

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第44回会合議事録

1. 日時 平成27年4月27日（月） 14:00～16:23

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（テトラコナゾール、フェンヘキサミド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、小野専門委員、高木専門委員、田村専門委員、中島専門委員、中山専門委員、八田専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

三森委員、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、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 テトラコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料4 フェンヘキサミド農薬評価書（案）（非公表）

資料5 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

6. 議事内容

○横山課長補佐

先生方におそろいいただきましたので、ただいまから第44回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から2名の委員が御出席されております。

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、後任として専門職の山原と係員の小田嶋が着任しております。一言挨拶をさせていただきます。

○山原専門職

山原でございます。よろしくお願いいたします。

○小田嶋係員

小田嶋と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、本日の議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（テトラコナゾール、フェンヘキサミド）の食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡しましたがけれども、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。

それでは、事務局より資料の確認をお願いします。

○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としてテトラコナゾール農薬評価書（案）。

資料4としてフェンヘキサミド農薬評価書（案）。

資料5として論点整理ペーパー（非公表）。

参考資料1として平成27年度食品安全委員会運営計画を添付させていただいております。説明などはいたしませんがお時間のあるときにお目通しいただければと思います。

また、机上配布資料としまして、フェンヘキサミドの資料を2点用意させていただきました。また剤の説明のときに御説明させていただきます。

資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○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。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。先生方、相違ないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

最初に、今日は「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」の御説明がありますので、事務局からよろしくお願いします。

○堀部課長補佐

それでは、資料2をお願いいたします。

「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」の改正をお配りしております。

これまで、初回食品安全委員会で評価を終えた後に、適用拡大など別の目的でさらに評価要請があった剤、重版と申しますが、につきましては、評価書に一部追加されたデータを追記するなどの処理をした上で、毒性など評価の内容に関連する場合には農薬専門調査会幹事会にて御審議をお願いしていたところでございます。

ただ、昨年の6月からなのですけれども、農薬専門調査会では急性参照用量の設定というものが入ってきておりまして、それまでは毒性評価に影響がない場合には親委員会に返していたのですが、全て農薬専門調査会に来るようになり、かつそこで全ての毒性データをひっくり返して審議いただく必要が出てきていたということでございます。

毒性のデータ、抄録等をひっくり返しますので、幹事会に関しましても1つの剤について非公開で1回、その後公開で1回と、2回同じ剤について評価をいただくなど、幹事会のワークロードが非常に多くなっていたという現状がございました。

今後まだまだ急性参照用量地獄というものは続くものと思われまして、幹事会の先生方にそのような状況ですがいかがいたしましょうかと申し上げたところ、さすがにそれはもう無理だという御判断をいただきまして、重版の評価につきましても、急性参照用量の設定が必要な場合には部会にて御審議をいただいて、初版のものと同じように部会での御決定を幹事会に持ち込んで確認をしていくプロセスに変えるということで御決定いただいたものでございます。

資料2は、もともと平成24年7月に決定されたものでございますけれども、今の御議論

を踏まえまして、一部4月10日付で改正が行われております。

具体的には2ページの頭でございますけれども、1ページから2ページにかけては幹事会の役割について説明されているものですが、幹事会ではADIとARfDと両方がそろっているものについて、さらに何らかの評価要請が来たときには幹事会でやる。一方で、2ページの一番下から3ページにかけてでございますけれども、評価部会はこれまで初版のものだけを御審議いただいておりますが、重版のものの中でも急性参照用量の設定が必要な場合には、評価部会におろして審議をしていただくということになりまして、こちらが幹事会で合意されましたので、4月10日付をもちまして、農薬専門調査会の決定事項となったところでございます。

本日の御審議の中でも、フェンヘキサミドにつきましてはこのような経緯で重版物について部会におろして御評価をいただくものでございます。

部会での重版の場合の評価書の見方なのですけれども、基本的には再評価ではなくて、追加されたデータあるいは急性参照用量の設定だけをやるというのが主眼でございますので、絶対に見るなどは申し上げませんが、例えば細かい既に審議済みの発がん性試験の所見とか、そういうものに関して、よっぽどの間違いあるいはこのまま出すのは絶対に嫌だということはお指摘いただければと思いますが、それ以外のところはひとり言にとどめていただくと非常にありがたいということでございます。

ただ、よっぽど嫌なところまで絶対に言うなど申し上げるつもりは事務局、毛頭ございませんので、そこはケース・バイ・ケースで先生方に御意見を賜ればと思いますが、基本的には審議済みの箇所については、できるだけ前版までの評価判断を尊重していただけるようにということでございます。その点は、必ず事務局でも、今日の評価書も表紙に書いてありますけれども、この剤はこういう剤ですのでこう見てくださいということだけをわかりやすく記載するようにいたしますので、できれば評価書を御覧いただくときに表紙に何か書いていないかと御覧いただいた上、そのあたりを心にとめていただいて御覧いただければ非常に光栄でございます。

審議の時間を長くということでございますので、このへんで説明を終えさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

○三枝座長

どうもありがとうございました。ただいまの御説明について、何か先生方から御質問はありますか。いましばらくは地獄から抜け出せないようですので、よろしく願いいたします。

それでは、早速テトラコナゾールの審議に入りたいと思いますので、事務局のほうから経緯を含めて御説明をお願いいたします。

○賀登係長

それでは、テトラコナゾールにつきまして、御説明させていただきます。資料3をお願いいたします。

本剤につきましては、既に2回こちらの部会で審議をさせていただいております、3回目の審議となります。前回の審議ではADIまで設定をいただきましたけれども、ARfDの設定についてはまだということで、この御検討をお願いしたいと考えております。

また、新たに亜急性神経毒性試験やメカニズム試験、免疫毒性試験などの追加資料が提出されておりますので、こちらについても御確認をお願いしたいと考えております。

まず、8ページの要約のところですが、こちらにつきましては食品健康影響評価のところの記載ぶりに合わせたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

9ページの28行目から構造式がございます。本剤につきましては、28行目のような構造を持ちましたトリアゾール系の殺菌剤でございます、農薬取締法に基づく適用拡大申請やインポートトレランス設定の要請がされております。また、ポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されている剤でもございます。

続いて、11ページから動物体内運命試験でございます。

まず最初に(1)のラットでございます。12ページの表のところですが、こちらのところ今、見え消しになっておりますが、残留放射能濃度の単位につきまして照会がなされておましてppbをppmに修正するという企業側の回答がございましたので、事務局のほうで修正させていただいております。14ページの表3でも同様の修正をさせていただいております。

具体的には、15ページの5行目からのボックスになります。単位を再確認することという確認事項1として出しておりましたけれども、そちらについて修正が企業側から回答されております。永田専門委員からはメーカーの回答、訂正は適切ですというコメントを頂戴しております。

また、15ページの7行目の体内分布なのでございますけれども、表4のところ、見え消しで一部消しておりますが、16ページのボックスのところに書いてありますとおり、消化管につきましては内容物を含む値であったため、削除させていただきました。こちらの削除はよろしいか御確認をお願いいたします。

続きまして、17ページの下の方のボックスになるのですが、確認事項2としまして、代謝物につきましては、フェニル標識体を用いた試験で、糞中に代謝物Bが検出されておりますが、トリアゾール標識体を用いた試験におきましては、代謝物Bが糞中に検出されていないということで、代謝物Bの構造を見るとフェニル環とトリアゾール環の両方を有する化合物でありますので、この標識体の違いによる結果の違いというものについて、再度確認することという確認事項が出されておりました。

それに対しまして企業側から回答がございまして、トリアゾール標識体を用いた試験の糞中にも、数値化されてはいたないのでございますけれども、微量の代謝物Bが認められたということ。また、代謝物Bの試験ごとの検出量の差があるということの原因が特定できなかったのですが、微量であっても両標識体を用いた試験において代謝物Bが認められているということで、それは実験誤差の範囲であるという回答がなされております。

それにつきまして、永田専門委員からメーカーの回答、訂正は適切ですというコメントを頂戴しております。

動物に関する確認事項や変更箇所は以上になります。

続いて、21ページを御覧ください。

植物体内運命試験ですけれども、中山専門委員から特に意見はありませんというコメントを頂戴しております。植物、環境、作物等残留試験まで、確認事項や修正箇所、コメントを頂戴しているような箇所はございません。

毒性の手前までは以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

今日は永田先生は欠席されていますけれども、永田先生の御質問に対する回答について、中島先生、何かございますでしょうか。

○中島専門委員

私もその点については、コメントはありません。それ以外で19ページです。

○賀登係長

大変申しわけございません。19ページの表7を御覧ください。こちらの60 mg/kgの胆汁の排泄率につきまして、中島専門委員から修正をいただいております。御確認をお願いいたします。大変失礼いたしました。

○中島専門委員

そして、もう一つ追加で訂正の確認をお願いしたいのですが、私は記載したつもりでいたのですが、もしかしたら漏れていたかもしれません。11ページの表1で、フェニル環を標識した雌の5 mg/kg投与のC<sub>max</sub>が7.7なのなのですが、これは0.77だと思います。抄録の368ページに雄と雌のデータがあるのですが、雄よりも雌のほうがC<sub>max</sub>は低くて、1時間の765 ppbのところと相当すると思いますので、0.77だと思います。

○賀登係長

失礼いたしました。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、そのほかはよろしいですか。

○中島専門委員

そのほかは大丈夫です。

○三枝座長

ありがとうございます。

植物のほうで田村先生、特にありませんか。中山先生からはよろしいというコメントをいただいております。

それでは、薬理以降の毒性に進んでください。

○賀登係長

毒性の箇所について、御説明させていただきます。まず、33ページの16行目からお願いいたします。一般薬理試験でございます。ARfDエンドポイントの検討として記載させていただいております。

34ページの表27ですけれども、例えば一般症状としまして、マウスにおいて300 mg/kgで自発運動の低下などが認められております。ARfDのエンドポイントとして選定する必要があるか御確認をお願いいたします。

続きまして、35ページの4行目から急性毒性試験でございます。

まず(1)の急性毒性試験ですけれども、こちらARfDのエンドポイントの検討として記載させていただいております。例えば35ページの表28の経口のラットで、750 mg/kg以上で運動機能減少や鎮静などが認められておまして、また、マウスにおきましても、250 mg/kgのところ腹部膨満や、500 mg/kgのところ自発運動の低下などが認められております。これらにつきましても、ARfDのエンドポイントとして選定をしなくてよいか御確認をお願いいたします。

続いて、37ページの5行目から急性神経毒性試験のラットでございます。本試験におきまして、200 mg/kg投与群の雌雄において累積運動量及び歩行運動量の低下などが認められましたので、一般毒性及び急性神経毒性に関する無毒性量は50 mg/kgであると考えられたとこれまでの審議で結論づけられております。

次のページのボックスを御覧ください。まず【事務局より】とさせていただいております。表30におきまして、800 mg/kgの雌のところ一般症状としまして低体温が認められておりますけれども、前回の審議におきまして、生理学的観察における低体温が、200 mg/kg以上に追記されております。ですので、この800 mg/kgのところ一般症状の低体温について削除してよろしいでしょうかという形で御検討をお願いしております。

小野先生、高木先生、三枝先生から結構ですという旨の御回答をいただいております。また、義澤先生からオーケーですという回答とともに、本剤の神経毒性のメカニズムはどのように考察されているのかという御質問を頂戴しております。

本試験の神経毒性のメカニズムですけれども、中枢神経系の抑制の兆候及び自律神経系への影響と抄録中に記載されておりますが、詳細につきましても不明ということです。

また、ARfDのエンドポイントとしまして、200 mg/kg以上で雌雄におきまして、投与0日後で累積自発運動量及び歩行運動量の低下が認められておりますので、こちらのほうを選定しております。御確認をお願いいたします。

38ページの4行目から、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、こちらについては、以前に御結論いただいた内容と修正事項等はございません。

急性のところまでは以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。1点、義澤先生のほうから神経毒性のメカニズムということで

すけれども、先生、回答は多分これ以上は出ないと思います。

○義澤専門委員

出ないということでしたら、これで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

低体温については皆さんオーケーということなので、特に問題はないと思います。急性毒性のところではARfDを決めるためにいろいろ細かい記載をされていますけれども、これは非常に参考になると思うので、今後ともよろしくお願いいたします。

急性までで特にございませんでしょうか。

それでは、亜急性に進んでください。

○賀登係長

38ページの11行目から、亜急性毒性試験について御説明させていただきます。

まず、90日間亜急性毒性試験のラットでございます。義澤先生からコメントを頂戴しておりまして、コメントは39行目の9行目からのボックスになります。義澤先生から、審議済みですけれども、コメントしますという形で、この週齢のラットでは小葉中心性肝細胞肥大が雌で自然発生として見られることはありませんので、1例ですが60 ppmの雌は影響と考えられるというコメントを頂戴しております。この小葉中心性肝細胞肥大の1例について、毒性所見とするか御審議をお願いいたします。

39ページの11行目から、90日間亜急性毒性試験のマウスでございます。

40ページの2行目からボックスがありまして、義澤先生からコメントを頂戴しております。こちらにつきましては、表34に毒性所見として挙げられております肝単一細胞壊死/変性につきまして、肝細胞単細胞壊死という用語を通常用います。抄録の本文中では単細胞壊死と記載されていますというコメントを頂戴しております。

また、125 ppm投与群の雄におきまして、2例だけれども、影響と判断しますというコメントを頂戴しております。

【事務局より】ですけれども、抄録におきましては、本文に単一細胞壊死/変性又は単細胞壊死という言葉が用いられておりまして、どちらの用語が適切か御検討いただければと考えております。

また、125 ppm投与群の雄で毒性所見とするか、その点につきましても御検討をお願いしたいと考えております。

続きまして、40ページの4行目から、13週間亜急性神経毒性試験のラットでございます。この試験につきましては、今回追加された試験でございます。

お手数なのですけれども、抄録の136-3のページを御覧いただいてもよろしいでしょうか。136-3のページの上の部分の表がございます。こちらのところで、投与12週間から40 ppmの雄におきまして、自発移動運動量の有意な低下が認められております。この点につきまして、申請者側は測定環境への速やかな順応によるものであって、毒性学的意義は認

められないものと考えられたという考察をしております。その点について、コメントを先生方から頂戴しておりますので御紹介させていただきます。

41ページのボックスを御覧ください。小野先生、三枝先生からは毒性学的意義はないということについて、結構です、了解というコメントを頂戴しております、高木先生からは毒性学的意義は低いについては意味不明で、少なくとも120 ppm以上の群で影響はあったと判断されますとコメントを頂戴しております。

また、義澤先生からは、急性神経毒性におきまして200 mg/kg以上で神経毒性ありとの結果だったので、13週間亜急性神経毒性試験でも毒性学的意義は低いと判断してよいものか確認したいとのコメントを頂戴しております。

また【事務局より】の②のところですが、640 ppm投与群の雄で体重増加抑制が投与0～7日に認められております。これは1週間の変化でありますけれども、急性神経毒性試験の200 mg/kgの投与群において体重の変化が認められていないことからARfDのエンドポイントにはしませんでしたという形で御確認をお願いしておりましたところ、小野先生、高木先生、義澤先生、三枝先生からオーケーという回答をいただいております。

亜急性につきまして、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

亜急性のほうで、まず最初にひっかかりますのは(2)のマウスの試験ですけれども、義澤先生から肝細胞単細胞壊死、これは肝細胞であるということの確認が1点と、単細胞壊死という、その2つのことからですか。

○義澤専門委員

まず、40ページのマウスのお話ですね。肝単細胞壊死という用語は、今は単細胞壊死という用語が一般に使われるので、用語は変更したほうがいいのではないかと思いました。もう審議済みなので、このままでも構いません。変化の見られる用量も、影響と言えるか考えようと思いますが、ひとり言だったと思ってください。もう終わっていることなので、そうですね。そう感じます。

○三枝座長

ありがとうございます。

○義澤専門委員

それと、前のページのラットの90日間試験でもコメントをさせていただいたのですが、これも審議済みなのでひとり言と思ってください。通常、小葉中心性肝細胞肥大が雌でこの週齢で見られることはまずありませんので、私だったら影響と考えます。

○三枝座長

これは1/10ということで、統計的に有意差がないということでこういう結論になったと思いますので、よろしくお祈いします。

今までのところで、ほかの先生方、よろしいですか。

高木先生、何かございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

(3)の今回追加された試験ですけれども、今、事務局から御説明がありましたが、この累積自発運動の減少というので、抄録136-3を御覧になっていただければと思うのですけれども、これを御覧になって、高木先生から120以上の群で影響があったと判断するという、そこについて解説していただけますか。

○高木専門委員

120と640ではそれほど用量相関性はないのですけれども、3、7、12週とほぼ各期を通じて減少が見られているということで、私としては影響と取りました。40については有意なのですけれども、12週だけの変化だと総自発運動量のほうは有意な変化がついていないので、そこはあえてとらなくてもよいかという考えです。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

その点について、小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

あまりよく確認しないで結構ですと返してしまいましたけれども、今、データを見ますと、確かに少なくとも最高用量は影響が出ているのではないかと。120に関しても、高木先生が言うように途中7週目は影響が出ていないのですけれども、この剤自体がメカニズムはわからないということですが、神経影響っぽい作用があるということで、そういう点で120から影響があったととってもよいかと思います。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

私も申請者の考えがよくわからなかったのです。速やかに順応してこうなるのかというのがわからなかったので、単純に切り捨てていいものだろうかという疑問に思いまして、データとしてもこれは減少していますので、高木先生の御意見がごもっともかと思っています。

○三枝座長

多分、私だけ違うと思うのですけれども、用量相関性がないことと、出方が投与初期から後まであまり変わらないというところがありますので、私はこれは影響ではないのではないかという印象で、環境測定への速やかな順応という漠然としたこの言い方が必ずしもいいとは思わないのですけれども、このデータを見ると影響ではないのではないかというのが私の考え方です。4人のうち3人の方がいいということなので、そこで三森先生に一言お願いしたいです。

○三森委員

急性神経毒性で同じような症状が出ているので、それと同じことが反復投与でも起こっていると考えなければいけないと思うのです。ですから、高木先生が御指摘の形で私もと

ってもいいと思うのですが、もしとった場合、投与12週の40 ppmの減少、これを外す理由づけをしておかないと、有意差がついているのでなぜ外したのですかという疑問に対して答えなければいけないと思うので、何らかの理由づけをされたほうがよろしいと思います。

○三枝座長

高木先生、いい知恵はございますでしょうか。

○高木専門委員

先ほど申したとおり、12週だけの変化ということと自発移動運動量のほうは有意差は出たのですけれども、もう一個のパラメータの総自発運動量のほうは有意差はついていないので、外してもいいかということです。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。

今の御説明では、総自発運動量は増えていないけれども、自発運動、移動運動量は減っているので、40はとらないという御意見です。

○小野専門委員

40は投与12週の1回だけの影響なので、ここを影響ととるのはとり過ぎかという気がしまして、ただ、理由づけと言われたら、今の高木先生が言ったような形なのかという気がします。

○三枝座長

三森先生、今の説明でよろしいでしょうか。

○三森委員

ほかに理由はないかと思えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、皆様の意見を反映いたしまして、累積自発運動量の減少というのは120 ppm以上で毒性ということにしたいと思えます。

○横山課長補佐

そうしましたら、自発運動量と自発移動運動量は120以上で、40で自発移動運動量に有意な減少は認められたが、総自発運動量に変化がなかったので、検体投与の影響とはしなかったと一文入れたほうがよろしいですか。そこまでは必要ないですか。

○三枝座長

私個人的には、聞かれたら答えればいいのかと思うのですが、入れたほうがよろしいですか。

○小野専門委員

そこまでは記載はなくてもよろしいのではないですか。複数の時点の測定で両方が有意になったところを影響としたという形で。

○横山課長補佐

では、議事に残していただいたということで。

それと、この自発運動量の減少なのではすけれども、亜急性神経毒性の有無には影響しますか。今の評価書（案）ですと亜急性神経毒性は認められなかったとしています。神経の抑制ということで神経毒性ととってよろしいかどうかです。

○三枝座長

皆さんの意見は、神経毒性ととるとのことだと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そのように評価書は整えさせていただきます。

○三枝座長

今までのところで、先生方ほかにございますでしょうか。

ないようですので、慢性毒性に進んでください。

○賀登係長

それでは、慢性毒性について御説明させていただきます。41ページの4行目からでございます。

まず、1年間慢性毒性試験のイヌの試験でございます。42ページの7行目からコメントをいただいております。義澤専門委員から1つ目のコメントとしまして、360 ppmの雌雄で観察されました肝細胞肥大は影響と判断しないのかというコメントを頂戴しております。抄録中にも記載されているのですけれども、過去に特に審議されたものではございませんので、御検討をお願いいたします。

また、②のコメントとしまして、肝細胞の淡明化は脂肪沈着と同じ所見であると確認できているのでしょうか。この所見はグリコーゲン沈着でよく使用する場合がありますというコメントを頂戴しております。

前回の審議におきまして、申請者から脂肪沈着と小葉中心性肝細胞の淡明化が同一個体で認められているということの回答が得られまして、その回答を確認した審議の結果としまして、所見名を淡明化（脂肪沈着）と記載することとされておりますので、御紹介させていただきます。

また、42ページの9行目の2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験のラットでございます。こちらにつきましては良性肝細胞腫瘍の発生頻度が若干上昇しましたが、発がん性は認められなかったとされております。

43ページの16行目からのコメントボックスを御覧ください。義澤専門委員から、頭蓋骨や骨に関する表39の網かけ部分の所見につきまして、本剤の毒性所見の特徴の一つだと思います。ラット、マウス試験ともに本文中にテトラコナゾールの代謝で生じたフッ化物が骨・歯のヒドロキシアパタイトと反応し、結晶性の高いフルオロアパタイトが形成されたことに起因した変化である、また脳陥凹は頭蓋骨の肥厚による圧迫であることを記載したほうがわかりやすいというコメントを頂戴しております。御審議をお願いいたします。

また、脳陥凹の原因ですので、頭蓋骨の肥厚を追記すべきですという形で、1,280 ppm

の雄の一番上の所見のところを肥厚を追記いただいております。この所見につきましては、既に640 ppmの雄のところ、下から4行目のところですが、毒性所見として記載されておりますので、どの用量から毒性とするのか御確認をお願いしたいと考えております。

続きまして、44ページの2行目から、80週間発がん性試験のマウスでございます。

本試験におきまして、800 ppm以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫があつて、また1,250 ppm投与群の雌雄で肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が認められております。

表41の追記部分につきまして、修正をさせていただきます。1,250 ppmの雄と雌のところ、死亡数増加というところに投与6週以降と投与16週以降と記載しておりますけれども、雄は投与33週以降、雌は投与55週以降の誤記でございました。大変失礼いたしました。修正をさせていただきたいと考えております。

また、この表41につきまして義澤先生からコメントを頂戴してございまして、この41の網かけ部分の所見の表現につきまして、他剤の表現に合わせるようにとのコメントを頂戴しております。具体的には、次の45ページの3行目からのボックスとなっております。

好塩基性化、変異肝細胞巢（好塩基性）、また好塩基性変化など、表現がいくつかありまして、特に決まった表現とはなっておりませんので、今回どのような所見名にするのが一番適切か御確認をお願いしたいと考えております。

慢性毒性試験につきましては、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初のイヌの試験で、義澤先生から360 ppm雌雄で肝細胞肥大を影響としないのかどうかということで、143ページを見ますと、してもいいのではないかと。

○義澤専門委員

なぜしていなかったと疑問に思ったのですが、もしかしたら淡明化の見られた動物と同じ例で、淡明化が見られていて細胞が肥大していたということなのか、それでとらなかったのかという気がしています。だから、オリジナルのままでも別に構わないかと思うのですが、いかがですか。

○三枝座長

私は3回かかわっているはずなのに全く記憶がないので申しわけないのですが、

①、②ですが、いかがでしょうか。

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

ここは影響としたほうがよろしいと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

前回何か理由があつて外したのだったら影響としないことでいいですが、もしなければ

影響としたほうが良いと思います。

○三枝座長

多分、高木先生もかわりを持っておられるのですね。

本質的なところではないのですけれども、これは事務局に伺いたいのですが、変えないほうが良いですか。変えたほうが良いですか。

○横山課長補佐

こちらはまだ第三部会で審議中というステータスの剤ですので、先生方の御判断のとおりをお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、これは義澤先生御指摘のように、入れたいと思いますので、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それと②のところでは淡明化ということで、義澤先生からグリコーゲン沈着で使用する場が多いということなのではございますけれども、先ほど事務局から御説明がありましたが、脂肪ということを確認されているようです。

○義澤専門委員

了解しました。

○三枝座長

表現はこのままでよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

次のラットの試験なのではございますけれども、まず頭蓋骨の肥厚ということなのですが、これは先ほど事務局から御説明がありましたが、雄の場合640 ppm以上というところで肥厚と入っています。

○義澤専門委員

これは私の指摘ミスです。済みません。

○三枝座長

ありがとうございます。そのほかはよろしいでしょうか。

(3)のマウスの試験で、これは先ほど事務局から数字の間違いがあったということで、これは33と55というふうに修正していただきます。

義澤先生から、好塩基性肝細胞巣、これは今までいろいろまじっていた。

○義澤専門委員

最近に変異肝細胞巣ではないですか。

○三枝座長

先生の御指摘のような好塩基性変化とか変異肝細胞巢で好酸性とか好塩基性とかという表現だったと思うのですが、小野先生、この表現について、いかがですか。

○小野専門委員

評価書で特に統一されていないような印象があるのです。所見の名前は、先ほどの単細胞壊死もそうですが、一般的に使う所見名と違うと思うときもあるのだけれども、実際には抄録でそういう所見名だったらそのままという形で評価書を今まで作ってこられていた気がするのです、統一をすれば何に統一するかというのが決まらないと思うのです。

○義澤専門委員

これも審議済みなのでそのままがいいと思うのですが、今はAltered cell fociが世界中で一般的なので、それに合わせる方向で親委員のほうで考えていただければと思います。

○三枝座長

ここで三森先生、いかがですか。

○三森委員

表現法はいろいろあるので、原典に合わせればいいと思いますが、ただ、この表41を見ると好塩基性細胞巢だとどこの臓器のことかわからないので、好塩基性肝細胞巢としたほうが。オリジナルはそうなっているのですか。

好塩基性肝細胞巢と完全に入っていますね。それを入れたらよろしいのではないのでしょうか。

○三枝座長

肝細胞ということをはっきりさせる。好塩基性肝細胞巢に訂正してください。

今までの毒性試験で、先生方ほかにございますでしょうか。

八田先生、お願いします。

○八田専門委員

言葉の問題だけなのですが、表39の640 ppmのところの雄ですが、頭蓋骨及び頭頂骨というのは言い方がおかしいですね。多分「頭頂骨」ですね。

あと、脳の次のところの表41の1,250 ppmの雄で「脳背部」というのも、背側の脳という言い方はしますね。それと腹側の脳、間脳と脳皮質という言い方をします。多分背側の脳のことではないかと思うのです。「脳背部」というのは動物で言いますか。我々はあまりなじみがない言葉です。

○三枝座長

記憶は定かではありませんけれども、抄録に書いてあったとおりにしたのではないかと思います。

○八田専門委員

頭頂骨の下だったら間違いなく脳になります。これだと小脳も入ってしまいますね。

○三枝座長

事務局、わかりますか。

○賀登係長

抄録で180ページの別表の2のところに、もとの表現が記載されております。上から肝臓、腎臓、脳とあるところの2行目の脳背部陥凹という形です。

○義澤専門委員

これは、表現は表39と合わせたほうが良いような気がします。脳圧迫（背部）とか。表の41と表の39は両方とも同じ所見だと思うのです。だから、どちらか適切なほうに合わせたほうが良い。

○三枝座長

八田先生に伺いますが、解剖学的には「脳背側」ですね。

○八田専門委員

背側です。マウスだと後頭骨はちょうど小脳にかぶりますので、頭頂骨、恐らく背側ということであれば背側の脳だと思えます。

ただ、情報がないので想像になってしまいます。済みません。

○三枝座長

では、「背部」というのを「背側」に訂正していただけますか。

○横山課長補佐

例えば言語を今、調べ切れていないのですけれども、調べます。

○八田専門委員

ドーサルですね。背側の圧迫というほか、わからないですね。脳の背側という言葉はいいのではないのですか。

小さいことで済みませんでした。

○三枝座長

今までのところで、ほかによろしいでしょうか。

それでは、生殖発生毒性に進んでください。

○賀登係長

45ページの8行目から、生殖発生毒性試験について御説明させていただきます。

2世代繁殖試験につきましては、新たな追加の情報やコメント等はいただいております。

続いて、47ページの頭から発生毒性試験のラットでございます。こちらにつきまして、16行目から事務局のボックスを作成しております。①としまして、母動物の22.5 mg/kg投与群及び100 mg/kg投与群で妊娠6～8日に有意な体重の抑制が認められていますけれども、程度は対照群の9.9 gの増加に対しまして、22.5 mg/kgでは4.7 g、100mg/kgでは1.2 gの増加と、大きな差ではないとも考えられるように思います。また、流涎などの所見が認められておりますけれども、どのように考えたらよいかもあわせまして、ARfDのエンドポイントについて御検討をお願いしております。

そのところを納屋専門委員から流涎、尾部先端の茶褐色の汚れは対象外ですが、体重はこれまでのやり方に従えばARfDのエンドポイントとなるというコメント。また、八田専門委員から、22.5 mg/kg投与群においても体重増加量はコントロールの50%以下まで減少しておりますので、有意差も認められているということで毒性所見と考えてよいという形で、ARfDのエンドポイントにするというコメントを頂戴しております。また、流涎などにつきましては、客観性が乏しいような観察記録ですので、ARfD設定の根拠としては採用すべきではないというコメントを頂戴しております。

この納屋先生と八田先生のコメントを踏まえまして、72ページのARfDのエンドポイントの一覧の表61の部分ですけれども、そちらに記載させていただいておりました「流涎」について削除させていただいております。こちらでよろしいか御検討をお願いいたします。

また、48ページのボックスの【事務局より】②と書いているところですが、100 mg/kg投与群の胎児で水腎症が認められます。母動物に体重増加抑制の認められるような用量ですが、胎児の低体重は認められなかったため、ARfDのエンドポイントとするということにつきまして、御検討をお願いしております。

納屋先生からは、事務局の判断は適切、八田先生から同意しますというコメントを頂戴しております。

また、48ページの2行目から発生毒性試験のウサギでございます。12行目から事務局ボックスを作成しておりますけれども、30 mg/kg投与群の母動物におきまして、妊娠6～19日に体重増加抑制が認められております。こちらは軽微な変化であることと有意差がないということで、ARfDのエンドポイントにはしておりません。その点について御確認をお願いしております。

納屋先生から事務局の判断を支持します、八田先生からは了解しましたとのコメントを頂戴しております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、納屋先生、御両人から特に問題ないという御指摘ですけれども、納屋先生、何かつけ加えることはございますでしょうか。

○納屋副座長

コメントをさせていただいたとおりでございます、これ以上つけ加えることはございません。

○三枝座長

八田先生いかがですか。

○八田専門委員

特にございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

遺伝毒性は、特にコメントはない、よろしいといただいておりますけれども、増村先生、説明は特に必要ないと思いますが、何かコメントをいただければと思います。

○増村専門委員

審議済みで、特に追加の修正、コメントはございません。

○三枝座長

それでは、その他の試験に進んで、追加されたものを中心にお願いします。

○賀登係長

50ページの4行目から、その他の試験につきまして、御説明をさせていただきます。

50ページの一番下の23行目のところに新たに追加された試験としまして、マウスを用いました発がん性作用機序解明試験が追記されております。

51ページに移っていただきまして、結果の概要につきましては表50に示されているとおりでございます。400 ppm群及び800 ppm群において、全動物に軽度から中等度の小葉中心性肝細胞肥大が観察されたとの御修文を三枝先生からいただいております。御確認をお願いいたします。

また、結論としましては、テトラコナゾールのマウス肝臓に認められた影響は陽性対照のPBと同様であったとさせていただきます。

本試験が追加された経緯ですけれども、ページが飛んでしまって申しわけありませんが、61ページの2行目からのボックスを御覧ください。確認事項3としまして、マウスで発がん性が認められていますけれども、メカニズム試験はラットで実施されており、マウスの発がんメカニズムについて考察することという形で、確認事項の一つで確認がなされておりました。

それに対して申請者側から回答が返ってきておりまして、今回新たにマウスを用いた発がんメカニズム試験を実施したということ、その結果、ラットを用いた試験と同様の結果であり、テトラコナゾールの肝腫瘍誘発はPBと同様に酵素誘導を伴うプロモーション作用に起因するものであったとされております。

この点につきまして、三枝先生からこの回答について妥当だという形でコメントを頂戴しております。

ページは少し戻っていただきまして、53ページの6行目からマウスを用いました肝薬物代謝酵素誘導試験につきまして御説明させていただきます。

55ページの5行目のところのボックスですけれども、小野先生からコメントを頂戴しております。陽性対照（PB）と比較ができるよう、表50のような表のほうがいいという形で、55ページの中段にあります表52を54ページのような形で修正させていただきます。こちらの形でよろしいでしょうか。御確認をお願いいたします。

また、同様に表54と56につきましても、PBとの比較ができるような形で表を修正させていただきます。こちらにつきましても、あわせて御確認をお願いいたします。

ページが前後してしまっていて申しわけないのですけれども、61ページを御覧ください。

3行目から、確認事項の4としまして、まず1つ目、精子減少がマウスで認められておりますけれども、メカニズム試験はラットで実施されているということについて、その理由を説明するとともに、マウスにおける精子減少のメカニズムを考察することという形で確認事項が出されておりました。

回答の①としまして、申請者側から回答が届いております。コナゾール系の薬剤の毒性の一つとしまして、生殖腺でのステロイド合成系への影響が報告されており、雄には影響がないと考えられていましたけれども、マウスで精巣への影響が認められたことから雄ラットにおいても精子への影響を検討したものであるということ。その結果、テストステロンの低値傾向が認められ、雄の生殖腺への影響が示唆されたこと。また、多項目のホルモン測定を行うには、マウス1匹では血清サンプルの量が少ないため、ラットを用いて試験を実施したということが回答されております。

また、マウス発がん性試験におきます精巣萎縮の原因は特定できないのですけれども、1,2,4-トリアゾールによる生殖系への毒性影響が確認されており、テトラコナゾールからトリアゾールが生成されることに起因して精巣萎縮が誘発されたと考えられたとされております。

この点につきまして、小野専門委員、高木専門委員から回答を了承します、了解しましたというコメントを頂戴しております。

また、確認事項の②としまして、61ページの下ボックスの中ですけれども、490 ppm投与群の6週時と70 ppm投与群の13週時の精巣対体重比重量が他群と大きく異なるということについて確認がなされておりますが、抄録の誤記であったということが企業から回答されております。その点につきましても、小野先生、高木先生からは了承という回答を頂戴しております。

また、62ページの1行目からのボックス、確認事項の5ですけれども、雄6週の490 ppm群及び13週の検体投与群におけますエストラジオールの変化につきまして、再考察することという形で確認事項が出されております。

回答としましては、平均値のみで評価した場合には、用量に相関した差があるように見えますけれども、個別別に評価すると、実測値が得られたのは、6週時で対照群の1例、10 ppm群で4例、70 ppm群で2例のみとありました。雄では、個体差が大きく、多くの個体で検出限界未満を示してございまして、したがって、当該試験で雄ラットにおけるエストラジオールの値の変動について、評価不能と判断するのが妥当という形で回答がなされております。その点につきまして、小野先生、高木先生からは了承しましたという回答を頂戴しております。

また、62ページの3行目から28日間免疫毒性試験ですけれども、こちらが今回新たに追加された試験でもございます。

結果につきましては、63ページの3行目から、AFC群において、脾臓細胞数、脾臓細胞

数当たりのIgMAFC数、脾臓当たりのIgMAFC数に影響は認められず、NK群におきまして、YAC-1細胞に対するNK細胞活性に影響は認められなかった。これらの結果から、本試験条件下において、テトラコナゾールに免疫毒性はないと考えられたとさせていただいております。御確認をお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

その他の試験の（２）のマウスを用いた発がん性の機序についての実験ですけれども、これは肉眼所見を並べるよりは病理所見がはっきり出ているので、それを記載したらいいのではないかとということで、こう修文させていただきました。

これに対して小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

修文でよろしいかと思えます。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

義澤先生、いかがでしょうか。ありがとうございます。

今の試験で、作用機序のPBとテトラコナゾールでの酵素誘導等についてのわかりやすい表がありまして、（３）あるいはその後の試験についても、小野先生から同じような表現にしたほうがわかりやすいのではないかと御提案があって、事務局で変えていただきまして、非常にわかりやすくなったと思うのですが、小野先生、この点はいかがですか。

○小野専門委員

これは事務局に手間をかけて変えてもらってしまって済みませんでした。非常にわかりやすくなったと思えます。これらの試験はPBとの比較をすることが目的ですので、当初の表だとPBの作用が全く表になかったので、非常にわかりやすくなったと思えます。ありがとうございます。

○三枝座長

事務局は苦勞していただきまして、本当にありがとうございます。

前回の審議のときにいろいろと出まして、マウスの発がん性なのになぜラットでやったかということに対して、きちんとマウスでの試験をしていただきまして、プロモーション作用であるということをはっきり出たので、これはこれで私はいいと思うのですが、ほかの先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

高木先生から精子の減少についてとほかの点も御指摘がありましたけれども、これについて高木先生から了承するというのですが、先生、何かありますか。

○高木専門委員

追加はありません。

○三枝座長

小野先生からも了承するという事ですので、これはこれでよろしいかと思えます。

免疫毒性についても、試験が追加されていますけれども、はっきりと免疫毒性がないということが示されたと思えます。

○中島専門委員

先生、済みません。58ページの表56はラットのデータですね。

○横山課長補佐

済みません。

○三枝座長

事務局は待ち構えていたようですね。御指摘ありがとうございます。

○納屋副座長

ついでにもう一つ、よろしいですか。

57ページの表53のタイトルはこれでよろしいですか。念のためにお尋ねします。

○堀部課長補佐

済みません。

○三枝座長

適正に直していただくよう、お願いします。

以上でデータは出そろいましたけれども、今までのところで先生方、何かございますか。

高木先生、お願いします。

○高木専門委員

一つだけ字句の修正で、53ページの3行目のところのb: PCR溶媒対照(1.0)に対する倍率というところで、指摘したかもしれないのですが、上のaの表記とバランスをとったほうがよい気がしました。例えば遺伝子bなのですから、正確にはメッセンジャーRNA量で定量PCRにより測定、溶媒対照に対する倍率と、もうちょっとわかりやすくしたほうがよいかと思うので検討していただければと思います。

○三枝座長

定量的なPCRということがはっきりすればよろしいですか。

では、そのように訂正をお願いいたします。

ほかにございますでしょうか。

ないようですので、健康影響評価に進んでください。よろしく申し上げます。

○賀登係長

64ページの食品健康影響評価について御説明させていただきます。

まず最初、4行目のところの動物体内運命試験における吸収率につきまして、「少なくとも」という形で最近書いている記載ぶりに修正させていただいております。

そのほか、27行目までのところでは既に審議をされた結果ということで、特に大きな変更事項等はありません。

毒性試験にかかわるところですけれども、28行目から御説明させていただきます。各種毒性試験の結果から、テトラコナゾール投与による影響は主に肝臓、腎臓及び骨に認められた。免疫毒性が今回試験で追記されましたので、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかったとさせていただいております。

発がん性試験につきましては、33行目の網かけ部分ですけれども、そちらに関してボックスを作成しております。ボックスは35行目以降のところでは。

前回の審議におきまして、マウスを用いたメカニズム試験がなされていないということで、発がん性のメカニズムは必ずしも明確にならなかったがということを食品健康影響評価中に記載しておりますけれども、今回マウスのメカニズム試験が提出されたということで、小野先生からプロモーション作用によるものと記載していいと思います、義澤先生からはその部分について削除してはどうでしょうかというコメント、また、三枝先生からも網かけ部分は不要ですというコメントを頂戴しております。削除する方向で御確認をお願いいたします。

続きまして、65ページの5行目のところで、暴露評価対象物質につきましては、田村専門委員からコメントを頂戴しております。

植物体内運命試験の結果、小麦穀粒中の主要代謝物E、これはトリアゾールアラニンですけれども、それが約50%TRR認められているということで、暴露評価対象物質にする必要がないか確認が必要だとコメントを頂戴しております。また、代謝物Eの毒性は他剤の評価時に低いということが判明したのでしょうかとの御質問を頂戴しております。

代謝物Eにつきましては、トリアゾール系農薬に共通する代謝物として、JMPR、米国資料に基づく資料が作成されておきまして、トリアゾールアラニンは特筆すべき毒性は認められておらず、遺伝毒性も認められておりません。それらを踏まえまして、暴露評価対象物質の選定につきまして、本文中に追記をしております。追記の内容につきまして、これではよろしいか御確認をお願いいたします。

65ページの10行目からですけれども、各試験におきます無毒性量は表60、単回経口投与などにより惹起されると考えられる毒性影響などは表61にそれぞれ示しております。

ADIにつきましては、既に評価されておりますように、ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠としまして、安全係数100で除しました0.004 mg/kg体重/日とすること。

また、ARfDにつきましては、ラットを用いました発生毒性試験を根拠としました0.05 mg/kg体重と設定することという形でよろしいか御確認をお願いいたします。

食品健康影響評価につきまして、以上になります。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

まず最初に、先ほどの追加された試験から、マウスの腫瘍についてはメカニズムは明らかになったわけですので、「明確にならなかったが」というところは削除する方向で考えたいと思いますけれども、1つは小野先生が御指摘のようにプロモーション作用というののははっきりしているので、これを入れたらどうかということがあります。それにつきまして、義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

今まで入れていますか。2段階発がん試験などが追加されていたらはっきり言えるので書いていると思うのですが、この場合は肝酵素誘導のメカニズムだけなので、プロモーション作用だと思いますが、そこまでは要らないのではないか。「遺伝毒性が認められず」云々の記載ぶりでもいいのではないかと思ったのです。

○三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

ほかの剤との統一というのも考えてもらえればいいと思うのですが、もしこういう酵素誘導だけでは入れていないということでしたら、今回はこのメカニズムの部分は記載を削除というだけで作ってもらえればと思います。

○三枝座長

今までは入れていないということで、高木先生、ただ削除だけでもよろしいですか。

○高木専門委員

削除だけのほうがよいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。では、この網かけの部分は削除ということでお願いします。

もう一点は田村先生から御指摘がありました、これだけ大量にあるけれども、どうだろうかということで、事務局からの回答は、今までのデータからすると特筆すべき毒性は認められていないということなのですが、表現としては「テトラコナゾールに比べて弱く」というのはよろしくないとは思いますが、その言葉も含めて、田村先生、コメントをいただけますか。

○田村専門委員

お手元の資料のトリアゾール共通代謝物というところにアゾール系の化合物の代謝物について毒性がまとめられているわけです。それとガイドラインの暴露評価対象物質の設定の記載例というのもお手元の資料にあるわけですが、そこでは今、三枝先生がおっしゃったように、少し具体的に急性経口毒性が親化合物で弱くて、代謝物の遺伝毒性試験の結果は陰性だったとか、もう少し細かく書いてはあります。したがって親化合物のみとしたということ。だから、そこが明らかであれば、書きぶりの例としても示されているような書き方のほうがいいのではないかと考えます。

○三枝座長

事務局、よろしいでしょうか。

せっかくデータがあるので、この代謝物Eについては、こうこうこうであるから評価対象物質にしないという理由をはっきりと書いていただければということですがけれども、事務局から何か反論があればお願いします。

○堀部課長補佐

事務局は基本、先生方に反論するつもりは毛頭ないのですけれども、例えば急毒の試験、評価書中でも比較いただけるかと思うので一つ見ていただければと思うのは、35ページに親化合物のLD<sub>50</sub>の値がございまして、一方で、代謝物Eについては37ページにございます。同一年の同じ系統のマウス同士の試験で、LD<sub>50</sub>は明らかに代謝物Eのほうが高い値、すなわち毒性が低いということなので、65ページの6行目の「弱く」というところはそのつもりで書いたのですけれども、もしもう少し適切な表現があるようであれば直していただいて、事務局はそれを認識したつもりで書いたつもりだったので、済みません。

○田村専門委員

暴露評価対象物質、テストガイドラインの28ページですね。

○堀部課長補佐

専門調査会関連の参考資料の28ページですね。

○田村専門委員

おっしゃるとおりです。専門調査会関連資料の28ページのところに暴露評価対象物質の設定の記載例というものが載ってまして、そこの(2)の代謝物を暴露評価対象物質として設定する場合と書いてあります。ここの中に急性毒性試験は親化合物とより弱いものであった。また、代謝物Eの遺伝毒性試験の結果は、発生毒性試験とかもやっていますので、それで陰性であったという書きぶりではいかがでしょうかということです。

○三枝座長

今の御指摘は、例えば「テトラコナゾールに比べて弱く」というと、非常に漠然とした言い方で、だから「特筆すべき毒性がない」というほうがもっと強い表現で、具体的にこうこうだからと挙げたほうが説得力があるのではないかという御意見だと思うのですが、田村先生、それでよろしいですか。

○田村専門委員

はい。これは残っているのが可食部に50%以上です。

○堀部課長補佐

例えば急性毒性と遺伝毒性の試験から、急性毒性は弱くてLD<sub>50</sub>を比較するとテトラコナゾールに比べて高い値を示していて、遺伝毒性は陰性だからぐらいでいかがでしょうか。「特筆すべき」と言ってしまうと、発生毒性試験では少し毒性が出ているような所見もありますので、あまり強調し過ぎるとうそになるかと思ったのです。

○三枝座長

繁殖とか発生毒性では影響はあるのですか。

○堀部課長補佐

少しです。

○横山課長補佐

用量はそんなに低くはないのですけれども、交尾所要日数の延長とか、あとは骨化遅延とか、高い用量では出ていて、用量はテトラコナゾールの得られている無毒性量に比べるともっと上のほうで出ているのです。

○小野専門委員

急性毒性試験以外の部分に関しては、無毒性量が親化合物というか、テトラコナゾールに比べて非常に高いという書き方ではだめなのですか。

○三枝座長

今の御意見は、どのくらい弱いのかというのをはつきりとある程度わかるように出したほうがいいのではないかという御意見だと思うのですが、それでよろしいですか。

○小野専門委員

そうですね。

○横山課長補佐

では、書ける範囲で書いてみますので、また御確認をいただければと思います。

○堀部課長補佐

ポイントは書ける試験成績に関して、前と比べてできるだけ程度が明確になるようにということでもよろしいですね。

○三枝座長

ADIは今までの成績と比べて全然変わらないのですけれども、急性毒性用量について、根拠となるのは今回の試験の中で、ラットの発生毒性試験、5 mg/kg体重というものがありまして、これが急性毒性の中で一番低いということで、このARfDの対象となる試験はこれを採用しまして、それを安全係数100で除した0.05 mg/kgと、各種試験から比べてそうなると思いますけれども、その点について先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○横山課長補佐

お時間のないところ済みません。

まず、64ページの食品健康影響評価の記載ですけれども、30行目、31行目あたりに認められなかったものとして、免疫毒性、遺伝毒性は認められなかったとございます。今回、神経毒性はありという御判断なのですけれども、認められた影響が自発運動の低下などで、特別にびっくりするような所見ではないのですが、神経毒性として自発運動の低下と認められたとわざわざ特筆する必要がないということでもよろしいですかという点、1点確認です。

もう一点、今さらに申しわけないのですけれども、もしかしたら一度御議論いただいているかもしれないのですが、この剤はイヌの90日の試験がございました。今、1年

のイヌの試験の検査項目を見ましたら、血液学的検査と血液生化学的検査で13週も含めて検査しておりまして、プロフィールについては1年の試験で何とか見られるようになっていのかと思うのですけれども、90日の試験なしでも評価できると御判断いただけるものかどうか、この2点について御確認をお願いできればと思います。

○三枝座長

イヌの試験に関しては、私の記憶では今おっしゃったような1年の試験で、途中で調べているのではいいのではないかという議論があったと思うのですけれども、その点については議事録を確認していただけますか。

○堀部課長補佐

前回審議のときの議事録は手元にあるのですけれども、そこになかったので、フラグを立てさせていただきました。いろいろな剤で起こっておりますので、多分違う剤のときにも同じような御判断をいただいたものと思います。

○三枝座長

では、仕切り直して、イヌの試験の場合、今、事務局から御説明がありましたけれども、亜急性試験は実施していないのですが、1年の試験の13週で色々と検査をしていて、それが亜急性試験に代替できるか、プロフィールをそこで知ることができるかどうかという判断をしていただきたいのですが、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

今回提出されている1年の試験で十分に亜急性の評価ができると考えますので、特に別に試験が設定されていなくても構わないのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

小野先生と同意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがでしょう。

○義澤専門委員

同じです。

○三枝座長

ありがとうございます。

毒性の先生方は皆さん、それでよろしいということなので、特に90日の試験は必要としないということで結論としたいと思います。

あとは何でしたか。

○横山課長補佐

食品健康影響評価の神経毒性の記載なしでもいいですか。

○三枝座長

先ほど議論にもありましたけれども、亜急性神経毒性があるかどうかということで、記載ぶりなのですが、1つはこの食品健康影響評価の中に亜急性神経毒性があるということで記載するかどうか。記載する場合には、症状をどれくらい書くかという、この程度であったということを強調するような言い方になるかもしれないですけれども、その点について、今度は義澤先生からいかがでしょうか。

○義澤専門委員

記載しておくべきだと思うのですが、通常のコリンエステラーゼ阻害などとは違うということを書きこんで書いておかなければいけないと思うのです。ただ、そこは症状を書けば区別はできるのかなと思うのです。

○三枝座長

そうすると、「自発運動低下」くらいの表現でよろしいということで、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

小野先生、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、神経毒性（自発運動低下）くらいの表現にさせていただきますでしょうか。

○横山課長補佐

催奇形性が認められたときのように特出しというか、別に急性神経毒性試験及び亜急性毒性試験において、自発運動の低下が認められたという記載になると思います。

○三枝座長

その程度でよろしいと思いますが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

三森先生、お願いします。

○三森委員

1点別ですけれども、今、気がついてしまったのですが、よろしいですか。

64ページの食品健康影響評価ですけれども、29行目のところから、一番右端に毒性プロフィールとして「骨」と書いていますね。その括弧内にマウスで骨髄線維症等と書いてあるのですが、これは先ほども議論になったように、ラットもマウスも両方とも頭蓋骨の肥厚という、むしろ硬化性の変化が特徴的な変化ですので、ハイドロキシアパタイトにこのテトラコナゾールがフルオロがくっついたために起こったと思うのです。だから、そちらを書いたほうが適切ではないかと思うのですが、御議論いただけませんか。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘がありましたのは、マウスだけではないというのが1点です。それと、骨の

表現はどうしますか。

○三森委員

マウス、ラット、両方とも頭頂骨あるいは頭蓋骨の肥厚という言葉を書いていますね。マウスのほうは緻密骨肥厚（頭蓋骨）と書いていますけれども、ラットもどちらも変化は同じですね。頭蓋骨の肥厚という形になっていますね。

○義澤専門委員

頭蓋骨の肥厚でいいのではないのでしょうか。骨髄線維症というのは骨髄の所見なので、骨ではないです。

○三枝座長

部位も特定して、頭頂骨の肥厚ということで、よろしいでしょうか。

では、そのように変えたいと思いますので、よろしくお願いします。今までのところで、ほかにございますでしょうか。

それでは、少し修文がありますけれども、事務局にお任せして、結論といたしましてはテトラコナゾールのADIは従来どおりラットの2年間の混餌試験を根拠としまして、無毒性量0.4 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.004 mg/kg体重/日。ARfDにつきましては、ラットの発生毒性試験におきまして、強制経口投与で見られた体重減少を根拠としまして、無毒性量5 mg/kg体重を安全係数100で除した0.05 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

どうもありがとうございます。

では、今後の進め方について、事務局よろしくお願いします。

○横山課長補佐

それでは、評価書（案）の記載がございますので、事務局でできるだけ修正させていただいて、後でメールでお送りさせていただきます。御確認いただければと思います。お願いいたします。

○三枝座長

もう少しすんなりいくと予想していましたが、なかなか手ごわかったようです。続きまして、フェンヘキサミドについて審議したいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

それでは、資料4に基づき説明させていただきます。

まず、経緯などにつきまして、資料4の表紙に記載させていただいておりますが、今回は適用拡大に係る評価依頼に関連して、第2版の審議をお願いするものでございます。今回追加された試験としましては、申請者から出されたものが作物残留試験、リンゴが追加

されました。また、JMPRの評価書に記載があったということで、畜産動物を用いた動物体内運命試験、こちらは事務局のほうで追記させていただきました。

この部会の冒頭で堀部からも御説明させていただきましたとおり、本剤は重版でございますので、追加された試験と急性参照用量の設定を中心に御審議をお願いできればと思います。説明につきましても、主に御審議のポイントとなる点について説明させていただきたいと思います。

3ページですけれども、再度経緯のページになります。第2版の御審議で2015年1月に評価依頼のあったものでございます。

7ページをお願いいたします。このものですけれども、構造式が7ページの28行目から御覧いただけたと思いますが、ヒドロキシアニリド系の殺菌剤でございます。

9ページから、早速動物体内運命試験でございます。

ラットの試験につきましては、今回追加された試験はないのですけれども、この評価書は1版目の審議が少し古かったということもございまして、記載ぶりが今と違う。最近では動物体内運命試験、吸収、分布、代謝、排泄の状況がそれぞれわかるように項立てして、この順番で記載するよというということで記載させていただいております。初版における記載がそういったものでなかったということと、若干、元資料に記載のある情報で、記載されていないようなものがございましたので、整理して少し追記などもさせていただいております。

9ページの血漿中薬物動態学的パラメータは表1のとおりになっております。

10ページの2行からございますが、吸収率は97.0%と比較的高い値となっております。

分布ですけれども、表2のとおり、臓器の分布と比較できるように血液の値まで記載するように修正しております。

11ページですけれども、代謝の試験につきまして、こちらは先生方からコメントをいただいております。まず永田先生から、表なのですが糞、尿の順番に記載があったのですが尿、糞、胆汁の順番にということで、まず表4の記載の順番を変えるとともに、本文中も尿、糞、胆汁の順番になるように記載しております。新しい表は12ページの表4を御覧いただければと思います。

また、中島先生から表4の代謝物の記載につきまして、この脚注のグルクロン酸抱合体というものがあるのですけれども、何のグルクロン酸抱合体がわからないということで、この表に記載されている代謝物は既にグルクロン酸抱合体なのか、抱合体であるものということが評価書(案)の46ページの別紙のほうで注釈があるにもかかわらず、またさらに抱合体という記載がございまして、わかりにくかったということで、これらの記載については削除させていただきました。

また、46ページの代謝物一覧の表についてもコメントをいただいております。動物体内運命試験ではグルクロニダーゼ処理をしたものということで、この処理をして認められたものについて抱合体としているということで、グルクロニドということでグルコシドは

削除してはどうかという御意見をいただきました。動物代謝につきましては、そのような検討の仕方をしております。

ただ一方、植物の試験で、**B**グルコシダーゼ処理というので、この代謝物Ⅱですとか、Ⅳ、Ⅵなどを同定して検討しているというものもございましたので、こちらの46の表からはグルコシドという記載を削除しないで残させていただいてはどうかと考えているところでございます。

46ページの別紙1のⅡもグルコシドを削除してしまったのですが、これも植物体内運命試験でございます代謝物なので、これももとに戻して、グルコシドを記載するという方向でいかがか御確認をいただければと思います。

13ページ、こちらは26行目の記載に誤りがありまして、御修正いただいております。14ページは初版のときの記載ぶりが記載されております。

16ページの11行目から、畜産動物のヤギの試験でございます。JMPR評価書に記載があったので、追記させていただいたものです。結果は17ページのとおりで、代謝物ⅡとⅢ、こちらが10%TRRを超えて認められておりますが、いずれもラットでも認められる代謝物でございました。

17ページの16行目から植物体内運命試験でございます。今回、追加データはございません。記載について、若干最近の記載ぶりに合わせて、内容にかかわらないところにつきましては、記載整備の上、反映させていただいております。中山先生からは特に意見はありませんというコメントをいただいております。

また、20ページを御覧いただければと思いますが、代謝経路なのでございますけれども、各々の作物の部分に記載されていたのですけれども、最近、植物としてまとめるようにということで、そのように評価書はまとめておりまして、20ページの18行目から21行目にまとめたものを記載させていただきました。

田村先生から、代謝物名を記入してくださいと御指示をいただきましたので、網かけの部分を入力しております。御確認をいただければと思います。

20ページの24行目からの土壤中運命試験と、22ページの2行目からの水中運命試験については、特段追加の試験などはございません。また、コメントも頂戴しておりません。

23ページをお願いいたします。24行目からの土壤残留試験ですけれども、分析対象化合物として、分解物Ⅸも試験が実施されていたのですが、そちらについて半減期が算出されておりましたので、念のため、その旨がわかるような表の記載に修正しております。

24ページ、作物残留試験成績でございます。今回リンゴの試験が追加されまして、最大残留値自体に変更はなかったのですけれども、液体クロマトグラフィーで定量したとか、そういったものを最近あまり書かずにコンパクトに書くようにということで記載しております。少し様式の体裁をしたのと、モモの果皮が最大残留値を示している部分があったのですが、一方、果皮は食べない部分なので、可食部での最大残留値がわかるように記載し直しをさせていただいております。主に記載整備という観点から修正させていた

だいております。

24ページの23行目から、推定摂取量になります。食品摂取量と体重のデータが更新されたことと、追加データがございましたので、修正しております。

残留まで、以上になります。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、順に動物のほうからいきたいと思いますけれども、永田先生、中島先生から御指摘のあったように表を書きかえておりますが、この表現で中島先生、いかがでしょうか。

○中島専門委員

まず、46ページのグルコシドを残す点については、了解しました。そして、11ページの13行目から18行目の書きぶりで、初版が16ページの2行目から5行目のところにありますが、代謝物のⅡからⅧが何か本文中でわからないので、11ページの13行目からの文章も、例えばほかにフェンヘキサミドのグルクロン酸抱合体（代謝物Ⅱ）という具合で、括弧で入れてはいかがでしょうか。

○横山課長補佐

そのように修正させていただきます。

○三枝座長

具体的に何ができたかということですね。ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、植物のほうに進みまして、田村先生から20ページのところでまとめてはどうかという、この書きぶりで、先生、いかがでしょうか。

○田村専門委員

事務局御提案のとおりで結構です。

○中島専門委員

20ページの今のところで、代謝物Ⅲは4位水酸化体で、代謝物Ⅴが2位水酸化体なので、2と4が反対だと思います。

○三枝座長

事務局、それは訂正をお願いします。

植物のほうですけれども、事務局で大分修正していただきましたが、24ページの書きぶりは田村先生、いかがでしょうか。

○田村専門委員

御修正のとおりで結構です。

○三枝座長

あとは25ページなのですけれども、表9などもこれでよろしいですか。

○田村専門委員

ここは私の専門とちょっと外れるところだったので、コメントは了解しましたとはお送

りしなかったのです。

○三枝座長

この点、中山先生、いかがですか。

○中山専門委員

これでいいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。では、このままでやらせていただきます。

今までのところで、中島先生、田村先生、中山先生、ほかに何かございますでしょうか。ないようです。ありがとうございます。

それでは、一般薬理以降に進んでください。よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

25ページをお願いいたします。毒性の部分については、全て初版のときに一度御覧いただいている内容でございますが、急性参照用量の御検討をいただくに当たりまして、所見が認められた時期などを所見の後ろに括弧で今回追記させていただきました。

また、一般毒性の試験で、肉眼所見につきましては病理の結果が出ている場合には基本記載しないということで、最近整理させていただいておりますので、それを削除するという記載整備だけさせていただきました。先生方からは、特に気になる所見などについて御意見をいただいているところでございます。

まず、25ページの表10でございますが、一般状態、マウス、ウサギで経口で試験が実施されておりますが、無作用量5,000となっております。急性毒性試験が26ページの表11になります。LD<sub>50</sub>はラット、マウスとも5,000超となっております。マウスのほうでは5,000で右側の症状、こちらが出ておりまして、2,500では影響なしという結果になっております。

おめくりいただいて、27ページですけれども、小野先生から試験に用いた媒体を記載したほうがよいというコメントをいただきまして、脚注に追記させていただきました。

また、義澤先生から26ページのマウスの試験の観察された症状にアパシーというものがありまして、これは無関心でよいのではないかとということで御指摘をいただいているところでございます。修正してしまってよろしいかどうか御確認いただければと思います。

27ページの7行目から、急性神経毒性試験がございまして、この試験では2,000 mg/kgを最高投与量で試験が実施されておりまして、雄で最高用量のこの2,000で体温の低下が認められて、無毒性量が630となっております。

申しわけございません。事務局のほうで、今回急性参照用量の提案をさせていただくに当たりまして、単回経口投与により生ずると考えられる毒性影響はなしと当初評価書(案)をまとめさせていただいたのですけれども、今、御覧いただいたとおり、急性毒性試験でも急性神経毒性試験でも最高用量で所見がございまして、今日机上配布資料1といたしまして、エンドポイントの表をお配りさせていただきました。大変申しわけございませんが、

こちらの表のとおりエンドポイントは考えられるのではないかと思いますので、御確認いただければと思います。

いずれにしても、この用量ですと、630ですとカットオフ値以上、500以上になりますので、カットオフ値以上なので、設定の必要はなしと今のところまとめさせていただいております。

一度ここまででとめます。

○三枝座長

事務局で大分御苦労いただいて、急性毒性の症状を入れていただいたりして、プロフィールが大分わかりやすくなったと思います。

一般薬理のところでは、単にマウス、ラットというのではなくて、系統まで入れていただきました。

修文のほうで、減少は実は増加だったなどということもあるのですが、この28ページのところで小野先生から御指摘いただいておりますが、ビリルビンの減少というのは毒性とはしないのではないかという御意見ですけれども、私も自分でかかわっていたかどうか記憶がないのですが、影響ではないと思いますけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

影響ではないと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

影響ではないと思います。

○三枝座長

では、この部分は削除ということでお願いします。

あとは先生方に御意見をいただいて、修文はそれで結構だと思いますけれども、今までのところで小野先生、どうでしょう。ほかにございますか。

○小野専門委員

特に追加のコメントはありません。

○三枝座長

義澤先生、高木先生、よろしいでしょうか。

○義澤専門委員

急性毒性試験の所見でアパシーという用語はよく使うのですか。私は初めて見て、何のことだと思ったのですが、いかがですか。医学事典で調べたら「無関心」。ラットの「無関心」、どのような症状なのかと不思議に思ったのですが、オリジナルがアパシーと書いていますので、しょうがないかと思いました。

○三枝座長

小野先生、この言葉はいかがですか。

○小野専門委員

よく使うかと言われるとよくは使わないですけれども、これは多分、そこのラボのSOPで評価項目を決めていると思うので、そこのラボではアパシーという評価項目でとっているのだと思います。何かに対する反応が悪いとか、そういうことなのだと思うのです。

○義澤専門委員

反応性低下ということですか。

○小野専門委員

そうだと思います。

○義澤専門委員

刺激に対する反応性が低下している。わかりました。

○三枝座長

義澤先生、これは特に修文はいかがですか。

○義澤専門委員

オリジナルの用語のままでもいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。では、この表はこのままでお願いします。

それでは、次に進んでください。

○横山課長補佐

済みません。28ページの亜急性の1つ目、①のラットの試験は今、三枝座長から御説明いただきましたが、18行目はMCH増加と減少を間違えていましたので修正です。27、28は今、削除という御意見をいただきました。

おめくりいただいて、表13ですけれども、雌の所見につきまして、義澤先生からコメントをいただいております。肝臓の細胞質の暗調化及び核の濃縮、肝細胞の濃染ですが、それぞれ肝細胞変性、グリコーゲン減少とレポートに記載されているということでコメントをいただいております。

29ページの10行目からのラットの②の試験ですけれども、三枝先生から御修正いただいております。本文の18行目から修正ですが、赤血球系の変動について、少し考察的なものが記載されておりますが、赤血球の減少など、毒性所見で認められているものについては記載がございますので、特段に説明などは要らないという部分については削除いただいて、認められた事実のみの記載ということで、24行目まで記載をいただいております。

24行目の床敷の湿潤は尿量増加ということでしょうということで、本文を修正いただいております。申しわけございません。30ページの表15の修正を事務局のほうで漏れておりましたので、本文と同様に修正させていただければと思います。

ほかに表15ですけれども、義澤先生から腎尿細管の好塩基性化（髓質外層）と、スラッシュではなくて括弧で整理いただきました。今のが雄で、雌の50,000ppmでも同様に、「/皮質」を「(皮質)」と入れていただいております。

事務局のほうで、尿タンパク濃度減少を雄から雌に移しております。これは抄録を確認して修正させていただきました。

また、急性参照用量に関し、単回投与での影響に関連しまして、30ページ表15の50,000 ppmの雌のほうで、体重増加抑制が投与1週目からあるということなのですが、この剤につきましては同じラットの急性神経毒性で単回の影響も認められておりますし、確認されておりますので、そちらの情報を重視ということで、特段にエンドポイントとしてはこの試験からは拾い上げておりません。

31ページにつきましては、マウスの試験ですけれども、表17は肉眼所見の削除をしております。31ページの17行目からのイヌの90日の試験ですけれども、32ページの表19のとおり所見でして、義澤先生から雌の最高用量の肝臓の所見、絶対重量が抜けていませんかということで御指摘をいただき、確認いたしまして追記いたしました。

高木先生から、ハインツ小体の増加につきまして御確認をいただきまして、2週目では認められていないので、急性参照用量の対象にはなりませんでしたとコメントをいただいております。

また、32ページの(6)のラットの吸入の試験です。

こちらは33ページの表21の中に肝酵素の記載が雄の500 mg/m<sup>3</sup>、こちらの暴露量で記載があったのですが、単なる薬物代謝酵素の増加は毒性ととらないと、高木先生、義澤先生からコメントをいただきまして、確かに最近の評価では毒性というよりは認められた影響ということで、表の中ではなくて本文中に記載させていただいておりますので、32ページの24行目から25行目に記載を移したと言おうと思ったのですが、24行目と26行目なぜか同じ記載がいっぱい書いてあります。済みませんでした。26行目の本文に記載がございますので、この記載のみとさせていただいて、表21の中からは削除させていただきたいと思います。失礼申し上げます。

33ページの6行目から8行目ですけれども、肉眼所見に関する記載のため、そもそも記載しなくてよいかと考えましたので、削除しております。

亜急性については、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。一部、先走って失礼しました。

(1)は先ほどもお話ししたとおりです。あとはいろいろと事務局のほうで追記していただきました。

(2)のところ、事務局から説明していただきましたけれども、いろいろ推測を入れなくてもいいのではないかという私の考えで修文させていただきました。

もう一点は、床敷が湿潤であるというのは、変な言い方をしますと、水が漏れても湿潤になることがあるので、尿量が増えたということがこの剤の影響というふうにあらわしたほうがいいのではないかというのが私の意見です。この修文に関して、小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

修文のとおりで結構だと思います。床敷の湿潤というのも、所見としてはおかしいので、尿量増加のほうがよろしいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

表15の中で義澤先生からどの部位かということで、的確に示していただいたと思います。これもスラッシュというよりは、括弧のほうが部位を示すということでよろしいと思います。先生方よろしいですね。どうもありがとうございます。

あとはいろいろと事務局で御苦労していただきまして、追記をさせていただいています。

(6)の亜急性吸入毒性試験なのですけれども、これについても事務局で修正していただきました。高木先生と義澤先生から、酵素の誘導については表から削除ということで、これもそのままよろしいと思います。どうもありがとうございます。

それでは、慢性のほうをお願いします。

○横山課長補佐

33ページの20行目からになります。

まず、イヌの1年の試験で34ページの表23を御覧いただければと思いますが、三枝先生から、最高用量の雌雄に栄養状態不良を追記いただきました。

○三枝座長

いらないのではないかという提案です。

○横山課長補佐

いらないという御提案ということでした。申しわけございません。あと、義澤先生から、抄録の記載でジデローシスは間違いでジデローシスという御指摘です。評価書(案)には出てきていない用語ですが、申請者には事務局のほうから伝えておきたいと思います。

34ページからラットの併合試験で、おめくりいただきまして、6行目から7行目のところですが、ビリルビンの低下に関する記載の削除と、表25の中も減少は削除しております。

35ページが一番下です。肝臓、腎臓重量の変化に関して用量相関はありませんが、影響でしょうかと義澤先生から御指摘いただいております。有意差があるのが5,000 ppmだけ

で、上の用量でないということで御指摘いただいたものでございます。

毒-85にデータがございますので、御覧いただければと思います。表7でございます。雄の105週、106週の肝臓と腎臓です。こちらは比重量、実重量ともに有意差があるのですが、その上の用量で影響がないので、そもそも用量相関がないのでどうでしょうかということになっていただいておりますが、義澤先生からは絶対重量の記載もないしという2点についてコメントをいただいております。記載について御確認、御検討いただければと思います。

36ページになりますが、マウスの2年の試験です。こちらも表27の雄の所見の網かけのところです。三枝先生からはてなをいただいております。

長期については、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

いずれも細かい点で、例えば(1)の表23で、栄養状態不良というのが毒性所見なのかどうかということです。

○義澤専門委員

いらないと思います。今、読み返していて、そんなこと言えるのかと思ったのです。

○三枝座長

体重増加抑制とか具体的に示してあるので、これはいらないのではないかと私は思ったのですが、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

いらないと思います。

○三枝座長

よろしいですか。ありがとうございます。

今さら言うなと怒られそうですけれども、よろしく願います。

35ページのビリルビンの減少というのは、先ほどと一緒に、これは削除ということでお願いします。

今、説明がありましたけれども、35ページの下の義澤先生のコメントに対して、この毒-85を見ると、5,000だけでぽつんと出てくるということで、これについて高木先生、何かコメントをいただけますか。

○高木専門委員

52週で出ていなくて、106週で出てくるので、私としては毒性とはとらなくてもよい。ただ、20,000 ppmの死亡がものすごく増えているとか、そういうことがあれば影響の可能性はあるのですが、見ると、特に低用量群において死亡率増加ということもないので、中間用量でしかもワンポイントだけなので、私は影響ととらなくてもいいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

私もこれは影響ととらなくていいと思うのですけれども、この抄録を読むと、申請者のほうでは用量相関性がなく変動の程度は少なかったが、検体投与による影響が示唆されたと書いてあるのです。何をもちて示唆されるのか。その前は用量相関性がなく変化の程度は少なかったがと来ているので、その後ろにつなぐ言葉が間違っているような気がするのですが、申請者がそう書いてあるので、そうとったのかという気もしなくもないのですけれども、これは変化としてはとらなくていいと私は思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、お願いします。

○山添委員

34ページの3行目から5行目のところなのですが、これは何のことかと思って見たのですが、薬物代謝活性の話なのですね。ここに必要なことなのですか。ALDというのは、どうも後ろで見るとアルドリンで、私はアルドステロンかと思っていたら違うみたいです。

○三枝座長

山添先生、解説していただけますか。

○山添委員

アルドリンというハロゲンがありますので、ガスクロで、エレクトロンキャプチャでやると感度が非常に高くはかれるので、昔はこれはよく使ったのです。高感度にはかれる薬物代謝活性で、単に代謝活性で、この薬物はどうも利尿作用があるみたいなので、アルドステロンかと思ってよく読んで見ていったのですけれども、実はそうではないので、私はあまりいらぬのかと思ったのです。

○横山課長補佐

先生、グルタチオン-S-トランスフェラーゼの記載はどうしたらいいですか。

○山添委員

それも薬物代謝活性のところなので、少なくともこの場所にはいらぬのではないかと思います。

○三枝座長

そうしますと、3行目から5行目まではカットしてもよろしいということで、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

そうしたら、表23の雌の3,500 ppmにALP及びGST増加とあるのですけれども、ここからもGST増加は削除してもよろしいでしょうか。

○三枝座長

それをお願いします。

次に進みまして、(3)のマウスの発がん性試験なのですけれども、私は網かけをつけさせてもらった部分は、これは毒性なのだろうか、ひとり言に近いので、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

これは体重増加抑制の影響ですか。多分、脂肪が減っているということですね。だから、別にいらぬような気がします。

○三枝座長

ただ、このレベルでは体重はそんなに減っていないみたいなのです。あっても別に構わないのですけれども、いかがでしょうか。

○小野専門委員

特にいらぬと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

特にいらぬと思います。

○三枝座長

では、これは削除ということをお願いします。

慢性毒性は済んだのですけれども、今までのところで先生方ほかにございますでしょうか。

ないようですので、生殖発生毒性をお願いします。

○横山課長補佐

2世代繁殖試験は体重増加抑制、親で認められた時期を追加のみしております。

発生毒性試験が37ページの19行目からになります。ラットの試験が①、②とございまして、①は対照群と1,000のみ、②の試験、38ページの(3)になりますが、0、300、1,000、2,000で試験が実施されておまして、38ページの19行目にありますが、(3)の試験で1,000 mg/kgで母動物の体重増加抑制がありまして、妊娠6日から投与して7日以降に認められたということで、念のため急性参照用量のエンドポイントにしなくてよいかどうかという点、御確認いただければと思います。

ちなみに1つの上の①の試験では1,000まで実施されているのですけれども、母動物でも何もなかったという結果になっております。

念のため、①も含めて御覧いただければと思うのですが、机上配布資料2をお願いいたします。机上配布資料2の1ページ目がラットの①の試験になりまして、この試験では評価書上は体重増加抑制は影響ととっておりません。念のため、御覧いただくものです。

この資料の6~7日の増加量です。コントロール群と1,000 mg/kg投与群がありまして、コントロール群ですと、7.6 g増加に対して1,000 mg/kg群では0.3 g減っているというもの

で、その次の日からは順調に増加しているというものでございます。

3ページ目、これが②の試験でございまして、6、7、8日あたりの体重を見ていただければと思うのですが、こちらは体重の実重量の記載がございまして、まず、コントロール群ですけれども、6～7日の間2.8 g増、7～8日3.1 g増加しております。

一方、1,000を御覧いただければと思うのですけれども、右から2番目のカラムですと、6～7日で5 g減少で、7～8日で4.4 g増加。ここからは増加に転じておりますが、体重自体を比較しますと、コントロール群に比べて1,000 mg/kgのほうが低値ということで、有意差がついております。

2,000 mg/kgを御覧いただきますと、6～7日で4.6 gの減少で、7～8日では1.5 g増加ということで、実体重については有意差が7日以降あるというデータでございまして。

変化については僅かな体重に対すると2～3%ぐらいの変化でございましてけれども、急性参照用量のエンドポイントととらなくてよいかどうか、念のため御確認いただければと思います。

そのほかにラットの試験で急性参照用量のエンドポイントになるのではないかとと思われるような所見はございませんでしたが、御確認いただければと思います。

38ページの35行目からウサギの発生毒性試験でございまして、おめぐりいただきまして、この試験ではウサギの母動物に対しては、体重増加抑制といったものはなくて、摂餌量の減少ですとか、胎盤重量減少といったものが認められております。

また、39ページの1行目に1,000 mg/kgの投与群の2例に総胚吸収というものがございまして、摂餌量の低下もあるような用量でしたので、急性参照用量には選ばなかったのですけれども、こちらをエンドポイントとしなくてよいかどうか、念のため御確認いただければと思います。

また、ウサギの体重につきましても、この評価書の初版の評価では、体重増加抑制に影響とっておりませんが、念のため机上配布資料の5ページに体重の情報がございまして、御確認をいただければと思います。

コントロール群6～7日の間に0.5 g減、7～8日で14.3 g減に対して、300ですと24.5 g、34.2 gの減少。もう一つ上の1,000 mg/kgですと、44.9 g、64.6 gの減少といった変化となっております。これも元の体重に比べるとごく僅かな変化だとは思いますが、御確認いただければと思います。

生殖発生毒性につきましても、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、事務局から御説明ありましたけれども、ARfDに関連してエンドポイントとしてとっていいかという判断を迫られております。納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

急性参照用量のポイントにしなくてよいと考えます。

重版物だったので特に鉛筆を入れるつもりはなかったのですが、これまでの経緯、ほかのところも鉛筆を入れていますので、私も鉛筆を入れさせていただきますが、38ページの3行、ここはこの1文は全く必要ございませんので削除がいいと思います。交尾というのは妊娠する前にさせていますね。投与は妊娠6日からなのです。投与と全く関係のない指標です。受胎率もそうです。当然、妊娠率もそうです。

同じことがこのページの21行、次の(3)の試験でも同様でして、ここは削除していただかなければ、むしろ不都合だと思います。

それから、39ページの4行、ここも交尾率と黄体数、着床前死胚数は削除したほうがよいと思います。この試験では2例で総吸収胚が増えたということが記入されていますが、ウサギではよくありますし、これが単回の影響かどうかははっきりしない。先ほど机上配布資料の5ページ等で見せていただいておりますが、大したことはないし、そんなに目くじらを立てるほどのものではないと判断しています。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

体重増加の抑制については、生のデータを見ても、これはSEで書いてあるのですけれども、SDにしますと26匹いますので、大体その5倍ぐらいですね。差よりもSDのほうがはるかに大きいような、かなりばらついているデータでして、そこであえて差を捨てる必要はないのではないかと思います。

ウサギについても40 g違うようにありますけれども、ウサギの体重はもともと2.5 kgぐらいありますので、ばらつきの範囲だろうということで、あえてとる必要はないと思いました。

吸収胚についても、納屋先生がおっしゃられたとおりで、2例であったということですが、これも自然に起きたものかもしれないですし、何とも言えない。あえて取り上げる必要はないのではないかと考えます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方の御意見では、あえて発生毒性のこのデータをARFDに採用しなくてもいいということで、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、遺伝毒性をお願いします。

○横山課長補佐

39ページの12行目をお願いいたします。

これも審議済みのところではございますが、結論が全て陰性であったという結論しかございませんで、最近の記載ぶりのとおり、全て陰性であったことからフェンヘキサミドに遺伝毒性はないものと考えられたと修正させていただきました。御確認いただければと思います。

以上です。

○三枝座長

増村先生、この書きぶりによろしいでしょうか。

○増村専門委員

問題ないと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

今回、特に御議論いただいた点といたしまして、急性参照用量にいきたいと思います。急性参照用量に関しましては、机上配布資料1を御覧いただければと思いますけれども、ラットの急性神経毒性試験で認められた雄の2,000 mg/kgで体温低下がございましたので、エンドポイントとして拾っております。

また、マウスの急性経口毒性試験ですけれども、5,000 mg/kgでアパシーと立毛がありまして、26ページになるのですが、雌だけで認められた所見がほかにも痙性歩行というものがありますので、アパシー、立毛等と記載させていただければと思います。

今、雌でと言いましたが、観察された症状をちょっと確認いたします。いずれにしても、ラットとマウスを拾って影響が出ているのが最高用量で無毒性量630もしくは2,500でとれているということで、500 mg/kgのカットオフ値以上ということで設定の必要はなしと御提案させていただければと思います。御確認いただければと思います。

また、42ページには海外での評価が記載されておまして、JMPR、米国、EFSAとも設定の必要なしとしております。

ADIについては今回特に御議論いただいた内容で影響はないと思います。また、暴露評価対象物質についても影響はないかと思えます。御確認いただければと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

今回特にARfDに絞って議論していただきましたけれども、今、事務局から御説明のありましたように、カットオフ値を超えているものばかりですので、ARfDの設定は必要ないということを結論としたいと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

ADIについては前回と同様なのですが、特に修正はなくて、イヌの1年間の慢性毒性試験の結果を無毒性量17.5 mg/kg体重/日を100で除した0.17 mg/kg体重/日をADIとし、ARfDについてはいずれもカットオフ値を超えていますので、設定の必要はなしという結論にしたいと思います。どうもありがとうございました。

事務局から今後の進め方について、お願いします。

○横山課長補佐

本剤につきましても、評価書を整えまして、先ほどの剤と同様にメールでお送りさせていただきまして、御確認をお願いできればと思います。よろしくお願ひいたします。

○三枝座長

以上で本日の審議は終わりですけれども、先生方、何かございますでしょうか。

事務局から、よろしくお願ひします。

○横山課長補佐

それでは、日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は6月4日木曜日、幹事会ですが、5月15日金曜日を予定しております。どうぞよろしくお願ひいたします。

○三枝座長

ほかにございますか。

ないようですので、本日はこれで終了にしたいと思います。どうもありがとうございました。