

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第78回会合議事録

1. 日時 平成30年12月7日（金） 14:00～15:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（オキシポコナゾールフマル酸塩）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)

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、安井専門委員

(食品安全委員会)

川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 オキシポコナゾールフマル酸塩農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第78回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

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。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

ちょっと風邪を引いて滑舌が悪いかもしれませんが、御勘弁ください。

本日の議題は農薬(オキシポコナゾールフマル酸塩)の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2として、オキシポコナゾールフマル酸塩農薬評価書(案)

資料3として、論点整理ペーパー

を御用意しております。

不足等ございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○小野座長

先生方、資料はございましたでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月2日食品安全委員会決定)」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の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、御報告申し上げます。

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

○小野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

それでは、農薬(オキシポコナゾールフマル酸塩)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明をお願いいたします。

○藤井専門職

資料2を御覧ください。農薬評価書案オキシポコナゾールフマル酸塩でございます。

審議の経緯につきまして3ページを御覧ください。2014年に暫定基準見直しに関しまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がございまして、その後、本年11月に適用拡大に関する評価要請があったものでございます。

8ページ、本剤の概要でございまして、用途としては殺菌剤となりまして、30行目に構造式を記載しておりますが、オキスポコナゾール2分子とフマル酸塩1分子からなる塩でございまして、33行目から開発の経緯を記載しております。

9ページに行っていただいて、イミダゾール系殺菌剤でございまして、糸状菌に対してエルゴステロール合成を阻害するという殺菌作用がございまして、国内では2000年に初回農薬登録されており、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す。海外での登録はなされておられません。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請、適用拡大がなされているものでございます。

10ページ1行目から安全性に係る試験の概要でございまして、7行目、8行目の部分に記載をしておりますが、オキスポコナゾールフマル酸塩の遊離体につきまして、本評価書ではオキスポコナゾールという表記としております。

12行目から動物体内運命試験でございまして、

まず、ラットの単回経口投与による血中濃度推移でございまして、結果は表1に示されているとおりでございまして、22行目の部分、杉原先生から高用量投与群では投与12時間後にC_{max}に達した「後、二相性の消失を示した」という追記の御修文をいただいております。

また、表1の脚注になりますが、28行目の部分にもともと「消失相」と書いておりましたが、永田先生から「第二相」という記載への修正をいただいております。

11ページ、反復経口投与による血中濃度推移につきまして、結果は表2に示されているとおりでございまして、8行目の部分も先ほどと同じように「消失相」を「第二相」への修文につきまして、杉原先生から行っていただいております。また、13行目ですが、表2の脚注の部分も同じように「消失相」を「第二相」にする修正を杉原先生から行っていただいております。

18行目ですが、吸収率でございまして、投与後48時間の吸収率は低用量投与群で76.0%から82.6%、高用量投与群で50.4%から81.1%と算出されております。

24行目は分布でございまして、

まず、単回経口投与の試験ですが、結果につきましては、表3に示されているとおりでございまして、低用量投与群では消化管、肝臓、腎臓、高用量投与群では脂肪、肝臓、副腎及び消化管で比較的高く認められたものでございまして、

4行目の終わりから5行目にかけて、永田先生から、当初、事務局案に記載しておりました「残留性は低いと考えられた」という部分の削除の御修文をいただいております。

13ページ1行目からの【事務局より】で、組織名に関しまして、抄録では「筋」及び「脂肪」とされておりましたが、報告書に基づきまして、評価書案では、「大腿筋」及び「白色脂肪」と記載したことにつきまして、杉原先生から確認しましたとコメントをいただい

ております。

3行目から反復経口投与による分布の試験でございます。こちら11行目の部分、先ほどと同じように永田先生から「残留性は低いと考えられた」の削除を行っていただいております。結果でございますが、消化管、肝臓、腎臓で比較的高く認められたものでございます。

14ページ2行目から代謝の試験でございます。結果については、表5、表6に示されているとおりでございます。10行目から13行目に二重下線部を付しております。「主要代謝物として、尿中ではQ、S等、糞中ではD、F、G、H（いずれも抱合体を含む。）等、胆汁中ではD、F、G（いずれも抱合体を含む。）等がそれぞれ認められ、胆汁中排泄試験で得られた糞における主要成分はオキシポコナゾールであった」という事務局案でございますが、この部分につきまして、杉原先生から修正案をいただいております、16行目から27行目に記載しております。

通常、この主要代謝物の記載につきましては、後ろの表5であるとか表6に基づきまして、全体的なところをみまして、主要代謝物を部位ごとに記載しております。数値につきましては表の中に記載がございますので、最近の評価書では本文中に具体的な数字まで記載を入れていないところがございますが、記載ぶり等につきまして御確認をいただければと思います。

15ページ、臓器及び組織中における主要成分としては、オキシポコナゾール並びにいずれも抱合体を含みます代謝物D、HとZ等が認められたというところでございます。

3行目から6行目の部分に下線を付しておりますが、この部分につきまして杉原先生から、記載削除の御修文をいただいております。【事務局より】なのですが、下線部につきましては、代謝物の構造解析のために行われた試験でございます、代謝物Tにつきましてはこの後御説明をいたしますが、リングを用いた植物体内運命試験で、Tの抱合体が10%TRRを超えて認められております。一方、ラットを用いた代謝試験では、T及びT抱合体のいずれも認められておらず、暴露評価対象物質とするかどうかの検討に必要な情報と考えられましたので、下線部につきまして評価書案に記載する案としております。扱いについて御検討いただければと思います。

17ページ5行目から排泄の試験でございますが、尿、糞及び呼気中排泄につきまして、単回経口投与と反復経口投与の試験がそれぞれ行われており、いずれの投与群においても排泄は速やかであったという結果でございます。

また、18ページ11行目から胆汁中排泄の試験でございますが、いずれの投与群においても投与直後から胆汁中への排泄が認められ、先ほどの本試験と尿及び糞中排泄試験の結果から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されるものでございます。20行目の部分に永田先生から「その一部は腸肝循環している」という追記の御修文をいただいております。

動物体内運命試験については以上となります。

○小野座長

ありがとうございました。

最初のほうから順番に行きたいと思います。

まず最初に10ページ目から13ページ目までは御修文いただいておりますが、先生方、この修文でよろしいということですよ。消失相が第二相という部分と残留性に関する記載は削除という部分。では、今の案で行きたいと思います。

それから、14ページの③代謝の試験で、今、事務局から説明がありましたように、杉原先生から修正案をいただいておりますが、最近の報告書では細かいTRRの値は記載していないということなのですが、先生どうでしょうか。

○杉原専門委員

結構だとは思いますが、最近のを幾つか見たら書いてあったので書いたほうがいいのかと思って書きましたが、最近は書かないということでしたら、代謝物だけで結構です。

○横山課長補佐

以前、古い評価書ですと、表を作らないで本文中に記載したものがあったので、それかと思えます。

○杉原専門委員

版が何版かのものだったかもしれません。

○小野座長

そうしたら、もとの事務局案でよろしいということですか。では、もとの事務局案をお願いします。

それから、15ページの3行目から6行目で、代謝物Tに関して記載をしたというのが事務局の趣旨のようですが、先生、ここはどうでしょうか。

○杉原専門委員

気がつきませんで申しわけございませんでした。

それで、尿中代謝物ということだったのですけれども、抄録の279ページに代謝物として載っています。279ページの一番下のところのMB-13は代謝物Tになるのだと思うのですが、ここに尿、糞と書いてあります。それで、そのもとになったものはよくわからないのですが、尿中だけでよろしいですかね。

○藤井専門職

iPadの「11_4_代5ラット代謝_OT5_0437(05)」というファイルがございまして、その94分の28ページを御覧いただきたいのです。ここの下にCPPHという構造図が書かれているページを御覧になっていると思いますけれども、下の結果という部分で、上から3行目に糞では、ピークと明確に分離されず、有無を確認することができなかつたとされていますが、尿中ではこの代謝物が確認されたという記載になっておりましたので、事務局としては、尿の中でこれが確認されていると考えたところでございます。

○杉原専門委員

了解いたしました。

○小野座長

よろしいということですか。

○杉原専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、18ページに永田先生から腸肝循環していると記載の追加をいただいております。これでよろしいということですよ。

○永田専門委員

一言言わないとというわけではないですけども、今のTの扱いです。これは表に書いていないので、あったと言うのはいいのですが、少しコメントをつけたほうがいいのではないかと、微量とかいうコメントを使わないと、表にないのにここだけ解説してあるのはちょっと違和感があるのです。だから、微量のため表には示さずという形をどこか脚注でもいいですけども、入れたほうが理解しやすいかと思いました。これは私の意見です。

○小野座長

杉原先生はどう思いますか。

○杉原専門委員

植物のほうを見ていなかったの、気がつかなかったです。定量できない量しかとれていないということですから、微量検出されたというコメントでいいかと思います。

○小野座長

では、尿中で微量ではあるが、代謝物Tが認められたという感じでしょうか。事務局はそれでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

報告書を見るとやはり「微量ながら」という記載がありますので、そのようにお願いします。

それでは、動物代謝の部分は、ほかに先生方からコメントはございますか。よろしいですか。

では、植物代謝のほうに進んでください。お願いします。

○藤井専門職

19ページ4行目から植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験としてはりんご、みかん、きゅうりについて行われております。りんごの結果でございますが、21行目から記載してありますとおり、オキスポコナゾールにつき

ましては、処理11週後に果実で最大14.0%TRR、葉で最大13.7%TRR認められ、主要代謝物として果実でB、L、Tの抱合体、U、V及びY、葉ではB及びCがそれぞれ10%TRRを超えて認められたものでございます。

21ページはみかんの結果について記載しております。主要代謝物につきましては、りんごで認められた代謝物と同様に、果実ではB、L及びU、葉ではB及びCがそれぞれ10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

22ページ6行目からきゅうりの試験でございます。まず、きゅうりを用いた塗布処理による試験でございます。23ページ13行目から主要代謝物の記載がございます。果実ではU、葉ではB及びCがそれぞれ10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

また、24ページ4行目からはきゅうりを用いた土壌処理による試験結果について記載しております。果実では主要代謝物として、U、Y及びZ、茎葉部及び根部では主要成分としてオキシポコナゾールが認められたほかに、主要代謝物として茎葉部ではU及びY、根部ではC、E、L、U及びYが認められたという結果でございます。

25ページ3行目から植物における主要代謝経路のまとめについて記載しております。6行目の部分、中山先生と腰岡先生から御指摘をいただいております。当初、事務局案としていた部分につきまして、T抱合体の記載が抜けておりまして、中山先生からTが必要ではないでしょうかというコメントをいただき、腰岡先生からも代謝物TにつきましてはT抱合体とするのがベターと思われましてというコメントをあわせていただいております。

25ページ10行目から土壌中運命試験でございます。好氣的土壌中運命試験でございます。結果は表14にまとめているとおりでございますが、いずれの処理区においても主要成分としてオキシポコナゾールが認められたほか、分解物としてB、E、L等が認められたという結果でございます。

27ページ5行目から土壌吸着試験でございます。結果については、表15のとおりでございます。

15行目から水中運命試験について記載しております。まず、加水分解試験でございますが、いずれの処理区においてもオキシポコナゾールは経時的に分解され、主要分解物としてL及びUが認められたという結果でございます。また、13行目からは水中光分解試験について記載しております。こちら主要分解物としてはB及びUが認められたという結果でございます。

29ページの5行目から土壌残留試験について記載しており、結果は表17のとおりでございます。

17行目から作物残留試験でございます。りんご、もも等を用いて、オキシポコナゾールフマル酸塩並びに代謝物B、L、U及びVを分析対象化合物とした試験が実施されております。

オキシポコナゾールフマル酸塩並びに代謝物B及びUの最大残留値としましてはももの果皮でそれぞれ認められております。可食部における最大残留値は、オキシポコナゾール

フマル酸塩及び代謝物Bは温州みかんの果皮、代謝物Uはおうとうの果実でそれぞれ認められております。代謝物Lについては、最大残留値は、最終散布1日後に収穫した温州みかんの果皮、代謝物Vについては最終散布21日後に収穫したおうとうという結果でございます。

残留までは以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

本日は、中山先生は御欠席ということで、腰岡先生、25ページにT抱合体の追記をいただいておりますが、それ以外も含めてコメントをいただけたらと思います。

○腰岡専門委員

特に気がついた点はありませんでした。

○小野座長

ありがとうございます。

25ページはこの追記でよろしいということですよ。

○腰岡専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。一般薬理試験の部分からお願いいたします。

○藤井専門職

30ページ10行目から一般薬理試験でございます。

ラット、マウス、モルモットを用いた試験が行われており、結果は表18に記載のとおりでございます。

32ページの腎機能の結果の概要の部分につきまして、高木先生からグルコースの増加を追記する御修正をいただいております。

また、3行目からのボックスにありますように、【事務局より】としてヘキソバルビタール睡眠に対する作用試験について、報告書では2,000 mg/kg体重投与群では、ヘキソバルビタール投与前に被験物質の作用により正向反射が消失し、実際、ヘキソバルビタールの投与が実施されなかったという記載がございまして、最高投与量を800 mg/kg体重としました。このことについて、いずれの先生方からも事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

32ページ5行目から急性毒性試験でございます。

原体を用いた結果ですが、表19に示されているとおりでございます。ラットでは、LD₅₀は1,000を超えるようなところ、また、マウスの結果でも雄は1,000程度、雌は702という算出がなされております。

34ページ6行目からのボックス、イヌを用いた急性経口毒性試験につきましては、一群

雄1匹を用いた試験で、LD₅₀は算出されておりませんが、所見についての情報があるため、参考資料として評価書に記載する案としておりました。扱いについて御検討をお願いしておりましたが、いずれの先生方からも事務局案に同意し、参考資料として記載するとのコメントをいただいております。

また、代謝物及び原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施されております。結果は表20に示されているとおりでございます。

36ページ3行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼及び皮膚刺激性につきましては、結膜における発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、72時間後までに回復し、洗眼により症状の軽減が認められたという結果でございます。皮膚に対する刺激性は認められませんでした。また、皮膚感作性試験の結果は陰性でございます。

亜急性の前まで、以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

32ページに高木先生から腎機能の試験でグルコースの増加の追記をいただいている以外は、いずれの先生方とも事務局案に同意ということですが、追加のコメント等はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、特にコメントがないので、亜急性毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

36ページ12行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、(1)としてラットの90日間亜急性毒性試験でございます。結果については、表22に示されているとおりでございます。

37ページ2行目からのボックスを御覧ください。事務局から1点、お伺いをしておりました。300 ppm以上投与群の雌で用量相関的な子宮及び子宮頸管の絶対及び比重量減少が認められております。このことについて、300 ppm以上投与群における子宮重量の減少については、生理的変動の範囲内と考えられたこと。また、対照群の子宮重量が高値を示したために有意差がついたということ。

さらに、2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、子宮重量に検体投与の影響は認められていないことから、検体投与による影響とはしない案としております。

この点につきまして、高木先生と佐藤先生、小野先生はいずれも事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

また、美谷島先生からも下垂体及び卵巣に変化がなく、子宮においても顕著な萎縮を示唆するような重量の低下ではなく、病理組織学的な変化も伴わないこと、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の400 ppm投与群で関連する変化が認められないことから毒性とは判断しないということによいと考えますという旨のコメントをいただいております。

高木先生から1点コメントをいただいております。この後、御説明をいたしますが、ラ

ットを用いた2世代繁殖試験の1,000 ppm投与群で認められた腎障害につきまして、この90日間亜急性毒性試験では、認められていないところが気になりましたというコメントでございます。ラットの系統差で感受性があるのか、投与期間の違いによるものでしょうかというコメントでございます。

37ページ4行目からマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。結果につきましては表24のとおりでございます。

38ページ14行目からの【事務局より】を御覧ください。

肝脂質空胞化につきまして、雌雄とも3,000 ppm投与群でのみ有意差が認められておりますが、雌では500 ppm投与群で大空胞も1例認められていることから、雄は3,000 ppm、雌は500 ppm以上を毒性影響とする案としておりました。この点につきまして、いずれの先生方からも事務局案で結構だと思いますとコメントをいただいております。

39ページ1行目からイヌを用いた90日間亜急性毒性試験でございます。

毒性所見につきましては、表25のとおりでございます。こちらについても事務局から3点お伺いをしておりました。①、②について、嘔吐と流涎でございますが、いずれも100 mg/kg体重/日投与群を毒性所見とすること。また、嘔吐については投与1週から認められておりますが、散発的であることからARfDのエンドポイントにはしなかったということ。

さらに③としましては、100 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められております。小葉中心性肝細胞肥大については、細胞質が好酸性微細顆粒状を呈するという記載がなされておりますが、ALP増加が同用量で認められていることから適応性変化とはしない案としておりました。

以上、①から③につきまして、いずれの先生方からも事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

亜急性については以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

こちらでもいずれの先生方も基本事務局案に同意ということですが、最初に90日間のラットの試験です。子宮及び子宮頸管の絶対及び比重量の減少に関して、美谷島先生から詳しくコメントをいただいておりますので、簡単に御説明いただけると。

○美谷島座長代理

このデータを拝見しまして、確かに4例くらいコントロールに子宮の重量が大きい個体があったのですが、それを除くと、ほぼほぼ重量がそろふことが一つあります。ここに書かせていただきましたように、決して高用量で萎縮ととれるような低下ではないということからすると、性周期の変動に伴う変化ということで、組織学的な異常もないというところであえて毒性とする必要はないと判断しました。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、2世代の繁殖試験で認められた腎障害がこの試験で認められていないのが気になるというコメントをいただいておりますが、高木先生、何か。

○高木専門委員

ひとり言のようなものですが、組織学的な腎障害はみられていないのですけれども、よく見ると尿蛋白の増加が300 ppm以上で認められているので、腎機能障害のようなものはあったのかと推察しております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

認められていなかった理由と言われてもなかなか難しいかと思いますが、そのような感じで。

マウスの試験に関しては、500 ppmの肝脂質空胞化に関して毒性所見とするという事務局案に先生方はいずれも御同意ということで、追加のコメント等はございませんよね。

(3) 90日間のイヌの試験も嘔吐と流涎について100 mg/kg体重/日を毒性所見とするという事務局案に同意。ただ、ARfDのエンドポイントとはしないということです。

それから、肝重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大に関してはALPの増加を伴うものということで、毒性所見とするという事務局案にいずれの先生方も御同意ということでよろしいですね。追加のコメント等ございますでしょうか。ないでしょうか。

それでは、特に追加のコメント等ございませんので、慢性毒性及び発がん性試験の部分の説明をお願いします。

○藤井専門職

40ページ2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、(1)としてイヌを用いた1年間の慢性毒性試験です。結果については表26に示されているとおりでございます。

事務局から1点、お伺いをしておりました。先ほどのイヌを用いた90日間亜急性毒性試験と同じようなところでございますが、この1年の試験でも50 mg/kg体重/日投与群の雌雄で、肝比重量増加と小葉中心性肝細胞肥大が認められております。

小葉中心性肝細胞肥大については、細胞質がすり硝子状を呈するとされておりますが、本試験でもALP増加が認められており、適応性変化とはしない案としておりました。この点について、いずれの先生方からも事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

41ページ2行目からラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

非腫瘍性病変の毒性については表28に示されているとおりでございます。

当初、事務局案では表28-1として2年間慢性毒性/発がん性併合試験の所見、表28-2として52週と殺群で認められた毒死所見についてそれぞれ書き分ける案としておりましたが、この点について小野先生から表28-2については、表28-1と統合してよいと思いますという

コメントをいただきましたので、表そのものを事務局で削除しております。本試験の結果でございますが、無毒性量は雌雄とも60 ppmで発がん性は認められなかったものでございます。

事務局から1点、用語の記載について確認をお願いしておりました。抄録では好塩基性病巣と記載されておりましたが、評価書では、原語の記載に基づいて、「変異肝細胞巣（好塩基性）」とする案でございます。この点についてもいずれの先生方からも事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

42ページ4行目からマウスを用いた78週間の発がん性試験でございます。

この試験の結果でございますが、いずれの投与群においても毒性影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である500 ppmと考えられました。発がん性は認められないという結果でございます。

慢性毒性/発がん性については以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。一つずつ行きたいと思えます。

イヌの1年間の慢性毒性試験です。90日の試験と同様に小葉中心性肝細胞肥大、ALP増加を伴うものということで、毒性所見とすることで先生方、御同意ということでよろしいですね。

(2)の2年間の慢性発がん性併合試験に関しては、表が2つに分かれていたのを、体重増加抑制の見られる時期以外は完全に一致していましたので、一つに併合してよろしいと私はコメントをしましたがよろしかったでしょうか。

○美谷島座長代理

はい。

○小野座長

では、御同意をいただいたということで。

それから、用語に関しては事務局案どおりで、先生方御同意ということで、よろしいかと思えます。

(3)マウスの発がん性試験に関しては特に先生方からコメントをいただいておりますが、追加のコメント等ございますか。よろしいですか。

それでは、特に追加のコメント等はないようですので、生殖発生毒性試験に進んでください。お願いします。

○藤井専門職

43ページ3行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットを用いた2世代繁殖試験でございます。毒性所見については表31に示されているとおりでございます。

44ページ4行目からの【事務局より】を御覧ください。2点、お伺いしておりました。

まず、1点目として60 ppm以上投与群のP及びF₁親動物の雄で、肝重量増加又は小葉中

心性肝細胞肥大が認められております。本試験では、血液生化学的検査は実施されておりましたが、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験で、1,200 ppm投与群で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化が認められております。このことから、60及び250 ppm投与群については適応性変化として、1,000 ppm投与群では毒性所見とする案としております。

②として、1,000 ppm投与群のP及びF₁を親動物の雄で腎近位尿細管硝子滴変性が認められております。α_{2u}-グロブリン沈着の可能性が考えられますが、本試験では免疫染色による確認がされていないことから毒性所見とするという案でございます。

この2点につきまして、いずれの先生方からも了解しました、事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

44ページ6行目からラットを用いた発生毒性試験でございます。

結果は表32のとおりでございます。ページをおめくりいただいて、45ページ1行目からのボックスを御覧ください。

こちら事務局から事前に2点お伺いをしておりました。まず、①として100 mg/kg体重/日投与群における体重減少について、妊娠7日で有意差が認められており、同用量投与群の胎児で、胚・胎児死亡率も上昇していることから、ARfDのエンドポイントとしたところ。

また、②として20 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で、骨格変異（頸肋）が認められております。腹当たりの統計検定は実施されておりましたが、発現胎児数の比較で有意差が認められたため、毒性所見とする案としております。

なお、この点について、ARfDのエンドポイントとしませんでしたが、母動物には毒性所見のない用量での変化であるため、扱いについてお伺いしておりました。

以上、2点につきまして、いずれの先生方からも事務局案に同意する旨のコメントをいただいております。

45ページ3行目からウサギを用いた発生毒性試験でございます。

8行目の用量設定試験に係る記載でございますが、八田先生から、「母動物で顕著な体重増加抑制」と記載しておりましたところ、「顕著な」は不要と思えますというコメントをいただいております、削除の修文をいただいております。

46ページ1行目からの【事務局より】を御覧ください。母動物で体重減少と増加抑制傾向が認められております。統計学的有意差は認められておませんが、摂餌量の減少傾向を伴っているということから、毒性所見といたしました。なお、体重減少の程度が僅かであったことからARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。この点につきまして、いずれの先生方からも事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

生殖発生毒性については以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

本日は、藤井先生と八田先生がお休みということですので、全体を通して納屋先生からコメントをいただけたらと思います。

○納屋座長代理

事務局から事前にお尋ねいただいたことに関しましては、3人の専門委員がいずれも同意していますので、問題ないと思います。

八田先生が、(3)ウサギの発生毒性試験の中で、予備試験の結果について「顕著な」が要らないのではないかと書いてございましたので、今、慌てて原著の報告書を確認したのですが、原著報告書の中に予備試験の成績が書いていないのです。出ていないので、私としては顕著なのか顕著でないのかの判断ができません。

ですから、ここの部分については、八田先生に直接お尋ねいただいて、何を根拠にこの「顕著な」を外そうとなさったのか、真意を事務局のほうで御確認いただくしか方法はないかと思います。私は今、この場で外していいと同意する根拠を持っておりません。

以上です。

○小野座長

事務局、どこかにデータはあるのですか。

○横山課長補佐

報告書はなくて、本試験の抄録のほうに用量設定試験についての記載がございまして、そのまま書いた次第なのです。

○小野座長

そこに「顕著な」と書いてあるのですか。

○横山課長補佐

著しいと書いてありまして。

○小野座長

八田先生に確認でいいですか。

○納屋座長代理

はい。外されるのも結構だし外さなくても結構だし、どちらでも構わないのですが、外すだけの根拠がこの中にないので、私としてはコメントができないということです。事務局にお任せします。

○横山課長補佐

八田先生にどういった御趣旨で御修文されたか、わざわざ書かなくてもいいというような文章の記載上、気になられた点であったか等を念のため確認させていただきます。

○小野座長

そうしたら、恐らく単に文章上書かなくてもいいのではないのという御趣旨で消したのかなという気もしなくはないのですが、もしかしたらほかに理由があると思いますので、念のため確認して最終的な案にしてください。

○納屋座長代理

補足で申し上げますと、「顕著な」があってもなくても予備試験の結果から本試験の用量を選んだところの妥当性には全然疑義はありませんので、「顕著な」があってもなくても本試験の試験デザインに影響するものではないということだけは、ここでちゃんと御説明しておきます。

○小野座長

了解です。ありがとうございます。

あと、(2)の発生毒性試験の骨格変異に関してはARfDのエンドポイントとしていないという部分について、どこかにそれを記載したほうがよかったということはないですか。

○納屋座長代理

私はずっと骨格異常だとか内臓異常とかいわゆる催奇性にかかわるような重大な指標について不可逆的なポイントなので、急性参照用量のエンドポイントにすべきだと言っているのです。

一方で、この骨格変異ですとか、あるいは内臓についても内臓変異という非常に軽微な所見があるのですが、こういったものについては、可逆的なことが多かったりするので、中身を見ながらそういう場合にはエンドポイントにしないということはずっと言い続けているのです。

多分、私が口を酸っぱくしてずっと言ってきたために、事務局のほうで相当に慎重に判断をされて、今回の場合には急性参照用量にはしないほうが良いという御判断をしてくださいましたので、私は大変それをありがたく思っておりまして同意しますとお答えしたのですが、これをあえて書くと、以前ほかの剤でたしか腰肋か何かが出たためにエンドポイントにしてしまった剤がありませんでしたか。どこかのところで出て、私は幹事会で最後までこれは私の考えとは違うということはずっと言い続けて、座長にお任せして先にどんどんどんで行ってしまったケースがあるので、むしろ今、ここに書けば、そことの不整合が出るのです。だから、こういうことで書かなかつたよということにしてしまうと、その部会と考えが違うのではないかとということが表に出ますが、それでもよければ。

私個人的には書いてほしいのですが、食品安全委員会全体で整合性がとれていないのではないかとと言われるかもしれないので、総合的に考えた上で、それでもまだ書いたほうが良いと皆さんに御同意いただけるのであれば、この部会としてはこういうふうに書きますということで幹事会に上げていただくのは非常にありがたいことではあります。座長にその辺のところをお任せいたします。

○小野座長

今、聞いてもわからないかもしれないかもしれないのですけれども、事務局はほかの剤での整理というのはどんな感じかを、もし、感覚的なものがありましたら。

○横山課長補佐

過去にとると判断された剤との違いで、今回事務局が考えましたのは、このものの発生

頻度が比較的低くて、具体的には抄録の169ページを御覧いただければと思います。

頸肋の所見ですけれども、今、話題にさせていただいている用量が20 mg/kgでの発生頻度ですが、胎児が5例発生していて有意差がついていますが、腹が3腹で若干偏りがあるのかと思った上の5例ということもありまして、比較的発生頻度も低いという点で、ほかの急性参照用量のエンドポイントに採用した例とは若干異なる部分もあるかと思いました。

事務局よりでも腹当たりの検定もやっていないので、ちょっと気になるのですが、とお問い合わせさせていただいたようなものでもございまして、今回もし、とらなかった理由に含めてもよろしいようでしたら、頻度も考慮してとらなかったという文章はいかがかと思って考えておりました。

○小野座長

私が気になったのは、本文を見ると毒性所見としては、胎児は無毒性量5 mgと判断しているということは、毒性としてはとっているけれども、急性参照用量としてはとらないときに何か書いておかないと、わからない人はなんで毒性としてはとっているのに急性参照用量のほうはとらないのかみたいな感じになってしまうので、今の事務局に説明いただいたようなことでよいのかと思うのですけれども、よろしいですか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

では、文案に関しては事務局のほうで検討いただいて、もし可能であれば腹当たりの検定を実施していただいて、それも含めるかどうかはわからないのですけれども、書くという形でお願いいたします。

○吉田（緑）委員

納屋先生に。今回、この表を見ますと、確かに頸肋はゼロなのですけれども、ほかのいろいろな変異を見ますと結構対照群でもぱらぱら出ているので、こういうのは自然発生的に出ると考えてよろしいのですよね。本当はこういうときは、背景病変をちゃんと出してきたいただきたいですよね。そうすれば、ひょっとしたらこれはもう少し次のステップの評価ができたかもしれないですね。そうではないと、いわゆる女性だけの、妊婦又は妊娠可能な女性のところに該当するエンドポイントになる可能性がある所見ですので、今、きっと小野先生は言ってくださったのではないですか。

○納屋座長代理

吉田先生のおっしゃるとおりです。

骨格変異に関しまして、骨格異常についてもですけれども、自然発生である程度の発現率で出るのです。コントロールを含めて出ますので、そういったところのノイズのようなものが20 mgでも出ているということだと思えるのです。ただし、100 mgになるとそれがさらに増えてきているので、無視できないよねということで器官形成期を通じて投与した結果としては、毒性としてみなしたという判断になるのです。ところが、これが単回で出る

かどうかに関しては、エンドポイントにはしなかったということになるかと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

そうしましたら、文案を作ってみます。そのときに、先ほど腹当たりの検定もできれば求めてみたいと思うのですけれども、仮に有意差がつかなかったときの扱いなのですけれども、このものの所見は有意差がつかなくても残しておいてよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

奇形等に関する統計の標本単位は、基本が腹当たりということになっているのです。ですから、腹当たりで有意差がなければ、それは毒性所見とはしないということが明快なルールです。

○横山課長補佐

そうしましたら、この発生頻度が多いか少ないかはいずれにしても、確認をすべきかと思いましたので、腹当たりの統計検定を実施した上で、有意差がつかなければそもそも所見としない。有意差がついた場合は、急性参照用量としなかった理由をどのように記載したらよろしいか、先生方に御相談させていただくということでもよろしいでしょうか。

○小野座長

そのようをお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長

それでは、先に進みたいと思います。遺伝毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

46ページ3行目から遺伝毒性試験でございます。

まず、遺伝毒性部分について太田先生からコメントをいただいております、表中の誤記について修正しました。結果については、遺伝毒性なしの評価で問題ありませんとコメントをいただいております。

結果は表33に示されているとおりです。原体を用いた試験結果ですが、オキシポコナゾールフマル酸塩に遺伝毒性はないものと考えられたというものでございます。

47ページの表33の続きでございますが、染色体異常試験と小核試験にかかるところです。太田先生と安井先生からそれぞれ記載の修正をいただいております。また、代謝物及び原体混在物を用いた遺伝毒性試験につきまして、結果は表34のとおりでございます。こちら、結果としては全て陰性でございました。

表34につきまして、太田先生から1か所、御修正をいただいております。

48ページの原体混在物①の処理濃度・投与量の部分です。+S9、-S9の記載が誤っておりましたので、その部分の修正をいただいております。

遺伝毒性については以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

太田先生と安井先生はいずれも、基本的には誤記の修正ということですが、太田先生から全体を通してコメントいただけたらと、お願いします。

○太田専門委員

行われた試験の種類、その方法等問題ございません。結果も陰性ですので、よろしいかと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生から追加のコメントがありましたら、お願いいたします。

○安井専門委員

特にありません。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、特に追加のコメントはないということですので、どうぞ。

○納屋座長代理

ラットの骨格検査に関する腹当たりの検定を申請者にもう一度確認するという件がございましたけれども、報告書に書いてございまして、有意差がついていないので、そこにはマークがついていないことを確認できました。

ラットの催奇性という、タブレットの7ページから8ページにかけて、統計手法のことが書いてございます。7ページは一番下のところに、母動物の臨床所見、病理学的所見の出現頻度、奇形及び変異のみられた胎児を持つ母動物の頻度ということで、検定をやったことが書いてあるのです。

その結果、有意差がないので、抄録の169ページの表には有意差がついていなくて、胎児同士でのフィッシャーの直接確率をやると5匹というところに有意差がつくという、腹当たりを考慮しない、ただ出たか出なかったかという、あまりお勧めできないような統計手法をやって、過酷な評価をしているという結果が169ページの表になります。

ここで20 mgの出現頻度を見ますと、母動物当たりでは有意差がないことが確認できておりますので、ここはむしろ毒性ではないと判断すべきだったのだと思うのです。この試験を行われて報告書を書かれた試験責任者の方がそういうふうになさるべきだったのだと思えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

では、確認しますけれども、SDは影響だとしたが、この専門調査会としては。

○納屋座長代理

腹当たりでの出現頻度に変化がないということです。

○吉田（緑）委員

これは投与の影響ではない。

○納屋座長代理

ないと判断したということを書いたほうがいいですね。

○小野座長

横山さん、今のものをお願いしていいですよ。

○横山課長補佐

はい、腹当たりで有意差がなかった場合に、所見としないということで、その一文を書いておくということよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

はい。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長

毒性はもうとらないということですよ。

○納屋座長代理

毒性としてとらない。20 mgで書いていませんが。

○小野座長

表からも削除ですよ。

表の20 mgのところを削除して、100 mgのところに書けばいいですよ。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長

毒性試験の本文のほうも、今は胎児の無毒性量が5になっていますけれども、胎児の無毒性量も20に。

○納屋座長代理

20になりますか。

○小野座長

なるわけですよ。

そういう感じで、事務局はよろしいでしょうか。今のような説明も含めて、今日御欠席の先生方にも確認をしていただくようお願いします。

それでは、食品健康影響評価の部分に進みたいと思います。説明をお願いします。

○藤井専門職

49ページ、食品健康影響評価でございます。

まず、4行目からラットを用いた動物体内運命試験について記載しております。

また、12行目からは植物体内運命試験の結果について記載しております。10%TRRを超える代謝物としては、記載のとおり、B、C、L、T抱合体、U、V、Yが認められたものでございます。また、投与放射能の植物体内での移行性は低いと考えられたものを記載案にしております。

15行目から作物残留試験の結果でございます。

可食部では、オキシポコナゾールフマル酸塩並びに代謝物B及びLの最大残留値は温州みかんでそれぞれ認められております。代謝物U及びVの最大残留値はそれぞれ黄桃で認められております。

20行目から各種毒性試験結果について記載しており、オキシポコナゾールフマル酸塩投与による影響は主に体重増加抑制等、肝臓、重量増加であったり、小葉中心性肝細胞肥大等に認められたという記載案にしております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったという案でございます。

23行目から暴露評価対象物質に関する記載でございます。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として認められたもののうち、24行目ですが、「代謝物B、C、L」その後、当初の事務局案では、「及びV」としておりましたが、中山先生から、Yについて記載がないのではないかと御指摘をいただいております。修文を行っております。

代謝物B、C、L及びYはラットにおいて認められ、代謝物T抱合体はラットで認められていないが、代謝物Tがラットにおいて認められているとしております。代謝物Uについて、ラットにおいて認められておりますが、オキシポコナゾールフマル酸塩に比べて急性毒性が強く、作物残留試験の結果、オキシポコナゾールフマル酸塩より残留値が高く認められる場合がある。以上のことから、農産物中の暴露評価対象物質をオキシポコナゾールフマル酸塩、オキシポコナゾール及び代謝物Uと設定する案としております。

49ページ34行目からADIに係る記載でございます。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の3.0 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.03 mg/kg体重/日をADIと設定する案としております。

また、ARfDに関しましては、50ページ3行目からの記載でございます。オキシポコナゾールフマル酸塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値としまして、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量20 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.2 mg/kg体重/日をARfDと設定する案としております。

食品健康影響評価は以上となります。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

中山先生から修文をいただいておりますが、これで正しいと思いますので、よろしいかと思っております。

暴露評価対象物質の記載で、代謝物Uはラットにおいて認められているが、オキスポコナゾールフマル酸塩に比べて急性毒性が強いと書いてあるのですけれども、それほど強くないようにも思えるのですが、先生方、御確認いただけますか。

33ページに原体の急性毒性の試験があって、35ページに代謝物Uの急性毒性試験の結果がありまして、マウスで比較すると、原体のほうは雄が1,070、雌が702で、代謝物Uは雄が590、雌が640で、数字上は多少強いという感じですが、これはどうですか。強いと言っていいのですか。

高木先生。

○高木専門委員

若干強いですが、私はほとんど同程度のように思います。

○小野座長

美谷島先生はどうお考えですか。

○美谷島座長代理

このくらいの差でしたら、5倍も10倍も違うわけではなくて、死亡発現の用量で見ても雌は同等、雄は2倍程度かなというところであえて書く必要はないかと思いました。

○吉田（緑）委員

うちはこういうルールが、ガイダンスを作って急毒だけで決めています、申しわけないけれども、多分世界中で急毒で代謝物と親化合物を比較しているような国はもうどこもなくて、急毒だけだと確かにそんなに変わらないのですけれども、これは親からすぐ次に行く比較的すぐの代謝経路にある代謝物でもありますし、プロファイル自体がわかりません。ただ、遺伝毒性のAmesは陰性であるというそれ以外の情報はないですね。

それで、この間のEFSAのワークショップとかでもありましたけれども、やはり、比較的量がでてくることをどう見るかということ、本日に関しては先生方にも考えていただけるとありがたいかと思っております。

○小野座長

私は、暴露評価対象物質とすること自体はそうすべきだと思うのですが、強いと書かれるとどうかと思ったということで、ここの急性毒性が強いという記載をなくすと何か問題がありますか。

○横山課長補佐

このものは親より残留量が多いという点を考慮しても、暴露評価対象物質ということで御判断は変わらないかと思っておりますので、削除しても問題ないと思っております。

○小野座長

そういうことであれば、急性毒性の話ではなくても暴露評価対象物質になるということ

なので、もし御同意いただければ、急性毒性が強いという部分の記載は削除したいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

では、急性毒性に関しての話は削除をお願いします。

これで審議終了しますが、追加で何かコメント等はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、本日の審議を踏まえ、オキシポコナゾールフマル酸塩の一日摂取許容量(ADI)につきましても、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である3.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.03 mg/kg体重/日。また、急性参照用量(ARfD)につきましても、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である20 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.2 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)

○小野座長

一部記載について、生殖の先生方に事務局から確認をお願いしたいと思いますが、それ以外の部分、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案は生殖発生毒性の先生方に御確認いただくということで、よろしくをお願いいたします。

そのほか日程でございますが、本部会は、次回は1月30日水曜日、幹事会につきましても、12月12日水曜日、1月25日金曜日の開催を予定しております。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかに何かございませんでしょうか。ありませんでしたら、本日の会議はこれで終了させていただきます。ありがとうございました。

以上