

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第19回会合議事録

1. 日時 平成24年8月3日（金） 13:59～17:17
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（ジフェノコナゾール、フルフェナセット）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)
上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、
義澤専門委員、若栗専門委員
 - (専門参考人)
林専門参考人、平塚専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員
 - (事務局)
栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、進藤技術参与、磯技術参与、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 ジフェノコナゾール農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料3 フルフェナセット農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
 - 資料5 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について
 - 参考資料1 トリアゾール共通代謝物取りまとめ（案）（非公表）
 - 机上配布資料1 マウス白内障のベンチマークドーズ
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
定刻より若干早いのですけれども、冒頭からお越しいただける先生方、皆様おそろいで
ございますので、ただ今から第19回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

もうクールビズの話は特に差し上げることもないと思いますが、私どもも軽装でさせていただきますので、御理解、御協力をよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の先生方 8 名にお越しいただく予定なのですが、先ほど津田先生から御連絡いただきまして、交通機関の影響によって若干遅れるかもしれないというお話がございました。先ほど座長とも少しお話を差し上げましたが、例えば審議の中で、ここは津田先生の御意見を伺ったほうが良いというような御意見がありましたら、審議順を工夫していただくとか、そのようなことはできるかと思っておりますので、よろしくお願いいたします。それから、専門参考人として平塚先生と林先生にも、今日も引き続きお越しいただいております。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、一番暑いときの部会になりました。

今日は、ジフェノコナゾールとフルフェナセット、この 2 点につきましての食品健康影響評価でございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料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、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬専門調査会での審議状況一覧。資料 2 は農薬ジフェノコナゾールの評価書（案）たたき台。資料 3 はフルフェナセット評価書（案）たたき台。資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー。資料 5 は、後ほど御説明を差し上げますが、農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について、7 月 24 日幹事会決定のものでございます。

それから、参考資料 1 でございます。本日、ジフェノコナゾールということで、代謝物、トリアゾール系の共通代謝物を持つ化合物が議題となっておりますので、参考としてトリアゾール共通代謝物のまとめ、この部会で 3 月におまとめいただいたものでございます。

それから、机上配布資料 1 といたしまして、雄マウスの白内障のベンチマークドーズということで、先生方にも昨日メールで、相磯先生から御提案をいただいているところでございますが、相磯先生からいただきましたファイルをそのまま刷り出して、資料としてつけさせていただきます。

本日の配布資料は以上でございます。過不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

なお、農薬専門調査会は、各部会は 1 回 1 剤の審議を原則として運営していただい

いるところですが、本日御審議いただく剤、2 剤とも既に一度御審議をいただきましたコメント返しとなっておりますので、原則を破らせていただいて 2 剤の評価書を御用意させていただきました。御了承ください。

以上でございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございます。

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」というものの専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いします。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します専門委員等の先生方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。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただいた確認書を確認させていただきましたが、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先生はいらっしゃらなかったということを御報告申し上げます。以上です。

○ 上路座長

提出いただきました確認書については、相違はございませんね。

それでは早速でございます。ジフェノコナゾールのほうから始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願います。

○ 堀部課長補佐

御説明に入る前に 1 点だけ、本日の剤につきまして御説明申し上げます。

本日御審議いただきます 2 剤につきましては、事務局の都合で大変申しわけございません。タイムクロックの関係がかなりタイトになっておりまして、文言等はもう既に先生方にごらんいただいて、固めていただいていると思いますが、なるべく早い幹事会に御報告をする必要がございます。文言の大きな修正等ございました場合には、本日、部会中に修正案をつくらせていただいて、その場で確認いただくこともあろうかと思っておりますので、何とぞ御了承いただければと思います。

それでは、説明を始めさせていただきます。

○ 上路座長

お願いします。

○ 横山評価専門官

資料 2 をお願いいたします。

本剤は、今回は今年の 6 月 21 日に御審議いただきまして、追加資料要求事項が出されましたので、今回御審議をいただくものでございます。

まず、資料 2 の 6 ページになります。「要約」についても御意見をいただいているところですが、こちらは最後に食品健康影響評価の書きぶりにあわせて御確認いた

だきたいと思いますので、後でお願いしたいと思います。

早速、ラットの動物体内運命試験ですけれども、10ページをお願いいたします。

追加資料要求事項といたしまして、AUCの精査についてと、記載の確認がございまして、回答が出ているところでございます。表1につきましましては、回答に基づきまして記載整備させていただいております。

次の要求事項は13ページになりまして、こちらは、代謝物Mの2つの異性体についての確認と、異性体比の確認の要求がございまして、異性体比に関する正確な情報が得られないという回答がございましたので、評価書の13ページの16行目、17行目、異性体比については削除させていただいております。

ラットの代謝については以上でして、あと畜産動物の代謝については、記載整備だけさせていただきます。

植物体内運命試験につきましましては、追加資料要求事項が26ページにございまして、これはトリアゾール環とフェニル環の脱離についての回答が出てきております。その部位によって違うということでございます。また、追加の情報がございまして、子実中の残留量、26ページの14行目から16行目、追記させていただいております。

27ページにまいりまして、こちらは下のほうに追加資料要求事項4がございまして、これは代謝経路の確認などの要求がございました。代謝物で1つ削除になったものもございまして、そちらについては抄録の修正がなされております。あわせて、評価書の代謝物の番号などについても修正させていただいております。

また、27ページの16行目から21行目につきましましては、記載の整理を事務局でするとともに、上路先生からは御修正をいただいているところでございます。

植物体内運命試験につきましましては以上になります。

続きまして、土壌中運命試験につきましましては、まず28ページ、こちらは実濃度の併記ということで情報がありましたので、評価書にも追記させていただきました。

あと、水のほうにつきましましては、記載整備だけさせていただきます。

31ページの作物残留試験につきまして、追加の作物残留試験が国内、海外とも出されましたので、それにあわせて若干追記をして、記載の整備をしているところでございます。最大残留量といたしましては、特に変更はございません。あと、代謝物の分析の情報がございましたので、追記しております。具体的な試験成績につきましましては、後ろのほうの別紙4と5に追記しております。

○ 上路座長

横山さん、ここで一度ストップしましょう。

平塚先生、動物体内のほうは何か。

○ 平塚専門参考人

特にありません。

○ 上路座長

私のほうも、修正要求事項に対してきちんと答えていただきまして、特にございません。ということで、ここまでは終わりということになります。

次のところですか。お願いします。

○ 横山評価専門官

そうしましたら、34 ページからが毒性になりまして、まず急性毒性試験、35 ページになりますが、こちら、表 17 の試験につきまして要求事項、要求事項の内容は 36 ページになります。「胸腺及び肝臓の斑」というものですが、組織のうっ血を示すものということで、相磯先生、義澤先生から御修文をいただきまして、表 17 の「観察された症状」のところを御修正いただいているところがございます。また、「観察された症状」の「自発運動量の亢進、自発運動低下」というのがございまして、網掛けにさせていただいているところですが、津田先生コメントということで御確認いただいております、亢進と低下ということで相反する所見ということなのですが、「事務局より」で御説明させていただいておりますとおり、個体別データによりますと、時間経過とともに自発運動の低下する個体、亢進から低下へ、また低下から亢進する個体があるなど、両方の所見がございましたので、こういう記載になっているところがございます。

続きまして、追加資料要求事項は 37 ページからの試験になります。

まず、追加資料要求事項についてですが、これは胆管増生に伴う線維化と病理組織学的所見のグレード化があれば併記することということで回答が出されておまして、御了解いただいているところかと思えます。

あと、表 20 の 250 ppm 以上の雄の所見になりますが、この摂餌量低下につきまして、「毒性影響とはしないほうがよいと考えます。」という御意見をいただいております。こちら御確認いただきまして、1 つ上の 1,500 ですか、こちらに上げてよろしいかどうか御確認いただければと思います。

また、37 ページに戻ってしまうのですが、本文中、21 行目から 23 行目につきましては、相磯先生、義澤先生から、ALP の有意な増加について追記をいただいているところがございます。休薬で回復するという点について御追記いただきました。

39 ページになりますが、「NOAEL について」ということで御意見をいただいているところがございます。これは、肝臓重量の変化についての考え方でいただいているところでございます。

39 ページ、ラットの亜急性毒性試験になります。

こちらは少し評価書が前後するのですが、評価書の 55 ページ、56 ページになりますが、イヌで白内障が認められておまして、56 ページになりますが、追加資料要求事項 18 ということで、白内障についての考察が出されておまして、その考察に際して、JMPR の資料ですとか、②、オーストラリアの資料などを参照してということになっておまして、この②の APVMA、これはオーストラリア当局の評価書になりますが、日本に提出されていないラットの 13 週間の混餌の試験がございまして、こちらで少数の動物

に白内障が認められている情報があつたということで、今回、回答作成に当たって試験が追加提出されたものです。

すみません、行ったり来たりしますが、39 ページに戻りますと、今回提出された内容に基づきまして記載させていただきました。剤といたしましては、所見は表 22 にまとめさせていただいたとおりです。無毒性量は、750 ppm 投与群で RBC、Hb、Ht 減少などが認められておりまして、無毒性量は雄で 200 ppm、雌では 200 ppm で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は 20 ppm というふうにまとめさせていただいているところでございます。御確認いただければと思います。

40 ページになりますが、こちらにつきましても、肝臓重量の増加について先生方から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、40 ページのマウスの 90 日の資料で、こちらも追加資料要求事項がございまして、41 ページになります。要求事項 8 で、「小葉中心性肝細胞腫大」ですけれども、「肥大」で統一という回答が出てまいりましたので、表 24 の記載を修正させていただきました。

また、これも行ったり来たりするのですけれども、46 ページをお願いできますか。45 ページから 46 ページにウサギの 22 日間亜急性経皮毒性の試験がございまして、こちらの試験では肝細胞空胞化というのが出ておりまして、先ほどのマウスの 90 日の試験では肝細胞脂肪変性という所見が出ております。これについて確認ということで要求事項が出されてございまして、回答といたしましては、「肝細胞脂肪変性」という用語を「肝細胞空胞化」に統一ということで回答が出されましたので、先ほどのマウスの試験、「限局性肝細胞空胞化」というふうに修正させていただいたところ です。

46 ページですけれども、相磯先生、義澤先生から、肝細胞への脂肪の過剰蓄積であると判断したのであれば、「肝細胞空胞化」よりも「肝細胞脂肪変性」もしくは「肝細胞脂肪沈着」としたほうが適切というふうに御意見をいただきましたので、ちょっと戻りますけれども、41 ページの表 24 の限局性肝細胞空胞化の所見の記載ですけれども、どのようにしたらよろしいか御指示いただければと思います。御確認をお願いいたします。

要求事項については以上ですけれども、御意見といたしまして、41 ページの下のほうになるのですが、問題提起ということで、こちら肝重量増加について検討が必要という御意見をいただいているところでございます。

また、41 ページの 4 行目からの箱につきましては、JMPR 評価書にある試験について先生方から御紹介いただいております、その評価書の中では、雄の 200 ppm 群に見られた肝比重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大を適応性変化と判断しているという御意見です。この試験は以上です。

42 ページになりますが、28 週間のイヌの亜急性の試験です。

こちらは、追加資料要求事項 9 といたしまして、内容は 43 ページになります。水晶体混濁（白内障）、尿円柱増加及び尿たんぱく減少、体重の変化、あと貧血所見と眼の低形

成について確認がなされました。

表に戻りますと、42 ページの表 26 になりますけれども、回答に基づきまして、赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンの低下傾向につきましては、体重低下に伴う二次的な変化ということで、削除させていただきました。尿円柱増加についてはそのまま残させていただきました、総たんぱくとカルシウムの低下が雌で認められておりますが、これも体重低下に伴う二次的な変化ということで、削除させていただいております。あと、尿たんぱく減少につきましても、検体投与によるものではないと回答がございましたので、削除させていただいております。

あと、1,000 ppm の摂餌量低下、こちらについては、影響ととる必要があるか、必要がないのではないかとということですか、JMPR のほうで毒性影響としていない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。通常、摂餌量とか低下については、体重増加抑制の見られた用量であわせて影響ととるようなケースが多いかと思っておりますので、こちらのほうを御検討いただければと思います。こちらの試験につきましても、肝重量の変化の判断について問題提起ということではいただいているところでございます。

44 ページ、ラットの亜急性神経毒性です。

追加資料要求事項は 45 ページ、網膜変性について原因は不明であるという回答が出てきております。この試験で後肢握力低下が認められていることと急性神経毒性も認められていることから、神経毒性はありということで評価書のほうをまとめさせていただいております。44 ページの記載につきましては、一般毒性と神経毒性についての無毒性量を分けて記載させていただいているところです。こちらについて、神経毒性のある、なしの判断も含めて御確認をいただければと思います。相磯先生、義澤先生、赤池先生から御意見をいただけないでしょうか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。

45 ページの 22 日間のウサギの経皮試験です。こちらの内容につきましては、先ほど御説明させていただきました空胞化と脂肪変性の用語の問題ですので、こちら御指示いただければと思います。

亜急性は以上になりますが、いかがいたしましょうか。

○ 上路座長

ここでちょっと切りましょう。

それでは、34 ページの急性毒性からですけれども、一番初めに津田先生のコメントが出てきております。津田先生のコメントに対して事務局のほうからの回答が出されているのですけれども、これに対して、やはり所見の矛盾という形になりますでしょうか。津田先生。来たばかりですけれども。

○ 津田専門委員

これだけ読むと矛盾に感じるのですね。例えば、非常に低用量で亢進が出て高用量のほうで低下したというのは、それはわかるのですが、一般薬事作用を見ると、低いところでは低下だけなのですね。どちらかというと急性毒性 *premortem* というか、高いところを

見るから、何でこんなふうに 2 つ出るのかなと思ったのですが、ほかの先生がそれでわかれば大丈夫です。

○ 上路座長

確かに両方の……。両方の反応が認められているということをもう少し格好よく書き直す、ここの所見、自発運動量亢進あるいは自発運動低下ですか、これで何かほかに表現の方法があれば。

○ 津田専門委員

見ていないので何とも言えませんが、自発運動量ですから、かなり長時間見ると思うのです。そういうもので少し上がったり下がったりしてトータルで変化がなければ、書かなくてもいいと思うのですが、よほど際立ったものがあるとするれば、やはりここに書いてあるのかなど。僕には何ともわかりません。

○ 横山評価専門官

個体表を確認いたしますと、24 時間後まで、8 時間までは 1 時間ごとに観察がなされていまして、そのポイントごとに増えたか減ったかというような見られた所見が出ておりまして、例えば最初の 4 時間までは……

○ 上路座長

その部分を先生に見ていただいて。

○ 堀部課長補佐

すぐ御用意して、御覧いただけるようにいたします。

○ 津田専門委員

進めてください。余り大きな問題ではないので。

○ 上路座長

わかりました。では、もし後からコメントがありましたら追加していただくということにしたいと思います。

それでは、その次に 36 ページの、相磯先生、義澤先生からの修正文は、これでよろしいですね。

その次の 37 ページの文章を、21 行目から 23 行目まで修正をしていただいていますけれども、これは事務局のほうから書いていただいた文章をもう少し直したということですね。

○ 義澤専門委員

37 ページのところですが。ここは肝臓の重量の増加を毒性ととるかどうかと絡んでくるのですが、後ろのほうに、39 ページに書かせていただいているのですが、この試験で認められた肝臓の絶対重量及び比重量の増加は、血液生化学的にアルカリホスファターゼの増加を伴っていますので、毒性と判断すべきだろうと考えており、本文のほうを修正させていただきました。この試験では休薬試験を実施していますので、休薬ではこれらの変化は回復しているということも明記した次第でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。相磯先生も同じようなお考えでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい、結構です。

○ 上路座長

それでは、もしほかに御異存がなければ、この文章をそのまま掲載しておくということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

この文章を加筆いただいたポイントというのは、休薬で回復したというところにあるという理解でよろしいですか。と申しますのは、一般的には毒性の表のほうに入れた所見については、余り本文中に書かないということがルールになっておりますので、前のほうにポイントがあるとすると、そこは所見の表に入っておりますので、あえて書く必要がないという話になってしまいまして、休薬のところのポイントでなければ、もう少しシンプルな書きぶりというのも可能かとは思いますが。

○ 義澤専門委員

臓器重量の増加に関して、やはり血液化学的变化が伴っているということが判断材料として非常に重要だと考えますが、その辺は明記する必要はないですか。

○ 堀部課長補佐

ですので、そこはケース・バイ・ケースでの御判断で、ここで書くべきだという御判断であれば、ただ所見を並べただけだったら書く必要はないけれども、そこはリンクしているということにポイントを置くのであれば、そこは先生方の御判断で記載いただくことは問題ないと思います。

ということで、今の先生の御説明からいくと、そのところがポイントになるということですので、幹事会で説明する際にもその点を留意して、なぜこんなことを書いてあるのかと言われても、そこがリンクしていることが判断の鍵になったので書き加えていただきましたという御説明を差し上げるという形でよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

そのほうがいいと思いますが、相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

これは、肝臓の重量の増加を適応性変化ととるか毒性影響ととるかというところにもかかわってくると思います。ここのは、この変化が適応性変化ではないという根拠を明確に示すということです。今、農薬の調査会のほうでもこの辺のところの問題になっているので、丁寧に見たことを入れておいたほうがいいかなと思っています。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

ということは、このまま文章として、その意図するところはそういうことであるということ
ことで記載しておくということ、よろしいですね。

それと、38 ページのほうの表 20 の 250 ppm 以上の摂餌量低下のところ、ここのところ
は、毒性影響としないほうがよいという御判断が得られております。そうしますと、表
20 の 250 ppm 以上の「摂餌量低下」というところが消えて、「250 ppm 以下毒性所見
なし」というふうになります。ということになると、37 ページの下のほうからの文章が
少し変更になると。「250 ppm 投与群」というところが消えて、無毒性量は 40 ppm の
ところを 250 ということになります。いいですね。

○ 横山評価専門官

摂餌量は削除でよろしいですか。それとも 1,500 に記載ということによろしいでしょ
うか。

○ 上路座長

ごめんなさい。無毒性量 1,500 ですね。

○ 堀部課長補佐

1,500 の摂餌量の所見を毒性ととるかどうか。250 は消えるのですけれども、上は毒性
とみなすかどうかの判断が必要です。

○ 上路座長

上は 1,500 の雌の摂餌量変化の……。

○ 相磯専門委員

1,500 は、体重増加の抑制もあり、毒性影響として残しておくべきだと思います。

○ 上路座長

1,500 だけ残しておく。

その次に、ラットの亜急性毒性試験になりますけれども、ここのところは追加提出され
た試験ですので、修文をいただいたということになります。これはいいですね。相磯先生、
義澤先生からも、これに対しての特別な大きな問題はないと思いますけれども、いいです
か。39 から 40 のコメントのところです。

○ 義澤専門委員

これも肝臓の変化をどうとらえるかということです。コメントとして 40 ページに記載
させていただきましたが、肝臓の絶対重量及び比重量の増加とび慢性肝細胞肥大、これを
肝臓における薬物代謝酵素誘導に関連する変化と考えるならば、生体の適応性変化という
判断ができると思います。そういう場合は毒性ととらないということも考えなければいけ
ないわけです。この試験ではどのように判断すればいいのかということの問題提起として
コメントさせていただいています。これは今、ほかの部会でも問題になっていると思いま
す。相磯先生、御意見お願いいたします。

○ 相磯専門委員

JMPR を見ると、750 ppm、肝臓の重量増加、絶対重量と比重量、これらについては

毒性影響と判断していますね。私は、まだ農薬の調査会のほうで適応性変化をどう扱うかという結論が出ていないので、現在での約束事に従った状態でこれを置いておき、750 ppm、JMPR も同じ判断になっていますので、750 ppm の肝臓重量の増加を毒性影響としておいてもいいのかなと思います。

○ 上路座長

このまま 750 を残しておく。それで JMPR の判断と同じというふうに考えてよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。そうしておいてもいいのかなと。いろいろと意見はあると思います。

○ 義澤専門委員

これはいろいろ意見があると思います。どうするのが一番良いのかを悩んでいます。ジフェノコナゾールに関しては、マウス試験で、肝臓の酵素誘導の検討試験が行われています。マウスでは肝臓の薬物代謝酵素誘導が確認されています。JMPR の資料を見ても、この変化については肝臓の適応性変化だと、生体の適応性変化という記載がされています。だから、我々毒性担当としては悩んでいるのが実情です。三森先生、御意見をお聞きしてよろしいですか。

○ 三森委員

37 ページの 13 行目からの 90 日間のラットの試験ですが、これは最高用量は 1,500 ですよね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 三森委員

ここにおいては、1,500 ppm でアルカリホスファターゼ増加があるのですね。

○ 義澤専門委員

あります。

○ 三森委員

なぜ、その後、3,000 ppm まで投与量を上げて、その変化が出なかったのですか。再現性がないですね。

それと、肝重量の増加と肝細胞肥大については、幹事会でこれから議論をしていくということです。ですから、現状までの評価の仕方ですりあえずはまとめるべきではないかと思っています。

○ 義澤専門委員

わかりました。

○ 三森委員

私としては、37 ページですか、最高用量 1,500 ppm の Wistar ラットでは、アルカリホスファターゼは上がっていますので、やはり何らかの毒性変化が肝臓にあったとみなす

べきと思います。したがって、40 ページの表 22 に載っている 750 ppm の肝絶対重量、相対重量は、何らかの毒性作用ととるのかなと思いますけれども、どういうクライテリアで毒性とみなすのか、適応反応とみなすのかという、たたき台もない状態ですので、現時点ではこれでいくのかなと思っています。ほかの、第二でしたか、吉田先生の部会もそうだと思います。

○ 上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。

○ 義澤専門委員

すっきりしました。ではこれまでの考え方で、この剤については判断していきます。

○ 上路座長

非常に議論のあるところだけれども、それは今後の問題として検討していくということにしたいと思います。ですからこのまま、事務局のほうでまとめていただいた表でやらせていただくということになります。

その次の 41 ページの表 24 のところですが、限局性肝細胞空胞化、この表現について修正したのだけれども、この妥当性はいかがかという事務局のほうからの御質問だと思うのですが、これは事務局案をオーケーしましたと書いてあるのですが。

○ 義澤専門委員

これは、空胞化というのは、「脂肪変性」という所見をみんな一律に「空胞化」に申請者が修正しています。これは脂肪変性とわかっているのであれば脂肪変性とすべきだというのが、私と相磯先生の意見です。だから、もとのままがいいということです。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。この変化は、脂肪ということがわかっているということと、それともう一つは、ラットでの focal fatty change と同じような変化ではないかと思います。だから脂肪変性のほうがいいと思います。

○ 上路座長

はい。そのところはいいですね。

その次に、イヌの 28 週のところですが、ここは相磯先生、義澤先生、事務局の回答でよいという話がきています。

それと、44 ページの相磯先生、義澤先生のコメントですが、これはどう扱いますか。

○ 義澤専門委員

これはこのままで結構です。

○ 上路座長

このままでよろしいですね。先ほどと同じようなものですね。

それと、(5) のラットの亜急性神経毒性のところ、書き方を、事務局のほうから、一般毒性と亜急性神経毒性を別々書いたということ、この記載の方法でいかがかという御

質問がありました。これについて、赤池先生、このところはどうでしょう。

○ 赤池副座長

ちょっと用量が高いのですが、急性神経毒性のところでも明らかに神経毒性を示唆する所見が出ております。ということで、それとあわせて考えますと、もちろん握力の低下というのはいろいろな条件で出てくるので、これだけで神経毒性と判断するのは必ずしも妥当ではないのかもしれませんが、このケースでは、神経毒性というふうに判断してよろしいのではないかと思います。前の急性神経毒性のデータとあわせて考えればということです。

○ 上路座長

ということになりますと、そのままの書きぶり、これをそのまま支持するということがよろしいですね。

○ 赤池副座長

はい。

○ 上路座長

ありがとうございました。

その次に、ウサギのところは、これも先ほどと同じですね。脂肪変性ということでよろしいですね。

ということになりますと、亜急性毒性、37 ページから一通り来ましたが、何か落としているところはないでしょうか。事務局、何か抜けているところはなかったですか。

○ 横山評価専門官

念のため申しわけありません。42 ページのイヌの 28 週の試験ですけれども、44 ページでコメントだけで、「JMPR は、雄 1,000 ppm 群の摂餌量減少を毒性影響としていません。」というコメントはいただいているのですけれども、ここの所見はこのままとっておいてもよろしいかどうか、確認させてください。

○ 上路座長

1,000 ppm の摂餌量。

○ 横山評価専門官

イヌの雄です。

○ 上路座長

イヌの摂餌量低下ですか。

○ 横山評価専門官

はい。1,000 ppm です。

○ 堀部課長補佐

ふだんど、体重増加抑制を伴わない摂餌量の減少は毒性とはとっておりませんので、一般的な整理だと、1 段上がって 3,000 ppm 以上で体重増加抑制があるので、ここで毒性とみなしていただいておりますが、何か特別な御判断があれば、そこもケース・バイ・ケースでジャッジしていただければと思います。

- 横山評価専門官
抄録ですと t-55 に摂餌量の表がございます。
- 義澤専門委員
これは相磯先生とディスカッションした記憶があります。毒性ととるべき数値データだと判断しました。
- 上路座長
ありがとうございます。それでは、そこはとる。
- 堀部課長補佐
その理由をお聞かせいただけませんか。
- 義澤専門委員
これは 1,000 ppm の雄ですよ。混餌投与に比べて 82、数値が明らかに減っていますから。
- 堀部課長補佐
3,000 のところと比較して、用量相関とかの観点からも大丈夫でしょうか。
- 義澤専門委員
微妙なところですが、1,000 ppm は影響ととるべきだと思います。用量相関が余り明らかでないです。
- 上路座長
減っていますね。
- 義澤専門委員
ええ。とるべきだと思います。
- 堀部課長補佐
体重には余り反映はされないけれども、ここの摂餌量に関しては、数字から見る限り明らかに食べていないので、ここはとるべきだという議論に基づいてとりましたと。
- 義澤専門委員
そうです。
- 堀部課長補佐
わかりました。
- 上路座長
どうもありがとうございます。
それでは、ほかに、亜急性毒性、神経毒性のところはよろしいですか。
なければ、46 ページの慢性毒性のほうをお願いいたします。
- 横山評価専門官
まず、イヌの 1 年の試験です。
追加資料要求事項は 47 ページでして、「脳の水頭症」という記載が抄録にございまして、こちらは「側脳室の拡張」というふうに修正がございました。評価書には記載のなか

った用語でしたので、評価書のほうの修正はございません。

あと、47 ページ、ラットの併合の試験ですが、追加資料要求事項としまして 48 ページになります。「傍卵巢のう胞」を「卵巢のう胞」に、肝細胞肥大の部位は、回答にもございますように、小葉中心性からび慢性までさまざま、また限局性/多病巣性の場合もあるということで、特段に修正はされておりました。

あと、「塩基性扁平上皮癌」につきましては、「基底扁平上皮癌」に修正がなされました。

あと、その下は、先ほどの肝臓の影響をとる、とらないという御意見かと思えます。

続きまして、マウスの 18 か月の試験で、追加資料要求事項につきましては 50 ページになります。こちらは抄録の記載の修正がございました。

あと、やはり肝臓の影響ですけれども、適応性変化と判断できるかもしれませんということで御意見をいただくとともに、本文中、49 ページの 16 行目、肝絶対及び比重量の増加をエンドポイントとするのではなくて、体重増加抑制に御修正いただいているところでございます。

長期は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生と相磯先生、慢性毒性のところについて、全体で何か追加等ございましたら。

○ 義澤専門委員

私からは特にございません。

○ 上路座長

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

最後に紹介いただいた 49 ページの本文の修正ですが、今までの肝臓重量に対する考え方を踏襲していくならば、ここの「肝絶対及び比重量の増加等」、これを入れておいてもいいのですが、外しても構いません。どうでしょうか。

○ 上路座長

これは表 34 のボックスの中に入っているのではないですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ということになれば、ここに書いてあれば、上の文章は外してもいいということになりますよね。相磯先生、そういう意味かしら。

○ 義澤専門委員

これは体重増加抑制を書いています、そうではなくて、今までみたいに肝臓の重量の増加等のもとのままのほうがいいのかという御意見ですね。

- 相磯専門委員
 そういうふうにしておいてはどうでしょうか。というのは、肝臓の重量増加というのは適応性変化として外したという意味です。
- 義澤専門委員
 そういうことです。
- 相磯専門委員
 今はその判断がまだペンディングだということなので、このままの、今までの……。
- 義澤専門委員
 それで構わないと思います。体重増加抑制のほうが毒性としては重いような気もしますが、どちらでも構いません。
- 相磯専門委員
 それはこの部会の判断で。
- 上路座長
 どちらでも構わないということで、事務局は困ってしまいます。
- 義澤専門委員
 もとのままでいいのではないのでしょうか。
- 堀部課長補佐
 わかりました。
- 横山評価専門官
 申しわけございませんが、47 ページのラットの試験で、14 行目から修正いただいたものについては、いかがしたらよろしいでしょうか。
- 義澤専門委員
 そこもそうです。もとのままに戻しましょう。
- 上路座長
 「肝細胞肥大」というところに戻すと。
 あと、津田先生、慢毒に関して何か。
- 津田専門委員
 いえ、何もありません。先ほどのやつは。
- 上路座長
 何ページでしたか。
- 堀部課長補佐
 35 ページです。
- 津田専門委員
 まず、シス体のほうは、自発運動低下なのだけれども、低用量では亢進も認められたと。それから、トランス体はどちらも認められたので、自発運動の亢進または低下と、どうでしょう。2 つとも。

○ 上路座長

自発運動の亢進または低下。

○ 堀部課長補佐

すみません。今気がついたので、シス体のところは「自発運動量」という言葉が入っていて、トランス体のほうは抜けているのですが、これは「量」が、「自発運動量の亢進、低下」ですよね。

○ 津田専門委員

いや、「自発運動」で構わない。

○ 堀部課長補佐

運動の亢進、低下でいいですか。わかりました。

○ 林専門参考人

亢進または低下というのは確かにそうなのでしょうけれども、こういうところの評価書の表現として、ではそれは何なのというふうに聞かれませんか。逆に、自発運動量の変動とか、そういうふうな、幅が振れるというような表現のほうがいいのかなというような気がしたのですけれども。

○ 上路座長

ありがとうございます。津田先生、いかがでしょう。「亢進又は」……。

○ 津田専門委員

ここにあるデータを見ますと、低用量ではどちらかというとな低下が主なのです。ですけれども、亢進をしている個体もあって、あるいは同じ個体が亢進と低下も示しているのです。そういうふうに記載されていますから、ただそんなに大きく書いても仕方がないので、「又は」でいいのではないかと僕は思います。というのは、一般薬事試験のほうを見ると、その場合には低下が出てきて、大体低下が主なのですね。もしいい表現があれば言ってください。

○ 林専門参考人

先ほどの変動というのはどうかと思うし、また、今のお話を聞いていると、これは削除してしまったほうがいいのかなど。

○ 上路座長

でも一応は。赤池先生。

○ 赤池副座長

私も今考えていたのですけれども、なかなかいい……。ただ、変動と言うとちょっと抽象的で、何を意味しているかわからないと思うのです。そういう意味では素直に、「亢進又は低下」と書かざるを得ないのではないのでしょうか。確かにおっしゃるとおり、では何かというのは非常に難しいのですけれども、もしあえて説明するなら、下に脚注を書いて今のようなことを説明するかですけれども、ただ、そこまで書くほどのことでもないかなというふうには思います。

○ 山添委員

これは主に低下なのですね。だから、自発運動量の低下、時としては亢進と。

○ 津田専門委員

そうしてしまおうかと思ったのですがけれども、トランス体のほうは一番上でも両方見られているのですね。そこで、余り面倒くさいことを書くのはよそうと。

○ 上路座長

素直に「自発運動の亢進又は低下」と。いきましょう。

○ 堀部課長補佐

今の御議論で、低下のほうがメインなら「低下又は亢進」ぐらいでいかがでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。

○ 津田専門委員

そっちがいいですね。

○ 上路座長

ではお願いします。

○ 赤池副座長

その場合、低下が主であることは確かにそのとおりでと思いますので、「低下」と書いて、「(又は亢進)」というふうにしたらどうなのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

いろいろとお知恵をいただきまして、ありがとうございます。

慢性毒性のところまで、よろしいですか。

それでは、50 ページの生殖発生毒性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの 2 世代の試験になります。こちらは今回新たな修正などございません。繁殖能に対する影響は認められなかったとされております。

51 ページをおめくりいただいて、ラットの発生毒性試験です。

こちらは、胸椎椎体二分及び胸椎椎体片側性化骨等の骨格異常について、背景データを示して説明することというのと、あと、本剤はトリアゾール系の化合物でして、催奇形性について、トリアゾール系化合物の事例を含めて判断についてということで、回答が出てきております。

こちらにつきましては、堀本先生から、本文の 51 ページの 9 行目、「骨格異常」というのは「骨化遅延」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。本剤の催奇形性の有無をどのように判断したらいいか、御審議いただければと思います。

52 ページになりますが、ウサギの発生毒性試験で、こちらは内臓奇形、先天性眼瞼癒

着について、各 1 例の変化ということで、検体の投与の影響とは考えられなかったというふうに回答が出てきているところでございます。また、体重の低値についても回答が出てきております。

堀本先生から、本文中、御修正いただいております。

回答の体重の低下が 75 以上ですというものがございまして、それにあわせて、13 行目からの体重の低値が認められたのでというところにつきましては、記載させていただいております。

繁殖発生毒性については以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

いろいろな追加資料要求をいたしまして、堀本先生、義澤先生、相磯先生のところで一応御確認をいただいていると思います。その中で、52 ページの「事務局より」という一番上のボックスですけれども、「催奇形性について審議願います。」というふうに書いてあるのですけれども、ここについて、堀本先生、発生毒性のラットのところで、催奇形性に関する記載をどうするかということは、どうしたらよろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

最初の抄録のところでは、椎体二分とか片側性の化骨という所見を骨格異常という形で出されているのですけれども、回答書の内容を読むと、これは本来、骨化しているものが、片方が骨化していなくて片方が残っているという形のものを、逆に化骨という所見なり二分というような形の所見にしているようなので、これは単なる骨化の所見という形に読み替えることができると思うので、「異常」としないで、「骨化遅延」という形にしていればいいと思います。

ですから、変異まで増えているのだけれども、そういう意味では奇形自体がないということで、催奇形性はないという形で判断していいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そのほかに、ウサギのところもよろしいですか。

○ 堀本専門委員

ウサギのほうも、自然発生的に出るというふうに記載をしたのですが、その根拠は、この背景データを見ると、見られた奇形が片方が 4,300 例で 1 例、片方が出ていないというふうな回答が来ているので、自然発生的に出るという所見は外したほうがいいかなというので、そこの記載は外しました。そういう意味では、催奇形性、ここもないという判断でいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

福井先生、発生毒性試験のところ何かコメント等ございますでしょうか。

- 福井専門委員
特にございませぬ。
- 上路座長
ありがとうございます。
それでは、発生毒性試験はこれで……。
- 堀部課長補佐
そうすると、催奇形性についてはラット、ウサギとも、なしという結論でよいということですね。
- 堀本専門委員
はい。いいと思います。
- 堀部課長補佐
わかりました。
- 上路座長
では、遺伝毒性のほうをお願いします。
- 横山評価専門官
53 ページからお願いいたします。
こちらにつきましては、追加資料要求事項は 55 ページになりまして、試験の記載ぶりの確認ですとか、あと、陽性対照群での異常の出現頻度が余り高くなかったということで、その試験、判定の妥当性について確認がなされまして、回答がされております。
結果といたしましては、一部、染色体異常試験で陽性という結果がございましたが、*in vivo* の試験、その他の試験で陰性であったので、問題となる遺伝毒性はないものと考えられるという記載となっております。
あと、若栗先生から記載整備、申しわけございませぬでした、していただいております。
遺伝毒性は以上です。
- 上路座長
ありがとうございます。
若栗先生、コメント等ありますか。
- 若栗専門委員
追加資料要求事項につきましては、すべて抄録の修正ということなので、問題ありませぬでした。内容につきましては、前回の審議どおり、遺伝毒性はないということなので、問題ございませぬ。
- 上路座長
ありがとうございます。
林先生、何か追加のコメントがありましたら。
- 林専門参考人
特にございませぬ。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験、55 ページ以降をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、18 週間の白内障確認試験、イヌの試験です。

こちら、追加資料要求事項で、白内障の誘発性に関して再考察という回答が出てまいりました。この回答に伴いまして、ちょっとおめくりいただくと 57 ページ、若齢ニワトリを用いた 56 日間の白内障誘発性確認試験というものが追加提出されましたので、評価書に追記させていただきました。こちらのニワトリの試験では、白内障を誘発すると考えられたという結果になっております。

お戻りいただきまして、56 ページですが、こちらは 10 行目から 13 行目の記載ですが、義澤先生に御追記いただいております。

この試験は以上で、57 ページの追加された試験につきましても、先生に御修文いただいているところでございます。

あと、58 ページの酵素誘導試験につきましては、平塚先生に回答を踏まえた御修文をいただいています。また、58 ページの 32 行目からの記載になりますが、「電子顕微鏡検査では、ジフェノコナゾールの 400 mg/kg 体重/日投与群では、粗面小胞体膜の増生が顕著で」という記載がありますが、こちらは、滑面小胞体と粗面小胞体の両方確認されていることが抄録で確認できましたので、「滑面小胞体」というのを追記させていただきたいと思います。「滑面小胞体膜及び粗面小胞体膜の増生が顕著で」と修文してもよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

その他の試験は以上です。

○ 上路座長

今の事務局からの御提案も含めまして、この全体のその他の試験で、義澤先生、相磯先生、それと平塚先生からコメント等いただいておりますけれども、何か追加すべきコメントはありますでしょうか。

○ 義澤専門委員

56 ページの私が追記した文章なのですけれども、今、改めて読むと変だなと思ったので、修正したいのですけれども、「本試験の結果をもって、本剤がイヌに白内障を誘発しないと結論づけることはできないと考えられた。」というふうに修正したいと思います。

これはなぜかといいますと、6 か月の試験で明らかに白内障を誘発していますので、それを否定するためにやった試験なのだけれども、この検討試験については匹数も少ないし、投与量も不十分なので、この試験結果をもって白内障を誘発しませんということは結論づけられませんという記載の仕方がベストかなと思います。

○ 上路座長

よろしいですね。ありがとうございます。

相磯先生、ほかに。

- 相磯専門委員

ありません。

- 上路座長

平塚先生は。

- 平塚専門参考人

特にありません。

- 上路座長

ありがとうございます。

そうしますと、ここまで来ましたけれども。

山添先生。

- 山添委員

平塚先生、58 ページの 21 行目のところで、「テストステロンの水酸化位置による testosterone hydroxylase 誘導並びに lauric acid hydroxylase」、このスペル、ハイドロキシレースが間違っていると思います。ですけれども、日本語がちょっとわかりにくいのです。例えば 21 行目の冒頭のところから、「部位別 testosterone hydroxylase 並びに lauric acid hydroxylase 活性データより」としたらずいですか。

- 平塚専門参考人

それが正確だと思います。ありがとうございました。

- 上路座長

ありがとうございます。事務局、大丈夫、いいですか。

- 堀部課長補佐

はい。それに、山添先生がスペルがおっしゃったのは、22 行目の「hydroxylase」の「o」が 1 つ多いので、削除させていただきます。

- 上路座長

ありがとうございます。

全体を通しまして、この剤についてのお気づきの点、ございませんか。

- 相磯専門委員

あと、追加ですが、先ほど事務局からお話がありました、58 ページの酵素誘導試験のところでの小胞体の滑面と粗面と両方記載ということ、これはいいと思います。

- 上路座長

どうもありがとうございます。それでオーケーですね。

- 相磯専門委員

はい。

- 上路座長

ありがとうございます。

それでは、61 ページの食品健康影響評価に移りたいと思います。お願いします。

○ 横山評価専門官

61 ページをお願いいたします。

まず、ラットの動物体内運命試験の結果ですけれども、0.5 から 4 時間で T_{max} に達しております。吸収率は、低用量ですと 88.1~91.5%と高くなっております。主要な排泄経路は胆汁排泄を介した糞中排泄です。主要代謝物は F、N、M、ほかに D が認められております。

植物体内運命試験におきまして、主要代謝物としては K、E、D 及び C が認められております。

作物残留試験では、ジフェノコナゾールは荒茶の 7.89 mg/kg、代謝物は、D 及び D+E の最大残留値が 0.02 mg/kg、G は定量限界未満という結果です。海外の作残もございまして、ジフェノコナゾールは 5.68 mg/kg、あと代謝物は K 1.5 mg/kg、L 0.03 mg/kg、J は定量限界未満という結果になっております。

畜産物の体内運命試験の結果ですが、こちらは D という代謝物が 0.001~0.13 mg/kg 認められております。

毒性試験の結果ですが、「試験結果から、ジフェノコナゾール投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓」、「重量増加」は削除いただいでいて、「肝細胞肥大」と「単細胞壊死等」、あと「肝臓逸脱酵素の増加」というのを御追記いただいております。これは肝臓の括弧の中に入れてもよろしいでしょうか。御確認ください。眼は白内障、これはイヌとニワトリで認められております。繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められておりません。

62 ページにまいりまして、マウスの発がん試験で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、発生機序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られております。

次の発生毒性の記載ですけれども、「ラットの発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量で肋骨数の増加等の骨格変異の増加が認められたが、ウサギにおいては……認められなかったことから……催奇形性はないものと考えられた。」という文章になっております。先ほど、催奇形性はないというふうに判断してよろしいという御意見をいただきましたので、ここは、「骨格変異」を「骨化遅延」と書き直して残しておいたほうがよろしいか、それとも、特にない場合……。

○ 堀本専門委員

骨格変異はまた別に出ているので、肋骨のあれとは違うので、所見が違うので。

○ 横山評価専門官

これはこのまま残しておいて。

○ 堀本専門委員

これは骨化遅延とは全然違う所見なので、変異として入れておいていいと思います。

○ 堀部課長補佐

ただ、先生、ほかの部会との並びの関係ですと、奇形が出る場合には催奇形性ありという判断でこういう記載があるのですけれども、骨格変異だけの場合に、催奇形性なしということであると、食品健康影響評価にこういう特出しはしてなくて、催奇形性なしということだけを、具体的には 61 ページの繁殖能の後ろに入れているケースのほうが多いので、ここは、それでもあえて書く必要があるかどうかということは、少し御検討いただければと思います。

○ 堀本専門委員

これは意見が分かれると思います。アラートとして考えるか、それとも、用量的にすごく高いから、全く無視していいというふうに考えられる先生もおられると思います。ただ、次の剤のほうはラットとウサギで両方出ているので、すごく引っかかりはするのですが、この場合、そういう意味では合わせる意味で、あえて切るというのであれば、私自身は、アラートとして残しておきたいと個人的には思いますけれども、この条件下では催奇形性は見られていないので、ないというふうに判断してもいいと思います。

○ 堀部課長補佐

そこは、アラートとして残されるということがあるのであれば、先生の判断にお任せします。

○ 堀本専門委員

ここは 1 種なので、特にそれほど神経質になることもない。次の剤のほうは両方出ているから、アラートとして残してもいいのかなという気はするのですが（この部分は 1 種なので）、最後の結論の部分なので、催奇形性はなかったという形だけで書いてもらってもいいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 横山評価専門官

続きが 62 ページの 8 行目です。ラットの急性と亜急性神経毒性試験で前肢または後肢の握力低下が認められたが、いずれも無毒性量が設定されております。

17 行目に飛びまして、これは評価対象物質ですけれども、農産物ではジフェノコナゾール、畜産物ではジフェノコナゾール及び代謝物 D としたということで、上路先生からコンパクトな書きぶりに御修正いただいておりますが、「事務局より」に入れさせていただいているのですけれども、通常、ちょっとくどいのですが、「各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジフェノコナゾール（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をジフェノコナゾール及び代謝物 D と設定した。」というふうに、ほかの剤では書いていることもありますので、記載ぶりを御確認いただければと思います。

次のページにまいりまして、「各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.96 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 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定した。」という案にさせていただきます。64 ページのほうにこの ADI の根拠などを記載しております。

あと、65 ページからの無毒性量の比較につきましては、NOAEL の変更ですとか所見の追記などございますので、こちらは見直したいと思います。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価、61 ページに戻っていただきまして、33 行目でしたか、白内障のところの書き方ですか、先ほど事務局のほうからお話があったのは。

○ 横山評価専門官

33 行目の「肝臓逸脱酵素の増加」というのは、肝臓の所見に入れてもよろしいですか。

○ 上路座長

肝臓のところに入れていいかどうかということですが、いかがですか。

○ 義澤専門委員

オリジナルのように、肝臓の重量増加も残しておいていただきたいと思います。肝臓の逸脱酵素の増加に関しては、必ずしも共通の所見ではない可能性がありますので、私が追記しましたが、カットしてください。オリジナルのままがいいと思います。

それと、眼の白内障のところニワトリが記載されているのですが、ヒヨコを使っているんですね。特殊な試験であり、通常の毒性試験ではないので、ニワトリは省いても構わないのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかにお気づきの点、ありますでしょうか。

催奇形性のところも、堀本先生、先ほどのことでよろしいですね。

○ 堀本専門委員

はい。

○ 上路座長

61 ページの 19 行目の一番最初の数字ですけれども、「0.002 mg/kg」、これは外してください。15.4 だけ残しておいてください。ほかのところは全部その並びになっていますので。

あと、ほかにお気づきの点、ありますでしょうか。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、暴露評価対象物質の書きぶりを。

○ 上路座長

暴露評価物質については、事務局のほうからいただきました「各種試験結果から」という書き方で結構だと思います。お願いします。

これは、こんなに暴露評価対象物質と並べなくてはいけないですか。「各種試験結果から、暴露評価対象物質は農産物中でジフェノコナゾール、畜産物中でジフェノコナゾール及び代謝物と設定した」ということにしてはいけませんか。

○ 堀部課長補佐

そのようにお決めいただければ、今後の評価書をそのようにさせていただきます。

○ 上路座長

同じことが2つ重なっているのです、そうしてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

お願いします。

ほかになれば。事務局はよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

結構です。

○ 上路座長

それでは、ADI のところですがけれども、64 ページに書いてありますけれども、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.96 という値をもとにしまして、安全係数100で除しまして、0.0096 というのをADIと設定するというにしたいと思います。問題ございませんか。よろしいでしょうか。

それでは、そのように決めさせていただきたいと思います。

これにつきまして、今後の取り扱いについて事務局のほうから御説明ください。

○ 堀部課長補佐

いただきました修文に関しましては、私どものほうで反映させていただいて、先生方からお認めいただきました。本日の御審議において特段大きな修正点というのはなかったと思いますので、冒頭で申し上げたように、恐縮でございますが、事務局にお任せいただけるようでしたら、このまま幹事会に早急に報告するための手続を進めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 上路座長

よろしいですか。8月の20何日の幹事会ということになります。もし何か不都合があれば、早急に事務局のほうに、このところはやはりおかしいというような御指摘をいただきたいと思います。

それでは、この剤についてはこれで終わらせていただきたいと思います。

次の剤です。フルフェナセットでございます。

それでは、経緯を含めまして事務局から御説明を願いたいと思います。

○ 横山評価専門官

本剤につきましては、前は昨年の1月21日に御審議いただきました。追加資料要求

事項の回答が出されましたので、御審議をお願いするものでございます。資料 3 に基づきまして御説明させていただきます。

こちら、「要約」につきましては、食品健康影響評価の記載ぶりに合わせて修正させていただきたいと思っておりますので、後ほど御確認いただければと思います。

早速、ラットの動物体内運命試験ですけれども、10 ページからになります。

まず、追加資料要求事項は 11 ページになりまして、こちら、 $T_{1/2}$ の性差とその逆転について考察ということで要求事項でしたが、修正報告書が発行されたということで修正の値が出されました。これに基づきまして評価書のほうを修正させていただいております。

続きまして 13 ページになります。こちら、代謝メカニズムにつきまして追加資料要求事項が出されまして、回答されているところでございます。

14 ページにつきましては、まず 7 行目からの記載ですけれども、少し記載を整理させていただいております。

あと、19 行目になりますが、こちらは追加資料要求事項で、代謝物 O、こちらはチアドンというものですけれども、こちらの体内運命試験が実施されていれば提出することということでしたが、実施されてはいないということです。

続きまして、17 ページまで飛びます。追加資料要求事項、代謝物 P5 というものですけれども、ラット消化管における吸収メカニズムの考察が出されております。

続きまして、畜産動物の代謝試験で、18 ページからになりますが、3 行目、品種を追記させていただいております。

19 ページ、追加資料要求事項で、ヤギとラットで代謝物 P5 から THNGA への酸化と異なるということで、考察が出されております。

動物については以上のような回答が出されておりますが、続けてよろしいでしょうか。

○ 上路座長

植物から環境まで進めてください。

○ 横山評価専門官

植物につきましては、22 ページ中ほどになりますが、こちらは抄録に適切に追記がなされたものです。

植物については以上で、続きまして 25 ページから土壌です。こちらは土壌試料の由来を国名で修正させていただいております。

26 ページ、上路先生から、9 行目、10 行目ですが、代謝分解物について、代謝経路について記載の修正をいただいております。

27 ページ、こちら試料の由来などを修正させていただいております。また、27 ページの下の作物等残留試験につきましては、分析対象を加水分解によりフルオロアニリンを生成する代謝物のみで分析されておりましたので、その点を修正させていただいております。

御説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

平塚先生、動物のところ、要求事項に対して回答いただいております。御確認いただいていると思いますけれども、何かコメントがありますでしょうか。

○ 平塚専門参考人

かなりたくさんあるのですが、確認をさせていただきましたけれども、特段何か御質問があったらということで、今のところありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

植物と環境は結構です。

次のところを。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。1点、今気がついたので、環境のところ、水中光分解運命試験の表 14 の中に「アリゾナ、米国」と地名が残っておりますので、「米国」だけにさせていただきます。

以上です。

○ 上路座長

それでは、28 ページの急性毒性試験です。

○ 横山評価専門官

急性毒性は、特に要求事項などございませんでした。

問題となっている代謝物 O ですけども、表 17 にお示ししているとおり、親に比べると低い LD₅₀ という数字が得られております。

29 ページからの急性神経毒性ですが、こちらは表 18 ですけども、抄録の記載に基づきまして、所見のほうを少し記載を修正させていただいております。

また、本文ですけども、30 ページの 8 行目になります。相磯先生、義澤先生から、ここは「急性神経毒性が認められた。」というふうに御追記いただいているところがございます。

30 ページの下のほう、19 行目から、こちらも先生方から修文をいただいております。

あと、31 ページ、感作性試験の抄録の修正がなされたというのが追加資料要求事項 4 になります。

続けてよろしいでしょうか。

○ 上路座長

このところで 1 つだけ、急性神経毒性のところ、30 ページの 8 行目ですけども、相磯先生、義澤先生の修文で、「急性神経毒性が認められた。」という追記をしていただいております。ここに追記した何か理由というのですか、今まではなかったのだそうですが、何か強い意図がおありなのでしょうか。

○ 義澤専門委員

今までなかったのだったら、別に抜いても構わないと思いましたが、明記しておいたほうがいいかなと思って記載させていただきました。赤池先生、どうなのでしょう。

○ 赤池副座長

今までは、こういった所見は書きますけれども、その上で神経毒性が認められたということを書くことはなかったと思います。

○ 上路座長

そうすると、ここはなくする。書いていただきましたけれども、そこは「認められた」だけで1本で。ありがとうございます。

あと、事務局のほうで何か疑問になったところがありますか、ここまで。よろしいですか。

○ 津田専門委員

ちょっといいですか。赤池先生、教えてほしいのですけれども、どこをもって神経毒性とするか、すごく難しいといつも考えているのですが、例えば今のような、自発運動能とか移動運動能低下は、必ずしも神経でなくてもいいわけですよ。そのあたりをどのように、ほかの急性毒性と急性神経毒性とをつくって区別して、神経毒性と言うというのはどのような判断基準というか、どのように考えたらいいのでしょうか。

○ 赤池副座長

御指摘のとおり極めて難しい問題です。今、どこまでから神経毒性とみなすかというはっきりした基準はないと思います。御存じのように、今おっしゃっているのは機能的な神経毒性で、いわゆる形態的な、あるいは病理的な神経毒性の場合であれば、必ず神経毒性と言えますけれども、機能的な神経毒性、行動上の変化の場合には、ほかの影響で症状が出る、あるいは所見が出るというケースはあります。それは除外できないということになります。

ですから、どうするかというと、やはり総合的に判断せざるを得ない。それからあと、エキスパートジャッジが必要になってくるということになりまして、そういった点で、少なくとも、ない場合にはないとはっきり言えます。ある場合には、今まで、これは私の解釈ですから、正しいのかどうかわかりませんが、基本的に所見を書く。最終的に評価書の最後のほうで、判断として神経毒性あり、なしということが必要に応じて書くということで対応してきたと思います。

○ 津田専門委員

ありがとうございました。とてもよくわかりました。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、31 ページの亜急性毒性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの 90 日の試験です。

こちら、追加資料要求事項ですけれども、33 ページからになります。T₃、T₄ の変動について、検体投与の影響かどうか再考察することということで、回答が出されまして、こちらの回答を踏まえまして、この回答で、病理組織学的検査において異常所見が認められなかったところについては、T₃、T₄ も影響でないというような回答がございまして、それに基づいて事務局のほうで評価書（案）を作成させていただいたのですけれども、相磯先生、義澤先生から、肝臓の薬物酵素誘導に起因した甲状腺ホルモン代謝の亢進の変化であっても、検体投与による影響であり、毒性所見とすべきと考えますというふうに御意見をいただいております。

調査会の見解ということで御質問いただいております、特にこういった場合はこうすべきというような一定のクライテリアというようなものはございまして、その部会でその剤の毒性ですとか、T₃、T₄ の変動の大きさですとか、期間、どのくらい、ずっと継続して出ているか出ていないかとか、そういったあたりを総合的に勘案して、それぞれ御判断いただいているかと思うのですけれども、例示といたしまして……。

○ 義澤専門委員

基本的には毒性所見という御判断をされている場合が多いという理解でよろしいですか。例えば、この申請者の回答で言えば、病理組織学的に変化が認められなかったので、毒性所見ではないという書きぶりをされていますが、私はそういう解釈を今までした経験がありません。これまでは、他の剤の評価でもそのような解釈をされているのでしょうか。

○ 横山評価専門官

34 ページの「事務局より」というところに 3 例ほど、ほかにも毒性としてとっているような例もございまして、いろいろございまして。直接的に、その剤の特性として、甲状腺に影響がないのでとらないという判断もございまして、上のほうの用量で甲状腺の影響が出ているけれども、その下の用量で T₃、T₄ だけとっているというような剤も、ここには記載はございませんが、ございまして。また、T₃、T₄ だけの変動に関しましては、毒性的な意義はないというような議論がされたような場合もございまして、それぞれということになります。

○ 堀部課長補佐

高用量も含めて甲状腺そのものの形態学的変化ですとか病理とかがない場合には、時として T₃、T₄ を毒性ととらない場合があります。

○ 義澤専門委員

変動の度合いを見てから、判断するということですね。

○ 堀部課長補佐

変動の度合いも見つつです。ただ、高用量ですとか、剤の特性として甲状腺に影響が出ることがある程度わかっている場合には、T₃、T₄ の変動を毒性としないといってあえて外すということではなくて、甲状腺の変化と一緒にして、下のほうの、器質的な変

化がない用量であっても変化を毒性ととっている場合もありますので、この剤に関しても、そういう意味でいきますと、ちょっと先走りかもしれませんが、甲状腺には影響が出ているということを念頭に置いていただきながら、下のほうの用量での T_3 、 T_4 をどう扱うかということジャッジしていただければよろしいかと思えます。

○ 義澤専門委員

そのジャッジをさせていただきました。

○ 堀部課長補佐

はい。それで先生方がそうしていただいたというふうに理解をしておりますので、今までクライテリアということではないということです。

○ 横山評価専門官

T_3 、 T_4 についてはそのように御意見をいただいております、表 20 につきましては、投与の影響と考えられたというふうに回答で考察されている部分、そちらのほうに所見を、修正で案をつくらせていただいております。

あと、33 ページ、表 20 につきましては、相磯先生、義澤先生から御修正をいただいたという御説明をいただいております。

35 ページの追加資料要求事項 6 ですが、こちらは用語の確認の回答がされております。

35 ページの一番下のところですが、こちらは、肝臓の肥大と滑面小胞体増加については、毒性所見と判断しますということにいただいております。

続きまして、マウスの 90 日の亜急性試験になります。

こちらは、37 ページに説明などございますが、前回御審議の際に、海外の評価書に基づきまして記載していたのですけれども、具体的な試験成績が提出されましたので、少し記載を修正させていただきます。

あとは、無毒性量をどこで判断するかということで、相磯先生、義澤先生から、無毒性量は 400 で差し支えないということで御意見をいただいております。

また、下のほうのますにつきましては、肝細胞肥大・重量増加について御意見をいただいております。

あと、37 ページの下からイヌの亜急性試験になります。こちら、 T_3 、 T_4 につきましては、病理という判断ではなくて、検体投与の影響であったと回答されている用量で所見の表に記載を戻しております。

あとは、肝臓の所見について、毒性所見と判断しますという御意見を相磯先生、義澤先生からいただいております。

40 ページ、追加資料要求事項 8 になります。これは血小板数の増加と貧血の関係で考察が出ております。血小板数の増加につきましては、既に表 24 のほうに影響として入っているところがございます。

41 ページ、ラットの亜急性神経毒性試験ですが、こちらは、一般毒性に対する無毒性量と亜急性神経毒性に対する無毒性量を分けて記載整備をさせていただきました。

続きまして、42 ページ、ラットの 21 日間の経皮の試験です。こちら、13 行目から 15 行目、波線のところは、先ほどの T₄ のほうの判断かと思えます。

亜急性は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、31 ページの下のほうから亜急性毒性のところです。

T₃、T₄、いわゆるホルモンの扱いですけれども、この扱いで、津田先生、よろしいでしょうか。義澤先生あるいは相磯先生からコメントが出されまして、それに対する事務局のほうからの回答が、今までの剤の検討状況も踏まえて出されました。それに対して、表 20 などともそうですけれども、毒性所見として加えていったということですから、こういうことで御了承いただけるものでしょうか。

○ 津田専門委員

今の義澤先生の御説明、よくわかりました。

○ 上路座長

義澤先生、相磯先生、この事務局の修正でよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

はい。過去の剤もいろいろあるのだなと思っています。例示を示していただいて勉強になりました。僕が言うのも何なのですが、きちんと取り決めをしたほうがいいのではないかという気がしています。肝臓の肥大と同じように。三森先生、何か御意見がありましたら御教示いただきたいのですが。

○ 三森委員

形態的な異常は火事の焼け跡を見ているようなものですので、その前に機能学的に、T₃、T₄ の合成阻害が起こっているということは毒性とみなすべきと思うのです。ですから、形態学的変化がないからといって、毒性とはみなさないというような論理は通じないと思います。

○ 義澤専門委員

その基準として、背景データとの比較、あるいはイヌだったら投与前値との比較でどうなのかということが 1 つ基準ということで、よろしいですか。

○ 三森委員

と思います。

○ 義澤専門委員

ありがとうございました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

津田先生、何か。

○ 津田専門委員

いえいえ、そういう御判断だったかなと思って。例えばチロキシンのバインディングプロテイン (binding protein) からのディスロケーション (dislocation) だけで変化を起こすような毒物もあるわけですから、肝臓の組織としなくてはいけないということではないという先生の意見、本当によくわかりました。

○ 上路座長

今までの剤を見ていても、何となくケース・バイ・ケースというようなことが事務局のほうから説明されたような感じもします。だから、1つの考え方は示されたとしても、それですべてがいくとは言えない可能性もあるのですね、きっと。何と言ったらいいいのかよくわかりませんが。

○ 義澤専門委員

今後、幹事会のほうでいろいろ議論していただければ、何かきっかけがあれば。

○ 堀部課長補佐

また事例を蓄積させていただきます。

○ 上路座長

よろしくをお願いします。

実際に、32ページのところから表20のところ、あるいはほかの表にも入っていますけれども、 T_3 の増加とか T_4 の減少、こういう形で書き込まれました。これでいいのかなと思います。

それと、32ページの文章の中ですけれども、7行目から「100及び400 ppm投与群雄で認められた。」というようなことで3行書かれていますけれども、「検体投与による影響とは考えられなかった。」ということをあえて書き込まなくてはいけないものなのかどうかという。

○ 義澤専門委員

これは書かなくてもいいと思いますが、もし書くのだったら、申請者が理由を書いていると思うのですが、対照群の平均値が高いことと、いずれも背景内の値であったためとか、書くのだったらそのようにするのでしょう。しかし、書かなくてもいいとも思います。

○ 上路座長

所見として表の中に入っているから、それ以上のことは要らないのではないかと思ったのですが、どうでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ここの加筆の趣旨は、 T_3 、 T_4 に関して、その下の用量でも有意差はついているのですけれども、背景データの範囲内なので切ったところがあるのです。所見ととった用量ととっていない用量とあるので。

○ 義澤専門委員

その理由を。

○ 堀部課長補佐

背景データの範囲内でありということを一文加えてということですね。

○ 上路座長

ということは、3行目から書いてある、そっちのほうは何となくピンとくる。

○ 堀部課長補佐

ですので、そこは設定した用量が変わってきているので、修正はさせていただいて、ただ100及び400というのはちょっとくどいので、7行目のところですがけれども、「400 ppm 以下投与群雄で認められた T₄の統計学的に有意な低下及び400 ppm 投与群雄で認められた T₃の低下は、いずれも背景データの範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった」というふうにさせていただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。それは事務局のほうで文章をもう一遍見直してください。この文章はかなり、ほかのところにもありましたので、それも直してください。

あと、33 ページの言葉の使い方、これはこれでいいですね。修正をされていましたがけれども。

それと、34 ページのところのボックスは、今の先生方の御議論でよろしいということになります。

それと、35 ページのボックスのところ、これは肝臓のところは毒性所見と判断しますということで、これは書き込まれてありますよね。

○ 義澤専門委員

オリジナルのまま、このままでいい。

○ 上路座長

いいですね。ありがとうございます。

それと、36 ページのところ、これもいいですね。追加資料要求、ここのところもこれでいいと。

あとは、37 ページのところの相磯先生と義澤先生の、これは事務局の考え方等を説明しているだけだから、いいですね。

それと、38 ページの文章、ここのところは先ほどと同じような文章に直してください。

○ 堀部課長補佐

ここは偶発所見であるからというような理由になっているかと思いますが、それでよろしいですか。

○ 上路座長

よろしいですね。38 ページ。上のほうに偶発的……。

○ 堀部課長補佐

先ほどと同じ、12 行目のところに、有意な低下をなぜ外したかという理由を書くということだと思うのですが、回答、39 ページの4行目ボックスで、これらの低下は「偶発的であり、平均値が高値であったことによるものと考えられた。」となっているの

ですが、ここのところを理由として書き込むとすると、どのような形にすればいいですか。

○ 相磯専門委員

ここはヒストリカルとの比較があれば、一番いいですね。

○ 上路座長

背景データの範囲。

○ 相磯専門委員

背景データの範囲内という……。

○ 義澤専門委員

ここの書きぶりについてすぐ考えます。

○ 堀部課長補佐

ちなみに、背景データが、今、私も見ながらなのですが、黒い薄い冊子のタブ 5 というところに、 T_4 の背景データ、 T_3 の背景データがあります。今、比較をして、背景データの範囲内と言えるかどうか確認します。

○ 上路座長

そうしますと、40 ページのボックスのところも先ほどと同じということです。

それと、41 ページからの亜急性神経毒性のところですが、赤池先生、この書き方でよろしいかどうかということで、御回答ください。

○ 赤池副座長

この書き方で結構です。

○ 上路座長

それと、「亜急性神経毒性に対する無毒性量は」という、2 つ書いてよろしいですね。

○ 赤池副座長

はい。

○ 上路座長

横山さん、いいですか。

○ 横山評価専門官

はい。

○ 上路座長

それと、42 ページの (5) のところ、相磯先生、義澤先生のところから、波線部分。このまま残す必要があると思います。この文章はこのまま残したいということで、よろしいですね。

○ 相磯専門委員

このままですね。

○ 上路座長

いいですね。

ということで、すごくはしょりましたけれども、亜急性毒性のところ全体を見て。

○ 堀部課長補佐

先ほどの 90 日の、38 ページの関係なのですけれども、先ほど私が申し上げたほうの資料、どうも用量が違って、背景データが合っていないような気がします。抄録の 6-55 を御覧いただいて、そこで確認をいただいたほうがよさそうなので、すみませんが、フルフェナセットの 6-55 です。所見が認められている 4 週と 13 週の 4-1、4-2 が T₄ で雄と雌、それから 5-1、5-2 が T₃ の雄と雌となっているのですけれども、今、示されている背景データと出されたデータを確認していたのですが、背景データの範囲内というふうにとらえて問題ないかと思imasので、そこが御確認いただければ、先ほどの 38 ページも、「いずれも背景データの範囲内であり」ということを一言、偶発ではなくて、そのように書かせていただければと思います。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

いいですね、相磯先生。

○ 相磯専門委員

了承しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

亜急性毒性試験はここまでですけれども、見落としはないでしょうか。42 ページのところまでです。よろしいですか。

それでは、慢性毒性のところ、お願いします。

○ 横山評価専門官

42 ページからになります。

まず、1 年のイヌの試験です。こちらも T₃、T₄ の確認がまずございました。

あと、肝細胞肥大・重量増加につきましては、評価書案の判断で差し支えないという御意見をいただいています。

45 ページですけれども、追加資料要求事項 9 で、こちら毛様体上皮の空胞化について回答が出ているところです。

あと、この試験は、評価書 43 ページは本文の 7 行目のところ、無毒性量のところ、「一般毒性及び慢性神経毒性に対する無毒性量」ということで、記載を整備させていただいております。

続きまして、45 ページの下のほうから 2 年のラットの併合試験です。

こちらは、まず肝臓につきましては、評価書案で差し支えない旨の御意見。あと、47 ページは追加資料要求事項で、上から①、②、③と、これは抄録の修正です。あと、④に

については、ここにある高カルシウム血症、白内障、子宮の嚢胞状内膜過形成のメカニズムの考察が出されているところです。

次に、48 ページ、マウスの 20 か月の発がん性試験です。

1 ページおめぐりいただきまして 49 ページ、上のほうに表がございまして、こちらが毒性所見の表ですけれども、50 ppm と最低用量から白内障が認められております。この白内障について発現機序の考察が出されております。

長期につきましては、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、42 ページの慢性毒性試験からです。ここについては、先ほど説明がありましたように、T₃、T₄ というものの考え方を追加していただいたということ。それと、43 ページの 7 行目、「一般毒性及び慢性神経毒性」ということで、赤池先生、これでよろしいですね。

○ 赤池副座長

はい、これで結構です。

○ 上路座長

では、ここはこのままということになります。

それと、44 ページのボックスの中、これも先ほど来ずっと出されている質問、甲状腺ホルモンに関することであります。ですから、先ほどの表 27 にそれが反映されているということになります。

それと、肝細胞肥大・重量増加、これは毒性という形で書き込まれているということで、これでいいと思います。

それと、2 年間慢性毒性の発がん性のラットのところですけれども、46 ページの下のほうのボックス、これも毒性影響ということになります。

それと、次の 47 ページのところに白内障が出てきていますけれども、これについては、49 ページの表 31 の最後のところに、50 ppm、いわゆる無毒性量がとられていない、それでも白内障というのが出ているということで、これは毒性症状として記載しておくということになります。これに関していろいろ質問がされています。それに対する回答も出されていますので、これはこの考え方でいいのかどうか一応確認。先生方、御納得いただいていますね。

○ 相磯専門委員

了承しています。

○ 上路座長

ということですが、毒性試験全体を通しまして何か、慢性毒性/発がん性で問題になるようなところ。津田先生、よろしいですか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 上路座長

義澤先生、何か。

○ 義澤専門委員

いえ。後でいいですね。

○ 上路座長

それでは、慢性毒性のところまで終わりにします。次に生殖発生毒性ですけれども、ここでお休みします。それでは、この時計で4時までお休みさせていただきます。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、再開してください。

お願いします。生殖発生毒性、50 ページからです。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの2世代繁殖試験です。こちらは、繁殖能に対する影響は認められなかったという試験です。

50 ページの9行目から12行目のところは肝臓の所見です。こちら、次のページになりますが、検討の必要がという先ほどの議論の部分です。

あと、51 ページ、次の試験です。ラットの発生毒性試験で、こちらは催奇形性は認められなかったという記載で大丈夫という、堀本先生から御判断いただいております。

続きまして、17行目からウサギの発生毒性試験で、こちらにつきましても、今回、中身の修正はございませんで、「催奇形性は認められなかった。」というふうに追記させていただいております。加えてよろしいということで堀本先生から御確認いただいております。

続きまして、52 ページ6行目からはラットの発達神経毒性試験です。こちらは、20 ppm の最低用量の児動物の低体重につきまして、堀本先生に御修正いただいております。20 ppm は毒性学的に有意なものとは考えられなかったという結論になります。無毒性量は、母動物、児動物ともに20 ppm、発達神経毒性は認められなかったという結論になっております。

52 ページの27行目から御意見をいただいております。米国では、この発達神経毒性のLOAEL、20 ppm の1.7ですね。LOAELとして安全係数1,000ということで、cRfD 0.0017と決めているということで、20 ppm の投与群の低体重を毒性影響と評価したのでしょうかという御質問がございまして、こちらは海外評価書のほうを確認いたしまして、米国のほうでは20 ppm の低体重を毒性としたということ、それと脳の形態学的な計測がされていないのでという2つの理由がございました。具体的には、海外評価書のファイルのタブ3の4ページ目に記載がございました。

生殖発生毒性につきましては、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、50 ページからですけれども、51 ページのところ、相磯先生、義澤先生の肝臓に関してのところですが、これは先ほど毒性ととられましたので、これはこのまま残すということにしたいと思います。

それと、その次の発生毒性のラットの「催奇形性は認められなかった。」という文章、それとウサギのところも「催奇形性は認められなかった。」と書き込む、これについては堀本先生のほうから、記載しても問題はないという御判断をいただきました。それでよろしいですね。

○ 堀本専門委員

はい。こだわりはありますけれども、いいです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、52 ページのところですが、相磯先生と義澤先生から、アメリカでのデータに対する質問だと思いますけれども、これに対して堀本先生のほうで、文章を 15 行目から書かれている、ここに関係するのですか。こういう文章ですが、義澤先生と相磯先生、コメントを出されていますけれども、15 行目、16、17 行目に書かれている記載状況、これで何か感じることはありますでしょうか。相磯先生。

○ 相磯専門委員

これはこれで、我々のほうとしては、20 ppm の低体重、これは毒性影響としないと判断しました。そうするとこれは ADI の土俵に上がらないと思います。

○ 上路座長

米国とこちらの判断は違うということになりますね。

○ 相磯専門委員

はい。それでいいと思います。

○ 上路座長

それでよろしいですか。

○ 堀本専門委員

ここをちょっと説明します。詳しい資料が、この試験の、EPA でしたか、大分判断が違うのですね。SD の判断と EPA の判断、このデータを見て判断が違います。最初の資料にも入っていたのですが、親の摂餌量の低下、体重増加抑制というところです。混餌投与でやっているのです、最初の数日間、その餌を嫌って摂餌量が落ちて、それで体重増加抑制が起こっているから、これは検体による影響ではないということで、親は毒性ではないと判断していて、子どものほうのデータはむしろ、全部増加抑制が起こっていて、下まで全部出ているという判断をされているレポートが、黄色いファイルのタブ 53 という資料ですが、Developmental Neurotoxicity Study のラットのというところで細かく評価さ

れています。このデータを見て、判断が分かれるところだと思います。私もこのデータを見て、どちらでも考えられるのかなというふうに思っています。

最後の最後までいろいろ悩んだのですが、抄録のところこういう形で評価されていて、申請者のほうが 20 ppm に有意差がないという形のデータを出しているの、それを尊重した形で、20 ppm を無毒性量というのを支持したという背景です。

○ 上路座長

ありがとうございます。よろしいですね。

福井先生、全体を通しまして、発生毒性のところ、問題ございませんでしょうか。

○ 福井専門委員

堀本先生の意見につけ加えることはございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生のところはこれでオーケーということになります。

それでは、53 ページの遺伝毒性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

遺伝毒性ですけれども、追加資料要求事項としまして、代謝物 O の遺伝毒性試験が提出されました。53 ページからの表 35 で、54 ページの一番上に、復帰突然変異試験ですけれども、追記させていただいております。結果は陰性となっております。こちらについて、原体、代謝物ともすべて陰性の結果となっております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、追加は。

○ 若栗専門委員

追加はございません。代謝物 O につきまして復帰突然変異試験がなされておまして、陰性の結果を得ております。

○ 上路座長

ありがとうございます。

林先生、何か追加は。

○ 林専門参考人

ありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、14 番のその他の試験のところをお願いします。

○ 堀本専門委員

すみません。ちょっといいですか。先ほどの発達神経毒性のところ、赤池先生にお聞

きしたいのですけれども、EPA の資料では、脳のほうの計測データがとられていないというところがコメントされているのですが、100 と、上 2 つは計測していて有意差がついているのですね、一部項目の中の。一番下がやっていないのです。そういう根拠で 20 ppm というところの部分に関しては非常にこだわっているところがあるのですが、その辺の、そのデータの意味合いはどこまであるのかというのがわからなくて。ファイルのタブ 53 の 32/44 ページです。

○ 赤池副座長

これのどれになるのでしょうか。

○ 堀本専門委員

上から、下のカラムのほうのブレンウエイトの、右側のほうの 0、100、500 というところの……。

○ 赤池副座長

今の、この表で 100 と 500 はそれぞれ、場所によりますけれども、例えば尾状核被殻 (Caudoputamen) ですと、かなり有意差を持って減っているということで、ただ、その下の用量を見ていないということですね。

○ 堀本専門委員

そうです。この項目の 1 つの項目のところがある有意差がついているというところの意味合いが、神経毒性のところの意味合いというのがよくわからないので、どの程度意味を持つものなのかという……。

○ 赤池副座長

ですから、それぞれのデータで減少しているところは、やはり神経毒性ありと判定すべきだと思います。ただ、欠けているところがあるということですね、データとして。

○ 堀本専門委員

そうですね。一番下はやっていない。

○ 赤池副座長

ええ。20 はやっていない。

○ 堀本専門委員

だから、そこを無毒性量という形として判断はできないのではないかというのが、EPA の判断で、この試験自体がそういう意味では完全ではないという考え方みたいなのです。

○ 赤池副座長

そのとおりで結構だと思います。

○ 堀本専門委員

それに関しては余り書いていないのですね。抄録のほうでは、このデータに関してはそれほど書いていない。

○ 横山評価専門官

抄録ですと毒 208 ページに、関連の表ですとか、今、堀本先生にお示しいただきました表がそのまま載っております。

○ 上路座長

必ずしも投与の影響が明確ではないのですね。

○ 堀本専門委員

この項目自体の意味で、ほかの項目に関しては有意差はないけれども、ここの部分の項目だけが有意差がついているということで、この意味合いがどこまであるのかというのがわからなかったのです、お聞きしたいと思ったのです。

○ 赤池副座長

線条体は、御存じのように大脳基底核で運動系にかかわるところです。薬物にもよりますけれども、例えば脳虚血などでは極めて影響を受けやすいところです。また、減り方として、これは神経細胞そのものを見ているわけではないので、なかなか解釈は難しいですけれども、少なくともこちらのオリジナルのデータで見るとは限りますけれども、組織の大きさというふうに考えていいと思いますけれども、それが有意差を持って、しかも無視できない量、減っていることは減っていますので、少なくともこのデータについては、神経毒性を示すデータだというふうには考えます。

○ 堀本専門委員

申請者側のほうの判断は、雌だけのデータで有意差がついていて、雄のほうは 500 でもついていないというところで、偶発的な高値だという、病理組織学的に異常は見られないという判断で、検体投与による影響ではないという判断をしているということですが、このところがよく、支持をしていいものかどうか判断がつかなかったのです。

○ 赤池副座長

そうですね。なかなか難しいところですが、病理学的にというのが、神経細胞そのものをチェックして変化がないと。例えばニューロンのある密度とか形態にもし変化がないということであれば、全体の組織の大きさの変化だけということになりますので、仮に神経毒性を示唆するデータだと考えた場合でも、軽度のものであるというふうには考えてよいと思います。

ただ、全く神経毒性を無視していいかどうかという点、私もそこは非常に疑問に思いますけれども、申請者がこう書いていることを全く否定もできない。確かに雌雄差という点、それから用量依存性がないという点、それからほかの部位では余り影響がないということを考えますと、何回も言いますように、大脳基底核の部位でこういった変化が出ているということは、神経毒性を考えないといけなないと思います。ただ、総合的に見たときに、申請者が言っているような解釈を絶対に否定できるかという点、なかなか難しいということになるかなとは思いますが。

○ 堀本専門委員

そうすると、評価書の中にこの辺のところの所見を書いて、なかったという判断を入れ

たほうがいいのか、最初から、今の段階では何もなかったという形でしか書いていないのですね、発達神経毒性のところは。そのところに関しては、親というか、普通のほうにはある剤でしたよね、たしか。神経毒性はあるとかと言っていましたよね。だから、そういう意味ではあっさり片づけていいのかなというところもあって。

○ 赤池副座長

ですから、被殻／尾状核で、これはどちらでしたか、変化があるのは雌のほうですね。雌で有意な、これは幅の減少になるのですか、が認められたが、脳組織全体では有意な変化はない、それから雌だけの変化であるということで、最終的に神経毒性とは判断しなかったというようなことを入れてもいいとは思いますがけれども。

○ 上路座長

どうでしょう。今、赤池先生がおっしゃられたような形で追加するかしないか。

○ 堀本専門委員

私は、追加しておいたほうがいいかなと思っているのですけれども。

○ 上路座長

事務局、文章はいいですか。

○ 堀部課長補佐

すぐ整理させてください。

○ 上路座長

お願いします。

それでは、その他の試験をお願いします。

○ 横山評価専門官

54 ページからその他の試験ですが、こちらは追加資料要求事項は 58 ページです。O の抱合体が血液脳関門を通過するのか、または O が脳内で抱合体となるのか。あと、脳、腎、赤血球への毒性発現への寄与ということで、考察が出てきております。60 ページには、追加資料要求事項 12 で、こちらでも代謝物 O の毒性発現について考察が追加されております。

この試験の結果を踏まえて、61 ページの 3 行目から、義澤先生からまとめの記載案というものをいただいております。

その他の試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

全体、たくさんの試験が行われていて、最後に義澤先生がまとめの記載案を出してくださいました。これがこういう形で、今まで評価書に書いてあった記憶というのはないのですって。オーバーディスカッションではないかというような御意見も事務局のほうから出ているのですけれども。

○ 義澤専門委員

何らかのまとめが必要かなと思ったのですが、これまで書いていないのだったら、別に削除していただいても構いません。

○ 上路座長

一応結果だけこういう形で、こういう結果が得られたということだったのですけれども、ほかの先生方、一連のところで御質問を出されました先生方、若栗先生、相磯先生、義澤先生、平塚先生、これは見ていらっしゃいますね。

それでは、オーケーということにさせていただきたいと思います。

全体を通しまして、お気づきの点あるいはもう少し追加すべき点、ありましたら。よろしいでしょうか。

今、最後のところを堀部さんが追加するというところで進んでいますけれども、これ全体を見ていただきまして、これでよければ食品健康影響評価に移るわけですけれども、移ってよろしいですか。ここまで。今までの評価結果で。

それでは、食品健康影響評価のほうに移ってください。

○ 横山評価専門官

63 ページをお願いいたします。

まず、動物体内運命試験ですが、吸収率は少なくとも 60%、あと投与後 70 時間で 70% TAR 以上が尿中から排泄されております。

畜産物の体内運命試験では、代謝物 R、S、T、V というものが、ラットで検出されなかった代謝物が検出されておまして、いずれもわずかに認められているという状況です。最高値は、ヤギの肝臓中の R の 2.16 mg/kg となっております。

あと、植物体内運命試験では、10% TRR を超える代謝物、最高値ですと W が 65% TRR、あと P1、P3、P6 が認められております。

あと、海外の作物残留試験成績が提出されておまして、フルフェナセットと加水分解によるフルオロアニリンを生成する代謝物の最高値が、ばれいしょの 0.11 mg/kg となっております。

各種の毒性試験の結果ですが、フルフェナセット投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大）、甲状腺ホルモン（ T_3 及び T_4 減少）、心電図異常（イヌ）、腎臓、これは近位尿管管損傷、ラットで認められました。血液（MetHb 増加）、眼（白内障:マウス）が認められております。亜急性毒性試験（イヌ）の 2,400 ppm 投与群の雌雄で大脳皮質空胞化が認められ、神経毒性が認められております。発生毒性試験の 125 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨化遅延及び骨格変異（過剰肋骨）の増加が、発生毒性試験（ウサギ）の 125 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異（過剰肋骨、過剰腰椎椎弓、過剰腰椎椎体）の増加が認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかっ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けれども、農産物中の対象物質をフルフェナセット及びフルオロフェニル構造を持つ代謝物、畜産物中についてはフルフェナセットと設定を案とさせてい

ただいております。この記載は、先ほどのジフェノコナゾールと同じように修正ですね。

○ 上路座長

先ほどの書き方で。

○ 横山評価専門官

はい。

あと、ADI についてですけれども、本剤につきまして、まず（案 1）と（案 2）ということでお示しさせていただいておりますが、（案 1）は、最低用量で白内障が認められて、無毒性量は得られていないマウスの発がん性試験です。LOAEL の用量が 7.4、安全係数については 1,000 もしくは 300 という御意見を先生方からいただいているところですが、こちらは 1,000 という案でつくらせていただいております。

（案 2）のほうは、無毒性量もしくは最小の毒性量のうち最小のもの、これが 1.11 でイヌの慢性毒性試験になります。こちら、仮にですけれども、マウスの発がん性試験のほうに安全係数 300 まででかかった場合は、イヌの試験では無毒性量がとれておりますので、こちらから得られる値よりも、マウスの発がんの 300 の場合の値のほうが 0.024 と大きくなりますので、その場合、最小の数値というのがイヌになりますので、この 2 案を御検討のもととなるようにお示しさせていただいております。

今回、安全係数の御提案ですけれども、白内障が認められましたマウスの発がん試験のほうに安全係数を追加という案となっておりますが、安全係数を仮に掛けたとした場合に、どの試験、事務局案はマウスですけれども、ほかの、例えばイヌのほうで最小の NOAEL となっていますので、どこに掛けるべきかというところ、あと安全係数は幾つがよいかという点について御審議いただければと思います。

また、白内障に基づいて安全係数を検討する場合という資料といたしまして、相磯先生から机上配布資料 1 としまして、こちらはベンチマークドーズを使った御解析をいただいております。

事務局からの御説明は以上になります。お願いいたします。

○ 上路座長

堀部さん、それは最後でいいですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

ADI のどの試験でもって、あるいは安全係数をどうするのかというところになります。先生方のお考えをお示しいただきたいと思います。

相磯先生はどの案を支持されますか。

○ 相磯専門委員

まず、どの案を支持というよりも、まずマウスの白内障、これの無毒性量が得られておらず、50 ppm で白内障が発生してしまっています。ここをどこまで濃度を下げていけば、

どういう形で白内障の発生が下がっていくのかというのを数理計算モデルのベンチマークドーズに載せてみました。それがお手元に配布されている机上配布資料 1、一枚紙の裏表になっております。

これを見ていただきますと、カラムとして、これは Dose、50 ppm、200、400、それから一番上の 0 というのがこのマウスの実験で使われた濃度になります。そして、その次のカラムが Weibull Model での想定発生率を示しています。括弧内にしているのがパーセントであらわしています。そして、その右側のカラムが、実際のマウスの試験で観察された白内障、雄の発生頻度になっております。対照群で 14%、それから 50 ppm 群で 32%、200 ppm 群で 64%、400 ppm 群で 70%の発生率になっています。このベンチマークドーズによる想定リスクを一番右側のカラムに示しています。

ちなみに、黒ポツを上から順番に見ていただきますと、この試験の最小毒性量 50 ppm のところでは、白内障が 32%発生して、Weibull Model の想定発生率が 26.6%、想定リスクとしては対照群の、一番右側のカラムになりますが、1.7 倍になります。通常、ベンチマークドーズというのは、BMDL 10 で、大体 10%増加させるところをみますが、BMDL 10 のところは、Dose が 28.7 ppm のところに相当して、Weibull Model では 22.1%の発生率が予想されます。リスクとしては対照群の 1.42 倍となります。

UF をどのぐらいにとった方がいいのかということの目安として、UF を 3 とした場合には、最小毒性量を 3 で割ったものの値に大体相当するのではないかとということで、 $50 \div 3 = 16.7$ ppm のところを見ていただきます。ここを NOAEL と想定しますと、Weibull Model の白内障の総発生率が 19.5%、想定されるリスクが対照群の 1.25 倍となります。対照群の発生率の 25%増しということが予想されます。

不確実係数 10 を採用した場合には、50 ppm を 10 で割りまして 5 ppm が NOAEL 相当として、この 5 ppm で想定される発生リスクは計算上で、対照群の、5 ppm のところを見ていただきますと 1.075 倍、対照群の発生率の 7.5%増しということになります。

結論として、私の意見としては、UF=10 あたりのところをとって、対照群の発生率 7.5%増しのところを NOAEL として考えるのがいいのではないかと。したがって、最小毒性量、裏のページにいきますけれども、安全係数 1,000 で割ったもの、事務局提案の第 1 が適当だと考えます。

ただ、問題点となるのは、この委員会でベンチマークドーズを今まではほとんど採用していないと思いますので、これに対する考え方がまだ確定されていないと。これを根拠として使えるかどうかということもありますけれども、とりあえず UF を 3 にするか 10 にするかという目安として、ちょっと横目で眺めるという、安心材料として提起しました。評価書に書き込む必要はないかと思います。その程度に、参考程度の利用にとどめてはどうでしょうかと思います。

それからもう一つ、ベンチマークドーズというのは、普通、対照群の発生はゼロからの起点としてカーブが上がってきます。本試験では対照群での発生があり、下駄を履かせる

形になっています。こういった試験の結果をベンチマークドーズに適用していいのかどうかということも問題点があります。この辺について、このベンチマークドーズの利用の仕方について、これでいいのか悪いのか、こういったものを使っていいのかどうかという点も含めて、津田先生あたりから御意見をいただければありがたいと思います。よろしくお願いします。

○ 上路座長

そうすると、食品健康影響評価として ADI を決めるときに、安全係数をどうするかという参考の考え方として、ベンチマークドーズを使った場合にはこういうふうになりますという参考資料として扱ってはいかがかというお考えだと思います。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

そうすると、ベンチマークドーズから考えても、安全係数が 1,000 ですか……。

○ 相磯専門委員

私の意見は 10 ですが、白内障の毒性の意義ですね、重篤さを含めて 3 でもいいという意見も出てくると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

津田先生の御意見は。

○ 津田専門委員

10 を出してしまえば一番楽なのですからけれどもとってはあれですが、僕は 3 という値を出したのですが、その理由は、このベンチマークドーズを全く考えに入れなくて、今までの考え方というか、重篤度ですとか、そういったものからどの近傍にあるかということと考えたら、不確かさなので、3 くらいでいいだろうということです。もう年をとってくると何もなくても出てくるものだし、その程度も極めて軽微であるということであるということであつたら、その近傍だろうということなのですが、今、相磯先生から示していただきましたベンチマークドーズ、これは下駄を履かせても、多重のモデルですから成り立つと思いますから、これは構わないので、そういう面で見ても、これは専門の先生は、廣瀬先生が御専門だと思いますが、廣瀬先生が御専門なので、僕は余り専門ではないのですが、常識的に BMDL 10 というのは NOAEL に相当すると言われていていますね、特に一般毒性では。発生毒性は BMDL 5 ですね。そうすると、BMDL 10 で見たとしても、これは 3 で割った値を、要するに不確実係数を 3 として ADI を設定した場合の値は、いわゆる BMDL 10 を基準、それを NOAEL として、安全係数を掛けてやった値よりも低くなっていますね。つまり担保されているということで、これを基準とするのではなくて、相磯先生がおっしゃったように参考にするのであれば、ここに書かないより書いて、そのベンチマークドーズを使ったとしても、この不確実係数を 3 にとれば、担保できているという

表現にしておいたらどうかと思います。

ただ、僕はそうなのですが、ほかの意見がある。そのときは、先ほどのもう一回確認ですけれども、52 ページに戻りまして、発達神経毒性の見方なのですが、通常はこれはガイドラインで要求されていない試験だと思うのですけれども、それは別として、やってみたところ、赤池先生の御説明を聞いていましたら、確かに脳の被核／尾状核の減少というものは、神経毒性が全くないとは言い切れないにしても、病理組織的变化がないこと、用量依存性も明確でなく、また程度も低いことから、重篤なものとは考えられず、20 ppm、1.7 を無毒性量と考えても差し支えないと、こういう御判断だと思いますが、いいですよ

○ 赤池副座長

はい。

○ 津田専門委員

そうすれば、これをとらずに、同じようにして、戻ってしまいますが、我々がしているイヌのこれを使って、普通に掛けていった第 2 案で、僕の意見ですが、いいのではないだろうかと思いました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その場合も、(案 2)として、マウスでの発がん性の白内障というところで無毒性量が設定できなかったということも頭に入れ、それに安全係数を掛けた場合でも、ADI が 0.024 になるということはある程度明示しておきながらということになりますね。

○ 津田専門委員

そうです。そう思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生。

○ 義澤専門委員

難しいですね。マウスの白内障に関しては、雄の 50 ppm で 39%、50 例中 16 例に見られているのですね。ただし、背景データにも 4 試験分、背景データのデータが示されている。回答の一番最後ですが、4 試験分の背景データが記載されていますが、一番多い試験で 50 例中 13 例、雄で白内障が出ているのですね。試験によってばらついていますが、今回の試験に関しては、有意差がついているのですが、出るか出ないかぐらいの境界的な投与量なのかなというようにも思えます。50 例中 13 例で発生頻度 26%になるのですね。

あともう一つ、4 試験を全部足した 200 例での発現を見てみると、発現頻度が 15%になります。それを考えると、50 ppm では有意差が見られているので、影響は影響なのですけれども、そのちょっと下ぐらいの投与量で、無毒性量が得られる可能性はあると思っ

ています。

○ 津田専門委員

もう一つコメントを言っていますか。実は統計処理をするときに、連続量の場合には多重比較というのをよくやっているのですね、ダネットだとか。ですけれども、これは頻度に対しても同様に適用できますよね。たまたまこれはしていないだけであって、これはフィッシャーをやっているのですが、これを僕が多重比較で計算して、モンベルのコレクションを掛けると下は出ないのです。出ない。だって 3% ですよ。これは業者にきっちりやってもらうといいのですが、僕が自分のパソコンでやると出ないので、そういうデータも実際にあるということも判断して考えていただければと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

毒性の先生、赤池先生の御判断。

○ 赤池副座長

1 つは、今のお話を伺っていると、確かに白内障のいわゆる毒性として非常に厳しいものではないデータであるということは理解しました。ただ、逆に白内障という変化そのもの、これは眼組織に出ている変化で、しかも視機能に影響を与えている毒性であるということを見ると、少なくとも毒性としては極めて重篤な毒性の一つであるとはとらえる必要があると思います。

○ 義澤専門委員

そのとおりです。

○ 赤池副座長

それとあと、もう少し高い用量ですけれども、神経毒性も明確に出ているということになりますと、今の議論とは別に、少し安全係数を掛けたほうがいいかなとは思いますが。

○ 上路座長

福井先生のお考えは。

○ 福井専門委員

皆さんの御意見、それなりに説得力があるのですけれども、私としては判断しかねるのですが、0 での 14% というのは、これはどうなのですか。多いのでしょうか、それともこんなものなのでしょうか。そこを教えてくださいたいのですけれども。

○ 義澤専門委員

これは申請者が出している背景データからも、この程度の頻度はあり得ると言えると思います。

○ 上路座長

堀本先生。

○ 堀本専門委員

白内障のメカニズムをコメントさせていますよね、回答で。了承されているのですけれ

ども、これほど出ていて、増えていると言っているのが、本当にこの検体の説明されているメカニズムかどうかというところは、非常にわからなくなってきたのですけれども。

○ 義澤専門委員

これ以上詳細な考察は無理だと思います。それ以外のメカニズムも当然あると思います。

○ 堀本専門委員

明らかに検体投与で出るというふうに理解していいですか。自然発生でもかなり出てくるわけでしょう。その部分はたまたま統計処理したら出なかった。

○ 義澤専門委員

問題になっているのは、マウスの一番低用量で統計処理して有意差がついている。その上では明らかに発生頻度は上がっていますので、これはこの検体の影響です。

○ 堀本専門委員

一番下のところは、まだそこはボーダーのところだという理解でいいわけですか。

○ 義澤専門委員

そのように考えます。

○ 上路座長

どちらにしましょう。

○ 津田専門委員

すみません。ボーダーというか、影響量であることは事実で、影響量なのです。けれども、その近辺に NOAEL があるのではないかと考えるか、すごく下にあると考えるかを今やっています。

○ 上路座長

そういうことですね。たまたまそこまでしか試験をやっていなかったということで。平塚先生。

○ 平塚専門参考人

私にとって判断が難しいですが、やはり安全側に立つということで、先ほどの相磯先生のお考えというのをそれこそ横目で見ながら、決定したらよろしいのかなというふうに思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

若栗先生のお考えは。

○ 若栗専門委員

動物試験のほうは専門でないのですけれども、最低量で影響が出ていて、そこでおしまいになっているというのが気になることは気になる点なのですね。あともう一つ、ほかの試験、発生神経毒性のほうの試験の一番下の量では、影響があるかどうか見ていないというようなこともありますので、ちょっと気になる点は何カ所かあるという意味では、なるべく安全なほうに立っておくのがいいのかなという気はしております。

○ 上路座長

林先生。

○ 林専門参考人

難しいですね。先ほどから議論があるように、一番低い用量 50 での、これはもちろん影響なのだけれども、上から見るとかなり低くなってきているので、その近辺に NOAEL があると考えてもいいのかなというふうに個人的には思います。それで、個人的には第 2 案を私は支持したいと思っています。

あと、ベンチマークドーズをどういうふうに今後使っていくかというのは、これも非常に難しい話だと思うのですが、今、統計の処理に関しても、部会でやるのか、どうしようかというのを、今、幹事会でも議論になろうとしているところなので、ベンチマークドーズの使い方というのも、やはりその辺のルールのようなものを決めたほうがいいのかというふうには思います。

○ 上路座長

あくまでも今回は、ベンチマークドーズというのは本当に……。

○ 林専門参考人

横目で眺めながら。

○ 上路座長

横目で見ると、それが決定要因ではないというふうに思っています。

それで、三森先生から、皆さん先生方に御意見を伺います。どれがいいか。

○ 三森委員

農薬抄録の毒 141 ページを見ていただきたいです。先ほど義澤先生からも話がありましたが、白内障の発生頻度が表 6 に載っております。次の表に背景データが載ってまして、50 匹中、無処置対照群の雄で 13 例、ですから 26% というような形で発現する場合がありますということですね。③になると 50 例中 2 例ですので 4% ということで、かなりばらつきがあって、今回のコンカレントコントロールでは、合計でいくと 7 例、14% に自然発生しているということから、この 7 を基準に持っていくのはちょっと難しいと思います。自然発生性に起こる変化だということを頭に入れた上で評価していかなければいけないのではないのでしょうか。

そういうことを考えますと、50 ppm の雄の 50 例中 16 例というのは、確かに 7 例に対してコンカレントコントロールに比べると、フィッシャーの直接確率法で星印が 1 つついています。やはり背景データと比べればそれほど高い値ではないということで、津田先生がおっしゃっているように、あったとしても無毒性量に近いレベルではないかと思ったほうがよいと思います。

ということで、今回得られた毒性試験の中で一番感受性の高い NOAEL というのと、評価書の 64 ページに載っておりますイヌの 1 年間の慢性毒性試験、無毒性量が 1.14 という値から、安全係数を 100 として ADI 0.011 と持っていくのが 1 つの方法と思います。

ベンチマークドーズについては食品安全委員会でもまだ決まっておりません。汚染物質のようにどうしても避けることができない、コンタミナントとして入ってくるようなものに関しては、遺伝毒性発がん物質と評価された場合には、ベンチマークドーズを使う場合もあると思いますが、農薬でこのような方法を使っているということは今までないですし、今後どうするのか、その辺のことも今後考えていかなければいけないと思います。あくまでもこれは参考という程度で今回はよろしいのではと思います。

もう 1 点は、神経毒性が高用量で発現してしまっていて、高用量で発現したものに対して、UF をプラスアルファ掛けるのか、あるいは（案 2）でいくような形で、神経毒性はかなり高用量でしか起こらないということで、100 でよろしいのではないかという気もいたします。

ということで、私も（案 2）でよろしいというような感じがいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

山添先生。

○ 山添委員

結果から先に言いますと、私もイヌのほうの案をとったほうがいいのではないかという気をしています。

私の根拠、少し違うのは、白内障でとった場合に、それがどれが原因物質かという、後でどのものを暴露の対象にするといったときに、僕はチアドンがやはり外せない代謝物だと思っています。そうすると、今回のことで見ると、対象物質が測定対象にならないものが毒性の指標になるということで、後で若干問題になることを避けたほうがいいのではないかとということもあって、イヌのほうをとったほうがいいのではないかと考えています。

○ 上路座長

ありがとうございます。

佐藤先生。

○ 佐藤委員

いろいろ議論を伺っていて、三森先生がお話しになったことはかなり説得性があると私は思いましたし、白内障に対するヒストリカルデータというか、バックグラウンドの話は、かなり幅があるということは理解できると思うのです。そういう意味で、ここで白内障をとるとするのはちょっと難しいのかなと。

やはり NOAEL が出せるものであれば、そっちをとっていくのがいいのかなと思いますので、私も（案 2）というか、イヌのデータのほうがいいだろうと判断いたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

熊谷先生の御意見は。

○ 熊谷委員長

私も（案 2）のほうがよいのではないかと思います。マウスの白内障というのは、一体、マウスに特殊なのか、それとも、この中にも書いてありますけれども、ヒトとの差について論じていますけれども、その部分もちょっと、私の知識が足りないのかもしれないですけれども、そこがよくわからないということがあります。

それから、従来の行き方でいくと（案 2）をとるのだらうというふうに思いますので、（案 2）が比較的妥当なのではないかと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

先生方の御意見が分かれています。先生方の御意見を伺いながら、これぞという御意見がありますでしょうか。

なければ、（案 2）ということで、イヌの 1 年間慢性毒性試験、この値、これを採用したいと思うのですけれども、ほかに御意見は。よろしいでしょうか。

それでは、いろいろお話しいただきましたけれども、ADI はイヌの 1 年間の慢性毒性試験で 1.14 という値、これに安全係数で除して、0.011 というものを ADI として設定したいと思います。よろしいでしょうか。

それで、堀部さん、先ほどの宿題のところ。

○ 堀部課長補佐

2 点ありまして、1 つは、発達神経毒性に関する先ほどの脳計測結果に関してどう書くかということと、もう一つですけれども、今の食品健康影響評価の中で、神経毒性の記載ぶりが亜急性だけになっているのですが、これはイヌの試験、長期の試験でも神経毒性が見られていて、亜急性だけと書いてしまうとちょっと足りないんで、その部分の修正点をまず出ささせていただきました。

それと、今、ADI の御議論、私は途中から入ってしまって申しわけなかったのですが、伺いながら、あるのは、（案 2）の場合に、安全係数 300 とした場合にというような形で、仮定論の議論が評価書のグレー掛けのところに入っているのですけれども、今の御議論を伺っていると、それが NOAEL に近いからという理由のほうがむしろ妥当なのではないかと思います。そこを先生方に御議論いただいた上で、そこも NOAEL 近傍という書き方のほうがよいのであれば、安全係数 300 にするところだからというのは、仮定論掛ける仮定論になってしまっているんで、食品健康影響評価の書き方に関しても、すぐ修正案を御提示しなければならないと思っておりました。3 点です。

まず、1 つずついきますが、発達神経毒性の書き方ですけれども、今お配りしたのはその部分の抜き書きですが、15 行目あたりのところです。「20 ppm 投与群でみられた」——ここはごめんなさい。「児動物の低体重は」というところの後に、おかしなところに入ってしまった。すみません。これは低体重の話が終わった後、21 行目の後ろにつながります。15 行目の赤いところ。赤いところが 21 行目の後ろに入ると思ってごらんください。「EPA においては児動物における脳の形態計測において、100 ppm 以

上投与群雌で被核/尾状核幅の有意な低値を毒性と」——「認められた」が抜けています。「形態計測において、100 ppm 以上投与群雌で認められた被核/尾状核幅の有意な低値を毒性と判断しているが」、そこからが農薬専門調査会として却下した要因です。「同所見は雌のみであり、用量相関性が認められなかった。」、先ほどの御議論を伺いながら書き加えさせていただきました。「したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は本所見を検体投与の影響ではないと判断した。」というような形で記載ぶりを整理しましたが、加除修正等がありましたら御指導いただければと思います。

○ 上路座長

堀本先生、よろしいですか。

○ 堀本専門委員

ここをわざわざ EPA の判断ということ、ほかのところでもこういう形で、評価書の中には一々断っていない部分があると思います。例えば低体重にしても、EPA のほうでは有意差は出るけれども、ここではないという判断をしているという意味では、断らなくても。ここを切っていただいて、100 ppm 以上の群で見られた有意な低値は、こうこうこういう理由から検体投与による影響ではなかったという書きぶりではないかと思えます。あえてここに EPA とか食品安全委員会というのを入れたというのは何かあるのですか。

○ 堀部課長補佐

先ほどちょっとそういう御提案をいただいたので、先走って入れてしまいました、そうではなくて所見を単純に却下するというので、それでも、こだわっているところではありません。

○ 上路座長

ただ、きっと頭の中に、アメリカで発達神経毒性を ADI のデータに使っているものから、そことの明確化のためにということではないかと私は判断しました。

○ 堀部課長補佐

この試験が ADI 設定の根拠になったということは明確なのですけれども、EPA は発達神経毒性ありという判断は、私が読む限りにおいてはしてはけませんので、単に脳の形態学的な変化がありましたという事実は事実としておられて、ただ、途中の用量がはかられていないから UF が増えているだけの話であって、発達神経毒性があったかなかったかということにおいては、EPA は発達神経毒性ありと判断していないというふうに私は理解したのですけれども。実際に発達神経毒性というものの判断基準としては、発達に伴って出てくる神経症状があるかどうかという意味において、脳の形態というのが。ただ脳なので、その後、戻るかどうかというのは確かに難しい御判断かもしれませんが、このデータだけからは、EPA は少なくとも判断は避けているか、したけれどもなかったと判断しているか。積極的に発達神経毒性があったという判断は少なくともしていないというふうに理解をいたします。

○ 上路座長

そうしますと、何もあえてここに「EPA においては」という記載は要らないわけですね。

○ 堀部課長補佐

はい。ですので、特にこだわりませんので。

○ 上路座長

ではそうさせていただきます。

その次に食品健康影響評価、どこのところかしら。24 行目。

○ 堀部課長補佐

今お配りしたものの黄色掛けをさせていただいたところですが、消したところが当初御提案をしていたところなのですが、亜急性毒性試験のイヌで「大脳皮質空胞化が認められ、神経毒性が認められた。」という記載をしていたのですが、本試験のイヌにおいては、1 年の試験においても、坐骨神経の軸索変性とかも含めて神経毒性が認められておりますので、亜急性に限定するのが適切ではないのですね。

ただ、それを全部書き並べようと思うと物すごく長文になってしまうので、少し簡略化した形で、24 行目から黄色掛けの、今度は取り消し線のない下線のところなのですが、「ラットでは軸索腫脹及びイヌでは」、ちょっとこのつながりは後で文章的には確認させていただきたいと思うのですが、ラットでは軸索腫脹、これは亜急性の試験での結果です。それから、「イヌでは大脳皮質空胞化」、このあたり、「等」があったほうがいいと思いますけれども、「等が認められ、神経毒性が認められた。」というふうに書くのが、この流れからいくと妥当ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池副座長

「等」を足すということで、それで結構だと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。もう一つ、どこでしたか。

○ 堀部課長補佐

紙が間に合っていないのですが、先ほどの評価書の 64 ページで、(案 2) を御採択いただくということで結論をいただきましたが、18 行目からのグレー掛けがしてあるところなのですが、マウスの LOAEL を採択せずに大丈夫だということの根拠として、仮に安全係数が 300 だとすると ADI はこうだからという理由になってしまっているのですが、そうではなくて、津田先生の御発言にもありましたように、それから先生方の御発言の中で、頻度からいってもほぼ背景データに近いから、50 ppm というのは無毒性量に近い、ほぼ NOAEL がこの近傍にあると判断できるので、マウスにおける NOAEL は 7.4 近傍であるというふう判断したから、イヌを根拠にとりましたという流

れにしたほうがいいのかなど思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

そのほうが。先生方は。津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

どちらでも結構です。

○ 上路座長

何も安全係数なんていうのを引っ張り出さなくても済むから、そのほうがいいのかと思います。

○ 津田専門委員

そうですね。

○ 上路座長

林先生、それでよろしいですか。オーケー。

あとは、文章は事務局にお任せします。

○ 堀部課長補佐

この最小毒性量の近傍に無毒性量があると考えられたというような表現ぶりにさせていただきます。

○ 上路座長

はい。

いいですか。

○ 堀部課長補佐

これで剤のほうはよろしいですか、中身。

○ 上路座長

全部これで、ADI の決定までいきましたので、健康影響評価にあわせていただきまして、要約のほうも修正をお願いします。

○ 堀部課長補佐

すみません。もう 1 点、所見のところ、今、評価書をごらんいただいている 63 ページですけれども、63 ページの 22 行目のところ、腎臓の主な所見のところ、「近位尿細管損傷」という言葉があるのですが、これは評価書本文中が変わってしまっております。用語を変えておりますので、ここところは変更した後の所見に文言を直させていただきます。

それで、今後のことをというふうに先生がおっしゃったので、お話を差し上げたいのですが、先ほど申し上げましたように、この剤に関してもかなり厳しい状態ではございます。今、2 カ所の修文に関しては、先生方に御覧いただいてお認めいただいたのですが、最後の LOAEL が NOAEL 近傍であるという修文は、今、私が口頭でしゃべっただけになっているのですけれども、先生、先ほど事務局にお願いしますとおっしゃったのですが、今日終わって、例えば月曜日に修文をして、すぐ先生方に食品健康影響評価の部分をきれい

にしたものでお送りして、一両日中とかに御確認いただけるようであれば、先生方にお戻ししたほうがいいのかというふうに思いますが。

○ 上路座長

事務局にばかり負担をかけるのは心苦しいので、では一遍、回していただいて、確認をさせていただくということにしたいと思います。すみませんけれども、先生方、よろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

申しわけありません。期限的にタイトになる可能性があります。申しわけございませんが、御協力いただければ幸いです。それを先生方に確認いただいた上で、早期に幹事会のほうに報告させていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○ 上路座長

今後の予定についてお願いします。

○ 堀部課長補佐

早急に幹事会のほうに持っていきます。

あと日程だけですけれども、よろしいですか。

○ 上路座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回の日程を御説明させていただきます。

すみません、それだけではありません。もう一つ御説明しなければいけないことを残しております。

○ 上路座長

参考資料 1。

○ 堀部課長補佐

資料 5 です。今、先生から参考資料 1 というお話がありましたが、参考資料 1 につきましては、以前おまとめいただいた際に、何かのトリアゾール系の代謝物が幹事会に上がるときに一緒につけて上げましょうという話になっていまして、実はジフェノコナゾールが幹事会に上がるタイミングが最速になりましたので、参考資料 1 については 3 月のときに先生方にお認めいただいておりますが、これをジフェノコナゾールの参考資料として幹事会のほうにも報告をさせていただきます。そこでこのトリアゾールに関してお認めいただける場合には、今後もこれがトリアゾール系体の化合物の参考資料として常について回るということで進めてさせていただくことについても、幹事会に御相談をさせていただければと思っております。

それから、資料 5 を御覧ください。

資料 5 は、先月の農薬専門調査会幹事会におきまして、「農薬専門調査会幹事会及び

評価部会の運営等について」ということでおまとめをいただいたものでございます。

先生方にかかわるところは評価部会のほうでございますので、幹事会のところは後ほどごらんいただければと思いますが、まずめくっていただいた 2 ページをごらんください。そこまでのところに記載してありますのは、幹事会が振り分けをするとか、部会から上がってきたものの結果の確認をする、パブコメの審議をする、重版物について検討する、それから評価書評価はとりあえず幹事会でやりましょうということなのですが、2 ページの評価部会に入る前に、6)、真ん中辺のところですが、先ほどから議論が出ています評価部会に共通する横断的な案件について、これから幹事会で検討していきましようということで、ここに課題が掲載されております。

1 つ目は急性参照用量についてですけれども、これは吉田先生が中心になって、ガイドラインの作成について現在進行中をお願いしているものでございます。

それから、2 つ目の暴露評価対象物質につきましては、上路先生が中心になってこの部会の先生方にも随分御尽力いただきました、先般おまとめいただいた取りまとめを本年度は成案に持っていくという作業を進めていくということでございます。

それから、3 つ目は食品健康影響評価指針について取りまとめを進めていくということでございます。

それから、4 番目ですけれども、本日も御議論いただきました臓器重量の変化につきまして、特に肝重量の変化と肝肥大を中心として考え方を整理・検討するというのをこれから幹事会のほうで御議論いただくような形になっております。

また、5 番目としてエキスパートジャッジについても整理をしていくということで、これにつきましては、事務局でもできるだけその判断をまとめていきたいと考えております。

大きな 2 番でございます。評価部会の考え方、審議についてでございます。

1 つ目、開催頻度でございますが、原則として一月に 1 回、私、冒頭でも申し上げましたが、1 回に 1 剤の審議というのを原則にして進めていただければということでございます。ただし、本日もそうですが、追加資料要求事項に対する回答の調査審議の際には、1 剤というルールを破ることがあるということでございます。

3 ページにまいりまして、調査審議すべき内容及び留意事項ということでございます。評価部会において審議をお願いいたしますのは、農薬専門調査会が初めて調査審議を行う農薬のうちで、農薬抄録等詳細な資料がそろっているものを担当していただくということでございます。評価部会においては、たたき台について、部会の中でできるだけ文言を最終化することにより、調査審議の透明性を確保すると。意図は、例えばメールの中で最後を経緯がよくわからない状態でまとめるということは、できるだけやらないと。部会の会議の中で最終化をしていただくためのお取りまとめをいただくということをベースにしております。

先般この部会でもありましたが、評価部会で最終的な結論を得られなかった場合につきましては、評価部会での議論の経緯を取りまとめて、要するにどういうところが判断が割

れたのかとか、判断ができなかったのかというようなことをきちんとまとめていただいて、評価書案にそのことをきちんと示した上で、幹事会での最終判断を依頼するということがございます。したがって、何だかよくわからないけれども、これは幹事会に投げておこうということではなくて、こういう論点がありますから幹事会に検討をお願いしますというふうに幹事会に投げるということをお願いしたいということがございます。

各評価部会の役割分担につきましては、これに完全にとられるわけではありませんが、主に評価第一部会の場合には、神経毒性の疑いがある農薬や代謝物が問題となる農薬については、評価第一部会での御審議をお願いするということにさせていただきました。

それから、農薬専門調査会における審議の基本的な考え方、これは、この部会から幹事会に確認ということで上げたものをここにに入れていただいたものでございます。農薬専門調査会における審議は、基本的に、提出された試験成績の範囲で専門委員が専門家、エキスパートとしてジャッジを行っていただく。それから、農薬専門調査会というのは、農薬抄録の修正をするための会合ではありませんということです。審議の際には、先生方からいただいた事項につきまして、先生方が御議論いただいた上で、その取り扱いをエキスパートジャッジとして判断いただくものと、申請者に見解を求めるものというふうに整理をするということにされました。

それから、専門調査会の公開でございますが、農薬専門調査会も原則としては公開でございますが、例えば、4 ページにまいります、企業が農薬登録の申請のために作成した資料を用いて審議する場合、あるいは評価書を提供いただきます相手国政府の要求により非公開とすべき資料を用いて審議する場合等には、「食品安全委員会の公開について」という食品安全委員会決定に基づきまして、非公開でございます。この非公開の会議にかかる議事録につきましては、暫定的には発言者の氏名を除いた形で議事録を公開させていただきます。会議開催日から起算して3年がたちますと、発言者名を付した議事録を公開するという取り扱いをさせていただきます。

また、資料でございます。試験の概要等を記載した農薬抄録につきましては、幹事会の審議終了後には、申請者の知的財産に係る内容はマスキングされますけれども、それ以外のところに関して、閲覧用資料として事務局内で公開ということになっております。

それから、5 番でございます。その他としては、タイムクロックの期間内に評価を終えるように努めるということで、先ほども無理を言って申しわけございません。

それから、データベースの整備でございますが、これまでの論点ですとか安全係数、それから審議時の重要な発言等につきましては、審議の際に先生方に随時こちらからお伝えできるように、事務局でこれからもデータベースとして取りまとめてまいります。

それから、前々体制、2 代前の体制までが、部会の体制が今と異なっております。旧総合評価部会あるいは旧確認評価部会で継続審議とされた剤の取り扱いでございますが、審議にかかわっていただいた先生が多く所属すると判断される評価部会での再審議をお願いするということがございますが、この際には振り分けの手続は行われたいこととされてお

ります。

また、評価の基礎となる資料でございますけれども、可能な限りより詳細なデータのあ
る試験成績報告書等をもとに評価する。ただし、そういうものは可能な限りでございます
ので、農薬抄録で評価をいただくケースも多々ございます。

そのような形で、先般の幹事会で御決定をいただきましたので、部会でも御報告するよ
うにという御指示がございました。はしょって申しわけございませんけれども、このよ
うな形で御決定いただきましたので、先生方にも御理解いただければと思っております。

それで、本日御提供した資料については以上でございます。何か御質問等ありましたら。

○ 上路座長

ありますか。よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、日程を申し上げます。

本部会、次回でございますが、今回は 9 月 4 日火曜日でございます。それから、幹事
会でございますが、8 月 24 日金曜日でございます。どうぞよろしく願いいたします。

こちらの部会についても、またコメント返しの剤をお願いすることになるかと考えてお
ります。できるだけ早く評価書をお送りしますので、どうぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 上路座長

事務局も大変でしょうけれども、時間の余裕を持って御対応をお願いしたいと思います。
よろしく願いいたします。

それでは、これで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。