

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 18 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年6月20日（水） 14：00～16：30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（シプロジニル、プロパルギット）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）

西川座長、長野副座長、玉井専門委員、根本専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会委員）

熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、堀部課長補佐、横山評価専門官、
磯技術参与、高畑技術参与、工藤係長、南係長

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 シプロジニル農薬評価書（案）（非公開）

資料3 プロパルギット農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2
日食品安全委員会決定）」に係る確認書について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただ今から第 18 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府におきましては、5 月 1 日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は評価第四部会の先生方 5 名に御出席をいただいております。食品安全委員会か

らは3名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を西川先生、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（シプロジニル、プロパルギット）の食品健康影響評価についてです。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、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

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。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お配りいたしました資料の確認をお願いいたします。お手元でございますが、本日の議事次第、それから座席表、それから評価第4部会の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして、昨日現在での「農薬専門調査会の審議状況の一覧」、資料2は本日御審議をいただきます「農薬シプロジニル評価書（案）」のたたき台、資料3は、同じく「農薬プロパルギット評価書（案）」のたたき台、資料4は振り分けの際、あるいは前回審議の経緯をまとめました論点整理のペーパー、資料5といたしまして、後ほど御説明をさしあげますが、食品安全委員会における調査審議方法等についてに係る確認書についてでございます。

通例ですと、各部会は1回1剤の御審議をお願いするところでございますが、今回御審議をお願いする剤は、2剤ともコメント返しということになっておりますので、通例の1回1剤を超えておりますけれども、2剤まとめてお願いすることといたしました。どうぞ御理解をお願いいたします。

配付資料は以上でございますが、何か不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告をいたします。

本日、資料5としてお配りしておりますけれども、あらかじめ専門委員の先生方からご提出いただいた確認書を確認させていただきましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員の先生はいらっしゃいません。

前回の調査会のときには、この取り組みについて取り扱いを今後御相談をさせていただきますというふうに申し上げましたが、その後、お知らせをしましたように、各年度の 1 回目の調査会、あるいは部会のおきまして、先生方からいただいた確認書について、資料として御提出をし、ホームページ上に公表させていただくことになりました。

なお、これにつきましては、農薬専門調査会の場合には 1 回 1 回剤が変わってまいりますので、仮に先生方に審議をお願いした剤について、確認書の内容に変更しなければいけないような事案が生じた場合には、事務局のほうにお知らせをいただければと思っております。また、いろいろと御不明な点等生ずるかと思いますが、事務局のほうにお知らせをいただければ、適切な対応をとらせていただきたいと思いますと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

なお、本日の議題のプロパルギットに関する食品健康影響評価でございますが、今回のこの確認書の範疇、要するに過去 3 年間にその企業の資料作成にかかわったかどうかという意味においては、該当はしないのですけれども、太田先生のほうから過去にこの資料の作成に携わったということがございまして、審議を辞退をしたいというようにお申し出がございましたので、その点、御連絡いただきましたことを申し添えます。したがって、太田先生は今日はここにはいらっしゃっておりません。座長、この対応でよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

○ 西川座長

それで問題ないと思います。

○ 堀部課長補佐

あと、確認書の内容のほうは今御報告したとおり、抵触する方はいらっしゃいませんでした。

○ 西川座長

それでは、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ないようですので、農薬シブロジニルの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

よろしくお願いいたします。それでは、資料 2 をお願いいたします。経緯は 4 ページを御覧いただければと思いますが、2010 年に魚介類への基準値設定依頼に関しまして、厚生労働大臣より意見聴取がございました。また、インポートトレランス設定の要請もなされております。ポジティブリスト制度の導入に基づく暫定基準も設定されております。前回は 2011 年の本第 4 部会で 1 回目の審議をいただきまして、追加要求、資料要求事項が出され、今回、回答が提出されましたので、2 回目の審議をお願いするものでございます。

そうしましたら、まず 6 ページになりますが、概要につきましては、全体を御検討いただきました後、食品健康影響評価の内容と一緒に御確認いただきたいと思います。7 ペ

ーじをお願いします。本剤は、アミノピリジン系の殺菌剤となっております。そうしましたら、まず動物体内運命試験になりますけれども、こちらにつきましては、前回御審議いただいております。特段、追加要求事項などはいただいております。15 ページまで飛びますけれども、こちら海外評価書に基づいて記載させていただいておりますヤギとニワトリの試験ですけれども、排泄の情報がございましたので、少し追記をさせていただいております。動物については、特段に御説明をさしあげる部分はないのですけれども。

続けてよろしいですか。

○ 西川座長

動物のところで何か補足等ありましたらお願いいたします。

なしでよろしいですか。では、続けてお願いします。

○ 横山評価専門官

失礼いたしました。続きまして、16 ページから植物体内運命試験になります。この植物体内運命試験につきましても、前回、御審議をいただいております。追加資料要求事項についてはございませんでした。今回、評価書のほうを見直しまして、少し情報が不足している部分につきまして、追記させていただきましたのと、あと暴露評価対象物質を検討いただく際に 10%TRR 以上かどうかという点がポイントになりますので、その点が明確になりますように、もう少し評価書のほうを修正させていただきまして、そういった部分には網かけをさせていただいております。

また、18 ページになりますが、小麦の試験で表 9 のもみ殻の代謝物 B の数値なのですが、数値の誤記がございましたので、修正させていただいております。

22 ページになりますが、モモの試験です。こちらにつきまして、少し記載を追記させていただいたのですけれども、與語先生から代謝物 E そのものが検出されないということで、削除いただいているところでございます。また、文章につきましても修正をいただいているところでございます。土壌中の代謝につきましては特にございません。

また、25 ページまで飛びますが、水中運命試験、25 ページになりますけれども、こちらは数値の有効数字の桁数を 3 桁に合わせさせていただいております。環境中の運命については、特にほかにはございません。

また、今回、27 ページになりますが、インポートトレランスの申請に伴いまして、作物残留試験が追加されましたので、追記させていただいております。最高値を示した植物についてなのですが、エンドウマメ、植物体ということで記載させていただいておりますが、このエンドウマメにつきましては、子実と植物体が分けて分析されておりましたので、そうしますと植物体のほうは可食部ではないという與語先生の御指摘のとおりかと存じますので、申しわけありません。そうしますと、可食部ということですので、最大値がラズベリーの 6.19 ppm になるかと思うのですが、この辺、もう一度事務局で確認をさせていただきまして、適切に修正させていただくようにさせていただければと思います。

魚介類の最大残留値につきましても、前回、御審議済みとなっております。

ここまで以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

與語先生、何か補足等ございましたらお願いいたします。

○ 與語専門委員

今、28 ページの上から 4 行目ですか、事務局のほうから説明あった修正があれば、ほかは事務局の修正どおりで結構です。

○ 西川座長

それでは、事務局で確認の上、決定したいと思います。

それでは続きまして、亜急性毒性試験の前までお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、一般薬理試験になります。28 ページからになりますが、こちらは前回御審議をいただいております。

続きまして、29 ページからの急性毒性試験ですが、この中毒症状として認められた赤面と、あと正面反射について確認することという追加要求事項がございまして、これらにつきましては、顔面に赤色物付着、また正面反射は正向反射に修正がなされました。また、追加で泌尿生殖器の暗色/黄色化、また腹部、肛門部の着色に関してですけれども、付着物ということで修正がなされております。この修正に伴いまして、評価書のほうも修正させていただきました。今のが原体の結果でございまして、あと代謝物についても試験が実施されておりますが、こちらは前回御審議いただいております。

また、32 ページ、急性神経毒性になりますが、こちら前回御審議いただいたところでございますが、32 ページの下の 33 行目からになりますが、長野先生から御意見いただいております。①のほうでの試験で、200 mg/kg 投与群の雌で、円背が認められているということについてなのですが、再現性がないこと、また 90 日の試験で認められていないということから、こちらは影響としなくてよいのではないかと御意見をいただいているところです。こちらにつきましては、前回の御審議の際の議論を少し紹介させていただきますと、やはり再現性がないという点につきましては議論いただいているのですが、この所見についての意義というものについても御議論いただきまして、円背が出るときというのは、一般に消化管などの異常を示すもので、よく動物にはあらわれて、一緒につま先立ちなども出るということらしいのですが、毒性の意義としては十分あるということで、この前回の御審議の際には 2 回のうち 1 回出たということで影響というふうにとっていただいたというものです。この点も踏まえまして、この所見の扱いについて御意見いただければと思います。

続きまして、33 ページの眼・皮膚、皮膚感作につきましては、前回御審議いただいております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、長野先生、補足ございますか。

○ 長野副座長

私はこの円背なのですけれども、やはり動物が消耗しますと背中丸まって、そうした所見を円背をとるということで、余り神経毒性という範疇ではないと思っております。

あと、この①のほうで、200 mg/kg 以上で出るということが記載されておりますが、90 日の神経毒性試験では、こうした所見が出ていないということで、再現性がないという判断のほうがいいと思います。

そういう意味で、今、1 と 2 とそれぞれ結果が書いてあるのですが、それぞれの文章自体は尊重する、あるいは前回の議論を尊重しまして、ここではこの 30 行目から 32 行目までの文章、この部分だけを切るというような格好がいいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

円背そのものはそれほど強い毒性所見ではないとしても、一応、所見としては残すという御意見です。32 ページの 30 行目から 32 行目までを削除するというので、それぞれの所見について無毒性量を設定するということです。

それから②の急性毒性試験についての最後のところに、急性神経毒性は認められなかったという一文を追記してください。

ほかによろしいでしょうか。

それでは続きまして、亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

33 ページお願いいたします。追加資料要求事項といたしまして、34 ページになりますが、副腎皮質脂肪変性は副腎皮質脂肪滴増加ではないか、また、腎尿細管慢性炎症について、この用語を確認すること、また肝臓の細胞質内封入体の本態を示すことということで要求事項が出されておまして、それぞれ修正が出されております。

腎尿細管慢性炎症につきましては、慢性炎症に修正がなされまして、肝臓の細胞質内封入体につきましては、細胞質内好酸性封入体様物で、括弧で、細胞質内小器官の変性像というふうに修正がございしますが、長野先生から②番については、慢性尿細管病変としたほうがよろしいのではないかと、また肝臓の細胞質内好酸性封入体様物につきましては、その後ろの括弧は削除でよろしいのではないかとというふうに御意見をいただいているところでございます。

また一方、川口先生、山手先生のほうから、腎臓ですね、こちらについては腎臓の慢性炎症のほうがよくというふうに少し記載の修正ですね、というふうに御意見をいただいているところでございます。

こちら少し御意見が分かれているようですので、後で用語ですね、御確認いただければ

と思います。

36 ページ、こちらマウスの 90 日間の試験ですけれども、先ほどのラットの試験と同様に、抄録中に腎臓の尿細管慢性炎症という用語がございましたので、こちら慢性炎症というふうに抄録のほう、評価書には記載がないのですけれども、修正がなされておりました、先ほどのラットのほうと同じような内容になるかと思います。また、36 ページの 19 行目からのイヌの試験ですが、こちらについては雌の 7,000 ppm の体重の減少について、影響をとるかどうかということで、追加資料要求事項とされておりました。この点につきましては、雌の 7,000 ppm 無毒性量で問題ないというふうに御意見をいただいているところでございます。

続きまして、38 ページの 2 行目からは亜急性神経毒性でございます。こちらラットの亜急性の 1 本目のラットの 90 日と同じように、腎臓の所見についての確認、評価書上、所見名が出ておりますので、その御確認いただきまして、あわせて修正させていただければと思います。

39 ページの 4 行目から、これは代謝物 Q の試験が実施されておまして、追加資料要求事項といたしましては、40 ページに記載させていただいておりますが、肝細胞グリコーゲン減少について考察が求められておまして、摂餌量低下に伴う二次的変化というふうに回答が出てきております。回答については同意しますという旨の御意見をいただいているところでございます。一方、39 ページにちょっと戻りますけれども、17 行目と 18 行目のこの比較対象とされたシプロジニルの 8,000 ppm 投与群においても、同様な所見が認められたということについては、ちょっと評価書上の記載が書き過ぎであるという御意見を長野先生からいただいているところでございます。

40 ページの 4 行目からの代謝物 S については、前回御審議いただきまして、追加要求事項等はございませんでした。

亜急性については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほとんど問題点はクリアされているのですけれども、33 ページ、34 ページのところで、用語等の問題がありますので、長野先生、御意見をお願いいたします。

○ 長野副座長

まず、副腎皮質脂肪変性、これは副腎皮質脂肪滴増加ということによろしいかと思います。

次に、腎臓の変化ですが、今回、私のほうは慢性尿細管病変という書き方をしましたが、川口先生、あるいは山手先生からの御意見の慢性炎症に同意します。この病変は一般的にはリンパ球細胞浸潤とか単核細胞浸潤として、よく所見に記載する病変なので、慢性炎症でもいいかと思います。

それから 3 番目の肝臓細胞質内封入体ですけれども、今回出てきました所見は肝細胞

質内好酸性封入体様ということで、封入体かもしれないけれども、そういうような形の所見ということで、よろしいかと思います。ただし、括弧の中に書いてある細胞質内小器官の変性像というのは、そういうものではないかということが文章上書いてあるだけなので、これは所見の表からは削除しておいたほうが良いと思います。

○ 西川座長

肝細胞質内好酸性封入体様物、雌についての所見はいかがでしたでしょうか。

○ 長野副座長

表のほうでは、雌のほうの 12,000 ppm に細胞質内好酸性封入体様物を記載してありますが、表から言いますとこれは。

○ 横山評価専門官

t-36 ページになります。

○ 長野副座長

12,000 ppm が 1 例、それから 2,000 ppm が 3 例ということで、特に増加しているということではないので、これは削除したほうが良いと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

この封入体様細胞については、雌においては所見としてとらないという理解でよろしいのですか。

○ 長野副座長

はい、そうです。

○ 西川座長

それから、この表 23 の中で、雌の 50 ppm 以上の群で、コレステロール及びリン脂質の増加がありますが、これについて長野先生は形態変化を伴っていないので、毒性としなくてもよいのではないかという御意見ですけれども、補足をお願いできますか。

○ 長野副座長

形態変化がないということと、あと 42 ページで記載してあります 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験、この中でもやはりコレステロールと PL の増加は毒性所見としていないということなので、それにあわせたほうが良いと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、このコレステロールとリン脂質の増加は、2,000 ppm 以上のところに移動すればよいということなのですか。

○ 横山評価専門官

数字が抄録 t-32 ページにあります。表 3 のちょうど真ん中あたりにコレステロールとリン脂質の項目がありますが、雌のコレステロールの変化は、118、120、137、185、リン脂質は 118、123、136、171 という変化です。

○ 西川座長

形態変化がないという理由であったので、単純に 2,000 ppm 以上にすべきかなと考えたのですけれども、いかがですか。

○ 長野副座長

それに関連する病変として、肝細胞の肥大が起きますとしばしばコレステロールが増加するのですが、確かに肝臓の重量の増加はあるようです。肝細胞肥大はありますね。ただし、中心性ではなくて、門脈周囲等で、普通のいわゆる代謝亢進とはちょっと違うような気がします。そういう意味で、このコレステロールと血小板の増加というのは対応した組織病変が出ていないということで、全部とったほうがいいのではないかと僕は思うのですが。

○ 西川座長

とったほうがいいというのは、雌についてはコレステロールとリン脂質の増加を毒性としないということですか。

雄では、2,000 ppm 以上でとっておりますけれども。

○ 長野副座長

そうですね、すると、雄にあわせるのならば 2,000 ppm 以上ですと、130 数%ということですが、ただ、どこで切るかはちょっとよくわかりません。

○ 西川座長

難しい面もあると思うのですけれども、組織変化とそれから重量増加についても、2,000 ppm 以上から見られているということなので、2,000 ppm 以上に移すのはどうかと思います。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。あとはよろしいですね。

それでは、慢性毒性/発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

41 ページ、まずイヌの試験でございます。この試験につきましては前回御審議いただいております。また、41 ページの 26 行目からラットの試験で、追加資料要求事項が出されました。内容につきましては 43 ページになりますが、肝臓の海綿状変性の毒性学的意義と、肉眼的病理検査で観察された卵巣のう胞と病理組織学的検査で認められた卵巣のう胞及び萎縮との関連性を説明することというもの、また、もう一つ、乳腺の腫瘍性病変について、良性、悪性及びその合計について、統計検定を実施することというものが出されておまして、まず肝の海綿状変性につきましては、自然発生性の変化が検体投与によりその発現が増加したものと考えられるというような考察が出されました。

また、卵巣のう胞に関しましては、卵巣のう胞の大多数は卵巣萎縮であったというよう

な抄録の記載があったのですけれども、肉眼的病理検査において 2,000 ppm 群の雌に卵巣のう胞が対照群より多く観察され、肉眼的に観察された卵巣のう胞は、個体別データから病理組織学的にのう胞であることが確認されたというふうに修正されております。

また、統計の検定の結果ですが、そちらを踏まえまして、評価書の 43 ページの表 35 を追記させていただきました。こちらの網かけ部分が回答に基づきまして出てきた内容について記載させていただいた部分です。長野先生から、線維腺腫、こちらにつきまして、具体的にその良性腫瘍が何かわからなくなってしまうので、線維腺腫の例数についても記載するようにという御指示をいただきまして、こちらのほう、今回統計検定、回答としましては良性、悪性、良性プラス悪性というふうにまとめて出されているのですけれども、こちら抄録の記載に基づきまして、1 行追記させていただいております。

評価書のほうですけれども、42 ページに少し戻らせていただきまして、こちら 8 行目からの乳腺において良性腫瘍が認められたというふうに追記させていただいたのですけれども、そこを長野先生から線維腺腫であることがわかるように、追記をいただいているところでございます。

続きまして、45 ページ、マウスの試験になりますが、こちらにつきましても追加資料、要求事項が出されまして、こちらは肝腫大の統計検定を行うことということで要求が出され、5,000 ppm 投与群では、統計学的に有意であったが、雄の 2,000 ppm 以下の投与群と雌の全投与群では、統計学的に有意でなかったという回答が出されているところでございます。あと、肝臓腫大には毒性学的意義がないものと考えられるというふうに追記をさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

補足ですけれども、先ほどのラットの試験の中で、8 行目、9 行目、事務局追記させていただいたところに、長野先生から線維腺腫が良性腫瘍の大きなものを占めているということがわかるようにということで、追記をさせていただいたのですが、43 ページの表 35 を御覧いただきますと、良性腺腫、その全体にすると 32 という、2,000 ppm の 32 というところに有意差がつくのですけれども、線維腺腫のほうに関して有意差に関して明確でないことから、表現上、良性腫瘍（線維腺腫）の発生頻度が統計学的に有意に増加したとしてしまうと、線維腺腫そのものも有意に増加したように読めるということが、問題点として先ほど座長レクのときに提起されまして、先生方と御相談した結果、その括弧の中、線維腺腫の後ろに等という言葉をつければ、良性腺腫の説明だということで、文脈つながるのではないかと御提案をいただいておりますので、申し添えます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

さっき亜急性毒性試験のところで、一つ言い忘れたのですが、33 ページの 20 行目のところで、無毒性量に関する記載があるのですが、実は雌の無毒性量が少し上がっていますので、50 ppm 未満ではなくて、300 ppm ということですね。ということになりますので

お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、その際に一点御確認ですが、雌のほうの代表的な所見として何が認められたのかというところなのですが、今、34 ページの 2,000 ppm 以上のところ、門脈周囲性の肝細胞肥大と、それから重量の変化と、コレステロール、リン脂質の増加という 3 つのポイントが上がっておりますけれども、もし何かこれを取り立てて書いたほうがいいという所見がございましたら、御指導ください。

○ 西川座長

一番重要そうなのが、肝細胞肥大ですけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

雌のほうは肝細胞肥大だと思います。雄のほうは、今は PT ですが、PT 以外の例えば腎臓の慢性炎症、あるいは肝細胞の単細胞壊死だと思います。

○ 西川座長

では、そのように修正をお願いいたします。

それで慢性毒性/発がん性についてですが、イヌとマウスについては、特に問題点としては残っておりませんが、ラットについて幾つか議論すべきところがあります。長野先生、補足等お願いいたします。

○ 長野副座長

ラットですか。

○ 西川座長

ラットの 2 年間の併合試験についてです。

○ 長野副座長

この中で、雌のほうのエンドポイントは卵巣のう胞になっているのですが、腫瘍が増加した場合、その腫瘍は入れることはできるのですか。例えば良性腫瘍の増加ということには入れられるのでしょうか。

○ 西川座長

そうですね。卵巣のう胞ではなくて、乳腺の良性腫瘍を、それは可能だと思います。

○ 長野副座長

その場合ですと、卵巣のう胞自体は肉眼所見として見られていて、組織所見でその一部が確認されたというもので、余り確かなエンドポイントではないと思いますので、乳腺の良性腫瘍（線維腺腫等）の増加がいいと思います。

○ 西川座長

事務局、フォローできましたか。雌の無毒性量の根拠を卵巣のう胞から乳腺の良性腫瘍に変更するということです。

あとはよろしいでしょうか。乳腺腫瘍についてはきちんと回答されていて、全容がよくわかったということ、それから卵巣のう胞と萎縮との関連についても、違うものであると

ということが組織学的に明らかになったということです。

それから後は肝臓の海綿状変性について、自然発生的に出てくるものですが、それが投与によって発現増加したという考察がなされておりまして、長野先生、よろしいでしょうか。

○ 長野副座長

いいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、特に御意見なければ次に進みたいと思います。

生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

46 ページになります。追加資料要求事項が出されておりまして、47 ページになりますが、尿細管好塩基性部位を初期の慢性腎症の病変としたことについて、背景データとの比較をして、再考察することというものが出されておりまして、こちら抄録の記載といたしましては、主に退行性、再生性、あるいは慢性腎症の変化と考えられたとされていましたが、尿細管好塩基性化の変化は退行性の変化と考えられたというふうに修正をしてきております。長野先生から慢性腎症について、削除するという点については、御同意いただいておりますが、再生性の削除については、同意しませんということで、御意見をいただいているところでございます。

47 ページの 3 行目から、この 100 ppm で腎絶対及び比重量の増加が認められているのですが、この点につきまして、NOAEL の設定根拠になるかどうかという点もございまして、あらかじめ御判断について伺っていたところですが、山手先生は最高用量のほうで腎臓に病理な変化が出るということで、この 100 についてもやはりとっておいたほうがよいのではないかというような御意見をいただいております。

長野先生からは、病理組織変化が認められていないということ、あと同じ系統のラットで実施されている 2 年の併合の試験で認められていないということで、とらなくてもよいのではないかという御意見をいただいているところでございます。こちらについて、御議論いただければと思います。こちらにつきましては、抄録ですと 127 ページに数字が出ておりますので、こちらも御確認いただきながら、仮に 100 を影響としないという場合ですと、何 ppm から影響ととればよろしいかという点について、御意見いただければと思います。

あと続きまして、48 ページからの発生試験になりますが、こちらの(2)のラットと(3)のウサギについては、特にございまして、催奇形性は認められなかったという結果になっております。

48 ページの 25 行目から、代謝物 Q の試験に関しまして、追加資料要求事項が出されておりまして、胎児外表奇形の発生率について考察することという要求事項でした。これ

に関しまして、腹当たりの統計解析が出てきておりまして、この結果、代田先生御欠席ですが、御確認いただきまして、口蓋裂など認められているのですけれども、1 例の胎児のみに発生した影響ということで、評価書の 49 ページの 3 行目から 6 行目まで御追記いただきまして、代謝物 Q の投与による影響とは考えられなかったというふうに御修正いただいているところでございます。

御説明については以上になります。

○ 西川座長

それでは、まず 46 ページの二世世代繁殖試験について、御議論いただきたいと思います。最も問題になるのが、親動物の雄、100 ppm 群で認められた腎臓の絶対重量及び比重量の増加についてです。山手先生は有意であるので、とりあえず毒性ととってもよいのではないかと。ただし、NOAEL に近い LOAEL になるということもコメントされております。一方、長野先生は組織変化を伴っていないというようなこと等から、100 ppm については毒性影響としなくてもよいのではないかという御意見です。長野先生、補足をお願いいたします。

○ 長野副座長

こういう場合、組織変化がない場合での臓器重量に変化があったときにとらないという原則があると思うのですが、そのときにある用量において、組織変化がないけれども、臓器重量に変化がある場合、そこはとらないのか、あるいはどこか上のほうで組織変化があれば、それと連続して臓器重量をそのエンドポイントとしてとっていいかという、そこがちょっと僕は今判断ができないところなのですが、もしもある用量ごとに考えるものだとした場合には、腎臓の変化に関しては 4,000 ppm しか組織変化がありませんので、1,000 ppm 以下のところはとらなくていいのではないかと考えております。

○ 西川座長

ありがとうございます。

組織変化を伴っていないことに加えて、その程度が結構軽いですね。100 ppm では 5% 程度の増加率であるということと、そういうことも考慮すべきですね。しかも下のほうですと、明確な用量相関もないというようなことで、資料としてはどこにあるのですか。

○ 堀部課長補佐

127 ページでございます。

○ 西川座長

127。抄録の t-127 の表 2 にあります。絶対重量が 6%、比重量が 4% ということで、増加率は非常に軽度であるということは言えると思います。それで、あと比重量については明確な用量相関が、特に低い用量では用量相関が明確であるとは言えないというようなところ、それから組織変化がないというようなところを総合的に判断して、投与の影響かもしれないけれども、毒性とすべき所見とは言い切れないというような理解でよろしいで

すかね。

○ 長野副座長

いいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。一応、そのような判断のもとに、そうすると腎の絶対及び比重量の増加はどこに移せばよろしいでしょうか。

○ 長野副座長

やはりじわじわと上がっていますよね。そういう意味で線は引きづらいような気はしているのですが、組織変化と両方見られるという意味では、僕は 4,000 ppm だけが毒性影響というほうが論理的ではあるように思っております。

○ 西川座長

ごもっともな御意見だと思うのです。そうすると同じカラムの肝臓の重量については 4,000 で、これはマクロですか、病理変化があるということですが、重量についてはその下の 1,000 ppm 以上というふうになっていますが。

○ 長野副座長

この肝臓なのですけれども、このトップドーズに肝肥大があります。これは表を見ますと、128 ページに肉眼所見として肝肥大が 4,000 ppm の雄雌で出ているのですね。ところがその次の 129 ページに、組織所見が記載されているのですが、この中で何もふえているものがないのです。そういう意味では肝臓のこの臓器重量の増加というものを、組織変化を伴わない変化というふうに考えたほうがいいと思っております。

○ 西川座長

そうすると、肝臓重量の増加は毒性としてもいいけれども、それは組織変化を伴わないものであると、そういう理解ですか。

○ 長野副座長

そうです。多分、影響である可能性は強いとは思いますが、毒性とはとりづらいと思います。

○ 西川座長

そうすると、肝臓の重量増加も削除ということになるのですか。

○ 長野副座長

僕はそうと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

余り前回の議論と離れた評価にはしたくないのですが、いかがでしょうか。これまでの取り扱いとして、肝臓の絶対重量と比重量が両方ふえた場合は、組織変化にかかわらず、とりあえず機械的に毒性でしたと言って……

○ 長野副座長

今までのとおりで結構です。

○ 西川座長

一応、肝臓にまで手を加えることはちょっと避けたいと思うのですけれども。そうすると、腎臓について、100 ppm のところをとらないというその理由を書かないといけないのですけれども、そこに 5%程度の軽微な増加であるということと、組織変化を伴っていないということ、それでよろしいですかね。そうすると 1,000 ppm のところに腎重量の増加が移動するということになりますけれども。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 西川座長

事務局、フォローできましたか。

○ 堀部課長補佐

今のところですけれども、本文中、10 行目と 11 行目の間に、後でまた文言は御確認をいただければと思いますが、案文として読み上げさせていただくと、親 P、児 F1 世代の 100 ppm 投与群雄で認められた腎の絶対重量及び比重量増加は、関連する病理組織学的変化が認められないこと、増加の程度が軽微であったことから、毒性学的意義は低いものと考えられたくらいの文章でいかがでしょうか。

○ 西川座長

はい、それで結構だと思います。

あとは、言葉の問題で、慢性腎症という言葉が削除したということと、あとそれに伴って細胞増殖活性を見ているのですが、その回答では再生性の変化ではなくて、退行性の変化であるみたいな結論が出ているのですけれども、それには同意できないという長野先生の御意見ですけれども、ちょっと追加の説明をお願いいたします。

○ 長野副座長

134 ページの一番下に、表 3 がありまして、ここに PCNA の陽性標識指数について、上の段が好塩基性尿細管の部分、下の欄が正常な尿細管ですけれども、好塩基性変化は各用量とも、正常な尿細管に比べて約 10 倍増えていますので、変化としては再生性の変化という判断がいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。これも全く同じ意見で、一つの腎臓を見て、好塩基性変化がある部分と、正常と思われる部分を比較すると、病変のある部位のほうが増殖活性は高いということです。やはり再生性の変化、それからスラッシュ、退行性の変化、両方が恐らくあるのではないかということになるかと思います。

あとは特によろしいでしょうか。代田先生からいろいろまたコメントをいただいています。要するに了承するという御意見です。それでは、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

50 ページからになりますが、こちらの内容につきましては、前回、御審議済みになっております。すべての原体、また代謝物について試験が実施されておりますが、すべて陰性という結果になっております。遺伝毒性は以上です。

○ 西川座長

太田先生、森田先生からこれでよいという御意見をいただいておりますので、特に追加の修正はなしということにさせていただきます。

それから次に、その他の試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

52 ページになります。こちらは先ほどの追加資料要求事項 7 に関連いたしまして、こちらにつきましてもやはり退行性及び再生性の変化と考えられるという、先ほども御判断いただきましたけれども、そういった御意見をいただいております、評価書の記載について御修正いただいたところでございます。

以上になります。

○ 西川座長

これが先ほどの細胞増殖能の検討した試験で、結論はこの病変は退行性/再生性の変化と考えられるということになります。

よろしいでしょうか。それでは、食品健康影響評価について。

○ 廣瀬委員

ちょっとすみません。細かいことですが、46 ページの 21 行目で、腎尿細管の細胞増殖に関するメカニズム試験というふうにいきなり出てきますけれども、どこの所見を見ても細胞増殖というのがないのですよね。ですから、ここのところは腎尿細管好塩基性変化に関するメカニズム所見としたほうがわかりやすいのではないかなと思うのですけれども。

それと、表 38 で 100 ppm で腎絶対及び比重量が影響ではないというふうにしましたけれども、そのもう一つの理由として、これは雄ですから 90 日試験の所見が参考になると思うのですけれども、90 日試験では、より高用量の 800 ppm でも腎臓の重量増加が認められていませんので、そういう所見も参考になるのかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、46 ページ、21 行目の確かにこの括弧書きはちょっと唐突な感じがしますので、腎臓の好塩基性変化に関するメカニズム試験は、のように修正をお願いします。

それからその 100 ppm の雄の親に見られた腎臓の重量増加について、確かに 90 日試験でより高い用量でも腎重量の増加はないということも一つの理由になると思いますので、それを追加していただきたいと思います。

どうもありがとうございました。

そうしますと、食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

54 ページになります。まず、ラットを用いた動物体内運命試験においてですが、尿中及び胆汁排泄率、消化管内容物を除く動物体並びにカーカス中放射能の残留率より求めた吸収率は少なくとも 82.3%と算出されております。排泄は比較的速やかで、投与後 48 時間で約 92 から 97%**TAR** が排泄されております。胆汁中排泄試験の結果、一部は腸肝循環を受けるものと考えられております。こちらにつきましては、玉井先生に御修正いただきました。

また、畜産動物を用いた動物体内運命試験では、主要成分はシプロジニルで、ほかに代謝物としては、**E**、**E** の抱合体、**C** の抱合体、**S** が認められております。ヤギの乳汁中では代謝物として、代謝物 **E**、**E** の抱合体、**C** の抱合体が認められております。植物体内運命試験の結果では、バレイショの塊茎で代謝物 **O** が 10.9%**TRR** 検出されていますが、それ以外の代謝物で 10%**TRR** を超えるものは認められておりません。シプロジニルの残留の最高値ですが、温州ミカンの果皮の 6.57 mg/kg、代謝物 **B** の最高値は、リンゴの果実の 0.04 mg/kg となっております。以上が国内の結果で、海外は先ほど御指摘いただいたとおり、ラズベリーですか、そちらの確認いたしまして、適切に修正させていただきたいと思います。

24 ページから魚介類の最大推定残留値も求められております。シプロジニル投与による影響ですが、主に肝臓、肝細胞肥大、肝海綿状変性、腎臓は慢性炎症、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大に認められております。神経毒性、繁殖に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌の乳腺において良性腫瘍、括弧で、線維腺腫等となりますね、発生頻度が統計学的に有意に増加したが、その発現様式は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えたとまとめさせていただいております。

暴露評価対象物質ですが、農産物、畜産物及び魚介類中につきまして、シプロジニルと御提案させていただいております。

また、こちらの **ADI** の設定に関しましては、先ほど二世代繁殖試験の **NOAEL** のほうが変更し、この案から上に上がりましたので、事務局案 1 のほうで御提案させていただければと思います。各試験で得られた無毒性量のうち、最少値がラットを用いた二年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.70 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.027 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量と設定したというふうにまとめさせていただきました。

55 ページの 2 行目から 4 行目につきましては、亜急性毒性試験の雌で、無毒性量が設定できていなかったのですが、先ほどコレステロール値とリン脂質のほう、影響をとらないということで御判断いただきましたので、この 3 行につきましては削除させていただきたいと思います。失礼いたしました。

また、暴露評価対象物質につきましては、**JMPR** の対象物質が親化合物のみとなって

おります。

56 ページに御意見いただいておりますが、こちらにつきましては先ほど繁殖のほうの試験の NOAEL、変更になりましたので、こちらのほうの御議論はこれ以上必要ないのかなと思います。御確認いただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、順番に補足等、御意見ございましたらお願いいたします。

玉井先生、いかがですか。

○ 玉井専門委員

ちょっとマイナーなのですが、動物動態の最後のほうかな、代謝物のところですね。14 行目ですか。主な代謝物として、次の代謝物はいらないような気がするのですが。それと同じような内容で、16 行目なのですが、一番右のほうのパレイシヨのところ、O といきなり出てくるので、代謝物 O としたほうがわかりやすいかと、その 1 点を感じました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

事務局よろしいですか。

根本先生、何かございますか。

○ 根本専門委員

13 行目から、15 行目まで修文したのですが、これは原文では 57%TRR の代謝物 E とそれから C の抱合体か、そういうことだったので、ミルクの中に 0.13 から 0.53%TAR が排泄されたと。こちらのほうの情報のほうがより重要かと思ひまして、修文したらどうかということになります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

よろしいでしょうか。次が與語先生ですね、お願いします。

○ 與語専門委員

先ほどと同じで、エンドウマメをラズベリーに修文してくださるということで、それで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それで後は毒性のほうです。これは先ほど議論したとおりですね。長野先生、何か補足等がございましたらお願いします。

○ 長野副座長

29 行目の括弧の線維腺腫のところに、後ろに等を入れていただければと思います。

○ 西川座長

それは先ほど事務局が説明いただきました。

○ 長野副座長

以上です。

○ 西川座長

そうしますと、56 ページに前回の審議後にちょっと余計なことを書いたのですが、繁殖試験で 100 ppm の腎重量増加を毒性ととった場合にもかかわらず、ADI 設定は可能ではないかというようなことを忘れないために、メモ程度に残したのですが、繁殖試験での 100 ppm における腎重量の増加は毒性ととらないということです、これはもうなしということにしたいと思います。

それで、結論になりますけれども、特に何か最終的な結論に入る前に、御意見ございましたらお願いいたします。

○ 與語専門委員

6 ページの要約のところなのですが、これはもう事務局に確認ということになると思うのですが、6 行目以降に試験成績の種類が上がっている中で、後で検討するプロパルギットだと作物残留が入っていますし、それから一般的には急性毒性等も入っていると思うのです。これは何か抜いている理由が何かあるのですか。

○ 西川座長

事務局、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

特段、削除したりとかということではなくて、通常どおりのもので記載はすべきですので、通常、通例の記載を確認させていただきます。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほかに御意見なければ、その ADI 設定をしたいと思います。

本日の審議を踏まえ、シプロジニルの 1 日摂取許容量 ADI につきましては、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である 2.70 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除して、0.027 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果（案）としたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

先ほど二世代繁殖試験の腎重量のとり方につきまして、少し本文中にとらなかった理由というのをいただきましたので、そこにつきまして今ちょっとまとめておりますので、後ほど配付させていただいて、御確認をお願いしたいと思います。

○ 西川座長

お願いいたします。

それでは、作文だけのことで、今後の進め方については。

○ 堀部課長補佐

すみません。実はこの剤、できれば 7 月の幹事会にかけられればと思っておりますので、今、修正の中身について御確認をいただきたいというふうに申し上げました。その他の点につきまして、先生方からいただいた修正につきましては、事務局のほうで確実に修正をさせていただきますが、今の腎臓のところに関しては、ちょっと文言がかなり大きな追加になりますので、本日中にできれば先生方に御覧をいただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

続けて次の剤に行ってよろしいですね。では、農薬プロパルギットの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

資料 3 をお願いいたします。経緯につきましては、この剤は 2007 年に適用拡大申請に関して、厚生労働省から意見聴取がなされております。ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準も設定されております。

前回の御審議ですが、第 23 回確認評価第 2 部会で、2009 年に 1 回目の審議をいただきまして、追加資料要求事項が出され、昨年の 12 月に追加資料要求事項に対する回答が出されました。また、魚介類における最大推定残留値に関する資料がその際に提出されまして、今回、2 回目の審議をお願いするものでございます。

この剤につきましては、9 ページになりますが、亜硫酸エステル系の殺虫剤、殺ダニ剤となっております。要約につきましても、御意見をいただいているところですが、全体、御確認いただいて食品健康影響評価とともに御確認をお願いできればと考えているところでございます。

そうしましたら、早速ですが、11 ページからラットの動物体内運命試験になります。まず、11 ページなのですが、吸収率のところ、玉井先生から数字の確認でいただきまして、大変申しわけないのですが、玉井先生から御指摘いただいた数字、こちらの数字を根拠に御計算いただいたのかちょっと事務局のほうでフォローすることができなくて申しわけございません。事務局が記載した数字というのは、評価書の 14 ページの表 3、括弧内の回収率を 100%としたときの尿と糞中排泄率の値を差し引きしまして、計算させていただいた数字でございます。後でちょっと先生、御解説をお願いできればと思います。申しわけございません。

この剤ですけれども、分布のほうはこちら動物体内運命試験につきましては、既に一通りは御審議いただいているところなのですけれども、少し前の剤になりますので、少しだけポイントの御説明しながら進めさせていただきたいと思います。

ころとちょっと別のページを私見ていて、同じような値が出てくるのですけれども、そこにはいない残留量というのはそれが書いてあったので、それをもとにして計算したのは、私の書いた 26.5 から 42.7 かな。だから事務局の人の言うことはわかりましたので、できればちょっと結論としては、4 ページの表 3 に、吸収率を計算するときの消化管中残留量というのを入れてくださいということが、ちょっとややこしかったのですけれども、コメントになります。

○ 西川座長

よろしいですか。では、それを加えるということにしたいと思います。

ほかにはよろしかったでしょうか。

根本先生、補足等ありましたらお願いいたします。

○ 根本専門委員

13 ページの 29 行目ですか、これを提案したわけですが、JMPR のほうにそう書いてあったものですからなのですが、スルフィトというもの、英語読みしたら、サルファイトなので、ちょっと気に食わないのですけれども、9 ページの CAS とか IUPAC のところの名前も、スルフィトになっておりますので、スルフィトということで整合性を持たせるということで、そのような修文にしたらどうかということです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

よろしいですね。ほかにはよろしいですか。根本先生。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、続いて植物体内運命試験から、作物等残留試験まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

18 ページをお願いいたします。リンゴの試験が実施されておまして、果肉では 10% TRR を超えて認められた代謝物としましては、B、C、E となっております。また、各作物のところに代謝経路のほうを記載しておりましたが、根本先生に植物の代謝経路ということでまとめて 20 ページに御記載をいただいております。ありがとうございます。

19 ページからのバレイショの試験ですと、こちら可食部への移行は非常にわずかだったというような結果となっております。こちらの 20 ページの本文中の記載ですが、與語先生に修文をいただいております。ありがとうございます。

土壌中運命試験につきましては、少し修文などさせていただいておりますが、土壌中では半減期は比較的短くなっております。22 ページの水中の加水分解試験の表 12 ですが、pH 9 の 0.05 M の情報が漏れておまして、與語先生から御指摘いただきまして、追記

させていただきました。御確認いただければと思います。

水中の試験につきましては、ほかには特にございませんで、土壌残留試験につきましては、表 14 です。與語先生から字句の修正をいただいております。作物残留試験につきましては、今回特に追加はございませんで、(2)といたしまして、魚介類の最大推定残留値、こちらに関する資料が新たに提出されましたので、追記させていただいております。魚介類における最大推定残留値は、0.17 mg/kg という数字になっております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず與語先生、補足等ございましたらお願いいたします。

○ 與語専門委員

今の事務局のほうから説明がありました修文案で、すべて結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、根本先生、何かございますでしょうか。

○ 根本専門委員

先ほどの動物代謝と記述と一致させたらどうかということです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは次に進みたいと思います。一般薬理試験から、亜急性毒性試験の前まで、お願いいたします。

○ 横山評価専門官

24 ページで、一般薬理試験になります。追加資料要求事項としまして、26 ページになりますが、泌尿器系の試験で浸透圧の低下というのですが、確認いたしまして、上昇ということが判明いたしましたということで、修正がなされております。

評価書のほうもあわせて修正させていただきました。

急性毒性試験につきましては、表 16 のとおりの試験が実施されております。急性毒性試験では、ラット、マウスとも LD₅₀ が 2,000 程度というような結果が得られております。

27 ページの 3 行目から、眼・皮膚の刺激性と皮膚感作性の試験です。こちらにつきましては、28 ページの事務局より御説明にさせていただいておりますが、抄録に記載されていた試験が、1966 年の試験と 1982 年の試験で、JMPR の情報でより新しい試験が記載されているということ、あとはかの海外の資料にも記載がございまして、前回、御審議いただいた際にどれを記載したらいいのかという話になりまして、より新しくて、妥当なデータを用いて評価を行うことということで、情報がより得られる JMPR の資料に基づいて、今回の文案をつくらせていただきました。御確認をお願いできればと思います。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

特に尿浸透圧の低下が実は上昇であったという修正、それから、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について、より新しく妥当なデータを用いて評価を行うということで、修文がなされたということで、川口先生、山手先生、長野先生から、同意するというコメントが出されております。

特に問題ないと思いますので、次に進みたいと思います。亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

28 ページから、まずこの混餌で行われた試験全体につきまして、平均検体摂取量の表を追記させていただいております。まず、ラットの 90 日の試験ですけれども、結果につきましては、表 18 にまとめさせていただいております。一番 NOAEL といたしましては、1,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制が認められておりますので、それを根拠としまして、無毒性量は雌雄とも 100 ppm という結果になっております。

29 ページの 12 行目からのラットのこれは 2 つ目の試験、1 本目の試験が 1988 年の試験で、これは 1964 年の試験になりますけれども、この試験でも体重増加抑制と摂餌量減少が認められております。

30 ページはイヌの試験になりますが、こちらでは肝の細網内皮細胞色素沈着及び脾ヘモジリン沈着などが認められているという結果が得られております。

亜急性については、追加資料要求事項などは特にございませんでした。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

特にコメントも出ておりませんようですので、次に進みたいと思います。慢性毒性/発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

30 ページからになります。まず、イヌの 1 年の試験です。こちらは体重増加抑制などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 160 ppm という結果になっております。

31 ページに所見のほうをまとめさせていただいておりますが、1,250 ppm 以上で、赤血球の減少ですとか、ヘモグロビンの減少などの血液のほうに影響が出ております。31 ページの 3 行目からは、先ほど 1 年の試験でしたが、2 年の試験で、低用量のほうで試験が実施されております。こちらの試験では 900 ppm まで検体投与の影響は認められなかったという結果になっております。

31 ページ、ラットの併合の試験になります。こちら、追加資料要求事項が出されておまして、空腸の未分化肉腫が発生してしまっていて、この腫瘍の起源を検討することという要求事項が出されております。回答といたしましては、免疫組織化学的検査を実施しまし

て、その空腸の未分化肉腫についてその多くがカハールの間質細胞起源である可能性が示されたというふうに回答されております。具体的にこの免疫組織化学的検査の内容につきましては、評価書の 43 ページにまとめさせていただいております。43 ページの 18 行目になりますが、表 33、こちらが肉腫が認められたものに対しまして、検査が追加で確認がなされまして、このような数字が得られています。

評価書 32 ページにお戻りいただきまして、この追加資料要求事項のほかに、摂餌量の減少について事務局からということで、32 ページの 15 行目からのボックスの中の②になるのですけれども、御意見を伺わせていただいております。33 ページの表 24 の雌の 400 ppm、こちらのほうは体重増加抑制を伴っておりませんので、この扱いについてお伺いしたところでございますが、御意見が分かれておりますので、こちら御確認いただければと思います。

あと、長野先生から、評価書の本文中の記載ですけれども、細胞増殖試験の結果より、非遺伝的なものと考えられた、の部分ですけれども、これは評価書の 32 ページの 5 行目から 6 行目になりますけれども、ここは削除したほうがよろしいという御意見をいただいております。また、こちらの空腸の肉腫ですけれども、33 ページの表 25 にお示しさせていただいておりますとおり、雌で 50 ppm から 1 例ずつ発生が認められておりまして、この点を御考慮いただきまして、50 ppm が最少毒性量と考えますという御意見をいただいております。

また、この評価書ですと、別の部分になるのですけれども、安全係数の検討、食品健康影響評価の部分で、51 ページになってしまうのですけれども、山手先生からもラットの発がん性試験、51 ページになります。ラットの発がん性試験で、雌の全投与群で空腸未分化肉腫が認められており、ラットでは自然発生もなく、極めてまれな腫瘍であること、かつその病理発生が不明であることを勘案すると、安全係数 300 も御検討願いますというような御意見をいただいているところです。

この試験につきましては、この NOAEL の設定、これどこからとったらいいかという点も含めまして、御検討いただければと思います。

続きまして、33 ページの 18 行目からになりますが、この試験は 34 ページの事務局よりというところに少し御説明させていただいておりますが、前回御審議いただいた際に、抄録には収載されていたのですけれども、評価書に記載がない試験でございました。添加剤の影響を見る試験ということで実施がされておりましたので、今回、追記させていただいた次第でございます。ただ、添加剤の影響を見るという試験であること、用量が 2 用量でしかやっていないということなどから、参考資料というふうにして記載させていただいております。

また 34 ページの 14 行目からになりますが、こちらラットの 2 年の併合試験でございます。こちらは前回御審議いただいております。追加の要求事項などの対象となっている試験ではございませんが、ここの書きぶりですね。35 ページの 4 行目から 6 行目の

書きぶりで、本試験で最高用量で死亡例が多かったことから、評価に用いるのは不適切という JMPR の表現を採用するということで前回御審議いただいております、その御審議の内容を踏まえまして、記述の文案を事務局のほうで追記させていただいたところです。この点に関しまして、先ほど座長、副座長とこの内容について御相談させていただいた際に、2,000 ppm の死亡率が高いこともあるのだけれども、本試験に使用した動物数自体がそもそも少ないということもあるので、その点も考慮してこの試験を参考資料とするということで判断してはどうかというふうに御意見いただいているところでございます。

先ほどのラットの 35 ページの 4 行目から 6 行目の記載ぶりについてなのですが、少し文案を考えましたので、御検討いただければと思います。発がん性は 3 行目です。本試験における無毒性量は、雌雄とも 900 ppm であると考えられた。発がん性は認められなかったが、の後ですが、JMPR では 2,000 ppm 投与群雄で死亡率が高く、本試験は発がん性の評価に用いるのは不適切であるとされている。また試験に使用された動物数も少なかったことから、農薬専門調査会は、本試験を発がん性の評価に用いるのは不適切であると判断したというような文案を考えさせていただきました。御意見いただければと思います。

35 ページの 20 行目からのマウスの試験に戻ります。こちらは御審議既に済んでおりまして、種々の臓器のアミロイド症、腎慢性炎症、肺リンパ球増生の増加が認められております。腫瘍性病変については認められなかったというふうにされております。

以上になります。

○ 西川座長

それでは、イヌの試験とマウスの試験については特にコメント等出ておりませんので、特に御意見なければ割愛して進めたいと思います。

問題はラットの試験ですが、併合試験の①で、空腸の未分化肉腫が出ているということ。その腫瘍の起源を明らかにするために、免疫組織化学をやって、c-kit が染まる腫瘍があったということで、いわゆる胃腸間の間質性腫瘍であることがはっきりしたということになります。それでその腫瘍が出てきた、腫瘍の性格といいますか、組織系については、一応ははっきりしたわけですが、その発生のメカニズムについては、はっきりしていないということがあります。メカニズムをどこまで追究すべきかということは議論すべきかと思うのですが、結構難しい面があって、このタイプの腫瘍は人でも見られるわけですが、何が原因かなんていうのはそこまで言及できるだけのデータはないと思います。したがって、そのメカニズムについてはそれほど追究すべきものではないというふうに考えますけれども、問題は 33 ページの表 25 に、空腸で見られた肉腫の発生頻度がありまして、雌で低い用量から、1、1、1 で 12 と。実際に統計学的有意差があるのは、雌では一番高い用量だけ、雄では 400 ppm 以上の群で見られていますけれども、特に雌での発生頻度をどのように評価するかですが、長野先生からは腫瘍そのものはまれな腫瘍であって、1 例であってもそれを重視して評価すべきであるという、そういう御意見が出

ておりまして、それはごもっともな意見だと思います。長野先生、その点について何か御意見をお願いします。

○ 長野副座長

50 ppm、80 ppm、400 ppm に 1、1、1 と出ていまして、これだけ発生がまれな腫瘍ですから、被験物質の投与による影響ということを念頭に置いて、評価したほうがいいと思います。

○ 西川座長

腫瘍の発生するパターンが何か余り見たことのないパターンですけれども、こういうケースというのは結構あるものなのではないでしょうか。

○ 長野副座長

普通はフィッシャー検定等でずばっと切ってしまうというのが普通だと思います。ただ、今回は余りにもまれな腫瘍ということで、その発生率が少ない場合でもやはり考慮したほうがいいと考えます。

○ 西川座長

その腫瘍の発生パターンが低い用量から、1、1、1、12 というそういうような発生の仕方をしているのですけれども。

○ 長野副座長

そうですね。用量関係からすると、50 と 80 ppm は大変近いですね。そういう意味で、1、1 という数字が出るのかなと思います。ただ、400 ppm がやや少ない、たまたま少なかったような気がします。

○ 西川座長

わかりました。そうしますとこの試験については無毒性量が雌では 50 ppm 未満ということになります。あと、無毒性量が設定できなくて最少毒性量しか設定できないので、安全係数をどうするかという議論になるのだと思いますので、それはまた後ほどしたいと思います。

それと、あと摂餌量の減少については、これはいいですね。体重増加の抑制を伴っていないということなので。

○ 堀部課長補佐

川口先生の御意見は、上のドーズでは摂餌量減少が明らかなので、毒性としたほうがよいだろうという御意見です。山手先生は、体重増加のないところなので、これは毒性としなくてもよいと。長野先生も山手先生と同じ、かつ一時的な変化ですから、この 400 については毒性ととらなくてもよいだろうというふうに御意見をいただきました。

○ 西川座長

なるほど。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

データとしては抄録の 98 ページに出ています。上のほうの表が体重の表です。そう

しますと雌のほうの 400 ppm では、24 週だけが 4%で有意差が出ているだけです。摂餌量のほうを見ましても、下の表ですが、雌のほうの 400 ppm はやはり 24 週だけが低値になっているということで、一時的な変化というふうに見ていいのではないかと思います。そういう意味で、毒性影響としてとらなくていいと判断しました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

では、摂餌量減少は、上の用量に移動することなのでしょう。

○ 長野副座長

そうですね。一番上の 800 ppm だけでいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

では、これを 800 ppm のところに移動させるということにします。

それからあと細胞増殖試験の結果から、非遺伝的なものと、これは確かにそんなことは言えないと思いますので、その 1 文を削除したということですね。

それからあとは、33 ページの(4)の追加試験、これを意味のある試験ではあるけれども、コントロールと投与群、2 用量でしかやっていないこと等を含めて、参考の資料として扱うということで、よろしいかと思います。

それから 34 ページの(5)のラットの併合試験についてと、先ほど事務局から読み上げていただきましたように、JMPR でもその死亡率が高いことから、発がん性の評価には不適切であるということに記載されていることに加えて、そもそもがん原性試験を評価するための動物数が十分でないというようなことから、この試験を参考資料とするということにしたいと思います。

よろしいですね。そうしますと(3)の試験で、空腸の肉腫を根拠に無毒性量が設定できなくて、最初に毒性量しか設定できないという、そういうことを踏まえて ADI をどのように求めるかということについて、最後に議論をしたいと思います。

それでは続けて、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

先生、失礼いたします。ちょっと戻ってしまいましたが、評価書の記載ぶりについて御確認いただければと思います。

まず、32 ページのラットの試験は、先ほど摂餌量、400 ppm の摂餌量減少をとらないという御判断をいただきましたので、雌の無毒性量が……失礼いたしました。これは 50 のがんをとりますので、50 ppm 未満ということで。すみませんでした。

それと、33 ページの 10 行目からの EPA の記載ですけれども、参照用に記載がございまして、こちらの調査会部会の御判断をいただきましたので、この EPA の記載は削除させていただいてもよろしいですか。

同様に、JMPR の記載ということで、35 ページの 10 行目からございまして、こちら

も削除させていただきたいと思います。

そうしましたら、36 ページから、まず二世代繁殖試験になります。この試験については特段追加資料要求事項などございません。繁殖能に対する影響は認められておりません。

37 ページの三世代繁殖試験につきましても、繁殖能に対する影響は認められておりません。37 ページの(3)のラットの発生毒性試験につきましては、抄録には記載のあった試験なのですけれども、評価書に記載がございませんでしたので、今回、追記させていただきました。代田先生に内容の御確認をいただいております、あと御意見といたしまして、38 ページにいただいているのですけれども、後から群を追加して行われた試験で、対照群にも認められる所見について、被験物質の影響を評価するのに余り適していないと考えられるということ、奇形も認められていないので、変異を十分に評価できる②の試験というのが実施されているのですけれども、こちらから評価するのが適切ではないかと考えますということで、参考資料としてはいかがかという御意見をいただいているところです。

あと、評価書の記載内容については御確認いただいて、適宜修正などはいただいているところでございます。

38 ページの 5 行目からになります、ラットの 2 本目の発生毒性試験の 2 になります。こちらの試験は特段御意見などいただいております、催奇形性は認められなかったという結果になっております。

39 ページ、ウサギの発生毒性試験になります。こちらは 14 行目から 15 行目に、このような奇形は妊娠末期に発生するもので、検体投与期間中ではないことから、検体投与の影響ではないと考えられたというような文案が、前回御審議のときに御検討いただいて記載させていただいているものなのですけれども、この内容について、再考が必要ではないかというふうに御意見いただいております、水頭症に関しまして、有意差が認められていないので、影響ではないと考えられますというふうに御意見をいただいているところでございます。

また 39 ページの 21 行目からはウサギの試験になっておりまして、こちらの 27 行目の網かけの部分、胸骨分節の癒合の増加につきましては、影響と考えますという御意見をいただいております、その後の水頭症が認められたが検体投与の影響ではないと考えられたという記載につきましては、1 例の発生ということですので、特に記載の必要もないということで、削除いただいているところでございます。ただし、抄録のほう、こちら海外評価書にあった情報に基づいて記載がございまして、抄録には情報が載っておりませんので、そちらに入れておくことは必要でしょうというふうな御意見はいただいているところでございます。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

繁殖試験については、特に問題はないということですね。それから、発生毒性試験、ラ

ットの①、37 ページからですけれども、ここで代田先生から、後から群を追加した試験であって、総合的にこの試験は参考資料としてはどうかという御意見ですけれども、この試験を参考としても、別に影響はないですね。ので、一応、代田先生の御意見に従って、参考資料としたいと思えますけれどもよろしいですか。

では、一応そのようにしたいと思います。

それから、あとウサギの発生毒性試験が 2 つありますけれども、結局、最初のウサギの①の試験については、水頭症は有意差がないので影響でないという取り扱いをしたいと、代田先生の御意見、それから②の試験では、これも水頭症について特に取り立てる必要がないということですかね。一応、代田先生の御意見のとおり修文されているというふうに理解してよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

代田先生の御修文どおりなのですけれども、ちょっと今、(5)の試験と(6)の試験の間で、水頭症の消し方に整合性を欠いているように見られますので、というのは、ウサギの①番の試験では水頭症の事実を書いていて、ただ御意見としては適切ではないという御意見をいただいております、2 番のほうでは明確に削除の御意見をいただいておりますので、部会終了後、代田先生の御意見をもう一度確認をして、どのような取り扱いにするか確認をさせていただければと思います。

○ 西川座長

そうですね。最終的な評価には大きな影響はないと思いますので、従ってこれはウサギの試験は催奇形性はなかったと書いてよろしいのですか。

○ 堀部課長補佐

恐らく、そういう御意向だと思いますので、そこも先生に確認をさせていただきます。

○ 西川座長

確認の上、そのとおりであれば明記したほうが良いと思います。

○ 堀部課長補佐

水頭症はこれだったら意味がないという御意見というふうに理解しておりますので。

○ 西川座長

そういうことですね。

では、ちょっと確認をしていただいて、適切に修文していただければと思います。

それから次に遺伝毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

40 ページからの記載になりますが、追加資料要求事項といたしまして、42 ページに御説明がありますが、検体の復帰突然変異試験の中で、41 ページの表ですと、中ごろの復帰突然変異試験の一番下の 1991 年の試験です。こちら TA 100 株だけで、陽性の結果が得られているのですけれども、JMPR の資料からの情報で、詳細が不明ということで、原著の提出が求められました。今回、原著の内容を森田先生御確認くださいますので、こち

ら極めて高い用量で陽性が得られているものということで、判断としてはすべて陰性という判断をして構わないでしょうということで、御意見をいただいているところです。その御意見にあわせまして、修文案もいただいております、評価書のほうに反映させていただいております。

また、代謝物につきましても、代謝物 E、F、H の結果が追加されまして、こちらは 43 ページになりますが、追加資料要求事項で考察することというふうに求められているのですが、試験が実施されたものです。こちらのほうも陰性の結果が出ておりまして、追記させていただいております。これらの内容については、特段問題がないということで、評価書の記載については御修正いただいたところでございます。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

結論として、親物質の代謝物も、特段問題となる遺伝毒性はないということになるかと思えます。

よろしいですね。空腸に肉腫が発生しているので、遺伝毒性があるかないかというのは非常に重要なところだと思いますけれども、拝見したところ、特に遺伝毒性を強く疑う所見はないというふうに思えます。

次に、その他の試験について説明お願いいたします。

○ 横山評価専門官

その他の試験は、43 ページからになります。まず(1)の試験ですけれども、ラットの併合の試験で認められました肉腫について、追加で免疫染色が行われたというもので、先ほど少し御説明させていただいたものです。表 33 がその結果になっておりまして、空腸の未分化肉腫については、カハールの間質細胞由来であるというふうに考えられております。

44 ページから、空腸の細胞増殖試験が実施されておりまして、こちらにつきましては、前回御審議いただいております。まず①の試験は、SD ラットを使って試験が実施されておりまして、800 ppm 投与群のラット雌雄で、投与 1 週間後に空腸平滑筋層の細胞増殖の増加が認められ、同群のラット雄では、投与 4 週間後にも増加が認められたという結果になっております。

2 本目の試験は、Wistar ラットの試験で、900 ppm で実施されておりますが、空腸の平滑筋層の細胞増殖は、投与群の雌雄とも対照群との差は認められず、病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められなかったという結果になっております。

3 番と 4 番は、類縁化合物の試験になっております。まず、3 番の試験で、シス体の投与では、空腸平滑筋層の細胞増殖増加が確認されております。あと、類縁化合物の NPP 及び代謝物 B では、検体投与の影響は認められなかったとされております。4 番の試験では、トランス体投与では、空腸の平滑筋層の細胞増殖が認められております。プロパルギットアルコールというものの投与では、対照群に比べて減少したという結果になってい

るとのことです。

45 ページの⑤の試験ですけれども、追加資料要求事項が求められておりまして、内容は 46 ページに記載させていただいておりますが、肉眼的病理検査で空腸に腫瘍が認められているということで、考察することという要求でして、回答としましては、染色標本作製して、病理組織学的検査を新たに実施しております。その結果、3 例とも平滑筋肉腫で、さらに 400 ppm の雄 1 例、800 ppm 雌 1 例では、腺がんも腫瘍部位に認められたというような結果が得られております。このような結果に基づきまして、本文中の記載を 9 行目から 14 行目のように追記させていただきまして、先生方から御意見をいただいております。山手先生から、網かけの部分なのですけれども、腺がんの形成としてはどうでしょうかという御意見、長野先生からは、腺がん（悪性小腸上皮細胞）に修文してはどうですかという御意見をいただいております。

また、47 ページになりますが、山手先生からはこのような腫瘍について、GIST と呼ばれて、平滑筋肉腫である本例も未分化肉腫と類似腫瘍と考えますということで、参考のコメントをいただいております。長野先生からも他の試験で発生している未分化肉腫と同じタイプの腫瘍というふうに御意見いただいているところでございます。

また、47 ページは 6 番の試験が実施されております、こちらにつきましては、長野先生から、空腸の細胞増殖試験の 5 の前の試験なのですけれども、細胞増殖が認められたのが、20 カ月後の雄だけということ、また細胞増殖と空腸腫瘍の直接的な関連の証拠はないという EPA の見解がございますことから、こちら細胞増殖試験のまとめの部分になりますが、12 行目から 17 行目までの記載のうち、16 行目の強くというところは削除したほうがよいという御意見をいただいているところでございます。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、まず 43 ページの(1)、今回追加された試験として、空腸未分化肉腫の免疫組織化学的試験ですけれども、それで、kit 等、陽性になるものは見られたので、カハール細胞由来の腫瘍であるということで、これはある意味、明らかなことだと思うのですけれども、長野先生も同意されるということです。よろしいですね。

○ 長野副座長

はい、そう思います。

○ 西川座長

それであと次が増殖能を見た試験で、ラット、マウスについて実施されております、特には修正はないのですけれども、45 ページの⑤と、47 ページの⑥について、コメントが出ています。

それで、問題は平滑筋肉腫と腺がん様の悪性腫瘍が見られたということで、その主に用語についてのところです。それで、これは病理組織学的に平滑筋肉腫と言っているのです

けれども、これは山手先生が指摘されているように、**GIST** というか、間質肉腫とその像は非常によく似ているので、これはきちっと免疫組織からすればおさまってくるのではないかという気がします。したがって、平滑筋肉腫であるというむしろ確証はない気もするのですよね。それからもう一つ、腺がんの形成というか、上皮を巻き込むような場合に、腺がんのような像を呈する場合があつて、それが肉腫に伴って二次的に上皮の変化を来したのか、あるいは同時に上皮と非上皮が巻き込まれて、そういう像を呈したのか、それはどちらかわからないのですけれども、**GIST** そのものが腺がんの像を呈するということは恐らくないと思いますので、腺がん、あるいはその類似したような腫瘍が発生していたものと思います。したがって、腺がんの像であれば腺がんとして明記してもいいような気がしますけれども、問題は平滑筋肉腫ですね。非常に **GIST** と近い腫瘍であつて、区別が難しいように思いますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今回、回答書で記載されている文章を見ますと、**Leiomyosarcoma** ということで一応書いてありますけれども、大もとのこのがん原性試験で出た腫瘍と全く同じタイプというふうに考えていいと思うのです。ですから単にここは、という診断があつたというような記載でいいのではないのでしょうか。

○ 西川座長

その真偽はともかく、平滑筋肉腫と腺がんの発生があつたという記載が。

○ 長野副座長

という診断をしたというような文章でいいと思います。

○ 西川座長

そうですね。そうすると 46 ページの 11 行目からですね。それを今、長野先生から指摘されたような修正を加えたいと思うのですけれども。長野先生、もう少し具体的にお願いできますか。

○ 長野副座長

11 行目からですが、3 例すべてが平滑筋肉腫、カンマ、またこのうち 400 ppm 投与群の雄 1 例及び 800 ppm 投与群の雄 1 例の腫瘍の部位には、腺がんの形成があつたと診断された。

○ 西川座長

事務局、よろしいですか。では、そのように修文したいと思います。

あとはよろしいですかね。積み残しはないですね。

では、以上で、次に食品健康影響評価についてに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

48 ページお願いいたします。ラットを用いた動物体内運命試験の結果、体内吸収率は 24.0 から 55%、 $T_{1/2}$ は 0.4 から 0.5 日とされています。主要排泄経路は多くの試験で糞

中という結果が出ております。主要代謝物は、E、F、G、H、I、あと B、M が存在しておりました。乳汁を用いた動物体内運命試験では、組織中放射能濃度は、肝臓中で最も高く、肝臓中では 0.16 から 1.11 $\mu\text{g/g}$ 、ほかの組織では 0.02 から 0.05、0.08 から 0.21 $\mu\text{g/g}$ というような結果になっております。

植物体内運命試験の結果、可食部における主要成分はプロパルギットで、10%TRR を超えて認められた代謝物は、B、C、E となっております。

作物残留試験の結果、可食部における最大残留値は、ナツミカン果皮の 8.70 mg/kg となっております。魚介類における最大推定残留値も算出されております。プロパルギット投与による影響は、主に体重増加抑制、血液、これは貧血に認められております。繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。森田先生から生体にとって問題となるというのは不要という御意見をいただいております。

26 行目になりますが、SD ラットにおいて、空腸未分化肉腫の発生増加が空腸細胞増殖試験で平滑筋肉腫の発生及び悪性小腸上皮細胞の出現が認められたが、他の動物種では発がん性は認められず、生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとしておりまして、この 28 行目の生体にとって問題となるようなところとは、森田先生からは削除でという御意見をいただいております。一方、長野先生からは明確ななどの表現にしたほうがよいというふうに御意見をいただいております。

また、山手先生から、空腸未分化肉腫のところにカハール細胞由来を御追記という御意見をいただいております。ここは評価書中、カハール細胞由来という文言と、カハールの間質細胞というような文言が混在してしまっておりますので、カハールの間質細胞由来というふうに修正してよろしいか、御確認いただければと思います。

また、ちょっと戻らせてしまいました。山手先生から空腸細胞増殖試験で、平滑筋肉腫の発生及び、の後で、悪性小腸上皮細胞の出現というところは、腺がんというふうに御修正いただいているところでございます。これらの御意見につきましては、49 ページのほうにまとめさせていただいております。

49 ページのボックスの下になりますが、各種試験結果から、暴露評価対象物質につきまして、農産物と魚介類中の暴露評価対象物質は、プロパルギットと提案させていただいております。與語先生から、親化合物のみで大丈夫ではないかという御意見をいただいております。

こちらの ADI の設定に関しましては、御提案といたしまして、現在、一番小さい NOAEL といたしまして、ウサギの試験の発生毒性試験の 2 mg/kg を根拠で、安全係数 100 ということで提案させていただいておりますが、先ほどの御議論でラットの併合試験で一番下の 50 ppm、LOAEL ということで御意見いただいております。そうしますと LOAEL、2.95 mg/kg で、あと SF です。現時点で JMPR で 300 を掛けているという

ことで、検討が必要というふうに御意見をいただいているところでございます。このような内容になって、まとめさせていただいているところでございますが、御検討をお願いできればと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思います。まず、動物体内運命試験について、玉井先生いかがですか。

○ 玉井専門委員

1カ所、13行目ですけれども、3及び20というのは、3及び20ですね、これ。違いますか。その上、11行目は3及び20で、多分、20だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

根本先生よろしいですか。

○ 根本専門委員

ございません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に與語先生、お願いいたします。

○ 與語専門委員

特にございません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうすると、あとは毒性関係で、遺伝毒性について生体にとって問題となるようなという部分を削除したほうがよいのではないかという森田先生の御意見があるのですが、一方、長野先生はそのかわりに、明確なという表現にしたほうがよいのではないかということですか。

長野先生、何か。

○ 長野副座長

これは私のほうの意見は削除します。

○ 西川座長

では、森田先生の御意見を取り入れて、生体にとって問題となるようなというところを削除するということによろしいですか。

○ 長野副座長

結構です。

○ 西川座長

今のところが、24行目から25行目ですが、そうすると28行目にも同じような生体に

とって問題となるようなというその言い回しがあるのですが、ここは残すということですか。森田先生の御意見では。

○ 横山評価専門官

すみません、ちょっと評価書上、漏れておりましたが、森田先生の御意見、御確認しましたところ、ここも削除でいただいています。失礼いたしました。

○ 西川座長

わかりました。では、両方とも削除ということをお願いします。

それから、あとは空腸の細胞増殖試験で認められた平滑筋肉腫と腺がん様の悪性腫瘍ですが、先ほど議論しましたように、これは恐らく一連の腫瘍の可能性があるということで、この 27 行目の部分は削除してもよいのではないかと御意見だったかと理解しておりますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

この部分は 26 行目から読みますと、発がん性試験で空腸未分化肉腫（カハール細胞由来）の発生増加が、としまして、その後を空腸から小腸上皮細胞の出現までを切ってしまうと、発生増加が認められた、で切れればいいのだと思います。

なお、先ほど 46 ページ目の文章の修正をしましたが、46 ページの 13 行目から後の部分の、これらの所見は検体投与云々という部分なのですが、ここのところを、これらの腫瘍は 2 年間の慢性毒性/発がん性試験で誘発された大腸未分化肉腫と同様な腫瘍と考えられるとしたほうが良いと思いました。そうしますと、今のところがうまく切れそうだなと思います。

○ 西川座長

腺がんのほうはどうしますか。平滑筋肉腫と未分化肉腫と、恐らく同じようなものだと思うのですけれども。

○ 長野副座長

この回答書の中では、1 つの腫瘍の中に平滑筋肉腫と腺がん様の部分があるという記載なので、やはり未分化肉腫で統一したほうが良いと思います。

○ 西川座長

わかりました。それでは、46 ページの 14 行目以降に、今の長野先生の御意見を追加することになりますので、事務局、フォローできましたか。

○ 堀部課長補佐

後でもう一度、文案を確認させてください。

○ 西川座長

よろしくお願いします。

そうしますと、先ほどの長野先生の御意見では、48 ページの 26 行目は、発がん性試験で空腸未分化肉腫（カハール細胞由来）の発生増加が認められたが、で後はそのままということですね。

特に問題点は残っていないかと思いますが、後は ADI の設定に行きますと、NOAEL 的に一番低いのはウサギの発生毒性試験の 2 mg/kg、それからラットの併合試験の LOAEL ですね。最少毒性量が 2.7。

○ 堀部課長補佐

先生、これは JMPR は 2.7 としているのですが、こちらの評価書上では、検体摂取量としては 2.95 という数字が挙がってまいります。

○ 西川座長

なるほど。そうすると、JMPR は例の換算式を使っているのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

恐らくそうではないかと思いますが。農薬専門調査会としてはいつも使う数字は平均検体摂取量の実値から来ますので、2.95 という数字になります。

○ 西川座長

なるほど。やはりこの実際のデータに基づいた数値のほうが多分正しいと思いますので、そうするとこの最少毒性量は 2.9 幾つですか。

○ 堀部課長補佐

最少毒性量は 2.95、JMPR のところは 2.7 となっていますけれども、農薬専門調査会で仮にラットをとるとすれば 2.95 で、それをセーフティーファクターの御議論はありますので、追加のセーフティーファクターが仮に 3 だとすると、ADI は 0.0098 という数字が導き出されます。

○ 西川座長

そうすると、まずラットの試験についての安全係数の議論をしたいと思います。その追加係数 3、従って全体として安全係数 300 を適用するという理由は、無毒性量ではなくて、最少毒性量であるということで、JMPR でのその評価と同様に、300 を適用して、結果として同じですね。ADI の 0.01 ということにするのが一つのシナリオで、もう一つは、ウサギの発生毒性試験の無毒性量、2 mg/kg を安全係数 100 で割って、0.02 にするかということです。

それで、安全サイドに立てば、より低いほうをとるということは当然かと思うのですが、もう一つ議論しておくべきことは、ラットの併合試験で無毒性量が求められなかったことから、安全係数を 300 にしているのですが、そのエンドポイントが肉腫であったという点について、果たして追加の係数 3 でいいかということについては、議論せざるを得ないと思いますが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

100 はいいです。その次に、LOAEL という面で幾つにするかという問題と、それから発がん性を幾つにするかという問題なのですが、やはりどれにしろ根拠はないように思います。

ただ、今回も下のほうの用量、50、80、400 ppm、ここが全部 1 例ずつしか出ていな

いという面を考えると、余り大きい数字も掛けられないのかなと思います。そうしますと、JMPR に準じてという先生の考え方がやはり適切と思います。

○ 西川座長

ごもっともな御意見だと思います。今の点について、何か御意見があればぜひお聞かせいただきたいと思うのですけれども。

廣瀬先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

結論的にはそれでいいと思うのですけれども、発がん性試験で、肉腫が出ていますけれども、本来だとこれだけ肉腫が出ると、前がん的な病変ですね、カハールの介在細胞の増殖とか、そういう変化が出ていてもおかしくないのですけれども、それが記載がないのですね。これは多分、なかなか HE で見ても判断がつかなかったから、そういう変化がとえられなかったのではないかなと思うのですけれども、そういう前がん変化がやっぱりはっきりとえられていないということも考慮すると、やはりこれは 50 が LOAEL であって、それで安全係数をとらないといけないということはもう間違いないと思います。

セーフティーファクターについては、50、80、400、それぞれ 1 例ずつですから、かなり NOAEL に近い LOAEL かなと思いますので、300 というのは妥当な線かなというふうに考えますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

先ほども申し上げたように、1 例、1 例、1 例とこういう発生頻度を示すような試験というのは余り見たことはないですよ。だから、低用量とその上の用量に近いということもあるのですけれども、やっぱりそういう意味からは重篤性からいけば、余り強くする必要がないのかなという気もします。したがって、廣瀬先生と長野先生の御意見、ごもっともなところだと思います。

ほかに御意見なければ、とりあえずラットの 2 年間の併合試験での最少毒性量 2.95 を安全係数 300 で除した数値を、ADI に設定したいと思います。よろしいですね。

そうしますと、本日の審議を踏まえ、プロパルギットの 1 日摂取許容量 ADI につきましては、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における最少毒性量 2.95 mg/kg 体重/日を根拠として、これを安全係数 300 で除した 0.0098 mg/kg 体重/日と設定することを、農薬専門調査会の審議結果（案）としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

特に御異論ないようですので、御承認いただいたものといたします。

どうもありがとうございました。

そうしますと、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

プロパルギットにつきましては、今日御修文案を随分いただきましたし、代田先生にも御確認いただきたい点がございますので、修正したものをメールでお送りさせていただい

て、先生方に御確認をお願いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほどのシプロジニルの腎臓のところの書きぶり、今すぐ配付させますので、少しだけお時間いただけますか。

今、お手元にお配りしたところでございます。先ほど私、読み上げで申し上げたところでございますので、御確認をいただいたほうがよろしいかと思ひまして、配付をさせていただきました。46 ページと書いてあるところの 11 行目以降でございますが、親動物 P、児動物 F1 世代の 100 ppm 投与群雄で認められた腎絶対重量及び比重量増加については、関連する病理組織学的変化が認められていないこと、増加の程度が軽微であること、さらに 90 日間亜急性毒性試験ラットにおいて、より高用量である 300 ppm 投与群においても、腎臓の重量変化が認められていないことから、毒性的意義は低いと考えられたとさせていただきます。無毒性量については雌雄ともに 100 ppm と、今ちょっと雄と雌が分かち書きになっていますけれども、雌雄とも 100 ppm、児動物は 1,000 ppm ということで、繁殖能に対する影響はなしというふうに修正をさせていただければと思っております。御確認をお願いいたします。

○ 西川座長

よろしいですか。これでよいと思います。

○ 堀部課長補佐

それから先ほどのプロパルギットのほうの催奇形性に関する御判断、代田先生、大丈夫ですかということなのですが、メールでは代田先生と御相談していて、そこでは催奇形性はなしという御判断をいただいていたということが判明いたしましたので、その旨、まず申し添えます。書きぶりについては、後ほど代田先生と御相談させていただきたいと思ひます。

以上で、剤の関係は終わりになりますけれども、次に進んでもよろしいですか。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

次の日程についての御連絡でございますが、本部会の次回の日程でございますが、7 月 26 日木曜日でございます。木曜日でございますので、時間につきましてはまた追って先生方に御連絡はさしあげたいと思ひますが、26 日木曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

それから、幹事会でございますが、その 2 日前、24 日火曜日、こちらは 14 時からの開催ということで、予定をさせていただいております。先ほど御覧いただきましたシプロ

ジニル、幹事会にこの日に上程する予定でございます。

事務局から以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかには何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。