

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 55 回 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 9 月 11 日（金） 13:30～17:20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（エトフェンプロックス、メトコナゾール、イソキサフルトール、
チジアズロン及びフェンチオン）の食品健康影響評価について

（２）その他

１）食品健康影響評価の「主要な毒性影響」の記載について

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、小澤専門委員、西川専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

（他部会委員）

與語専門委員

（事務局）

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官、
山下評価専門官、高畑係長

5. 配布資料

資料 1 第 55 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 エトフェンプロックス農薬評価書（案）

資料 3 メトコナゾール農薬評価書（第 3 版）（案）

資料 4 イソキサフルトール農薬評価書（案）

資料 5 チジアズロン農薬評価書（案）

資料 6 フェンチオン農薬評価書（案）

資料 7 食品健康影響評価の「主要な毒性影響」の記載について

資料 8 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 55 回「食品安全委員会農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は、幹事会専門委員 5 名の先生方に御出席いただいております。小澤先生は、新幹線の都合で若干遅れるという連絡を受けております。

確認評価第二部会から、與語専門委員に出席いただいております。

食品安全委員会からは、6 名の先生方に出席いただいております。

7 月 1 日に食品安全委員会の開催がございまして、本間先生の後任といたしまして、村田先生が新たに選ばれております。簡単ですが、あいさつをお願いいたします。

○ 村田委員

村田でございます。よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

どうもありがとうございました。

それでは、以後の進行を鈴木座長をお願いいたします。

○ 鈴木座長

では、本日の議事を始めたいと思います。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと存じます。

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、公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局から、資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。

上から順に議事次第、座席表、専門委員名簿になります。

資料 1 が「第 55 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2 が「エトフェンプロックス農薬評価書（案）」。

資料 3 が「メトコナゾール農薬評価書（第 3 版）（案）」。

資料 4 が「イソキサフルトール農薬評価書（案）」。

資料 5 が「チジアズロン農薬評価書（案）」。

資料 6 が「フェンチオン農薬評価書（案）」。

資料 7 が「食品健康影響評価の『主な毒性影響』の記載について」という整理ペーパーです。

資料 8 が「専門委員からのコメント」であります。

その他、「エトフェンプロックス評価書 抜粋」というものも別に配らせていただいております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

資料はお手元におそろいですね。大丈夫ですね。

それでは、審議を始めたいと思います。

議題（1）に入る前に、（2）その他の項目「食品健康影響評価の『主な毒性影響』の記載について」から始めたいと思います。

事務局から御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 7 をお願いいたします。1 枚紙です。

実は農薬評価書の最後の総合考察のところで、ターゲットになります臓器のところを記載しております。その記載方法ですけれども、代表的な所見を書いてはいかがかという意見がございました。そこでターゲットとなる臓器と毒性所見を合わせて書きたいと思っているわけですが、やはりなかなか難しい問題がございます。

例えば記載の範囲を明確にしないと、二次的な反応変化まで記載することになり、毒性プロファイルがあいまいになってしまう。

標的臓器が各動物で共通していても、毒性所見については、動物種ごとに異なる場合もある。または毒性所見として絞りにくいという問題もあるという問題もございます。

そこできちんとしたルール、規則というものをなかなか定めにくいのですが、事務局の方で先生方のいろいろな意見も踏まえまして、下のゴシック体になっている 1～3 番目のような大まかなルールを何とか決めたいと思っております。

1. 各動物に共通した毒性所見が認められる場合、括弧書きで臓器の後に追記をする。例

えば肝臓であれば「肝（肝細胞肥大等）」という書き方ができるのではないかと考えております。

2. 特定の動物種のみ認められる所見につきましては、動物種も括弧の中に書くことも考えられます。

3. 記載順は、毒性変化が明らかなものから並べる。

このような3つの大まかなルールを決めてはどうかということで、この整理ペーパーを用意いたしました。これにつきまして、専門委員の先生方、食品安全委員会の委員の先生方から意見をちょうだいできればと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。早速御意見を伺っていきたいと思います。

もともとこれは難しいところがあって、毒性そのものはハザードで、非常に高濃度で出てくる影響についての話ですから、その辺が難しいこと。それから、人間に外挿するという話のところでもたまたま難しさがあるというところが、一応この1、2のところでは書かれていることかと思います。

どのような形でも構わないと思いますので、まず病理の先生方から御意見を承りたいと思います。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

これは要するに、一般毒性についてのことなのでしょうか。発がん性を除くということですか。

○ 佐藤課長補佐

今は一般毒性と考えておりますが、そういったことも議論していただければと思います。

○ 西川専門委員

記載順については、恐らく明らかなで重篤な変化を優先的に書くべきだと思うのですが、その場合に当然複数になることも考慮しないといけない。

○ 鈴木座長

記載順の話、複数の影響が見られた場合ということで、一応今の話では、非常に明らかな影響が見られたものについてという指摘があったかと思います。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も記載に関しては大賛成です。ただ、記載し過ぎを避けることも必要かなと思います。

例えば肝細胞肥大があっても、これに ALT やそういった肝障害マーカーが上がっていた場合、肝障害という書き方も可能性としてはあるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そう書いてしまうと、また逆に書き過ぎになるかもしれないですね。肝臓がターゲットだというぐらいの話だと、そう問題はないかもしれない。状況によるんだと思いますね。

○ 吉田専門委員

それぞれの部会でどういう記載にするかを必ずきちんと話し合っていて、まとめていただければ、それぞれの専門家がいらっしゃるわけなので、よろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

確かにそれはそのとおりで、いずれにしても、このターゲットを書く、毒性のメジャーなところを書く「食品健康影響評価について」という項目なんですけれども、その文については、各部会でこの書き方でよろしいかを必ず議論してもらうことは必要だという意味合いですね。

廣瀬先生、ちょっと御意見を伺いたいです。

○ 廣瀬委員

今、読ませてもらったばかりなのですが、今の先生のコメントとはちょっと違うかもしれないんですが、1つは、吉田先生からのコメントで、貧血を即座に血液毒性とするべきではないという話ですが、これは例えば溶血性貧血とか、鉄欠乏性貧血という記載にすればいいということでしょうか。それとも貧血の代わりに、後ろのどこかにあったと思うのですが、赤血球系指標の減少とすればいいのかということか、まずその辺が少しわからないです。

あともう一つは、記載順の毒性変化が明らかなものというのがちょっと不明瞭ですね。明らかなでも毒性の強い、弱いなどいろいろあると思うんですけれども、毒性が強くて明らかなものから並べるという意味合いなのかどうか。その辺りのことが、今、見ていてわからなかったです。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

まさしく廣瀬先生のおっしゃるとおりです。記載順は、それぞれの剤について一番特徴的な変化から述べるということです。

2 番目の貧血につきましては、できれば溶血性貧血が明らかであれば、そういうことを書いていくということなのですが、ここにコメントさせていただいたのは、前回、私どもの部会で軽度な貧血があったんですけれども、これは血液の先生から、いろいろな障害があるとこの程度の赤血球系の減少は見られるので、これを標的用血液と書くのは書き過ぎではないですかというコメントをいただいたので、すべての指標を羅列すべきなのではないかなと思って書いたまでです。溶血性貧血と書いた方が、廣瀬先生のお答えについては、よりわかりやすいかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、今の吉田先生のことについてどうぞ。

○ 廣瀬委員

毒性影響をずっと書いたというか、個々の試験の結果でのところには、たしか「貧血」という言葉はないわけですね。だから、それが健康影響評価のところに急に出てくるのはどうかという感じはするのです。

ただ、健康影響評価のサマリーのところにいろいろな指標が出てくるのも、分かりにくく問題だと思うので、その辺りをどうまとめたら一番いいのかというのは。

○ 鈴木座長

実際には、今、議論になっていることの他に、例えばよく見られる例として、ラットで非常に特異的に甲状腺が腫れる。特にそれが肝臓の薬物代謝酵素の誘導を介して腫れるとといった事例がある。これはラットに特異的な話なんですけれども、それは非常に明瞭だからといって、そういうものを書くのか、書かないのかとか、あるいは腎臓に関していうと、ここにも挙げてありますけれども、慢性腎症以外にも、例えば $\alpha 2u$ -グロブリンの沈着といった話というのは、ラットの雄で特異的に出てくる場合がある。そのことによる障害についてどうなるかといったことがあって、先ほど吉田先生が言われていた、書き過ぎという話のところにもつながる問題かなと思うのですけれども、もう少し議論しますかね。その辺のところはどういう書き方がいいのかということがあれば、西川先生どうぞ。

○ 西川専門委員

これは毒性プロファイルの判断になるわけですから、各専門家によっても判断がばらける可能性はあると思います。ただし、例えば重篤性の考え方とか、プライマリーか、セカンダリーかについて、ある程度の合意が得られたものについては、当然書いた方が読者にわかりやすいと思います。

そうでない場合は、少しばかすか、書かないかということになっても仕方がないと思い

ます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

私は専門ではないんですけれども、やはり幾つか問題があると思います。もう既におっしゃられたことなのですが、ハザードというか、非常に高用量で見られたような変化というのは、やはり注意して記載すべきだろうと思いますし、あと部会間での統一というのは、座長の先生方でのすり合わせだとか、そういうことを一度やった方がいいのではないかと思います。

もう一つ、参考になるかどうかかわからないのですが、化学物質の安全性評価の化審法の会議などのときには、NOEL、NOAELの根拠になった毒性を明記するようにしているのですが、今回の場合も、その評価の対象になったようなところを中心に書いていけば、それほど書き過ぎにならないのかなと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

吉田先生、今の話について、更に何かいいですか。

○ 吉田専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

そうすると、廣瀬先生、今のような話のところでいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

ですから、この記載順ということになると、先ほど西川先生がおっしゃっていた、やはり剤に特徴的な毒性変化と重篤性をまず書くということ。それから、できるだけセカンダリーな変化というのは避けた方がいいのではないかと。例えば貧血のときの脾臓の重量の増加とか、そういうものはあまり要らないのではないかと感じると思います。

それから、 $\alpha 2u$ -グロブリンや先ほどの甲状腺の問題は、ラットに特有な毒性ですね。これもその剤で特有に起こっていれば、やはり書いておいた方がいいと思います。ただ、それをヒトに外挿するときには、また別の考えが必要だと思いますけれども、書くべきではないかなと思いますね。そんなところです。

○ 鈴木座長

最後のラットに特異的なというところは、動物種を記載する方がいいという意味合いで解釈してよろしいですか。

○ 廣瀬委員

そうですね。一応、剤に特徴的な所見であったり、かなり腎症が重篤であったり、甲状腺であればラットで、腫瘍の話は置いておいて、肥大が出るとか、そういう所見については、やはり書いておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。大体合意が得られてきたと思います。恐らく、主な毒性について、薬剤に特異的なものは重篤な順、また動物特異的なものであっても、状況によっては剤特異的であれば、動物の名前を書くといった形で、とりあえず行きましょう。

それから、ハザードの問題からすると、やはりあまりにも高用量での話のところについて書き過ぎが生ずる可能性もあるので、その辺も気をつけましょう。

最終的には、これは各部会で食品健康影響評価についての部分でターゲットあるいは毒性についての記載がある部分について、必ず議論をして、これでよろしいかという合意を得るようにしましょう。

今、話し合われた内容を大ざっぱにまとめるとこんなところになるかと思うのですが、足りないところがあればお願いいたします。

○ 廣瀬委員

もう一つですけれども、個々の毒性試験のところでは、赤血球の減少、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少しか書いていない。最後の食品健康影響評価のところで、それを貧血とする。そういうことをやっていいのか。

○ 鈴木座長

やはりその辺りのところは、ケース・バイ・ケースでしょうね。多分、他の特殊毒性のところの部分でも、各項目では記載にとどめて、最終的に発がん性はなかったとかいう形のことを後ろに書くこともありますから、一般毒性のところでもどうくるかというところで問題になる部分はあろうかと思います。それが正直なことを申し上げれば、ケース・バイ・ケースであろうし、必ず部会で議論をして、なおかつ最後に幹事会でもう一度もむわけですから、その辺のところに任せたらいかかと思いますが、それでよろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

よろしければ、この件は今のまとめで。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

今回のものは記載するという方向は、私も賛成なのですが、四角の中に書かせていただいたのですが、将来的にはやはり今、廣瀬先生がおっしゃったように、今だと例えばメカニズム試験などもしり切れトンボになっているところがあるので、それらも含めて毒性や全体をどう考えるかという専門調査会での考え方をきちんとエバリエーションという形で、項目を立てて記載していく必要もあるのではないかと思います。

その書き方は本当にケース・バイ・ケースで、事務局一任というわけにはいきませんから、今後は専門委員が中心となってそれを書くということを考えていただければと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

物によってメカニズムが相当追求されているもの、あるいは化学物質のクラスによって作用機序が相当わかっているものについては、やはりケース・バイ・ケースできちんとそういう評価を書きましょうという形でまとめていいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

これでこの議題は終わろうと思うのですが、特に事務局で、今の話では議論が足りない、これでは書けないということがあればお願いします。よろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

大丈夫です。

後ろの方に今日の5剤のたとえということで、具体的な例を掲載しております。

○ 鈴木座長

これはちょっと話した方がいいですね。

○ 佐藤課長補佐

ただ、評価書の説明を全くしていません。

○ 鈴木座長

今日の剤ですね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。今日の剤で、例えばこういう書き方になっているということです。

最後のコリンエステラーゼ活性阻害の剤につきましては、ターゲットの臓器は書いてなくて、毒性所見だけということで、書き方もあるのではないかとということになっていますので、ここも念頭に置きつつ、評価書（案）の検討もお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。さっと見ていただいて、多少剤によって書き方が違う部分があるようなのですけれども、ターゲットが書いてあって、所見が括弧書きで書いてある。それが大多数なのですが、チジアズロンに関しては、血液系（貧血、イヌ）という形で動物種が書いてある。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

すみません、これは今日見ながらのときにした方がよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

一応、1つの書き方の例として、このようなバラエティがあるよという意味合いです。そういうところをお認めいただければ、内容については、今日の議論の中で議論したいと思っていますけれども、よろしゅうございますか。

西川先生もいいですか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

では、一応そういうことで、この議題については終わったということにさせていただきます。

それでは、議題（1）から始めたいと思います。

審議順なのですが、都合でエトフェンブロックス、フェンチオン、メトコナゾール、チジアズロン、イソキサフルトールの順に審議したいと思います。

申し忘れましたが、今日、與語専門委員に特別に幹事会に参加していただいております。これは特にエトフェンブロックスのところで、植物代謝等の問題が生じておりまして、部会でも議論して、大変にややこしい議論になっております。本当は上路先生が幹事会の植物代謝の専門委員だったのですが、その他に石井先生という非常にベテランの先

生がおられて、その先生にも出ていただく予定で準備をしていたのですが、お二人は都合がつかず、どうしても與語先生には出ていただかないと、これは我々だけの手には負えないような話になっておりまして、参加いただいております。お認めいただきたいと思います。

それでは、エトフェンブロックス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。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 2 をお願いいたします。別途配付しております「エトフェンブロックス評価書 抜粋」というものも併せてお願いします。3 ページほど修文がございますので、それも併せてお願いいたします。

まず「審議の経緯」です。4 ページの上にまとめてございます。

1987 年に初回農薬登録がございます。

2009 年 2 月に魚介類と畜産物につきまして、基準値設定依頼の意見聴取を受けております。

8 ページ「6. 構造式」が掲載されております。

「7. 開発の経緯」に、この剤の特徴が書いてございます。

ピレスロイド系殺虫剤ということで、広い殺虫スペクトルを有するものになります。

1987 年に初めて農薬登録がございます。現行ポジティブリスト制度に伴います暫定基準値が設定されていますが、今回は魚介類と畜産物だけの要請、意見聴取ということになってございます。

9 ページ以降は、農薬抄録と JMPR の資料を基にまとめました「II. 安全性に係る試験の概要」になります。

まず「1. 動物体内運命試験」で「(1) ラット」につきまして実施されております。

結果につきましては、表 1 にまとめてございます。吸収は非常に速やかという特徴が見てとれます。

10 ページ「b. 吸収率」でございます。

吸収率の値からも、低用量の方がより高い吸収を得られることがまとめられております。

「②分布」になります。

「a. 単回経口投与」「b. 反復経口投与」とございまして、反復経口投与の方は妊娠ラットにつきましても実験を行っております。いずれにおきましても、4 時間後に放射能濃度が最高値に達し、その後減衰するという特徴がございます。ほとんどの組織に残ってい

るものは非常に微妙ということになります。

11 ページ「③代謝物同定・定量」が行われてございます。

8 行目になりますが、親化合物は、尿及び胆汁中には検出されなかったということです。糞中では、低用量群で総投与放射能（TAR）の 6.6～14.0%、高用量群ではもっと高い値が存在したということです。

代謝物につきましては、代謝物の II と III が検出されております。

別の代謝物同定・定量の試験でも、ラットが 1 匹という非常に限られた匹数なのですが、ここでは代謝物 IV がごくわずかに検出されております。その他、代謝物 XII と VIII が検出されております。

「④排泄」でございます。

主要排泄経路は、いずれの投与群におきましても糞中であつたということでございます。

12 ページ、ラットの 2 番目の別の試験を書いております。

13 ページ「①分布」につきましては、血漿中より放射能濃度が高かった組織は、腸管、脂肪、肝臓、皮膚の順で書いてございます。

「②代謝物同定・定量」につきましては、投与後 48 時間の糞中には、親化合物が存在したということです。主要代謝物は III、II、V、VII になってございます。

「③排泄」につきましては、主要排泄経路は糞中ということで、先ほどのラットの試験と同じような傾向です。

「(3) イヌ」を用いた試験になります。

「①吸収」で、吸収は速やかという傾向が見てとれます。

14 ページ「b. 吸収率」でございます。

体内吸収率は 14～51%であると推定されております。

「②分布」につきましては、投与 2 時間後、4 時間後、最も放射能濃度が高かったのは、いずれも肝臓、次いで腎臓ということでした。

胆汁中排泄が吸収された放射能の主要な排泄経路であることが示唆されております。

「③代謝物同定・定量」でございます。

16 行目に結果をまとめてございますが、親化合物は、尿中には検出されなかったということです。逆に糞中には検出されております。また、胆汁、脂肪、肝臓といったところにも検出されております。その他に化合物 II、III が検出されております。

「④排泄」でございます。

主要排泄経路は、雌雄とも糞中ということで、ラットと同様の傾向でございます。

15 ページ「(4) ラット及びマウス」ということで、違った動物種を用いての試験が行われております。

7 行目に、臓器への蓄積性は低いと判断されたということが書いてございます。

ラット及びマウスの尿からは、親化合物は検出されず、代謝物 IX と XII が検出されております。糞中からは親化合物と代謝物 II、III が検出されております。

主要排泄経路は、いずれも糞中ということでした。

「(5) ウシ」を用いた試験が行われております。

32 行目以下に実際の結果が書いてございますが、脂肪組織中に親化合物が検出されたということでございます。

16 ページの 2 行目に高用量群の結果が書いてございます。腹膜脂肪、皮下脂肪といったところに親化合物が存在したということでございます。

9 行目以降に乳汁移行試験の結果が書いてございます。その結果を見ますと、13 行目に書いてございますが、45 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 1 日後までは 0.06～0.09 のエトフェンプロックス親化合物が乳汁中に検出されております。しかし、最終投与 3 日後から試験終了時までは検出限界未満であったということでした。

「(6) ヤギ」を用いた試験が行われております。

22 行目、尿、糞、乳汁中に排泄された放射能は、低用量群、高用量群では 17.3、58.5、0.52 ということで、糞中にかなり多く排泄されております。主要排泄経路はいずれも糞中ということでまとめてございます。

代謝物は親化合物、その他に XI、VIII、II、VII といった代謝物が検出されております。

17 ページ「(7) ニワトリ」を用いた試験が行われております。

排泄物中に排泄された放射能は 81.6～90.2% ということで、ほとんどが排泄されております。

同定された化合物につきましては、親化合物が主要成分であったということでございます。

17～22 行目につきましては、別途お配りしてあります資料の 2 ページを御覧になっていただければと思いますが、1 文削除してございます。これは後ほど総合考察のところでもまとめて説明したいと思います。

評価書の 17 ページ「(8) ラット (代謝物 IV)」でございます。今までは親化合物だったんですが、代謝物 IV をラットに投与しまして、動物体内運命試験が実施されております。

結果は、未変化の代謝物 IV が 3.86% TAR 存在したが、投与 24～48 時間後の糞中には検

出されなかったということです。他の代謝物といたしまして、VIII、XII が検出されております。

主要排泄経路は親化合物と違しまして、尿中であつたということでございました。

18 ページ「2. 植物体内運命試験」になります。

「(1) 水稻①」は、塗布散布した試験ですので、説明は省きます。

19 ページ「(2) 水稻②」は、散布処理、土壌処理した試験でございます。

結果が表で幾つかあるのですが、20 ページの表 14 をお願いいたします。今回諮問が来ておりますのは、畜産物です。関係するものは稲わらではないかと思いますので、表 14 の説明を簡単にいたします。

親化合物が残っているのですが、その他に代謝物 IV がかなり残っているという特徴が見てとれます。

21 ページ「(3) さやいんげん」「(4) ぶどう」「(5) なたね」「(6) レタス」などで、同じように植物体内運命試験が実施されております。いずれも親化合物、代謝物 IV、その他、幾つか代謝物が検出されております。

23 ページの 11 行目に、上路先生より「IV は光分解反応により生成されることを明示しておいた方がよい」と判断します」というコメントを受けております。

13 行目以降「3. 土壌中運命試験」が実施されております。

ここでは、特段、専門委員の先生方のコメントはございませんでした。

25 ページの 13 行目以降「4. 水中運命試験」が実施されております。

こちらでも、特段、先生方から大きいコメントはいただいております。

26 ページ「5. 土壌残留試験」が実施されております。

14 行目「6. 作物等残留試験」が実施されております。

エトフェンプロックスと代謝物 IV を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されておりまして、結果は評価書の後ろの別紙 3 にまとめてございます。

親化合物の最大残留値はみかんの果皮でございました。

22 行目、魚介類につきましても、最大推定残留値の計算値を掲載しております。

25 行目、エトフェンプロックスの水産 PEC と BCF の値がそれぞれ得られております。

27、28 ページは「7. 一般薬理試験」の結果でございます。

29 ページ以降は「8. 急性毒性試験」が実施されております。

「(1) 急性毒性試験」でございます。

29 ページの表 21 につきましては、エトフェンプロックスの親化合物についての急性毒

性試験になります。

30 ページの表 22 につきましては、代謝物 II 及び IV の急性毒性試験の結果になります。

11 行目「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」が実施されております。

陰性であったという結果でございました。

17 行目以降「10. 亜急性毒性試験」の分野になります。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございます。

無毒性量は雄で 300、雌で 1,800 ppm の値を設定しております。

31 ページ「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」でございます。

ここで西川先生より、毒性所見の修文をいただいております。

無毒性量は雌雄ともに 300 ppm という値を設定しております。

32 ページ、ここでも西川先生より 2 つコメントをいただいております。

まず「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」になりますが、毒性所見のところは反映してございます。

無毒性量につきましては、雌雄ともに 3,000 ppm という値が設定されております。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。

ここで西川先生より「2,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が認められているが、組織所見はないでしょうか」というコメントをいただいております。

部会での議論、議事録を基に、そこに掲載しております。

「(5) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」でございます。

33 ページに、西川先生より「『ろ胞上皮の丈の増加』とは、過形成か?」という質問をいただいております。

「(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。

本試験における全身に対する無毒性量は、雌雄ともに最高用量 1,000 mg/kg 体重/日という値を設定しております。

19 行目「(7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット:代謝物 IV)」です。これは親化合物ではなくて、代謝物 IV を投与しております。

無毒性量は雌雄ともに 700 ppm という値を設定しております。

29 行目以降「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」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。

この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 1,000 ppm という値を設定してございます。

34 ページの 7 行目「(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。

14 行目を御覧いただきたいのですが、4,900 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したということですので、メカニズム試験はその他の試験のところで実施されております。

この試験につきましては、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で 700 ppm という値を設定しております。

35 ページ「(3) 2 年間発がん性試験(マウス)」でございます。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかったということでした。

無毒性量は雌雄ともに 30 ppm ということで、発がん性は認められておりません。

30 ppm の雄の 3.1 mg/kg 体重/日が ADI 設定の根拠になっております。

18 行目以降「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」をまとめてございます。

所見につきましては、表 28 にまとめてございます。これに基づきまして、無毒性量を設定しております。

親動物では、雄の場合 700 ppm、雌の場合 100 ppm、児動物の場合 100 ppm ということです。繁殖能に対する影響は認められなかったということです。

ここで受精能及び繁殖性に対する影響について、メカニズム試験を実施しております。また、児動物の成熟に及ぼす影響についてもメカニズム試験を実施しております。

37 ページ「(2) 発生毒性試験」がラットとウサギについて実施されております。いずれの試験におきましても、催奇形性は認められなかったということです。

「(4) 発生毒性試験(ウサギ)②」につきましては、吉田先生よりコメントをいただいております。38 ページの真ん中のボックスになります。

「(5) 発達神経毒性試験(ラット)」が実施されております。

この試験につきましては、無毒性量は母動物及び児動物に 700 ppm という値が設定されております。

39 ページ「13. 遺伝毒性試験」の結果がまとめられてございます。

表 29 は、エトフェンプロックスを投与した実験で、結果はすべて陰性になってございます。

40 ページの表 30 では、代謝物 II と IV の遺伝毒性試験がまとめられております。いずれも陰性であったということです。

14 番以降が、先ほどの慢性毒性のところでいろいろ見られた試験のメカニズム試験が 3

本実施されております。

42 ページの最後に、西川先生より試験の分類についてコメントをいただいております。

43 ページ「III. 食品健康影響評価」になります。

今までの安全性に関する試験の概要の結果からまとめたことをここに書いてございます。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、エトフェンプロックスは投与 3～5 時間後に C_{max} に達したということです。

吸収に非線形性が認められ、低用量でより高い吸収率が得られるものと考えられたということで考察しております。

主要排泄経路は糞中であつたということです。体内では脂肪、副腎などに比較的多く分布しております。

脂肪からの減衰は、他の組織よりやや遅かったという傾向がございました。

妊娠ラットに投与した実験では、乳汁中に移行することが確認されております。

糞及び組織中の主要成分は親化合物でした。他に主要な代謝物は II と III がございました。

植物体内運命試験の結果、植物体内での主要成分は、親化合物と代謝物 IV でございました。

各種毒性試験の結果から、エトフェンプロックス投与に対する影響は、先ほどの資料 7 の裏側を併せて御覧になってください。こちらに臓器と毒性所見の両方を書いてございます。「主に肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（腎盂拡張等の腎病変）、甲状腺（甲状腺関連ホルモンの変動）及び血液（赤血球系指標の減少）に認められた」という案を考えております。

神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形成及び遺伝毒性は認められなかったということでございます。

西川先生より、毒性所見の記載の方法について修正をいただいております。

吉田先生からもいただいております。

先ほどの議論も踏まえて、ここの具体的な書き方の意見をいただければと思います。

44 ページ、灰色でマークしてあるところは、上路先生から、部会のときの議論を基に修文いただいたものです。植物における主要代謝物 IV についての記述がございました。動物体内での生成がわずかに確認され云々ということだったのですが、部会で代謝物 IV につきまして、やはりいろいろ議論がございました。

動物の中で代謝物 IV が認められた試験が実は 1 個しかございません。11 ページの 21 行

目「b. 代謝物同定・定量－2」になります。この試験 1 つだけで代謝物 IV が非常にごくわずかに検出されております。

試験方法をよく見ますと、1 匹という匹数でして、この試験が果たして正してことを述べているのか、そうでないのかということが議論になりました。農薬の申請者に、動物体内での生成についてというコメントを考察してくださいという宿題が部会で出されておりました。完全な形ではないのですが、今日の幹事会までに調べられるだけ調べたものをいただいて、動物代謝、植物代謝の先生方に見ていただきました。その結果、動物の中で生成するかどうかというのは、やはりわからないということでした、動物の中で本当にできているのか、できていないのかということ結論を得るようなデータは、残念ながら今のところございません。

ただし、代謝物 IV につきましては、33 ページで「90 日間亜急性毒性試験」が実施されております。30、31 ページに「90 日間亜急性毒性試験」のラットの試験がございますので、これと比較考察ができるのではないかとということでした、別途配ってあります「エトフェンプロックス評価書 抜粋」の 44 ページの修文を事務局で用意しました。グレーになっているところでして「植物における主要代謝物 IV の動物体内での生成や体内動態については、十分に解明されていない。しかしながら、ラットを用いた動物体内運命試験及び 90 日間亜急性毒性試験の結果から、代謝物 IV の動物体内における代謝及び排泄は速やかであり、蓄積性は極めて低く」という修文をしております。

そういう考察をしまして、食品中の暴露評価対象物質といたしましては、エトフェンプロックスと代謝物 IV と設定しております。

これによりまして、植物の方に代謝物 IV が残留しているのですが、植物を介したヒトへの安全性は確保されると考えられたとまとめてございます。

今回、このエトフェンプロックスにつきましては、厚生労働省からの諮問が変わった形式でございまして、ポジティブリスト制度に伴いまして、暫定の残留基準値があるのですが、そこの部分の諮問は来ておりません。魚介類と畜産物だけです。要は農作物全般についての評価を今回しておりませんので、そこの部分がわかるために、20 行目のところに 3 行明記してございます。

事務局からの説明は、以上でございます。

○ 鈴木座長

1 回幹事会上がって議論をしたのですが、この諮問に関わる部分の議論が足りなかったもので、部会に下ろして審議をしたという経過でございます。ですから、非常に駆け足で

説明していただきましたけれども、多分皆さん記憶が戻ったであろうと思います。

問題を少し絞らないと大変だということと、多少細かいことではあるけれども、専門委員からいろいろコメントいただいた点がこれでよいのかということを確認しなくてはいけないということで、その2つをやらなければいけないと思います。

最初に大きい問題として、抜粋の最後44ページ、食品健康影響評価のところ、実は食品中の暴露評価対象物質をエトフェンプロックス親化合物と代謝物IVと設定するということが、さまざまな形で毒性評価に関わり合ってくるものですから、この点についてもう少し議論をしないとイケないだろうと思っています。

何が問題なのかといいますと、稲わらのところでこれをウシに食べさせることになるわけですが、代謝物IVがかなりのパーセントで残っているわけです。そのために代謝物IVのところを毒性評価しなくてはいけない話になるのですが、通常、もしこの代謝物IVが動物の体内で親化合物から生成するのであれば、代謝物IVについて、大体親化合物の毒性試験でほぼ推測がついているという形になるのです。ところが、そのところで代謝物IVは本当に動物体内で生ずるのでしょうかということが問題になってしまった。もし生じていないのだとすると、これはちょっとややこしいことになります。一応やられてはいるのですが、別途毒性試験が必要になります。

そういう問題があって、この辺のところは植物の場合、あるいは水の中ということで、光によってこの代謝物IVができるという指摘があって、ラットの代謝では、代謝物IVがこの評価書に加えられたものと、部会の2回目の審議のところで新たなデータが示されて、非常に被放射能の高い標識化合物を使って実験したところが、残留としては非常に低いレベルだったけれども検出できた。だから体内でできたのだという形のデータが出てきたのですが、ちょっと待てという話がありまして、その辺のところを與語先生、かいつまんで説明していただけるとありがたいです。

○ 與語専門委員

今、鈴木先生からお話がありましたけれども、どこから話したらいいかというところになるのですが、まず植物の話をします。

当然、植物は茎葉から散布されますと、葉自体も光に当たるわけです。先ほどの事務局からの説明になかったのですが、ガラスの板を使った試験があるのですが、そこでできるのが全部代謝物IVというものになります。それから考えると、もしかしたら植物は親化合物とともに代謝物IVも吸収していたのではないかとということも考えられます。

ただ、それを言うとあらゆる農薬がそうになってしまうので、そうとは言い切れないので

すが、御覧になるとおり、かなり周囲に代謝物があるということで、植物の代謝もある程度は想定できるだろうということでもあります。それを考えたときに、これまでの評価の考え方でいきますと、TRRにして10%を超えれば、先ほど鈴木先生からお話がありましたが、次の段階に行かなければいけないことになるわけです。

作物残留の話をしますと、稲わらですので、当然稲わらの中に本当に作物残留があるかということを確認したいわけですが、そのデータが全くないという状況なので、この議論はまず終わってしまいます。

その次に動物になります。動物は、先ほど言ったとおり植物で、例えばまず玄米にもありますので、人が直接食べることがあります。それから、稲わらにあるということは、当然家畜を経由して入ることがあります。

いずれにしても、動物でどうなるかということ考えたときに、先ほどの話ではラット1匹しかないという試験ですけれども、それでいくとほんのわずかに代謝されたということになるのですが、代謝物IV自身がどういう状況になっているか。つまり代謝物IVが入って代謝されたのか、それとも、そもそもそんなに吸収されなかったとか、それとも入ったけれども、これは見るとわかりますけれども、親化合物は糞、代謝物IVは尿から出ることになりますので、そのままさらっと出てしまったとか、何もわからない状態で今あるということになっています。

ただ、結果として、代謝物IVが蓄積するという結果は出ていないということは現実にあるのですが、具体的にそれを今、言ったところで、全部どうかという形で想定ができないまま最後まで至っているという状況になっています。

そういうことがあることを頭に入れていただいて、ただし、繰り返しになりますけれども、最終的には動物体内に入るときに関しては、非常に水溶性が高いことが、水溶性のデータというか、水溶解度のデータなどはないのですけれども、その挙動から見ると、どうも水溶性が高そうだということで、親化合物と比べても蓄積性がないということ自体は明確であろうということです。

具体的にそれでデータを見ても、作物残留試験などはないのですけれども、植物としては蓄積性が少ないのかなということはわかるかなというところまでです。

毒性のことは、また別途お話になるということです。

○ 鈴木座長

ちょっと細かい話なのですが、親化合物の構造と代謝物IVの構造の資料が手元にないので、なかなかわかりにくいのですけれども、これは多分部会の代謝の先生から、本当に体

内で発生するのか。恐らく2段階の反応によるのではないか。そうだとすると、そういう酵素、特に初回の反応の酵素が動物にはないのではないかという議論もされていたと思うのですが、その辺をもう一度。

○ 與語専門委員

その説明を端折ってしまったのですが、これも構造式がないところでどういう説明をしたいか、なかなか難しいのですけれども、基本的に解毒代謝というのは、酸化還元の第1相の反応と、その後のいわゆる抱合体化する第2相の反応の2つに分かれるのが一般的です。それぞれ反応というのは、例えば水素がOHになるとか、1個1個の単純な反応で代謝系というのは説明されるわけですが、たまたまこのエトフェンブロックスという親化合物から代謝物IVに行くことを頭の中で想定しますと、どう考えても2段階の反応があるのです。それが1段階で説明されているというのが、動物代謝の先生が一番大きく疑問を持っている部分だということです。

○ 鈴木座長

小澤先生、動物代謝の方から追加していただけますか。

○ 小澤専門委員

追加などとはとんでもないのですけれども、ちょっと教えていただきたいのですが、今日配られている資料の8ページに親化合物の構造式が載っております。現在問題になっている代謝物IVは、左側のベンゼン環にエトキシが付いていますね。そこではなくて、反対側ですね。

○ 與語専門委員

そうです、ジフェニルエーテルがある後にCH₂が付いていますね。CH₂が一気にCOになります。

○ 小澤専門委員

それがカルボニルになるということですか。

○ 與語専門委員

はい、一気になります。

○ 小澤専門委員

だから、それは先生に今、御説明いただいたように、初発でシトクロムP450か何かが水酸化して、更にアルコール脱水素酵素というものでカルボニルになるということという議論だったわけですね。

○ 與語専門委員

そうです。

○ 小澤専門委員

カルボニルになったものは、代謝物 IV ということでよね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 小澤専門委員

なるほど。確かにおっしゃられるように、間違いなく 1 段階ではないですね。

問題なのは、動物体内でできるかどうかということがまず 1 つということと、植物では光分解という上路先生のコメントがありましたけれども、こういうアルキルがカルボニルになるという反応は、光で起こることはよく知られていることなのではないでしょうか。

○ 與語専門委員

私、そこをしっかりと確認できていないのですが、光の場合はかなり大きな反応で、これも多分、光でも一気にここに行くとは思えないのですけれども、我々が常識に思っている酵素を使った反応みたいではない構造変化を起こしますので、これはあるのではないかと考えております。

○ 小澤専門委員

先ほど御説明があった代謝物 IV の生成したラット 1 匹の試験ですけれども、非常に微量ですが、私はその部会に出ていないのでちょっとわからないのですが、原体混在物とかという形で IV が結構入っているとか、そういうことは抄録、その他には書かれていなかったのでしょうか。

○ 與語専門委員

代謝物 IV に関しては、ここまで検出されるほど混在したとは書いていなかったと思うのですが、今、私の記憶の中に残っていません。

○ 鈴木座長

ラットの動物代謝実験のところは、標識化合物をきちんとつくってやっているの、その部分のところで混在物という話はないです。

○ 佐藤課長補佐

今、抄録を確認したら、混在物としては、代謝物 IV と同じものはないです。

○ 小澤専門委員

もう一つ、植物で光分解の実験の説明をいただいたときに、ガラス板を入れると代謝物 IV がすごくよくできるというお話がありましたね。そこは、結局はどういうふうにできた

と考えられるのでしょうか。

○ 與語専門委員

私の説明が悪かったかもしれませんが、24 ページのところに「(3) ガラス表面光分解試験」というものがございます。一般に光分解試験でこれまで求められているものは、水中光分解試験でして、そういうガラス板でというものはあまり求められていないのですが、このところでのガラス表面試験というのは、私の理解では、茎葉処理をしたときに、当然茎葉処理面に薬剤が付着しますので、それは当然そのまま水を介さないで、光に直接エネルギーを受けて、ある変化を起こすということです、それに模倣されたものと考えてよいかなと思います。それを見ると、ここにあるとおり、その分解物は IV であるということが 1 つあります。

それと植物、例えば稲で見ていきますと、20 ページを御覧になるとわかります。20 ページは、実は土壌処理と茎葉処理がございます。その両方で代謝物 IV ができております。ただし、茎葉処理を見ますと、できる量がかなり多く、土壌処理は少ない。これを見ると、確かに光が大きな要因になっているのではないかということが想定できるということになります。

○ 小澤専門委員

ありがとうございます。

そうすると、原体混在物にはないのでしょうかけれども、いろいろな試験のときに取扱いとか、そういうことでできてしまうということは、排除できないということになりますね。

○ 與語専門委員

そうですね。

○ 小澤専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 鈴木座長

しかも、量的にはかなり多くできてくるものですね。

今、説明されたような話のことです、まだ最終的には、動物体内でこの代謝物 IV ができるかどうかという決定的な証拠は実はないです。ただ、一応毒性といいますか、リスクを評価するに当たって、この代謝物 IV は親化合物からできることはたしかでありますし、なおかつ、わらなどでは相当大量に出てくる。その他の作物でも出る、特に果物などのたぐいでは、果皮などで出てきますから、これを無視するわけにはいかないでしょう。

それから、これはその限りであれば、やはり暴露評価対象物質にはしておかなければい

けないということになりますね。

○ 與語専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

原則はそうだということになります。

そうだとするとという話になって、しかも動物体内でできない可能性もかなりあるということになると、これはやはり毒性の評価は、きちんと投与した上で実験をしないと評価できないよという話になる。そこまでの話はよろしゅうございますかね。

そうしますと、一応今回提示されている資料の中には、親化合物と代謝物 IV について急性毒性試験がされております。29 ページの表 21 が親化合物、30 ページの表 22 が代謝物 I V を含めたもので、いずれも限界用量までやっておりまして、LD₅₀ も求められず、非常に弱い毒性を示している。

33 ページの (7) に代謝物 IV の亜急性毒性試験がございます。その前に 90 日のラットの親化合物での毒性試験があつて、若干実験によって違うのですけれども、特に (2) などでは、親化合物だと 10,800 ppm のところで死亡例が出ている。ところが (7) の場合だと 10,000 ppm のところでは体重増加抑制程度である。ただし、実際上の NOAEL は、親化合物では 300 ppm のところで 20 mg/kg 程度、代謝物 IV では 700 ppm のところで 50 ないし 60 mg/kg。これは大差ないのではないかという形の結果が得られています。

長期毒性試験はないのですが、39、40 ページに遺伝毒性試験があつて、代謝物 IV の試験を一応 3 つやってあります。いずれも陰性という話になっていますから、恐らく長期毒性の試験をやつて、発がん性はあまり心配しなくてもいいのではないかなと思われること。

それから、途中、與語専門委員から説明がありましたけれども、物理化学的性状が親化合物と代謝物 IV では著しく異なっている。親化合物は非常に脂溶性が強く、一部脂肪に残留とまではいかないにしても、消失が非常に遅くなるということがあるのに対して、代謝物 IV は極性が高くて水溶性なので、排泄経路も違っていて、蓄積効果というのはほとんど心配する必要はないだろうということからすると、長期毒性試験あるいは発がん性試験といったものはないけれども、恐らく代謝物 IV については、発がんを始めとするリスクに関しての心配をする必要はほとんどないだろうということまで言えるのではないかと個人的には思っています。

その辺から考えると、どういうふうになりますかね。一応代謝物 IV が体の中でできないものとして毒性はしてあつて、親化合物と比べると、そんなに強い毒性はなさそうだ。だ

から ADI を考える上で、親化合物と込み込みで考えても、さほど大きい問題はないのではないかと考えていいかと思います。

その辺のところの代謝物 IV に関する毒性的な問題について、若干御意見を伺いたいと思いますが、吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。

33 ページを拝見する限り、主に肝臓ということになりますので、それを思いますと、親化合物と毒性としてはそう大きく違わないのかなと思います。肝臓あるいはそれで甲状腺までということなのですけれども、貝への影響が認められる程度で、その程度の影響かなということしか、この 10 行からは読めません。

○ 鈴木座長

用量設定が最高用量からのところでかなり飛んでしまっているものだから、その意味でハザードキャラクター化が決して十分だとは言えないのです。その辺は、ターゲットが何かというところもあるし、十分ではないということは私も感じているので、代謝物 IV に関しては、もうちょっと詳細な実験をやってほしいと思います。この幹事会でもし同意が得られれば、そのぐらいのことは言ってもいいのではないかと感じてはいます。

この話からすると、親化合物と代謝物 IV は毒性的に見た場合、同等もしくは若干代謝物 IV の方が弱いぐらいの表現になるんでしょうかね。

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

特に代謝物 IV の 90 日試験では、用量段階が 10 倍以上開いているので、試験としては必ずしも適切ではないのですが、ここで得られた無毒性量については、このぐらいの値か、あるいは再試験したとしてもそれよりも大きくなるような気がします。

したがって、代謝物と親化合物の比較は、当然用量の設定が違いますので厳密にはできませんけれども、表現としてはほぼ同等ぐらいにとどめた方が誤解はないのかもしれない。

以上です。

○ 鈴木座長

林先生、何か御意見ありますか。

○ 林専門委員

内容的には、今、皆さんおっしゃったようなことだと思うのですけれども、1 つ気にな

るのは、部会の方では IV を含めていないですね。

○ 鈴木座長

実際は 2 転、3 転してしまして、最初にここに上がってきたときには IV を含めていたのですよ。

○ 林専門委員

それで追加資料が出てきて、それをもう一度評価されて。

○ 鈴木座長

そのときの根拠は、基本的には少量とはいえども、代謝物が動物実験の代謝で見つかったから、体内でできたのではないかという話があったので、それだったら代謝物 IV は暴露評価対象にしなくてもいいかという話になったのだが、更に議論を進めていくうちに、動物体内で本当にできるのかということが疑問になってしまった。その上でいろいろな検討を加えた結果、ここに出てくる段階のところまでの間で、代謝物 IV をやはり暴露評価対象物質にすべしという経過に至ったということです。

○ 林専門委員

今日の評価書（案）の 44 ページに上路先生の修文があって、これが一応部会からのメッセージかと思うのですが、これだと親化合物のみと設定したということなので、その辺の経緯が私は少しわからないのですが、今、この幹事会で IV を含めると決めてしまえば、それでいいかどうか。その辺だけお伺いしたいところです。

○ 鈴木座長

事務局の方でその辺を足していただけますか。

○ 佐藤課長補佐

では、部会での議論をする前に、確認評価第二部会で担当していただいたのですが、動物代謝の先生と植物代謝の先生が 1 名ずつしかおりませんので、他の部会の代謝の先生方に実は意見をいただきました。そこでやはり代謝物 IV について入れた方がいいのではないか、それとも入れない方がいいのではないかとということで議論になりまして、動物の体内でできるという前提で部会ではこういう結論になりました。

メーカーさんに、本当に動物体内で生成するのですか、どうですかという追加資料要求を出しておりまして、メーカーの方で完全な形ではないのですが、社内の実験があるということで出していただきまして、それをまた先生方に見ていただきました。

その中でやはり與語先生からありましたように、2 段階の反応で進むものなので、中間物、代謝物 IV というものは必ず検出することができるだろうという実験結果が想定される

にもかかわらず、代謝物 IV しか検出されなかったという実験でした。その実験は、代謝物 IV の反応を更に進めると思われる酵素を阻害して、途中で反応を止めて代謝物 IV を止めるという実験だったのですけれども、2 段階の反応にもかかわらず、本当の中間代謝物が見つからないのは更におかしいという疑問が出されて、ますます動物の中でできるかどうかということも、できないのではないかという方に傾いています。それを踏まえて整理したものが今日の評価書（案）の修正になります。

○ 鈴木座長

これは柳井先生の部会でしたね。たしか與語先生もその部会ですね。

この話は、今のような専門の部分の話を踏まえた上で、幹事会で審議してほしいという形になっていたような気もするのですが、違いましたか。そこまではっきりしていなかったのですか。

○ 佐藤課長補佐

そこまでは宿題になっていなくて、部会の後に、メーカーさんからの途中考察が新たに出てきたということが、幹事会と部会での大きな違いになります。

○ 鈴木座長

林先生、今の説明でおわかりでしょうか。

○ 林専門委員

流れは一応理解しましたけれども、そうした場合に、部会の方の皆さんへの説明というのは、幹事会でこう決めましたということ返すだけでいいのでしょうか。もしそれであれば、内容的には、今、皆さんのお話を聞いていると、IV を含めるということでも特に問題はないように思うのですけれどもね。

○ 鈴木座長

柳井先生に来ていただけていると、非常に話がやりやすかったのですけれども、いずれにしても、ここで話して決めたことが部会の話と違えば、部会には伝えなければいけない。

あと、部会のところで今、事務局から話があったように、生体内で代謝物 IV ができることを前提にしておりましたので、その部分がちょっと違ったということになって、それが確認されたという話であれば、これはもう一度審議をしたとしても、この剤に限って見ると、そんなに問題は生じないような気はします。

というのは、代謝物 IV の毒性試験が必要になって、それ自体があるからという話と、それを基にして ADI を決めますというときの根拠については、別に変わっている話ではないので、それはそんなに大きな問題ではないような気がするので、説明だけしてやればいい

のかなと個人的には思っています。

小澤先生、いかがですか。

○ 小澤専門委員

そうなると、ほとんど言葉のニュアンスの問題なのかなと思って拝聴しましたが、今日の資料の 44 ページの「動物体内での生成がわずかに確認された」というところに尽きてしまうような気がして伺っていました。

結局、今、課長補佐から御説明いただいたものを私が誤解なく理解しているとすれば、部会にはできるという前提の資料が来ていたのだけれども、そこで審議したら、本当はできないのではないかという議論になった。それでいいですか。

○ 鈴木座長

そうです。

○ 小澤専門委員

今日、幹事に上がってきた資料には、できないのではないか、なのだけれども、わずかに確認されたという文章になっていますね。

○ 鈴木座長

それで今日お配りした抜粋の方の話では、変えてあるんです。

○ 小澤専門委員

変えてありますね。

結局「わずかに確認された」ということをどうとるかということで、部会では御議論の結果できないという判断をなさったのだとすれば、そういうことも含めてきちんと説明してさし上げて、幹事会ではもうできないということを確認したと。それではだめなのか。

○ 鈴木座長

正確に言うと、まだ確認されていないんです。要するに、RI を使ったときに、被放射能が高いものを使ってやると、微量に検出されたという事実はあるんです。その解釈が、%T_{RR} で非常にわずかだけれども、放射能が高いから検出できたんだねということで、検出できれば、これは普通体内でできたと解釈するでしょうということが最初の話だったわけです。最初のときは、そういう実験条件があまりはっきりしない形だったものでデータを出してもらった。それで納得していたんだけれども、でも変なあれで、追加データが出てきたら、実は別の酵素阻害剤を用いてやったのだけれどもという話になって、それを代謝関係の先生方でつぶさに審議して、メール会議をいろいろやって、これは変ではないかとい

う話になった。

そうすると、本当はどちらなのかという決着がついていないんです。だから、それでできないと仮定したらと考える方が、とりあえず今のところは、できるということも確認されていないわけですからという話になって、これは引き続きメーカーに、体内でできるかどうかということを確認しろという話は言わざるを得ないのですけれども、そういうことです。

○ 小澤専門委員

ありがとうございます。そういうことであれば、文章の書き方は今日直していただいたものでいいですね。それでいいことになりまして、部会にはこの議論を説明すれば、何の問題もないのではないかと思います。

何より問題になったのは、植物での生成量がものすごく高くて、TRR にして 10% を超えていたということが大問題なんです。しかも、実験条件の中で、例えば動物の *in vitro* の実験であっても、そのときに光が当たっていないという保証は全くないので、そういうことも書いていませんし、そういうところでできたものを見たかもしれないので、動物体内でできたとも、できないとも現時点では言い切れないわけです。

だから、10%ということも勘案し、また毒性も同等であるということも勘案すれば、幹事会として暴露評価対象化合物に IV を加えることでいいのではないのでしょうか。いかがでしょうか。私はそう思います。

○ 鈴木座長

林先生、今の小澤先生の話はいかがですか。

○ 林専門委員

もうそれしか仕方がないと思うのですけれども、前提が違っていたので、それは結論が変わったんだと思います。だから、前提が違った経過をきちんと部会に説明すれば、これでいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、代謝物 IV を暴露評価対象にするという点での問題は過ぎて、毒性と同等なのでというところで、ADI を設定するに当たっては、親化合物の試験を基に考えてよさそうであるということも合意いただけますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうすると、毒性評価の方に移れると思います。若干細かいことを確認しておかないと ADI のところに行けないのかなと思います。

毒性のところからだけでよろしいですね。代謝のところ、上路先生からいろいろコメントをくださっているのですが、それらは修文ができていますから、毒性のところについての確認をしようと思います。

31 ページ (2) は、西川先生からの話です。8 行目「小葉中心性肝細胞肥大」を加えて「T₃ 及び T₄ 増加」を消した。表にはそれが入っていますよということで、西川先生、これでよろしいですか。

○ 西川専門委員

T₃、T₄ の変化は、一般的な毒性の所見ではないので、肝細胞肥大に置き換えた方がいいと思いました。

○ 鈴木座長

そうですね。確かにそのとおりだと思います。

32 ページの 12 行目「尿中血色素陽性個体の増加」を「血色素尿」という形に置き換えたようですが、これは特に問題ないですね。

32 ページの (4) については、先生、説明をいただけますか。

○ 西川専門委員

肝比重量増加についてのことですが、通常、組織所見をともなっていれば毒性ととるのですが、この場合、組織検査をやっているかどうかわからなかったので、確認のためにコメントしました。これは特殊な神経毒性試験なので組織検査をやっていないため、「肝比重量増加」を毒性ととったということでした承しました。

○ 鈴木座長

一応部会で議論があって、そういう形にして、了解されております。

33 ページの (5) 90 日間亜急性のラットのところで「ろ胞上皮の丈の増加」というのは過形成ですかということですが、これはどちらともわからないですね。こう書いてあっただけで、過形成とも何ともわからない。

○ 西川専門委員

本当に毒性であれば、ちゃんとした用語が使用されていると思うのですが、これ以上追求できなければ、しかたがないです。

○ 鈴木座長

吸入毒性でもあるしということです。

(6) 亜急性経皮の実験ですけれども、無毒性量としては「全身に対する」という言葉を先生に加えていただきました。これも問題ないですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

38 ページ、吉田先生からですが、高用量群での変化について「用量相関がない」という表現がわからないということで、事務局から 8 行目以下について、具体的に発生率を書き加えてもらいました。このような表現でよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

○ 廣瀬委員

1 つ確認したいんですけれども、37 ページの一番上の四角の中です。児動物の 700 ppm 以上で肝臓の補正重量だけが増加しているものを毒性ととっていますが、この辺りのディスカッションがあったかどうか覚えていないのですけれども、2 世代繁殖試験でも、原則的には、ここでは補正重量になっていますが、比重量と実重量が増加した場合に、一応毒性ととるということがあったので、その辺りのことがディスカッションされたかどうか、どうでしたか。

○ 鈴木座長

恐らく、先ほどの神経毒性のところと似たような話になるかと思うのですが、全体的に病理組織まで全部確認しているところがないので、補正重量というのは結構ややこしいのですが、一応比重量の問題と考えられるのですが、そこで有意な変化が認められてしまったので、これをとりあえず毒性としたという解釈だったと思うのですが、事務局の方で急いでその辺のデータの確認と、議事の方でどなたか御記憶のある方いらっしゃいませんか。

ちょっとお待ちいただけますかね。恐らく、今のような解釈だと思います。取り過ぎているのかもしれませんが。

○ 廣瀬委員

その時々で評価がぶれるというのが一番困りますのでね。

○ 鈴木座長

今回の場合は、今、私が言ったような話であれば、そんなに大きくぶれているわけでは

ないと思いますけれども、十分な議論がされたかどうかは定かではありません。

よろしければ、もう一つ残っているので、42 ページに西川先生から、追加試験のところで（2）と（3）の試験は生殖発生毒性試験ではないのかという疑問が出されたのですけれども、事務局の方では、これは要するにガイドラインに従ってやった試験ではないので、その他の試験に入れましたという話になっているのですが、西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

大した問題ではないので、どちらでもいいのですけれども、このガイドラインというのは、農薬テストガイドラインのことですか。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 西川専門委員

そうだとすると、厳密な意味で言えば、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験はテストガイドラインにのっとっていないのではなかったですか。だから、こだわることはないのですが、この理由を本当はああそうですかと了承するわけにはいかないのですけれどもね。まあ、どちらでもいいです。

○ 鈴木座長

その辺りのところも、実は事務局で議論をしていたんですけれども、現行ガイドライン、過去のガイドライン、その他等々、途中で随分変わっている問題があったりしますので、その辺を一括してこうであると割り切れないということがあるので、その辺りはケース・バイ・ケースで対応せざるを得ないかなと思ったんです。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

○ 小泉委員長

西川先生にお聞きしたいのですが、33 ページの経皮毒性試験というのは、皮膚を通して吸収させたということですか。塗ったのですか。

○ 西川専門委員

塗ったんです。

○ 小泉委員長

そうすると、これは全部皮膚所見ですね。それが吸収されて、あと全身に何らかの影響

を与えたのであれば、全身に対する毒性試験と言えますが、単に上に塗ったいわゆる皮膚塗布実験だと思うのです。

○ 西川専門委員

投与方法は塗布なのですが、主なところは全身への影響を見ている試験だと思います。

○ 小泉委員長

それだったら、ここに書いてあるのは皮膚所見しかないのです、もし全身に対する影響であれば、どういう影響があったのかを書くべきだと思います。私はこれを見ていると、どうしても皮下組織までの所見しか入っていないように思うのです。

○ 西川専門委員

この場合は、全身に対する影響はなかったということだと思います。

○ 小泉委員長

そうしたら、どれだけ吸収されたのですか。

○ 西川専門委員

それはわかりません。そこまで要求する試験ではないのです。

○ 小泉委員長

吸収されてからこそ毒性と言えますが、皮膚だからそれが全身毒性と言えるかどうか。

○ 西川専門委員

皮膚に明らかに変化があって、無毒性量は最高用量であるみたいな書きぶりであると誤解を生じるのではないかということから、あえて「全身に対する」という言葉を付けた方がいいと思っただけです。

○ 小泉委員長

でも、普通は全身毒性という場合、吸収された後に肝臓とか全身に何らかの毒性影響がないかどうかをみた場合は、「全身に対する」という文言は入れられると思いますが。

○ 西川専門委員

ガイドラインを見ましても、評価は皮膚を除いて評価していいとは書いていないのです。ですから、よけいなことかもしれませんが「全身に対する」という言葉を付けた方が、より適切だと理解しました。

○ 小泉委員長

私はやはり全身毒性という場合、皮膚投与をしてもほとんど100%近く吸収される物もあります。それが例えばメチル水銀などは脳に行ったり、それこそ全身所見だと思いますが、これを見ていると、せいぜい皮膚筋層ぐらいだろうと思うんです。

○ 西川専門委員

何をおっしゃられているのかよくわかりませんが、経皮投与して、勿論全身に毒性影響が出る剤もあります。そのときは、当然全身に対する無毒性量が出るわけです。この場合は、全身に対する影響はなかっただけなのです。

○ 小泉委員長

だから、なかったのであれば、吸収されたかどうかが大きな問題だと思います。

○ 小澤専門委員

おっしゃることはよくわかるんですけども、この構造式を拝見しますと、先ほどからの議論もありましたように、ある程度の脂溶性がございます。ですので、確かに先生がおっしゃられますように、ちょっとした採血でもしまして、血液から原体が検出されるとか、そういうことがあればいいのですが、必ずしもこの一連の試験でそこまでは要求されてはいないことだと思います。

○ 小泉委員長

そうしたら「全身」と言えるかどうかかわからないのではないですか。

○ 小澤専門委員

そうなんです、この化合物の物性を見て、先ほど先生は、ほとんど100%のものが吸収されているとお認めになられていたわけですし、入っている。

○ 小泉委員長

どれですか。

○ 小澤専門委員

100%という意味は、メチル水銀を例に出しておっしゃられたように。

○ 小泉委員長

メチル水銀は、皮下投与すると吸収率は100%かどうかは別として、ほとんど吸収されて、皮膚ではなくて体内臓器に障害を与えます。

○ 小澤専門委員

そうですね。

○ 小泉委員長

そういう場合は、全身影響あるいは身体内影響と思います。

○ 小澤専門委員

なるほど。ただ、こういう脂溶性の物質であれば、ある程度の吸収はあるので。

○ 西川専門委員

抄録を見せてもらいましたけれども、その試験では当然全身の影響も見ているんですよ。血液も取って、組織も見えています。

○ 小泉委員長

そうしたら、やはりそこは加えていただかないと、皮膚所見しか書いていないので、皮下組織までの障害と推測されます。

○ 西川専門委員

だから、これはガイドライン上も、既に必要な試験項目は決まっているんです。

○ 小泉委員長

そうすると、皮膚吸収率がどれぐらいだというのは、書いておかないといけないのではないですか。

○ 西川専門委員

それは要求されていないと思います。

○ 小泉委員長

要求の問題ではなくて、毒性影響を見る場合には。

○ 西川専門委員

結局、投与方法が違うだけで、吸入暴露と同じなんです。実際の検査では、諸臓器と血液とを全部見ているんです。それで影響がなかったということなんです。

○ 鈴木座長

勿論、途中で体重も調べているし、摂餌量なども調べていますから、動物にどのように。

○ 小泉委員長

わかりました。ただ、この文章を読む限りは、皮膚にしか所見が出ない物質だと見えるということです。

○ 鈴木座長

経皮投与を行った場合、影響が見られたのは皮膚であった。その他の全身性能変化というのはなかった。

○ 小泉委員長

吸収はされたけれども、なかったということですか。

○ 鈴木座長

これは吸収はされていると思いますよ。真皮まで影響が及んでいますから、かなり深いところまで入っていますし、そこまで行けば血管もありますから、当然吸収されます。

この点でもう一つお話ししておかなければいけないのは、食品健康影響評価としては、

農薬取締法などのところではいろいろに議論の対象になりますけれども、この問題は通常余り大きな問題にはなりません。もし納得していただければ、一応確認すべきことは全部確認したので、ADI 設定のところに行こうかと思うのですが、よろしゅうございましょうか。何かございますか。

○ 佐藤課長補佐

この試験自体の抄録を見たところ、吸収率云々という話は、そこまでは書いていないです。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますね。

それでは、ADI の設定に移らせていただこうと思います。

どうぞ。

○ 小泉委員長

私の個人的な意見を述べさせてもらいたいのですが、食品健康影響評価の文章なんですけれども、この物質を見ていると、吸収率は最大でも 40～50% なんですね。ですから、排泄のことばかり書かれています。まず体内の負荷量というのは、投与した経口摂取量の半分以下であるということをきっちり明記することが非常に大切だと思います。

その次に、植物体内運命試験等は管理機関では非常に重要なことかもしれませんが、ヒトの健康影響評価をするときには、それほど重要なものではないのですが、この場合、IV という代謝化合物の問題が出たということなのです。そこで私はこういったもので、代謝物で問題となる IV というのは、動物実験を行ったら、ほとんど毒性は親化合物と一緒にあったということだけでいいと思います。

もう一点は、毒性評価でヒトへの健康影響評価をするのであれば、むしろ動物での肝臓、腎臓にどういう所見があったのかをきっちり書くことが非常に大切で、玄米中に何%残ったという細かいことを健康影響評価のところを書く必要があるのかどうかということは、非常に疑問です。

○ 鈴木座長

どうしましょかね。とりあえず御意見として伺っておきますけれども、なかなか難しい問題がございまして。特に暴露評価のところというのは、實際上、ハザードアイデンティフィケーションから始まって、毒性の評価をずっとやってきている。それに対して、現実には暴露の水準がどれだけあるかということを書いておくというのは、実は具体的な情報として健康影響評価を考える上で非常に重要なことだと我々は理解しておりますし、この

委員会が発足した当初、厚生労働省と大いにもめた点も、実はそのところにございます。厚労省も今は我々の見解を認めてくれておりますし、特に今回のように、代謝物 IV というものが暴露評価対象として入れなければいけないのではないかと。これは我々が言ってあげないと、厚労省の方では決められないんですよ。

○ 小泉委員長

だから、先ほどから言っているように、管理基準の問題なのです。

○ 鈴木座長

そうではないです。それは違うと思います。

○ 小泉委員長

だから、厚労省と我々とは、考え方の基本が全く違うのです。

○ 佐藤課長補佐

すみません、今の話を整理しますと、まず吸収の話が抜けているということの質問が大きかったかと思います。これは専門委員の先生方に、追加した方がいいということであれば、追加する方向にしたいと思います。

もう一点指摘があったのは、私が誤解しているのかもしれませんが、作物残留試験の結果がやたらと細かく、詳細に書いてあるという指摘だったと思うのですが、これは本文中に載っているところをもうちょっと簡略した方がいいのかどうか、それともこのままの記述なのかということの観点で議論をいただければと思います。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。

まず、吸収の問題のところですが、実験によっては、吸収というのがきっかり測られるような話になっていなくて、実際上は尿中に排泄した量、糞中に出た量、カーカスとして体に残っている量などから推測せざるを得ないという場合があります。それでも実際上、どれだけ体の中に入って、どういう経路でどういう反応を経てという、水稻から化学物質の変化が分かれば、毒性評価というのはできると思うわけですし、実際上、最大限の努力をして報告書もしくは農薬抄録に吸収率といったものが必ずしも書かれていない場合も、これまで専門調査会あるいは事務局の努力で、吸収率については書くようにしてきたところでは。

これについては、必ずしも吸収率を求めなさいという形のガイドラインになっているわけではないので、やむを得ない部分があるのかなとは思っております。

與語先生、あるいは小澤先生、その辺のところをサポートをいただければと思います。

○ 與語専門委員

基本的には、私が理解している範囲では、リスク評価をどうするかというところに尽きると思っています。それを考えた場合に、先ほど私が説明したようにいくと、人間が食べるとしたら直接口に入る、動物を経由して入るというところに関して、しっかりと把握するということが前提で、それに関連してどういう動物体内なり植物体内での挙動があるかということ把握するということです。そういう中でケース・バイ・ケースによって、吸収の情報が非常に重要になったら、そこはしっかり考察することがあるでしょうし、その代謝物の違い、質的な違いが大きいのであれば、そこをしっかりと議論するということがなろうかと思えます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

小澤先生、どうぞ。

○ 小澤専門委員

まさにおっしゃるとおりだと思います。他剤との比較を念頭にしたことこの剤だけ書くのはどうなのかということは、私もすぐに結論が出ないところではありませうか、確かにたかだか半分という先ほどの小泉先生の御指摘は、この剤に関しては全くごもっともだと思ひまして、どこかに1文だけ最大でも何%であったということを入れていただくのは、それはそれで結構ではないかと思ひます。

以上です。

○ 鈴木座長

食品健康影響評価のこのパラグラフに入れた方がよいという御意見ですが、どうでしょうか。それはそれで構わないとは思ひますが、一応個別のところにも書いてはあるんですけれどもね。

○ 小泉委員長

何度も申しますけれども、人体では腸管から吸収される量が問題なので、糞から出ていく量は実際関係ないのです。だから、ADIを決めるときはそういうことを念頭に置かないといけなひのです。我々が毒性とはこういうことだということを管理官庁に返すときには、吸収率はこれぐらいですよと言っておかないと、使用基準とか管理基準を誤るのではないかと思ひます。

ただ、この話だけを聞いていると、100%吸収されるように読めますね。だから、毒性的には約半分に減るのではないかと。そのために代謝試験とか、いろいろやっているのでは

ないですか。

○ 小澤専門委員

難しいところですが、厳密なことを申し上げれば、バイオアベイラビリティという、生物学的利用のという、立派なファーマコキネティックスの指標があるので、本当はそれを書くべきなんです。そういう議論があったということで、ここは確かにたかだか50%であったという事実を書いておくということは、それはそれで私は結構だと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

吸収に関する問題は、この辺りのところでとりあえず打ち切りたいと思います。今、バイオアベイラビリティの話もございましたけれども、それにしても、なかなか農薬の代謝試験のところでは、状況によってバイオアベイラビリティが計算できる場合と、そこまで実験していない場合といろいろございますので、全部それでなければならないかという、なかなかそうはいかない。その意味で目安として、今、言ったような吸収率について、この部分にこの剤については50%程度ということを書くことにしたいと思います。

小泉先生、この件については、それでよろしいですか。

○ 小泉委員長

私はとても大事だと思います。先ほど言いました代謝の中で大事なのは、この代謝Ⅳなのです。このⅣについて、本当に生体に毒性があるのかどうかということについては、追加実験をやっていますね。そうすると、専門家の上路先生が、同等かそれ以下であるということをちゃんと述べられていますね。したがって、代謝物で問題となるのはⅣであるけれども、代謝物Ⅳの投与実験をした結果では、毒性として親化合物と同等あるいはそれ以下であったということを明記すれば、何%残ったとか、そういうことはこんなに細かく必要があるのかと私は思います。むしろ、毒性でどういう所見があるのかという方が、ヒトにとっては大事ではないかと思います。

○ 鈴木座長

これは御指摘としては、難しい問題かと思います。

先ほど、與語先生から植物代謝に対しての考え方、リスクアセスメントについての話等々がございました。その辺とすり合わせてみると、データは暴露の水準としては、やはりある程度細かく出していないと、毒性を評価した、特にヒトに外挿してどうだ、現状の暴露水準がどうだということを見た上で、毒性がどうでした、動物実験の方ではこうですと

いう話にならないのではないかと思います。従来そういう考え方でこの評価をしてきておりますので、その辺はおいおい委員長の方とも少し議論をして、改善すべきは改善しないといけないのではないかなと思います。今回はここで議論を引き続き行うというのは、ちょっと難しいと思っているのですが、いかがですか。

○ 小泉委員長

おいおい検討していただければと思います。

○ 鈴木座長

もう一つは毒性の問題でしたかね。

○ 小泉委員長

人体影響を見るのであれば、いわゆる生体影響のところをもう少し詳しく。植物をこれだけ丁寧に書くのであれば、人体影響を頭に置いた、動物での毒性、肝臓ではどういうことが起こるのかということは、ある程度丁寧に書かないと、肝臓、腎臓、何とかに毒性があったということだけでは、肝臓の何が侵されたのかさっぱりわかりません。

○ 佐藤課長補佐

それは資料 7 の裏です。そこにターゲットの臓器と毒性所見の。

○ 小泉委員長

最低限せめてこれぐらいは書いていただかないといけないのではないかと思います。

○ 鈴木座長

このところで、実際上は甲状腺のことが書いてあったようなところがありますね。甲状腺関連のところというのは、やはりヒトにまで当てはまるかどうかは疑問な部分があると思います。ですから、これは影響が見られた動物種を出す話にした方がよいのではないかな。要するに、これはチジアズロンのところの形に変えた方がいいのかなと思っています。

毒性の先生、いかがですか。甲状腺で、先ほど西川先生が肝臓の方の話に変えてくださったところですよ。

○ 西川専門委員

急に振られてあれですけども、43 ページの修正案のように、肝細胞肥大の他にも肝臓に毒性があったので「等」を付けたということと、腎臓と赤血球はちょっと飛ばして、甲状腺関連ホルモンの変動ということですが、これもこれだけで一般的な毒性といっているかどうか微妙なところがあるので、明らかな形態変化として甲状腺微小嚢胞増加等に変えた方がいいのではないかと思います。

腎臓と赤血球関連については、いずれもマウスですが、NOAEL の根拠となる変化はマウ

スの腎臓です。したがって、そういう意味で、毒性学的にどれほど意義があるかは別として、腎尿細管好塩基性変化を挙げた方がいいのではないかと思っただけです。強いて、更に修正するとしたら「マウス」とでも書いておいた方がいいかもしれません。

赤血球系の指標については、これもマウスだけでただし書きを付けた方がいいと思うのですが、ざっと見て貧血でいいと思いますけれどもね。

○ 鈴木座長

どうも細かい御意見をいただいてありがとうございました。

資料 7 の書きぶりを足すとして、端的なことを伺いますが、甲状腺の括弧書きのところ、甲状腺関連ホルモンの変動については、動物種を入れる。

今の話で、血液のところについても、やはり動物種を入れるという書きぶりにしたいという意味合いにとってよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、ほぼ議論は尽きたかなと思いますが、もう大丈夫でしょうか。

よろしければ、ADI 決定の話のところにいきます。

表 31 を見ていただきまして、マウスの 2 年間発がん性試験のところで、3.1 mg/kg 体重/日という NOAEL が得られております。安全係数 100 として 0.0031 mg/kg 体重/日と ADI にしたいと思いますが、御異存はございませんね。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した。

それでは、この ADI をもって親委員会の方に上げることにさせていただこうと思います。

念のため付带的に申し上げますが、代謝物 IV を暴露評価対象物質にするということでございます。

事務局の方から、何か付随的な説明等があればお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

すみません、先ほど廣瀬先生から質問のあった 37 ページ目の表の児動物の 700 ppm 以上の肝補正重量増加のことでございます。

○ 高橋評価専門官

議事録を確認したんですけれども、それを毒性ととるか、とらないかということの議論は特段していなかったです。

「補正重量」という言葉がどういうものかという議論はございました。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

ガイドライン上は、この動物は病理組織検査をすることになってはいますか、いませんか。

○ 鈴木座長

ガイドラインですか。

○ 吉田専門委員

繁殖試験で親は病理を見ますね。子どもは見ていないと思います。

○ 鈴木座長

状況によるんです。だから、プロトコールをつくるときに GLP でやりますといえやらないければいけないけれどもね。

○ 吉田専門委員

でも、多分抄録には病理組織検査をしたか、していないかは書いてあると思うので、そこを確認していただければと思います。

○ 林専門委員

今、時間があるときに 1 つ。

今回のように、部会の方での結論とここでの結論が変わるような場合、もしそういう懸念がある場合は部会の方から、幹事会で決めてくださいというリクエストをきちんと上げていただくように習慣づけた方がい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す。まさしくそのとおりで、せっかく部会の方でいろいろ具体的にデータを見ながら審議してくださっているわけですから、それらについては、確かに部会からこちらに審議してほしいという要請があってやった方がわかりがいいし、そうしたいと思っております。

今回、専門委員等に集まっていたいてというやり方も、何らか形で今後、例えば生殖毒性とか変異原性では既に前にやったことがございますけれども、そういうやり方も加えながら、状況によっては幹事会に出席を求めてという形でやったらいかなと思っています。

高橋さん、どうですか。見つかりましたか。

○ 高橋評価専門官

抄録の範囲で検査している項目としては、児動物については肉眼的病理所見をとっているだけで、病理組織学的検査は親動物のみです。

○ 鈴木座長

そうですか。吉田さん、よろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ガイドライン上は、子どもについて病理組織は必ずやれとはなっていないと思います。試験の際にいろいろな情報を、どのみち繁殖試験は最初にやるわけではないので、一般毒性の話とか、そういったものと合わせて病理所見を数式的にとるということがプロトコルで定められている場合には、それをやっているはずです。GLP の場合には、特にそうなっていると思います。今のことでよろしいですね。

○ 廣瀬委員

そうした場合、ある程度病理組織あるいは血液生化学的所見がない場合には、肝臓の比重量あるいは絶対重量にするかということも問題になると思うのですが、部会ごとにいろいろばらばらな結果が出ないように、その辺りのことをルール化しておいた方がいいと思いますね。

○ 鈴木座長

一応、私も出られる限りはどの部会にも出ておりまして、今のような話が出る場合には、なるべく横並びで評価できるようなアドバイスはしております。

言われるように、病理所見とか血液学的検査といったものがない場合には、比重量という形でとしても、毒性としてとらざるを得ない。大体は今までこういう形の合意で話を進めてきていたように思います。

○ 廣瀬委員

それは比重量という意味ですか。それとも絶対重量という意味ですか。

○ 鈴木座長

状況によります。実際は両方出てきた場合には、毒性ととりますという合意にしていたと思うのですが、どちらか片方だけだったとしてもという意味合いだと思っております。

○ 西川専門委員

そういうルールづくりというのは、是非やっていただきたいと思います。その用量だけで例えば比重量が増えたとしても、もっと高い用量で明らかな肝障害がある場合はどうするかとか、いろいろ複雑なことを考えないといけないと思いますので、是非そのルールづくりをする会合を設けていただければと思います。

○ 鈴木座長

大事なことは、ルールが先行するわけではなくて、毒性所見の方が先行するわけですし、最終的にはどうしてもケース・バイ・ケースといったことが、まだ採用されないと、正しく評価できない場合があると御了解いただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

それはそれでわかると思うんですけども、そのケース・バイ・ケースの中でかなりぶれが生じる可能性がありますので、その辺のことを言っているだけです。

○ 鈴木座長

なるべくそのぶれが出ないように、できる部分はルール化していきたいと思っております。よろしゅうございましょうか。

では、この剤については審議を終わりましたので、一旦休憩したいと思います。10 分間ぐらいでよろしいですか。

(休 憩)

○ 鈴木座長

時間がまいりましたので、審議を再開したいと思います。

続いて、農薬のフェンチオンの食品健康影響評価について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 6 の用意をお願いいたします。「フェンチオン農薬評価書（案）」でございます。

4 ページに「審議の経緯」がとりまとめられております。

1960 年に初回農薬登録がございました。

2005 年にいわゆるポジティブリスト制度に基づきまして、暫定の残留農薬基準値が定められております。魚介類につきまして意見聴取が求められております。

8 ページ「6. 構造式」が書いてございます。

有機リン系の殺虫剤でございます。アセチルコリンエステラーゼを阻害するという
ことで作用を示すものです。

ポジティブリスト制度に伴う暫定基準値が設定されております。今回、魚介類への残留
基準値の設定が申請されており、それに基づきまして意見聴取を受けております。

9 ページ、農薬抄録、JMPR の資料、米国の資料、豪州の資料を基に「II. 安全性に係る
試験の概要」をとりまとめております。

まず「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット①」の試験が実施されております。

「① 吸収」ですが、血漿中濃度は投与 20～40 分後に最大投与に達したということで、
速やかに吸収されるものです。雌雄差は認められておりません。

10 ページ「b. 吸収率」は 100%に近いと計算されております。

「② 分布」ですが、反復投与後の雌の脂肪、卵巣を除き、いずれも 0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満で
あったということです。非常に残らないという特質が見てとれるかと思います。

「③代謝物同定・定量」ですが、尿中では親化合物は検出されております。主要代謝
物は H、I の抱合体となっております。

尿及び糞中の代謝物の分布に性差は見られておりません。

11 ページ「④ 排泄」の試験が行われております。

主要排泄経路は尿中であつたということです。

12 ページ「(2) ラット②」の試験が行われております。

「① 分布」ですが、いずれの組織、臓器におきましても、フェンチオン由来の残留性
は認められなかったということでございます。

「② 代謝物同定・定量」ですが、主要代謝物は H、I ということでした。

高用量投与群からは、親化合物が検出されております。

「③ 排泄」ですが、投与量の大部分が尿中に排泄されたということです。一番上の試
験と同じ傾向になっております。

13 行目「(3) ヤギ」の試験でございます。

これも吸収は速やかでして、20 行目にございますように、臓器及び組織中への放射能残
留量は全体で 1% TAR 未満ということで、蓄積性は見られないという特質がございます。

親化合物は認められておらず、主要代謝物は H、I、L、M といったものが検出されてお
ります。

14 ページ、表 6 でございますが、代謝物 B につきましては、脂肪、乳汁に残るという傾

向が見てとれるかと思います。

4 行目以降「2. 植物体内運命試験」でございます。

最初は「(1) 水稻」を対象に実施されております。

いずれの試料からも親化合物は検出されておられません。主要代謝物は B、H、L というものが検出されております。

「(2) アルファルファ」につきましても、植物体内運命試験が実施されております。

16 ページ、真ん中のボックスのところに上路先生からコメントをいただいております。これは後ほどの暴露評価対象物質の考え方のところで重要になるので、D、F の記述を追加したということでございます。

12 行目以降は「3. 土壌中運命試験」が実施されております。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」では、フェンチオンは速やかに分解されるという特質が見られております。

20 ページの 12 行目以降「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」が実施されておまして、代謝物 B、D、H といったものが検出されております。

22 ページの 10 行目「6. 作物等残留試験」が実施されております。

「(1) 作物残留試験」になります。

フェンチオン、酸化代謝物①（フェンチオン+B+C）及び酸化代謝物②（D+E+F）、これら 3 種類を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。

フェンチオンの場合は、あずきで最大残留値が認められております。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」も計算されておまして、フェンチオン自体の水酸 PEC は 0.58、フェンチオン及び代謝物 B、C、D、E、F を含めた BCF の場合は 165 という値が得られております。

23 ページに「8. 一般薬理試験」の結果を表でまとめてございます。

24 ページ「9. 急性毒性試験」でございます。

25 ページ「(2) 急性神経毒性試験（ラット）」でございます。

こちらに西川先生より、神経毒性に関する記述でコメントをいただいております。調べたところ、コリン作動性の反応が認められておりますので「神経毒性は認められなかった」という 1 文を削除してあります。

26 ページ「(3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）」が実施されております。

遅発性神経毒性誘発性はないものと考えられたという結論でまとめられております。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」におきましては、ウサギの皮膚に対して軽微な刺激性が認められております。

27 ページの 6 行目以降「11. 亜急性毒性試験」が実施されております。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。

主な所見は表 24 にございます。それを基に無毒性量は雌雄で 3 ppm という値を設定してございます。

21 行目「(2) 16 週間亜急性毒性試験 (ラット)」が実施されております。

これにつきましては、無毒性量が雌雄で 5 ppm という値を設定しております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」が実施されております。

無毒性量は雌雄で 3 ppm という値を設定しております。

「(4) 12 週間亜急性毒性試験 (イヌ)」は、匹数が 2 匹で少ないことと、non-GLP ということで、参考データになっております。

29 ページ「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」が実施されております。

西川先生より、先ほどと同じような神経毒性に対するコメントをいただきまして、先ほどと同じような修文をしております。

30 ページの 17 行目以降「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」が実施されております。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)」も、non-GLP ということと、詳しく試験の状況を調べたところ、コントロールグループも含めて伝染性の肺炎が原因で脂肪率が多いので、この試験自体参考データ扱いになっております。

31 ページの 3 行目「(2) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)」が実施されております。

無毒性量は雌雄で 3 ppm という値が設定されております。

12 行目「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」が実施されております。

無毒性量は雌雄で 5 ppm、発がん性は認められなかったということでございました。

32 ページ「(4) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」が実施されております。

無毒性量は雌雄で 10 ppm という値を設定しております。

「(5) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」が実施されております。

無毒性量は雄で 3 ppm、雌で 10 ppm という値を設定してございます。

33 ページ「(6) 2 年間慢性毒性試験 (サル)」が実施されております。

無毒性量は雌雄で 0.07 mg/kg 体重/日という値が得られておりまして、これが ADI 設定の根拠の 1 つになっております。

「(7) 2 年間発がん性試験 (マウス)」が実施されております。

無毒性量は雌雄で 5 ppm、発がん性は認められなかったということでございます。

22 行目以降「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

最初「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)」が実施されております。

無毒性量は親動物で 15 ppm、児動物で最高用量の 75 ppm という値が得られております。

繁殖能に対する影響は認められなかったということです。

32 行目「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)」が実施されております。

33 ページの下に、いろいろな所見についての考察を書いております。これらの変化については、統計的な有意差はなかったということですが、背景データの範囲から外れていたことから、投与の影響としてとっております。

15 行目「(3) 発生毒性試験 (ラット) ①」が実施されております。

24 行目「(4) 発生毒性試験 (ラット) ②」が実施されております。

この 2 つの試験とも、催奇形成は認められておりません。

35 ページ「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」が実施されております。

36 ページ「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」が実施されております。

この 2 つの試験とも、催奇形成は認められておりません。

37 ページ「14. 遺伝毒性試験」が実施されております。

ここで表 37 の上から 4 つ目の復帰突然変異試験で 1 株陽性が出ております。また、38 ページの表の一番上のところでも陽性が見られておりますが、結論といたしましては、37 ページの 11 行目にございますように、他の試験との関係から、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとまとめてございます。

38 ページの 3 行目「15. その他の試験」でございます。

「(1) ヒトにおける 4 週間反復投与試験」が実施されております。

これは男性だけの試験が行われておりまして、無毒性量は最高用量の 0.07 mg/kg 体重/日が得られております。これは先ほどのサルと全く同じ値になっておりますので、ADI 設定の根拠の 1 つになっております。

40 ページ「III. 食品健康影響評価」になります。

この剤の特徴といたしましては、フェンチオンは吸収及び排泄は速やかということです。臓器組織中への残留性は認められなかったということです。

尿中の主要代謝物は H、I とそれらの抱合体になります。

主要排泄経路は尿中でした。

乳汁中の主要代謝物は H、I、O となっております。

24 行目以降になりますが、フェンチオン投与による影響は、主にコリンエステラーゼ活性阻害ということです。

発がん性、催奇形成、生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかったということです。

繁殖試験におきまして、高用量群で受胎率の低下が見られておりますが、母動物に毒性が発現しない用量では繁殖能に対する影響は見られなかったということでございました。

28 行目以下、上路先生から修文をいただいておりますが、暴露評価対象物のことをまとめてございます。代謝物 B、C、D、E、F につきましては、親化合物より急性経口毒性が強い傾向が認められるということと、作物残留試験の分析が実際にそういったグループで行われていることから、親化合物の他に B、C、D、E、F を加えております。

先ほど説明いたしましたように、41 ページを見ていただければ理解しやすいかと思いますが、ヒトの男性だけの試験と赤毛ザルの試験で無毒性量が 0.07 という同じ値が得られております。そこで ADI をどうしようかということで、40 ページに戻っていただきまして、33 行目以降になります。

ヒトの試験とサルの試験で 0.07 mg/kg 体重/日が得られましたので、安全係数については、結論といたしまして 30 です。ヒトとサルの試験結果に種差が認められなかったので、種差については 1、個体差は 10、ヒトは男性だけですので 3 ということで、30 という安全係数を設定しております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。チオリン酸エステルといいますか、有機リン剤でございます。基本的にアセチルコリンエステラーゼ阻害による毒作用が主体でございます。

全体として、幾つかの問題を考えなければいけません、まずざっと見て、西川先生からいただいた神経毒性関係のところについて、コリナジックな影響が認められているから神経毒性なしとは言えないということで、その文を 2 か所で消しております。これについては、問題はございませんね。

○ 西川専門委員

そう思います。コリン作動性の毒性兆候が認められると書いてありますので、削除した方がいいと思いました。

○ 鈴木座長

形態的な問題とか、行動上の問題とか、必ずしもそういう話とは違うんですけども、

やはり厳密に考えれば、これは神経毒性があったと考えられることですから、そこをあえて強調するまでもなくて、消すだけで足りるだろうと思います。

全体として議論しなければならないことは2つあります。

1つは、先ほどと同じですが、暴露評価対象のところでは5種類くらい加えた方がよいという話が上路先生から出てきております。これは要するに、TRRの話のところですかね。それと毒性の関係ということになってくるので、いずれもこれらの代謝物B、C、D、E、Fというので、Bは完璧にオクソン体なんですけれども、親化合物よりも強いということになっているので、これらは加えた方がよいだろうというのが上路先生の御意見のようです。

與語先生、追加で何か発言はございますか。

○ 與語専門委員

特にはないんですけども、今、まさにおっしゃった中の量のことと、上路先生も書かれています、Fの代謝物が多分植物特異的なものだというのがございますので、その辺のところを考慮していただければよいかなと思います。

○ 佐藤課長補佐

フェンチオンに対する與語先生からのコメントを資料8の最後の方にまとめてございます。すみません、こちらを御覧になっていただければと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、これは今、課長補佐から説明がなかったようなので、ざっとやらないといけないことになると思います。動物体内運命試験の最初の話で、これはどういうふうにやりましょうか。事務局の対応も含めてここに書かれていますので、與語先生から、これでよろしいかどうか簡単をお願いします。

○ 與語専門委員

1番の動物体内運命試験は、私の理解の話ですので、これで結構かなと思います。

それ以降、水稻、アルファルファの関係の処理方法ですけども、もしも何らかわかれれば書いた方がいいんですけども、多分これはほとんど茎葉処理だと思います。先ほどの光分解のこともありましたけれども、この方法はできる限り正確に書いた方がいいかなというのが、上から3つぐらいのことです。

その次の代謝物の話ですけども、先ほど言いましたとおり、Fは10% TAR未満であったと思いますので、そこのところも記載しておいた方がいいのではないかなということです。

あと、土壌中運命試験に関しましては、文章を読んでいただくとわかるんですけども、一体どここのことを見ているのかわからなかったのも、事務局のように「滅菌土壌では」と

最初に一言書いていただければすごくはっきりしますので、この対応でよいかなと思います。

最後のところは、今、鈴木座長から御質問があったことに対するお答えのようところになるのですが、まとめてあることで意義がありますので、そのところを配慮いただければいいかということです。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。非常に明解な話です。

これはもう直っているということですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、この植物代謝あるいは代謝物、暴露評価対象化合物に関しては、他に小澤先生、いいですか。

○ 小澤専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうすると、もう一つの問題が ADI を設定するに当たって、サルとヒトのデータを用いることで、そこで安全係数 30 を設定することということで、40 ページにその間の事情を説明してございます。一応部会の方でこういう形の審議をした上でここに来たということなのですが、これはお認めいただけるでしょうか。

西川先生、どうしましょう。

○ 西川専門委員

記憶していますので、この部会での審議に加わっていたと思います。ただ、そのときにも申し上げましたように、サルの試験を用いる 1 つの前提が、ヒトとサルの試験結果に種差が認められなかった。したがって、種差が 1 ということになっていますけれども、種差というのは、恐らくトキシコキネティックスとかトキシコダイナミックスにおいて同じであるということが前提だと思います。試験結果において同等であるから種差 1 というのは、ちょっと言い過ぎかなと思います。

したがって、わざわざサルの試験を入れなくても、ヒトの試験だけで同じ評価ができるので、その方がいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

非常に明解な話で、実際はヒトでやれば種差はないんですね。だから、種差 1 ということであって、たまたまサルもヒトと同じであった。だから、種差 1 にするという根拠は、ヒトの実験を使ったからということが正しいのではないですかね。そこはちょっと書き直していただこうと思います。

小澤先生も同じような意見でしょうか。

○ 小澤専門委員

はい。賛同いたします。

○ 鈴木座長

追加の安全係数 3 をかけるということについても、一応部会の方で審議した上で、男性だけのデータだからこのぐらいでいいだろうと。10 をかけるまでもない。では 2 でいいのか、3 でいいのか、5 でいいのかというところで、多少議論があったようですけれども、これは常識的かなと思います。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した。

そうしますと、若干書きぶりが変わるにしても、ADI はヒトの 0.07 mg/kg 体重/日を用いて、安全係数を 30 として、ADI は 0.0023 mg/kg 体重/日としたいと思います。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した。では、これを親委員会の方に上げるようにしたいと思います。

その次ですが、急ぎたいと思います。

続いて、農薬メトコナゾールの食品健康影響評価について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

資料 3 になります。メトコナゾール農薬評価書（第 3 版）（案）になります。

通常であれば、食品安全委員会で審議することになるのですが、未提出データということで発生毒性試験が提出されておりますので、その内容も含めて、幹事会で議論することになります。

3、4 ページに「審議の経緯」をまとめてございます。

第1版関係では、2006年4月に第1回目の評価が終わっております。

今回は、適用拡大の大麦、小麦など、インポートトレランスがだいたいでんさいで申請がきておりますので、それについての意見聴取を求められております。

8 ページ「6. 構造式」がございます。

構造異性体が4つございます。

與語先生より、活性本体についての質問がございました。

9 ページ「7. 開発の経緯」がまとめてございます。

トリアゾール系殺菌剤でございまして、作用機構はエルゴステロール生合成阻害になります。メトコナゾール原体は、先ほどの4つの異性体が混じっているのですけれども、*cis* 体の方が80～90、*trans* 体の方が10～20入っているということになります。

10 ページ以降が「II. 安全性に係る試験の概要」になります。

最初のところに用いた資料を書いてございませませんが、これはフル評価ということで、抄録プラス報告書と、このぐらいの資料を全部見た上で安全性に係る試験の概要をとりまとめております。異性体がいっぱいありますので、標識体がたくさんあるということになります。

11 ページの真ん中より少し上のボックスに、事務局から、単純マーカーとアンダーライン付きマーカーの説明がございます。今回提出を受けた試験につきましては、単純マーカーです。今の評価書の書き方、スタイルに合わせて直した部分は、アンダーライン付きのマーカーになっております。

11、12 ページのところで、動物体内運命試験のところでかなり変わっているのですが、これは文章だったものを表にしたり、血漿濃度より高い濃度だけを拾い直したということで、大きく内容が変わったというものではございません。

13 ページ「(3) 代謝」になります。

ここで與語先生より、異性体間比率についてのコメントがございました。

14 ページ、アンダーライン付きでマーカーになっているところは、文章を表に直しております。こちらの方が見やすいのかなということです。

15 ページの19行目の二重線に関して、與語先生より質問がございました。

16 ページ「(3) みかん①」の試験につきまして、與語先生より、21行目の二重線についてのコメントがございました。

17 ページ「(4) みかん②」の試験につきまして、15行目に *trans* 体と *cis* 体のお話で、

先ほどと同じコメントが與語先生よりいただいております。

18 ページは、土壤中運命試験ですが、與語先生より、6、7 行目に二重線と 10 行目の波線のところでコメントをいただいております。

20 ページ、適用拡大の作物残留試験が提出されておりますので、それを受けて追記しております。

與語先生より、14 行目のところに、植物固有代謝物の M34 と M35 についてコメントをいただいております。

21 ページは、作物残留試験を受けて、摂取量の計算の欄を追加してございます。

25 ページ、所見をとりまとめた表 16 について、西川先生より修正いただいております。

31 ページ「(4) 21 カ月間発がん性試験 (マウス)」のところで、16 行目にアンダーラインを書いてございますが、西川先生よりコメントをいただいております。

33 ページ、メカニズム試験が実施されていれば、それは試験の後ろに書くということで、14 行目のその旨を書いてございます。

34 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」で、9 行目のところに、西川先生よりコメントをいただいております。

17 行目の「催奇形成は認められなかった」という 1 文につきましては、今では評価書の最後の考察のところにまとめて書きますので、ここでは削除しております。

20 行目「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」は、追加になった試験でございます。

28 行目のところで、水頭症の記載がございます。こういった所見が出ているのですが、これを中心に 35 ページ目で、本日御欠席の納屋先生から大分コメントをいただいております。ここは納屋先生と鈴木座長の方で大分メールでやりとりをなさっておりますので、申し訳ないのですが、座長の方から後ほど納屋先生の分も含めて解説をお願いいたします。

36 ページ「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③」は、鈴木先生より、統計解析をした表をいただいておりますので、掲載してあります。

37 ページ「(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ④」は、追加試験ということで書いてございます。この試験自体は、15 行のボックスの注意書きにございますように、前の試験の追加試験として実施されておりました、第 2 版までは評価書に記載されておりましたが、今回改めまして追加しております。その追加自体の是非も含めて、御議論をいただければと思います。

納屋先生からは、角膜/水晶体白濁の話についてコメントをいただいております。

38 ページ「(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑤」です。ここで得られた無毒性量 4 mg/kg

体重/日が ADI 設定の根拠になっております。ここで鈴木先生と納屋先生から、ウサギの水頭症についてコメントをいただいております。

39 ページ「(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ⑥」も同様に、鈴木先生、納屋先生より、水頭症の話がコメントで出ております。

40 ページ「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」でも、鈴木先生より、ウサギの試験で検定統計の表をいただいております。

「(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」の予備試験につきましても、鈴木先生、納屋先生よりコメントをいただいております。

発生毒性試験のところで水頭症の所見が幾つかの所見で出ておりますので、納屋先生から、大分丁寧にコメントをいただいております。

41 ページ以降「13. 遺伝毒性試験」があります。

43 ページ「14. その他の試験」の (5) の 29 行目のところで、西川先生よりコメントをいただいております。

45、46 ページは「III. 食品健康影響評価」になります。

まず、與語先生より、光学異性体と活性との関連についてということでコメントをいただいております。

また、代謝物 M34 と M35 についてもコメントをいただいております。

45 ページの 32 行目の後ろから太字になっている部分は、納屋先生からコメントをいただいております。水頭症がかなり所見で出ておりますので、追加の安全係数が必要ではないかというコメントでございます。

49 ページでグレーになっているところなのですが、EFSA と EPA でどのような評価を行っているのか、その結論だけ書いてございます。

EFSA の方は、2006 年 1 月にピア・レビューを実施しております。安全係数につきまして 400。追加の 4 は催奇形成によるものということになっております。

EPA の方は、安全係数は普通の 100 となっております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

御覧になってわかるとおり、後ろの発生毒性試験関係で、私と納屋専門委員の間で真っ向から対立をしているという状況がございます。その点もあるので、扱いをどうするかと思っています。今日どういう状況なのかということは、後ほど私の方から、説明できる限

りのことはしようと思います。

その前の段階のところでいろいろなコメントがございますから、それらについては、とりあえずクリアーをした上で、最終的に発生毒性の話のところで御議論いただきたいなと思っております。

まず、代謝関係のところで、與語専門委員からいろいろなコメントが出てきております。一つずつやっていくしかないですね。

8 ページ、活性の本体はどれかという話なんですけれども、これについては事務局の方で、多くの菌種に対して *cis* 体の方が *trans* 体よりも殺菌活性が高く、光学異性体の殺菌活性は *cis* (－) 体が多くの菌種に対して最も活性が高く、菌種によっても異なるが、*cis* (＋) 体の活性が最も低い傾向にあるということを答えてくださっているようです。

與語先生、この辺のところについてはいかがですか。

○ 與語専門委員

今回に関しては私も調べて、多分このとおりだと思うのですが、私がこだわって活性本体と簡単に言ってしまったんですけれども、実を言いますと、文献とかを調べていくと、毒性も *cis* と *trans* で違うということが出ていまして、ただ、全体的には *cis* 体が多いので、トータルしたらどうなるかというところではあるんですが、そういうところがありましたものですから、それでここでいつも頭に置きながら考察していく必要があるかということで書かせていただきました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

それで結局どういうふうになるんですか。

○ 與語専門委員

昨日ようやく見つけて、事務局の方にはお送りしたのですが、多分まとめるまで間に合わなかったと思うんです。ただ、私自身が思うのは、基本的にこの剤は、*cis* と *trans* があって、*cis* の多いものであって、途中で私も書いていますけれども、実を言うところいうアンバランスのものは、自然界で逆転したり、50、50 になったりとかが起こるんですが、それがほとんど起こらない。これが非常に大きなことです。

ですから、ある意味、私が言っていることは蛇足的なことになってしまうかなとは思っています。ただ、一応把握した上でやった方がいいかなということで、多分今日の議論は、その *cis* と *trans* がどうだということの議論を加えないと、先ほどの毒性のことは言えないということではないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

小澤先生、今の話はいかがですか。

○ 小澤専門委員

結構です。ありがとうございます。

○ 鈴木座長

そうしますと、13 ページの異性体間の比率に変化はないかとか、15 ページのところでやはり同様の話があるんですが、異性体間の変化のところに關する記載は、変化がないと考えられるという形で書くべきところは書いてあるので、その辺でよろしいということですね。

○ 與語専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

15 ページのところで、散布方法を明記することという話なんですけれども、それについても追記されたのでよろしいということですね。

○ 與語専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

16 ページのところがちょっと見えなかったんですけども、%TRR が追記されたので、これもよろしい。

16 ページの 21 行目からの二重線のところは、どういうことですか。

○ 與語専門委員

ちょっとわからなかったんですが、どちらだったんですか。

○ 鈴木座長

TRR だったということですか。

○ 高橋評価専門官

ちょっと時間がなくて抄録の範囲ですけれども、そこにはこの記載のみしかなかったです。

○ 與語専門委員

表現からすると、そこまでは全般的な放射能のようなイメージで、23 行目からメトコナゾールの場合とは書いてあるように見えたので、これは先ほどの非滅菌、滅菌の話ではな

いですがけれども、その主語は、実はメトコナゾールが最初に来て、それだったら TRR ですっていくのかなと思ったので、そこがちょっと読み切れなかったということです。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。

○ 與語専門委員

これは議論が親化合物の議論ですので、特には問題にならないと思います。

○ 鈴木座長

代謝物としてではないですもんね。

それから、波線の付いているところは何でしたか。これも異性体間の比率に差がなかったということですね。

○ 與語専門委員

18 ページですか。

○ 鈴木座長

はい。

○ 與語専門委員

18 ページのところは、1 つは推定半減期のところですがけれども、これは第 1 相と第 2 相の反応があるといっていて、その全体がどういう計算式をしているかによってかなり変わりますので、多分 1 次回帰とか、2 次回帰とか書いてあるとしたら、そこを記入しておけばいいのかなと思ったんですが、それもなかったですか。

○ 高畑係長

抄録の方には、そういった記載はなかったです。

○ 與語専門委員

そうですか。なければ、それは仕方ないかなと思います。

あと、下の方は、これも難しいところですがけれども、非滅菌と滅菌の差が 55～90% というものが残存性であるんですが、それで分解が主と言えるかどうかかわからないので「関与が大きい」ぐらいにしておけば無難かなということです。

○ 鈴木座長

これは、そう問題はないですね。

第 1 相、第 2 相の半減期については、後ろの方はわからなかったということで、これはもうしょうがないですね。

20 ページまでいきましょうか。

○ 小澤専門委員

1つ残っていませんか。17 ページの一番上の②のところは、とても重要なことが書いてありますね。

○ 鈴木座長

16 ページの最後のところですが、これはちょっと説明していただいた方がいいですかね。

○ 與語専門委員

これは多分文章の問題のような気がするんですが、16 ページの 30 行目からのところをそのまま読むと、2 つの *cis* と *trans* で代謝運命に関して差は認められず、残留していたメトコナゾールの異性体の比率に変動がなかったとあると、どうも理由みたいに読めるんですが、それが言えるのかなということがあります。

○ 鈴木座長

そうすると修文としては、どうすれば正しくなりますか。

○ 與語専門委員

抄録を見ていないのでわかりませんが「認められなかった」ということと「比率に変動がなかった」というのは、多分違うことではないかと思って、そこを分けられたいと思います。

○ 鈴木座長

なるほど。つなげないで、文章を 2 つに割ってしまうということですね。

「認められなかった。また、残留していたメトコナゾールの立体異性体の比率には変動がなかった」ぐらいでいいですね。

○ 與語専門委員

大丈夫です。

○ 鈴木座長

そうすると、そこまで済んで、20 ページです。

○ 與語専門委員

これは代謝マップを見ていくと、どうも M34、M35 というのは、動物には存在しない代謝物だったということがあって、作物残留のものをを見ると、実はだいたいで検出されているんです。それがあったものですから、これはどうとらえたらいいのかという質問です。

実際、他で見ているのは、これではない他の代謝物を見ているので、ここが気になったところなんです。

○ 鈴木座長

だいたいの場合、フードファクターが結構大きいということですね。これはどうでしょうか。海外ではどうなっているんですか。

○ 與語専門委員

1 点言えるのは、だいたいで検出されているものが M35 の方だと思うんですが、それは非常に毒性が低いと報告の中ではなっていますね。だから、そこで何か言えるかどうかというところなんです。

○ 鈴木座長

一般には、残留が仮に 10% TRR を超えたとしても、毒性が著しく弱い場合には分析対象にしないということはよくやられるので、何か理由を書かないといけないんですかね。

○ 與語専門委員

なぜか作物残留でだいたいとかをやっていて、この理由がわからないんです。それで検出されてしまっているということがあるのでね。

○ 鈴木座長

入れておいて問題はなさそうですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうしますかね。ここの判断でということになりますか。

○ 佐藤課長補佐

最後に、繁殖試験で追加になっている水頭症の扱いをどうするかということがありますので、とりあえず進んでいただいて、繁殖試験の方でどうするかということを決めていただいた後で、全体をもう一回見るということではどうでしょうか。

○ 鈴木座長

與語先生、今のようなことでよろしいですか。

○ 與語専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

21 ページは単に追加だけなので、問題はない。

そうすると、毒性のところです。25 ページに西川先生から修文をいただきました。表の中で「プレートレット」を「血小板」、「Cre」を削除ということで、これは問題ないですね。

31 ページ「(4) 21 カ月間発がん性試験 (マウス)」の 16 行目からのところで、肝細胞主要の発生に関してのところなんですけれども、酸化ストレスについて検索されていないから、これは言い過ぎだと思われるということですが、確かにそうかと思います。これはどう書き換えましょうか。

○ 西川専門委員

43 ページに (4) の試験があって、過酸化脂質が測られているのですが、これだけで二次的酸化ストレスと言っているかどうか微妙なので、この表現はきつ過ぎると思います。もう少し緩やかな表現にした上で、この試験を参照するという格好書きにしないと、この試験だけでこんなことが言えるわけではないと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。これは今の書き方だと、このような機序に関してどこか後ろに書くような形にしていたのではなかったでしたかね。今、ここには書かないという話になっていて、そのときに 43 ページ (4) との話で、だから食品健康影響評価の腫瘍のところに書くんですかね。

○ 吉田専門委員

項目を新たにして、ここの部分を例えば 21 か月マウス発がん性試験で認められた何とかについて、こうだったのでこう考えられたとして、今までそのようにして最後に書いていました。健康票かのところではなくて、その前にその考察に当たるようなところは。

○ 鈴木座長

その他の話ではなくて、この試験の最後ということですか。違いますか。

○ 吉田専門委員

そうですね。その他の試験のところで、例えば (7) として項目を立てることも 1 つだと思います。

○ 鈴木座長

なるほど。マウスにおける発がん機序という形で、31 ページの 16 行目からの部分を若干修文して書く。そのときに 43 ページの (4) の実験をうまく引用した格好で書きましようということですね。

西川先生、頼めますか。

○ 西川専門委員

書くとしたらそうなるんですけれども、削除するという手もあると思います。

○ 鈴木座長

なくてもいいということですか。ばさっと抜いてしまっても、確かに問題ないことはないですね。そうすると(7)も要らない感じになるわけですね。そう問題はないので、抜きますか。一応腫瘍の話は見つかっているわけだから、それ以上のことを言ってもしょうがないし、胃腸、その他の試験のところもやってはあはし、かといってもものすごくクリアカットにこの機序ですとも言えないわけだから、これはしょうがないですね。消しますか。

御同意いただけたと思います。31ページの16～19行目にかけて、腫瘍発生についての説明の部分があるのですが、これを削除します。そのことについては、何も触れないでおくという形にしようと思います。

さて、34ページの発生毒性試験のところ、西川先生から、心室中隔膜性部の極めて狭小な「穿孔」は、欠損なのか、開存なのかという意味で、卵円孔とか、そこら辺の話の問題を想定されているのでしょうかけれども、何とも言い難いところで、小さな穴が開いていたということで「穿孔」という形で書いてあるのはしょうがない。

○ 西川専門委員

「穿孔」というのは、例えば胃であれば胃潰瘍があつて、穿孔するという意味ですね。もともとあったものにメカニカルな影響があつて穴が開いた。しかし、これだと恐らく発生の過程で穴が残ったということなので、そういう場合は普通小さいものであれば開存とか、大きなものだったら欠損という表現をすると思うんです。

○ 鈴木座長

確かにそのとおりで、状況から察するに、恐らく開存の方が該当するだろうと思います。非常に小さな穴が開いていて、恐らく卵円孔の開存ということで、これは言葉を変えていただきたいと思います。これは問題ないと思います。

○ 西川専門委員

あとすみません、細かいことですが、その前の33ページの表33に、親動物の上から4行目に「小葉性肝細胞肥大」とあるので、これは確認したら小葉中心性でした。

同じ表で、一番右のカラムの雌の7行目にも同じ表現がありますが、「中心性」を加えた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

これは雄の方で「小葉中心性肝細胞脂肪増加」という言葉がありますから、合わせて見るに「中心性」で間違いはないだろうと思います。

○ 西川専門委員

「小葉性」と書く以上「中心性」か「辺縁性」かが非常に重要なところなので、書くと

したらやはりきちんと書くべきだと思います。

○ 鈴木座長

念のため確認をしていただきたいと思います。恐らく問題はないと思います。

さて、それで発生毒性試験のところ、実際は新しい追加のデータが出てまいりました。その際に幾つか問題になるような奇形の所見が出てきて、納屋専門委員と私で議論になってしまった。それは水頭症に関して、例えば 36 ページの (6) については、全然水頭症が認められたぐらいの話しか書いていないんですけれども、それは以前の判断のところなんです。たまたま新しく出てきた追加試験のところ、そういう話が出てしまったものから、念のためにすべての部分でもう一度調べてみたということになっています。

最初の 34 ページ (3) 発生毒性試験 (ラット) については、腰肋の話についても念のために検定を行ってあります。その結果、例えば水頭症についていうと、ウサギのところでは対照群で出たり、出なかったりすることはあるんですが、いろんな試験を通じて、自然発生するという傾向があるのは、ひとつ事実であります。

その次のところで、その場合、大体が 1 匹の母親から 1 匹程度しか水頭症が出てこない。ウサギの場合は顔面の奇形というのが自然発生で結構出るものですから、例えば猿頭症といって、サルの頭のように全面がぐっと小さくなって、鼻先が縮まって、その際に頭がぼこっとふくらんで水頭症になっているという奇形なんですけれども、そういったものも合併して出てくるので、なかなか難しいんです。いずれにしても、1 腹で 1 匹ぐらいしか出てきていない。

それと、一見いろいろな実験を見ていくと、中に用量相関みたいに見える話のところ、例えば 38 ページの (8) のところなどは、対照群 2 はゼロで、その後、低用量群も発生率はゼロで、高用量群にいくと 10 で 1 匹、40 で 3 匹と、発生率が増えているように見えるんです。ただ、これは 1 腹の中の発生を見ますと、いずれも 1 腹 1 匹ずつといった発生のパターンをしている。こういう状況のときの問題は、私の経験からすると自然発生であることが多いので、それでこういう統計検定をしてみると、いずれも有意差はなかったという話をして、どうなんだという話をしたんですが、納屋先生と十分に議論する暇がなかったものですから、彼はどこに注目をしたのかということは、今、言ったようなところで、用量相関があるように見えます。水頭症に関しては、ラットでも 1 匹だけでも出ています。だからこれは薬物によって起きたものであると言われているわけです。

このままでは議論は平行線です。私が今日、納屋先生がいないことをいいのにして、欠席裁判で私の意見を通すというのも問題だと思いますので、これについては、統計検定

ところのやり方がちょっと違っている部分もあるので、メーカーに差し戻してきちんとしろと。その際に、自然発生なのか、誘発なのかということがきちんとできるように、例えば背景データを含めて考察しろとか、そういったところでコメントを出して、それを部会に上げていただいて、そこでもう一度審議した方がいいのではないかなと考えています。その中に水頭症だけではなくて、腰肋の話も入ってきますし、目の白濁の話などについても、やはり入れておかなければいけない項目だと思っています。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

今の意見に賛成ですけれども、それに加えて EFSA で催奇形性を考慮した安全係数をとっていますので、それについても調べていただければと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。EFSA では追加の安全係数を用いている催奇形成だということで、EPA ではこれをまた使っていない。その間の根拠の違いについても、きちんと解説しろということですね。ありがとうございました。

○ 西川専門委員

それから、この評価書は 1 枚抜けているのではないかという気がします。

35 ページの次に 1 枚あると思います。つまり、34 ページは (3) で、36 ページは (6) ですから、(4) と (5) が抜けていると思います。

○ 高畑係長

すみません、そちらの発生毒性のウサギの試験なんですけれども、納屋先生から、36 ページにウサギの試験が複数ありますので、時系列でまとめ直しましたということで、順番が入れ替わっています。ただ、もともとお送りしたものから番号まで変えてしまうとわかりかねるので、番号はそのままにして、順番だけ入れ替えています。

○ 鈴木座長

なるほど。そういう事情ですか。よろしいですね。

トリアゾールアラニンに関しての問題が 43 ページに載っています。これは「尿素減少」は「毒性？」という話のところなんですけれども、これも部会でもう一度議論してもらえませんか。

○ 西川専門委員

これは恐らく尿素窒素のことだと思うんですが、普通減少はクレアチニンと同じでとらないと思うので。

○ 鈴木座長

そのまま残して、私もこれは恐らくとらなくていい所見だということには同意しますけれども、もう一遍確認してもらう話にしたらいいかと思います。

○ 西川専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

それから、44 ページの記載に抜けがあったためという部分が、今のところで「本試験における無毒性量は、1,250 ppm (100 mg/kg 体重/日) であると考えられた」と書いてあります。

吉田先生、これはこれでよろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

食品健康影響評価についてのところですが、これも先ほどの話からすると、光学異性体と活性との関係で與語先生からいろいろ出てきている部分がありました。それから、代謝物の M35 についての話がございます。これについても、今日ここで議論する必要はなくて、部会に戻そうという話でよいと思います。

あと、45～46 ページの話は、まさしく先ほどの発生毒性試験のところの問題ですし、安全係数を設ける話のところも関わっていますから、部会の議論を待ちたいと思います。

大体この剤については議論を終わろうと思っているんですけども、何か御意見をいただければお願いいたします。非常にもどかしいというか、最初のときも審議にすごく時間がかかっていますし、そのあげく今になってこういう話があるというのは、よくわからないというところがありますね。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

ちょっと細かいことになるかもしれませんが、40 ページの (5) の予備試験ですが、この試験を見ていきますと、80 mg/kg 体重/日で母動物に毒性があった。ところが、最後の結論では、本試験において 28 mg/kg 体重/日以上の子動物でと書いてあるんですが、これは間違いではないかと思うんです。一応コメントをさし上げたはずですが、

3 つやってあるのですが、いずれも 80 mg/kg 体重/日以上の子動物で体重減少ですね。

○ 高橋評価専門官

確認させてください。申し訳ございません。

○ 鈴木座長

⑧のところは、ちょっと変ですね。これはもう一度記載を確認して、どの原体で、どの用量で、実際に影響があったのはどこかということを確認しないとまずいですね。

○ 西川専門委員

もう一つは、43 ページの前のページから続く (3) の試験ですが、これは基本的にメカニズム試験であるので、最後に無毒性量という記載は必要でしょうか。同じことが (4) にも言えると思うんです。これは酵素誘導とかのことですね。

○ 鈴木座長

書くならば、無影響量とか、そのような話になるんでしょうね。

○ 吉田専門委員

要らないのではないですか。

○ 鈴木座長

書かなくてもいいですかね。

○ 西川専門委員

どちらかという、削った方がいいと思います。

○ 鈴木座長

書かなくてよいということで合意が得られたと思います。

40 ページの (5) の内容を再チェックすること、43 ページの (3) と (4) の結論に当たる部分で NOAEL の記載を削除ということでございます。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

トリアゾールアラニンとトリアゾールにつきましては、昨年の JMPR でも評価をしておりますので、1989 年の古いものを使わずに、新しいものを使われた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。結構宿題が出ましたね。

○ 佐藤課長補佐

まず、部会で審議ということなのですが、4 つ部会がありまして、どの部会が適切かということがあります。

それと、発生毒性試験がメインになるので、その先生方だけを集めてワーキンググループをつくるという手もありますので、そこは皆さんの意見をいただければと思います。

○ 鈴木座長

どちらがいいですかね。もし部会に下ろすとすれば、発生毒性のところ、納屋先生がいろいろ言っていますから、納屋先生の部会に下ろすか、恐らくその場合に、納屋先生のところだったら、下手すると人が足りなくて、そのときに私がよそから入って、結局何か決着がつかない話になってしまいかねない。そうすると、発生毒性のワーキンググループをつくった方がいいですかね。

○ 吉田専門委員

その方がいいと思います。

○ 鈴木座長

では、そんなことで考えさせていただいて、人選、その他はお任せいただいてよろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

あと、メーカーへのコメントですが、発生毒性試験で催奇形成や水頭症の話以外に、與語先生から、例えば *trans* 体と *cis* 体の異性化間の変化はないとか、いろいろコメントがあって、結局決着がつかなかった質問があったかと思うんですけれども、そういうものも併せて聞いた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。

○ 與語専門委員

全く毒性は素人ですけれども、私が昨日のほんの 1 時間で調べてかなり出たので、多分情報は整理できると思いますので、やられた方が先ほどの議論もきれいにいくと思います。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。それはメーカーにその辺の資料を出して、きちんとコメントしろという形をとった上でやることになる。

○ 佐藤課長補佐

その方がいいと思うのですが、どの質問をするかというのは、與語先生と相談したいと思います。

○ 鈴木座長

それでいいですね。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

では、そのような感じのところ、一応発生毒性の方はワーキンググループをつくりましょう。

今の光学異性体の話のところについては、文献検索をした上で、また議論しましょう。

最終的にどこの部会に戻しますか。いきなり幹事会に上げてしまいますか。そうもできないでしょう。

○ 佐藤課長補佐

それはやはり納屋先生の部会だと思うのですが、他にも3つ部会がありますのでね。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

その場合には、ワーキンググループの扱いはどうなりますか。ワーキンググループの意見が優先されるのか、それとももう一回その部会でワーキンググループの中身がひっくり返るようなことがあったら、それはどうなさるのでしょうか。その辺りを最初に決めておかないと、ワーキンググループをつくる意味がなくなります。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

私も今の意見に賛成で、発生のところはワーキンググループでやって、その後のところはいきなり幹事会でもいいのではないかと思います。

だから、逆に納屋先生が座長をされているようなところだと、納屋先生もやはり結論を出しにくい可能性があるし、それは専門家の間でのコンセンサスで、この場に持ってきていただくのがいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

その方が平たいですね。

私も今の問題はそのとおりだと思います。そうすると、異性体の関係のところも何か材料は上がってくるんだけど、それは最終的に幹事会で審議することになりますか。

○ 林専門委員

そのときには、與語先生にも来ていただいて、もう一度この場で審議すればいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

與語先生、御足労ですが、またそういう形のことになります。よろしければ、確かにその方が世話はないし、比較的平たく議論できるのではないかと思います。それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうすると、これはとりあえず終わったということになりますかね。

○ 佐藤課長補佐

メーカーさんの方に聞く内容につきましては、案分をつくりまして、幹事会メンバーの方にまた内容の確認をお願いすることになります。

○ 鈴木座長

メーカーへのコメントについては、また事務局からメールが回るとと思いますので、よろしく御協力いただきたいと思います。

もう 5 時 10 分前ですが、どうでしょうか。最初の剤で思ったより時間がかかってしまったんですが、あと残りがイソキサフルトールとチジアズロンで、いずれも文書評価ですね。

○ 佐藤課長補佐

いずれもポジリスですので、評価書評価になりまして、イソキサフルトールの方が分厚いので時間がかかりそうだなというものですので、どちらか 1 剤やった方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

今の話からすると、チジアズロンだったら割と楽だろうという話なのですが、まだ 10 分ほどありますから、もしかすると 5 時を超えるかもしれませんが、チジアズロンの審議にいきましようか。

事務局から説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、資料 5 の用意をお願いいたします。チジアズロンの農薬評価書（案）でございます。

6 ページに「6. 構造式」がございますように、尿素系の除草剤でございます。

日本では農薬として登録はありません。

ポジティブリスト制度に伴う暫定基準値が設定されておりまして、それに伴い意見聴取

が求められております。

海外ではわたに対する植物成長調整剤として使われているということです。

7 ページ、米国、豪州の資料などを基に「II. 安全性に係る試験の概要」をまとめております。

まず「1. 動物体内運命試験」でございます。

「① 吸収」に関しましては、速やかであったが、完全に吸収されておらずということでした。

「② 分布」につきましては、低用量、高用量ともに肝臓、腎臓、甲状腺などで高い放射濃度が検出されております。

「③代謝物同定・定量」につきましては、尿中からは M1 及びその抱合体が検出されております。

38 行目に、畜産動物の動物体内運命試験で認められた M2 及び水中運命試験で認められた M3、M4 は、ラットでは検出されております。

8 ページ「④排泄」につきましては、主要排泄経路は尿中であったということでした。

「(2) 畜産動物」で、まず「①ウシ」で試験が行われております。

最終投与後 24 時間以内に採取された脂肪、筋肉などの臓器では、残留放射能濃度が 0.05 以下、似たような数字の値で検出されております。

乳汁中の放射能濃度は、投与 2 日目に 0.2 となり、定常状態に達したということです。

代謝物につきましては、M1、M2 及び M1 の抱合体が認められております。

親化合物は、脂肪では認められなかったですが、肝臓、腎臓などで検出されております。

30 行目「②ニワトリ」で試験が行われております。

9 ページになりますが、M1、M2、それらの抱合体が検出されております。

9 行目「2. 植物体内運命試験」でございます。

わたを対象に試験が実施されております。

親化合物がかなり認められております。

葉及び子実でも親化合物がそれぞれかなりの濃度で認められております。

22 行目「3. 土壌中運命試験」でございます。

消失半減期は約 1 年ということでした。

「4. 水中運命試験」でございます。

光分解は速やかであったということです。

5～7 番目につきましては、評価書評価ですので、こういった資料はございませんでした。

10 ページの 22 行目以降「10. 亜急性毒性試験」でございます。

最初の「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」につきまして、所見は 11 ページにまとめてございます。ここで吉田先生より用語の修文をいただいております。

12 ページ目の 22 行目以降「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」になります。

最初「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」が実施されております。

ここで 13 ページ目の表 5 の 300 ppm 以上も雄のところで、一部修正を行っております。

続きまして「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」のところで、吉田先生より、本文と表につきましてコメントをいただいております。

「(3) 18 カ月発がん性試験(マウス)」につきましても、吉田先生から本文及表の修文をいただいております。

「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(2) 2 世代繁殖試験(ラット)」が実施されております。

繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」 「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でも、催奇形成は認められておりません。

(3) ウサギの試験では、吉田先生より、文章の修文をいただいております。

17 ページ「13. 遺伝毒性試験」が実施されております。

すべて陰性という結果でございました。

18 ページ「III. 食品健康影響評価」でございます。

剤の特徴といたしましては、動物体内運命試験の結果からは、投与されたチジアズロンは速やかに吸収され、尿及び糞中にほとんどが排泄されたということです。

主要排泄経路は尿中であつたということです。

体内では、肝臓、腎臓、甲状腺、全血、副腎への分布が最も高かつたということです。

12 行目の文章で、吉田先生から毒性所見の書き方についてコメントをいただいております。

発生毒性試験において、ウサギで骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ラットにおいては奇形及び変異の増加はなかったことから、チジアズロンには催奇形成はないと考えられると考察しております。

各種試験の結果から、暴露評価対象物質につきましては、親化合物のチジアズロンのみと設定しております。

各試験における無毒性量は表 9 にまとめてございまして、その中で最小の無毒性量は 19

ページにございますように、イヌの 1 年間の 3.93 mg/kg 体重/日という値です。これを根拠に ADI を設定しております。

18 ページに戻っていただきまして、下のボックスです。吉田先生より、毒性所見の書き方になるのですが、全体に係るようなコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

特に代謝関係のところでは、大きな問題はないと思われるのですが、動物の方で小澤先生、いかがですか。

○ 小澤専門委員

特に問題はありません。これも評価書評価なので、吸収率に関しては、恐らく incomplete absorption 何とかと書いてあっただけだと思うので、仕方ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。

與語先生、植物代謝の方はいかがですか。

○ 與語専門委員

資料 5 があって、若干コメントさせていただいたのですが、植物体内運命試験はほとんど情報がないんですけれども、今日は光分解がかなりキーワードのようで、ここでも光分解物というものがあって、ところが、それが全く特定されていないのに 13% というのがあって、実は場所もわからないんです。このわたしは工芸作物で、御存じのように油でも使いますので、そういう意味では、全く口に入らないということではないと思います。

ですから、もう少し何か情報があって、考慮しなくていい 13% であれば、あまり化合物を特定する必要はないのですが、そこはちょっと気になるところの 1 点です。

あともう一点「7. 開発の経緯」のところで少しあります。確かにこれは plant growth regulator なんですが、もしも可能であれば、括弧付きでもいいので「枯凋剤」という言葉がありますから、それにしておくといいかなと思います。枯凋剤というのは「枯れる」に「凋」と書く剤です。アメリカではよくこういう剤を使いまして、わたしで専用的に使っているもので、その資料は持ってきたので、後で事務局にはお渡ししますが、専用で使うので、それぐらい括弧付きぐらいで書いておくとな非常に明確になるかなと思いました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。最初の方の話はどうでしょうか。

○ 與語専門委員

情報があまりないのだと、これ以上書きようがないのかもしれませんが、元の情報がどこまであるかがわかりません。

○ 鈴木座長

一応この剤を持っている会社はわかっているんだけど、問い合わせはしてみますか。わかればという話になる。

○ 與語専門委員

多分質問が2つに分かれて、1つとしては、もしもこれが子実には13%あるとかという話になると、話がややこしくなるんですよ。

○ 鈴木座長

綿実中に移行している可能性があるということですね。

○ 與語専門委員

あとは、どういう化合物かということがありまして、その2点があるかと思います。

○ 鈴木座長

データが得られなかった場合は、もうやむを得ませんか。

○ 與語専門委員

やむを得ないです。

○ 鈴木座長

一応、問い合わせをするだけしてみようという話にしますかね。

○ 佐藤課長補佐

まずは元の英文を全部調べてみます。そこで申請者はいませんので、そこに何うというのは、最後の最後の手段にしたいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。一応、調べた上でという形にしたいということでございます。

とりあえず、何も反応がなければ仕方がないということのようなので、それはそれでよろしいかと思います。

毒性の方に移ります。

11 ページ等の表中の文言の修正については、特に問題はないと思います。相乗という位置を直したり、あるいは尿素 (urea) と書いて部分の「urea」は要らないよというところ、び漫性のところも位置を変えましたという話だろうと思います。

吉田先生、それでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

これは用語を訳すのが非常に大変だったと思います。きっと原文が悪いんだと思いますけれども、ただ、表3で私がわからなかったのは、1,800 ppm以上の雄で「胸腺髄質胚中心形成」は何を指しているのかわからず、恐らく胸腺にありますリンパ球が増えているような像なのかなとも思うんですけれども、胚中心というものは組織学的に変な所見が結構ありますが、たしかこれは原文の用語を伺いましたら、そのような用語になっていたので、困ったなということです。

あまり正しくないものをこの表に書くのはよくないと思うので、できれば例えばちょっと違ってしまうかもしれませんが、リンパ球の増生と書くとか、そうでないと胸腺には胚中心は存在しないので。

○ 鈴木座長

そうですね。germinal center といったら、脾臓とかそちらならまだあれだけでもね。

西川先生、どうしますか。

○ 西川専門委員

この原文は見たんですけれども、まさにこのとおりに書いてありました。もともとの所見が間違っているとすれば、改めてデータにさかのぼっていかなければいけないので、それが不可能であれば、このままでどうかと思います。

○ 鈴木座長

しょうがないですね。我々が間違えたのではなくて、前段階で評価した人たちの責任であるというしかないような気がしますね。気持ちが悪いのはよくわかります。

○ 林専門委員

これは評価書に載っている英文を括弧書きででも付けておくというのはどうなんですか。

○ 鈴木座長

この文があまりおかしいから、そのまま書きますか。それならそれでもいいですね。そうしましょう。これに関しては、Thymus、medullary、germinal centerとか、何か変な形になっていますね。それでよろしければ、先に進みます。

13ページの表5のところで「脾臓のヘモジデリン沈着」でよいということで「顕著な」という言葉が300 ppm以上のところで消されています。

(2)のところも、日本語の問題ですかね。そう大きな問題ではないような気がします、直されています。

14ページの表6も、吉田先生が見てくださって、このように変えてくださったというこ

とで、私は問題ないと思うんですが、西川先生いかがですか。

○ 西川専門委員

どれだけ原文に忠実か確認しないといけないんですが、ほぼ同様の意味なので、こだわりません。

○ 鈴木座長

お二人の言われるとおりで、見ていると英文のところはかなりあいまいな表現になっていますね。だからきちんとしなないといけないんだろうと思うんですけども、しょうがないですね。

(3) マウスの 18 か月ですけれども、3 パラグラフ目は何を言っているのかよくわからないが、確かになくてもいいですね。表 7 に一応毒性所見がまとめられておりますし、そこで 3 パラ目に 650 ppm 投与群で認められた毒性所見は軽度であったが云々という、650 ppm は最小毒性量の LOAEL と考えられた。特に肝毒性に関して明確ではないので云々という話は、言ってもしょうがない話にはなりますね。吉田先生が消されたのは、そういう意味ですね。表 7 で足りているよという意味合いですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。今まで解説を加えていなかったもので、ここだけ解説を加えるのはおかしいかなと思いました。

○ 鈴木座長

おかしいですね。客観的に結果だけ書けばよいだろうという意味だということです。

続きまして、16 ページウサギの発生毒性です。流産に対して、それに関連した記載があまりにもしつこ過ぎるという意味だと思います。ケージのトレイの上に赤色の痕跡だの、胎盤組織だの、胎児だのと、それでまた例数が書いてあって、これが要らないというのは当然でしょうね。

その下の被毛の汚染というの、類似の問題だと思います。

統計学的に有意な摂餌量減少も、摂餌量減少と言えば、統計学的に有意差があったから書いているという意味合いですから、要らないでしょうということに同意します。問題ないですね。

そうしますと、食品健康影響評価のところの書きぶりになりますね。

代謝関係のところでは、動物の方と植物の方で若干書かれているのですが、これはこれでよろしいですか。

○ 小澤専門委員

3行目に「速やかに吸収され」とはあるんですけども、7ページにちゃんとそう書いてありますね。これでいいです。すみません。

○ 鈴木座長

與語先生、先ほどの問題があるんですけども、これはこれでよろしいですか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうすると、12行目からのターゲットあるいは毒性についての書きぶりになると思います。

最初のところは吉田先生の修文ですが、解説をお願いできますか。

○ 吉田専門委員

これはまた今日の幹事会での決定をする前だったので、決めない前にというので消してしまっただけなので、事務局の提案について討議されたらどうかと思います。

○ 鈴木座長

例えば事務局の提案では、肝臓が最後にあるんですけども、前に持ってきました。腎臓についても同様です。そのところで慢性腎症とか肝細胞肥大についての解説を落してあります。血液系についてはその位置が同じで、精巣と精巣状態についてはとりあえずターゲットとするだけで、生殖細胞萎縮とはならないと思うんですけども、精巣の萎縮か何かの話ですか。

○ 吉田専門委員

肝臓については、多分事務局案でもいいのかもしれないんですけども、今回は結構体重増加抑制が激しくて、毒性が強い剤です。腎臓については、糸球体等にも変化が出てるので、むしろ慢性腎症は24か月の最後の終末像なので、むしろ糸球体の変化を書く方が毒性の特徴を表しているのかなと思いました。90日と24か月の両方にラットでは糸球体に変化があるので、それを書いた方がいいと思います。

微妙なのは精巣でして、これだけ体重が減ったりしていると、二次的なことがあるので、本当に精巣毒性として精巣がターゲットかどうかというのは、なかなかわかりにくいところがありますけれども、一応両方24か月と90日に書いてあるので、生殖系を書くかどうか。いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

本当は生殖系に関しては、相当綿密に議論しないといけないんだと思うんですよ。ただ、

ちょっとはっきりはわからない。特に精巣上体のところも精子瘤ができるような話が動物種によってはある。そこら辺の話のことと、精巣が萎縮していく過程のところの問題などがはっきりしないので、例えばラディッヒ細胞に効いているのか、セルトリ細胞に効いているのか、萎縮とは何なのかというのは、ちょっと見えない。繁殖毒性で類似の用量で生殖影響は出ないということもあるので、なかなか複雑だなと思っています。

ですから、この辺りを書くとしたら、あまり細かいことは書かずに、ターゲットの記載にとどめたいかかなと思っていたのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

でも、書くことは決めたんですね。

○ 鈴木座長

そんなことはないですよ。それはそれで、必ず所見を書かなければいけないというものでもないでしょう。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

この点は、会議の最初に申し上げましたように、判断の問題ですから、各委員で意見が分かれるところだと思うんです。精巣の変化も体重抑制による二次的なものという考えも勿論成り立つわけですが、例えば 14 ページのマウスの試験で表 7 を見ますと、体重増加抑制がないにもかかわらず精巣に影響があるわけですね。そうすると、本当に体重増加抑制だけで説明がつくかという不安が残るわけです。したがって「精巣（萎縮）」ぐらいは残しておいてもいいのかなという気はします。

精巣上体は、恐らくそれに伴う二次的な変化ですので、それは削除してもいいと思います。

○ 鈴木座長

精巣のところ、括弧付きで何を書くとおっしゃいましたか。

○ 西川専門委員

「萎縮」です。

○ 鈴木座長

書くとすれば、そのくらいですね。

そうすると、精巣上体は省くという形ですね。

○ 西川専門委員

その方が私はいいと思います。

○ 鈴木座長

イヌの話は、このまま書きますか。

ラットの 14 ページのところの 1,800 ppm の「全身蒼白」というのは何なんですか。貧血ではないんですか。はっきり貧血兆候とかと書いてあったり、雌の方でヘモグロビン、ヘマトクリット、その他赤血球系のところの話があって、網赤も増えていることからすると、イヌは貧血という形でまとめても悪くはなさそうですね。それでいいですか。

そうすると、腎臓、肝臓については、こういう形で括弧を外していますが、これもどうしますか。先ほどの腎臓のところの吉田先生の案では、糸球体の萎縮ですか、降下ですか。

○ 吉田専門委員

糸球体の空胞化です。90 日では空胞化及び硬質沈着、24 か月では糸球体の色素沈着でしたかね。糸球体の硬質沈着というのがあるので、糸球体に影響がありますと、尿細管は二次的に必ずダメージを受けてきますので。

○ 鈴木座長

糸球体の病変とか、変化とか、そんな感じではいかぬですか。

○ 吉田専門委員

そうすると腎障害になってしまいます。

○ 鈴木座長

腎障害をそんなに大きくしてしまっていていいんですか。

○ 吉田専門委員

腎臓は一番強いのではないですか。

私は、90 日のラットの所見が 1,800 ppm から雌雄とも認められますので、腎糸球体空胞化及び硬質沈着をお勧めします。

○ 鈴木座長

腎糸球体空胞化及び硬質沈着ですね。

西川先生、今のことでいいですか。

○ 西川専門委員

それに「等」は付くんですね。

○ 吉田専門委員

「等」は必ず付けてください。

○ 西川専門委員

肝臓については、ラット、マウスに肝細胞肥大があるので、これは勿論「等」は付くの

ですが、残してもいいような気がします。

○ 鈴木座長

残した方がいいというのは「肝細胞肥大等」ですね。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

これで大体決着がつきましたかね。「血液系（貧血、イヌ）及び精巣萎縮で認められた」という形になると思います。

これで大体確認すべきことは終わったと思うのですが、その他、落としたところはないでしょうね。大丈夫ですか。林先生、いいですか。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、ADI を決める段取りにいこうと思います。

事務局からの説明のように、イヌの 1 年間慢性毒性試験で一番低い NOAEL が得られています。3.93 mg/kg 体重/日です。がんなどの問題はございませんので、安全係数 100 とし、0.039mg/kg 体重/日を ADI と定めるようにしたいと思います。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、これは親委員会の方に上げることにはしたいと思います。

一応 20 分ほど超過してしまいましたけれども、もうやらないですね。

それでは、事務局からその他のことがありましたら、お願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

事務局の方からは、今後の予定です。

幹事会の次回予定は、10 月 14 日、11 月 13 日、12 月 8 日を予定しております。それで年内の予定は以上です。また年が明けましたら、日程調整をよろしく願いいたします。

他の部会の予定は、9 月 18 日に総合評価第一部会、9 月 30 日に確認評価第一部会、10 月 6 日に確認評価第二部会、10 月 9 日は総合評価第二部会を予定しております。

最後になるんですが、吉田先生が JMPR の会議に出席されるということで、今週末に立た

れると思うのですが、最後に何かございましたらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

長い会議ですが、また皆さんに何かこの評価に役立つような情報を御提供できるように、鋭意頑張ってきたと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

大変でしょうけれども、頑張っていたきたいと思います。

他に何かございますか。

なければ、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。