

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 9 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 11 月 26 日（月） 14:00～17:40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（アセキノシル及びトリフロキシストロビン）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）

布柴座長代理、泉専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、根岸専門委員、
細川専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、石井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、渡邊評価専門官

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 アセキノシル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 トリフロキシストロビン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 9 回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会 7 名中 6 名の専門委員に御出席いただいております。山手座長が都合により御欠席になりましたので、本日は布柴座長代理に議事を取りまとめていただきたいと存じます。

また、本日は親委員会から 3 名の委員に、総合評価第一部会から鈴木座長、総合評価第二部会から石井専門委員、吉田専門委員に御出席いただいております。

○ 布柴座長代理

それでは、本日の議事を始めたいと思います。初めてのことで不慣れではありますが、御協力をお願いいたします。本日の議題は、農薬のアセキノシル及びトリフロキシストロビンの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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（H19 年 11 月 22 日現在）」。

資料 2 として、アセキノシル農薬評価書（案）。

資料 3 として、トリフロキシストロビン農薬評価書（案）を配布しておりますので、御確認願います。

○ 布柴座長代理

それでは、審議に入ります。本日は総合評価第一部会より鈴木座長、総合評価第二部会より石井専門委員、吉田専門委員が御出席されております。

また、親委員会の委員の先生方にも御出席いただいております。皆様におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

それでは、アセキノシルについて経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

なお、説明へのコメントは簡潔をお願いいたします。迅速な審議に御協力をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、アセキノシルについて説明させていただきます。

アセキノシルは、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、平成 18 年 5 月 2

9日に暫定基準値が施行されました。

また、温州みかん、なす、茶等へ適用拡大申請がされておりまして、平成19年7月13日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

評価資料につきましては事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書（案）につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

本日は、テーブルに農薬評価書（案）のほか、後ほど審議するトリフロキシストロビンの海外評価書、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、お手元の資料2、アセキノシル農薬評価書（案）に基づきまして説明させていただきます。

5ページに「I. 評価対象農薬の概要」が書かれてございます。

このアセキノシルの用途は殺虫剤（殺ダニ剤）でございまして、その構造式は6番に示されてございます。

「7. 開発の経緯」でございしますが、本剤は、米国デュポン社及びアグロカネショウ株式会社によって開発された、ナフトキノン骨格を持つキノリン系の殺ダニ剤でございます。ハダニ、サビダニ、ホコリダニ類の卵から成虫に対し、接触によりダニの体内に吸収された後、脱アセチル化されまして殺ダニ活性を示すと考えられております。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系における酵素複合体IIIの阻害であります。

この部分につきましては、田村先生より修文案をいただいております。

日本では、1999年にリンゴ、なし、かんきつ等のダニ類の防除剤として農薬登録されまして、海外では韓国、台湾、北米、中南米等で農薬登録されております。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。また、アグロカネショウ株式会社により農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされております。

続きまして、6ページでございます。農薬抄録、EPA各評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。

各種運命試験につきましては、アセキノシルのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]アセキノシル）及びドデシル部位を ^{14}C で標識したもの（[dod- ^{14}C]アセキノシル）を用いてそれぞれ実施されております。

それでは「1. 動物体内運命試験」に進めさせていただきます。

まず「(1) ラット」で「①薬物動態」でございますが、こちらは SD ラットを用いまして、[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量または高用量で単回経口投与、また、低用量反復経口投与、こちらは 1 日 1 回 14 日間を設定しているのと、そのほかに [dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量単回経口投与して、それぞれ試験が実施されております。

血漿と血液中の放射能濃度の推移につきましては、表 1 に示されているとおりでございます。血漿におきましては、低用量群で 2～6 時間で T_{max} 、高用量投与群では 24 時間で T_{max} に到達しております。一方、血中では血漿と同様、低用量投与群では 2～6 時間、高用量投与群では 24 時間でそれぞれ T_{max} に到達しております。

濃度推移でございますが、低用量群では二相性の減衰を示しておりましたが、高用量群では一相性の減衰を示すというような性質を示しております。

また、血液中放射能は、いずれの投与群も血漿中より低い濃度推移を示したことから、いずれの標識体も主に血漿中に存在し、血球とは結合しないというようなことが示唆されております。

この部分につきましては、細川先生より以下のコメントをいただいております。

7 ページ「②排泄」でございます。こちらは SD ラットを用いまして、[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量または高用量単回経口投与、低用量反復経口投与、また、[dod-¹⁴C]アセキノシルの標識体を低用量単回経口投与して、排泄試験が実施されております。

いずれの投与群におきましても、主要な排泄経路は糞中でございます。高用量の投与群では排泄速度がやや遅くなるというような結果になっております。

また、いずれの投与群でも、投与後または最終投与後 120 時間の糞尿中に 91.6～104% TAR が排泄されております。

「③胆汁排泄」でございます。胆管カニューレを施した SD ラットに、[phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量または高用量単回経口投与、また、[dod-¹⁴C]アセキノシルを低用量単回経口投与して試験が実施されております。

まず、低用量投与群は消化管からの吸収率が 25～42% でございました。

一方、高用量は消化管からの吸収率が 5～7% であると、それぞれ推定されております。

「④体内分布」でございます。こちらは SD ラットを用いまして [phe-¹⁴C]アセキノシルを低用量または高用量単回経口投与、低用量反復経口投与、また、[dod-¹⁴C]アセキノシルの方では低用量単回経口投与を設定いたしまして試験が実施されております。

いずれの投与群も、ほとんどすべての組織で T_{max} 付近の放射能濃度が最も高いものでございまして、その後、減衰しております。

低用量単回投与群におきましては、内容物を含まない消化管において最も高い放射能分布が認められておりまして、次いで肝臓、リンパ節、腎臓といったところで高い値を示しております。

また、高用量群でも低用量群とほぼ同じ放射能分布を示しておりまして、最も高かった部位としては消化管、次いで脂肪、肝、リンパ節といったものが挙げられております。

低用量反復投与群におきましては、単回投与群と同様、 T_{max} 付近の放射能濃度は消化管、肝、リンパ節で高いものでございました。また、単回投与群と比べましても明らかな放射能濃度の増加は認められておりませんで、蓄積性は示唆されております。

「⑤代謝物同定・定量」でございます。こちらは尿、糞、胆汁及び血漿を用いて試験が実施されております。

まず、尿中には親化合物は認められておりません。代謝物としては AKM-14、AKM-15 といったものがそれぞれ検出されております。

糞中では、親化合物が 0.5～8.3% TAR 認められております。また、主要代謝物としては AKM-05、AKM-18 といったものが検出されております。そのほか、尿中に認められました AKM-15 も検出されております。

胆汁中も、微量ではございますが、親化合物が認められております。主要代謝物としては AKM-05 のグルクロン酸抱合体が検出されております。

血漿中では、親化合物は認められておりません。代謝物としては AKM-05、AKM-18、AKM-14、AKM-15 が認められております。

ラット体内において、アセキノシルというのは加水分解によって AKM-05 が生成しまして、その後の酸化によって AKM-18 になる経路、また AKM-05 の β 酸化を経た AKM-14 または AKM-15 になる経路、更に AKM-05 がグルクロン酸抱合を受ける経路がそれぞれ考えられております。

「⑥アセキノシル処理ナスで生成された極性物質のラットにおける吸収・排泄」でございます。こちらは [$\text{phe-}^{14}\text{C}$] アセキノシルを散布したナスの葉っぱを採取いたしまして、葉面上の放射能から非極性物質を除いた極性物質試料を SD ラットに経口投与して、その吸収と排泄について試験が実施されております。

結果でございますが、投与後 48 時間の尿中に 19.2% TAR、糞中に 73.6% TAR が排泄されておりまして、投与 120 時間後の体内残留放射能は 1% TAR 以下でございました。糞尿中に排泄された化合物を分析した結果、大部分は未変化のまま速やかに糞中に排泄されておりまして、一部は腸管から吸収されて、未変化のまま、あるいは更に分解されて、投与

された物質より更に極性の高い物質として尿中に排泄されたことが示唆されております。

「(2) 畜産動物」でございます。こちらはヤギを用いて試験が実施されておりました、ヤギ体内で認められた主な残留物は親化合物及びAKM-05といったようなものでございました。

「1. 動物体内運命試験」につきましては以上でございます。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは、ラット、ヤギを用いた動物体内運命試験についてですけれども、御意見がありましたらよろしくお願いします。特にラットの薬物動態に関して細川専門委員よりコメントをいただいておりますけれども、補足等がありましたらよろしくお願いします。

○ 細川専門委員

この血液というのが、血液全血を指すのか、血液のどこを指すのかがわからないんですが、血漿よりも血液中が低いということはある得ないと思うので、やり方が違うのかなと思ったんです。

○ 鈴木調査会座長

多分、抄録の 221 ページの表を御覧になるとわかりやすいのかなと思います。222 ページ以降のそのほかの臓器の分布のところには血液と血漿を分けた値が出てきていませんから、この表のところだけですぐ出てくるんです。

それで、一応、フェニル標識体のアセキノシルとドデシル標識体のアセキノシルが、用量が 10 mg/kg、500 mg/kg、10 mg/kg の連投のもの、それから、単回投与のもので載っています。大まかに分けて血漿と血液というふうに書いてありまして、 C_{max} の値で見ると濃度推移のところはわかりません。それを見ますと、いずれも大ざっぱに言って、血漿の方の値が、血液になると大体半分ぐらいになっているんです。この血液は全血という意味でございまして、赤血球その他血球も含めての血液になっております。

そうすると、血球が大体半分ぐらいあるとして考えたときに、この血漿と血液全体の比率というのはちょうど合うところがありまして、血球の方に全然分布していないというようなことが起こる。したがって、評価書の方の二重線が引いてあるところの書き方が成り立つということになると思います。

よろしゅうございましょうか。

○ 細川専門委員

わかりました。これはそういう意味ですね。要するに、ミリリットル当たりに直すとそ

ういうことになってしまうということですね。

○ 布柴座長代理

ほかに、特に訂正等、コメントはなかったように思いますけれども、いかがでしょうか。
よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

それでは、次に進みたいと思います。「2. 植物体内運命試験」についてお願いします。

○ 渡邊評価専門官

9 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。

こちらに事務局注として書かせていただきましたが「2. 植物体内運命試験」と次の「3. 土壌中運命試験」につきましては、評価書中については主に田村先生からいただいた修文案を反映しておりまして、石井先生よりいただいた修文案につきましては別紙にまとめさせていただいております。専門調査会が終了しました後に再度整理させていただいて、また御意見をいただくかと思っておりますので、よろしく願いいたします。

「(1) ナス」で「①植物体内への移行・分布試験」でございます。こちらは室内の人工気象制御室で栽培されたナスに[phe-¹⁴C]アセキノシルまたは[dod-¹⁴C]アセキノシルを散布処理いたしまして、植物体内への移行・分布試験が実施されております。

結果につきましては、10 ページの表 2 に示されてございます。

処理直後の果実及び葉では、ほとんどの放射能が表面洗浄液中から回収されておりましたが、処理 7 日及び 14 日後には減少いたしまして、果皮、果肉及び葉の抽出物、残渣中の放射エネルギーが増加しております。

また、処理時にポリエチレン袋で覆いまして、散布液の付着を防止した果実及び葉についても同様に分析がなされております。

未処理果実の果肉と果皮から微量の放射能が検出されておりました、植物体内における移行性が示唆されておりましたが、その量は同時期の処理葉から回収されました総放射エネルギーの 0.5% 以下であったことから、実質的にはアセキノシルの植物体表面からの吸収並びに果実への移行性は低いということが考えられております。

この試験につきましては、田村先生よりコメントをいただいております。

「②根からの吸収・移行試験」でございます。こちらはポット栽培のナスの土壌表面に[phe-¹⁴C]アセキノシルと[dod-¹⁴C]アセキノシルを処理いたしまして試験が実施されております。

結果につきましては、24 行目に書かれているとおり、アセキノシルの根からの吸収・移行性は極めて低いということが考えられております。

「③代謝物同定・定量」でございます。

こちらは 11 ページの 2 行目以降に書かれておりますとおり、果実及び葉のいずれの試料におきましても、大部分は親化合物として存在しておりました。また、代謝物としては AKM-05、AKM-18 といったものが検出されていましたが、10%TRR を超えるものはございませんでした。

「(2) りんご」でございます。こちらはりんごにフロアブル製剤化した[phe-¹⁴C]アセキノシル及び[dod-¹⁴C]アセキノシルを散布処理いたしまして試験が実施されております。

各試料における放射能分布につきましては、下の表 3 に示されているとおりでございます。

処理直後では、放射能の大部分が果実及び葉の表面洗浄液から回収されましたが、果皮、果肉及び葉から回収される放射能の割合は経時的に増加しておりまして、処理 30 日後でも果実及び葉の表面洗浄液から 39.9～63.2%TRR の放射能が回収されております。残留する放射能の多くが果実や葉の表面に付着していることが示唆されております。

また、処理時にポリエチレン袋で覆いまして、散布液の付着を防止した果実及び葉についても同様に分析がなされておりまして、被覆果実及び被覆葉における処理 30 日後の放射能濃度は極めて低いものでございましたが、わずかに果皮、果肉及び葉から検出され、吸収されたアセキノシルにはわずかではございますが体内移行性のあることが示唆されております。

果実と葉のいずれの試料におきましても、大部分は親化合物として存在しておりまして、代謝物としては AKM-05 と AKM-18 といったようなものが検出されておりましたが、10 %TRR を超えるものはございませんでした。

「(3) オレンジ」でございます。こちらはオレンジにフロアブル製剤化した[phe-¹⁴C]アセキノシルを散布処理して試験が実施されております。

こちら、果皮及び葉の中の放射能はほぼ経時的に増加しております。

処理時にポリエチレン袋で覆って、散布液の付着を防止した果実及び葉についても同様に分析がなされておりまして、果実全体から 0.043 mg/kg の放射能が検出されたのですが、そのうち約 37%は果皮洗浄液から検出されておりまして、処理時に飛散した被験物質が果実に付着した可能性も考えられておりました。しかしながら、処理放射能の吸収及び果実への移行性を完全に否定することもできておりません。

果実抽出物と葉表面洗浄液中の主要成分は親化合物でございまして、そのほかに少量の代謝物として AKM-05、AKM-18 といったものが検出されておりますが、いずれも 10% T_{RR} 以下でございました。

以上、3 つの作物を使った試験から、アセキノシルの植物体内における推定代謝経路は、加水分解による AKM-05 の生成と、その後の酸化による AKM-18 の生成または極性物質を経由した CBAA とフタル酸の生成であると考えられております。

「2. 植物体内運命試験」につきましては以上でございます。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。「2. 植物体内運命試験」について御議論をお願いいたします。

田村先生、石井先生、もし何か御意見がありましたらお願いします。

○ 石井専門委員

大したことではないんですけれども、ナスの洗浄液とか何かの比率は書いてあるんですけれども、やはり濃度をどこかで書いておいてもらった方がいいと思うんです。0 日とか、14 日とか、そのぐらい、全部を書く必要はないと思うんですけれども、要するにどのぐらい、どういう濃度変化をしているか。あと、りんごとかなどには書いてあるようなんですが、ナスも同様にしておいた方がいいと思います。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。これは、そのように事務局の方でお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 布柴座長代理

ほかにありませんでしょうか。

田村先生、よろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 布柴座長代理

それでは、ほかにないようでしたら「3. 土壌中運命試験」について御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

13 ページの「3. 土壌中運命試験」でございまして。

まず「(1) 好氣的土壤中運命試験（非滅菌土壤）」でございます。こちらは[phe-¹⁴C]アセキノシルと[dod-¹⁴C]アセキノシルを使いまして試験が実施されております。

結果でございますが、処理直後の抽出放射能は 95.8～99.3% TAR でございましたが、その後は経時的に減少して、試験終了時には 12.0～17.4% TAR というような結果になっております。また、揮発性物質が経時的に増加しているというような結果になっております。

主要分解物は二酸化炭素でございまして、次いで AKM-05 や AKM-18 といったものがそれぞれ検出されております。親化合物につきましては、処理 180 日後には 1.8～2.3% TAR となっております。主要分解経路としては、加水分解によって AKM-05 を生成して、その後の酸化によって AKM-18 の生成を経まして、腐植質に取り込まれまして、更に分解されて二酸化炭素となって大気中に放出される経路が推定されております。

非滅菌土壤における推定半減期は、0.6～1.3 日でございました。

「(2) 好氣的土壤中運命試験（滅菌土壤）」でございます。こちらは[phe-¹⁴C]アセキノシルを使って試験が実施されております。

抽出放射能は、処理 90 日後にも 97.7% TAR 存在しておりまして、揮発性物質がほとんど認められておりません。主要分解物は AKM-05 及び AKM-18 でございまして、親化合物は、処理 90 日後に 46.8% TAR 存在しております。

滅菌土壤における推定半減期は、89.5 日と算出されております。アセキノシルは土壤中では主に微生物によって分解されるというようにことが示唆されております。

14 ページで「(3) 土壤浸透性試験」でございます。試験は、[phe-¹⁴C]アセキノシル及び[dod-¹⁴C]アセキノシルを用いまして、実施されております。

いずれの土壤カラムにおきまして、大部分の放射能が土壤カラム最上部から検出されております。土壤カラム上部の土壤における主要分解物は、好氣的土壤中運命試験と同様に AKM-05 及び AKM-18 でございました。アセキノシル及び分解物の好氣性土壤における移動性は非常に小さいものと考えられております。

田村先生よりコメントをいただいておりますが、この点につきましては現在申請者に確認中でございます。

「(4) 土壤表面光分解試験」でございます。試験は、[phe-¹⁴C]アセキノシルを用いまして、実施されておまして、光照射の影響は認められておりません。

また、主な分解物としては AKM-18 や二酸化炭素といったものが検出されておまして、好氣的土壤中運命試験で検出された生成物と同様でございました。

「(5) 土壤吸着・脱着試験」でございます。4 種類の土壤を用いて試験が実施されてお

ります。

各吸着係数・脱着係数につきましては、14 ページの 29～31 行目に書かれてございまして、アセキノシルの土壌吸着性は極めて高く、土壌中での移動性は低いというようなことが示唆されております。

続きまして「4. 水中運命試験」でございます。

まず「(1) 加水分解試験」でございます。[p^{he-14}C]アセキノシルを用いて、塩酸バッファーと酢酸バッファー、燐酸バッファー、ホウ酸バッファーを使って試験が実施されております。

アセキノシルは水中で容易に加水分解されまして、その主要分解物としては AKM-05 が検出されております。

推定半減期でございますが、pH1.2、pH4、pH7、pH9 でそれぞれ 19 日、74 日、53 時間及び 76 分というような結果となっております。

「(2) 水中光分解試験」でございます。[p^{he-14}C]アセキノシルを用いまして、pH5.0 の滅菌酢酸緩衝液と pH7.8 の滅菌河川水を使って試験が実施されております。

緩衝液及び河川水とも、照射区における主要分解物は AKM-05 及び AKM-08 ございました。一方、暗所対照区における主要分解物は AKM-05 ございました。

アセキノシルは水中で加水分解並びに光分解によって極めて急速に AKM-05 に分解されるということが考えられておりまして、それぞれ緩衝液、河川水中における推定半減期は 14.0 分と 12.0 分というような結果となっております。

「5. 土壌残留試験」でございます。こちらはアセキノシルと分解物 AKM-05、AKM-18 を分析対象化合物として試験が実施されております。

結果の概要につきましては、16 ページの表 5 に示されているとおりでございます。

アセキノシルの推定半減期につきましては 1 日以内から約 3 日、また 2 つの分解物を足し合わせた半減期といたしましては 2 日以内から約 3 日というような結果になっております。

続きまして「6. 作物残留試験」でございます。こちらはアセキノシルと代謝物 AKM-05 を分析対象化合物とした試験が実施されております。

結果につきましては、別紙 3 に示されているとおりでございます。

アセキノシル及び代謝物 AKM-05 の最高値は、それぞれ最終散布 7 日後に収穫した茶の 14.6 mg/kg 及び 18.9 mg/kg でございました。

以上でございます。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは「3. 土壌中運命試験」「4. 水中運命試験」「5. 土壌残留試験」「6. 作物残留試験」について御意見をいただきたいと思います。特に1つ目の「3. 土壌中運命試験」で田村先生からいただいておりますコメントに対しては、事務局の方で申請者に確認していただいていると思うんですけども、それについて、あるいはそれ以外でも御意見があればお願いします。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 布柴座長代理

いいですか。ほかにありませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

それでは、次に進ませていただきます。「7. 一般薬理試験」「8. 急性毒性試験」「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」までの御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

16 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。マウス、イヌ、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施されております。

試験の概要につきましては、表 6 に示されているとおりでございます。

ほとんどの試験で影響なしというような結果になっておりますが、尿・電解質、17 ページの方に移りますが、血液に対しての影響が若干出ているかと思われま

す。「8. 急性毒性試験」でございます。アセキノシル、代謝物及び原体混在物のラットとマウスを用いた急性毒性試験が実施されております。

結果ですが、原体につきましては表 7、代謝物及び原体混在物につきましては 18 ページの表 8 に示されているとおりでございます。

まず原体の方でございますが、ラット、マウスを用いた経口の試験の方では、LD₅₀はいずれも 5,000 mg/kg 体重超、経皮につきましては 2,000 mg/kg 体重超。一方、吸入でございますが、こちらは雌雄とも 0.84 mg/L 超というような結果になっております。

表 8 でございますが、こちらも特段問題となるような結果はないかと思われま

す。続きまして「9. 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。

まず、日本白色種ウサギを用いました眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施されてお

りまして、アセキノシルは眼と皮膚に対して、ごく軽度ではございますが、刺激性が認められております。

一方、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりました、Maximization 法では軽度な陽性を、また Buehler 法では陰性でございました。

11 行目に EPA の結果が書かれておりますが、EPA の方では眼と皮膚に対しての刺激性はないということと、皮膚感作性も陰性であるというようなことで、農薬抄録での記述と結論が異なっております。この点につきましては、山手先生と吉田先生よりそれぞれ、農薬抄録の結果の方を採用すべきではないかというようなコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは、今の「7. 一般薬理試験」「8. 急性毒性試験」「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について御意見をお願いいたします。

ありませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

それでは、ないようですので、次に進ませていただきます。「10. 亜急性毒性試験」について御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

18 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [1994 年、GLP]」でございます。Fischer ラットを用いまして、混餌投与によって試験が実施されております。

各投与群で認められた毒性所見につきましては、19 ページの表 9 に示されているとおりでございます。

18 ページの 19～21 行目の部分に関しましては、吉田先生より修文案をいただいております。

結果でございますが、本試験におきましては、1600 ppm 投与群の雌雄で APTT 延長等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 400 ppm であると考えられております。

表 9 の、これは別紙 5 として配布しておりますが、泉先生より御指摘がございまして、表 9 の雄の 1,600 ppm の部分で PLT の増加を毒性所見として加えるべきであるというようなコメントをいただいております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。こちらは系統と匹数は不明でございますが、マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

500 ppm 以上投与群で肝細胞空胞化が認められましたことから、無毒性量は 100 ppm であると考えられております。

この試験についてですが、この試験は抄録に記載がございませんで、下に山手先生、吉田先生よりコメントをいただいておりますとおり、評価上、十分使えるデータであるというようなことから、申請者に、農薬抄録に加筆すべきであるというようなコメントをいただいておりますので、これは後ほど申請者に指示を出したいと思っております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1995 年、GLP]」でございます。こちらはビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されております。

毒性所見につきましては、20 ページの表 10 に示されているとおりでございます。

本試験におきましては、160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量としては雌雄ともに 40 mg/kg 体重/日であると考えられております。

事務局注として書かせていただきましたが、この試験と、後述いたしますマウスの 18 か月間の発がん性試験について「調整重量」というようなものが抄録中にございましたので、この用語につきましても現在申請者の方に確認中でございます。

また、吉田先生より以下のコメントをいただいております。

表 10 につきましては、別紙 5 の泉先生からいただいた御指摘にもございますように、雌の 640 mg/kg 体重/日の部分にやはり PLT の増加を加えるべきであるというようなコメントをいただいております。

「(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは系統と匹数は不明でございますが、ラットを用いた経皮投与によって試験が実施されております。

最高用量群で血液凝固因子への影響が認められましたことから、無毒性量は 200 mg/kg 体重/日であると考えられておりまして、皮膚への影響は認められておりません。

この試験におきましても、やはり抄録に記載がございません。山手先生と吉田先生よりそれぞれコメントをいただいておりますので、評価上、この試験のデータというのは十分使えるものでございますので、これも農薬抄録の方に付け加えるように指摘すべきであるというようなコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 布柴座長代理

どうもありがとうございました。この「10. 亜急性毒性試験」に関しては泉先生、吉田先生らから幾つかコメントをいただいておりますけれども、まず、1,600 ppm の欄に PLT を加えるべきではないかと泉先生からコメントをいただいておりますけれども、追加説明等がありましたらお願いします。

○ 泉専門委員

抄録の 81 ページの一番下の表ですけれども、血小板数が 1,600 ppm で 106 となっておりまして、有意であるというふうになっていますので、ここに入れてはどうかと思いました。

ついでなんですけれども、雌の方で 1,600 ppm で「眼球出血」となっているんですけれども、これは眼球なのか、眼窩なのか。84 ページの方には眼窩となっていますけれども、その辺りがはっきりわからないと思いましたので、付け加えたいと思います。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。今の件に関して、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

確かに、ほかの系統でも上がっていますし、多分、本剤の特徴的な変化だと思いますので、程度は軽度ですけれども、入れてよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

血小板ですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 布柴座長代理

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

2 つありまして、血小板の方の変化と眼球の変化のお話だったんですが、血小板の方は、今、吉田先生が言ったように、大体、どの一般毒性試験でも共通して出てくるようには見えるんです。ただ、非常に不思議だと思うのは、APTT など凝固系のところが抑制されて時間が長くなるという話のところからすると、血小板が増えるというのはちょうど矛盾した形の変化のようにも見えるんですけれども、その辺はどんなふうに解釈したらよろしいのでしょうか。

○ 泉専門委員

反対なので、どうしたものか。血小板の機能が悪くなったのか。それぐらいしか思いつ

かないので、わかりません。

○ 鈴木調査会座長

そのほかの赤血球系あるいは白血球系にしても、出血性の変化に後発して増えてくるというような反応をしているので、その一連の変化なのかなと思ったりもするんですけども、そちらを毒性と見るか、どう見るか、難しいところなんですけれども、毒性所見であるという話で取っておけば血小板もそれでいいのかなとは思いますが。

眼球の変化なんですけれども、恐らくはほかのところにも出てくるんですけども、眼球の腫大という言葉が出てきます。ですから、眼球それ自体が腫れたということでして、眼内出血があったと思われる記載が随所に出てきています。

それと同時に、今、泉先生が疑問に思われている眼窩内出血という可能性も否定されるものではありませんで、眼窩内のハーダー腺から出血があったというような記載があるので、眼が突出してくるような話に関しては両方が絡んでいるんだろう。ここでは恐らく、凝固系の方が抑制されるために眼内にも出血が生ずる場合があるととらえて悪くはないのではないかとと思います。

○ 布柴座長代理

よろしいですか。

そうしたら、今の件に関しては、少なくとも 1,600 ppm のところで PLT 増加を加えていただくということ。

それから「眼球出血」のところに関しては、眼窩ということではなくて、両方ともあり得るということなので、このままでよいということですね。

表 10 の PLT 増加に関してはいかがでしょうか。

○ 泉専門委員

これは間違いです。下の 160 mg/kg 体重/日のところに出ておりますので、640 mg/kg 体重/日のところには加える必要はないので、私の間違いです。

○ 布柴座長代理

ほかはいかがでしょう。

○ 吉田専門委員

すみません、コメントを加えましたので、少し御説明いたします。

ちょっと戻ってしまうのですが「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」で、評価書 (案) たたき台の 18 ページの 20~21 行目に、死因について「出血性変化により」というのを加えました。非常に強い毒性だと思いますし、あと、全例死んでしまいましたので、

この群につきましては計画殺時に行います血液生化学的検査をしておりません。

したがって、普通ですと、19 ページの表 9 などには、例えば 1 段低い量ですと、1, 600 ppm 以上とかそういう表現を今までされてきたのだと思うのですが、これは血液検査をしていないためにこのような書き方になっているので「同群では血液生化学的検査は実施されていない」とおまけに付けたままで、もし不要ならば、プロトコルを読めばわかることなので、削っていただいていいのかなとも思うのですが、そういうことで付け加えました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)」につきましても、もしデータがあるならば、やはりラットとイヌということで、一応、ガイドラインにはこれで間に合っているのですけれども、もしあるならば、特に生データがないので、やはり付け加えていただきたいと思います。

20 ページの「(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」についても、同様の意見です。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは、今のところに関しては事務局の方で対応をお願いします。

ほかにはありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

すみません、評価書(案)たたき台の 20 ページのところで吉田先生から「イヌの死因として考えられるものは何か確認してください」ということで、これは実は先生からこの質問をいただいてすぐに申請者の方に問い合わせをしているのですけれども、いまだお答えをいただけておりません。これはひょっとしたら事後的に確認するということになってしまっているかもしれませんが、よろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

よろしくお願いいたします。ほかが出血で死んでいるのですが、イヌはうっ血と書かれているので、うっ血というのは単なる死後変化とも取ることのできるような変化ですので、やはりどういう原因で死んだかというのは気になります。死というのは重要な毒性だと思いますので、是非回答をいただければ毒性のプロファイルにはいいかなと思います。

○ 布柴座長代理

それでは、事務局の方、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 布柴座長代理

ほかにはありませんか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

それでは、次に進ませていただきます。「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

21 ページで「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1996 年、GLP]」でございます。こちらはビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されております。

各投与群で認められました毒性所見につきましては、22 ページの表 11 に示されているとおりでございます。

本試験におきましては、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で PLT 増加が認められたことから、無毒性量としては雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられております。

一方、EPA の方でございますが、こちらは 320 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で切迫と殺されたために、無毒性量は 80 mg/kg 体重/日と結論付けられてございます。

山手先生と吉田先生より、この試験についてのコメントをいただいております。山手先生のコメントによりますと、20 mg/kg 体重/日の雌雄で認められた PLT を毒性と考える。一方、吉田先生のコメントによりますと、同群の雌雄で認められましたこの PLT の増加というのは、検体投与の影響とするのは疑問であるというようなことで、それぞれ御意見をいただいております。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1996 年、GLP]」でございます。こちらは Fischer ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

各投与群で認められました毒性所見につきましては、23 ページの表 12 に示されているとおりでございます。

検体投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度増加や早期化は認められておりません。

本試験におきましては、800 ppm 以上投与群の雄で PT 延長、雌で PT 短縮、APTT 延長及び PLT 増加等が認められましたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm。発がん性は認められておりません。

EPA の評価結果におきましては、抄録の結果と異なっております。EPA では 200 pp

m 以上投与群の雄及び 1,600 ppm 投与群の雌で眼球の腫大が認められていたということから、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 800 ppm であるというような結果となっております。

この試験につきましては、山手先生と吉田先生よりそれぞれコメントをいただいております。EPA の方で採用しております 200 ppm の雄で見られた眼球の腫大を毒性と取るべきなのか取らないべきなのかというようなことを後ほど御議論いただきたいと考えております。

「(3) 18 ヶ月発がん性試験 (マウス) [1997 年、GLP]」でございますが、こちらは I CR マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

各投与群で認められました毒性所見につきましては、表 13 に示されております。

検体投与による腫瘍性病変の発現率に変化は認められておりませんで、特異的な腫瘍の発現も認められておりません。

本試験におきましては、50 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓のマクロファージの褐色色素沈着等が認められましたことから、無毒性量としては雌雄ともに 20 ppm でありまして、発がん性は認められておりません。

EPA の評価結果につきましては、無毒性量は同じでございます。肝臓の炎症細胞巣を 50 ppm 投与群から影響と取っております。

この試験につきましては、山手先生よりコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。

それでは、まず 1 つ目のイヌからですけれども、山手先生からいただいているコメントでは、20 mg/kg 体重/日の PLT の変化というのは重要であるというふうにみなして、LO AEL を 20 mg/kg 体重/日というのを考えるべきである。それから、吉田先生からは、この PLT の増加傾向を投与によるものとするのは難しいということで御意見をいただいておりますけれども、それについてお願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。高用量の PLT を変化ではないかと思ったのは、恐らく山手先生も私も同じだと思いますが、まず抄録の 137 ページ、イヌの慢性毒性試験の 3 枚目を御覧いただきたいと思います。こちらに血小板についての表が記載してあります。

まず投与前から 52 週に至る変化につきまして、すべて有意差のなかった変化だということがあります。これを拝見しますと、320 mg/kg 体重/日から 20 mg/kg 体重/日まで血

小板数の数字が高い値が散見されるのですけれども、まず、明らかに用量相関性を持って高くなっているというような変化ではないと思います。ただ、一番高い 320 mg/kg 体重/日ではいつも 100 以上の値を示しておりまして、これは恐らく投与による変化ではないと思われました。持続した変化で、かつ高値である。80 mg/kg 体重/日につきましても、同様に持続して高値であるということから、投与による影響ではないかと思いました。

次に、雌では投与開始前には 99 という値ですが、あまり増加しておりませんで、唯一、52 週で 119 という増加傾向が認められたのは、この 1 ポイントのみです。この 1 ポイントのみなので、同じ動物を使って採血しておりますので、私はどうも、これだけの上がりというのは変化として取れないのではないかと思います。この 20 mg/kg 体重/日の増加傾向につきましては、まず雌については否定的な意見を持ちました。

次に、雄につきましては、たしか 20 mg/kg 体重/日につきましては 13 週から 52 週につきましても上がっております。ただ、抄録のその下の文章を読みますと、著しく高い値を示す 1 例が平均値に影響しているという記載があります。この内容が事実だとするならば、有意差もない変化ですので、もし、この 1 例で本当に引きずられていたのならば、これをもって影響とするのは、1 例だけ感受性が高かったりということも考えられるのですが、やはり難しいのではないかと思います。

もう一つ、PLT は先ほど座長代理がおっしゃったように、どうも出血傾向と本当にリンクしているのかというのは非常に難しい変化でもあるということから、この影響をもって 20 mg/kg 体重/日の雄に影響とするのはできないのではないかと思います。少なくとも 20 mg/kg 体重/日の雌につきましては影響とせずともいいのではないかと思います。思っております。

ですから、20 mg/kg 体重/日の雄ははっきり言ってちょっと微妙かなと思うところもあるのですが、もし 1 例に引きずられているのならばいいのではないかと思います。生データを見ることのできない、つらいところなんです。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。ほかにはありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 納屋専門委員

今の吉田先生の御意見に対して揚げ足を取るようで大変心苦しいんですが、その 1 例そのものに、もし何か毒性変化があったとすれば、それはやはり見逃すことはできない所見なのかもしれませんね。

その個体で、ほかのパラメーターについてどういうふうな変化があったのかということも本来はわかった上で毒性でないというふうにするのであれば、しなければならない。でも、今、手持ちのデータでそれができないのであれば、毒性とみなした方がより安全側の配慮ということにはなりませんでしょうか。

○ 吉田専門委員

確かに納屋先生のおっしゃるとおりですが、20 mg/kg 体重/日の雌の 119、52 週だけで上がっているものについてはよろしいでしょうか。

雄については、確かに納屋先生がおっしゃるのはもっともなので、その意見に賛成いたしますので、生データが見られないということで、やはり少し安全側に立つということを思いますと、これは影響とすべきなのかもしれません。

○ 納屋専門委員

抄録の 137 ページに、申請者が書いている、ここの文章なんです。それで、20 ppm と書いていますけれども、これは 20 mg/kg 体重/日の間違いだろうと思いますが、ここでも著しく高い値を示す 1 例が平均値に影響しているという記載をしております、この 1 例が、申請者は偶発所見だというふうに判断しているのかもしれませんが、本来、毒性所見を反映した変化なのかもしれないというふうに私は感じたんです。

○ 吉田専門委員

20 mg/kg 体重/日の雄についてということによろしいですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 吉田専門委員

そうしたら、私もそれで賛同いたします。

○ 布柴座長代理

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

なかなか決着がつけにくい話ですね。

一応、抄録の 140 ページに申請者が考察的に、この群をどうとらえたらよいのかというようなことを書いておまして、137 ページの記載と若干ダブるんですけども、若干違っているかなという話になっています。下から 3 行目ぐらいでしょうか、20 mg/kg 体重/日投与群の雄では血小板数の増加、同群雌では血小板数の増加及び白血球数の増加が認められたということで、申請者の方はここを取っているんですね。だから、これは個体別の

データがあって、他の指標との比較とかいろいろなものができればより正確に判断できるんでしょうけれども、できないので、ここのところは安全側の考え方に立って、20 mg/kg 体重/日を毒性と取っても悪くはないのかなとは思います。

データをもらって決着をつけますか。全体として見たときに、恐らく暴露量との関係とかいろいろなものを見たとすれば、そう問題はないような気がします。

○ 吉田専門委員

そういたしますと、表の中に白血球も入れなくてはいけないということになりますね。抄録 136 ページの雌の 20 mg/kg 体重/日で、6 週のみですが、白血球数と好中球数が有意に増加している。用量相関性のない変化ですけれども、これを取るということですか。私は、これはいいのではないかと思うんですけれども、これは入れなくてよろしいですね。私は入れなくていいのではないかと思います。入れるとしたら、PLT だけです。

○ 布柴座長代理

いかがでしょうか。

そうすると、少なくとも 20 mg/kg 体重/日という値で、だから、これは雌雄ともに PLT 増加というのは毒性とみなすということによろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 廣瀬委員

PLT の増加ですけれども、これは PLT 以外、例えば APTT や PT の異常は伴っていないわけですね。

○ 鈴木調査会座長

伴っているのは、一番高用量の雌の途中の 13 週だけですか。

○ 廣瀬委員

雌でも、増加の程度というのはそれほど強くないですね。それで、雄では全くそういうパラメーターの異常を伴っていないとなると、どういう毒性と考えるかということになるんです。

出血傾向については、先ほど薬理試験のところではビタミン K に依存した出血傾向ということですので、必ずしも血小板数等は依存していなくてもいいと思うんです。そういうことを考えると、この血小板の増加がどれだけ意味があるのか、私は疑問に思うんです。

○ 布柴座長代理

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

まさしく、その辺が非常に難しいところで、この剤が赤血球に対してどうも悪い影響を持ってくるらしい。それも出血みたいな形で体外に失われる話なんです。それで、減ったところで造血系が亢進するという話になって、そうすると、通常はこの赤血球系の方の増加という話になってくるから、網状赤血球数が増えるという話は割と毒性と取りやすいんですけれども、白血球とか血小板系の血球の方の増加というのをどうとらえるかですね。そこがちょっと難しいという部分があります。

その観点で、抄録の 136 ページのイヌの表を見ますと、雄については、これが 52 週で MCHC が、これは Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration というもので、血球 1 つ当たりの平均ヘモグロビン含量ということなんですが、それが 98 で有意差があるとはいっても、若干の変化ですから、イヌの場合、この 320 mg/kg 体重/日まで、確かにそんなに大きい影響はないと見るのが妥当なのかもしれないと思っています。ちょっと難しいです。

○ 布柴座長代理

どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

この血小板の増加につきましては非常に軽度な変化ですので、意義というのも不明なのですが、抄録 137 ページの数字だけを見ますと、もし 1 例に、雄の 20 mg/kg 体重/日に引きずられたならば、この個体のデータがあるならば、これを否定するということは確かに可能なのかもしれないですけれども、やはり 80 mg/kg 体重/日や 320 mg/kg 体重/日と増加傾向にあるので、後ろめたいんですが、少なくとも雄は取らざるを得ないのかなと思います。

雌については、私は非常に取らなくてもいいのではないかという気がするのですが、雄については、確かに納屋先生がおっしゃるように、ほかのデータが、この個体がどうだったかがわからないので、わからないところまで判断しますとどうしても、余分なのかもしれないですけれども、取らざるを得ないのかなというのが私の意見です。

○ 布柴座長代理

どうぞ。

○ 細川専門委員

ここまで血球系とか血液系に関与してくると、さっきの評価書（案）たたき台の 6 ページに戻るんですが、血球と結合しないことが示唆されたところはやはり外した方が

無難ではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

それはそうは思いません。要するに赤血球が破壊されるということではなくて、出血するんです。血管から外に出て失われるということなので、この場合、このアセキノシルが赤血球とくっつかなくても、この変化は起こり得るので問題はありません。

○ 細川専門委員

溶血ではなくてですね。

分布から考えると、これだけ組織分布するものが血球に分布しないことはあり得ないような気がするんです。

○ 鈴木調査会座長

これは非常に面白い薬で、後で多分、変異原性のところで溶けないのに投与したというような話があって面白い話になっているんですが、物性の方で見ると、水/オクタノール分配係数が 6.2 より大きい。つまり、水とオクタノールの溶解度の比が 100 万倍ぐらい違うという話になっていまして、水に溶ける量が数 $\mu\text{g/L}$ という、ごくわずかしかな溶けないという状況になっているんです。

にもかかわらず、この剤は、通常、脂溶性が高ければ膜を通過して吸収されるはずですね。ところが、これは全然と言っていいくらい吸収されなくて、糞中にほとんど出てしまう。その辺りが不思議な剤なんです。だから、そういう特性がいろいろに絡んでいるのかもしれないと思っています。

○ 布柴座長代理

そうしたら、どういうふうにしますか。20 mg/kg 体重/日の、少なくとも雄の方は取ってもいいというか、取るべきであるということによろしいですか。

それから、雌の方はいかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

吉田先生の御意見を採用するのであれば、1 ドーズ上げて 80 mg/kg 体重/日のところから血小板の影響があるということで、20 mg/kg 体重/日のところを毒性所見なしということにするのがよろしいかと思います。

○ 廣瀬委員

影響ではあるんです。毒性かどうかというところが私は非常に疑問に思っています。

○ 布柴座長代理

今の御意見でよろしいですか。どうしましょうか。

○ 鈴木調査会座長

恐らく、その辺が妥当な考え方だろうと思います。雌の 20 mg/kg 体重/日の血小板の増加というのは取らないという形にしてよいのかなと思います。

○ 布柴座長代理

それでは、雄の方については PLT 増加を毒性としてみなす。それから、雌についてはその分を外して、80 mg/kg 体重/日から毒性が出たという形で判断させていただきたいと思っています。

次です。2 年間慢性毒性/発がん性併合試験についてですけれども、これについても眼球腫大というものに関して議論をお願いしますというようなことでしたので、御意見をお願いします。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。眼球腫大につきましては、私のコメントは申請者の方に確認する前の意見ですので、山手先生の意見に賛成します。

○ 布柴座長代理

雄の 200 ppm の眼球腫大を毒性と採用するということですね。

これに関しては、別紙 2 で整理をしていただいているんですけれども、これについて説明はありますか。

お願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、簡単に御説明させていただきます。別紙 2、横書きの表なんですけど、上の方の雄のところ、13 週から眼球腫大というものが 200 ppm で 1 例、800 ppm で 5 例、1,600 ppm で 4 例という形で、やや高用量側で多く出ております。これが 26 週、52 週と進むに従って、大体 200 ppm 以上で同じような傾向で観察されていて、104 週、約 2 年経過したところで見ると、200 ppm、800 ppm、1,600 ppm のところがそれぞれ 1 例、3 例、5 例という形で、やや用量相関性があるような形で所見が出ております。

この 1 例を取るかどうかというところで、アメリカは 1 例の 200 ppm のところを毒性所見として採用しているということで、山手先生からは、そのアメリカの考えを尊重していいのではないかと御意見をいただいております。

○ 廣瀬委員

ごめんなさい、眼球腫大というのはどういう意味なんですか。眼球が突出してくるということではないんですか。目玉が大きくなってくることなんですか。

○ 鈴木調査会座長

恐らく外見から見ると、ふくらんで大きくなって外に出てくるということです。

しかも、そのところが、私は最初、眼房水の循環不全かなと思っていたんですけども、記載を見ていきますと眼内出血があるということなので、血液成分が相当眼内に出血して現われて、眼圧が上がってふくらんでいるというふうにとらえられると思います。

○ 廣瀬委員

それは確かでしょうか。「眼球内出血」というのが下の項にありますけれども、これに関連した所見ということになるんですか。

○ 鈴木調査会座長

恐らく関連しているのでしょう。ですから、もうちょっと軽い段階で何かそれに関連して、最終的には眼球がふくらむような変化、つまり、中の成分については液性成分が増えているというような話になるのではないかと考えているんですけども、はっきりはしません。

○ 廣瀬委員

病理的な所見はあるんですか。

○ 鈴木調査会座長

病理的な所見があまりはっきりしていないんです。次の 2 ページ目にいろいろあるんです。

○ 廣瀬委員

出血すれば、それなりの変化が残っていると思うんです。

○ 吉田専門委員

標本作成のときに血液ですから、やられてしまっている。よほど二次的变化を起こさない限りは難しいですね。

○ 鈴木調査会座長

大人ですし、この部分はなかなか難しいですね。

実は、そのほかのビタミン K 依存性の抗凝固剤、例えばワルファリン K のようなものでも類似の病変というのは記載があるので、今回の話のところが、どうもビタミン K 依存性の抗凝固因子といいましょうか、その辺りのところが影響を受けているとすれば、あっても不思議はないとは思っています。

○ 布柴座長代理

よろしいでしょうか。

そうしますと、今の 200 ppm の眼球腫大を毒性とみなして、それを LOAEL とするとう
う考え方でよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ちなみに、他の部会でフルベンジアミド、これは今、農薬専門調査会の研究班で使わせ
てもらっている剤です。それから、インダノファンという剤で、やはり凝固系の抑制があ
って出血傾向があるというような話が議論されておりました、いずれも、この分はビタミ
ン K 依存性の話になるところです。

一番ひどかったのはインダノファンでして、物すごい出血があるというので、殺鼠剂的
な反応を示してしまったものがあります。そちらはあまり眼球の腫大とかそういうものは
なかったんですけれども、フルベンジアミドに関しては、この剤と同じように、繁殖試験
のところで子どもに眼球突出といったようなものが認められております。参考までに申し
上げておきます。

○ 廣瀬委員

突出ならわかるんですけれども、腫大というのがどうもイメージとして湧かないです。

○ 鈴木調査会座長

これは恐らく、解剖して調べたら確かに腫大も見つかったということで、現実的には突
出という言葉も使っている部分がありますから、突出はしたんだと思います。

突出をすると同時に、この突出のところというのは、先ほどお話ししましたけれども、
眼窩内のクッションになっている内涙腺、ハーデリアングランドというのがありますけれ
ども、ここに炎症が起きて腫れたとかいろんなことになりますと眼球が押し出されてくる
というので、割とよく起こる変化が、これはウイルス感染などでも起こることがあるん
ですけれども、実際は顎下腺涙腺症ウイルス感染だと眼球が物すごく突出するというのは、
ラットでは非常によく起こるんです。

それから、それ以外のところとして、先ほどお話ししたように、眼球の前眼房水、後眼
房水、それから、硝子体のところの液体成分が循環しているんですけれども、どこか流路
が詰まったりすると、たまって、眼が腫れてしまい、眼圧が非常に高くなるというような
変化が起こります。

そういったところで今回のものは済むのかなと思っていたら、どうも、眼内に出血が起
こる。外から見て眼が赤く見えるというような話までありましたから、出血があるという
ところに伴う変化かなとは思っています。

○ 吉田専門委員

むしろ、外からもそうでしょうけれども、解剖したときに大きかったのか。私も、ほかのところの出血より眼の方が感受性が高いというのも面白いと思って見ていたのですけれども、多分、取り出したときに眼球全体が大きかったのではないかと想像するんです。写真があれば非常によくわかるんでしょうけれどもね。

多分、ハーダー腺の異常とかではないと思うんです。

○ 布柴座長代理

そうすると、どうでしょうか。200 ppm の雄について眼球腫大を毒性とみなせば、1 段下の 50 ppm 以下というところに無毒性量というのが来る。もし写真等が必要というのは、なくてもよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。これはやはり変化として取らざるを得ないと思います。

○ 布柴座長代理

そうすると、表 12 の 200 ppm のところに雄の方は眼球腫大を加えるという形でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

そのようにしたいと思います。

その次は、18 か月発がん性試験のところで山手先生から御意見をいただいていますけれども、これについてはよろしいでしょうか。

これについては、NOAEL は 20 ppm でよいというふうに言っているんですね。

そうしたら、この「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」というところに関して、ほかにならないようでしたら次に進ませていただきます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

それでは「12. 生殖発生毒性試験」の方の御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

24 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)[1996 年、GLP]」でございます。こちらは SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

親動物でございますが、親動物の 800 ppm 以上投与群の F₁ 世代の雄で出血と腫脹、1, 500 ppm 投与群の P 世代の雌で脾臓の絶対重量が軽度増加しているということと、F₁

世代の雌についても肝臓と肺の絶対重量の軽度な増加が認められております。

一方、児動物につきましては、800 ppm 以上投与群におきまして、F₁と F₂ 世代で離乳直後に出血と腫脹と死亡が認められておりまして、更に F₂ 世代では開眼等が認められております。

無毒性量でございますが、親動物の雄では 100 ppm、雌で 800 ppm、児動物につきましては 100 ppm であると考えられておりまして、繁殖能に対する影響は認められておりません。

また、EPA の方でございますが、こちらは親動物について、雄については抄録の記載と同様の結果でございますが、雌で認められました脾臓や肝臓、肺の絶対重量の軽度な増加といったものを毒性と取っておりませんので、無毒性量は雌では 1,500 ppm であるとされております。また、繁殖能に対しての影響は認められないというような結論となっております。

この試験につきましては、25 ページにございますように、納屋先生よりコメントをいただいております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット) [1995 年、GLP]」でございます。こちらは SD ラットを用いまして、強制経口投与で試験が実施されております。

母動物につきましては、750 mg/kg 体重/日と 500 mg/kg 体重/日の投与群でそれぞれ検体投与に影響した所見が認められておりまして、胎児につきましては、最高用量群において骨格変異の発生頻度増加が認められております。

したがって、無毒性量としては、母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

この試験につきましても、納屋先生より 26 ページにございますようなコメントをいただいております。

また、EPA の試験結果と比較いたしましても、無毒性量は抄録と同じというような結果になっております。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ) [1995 年、GLP]」でございます。こちらは NZW ウサギを用いまして強制経口投与によって試験が実施されております。

母動物と胎児において、最高用量群で検体投与による影響が認められております。

したがって、無毒性量としては、母動物、胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

EPA の試験結果につきましても、無毒性量は抄録と同じ結果となっております。

この試験につきましても、納屋先生よりコメントをいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは「12. 生殖発生毒性試験」について御意見をいただきたいと思います。

1つ目のラットについて、納屋先生から御意見をいただいておりますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

まず、器官重量の変化については、P世代は影響だろうと判断して構わないだろうと思いますが、F₁親動物に関してはほとんど変化がないから、これは取らなくてもいいのではないかという見解です。

ただ、いずれも個別データがあるわけではないので、私の今回いただいた、この試験の成績の中から大まかに計算した、非常にラフな計算です。それで、説得力のある回答とも思えませんけれども、こんなものですよというぐらいです。

○ 布柴座長代理

今の件については、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

若干抄録の記載でわからないところが幾つかあって、どう読むのか。抄録の149ページの離乳児の主な一般症状というところに腫脹というのが死亡の次にありますね。これは一体何なんだ。多分、一般毒性か何かの高用量の所見を見ていくと、消瘦、四肢蒼白化があって、四肢の腫脹とかそういうような言葉が出てくるんです。

ただ、コントロールとか低用量でも、わずかではあるけれども、そういうものがあるんですが、あまり見たことがないと思って、知っていればとは思ったんですけども、いずれにしても、一見、用量相関があるように見えて、1,500 ppmでは非常にたくさん出ているし、それがPとF₁と両方とも出てきているので、この辺りが指標にはなるとは思っているんですけども、やはりわからないんですね。

○ 納屋専門委員

恐らく、edematousな離乳児という感じなのかという気はするんですが、離乳の段階でedematousというのは本当にわかるのかというのがあって、いまいち、その所見が何なのか、何を物語っているのかというのが理解できません。申し訳ありません。

○ 布柴座長代理

そうしますと、納屋先生がコメントに書いていただいている、F₁動物での器官重量増加を毒性所見とすることは適切でないということによろしいですか。

○ 納屋専門委員

変動の幅が非常に軽微だから、毒性と取らなくてもいいぐらいなんですけど、より安全側の立場に立つべきだということになれば、取ることに付いて差し障りはないと思います。

○ 布柴座長代理

いかがでしょうか。

それでは、今の件に関してはこのままということでもいいんでしょうね。そういうことでよろしくをお願いします。

今の1つ目については、ほかにありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

納屋先生からのコメントの2番にありますように、EPAの方では、親動物の雌で認められた臓器重量について全く毒性と取っていないんですけれども、この件につきましては抄録の方の結論でよろしいということで理解してよろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。結構です。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 布柴座長代理

それでは、2つ目です。ラットの発生毒性試験について、これも納屋先生からコメントをいただいていますけれども、追加説明等がありましたらお願いします。

○ 納屋専門委員

表面上は特に問題はないんですけれども、一番下に感想として書いたように、親の体重ですとか摂餌量に変化が出ないままに一般状態が悪くなっていつている。そういう中で胚死亡が起こっているというので、比較的、リスク管理はしにくい化合物なのかなという印象は持っておりますけれども、鈴木先生いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

この750 mg/kg体重/日のところの変化というのが、なかなか微妙です。ほかのところでも摂餌量とかその辺りにいろいろ影響は出てきているので出てもよさそうなんです

けれども、データを見ると、体重とか摂餌量のところは変化がない。ただ、このところでは死亡及び切迫動物というのが4例出てきておりまして、その群についてのデータが含まれているとも思えないので、影響が出なかったものについては出ないで妊娠も維持してしまうんですけれどもというような話で、そちらはいいんでしょうか。

若干、子どもの方に影響が出ているようなので、これはこれとして悪影響ととらえるしかないとは思っています。閾値がはっきりあるようなので、あまり心配はしていません。

○ 布柴座長代理

それでは、この点についてはこのままでということですね。

ウサギの発生毒性試験に関しては、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

さきにコメントして、ここに書いていただいたとおりでありまして、評価書で御判断いただいた内容で結構と思っております。

○ 布柴座長代理

それでは、ほかにないようでしたら次に進ませていただきたいですが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

それでは「13. 遺伝毒性試験[1992～1997年、GLP]」について御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

27ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。

アセキノシル、代謝物及び原体混在物を用いた各種遺伝毒性試験が実施されております、結果につきましては表14と表15に示されてございます。

アセキノシル原体を用いた試験の結果は、表14にもございますように、いずれも陰性でございました。また、代謝物AKM-05のチャイニーズハムスター肺由来培養細胞株を用いた染色体異常試験におきまして、代謝活性化系存在下で染色体構造の異常発現率の軽微な増加が認められましたが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* の小核試験では陰性でありまして、ラット及びマウスの試験で発がん性も認められなかったことも考慮いたしますと、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられております。

この遺伝毒性試験につきましては、根岸先生と布柴先生よりそれぞれコメントをいただいております、また、これも御議論いただく必要があると思うんですが、幾つかの試験において、この代謝物、被験物質が試験中に結晶が出てしまうというようなケースがありまして、このケースについて結果をどのように判定すべきなのかということも踏まえ

まして御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。

まず、この遺伝毒性試験に関して、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

陽性、陰性のところは、私、後で見せていただきましたので、布柴先生の御意見でいいかと思っています。

あと、本当に最初の濃度からも結晶が析出しているような状態で実験しているところがありますので、やはりここに書いていただいたような形ででも、陰性だけれども調べられていない濃度が多いというようなことを表現するべきだと思いますので、このような形で表現していただければいいと思います。

○ 布柴座長代理

今の析出のことについて説明させていただきますと、これまでも何回となく、いろいろな剤で生育阻害が出ていたり、析出が出ていたりというようなケースはあって、それをどういうふうに記載するか、ただ単に陰性と記載していいものかどうかということは何回か指摘させていただいていたんですけれども、今回の試験では特に、全く溶けていない濃度でしかやっていないというような点がありました。

例えば表 15 の 1 つ目、抄録の方だと 180 ページなんですが、これに関しては処理濃度のところ、156 $\mu\text{g/plate}$ から 5,000 $\mu\text{g/plate}$ まで書いてあるわけですが、すべてについて結晶析出というふうになっているわけで、全く溶けていない状態で試験をしているということなので、本当にこの試験をもって陰性という表記をしてもいいのかどうかということが非常に問題ありではないか。

ガイドラインなどを見ましても、5 ドーズを取って、一番高濃度のところは生育阻害あるいは析出が出てもいいんだけど、それよりも低い濃度については恐らくきちんと溶けている状態で、キリングも起こさないような状態で、併せて 5 点取りなさいということであるわけですから、そうすると、この試験は、それにそぐわないと言わざるを得ないような気がするわけです。

ですので、溶けないから仕方がないといえばそうなんですけれども、そういった場合に、この評価書として陰性と書くというのは正しいのかなというふうなことがあって、コメン

トを書かせていただきました。

一応、アメリカの方を見ますと、判断できないというような記載ではなかったでしたか。

○ 都築課長補佐

いえ、アメリカの方は、**There was no evidence** というような言い方で言っていたと思います。

○ 布柴座長代理

陰性だという証拠はないという意味ですね。

○ 都築課長補佐

陽性という証拠はないという意味です。

○ 布柴座長代理

ですから、これについては、一応、この表 15 に関しては下のところに「全ての濃度で結晶析出」というふうな注を書いていたいているんですけども、陰性というふうに書くことがどうなのかというのは難しいところかなと思うんです。

○ 都築課長補佐

先生、これは状況がそういうものであったということが現状の評価書だとよく読み取れないところがあって不親切だと思いますので、析出があったということを明確に書いて、その試験の条件において陽性という結果は得られなかったということがわかるような形で、これは丁寧に欄外に書くような対応をさせていただきたいと思うんです。

○ 布柴座長代理

それとも、ここの文章の中にきちっとそれを入れるということも必要かもしれませんので、そこのところの対応をよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、事務局の方でまた案を考えさせていただいて、御覧いただきたいと思います。

○ 布柴座長代理

よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

教えていただきたいんですけども、こういう析出するような剤の場合は、普通はどうするのが一般的なのでしょうか。

○ 布柴座長代理

非常に難しいんですけども、析出してしまったものはしてしまったのではないかといえましょうが、結局、それを陰性だというふうに結果を書くのは、私は間違っているのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

前のときに、懸濁してやるのは間違いだという指摘をボスから受けたという話をしましたね。そのときに、実は **DMSO** で無理やり溶解させるという方法を取る場合があるんですけども、ただ、決して全部溶けるわけではないですし、それから、溶かすときに物すごく発熱するので、あまりいい方法だとは思えません。

こういう場合、リットル当たり $6\ \mu\text{g}$ ぐらいしか溶けないというような話ですから、実際どうするんでしょうね。溶ける限界のところでやるんでしょうか。溶液中に溶かそうというのであれば、いわゆるアルブミンを使って、アルブミン溶液に溶かすと大抵のものは溶けるんですけども、細胞培養とかそういうときだと栄養性の変化が生じてしまいますから、ちょっと難しいでしょうね。

○ 根岸専門委員

一般的に、こういうバクテリアを使ってやるときには、溶ける最高濃度のところまでというのが私たちの方法です。だから溶かす溶媒を、今、先生が言われました **DMSO** で溶かす場合、それから、アルコールでないと溶けないようなものとかがありますから、それを工夫して、一番溶けるところまでで析出したところはデータとしないというのが一般的に今まで私たちの分野では取ってきていますので、やはり析出した場合には判定できていないというふうに考えるのが正しいのではないかと思います。

ですから、今、先生が言われたみたいに、**S9** が入っていると、そういうタンパクが入っていますから、少し高濃度まで溶けることがあるわけです。そういう意味で、やはり析出が明らかな場合はちゃんとデータにそういうことを述べておいて、結果は出なかったというような、判定不能というふうな形の書き方が適正なのではないかとは思いますが、今までのこういうふうに陰性とされてきているのでしたら、そこは統一的な見解を取らなければいけないかなと思います。

○ 布柴座長代理

ということで、今の件に関しては事務局の方でもう一度作文をしていただくということで、よろしくお願いいたします。

それでは「14. その他の試験－原体混在物 **ADsNQ** の毒性確認試験」について御説明をよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「14. その他の試験－原体混在物 ADsNQ の毒性確認試験」でございます。こちらは原体混在物 ADsNQ の毒性確認試験ということで、ラットにおきまして、10. (1) の 90 日間亜急性毒性試験において高用量群で出血が認められておりまして、また 8. の急性毒性試験では認められておりませんでした。しかし、アセキノシル原体中の主要な混在物でございます ADsNQ は、8. の急性毒性試験でラットに出血を誘発しております。アセキノシル原体の連続投与で認められた出血に対する原体混在物 ADsNQ の関与について検討するために、Fischer ラットを用いまして 7 日間混餌投与して検討されております。

結果につきましては、29 ページの 3 行目以降に書かれておりますとおりでございます、原体中に共存する量に相当いたします原体混在物 ADsNQ の単独反復投与では、ラットに出血性の変化を誘起しないということが考えられております。

以上でございます。

○ 布柴座長代理

今の「14. その他の試験－原体混在物 ADsNQ の毒性確認試験」についてですが、いかがでしょうか。御意見をお願いします。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

特にないようですので、それでは「III. 食品健康影響評価」ということで御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

30 ページでございます。

参照に挙げた資料を用いて、農薬アセキノシルの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果、吸収されたアセキノシルは消化管、肝臓、リンパ節、腎臓に比較的高く分布いたしましたが、蓄積性は認められておりません。主に糞中に排泄されまして、親化合物のほか、主要代謝物として AKM-05 及び AKM-18 といったものが認められておりました。尿中の主要代謝物は AKM-14 及び AKM-15 でございまして、これらは酸化すると赤褐色に変化いたしました。

また、植物体内運命試験の結果、アセキノシルの植物体への吸収及び果実への移行性は低く、また大部分が親化合物として存在しておりました。主要代謝物は AKM-05 及び AKM-18 でございましたが、いずれも 10% TRR 以下でございました。

アセキノシル及び代謝物 AKM-05 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されてお
りまして、最高値はそれぞれ最終散布 7 日後に収穫したお茶の 14.6 mg/kg 及び 18.9 mg/
kg でございました。

各種毒性試験結果から、アセキノシル投与による影響は主に血液凝固系に認められてお
ります。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺
伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をアセキノシル（親化合物）及び代謝物
AKM-05 と設定いたしました。この AKM-05 を対象物質とした根拠といたしましては、E
PA の評価書の 23 ページにも記載がございまして、植物体内運命試験では確かに 10% TR
R を超えなかったのですが、血液凝固に対する影響の原因と思われるナフトキノン骨格を
有しているということで、親化合物同様の毒性を示すと考えられるといった根拠から、こ
の AKM-05 を暴露評価対象物質に含めるべきだというような記載がございまして。この記載
に関しましては、必要に応じて、この評価書（案）たたき台の方に溶け込ませるような形
にしたいと考えております。

各試験の無毒性量等は、32 ページの表 16 に示されているとおりでございます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がマウスの 18
か月間発がん性試験の 2.7 mg/kg 体重/日というふうに書いてございますが、先ほど御議
論いただきましたように、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の方で雄の 200 pp
m の眼球腫大について毒性と考えるということでありましたので、これを取りますと、ラ
ットの試験の雄の NOAEL が 50 ppm となりますので、これが一番最小になるかと思いま
す。

したがって、NOAEL の最小はマウスを用いた 18 か月間発がん性試験ではなくて、
ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.25 mg/kg 体重/日となりますので、
これを根拠として安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定い
たしました。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえまして暫定基準値の見直しを行う際に確認
することといたします。

以上でございます。

○ 布柴座長代理

どうもありがとうございました。これに関しては、これで問題ないということでよろし
いですか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

そうであれば、本日の審議を踏まえ、アセキノシルの一日摂取許容量(ADI)につきましては、今、言っていただきましたラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果を基にして、無毒性量が2.25 mg/kg体重/日、それに安全係数100を考慮して、0.022 mg/kg体重/日と設定することを本部会の審議結果としたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

どうもありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。農薬評価書(案)につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 布柴座長代理

それでは、そのようにお願いいたします。

以上で1つ目の剤の議論を終わらせていただきたいと思いますと思いますが、既に時間が15時50分近くになっていまして、5分間ほど休憩して、15時55分から始めさせていただきますと思います。

それでは、よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 布柴座長代理

それでは、そろそろ始めさせていただきますと思います。次は、トリフロキシストロビン^①の食品健康影響評価について審議を始めますので、経緯を含め、事務局の方から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。トリフロキシストロビンは、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴い、平成18年5月29日に暫定基準が施行されております。

また、なしへの適用拡大申請がございまして、平成 19 年 6 月 5 日に厚生労働省より意見聴取がなされております。

評価資料につきましては、事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。農薬評価書（案）につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しに作成しております。

あと別紙にて、数名の先生からのコメントを整理しております。

それでは、早速資料 3 のトリフロキシストロビン農薬評価書（案）に沿って説明させていただきます。

まず、たたき台の 5 ページをごらんください。このトリフロキシストロビンは、当初ノバルティス社により開発され、その後バイエル社によって開発されましたストロビルリン系殺菌剤です。病原菌に対しミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより、孢子発芽阻止、孢子発芽以降の宿主への侵入阻止などの作用を示すことが確認されております。

我が国では、てんさい、ぶどう等に農薬登録がございまして。海外では、米国、ヨーロッパ等の多くの国で登録が取得されております。

今回、バイエルクロップサイエンス社より農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされております。

6 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」ですけれども、こちらでは農薬抄録、JMPR、米国、豪州の評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

各種運命試験につきましては、トリフロキシストロビンのグリオキシルフェニル環の炭素を均一に ^{14}C に標識したもの、トリフロロメチルフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したものをを用いております。

また、分解物 B についても、グリオキシルフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したものをを用いております。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) 薬物動態(ラット)」、こちらでは SD ラットを用いて標識体を低用量または高用量で単回経口投与して行われております。

全血中放射能濃度推移は表 1 に示しているとおりです。

$T_{\max}$ は 12～24 時間で、tri 標識体の低用量投与群では、投与 0.5 時間後にもピークが認められました。 $T_{1/2}$ の比較で判断しますと、雌での消失が雄よりも速やかであったと考えられております。

7 ページ「(2) 排泄(ラット)」です。こちらでも SD ラットを用いまして、標識体を低

用量または高用量の単回、また gly 標識体の方を低用量で反復経口投与して排泄試験が行われております。主要排泄経路は糞中で、投与後 7 日間に雄で 79.3～84.0% TAR、雌で 56.0～66.4% TAR が糞中に排泄されております。雌では、雄に比べ糞中排泄が少なく、尿中の排泄量が多かったという結果になっております。

「(3) 胆汁排泄(ラット)」ですけれども、こちらは違う系統のラットを用いて、胆管カニューレを挿入したもので低用量または高用量の標識体を投与して行われております。投与後 48 時間の胆汁中排泄は、低用量群では 41～46.5% TAR でした。このことから、胆汁排泄が主要排泄経路であることが示されております。

「(4) 体内分布(ラット)」ですけれども、こちらは SD ラットを用いて標識体を低用量または高用量で単回経口投与し、また gly 標識体については低用量の反復経口投与により行われております。

血中 T_{max} 時に各組織で残留放射能濃度が最も高く、特に肝臓と腎臓で比較的高くなっておりました。

投与 7 日後には、低用量投与群では腎臓、肝臓及び血液で比較的高い濃度で残留しておりましたが、ほかの組織はすべて $0.006 \mu\text{g/g}$ 以下でした。高用量でも腎臓、肝臓、血液で、わずかですけれども、他と比較して高濃度の放射能が認められております。

「(5) 代謝物同定・定量(ラット)」ですけれども、こちらはこれまで説明しました各試験の尿、糞及び胆汁の試料を用いて行われております。

代謝物ですけれども、尿中、糞中、胆汁中で複数のものが見られました。しかしながら、代謝物パターンについては、尿、糞及び胆汁で大きく異なり、標識位置及び性別によっても違いが見られました。

尿中では親化合物は存在せず、糞中では低用量投与群で代謝物 K が最も多い成分でありました。高用量群では親化合物が主要成分でした。

胆汁中では、高用量群の雄でのみ親化合物が存在しましたが、ほかの群では親化合物が検出されませんでした。代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体でありました。

トリフロキシストロビンのラットにおける主要代謝経路ですけれども、①メチルエステルの加水分解による酸の生成、②メトキシイミノ部位の α -脱メチル化によるヒドロキシイミノ化合物の生成、③メチル側鎖の酸化による一級アルコールの生成に続く酸化によるカルボン酸の生成と考えられました。

「(6) 畜産動物における動物体内運命試験」です。

「①ヤギ」ですけれども、これは標識体を 4 日間連続カプセル経口投与しております。

主要排泄経路は糞中で、乳汁中の放射能濃度の最高値は $0.11 \sim 0.15 \mu\text{g/g}$ でした。

組織中放射能濃度が高かったのは胆嚢、肝臓、腎臓であり、脂肪、筋肉、血液中の放射能濃度は、いずれも $0.52 \mu\text{g/g}$ 以下でした。

乳汁、糞及び組織中には親化合物、代謝物 B、代謝物 B のアミノ酸抱合体が存在しました。尿中には親化合物は存在しませんでした。

9 ページ「②ニワトリ」ですけれども、こちらも標識体を 4 日間カプセル経口投与して行われております。

投与開始後 78 時間では、放射能は卵中に $0.1 \sim 0.2\%$ TAR、排泄物中には $73 \sim 87\%$ TAR 排泄されております。

投与開始 78 時間後で組織中放射能濃度が高かったのは腎臓、肝臓、腹膜脂肪となっております。

筋肉、脂肪、皮膚、卵黄及び排泄物中で最も多い成分は親化合物であり、代謝物 B も存在しました。

ラット、ヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は同様であり、最初にメチルエステルの開裂、加水分解によって代謝物 B が生じると推定されました。

動物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 布柴座長代理

どうもありがとうございました。それでは、動物体内運命試験、ラット、ヤギ、ニワトリにつきまして、御意見をお願いいたします。

ここでは、細川先生から修文をいただいておりますけれども、何か付け加えることはございますか。

○ 細川専門委員

特に付け加えることはないんですけれども、修文のところ、ラットで、これまでの評価書で、高用量と低用量の値が最初に出てきたときは、2 番目以降を省略していましたので、それに合わせて省略させていただきました。

○ 布柴座長代理

ほかにありませんか。よろしいですか。

それでは、植物体内運命試験について、お願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2.植物体内運命試験」について説明いたします。なお、たたき台の方の修文は、主に田村先生からいただいたものを反映させておりますが、石井先生からいただいた

ものも別紙にて配布させていただいております。

「(1)りんご」についてですが、こちらは標識体を顆粒水和剤化して、4回茎葉散布して行われております。

果実における総残留放射能の82%以上が果実表面に存在しました。果皮及び果肉の放射能は、4回目散布1時間後から、4回目散布2週間後まで、わずかに増加しております。

収穫期の果実全体では、トリフロキシストロビンとその異性体が91.3～91.5%TRRを占めました。各異性体ではA1が最も多くなっております。

収穫期の葉においては、トリフロキシストロビンとその異性体が78.4～79.7%TRR存在しました。各異性体ではA1が最も多くなっております。

表2につきましては、石井先生からの指摘を受けて、果実全体の数値を書き加えております。

「(2)きゅうり」についてですが、こちらは標識体を顆粒水和剤化して、茎葉散布により行われております。最終散布7日後の果実中及び葉中の主要成分はトリフロキシストロビンとその異性体であり、それぞれの部位で81.4～88.5%TRR存在しました。

11ページ「(3)てんさい」についてですが、こちらは標識体を乳剤化して、3回散布した後、最終散布45日後まで栽培して試験が行われております。

結果としましては、各部位において最終散布後の放射能濃度は経時的に減少する傾向が認められました。植物体全体における残留放射能の89.4～99.6%は茎葉部に存在しました。

根部、茎葉部とも主要成分はトリフロキシストロビンとその異性体でありました。

根部では、トリフロキシストロビンとその異性体以外に主だったものとしては、Bとuという代謝物が認められております。茎葉部では、代謝物wとtといった代謝物も認められております。

12ページ「(4)小麦」について説明いたします。こちらは標識体を散布して試験が行われております。散布24時間後には15%TRR、散布3日後には30%TRRが植物内部に存在し、速やかに内部に浸透することが示されました。残留放射能の構成成分は複雑でありましたが、トリフロキシストロビン及びその異性体は5%TRR未満でした。

穀粒中の放射活性は、ほとんどがデンプンに取り込まれていると考えられました。

25行目以降、植物におけるトリフロキシストロビンの主要代謝過程は、次のように考えられました。①トリフロキシストロビンの異性化により異性体の生成、②メチルエステルの加水分解による代謝物Bの生成、またBの異性化等の反応によるB1の生成、③トリフロロメチルフェニル環の水酸化または2-エチリデンアミノオキシメチル架橋部のメチル

基の酸化あるいはその両方による水酸化体の生成、④水酸化体の抱合化による抱合体の生成、また酸化あるいは水酸化なども考えられました。

植物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。植物体内運命試験について、補足あるいは御意見がありましたら、よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 田村専門委員

実はメールで事前に御連絡させていただきましたが、安全性の考察の 6 ページのところを御覧いただきますと、A2 及び A3 は構造的にオキシム置換基の向きが異なっているだけで、化合物としては同一であり、親化合物 A 並びに A1 と同等の毒性であると考えられるということが書いてあり、この根拠がどこから来ているのでしょうかということを御質問させていただきました。

その理由は、てんさいの代謝物のところで、実はこの A1、A2、A3 というのが、根部で通常処理区で 33.5～42.7% 残留しています。

これも構造異性体です。構造異性体がこれだけ残っているということですが、それがこういう構造異性体だからそれらの毒性が一緒だという表現になっているところの根拠が、どこから来ているのでしょうかということを、御質問させていただいております。

○ 布柴座長代理

今の件に関しては、事務局の方はいかがでしょうか。

○ 宇木評価専門官

評価書（案）の方には反映はされてなかったんですけども、これにつきましては、申請者の方にも確認させていただこうと考えております。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。

ほかに、石井先生、どうぞ。

○ 石井専門委員

中身というよりも、この抄録を読んでいて、どうも複数の人でまとめているんです。まとめ方がひどいなと思って、植物代謝と環境で、植物代謝の中でもてんさいの方は割合きれいに書いてあるんですけども、ほかのものがひどいんです。表が 4 つあるんですけども、そのうち 3 つは同じタイトルです。よく見ると多分 TLC の条件を変えて分離した

のをずらっと並べただけなんですね。それで何の説明も書いていないので、もう抄録が今後基のデータにあまり戻る必要もないと思いますので、そこをもうちょっときちんと見直して書き直してもらいたいという気がします。てんさいを書いた人は、割合丁寧に書いてあるんですけれども、書きぶりから見るとほかのところは違う人が書いたのではないかと思いました。

○ 田村専門委員

それともう一点、「安全性に関する考察」の6ページです。そこに、今、申し上げたように、一方という文章があるんですけれども、そこが先ほど立体異性体に対する毒性の考察です。その上のところに、植物固有代謝物は代謝物 i のみであると書いてあるんですけれども、実はこれも間違っていて、植物固有の代謝物というのは、ほかにも代謝マップをごらんいただくとたくさんあります。

その点について、私は最後の総合評価のところで、植物と動物の代謝では、こういう違う代謝物がありますというような修文をお送りさせていただいたと思いますが、拝見すると入ってない。それはアセキノシルのところでも同じです。

やはりこのガイドラインでは、動物代謝と植物代謝の大きなポイントは、動物と植物で代謝物の異同があるかどうかということであり、それで異同があった場合には、違う代謝物はどういう代謝物がいるということは明記しておいた方がいいと思っていますので、評価書（案）にはそのように修正させていただいておりました。

その中で、残留値が低いから、基準値以下であるから評価対象化合物はこれにしたという修文を御提出させていただきました。もしかしたら、私のメールの手違いかもしれませんが、ただ、修文が届いているということであれば、事務局の方に届いているのではないかと思います。

○ 布柴座長代理

それでは、それに関しては確認していただいて対応をよろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 田村専門委員

1点、今、御指摘いただいた点で教えていただきたいんですが、安全性の考察というところに書いてある文章は、私たち委員としては気にする必要はないということでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは、位置づけとしては申請者が自主的につくっている文章なんです。抄録は、レポ

ートを基に事実だけをまとめて、レポートに書いてあるような考察をコンパクトに書いてまとめていただいています。それを基に更に申請者が出てきた結果について、我々はこう考えるというところを書いてまとめたものが安全性に関する考察で、これは参考にさせていただいてもいいんですけれども、多分に申請者が考察として若干事実から飛躍したようなことを書いている場合もございますので、ちょっと気を付けて御覧いただきたいというような位置づけの文章です。

○ 田村専門委員

そうしますと、代謝物の A1～A3 という立体異性体は、これだけの量がてんさいに残っているにもかかわらず、評価対象にはこの抄録ではなっていない。その点を、どういうふうに考えたらよろしいのでしょうかという、安全性の考察に関する疑問に対し、メールで質問した時の書き方が悪かったんですね。

○ 布柴座長代理

今の件については、いかがでしょうか。

○ 宇木評価専門官

まず、申請者が考えたことについては、抄録の修正要求という形ではなく確認ということになると思います。あとは評価書（案）の方にどのように書くかというのは、相談させていただくことになると思います。

○ 布柴座長代理

ということで、事務局の方で確認していただいて、対応をよろしく願いますということではよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 布柴座長代理

ほかに植物体内運命試験について、どうぞ。

○ 石井専門委員

きゅうりのデータで、田村先生からも意見をいただいていますけれども、ちょっとばらつきがひどくて、評価しろといわれてもなかなか大変なんです。小さいのと大きいのと書いてあるんですけれども、基のデータを見ないと大体どんな大きさだったかもわかりませんし、確かに小さい方は非常に高い濃度で残っていますし、時間が経つと逆に上がっている印象を与えるようなデータになっていますし、ほかの作物から見ると多分下がっているんだろうと。ここら辺は付着のばらつき、きゅうりの場合は成長の速度とかを考えると、

かなりばらつきが大きかったんだらうと思うのと、もう一つはサンプルの栽培した植物数が少な過ぎて、よく取れなかったんだらうと思うんです。そういうことで見ると、どうまとめたらいいか苦労するところだと思います。

○ 布柴座長代理

今のきゅうりについては、どうしますかね。

○ 田村専門委員

今、石井先生から御指摘がございましたように、データが振れているので、私は可食部への移行性は低いと考えられたという考察を取り除いた方がいいという意見です。

○ 布柴座長代理

今、田村先生の方から、可食部への移行性は低いという部分を除いてはどうかという話でしたけれども、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

あえて言う必要はないですね。

○ 布柴座長代理

ということで、その部分は削除ということで、よろしいでしょうか。

それでは、その部分に関しては、そういうことでお願いします。

ほかにないようでしたら、その続きの土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験、作物残留試験、乳汁への移行試験まで、お願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「3.土壌中運命試験」について説明いたします。

「(1) 好氣的土壌中運命試験([gly-¹⁴C]標識体)」です。土壌はシルト質壤土を用いております。非滅菌土壌中では、トリフロキシストロビン¹は速やかに分解され、推定半減期は0.6日と算出されました。主な抽出分解物としては、Bが生成しております。

滅菌土壌中では、トリフロキシストロビンの分解は遅く、推定半減期は128日でありました。分解物Bが生成しております。

「(2) 好氣的土壌中運命試験([tri-¹⁴C]標識体)」です。壤土を用いております。トリフロキシストロビンは、速やかに分解され、推定半減期は0.4日と算出されました。

主な抽出分解物としてBが生成しております。

トリフロキシストロビンの好氣的土壌における主要代謝経路は、①メチルエステルの加水分解による酸の生成、②グリオキシフェニル環またはトリフロロメチルフェニル環の水酸化とグリオキシル基の代謝によるシアノ誘導体の生成、③CO₂の生成と考えられました。

「(3) 土壌吸着試験」ですが、まず非標識体を用いて、4種類の国内土壌について行われております。

Freundlich の吸着係数は 20.6~124、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 1,320~7,290 でした。

同じ土壌について、トリフロキシストロビンと分解物 B を分析対象とした試験が行われております。Freundlich の吸着係数は 13.2~46.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 846~4,220 でした。

別途、gly 標識体を用いて 5種類の海外土壌について試験が行われております。

Freundlich の吸着係数は 11.0~430、補正吸着係数は 1,630~3,810 でした。

同じ土壌について、分解物 B の標識体を用いた土壌吸脱着試験が実施されております。吸着係数 0.82~18.6、補正した吸着係数 84~197 でした。脱着平衡定数 1.10~20.3 であり、吸着性は中等度と考えられました。Freundlich の吸着係数 K と有機炭素含有率または土壌の性質との間に相関関係は認められませんでした。

「4.水中運命試験」です。

「(1) 加水分解試験」ですが、こちらは標識体を用いて pH1、5、7、9、13 の各水溶液に添加して行われております。

トリフロキシストロビンと分解物 B の推定半減期は表 5 に示しているとおりでございます。分解物としては、トリフロキシストロビンの異性体、分解物 B のほか、gly 標識体の方では pH1 及び 5 の条件で分解物 p が、tri 標識体を添加したものでは分解物 o が生成しております。

「(2) 水中光分解試験」ですが、こちらは gly 標識体をリン酸緩衝液(pH7.2)に添加して行われております。

トリフロキシストロビンの推定半減期は 23.5 時間と算出され、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 2.7 日でした。

分解物としては、トリフロキシストロビンの異性体と分解物 B が生成しております。分解物 A1 が最大で 40.0% TAR 生成しております。

「(3) 水中光分解試験」ですが、こちらは自然水を用いて行われております。

トリフロキシストロビンの推定半減期は 0.11 日と算出され、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 0.9 日でした。

主要分解物としては、A1、B 及び B1 ができております。A1 につきましては、最大で 5 1.5% TAR となっております。

「(4) 水中光分解試験」ですが、こちらは tri 標識体を用いて、リン酸緩衝液と酢酸緩衝液に添加して行われております。東京における春の太陽光下での半減期に換算すると pH5 の酢酸緩衝液では 3.9 日、pH7 のリン酸緩衝液では 3.4~4.1 日でした。

分解物としては、異性体と分解物 B 及び B1 が生成しております。A1 が最も多く、最大で 40% TAR 生成しております。

「(5) 水中光分解試験」ですが、こちらは標識体を用いて、滅菌蒸留水と自然水に添加して行われております。現在のたたき台の方では、推定半減期は蒸留水及び自然水で、それぞれ 38.0 時間及び 21.2 時間と算出され、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 7.3 日及び 4.1 日と書かせていただいておりますが、休憩の後に配布させていただいたんですけれども、石井先生からのコメントで、実際のデータと半減期の数値が合わないという指摘がございまして、申請者に確認しましたところ、抄録に誤りがあったことが判明しました。この抄録の修正を反映しますと、現在、38.0 時間となっている箇所は 1.7 時間となります。21.2 時間となっている箇所は 2.8 時間となります。

換算した半減期につきましては、7.3 日のところが 0.3 日、4.1 日のところが 0.5 日となります。

8 行目以降を続けると、トリフロキシストロビンとその異性体である A1 を合計した推定半減期は蒸留水及び自然水でそれぞれ 44.6 及び 25.0 時間と算出されまして、換算した半減期ですと、それぞれ 8.6 日及び 4.8 日となります。

「(6) 水中光分解試験」ですが、こちらは分解物 B を用いて行われております。分解物 B の東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 5.4 日でした。分解物としては、B の異性体である B1 が最大 60.5% TAR 存在しております。

そのほか、分解物 q、B2、m といったものも存在しておりました。

「5. 土壌残留試験」について説明いたします。こちらは、福島県と長野県の埴壌土を用いて、トリフロキシストロビン及び分解物 B を分析対象化合物として試験が行われております。推定半減期は、表 6 に示しているとおりでして、トリフロキシストロビンですと 1 日未満から 6 日という結果になっております。

「6. 作物残留試験」ですが、野菜、果実及び茶を用いて試験が行われております。

結果は、後ろの方の別紙 3 に示しているとおりでございまして、トリフロキシストロビンの最高値はももの果皮を除くと最終散布 14 日後に収穫した茶の 2.32 mg/kg でした。代謝物 B の最高値は、最終散布 1 日後に収穫したきゅうりの 0.079 mg/kg でした。

「7. 後作物残留試験」ですが、こちらはきゅうりまたはかぼちゃに 4 回茎葉散布した後、

レタス、かぶ及び小麦を栽培して後作物残留試験が実施されております。

最終散布 30 日後では、栽培した植物においてトリフロキシストロビン及び代謝物 B は定量限界未満でした。そのため、最終散布 120 日後では分析は行われておりません。

「8.乳汁への移行試験」ですが、こちらはホルスタイン種泌乳牛にトリフロキシストロビンを 28 日間カプセル経口投与して行われております。

最高用量である 20 mg/kg 飼料/日投与群において、乳汁、筋肉中で残留量は親化合物及び代謝物とも検出限界未満でした。親化合物が、脂肪では 0.03～0.06 mg/kg、代謝物 B が肝及び腎でそれぞれ 0.05～0.09 mg/kg、0.02 未満～0.02 mg/kg 存在しております。6 mg/kg 飼料/日投与群では、各組織中の親化合物の残留値は検出限界近くあるいは検出限界未満でした。

乳汁への移行試験までは、以上です。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは、土壌中運命試験から乳汁への移行試験までについて、田村先生、石井先生から修文をいただいているようですけれども、何か補足説明、御意見がありましたらお願いします。

石井先生、どうぞ。

○ 石井専門委員

まとめに対しての意見ではなくて、抄録に対しての意見です。例えば運命試験の 129 ページに、pH7 の 25℃の試験があるんですが、その前のページにも同じ 25℃の試験がありまして、多分違う試験を 2 つやったんだろうと、個票を見ると思いますけれども、そういう説明がほとんどないということと、2 例の試験をずっと書いてあるんです。大いに違ったら別ですけれども、平均値を書いてもらえば、もっと簡潔に書けると思うんですけれども、そういうところを申請者に注意をしておいていただきたいと思います。

もう一つ、間違いを 1 つ見つけました。何ページが忘れましたので、後で御指摘いたします。

○ 布柴座長代理

それでは、それに関して申請者の方に事務局の方から一言指摘をお願いします。

ほかにございませんか。よろしいですか。

それでは、一般薬理試験、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までの説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「9. 一般薬理試験」について説明いたします。マウス及びラットを用いて行われておりまして、結果は表 7 に示しているとおりでございます。中枢神経系の一般状態を見たもので、自発運動の軽度抑制等が認められておりますが、その他の試験はすべて影響なしとなっております。

「10. 急性毒性試験」ですが、まず (1) でトリフロキシストロビンと代謝物 A1 及び B1 の急性毒性試験が実施されております。結果は表 8 及び表 9 に示しているとおりでございます。原体についても代謝物についても、すべて死亡例は認められておりませんで、設定されている最高濃度を超える濃度が LD₅₀ ということになっております。

「(2) 急性神経毒性試験」ですが、こちらは SD ラットを用いて行われております。投与群には検体投与の影響は認められませんでしたので、神経毒性及び一般毒性に関する無毒性量は、2,000 mg/kg 体重と考えられました。

「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、NZW ウサギを用いた刺激性試験では、眼及び皮膚に対し軽度の刺激性が認められました。

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、Maximization 法では強い皮膚感作性が認められ、Buehler 法では皮膚感作性は陰性でした。

JMPR では、皮膚に対し刺激性を示さなかった。眼に対しては軽度の刺激性を示した。モルモットに対しては、Maximization 法では強い皮膚感作性があり、Buehler 法では皮膚感作性は陰性でした。

山手先生からは、トリフロキシストロビンには皮膚に対し軽度の刺激性があるだろうということで、農薬抄録の記載でよいというコメントをいただいております。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは、以上です。

○ 布柴座長代理

それでは、一般薬理試験から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について、御意見がありましたらお願いします。よろしいですか。

特にないようですので、それでは、急性毒性試験、お願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」ですが、こちらでは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。

結果としましては、500 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で 500 ppm と考えられま

した。

22 行目以降に、山手先生からコメントをいただいております。

また 21 ページに移りますが、表 10 の毒性所見を整理した表については、吉田先生から修文をいただいております。

なお、この試験につきましては、JMPR と EPA では雄の無毒性量がワンドーズ上の判断をしておりますが、この表 10 を見ていただきますとおり、雄の 500 ppm でも体重増加抑制等が認められると判断しまして、山手先生からも泉先生からも抄録の判断でいいたろうというコメントをいただいております。

22 ページに移ります。「(2) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)」が行われております。ビーグル犬を用いて、カプセル経口投与により行われております。

結論としましては、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で TG 増加、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日と考えられました。

この表 11 の毒性所見につきましても、吉田先生から修正をいただいております。JMPR、EPA、オーストラリアでは、抄録と判断が違ってございまして、雄の NOAEL がワンドーズ上になっております。山手先生からは、TG の増加が毒性学的に意義が不明ではあるが、所見として取っておくべきということで、抄録の内容でよいだろうというコメントをいただいております。

また、泉先生からも抄録でよいだろうという意見をいただいております。

「(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」ですけれども、こちらは SD ラットを用いて経皮投与により行われております。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝及び腎の絶対及び比重量が増加したほかは、特に影響は認められませんでした。

本試験における無毒性量は、雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。

なお、EPA では雌雄での所見が分かれていないせいか、雌の方の NOAEL がワンドーズ下になっておりますが、内容的には同じであろうと考えられます。

また、この試験につきましては、山手先生から抄録の内容でよいだろうというコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは、亜急性毒性試験、まず 90 日間、ラットを用いた

試験ですが、吉田先生の修文、山手先生のコメント等がありますけれども、追加説明等がありましたら、お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。山手先生からのコメントで、500 ppm の雄で認められた体重減少は 9% で、摂餌量も下がっているということと、あと比重量の軽度な増加、あと肝比重量の増加もやはり毒性所見と考えるということですが、その 1 つ上の用量で、肝臓等は組織所見が認められておりますので、これはやはり取るべきだろうと。体重増加抑制もやはり取るべきだろうと思いますので、私は山手先生の御意見に賛成したいと思います。

以上です。

○ 布柴座長代理

そうしましたら、それについては山手先生が記載していただいているように、毒性量を 100 ppm ということで、農薬抄録の判断どおりということでいいわけですね。

それから、その上のところにもう一つ山手先生からコメントをいただいておりますが、これはいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

評価書たたき台の 20 ページですか。

○ 布柴座長代理

はい。

○ 吉田専門委員

本剤におきましては、腎臓に毒性が出ております。この本態は何かということなのですが、残念ながら急性尿細管病変ということしか記載しておりません。また、これはこのラットの試験では雌で一段雄よりも 4 倍高い用量が設定されておまして、雌では 8,000 ppm で死亡が 1 例、切迫と殺が 4 例、計 5 例が計画殺に至らずに殺処分されているのです。その変化ですが、ほかの計画殺のものにはそういった所見がございませんので、それ以上のことはわからないのですけれども、一応私といたしましては、急性病変の後に死亡、切迫と殺のみを加えました。これを書きませんと、この用量でのすべての動物に特徴的変化ととらえられますので加えました。

山手先生の御質問に対するお答えについては、特に持ち合わせておりません。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。そうしますと、この山手先生のコメントに対しては、記載しようがないということでいいわけですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 布柴座長代理

ラットに関してはそれでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 布柴座長代理

それでは、次のイヌについてですけれども、これも吉田先生から修文いただいていますけれども、付け加え等ありましたらお願いします。

○ 吉田専門委員

まず、私の評価書たたき台の 22 ページの表 11 で、私が勘違いしておりまして、雄の 500 mg/kg 体重/日のところで、私が加えました重量のところは増加ではなくて低下です。

あと山手先生から、中性脂肪の増加について毒性と取るべきということですが、30 mg/kg 体重/日で認められた変化はここだけなのですけれども、1 年の慢毒でも上がっているで、毒性とするということですが、抄録を拝見いたしますと、確かに 7 週、13 週ともに上がっております。

したがいまして、この変化を影響がないとするのは難しいと思いますし、何らかの毒性と取るか、この変化だけなのですけれども、やはり肝臓には影響が出ておりますので、毒性としてもいいのではないかと思って、採用でよろしいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 布柴座長代理

ありがとうございます。今のはちょっとフォローしきれなかったんですけれども、1 つ目の表 11 の増加ではなくて減少というのは、どれのことですか。

○ 吉田専門委員

表 11 のところの中ほどに、腎及び副腎比重量増加、これはよろしいのですけれども、胸腺及び精巣絶対及び重量増加と書いてしまったんですが、これは減少、低下ということです。

○ 布柴座長代理

事務局、よろしいですか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 布柴座長代理

それから、その後の TG に関しては増加というのを毒性所見として見て、抄録どおりということによろしいかということですね。

ほかにありましたら、お願いします。よろしいですか。

ないようですので、次に 28 日間亜急性経皮毒性試験のラットについて、これは特にはないですが、何かコメント等追加がありましたら、お願いします。よろしいですか。

それでは、次に進ませていただきます。「13.慢性毒性試験及び発がん性試験」、お願いします。

○ 宇木評価専門官

「13.慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」ですが、こちらはビーグル犬を用いてカプセル経口投与により行われております。50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣絶対及び比重量増加が認められましたが、対照群が背景データの下限であったことから、投与による影響とは考えられませんでした。

結論ですが、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日と考えられました。

この試験につきましては、泉先生から、表 12 の毒性所見の最高用量である 200 mg/kg 体重/日に書かれております、骨髓細胞低形成については、細胞を取り、骨髓低形成の方がよいだろうというコメントをいただいております。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」ですが、こちらは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。

一部、山手先生から修文をいただいております。

また、吉田先生からも、血管腫及び副腎良性髄質腫瘍に関して、修文をいただいております。

結論ですが、750 ppm 以上投与群の雌雄で、体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

表 13 につきましては、雌の 750 ppm 以上のところで、肝脂肪化及び脾脂肪萎縮の頻度低下という所見が書いてありましたが、これは体重低下による所見であり、毒性学的に重要ではないので削除してもよいというコメントを山手先生からいただいております。

この試験につきましては、JMPR では抄録と評価が違っておまして、NOAEL が雌雄ともワンドーズ上になっております。しかしながら、こちらでは表 13 に示していると

りの所見が得られておりますので、山手先生と吉田先生からは抄録の評価でよいだろうというコメントをいただいております。

「(3) 18 ヶ月間発がん性試験(マウス)」ですが、こちらは ICR マウスを用いて混餌投与により行われております。

結論ですが、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

オーストラリアでは、抄録と評価が異なっておりまして、300 ppm 以上投与群の雌で、体重増加抑制が認められたということで、雌の無毒性量は 30 ppm と判断しております。

山手先生からは、抄録の判断でよいだろうというコメントをいただいておりますが、吉田先生からは持続的な変化でありましたので、オーストラリア案を支持しますというコメントをいただいております。

なお、抄録の 103 ページを御覧いただきますと、具体的な累積体重増加量が示されておりますが、30 ppm での変化には全く有意差がございません。また、78 週間の数字だけを見ますと、用量相関があまりはっきりしないような変化になっております。

慢性毒性/発がん性試験につきましては、以上です。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは、まず最初からいきますと、イヌの 1 年間慢性毒性試験については、吉田先生からの修文、泉先生の骨髓細胞低形成から細胞を除くというコメントをいただいておりますけれども、いかがでしょうか。特に追加説明等がありましたらお願いします。よろしいですか。

それでは、2 つ目の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)ですけれども、これについてはいかがでしょう。山手先生、吉田先生から、JMPR の無毒性量は農薬抄録とは異なるんだけれども、農薬抄録の方を採用すべきだというような御意見をいただいておりますけれども、それについて、あるいはそのほかでも何かございましたら、お願いします。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

やはり 750 ppm で見られた体重増加抑制をどうして取られなかったのかということが、よくわからないのですが、やはりこれは取った方がいいのではないかと思います。750 ppm は毒性とするという農薬抄録を支持したいと思います。

○ 布柴座長代理

ということですが、いかがですか。これでよろしいでしょうか。

それでは、その次の 18 か月間発がん性試験(マウス)ですけれども、これについてはオーストラリア案を支持するか、それとも農薬抄録を取るかということで、山手先生と吉田先生で意見が分かれているところですが。

○ 吉田専門委員

すぐ前言を撤回するようで恐縮なのですが、どうも農薬抄録の 103 ページの体重増加量を見ますと、1,000 ppm では雌雄ともあるということがはっきりしているのですけれども、やはり 300 ppm というのは、30 ppm とあまり差がないような、30 ppm の雌は若干下がっているようですけれども、有意差がない変化を取るというのは、これだけ n 数が多いものの有意差がないようなものをとるのは難しいと思ひまして、これはグラフでもあればいいのですが、増加量ですので、これはよろしいのかもしれませんが。前言を撤回します。

○ 鈴木調査会座長

なかなか判断が難しいんですが、ラットの試験に戻っていただきまして、73 ページに今の 103 ページのマウスのと対応できるような表が載っているんです。累積体重増加量、表 2 ということで、先ほど吉田先生方から 750 ppm の体重増加抑制をなぜ取らなかったのかという話だったので、ちょっと気になって見ていたんですけれども、恐らく雄の 750 ppm の方は、103 週に至ってコントロールとほとんど差がなくなってきましたという話のところの問題になっているんだろうと思います。

雌の方も、12 週、51 週では有意差があるんですけれども、103 週に至って有意差がなくなっているという話なんだけれども、この辺はどう見るかということが非常に微妙な話になるんだろうと思います。

マウスの方はまだ割り切ろうと思えば、有意差がないからいいではないかという話で割り切れるんですけれども、ラットの方がかえって難しいのかなという気がします。

これは、そのほかの指標と合わせてみて、特にラットの 750 ppm の雌のところの途中の体重増加抑制傾向というか、有意差はあるんですけれども、それをやはり影響と見るか見ないかというのは、ちょっと慎重に見た方がいいのかもしれませんが。

それで結論が出なければ、安全の側に立ってこの辺りは影響であると見ても問題はないと思います。一応、念のために見るだけ見ておいてくださいということです。

○ 布柴座長代理

そうしますと、マウスの方は。

○ 鈴木調査会座長

有意差がないから、300 ppm は雄も雌も影響とは取らないと割り切ってしまうということですね。

○ 布柴座長代理

ということで、山手先生の意見を採用する形でよろしいのでしょうか。農薬抄録そのままということでもよろしいんですね。それで、ラットの方に戻って、それをどうするかということですね。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

ラットのところは、農薬抄録毒-73 の表 2 でございますけれども、まず雌の方から考えやすいので、雌につきましては、少なくとも 51 週までは増加量としては有意に減少しておりますので、私は影響としてよろしいのではないかと考えます。むしろ 103 週になりますと、いろいろ腫瘍も出てまいりますし、あと非常に個体差が、体重差では出てまいりますので、体重の変化というのはむしろわかりにくくなることもありますので、雌については影響としていいだろうと思いました。

雄は難しいのですが、やはり 3 か月間体重増加抑制があったものにつきましては、有意差もありますし、影響としていいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 布柴座長代理

そうしますと、ともに 750 ppm 以上で体重増加抑制ありということですね。いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

賛成です。

○ 布柴座長代理

それでは、この評価書どおりということでもいいわけですね。評価書どおり、農薬抄録の判断を採用して、このままいくことにさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

あともう一点、腫瘍のところなのですが、評価書たたき台（案）の 25 ページで修文させていただきましたが、これでよろしいかどうかを御確認いただきたいと思います。

1 点は、腫瘍が増えたということを確認いただきたいのですが、抄録毒-100 です。ここに全動物のラットの発がん性試験における腫瘍の発生頻度が出ております。私が書きましたのが、この表の上から 7 行目の腸間膜リンパ節で見られた血管腫、これが雄で対照群

ゼロに対して 1,500 ppm で 5 例と有意に上がっているというのが 1 点。

もう一つは、副腎の髄質腫、これは下から 6 行目ですが、褐色細胞腫です。良性の副腎腫がコントロールでゼロに対して、1,500 ppm で 5 例ということで上がっているの、コメントしておいた方がいいかなと思って書きました。

コメントにつきましては、まず血管腫については背景データ内というように抄録であったと思いますので、それを採用しました。副腎の髄質の腫瘍につきましては、非常にラットの雄では一般的な腫瘍なのですが、これがなぜ増えたかということですが、今回は恐らく抄録にあるように、高用量群で死亡率が低かった。これにつきましては、毒-72 ページに生存率が書かれておりますが、750 ppm 以上の死亡率が対照群に比べて低いということで、1,500 が 20 ということで下がっておりますので、これが恐らく長生きしてしまった動物が多かったために発生が高かったのではないかと、抄録にも書かれておいて、それを支持いたしますので、それに沿った書き方をいたしました。これでよろしいかどうか、腫瘍の発生というところで御確認いただきたいと思います。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。今の件について、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

血管腫のことですけれども、毒-100 ページでは、血管腫が 1,500 ppm で高い。それから、非腫瘍性病変のところですが、毒-94 ページで、腸間膜リンパ節の血管腫様過形成というのも有意に上がっているんですね。上から 7 つ目ですか。これを見ると、若干気にはなるんですね。

○ 吉田専門委員

合計で 8 例です。

○ 廣瀬委員

そうですね。合計すると 8 例です。8 例になっても背景データの中に入ってくるのかどうか。それを一応確認しておいた方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

背景データ内のように見えますね。

○ 吉田専門委員

あまり見られる腫瘍ではないですね。そうは多くないと思います。こういった変化かわからないのですけれども。

○ 鈴木調査会座長

一応毒-87 ページの背景データのところを見ますと、6.78%以下という話になりますから、8例としても50分の8ですから、どうなりますかね。11.54%、最終と殺動物のみというところの話だと、やはり外れますか。

○ 都築課長補佐

8例だと16%になりますので、高いと思います。

○ 吉田専門委員

これは血管腫だけです。過形成は合わせてないですね。

○ 鈴木調査会座長

背景データがね。

○ 吉田専門委員

今まで、何か血管の変化というのは出てきませんでしたので、恐らく投与との関連性はないと思うのですが、廣瀬先生がおっしゃるように、過形成が血管腫様過形成という言い方ですので、これがもし前腫瘍性変化ととらえますと、この所見についての背景データをもし提出していただくのならば、それを提出していただいて、これが範囲内になればよろしいかと思います。もし範囲外であった場合には、どうするかということなのですが、今までの毒性プロファイルで、リンパ節の血管への影響を示唆する所見が何らございませんので、なかなか投与による影響で増えたというのは考えにくいと思っています。ですので、もし背景データを超えるようでしたら、何らかのコメントが必要だと思います。

○ 布柴座長代理

そうしますと、申請者の方にその分の背景データを請求するという形になりますかね。

○ 鈴木調査会座長

どうなりますかね。催腫瘍性が仮にあったとして、これは先生の御専門の変異原性との関連でどう見るかという部分に落ち着くかなと思っているんですけども、もし変異原性が特段問題になるようなことがなければ、恐らくは閾値のあるがんの発生だろうというところに落ち着くかなとは思っているんですけども、当面は先ほどの血管腫そのものは背景データの中に入るんですけども、血管腫様の過形成まで含めると、背景データが出てきてないので判断しづらい。両方含めたとすると、50分の8、つまり16%とかなり多い形になってしまうので、ここは何らかの形で背景データを確認して、二様の形で対応を取ろうと。もし背景データの範囲に収まれば、腫瘍性はないんですけども、超えてしまったらやはり腫瘍ありということになるんでしょうね。

○ 廣瀬委員

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

その場合は、変異原性との関連でものを見ましょうと。仮に今その話その方向に行ったとして、恐らく閾値はありますねという話がこのデータからは想像できると思いますから、そうすると ADI は設定できそうなので、その部分を確認して抄録を修正して、我々もそれに対応してこの評価書を書き改めることになろうかと思います。

○ 布柴座長代理

ということで、血管腫様過形成についての背景データというのを申請者の方に出していただくようお願いして、それに基づいて催腫瘍性ありにするかなしにするかというところを、改めて決めるということでもいいわけですね。

そういうことでよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

もう一つ、24 ページの (1) のイヌの 1 年間の慢性毒性試験の下にアンダーラインが付いている文章ですけれども、精巣の絶対及び比重量の増加があるということですが、対照値が背景データの下限であることから、投与の影響とはしないということになっております。

データを見ると、用量相関性があって、そのままでは影響とも取られかねませんので、対照群が背景データの下限であるということに加えて、病理組織学的に何も所見がないということここに加えておいた方がいいのではないかと思います。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 布柴座長代理

どうぞ。

○ 本間委員

吉田専門委員が、先ほど、これを餌に入れると体重増加が抑制されるという説明をされましたね。このときの試験というのは、当然添加量を変えてやっているわけですね。こういうときに、摂餌量が下がり、飼料効率が減少してしまうのでしょうかね。ほんのわずかな臭いが餌に付いていて、動物が摂取しなくなるということを経験したことがあるんですけ

れども、そういうときの目安として、例えば２段階ぐらいのにおいが付着した成分の添加量レベルに応じた減少をしているとか。それは確認されて摂餌量が減ったということが言えているんですか。

○ 吉田専門委員

カプセルで強制的に投与はしているので、摂餌量の減少というのは、餌と混ぜているのとはちょっと違うのだと思います。

○ 本間委員

わかりました。カプセルで決まった量を投与するということですね。

○ 布柴座長代理

よろしいですか。それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験に関して、ほかにもありましたらお願いします。よろしいでしょうか。

それでは、14 番目の生殖発生毒性試験について、お願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「14.生殖発生毒性試験」について説明いたします。

「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」ですが、こちらは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。結論としましては、親動物及び児動物で 750 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 50 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

28 ページの方に、事務局より書かせていただいておりますが、各国・機関によって、検体摂取量の数値が若干異なっております。これは、算出方法がそれぞれ違うことによるものと思われま

す。納屋先生、山手先生からは、この試験については 3.1 mg/kg 体重/日を基に ADI の設定根拠でよいだろうというコメントをいただいております。

また、脾のヘモジデリン沈着の発生頻度減少につきましては、書き方について納屋先生と山手先生で意見が異なっております。

納屋先生から、胸腺重量の増加についてコメントをいただいております。胸腺重量の増加を 50 ppm から取ると、無毒性量は 50 ppm 未満となるというコメントがあります。

なお、山手先生からは、抄録のままでよいだろうというコメントをいただいております。

「(2)発生毒性試験(ラット)」ですが、SD ラットを用いて強制経口投与により行われております。

結論ですが、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少

が認められました。

また、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で胸腺肥大が認められております。

その結果、無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

この試験につきまして、納屋先生から、先ほどの繁殖試験の関連でコメントをいただいております。なお、山手先生からは抄録の内容でよいだろうというコメントをいただいております。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」ですが、こちらは Russian ウサギを用いて強制経口投与により行われております。母動物では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められております。胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で、骨格発育に軽度の影響が認められました。

その結果、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

この試験につきまして、EPA の資料が 2 つございまして、2003 年の Federal Register の方では、母動物の NOAEL は抄録と同じなのですが、1999 年のファクトシートの方では、母動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められるということで、無毒性量がワンドーズ下の 10 mg/kg 体重/日となっております。

納屋先生からのコメントもありまして、申請者にもう少し体重増加量だとか体重値の数字について、詳細なデータを示すようお願いしましたところ、本日お配りしております別紙のとおり提出がございました。別紙 4 になります。内容を確認しましたところ、50 mg/kg 体重のところでは、全く有意差がでるような変化はございませんでしたので、また最新の EPA の評価が抄録と同じということを考慮しましても、抄録の内容でいいんではないかと思われます。

また、山手先生からは、抄録の内容でよいというコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは、生殖発生毒性試験について、まず最初に 2 世代繁殖試験(ラット)について、納屋先生からコメントをいただいておりますが、追加説明等がありましたらお願いします。

○ 納屋専門委員

無毒性量に関しましては、特にこれ以上コメントすることはありません。

それから、次の脾臓の所見は、私は毒性所見ではないと考えておりましたけれども、病理の専門家のお立場から、残した方がいいという御判断のようですので、それに従いたいと思っております。

○ 鈴木調査会座長

あまりそういうふうに割り切らなくてもよいと思います。この話のところは、毒性だとする根拠はないと思います。納屋先生の考えでいいんじゃないですか。

○ 納屋専門委員

ありがとうございます。

それから、胸腺の重量増加をどう考えるかというのは、ラットの繁殖試験とラットの生殖試験で、両方で整合性の取れる判断をしなければいけないというふうに考えて、あのようなコメントを出しました。

まず、ラットの催奇形性試験が繁殖試験よりも先行して行われておりまして、その時点での判断、最高用量で胸腺の肥大があったというふうに見たのは、これはやむを得ないことだろうと思うんです。ただし、その後に繁殖試験をやってみて、胎児の胸腺の肥大というものが、その後毒性影響なのかどうかということを繁殖試験で確認しているはずなんです。それから、ラットの反復投与毒性試験等で、病理組織学的な検査までやっていて、胸腺はだんだん発達とともに小さくなっていきますので、3か月の反復試験で何もなかったからいいのではないかというのも、あまり適切ではないかもしれませんが、いずれにしましても、胸腺の胎児期の変化というものが、その後毒性と見られるような結果は出ていないというふうに考えればいいのではないかと私は思っているんです。

したがいまして、ラットの催奇性試験の段階では、化合物の影響ではあるかもしれない。しかし、それを毒性所見とまで判断しなくてもいいのではないかと考えております。

以上です。

○ 布柴座長代理

今の御意見について、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

なかなか明解な説明だったような気がします。胸腺の変化というのは、いろんなところに影響が飛ぶので、結構ややこしいんですけれども、通常は免疫系の話のところに影響があるかないかということになってくるんですけれども、感染症が多発したりということも見られてないということで、そちらは大丈夫だと。

もう一つは、これが大きくなっているからいやらしいんですね。小さくなっているんだ

と、例えば卵巣とか、そういうところの低形成、機能不全につながっていくような影響が見られることがあるんですけども、これが肥大しているように見える話と、その後の生殖というところにも影響が見られてないということからすると、ここの奇形のところはお腹の中にいる子どもの変化ですから、その辺で何かあったとしても恐らく回復している。あるいははっきりデータが出てないけれども、恐らく背景との関係その他で見たときに、結果論的に繁殖試験の話からすると、恐らく影響はないのではないかと考えても悪くないと思います。

○ 布柴座長代理

それでは、まず 2 つ目のものについては、親動物で 750 ppm 以上の投与群の雄雌で、脾臓のヘモジデリン沈着の発生頻度が認められている。これを毒性所見とすべきか、すべきでないかということに関しては、毒性所見ではないというふうにすることに関してはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

その次の文ですけれども、胸腺の重量については、これについても毒性所見と見る必要はないという御意見ですけれども、それもそれでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 布柴座長代理

そうしますと、抄録のままということをお願いします。

それから、2 つ目の発生毒性試験のラットについてですが、これも納屋先生からいただいていますけれども、これも今の胸腺の件と絡んでいるわけですね。これは毒性所見とみないわけですから、このままでよいということでしょうか。

○ 納屋専門委員

毒性所見としないのであれば、胎児に対する無毒性量は 1,000 になります。

○ 布柴座長代理

失礼しました。胸腺肥大を毒性所見と見ないということですので、無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日ということをお願いします。

これに関して、ほかにはありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、3 番目の発生毒性試験、ウサギについてですけれども、EPA の 1999 年と 2003 年で判断が変わっているということも含めて御意見をいただければと思います。

○ 納屋専門委員

評価書の判断どおりでよろしいと思います。追加のデータを見せていただいて、50 で体重増加抑制があるということは到底考えられませんので。

○ 布柴座長代理

それでは、これについても評価書（案）どおりでいくということをお願いします。

この生殖発生毒性試験については、ほかにありませんでしょうか。ないようであれば、次に進ませていただきます。

それでは、次に「13.遺伝毒性試験」について、お願いします。

○ 宇木評価専門官

「13.遺伝毒性試験」について説明いたします。復帰突然変異試験や染色体異常試験、または小核試験など、各種の試験が行われております。

結果は表 16 に示しているとおりでございます。チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた試験で弱陽性がございましたが、*in vivo* の小核試験を含むその他の試験がすべて陰性でありましたので、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

こちらは、オーストラリアで、ちょっと表現が異なっておりますが、内容的には同じであらうと思われます。

根岸先生と布柴先生から、代謝活性化系非存在下の方についてコメントいただいておりますが、布柴先生の方からは、再現性が見られない変化でもありますので、それについては抄録の内容のままでよいだろうというコメントをいただいております。代謝物についても、3つ試験が行われておりますが、すべて陰性という結果になっております。

遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。今のについて、根岸先生、いかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

このままで結構です。

○ 布柴座長代理

それでは、ほかにこれについて特にないということであれば「III.食品健康影響評価」について、お願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「III.食品健康影響評価」について説明いたします。

動物体内運命試験では、トリフロキシストロピンは速やかに吸収、排泄されまして、主要排泄経路は胆汁を介した糞中でありました。体内では、主に腎、肝及び血液に分布して

おりまして、主要代謝物としては B と K が存在しておりました。

植物体内運命試験では、葉に散布されたトリフロキシストロビンの可食部への移行は少ないと考えられました。主要な代謝物は、トリフロキシストロビンの異性体と B でした。

動物と植物での主要代謝経路ですが、メチルエステル結合の加水分解とメトキシイミノ基の α 脱メチル化及びメチル側鎖の酸化による一級アルコールの生成に続く酸化によるカルボン酸の生成と考えられました。

トリフロキシストロビン及び代謝物 B を分析対象化合物として作物残留試験が実施されておりまして、トリフロキシストロビンの最高値は、ももの果皮を除くと茶での 2.32 mg/kg でございました。代謝物 B では、0.079 mg/kg でございました。

各種毒性試験結果からは、トリフロキシストロビン投与による主な影響は肝臓に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

なお、これは申請者に確認した上で、若干変更になるかと思われます。

農産物中の暴露評価対象物質をトリフロキシストロビン(親化合物のみ)と設定しました。

各試験の無毒性量等は表 18 に示しているとおりでございます。

今回の審議結果を反映しますと、ラットの発生毒性試験での胎児の無毒性量が 100 から 1,000 に変わるだけでございます。無毒性量の最小値ですが、ラットの 2 世代繁殖毒性試験で得られた 3.1 mg/kg 体重/日ということになりますので、これを安全係数で除しました 0.031 mg/kg 体重/日というものが ADI と考えられます。

暴露量については、当評価結果を踏まえて、暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

食品健康影響評価につきましては、以上です。

○ 布柴座長代理

ありがとうございました。それでは、先ほど出てきました、血管腫様過形成についての背景データというのを、申請者の方に請求していただいて、その結果を反映して、発がん性ということについては変更があるかもしれないけれども、遺伝毒性というのは認められていませぬので、ADI は設定が可能だということで、その値はここに示されたように、無毒性量の最小値が 2 世代繁殖試験(ラット)を用いたもので、3.1 mg/kg 体重/日ということに安全係数を考慮して 0.031 mg/kg 体重/日ということで、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 泉専門委員

リンパ節の血管腫について問い合わせるのであれば、単発か多発かということもデータとして入れていただけたらいいと思います。毒性として血管腫が出てくる場合は、大抵は多発してきますので、参考になるかもしれません。

○ 布柴座長代理

よろしいでしょうか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 布柴座長代理

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

2、3 確認しておきたいことがあります。評価書（案）の 25 ページ、表 13 のところで、ここの雌のところでは肝脂肪化及び膵脂肪萎縮の頻度低下という部分、これは削ってもよいのではないかと考えているのですけれども、山手先生も似たような意見だと思います。

その上の心臓の部分で、絶対重量と比重量が増加しているというのを、毒性の所見と取っているんですが、これもあえて取る必要はないという印象です。

ちょっと確認してください。

○ 布柴座長代理

今、鈴木先生の方から出ました、心絶対及び比重量増加、それから肝脂肪化及び膵脂肪萎縮の頻度低下について、これは毒性所見と見なくていいのではないかとということですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 布柴座長代理

それでは、そこのところを削除していただければと思います。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つだけ、実はストロビルリン系の剤については、かなりたくさん農薬として使われているものがあります。その中で、非常に面白いんですけれども、構造によって十二指腸にがんができるものと、できないものに分かれるんです。十二指腸にがんが出るものというのは、我々の時代になってからではオリサストロビンとかピラクロストロビンとか、その辺のところで、特に今、オリサストロビンのものは論文を持ってきましたけれども

も、農薬学会誌に出されておりまして、鉄代謝異常によって生ずることが解明されているものがあります。

今回ののは、ストロビルリン系の農薬ではあるんですが、十二指腸の方にそういうがんができないタイプのものであったというところを、一応委員会として承知しておいていただきたいと思います。

以上です。

○ 布柴座長代理

特に補足的に書き加えるとか、そういうことではないわけですね。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 布柴座長代理

わかりました。ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

本日、ADI の案をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事に報告いたします。なお、申請者への確認事項等がございましたので、それを確認した上で、先生方に評価書の内容についてまた御相談したいと思います。

以上です。

○ 布柴座長代理

以上でよろしいでしょうか。

議事の「(3) その他」ですけれども、事務局から何かあればお願いします。

○ 都築課長補佐

今後の調査会開催予定を御紹介させていただきます。

この後 11 月 30 日に、第 11 回確認評価第一部会を開催。

12 月 5 日に、第 32 回幹事会、並びに第 18 回総合評価第一部会の開催を予定しております。

次回の本部会につきましては、12 月 10 日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○ 布柴座長代理

ほかに何かございますでしょうか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

きます。ありがとうございました。