

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第61回会合議事録

1. 日時 平成29年2月20日（月） 13:59～16:09

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（シアゾファミド、フェンブコナゾール）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、小野座長代理、納屋座長代理、杉原専門委員、高木専門委員、
中山専門委員、根岸専門委員、福井専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員
（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、横山課長補佐、濱砂課長補佐、
諧係長、岩船係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、海上技術参与、
進藤技術参与

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 シアゾファミド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フェンブコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 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6 ミクロブタニル評価書（案）（抜粋）

6. 議事内容

○横山課長補佐

第61回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は評価第二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。本間先生と八田先生は急遽お休みということで、今日御連絡いただきました。先生方のお手元にお配りしている資料はお二人とも御出席の資料となっておりますが、ホームページに公表される資料では修正させていただきます。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

また、本日は公務により、局長の川島が中座させていただきます。

本日は三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。

○小野座長代理

本日は進行を私小野が座長にかわって務めたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬（シアゾファミド、フェンブコナゾール）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、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 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 シアゾファミド農薬評価書（案）。

資料3 フェンブコナゾール農薬評価書（案）。

資料4 論点整理ペーパー。

資料5 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について。こちらは先般、幹事会で改定がございましたので、御報告させていただきます。

資料6 ミクロブタニル評価書（案）（抜粋）。こちらは幹事会で一部記載の整備がございましたので、御報告させていただきます。

机上配布資料が2点ございます。

机上配布資料1はフェンブコナゾールの発がん性の試験のところの修正案。

机上配布資料2がフェンブコナゾールの血液生化学的検査結果で、後ほど御議論の中で御確認いただきたいと思います。

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

○小野座長代理

ありがとうございました。先生方、不足等はございませんでしょうか。

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）」に基づいて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

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、御報告を申し上げます。

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。

○小野座長代理

先生方、御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)

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、農薬シアゾファミド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。

○高嶺専門職

それでは、資料2をお願いいたします。シアゾファミドでございます。

今回は農薬取締法に基づきます農薬登録申請及びインポートトレランス設定の要請に係る評価依頼に関しまして、また、急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。今回、作物残留試験は国内と海外の試験がそれぞれ提出されており、ほかに代謝物Bの染色体異常試験が提出されております。また、JMPR評価書に記載がございました90日間亜急性神経毒性試験、28日間免疫毒性試験について追記をしております。

資料2の7ページですが、今回は第10版の御審議をお願いいたします。2016年12月13日に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

13ページをお願いいたします。構造式は6. に示してあるとおりでございます。

開発の経緯でございますが、本剤は1987年に開発されましたシアノイミダゾール系の殺菌剤でございます。ミトコンドリア内の電子伝達系に作用すると考えられてございまして、藻菌類に対して種特異的に作用すると考えられております。

15ページ、1. 動物体内運命試験でございます。動物体内運命試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございません。中島美紀先生から、コメントはありませんといただいております。

17ページ、③代謝でございます。17行目の下のボックスに、腰岡先生から、17ページの13行目の「トリル基側鎖」、20ページ、22ページに「ベンゼン環に結合したメチル基」、27ページに「ベンゼン環側鎖のメチル基」とありますので、語句の統一が必要かと思われまします。「トリル基」でよろしいのでは、という御意見をいただいております。こちらはトリル基と修正をさせていただきます。以後、御指摘いただいた箇所については全てトリル基と修正をさせていただきます。

杉原先生から同じ部分につきまして、第10版なので参考で。ラット以外、ヤギ、植物などの代謝経路の説明では、ベンゼン環に結合したメチル基の酸化になっていますと同じ御指摘をいただいておりますので、腰岡先生の御意見でトリル基と修正をしてございます。

18ページの16行目からb. 胆汁中排泄でございます。21行目の「低用量の単回経口投与では」という文言を永田先生から御修文をいただいております。この試験は低用量と高用量で実施されておりますが、この代謝物のデータに関しましては低用量のみ示されておりますので、わかりやすくするためにということで、「低用量の単回経口投与では」という文言を入れていただいたということでございます。

19ページの13行目から（3）ラットの血液中及び胃内容物中における *in vitro* 代謝試験が実施されてございます。こちらの試験でございますが、シアゾファミドと植物の主要代謝物でありますBを用いて実施された試験であります。結果は21行目からでございます。シアゾファミドは血液中ですぐに代謝され、処理後60分で添加量の約30%が代謝されまして、主要代謝物はBでございました。このBを添加した群に関しましては、60分後において代謝は認められておりません。胃内容物中では、シアゾファミドとBともに処理60分後における代謝は認められておりませんでした。

29行目からは（4）ラットにおけるシアゾファミド及び代謝物Bの比較代謝試験が実施されております。こちらはラットを用いまして、*in vivo* で試験が実施されております。

20ページの2行目から結果でございます。シアゾファミドよりもB投与群のほうが全血中及び肝臓中濃度が高く、Bのほうが速やかに吸収されることが示唆されたとされております。

4行目と5行目でございますが、親委員の先生から、この4行目と5行目の記載につきましては、（3）と（4）をまとめた内容であるのではないかとということで、表6の下に移動してはいかがかという御意見を頂戴してございます。

20ページの（5）ヤギでございます。30行目の御修正につきましては、腰岡先生からいただきました先ほどのトリル基での語句の統一でございます。

22ページの（6）ニワトリにつきましても、30行目に同様の修正をしてございます。

動物体内運命試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

本日は代謝の先生は中島美紀先生と永田先生はお休みということで、杉原先生しかいらっしゃらないのですが、山添先生はもちろんいらっしゃいますが、全体を通して、特に20ページの4行目と5行目の記載を表6の下に（3）と（4）のまとめという形で持っていてはどうかという事務局からの提案がありましたが、そこも含めてコメントをいただければと思います。

○杉原専門委員

代謝経路を最後に持っていくという話でしょうか。

○小野座長代理

そうですね。20ページの「シアゾファミドは代謝の初期の段階で速やかにBに代謝され、BはGに代謝されると考えられた」というのが、先ほどの事務局の説明だと、これは（3）と（4）の試験を総合して、そういうふうに結論できるのではないかという親委員の先生からのコメントがあったということです。

○杉原専門委員

ラットのほうでその記載がなかったので、最後にまとめてということで結構だと思います。

○小野座長代理

ほかの部分で何かコメントがありましたら。

○杉原専門委員

15ページの一番下の25行目からb. 吸収率があります。一番下の28行目になります。吸収率は、低用量投与群で53.2%~83.7%、高用量投与群で4.0%~6.0%とすごく差があるのですが、それに合ったような最高血中濃度とかAUCが出ています。吸収率がこれだけ違うというのは、恐らく低用量の場合は胆汁排泄試験と言って胆汁を別にとって尿排泄と胆汁排泄と残渣に残った分を吸収した量として計算しているのですが、高用量の場合は胆汁排泄試験をしていませんので、胆汁排泄が糞のほうに行ってしまうので、それで糞のほうは通り抜けたものというような計算で、吸収率が高用量の場合は低く出ているのではないかと思います。

○小野座長代理

その点は何か記載したほうがいいのでしょうか。

○杉原専門委員

どうしましょう。計算のしようがないですが、吸収率を低用量だけにします。

○小野座長代理

低用量だけで、高用量の記載はなしにする。わかりました。事務局、そのように修正をお願いしますか。

○濱砂課長補佐

念のため御確認をお願いしたいのですが、19ページの表5をお願いいたします。18ページからの胆汁中排泄の中で、この試験だと高用量でも単回経口投与して実際にデータがあつて、永田先生の修正はあくまでも代謝物のほうを低用量ということなのですが、そのところをどういうふうに見たらいいか、お願いできればと思います。

○山添委員

どちらかが合わないですね。今、見させてもらって、私も初めて杉原先生から聞いたのですが、血中濃度の推移から見ると吸収はもっといいことになるし、胆汁排泄のこの実験をそのまま信用すれば、吸収率は下がっているということになってしまうのだけれど

ども、何か両方のデータから。

○横山課長補佐

表1に戻っていただきますと、投与量が0.5 : 1,000ですので、2,000倍の開きがありまして、 C_{max} とかAUCを御覧いただきますと、せいぜい100倍とか200倍だと思いますので。

○山添委員

100倍は結構上がっている。1 : 1 ではないですけども、それでも100倍上がるということは、どんなに少なくともミニマムでも十何パーセントが吸収されていないと理屈に合わないわけです。100倍は計算上、吸収率が10%としてもそうなってしまいますね。片一方のほうは100%吸収ではないので、実際にはこれだけ血中濃度とAUCが上がっているということは、吸収されていないといけないということになってしまいます。これはどうしようもないので、修正のしようがないと思います。もう変えようがないと思います。

○小野座長代理

今の記載でよろしいということでしょうか。

○杉原専門委員

これまでの記載で結構でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。ここは記載上、胆汁中排泄試験における投与量72時間云々と書いてありますので、そちらから計算された値が書いてあるということであるとわかりますので、記載は修正しないということでお願いします。

動物代謝の関係はほかにコメント等がありましたら。ないようであれば、引き続き、植物の説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、23ページの8行目から2. 植物体内運命試験でございます。今回、植物体内運命試験につきましては、新たに追加されたデータはございません。代謝経路につきましては、植物としてまとめまして、最近の評価書のまとめ方に従いまして、最後のぶどうの後に記載をしてございます。中山先生からは、腰岡専門委員からのコメントにも基本的に同意しますといただいております。

24ページの7行目(2) トマト(散布処理)の試験でございます。26行目下のボックスでございますが、ぶどうの項目に少量代謝物の記載をしてございましたが、トマト、ばれいしょにも少量代謝物が検出されているにもかかわらず、記載がされていないということで、腰岡先生から、全ての作物で少量代謝物を記載するのもしないのか、まとめて記載するのか、御検討くださいと御意見をいただいております。

各試験を見直しまして、認められた代謝物について今回追記をしてございます。トマトにつきましては、17~18行目の網かけ部分、20~21行目の網かけ部分でございます。ばれいしょにつきましても同様の記載をしております、その部分は網かけにしております。

26ページの11行目から(6) ぶどうの試験でございます。こちらの試験で10%TRR以上

検出された代謝物といたしまして、代謝物Bが認められております。こちらはフリーランワインとワインの中で10%TRRを超えて認められているものでございます。

27ページの13行目下のボックスでございます。腰岡先生から、27ページの9～10行目の記載でございます「ベンゼン環側鎖のメチル基の酸化（D及びG）」につきまして、「トリル基の酸化によるアルコール（D）及びカルボン酸（G）の生成」としてはいかがでしょうかと御意見をいただきまして、そのとおりに修正してございます。

11行目の修文でございますが、中山先生から「③シアノ基の加水分解」は、正確には「シアノ基への加水」でよいと思いますという御意見をいただきまして、そのように修正してございます。

土壌中運命試験から土壌残留試験までについては、特に御意見をいただいております。

32ページの24行目から6．作物残留試験でございます。今回新たな試験が追加されてございますが、最大残留値は前版と変更はございません。

33ページの15行目から（2）推定摂取量でございます。こちらはページが飛びまして、まことに申しわけございませんが、63ページをお願いいたします。63ページの一番下にボックスを作成してございます。腰岡先生から推定摂取量につきまして御意見を頂戴してございます。かぶ類（葉）の残留値につきまして、5.27が最大ではないかと御意見をいただいております。また、すももにつきましても最大値が誤っているのではないかと御意見をいただいております。

こちらを確認いたしました。かぶ類につきましては、最大残留値を修正しまして、推定摂取量を再計算しております。すももにつきましては、御指摘いただいた試験成績でございますが、こちらは誤って記載しておりました。申しわけございませんでした。こちらは削除しまして、最大残留値は0.03であることを確認してございます。かぶ類の修正がございましたので、推定摂取量を再計算いたしまして、33ページの表11に反映をさせていただきます。

植物から環境、推定摂取量までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、植物関係に関しては腰岡先生が御欠席ということで、腰岡先生のコメントの部分も含めて、中山先生から何かコメントがありましたら、お願いします。

○中山専門委員

これでよろしいかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

事務局から、腰岡先生のコメントのとおり修正がされているので、特に反対はないと思いますが、一応確認をお願いします。

引き続きまして、毒性試験の説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、34ページから毒性の試験でございます。

33ページの一番下に【事務局より】とボックスがございます。毒性につきましては、ADIを既に設定いただいておりますが、今回、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記してございます。前版までの御審議でADI設定根拠としたラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性の併合試験におきまして、雄のLOAELで肝絶対及び比重量増加が認められております。この用量でございますが、雌雄の同じ投与量でほかにも毒性所見が認められていることから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しを行っておりません。

小野先生、義澤先生、美谷島先生から御了承いただいております。

34ページの1行目から7. 一般薬理試験でございます。表12にその試験の概要を示してございますが、腹腔内投与を行いました試験については、所見が認められております。経口で投与した試験につきましては、最大の投与量におきましても影響が認められてございません。

35ページの2行目から8. 急性毒性試験でございます。表13に原体の急性毒性試験の結果の概要を示してございます。経口毒性試験でございますが、ラットとマウスで実施されておりまして、雌雄いずれにおきましてもLD₅₀が5,000 mg/kg体重を超えておりまして、症状及び死亡例はないということでございます。

吸入毒性試験でございます。こちらは観察された症状につきまして、「雌に一過性の軽度（1%）な体重増加抑制」と記載がございますが、この「（1%）」という記載につきまして、記載を削除してはいかがかと親委員の先生から御意見をいただいております。

35ページの14行目から、表14に代謝物の急性経口毒性試験結果をお示ししてございます。代謝物Bというものがございますが、こちらはLD₅₀が雄で324と、親化合物に比べまして、非常に低い値となっております。100 mg/kg体重が最低の用量でございますが、こちらで腹臥位が認められております。

37ページ、（2）急性神経毒性試験、9. 雌・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましては、特に御意見はいただいております。

以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ただいまの説明で何かコメントのある先生がいらっしゃいましたら、お願いします。特にはないでしょうか。

急性毒性試験の吸入の試験で「雌に一過性の軽度（1%）」の「（1%）」を削除してはどうかという話がありました。これは削除でいいと思いますが、どうでしょうか。よろしいですか。では、削除ということでよろしくお願いします。

引き続き、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、37ページの21行目から10. 亜急性毒性試験でございます。今回新しく追記した試験としましては、38ページの23行目からの（4）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。こちらの試験の結果でございますが、20,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制が認められまして、雌ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められておりません。無毒性量は雄で2,000 ppm、雌で本試験の最高用量の20,000 ppmであると考えられております。亜急性神経毒性試験は認められておりません。

亜急性毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

新たに追加された試験は今の亜急性神経毒性試験ですが、それ以外の部分も含めて、何かコメントのある先生方がいましたら。特にコメントを出されていないということで、特にないでしょうか。お願いします。

○納屋座長代理

今、御紹介いただいた新しい試験ですが、農薬抄録には入っていないのですよね。JMPRの資料だけで、農薬抄録では亜急性神経毒性試験を行う必要はないとまで書いてあります。御存じですよね。113ページの一覧表の中です。日本に対しては亜急性神経毒性試験は必要ないと言っておきながら、JMPRには出してきているのです。どこにGLPの根拠があるのかと思って見たけれども、JMPRの本文中には何の記載もないです。出典として出ているのが最後のところにWIL Researchでやったと、“unpublished data”だとして書いていなくて、どうやってこれをGLPとして確認されたのでしょうか。

○横山課長補佐

そちらにつきましては、JMPRの評価書の一番前段のところに、特に何か断りがない限りは全部GLPですとあったので、事務局のほうでそうではないかと考えたというものでございます。

○納屋座長代理

農薬抄録ではやる必要がないと書いてあるけれども、あえてここに載せる必要があるのかということと、JMPRには出したのに、ここには出してこなかった理由を確認しなくてもいいのか。この2点について、事務局にお尋ねしたいです。

○横山課長補佐

JMPRには出して、日本に出さなかった理由というのは確認いたします。ただ、農薬専門調査会の評価といたしましては、得られた情報をなるべく幅広く収集して審議をするというふうに行ってきておりまして、その考え方で今回、JMPRの評価書にあるものについても評価書に書かせていただきました。

○納屋座長代理

ものすごくエネルギーが要ると思います。今まで、この農薬抄録にないものをわざわざ

JMPRの評価書を丹念に読んできて、こんなものがあるからと追加された事務局の苦労はよくわかるのですが、申請者はどうなのかということです。この農薬抄録は平成28年3月24日に改訂とって見直しているのです。第8版の2013年の適用拡大のときにだって、2012年に試験が上がっているのだから、このデータを追加できるタイミングはあったのです。にもかかわらず、ずっと提出しないで、10版になったときに事務局の皆様がJMPRの資料から見つけてこられたという、こんな話はないと思います。私は非常に不満に思います。

○吉田委員

納屋先生の御意見はごもっともだと思います。今回の先生の御懸念は、今までもこの手のものは随分あったと思うのです。事務局もあるデータは出していらっしゃいということとは散々、申請者の方に伝えるようにリスク管理機関に伝えていただいていると思いますので。先生、できれば幹事会とかでもう一回言うなりして、というのも一つの手かもしれません。幾らJMPRであったとしても生データを先生方に御覧いただいているわけではございません。特にメカニズム試験などは海外が積極的に進めているというものも多数ございますので、先生がおっしゃるとおりだと思っていますし、私も今の先生の御意見を重く受けとめます。

○納屋座長代理

メーカーさんから正式な文書で回答書をいただきたいと思うのですが、お願いできますか。

○小野座長代理

納屋先生、ありがとうございます。

事務局のほうで申請者に確認をお願いいたします。非常に重要なことだと思います。

この試験は原文がないのですが、試験結果自体には特にコメントはないということで、先に進ませていただいてよろしいでしょうか。

事務局から、慢性毒性試験及び発がん性試験の説明をお願いします。

○高嶺専門職

39ページの9行目から(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらの試験につきましては、義澤先生からコメントをいただいております。イヌについては1,000 mg/kgをカプセル投与試験では全く毒性が観察されていません。血中濃度データがないのでわかりませんが、経口吸収性がよくないのでしょうか。混餌投与を実施してほしかったですねと御意見をいただいております。

21行目から(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらの試験が現在のADIの設定根拠の試験となっております。表18を御覧いただけますでしょうか。こちらの500 ppm雄の17.1 mg/kg体重/日がADIの設定根拠になっておりまして、こちらを100で除したものが現在のADIとなっております。

40ページの9行目の下にボックスがございまして、三枝先生から御意見をいただいております。6～7行目にかけての網かけの部分でございます。「病理組織学的変化が認めら

れていません。次の（３）マウス18か月間発がん性試験と評価が異なります」。次のマウスの18か月間の発がん性試験におきましては、腎臓の絶対及び比重量増加が認められているのですけれども、病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義のある所見ではないと考えられたとしております。こちらと評価が異なるということにつきまして、「尿量増加」を伴うことが悪影響なのでしょうか。議事録等を紹介してくださいと御意見をいただいております、初版の第1版の議事録を確認いたしました。本試験及び次のマウスの18か月間の発がん性試験におきまして、腎重量増加及び病理組織学的変化につきまして、特に御議論をいただいたというものはございませんでした。また、マウス18か月間発がん性試験においては、尿検査は実施されておりました。

表19の雌の20,000 ppmでございますが、こちらの上から4つ目のポツの「脳及び」という語句を小野先生から削除という御修正をいただいております。

16行目から（３）18か月間発がん性試験（マウス）でございます。41ページの2行目の網かけ部分でございますが、松本先生から御修文をいただいております。「検体投与によると考えられる腫瘍性病変は認められなかった」と御修正いただいております。

4～6行目にかけましての波線の部分でございます。10行目の下のボックスでございますが、三枝先生から、こちらは先ほどのラットの併合試験と評価が異なりますと御意見をいただいております。小野先生からは同じ部分につきまして、食品健康影響評価では、「シアゾファミド投与による影響は、主に腎臓（重量増加、尿変化等）に認められた。」と記載されていますがと御意見をいただいております。

確認いたしましたところ、こちらの4～6行目にかけての波線部分でございますが、初版から記載されている内容でございます。食品健康影響評価の該当部分につきましては、第3版における記載では、「シアゾファミドによる軽度な影響が腎等に認められた」というものでございましたが、第4版の幹事会での御審議におきまして、ラットの90日間亜急性毒性試験及びラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で腎重量増加及び尿変化が認められたことから、追記がされたものでございます。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

イヌの1年間の試験で義澤先生から独り言がありますが、何か追加のコメントがありましたら、よろしくお願いします。

○義澤専門委員

イヌで全く毒性が認められていないというのがなぜかと思ったのですが、技術的に投与可能な1,000 mgを経口投与していますので、ガイドライン上は全然問題はありません。ガイドライン上は混餌又は飲水投与を通常行う。それがだめだったら強制経口投与と書いてあるので、恐らく混餌投与のパラタビリティ試験をやっている餌を食べなくて、こうい

うふうになったのかなと推察はしました。独り言です。

○小野座長代理

ありがとうございました。イヌでは全く毒性が認められていないということです。

ラットの試験とマウスの試験と、三枝先生と私もちょっとコメントをしましたけれども、腎臓の所見のとり方が矛盾というか統一されていないのではないかという感じがしました。同じ意味のコメントだと思いますけれども、ラットのほうでは重量増加だけでとっていたり、マウスのほうは重量増加だけで病理所見がないからとらないという形になっていたり、さらには最後の食品健康影響評価では、主な毒性が腎臓だと書いてあるので、だったら腎臓をとるのではないのか、みたいな感じがしたのですけれども、このあたりは先生方の印象をお伺いできたらと思うのですが、どうでしょうか。高木先生。

○高木専門委員

確かにそのように考えられますけれども、先ほど幹事会の話にもなったように、亜急性のラットでは腎臓影響が若干出ているので、それを加味したところで、ラットの腎臓への影響を毒性ととるということは一応同意できるかなと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生。

○美谷島専門委員

一緒なのですけれども、ラットのほうにつきましては、しっかり書いておいたほうがいいということで、ラットとマウスというのはあやふやなのですね。かと言って、マウスのほうは書きようがないというか、難しいのかなと思いました。そうすると、このままにはなってしまうかもしれないのですが、ラットのほうにちゃんと明記をするという必要はあると思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

義澤先生。

○義澤専門委員 ラットは恐らく尿量の変化が関連しているのだろうと思いますが、マウスでは尿検査を実施していないので、何とも言えません。それを考えると、どちらも腎臓がターゲットということで、私はマウスのほうも記載をしておいたほうが良いと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

三枝先生。

○三枝座長

最近の評価の仕方として、比重量だけが増えているというのは毒性としないという合意があります。90日の試験でもラットは、雄ではみられるのですけれども、雌では病理的変

化はみられていないということがあります。1年のものでも雄では何らかの変化があるのですけれども、雌では比重量だけが増えているということで、私はマウスと整合性を持たせる意味で、雌のほうは表19では、20,000 ppm以上が影響ととるほうがいいのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

私もそうですね。整合性をとるという意味では、90日試験はスルーしてしまいましたけれども、90日試験も2年間の試験も雌の5,000 ppmは比重量増加だけで所見にしているのです、そこはとり過ぎではないかということで、そこは削除して、2年間の雄の5,000 ppmは尿量の増加等も出ていますし、雌の2,000も同様に尿量の増加が出ていますので、関連する所見が、マウスのほうは義澤先生の指摘のとおり、尿検査等をしていないので判断はできかねますけれども、ラットのほうを採用しておいて、マウスのほうは、一応重版ということもありますので、この記載はこのままという形にしてはどうかと思ったのですけれども、どうでしょうか。

○義澤専門委員

それでいいと思いますが、マウスの18か月の試験の7,000 ppmの雌は、1,200 mg/kgに相当します。ラットのほうを見ると、雌は856です。ということは、尿量から考えて、小野先生の御提案で構いません。

○小野座長代理

確かに私も、マウスのほうは発がん性試験なので検査が病理しかないということで、実際には毒性学的に意義がないというよりも判断ができないというのが正しいのかと思うのですけれども、変化があったことはこの文章でわかると思いますので、先生方、よろしいでしょうか。

それでは、マウスのほうの記載はそのままということで、ラットのほうは比重量増加だけというところは毒性所見としてとらない。雌のほうについては1段階上げるという形ということでお願いします。

○濱砂課長補佐

1点だけ伺ってよろしいでしょうか。食品健康影響評価のほうで、ラットのほうは比重量増加をとるという話だったのですけれども、腎臓で認められた所見の後に、よく限定される場合はラットとか書くのですが、今回は記載したほうがよろしいでしょうか。

○小野座長代理

そうですね。ラット以外の動物では認められないという形の評価になりますので、食品健康影響評価のほうもラットと記載をお願いします。

○吉田委員

先生方の御判断でよろしいかと思うのですが、リマインドなのですけれども、この剤はおもしろいのが、12例中12例の病理が見られた90日の5,000で、やはり5,000のラットで出

てきているのです。ということは、毒性のタイプとしては、投与を繰り返すとだんだんひどくなるもののパターンではないということが1点。ラットの場合は2年になると慢性腎症がものすごく出るので、毒性が強ければ、慢性腎症の程度がひどくなったりしますけれども、マスクされてしまうのかなと思っています。病理が90日で12例中12例あるのというのが少し不思議な感じの剤です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

○納屋座長代理

専門外で口を挟んで恐縮ですが、38ページの表16で、小野先生は雌の5,000 ppmの腎臓の比重量も消したほうがいいという提案をされて、これは消すということになったのですね。

○小野座長代理

そうです。

○納屋座長代理

その上の20,000 ppmの雌の肝臓の比重量増加は残すのですか。その確認です。

○小野座長代理

肝臓は見直しを行わないと最初に決めたので見直さないという。実際には見直すということであれば、私の考えでは削除ということになると思います。先生方、その辺はいかがでしょうか。

○納屋座長代理

その辺の事情がわからなくて、次の幹事会でもめるのが嫌だなと思ったので、お尋ねしたのです。

○小野座長代理

この剤に関して、私の整理としては、肝臓に関しては肝肥大ガイダンスに関する見直しは行わないという形になって、腎臓に関しては全体を見渡して不整合があったので、その整合性をとる形に修正を行うという結論にしたいと思うのですが、先生方はいかがでしょう。ちょっと苦しいかもしれないですが、その方向で進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

それでは、慢性毒性のところではかにコメントがないようでしたら、生殖発生毒性試験のほうに行きたいと思います。事務局、説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、41ページの14行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

生殖発生毒性試験全般につきまして、上のボックスでございますが、納屋先生から評価書案に異存ありませんとコメントをいただいております。中島裕司先生、八田先生、福井先生から特にコメント等はありませんといただいております。

生殖発生毒性試験については以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験は先生方からコメントはございませんということですが、よろしいでしょうか。何か追加のコメントがあれば。

では、特にないということですので、遺伝毒性試験をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、43ページの9行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

本間先生から遺伝毒性に関して特段コメントはありませんといただいております。

表22の原体の遺伝毒性試験の概要でございます。*in vitro*の染色体異常試験につきまして、処理濃度、投与量の欄の②で網かけをした部分で、根岸先生から記載の修正をいただいております。

44ページ、表23、代謝物の遺伝毒性試験でございます。こちらは今回、代謝物Bの染色体異常試験が追加されております。チャイニーズハムスター胚由来の線維芽細胞を用いました試験でございます。結果は陰性でございました。

遺伝毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、本間先生は欠席ということですので、特にコメントはありませんということですが、根岸先生、何かコメントがありましたらお願いします。

○根岸専門委員

遺伝毒性がないということに関しては問題ありません。ただ、表記の仕方として、「培養」ではなくて「処理」をしてということだったので、そこだけ変更していただきました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、引き続き、その他の試験について説明をお願いします。

○高嶺専門職

44ページの11行目から14. その他の試験といたしまして、12行目から（1）28日間免疫毒性試験（マウス）でございます。今回追記をした試験でございます。

15行目に松本先生から修文をいただいております。「投与24日にヒツジ赤血球を静脈内に投与して」と記載しておりましたのを「投与する」と御修文いただいております。

45ページ、この試験の結果でございますが、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響が認められませんでしたので、本試験における無毒性量は最高用量の6,000 ppmであると考えられております。本試験条件下におきまして、免疫毒性は認められておりません。

以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生から記載の修正が少しありますが、ほかの先生からは特にコメントはないようです。何かコメントのある先生がいましたら、免疫毒性は認められなかったということで、特によろしいでしょうか。

コメントはないようですので、食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、46ページⅢ．食品健康影響評価でございます。

23行目からシアゾファミドを用いました植物体内運命試験の結果でございます。

10%TRRを超える代謝物といたしまして、Bが認められております。そのほか、代謝物G、Kなどが認められております。

29～31行目、海外における作物残留試験の結果でございますが、今までこちらの部分に記載がなかったので、今回追記をしております。

32行目、各種毒性試験の結果からシアゾファミド投与による影響は主に腎臓（重量増加、尿変化等）、先ほど御検討いただきましたラットの併合試験、マウスの発がん性試験の結果から、こちらはラットと限定をする記載をさせていただきたいと思います。

35行目から植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物といたしまして、Bが認められております。この代謝物Bにつきましては、ラットにおいても検出されるということで、農産物中の暴露評価対象物質をシアゾファミド（親化合物のみ）と設定をしたとしております。

47ページの4～5行目にかけまして、今回、ARfDに関する内容を記載しております。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ということから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないという案にしております。

6行目下の【事務局より】というボックスでございます。こちらで代謝物Bの扱いについて御検討をお願いいたします。ADIの設定にかかります初回の御審議では、代謝物Bは作物残留試験におきまして、最大で親化合物の3%であるということで、暴露評価対象物質にはしないこととされておりました。この代謝物Bでございますが、植物体内運命試験におきまして、ぶどうのフリーランワイン及びワイン中にのみ10%TRR以上認められておりますが、ラットにおいても検出されておまして、作物残留試験においても最大で親化合物の3%程度であったことから、暴露評価対象物質としない案を今回作成しております。

この代謝物Bにつきましては、ラットの急性経口毒性試験におけますLD₅₀が親化合物よりも小さく、324 mg/kg体重でありまして、シアゾファミドより代謝物Bの吸収が早いという結果もあるということで、暴露評価対象物質やARfDの設定における扱いについて御検討をお願いしておりました。

JMPRでは、長期の暴露評価対象物質につきましては、シアゾファミド及び代謝物B、短期の暴露評価対象物質を代謝物Bとしておまして、ARfDについてはシアゾファミドが設定の必要なしとされておりますが、代謝物Bにつきましては急性毒性試験のLOAEL100

mg/kg体重を根拠にいたしまして、安全係数を500、こちらはLOAELを使ったことによりまして、追加係数5がかかっておりますが、500で除しました0.2 mg/kg体重としております。

EFSAでは、この代謝物Bについては、試験が足りていないということで、結論は出せないとしております。

EPAにおきましては、代謝物Bの急性毒性について特に記載はございませんでした。

松本先生からは、代謝物Bの致死は256 mg/kg体重以上で認められているということで、親化合物との単純比較で毒性が31倍以上となります。また、100 mg/kg体重で腹臥位が認められるということ、作残試験でワイン以外でも最大3%認められるということ、急性影響が強いということから、代謝物BについてはARfDを考慮したほうがよろしいのではと考えますとコメントをいただいております。このBにつきまして、動物代謝で肝臓に認められておりまして、代謝が速いようにも受け取れますので、この代謝の速さ等について御専門の先生方の解説をお聞きしたいと思いますと思っておりますとコメントをいただいております。

松本先生のコメントで杉原先生から、この御質問につきましてコメントですといただいております。ラットの代謝試験では、シアゾファミドは血液中の酵素で加水分解され代謝物Bに素早く代謝されると予想されます。この反応は速く、恐らく吸収されたシアゾファミドはすぐにBとなります。その後、肝臓でBがGなどの代謝物に変換されるのも速く、シアゾファミド経口投与後、胆汁への排泄は6～8時間で終了しますし、尿糞への排泄も24時間以内で、胆汁、尿にBは検出されず、G及びDの抱合代謝物として排泄されています。毒性に関しては、毒性の先生方の御意見に従いたいと思っておりますと御意見をいただいております。

高木先生からは、代謝物Bの急性毒性のカットオフ値より低い用量で認められていること、残留がワインで10%TRR以上認められることを考慮して、代謝物BについてARfD設定を考慮したほうがよいと考えますとコメントをいただいております。

義澤先生からも、ラットの急性毒性試験におけるLD₅₀がシアゾファミドより小さいということから、代謝物BのARfD設定を考慮すべきと考えますといただいております。

中山先生からは、こちらの代謝物Bにつきましては、動物にも代謝物として検出されていることを考えると特にその必要はないように思います。ただし、この問題については毒性評価の先生方の意見に従いたいと考えていますとコメントをいただいております。

中島美紀先生からは、中山先生と同じ意見ですといただいております。

三枝先生から、代謝物Bは暴露評価対象物質やARfDの設定から除外してよいと考えますとコメントをいただいております。小野先生からは、ラットにおいても代謝物として十分量認められているということであれば、暴露評価対象物質にしないということでよいと思っておりますとコメントをいただいております。

代謝物Bの扱いについて御検討をお願いいたします。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方で意見が分かれているという感じがしますが、原則として代謝物Bだけをたくさん摂取するということはないと思うのですけれども、最初に植物への残留量、動物での体内での代謝の部分について、専門の先生に御意見を伺いたいと思います。

中山先生、これは植物への残留量に関してはどうでしょうか。

○中山専門委員

ちょっとワインに多い気はするのですけれども、動物でも代謝物があるから、その辺をどう扱うかというところに来るのかなと思うのです。私は判断がつかかねるところがありまして、このようなコメントにさせていただきました。

○小野座長代理

杉原先生、シアゾファミド自体が体内に入ると速やかにBになるという形ですが、Bが入った後も基本的にはGだとかDに抱合されるということですが、実際にどうでしょうか。

○杉原専門委員

代謝に関しましては、恐らく素早くBになって、その後Gに、それも速く代謝されると思います。まず吸収の段階で、高用量1,000 mg/kgで吸収率が4～6%と非常に低く、急性毒性試験の用量は5,000 mg/kg以上です。代謝物Bのほうはおそらく吸収がすごくよくて、もとのシアゾファミドに比べてすごくよいので、BからGに代謝されるスピードが律速になったと考えられ、Bのままでの血中濃度が結構高くなるということで、急性毒性が高く出たのではないかと思います。

○小野座長代理

そうすると、Bだけが大量に来ると抱合が飽和しているみたいな状態になっているということですか。

○杉原専門委員

そうですね。CYPの酸化が側鎖、トリル基のほうのメチル基のところに起きますので、そこが律速になるのではないかと思います。シアゾファミドで入ってきた場合にはBになって、そのできたBは低用量なので、すぐにDを経由してGのほうに代謝されるということで、Bはあまり血中濃度が高くないのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ただいまの代謝の先生方の御意見を踏まえた上で、実際にBについて急性参照用量を設定すべきかどうか、毒性の先生方にお伺いしたいと思いますけれども、高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

シアゾファミドの形でとった場合には、それでいいと思いますけれども、Bが植物とかワインにそのまま残留した場合はシアゾファミドに比べて強い影響が出るから、私としてはやはり設定したほうがよいのではと考えているところです。

○小野座長代理

美谷島先生はあらかじめのコメントはないですが、どうですか。

○美谷島専門委員

コメントを失念しておりました。基本的な考え方としては小野先生がおっしゃっていることと同じようなことを考えておまして、実際には本当に原体のほうで、そういう暴露状況が起こり得るのであれば、当然、二次的にBの血中濃度が高くなってしまって、それはこのLD₅₀とか高いものとある程度、相まってくるような濃度ということが起こり得るのであれば、当然ARfDの設定は必要かなと思ったのですが、なかなかそういうことが起こり得ないのではないかと思ったので、そうするとあまり積極的に設定根拠としづらいのではないかと考えました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

義澤先生は。

○義澤専門委員

代謝物Bだけを見ると、256 mg/kg以上で投与1～3時間で死亡するのですね。ただ、代謝物Bを大量に私たちが暴露するかということを考えると、その可能性は非常に少ないと思いますので、小野先生の言われるのはごもっともだと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生はどうでしょうか。

○三枝座長

私も義澤先生と同じ考え方で、例えば、ワインで何十パーセントと言いますけれども、残っている量は0.19とか0.21 mg、作物残留でもせいぜい0.46とか、そういう量ですから、大量に代謝物Bが口から入る可能性は極めて乏しいと思います。もう一つ、中山先生が御指摘のように、ラットの試験でもBが出てきますので、そういうことを考え合わせると、ARfDの対象にする必要はないと私は考えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

急性毒性試験という形で試験をすると代謝物Bは毒性が強く出ますが、今の代謝の先生方の話等々を総合して、この調査会としては代謝物Bについて、急性参照用量を個別に設定する必要はないという結論にしたいと思いますが、どうぞ。

○吉田委員

まず、毒性の観点から言って、今回はここはエクスポージャアセスメントはしておりませんので、残留に関しては毒性のほうから残留を見るということはありません。そうやってきたら、どんなものでも残留試験を見れば非常に低いので、そうしたらARfDを設定することなど、ほとんど今までなくなるということが基本の考え方です。ですから、ARfD

をなぜ設定するかという点、これはコンポジットサンプルで、すいかとか細かいものではなくて、たまたま外れ値として、高用量を暴露してしまう可能性に対する防御というのがARfDの考え方の基本でございます。そのときに確かに残留値は低いです。今回残留値は低いですが、それは暴露量を見ているわけではないので、先生方はARfDを考えるときは、ヒトがその植物を食べるレベルではないですよ。そういうものを食べたときに、そういうことが起き得るかどうかということについて考えていただければよいのではないかと思います。ただ、食品安全委員会の暴露評価対象物質ですと、最初に植物が10%とか、そういうところから入っておりますので、うちはその評価ですればいいと思います。

御参考までにJMPRがなぜ決めたかと言いますと、JMPRはFAOが暴露評価をしておりますので、そことは別に植物体経由でヒトが摂食したときに、どのような親化合物あるいは代謝物が毒性学的にコンサーンがあるかということについて評価するのがJMPRの考えです。ですから、JMPRのWHO側としては、これはコンサーンのあるものですよと言って、FAOに投げるという形です。その結果、今回FAOからは代謝物Bのエクスポージャーのアセスメントをして、それと比較して、どのくらいコンサーンがあるか。今回はそれより結構高いレベルまで行っていましたけれども、超えることはなかったので、ヒトに対して、ヒトがエクスポージャーで代謝物Bに関する急性参照用量のコンサーンはアンライクリーだろうといった評価になる。ですから、考え方が違うということでございます。

○小野座長代理

ありがとうございました。

○三枝座長

今の話はわかりますが、自殺を考慮して大量に飲むとか、そういうことがあり得るけれども、普通の考え方として、そんなに大量に入ってくる懸念はないのですよね。それは無視して毒性が強いからと言うのだったら、経口だけではなくて、いろいろなことを考えなければいけないし、私はそこは納得がいきません。

○吉田委員

私が申し上げているのは、JMPRは毒性学的にシグニフィカントなものは何ですかというスタンスでJMPRのWHOパネルは評価しているということです。ですから、食品安全委員会の評価対象物質の考え方とは異なるということを今、御説明したつもりです。考え方が違うということです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

あくまでも食品安全委員会としては、植物と動物で同じ代謝物が今回は出ていますので、従来の評価の仕方、これは暴露評価対象物質としなくていいという結論にしたいと思います。吉田先生、ありがとうございました。

全体を通して何か追加のコメント等がありましたら、お願いします。特にございませんでしょうか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえ、シアゾファミドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である17.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.17 mg/kg体重/日。また、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ため、設定は必要なしということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

○濱砂課長補佐

すみません、1点だけよろしいでしょうか。食品健康影響評価の46ページの36行目で、先ほど御議論をいただきました暴露評価対象物質を親化合物のみというときの理由が、今は「ラットにおいても検出される」だけだったのですが、先ほどの御審議の中で残留量が僅かという話もありましたので、このところに「代謝物Bはラットにおいても検出され、親化合物に比べて残留量は低かったことから」などのように残留量の話も追記してはどうかと思ったのですが、そこだけお願いいたします。

○小野座長代理

そのあたりは植物の中山先生、どうでしょうか。

○中山専門委員

どうということになりますか。

○濱砂課長補佐

例えば「代謝物Bはラットにおいても検出され、親化合物に比べて残留量は低かったことから」と記載するのはどうかと思ったのですが、

○中山専門委員

親化合物に比べて残留量は低いというのは、意味があるのかな。何かとりあえず、代謝物として存在していたというのが一つかなりのポイントで、この場合は親化合物より多いか低いかというのはあまり関係ないような気がします。

○濱砂課長補佐

失礼しました。そういう審議があったので、どうかと思っただけです。

○小野座長代理

では、その辺はあえて記載しないということでよろしくをお願いします。

ほかに追加のコメントがないようでしたら、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

では、評価書を整えまして、審議で修正はあまりなかったのですが、腰岡先生の部分だけ腰岡先生に確認をいただいた上で次に進めたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○小野座長代理

先生方、それで結構でしょうか。特に確認なしということで。

○濱砂課長補佐

あとすみません。先ほど、納屋先生から亜急性神経毒性試験のところの御指摘もありま

したので、その部分の回答をいただいて、先生方に御覧いただいた上で進めたいと思います。

○小野座長代理

それはぜひよろしく申し上げます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

ありがとうございました。それでは、そのようにお願いいたします。

このまま続けて結構でしょうか。それでは、シアゾファミドの食品健康影響評価については終了しまして、農薬フェンブコナゾールの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

それでは、資料3をお願いいたします。フェンブコナゾールは今回、第5版の審議となります。今回は作物残留試験が一部追加されたのと、海外の評価書からヤギ及びニワトリの動物体内運命試験を追記いたしました。

9ページをお願いいたします。構造式は6.に示されているとおりで、トリアゾール系の剤になります。

11ページから、1. 動物体内運命試験でございます。動物体内運命試験については今回新たに追加されたデータはありませんが、JMPRの評価書とオーストラリアの評価書にヤギ及びニワトリにおける体内運命試験が記載されていたため、評価書に追記するとともに、最近の評価書のまとめ方に従い一部記載を修正いたしました。

まず、杉原先生から11ページの24行目に御意見をいただいております、動態パラメータは表にまとめた方が比較しやすいのではないのでしょうか。また、AUCは出されていないのでしょうかといただいておりますが、報告書を確認したところ、記載されているのは T_{max} と C_{max} のみで、評価書の本文18～23行目に記載されている以上の情報はありませんで、AUCあるいは $T_{1/2}$ についての記載もないという状況でございました。

13ページの10行目で、代謝物のところで永田先生から御指摘をいただいております。12ページの35行目から13ページの5行目にかけて、低用量と高用量がまとめて記載されているために、バラツキが大きい。低用量と高用量を分けて記載した方が理解しやすいというようにいただきましたので、その御指摘に沿って修文をしております。

13ページの一番下のボックスで杉原先生から、今回、ヤギ、ニワトリでは詳しい代謝経路の説明がなされています。ラットもほぼ同じ経路で代謝されていますので、こちらに詳しく記載し、後ろになるヤギ、ニワトリではラットと同様に、と簡略的に記載するのはいかがでしょうかといただいております。13ページの22～26行目にかけて、そのように記載をしております。

中島美紀先生からは、これは後ほど植物代謝のところでは御紹介をするのですが、「腰岡先生から、代謝経路に関するコメントがありましたが、それに沿って代謝物D、C、Bあたりの説明文は動物と植物で統一性をご検討いただけますでしょうか。」ということで、植物代謝のほうは後ほど御紹介いたしますけれども、動物と植物をあわせて書きぶりというように先ほどのところもしております。

14ページから④排泄の試験で永田先生から御指摘をいただいております、14ページの17行目、抄録中には、[phe-¹⁴C]フェンブコナゾールの原体が胆汁から検出されたとの記載はなく、また、13頁19～21行目の記載（ただし、経口と静脈投与の違いはあるが）と矛盾をするようにいただいておりますので、それに沿って8～9行目を修正しています。

14ページの27行目から、今回、JMPRとオーストラリアの評価書に基づいて記載した（2）ヤギの代謝の試験です。ヤギの試験も投与放射能は大半が排泄され、乳汁中にはほとんど検出されず、組織中にもほとんど検出されていません。主な代謝物としては、B、Dのグルクロン酸抱合体、P、Q、Rなどが認められていて、認められた組織は肝臓、腎臓、脂肪、筋肉等となっています。

（3）ニワトリの試験では杉原先生からコメントをいただいております、15ページの32行目です。「フェニル環標識のフェンブコナゾール投与群では」と追記してはいかがでしょうかといただいておりますが、未変化のフェンブコナゾール及び代謝物Bの残留量は両標識体における値を記載していますので、「いずれの標識体でも」と追記をいたしました。

中島美紀先生からは16ページの9行目、脂肪において検出された代謝物Bの値が「0.33 µg/g」ではなく「0.17 µg/g」ではないかと御指摘をいただいておりますが、JMPRの評価書では0.17だったのでしたけれども、オーストラリアの評価書では0.33となっていて、ほかの代謝物の値も比べて0.33とオーストラリアのほうを採用するようにいたしました。

16ページの14行目からは、ヤギとニワトリの主要代謝経路ですけれども、先ほど御指摘をいただいたとおり、ラットと同様であると簡潔にまとめております。

動物代謝については以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

主には記載の整備だと思いますが、全体を通して杉原先生から何かコメントがありましたらお願いします。

○杉原専門委員

代謝経路等を直していただきまして、ありがとうございます。動態パラメータなのですが、抄録のほうにはAUCとかを求められそうな血中濃度推移があります。抄録の9-20とか9-21ページに血漿中の放射能の推移が出ているので、この濃度推移だったらAUCとかを求められると思うのですが、何でそれが今まで出ていないのかなという疑問に思ったので、コメントをさせていただきました。

○小野座長代理

事務局、そのあたりはどうなのでしょう。

○杉原専門委員

5版なので、あまり無理は言いません。

○横山課長補佐

今回は第5版ということで、基本的には前版の記載のままだにさせていただいているのですけれども、AUC算出が今回、急性参照用量の御判断に必要ということであれば、もちろん申請者に要求しますが、いかがでしょうか。

○山添委員

新たな実験が必要なら考えなければいけないけれども、数字の表はもう出ていて単に計算するだけです。それは最近の評価書ではAUCも入れるというふうに全体として持っているもので、その辺のところはできますかということだけ尋ねていただけるといいのではないですか。

○横山課長補佐

承知しました。

○小野座長代理

では、事務局は確認をお願いいたします。要求というよりも確認でいいということですね。確認をお願いいたします。

ほかに杉原先生からは特にないですか。

○杉原専門委員

大丈夫です。ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、引き続きまして、植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

16ページから2. 植物体内運命試験です。今回新たに追加されたデータはありませんが、一部記載を整理しています。コメントのほうは個々の作物の試験についてはいただいております。

18ページの38行目から、植物におけるフェンブコナゾールの代謝経路としてひとまとめにして記載しています。こちらについて腰岡先生より御修文をいただいております、それに対して、中山先生から御修文案の2行目の「加水分解」という記載は不要なのではないかといただきました。それらを踏まえて、19ページの9～13行目まで記載をまとめ直しました。御検討をいただければと思います。

水中運命試験と土壌残留試験については特に新たなデータもなく、コメントもいただいております。

22ページの6行目から6. 作物残留試験で、今回、作物残留試験がブルーベリーについ

て一部追加をされていますが、最大値については変わらないので、本文中にも特に内容の変更はございません。中山先生から、今回追加されたブルーベリーにおける代謝物BaとBbの分析結果がありませんでした。これはすでに代謝物BaとBbは暴露評価対象物質にしないということになっていたので、分析を行わなかったという理解でよろしいでしょうかといただいております。そのようなことではないかと考えます。

22ページの17～23行目までは今回新たに追記していますけれども、こちらは今まで表の中にのみあったことを文章化したもので、新しい内容ではございません。

推定摂取量は今回、再計算の上、記載を修正しております。

以上です。

○小野座長代理

説明をありがとうございました。

主にこちらで記載の整備が中心だと思いますが、腰岡先生はお休みということで、中山先生、全体を通してコメントがありましたらお願いします。

○中山専門委員

今のとおりでよいかと思います。ただ、最後のほうのブルーベリーの代謝を見たときにBの化合物がないというのは、これはこれで問題はないのですか。Bはもう対象にしないからやらなかったということなのですか。その辺はどうなのだろうと思って、確かにせっかくブルーベリーを対象にしているのに、これはされていないのです。だから、どんなものなのだろうかと。あまりはっきりしないコメントですみません。こういうのはいいのですか。

○小野座長代理

私も見た感じ、ほかの作物ではBa、Bbを分析対象としているようですけれども、ブルーベリーはやらなくても問題はないのでしょうか。事務局。

○瀧砂課長補佐

これまででもフェンブコナゾールしか分析されていない植物もありますので、そういったところも見て、今回は実施していないのかなというところでございます。

○小野座長代理

そういうことだそうです。腰岡先生には別途、事務局からこの修文案の確認をお願いいたします。

それでは、引き続きまして、一般薬理試験の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

23ページの7行目から、7. 一般薬理試験でございます。

【事務局より】として、記載整備を行ったという旨と、②として、ADI設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、800 ppm投与群で肝肥大以外の所見が認められることから、ガイダンスに沿った見直しをしてもADIに影響が及ばないため、各試験における肝肥大の所見については見直しを行いませんでしたと記載しており

ます。小野先生より、いずれも了解しましたといただいています。

24ページから8. 急性毒性試験です。ラットを用いた原体の経口投与試験では、LD₅₀は5,000以上で、所見は雄だと2,000、雌だと1,000以上から一般症状の変化が認められており、雄では5,000以上で死亡例、雌では4,000以上で死亡例という結果となっております。マウスについては症状及び死亡例は認められておりません。また、対象物Ba、Bbを用いても急性毒性試験が実施されていますが、いずれも症状及び死亡例はないという結果となっております。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験では、眼及び皮膚に対する刺激性はウサギでは認められなかったということ。モルモットの皮膚感作性試験では、皮膚感作性は陰性であるという結果でございました。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

特にこの部分はいずれの先生方からもコメントをいただいているのですが、特にコメントがないということでしょうか。

それでは、引き続き、亜急性毒性試験をお願いします。

○小田嶋係員

25ページの16行目から、10. 亜急性毒性試験でございます。

まず、ラットです。審議済の部分ではあるのですが、【事務局より】の①として、400 ppm以上投与群の雄及び1,600 ppm投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞肥大の増加が認められており、ほかのラットの試験でも甲状腺に変化が認められているので追記しました。追記の可否について念のためご検討くださいとしております。下に甲状腺ろ胞細胞肥大の発生数について、表を記載しております。先生方からはいずれも事務局案に御賛同をいただいております。

【事務局より】の②として、1,600 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、摂餌量減少を伴っているためARfDエンドポイントとしませんでしたとしておりまして、こちらも先生方より御了承をいただいております。

次のマウスの試験については、特に御意見はいただいております。

28ページの3行目からイヌの試験です。【事務局より】といたしまして、1,600 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、摂餌量減少を伴っているため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとしており、先生方よりいずれも御賛同いただいております。

表11の1,600 ppm投与群の雄で、上から4つ目のポツで網かけをしておりますTG増加について、小野先生より、雌ではないでしょうかといただいておりますが、こちらは報告書を御確認したところ、雄で認められており、雌では認められていないということでした。

次の(4) 28日間反復経皮毒性試験(ラット)については、特に御意見はいただいております。

りません。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

亜急性毒性試験については、（１）で事務局より新たに甲状腺ろ胞細胞肥大を追記ということで、いずれの先生方も同意ということ。1,600 ppm投与群の体重増加抑制に関しては摂餌量減少を伴っているので急性参照用量のエンドポイントとはしないという事務局案にいずれの先生方も同意ということで、何か追加のコメント等がありましたら。ないでしょうか。

90日間のマウスの試験に関しては記載が間違っていたのかな。肝単細胞壊死の用量を修正ということ。イヌの90日間亜急性毒性試験に関しては、こちらも1,600 ppmの体重増加抑制が摂餌量減少を伴っているので、急性参照用量としないという事務局案にいずれの先生も同意ということ。

私が、TG増加は雌ではないでしょうかとコメントをしましたが、これは抄録が間違っていて、こちらの評価書が合っていたということだったので、このコメントは取り下げます。

亜急性毒性の全体を通して何か追加のコメントはないでしょうか。

では、ないということで、引き続き、慢性毒性試験及び発がん性試験の部分の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

29ページの11行目から、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験となります。

イヌの試験ですが、30ページの表13の1,200 ppm投与群の雄の一番下の所見です。小葉中間体肝細胞肥大及び肝リポフスチン沈着については事前に親委員の先生から御指摘をいただいております。小葉中間体と書いてありますけれども、中心性のものはないのかということでした。報告書を確認したところ、特に小葉中間体、“**particularly in the mid-zonal region of the liver**”ということで、中心性に関しては特段の記載がありませんでした。

【事務局より】といたしまして、90日間亜急性毒性試験（イヌ）[10.(3)]では、1,600 ppm投与群の雌でTP、Alb、Globの有意な低下がみられていますが、こちらは体重増加抑制及び摂餌量減少による二次的な変化であるため毒性所見とされていません。一方、本試験では1,200 ppm投与群雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたにもかかわらず、TP、Alb低下を毒性所見としています。評価書中で整合性をとる観点から、審議済みではありますが、TP及びAlb低下について念のためご確認くださいとしております。

こちらについては机上配布資料2に報告書のデータを載せております。総タンパク質とアルブミンの部分が四角で囲ってあり、雄の方から、投与前と、次のページが13週、26週、52週、次は雌のほうで投与前から52週まで。参考までにその後ろには90日間亜急性毒性試験のAlbとTPのデータを収載しています。

いただいた御意見ですが、松本先生からは、摂餌量減少は、亜急性では認められますが、1年では初期（2～4週）のみです。26週以降で認められた雄のAlbの有意な低下は、残しておけばどうでしょうか。雌のTPは、一時期なので削除しても宜しいかと思いますといただいております。

三枝先生から2点いただいております、表13の網かけになっている脚注のa、1,200 ppm投与群で雄の総タンパク質の増加を「統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した」ということについて、判断根拠を議事録で紹介して下さいといただいております。こちらについては前版までの審議で体重増加抑制と総タンパク質低下についての議論は特段行われていませんでした。

三枝先生からいただいた2点目ですが、TPの低下については雌のみで、しかも軽度で一過性であるため、記載は不要と考えますといただいております。

小野先生からは、90日試験と同様、本文中に記載して表からは削除でよいと思います。もっとも雌のTPは投与最終週では差が無いので不要と思います。

義澤先生からも同様に、90日試験と同様に本文中に記載してはいかがでしょうか。

美谷島先生からは、90日試験とは若干状況は異なりますので無理に同じ考察で削除しなくもいいのではないかと思います。雌の総タンパク質は26週のみの変化であり削除してもいいと思いました。

高木先生からは、Alb低下は26と52週で認められているので記載すべきと考えますということで、TPとAlbについて表に記載しておくべきか、記載がそもそも毒性所見として必要かということと、表の中に入れるか本文中に出すかという点で御意見が分かれていると思います。

次にラットの2年間の試験ですが、こちらからは机上配布資料1のほうでお願いいたします。一部修正が間に合いませんでしたので、机上配布とさせていただきました。申しわけございません。

ラットの2年間の試験は8 ppm、80 ppm、800 ppmの用量で試験が行われていたのですが、EPAから、この800 ppmというのは最大耐量に達していないということで、もう一段上の用量で試験を行えばどうかという提案がありましたので、800と1,600という用量で再試験が行われています。こちらの評価書案ですと、最初に行われた試験のほうで主に評価がされていたのですが、小野先生、義澤先生、美谷島先生より御指摘がありまして、机上配布資料の3ページになります。このEPAの提案で行われた高用量の再試験の結果の表はなくてよいのでしょうかといいただきましたので、表17と表18を新たに記載しています。

義澤先生からですが、EPAから指摘があった事項について、雄ラットの最高用量800 ppmが適切でない理由を記載したほうがよいと思いましたということで、もともと前版までの評価書案では机上配布資料の1ページの16行目に、「雄ラットの最高用量800 ppmが最大耐量に達していないことから」という記載をしており、今回はそこを修正する案を事務局からは提案していたのですけれども、記載をするとすれば、この部分が元に戻るのではな

いかと考えます。

義澤先生からの②は小野先生の御意見と同じで、③の、ターゲットである甲状腺病変の表（過形成、腺腫、癌）の表は必要ないですかということで、こちらは表16と表18を新たに追記いたしました。

美谷島先生の御意見は小野先生と同じく、1,600 ppmの試験も表に追記したほうがいいのかということで、そのように追記しております。

この試験については、今回、表の追記に当たり、報告書まで詳細に新たに見直したところ、1,600 ppmでの統計について、もともとの本文中に誤記がございましたので、修正をいたしました。表18です。この試験では、ろ胞細胞腺腫とろ胞細胞癌とそれらの合計の3点について統計検定が行われていて、その結果、1,600 ppmのろ胞細胞腺腫のみで発生頻度に有意な増加が認められ、腺腫と癌の合計の発生頻度は増加傾向が認められただけということでした。もともとの本文中の文章は、机上配布資料の1ページの23行目からあるのですが、800 ppm投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫と癌の合計の発生頻度に有意差があったというような書きぶりだったのですが、これが誤りで、1,600で腺腫の発生頻度が有意に増加、腺腫と癌の合計頻度は有意差はなく増加傾向のみということが今回調べ直してわかりましたので、そのように記載を修正しています。用量が変わってしまいますので、こちら追記の可否について御検討をいただければと思います。

○濱砂課長補佐

1点だけ補足で、先ほど16行目の「最大耐量」を事務局のほうで「適切で」と直した理由ですけれども、以前、最大耐量は過去にほかの評価書でもございましたが、幹事会において最大耐量は定義が実際にされていないので、そういった言葉は使用しないほうがよいのではないかということで御指摘いただいて修正したのですが、「適切で」というと何が不適切かというところも御指摘があるかと思いますので、例えば「発がん性の評価を行うには十分でないことから」とか、そういった御修文はどうかと思いましたので、御議論をいただければと思います。

○小田嶋係員

引き続き、机上配布資料の3ページの（3）18か月発がん性試験（マウス）でございます。こちらについては4ページの一番下、肝細胞腺腫及び癌の表は必要ないですかと義澤先生からいただきましたので、表21を追記しています。その他の内容については、特に御指摘はいただいておりませんでした。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、色々ありましたので、1つずつ行きたいと思います。まず初めに1年間のイヌの試験のAlbとTPの記載ですが、おおよそ先生方のコメントですと、TPは記載を削除でよいのではないかという感じですが、よろしいでしょうか。Albに関しては表にそのま

ま残すという先生と、本文中に記載という先生がいますが、私も見た感じ、表にそのまま残すということではよろしいのではないかと思ったのですが、その辺はどうでしょうか。本文に記載と書いたのは私と義澤先生くらいですね。義澤先生。

○義澤専門委員

残すままでも構いません。

○小野座長代理

では、そういうことで、Albに関しては表に残すということでお願いします。

次に、2年間の慢性毒性/発がん性試験に関しては机上配布資料1を御覧いただき、表等は追加されました。まず、本文の「適切でない」という部分に関しては、先ほど事務局からあった「評価を行うには十分でない」という記載がとても適切のように感じましたが、それでよろしいでしょうか。では、そのようにお願いいたします。

○吉田委員

今まで複数の発がん性試験が行われてきたことはあったのですが、このような記載をあえてしてきたことはなかったと思います。恐らくこれはEPAの提案ではなくて、EPAの要求ですね。あと、19行目ですけれども、これはもう一回試験を行っているので、800から始まっていますけれども、0 ppmを加えないと。今、確認しましたが、対照群はありますよね。もう一個、別の試験をしているということですね。私も昨日配布されたときに気がつかなかったのですが、今までは別記載になっていたかもしれないです。何でEPAが癌まで出ているのを要求したかは私たちにはわかりませんが、私からの御提案としては、事務局が加えてくださったのですが、そういうことまで入れるかどうかということを先生方に御議論をいただきたいと思います。ここは食品安全委員会なので。今まであえて書いていましたか。

○横山課長補佐

今回、事務局があえて追記したのではなくて、これは前版からこうなっていたので、もし分けて書いたほうが見やすいということであれば、今回分けますけれども、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

抄録を見ますと別々の試験です。最初の試験が始まって10か月後に追加試験が始まっていて、別々のレポートという形で抄録にまとまっています。本来は、それを一つにしたほうが最初から不自然だったのです。だから、この試験は2つに分けて、最初の試験と次の追加された0 ppmと800 ppmと1,600 ppmは別の試験として、それぞれを評価するというのが正しいやり方だろうと思いますが、5版なので黙っていたのだけれども、やはり言わざるを得ないかなと思いました。

○小野座長代理

もともとこの文章だけしかなくて、表とかがない状態だったので、今回は表とかを入れてもらったのですが、先生方が言うように別の試験ですので、ここに一つという

よりは分けたほうがいいかなと私も思いますけれども、先生方はどうでしょうか。義澤先生の指摘は、最高用量800が適切でないことからという、こんな記載は普段はしていないよという話ですよ。これは別に食品安全委員会がそう言ったではなくて、EPAがこれでは不十分だから要求したということだと私はとったので、今の書き方だと食品安全委員会が十分でないと言ったみたいになってしまうから、もし書くのであれば工夫をするか、書かないかのどちらかだと思うのですけれども、これはどうですか。

○義澤専門委員

あえて書かなくていいのではないですか。2つに分けて記載する。

○横山課長補佐

すみません。2本目の試験だけを見ると投与量が2用量で、ガイドラインは一応3用量と言っているのですが、整理の都合なのですから、何か書いたほうがいいと思います。2本目の①の試験に、より高用量を追加した試験が実施されたというような簡単な事実ベースで書いて、別の試験としてまとめるということで、一旦まとめてみるということでいかがでしょうか。

○小野座長代理

その線でよろしいと思います。よろしくお願いします。記載自体は今の試験と追加の試験は分けるという形ですが、表自体、追加された表の部分等について、もしコメントがございましたら、お願いいたします。

それでは、この部分は分けたものをもう一度、委員の先生に回してもらおうということで、表については今のもので構わないということです。

次の（3）18か月間発がん性試験（マウス）に関しては、義澤先生からコメントが出ていますが、何か。

○義澤専門委員

発がんをしたら表を書くと思いますので、問題ないです。

○小野座長代理

義澤先生のコメントに基づいて表が追加されたということで、それ以外に何かコメントの追加がありましたら。特にないでしょうか。

では、特にないようですので、引き続き、生殖発生毒性の部分の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

大変申しわけございません。1点御説明の漏れていた部分がございました。お戻りいただきまして、ラットの2年間の試験で32ページの表15の雄の800 ppm投与群の所見で、消してあるものを除いた一番下に、甲状腺限局性のう胞状過形成という所見がございます。これは事前に親委員の先生から、“follicular”のものか、“C cell”のものか書いていないかということで御指摘をいただいたのですけれども、報告書を確認したところ、“follicular”のものでございました。こちら事前に座長と座長代理の先生に御相談いたしましたところ、

「甲状腺ろ胞上皮過形成」の書きぶりで区別しないように書くということではいかがでしょうかと御意見をいただいております。申しわけございませんが、こちらについて御確認をいただければと思います。

○小野座長代理

よろしいでしょうか。その線をお願いします。

引き続き、生殖発生毒性の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

ありがとうございました。

34ページから12. 生殖発生試験でございます。反映が間に合わなかったのでございますけれども、福井先生から全体を通してコメントは特にありませんといただいております。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)ですが、前版までは表を作っておりませんで、本文だけで記載をしておりましたので、新たに表19を作成し、本文もそれに合わせて、しかるべく修正をしております。こちらの試験については、特にコメントはいただいております。

35ページの3行目から(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。こちらの試験が今回ARfDの設定根拠の一つとなっております。

【事務局より】として、母動物の体重増加抑制について、75 mg/kg体重/日以上投与群でARfDのエンドポイントとしているということ。②として、一般状態の変化(脱毛、糞量減少)についても、ARfDのエンドポイントとしているということ。③として、150 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた吸収胚数増加、生存胎児数減少について、母動物にも体重増加抑制等の所見が見られているのですけれども、ARfDのエンドポイントとしたと御提案をしております。

納屋先生からは、いずれについても事務局案を支持しますといただいております。

八田先生からは、①、②について御同意をいただいておりますが、③については150 mg/kg投与での胎児への影響については、ARfDのエンドポイントとはすべきでないように思いますといただいております。

中島裕司先生からは、75での胎児所見について、生存胎児数の減少というのは75でも認められているのではないかという御意見ですけれども、こちらは【事務局より】として、75で認められた所見については自然発生的な現象であり、これまで特に議論はなされていないのですが、そのように御判断いただいているとしております。

36ページの3行目から、(3) 発生毒性試験(ウサギ①)でございます。

【事務局より】といたしまして、60の胎児で認められた着床後胚死亡及び生存胎児数減少について、母動物に死亡等の毒性が認められるものの、吸収胚が15例認められているということで、ARfDのエンドポイントとしました。

納屋先生から、そちらについて異存はありません。なお、30での所見、軟便や糞量減少、食欲低下、摂餌量減少等について、ARfDのエンドポイントとしないということを記載してくださいといただいておりますので、表21の脚注、20～22行目に網かけにしている部分

で、例数が少なかったということを記載しています。八田先生からは御同意をいただいております。

中島先生からですが、①と②について、記載は特に評価書案では間違っていないように考えています。③について30 mg/kg体重/日で認められた軟便、糞量減少、食欲低下のうち軟便が8日から出現しているのでエンドポイントは30 mg/kg体重/日になりませんかということです、それは先ほどの納屋先生の御指摘で作成した脚注でお答えになっているのではないかと考えております。

38ページの2行目から、(4)発生毒性試験(ウサギ)②です。これは先ほどの①の試験において、胎児の奇形及び変異について、意味のあるデータが得られなかったということで再試験を行ったものです。用量も0、15、45ということで行っています。

【事務局より】として、発生毒性試験のウサギ①においては、まず60において着床後胚死亡等が認められているのですが、②の試験では、ちょっと低い45ではそのような所見は認められていないということです。①のほうでは、30以上の母動物で認められた所見が軟便とか糞量減少で、②のほうではそれらの所見が認められていないということから、①と②の総合評価は行いませんでしたということで、先生方から御賛同をいただいております。

あくまで御参考までですけれども、JMPRの評価では、②の試験の45で認められた母動物の体重変化量と摂餌量減少をエンドポイントとして、NOAELは15 mg/kgと設定していますが、そもそも45での母動物の変化をこちらの評価書案では所見としておりませんので、ここに記載してあるような結果としております。

生殖発生については以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

本日、中島裕司先生と八田先生のお二人がお休みなので、コメントについて確認のしようがありませんが、納屋先生、全体を通してコメントがありましたらお願いいたします。

○納屋座長代理

2世代繁殖試験は表を作っていたということですので、特にコメントはありませんし、皆様方からもコメントがなかったように思います。

ラットの発生試験では、表21のところで30 mgを急性参照用量のエンドポイントにしなかった根拠をどこかで書いておかないと、一番後ろのほうまで行っても、どこにもないのです。だから、どこかで書いておいたほうがいだろうと思って指摘をさせていただいたということです。

ウサギの①の最高用量は、ほとんど胎児の検査ができなかったので追加試験を行っているのですが、同じ会社ではいるのですが、11年後なので、この2つを合わせて評価をするというのは無理がありますよねということで申し上げました。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

福井先生、何かコメントがありましたら。

○福井専門委員

八田先生が36ページの③で、150 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとはすべきでないように思いますというのは根拠を書かれていないので、御本人に聞かないとわからないです。

○濱砂課長補佐

そこは、それ以上のところは伺えておりません。すみません。

○小野座長代理

この（２）の試験の③の事務局からのものが八田先生と意見が、中島裕司先生は一方で75に変更されますかというのは、もしかしたら75からとるという話ですよね。意見が分かれているように感じたのですが、お二人ともいないので確認のしようがないということで、こちらはどうか考えますか。納屋先生。

○納屋座長代理

75に変更しますかとおっしゃいますけれども、それはこれまでの評価で決まっていて、既にエキスパートジャッジが出ている部分なので、ここを触れるのはルール違反です。そういうことは事務局から中島先生にお伝えいただかなければ、御理解がなかなか進みにくいのかなと思います。

八田先生の150はとらなくていいのではないかと。これは75でもうとっているから、150でとろうととるまいと関係ないよねというのがあって、私も事務局がとるよと言ったから、それはそれでいいやと言ったくらい。その程度のところで根拠はないです。150はとってもいいし、とらなくてもいいし、これは難しいよね。でも、75からとっているではないかと。それだけのことです。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今の話を中島裕司先生と八田先生にはお伝えして、確認をお願いします。本日の評価では事務局案どおりという形にしたいと思います。

引き続き、遺伝毒性の部分の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

38ページの19行目から13. 遺伝毒性試験になります。

原体の試験ですが、いずれの試験においても結果は陰性となっております。根岸先生から*in vitro*のUDS試験に関して数値の御修正をいただいております、そのとおりに修正をしております。

代謝物Ba、Bbについても復帰突然変異試験が行われておりますが、いずれの結果も陰性となっております。

本間先生からは、特段コメントはありませんといただいております。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本間先生から特にコメントはないということで、根岸先生から何かありましたら、お願いします。

○根岸専門委員

ここで修正していただいているので、結構です。細胞毒性試験のほうの用量が書いてありましたので、毒性試験、変異原性試験のほうの用量に変えていただきました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

引き続きまして、その他の試験の部分の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

14. その他の試験についてです。

41ページの(2)の甲状腺機能及びサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験(ラット)です。22行目、23行目に無毒性量についての記載がありましたが、小野先生より、この試験はメカニズム試験なので無毒性量の記載は削除したほうがよいと思いますといただきましたので、削除をしております。

(3)肝臓における細胞増生及び酵素誘導試験(マウス及びラット)」についてですが、義澤先生より、肝細胞の増殖活性(BrDU標識率)の結果の記載がいるのではないのでしょうかといただきましたので、42ページの5～6行目にかけて記載をしております。

(4)血清中ステロイドホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素の測定(ラット)ですが、こちらについては事前に親委員の先生から御指摘をいただきまして、43ページの7行目「血清中の17βエストラジオールの増加とプロゲステロンの減少により、E/P比が急激に上昇することが知られている」の「E」は「E2」にすべきではないかという御意見をいただいておりますのと、11～16行目にかけて「このE/P比の上昇抑制は、CYP1A1の低下による」から16行目の「可能性があると考えられた」まで、メカニズムに関する考察が行われていますけれども、こういう文章を書くには根拠が薄いので削除してはどうかと御提案をいただいております。

その他の試験に関しては以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

その他の試験に関しましては、(2)は私から一応、メカニズム試験なので無毒性量の記載はしないということになっていると思いますので、削除させていただきました。

(3)については、BrdUの結果の記載が必要ではないかという義澤先生のコメントで、追加でよろしいですね。

(4) の試験で最後のほう、E/P比はE2/P比でよろしいかと思うのですけれども、11～16行目はスペキュレーションが過ぎるのではないかというコメントだったと思いますが、削除したほうがいいのではないかと親委員から意見があったということで、削除ということによろしいでしょうか。

義澤先生、どうぞ。

○義澤専門委員

(3) 肝臓における細胞増生及び酵素誘導試験（マウス及びラット）ですが、細胞増生はマウスだけしか見ていないです。それがわかるように、32行目に「肝臓における細胞増生（マウス）」とかを追記してはいかがでしょうか。本文を見ていたら、ラットは何で結果を書いていないのかと思いました。

○小野座長代理

どうぞ。

○山添委員

43ページの機序のところがスペキュレーションという話をしたのですけれども、もっと根本的には、これはアゾールですのでエストロゲンの合成酵素とかP450の阻害のほうが必要なので、リガンドになるので、恐らくそちらのほうの主で、酵素誘導はあまり効いていないです。

もう一点は、ここで3A2と書いてあるのですが、雌ラットには3A2はなくて、3A1しかないの、3A2は雄のほうしかないの、ここの文章は全部「3A」として「2」だけとってください。抗体で測っているので区別がつかないので、こういう数値の表記になっていると思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

事務局、そのように修正をお願いします。ほかにコメントがございましたら、よろしいでしょうか。

ほかにコメントはないようですので、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

44ページから、Ⅲ．食品健康影響評価になります。全体を通して特に御意見はいただいております。

44ページの7～8行目にかけて吸収率を追記しており、認められた代謝物について、その下に追記をしております。

ヤギとニワトリの試験が今回JMPRとオーストラリアの評価書から追記をしましたので、そちらについてが13～17行目について結果を載せています。

作物残留試験の最大残留値については、特に本文中の記載に変更はございませんが、海外でのものを今まで表しなかったのを文章として追記をしております。

31～32行目には、2世代繁殖試験における繁殖能にかかわる結果を追記しております。

38行目からは植物体内運命試験の結果、代謝物BaとRとSが10%TRRを超えて検出されていますが、Baはラットで検出されているということ、RとSはそれぞれトリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸ですけれども、これらの急性毒性が弱いのと遺伝毒性の結果が陰性であるということから、暴露評価対象物質はフェンブコナゾール親化合物のみとしております。

ADIについては前版から変更はなく、ARfDについてはラットの発生毒性試験とウサギの発生毒性試験①の無毒性量30 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除して、0.3という数値に設定する案といたしました。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

全体を通してコメントは特になかったということですが、この部分で御意見等がございましたら、お願いいたします。特によろしいでしょうか。急性参照用量については、生殖発生毒性試験のラットの試験とウサギの試験が無毒性量は同じということで、それをもとに設定ということですが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。本日の審議を踏まえ、フェンブコナゾールの一日摂取許容量につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である3.03 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.03 mg/kg体重/日。また、急性参照用量につきましては、ラットを用いた発生毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験①の無毒性量である30 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.3 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

ありがとうございます。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

それでは、先ほどの血漿中の薬物動態学的パラメータの部分で御指摘がありましたので、出せるかどうかの確認をとりたいと思います。また、一部評価書を修正するところ、試験を分けるところもありましたので、今日御欠席の先生方にどういった議論があったかもあわせてお伝えする形で、確認をすることでよろしいでしょうか。

○小野座長代理

先生方、それでよろしいでしょうか。

よろしいということです。ありがとうございました。

そうしましたら、議題（２）に移りたいと思います。その他ということで、「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。

○瀧砂課長補佐

資料５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」ということで、こちらは12月、1月の幹事会で御審議いただきまして改定を行いましたので、その御報告をさせていただきます。

主に変わったところですが、2ページを御覧ください。幹事会の審議内容の6）評価部会に共通する横断的な案件の検討という項目がございます、これまではこの中の①の後に②として、肝重量、肝肥大についての考え方を検討、整理するということで記載がありました。今回、肝肥大のガイダンスもできましたので、そちらの削除を行いまして、そのかわりに①の最後の部分に、これまでに整備を行った暴露評価対象物質、急性参照用量、肝肥大の取り扱いについて整備ということで追記を行ったものでございます。

3ページの（３）企業関係者等の参加についてということで、ほかの調査会決定のページもございますが、こちらの中でも新たに記載するという御追記いただいたものでございます。

その他の記載整備等を行いまして、こちらの改定が行われてございます。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

資料５について何か質問等、先生方からございましたら、お願いします。特によろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続きまして、ミクロブタニルの評価書案について、事務局より報告をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料６をお願いします。本剤につきましては、1月の幹事会で審議いただきまして、その際に一部記載の修正がございましたので、報告させていただきます。資料６の1ページにございますが、遺伝毒性試験の一番下の欄です。優性致死試験ということで記載が追記されました。

こちらは2ページを御覧いただければと思うのですが、本剤につきましては、ラットの繁殖試験で精巣委縮ですとか死産児数の増加が認められていることもありまして、この優性致死試験の中で確認されている黄体数、着床数、生存胚数、初期吸収胚数などへの影響の情報をきちんと評価書に記載したほうがわかりやすいということで、何による影響でこういったことが起きているかを考察する上でわかりやすいということで、優性致死試験として実施されたものではあるけれども、その他の試験のところにもまとめたほうがよいのではないかということで御結論をいただいたものでございました。

ところが、こちらの優性致死試験として一般的な手法で実施されたものでもあるので、この遺伝毒性の表の中にも記載は残して、きちんと優性致死試験は陰性であったという情報がわかるようにしたほうがよいという御意見がありまして、記載の整備にはなりますけれども、修正がございましたので、報告をさせていただきます。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

この記載整備について何かコメントがありましたら、お願いします。

○根岸専門委員

特にありません。

○小野座長代理

生殖の先生方もよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、本日の議題は以上ですが、先生方から全体を通して何かありましたら、お願いします。特にないでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきましては、次回は3月17日金曜日、幹事会は3月29日水曜日の開催を予定しております。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

ほかに何かございますでしょうか。

特にないようでしたら、本日の会議は終了させていただきます。大変ありがとうございました。

以上