

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第44回会合議事録

1. 日時 平成27年4月22日（水） 14:00～17:00

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（オキサチアピプロリン）の食品健康影響評価について

（2）農薬（トリフロキシストロビン、ベンチアバリカルブイソプロピル）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、井上専門委員、加藤専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、中塚専門委員、山手専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員

（事務局）

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、磯技術参与、河野技術参与、進藤技術参与、山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職、小田嶋係員

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 | 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について |
| 資料3 | オキサチアピプロリン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料4 | トリフロキシストロビン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料5 | ベンチアバリカルブイソプロピル農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料6 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 参考資料1 | 平成27年度食品安全委員会運営計画 |
| 机上配布資料1 | トリフロキシストロビンの農薬抄録確認事項に対する回答 |

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、ただいまから第44回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

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2名の委員が御出席です。

まず最初に、人事異動について御報告させていただきます。4月1日付で専門官でした丸野と専門職の木村が異動いたしまして、後任として専門職として山原、係員の小田嶋が着任しております。

○山原専門職

山原でございます。よろしくお願いたします。

○小田嶋係員

小田嶋と申します。よろしくお願いたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いたします。

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、農薬オキサチアピプロリン、トリフロキシストロビン、ベンチアバリカルブイソプロピルの食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、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として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について。

資料3としてオキサチアピプロリン農薬評価書（案）。

資料4としてトリフロキシストロビン農薬評価書（案）。

資料5としてベンチアバリカルブイソプロピル農薬評価書（案）。

資料6として論点整理ペーパー。

また、参考資料1といたしまして平成27年度食品安全委員会運営計画をお配りさせていただきます。

また、机上配布資料1といたしまして、トリフロキシストロビンの生殖発生毒性における体重の変化についての参考資料をつけさせていただきます。

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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○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

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。

初めに「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」の改正につきまして、事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、資料2を御覧ください。

先般、開催されました農薬専門調査会幹事会におきまして、幹事会及び評価部会の運営等に関する専門調査会決定が改正されました。部会での審議にかかわる内容でございますので、概略を御説明いたします。

このペーパーというのは、幹事会と各部会でどのような審議をやるかというルールをまとめたものなのですが、これまで既に一度食品安全委員会でADIが設定されている剤については、適用拡大等で重版剤となるときには幹事会で全て審議を行っていただいていたのですが、昨年からは急性参照用量の設定が始まっておりまして、重版の剤についてもADIだけがついているものに関しては、急性参照用量の検討をしていかなければいけないという状況が続いております。

幹事会で重版についても審議をいただいていたのですが、かなりの数になってまいりまして、かつ抄録を見たりする可能性もあるということで、幹事会はいったん非公開でやった後、公開でもう一度やり直すという手順を踏んでまいりました。幹事会の先生方の御負担や、公開、非公開ダブルでやるということ、データを全てひっくり返して見直して

ARfDをつけていただくということを考え合わせますと、もはや幹事会で全ての審議をお願いするのは無理だろうということもあり、各部会に重版剤のうち急性参照用量の検討をするものについて審議をお願いしてはどうかということになりました。このペーパーの中で、そのルールを改正したところがございます。

具体的には1ページから幹事会での役割が記載されているのですが、2ページの冒頭です。ここについて、こちらは幹事会でやるものなので、重版剤の中でももう既にARfDまで設定されていて、もう一度重版が来るものは幹事会でやる。

一方で、2ページの下の方から評価部会の役割がありますが、これまでは初版のものを取り扱っていただいたものに加えて、急性参照用量の設定が必要な重版剤についても部会で御審議をいただくということで、2カ所の記載ぶりが改正になっております。

本日御審議をお願いしております剤のうちでも、後半の2剤、トリフロキシストロビンとベンチアバリカルブイソプロピルにつきましては、既にADIの設定は終わっているものなのですが、このルールにのっとりまして、部会でARfDの御検討をお願いするというものでございます。

なお、こちらARfDを御設定いただいた後幹事会に報告して内容を確認するということは今までの初版の剤の何ら変わるものではございません。

まず、資料2について御報告でございました。

また、本日参考資料1として食品安全委員会の運営計画をつけておりますが、こちらは毎年、年の初めでございますので配付をさせていただきました。後ほど御一読いただければと思います。

事務局からは以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、農薬（オキサチアピプロリン）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。

○堀部課長補佐

資料3をお願いいたします。農薬オキサチアピプロリンの評価書（案）でございます。

この剤の経緯につきましては3ページにありますように、平たく申し上げますと、3月に要請事項説明が来て、本日審議をいただくものでございますが、評価書の表のところにも記載させていただいておりますように、国際的に進められておりますグローバルジョイントレビューの枠組みで評価が進められているものでございまして、ジョイントレビューのタイムフレームというのはもう既に評価がほぼ終了するステージまで来ております。

このため、この剤の特に毒性の部分の評価につきましては、幹事会メンバーの先生方に昨年一度御覧いただいたものでございます。その点も踏まえまして表紙に記載させていただきましたが、今回の部会では、植物の体内運命試験ですとか環境のところ、作残のところを見ていただくのと、食品健康影響評価については当然まだまとめ切っておりませんの

で、そのあたりを中心にして御覧いただければとお願いをしたところでございます。部会としては初めてでございますので、剤の概要といただいたコメントについてかいつまんで御説明し、御確認をいただければと思っております。よろしく申し上げます。

この剤の概要でございますが、6ページをお願いいたします。

オキサチアピプロリンという名前の殺菌剤でございます。構造式は6ページ31行目からに記載されたようなものでございまして、原体はラセミ体で、*R*体、*S*体の抗菌活性は同等であるという情報が得られております。

作用機序としましては、7ページにあります。オキシステロール結合タンパクに作用し、卵菌類に分類されるべと病ですとか疫病に殺菌効果を示すものとされております。今回、新規登録申請がなされているものでございます。

安全性に係る試験の概要、まず動物体内運命試験でございますが、8ページ11行目からになります。

ラット①の試験、血中のパラメータについては8ページの23行目、表1に記載されております。抄録を御覧いただきますと、この剤のパラメータとして血漿のパラメータ以外に赤血球のパラメータというものが記載されております。

8ページの一番下から次のページにかけてのボックスにもございますけれども、まず高用量群の $T_{1/2}$ が短いことについては、高用量群の吸収が低くて、消失相での残留放射能のレベルが定量限界未満であったことから、適切に算出されていない可能性があるということ。

それから、前回の打ち合わせの中で赤血球中での $T_{1/2}$ について、低用量群のほうがものすごく長いことの解釈がすごく難しいということで、このパラメータを示しておく必要があるだろうかという指摘がありまして、特にそこまでの意味合いはないだろうということで、削除ということで、今回の評価書では赤血球のパラメータについては記載をしておりません。

玉井先生から、血漿中と同じく赤血球中濃度が高投与量では初期時間のみしか検出されず、分布相の半減期しか出されていないので、消失相まで検出した低投与量ではより長い半減期となっていると思われましてというコメントをいただきました。ですので、このまま血漿のパラメータのみ記載するということがよろしいかどうかだけ御確認いただければと思います。

吸収率でございますけれども、9ページ2行目からにあります。低用量群でも3割から5割弱ぐらい、高用量群ですと1桁という数字が算出されております。

分布でございますが、主要組織、臓器における残留放射能濃度は表2に示されております。 T_{max} 付近では肝臓、副腎、脂肪、膀胱等に高い残留放射能が認められます。

投与168時間後までには肝臓で最も高いのですけれども、非常に僅かな数字となっております。性差ですとか用量、標識化合物の違いによる差ですとか、蓄積性は認められないという結果になっております。

11ページ5行目から代謝でございます。

代謝物については表3に示されております。尿中にはオキサチアピプロリンは検出されない、定量限界未満ということでございまして、代謝物としていくつかのものが出ておりますけれども、量としてはそんなに多いものはございません。

糞中の主要成分は、未変化のオキサチアピプロリンということでございました。

13ページに代謝経路をまとめさせていただきました。ピラゾール環メチル基の酸化とペリジン環及びチアゾール環の開裂、ジフルオロベンゼン環の3又は4位の酸化に次いで起こるピペリジン環又はイソキサゾリン環の開裂、ピペリジン環の酸化と環の開裂とまとめさせていただいております。

13ページ13行目から排泄でございます。

尿糞中排泄試験の結果は表5に示されております。ほとんどが比較的早い時間に排泄されておりました、主に糞中に出てくるというのが数字から御覧いただけるとおりかと思えます。

1点、本文中20行目の排泄率の数字について、加藤先生から修正をいただいております。また、表中も合計の数字について加藤先生から御修正いただいております。ありがとうございました。

14ページ2行目からは胆汁中排泄試験の結果でございます。

表6にまとめられております。ページがまたがっておりますけれども、胆汁中にも低用量群ですと3割から4割程度排泄されているという結果がございました。ただ、性差ですとか標識体の違いというものは認められていない状況でございます。

15ページの2行目からがラット②として、反復投与での試験が行われております。全体をざっと事務局で眺める限りにおいては、単回投与の試験と大きく差はないものなのかと見ておりました。

16ページの2行目から代謝の試験がございすけれども、11行目12行目のところ、この試験はホットを投与した試験なのですが、TARが抜けているのではないかと加藤先生から御指摘をいただきました。TARを追記させていただいております。御確認いただければと思います。

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。

まずいくつか玉井先生、加藤先生からコメントがありまして、事務局で確認の上、適切に修正したということです。

1つ確認したいのは、9ページで薬物動態学的パラメータについてですが、赤血球のデータは削除したということです。これについて玉井先生、よろしいでしょうか。

○玉井専門委員

それでいいと思えますけれども、低投与量と高投与量の $T_{1/2}$ の違いです。これは表1を

見る限りでは6、7倍の差があるので、これは何もコメントなしでも問題ないのでしょうか。

この【事務局より】と書いてある下のボックスの中ですけれども、私も血球中も同じことが起きているというのを実際にこのデータをプロットして見てみたのですが、まさにそのとおりなので、これだけ半減期が違ったのをそのまま書いておいて、それにコメントしなくても問題ないですか。だから、むしろ高投与量ときには消失相をきちんと評価して分布相の半減期のみ見ているので、見かけ上、半減期は短い。でも、実際には多分ほぼ同じではないかと思うのです。

○西川座長

8ページが一番下の【事務局より】のボックスの2つ目のポツです。これを一部追記したほうがよいという御意見でしょうか。

○玉井専門委員

【事務局より】の8ページにある最初のポツのほうです。少なくともこれは血漿中なので表1は血漿中濃度ですね。だから、これについて表1の $T_{1/2}$ の値が10 mg投与と200 mg投与でかなり違いますので、これについて何もコメントなしでは問題かもしれないです。

○西川座長

最初のポツですね。血漿中についての説明です。

○堀部課長補佐

20行目の後ろに1文、文章に入れるという感じですか。

○玉井専門委員

はい。

○堀部課長補佐

わかりました。

○西川座長

それでは、よろしくお願いします。

その他、ほとんど記載整備のみとしますので、特に問題となる修正でなければこのとおりになりたいと思います。どうもありがとうございました。

続きまして、植物体内運命試験と環境も含めて、説明をお願いします。

○堀部課長補佐

17ページをお願いいたします。植物体内運命試験、6行目からまとめられております。

まず、7行目からばれいしょの1本目の試験でございます。こちらにつきましては11行目、散布場所について茎葉散布処理ということで茎葉という文字を與語先生から追記いただいております。

放射能の分布につきましては、3回目処理の14日後で1 ppm近いところから、28日後には0.1まで減少しているということでございます。塊茎中ではさらに僅かということでございました。

代謝物として特段10%TRRを超えるようなものは認められておりません。また、オキサ

チアピロリンの代謝におけるばれいしょ中ではエナンチオ選択性というものはないと考えられたとされております。

19ページ4行目からレタス①の試験でございます。

まず5行目でございますけれども、レタス、括弧で品種としてレタスの学名を記載しておりました。本多先生からのコメントをボックスの中に記載しておりますけれども、これは学名ですので、これが品種として書かれているのはまずおかしいということで、本多先生からの御提案としては「品種不明」としてはいかがでしょうかという御提案をいただきました。

一方で、與語先生からはここを括弧内は「結球型」としてはいかがでしょうかということでございまして、品種は不明で結球型のものだったということだと思いますので、「品種：結球型」というのはなじまないのかと。情報が必要だとすると「品種不明・結球型」ぐらいのほうがよろしいのかと思います。御確認をお願いいたします。

また、こちらも処理部位について茎葉散布処理ということで與語先生から「茎葉」を追記いただきました。

先ほど御紹介しましたように、ばれいしょの試験ではエナンチオ選択性について記載がございまして、本多先生からのボックスの2つ目のポツですけれども、このレタスの部分にもエナンチオ選択性についての記載がなくてもいいですかという御質問をいただきました。そのコメントを受けまして、15行目から18行目にエナンチオ選択性はないと考えられたということを記載させていただいております。御確認をお願いいたします。

こちらの試験でも10%TRRを超えるような代謝物は認められておりません。

21ページ4行目からぶどうの試験でございます。

こちらも7行目、処理部位についての記載をいただきました。この試験におきましては、22ページ表11でございますが、上のほうのピラゾール環のラベルのものでございますけれども、果実で代謝物CとDが10%TRRを超えているという情報がございまして、これらの代謝物につきましては、ラットと共通の代謝物ということで、最終的に暴露評価対象物質の選定の段階では除いているというものでございます。

23ページの4行目に植物の代謝経路について記載しておりますけれども、記載のピラゾール環とピペリジン環の間ということで與語先生から修文いただきました。

7行目代謝物C、D、F及びXと記載していたのを、Fは開裂生成物ではないので、FではなくてX及びYではないでしょうかということで修正をいただきまして、修文をさせていただいております。

23ページ11行目からばれいしょの2本目、ばれいしょには土壌処理の適用がないので、参考資料とさせていただいておりますが、ばれいしょの2本目の試験がございまして。

こちらも処理条件について與語先生から追記をいただいております。こちらでは、いくつかの代謝物が塊茎中で10%TRRを超えているということでございまして、こちらは参考資料でございます。

25ページですけれども、レタスの2本目の試験がございます。

こちらレタスの記載の場所を與語先生から御修正をいただいております。また、先ほどの24ページの表だと思っておりますけれども、本多先生から表の列が右に1列ずれていて最後の数値が示されておりませんということで、表のほうは記載ぶりを修正させていただいております。

26ページ、ズッキーニの試験ですけれども、こちら記載ぶりについて與語先生から修正をいただきました。

未変化のオキサチアピプロリンについてなのですけれども、iso体で24.4%TRR未変化のものが検出されている。ピラゾール体では修正前のおりなのですけれども、実際に同じ処理なのに検出が大きく異なる理由が不明であるということなのですが、【事務局より】で記載させていただいておりますが、主成分が未変化体であったことについて考察がされていなくて、理由がよくわからなかったということもあり、わかっているほうの情報、僅かだというほうを特に記載するという形でまとめさせていただいたものでございます。24.4%というのをクローズアップすべきかどうかについて、後ほど御意見をいただければと思っております。

19行目からの表14でございますけれども、こちらは與語先生、本多先生から記載ぶりについて修正をいただいております。「ND」あるいは「<0.001」と記載していたものについて、基本的には検出できないので「該当なし」とするほうがよいということで、整理させていただいております。

27ページの7行目から、土壌中運命試験でございます。8行目から好氣的土壌中運命試験がございます。

壤質砂土におけるオキサチアピプロリンの推定半減期は84～131日ということでございました。未変化体は経時的に減少して、残留成分としては分解物Bが最大で13.5%TARを認められたということでございます。

28ページ11行目からは好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。

こちらでは、好氣的条件下では処理30日後にも未変化体が多く認められて、代謝物が僅かに認められているということでございました。嫌氣的条件下でも未変化体が認められるということで、嫌氣的条件下での分解は緩やかであったということでございます。

22行目については、パーセンテージを與語先生から修正をいただいたのと、29行目のボックスですけれども、CO₂の発生量についていつの値かということなのですが、20行目の主語から続いておまして処理30日後で文章がつながっておりますので、30日後の数字を記載させていただいております。

28ページ31行目から、土壌吸着試験でございます。吸着係数については表15に示されているとおりでございます。

また、もう一本土壌吸着試験が行われておりますが、こちらの吸着定数については、表16に記載させていただきました。

表16の下から2段目なのですけれどもシルト質壤土と当初記載していたのですが、與語先生から抄録とは違うけれども、抄録に記載してあるUSDA法に基づくところはシルト質埴土だということで「壤」を「埴」に直していただきました。

29ページ15行目から、土壤表面光分解試験でございます。

こちら土壤表面に処理したということが明確になるように文章中を修正していただいております。照射区では、未変化のオキサチアピプロリンは経時的に減少していたということでございます。残留成分としまして、分解物B、C、G、H、Iが検出されたということでございました。

水分含量を調整しなかった条件下でも未変化体は漸次減少しまして、推定半減期が36.3日という結果が出ております。暗所対照区では分解はほとんど認められなかったとされております。

30ページ9行目から、水中運命試験でございます。

10行目から、加水分解試験です。添加量を與語先生から修正いただきました。すみませんでした。加水分解試験においては、オキサチアピプロリンはいずれの緩衝液中でも安定という結果でございました。

また、20行目から水中光分解試験が記載されております。

こちら処理量について與語先生から修正をいただいております。推定半減期につきましては、31ページ表17に記載したとおりでございます。

31ページ、土壤残留試験でございますが、結果は表18に示させていただいたとおりでございます。與語先生から沖積土、火山灰土ということでいずれも「土」を追記いただいたところでございます。

作物残留試験の関係は、31ページ12行目からになりますけれども、オキサチアピプロリンの最大残留値はぶどう果実で0.22 mg/kgでございました。代謝物B、C、Dも分析対象でございますが、いずれの資料においても0.01 mg/kg未満という結果になっております。

また、推定摂取量について計算をしております、結果は31ページ表19、また詳細につきましては後ろ別紙4でまとめさせていただいております。

ここまで、以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの部分につきましては、與語先生と本多先生からいくつかコメントが出ております。確認すべきところを中心に見ていきたいと思っております。

まず、19ページのレタス①の試験ですが、この品種についての記載ぶりは、先ほど事務局からの御提案があって「品種不明・結球型」という記載にしてはどうかということですが、與語先生よろしいでしょうか。

○與語専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは、その下の15行目から19行目にかけて、本多先生からエナンチオ選択性についての記載を追記したほうがよいということで記載されておりますけれども、與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

これもよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは、誤記修正等の記載整備ですが、26ページの17行目から、これは参考資料、ズッキーニの試験ですが、與語先生から10行目の①と14行目の②についてコメントが出ておりますけれども、事務局から説明がありましたように、特に報告書に考察はなくて理由はわからないということでしたが、與語先生、補足はございますでしょうか。

○與語専門委員

これですけれども、参考資料であることもありますので、抄録を見ても、ずっと読んでいくと結局ピリジン環の記載しかないのです。それがあるので、もしも許されるのだったら、この表14のisoのものを全部外してしまっ、文章上もisoの記載を外してしまえばすっきりするのではないかと思いますけれども、それでも構わなければそうしたらいかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

表14からisoに関連する部分を削除してはどうかという御提案ですが、よろしいでしょうか。

事務局、それでよいでしょうか。

○堀部課長補佐

試験が行われているので、isoの部分を外したことを、例えば詳細がよくわからないから記載していないとか、何か注釈が必要でしょうか。

○與語専門委員

具体的なところはまた相談してもいいのですけれども、抄録のところ、結局申請者のほうがあまりたくさん植物から検出されなかったということを行っている、それが理由になるのではないかと思います。

○堀部課長補佐

わかりました。

○西川座長

それでは、そのようにしたいと思います。

あとは特に議論すべきところはなかったかと思うのですが、與語先生、よろしいでしょ

うか。

○與語専門委員

1点だけよろしいでしょうか。24ページの表12なのですけれども、これも参考であるので、本多先生の御提案どおりでいかがでしょうか。要は、isoの代謝物以降は削除でも結構かと思います。

○堀部課長補佐

削除します。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにお願いいたします。

続きまして、毒性について、生殖発生毒性の前までお願いします。

○堀部課長補佐

32ページからでございます。薬理試験以降なのですけれども、2行目のボックスにございますように、長野先生、山手先生、井上先生から特にコメントなしということになっております。

内容をざっと御説明申し上げます。

まず薬理試験でございますけれども、表20に示されておりますように、4セット薬理試験が行われておりますが、全て影響なしということで、最大無作用量2,000という数字が得られております。

急性毒性試験の結果につきましては、32ページ18行目から表21にございますが、ラットを用いた経口でLD₅₀は5,000を超えるという結果になっております。

急性神経毒性試験結果は、33ページ4行目からでございますが、検体投与による影響は認められず、無毒性量は本試験の最高用量である2,000 mg/kg体重であると考えられ、急性神経毒性もなしという結果でございます。

33ページ13行目から刺激性、感作性の試験でございますが、眼粘膜に対しては、検体投与1時間後に全例で結膜の発赤と分泌物が認められておりますが、72時間後には消失しております。皮膚への刺激性と感作性はなかったということでございます。

亜急性毒性試験の結果は、33ページ21行目からになります。

まず、22行目から28日間のラットの試験の結果でございます。検体投与による影響は特になかったということでございまして、薬物代謝酵素も測られておりますけれども、検体投与による変化は認められないということでございます。

さらに、この試験におきましては、血漿中の代謝物が測定されておりますが、その結果についても追記させていただいております。

結果的には、オキサチアピプロリンの代謝能が雄のほうが高いことが示唆されたと6行目に記載されております。

無毒性量については、雌雄ともに本試験の最高用量であるとされております。

34ページ12行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験でございます。

こちらの試験では、神経毒性試験に関する項目も一緒に検査されておりますが、検体投与に関連した影響は認められなかったとされておりまして、この試験でも亜急性毒性と亜急性神経毒性、いずれも無毒性量は最高用量ということでございます。

34ページ26行目から、マウスの28日間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましても、35ページに記載されておりますように検体投与による変化は認められなかったということでございます。無毒性量については、最高用量7,500 ppmと考えられたとされております。

1点だけなのですけれども、この試験におきましても薬物代謝酵素活性がはかられているのですが、3行目の後段でございますように、マウスの試験なのですが、ラットのモノクローナル抗体を用いた測定がなされておりまして、ここにCYPのタイプを細かく1A1、1A2、2B1/2と細かく記載していただいておりますけれども、申請者のほうから、2B1/2、3A2、4A1/2/3というところをCYP2B、3A、4Aに改めたいということで、ラットの抗体を用いているのでラットの表現形になっているのですが、この試験はマウスの試験なので、少し齟齬が出てくるだろうということで、一番後ろの亜種のところ、サブタイプのところを消したいというお申し出がございました。御確認いただけるようであれば、そのように処理したいと思っておりますので、後ほど御確認いただければと思います。

35ページ13行目からは、マウスの90日間試験でございます。こちらでも検体投与に関連した影響は認められなかったとされております。

35ページ25行目から、イヌの90日間試験でございます。こちらでも何の影響もなかったということございました。

36ページ6行目からは、28日間のイヌの試験が行われております。こちらでも毒性影響は何もなかったということございまして、この試験におきましても、16行目からありますが、薬物代謝酵素の発現について、こちらでもラットの抗体を用いて測定されております。先ほどのマウスと同じ理由で、できれば後ろの細かいサブタイプについて削除したいと思っております。御確認いただければと思います。この試験につきましても、動物数が少ないので参考資料という取り扱いにさせていただきました。

36ページ31行目からは、28日間のラットの経皮毒性試験でございます。こちらでも検体投与の影響はなかったということで、無毒性用量は最高用量で設定されております。

37ページ6行目からは、動植物で生成される代謝物Cを用いた28日間の試験が行われましたが、こちらでも検体投与に関連した影響は認められなかったとされております。

長期の試験でございますが、37ページ20行目からになります。21行目から、まずイヌの慢性毒性試験でございます。28行目に記載してございますけれども、4,000 ppm以上の投与群の雌で、有意差はないのですが、肝の絶対重量、比重量の増加が認められておりますが、29行目以降にありますように、肝障害に関連する血液生化学検査や病理の変化が認められなかったことから、毒性影響の可能性は低いと考えられておりまして、無毒性量としては、本試験の最高用量である36,000 ppmと設定されております。

38ページ6行目から、ラットの併合試験でございます。こちらでも検体投与による影響もなく、発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかったということで、無毒性量については雌雄とも本試験の最高用量18,000 ppmで、発がん性はなしと判断されております。

38ページ20行目からマウスの18か月間発がん性試験でございます。こちらでも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。7,000 ppm投与群の雌で肝の重量が増加しているのですけれども、肝障害に関連した病理の変化が認められなかったことから、肝重量の増加が毒性影響である可能性は低いとされております。

ここで、事務局案では血液生化学的検査及び病理と書いていたのですけれども、血液生化学的検査は行われていないということで、西川先生から削除の御指示をいただきました。

本試験においても、無毒性量は7,000 ppmであると考えられ、発がん性は認められなかったとされております。

ここまで、以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

あまりコメントをいただいているのですが、36ページのイヌの28日間試験と、その前の34ページからのマウスの28日間試験におけるCYPの記載について、抗体はラットのものを使用しているので、例えばCYP1A、2Bというところでとどめたいという申請者の意向があつて、事務局ではそうしたいという説明がありました。それでよろしいかと思えますけれども、何か御意見はございますでしょうか。

山手専門委員、どうぞ。

○山手専門委員

本来ならこの毒性試験は、肝酵素はあえて記載する必要はないと思うのですけれども、そうするとその他の試験のところにCYP関係の記載をまとめて入れてもいいのかは思ったのです。ただ、手間としては面倒なので、このまま残してもらって結構です。

ただ、45ページのその他の試験のところには、このCYPを中心とした試験が1つ載っているのですが、整合性を考えるのだったらそのほかにも入るのかと思いましたがけれども、このままで特段結構です。

○西川座長

山手先生の御意見はごもつともで、通常ですと、これはメカニズムに関するその他の試験としてまとめたほうがよいと思うのですが、この記載をできるだけ壊さないようにということで、この剤についてはこのような記載にするということで、よろしいですね。ありがとうございます。

代田専門委員、どうぞ。

○代田専門委員

一つ教えていただきたいのですが、この「ラット抗体」という言い方は適切なのでしょうか。抗原がラットであつて、抗体をつくった動物は別の動物なので、例えば「抗ラット

抗体」とか、動物種の前に「抗」を入れておいたほうが近くなるような気がするのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

通常「抗」をつけます。「抗ラット抗体」のほうが多分正確だと思います。よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは特にはなくて、38ページが一番最後のところに、マウスの試験で血液生化学的検査というのは恐らくやっていないと思って、抄録を見ましたらやはりやっていませんので、これを削除したというところですか。よろしいですか。

なければ、次に生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

生殖発生毒性試験について御説明いたします。評価書39ページを御覧ください。

2世代繁殖試験でございますけれども、この試験におきましては、40ページの5行目に代田先生からのコメントがあるのですが、哺育期間中に用量を調整していきまして、摂取量があまり多くなり過ぎないようにということで、用量を下げて投与しておりますので、摂取量について、そこがきちんとわかるように区別して書いたほうが良いという御意見をいただきましたので、下に20行目から表32の新たな表として、細かく区分した表を追記しております。こちらの表でよろしいかどうか、後ほど御確認いただければと思います。

摂取量を御覧いただきますと、哺育期間中の摂取量も、摂取量として親動物に関してあまり変わらないという結果になっております。

また、当初案では「生育期」という記載をしていたのですが「哺育期」というほうが評価書で一般的に用いられている用語かと思われましたので、「生育期」という記載を「哺育期」に直させていただきました。

試験の結果の概要でございますが、今まで何もない何もないと申し続けてきたところで、ここで初めて毒性所見の表が出てまいります。41ページ表33に毒性所見の表を作らせていただきました。親F₁、児F₂世代の児動物17,000 ppmで、包皮分離完了日齢の遅延、雌では体重増加抑制が認められております。

ジョイントレビューの打合せのときの議論を少しだけ御紹介させていただきますと、包皮分離完了日齢につきましては、F₁世代の児動物の6,000 ppm以上でも若干日数的には長いような数字が出てきていたのですが、こちらは対照群との差ですとか、ほかの群との差を比べますと、影響ととらなくてもいい範囲だということで、影響ととらないという判断がなされまして、F₂の児動物の最高用量群だけとるということで御確認をいただいていたものでございます。

こちらの無毒性量につきましては、親動物では本試験の最高用量である17,000 ppm、児動物では、雌雄で6,000 ppmということになっておりまして、こちらの最小が346という数字になります。この数字がADIの設定根拠として出てくる数字でございます。

41ページでございます。ボックスの場所がいまいちうまくはまっていないので恐縮なのですが、この試験の用量設定試験というものがあまして、こちらについて参考資料として掲載してはいかがでしょうかという御提案をいただきました。この用量設定試験というのが、代田先生のコメントを踏まえて事務局追記としております41ページ4行目からの1世代の繁殖試験でございます。両方の試験にかかわるので、ここにボックスを入れさせていただきます。

こちらは1世代でして、n=10ということで、先生御指摘のとおり使用動物数は不足している。ただ、検査項目としては精子検査までなされたものでございます。参考資料という御提案でございますので、参考資料としてまとめさせていただきます。

所見の表につきましては、所見番号を整理するところまで至らなかったもので、表番号をまだ入れておりませんが、毒性所見を記載させていただきました。

42ページになりますけれども、児動物の20,000 ppmのところ、包皮分離完了日齢の遅延が雌の項に入っております。雄の項に移させていただきます。雄では体重増加抑制と包皮分離完了日齢の遅延、雌では親動物の20,000 ppmで交配前の0~7日、交配前のところで体重増加抑制があるのと、児動物でも体重増加抑制があるということをまとめさせていただきます。参考資料でございますので、無毒性量の設定はしていません。

42ページでございますが、ラットとウサギで発生毒性試験が行われておりますが、いずれも検体投与に関連した影響は認められておらず、無毒性量はいずれも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日で、催奇形性はなかったとされております。

ここまで、以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初が39ページのラットの2世代繁殖試験についてです。

代田先生から、用量は哺育期間中も下げているので摂取量をもう少し詳しく記載してはどうかというコメントが出ておまして、事務局でそのように修正したということです。あわせて「生育期」も「哺育期」という言葉に変えたということです。

この点について、代田先生、何かございますか。

○代田専門委員

このとおりで結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次に40ページの一番下からですが、用量設定試験として実施された試験、1世代のラットの繁殖試験ですが、これも動物の数は少ないけれども、精子検査まで行っているため、参考資料として掲載してはどうでしょうかという代田先生のコメントを踏まえて追加されたということです。

1点、事務局の案の修正として、まだ番号がついていませんけれども、42ページの表の

雌の児動物に見られた包皮分離完了日齢遅延を雄のほうに移動させるという修正が加わっております。この点について代田先生、何かございますか。

○代田専門委員

予備試験ということで実施されていた試験の報告書を見せていただきましたところ、ここに書いたとおり、かなりきちんとした実験をやっておられたということと、F₁世代のところで包皮分離の日齢が遅延という所見がございましたので、ここのところに、用量としてはこちらの本試験よりも高い用量で認められている変化ではありますが、記載してもいいのではないかと思います、このようにお願いいたしました。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、この表については表33ですね。

○堀部課長補佐

追加ですので、34、35と番号が追加されていくと思います。

○西川座長

34ですね。以降、番号が一つずつ増えるということですね。ありがとうございます。

以上で生殖発生毒性については終了ですけれども、よろしいですね。

次に遺伝毒性試験について、説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

遺伝毒性試験でございますが、42ページ20行目からでございます。

まず原体の試験は43ページ、今の表34にまとめられております。全ての試験で陰性ということで、オキサチアピプロリンに遺伝毒性はないと考えられております。

また、代謝物B、C、D、H、Zについて、遺伝毒性試験が行われております。44ページの中ほど、代謝物Cの染色体異常試験でございますが、構造異常で陽性、数的異常で陰性という結果が得られております。代謝物ですので、遺伝毒性の有無に関しての特段の判断はしておりませんが、*in vivo*で行われた小核試験において陰性という結果が得られておりますので、もし何か判断をしろと言われても、特段問題がないと素人的には考えました。森田先生、佐々木先生からはコメントなしということで、コメントをいただいております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

森田先生、佐々木先生から特にコメントはなくて、この事務局案どおりでよいというコメントが出ておりますけれども、お二人とも今日御欠席ですので、そのように取り扱いたいと思います。

続きまして、その他の試験について説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

45ページ3行目から、その他の試験でございます。

4行目から、先ほど山手先生から御紹介がございましたけれども、ラットで14日間反復投与毒性試験ということでやられております。こちらで肝薬物代謝酵素活性の誘導が検討されておりまして、薬物代謝酵素のうち1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄でCYP2B1の増加が認められたということでございます。

14行目からはマウスの免疫毒性試験でございます。本試験条件下では、免疫毒性は認められないという結果になっております。

46ページ8行目からは、内分泌系の関係の検討でございます。

まず雄ラットを用いました15日間反復投与による検討でございますけれども、こちらでも検体投与による影響は認められなかったとされております。

20行目からは、雌ラットを用いた子宮肥大試験が行われておりまして、本試験条件下で、卵巣摘出ラット子宮に対するエストロゲン作用はなかったとされております。

また、29行目からヒト由来細胞を用いたステロイド産生能の影響試験がございますが、本試験の条件下では、オキサチアピプロリンはテストステロン及びエストラジオール合成には影響しないと考えられております。

以上です。

○西川座長

特にコメントをいただいておりますけれども、ないようでしたら、続きまして、食品健康影響評価について説明をお願いします。

○堀部課長補佐

47ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。

動物体内運命試験の結果、ラットでの体内吸収率は低用量群で31.3～48.9%、高用量群では5.56～7.94%と算出されております。

また、低用量群での排泄率については、糞中が43.3～59.8%、胆汁中が29.2～45.2%、尿中が1.53～3.23%でございます。すみません。排泄率のところにTARという単位がついておりますが、ここは排泄率ですので、TARを削除させていただきます。

植物体内運命試験の結果でございますけれども、残留放射能中には、未変化のオキサチアピプロリンのほか、ぶどう果実の中で代謝物C、Dが10%TRRを超えて認められております。

作残試験の結果でございますが、先ほど御紹介したとおり、オキサチアピプロリンではぶどう果実で0.22 mg/kg認められておりますが、代謝物についてはいずれも0.01 mg/kg未満でございます。

毒性試験の結果から、本剤投与による影響はラット2世代繁殖試験における児動物の体重増加抑制及び包皮分離完了日齢の遅延のみでございます。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったとされております。

暴露評価対象物質でございますが、先ほど申し上げましたように、植物の中で代謝物C

とDが10%を超えておりますが、こちらはラットでも認められる代謝物でございましたので、農産物中の暴露評価対象物質はオキサチアピプロリン（親化合物のみ）と設定されております。

先ほど申し上げましたように、無毒性量というよりも毒性が認められたのは2世代繁殖試験のみでございまして、最小値は親動物における346 mg/kg体重/日でございましたので、これを根拠といたしまして、安全係数100で除した3.4 mg/kg体重/日をADIと設定ということで御提案させていただきました。

また、これ以外の所見がございませんので、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響はないと思っておりますので、ARfDの設定は必要なしと御提案させていただいております。

御検討お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この部分についても特にコメントはいただいておりますが、評価書全体を通して何かお気づきの点がございましたら、お願いいたします。

○與語専門委員

57ページ、58ページのところ、この修正でよかったらというコメントを出したのですが、これで大丈夫ですね。

○堀部課長補佐

再度確認させていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。ほかによろしいでしょうか。

中塚専門委員、どうぞ。

○中塚専門委員

45ページのその他の試験の酵素誘導試験で、CYP2B1が増えているというのが、28日のラットの試験は、用量はもっと高いのですけれども、増えていないのです。ここらへんの矛盾というのは何も記載しないでもいいわけですか。矛盾というほどではないかもわかりません。

○西川座長

必ずしも検査の時期が違えば一致しないとは思いますが、山添先生、いかがですか。

○山添委員

もともと2B1というのは誘導しないときは非常に低いので、それとの差を見ると、測り方によっても多少出ているというときと出ていないという判定になっている。その程度の差ではないかと思えます。

○中塚専門委員

それと、同じページの下なのですけれども、記載方法の質問なのですが、陽性対照のデ

一タは載せないということは、陽性対照はポジティブに出ていて検体はネガティブだから陽性対照は書かないというのが普通のやり方ですか。

○堀部課長補佐

ここは普段どおりの書き方でまとめさせていただきます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

代田専門委員、どうぞ。

○代田専門委員

ADIの設定根拠とする346でいいと思うのですけれども、それは親動物でいいのでしょうか。まだ表がちゃんと読み切れていなくて申しわけないです。

○堀部課長補佐

前にも先生から御指摘いただいて御議論いただいたところだと思うのですけれども、数字のとり方は一番低いところとするのですが、親動物とあえて食品健康影響評価に書いてしまったのでぎらついている感じがするので、よろしければ、2世代繁殖試験の346としてしまえば、児動物の所見で親動物の数字をとるので、混乱させないためにこの「親動物」を削除させていただいてもいいですか。

○代田専門委員

私は構わないです。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、オキサチアピプロリンのADIにつきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験における無毒性量である346 mg/kg体重/日を安全係数100で除して3.4 mg/kg体重/日といたします。

一方、ARfDにつきましては、単回経口投与等によって生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、設定する必要はないとしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。本剤の今後の進め方について、説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

まず進め方に進む前に、要約のところに関しても、中塚先生から食品健康影響評価とあわせた修正をいただいていますのと、西川先生からのコメントでスペースを入れるべきところでスペースを落としておりましたので修正させていただき、かつ今、代田先生からいただいた御意見に従い親動物という記載を削除して、要約もまとめさせていただきます。

進め方について御相談なのですけれども、修正箇所は比較的少ないと思いますが、再度、先生方に御確認いただく必要があるか、もしくは事務局にお任せいただいて、そのまま幹事会に上げさせていただけるかだけ御判断いただければと思います。

○西川座長

事務局で確認していただければよいと思いますが、そうではないという御意見があればお願いいたします。

ないようですので、事務局にお任せしたいと思います。

○堀部課長補佐

それでは、事務局で適切に修正させていただきまして、幹事会に報告させていただければと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

続きまして、農薬トリフロキシストロビン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

それでは、資料4をお願いいたします。

資料4の表紙にも説明を記載させていただいておりますが、本剤は適用拡大及びインポートトレランス申請に係る評価依頼に関する今回、第3版の評価をお願いするものです。冒頭で堀部のほうから説明させていただきましたとおり、このような既に一度評価を終えていただいたものについて、今回新たにまた適用拡大ですとか追加データがあったということで御審議いただくものについても、部会で御審議をお願いしたいというものでございます。

今回、追加提出された試験ですけれども、作物残留試験と28日試験の免疫毒性試験になりますので、その点と、今回急性参照用量の設定をお願いしたいと考えておりますので、特にその点を中心に説明させていただきます。

また、その他の試験の部分も、今の目で見ると記載の様式的なものが少し古いというものについては、事務局で既に修正させていただいて反映させていただいている部分もあります。

また、データも例えば濃度の情報があるのに記載していなかったというものについては、今回追記させていただいているという整理をさせていただいているものでございます。

それでは、経緯ですけれども、3ページの一番下から4ページのところを御確認いただければと思いますが、今回第3版の御審議で適用拡大申請、インポートトレランス設定に関連しまして、厚生労働大臣から2015年1月に評価依頼がございまして、評価をお願いするものでございます。

10ページをお願いいたします。このものですけれども、10ページの27行目から構造がございまして、ストロビルリン系の殺菌剤となっております。

1点、33行目から34行目修正させていただきたいのですけれども、33行目からはじめノバルティス社により開発され、その後バイエル社によって開発されたという、わかりにくい記載となっております、特に評価に際して必ず必要という情報でもございませぬので、ここを削除させていただき、33行目からの記載をトリフロキシストロビンは、ストロビル

リン系殺菌剤であると簡潔に書かせていただきたいと思います。

12ページから、動物体内運命試験になります。動物体内運命試験につきましては、既に一度御審議いただいた部分、評価いただいている部分で、今回特に追加のデータなどはございません。玉井先生からは特にコメントはありませんという御意見をいただいております。

14ページの下の方までがラットの試験で、おめくりいただくと、畜産動物の試験になります。15ページになりますけれども、畜産動物のヤギとニワトリの試験がございまして、こちらにつきましては、濃度の情報ですとか、10%TRRを超える代謝物について記載がございませんでしたので、最近の記載ぶりに沿って、暴露評価対象物質を検討するに際して重要な情報となりますので、今回追記させていただきました。

まず、15ページの8行目ですけれども、記載の数字の間違いがあったということで、加藤先生に御指摘いただきました。ありがとうございます。

また、15ページの23行目の下の加藤先生のコメントの部分ですけれども、その上の記載の部分のagとahの数値が異なるという御指摘をいただきまして、こちらは抄録のほうでagとahが入れかわっていることを確認して、評価書（案）には正しい記載をしていたのですが、確認して違う値を記載したということを御説明申し上げずにそのように記載しておりまして、少し混乱を招いてしまいました。申しわけございませんでした。数値といたしましては、正しい値を確認して記載させていただいております。

16ページにつきましては、先ほど御説明させていただきましたとおり、代謝物は種々ございまして、特に10%TRR以上を超えるものについて、残留量とともに記載させていただいております。

16ページの16行目から、植物体内運命試験でございます。こちらにつきましても、追加データはございませんが、一部、残留値のデータなどを追記させていただいております。

17ページをおめくりいただきまして、きゅうりの試験がございまして、この(2)のきゅうりの試験では、小型果実と大型果実を採取して分析はしているのですけれども、前版までの評価で、大型の果実だけ評価書に記載して評価していたというものでございまして、多分、大型果実のほうが実際の収穫時期のものであるので、それだけ評価したのではないかと思われるのですけれども、記載ぶりについてこのままでよろしいかどうか、再度、與語先生に御確認いただければと思います。

18ページのてんさいにつきましては、6行目、処理後の時間を與語先生に追記いただいております。

植物については、ほかは特にございませんでした。

20ページの23行目から、土壌中運命試験でございます。特に追加の試験などはございませんが、21ページをおめくりいただきまして、31行目の下線の部分ですけれども、脱着平衡定数の情報がございましたので追記させていただいたところでございまして、こちらの数字は1段階と2段階のデータがございまして、2段階目まで含めて事務局で案として記載

したのですけれども、1段階目、2段階目をどのように扱うのですかという與語先生からの御質問をいただいているところでございます。

事務局といたしましては、実施されている試験の情報を全て記載してしまった次第でございますけれども、特にこうすべきという決まりはなかったのではないかと思います。どのように整理したらよろしいか御指示いただければと思います。申しわけございません。

22ページの7行目からの水中運命試験につきましても、追加のデータはございませんでしたが、一部記載整備をしております。18行目の分解物m、nが生成されたというところについて、情報がなかったのを追記させていただきました。さらに、與語先生から下線部60℃という条件であるということを追記いただきました。ありがとうございます。

24ページの(5)の水中光分解試験ですが、網かけの6行目から8行目の部分ですけれども、抄録の情報と違うということで、與語先生から御指摘をいただきまして、これは前回までの評価で半減期を再計算させているものです。その数字を前回までの評価で御確認いただいて、評価書はこのように直っているのですけれども、抄録に反映されていなかったということで、このような違いが出てきたものでございます。紛らわしいので、できるだけ抄録には反映するようにということで、事務局から申請者に伝えさせていただきたいと思っております。すみませんでした。

25ページ10行目から作物残留試験になりまして、今回、みかん、なつみかん等のかんきつの国内の試験が追加されました。最大残留値がみかんの果皮となりましたので、修正させていただいております。與語先生から果皮のデータの記載順について御質問かございまして、具体的には、評価書の53ページから別紙3というものがございまして、作物残留試験の成績をまとめているものでございます。

53ページの中ほどにうんしゅうみかんの果肉のデータがありまして、55ページの一番下に果皮のデータが離れたところにあるので見にくいという御指摘です。これは慣例なのですけれども、摂取量の食品の順番に合わせて、後で摂取量の計算をするので、どうもその順番にまとめるということであったようです。まずは御説明させていただきます。お願いいたします。

25ページの20行目から(2)として、海外の試験になります。試験といたしましては、ブラックカラントのデータが追加されております。この(2)の項目自体の記載がなかったのですけれども、最近国内と海外で結果を分けて記載していることから、(2)として新たに記載をさせていただきました。最大残留値としましては、既提出でしたぶどうのデータの値が最大残留値となっております。

26ページの3行目からのボックス内にございますけれども、與語先生と本多先生から、海外作残の最大残留値の採用の仕方について御質問をいただきました。基本的には国内と同様で、登録されている使用方法ですとか、使用機序の範囲内で拾ってくるということをしているのですけれども、残念ながら、海外作残につきましましては使用方法が明確でないものがございまして、そういった場合には得られているデータから最大値を持ってきて評価

書に記載している次第でございます。本多先生は今日お休みですけれども、その点については御了解いただいているところでございます。

その後の後作物等については特にコメント等はございません。

27ページの21行目（6）の推定摂取量につきましては、新しいデータに基づきまして、再計算して修正をさせていただいております。

残留までは以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、動物代謝については、加藤先生から数値の訂正に関するコメントが15ページにあります。同じページの19行目から、代謝物ag及びahの数値が違っているのではないかというコメントが出ておまして、事務局では抄録でagとahが逆になっていたという説明がありました。加藤先生、この修正案でよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは、16ページに一部残留値についての記載がなかった部分について、追記されたということです。5行目から10行目に関するところです。

次に、植物体内運命試験については、與語先生からいくつかの記載整備等が出ております。まず17ページ、きゅうりの試験について、これは15行目に関するところで、22行目からのボックスについて與語先生からコメントが出ておまして、事務局より、果実は大型のみ評価書に記載しているということですが、與語先生、よろしいでしょうか。

○與語専門委員

もしよかったら、最初の13行目のところ、そこだけ果実（大型）としたらどうかと思うのです。なぜかということ、大型と小型の違いは20センチなのです。小型でもかなり大きいですね。食べるのではないかと思うのです。

○西川座長

失礼しました。13行目「果実」の後に（大型）をつけたらどうかという御提案ですけれども、よろしいですね。

○横山課長補佐

それでは、果実（大型）と記載させていただきます。

○西川座長

よろしく申し上げます。

あとは記載整備等ですが、21ページの土壤吸脱着試験について、31行目に脱着平衡定数に関する記載を追記したという事務局からの説明に対して、與語先生から2段階の両方であるのか、1段階目だけであるのかというコメントが出ております。

與語先生、補足の説明をお願いできますか。

○與語専門委員

土壌に対する農薬の吸着の試験とか脱着の試験、それぞれ普通は1回吸着試験をやって、その状態から今度は1回脱着試験をやる。その後、さらになかなか脱着しにくいものはもう一回とかやることはあるのですが、基本的には1回の吸着と1回の脱着でデータを出すのかと思いますので、1回目だけのものでまとめたほうがいいのではないかというのが私の考えです。

○西川座長

そうしますと、この部分をどのように修正すればよろしいですか。

○與語専門委員

数値はすぐに出てこないのですけれども、抄録の数値を見ればその数値がわかりますので、そこだけ修正すればいいかと思うのです。

○西川座長

それでは、與語先生に案を作っていただいて、事務局でまとめていただくということにしたいと思います。

○横山課長補佐

数値の確認ですので、事務局で確認して修正いたします。

○西川座長

そのようにお願いいたします。

22ページ18行目は60℃を追記ということで、與語先生からです。

24ページ6行目から8行目の部分、これが抄録の値と異なるということですが、事務局から説明がありましたように、これは抄録の後、申請者によって修正された値を採用しているということで、抄録についても修正を申請者をお願いするという事です。

與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、25ページ、作物残留試験（国内）の部分で、18行目からのボックスで、與語先生からうんしゅうみかん(果皮)が表の最後にくる理由は何ですかということでしたが、事務局からは慣例でこうなっているということですので、御了解いただければと思います。

○與語専門委員

了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

25ページの（2）作物残留試験（海外）について、これは今回追加された試験になります。

す。この点について、與語先生から最大残留量についてのコメントが出ておりまして、まず、その点について與語先生から補足説明をお願いできますか。

○與語専門委員

いただいた書類に「7」のところの下線が引いてあったので、なぜかと思った質問なのですが、事務局から説明があるように、これはオランダの数値が入っているのですか。わからないですけれども、スイスでは14日になっているし、ほかの国ではそれが明記されていないということです。いずれにせよ最大残留値を探さなければいけないのですが、それでいくと、事務局の説明にあるように、海外でいつが処理時期としていいかわからないということなので、出ているデータの中から最大のものを見て、それを残留値とするということですので、それはよいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

本多先生からも了解しましたという回答が出ておりますので、このとおりにしたいと思います。

27ページに推定摂取量の修正が出ておりますが、これも事務局で確認した上での修正ですので、それでよろしいかと思います。

ほかに今までのところで何かお気づきの点はございますか。

ないようでしたら、続きまして、毒性に入ります。とりあえず慢性毒性、発がん性試験の前まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、28ページをお願いいたします。

今回追記した試験というのは免疫毒性試験です。そのほか、今回急性参照用量の御検討をいただくに当たって必要と思われる情報など、追記をしております。あとは若干記載整備などもしているものでございます。

28ページの表8が一般薬理試験の概要となります。マウスの経口投与のデータがございまして、一般状態ですけれども、最小作用量が1,500 mg/kgとなっております。1,500 mg/kgでは自発運動の軽度抑制ですとか眼裂の狭小、その上の5,000 mg/kgでは立毛、閉眼が認められております。

29ページをおめぐりいただきまして、JMPRの評価書に、表10の代謝物のg、y、y1のデータがございましたので、事務局で追記をさせていただきましたが、いずれも2,000超という結果でございます。

表9を御覧いただきますと、ラット、マウスともLD₅₀は5,000超というかなり大きな値となっております。症状ですけれども、5,000 mg/kgで接触に対する過敏反応、唾液過剰分泌、流涎ですね。軟便又は水様便、泌尿・生殖器周囲の黒ずみ及び湿潤ですとか、マウスですと立毛、うずくまりといった症状が認められております。

30ページの2行目の(2)の急性神経毒性試験です。こちらも審議済みのところでござ

いますけれども、最近急性神経毒性の有無を特に記載することとされておりまして、それに沿って、本試験では2,000 mg/kg体重でも検体投与の影響がなかったということで、記載整備をして急性神経毒性は認められなかったとさせていただいております。山手先生からは御了解いただいているところでございます。

30ページの11行目からの刺激性の試験は、審議済みのところですが、少し御紹介させていただきますと、皮膚刺激性、眼刺激性、いずれも軽度の刺激性が認められたという結果となっております。後ほどイヌの下痢とか嘔吐の御審議をいただくときの参考に少しなるかと思いましたので、御紹介させていただきました。

30ページの22行目から亜急性の試験になります。

まず、ラットの試験です。31行目から少し修正をいただいておりますが、死亡又は切迫と殺の動物についての記載ですけれども、西川先生からコメントをいただきまして、死亡・切迫と殺の数が対照群と2,000 ppm投与群で同じなので、ここに取り立てて記載する必要がなくて、むしろ8,000 ppmで認められた雌4例について記載すべきという御意見をいただきまして、修正させていただいております。

また、ラットで認められた所見ですけれども、表12の軟便とか体重増加抑制とか、こういったもしかしたら単回投与に関連するかと思われた所見について、発生時期を括弧で追記させていただいております。体重増加抑制、摂餌量減少が、雌の8,000 ppmですと投与1週から抑制とか減少の情報がございましたが、反復投与の結果ということと、体重増加抑制、摂餌量減少ともに動いていたので、特に急性参照用量のエンドポイントとしてはピックアップしておりません。

32ページの(2)のイヌの90日の亜急性の試験でございます。所見につきましては表13で、事務局で修正した部分は発生時期の追記などでございます。

まず、井上先生から雄の500 mg/kgのところは肝比重量増加を追記いただいているのですけれども、この150 mg/kgのところの下の方、肝の絶対及び比重量増加で、脚注が150 mg/kg投与群のみとなっております。比重量については、上の用量の500でも出ているので、その点がわかるように御修正いただいたものでございます。ありがとうございます。もともとの事務局の記載がまずくて、すみませんでした。

こういった場合に、絶対重量が150だけで比重量が150以上で出ているので、肝の絶対重量が150のみという脚注の修正で直させていただいたほうがもしかしたらわかりやすいかと思えます。もともとの事務局の記載がわかりにくくて申しわけございませんでした。少し工夫させていただければと思えます。

西川先生から、リンパ節の萎縮等の変化というところですが、リンパ節の萎縮性変化と御修正いただいております。

また、表の雌の150 mg/kgの所見の中のカリウム減少の部分を削除させていただきました。これは33ページの4行目からの【事務局より】の①になるのですけれども、この所見はむしろ増加しているのですが、用量相関性がないということで、所見として削除させて

いただいたというものでございます。

もう一つ【事務局より】で説明させていただいているのが、②になります。嘔吐と下痢なのですけれども、JMPRの評価書でイヌは胃腸への影響に関して感受性が高く非特異的な所見の一つであり、全身的な影響ととらえるより局所的な刺激作用によるものと考えたという記載がございまして、これを参考にさせていただいて、こちらの評価書（案）では急性参照用量のエンドポイントとしてはピックアップしてございませんが、どのように考えたらよろしいか御審議いただければと思います。

山手先生、長野先生からは了解という御意見、井上先生から眼刺激性試験で軽度の刺激性が認められたことなどを根拠に胃腸粘膜刺激性があると考えたということ、ほかの先生の考え方を伺いたいという御意見をいただいているところでございます。

34ページにまいりまして、(3)は経皮の試験で、特にコメント等はいただいております。

亜急性まで、以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

28ページの一般薬理試験からで、表8にその症状が見られた用量を追記したということです。これは問題ない。

29ページ、急性毒性試験で、これも同様に用量の見られた群を書いたということです。表9で今気がついたのですけれども「水溶便」の「溶」が違っていますね。「様」、木へんです。

あとは現行の記載ぶりに合わせて修正してあるということで、31ページにラットの90日試験があります。これは対照群と同数の死亡例について記載があった2,000 ppm群については必要ないと思いましたので削除で、そのかわり雌の8,000 ppm群での所見を表12に記載したということです。よろしいでしょうか。

32ページ、イヌの90日試験について、表のいくつかの修正があるのですが、まず表13、500 mg/kg体重/日の雄の群で、井上先生から肝比重量の増加を加えたほうがよいということでしたが、事務局の説明では、脚注に工夫をして記載することで対応したいということだったので、井上先生いかがですか。

○井上専門委員

事務局の対応でいいと思うのですが、ただ1点確認させていただきたいことは、最高用量が毒・47ページの臓器重量の表を見ると比重量だけが有意差があるので、そこを気にしながら脚注を書かなければいけないのかと思っていました。

○西川座長

抄録を確認して、そのように脚注を確定していただければと思います。

まず表からいきますと、500の雌の群でリンパ節の萎縮等の萎縮性変化、これはくどいので、萎縮性変化にまとめてはどうかというコメントを私から出しました。萎縮等といい

まして「等」に入るのは、抄録を見ますとうっ血なのです。したがって萎縮性変化ということにしたいと思います。よろしいですね。

33ページ4行目からの【事務局より】のボックスで、雌のカリウムの減少というのは削除ということで事務局からの提案がありまして、山手先生、井上先生からそれでオーケーという回答が出ております。そのようにしたいと思います。

②について、150以上の群で認められた嘔吐、下痢について、イヌでは消化管への影響に対する感受性が高いという非特異的な所見であること等によって、JMPRでこの所見をARfDの設定根拠としていないということ、それについて長野先生、山手先生からその考え方でオーケーという回答が出ています。

井上先生はJMPRの考え方と同様にARfDの設定根拠としないことに同意するけれども、ほかの専門委員の考え方を聞きたいということで、これについてはARfDの設定根拠としないということにしたいと思います。引き合いに出しているのは、眼の刺激性試験での軽度の刺激性ということですが、刺激性とか感作性のみではなくて、腸内細菌に影響があれば軟便とか下痢に來ますし、そういう意味であまり刺激があるからということにだけ限定して考えるのはどうかと思いますけれども、いかがですか。

○井上専門委員

確かに下痢の原因として考えられることは先生がおっしゃるようなことも一つにあるかと思うのですけれども、イヌでよく嘔吐や下痢が起こるとは言われていますが、具体的に今回に関して何が原因かという考え方をこういう考え方でいいのか、あるいはほかの考え方があるのかをほかの先生に御意見をいただきたいと思って、このように書きました。

○西川座長

私の考えは今申し上げたとおりですけれども、長野先生いかがですか。

○長野副座長

私は事務局からの質問が、今回のイヌで見られた嘔吐、下痢、これが急性参照用量としてのエンドポイントにするかどうかと言うことだと思いました。すると、急性参照用量のエンドポイントについてのガイダンスを見ますと、胃腸管への影響の場合には、その刺激性でないことを確認しなさいということが書いてありまして、今回の例では今、井上先生がおっしゃったように、眼とか皮膚に刺激性があるということで、刺激性ということ考えたほうがいいのかということなので、今回の事務局からの質問に対しては、急性参照用量としてのエンドポイントとしなくていいと考えました。

○西川座長

わかりました。私の説明が変なことを言ったみたいですね。むしろ刺激性と関連づけたほうがということですね。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

刺激性という観点からいえば、井上先生が言われた眼の刺激性試験からイヌの胃腸管の

刺激が同等のものであるという見方は、私はできないのではないかと思います。基本的に用いている動物あるいは目的が違うので、この刺激性と胃腸管の刺激というのは分けて評価すべきではないかと思います。

嘔吐、下痢というのは、確かにイヌはちょっとした保定の仕方によっても嘔吐したり、飲ませたカプセルを後から見るとぽっと吐いていたりすることがよくありますので、私は事務局の書かれているような方向で、急性参照用量の場合の参照にならないのではないかと思います。

○西川座長

そういうことで、結論的にはイヌの嘔吐、下痢については急性参照用量のエンドポイントにしないということにしたいと思います。

○井上専門委員

今回はということですか。

○西川座長

そうです。

ほかになれば、続きまして、慢性毒性、発がん性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

34ページをお願いいたします。

イヌの長期の試験でございます。1年の試験でも嘔吐、下痢が出ております。投与初期からございますが、90日と同様に急性参照用量のエンドポイントとは提案しておりません。

35ページにそのことについて【事務局より】でお尋ねさせていただいております。90日と同様のお考えをいただいたところでございます。

35ページの(2)併合の試験でございます。所見につきましては、表16に発生時期などを追記させていただいておりましたが、特に投与後すぐというものはあまりないのかと考えて、特段何もピックアップしておりません。

また、15行目の血管腫については背景データの範囲内でありという記載です。腸間膜リンパ節の血管腫についての記載ですけれども、先ほど西川座長から御指摘いただきまして、抄録の毒-88に背景データの記載があるのですが、発生率が範囲内でないという御指摘をいただきまして、少し御確認をお願いしたいと思います。

毒-88ページにデータがございまして、御覧いただければと思うのですが、下のほうに表17がございます。腸間膜リンパ節で認められた発生頻度と背景データがまとめてありまして、最終と殺、全動物とも、発生頻度が順番に12.5%、10%とございまして、背景データの幅の大きいほうが11.54、6.78ということで、ぎりぎり近いですけれども、入っていないという結果となっております。記載ぶりがこれではまずおかしいと御指摘いただきました。

これにつきましては、背景データもそうですけれども、その下の行の16行目に生存率が

高かったということも判断の根拠としていると思われます。評価書の記載を修正させていただいてよろしいということであれば、血管腫については背景データの範囲内でありというところを削除か、又は背景データと同程度の発生頻度でありという、修正という場合にはどちらかと思いましたので提案させていただきます。御検討いただければと思います。

36ページにまいりますと、マウスの試験で、投与後すぐという所見はございませんでした。

長期は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

34ページのイヌの1年間の試験について、表14に症状の発生した時期が追記されておりまして、嘔吐、下痢を急性参照用量の設定根拠としないということについては90日試験同じであるでよいかという問いかけに対して、長野先生、山手先生、井上先生からオーケーですという回答が出ております。

35ページ、ラットの2年間の併合試験について、これも表には症状等の発生時期が追記されておりまして、15行目に腸間膜リンパ節における血管腫に関することですが、抄録を見ますと、背景データを僅かに超えているような事実がありましたので、このままでは少しまずいということで、例えば背景データと同程度であり、あるいはこの背景データに関する記載は削除してはどうかという事務局の提案があったわけですが、この点について御意見をいただきたいと思ひます。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

ラットのリンパ節の血管腫ですね。データの範囲内ではないので、同程度という表現にとどめておいていいと思ひます。

○西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

有意な増加がある。そうすると、何らかの理由で消す必要があると思ひます。背景データを切ってしまうと、切ったという理由がなくなってしまうと思ひます。そういう意味では今、抄録に書いてあるのと同じような、背景データと同程度であったという記載が一番妥当かと思ひました。

○西川座長

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

今の長野先生の御意見に同意です。

○西川座長

それでは、背景データと同程度でありということに記載を修正したいと思います。ありがとうございました。

マウスの試験については、これも症状等の発生時期が書いてあるのみで、特段コメントはいただいております。よろしいでしょうか。

それでは、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

36ページをお願いいたします。生殖発生毒性試験で、まず（1）2世代繁殖試験になります。

おめくりいただきまして、表20になりますけれども、親動物の体重増加抑制の発生時期など追記させていただいております。

38ページの（2）のラットの発生毒性試験になります。【事務局より】に沿って説明させていただきます。

まず①ですけれども、もともとの評価書の記載8行目、100 mg/kg体重以上で体重増加抑制が認められたとあったのですが、100 mg/kgのところは補正体重であって、補正していない体重が増えていたのが1,000 mg/kgだったので、その旨少し具体的にというか、区別して記載させていただきました。中塚先生から体重増加抑制には変わらないから別に区別しなくてもということだったのですけれども、もしかしたら急性参照用量の御判断をいただくときに少し細かく見ていただいたほうがいいのかと思ひまして、記載はこのままにさせていただきます。

②ですけれども、その1,000 mg/kgで認められた体重増加抑制についてです。増加量に関しまして0～6日、6～11日と集計して統計検定が実施されておりました、その結果ですと6～11日の増加量に有意差があったのですけれども、毎日測定されている実体重につきましては、増加抑制は妊娠8日以降でした。妊娠6日から投与しているということもあること、その程度が僅かだと事務局では思ってしまったことから、急性参照用量の設定根拠とはしませんでしたとお問い合わせさせていただきました。

おめくりいただきまして、中塚先生から妊娠6～7日、投与1日後までの増加量をお示しいただきまして、同期間の体重増加量に関して統計、有意差検定が必要と御指摘いただきまして、今日の机上配布資料1のとおり確認をさせていただきました。

机上配布資料1を御覧いただければと思うのですけれども、1ページ目がラットの結果になりまして、妊娠6～7日の増加量について数字が示されるとともに、統計検定の結果が示されまして、対照群3.8 gの増加に対して1,000 mg/kgでは0.6 g減ったということがございます。ただ、申請者の説明としましては、その下にも表がありまして、投与開始日の投与前の体重と次の日の体重を比較するとほとんど差がないということで、急性影響ではないという説明がされたものでございます。

これに関しまして、代田先生から、1,000 mg/kg群で投与初日から翌日の体重増加量が有意に低値を示して、その次の日、8日から有意な実体重の低値として反映されているの

で、24時間以内の毒性影響と判断されますという御意見をいただいたところでございます。急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかという点を中心に御審議いただければと思います。

39ページの(3)の試験ですけれども、ウサギの試験です。こちらにつきましても【事務局より】に沿って説明させていただきます。こちらも体重増加抑制が妊娠7～16日の増加量で集計されておりまして、こちらですと統計学的に有意だったのですけれども、実体重としましては13日又は14日から有意に低値が認められるという結果でしたので、急性参照用量の設定根拠としなかったとお問い合わせさせていただきました。

投与1日の間の増加量について確認しまして、机上配布資料1の2ページ目を御覧いただければと思うのですけれども、変化量と体重の比較の表が出てきておりまして、上の表が変化量になりますが、対照群では5g増加しているのに対して、250 mg/kg投与以上ですと39g又は42g減少しているという結果が出ております。

これに関しまして、中塚先生から御意見をいただいております、個体差が大きいというのは理解できますが、統計学的に有意差があったということは意味のある変化であると思いますという御意見です。2.7 kgの母動物の体重に対し、数10gの変化は多くはないということなのですけれども、15%の体重減、これは1.5%ですか、もっと少ないと思うのですけれども、代田先生やほかの毒性の御担当の先生方の御意見を伺いたいという御意見をいただいたところでございます。

あと、代田先生から御意見をいただいております、40ページの中ほどからになります。まず、EPAの評価について少し御確認をいただいたので御紹介しますと、食品健康影響評価のところを御覧いただくとわかりやすいかと思うのですけれども、46ページにEPAの急性参照用量の設定状況がございまして、46ページの10行目を御覧いただきますと、13～49歳の女性、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に該当するポピュレーションになりますけれども、それに対して、胎児の骨格異常の増加を根拠に2.5 mg/kg体重ということで設定しておりますが、一般の集団に対しては設定なしとしております。

少し説明がございまして、母動物への影響を含め、経口毒性試験で認められた単回暴露に起因する適当な毒性学的影響は認められなかったとEPAでは判断しているようです。

これに関しまして、40ページのとおり代田先生から御説明をいただきまして、【事務局より】ではEPAの設定状況について御説明をさせていただいているものでございます。

代田先生から最終的にいただいたコメントですけれども、40ページの一番下のほうになりますが、250 mg/kg以上の群で投与初日から翌日の体重増加量が有意に低値を示しているけれども、ラットとは異なって実体重に反映されてくるのに日数を要してくるということで、体重に関しては急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいという御意見をいただきました。

また、EPAのほうで胎児への影響を根拠に急性参照用量を設定していることに関しても御意見をいただきまして、胸骨分節の癒合を設定根拠にEPAでは設定しているけれども、

個別データを御覧いただきまして、いずれも部分的な癒合との所見なので、成長に伴い正常になる程度の変化と考えられるということで、骨格発育への影響が出ていることに関しましては、中塚先生から御意見がなければ、急性参照用量の設定根拠とはしないことではないかと考えますと御意見をいただいております。後先になりますけれども、39ページの8行目から9行目にある胎児の影響に関して御意見をいただいたものでございます。

発生毒性については以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、36ページのラットの繁殖試験については、37ページの表20に症状等の発生時期が追記されたということです。特にコメントはいただいております。

38ページ、ラットの発生毒性試験について、1,000 mg/kg体重/日の群における妊娠6～11日目に認められた体重増加抑制、これを事務局の当初の案では急性参照用量の設定根拠としなかったということについて、中塚先生、代田先生からコメントをいただいております。

まず、中塚先生から補足説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

妊娠6～7日、たまたまこの実験は毎日測定していたので統計できると考えて統計を依頼したのですが、机上配布資料1に対象群3.8 g、1,000 mgが-0.6 gで有意差がついているということで、ウサギのばらつきというのはわかるのですが、ラットというのはいくらばらつかないのです。妊娠動物で体重が減少するというのは、私は影響ととったほうが良いと思います。統計学的にも有意差はついていきますということで、この100はオーケーですけれども、1,000は体重減少ですが、急性参照用量のエンドポイントとなる体重増加抑制があったと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

同じことについて、代田先生はいかがですか。

○代田専門委員

そこに書きましたように、すぐに次の日の体重にも低下するという影響が出ておりますので、急性影響、毒性の変化と判断してよいと思われました。

○西川座長

ありがとうございます。

お二人とも1,000のところについての体重増加抑制、実際には体重減少ですけれども、それについて急性影響の可能性があるという御判断かと思えます。ありがとうございました。

それから、39ページのウサギの発生毒性試験について、これも体重増加抑制に関するこ

とで、いろいろやりとりがあるのですが、代田先生は急性変化であるとしても軽微な変化とみなしてよいのではないかというお考えのもとで、EPAではこれをもとにARfDを設定しているのですが、その根拠としなくてもよいというお考えですね。

代田先生、補足をお願いできますか。

○代田専門委員

体重に関しては今、西川先生が御説明していただいたとおりになっております。もう一つのEPAとの比較ということでいきますと、EPAは胎児の骨格異常を指標にしてARfDを設定し、その結果として対象者を限定したということのようでございます。その骨格異常について個別のデータを見てみますと、重篤な変化ではなくて、JMPRなどでは発育抑制というような説明がされていましたが、そういった骨格の成長の遅れという評価でよろしいのではないかと思います。したがって、急性影響ということではない評価でよいかと私は判断しました。

○西川座長

ありがとうございます。

体重の増加抑制も骨格異常も、いずれも急性影響ではなさそうだという御意見かと思えます。中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

私のコメントを訂正したいのですけれども、新しい職場に行ってパソコンと机しかないという状態で、電卓も何もないので暗算でやって、15%ではなくて1.5%ですね。申しわけないです。これぐらいの変化は全然影響ととりません。ですから、体重については急性参照用量のエンドポイントとはしないということと、代田先生の御指摘の骨格、申請者は異常ととっているのですけれども、私もこれは大した変化ではないと思いますので、ウサギではなしということです。

○西川座長

ありがとうございます。

お二人の御意見が一致して、ウサギについては急性影響はなかったという結論になるかと思えます。ありがとうございます。

ほかになれば、次に遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

遺伝毒性、41ページをお願いいたします。

審議済みのところでございますが、表22の代謝物のデータにつきましては、急性毒性試験と同じように代謝物gとyとy1について記載がありましたので、追記させていただいております。追記したのものについては全て陰性という結果です。また、原体を含めて、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御判断いただいている部分でございます。

今回も森田先生から、特に内容については問題ないということかと思うのですけれども、

記載について御修正をいただきまして、御指示に従い修正させていただいております。佐々木先生からも森田先生の修正案に同意ということまでいただいているところがございます。

もう一つ、43ページの28日間免疫毒性試験ですけれども、今回追加されました。ラットを用いて実施されたものです。今回の試験条件下では免疫毒性は認められなかったとまとめさせていただいております。

長野先生から、もう1剤今日御評価いただいたオキサチアピプロリンの記載に合わせて、5行目から8行目のところを修正いただいております。少なくとも静脈内投与でSRBCを投与しているということが明確になっておりませんでしたので、御指示に合わせて修正させていただいております。御確認いただければと思います。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験につきましては、表21について、森田先生のコメントを踏まえて、事務局が確認した上で修正したということです。

佐々木先生もそれに同意するというコメントが出ております。

あとは、表22、代謝物についての情報も、JMPRのドキュメントにあったので、それを追記したということです。

それから、免疫毒性試験については、長野先生のコメントを踏まえて修正されたということです。

長野先生、何かございますか。

○長野副座長

今の免疫毒性の文章なのですが、前の剤に合わせて修正したのですが、7行目の文章、SRBCを投与26日後に静脈から投与しと書いたのですが、日本語としては、SRBCは後ろのほうですね。元の文章にしたほうがいいと思います。投与26日後に静脈からSRBCを投与しと、そちらのほうが正しい日本語と思います。

○西川座長

43ページの7行目。SRBCを前に持ってきたところを、それを元に戻すという御意見です。よろしいですね。

ありがとうございました。

続きましてⅢ．食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○中塚専門委員

すみません。一ついいですか。

免疫毒性、私が前の剤でコメントしたことと反対のことが書いてあるのですが。

○堀部課長補佐

すみません。

○中塚専門委員

これは、こちらが正しい書き方ですか。それとも、前の方が正しいですか。

○堀部課長補佐

先ほどの剤に追記します。すみません。

○中塚専門委員

それと、細かいですけれども、先ほどの7行目の静脈から投与しは、これは静脈内投与ではダメなのですか。あるいは「静注し」か何か。

○西川座長

いかがですか。

長野先生。

○長野副座長

静注のほうが正しい日本語だと思います。

○西川座長

そうすると、7行目はSRBCを投与26日後に静脈内投与しということによろしいですか。では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

Ⅲ. 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

主に今回、修正になった点を中心に修正しております。修正点を中心に説明させていただきます。

ラットの結果が6～10行目でございます。この中で主要排泄経路は胆汁を介した糞中であつたところですが、最近の記載ぶりに合わせまして、放射能は主に糞中に排泄されたと修正させていただきました。

14～20行目が、畜産動物を用いた動物体内運命試験で、10%TRR以上認められた代謝物について追記させていただきました。

植物体内運命試験ですけれども、ここはまず、記載整備をさせていただいております。

25～26行目。これは以前からの記載内容で、そのまま記載していたものでございますけれども、與語先生からコメントをいただきまして、植物固有の代謝物として代謝物のA3、B1、t、u、vが確認されたということと、B1は毒性試験の結果問題となる毒性は認められず、その他の代謝物はごく微量であつたというような記載がありまして、ここの植物体内運命試験のところの記載になじまないというコメントをいただきました。

確かに、最近、植物体内運命試験のところには、認められた代謝物を記載しまして、あと、暴露評価対象物質として選定するかどうかのときに、必要に応じて毒性情報も記載させていただいたと思います。違和感があるというコメントをいただきましたので、最近の記載ぶりに修正させていただければと思います。

記載案ですけれども、44ページの24行目の植物体内運命試験の結果のところ、23行目の終わりから10.8%TRR認められたで止めまして、ほかに植物固有の代謝物として、代謝物A3、B1、t、u、v等が確認されたが、10%TRRを超えて認められなかったとまず量の記

載にし、10%TRR未満ということで、もうこれ以上の言及はしないということでいかがかと思うのですが、御確認をお願いいたします。

あと、28行目からの作物残留試験につきましては、国内、海外を区別するとともに、最大残留値が変更になった部分です。みかんの果皮があったかと思うのですが、修正をしております。

おめくりいただいて45ページです。9～17行目は畜産物体内運命試験の結果、10%TRRを超えて認められた代謝物についての言及がございませんでしたので、追記しました。

この中で、11行目からなるのですが、ラットにおいて認められなかった代謝物がありました。12行目にありますとおり、代謝物agとahはラットで認められた代謝物Bの抱合体であったということで、仮に抱合が切れても代謝物Bというのは、ラットで認められているのでいいだろうというような論拠で、ここにまず記載したということ。

13行目からなのですが、畜産物残留試験で分析対象となっていて、量が少ないということが確認されていれば一番いいのですが、それがなかったので、畜産物残留試験の親化合物ですとか、代謝物Bの結果から考えると、結果ともとの畜産動物の体内運命試験の結果などから考えて、その残留量は僅かではないかというふうに理由を述べて、暴露評価対象物質につきましては、元の評価をいただいていたものとおおり、親化合物のみでどうかというような案で記載させていただきました。記載ぶりについて、また考え方について、御確認いただければと思います。

ADIについての記載が23行目からになります。

33行目から、急性参照用量についての記載となります。

先ほど御審議いただいた内容ですと、ラットの発生毒性試験の1,000 mg/kgを根拠に、100 mg/kgとなります。この点について、再度ご確認いただければと思いますが、ほかに、急性参照用量のエンドポイントとしてピックアップした所見はございません。

それと、このラットなのですが、言ってもしょうがないのですが、用量設定が100 mg/kgの次が1,000 mg/kgとかなり粗くて、これしか情報がないのですが、果たして100 mg/kgで設定してもよろしいかというところを再度御確認いただきたいということ。

それと、46ページに海外の状況を記載しております。JMPRでは設定の必要なし。EFSAもそうです。EPAは先ほど御説明したとおり、一般毒性としましては設定なしとしているということです。少し、何と申すのでしょうか、これから例えばパブリックコメントなどに行ったときに、考え方などをまた確認されたりとか、そういうときのことまで事務局が心配すべきかわかりませんが、ちょっと御議論をお願いできればと思うのです。

JMPRのほうでは、母体毒性に関しまして、46ページの4～7行目のところなのですが、ここは主に発生毒性の胎児の影響について書いてある部分ではあるのですが、母体毒性に関して、全身性の毒性というよりは、むしろ摂餌量減少に伴ったものと記載されていることもありまして、このへん、今回、体重の低値を根拠に急性参照用量を設定いただくということと関連しまして、何か御議論いただく部分はないかという点です。

しつこくて申しわけないのですけれども、少し御確認いただければと考えた次第でございます。

どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず、44ページのⅢ．食品健康影響評価ですが、これまで議論して追記等をした部分、修正した部分をここでも追記してあるということです。

21行目からの植物体内運命試験については、先ほど事務局から提案がありましたように、23行目は10.8%TRR認められたとして、ほかに代謝物はこれこれあったが、10%を超えるものがなかったというような修正案が提案されましたけれども、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

その修正で結構です。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

あとは、これまでの議論を踏まえた追記がされています。

45ページの9～17行目で、こういう理由から暴露評価対象物質を親化合物のみと設定したということについて、御意見をいただきたいと思います。

與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

事務局が論点としているのは、13行目以降のところになりますか。

私はこの論旨で大丈夫と判断しています。

○西川座長

わかりました。

それでは、この事務局案をお認めいただいたということにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは、結論部分に入りますけれども、45ページの33行目から、急性参照用量に関する点です。ラットの発生毒性試験で、1,000 mg/kgの群で認められた所見です。それに基づきますと、その単回影響の無毒性量は100 mg/kgになることから、それに基づいて急性参照用量を設定してよいかという事務局のコメントが出ておりました。

今の点について、代田先生、中塚先生お願いします。

○代田専門委員

従来の評価の中で、摂餌量の減少というのは、毒性の指標として、たしかとっていたように思うのですが、違いましたでしょうか。

○堀部課長補佐

毒性評価の際にはとるのですけれども、急性参照用量を考えるとときに、体重と摂餌量が

セットで動いているときは少し慎重に評価しましょうという考え方があって、どうしようかということです。

○代田専門委員

あと、毒性が弱いということで、急性毒性も限度試験しかやられていないので、5,000 mg、シングル用量なのです。そこで、評価書の29ページのところに出ているのは、1用量で見た、5,000 mgで見たときの所見なのです。

ですから、1,000がどうか、2,000がどうかというところの情報が全くない状態で、ではその1,000で出た体重増加抑制というのが、餌を一過性に食べなくなってしまった、そのことによるのかどうかということの判断になるのかと思うのです。少なくとも、摂餌量に関しては、かなりがんと落ちているので、摂餌量が低下したというのは間違いのない事実だと思います。

ただ、その情報がなくて、5,000以外のところに情報がないので、これを軽微な変化と、たしかに体重の低下の程度というのは、先ほどの議論にあったウサギと同じように、1、2時間の体重の低下の部分は低いのですけれども、先ほど申し上げましたように、すぐにそのまま有意な低値というところに入ってしまったものですから、やはり急性毒性かと判断した次第なのです。

ただ、その毒性全体のこの剤の急性毒性として過激なものがあるかということ、限度試験しかやられないような剤ですので、それほど強い急性毒性があるというわけではないと思います。

急性参照用量の考え方というのは、死ぬかどうかというところではなく、生存するけれども有害な作用があるかどうかというところを見る判断なのかと思いますので、ちょっとほかの先生の御意見も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。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

私も、1,000 mg/kgは急性参照用量の設定を思ったときに、100 mg/kgが無影響量ですので、公比10というのはきついと思ったのですけれども、予備実験も同じ用量でやっていますし、救いようがない。ただ、ADIの関係の無毒性量でいうと、10 mgが無毒性量なのです。

ですから、それに対して単回投与による毒性が、その上の100 mgが無毒性、無影響量というような感じで考えれば、そんなに100 mg/kgがおかしい値でもないという感じもするのです。

私は100 mg/kgでもいいかと思うのですけれども、ADIに比べて20倍高いですから、100 mg/kgでもそんなにむちゃな数字ではないような気はします。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかに、今の点について御意見がありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○長野副座長

いいですか。

私は、事務局が心配されるように、急性参照用量の無毒性量として100 mg/kgというのは、かなり躊躇すると思うのです。

それは、急性毒性が5,000 mg/kg以上、単回での急性毒性試験も2,000 mg/kgで影響がない。そうすると、急性毒性としてはかなり弱いものに分類されると思うのです。にもかかわらず、100 mgという数字はなかなかきつい。

それから、やはり海外での評価がJMPRとEPA両方とも、ラットの発生毒性試験での親動物の体重はエンドポイントにしていけないということで、かなり採用する場合には勇気がいると思いました。

ただ、これを否定するのもまた難しいということで、私としてもどちらにしていけないかわからないけれども、採用するのでしたら、根拠をかなりしっかりしておかないといけないと思っております。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○代田専門委員

今の先生の言うことでちょっと教えていただきたいのですが、この8. 急性毒性試験のところ(1) 急性毒性試験に見られています、5,000 mg/kgで観察されているこの所見というのは、毒性所見ということではなくということによろしいのでしょうか。

○長野副座長

5,000 mg/kgで過敏反応とか、唾液の過剰分泌とか、軟便とか、こういうものですね。今、5,000 mg/kgといえますと、試験のガイドラインでは普通やらない用量になってきておりますよね。そういう意味で、特異的な毒性というよりも、私は高用量過ぎるところでの反応だと思います。

○代田専門委員

ありがとうございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

山手先生、井上先生、御意見がありましたらお願いします。

○山手専門委員

今、長野先生が言われましたように、海外の評価書でラットの生殖毒性試験で、1,000 mg/kgのところの摂餌量の減少も含めた体重減少をARfDの根拠としていないというところ

ろを含めて記載して、私は今回は設定しないほうが、急性毒性試験も含めて全体を見た場合、そのほうがいいのかという考えです。

細かい説明は今、長野先生が言われたとおりだと思います。

○西川座長

どうですか。

○井上専門委員

正直言って、私はちゃんと答えを持ち合わせていないのですけれども、中塚先生と代田先生に伺いたいのですが、1,000 ppmで見られた体重の減少と摂餌量の減少の考え方について、これが忌避ではなく、食べたからの体重減少なのかどうか。そのあたりの考え方を教えていただきたいのです。

○代田専門委員

これは、強制経口投与なので、反復投与の限度用量を最高用量に設定している試験ですので、そういう意味でいくと、かなり高い用量でやられている実験だと思います。ただ、公比が大きいので、無毒性量がどうしても低くなってしまいうところが問題があるかと思えます。

○西川座長

意見は一つではないようですので、どうしますか。

とりあえずどちらかにして、いずれ幹事会でまたかかるので、議論の中身を伝えた上で上げるということによろしいでしょうか。したがって、急性参照用量については、オプション1とオプション2があるということですね。

では、そのようにしたいと思えます。

全体を通して、この剤について何か御意見がありましたらお願いいたします。

○佐藤委員

一つ教えていただきたいのですけれども、31ページの表の12に、2,000 ppm以上のところに骨髓出血とあるのですけれども、骨髓出血というのは何を言っているのか教えてください。骨髓というのは、そもそも血液系の細胞になるところで、その出血というのはどういうことなのか、ちょっと理解できないのです。

○西川座長

骨髓というのは、細胞髄と赤血球系の細胞が両方あるということで、私もこれは実際に確認したわけではないのですけれども、骨髓にも血管はあるので、その出血かという気はしますが、本当にそうかどうかはちょっとわかりません。すみません。

○長野副座長

この骨髓出血という所見をとった動物は、切迫と殺した動物ですね。しばしば死戦期の状態の動物が、細胞が低形成と書いてありますけれども、かなり動物が消耗した状態だと思うのです。こういう動物では、先ほどの細胞髄と血液という細胞成分が減って、そのかわりに血液で埋められるような像が出てきます。その所見をとるときに、私は鬱血でとる

のですけれども、多分それを出血でとったのだと私は思います。

○西川座長

赤血球ではなくて、恐らく末梢血にあるような赤血球が出血のような状態が出てきたということだと思います。

○佐藤委員

ありがとうございました。

○西川座長

それでは、結論ですが、本日の審議を踏まえまして、トリフロキシストロビンのADIにつきましては変更なしということによろしいですね。

それから、急性参照用量ARfDにつきましては、2つオプションがありまして、1つはラットの発生毒性試験における無毒性量100 mg/kgをもとにして、安全係数100で除した1 mg/kg体重とする。それが1つのオプションで、2つ目が急性参照用量、単回投与による毒性影響は認められなかったことから、設定する必要はないということにしたいと思います。

どうもありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、今日御議論いただいた内容を幹事会にどのように上げるかというような取りまとめ方になると思うのですけれども、少し工夫して記載してみますので、メールでまた御確認いただければと思います。お願いいたします。

○西川座長

よろしく申し上げます。

それでは、農薬ベンチアバリカルブイソプロピルの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○賀登係長

それでは、資料5 ベンチアバリカルブイソプロピルについて御説明させていただきます。資料5をお願いいたします。

本剤につきましては、適用拡大申請に伴いまして、第6版の評価をお願いするものでございます。今回、追加提出された試験としまして、作物残留試験が提出されております。

今回は、追加された試験を中心に御議論いただくとともに、急性参照用量についても御審議いただければと思っております。

また、そのほかの部分につきましても、既に第5版までで評価を終えていただいているものでございますけれども、一部最近の記載ぶりに合わせて記載整備をさせていただいております。そちらにつきましては、見え消し修正をさせていただいております。

本日は、追加されたデータといただいたコメント、また、急性参照用量の設定に関して中心に御説明させていただきたいと思っております。

それでは、9ページを御覧ください。構造につきましては6. 構造式のような構造をした

ものであって、アミノ酸アミドカーバメート系の殺菌剤でございます。

続いて、11ページからです。動物体内運命試験でございます。こちらについては、既に評価済みで、追加のデータ等はございません。また、先生方から特にコメントをいただいているようなものではございません。

続きまして17ページのところからが植物体内運命試験、土壌中運命試験、水中運命試験でございます。こちらにつきましても、既に評価済みのもので、追加データなどはございません。

20ページの20行目と21行目ですけれども、與語先生から推定半減期につきまして御修正をいただいております。ありがとうございます。そのほかには、特に御修正等、コメントはいただいているものではございません。

続いて22ページ、こちらが今回追加された試験でございます。作物残留試験でございますけれども、みかん、なつみかん及びすだちの作物等残留試験の追加提出がされました。それらの結果を踏まえまして、最大残留値をみかんの果皮の2.17 mg/kgに修正しております。

また、別紙3のところも修正しております。別紙3につきましては、本多先生から一部数値の御修正のコメントをいただいております。

○堀部課長補佐

先生、ここままで一旦切りますか。

○西川座長

そうしますと、若干の記載整備ですので、特に何か御意見なければ、次に進みたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、続けてお願いします。

○賀登係長

それでは、23ページから毒性のところについて御説明させていただきます。

既に、毒性のADIを設定済みでございまして、毒性に関する追加データ等はございません。今回はARfDの設定について、御審議いただきたく思います。

まず、長野先生からコメントをいただいております。全体に係るところなのですけれども、臓器重量の毒性所見につきまして、絶対重量の変化が記載されていないというコメントを頂戴いたしております。事務局で確認したところ、絶対重量の有意に増加しているものについて抜けているものと、比重量につきましても、統計学的有意に増加しているもの、減少しているものにつきまして追記をしております。それらにつきましては、それぞれ表中で説明させていただきます。

一般薬理試験ですけれども、2,000 mg/kgで強直性屈曲痙攣の抑制などの結果が認められておりますが、それほど大きなものは見られておりません。

また、24ページの急性毒性試験ですけれども、こちらはLD₅₀が5,000 mg/kg以上という形で、大きな値となっております。

続きまして、26ページの1行目から、亜急性毒性試験でございますけれども、まず(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。ここにつきましては、表12のところを御覧いただければと思います。肉眼所見のため削除という形で、肝肥大などの所見につきましては削除させていただいております。また、肝の絶対重量、比重量の増加といったような形で、先ほどの長野先生のコメントを踏まえまして、絶対重量や比重量につきまして追記をしております。

続きまして、26ページの16行目からの(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございますけれども、こちらにつきましては、27ページの表13に、先ほどと同様に肝の絶対重量の増加などにつきまして追記をしているところでございます。

また、27ページの10行目から28日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。こちらにつきまして、表15のところにも所見の出た時期を追記しているのとともに、先ほどの臓器重量につきまして追記しているのと、肉眼所見のために削除したというようなところを事務局で修正させていただいております。

こちらの表15の50,000 ppmの雄の死亡(1例)というところにつきまして、井上先生からコメントを頂戴しております。この部分につきまして、この死亡例ですけれども、カットオフ値以上なのでARfDの設定根拠になりませんが、投与2、3日後から認められました鎮静などの影響が単回投与後に認められる可能性がある変化だと思われるということで、このことにつきましては、その下の(4)28日間亜急性毒性試験(マウス)でも同様のことが認められるという形でコメントをいただいております。これらにつきましては、もしかすると、いずれにしても50,000 ppmということなので、カットオフ値になるのかもしれない。

続きまして、29ページのところが28日間亜急性毒性試験(マウス)の表になりますけれども、表17につきましても同様に、毒性所見の出た時期を追記しているのと、臓器重量の増加、減少につきまして追記させていただいております。

また、雌の50,000 ppmで記載されておりました胸腺比重量の減少などにつきまして、抄録で確認しましたところ、該当所見がないために削除させていただいております。7,000 ppm以上投与群の雄につきまして、西川先生から肝細胞巣状細胞壊死につきまして、削除というコメントをいただいております。

また、29ページの5行目から(5)28日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。こちらにつきまして、12行目のところに網かけで記載させていただいているのですけれども、体重増加抑制が投与0~1週及び0~4週で認められております。この点につきまして、30ページの3行目からボックスで御確認させていただいております。

最高用量の雄で0~1週で体重増加抑制が起きておりますけれども、こちらにつきましては、明らかな摂餌量減少がなくて、摂餌効率が試験期間を通して下降傾向にありますが、1週間での変化であって、また、急性神経毒性試験のラットにおきまして、2,000 ppm体重投与群で影響が認められなかったことから、ARfDのエンドポイントとはしておりません。

この判断につきまして、長野先生、山手先生から、その判断でよいというコメントを頂戴しております。また、井上先生からは、摂餌効率につきまして、有意差はございませんけれども、同群に見られた体重増加抑制は摂餌量の減少を反映し、単回投与では起こらないと考えられ、ARfDの根拠としなくていいと思いますというコメントを頂戴しております。

また、30ページの5行目、(6) 28日間亜急性経皮毒性試験のところですか。ここにつきまして、先ほど西川先生からコメントを頂戴しましたので、御紹介させていただきます。

12行目から顆粒層内にケラトヒアリン顆粒の蓄積が認められたがという記載ぶりがあるのですけれども、12行目の頭の部分の全投与群の雌雄で皮膚にというところの部分に今の箇所を入れまして、全投与群の雌雄で皮膚に顆粒層内にケラトヒアリン顆粒の蓄積を伴う軽度の扁平上皮過形成が見られたがという形で、文章を修正してはいかがというコメントを頂戴しております。

また、13行目のそれ以降のところ、局所的な処理による物理学的刺激と今はなっているのですけれども、物理的的刺激という形で修文するのがいいのではないかとコメントを頂戴しております。

○堀部課長補佐

ここまでで切りましょうか。

すみません。ちょっと補足の説明をさせていただきます。

急性参照用量に関連するところとしてお戻りいただいて、25ページ、急性神経毒性試験がございますけれども、こちらでは最高用量が無毒性量で、急性神経毒性なしという情報。

それから、先ほど西川先生からの御修正を一部御紹介しましたが、27ページ表13の中ですけれども、雄の1,000 mg/kg体重/日投与群の上から3つ目に貧血による結膜蒼白というものがあるのですが、この貧血というのは、上でもう血球のパラメータでわかっていることで、わざわざ書く必要はないだろうという御指摘をいただきました。貧血によるという記載を削除して結膜蒼白だけでよろしいのではないかということがございます。

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、26ページからの亜急性毒性試験について、長野先生のコメントを踏まえて、有意差のある臓器重量については記載を適宜追記するというようなこと。それから、マクロ所見は削除するというような現在の評価書の書きぶりに合わせて修正、記載整備がなされたということです。

あとは、特に大きなところはないのですが、例えば29ページの表17中、7,000 ppm以上の雄で肝細胞巣状細胞壊死というのは、下の500 ppmにも同様の所見があるので、削除というコメントを出したわけです。

それから、30ページの28日間亜急性神経毒性試験（ラット）について見られた体重増加

抑制については、長野先生、山手先生、井上先生から、急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいという御意見が出ております。したがって、そのようにしたいと思いません。

あと、30ページの28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）について、12行目からですが、この顆粒層内にケラトヒアリン顆粒の蓄積が認められたという、これは軽度の扁平上皮過形成に伴うといえますか、所見で合うので、合体させたほうがよいという、細かい修正ですけれども、そのようにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○井上専門委員

29ページ表17の、先生が削除された肝細胞巣状細胞壊死ですけれども、病理学用語として、肝細胞の巣状壊死にしてはいかがかと思いますが、いかがでしょうか。

○西川座長

focal necrosisですね。多分どちらも使えるとは思いますが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

「細胞」は切ったほうがよいと思います。

○西川座長

では、「巣状壊死」ということにしたいと思います。

○井上専門委員

あともう一点。28日間亜急性神経毒性試験（ラット）のところで、1週目の変化だから急性参照用量の根拠としないということについて、最近確認したのですけれども、体重とか摂餌量とかというのは1週ごとに測定するのですが、そのときに1週後に見られた変化であることが単回投与で起こり得るかを考えなければいけないというようなことを最近聞いたので、1週だからということは根拠にならないということを確認したいと思いました。

○西川座長

慎重に判断しないといけないというのはわかるのですけれども、今の意見について、事務局ではどのようにお考えですか。

○横山課長補佐

すみません。言葉足らずだったかもしれません。

まず、反復の結果なのですけれども、この剤につきましては急性神経毒性試験も実施されておりまして、投与経路は違うのですが、2,000までやった急性神経毒性試験の結果で、特にそういった単回の影響がございまして、それとあわせ考えると、何か摂餌量の低下も伴って反復投与で出たものではないかと推測したもので、このようにまとめさせていただいたものです。御確認をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

続きまして、慢性毒性発がん性試験及び発がん性試験について説明をお願いします。

○賀登係長

それでは、30ページから、慢性毒性試験及び発がん性試験について、御説明させていただきます。

まずは、1年間慢性毒性試験（イヌ）でございますけれども、こちらについて、特に修正はございません。

次の31ページの6行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。こちらについては、22行目から表20について事務局で修正しておりますけれども、修正内容としましては、先ほどからの臓器重量の増減につきまして追記させていただいております。

また、32ページの6行目から、2年間発がん性試験（マウス）でございます。17行目のところに網かけ部分を作成しております、コメントとしましては、33ページの上のところなのですけれども、山手先生からコメントを頂戴しております。

この系統のマウスでは、肝細胞癌の自然発生は知られておりますけれども、肝芽細胞腫の自然発生はほとんどありません。これが増加している点は一考が必要かと思っておりますとのコメントを頂戴しております。

また、33ページの1行目から、表23ですけれども、こちらについても事務局で修正しております。修正箇所としましては、毒性所見の発現時期の追記になります。また、臓器重量の増減につきましても追記をしております。

それに加えて、西川先生から修正をいただいております、2,500 ppm以上投与群の雄につきまして、肝変異細胞巣につきましては、変異肝細胞巣との修正をいただいております。雌のほうでも同様の修正をいただいております。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほとんどコメントはいただいておりますが、表の修正については、先ほどの亜急性試験と同様の修正が追加されているところです。

一つ、32ページの（3）2年間発がん性試験（マウス）で、17行目に網かけ部分がありまして、山手先生から、肝芽細胞腫について一考が必要ではないかという御意見が出ておりますけれども、山手先生、補足をお願いします。

○山手専門委員

このB6C3F1、肝臓の腫瘍が自然発生するというのがよく知られているのですけれども、通常は肝細胞の良性的腺腫あるいは悪性の腺癌というのが主体になる腫瘍だと私は理解しています。

その中で、肝芽腫という、より未熟な悪性腫瘍がしかも高投与群で出ているというのを、どう考えていいのかというようには一つ気になりました。

それに合わせて、先走ることになるのですけれども、プロモーション作用を見た試験が、その他の試験にあるのですが、これは実際のラットを用いた2段階発がんで見ている。ラ

ットの場合で、プロモーション作用で肝臓の癌が出たというのは理解できるのですけれども、マウスでもプロモーション作用で肝臓の癌ができたというのならば、ある程度理解できるのですけれども、肝芽腫がプロモーションで出たというのはあまり聞かない話であるかと。その2点がちょっと気になったということです。

このへんについて何か情報をお持ちの先生がおられたら、お聞きするという程度で結構です。

○西川座長

ただいまの点について、長野先生は何か御意見はございますか。

○長野副座長

マウスの場合の肝芽腫というのは、人間の肝芽腫とは違って、肝細胞癌の中の亜型でありまして、診断上の問題が一つあるかと私は思います。

あとは、**B6C3**ではありませんが、**BDF1**系統では、よく芳香族炭化水素を投与しますと肝芽腫が出てまいります。それについては、プロモーターという評価をしばしばされております。

○西川座長

よろしいでしょうか。

○山手専門委員

わかりました。

組織診断上の問題があるということであっても、そうであるならば、対照群になくて高用量に出たというのが気になるということです。

プロモーションということで、**BDF1**の系統では2段階発がんがされているということですね。そういう意味ではないのですか。自然発生であるということですか。

○長野副座長

要するに、芳香族炭化水素で肝芽腫がよく出るので。そのときに、評価としてプロモーターであるというようなことを言っているということです。

○山手専門員

それはスペキュレーションとしてそういうことを言われているということですか。

ということは、可能性として、その他の試験に入って申しわけないのですけれども、今回ラットで2段階発がん試験をやっておられますが、そのプロモーションとしてマウスのほうの肝芽腫の発生も考えられるだろうという御意見ですね。

ありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございます。

あと、表23について、通常、変異肝細胞巣という言葉を使ってきていますので、それに合わせて修正したということです。

続きまして、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○賀登係長

それでは、34ページから生殖発生毒性試験について御説明します。

こちらにつきまして、代田先生から、特にコメントはございませんとコメントを頂戴しております。

また、全般を通しまして、臓器重量の増減につきまして追記をさせていただいております。

コメントをいただいている点としまして、35ページの17行目から、(4) 発生毒性試験(ウサギ)でございますけれども、24行目に中塚先生から「胎児の外表」という言葉を追記をいただいております。

○西川座長

ありがとうございます。

ほとんど、コメントをいただいておりますので、よろしいかと思うのですが、35ページ、発生毒性試験(ウサギ)について、24行目に「胎児の外表」という言葉を追記していただきました。適切な修正かと思えます。どうもありがとうございました。

それから、遺伝毒性試験について、説明をお願いいたします。

○賀登係長

35ページ目の31行目から遺伝毒性試験でございます。佐々木先生から原案通りでよろしいと思えます。森田先生の記載整備にも同意しますというコメントを頂戴しております。

森田先生の修文ですけれども、36ページの7～9行目になりまして、代謝物I-12などというような追加と、「改善」を「低減」というように言葉の言い回しの修正をいただいております。

また、表26につきまして記載整備をいただいております。大変失礼いたしました。

ほかに、遺伝毒性試験でコメント等はいただいております。

○西川座長

ありがとうございます。

森田先生から、若干の記載整備の御提案があって、佐々木先生から、それも合わせてオーケーであるというコメントが出ております。

したがいまして、特段それ以上の修正はないものと思えますので、次に進みたいと思えます。

続きまして、その他の試験について、説明をお願いいたします。

○賀登係長

38ページ目の3行目から、その他の試験でございます。

まず初めに、Ⅲ. 食品健康影響評価のところをみていただくとわかりやすいかと思うのですけれども、45ページ、46ページになります。

その他試験につきまして、その結果のまとめを食品健康影響評価中に記載していたのですけれども、それをその他試験の最後のところに、それぞれまとめという形で移しており

ます。

その移したところにつきましては、41、42、43ページに〈まとめ〉という形で記載させていただきます。

41ページのまとめの部分につきまして、井上先生、山手先生、西川先生から修正をいただいております。また、長野先生からは了解しましたというコメントを頂戴しております。

ほかに、42ページのまとめの部分につきましては、長野先生、山手先生からは、了解しました、これでよいというようなコメントを頂戴しております。また、43ページのまとめの部分につきましても、長野先生から了解しましたとコメント。また、山手先生からは記載はこれで良いと思いますが、もう少し踏み込んだ意見をメーカーから聞ければと思いますという形で、コメントを頂戴しております。

あと、40ページのボックスにありますように、山手先生からマウスの系統名はという形でコメントをいただきましたので、39ページの32行目を、事務局のほうで系統名を追記させていただきました。失礼いたしました。

○西川座長

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

肝臓、甲状腺、子宮の腫瘍発生のメカニズムに関するいくつかの試験がやられております。

主な修正点は、Ⅲ．食品健康影響評価にあったまとめの部分をそれぞれの箇所に移動させたということです。

コメントは主に、肝発がんのメカニズムに関するまとめのところで、41ページの11行目からいくつかのコメントをいただいております。それを総合してこのように直したということです。

一番大きいのは恐らく、山手先生から、プロモーション作用というのは実際にはラットでしか実施されていないので、3行目にラットを用いた肝2段階発がん試験という記載ぶりにしたということで、あとは特に大きな修正はないと思いますけれども、よろしいでしょうか。御意見をいただいた方に、それでよいか確認したいのですが。

○山手専門委員

私は、先ほどこのマウス云々というのは、肝芽腫が出たというところのプロモーションを、それでラットとの2段階をそのまま持ってきていいのかという考えがありましたので、先ほどBDF1マウスではそのような芳香族炭化水素によっては起こり得るようなお話もありましたので、いいかと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

よろしいですか。

○井上専門委員

これは私が結構大幅に修正させていただいたところがあるのですが、それはアク

セプトということですか。それとも、もとの文章のままでということですか。

○西川座長

内容的には変わっていないと理解していますが。

○井上専門委員

何で私が直したかと言いますと、先ほど山手先生がおっしゃったように、イニシエーション、プロモーションの確認がラットしかやっていたこととか、あとはドーズについてはあまり触れていないような文章になっていたのも、そのへんを細かく記載して、結果の羅列だけだったようなところもあったので、スムーズにこのようにしてみましたという感じだったのです。

○西川座長

ですから、内容的には変わっていないというように瞬間的に理解したのですけれども、よろしいですね。

○井上専門委員

それでよろしければ。

○西川座長

長野先生、よろしいですね。

そのようにします。ありがとうございます。

あとはⅢ．食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○賀登係長

Ⅲ．食品健康影響評価について御説明させていただきます。大きな修正点があったところとしましては、19行目からで、作物残留試験成績が追加されましたので、最大残留値のところを修正させていただいております。

また、29行目から、先ほどのその他試験につきましては、その他試験のところに移すという形になりましたので、修正させていただきまして、46ページの13行目のところに、腫瘍の発生機序はというところの前に、「各」腫瘍の発生機序という形で、井上先生から修文をいただいております。

46ページの19行目からがADIの設定に関するところで、こちらのほうは変わらないという形。

また、22行目からがARfDの設定ですけれども、エンドポイントが認められなかったため、設定する必要がないと判断したという形の記載でよろしいか、最後に御確認をお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この部分につきましては、既に議論が終わったところですよ。

どうぞ。

○山手専門委員

1点いいですか。46ページのところの12行。もう削除されていますけれども、肝臓、甲状腺及び子宮腫瘍のメカニズムは上記のように考えられ、これがあったので私が気になったのは、44ページに戻りますけれども、子宮腺癌のメカニズムというのは実はわかっていないというのが結論です。

食品健康影響評価で削除されているので、大きな問題にはならないと思いますけれども、今日メーカーの方が来られるとばかり思っていましたが入られていないので、機序がわからないのだということだけは認識しておかなければいけないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験で全てネガティブなので閾値を設定することが可能、そういう流れかと思えますので、ありがとうございます。

全体を通して何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本剤ベンチアバリカルブイソプロピルのADIにつきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験における、すみません、これは変更なしです。余計なことを言いました。

急性参照用量につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、ARfDの設定は必要ないいたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

この剤につきましては、評価書の修正部分については、既に御確認いただいたところですが、いかがいたしましょうか。もう一度、先生方に御確認いただいたほうがよろしいですか。

○西川座長

特に大きなところはなかったと思いますので、必要ないかと思えますけれども、いかがでしょうか。

必要ないということで。

○横山課長補佐

それでは、事務局のほうで修正させていただきまして、幹事会に進めさせていただきたいと思えます。ありがとうございます。

○西川座長

よろしくお願ひします。

では、日程等をお願いします。

○横山課長補佐

今後の開催日程についてお知らせします。

本部会につきましては、次回は5月29日金曜日の開催を予定しております。幹事会につ

きましては、5月15日金曜日を予定してございます。

どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、本日の第四部会を終了いたします。

どうもありがとうございました。