

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第52回会合議事録

1. 日時 平成30年 5 月 14 日（月） 14:00～15:33

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（イソプロチオラン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、代田専門委員、
高橋専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

(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、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
清水技術参与

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 イソプロチオラン農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配付資料 イソプロチオラン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第52回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5 月 1 日からクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどお願いできればと思います。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

また、改選について御報告申し上げます。

本年度から本間専門委員に座長をお務めいただくことになりました。また、長野先生、與語先生につきましては、引き続き座長代理をお務めいただくことになりました。また、乾先生が新たに専門委員に任命されまして、今回から御出席いただいているところでございます。先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

今、紹介がありましたように、本日、私は座長が初めてですので、皆様御協力をお願いします。よろしくお願いします。

本日の議題は、農薬（イソプロチオラン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、イソプロチオラン農薬・動物用医薬品評価書（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

また、机上配付資料を4点御用意しております。それぞれ体重又は摂餌量のデータを御用意してございます。

資料について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つけいただければと思います。

○本間座長

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

本日の審議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。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。ないですね。

(「はい」と声あり)

○本間座長

それでは、農薬（イソプロチオラン）の食品健康影響評価について、を始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明してください。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

評価書3ページをおめくりください。これまでの経緯ですけれども、イソプロチオランは過去に3回評価をいただいております。過去2回については、適用拡大の申請でございまして、食品安全委員会でARfDの評価を始めたとき以降、今回が初めての審議となりますので、今回はARfDの設定についても御審議いただくものとなります。

今回、第4版につきましては、適用拡大申請として、みかんについて作物残留試験が提出されておりますので、そちらについても御審議いただくことになります。

11ページをお願いいたします。

本剤の概要についてですけれども、11ページの2行目について、まず用途ですが、農薬として、殺菌剤として使用されております。こちらは動物用医薬品としても使用されているものとなります。化学名、分子式、分子量、構造式についてはこちらに記載のとおりとなります。

29行目、開発の経緯ですけれども、こちらはジチオラン環を有する殺菌剤でして、稲のいもち病菌等について阻害作用を有するということで使用されているものとなります。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請がみかんについてなされたものとなります。

13ページをお願いいたします。こちらは1行目以降がⅡ．安全性に係る試験の概要となります。8行目から1．動物体内運命試験になりますが、事務局よりボックスを設けておりまして、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ございません。最近の評価書のまとめ方に伴って、一部修正をしているものとなります。

8行目から動物体内運命試験でして、ラットの試験です。21行目の下のボックスに玉井先生からのコメントをいただいております。網掛け部分になりますが、「その後緩やかに減衰する二相性の減衰が認められた」としているものの「減衰」を削除してよいのではないかとコメントをいただいております。

14ページの7行目から分布の記載になります。18行目の脂肪及び皮膚について「比較的高濃度」という記載をしておりましたが、こちらについて加藤先生より「抽象的な表現なので、削除しても良いのではないのでしょうか」とコメントをいただいております。

同じく23行目は網掛け部分になりますが、こちらに加藤先生からコメントをいただいております、「腎臓中濃度の書き方とあわせるとこうなります」ということで、雄について327～408、雌についても353～465という形で修正をいたしております。

続きまして、こちらに加藤先生からのコメントとなるのですが、26行目の波線部分になりますが、「雌雄ともに、骨髄や骨の濃度が腎臓よりも高いですが、これは臓器ではないと考えて省かれているのでしょうか。また、雌では副腎が腎臓よりも高い値を示しているのですが、この言及がないのも雌雄をまとめて考えての記載なのではないでしょうか」ということでコメントをいただいております。過去の審議等を確認したのですが、実際に腎臓中に着目して、この記載になっている可能性はあるのですが、詳細な審議等が行われているものではありません。重版ではありますので、もし修正等が必要ということでありましたら、事務局案としては口頭になりますが、「肝臓、腎臓、骨髄等で高かった」という修正をしてはどうかと考えております。後ほど御議論ください。

15ページ、25行目からの排泄の試験になります。こちらは事務局からの修文としている部分になるのですが、30行目からの部分について、玉井先生から「新たに加えられた部分は、修正後の記載の方が適切だと思います」ということで記載整備の点についてコメントをいただいております。

動物体内運命試験について、事務局からの説明は以上です。

○本間座長

それでは、ここで一旦区切って、前に戻って、コメントのあった部分を中心に確認していただきたいと思います。

13ページの21行目のボックス、玉井先生よりの意見がありましたが、ここは「減衰」を削除するというので、今日は玉井先生は御欠席ですが、皆さん、よろしいでしょうか。

これはそのようにしてください。

14ページですが、18行目に加藤先生よりコメントをいただいておりますので、こちら「比較的高濃度」という部分が抽象的な表現なので削除してよいということですが、これに関しては加藤先生、御意見をお願いします。

○加藤専門委員

「比較的」というのがよくわからないかなと思ったので、なくてもいいかなと思って、削除すればいいかと思いました。

○本間座長

皆さん、よろしいでしょうか。

その後の部分ですが、これに関しては、少し事務局から説明がありましたが、加藤先生から御意見をいただきたいと思います。

○加藤専門委員

これまでの審議のときに骨髄とか骨というのは書いていましたか。それによって書くか書かないかでいいと思うのです。

○横山課長補佐

ここの記載なのですけれども、毒性の発現が主に認められた臓器を中心に書くような場合が多くございまして、そういった意味では、骨髄とか骨はあまり書いた例がありません。初版のときの議論の状況は残っていないのですけれども、高用量、低用量ですとか、雄とか雌の出方を総合的に見て、多分肝臓の次は腎臓と選んだのかなと考えました。

○加藤専門委員

そうかなと思ったのですけれども、それですと、22行目のところで「雌では肝臓、骨髄等で」と書いてあるので、その「骨髄」も整合性を合わせるのだったらいらないのではないかなとは思います。

○本間座長

どうでしょうか。これは重版ですけれども。

○横山課長補佐

そうしましたら、22行目の御指摘の雌の肝臓だけを残しまして、あとは今までの記載どおりということをお願いできればと思うのです。

○本間座長

よろしいでしょうか。

○西川専門委員

一つ確認ですけれども、骨髄は本当にこれから書かなくてもいいということになりますか。

○本間座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

恐らく、初版の場合はそういうケースもあると思うのですが、今回重版ということもありますので、今、事務局からお答えしたということになります。それはケース・バイ・ケースで、毒性によって判断されてきたということではないのでしょうか。

○本間座長

よろしいでしょうか。

○西川専門委員

ちょっと理解できないのは、骨髄も臓器ですよ。そうすると、あまりいじらないというのが基本になるかと思うのですけれども、むしろ議論すべきは23行目あたりに骨髄を入れるかどうかという議論になるかと思うのです。違いますか。

○吉田委員

この高用量群というのは、500 mg/kgという毒性試験で最も高いような用量でのことでもあるのですが、4版ということも御考慮いただきますとありがたいなと思うのですけれども、最小限でというので、今回は今までの版で書いたような肝臓が恐らくターゲットかなと、この評価書を拝見して私は思っておりました。

○西川専門委員

そうしますと、もう変更なしが一番いいのではないのでしょうか。

○本間座長

変更なしというと、事務局案どおりでよろしいということですか。

○西川専門委員

そうです。

○本間座長

それでよろしいですか。それをお願いします。

あとは15ページ、玉井先生からコメントがありましたが、これは事務局案どおりということですので問題ないかと思います。

これまでのところはオーケーということで、次、植物体内運命試験からお願いします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

17ページ1行目から、2. 植物体内運命試験です。こちらは(1) 水稻について、15行目からの3行の間に植物の代謝経路について記載をしているのですが、こちらについては現在の評価書の記載に合わせて、植物の部分の最後の19ページの18行目からに集約して記載をすることとしております。

17ページの22行目からひめりんごの試験になります。こちらについて次のページにボックスを設けておりまして、まず與語先生よりコメントをいただいております、6行目の波線部分について、表6についての記載が重複とのこと。乾先生からも同じ趣旨の意見をいただいているのですが、こちらについては前の17ページの28行目からの二重線部分になるのですが、こちらも重複をしているからという記載と考えられますけれども、削除とコメントをいただいております。こちらについては二重線部分と波線部分、一番下の【事務局より】に記載させていただいておりますが、従来の表記の記載に合わせて、波線部分を削除という案にさせていただいております。

もう一つ、乾先生よりコメントをいただいております、網掛け部分になりますが、報告書の記載どおりにすると、この改訂どおりになると思いますということでコメントをいただいております。

ばれいしょの試験で、19ページの18行目の部分に先ほどもお話ししましたように、植物における代謝経路の記載を集約しております。

19ページの23行目から3. 土壌中運命試験になります。1つ目の好氣的湛水土壌中運命試験について、與語先生よりコメントをいただいております、20ページの2行目からの部分について修正をいただいております。

20ページの10行目から(2) 好氣的土壌中運命試験になりますが、16行目、17行目について、こちらとも與語先生よりコメントをいただいております、網掛けの部分は(1)の試験の部分を修正したら削除してくださいということ。波線部分について「抄録で0.1%が

ありました」ということで修正をいただいております。

22ページをお願いいたします。3行目から6. 作物等残留試験になりまして、こちらは温州みかんのデータが今回提出されておりますので、それに伴って、8行目からの可食部における最大残留値についての記載を温州みかんにおける果皮の4.28 mg/kgと修正しております。

それに伴って、24ページをお願いいたします。推定摂取量についても表12のように再計算をいたしております。こちらは62ページの別紙4に推定摂取量について記載をしておりますが、そちらについて乾先生よりコメントをいただいております。網掛け部分のかんしょについて、データがどこにあるのでしょうかということですが、こちらについては本来削除しておくべきところでして、かんしょについて適用がなくなったため、御指摘を受け、削除ということにしております。

作物残留試験等について、こちらで説明は以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、前に戻っていただいてコメントのあった部分の中で、記載整備については事務局から説明があったとおりです。

コメントとしては18ページ、與語先生と乾先生から表記が重複しているということがありまいた。事務局から説明がありましたように、二重線部分及び波線部分で従来の評価書の記載に従い、波線部分を削除しましたということですがけれども、こちらに関してはよろしいですね。

○與語座長代理

結構です。

○本間座長

ここはそれでよろしいですか。

○與語座長代理

はい。

○本間座長

與語先生から指摘されたのはそこですね。

20ページの與語先生の指摘も、このとおりでよろしいですね。

○與語座長代理

結構です。

○本間座長

20ページ27行目の與語先生からの指摘部分もこれでよろしいですね。

土壌吸着試験は変更なし、水中運命試験も変更なしで、新たに追加された作物残留試験について事務局から説明があったとおりですが、これについては特にコメントがないということですね。

推定摂取量のことに関しても、最後に乾先生から質問がありましたが、こちらも事務局の回答でよろしいですね。

ありがとうございました。

それでは、25ページ以降、一般薬理試験をお願いします。

○一ノ瀬専門職

25ページ以降が毒性試験になります。

まず、毒性試験についてですけれどもADIは設定済みです。最近の記載に合わせて、平均検体摂取量の追記等一部修正をしております。また、今回はARfDを設定いただくものになりますので、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。

ADIの設定根拠であるイヌの1年間慢性毒性試験については、最小毒性量で雄の肝比重量増加が認められていますが、ALP増加を伴うことから適応性変化とは判断できないと考えて、今回それ以外の試験につきましても、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行っておりません。

25ページの1行目からの7. 一般薬理試験について御説明いたします。

26ページの表13を御覧いただきたいのですが、所見の発生時期、用量等を追記しております。こちらの一般状態と体温について、本日御欠席の川口先生よりコメントをいただいております。投与直後にみられた所見であることの明記が必要ではないでしょうかということで、抄録の記載より引用した形で修文をいただいております。

27ページの8行目から8. 急性毒性試験になります。こちらについても、所見の発生時期、用量等を追記しております。

29ページ目の4行目から、眼・皮膚に対する刺激性の試験になりまして、こちらについては特段修正した部分はありません。

急性毒性試験まで以上になります。

○本間座長

今、一般薬理試験と急性毒性試験の説明がありましたけれども、川口先生から一部修文がありましたが、これも特に大きな問題ではないかと思っておりますのでよろしいですね。

あとは、事務局の記載の整備について説明がありましたが、特に大きなコメントはありませんでしたので、29ページの亜急性毒性試験から続けて説明どうぞ。

○一ノ瀬専門職

29ページの13行目から90日間亜急性毒性試験、こちらはラットで行われております。次の30ページに長野先生よりコメントをいただいております。網掛け部分につきまして、「300 ppm以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加等、3,000 ppm投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等」は、肝肥大を毒性影響と判断したことを示すためにGGT増加を追記したほうがよいのではないのでしょうかということでコメントをいただいております。その点につきまして、前の29ページの20行目からなるのですけれども、各所見に「GGT増加」という文言を追記した案としております。

先ほどの30ページのボックスに戻っていただきまして、西川先生よりコメントをいただいております。「長野先生のコメントに同意します」ということ。あと、腎比重量は300 ppm以上の雄でみられていますが、念のために、この増加を毒性としてよいかを御確認くださいということでコメントをいただいております。

こちらについては、初版で御審議いただいた部分となるのですけれども、抄録の133ページの上の表に記載がありまして、検体投与の影響と有意差がありまして、過去の評価でもそういう評価をいただいています。ただ、その点について特段の議論はいただいていない部分となりますので、こちらについて御検討をいただければと思います。

○横山課長補佐

少し補足させてください。

腎臓の比重量の件なのですけれども、今の目を見ていただくとちょっと疑問のあるような所見かもしれないのですが、今回重版ということもございまして、今、一ノ瀬が御紹介した抄録のページなども御覧いただきまして、特段に事実誤認というレベルのものでないようございしましたら、重版ということでできるだけ過去の判断を生かしていただくという方向で御議論いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

引き続き御説明いたします。

7行目からのボックスになりますが、こちらは事務局より事前にお出しいたしましたコメントになりまして、「混餌投与試験で投与初期に体重増加抑制が認められ、摂餌量減少を伴っている場合には、摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした」ということで、後ほど出てきますラットを用いた2年間慢性毒性試験、発がん性併合性試験、マウスを用いた18か月の発がん性試験、もう一つがラットを用いた2世代繁殖試験についても、あわせて御検討いただきたいということでボックスを設けております。

長野先生からコメントをいただきまして、試験について、摂餌忌避と考えられる摂餌の低下が認められることを確認しましたということで、事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。同じく高橋先生からもコメントをいただいております、摂餌忌避と考えられるため、事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。

こちらは摂餌忌避についてなのですけれども、机上配付でお配りしております机上配付資料3になりますが、こちらの資料についてもあわせて御確認いただければと思います。

○横山課長補佐

机上配付資料3というので出していただいたかと思いますので、中を見ていただきますと、摂餌量につきましては手書きの右下のページで3ページ目になります。こちらが雄の資料、4ページ目が雌になりまして、横軸は投与の日数になりますが、4日目ですとんと摂餌量が落ちまして、有意差があつて、その後、一旦回復して、雄は後のほうでちょこち

よこつと有意差が出てくる感じ、雌ですと一旦回復して、レベルは戻るのですけれども、その後、また低下が出て、有意差が出てくるという状況になっております。また御審議いただければと思います。

○一ノ瀬専門職

ページをめぐっていただきまして、31ページの1行目、こちらはラットで行われております90日間の試験となります。こちらは参考資料となっております、コメント、修正等はありません。

12行目、(3)のラットで行われております16週間の試験となります。こちらについて長野先生よりコメントをいただいております、網掛け部分になるのですけれども、「抄録によれば、2,700 ppm投与群の雌の肝重量の増加は比重量だけです」ということでコメントをいただいております、事務局にて確認をしたところ、こちらは記載の誤りです、雌に絶対重量の増加が認められておりませんので雄のみの記載、「雌」の字を削除する案としております。あと、21行目からの記載になりますが、こちらは参考資料ですので、今の記載に合わせて記載整備をしているものとなります。

続きまして、31ページの一番下の25行目からマウスで行われている16週間の試験になります。こちらについて、長野先生よりコメントをいただいております、網掛けの部分になるのですけれども、「『2,700 ppm投与群の雌雄の肝絶対及び比重量増加』は適応性変化とするかどうか検討したほうが良いと思います」ということでコメントをいただいておりますが、先ほど一般薬理の前に御説明いたしましたように、ADI設定根拠であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験において、肝肥大ガイダンスに伴った見直しを行っていない案としたため、他の試験においても見直しを行っておりません。そのままの案とさせていただきます。

32ページの13行目から、マウスで行われている90日間亜急性毒性試験です。こちらも参考資料としている試験となりますので、21行目、22行目の記載を最近の評価書の記載に合わせて、無毒性量は特出しせずに削除する案としております。

亜急性毒性試験まで以上です。

○本間座長

説明ありがとうございました。

それでは、29ページの10. 亜急性毒性試験から議論したいと思います。

こちらに関しては、長野先生より「『300 ppm以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加等、3,000 ppm投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等』は、肝肥大を毒性影響と判断したことを示すために『300 ppm以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加、GGT増加、3,000 ppm投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、GGT増加等』としたほうが良いと思います」というコメントをいただいております、西川先生からも同意するというコメントをいただいております。

これに関して、長野先生、御説明をお願いできますか。

○長野座長代理

今回は4版ですけれども、肝肥大について毒性か適応性変化というのをできるだけ書いたほうがいいのではないかと思います、一応GGTというのを追加しました。

○本間座長

西川先生ご意見お願いします。

○西川専門委員

同じです。追加する必要があるかどうかというのは、重版ということから考え物ではあるのですけれども、より肝重量の増加を毒性としたという根拠を示すためにはいいかなと思いました。

○本間座長

ありがとうございました。それでよろしいですか。

それでは、30ページの摂取忌避に関する記載に関しても、長野先生、高橋先生から意見をいただいていますけれども、こちらについてご説明をお願いします。

長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

1週目に体重が低下していて、これが急性参照用量のエンドポイントかどうかという問題ですが、先ほど事務局からも説明がありましたように、机上配付資料3、すなわち90日間亜急性毒性試験のラット1の摂餌量を見ますと、3ページ目に雄で1～4と書いてありますが、実際的には0日から3日目までのデータです。4ページ目の雌にしろ、3日目までの摂餌量が下がっていて、その後、逆に反転して、餌の摂餌量が増えております。したがって、多分忌避プラスアルファということがこのデータから読めると私は理解しました。

○本間座長

高橋先生、ご意見お願いします。

○高橋専門委員

長野先生の御説明のとおりでございます。雌のほうが顕著にわかると思いますので、そのとおりでございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、これはこのとおりということでよろしいですね。

○一ノ瀬専門職

事務局から一つ提案になるのですけれども、摂餌忌避を確認できるということであれば、表の中に摂餌忌避によって減少したことを追記したほうがいいかなと考えておまして、表16の摂餌量減少の後ろに注釈として摂餌忌避であることを追記したいと考えておりますが、こちらはいかがでしょうか。

○本間座長

「投与4日以降」というところの後に星印をつけて注釈とするということですね。

○一ノ瀬専門職

そのとおりです。

○横山課長補佐

脚注のところに「投与初期に体重増加抑制が認められたが、摂餌忌避の可能性が否定できなかったので、急性参照用量のエンドポイントにはしなかった」という内容の記載を入れてはいかがかと思います。

○本間座長

よろしいでしょうか。

そのようにしてください。ありがとうございました。

それでは、31ページ。

○横山課長補佐

腎臓の比重量のほうはよろしいですか。30ページの上のほうの西川先生からの御指摘で、事務局からは初版のとおりでお願いできませんかと御説明させていただいたところですが、いかがでしょうか。

○西川専門委員

結論的にはそれでいいと思うのですが、ちょっと追加説明が必要かと思いました。腎比重量増加だけで絶対重量は増えていないです。そういう場合は毒性ともとらないというルールがたしかあったと思いますので、その点は組織変化も、生化学変化も伴っていない。しかも、体重増加抑制がある。この群での腎比重量の増加のみというのはあまり積極的にとらないほうがいいのかないかなと思いました。特にこだわるものではありませんので結構です。

○本間座長

何か適当な文面がありますか。

○西川専門委員

修正なしでいいです。

○本間座長

修正なしでよろしいですか。

ありがとうございました。修正なしということで、4版目ということですので、できるだけオリジナルの考え方をそのまま残したいと考えていますのでよろしくお願いします。

31ページに関しては19行目ですか、こちらは長野先生から指摘がありました。これは単に記載ミス、雌を削除したということですね。あとは記載整備ということです。

32ページの7行目の網掛け部分に関して、長野先生からコメントをいただいています。

こちらに関しては、長野先生、御意見お願いします。

○長野座長代理

ここについて、肝臓の重量増加について適応性変化がどうかの議論をしたほうがいいのかという意見を書きましたけれども、実際的には4版ですし、血液生化学検査も一部ですし、判断しづらいということでこのままでいいと思いました。したがって、コメントは撤回い

たします。

○本間座長

西川先生、高橋先生、御意見がありましたらお願いします。

○西川専門委員

いいと思います。

○本間座長

よろしいですか。

○高橋専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。

こちらは事務局案どおりということで、そのままにさせていただきます。

あと、最後の21行目以下は参考資料ということで、記載整備で変更したということです。

ここまでは終了ということで、33ページ以降、慢性毒性試験及び発がん性試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

3行目からイヌで行われております1年間の慢性毒性試験になります。こちらはADIの根拠としているデータになります。7行目の網掛け部分について、西川先生よりコメントをいただいております。先ほどと同じ内容かと思いますが、「体重増加抑制がありますが、比重量の増加のみを毒性としますか」ということでコメントをいただいております。

12行目から、ラットで行われております2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験であります。こちらについて、長野先生からコメントをいただいております。まず表22の網掛け部分になるのですが、ASTとクレアチニンの減少について、毒性所見としなくてよいと思いますということでコメントをいただいております。波線部分になるのですが、「雌の肝臓の絶対重量は増加していないと思います」ということでコメントをいただいております。

ASTとクレアチニンの減少については削除する案とさせていただいております。あと、雌の肝臓の絶対重量について確認をしたところ、増加はしておりませんでしたので、事実誤認ということで修正をいたしております。こちらについて西川先生からもコメントをいただいております。「長野先生のコメントに同意します」ということでいただいております。

6行目から、18か月間発がん性試験、こちらはマウスで行われております。こちらにつきましては表25に「肝暗調化及び腫大」ということで記載がありましたが、こちらは肉眼所見のため、記載整備、事務局案として削除する案とさせていただいております。

慢性毒性試験については以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは33ページに戻って、7行目の網掛け部分、西川先生から御意見をいただいておりますが、これは先ほどと同じ状況だと思います。

○西川専門委員

先ほどと同じようなコメントになりますけれども、この部分で無毒性量の根拠となるような所見が並べてあるのですが、その中で副腎の比重量のみの増加は組織変化も何もない。しかも、体重増加抑制を伴っている群での変化であるので、本来あまり強く毒性としないほうがいいと思うのですが、結論的に他の毒性所見があるということから無毒性量に影響はないので修正なしで結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

こちらも重版ということで、前の版の記載が残されております。特に評価には影響を与えないということでこのままにしたいと思います。

次のページの表22の記載に関しては、長野先生から御指摘をいただいておりますけれども、こちらは単に記載ミスということで、この修正ということでよろしいですね。

ありがとうございました。そちらも修正してください。

35ページの表25も事務局の修正ということで、こちらに対しても特にコメントがありませんでしたので、このままでよろしいかと思います。

長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

33ページのラットの2年間の試験の22行目から23行目に書いてあります皮膚の角化棘細胞腫について、発生頻度が有意に増加して、かつ、背景データよりも高かったということで毒性影響と投与による影響としているのですけれども、ちょっと考えづらい変化なので、議論だけはしておいたほうが良いように思いました。

私の意見としては、報告書を見ますと発生した場所が全部体幹部なのです。皮膚の刺激性があるので、その影響だとしたらば、口の周りという場所なら納得できるのですが、ちょっと考えづらいなと私は思っております。

○本間座長

他の毒性の先生の御意見をいただきたいと思いますのですが、どうでしょうか。

○吉田委員

今回はARfDの設定をお願いしたものでございますので、発がん性に踏み込みますか。

○長野座長代理

わかりました。

○本間座長

こちらそのまま、特に内容も変えなくてよろしいですね。

ありがとうございました。

それでは、35ページ以降、生殖発生毒性の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

35ページの7行目から12. 生殖発生毒性試験です。

8行目から、ラットで2世代繁殖試験が行われております。こちらは先ほどARfDのエンドポイントになるかどうかということで、毒性試験の冒頭で御説明した部分になるのですが、長野先生、高橋先生よりはエンドポイントとしなくてよいとコメントをいただいている部分になります。

こちらについて、代田先生よりコメントをいただいております、「雌雄ともに投与1週までの体重増加量に有意な低下が認められているので、投与開始後からの増加抑制と考えられます。それ以降も体重増加抑制が継続して認められています。摂餌量低下を伴っていますが、F₁雄以外は、投与期間が進んでも摂餌量低下の程度に変化はないので、忌避を原因とした低下とは断定できないと考えます。ARfDのエンドポイントになると考えられます」ということで、コメントをいただいております。

こちらについて、机上配付資料4でお配りをしております、手書きの5ページからが摂餌量のデータになりまして、1週間置きにデータがとられているものになります。こちらをあわせて御確認いただいて、御検討いただければと思います。

36ページの4行目から、ラットで行われています3世代の繁殖試験になります。こちらについては次のページに事務局より事前送付した中にボックスを設けておりまして、3,000 ppm投与群の親動物雌雄で認められた体重増加抑制について、試験報告書において経時的な体重の変化量がグラフからしか読み取れなかったことから、投与初期の影響について不明です。これについては、2世代繁殖試験、12の(1)になるのですが、同用量まで検討されているため、1週間ごとの測定結果が得られていますということでコメントを記載しております。こちらについて、特段のコメント等はいただいております。

37ページの11行目から(3) 発生毒性試験がラットで行われております。

【事務局より】のボックスを設けておりまして、「①50 mg/kg 体重/日投与群の胎児で認められた胸椎等の軽微な骨化遅延について、母動物で毒性影響が認められていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとしました」ということが1点。

もう一つが、「②200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で投与初期から体重減少/体重増加抑制が認められたため、ARfDのエンドポイントとしました」ということで記載しております。

こちらについて、中島先生より両方とも同意いたします。

代田先生より、1つ目について「同意します」というコメントをいただいております。

2つ目については、「ARfDのエンドポイントとするかどうかを判断するためには、投与開始日から直近の体重測定日までの区間の増加量を解析する必要があります。報告書に

は妊娠0日からの累積増加量しか示されていないようです。体重増加抑制の時期を記載する上でも必要ですので、区間増加量を問い合わせただけでないでしょうか」ということ。

網掛け部分になるのですけれども、そちらについて、「投与開始後の大きな体重減少が回復せずに累積増加量が低下を示した可能性も考えられます。体重増加抑制の時期は区間増加量を見ないと分かりません」ということでコメントをいただいております、体重について確認をしたところ、再解析の結果が提出されました。そちらが机上配付資料1になります。

1 ページ目になるのですけれども、投与開始である妊娠6日を起点として、各体重測定日までの区間増加量について記載があります。統計検定も実施されており、妊娠6～7日以降に有意差が認められたというものになります。

1 枚紙になるのですけれども、机上配付資料2ということであわせてお配りしております、こちらは報告書からの抜粋になるのですけれども、体重の変化のグラフをお配りしております。こちらについてもあわせて御検討いただきたいと思います。

もう一つ、【事務局より】の①のコメントになるのですけれども、胸椎等の軽微な骨化遅延をもとに妊婦又は妊娠している可能性のある女性等にARfDのエンドポイントとする案としておりますが、骨化遅延が単回で起きるかどうかなどということも含めて、3%ぐらいしか実際に出ていないというのがありますので、こちらのことも踏まえて、①のエンドポイントとする案について後ほど御検討いただければと思います。

38ページの2行目から、ウサギで実施されております発生毒性試験です。こちらはまず11行目に「+。」と記載をしてしまっているのですけれども記載の誤りでして、修正をいたします。

【事務局より】のボックスを設けておまして、1つ目が400 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制について、こちらは有意差のない僅かな変化であるということで、ARfDのエンドポイントとしておりません。

2つ目ですけれども、摂餌量の低下について、妊娠7日から有意な減少が認められています。投与初期の体重への影響がわずかであることから、こちらでもARfDのエンドポイントとしない案としております。

こちらについて御検討くださいということで、事前にコメントをお出ししておりますが、代田先生から①、②ともに「同意します」というコメント、中島先生より①、②ともに「この試験においてはエンドポイントとしてよいと思います」ということで、本日は中島先生が御欠席ですけれども、このようなコメントをいただいております。

生殖発生毒性まで以上になります。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

それでは、生殖発生毒性の最初の35ページに戻っていただいて、こちらはARfDの根拠になる試験ですので少し議論が必要かと思います。

ラットを用いた2世代繁殖試験に関して、代田先生より御意見をいただいておりますが、こちらについて少し説明をお願いできますでしょうか。

○代田専門委員

御説明をいたします。

まず、表27のところで私の修文が入っておりますのは、恐らく反復投与毒性試験と生殖発生毒性試験だと起点の数を0と書くか、1と数えるかでの違いがあつて、「投与1週以降」と書いてあつたので、「以降」だとちょっと遅くなるかなと思ひまして、これは修正いたしました。文言の修正です。

送っていただいた机上配付資料4を3と比べていただきますと、体重増加抑制があるというのは明らかではないかと思うのです。摂餌量の測定のところは、先ほど先生方が忌避だろうということでお考えになられていたものよりも1週間になっていますから、期間が開いているのでインターバルはあるのですけれども、全体として、嫌で食べなかったら、なれてきたらもうちょっとよくなってくるはずだろうに思うのですが、そのところがあまり明確にならずにずっと対照群と同じような傾向を示しながらも低い状態が続いているところを見ると、これを先ほどの反復投与毒性と同じように忌避だと言い切るには、私としてはデータでそうだと言い切れなかなと思ひまして、ここのところをとつてはいかがかということで御提案をさせていただきました。

○本間座長

ありがとうございました。

これについて、長野先生はとらなくてもいいのではないかという御意見だったと思ひますけれども、長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

今、代田先生がおっしゃるように、1週間のデータで見ると忌避かどうかはよくわからないと思うのです。ただし、同じ3,000 ppmの慢性試験をやっておりますので、そのデータを見ると1～4、すなわち実際的には、投与開始3日間のデータでは摂餌量が下がったものが上がるという忌避を示すデータが出ておりますから、2世代繁殖試験のデータも忌避による影響が入っていた可能性があると思つたほうがいいと思ひました。

○代田専門委員

確かにそのような部分があるかと思うのですが、データの推移を比べてみますと、先ほどの反復投与毒性試験は摂餌量で差がない状態、有意差がつかなくなってくるのではないかと思うのですけれども、こちらの繁殖試験はずっと低いまま、雄以外は有意差がついているので、これを忌避が続いていると理解するのかどうかということなのですが、同じものを食べているので、こちらは差がなくなっているのに説明がつかないなというところで疑問に思つていたものですから、このように書かせていただきました。

○長野座長代理

系統が同じですね。SDで、同じ濃度であります。急性参照用量の中で1日目の体重のと

きには、決め方としてはそういう忌避による影響でないことが明確であれば、ARfDのエンドポイントにするということだと思います。今、忌避の影響が見えるデータがあるので、そういう意味では選定しないほうが賢明と私は思いました。

○本間座長

代田先生、どうぞ。

○代田専門委員

忌避と判定することにはまだ抵抗があるのですが、忌避としない明確な根拠があるかと言われると、やはりそれはそれでデータが1週間ということでもありますので、ARfDの根拠とするという私の意見は取り下げます。ただ、忌避かどうかというのはちょっと疑問が、その後のことがあるのです。

○長野座長代理

先生、私はこれは忌避と食べたことによる影響と2つあるかなと思います。ただし、そういう中で忌避の影響も残ってしまっているので、ARfDの根拠としないほうが妥当ということです。

○代田専門委員

了解しました。

○本間座長

高橋先生、何か追加で御意見があれば。

○高橋専門委員

一般毒性のデータの場合は、特に雌で顕著に落ちているので明らかに忌避とわかりますが、私も代田先生が言われることはそうかなと思っていまして、忌避というのには難しいかなというところはあります。一般毒性と妊娠動物では状態が変わっていますので、そこが毒性と出ているのか、忌避なのかというのはわかりませんが、一般毒性ほど顕著ではないので、私はとってもいいのかなと思うのです。

○本間座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

先生方のとってもいいというのは、ARfDのエンドポイントとしてとるのか。ARfDは24時間以内というのが定義ではございます。毒性ととるかとはならないかではなくて、ARfDのエンドポイントとしてとるかとはならないかが本日の議論なので、御確認を。

○高橋専門委員

それでしたら、とらなくていいと思います。ARfDの定義と、投与方法が混餌ということもありますのでとらなくていいと思います。

○本間座長

それでは、ARfDの根拠としてはとらないということで意見は一致したと思いますので、その方向で進めたいと思いますのでよろしくお願いします。

36ページの3世代繁殖試験（ラット）に関しては、事務局からのコメントの説明がありましたが、特に委員からはコメントなしということで、こちらに関しては特によろしいですね。

37ページ、発生毒性試験のことに 대해서는、事務局から骨化遅延と体重抑制をARfDのエンドポイントとしてはどうかという意見が出ています。こちらに関しては中島先生からは同意しますということですが、代田先生からは少し違った意見が出ていますので、こちらに関しても解説をお願いできますでしょうか。

○代田専門委員

①は同意しております。

②は答えが出なかったもので、追加の資料を出していただくようお願いをいたしました。そう申しますのも、これは妊娠の0日から投与をしているわけではありませんので、妊娠投与の影響で24時間ということを見ると、投与日から体重がどうだったかという数値が出てこない、そうなのかどうかというのをちゃんと判定できませんので、そういうことで先ほど御紹介いただきました机上配付資料1が出てきたわけですね。その結果、200 mg/kg 体重/日投与群では有意な体重減少が1日出ていますので、これは明確かなと思います。

○本間座長

わかりました。

事務局で、体重増加抑制の妊娠9日以降という部分に関してはどのような扱いにしますか。

どうぞ。

○横山課長補佐

代田先生から投与初期に減少が出ていて、そのままの幅だと、どこから増加抑制が出たかがちょっとわかりにくいということで、机上配付資料1の資料を見てもよくわからなかったもので、念のためにグラフもお配りさせていただいたのですが、途中から徐々に差が広がっていて、どうも体重増加抑制があるようなグラフには見えるのですが、もしどの時期から体重増加抑制かというのが明確でないようでしたら、事務局が記載してしまった37ページの16行目、「体重増加抑制」の後ろの「妊娠9日以降」というのを削除していただいてもよろしいのかなと考えております。こちらは投与初期に影響があるかどうかを御判断いただくために記載している内容でございまして、その前に体重減少が初期に出ているということが明確でございしますので、適切でないようでしたら「妊娠9日以降」というところを削除でいかがかという御提案でございします。

○本間座長

代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

それがよろしいのではないかと思います。

○本間座長

その括弧内は削除ということでよろしくをお願いします。

横山課長補佐、どうぞ。

○横山課長補佐

(3) なのですけれども、事務局案で胎児の骨化遅延が認められたということで、50 mg/kgでは母動物に何ら影響がない用量であったということもありまして、骨化遅延ではありますが、急性参照用量のエンドポイントとして提案させていただいたところがございます。ところが、骨化遅延であることと軽微なものということもございまして、念のため、こちらはエンドポイントとしてもよろしいかどうかの議論をお願いできればと思います。よろしくをお願いします。

○本間座長

①は、皆さんからあまり意見がなかったのでそのままいいかと思いましたが、代田先生、こちらのほうはいかがでしょう。骨化遅延をARfDのエンドポイントとしてとるべきか、とらないべきか、いかがでしょう。

○代田専門委員

発育抑制で骨化遅延はカルシウムの沈着がおくれているので、やがてキャッチアップして日齢が進めばうまくいくような類いのものなので、親動物に対する影響がない量でというところがきっと一番ひっかかっているのかなと思うのですけれども、軽微な影響だというところが気になっているのですが、一応事務局の御意見には同意をしたのですけれども、海外などではこの辺はどんなふうにとられているのですでしたか。

○横山課長補佐

EFSAは影響ととっているようなのですが、JMPRは単回の影響と考えられないと判断しておりまして、ちょっと異なっているようです。

○本間座長

ほかの先生は御意見どうでしょうか。

中島先生も、これに関してはとってもよろしいという意見ですね。

○吉田委員

代田先生にお伺いしたいのですけれども、このような骨化遅延が起きるときというのは、今回起きているのは胸椎ですが、胸椎が一番起こりやすいのか、それとも3%ぐらいというのは、今回ロードーズとコントロールが0、0ということになっていますけれども、これはコントロールでも起き得ることもあるのですか。

○代田専門委員

バリエーションなので幅があります。ですから、中にはそのときの状況では対照群でも出てくることがあるものです。そういうことでそのときの動物の配分で偶然こういうふうになる可能性も否定はできないと思います。ただ、高い用量でもたしか出ていたのではないかと思います。高い用量でも軽微な変化ということであればまた別ですけれども、それ

なりの用量反応関係が出ていたように思いましたのでどうかと思うところです。

○本間座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

そうしたらば、これは今まであまり骨化遅延をエンドポイントとしてARfDを決めてこられなかった。これは代田先生がガイダンスで御担当だったかもしれないのですけれども、違う見方で今回は評価をされるということ。なぜこの専門調査会として、これをエンドポイントとして評価したかということを書き込んでいただく。今のように用量反応関係がある。あとは否定をし切れないということを書き込んでいただくことによって、実際に胎児検査をしたのは10日間の反復投与後ということですが、この部会としてはどうして御判断されたかということを一文書いていただくことによって、読む方に理解をしていただけるのかなと思うので、よろしくお願いします。

○代田専門委員

わかりました。

○本間座長

よろしくお願いします。こちらは、基本的にとるということでいきたいと思います。

4番目の発生毒性試験（ウサギ）に関しても、事務局から母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少がありますが、こちらに関してはARfDのエンドポイントとしてはとらないということを提案しております。これに関して代田先生からはとらなくてもいいということですが、同意を得ていますけれども、中島先生からはとってもよいのではないかという意見が出ていますが、こちらに関しても、代田先生から御意見ををお願いします。

○代田専門委員

私をとらなくてもよいと判断しましたのは、程度が非常に軽いということなので、毒性、有害な事象とするにはちょっと軽過ぎる。確かに有意差はあるかもしれないけれども軽過ぎるなという判断で①、②は書きました。

○本間座長

ほかの先生、御意見はあるでしょうか。

それでは、事務局で中島先生に今の代田先生の御意見を伝えた上で、ここの部会では、この2つに関してはARfDのエンドポイントとしてとらないということで進めたいと思います。ありがとうございました。

それでは最後です。39ページ以降、遺伝毒性試験について説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

39ページから遺伝毒性試験です。こちらについて、本間先生よりコメントをいただいております。抄録にある復帰突然変異試験、こちらは1977年に行われている表29の上から2番目のものになるのですけれども、TA1535のS9添加のもので2倍を超える変異体の誘発が確認されています。抄録、評価書とも陰性の結果です。大きな問題はありませんが、

これに関して、これまでの調査会での議論があったかを調べていただけないでしょうかということでコメントをいただきました。

こちらについて、事務局で確認をしたところ、この試験は初版審議の際から評価されたものになるのですが、これまでの調査会、部会等で特段の議論をいただいたものではないです。

こちらについて、本間先生より再度コメントをいただきまして、「了解しました。Ames試験のOECDガイドライン化は1983年ですので、陽性のクライテリアができる前の試験です」ということでコメントをいただいております。

あと、根岸先生からコメントをいただきまして、「遺伝毒性の項目について特段のコメントはありません」ということでコメントをいただいております。

○本間座長

こちらに関しては、抄録の235ページを少し見ていただけると誰でもわかることなのですが、Ames試験の陽性の判定というのは陰性対照の2倍を超えるようなものを陽性とします。235ページのTA1535の+S9は陰性対照が16ですけれども、検体のところの100、1,000、5,000の用量で、2倍を超える反応がみられているということで、これは普通であれば陽性とするのですが、なぜそうなったのかが、よくわからないで、質問させていただきました。

237ページに、1988年に同じように試験をされています。こちらでも微妙なのですが、+S9の1535でコントロールは10.5なのですが、いやらしいことに微妙に上がっています。

何とも言えないですが、発がん性試験としては、極めてまれな発がんしか出ていないことと、私が知る限りこの構造を考えて、遺伝毒性があるようには思えないということで、これに関しては重版物でもありますし、特に変更する意思はありません。ただ、これは古い試験なので、今度は農薬の再評価ということが行われると聞いていますので、こういったものに関しては、また新規の試験をしていただければはっきりするのではないかと思います。特段、これ以上のコメントはありません。遺伝毒性に関しては特に問題ないと考えています。

以上です。

根岸先生から何か意見があればお願いします。

○根岸専門委員

本間先生が言われたように遺伝毒性陽性結果はあるのですが、用量相関性はあまり感じられなかったのと、重版であるということで以前に議論されているかなということで、遺伝毒性なしと判断していいかなと思いました。海外の評価書もなしということでしたし、それも参考にすればと思いました。

海外の評価書には、抄録に書かれていないのですが、染色体異常試験の用量が高いところに出ていたというデータがあったのですが、全体としてはEFSAですが、遺伝毒

性なしという判断でしたので、それでよろしいかと思いました。

○本間座長

ありがとうございました。

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員

一つ確認したいのですけれども、見方が間違っているかもしれませんが、表29の中に復帰突然変異試験の①、②があって、②でTA1535試験が実施されていますけれども、これでも不十分ということでしょうか。

○本間座長

何が不十分ということでしょうか。

○西川専門委員

突然変異試験②にTA1535の試験がありますね。その前の①で結果の判定に少し曖昧な点があるということだったのですけれども、より新しいGLPの試験でやられているので問題ないような気がします、違いますか。

○本間座長

陽性傾向があるというのは単に私のコメントです。私の個人的な考えでは、一般的に変異原性というのは閾値がないと言われてはいますけれども、実際にAmes試験の判定というのは2倍で切っていますから、閾値があることを前提にして評価しているのです。でも、それを決めないと陽性判定のことを決められませんから、便宜的にそうしているだけなのです。

○西川専門委員

再評価の際にという話をされて、それから試験が必要なのかなと思ったものですから、これは既に新しい試験で否定されているような気がします、いかがでしょうか。

○本間座長

用量のとり方とかもありますので、完全に否定されるかということ、何とも言えないですね。試験の必要性については、そういった可能性があればということですので、これを再評価しなくてはいけないと言っているわけではありません。

○西川専門委員

わかりました。

○本間座長

よろしいでしょうか。

これまでで全ての試験に関する御意見をいただきました。ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価についてお願いします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

41ページ目からⅢ．食品健康影響評価となっております。

まず、3行目の「なお」以降、今回の温州みかんの成績等が提出されたことを記載しております。

8行目の後半部分、「投与後168時間で77.6%TAR以上が排泄され、主に尿及び呼気中に排泄された」ということで記載整備を行っております。

13行目の後半から「主要代謝経路は」という部分になるのですが、こちらも今の記載に合わせた形で18行目までを削除する案としております。

20行目、21行目の部分になるのですが、「いずれも可食部又は家畜の飼料として利用される部位では10%TRR未満であった」ということで記載を修正しております。こちらについて乾先生より「家畜の飼料として利用される部位について、どこの部位を指しているのでしょうか」ということでコメントをいただいております。

イソプロチオランの植物体内運命試験については、水稻の茎葉部、稲わらになるのですが、こちらが該当します。

26行目は、提出されましたみかんの作物残留試験において記載を修正しておりまして、「最終散布20日後に収穫した温州みかん（果皮）」になりますが「4.28 mg/kgであった」と修正をしております。

31行目について、長野先生からコメントをいただいております、次のページの冒頭のボックスになるのですが、「1）『肝臓（重量増加等）』は毒性変化であると判断したことを示すためにGGT増加などを追記したほうが良いと思います」というコメントを一つ。

もう一つが「2）主な影響として『体重（増加抑制）』を追記したほうが良いと思います」。こちらについては、「この剤の最も明確な毒性影響は体重への影響のように思います」ということで理由を記載いただいております。

42ページ7行目から、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響は表31に新たに表を設けております。

9行目からはADIの記載になりますが、今回は変更点等がございませんので、説明は割愛させていただきます。

17行目からがARfDに対する記載になります。今回（案1）、（案2）ということで記載させていただいております、（案1）が事前に先生方に送付させていただいた案に記載していた案となりまして、「イソプロチオランの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量12 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における骨化遅延（胸椎等）であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数100で除した0.12 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である50 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.5 mg/kg 体重をARfDと設定した」とする案としております。

御説明がおくれましたが、50ページの表31-1が一般の集団に対する毒性影響の表になっておりまして、52ページに妊婦又は妊娠している可能性のある女性ということで表31-2を提示しております。こちらをあわせて御覧ください。

(案2)になるのですけれども、まず50ページの表31-1の上のほうから説明していきませんが、急性毒性試験について長野先生からコメントをいただいております。ラット、ウサギの発現用量が不明な試験であるため、この表に記載をしないほうがよいと思いますということでコメントをいただいております。あわせて、下の段のウサギについてもコメントをいただいております。こちらについては川口先生からも、発生時期、発現用量が不明であるため、ARfDの根拠とはならないのではないかということでコメントをいただいております。

ラットの上から3つ目の2世代繁殖試験についてですけれども、こちらについては先ほど御審議いただきまして、代田先生のコメントをもとに記載していたものになるのですが、2世代繁殖試験の体重増加抑制については、単回経口投与に生ずる可能性のある毒性影響としてとらない案ということでいただいておりますので、こちらは削除する案とさせていただきます。

もとの42ページに戻っていただきまして、(案2)につきましてもこれに伴い、この案を削除とさせていただきます。ARfDについては(案1)の文章で記載をしたいと考えております。こちらについて御審議いただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

説明ありがとうございました。

それでは、41ページのⅢ．食品健康影響評価ですけれども、乾先生からの質問に関してはこれでよろしいですね。

42ページの長野先生からのコメントに関しては、先ほども議論したこともあると思いますが、こちらはどのようにしましょうか。

○長野座長代理

投与による主な影響としては、体重の増加抑制が最も明確ということで書いたほうがよいように思いました。

もう一つは、肝臓として(重量増加等)だけ書いてありまして、毒性変化か適応性変化かがわからないので何かを入れたほうがいいかなと思って、一応GGTを書いたのですが、本来ならばADIのエンドポイントになったALPが入るほうがいいと思うのですけれども、ALPだと肝臓かがわからないので躊躇して、一歩下がってGGTにしてしまったのですが、ほかの先生方のお知恵をかりたいなと思いました。

○本間座長

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員

体重増加抑制は、確かに試験全般に見られる影響ですので加えたほうがいいと思うのです。一方、肝臓の重量増加ですけれども、GGTの増加はルール上肝肥大、肝重量の増加を毒性と判断したという一つの目安ですが、ここに書く主な毒性影響とはちょっと違うのかなという気がするのです。したがって、肝臓についてはもう重量増加だけでいくというのはいかがかなと思いますけれども、どうでしょうか。

○本間座長

山添先生、どうぞ。

○山添委員

この13-チオレートは幾つかの化合物があって、ちょっと特徴的な性質があって、チトクロームb5、肝臓が赤く濃くなるというものがあります。あれはヘムタンパクのb5が増加するというのがこのタイプの特徴です。P450でも上がらないですけれどもb5だけが上がって、恐らく脂肪酸の不飽和化のところに何らかの作用があるというのが昔から言われていることです。誰も明確にしたことはないのですが、このタイプの化合物ではそういうのがあって、肝臓の重量増加というのはほかの類似の化合物でも起きているのはちゃんと起きているのだけれども、特徴的にこれだけが起きるというので、今回の場合はそれで仕方がないのかなと私は思います。

○本間座長

GGTの増加は削除でよろしいということですか。

○山添委員

はい。

○本間座長

高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員

削除でいいと思います。ここに書く分には肝臓の重量増加だけで結構だと思います。

○本間座長

長野先生はいかがでしょうか。

○長野座長代理

承知しました。

○本間座長

こちらは体重増加だけにしたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、最後のARfDの根拠ですが、（案1）の方を採用します。これも先ほど議論されましたのでよろしいかと思います。

表31-1に関してもコメントをいただいています。長野先生からコメントがあった急性毒性試験の部分は全て削除ということでよろしいですか。あと、代田先生からあった2世代繁殖試験も削除でいいのですね。

○横山課長補佐

削除です。

○本間座長

これも削除ということによろしいですか。

これで終わりました。ありがとうございます。

○横山課長補佐

先ほどのラットの発生毒性試験、37ページのところは骨化遅延で軽微であるけれども、母動物で影響の認められない用量での変化だったので、単回投与による影響を否定できなかったという内容によろしいですか。

○代田専門委員

よろしいと思います。

○横山課長補佐

それでは、文案をつくりまして、後ほどメールでまた御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○本間座長

（案1）の部分を事務局に修文していただき、それを代田先生に確認していただくということによろしいですか。

○横山課長補佐

試験の本文でよろしいかなと思ったのですが、食品健康影響評価ですか。

○本間座長

試験の本文の方です。食品健康影響評価の内容はこのままでよろしいですね。そうしましょう。ありがとうございました。

本日の審議を踏まえて、イソプロチオランの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である10 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重/日にしたいと思います。また、一般集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である50 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.5 mg/kg 体重、そして、妊婦又は妊娠している可能性のある女性につきましては、急性参照用量（ARfD）はラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である12 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.12 mg/kg 体重としたいと思います。それによろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

ありがとうございました。それをお願いいたします。

それでは、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。

○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7月25日水曜日を予定しております。

幹事会につきましては、6月13日水曜日、7月12日木曜日を予定しております。どうぞ
よろしくお願いいたします。

以上です。

○本間座長

以上でよろしいでしょうか。

それでは、事務局から何かほかにございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○本間座長

本日の会議は終了させていただきます。皆さん、どうもありがとうございました。なれ
ないもので、不手際が多く、すみませんでした。

以上