

食品安全委員会農薬専門調査会 確認評価第一部会 第1回会合議事録

1. 日時 平成18年10月10日（火） 14:00～18:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（ジメトモルフ、フェンブコナゾール及びホルペット）の食品健康影響評価について

※ホルペットについては次回以降に審議することとされた

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、臼井専門委員、大谷専門委員、佐々木専門委員、玉井専門委員、
中澤専門委員、松本専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、上路専門委員

（食品安全委員会委員）

長尾委員、見上委員、本間委員

（事務局）

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、
宇木評価専門官

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 ジメトモルフ安全性評価資料（非公表）

資料3 フェンブコナゾール安全性評価資料（非公表）

資料4 ホルペット安全性評価資料（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1回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第一部会委員7名のうち全員が出席を予定されており、現在のところ6人の先生にこちらにお越しいただいております。

佐々木専門委員におかれましては、少々遅れるとの連絡をいただいております。

また、総合評価第一部会から鈴木座長、農薬専門調査会の座長です。それから上路専門委員が出席しております。

確認評価部会では、食品衛生法におけるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、暫定基準が設定された農薬の食品健康影響評価について調査審議をしていただくことになっております。

なお、本日は会議資料として、参考に「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」を配付させていただいております。これに基づきまして、後ほど座長の方から座長代理の指名をさせていただくことになっております。

本日は、第1回目でございますので、各委員の先生方から自己紹介を兼ねてごあいさつをいただければと存じます。

まずは、座長である三枝専門委員よりごあいさついただければ幸いです。お願いします。

○三枝座長 初めまして、三枝と申します。このたび座長を拝命いたしました。いろいろと不手際なことがあると思いますけれども、よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、着席順に玉井先生からごあいさつをお願いいたします。

○玉井専門委員 東京理科大学の玉井と申します。よろしくお願いいたします。

○臼井専門委員 今年筑波大学を退職いたしました臼井と申します。よろしくお願い致します。

○大谷専門委員 島根大学の大谷と申します。必ずしも毒性の専門というわけではございませんので、不手際なところがあるかと思いますが、よろしくお願いいたします。

○松本専門委員 信州大学の松本と申します。よろしくお願いいたします。

○中澤専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の薬理部の中澤でございます。よろしくお願い致します。

○三枝座長 それでは、議事を始めます前に、事務局からお話がありましたように、座長代理の御指名をさせていただきたいと思っております。

これは「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」の第4条第6項に「確認評価部会の

座長に事故があるときは、当該確認評価部会に属する専門委員のうちから農薬専門調査会の座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とあります。

このたび、鈴木農薬専門調査会座長から、あらかじめ玉井先生がよろしいのではないかとということで、玉井先生にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、事務局から親委員の先生を御紹介させていただきます。

食品安全委員会では、専門調査会の常勤の委員が担当者としてそれぞれの専門調査会に付くことになっております。

農薬専門調査会は、主担当が長尾委員、担当委員が見上委員となっております。その他の委員につきましては、御出席が可能であれば、御参加いただくこととしております。

本日の会議には、長尾委員、見上委員、それから後ほど本間委員が出席される予定です。
以上です。

○三枝座長 それでは、今回、専門調査会の担当となりました長尾先生、見上先生から御発言をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○長尾委員 長尾でございます。今、紹介がありましたけれども、親委員会の方で担当を決めて、それぞれの調査会をサポートしていこうということになりました。農薬専門調査会は、私の担当となりました。

座長を始め、専門の委員の皆さんのいろいろな御相談に乗っていきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○見上委員 担当の見上でございます。もう御存じのように、ポジティブリストで膨大な数の農薬を5年以内にやることを目標にして、農薬専門調査会もある程度新しい組織といえますか、審査機関になったんですけれども、是非厳しい科学的な目で審査してもらいたいと同時に、効率よくお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○三枝座長 どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事を始めたいと思います。お手元にありますように、本日の議題は、ジメトモルフ、フェンブコナゾール、それとホルペットでございます。

あらかじめ御連絡しましたがけれども、本日の会議は非公開ということでやらせていただいております。

それでは、事務局から資料の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、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表、
資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」、
資料2として「ジメトモルフ 農薬評価書（案）たたき台」、

資料 3 として「フェンブコナゾール 農薬評価書（案）たたき台」、

資料 4 として「ホルペット 農薬評価書（案）たたき台」を配付しておりますので、御確認願います。

なお、本日の会議には、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

以上です。

○三枝座長 では、審議に入りたいと思います。

最初にジメトモルフについて始めたいと思います。これまでの経過などを含めて事務局からの御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 御説明させていただきます。ジメトモルフは平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省より食品衛生法第 11 条第 1 項に基づく暫定基準が告示され、平成 18 年 5 月 29 日に施行された剤です。

この評価書の 2 ページを御覧いただきますと「審議の経緯」というのが書いております。こちらを御覧いただければわかりやすいかと思います。

それから、ポジティブリスト制度の施行に伴いまして、平成 18 年 7 月 18 日に厚生労働省より意見聴取をされております。なお、ジメトモルフにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の農薬でございまして、別途平成 18 年 5 月 23 日付けで厚生労働大臣より適用拡大に係る意見聴取がされております。評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしておりまして、担当分野ごとに内容を御確認いただいていることと思います。

農薬抄録、海外の評価書及び予備のデータのフルセットをそちらに準備させていただいております。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。では、審議を始めたいと思いますので、事務局から御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 まず、4 ページを御覧いただきたいんですけども「I. 評価対象農薬の概要」ということで、ジメトモルフですが、構造中に $C=C$ の二重結合を持っておりまして、E 体と Z 体という 2 つの立体異性体を持っております。

原体中の組成は E 対 Z は、ほぼ 1 対 1 でございまして、このうち Z 体の方が農薬としての活性を有しております。光が当たりますと、E から Z への転換が起こる。大体 E 対 Z が 3 対 7 から 1 対 10 ぐらいで平衡に達すると申請者は言っております。

以上を踏まえてから 5 ページからの御説明に移らせていただきます。

まず「1. 動物体内運命試験」について御説明をさせていただきます。各試験には、ジメトモルフのクロロフェニル環を ^{14}C で標識したもの、これを「chl- ^{14}C -ジメトモルフ」と書いております。それから、モルホリン環を ^{14}C で標識したもの、これを「mor- ^{14}C -ジメトモルフ」と書いております。これを動物体内運命試験、それから後ほど出てまいります、植物体内運命試験、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験、作物残留試験にそれぞれ用いております。

この標識化合物の記述の位置が、冒頭に出ているのではなくて、これだと毒性試験の方までかかってしまうのではないかという御意見、あらかじめ臼井委員の方からいただいております。ちょっと書きぶりについては、後ほど考えたいと思っております。

それでは、動物体内運命試験について御説明させていただきます。chl- ^{14}C -ジメトモルフを用いまして、ラットに 10 mg/kg 及び 500 mg/kg の用量で単回経口投与した試験、それから 10 mg/kg の用量で 7 日間反復経口投与した試験、それからコールドのジメトモルフを 14 日間 10 mg/kg で反復経口投与した後に、ホットの化合物を単回経口投与した試験、それぞれの試験を行いまして、動物体内運命試験が行われました。

血中濃度は、低用量の群で投与 1 時間～3 時間後、高用量では 10 時間～15 時間後で最高濃度に達し、いずれも 2～3 日後には半減しております。

吸収率は低用量で 92～95%、高用量で 51～72%でした。それぞれ胆汁排泄が主要な排泄経路と考えられまして、低用量では 86～87%、高用量では 32～54%が胆汁経路で排泄されております。

高用量では、糞排泄が増加しており、胆汁排泄の半減期も長くなることから、吸収と排泄経路が飽和に達しているということが考えられました。

また、投与の用量にかかわらず、回収放射能のうち、99.5%以上が糞尿から排泄され、その大部分は糞排泄で、尿からの排泄は 6～16%と少量でした。

低用量では、雌の尿中排泄量は雄の約 2 倍でした。呼吸からの排泄は認められませんでした。

臓器中、組織中の残留放射能は、幾つか書いてあるんですけども、いずれも 168 時間後には肝を除いて検出限界以下に減少したということから、ジメトモルフ及びその代謝物はラット体内に蓄積されないということが考えられました。

ジメトモルフの代謝経路は 2 つ存在すると考えられます。主な経路は、ジメトキシフェニル環のメトキシ基の脱メチル化です。主な代謝物は胆汁中に 3 位のメチル基が脱落した (B)、それから 4 位のメチル基が脱落した (C) また、それぞれのグルクロン酸抱合体が

観察されております。また、尿中には C のグルクロン酸抱合体及び糞中に B 及び C が確認されております。

それとは別の系がございまして、こちらは少量の代謝経路なんですけど、こちらはモルホリン環の酸化、それに引き続く開裂で、それに続くグリシン体の生成も見られました。代謝物としてモルホリン環が酸化した 3 位オキソ体、環の開裂した F というもの、これは農薬抄録の 239 ページを御覧いただきながら見ていただけるとわかりやすいかと思います。

すみません、もう一回申し上げますと、ジメトモルフというのが 239 ページの左下のところに書いてありまして、これから右の方に行きます B と C というのがメインの代謝経路でございまして。

上の方に行くのがメインではない代謝経路でございまして、それぞれ E、F、G、H、K、I というものが検出されております。

動物体内運命試験については、以上でございまして。

○三枝座長 ありがとうございます。今の御説明で、玉井先生何かございましたでしょうか。

○玉井専門委員 どういうコメントをしていいか、ちょっとわからないんですけども、例えばここには、試験の結果がそのまま書いてあるんですけども、これに対してどう考えるかということは、ここに書かなくてもいいのかというのが質問で、例えば 19 行目に「吸収排泄経路が飽和に達していると考えられた」とか、28 か 29 行目に「代謝物はラット体内に蓄積されないと考えられた」。これは一応考察だと思うんですけども、まだあいまいな感じがして、例えば 14 行目「低用量で投与後 1～3 時間、高用量では 10～15 時間で最高濃度に達し」、これは随分違いがあるんですけども、こういうところは理由とかを考えなくてよろしいのでしょうか。

例えば、その次、吸収率も飽和があるんですけども、こういう理由も考えなくていいんですかということが自分としては疑問で、基本的には非線形な体内動態になりますので、投与量から体内動態を予測することが難しい方の化合物だと思いますので、それに対する注意事項的な話というのを、どの程度書いたらいいかというのがわからなくて、これは今回の審議予定の 3 つも同じような感じなんですけれども、私がここでどの程度までコメントをしていいか、ちょっとわかりにくいんです。

例えば、特に最高濃度に達する時間を T_{max} というんですけども、 T_{max} に達する時間がこんなにずれるというのは何ですかということは、やはり考え方はある程度述べておかないとまずいかと思うんです。

例えば、考えられる理由は、投与形態が書いていないんですけれども、投与形態によっては溶解速度とかが律速になってくる。そういうことがありますので、少なくとも、まず、最初に投与形態、一応これは経口投与とは書いてあるんですけれども、例えばこれは 0.1 %に懸濁した溶液を投与しています。そういうことを情報として最初に与えることが、考える情報になりますので、例えばそういうことを書いてほしいと思います。投与形態ですか、経口投与しただけではなくて、懸濁液として投与したということは、まだ溶けていない可能性がありますので、高投与量にすれば、溶けるのに時間がかかりますので、例えば $T_{\max}$ に達する時間とかが長くなる可能性があるということは十分あります。そういうことまで書くべきどうか、その辺がよくわからなくて、コメントをし始めたら幾つかありますので、今日の審議予定の 3 つとも全部に共通しているんですけれども、例えば言葉として非線形、線形という言葉は必須かと思うんです。そういう言葉を出してほしいなど。吸収は非線形であったと、吸収率が投与量を上げると、ほぼ 90%以上から半分程度に減ってしまう。吸収過程は非線形ですよということですね。そういうような言葉を使った方がいいんじゃないかと私は思います。数字を並べるだけではなくね。それが私のコメントで、例えば非線形となると、1 つ毒性から見て問題になるのは、最高血中濃度、それについて記載がないんですけれども、 $C_{\max}$ といいますけれども、 $C_{\max}$ は幾つであったということで、そこで非線形ははっきりすると思います。吸収率も大事だと思うし、実際には $C_{\max}$ でも大事になると思うので、そういうのを明確にさせていただいて、非線形な体内動態を示すものであるということを明言したらどうでしょうかというのは、1 つ大きなコメントになります。

できれば、その理由を、なかなかはっきりはしないと思うんです。それは難しいんですけれども、考える理由を求めたらどうでしょうか。

もう一つ、言ってしまうと、途中省かれましたけれども、組織移行に関しては、確かに残存していないということが大事かと思うんですけれども、結局毒性とかを考えていけば、どういう組織に蓄積する可能性がありますかということは大事なことだと思うんですけれども、大体的な場合は、肝臓とか腎臓に行くんですけれども、その蓄積性を表わすためには、ここには高濃度検出されたと書いてあるんですけれども、高濃度という意味はちょっとわからないんですけれども、これは投与量によって変わるわけですから、大事なことは、通常、血液中から組織に移行しますので、我々だったら、血漿中なり血中濃度で補正して、これは組織分配比とか言うんですけれども、そういう比で示したら非常にわかりやすいと思うんです。

肝臓なんかは、例えば血中濃度に対して、10 倍とか 100 倍いつている可能性がある。他の組織なんかは、零コンマ何倍しかいかないので、そこはあまり蓄積性ではないと言えるので、そういう形で表現されたらどうでしょうかというのは、これだけではないんですけども、3 つの化合物通じて、私のコメントなんです。

○三枝座長 どうもありがとうございました。かなり重要な点を指摘されたと同時に、事務局としてもその点を十分考慮していただきたいと思います。

○都築課長補佐 実は、従来の専門調査会だと、先生がおっしゃったような $C_{\max}$ とか、各臓器中の濃度というのを全部記述していたんですけども、今回、確認評価部会ということで、意図的にその辺の記述を外しております。ただ、それによって全く後の毒性とつじつまが合うような考察ができないというようなことであれば、絶対に外すことはできないと思いますので、そのところは、ちょっといただいた指摘を踏まえて、これからの資料のつくり方も踏まえて、考えていきたいと思います。

○玉井専門委員 でも $C_{\max}$ 自身も大事なんですけども、投与量の場合、10 と 500 で変えているわけですね。50 倍変えています。そのときに $C_{\max}$ も 50 倍ぐらい変わっていれば、比較的わかりやすい化合物だからいいと思うんです。ところが、50 倍にならない場合が結構あるんです。だから、代謝が飽和すれば、50 倍投与量を上げたとしても、濃度としては 100 倍とかになる可能性があるんです。

そういうことがありますので、 $C_{\max}$ の値自身よりもその値が線形か非線形か、そういう点を考察する上で $C_{\max}$ が必要かなと、そういう意味なんです。

○三枝座長 どうもありがとうございました。他に御意見のある方はございますでしょうか。

それでは、次に進ませていただいて、植物体内以降をお願いいたします。

○都築課長補佐 御説明いたします。2 番目の植物体内運命試験です。クロロフェニル環を標識したジメトモルフを用いまして、ブドウ、ジャガイモ及びレタスにおける植物体内運命試験を実施しております。植物体内への浸透、移行はほとんどなく、植物体に付着したジメトモルフは比較的安定で、散布した放射エネルギーのほとんどが表面洗浄で回収されまして、その大部分が未変化の親化合物でした。代謝物としてごく微量のモルホリン側鎖の離脱したケト体 (J) というものですが、ジメトキシフェニル環の脱メチル体 (B) が観察されました。

これも抄録の 260 ページに、レタスで推定されました代謝経路が書かれております。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。臼井先生、何かございますでしょうか。

○臼井専門委員 今回の薬剤の場合は、御説明がありましたように、ほとんど体内への浸透／移行がなくて、代謝も少ないということで、作物が収穫時にどのくらい残留しているかというのが一番肝要なことで、その後、食物として体内に入る、そこらは先ほど御説明がありましたように、それが最重要だと思いますけれども、その点からいいますと、この薬剤は、代謝が少ないということで、あまり問題ないのではないかという印象だったんです。

そういう観点からいいますと、私もたたき台をどういうふうに記述するかというのがよくわからないのですけれども、一応、いつ試料を採取したかというのがあった方がよろしいのではないかという気がしました。ですから、この場合は、通常の方法に従って4回散布して、その後、それぞれ散布した後と収穫時に採取しておりますので、そのような情報があった方がわかりやすいのではないかと思います。結論はこれでよろしいのではないかと思います。

○三枝座長 どうもありがとうございます。他の委員の方でございますでしょうか。

それでは、土壌中の方をお願いいたします。

○都築課長補佐 土壌中運命試験から土壌残留試験まで6ページのところをまとめて御説明させていただきます。

まず、土壌中運命試験から $\text{chl-}^{14}\text{C}$ の部分を標識したもの、それからモルホリン環を標識したジメトモルフを用いまして、好氣的な畑土壌条件下、それから好氣的な土壌条件下で初めの30日間経過した後に、窒素でパージをいたしまして、嫌氣的な湛水土壌条件として、条件を変えたもの、その2つの条件で土壌中運命試験が実施されております。

好氣的な畑土壌条件下では、抽出可能な主要代謝物が見つからず、未知の中間体から直接、または土壌との結合物を経由して、 CO_2 を生成して無機化されました。

それから、嫌氣的な湛水条件下では、 CO_2 の生成はほとんど見られず、ジメトキシフェニル環の脱メチル体、これは B、C という代謝物ですが、これが検出されました。

そして、ドイツの4種類の土壌を用いた吸着及び脱着試験、それから国内の4種類の土壌を用いた吸着性試験が実施されました。土壌吸着係数、それから有機炭素で補正いたしました吸着係数 k_{oc} は、ドイツの土壌では、 k は 2.72~8.51、 k_{oc} は 316~515、国内土壌では k は 2.74~22.1、 k_{oc} は 183 ~2170 でした。

続きまして、水中運命試験です。

水中運命試験では、 $\text{chl-}^{14}\text{C}$ -ジメトモルフを pH4 の酢酸緩衝液、それから pH7.02 及び p

H9.04 のリン酸緩衝液に添加いたしまして、70℃及び 90℃の暗黒下で 10 週間インキュベーションして、水中加水分解試験が実施されました。いずれの条件下でも親化合物の分解は認められませんでした。

chl-¹⁴C-ジメトモルフ及び mor-¹⁴C-ジメトモルフを pH5 の酢酸緩衝液に、chl-¹⁴C-標識化合物を滅菌自然水に、非標識体を自然水及び滅菌蒸留水に添加して光照射を行い、水中光分解が実施されました。

緩衝液及び滅菌自然水中における半減期は 86～107 日で、少量の分解物としてケト体 (J) が同定されました。滅菌蒸留水中での光分解は見られませんでした。自然水中での光分解は速やかで、推定半減期は 110～170 時間でした。これは自然効果での半減期に換算すると、13～20 日でありました。

それから、土壌残留試験です。

土壌残留試験は、軽埴土、砂壤土を用いて、土壌残留試験が行われております。推定半減期は 7 ページ上の表 1 に示されております。

こちらを御覧いただきますと、E 体、Z 体に分けてそれぞれ分析されておまして、E 体は土壌中の推定半減期が 15～32 日間、Z 体は 91～166 日間、E と Z 合計でいきますと、半減期は 25～119 日間という結果になっております。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。何かコメントはございますでしょうか。

○臼井専門委員 私は、それほどコメントはないんですが、一応、土壌中だったでしょうか、先ほど示されました表 1 のところで、やはり E 体から Z 体に変化するということで、Z 体が活性ということも示されていますので、その辺のところの記述もあった方がよろしいのではないのでしょうか、と感じました。

○三枝座長 どうぞ。

○上路専門委員 土壌残留試験、水中運命試験では半減期が出ているんですけども、土壌中運命試験でもちゃんと半減期が取れているので土壌中半減期を入れていただきたいと思います。

それと、今までの総合評価部会の方で見ていたときに、土壌中運命試験とか、水中運命試験と比べますと、植物体の運命試験の方が記載量がずっと多いんですね。そうしますと、植物体内運命試験で何が欠けているのかといったら、やはり試験の方法、どういうものを散布したのかとか、あるいはここではやられていませんけれども、土壌処理をしたのかとか、そういう処理の方法によって代謝運命が変わってきますので記載して欲しい。あと最

終散布から何日間空けたのかというのが一つの情報だと思います。それを書いていただきたいというのがあります。

それと、今、臼井先生がおっしゃられた、E 体、Z 体が変わるということも植物体でも見られていますので、E、Z の比率が変わったということも、きちんと代謝として入れていただければと思います。

以上です。

○三枝座長 どうもありがとうございました。大変重要なことだと思いますので、事務局もその点を、例えば植物体内運命試験の方をもう少し書き加えたりとかをしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○都築課長補佐 わかりました。それでは、座長続けて説明させていただいてよろしいですか。

○三枝座長 はい、お願いします。

○都築課長補佐 7 ページ「6. 作物残留試験」について御説明させていただきます。

ジメトモルフ（E 体及び Z 体）を分析対象化合物として作物残留試験が実施されました。結果は、後ろの方の別紙 2 に示されております。

17 ページを御覧ください。ダイズ、アズキ、バレイショ、ハクサイ、いろんな作物に添加して作物残留試験が行われておりまして、この中で特に残留が多いのが、エダマメと小粒のブドウでございます。

このうち E 体につきましては、小粒のブドウで、3.14 mg/kg が最高値を示しております。Z 体につきましては、エダマメで 2.99 mg/kg というのが最高値になっております。

E 体、Z 体合計でいきますと、ハネギで収穫 7 日前に散布した 2.94 mg/kg、これが最高値となっております。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。臼井先生、何かコメントはございますか。

○臼井専門委員 特にはございませんけれども、E 体と Z 体、Z 体が活性ですけれども、一応 E 体が Z 体に変化するということを考えますと、やはり投与量とか、みんな合計で出しておりますので、これも最終散布から収穫までの日にちが、それぞれ作物によって違いますね。その点を反映していると、高い値と低い値とがありまして作物によって変わっていると理解しております。特にはございません。

○三枝座長 今の御発言で、収穫期までの日数とかを明記された方がよいということでございますか。

○臼井専門委員 ちょっとその辺も、従来、残留濃度を示すときに、いつもどういうふうに記載されていたかということで、従来どおりであれば、それはよろしいのではないかとのことだったんです。

○都築課長補佐 先生、17 ページのところに、PHI として PHI が 7 だと、収穫 7 日前に散布をいたしましたということで、一応、収穫前というか、散布した日数はここに書いてあるんですけども、これとは別にということでしょうか。

○臼井専門委員 私は、ここに記載されていれば、これで結構だと思います。

○三枝座長 よろしいですか。それでは、薬理試験の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○都築課長補佐 後作物残留試験が残っております。ただ、いずれも検出限界以下でございます。ダイコンとハクサイが 19 ページの別紙 3 のところに試験の概要が書かれておりますが、いずれも検出限界以下で後作物への影響はないだろうというような結果になっております。

○三枝座長 続けてお願いします。

○都築課長補佐 それでは、一般薬理試験の方に移らせていただきます。マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びネコを用いた一般薬理試験が実施されております。結果を 7 ページ、8 ページの表 2 にまとめております。

まず、中枢神経系への影響でございますが、ほとんど影響がないんですけれども、Irwin 法を用いた一般症状の試験において、全投与群で立毛、皮膚血流量増加が観察されております。

100 mg、300 mg 投与群でケージ内分散状態の増大、感情鈍麻、あえぎ呼吸が観察されております。

運動知覚神経系試験におきまして、ウサギの試験で、間接刺激による収縮の増強がございました。

静脈内投与によりまして、40 mg/kg で収縮の増強、50 mg/kg で死亡が観察されております。

呼吸、循環器系への影響ですが、静脈内への 100 μ g/kg 投与群で心拍数がわずかに増加しております。

自律神経系への影響は、ほとんど影響は観察されております。消化器系への影響では、雌で腸管運動の亢進が観察されております。

その他の試験で、抗炎症作用として、雄では低用量で炎症作用の促進が見られておりま

すが、高用量では抑制されております。

以上でございます。

○三枝座長 ありがとうございます。中澤先生、いかがですか。

○中澤専門委員 無作用量が記されていないことに関しては、なぜというのも変なんですけれども、特にこういうことは考えなくてよろしいのでしょうか。

○都築課長補佐 無作用量が記述されていないのは、最低用量で影響が出てしまったので、無作用量は設定できなかったということで、こう書いているんです。どうですかね。

○中澤専門委員 事実としてはそうかもしれませんが、私たちの感覚だと、作用が出なくなるところまで試験をするというのが普通な気がするんですけども、このままだともものすごい低濃度で何か出てしまう可能性が否定できないので、少なくともその点を何かで指摘することは必要だと思うんです。

○都築課長補佐 例えば、ヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長については、過去、やはりこれで NOAEL が取れていないという実験があつて、やるべきではないかというような御指摘を先生からいただいたことがあつたかと思うんですけども、これをヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長を毒性と取るかどうかというところで、あまり重大な毒性と取らなくていいのではないかということで、この部分については NOAEL が取れていなくても、そのときには問題にしなかったというのがあります。

ただ、先生御指摘のとおり、ウサギの筋弛緩とかは大事なところと見るべきかと思いますので、これはものによっては、ウサギの試験は後ほど別の発生毒性試験とかでも出ていますので、そちらの方でより低用量のところで毒性が取れているかどうかという点と併せて御覧いただいたらよろしいかと思います。

○三枝座長 今のは、かなり重要な御指摘だと思うんですけども、鈴木先生、今までいろいろと審査されてきて、こういうのは話題に挙がらなかったんでしょうか。

○鈴木調査会座長 事務局から一つの例が話されたんですが、基本的には薬理作用ということで、比較的短期間の反応を見るという話になっているので、状況によって、ものによるわけですが、無作用量が見つからないような場合には、より長期間の試験の中で、これらに関連する項目については、特に注意深く見るという形で解消してきました。およそそんな形になっております。

○三枝座長 ありがとうございます。中澤先生、他には何かございますか。

○中澤専門委員 ありません。

○三枝座長 ありがとうございます。それでは、次に行きたいと思います。

では、急性毒性試験の方をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 御説明します。9 ページ「9. 急性毒性試験」です。

ジメトモルフ原体、原体中の E 体、Z 体並びに原体混在物として植物で見られた代謝物 (J) について急性毒性試験を実施しました。

結果は、表の 3 に示されておりますが、いずれも急性経口 LD₅₀ は普通物相当でありまして、E 体及び Z 体の急性経口毒性に差は認められませんでした。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。これは、松本先生、何かコメントはございますか。

○松本専門委員 特にございません。今、御指摘がありましたけれども、普通物ということで、非常に LD₅₀ 値も大きいですし、問題ないと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。では、次をお願いいたします。

○都築課長補佐 「10. 眼・皮膚刺激性及び皮膚感作性試験」について御説明申し上げます。

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験、それから皮膚一次刺激性試験、それから CrI (HA) BR 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されました。

眼に対する刺激性は軽微であり、皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められませんでした。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。影響がなかったということなんですけれども、松本先生、どうですか。

○松本専門委員 それで結構だと思います。

○三枝座長 では、次に行って亜急性毒性試験をお願いします。

○都築課長補佐 「11. 亜急性毒性試験」について御説明させていただきます。

90 日間の試験がラット、イヌ、それから別の種類のラットで行われております。

まず(1)番の SD ラットを用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験でございます。

それから、回復群として別に 2 群が用意されております。本試験におきまして、いずれの用量群にも毒性所見は見られませんでしたので、無毒性量は最高用量の 10 ppm と判断されました。これは農薬抄録、EPA とともにこの判断をしております。

(2) 番としてイヌを用いました 90 日間の亜急性毒性試験です。ビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験です。

本試験において、1350 ppm 投与群で、雄にアルカリホスファターゼの増加及び前立腺の線維症を伴う重量の減少が見られましたので、無毒性量は 450 ppm と判断されました。

これは農薬抄録、EPA とともにこの数字で NOAEL を取っております。

(3) 番の 90 日間神経毒性試験です。Wistar ラットを用いた混餌投与による 90 日間神経毒性試験が実施されました。

本試験において、2400 ppm 群で雌雄に摂餌量減少を伴う体重増加抑制が見られましたので、無毒性量は 800 ppm と判断されました。

なお、神経毒性は認められませんでした。この試験は EPA では判断材料とされていません。

(4) 番の 28 日間亜急性毒性試験、これを E 体、Z 体で行っております。Fischer ラットを用いた E 体、Z 体の強制経口投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施されました。本試験の結果、E 体、Z 体いずれにおいても 100 mg/kg 体重の群の雌雄で、肝細胞脂肪空胞化が認められましたので、無毒性量は 10 mg/kg 体重/日と判断されました。

亜急性毒性については、以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。松本先生、何かございますか。

○松本専門委員 特にはございません。この物質はどうやら高用量で肝毒性が若干あるようですけれども、低用量でそうはっきりした影響がないんだと思いました。結構だと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。私も安心だなという印象はあります。

では、慢性毒性及び発がん性をお願いします。

○都築課長補佐 御説明します。まず、(1) 番の 2 年間慢性毒性試験、これはラットを用いた試験です。SD ラットを用いました混餌投与による 2 年間の慢性毒性試験が実施されております。本試験において、750 ppm 群の雌で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は 200 ppm と判断された。これは抄録に書いてあります。

それから、EPA の方では、最小毒性量は、雄では 99.9 mg/kg、これは体重の低下と動脈炎の頻度上昇、雌では 57.7 mg/kg、これは体重の低下及び肝のくもり硝子様病巣の頻度上昇といたしまして、雄と雌で違う NOAEL を取っておりまして、無毒性量は雄で 36.2 mg/kg 体重/日、雌で 11.9 mg/kg 体重/日としております。

これは、後で御議論いただきたいんですけれども、農薬抄録の方は、雌だけで体重増加抑制が認められて、雄、雌ともに 200 ppm の方を NOAEL にしてしまっているんですが、これが妥当かどうかというところ、ちょっと後でお考えいただきたいと思います。

(2) 番、イヌの 1 年間慢性毒性試験について、ビーグル犬を用いまして、混餌投与による 1 年間慢性毒性試験が実施されております。本試験において、1350 ppm 群で雌雄に

アルカリホスファターゼの増加、それから肝重量の増加、雄では更に肝脂肪滴の増加、前立腺重量減少が認められましたので、無毒性量は 450 ppm と判断されました。これは農薬抄録、EPA とともに同じ判断です。

(3) 番の 2 年間発がん試験、ラットを用いて行われております。SD ラットを用いた混餌投与による 2 年間発がん試験が実施されました。本試験において、750 ppm 群の雌で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は 200 ppm、これは雌雄ともに 200 ppm と判断されました。なお、発がん性は認められておりません。

以上が農薬抄録に書かれております。

また、EPA の方では体重増加量の低下に基づきまして、最小毒性量は雄で 94.6 mg/kg、雌で 46.3 mg/kg といたしまして、無毒性量を雄で 33.9 mg/kg 体重/日、雌で 11.4 mg/kg 体重/日としております。

農薬抄録の方の雄の 8.8 mg/kg 体重/日というのが、後で ADI の設定根拠になっておりますので、注意して御覧いただきたいと思います。

(4) 番でございます。マウスの 2 年間発がん性試験でございます。ICR を用いた混餌投与による 2 年間発がん試験が実施されております。本試験において、1000 mg/kg 投与群で、雄に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日、実測値では雄 98.0 mg/kg 体重/日、雌 96.8 mg/kg 体重/日と判断されました。発がん性は認められませんでした。これは農薬抄録、EPA とともに同じ判断です、

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。議論する前に確認したいんですけれども、例えば

(1) の 2 年間のラットの毒性試験なんですけれども、EPA で 99.9 mg とあるのは、混餌は農薬抄録で示されているような 2000 ppm とか、そういうことかというと、99.9 mg というのは何 ppm に相当するんですか。

○都築課長補佐 これは、EPA も農薬抄録も実は基になっている実験は同じ実験でございますので、それぞれ用量は対比しております。200 ppm のところが 9.4 と 11.9 で、750 ppm のところがそうだと思います。すみません、2000 ppm のところです。

○三枝座長 そうすると、EPA は体重増加抑制は取らなかったということなんですか。

○都築課長補佐 先生の今の御指摘は、13 ページの一覧表を見ていただくとわかりやすいと思うんですが、投与量、13 ページの表の 5 のところです。ppm と mg/kg という実際の摂取量が対比できるようになっておりまして、EPA の方では、750 ppm のところを取っていないということになります。750 ppm で観察された体重増加抑制を採用していないと

いうことが言えるかと思います。

○三枝座長 この表によると、90日間亜急性毒性で投与量で750 ppmは欠落していますね。表5の一番上です。

○都築課長補佐 表の一番上ですか。

○三枝座長 すみません、間違いました。EPAは750 ppmは取っていない。

○都築課長補佐 取っていないですね、EPAは。多分農薬抄録がおかしいかと思うんですけども、750 ppmで体重増加抑制が認められたのは雌だけですので、雄は体重増加抑制がそもそもありませんでしたので、EPAが750 ppmの雄の体重増加抑制を取らなかったというのは、ある意味当然ですね。

○三枝座長 先ほど御指摘いただいた雄と雌で、それぞれ表現した方がいいんじゃないかということと関わってくると思うんですけども、このことに関して、皆さんいかがでしょうか。雄のNOAELと雌のNOAELということで、表現が、農薬抄録では雄が出てこないです。

この辺は、松本先生、いかがですか。

○松本専門委員 難しい問題で、わからないんですけども、私も教えていただきたいんですけども、雄と雌のNOAELをつくったときに、それを最後にどうまとめるんですか。数字として、ある実験データを、このデータから雄がこうである、雌がこうであるというのは、実験データからそう書けば、それで済むんですけども、それで今度ADIに持っていくときに、それをどうされるんでしょう。そこがちょっと私はわからない。

○鈴木調査会座長 ちょっと悩ましい話で、この抄録が何でこういうふうに書いてしまったのかわからないんですけども、少なくとも、この調査会になってからは、雄、雌で別々のNOAELを出すことになっているんです。

その上で、NOAELのうち、どちらか低い方、あるいは全部の実験の中で最も低いNOAELを用いてADIを算出するという形になっておりまして、これは見るところ、1997年の初回農薬登録の話のところでは、このときは恐らく安全性評価委員会がいろいろ絡んでいたと思うんですけども、それを経た上でこういう書き方になっているのかなと思って、ちょっと悩んでいるんですけども、その当時から別々に出していたという記憶なのでわからないんですけども、その辺はわかりますか。

○都築課長補佐 過去の経過はわかりませんが、私が言うべきかどうかわかりませんが、従来、このような場合には、雄で体重増加抑制が見られておりませんので、雄ではより高いところをNOAELにして、雌では750 ppmで体重増加抑制が見られていますの

で、それなりの NOAEL、雄と雌で大分数字が違うというのは、従来ですと、そういう結論にしております。

○三枝座長 より低い方を取るということで、それほど問題ではないと解釈してもよろしいんですか。

○都築課長補佐 雄、雌別に分けて、雌のところで 750 ppm で体重増加抑制が出ていますので、そちらを取って、雌については 200 ppm の投与群が NOAEL である。ただ、雄については、750 ppm 投与群のところを NOAEL にするということです。ワンランク上のところを取る。

○松本専門委員 そうしたときに、根拠といいますか、例えばどうして雄が高かったのか、性差があったのかということをごどこかに書いておかなくてよろしいのでしょうか。こうやって見ていったら体重増加抑制なりがあった、なかった、そういうことで雌雄差が NOAEL にあった。だけれども、なぜそれはそうなったのかという一言が必要ではないかという気がするんです。

○都築課長補佐 わかれは勿論書いておいた方がいいと思うんですけども、毒性の発現で性差が出るというのは、代謝のところ、代謝のプロファイルが雄、雌で全然違うと。その結果として、毒性に性差が表われていますというのがときどきございますので、そういう場合には、わかる範囲で書かせていただいております。

ただ、今回の件について、わからないから、これがわかるまで ADI を設定できませんとするほどの重要な問題かどうかというのは、御判断いただければと思います。

○三枝座長 松本先生、どうでしょう、それほど重要ですか。

○松本専門委員 いや、結論的に流れとして特に大きな問題にはならないという認識は持っています。

○三枝座長 ありがとうございます。では、慢性試験あるいは発がん性全体を見て、何かございますか。

松本先生、ありますか。

○松本専門委員 特にございません。

○三枝座長 玉井先生、いかがですか。

○玉井専門委員 今の点ですけども、例えば、マウス、ラット等でそういう性差があったとしても、結局大事なことはヒトでしょうから、ヒトへ行ったときには、またわからないんですね。薬物代謝だとか、そういうことは性差でもありますし、種差というのはもっと激しい可能性がありますので、性差のことをどこまでここで真面目に論じるかということ

とになるんですけれども、薬物から見ると、ほとんど当てにならないという考え方も実際にはあるんです。ですから、ここではあまりそこを詳しく論じて、結果としてはヒトのときを論じるときに、あまり有意ではない可能性も残っているので、そっちの値を取ればいいような感じがするんです。

○三枝座長　ありがとうございます。

鈴木先生、お願いします。

○鈴木調査会座長　性差、種差、それは確かにヒトに外挿するときにとっても重要な問題なんです。それで、初回に登録というようなことでデータが出てきたときなどに、事と次第によっては、その機序を明らかにする。なぜ性差が見られるのかといったようなことをコメントとして出して、ガイドラインだけではなくて、別の実験をしてもらおうといったようなこともやっております。

種差に関しても同様でして、あまりにもイヌとネズミとの間で差があるとか、そういったようなときには、ヒトは一体どちら側の代謝に属するんだといったようなことで、コメントを出す場合がある。

今回のところは、既に1回登録されていて、なおかつ外国でも審議されているという状況があって、これは非常に気になるところではあるんだけど、どの程度の問題かというところで、今回、世界的に通用しているものであれば、あえて更にデータを求めるというところまでしなくてもいいのかなという意味合いで事務局から説明があったものと思います。

○三枝座長　どうもありがとうございます。では、次に進みたいと思います。

○都築課長補佐　先生、ちょっと11ページの一番上のところ、750 ppmの雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄、雌ともに200 ppmと書いてしまっているんですけれども、これがADIの設定根拠にもつながるところですので、このところは農薬抄録の書きぶりがいいのか、それとも雄の750 ppmのところを影響なしと見ているEPAの方が妥当なのか、ここだけ結論を出していただけるとありがたいんですが。

○鈴木調査会座長　念のために、今の(3)のところなんですが、これは実際は(1)のところと並行してやられている実験で、同じようなことが現象として起こっていますから、恐らくADIを決めるための(3)の方の問題になると思いますので、ですから、表現は恐らく(1)も(3)も変えないといけないと思います。

○三枝座長　わかりました。では、この辺をもう少し審議したいと思いますけれども、松本先生、いかがですか。

○松本専門委員 先ほど結論的にはというお話を申し上げたのは、ADIを求めるときの資料として、8.8 とか 10 mg/kg の数字が出てきていますので、そういう意味で、細かく議論する必要はないかなという気はちょっとしたんですけれども、お答えになっているかどうか。

○三枝座長 8.8 という数字が、かぎになっているわけですね。

○都築課長補佐 8.8 のところは、実は体重増加の抑制が出ていけませんので、もう一個上だよということになると、雄が 33.8 になって、全体で一番小さい数字というのが、この投与群の雌の 11.3 の方になるかと思います。

○鈴木調査会座長 ただ、(1)の方と比較をすると、(1)でも雄が 9.4 というのになっているので、これも上の方に上がってくるから消えますということになるんです。

○三枝座長 200 ppm ということですが、これは摂餌量の問題で、この数字の差が出てくるんですか。

○都築課長補佐 そうです。実際に食べた量を体重 g 当たりで割ったり、あとどれぐらい食べたかというのを餌の残っている量から調べたりして、摂餌量を求めていきまして、その関係で細かい数字の違いが出ています。

○三枝座長 なかなか悩ましいところです。どなたか御意見ございませんか。大谷先生、何かございますか。

○大谷専門委員 9.4 あるいは 8.8 を取る科学的理由というのが、今の議論を伺っておりますと、ないように私は思うんですが、11 コンマ何がし、雌の方を取って、それをベースに基づかざるを得ないんじゃないんでしょうか、そう感じました。

○三枝座長 今の大谷先生の御発言で何かございますか。今、雌の 11.3 という御提案がありましたけれども、これでいかがでしょうか。

中澤先生、いかがですか。

○中澤専門委員 それでいいと思います。

○三枝座長 松本先生はどうですか。

○松本専門委員 結構です。

○三枝座長 では、この会といたしましては、雌の 11.3 を採用するということで、結論を出したいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、次に行きたいと思います。生殖毒性の方をお願いします。

○都築課長補佐 生殖発生毒性試験について御説明させていただきます。

まず(1)番、SD ラットを用いて、混餌投与による2世代繁殖試験が実施されております。

す。1000 ppm 群で P 世代の雌に体重、体重増加量及び摂餌量の低下が認められました。同群では、児動物に切歯萌出のわずかな遅延も見られましたが、申請者は毒性学的な意義はないと判断しております。

いずれの用量群においても、繁殖に対する影響は認められておりません。したがって、本試験における無毒性量は親動物では、雄で 1000 ppm、雌で 300 ppm、児動物では 1000 ppm、繁殖能力に関しては、1000 ppm と判断いたしました。

EPA は、1000 ppm 群の児動物に見られた切歯萌出の遅延を毒性影響とみなして、この所見に基づいて児動物に対する無毒性量を 300 ppm としております。

(2) 番の発生毒性試験ですが、SD ラットの妊娠 6～15 日に強制経口投与して発生毒性試験が実施されております。

本試験において、160 mg/kg 体重/日の群で、母動物の体重増加抑制、摂餌量減少及び早期吸収胚の軽度の増加が認められましたので、及び早期吸収胚の軽度の増加が認められましたので、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児ともに 60 mg/kg 体重/日と判断されました。催奇形性は認められておりません。

それから、ウサギを用いました発生毒性試験です。NZW 種の妊娠 6～18 日に強制経口投与して、発生毒性試験が実施されました。

本試験において、650 mg/kg 体重/日の群で、母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が、300 mg/kg 体重/日群で、ごく軽度な母動物の体重増加抑制が見られましたので、無毒性量は母動物で 135 mg/kg 体重/日、胎児で 650 mg/kg 体重/日と判断されました。催奇形性は認められませんでした。

なお、EPA の方では、母動物に対する最小毒性量を 650 mg/kg 体重/日、無毒性量を 300 mg/kg 体重/日としております。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。これに関して、大谷先生、何かございますか。

○大谷専門委員 EPA と農薬抄録で、(1) の方で切歯の萌出の遅延、(3) の方で体重抑制、母動物の体重抑制に関してはちょっと評価が分かれているわけなんですけど、こういう場合、まず、両方とも統計的に有意である。統計の手法が適当であるかどうか、私も必ずしも統計の専門家ではありませんので、わからないんですけども、まず、統計的に有意であると認めたにもかかわらず、もし、そうだったとすると、なぜ毒性学的意義がないと判断するのか、私はちょっとわかりかねたわけです。そういう項目として挙がっていて、それを有意であると認めた以上は、やはりそれは毒性と厳しく取るべきではないかなと思

います。

体重減少にしても、切歯の萌出にしても、生物学的な意味というのが勿論あるわけですが、項目として、それを取っている以上は、きちんとした統計的手法で見つかったのであれば、それはやはり取らざるを得ないのではないかと思います。

そういう意味では、(1)の方は、EPAの方が厳しい、それから(3)の方は農薬、抄録の方が厳しい、そちらを取るべきではないのかというふうに思いました。他は、特にございません。

○三枝座長 ありがとうございます。鈴木先生どうぞ。

○鈴木調査会座長 ちょっと議論しないといけないと思うんですが、最初の切歯萌出のところというのは、農薬抄録の150ページの表をちょっと御覧ください。表3というところですよ。切歯萌出割合%の経時的变化ということで、要するに生後10日～13日までの何%の動物が切歯を萌出してきたかというのを経時的に追いかけています。

一応、大体が13日ぐらいのところで切歯萌出は普通終わるという形のことでして、個体別に見ると、多少の早い遅いはありますよという話になります。

個別の形で日にちごとの比較を対照群で行いますと、1000 ppmのところでは、若干比較世代によって異なりますけれども、特に早いところで出てくるのは少ないように見えてきます。

ところが、最終的に切歯萌出のところを見ますと、13日のところでは、ほとんど九十九コンマ何%から100%ぐらいの話のところ、ものによって九十八コンマ何ぼというところが低いところではあるんですが、ほとんど問題ない。要するに背景の範囲内で、この程度の成長の問題というのは、問題にするに当たらないという判断が日本の旧安評の判断だったと考えられると思います。

ですから、これは統計的に何もという話のことではなくて、実際上の問題として、正常の成長範囲内であるというふうに判断したということですね。

EPAは、今、大谷先生が言われたようなことだと思うんですが、途中の話で、初期に出てくるのを影響だというふうに言っているんですが、私はそれはちょっと過剰に影響を取り過ぎていると思います。

それから、体重増加抑制のところは、また後ほど見るとして、(2)のラットの発生毒性試験なんですけど、これは160 mg/kg体重群、35～36行目なんですけど、早期吸収胚の軽度の

増加というのは、これは取ってはいけない所見だと思います。投与時期と重なっております。

せん。ですから、ここの部分は省いてください。「摂餌量減少」まで、摂餌量減少が認められたのでということで無毒性量はこの用量で構いません。

さて、体重増加抑制でウサギの話なんです、155 ページ以降のところの話なんです、体重増加抑制のところというのは 650 のところで、157 ページの母動物に対する影響というところ出てくるんですが、基本的に投与期間のところ、体重の増加抑制が見られる形になっています。

そうすると、本試験では体重増加抑制と摂餌量の低下というのが 650 mg/kg 体重/日で認められているので、その下が 300 mg/kg 体重/日で、軽度の体重増加抑制を日本では影響と見たということになっているんですけれども、これについては、統計的な有意差がないわけですね。この「軽度な」というのがどこの部分を指しているのかというと、非常にわかりにくいですね。平均値をずっと見ていったときに、妊娠の 6 日のところで対象が 3.8 kg に対して、300 mg/kg 体重/日のところで 3.7 kg、12 日で 4.0 で 3.7 kg、これは初期のところですから、あまり関係ないところなんです、後ろの方に行っても、18 日のところで 4.1 と 3.9、最終的に 28 日のところで 4.3 と 4.1、わずか 200 g ぐらいの話で、当然これはばらつきもあることでしょうし、統計検定すると差がない。これを特に影響だと見る理由は、私はないと思います。

ですから、個別にデータを見たときにどう判断するかということを中心にしてやっていけばよいと思うのであれなんです、そうすると、こちらは EPA の判断の方がよかったというふうになるんでしょうか、ちょっとよけいなことを申しました。

○三枝座長 ありがとうございます。なかなか悩ましいところでして、大谷先生がおっしゃったように、1つの実験として比較して統計的に有意があった場合には、それは認めなければいけないんですけれども、一方で、ヒストリカルというか、経験的にこの程度だったら許容範囲ではないかという判断も絡んでくるので、今、鈴木先生がおっしゃったところは、なかなか悩ましいところなんですけれども、その辺に関してはいかがでしょうか。

○大谷専門委員 鈴木先生のおっしゃることは、大変よくわかるんですけれども、もう一つの考え方としましては、ゴールが追いついたとしても、そのカーブがこうであるのか、こうであるのか、その成長過程が、例えば人間の子どもであると、小学生で、6年生で追いついても2年、3年で遅れていたということがその子の成長にとって、全く無意味ではないという考え方もあると思うんです。そこはどういうふうにとらえるかということ、ディスカッションされるべきだと思うんですが、事実としてへこんでいるところがあるというのは、全く意味がないかということ、そうとも言い切れないのではないかというふうに

思います。

ですから、そこを厳しく取るか、それほど意味はないんじゃないかと取るかというところだと思うんですが、これは動物でいかに論じていても、結局ヒトでどうなるかということが問題で、そこにつながっているような何か他の例があれば、ゴール点は同じポイントで、同じ高さでも途中がへこんでいるというような実験データが出ていて、ヒトでそれを立証して、確かに問題なかったか、ちょっとでも問題があったかというような事例を、やはり慎重に検討すべきであろうとは私は思います。

以上です。

○鈴木調査会座長 原則は確かにそういうことでして、人間の場合は、生後発達等々にしても、非常に綿密な指標がつくられておりまして、定期検診などでいろいろ見ていくというような話があるんですが、動物の場合も一応生後発達のところで、例えば物理的に歯が生えた、眼が開いたというようなところでの基礎データというのは確かにあるんです。

ところが、現実はそのデータをヒトに外挿しようということになると、なかなか今のところはよいアイデアがなくて、とりあず、あまりにもひどいという話のところで危惧されるような場合はというので、ちょっと非科学的な表現になるんですが、そういう扱いになっております。

今回の場合のところは、恐らく切歯の萌出の話がなくなってしまったような、例えばダイオキシンで見られるような暴露の問題とはちょっと違う。實際上、普通のまともな歯が生えてきているということで見て悪くはないんじゃないかと判断しております。

○三枝座長 ありがとうございます。なかなか難しい議論で尽きないんですけども、時間の都合もありますので、次の遺伝毒性の方に進みたいと思います。よろしく願います。

○都築課長補佐 「14.遺伝毒性試験」について御説明申し上げます。

ジメトモルフの各種遺伝毒性試験が実施されておりまして、結果を表4にまとめております。染色体異常試験のうち2試験では、細胞毒性の見られる濃度で、弱陽性でしたが、それ以外の試験結果はすべて陰性でした。ジメトモルフの原体混在物及び植物代謝物であるケト体(J)の細菌を用いた復帰突然変異試験も実施されました。代謝活性系の有無にかかわらず、結果はすべて陰性でございました。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。これは特に問題ないと思うんですけども、残念ながら佐々木先生がまだいらしていません。

○都築課長補佐 事前にコメントはいただいております。

○三枝座長 何かございませんでしょうか。ないようですから、次をお願いします。

○都築課長補佐 それでは、最後のまとめです。

規制対象化合物と各種試験の中で最も低い無毒性量というところを見させていただきたいんですけれども、これまでのところ、代謝物にも親化合物に比べて強い毒性が見られていないということもございますし、ジメトモルフ本体を規制対象の化合物として、最も低い無毒性量につきましては、先ほど御議論ございましたもののうち、表の 5 で一覧をばっと御覧いただきますと、ラットの 2 年間慢性毒性発がん試験の 9.4 というのと、2 年間発がん試験の 8.8 というのが農薬抄録の方では一番小さいんですけれども、これはそれぞれ NOAEL として取らなくていいだろうということでしたので、そうしますと、一番低いのが、ラットの 2 年間発がん性試験の雌で見られました 11.3 であろうということが言えるかと思います。

ですので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除しますと、0.11 mg/kg 体重/日を ADI の候補とすることができるかと思います。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

先ほども御審議いただきましたけれども、ラットの 2 年間の発がん試験で、雄の方の 8.8 とか 9.4 というのは低過ぎるのではないかという議論があって、皆さんの御同意を得て、雌の 11.3 を最低のものと考えていいと思います。

ですから、この部会といたしましても、今、都築さんの方から御指摘がありましたように、ADI は安全係数 100 で割りまして、0.113 というふうにしたいと思いますが、いかがでございましょうか。よろしいでしょうか。

○臼井専門委員 今、三枝先生がおっしゃったようなところで、普通は何けたで表記するのでしょうか。

○都築課長補佐 評価書に書かれております試験データについては、有効数字が 3 けたでそろえております。そして ADI については有効数字 2 けたでそろえております。

○三枝座長 そうすると、0.11 ということでよろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○三枝座長 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、一応この部会の結論が出ましたので、今後の進め方については事務局から御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告し、その後、国民の皆さんから意見、情報の募集を行う予定です。

農薬評価書の案につきましては、本日たくさんの御指摘をいただきましたので、これを踏まえて修正して、また後ほど先生方に、これはeメールか何かでお送りして御覧いただきたいと思います。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

それでは、引き続きましてフェンブコナゾールについて審議したいと思います。また先ほどと同じように、経緯を含めて事務局の方から御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 フェンブコナゾールにつきましては、先ほど審議したジメトモルフと同様に、農薬適用拡大の申請がなされておりました、また同時に、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておりました、平成18年2月27日、それから平成18年7月18日付けで厚生労働大臣より意見聴取がされております。

評価資料につきましては、事前に先生方に送付しておりました、担当分野ごとにそれぞれ御確認いただいているかと思います。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。それでは、審議を始めたいと思います。また、それぞれの説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 まず5ページを御覧いただきたいんですが、一番下の6番のところに構造式が書いてあります。これがフェンブコナゾールでございます、構造の中に不斉炭素を1つ含みまして、光学異性体が存在いたします。R体とS体の比率は、おおむね1対1でございます。

それでは、動物体内運命試験から御説明させていただきたいと思います。

各種試験には、フェンブコナゾールのフェニル環を ^{14}C で標識したもの及びトリアゾール環を ^{14}C で標識したものを使用しております。放射能濃度、代謝物濃度は特に断わりがない限りフェンブコナゾールに換算して記載しております。

まず、薬物動態試験です。(1)からSDラットを用いまして、 ^{14}C でフェニル環を標識したフェンブコナゾールを体重1kg当たり1mg、それから100mg、それぞれ単回経口投与いたしまして、薬物動態試験が実施されております。

血中または血漿中において $T_{\max}$ は、1mg/kg体重投与群では3時間、100mg投与群で

は 3 時間から 6 時間でした。C_{max} は、1 mg 投与群の方では 0.049～0.117 μg/g、100 mg 投与群では 8.99～13.5 μg/g でした。

以上が、農薬抄録と JMPR のレポートの記述でございます。

更に JMPR のレポートでは、100 mg/kg 体重投与群では二相性の排泄パターンが認められ、急速な α 相と緩慢な β 相が認められたという記述がございます。

「(2) 排泄」について御説明いたします。

先ほどと同様、SD ラットにフェニル環を標識したフェンブコナゾールを低用量、高用量、それから反復経口投与いたしまして、排泄試験が実施されております。

低用量投与群では、経口及び静脈内投与後、それぞれ急速に排泄されまして、96 時間までには尿中に 6.67～10.2%TAR、糞中に 77.2～91.4%TAR が排出されました。投与放射能の大部分は糞中に排泄され、また静脈内投与直後に糞から排出されたことから、胆汁排泄がフェンブコナゾールの主要排泄経路であるものと推測されました。

これが農薬抄録の書きぶりでございます。

反復投与群では、投与後、96 時間までに尿中に 7.63～9.98%、糞中に 82.3～83.7%が排泄され、排泄プロファイルは単回投与の場合と類似しておりました。高用量投与群では、投与後、96 時間までに尿中に 5.46～12.6%、糞中に 75.6～76.7%が排泄され、排泄は低用量投与群より緩慢であり、雌では尿中の排泄割合がやや高いという傾向が見られましたが、排泄パターンに顕著な性差は認められませんでした。

また、胆管カニューレを施しました SD ラットにフェニル環を標識したフェンブコナゾールを 1 mg/kg 体重単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施されました。投与後 3 日までに胆汁中に 79.1～87.1%が排泄され、そのうち 64.2～85.8%が投与後 24 時間以内に排泄されました。全体として、投与放射能の 87.7～91.1%TAR が吸収されました。

次に「(3) 体内分布」でございます。

SD ラットにフェニル環を標識したフェンブコナゾールを低用量、高用量、それから反復経口投与いたしまして、96 時間後に解剖して、臓器組織中の放射能濃度を測定いたしました。

また、新たに設けた 100 mg 投与群 12 匹を投与 1 時間後、6、24、48 時間後にそれぞれ 3 匹ずつ解剖いたしまして、各臓器中の放射能濃度を測定いたしました。低用量投与群では、いずれの経口投与、それから静脈内投与群においても 96 時間後における組織中の放射能濃度は肝臓を除いてほとんど検出されませんでした。

高用量投与群では、投与後 96 時間においても組織中に放射能濃度は高く、肝臓、腎臓、

副腎で最も高いという傾向が見られました。

また、経時的に解剖した 100 mg/kg 体重投与群では、投与 6 時間後に組織中の放射能濃度が最高に達し、その後は投与 96 時間後まで引き続き低下していきました。検査したいずれの投与群でも投与 96 時間後のカーカスからは 1%未満の放射能が検出されたのみでありました。

引き続きまして「(4) 代謝物同定・定量」に移らせていただきます。

これは、抄録の 259 ページに代謝マップが書かれておりますので、よろしかったらこちらを御覧いただきながら聞いていただければと思います。

それでは、御説明いたします。SD ラットにフェンブコナゾールを低用量、高用量、それから反復経口投与いたしまして、投与後 2 日間に採取した糞、尿及び胆汁におけるフェンブコナゾールの代謝物の同定と定量試験が実施されました。

糞の酢酸エチル、ブタノール、水及び抽出残渣の画分から回収された放射能は、それぞれ投与量の 48.9~68.8、5.77~14.2、0.92~2.57 及び 9.92~24.5%TAR でした。一方、尿の酢酸エチル、ブタノール及び水画分ではそれぞれ投与量の 2.42~6.64、2.13~4.60 及び 0.71~2.57%TAR でした。

酢酸エチル抽出物からは親化合物の他に、主に水酸化及び酸化代謝物が検出されております。主要代謝物は H、I、J、E、K、L、M、N、D、F 及び Ba でした。また、ブタノール抽出物から検出された主要代謝物は、これらの加水分解代謝物のグルクロン酸及び硫酸抱合体でした。水画分には極性代謝物が含まれておりました。胆汁中の主要な抱合代謝物はグルクロン酸抱合体でした。雌雄ともに群間で全体的な代謝プロファイルに顕著な差は認められませんでした。幾つかの代謝物では、雌雄で量的な差が認められました。

以上の結果から、フェンブコナゾールは酸化/加水分解並びにグルクロン酸抱合、硫酸抱合等の広範な生体内変換を受け、動物体外へ急速かつ広範に排泄されることが明らかとなりました。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。玉井先生、表現も含めていかがでしょうか。

○玉井専門委員 基本的には、さっきと同じようなことなんですけれども、具体的に言うと、これは T_{max} と C_{max} とあってわかりやすいんですけれども、 C_{max} なんかを見ると、ほぼ投与量に比例している。つまり、1 mg/kg から 100 mg/kg までやると、大体 100 倍ぐらい濃度が上がっていますので、この範囲内だとすると、線形な体内動態ということで、非常にわかりやすいというか、予想が付きやすい。タイプとしては安心な方の化合物だと

思います。そういう点ではいいと思います。

最初のページの 16 行目、高用量では二相性のパターンが認められたというのは、基本的には図としては 237 の図から来ていると思うんですけども、これは低用量だと、その前のページの 236 になると思いますけれども、ここは定量限界以下だということだけなので、この書き方という、いかにも高用量だと特別なことが起きているように取れてしまうんですけども、そうではなくて、実際には定量限界がどこかによって変わってきますので、この書き方だと、非線形の影響を強く感じますので、間違った解釈になる可能性がありますので、あえて書く必要があるか、あるいは低投与量のときには、定量限界でそこが見えなかったという形にするか、そうした方が間違いは少ないような気がします。

○鈴木調査会座長 ちょっと教えてもらいたいですけれども、今の 237 ページの図でそういう話が見えるかなということですね。それを見ると、丸の方のグラフからすると、確かに $T_{1/2\alpha}$ 、 β のところで β が長いと見てしまうんですけども、この丸の方は、実は血球の方でしょう。血漿の方は三角の方なので、必ずしも $T_{1/2\beta}$ が長いという話にもなっていないですね。私は、この記載を抜いた方がいいと思っているんです。

○玉井専門委員 私も、そんなに問題じゃないので抜いた方がいいと思いますし、そして、今、先生がおっしゃったように、ここで少し気になったのが、どう表現していいかわからないんですけども、血中と血漿が同じレベルで書いてあってもあまり意味はなくて、むしろ血漿中濃度でいいと思うんです。血中というのは、血球中への移行を表わしているわけですから、これは一個の組織移行と通常は考えます。だから、こういう場合はどちらかというと、血漿中濃度あるいは血漿で考えて、そこで論じた方が私はいいと思います。

○鈴木調査会座長 ものによっては、血球に分布することで、実は血球が壊れるとか、毒性の問題と関係することがあるので、両方データがあれば、それは出しておいてもらえばいいと思います。

○玉井専門委員 だから、そういうときは、血球分配率という形で出していただいて、非常に高い場合には注意しなければいけないとした方がわかりやすく、ここの書き方だと、今のところに戻ってしまうんですけども、13 行目から書いてある「血中または血漿中」と一まとめに書いてあって、でもこれは全然意味が違うんです。ですから、これは血漿中濃度なりに変えてしまっ、この範囲というのは、雄と雌の間ですから、そこを正確な表現にして、なお、血中濃度は血漿とほぼ変わらなかったということで、これは 1 対 1 ぐらいで最後にいっているということを意味しますので、そういうふうに分けた方が正確だと思います。

○三枝座長 とても重要な御指摘なので、その辺のことを踏まえて書き直していただければと思います。

他にございますか。

○玉井専門委員 幾つかあって、今のは最初の(1)のところですけども、括弧付けで書いてある $T_{1/2}$ は、どこから計算されたんですか。187 時間というのと 50 時間あるいは 7 時間ですか、これはこのグラフから勝手に読まれたということですか、それはそれでいいんですか。

○鈴木調査会座長 取ってしまった方がいいんじゃないですか。

○玉井専門委員 私もあまり必要ではないかなという気がします。

○都築課長補佐 これは JMPR のレポートの記述をそのまま翻訳して載せたんですけども、削除させていただきます。

○三枝座長 お願いします。

○玉井専門委員 あと排泄の方も特にはありませんけれども、これは線形なのでわかりやすいので、もう一つ表現として気になったというのは、次の 7 ページの 13 行目、ここにあって「96 時間後のカーカスからは」という表現があるんですけども、これはなぜこうなったかという、多分この組織に一番残存量として多く見られたということが原因だと思いますので、最も多量の残存量が見られたとか、例えばそういう形容詞を付けたカーカスというふうにしていいただければ、他のところは少ないという理解をするはずなので、その一言を加えていただけたらと思います。

代謝等については、種差もあるので、さっき言ったみたいに難しい判断になるんですけども、全体としてはフェーズ I、フェーズ II 代謝がスムーズに進むような形の化合物だと思いますので、これに関しては、その不安が少なそうだなという感じで受け止めました。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。カーカスの部分は削除してもよろしいですか。

○都築課長補佐 この評価書の位置づけなんですけれども、かなり専門的な内容ではあるんですけども、国民の方に広く一般に見ていただくという意味の位置づけですので、カーカスというのを言葉として理解してくださる方もあまりいないのかなと思うと、あまり書いても意味がないような気もいたします。

○玉井専門委員 実際にカーカスとは何なんですか。

○都築課長補佐 残渣でございます。

○三枝座長 要するにいろんな臓器を取って、その残るかすですね。いかがでしょう、こ

の部分を削除ということで、その方が誤解もなくていいと思うんです。

○都築課長補佐 わかりました。削除させていただきます。

○玉井専門委員 さっきちょっと言いましたけれども、定量限界というのは、どこかで触れる必要はないんですかね。検出限界以下だったというのは、分析技術はどんどん変わってきますので、その辺がある程度わかれば、幾つ以下だったとか、定量限界は幾つでしたという表現があると、より正確というか、判断しやすいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○三枝座長 いかがですか。私も検出限界以下の方が適切のような気がします。

○都築課長補佐 定量限界と検出限界とどちらか。

○玉井専門委員 というか、幾つかというのはわからないんですか。

○都築課長補佐 数字を記述するかどうか。

○玉井専門委員 ここは検出されなかったとか、そのような表現ですね。そこが幾つ以下というのは言えるんじゃないですか。

○都築課長補佐 従来だと、明示的に定量限界幾つというのは書いていないんですけれども、それぞれの組織中の濃度というのを記載するときに、定量限界以下のところは不等号の記号で表わしてやっていたので、ここが限界なんだなというのがわかるような形にはなっていたんですが、どこまで詳しく評価書に書き込むかという決めの問題だと思うんです。

○玉井専門委員 だから、さっき言われたように、例えば一般の方が見られるんだとすれば、検出限界以下というのは何となく安心だと思うんですけれども、本当にそれでいいんですかというのは、ちょっとわからないので、幾つ以下だということを真面目に表現すべきではないでしょうかと思います。

○都築課長補佐 わかりました。何らかの形でわかるように、検出限界の後に括弧書きで具体的な数字を入れるとか、対応させていただきたいと思います。

○三枝座長 検出限界のことで他にございますか。

○鈴木調査会座長 念のためということなんですけれども、この議論が終わって、上の委員会で決められて、パブコメも終わってということになると、一応食品安全委員会のホームページで抄録も一部消されますけれども公開されます。ですから、ここの評価書のところにもものすごく細かいことを書かなくても、本当に見たい方は抄録までたどれますから、そういうことで御勘弁願えればと思います。

○三枝座長 玉井先生、検出限界以下でよろしいですか。

○玉井専門委員 わかりました。

○三枝座長 では、そういうことで統一していただければと思います。

では、次の植物体内運命試験をお願いします。

○都築課長補佐 「2. 植物体内運命試験」について御説明させていただきます。フェニル環を標識したフェンブコナゾール、それからトリアゾール環を標識したフェンブコナゾールを用いまして、モモ、小麦、落花生、テンサイにおける代謝試験が実施されております。

モモの果実で同定された残留化合物は A とラクトン体 (Ba) でありました。フェニル環を標識したフェンブコナゾールからはそれぞれ 45.0%TRR 及び 14.2%TRR が検出されました。トリアゾール環を標識したフェンブコナゾールからも同様に A が 15.5%、Ba が 4.3% 検出されましたが、それ以外に R 及び S がそれぞれ 47.5%、6.7% 検出されました。R、S というのは、光学異性体の R 体、S 体ではございませんで、標識化合物の代謝物の番号でございます。

267 ページを御覧いただくと、モモにおけるフェンブコナゾールの代謝マップが書いてあります。これで右下のところ、トリアゾール環に酢酸がくっついたような構造、これが S でございます。

次に小麦について御説明させていただきます。小麦の代謝マップが 276 ページに書いてあります。小麦では、麦わらと粃殻で認められた総排出残留放射能は両標識体で類似しておりました。そのうち、67.3～75.8% が同定されました。ほとんどが親化合物で、その他に A 体とラクトン体、それから N が検出されました。また、種子から検出された残留放射能には、標識体により大きな差が認められました。トリアゾール環を標識したフェンブコナゾール処理小麦で 10 以上高かったという結果が出ております。トリアゾール環を標識したフェンブコナゾールを処理した小麦では、ほぼ 70% が同定されまして、主要代謝物は R、S で、それぞれ 48.4%、20.1% 検出されました。

また、落花生の方に行きますと、282 ページにございますが、落花生では、つる及び殻に認められた最終総残留放射能は両標識体で類似しておりました。つるでは、90%～92% が同定され、主要代謝物としては親化合物の他に、代謝物 N、それから糖抱合体が認められました。殻では 85.7～86.5% が同定され、親化合物及び糖抱合体が主要代謝物でした。更にトリアゾール環を標識したフェンブコナゾール処理の殻では、R 及び S が 27.5% を占めていました。子実ではトリアゾール環を標識したフェンブコナゾール処理子実の残留放射能は、フェニル環を標識したフェンブコナゾール処理子実よりもはるかに高く、大部分は R で、残りの 1.85% が S であり、親化合物ラクトン体及びケトン体は検出されませんで

した。フェニル基を標識したフェンブコナゾール処理子実でも親化合物及びその他の基本骨格を有する代謝物は検出されませんで、少量の糖抱合体のみが検出されました。

テンサイでは、大部分が親化合物でした。親化合物以外にマイナーに検出されました化合物として、代謝物 Ba、それから Bb 及び P が含まれておりまして、テンサイにおけるフェンブコナゾールは比較的安定であり、分解はわずかであることがわかりました。

以上から、植物体における代謝経路なんですけれども、4つの作物ともほぼ同様であるということが考えられました。主要な代謝経路は主に2つに分かれまして、第1の経路は親化合物のベンジル位の炭素の酸化、その後の閉環及び加水分解によりまして、中間代謝物として代謝物 D と C の生成を経て、最終的に B になる。第2の経路は、恐らく土壤中で生成すると考えられます Q が植物体内の酵素と反応して R 及び S となるということが考えられました。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。臼井先生、何かありますか。

○臼井専門委員 これも先ほどの剤で申し上げましたように、一応処理方法といいますか、処理回数で、最終処理後、何日間で試料を採取しているといいますか、測定していると、そのような記述があるとよいと思います。

あと、慣行の散布量で散布していると思いますので、何%TRR とかで記載されていますけれども、むしろ抄録の方にも何 ppm という形で表わされていますので、それも併記した方が、どの程度残っているとか、存在しているとか、そのようなことがわかりやすいのではないかと思います。

一応、以上ですが、抄録の 282 ページに落花生におけるフェンブコナゾールについての代謝経路図というのがあるんですけれども、その真ん中にグルクロン酸抱合体と書いてあるんですが、これは本文の記述だとグルコースの抱合体の間違いなのではないか。

○都築課長補佐 植物でグルクロン酸抱合はないですね。

○臼井専門委員 本文の方にもグルコシダーゼを処理したということが書いてありますし、ちょっと結論には関係ないと思うんですが。

○三枝座長 ありがとうございます。では、ただいまの御指摘を参考にして直していただきます。

○都築課長補佐 それでは、引き続いて「3. 土壤中運命試験」について御説明させていただきます。好氣的土壤、嫌氣的土壤、それから無菌的な土壤において土壤中運命試験が実施されております。

まず始めに、フェニル環を標識いたしましたフェンブコナゾール、それからトリアゾール環を標識したフェンブコナゾールを用いまして、シルト質の埴壌土、それから砂壌土における土壌中運命試験が実施されました。

好氣的な土壌では、フェニル環を標識したフェンブコナゾールの試験において、土壌 I では処理後 363 日までにフェンブコナゾールの 35.3~37.2%が CO₂に無機化され、土壌 I I でも 20.9~21.5%が無機化されました。分解物は両土壌から親化合物、分解物 Ba、Bb 及び N が同定され、最も高い値は、それぞれ観察されている日時は違うんですけれども、96.4、7.92、4.73 及び 7.88%TRR でした。

それから、トリアゾール環を標識したフェンブコナゾールの試験では、両土壌において、処理後 363 日までにフェンブコナゾールの 1.23~1.52%が CO₂に無機化されました。分解物は両土壌から親化合物、分解物 Ba、Bb、N 及び Q が同定され、最も高い値は 96.3、9.97、7.46、6.87 及び 13.6%でした。土壌 I 及び II における半減期は、それぞれ 258 及び 367 日でした。

嫌氣的土壌では 30 日間の好氣的熟成期間終了時において、フェニル環を標識したフェンブコナゾールの 2.49~3.23%、トリアゾール環を標識したフェンブコナゾールの 0.06~0.1 %が CO₂ に無機化されました。

分解物は 60 日後の両土壌から親化合物、分解物 Ba 及び N がそれぞれ 71.5~76.1%、1.06~4.0%及び 3.2~5.32%が検出されました。土壌 I 及び II における半減期は、それぞれ 451 日及び 655 日でした。

無菌土壌ではフェンブコナゾールの分解は認められませんでした。

続いて「(2) 土壌吸着試験」について御説明いたします。

フェンブコナゾールの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌を用いて実施されました。

吸着係数は、 $K=9.6\sim 27.6$ 、有機炭素含量による補正後の吸着係数は $K_{oc}=615\sim 3710$ でした。

引き続いて「4. 水中運命試験」について御説明いたします。

まず、緩衝液及び自然水を用いました水中光分解試験が行われております。フェニル環を標識いたしましたフェンブコナゾールを用いまして、pH7 のリン酸緩衝液及び自然水における水中光分解試験が実施されました。

pH7 の緩衝液中では、フェンブコナゾールはほとんど光分解を受けず、半減期は 1280 日と計算されました。これは、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 1050 日でした。

自然水では、照射後 30 日で、8 化合物が光分解物として認められ、そのうち分解物 N、E 及び Q が同定されました。フェンブコナゾールは自然中では光分解を受け、半減期は 86.7 日と計算されました。

これは、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると、70.8 日でした。

続いて「(2) 加水分解試験」について御説明いたします。

トリアゾール環を標識したフェンブコナゾールを用いまして、pH5、7、9 の緩衝液における加水分解試験が実施されました。その結果、試験 30 日まで、フェンブコナゾールの平均回収率はそれぞれ 99.1%、99.3%、98.7%であり、加水分解はほとんど認められませんでした。データの標準誤差から推定した半減期は、それぞれ 2210、3740 及び 1340 日でした。

ちょっとここで切らせてください。

○三枝座長 ありがとうございます。臼井先生、いかがでございましょうか。

○臼井専門委員 土壌中運命試験では、一応処理濃度ですかね、どのぐらいでやるかというのは知らないんですけれども、処理濃度が示されているとよろしいのではないのでしょうか。あとは特にございません。

○三枝座長 ありがとうございます。では、あと 2 つをお願いします。

○都築課長補佐 引き続き土壌残留試験を御説明させていただきます。火山灰埴壤土及び洪積埴壤土を用いて、フェンブコナゾール、分解物 Ba、Bb 及び N を分析対象とした土壌残留試験が実施されました。

推定半減期は表 1 に示してあります。分解物はほとんど検出されませんでした。表 1 を御覧いただきますと、フェンブコナゾールの推定半減期は 21~81 日の間で観察されております。

それから、作物残留試験が行われておりまして、結果を別紙 3 にお示ししております。別紙 3 は評価書の 24 ページになります。

親化合物の他、代謝物 Ba 及び Bb 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す。

リンゴ、ナシ、モモ、ネクタリン、スモモ等で行われております。それぞれ実際に使用されるのと同じような使用条件で散布をしておりまして、これらの中で一番高い数字は、モモの果皮で観察されております親化合物の 4.48 ppm、これが最大の数字になるかと思っています。

作物残留試験については、以上でございます。

○三枝座長　ありがとうございます。

○鈴木調査会座長　ちょっとわけがわからないので、教えてもらいたいと思っているんですが、土壌中運命試験というのが、好氣的、嫌氣的及び無菌土壌でやっていて、半減期は結構長いですね。これは放射性化合物を使っている。それに対して土壌残留は、国内の土でやったものと思うんですが、1 けたぐらい違う。これは、どういうふうに解釈したらいいんですか。

○三枝座長　これは、どなたに伺えばいいんですかね。臼井先生ですかね。

○臼井専門委員　使った土壌の性質によって大分違う、あと土壌中の微生物相ですかね、そういうのがどういうふうになるかということ。

○鈴木調査会座長　恐らく、抄録の 315 ページにそれらしきことが書いてあるんですが、というのは日本でやった試験で、二十何日ぐらいの半減期で、外国でやったものの半減期が長い理由はというのが書いてあるみたいなんですけれども、それがよくわからないものですから、よかったら先生、ちょっと解説していただけないですか。

○臼井専門委員　その辺は、あまり気を払わなかったんですけれども。

○上路専門委員　どうも添加している用量が違うんです。アメリカの方が代謝物を同定する目的でやっているから、30 ppm でやったと。日本では、0.2 ppm でやったということで、目的が違うので、投与量が違うので、微生物活性により代謝が遅くなったという内容じゃないですか。そういう感じです。

○臼井専門委員　投与量が大きく違いますね。

○上路専門委員　片方は半減期が 200 日とか書いてあるんだけど、実際の試験はもっともっと短いので、そのところが関係してくるみたいです。

○鈴木調査会座長　そういうことなんですね。

○上路専門委員　それと、土壌の試験が水分の量が十分ではなかったと。だから土壌中の水分によって、微生物の働きが十分ではなかったというコメントの付け方をします。そんなふうになっていますよ。それでいいですか。

○鈴木調査会座長　このくらいの違いが出たとしても不思議ではないということなんですね。わかりました。

○臼井専門委員　先ほどちょっとコメントし損なったんですけれども、土壌中の運命試験で、最も高い値をそれぞれ 96 とか 7.92 とか 4.3 、分解物ごとに最も高い値が書いてあるんですが、これは分析した日数がそれぞれ違うんです。ですから、何日後にやったとか、そういう記述の方が、もっと他にいい表現の仕方があるかもしれませんが、そんな感じな

んです。

○三枝座長 それは、都築さんの方からの御説明のときにも、日時が明確でないというコメントを挟まれて説明されたんですけれども、その辺を明確にして表現した方がいいと思います。他によろしいですか。

そうしましたら薬理試験の方をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、引き続きまして「7. 一般薬理試験」の御説明をさせていただきます。これは、さまざまな影響が見られております。まず、中枢神経系の試験でございます。Irwin 法を用いました一般状態の試験、マウスを使った試験では、作用量 125 mg/kg 体重において、自発運動量の抑制ですとか、眼裂狭小、握力低下等の症状が見られております。

ウサギを用いました体温の試験では、体温への影響は認められませんでした。

呼吸器系・循環器系への影響では、ウサギにおいて血圧の一過性の低下、心拍数の低下、心電図への影響は認められませんでした。

自律神経系への影響なんです、ウサギの瞳孔の試験では、瞳孔への影響はなかったんですが、散瞳傾向が見られたということが観察されております。

摘出回腸を用いました試験では、直接的な作用はないんですが、高濃度で Ach 及び His の収縮作用を抑制するという傾向が見られました。

ラットにおける消化器系の試験では、腸管輸送能に有意な変化は認められませんでした。が、用量依存的な抑制傾向が認められました。

骨格筋においては、筋収縮の増強が見られました。

血液への影響では、ウサギを用いた試験で、溶血性は認められませんでした。

血液凝固に関する試験では、血液凝固への影響は認められませんでした。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。中澤先生、いかがですか。

○中澤専門委員 例えば、中枢神経系なんかを見ましても、さまざまな作用が出ていますけれども、もとの抄録の方を見ますと、125 mg/kg 体重で症状が見られた最低の濃度では、一番軽い自発運動の抑制のみが見られていて、それから量が上がるごとにどんどん症状が悪化していますし、作用量が一応 62.5 とははっきりと出ていますので、いろいろな作用が出ている割には、一応どの程度出ないかなというところが、はっきりととらえられているかなという印象は受けます。

あと、私の方から質問したいんですけれども、消化器系のところで、腸管輸送能に有意

な変化は認められなかったという「有意な」というのは、統計学的にという意味ですか。

○都築課長補佐 「有意な」と書いてあるところは、統計学的な検定を行った上での表現になっています。

○中澤専門委員 では、有意ではないけれども、抑制の傾向は見られたということですね。わかりました。

あと、これも聞きたいんですけども、静脈内に投与した実験では、どうしても作用量が低くなる傾向があります。こういったときは、どのように判断するか、一応基準みたいなものがあるんでしょうか。

○都築課長補佐 静脈に直接投与している試験については、ADIの換算にはこれまで使っておりません。

○中澤専門委員 わかりました。

○三枝座長 他に、どなたかございますでしょうか。

そうしましたら、急性毒性の方をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは「8. 急性毒性試験」の御説明をさせていただきます。

フェンブコナゾールの急性毒性試験は、SDラットを用いまして、急性経口、経皮及びICRマウスの急性経口LD₅₀は、雌雄ともSDラットの急性経口、経皮試験、それからICRマウスの急性経口LD₅₀は、雌雄ともに体重1kg当たり5000mg超でした。

「Dawley」と書いてあるんですが、これはSDラットです。SDラットの急性吸入LC₅₀は、雌雄とも1L当たり2.1mg超でした。ICRマウスを用いたフェンブコナゾールの代謝物Ba、Bbの急性毒性試験が実施されました。急性経口LD₅₀は、雌雄とも体重1kg当たり5000mg超でした。これは、農薬抄録、JMPR、Canadaともにこの表現になっております。

EPAの方では、フェンブコナゾールは、ラットの経口、経皮及び吸入投与による急性毒性試験において、事実上毒性を示さなかったという漠とした書き方になっております。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。これにつにきまして、松本先生からどうぞ。

○松本専門委員 特にございません。

○三枝座長 ほとんど影響がないというところで問題ないと思います。

では、次に刺激性、感作性をお願いいたします。

○都築課長補佐 座長、よろしければ、半分時間も過ぎていますので、ここで5分ぐらい休憩を挟ませていただいて、よろしいですか。ちょっと中途半端なところですけども、

すみません。

○三枝座長 では、5分間休憩ということで、よろしくお願いいたします。

(休憩)

○三枝座長 それでは、引き続き審議を始めたいと思います。よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 すみません、先ほど来の説明で大前提が抜けていたので、この場で説明させていただきたいと思います。

この評価書を書くに当たって、6ページの一冊上のところを御覧いただきたいんですが、それでも「II. 毒性等に関する科学的知見」というところで「農薬抄録（2006年）、JMPR レポート（1997年）、EPA レポート（2005年）及び Health Canada レポート（2003年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した」と書いているんですが、それぞれ引用している文献は、暫定基準値を設定するときに暫定基準値の設定根拠となった国の農薬評価書を引っ張ってきまして、暫定基準の設定根拠となった毒性の評価を参考として、今後の我が国としてのADIを設定していくというような考え方に立っております。

以上を踏まえまして、先ほどからの続きのところに行くんですが、11ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」と書いてあって、一番最初の14行目から18行目まで記述があって、その下に括弧書きで「（農薬抄録、EPA）」というふうに書いているんですが、先ほど紹介した幾つかの評価書のうち、農薬抄録とEPAについては14行目から18行目までのような試験データについて判断をしている。一方、JMPRの方は違う解釈をしまして、検体処理群で10～16%の皮膚感作性反応が認められたというような解釈をしておりますし、Health Canadaの方は、21行目から22行目までのように、皮膚刺激性はないというような判断をしております。

これらのうち、我々、農薬専門調査会としてどのような考え方を採用すべきかをここで御判断いただいて、その結果、採用されなかった部分については削除をして、農薬専門調査会としての考え方というところだけがこの評価書の本文に残っていくというような形を取りたいと考えております。

以上を踏まえまして「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」の説明をさせていただきます。

NZW 種のウサギを用いました眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施されました。その結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められませんでした。これは農薬抄録、JMPR、EPAはそういう解釈であります。

それから、Hartley系モルモットを用いました皮膚感作性試験が実施されました。その

結果、皮膚感作性は陰性と判断されました。これは農薬抄録と EPA がそういう判断です。

JMPR は、皮膚感作性について違う解釈をしております、検体処理群で 10～16% の皮膚感作性反応が認められ、皮膚感作性は弱陽性と判断されました。

これは、農薬抄録の 51 ページを御覧いただきますと、検体処理群において 10～16% の皮膚感作性反応が認められ、陽性対照群においては全動物に明瞭な皮膚感作性が認められた。ここの部分を採用するしないのところが農薬抄録と JMPR で解釈が異なっているんですが、JMPR のところは、この 10～16% の皮膚感作性反応を皮膚感作性作用というふうに取りまして、弱陽性というふうに書いているんですが、EPA とか農薬抄録、それから、Health Canada のところは皮膚感作性は陰性であるというふうな判断をしております。

この場で、我が専門調査会としてどれを採用するかというのを考えていただいて、最終的に、この農薬の評価書の記述を書き直して、専門調査会の報告として評価書を完成させたいと考えております。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

皆さんに伺う前に、私の方から伺いたいのは、この 10～16%、皮膚感作性反応が認められた方法というのは、どういう方法で、こういう結果だったというのは記載されているのでしょうか。

○都築課長補佐 これは、抄録 49 ページにローム・アンド・ハース社で行われました GLP 対応の試験というものが書かれておりまして、農薬抄録を見ればそれはわかるというもので、評価書の方では Buehler 法、Maximization 法といったような極めて簡単な書き方になっております。

○三枝座長 あと、取る取らないの根拠、EPA はこういう根拠で取らないとかというのは示されているのでしょうか。

○都築課長補佐 ほとんどの評価書は、非常にさっぱりした表現で、何でというところは書いておりません。この EPA について取らなかった理由というのは書いてありません。

○鈴木調査会座長 今のところで、皮膚感作性、モルモットの件なんですけれども、陽性対照物質というのがデータとして見当たらないんです。これは何に使ったんですか。私の勘違いでしょうか。

○大谷専門委員 先生、陽性対照については、抄録の 49 ページの下から 4 行ぐらいで、なお、陽性対照については当該試験機関で行った既知感作物質検出の結果で確認したとありまして、51 ページの表の下に、当該試験機関で行った HCA で 100%陽性であったと、

一応、書いてはいます。

○鈴木調査会座長　そういうことですね。だから、100%だったから、そこに HCA と書いてあるから表には入れなかったということだけですね。

そうすると、この表をどう読むかということになります。

○大谷専門委員　あと、検体の陽性のものが、反応評点が 1、2、3 のうちの 1 ばかりです。その辺のどこまでを陽性とするか取らぬかとかということではないのでしょうか。

○三枝座長　それは、弱陽性という表現になっていると思いますけれども、これはなかなか難しいですね。

○都築課長補佐　この辺の試験というのは、直接、ADI の設定に関係するところではないんですけども、農薬のラベルに皮膚感作性がありますとか、眼に入るとしみますとか、そういうものを書くときに参考にする試験データになっています。

○三枝座長　4 つのうちの 3 つがないと言っているという単純な発想もあると思いますけれども、3 段階のうちの 1 というのが一番悩ましいですね。

○大谷専門委員　この 100%の陽性というのが、1 なのか、2 なのか、3 なのか、そういう情報はないんですか。とにかく、出たものが 100%という結果なのか、みんな 2 とか 3 とかが出るのに、これは 1 しか出なかったから無視したというのか。100%というだけでは判断がしかねるような気がします。

○鈴木調査会座長　恐らく、非常に軽度だと思いますが、この抄録 50 ページの表を見ますと、大谷先生の指摘のように、反応を起こしているとしても、評点からすると 1 点のものだけなんです。それで、24 時間後と 48 時間後の 2 回で測定を見ていくんですけども、そうすると、一番上の検体 7.5%皮内感作で、7.5%経皮感作をしたもので、更に誘発で 10 %アセトンをかけてやった場合に、24 時間では 20 例中の 2 例が 1 点という評価になるんですが、48 時間では消える、ゼロという形になってしまうんです。

そういうものがほとんどで、溶媒対照のところでアセトンで感作、アセトンで誘発というものが 24 時間では出なかったんですけども、48 時間で 10 分の 1 で 1 というものが出てくるというような話のことがありまして、それからすると、ほとんど無視してもよいような反応ではあるというふうに見えるんです。

○三枝座長　松本先生、いかがですか。

○松本専門委員　この JMPR と Health Canada で皮膚と目に対する影響が違うようにまとめられているんですけども、その辺のことと、今、鈴木先生が言われた非常に弱いものがあったということで、評価が違ったのかなと思います。

それで、1、2、3だと、私は1はプラスマイナスなのではないかと思えますし、出ている数が1例とか2例とかというところで、なくてもいいのかなという気はします。

○三枝座長 他の方、いかがですか。

反応がかなり弱いということと、それから、出ている頻度、ポジティブの数もかなり少ないということで、ほとんど影響なしという結論でいかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長 それでは、当部会としては皮膚感作性及び刺激性はほとんどなかったというところで結論づけたいと思います。そのように書き換えていただければと思います。

○都築課長補佐 わかりました。

○三枝座長 それでは、亜急性試験をお願いします。

○都築課長補佐 それでは「10.亜急性毒性試験」に移らせていただきます。

まず、ラットでございます。SDラットを用いた混餌投与による90日間亜急性毒性試験が実施されております。

本試験の無毒性量は、これはJMPRレポートの書きぶりですけれども、80 ppm以上の投与群雌雄で肝細胞肥大ないし空胞化の発生頻度の増加が認められたので、雌雄とも20 ppmであると判断されました。

一方、農薬抄録とHealth Canadaでは、雌では肝細胞の肥大ないし空胞化が400 ppm以上の投与群で認められ、80 ppm投与群には検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄20 ppm、雌は80 ppmと判断されました。

これは、農薬抄録の56ページの表を御覧いただくとわかりやすいかと思えますけれども、肝臓の肥大が、雄のところでは80 ppmで1例、400 ppmで9例、1600 ppmで10例出ている。一方、雌の方では、80 ppmでは認められませんが、400 ppmで6例、1600 ppmで10例出ているというようなところで、農薬抄録の方では雄のNOAELは20 ppm、雌は80 ppmというふうにしています。

それから、EPAでは400 ppm以上の投与群雌雄で肝臓絶対重量の増加、肝肥大、甲状腺肥大及び体重減少が認められたので、無毒性量は80 ppmであると判断しています。80 ppmに見られた唯一の所見は、ごくわずかな小葉中心性の肝細胞肥大が1例、それから、小葉中心性の空胞化が雄の3匹であり、これらは付随して起こる肝臓絶対重量または臨床化学的要因の増加を伴わず、雌にも認められない影響であった。したがって、これらは投与の影響でないと考えたというふうに結論しております。

それから、マウスの方の試験でございます。ICRマウスを用いた混餌投与による90日

間亜急性毒性試験が実施されております。

本試験の無毒性量は、雄では 60 ppm 以上の投与群に肝細胞肥大が認められ、雌では 180 ppm 以上の投与群で AST の増加、肝臓絶対重量及び比重量の増加、肝細胞肥大及び単細胞壊死が認められたので、雄で 20 ppm、雌で 60 ppm であると判断されました。

一方、EPA では肝臓の病理組織学的検査に基づきまして、無毒性量は雄で 3.8 mg/kg 体重/日、雌で 5.7 mg/kg 体重/日であると判断しています。

Health Canada の方では、180 ppm 以上投与群の雄及び 540 ppm 投与群の雌で肝臓絶対重量の増加、肝細胞の肥大及び単細胞壊死、ALT の増加が認められましたので、無毒性量は雄で 60 ppm、雌で 180 ppm であると判断しています。

それから、イヌの試験でございます。ビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が行われております。

本試験の無毒性量は、400 ppm 以上の投与群雌雄で血液生化学的変化、肝臓の絶対重量 / 比重量の増加、びまん性肝細胞肥大が認められたので、雌雄とも 100 ppm であると判断されました。

なお、EPA は有効数字を 2 けたで取っておりますため、100 ppm の場合には、雄は 3.3 mg/kg 体重/日、雌は 3.5 mg/kg 体重/日であるというふうに記載しています。

それから、(4) 番、ラットを用いた経皮毒性試験です。SD ラットを用いた経皮投与による 28 日間の反復経皮毒性試験が行われました。

いずれの投与群にも毒性学的所見は観察されませんでした。本試験における無毒性量は、雌雄ともに 1000 mg/kg 体重/日であると判断されました。

亜急性毒性試験については、以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

なかなか微妙なところで数字がぶれますけれども、松本先生いかがですか。

○松本専門委員 12 ページの 3 行目にあるんですけれども、例数は少ないんですけれども、小葉中心性の空胞化がありまして、この動物自体といいますか、この群の生化学値といいますか、肝臓をターゲットとする生化学の変化というのはなかったということだと思いますけれども、物としては肝毒性は高用量の方であるんだと思います。ですから、そういうふうに例数も少ないし、非常に弱いんでしょうけれども、そういつてしまえるかどうか、ちょっと気になりました。

あと、12 ページの 24 行目の真ん中の「び慢性」という言葉はこういうふうに書くんですか。

○三枝座長 今、「び」というのは平仮名なんです。「瀰」という難しい字はこのごろやめているみたいです。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 今の、最初の EPA の指摘のところでした、EPA の Federal Register が皆さんのお手元にあると思いますが、それでいきますと、41723 ページのところの一番右側のカラムの真ん中辺のところに書いてあることです。

それで、ちょっと変だと思ったのは、これらは投与の影響でないと書いているので、これはおかしいと思って調べたんですが「these observations are not considered to be adverse」というふうになっていまして、これは悪影響ではないという意味が正確なんです。ですから、影響であるのは認めていまして、悪影響ではないというふうに EPA は判断した。

松本先生の今のお話だと、悪影響として考えた方がいいという御意見ですね。つまり、農薬抄録のところの判断を支持されるという意味ですね。

○松本専門委員 そうです。

○鈴木調査会座長 今の場所がおわかりにならないといけませんので、41723 ページの右側のカラムで、全体としては「4. Subchronic toxicity」というのがあると思いますけれども、パラグラフで言いますと 4 つ目のパラグラフのところのおしまいから、ラットの項目のところの下から 6 行目「these observations are」というところです。これは悪影響ではないと考えられたというふうに、一応、ここでは直しておいてください。

○三枝座長 悪影響とは思われないということですね。

○鈴木調査会座長 「not considered」ですので、考えられないということです。

○三枝座長 この程度の変化でしたら、生化学的に絶対にというのはおかしいですけども、ほとんど出てくることはありませんね。

ただ、小葉中心性の空胞化というのは普通のネズミではないですから、取ってもいいような気がします。

○鈴木調査会座長 それでも構わないと思ってはいます。

○三枝座長 だから、鈴木先生の御指摘のように、12 ページの 5 行目の「従って、これらは投与の影響ではない」ではなくて、ちょっと言葉を変えないといけませんね。Adverse effect ではないということですからね。

○都築課長補佐 毒性学的には重要でないという書き方ですか。

○鈴木調査会座長 悪影響だとは考えられなかった、つまり、有害作用だというふうには

見なかったということなんです。

それでは、それが一体、何となるのかということなんですが、生理的な反応の範囲内であるとか、適応現象であるとかというような言葉で説明されることがあるんですが、恐らく、その解釈を取ったんだと思います。

ただ、さっき松本先生も言っておられたんですが、高濃度の方で肝臓に対しての毒性が明らかでもあるし、しかも、そのときの影響というのはやはりここに出てきているような形態学的な変化を伴いますから、軽いとはいえ、これは悪影響と取っておいた方が安全だという考え方も確かにあると思います。どちらを取っても、私はそう大きな問題だと実は思っていないです。

○三枝座長 最後の「これらは投与の影響ではないと考えられた」というのを削除したらどうでしょうか。

○都築課長補佐 わかりました。

○三枝座長 それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長 あと、内容的にはいかがですか。

○松本専門委員 大丈夫だと思います。

○三枝座長 あとで、ポイントになるかもしれませんけれども、90日のイヌの成績というのはかなり大きなウェイトを占めてくると思いますので、これも踏まえて次の慢性毒性試験と発がん性試験の方をよろしくお願いします。

○中山評価調整官 すみません、ちょっと確認なんですけれども、結局11ページの「10. 亜急性毒性試験」の90日のラットは、EPAの最後の行だけ削って、農薬抄録とHealth Canadaは削除して、EPAの方を取るということでよろしいんですか。

○鈴木調査会座長 ここでは、逆に影響だというふうになっていたような気がしたんですけども、そうですね。

○三枝座長 はい。

○都築課長補佐 空胞化を影響として見るということでもよろしいですね。

○三枝座長 そういう意味で、投与の影響ではないと考えるというのがEPAの見解なんですけれども、そういつてもis not considered as adverse effectということで、悪影響ではないという微妙な言い回しなんですけれどもね。

○都築課長補佐 この空胞化を毒性として取るということだと、雄については20 ppmで、雌については80 ppmというのが本試験におけるNOAELということになりますので、こ

の 1.3 mg/kg 体重/日が後で NOAEL に絡んでくるデータになるかと思います。

○中山評価調整官 すみません、確認なんですけれども、でしたら、農薬抄録とカナダの方を採用されるということですか。

○鈴木調査会座長 そうです。

○中山評価調整官 それでは、EPA は全文削除ということによろしいんですか。

○大谷専門委員 EPA は EPA で評価しておられるわけなので、ただ、最後の文章は薬の効果ではある。ただし、それは副作用とは考えないというのが EPA の not adverse というふうに書いてありますので、これは投与の影響ではないと言ったら、投与してこれが起こったのではない、生理的な作用であるということになってしまいますけれども、それは EPA が言っていることとは違うという意味で削除するということではないんですか。

○三枝座長 そうです。

○大谷専門委員 ですから、最後の文章だけを取るということですね。

○中山評価調整官 書き方なんですけれども、専門調査会としてどういう評価書をつくるかということなので、EPA はこう書いてある、JMPR はこう書いてあるというふうに並列で書いていくものではございませんで、こちらの専門調査会として、EPA は採用しないで、農薬抄録と Health Canada の方を採用して、JMPR も採用しない。

例えば、EPA のここの行のところは農薬抄録のところに追加するとかという考え方はあると思いますけれども、それぞれの国際機関での評価がどうだと紹介する評価書ではないということなので、そこを溶け込んだ形で取捨選択していただかないと、評価書としては成り立たないという形になります。

あと、もう一個飛ばしているのは、その次の 12 ページの (2) も、これはどれを採用するかを検討しなければいけないんですけれども、事務局の不手際で、ここも全く検討されていませんし、農薬抄録のどこに該当するかも事務局からも説明しておりませんので、そこも十分御議論いただければと思います。

○三枝座長 すみません、座長の不手際で、私自身も含めて誤解があるようなんですけれども、例えば農薬抄録、EPA、それから、JMPR、これらを全部俯瞰して、その中から、この値を採用しようというのではいけないんですか。これは要らないとかということで、この評価書の中から削除するのか、それとも、こういう情報が全部あって、その中からこれを採用したというスタンスなのか。その辺が今の発言でわからなかったんです。

○鈴木調査会座長 若干、解説しますけれども、この評価書（案）たたき台の 19 ページの表を御覧ください。これは各試験における無毒性量の比較として、農薬抄録、JMPR、E

PA、Health Canada のデータが縦の列に並んでおります。これを見ていただくと、それぞれの機関でどういう部分を採用したかというのがわかる形になっています。ですから、この評価書の本文のところにおいては、ここの専門調査会がどういう観点で NOAEL を決めましたという話だけでよろしいかと思います。

後ろの方に載っていますから、今、ここで議論のために JMPR ではこうしている、Health Canada ではこうしているというようなことが書いてありますけれども、これは最終的に表に出るときには消えて、ここの専門調査会でどういうふうに決めましたという文章だけが残るんです。データとしては、19 ページの表が残りますという形になります。

よろしいでしょうか。

○三枝座長 わかりました。

そうすると、今の表現というのはどうなるんですか。例えば、これは表現が違うから削除しようというような話がありましたけれども、それはどうなるんでしょうか。

○鈴木調査会座長 削除するというのは、例えば EPA としてはこういう見解だとして、事務局で書いてくれたんですけれども、事務局のところが「これらは投与の影響ではない」と書いたのは誤訳で「これらは投与の悪影響ではない」というふうに書くのが本当ですというのが私の指摘だったんですけれども、削除するという話は、この EPA の見解全体が、この評価書からは消えますということなんです。

ここでは、農薬抄録と Health Canada の見解を取りますから、JMPR では雄雌とも 20 ppm という話になってしまっているんで、雄と雌の違う用量で決めますという農薬抄録の立場と、Health Canada の立場だけが残るという形になります。

○三枝座長 わかりました。

それでは、皆さん、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長 わかりました。

それでは、そういうことで事務局の方でまとめていただければと思います。

○都築課長補佐 すみません、そうしますと、マウスの 90 日間の試験はどちらを採用いたしましょうか。農薬抄録だと、58 ページから始まっています。

○三枝座長 この表現だと、EPA は雄雌ともに 20 ppm です。

○都築課長補佐 はい。

○三枝座長 それで、農薬抄録は雄が 20 ppm、雌が 60 ppm。それから、Health Canada は雄が 60 ppm、雌が 180 ppm ということですね。

○都築課長補佐 はい。

○三枝座長 例えば、ラットを農薬抄録を採用すれば、マウスも農薬抄録を採用しなければいけないということはあるんですか。そんなことはないですか。

○都築課長補佐 はい。

○三枝座長 EPA の病理学的検査に基づきの根拠が、例えばラットの場合はこういうふうに中心性の変化があったとかというのがあるんですけれども、マウスの場合は病理学的変化があったとあるだけなので、比較が難しいと思います。

○鈴木調査会座長 農薬抄録の 61 ページに病理所見の表がありまして、肝臓の所見が載っています。

○上路専門委員 これが農薬抄録でしょうか。

○鈴木調査会座長 これは評価書です。農薬抄録のところにある、このデータを見て、安評と EPA と Health Canada でそれぞれ見解が分かれたというわけです。

それで、日本では雄で 60 ppm 以上の投与群に肝細胞肥大が見られたという話なんですけれども、農薬抄録 61 ページのところで肝細胞肥大というものが 60 ppm のところにならないんですけれども、小葉中心性の肝細胞肥大、軽微なものが 3 例あるという意味ですね。それで、60 ppm で 3 例、180 ppm で 4 例、それから、540 ppm では軽度から重度なものを合わせて全例に雄では肥大があります。雌では 180 ppm 以上のところで、やはり肝細胞肥大が見えますというふうに言っているわけです。それはそう読めますね。

それから、次のところの行が、雄で 180 ppm の投与群で AST の増加というのがどこにあるかといいますと、農薬抄録 59 ページの下の方なんです。これは、AST というのは GOT ですね。これが名前が変わっているのです。そうなるんですが、180 ppm 以上のところで雄の場合にはこうなって、対照に比べて 139% まで上がっています、540 ppm では 155% までいきますという話で、更に上の方ではもっと、BUN とか、あるいは GPT 、ALT ですか、それが 2 倍ぐらいまで上がっていますというのがあります。

その他に、また戻って、絶対重量云々の話は農薬抄録の 60 ページに表がありまして、雄で 180 ppm 以上、雌で 540 ppm のところで絶対重量、比重量の増加、それから、単細胞壊死の話というのは、また農薬抄録の 61 ページに戻ってもらうと、表のところに 180 ppm と 540 ppm の雄でそれぞれ 1 例ずつという形で出てきていますと書いてありますから、記載はこれで正しいですね。

それについて、EPA はどう見ているかということになりますと、これは 3.8 mg/kg 体重 / 日ですから、60 ppm のところですか。どれを取ったんですか。

雌の 60 ppm でも影響があったというふうに見てしまったんですけれども、これは雄で 60 ppm のところが影響があったから、雌でもそれを並びで取ってしまったということなのでしょうか。よくわかりません。所見からすると、ないですね。

○三枝座長 これだと、小葉中心性の軽微なというのは雌の場合は 180 ppm です。

○大谷専門委員 雄では 60 ppm であったのに 20 ppm で、20 ppm が 3.8 mg/kg 体重/日ではないですか。

○鈴木調査会座長 雄はそうです。

○大谷専門委員 それで、雌は 180 ppm で出ているのに、それより 1 つ下の 60 ppm が違っているんです。

○鈴木調査会座長 60 ppm だと、実際の摂取量は 17.6 mg/kg 体重/日になるはずなんです。EPA の方では雌の 5.7 mg/kg 体重/日となっていますから、恐らく、これは 20 ppm 相当だと思います。

○三枝座長 そうですね。

○鈴木調査会座長 そうすると、雌の場合に 60 ppm で何か影響があったのかということになるんですけれども、出てこないから雄と同じ用量を取ったという意味だろうと思います。それで、Health Canada は、どちらももう一ランク上のところを取っています。

○三枝座長 そうですね。

○鈴木調査会座長 そうすると、ラットのときに、軽微といえども病理的な変化があれば毒性と取りますということで決めたとなると、今回のところも Health Canada の立場は、我々は取れない。それから、EPA の話はどうも雄雌同じ用量を取ったというのも不合理だとすると、このうちの農薬抄録が残ります。

○三枝座長 農薬抄録が一番正しいですね。

○鈴木調査会座長 それでいいんですか。

○三枝座長 結論的には、マウスの場合も農薬抄録のデータを採用するということだそうです。

○都築課長補佐 あと、亜急性毒性試験は、イヌもラットもそれぞれの評価書で同じ結論に立っていますので、ここの部分はよろしいですね。

○三枝座長 はい。

○都築課長補佐 それでは「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」の方に移らせていただきます。これは、農薬抄録で言いますと 69 ページから出ております。

イヌの 1 年間慢性毒性試験です。ビーグル犬を用いた混餌投与による 1 年間慢性毒性試

験が行われました。

本試験の無毒性量は、1200 ppm 投与群で体重増加の抑制、血液生化学的变化、肝絶対重量の増加及び肝細胞の組織学的変化が認められたので、雌雄とも 150 ppm であると判断されました。これは農薬抄録、JMPR、Health Canada がこのような判断をしております。

一方、EPA は 1200 ppm 投与群及び 150 ppm 以上投与群で体重減少、肝絶対重量増加、肝肥大及び肝の色素沈着が認められたので、無毒性量は雄で 150 ppm 、雌で 15 ppm であると判断しております。

(2) で、慢性毒性/ 発がん性併合試験がラットで行われております。SD ラットを用いた混餌投与による 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験が行われました。

本試験の無毒性量は、800 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、肝絶対重量増加、小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大、肝細胞空胞化並びに甲状腺/ 上皮小体絶対重量の増加が、また、雄のみに甲状腺の限局性のう胞状過形成の増加及び濾胞細胞腫瘍のわずかな増加が認められましたので、雌雄とも 80 ppm であると判断しました。

また、本試験における雄ラットの最高用量 800 ppm が最大耐量に達しておらず、EPA からの提案によりまして、800 ppm 及び 1600 ppm を SD ラットに混餌投与して再度試験を実施いたしました。その結果、800 ppm 及び 1600 ppm 投与群に肝絶対重量の増加、小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞肥大並びに肝細胞空胞化が、1600 ppm 投与群に体重減少、甲状腺/ 上皮小体絶対重量の増加、濾胞細胞肥大の顕著な増加と濾胞細胞腫瘍の軽度の増加が認められたため、本試験は最大耐量で実施されたと言える。農薬抄録、JMPR、EPA、Health Canada が同じ結論に至っております。

なお、EPA は有効数字のけた数の違い、それから、Health Canada の方は摂取量の算出方法の違いということで、数字に若干の違いが出ております。

また、発がん性について、フェンブコナゾールは、甲状腺濾胞細胞における良性及び悪性の腫瘍を合計した発生頻度を、ごくわずかですが有意に増加させております。これらの所見は、非常に高い用量をほぼ一生涯にわたって摂取した雄のみに認められたというふうに書かれております。

それから、(3) 番、18 か月間のマウスの発がん性試験が行われております。ICR マウスを用いた混餌投与による 18 か月間の発がん性試験が行われました。

本試験の無毒性量は、200 ppm 以上投与群の雄及び 650 ppm 以上投与群の雌で肝絶対重量の増加及び肝細胞の組織学的変化が認められたので、雌雄とも 10 ppm であると判断

されました。

EPA は、10 ppm を雌雄 1.4 mg/kg 体重/日と書いているんですが、摂餌量の算出方法の違いと思われます。

発がん性については、1300 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫及び/またはがんの発生頻度が有意に増加いたしました。フェンブコナゾールがマウスに対して発がん性を有すると結論するための十分な結論は得られませんでした。

追加試験において、これらの発生頻度の増加は、フェンブコナゾールの高用量投与による P450 の増加、細胞増生、肝細胞肥大及び肝絶対重量増加などの幾つかの肝パラメーターの変化と関連付けられました。

腫瘍発生頻度の増加及びこれらのパラメーターの変化は、言わば高用量にのみ認められ、用量相関性がないと結論付けています。このことは、高用量投与動物に認められた腫瘍とヒトの食事暴露との関連性を決定する際に、これらの所見を注意深く考察するべきであることを示していると EPA は書いているんですが、ただ、このことが何を意味するかというのはよくわかりませんでした。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

発がん性について、松本先生いかがですか。

○松本専門委員 この(1)と(2)というのは、この抄録のまとめ方でよろしいのではないかと思いますけれども、(3)が後でまた問題になるんだと思いますけれども、用量が雄雌で違って、これをどう扱うかというのは私もよくわからないんですけれども、ここが一番大きな問題かなと思います。(1)(2)は抄録の方のまとめ方で結構ではないかと思いました。

○三枝座長 確かに、こういう実験をされると、なかなか悩ましいです。

○都築課長補佐 マウスは、111 ページです。

○松本専門委員 1つ言いそびれましたけれども、この(3)の200 ppmでこういう変化があったとか、この表記自体はこれで結構だと思います。

○三枝座長 この100 ppmと200 ppmの間とか、100 ppmと650 ppmの間という是非ほしいデータがこのところで欠如しているというのは、一番大きな問題だと思いますけれども、これには補充するようなデータはないんですか。

○都築課長補佐 マウスについては、ございません。

○三枝座長 この濃度の設定が、どうしてこんな取り方をしたのか。実際にやる人間にと

っては非常に理解を超えているんです。

○鈴木調査会座長 どうも、私も正確なところはわかりませんが、書きぶりからすると、ラットの2年の慢毒/発がんの実験と、それから、マウスの18か月の発がん実験のところ、EPAからそれなりの指摘があつて、最高投与群のところは最大耐量になっていない、もうちょっと上に上げろという指示があつて実験したとなっているんです。

どうも、その辺のところは絡んでいるというのと、それから、まだ、これはそれなりのやり方になっているんだとは思いますが、状況によっては途中で実験していたら、死にすぎってしまったから用量を下げましたとか、それから、全然影響が出てこないのだから上げましたとかというようなことが毒性試験をやっているとそういうデータが出てくるんです。

大変悩ましいんですが、特に2年間にわたるような毒性試験だということになると、もう一遍、最初からやり直せというわけにもいかないんで、できる限り毒性が推測できる限りは生かそうというような立場で、これは世界的に評価の対象になっているという事情がありますから、その辺で不満なんですけれども、確かに間が飛び過ぎていて、NOAELが本当はどこにあるのかわからないので困るんですけれども、要はハザードのアイデンティフィケーションのために高用量の方を重視したという設計になっているんだと認めるしかないんです。

○三枝座長 ただ、こういう場合は、NOAELを知りたいといいますか、特にこういう発がん試験で影響が、例えば650 ppmであったから、それでは10 ppmにしましょうというのはかなりの問題があると思います。

○鈴木調査会座長 おっしゃるとおりで、ただ、NOAELというのは実験の設計上、用量設定があつて、LOAELが決まって、その下の用量となっているものですから、非常に形式的に決めることになっているんです。

だけれども、言われるように、実際のNOAELというのはどうですかといいますと、限りなくLOAELに近いところにあるんです。だから、形式的にNOAELと決めた用量と、LOAELの間のどこかにありますという話になるので、その辺りのことを考慮した上で、最終的にADIを決めるときのNOAELとしてどう考えますかというようなこと、例えば、短期間で非常に低いところにNOAELが出てしまったんですけれども、長期間のときに、ちょうど、今、言っている間のところがあつて、その間が短期間のものよりも高いところで無影響だったとすると、何も短期間の一番低い用量をADI設定の根拠にする必要はないのではないかといったような考え方になってくるんだと思います。

○三枝座長 玉井先生、何かございますか。

中澤先生、何か御意見ございませんか。

この 10 ppm から 200 ppm に飛んだり、10 ppm から 650 ppm に飛ぶというところが問題ですね。

だから、これで、かなり低い値に他のデータがずっと引っ張られる可能性もかなりあるんです。ですから、その辺を当部会としてどう判断するかというのは大きな問題だと思います。

○鈴木調査会座長 これは仕方がない部分があるんです。実際に実験して、NOAEL が設定できないといいますと、もっと困ってしまいますから、メーカーの側としては、本当に安全域を取って、そんなところを出るわけがないというのはわかっているんですけども、用量を設定しましたというようなこともよくやられることなので、どう考えるかと言われても、これしかデータがないのでしようがないところがあるんです。

○三枝座長 それでは、これはこれとして、話を先に進めて、それで後で総合的にもう一度考えるということではよろしいですか。

○鈴木調査会座長 1 つずつやった方がよくないですか。イヌと、ラットと、マウスですか、一応、確認のために 1 つずつやった方がよくないですか。

○三枝座長 松本先生にお伺いしたところ、この（1）にイヌとラットのことで特にないというお話でしたが、よろしかったでしょうか。

○松本専門委員 結構だと思いました。

○鈴木調査会座長 ということは、抄録の書きぶりでよいという意味だったんですね。

○三枝座長 はい。問題は（3）ということで話が進んでいたと思います。

○鈴木調査会座長 すみません、勘違いしました。

先ほど、都築課長補佐が（3）のところの EPA の所見で「これらの所見を注意深く考察すべきであることを示している」という話をしたところなんですが、これは先ほどの Federal Register の資料の、先ほどのページの次のところ、41724 というところの一番左側のコラムで、ずっと見ていきますと、3、ラットの 24 ヶ月慢毒というところがあって、その上のところにマウスのところを書いてありまして、11 行目ぐらいでしょうか「Similar findings」から始まるところに、今、言ったことが書かれております。

それで、ここ最後の行のところは、下から 4 行目の「these findings should be carefully considered in deciding the relevance of high-dose animal tumors to human dietary exposure」というところをそのまま日本語に訳してくれたようです。

これは、意識をすると、マウスのがんというのは、この場合は特にそうなんですが、ヒ

トのがんに外挿する際にそんなに重要視しなくてよいということを言っていると私は理解しています。

ですから、これは勿論、もし、これも農薬抄録の立場を取るということになれば、この部分は消えるからいいんですけれども、念のために申し添えると、そういうことのようにです。

○三枝座長 今、鈴木先生の方から解説していただいたとおりだと思いますけれども、この際、悩ましい 2 行ちょっとは削除ということによろしいですか。

○都築課長補佐 はい。それでは、削除させていただきます。

それでは、先に進んでよろしいですか。

○三枝座長 お願いします。

14 ページの「12. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

(1)、ラットを用いた 2 世代繁殖試験が行われております。SD ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖試験が実施されました。農薬抄録の 126 ページから、この実験が書いてあります。

本試験における無毒性量は、800 ppm 投与群親動物に死亡、体重増加抑制、摂餌量の減少並びに肝、甲状腺及び副腎の絶対重量増加と病理組織学的変化、また雌においては繁殖に対する悪影響が認められたので、親動物及び児動物に対して 80 ppm であると判断されました。繁殖については、80 ppm で影響がありませんでした。

なお、EPA では母動物に対する無毒性量は、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物での体重及び摂餌量減少、死亡児を産む母動物数の増加、副腎及び甲状腺絶対重量の増加に基づきまして、4 mg/kg 体重/日であると判断されました。繁殖に対する無毒性量は最高用量の 40 mg/kg 体重/日であると判断しています。

一方、Health Canada では 800 ppm 投与群親動物で体重増加抑制、摂餌量の減少、肝、甲状腺及び副腎の絶対重量増加と病理組織学的変化が、また雌においては繁殖に対する悪影響が認められたため、無毒性量は 80 ppm であると判断いたしました。繁殖に対する無毒性量は、雄 800 ppm、雌 80 ppm であると判断しています。

一方、ラットについて、(2) でラットの発生毒性試験が行われております。農薬抄録の 133 ページにございます。SD ラットの妊娠 6 日目から 15 日目に経口投与して、発生毒性試験が実施されております。

本試験における無毒性量は、75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制、脱毛、糞量減少が認められ、また 75 mg/kg 体重/日以上投与群の胚・胎児に胸骨分節の部分

骨化/未骨化が認められましたので、母動物及び胚・胎児ともに 30 mg/kg 体重/日であると判断されました。催奇形性は認められませんでした。

それから、発生毒性試験がウサギで行われております。これは農薬抄録 138 ページ以降に記述がございます。NZW ウサギを用いまして、妊娠 6 日目から 19 日目に経口投与して、発生毒性試験が実施されております。

母動物における無毒性量は、30 mg/kg 体重/日投与群の母動物で軟便、または糞量の減少を伴う食欲低下及び摂餌量の減少が認められましたので、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であると判断されました。胚・胎児毒性に対する無毒性量は、60 mg/kg 体重/日投与群で着床後死亡及び胚吸収が認められたので、30 mg/kg 体重/日であると判断されました。また、30 mg/kg 体重/日以下の投与レベルでは、胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断されました。これは農薬抄録、JMPR、EPA、Health Canada とともに同じ結論に達しております。以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

大谷先生、何かございますでしょうか。

○大谷専門委員 (2) と (3) はすべての評価が同じということで、そのまま詳細な突き合わせは必ずしもできておりませんが、そのままでよろしいのではないかと存じます。

問題は (1) で、多少違っているようですけれども、まず、私、わかりかねたのは、この 4 つ、評価の対象となっている実験はみな同じわけですね。

○都築課長補佐 同じ実験です。

○大谷専門委員 それが、同じ ppm の算出の方法の違いによって、何でそんなにころころ変わるのか、どこがそういうことを起こす原因なのかというのが 1 つです。

○鈴木調査会座長 若干、解説しないといけないと思っていたんですが、JMPR、農薬抄録、Health Canada は同じ立場を取っております。

農薬抄録 129 ページの表を御覧ください。そこに結果の表として、次のページに至るところまで載っているんですが、その中で検体摂取量、mg/kg/日というところの表があります。育成期と、妊娠期と、哺育期で、育成期に関しては雄雌、その他のところは雌だけという形のデータが出てきています。これはどういうふうにしてやるかといいますと、実際に投与して、餌を食べたら餌の量をはかるわけです。それで、ずっと体重を測定していますから、その都度にかけていって、体重で補正して何 mg 取りましたというのを計算するんです。

ところが、これは現実にはすごく悩ましい話なんです。特に、妊娠期間中などというのは母親にしてもあつという間に体重が増えます。250 から 350 、400 ぐらいまで行ってしまう。そうすると、勿論、餌も食べ込みますけれども、それでも最初の方が濃度的には高くなって、後の方は低くなるとかいろんなややこしいことが起こるではないですか。それから、哺育期などもっとすごいんです。哺育の末期になると、大体、普段のときの3倍から5倍ぐらい食べてしまいますから、そうすると、ものすごい量になるわけです。

それらをどういうふうにして表しているかといいますと、実は、これは全期間のものをならして、平均で出しているものがこのデータなんです。ですから、あるときにはこれよりも、例えば 80 ppm としても、ここにあるデータよりは少ない量しか取っていないときもあるし、もっとたくさん取っているときもあります。ならすとこれだけの用量になります。一応、こういう取決めでやっているんですが、今、言っている JMPR、我が国の農薬抄録、Health Canada は、この具体的なデータに基づいて計算しているんです。EPA は、もっと簡便に、餌の濃度のところに対して係数をかけて、この用量であれば、例えば何分の一にすると摂取量が換算できますという形で出しているのも非常に簡単に答えが出てくるんです。それでこういう違いが出てくるので、実際上の問題からすると、やはり EPA よりも我々のところの方が、とりあえずは正確なデータになっています。ただ、ばらつくとしたらすごい範囲のものが含まれていますという話なんです。

○大谷専門委員 わかりました。

今の御説明を伺いますと、その出し方については、この農薬抄録を使ったものがより科学的であるということですね。

あとはいかがでしょうか。

判断の仕方だと思いますけれども、それぞれ書いてあるものに従うと、どれもみんな正しいようなことになってしまうので、この農薬抄録のやり方で問題はないのではないかと思いますけれども、私も準備不足で、具体的にここがこう食い違っているのがこちらがいいというようなコメントがしかねます。

○鈴木調査会座長 書きぶりの違いとしては、例えば病理組織学的なところの変化などについて、ほとんどに多様な話で順番が変わっているぐらいの話のことですし、一番、問題は Health Canada のところがどうなるのか。あと、繁殖に対する無毒性量のところで、雄について高い方に振れているのでしょうか。これはどこを見たんでしょうか。

雄だけの話というのは見にくいとは思いますが、交尾率と妊娠率のところを見ますと、800 ppm でも全く影響がなくて、すべて 100%になっているので、雄については影響がな

いと見たということなんでしょうけれども、普通は、繁殖のところで雄親についての話と
いうのをここまでは書かないのがならわしなんですけれども、なくてもいいような気がします。

○三枝座長 そうしますと、農薬抄録、JMPR を採用ということによろしいですか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長 時間が大分迫ってしまいましたけれども、どうでしょうか。フェンブコナゾールの結論を出すということで、もう少々お時間をいただければと思いますけれども、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長 それでは、引き続きお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、続いて 15 ページ「13. 遺伝毒性試験」を説明させていただきます。

フェンブコナゾール及び代謝物を用いた各種遺伝毒性試験が実施されておりますが、結果は表 3 にお示したように、いずれの試験結果もすべて陰性でございました。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。

佐々木先生、この辺に関してはいかがでしょうか。

○佐々木専門委員 いずれの試験もきれいな陰性ですので、特にこれでいいかと思えますけれども、本当にどうでもいいところなんですけれども、表 3 の DNA 修復試験、一番上の行ですけれども、対象で「*Bacillus subtilis*」、これはイタリックだと思います。そこだけ直してもらえればいいかと思えます。

○三枝座長 すべて陰性ということで、問題ないと思います。ありがとうございます。

あとは、環境ホルモン絡みのデータがありますけれども、これを引き続きお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、16 ページの「14. その他の試験」を説明させていただきます。

さきにラット 2 世代繁殖試験で分娩遅延が観察されましたので、そのメカニズムを明らかにするということで、幾つかの試験が行われております。

SD ラットにフェンブコナゾール 100 mg/kg 体重/日を単回経口投与いたしまして、薬物動態試験が実施されました。その結果、フェンブコナゾールの排泄、体内分布及び代謝において、妊娠雌と非妊娠雌の間に顕著な差は認められませんでした。

それから、発生毒性試験がウサギを用いて行われております。これはさきに実施したウ

サギにおける発生毒性試験において高用量群で明確な母動物毒性が見られ、生存胎児を有する母動物数が1匹で検査胎児数も8匹のみであったので、胎児の奇形及び変異については意味のあるデータが得られませんでした。したがって、10 mg/kg 体重/日と30 mg/kg 体重/日及び30 mg/kg 体重/日と60 mg/kg 体重/日の中間用量である15 mg/kg 体重/日及び45 mg/kg 体重/日で再試験が実施されました。

その結果、45 mg/kg 体重/日投与群の母動物に糞量の減少または/及び無糞が、胎児動物に低体重が認められましたが、いずれの検体投与群においても、奇形及び変異の種類または発生頻度に投与に関連した増加は認められませんでした。

以上の結果から、母動物及び胎児に対する無毒性量を15 mg/kg 体重/日とすることができました。なお、催奇形性は認められておりません。

それから、甲状腺機能及びサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験がラットで行われております。

ラットの18か月間慢性毒性、発がん性併合試験の高用量投与群において、甲状腺、濾胞細胞の肥大ないし過形成、それから濾胞細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められました。

フェンブコナゾールは、遺伝毒性の証拠を欠くため、これらの作用が甲状腺ホルモンの肝臓での代謝及びクリアランスの増加による二次的なものかどうかを検討いたしました。

SDラットを用いて13週間混餌投与で投与いたしまして、フェンブコナゾールの甲状腺機能及び肝臓に対する影響を調べました。

なお、この影響の可逆性を検討するため、回復群を設けまして、その結果、800 ppm 以上投与群で投与に関連した以下の所見が認められました。

①、肝臓及び甲状腺重量が増加いたしました。

②、甲状腺のび慢性濾胞細胞肥大、ないし過形成の発生頻度、それから程度の用量に関連した増加が見られました。

③、TSH が増加、T4 が減少いたしました。

④、更に3200 ppm 投与群では、上記に加えてT4のグルクロン酸抱合体としての胆汁排泄が2倍増加。

⑤、T4を基質とする肝ミクロソームUDPGT活性の増加が認められました。回復群において、これらの甲状腺及び肝臓に認められた変化は、すべて可逆的に元に戻ったということが明らかになっています。

以上の結果から、フェンブコナゾールの高用量投与ラットでは、T4の肝臓における代謝及び胆汁排泄の増加に反応して、TSHの濃度が増加することによって濾胞細胞の肥大及

び過形成が生じることがわかりました。

更に TSH による甲状腺の長期的かつ二次的ないし間接的刺激の結果生じた慢性的な濾胞細胞の肥大ないし過形成が濾胞細胞腫瘍に発展したものと考えられました。この試験における無毒性量は 8 ppm であると判断されました。

「(4) 肝臓における細胞増生と酵素誘導試験」。ICR マウス及び SD ラットにフェンブコナゾールを混餌投与いたしまして、肝臓の薬物代謝酵素の誘導について検討いたしました。なお、肝臓における本検体の影響の可逆性を検討するため、回復群を設けております。

その結果、マウスの 180 ppm 投与群では、チトクローム P450 及び PROD 活性が増加し、1300 ppm では、これらに加えてチトクローム b5 も増加いたしました。フェンブコナゾール投与群においても、この 3 つの酵素レベルが増加いたしました。ラットにおいても検体投与群及びフェンブコナゾール投与群ともに、この 3 つの酵素レベルが増加しました。一方、マウス、ラットともに回復群ではこの 3 つの酵素が対照群のレベルまで回復することを確認しております。

以上の結果から、マウス及びラットにおけるフェンブコナゾール及びフェノバルビタールの酵素レベルでの変化は完全に可逆的であり、更にフェンブコナゾールにより引き起こされる肝臓に対する作用は、フェノバルビタールによる作用と毒性学的に類似しているということが明らかになりました。

「(5) 血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定試験」がラットで行われております。

先のラット 2 世代繁殖試験で観察された分娩遅延の機序を明らかにするため、フェンブコナゾールを 6 週間混餌投与して、SD ラットを用いた妊娠後期及び発情前期における血清中ステロイドホルモン濃度及び肝臓薬物代謝酵素含量の測定が行われました。

妊娠後期のラットでは、800 ppm 投与群において妊娠 19～21 日における 17β エストラジオール及びコルチコステロン濃度が一貫して低く、プロゲステロン濃度は逆に対照群より高かったため、E/P 比の上昇抑制が認められました。加えて、ミクロソームタンパク含量及びチトクローム P450 が高く、各 CYP では、CYP1A1 は低く、CYP2B1 と CYP3A2 は 20～30 倍高いということが明らかになりました。

発情前期ラットでは、800 ppm 投与群においてミクロソームタンパク含量、チトクローム P450、CYP2B1 及び CYP3A2 は高かったが、その他の測定値は対照群とほぼ同じでした。

また、対照群の雌ラット同士を比較した場合、発情前期ラットの CYP1A1 含量は、検出

限界値付近の低値であったのに対し、妊娠後期ラットでは、その 20～26 倍高いということが明らかになりました。

ラットの妊娠後期には、血清中のエストラジオールの増加とプロゲステロンの減少により E/P 比が急激に上昇することが知られておりますが、本試験の妊娠後期ラットにおいては、E/P 比の上昇が有意に抑制されました。

このことが 800 ppm 投与群に認められた分娩遅延の主な原因と考えられました。この E/P 比の上昇抑制は、①CYP1A1 の低下による 17β エストラジオール合成の低下及び②著しく上昇した CYP2B1 と CYP3A2 による 17β エストラジオールの代謝亢進と、③本剤による妊娠後期のステロイド 21-モノオキシゲナーゼまたはステロイド 11β-モノオキシゲナーゼ活性抑制によって、プロゲステロンのコルチコステロンへの変換が阻害され、プロゲステロン濃度が低下しなかったためと考えられました。

妊娠後期ラットにおける試験では、80 ppm 以下の用量では E/P 比の上昇に影響を及ぼしませんでした。発情前期ラットにおける試験の無毒性量は 80 ppm と判断されました。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。これは、その他の追加試験というような色合いが強いんですけども、何か御意見はございますか。玉井先生、最初の方の代謝のパターンはいかがですか。

○玉井専門委員 特に差がないということなので、私もそんな感じで問題ないと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。どうぞ。

○鈴木調査会座長 通常は、妊娠動物で代謝実験をやるということがないので、このデータはある意味では非常に貴重です。妊娠期には血液の量が変わってくるし、それから血中の脂質濃度がずっと変わりますから、ものによっては相当に代謝がゆがむことが考えられるんです。今回は、変わらなかったということと、一応、このデータで大事なことは、実は、胎児の方に移行していますよということがつかまえられたことだと思います。

○三枝座長 大谷先生、発生毒性の方はいかがですか。

○大谷専門委員 中間用量を見たところ、45 mg/kg 体重/日で軽い印象があったということで 15 mg/kg 体重/日にしたということですので、このとおりで結構だと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。このサイロキシンのところが、何とも悩ましくて、8 ppm と 800 ppm の間をどういうふうに架け橋を持つかというのは、先ほどのものと一緒に非常に悩ましいんですけども、800 ppm で影響があったから無毒性量を 8 ppm にするというのがかなりの飛躍があって、これは先ほどのものと一緒になんですけれども、

その取扱いがなかなか難しいと思います。

事実としては、こうなんですけれども、先ほどの鈴木先生の方のお話もありましたけれども、ある意味、これは出るんだという実験であって、それで NOAEL をどうしようかという実験ではないので、この取扱いはなかなか難しいような気がします。

松本先生、いかがですか。

○松本専門委員 この実験は、こういう代謝を見る、クリアランスを見るということが主にやられているということで、そういうことでこういう設定になったという考え方でどうなんでしょうか。

○鈴木調査会座長 もう一つ意味があって、甲状腺のところで、やはり腫瘍性の変化が出てくる部分があるんです。これをヒトに外挿する場合に、ちょっと問題になってしまうところがあって、この剤は先ほどの遺伝毒性試験で、みんなネガティブだったので、遺伝毒性的ではないということがあるから、安心はしていただけるんですけども、肝臓の薬物代謝酵素誘導が起こる場合に、ラットとかマウスのようなサイロキシンバインディングロブリンを遺伝的に欠く動物では、サイロキシンがどんどん代謝されて壊れていくと、それに伴ってフィードバックがかかって、TSH が増えて、その結果、甲状腺に非常に増殖性の変化が出るという部分があるので、もしその機序であれば比較的安心だし、人間には外挿しなくてもいいことだということを確認したという意味があって、それなりに重要な話だとなります。

○三枝座長 そういう意味では、最後の 2 行が大変悩ましいんですけども、この試験における無毒性量は 8 ppm、そのための実験ではないというのはよくわかるので、これはどうしましょう。

○都築課長補佐 これは、書いておいたとしても、同じ SD ラットを使って、もう少し用量設定を別のもので試験を見ているのがありますので、これと比較して、最終的に採用する、しないを判断していただいてもいいですね。

○三枝座長 その方がいいと思います。

あと、気になったのは (5) のところなんですけれども、いろんなメカニズムを考えたいという意図はわかるんですけども、言い切っていいのかどうか。だから、主な原因であるのか、原因の一つであるのか、その辺の表現が難しいと思うんです。

○鈴木調査会座長 多少その辺で解説をするか、どなたか解説してくださる方がいれば譲りますが、なければしますけれども、時間の問題もありますからね。

○三枝座長 鈴木先生、解説していただけますか。

○鈴木調査会座長 妊娠の2世代試験のところで、分娩が遅延する、といってもそんなに多くはないんです。1日ぐらい延びてくる程度の話ですが、動物の数が非常に多いので、これはやはりこの剤の影響だろうということで、実験をしたということになります。

やっているのが、肝臓の薬物代謝酵素をはかっていて、実際は卵巣での話とか、子宮での話というのは十分やっていないので、非常に格好よく考察しているようですが、若干間が抜けているところがあるんです。

その辺のところをちょっとあれしますと、一応妊娠の末期のところで、血中のエストラジオールが上がってくるというのがあって、それは190ページのところの表を見ていただけるとおわかりになると思います。真ん中に表が1つだけあって、 17β エストラジオールとプロゲステロン、コルチコステロンの測定値がはかってあります。妊娠19、20、21日とはかってあって、用量がそれぞれに振ってあります。

そうすると、 17β エストラジオールのところを見ますと、0の対照群では32.9、56.1、52.4と、やや上がりかげんであるのが見てとれると思います。ラットの場合は、分娩の直後に排卵をしなければなりませんから、グラーフ濾胞がこの時期からどっと増えてきて、それでエストラジオールが増えてくるという状況を反映しています。

それに対して800 ppmでは、あからさまにこの数値が低い、肝臓での話しかしていないのでわからないんですが、基本的には、ここではグラーフ濾胞の発達が恐らく悪いんだろうなということが見て取れます。

プロゲステロンの方は、一応黄体でつくられるんですけども、ラットの黄体は妊娠の22日のところでほとんど機能していません。したがって、分娩後に排卵して、新しくできた黄体がプロゲステロンをつくるということで、泌乳期の性周期を止めるという役割をするんですが、それから見ていくと、19、20、21日と対照群では、528、284、134とどっと減ってきているというので、黄体の機能が減っているというのがわかると思います。

ところが、80 ppmとか800 ppmのところだと、特に800 ppmのところでは、下がり具合が遅いと、80 ppmの20日のところでやや高め、ただこれは非常にSDが大きいのでばらつきがあったということを意味しているんですが、そういうような状況が見えます。

問題は、E/P比という形で簡便にいろいろする、それが191ページの表にあって、これで見ると、確かに800 ppmのところは19、20、21につれて低いということでもっともらしいということになるんですけども、この比率に戻すまでもないだろう。実際、エストラジオールとプロゲステロンの話というのは、濃度としてはけたが3けた違うんです。ですから、当然ここでは、もう一つは子宮の側の受容体とかそういったものの発現とかい

ろんなものを考えなければ説明が付かないので、ここの濃度比だけでは完璧には説明が付かないということになるんです。よくはかってくれたし、一応卵巣の卵胞と黄体の状況はこれで推測できますから、これはこれでいいでしょう。

次のコルチコステロンの話も肝臓での薬物代謝酵素との関係でいろいろ言っているんですが、これは副腎で起こる代謝的変換なんです。

そうすると、肝臓ではかったデータがそのまま即当てはまるかどうかかわからないし、プロゲステロンが血中で副腎まで行って、そこでコンバートされるというのが少ない。だからという話が、どのぐらいプロゲステロンの変動を説明するかということも本当はわからない。

分娩の遅延のところには、その他にも例えばホルモンで言えば、下垂体から出てくるオキシトシンみたいなものであるとか、血圧が微妙に絡むことであるとか、その他もろもろのことがありますから、ここはあまり断定的なことは言わずに、18 ページの 6 行目以下のところのパラグラフなんですけど、9 行目のところに、分娩遅延の主な原因と書いてあるんですが、これは分娩遅延の原因の 1 つと考えられたぐらいに直した方がよいと思います。

その次のところで「E/P 比の上昇抑制は」というのが、①、②、③とあるんですけど、③のところの 13 行目からのところなんですけれども「 11β -モノオキシゲナーゼ活性抑制によって」とあるんですが、これを「によるプロゲステロンのコルチコステロンへの変換阻害」となって、その後「に起因する可能性がある」ぐらいでとどめた方がよいだろうと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。それでは、今、鈴木先生に解説していただきましたようなことですので、この文章を少し変えていただきたいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。修文させていただきます。

○三枝座長 以上の成績をまとめて評価になるわけですけども、19 ページのこれがいいですかね。

○都築課長補佐 19 ページの表 4 を御覧いただきながら、総合的な評価をさせていただきます。これ全体を通して見ていただきますと、マウスの 18 か月間発がん性試験で得られた 1.28 mg/kg 体重/日、まず、マウスのところから行きますと、このマウスの試験は、最小毒性量以下、LOAEL 以下の用量を低く設定し過ぎている。LOAEL の 20 分の 1 というような数字ですので、ちょっとこれは用量設定は低過ぎるということを頭に入れて、更にラットにおける無毒性量なんですけれども、これは先ほど甲状腺機能、それからサイロキシンの肝臓でのクリアランス試験というので、LOAEL の 100 分の 1 という用量設定で 1

mg/kg 体重/日というのが出ております。

それから、90 日間亜急性毒性試験でも 1.3 mg/kg 体重/日というのが出ていて、これも LOAEL の 4 分の 1 なのですが、より長期の 2 年間の慢性毒性試験において、NOAEL が 3.03 mg/kg 体重/日という数字が出ておりまして、この差は用量設定の違いによるものであって、3.03 mg/kg 体重/日の方が恐らく真の NOAEL に近い数字なのではないかということから、より長期の試験結果を ADI の根拠とすることを妥当と考えました。

したがって、ラットの 2 年間慢性毒性発がん試験を ADI の根拠と考えまして、不確実係数の 100 で、安全係数の 100 で除しました 0.03 mg/kg 体重/日を ADI とすることを提案したいと思います。

以上です。

○三枝座長 ありがとうございます。今までいろいろとディスカッションしてきたのを踏まえて御説明いただきましたけれども、今、御説明にありましたように、ADI を 0.03 mg とすることで、この部会の結論としたいと思いますけれども、皆さんいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長 では、そういうことで、今後のことは事務局でよろしく願いいたします。

○都築課長補佐 本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果といたしまして、農薬専門調査会幹事会、それから食品安全委員会に報告したいと思います。

それから、農薬評価書の案につきましては、本日、御指摘があった事項を踏まえて修正をさせていただきたいと思います。

○三枝座長 ありがとうございます。予定時間を大幅に遅れまして、6 時になろうとしておりますけれども、ホルペットは次回ということでよろしいですか。

○都築課長補佐 そうですね。時間を大分過ぎていますので、すみません。

○三枝座長 あと事務局に伺いたいのは、多分次の日程だと思うんですけども、5 つの部会がありますので、毎週 1 つずつやっても、どこかで重なってしまうというような状態なんですけれども、次は、委員の皆さんでこの曜日はだめだとか、そういうものがございましたら、ここでお知らせいただきたいと思いますけれども、それで皆さんの御都合を伺って、事務局の方で日程調整をしていただきたいと思います。

○都築課長補佐 お手元でスケジュールを確認できない先生もいらっしゃるかと思いますので、後ほどまた e メールで聞かせていただいて、例えば月曜日は必ず会議が入っているとか、そういうことがあれば教えていただければと思います。例えば毎月第 1 何曜日とか、

そんな感じであらかじめ御指定をさせていただきたいと思います。

○三枝座長　それでよろしいでしょうか。座長の不手際で大分取り残しがありますけれども、次回ということで、よろしくお願いいたします。

事務局の方から何か御連絡があればお願いします。

○都築課長補佐　それでは、今後のスケジュールを御紹介させていただきます。

本日、2つのADIが出ましたので、10月16日に農薬専門調査会総合評価第二部会が予定されておりますので、その前に併せて農薬専門調査会の幹事会を開催して、今回設定されたADIを御報告したいと思います。

その後なんですけれども、11月1日に第6回農薬専門調査会総合評価第一部会を予定しております。また、次回の確認評価部会は、第三部会を11月13日、確認評価第二部会を11月27日に予定しております。

本日が第1回目ということもございまして、なかなか資料の準備とか、私の御説明も要領を得ないところもございまして、いろいろ御迷惑をおかけしたかと思いますが、改善点等、先生方思いついた範囲でコメントをいただければ、我々としても反映させていただきたいと思います。

また、スケジュールの方は後ほど御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日は、ありがとうございました。

○三枝座長　どうも遅くまでありがとうございました。