

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 21 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年10月30日（火） 13：58～15：41

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

（1）農薬（ジフルフェニカン）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）

三枝座長、納屋副座長、小野専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、
永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（専門参考人）

高木専門参考人

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、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、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 ジフルフェニカン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

参考資料1 アメトクトラジン農薬評価書（案）の食品健康影響評価（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

若干早いのですが、先生方、皆様おそろいでございますので、ただ今から第21回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

外が寒いので、ちょっと的外れな発言で恐縮なのですが、内閣府は明日までクールビズということになっております。御理解のほどよろしくお願いいたします。

今日は、評価第三部会の専門委員の先生方 8 名に御出席をいただいております。また、高木先生にも本日御出席をいただいているところでございます。

食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

冒頭でございますけれども、人事異動につきまして御報告を差し上げます。

10 月 1 日付で評価課長が坂本から磯部に交代をいたしました。御紹介いたします。

○ 磯部課長

磯部でございます。先生方の御指導を得て頑張っていきたいと思っております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を三枝先生よりよろしくお願い申し上げます。

○ 三枝座長

今日はお集まりいただきましてありがとうございます。

本日は農薬ジフルフェニカンの食品安全影響について審議いたします。

開催通知でも御連絡いたしましたけれども、会議はクローズドで行いますので、よろしくお願いいたします。

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

それでは、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、農薬専門調査会の先生方の名簿に続きまして、農薬専門調査会での審議状況の一覧、これが資料 1 でございます。資料 2 といたしまして、本日御審議をいただきます農薬ジフルフェニカンの評価書（案）、資料 3 は、振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、資料 4 といたしまして、幹事会で検討されました結果についてのフィードバックのペーパー、それから参考資料 1 は、後ほど私から御説明いたしますが、農薬アメトクトラジンの評価書の食品健康影響評価の部分を抜粋したものでございます。

なお、本日の座席表でございますが、先生方のお手元に行っているものは、八田先生と高木先生の座席が入れかわっているかもしれません。座席をセットした後で先生方の順番がおかしくなっていることに気がつきまして、急遽入れかえさせていただいた部分がございます。ホームページに掲載するときは、今お着きになっているお座席の座席表を掲載させていただければと思っております。

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

○ 三枝座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

では、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に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたし

ます。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関する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いたします。

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出いただきまし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いませんでした。

以上、御報告申し上げます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、審議に入りたいと思いますけれども、親委員の先生方におかれましても、積極的にいろいろ御指導賜りますようお願い申し上げます。

それでは、資料についてお願いします。

○ 堀部課長補佐

すみません、本日の剤の審議に入ります前に幹事会から確認の依頼があった事項につきまして御報告を申し上げ、確認をお願いしたいと思います。

参考資料 1 を御覧いただければと思います。

参考資料 1、これはアメトクトラジンの評価書でございます。先月の部会で ADI を了承いただきまして、先週 26 日金曜日の幹事会で審議されたものでございますが、その際に健康影響評価の一部、要約にも同じ記載ぶりがあるのですけれども、修正がございました。具体的には今お配りしております参考資料 1、裏は 2～3 行あるだけなのですけれども、本文中の 22 行目、23 行目のところにグレーの網かけがしてあると思います。

この剤というのは、毒性がイヌの体重増加抑制以外に全く見られない剤でございました。当初は、22 行目のところが「アメトクトラジン投与による影響は、体重（増加抑制）に認められた」というふうになっていたのですけれども、幹事会での議論の中で、本剤の毒性として認められたのは、あくまでもイヌの体重増加抑制のみであることから、ほかの動物での体重増加抑制があたかもあるように読める記載ぶりではなく、イヌだけだったことを明確にしていかがでしようかという御提案がございました。

この点につきまして、当日三枝座長のほうから基本的には了承できる修正だとは思いますが、中身については部会に持ち帰って部会の先生方の御了承を得た上で最終的な成案としたいという旨の御発言がございましたため、本日この部分を抜粋してお配りしたものでございます。

修正の趣旨は今申し上げたとおりで、修正案といたしましては、「アメトクトラジン投与による影響は、イヌにおける体重（増加抑制）のみに認められた」というふうに記載させていただければと思っております。

なお、本日浅野先生御欠席なのですけれども、昨日この案を浅野先生にもお送りいたしまして御確認いただきましたが、浅野先生からはこれでいいのではないかというお返事を

いただいていることを申し添えます。

御検討お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今事務局から御報告ありましたように、このアメトクトラジンはほとんど毒性がないということを明記してはどうかというのが幹事会のほうで提案されました。

それと、もう一つはイヌにおいては確かに体重増加抑制があったので、それは「イヌ」ということをはっきり明記するということでこういう文章になったのですけれども、先生方、これでよろしいでしょうか。

それでは、御同意が得られましたので、この案で以後のことを進めていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、幹事会のメンバーの先生方にも御報告を申し上げまして、親委員会に進めるべく手続を進めてまいります。要約にも同じ内容がございますので、2 か所とも修文させていただきます。ありがとうございました。○ 三枝座長

それでは、今日の審議に入りたいと思います。

ジフルフェニカンについて、それでは横山さん、説明お願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 2 に沿って御説明させていただきます。

まず審議の経緯になります。

3 ページにも記載がございますが、この剤につきましては国内では 1997 年に初回農薬登録されておりまして、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されている農薬でございます。

6 ページの要約になりますが、こちらは ADI の設定について御意見をいただいております。最後の食品健康影響評価のところまで御議論いただければと思います。

もう一ページおめくりいただきまして 7 ページの下のほうです。このジフルフェニカンは、7 ページの 6 の構造式に示しますような構造のもので、フェノキシニコチンアニリド系の除草剤で植物のフィトエンデサチュラーゼを阻害して、カロチノイドの生合成を阻害し、生合成を阻害することによって除草効果を示すと考えられているものでございます。

9 ページ、動物体内運命試験でございます。

まず吸収についてですけれども、血中薬物動態学的パラメータにつきましては、表 2 にお示ししたとおりになっております。

永田先生からジフルオロフェニル環の標識体の全血の $T_{1/2}$ の排泄というもののほうの値、具体的には 53.5、61.7 という数字が出ていますところかと思いますが、これだけ値が大きいということで正しいか疑問ということで、確認が必要という旨の御意見いただいているところでございます。

10 ページのその下になりますが、吸収率でございます。

永田先生から抄録の 34 ページを採用すべきという御意見をいただきまして、すみません、再度確認させていただきまして、少し飛ぶのですけれども、評価書（案）の 16 ページ、17 ページにわたって記載のございます表 6 なのですけれども。こちらに排泄のデータがございまして、17 ページの上のほうになりますが、組織の数字がありまして、13.2 と 53.5 というものですが、この中には胃腸管の内容物が入っておりましたので、当初外して計算していたのですけれども、抄録のほうにこの組織の中の数字で胃腸管内容物の数字がございましたので、この組織の値について、例えば「組織（胃腸管内容物を除く）」として、その値、雄ですと 12.4、雌ですと 29.7 になるかと思うのですけれども、その数字をこの表中に記載して、この表 6 の尿と胆汁と組織の胃腸管の内容物を除く数字を足し合わせたもので吸収率を計算しますと、代謝——抄録の 34 ページの数字と同じ数字になりまして、具体的には——すみません、10 ページに戻らせていただきますと、6 行目の 34.6～42.7%という数字なのですが、55.1～64.3 になりますので、このように修正させていただいてはどうかと考えているところでございます。御確認をお願いできればと思います。

○ 三枝座長

すみません、数字をもう一度言っていただけますか。

○ 横山評価専門官

はい。55.1～64.3%。

続きまして、分布の試験になります。1 ページおめくりいただきまして、放射能につきましては、脂肪、肝臓、腎臓、子宮、卵巣に比較的高い残留が認められております。

少しおめくりいただいて、13 ページになります。

代謝物の同定がなされておまして、代謝物 D のグルクロン酸抱合体、こちらは代謝物 Q というものなのですけれども、が認められております。

代謝物としては、「各環の構造が水酸化されたもの及びグルタチオンとの抱合化ののちにチオールを形成して、エチル化及び酸化されたものであると推定された」というふうにまとめさせていただいております。

この 14 ページの 6 行目なのですけれども、評価書に「エチル化」というふうに記載をしているのですけれども、こちら昨日親委員と打ち合わせさせていただいた際に、山添先生から、この構造から見てエチル化というのは、ちょっと考えにくいのではないかと御指摘いただきまして、構造を抄録で確認いたしますと、代謝物については代謝の代-113 というところに構造があるのですけれども、エチル化というよりはチオメチル化が適切なのではない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して、申しわけございませんが、この点、御確認をお願いできればと思います。

また、この試験についてなのですけれども、15 ページに永田先生から御意見をいただいております、ピリジン環の標識体を使った試験で他の標識体と代謝産物が異なってい

るのはなぜかということで理由を求めるという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、15 ページになりますが、排泄の試験です。

主要な排泄経路については糞中というような結果になっております。また、16 ページには胆汁中の排泄についても試験が実施されておりまして、胆汁中への排泄量は 30%～40%の間ぐらいの値が出ております。

48 時間後の糞中排泄率ですけれども、雄ですと 42.8、雌ですと 3.6% TAR と雌雄差が認められておりまして、雌において被験物質の胃での通過時間が穏やかであったことが原因というふうに考えられております。

17 ページにまいりまして、乳牛の試験です。

乳汁中の主成分はジフルフェニカンで、肝臓ではジフルフェニカンのほか代謝物 W、X、Y、C、腎臓では X、Y として数種類の代謝物が同定されたというふうにされております。

17 ページの 18 行目から産卵鶏の試験です。放射能の大部分が排泄物とケージ洗浄液から回収されました。卵黄中の放射能は 0.2% TAR 以下で臓器中の放射能は 0.06% TAR 以下という結果です。

排泄物中の主成分はジフルフェニカンであったという結果になっております。

動物については御説明、以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

永田先生から数か所コメントいただいておりますけれども、順番に進めたいと思います。

10 ページの $T_{1/2}$ の値が大きいということで、これは事務局のほうから確認していただくということでよろしいですか。

○ 永田専門委員

プロットの取り方で変わってくるというのはわかるのですが、余りにも隣のほかのラベル体に比べるとちょっと多過ぎるなど。ラベルの位置が違おうとしても、これだけ差が出てくるのはどうも。1 つは、データの信憑性もあるし、プロットの取り方もどういふものであるか確認したいということで要求していただきたいと思います。

○ 三枝座長

あと吸収率のところ、事務局から説明ありましたけれども。

○ 永田専門委員

先ほどの説明でいいと思います。その値を採用していただければ、私としてはいいと思います。

細かいことなのですが、6 行目のところの「の」が 2 つついているのを後で言おうかなと思ったのですが、ついでですみません。

○ 横山評価専門官

すみません。ありがとうございます。

○ 三枝座長

あと代謝物で 14 ページのところで事務局から説明ありましたが、山添先生のほうからチオメチル化ではないかということがありますけれども、その点は永田先生いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

ちょっとフォローし切れなくて、どこのところかと頭の中には入っていないのですが。

○ 堀部課長補佐

マップの代謝の 113 ページなのですけれども、全部を代謝物まとめた代謝の 113 ページにマップがあるのですが、ここのジフルフェニカンの右側の環のフルオロ体のところがどう変化して、例えば K から L、M のようなところに変化をしていっても、これがエチル体にはなっていないのではないかと。エチル体なるものがこの代謝マップの中でエチル化されていくような代謝経路がどこにも見当たらないので、そうではなくてチオメチルではないのかという指摘があったのですけれども。ざっと見た限りにおいては確かにエチルになる変化の経路というのはいないように見えるのですが、という点なのですけれども。

○ 山添委員

永田先生、この物質の 2,4-ジニトロ、フルオロアニリンのところのフッ素がグルタチオンで非酵素的に抱合されて、C-S ライエースで S と C のところか切れて、腸肝循環する際にメチル化を受けてチオメチル化にするというのはリーズナブルかなと思うのですけれども、その際にどこもエチル化がないのではないかと思ったので、申し上げたということです。

○ 永田専門委員

まだ私理解していないのですけれども、今言ったパスウェイで恐らくこれで出てくるといふふうに思って、中身を見るとそう書いてあるのですよね。

それで、「エチル化」はこの中ないですよ。先ほどから何か議論されている「エチル化」というのはないので……。

○ 堀部課長補佐

評価書のほうに「エチル化」という記載があります。すみません。

○ 永田専門委員

そうですか。すみません、そこまで見ていませんでした。

○ 堀部課長補佐

14 ページの 6 行目です。「グルタチオンとの抱合化ののちにチオールを形成し、エチル化及び酸化されたものであると推定された。」と。この「エチル化」という表記が正しいのではないかと。

○ 永田専門委員

すみません、私そこまで見ていませんでした。

おっしゃるとおり、エチル化はないのではないかと私も思います。このパスウェイでい

く限りは、これは間違いかなというふうに思います。

○ 山添委員

それに関して、永田先生が先ほど質問された血球でのハーフライフがすごく長いんですよね。その 1 つの機序の可能性としては、血球のグルタチオン、SH とこれが反応していれば血球だけのところに長くなっている可能性はある。ほかのラベル体に比べても極端に長いので。ラベルの位置がちょうどこの位置になるのですよね。だから、極端に長くなっている理由の 1 つは、ここのところに由来している可能性はあるかなというふうに考えます。

○ 永田専門委員

私もコメントに書かなかったのですが、血中に高いのは、血球上の SH 基にくっついているのかなというふうには一応思ったのですが——予測の域を脱げませんので。

○ 山添委員

確認をされればいいと思いますが。

○ 三枝座長

それでは、今御議論いただきましたけれども、その SH にくつつく可能性も含めて申請者に確認していただきたいと思います。よろしくお願いします。

あと 15 ページで標識体の代謝産物が異なっているのはなぜかということで、これは申請者にどういうことを確認すればよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

抄録の代謝のところに書いているパスウェイです。例えば、代謝の 19 に書いてあるのとほかのところに書いてある、そもそも代謝産物は違うのですよね。出てくる代謝産物が。だから、それが例えば最終的にとった時間帯によるものかというふうに考えられないことないのですけれども、でもその可能性は非常に低いので、基本的には時間が変わろうと、代謝産物というのは、恐らくある一定のパターンといいますか、そうでないとおかしいと思います。だから、そこの辺が今言ったように代謝の 19 ページと 39 ページ——ほかのもそうなのですが、必ずしもそれが一致していないというところに 1 つの問題があるのかなと。その辺はどうなのか、そこを聞いていただければいいのではないかと思いますので。

○ 三枝座長

事務局よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

これはホットでラベルして引っかかってきたところだけを分析しているので、多分、ある標識位置のものだとこんなものが出てきて、別な標識位置のものだと、いわゆる放射ラベルがあるところだけが引っかかってくると、物が違うという意味にはならないかと思ったのですが。

○ 永田専門委員

実はそう思ったのですけれども、代謝産物見ると、全部の構造を含んでいますよね。だから、それには当たらないと思うのです。最初そう思ったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

わかりました。では、そういう解釈ではなくて、全体としてどうなっているかということとを全体的に考察せよということで……。わかりました。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

永田先生、全般について何かコメントございますか。

○ 永田専門委員

先ほどからお話あったように、血球に比較的残留するという特性がありますけれども、全体的に今までの剤等に比べて大きな——遅いとかそういうところは余りないので、特別早くもないし遅くもないし、代謝的には、動態的には余り大きな問題はないのではないかなというふうに思っております。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、植物のほうに進みたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

18 ページをお願いいたします。

6 行目からになります。まず小麦の試験です。土壌処理で試験が実施されております。

収穫時の種子に分布する放射能は 0.10 mg/kg で、そのうち未変化のジフルフェニカンが 20%TRR 認められたという結果になっております。

田村先生から御意見をいただいております、TRR で残留放射能を計算できないでしようかという御意見です。こちらは、表 9 ですと、ジフルフェニカンは%TRR で計算してございまして、こちらどのように対応したらよろしいか御指示をいただければと思います。

あと 19 ページの 3 行目からになりますが、小麦の 2 本目の試験で、こちらも土壌処理で実施されております。種子中には、約 0.07 mg/kg の残留放射能が認められておりますが、種子中の放射能の 50%は抽出できておりません。未変化のジフルフェニカンは検出限界値 0.001 mg/kg 未満であったが、種子の酵素処理によりジフルフェニカンが 0.008 mg/kg 検出されたという点につきまして、田村先生から御追記の御修文をいただいております。

加水分解によって、ニコチン酸体 C の抱合体の存在が示唆されたとされております。こちら最初評価書「ニコチン酸抱合体」というふうにございまして、ニコチン酸体の抱合体で C の抱合体ということが確認できましたので、少し記載を整理させていただきました。

19 ページの 14 行目から、こちらは葉に塗布で試験が実施されております。無処理葉及

びその他の植物部位への移行は僅かで、種子中に 0.01 mg/kg の放射能が認められています。

20 ページの 5 行目になりますが、4 行目、5 行目、6 行目です。田村先生から御修文いただいております、9 種の未同定代謝物が認められていて、同定できておりません。また、抱合体の存在も確認されております。

田村先生から 0.1 mg/kg 以上残留している代謝物は、同定・特徴付けできると良いのですがという御意見をいただいております。

20 ページ、9 行目から小麦の試験で土壌表面に散布で試験が実施されております。

穀粒における残留放射能は 0.002 mg/kg 以下という結果になっております。

21 ページ、小麦の 5 本目の試験で、こちらも土壌に散布して試験が実施されております。

穀粒のほうでは、残留量が 0.008、0.003 という数字が出ておりまして、残留は僅かという結果になっております。

21 ページの 21 行目からキャベツ、てんさい、小麦の試験です。

土壌表層に散布して、散布 12 週間たった後に苗、もしくは種子を植えて作付けして試験が実施されております。

分解物などといったしまして、未変化体のジフルフェニカンと代謝物 B、代謝物 C、C の O-結合性グリセロール抱合体 R が認められております。この R につきましては、小麦では認められておりませんで、てんさいで認められている代謝物になりまして、田村先生から 27 行目、28 行目、特に、てんさいでは、C の O-結合性グリセロール抱合体 R に代謝されると考えられたという御追記をいただいております。

24 ページから土壌中運命試験になります。

まず好氣的土壌中運命試験で、半減期ですが、6 か月から 8 か月と算出されております。分解物としまして、B 及び C の生成を経て最終的に結合残渣及び二酸化炭素になると考えられております。

25 ページ、6 行目から、土壌吸着試験です。

こちら土性の名称を正式名に御修正いただいております。

溶解度が試験の溶液に対する溶解度が低くて、吸着係数を求めることができなかったという結果になっております。

水中運命試験ですが、まず加水分解試験で、こちらはどの pH の条件下でも安定という結果になっております。

25 ページの 25 行目から水中光分解試験の滅菌緩衝液の試験です。

26 ページになりますが、分解物として 3 種類のものが認められていて、主要分解物としてはジフルフェニカンの分子内転移によって生成すると考えられる V が 11% TAR 相当認められております。推定半減期は 97 日と算出されております。

26 ページの 10 行目から滅菌緩衝液の水中光分解試験です。すみません、まず 14 行目

の一番最後なのですが、「代謝物」とあるのは「分解物」と修正させていただきたいと思います。申しわけございません。

分解物として V が最大で 2.1%**TAR**、ほかに B、C が認められております。推定半減期は 133 日で東京春換算ですと 1.8 年と算出されております。

21 行目から、やはり分解物として V が認められております。推定半減期は 80 日で東京春換算で 1.1 年と算出されております。

33 行目から土壌残留試験です。

1 ページおめくりいただきまして、表 15 のとおり、圃場ですと、推定半減期が 120 日から 151 日というような結果になっております。

5 行目から作物残留試験でジフルフェニカンを分析対象として大麦、小麦で試験が実施されております。すべて定量限界未満という結果になっております。

12 行目からですが、後作物残留試験も実施されておまして、えだまめ、にんじんで結果といたしましては、定量限界未満という結果になっております。

御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、順繰りに進みたいと思いますけれども、まず田村先生に伺いたいのは、19 ページのところで先生からコメントいただいておりますけれども、御指導いただけますでしょうか。

○ 田村専門委員

これは **TRR** で表現してほしいということです。その理由は暴露評価対象物質の考え方が 10%**TRR** を基準としていますので、したがって、これまでも表にはすべて **TRR** 表示していましたので、**TRR** 表示をお願いしたいということです。

以上です。

○ 三枝座長

事務局よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

ただ、先生、その暴露評価対象物質の場合ですと、代謝物に関して 10%**TRR** ということが条件になってくると思うのですが、この表で扱っているのは抽出残渣だとか抽出画分の話で代謝物の特徴付けに関するデータではないのです。そこに、**TRR** 表記のものを求めることというのが評価に当たってどのような意義があるのかという点について、先生がどのようなことをお考えなのかなというのを教えていただいて、要求事項を作成できればと思ったのですがけれども。

○ 田村専門委員

抽出物であっても残留物であっても、この中に代謝物が含まれているわけです。したがって、どの程度の代謝——それは代謝物の量が 10%切るものが多く含まれて **TAR** がこれだけになっていますよということになるのかもしれませんが、でも、もしかしたら、この

中の代謝物は 1 つとか 2 つであるかもしれない。

そういうふうにかえしたので、**TAR** よりも **TRR** 表記していたほうが、後の話として考えやすいかなと、私はそう思っただけです。

○ 堀部課長補佐

もう一つは、先生も御指摘をいただいているように、かなり古い試験ですので、**TRR** を計算するに足りるだけの試験成績があるか……データがあるかどうかということについては、やや不安な部分がございます。できるようであれば出してくださいというような言い方でよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。おっしゃるとおりです。私もそう思っています。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

では、そのように進めていただきたいと思います。よろしくお願いします。

あとは 20 ページの代謝物の同定・特徴付けの点はいかがでしょうか。

○ 田村専門委員

これに関しても、これまでも随分あったことですが、先生方のお手元にあるガイドライン上はやらなければいけない、という基準になっているので「特徴付けできると良いのですが」と書いたのですが、今堀部課長補佐がおっしゃったように、古い試験だから恐らくできないのだろうなというので、「あると良いのですけれども」という表現になっています。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、期待はできないけれども、一応問い合わせますか。

○ 堀部課長補佐

ここは考察をさせますか、それとも分析した情報があれば、それを出していただければいいのですけれども、そうでなかったとすれば、その可能性として何か考えられるのかどうかという点を申請者の考え方を聞くというのも 1 つの手としてはあるかもしれませんが、それで。

○ 田村専門委員

はい。今御指摘のようなことでお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いします。

あと 22 ページの 27 行目からですけれども、田村先生のほうから「てんさいでは、C

の O-結合性グリセロール抱合体に代謝される」と加筆いただきまして、これは明らかになったのですけれども、表の中で 1 つの問題は、24 ページの表の中に TRR が 74 とか結構多いのですけれども、絶対量としてはそれほど多くないと。この辺はどう考えたらよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

22 ページの記載については、ここは代謝経路ですので、植物に特有の代謝物がてんさいで同定されているという事実を記載したほうが良いと考えて記載していただきました。

今三枝先生御指摘の TRR としては大きな数字になっていますが、絶対量として少ないという点に関しては、一番最後の健康影響評価のところで御議論いただけたらと思います。

○ 三枝座長

わかりました。それでは、それに関しては後ほどまた議論したいと思います。

あといろいろ修文いただいていますけれども、総合的に田村先生、ほかに何かございますでしょうか。

○ 田村専門委員

ございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理以降お願いいたします。

○ 横山評価専門官

一般薬理につきましては、28 ページの表 17 のとおりの結果となっております。

呼吸・循環器系の試験につきまして、当初 3 mg/kg 体重以上ということで事務局、結果の概要についてまとめてしまいまして、3 mg と 10 mg で実施されておりました、分けて記載をするようにという御意見をいただいております。

高木先生の御修正にありますとおり、血圧の降下につきましては、10 mg/kg というふうに抄録の記載がございますので、10 mg のほうに記載をさせていただければと思います。

また、呼吸の呼吸数と呼吸振幅の増大についてなのですが、1 ページおめくりいただきまして小野先生から御意見いただいておりますが、10 mg/kg では呼吸数増加、呼吸振幅減少と抄録にございまして、一方、3 mg/kg のほうでは逆の呼吸数減少と振幅増加ですか、逆の所見の記載がございます、ということかと思うのですけれども、記載正しいのか確認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。

29 ページの 6 行目から急性毒性試験で、経口毒性ですと 5,000 以上というように大きな数字が出ております。

30 ページの 4 行目になりますが、眼粘膜に対しては僅かな刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められておりません。皮膚感作性試験も陰性という結果になっております。

急性まで以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。一般薬理の試験は小野先生と高木先生に修文していただきましたけれども、内容的に小野先生から投げかけられましたコメントとして呼吸数の増加と呼吸振幅の減少。これがドーズによって逆の結果が出ているということで、これは先生、最初ぐーっと呼吸数が減って、深くなって、その後にもっと今度は呼吸促迫的なことになるというような理解ではいけないのでしょうか。

○ 小野専門委員

もちろん、そういう所見が出ることもありますので、それで正しければそれで構わないのですけれども、単なる間違いとかではないかどうかは確認したほうがいいということです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、今ありましたような経過を含めて、あと内容の確認等お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、これ多分 3 mg と 10 mg 別々の動物でやっているの、三枝先生がおっしゃったように途中でドーズがふえてということではなくて、小野先生おっしゃるように、誤記ではないかどうかの確認という形でということですよ。

○ 小野専門委員

そうです。投与量によって逆の所見になるということももちろんあり得るのですけれども、全く逆なので、誤記ではないかどうか、念のため確認をしてほしいと。

○ 堀部課長補佐

はい。それでは、念のための確認ということで対応させていただきます。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。高木先生、この修文はこれでよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、亜急性以降に進んでください。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

まず 30 ページの 13 行目の試験が 14 日間の亜急性毒性試験になります。

こちらの試験では、検体投与の影響が認められておりませんで、無毒性量は雌雄とも最高用量の 1,600 mg/kg というふうに考えられております。

小野先生からいただいたコメントで抄録の記載についてでして、肺比重量が本文では増加という記載がございまして、一方、表の中には 78% に減って有意差がついているという結果がございまして、整合性がないので確認するようにという御指示でございます。

あと 30 ページの 20 行目から 90 日間の亜急性の試験です。

1 ページおめくりいただきまして、こちらは 500 ppm のグルコースの扱いについて御

意見を伺っておりまして、先生方から 5,000 を影響としてよいのではないかという御意見をいただいております。5,000 からということによろしいようですと、500 ppm 以上の雄につきましては毒性所見なしとなりますので、本文中の記載です。無毒性量は雌雄で 500 ppm というふうに修正させていただきたいと思いますが、こちら御確認をお願いできればと思います。

また、このラットの試験なのですが、32 ページの【事務局より】にまとめさせていただいているのですが、亜急性 3 本とあと併合の長期の試験が実施されておりまして、投与用量と各試験で出た体重の減少の程度について、こちら表にまとめさせていただいているのですが、抄録の扱いで体重増加抑制について 10% 以下の数%の体重増加抑制については毒性と考えられていないというような説明がございまして、現状評価書では毒性ととらないというような形でまとめさせていただいております。この考え方について御議論いただいて、先生方からはそのような考えでよろしいというような御意見をいただいているのですが、それに沿って各試験の結果、確認いただければと思います。

あと 32 ページの 2 行目からのラットの③の試験になります。こちらの試験も体重のほう問題ないようでしたら、検体投与の影響は認められなかったという結果になりまして、雌雄とも無毒性量は最高用量の 500 ppm というふうになります。

12 行目からのラットの④の試験になります。

こちらもおめくりいただきまして、こちらは現状で 2,500 ppm 以上体重増加抑制というふうに考えた場合のまとめをしております、2,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 150 ppm というふうにまとめさせていただいております。

続きまして、14 行目からのマウスの 90 日の試験になります。こちらにつきましては、まず本文の記載について 33 ページの 22 行目からになりますが、主語がわかりにくいということで御指摘いただきまして御修文をいただいているところでございます。

雌雄で体重増加抑制と ALP の減少が認められていて、無毒性量は雌雄とも 500 ppm という結果でございます。

34 ページの表 25 について、グルコースの減少について浅野先生から御意見をいただいております、雄では 20,000 ppm で有意差をもって低下しております、雌では 5,000 ppm では有意差があるのですが、一番上の用量の 20,000 ppm で有意差がないということで、抄録上は有意差がないということで何%程度の低下かという情報がございまして、それを見た上で判断をしたいという御意見かと思うのですが、いただいているところでございます。

34 ページの 5 行目からイヌの試験になります。

こちらは三枝先生から嘔吐の回数・頻度が多くなっておりまして、きちんと投与量が確保できているのかという御指摘でございます。

今のところの取りまとめといたしましては、雌で体重増加抑制が認められておりまして、

無毒性量は雄では最高用量の 1,000、雌で 250 mg/kg というふうにまとめさせていただいております。

亜急性については、御説明以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

1 つのポイントは 32 ページの表にありますけれども、体重増加抑制をどれをボーダーラインにするかということで、私と浅野先生は、多分一般化ではなくて、この剤に限ってということだと思いますけれども、10%ではどうだろうかということで、多分小野先生もその線で御同意していただけたと思いますけれども、高木先生、この点はいかがでしょう。

○ 高木専門参考人

私も 10%、2,500 以上ということで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それと、31 ページへ戻りますけれども、グルコース減少の取り扱いなのですけれども、これはそれぞれの委員の方、同じような考え方になっていると思うので、このグルコースの減少、500 ppm はとらないということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

あとは特段問題ないのですけれども、先ほど御説明ありましたけれども、34 ページのグルコースの減少、これは浅野先生の御指摘のとおりで確認していただければと思います。よろしくをお願いします。

あと 34 ページのイヌの試験で、私はこんなことを素朴に考えたのですけれども、小野先生、何か御意見ございますか。

○ 小野専門委員

三枝先生のコメントはもっともだと思います。ただ、確認する手だてがないのかなというのが。実際の投与量、これから測定する手だてはないと思いますので。

○ 三枝座長

このコメントは忘れていただいて結構ですので、このまま評価書どおりでいいと思いますけれども、何か。

○ 堀部課長補佐

先生、こういうところが論点になる場合に、この試験自体の取り扱いをこのまま評価に用いた資料として残すことについての議論というのはなくてもよろしいですか。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

抄録を見ると嘔吐が見られたのは初日で、2 日目以降はそんなに見られていないという

ことなので、試験そのものには、それほど影響はなかったのではないかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。このまま残してはどうかという御意見ですけれども、小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、このまま残すということをお願いします。

では、慢性試験のほうに移りたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、お願いします。

○ 横山評価専門官

34 ページをお願いいたします。まずイヌの 1 年の試験です。

こちら 17 行目から 22 行目にかけて御修文いただいております、1 ページおめくりいただきまして、先生方から御意見をいただいているのですけれども、こちら先生方、同じエンドポイントとする用量が違うということではなくて、同じ雌ですと 300 以上を影響として、雄ですと 1,000 が影響で、ALP の増加と肝絶対重量と比重量の増加で影響という点で御意見をいただいております、その点から小野先生からいただいている御意見の文章、こちら一番コンパクトにおまとめいただきまして、このような内容になるかと思いますが、御確認をいただければと思います。

35 ページの 2 行目からラットの併合試験になります。

こちらは試験といたしましては、35 ページの 10 行目から少し記載がございますが、非腫瘍性病変といたしましては、皮膚の良性線維腫の発現動物数が 12,500 ppm と最高用量で有意差がついているのですけれども、背景データの範囲内ということで、投与による影響とは考えられていないという結果となっております。

非腫瘍性病変につきましては表 27 にまとめさせていただいております、こちらにつきましては先生方から所見を御修正いただいております。

12,500 ppm の精のう分泌ですとか精巣、あと脾の髄外造血、ヘモジデリン沈着、尿比重量増加については、削除の御意見、あとグルコースの減少については、高木先生に御追加いただいております、ヘマトクリットですとか血液の所見については、2,500 ppm から上の用量に上げる御意見。あと肝小葉周辺のグリコーゲンの貯留の低下については削除という御意見をいただいております、浅野先生からもこの肝小葉周辺グリコーゲン貯留低下につきましては、栄養状態の不良を反映したものではないかということで外してよいというふうな御意見をいただいているところでございます。

また、こちらの試験群の——すみません、戻りますが、35 ページ目の 3 行目、4 行目の試験群の記載の方法ですが、少しわかりにくいということで御意見をいただいております、発がん性試験群と慢性毒性群、あと対照群というふうに 3 つに分けさせていただ

いて、慢性毒性群につきましてはと殺時期が 52 週の間と殺が 10 匹とあと 20 匹については 105 週にと殺しているということで、このことがわかるような記載とさせていただきたいと思いますので、御確認お願いできればと思います。

36 ページの 3 行目からになりますが、マウスの併合試験です。こちらにつきましても、投与群の記載の不備がございまして、わかりにくいということで、発がん性の試験群と慢性試験群と対照群に分けさせていただいて、慢性毒性試験群の中はと殺時期がわかるように三枝先生から御追記いただいておりますが、そのような記載とさせていただきたいと思います。

この試験では、腫瘍性病変が認められていないという結果です。非腫瘍性病変につきましては表 29 にございまして、37 ページになりますが、こちらにつきましても血液生化学的検査についての御意見と、あと小葉中心性肝細胞肥大は 2,500 ppm の雄で記載がございしますが、こちらについては 52 週のみで認められたものということで明記するというところで御意見をいただいております。

長期につきましては、御説明は以上になります。よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、順番にいきたいと思いますけれども、まず最初のイヌの 1 年間の試験は、これは先生方同じだと思うのですけれども、重複しているのでこれは要らないだろうということだと思います。

それと、事務局から御説明ありましたけれども、小野先生の修文案が一番コンパクトでよろしいと思うのですけれども、高木先生いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それと、2 年間の慢性毒性、それからこれはラットもマウスもそうなのですけれども、実験の組み方の説明がちょっと不十分ということと、表現を統一するというところで、多分 (3) のマウスと同じような表現がよろしいと思うのですけれども、小野先生、それでよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

はい、結構です。ちょっと表現が不統一な感じがしたので直ただけで、統一していただければ。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それと、表 27 の精のうの変化とか髄外造血のことは、これは抄録にもありましたけれども、エージングと関連していて毒性ではないということで、先生方も同じ意見だと思いますので、これは削除ということでお願いします。

それと、肝小葉周辺グリコーゲン貯留低下という、これは浅野先生もおっしゃっておりますけれども、栄養状態不良なのか、あるいはこれは 52 週の記載のみだったので、これは不要だと私は思ったのですけれども、高木先生、これはいかがですか。

○ 高木専門参考人

私も削除で結構かと思います。

○ 三枝座長

小野先生、削除でよろしいですか。

○ 小野専門委員

肝小葉周辺グリコーゲン貯留低下は削除で結構だと思います。

○ 三枝座長

あとヘマトクリット、ヘモグロビン、RBC の減少ということで、私と浅野先生は要らないのではないかという意見なのですけれども、この上に持ってきた部分は、これは小野先生いかがですか。

○ 小野専門委員

多分、僕が上に持っていったのだと思いますけれども、削除でいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、これは削除ということでお願いします。

あとは 2 年間のマウスの慢性毒性/発がん性試験の結果ですけれども、この表について小野先生何かコメントございますか。

○ 小野専門委員

おおよそ今の修正されている状態でよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

これで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと事務局からの問いかけに対しては、先生方、皆同じような意見ですので、この方向でまとめていただければと思います。

ほかに慢性毒性で先生方、何かコメントございますでしょうか。

よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、次の生殖試験のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

37 ページから、まず 2 世代繁殖試験でございます。

まず御意見いただいております、妊娠何日目という「目」の記載がございますが、こちら不適切な記載でして申しわけございませんでした。きちんと確認して今後気をつけた

いと思います。

また、「分娩後」の記載につきましても、「後」の位置です。こちら御修正いただいているところでございます。

また、見られた影響につきましては、38 ページの 6 行目～9 行目になりますけれども、御追記のほういただいております。分娩障害が 12,500 ppm で認められているのですけれども、全身状態の悪化が原因と推察されて、繁殖毒性ではなくて、親動物の全身に対する一般毒性に起因する変化であると判断したというふうに御追記いただいております。

無毒性量のほうは、親と児で 500 ppm で繁殖能に対する影響は認められなかったという結論になっております。

おめくりいただきまして、39 ページになりますが、発生毒性のまずラットの試験です。こちらの試験、最高用量の 5,000 mg/kg まで試験が実施してございまして、検体投与の影響が認められておりませんで、無毒性量は最高用量の 5,000 mg/kg、催奇形性は認められないという結果となっております。

11 行目からウサギの発生毒性の試験でございます。肺中葉の欠損の胎児が認められておりますが、背景データの範囲内であることと、発生頻度に用量相関がみられなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかったとされております。

また、13 肋骨の発生頻度についても有意に増加しておりますが、対照群の発生頻度が低かったために統計学的有意差が生じたもので、過剰肋骨の発生率の背景データの範囲内でもあり、投与に関連した変化とは考えられなかったというふうに御追記の御修文をいただいているところでございます。

無毒性量につきましては、母動物では 350、児動物で 2,500 mg/kg で催奇形性は認められなかったという結果でございます。

御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。表記のほうは先生方に修文していただきましたけれども、そのほか内容的に納屋先生、何かございますでしょうか。

○ 納屋副座長

ここにコメントさせていただいた内容で特に問題ありません。ウサギの発生毒性試験は 13 肋骨というのは、出て当たり前。系統によっては 50%以上の胎児で出るというもので、たまたま対照群で低かったら統計学的な有意差はつきます。ですから、ラットではまた意味合いは違いますが、ウサギについては 13 肋骨というのは特に気にしなくていいというのがもともとのベースにあります。それだけは追加のコメントとして申し上げます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

私も日にちの記載のところが気になったぐらいです。内容については、もうこれで結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。特に問題はないようですので、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

結果につきましては、まず原体について 40 ページの表 32 のとおりになっております。増村先生からインキュベーション法というのが一般的ではなくてプレート法ではないかという御意見と、あと次のページになりますけれども、ラットの初代培養肝細胞について投与用量の修正いただきました。

また、資料の準備の際に、佐々木先生の御意見をこの資料に反映することができなくて申しわけございませんでした。佐々木先生からも増村先生と御同様の御意見をいただいております、インキュベーション法についてはプレート法が正しいのではないかということと、やはり最高用量、先ほどのラットの初代培養肝細胞、こちらの修正いただいているところでございます。

結果につきましては、40 ページに戻りますけれども、マウスリンフォーマ細胞で・S9 で陽性の結果が出ておまして、ほかの試験では陰性となっております。

増村先生から御意見をいただいております、マウスリンフォーマ細胞の陽性が出ているその下に記載のある 2007 年の試験と遺伝子突然変異の *Hprt* 試験、40 ページの下から 2 つ目のチャイニーズハムスターの肺由来細胞株で実施された試験について、最高用量の設定根拠を説明することという御意見をいただいているところでございます。

まず原体につきましては、今のまとめとしましては、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いう記載になってございます。

また、41 ページに戻っていただきまして、代謝物の C、こちらは動物、植物、土壌で共通に出てくる代謝物なのですけれども、復帰突然変異試験が実施されておまして、こちらの結果は陰性という結果となっております。

御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

増村先生と佐々木先生から同様の修正をいただいておりますけれども、1 つ、増村先生のほうから最高用量設定の根拠を説明すべしということですが、先生、このことについてコメントいただけますか。

○ 増村専門委員

2 点コメントしましたけれども、まず最初に遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマですけれども、農薬抄録の毒・127 ページ、こちらは細胞毒性試験を行ったということと、

その結果、本試験の用量を決めたということだけで、それがつまり最高用量設定根拠自体は書いていないのと、あとは本試験の結果の表を見ると、一番高い用量で細胞毒性が十分ではない可能性がありますので、予備試験結果でこれ以上だと毒性が強過ぎたのでここに決めたと、普通はそういうような書き方をするものですから、ちょっと省略し過ぎなので、本試験の最高用量が担保できていないおそれがあるので確認していただきたいという意味でコメントしました。

2 つ目は、遺伝子突然変異試験 *Hprt* ですが、抄録の毒-129 ページ、こちらのほうは抄録には予備試験を行って細胞毒性が認められない量を本試験で設定したと書いてあるのですが、本来こういう試験は細胞毒性が見えるところまでやるという試験ですから、細胞毒性がないところを設定したというふうに書いてあるので、何でだろうということです。だから、つまりこの 2 つの試験については十分毒性が出る高い用量までやられているということが確認できないので、そちらのほうを確認していただきたいということです。

○ 三枝座長

では、今御指摘ありましたことを事務局から申請者に確認していただきたいと思います。佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

増村先生の御指摘のとおりでよろしいかと存じます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。事務局から。

○ 堀部課長補佐

確認ですが、今 *in vitro* の試験の中で幾つか最高用量が毒性が出るかどうかかわからない用量だという御指摘がありましたが、この剤原体の遺伝毒性そのものについての判断というのに最高用量の設定、あるいはこの 2007 年のリンフォーマの試験とか遺伝子突然変異——ハムスターの試験というのが、これが例えば細胞毒性が出ないような用量だったから、もし、もっと高いところだったら実は陽性になっているとかということが懸念された場合に、この剤の遺伝毒性の判断というのが何か変わるものでしょうか。

○ 増村専門委員

まるっきり陽性になってしまう、それはちょっとあれですが、多分そんなに大きな影響はないと思います。

○ 堀部課長補佐

この剤に発がん性がないということと、今遺伝毒性に大きな懸念がないということを総合的に判断するということが先に進めるかどうかの多分ポイントになってくると思いましたので確認をさせていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

増村先生と佐々木先生に確認したいのですけれども、結論は要するに遺伝毒性に問題はないという結論はよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に持っていけると思います。

では、1つ残りました。その他の試験お願いします。

○ 横山評価専門官

41 ページの 11 行目からです。ラットを用いて肝薬物代謝酵素誘導試験が実施されております。

結果といたしましては、ジフルフェニカン投与群の肝ミクロゾーム総蛋白量は 14 日間投与で有意に増加したが、21 日間投与では減少ということです。総シトクロム P-450 含有量は雄で軽度の増加が認められておりますが、雌では変化は認められないという結果になっておりまして、軽度の薬物代謝酵素誘導作用を有すると考えられたという結果となっております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、何かありますか。

○ 永田専門委員

雄で誘導されて雌で誘導されないというのは、これは弱い場合はそれでいいと思います。むしろ、山添先生が詳しいのですけれども、一応誘導されていますから、先生の修正のこれでいいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、何かありますか。

○ 山添委員

いや、追加はありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、データを今まで見てきましたけれども、食品健康影響評価に入りたいと思いますが、1つは先ほど議論しました R の量が TRR で多いということで、これを対象に含むかどうかということがあると思います。

それで、1つの問題は、この剤を散布するというか、使用する植物とは関係ない——関係ないと言ったらおかしいのですけれども、対象物質、対象作物ではこれはこの結果は出ていないということが1つあります。

それと、先ほど来ありますけれども、TRR は多いけれども絶対量が多くないということで、これを健康影響評価のときに対象とするかどうか。代謝物 R を対象とするかどうか

かということを議論したいと思うのですけれども、田村先生いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

今、まさしく三枝先生がまとめてくださったとおりですが、お手元のこのテストガイドラインの後ろのほうにワーキンググループで暴露評価対象物についてどのように考えるかということをまとめていただいた資料があります。

「健康影響評価における暴露評価対象物質の考え方～当面の方針～」というものですが、魚介類残留基準参考資料というオレンジの一番後ろにあります。それから 4 枚前のほうに今申し上げましたワーキンググループの考え方というのが記されています。

このワーキンググループの考え方に基きますと、作物残留試験でも相当量検出される代謝物を対象とするということになっていますので、この量が今三枝先生がおっしゃったように、相当量に該当しないということかどうかということになります。

そこをどう判断するかといたしますと、事務局のほうで四角の囲みとして記載していただいているが、作物残留試験は行っていませんが、植物体内運命試験の対象作物でこの程度の量残っているが、これは相当量残っていないということになるのか。ということです。

そこが悩ましいところなのですが、そうすると、もう一つワーキンググループでは実は毒性が、親化合物の毒性が非常に弱い場合は選定を慎重に行うと実はありまして、今日御議論の中で親化合物の毒性が非常に弱いということであれば、この暴露評価対象物からこの代謝物 R というのを除外していいのかもしれませんが、そこは毒性のことになってきますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、毒性の先生にまず伺いたいと思いますけれども、この剤は毒性が強いのか弱いのか。それについてコメントいただきたいと思います。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

量的な話というよりは、見られている毒性が体重増加抑制で、しかもそれほど強い増加抑制が見られているわけではないので、そういう発現する毒性の種類という意味では毒性は弱いという考えでよろしいかと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も特に発がん性とか神経毒性とかも見られていませんし、NOAEL も比較的高いので毒性は弱いほうだと判断しております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。私もいろいろなデータから見ると、毒性は弱いというふうに判断します。

それで、先ほどのところに戻りますけれども、相当量という田村先生の御指摘ありましたけれども、これがかなり不透明なこともありますので、むしろ毒性が強くないというか、弱いというところを根拠にして、この R を対象から外したいと私は思いますけれども、先生方はいかがでしょう。田村先生、よろしいですか。

○ 田村専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

先生方は御同意してくれましたようですけれども、事務局から何かございますか。

○ 堀部課長補佐

幾つかおわびをまず申し上げなければなりません。田村先生から御指摘いただいた、平成 22 年のペーパーがこのファイルについているのですが、実は本年上路先生のワーキンググループの中間取りまとめが出ておりますので、本来であれば、ガイドラインの参考資料は上路先生のワーキンググループの中間報告に差しかえるべきものでございました。事務局の不手際で先生方に混乱を来しまして申しわけございません。

その上で上路先生のワーキンググループのクライテリアにのっとりしますと、まずこの剤の毒性、親化合物の毒性、LD₅₀ が 5,000 を超えているということから、上路先生のワーキンググループでは、親化合物の毒性が 2,000 を超えるようなものをまず低毒性というふうに定義をしていただきまして、親化合物の LD₅₀ で 2,000 を超えるような低毒性のものに関しては、代謝物を検討しなくてもいいというふうにまずなっております。

また、もう一つ、もし先生方から何かコメントがいただけるのであればと思ったのですが、先ほど横山から御説明を申し上げましたように、この代謝物 R というのは、代謝物 C のグリセロールエステル体でございます。従いまして、R が例えば容易に C に変換し得る、エステル結合が 1 個切れれば C になるということから、C になれば、それは動物との共通代謝物であるというふうにも考えられて、そうなりますと、上路先生のワーキンググループで御判断いただいたのは、動物と共通の代謝物であれば暴露評価対象物質からは除いてもいいよというのがもう一つありました。

それから、先ほど田村先生から御指摘いただきました相当量というものの濃度がどれぐらいなのかということなのですが、1 つは一般的に「相当量」の議論をするときに作残の試験、いわゆるコールドの試験ではかった場合にどれぐらいかということなのですが、それについてワーキングでも随分何か数字が出せないかという御議論はいただいたのですが、逆に数字だけがひとり歩きをしてしまうことを——その化合物の場合の相当量というのはケース・バイ・ケースで判断をせざるを得ないところがあるので、例えば 0.01 mg/kg 以下だったらいいよとか、そういう基準を示すのは逆に適切ではないだろうという議論があって、相当量に関しての具体的な数字というのが示されなかったという経緯がございます。

この場合には事務局からお示しをさせていただいたのは、植物体内運命試験の結果でございますので、これはコールドの試験ではなくてホットではかった試験。もう少し言葉を換えるとすれば、より感度の高い状態ではかった試験というふうにも言えるかもしれません。

経験則にしかならないのですけれども、代謝物が問題になりそうなときに、相当量でないよねと言って外していただくときに、0.0 幾つの——ですから、小数点二けた目の割と低い数字がついているときには、比較的外していただいているケースのほうが多いです。ケース・バイ・ケースの御判断でございますので、この最大で 0.034 という数字がこの剤では多いのだとなれば別の話にはなるのですが、一般的に事務局がいろいろな剤を見てきた中では 0.03 という数字というのは、普段は余り暴露評価対象物質の範疇としては気にされていない量ではございます。これは一般則として申し上げます。いずれにいたしましても、ガイドラインの差しかえが十分でございませんでしたので、その点をまずおわびしたくて発言をさせていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今御説明いただきましたけれども、まず大前提として親化合物の LD₅₀ が 5,000 以上ということですので、それからしても暴露対象物質は代謝物を含まないということで結論づけていいと思います。

そういうことで、R は対象にはしないということで除外したいと思います。

○ 田村専門委員

私がコメントさせていただいているのは、結論としては対象としないということですが、その理由を記載しなければならないのではないのでしょうかというのを指摘させていただいたということです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、理由としまして、急性毒性の値が 5,000 mg 以上であるということで代謝物は対象としないということでお願いします。

それと、次に ADI の設定に……。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に食品健康影響評価の書きぶりについて御確認いただいてもいいですか。

○ 三枝座長

わかりました。

それでは、横山さんのほうからお願いいたします。

○ 横山評価専門官

43 ページです。動物体内運命試験の結果ですが、5 mg/kg 体重投与群では 3.18～11.4 時間で T_{max} に達し、250 mg/kg 体重投与群では 6～19 時間で T_{max} に達しております。

吸収率は、先ほど申し上げた数字に修正させていただきたいと思います。

また、主要な排泄経路については糞中で、代謝物としまして尿中で C、D、K、P、F と糞中では主要な成分としてジフルフェニカンと代謝物としては C、D のほか、J、N、L、M が認められております。

植物体内運命試験の結果ですが、10%TRR を超える代謝物としまして、B、C と今御議論いただいた R が認められております。

作物残留試験の結果ですが、すべて定量限界未満という結果です。

各種毒性試験結果から、ジフルフェニカン投与による影響といたしまして、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加）、摂餌量減少というふうにまとめさせていただいております。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び、すみませんでした、「生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった」に修正させていただければと思います。

23 行目から植物体内運命試験についてですけれども、10%TRR を超える代謝物として B 及び C が認められたが、いずれもラットにおける代謝物であったことから、農産物及び——「であったことから」というところに先ほどいただいた R を入れない理由として「急性毒性が弱いものであるから」ということを追記させていただきたいと思います。

農産物と畜産物における暴露評価対象物質はジフルフェニカン（親化合物のみ）と設定したという記載でございます。

各試験の無毒性量につきましては、45 ページ以降の表 36 にお示しさせていただいております。

28 行目からの記載ですが、先ほど雄の一番下の用量のグルコースの減少は削除ということで御審議いただきましたので、こちらのラット②では無毒性量が得られておりますので、28 行目から 30 行目の記載については削除させていただきたいと思います。

44 ページになりますが、今御提案している ADI についての御説明ですけれども、今得られている無毒性量のうちの最小値につきましてはラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験④の 18.5 となりまして、これを根拠にした案を御提案させていただいております。三枝先生からは要議論というふうに御意見いただいておりますのでございます。

こちら長期の試験で 45 ページおめくりいただくと御確認いただけるかと思うのですが、今最小の NOAEL となっているのが 90 日間亜急性毒性試験④でして、雄の 18.5 が最小の NOAEL なのですが、ラットの 2 年間の併合試験で雄で 23.3、雌で 27.8 という NOAEL が得られておりまして、こちらとの比較ということで御意見をいただいているものと存じます。

御審議のほうをお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ちょっと先走ってしまいましたけれども、まず確認したいのは、永田先生、小野先生のほうから申請者に対する確認事項がございますけれども、それを確

認はしますけれども、その確認が後日であっても ADI は決められるということでよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

確認事項は ADI にかかわる部分ではありませんので、本日決めて結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

御同意を得られましたので、ADI を決めたいと思います。

それで、実は金曜日にありました幹事会でも少し話題に上がりましたが、より長期の試験である程度担保できるのだとしたら、より長期の試験のデータを重要視したほうがいいのではないかとということが少し話し合われました。

それで、今回の場合がまさにそれに当たると思うのですが、今事務局から御説明ありましたけれども、90 日の試験で 18.5 という数字が出ていますけれども、より長い 2 年の試験で数値的には余り変わらないのですが、23.3、これで無毒性量が決まっております。

それで、どちらの数字をとるかということで御議論いただきたいのですが、まず小野先生いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

より長期の試験で担保できるのならば、そちらを重要視するということに僕も賛成です。今回の場合、認められた試験、毒性変化が 90 日の試験も 2 年間の試験も同じエンドポイント——要するに体重増加抑制です。しかも、同一の動物種ですので。あと 90 日の試験のドーズセッティングは 18.5 の上は 185 となっていて、2 年間の試験のほうはちょうど 23.3 の上は 120。ちょうどその間を詰めるようなドーズ設定になっていますので、だから、この場合には、2 年間の 23.3 という値で十分に安全性を担保できる値であるというふうに考えていいのではないかと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も長期の試験をとったほうが良いとは思いますが、理由は、小野先生がおっしゃられたとおりです。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。毒性以外の先生方で何か御意見ございますでしょうか。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

私も専門調査会での御議論の方向性に賛同いたします。90 日の亜急性毒性試験の公比が 10 倍です。NOAEL が 18.5 ですが、そこから 10 倍上の用量が次の用量で少し

間があき過ぎているということです。2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のほうは公比5ですので、こちらでとるのが適切だと思います。したがって、専門調査会の御議論の方向性に私も賛同いたします。

それで、私資料を昨日いただいたので、違っているのかなと思って確認させていただきたいところがあります。36ページの3行目のマウス2年間慢性毒性/発がん性試験のところですが、6行目の「用いた混餌」括弧云々でその後が途切れてしまっていますが、皆さんの資料もそうになっていますか。「混餌投与による発がん性試験が実施された」ではないですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、「混餌投与による2年間慢性毒性/発がん性試験が実施された」が正しいです。

○ 三森委員

やはり抜けているのですね。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 三森委員

そうですか。そうすると、まだあるのです。

その次の37ページの7行目、これも「混餌投与による2世代繁殖試験が実施された」と、これも抜けています。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 三森委員

あともう一点ですけれども、後で見逃ししたと指摘されないようにしたいと思います。39ページ、13行目のところですが、発生毒性のウサギの「2,500 mg/kg 体重/日」のところの括弧の後に「投与して」の「投与」が抜けていませんか。

○ 堀部課長補佐

抜けています。

○ 三森委員

そうですか。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今御指摘いただいたところは、修正していただければと思います。

あと三森先生にもサジェスチョンいただきましたけれども、用量設定の仕方が90日の場合は差が10倍ということで、それで慢性毒性の場合は間を埋めるような形で5という比率でやっていますので、先生方、御賛同いただいたように2年の成績を根拠として

ADIを決めると。2年の値を根拠にするということは、今申し上げたように、その用量設定の仕方と、それからより長期の試験でということを根拠でそちらを採用したという形にしたいと思います。

ですから、先生方といろいろ議論してまいりましたけれども、本剤につきましては2年間のラットの慢性/発がん性併合試験のNOAEL 23.3を根拠としてADIを設定することをお願いします。

○ 堀部課長補佐

念のためにADIの数字を、これはこの間幹事会でも同じことをお願いしてしまいました。私から申し上げて確認をさせていただければと思います。

ADIは0.23 mg/kg 体重/日ということによろしいでしょうか。

○ 三枝座長

はい、それをお願いします。

○ 堀部課長補佐

今座長から御発言のあった「2年を採用する」というところの書きぶりなのですが、詳細な書きぶりにつきましては後ほどまた先生方と御相談させていただきたいと思いますが、大体一般的な書きぶりとしては、ラットの90日の試験、一番低いNOAELはラットの90日試験における18.5だったけれども、より長期においては、より長期の2年の試験で23.3という数字が得られていると。この差は用量設定の差によるものと考えられたことから、農薬専門調査会としては用量設定の差及び長期の試験であることを考慮して、2年間の試験のほうがラットのNOAELとして妥当であると判断したということを一文入れさせていただければと思います。

○ 三枝座長

そのようにしていただければと思います。

どうぞ。

○ 納屋副座長

堀部さんにお問い合わせがあるのですが、43ページの23行から25行のところに「R」を加えてもう少し丁寧に書いてください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。その際はBとCとRというのを分けてしまったほうがいいのか。要するに、B、C、R、3つの代謝物が出てきたけれども、先ほどの議論からいくと、親の急毒が弱いというのはどの代謝物にも当てはまることなので、急毒だけで全部おさめてしまうということも1つ手段としてはあり得ると思うのです。あとBとCというのは、明らかに共通の代謝物でもあるので、そのこともだめ押しをするということもあると思うのですが、今納屋先生から丁寧にという御発言があったので、その両方を書きなさいという御指導かというふうに理解をしましたが、それによろしいでしょうか。

わかりました。

そうしますと、B、C、R が認められた。親化合物の急性毒性は 5,000 を超えていたこと、また B と C はラットとの共通代謝物であったことから、これらすべてについて暴露評価対象物質に含めることはないと判断して、ジフルフェニカンのみにしたというような文章にまとめさせていただければと思います。

○ 三枝座長

うまくまとめていただきましたので、そのようにお願いしたいと思います。

○ 増村専門委員

すみません、先ほどの遺伝毒性のときの私のコメントを一部訂正させていただきたく思います。最終的な評価には影響ないです。

41 ページの枠内の最高用量設定根拠のところのコメントなのですが、データ見返しましたところ、1 本目のマウスリンフォーマの試験については書いていないのですが、データを見ると、最高用量の根拠は検体の析出です。

なので、これはそれでいいと思ひまして、もう一方のほうの遺伝子突然変異試験、*Hprt* 試験は書いていないのですが、今言った析出が出た試験より高用量とっているんで、多分これも析出だろうと思ひますので、確認していただいてもいいのですが、恐らくそれだと思ひますので、これについては、このコメントについては撤回していただいてもいいと思ひます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では確認は必要ないですか。その析出云々ではないですかという問い合わせもできると思ひますけれども。

○ 増村専門委員

念のために、それは確認してください。確認をすれば、毒性は出ていないけれども、析出ですという答えになるというふうに予想します。

○ 三枝座長

では、その点は一応確認ということで、事務局お願いできますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

ほかにありますでしょうか。

今日はかなり早く審議が進みまして、まだまだ時間は余裕ありますけれども、先生方から何かございますでしょうか。

ないようですので、今後の進め方を事務局からお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず評価書（案）につきましては、今日いただきました御意見に基づいて修正させていただきます。

また、申請者に確認が必要な事項というのをいただいておりますので、まずどのような

事項について確認するかという点について案をつくらせていただきますので、評価書（案）の修正案とともに御確認をお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、今いただきました要求事項に対する申請者からの回答の確認ですが、部会での確認が必要か、あるいは回答が出てきた段階で先生方にメールで御相談をするという形をとればいいのか、どちらがいいか御判断ください。

○ 三枝座長

永田先生、先生が御確認いただいた後で部会での確認は必要でしょうか。

○ 永田専門委員

いや、私の確認でいいと思います。

○ 三枝座長

小野先生は、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も部会での確認までは必要ないと思います。

○ 三枝座長

増村先生いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

必要ないと思います。

○ 三枝座長

田村先生は。

○ 田村専門委員

必要ありません。

○ 三枝座長

先生方、必要ないということですので、担当の先生に御確認いただいて、それを部会の決定ということでお願いします。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございました。

○ 三枝座長

では、今後の開催日程等について、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

その前に、すみません、資料 4 を若干御説明させてください。

幹事会に各部会から検討を依頼された案件というのがございまして、まだ幾つか宿題としては残っているのですが、先般の幹事会で御議論いただきました結果につきまして、部会の先生方にフィードバックさせていただきたいと思って、資料 4 を用意させていただきました。

内容としましては 2 点でございます。

1 点目は、催奇形性に関する有無の記載方法についてということで問題提起がなされました。

母体に影響がある用量で奇形が認められたような場合というのは、母体に影響用量がある場合にこういう奇形の内容が認められたと書きつつも、催奇形性は認められないというような書きぶりになっていたのですけれども、この点どうするかという点について、幹事会で書きぶりを、例えば胎児死亡が認められたような場合に催奇形性が認められないという判断が果たして正しい記載ぶりなのかどうかということについて御議論いただいたところでございます。

基本的には、催奇形性の有無の判断というのはリスク管理措置を考える観点から非常に重要であるということから、催奇形性の有無については書いていくべきであるということが原則論なのですけれども、ただ、高用量で奇形があるけれども、より低用量では認められていないというような場合に催奇形性の判断として催奇形性がないと言い切ってしまうのではなく、母動物に何とかの影響が認められる用量で何とかの奇形が出た、あるいは胎児死亡があったという事実のみを記載していくというふうに評価書を整理してはどうかということが妥当な考え方であろうという見解が出されました。

これは神経毒性でも同じような書き方をしておりまして、それと統一的な考え方ではないかという御見解でございます。

それからもう一点でございますが、これは 2 ページ目ですけれども、先般の本部会で起こったことでございますが、非常に古い試験を御評価いただきました際に、ラットの 2 種類の試験、同じような 90 日の試験において全く違う所見があつて、どういうふうに所見をとっていったらいいだろうというような御議論をいただいたものでございます。

専門調査会では基本的には、それぞれの試験が評価可能か、参考資料とすべきかという点、それから、ある試験で評価ができないと判断された場合に、その剤の全体の試験成績を見て評価ができるのかどうかというような点を総合的に判断していただいてエキスパートジャッジをしていただくということが進め方であったというふうに思っております。

このような場合にどういうふうに取り扱っていくかについて、1 度幹事会でも議論していただいてはどうかということで幹事会に上がったものでございますけれども、同一の試験項目に幾つかの試験があつて、所見が違った場合にどの試験に信頼性があるのかということに関しては、それらの例えば 2 本の間だけで比較をしていてもよくわからないところであるので、一貫性を求めていこうとすると、さらに 2 本、3 本と動物実験をやればいいのかというと、それも動物愛護の観点からおかしいのではないかとということでございました。

従いまして、結局はどの試験の所見が妥当なのかを判断するのは、その剤全体の所見を見て総合的に判断をすべきであるということが幹事会でも強調されました。

ただ、そうは言いながらも、例えばその試験が ADI 設定のための根拠になるような場合であつて、所見に関してもっとちゃんとした確証が得たいというような場合には、例え

ば 90 日の試験のやり直しというようなこともあり得るかもしれませんが、ADI の設定に当たっては——これは先ほど三枝座長から御説明いただいたところですが、特段の理由がなければ、できれば長期試験の結果を重視していけばいいのではないのでしょうかということです。

いずれにいたしましても、このような場合というのはケース・バイ・ケースで御判断いただくしかないのではないかというのが幹事会の見解ですので、こっちを採用しましょう、こっちを採用しませんではなくて、その剤全体のプロファイルを御覧いただいた上でどういう対応するかケース・バイ・ケースで御判断をいただきたいということでございました。

まずは、この見解に関しまして、事務局のほうでも評価書作成の際にも留意するようにいたしますけれども、部会で御判断をいただく際にも、このような観点からも御覧いただければありがたいと思います。

とりあえず、事務局から以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ただ今の御説明に対して、何か先生方から御意見ありますでしょうか。

ないようですので、それでは今後の日程等お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回日程についてお知らせをいたします。

本部会、次回でございますが、12 月 14 日金曜日でございます。また、幹事会は 11 月 20 日火曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。ほかに何かございませんでしょうか。

ないようですので、本日の委員会はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。