

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 一 部 会 第 22 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 21 年 2 月 20 (金) 13:58～16:53

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

- (1) 農薬 (トリチコナゾール及びメソスルフロンメチル) 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)

納屋座長、臼井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、津田 (洋) 専門委員、
山手専門委員

(専門参考人)

三枝専門参考人

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

大谷事務局次長、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

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 トリチコナゾール農薬評価書 (案) (非公表)

資料 3 メソスルフロンメチル農薬評価書 (案) (非公表)

6. 議 事 内 容

○ 都築課長補佐

それでは、ただ今から、第 22 回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。
今日は本間専門委員から突然電話がありまして、体調が悪いのでお休みさせていただき
ということで、本日は確認評価第一部会の先生 6 名に出席いただいております。

専門参考人として、三枝先生に御出席いただいております。

食品安全委員会から、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。

また、事務局の幹部の人事異動がございましたので、御報告させていただきます。本年 1 月 5 日付けで事務局次長が日野から大谷に変わりましたので、御紹介いたします。

○ 大谷事務局次長

大谷でございます。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、以後の進行を納屋座長にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

では、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬トリチコナゾール及びメソスルフロンメチルの健康影響評価についてです。本日御出席の三枝先生、親委員会の長尾先生、廣瀬先生におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

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、資料の確認をお願いします。

○ 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。

資料 1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2「トリチコナゾール農薬評価書（案）」。

資料 3「メソスルフロンメチル農薬評価書（案）」を配付しております。

それぞれの剤について、海外での評価書も併せてお配りしております。また、農薬専門調査会専門委員名簿で太田先生のところが准教授になっているんですけれども、昨年 12 月に教授に昇進されたそうですので、書き改めさせていただきます。御昇進おめでとうございます。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。資料は間違いございませんでしょうか。

それでは、農薬トリチコナゾールの食品健康影響評価について始めます。経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。なお、説明へのコメントは簡潔にしていなければと存じます。迅速な審議に御協力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。トリチコナゾール評価書（案）の 3 ページを開いていただけますでしょうか。こちらに審議の経緯がございます。トリチコナゾールは殺菌剤でございまして、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴って、暫定基準値が設定されております。2007 年 3 月 5 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。

6 ページにまいりまして、トリチコナゾールは 6. のような構造をしておりますトリアゾ

ール系の殺菌剤でございまして、殺菌のメカニズムはエルゴステロール生合成阻害と考えられております。

この 6. の構造のところで、代謝のことも簡単に御説明させていただきたいんですけれども、動物代謝ではこのシクロペンタン環に付いておりますメチル基に水酸基が入って、最終的にカルボン酸にまだ酸化されていく経路。それから、シクロペンタンのところに直接 OH 基が入っていくような代謝がメインでございます。

構造中に CC のダブルボンドがございすけれども、この関係でトリチコナゾールは E 体が有効成分でございすが、動物体内で一部 Z 体、立体異性体ができるということでございす。

続けて「1. 動物体内運命試験」の説明に入らせていただきます。7 ページを御覧ください。

永田先生と細川先生から、それぞれ御指摘をいただいております。永田先生から、まず四捨五入の数字に丸める件を慎重にやるべきだということ。細川先生からも、有効数字を無視した記載も多く認められるということで御指摘をいただいております。これは慎重に見直しをしたいと思います。

ラットの血中濃度推移からです。こちらは表 1 を御覧いただきますと、 T_{max} は低用量投与で 0.6 時間、高用量投与で 2 時間程度ということで、 T_{max} に達する時間は比較的早い。 C_{max} に達する時間は比較的早いと思います。 $T_{1/2}$ はそちらにございすように 100 時間前後ということで、やや長めなのかなという感じがいたします。

排泄に関しましては、8 ページの表 2 を御覧いただきますと、低用量、高用量、反復投与、雌雄とも主な排泄経路は糞中ではございす。

体内分布でございまして、永田先生から、表にした方が見やすいのではないかとということで、このように表にまとめさせていただいております。肝臓、腎臓などに主に分布するということでございす。

9 ページにまいりまして、代謝物の同定・定量でございす。「最も多く認められた尿中代謝物は雌雄とも I であり」と 5 行目に書いてあるんですけれども、海外の評価書を見ますと、実は H のジアステレオマーが一番多いと書いてありました。「I」ではなくて「H のジアステレオマー」と書き直したいと思います。

また、雄では H が低用量で認められたと。この H というのが先ほど申しましたシクロペンタン環に付いているメチル基がカルボン酸化されたものでございす。糞中の主要成分でございすが、こちらは親化合物が多かったと。高用量側では 7 割程度、低用量群では 0.2~1.4%。多く認められた代謝物は H であったということでございす。

抱合体が認められたと書いてあるんですけれども、永田先生から、認められなかったというふうに修正をいただいております。畜産動物が乳牛と鶏を用いて行われておりまして、肝臓、腎臓等から残留放射能が認められておりまして、ものといましては D、B、E、H というものが見つかったということでございす。

鶏につきましても肝臓中、筋肉中、脂肪、鶏卵からも残留放射能が認められたという記述がございます。代謝物といたしましては、B、E、H、C等が認められております。いずれも主要な代謝経路はシクロペンタン環の水酸化に続く酸化、もしくはシクロペンタンに付いておりますメチル基の水酸化、それに続く酸化と考えられます。

動物体内運命試験については、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。永田先生と細川先生は本日御欠席ですが、事前にお二人で相談をして、コメントもいただいております。ここに御紹介いただいたとおりです。有効数字に取扱い方について、もう一度確認していただけるというお話でしたので、もう一度訂正をかけたものをお二人の先生にまた見ていただいて、御確認いただくということが必要かと思えます。

8 ページには、永田先生から表をつくっていただいておりますので、これをそのままここに加えていただけるということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 納屋座長

わかりました。それから、ほかのページにつきましても、有効数字のところでいろいろと御指摘があるようですので、この部分につきましても、全体的に数字をもう一度御確認いただくということが必要かと思えます。

それ以外に何かお気づきの点がございましたら、お願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、次に進めてください。

○ 都築課長補佐

植物体内運命試験についてまいります。まず 10 ページの一番下のところで、石井先生から御指摘をいただいております。トリチコナゾールは麦の種子消毒剤として使われている。このトリアゾール系の殺菌剤については、トリアゾール、トリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸について出ることが知られているんですけども、EPA はこの農薬についても追加のこれらトリアゾールとかトリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸について、追加の資料要求を出しているということだそうです。このトリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸というのは、種子中に特に集中するという特性を持っているということで情報を書いていただいております。

11 ページの「2. 植物体内運命試験」。冬小麦、冬大麦、春小麦、春大麦にそれぞれラベルしたトリチコナゾールを種子粉衣して、植物体内運命試験が実施されております。試料採取時期について判然としないということを書いたんですけども、臼井先生、石井先生から、カナダの 20 ページに書いてあると言われて、それを踏まえて 6～7 行目に書いたんですけども、この 134 日後に収穫したというのは、恐らく春小麦、春大麦。240 日後

に収穫したのが冬小麦、冬大麦ということになると思います。これは後ほど直させていただきます。

石井先生、臼井先生から修文をそれぞれいただいております、そのとおりに直しているんですけども、主に認められた代謝物が水酸化体 B、C、D、E というものが認められたと書いております。麦類の中でのトリチコナゾールの主要代謝経路は、シクロペンタン環の水酸化であるということでまとめさせていただいています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、臼井先生、補足説明をお願いいたします。

○ 臼井専門委員

石井先生の御指摘は、前回もそのような御指摘があったかと思いますが、いつの審議剤であったか農薬の名前は忘れましたが、やはりトリアゾールアラニン等が種子に多いという報告もあったように記憶しております。

今回、トリアゾールを標識した化合物を用いて実験も行われているんですが、粉衣であるということと、もしかしたらトリアゾール環だけ、放射能が弱かったとか比放射能が低くて、もしかしたら十分な放射能が得られなくて、測定できなかったのかもしれませんが、親化合物の量あるいは代謝物の量はフェニル標識の方にしか記載がないんです。ですから、そのように考えたわけなんです。そういうことで、石井先生の御指摘は、こちらの資料の方にも書いてあるように思いました。

あとは穀粒中の濃度自身はそんなに高くないので、その点では問題ないのではないかと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

門外漢の質問で恐縮ですが、放射能を言う場合、この単位の mg/kg はちょっとよくわかりません。

○ 都築課長補佐

これは検出された放射能の強度を親化合物に換算して記述をしております。7 ページの 8 行目に「放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はトリチコナゾールに換算した」と断り書きを入れさせていただいています。

○ 津田（洋）専門委員

換算しても放射能と言うからには、放射能は単位があるでしょう。それとどういう関係があるんですか。

○ 都築課長補佐

最初に放射性のあるこの代謝物を合成して、比放射能からそのトリチコナゾールの物質

量がわかるわけですね。後で検出された放射活性からトリチオナゾールの物質量を換算して、トリチオナゾールに換算した数値をここに書いております。

○ 津田（洋）専門委員

ですから、放射能が検出されたということではないんですね。この mg/kg は換算値で、放射能から換算した物質の量という意味ですね。その辺を書かないとわかりにくいんです。放射能という言葉そのものは、放射活性の強さを表すわけでした、物質の量は表さないとします。

○ 都築課長補佐

書き方を考えたいと思います。

○ 納屋座長

今の御指摘のところは、また御検討いただくということにしまして、ほかに無いようでしたら、次に進みたいと思います。

○ 都築課長補佐

12 ページの「3. 土壌中運命試験」から御説明させていただきます。

(1) が好氣的土壌中運命試験。親化合物を使ったものでございます。4 種類の土壌を使っているんですけども、半減期は 7 行目にございますとおり、145～554 日ということで、非常に長いかと思います。主要な分解経路は、シクロペンタン環またはフェニル基の水酸化であると考えられました。

(2) 代謝物 D を用いた試験でございまして、こちらは 3 種類の土壌を使ってやっていますが、推定半減期は 21 行目にございますとおり、165～330 日と、こちら長いという結果になっております。

(3) 分解物 I を用いた試験でございまして、こちらは非常に短くて、推定半減期は 0.5～1.1 日でございました。

13 ページにまいりまして、親化合物を用いて嫌氣的土壌中でインキュベートしたものでございますが、推定半減期は 554 日ということで、長かったです。

(5) 土壌吸着試験が行われておりまして、親化合物につきましては、Freundlich の吸着係数、有機炭素含有率を補正したものが 184～812 と、やや移行性がある。それから、812 だとすると、それほとほ移行性はないという数字かと思います。

4 種類の土壌を用いて、B と I の土壌吸着試験が行われております。B は吸着係数が低いので移行性は高い。I は数字が大きいので移行性が低いということかと思います。

「4. 水中運命試験」。臼井先生から書き足していただきました。加水分解はほとんどしないということでございます。

(2) 水中光分解試験でございます。推定半減期が 4.9 日でございました。

「5. 土壌残留試験」。参照した資料に記載がなかったと書いてあるんですが、石井先生から、カナダの文書で、アメリカやヨーロッパの土壌中での代謝物の生成量について記載があると書いてあるので、これは参考にまた後ほど書き足したいと思います。

「6. 作物残留試験」。これは国内における試験成績は提出されておられません。一般薬理試験も記載がございませんでした。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、石井先生からコメントがありますし、臼井先生からも修文をいただいておりますが、臼井先生、またコメントがございましたらお願いいたします。

○ 臼井専門委員

特にございませんが、先ほど課長補佐の方から述べられましたように、親化合物の半減期が長いということと、分解物Ⅰは非抽出性残渣といいたいでしょうか、そういうのに変化あるいは吸着しているという印象でした。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここの部分まで特に問題がないようですので、次の毒性のところの説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

14 ページ「8. 急性毒性試験」から御説明をさせていただきます。

(1) 急性毒性試験。これは表 4 を御覧くださいませ。経口投与、経皮投与、全身の吸入とやられているんですが、いずれも最高用量群で死亡が認められていない。数字は十分大きくて、急性毒性は弱いと言えます。

原体混在物 1 を用いた急性毒性試験が行われておりまして、それが 15 ページの表 5 に書いてあるんですけども、これも死亡動物は見られておりません。

(2) 急性神経毒性試験でございます。カナダと EPA で若干判断が分かれているんですけども、カナダにつきましては投与に関連した毒性所見は認められなかったということで、最高用量を NOAEL にしております。

EPA は 2,000 mg/kg 体重のところでは自発運動量の増加が認められたということで、NOAEL は 400 mg/kg 体重にしておりますが、神経毒性は認められなかったとしております。山手先生から、この違いは何かという御指摘をいただいております。

「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。眼に対しては軽度の刺激性、皮膚に対しては刺激性なし、皮膚感作性はなしという結果になっております。

続けて「10. 亜急性毒性試験」の御説明をさせていただきます。

(1) 14 日間亜急性毒性試験、ラットを用いた試験でございます。最高用量 1,000 mg/kg 体重/日まで強制経口投与で行われておりまして、高用量群では肝臓への影響が出ておりまして、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日ということで書いてあります。

16 ページの (2) 28 日間亜急性毒性試験。こちらで川合先生から、子宮内膜間質の減少を伴う子宮増量増加というのはどういうことかとコメントをいただいております。

すみません。これは矢印の向きを間違えておりまして、子宮重量の減少でございました。三枝先生、山手先生から減少ということで修文をいただいております。

表の書きぶりですけれども、川合先生、三枝先生、山手先生から修文をいただいております。見られた毒性といたしましては、雄については体重増加抑制、肝臓への影響。雌につきましては、肝臓と子宮、卵巢重量等に影響が出ております。

(3) ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらは若干カナダ、豪州、EPA で判断が違っておりまして、特に御議論いただきたいのが雄 25 ppm のところで見られました副腎皮質の脂肪空胞化でございます。

鈴木調査会座長から、オーストラリアとカナダを基に表 7 を書いているということだけでも、オーストラリアの判断はむしろ EPA の方に近いのではないかとということをいただいております。

本日お配りしているトリチコナゾールの海外の評価書の参照 4 です。これはオーストラリアの評価書ですけれども、こちらを御覧いただけますでしょうか。74 ページにこの試験についての毒性所見が出ておりまして、74 ページの中ほどに「histological abnormalities」という表が書いてあって、副腎の空胞化については、こちらを御覧いただきますと、雄については 250ppm から統計的な有意差が付いている。雌については 25,000ppm から有意差が付いているということで、恐らくカナダとオーストラリアの書きぶりを総合すると、25ppm では所見は出ていたんですけれども、きっと統計的な有意差はなかったんだろうと考えられます。こちらは後ほど御議論をいただければと思います。

(4) 42 日間亜急性毒性試験でございます。こちらはカナダの評価書に記述があるということで、山手先生から 16~17 行目にわたる「肝重量の軽度増加と肝細胞肥大が見られたが適応範囲と解釈された」と、これはカナダの評価書の書きぶりを追記していただいております。

(5) 42 日間亜急性毒性試験。マウスを用いた試験です。先ほどの試験より用量を上げたものでございます。こちらは川合先生から下線部の追記をいただいております。

表 8 のところは、山手先生から、肝細胞限局性鉍物質沈着ということで病理所見名を書き直していただいております。

見られた影響といたしましては、雌雄ともに肝臓への影響。雌につきましては、これ以外に子宮重量減少が出ております。高用量側では死亡例も出ております。

(6) 90 日間のマウスを用いました亜急性毒性試験でございます。最高用量 8,000 ppm までやっておりますが、2,500ppm 以上で体重増加抑制等の影響が出ております。こちらは病理所見名について、川合先生から修文をいただいております。

(7) 90 日間亜急性神経毒性試験、ラットを用いた試験でございます。こちらは 10,000 ppm まで行っているんですが、毒性所見は認められませんでした。

(8) 28 日間亜急性の経皮毒性試験。最高用量は 1,000 mg/kg 体重/日まで投与しておりますが、最高用量まで毒性所見は認められませんでした。こちらは試験は山手先生から、

カナダでは 23 日となっているということを御指摘いただいております。

(9) 原体混在物 1 を用いた 14 日間の亜急性毒性試験でございます。こちらは最高用量は 1,000 mg/kg 体重/日まで行っておりまして、高用量側では肝臓への影響が出ておりまして、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日ということでございます。

また、噴門洞と書いていたんですが、噴門部ということで、山手先生、川合先生から御指摘をいただいております。

一旦ここで切らせていただきます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、いろいろと確認しなければならないことがありますので、最初から確認してまいりたいと思います。急性毒性のところに関しましては、特にコメントはないようですが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、15 ページの (2) で、無毒性量を 2,000 mg/kg 体重/日と考えるのか、あるいは 400 mg/kg 体重/日と考えるのかを確認したいんですが、こちら辺について、まず御議論いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 山手専門委員

カナダと EPA の手元にある報告書を見る限りでは、EPA ではこれは雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日で「自発運動量の増加」という言葉があるんですけども、手元の資料を見る限りでは、この違いがどう出たのかは全く読み取れないので、本来ならば生データまでさかのぼるべきだと思うんですが、仕方がないところかなと思います。どのようにしたらいいんでしょうか。生データまで行けるのであれば確認したいのですが。特に神経毒性でするので、気になるなという気がします。

○ 都築課長補佐

カナダの評価書を見ると、カナダも最高用量群で自発運動量が増えたということについては認めているんです。カナダはそれを毒性とはとってなくて、アメリカはとった。その判断の違いかと思います。

○ 納屋座長

ここでは、まず神経毒性があるかどうかという判断をすることと、自発運動の亢進というものを毒性と考えるか考えないかということがポイントだと思いますが、神経毒性はないという結論に関しましては、御議論はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、自発運動亢進を毒性とするかしないかという、このポイントに絞られてまいりますが、三枝先生、何か御意見はございませんでしょうか。

○ 三枝専門参考人

これは何例中何例に見られたということがわからないので、何とも言いようがありません。

○ 山手専門委員

ただ、これは評価書としては、EPA もカナダもどちらもこの記載を残しておくわけですね。見解の違いがあるということははっきりわかりましたし、ここで議論としたということも含めて、記録として残りますので、それでいいかなと思います。

○ 納屋座長

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

ただいまの御議論のとおり、クリアな答えはないんですけれども、カナダの話で記載があるということだったら、併せてカナダの方にも自発運動のがあるということを併記して、あとは判断の分かれだと考えざるを得ないと思います。あまり妙案はございません。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

いいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、最高用量で自発運動の更新があるということは当然記載して、記録として残しますが、無毒性量について書くか書かないか。別になくてもいいような気もするし、書いても悪くはない。書くとしたら、下をとっても別段何ということはないというくらいなんですけど、いかがいたしましょうか。無毒性量を書いておくということでもよろしゅうございますか。

○ 山手専門委員

それは必要だと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、次を確認したいと思います。刺激性のところは特に問題はないですね。10 番の（1）につきましても特に御指摘はないようです。

16 ページの（2）では、三枝先生と山手先生から修文案をいただいておりますので、ここも解決済みと考えてよろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、16 ページの（3）の 90 日のラットの試験で、25 ppm で見られた副腎皮質の脂肪空胞化を毒性ととるか、とらないかという御議論になろうかと思いますが、この点につきまして、また御意見をお聞かせいただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

山手先生、まず最初にお願いいたします。

○ 山手専門委員

これは 27 ページの食品健康影響評価とも関わってくると思うんですけれども、これも正直なところ、生データを見ないとわからないのと、私は 27 ページに書いたんですけれども、その程度がどのようなものなのかが全く読み取れないので、正直言って議論のしようがな

いなと思うんです。

ただ、鈴木先生からのコメントを見ると、それほど重要な所見ではなかったのではないかという御意見です。記載ぶりから見ると、そういう話なので、その範囲で考えて行かざるを得ないのかなと思いますけれども、これは全く生データの情報を得ることはできないんですか。

○ 都築課長補佐

どうしてもこれがないと ADI が出せないということであれば、時間はかかると思いますけれども、データを取り寄せることは不可能ではありません。ただ、アメリカでは 25 ppm の副腎皮質空胞化をとっていない。オーストラリアもとっていない。オーストラリアは明らかに 250 ppm から統計的な有意差が付いたと、74 ページに書いていますので、そう考えるとカナダがとり過ぎているのかなという気はいたします。

○ 山手専門委員

確かにそういう話になるとは思うんですけれども、副腎に対する影響がこの剤ではあるので、有意差がないとしても、25 ppm で若干あるんだったら、それをどのように考えるかというのがこの委員会の役割になってくると思うんです。私としては、もし時間がかかってでも生データを見たいというのが正直な気持ちです。

○ 納屋座長

口を挟んで申し訳ないんですが、私は門外漢としてお尋ねしたいんですが、90 日間のラットの試験で、副腎の空胞化が見られたということを確認する手段として、2 年間の発がん性試験でそういうことが確認させていれば、やはり重いか再現性があるのかということを考えても妥当なんでしょうか。あるいはもう 2 年の試験だったら、副腎などを見てもわからないよと。だから、やはり 90 日の試験で判断しなければいけないんだということになるんでしょうか。その辺りのところを教えてくださいませんか。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

私の見解では、確かにこれは副腎代謝の影響は無視できないと思います。これは種を超えているでしょう。イヌの試験でも副腎のところの変化が書いてありましたね。トリアゾールの場合の代謝に及ぼす影響辺りをきちんとレビューする専門の先生の御意見をお伺いしたいと思うんです。副腎が多かれ少なかれ、背景的に反応に関係しているような気がしますけれども、その辺りを少しクリアにしないと正確な答えは出てこないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。私は決して 250ppm とか 12,500ppm とかで行っている副腎の変化を否定しているわけではありません。この 25 ppm でもし化合物の影響として、副腎に対する影響が出ているのであれば、同じような用量で 2 年やったときに、それは検出できるしょうかという意味でお尋ねいたしました。

○ 川合専門委員

私はわかりません。特にネズミの脂質中は随分変動します。そういう点では、私は比較的短期のものは、亜急性くらいではきちんと評価ができるけれども、慢性毒性では大変厳しいだろうと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。そういうことになりますと、やはり亜急性毒性試験の中で、この問題は一定の結論を出さなければいけないということになろうかと思います。ほかの評価書でとったりとらなかったりしている、この微妙なところを我々はどうするかということになろうかと思いますが、この点にフォーカスして御議論をいただければと思います。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

山手先生がおっしゃったように、この議論する根拠を持たないので、私は何とも言えないんですけども、基本的な考え方としては川合先生がおっしゃるように、種を超えての影響が出ているので、これはそんなに軽視しない方がいいと思います。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

2点ありまして、1つは程度問題だと思います。ただ全く情報がないので、判断しようがない。もう一つは、90日と1年ものとは、赤子と老人と比べているようなことになりますので、必ずしも一貫して出ているとは言えないので、やはりその週齢のネズミでどうあったかという情報は大事だと思います。そういう意味で、やはり基のデータがないと何とも結論が出ないと思います。

○ 納屋座長

都築さん、そういうことになりますと、これは詳細なデータがないと、ここでの無毒性量はまともでないということにどうもなりそうですが、山手先生のリクエストで、当然申請者はおりませんが、国内にデータを持っていらっしゃるような方がいらっしゃれば、出させていただくことは問題解決かなという気がいたしますが、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

そういう御判断をされるのであれば、何とか努力はしてみたいと思います。ただ、これは程度問題というお話だったんですけども、グレード分けを求めますか。まずは頻度を見て、コントロールでも1例出ているようなものですので、この25 ppmのところではどれくらいの匹数が出たのかを見て、少なければグレードまでは求めなくていいのかなと思います。多分グレードまで分けて出してということだと、かなり苦しくなると思うんです。

○ 山手専門委員

おっしゃるとおりで、あればということいいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

ということになりますと、この試験については、保留のままで今日の審議は先に進めるということになります。

そうしますと、19～20 ページの上の一部までのところで、ほかに確認する必要があるところがございましたら、どうぞよろしくお願いいたします。

19 ページでは、山手先生から、「23 日間ではないか」という御指摘ですが、これに関しましてはいかがですか。

○ 山手専門委員

単純にカナダの方が記載ミスですね。

○ 納屋座長

そうすると (8) は 28 日間ということですのでよろしゅうございますね。ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

17 ページの (4) のマウスの試験①です。3 行目に下線部分ですけれども、肝重量の軽度増加と肝細胞肥大が見られたが、適応範囲と解釈された。この適応範囲というのは非常にわかりにくいですし、また今まで肝細胞肥大が病理組織学的に確認されれば、投与の影響ととってきています。この剤の場合は、肥大と同時に、軽度ですけれども、肝重量に増加とありますので、これはやはり投与の影響ととった方がいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

投与の影響だという意識が私にもあって、ほかの試験においても肝臓の重量増加があります。実際にこのカナダの報告書を見ると、今ここにアンダーラインで私が追加しましたような記述がなされています。適応範囲という言葉でまとめられていたんですけれども、適応範囲であっても無視できない所見だということで、私はここにあって書いておいた方がいいだろうということで、ここに追記させてもらいました。

ですから、今、廣瀬先生の方から言われましたように、これがやはり毒性所見と考えるべきだという御意見もありますので、それも含めて議論していただければと思います。カナダが適応範囲という表現を使っておりますので、議論していただければと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。毒性関係の先生方、毒性と考えれば、無毒性量は最高用量ではなくなるということになりますと、この記載からだと、どの用量で出て、どの用量が出なかったということが。

○ 山手専門委員

500 ppm でこれが出たということです。

○ 都築課長補佐

500 ppm の雄です。

○ 山手専門委員

参照の 5 の 48 ページの一番下のところの記載になります。今、都築さんの方から言われましたように、500 ppm の雄で出ています。

○ 納屋座長

ということであれば、雄の無毒性量は 250ppm で、雌は 500ppm ということになるという訂正が必要になりますか。

○ 山手専門委員

その前に、これが本当に毒性としてとっていいのかどうかを議論していただきたいです。廣瀬先生の方から、毒性とすべきだという御意見だと思うんですけども、あくまでもこのカナダの方では、「adaptive response」というとらえ方をしています。

○ 納屋座長

毒性ととるべきではないかという御意見でございますので、この件について、皆さん御議論いただければと思います。よろしくお願いいたします。

では、三枝先生、御意見をお願いいたします。

○ 三枝専門参考人

今までの経緯からすると、廣瀬先生の御指摘のように、組織学的に変化があったものは毒性とみなすというのが今までのやり方ですので、毒性とみなしていいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

適応という言葉を使っても大変難しいところで、例えばこれはインダクションがあるとかいう場合は別ですけども、この資料の範囲ではまだプロファイルははっきりしていないから、ちょっと悔しいんですけども、ある程度、毒性として認識せざるを得ないかなと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

いいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。評価書の評価なので、詳しいことがわからないということになれば、厳しめにとらざるを得ないということに当然なってまいりますので、ここでは毒性と判断するというので、無毒性量は雄は 250 ppm、雌は 500 ppm というように修正するというのでよろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。亜急性毒性のところ、ほかに御指摘をいただけますでしょうか。ないようでございますので、次の説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

20 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

(1) イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験。最高用量 150 mg/kg 体重/日までカプセル経口投与で行われております。見られた所見は表 10 にございまして、川合先生から一部修文をいただいております。

最高用量群の雌雄で白内障が出ておりまして、山手先生から、この記事は重要ではないかという御指摘をいただいております。

EPA では 25 mg/kg 体重/日の副腎に病変のあることから、EPA の評価に同意できないということで、川合先生、山手先生にコメントをいただいております。これの発生頻度がどれくらいかなんですけれども、オーストラリアの評価を見ると、84 ページを御覧いただくと、中ほどの文章で「Histology」と書いてあって、副腎空胞化の発生数が書いてあります。コントロールで 4 匹中 1 例、2.5 mg/kg 体重/日投与群で 1 / 4 例、25 mg/kg 体重/日投与群で 2 / 4 例、150 mg/kg 体重/日投与群で 4 / 4 例。この 25 mg/kg 体重/日の 2 / 4 のところをアメリカは投与の影響では無いと。オーストラリアとカナダは投与の影響であるということで、判断が分かれております。ここは後ほど御検討いただきたいと思います。

(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験、ラットを用いた試験で、最高用量 500 ppm まで投与しております。これは EPA と豪州とカナダで判断が分かれておりまして、一番注目したいのが、カナダの方では 5,000 ppm 投与群で甲状腺ろ胞細胞腺腫が出ているということで、腫瘍性病変が出ていると唯一書いてあります。

EPA と豪州では腫瘍性病変に関する記載はございません。ただ、EPA は雄の 5,000 ppm は一切毒性影響は出ていないので、発がん性を見る試験としては、不十分であるという判断をしております。これも後ほど、先生方で少し議論いただきたいと思います。これについて、川合先生と山手先生からも御指摘をいただいております。

続いて 22 ページ (3) マウスを用いた慢性毒性／発がん性併合試験でございます。こちらにつきましては、肝臓に影響が出ているんですけれども、NOAEL は雌雄とも 150 ppm ということで、こちらは腫瘍性病変は出ておりません。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まずイヌの 1 年間の試験から御確認をいただければと思います。25 mg/kg 体重/日投与群への副腎の変化がやはりポイントであるということですが、山手先生、御意見をいただけますでしょうか。

○ 山手専門委員

これは川合先生と同じ意見だと思います。25 mg/kg 体重/日では明らかに影響があると

見るべきだという単純な意見です。

○ 納屋座長

川合先生、お願いいたします。

○ 川合専門委員

私も恐らくこれは先ほどの話の蒸し返しなんですけれども、種を超えて、こうした臓器の影響を考えざるを得ないというのは、私の原点の考え方です。

私から質問なんですけれども、山手先生の手書に書いてある白内障について、資料を斜め読みしかしていないんですが、何かコメントはございましたか。

○ 山手専門委員

白内障に関しては、長々とその機序が参照4のオーストラリアの資料にあります。これは「lenticular opacities」という言葉で、コレステロールの低下する機序と、あるいはそれに関連する薬剤によって起こるカタラクトと関連するのではないだろうか。ただ、結局ははっきりしないことが書いてあるんですけれども、白内障というのは御存じのように、非常に劇的な毒性変化だと思うので、ここでも少し議論しておくべきかということで、取り上げてもらいたいという意味合いです。

○ 川合専門委員

私がなぜそういう質問をしたのかというと、どうもこの薬剤は脂質系に対して影響が直接、間接であるのではなかろうかと。代謝にも関係して、いろんなところに影を見せているのではなかろうかという心配を感じました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。このイヌの試験に関しまして、三枝先生、ほかに何かコメントはございませんでしょうか。

○ 三枝専門参考人

ありません。

○ 納屋座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田（洋）専門委員

無いです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。これは無毒性量は2.5 mg/kg 体重/日ということで、皆さんに御同意いただけているということでよろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。次のラットの発がん性試験で、カナダだけが甲状腺の腫瘍に非常に注意をしているということでございますが、この点に関しましてはいかがでしょう。よろしくお願いいたします。

山手先生、まずコメントをいただけますでしょうか。

○ 山手専門委員

これも行き着くところは、やはり生データでどの程度の発生だったというのがわからない限りは、なかなか議論できないと思います。ただ、カナダで書いてある限りにおいては、重要な腫瘍発生ではないかなという気はいたします。

○ 納屋座長

川合先生は最初からここにコメントをいただいておりますので、御説明いただけますでしょうか。

○ 川合専門委員

これ以上のコメントは特にございませんけれども、実は類似薬の文献をしてみると、甲状腺に対する影響というのものもあるみたいですね。そんなこともあって、総合的に考えた場合に、これは100%無視するわけにいかないなと思いました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ほかの評価書では書いておりませんが、カナダで書いてあることを尊重して、あるのは事実として、我々も認めようということによろしゅうございますね。

三枝先生、この件に関しまして、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

ここに頻度が増えたということで、どの程度増えたかがわからないので、何とも言いえないんですけども、事実としては記載した方がいいと思います。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

いいです。

○ 納屋座長

それでは、5,000 ppm の雄で甲状腺にろ胞細胞腺腫があったということを記載することをお願いしたいと思います。それから、アメリカの評価では雄の5,000ppmは毒性が出ていないから、発がん性試験として、つまり投与量として満足していないという見解が出ておりますが、この件に関しましてはいかがでしょう。試験として成立しないという判断になりますと、かなり重いと思うんですが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

今どのポイントが議論になっているんでしょうか。

○ 納屋座長

21 ページの 11 行目「本試験において、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかった」というこの 1 行になります。すなわち最高用量で毒性兆候が出ることが発がん性試験の投与量設定の根拠になりますので、そこを満足していないという指摘になります

す。

ただ、私は個人的には、5,000 ppm もやっていればいいではないかという気がするんですが、杓子定規にガイドラインに縛られてしまうと、そういうことになりかねない。ただ、科学的に見て 5,000ppm もやってあるし、いいではないかという判断をすることは、サイエンスだと思うんです。その辺りの御議論をいていただければと思います。是非お願いいたします。

○ 山手専門委員

結局のところ、これは評価書として最初に書かれているのが EPA を主体としたもので、その後に豪州、カナダという形で書かれていますので、それぞれの評価書に基づいて、この評価書をつくったという意味では、それぞれでの見解が載っておりますので、EPA がその判断したということになれば、これはこのままでいいような気がするんです。

ただ、最後の健康影響評価書とか、川合先生が書かれていますように、「発がん性が認められなかった」というのは、甲状腺の腫瘍を含めて、有ると書くべきだということで、これを総じて書いておけばいいよとは思いますが、この評価書としては、これはこういう書きぶりでもいいんですね。

○ 納屋座長

いいと思います。ありがとうございます。オーストラリアでは最高用量では体重に対して影響があるとも書いておりますので、そちらを我々は支持するということになれば、最高用量は何らかの毒性兆候が出る用量であるという判断ができると思いますので、この試験として、発がん評価は可能であるということになるかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、マウスの発がん性試験につきましては、特にここは確認する必要はないと思いますが、御意見がありましたらお願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、長期の反復投与毒性／発がん性に関しましては議論を終えて、次の項に進みたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

22 ページ「12. 生殖発生毒性試験」にまいります。

(1) ラットを用いた 2 世代繁殖試験で、最高用量 5,000 ppm までの試験が行われております。見られた毒性所見が 23 ページの表 11 にまとめてあります。御覧いただきますと、高用量群の一部で死亡も見られているんですけれども、体重増加抑制等が観察されております。一部、所見名について、納屋先生から修文をいただいております。

(2) 発生毒性試験でございます。まずラットを用いて、最高用量 1,000 mg/kg 体重/日まで行われた試験でございます。これは両側性の第 14 肋骨の所見の考え方について、EPA

と豪州とカナダで若干違っております。

まず 23 ページの一番下、アメリカの方は、両側性の第 14 肋骨が認められたので、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日。

24 ページにまいりまして、豪州は NOAEL の考え方は同じで、両側性第 14 肋骨が認められたので、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日。ただし、本試験で認められた両側性第 14 肋骨は生後に消失した。

カナダは、両側性第 14 肋骨は変異であり、毒性と考えられなかったということで、NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日としております。

(3) ウサギでございます。最高用量 75 mg/kg 体重/日まで行われております。こちらは胎児の骨化遅延のとり方が国によって違ってございまして、まず最初の EPA では 75 mg/kg 体重/日で頭蓋骨等の骨化遅延。豪州は胎児では 50 mg/kg 体重/日で指骨、頭骨等の骨化遅延。

25 ページにまいりまして、カナダは 50 mg/kg 体重/日以上で指骨等の骨化遅延。25 mg/kg 体重/日以上投与群で肩峰突起伸長が認められたということで、NOAEL は 5 mg/kg 体重/日ということで一番低く設定しております。

生殖発生毒性試験については、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。私がお答えしなければいけないですね。まず 22 ページの 2 世代繁殖試験については、内容的にはここに記載してあるとおりで、特に支障はないと思っております。用語だけ変えていただければという指摘をさせていただいております。

23 ページのラットの発生毒性試験につきましては、両側性の第 14 肋骨が出ていて、それをどう考えるかというのが各評価機関でいろいろ違うということです。これは腰肋と言ったりするものでして、普通ラットの場合には正常が 13 本の肋骨と言われていて、14 本目が過剰肋骨とされておりますが、対照群の子どもでもよく出る変化で、それが有意に出てしまったということです。

これは実験をやったところで、生後に消失していく変化であることを確認しているということがありますので、この剤のこの変化に関しては重篤な変化ではないということも言ってもいいと思います。

そうなると、一番高いところまでが無毒性量になるではないかという話になるんですが、評価書評価だから、より厳しくとってもいいねという考え方も一方ではありますので、ここで言っている一番厳しい NOEL というところを採用するというのも一つのやり方であろうかと思います。私はそのやり方をとっても安全域が十分担保されているので、一番低い、厳しい値をとることでも特に問題はないと考えております。御議論をいただければと思います。

ウサギに関しましても、全く同じようなことだと思いますが、カナダで今度は極めて厳しい値をとっておりますので、5 mg/kg 体重/日というのが一番低い NOEL になろうかと思

ますが、それでも特に問題はないと考えております。御意見を賜ればと思います。ございませんようでしたら、一番厳しめにしてしまえということになります。

○ 都築課長補佐

それでは、ラットについては EPA の見解で、児動物の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日とする。ウサギに関しましては、児動物についてはカナダの NOAEL で 5 mg/kg 体重/日になるかと思っています。

○ 納屋座長

御異論がないようですので、そのようにしていただければと思います。よろしくお願いいたします。

生殖のところではほかの御意見はないようですので、次の御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは「13. 遺伝毒性試験」にまいります。まずトリチコナゾールの原体を用いまして、*in vitro*、*in vivo* の各種試験が行われております。表 12 にまとめさせていただいております。太田先生から修文をいただいております。本間先生からも欠席ということをお知らせいただいたメールに、太田先生の修文どおりでいいと思いますというコメントをいただいております。

原体混在物 1 についても表 13 にまとめさせていただきましたけれども、バクテリアを用いて復帰突然変異試験が行われておりまして、こちらも陰性になっております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。太田先生、コメントをお願いできますか。

○ 太田専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、ほかの先生方で特にコメントはありますか。

○ 津田（洋）専門委員

ちょっと過ぎてしまったんですけども、オーストラリアの 74 ページの「Histopathology」のところの *keratoacanthoma* などの記載は、もう問題ないということですか。

○ 納屋座長

すみません。話題に上がっておりませんでしたので、もうちょっと御説明をいただけますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

オーストラリアの資料、80 ページの「Neoplastic Findings in Males」の表のところです。CD ラットの項だと思いますが、*keratoacanthoma* が 5,000 ppm だけ出ていますけれども、これはもう最高用量だから消してしまっているんですか。

○ 納屋座長

そのことに関しては話題には全く上がりませんでした、ラットですから、最高用量で甲状腺の腺腫があるということで、そのことを記載するということにしておりましたので、keratoacanthoma も書いた方がいいということであれば、これも追加記載していただくということがよろしいと思いますが、いかがでしょうか。

都築さん、御指摘の箇所はおわかりですか。

○ 都築課長補佐

わかっています。

○ 納屋座長

では、そのようにお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 廣瀬委員

これは用量相関はしていないんですね。5 ppm でも有意に有意差があつて、50、750ppm では差がなくて、5,000ppm で有意差がある。

○ 山手専門委員

これは私も気づかなかったんですけれども、指摘されたところをもう一度見ると、keratoacanthoma と benign papilloma の2つは似たような組織像で、これをコンバインした場合は偶発的な変化はインシデンタルなものとして見るべきだと書いてあるんですけれども、そういう意味で多分、報告書の方に取り上げられていないのではないかと思います。

ですから、これで行くと、skin papilloma と keratoacanthoma、対照群が 4/20 で 5,000 ppm が 9/27 になると思いますけれども、そこでは有意な変化にはならないという記載だと思います。

今、津田先生が言われた 80 ページの表のちょうど上の辺りにそういう記載があります。それでこのファインディングはインシデンタルと考えるということなんですけれども、私もこれに関してはこのオーストラリアの記載の評価でいいのではないかと思います。ですから、特に取り上げないということになりますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

インシデンタルかどうかは、かなり主観が入ってくるし、最高用量であるので、あるという記載のみは別にしてもいいと思います。だからと言って、全く何ともないということとは言えないと思います。

○ 廣瀬委員

この表を見ると、これは 5 ppm でも有意差があるわけです。ですから、用量相関もないですし、あえて取り上げる必要はないと思います。

○ 津田（洋）専門委員

もう一つは、ラットの自然発生皮膚腫瘍というのは、極めて少ないと思います。下にある Pituitary の病変は一応最高用量が出ていますけれども、これはむしろバックグラウンドとして非常にある病変ですが、皮膚腫瘍というのはあまりないと思います。

○ 山手専門委員

津田先生のお考えは、結局、skin papilloma と keratoacanthoma は、ここの記載ではどちらも扁平上皮の腫瘍ということで、まとまった形で評価されているんですけども、津田先生の考えはやはり別のものとして、keratoacanthoma は高用量群で出たという記載をしておくべきだというお考えでいいんですね。

○ 津田（洋）専門委員

それは一緒でも別に構わないと思います。

○ 納屋座長

ただ、skin papilloma の場合とコンバインすると、用量との関連はないというような記載になるんです。コンバインというか、併せて評価した場合はです。特にこの表に書いてあります。

もう一度お聞きしますが、津田先生のお考えは、keratoacanthoma は別物として記載した方がいいというお考えなんですね。

○ 津田（洋）専門委員

合わせると確かに薄められてしまいますけれども、keratoacanthoma と同類なんですけど、違う名前を書いてあるのでという意味です。恐らく skin papilloma はかなり飛び出したものですが、keratoacanthoma はもう少し平たく、ある場合によってはかなりへこんで、強固にもっとかちっとしているものなので、ある意味では papilloma よりは少しは進んだ病変と一般的には考えられています。

○ 納屋座長

三枝先生、川合先生、何か御意見はございませんでしょうか。

○ 川合専門委員

ただ、気になるのは、先ほど津田先生がおっしゃったように、pituitary だったらバックグラウンドにかなりあるけれども、これはどちらかというと、そんなにあるものではないから、そういうものの扱いを足したり引いたりして、都合よくするよりも、あったと素直にしておくべきだと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 廣瀬委員

確かにそうなんです。皮膚の papilloma と keratoacanthoma は、やはりオリジン的には違う腫瘍だと思いますので、これはコンバインして考えるのは、確かによくないと思います。

ですから、skin papilloma については全然問題ないわけですね。keratoacanthoma の増加をどう考えるかということだけだと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、お願いします。

○ 三枝専門参考人

私の経験から、決して多くはないんですけれども、ないわけでもないので、廣瀬先生のおっしゃるように、用量相関性がないということは、やはり偶発的ではないかという気がします。

○ 納屋座長

薬剤の影響かどうかはわからないけれども、書くべきだという御意見と、用量相関性ははっきりしないで書かなくていいのではないかという御意見があって、座長の力不足でうまく調整できませんが、どのようにいたしましょうか。

○ 山手専門委員

これも本来は生データをとって、更に写真をきちんと確認して、違うものであるということが認識できれば、津田先生の言われているように、別のものとして keratoacanthoma が高用量であっても有意差が出ているということを強調した方がいいと思います。そこまでのことを要求していたら時間がかかるとしますので、この委員会では別物として、高用量で keratoacanthoma があったという記載の方がいいような気がします。

○ 廣瀬委員

そういう表現をすると、発がん性があるとかかなり誤解を受けると思うんです。これで本当に発がん性があると言えるのかどうか。私は用量相関性がないものに発がん性があるということを言うのは、ちょっと行き過ぎかなと思います。

○ 山手専門委員

それでしたら、5,000 ppm でこの keratoacanthoma が有意に発現したけれども、用量相関性は認められなかったという記述を残しておいていいのではないですか。

○ 津田（洋）専門委員

投与の影響と関係があるかないかはわからない話で、それをわざわざ否定することは必要ないと思います。あったという記載は入れていいと思います。どのみち最高用量で ADI 設定には関係ないわけですから。

○ 廣瀬委員

先生がいつも言っているように、これは発がん性があるということになると、安全係数のことがいろいろ問題になってくるわけですね。

○ 津田（洋）専門委員

でも、実際には、ここでは問題にしていけないのではないですか。

○ 廣瀬委員

これは問題にしていけないですけれども、先生は結局そういう考えでいらっしゃるわけで

すから、これは keratoacanthoma が増加したということになると、発がん性があるということになって、更に安全係数をかけるとかいう議論になってくる可能性があると思うんです。ですから、私は、これは書く必要はないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございました。座長がここで何かを話さなければならないでしょうが、あちらを立てればこちらが立たずになってしまって、私はどうすればいいのかと。

甲状腺のろ胞腺腫については、ほかの 2 つの評価機関は何も書いていないんですが、カナダが書いている。それは無視できないということで、書くということで、先ほど津田先生がいらっしゃらないときに、そういう話をして、ここは終わったんです。ですから、keratoacanthoma を書かないと正確な評価ができないということでもないということになれば、ここはお考えいただいて、甲状腺を書いているからいいかということで御納得いただけると、大変ありがたいんですが、お許しいただけませんかでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

それは感情の問題でも何でもないので、単にそういう有意差が付いたから申し上げただけで、ここでお決めになればいいと思います。私はいつも発がん物質のときは ADI 設定のときの安全係数が違うと申し上げているので、そのことも考慮されて言われるなら、それは大事だと思っています。

○ 納屋座長

津田先生に御納得いただきましたようなので、keratoacanthoma については記載もしないと。文章の中にも書かないということになりますが、それで進めさせていただければと思います。

それでは、27 ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」の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。

12 行目から御説明をさせていただきたいと思うんですが、各種毒性試験結果から、トリチコナゾール投与による影響は、主に肝臓及び副腎に認められたということで書かせていただきました。発生毒性試験において、ラットでは両側性の 14 肋骨が、ウサギでは骨化遅延等が認められたが、いずれも奇形に該当する所見ではないという判断から、催奇形性はないと考えられたと書かせていただいております。神経毒性、発がん性、遺伝毒性は認められなかったとしております。

暴露表対象化合物ですけれども、親化合物に比べて非常に多いというようなもの。親化合物よりも毒性が特に強い代謝物はないという判断で、暴露評価対象化合物はトリチコナゾール親化合物のみと設定したとしております。

NOAEL のとり方なんですけれども、ラットとマウスで一部、一番低い用量まで毒性所見が出てしまっている試験がございました。特にラットについては脂肪空胞化のとり方のところで、もしあれをとるとすると無毒性量はとれていない。マウスについてはかなり高い

用量からスタートしてしまった試験が90日でございます、そこでNOAELがとれていない。

ラットでは雌、マウスでは雌雄の無毒性量が設定できなかったが、より長期で、かつより低用量の濃度を設定した試験において、雌雄とも無毒性量が得られていることから、ラット及びマウスについても無毒性量は得られていると考えられたと書いております。

以上を踏まえますと、全体を通じて一番低いNOAELが、イヌを用いた慢性毒性の無毒性量2.5 mg/kg 体重/日でございますので、安全係数100で除した0.25 mg/kg 体重/日をADIと設定したということで案を書かせていただきました。川合先生、山手先生から御意見をいただいております。

諸外国のADIを眺めていきますと、安全係数はアメリカ、オーストリアは100なんですけれども、カナダは300にしております。この理由なんですけれども、カナダは副腎を介した内分泌系への影響が心配なので、安全係数を300にしたと書いてあります。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。まず確認しなければいけないこととして、ラットの90日間試験でADIが求まっていない。そのことを根拠として、ADIを求めてはいけないのではないかという意見があるかと思いますが、この辺につきましてはいかがでしょうか。

川合先生は、より長期の試験でカバーしているから、リスク評価は可能であるという御意見がございますが、山手先生は中身を見ないと判断できないという。

○ 山手専門委員

ラットの90日の25ppmでは副腎の皮質変化が出ていますので、私は、あくまでもきちんと程度も含めて見たいということで、先ほど生データをとっていただけるかもしれないということなので、それはそれで進めておいていただければいいと思います。

ADIの設定に関しては、イヌの1年間で2.5 mg/kg 体重/日で、より低いところでとれますので、ADIに関しては、私はこれでいいかなと思います。たとえラットの25ppm問題があったとしても、より長いイヌの2.5 mg/kg 体重/日でADI設定は持っていけるのではないかと考えています。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ただ、17ページの表を見ますと、ラットの25ppmというのが換算をすると2.0 mg/kg 体重/日になりますので、それも未満であるという結論になれば、今のイヌの2.5 mg/kg 体重/日が低いからという根拠にはならないですね。そうしますと、やはり原資料を見て、副腎の空胞化の質を確認しないとADIは決定できないということになってしまいます。

○ 山手専門委員

私は勘違いをしまして、ppmとmgを間違えていました。おっしゃるとおり、そういう形になっていかざるを得ないです。

○ 納屋座長

ですから、山手先生の御意見としては、その発現頻度あるいは所見の程度を見ないと、ADIを決めることはできないという御意見になりますか。

○ 山手専門委員

私は ppm と mg を間違えていまして、このラットの 90 日では 25 ppm の場合は 2.0 mg/kg 体重/日となりますので、やはりこれをきちんと確認してから、ADI の設定の方がよりベストだと思います。

○ 納屋座長

川合先生は、より長いラットの試験のデータがあるから、できるという御意見なんですけれども、三枝先生、御意見がありましたら、是非お願いいたします。

○ 三枝専門参考人

私の意見は、より長い試験のデータで OK なので、ADI は設定できると思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

先ほど申し上げたとおりで、若者と年寄りと比べて、副腎は特にホルモン臓器ですので、何往復やればそれが積み重なってできるという種発生でもないの、長いのが短いので代理することはちょっと無理があると思います。そのまま素直に受け取って、この年齢でのこの変化だと見るべきだと思います。

○ 納屋座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

90 日試験の NOAEL と 2 年間慢毒の NOAEL が 10 倍も違ってきますので、山手先生のおっしゃるように、この NOAEL をはつきりと確認してから、最終的に決めた方がいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。都築さん、申請者はおりませんが、申請者に近いような方にラットの 90 日間のデータを御提出いただくようお願いしていただけませんでしょうか。そうしないと ADI は求まらないという結論になったようです。

○ 都築課長補佐

わかりました。そういうことであれば、お願いをしたいと思います。今の段階でこういうことを話してもしょうがないんですけれども、もし仮に 25 ppm で影響があったとすると、ADI は設定できないということになりますか。

仮に影響がなかったとすると、一番低い NOAEL がこの 90 日間亜急性毒性試験の 2.0 mg/kg 体重/日ということになるんですが、これはイヌよりも低い NOAEL になりますので、こちらを基に ADI を設定するということになるんでしょうか。いずれにせよ、この 90 日間の亜急性毒性試験が一番キーポイントになるということかと思います。

あと併せて、甲状腺のところはどうでしょうか。念のためにもらっておきますか。

○ 山手専門委員

施設の背景データも含めて、提出いただければと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、できる限りの努力をしてみたいと思います。

○ 納屋座長

どうぞよろしくお願いいたします。それでは、その追加資料が出てきてから、また評価するということにしたいと思います。以上でよろしいでしょうか。

それでは、以上をもちまして、この剤の審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

○ 川合専門委員

今、甲状腺の話で、要約の部分とか評価のところ、原案ではがん原性なしみたいな扱いになっていますから、そのところももう一回お考えの上、表現をと思います。

○ 納屋座長

それでは、事務局の方で是非よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 納屋座長

いろいろと手間をとらせて申し訳ございませんでした。以上で今の剤の審議を終わります。休憩をとりまして、あの時計で 40 分からでよろしゅうございますでしょうか。もうちょっと早くしましょうか。

○ 都築課長補佐

35 分からでいいのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

では、35 分からということでお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

次の審議に入りたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、メソスルフロンメチルの食品健康影響評価についてを始めます。

最初に経緯を含めて、事務局から御説明をいただきたいと思いますが、その前に資料の中で、特に動物実験のところ、皆様にお諮りしたいことがございます。

資料を御覧いただきますと、匹数、系統不明という試験がほとんどでございまして、それで本当に評価できるのかという御意見を事前にいただいております。以前にもそういう化合物が一度ならずございました。

以前はそれでも評価をしてきておりましたが、今回とりあえず最初にそこを確認して、それでもやるのかやらないのかをここで確認した上で、進めたいと思っております。もし

お許しいただけるのであれば、まずそのところの議論を最初に済ませたいと思います。
よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。例えば 13 ページの 10 の (1) 辺りで、既にもう「ラット（系統及び匹数不明）」となっておりまして、毒性試験の場合はこういうのがほとんどでございまして、評価できないのではないかという御意見がございまして。私もこれを見たときに、以前も長尾先生から、匹数がわからなくて評価していいのかという御意見をいただいたときに、そうだなと思っておりまして、オリジナルのアメリカの資料を見てみました。

この剤に関しましては、アメリカの資料の中で、「Acceptable/guideline」と一言だけございました。これを善意に解釈すれば、毒性試験のガイドラインに従った実験をやっておりますということになりまして、そうすれば 1 群 20 匹以上で実験をやったということで、米国では評価を進めているということがわかります。

ただ、それだけでは不十分だよという御意見があつて、今回は御指摘をいただいたのかなとも思いましたので、まずこの議論をして、それで御納得いただければ、中の評価に進むし、できないということであれば評価しないということになろうかと思うんですけれども、そういったところの御意見を賜りたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

いつも最初で恐縮ですが、山手先生、御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

私も匹数、系統がわからない、何とかならないのかというのもコメントしているんですけども、正直なところ、この評価書のたたき台をつくられたときに、各評価書を見られて書かれていると思うんですが、この委員会では基本的には系統、匹数は非常に大事なもので、できればそこに生データをとるか、あるいはそういう情報を事務局の方で入手していただいて、それを記載していただくことはできないのかというのが正直な意見です。

できないのであれば、今、言われた acceptable という意味合いも含めて、このまま審議せざるを得ないかと思うんですけれども、その辺は可能なんでしょうか。

○ 都築課長補佐

できる剤とできない剤があると思うんです。頑張って記入できるものは幾つかあると思うんですけれども、それはやはり時間がかかりますので、なるべく短時間にたくさんの剤を評価しろと言われている中で、それをやると評価のスピードは落ちると思います。

○ 川合専門委員

私のような経験の浅い者が言うことでもないかもわからないですけども、これは動物実験だけでなく、変異原のところもそうですね。使った細胞も細菌もほとんどわからない。全編を通じてその辺りが評価書に対しての不信感を持たれるきっかけになってしまうと困ると思います。これは公開されますからね。その点では、少し時間がかかっても何とかならないのかなというのが私の実際の気持ちでございます。

○ 都築課長補佐

そもそもの暫定基準が設定された農薬の評価を始めるに当たって、平成 18 年に評価の実

施手順を定めまして、どういうふうに評価するかを考えたときに、やはり生データを評価するのが一番だというのは言うまでもないんですけども、迅速な評価が社会的に求められているという背景もございましたので、諸外国、特に国際リスク評価機関ですとか、EPA、EU、豪州、それなりにしっかりと評価をしていると考えられるところについて、その評価結果を尊重して、ある程度信じて、それらの諸外国で評価された資料を基に評価をしましょうという考え方を定めさせていただきまして、その考え方でいいかどうかというパブリックコメントも求めて、それで国民の納得の基にこの評価を進めるということでスタートしています。

なるべくなら外国の評価機関がガイドラインに沿っていると判断をして、受入れ可能と考えた上で行った試験でございますので、ある程度はそれを認めて、すべてについて匹数、系統がこの我々の評価書に書いていないといけないということでは決していないと思いますので、ある程度はそこは諸外国の評価を尊重するところがあってもいいのかなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。例えばこの確認第一部会だけが、系統と匹数が書いていないから評価しないとするのも不適切なんですね。農薬のほかの部会がありますので、よそは評価しているけれども、ここの部会だけやらないというのもおかしいので、ここだけで決められる問題ではないんですが、ほかの部会でそういう御指摘はございませんか。

○ 北條評価課長

やはり同じようなことで、動物用医薬品専門調査会でも、いわゆる確認評価というか、評価書評価をやっているケースがございます。特に EFSA とかそちらの方の評価書を使って評価を行うケースが多いんですが、今回と同じように動物の使っている系統であるとか匹数が全くわからないとか、それで評価ができるのかという議論がやはりありました。

基本的には、できるだけ資料として原資料みたいなものにアクセスできるのであれば、やはりそちらの方を取り寄せて、わかる範囲で、可能な範囲で不明のところを明らかにした上で評価をすべきかなと思っております。

今回の案件を見ますと、バイエルクロップサイエンスの方の製剤ですので、そういう意味では多分、日本法人を通じて依頼をやるということは可能かもしれません。したがって、一度そういう会社の方に当たって、そういうものが入手できるかどうか。これを事務局でやるべきかなと考えておりますけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

そうすると、それが来るまでは今日の評価はできないので、今日はもう終わりということでしょうか。

○ 白井専門委員

これは先ほどの剤と比べると、かなり新しい剤のようです。1996 年ですから、その後に多分いろいろな実験は G L P でしかるべくされているのではないかと思います。ただ、その評価をここで今日やるかについては判断できかねますが、私はそういうふうに思います。

それとバイエルの方からも資料が十分得られるのではないかと思います。

○ 北條評価課長

特に動物用医薬品の場合ですと、古い医薬品みたいなもの多くて、そもそも全く原資料というものも残っていないケースがありまして、それはさすがにしようかないということで、評価書ベースにやるということになるんですが、今回の場合ですと協力が得られれば、それなりのものが多分集まると思いますし、そういうことであれば、やはりそれくらいの努力はした上で評価を行ったというふうにしないと、一般の国民の方からも不信感が出てくるという可能もあると思いますので、我々としては、できるだけ努力をしたいと思っています。

なお、こういうことでお手数をかけたということで、その点につきましてはおわびを申し上げます。今後はできるだけ資料を十分に整えた上で、かけるようにしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

今の言葉に尽きるのでしょうか。今日はもうこれでもうやめてしまうんですか。

○ 都築課長補佐

臼井先生から、恐らく GLP 対応でやられているということであれば、系統、匹数がわからなくても、試験自体は中身はちゃんと評価できるのではないかと私は解釈したんですけども、もしそれであれば、今回はこの評価書で評価をいただいて、並行して系統、匹数については情報を集めるような形をとらせていただければありがたいです。

○ 納屋座長

都築さんから御提案がありましたような形で進めても構いませんか。ざっと見ますと、毒性が非常に弱くて、問題となるような毒性のディスカッションはあまりないですね。系統と匹数さえ書いてあれば、あるいは変異原性試験で菌株がきちんと書いてあれば、十分な評価資料にはなり得ると思いますので、今日はこれで審議をして、最後までやっておいて、次に幹事会に出すまでに中を全部埋めていただくという形もできようかとは思いますが、そういった形で進めてもよろしゅうございますでしょうか。

○ 廣瀬委員

1 つ確認ですが、これはすべての試験で血液あるいは血液生化学、病理組織学的な検査、全部やってあるんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 納屋座長

米国の資料を見る限りは、acceptable ということになっておりますので、フルの試験をそれぞれの試験ごとでやっているということは想像できます。ですから、ここの中身に関しては、毒性が出ていないために記載が少ないということになると思います。ですから、評価そのものについては、きちんとできるのではないかと感触は持っていますが、

十分な匹数であるという前提に立った上での評価ということになります。

○ 川合専門委員

その方向で御審議いただいていいと思うんです。ただ、私が申し上げたことは、そういう基本事項がないだけではなく、やはりレギュレーションで解釈が違う点も一部あるんですね。そういう点を確認するという意味でも、やはり入手できるものはきちんと確認して、オリジナルを当たって上で、どちらの見解がどうなのかということは大事な点だと思いますから、その点も含めて是非とも積極的に資料を入手していただいた上で、評価をするに当たると思います。

○ 納屋座長

それでは、資料は詳細なものを提出していただくようお願いををするとして、本日はこれを基にとりあえず1回最後まで見てみませんか。どうしてもオリジナルの資料を見ないと、それぞれの評価機関でのコメントのどちらが正しいかわからないという場面に遭遇したら、そこでサスペンドになるという形で進めてもよろしゅうございますでしょうか。

○ 長尾委員

これは評価している国があるわけなんですけれども、その国はどうしたんですか。

○ 都築課長補佐

これは登録申請がなされるときには、当然フルデータのパッケージが提出されますので、アメリカ、オーストラリアは登録申請に基づいて、フルデータのパッケージが提出されて、それを見た上で評価をしているわけです。

我が国では登録申請されていませんので、アメリカ、オーストラリアが使っている剤であるということで、暫定基準値を設定したがために、その暫定基準値が妥当かどうかの評価をするということで、これはまさにポジティブリスト制度の暫定基準が設定された農薬の評価になるわけです。

この場合には、一番最初は諸外国の評価書をまず見ましょと、評価の実施手順に書かせていただいているんですけれども、諸外国の評価が食い違っている、もしくは毒性的に非常に重要なポイントであって、生データまで見ない判断できないというものに遭遇した場面において、生データを初めて取り寄せて、その重要なポイントに絞って、もう一度評価をするというのが実施手順でございました。

頭から生データを全部取り寄せて、それを基に評価書を書き起こしていくとなると、これは本当に時間がかかりますので、すべての農薬について、それを求められた場合に、5年間でポジティブリストの評価を行うことは、このスタッフでは不可能です。アメリカは850人いて、年間45剤ですから。

○ 北條評価課長

1つの提案なんですけれども、要するに今回この資料にとりあえず目を通していただいて、その中で多分この部分は不明だし、重要だと思われる箇所が幾つか出てくると思いますので、そういうところのポイントを絞って、企業を通じて原資料を要求すると。

一方では、匹数とかその他のところについては、そういうものについて情報をいただくという対応でどうかなと思っております。

○ 納屋座長

今の北條さんからの御提案の形で進めれば一番いいのではないかなと思うんですが、それでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

それでは、大変お待たせしました。渡邊さん、説明の方をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 3、メソスルフロンメチル評価書に基づきまして、本訳の説明をさせていただきます。

評価書の 3 ページを開けていただけますでしょうか。3 ページに審議の経緯を書かせていただいております。本薬メソスルフロンメチルは、用途としては除草剤として使われているものでございますが、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、2007 年 6 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

6 ページでございます。メソスルフロンメチルの概要が書かれております。先ほども申し上げましたように、本剤は除草剤でございます。スルホニルウレア系の除草剤ということで、6 番のような構造を持ったものでございます。これまでに本部会におきまして、9 月に御審議いただきましたトリスルフロンメチル、プリミスルフロンメチルというような剤と同じ系列の除草剤でございます。

作用機作といたしましては「7. 開発の経緯」に書いてございますとおり、分岐鎖アミノ酸の生合成経路の鍵酵素であるアセトラクテート合成酵素の阻害をすることによって殺草活性を示すというものでございます。

7 ページでございます。川合先生から、先ほど御議論いただきましたような内容の御意見を賜っております。

それでは、早速各論の方にまいりたいと思います。各種運命試験につきましては、メソスルフロンメチルのピリミジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したものと、フェニル基の炭素を ^{14}C で標識した 2 つの標識体を使って試験が実施されております。

動物代謝にまいります。永田先生と細川先生から、15 行目にございますような御指摘をいただいております。両先生方からの御指摘につきましては、19 ページになるんですが、食品健康影響評価のところにも両先生方の御指摘を踏まえまして、追記させていただいております。

ラットの試験でございます。血中濃度推移という試験でございますが、フェニル標識体を低用量 10 mg/kg 体重と高用量 1,000 mg/kg 体重を単回経口投与して、血中濃度推移について検討されております。消失半減期についての記載がございまして、消失半減期につきましては 8.2~12 時間というような値が示されております。

8 ページの「② 排泄」でございます。結果については表 1 に示されているとおりでござ

ざいます。いずれの投与群におきまして、排泄は速やかでございまして、ほとんどの放射能が糞中を介して排泄されるという結果になっております。

「③ 胆汁中排泄」でございます。細川先生より 22 行目のとおり御指摘いただいております。16～21 行目に書かれている豪州の結果内容なんですけれども、この豪州の結果について、一部間違っているのではないかというような御指摘がございます。つまり胆汁中排泄が主要な経路ではないというような点につきまして、細川先生から御指摘をいただいております。

「④ 体内分布」でございます。投与された放射能なんですけれども、いずれも組織中の残留放射能は低濃度であるということで、組織残留性については低いだろうということが言えるかと思えます。

「⑤ 代謝物同定・定量」でございます。こちらの試験は尿と糞を試料として使って試験が実施されております。糞尿中における主要成分としては、いずれも親化合物でございました。ピリミジン標識体で投与された排泄物から代謝物としては F、I といったものが検出されております。また、尿中排泄物は B、J、K、一方で糞中排泄物としては B、G、H といったものが検出されております。

フェニル標識で単回投与した群からは、尿中では E、F、糞中では B、D、E というような代謝物が認められております。

更にフェニル標識を反復投与した群から得られた尿中においては、E、F、I。一方で糞中では B、D、F、I というような代謝物がそれぞれ検出されております。ラット体内における主要代謝経路でございますが、メトキシ基の水酸化、エステル基の加水分解に続くスルホニルウレア部位の開裂、更にはメタンスルホンアミド基の加水分解に続く水酸化というようなことが考えられております。

「(2) 畜産動物」でございます。

「① 乳牛」の結果でございます。排泄につきましては、糞中排泄が 74% ということで、投与放射能については糞を介して排泄されるということがわかるかと思えます。分布についてなんですけれども、主に胃や消化管内容物に残留するということが書かれております。

また、代謝物の同定・定量でございますが、乳汁を始めとするどの部位においても親化合物が主要残留性成分として検出されております。代謝経路といたしましては、スルホニルウレア部位の開裂ということが考えられております。

②では、鶏を使った試験で実施されております。投与された放射能については、筋肉、皮膚、脂肪、卵といったところに低濃度ではありますが、分布する傾向がございました。排泄物からは主要成分としては親化合物。この結果は肝臓や腹部の脂肪においても同じような傾向が認められております。

鶏の体内における主要代謝反応といたしましては、スルホニルウレア部位の開裂やメトキシ基の水酸化に続くスルホニルウレア部位の開裂、あるいはメタンスルホンアミド基の水酸化であるということが考えられております。

動物代謝につきましては、以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでのところに関しまして、一番最初の川合先生の御意見は冒頭に皆さんでお話ししましたので、これはもうよろしいかと思います。

永田先生、細川先生からコメントが入っておりますので、それを盛り込んだ形で訂正していただければということですね。

8 ページの 20～21 行は削除するということでよろしゅうございますか。

○ 渡邊評価専門官

そうですね。ここはもう排泄率だけを事実として書いておけばいいのかなと思います。

○ 納屋座長

それ以外のところでコメントがございましたら、お願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

では、次の植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」でございます。小麦を使った試験でございます。処理方法といたしましては、各標識体と葉害軽減剤として使われておりますメフェンピルジエチルというものとを混合して、茎葉散布するとフェニルの標識につきましては、単独で用いる処理区を設けて、試験が実施されております。

試験結果の概要については 11 ページの表 2 に示されているとおりでございます。ピリミジン標識の処理区におきましては、親化合物と代謝物 B といったものが認められたんですけども、大部分が未同定の残留放射能及び非抽出性残留放射能というものでございました。

一方で、フェニル標識の標識体で処理した群におきましても、さっき同様の結果となっております。親化合物と B のほかに D 及び E といったものが代謝物として認められております。しかしながら、大部分が未同定の残留放射能及び非抽出性の残留放射能でございました。

穀粒におきましては、いずれも親化合物、低濃度とにもごく低濃度しか検出されないということが書かれております。小麦における主要代謝経路といたしましては、親化合物からのスルホニルウレア部位の開裂、またはメトキシ基の水酸化とそれに続くスルホニルウレア部位の開裂。更には開裂した代謝物の感化ということが考えられております。本項目につきましては、臼井先生から表を含めまして、修文をいただいております。

「3. 土壌中運命試験」です。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。インキュベーション温度といたしまして、10℃及び 20℃の 2 条件を設定して試験が実施されております。本条件下において、本剤の推定半減期が 20℃では 8.2～68 日でございまして、温度を下げますと 20℃のときの約 3 倍の推定半減期となっております。

分解物といたしましては、スルホニルウレア部位の開裂によって生じる D、E、J、K 等が検出されたほかに、二酸化炭素や非抽出性の残留放射能が認められております。

12 ページにまいりまして「(2) 嫌氣的土壤中運命試験」が実施されております。この条件下における推定半減期といたしましては、27～30 日という結果となっております。

7 行目の好氣的土壤運命試験は「3. (2)」となっておりますが、ここは「3. (1)」の間違いでございます。

「(3) 土壤吸着試験」が行われております。9 種類の土壤を使って試験が実施されております。吸着係数については、25～354 という値でございます、本剤には移行性があるということが言えるかと思えます。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。緩衝液の組成は不明なんですけれども、pH4、7、9 の条件下で試験が実施されておまして、推定半減期は 19 行目に書いてあるとおりでございます。酸性条件下での速やかな分解が認められております。これはスルホニルウレア系除草剤に共通した性質でございます。

(2) では、水中光分解試験が実施されております。この条件下でのメソスルフロンメルの推定半減期は 30～62 日と算出されております。土壤残留試験につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。また、作物残留試験でございますが、国内における試験成績は提出されておられません。

ここまでは、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。植物体内運命試験につきましては、臼井先生から大変丁寧な図表まで付けていただいております。臼井先生、全体的につきまして、コメントをお願いいたします。

○ 臼井専門委員

これはほかのスルホニルウレア系の除草剤と同じように、投与量が極めて低いということでございます。ですから、植物体内運命試験で残留量、特に穀粒では検出できない、あるいはしなかったのかもしれませんが、低濃度であったということでありました。それと比較的が早いということも特徴かと思えます。

表は事務局の方でつくられたものです。そういうわけで、土壤というのも標識位置が不明となっておりますが、比較的速やかに代謝、分解されるということになっていると思います。

もう一つよろしいですか。土壤残留試験につきましては、先ほどの剤では石井先生の方から、フィールド・ディシペーションという形で御指摘があつて、それをどういうふうに記載したのかにもよるんですが、この剤につきましても参照 6、豪州の 25 ページの下の方に、フィールド・ディシペーションという項目がありまして、そこに先ほどの剤と似たような記載がございます。もし先ほどの剤で記載されるのであれば、こちらにも記載になった方が

よろしいのではないかと思います。

以上です。

○ 渡邊評価専門官

そこは記載するように対応したいと思います。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。石井先生からは、特にこのところに関しては、コメントはなかったですか。

○ 渡邊評価専門官

石井先生から事前のコメントをいただいております、この剤についてはコメントはないということです。

○ 納屋座長

ほかにございませんですよでしたら、一般薬理以降の御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」でございます。この試験については、参照した資料には記載がございませんでした。

13 ページにまいりまして「8. 急性毒性試験」でございます。ラットを用いた試験が実施されております。概要につきまして、表 2 に示されているとおりでございます、本剤は普通物相当であるということがわかるかと思います。

7 行目のところに川合先生から、さっきと同様の御指摘を賜っております。

「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。眼と皮膚に対しての刺激性はございませんでした。また、感作性につきましても認められないというような結果となっております。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。ラットの 90 日間亜急性毒性試験ということで書かせていただいております。米国と豪州の見解がそれぞれ書かせております。米国の方の見解といたしましては、投与に関連した毒性所見が認められなかったというような結論となっております。

14 ページの方にまいりますと、豪州の見解が書かれております。豪州の方では 4～5 行目にかけて書いてあるんですけども、無影響量として結論が書かれておりまして、最高用量群の雌雄で眼球の水晶体の中央部に白点、また 1,200 ppm 以上投与群の雄でトータルビリルビンの減少が認められたということで、無影響量として雄で 240、雌で 6,000 ppm という値が結論として書かれております。

山手先生から一部、レンズの白色班について、これは原資料の方なんですけれども、コメントが出されております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。さっきと同様、米国の見解といたしましては、投与に関連した毒性所見が認められていないというような結論に至っております。

一方で、豪州につきましては、7,000 ppm 投与群の雄において、肝臓の重量が減少、更に精巣の精細管の萎縮、同群の雌におきましては、ビリルビンの増加。1,000 ppm 以上投与群の雄で白血球の減少等が認められておりまして、無影響量としては雄で 140、雌で 1,000 ppm という結論になっております。

15 ページにまいります。山手先生からコメントを出されておきまして、この試験も含めまして、EPA と豪州の間にはかなりの違いがなぜあるのかというコメントをいただいております。

(3) イヌの亜急性毒性試験①でございます。こちらは EPA のレポートから出されたものでございますが、この試験におきまして、投与に関連した毒性所見は認められておりませんでした。

(4) の②のイヌの亜急性毒性試験でございます。こちらにおきましては、最高用量群の 20,000 ppm の雄において、精巣や精巣上体の重量の増加等が認められております。一方で雌におきましては、投与に関連した毒性所見が認められておりません。したがって、無毒性量として雄では 10,000ppm、雌では最高用量 20,000ppm。この平均検体摂取量については不明でありました。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。急性毒性のところから確認していききたいと思います。まず症状が書いていないというコメントがあります。症状がないと、この急性毒性の評価ができないということであれば、ここは評価不能ということになりますが、いかがでしょうか。

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

急性毒性は確かに LD₅₀ とか LD₁₀ とか、そういう数字は大変重要だけれども、どんなシステミックな差異が出るのかというのは、やはりあってしかるべきだろうと思いますので、これも原資料で確認していただければ幸いだなと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方も同じ意見でしょうか。ということですので、急性毒性試験については、症状が出たのか、出なかったのか。あったなら、どんな症状があったのかを確認したいということでございます。

○ 渡邊評価専門官

承知いたしました。

○ 納屋座長

次の 10 番の (1) ラットの 90 日間の試験では、無毒性量のとり方が米国と豪州で違うと。だから評価できないとするか、あるいはより厳しい方で評価を進めるかという判断になるかと思いますが、この点についてはいかがでしょうか。

また川合先生にお尋ねした方がよろしゅうございますでしょうか。

○ 川合専門委員

先ほどの山手先生のお話ではないけれども、これは実際に評価した方がオリジナルデータに基づいてやっているんだったら、何でこうしたセパレートした評価になってくるのが私にとっては知りたいところですから、その意味でこれも確認するという方向でお考えいただいた方がいいと思います。そうでないと、ここで想像してもあまり明確な答えがないだろうと思いますが、いかがですか。

○ 納屋座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

同じ意見で、私もなぜこの EPA と豪州の間に違いがあるのかというのは、このいただいた資料だけでは判断できないですので、できるだけ資料をとっていただいて、評価したいと思います。

○ 納屋座長

そうしますと、ここのところも評価不能ということになってしまいそうですが。

○ 都築課長補佐

過去、アメリカのこういった評価の担当者、オーストラリアの評価の担当者を我が国に招いて、食品安全委員会で勉強会を何回もやっているんです。オーストラリアの担当者ははっきり言っていたのは、オーストラリアは NOAEL ではなくて NOEL で評価していますと。毒性影響ではなくて、影響が出た段階で所見としてとっているんですと。これがいいか悪いかはともかく、そういうやり方なんだということを言っておりました。

一方、アメリカは所見が出ても毒性影響でなければ、それについては NOAEL を考える上での評価に用いないということで、NOAEL と NOEL の違いがアメリカとオーストラリアについてはあるということをはっきりしておりますので、今回のこともそういったことが関係しているのではないかと思います。

見ている資料は同じでも、それを毒性ととるかどうかというところで、結果の違いが出ているということかと思います。

○ 納屋座長

御説明をどうもありがとうございました。要するに何かあったら、そこは影響だと。毒性かどうかはわからないけれども、影響として、無影響量は全く何も出ていないところを無影響量にしているというのがオーストラリアの考え方です。

日本も昔、毒性所見をやるときに、無影響量、無作用量という用量を出しましょうという時代もございましたが、現在はほとんどの毒性所見は毒性試験は無毒性量を求めるというふうになってきております。これが無毒性量を求めるというのが EPA のやり方であり、無影響量を求めるのがオーストラリアのやり方であるということが理解できたと思います。

そこで、この試験について、EPA は毒性はないと判断した。一方、オーストラリアの方は毒性かどうかは別として、何か影響が出たところはどうであったという記載をしているということで、理解できたと思いますが、それで更に評価が進みますでしょうか。いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

はい。

○ 納屋座長

よろしいですか。三枝先生、このところで何かコメントはございませんでしょうか。

○ 三枝専門参考人

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございました。津田先生、よろしゅうございますか。

○ 津田（洋）専門委員

難しい問題だと思いますね。データが全然なくて、反対しなくていけないときは、原則として厳しい方でいくというタイトルですと、やはりオーストラリアの案を取らざるを得ないということになると思います。

○ 納屋座長

我々は評価書評価をしているので、より厳めの判断をする。先ほどの剤でも生殖のところはそういうふうにしましたが、ここもそういうふうにしていいのであれば、先に進むと思いますけれども、川合先生、よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

結構ですが、もし今の御説明のように、観点が違うんだったら、こういう評価書に書くときでも、そういうことがわかるような書き方にしておかないといけないなと思いますので、その辺りを明記して、視点が違うときに用語を選んでもう一回考えとかいうことが大事だと思います。

○ 都築課長補佐

一応そういった思いも込めて、EPA のところは無毒性量と書いていて、豪州は無影響量ということで書かせていただいております。

○ 川合専門委員

もうちょっと言葉を足しておいた方がいいと思います。

○ 都築課長補佐

すみません。

○ 納屋座長

ですから、例えば毒性試験のどこかの頭のところで、無影響量というのはこういう意味だとかいう形で、この剤の評価書に関しては無影響量で評価しているとかいうふうな書き方をしておくことが必要なのかもしれませんが。その辺りの表現方法を事務局で御検討いた

だけだと思います。

ほかの亜急性毒性試験のところはいかがですか。

○ 山手専門委員

私の方で1点、(1)のレンズの白色班ですか。水晶体中央部の白点、1/10例。これは英語になっていますけれども、これは単純に訳すと1/10の動物にレンズの中央部に白色点があったということなんですけれども、豪州の記載のところに雌雄で眼球の水晶体と書いてあるんですが、1/10ということは雄と雌のどちらか偏っていると思うんですが、それも含めて確認していただきたいと思います。雄雌ということはあり得ないと思います。

○ 納屋座長

1例ですから、雄か雌かどちらかなので、オーストラリアの記載の方法が間違っているんだろうと思います。

○ 山手専門委員

雄雌は書いていないんです。ただ、この文章の流れから言うと、確かに雄雌かなという気がしますね。

○ 納屋座長

1/10に見られたというのが評価資料の中に書いてありますので、雄か雌かどちらかでしかり得ないので、雌雄1例ずつではありませんので、そのところをもう一度確認していただいて、今、出ればすぐでも解決すると思いますが、もし無理であれば、雄で出たのか雌で出たのかを記載していただくということによろしいかと思います。

○ 山手専門委員

あともう一点は、1/10であって、なぜそれを毒性といったのかという意味合いもわからないということです。

○ 納屋座長

毒性ではなくて影響量ですから、何かが出れば影響量にしているんですね。

○ 山手専門委員

EPAで12,000ppmですね。

○ 都築課長補佐

先生、本当にこの12,000ppmという高用量で出た1/10のレンズのスポットがしっかりと原資料に当たらないといけないかどうかというのはちょっと。

○ 山手専門委員

せめてこの表現ですね。雌雄というのはやはりわかりません。1例なのに雌雄という言葉は使えないと思いますので、そこを含めてということなんですけれども。

○ 都築課長補佐

これは何とか書きぶりを工夫します。

○ 山手専門委員

この例数からしても、はっきりしないところがありますので、とってもいいような気が

するんです。

○ 都築課長補佐

わかりました。では、白点については書かないということですね。

○ 納屋座長

毒性担当の先生方、水晶体の記載を除外しようという御提案ですが、よろしゅうございますか。御同意いただけますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。では、ここの部分は削除ということでお願いいたします。

○ 廣瀬委員

トータルビリルビンの減少も削除ですか。食品安全委員会としては、結局 EPA の方に準ずるということで考えればいいんですか。

○ 山手専門委員

この文章の中で、豪州のトータルビリルビンは生きると思います。ホワイトスポットのレンズのところは 1/10 しかなかったというのが 12,000ppm であるんですけれども、これはほとんど意味がないだろうということで、削除できるかと思います。

○ 廣瀬委員

ですから、結局この豪州というところは、最終的にはなくなるんですね。

○ 渡邊評価専門官

津田先生の御意見もあったと思うんですけれども、やはり情報量も非常に少ないということもありますので、採用するものとしては豪州の方の結論を採用するというような話になったと思います。

○ 廣瀬委員

そうするとトータルビリルビンの減少を毒性ととるわけですか。

○ 都築課長補佐

これは増加ですね。

○ 山手専門委員

私も見落としていました。増加です。

○ 渡邊評価専門官

そういたしますと、トップドーズで見られた水晶体の白点についてはとらないということになっていると思うので、雌の方は毒性所見がないということになります。雄の方では 1,200ppm 以上でビリルビンの増加が認められているということで、無毒性量としては 240ppm というような値になります。そういう整理でよろしいですか。

○ 山手専門委員

いいと思います。

○ 納屋座長

雌が 6,000 ppm を無影響にした根拠というのは、12,000ppm の水晶体ですか。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 納屋座長

これが雄しか起こらなかったことであれば、雌の無影響量は 12,000ppm になるだろうし、もし雌にあったとしても、それは毒性とは考えないから 12,000ppm になるんですね。そうすると、オーストラリアの判断とは違う判断をここでするということになりますか。

○ 渡邊評価専門官

そういうことになります。

○ 納屋座長

それでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、ほかの亜急性毒性試験の各試験につきまして、コメントはございませんでしょうか。それぞれオーストラリアの記載を残すということではよろしゅうございましょうか。

○ 都築課長補佐

オーストラリアのビリルビンという記載もトータルビリルビンに直させていただいてよろしいですか。

○ 山手専門委員

それはこれまでの剤も含めて、トータルビリルビンのことを「Bil」で表現されていたんですか。そういうことないですね。

○ 渡邊評価専門官

そこは分けています。

○ 山手専門委員

やはりトータルビリルビンで「T」があった方がいいと思います。

○ 納屋座長

それでは、ほかの亜急性毒性試験のところで特に御意見がないようでしたら、次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ないようですので、次をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、15 ページの 11 番の慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果といたしまして、16,000 ppm 投与群の雄の心臓と胃の噴門部及び底部の粘液分泌の増加が認められております。また 1 例においては胃炎が認められております。一方で、雌においては投与に関連した毒性所見がなかったということで、無毒性量として雄で 4,000 ppm、雌では 16,000 ppm という値が出されております。下線部につきまして、三枝先生と山手先生より、それぞれ修文案をいただいております。

○ 三枝専門参考人

「心臓」も要らないです。

○ 山手専門委員

「心臓及び」までとってください。

○ 渡邊評価専門官

16 ページの 3 行目のところに、川合先生から先ほど指摘をいただきましたけれども、コメントをいただいております。豪州の方でございますが、最高用量群の雄で胃に粘液性の分泌物、更に白血球と好中球数の増加が認められております。雌では投与に関連した影響所見は認められておりません。無影響として雄で 4,000ppm、雌では 16,000ppm というような値が出されております。

「(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。山手先生の方からコメントをいただいておりますけれども、これは事務局の方の手違いがございます。記載をし忘れたということで、22～25 行目にかけて加筆させていただきます。

米国の見解では、投与に関連した毒性所見は認められなかったとあります。

一方で、豪州の方でございます。下線部の方でございますが、16,000 ppm 投与群の雄で腎盂等に鉍質の沈着、更には無精子症やライディッヒ細胞の過形成等が認められております。したがって、無影響として、雄では 1,600 ppm という値が出されております。なお、この試験を通じまして、発がん性は認められておりません。

17 ページにまいりまして「(3) 18 カ月がん発がん性試験 (マウス)」でございます。米国では毒性所見が認められていないというような結論が出されております。一方で豪州におきましては、最高用量群の 8,000 ppm の雌雄で体重増加抑制、白血球の増加、雄においては精巣上体の精子の数の減少が認められておりました。したがって、無影響量として雌雄とも 800 ppm と考えられております。この試験におきましても、発がん性は認められておりません。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。ここまでの部分で追加コメントがございましたら、お願いいたします。

○ 三枝専門参考人

山手先生が追加してくれた分は加齢性の病変で、この剤との影響はないと思うんですが、いかがでしょうか。豪州の評価書の方にも NOEL が 16,000ppm としてあるので。

○ 山手専門委員

私はこれを特に問題にするというわけではなくて、この豪州の記載が全くなかったのも、ほかの試験も含めて統一するのであるならば、記載しておいた方がいいだろうということです。

今の三枝先生の御意見は、加齢性の変化だととどめておいた文章は必要だということでしょうか。

○ 三枝専門参考人

評価書の中でも NOEL を 16,000ppm としているので、要するにこれはこの剤とは関係ないという判断ではないかと思うんです。

○ 山手専門委員

追記してもらった記載は 1,600ppm になっていますが、これは 16,000ppm ですね。意味合いとしてはそうだと思います。加齢性の変化で意味がないということで、16,000ppm ですね。これを直しておいていただかないといけないと思います。

○ 都築課長補佐

こちらの評価書は山手先生に書き加えていただいた、影響が認められたが、加齢性の変化であって、投与に関連したものとは考えられなかったということで、結論は 16,000ppm にするということですか。

○ 山手専門委員

資料の記載が 16,000ppm になっているんです。こちらで訳されたものが間違えられているんです。

○ 三枝専門参考人

24 行目の 1,600ppm は 16,000ppm です。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 山手専門委員

ですから、形成等が認められたが、これらは投与の加齢性の変化であったという言葉でもいいですし、この英文から行くと、投与とは関連していなかったという文章になっています。それは付け加えておいていただいた方がいいと思います。

○ 渡邊評価専門官

確認ですけれども、先ほどの三枝先生の方からも御指摘があった、この加齢性の所見というのは、15 ページの 24～25 行目の所見でよろしいんですね。

○ 三枝専門参考人

15 ページのものは「cardiac」という言葉が「噴門」という意味なので、「心臓及び」と残っていますけれども、これを削除した方がいいということです。加齢性のことについては、16 ページの 22～25 行のところの記載です。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 山手専門委員

今の三枝先生のことを含めて、文言をもう一度言っておきますと、「ライディッヒ細胞過形成等が認められたが、これは検体投与との関連はないと判断された。」です。この委員会の議論では、これは加齢性だろうということですので、英文を生かすのでしたら、「投与の影響ではない所見である」ということでいいと思います。あと無影響量が雄で

1,600ppm になっていますけれども、これは 16,000ppm という記述です。

○ 納屋座長

それ以外のところにつきまして、御意見、コメントはございませんでしょうか。マウスの発がん性について、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、次の生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

17 ページ「12. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。結果は 22 行目に書かれておりますが、親動物、児動物ともに投与に関連した毒性所見は認められておりません。したがって、無毒性量といたしまして、親化合物及び児動物においては 1,600 ppm という値が出されております。繁殖能に対しての影響はございません。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。この試験におきまして、母動物、胎児とも投与に関連した毒性所見は認められておりませんでしたので、無毒性量として母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。

18 ページ「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらもラットと同様に母動物、胎児ともに投与に関連した毒性所見はございませんでした。したがって、無毒性量は双方ともに 1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。いずれの試験も十分高い量までの暴露をされております。強制経口投与の場合の投与量の上限というのは、通常 1 mg/kg と言われておりますので、ここまでやってあれば十分だということです。ですから、毒性がないために、母動物にも影響が出ておりませんが、ガイドラインで求めているような最高用量ではないではないかという議論は、ここでは成り立ちません。試験としては成立しておりますし、データは評価できると考えております。

ここの部分に関しまして、ほかに御意見がございませんようでしたら、遺伝毒性の方に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。では、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

18 ページ「13. 遺伝毒性試験」です。表 3 に示されたような各種試験が実施されております。詳細等、不明なところが多々あるんですけれども、最終的な結果といたしましては、各試験ともに陰性であるということで、翻訳については遺伝毒性はないというように結論ができるかと思えます。一部、本文と表 3 を含めまして、太田先生から修正案をいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。太田先生、コメントをお願いいたします。

○ 太田専門委員

詳細はわかりませんが、98年の試験でガイドラインに沿ってやっているということで問題ないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、19ページの食品健康影響評価についての御説明をしていただきたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

19ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。豪州と米国の資料を用いまして、本薬の食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットの動物体内運命試験の結果でございますが、 $T_{1/2}$ につきましては約 8.2～12.時間ということでございました。排泄経路につきましては、糞中が主経路でございました。また、組織残留性は低いということが言えるかと思えます。

永田先生と細川先生からの修文案を反映させていただいておりますが、本薬の吸収率が低いために投与されたメソスルフロンメチルの多くは、糞中の未変化体として排泄されたというような修文案をいただいております。代謝経路につきましては、8～10 行目にかけて書かれているとおりでございます。

植物体内運命試験は小麦を使った試験でございますが、特に穀粒に対しての残留性は非常に低いということが言えるかと思えます。各種毒性試験の結果から、本剤の投与による影響は、主に雄の生殖器に認められたと書かせていただいております。

発がん性及び繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったというような結論でございます。暴露評価対象物質については、メソスルフロンメチルと設定いただいております。

各試験で得られました無毒性量等の比較につきましては、21ページにお示ししてあります表 4 に書かれております。事務局から提案させていただいております ADI の設定根拠でございますが、26 行目に書かせていただいたとおり、1 年間の慢性毒性試験で得られました無毒性量。この試験で得られた無毒性量 155 mg/kg 体重/日という値を使いまして、安全係数といたしましては 100 を使って、1.55 mg/kg 体重/日という値を本剤の ADI として提案させていただきたいと思えます。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。1.55 mg/kg 体重/日という御提案でございますが、その前に ADI を求めていかどうかをもう一度確認したいと思います。川合先生から、急性毒性の症状はないとよろしくないよというお話がありましたが、ADI を求めてもよろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 渡邊評価専門官

その前に亜急性毒性試験等を含めて、豪州の方の見解を採用してきたということで、一部、亜急性毒性試験で得られた無毒性量の方が低くなってしまう部分が出てくるので、一度整理をして、それから話を進めたいと思います。

○ 川合専門委員

NOAEL の数字を確認した上で使わないと、誤解を生むということですね。

○ 山手専門委員

それと今の決定に関して、もし議論をするならば、オーストラリアの ADI の設定の根拠は発がん性のマウスになっていますね。先ほど議論をしていないと思うんですけども、18 カ月間の発がん性試験のマウスの 17 ページですけれども、これより厳しい方をとるんですしたら、豪州の方になるわけですから、そこら辺も含めて、もう一つ整理してもらい必要があると思うんですけども、そうすると ADI が提案されたものと全く変わってきますので、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 白井専門委員

この文章で植物体内運命の方で、吸収されにくいというのがあるんですが、これは不確かではないかと思います。投与量が低いというので残留量が低いというのはあれなんですけれども、吸収されにくいかどうかについては、不確かではないかなという気がするので、御検討をいただきたいです。確かに薬害軽減剤が加わっていると思うんですけども、これをやると吸収が低くなるという例もございませんし、代謝も早くなるという例もございませんで、吸収されにくいかどうかについては、御検討いただけるとよろしいのではないかと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。確かに各論の方、植物代謝の 10～11 ページにかけても、このような考察はたしかなかったので、ここは書きぶりを対応させていただきたいと思います。

○ 納屋座長

このページの全般につきまして、ほかにコメントはございませんでしょうか。よろしゅうございましょうか。ADI はとりあえず決めてしまおうと。匹数とかはわかる範囲で追加で記載をしようということでございますので。

○ 山手専門委員

ADI はもう一度見直した方がいいと思います。

○ 納屋座長

そうすると、これはもう一回整理をし直していただいて、匹数等もわかった段階でもう一度出していただくようにするのがいいのか。そういう形でもう一度、差し戻しますか。

○ 都築課長補佐

とりあえずオーストラリアのものをみていけばいいと思いますので、例えばラットの 90 日間亜急性毒性試験で一番低い NOAEL がこの 17.5 mg/kg 体重/日。それから、オーストラリアと違っているのがマウスの 90 日間亜急性毒性試験。マウスの 18 カ月間発がん性試験。主にそのところになると思いますので、この場で御判断をいただくことはできるかと思っています。

まずポイントになるのが全体を通じて一番低いのがラットの 90 日間亜急性毒性試験の 17.5 mg/kg 体重/日で、評価書案ではトータルビリルビンが減少になっていますけれども、これは間違いでして、増加するということですね。また、マウスについては、90 日間亜急性毒性試験で 25.5 mg/kg 体重/日というのがあるんですけれども、これは白血球が減少しています。18 カ月間発がん性試験の方では白血球が増加しています。

単純に一番低いものをとるということであれば、トータルビリルビンが増加しているラットの 90 日間亜急性毒性試験ということになるかと思うんですけれども、ラットの 2 年間慢性毒性試験とか、その辺りで 764 mg/kg 体重/日で投与してもトータルビリルビンは増加が見られておりませんので、そのところをどう判断するかということになるかと思っています。

○ 納屋座長

いかがでしょうか。今の御説明で大体整理はできたと思います。ラットの 90 日間の 17.5 mg/kg 体重/日が本当に根拠になり得るかというお話ですね。これにつきましては、さっきの剤とは違って、長い試験で変化が出ていないということは、かなり意味のあることではないかと思うんです。

そうしますと、17.5 mg/kg 体重/日を必ずしも押さえる必要はなくてというお話になってくるのではないかと思います。いかがでしょうか。御議論をいただきたいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

それをここで OK とすると、今後、例えばロングタームで出なければ、すべてそちらになるということにならないですか。

○ 納屋座長

ケース・バイ・ケースで、見られる所見でそれぞれ判断をしていただければいいと思うんです。先ほどのように副腎の変化というのは、若いもので出たものも、これは無視できないだろうということです。私が今、申し上げましたのは、トータルビリルビンの増加が毒性としてあるのであれば、より長い試験でも再現性があるのではないんでしょうかという提案をいたしました。

○ 津田（洋）専門委員

私が申し上げているのは、必ずしもそうでもないということです。

○ 納屋座長

そうですか。

○ 川合専門委員

一般に血液検査辺りで、急性期で来るものと慢性期になるものと違うパラメーターで出てくるものもありますから、亜急性の場合の変化とアキュートフェーズの場合の変化とクロニックフェーズと全く同じかということそうではない。そういう意味では、先生のおっしゃることも考えておかねばならないと思います。このケースはビリルビンの値が本当にトゥルーなのかどうか。この変動がね。それを確認した上でだと私は思います。本当に有意なものかどうか。これを見ない限りは、水掛け論の域を出ないのではないかと思います。これは確認の上で、確かに増えているということであれば、これは採用すべきだし、私はそう思います。

○ 納屋座長

どうでしょうか。このラットの 90 日間のオリジナル資料を取り寄せて、ここの部会で評価して、トータルビリルビンの増加を毒性と見るのか見ないのかということがポイントになるという御提案です。それをやった上で、もう一度判断して、どれを ADI の根拠とすべきか。もう一度考えたかどうかという御提案だと思いますが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

結局、オーストラリアと米国の違いは、この NOAEL と NOEL の違いでしょうけれども、同じラットの 90 日間の亜急性試験においても米国では非常に高いところで NOAEL をとっていますし、かつトータルビリルビンの増加というのが毒性学的にどれだけ意義があるかと言われると、肝臓を含めて、そういう組織所見がとれていない可能性があるのか。あるいは実際は何かあったのか。そこも含めて、やはりきちんと評価すべきではないかという気がいたします。そういう意味では、お手数ですけども、とれる範囲の資料をとっていただいて、評価していくべきかなと思います。

○ 渡邊評価専門官

いずれにいたしましても、さきに審議していただきましたトリチコナゾールも一緒に詳細なデータ等が必要になる部分も出てくると思うので、その辺をもう一回再整理して、再度御審議いただければと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。大体意見が集約されたようでしたので、まとめて見ますと、やはり不十分なデータで ADI を求めることはできなかったということになりました。特にラットの 90 日間のデータの評価が重要なポイントになってきたということでございます。申請者はおりませんが、データを提供してくださる方をお願いして、詳細なデータを見せていただくということをしないう限り、ADI は決まらないということが結論になったかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。ということで、この剤の審議はこれで終わりたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、2 剤は不完全な消化のままに終わってしまいました
が、お許してください。

以上で終わりたいと思います。その他、事務局から何か連絡事項はございましたら、お
願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後のスケジュールだけ簡単に御紹介させていただきたいと思います。今後
この確認評価第一部会は 3 月 11 日の開催を予定しております。それ以降、年度が変わりま
して、4 月 10 日、6 月 10 日の開催を予定しております。

その他の農薬専門調査会の開催予定も御紹介しておきますと、2 月 24 日に幹事会、3 月
2 日に確認評価第二部会、3 月 13 日に総合評価第二部会、3 月 24 日に総合評価第一部会、
3 月 30 日に幹事会の開催を予定しております。

○ 納屋座長

ほかには何かございませんでしょうか。ございませんようでしたら、本日の会議を終了
させていただきます。どうもありがとうございました。