

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 85 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 8 月 24 日（金） 14：00～16：57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（ジカンバ、イプフェンカルバゾン、ジフェノコナゾール、フルフェナセツト、プロパルギット）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（ピラクトストロビン、フルベンジアミド）の食品健康影響評価について
- （3）農薬（ホルペット）の食品健康影響評価について調査審議する評価部会の指定について
- （4）その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

納屋座長、西川副座長、上路専門委員、三枝専門委員、永田専門委員、
長野専門委員、本間専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

（農薬専門調査会専門参考人）

林専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、佐藤委員、上安平委員、村田委員、山添委員、三森委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山専門官、進藤技術参与、鈴木技術参与、河野技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1 ジカンバ農薬評価書（案）
- 資料 2 イプフェンカルバゾン農薬評価書（案）
- 資料 3－1 ジフェノコナゾール農薬評価書（案）
- 資料 3－2 トリアゾール共通代謝物（案）
- 資料 4 フルフェナセツト農薬評価書（案）
- 資料 5 プロパルギット農薬評価書（案）
- 資料 6 ピラクトストロビン農薬評価書（案）

- 資料 7 フルベンジアミド農薬評価書（案）
資料 8 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 24 年 4 月農薬専門調査会決定）
資料 9 食品安全委員会での審議等の状況
参考資料 1 チフルザミド農薬評価書（案）
机上配布資料 1 フルベンジアミドの農薬抄録確認事項に対する回答書

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻になりましたので、ただ今から第 85 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方にはお暑い中、また、お忙しい中、御出席をいただきまして、ありがとうございます。

内閣府におきましては、5 月 1 日から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、よろしくお願いをいたします。

本日、幹事会に御所属いただきます専門委員、専門参考人 10 名の先生方に御出席をいただく予定でございますが、先ほど林先生から御連絡がございまして、ぎりぎりか、少し遅れるかというような御連絡がございまして、間もなく御到着のものと思われます。食品安全委員会からは 6 名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、本日の議事を進めたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は公開で行いますので、よろしくお願いいたします。親委員の先生方におかれましては御指導を賜りますとともに、それぞれの御専門の立場で審議にぜひ加わっていただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

本日、資料が大部でございます。確認をよろしくお願いいたします。本日の議事次第、座席表、それから、幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 から 7 までが農薬評価書でございます。資料 1 はジカンバ、資料 2、イプフェンカルバゾン、資料 3-1 は農薬評価書ジフェノコナゾール、それから、資料 3-2 はタイトルが単純にトリアゾール共通代謝物というふうになっていると思います。資料 4 は農薬評価書フルフェナセット、資料 5、プロパルギット、資料 6、ピラクロストロビン（第 3 版）、資料 7、フルベンジアミド（第 4 版）、ここまでが農薬評価書と関係の資料です。それから、資料 8 でございますが、論点整理ペーパーと農薬専門調査会体制、資料 9 は食品安全委員会

の審議等の状況、片面印刷 1 枚、それから、参考資料 1 といたしましてチフルザミドの農薬評価書（案）。これらは近日中にホームページに掲載をさせていただく予定でございます。それから、テーブルの方々だけでございますが、机上配布資料として、本日、御審議いただきますフルベンジアミドの農薬抄録の内容の確認に対する回答書というものをお配りしております。

配布資料の不足等はございませんでしょうか。何かございましたら、多いですので途中でも結構です、事務局までお申しつけいただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

資料はおそろいですね。御説明いただいたように盛りだくさんですので、迅速な審議を進めたいと思います。御協力をお願いいたします。

それから、事務局から調査審議方法等に関する報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関しまして、先生方の調査審議等への参加に関する事項の確認でございます。本日の議事について、先生方から御提出をいただきました確認書を事務局で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いことを確認いたしました。

以上です。

○ 納屋座長

提出いただきました確認書について相違はございませんね。よろしゅうございますね。

それでは、議事（1）に入りたいと思います。農薬ジカンバ等々でございます。事務局からの説明をよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 1 をお願いいたします。まず、ジカンバでございます。この剤につきましては、先生方も御記憶に新しいところかと思いますが、6 月 1 日の第 83 回幹事会に評価書を提出いたしまして、御説明を差し上げたところでございます。ADI の前まで、毒性所見等、評価書の中身については基本的に先生方に御覧をいただいたところでございますが、2 点ほど再審議をということで部会に戻りまして、7 月 11 日に評価第三部会、第 18 回でございますが、こちらで再審議をいただきまして、本日、幹事会に御提示するものでございます。

積み残しになっている部分だけ御説明をさせていただきたいと思いますので、評価書の 40 ページを御覧いただければと思います。前回幹事会の御議論で論点になりましたのは、41 ページの頭のところに簡潔にまとめさせていただいておりますが、イヌの 90 日間亜急性毒性試験における 50 mg/kg 体重/日投与群の雌で、前回の幹事会のときには体重増加抑制が所見として認められておりました。これにつきまして個体別のデータを確認した上で、もう一度、この 50 mg/kg 体重/日の雌の所見をとるかどうかにについて判断をしてく

ださいということです。幹事会での議論としては、そもそも試験開始の段階からこの群に振り分けられたイヌの体重が低かったのではないかとということで、体重増加抑制には当たらないのではないかとということが御疑念でございました。

部会での議論でございますが、41 ページ、ボックスにまとめておりますけれども、もう一度、個体別のデータを御覧いただきましたところ、御指摘どおり、本用量群では投与開始時点での体重が低い個体が多かったこと、それから、そのような初期体重が低い個体でより体重増加抑制傾向が認められていたこと、長期の試験であるイヌの 1 年の慢性毒性試験では同じ所見が認められていないということで、部会でのディスカッションとしては、投与開始初期の変化というのは摂餌忌避によるものではないかということも御意見としては出されました。従いまして、この 50 mg/kg 体重/日の雌については毒性とせず、雌の無毒性量を 50 mg/kg 体重/日とするということでございます。なお、一段上につきましては抑制率が高く、有意差が認められた測定時期もあるということから、ここは毒性というふうにされました。従いまして、無毒性量が変わりまして、雌雄とも 50 mg/kg 体重/日ということになりました。

もう 1 点の論点でございますが、評価書 45 ページをお願いいたします。評価書 45 ページ、22 行目、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の①番の試験でございますけれども、46 ページの 10 行目ボックスに記載されておりますように、この試験を参考資料とした取り扱いについて、理由が低用量で実施された非 GLP の試験であって、参考資料としているということですが、あえて参考資料としなくてもいいのではないかとこの御意見をいただきました。

部会において再検討いただいた結果、非 GLP であったことがポイントではなく、むしろ、亜急性毒性試験から得られた無毒性量に対して、用量設定が低くて評価に必要な科学的な知見が不足していたことという、まず、科学的知見が足りないということがポイントになり、かつ、それを補足する形でですけれども、高用量での試験が別にあったこと、さらに非 GLP であったことという理由から参考資料とするということで、部会ではこの資料は参考資料とすべきだという御結論をいただいたところでございます。

56 ページ、食品健康影響評価でございます。こちらでは特段、マークはしておりませんが、25 行目から 28 行目に関しまして、投与による影響のところの記載ぶりをもう一度、見直してくださいということで、整理をしていただきました。それに対しまして 25 行目ですけれども、西川先生から神経毒性の毒性ではなくて、神経系というふうにしたほうがいだろうということで修文をいただいております。

ADI につきましては、先ほど申しましたようにイヌの試験での NOAEL が変わりましたので、無毒性量の最小値が変わりまして、56 ページ、32 行目からになりますが、ウサギを用いた発生毒性試験②の 30 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重/日ということで、再提案をさせていただきます。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

以前の幹事会で吉田先生から御指摘いただいたとおりの評価をもう一度、部会に戻って行っていたいたということでございます。それから、イヌの試験のこと、それから、発がん性については非 GLP ということが理由ではなくて、科学的な理由から参考資料にしたのだという御説明でした。イヌのこの亜急性毒性の無毒性量が変わったことによって、ADI の根拠となる試験のまた無毒性量が変わったということでございますが、いかがでしょうか、よろしゅうございますでしょうか。基本的には幹事会で指摘されたとおりの答申になって返ってきたということでございますので、御納得いただけるところが多いのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。ほかの先生方はいかがでしょうか。よろしゅうございますか。どうぞ。

○ 吉田専門委員

1 点、進んで先走ってしまうのかもしれないのですが、ADI の設定根拠としてはウサギの催奇形性を使うということですのでよろしいですね。投与暴露期間としては 10 日余りですけれども、よろしいということですね。

○ 納屋座長

前回の幹事会でも全く同じことをお答えした記憶がありまして、前回も吉田先生から伺ったのですよね。問題ないというふうにそのときもお答えしておりますので、私としては何ら整合性には問題はないと考えておりますが、吉田先生、また、1 カ月の間で何か心変わりか、何かありましたか。

○ 吉田専門委員

個人的には 10 日というのは非常に短いかなと思っておりますものですから。

○ 納屋座長

投与期間が非常に短いのではないかという御指摘ではございますけれども、きちんと計画された実験でもありますし、一番低かった無毒性量を根拠にするというルールからいけば、これは極めて妥当なものではないかなと考えております。ほかの先生方、御異存がなければ部会で決まった ADI をお認めいただけますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、この剤につきましては部会で決定した ADI を親委員会に御報告したいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から今後の進め方で何かありますか。

○ 堀部課長補佐

親委員会、パブリックコメントの手続に向けまして、早急に準備を進めてまいります。

○ 納屋座長

それでは、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 2 をお願いいたします。資料 2 はイプフェンカルバゾンという農薬の評価書（案）でございます。

3 ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、2011 年 8 月に新規の農薬登録申請に伴いまして基準値設定の要請がございました。本年 3 月に評価第一部会にて御審議をいただき、ADI を御決定いただき、本日、幹事会に御報告することとなったものでございます。

5 ページをお願いいたします。要約でございますが、要約の毒性所見の書き方について先生方から御意見をいただいておりますが、この部分は食品健康影響評価の御審議の際に御覧いただければと思います。

7 ページをお願いいたします。剤の概要を御説明させていただきますが、7 ページの 1 行目にございますように構造式はこのような形をとっております。3 行目から開発の経緯にありますが、本剤はトリアゾリノン系の除草剤でございます、作用機構として植物体内での脂肪の生合成阻害というふうに考えられております。

8 ページから安全性に係る試験の概要でございます。

8 ページ、11 行目から動物体内運命試験でございます。薬物動態学的パラメータは 23 行目、表 1 にまとめさせていただきました。吸収率は 25 行目からございます。吸収率は低用量投与群で 88～91%、高用量投与群で 32～40%ということでございました。

9 ページ、4 行目から分布でございます。T_{max}に相当する時間では多くの組織に放射能分布がございましたが、168 時間までには減少したということでございます。多く認められた組織は、赤血球、全血、脾臓、肝臓、腎臓と肺でございます、性差は認められなかったという結果でございます。

11 ページにいきまして代謝でございます。尿中の代謝物について、顕著な性差や用量による相違は認められなかったということでございます。17 行目、18 行目の B についての記載でございますが、永田先生から削除の御提案をいただいております。

12 ページ、2 行目から排泄です。尿及び糞への排泄率は、低用量群では尿中が糞中よりも多く、高用量群では逆転しているという傾向でございました。13 ページ、9 行目から胆汁排泄の試験結果がございしますが、放射能は胆汁と尿中の両経路から排泄をされたということでございます。この結果から 14 ページの 7 行目になりますが、イプフェンカルバゾンの体内動態においては、腸肝循環が部分的に関与することが示唆されております。

植物体内運命試験につきましては、14 ページ、10 行目からでございます。水稻のみの試験が実施されております。残留放射能濃度につきましては、登熟期の玄米（可食部）では低く、籾殻や稲わらで高い濃度が認められております。10%TRR を超えた代謝物については、表 7 に代謝物をまとめておりますけれども、玄米中では N、それから、稲わら

中ではその他の代謝物も少し 10%TRR を超えたという結果でございました。下のほうの文章は、事務局でエディトリアルな修正をかけさせていただいております。それから、環境中の動態につきましては、上路先生から記載ぶりの修文をいただいております。

20 ページをお願いいたします。作物等残留試験でございます。まず、作物残留試験が 20 ページ、28 行目でございますが、分析対象化合物はイプフェンカルバゾン並びに代謝物 B、M、N でございました。親化合物と B は可食部の玄米と稲わら中ともに定量限界未満でございます。M と N については、稲わらで 0.04 mg/kg という最高値を認めておりますが、玄米では定量限界未満でございました。21 ページ、5 行目にいきまして魚介類の最大推定残留値でございますが、最終的には 0.037 mg/kg という結果でございました。これらをもとにしまして推定摂取量を記載しておりますけれども、玄米の分析値が定量限界未満でございましたので、推定摂取量試算に当たっての対象は魚介類のみとなっております。

21 ページ、26 行目から一般薬理試験でございます。結果は 22 ページ、1 行目、表 15 にまとめております。

22 ページ、5 行目から急性毒性試験の結果でございます。事務局のほうで表 16 の記載ぶりを一部修正させていただきました。また、代謝物 B、N、M、L についても急性経口毒性試験が行われておりまして、結果は 23 ページ、2 行目、表 17 に記載されております。B の急性毒性がやや強いように思われますが、これは稲わらと動物にも出てくる代謝物でございました。

23 ページ、4 行目から眼・皮膚に対する刺激性と皮膚感作性でございますが、眼においては結膜に最小の刺激性変化が認められ、また、洗眼効果が認められております。皮膚に対しては刺激性なしです。皮膚感作性は軽度ということでございました。

亜急性毒性試験の結果は、23 ページ、11 行目からです。全体として毒性の兆候としては貧血と、それに伴って脾臓等への影響が認められたのと、それから、肝臓に影響が認められております。25 ページの表 21 の脚注を吉田先生から修文いただいております。また、25 ページ、8 行目から代謝物 N の亜急性毒性試験が行われておりますが、特段の所見は認められなかったということでございました。

慢性毒性試験及び発がん性試験は、26 ページ、8 行目からになります。

まず、1 番の試験、9 行目からラットの 1 年間慢性毒性試験でございます。こちらでも溶血性貧血と関連の変化、あるいは小葉中心性肝細胞脂肪化、クッパー細胞の色素沈着などが認められております。16 行目からになりますが、100 ppm 投与群の雌雄で膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス、粘膜上皮過形成が観察され、雄では移行上皮乳頭腫の発生が認められたとされております。

27 ページにまいりまして 2 行目のボックスです。吉田先生から膀胱の移行上皮乳頭腫は腫瘍なので、別表ではないでしょうかという御指摘をいただきましたが、基本的には発がん群ではなかったもので、評価書（案）の段階では作表はしておりません。また、部会で

の御議論でございますけれども、移行上皮乳頭腫そのものには有意差はつかないのですけれども、過形成など関連する病変等が認められておりまして、こちらは有意差がついていたこともあって、認められたという事実を記載していただいたものでございます。取り扱いについて御検討いただければと思います。

それで、それに伴いまして、先ほど座長、副座長に事前に御説明をしていたところで、27 ページの表の一番上のほう、100 ppm 投与群の雄のところ移行上皮乳頭腫というのが一番下にあるのですが、これは有意差がついていないのなら、少なくとも有意差はないということを書き込んで脚注に書きなさいという御指示をいただいております。

27 ページ、4 行目からはイヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。この試験が ADI の設定根拠となった試験でございます。所見は 28 ページ、表 26 にまとめておりますけれども、ラットと同様で、貧血や肝臓への影響が認められております。吉田先生から、こちら表の脚注について御修文をいただきました。この試験における無毒性量は雌雄とも 4 ppm、雄で 0.112 mg/kg 体重/日、雌で 0.0995 mg/kg 体重/日で、この雌の数字が ADI の設定根拠になっております。

28 ページ、9 行目からラット 2 年間発がん性試験でございます。肝臓や脾臓への影響と慢性腎症というような所見が認められております。具体的には表 28、29 ページ、9 行目でございますが、こちらに非腫瘍性病変、それから、表 29 には腫瘍の発生数についてまとめさせていただきました。膀胱の移行上皮乳頭腫、移行上皮癌、それから、精巣の間細胞腫が有意差を持って増えておりますけれども、精巣の間細胞腫につきましては 28 ページの 19 行目にお戻りいただいて、最後の行から次のページにまたがっておりますが、精巣に認められた間質細胞腫は本系統のラットで好発する腫瘍であり、30 及び 200 ppm 投与群で見られた有意な増加は、対照群での発生が低かったことによる偶発性の変化というふうに考えられております。

三枝先生から乳頭腫と上皮癌について、M と B の記載が逆ではないかという御指摘をいただいておりますが、先ほど西川先生と御相談をしていたところ、西川先生から、ふだん、M とか B とか書いていないのだから、削除してしまってもいいのではないかという御提案をいただきました。後ほど御意見をいただければと思います。

29 ページ、14 行目からはマウスの 18 カ月間発がん性試験です。所見は 30 ページ、表 31 にまとめておりますが、こちらでも、脾臓、肝臓、膀胱に所見が認められております。この試験におきましては、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりませんが、高用量の投与群では粘膜上皮過形成などが認められたということでございました。

生殖発生毒性試験関係は 30 ページ、13 行目からになります。まず、14 行目から 2 世代繁殖試験の結果でございます。所見につきましては 31 ページ、表 33 にまとめさせていただきますが、一般の毒性試験で認められたのと同様の所見が認められているということでございまして、繁殖能に関連するような所見は、特段認められておりません。

したがいまして、31 ページ、4 行目、5 行目になりますが、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。32 ページにまいりまして、ラットとウサギにおける発生毒性試験です。いずれも催奇形性は認められなかったとされております。

32 ページ、27 行目から遺伝毒性試験でございます。概要につきましては 33 ページの表 34 にまとめさせていただきました。いずれの試験においても陰性ということで、イブフェンカルバゾンに遺伝毒性はないものと考えられております。また、急性毒性試験が行われたのと同じ代謝物 B、L、M、N の復帰突然変異試験が実施されまして、全て陰性という結果でございました。

33 ページ、10 行目、長野先生から膀胱の移行上皮癌の発生頻度が高いことが気になりますということで、尿中代謝物、これらについての遺伝毒性の情報はないのでしょうかという御質問をいただきましたが、代謝物の遺伝毒性データはここにお示しした 4 種類のみでございます。これらの B、L、M、N というのは植物中で検出された代謝物でございまして、生体内で生成していないものであることから遺伝毒性が別途やられたものだというふうに思います。尿中代謝物を含めて動物で検出された代謝物の毒性というのは、よく部会でも御議論いただきますが、本剤の投与によって体内で暴露されているということから、全体として親化合物の投与によって包括的に評価されているというふうに考えます。また、尿中代謝物のうち C を除く 5 種類については、体内からの検出については全て抱合体という形でございました。

34 ページの 2 行目から、その他試験でございます。

3 行目から、まず、膀胱の細胞増殖活性に関する検索が行われております。13 行目には病理組織学的検査について記載させていただいておりますが、形態的な初期変化としては、粘膜上皮細胞の空胞化や壊死、肥大が生じ、続いて過形成が起こると考えられております。また、19 行目には PCNA 標識率の計測がなされておりますが、28 日間投与では 100 ppm 以上で細胞増殖の亢進が示される結果となっております。

34 ページ、24 行目からは肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の機序検討ということで、薬物代謝酵素誘導試験が行われました。34 ページ、30 行目、ボックスで吉田先生から甲状腺については目的に入っていないのでしょうかということで、先生の御指摘にもありますが、最後のところ、35 ページ、13 行目に甲状腺の記載があるにもかかわらず、目的は肝臓ですかという御質問だと思いますが、申請者が書いてきた目的は、肝重量増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大に対する機序検討と書いてきていたので、そこを記載したということでございます。全体の整合性とかで何か御意見がありましたら、後ほど御指摘いただければと思います。

結果でございますけれども、肝臓の重量変化ですとか、肝細胞肥大、胆管過形成、それから、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大等が観察されまして、薬物代謝酵素活性の測定の結果としては、ミクロソームタンパク量、チトクロム P450 含量、ECOD、PROD 活性、それから、UDPGT 活性が有意に増加しておりまして、この結果は CYP2B 及び UDPGT が誘導

されたことを示しており、肝重量増加及び肝細胞肥大はこれらの酵素誘導と関連する変化であると考えられました。また、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は、吉田先生からここも御修文をいただいておりますけれども、当初は CYP2B 又は UDPGT 誘導に関連すると記載しておりましたが、15 行目、ボックスにありますように、甲状腺ろ胞上皮の肥大は UDPGT が主であるので、CYP の記載は削除したほうがよいという御提案をいただきまして、削除の方向で整理をさせていただいております。

36 ページ、食品健康影響評価でございます。20 行目から投与による影響についてまとめさせていただいておりますが、まず、松本先生から 21 行目、貧血と単純に書いていたところについては溶血性貧血が明らかですので、溶血性貧血とはっきり書いてはいかがでしょうかという御提案をいただきました。また、その直後でございますが、脾臓についての記載をしていたのですけれども、西川先生からは、これは貧血に伴う二次的な変化と考えられるので、毒性所見を記載するこの場所からは削除すべきではないかと、それから、膀胱粘膜上皮細胞の単細胞壊死についても、削除したほうがよいとの御提案をいただきました。それから、吉田先生からは、21 行目、最後からですけれども、小葉中心性肝細胞肥大を肝臓の特徴的な所見として挙げるよりは、むしろ、肝臓のクッパー細胞褐色色素沈着のほうがよいように思いますということで、御指摘を踏まえて修文をさせていただきました。御確認いただければと思います。

36 ページ、27 行目からですけれども、発がん性についての記載でございます。膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度が増加しておりますが、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ております。農産物中、魚介類中の暴露評価対象物質はイブフェンカルバゾンのみとされております。無毒性量につきましては、38 ページ、表 38 に示しておりますが、ラットにおける 90 日間亜急性毒性試験の雄では、LOAEL というふうになっておりますけれども、長期の試験で NOAEL がとれておりますので、ラットの NOAEL は 0.110 mg/kg 体重/日と考えられております。

結論でございますが、イヌの 1 年間慢性毒性試験における無毒性量 0.0995 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00099 mg/kg 体重/日を ADI としておまとめをいただきました。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

最初から確認いたします。まず、動物体内運命試験のところですか。永田先生、補足のコメントをお願いいたします。

○ 永田専門委員

11 ページに私の修文といいますか、ここに線を引いているところ、文章がよくひとつわからないというのがその理由で、読みますと、B は胆汁中に少量検出されたが、腸管よ

り再吸収されたものと考えられたと。わからないのですね。胆汁に出たものが腸管から再吸収されているものかという表現なのか、あるいは胆汁中に出てきたのは、腸管より再吸収されたものがこちらに出てきたか、場合によってはどちらでも意味がとれるので、そこがわからないというのが一つなのですが、基本的に腸肝循環は先のほうに全体的に腸肝循環があると書いてありますので、当然、代謝物は尿中、糞中に出てきてもおかしくないわけですから、あえて、ここに書く必要はないという判断で、消すというふうにさせていただきました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

上路先生、よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

結構です。私は気がつかないで見落としておりました。すみません。

○ 納屋座長

それでは、永田先生の御指摘どおりに修文をさせていただきます。

植物体内運命試験のところにつきましては、上路先生、何かありましたら。

○ 上路専門委員

植物のところはございません。環境のところで試験がいかに田面水というと、いわゆる現場でやったような書き方だったので、これはもう少し小さなレベルでの試験だったので直させていただきました。それで、田面水を水相に直しました。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、毒性試験のほうを確認いたします。急性毒性、亜急性毒性のところに関しましては、吉田先生、補足の説明をお願いいたします。

○ 吉田専門委員

亜急性毒性試験までですか。

○ 納屋座長

慢性毒性まで含めてのほうがよければ、そのようにお願いいたします。

○ 吉田専門委員

一番気になったところは、1年間の慢性毒性試験なのですが、ここで乳頭腫という腫瘍が増えたのに表に入っています。今までは一切入ったことがどんな試験でもなかったと思いますので、これが増えたことが投与による変化だということを私は、それはもちろんアグリーなので、そういう場合は外しておいたほうが。こちらは一応、毒性試験ということで今まで全ての剤において非腫瘍性病変しか、表の中には今まで毒性所見とした場合は入れてこなかったもので、そうすると、今までのと非常に齟齬が出てまいりますので、表外に、投与によってこの乳頭腫が増えたと書かれるのが一番いいと思います。

○ 堀部課長補佐

発がんとの併合試験の場合には、表の表題に非腫瘍性病変として、非腫瘍性病変のみをまとめているのですね。例えば具体的には 29 ページの表 28 を御覧いただくと、ここは非腫瘍性病変というタイトルにして、非腫瘍性病変のみを入れていたのですけれども、今、先生がおっしゃったように例えば整理の方向として、ここは非腫瘍性病変のみに限定したほうが良いということであれば、そこは別に整理論の問題なののですけれども、今まではタイトルで一応、エクスキューズはしてきたということでございます。

○ 吉田専門委員

それは詭弁というか、申しわけないけれども、わかりにくいので。普通はコンバインで行っていますので、なかなか、こういう慢毒と分かれたのとは、そう数としては多くなかったと思うので、この膀胱の変化はこの剤における非常に重要な所見の一つですから、むしろ、表外にきちっと書かれたほうが良いのではないかなと思うことが 1 点。それと、もう一つは精巣の腫瘍について結論として対照群の発生頻度が低かった、これは私はよいと思うのですが、これがたび重なりますと、全てヒストリカルコントロールデータの中であれば、何でもいいのかというようなことになってきますと非常に危険なので、丁寧に記載するのであれば、例えば同試験実施機関における背景データは何%から何%であり、対照群は何%でとか、あと、対照群は試験機関の下限值以下であったからとかいう説明がないと。結構、いろんな腫瘍がこの中に全部、紛れさせられてしまうということを非常に懸念しておりますので、ここはもう少し丁寧に書いていただいたほうが良いかなというように思います。

以上、2 点です。

○ 堀部課長補佐

今の吉田先生の御意見に関して確認をさせてください。そうしますと、表 24、具体的には 27 ページになると思いますけれども、ここの膀胱に関するものの中で移行上皮乳頭腫を削除ということによろしいですか。過形成までは非腫瘍性病変で、移行上皮乳頭腫の記載は削除で、その部分は本文中にきちんと書いてあるので、それで問題はないという理解でよろしいでしょうか。前のページの 16 行目からのところに発生が認められたということは明記をされております。

○ 吉田専門委員

もし書くならば、これは有意差はないけれども、投与に関連してと、むしろ、書き込んだほうがわかりやすくはないですか。ほかの毒性の先生方の御意見も賜りたいですが。

○ 納屋座長

堀部さんが今、説明をされた中では、有意差はなかったけれども、投与の影響と思ったので、文中と、それから表中に両方とも入っていて、表の中ではそれを脚注で見れば有意差はないということがわかる。でも、表からだけ外したのでは有意差がないということがわからなくなるので、有意差はないけれども、投与の影響だと考えたので、文中にも有意

差がないということを書きましょうという御提案ですよね。ほかの先生方もそれに御同意いただけるのであれば、そのように修文したいと思いますけれども、よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

それでは、17 行目のところですが、雄では有意差は認められなかったが、移行上皮乳頭腫の発生が認められ、検体投与による影響と考えられたというようなことでまとめさせていただければと思いますが、よろしいですか。

○ 納屋座長

そのようにお願いいたします。

毒性試験でほかのところに関しまして何かございませんでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません、もう 1 点、先ほど吉田先生から発がんのところに関して、今後は背景データの範囲内ですとか、対照群の数字をとということがございましたけれども、本剤に関してはいかがいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。御提案なのですが、抄録を見ますと、きっちり背景データが記載されておりますので、試験実施機関における背景データは 70～86%で、対照群は 62%というのを括弧書きで入れるというようなことではいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、そのような形で修文させていただきます。

○ 納屋座長

ほかにご覧いませんか。表 29 に M とか B とかあって、上の二つは外しましょうということですので、精巢の間細胞腫の (B) も外すということでよろしゅうございますよね。これは確認だけです。

毒性関係でほかになれば、生殖発生毒性試験についてはコメントがございませんので、遺伝毒性の確認をしたいと思いますが、よろしゅうございますか。それでは、本間先生、林先生、コメントをよろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

内容に関しては特に問題はありませんけれども、先ほど指摘されたように代謝物の表記の仕方なのですから、先ほどおっしゃいましたように、代謝物といっても生体内代謝物なのか、それとも運命試験での代謝物なのか、それとも分解物なのか、非常によくわからない部分があるし、また、こうやっていろいろ代謝物を出したとしても、それが果たして評価対象化学物質なのかもよくわからない部分がいつもよくあるのですけれども、その辺をわかりやすく書きぶりを考えたほうがいいのではないかといつも思っているのですけれども、これは評価と関係ないので今後の課題にしたいと思いますけれども。

○ 納屋座長

事務局のほうではちゃんと理解できておりますか。大丈夫ですね。

○ 堀部課長補佐

今、とっさに先生の御意見を伺って考えたのは、例えばですけれども、今の 33 ページの 4 行目あたりに本文がございますので、ここに例えば代謝物に関して植物由来の代謝物とか、動物体内で生成する代謝物とか、環境由来の分解物というような書き方がどこまでできるか、いろんなところで出てくるものというのも試験されているケースがあるので、書き方に工夫は必要かと思いますが、そういう何か修飾語があったほうがわかりやすいということですね。わかりました。少し書き加えるようにいたします。今回のものに関しては植物由来のということが書けるとしますので、植物由来の代謝物というように記載させていただければと思います。

○ 納屋座長

それでは、そのようによろしくお願いします。次の 9 月の幹事会に出てくるものからは、そういうふうな対応ができるというふうに期待をしてよろしゅうございますね。

林先生、ほかにございませんでしょうか。

○ 林専門参考人

今の書き方なのですけれども、いろんなケースがあるので、なかなか、事務局でえいやで書いていただくのも結構難しい場合もあるのかな。だから、今のここでも主として植物において認められた代謝物何とかというような書き方であれば、もう少しファジーに表現できるのかなというふうに思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。事務局にとって大変強力な助け船が出ました。よろしくお願いいたします。

それでは、その他の試験に関しまして、34 ページの (2) の試験ですか、吉田先生からコメントが出ております。ここの取り扱いはどうのようにいたしましょうか。吉田先生、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

単に肝細胞肥大のメカニズム試験というのは奇異な感じがしたので、単に薬物代謝酵素誘導をはかったというだけでいいのかなというように思ったのですけれども、アンダーラインのところは必要ないのかなという気もするのですが、要りますか。

○ 納屋座長

アンダーラインを削除すればすっきりするという御提案ですので、そのようにさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。いいですね。何かある。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

そうすると、25 行目から 26 行目のところは、これらの試験でこういうものが認められたので、これをやりましたというストーリーになっているので、アンダーラインをいいたところだけではなく、25 行目から 27 行目のアンダーラインの最後まで、全削にな

ると思います。

○ 納屋座長

吉田先生、それでよろしゅうございますね。ありがとうございます。

すみません、私は手ばかりをしておりました一つ前の遺伝毒性のところで、長野先生からコメントが出ておりました、これのところの取り扱いについて、長野先生に御意見を全く伺わずに先に進んでしまいました。まず、おわびいたします。それから、コメントをよろしく願いたします。

○ 長野専門委員

この剤は膀胱で腫瘍が大変多いというのが重要だと思うのです。それと、一般的に膀胱の特に悪性腫瘍が多い場合には、尿中への代謝物というのがメカニズムを考える上で一番大事な点だと思っています。それで、ここで行っている代謝物の遺伝毒性試験と尿中への代謝物が全く合わないの、何でかなというところから始まったのですが、先ほど事務局からの説明で植物体ということで、そこはよくわかりました。ただし、ここで本剤投与により体内暴露され、評価されたものとしているものと思われるというところがあるのですけれども、それは遺伝毒性試験の中の *in vivo* のコメット試験のことなののでしょうか。要するにコメット試験は全身投与しているので、その代謝物を含めて膀胱への影響が検査されていて、その結果が陰性なので、遺伝毒性は否定できるという意味なののでしょうか。

○ 堀部課長補佐

遺伝毒性を指したのではなく、一般論として毒性評価はこうですと書いただけなので、すみません、私どものほうの説明が十分にはなっておりません。

○ 長野専門委員

すると、その他の試験の中の膀胱の細胞増殖活性の検索なののでしょうか。ただ、細胞増殖活性というのは遺伝毒性があっても増えるわけで、膀胱の細胞増殖活性がプラスだからといって、遺伝毒性は否定できないと思うのです。そういう意味で、今回の試験で尿中代謝物の遺伝毒性自体が否定できるのかどうか、教えていただけたらと思います。

○ 林専門参考人

ふつう、コメットアッセイというのは膀胱をターゲットとするものだけではなくて、今回、特に膀胱をターゲットとしてコメットアッセイが行われているということは、今、先生がおっしゃった、その他の G、C、F、K、I、J 等を全て含めた形での遺伝毒性を膀胱で評価したというふうにみなすことができるので、そこでも *in situ* での遺伝毒性は否定できるだろうというふうに考えております。

○ 長野専門委員

ありがとうございます。そこはわかりました。ただ、これだけ低用量で移行上皮がんがこれだけ多いという、ラットの実験で移行上皮がんが多い場合には結石がある例が大変よくあります。ただ、これは全然出ていませんし……。

○ 吉田専門委員

いっぱい出ます。

○ 長野専門委員

いっぱい出ますか。わかりました。

○ 納屋座長

吉田先生、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

今まで農薬では何剤か、結石を伴わなくても膀胱への影響が出ていたのがあったと思いますが、今回は壊死のような変化が出ておりますので、何よりも、今、林先生がおっしゃったように、それらのものも込み込みの *in vivo* の遺伝毒性試験で陰性であるということは、このものにそういう遺伝毒性がないということを私も示しているのではないかと思います。林先生、そういう理解でよろしいのですよね。

○ 林専門参考人

この試験自身も、2,000 mg/kg 体重という要するにリミット用量までの試験がなされているので、実際にどれだけ暴露したかという解析はされてはいませんが、生体内で、特に膀胱内で遺伝毒性が発現することはないだろうというふうに考えていいかと思います。

○ 納屋座長

すみません、座長の不手際で順番をきちっと確認していけば、ずっと審議が進んだのですが、最初に本間先生にコメントをいただいたときに、どの代謝物がどういう由来なのかというお話がありましたけれども、それが最初に書いてあれば、長野先生のこういうコメントも出なかったのです。したがって、今のような議論もそんなにしなくてもよかったのかもしれませんので、まさに本間先生が最初にコメントされたことは非常に大事なことでと思いますので、ぜひとも来月の幹事会からは可能な限り、主としてとかファジーでも構いませんので、できるだけ、そういう読み手にわかりやすく、誤解を受けないような書き方に努めていただければと思います。

35 ページまで一応、確認はしたつもりではおりますが、漏れとかはございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、食品健康影響評価です。ここに関しましては、松本先生、コメントをお願いしますでしょうか。

○ 松本専門委員

特段ないのですけれども、まとめのところに余り細かいことを書かないほうがいいことは私もわかっているのですけれども、溶血性貧血が明らかですし、メジャーな所見ですので、書かれたらどうでしょうかということです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、脾臓については削除という御提案をいただいておりますが、これはそれよろしゅうございますか。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

貧血に伴う二次的な変化だと考えられますので、主な毒性所見を書くこういうところには、あえて書く必要はないのかなというふうに思いました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そのほか、ここの部分に関しまして御意見はございませんでしょうか。三森先生、お願いいたします。

○ 三森委員

確かにこの薬剤の直接的な毒性ということで溶血性貧血が起こります。それによって脾臓の変化は二次的な変化でよいのですが、一貫性を持たせるのであれば、評価書 36 ページの 22 行目、肝臓の括弧内にクッパー細胞褐色色素沈着、これも結局、二次的な変化になりますので、脾臓の所見を削除するのであれば、クッパー細胞も必然的に削除ということになります。その辺の整合性を見ていただいたほうがよいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

いかがいたしましょうか。二次的な変化は全て外すということであれば、今、御指摘いただいたところの所見も外す、あるいは貧血に関連した二次的な変化としてというふうな言葉をつけて、一回、消したやつをまた残すと、二つの選択肢があろうかと思いますが、毒性の先生方で御検討いただければと思います。よろしくお願いいたします。

まだ、三枝先生に一言も御発言いただけていないので、ここでお話をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝専門委員

三森先生の御指摘は私も感じていました。それで、今まで総合評価のところはかなり高頻度にこういう沈着とかという記載がありましたので、全て残したほうがいいのではないかなというふうに感じます。

○ 納屋座長

三枝先生、ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。残すとすれば、貧血に関連したとかいうふうなまぐら言葉もあったほうがいいのかとも思うのですが、それもなく全部並列に全部残しましょうか、いかがでしょうか。長野先生、お願いいたします。

○ 長野専門委員

今回の剤ですと、いわゆる貧血が起きるわけですね、溶血が起きて。その場合でしたらば、そのほかのうっ血なり、沈着というものは当然の変化なので、入れなくてもいいと思います。かえって、肝臓の中に ADI の設定根拠になったイヌの 1 年間試験のところの文章、27 ページの下から 2 行目のところにあります小葉中心性肝細胞好酸性変化という所見が入っておりますので、整合性の面から見たら、これを入れておいたほうがよいと思い

ます。

○ 納屋座長

すみません、私は今、フォローし切れなかったので、自分自身の考えを整理したいのですが、長野先生がおっしゃったのは関連するというふうなまくら言葉は不要で、所見は全部残して肝臓の所見も入れるという、こういう御提案ということによろしいですか。

○ 長野専門委員

関連した病変、特に二次的な変化は要らないという意見です。ただし、肝臓の中の所見として、今現在はクッパー細胞褐色色素沈着と小葉中心性肝細胞脂肪化ですけれども、まず、クッパー細胞褐色色素沈着は要らなくて、これのかわりに小葉中心性肝細胞好酸性変化というイヌの 1 年間の試験のエンドポイントにしている変化を入れたほうが良いという意見です。

○ 納屋座長

すみません、確認させてください。そうすると、20 行からの文章ですが、主に血液（メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等）となって、肝臓（小葉中心性肝細胞好酸性変化）及び膀胱（粘膜上皮過形成等）というふうな形で整理すればいいということでしょうか。

○ 長野専門委員

肝細胞肥大は入っていたほうが良いと思います、全体に見られますので。それから、あと、もう一つ、加えるべきものとして ADI の根拠になった試験でのエンドポイントである小葉中心性肝細胞好酸性変化を入れたほうが、全体の整合性が合ってくるだろうということです。

○ 納屋座長

吉田先生、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

私は、ここには毒性の特徴を書くべきだと思うのですね。ですから、一番私としては溶血性貧血及びそれに関連した変化というような記載でもいいと思うのですけれども、好酸性変化につきましてはイヌのみなので、もし書くとしたら（イヌのみ）と書かなければ誤解を招きますし、今回の中心性肝細胞肥大につきましては、いろいろな変化もあるので毒性の可能性もあるのですが、メカニズム試験では主には酵素誘導なので、これが本当に毒性なのかということは、今、議論のあるところでございますので、それについて記載することについては、小葉中心性肝細胞肥大は書かない。好酸性変化を書くならば（イヌのみ）としないと、これはラットにも共通したような印象を受けるというのが私の意見です。ある意味では、ここでは溶血性貧血及び膀胱、この二つでよいのではないかというようにも思います。

以上です。

○ 納屋座長

最後に出たというか、これ以上、聞く気はないのですけれども、吉田先生の案でいきたくないと思ったのですが、長野先生、お許しいただけますか。

○ 長野専門委員

わかりました。

○ 西川副座長

おおむね賛成できるのですけれども、小葉中心性肝細胞肥大というのは、これまでの部会でずっと毒性としてとってきたという経緯があつて、それをあえて議論があるから削除というのは、いかがなものかなという気がするのですよ。その点だけ気になります。

○ 吉田専門委員

実を申しますと、イヌで出ているのは好酸性変化なのですよね。肥大が出ているのはラットなので、そうなってきますと、あと、この毒性の中心は溶血性貧血と膀胱の変化だろうと思いますと、どういう毒性の所見があつたかというのは、全部、それぞれの表に書いてあるわけですから、私はこちらについてはどうしても書かなければいけないのはこの二つで、もしあえて書くなれば、長野先生の意見を取り入れるならば好酸性変化を書いて（イヌ）程度かな、でも、部会の先生方がこれを採用したなら、どちらでもそう大きなあれはないのですけれども、何かルールとして決めておいたほうがいいのかもかもしれません。

○ 西川副座長

確認したいのは、血液と膀胱について所見を書くのは当然だと思うのですが、肝臓についてはどうするかですが。

○ 長野専門委員

肝臓という言葉はどこかにあつたほうが私はいいと思うのです。というのは、生化学でも肝臓に関するものは動いていますので、それは何かの方法で入れていただきたいという気はします。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。そういたしますと、肝臓で主に 2 年の発がん性で認められている肝臓の変化は脂肪化なのですよね、小葉中心性肝細胞脂肪化であつて肥大はでなくて。肥大が出てきているのは 90 日と。1 年ではないですね。となりますと、余り肝細胞肥大を今回の剤については入れる必要もなのかなと私はこの表から思ったので、ほかの所見を入れただけなのですけれども、御確認いただきまして。

○ 納屋座長

本日、審議する剤が盛りだくさんございますので、ここらあたりで集約したいと思います。吉田先生としては肝臓を入れるとすれば、脂肪化が入っていればいいと。

○ 吉田専門委員

それか、好酸性変化。

○ 納屋座長

両方は書かなくていいということでしょうか。両方を書いてもいいのでしょうか。

○ 吉田専門委員

両方あっても。

○ 納屋座長

両方あってもいいですか。肝臓を入れて、小葉中心性肝細胞脂肪化と、それから、好酸性変化というのが両方入っていればよろしいということでございましょうか。三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

90 日の試験では、逸脱系の酵素がその上の用量で出現しているわけですので、肥大を適用性の変化とみなすのは尚早だと思うのです。ですから、これについては幹事会でこれからもんでいくということになっていますので、現時点では肝細胞肥大も毒性という形で、とらざるを得ないのではないですか。そのところの表現は、肝臓の中は小葉中心性肝細胞肥大も含めて、その後の、小葉中心性肝細胞脂肪化と好酸性化を入れておいたらどうですか。

○ 林専門参考人

私は分野外なのですがけれども、食品健康影響評価のところは重立った変化だけをまとめるというようなことだったと思うので、出てきた変化を全てここに網羅するというやり方では、これまでできていなかったと思うのです。それで、今の場合に肝臓の変化として何が特記すべきかということになって、吉田先生、長野先生が御発言されたので、その部分を残しておけばいいのではないかというふうに思います。これは第一ですよね。だから、今、余りよく覚えていないので、そのときの議論を……。

○ 上路専門委員

別に部会でここまで細かい議論はしていなかったというふうに思いますけれども、議事録はどうなっていますか。

○ 堀部課長補佐

議事録をざっと読む限りにおいては、特段、ここに関しての御議論はなかったように思われます。事務局は今、先生方の御議論を聞きながら折衷案的に御提案しようと思っていたのですが、吉田先生から先ほど好酸性変化はイヌのみの所見であるという御指摘がございましたし、今、評価書を確認したら、逆に肝細胞肥大化はラットの所見だということがありましたので、両方の動物に関する特に長期の試験での特筆すべき所見としてその二つを並べて、好酸性変化（イヌ）、脂肪化（ラット）と、事務局的に申しますと、余りここに三つも四つも所見を並べるのもなかなか長くなるというのもあるので、その辺で、今、三森先生から御提案のあった肝細胞肥大と好酸性変化と脂肪化の中から二つぐらいチョイスしていただいて、きれいにまとめていただくとありがたいなと思っておりました。先生方の御議論からだと、脂肪化と好酸性変化をとったほうがいいということであれば、（イヌ）、（ラット）と書けばいいのかなというふうに感じておりました。折衷案ですが、御検討ください。

○ 西川副座長

僕は今の事務局の案に賛成です。小葉中心性肝細胞肥大はありますけれども、よく見ると逸脱酵素は減少の方向が結構多いのですよね。明らかなそういう肝細胞の障害を示すような所見はないようなので、あえて、書かなくてもいいのかなというふうに思います。

○ 納屋座長

いかがでしょうか、三森先生、そのあたりでまとめさせていただければと思いますが。

○ 三森委員

すみません、私は勘違いをしていたようですね。イヌの 90 日では ALT と GGT が増加しているというのがあったものですから、それと勘違いしていますね。西川先生の御意見でよろしいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、事務局案で決まったということですのでよろしくお願いいたします。

ADI に関しましては、特段、議論はございませんか。部会で決定していただいた ADI をお認めいただけますでしょうか。確認いたしますと、イヌの 1 年間の試験で得られた無毒性量の 0.0995 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00099 mg/kg 体重/日ということになります。ありがとうございます。

これをお認めいただきましたので、これを親委員会に御報告したいと思います。

この剤で、特段、ほかにコメントがなければ、次の剤に移りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、この剤の取り扱いですけれども、少しだけ修文があったように思いますけれども、ここは先ほど私が読み上げたような方向でまとめさせていただいて、そのまま報告ということではよろしいですか。

○ 納屋座長

事務局にお任せしてよろしゅうございますね。では、そのようにお願いいたします。

すみません、次はもっと手短にやりたいと思いますのでよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 3-1 でございます。厚い評価書なのに手短にという御指摘がございまして、どうしようかとどぎまぎしておりますが、説明を始めさせていただきます。

4 ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。2009 年 5 月に農薬登録に係る適用拡大申請がありました。その後、高麗人参、トマト、スカッシュ等に対してのインポートトレランス設定の要請もなされております。剤の名前を言い忘れまして、ジフェノコナゾールでございます。2011 年 6 月と本年 8 月の評価第一部会で 2 回、御審議をいただきまして本日の幹事会に提案させていただくものでございます。

剤の特徴でございますが、9 ページを御覧ください。本剤はトリアゾール系殺菌剤で、糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害で殺菌効果を示すとされております。

安全性に係る試験の概要は 10 ページからです。

動物体内運命試験については 12 行目から記載をさせていただいております。吸収率は、低用量群では 88.1~91.5%とされております。11 ページに分布をまとめておりますが、投与 168 時間後の総残留放射能から、ほとんど残留は認められなかったとされております。肝臓、腎臓等に T_{max} 付近では残留が認められたということでございます。13 ページ、代謝物同定・定量試験でございますが、尿中では 10%TRR を超える個別の代謝物は認められておりません。糞の試料からは幾つかの代謝物が認められております。排泄の試験については 14 ページ、11 行目からまとめさせていただいております。主要な排泄経路としては 15 ページに胆汁中排泄試験がございますけれども、胆汁中を介した糞中ということで腸肝循環が示唆されております。

15 ページの 17 行目から畜産動物の試験で、ヤギとニワトリでの試験が行われております。ヤギでは乳汁中での残留は最大で 0.38 mg/kg、代謝物としては D、C、F、G、J といったようなものが認められました。また、ニワトリの試験におきましては卵黄に最大で 0.29 mg/kg、卵白に 0.14 mg/kg、主要な代謝物としては D、C、G、J というようなものが認められております。

ボックスでは記載していないのですが、永田先生からこの評価書の全体の評価書の印象としてだと思いますが、各組織での剤の残留の単位について $\mu\text{g/g}$ のものと mg/kg のものがあって、わかりにくいねという御指摘をいただきました。基本的にどうやってまとめているか、事務局が整理をするときには、動物の体重を kg ベースで量るときには一応 kg 表記、動物を g で量るときには g 表記ということで、ラット、マウスの場合だと $\mu\text{g/g}$ 、それから、畜産動物でヤギ以上だと mg/kg というようなことにはしておるのですが、どうしても、どっちにしても数字が変わるものではないので、 $\mu\text{g/g}$ に統一したほうがいい、例えば臓器の重量ですと基本は g なので、kg で表記するのは不適切とか、そういうことがありましたら、そこは幹事会の決め事としてお決めいただければ、事務局はそうに対応させていただきたいと思えます。

それから、植物体内運命試験につきましては、17 ページ、36 行目からです。トマトで 4 つの試験、それから、ばれいしょで 3 つ、小麦で 2 つ、それから、りんごの葉細胞を用いた試験というのが実施されました。主要な代謝物としては、トマトの成熟果実とばれいしょの塊茎で K というもの、それから、ばれいしょの塊茎でほかに E、それから、小麦の穀粒では D/C というようなものが 10%TRR を超えて認められております。

29 ページをお願いいたします。作物等残留試験の結果は、29 ページ、22 行目からにまとめさせていただきました。代謝物として出てきました D あるいは G、D+E といったものも分析をされておりますが、親化合物に比べて低い残留ということでございました。

30 ページ、4 行目、後作物残留試験でございますが、定量限界未満でございます。

それから、30 ページ、19 行目から畜産物残留試験がございますが、こちらでは乳牛、ニワトリともに、親化合物は肝臓を除いて定量限界以下なのでございますけれども、D という代

謝物がそれよりも多く認められているという状況にございまして、後ほど御説明いたします暴露評価対象物質の中で、畜産物については D というのが暴露評価対象物質に含まれているということでございます。

薬理試験の結果は、31 ページ、20 行目から、表 15 にまとめさせていただきました。

毒性試験の関係は 32 ページでございしますが、急性毒性試験の結果は 32 ページの 5 行目からで、結果は表 16 のほうにまとめさせていただきました。経口のラットの試験で 1,450 mg/kg 体重という LD₅₀ が示されております。それから、33 ページ、4 行目のほうには原体異性体ですとか、混在物、代謝物に関する急性経口毒性試験の結果の概要が記載されております。ジフェノコナゾールのシス体で LD₅₀ が親化合物より高いような結果が示されております。

それから、33 ページ、7 行目から、ラットにおける急性神経毒性試験ですが、急性神経毒性様の症状が認められております。

それから、刺激性に関してですが、ウサギの眼粘膜に対しては中等度の刺激性、皮膚に対する刺激性はなし、皮膚感作性は陰性でございました。

亜急性毒性試験の結果は 34 ページ、13 行目からになりますが、主な所見としては体重増加抑制と肝臓に関する所見が認められております。また、35 ページのラットの②番の試験におきましては、貧血様の所見が認められたということでございました。それから、37 ページでございしますが、5 行目、表 26 にありますように、28 週間亜急性毒性試験（イヌ）におきまして水晶体の混濁、いわゆる白内障が認められたということでございました。それから、90 日間の亜急性神経毒性試験が行われまして、こちらでも神経症状様の所見が示唆されております。これに関しては後ほど御議論があるところだと思います。

それから、38 ページ、12 行目から慢性毒性及び発がん性試験でございします。

まず、イヌの試験でございしますが、こちらでは先ほど申し上げた 6 か月の試験で認められたような白内障というのは認められておりません。

39 ページ、6 行目からラットの併合試験ですが、こちらが ADI の設定根拠となっている試験でございします。こちらでも所見は貧血と肝臓等に認められております。申しわけありませんが、13 行目と 14 行目に間に腫瘍性病変に関する記載、検体投与によって頻度が増加した腫瘍性病変がないという記載が漏れておりますので、ここはいつもの書きぶりで修正させていただければと思います。申しわけありませんでした。いずれにしても発生頻度の増加した腫瘍性病変はないということから、発がん性は認められなかったという結論でございします。

39 ページ、20 行目からマウスの発がん性試験です。こちらでも肝臓や血球系への影響が認められております。40 ページ、21 行目、すみません、19 行目からの表に吉田先生から肉眼所見の削除ということで、21 行目のところに肉眼所見は削除したほうがよいという御指摘をいただきました。また、SDH について検査値略称から落ちておりました。後ろでソルビトール脱水素酵素というふうに記載しておりますので、御確認いただければ

と思います。このマウスの発がん性試験におきましては、41 ページにまいりますが、表 35 にございますように肝細胞腺腫・腺癌が増えていたということでございました。

それから、41 ページにまいりまして、5 行目から生殖発生毒性試験でございます。見られた毒性所見につきましては、表 37 にまとめたとおりでございます。親 P、児 F₁ の児動物で生後 4 日の生存率の低下というのが認められております。納屋先生から修文がございまして、41 ページの 17 行目のところを削除いただき、18 行目のところですが、親動物の繁殖指数と書いたのですが、これはすみません、事務局の転記ミスで、親動物の繁殖指標にというふうに納屋先生から御指摘をいただいております。申しわけございませんでした。親動物の繁殖指標に影響は認められなかったということにさせていただいております。それから、42 ページにまいりまして、ラット、ウサギでの発生毒性試験の結果でございますが、催奇形性は認められなかったとされております。

42 ページ、25 行目から遺伝毒性試験でございますが、結果はその下、37 行目から次のページにわたっております表 38 に示されております。チャイニーズハムスターの卵巣細胞における染色体異常試験において陽性という結果がございましたけれども、*in vivo* 小核試験とその他の試験においては陰性であったことから、ジフェノコナゾールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとまとめていただいております。代謝物 C、D、G の細菌を用いた Ames 試験が行われて、全て結果は陰性ということでございました。

その他の試験でございますが、先ほど申し上げたようにイヌで白内障が認められたことから、18 週間白内障確認試験というのが実施されました。44 ページ、3 行目からになります。こちらでは幾つかの時期を切って、投与量としては半年間の試験で白内障が認められたドーズでやられているのですけれども、投与期間が半年間よりも短いということがございました。水晶体等に異常は認められなかったのですけれども、そのことから、44 ページ、17 行目以降になりますが、28 週間亜急性毒性試験に比べて投与期間が短く、試験動物数及び検体摂取量も低かったことから、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いうふうにおまとめをいただきました。

44 ページ、23 行目からはヒヨコでの白内障誘発性確認試験でございます。こちらではジフェノコナゾールは若齢ニワトリに白内障を誘発すると考えられたということでございました。

45 ページの 8 行目からは肝臓での酵素誘導試験でございます。内容につきましてははしらせていただきます。申しわけございません。28 行目のところで免疫学的と書いてあったところを、吉田先生から免疫組織化学的検査ではないですかというふうに御指摘をいただきました。ジフェノコナゾールは 100 mg/kg 体重/日以上でバルビタール型及び/又はステロイド型の可逆的酵素誘導作用を示す可能性が考えられ、その後、無作用量を示してあるのですけれども、吉田先生からは無作用量を示す必要はありますかというふうに御質問をいただいております。後ほど御議論いただければと思います。

47 ページにまいりまして食品健康影響評価でございます。まず、32 行目からですけれども、ラットの急性及び亜急性神経毒性試験において、前肢又は後肢の握力低下が認められたで、そもその文章は、「認められたが、いずれも無毒性量が設定された」というふうに記載をされておりました。これに対して、48 ページ、9 行目、ボックスにございますが、西川先生から、急性神経毒性、亜急性神経毒性に関する無毒性量が設定されていることもあれば、無毒性量が設定されたというようなことを書くのではなくて、神経毒性に関して何らかの記載をしたほうがいいのではないかとということがございました。

赤池先生は、今日お休みですので、事務局から事前に確認をさせていただきましたところ、神経毒性の疑いがあるということから、無毒性量のところには神経毒性に関する無毒性量という記載はしたもの、食品健康影響評価のところに神経毒性があったというふうに言い切るには、前肢握力あるいは後肢握力の低下だけでは論拠が薄いということから、ここでは観察された症状を書くにとどめるのが一番いいのではないだろうかという御提案をいただいております。従いまして、47 ページ、33 行目のところですが、「認められた」の後、「が」以降、「いずれも無毒性量が設定された」というところは、西川先生の御意見ともフィットするところで、そこを削除したらというのが赤池先生の御提案でございます。

暴露評価対象物質ですが、先ほど先に申し上げましたが、畜産物では代謝物 D というのが残留試験で認められておまして、ジフェノコナゾール及び代謝物 D とされております。農産物中はジフェノコナゾール（親化合物のみ）でございます。

ADI でございますが、ラットの併合試験における 0.96 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重/日ということでお取りまとめいただいております。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

最初から確認をしていきたいと思います。まず、動物体内運命試験のところで単位について、事務局からの提案がありましたよね。µg/g がいいか、mg/kg がいいかという、永田先生、何かコメントはございませんでしょうか。

○ 永田専門委員

実はここを読んでいて、先ほど説明があったのですね。大きな動物は kg にしたのかなと思ったのですが、先の評価書を見ると実は、今、見たのですけれども、資料 5 のプロパルギットの 16 ページのところに乳牛のデータが出ていまして、ここは µg になっているのですね、µg/g と。だから、個人的な意見としては、私は µg/g に統一したほうがすっきりしているのではないかとというのが私の意見です。

○ 上路専門委員

よろしいでしょうか。私のほうから、植物のほうは全部 mg/kg なのですね。それずっと通ってきています。私が前に動物のときと違うのだけれども、いいのですかという質

問をしたときに、動物は $\mu\text{g/g}$ でいくのだという結論だったと思います。だけれども、事務局のほうから説明がありましたように、乳牛とか、少し大きいものに対しては今でも mg/kg というのが一般的になって記載しているように思います、今は、という経過を見えています。

○ 納屋座長

動物も、それから、植物に関しても例えば $\mu\text{g/g}$ という単位に、今から変更して統一するというのをもしするとすれば、何か混乱とか生じますでしょうか。

○ 上路専門委員

単位のことですから、 $/\text{kg}$ でも $/\text{g}$ でも同じなのですけれども、植物で ppm という単位は、あるいはほかの評価書なんかを見えても、 mg/kg が一般的なのですね、植物のほかの残留基準のあらわし方というのは。だから、そこで一遍に mg/kg を $\mu\text{g/g}$ と直すと、私自身も混乱するというふうに思います。

○ 納屋座長

そうすると、植物関係のほうでは単位の変更はなし、動物関係はやるのだったら、動物の試験として統一をしたい、中で二つに小動物と大動物で分かれているから単位の統一をしたいということでもよろしゅうございますね。その場合に、動物のほうは植物とは違ってよい、 $\mu\text{g/g}$ でもいいのではないかという御提案をいただいたということで、動物代謝の先生方はこちらのほうがいいと恐らくお思いになられると思いますので、恐れ入りますが、山添先生に急に話を振って恐縮ですが、いかがでございましょうか。

○ 山添委員

確かに動物の組織内の濃度については、 $\mu\text{g/g}$ のほうが確かに多いかなという印象を持っています。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。私も例えば肝臓だとか腎臓だとかをとってきて、それをはかったときの単位として $/\text{kg}$ というのが出てくるというのは、どうしても釈然といたしませんので、ここは永田先生ですとか、山添先生が $\mu\text{g/g}$ のほうがいいのではないかとおっしゃっていらっしゃるようですので、幹事会としてもそのように統一をしたいと思いますが、どうしてもだめだという先生方がいらっしゃるようでしたら御意見をいただきたいと思います。いかがですか。

それでは、以後はそのように動物関係のほうは単一を統一していただくということにさせていただきますと思います。

それから、動物体内運命試験の中身につきましてコメントをお願いいたします。

○ 永田専門委員

私も、吸収も代謝も早いので、別に問題ないと思います。

○ 納屋座長

植物並びに土壌に関しましていかがでしょうか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、毒性関係の確認をいたします。急性神経毒性並びに亜急性神経毒性あたりのところの確認が必要かと思いますが、このあたりに関しまして御意見をいただけませんでしょうか。いかがでしょうか。

○ 西川副座長

コメントしましたので補足させていただきます。33 ページの 12 行目から 200 mg/kg 体重の雄で前肢の握力低下等が見られたので、急性神経毒性に対する無毒性量はこれこれであるという記載があったので、こういう所見を急性神経毒性ととられたのかなと。後から出てくる亜急性神経毒性試験についても全く同じ記載があるので、そのように早合点してしまったのですが、明確な神経毒性でないということであるという赤池先生の御意見もありますので、赤池先生の意見を尊重したいと思います。

○ 吉田専門委員

支持します。LD₅₀ が 1,450 mg/kg 体重で、急性神経毒性が 2,000 mg/kg 体重なので。

○ 納屋座長

神経毒性様の症状が出ているのが、死亡が発現するような用量でのところのお話とかいうこともありますので、赤池先生のコメントに皆様方、御同意いただけるということでございますので、先に進みたいと思います。

そうしますと、慢性毒性関係等で特に気になるようなことはございませんでしょうか。よろしゅうございますか。それでは、慢性毒性/発がん性までは御確認いただいたということで先に進みます。

生殖発生毒性試験のところ、41 ページに繁殖能という言葉が親動物の繁殖指標に影響は認められなかったというふうに書いてくださいと申し上げましたので、ここの説明が必要かと思いますが、補足でコメントさせていただきます。私がひっかかりましたのは 4 日生存率の低下というところでございます。これは子どもが死んでいますので、子ども側の毒性ととらえれば、親動物の繁殖能に関する影響ではないということになりますが、親動物側に影響があって子どもが死んでいるということも否定できないということもあったので、特に生後 0 日、1 日、2 日というところで子どもが死ぬ場合には、親動物側の影響も否定できません。子ども側の原因で死んだのか、親側の原因で死んだのかは、この試験からだけでは断定できないので、それで、とりあえず、繁殖能と書くよりも繁殖指標と書いておけば、この実験事実から導き出す判断は適切になるのかなということで、このようにさせていただきました。催奇形性に関しましては、全く疑いはございません。

以上でございます。

毒性の先生方、御質問がなければ次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。
ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性関係につきまして、本間先生、林先生、よろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

遺伝毒性試験では、染色体異常で陽性の結果が出ていますけれども、最終的には生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結論でよろしいかと思います、この染色体異常の二つの試験に関しては、私の見解では両方とも陰性です。最初の試験は、1、2 が 1 回目の試験、3 と 4 が 2 回目の試験ですけれども、1 回目の試験で出た陽性は非常に強い毒性下で出た陽性であって、それを 2 回目の試験で確認していますけれども、こちらのほうでは明確な陰性ですので、これは陰性として判断しても差し支えありません。2 番目の試験は、試験者は陰性と判断していますけれども、申請者のほうで陽性と判断しています。中身を見ると、そんな顕著な陽性とは思えませんし、全体的に考えても陰性でも差し支えないと思いますので、全部陰性として構わないのではないかと私としては思いますけれども、特に最終的な評価には影響ありません。

○ 納屋座長

本間先生、どうもありがとうございます。

林先生、いかがでございましょうか。

○ 林専門参考人

データをよく覚えていないのですが、実際にコールするのはいろんなやり方もあると思いますので、実際には非常に弱いものであったということは確かだと思います。それで、マウスの LD₅₀ と同等程度の最高用量まで投与した *in vivo* の試験系で陰性ですので、内容的には全く問題ないものというふうに考えております。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

それでは、その他の試験の確認ですが、45 ページのほうに吉田先生からコメントをいただいております、吉田先生、よろしいですか。お願いします。

○ 吉田専門委員

ここは文言の訂正だけです。

○ 納屋座長

それでは、無作用量に関する記載はなくていいですね。特にこれは書く必要はないですね、ここは削除ということで。

そうしますと、44 ページ、45 ページはこれで積み残しはございませんか。よろしゅうございますか。

それでは、食品健康影響評価の確認ですが、神経毒性に関する書きぶりに関しましては、先ほど事務局から御説明いただいたとおり、赤池先生の最終的な御判断を入れると、47 ページの 33 行は「握力低下が認められた」で切って、それ以降は削除ということになり

ます。それから、暴露評価対象物質は 24 行から 25 行に記載があるとおり、畜産物では親化合物と代謝物、その理由を 24 行、25 行に書いてございますということでございますが、よろしゅうございますでしょうか。ADI に関しましては……。

○ 堀部課長補佐

納屋先生、すみません、ここで先ほど繁殖能に対するところを、親動物に対する繁殖指標に対する影響はないというふうに記載していただいたのですけれども、47 ページの 28 行目、29 行目の繁殖能に対する影響は認められなかったという記載は、どのようにしたらよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

繁殖指標に変えるか、繁殖能を外すか、どちらかがいいと思いますが、本文中の記載に合わせておいたほうが何かと整合性はとれるかなと思いますので、皆様方、御異存がなければ、ここを繁殖指標に変えたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。ありがとうございます。お認めいただきました。では、繁殖指標にここは変更をお願いいたします。

ADI に関しましても部会の決定をお認めいただけますでしょうか。ありがとうございます。

では、確認をさせていただきますと、ラットの 2 年間の試験から得られた無毒性量の 0.96 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重/日を ADI とするということが親委員会に御報告したいと思います。

この剤の積み残しがなければ、先に進みたいと思いますが。

○ 堀部課長補佐

すみません、もう 1 点だけ事務局から申しわけありません。40 ページの発がんの試験、マウスの試験なのですけれども、吉田先生から肉眼所見を削除というふうに御指摘いただいていたのですが、1 点だけ確認なのですが、雄の 2,500/3,000 ppm 以上投与群の肝退色域というのでも削除ですね、よろしいですね。わかりました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、この剤に関する審議は終わりとし、次の剤に説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 3-2 をお願いいたします。次の剤というよりは次の物質といったほうがいいのかもかもしれません。トリアゾール共通代謝物につきましてですが、まず、一番最初、中身の御説明に入る前にまずこの資料の性質というのをきちんとさせておいたほうがいいということで、22 ページのところに吉田先生から御指摘をいただいています。この評価の目的がはっきりしないように思いますということなのですけれども、部会で御検討いただいた際には、先生方も御存じかと思いますが、トリアゾール系化合物というのは農薬ではかなり

たくさんございまして、そのたびにこれら 1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸というものが代謝物として出てまいります。

これらについてなのですけれども、一々、評価のたびに所見を洗い直して一からやり直しているというのも時間もロスですし、たまたま、JMPR あるいは EPA でこれらに関しての知見をまとめたものがあったということから、暴露評価対象物質等の検討のために、トリアゾール系化合物を評価する際の参考資料として取りまとめてはどうかということが発端になって、作成をした資料でございまして、ふだんの農薬評価書の体裁ではなく、農薬評価書というようなこともございませぬし、単純にトリアゾール共通代謝物というタイトルだけをつけて作成をさせていただきました。したがって、部会までの御審議の段階では ADI を設定することを目的とした資料ではなく、暴露評価対象物質の検討を主眼とした毒性と、それから、動物代謝に対する主たる知見を取りまとめた資料集であるという位置づけでおまとめをいただいたものでございまして。

先ほど座長、副座長と御相談をしていたときに、そういうふうなことで、それをお認めいただけるのであれば、例えば表紙のところにきちんと四角として、こういうふうな知見をまとめたものですよということを高らかに書いておいてはどうだという御提案をちょうだいいたしました。取り扱いについて、あるいはそのときのそういう注釈の必要性について、後ほど御意見をいただければと思います。

それでは、中身に入ってまいりたいと思います。5 ページをお願いいたします。この資料におきましては、三つの物質について取り扱いました。構造式は 5 ページの 1 行目から 5 番として記載されているような 3 種類でございまして、これらにつきましては JMPR と米国での評価が終わっておりまして、これらの資料をもとにして知見を取りまとめたものでございまして。

まず、6 ページは 1,2,4-トリアゾールに関する記載でございまして、動物体内での吸収率は少なくとも 80%と推定され、排泄経路は主要なものは尿中、48 時間以内にほとんど排泄されるということでございました。尿中の残留放射能のほとんどが 1,2,4-トリアゾールということでございます。

毒性試験の結果は 7 ページから記載されております。急性毒性、亜急性、繁殖、催奇、遺伝の試験が行われておりまして、投与による主な影響といたしましては、精巣アポトーシス様小体、絶対重量の減少、体重増加抑制が認められております。感作性/刺激性に関してですが、眼に対しては重度の刺激性、皮膚に対しては軽度の刺激性、感作性は陰性でございまして。それから、9 ページの 10 行目から記載がございまして、ラットの 90 日の試験におきましては、振戦ですとか運動量の減少といったようなこと、あるいは末梢・中枢神経系の病理の変化などが認められております。

発生毒性の関係でございまして、ラットの発生毒性試験におきまして、母動物の体重増加抑制が認められたところで、口蓋裂の発生頻度の増加ですとか、骨格変異の増加等が認められております。それから、遺伝毒性に関しては 13 ページになりますが、*in vitro* の

バッテリーでは全て陰性という結果でございました。

その他の試験として、フリーのトリアゾールのエストロゲンの生合成に対する影響を見るために試験が行われましたけれども、アロマトーゼ活性阻害を示さず、エストロゲンの生合成に影響を及ぼさないということがございました。それから、14 ページの 1 行目からラットの培養胎児を用いた *in vitro* の試験が行われておりまして、ここについて最後の行で催奇形性はないと考えられたというふうに、これは海外評価書のをそのままコピーをしたのですけれども、納屋先生から *in vitro* の試験で催奇形性の作用がない判断はできないので、ここは削除すべきという御意見をいただいたところでございます。

15 ページからはトリアゾール酢酸についての知見でございます。トリアゾール酢酸も速やかに吸収されて 24 時間以内にほとんどが排泄されております。吸収率はほぼ全量というふうに考えられております。特に代謝を受けるということではなく、主要成分は尿中ではトリアゾール酢酸という結果でございました。試験成績が 15 ページ、16 ページに毒性の情報として、急性、亜急性、遺伝毒性がまとめられておりますけれども、何ら影響は認められないという結果でございました。

16 ページ、21 行目からはトリアゾールアラニンでございます。17 ページ、動物体内運命試験がございすけれども、こちらでも投与後 24 時間でほとんどが尿中に排泄されております。168 時間後の組織残留は認められておりません。代謝物も出ず、未変化のトリアゾールアラニンのままで尿中排泄されております。

毒性試験に関しましては、17 ページの 32 行目からになりますが、急性、亜急性、繁殖、催奇、遺伝毒性の試験が行われておりまして、主な影響としては体重増加抑制でございす。繁殖に対する影響や催奇形性はなく、*in vitro* での遺伝毒性の結果は陰性という結果でございました。

22 ページでございすが、まとめとして記載をさせていただきました。冒頭にございすように 4 行目からですが、食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては、利用可能であると判断したとされております。具体的には部会の際にも長期の試験が全く欠落していること、あるいは遺伝毒性の試験に関しても *in vitro* の試験であって、*in vivo* の試験がないというようなことから、足りないものもあるよねというような御指摘をいただいたところでございます。

概要につきましては、先ほど私が御説明したようなことが 10 行目以降にまとめられております。まずは、この資料の取り扱いと内容についての御審議をお願いできればと思います。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

吉田先生から 22 ページにコメントが出ていて、それを受けた上での事務局の御説明が

冒頭にありました。2 年前に暴露評価対象物質をどうするかというワーキンググループをつくっていただいて、そのワーキンググループの中で、こういったものもつくっていただいたのだというお話だったので、あくまでもこれは参考資料扱いにしたいという御提案でございます。先ほど事前レクを受けたときに、そういうことであれば、一番最初にそういうことをどこかに書いたほうがいいよというふうなことを申し上げて、ほかの評価書というふうな案がついていませので、表紙のところに大きく括弧書きで、この資料の目的というものを明示していただいたらどうだろうかということを申し上げた次第ですが、いかがでしょうか。吉田先生、まず。

○ 吉田専門委員

いきなり出てきたので、これはなぜかなというのと、ちょうど私が初めて JMPR に行った年に EPA の方がこれをまとめたということもあって、そのときはよくわからないままで、その内容を見たら、そういうことだったのかなと思ったのですが、確かにトリアゾール系の農薬はいっぱいあるのですが、必ずしもいつも神経毒性が出るわけではなく、というのは、1,2,4-が強く、アラニンあるいは酢酸のほうは強くないというのであるのですが、それはこの用量において出るということですから、それぞれの剤でどのぐらいのものがそこに残るか、あるいは代謝されるかによって毒性というのは 1,2,4-あるいはアラニンは、それぞれの毒性のプロファイルはあるけれども、どのぐらいの量が残るかによってということで私は理解して、これを拝見したというので、そういうことを前書きにしていたらと、私も大変ありがたいと思います。

以上です。

○ 上路専門委員

私の部会でこれを検討させていただいたのですけれども、トリアゾール構造をもつ殺菌剤ですけれども、たくさんあります。それで、問題なのはトリアゾール系の共通代謝物というのがラットとか、動物体内では代謝物として検出されない。植物に特有の、あるいは土壤中で生成されそうなものが植物に取り込まれるということで、植物の中で特有の代謝物として見つかるので、そのたびごとに吉田先生がおっしゃったように、場合によって、それが多いときと少ないときがある。そのたびごとにこの代謝物を追いかける、もう一遍、見直すというよりも、こういう形でまとめていくということには意味があるのだろうということで、こういう形で出していただければと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

あくまでも参考資料扱いですよという形で、皆様に御覧いただくようにすべきだろうと思いますし、そのことがわかるように表紙に明確に記載をするということで、皆様方の御同意をいただけたのかなと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それで、一つお願いがございます。これは事務局にお願いですが、これを見ますと、誰がこういうものを検討して、こういう資料をつくったのか、どこにも出てこないのですね。

ないのですよ。今、お話を聞くと、暴露対象物質を検討するワーキンググループでこれをまとめていただいたという……。

○ 堀部課長補佐

第一部会で御審議いただきました。

○ 納屋座長

第一部会というふうにはっきり言っているのですね。○ 吉田専門委員

もう 1 点、トリアゾール系の農薬はいっぱい剤が出ますので、ぜひ、いろいろな部会に 1,2,4-はこういったプロファイルがあって、アラニンはどういうことをむしろ我々がこれは学ぶべきものというように理解しています。それにおいて 1 点、コメントがあります。先生より先に申し上げて恐縮なのですが、13 ページのエストロゲン生合成ですけれども、アロマターゼだけが出ないからといって、エストロゲン生合成に影響を及ぼさないというのは書き過ぎなので、アロマターゼ活性阻害を示さなかったでとめていただいてよろしいでしょうか。お願いします。

○ 納屋座長

私からも 1 点、同じようなことで、別に本質的なことではありません。12 ページの 24 行をごらんください。口蓋裂及び後脚奇形というふうに書いてあるのですが、ふつうは後肢奇形といいますので、変更していただければと思います。

それから、人の名前を書くということで、以前、どこかで私は、2 年以上くらい前かな、お願いしたことがございます。例えば資料 3-1 を御覧ください。資料 3-1 の 5 ページ、戻って恐縮ですが、ここにも例えばこれを見ていただくと第一部会で審議をしたというのが審議の経緯を見ればわかりますが、だれがこの中で第一部会に所属していたのか、全然、わからないのですね、5 ページを見ますと。だから、第一部会と幹事会で見たのだったら、どの人が第一部会に所属していたり、あるいは幹事会で見たのかということがわかるように、何か工夫をしてくださいねということを私が座長になった折に、一番最初にお願ひしたことがございました。

多分、忙しかったので、皆さん、お忘れになられていたのだろーと思いますので、何とか工夫していただいけませんかということと、それから、今回のトリアゾール共通代謝物というところでも、これを作成していただいた第一部会であれば第一部会の人の方の名前をここに追記していただくというふうなことをしていただければと思う次第で、これは希望です。必ずこうしてくださいということではなくて、検討していただいけませんかということ、何年か前にも一度、言っておりますので、また、思い出していただければなと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

資料 3-2 に関しまして、ほかの先生方、何かございませんでしょうか。

ないようでございますので、資料 3-2 はこれで終了ということで次に進みたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今の資料 3-2 の取り扱いでございますが、ジフェノコナゾールをお認めいただきましたので、ジフェノコナゾールのパブリックコメントの際に、これも参考資料として一緒にパブリックコメントにかけまして、その後、トリアゾール系の化合物が出てきた際には、評価書のあくまでも参考資料として、常に後ろについていくということになると思います。従いまして、吉田先生から先ほどこれをシェアしてくださいという御指摘がありましたけれども、トリアゾール系の剤が部会にかかる際にはこれは御提示をしたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、次の剤にいかせていただきます。資料 4 をよろしくお願いいたします。農薬フルフェナセットの評価書でございます。

3 ページをお願いします。審議の経緯でございますが、この剤は少し経緯が長くあります。最初にポジティブリスト制度に関する基準値に関しての審議がきまして、2008 年 9 月に当時の確認評価第一部会で一度、審議をしていただきました。その後、インポートトレランス設定の要請がまいりまして、2011 年 1 月と本年 8 月に今度は評価第一部会のほうで御審議をいただきまして、食品健康影響評価をお取りまとめいただいたものでございます。

ページが飛びまして、6 ページ、要約のところに先生方から手を入れていただいておりますが、これは食品健康影響評価と同じでございますので、食品健康影響評価をごらんいただく際に御確認いただければと思います。

7 ページをお願いします。本剤、フルフェナセットでございますが、構造式は 29 行目にあるような格好をしております。酸アミド系の除草剤で、作用機構としては脂肪酸生合成阻害というふうに考えられております。

10 ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要は 9 ページから記載されておりますが、10 ページに内容がまとめられております。吸収率は少なくとも 60%と算出されております。分布につきましてですが、速やかに排泄されておまして、動物体内の残存放射能は極めて少ないという結果でございました。代謝物につきましては、11 ページ、表 3 にまとめさせていただきました。排泄の試験結果でございますが、11 ページ、10 行目からまとめておりますが、投与後 72 時間で約 90%TAR 以上が尿/糞中に排泄をされ、主要排泄経路は尿中ということでした。

12 ページ、11 行目から畜産動物でございますが、ヤギとニワトリに関して試験が行われておまして、未変化のフルフェナセットは微量でございました。代謝物のプロファイルはラットと同様という結果でございます。また、14 ページ以降に代謝物 P5 と W についてラットと畜産動物での試験が行われておりますが、特段、特筆すべき所見はございませんでした。

16 ページにまいりまして、植物体内運命試験でございます。小麦、だいず、とうもろこし、ばれいしょで試験が行われております。10%TRR を超える代謝物としましては、まず、小麦では 16 ページ、19 行目に記載がございますが、穀粒中で W が 65%TRR 認め

られております。また、17 ページ、13 行目からですが、だいたいの試験では子実中に P1 が 26%TRR、それから、P6 については 15 行目にありますが、66%TRR 認められております。とうもろこしでは 10%TRR を超える代謝物は認められませんでした。19 ページにいきましてばれいしょの試験ですが、14 行目、15 行目にありますように、塊茎中では S が 52%TRR、P3 が 31%TRR 認められたということでございました。これらの代謝物はいずれもラットには認められないものでございます。

19 ページ以降、環境のところについては事務局でエディトリアルな修文をかけたのと、水中光分解の数字について上路先生から御確認をいただきました。

作物等残留試験の結果は 22 ページ、13 行目でございます。この試験におきましては海外において、作残の分析のときに既にフルフェナセットと加水分解によるフロオロアニリンを生成する代謝物というのが包括で測られておりまして、このことが最終的な暴露評価対象物質に影響してくるというストーリーになっております。

一般薬理試験の結果につきましては、23 ページ、表 15 にまとめております。事務局で記載の整備をいたしました。

急性毒性試験の結果は、24 ページ、表 16 にありますが、こちら事務局で記載を整備させていただきました。表 17 のほうに代謝物 O と X という代謝物に関しての急性毒性試験の結果概要がございます。部会の御審議の際には、この代謝物 O、チアドンという名前のついた化合物でございますが、このチアドンに関しての毒性がかなり議論になっておりました。後ほどイヌの脳に関してのチアドンの試験が出てまいります。

急性神経毒性試験の結果は 24 ページ、8 行目からになります。所見といたしましては表 18 のほうにまとめられておりまして、自発運動能ですとか移動運動能の低下などが認められました。1 本目の試験では、雌の最低用量まで所見が認められましたので、用量を下げたところでの追加試験というのが 25 ページの 9 行目からの試験になります。こちらでは検体投与による影響は認められなかったということで、2 本の試験を合わせた総合評価の結果ですけれども、一般毒性及び急性神経毒性に関する無毒性量は、雄で 75 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重とされております。

眼と皮膚に関する刺激性は認められず、皮膚感作性については 26 ページ、1 行目にありますが、Maximization 法では陽性、一方、Buehler 法では陰性という結果でございました。

亜急性毒性試験の結果は 26 ページの 5 行目からになります。

ラットの試験でございますが、この剤に関しましては T₃、T₄ が動くということがございまして、所見として肝臓と甲状腺に所見が認められるのと、それから、貧血がありまして、それに伴って脾臓の変化があるというふうに見受けられました。27 ページの 1 行目でございますが、行き来してすみません、26 ページ、23 行目、表 20 の 3,000 ppm 雄の一番下に肝臓の空胞化の減少というのがあるのですが、これについて吉田先生から、これは毒性ですかというふうにコメントをいただいております。部会座長のほうから後ほどコ

メントをいただければと思います。

マウスの試験については 27 ページ、3 行目からです。肝臓と甲状腺、貧血と、それに伴う脾臓の変化等が認められております。また、雌では活動性亢進や頭部の揺れといった所見も認められました。

28 ページにまいりましてイヌの亜急性毒性試験でございます。表 24 に毒性所見をまとめておりますが、げっ歯類の結果と同じような所見に加えまして、最高用量投与群で大脳皮質空胞化が認められております。

29 ページ、5 行目から 90 日間亜急性毒性試験、ラットの試験結果でございます。ここにつきましては、病理組織学的検査において、小脳、延髄及び脊髄における軸索腫脹の数が増加し、3,000 ppm 投与群では統計学的有意差が認められたというふうにしていたところで、吉田先生から、投与の影響であると考えられたというふうに書いたほうが、毒性として判断したかどうかは明確になるので、よいのではないかというふうに御指摘をいただいたところでございます。この部分は神経毒性にかかわる部分でございまして、赤池先生に事前にコメントをいただいておりますが、赤池先生からはこの修文でむしろ明確になったろうということでございます。

ただ、それに関連してなのですけれども、22 行目から 23 行目のところについて、自然発生病変である軸索腫脹を増悪させることも考えられたという記載になっておりますが、ここももう少しはっきり書いてもいいのではないかという赤池先生から御意見がございまして、修文としては軸索腫脹を増悪させたと考えられたと、「させることも」ではなくて、「させたと考えられた」というふうに修文してはどうかという御提案をいただいたところでございます。いずれにしても、この試験におきましては軸索腫脹ですとか、FOB における所見等が認められておりまして、神経毒性はありというふうになるのではないかとということでございました。

それから、30 ページにまいりまして、慢性毒性及び発がん性試験につきましては、15 行目からまとめさせていただいております。

16 行目からにあるイヌの 1 年間慢性毒性試験が、ADI の設定根拠となった試験でございます。所見につきましては、31 ページ、表 27 にまとめさせていただいておりますが、心室期外収縮等の心電図の所見、それから、神経系への異常、脳波、それから、肝臓、甲状腺の所見、それから、毛様体上皮空胞化、網膜の嚢胞性空胞化などが認められております。

34 ページの 4 行目からはラットの併合試験でございます。所見は 32 ページ、表 29 にございますが、メトヘモグロビンの増加や肝臓、眼、腎臓、子宮への影響が認められました。32 ページの 4 行目、ボックスでございます。1 行目からのところの記載についてですけれども、400 ppm 投与群以上の雌で、脊髄（横断切片）の軸索腫脹の頻度に増加が認められたことから、長軸方向切片の病理組織学的検査が実施されたけれども、長軸方向切片では軸索腫脹に差は認められなかった、また、発がん性試験群では神経腫長は認めら

れなかったという記載について、吉田先生から、発がん性試験では軸索腫脹はわかりにくくなってくることが考えられるけれども、部会で横断面の変化を毒性としなかった根拠を教えてくださいということですが、ここに関して部会の際の御審議の結果でございますけれども、以下のようなコメントが出されております。

神経の病理組織変化は、固定と標本作製に十分注意を払わなければ判断を誤り、長期試験では短期試験に比べて雑多なノイズが入るので、より慎重に判断すべきである。本試験では横断面よりも観察面が広くて、軸索変化の観察をしやすい長軸方向切片での観察を実施したけれども、対照群との差は見られていないこと、また、発がん性試験で神経腫脹が認められなかったことから、神経毒性をありと判断するには証拠は弱いというふうに判断したということでした。

こちらの試験では、検体投与によって発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められておりませんので、発がん性はなしというふうに判断されております。

マウスでの発がん性試験の結果については、32 ページ、13 行目からになります。表 31 にまとめておりますが、メトヘモグロビンの増加と低用量投与群で白内障が認められておりますが、発がん性は認められなかったという結果でございます。

33 ページ、15 行目から生殖発生毒性試験でございます。まず、繁殖試験で認められた所見は 22 行目からでございますけれども、一般毒性に関するような所見でございまして、繁殖能に対する影響はなしということでございました。34 ページにまいりまして、ラットとウサギでの催奇形性の試験が行われて、母動物に影響のある用量では骨化遅延や骨格変異はありますが、催奇形性は認められなかったということでございます。34 ページ、33 行目から発達神経毒性試験が実施されております。こちらでは発達神経毒性はなしという御判断をいただきました。

35 ページ、18 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。全て陰性ということで、フルフェナセットに遺伝毒性はないと考えられております。また、代謝物 O、W、X のナトリウム塩について Ames 試験や遺伝子突然変異試験、染色体異常試験などが実施されておりますが、全て陰性の結果だったということでございます。

その他試験でございます。36 ページ、12 行目からになります。13 行目からのところに肝臓のメカニズム試験の趣旨みたいなことが書いてあったのですが、その他試験の項目の中には、これ以外にイヌの脳へのメカニズム試験がありまして、36 ページ、13 ～15 行目に記載してあることは、本来、37 ページの（1）番の下で説明すべき事案がこの間違ったところに記載されておりましたので、場所を入れかえさせていただきました。

一つ目のメカニズム試験としては、甲状腺ホルモンの変動と肝薬物代謝酵素誘導に関するメカニズム試験でございます。こちらでは、まずは重量の変化ですとか、T₄、T₃、TSH の測定/病理の検査などが行われまして、こちらでは甲状腺に肥大が認められること、あるいは T₄、T₃ の減少というようなものが認められておりました。それから、甲状腺の摘出ラットと非摘出ラットにおけるホルモンレベルの比較がされておりますが、結果とし

て検体への甲状腺ホルモンの影響は、直接的な作用によるものではないというふうに判断されております。また、ヨウ素の取り込み率に影響はなく、それから、血清中の T_4 及び $f-T_4$ の減少というのが認められた試験もございました。

それから、38 ページ、23 行目、⑤番の試験でございますが、吉田先生の御指摘のとおり、④番とタイトルが全く一緒でございました。事務局のほうで修正案を記載しましたので、御確認いただき、御意見をいただければと思います。検体投与が TSH 分泌に与える影響はないというふうに考えられております。また、32 行目からの試験では、血液循環からの T_4 のクリアランスへの影響が検討されておりました、結果的には血漿クリアランス能の増加というのが考えられております。また、 T_4 の肝細胞取り込みへの影響も検討されておりますが、検体の投与群では放射能の肝臓/血漿比に統計学的に有意な増加が認められたということでございます。また、胆汁排泄への影響ですが、 T_4 の胆汁排泄量にも有意な増加が認められております。

それから、過塩素酸塩放出試験における甲状腺への影響の試験が行われまして、最終的には検体投与による甲状腺へのヨウ素イオンの取り込み及び有機化に影響はないというふうに考えられました。⑩番目の試験としては、肝臓中の UGT 及び脱ヨウ素酵素活性の測定でございます。こちらでは検体投与によるグルクロン酸抱合能の増大というのが考えられておりました、脱ヨウ素酵素活性も低下しておりますが、用量反応性は認められなかったということでございます。

これらのまとめでございますが、40 ページ、5 行目からになりますが、検体投与による T_4 及び $f-T_4$ 減少は、甲状腺への直接的な影響によるものではなく、UGT 誘導による甲状腺ホルモンの代謝が活性化し、さらに胆汁中への排泄が増加することによると考えられた、甲状腺ホルモン低下が視床下部－下垂体前葉－甲状腺軸を活性化し、甲状腺の重量増加が認められたと考えられたとされております。

40 ページ、11 行目からはイヌの脳に 1 年間の試験で影響が出ておりましたので、メカニズムが検討されております。まずはイヌでの尿及び脳の代謝物の測定の結果でございます。尿中の代謝物については表 38 に示させていただいたとおりでございます。脳中ですけれども、O は 800 ppm 以上投与群で認められておりました、血液脳関門を通過すると考えられたということでございます。27 行目に吉田先生から脳の作表はされないのかということだったのですけれども、脳で認められた代謝物は O のみでございましたので、あえて作表ではなく本文中に記載をさせていただきましたが、この点についても後ほど御意見をいただければと思います。

それから、29 行目からですけれども、55 日間の代謝物 O の皮下投与による毒性試験が行われました。結果は 41 ページにまとめておりますけれども、神経学的検査でも神経症状が認められております。また、脳波検査においてもさまざまな異常が認められております。それから、心電図、血圧検査においても異常が認められておりました、血液においても貧血の症状ですとか、それから、肝臓の変化等も認められました。また、脳中でも O

が認められており、先ほどの試験にもありましたが、O は血液脳関門を通過することが示されております。グルタチオン活性酵素についても、血液、脳、心臓で活性低下が認められました。

10 行目の心室異常のところなのですけれども、意味がよくわかりませんというふうに、17 行目、ボックスで西川先生から御指摘をいただきました。報告書の記載を以下に抜粋させていただいておりますが、この報告書を見ますと、**ventricular abnormalities of notched R-waves**……となっております、10 行目の頭で「並びに」でつないだのが不適切であるということがわかりました。従いまして、例えば心室異常、括弧で R 波から心室期外収縮までを書くといったような編集をしたほうがいいのかというふうに思います。後ほど御意見をいただければと思います。

42 ページから食品健康影響評価でございます。まず、申しわけありませんが、12 行目から 17 行目に植物体内運命試験の結果が出ているのですが、先ほど申し上げたように 10%TRR を超える代謝物の中で、ばれいしょ塊茎の S というのが完全に抜け落ちております。ばれいしょ塊茎の S が 44~52%TRR 検出されたということがございますので、ここは追記をさせていただければと思います。申しわけございませんでした。

それから、毒性ですけれども、投与による主な影響として、当初、例えばホルモンへの影響ですとか、心電図の異常、それから、近位尿細管硝子滴沈着といったようなことを記載させていただいていたのですが、西川先生から、ホルモンについては毒性か影響かの判定が難しいので、甲状腺上皮過形成がわかっているのだから、そちらを採用すべきではということで、甲状腺は今、22 行目のところ、甲状腺（上皮過形成等）となっておりますが、先ほど先生方とお話をしたときには、甲状腺ろ胞上皮過形成等というふうにしてはどうかという御提案をいただきました。また、心電図についてもイヌだけで、あえて主な毒性として記載する必要はないという御指摘、それから、近位尿細管硝子滴沈着については 90 日の雄ラットのみですので、 α_2u -グロブリンではないかということが考えられるので、腎盂上皮過形成のほうがいいのかということ、それから、血液として貧血を加えるべきというような御指摘をいただきました。

それから、27 行目から神経毒性に関してですけれども、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に対して、28 行目、下のボックスで、神経毒性はラットにも認められていて、ラットでも軸索変性が認められているので、毒性プロファイルとして記載する必要はありませんかというふうに、吉田先生からコメントをいただいております。赤池先生からですけれども、ラットにおける軸索の変化は神経毒性と明確に結論できるものではなかったもので、記載する必要はないと思っているけれども、ラット中枢神経系で変化が認められたのは事実なので、幹事会で書いたほうがよいということであれば、別に書くのでもいいかなというコメントでございました。その際には、イヌの所見とともにラットの所見も簡単に記載してくださいということでしたので、書く、書かないを御判断いただきまして、書くということであれば、記載ぶりについてはまた改めて赤池

先生と御相談させていただければというふうに思っております。

暴露評価対象物質ですが、こちらでは農産物では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、畜産物ではフルフェナセットとされております。このフルオロフェニル構造を持つ代謝物というのを暴露評価対象物質に加えておりますので、植物でかなり多く見られた代謝物は、全てここに包含されるというふうに考えられます。

マウスを用いた発がん性試験における NOAEL が設定できておりません。43 ページ、11 行目からになりますが、最低用量で白内障の増加が認められて、無毒性量が設定できなかったということでございますが、同用量における発現頻度（50 分の 16）というのは、背景データの 50 分の 13 をわずかに超える程度であって、同用量における所見は軽度で雄のみということを総合的に御検討いただき、マウス発がん性試験の無毒性量は、7.4 mg/kg 体重/日近傍にあるというふうにされました。したがって、最小値はこの試験ではなく、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.14 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 0.011 mg/kg 体重/日というふうにおまとめいただいたところでございます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

最初から確認をいたします。まず、動物体内運命試験につきまして、永田先生、コメントをお願いいたします。

○ 永田専門委員

特にないのですけれども、1 点、メールでそのことを書こうかと思ったのですけれども、敢えて書かなかったのですけれども、10 ページの表 2 のこの剤のハーフライフ、これが 1 mg/kg 体重で 4 時間、4 時間となっていますけれども、反復投与が雄と雌で余りにも数値が 24 と 4 というのは気になったのですが、これ以上、推測の域といえますか、わかりませんので、仕方ないのかなという程度です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それ以上はどうしようもできませんね。ありがとうございます。

では、動物体内運命のところはこれでよしとして、先に進んでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、その点は一応、部会でも検討されておりまして、しょうがないねということでございました。

○ 納屋座長

では、先に進みます。植物体内運命と、それから、土壌/水中につきましてはいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

それでは、毒性試験の確認をいたしますが、27 ページまでは吉田先生等の修文をそのまま採用させていただくということでよろしいのでしょうか。ここまで、すみません、中途半端な言い方をしてしまいました。

○ 上路専門委員

吉田先生から、表 20 の肝臓の空胞化の減少、ここに関して毒性ではないのではないかという御指摘がありました。それで、部会のほうで確認をしまして、これは肝細胞肥大に起因するものであって、毒性ではないということで削除してくださいということです、吉田先生の御指摘どおり、削除させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、29 ページの亜急性神経毒性試験ですが、ここは 19 行の修文並びに 23 行の修文の御提案がございましたが、そのとおりでよろしゅうございますでしょうか。

○ 吉田専門委員

本剤の特徴として、形態学的異常を伴う、変化を伴う神経の影響が出るのですけれども、一つは中枢性に出て、一つは軸索に出ているのですが、亜急性毒性は還流を見てはいるはずなので、かなり詳細に見えているというように思うのです。私がわからなかったのは、19 行目から 23 行目の文言なのですからけれども、自然発生であれ、軸索腫脹を増悪させることも考えられた、これは必要なかなと、むしろ、ここでは軸索腫脹がこの 3 か月の神経毒性試験であったということでとめていいのではないかなというのがありまして、恐らくこのあたりは三森先生が神経毒性の御専門なので、三森先生のコメントをいただいて、ここをこのように文言を書いて、そんなにおかしくないよとおっしゃるならば、私は残しておくことに余り躊躇はないのですが。

○ 納屋座長

吉田先生からのリクエストで、ぜひとも三森先生の御意見を伺いたいということです。よろしく願いいたします。

○ 三森委員

吉田先生のおっしゃるとおりで、この 90 日試験では明らかな軸索障害の変化も出ていますので、評価書 29 ページの 20 行目からの慢性毒性云々というところは、削除したほうがよいと思います。ただ、発がん性試験で出ていないので、ここで書く必要性はないと思います。

○ 納屋座長

三森先生、どうもありがとうございます。それでは、ここはそうように修正をさせていただきます。

慢性毒性試験のところで吉田先生からコメントがありますが。

○ 吉田専門委員

これはもう事務局のほうから。

○ 納屋座長

よろしいですね。

そうしますと、慢性毒性試験の 33 ページまでのところで、ほかの先生方、コメントがございましたらお願いいたします。よろしいですか。

生殖発生毒性試験は、評価書の記載に特にコメントはございません。

遺伝毒性の確認をさせていただきます。本間先生、よろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

特に遺伝毒性ありません。

○ 納屋座長

林先生もそれでよろしゅうございますか。

○ 林専門参考人

ないです。

○ 納屋座長

その他の試験のところに关しましていかがでしょうか。40 ページのところは事務局の回答で、吉田先生、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

1 点、確認させてください。理解としてはこの剤、あるいは代謝されたものが血液脳関門を越えて作用して、このような中枢神経系の影響変化を出すというように考えてよろしいわけですね。何か、むしろ、もう少しカイネティクスの AUC とかいうデータがあるならば、作表であるといいかなと思っただけですけれども、それがありませんよね。

○ 堀部課長補佐

細かいデータはこれ以上、何もないので、これ以上のことを申し上げる術はないというふうに思います。

○ 納屋座長

吉田先生、御了承いただけますか。ありがとうございます。

それでは、41 ページに关しましては、西川先生の御指摘に対して先ほど事務局から、このように変更したいという提案がございました。それでよろしゅうございますか。

○ 西川副座長

原文どおりにしていただければと思います。

○ 納屋座長

それでは、ここまでのところに关しまして、ほかにまだ漏れとかございましたら御指摘いただけますか。よろしゅうございますか。

それでは、食品健康影響評価の確認ですが、ここに关しまして 42 ページから 43 ページにかけまして、取り扱いをどうするかということになりますが、ここはどのようにいたしましょうか。まずは吉田先生からお願いいたします。

○ 吉田専門委員

42 ページですね。

○ 納屋座長

42 ページの 28 行以降にボックスがあって、吉田先生のコメントがございますよね。それで、記載する必要はないかという吉田先生のお尋ねに対して、赤池先生からもお返事が来ていて、幹事会で決めてくだされば、それに従いますということなので、まずは吉田先生の御意見を伺ってからと思ったのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私は、イヌでは中枢神経系に、ラットの 90 日の亜急性神経毒性ではむしろ軸索に変化が出ているというのが、この剤の特徴ではないかというように考えておりますので、それをイヌだけではなくラットについても記載をしていただければよいのかなというのが私の意見です。

以上です。

○ 納屋座長

ということでございます。ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

同意します。

○ 納屋座長

長野先生もそれでよろしゅうございますか。

○ 長野専門委員

はい。そう思います。

○ 納屋座長

松本先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

○ 松本専門委員

結構です。

○ 納屋座長

毒性の先生方に御同意いただきましたので、今の吉田先生の御提案のとおり追加をお願いいたします。

私が気になったところがありまして、申し上げたいと思います。43 ページの 11 行から 15 行にマウスの試験のことが書いてございますが、これと同じ文章を毒性の項にも一緒に書いておいたほうがいいのではないかなと思ったのですが、それはいかがでしょうか。32 ページ以降のマウスの発がん性試験のところにはあっさり書いてあって、そこを見る限りは背景データのことも何もわからなくて、いきなり最後の食品健康影響評価のところぽっと出てくるので、唐突な感じがしますよね。繰り返しになりますが、ここにも書いてあったほうが親切なような気がするのですが、いかがでしょうか。それはむしろ第一部会の座長の上路先生にお尋ねしたほうがいいのかもかもしれませんが。

○ 上路専門委員

私どもがこの剤を検討するときに、一番最後の 43 ページの 11 行目から 15 行目、ここをどうすべきなのか、結局、ADI をどうやって決めるのかというので、さんざんに検討しました。確かに納屋先生が御指摘されるように、前のほうできちんと白内障というところで説明をしておけば、もっとわかりやすかったのかなと思います。ありがとうございます。それを入れていただければと思います。

○ 納屋座長

上路先生、ありがとうございます。

ほかの先生方も御同意いただけるのであれば、繰り返しになりますけれども、マウスの発がん性試験のところにも類似の表現をしていただければと、全く同じでなくてもいいと思うのですが、入れていただけるとより理解しやすいかなと思います。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

例えば 11 行目の後にですけれども、なお書きのような形で 43 ページの 13 行目以降の背景データの話と、軽度で雄のみに認められたという事実を入れておくということによろしいですね。無毒性量がこの近傍だということまでではなくてもよろしいですか。では、文章を少し工夫させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、事務局にお任せするというで先に進めたいと思います。お願いいたします。

○ 村田委員

1 点、教えてください。最後の 46 ページのところの ADI がずらずら書いてあるところで、アメリカのほうは何か LOAEL が 1.7 で UF が 1,000 と書いてあって、今回のやつと多分 1 けたくらい違うのですけれども、これはどこからきているか、教えてくださいませんか。

○ 堀部課長補佐

アメリカのこの部分に関しては部会でも御議論いただいたところですが、アメリカの cRfD の設定根拠になっているのは、34 ページ、33 行目に収載されているラットの発達神経毒性試験の結果です。アメリカのほうの評価の詳細というのは、なかなかとれる資料ではよくわからないところではございますが、低用量群での脳の形態学的な変化等の観察項目が足りなかったことを理由にして、追加のセーフティファクターが 10、余分に掛かっているというふうに。デフォルトの 100 ではなくて 1,000 のセーフティファクターが掛かっているというふうにされておりまして、それ以上の詳細はなかなかわかりづらいのですが、小さい ADI がついたというふうになっておりますが、第一部会の御議論では、ここはそこまでシビアにとらなくてもいい、脳に関する変化については毒性にとらなくてもよいという御判断をいただきましたので、評価結果が違っているということだという御

議論をいただいたものというふうに理解しております。

○ 村田委員

わかりました。どうもありがとうございます。

○ 納屋座長

村田先生、どうもありがとうございます。

今、対象になりました試験は 34 ページの (4) でございまして、これは部会の判断では発達神経毒性ではないという御判断をいただいたということになりました。これが米国の判断と異なるために、追加の係数が米国では掛けられたということになっておりますが、部会では追加の係数は必要ない、発達神経毒性はないという御判断ということでございました。それを踏まえまして ADI の確認をさせていただきたいと思いますが、部会の決定であります ADI をお認めいただけますでしょうか。

○ 西川副座長

その前に 42 ページの 22 行目から幾つか修文を御提案したのですが、それについて御議論を。

○ 納屋座長

申しわけありません、お許してください。これは御提案どおり、皆様、お認めいただけたかなと思って、勝手に早とちりをしておりました。西川先生から、ここの文章の修文をいただいております。西川先生の御提案どおりでよろしゅうございますか。御異存がないようですので、このとおりに修文をしていただきますようお願いいたします。

そのほかございませんか。よろしゅうございますか。どうぞ。

○ 林専門参考人

どこで発言しようかと思って考えていたのですけれども、専門参考人として発言させてください。既に 4 時半ですよ。それで、この幹事会というのは部会での審議を尊重するという事だったと思うのですけれども、これだけいろいろと修正が入ると、部会に戻す必要はないのですか。部会での審議をどこまで尊重するのかというのは、確かに難しいところではあると思うのですけれども、今日の剤の議論を聞いていると、ここでもう一度、審議をしているような印象を非常に私は受けました。それは果たしてこの幹事会の役割なのかどうか、その辺のところはもう一度、御確認いただかないと、とても今日中に終わらないですよ。だから、その辺のところはどういうふうに本当に考えた方がいいのか、真剣に考える必要があるのではないかというふうに思います。

以上です。

○ 西川副座長

部会の評価の内容については全く問題ないと思うのですよ。その記載ぶりが少し問題なので指摘しただけだと思うのです。

○ 林専門参考人

記載ぶりについても、それは部会に任されているというふうに、この間の役割分担には

書かれていたというふうに思いますけれども、できるだけ部会で最終的な文言まで決定するというようなことが書かれていたはずです。

○ 吉田専門委員

確かに林先生のおっしゃるとおりのところはあるのですが、ただ、今回の剤においては神経毒性というのが非常に重要な毒性の一つですが、恐縮ながら、このままの記載ぶりでは誤解を招くというところは幹事会で拝見しなくてはけませんし、できれば、今日、赤池先生が出てきてくだされば一番よろしかったのだと思うのですけれども、そのあたりもうまくあらわせないのですが、もう少し部会で、ありていに申し上げれば、剤の特徴についての記載ぶりについて、もう一步、審議していただきたいというのが、申しわけないけれども、私のコメントです。

○ 納屋座長

座長の不手際です。一番最初に剤がたくさんあるので、迅速にやりますと言いながら、迅速にやっていなかった私の不手際が一番大きいと思います。お許してください。それから、前回の幹事会でそれぞれ評価部会はどういうふうにするのか、幹事会はどういうふうにするのかという一定の方針を最終化していただきました。最終化していただきましたときの一番大きな決定は、部会の御判断は最大限、尊重いたしますというふうなことを申し上げておりますし、そのとおりののですが、なかなか、まだ、完全には浸透していないということもあろうかと思います。全ては座長の不手際でございます。お許しいたいて、徐々にこれからはもうちょっと幹事会はスピーディーに進めさせていただければと思います。今日はこれぐらいでお許しいたいて、次からは定刻に終わるようにいたします。定刻よりももっと早目に終わりたいというのが私の希望でして、できるだけ、今日はそういうことで御容赦いただいて、何とか、ここの剤の ADI ぐらいまではいきたいなと思います。お許してください。

それで、ADI に関しましては、部会の御判断をお認めいただけますでしょうか。これをお伺いしたいと思います。よろしゅうございますか。ということで、幹事会といたしましても部会の ADI に同意して、親委員会に御報告したいと思います。

議事（1）はまだもう 1 剤残っているのですか。もう何剤。

○ 堀部課長補佐

1 剤です。

○ 納屋座長

あと、1 剤。議事（2）以降はとりやめになりますね。議事（1）だけで今日は終了しますから。何があっても 5 時にはやめます。そういうことでいきますので、どうぞよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

5 時まで御審議をいただければ。

○ 納屋座長

5 時まではやります。5 時以降はやりません。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 5 でよろしいですか。

資料 5 を御説明させていただきます。プロパルギットという剤の評価書でございます。こちらは 2005 年に適用拡大申請に伴う基準値設定要請がありまして、2009 年に旧確認評価第二部会、それから、2012 年に評価第四部会で御審議をいただいた剤でございます。

7 ページの要約につきましては、事務局で読みやすいようにということと、永田先生から御指摘をいただいたところを反映させていただきました。

剤につきましては 8 ページの 6 番にあるような構造をしております。殺ダニ剤でミトコンドリアの ATPase 阻害及びモノアミン酸化酵素阻害によって、殺虫活性を示すと考えられております。

剤の概要でございます。10 ページをお願いします。動物体内運命試験の結果、吸収に関する $T_{1/2}$ は 0.4～0.5 日でございます。吸収率は 24.0～55%とされております。11 ページにいきまして分布の試験でございますが、永田先生から修文をいただきました。また、分布についてですけれども、投与 6 時間後で 154%TAR というのは余りにも多いというコメントをいただいておりますが、これもデータどおりということでございます。それから、幾つかの分布試験が行われておりますけれども、特段、特筆すべきような傾向というのはございません。肝臓、腎臓等に認められております。11 ページの 32 行目、33 行目ですけれども、混餌投与時の投与量が多いほど、組織残留放射能は少なくなるという記載がありますが、12 ページの 2 行目に永田先生から理解できませんということで、削除の御提案をいただきました。動物における尿中代謝物としては、E、F、G、H、I というようなものが存在しておりました。

13 ページにいきまして排泄ですが、主要排泄経路は多くでは糞中でございます。未吸収によるものと考えられております。15 ページをお願いいたします。マウスでの試験がございまして、ラットとの比較がなされ、プロパルギットの吸収率には種差があることが示唆されております。また、乳牛での試験も行われておりますが、乳汁中の放射能濃度は 20 ppm の高用量の投与群でも 0.05～0.06 $\mu\text{g/g}$ ということでございました。また、試験終了時、肝臓中には最も高いという結果がございました。

16 ページ、13 行目から植物体内運命試験です。りんご、とうもろこし、ばれいしょで試験が行われております。もともと可食部への移行はわずかな剤でございます。りんごの果肉中で、B、C、E というのが 10%TRR を超えて認められております。

環境中に関しましては 18 ページから記載されております。上路先生から御修文をいただいております。

21 ページをお願いします。作物残留試験の結果は、最大値はなつみかんの果皮で認められており、魚介類の推定残留値は 0.17 mg/kg でございました。

一般薬理試験の結果は、21 ページ、26 行目、表 15 にまとめさせていただきました。

急性毒性試験の結果は、23 ページの 8 行目、表 16 に記載されております。LD₅₀ は比較的弱いという結果でございます。

24 ページ、刺激性/感作性ですが、眼・皮膚に対しての刺激性が認められ、感作性は陰性ということでございました。

毒性のプロファイルでございますが、まず、亜急性の毒性試験は 24 ページ、8 行目からに記載されております。全体としまして体重と血液、血液生化学の変動が認められました。また、イヌの試験などでは貧血が認められ、造血系に対する影響が認められたということでございます。それから、亜急性神経毒性試験が実施されておりますけれども、こちらでは、すみません、これはイヌの試験ですので、神経毒性試験ではありません。ごめんなさい。慢性毒性試験においても体重ですとか、貧血、造血系への影響というのが認められました。

ADI の設定根拠になった試験が 27 ページの 8 行目からラットの併合試験でございます。こちらの試験におきましては、28 ページの 2 行目、表 25 にございますように、空腸の未分化肉腫の発生頻度が増加をしておりました。これに関しましては評価書が飛びますが、34 ページのその他試験のところに、免疫組織化学的検索、吉田先生からタイトルを直していただいておりますが、こちらが行われておりまして、未分化肉腫は多くがカハールの間質細胞由来であるという可能性が示されております。部会でのこの御判断なのですが、けれども、有意差を持って未分化肉腫が増加しているのは、雄で 400 ppm 以上、雌で 800 ppm なのですが、雌の 50 ppm の 1 例というのも、空腸の未分化肉腫というのがほとんど発生しない病変であることを考慮して、50 ppm から毒性であるというふうに考えるということで御判断をいただきました。この数字が後ほど ADI の設定の際にきいてまいります。

28 ページの 6 行目からは、安定化剤を変えた試験が行われましたが、空腸の所見などに安定化剤の影響はないとされております。また、ラットの 2 本目の試験が 28 ページ、21 行目からでございますが、29 ページに記載がございますように、この試験では高用量群での死亡率が高くて、発がん性の評価に用いるのは不適切、また、試験に使用された動物数も少なかったというようなことで、JMPR でもこれを評価に使うのは不適切と判断され、農薬専門調査会としても本試験を発がん性の試験に用いるのは不適切と判断したと記載されております。マウスにおける発がん性試験においては、腫瘍性病変の増加は認められておりません。発がん性は認められなかったという結果でございます。

生殖発生毒性試験関係は 29 ページ、22 行目からです。2 世代繁殖試験の結果では、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。また、30 ページの 21 行目から発生毒性試験の結果がありますけれども、こちらは途中で投与群が追加された試験で、参考資料扱いというふうにされております。このため納屋先生のほうから、31 ページの 3 行目からの NOAEL に関する記載を削除いただきました。ラットの発生毒性試験、それから、ウサギの発生毒性試験については 31 ページ、9 行目から、あるいは 20 行目から

に記載をさせていただきました。

ウサギの発生毒性試験におきまして、母動物が死亡するような、18 mg/kg 体重/日投与群というので水頭症が 2 例認められております。水頭症は 10 mg/kg 体重/日でも 1 例認められておりますが、部会では 18 mg/kg 体重/日の 2 例は毒性であるというふうに御判断をいただきました。このウサギの 1 本目の試験における無毒性量 2 mg/kg 体重/日というのが lowest NOAEL という意味では、これが最小の NOAEL になります。後ほどの議論のときにもこれが一つ出てまいりますので、申し上げます。

それから、ウサギの 2 本目の試験は先ほどの投与量よりも少し下げたところで実施がされました。こちらでは催奇形性が認められなかったということでございまして、12 行目、ボックスで納屋先生から、試験を実施した順に記載しているのであれば、18 mg/kg 体重/日で水頭症が出ているのに、その 18 mg/kg 体重/日の試験をなぜ 2 本目で投与量に入れなかったのかという御質問をいただきました。この理由でございまして、18 mg/kg 体重/日というのは母動物の死亡が認められており、MTD を超えていたと考えられたことから、投与量を落として試験をやったということでございました。

遺伝毒性試験でございまして、32 ページ、14 行目からに記載をさせていただいております。結果は全て陰性ということで、プロパルギットに遺伝毒性はないものと考えられております。また、Ames 試験の試験において 1 つの試験では陽性の反応が見えておりますけれども、極めて高用量ということで、本剤の遺伝毒性を示すものではないと判断されたと記載されております。また、代謝物に関して、B、E、F、H を用いた遺伝毒性試験が行われ、全て陰性という結果でございました。

34 ページ、その他試験でございまして、先ほど申し上げたように、空腸未分化肉腫の由来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。また、空腸細胞増殖試験が行われております。ラット、マウス、それで、ラットにおける類縁化合物の投与や混餌投与等も行われております。以上の結果から、SD ラットで認められた空腸腫瘍の発生機序としては、37 ページの 20 行目以降にあります。細胞毒性作用ではなく、細胞増殖作用によることが示唆された、マウス及び Wistar ラットに対し、プロパルギット投与により空腸腫瘍は発生せず、空腸細胞増殖増加も認められなかったことから、細胞増殖作用と発がん機序が関連していることが示唆されたというふうにされております。

食品健康影響評価は 38 ページからでございます。プロパルギットの投与による影響は、体重増加抑制や貧血に認められ、繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められなかったとされております。24 行目からですが、ラットの発がん性試験で空腸未分化肉腫の発生増加が認められましたが、その他の動物種では発がん性は認められず、かつ遺伝毒性が認められなかったということから、評価に当たって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。また、先ほど申し上げた水頭症に関しての記載が 27 行目以降にございます。暴露評価対象物質は農産物、魚介類中ともにプロパルギット（親化合物のみ）とされております。イヌにおける亜急性の試験で NOAEL がとれておりませんが、長期の試験で

NOAEL がとれておりますので、イヌにおける無毒性量はとれているというふうに判断されております。

先ほど申し上げましたように、lowest NOAEL はウサギの発生毒性試験における 2 mg/kg 体重/日なのですけれども、39 ページ、1 行目以降にございますように、ラットの併合試験における空腸未分化肉腫の発生というので 2.95 mg/kg 体重/日未満、LOAEL ということになりました。この LOAEL をどう取り扱うか、それから、最小の無毒性量の 2 との関係をどうするかということを部会で御審議いただきまして、結論としましては腫瘍の発生というのをとろうと、それで、LOAEL の所見でございますので、追加の安全係数を掛けて ADI を算出してはどうかという御意見が出されました。

追加の安全係数を幾つにするかという議論があったのですけれども、3 行目以降に書いてありますように、腫瘍の発生は 1 例のみで前がん病変も認められなかったことから、影響としては軽度であると考えられましたので、追加の安全係数を 3 とすることが妥当と判断されました。従いまして、先ほど申し上げたラットの併合試験における 2.95 mg/kg 体重/日という最小毒性量を根拠として、安全係数 300 で除した 0.0098 mg/kg 体重/日を ADI と設定させていただいたものでございます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

最初から確認いたします。動物体内運命試験につきましては、永田先生からコメントをお願いしたいと思います。

○ 永田専門委員

剤としてはそんなに問題はないかと思うのですけれども、薬物動態学的なパラメータのデータがこれには抜けているということなのですが、データがなければ仕方がないので、そこはそういうものかなと思いましたが、ページ 11、ここの表記、投与 6 時間後というのは上にもあるので、何か別の実験のような印象を受けますので、これは削ったほうがいいだろうと。

それから、組織中の TAR が 154%というのは無理があるかなと。実は、ほかの総排泄量も後で出てきますけれども、この TAR の値は 120 とか、比較的、そういう値が多いのですね。何を言いたいかというと、データの的に怪しいというか、精度が問題かなという印象を受けましたが、それ以上のことは言いません。それから、その下のほう、ここのところも文章を読んでもみるとおかしいので、削除したほうがいいということで、そういうお願いをしたいということです。あとはありません。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

分布の試験が三つあるので、三つを見れば何とか評価できるかということでよろしいの

でしょうか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

植物代謝並びに土壌は。

○ 上路専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、毒性試験の確認をいたします。29 ページの発がん性試験のところまでに関しまして、コメント等がございましたらお願いいたします。よろしいですか。

生殖発生毒性試験は、ここにコメントをつけたとおりでございまして、3 世代試験は参考資料、しかも用量反応もはっきりしないような実験だから、これは必要な事実だけを書こうということにさせていただいております。参考資料の場合には基本的には無毒性量を導かない、導く必要がない、導けないから参考資料になっているというふうに御理解いただければと思います。

ウサギの発生毒性試験につきましては水頭症が出て、追加の試験を下げてやっていると、不誠実ではないかという疑いを持ってお尋ねをいたしました。そうではなくて、親動物がほとんど死ぬような用量で子どもに水頭症が出ていたということであれば、そのことがわかるような記載ぶりが必要だと思うのです。だから、今、ここのボックスの中に事務局のほうから回答をくださっているのであれば、このことがわかるようにしておかないと、次にまた、パブリックコメント等に出したときに、どうしてなのと思う方が必ず出てまいりますので、できるだけ誤解を受けないような記載ぶりをしていただければと思います。したがって、ウサギの①とウサギの②の間にどういうふうな関連があつて、この①と②が行われたのかということがわかるような記載ぶりが必要だろうと思います。これは農薬抄録とは関係なく、食品安全委員会でこういうふうにとめることが必要だというふうに考えております。

○ 堀部課長補佐

先生、②の試験の用量設定のところに、脚注のような形で記載させていただければと思います。

○ 納屋座長

そうですね。よろしくお願いします。

生殖発生毒性試験については以上のとおりです。

遺伝毒性のところは。

○ 三枝専門委員

先生、よろしいですか。今の御発言のことなのですけれども、これはかなり重要なというか、部会でもう一度、皆さんに検討していただきたらと思うのですけれども、いかがでしょうか。そんな必要はないですか。第二部会の座長さんに決めていただければいいのですけれども。

○ 納屋座長

これは西川先生が担当なさったところですので、私はここの部分の追加の説明は本質的な大きな変更ではないと考えておりますけれども、西川先生のほうでこれは戻したほうがいいというふうにお考えであれば。

○ 西川副座長

戻す必要はないと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。例えば結果の判断が異なるとか、あるいは食品健康影響評価のところでは ADI にかかわる判断が変わるとか、そういうふうなことにしましては部会に戻って検討していただくことが必要かなと、それ以外のことに関しましては幹事会で修正をさせていただいて、必要があれば、それを部会に御報告いただくということで進めるのがいいのではないかと考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

遺伝毒性のところはいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

その他の試験のところですが、いかがでしょうか。コメント等がございましたらよろしくお願いいたします。よろしいですか。

○ 吉田専門委員

すみません、34 ページ、私が一部、修正させていただいたところですが、恐らく免疫組織化学染色結果ですよね。免疫組織化学的検索ではなくて、免疫組織化学染色結果だと思うので、すみません、文言が、西川先生、免疫組織化学染色ですよね。

○ 西川副座長

急に言われたものですから、検索だけでも別にいいような気がしますけれども。

○ 吉田専門委員

それならばよろしいですけれども。

○ 納屋座長

免疫組織化学的検査にするか、検索にするかという言葉のことですか。

○ 西川副座長

吉田さんの意見は、免疫組織学的染色の結果としたらどうかという意見で、だけれども、検査でも検索でもいいような気がします。

○ 納屋座長

今回の修文の御提案していただいたとおりでよろしゅうございますか。

それでは、ここまでのところでほかに何かコメントはございましたらお願いいたします。

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

すみません、今ごろ、気がついて申しわけないのですが、35 ページのところの下の脚注のところの記載で、シス体という表現が出てきています、35 ページの一番下のところ。それで初めて気がついたのですが、8 ページのところの化学名のところにあるのですが、僕は当初、これはシス体とトランス体のラセミ体かと思っていたのですが、そこでシス体が異性体と書いてあるということは、もともとの化合物はトランス体であるということですよ。ところが化合物の表記からはどちらかがわからないということがあって、もともとこうなっていると思うのですが、何らか事務局のほうで考えてください。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。そこは事務局に一任させていただいてよろしゅうございますか。

後日で結構ですので、適正に対応していただければと思いますが、多分、今、先に結論を言ってしまうとまずいけれども、親委員会に上げるまでにやっていただければということで、最後の食品健康影響評価のところをやらないと、親委員会にいくかどうか決められませんので、先走ったことを申し上げましたが、食品健康影響評価の確認をさせていただきたいと思いますが、事務局から御説明いただいたように、部会ではラットの 2 年間の試験で得られた LOAEL をもとに、追加の係数 3 を加えた安全係数 300 ということで ADI を御決定いただいておりますが、この件につきましていかがでしょうか。よろしゅうございますか。三枝先生もそれでよろしゅうございますか。御異存がなければ、それでは部会の御決定どおりということにさせていただきたいと思います。

ということで、この剤の ADI に関しましても部会の御判断を尊重し、親委員会に御報告させていただきたいと思います。

これで、議事（1）は全部終わりましたね。議事（2）はやらずに、何かやらなければいけないことがありましたら、お進めください。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 6、7 につきましては次回ということにさせていただきます。コメントは既にいただいておりますので、次回幹事会に向けては、送付は不要ということでよろしいですか。それとも、もう一度、御覧いただきますか。

○ 納屋座長

なくていいですよ。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

それでは、資料 8 にいかせていただきます。振り分けでございます。まず、資料 8 にございますホルペットという剤でございますが、この剤に関しましては既に幹事会の先生方に御相談をいたしました。一たん親委員会まで上がった後、差し戻しになった剤でござ

いまして、論点が催奇形性にあったということから、三枝先生の部会での御審議ということでお願いをし、三枝先生の部会で御審議を既に終了しているものでございます。御報告だけになります。

追加で1点、9月の頭に実施する剤に関しての振り分けをお願いしたいと思うので、今、すみません、論点整理ペーパーをお配りしますので、ここで御覧をいただければと思います。今、先生方のお手元にホスチアゼートという剤に関して、振り分けのための論点整理をさせていただいたペーパーがいつていると思います。この剤でございますけれども、コリンエステラーゼ活性阻害を示す剤でございます。コリンエステラーゼ活性阻害に関しましては、以前の幹事会でどの部会でも審議ができるようにいたしましょうということでお認めをいただいております。したがって、恐縮でございます、部会の審議のスケジュールの観点から、本剤について評価第三部会での御審議をお願いしたいと事務局としては考えます。皆様方の御意見をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

という事務局の御希望ですので、三枝先生にお尋ねすべきですね。

○ 三枝専門委員

承ります。

○ 納屋座長

三枝先生に御了解いただきましたので、第三部会でということをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。それでは、評価書を近々、お送りします。どうぞよろしくお願いいたします。

その他の部会につきましては、コメント返しの剤がたくさん詰まっておりますので、そちらをまずお願いしたい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、次の議事を進めてよろしいですか。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

資料9でございます。食品安全委員会での審議等の状況、前回幹事会以降のものを取りまとめさせていただきました。幹事会上げていただいた4剤につきましては、現在、パブリックコメントの実施期間中でございます。また、幹事会で御審議いただいた剤も含めまして、リスク管理機関には以下のとおり、3剤の通知を行ったところでございます。

ここまで、以上でございます。

○ 納屋座長

ということでございますが、今のお話に関しまして何か御質問等はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

続けさせていただきます。参考資料 1 をごらんください。今、資料 9 のほうにございましたパブリックコメント実施中だと申し上げたチフルザミドという剤なのですが、評価書 27 ページ、28 ページにございますイヌの亜急性毒性試験におきまして、ここは前回の幹事会で書きぶりを再確認するようということで、事務局で書きぶりを再確認しておりましたところ、28 ページの一番上にございますイヌの歩行異常が出た動物の性なののですが、雄のほうは 1,000 mg/kg 体重/日に出ていて、雌のほうは 300 mg/kg 体重/日以上で出ていたのですが、幹事会にかけたときの評価書は雄で 300 mg/kg 体重/日以上、雌で 1,000 mg/kg 体重/日というふうに雌雄を取り違えておりました。この点に関しましては、申しわけございません、先生方にはメールで御報告をして既に御了承いただいた上で、パブリックコメントの手続に入らせていただいておりますが、評価書の修正でございますので、念のために幹事会で御報告させていただきます。お認めていただければと思います。

○ 納屋座長

以上の説明でございます。事前に御了解はいただいておりますが、正式に幹事会の席ということで御報告があったものでございますが、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

時間が 5 分前ですが、あとはスケジュールでございます。よろしいですか。

先ほどの件に関しまして、今後、誤記のないように注意したいと思います。申しわけございません。

それでは、今後の会議日程のお知らせをさせていただきます。次回の幹事会でございますが、今回は 9 月 27 日、木曜日を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。それから、部会の開催予定でございますが、まず、評価第二部会については 9 月はお休みでございます。ほかの部会でございますが、評価第一部会は 9 月 4 日、火曜日でございます。評価第三部会は 9 月 12 日、水曜日でございます。評価第四部会は 9 月 18 日、火曜日、それぞれ予定をしております。時間は 14 時からでございますので、先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

座長の不手際で議事（2）がきょうは丸々審議ができませんでした。お許してください。次回、9 月の幹事会で審議をさせていただきたいと思います。なお、途中でも申し上げましたとおり、林先生の御指摘のとおり、前回の幹事会で御同意いただきましたやり方で、幹事会並びに部会を進めさせていただきたいと思います。どうぞよろしくお願い申し上げます。

本日は、座長の不手際で思うように審議ができませんことをおわびしながら、本日の幹

事会を終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。