

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第 37 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 8 月 18 日（月） 14:00～17:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

- (1) 農薬（フェノチオカルブ）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（トラロメトリン）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、長野副座長、加藤専門委員、佐々木専門委員、玉井専門委員、
中塚専門委員、本多専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、進藤技術参与、鈴木技術参与、齋藤係長、木村専門職、小牟田専門職

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 フェノチオカルブ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 トラロメトリン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配付資料 1 トラロメトリン参考資料（トラロメトリン及びデルタメトリンについて）（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 37 回農薬専門調査会評価第四部会を

開催いたします。

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

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方 9 名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは 3 名の委員が出席しております。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フェノチオカルブ）の食品健康影響評価について及び農薬（トラロメトリン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料 2 フェノチオカルブ農薬評価書（案）。

資料 3 トラロメトリン農薬評価書（案）。

資料 4 論点整理ペーパー。

また、本日は机上配付資料といたしまして、トラロメトリンとデルタメトリンの関係について簡単に取りまとめた資料を御用意いたしました。トラロメトリンの評価に入っていたか前に、少し内容について御説明させていただきたいと考えております。

資料について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いただければと思います。

○西川座長

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行ってください。

○横山課長補佐

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○西川座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。相違なしとみなします。

それでは、農薬（フェノチオカルブ）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2に基づき、説明させていただきます。

まず経緯ですが、資料2の評価書（案）3ページをお願いいたします。

本剤につきましては、2013年2月に御審議いただきまして、遺伝毒性と生殖発生毒性の部分、主にその2つ、あと動物代謝試験についても要求事項をいただきまして、その回答が今回出てまいりましたので再度御審議いただくものでございます。

8ページをお願いいたします。

このものの構造ですが、6番のような構造をしておりまして、チオカーバメート系の殺ダニ剤となります。当初チオカルバメートと記載しておりましたが、與語先生から御指摘いただきまして、過去の記載などを調べました。カーバメート剤につきましてはカルバメートではなくてカーバメートと記載していることもございましてチオカーバメートに修正させていただきました。

続きまして、要求事項に対する回答を中心に御説明させていただきます。

まず、9ページの動物体内運命試験をお願いいたします。

9ページの表1のAUCの単位ですけれども、 C_{max} の単位が $\mu\text{g/mL}$ になっているの対しまして $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ であったことから単位について確認いたしまして、AUCの単位ですが、 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$ であることが確認できましたので修正させていただいております。

同様の修正が13ページ、表7のAUCについても同様に修正がございました。

動物体内運命試験については以上になります。

続けてよろしいですか。

○西川座長

続けてください。

○横山課長補佐

続きまして、16ページから植物体内運命試験、環境の試験になりますが、要求事項など特段にいただいております。

環境・残留まで以上になります。

○西川座長

一部単位を整理したというところです。特に問題ないと思いますけれども、何かござい

ますか。ないようですので、続けてください。

○横山課長補佐

それでは、34 ページ、生殖発生毒性試験からお願いしたいと思います。

まず 2 世代繁殖試験につきまして、追加資料要求事項 1 といたしまして、いただいております。35 ページから 36 ページ、37 ページまで御覧いただければと思います。

本試験は Fischer ラットで試験が実施されておりました、一腹当たりの産児数が平均 7 前後というようなものになっておりました、そもそも産児数の少ない動物をこの繁殖試験に使うことについて、試験結果に影響を及ぼしていないかという観点で要求事項が出ておりました。

これに対して、36 ページの上のほうからですが回答がございまして、各投与群での産児数の集計などもございまして、リッターサイズのばらつきについて対照群と被検物質投与群の間で大きな差異がないというようなことから、評価の精度が低下するなどの影響はないという説明。あと、身体的分化の指標としている耳介展開などに影響が出ておりましたが、これらも何か試験系の影響があるのではないかということで要求事項に出されておりますが、哺育期間中に明らかな体重増加抑制が認められていて出生児の発育遅延をもたらしたものであって、これを反映したものではないかというような回答が出ております。

また、3 番目としまして、この Fischer ラットですけれども、性周期の間隔が他の系統と比べて長いということで、やはり生殖能力に対する影響評価の精度が低下しないかというような要求事項に対して、最初の発情前期を示して交配した雌の成績が全ての群で良好であったということ。ほとんどの個体が 1 回目の発情周期で交尾成立していると考えられているというようなことから、問題なかったというような回答が出ております。

これに対しまして 37 ページをお願いできればと思いますが、代田先生からコメントをいただいております、群間でのリッターサイズのばらつきが同程度であったとの回答が得られていますので、この試験については評価可能と判断していただいております。

ただ、この Fischer ラットを用いて繁殖毒性を評価したということ自体、適切とは結論できないというようにコメントいただいているところでございます。その Fischer ラットを使ったという点について同意できない点というのを以下に示していただいております、やはりリッターサイズが 8 未満の腹が全体の 50% を占めるような動物で試験をやった場合、一般的に本来の目的に沿った処置が適切に行われているとは考えられませんというような御意見でございます。この点も含めて、今回の試験については了解してもよろしいというような御意見をいただいております。

また、アキュートリファレンスドーズのエンドポイントについて 37 ページの一番下の【事務局より】で御意見を伺いました。この試験ですけれども、表 37 をもう一度御覧いただければと思います。親動物の 200 ppm 以上の親 F₁ 世代の着床所見、800 ppm の親 P 世代とやはり F₁ 世代の着床所見に着床率の低下などの影響が認められております。この着床所見ですけれども、妊娠 21 日の動物を帝王切開して母動物の着床所見について検査を

行ったもので、通常の2世代繁殖試験では実施されない検査項目について検査したものについて影響が出ていて、この認められた影響をアキュートリファレンスドーズのエンドポイントとしてよろしいかということをご意見を伺わせていただきました。

38 ページにお答えをいただいております。代田先生から、帝王切開は生育期間並びに第一交配の離乳後にさらに第二交配で得られた妊娠動物について行われたものなので、急性影響の評価対象には該当しないと御意見をいただきました。

2 行目のなお以下、雌雄 F₀ 動物の投与 1 週に摂餌量の低下を伴う体重増加抑制が 800 ppm 投与群で認められていて、これは対象となる可能性があります。ただ、体重増加抑制の認められた時期に 1 週間の幅があるので、他の試験でより明確な指標があればそちらを根拠とするほうが適切だと考えますという御意見をいただいております。

また、中塚先生からは、今回の F₁ 世代の変化については、それが F₀ 親世代への単回投与の影響であるとする根拠はないという御意見をいただいております。

アキュートリファレンスドーズの設定に関しては、中塚先生からももう少し詳しく御意見をいただいております。52 ページに飛びます。7 行目、一番下のところに中塚先生の御意見がございまして、F₀ の着床率の低下については判断すべきデータがないということ。ただ、体重増加抑制ですとか黄体数、着床率の低下といった F₀ 世代のほうの毒性は単回投与への影響を否定できないという御意見をいただいております。

53 ページをおめぐりいただきますと、こちらは急性参照用量の定義ですけれども、単回投与で生じる可能性のある毒性変化の認められた無毒性量を急性参照用量のエンドポイントととるということで、御確認いただければと思います。また後ほど御説明したいと思っておりますけれども、35 ページの表 37 に戻りますと、中塚先生からは、この 200 ppm の着床所見は単回の影響とはとらない。ただし、800 ppm の F₀、P 世代、こちらはとつてもよいだろうということ、体重増加抑制についても投与初期の影響と考えてもよいだろうと御意見をいただいているところでございます。

38 ページの 2 行目から発生毒性試験になります。こちら追加資料要求事項が出ております。内容につきましては、表 38 を御覧いただきますと、胎児の 300 ppm で外表奇形ということで脳瘤が出てございまして、これに関連しまして要求事項が出されました。

具体的には 39 ページを御覧いただければと思いますが、脳瘤のほかに腹壁破裂、胸壁破裂というものが認められてございまして、これらについて検体投与の影響と考えるべきかどうかという観点から要求事項が出されました。

まず、39 ページの回答の①を御覧いただければと思いますが、腹単位での脳瘤についての統計検定の結果が出されまして、統計学的に有意な差はなかったという回答になっております。

また、脳瘤が観察された胎児に関連した内臓または骨格所見があれば示すことということに対して②の回答が出ております。脳瘤の認められた 4 胎児のうち 1 例に頭蓋骨骨化遅延が認められたと回答が出ております。

③といたしましては、脳瘤について背景データを示すことということで、25 試験の背景データが提出されまして、脳瘤の発生がないという回答となっております。また、腹壁破裂と胸壁破裂、1 例ずつ認められておりまして、同じ胎児に認められたものかどうかということに対して、別の胎児に認められたものという回答が来ております。

中塚先生からコメントをいただいております。脳瘤については、背景データでは一例も認められていないタイプの奇形であることから、統計学的有意差がなくても、高用量群 3 腹からの 4 胎児という出現頻度を考えると、検体投与による所見であると判断せざるを得ませんという御意見をいただいております。また、腹壁破裂と胸壁破裂についても同様に発生頻度が各 1 例と低いのですが、検体投与との関連性を否定するのは難しいという御意見をいただいております。

それを踏まえまして、先ほど御覧いただいた 38 ページの表 38 になりますが、外表奇形（脳瘤等）と中塚先生から御修正いただいております。腹壁破裂、胸壁破裂とも奇形として考えるという、御判断されるということであれば、外表奇形の後ろの脳瘤等とあるところですが、脳瘤、腹壁破裂、胸壁破裂と書いたほうがよろしいものかどうか御検討いただければと思います。

代田先生からもコメントいただいております。40 ページの上のほうになります。やはり脳瘤は腹単位では有意差がないけれども、背景データでは認められないということで、留意する必要があるということ。この群では、奇形体重を有する腹の割合が有意に増加していて、母動物の毒性に起因した二次的な影響かもしれないけれども、中塚先生の催奇形性なしと判断できるデータはないというような判断に同意しますということで御意見をいただいております。

また、催奇形性の記載ぶりにつきまして、代田先生から、事務局案でよいという御意見をいただいております。具体的な記載につきましては 38 ページ、13 行目からになりますが、母体毒性が認められる用量で胎児の外表奇形（脳瘤等）が認められたという事務局案でよいという御意見です。

また、急性参照用量のエンドポイントについても代田先生から御意見をいただいております。100 mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動の低下等の所見が認められていますが、投与初期には認められていないので、この試験に急性参照用量の設定のエンドポイントはないと御意見をいただいております。

具体的には 38 ページの表 38 にございますとおり、100 mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動量の低下ですとか、頭部の不随意運動、流涎ですとか失調性歩行など認められておりますが、代田先生からは、いずれも考慮すべきものではないという御意見です。

なお、これらの所見がどのようなタイミングで出たかというのを表 38 の脚注に記載しております。a という右肩にマークをつけた失調性歩行、自発運動の低下、頭部の不随意運動のうち、自発運動の低下は妊娠 16～18 日に認められたということが確認できておりますが、ほかの頭部の不随意運動と失調性歩行は時期が不明。ただ、投与 30 分後から 1

～1.5 時間にわたり、繰り返し観察されたというような情報が示されておりました。

続きまして、40 ページの(3)ウサギの試験ですけれども、この試験ではいずれの投与群でも毒性所見がなく、催奇形性はないという結果となっております。

繁殖、催奇については以上になります。

○西川座長

それでは、生殖発生毒性試験について確認していきたいと思います。

まず、34 ページのラットの2世代繁殖試験からです。

これについて、資料要求をしてその回答があったところです。資料要求の1つは、この繁殖試験になぜ Fischer ラットを使ったかということについて聞いたところ、代田先生のコメントでは、Fischer ラットを使った理由は同意できないが、結論的には評価は可能であるということになっております。

これについて、中塚先生、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

評価は結構です。

○西川座長

それでは、あと2つ資料要求があつて、評価方法が適切であるかについて、適切であると判断するという回答を代田先生は了承するという事です。生殖能力に対する影響評価の精度は低下していないかということについても聞いていますが、これについても代田先生はこの回答を了承すると答えています。

この2点目、3点目について、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

私も代田先生と一緒に、了解します。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、次に、この試験を急性参照用量のエンドポイントとするかどうか、するとしたらどれをエンドポイントにするかという議論に移りたいと思います。

事務局から説明がありましたように、代田先生の意見では、着床率の低下はいずれも急性毒性の評価対象には該当しないというような御意見と理解しております。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

私も同じ意見です。

○西川座長

そうしますと、その他、急性参照用量のエンドポイントとして可能性があるのは、先ほど事務局から説明がありましたように、52 ページに中塚先生からのコメントが出ておまして、体重増加抑制等については単回投与の影響を否定できないということです。何か補足をお願いできますか。

○中塚専門委員

体重増加抑制もそうですし、 F_0 での黄体数とか、着床数の低下は急性参照用量の対象とすべきではないですかということで、私もこれは起こり得る可能性がありますので、体重増加抑制等を含めて、この3つで急性参照用量を決めていけないかと思っています。

○西川座長

52 ページにあります先生のコメントですね。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

私は、この体重増加抑制 800 ppm の F_0 の体重増加抑制ですが、これは1週間単位のデータですし、摂餌量も減っておりますので、やはり急性参照用量のエンドポイントとして、急性投与の影響ではない可能性があるかと思っています。

着床率低下は否定できないということで、こちらだけが急性参照用量のエンドポイントかと私は思いました。

○西川座長

結論は変わらないので、余り議論に時間を費やしたくはないのですが、今の点について中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

1週間での体重増加抑制なので、単回や急性参照用量のエンドポイントには入れないということでしたか。

○長野副座長

はい。

○中塚専門委員

ただ、確かに急性、単回で起こるデータでは厳しいかもしれないですけども、単回では起こらないとするデータもないのですね。ですから、可能性としては残さざるを得ないのではないかと。着床率の低下もそうですけれども、外しようがないのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

その点、体重増加抑制については代田先生も、これは採用してもよいのではないかと、いうことを38ページの一番上の囲みの中に書いてありますので、明らかな単回投与の影響かどうかはともかくとして、可能性があるというのであれば含めて対応したいと思います。

○長野副座長

承知しました。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、以上でこの試験について議論すべきことは終了かと思うのですが、そうしますと表 37 は少し修正が必要になりますか。特に修正しなくていいですか。急性参照用量のエンドポイントにするかどうかの議論であって、これはそのまま残しておくのですね。ありがとうございます。

それでは、次に、38 ページのラットの発生毒性試験に移ります。

これについては、脳瘤ということと、やはり急性参照用量のことについて申請者に確認をしたわけです。脳瘤について中塚先生からコメントが出ておりますが、説明をお願いしますか。

○中塚専門委員

脳瘤は 4 例の胎児ですね。ただし、1 腹から 4 匹出ているのであれば私も問題にしないのですけれども、3 腹からということですね。そうすると、個々の異常の統計学的有意差のある、なしではなくて、普通ガイドライン的には全体での全ての奇形胎児。そういう形ですと、ひょっとしたら有意差も出てきているのではないかなということと、有意差がなくてもこれだけの頻度というのはバックグラウンドがないですし、少なくとも投与に関連する奇形だと判断せざるを得ない。

○西川座長

ありがとうございます。

統計学的有意差はないけれども、毒性ととるべきであると。その点は代田先生のコメントと一致しているかと思います。

あと、関連する奇形として腹壁破裂と胸壁破裂についても、同様に発生頻度は低いけれども、投与との関連を否定するのが難しいというのは中塚先生の御意見がありましたので、これも含めて追記していきたいと思います。

そうしますと、表 38、胎児の 300 の群で外表奇形、その括弧の後に脳瘤、腹壁破裂、胸壁破裂ということになります。

1 つ確認ですけれども、脳瘤というのは、脳が外に飛び出すような所見だと思うのですが、髄膜を伴って髄膜瘤という所見もあると思うのです。だから、脳というのは内臓なので、外表奇形としていいかどうか、それは専門外なので教えていただければと思います。

○中塚専門委員

髄膜瘤とか、それも外表奇形に入っているのですけれども、詳しく見ようとすると、ヘルニアなのか、膜をかぶっているのか、あるいは骨ごと膨らんでいるのかというのがあるので内臓学的に見ないといけないのですけれども、一応これは外表奇形の範疇に入っています。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしましたら、次に、急性参照用量について、40 ページの 3 つ目の四角囲みの中に、代田先生から、100 mg 以上の群で認められた自発運動の低下については、投与初期に認

められていないので、この試験において急性参照用量のエンドポイントにはならないという御指摘があるのですが、事務局から説明がありましたように、それ以外にも失調性歩行とか、いろんな所見があって、投与 30 分後から 1 時間ないし 1 時間半にわたって 10~100% の動物に繰り返し観察されたというように 38 ページの表 38 の脚注に書いてあります。

この試験を急性参照用量のエンドポイントにするかどうかについて、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

全然意識していなかったのですけれども、これは失調性歩行とかというのはいつ起こっているのかわからないわけですね。

○西川座長

それが表 38 の a と書いてある脚注のところですね。

○中塚専門委員

そうですね。自発運動の低下というのは妊娠 16~18 日ですから、これは該当しないのはわかるのですけれども、ほかのはわかりません。とすると、可能性をどうやって否定するのですか。

○堀部課長補佐

可能性は否定できません。先生おっしゃるとおりで、いつ起こったかが書いてあるのは自発運動の低下だけですので、失調性歩行と頭部の不随意運動に関しては、もしかしたら 6 日から起こっているかもしれません。否定はし切れませんので、入れるかどうかをここで御判断いただければと思っております。

○西川座長

ということですが。どうぞ。

○長野副座長

データのほうを見ますと、自発運動等について 16~18 日と数字は書いてあるのです。ところが、失調性歩行と頭部の不随意運動、これについては事務局で表 38 の脚注に書いてあったように、繰り返し出てくる。それは投与してから 30 分後から短期間の時間であるという表現があって、それは何日から何日という表現は書いていないのです。ただ、やはり、繰り返し見られるということは、単回投与しながら出る反応だと私は見ていいと考えております。

○西川座長

ありがとうございます。

単回投与の影響は否定できないという御意見だったと思うのですが、ここは用量も結構高い試験でありますし、単回投与の影響として最後の表に加えるかどうかは別として、最終的な結論には影響がないと思うのですが、よろしいですか。これは最後の表には入っていませんね。

○堀部課長補佐

入っています。

○西川座長

入っている。だから、完全には否定できないような所見であるのであれば、とりあえず残して結論には影響しないということですので、そのような取り扱いをしたいと思うのですが、よろしいですか。

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

○横山課長補佐

すみません、胎児への影響で認められました外表奇形の脳瘤ですとか腹壁破裂、胸壁破裂、これが臨界期投与で起きるかどうかなどという点だけ御確認いただけますか。

○西川座長

その点、中塚先生、どうですか。

○中塚専門委員

臨界と言うけれども、単回で起こるかということですか。起こります。

○横山課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございます。

○中塚専門委員

すみません、一言。順序ですけれども、腹壁破裂より胸壁破裂のほうが上から見ているので、順序を変えておいていただけますか。

○横山課長補佐

わかりました。

○西川座長

では、脳瘤、胸壁破裂、腹壁破裂の順番にしたいと思います。

生殖発生毒性のところの積み残しはないと思いますが、何か御意見、御質問はございますか。

ないようですので、続いて遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、40 ページからになります。

具体的には 41～42 ページの表 39 を御覧いただければと思いますが、表 39 の 42 ページ側になりますが、*in vitro* の染色体異常試験+S9 で陽性、小核試験で陽性の結果が出ておまして、これについて考察が求められました。

回答といたしまして、回答が 43 ページからになります。まず、小核試験についてですけれども、低体温が小核試験の予備試験で確認されておまして、小核の誘発について低体温で起こり得る可能性があるという所見があるということで、低体温によるものではないかという考察が出ております。また、*in vitro* の染色体異常試験につきましては、細胞

毒性の範囲も含めまして非特異的な反応ではないかと考察が出ております。これを踏まえまして、41 ページ、事務局より 8 行目からのボックスに修正案を御提示させていただきまして、森田先生からは回答案を了解いただきまして、これに対して修文の御意見をいただいたところです。

一方、佐々木先生からは、この低体温の影響による可能性が否定できないということについて、その可能性は否定できないと考えられるが、その一方でフェノチオカルブが DNA を損傷して小核の誘発に至ったという可能性も否定できないというコメントをいただいております。

また、今、出されているデータからは、小核の誘発が個体で低体温が認められたものに出ているということが確認できているというデータもないということで、このような御意見をいただいております。結論としまして、その染色体異常が生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと言えるか疑問ですという御意見。

結論として、ADI の設定は可能との御意見をいただいているところでございますが、このような御意見をいただきました。

この試験の扱いについて御議論いただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験については、*in vitro* での染色体異常試験と *in vivo* でのマウスの小核試験で陽性所見が出ておまして、それについて申請者の考え方を聞いたということです。

それでは、順番に森田先生、佐々木先生、追加説明をお願いします。

○森田専門委員

申請者からのコメントに対して、我々のコメントに対する回答から何回かやりとりをして最終的に合意いたしました。その理由は、基本的に我々のコメントに対して回答をそれに沿った形でうまくつくってくれたということももちろんありますし、実際に認められた *in vitro* の染色体異常と *in vivo* の小核の誘発に関してですが、ここにも書かれてありますように、*in vitro* では細胞毒性に起因する可能性が非常に大きいということ、+S9 による染色体異常の誘発も、細胞毒性は認められませんが非常に軽微であって、*in vitro* の +S9 存在下での特異的な影響の可能性が、確実ではありませんが、考えられることによります。加えて、小核の誘発も低体温による蓋然性が強いと考えられたことから、申請者の回答を了承して、それに関連するような記載ぶりにいたしました。

ただ、低体温に起因するというのは、もちろん証明されているわけではないので、この会議よりも以前に行われました添加物か何かでも同様な知見があったわけなのですけれども、そのときに蓋然性という言葉を使ったことに合わせて蓋然性が認められたという記載にいたしました。

以上です。

○西川座長

それでは、佐々木先生、いかがですか。

○佐々木専門委員

そこに私がコメントを書いたとおりなのですが、私のコメントのところでは字が1カ所間違っています、下から5、「構造異常」の「いじょう」が違います。変換ミスです。

確かに低体温の影響とかも考えられると思うのです。だけれども、それは1つの可能性であって、だからといって直接的なDNAの反応が否定されたわけではないと思うのです。私がむしろ気になったのは、先ほど生殖で出てきた着床数の減少、それと絡んでいるのではないかという気がするのです。この遺伝毒性は多分癌には結びついていないのしょう。つまり、遺伝毒性非発がん物質の可能性があるとします。だけれども、もしかすると、精子に非常に軽微な損傷があって、精子かどうかわかりませんが、それが着床数の減少にいつているのではないかと考えれば、生体にとって影響がないかという、それはわからないと思います。

だから、少なくとも非発がん性物質ですので、遺伝毒性はあってもADIの設定はできると思いますけれども、遺伝毒性物質であることは間違いのないと思います。

○西川座長

発がん性試験が陰性であることから、遺伝毒性物質であっても閾値の設定が可能であることから、ADIを求められるという御意見です。

お二人で一番大きな違いは、生体にとって問題となるような遺伝毒性ではないと言っているかどうかという点です。

森田先生、佐々木先生の今の御意見を聞いた上で、さらに何か御意見はございますか。

○森田専門委員

理解できないところは、遺伝毒性非発がん物質であるからADIの設定は可能と考えられるという点で、遺伝毒性はあるわけですね。それがなぜ閾値のない反応を示すものではないとしているのか、明確ではない点があります。

私自身としては、この物質というものは生体にとって、少なくともこの残留農薬という暴露濃度・暴露量で生体にとって問題になるような毒性物質ではないと判断しています。

○西川座長

よく最近の遺伝毒性の専門家の方々の話を聞くと、染色体異常には閾値があるのだとはっきりおっしゃる方がいるのですが、そのあたりはどうですか。

佐々木先生、どうぞ。

○佐々木専門委員

私は、個人的には閾値があると思っていますので、だから、こういう結論なのです。

○西川座長

結論としては、遺伝毒性といいますか、染色体異常を誘発する可能性はあるけれども、閾値の設定は可能であるということですね。

生体にとって問題となるような遺伝毒性ではないという、この言葉が問題であるとしたら、どのような形に修正すればよろしいですか。佐々木先生、ぜひ教えていただきたいと思います。

○佐々木専門委員

私は、堂々と遺伝毒性が認められたでいいと思うのです。生体に問題があるかないかもネグってしまう。もうそうするしかない。だけれども、非発がん性であるから ADI の設定は可能であるというのでいいと思うのです。ほかのことは一切触れずということです。

○西川座長

もう一つ、発がん性だけではなくて、仮に遺伝毒性があった場合に、生殖発生毒性に閾値が設定できるかどうかという点についてはいかがでしょうか。

○佐々木専門委員

それはわからないと言うしかないのですけれども、大昔、この世界に足を踏み入れたところに、優性致死をやっていたような感覚からすると、着床数の減少ということは即疑いたくなるのです。だけれども、これは優性致死をやっていないですから、データがないので何とも言えません。それにマウスとラットの違いもありますし。

○西川座長

山添先生、どうぞ。

○山添委員

その点について気になるところが 1 つこの化合物ではありまして、この化合物の抄録の 269 ページを開けていただけますか。フェノチオカルブの代謝の図が描いてあるところです。その一番右の上から 2 つ目に、代謝物 15 と書いてある化合物があります。この化合物は、ジメチルアミンのところの片一方だけが $-CH_2OH$ になっている化合物なのですが、これは実は安定なのです。安定と言っても完全に安定なわけではなくて不安定なのですけれども、単離できるほどの安定性がある化合物で、時々このアミドにカルボニルがあって、S 内に O が入っているときにこういうものが出てくるのです。これはどういう作用を持っているかという、組織に移行性はあるのですが、組織に入ってから実はホルムアルデヒドを生成するというので、この手の化合物は Ames マイナスであることも知られています。ですから、何らかのホルムアルデヒドの組織なり核なりに行って、それが作用して何らかの遺伝毒性を発揮する可能性もこの構造から見ると否定はできない。ただ、能動的にどれだけ出ているかということがよくわからないのですが、267 ページのところを見ますと、そこに胆汁排泄のデータがあります。胆汁排泄のデータ、一番上の行が H ですが、その中の表のところの上から 2 つ目のところに 15 というのがあって、12 時間で雄で 8.8、雌で 7.7 で、胆汁中の主要代謝物なのです。

そういうことなので、どうやらこの物質はこのまま胆汁にも移行するぐらいの安定性があるって抱合体になっているわけですから、そういう形になっていて、一部は組織に移行する可能性があるんで、完全に遺伝毒性は否定できない可能性があるなと思って心配に

なっています。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、佐々木先生が先ほどおっしゃったように、染色体異常誘発性はあるというところでもめてしまうということでもよろしいですか。これまでそのような評価書はないですか。

○山添委員

そうですね。

○西川座長

ないので、初めてのケースになりますので、できるだけ慎重に取り扱いたいと思うのですが、どうぞ。

○三森委員

今回の遺伝毒性試験では、Ames 試験は陰性ですね。ということは、DNA リアクティブではないということは大きな理由になると思うのですが、*in vitro* の染色体異常と小核で陽性ですが、小核のほうは低体温による二次的なものだけということになってくると、*in vitro* での染色体異常だけ問題になるのであれば、閾値がとれるという論理はそれほど難しいことではないと思うのです。とにかく、Ames が陰性 DNA 反応性がないということは明確にしないといけないと思います。

○西川座長

in vitro の染色体異常試験はいいとして、*in vivo* のマウスの小核試験、これが低体温で説明できるかどうかという点について、佐々木先生は必ずしもそうではないという御意見ですね。だから、そのあたりをどのように考えるかですが、確かに Ames がネガティブなので、それをもって閾値が設定できるという考えをする専門家も確かにお見えになりますので、そのような観点からまとめていくという手はあると思うのですが、佐々木先生、いかがですか。

やはり遺伝毒性あり、染色体異常誘発性ありというところでもめて、それ以上書かないほうがよいという御意見ですか。

○佐々木専門委員

Ames だけで全てわかるわけではないので、むしろ、もしその理屈でいくのであれば、逆に言うと Ames だけで済んでしまうと思うのです。やはり *in vivo* でポジというのは相当重いと思うのです。

○西川座長

という意見が分かれてなかなかまとまりが付きにくい状況ですが、どうぞ。

○佐々木専門委員

1 つよろしいですか。むしろ、私がこの委員会に参加してからの今までの議論の方向性で行くと、それこそ Ames がポジであっても、小核でマイナスであれば、ネガであれば生

体にとって影響はないと断じていた嫌いがあるのです。そういうことからすると、真逆だ
と思うのです。

○西川座長

よろしいですか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員

飼料添加物でエトキシキンという物質があります。Ames は陰性で、*in vitro* の染色体異
常と肝臓の小核が陽性というものがあつたのですが、その最終的な結論は、DNA 反応性
がないというところを持ってきて、小核試験での染色体異常に閾値はあるという形で ADI
設定をした経緯があります。

○西川座長

それは私も内容は知っています。したがって、肝小核がポジでも閾値があるという設定
がされたということは理解していますので、同じ食品安全委員会の専門調査会でもありま
すし、そういう意味では、マウスの小核試験で、陽性であっても閾値があるという判断を
しても、過去の判断とそれほど矛盾しないような気がいたします。

○佐々木専門委員

私はそのコメントに書きましたように、閾値はあるというふうに、ADI は設定できる
というコメントなのです。だから、生体にとって影響がない遺伝毒性物質であるか否か、
そこだけなのです。

○西川座長

エトキシキンの評価というのはどうだったのですか。

○三森委員

結局、染色体異常誘発性にはありますという肯定文になっています。ただし、DNA の反
応性はないということから、その染色体異常については閾値があるということから ADI
設定は可能であるという論旨であつたと思います。

○佐々木専門委員

それであれば、私のコメントと同じですね。

○西川座長

そうですね。もしそうであれば佐々木先生のおっしゃることとは矛盾しないと思います。
どうぞ。

○森田専門委員

1 点いいですか。私は微妙に違うのですけれども。

染色体異常そのものだけだつたら閾値があるかどうかというのは、まだわからないとこ
ろがあります。ただ、ここでのフェノチオカルブによる小核の誘発というのは、体温の低
下というメカニズムによる小核の誘発に高い蓋然性が認められるため、体温の低下とい
うのが原因であれば、それは閾値というものを明確に求めることができるということと言っ

ているわけです。小核や染色体異常の誘発が *in vivo* で認められたことに対し、染色体異常には閾値があるとするのとは違うというのが私の意見です。

○西川座長

森田先生の御意見は、そもそもマウスの小核試験で認められた陽性というのは、低体温によるもので、真の陽性ではないという御意見ですね。低体温によって小核が増加するという論文をたしか見たことがあるのです。その可能性は十分あるとは思いますが、佐々木先生のおっしゃるように、それだけで全部説明できるかというところ、そうもいかないような気もするのです。だから、ここは染色体異常がありましたという前提で Ames 試験はネガティブであるので、閾値が想定できるというような、そういう考え方に持っていったらいいのかなと思います。

○森田専門委員

例えばアクリルアミドは *in vitro* 染色体異常は陽性ですし、動物の系統とかによっては陰性知見もありますが骨髄の小核試験では陽性ですけれども、Ames 試験は陰性です。そういった化合物もあるので、今おっしゃられたような概念でもって DNA 反応性に基づく Ames 試験が陰性だからというだけでは不十分な印象を受けるのです。

○西川座長

今、持ってきていただいた資料の食品健康影響評価についての最初のほうから読み上げさせていただきますと、エトキシキンの遺伝毒性試験では、チャイニーズハムスター、CHO 細胞及び、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において陽性であり、CHO 細胞では構造的異常のほか、倍数性細胞や核内倍化の顕著な増加が認められ、代謝活性化の条件下でより強く現れている。

マウスリンフォーマ TK 試験での陽性結果は、遺伝子突然変異ではなく染色体異常が誘発されたことを示すものと考えられた。染色体異常はあるとはっきり書いていますね。染色体異常誘発を指標にした *in vivo* 試験では、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験において、高用量投与群で小核を有する肝細胞数の有意な増加が見られたが、マウス骨髄を用いた小核試験では陰性であった。エトキシキンは脂溶性が高く、血漿中濃度測定結果からも全身暴露が確認されていることから、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が陰性であったことには十分な意義があると考えられる。また、これらの結果から、染色体異常誘発にはエトキシキン（またはその代謝物）が高濃度で存在することが必須であると考えられる。

問題は、エトキシキンには DNA と直接反応して付加体を形成する作用が見られないことは、細菌を用いた復帰突然変異試験が全て陰性であったことから支持される。現在得られている知見からは、エトキシキンが DNA に直接損傷を与えて、遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低く、染色体異常誘発はタンパク質への作用を介しての間接的な要因になると考えられるといったようなことが書いてあります。こういうのを少し借用して使えそうな気がしますけれどもね。

結論的には閾値があるということで ADI 設定は可能だという点については一致してお

りますので、このあたりの修文を事務局で考えていただくというわけにはいきませんか。

○横山課長補佐

検討させていただきたいと思うのですが、先ほど森田先生から、低体温については可能性について加味されたほうがよいという御意見もあって、その辺をどのくらい盛り込むかという点について御指示をお願いできれば。可能性も否定できないぐらいで入れるのかどうかとか、その辺、少し御指示いただければと思います。

○西川座長

森田先生は低体温がその原因になっている可能性は十分にあるというお考えだと思うのですが、もう少し強調して書いてもよいということでしょうか。

○森田専門委員

証明されているわけではないですから、これ以上の強調は多分できないと思います。保温パッドで維持してどうなるかとか、低体温による影響が弱いと言われているラットを使った知見があるわけではないですから。状況的なものでいえば、体温の4~5℃ぐらいの低下が11時間続けば、マウスでは小核が認められるという知見がありまして、それに付随するデータがこのフェノチオカルブにはあるわけですから、蓋然性はかなり高いと判断できます。

ただ、それは証明されているわけではありませんから、余り強くは言えないですね。低体温に基づくであろう小核の誘発の可能性もあるけれども、先ほど山添先生がおっしゃられたような何らかの懸念があるということもふまえると、総合的には生体にとって問題がないという記述をするかしないかは別にして、「閾値は設定できると考えた」とまとめていければいいかなと思います。

○西川座長

そうしますと、41ページの森田先生の記載案のところの最後の部分を少し変えればよいということですね。生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと、これが言い過ぎであるのであれば、最後を。

○森田専門委員

単純にいくとすれば、ADIの設定は可能と考えられたとする。

○西川座長

だから、これには閾値が存在することから、ADIの設定は可能と考えられたでいいですか。ただ、これだとAmesが陰性で、直接的なDNA反応性がないということも書かないといけません。

○堀部課長補佐

すみません、出入りして議論をちゃんと反映できるかどうかによるのですが、例えば森田先生の修文案のこれには閾値が存在すると考えられたで一旦文章を切って、また、実は前のところで出てくるのでリダンダントにはなるのですが、Ames試験は陰性であったことから、これらを総合的に判断してADIの設定は可能であると考えられたとか、

何かそういうふうな加筆修文をするというのも可能性はあるのか。すみません、議論の最後を追いかけておりませんので、間違いがあったらお許しください。

○西川座長

内容的にはそんなようなことになるのかと思うのですが、佐々木先生、今の事務局の提案はいかがですか。

○佐々木専門委員

それでよろしいかと思えますけれども、生体にとって問題となる遺伝毒性がなかったということ、それが落ちていれば私は問題ないと思います。

○西川座長

森田先生の記載案の最後のところが問題であるようですので、ここは修正して、それにDNA反応性ではないというようなことを加えてADIの設定が可能であるという結論に持っていきたいと思えます。確かにエトキシキンでも生体にとって問題となる遺伝毒性はないという記載はないと思えますので、同様の扱いにしたいと思えます。よろしいでしょうか。

そうしますと、ADIと急性参照用量までいってはだめですか。食品健康影響評価はまだだったですね。食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

では、50ページをお願いいたします。

まず、4行目からになります。ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は投与後48時間で69.0～93.9%と算出されております。排泄は速やかで、腸管循環を受けて最終的には主に尿中に排泄されております。代謝物としては、Oですとか、ほかにF、H、Iが認められております。

10行目から植物体内運命試験の結果ですけれども、10%TRRを超える代謝物は認められておりませんでした。

13行目から、作物残留試験ですけれども、フェノチオカルブ、代謝物B、D、Iを分析対象として実施されておりました。最大残留値はいずれもみかん（果皮）の値となっております。

各種毒性試験結果から、フェノチオカルブ投与による影響として、主に肝臓（肝内門脈枝の内臓肥厚等）としております。及び血液（貧血）に認められたというまとめとしております。発がん性はなかった。遺伝毒性につきましては、先ほどの御議論を踏まえた内容に少し修正が必要になります。

20行目から、ラットを用いた繁殖毒性試験において、黄体数の減少及び着床率の低下が認められた。また、ラット発生毒性試験において、母動物で毒性が認められる用量で胎児の外表奇形（脳瘤等）が認められたとしております。外表奇形は脳瘤等のほかに胸膜の破裂なども入れていただきましたが、ここはまとめですので「等」にしてはありますが、これでよろしいか御確認をお願いいたします。

51 ページ以降が ADI と急性参照用量の提案となっております。

まず、ADI からまいります。ADI については、54 ページの表 54 を御覧いただければと思いますが、イヌの 1 年の慢性毒性試験の 1.5 が一番小さな NOAEL の値となっております。体重減少等が認められた値になります。

またアキュートリファレンスドーズにつきましては、57 ページの表 46 に今まとめております。ラット、マウスとも急性毒性試験、一般薬理試験は、投与の最小用量から自発運動量の低下などの影響が出ております。先ほど御議論いただいたのが 2 世代繁殖試験。上から 2 つ目の試験ですけれども、ここはエンドポイントとして、着床率の低下を一旦消しておりますが、影響が単回で認められる可能性があると感じましたので、着床率の低下を記載させていただきたいと思っております。また、親動物の体重増加抑制と摂餌量の減少も否定できないという御議論をいただいておりますので、このまま記載させていただきたいと思っております。結果、無毒性量としましては、これはエンドポイントの記載ですね。NOAEL は雄の 13 となります。

発生毒性試験、こちらは母動物で認められました一般状態の変化、自発運動量の減少は、今、記載しておりますのが自発運動量の減少ですけれども、こちらは妊娠 16～18 日とわかっておりますので、これは削除で、逆にいつ起きたか不明であった失調性歩行と頭部の不随意運動、あと体重増加抑制が妊娠 6～16 日に出ておりますが、これらを記載することによろしいか御確認ください。

胎児につきましては、外表奇形、脳瘤等ですね。これが全て単回で起こる可能性があると思っておりますので、それをこのまま記載したいと思っております。ほかに、少し評価書が行ったり来たりしますけれども、今、無毒性量、2 世代繁殖試験の 13 が一番小さな値となっております。

一方、一般毒性試験です。既に御審議が済んでいて今日は御紹介しなかったのですけれども、その中で少し低用量で影響が出ているものについて御紹介させていただきますと、31 ページを御覧いただきますと、イヌの試験は、1 年の試験ですけれども、一般状態の変化などが多数出ておりましたので、どの時期に出たものか調べて追記させていただいておりますが、早くても投与 3 週ぐらいで出ておりますので、これは投与初期ではないと考えられるのではないかと思います。

また、雄の 3 mg/kg 体重/日以上、雌の 6 mg/kg 体重/日以上の体重減少については、この表中、時期が記載されていないのですけれども、追加で調べましたところ、雄の 3 mg/kg 体重/日につきましては投与 29 週以降、雌の 6 mg/kg 体重/日につきましては投与 17 週以降、雄の 6 mg/kg 体重/日につきましても 41 週以降と、投与初期からではないということが確認されておりますので、特段に 13 より下の用量で投与初期にというものはないのではないかと考えました。表のまとめとアキュートのエンドポイントの選定について、御確認をいただければと思います。

結論といたしまして、現在の記載されている試験から、評価書（案）の 51 ページに戻

りますと、ADIとしましてはイヌの1年の試験を根拠に安全係数100で除して0.15をADIの案、アキュートリファレンスドーズの案としましては、もともと提案していた案2を修正した案で、52ページの上のほうになりますけれども、ラットの2世代繁殖試験で得られました13 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.13というのを案として記載させていただいております。御確認をお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○西川座長

まず、50ページの19行目に遺伝毒性に関する記載があって、これは修文に応じて修正していくということになります。内容的には、染色体異常試験では陽性であったが、Ames試験では陰性であり、その染色体異常試験の原因については低体温の可能性があるというようなことから閾値が想定できるというような記載になるかと思います。

あと所見のところでも少し修正したいところがありまして、57ページの表46、ラットの2世代繁殖試験における雌の着床率の低下、これを復活させるということ。

ラットの発生毒性試験において、母動物に認められた自発運動の低下は削除して、そのかわりに失調歩行等に変更するという事務局の説明があったかと思います。それについてよろしいでしょうか。

○長野副座長

表46のラットの発生毒性試験ですが、母動物は頭部の不随意運動だけでいいと思います。といいますのは、失調歩行と体重は上の300 mg/kg 体重だけですので、30 mg/kg 体重という用量が設定された理由としては頭部の不随意運動だけでよろしいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○横山課長補佐

私の説明に間違いがありました。申しわけございません。

38ページの表38の脚注を御覧いただきますと、妊娠16~18に認められたのが300 mg/kg 体重/日の自発運動の低下で、100 mg/kg 体重/日の自発運動の低下はいつ起きたかわからないということで、頭部の不随意運動と同じ状況ですので、頭部の不随意運動を残すのであれば、100 mg/kg 体重/日の自発運動の低下が残りますか。すみません。

○中塚専門委員

ただ、最高用量で後ろのほうで出ているのであれば、低用量が最初に出る、それこそ違います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。頭部の不随意運動だけ残すということで、失礼いたしました。ありがとうございます。

○西川座長

そうしますと、ラットの発生毒性試験においては、自発運動の低下に変えて、頭部の不

随意運動にしたいと思います。

ほかによろしいでしょうか。もしないようでしたら、結論に移りたいと思います。

まず、ADIについてですが、イヌの慢性毒性試験で求められた無毒性量、これが一番小さいかと思うのですが、その 1.5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して 0.015 mg/kg 体重/日としたいと思います。

急性参照用量につきましては、ラットの 2 世代繁殖試験から求められる無毒性量が単回投与の影響としては最も小さい無毒性量と考えられますので、その値、13 mg/kg 体重/日を 100 で除して、0.13 mg/kg 体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○西川座長

それでは、一応最後までいきましたので、あとは事務局に今後の取り扱いについて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書(案)につきましては、いただいた御意見を踏まえて修正して、もう一度御確認をいただいたほうがよろしいかと思えます。メールでお送りいたします。

遺伝毒性の結論の部分の記載ですけれども、今、堀部が案を作りに行っておりますので、戻ってまいりまして、今、御確認いただいてもよろしいですか。

○西川座長

今、読み上げて。

○堀部課長補佐

配ります。

○西川座長

ありがとうございます。

(事務局資料配付)

○堀部課長補佐

今、お手元にお届けしているものを御紹介申し上げます。

最初のほうは評価書に書いてあったとおりに記載したものでございます。途中からですが、先ほど先生方に御覧いただきましたように、*in vitro* の染色体異常試験については細胞毒性による非特異的な反応のみならず、+S9 での *in vitro* の特異的な反応であると推察されたということ。小核の陽性については、低体温に起因する蓋然性が認められたことから、これには閾値が存在すると書いてはどうかと考えておりますけれども、その後、波線を引かせていただいたところは、DNA の直接損傷性がないというための根拠として

どの試験を挙げたらいいかにつき判断がつかなかったので、陰性の試験を全部挙げてみましたが、何を書けばいいか御指示いただければと思います。

いずれにしても、DNA の直接損傷性はないものと考えられるとさせていただきます。農薬専門調査会としては、これらのことを総合的に検討し、フェノチオカルブの ADI、ARfD の設定は可能であると判断してはどうかというのが遺伝毒性本体の部分です。

食品健康影響評価につきましては、それをさらにサマライズした形で書いてみましたけれども、何かもし追記すべき点等ございましたら御指示ください。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、今、配っていただいた資料の 11 行目から 12 行目、どの試験を例示したらいいかということなのですが、森田先生、佐々木先生、どうぞ。

○佐々木専門委員

私の個人的な意見では、根拠としては宿主経路試験だと思うのです。というのは、Ames 試験はラット S9 を使っています。だけれども、宿主経路はマウスなのです。つまり、今、問題になっているのはマウスの小核なのです。そうすると、やはりマウスラットの S9 の違いはあるのでしょうか。それはわかりませんね。

○山添委員

余りないけれども、否定はできない。

○佐々木専門委員

そうすると、ラット S9 を使っているよりはマウスでやったほうがよりいいのではないかなと思ひまして、私は宿主経路試験及び復帰突然変異試験と。宿主経路試験のほうに重きを置いたほうがいいと思うのです。

○西川座長

DNA 修復試験はいかがでしょうか。

○佐々木専門委員

これはあってもなくてもいいかなという感じがするのです。

○森田専門委員

私はないほうがいいと思います。DNA 修復試験は組換え能の違いによる致死毒性を見ているわけですから、ここはなくていいと思います。

○西川座長

そうしますと、2 人の御意見を合体させますと、11 行目のまた、からですが、宿主経路試験及び復帰突然変異試験の結果は陰性でありと、そういうことになるかと思ひます。よろしいですか。

○佐々木専門委員

今、山添先生とも話をしていたのですけれども、陰性であったでいいと思うのです。そ

の後の DNA の直接損傷性はないようだと考えられると、そこまで書くと書き過ぎかなという気がするのです。

○西川座長

その試験の結果は陰性であった。

森田先生、それでよろしいですか。

○森田専門委員

DNA に直接損傷性はないものと考えられるという表現自身には、私は納得いたしますが、ほかのドキュメントとの関係性からいうと、陰性であったで止めても特に問題はないと思います。

今までの、例えばエトキシキンでの書きぶりがどうなっているのか覚えていないのですが、それでも、そこで DNA のリアクティブ云々と書いたのであればあってもいいのかもしれませんが。

○西川座長

その前に、今、配られた資料の下のほうに、DNA の直接損傷性はないと考えられたことからとあるのですが、もしこれを書くのであれば、もう最初に書いておいてもよいような気がします。

○堀部課長補佐

今、お手元にお届けしたのは、エトキシキンの評価書の遺伝毒性の部分と食品健康影響評価の書きぶりです。例えば 28 ページと記載されているところの一番下から 3 行目ですが、現在得られている知見からは、エトキシキンが DNA に直接損傷を与えて遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低く云々というような記載はこの評価書にはございません。

○森田専門委員

エトキシキンでは、要するに DNA に直接損傷を与える遺伝子突然変異と限られた表現としておりますので、そちらの表現を利用したほうがより適切かと思っております。DNA への直接損傷性だけよりも、エトキシキンと同様に DNA に直接損傷を与えて遺伝子突然変異が生ずる可能性は極めて低いものと考えられる。揚げ足を取られる可能性は低いかな。

○佐々木専門委員

私も森田先生に同意します。

やはり可能性は低いと、ないと断定するのはまずいと思うのです。

○西川座長

そうしますと、1 枚紙の遺伝毒性試験、12 行目については、宿主経路試験及び復帰突然変異試験の結果は陰性であり、DNA に直接損傷を与えて遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低いと考えられる、でいいのですか。

○堀部課長補佐

すみません、語尾を「る」と書いてしまいました、「た」です。

○西川座長

「た」ですね。ということにしたいと思います。

時間が超過して焦っていますけれども、それで遺伝毒性についてはよろしいですね。

それに関連して、食品健康影響評価のところもそれに対応して修正案が出ておりますけれども、これでよろしいですか。20行目から22行目です。

○堀部課長補佐

21行目は同じように修文させてください。直接損傷性という言葉は今の文言に置きかえます。

○西川座長

そのようにお願いします。

フェノチオカルブはそれでよろしいですね。

続きまして、時間が押していますので、休憩なしでいきたいと思います。

トラロメトリンについて説明をお願いいたします。

○齋藤係長

それでは、トラロメトリンについて御審議をお願いいたします。

まず、先に机上配付資料1をお願いいたします。

本剤、トラロメトリンにつきましては、その代謝物でありますデルタメトリンについてあわせて諮問がなされております。机上配付資料1の構造式を御覧いただければと思います。

デルタメトリンにつきましては、トラロメトリンの臭素2つがとれたものがデルタメトリンということがございます。残留農薬基準につきましては、分析時にトラロメトリンがデルタメトリンに分解されることから、デルタメトリン及びトラロメトリンの和として設定されております。トラロメトリンについて各試験御覧いただきまして、次回、デルタメトリンについて御審議いただきますので、ARfD、ADIにつきましては、次回総合して御検討いただければと思っております。

それでは、資料3をお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません、このトラロメトリンにつきましては、今回初めて御審議いただくものですので、企業関係者の質問の時間を少し用意しております。具体的には、16時15分以降から、15分～30分ぐらいお願いしたいと思っておりますので、審議について御協力をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○齋藤係長

それでは、資料3の3ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますけれども、本剤につきましては、農林水産大臣から資料中の暫定基準について、厚生労働大臣より、暫定基準及び適用拡大申請について諮問がなされております。

時間の都合上、先に毒性試験から進めてもよろしいでしょうか。

○西川座長

そうしてください。

○齋藤係長

それでは、資料の 33 ページをお願いいたします。

14 行目、一般薬理試験が実施されておりまして、各種試験が実施されておりまして、試験結果は表 24 に記載のとおりとなっております。

35 ページをお願いいたします。

急性毒性試験、原体を用いた試験が実施されておりまして、表 25 に記載したとおり、ラットを用いた試験、マウスを用いた経口投与試験が実施されておりまして、観察された症状としまして間代性痙攣等が認められておりますので、こちらは ARfD のエンドポイントの検討試験として挙げております。

37 ページをお願いいたします。

11 行目でございますけれども、ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験が実施されておりまして、38 ページ、結果でございますけれども、4 行目、急性遅発性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

8 行目の眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございますけれども、軽度の皮膚刺激性が認められたということでございます。皮膚感作性につきましては陰性の結果でございました。

急性毒性は以上でございます。

○西川座長

続けてください。

○齋藤係長

それでは、亜急性毒性試験でございます。

16 行目から、ラットを用いた急性毒性試験でございますまして、38 ページの 21 行目でございますけれども、こちらは投与 1 週間目に活動性の低下が認められておりますので、ARfD のエンドポイントの検討試験としております。

25 行目下の【事務局より】でございますけれども、EPA のほうでは、6 mg/kg 体重/日の投与群で認められました肝臓の絶対及び比重量の減少を認められたことを根拠として無作用量を 1 mg/kg 体重/日としております。このことについて事前に先生方へ御検討をお願いしておりました。

井上先生、山手先生、長野先生より、用量相関性が乏しく、また病理組織変化も認められないということから、毒性影響とせずともよいと思っておりますということで、事務局案に同意しますと回答いただいております。

39 ページの 2 行目からでございますけれども、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験、2 本目の試験が実施されております。こちらの試験では、事務局追記ということで、7 行

目から体重増加抑制が認められた時期を追記させていただいております。

また、15行目でございますけれども、井上先生より、副腎の絶対及び比重量増加について、二次的影響の可能性があるということで、本所見は削除してはいかがでしょうかとコメントいただいております。

続きまして、18行目からイヌを用いた13週間亜急性毒性試験が実施されております。

こちらは、40ページの1行目でございますけれども、10 mg/kg 体重/日投与群で投与7日後以降に不安定等の変化が認められたということでございます。

2行目～3行目、事務局のほうで認められた所見について、発生時期を追記させていただいております。

結果でございますけれども、10行目、無毒性量は雌雄とも1.0 mg/kg 体重/日ということでございました。

14行目でございますけれども、ラットを用いた亜急性神経毒性試験が実施されております。

21行目～22行目、症状の発現時期を事務局で注記させていただいております。

亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

亜急性については以上でございます。

○西川座長

では、これまでのところで何か御意見等ございましたら、お願いいたします。

特に薬理試験のところは、急性毒性試験は急性参照用量のエンドポイントになる可能性があるのですが、いずれも高い用量ですのでとりあえずスキップして、38ページのラットの13週間の亜急性毒性試験の所見のとり方についてコメントが出ております。

結論としては、4名の専門委員の方々より、肝臓の絶対及び比重量の減少は毒性としなくてよいのではないかという御意見が出ていると思います。よろしいですね。特にそれ以外のコメントがなければ次にいきたいと思います。

どうぞ。

○三森委員

38ページの21行目ですが、投与1週目から活動性の低下、これは急性参照用量の根拠になるのでしょうか。

○西川座長

一応1週目ということですので。

○三森委員

投与後1日ではないのですね。1回投与してすぐ発現したわけではないのですね。

○西川座長

ないです。これは強制経口投与ですので。ただ、完全に単回投与の影響を否定できるかというところでもないもので、可能性として、ここに記載してあると理解しております。

○三森委員

それはとにかくデータがないのですね。

○西川座長

できればこういう反復投与の試験から急性参照用量のエンドポイントは導かないほうが良いとは思いますが、とりあえず、可能性としてここに記載してあるとおりです。

○三森委員

わかりました。

○西川座長

それから、39 ページのラットのやはり 13 週間の試験で、井上専門委員から、副腎の重量変化、二次的变化だから書かなくてもいいというのですけれども、これは可能性であってそうとも言えないので、多くは残すほうがよいと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

私は比重量と絶対重量、両方上がっていますので、記載したほうが良いと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

あとは、特にないかと思いますので、慢性毒性/発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○齋藤係長

それでは、40 ページ 28 行目、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験でございます。

35 行目から続く 41 ページ 7 行目まで、事務局のほうで症状の発現時期を追記させていただいております。

14 行目、井上先生からのコメントでございますけれども、①としまして、TP、Alb、Glob の減少について、摂餌量減少や体重増加抑制に二次的な影響である可能性が考えられるということで、削除してもよいのではないかとコメントいただいております。

また、2 つ目といたしまして、下垂体の絶対及び比重量増加につきましても、組織所見を伴っていないので削除してもよいのではないかと御意見をいただいております。

15 行目、ボックスでございますけれども、【事務局より】で、本試験につきましては、最低用量につきまして、投与 14 週以降に 0.75 mg/kg 体重/日から 1.0 mg/kg 体重/日に投与量が変更されており、評価書（案）では無毒性量について初期投与の用量で記載しておりますけれども、この記載について御検討をお願いしておりました。

井上先生、山手先生、長野先生より、試験期間の 2/3 を 1.0 mg/kg 体重/日で実施しているので、その間は 1.0 mg/kg 体重/日としてもよいのではないかと御回答いただいているところでございます。

42 ページの 1 行目下の【事務局より】でございますけれども、症状の発現時期等につきまして補足の情報を記載させていただいております。

3 行目の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験はラットを用いて実施されております。

こちらは 18 行、ボックスでございますけれども、井上先生から、流涎（5 週目以降）につきまして抄録に記載がないと御指摘いただいておりますが、【事務局より】でございませけれども、抄録が修正され、投与 5 週より前には認められなかったと記載されております。

なお、本試験におきましては結果でございませけれども、12 行目にございませとおり、発がん性は認められなかったという結果でございませ。

続いて、43 ページをお願いいたします。

2 行目から、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。

表 31 でございませけれども、井上先生から、非協調性不随意運動を御追記させていただいております。

22 行目、山手先生のコメントでございませけれども、脚注の網かけ部分につきまして、先生からコメントいただいております。申請者に確認をしたところ、混合炎症細胞浸潤につきましては種々の炎症性細胞浸潤に修正がなされまして、痕跡程度から軽度に至る無傷の表皮かという記載につきましては、痕跡程度から軽度に認められたが、表皮には及んでいなかったというような修文がなされまして、こちらのほう、記載を修正させていただきます。

44 ページのボックスでございませけれども、雄の 3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で皮膚炎の増加が認められております。

第一対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められていますが、第二対照群との比較では、ほぼ同じ発生数であるとしまして、申請者のほうは、検体の影響としておりません。そのことにつきまして、先生方へ御検討をお願いしております。

井上先生、山手先生からは、何か搔痒感を刺激するような作用があるのでしょうか。皮膚炎・骨格筋炎は高用量群で認められており、第一対照群との比較での有意差は毒性学的に意義があると思っておりますと回答いただいております。

また、長野先生からは、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日と考えます。皮膚炎の発生率は第一対照群と第二対照群の合計と比較して、Fisher 検定で有意差が示されないため、毒性所見としないほうがよいと思っておりますと御回答いただいております。こちらの所見の取り扱いについて御検討をお願いいたします。

また、山手先生より、第一と第二の対照群を分けた理由を評価書に記載しておく必要はないでしょうかとコメントいただいております。事務局のほうで申請者に確認しましたが、理由は確認できなかったという回答がなされております。

長期毒性は以上でございませ。

○西川座長

まず、40 ページからです。41 ページの表 29 の中で、TP、Alb、Glob の減少、これは体重増加抑制等による二次的な影響なので削除してはという井上専門委員からのコメントが出ております。

同様に、下垂体の絶対及び比重量の増加、これも組織所見を伴っていないので削除してはどうかと。一応、二次的な影響である可能性あって、それだけで説明がつくものではないということ等を考慮すると、これは残したほうがよいと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

やはり記載しておいたほうがよいと思います。

○西川座長

では、そのようにお願いします。

次が、この試験、イヌの1年間の試験は、投与量が途中から変更になっております。一番低い用量の0.75 mg/kg 体重/日の部分が14週以降に1.0 mg/kg 体重/日に変更されている。最終的に無毒性量をどの数値にしたらよいかということで、3名の専門委員からは、投与期間の長い1.0にしてはどうかという御意見が出ているのですが、その前に、まず低い用量を途中から少し高めに上げたという理由がよくわからないので、できればこの後の申請者との話し合いの場で確認したいと思います。それを置いておいて、皆さん、一致して1がよいのではないかと御意見ですので、一応それを念頭に議論を進めていきたいと思ひます。

42 ページのラットの併合試験について、一部ページ数の修正がありまして、確認の上、修正したということです。流涎についても5週目以降ということなので、その旨の修正があったということです。

次に、43 ページのマウスの慢性毒性/発がん性併合試験について、まず、皮膚炎について問題となっているのですが、その前に、山手先生から、用語的に問題があるのではないかと御意見が出ているので、混合炎症細胞浸潤とか余り聞き慣れない用語が使われていたので、結果としては、種々の炎症性細胞浸潤というような形に変えたということですので。主にそういうところですね。痕跡程度がどうのこうのということですが、これは余り大きな問題ではない。

あと皮膚炎を毒性とするかどうかについて、特にその3 mg/kg 体重/日、表31にあります。これを毒性ととるかどうかということで、これは統計学的な有意差はないのですが、より高い用量で雄、雌等を認められているというところから、毒性としてもよいような気もしますが、3名の専門委員からは、毒性としていいという意見と毒性としないほうがよいという意見が分かれています。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

この発生率が最高用量群の10 mg/kg 体重/日では第一対照群、第二対照群と比べて両方とも有意な増加。ただし、3 mg/kg 体重/日では一方の対照群と比較してしか有意差はないという結果です。私の意見では、第一と第二と合わせた場合の有意差がどうかということで、計算してみますと有意差が出てこないの、私は合計で有意差が出てこないの、投

与による影響ではないと考えたほうがいいのではないかと考えています。

○西川座長

あとのお二人、井上専門委員と山手専門委員は、この群の皮膚炎も毒性と判断すべきという御意見ですけれども、これは低い用量ですから、無毒性量にもかかわることで、余り頻繁に起こる所見でもないし、メカニズムはよくわからないのですが、毒性としてもよいような気がします、いかがですか。

○長野副座長

確かに高用量群でも認められておりますので、下の 3 mg/kg 体重/日まで投与による影響ということで承知しました。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

つまり、表 31 は皮膚炎に関してはそのままにするということにしたいと思います。

それでは、続けて、生殖発生毒性について説明をお願いいたします。

○齋藤係長

それでは、44 ページ 3 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験が実施されております。

7 行目、中塚先生からのコメントでございます。一群 12 匹の F₀ 雄動物を用いて雌雄に 2:1 で交配しています。農薬ガイドラインでは、雌雄同数を用い、1:1 で交配するのが原則だと思いますが、これで雄動物の繁殖脳に及ぼす影響について十分に評価できるとする根拠を、用いた統計の妥当性を含めて申請者に聞いてくれませんか。対照群での妊娠率 52.2% は通常では考えられない数字ですとコメントいただいております。

45 ページでございますけれども、表 32、こちらは生存率の低下の生後 4 日につきまして、代田先生から 12 mg/kg 群での生存率は毒性とするほど低くないと考えられるということで、代田先生から御削除いただいております。

また、児動物の 12 mg/kg の体重増加抑制につきましては、中塚先生、代田先生より、低体重に御修正いただいております。

また、9 行目下の中塚先生からのコメントでございますけれども、農薬テストガイドラインからの逸脱がありますので、農薬ガイドラインを確認する必要がありますということで御指示いただいております、こちらにつきましては代田先生、中塚先生に事前に資料をお送りさせていただいております。

11 行目のラット、周産期及び授乳期投与試験。試験表題を中塚先生より御修正いただいております。また 12 行目、低体重に、16 行目も中塚先生ら御修正をいただいております。

続く文章でございますけれども、代田先生、中塚先生より、それぞれ修正案をいただいております。46 ページにまたがっておりますけれども、主な違いといたしましては、代田先生からは、12 行下のボックス中のコメントにもございまして、12 mg/kg 体重/日群の児動物の生後 4 日後生存率につきまして低下をしているということですが、影響はある

かもしれませんが、体重への影響で毒性が捉えられていると考えられますということで、こちらは御削除いただいております。

こちらの記載についてと、また、中塚先生からは、テストガイドラインとは投与期間や観察項目が異なるため、無毒性量を求める必要はないといただいておりますので、こちらの記載について御確認をお願いいたします。

続く 46 ページ、16 行目のラットを用いました発生毒性試験の 1 本目の試験でございます。こちらにつきましては、19 行目に記載がありますとおり、流涎が認められております。このことにつきまして、27 行目のボックスの代田先生のコメントでございますけれども、流涎については混餌投与試験では見られていないので、投与による物理的的刺激も影響しているものと推察されるということです。これを毒性とするかどうか、ほかの試験とあわせて御審議いただくほうがよいと思います。毒性影響とするなら、重度の流涎が妊娠の 6～10 日に観察されているということで、こちらについては急性影響に入る可能性があるかとコメントいただいております。

続きまして、2 行目から、ラットを用いた 2 本目の発生毒性試験が実施されております。こちらは 5 行目～6 行目、中塚先生に御修文をいただいております。

また、11 行下のボックスでございますけれども、こちらの試験では、抄録において、胎児所見の分類が不明瞭とのことでしたので参考資料とさせていただいております。代田先生、中塚先生より、評価資料としてよいのではないかと回答いただいております。

13 行目のウサギを用いました発生毒性試験 1 本目の試験でございます。こちらは、16 行目のボックスでございますけれども、中塚先生より、投与量について統一して記載したほうがよいということをお指摘いただきましたので、抄録に沿って修正させていただいております。

また、18 行目も流産が認められておりますので、こちらについては ARfD のエンドポイントの選定として挙げさせていただいております。また、18～22 行、症状の認められた時期を事務局で追記させていただいております。

結果でございますけれども、48 ページの 1 行目でございますとおり、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

続く、ウサギを用いました発生毒性試験の 2 本目の試験が実施されておまして、こちらにつきましても先ほどのラットの試験と同様に胎児所見の分類が不明瞭ということで、評価資料としてよいかどうか先生方に御検討をお願いしていたところ、代田先生、中塚先生より、評価可能ですとコメントいただいております。

生殖発生毒性につきましては以上でございます。

○西川座長

それでは、44 ページのラットの繁殖試験からいきます。

7 行目から中塚先生のコメントが出ておまして、ガイドライン上、1:1 で交配するのが原則なのですが、この場合 2:1 で交配している。その理由をこれから申請者と話す場で確

認したいと思います。

45 ページについて、代田先生から修正案が出ておりまして、そのとおりに修正されていると思います。

中塚先生からは、この試験が農薬のガイドライン上、逸脱しているのではないかというコメントが出ております。これも合わせて確認するということでよろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

45 ページのラットの周産期及び授乳期の投与試験についてと、これにも代田先生、中塚先生からコメントが出ておりまして、代田先生のコメントでは、児の生後 4 日の生存率は下がっているけれども、影響なのかもしれないが、体重への影響で毒性としては捉えられているという、考えるという御意見です。

それから、中塚先生は先ほどと同じように、ガイドラインの試験とは投与期間とか観察項目が違っているので、無毒性量を求める必要はないという御意見。つまり、参考資料にしてはどうかという御意見だと思います。

補足説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

ほかの実験と同じような書き方をしなければいいということです。

○西川座長

記載次第では評価に使えますか。

○中塚専門委員

何々に対する無毒性量は、低体重ですね。要するに、低体重の無毒性量はこれであったというならいいのですけれども、何もなくて無毒性量はこれというのと、観察項目が通常の実験と違って体重ぐらいしか見ていないので。

○西川座長

そうしますと、参考資料にはしないということにしたいと思うのですが、代田先生の修文案と中塚先生の修文案というのはよく似ているのですが、どこがどう違うか瞬間的にはよくわからないのですが、事務局、説明できますか。

○横山課長補佐

生後 4 日生存率に影響ととるかどうかが違ってきます。

○西川座長

そうですね。代田先生は体重への影響でカバーできているのではないかという御意見ですが、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

ただ、体重と死亡率が全然違う資料ですので。

○西川座長

では、中塚先生の御意見を尊重したいと思います。

46 ページのラットの発生毒性試験について、流涎を急性参照用量のエンドポイントにす

るかどうかについて代田先生から御意見が出ておりますが、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

ここも調べ方が足りなかったもので、一般毒性はどうだったのですか。混餌では出ていないですか。

○西川座長

代田先生のコメントの中には、流涎が混餌試験では見られていないと記載されますね。

○横山課長補佐

混餌で実施された試験というのが、亜急性神経毒性試験、40 ページの試験、ラットで実施した試験で出ていないです。

○中塚専門委員

ほかの経口投与でもいいのですけれども、一般毒性では流涎は全く出ていないのですか。この生殖発生毒性だけですか。

○堀部課長補佐

強制経口投与の試験では出ています。例えば 42 ページの併合試験だと、流涎 5 週以降というのは所見としてとっていただいています。

○中塚専門委員

私は代田先生の手書かれているのはすごく当然の話だと思うのですけれども、要するにそれをとってとらなくても無毒性量が全然影響ないわけですね。急性参照用量に関わってくるということですか。コメントされてもどうしろというのがよくわからないのです。影響がないのではないか。

○西川座長

恐らく急性参照用量設定に考慮すべきかどうかということを知りたいと思います。

○堀部課長補佐

投与 6 日目から流涎が出ているというのが、上のほうの用量ですけれどもありますので、もし投与 6 日目に剤の影響で流涎が発生しているとすると、急性参照用量に響くので、これはとる、とらないでは随分大きな差にはなる可能性はありますが、今、一般毒性はどうですかという御質問があったのですけれども、一般毒性は強制経口でも流涎の所見は挙げられている状況にありますので、それとは整合性をとるのであれば、ここは残すというのも 1 つの考え方だとは思いますが、そこは先生方の御判断かと。

○西川座長

いかがですか。

○中塚専門委員

私は残してもいいのではないかと思います。

○西川座長

そうしますと、流涎は残すということで進めていきたいと思います。

47 ページ以降は、ラットの発生毒性試験。これは参考資料ですが、代田先生、中塚先生

からは、非 GLP だけれども、評価に値するというような御意見が出ておりますので、これは参考資料とせず無毒性量を出したいと思えます。そうすると、この場合、無毒性量が 6 mg/kg 体重/日ということになります。

13 行目のウサギの発生毒性試験について、これは記載の整理を中塚先生から御指摘いただいております、そのとおりに直っているかと思えます。

ここで 18 行目に流産が 3 例あったということですが、これを急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかについて、中塚先生、御意見をいただけると助かります。

○中塚専門委員

これはわからないというか、流産が二十何日目に起こるのは普通。流産はそのころに起こるので、投与初期に起こると流産とは言わないのです。ですから、その原因が単回投与で起こるかというのは、一般毒性とかのほかの変化はどのようなのですか。ただ、単回では出ていないですね。体重増加抑制まであるのか。

○西川座長

可能性はなくはないというような御意見でしょうか。

○中塚専門委員

可能性はやってみないとわからないという程度だと思います。

○西川座長

高い用量ですし。

○長野副座長

投与が 7 日～19 日で、この流産が 23 日～27 日ですね。やはり急性投与による影響とするのは無理があるのではないのでしょうか。

○西川座長

なくはないけれども、飛躍がありますね。ただ、58 ページの表 36 には、一応事務局案として、この試験も単回投与の影響の可能性があると 1 つに入っていますけれども、どうでしょうか。これをとったほうがいいのか。

○中塚専門委員

これは積極的にはとらないほうが良いと思えます。

○西川座長

という御意見。

どうぞ。

○横山課長補佐

体重増加抑制だけ残していいですか。

○中塚専門委員

体重増加抑制もありますけれども、ほかの一般状態の変化が後半だけです。そうすると、単回でこの実験に関しては起こらないと思ったほうが良いと思えます。

○横山課長補佐

わかりました。

○西川座長

では、そのように進めたいと思います。

あと 48 ページのウサギの発生毒性試験、これも先ほどのラットの試験と同じように非 GLP なので参考資料としていたのですが、やはり評価の対象になり得るといってお二人の御意見がありますので、これは参考資料を削除して、無毒性量を 8 mg/kg 体重/日と明記したいと思います。

遺伝毒性の議論をする時間はもうないでしょうか。大丈夫ですか。

では、遺伝毒性だけ簡単に説明をお願いします。

○齋藤係長

それでは、48 ページの 14 行目から遺伝毒性試験でございます。

17 行目でございますけれども、一部、森田先生から御修正いただいております。

19 行目下のボックスに、森田先生から、細胞名の記載については従来の表記に合わせていただいて結構ですが、個人的にはマウスリンパ腫細胞を好みますとコメントいただいております。

【事務局より】でございますけれども、従来の表記に従いまして、マウスリンフォーマ細胞につきましては、リンフォーマと記載させていただいております。

21 行目～24 行目にかけても森田先生に御修正いただいております。

49 ページの表 33 でございますけれども、こちらは下から 3 つ目の遺伝子突然変異試験につきまして、陽性の結果を陰性に森田先生に御修正いただいております。理由でございますけれども、表 33 の上、ボックス内でございますけれども、統計処理もしておらず、用量相関性も明確ではなく、再現性も不確かで、単に対象の 2 倍を超えただけという反応のため、個人的には陽性とするのは反対ですということで、結果欄のほうは陰性として欄外に脚注を付記するのが好ましく思いますということで御修正いただいております。

また、50 ページの【事務局より】につきまして、トラロメトリンに遺伝毒性はないとする EPA の結論につきまして、森田先生より、EPA に同意しますと御回答いただいております。また、代謝物でございますデルタメトリンにつきましても、各種の遺伝毒性試験を実施されておりました、試験結果は全て陰性という結果でございました。

遺伝毒性につきましては以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、森田先生から 3 点ほどコメントが出ております。事務局の説明について、何かさらにございますか。

○森田専門委員

基本的には事務局のとおりで結構です。陰性、陽性の書きぶりにしてもこれまでの書き方がありますし、例えば 48 ページの 22 行目の本文のところには、陽性であったというの

は陽性反応が認められたという記載をしております、陽性という言葉を一応残していますから、表中にも陽性と書いて脚注をつけるというやり方でも結構です。従来とのやり方にあわせてもらって結構です。

あとテーブル 49 ページの表 33 の下から 2 つ目の優性致死の処理用量のところですね。私、一応消してくださいとお返事したのですけれども、0 は消すのでしたね。よろしく願いたします。基本的に事務局の案で了解です。

○西川座長

ありがとうございます。

あと陽性が陰性になったということで、佐々木先生、いかがですか。

○佐々木専門委員

私もデータを見る限りは、私がやった実験なら陽性とはとらないなと思っていますので、森田先生に同意します。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性についてはこれで終了するというにしたいと思います。

最初に事務局から説明がありましたように、今後、この剤については代謝物のデルタメトリンとあわせて評価していきたいと思いますので、継続審議にしていきたいと思います。

一旦休憩するのですね。何時まで。

○横山課長補佐

質問の項目だけさっと確認させていただいてよろしいですか。

○西川座長

願いたします。

○横山課長補佐

まず、41 ページのイヌの 1 年間の試験で、途中で用量を上げた理由が明確になっていないので、これは確認するというもの。

44 ページの 2 世代繁殖試験で、雌雄 2:1 で交配していて、その結果、妊娠率が 52.2% であるということ。ガイドラインの内容も踏まえて、きちんと雄の繁殖能が評価できたのかという点について、これは中塚先生から願いたします。

あと、今日はまだ御審議いただいていないのですけれども、動物体内運命試験で先生方から幾つか御質問いただいております、まず 11 ページ、玉井先生から、抄録の記載ぶりで代謝物が腸内細菌により生成したものかということで質問をいただいております、事前に事務局から確認した内容を【事務局より】というボックスに記載しているのですけれども、不足がありましたら申しわけありませんが、もし可能でしたら御質問を願できればと思います。

同様に 17 ページ、こちら玉井先生から、蓄積性に関する抄録の記載について、こちら申請者に確認しましたところ、簡単な回答は来ておりますが、何か不足がござい

たらお願いいたします。

また、30 ページ、加水分解試験の推定半減期につきまして、表 19 の推定半減期につきまして pH 4 の数字が間違いではないかという御指摘を本当は先生からいただいているのですけれども、報告書の記載を確認したところ、このとおりというコメントですが、何かございましたらお願いいたします。

あと評価書に反映できていないのですけれども、作物残留試験成績でにんじんがないということについて本多先生から御指摘いただいております、こちらを確認いたしましたところ、にんじんの登録申請がなされたのが極めて直近で、この抄録が提出される後に申請があったので、この抄録には反映されていない。ただ、次回、適用拡大ですとか、そういった評価の機会があればそのときに抄録が改訂されるということで、今回の評価書にはにんじんの作残が載っていないし、適用のほうにも抄録には書いていないという整理になっております。今のところいただいているものは以上かと思いますが、よろしくお願いたします。

○中塚専門委員

私の質問は、あらかじめ申請者に投げられていないのですか。

○横山課長補佐

こういった疑問があるということについては知らせてあります。

○中塚専門委員

ほかのは回答があるのに、これについては回答がなかったということですか。

○横山課長補佐

すみません、回答する時間が足りなかったとのことです。じっくり考えておりました、今日準備しているということです。

○中塚専門委員

わかりました。聞いていいのですか。

○横山課長補佐

もちろんです。

○西川座長

では、休憩をとりたいと思います。

○横山課長補佐

15 分から。

○西川座長

15 分から開始ということにしたいと思います。

(休 憩)

○横山課長補佐

今日はバイエルクロップサイエンスの方にいらしていただきました。よろしくお願いたします。

○西川座長

それでは、幾つか確認したいことがありますので、順番に事務局から説明していただけますか。

○横山課長補佐

それでは、毒性からまいります。

抄録 6 の 122 ページからの試験、1 年間のイヌの慢性毒性試験について質問がありました。この試験では、試験の途中で用量を変更しています。用量を上げたものと下げたものがあると思うのですが、この変更の理由が抄録に記載されていなかったため、変更の理由について御説明いただければと思います。

○企業関係者

この変更した理由というのは、そこに抄録にも書いてありますように、かなりひどい症状が見られているので、減量していつていると思います。

○西川座長

低い用量が高くなっていますね。

○横山課長補佐

最低用量は 0.75 から 1 に上げられているようです。

○企業関係者

報告書をきちんと確認しないとわからないのですが、恐らく 0.75 では特に影響が見られなかったから少し上げたのではないかとと思いますが、それは確認してみます。

○西川座長

普通やらないような用量の変更ですので、ぜひ確認をお願いします。

○企業関係者

はい。わかりました。

○西川座長

それでは、2 点目について、事務局からお願いできますか。

○横山課長補佐

2 世代繁殖試験で、抄録のページ数が 6 の 133 ページからの試験です。この試験では、一群 12 匹の F₀ 雄動物を用いて雌雄 2:1 で交配がされております。農薬のガイドラインでは、雌雄同数を用いて 1:1 で交配するのが原則となっておりますが、これはガイドラインの記載なのですが、このような交配の仕方、雄動物の繁殖能に及ぼす影響について十分評価できているかどうかという御質問が出ております。

また、この試験で対照群での妊娠率が F_{1b} で 52.2% という数字が出ていることも含めて御説明いただければと思います。

○企業関係者

まず妊娠率についてなのですが、抄録の 136 ページに書いていますのは、同居させた雌動物に対する妊娠した動物の割合ということで書かせていただいたのですが、こちらのほうでもう一度報告書を見直した結果、正確には同居した雌動物数に対する出産した雌動物数ということになっています。報告書をもとにいろいろ精査していきますと、古い試験で今の例えば交尾率だとか妊娠率とかはなかなか当てはめてみる事ができなくて、今そこに示しましたように、報告書に従ってもう一度数字を全部見直してみました。

○堀部課長補佐

近いところで御覧ください。

○企業関係者

一応上から表を説明しますと、交配した動物数が一番上の 23 匹、24 匹、24 匹で。

○中塚専門委員

雌ですね。12 匹が雄なんだ。

○企業関係者

妊娠率のほうで説明したいのですが、実際には交配した後に死亡した動物数が 1 匹いるというのと、あと交尾の証拠があったのに出産しなかった動物数というのがその 3 段目に書いてあります。次に、交尾の証拠もなく出産もしなかった動物数というのを 4 段目に書きました。そこに、次に交尾動物数を書いたのですが、その交尾動物数というのは、その下のところに書かせていただきましたが、交配した動物数から交尾の証拠もなく出産もしなかった動物数を引いたものです。ここに書きましたが、実際に出産した動物数がこの 16 からの数字になります。これは確認できました。

一応ここでは出産率として、交尾動物数に対する出産した動物数ということで、この数字を出産率として求めました。あと、一番最後に書いているのは、抄録に書かせていただいた妊娠率ということで書いていた数字です。同居させた雌動物数に対する、抄録では妊娠したとあるのですが、実際には出産した動物数です。ここに書いてありますように、実際には、交尾した動物数をもとにすると妊娠率というのは、低いところもあるのですが、それなりの高い数字になってきていると思います。

この試験は先ほども言いましたように、今から 30 年とか 40 年前にやった試験なのですが、ここの交尾の証拠があったが妊娠しなかった動物数のところなのですが、その出産しなかった動物の状態がわからないというのが、今、報告書を見てわかったことで、報告書では出産しなかった動物については、子宮を検査したと記載されているのですが、残念ながら、今の試験だったら当然ある着床のデータというのがなくて、それで例えば着床前死亡胚になる可能性も否定できないということになります。妊娠していない動物については着床痕の検査をしています。それで、もし着床痕があったら報告書に何らかの記載があったはずなのですが、一応検査しているといって何も記載されていないことから、恐らく全吸収胚の動物はないと考えています。

ですから、妊娠率に関しては、特にそんなに低いものとは考えておりません。数字にば

らつきがあるのですけれども、最初に抄録に書いたものよりは高くなると思います。雄の受胎に関してなのですけれども、確かにレポートを見ると 1:2 で、しかも途中で死んでしまった雄もいたりしてあれですけれども。

○中塚専門委員

当時のガイドラインを知らなかったのですけれども、調べると雌雄それぞれ 20 匹以上です。そうすると、12 匹の、もともと半分の動物なのです。ですから、結果の 1:2 というのは結構なのですけれども、要するに試験系として成立しているかどうか。例えばこれが妊娠率 52%、たまたま対照群だったからよかったのですけれども、投与群がたまたまこの数字になると本当に変化が来るのかどうかというか、試験系として成立していないのかなというのが疑問なのです。

○企業関係者

先生のおっしゃっていることは、もちろんぐうの音も出ないようなことをおっしゃっていることなのですけれども、私どもの剤で古い剤で、やはりこういうように雄を 1 でやっているものがあります。

○中塚専門委員

1:2 は私はまだわかるのです。それなら妊娠率とかも、これは雌の動物を基準にした数字ですね。ではなくて、雄の 12 匹で基準にしてデータをまとめるべきではないかなと。

○企業関係者

雄に関しては受精率があって、結構高い数字にはなっているかなと。

○中塚専門委員

余り高くはないと個人的には思うのですけれども、要するに妊娠率も低いし、この出産率にしても今の SD の成績に比べるとかなり低いと思うのです。

○企業関係者

低いですね。一般的には 90%以上はいきますので。

○中塚専門委員

ですから、当時は低かった時期もあったかもわからないのですけれども、それならそれで簡単に増やさないというか、繁殖試験の成績で低体重とか出たので追加実験されていますね。そういう立派な施設なのに、どうして一番最初の肝心な、それも繁殖能というのはこの試験しかないのに、n が半分でね。

○企業関係者

雌で妊娠をしなかったものに関しては、別の雄を使って。

○中塚専門委員

ですから、雌はわかるのです。雌に影響はないというのはわかる。

○企業関係者

雄で妊娠をさせているので、その雄に関してはそんなに問題がないかなと思うのです。

○中塚専門委員

その数字の最初が 52%とかという数字が出たので。

○企業関係者

おっしゃるとおりなのです。ぐうの音も出ないところなのですが。

○中塚専門委員

最初申請されたのは農水省ですか。

○企業関係者

はい。

○中塚専門委員

何も指摘は来なかったですか。

○企業関係者

特にありませんでした。残っていないので。

○中塚専門委員

影響があるかないかという、私もこのデータから影響があるとは思わないし、評価されていると思うのですけれども、そもそも試験系として成立していない実験を評価資料にされる。ほかの実験だと追加実験されるなら、雄もすべきではないのかなというのがコメントです。結構です。

○企業関係者

ありがとうございました。

○堀部課長補佐

あとは評価できるかどうかはまた別途ご審議をお願いします。

○中塚専門委員

評価はできますから。

○西川座長

続けて 3 点目、お願いいたします。

○横山課長補佐

毒性のほうは以上だったのですけれども、動物のほうはいかがでしょうか。

○玉井専門委員

動物代謝のほうなのですけれども、基本的にはコメントに対して答えが来ているのでほぼこれでオーケーなのですけれども、例えば抄録の代謝の 26 ページのところなのですが、次の試験結果の臓器、組織中放射能分布のところの 4 行目ぐらい。しかしながら、総じて血中放射能濃度と同程度か、もしくは低く、顕著な蓄積の可能性を認める臓器及び組織はなかったと書いてありますけれども、その次の代謝 27 の表 1 を見ると、脂肪組織は明らかに高いのです。特に例えば左、 ^{14}C の標識体を見ると、例えば 4 時間で脂肪と血液と濃度は 229 と 190 でほぼ一緒なのですけれども、48 時間までいくと脂肪が 135 に対して血液が 2.3 とかもう圧倒的に残っているので、やはりこの記載はおかしいのではないかということですね。だから、ここは組織がなかったではなくて、あったというのが事実

ではないかということに対して何か訂正が必要かというのが1点です。

いかがでしょうか。

○企業関係者

今の御質問に対してお答えいたします。

御指摘のとおり、脂肪についてはクリアランスがほかの臓器等に比べて非常に遅い、遅延しているということは事実でございまして、それにつきまして2行目のところに、体毛もそうなのですけれども、脂肪及び体毛を除いてクリアランスは良好であったと。脂肪中の放射能半減期は非常に長くて20～50。ということは、明確に遅延したということは前の行で述べさせていただいておりまして、これは言葉の問題なのですけれども、それ以外のところでは総じて遅延とか明らかに蓄積傾向があるような臓器はなかったという意味で、最初の2行目のところの脂肪と体毛を除いてという意味で書いてしまったのですけれども、そこが誤解を生じるようであれば、先生の御指摘のとおり、書き直しをしたほうがよろしいかと思えます。

○玉井専門委員

ぜひ加えていただければと思います。

○企業関係者

承知いたしました。

○玉井専門委員

もう一点ですけれども、代謝12のところの代謝物が腸内細菌によって生成された可能性があるという点ですけれども、これも例えば代謝28を見ると、ここの対応する代謝物が肝臓の中に見られていますので、これは必ずしもできたかどうかはつきりは言えませんけれども、腸内細菌で生成されたということは必ずしも言えないので、この辺もそういう可能性を残すような形で訂正されたらと思います。

○企業関係者

今の御指摘についてお答えいたします。最初の代-1につきましては、1981年に実施された試験でございまして、この試験を見ますと尿からはエステルが開裂していないものは全く見られていないということもありまして、このときにはそういう可能性として腸内細菌ということを書かせていただきましたが、先生から御指摘いただきました代-4につきましては1989年のものでして、そこでは御指摘のとおり、わずかではありますけれども、エステルで水酸化されているものが臓器のほうから若干出ているということで、考えられますのは2通りございまして、先生の御指摘のとおり、体内に入ってからそのような代謝を受けるということが1つと、もう一つは、あくまでも可能性でございまして、消化管の中で水酸化を受けたものが吸収されて、それが出てきている。非常に量的に微量なものですから、そういうことも全くないわけではないだろうということで、両方の可能性が考えられるところだと思います。その辺については、両方の可能性が考えられますので、そこを片方だけではなくて、両方を記載するという事で対応させていただきたいと思

ます。

○玉井専門委員

ぜひお願いします。

○企業関係者

承知いたしました。

○山添委員

この物質は臭素が抜けるのですが、臭素がどういう形で抜けて排泄されているのかという情報がもしおありでしたら教えてください。

○企業関係者

排泄がどうなっているかというのは臭素そのものを追っていませんので、すみません、わかりかねますけれども、通常、このような物質の場合、体内のチオールで脱臭素されるというのは恐らく一般的な知見ではなかろうかと思うのですがけれども、この場合も恐らくはラットの体内にあるチオールによって、それとの反応で脱臭素が起こってくるのではないかと考えております。

○山添委員

脱臭素が起きるのは確かにグルタル酸のような反応で起きるのですがけれども、それは炭素の母核にグルタル酸が攻撃して結果的に臭素が抜けるのであって、こういう化合物の場合の反応だとグルタル酸のコンジュゲートがつかまらないといけないのです。一方でそれがほとんど出てこないで、そうではないのではないかと。

なぜお伺いしたかといいますと、臭素の分子、 Br_2 で出ていった場合に精巣毒性が出る可能性がありますよね。そういうことが気になるので、そのところで本当にデータをとってらっしゃるのか、とってらっしゃらないのか。今日、先ほどのところと関連するのは、雄のほうに毒性が出ている可能性があるのはそういう可能性はないのかということで、データはないということですね。

○企業関係者

そうですね。臭素の同位体を使った試験はありませんので、臭素が外れた後、どういう形で体内に残存するのか、あるいは排泄されていくのかというのは残念ながら見ておりません。

○山添委員

わかりました。

○企業関係者

すみません、今の質問に関連して、一言つけ加えさせていただいてよろしいでしょうか。

今、雄の精巣への影響のことを先生がおっしゃられていましたけれども、一応雄の精子形成能についての検査をしまして、137 ページに書いてありますが、 F_0 では特に影響が認められなかったというので、確かに交配動物は少なかったのですが、動物についての精巣への影響は見られていないと考えられると思います。

○山添委員

一応わかりました。

○西川座長

ほかにありましたか。

○横山課長補佐

加水分解試験はよろしいですか。

○本多専門委員

大丈夫です。

○横山課長補佐

以上だと思います。

○西川座長

以上ですか。ほかにないようでしたら、これで企業関係者との質疑応答は終了したいと思います。どうもありがとうございました。

(企業関係者退室)

○西川座長

それでは、残りの時間を使って、動物代謝、植物代謝を審議すればよいですね。

事務局から、植物代謝から説明をお願いします。その前に最初から。

○齋藤係長

それでは、7ページをお願いいたします。

化学名でございますが、網掛け部分でございますけれども、本多先生より、カルボキシレートのように思いますけれども、確かにカルボキシレートという記述もよく見るように思いますとコメントいただいております。

8ページでございますけれども、開発の経緯、5行目と、5行目の合成ピレスロイドの合成を與語先生に削除いただいております。また8行目につきましても一部御修正をいただいております。

9ページをお願いします。

各種運命試験につきましては、表1に記載しておりますとおり、トラロメトリンとデルタメトリンの各標識体を用いて試験が実施されております。

10行目の本多先生からのコメントでございますけれども、括弧内を加えたほうがよりはっきりするということで、表中、ベンジル位を御追記いただいております。

12行目から動物体内運命試験でございます。ラットの1本目の試験が実施されております。

10ページ目でございますけれども、4行目、記載順につきまして本多先生、加藤先生より御修正いただいております。また、ボックス内の玉井先生からのコメントでございます

けれども、体毛につきまして後述のラットの3番目の試験にもありますとおり、排泄物のコンタミの可能性があるため、同じような汚染によると考えられる旨のコメントを挿入したかどうかとコメントいただいております。

【事務局より】でございますけれども、申請者に確認したところ、こちらのラットの1本目の試験とラットの4本目の試験につきましては、 $[^{14}\text{C-cyn}]$ にのみ高い放射能度が認められているということのため、ラットの3本目の試験につきましては、ジメチル基投与体についてのみ高い放射能度が認められたということから、ラットの3本目の試験のみ、明らかに排泄物の汚染と考えるという回答がなされております。

続きまして、11ページをお願いいたします。

これは代謝の結果でございますけれども、11行目、代謝物Cにつきまして、本多先生から、デルタメトリンは投与にも使っていますので、一度書いておいたほうが良いということでコメントいただき、デルタメトリンを追記させていただいております。

また、ボックス内の加藤先生のコメント①でございますけれども、 $[^{14}\text{C-met}]$ を投与した場合の糞中の代謝物Sは、 $[^{14}\text{C-gem}]$ を投与した場合の代謝物HやKと同程度認められるということから、代謝物Sも追記したほうがよいのではないのでしょうかとコメントいただいております。11行目に追記をさせていただいております。

また、玉井先生からのコメントにつきましては、先ほど申請者からの回答があったというところでございます。

また、表3につきまして、加藤先生から一部御修正をいただいております。

12ページの排泄の結果でございますけれども、13ページのボックス、5行目でございます。加藤先生、玉井先生より、 $[^{14}\text{C-met}]$ デルタメトリンにつきましては、0～3日の合量ということでございますので、12ページの20行目、3日以内にというふうに修正をさせていただきます。

また、表4でございますけれども、本多先生、加藤先生より、糞中の0～7日の網かけの記載のところでございますけれども、こちらについては抽出性と非抽出性の放射能の合算になっているということで、脚注を入れたほうがよろしいのではないのでしょうかとこのことをいただいておりますので、脚注も記載させていただいております。

12行目からラットの2本目の試験が実施されております。

14ページに血中濃度推移の結果が記載されております。

4行目、玉井先生に一部御修正いただいております。また、表5でございますけれども、申請者に確認したところ、AUCの結果が追記されましたので、評価書のほうにも追記をさせていただきます。

12行目でございますけれども、吸収率につきましては経口投与と静脈内投与後の尿中排泄率の比率から、吸収率は少なくとも50.9%と算出されております。

排泄の結果でございますけれども、15ページ、玉井先生より、2行目でございますけれども、胆汁中ということで御修正いただいております。また、6行目につきましても玉井

先生から御修正をいただいております。

8行目からラットの3本目の試験が実施されております。こちらにつきましては、16ページのほうに分布の結果がございます。こちらの試験について3行目でございますけれども、体毛で高い放射能が認められたということでしたが、こちらについては汚染によるものと考えられたという申請者からの回答がなされております。その回答に伴いまして、事務局のほうで体毛については表中から削除ということでたたき台を作成させていただいております。

続いて17ページをお願いいたします。7行目から、ラットの4本目の試験が実施されております。

①の分布でございますけれども、こちらの21行目のところ、脂肪を除くというように加藤先生に御追記いただいております。また、玉井先生からのコメントにつきましては、先ほど申請者に確認をしたとおりということになっております。

また、表10でございますけれども、本多先生より、18ページの表中、体毛を御追記いただいております。

3行目から代謝の結果でございますけれども、こちらは表11のところ、加藤先生より数値を一部御修正いただいております。

続く試験でございますけれども、20ページにラット5本目の試験が実施されております。こちらにつきましては特段のコメントはいただいております。

動物体内運命試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

幾つかの記載整理を含めた修正案が本多先生、加藤先生、玉井先生から出ております。御指摘どおりに修正されているかどうか御確認いただければと思います。

玉井先生、よろしいですか。

○玉井専門委員

基本的にオーケーなのですが、先ほどのコメントがあったので少し変わるかもしれない。あとマイナーなのですが、14ページの新しく加わった表5なのですが、AUCの単位がまた細かいのですが、もしC_{max}がµg/mLだったらAUCをmLにすると。だから、ppbというのはどちらなのかよくわからないのですが、確認して統一してください。お願いします。

○西川座長

事務局でよろしく申し上げます。

そのほか、加藤先生、本多先生、よろしいでしょうか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

9ページの表1で上から4つ目のところで、¹⁴C-byng と書いたもので、ベンジル基の炭

素を均一に標識したものだということ、ベンジルというのはフェニルについては -CH_2 だけのことを意味しますので、しかも、この場合には実際にベンジル基のフェニルの部分だけラベルしていますね。要するにベンゼン環頼みだけ。だから、これはベンジル基の炭素と言ってしまうと、ベンジル位だけをラベルしたことになってしまうので違ったラベルになってしまうと思う。だから、書くのであれば、ベンジル基のフェニル炭素を均質に標識したものと書かないと違ったものになる。

○西川座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいでしょうか。確認の上、修正をお願いします。

○堀部課長補佐

はい。

○本多専門委員

ベンジル基はベンゼン環の炭素でいいのではないですか。

○山添委員

どちらでもいいです。

○西川座長

ありがとうございます。

○玉井専門委員

16 ページのところなのですけれども、分布のところでも 3 行目の途中から、雌雄とも体毛で高い放射能が認められたがという文章は残して、表 8 から体毛濃度を削除ということでもいいのですか。濃度がないとこの意味がわからないかもしれないのですけれども、どうですか。消してしまうと、ここでわざわざ書いた意味がわからないかもしれない。

○横山課長補佐

表 8 の中に体毛の数字を残して、せっかく本文に書いているのですが、体毛で高い放射能が認められたというのを表の脚注に入れてもいい。汚染。

○玉井専門委員

残すという方針なら、そういうようにしたらいいと思います。

○横山課長補佐

同じようなことがほかの表もそのようにします。

○西川座長

よろしいですか。ほかにございますか。

どうぞ。

○山添委員

今のところで 17 ページのところの 22 行目のところで、投与後比較的早い時期にシアノ基の開裂がありと、この開裂という言葉は正しいですか。脱離ですか。シアノ基が開裂して外れてアミノ基とカルボン酸になるという意味ですか。違いますよね。多分脱離ですよ

ね。搔痒感とかがあるから、シアンが流離しているから搔痒の関係ですね。

○西川座長

事務局で確認の上、修正をお願いできますか。

ほかの先生方、何か今の点について。

○山添委員

そういう意味ですよね。

○玉井専門委員

少なくとも開裂ではないと。

○西川座長

開裂にかえて脱離でいかどうかを確認の上、そのとおりであれば修正をお願いしたいと思います。ありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。ないようでしたら、続けて植物代謝と環境のほうをあわせて説明をお願いいたします。

○齋藤係長

それでは、21 ページの植物代謝をお願いいたします。

わたを用いた試験が実施されておりました、13 行～16 行にかけまして、與語先生から修正いただいております。また、アルファベット順に記載のほうも修正させていただきます。

結果でございますけれども、19 行目でございますとおりに、主要代謝物は代謝物 C、デルタメトリンということで、最大 35.7%TRR 認められたということでございます。10%TRR を超える代謝物としましては、ほかに代謝物 H が 19.2%TRR 認められたということでございます。

22 ページの表 13 でございますけれども、本多先生に一部御修正いただいております。

22 ページの 6 行目から、トマトを用いた試験が実施されております。こちらは 8 行目から 9 行目にかけて、與語先生に一部御修正いただいております。

また、23 ページでございますけれども、こちらは 1 行目から 2 行目にかけまして、本多先生に御追記をいただいております。結果でございますけれども、6 行目でございますとおりに、代謝物 C、デルタメトリンが最大 50.5%TRR 認められたという結果でございます。

表 14 につきまして本多先生より、メタノール層につきましては、オリジナルのように水相のほうが良いのではないのでしょうかということで御修正をいただいております。

24 ページ、1 行目から、キャベツを用いた試験が実施されております。5 行目、與語先生に一部御修正をいただいております。

結果でございますけれども、11 行目のところ、主要代謝物は C、デルタメトリンで、ベンゼン環標識体につきましては 38.2%TRR、ジメチル基標識体投与群につきましては 36.6%TRR 認められたということでございます。

18 行目から、代謝経路につきまして記載させていただきますけれども、本多先生、

與語先生より御修正をいただいております。

24 行目から、土壤中運命試験が実施されております。(1)の好氣的土壤中運命試験につきまして、26 行目でございますけれども、採取地につきましては米国ということで修正をさせていただきます。

28 行目の記載につきまして、本多先生から修文案をいただいております、御修正させていただきます。

また 25 ページでございますけれども、7 行目から網掛けの記載でございますけれども、こちらにつきまして本多先生、與語先生より、それぞれボックス内の中段でございますけれども、修文案をいただいております。どちらの記載がよろしいか、御検討をお願いいたします。

代謝経路につきましては、15 行目、與語先生より御修文をいただいております。

26 ページの表 16 でございますけれども、こちらは CT の結果が追加されましたので、事務局のほうで修正等をさせていただきます。

28 ページの 9 行目から、土壤吸着試験でございます。こちらは試験の結果としましては、18 行目に記載がありますとおり、土壤吸着係数を求められなかったということでございますが、その理由につきまして 13 行～17 行、本多先生、與語先生より御修正をいただいております、一部 15 行目の「水層」という記載でございますけれども、こちらにつきましては與語先生からは「土壤溶液」とコメントいただいておりますので、こちらの記載について後ほど御検討をお願いいただければと思います。

22 行目から、加水分解試験が実施されております。こちらにつきましては、29 ページ、與語先生より 2 行目に御追記いただいております。また 7 行目でございますけれども、本多先生より、異性化によると修正をいただいております。

表 18 でございますけれども、與語先生から、抄録との記載の不一致につきまして御指摘いただきまして、抄録に合わせて修正をさせていただきます。

また、表 19 のトラロメトリンの推定半減期でございますけれども、本多先生より pH 4 と pH 5 で分解速度はほとんど変わらないということで、1 桁間違いの可能性はないでしょうかとコメントいただいております、申請者に確認したところ、数値は報告書どおりということで、その原因につきましては、pH 4 はかなり高低の差が大きく、pH 5 は同じような値で安定していたため、計算上は大きな差が出たのではないかと推察がなされております。

6 行目から、滅菌緩衝液を用いた水中光分解試験が実施されております。

本多先生より 9 行目、測定を御追記いただいております。

また、12 行～14 行にかけて、與語先生に御修正をいただいております。

表 20 でございますけれども、與語先生のほうから、表が見切れてわかりづらくなってしまっているのですけれども、C につきまして B と C と CR と CT と未同定分解物で構成されているため、その構成の分離結果がわかるように記載をすることと御指摘いただきま

して、こちらは見切れてしまっているのですけれども、まず C でくくらせていただくように修正させていただきます。

6 行目から、滅菌自然水を用いた水中光分解試験が実施されております。

9 行目、本多先生に測定を御追記いただいております。

また、表 21 でございますけれども、32 ページに本多先生よりコメントをいただいております。トラロメトリンの異性体 A、B とカルボン酸体の A、B はそれぞれ対応するものでしょうかとコメントいただいております。こちらにつきましては対応することを意図して記載したものではありませんでした。

表の記載として、カルボン酸体の異性体という文言は削除しまして、また分解物 B につきましてもトリブロモデルタメトリンという化学名がございましたので、こちらのほうを記載させていただきましたので、御検討のほどをお願いいたします。

また、表 22 でございますけれども、本多先生よりコメントいただいておりますので、修正をさせていただきます。

8 行目の土壌残留試験につきましては記載のとおり結果となっております。

また、33 ページの作物残留試験につきましては、ページが飛びますけれども、別紙 3、74 ページのところ、本多先生、與語先生よりコメントをいただいております。抄録のデータと突き合わせて見ると幾つかないものがあるということでしたが、こちらの評価書につきましては登録されているもの、または申請中の作物について記載をさせていただきます。また、與語先生のほうからは、罫線の位置について御指摘いただいておりますので、修正させていただきます。

環境につきましては以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

本多先生、與語先生から、幾つかの記載整理を含めた修正案が出ております。

1 つ意見が分かれたのが、25 ページの網掛けの部分でしょうか。とりあえずお二人から御意見を伺いたいと思います。

まず、本多先生、お願いします。

○本多専門委員

意見が分かれているわけではなくて、2 人の書き方の表現が微妙に違っているだけなので、基本的にはそれほど意見は分かれていないと思いますので。もともとの文章が読みにくいなと思って書き直させていただいたというのが意図です。

○西川座長

ありがとうございました。

そうしますと、與語先生、御意見をお願いします。

○與語専門委員

本多先生と同じなので、今、具体的にどちらをどうしたらいいのかというのが浮かばな

いのですが、どちらかを基準にして少し修文すればよろしいのではないかと思います。

○西川座長

内容的にはほとんど同じということですので、どちらを主体にしたらいですか。お二人で相談。

○與語専門委員

相談させてもらっていいですか。すみません。

○西川座長

よろしくをお願いします。

あと、幾つか修正案が出ておりますけれども、恐らく御指摘のとおり修正されていると思いますが、確認中なので手が離せないかもしれませんけれども、何か事務局修正案に少し違うのではないかとというような点がありましたらお願いいたします。

○與語専門委員

私のほうからは特にありません。先ほど 28 ページのところ土壤溶液というところはそちらのほうに変えるという変更ということでよいのでしょうか。

○西川座長

そのように修正します。

○與語専門委員

結構です。

○西川座長

あと非常に細かい点なのですが、23 ページの 12 行目、表 14 に「水層」という。「層」が下の 13 行目の本多先生のコメントの「相」と違うのですが、これはどちらが正しいのですか。

○本多専門委員

多分上の私が修正した上の「層」は間違えて、下の「相」のほうがいいと思います。これはワープロミスです。

○西川座長

表の修正をお願いいたします。

ほかになれば、今、相談されていたところですが、何か。

○本多専門委員

多分 25 ページはどちらでもいいと思うのですが、與語先生の修正案でいいと思います。内容的には同じことを言っている、微妙に書きぶりが違うだけなので。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、與語先生の修正文を主体として、適宜修正を加えたいと思います。どうもありがとうございました。

以上で本日の審議を終了したいと思います。事務局から何か連絡事項等ございますで

しょうか。

○横山課長補佐

トラロメトリンにつきましては今日御審議いただいた内容と、あと申請者から情報が追加されましたらそれを追記して、次回の部会前お送りするようにいたします。

次回はデルタメトリンの御審議を予定しておりますので、それと合わせて次回は総合的に評価いただければと考えております。

次回の会議日程ですけれども、9月18日、木曜日の開催を予定しております。また幹事会につきましては、8月20日、水曜日、今週ですが、開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

以上になります。

○西川座長

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。お暑い中お集まりいただきまして、どうもありがとうございました。