

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第48回会合議事録

1. 日時 平成27年8月24日（月） 14:00～16:05

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（プロチオコナゾール）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、太田専門委員、小野専門委員、高木専門委員、中島専門委員、永田専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

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、進藤技術参与、山原専門職、齋藤係長、賀登係長、小牟田専門職、小田嶋係員

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 プロチオコナゾール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 チフェンスルフロンメチル農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第48回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

なお、内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方9名に御出席いただく予定です。永田先生は電車の遅延のため20分ほど遅くなると御連絡をいただいております。また、食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

よろしくお願いたします。それでは、議事を始めます。

本日の議題は農薬（プロチオコナゾール）の食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡しましたけれども、今日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いたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、プロチオコナゾール農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

資料4といたしまして、チフェンスルフロンメチル農薬評価書（案）を御用意させていただきます。資料4につきましては、「その他」の議題のときに少し御説明させていただきたい点がございます。

また、机上配布資料1を御用意しております。こちらは植物代謝物M37の構造について、事前に山添先生から御質問いただいた点について、確認をしたものでございます。

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

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか、よろしいようです。

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。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

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

○三枝座長

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、プロチオコナゾールの審議に入りたいと思います。

経緯も含めて事務局から説明していただくのですけれども、永田先生が少し遅れて来られるということで、順番を変更したいと思います。今日は植物の先生もお二方いらっしゃらないので、毒性のほうから入りたいと思いますけれども、先生方、よろしいでしょうか。

それでは、山原さん、お願いします。

○山原専門職

それでは、資料2をお手元に御準備ください。

プロチオコナゾール農薬評価書（案）につきまして、御審議をお願いいたします。

3ページの経緯を御覧ください。こちらは2009年7月に第1版を厚生労働省に答申をしております。また、第2版といたしまして2013年8月にも答申をしております。第3版といたしまして、インポートトレランス設定の要請がございまして、2015年6月、厚生労働省より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

9ページを御覧ください。30行目が構造式でございます。プロチオコナゾールはトリアゾール系の殺菌剤でございます。国内では農薬登録をされておらず、EU、豪州、米国及びカナダで登録されております。

37ページを御覧ください。毒性につきましては、ADI設定済みではございますが、最近の評価書の記載ぶりに合わせて一部修正を行っております。また、今回ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。

37ページの急性毒性試験、38ページの②急性神経毒性試験でございます。38ページの12行目に、750 mg/kg体重以上投与群の雄で自発運動量低下等が見られておりますので、事務局ではARfDのエンドポイントとさせていただきます。

同じページの25行目亜急性毒性試験でございます。90日間ラットの試験でございます。

ページをおめぐりいただきまして、39ページの6行目以降、【事務局より】のボックスでございます。今回、評価書を整理させていただくに当たりまして、毒性所見の欄で肝細胞肥大と前版までに記載されていたもののうち、報告書で小葉中心性であることがはっきりしているものにつきましては、小葉中心性肝細胞肥大という形で整理させていただいております。義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生からは結構です、了解ですとコメントをいただいております。

また、【事務局より】の②でございますが、薬物代謝酵素の記載につきまして、最近の評価書の整理に合わせて、毒性所見表の表からは削除して本文中に記載しております。このことにつきましても、先生方より御了解を得ております。この試験につきましては、本文中に記載のありました、20 mg/kg体重/日投与群の肝酵素の低下に関する記載につきましては削除しております。このことにつきましても、先生方より御了解を得ております。

義澤先生より審議済みですがコメントしましたということで、40ページの上のボックスでございます。500 mg/kgの雌で観察されております肝細胞細胞質好酸性化・小葉中心性肝細胞肥大につきましては、被験物質投与による変化と判断します。90日試験の雌で自然発生病変として見られることはまずありませんとコメントをいただいております。

40ページの2行目以降90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。40ページの20行目以降、【事務局より】のボックスでございますが、こちらの試験につきましても、肝細胞肥大を小葉中心性肝細胞肥大と改めさせていただいております。

41ページの90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。先生方のコメントを42ページのボックスにまとめております。義澤先生、小野先生より肝臓のEHの増加については、本文中に記載すべきではないかとコメントをいただいております。また、義澤先生、三枝先生、小野先生より腎のう胞が肉眼所見であるために不要ではないかとコメントをいただいております。こちらは修正をさせていただいております。また、41ページの18行目、20行目に義澤先生から具体的な修正案をいただいております。

42ページのボックスの後段でございますが、義澤先生より、間質性腎炎の所見はExpert judgeですか、安全性評価資料や報告書にも記載がないようですと、コメントをいただいております。【事務局】よりといたしまして、概要書及び報告書での記載ぶりについて御紹介をさせていただきます。

42ページの3行目以降、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

ページをおめくりいただきまして、43ページでございます。小野先生より500 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた着色尿は尿による被毛の汚れではないですか、また、同投与群の雄で認められた体重増加抑制には有意差が認められないので「§」を追記しましたと、修正をいただいております。

【事務局より】でございますが、小野先生の①のコメントに関しまして、概要書では尿による被毛の汚れと記載されておりました、報告書では”Urine Stain”と記載されております。初版から着色尿とされておりますが、特段の議論はありませんでした。より長期で行われました2年間発がん性試験（ラット）におきまして、尿に黄褐色の球状の結晶物が認められております。適切な用語を御検討いただければと思います。

また、同じページの4行目以降の【事務局より】のボックスでございますが、網掛けのセルのところでございます。前の版では、500 mg/kg体重/日の投与群の雌雄におきまして、自発運動量及び移動運動量減少が記載されておりましたが、概要書の該当部分では500 mg/kg体重/日投与群におきましては、対照群に比べて雄では95～110%、雌では101～128%の増加が認められていることから、これらの所見を1,000 mg/kg体重/日の投与群に修正をしております。このことにつきまして、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から了解ですとコメントをいただいております。

親化合物の毒性試験のうち、急性毒性と亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございました。

今までのところで順番に行きたいと思えますけれども、小葉中心性の肝細胞肥大については、先生方から特にございません。ARfDのエンドポイントについても、特段の御意見はなかったと思います。

書き方は事務局の御提案でいいのですけれども、最初に義澤先生のほうからのコメントで、40ページの一番上のところです。これは義澤先生の御指摘のとおりだと思うので、先生方、いかがでしょうか、よろしいですか。ありがとうございます。表の中での誤記は適切に直していただいたと思います。

42ページの義澤先生のコメントで、事務局のこの説明で義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

これでいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

42ページから43ページにかけてのところで、小野先生のほうから”Urine Stain”という言葉の御指摘があって、これは小野先生の御指摘どおりだ思うのですけれども、表現としては、先生がおっしゃるように尿による被毛の汚れとするか、あるいは表28の中にある着色尿及びを削除して腹部表面汚れとするか、小野先生、その点はいかがですか。

○小野専門委員

どちらでもよいと思うのですけれども、一応概要書のほうは尿による被毛の汚れと記載されていたので、それでよろしいのではないかなという気がします。

○三枝座長

そうしますと、42ページの8行目のところの着色尿という表現を、今、小野先生が御指摘のように尿による被毛の汚れと変えていただきたいと思います。

あとは、今までのところで先生方、何かございますか、よろしいですか、ありがとうございます。

それでは、慢性毒性のほうに進んでください。

○山原専門職

44ページの5行目以降を御覧ください。慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。まず1年間慢性毒性試験（ラット）でございます。16行目以降の【事務局より】のボックスでございますが、体重変化につきまして、報告書には投与13週から有意な減少が認められておりましたので、雄の体重増加抑制は投与13週以降と整理させていただきました。投与初期の変化がないことから、ARfDのエンドポイントとしてはおりません。このことにつきまして、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から御了解を得ております。

義澤先生よりコメントがございます。審議済みですがコメントしました。750 mg/kg体重/日投与群の雌雄で観察されている尿沈渣黄褐色結晶物は、毒性所見としては重要な変化

だと考えておりますので、追記すべきではないでしょうか。2年試験では影響とされていきますとコメントをいただきました。また、小野先生より750 mg/kg体重/日投与群の膀胱炎を炎症性細胞浸潤に修正といただいております。

1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。【事務局より】のボックスでございますが、12行目以降で、体重増加抑制については、1週ごとの体重測定結果では有意差がなく、試験期間を通した体重変化に影響と判断されているため、体重増加抑制の期間については、投与1週から52週とし、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたと事前に御相談を差し上げております。

このことにつきまして、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から御了解を得ております。また、義澤先生よりコメントといたしまして、雌のALP増加に関しては、40 mg/kg以上からみられると思っておりますが、前回の審議ではどうだったのでしょうかと御質問をいただいております。

【事務局より】のボックスでございます。こちらは有意差がついているところでございますが、第1版の評価書（案）のたたき台の段階から、このような整理、記載となっております。議事録を確認いたしました。特段の議論はございませんでした。適切な取り扱いにつきまして御議論いただければと思っております。

46ページの2行目の2年間発がん性試験（ラット）でございます。

ページをおめくりいただきまして、47ページの2行目以降、【事務局より】のボックスでございます。こちらにつきましても肝細胞肥大を小葉中心性肝細胞肥大と整理させていただいております。先生方から御了解を得ております。

また、義澤先生よりコメントといたしまして、48ページの上のボックスでございます。眼科検査において水晶体水性裂という所見はWater cleft（水隙）のことですね。眼科の教科書にはこの用語が使われていますといただきました。【事務局より】でございますが、報告書の原文を御紹介させていただきました。

18か月間発がん性試験（マウス）でございます。こちらの試験につきましても肝細胞肥大を小葉中心性肝細胞肥大と改めさせていただいております。先生方から御了解を得ております。

慢性毒性試験、発がん性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

こちらについても特に問題はないと思っておりますが、まずは45ページのボックスの中で義澤先生のコメントがありますけれども、これは御指摘いただいたとおりだと思いますので、事務局の修正どおり、ここに付け加えるということによろしいでしょうか。ありがとうございます。

○義澤専門委員

表の漢字は間違えていますので、修正をお願いいたします。

○三枝座長

先ほどもちょっと言っていましたけれども結晶が。

小野先生からの膀胱炎というよりは、より適切な炎症性細胞浸潤ということでよろしいと思いますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

46ページのボックスの中の義澤先生のコメントは、御指摘いただいてありがとうございます。これは前回見落としたのでしょうか。先生の御指摘のとおりだと思いますので、網掛けの部分を40のところの下げるということをお願いします。

そのほかには特段ないと思いますけれども、先生方、よろしいでしょうか。

○吉田委員

先生方に一点お考えいただきたいのですけれども、親の化合物の種を越えて腎臓に毒性が今回出ているのです。これは間質性腎炎というか、閉塞性腎炎という共通認識で、先生方、よろしいのですよね。

○義澤専門委員

結晶物が出て、尿細管がつぶれて、それに対する間質の反応が出ている。閉塞性の間質性腎炎だと思います。

○吉田委員

ですから、おもしろいことに、次に進む代謝物では出てこない毒性となるのですよね。

○三枝委員

御指摘ありがとうございます。総合評価の中でお話ししようと思っていたのですけれども、個々のところでは腎炎という言葉がテキストの中に出てこないのですが、御指摘のように種を越えてあって、先走って言うてしまうと、ラットの慢性腎症の促進だけではなくて、種を越えているので言葉を私は腎炎とだけにしたのですけれども、そういう認識は先生方は持つておられると思いますので、どうも御指摘ありがとうございます。

それでは、永田先生もいらっしゃいましたので、動物代謝のほうに戻って御説明をお願いいたします。

○山原専門職

それでは、ページで申し上げますと11ページです。こちらを御覧ください。動物体内運命試験でございますが、第2版までで評価済みでございます、追加データはございません。

12ページの分布の試験、17行目でございますが、中島先生より記載整備をいただいております。

13ページ、代謝の試験でございます。20行目以降で中島先生より、こちらは代謝の試験でございますが、同定をされていない代謝物を代謝経路から生成という形で評価書が整理されておまして、そちらに違和感がありますと。検出されていないので生成の表現は改めたほうがよろしいということで、具体的な修正案も含めていただいております。こちらを御確認いただければと思います。

また、【事務局より】でございますが、こちらの剤の概要書がございます。概要書の本文と推定代謝経路の整合性がとれていないところが散見されました。事務局で申請者に確認をいたしましたところ、幾つか修正がございました。今回、説明本文にあります網掛け部でM26が概要書から削除されましたので、あわせて評価書からも削除させていただいております。御確認いただければと思います。

16ページの代謝物M17の吸収の試験でございます。14行目、15行目で永田先生より御修文をいただいております。

17ページでございます。代謝の試験でございます。先ほど、中島先生よりいただきましたコメントに基づいて事務局で修正をさせていただいております。また、中島先生から表9の注釈につきましても御修文をいただいております。

18ページの【事務局より】のボックスでございます。申請者に確認をいたしまして、現在の概要書と代謝マップにつきましては正しく修正をなされているものと理解しております。永田先生からも、こちらの整合性がとれていないところにつきましても御指摘いただいております。ありがとうございます。

18ページの7行目、排泄の試験でございます。永田先生から速やかでという言葉は言い過ぎではないかということで修正をいただいております。

19ページ、20ページでございます。畜産動物における動物体内運命試験については追加データがございません。

中島先生よりコメントがございます。20ページの7行目、網掛け部でございますが、概要書に#マークがついておりましたため、何の意味か、元データを確認しましたが、特に注釈もないことを確認しましたと御確認をいただいております。ありがとうございます。

21ページでございます。7行目に永田先生より可能性はないのではなくて、可能性は低いと修文をいただいております。また、21ページから22ページにかけて表13でございますが、中島先生より注釈につきましても御修文をいただいております。

22ページの5行目以降は、ヤギの主要代謝経路につきまして、今回改めて事務局で整理させていただいた文章でございます。中島先生、永田先生より御修文をいただいております。7行目と12行目でございます。ありがとうございます。

23ページでございます。こちらは乳汁中の濃度推移試験でございます。こちらの試験は親化合物ではなくて、代謝物M17を投与して行われた試験でございます。中島先生よりコメントをいただいております。結果の記載ぶりにつきまして、今回代謝物M17を投与して、代謝物M17が検出されたというのは少し混乱しますと。記載しないのではないのでしょうかということで、コメントをいただきました。

【事務局より】でございますが、こちらの試験は全てを通しまして、M17を投与した試験につきましては代謝物M17と記載するのではなく未変化のM17と整理をさせていただいております。御確認いただければと思います。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生と永田先生に修正していただきましたけれども、このM17については、それを投与しているので未変化のM17とその代謝物という表現に変えていただきましたけれども、その点、中島先生、いかがでしょうか。

○中島専門委員

訂正していただいたとおりで結構です。

○三枝座長

永田先生、よろしいでしょうか。

○永田専門委員

私も最初に見たときにどうかなと思ったのですが、タイトルに代謝物M17と書いてありますので、これでもいいかなと私は思いまして、特にコメントはつけませんでした。

○三枝座長

ありがとうございます。

修正いただいた分はこれでよろしいでしょうか。

○永田専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生に私から素朴な質問なのですけれども、先生のコメントの中で「生成」と「生じる」と書き分けて頂いています。例えば水酸化により生じる代謝物M26のグルクロン酸抱合体M27の生成という表現があったのですけれども、これは確認されていないもので、それを通過点としてあるかもしれないというときに「生じる」で、物が同定されて確認されたときを「生成する」という理解でよろしいでしょうか。

○中島専門委員

私の感覚ですと、何々の生成が確認されたと書かれると、それができているととられますが、それは検出されていないので、それを介してできるという意味でちょっと文言を訂正させていただきました。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までのところで、お二方の先生方、ほかに何かございますでしょうか。

○永田専門委員

訂正は、これで私は受け入れますけれども、一つ16ページで、 $T_{1/2}$ が44.3時間で、これが速やかであるというのは明らかにおかしくて、速やかだと思うのですが、実はこの表記を算出されたとわざと書いたのですが、これは計算上こうなっただけであって、恐らく腸肝循環があるので、見かけ上そうなってしまったというニュアンスで落としたほうが私は

いいかなと思ひまして、こういう表記にさせてもらいました。

あと、排泄は速やかと言い切るのは、ちょっとサイエンティフィックな表現にはなっていないと思ひましたので、その点は訂正させていただきました。

もう一点、22ページのM48、実はこれだけが親化合物は全部とれてチオシアネートだけの構造なのです。ほかは水酸化体、あるいはそれにグルクロン酸がくっついたという化合物なのですけれども、これだけはチオシアネートという形でありましたので、あえてこういうふうにさせていただきました。このへんで御議論があったらお願いいたしたいと思ひます。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、今の点ではいかがでしょうか。

○中島専門委員

特に異論はありません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

今日は、植物の先生が御欠席なのですけれども、説明だけはしていただけますか。

○山原専門職

24ページの20行目以降を御覧ください。植物体内運命試験でございます。こちらにつきましての追加データはございません。

ページをおめくりいただきまして、25ページの12行目の【事務局より】のボックスでございます。今回の主要代謝経路はそれぞれの試験の後に記載していたものを、植物体内運命試験の末尾にまとめさせていただきました。このことにつきまして、田村先生より了解しました、また、ご記載のとおりで結構ですとコメントをいただいております。また、田村先生からこちらの試験の全体の同定率が33%以下で余りにも低い同定率なのでということでコメントをいただきました。【事務局より】でございますが、こちらに用いました分析法につきまして、御紹介をしております。

29ページでございます。中山先生より10%TRRを超える代謝物につきましてコメントをいただいております。こちらは後ほど、食品健康影響評価のところでも改めて御紹介したいと思ひます。

31ページでございます。28行目以降の【事務局より】のボックスでございますが、土壌中運命試験及び水中運命試験につきましては、追加データはございません。田村先生よりコメントをいただいておりますが、こちらは毒性のところでも改めて御紹介をしたいと思ひます。

ページが飛びまして恐縮です。34ページを御覧ください。作物残留試験でございます。今回提出されました、ブルーベリーにおける残留値が前の版の最大残留値より高いことから記載を修正しております。このことにつきまして、田村先生より了解しましたとコメン

トをいただいております。また、田村先生より概要書の記載について、違和感がありますとコメントをいただいております。そのことにつきましては【事務局より】といたしまして、事務局の理解を御紹介させていただいております。

35ページの10行目以降、畜産物の残留試験でございます。こちらは乳牛の試験の1本目と2本目につきましては、報告書を改めて事務局で見直しましたところ、概要書に記載された数字の一部に誤りがございましたので、報告書に合わせて本文と別紙4の結果につきまして修正をさせていただいております。

植物体内運命試験以降につきましては、以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

両先生が御欠席なので、田村先生の疑念については一応田村先生に御連絡して、それで納得いただけるかどうかを確認していただきたいと思います。それから中山先生のこれについては、後ほど食品健康影響評価について議論したいと思いますので、よろしく願います。

それでは、飛びますけれども、生殖発生毒性試験のほうに進みたいと思いますので、よろしく願います。

○山原専門職

評価書の49ページ、50ページを御覧ください。

50ページの発生毒性試験（ラット）でございます。21行目以降【事務局より】のボックスでございますが、母動物の体重増加抑制につきまして、前の版まででの評価では、補正重量ベースで所見とされておりました。実測値でも500 mg/kg体重/日以上以上の投与群で、増加抑制または減少が認められておりましたので、事務局で追記をいたしました。なお、500 mg/kg体重/日投与群及び1,000 mg/kg体重投与群における変化は、それぞれわずかと考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして納屋先生、八田先生より了解しますとコメントをいただいております。

また、こちらの試験は高用量群で認められました第14肋骨などにつきまして、母動物で体重増加抑制などの影響が見られますが、体重の変化が軽度と考えられ、JMPRでは次の試験でも第14肋骨について、単回暴露による可能性があるとして、ARfDのエンドポイントとしていることから、たたき台でもARfDのエンドポイントとさせていただきました。このことにつきまして、納屋先生、八田先生より御了解を得ております。

51ページの発生毒性試験（ラット）の2本目でございます。52ページの【事務局より】のボックスでございます。こちらは前の試験と同様に、第14肋骨の痕跡の出現頻度の増加につきまして、ARfDのエンドポイントとさせていただいております。納屋先生、八田先生より御了解を得ております。

同じページの17行目以降が発生毒性試験（ウサギ）でございます。53ページの2行目以降の【事務局より】でございますが、母動物におきまして、体重減少が認められておりま

すが、妊娠6日から7日の体重変化は対照群に対して、350 mg/kg体重/日投与群では、僅かな変化と考えられたため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。このことにつきまして、納屋先生、八田先生より御了解を得ております。

発生毒性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

ARfDのエンドポイントの検討について、先生方は特に異論はないということですが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

わざわざしなくてもいいのかなとは思っていますけれども、EFSAあたりで何かやっているというから、もしこれを外すとすれば、どうして外したのかとか、また追加の説明をしなければいけないので、それなら入れた上で総合的に判断すればいいのかなということで、あえて反対はしておりませんというのが実情でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生も特に異存はないようですので、これはここでおさめたいと思います。

それでは、遺伝毒性試験のほうをお願いします。

○山原専門職

53ページの4行目以降、遺伝毒性試験でございます。増村先生より遺伝毒性は審議が済んでいるようで特段問題はありません。一点のみコメントですということで、表36の*in vitro/in vivo* UDS試験は、*in vivo* UDS試験でよいと思いますとコメントをいただいております。事務局で修文をいたしました。御確認をいただければと思います。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

特に追加のデータはなかったのですが、増村先生から修文をいただきました。太田先生、何かございますでしょうか。

○太田専門委員

特にございません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

増村先生、追加は何かございますか。

○増村専門委員

修文いただいたとおりでいいと思います。親化合物が全て陰性なので問題ないと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

続きまして、今度は代謝物M17を用いた毒性試験に入りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○山原専門職

54ページの6行目以降が代謝物M17を用いた毒性試験でございます。まず、事務局よりおわびでございますが、以降の試験のタイトルであったり、表の見出しにつきまして、M17という文言がございませんで、評価書を開いたときに親化合物の結果か、代謝物の結果かどうかがわかりにくいので、もしお許しいただけるようでありましたら、事務局のほうで追記をさせていただきます。

試験の内容のほうに入っていきたいと思います。54ページの7行目急性毒性試験でございます。こちらは現在事務局案といたしまして、一般の方を対象としたARfDの設定根拠とさせていただいている試験でございます。

経口毒性試験のラットで、500 mg/kg体重以上で運動性低下などが認められております。また、マウスでも500 mg/kg体重以上で運動性低下などが認められております。こちらをARfDのエンドポイントとすること、またあわせて、こちらの試験はJMPRで記載がありましたため、追記をさせていただいております。

このことにつきまして、先生方に御相談いたしましたところ、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生より御了解を得ています。また、三枝先生より無影響量が100 mg/kgであることがわかるように工夫をしてくださいと御意見をいただきましたので、事務局で投与量をこの表に追記させていただきました。御確認をいただければと思います。

また、こちらの所見で親委員より、まずラットの試験でございますが、上から3行目に負荷呼吸、また、マウスの試験でございますが、上から3行目に一時的反転というものが概要書に記載がございました。こちらの所見につきまして、耳慣れない所見ですねとコメントをいただいております。

それぞれの原語を御紹介させていただきます。まず負荷呼吸のほうにつきましては、**Labored breathing**でございました。また、マウスの試験でございますが、一時的反転といますのは、**Temporary rolling over**というものが原語でございました。御紹介させていただきます。

55ページの亜急性毒性試験でございます。90日間亜急性毒性試験（ラット）でございますが、56ページの1行目から3行目です。事務局では代謝酵素につきまして、各投与群で整理をさせていただいておりますが、三枝先生より雌雄で整理してはいかかとお修文をいただいております。ありがとうございます。

56ページの12行目以降から【事務局より】のボックスでございますが、2,000 ppm投与群の雌雄、投与1週以降に体重増加抑制が認められておりますが、単回投与による影響としましたと事前に御相談差し上げましたところ、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から了解ですとコメントをいただいております。また、義澤先生から、質問です。

プロチオコナゾール原体の毒性試験は、飼料中では不安定であることから、すべて懸濁液を経口投与しています。一方で、代謝物M17の毒性試験は混餌投与で実施されています。M17は飼料中で安定だからですかと御質問をいただきました。

【事務局より】でございますが、プロチオコナゾール、親化合物の安定性につきましては、報告書におきまして、科学的な安定性は3~4日間、また、M17の安定性につきましては、使用期間中は安定でしたと記載がありましたので御紹介をさせていただきます。また、田村先生よりコメントもいただいております、親化合物は光には不安定で、速やかに代謝物M17に分解しているようですとコメントをいただいております。

代謝物M17の急性毒性試験、亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

表37で投与量を入れていただいたことによって、無毒性量をはっきりすることが数字として確認できますので、これでよろしいかと思えます。

先ほどもありましたけれども、言葉の問題ですが、**Labored breathing**は適切な日本語をどなたか。佐藤先生、医学のほうでこれは何と言うのでしょうか。

○佐藤委員長

はっきりとはわかりませんが、努力性呼吸というのが一番いいかなと。

○三枝座長

明快な答えが出てよかったです。どうもありがとうございます。

それから、**Temporary rolling over**もなかなか難しいです。これは獣医の義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

英語を直訳すると一時的反転になりますよね。何か適切な和訳はないのでしょうか。

○三枝座長

吉田先生、適切な日本語を御存じないでしょうか。

○吉田委員

すみません、アイデアがありません。

もしあれでしたら、英語と並列のというのを苦肉の策で使います。

○三枝座長

ありがとうございます。

○佐藤委員長

多分、これは背臥位をとっているのではないですか。それが一時的ということなのか。何となくそんな感じがする。ひっくり返っていることを言っているのだけれども、ひっくり返ることではなくて、**Rolling over**というのは、ひっくり返った状態を言っているのだという感じなのです。吉田先生がおっしゃるように、英語をつけておくのが一番いいかもしれない。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは一時的反転はそのまま、括弧して**Temporary rolling over**という原語を入れていただければと思います。

○横山課長補佐

表37で、投与量がわかるようにという御指摘をいただいて、縦にカラムをつくらせていただいたのですが、ほかの評価書と並びにしたときに、ここに1行つくと難しいときもありまして、観察された症状の中にうまく書き込むようにさせていただいてよろしいですか。あと、原体のほうにも追記するのを忘れておりましたので、そちらも含めて修正させていただきます。いずれにしても、用量はわかるように何らかの記載をさせていただきます。

○三枝座長

ありがとうございます。

用量がわかるようにしていただければ、全部挙げる必要はないと思いますので、よろしくをお願いします。

55ページのところはどちらがいいかわかりませんが、ちょっと短くなるかなという程度で修正させていただきました。御意見があれば伺いたいと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。ありがとうございます。あとは、事務局がいろいろと工夫して修正していただきまして、先生方から特に異論はないようです。

M17の安定性について、義澤先生、この田村先生の解説でいかがでしょうか。

○義澤専門委員

よくわかりました。ありがとうございます。

○三枝座長

ありがとうございます。安定性について御納得いただけたようです。

亜急性試験については特にないようですから、慢性試験のほうに入ってくださいませ。よろしくをお願いします。

○山原専門職

59ページの19行目以降、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

61ページでございます。義澤先生、三枝先生、小野先生より変異肝細胞巢（明細胞）及び胆管過形成減少は毒性ではないのではないかとコメントをいただいております。こちらは落とさせていただきます。また、義澤先生より雌の副腎皮質の変化は「肥大」ではなく、「過形成」ではないかということで御修正をいただいております。

【事務局より】といたしまして、こちらの原文につきましても、あわせて御紹介をさせていただきます。修正をさせていただきます。ありがとうございます。

続きまして、61ページの2年間発がん性試験（マウス）でございます。62ページの一番

上に義澤先生のコメントを御紹介させていただきます。概要書の274ページにありますORO染色とはOil Red O染色のことですねと。ORO染色という用語は余り聞いたことがありませんとコメントをいただきました。

慢性毒性試験、発がん性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

胆管過形成とかが減ったというのは、毒性とは言わないということで、先生方、共通の意見だと思います。

義澤先生御指摘の「肥大」ではなくて「過形成」ではないかというのは、ここにはっきりとHyperplasiaとありますので、先生の御指摘のとおりだと思います。

ひとり言でOROが出ましたけれども、余り聞かないですよ。

○義澤専門委員

報告書にはOROと書いていたので、特にコメントはいいかなと思っています。

○三枝座長

どうも御指摘ありがとうございます。

今までのところで特に問題ないと思いますけれども、先生方、よろしいですか、どうもありがとうございます。

M17の生殖発生毒性試験のほうに入りたいと思います。よろしくをお願いします。

○山原専門職

62ページの3行目以降、こちらがM17の生殖発生毒性試験でございます。

ページをおめくりいただきまして、63ページ、64ページでございます。発生毒性試験（ラット）の1本目の試験、2本目の試験をあわせて総合評価いたしまして、64ページの20行目、21行目でございます。胎児に対する無毒性量が3 mg/kg体重/日であると考えられたとさせていただきます。

その上の【事務局より】のボックスでございます。JMPRでは、本試験の3 mg/kg体重/日投与群に認められました過剰肋骨の増加が単回投与の影響であるとして、妊娠及び妊娠する可能性のある女性に対するARfDの設定根拠とされておりませんが、本試験につきましては、前の版までの御審議におきまして、検体投与の影響ではないとされておりまして、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして、納屋先生、八田先生より事務局の判断を支持しますとコメントをいただいております。

64ページの23行目以降、発生毒性試験（ラット）の試験でございます。ページをおめくりいただきまして、13行目以降の【事務局より】のボックスでございますが、報告書を確認いたしましたところ、3 mg/kg体重/日投与群で対照群に対して有意差があったところにつきまして、今回マークをつけさせていただきます。八田先生より了解しましたとコメントをいただいております。

65ページの15行目、発生毒性試験（ラット）の3本目でございます。66ページの29行目

以降、【事務局より】のボックスでございますが、30 mg/kg体重/日投与群で認められました第14肋骨（痕跡）または過剰肋骨につきまして、ARfDのエンドポイントとしました。このことにつきまして、納屋先生、八田先生より御了解を得ております。

31行目以降、発生毒性試験（ウサギ）の試験でございます。こちらの試験が事務局案では、妊娠または妊娠の可能性のある女性に対するARfDの設定根拠とさせていただいている試験でございます。

67ページの32行目以降、【事務局より】のボックスでございます。こちらは10 mg/kg体重/日以上以上の投与群で奇形を有する胎児が増加していることから、事務局案ではARfDのエンドポイントとしております。このことにつきまして、納屋先生、八田先生より了解しましたとコメントをいただいております。

この後の遺伝毒性試験につきましては、先生方より特段の御意見はございませんでした。発生毒性試験と、遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

ARfDの事務局からの提案に対して、納屋先生、八田先生から特に御異論はないようですけれども、納屋先生、何かございますでしょうか。

○納屋副座長

特につけ加えることはありません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

遺伝毒性についても、先生方、よろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

次に、代謝物M07カリウム塩の毒性についてお願いいたします。

○山原専門職

70ページの3行目以降、こちらが代謝物M07カリウム塩を用いた毒性試験でございます。事務局で最近の記載ぶりに合わせて修正をさせていただきました。先生方より特段のコメントはいただいております。

M07につきまして以上でございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

書きぶりを変えただけで、特段の御意見もいただいておりますので、このままでよろしいかと思っております。

どうぞ。

○小野専門委員

70ページの急性毒性試験で負荷呼吸という記載が、先ほど努力性呼吸に変えるという話でしたので、ここも多分同じことだと思うのです。

○三枝座長

御指摘ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。先ほど事務局からも説明がありましたが、代謝物について、ここは後で出てきますけれども、少し議論したいと思いますのでよろしく願いいたします。

説明をお願いします。

○吉田委員

その前に永田先生か、中島先生に一点御確認いただきたい件があるのですけれども、よろしいですか。

○三枝座長

どうぞ。

○吉田委員

親化合物で幾つかの肝臓の代謝酵素をはかっているようなのですが、今ずっと最初から見ても、親化合物で肝臓の影響というのは余り激しくないのかなと思っていたのですが、そこでラットの90日で肝臓中のEHが上がっているというのですが、1.何倍ぐらいの上がりなので、これを上がりと見ていいのか、削除しておいたほうがいいのかということだけを御確認いただけますとありがたいのです。

○三枝座長

何ページですか。

○吉田委員

ラットの90日で、38ページの34行目です。有意差は確かについているのですが、EHに比べてECODの上がり非常に弱いものですから、残しておくべきかどうか先生方の御意見を。

○永田専門委員

これについて、前に私は一回コメントしたことがあるのですけれども、数値がないので、上がったとだけ書くと、ここに書いてある文章では何倍に上がったとか、数値が書いていませんよね。

○山添委員

表の幾つになるのですか。

○吉田委員

Tableの29です。

○小野専門委員

隠れていた。

○山添委員

何番目のものでどれですか。

○吉田委員

どの試験がどれかというのは、数字しか書いていなくて、なかなかわかりにくいのです

けれども、Tの906241です。

○堀部課長補佐

ファイル名を申し上げます。

ライブラリーの中のA-2-1-9-01、28760というコード番号のものです。その報告書がラットの90日で、9-01-28760というのがその該当の報告書です。まず、それを見てください。

○永田専門委員

これの何ページですか。

○吉田委員

私の繰り返し方が間違っていなければ56ページ、Table 29だと思うのです。

○堀部課長補佐

tissue examination liverというものです。

○吉田委員

そうですね。

○永田専門委員

だから、上がっていることは事実なのです。

○吉田委員

有意差はあるのですけれども、5.3が6.9です。

○永田専門委員

私のコメントといたしますか、考えとしては、この評価書の中に最終的に上がったのなら何倍上がったかを書けば、その程度はわかるということです。1.2倍だったら弱い程度だろうと。ただ、上がった、下がっただけでは、かなり上がったかもしれないし、ちょっとかもしれない。そこが判断できないので、むしろそういう数値を入れて、何倍上がったかを、1.何倍とか入れたほうが良いと思うのです。有意差があるのであれば、上がったということであれば、入れるべきかと私は思います。

○吉田委員

私がコメントしたのは、これから肝肥大をどう考えるかということになったときに、酵素誘導がどのタイプだったのかということを考えなくてはいけないことに今後なるときに、明らかに上がっているのか、そうでないのかというのが評価書にしか残らなかったりしますので、それを書いておいていただけるといいのかなと思ったものですから。

○永田専門委員

もう一点、エポキシドヒドロラーゼの場合は、分子種がいくつもあります。ところが、それもあって、P450の場合、ここに書いてある個々の既出の代謝活性を見て、どのP450がどのくらい上がったというのは、なかなか正確には言えないです。要するに、例えばそのくらいにあるPXRとかCARがどこらへんにかかわっているかというのは、この数値だけで、高ければそれは十分かかわっているのはわかるのですが、どのくらいのコントリビューションがあるか。

特に非常に誘導率が低い場合は、例えば1.5倍あるいは1.2倍で、それがそういう誘導までかかわっているかというのは、正確に私は言えないと思うのです。使った基質によって特異性がないのとあるものがありますので、その点も含めて議論しないといけないかなと思います。

○吉田委員

しつこいのですけれども、実を申しますと、親で確かに肝臓の重量が上がっているのですけれども。代謝物に比べて、三枝座長がおっしゃった腎臓の影響がすごく強く出ているのですけれども、高い用量ではあります、肝臓の親も高い用量なのですけれども、余り重量としても何倍にも上がるというものではありませんし、長期になると余り肝細胞肥大が明らかになってこないものですから、その補助というか、サポートをしていただけるようなものがここからあるかなというのが私からのお願いとしてあったので。これだけを見ると、どの程度かというのは確かにわからないのです。

○三枝座長

どうぞ。

○山添委員

永田先生、このデータを見ると、ゼロのときに5.3で、20だと3.2で下がって、100で6.1、500で6.9、N-(エトキシカルボニル)-L-バリンのほうで1ですが、この程度というのは、通常の活性だと場合によっては40倍とか100倍以上に上がるのに、1.何倍というのは誘導ではなくて実験の誤差という。

○永田専門委員

用量に依存してしていかないというのが一つそうですね。

○山添委員

一つだし、多分ERODも、つまりレゾルフィンの分子量も実際に0.18から0.19だからほとんど動いていないと判断したほうがいいように思う。

○永田専門委員

これは先生がおっしゃるとおりです。だから、エポキシドヒドロラーゼは上がっています。

○山添委員

だから、エポキシドハイドロの水解での酵素だけが上がっているということで、それとUGTが最高で上がっているのかな。どちらかというと、Nrf2が若干動いているという感じではないかな。

○永田専門委員

先生がおっしゃるように、ECODは上がっていないですね。

○山添委員

この物質の代謝のパターンを全体でもう一度見つめ直すと、基本的には未変化体がグルクロン酸抱合を受けて、OあるいはSになって、それが腎臓に排泄されるのと、それがほぼ

尿中排泄としては唯一の形で、吉田先生が心配していらっしやったのは、多分たまるのはS-グルクロナイドが外れてしまって、ダイマーにS-S結合したものが出来て、不溶性のものになって、大量のときに不溶性の沈殿を起こすというパターンで、それが病理と合ってくるパターンだと思うのです。それ以外のほうは、結局一旦胆汁に排泄されて、先生が言っていたように腸肝循環をしながら、ほかの部位が代謝されながらゆっくり出ていくというパターンだと思うのです。

だから、そういうふうに酵素誘導がかかれば、途中の用量のときにいろいろなパターンが変化をするのだけれども、実際に代謝も余り変化していないですよ。

○永田専門委員

余りスペキュレーションを言いたくなかったので、実は言わなかったことがある。14ページをあけてもらえますか。

ここで、胆汁酸に排泄しているのがM03とM04なのです。M03というのは、この尿のところがグルクロナイドにされているのです。恐らくそれが代謝された後、そこが切れて腸管の中でM17ができたと思うのです。それが再吸収されて代謝されたというのが、恐らくこのパスウェイだと思うのです。先生はそう思いませんか。

全体的には、それがなくても説明できますけれども、恐らくそれがあるから、かなりの率で腸肝循環を起こしているというのが実際の代謝ではないかと思えます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

最初の吉田先生のほうからのお話は、なかなか肝の影響と酵素誘導とはパラレルというか、単純な話ではなさそうなので、これから御検討していただければと思います。

○永田専門委員

だから、私としては、使った基質の特異性の高いものを一つ考えるべきだと思うのですが、実際はメーカーに出してくるデータというのはそうなりませんので、それを含めて、何かの判断材料を別個に持ってくるというのが必要ではないかと思うのです。

○三枝座長

これは、将来的に吉田先生を中心に考えていただければと思います。よろしくお願いたします。

それでは、総合評価のほうにまた戻りたいと思いますので、よろしくお願ひします。

○山原専門職

それでは、73ページを御覧ください。

18行目から20行目にかけて、作物残留試験の結果を今回追記させていただいております。

21行目から28行目にかけて、こちらは畜産物残留試験の結果を報告書ベースに整理させていただいたものを記載しております。

29行目、30行目でございますが、腎臓の所見につきまして、三枝先生より腎炎というこ

とで御修文いただいております。

74ページの8行目以降、こちらは暴露評価対象物質の記載でございます。あわせてこちらの評価書の29ページ、30ページを御覧いただければと思います。中山先生より植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、M17以外にM41、M42、M37が検出されています。M41が暴露評価対象物質にされていないのは、既にトリアゾールアラニンとして毒性が調べられているという理由があるのでしょうか。M42も同様に毒性が調べられているのでしょうか。もし、調べられていない場合には、特にM41は広い種類の植物のさまざまな組織の代謝物として一定の濃度で検出されるようですので、暴露評価対象物質の対象にする必要があるように思われます。まずは、M41とM42の毒性が評価されているかどうかを確認したく考えていますとコメントをいただいております。

【事務局より】といたしまして、中山先生より御指摘をいただきましたM41、M42、M37、それぞれにつきまして、取り扱いの案を御提案させていただきます。皆様、概要書の運命の105ページもあわせて御覧いただければと思います。

M41につきましては、トリアゾールアラニンでございます、トリアゾール共通代謝物で毒性情報が取りまとめられておりまして、毒性はプロチオコナゾールより低いと考えられます。

M42、トリアゾールヒドロキシプロピオン酸（トリアゾール乳酸）につきましては、トリアゾールアラニンの水酸化体でありまして、事務局では特段の毒性の懸念はないのではないかと考えております。

参考資料としてお配りしております、トリアゾール共通代謝物の資料、こちらの評価時に参考にいたしましたJMPRの資料につきましても、トリアゾール乳酸は入手可能な毒性データがないため、検討しなかったとされております。

M42につきましては、毒性学的なデータが少ない状況ではございますが、特性などを考慮いたしまして、長期間体内にとどまらないことで、代謝物M17よりも毒性が低いのではないかと事務局では考えております。

また、M37につきましては、M17より残留量が少なく、グルコシドになること、仮に抱合が切れてもM17のフェニル基の水酸化体でありまして、極性が高く、吸収されにくいのではないかと考えております。

山添先生より、このM37の構造につきまして、代謝の観点からあり得ないのではないかと、ジヒドロジオールではないかと御意見をいただいております。このことを申請者に確認いたしまして、その申請者の回答が机上配布資料1でございます。こちらにMSのデータも含めて申請者から回答がございました。裏ページを御覧ください。チャートの上に申請者の回答といたしまして、ジヒドロキシジエンと推定しましたとコメントがあります。

一方で、その下の構造でございますが、ジヒドロキシジエンにはなっていないということもありまして、申請者から回答はいただきましたものの、こちらといたしましては決定打ではないのかなと。まだ疑問には回答し切れていないのかなという印象を持っております。

す。

山添先生に、M37の構造を改めてMSのチャートとあわせて御相談差し上げましたところ、M37は申請者が主張する構造ではなくて、ジヒドロジオールの可能性が高いというコメントもいただいております。こちらの構造につきましても、御検討、御審議いただければと思います。

食品健康影響評価の本文のほうに戻りたいと思います。74ページでございます。

28行目以降でございますが、こちらはARfDの設定にかかる文章でございます。82ページ、83ページとあわせて御覧になっていただければと思います。

プロチオコナゾール及び代謝物M17の単回投与などにより生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、代謝物M17のウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である2 mg/kg体重であり、認められた所見は母動物に影響が見られない用量での胎児における骨格異常などであったことから、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg体重と設定した。また、一般の集団に対しましては、代謝物M17のラット及びマウスを用いた急性毒性試験の無毒性量である100 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重をARfDと設定したとさせていただきます。

納屋先生より、31行目でございますが、関節湾曲を骨格異常ということでまとめるようにと修文意見をいただいております。ありがとうございます。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初の問題は、74ページの8行目からありますように、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてこれらのものが出ていますけれども、その2行下にM41とM43は急性毒性試験がやってあってプロチオコナゾールと同等ということで、また、遺伝毒性が陰性であるということで排除されますけれども、M37、M42はどうすべきかというところが残ると思います。

29ページから30ページに、事務局からの考え方が提示されていますけれども、永田先生、コメントいただけますか。

よろしく申し上げます。

○山添委員

この代謝のデータは、もうどうしたって提出者はこの構造、MSのパターンからこういうものを導き出す以外にないので、説明のしようがないと思うので、これをどう違うと言ったって、怪しいと思っているのですけれども、仕方がないと思っています。けれども、それが毒性に意味があるかという観点からすると、実際にはM17から生成して、極性になっていて、仮に $\alpha$ -グルコシダーゼで切れて腸管で吸収されても再抱合されると思いますので、毒性学的に余り意味のあるものではないと。結論的にはそれでいいのだと思います。

今回ここでは、基本的には今みたいな記述を加える必要がありますけれども、毒性学的意義はないと判断したということさえ入っていればい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。

今、山添先生のほうから御助言いただきましたけれども、いずれもM17からできてくるものだという判断でよろしいのでしょうか。

○山添委員

M37はそういうことです。

○三枝座長

M42はいかがでしょうか。

○横山課長補佐

M42なのですけれども、先ほど山原のほうから運命の105ページで御説明させていただいたので、もう一度運命の105ページを御覧いただきまして、どうもこのマップがおかしくて、運命の105ページのトリアゾール酢酸と書いてあるのがM43で、今問題としていただきたいのがM42で、その下にあるM43と書いてあるのがM42です。ヒドロキシプロピオン酸というのが今言っているM42で、これはトリアゾールアラニン、トリアゾール共通代謝物で、毒性がそんなに高くないねとわかっている物質から、 $\text{-NH}_2$ のところは $\text{-OH}$ になる形で出てくるものとマップでは考えられています。マップが間違えていましたので、まずは訂正させていただきます。

○山添委員

基本的にはトリアゾールが遊離をして、それに酸が抱合しているのもあって、途中でもとの物質の一部が切れて、残りの炭素がもとの化合物に由来しているわけではないので、それは有機酸の供給状態によって乳酸と結合しているものと、それからアラニンと結合しているものというので、それがたまたま出てきたということだけなので、そのへんについては余り心配する必要はないのかなとは思いますが。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、何かコメントいただけますか。

○中島専門委員

特にないです。

○山添委員

ちなみに、なぜ私がおかしいかと思ったかということだけを申し上げておきますと、机上配布資料1のところ最初のMSが書いてあります。これは右側のところの一番高いところのピークを見ていただくとわかりますが、分子量が2つ離れた形でピークが出ています。これはどうしてかということ、クロールがあって、クロールはM35とM37なので、3対1で分布をしていますので、この分子イオンピークは正しいというのがここで読めます。こ

のうち一番高いほうの508と510を、もう一度このイオンだけを再度たたき直して、そして、見たのが裏側のほうにあるスペクトラムで、細かいのに分裂するMSをとっています。

このMSをとっているのですが、この企業の方はそのところで、186というのが下側のPositiveのほうに出ていますが、当初はこれをちゃんとMSのイオンでとって、これがフラグメントかなと思ったのですが、実はそうではなくて、上に数字が出てきまして「従って」というところで、348があって、それから186を引きますと、引いたフラグメントに相当するものが数値的には162なのです。切れたフラグメントのMSは161なのです。実際は1MS違うのです。そこのあるところがあるので、環が開いてしまっている可能性もあるし、この構造としては特定できないのではないかと。ここのフラグメントを直接押さえているわけではないので、切り離れた残りの部分なので、この構造は特定できないだろうということです。ただそれだけなのです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今、山添先生から貴重なサジェスチョンをいただきました。74ページの8行目から11行目にかけて、M37、M42についての説明を加えることによって、それがM17から由来と言ってよろしいのですか、山添先生。

○山添委員

文章としてはこんな感じでいいかなと思うのですが、M17及びM17を経由して生成するM37はいずれも極性の代謝物であり、仮に脱抱合され、腸管で吸収されても速やかに抱合体化され、体内から除去されると考えられるという文章にしておけば、仮に入ったとしても、すぐに除去できる構造をしていますということでもいいのではないかと思います。

○三枝座長

事務局。

○堀部課長補佐

山添先生のもものが結構長文だったので、書いてきて、審議の間に御覧いただけるようにいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

○山添委員

M42も言わなければいけないのですか。

○堀部課長補佐

はい。

M42は、多分トリアゾールアラニンの類縁化合物だからみたいな感じでしょうか。

○山添委員

というか「トリアゾールが代謝物で、それに酸が抱合してできたものであって、アラニン等と同等と考えられる」という形でいいです。

○堀部課長補佐

わかりました。

フリーのトリアゾールに酸が結合したものであって、トリアゾールアラニン等と毒性は変わらないとか同等とか。

○山添委員

同等もしくは。

○堀部課長補佐

書いてみます。

○三枝座長

ありがとうございます。よろしく申し上げます。

そうしますと、対象がM17だけでいいという説明がつかますので、これ以上、ここでは問題にならないと思いますけれども、どうぞ。

○納屋副座長

74ページの8行、9行のところで、M17がラットにおいて検出されなかったと読めますが、これは正しいですか。

と言いますのは、14ページの表3でラットの代謝物としてM17が出ていると書いてあるのです。そこの不整合がないのかというのが気になったので、確認をさせていただきました。

○山添委員

これは、先生がおっしゃるとおりです。

○納屋副座長

もしそうであれば、M17は対象から外れるのではないかなと思ったのです。

その議論が必要かなと思ったのです。

○三枝座長

どうもありがとうございます。貴重な視点ですので、少し考えたいと思います。

どうぞ。

○吉田委員

この食品健康影響評価で、幾つか先生方にお考えいただきたいところがあるのですが、まずは毒性プロファイルの特定のところで、しつこいのですけれども、73ページの29行目から最初のプロチオコナゾールは、親の毒性プロファイルについての記述があります。この書く順番というのは毒性の強いものから書いていってよろしいのですよね。それとも肝臓からいくのですか。そういうことはないですよね。となると、先生方にお考えいただきたいのは、親について一番毒性の強いものは何かということです。

2点目は、納屋先生のお尋ねなのですが、M17のプロファイルのところで、特にウサギの発生毒性試験のところなのですが、74ページの5行目からの文言はこれでよろしいのかどうか。ウサギの口蓋裂云々のところで、これは前回と同じものなのですよね。6行目の

奇形の1つであると考えられており、母動物に影響の認められない用量において閾値の設定が可能であったというのは、さらっと読んだときによくわからなかったのも、もし適切な表現にできれば、今回ARfDの設定ですけれども、特にこのポイントがARfDのエンドポイントになりますので、先生にお考えいただきたいということが2つ目です。

3つ目が、納屋先生からM17は動物にも含まれるとありましたけれども、用量を比較すると明らかにM17のほうが低い。でも、毒性のターゲットは親は腎臓と肝臓でやって、M17はターゲットが肝臓ですということを書き込まなくていいのか。確かに用量は低いし、1/10ぐらいなので、M17をベースということについて私はいいのかなと思うのですけれども、そこについて、なぜM17でADIだけではなくて、これはADIのときにもう少ししっかり書き込めばよかったのかもしれないのですけれども、74ページの18行目から23行目というのは要約に反映されていないのです。できれば、ここも反映した形で、なぜM17を選んだかということをもう少し要約を読んだ人もわかるようにするのはどうかなということを御議論いただきたい。

この3点について、御議論いただければありがたいなと思うのです。以上です。いかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

この文章は、歴史的にはもう幹事会で通っている話なので、時間がたつたので見直すという意味では貴重な御意見だと思います。第1点の毒性の強さという意味では、今、御指摘がありましたけれども、用量からすれば肝臓のほうから先に影響が出ているみたいなので、肝臓、腎臓の順番でよろしいかと思えますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○吉田委員

これは、肝臓のほうが強いですか。

○三枝座長

同じくらいかな。亜急性ではイヌでは出てきますけれども、ラットでは腎臓の影響は余り強くない。マウスでは肝臓ですね。ラットの場合も肝臓で、ラットの場合は増悪化というのがありますけれども、御指摘のように、影響がどの臓器でどのように出ているかというのは、これから考えなければいけないことだとは思いますが。この剤については、この順番でも構わないと思えますけれども、先生方、いかがでしょうか。

次の原体とM17でプロファイルが違うというのは、御指摘のとおりだと思いますから、原体では肝臓、腎臓、甲状腺と。それからM17では肝臓と。それは明記すればいいと思います。例えば、その毒性の肝臓に対する影響という意味ではM17のほうが強かったので、これをベースにしてARfDを決めるというのは全然問題ないと思います。御指摘のとおりだと思います。

もう一点は何でしたでしょうか。

○吉田委員

今、健康影響評価のところを拝見していて、もし、納屋先生が御理解いただいているのだったら教えていただきたいのですが、6行目の後半から7行目の意味というのが、口蓋裂がウサギでよく出るといえるのはわかるのですが、その前のM17の発生毒性の67ページの27行目から28行目は理解ができたのですが、この用量において閾値の設定が可能であったという文言が私にはよく理解できていなくて、教えていただければありがたいと思います。

○納屋副座長

わかりづらいでしょう。これは当時委員長対策で作った文章だったと思います。なので、4行目のウサギの口蓋裂の増加から7行目まで全部削除しても何てことはないという文章なのです。

奇形が出るということに対して非常な懸念を持たれて、奇形が出たとしても、母動物にその毒性が出るような用量で出ているものというのはリスク管理ができますよと。それ以下で母動物に毒性が出ないような用量だったら出ないでしょうということを繰り返し言っていた段階で、こういう文章ができ上がったのです。これはパブコメ対応ではなくて、委員長対策の用語だったと思います。

○吉田委員

そのことは、67ページにも明らかに記載されているわけです。ならば、このところできいきなりこれが出ると違和感があるように思いました、既に67ページに記載をされているのであれば、私は削除が可能ではないかと思うのですが、先生方にもその点について、もうここはADIを動かさないとおっしゃるならば、それはそれでいいのかもしれないですけども、私はこれをじっくり読んだときに書いてあるならば、もうこちらはよろしいのではないかと思うのです。

○納屋副座長

代謝物M17の毒性のことを書いているのですよね。私は、そもそもこれを暴露評価対象物質に本当にしてしまっているのかという疑問も持っていて、もし、これを暴露評価対象物質から外すということであれば、こういったことを書く必要も全然ない。

例えば、親化合物を350 mg投与している。こちらは少し低い50 mgで、7倍ぐらい量が違うのです。当然、親化合物の1/7ぐらいの量を投与してあるのだから、体の中でできてくるM17というのは350 mgよりも本当は相当少ないはずなのに、むちゃくちゃ高負荷な実験をやって、それでお母さんに毒性が出るような用量で子供の口蓋裂がふえているという非常に無理やりな、M17の毒性を確認するための実験、過酷な実験をやらせています。

そういったこともあって、本当にこれを暴露評価対象物質にしなければいけないのでしょうかという思いもあるので、もし、これを外すということになったら、このへんの文章も全部外すべきになるだろうし、でも、一事不再理なので、もう既に2008年に評価を出して、ADIまでつけてしまっているのに、今ここでひっくり返していいのかという思いもあるのでずっと黙っていたのですが、どんどんやろうよということを親委員のほうからわざ

わざと言ってくださっているのであれば、これは千載一遇のチャンスだからやっしまえ、やっしまえ、それならどんどん言うぜという話になってきてしまいます。ぜひとも御議論を賜りたいと思います。

○三枝座長

新しい観点が出ましたけれども、もう一方で田村先生が御指摘のように、プロチオコナゾールは光に対して不安定であると。それが散布された後で、分解物としてM17になったときに安定であるので、それは大量に入ってくる可能性も考えられると思うのです。だから、そういう意味でM17を動物の中で生成されるとしても、M17として入ってくるのではないかという考え方もできると思うのですけれども、そのへんはいかがでしょう。

○納屋副座長

そういうことであれば、親化合物のADIやARfDとは別に、M17はM17だけでADIだとかARfDを決めるJMPPRのほうがむしろ科学的、合理的かなと思います。前回の結論をひっくり返すようになると思う。

○三枝座長

そういう案が出ましたけれども、ほかの先生方、いかがですか。

○吉田委員

まず、ADIのこととウサギのことは別にしていただいて、私は今ウサギのことについては納屋先生がおっしゃったように、既書いてあるので、ここの文言はわかりにくいので、まずM17をどうするかということとは別に、削除しても前に書いてあるのでわかるのではないかなと私は思うのですが、むしろほかの先生方はどう考えられるのかなというのをお聞きしたいと思います。例えば4行目から7行目は削除してもいいのではないかというのが納屋先生の御意見ということなのですが、ほかの先生がそれに賛同されるのかどうかということをお聞きしたいなと思います。

○三枝座長

先生方、いかがですか。

ないようですから、私が勝手に言いますけれども、その際に、これをなぜ削除したかと聞かれたときに、どのようなお答えを準備されるのでしょうか。

○納屋副座長

今は必要ないということです。当時はこれを書かないと親委員会を通らなかったのです。今は書かなくても通る状況に変わったと思います。そこだけです。

○三枝座長

ただ、それは公的な説明は。

○納屋副座長

私は、これが全部議事録に残るのを覚悟の上で、今話しているのです。

説明とすれば、今、吉田先生がおっしゃったように、前の代謝物のウサギの試験のところで述べているので、重複だから外しましたと。シンプルにするというのが表向きの理由

です。何でこんなことを書いたのかというのは、先ほどこういう事情があったからですよというのを説明しただけです。

○佐藤委員長

納屋先生がおっしゃることはよくわかる気がするのですがけれども、最初の部分は議論して、議事録から削っていただいて、表に出すのは重複だから削るところでおさめていただくとありがたいと思います。

○納屋副座長

ちゃんと聞いたよね。

○三枝座長

丸くなったところで、事務局、何か言い分はありますか。

○横山課長補佐

ウサギのところと言い分は一つもございません。

暴露評価対象物質のM17の件なのですけれども、まずラットにないかのように記載してしまったことについてはおわびします。ラットでも出ています。

これを暴露評価対象物質にしたことにつきましては、部会でのこれからの議論にお任せすべきだと思うのですが、過去の議論をどのように考えて暴露評価対象物質にされたのかというのを少し御説明申し上げると、ラットでも認められるものというのは親化合物の毒性試験と一緒に評価されていると考えられることもできるということで、基本的に抜く場合が多いのですけれども、この剤に限って言うと、毒性の出方がかなり親と違うプロファイルのようであるということと、あと、暴露評価対象物質の考え方の中にもあるのですけれども、親に比べてかなり大量に出てくる場合には、暴露評価対象物質として、それと分析法で、含量で考えているということもありまして、親との量の比較ですとか、分析がどのようになされているかというのを総合的に勘案して、暴露評価対象物質を決めましょうというくだりがございまして、こういった考え方が当時からありまして、暴露評価対象物質にされたということだと思います。

ADIにつきましては両方見ていって、暴露評価対象物質にもするし、M17を使った毒性試験のほうが低い数字も出ているので、M17のほうの数字を使ってADIは決めましょうということで、過去は議論されたものということでございます。

まずは説明させていただければと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

次は、先ほど吉田先生から御提案がありましたけれども、別物として取り扱うのか、それとも、要するにプロチオコナゾールのADIを決めて、代謝物M17のADIを決めて、それぞれについて、ARfDもそちらのほうで考えるということだと思いますけれども、その点について先生方、いかがでしょうか。

どうぞ。

○納屋副座長

私が発端でそういう提案をしたようなので、この件については前回の審議で、今横山さんが説明して下さったことをきっちり書き込んでおけば、親化合物とM17を評価対象物質にするとして、ADIは1つ、急性参照用量も1つという従来のやり方の上に、急性参照用量を追加するという評価が一番すんなりいくのかなと思いましたので、先ほどの私の発言は撤回させていただきたいと思います。

○三枝座長

そうすると、事務局の御提案のとおりの書きぶりによろしいということですか。

○納屋副座長

私は結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかの先生、いかがですか。

○吉田委員

しつこいのですけれども、そうしたら、そのことを要約のほうにも書いていただくのと、あと、事務局にはお手数なのですけれども、M17の毒性プロファイルも、植物体に多く出るM17でADIとARfDを決めるわけですから、親化合物と同様に毒性プロファイルの表をつけていただくということで。今回はありましたか。

○堀部課長補佐

あります。もうちょっと詳しいものが必要ですか。

○吉田委員

そうですね。そのほうがよろしいのではないかなと。この部会の議論が反映されているのではないかと思います。

○三枝座長

事務局、お手数ですけれども、プロチオコナゾールのプロファイルと代謝物M17のプロファイルというものをはっきり区別して、表にまとめるということをお願いします。

○横山課長補佐

まず、後ろのほうの無毒性量の表です。ADIのほうで、M17でどういう所見が出たかがわからないので、そちらは充実したものを作らせていただきます。あと、暴露評価対象物質の記載ですけれども、先ほど御指示いただいたラットで認められないM37とM42をどう判断するかという案を堀部が書いてきていたのですけれども、今のお話でM17はラットにおいて認められるけれどもというくだりが不足していることもあって、再度、今修正に行っておりますので、最終版で御確認いただければと思います。

少し待ち時間がありますので、評価書の記載について一点確認いただきたい点が、毒性のところなのですけれども、本当に記載整備の点で見いただければと思う点で、42ページから43ページの90日間亜急性神経毒性試験で、先ほど着色尿については削除ということ

だったのですけれども、表28で500 mgの雄のほうで見ていただければと思うのですが、雌雄で出ている所見ですけれども、事務局のほうで着色尿及び腹部表面汚れという記載は「及び」でつないでしまったのですけれども、よくよく確認しましたら腹部表面汚れという所見はございませんで、尿による被毛の汚れと御判断いただいたので、ここは尿による被毛の汚れと修正させていただいて、42ページもそれに合わせて尿による被毛の汚れ等と整理するというので再度確認させてください。

○三枝座長

それで結構だと思います。

○横山課長補佐

あと、要約の件なのですけれども、以前から要約はできるだけシンプルにするようにということで、ひどく事務的には締めつけられてきたのですけれども、今回ADIの設定と急性参照用量の設定において、M17をどのように考えたかという点は、この剤の評価で最も大事な点なので、どうしてもこれだけは要約に記載、整理するというのでよろしいでしょうか。

○三枝座長

永田先生に伺いたいのですけれども、先ほど私が申し上げましたが、原体が不安定で分解物としてM17になって残る可能性が高いと。その場合に原体を食べてもM17が動物の体内でできる、M17が入ってくる可能性もあるといったときには、別物として考えたほうがいいのか。それとも一緒にいいのではないかと何か。

○永田専門委員

先ほどお話ししたように、単純にM03とM04が半分ぐらい出ているのです。ところが、尿中、糞中には実際10%雌で多くて、雄のほうで糞中に3%ぐらい劇的に減ります。というのは、恐らく腸肝循環だと思うのです。切れて速やかに吸収されているということから、私は一緒にいいと思うのです。かなりの量そのまま入ってくると思われますので、別個にというよりも一緒に剤で評価できるのではないかと。感覚的に言うと、親化合物のほう不安定であるというのが、恐らく毒性を少し強くする原因の一つかなと勝手に思っているのですけれども、そのへんでい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。

納屋先生、先ほどの話は。

○納屋副座長

従来どおりです。

○三枝座長

従来どおりですね。

○永田専門委員

M37が仮に正しい代謝であるとしても、動物のパスウェイから言うと、実は先生が

おっしゃるように、ダイオールだと思うのです。ダイオールで、二次結合がどうもおかしいのではないかと、あるのではないかとと思うのです。ベンゼン環のクロルのところの。

○山添委員

でも、それは争えないから。

○永田専門委員

そうなのですが、基本的にはM17の代謝産物が出てくるわけですから、要するに、M17で毒性を評価している限りには特に問題はないと思います。

それから、もう一個はM41とM42、M43です。M42以外も問題になっていますよね。M42はM41の代謝産物となっていますよね。だから、M41で調べて毒性がなければ、M42は別に毒性がないと判断していいのではないのでしょうか。

○堀部課長補佐

今の議論で筋が合っている。もう一回行ってきます。

○三枝座長

お願いします。

○中島専門委員

今、M37のあたりなのですが、M35がジヒドロジオールなので、M35のMSのデータとM37がちゃんと違うというデータがあれば、違うという証拠があるのですよね。そういうことが確認できればいいのですが、今はちょっと実態がないのでわかりませんということです。

○山添委員

あの構造をしていない可能性、つまり、私が言いたいのはあの構造であるという証明はないということだけなのです。多分植物なので何か起きていても構わない。MS ナンバーが違うということは、どちらの数字からも合わないので、芳香環のところが切れて開いているムコン酸みたいな形になっている可能性もあるし、それはそれでいいのだけれども、こういう構造ですという言い方はしないほうがいいということだけです。

毒性的に問題となるかということ、それはもう手前の代謝物といって、代謝能力から考えて問題はないと判断したと我々ができるのであれば、ここで判断をしていただければいいのではないかと。

○永田専門委員

いずれもここに問題があって、M37は抱合体ですよね。グルコシドですね。だから、抱合を受ければ恐らく毒性はもうあったと、前の化合物であったとしてもほとんどなくなりますので、私は問題ないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、M37、M41、M42、M43はExpert judgeとして、毒性に問題はなかろうという判断で暴露評価対象物質に入れたいということにしたいと思います。先生方、よろしい

でしょうか、ありがとうございます。

堀部さんが帰ってくるまでに次を進めませんか。時間的に無理ですか。

○横山課長補佐

わかりました。ではいきます。

もう一剤説明させていただくとして、資料4を御用意させていただきました。チフェンスルフロンメチルです。

こちらまずはおわびさせてください。前回、暴露評価対象物質について御議論いただきまして、前回問題となりましたのは代謝物Mというものでございます。このMというもののなのですけれども、視覚的に御覧いただいたほうがわかりやすいかと思うのですが、チフェンスルフロンメチルの抄録についても机上に御用意させていただいたのですけれども、こちらの10ページ、O-脱メチルトリアジンアミンというものですけれども、こちらについて随分御議論いただきまして、生成量は少ないとは言えないというものでラットにおいては認められないと。さらに、毒性の情報がないから暴露評価対象物質とすべきかどうかというところの判断をしかねるということで、暴露評価対象物質にする案、しない案の二案併記のまま、幹事に上げるということで御判断いただいたものです。

毒性の情報がないかなという議論をしていただいたこともございまして、部会終了後、もう一度調べましたところ、前回7月の終わりぐらいに御審議いただいたのですが、7月の初めにEFSAが新しい評価を出しておりまして、その中で代謝物の毒性について触れられておりました。

EFSAの評価書では、今申し上げたのは代謝物Mなのですけれども、代謝物MはO-脱メチルなのですが、代謝物Lはメチルがついているもので、そちらの毒性の情報がかかりございましたので、その情報を含めて、本当に事務局の不便で申しわけないのですけれども、この代謝物Mというものを暴露評価対象物質にすべきかどうか、御審議いただけないかと思ひまして、おわびとお願いでございます。

現在、評価書（案）といたしましては、28ページから30ページに表15といたしまして、代謝物は今申し上げたLのほかにも、EFSAのほうに提出されているデータがございましたので、それも含めて代謝物の情報を追記したというものです。

ちなみに、Lは急性毒性はそんなに強いものではないということがわかりました。また、遺伝毒性につきましても、評価書の34ページから37ページです。表といたしましては35ページからの表26に追記させていただきました。こちらですと37ページを御覧いただきますと、Lが若干フォールスポジティブになっているような結果が少しございまして、EFSAのほうでは判断を保留という形にしているものでございます。このような結果がございましたので、これも含めて暴露評価対象物質に入れるべきかどうかという点も、もう一度少しお時間をとっていただいて、できれば次回の部会で御審議をお願いできればと思ひまして、評価書（案）を御用意させていただいた次第でございます。

どうか御検討いただければと思ひます。お願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、横山さんから御説明がありましたけれども、前回はMで判断しようがないというところで立ち往生してしまったのですが、事務局にいろいろ御尽力いただきまして情報が得られましたので、改めてこれを見直して、皆さんと審議したいと思いますけれども、次回にそれを加えるということで御賛同いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、次回にこれを改めて審議するというので、この部会を開催したいと思いますのでよろしくお願いします。

○小野専門委員

このEFSAの評価書というのは、改めて送ってもらえると考えていいですか。

○横山課長補佐

抄録も含めて送らせていただきます。よろしくお願いいたします。

○三枝座長

フルで送っていただけると思っていますので、よろしくお願いいたします。

それでは、堀部さんが作文してくれましたので、それを皆さんに御覧いただいて検討したいと思います。よろしくお願いします。

○堀部課長補佐

今、一枚紙を配付させていただきました。御覧ください。

プロチオコナゾールの74ページの8行目からという意味で、行番号を8から振っています。先ほど山添先生が口頭でおっしゃったものに、永田先生、中島先生にも御検討いただいて、さらにM17の扱いが変わりましたので、その部分は事務局のチェックミスなのですが、そこも含めて書き直しました。

10%TRRを超える代謝物はM17、M37、M41、M42、M43の5種類ですが、M17を除く4種類の代謝物については、ラットで検出されていないとまとめさせていただいております。M37は山添先生が読み上げられたものを一部改編しておりますが、代謝物M17を経由して生成する抱合体であり、仮に生体内で脱抱合され腸管で吸収されても、速やかに抱合体となるため毒性は低いと考えられる。

M41とM43はトリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸ですけれども、こちらはプロチオコナゾールと毒性が同等で、遺伝毒性試験の結果が陰性であったこと。それからM42でございますが、こちらの評価書ではフリーのトリアゾールが出てまいりませんので、ここは1,2,4-トリアゾールと書かせていただきました。フリーのトリアゾールと代謝物M41か

ら生成する化合物で、その毒性はM41、M43と同等であると考えられることということで、4種類の化合物について落とす方向での文章が書いてあります。

一方、代謝物M17なのですけれども、ラットで出るということがありますので、先ほど少しラットで出ることも含めて説明が必要だろうという御意見があったように聞こえましたので、ラットにおいても検出されるもののプロチオコナゾールに比べて毒性が強く、作物への残留が多いと考えられたこと等から、ここはもともとの文章を生かしまして、暴露評価対象物質として、プロチオコナゾールと代謝物M17を設定したと修文してはどうかと考えました。

御検討をお願いします。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方、いかがでしょうか、よろしいですか、堀部さん、どうもありがとうございます。

○堀部課長補佐

ありがとうございました。

○三枝座長

十分説明はできていると思いますけれども、親委員の意見を聞いてから決めましょうか。吉田先生、山添先生、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、このように修文していただいて、結論は事務局の御提案どおりでいいと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

プロチオコナゾールに関しましては、本日の審議を踏まえまして、ADIは代謝物M17の慢性毒性発がん性併合試験の結果をベースにして、無毒性量1.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.011 mg/kg体重/日、ARfDの一般の集団に対しては、代謝物M17を急性毒性試験の結果から無毒性量100 mg/kg体重を安全係数100で除した1 mg/kg体重、また、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対しては、代謝物M17の発生毒性試験の無毒性量2 mg/kg/日を安全係数100で除した0.02 mg/kg体重としたいと思います。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した。そのようにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

御審議いただくものについては以上でございます。

本剤の評価書(案)ですけれども、随分御修正いただいたのと、今日御欠席の、特に植

物代謝の先生に御確認いただきたい点がございいますので、申しわけございませんが、もう一度メールでお送りさせていただきます。御確認のほど、どうぞよろしく願いいたします。

チフェンスルフロンメチルにつきましては、次回EFSAの評価書も含めてお送りさせていただきます。

次回の開催予定ですけれども、9月30日水曜日を予定しております。幹事会につきましては9月11日金曜日の開催を予定しております。また、9月からの会議の開催時間は7月より前に戻りまして、2時から5時に戻ります。どうぞよろしく願いいたします。

○堀部課長補佐

よろしく願いします。

○三枝座長

ありがとうございました。

それでは、本日の委員会はこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。