

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第 39 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 10 月 15 日（水） 13:58～15:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

- （１）農薬（シクロプロトリン）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）

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

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
河野技術参与、賀登係長、齋藤係長、木村専門職、小牟田専門職

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 シクロプロトリン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○堀部課長補佐

定刻より少し早いのですが、皆様方おそろいでございますので、ただいまから第 39 回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

外は寒いのですが、まだなぜかクールビズだそうでございます。御理解をよろしくお願いできればと思います。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方 8 名が御出席でございます。

また、食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝先生、よろしくお願いします。

○三枝座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日は農薬（シクロプロトリン）の食品健康影響評価についてでございます。開催通知でも御連絡いたしましたけれども、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、第三部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 シクロプロトリン農薬評価書（案）。

資料3 論点整理ペーパーです。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、本日の審議に入りたいと思いますけれども、本日も親委員の先生方、積極的に議論に参加していただければと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、説明を事務局のほうからお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料2に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですけれども、資料2の評価書（案）の3ページをお願いいたします。2010年1月に魚介類への基準値設定に関して厚生労働大臣より意見聴取がなされたものでございます。前回の本部会での審議は2012年7月です。今回、追加資料要求事項に対する回答が出てまいりましたので、それを御審議いただく次第でございます。

8ページをお願いいたします。本剤ですけれども、8ページの28行目にございますとおりの構造式で、ピレスロイド系の殺虫剤です。本剤の作用機序は、接触的に昆虫体内に浸透して、速やかに神経系の軸索部位の神経膜に達し、異常興奮を惹起すると考えられているものでございます。暫定基準についても設定されているものでございます。

今回は、要求事項に対する回答についての御確認と、あと、ARfDを設定いただきたいと思いますと考えておりますので、その点を中心に御説明させていただきます。

まず、10ページをお願いいたします。1. 動物体内運命試験につきましては、前回審議済みの部分でございますが、コメントを1点いただきました。

10ページの25～26行目、「少なくとも」という追記を中島先生にいただきました。このように吸収率を幅で書きますときは、「少なくとも」とつけてしまうと意味がおかしくなってしまうので、幅で書くときにはそのまま35.9～36.9%というように記載させていただいております。一方、45ページのⅢ. 食品健康影響評価で5～6行目、事務局で書いた文章が少なくとも35.9～36.9%となっておりまして、中島先生はこちらに合わせるという御趣旨で御修正いただいたところ、大変申しわけございません、「少なくとも」を書かない方向で合わせさせてください。ですので、食品健康影響評価の「少なくとも」を削除させていただきたいと思っております。申しわけございませんでした。

動物体内運命試験は審議済みですが、11ページに分布、12ページに主な代謝物などの記載がございます。12ページの表3ですと、M-IXですとかM-Xが主要な代謝物となっております。

13ページをお願いいたします。2. 植物体内運命試験でございます。

13ページの7行目からでございますけれども、追加資料要求事項をいただいております。回答が出されました。まず1)ですが、植物体内運命試験全体、作物は水稲とだいずとみかんとキャベツがございますが、それぞれ濃度と%TRRの両方の数字がきちんと示されていないものがございまして、それらについて示すようにという要求事項をいただきました。確認できるものについて、数字が提示されましたので、それに合わせて評価書（案）を修正させていただいております。

2)ですけれども、みかんの試料の中で、代謝物の種類と生成量が示されていないものがございましたので、あれば出すようにという要求でしたが、分析がされていなかったようで、示すことができなかったという回答でございました。

また、3) 代謝物 M・VIII というものがございまして、植物表面の光分解生成物と推定されておりましたが、稲の水面処理の場合は生成していないことを含めて、その理由を説明することという要求事項に対しましては、水稻ですとかだいた、その他の試験で光の介在する条件では検出されているものなのですけれども、一方、稲の水面処理の場合は、水溶解度がこの代謝物の場合非常に低くて、水を介して植物体内に導入される可能性はかなり低いのではないかとということで説明がされてございます。

また、4) につきましては、シクロプロトリンの立体異性体が等しく代謝され、その存在比が変化しなかったと抄録で説明されてございまして、その根拠を示すことというものでございますが、異性体存在比の分散について確認がされておりまして、有意な差が認められなかったという回答でございます。

これらにつきまして、田村先生からは、抄録の修正もされていて、特段のコメントはないという御意見をいただいております。

また、中山先生から、当初、13 ページの下の方にございますが、2 回御意見をいただきまして、全ての試料で **TRR** が示されていないので、主要な代謝物の判断ですとか、暴露評価対象物質をどれに選定すればよいかということについて判断できないのではないかと御懸念のコメントをいただいたのですけれども、14 ページの②のとおり、植物体内の主要な代謝物はラットにおいても代謝物として認められているということで、今回は問題ないものと理解しましたとコメントいただいているところでございます。

少し試験の中身を御覧いただきますと、14 ページから水稻の試験でございます。結果が、15 ページを御覧いただきますと、表 5 のとおりになっております。今回、下線がついている部分について、表中に数字の追記をさせていただきました。可食部である玄米では、残留量自体が非常に少なくなっておりまして、シクロプロトリンが定量限界未満、また、代謝物は **ND** という結果となっております。

10%**TRR** を超えるものとしましては、表の一番下の行になりますけれども、地上部の分析結果で M・X の抱合体として検出されたものが 12.5%**TRR** であったという結果でございます。この点、15 ページの 2 ～ 4 行目、抱合体で 12.5%**TRR** 認められたが、ほかには 10%**TRR** を超える代謝物はなかった旨を追記させていただいております。

15 ページの 11 行目から (2) だいたの試験です。

こちらについても表 6 を修正させていただきました、あわせて、16 ページの 12 ～ 13 行目のとおり、得られた情報について本文中に追記させていただきました。

16 ページの 21 行目から (3) みかんの試験で、17 ページをおめぐりいただきまして、表 7 には特に追加はございませんでしたが、少し、4 ～ 7 行目の記載、%**TAR** で算出されているものについて、%**TRR** という記載があった部分を含めて修正させていただいております。

(4) キャベツにつきましては、18 ページの表 8 の修正となっております。

植物のほうは以上になります。

また、環境の試験に関しましては、21 ページを御覧いただければと思いますが、抄録のほうで「%AR」という単位が用いられておりまして、これが本当に%TAR かということで確認をいたしましたところ、%TAR であったという回答でした。評価書上は TAR であろうという見込みで書いてございましたので、特に評価書の修正はしてございません。

続きまして、23 ページ、6. 作物等残留試験のところです。

23 ページの 16 行目から、今回、魚介類の基準の設定についての評価依頼ということで、魚介類における最大推定残留値を計算してございます。

ここに関連いたしまして、24 ページにございますが、田村先生から、光分解で、水中運命試験で、光によって生成する分解物 M-VIII なのですが、親化合物であるシクロプロトリンに比べて分解が緩慢であると考えられて、魚介類に残留、蓄積する可能性について総合的に考察する必要があるとコメントをいただいていたところです。

これに対応するために、今回新たにライシメータ試験が実施されまして、水中の M-VIII の濃度が測定されまして、検出限界の 0.0005 mg/L 未満という非常に僅かな残留量であったという結果が出されました。したがって、魚介類へ残留及び蓄積する可能性は低いと回答が出たところでございます。

田村先生から、特段のコメントはないという御意見をいただいております。

また、23 ページの 20～21 行目になりますが、新たにライシメータ試験を実施しましたところ、シクロプロトリンの値が若干高いものが新たに提出されましたので、それにあわせて PEC が再計算されました結果、かなり大きな結果となっております、新しい数字で評価書（案）を修正してございます。

環境まで、以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございました。

動物のほうは、言葉の問題ですので特にないと思いますけれども、植物のほうで、田村先生はいろいろと追加の要求をされていますが、回答はこれでよろしいでしょうか。

○田村専門委員

結構です。

○三枝座長

何か追加することは。

○田村専門委員

特に問題ございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生からは、コメントいただきましたけれども、その次のコメントで理解しましたということで、これでよろしいのでしょうか。

○中山専門委員

はい。ですけれども、やはりよくわからないところがあって、例えば水稻、表5の一番下の土壌処理、地上部なのですけれども、このときの **TRR** という概念がどういったものなのかをもう一回整理したいなと思って、例えば処理して植物体に残ったものの中を全部で100として何%ずつあるのかというものかと私は思ったのですが、多分これを足すと100にならない、非常に小さい値にしかならないですね。これはどう考えればいいのか。この **TRR** は何か違うのではないかと考えたのです。

何となく想像するに、**TRR** を全部足すと100から、ほとんどの場合すごく小さい値しかないので、処理したものの中でどのぐらい検出されたかという、その分母は、処理したものを100としていて、残留したものを100ではないのではないかと考えたのですけれども、それでいいのですかね。

○横山課長補佐

確認しながらになりますけれども、この表ですが、代謝物については認められた代謝物を記載しているのですが、このほかに未同定であったものであるとか、例えば抽出できなかった抽出残渣というものがあるのですけれども、それが各群で10%**TRR** を超えるものがない場合ですとか、本当に全然同定できないような場合には、この表に入れていないのですね。

具体的には、抄録の代・25 ページにまとめ表がございまして。

○中山専門委員

一言だけ言うと、要するに、総放射能というものの捉え方が、多分、与えたものにするか、残留したものにするかというところで概念の理解の違いがもしかしたらあるのかなと。たまたま今回は、出てきたものが全部動物でもあるので問題ないと思ったのですが。

○堀部課長補佐

本来の **TRR** というのは、先生がおっしゃったとおりで、残ったものを100とした場合の代謝物が幾つかということで、**TAR** を使う場合には投与した放射能に対するものということで、先生の御理解、概念としての御理解は間違っていないと思います。

ただ、ちょっと今、抄録をもう一度読み直して、抄録の表現が何となく先生が御疑問に感じられるように不透明な部分がありますので、そこはもう一度確認をさせていただければと思っております。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、事務局で確認できたときにまた説明していただくということで、先に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

24 ページから毒性になります。

まず、7. 一般薬理試験です。おめくりいただきまして、25 ページを御覧いただければと思います。結果の一覧がございまして、今回、ARfD の設定をお願いするということで、

こちらの数字を再度御確認いただければと思います。

まず1つおわびなのですが、この表の一番右から2番目のカラムなのですが、最小作用量を書くカラムです。ここに5,000という数字がずらずらと書いてあるのですが、投与による影響なしというものの、例えば自発運動量のマウスの試験、投与による影響なしと言っていて、最高用量が5,000で最小作用量が5,000になってしまっております。これは間違いで、その右から3番目の列です。ここが最大無作用量を書く列でして、この「-」になっているところを5,000にさせていただいて、今5,000と書いてあるところを「-」に、すみませんが、修正させていただきます。記載する部分が逆になっておりました。

一般状態では、5,000で中枢興奮作用があって1,000は無作用量、自発運動量は5,000でも影響がなかったということで、5,000が無作用量という結果になってございます。

また、表13を御覧いただきますと、急性毒性試験の結果になりますが、こちらはラットでは5,000でも症状及び死亡例なしという結果、マウスでは5,000のみの投与で5,000で興奮状態という影響が出ております。

御説明したついでに少し、ARfDのエンドポイントの表です。評価書の50ページを御覧いただければと思います。50ページの表32-1ですけれども、今、説明させていただきましたマウスの急性毒性試験の5,000で興奮状態が出たという点です。投与量は5,000だけです。この試験と一般薬理試験、5,000で症状が出て1,000で無作用量という試験結果ですが、こちらの2点についてピックアップさせていただいてございます。

26ページの8行目からは、代謝物ですとか混在物の急性毒性試験結果がございます。1つ御紹介するのが、27ページの上から3つ目、M-VIIIとございまして、少し注目されている光分解物ですけれども、結果としましては1,000超という結果でございましたので、御紹介させていただきます。

ほかの27ページの2行目からの遅発性神経毒性、刺激性、感作性については審議済みでございます。

11行目から10. 亜急性毒性試験になります。

まず、(1) ラットの90日の試験でございます。こちらについては審議済みでございますが、少し説明させていただきます。

表16の中が所見になっております。まず、体重増加抑制が投与1週以降ということでしたので、時期を追記させていただきました。

また、おめくりいただいて、29ページを御覧いただければと思うのですが、血清コリンエステラーゼの低下について、前回の御審議で影響としていただいたところでしたが、今回もう一度見直しまして、作用機作からして神経系のコリンエステラーゼの低下としてとるのはちょっと趣旨が異なるパラメータになるかと思ったので、その点。

血清コリンエステラーゼ低下は肝毒性の指標としても用いられるのですが、ちょっと見たところ、特に雄ではほかのパラメータが動いていない用量でしたので、今回、削除させていただいてはどうかと御提案させていただいたのですが、これに対しまし

て、この案でよいという御意見と、高木先生からは、やはり肝機能障害を示している可能性があるので残すべきという御意見をいただいております。審議済みのところ大変申しわけございませんが、御確認いただければと思います。

29 ページの（２）の試験につきましても、前回審議済みのところですが、ARfD に関連いたしまして再度確認した点を追記させていただきました。

まず、体重増加抑制が比較的投与初期で認められておりまして、前回の御審議では影響ととっていただいていたのですが、今回追記させていただきました。

また、自発運動量減少と前後肢握力低下も症状として認められております。これについては2週間ごとの測定で、2週間の測定以降で認められておりまして、単回投与の影響か判断つかないものと考えられましたので、これは ARfD の設定根拠としてはピックアップしてございません。

念のため体重のところを少し御確認いただければと思うのですが、抄録の毒-47～48 ページになります。抄録の毒-47 ページが体重の変化で、グラフが2つございまして、上が雄で、下が雌で、今回、雄の体重増加抑制を追記させていただきました。測定間隔が1日、4日、8日ということで、投与4～36日に体重増加抑制と評価書は記載させていただきました。

おめくりいただきまして、毒-48 ページが摂餌量の変化で、雌雄ともなのですが、特に雄のほう、やはり4日目にかなり摂餌量が落ちておりまして、この点を評価書に摂餌量減少として追記させていただいております。この所見を評価書に入れてよいかどうかという点、それと、比較的投与初期に認められた変化ですので、これを ARfD の設定根拠として、今回、事務局案としては挙げなかったのですが、挙げる必要があるかどうかという点について御確認いただければと思います。お願いいたします。

○三枝座長

では、ここで一旦とめたいと思いますけれども、事務局、中山先生にお答えできますか。

○堀部課長補佐

確固たるお答えが見当たらないというのが答えなのですが、ただ、抄録全体を見ますと、同じ2.94という値に対して TAR としては0.22%とか、そういう数字も別のところに同じ数字に対して当たっているのです。なので、その2.94が25.8%だということになると、それが TAR だとはちょっと思いづらいので、TRR だろうとは思いますが。ただ、そのときに先ほどの中山先生から御疑問の中で、では、その残りはどこに行ったのだということが関連してくると思うのです。普通に考えれば、それが全体の中のその他の中にまとめ切っているのが普通だと思うのですが、確におっしゃるとおり、そこが完全には出切っていないので、どこに行ったのだろうという御疑問には完全に答えられないというのが一つ。

もう一つは、この抄録の作り方として、わざわざ処理放射能に対するパーセントと総放射能に対するパーセントとを書き分けているので、恐らく TRR と TAR は書き分けたのだ

ろうと好意的には解釈してあげられるとは思うのです。ただ、先生の御疑念に対して完全に答え切れるような情報は、この状況の中からはありません。

もう一つ申し上げるとすれば、今回、要求事項として **TRR** を示せと言って出てきた数字なので、そこまで間違えてはいないだろうなというのは何となく推測はできますという、ちょっと煮え切らない回答しかできなくて申しわけないのですけれども、基本的な考え方は、先ほど先生から御紹介いただいたとおりであり、それにのっとって計算されたものとは思われますが、100 にならないところも出てきているというのは事実だろうと思います。そこまでしか解析結果としては何も申し上げられません。すみません。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生、今の答えなのですけれども、最終的に申請者にもう一度確認が必要ですか。

○中山専門委員

ちょっと、どうかと。1 回確認をお願いします。

○田村専門委員

この処理の仕方ですが、土壌混和处理なので、放射性物質を土壌に混和して、そしてそこに稲を植えて、その稲が吸い上げて、地面から出ている稲のところに、今、補佐がおっしゃったように 0.22%、2.94 でしたか、そのくらいの数字が残っていると。だから、土壌混和处理ですので、ほとんどはその土に残っている。その中で、どういう代謝物がどれだけ残留しているのかを **TRR** で表現すると、2.94 mg か何かを 100 として恐らく割らなければいけないのでしょうけれども、そういう表現はしていないのかもしれませんが、だから、前はちゃんと出しなさい、出してほしいというコメントを出したつもりです。だから、ほとんどは土の中に残っているというように私は理解しています。抄録の代-18 ページからそういうことがうかがえます。

代-17 ページを御覧いただきますと、一番上に土壌処理と書いてありますが、そこが今申し上げたように土に混和するということで処理の仕方が書いてありまして、次の代-18 ページの稲のところに、実際には 2.94 ppm の放射能が地上の植物体に確認され、それが 0.22%であった。これをもとに代謝物を仕分けしなければならないのですが、そういう表現にはまだなっていないのかもしれませんが。

○三枝座長

中山先生、今、田村先生から説明していただいたのですけれども、そういう考え方だと、この数字は納得できますでしょうか。

○中山専門委員

私もそうではないかなという疑念があって、**TRR** ではないのではないかなと。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今、田村先生と中山先生から説明していただいたような内容かどうかという

ことを申請者に確認していただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

毒性のほうに戻りますけれども、横山さんから説明がありましたが、一般薬理試験の表記はカラムの位置が違っていたということで御納得いただけたと思います。

1つは、亜急性毒性試験のところで、最初の試験のコリンエステラーゼの取り扱いなのですけれども、高木先生から、これで肝機能障害を示している可能性があるということです。事務局から説明がありましたけれども、破壊酵素とか漏出酵素とか、そちらのほうには影響が出ていないのですが、その点を加味して先生の御意見を伺いたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○高木専門委員

剤による酵素阻害ということではないと思うのですけれども、コリンエステラーゼが肝臓で分泌されて、その分泌機能が阻害されている可能性があるのではないかとということで、肝機能障害の可能性ありと考えて残すべきとコメントいたしました。

○三枝座長

小野先生、その点に関してはいかがでしょうか。

○小野専門委員

余りそのように考えなかったのですけれども、肝重量的には最高用量で上がっているの、何らかの影響が肝臓にあるというのは結果としては示唆されるのです。かといって、コリンエステラーゼの低下をもしとろうとすると 1,000 からとる形になってしまうと思うのですけれども、そういう意味では、最高用量だけとるという形でもいいのかなという気がします。今回の場合、いわゆる病理変化はないですから器質的变化とは言えないのですけれども、重量変化とあわせて生化学の変化をとるという形であれば、そういう形もありかなというぐらいで考えています。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生と私は、これはとらなくていいのだろうという意見だったのですけれども、それでは、今、小野先生から御提案がありましたが、10,000 ppm でとるという案で、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、コリンエステラーゼは、この表の中では 10,000 ppm ということで処理していただきたいと思います。ですから、結果的には雌雄とも 1,000 ppm で無毒性量ということでよろしいですか。

高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それから、(2) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）ですけれども、これで事務局から追加していただきました体重増加抑制と摂餌量の減少ということは、先生方、了解ということですので、これはこのまま残していただきたいと思います。

後でまた話題に上がりますけれども、この体重増加抑制が単回投与によるものかということで、先ほど横山さんから説明がありましたが、初期に出ているということで影響があるかなしかということなのです。これも後で議論したいと思うのですけれども、10,000 ppm は 600 mg 以上ということで、ある意味、閾値を超えているということも考慮しながら、後ほど ARfD の議論をしたいと思います。

今までのところで、先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、慢性試験をお願いします。

○横山課長補佐

30 ページの 5 行目から、お願いいたします。

まず、(1) イヌの試験です。6 か月の試験でして、前回御審議のときには亜急性の試験として整理させていただいてございましたが、最近、医薬品の試験のガイドラインなども踏まえて、6 か月以上の試験については評価書上慢性に整理させていただいておりまして、この試験についても慢性として再度整理させていただきました。イヌの試験としましては、(1) の 6 か月の試験と (2) の 1 年の試験、慢性は 2 本となります。

そこで、イヌの試験で亜急性の 3 か月の試験がガイドラインで要求されているのですけれども、その 3 か月の試験がないということで、31 ページの 4 行目からの【事務局より】で御意見を伺わせていただきました。試験がないのですけれども、この 6 か月の試験で血液学的検査と血液生化学的検査を毎月 1 回実施しているということも踏まえて、このイヌの毒性について評価可能かと伺わせていただきました。先生方から、評価については可能という御意見をいただいております。

そのほか記載整備といたしまして、義澤先生から、所見の表中に肝臓重量につきまして対脳重量というものも入っております、以前の御議論で、対脳重量比はパラメータとして出ているものと出していないものがあって、この場合、絶対と比重量の増加から影響と判断されておりますので、この対脳重量については表から削除させていただいて、肝臓については絶対及び比重量増加とさせていただきたいと思います。

ほかに、6 か月と 1 年で共通してイヌの嘔吐が認められております。まず 6 か月につきましては、報告書を確認したのですけれども、発生時期の記載がございまして、不明でした。その旨、本文中に記載していたのですけれども、発生時期の詳細不明ということで脚注にわかるようにまず記載させていただきました。また、あわせて 1 年のイヌのほうの試験の嘔吐についても御説明させていただきますと、表 20 のとおり 100 mg/kg で嘔吐が

雌雄とも出ております。

これの頻度などについてなのですが、33 ページを御覧いただきますと、いずれも 1 週間ごとの結果としてまとめられておりまして、雄では 1 週目に 1 匹で 2 日間認められているというものの、雌では 1 週目に 4 匹で各 1 日ずつ認められているというものでしたので、これは ARfD のエンドポイントの案としては選んでごさいません。この点について御確認いただければと思います。事前に御確認させていただいた点に関しましては、基本的にエンドポイントとしなくていいという御回答をいただいているところでございます。

義澤先生から、何か報告書に中枢性の嘔吐なのか刺激かといった考察はないかというお問い合わせがございまして、確認しましたが、報告書には特段の記載はございませんでした。

あと、イヌにつきましては、1 年の試験に移らせていただきますが、まず【追加資料要求事項 4】が 32 ページの 10 行目からございますが、血液生化学的検査や病理組織学的検査において甲状腺に関連する所見が認められなかった一方で、重量が増加しているということで、T₄ との関係も含めてその理由を考察することということでいただいております。甲状腺の重量増加だけということで、何か裏づけになるものはないかということで出されたコメントでございます。

T₄ につきましては、評価書の 31 ページにもありますように、統計学的有意差は認められなかったというものののですけれども、前回の御議論では、測定したデータがございまして、具体的には毒-87 にあるのですが、傾向として若干減っているような数字が出ているということで、このような要求事項が出されたものでございます。

回答といたしましては、P450 の誘導により、血中の T₄ の濃度が低下して、ネガティブ・フィードバックの機構として TSH の分泌がふえたことによるものであるという考察が出てきているところでございます。

義澤先生からは、コメントのみということなのですけれども、イヌよりはラットで起こりやすいのが一般的で、本剤ではラットでは影響が見られていないので、理由は何でしょうかというコメントです。

もう一つは、こちらもコメントのみということなのですけれども、雄で認められております前立腺腺房崩壊による分泌物減少は萎縮性変化で、テストステロンに対する影響やストレス性変化でも見られますが、本試験ではテストステロンには影響が見られなかったようなので、メカニズムが気になる場所ですというものでございます。

血中の T₄ 濃度の低下が認められていないというコメントを先生方からいただいておりますが、若干の減少傾向のデータがあるというのが毒-87 のとおりでございます。

また、三枝先生から、32 ページの 5 行目のところにコメントいただいておりますが、1 行目の本文の記載で、LOAEL の所見としまして、今、甲状腺絶対及び比重量増加というのを挙げておりますが、嘔吐のほうがよりよいのではないかという御意見です。御確認いただければと思います。

また、イヌについては 6 か月と 1 年のものがございまして、6 か月の試験では 50 mg/kg

が LOAEL で 5 mg/kg が NOAEL、1 年では 100 mg/kg が LOAEL で 10 mg/kg が NOAEL ということで、33 ページの 3～4 行目のとおり、総合評価として無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg というように、1 年のほうの NOAEL でとるという案で総合評価の案を作らせていただきました。御確認いただければと思います。

33 ページの 6 行目からはラットの併合試験で、こちら表 22 の中の対脳重量のところの整理をさせていただきました。

34 ページの 10 行目から、マウスの併合試験になります。

おめくりいただきまして、35 ページの 10 行目から【追加資料要求事項 5】がございます。肝臓の胆汁色素沈着と褐色色素沈着について、どのような色素かという確認事項でしたが、特殊染色が行われていなくて同定がされていないという回答です。

また、胆汁色素沈着と褐色色素沈着、別々の所見として報告されているのですけれども、同一の病変を別々に分類して判定したものと推測できるということで修正案が提示されておりまして、胆汁/褐色色素沈着というものでございましたので、表 24 の修正をさせていただいております。まず、この所見の修正について、特に問題ないという御意見をいただいているところでございます。

また、36 ページのボックス内の一番下、義澤先生からのコメントで、まず、所見につきましては、表 24 の中ですけれども、慢性腎炎が雌で認められているのですが、慢性腎症ではないかというコメントです。これにつきましては、報告書の原語が **Chronic nephritis** となっていることから、所見名については今このままにしてございます。御確認いただければと思います。

もう一つ、腫瘍性病変につきましては、表 25 のとおりとなっております。義澤先生から、肝細胞腺腫と癌の合計の発生頻度についても記載が必要ですよという御指摘がございましたので、申請者に問い合わせまして、このとおり追記させていただきました。結果といたしまして、雌では腺腫も癌も有意差はなかったのですけれども、合計した場合には有意差がつくという結果となってございました。

この結果を踏まえまして、34 ページを御確認いただきたいのですけれども、34 ページの 20 行目から腫瘍性病変の記載になっておりまして、雄で腺腫と癌の発生増加が認められたという文章でしたが、ここに雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加したという文を追記させていただいております。御確認をお願いいたします。

説明は以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、6 か月のイヌの試験から入りたいと思いますけれども、これは事務局から説明がありましたように、6 か月ということで前回は亜急性に入れていましたけれども、慢性ということで、こちらのほうに入れていただきました。

義澤先生のほうから、対脳重量比というのは今まで入れていないということで、これは

削除ということによろしいですね。ありがとうございます。

それと、この試験が評価に値するかどうかということで、先生方からはオーケーということで、これもよろしいかと思います。

1年間の試験で、これは嘔吐があつて、それともう一つは甲状腺の変化なのですから、甲状腺の変化で、高木先生のほうから、甲状腺の絶対重量及び比重量の増加が認められていることについて、 T_4 の低下との関連を含めてその理由を考察することということで、これはラットでよく言われていることが申請者の回答ですけれども、高木先生、この点についてはいかがでしょうか。

○高木専門委員

他の先生もここに書いてあるように、 T_4 の減少が見られていないので、どうかなとは思ったのですけれども、ただ、先ほどあったように減少傾向は見られているので、これ以上の回答は出てこないかなということで、了承しました。

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、私が素朴に思ったのは、不確定なというか、私個人の意見としては、甲状腺の影響よりは嘔吐のほうが直接的な影響ではないかと考えて、毒性作用として嘔吐を挙げたほうがいいのではないかと考えたのですけれども、この点について、小野先生はいかがでしょう。

○小野専門委員

ちょっと悩むのは、これはイヌの試験ですので、結構反射的に嘔吐しやすいという部分があつて、それを毒性所見という、この表には挙げていいと思うのですけれども、文章中には LOAEL 根拠の代表例を挙げるべきなのだと思うのですが、その代表例として嘔吐というのは、ちょっとどうかなという気が。

義澤先生が書かれていたように、例えば中枢性の作用があつて、それに伴う嘔吐だということが明らかなようであれば、それは重要な所見としてとるべきなのですから、この実験結果だけだとそうとも言い切れなかなという気がするのです。もちろん甲状腺の重量も有意差が出ているのは雄の比重量だけなので、そういう意味で三枝先生が嘔吐にしたほうがいいのかという御趣旨はわかるのですけれども、余りちょっと、ここは甲状腺でいいのかなど。

○三枝座長

ありがとうございます。

私もこだわることもないので、高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

私も小野先生と同意見です。

○三枝座長

では、このままということで、よろしくお願いします。

2つの試験を見まして、事務局のほうから追記していただきましたけれども、6か月の試験と1年の試験で総合的に慢性毒性試験のNOAELは10 mgであると御提案いただいているのですが、この点について、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

小野先生はよろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、これは事務局案をこのまま採用したいと思います。

ラットの試験は審議済みなのですが、これも対脳重量を削除ということで、これはよろしいかと思えます。

それと、2年間のマウスの試験です。これは体重増加抑制等がありまして、色素のことは同定していないので表現の問題ですけれども、これでよろしいかと思えますが、よろしいですか。ありがとうございます。

それと、肝臓の腫瘍について表に腺腫と癌の和を追記していただきまして、それが高濃度の場合に有意差がつくと、これは事実を述べるにとどめてありますけれども、これでよろしいですか。ありがとうございます。

お願いします。

○小野専門委員

これはこれでよろしいのですが、本文のほうは、もともとあった5,000 ppmの雄で腺腫、癌の発生増加が認められたというところに、その後、合計の頻度が有意に増加したと追加していますが、片方は発生増加が認められたで、片方は有意に増加したと書き分けられてしまうと、何か違いがあるように見えてしまうのです。これはいわゆる有意差があったと書いているので、それがわかるような形で工夫してもらったほうがいいかと思いました。

○三枝座長

この表を見ますと、雄の5,000というのは有意に増加しているわけですね。だから、そのへんの表現を統一すればよろしいですね。ありがとうございます。

毒性のほうで、今までのところで先生方、何かほかにございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、調査が進展したようですから、事務局から説明をお願いします。

○堀部課長補佐

先ほどの植物なのですが、今、確認をしまいいりましたところ、TRRのもとにな

った分母なのですが、植物体全体の総残留量を 100 としているということです。なので、抄録の代-19 ページを御覧いただくとよろしいかと思うのですが、上も下も稲なのですが、上のほうの表の真ん中に先ほど話題になっていた土壌処理のデータがあると思うのですが、100%、分母になったのは、ここの地上部と地下部のシクロプロトリンを足した 11.41 です。これを分母として、代-25 ページのそれぞれの代謝物の残留量を分子にして割り算をして%TRR を出しているということなので、地下部、根っこのところに放射能が相当残っているので、これが相当寄与してしまって、全体の TRR と称した代-25 ページのほうの TRR は地上部だけのデータになっているので、小さな値になっているという説明でございました。

例えばなのですが、可食部に関して、可食部を 100 としたときにどうなのだという議論はあるのですが、先ほど中山先生がおっしゃったように、ラットでも認められている代謝物なことで、それから、玄米の場合、表中を御覧いただきますと代謝物が出てきていない、同定できている代謝物がないということを考えれば、この剤に関しては特段この点が論点になることはないのかなと事務局としては考えます。

以上、調査結果でした。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、事務局から説明がありましたけれども、事務局の説明では、稲に残っている分だけでも、ほとんどが根に残っているので、それでかなり小さい数字しか残らないように見えたということなわけですね。

。

○堀部課長補佐

なので、仮に 2.94 を分母にすると、確かに数字は変わってくると思います。思いますけれども、その点がここでどこまで大きな議論になるかということは別問題かもしれませんということまで事務局としては申し上げますが、あとは先生方の御判断だと思います。

○三枝座長

田村先生に伺いたいのですが、今、事務局での説明のようなことは、普通の考え方なのでしょうか。

○田村専門委員

植物全体としてこれまでは捉えていると。だから、可食部にどれだけ残留しているかということで表現するのであれば、本来なら地上部で計算したほうがいいのかもかもしれません。ただ、幾ら数字が大きくなったとしても、先ほどから話題になっていますように、ラットと代謝物が一緒であるということで、先走った意見になりますが、健康影響評価のところでは暴露評価対象物質には入ってこないということではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員

では、そういうことで。

○三枝座長

ありがとうございます。

追加で事務局から何かありますか。

○堀部課長補佐

そういう御意見があった旨は申請者のほうにお伝えしたいと思いますが、それによろしければ。

○三枝座長

では、この部会でこういう意見があったということを申請者のほうに連絡してください。よろしくお願いします。

先生方、どうもありがとうございました。

それでは、生殖毒性のほうに進みたいと思います。

○横山課長補佐

36 ページをお願いいたします。3 行目から（１）2 世代繁殖試験（ラット）で、追加資料要求事項をいただいております。

37 ページを御覧いただきますと、表 27 が前回御審議いただいた表で、臓器重量が主な所見になっているのですが、世代間の再現性がないであるとか、あと、絶対重量のみのデータで比重量のデータがございましたので、比重量の値を算出するとともに、統計検定をするようにという要求事項が出されました。これは 38 ページの 3 行目からのことです。

それに対しまして、回答が出てまいりまして、比重量と統計検定の情報がつきましたので、それに基づいて 39 ページの 13 行目から新たに表 27 というものを、絶対重量と比重量の両方動いているかどうかということと用量相関性などを考慮して、もう一度新たにまとめ直したものを提案させていただきました。こちらのほうで御確認をお願いできればと思います。

八田先生からは、事務局の修文案で結構ですという御意見をいただいているところでございます。

40 ページの 3 行目から（２）発生毒性試験（ラット）になります。こちらも ARfD のエンドポイントに関連する試験ということで御確認をお願いできればと思います。

当初、この胎児の 2,000 mg/kg で認められた骨格変異と尿管蛇行につきまして、エンドポイントの案として提案させていただいたのですが、納屋先生から、いずれも初回投与では発現しない所見なので議論が必要という御意見、八田先生から、いずれの所見も ARfD 設定のための所見としては適当でないという御意見をいただきました。

また、母動物の所見について少し御説明いたしますと、流涎が出ておりますが、こちら

は投与後期に軽度認められたという説明が抄録にございましたので、こちらも ARfD の設定根拠としては挙げてございません。

こちらにつきましては、納屋先生から御意見いただきましたので、50 ページの ARfD の表 32-2 ととして提案していたものについては全て削除というように対応させていただいているところでございます。

40 ページにお戻りいただきまして、ウサギの発生毒性につきましては、特段影響は認められなかったという結果になってございます。

一旦お願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

前回はこの胎児の臓器重量で大分議論がされましたけれども、まず八田先生に伺いたいと思います。この回答で先生は仕方ないなという御意見だと思うのですが、よろしくをお願いします。

○八田専門委員

前回のところで納屋先生と意見が食い違って緊迫感がちょっとあったのですが、実は私が気になっていたのは、世代をまたがって影響が再現していないということなので、この結果は。あと、雄を介しての毒性が伝わっているように読めなくもないようなデータだったりして、それを認めるか認めないかというところ、発生毒性の大きな問題のところにかかわってきて、なかなか判断しにくい結果なのです。簡単に再現性がないということでデータ自体を却下してしまうと、そうすると今度はこの検査項目自体を全部却下、棄却すべきではないかという判断にもつながっていきますので、さあ、どうしたものかということに悩んでおりました。

一つは、比重量をとって見て、検定をきちんとかけてみた上でということで判断をもう一回させていただきたいというコメントをしたのですが、その結果が、さらに、38 ページの下の方の四角の回答確認時のところに私はコメントを書かせていただいているのですが、下垂体とか甲状腺とか肝臓の比重量を出してみますと、3 世代で検査された合計 40 群のうちの 50% が有意に変動している。それは、増えていたりとか、減っていたりとかなので、そうですね。ということで、結局、恐らく検査自体の精度が非常に低いと判断せざるを得ないですね。そうすると、今出た肝臓とか下垂体、甲状腺とかの変動の所見を積極的に採用するわけにはいかないという消極的な判断で、毒性としては採用しないという結論にせざるを得なかったということです。

それは結局、納屋先生の、採用すべきではないという結論と全く同じ結論になってしまっているのですが、やはり感度というか、精度と感度があると思うのです。特に胎児の臓器の場合に甲状腺とかで、確か初回のときに三森先生もおっしゃっていたと思うのですが、小さいと検査する人によって誤差が出るというのはそのとおりでして、そうすると、その検査手技自体に問題があるという話になっていくと、その検査項目を否定するの

かという話にもつながっていった、そのところを部会でもどう考えるかというのは、やはり一定のコンセンサスのようなものがあってしかるべきかなという気がいたします。

むしろ、そういうものであれば、組織を見て、重量ではなくて甲状腺とかで見て、例えば組織の増が **hyperproliferic** な感じになっているといったら、それは重さであるとか、要は水をちょっと含んでいるだけで倍ぐらいになったりしますので、そういう状況を排除できますので、そのような検査がついていなければむしろ採用しないという考え方を示すべきかなという気もいたしました。

ただ、ここではそれを申し上げるようなことではないので、そのような考えで、事務局が修正していただいたものについては、このとおりで私は結構だと思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生はいかがでしょう。

○納屋副座長

特にございません。

○三枝座長

ありがとうございました。

それでは、八田先生、納屋先生、御納得いただけたようですので、39 ページの 3 行目からの事務局の新しい案でよろしいでしょうか。先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

どうぞ。

○納屋副座長

2 年前に見たので、何でここにこうなっているのかなと思って、今、思い出しているのですが、記憶が定かではないので教えてください。40 ページの表 28、2,000 mg/kg 体重/日の胎児の所見のところで「骨格変異（胎児数）」となっているのですね。この「胎児数」とは何を意味しているのかなと思って、2 年前にも多分気がついていたのかもしれないけれども、ちょっと思い出せないの、あるいは説明できないのだったらなくてもいいかなと思います。

○横山課長補佐

骨格変異を有する胎児の率からとったのかなと、今、確認します。骨格変異が見られた胎児の数で有意差があったものかと思います。

○納屋副座長

なくていいです。

○三枝座長

それでは、削除ということでよろしいですか。

○納屋副座長

削除していただいたほうがわかりやすいと思います。

○堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○三枝座長

あと、先ほども ARfD に関連してのことで事務局から御説明がありましたけれども、親に見られた流涎が投与後期であるということで急性毒性とは関係ないだろうというデータがありますので、その点を後々の議論のときにまたしたいと思います。

○納屋副座長

補足のコメントをしなければいけないことに気がつきましたので、申し上げます。

ラットの発生毒性試験が急性参照用量の根拠試験として挙げられた、これは、基本的な考え方というのが今年の2月に出たので、事務局としてはそのプロセスに従って、この試験を対象試験として選択なさったというのは当然のことです。ただ、出ている所見そのものが、妊娠7日の投与で出る所見かどうかという観点から考えたときに、骨格変異はそうではありませんし、尿管蛇行も妊娠7日の投与によって発現するような所見ではないので、ちょっとねということでコメントをさせていただいたということを補足しておかないと、何で外したのかわからないということになるでしょうから、これは議事録にしつかり残しておいたほうがいいのかと思ひまして、発言させていただきました。

○三枝座長

ありがとうございます。

座長不手際でコメントをいただくのを忘れておりました。

八田先生も多分同じ意見だと思いますが、よろしいですか。

○八田専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、増村先生、せっかく来ていただいているのですけれども、審議済みということで、ちょっと修文がありますが、これでよろしいですか。

○増村専門委員

はい。遺伝毒性は審議済みで、全ての試験が陰性になっておりますので、特に追加のコメントはございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

その他の試験も審議済みで、義澤先生から、何でラットでやるのだというコメントをいただいておりますけれども、これは前回もう同様の話が済んでいますので、これは議事録にとどめるだけでいいと思います。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

45 ページをお願いいたします。

まず、動物を用いた動物体内運命試験の結果ですけれども、「少なくとも」を削除して、投与後 168 時間で 35.9～36.9%と算出されております。組織中放射能濃度は脂肪で比較的高くなっております。 $T_{1/2}$ は 3.1～5.8 時間で、排泄は速やかで、主に糞中に排泄されております。主要代謝物としましては M-X、M-IX が認められております。

植物体内運命試験の結果ですが、10 行目からになります。主な代謝物として M-VIII、M-IX、M-X などが認められておりますが、可食部では 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

また、14 行目から作物残留試験の結果ですけれども、最大残留値は水稻の稲わらで 0.25 mg/kg と、これがシクロプロトリンで、代謝物 M-VIII-A が 0.02、M-VIII-B が 0.03 という結果でございます。可食部の玄米では、いずれも定量限界未満という結果でございます。

18 行目から、魚介類における最大推定残留値は 0.35 mg/kg、こちらは本文に合わせて修正してございます。泌乳牛を用いた乳汁移行試験では、投与開始から最終投与 5 日後まで乳汁中のシクロプロトリンは 0.01 mg/kg 未満であった。すみません、これは単位を $\mu\text{g/g}$ に修正させていただきます。動物の結果については $\mu\text{g/g}$ で記載させていただきます。すみませんでした。

21 行目から、主な毒性所見ですけれども、体重増加抑制、肝臓の重量増加と肝細胞肥大等に認められたとまとめております。繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったという結果となっております。

24 行目から、発がん性試験において、マウス雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に増加したがというところですが、雌雄で合計の発生頻度も増加しておりますので、先ほど本文も直すという御指示をいただいております、こちら合計について追記させていただきます。

25 行目ですが、遺伝毒性は認められなかったもので、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたと記載しております。

暴露評価対象物質ですが、農産物中及び魚介類中の暴露評価対象物質をシクロプロトリン（親化合物のみ）と設定したと記載してございます。

この点に関しまして、30 行目からのコメントは、前回、田村先生からいただいたもののそのままの記載なのですが、水中では M-VIII がむしろ注意を要するという事でコメントいただいております。そのほか、M-XIV についても注意が必要ということでコメントいただいていたところでございます。

先ほど、ライシメータ試験が実施されたということを御説明させていただきまして、M-VIII については定量限界未満という結果でしたが、M-XIV につきましても、残留が非常に僅かという結果が出てございましたので、これらの結果を踏まえて、暴露評価対象物質は親化合物のみということで再度提案させていただいているところでございます。

46 ページですけれども、まず、各試験における無毒性量を表 31、単回投与により惹起されると考えられる無毒性量を表 32 にそれぞれまとめております。表 31 が 48 ページからになりまして、単回経口投与等により生じるものは 50 ページ、表 32-1 だけ今、残ったもので記載してございます。

46 ページに戻りまして、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 90 日亜急性神経毒性試験だったのですけれども、ラットではより長期の試験があるので、ラットの無毒性量は 14.0 mg/kg で、イヌにつきましては、先ほど本文中で総合評価をいただきまして、無毒性量 10 でよろしいといただきましたので、本文中に記載して、食品健康影響評価のほうには記載してございません。

結果といたしまして、マウスの併合試験の数字が一番小さい値となりますので、この 8.57 を根拠にして、100 で除した値、0.085 を案として記載してございます。

ARfD に関しましては、47 ページの 8 行目からになりますが、一般薬理試験で得られた無毒性量が 1,000 mg/kg になりまして、カットオフ値以上であったことから、設定する必要がないという記載とさせていただいております。

47 ページの上のほうのコメントは、前回の部会でのコメントをそのまま記載させていただいているところでございます。高木先生からいただいていた安全係数に関するものについては、今回 2 世代繁殖試験で NOAEL がとれましたので、今回は特に必要ないものと考えております。

以上となります。御確認をお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

まず最初に、田村先生からコメントいただきましたように、暴露評価対象物質をどうするかということで、今、事務局から説明がありましたけれども、この案でいかがでしょうか。

○田村専門委員

新たにライシメータ試験が実施されて、その科学的知見に基づいて想定している、考えられる代謝物が親化合物よりも残留量が少ないということが明らかになりましたので、事務局御提案のとおりで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、ADI のほうに入りますけれども、今、御説明がありましたが、ラットの試験では 90 日よりも 2 年間の長期試験で 14.0 というのがあるので、これでよろしいかということですが、この点、高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

小野先生はよろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、イヌのほうは、今、説明がありましたけれども、総合的に 10 mg ということで、これで解決したということで、そういうことを踏まえて全体で見ますと、事務局から御説明がありましたけれども、マウスの慢性/発がん性併合試験で 8.5 mg/kg というのが一番小さい値で、これを根拠にして ADI を設定したいと思えますけれども、先生方、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、ARfD については先ほどから議論されていますけれども、急性毒性試験で薬理試験を含めて 1,000 mg/kg 以下では何も症状がないということがあります。それと、イヌで慢性のときに早い時期に嘔吐がありますが、これはイヌということを考えればそれほど重要な問題ではないということではよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それと、ラットの慢性の試験で、かなり早い時期に体重の減少、摂餌量の減少がありますけれども、急性毒性試験のほうの記載を見ますと 5,000 mg をやっても無症状であるということです。この点について小野先生、何かコメントいただけますか。

○小野専門委員

今、三枝先生からお話があったように、急性のほうは基本的に強制経口でやっていて、慢性というか反復のほうは混餌であることを考えると、その違いで食べたか食べないかという話になるのだと思うのです。急性のほうでは強制経口でそれなりの量を投与しても何もないということから考えると、ラットで余りにおいとかを感じるかどうかかわからないのですが、栄養学的に足りないとか、いわゆる毒性とはちょっと別の部分かなと考えられますので、ここを急性参照用量という形でとる必要はないのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

私も同じ意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

そうしますと、事務局御提案のように、急性毒性試験あるいは薬理試験の結果を見て、閾値である 500 mg を超えているということと、それから、発生毒性のほうで先生方から、これは 1 回のものではない、長期的なものであるという御意見をいただきましたので、ARfD の設定は必要ないということにしたいと思います。

先生方、よろしいですか。

○高木専門委員

1 つだけ、もう一回確認したいことがあるのですけれども、発生毒性試験のところで確認したいのは、これは 7 日目に投与して、24 時間後に影響が出るとかいう話とちょっと違って、この 7～17 日の間のどこかで 24 時間暴露でウインドウがあいていて、それが後で奇形を生じるということを一応議論しておくべきことかなというのを後になって思い出したのです。

したがって、骨格変異とか尿管蛇行とかの見られた所見が、この 7～17 日のどこかで 24 時間のウインドウで起こり得るかどうかを一応議論しておく必要があると思います。

○三枝座長

この点に関しては納屋先生、いかがでしょう。

○納屋副座長

おっしゃるとおりなのですね。急性参照用量の根拠試験として発生毒性試験が選ばれた理由というのは、今まさに高木先生がおっしゃった理由からです。ですから、7 日に投与してこれが出ないよというのももちろんあるのですが、7～17 日の間のどこかにワンポイントでも投与することによって、もしかしたら出るかもしれないねということも十分考えておくことは必要だと思いますが、考えた上でも、特にこの所見からは今のところ考える必要はないかなというのが私と八田先生の見解です。

ですよね。

○八田専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、今のお答えでいかがでしょう。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、一応議論も尽きたようですので。

どうぞ、お願いします。

○山添委員

この物質の動態の試験は、実を言うと、ラベル体はシクロプロパン部位をラベルした側の試験のデータしかないのです。いわゆるシアノ（3-フェノキシベンジル）部分の代謝のデータは実はなくて、この部分はほかのピレスロイドと共通している部分であるので、この申請者も書いてあるのですけれども、既報からある程度、動態が読めるので、そちらのラベル体のデータはやらなかったと書いてあります。

ですが、この結果で半減期は幾つとかという動態の数字は、あくまでも片一方のラベル側だけのデータであるのですね。もう一方の側のほうは、実際は恐らくもう少し遅いのです。ですけれども、それは既報から比べるとわかるので、どうしたらいいのかなと思っていたのです。

だから、45 ページの 4 行目の文頭に「¹⁴C で標識したシクロプロトリン」と書いてあるところの「¹⁴C」の前に「シクロプロパン部を ¹⁴C で標識した」と書いておけば、事実は間違いがなくなるのかなとも思うのですが、その辺のところは植物とも関係してくるので、先生方、そのへんのところはいかがでしょうかということです。

○三枝座長

山添先生、ありがとうございます。

田村先生、今の御意見でいかがでしょうか。

○田村専門委員

貴重な御意見をありがとうございます。そのとおりのほうが明確でいいと思います。ありがとうございました。

○三枝座長

中山先生もよろしいですか。

○中山専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今、山添先生から御提案がありましたように。

○堀部課長補佐

4 行目の冒頭ですね。

○山添委員

4 行目の前にです。

○三枝座長

この標識部位を明らかにしておけばよろしいですね。ありがとうございます。

では、事務局のほうで修文をお願いいたします。

それでは、本日の審議を踏まえまして、このシクロプロトリンの ADI は、マウスの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 8.5 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、0.085 mg/kg 体重/日としたいと思います。また、ARfD は設定する必要があるということで、これは設定しないということで、この剤の審議を終わりたいと思います。

よろしくお願いします。

ほかに先生方からございませんでしょうか。

それでは、本日はかなり早く終わりましたけれども、これで本日の審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

これからの進め方を事務局からお願いします。

○横山課長補佐

今日御審議いただいた内容で評価書（案）を修正させていただきますが、いかがいたしましょうか。もう一度お送りして御確認いただく必要はございますか。それとも、このまま特に修正をお任せいただければ幹事会に上げさせていただきますが、修正の過程で何かどうしても不明な点が出てきたときに先生にお伺いさせていただくような形で進めさせていただきます。よろしいですか。

○三枝座長

今、御提案があったような形でいいと思いますけれども、先生方、それでよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

では、そのようにしていただけますか。お願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

あとは日程のお知らせを。

次回の本部会でございますが、来月 11 月 26 日水曜日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。それから、次の幹事会でございますが、11 月 5 日水曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

先生方からは特にないですね。

それでは、本日の審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。