは非常に惜しいと思うんですが、さればとって、簡単にこの試験の意味を一言で説明するのも私もなかなかできないので、このくらいの一つひとつの試験であればよろしいのではないかというふうには思っているんですけども、それはさておいて、議論の方に移らなければいけないと思います。

幾つか議論すべき点があると思いますが、どうぞ。

○ 林専門委員

すみません、その前に確認だけさせていただきたいんですけども、ここは二重線のアンダーラインの部分があるんですけども、これは部会での結論なんですか。事務局の方でつくられた文章なんですか。その辺のところを少し確認したいと思います。もし部会での結論ということであれば、やはり、この場では部会での結論の文章というものはできるだけ尊重していくのが筋かと思います。

○ 鈴木座長

事務局で、3～4 か所ぐらいあると思うので、その辺のところを説明していただけますか。  
まず 27 ページですか。

○ 都築課長補佐

まず 6 ページの「要約」のところでございますけれども、これはもともと部会でお示した資料でこういう記述になっておりました。

27 ページにつきましては、文章がどうこうというよりは、ここのところでどういう影響が出ていたのかという質問かと思います。状況は先ほど御説明させていただいたとおりです。

29 ページのところも、部会でこういう文章になっていたんですけれども、ただ、これは先生の御指摘がごもっともかなという思いはいたします。

30 ページのところも、部会でこういう文章でお認めをいただいているんですけれども、確かに 20% 以上の阻害のところを、最終的な ADI にも影響いたしませんので、ここであえてこういう書き方をする必要もないのかなという思いはいたします。

32 ページについて、これも背景データのところでこういう書きぶりだったんですけれども、確かにこうやって 11/50 とやると、いかにも 1 つの試験データと取られてもしょうがないので、少し工夫をして、一般的にヒストリカルデータがたくさんある場合に範囲で書いている場合が多いので、そのような工夫をさせていただければと思っております。

以上です。

○ 鈴木座長

林先生、よろしゅうございますか。

○ 林専門委員

はい、わかりました。

○ 鈴木座長

それで、最初のところから、その辺りに集中して議論をせざるを得ないと思います。

あと、全体として植物あるいは環境に関する問題については、ここでは特に問題ございませんね。

○ 上路専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

そうすると、今のような話のところに集中して議論をしたいと思います。

6 ページのところなのですが、これはすぐ上の段落で ChE 活性、NTE 活性の話が書かれていて、途中で繁殖能に関する影響などが挟み込まれてしまったので、もう一度、全体を書く際に「ChE 及び NTE 活性阻害が認められたが」というのを復活させたという話のことで、これは、あれば、そこの部分をさっと読んだときにわかりはいいような気がしますし、また逆に、重複があると言われれば確かにそうなんですけれども、どちらでもいいような気はするんですが、林先生、いかがですか。残しますか。消しますか。

○ 林専門委員

これはわかりやすい方でいいと思うんです。

○ 鈴木座長

残しても問題はないように思います。

すると、そういう形で、先に進めさせていただきます。

次が 27 ページで「(5) 28 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)」。

ここは先ほど都築課長補佐の方から説明が細かくあったんですけれども、実際にかんりの動物が死んでいて、生き残った動物での脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害がこれだけだったということで、この有意性が明らかでないというところが若干あいまいに聞こえる部分があると思うんですが、何かいい、誤解を招かないような表現があるかどうかでアイデアをいただければ変えた方がいいのかもしれないと思っているんですが、これはどうでしょうか。西川先生、何かありますか。

○ 西川専門委員

確認しますけれども、動物数が 10 匹以上で、統計学的に有意だったということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 西川専門委員

それで、22%の阻害なのに何でこれを取らないかがよくわかりません。

○ 都築課長補佐

逆に、これは死んだ動物はもっと高かったのかなという思いがあるんです。ですので、22%だとそんなに死ぬほどの阻害かなという気がするんです。それで、生き残ったものは22%の阻害だった。ただ、これがどれだけ意味があるのかというところに若干の疑問があって、そういう文章かなと思います。

○ 鈴木座長

生き残ったものについては歩行異常もないし、だから、そこら辺が、仮にここを、認め

られたという現象の記述だけにとどめると、やはり何か誤解を招くようなことになりますか。

○ 西川専門委員

その二重線を残すとする、これは両方とも事実とは違いますね。症例数が少なく、有意性が必ずしも明らかではないと記載されていますが、しかし、実際にはこれは有意なのです。だから、その辺はやはりきちとした方がよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

統計的な有意という意味ではないんです。有意差はある。ただ、毒性的意義みたいなところで有意性というふうに言っているんだと思います。

確かに、検索例数が少ないというのはうそで、11例あればちゃんとあるわけですからね。

○ 西川専門委員

普通にこの文章を読むと、症例数が少ないから有意性が明らかでないと取れるわけです。

○ 鈴木座長

言葉が足りないですね。

○ 西川専門委員

そうですね。

○ 都築課長補佐

了解しました。それでは、ここは削除しましょう。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

今の27ページのところで「脳」の前に「生存したニワトリではかったら22%は減っていたということが生存例で」とかを書くとか、あと、どうしても、もっと高かっただろうということを強調したいならば「死亡動物でははかっていないが」とかを書くとか、そういうことで多少修飾できるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

今のを取り入れて、事務局の方で少し工夫してもらいたいと思います。よろしゅうございましょうか。

○ 都築課長補佐

はい、了解しました。

○ 鈴木座長

すると、これで1つ済みました。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

1つ教えてほしいんですけれども、今の1行下でNTE活性のことが出ていますけれども、この活性については23ページの8～9行目にも出ていまして、この活性が70～80%に阻害されると遅発性の神経毒性の閾値とされるということが書いてありますが、この70～80%が阻害されると遅発性の神経毒性というのは、例えばJMPRでこのように考えられているとか、そういうことなんでしょうか。今まであまりこういう書き方がなかったので、多分、これが初めてではないかと思いますので、その辺を確認したいと思います。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

この場では即答できかねますので、状況を調べて、もし先生がおっしゃるような確たる根拠とか、万人が認めるようなものでなければ、文章を改めたいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。私もこの辺りの数値がどうだというのは即答できませんから、調べさせてもらって、改めるものは改めるという形にした方がよいと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

多分、1998年辺りのモノグラフに何か有機リン剤のことがあったので、その辺りに出ているかもしれません。

○ 鈴木座長

読んだような記憶はあるんですが、細かい話が思い浮かばないので、もう一度、調べさせてもらいます。

廣瀬先生、それでよろしいですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

次に29ページの部分なんですけれども、これも適応なのか、それとも、ここでは単に毒性ではないということを使うだけのことなのかという話なんですけれども、これも状況によっては「病理組織学的所見を伴わなかった」というところでとどめておくという話で

もよさそうな気はするんですが、若干、御意見を伺いたいと思います。

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

そう思います。さもないと、病理所見がないから適応反応と判断されるというのは少し言い過ぎで、小葉中心性の肝細胞肥大があっても適応と考えられることもあるので、誤解を招く可能性があります。

○ 鈴木座長

そうですね。心としては、毒性ではなかったことを言いたいんですね。

○ 西川専門委員

はい。その方がすっきりしていいと思います。

○ 都築課長補佐

了解しました。

○ 鈴木座長

ほかの先生方、よろしいですね。

そうすると、そこが済んで、30 ページのところでしょうか。これは結構ややこしいことをいろいろ言っていて、200 ppm の 52 週あるいは 53 週のときのコリンエステラーゼ活性が下がったんですけれども、ほかの群と比較すると、ほかの群ではもっと下がっているんですけれども、統計的有意差がなかったし、だから、これは差がないんだというようなことをる言っているんですけれども、あまり言ってもしょうがないような気がしますし、先ほど都築課長補佐が言っていたように、ADI 設定にはあまり関係がないので、やはり 20% を超えているということで、これはここの記述自体、削除してしまってもいいのではないかなと思うんですけれども、いかがでしょうか。

柳井先生、よろしいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

西川先生はいいですか。

○ 西川専門委員

いいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、大体決まりましたか。

吉田先生、いいですか。

○ 吉田専門委員

表 30 が対応しているわけですね。すると、この赤血球のコリンエステラーゼ活性の 23% 低下が、雌ですから「毒性所見なし」というところに入るということなんですね。

○ 鈴木座長

入ってしまうんです。そうすると、NOAEL が設定できない。

○ 都築課長補佐

NOAEL が 50 ppm に下がります。

○ 鈴木座長

もう一個、下になるんですね。200 ppm 以下になっているから、200 ppm のところではそれが出て、50 ppm に下がる。そういうことだそうでございます。これは後で忘れないようにしておきましょう。

それでよろしゅうございますか。

よければ、二重線のところはもう一つ、32 ページにあるんですか。背景データの話のところで、11/50 というのは実は 1 つの試験ということではなくて、18 実験ある中の一つであったということで、ですから、背景データの範囲内であったという点について、そのこと自体は了解されますね。書きぶりをちゃんとわかるようにしないといけないということですか。

○ 西川専門委員

さっきの、幅を持たせたような書きぶりがいいかもしれないです。

○ 鈴木座長

0~11/50 ぐらいというような形で書きましょう。そういうことになります。

二重線のところではそのくらいなんですが、先ほど 32 ページの「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」のところで、雌のがんの話について後ほどというような話があったんですけれども、これはどこにあるんですか。

○ 都築課長補佐

「14. その他の試験」の方で、すみません、甲状腺とか、膀胱、肝臓はあるんですけれども、雌のがんは後ろの方にはないです。失礼いたしました。

○ 鈴木座長

これは、実際上は記述としては、いずれも背景データの範囲内であったという形のことになっているように思います。

これは多分、部会の方でさほど問題にされなかったのではないかと思いますのでよろしいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

32 ページの表 33 にその頻度が出ているものだと思います。雌につきまして、間質肉腫はコントロールで 1 例で、2,000 ppm で 3 例ということで、恐らく、私はこれは背景データに入りますが、やはりきちんと書き込むのであれば、背景データの数字と一緒に出していただくのが一番だと思います。

その下の乳腺の腺がんにつきましても、この BCF<sub>1</sub> といいますものは親系統でありますし、最近、C3H にはあまり乳腺の腫瘍は出ないのですけれども、やはり 1 年半を越してきたマウスでは必ずしも出ないものではありませんので、この 3 例につきましても背景データとしてよろしいのではないかと思います。

私は両方とも、2 けたとかそういったような形ではありませんので、この程度であれば背景データとして問題ないと思います。

○ 鈴木座長

一応、合理的に考えられる、自然発生の範囲と考えられるということですね。

○ 吉田専門委員

特に物すごく珍しい腫瘍でもないと思います。

○ 鈴木座長

そういう腫瘍ではありませんし、頻度もそれなりに低いということでございます。

どうでしょうか。そのほかのところで特に問題になるような点があれば御指摘いただいて議論いたしますが、西川先生、何か御指摘はございますか。

○ 西川専門委員

いや、その他はありません。

○ 鈴木座長

林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

遺伝毒性も含めて、特に追加はありません。

○ 鈴木座長

柳井先生はいかがでしょう。

○ 柳井専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

林先生に御質問なんですが、尿路系の腫瘍が増えているのですが、特に遺伝毒性でというようなことは。

○ 林専門委員

データから見る限り、それを示唆するようなものはないので、これ以上、ここで要求をしたりというようなことはできないと思います。

○ 鈴木座長

一応、すべて遺伝毒性的にはネガティブであるということですね。

廣瀬先生、あるいは長尾先生、そのほかで特に気になるようなところがありましたらお願いしたいのですが、ないですか。よろしゅうございますか。

○ 長尾委員

特にありません。

○ 廣瀬委員

じっくり読んだら何か出てくるかもしれません。

○ 鈴木座長

非常にたくさん、熱心にメカニズムについても検討されているということで、ある意味では見習うべきものかなというふうには思っております。

食品健康影響評価の方に移りたいと思います。このところは、暴露評価対象物質はフェントラザミドのみということで、上路先生、よろしいんですね。

○ 上路専門委員

はい、結構です。

○ 鈴木座長

それから、毒性のターゲットというのも「赤血球及び脳 ChE 活性阻害、NTE 活性阻害、肝臓及び膀胱に認められた」という形で、吉田先生、これでよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、イヌの慢性毒性試験、1年間の混餌のデータで得られた NOAEL、雌の場合の 0.52 mg/kg 体重/日というものが一番低い NOAEL のようでございますから、これを用

いて、安全係数 100 で除した 0.0052 mg/kg 体重/日を ADI とさせていただこうと思います。

どこか、特に問題になったところはありませんか。

一部、多少変更があるかと思いますが、これについてはほぼ議論が済んだと思いますので、座長と事務局との折衝で上に上げさせていただきたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

若干、10 分ほど延びてしまいましたけれども、その他のことで事務局の方からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の開催予定だけ御紹介させていただきます。

この後、10 月 3 日に第 16 回確認評価第二部会を予定。

10 月 8 日に第 26 回総合評価第一部会を予定。

10 月 15 日に第 44 回幹事会を予定。

10 月 17 日に総合評価第二部会を予定。

10 月 22 日に確認評価第一部会を予定しております。

幹事会につきましては、次回の 10 月 15 以降、11 月 18 日、12 月 9 日を予定しております。

よろしくお願いいたします。

○ 鈴木座長

そのほかに何かございますでしょうか。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

すみません、ちょっと提案なんですけれども、せっかく幹事会で集まって、各部会のならしといいますか、でこぼこを調整しているわけなんですけれども、各部会の座長の先生方がここに出席しておられるので、それなりのフィードバックはあると思うんですけれども、最後の剤などでも、部会で決められた文言をここで変えたような場合、今日の遺伝毒性の最初のところなどもそうなんですけれども、そういうものはやはり各部会に何らかの形でフィードバックして、それを繰り返すことによって各部会が同じような目で評価できるようになるのではないかと思いますので、その辺の仕組みを少し考えていただければと

思います。

それで、各部会で、最初の 10～15 分程度でいいと思うんですけども、幹事会でこういうふうな修文がなされたというような報告だけでもかなり効果はあるのではないかというふうに思いますが、いかがなものでしょうか。

○ 都築課長補佐

了解しました。例えば文章の直しなどは、電子メールでこういう形になりました。それで、ポイントを添えてお答えするような形にして、特に全体に影響するような毒性上の判断について、幹事会で御意見があって通ったというようなことであれば、これはすべての部会に共通したことになるかと思しますので、そこは時間を割いて御説明するようなことを考えたいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。せっかくの意見等々でございますから、できる限り専門委員が共有できるように努力をしていきたいと思えます。どうもありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。

なければ、本日の会議は終了させていただきます。どうもありがとうございました。