

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第7回会合議事録

1. 日時 令和3年1月15日（金） 14:00～16:03

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（ウニコナゾールP）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）

浅野座長、平塚座長代理、稲見専門委員、篠原専門委員、田中専門委員、
中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

堀本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
中井専門官、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、河野技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 ウニコナゾールP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 食品安全委員会での審議等の状況

机上配布資料 ウニコナゾールP参考資料（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7回農薬第二専門調査会を開催いたします。
先生方にはお忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

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、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員9名、専門参考人1名に御出席いただく予定でございます。稲見先生は30分程度遅れて参加されると御連絡をいただいております。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、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

皆さん、本年もよろしくお祈りいたします。

それでは、議事を進めていきたいと思っております。

本日の議題は農薬（ウニコナゾールP）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、よろしくお祈りいたします。

事務局より、資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密または企業の知的財産については、漏らすことのないようお願い申し上げます。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてウニコナゾールP農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー、

資料4として食品安全委員会での審議等の状況。

また、机上配布資料を2点御用意しておりまして、机上配布資料1が主な審議事項以外にいただいたコメント、机上配布資料2が慢性毒性/発がん性併合試験の肝臓の所見の発生状況をおまとめした資料でございます。

また、議事次第ですけれども、赤池先生を出席のほうに記載しておりますが、急遽御欠席との御連絡がございましたので、修正の上、ホームページで公開させていただきます。

資料について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。先生方、よろしいでしょうか。

机上配布資料2は、午前中にメールでお送りさせていただいております。届いていないでしょうか。御確認をお願いできればと思います。万が一、届いていないようでしたら、チャット等でお知らせいただければと思います。

また、本日はWeb会議形式で行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時の内容ですが、御発言をいただく際は、まず、お手元の意思表示カード

の「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能もございましたので、そちらを使用して挙手いただければと思います。

事務局または座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始いただき、発言の最後に「以上です」と御発言をいただき、マイクをオフにいただければと思います。

3点目、接続不良時の内容ですが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合は、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックしていただくと、オン・オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、チャット機能を使用して状況を御連絡してください。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

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。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

それでは農薬ウニコナゾールPの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○中井専門官

それでは、お手元に資料2をお願いいたします。農薬評価書ウニコナゾールP第2版の案でございます。

ウニコナゾールPは植物成長調整剤です。ジベレリンの生合成阻害により矮化作用を示します。今回、トマトへの適用拡大申請がされています。

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

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の先生方から様々な御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

では、農薬評価書案の表紙を御覧ください。

まず、表紙のボックス内、【事務局より】にて御説明させていただいておりますが、今回はトマトの適用拡大に係る評価依頼に関して、第2版の評価をお願いするものです。また、急性参照用量の設定についても御検討をお願いいたします。

今回、新たに提出された試験は、作物残留試験となります。ADI設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、最小毒性量で肝重量増加及び肝細胞肥大が認められていますが、同用量で肝細胞空胞化等が認められていることから、各試験において肝肥大ガイダンスに沿った見直しを行いませんでした。

3ページ、審議の経緯の第2版関係を御覧ください。2020年11月に、今回の適用拡大に関し、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。

7ページ、評価対象農薬の概要について記載してございます。ウニコナゾールPの用途は植物成長調整剤でございまして、構造式は28行目のとおりでございます。

開発の経緯のところに記載してございますが、8ページ目に、この化合物には異性体が存在しまして、ウニコナゾールPのほかの異性体は、42ページの別紙1に記載してございますが、上から (*E*) - (*R*) 体、(*Z*) - (*S*) 体、(*Z*) - (*R*) 体の3つでございます。

9ページから安全性に係る試験の概要となります。

まず、動物体内運命試験でございます。9ページ中ほどのボックスを御覧ください。【事務局より】に記載しておりますが、動物体内運命試験について、今回新たに追加された試験成績はありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、記載順を吸収、分布、代謝、排泄に修正する記載整備を行い、AUC及び吸収率のデータを追記しました。

9ページの下ボックスを御覧ください。平塚専門委員より御意見を頂戴しております。表1の表中の0から24時間のAUCの数値の一部が、農薬抄録の数値と異なっていました。何らかの意図で修正したのかもしれませんが、念のために、修正しておりますというコメントをいただいております。

【事務局より】のところに記載してございますが、先生からコメントをいただいておりますとおおり、数字を丸めて記載してございまして、便宜的に評価書内では有効数字3桁となるように記載させていただいているところでございます。

10ページの(2)分布につきまして、篠原先生より、農薬抄録の参照ページについて修正をいただいております。ありがとうございます。

動物体内運命試験については以上でございます。

続きまして、植物体内運命試験でございます。

12ページの中ほどのボックスを御覧ください。植物体内運命試験について、今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従いまして、植物ごとに項目を分けて記載しております。

野村専門委員より、1,2,4-トリアゾールに関するコメントをいただいております。まず1点目は、稲の玄米中の1,2,4-トリアゾールについてです。高濃度処理水中で栽培した稲

の玄米における1,2,4-トリアゾール抱合体の量が気になりました。それに関しては、申請者は1,2,4-トリアゾール標識体固有の代謝物が胚に移行しやすかったことに起因していると推察されると抄録の中で説明していますが、フェニル標識体では代謝物の1,2,4-トリアゾール抱合体が検出できていないだけと考えるのが正しいのではないかと思います。参考資料にトリアゾール共通代謝物の毒性試験があるので、これまでの審議で議論はされたのだと思いますが、玄米中の1,2,4-トリアゾール抱合体のTRRに関しての追記は必要ないでしょうかと、との御意見を頂戴しております。

ボックスの下の【事務局より】のところ御覧いただければと思います。玄米中の1,2,4-トリアゾール抱合体のTRRに関して追記は必要ないでしょうかという御意見について、1,2,4-トリアゾールが検出された高濃度処理水中で栽培した稲については、13ページの11行目以降に評価書案として記載してございますが、ここに地上部と玄米中の各代謝物の濃度を追記する案を作成させていただきました。こちらについて御検討いただければと思います。

野村先生からはもう一点、トマトに関しても御意見を頂戴しております。今回はトマトへの適用拡大の申請とのことですが、トマトにおけるトリアゾール標識体を用いた体内運命試験のデータはありません。さらに、追加された残留試験において、トマト果実ではトリアゾール抱合体は分析していません。しかし、トリアゾール共通代謝物の毒性試験により、トリアゾール系化合物ではその代謝物を問題にする必要がないということになっているのであれば、このままで異論はありませんと御意見を頂戴しております。この点につきましても、御議論いただければと考えております。

植物体内運命試験は以上になります。

続きまして、14ページの31行目からが環境の試験になります。いずれも今回、新たに追加されたデータはございません。また、コメントについても特段いただいておりません。

17ページからが作物残留試験でございます。今回、トマトの作物残留試験が追加されましたので、別紙3に追記しております。また、推定摂取量を計算しました。

具体的には17ページの20行目から作物残留試験となりますが、今回追加されたトマトの残留値でございますが、定量限界未満でございましたので、18ページの2行目からの最大残留量の記載に変更はございません。

なお、分析対象化合物について、以前はウニコナゾールPとのみ記載してございましたが、この分析値には異性体の (*E*) - (*R*) 体が含まれることから、17ページの22行目を事務局にて修正させていただいております。

18ページ(2) 推定摂取量のところを御覧ください。今回、新たに追記をしてございます。事務局修正のところ、ばく露評価対象物質について追記をしてございますが、こちらは、清家先生よりばく露評価対象物質についてコメントをいただいております、それを踏まえた修正を追記してございます。ばく露評価対象物質については、食品健康影響評価のところを御説明したいと思います。

続きまして、25行目からが後作物残留試験になります。作物残留試験と同様に、分析対象化合物に関する修正を行っております。

作物残留試験等につきましては以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、最初の動物体内運命試験の9ページのところまで戻っていただきまして、動物体内運命試験に関しましては追加のデータ等はありません。平塚先生から数字の問合せがありましたけれども、事務局の今の説明で有効数字3桁になるような丸め方をしていることで、平塚先生、これでよろしいでしょうか。

○平塚座長代理

平塚です。

結構です。

○浅野座長

あと、10ページの分布のところでは、篠原先生に修文いただいています。動物体内運命試験につきまして、平塚先生と篠原先生から追加のコメントありますか。

○篠原専門委員

ございません。

○平塚座長代理

ありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、12ページの植物体内運命試験のところに行きたいと思います。12ページの3行目からのボックスのところ、野村先生からコメントいただいています。これは、野村先生のコメントに従いまして事務局から修文をしていただき、ボックスの中に書いてありますけれども、野村先生、この辺いかがでしょうか。

○野村専門委員

野村です。

もう一度説明したほうがいいかなのですけれども、事務局の説明のとおりなのですが、これは第2版ということで、どこまで指摘する必要があるかというところの判断がこちらではできなかったのも、事務局に投げた感じなんです。それで、修正いただいたことですので、この修正案で私はいいと思っています。

もう一度詳しい経緯を説明したいのですけれども、13ページの13行目に出てくるのですけれども、1,2,4-トリアゾール及びその抱合体が検出されたというところで、私は1,2,4-トリアゾールの存在がすごく気になっていまして、なぜかという、13ページの12行から14ページに出てくる植物体中で確認された化合物は未変化体が最も多くというのですけれども、これは茎葉部においてなのです。実は、玄米、稲の可食部において最も代謝物と

して検出されているのが、この1,2,4-トリアゾール抱合体なわけです。なので、これをしっかりとどのぐらい検出されたかという量を書いておくのが評価書としては正しいのではないかと思います。それがばく露評価対象化合物になるかどうかというのはまた別の話だと思います。

実際には稲の運命体内試験は、フェニル標識体とトリアゾール標識体で行われています。そのデータを見る限りは、トリアゾール標識体を使った実験データにおいて、代謝物の検出の量が極めて胚に蓄積しているというデータが見てとれるのです。それは抄録のほうで見られるのですけれども、胚なので、胚を除くような精米をしっかりとすればいいというような問題もありますけれども、大量にたまっているところがすごく気になりました。

抄録のほうでトリアゾール標識体の特異的に移行したのではないかということが説明されていますけれども、標識部位によって移行が変わるということではなくて、トリアゾールに標識したから検出されたというデータだと思います。

胚で蓄積している代謝物は何かというのは、実は分析していません。高濃度で代謝させたもので検出がされていて、それが1,2,4-トリアゾール抱合体だったということが分かったようです。

では、適用拡大されたトマトではどうなのかというと、トマトではフェニルだけしか標識していないので、果たしてトリアゾール抱合体がどれだけ検出できるかというのは疑問だと。リンゴのほうもフェニルだけしかやっていない。小麦はどうなのかというと、小麦はフェニルとトリアゾールの標識体でやっていて、これは葉面処理なのです。葉面処理すると玄米への移行はどうも1%以下なので問題ではなくて、1%移行した代謝物の中にトリアゾール抱合体があるかどうかは分析していないので分かりませんが、玄米のほうで1,2,4-トリアゾール抱合体が大量に蓄積したのは、もしかしたら水稻という稲の特徴的な栽培法なのかなというところにも鑑みないといけないかなと思っています。

いずれにせよ、1,2,4-トリアゾール抱合体の扱いをもう少し慎重にしたほうがいいのではないかとということで、作物残留試験を見ると、ほとんどの残留試験のデータは1,2,4-トリアゾール抱合体を見ていないのです。見ているものに関しても、未変化よりも検出限界、定量値限界以下ですけれども、それよりも多いように定量されている感じなので、その点でもう少し慎重に扱うべきと思いました。というのが僕の考えで、しっかりとこの量をどれだけたまっているかというところを書いたほうがいいのではないかとということで事務局に御提案いたしました。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

その後、先生のコメントのところ、「トリアゾール共通代謝物の毒性試験により」というところがありますよね。後半の御意見のところ。

○野村専門委員

これも気になったので、この農薬は阻害剤としていろいろと開発がありますから、トリアゾールの共通代謝物の毒性はどうなのかというところで、これまでも御議論があったのだと思うのです。それで、トリアゾール系農薬評価における参考資料として取りまとめの資料があるということは、1,2,4-トリアゾール抱合体については慎重に扱っていたのだと思います。

見る限りは、ウニコナゾールPと同等かちょっと低いかというものなので、これを毒性試験の専門家の先生たちがどうこの評価書で取り扱うかというところだと思います。

参考資料で最後のほうに、共通代謝物の1,2,4-トリアゾール自体の毒性の評価はされて取りまとめてあります。ADIが0.2 mg/kg体重/日です。ARfDが0.3 mg/kg体重ということで今回ウニコナゾールPとはそれほど大きくは変わらないのか、もしくはARfDは少し高いぐらいですかね。どうでしょう。

○浅野座長

これは、前回の初版とか過去のディスカッションのときにもトリアゾール共通代謝物の毒性については議論されたと思うのですけれども、その辺のところでも事務局から何か追加のコメントはありますでしょうか。

○横山課長補佐

トリアゾール化合物につきましては、野村先生からも御説明いただきましたとおり、参考資料のとおり、トリアゾール共通代謝物という情報の取りまとめを行っていただいております。ただし、データパッケージとしては、有効成分の評価に当たり評価書に記載する項目のうち、参照できなかった資料もございまして、ADI、ARfDは設定していただいております。先ほど野村先生から御説明いただいたのは、JMPRのほうで評価されたADIとARfDの値となるかと思っております。

トリアゾール化合物につきましては、代謝物としてトリアゾール系の代謝物ができるのですけれども、こういった毒性の情報はおまとめいただいておりますので、各剤、トリアゾール系の化合物を評価いただく際に、親化合物の毒性と比べてどうかというところを見ていただいて、さらにあとは残留の程度を御覧いただいた上で、ばく露評価対象物質にするかどうかという点については個別に判断いただいているところでございます。

おおむね毒性の弱いようなものですので、これまでトリアゾール系の代謝物がばく露評価対象物質になった前例はございません。

また、今回の剤ですと、1,2,4-トリアゾールが検出されるようですが、多くが抱合体になっているという情報もあるかと思っております。抱合体となった場合はより極性が高まるというか、吸収しにくい状態になるかと思っております。そういった点ですとか、そもそもこの剤は、作物残留試験で御確認いただきますと、必ずしも1,2,4-トリアゾール体抱合体を全て測っているわけではありませんが、全体的にあまり農薬として残っていないという状況も御考慮いただいた上で評価いただければと思います。

補足は以上になります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

以上のように、この部分で評価書のトリアゾールの共通代謝物の毒性試験について取り立ててまた書き起こすことは必要ないのではないかと考えておりますけれども、野村先生に御指摘いただいた濃度については、事務局案どおり加えていくという形でよろしいでしょうか。野村先生、よろしいですか。

そうしましたら、あとは、事務局から説明があったところで、17ページ、18ページのところに異性体加えられています。この部分もまた健康影響評価のところの記載ぶりと併せて確認したいと思いますけれども、そのほか、土壌とか作物残留試験等々で、先生方から追加のコメント等はございますでしょうか。大丈夫ですか。

ないようですので、そうしたら毒性試験のほうに進んでいただいでよろしいですか。

○中井専門官

かしこまりました。

それでは、19ページからが毒性試験になります。

毒性試験につきましても、今回、新たに追加されたデータはございません。ADIは設定済みですが、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記してございます。赤池先生からは、特段のコメントはありませんといただいております。

19ページ、一般薬理試験でございます。一般薬理試験のマウスの一般状態・運動量の試験において、500 mg/kg体重以上で体姿勢の変化、歩行失調、1,000 mg/kg体重以上で死亡例がみられております。

20ページに急性毒性試験について記載してございます。急性毒性試験では、ラットのLD₅₀が雌で430 mg/kg体重、200 mg/kg体重以上の雌雄で自発運動減少、歩行失調、280 mg/kg体重以上で雌雄ともに死亡例がみられています。

21ページはマウスでございますけれども、LD₅₀が雄で3,600 mg/kg体重、250 mg/kg体重以上の雌雄で自発運動の減少、歩行失調、1,400 mg/kg体重以上で雌において死亡例がみられております。

マウスの無毒性量に一般薬理試験と急性毒性試験のほうで少し開きがございますが、後ほど急性参照用量の御議論をいただく際に、その点も御確認いただければと思います。

22ページをお願いいたします。眼・皮膚に対する刺激性及び感作性の試験にございますが、こちらについては特にコメント等をいただいでございません。

22ページの9行目からが亜急性毒性試験でございます。その上のボックス内に記載してございますけれども、事務局より2点、お問い合わせさせていただいております。

混餌投与試験において、投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少を伴っている場合には、摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。この点について御検討をお願いします。具体的には、ラットの90日間亜急性毒性試験、ラットの2世代繁殖試験についてでございます。

2点目といたしまして、最近の評価書に合わせ、混餌投与試験における平均検体摂取量を各試験における無毒性量等の記載に基づき追記しました。

この2点に関しまして、浅野先生、豊田先生、藤本先生よりお返事をいただいております。①については御了承をいただいております。②につきましても浅野先生より、御了承いただいております。

22ページの90日の亜急性毒性試験でございますが、肉眼所見の肝腫大を削除するという修正を行いました。

この点に関しまして、23ページのボックスの中を御覧ください。事務局より1点、この件に関してお問い合わせをさせていただいております。

1,000 ppm以上投与群の雌雄で認められた肝腫大について、肉眼所見のため最近の評価書では削除しているところです。一方、再度、抄録等を確認したところ、病理組織学的変化として小葉中心性肝細胞混濁腫脹及び細胞質内空胞化が検体投与の影響として報告されています。最近の評価書の記載ルールに沿って肝腫大を削除した場合に、肝臓の器質的な変化は認められたことが分からない記載となるため、扱いについて御検討くださいとお問い合わせをさせていただいております。

これに関しまして、浅野先生、藤本先生より、肝腫大を削除し、病理所見を追記、豊田先生より、同じく肝腫大を削除し、肝細胞の混濁腫脹及び細胞質内空胞化を追記するのがよいと思いますとコメントをいただいております。

追記する病理変化の表現について御検討をいただければと思います。

続きまして、23ページの90日のイヌの試験につきましては特段、修正やコメント等はありません。

亜急性毒性試験については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず、急性のところでは、18ページからの19、20のところに表がありますがけれども、一般薬理、急性毒性試験のところでは、特にコメントはないのですけれども、藤本先生からこの部分で特に追加のコメントないですね。大丈夫ですか。

○藤本専門委員

藤本です。

ありません。

○浅野座長

そうしましたら、22ページのところに行きたいと思います。

22ページの最初の亜急性毒性試験全般に関しまして、混餌投与試験については、摂取量の減少といういつものパターンですね、摂餌忌避が考えられる可能性があるものについては、ARfDのエンドポイントとしないということにつきまして、先生方からの御了解を得ています。

そして、22ページの18行目の肝腫大は肉眼所見ですので削除ということで、これも毒性の先生方から同意を得られているところです。あと病理所見としては、小葉中心性というのは加えたいので、肝細胞のというのは、自分の最初に掲示したものでは肝細胞がダブりますから、肝細胞の小葉中心性混濁腫脹及び細胞質内空胞化というので、肝細胞を1個除きたいのですが、よろしいですか。肝細胞の肝細胞になってしまうので、どちらも肝細胞の腫脹と空胞化の両方にかけるために「肝細胞の」を入れて、小葉中心性混濁腫脹及び細胞質内空胞化という形に、報告書の原文を生かしていきたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

では、そうさせていただきます。事務局、よろしくお願いいたします。

○中井専門官

かしこまりました。

○浅野座長

そのほか、急性毒性試験、亜急性毒性試験で追加のコメント等がありますか。藤本先生、いかがですか。大丈夫ですか。

○藤本専門委員

藤本です。

ありません。

○浅野座長

中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

ちょっと部外者なのですが、23ページの枠内の話で、肝細胞の小葉中心性混濁腫脹及び細胞質内空胞化にされるということなのですけれども、そうすると、細胞質内空胞化も小葉中心性ということですか。多分それでいいと思うのですけれども、そうですね。

○浅野座長

病理所見の内容としては、混濁腫脹に小葉中心性がかかります。

○中塚専門委員

細胞質内空胞化はどこら辺かというのが分からないわけですか。全体ということですか。

○浅野座長

そうですね。

○中塚専門委員

そうすると、浅野先生の最初のコメントに書かれているもののほうがどちらかというと。小葉中心性が両方にかかるか、片方にかかるかというのがちょっと分かりにくいのです。

○横山課長補佐

事務局です。

そうしましたら、小葉中心性は肝細胞混濁腫脹の後ろに括弧で入れましょうか。

○浅野座長

そうですね、そうするといいですかね。

病理の者からいうとどちらでもいいと思ってしまうのですけれども、分かりにくくなってしまふなら。

○横山課長補佐

吉田委員、お願いします。

○吉田（緑）委員

単に混濁腫脹及び肝細胞質内と入れればいいだけですよね。

○浅野座長

そうですね。

○吉田（緑）委員

それだけを言いたかっただけです。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

及びの後に肝細胞空胞化でいいのではないですか。肝細胞空胞化にします。中塚先生、それだったらよろしいですよ。小葉中心性肝細胞混濁腫脹及び肝細胞空胞化という所見にしたいと思います。よろしいですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

では、次は慢性毒性試験をお願いいたします。

○中井専門官

かしこまりました。

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験に参ります。

24ページ14行目の2年間慢性毒性/発がん性試験のラットについてでございます。こちらはADIの設定根拠となっている試験でございます。ここに关しまして、26行目、27行目のところに、200 ppm以上投与群の雌雄では、肝細胞肥大、肝細胞空胞化がみられたと記載してございます。

この肝細胞空胞化について、親委員の先生からADIの設定根拠となっているので、念のため確認をお願いしたい旨の御意見がございました。前回の評価以降、今回の審議までに、肝肥大ガイダンスが作成されたことを受けまして、肝臓の所見を精査する観点で念のため御確認をお願いできればと考えております。

本日の午前中に追加でお送りしました机上配布資料2を御覧ください。

このラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験につきまして、抄録にございました病理組織学的所見の総括表から、肝細胞肥大、肝細胞空胞化のキーワードでそのまま抜粋してございます。上のほうに主群、下のほうに副群を記載してございます。こちらを参考にさ

れまして、御確認をいただければと思います。

32行目からが18か月のマウスの発がん性試験でございます。こちらにつきましては、肉眼所見の削除を行っております。

慢性毒性試験につきましては以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

慢性毒性試験につきましては、全ての試験でまず肉眼所見を削除したというところはいいと思います。それから、24ページの14行目の2年間慢性毒性/発がん性併合試験のところです。これが机上配布資料2として今日、送っていただいたものになりますけれども、ここを見て、群が全て分けられていて、主群全動物、主群104週、それから、副群で52週、5群の計画と殺、この辺を総合して見ていきたいと思うのですけれども、これは重版ということもあるのですけれども、肝臓に関しましては毒性の評価というのがまた定義が変わっておりますので、もう一度確認をしていきたいと思います。

雌のほうでは空胞化というのが毒性としては取れるという内容だと思います。ただ、肥大しているだけでは、ほかの毒性パラメータがないと適応性変化になりますので、この部分というのを中心に見てみたいと思うのですけれども、雌のほうでは、全ての動物の群で、40 ppmと200 ppmの間で肝臓に対して空胞化というのが多くなっているのかなと。特に52週の経過では有意差もついていますし、これで無毒性量40 ppmということでもいいと思います。

一方、雄のほうがちょっと弱い感じですね。雄のほうでは、空胞化については、この机上配布資料の上の3つに関しては40 ppmと数値は変わっていません。変わっているのが52週だけということで、それがちょっと雄のほうでは弱い数値になるのかなというのも考えられますけれども、藤本先生、この辺を鑑みてどうですか。

○藤本専門委員

浅野座長がおっしゃるとおりで、それ以上はこの表だけ見てもなかなか言えなくて、雄については、確かに200 ppmを取るということはちょっと難しいかなと見てとれます。ただ、これは現実にはどのようになっていたのですか。

○浅野座長

現実には、雄のほうも肝毒性は40 ppmで無毒性量となっております。40 ppmのときの検体摂取量というのが雄で1.64 mg/kgですよね。雌で2.1 mg/kgはちょっと多いのです。だから、例えば雄を40 ppmを無毒性量にした場合には、2.17 mg/kgというのでADIが考えられますので、若干ADIの値が大きくなる感じですね。

○藤本専門委員

もしかしてこれは私がいたところではなかったかと心配になってきましたけれども、初版でどういう議論があったのか分からないけれども、この表だけを見ると、確かに雌雄というのはちょっと言いにくいなという気がいたします。

以上です。

○浅野座長

分かりました。

そうしますと、雌のほうの無毒性量は40 ppmのまま、雄のほうは1段階上げてもいいのではないかという御意見ですか。

○藤本専門委員

そうなります。

○浅野座長

そうすると、ADIの設定根拠となる最小無毒性量が変わってきますよね。そうすると、2.17 mg/kg体重/日というのがADIの設定根拠になるわけですか。

○横山課長補佐

事務局です。

今、御覧いただいている併合試験の無毒性量としては2.17 mg/kg体重/日になるのですが、38ページを御覧いただいてもよろしいですか。ちょっと先のほうまで飛んでしまうのですが、イヌの試験がありまして、1年間の無毒性量が2 mg/kg体重/日というのがあります。丸め方の問題もあるのですが、2 mg/kg体重/日という数字がありますので、こちらの数字を採用いただくことになるかと思えます。

○浅野座長

そうですね。

重版ということもあって、このままでいいのかなと思いましたが、改めて見直してみても、藤本先生の御意見を伺ったり、吉田先生の御指摘もあつたりして、よく考えると、そんなに大きく変わる数字ではないのですけれども、ここはしっかり見直したところも、肝臓に関しては特に判定基準が変わっていますので、これを反映してもいいのかなとは思っています。

そうすると、2 mg/kg体重/日というのがイヌのほうの試験で無毒性量のADIの設定根拠になりますよね。そういったことでADIを変えても大丈夫なのでしょうか。もしこれでお認めいただけるのであれば、2年間のラットの試験に関しましては、雄の40 ppmというのを無毒性量として取ると修正してよろしいでしょうか。藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

藤本です。よろしいですか。

おっしゃるとおりだと思うのですが、先生のおっしゃるようにちょっとエクスキューズとしては、肝肥大についてのガイドラインの見直しがあったということなのですが、見直しがなくても、肝肥大だけ見てもそういうふうには取らなかつたはずで、どうして取ってしまったのがちょっと気にはなるのですが、単にあまり見ていなかっただけなのではないでしょうか。そこを一応確認いただいて、最終的な御決定をいただけるほうがいいのかなと思えます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

すなわち雄のほうでも、200 ppmを毒性量としたというところの記録というお話、そういうディスカッションがあったかどうかというのがもし分かれば、お願いできますか。

○横山課長補佐

事務局です。

念のため議事録を確認いたしました。個別の例数を挙げて、何例なので毒性にする、何例なのでしないというような議論ではなくて、この試験はこの用量でこういう所見が出ているので毒性量は幾つですねという確認がされているようでした。

○浅野座長

それにしても、やはり藤本先生がおっしゃるように、ここで毒性というのは厳しいですよ。よろしいですか。

では、ここは精査した結果ということと、新たな指標、評価基準というのを加えたということで、ちょっとADIが上がってしまうのですけれども、微妙な差ですので、ここは適切に評価したということで、2年間の慢性毒性/発がん性試験に関しましては、雄の無毒性量を1段階上げたいと思います。お願いいたします。

○横山課長補佐

評価書のまとめ方に関連して確認させてください。

肝細胞肥大のほうは、所見だけでも、適応性変化にするのか、これも例数を見るとともと取らなくてよかったと判断するのか、そこの御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

分かりました。

基本的に肝細胞肥大だけだと毒性にはならないという取り決めです。ですから、これが、200 ppmのところの主群で1例ありますけれども、やはり空胞化というところで、差があるところで見えていくというのが適切だと思います。

○横山課長補佐

すみません、説明が悪かったです。

適応性変化と判断いただいた場合、肝細胞肥大は毒性にはならないのですけれども、その場合は、肝肥大のガイダンスに沿って考えたら、適応性変化だと考えられたのでと記載していただいているところでした。単にまとめ方の問題ではあるのですけれども、今、空胞化は所見の発生頻度から検体投与の影響ではないと御判断いただいたと思うのですけれども、肝細胞肥大のほうは投与の影響であるのかどうかというところを、念のため、もう一度御確認をお願いします。

○浅野座長

肝細胞肥大は、投与の影響とか何とかというよりも、適応性変化ではないですか。今までの記載の仕方も、適応性変化が考えられたという言い方ではないですか。

○横山課長補佐

そうです。投与の影響で例数が増えたけれども、毒性ではなかったという判断をしてもらうのか。そもそも例数も増えていないという判断をするかで評価書の書きぶりが変わりますので、お伺いした次第です。

○浅野座長

肥大に関してですね。

○横山課長補佐

吉田委員から挙手があります。

○吉田（緑）委員

吉田です。

内容を確認させてください。今、事務局が先生方にお尋ねしたのは、200 ppmの雄の小葉中心性肝細胞肥大の所見についてですか。

○横山課長補佐

そのとおりです。

○吉田（緑）委員

そうですね。1例ですよ。

そもそもこの1例が投与の影響かどうか微妙なのでというので、事務局からお尋ねされたということによろしいですね。

○横山課長補佐

初版の書きぶりでは、肝細胞肥大も投与の影響としていますので、200 ppmの雄も投与の影響という記載ぶりとなっていますので、今回はそこを直していくわけですよ。それに当たって判断を記載していく必要がありますので、念のためのお伺いです。

○吉田（緑）委員

私が伺いたかったのは、最初に事務局からのお尋ねは、今回は肥大に関する見直しをしませんでしたということで、そもそもこの1例は影響かどうかということをもまず判断してということですよ。しつこいようですよけれども、どちらなのですか。

○横山課長補佐

事務局から見直しをしなかったと申し上げたのは、200 ppmがLOAEL所見なのですけれども、雌雄とも肝細胞空胞化がありまして、空胞化は肝肥大ガイダンスに照らした場合でも毒性影響ですので、これがある以上は肝肥大のガイダンスに沿って肝細胞肥大について見直す必要がないと、そのときは考えた次第です。

ただ、今、雄の200 ppmについては、空胞化は増えていないと御判断いただきましたので、そうしましたら、この雄の200 ppmの肝細胞肥大はどちらなのかということをお決めいただきましたら、それに合わせて文章を作成いたします。

○浅野座長

分かりました。

では、これは例数としても増えていないという判断のほうが適切ですよね。増えていないという形で作っていただけますでしょうか。雄の200 ppmに関しては、肝細胞肥大も肝細胞空胞化も毒性判断できるほど増えていない。肥大だけだともちろんないのですけれども、数も増えていないという判断でよろしいかと思えます。これでよろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○浅野座長

ほかに、慢性毒性試験のところコメントはありますでしょうか。藤本先生、大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、生殖発生毒性試験に進んでください。

○中井専門官

続きまして、25ページ17行目、生殖発生毒性試験に参ります。

18行目の2世代繁殖試験のラットにつきましては、肉眼所見の削除を行っております。

続きまして、26ページ4行目、ラットの発生毒性試験に参ります。こちらに関しまして、事務局より2点をお問い合わせさせていただいております。

①ですが、母動物において投与開始から最初の体重測定時点である妊娠9日に、50 mg/kg体重/日投与群で摂餌量の減少、25 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められました。摂餌量の変化は、対照群プラス1 gに比べて、50 mg/kg体重/日投与群でマイナス3 gの有意差のある減少でした。一方、体重の変化は対照群プラス10 gに対しまして、25 mg/kg体重/日投与群ではプラス6 g、50 mg/kg体重/日投与はプラス0 gと、体重の減少がないことからARfDのエンドポイントとしませんでした。有意差のある増加量減少であることから、扱いについて御検討くださいと記載させていただいております。

②につきまして、胎児については、25 mg/kg体重/日以上投与群で認められた14肋骨の発生頻度増加をエンドポイントとしました。御検討くださいと記載させていただいております。

これに対しまして、田中先生、堀本先生より、①についてエンドポイントにしない案に御同意いただきまして、②につきましてはエンドポイントとする案に御同意をいただいております。

続きまして、16行目のウサギの発生毒性試験でございます。こちらに関しましても、27ページの4行目の後ろのボックス内でございますが、事務局より1点、お問い合わせをさせていただきます。

母動物の20 mg/kg体重/日投与群の体重増加抑制について、投与期間中の平均体重及び体重増加量に低値傾向が認められますが、いずれも統計学的有意差はなく、また投与初期

の増加量は対照群に比べて高値であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。このことについて御検討をお願いしておりました。

田中先生、堀本先生より、エンドポイントとしない案に御同意をいただいております。生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

生殖発生の25ページに関しましては、肉眼所見の削除ということでよろしいかと思いません。

26ページの事務局案のところでは、これは体重の減少また増加量減少の程度とかを見比べたところで、ARfDのポイントするほどの変化がないということで、①のほうは先生方から御同意を得られています。これについてはよろしいですね。

2番目の肋骨の発生頻度増加を含めて、田中先生からちょっとコメントいただけますか。

○田中専門委員

14肋骨の件ですね。

○浅野座長

まず1番目、最初のものもARfDのエンドポイントとしないというのはよろしいですね。

○田中専門委員

体重増加の件ですね。減少していないのでいいのではないかと思います。

○浅野座長

分かりました。

○田中専門委員

14肋骨ですね。

これは事実として出ているし、有意差がついているので、エンドポイントとするというので了解したということです。

以上です。

○浅野座長

分かりました。

堀本先生いかがですか。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、私も同じように①と②はこのままでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

この部分に関しては、中塚先生も御同意でよろしいですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

そうしましたら、26ページの四角の中は事務局案どおりということで進めてください。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、①と②は同意するのですけれども、何で僕のコメントは無視されているのですか。

○浅野座長

最初に「全て同意しています」とありますが、ほかにコメントがあったのですね。

○中井専門官

申し訳ございません。御紹介が漏れておりました。

中塚先生のコメントは、25ページの16行目と17行目の間のところに記載させていただいておりました。大変失礼いたしました。

○中塚専門委員

いや、そういうことではなくて、たたき台に、田中先生とか堀本先生みたいに僕もコメント書いているわけです。どうして僕のコメントを載せていないのか気になったのです。

○横山課長補佐

今、先生からいただいているファイルを再確認してございます。少々お時間いただければと思います。申し訳ございません。

○浅野座長

中塚先生のコメントが確認できました。

妊娠7日のデータがないのでARfDのという、この辺に書かれているコメントですね。

○中塚専門委員

そうです。①、②とも事務局案に同意するので全然いいのですけれども、どうして無視されたのかなということだけがちょっと気になって。

○浅野座長

これは単なる記入し忘れですよ。今、中井さんが天を仰いでいますので、多分そうだと思います。だから、中塚先生が理由を書いていたのが抜けていたわけですよ。これはやはり書いておいていただければと思います。

○中井専門官

事務局ですが、よろしいでしょうか。

大変失礼いたしました。中塚先生からいただいたコメントを御紹介させていただければと思います。

○浅野座長

お願いします。

○中井専門官

ラットの発生毒性試験に関して、①番につきまして、先生よりいただいたコメント御紹介いたします。投与翌日（妊娠7日）のデータがないので、ARfDのエンドポイントにす

るのは難しいと思います。ARfDのエンドポイントとはしないとする事務局案に同意しますといただいております。

②番につきましては、14肋骨は単回投与でも誘発し得ます。妊娠6日投与の影響とは思いませんが、ARfDのエンドポイントとする事務局案に同意しますといただいております。

○横山課長補佐

誠に申し訳ございませんでした。今後このようなことがないように、注意いたします。申し訳ございません。

○中井専門官

あと、ウサギについてもコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきま

す。
事務局からの問いかけに関しまして、ARfDのエンドポイントとしないという事務局案に同意します。そもそも毒性とも思いませんといただいております。どうもありがとうございました。

以上です。

○浅野座長

先生方、ありがとうございます。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、いいですか。

今、中塚先生のコメントが紹介されたので、ちょっと誤解しているのではないかと思うので、その辺のところをもう少し説明しておこうかなと思うのですけれども、妊娠6日に投与したときに出るのがARfDではなくて、要するにその期間中に1回でも投与したら出る所見をARfDのエンドポイントとするという理解をしてもらいたいと思います。

今のコメントだと、妊娠6日に投与ということと14肋骨のエンドポイントとは関係ないと理解してもらったほうがいいと思います。

以上です。

○中塚専門委員

了解しています。そういう意味でのコメントでした。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、26ページ、27ページの事務局の問合せに関しまして、3人の先生方から全て御同意いただけましたので、事務局案どおりとしたいと思います。先生方から追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫でしょうか。よろしいですか。中塚先生、よろしいですね。

次、遺伝毒性のところに進んでください。

○中井専門官

かしこまりました。

続きまして、27ページ6行目から遺伝毒性試験でございます。こちらにつきましては、新たに追加されたデータはございません。

29ページのその他の試験についても、新たに追加された試験はございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験のところでも先生方から特にコメントをいただけていませんけれども、森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

森田です。

私もコメントしましたし、稲見先生もコメントされたのですが、それがこの評価書に載っていないので、無視されたのかなと思ったら、机上配布資料には載っていたので、訳が分からないなと思っているのです。机上配布資料について説明していただければと思います。

○浅野座長

事務局からお願いします。

○中井専門官

段取りが悪くて大変申し訳ございません。

机上配付資料1を御覧ください。

こちらはいただいた御意見をおまとめしてございまして、今回追加された資料の部分ではないですが、評価書案や抄録等についての御意見をいただいております。次回以降、評価書を修正するような際に、確認が必要な事項として、記録を残しておきたいという趣旨でおまとめさせていただきました。

1点目が、森田先生から遺伝毒性試験の染色体異常試験の注釈の記載について、今、純度の違いを注釈で記載しているのですが、この記載は血清の有無についてとすべきと御意見をいただいております。

それから、ウニコナゾールPの純度や含量の数字につきまして、再度確認すべきとの御意見も頂戴しております。

稲見先生からも同様の御意見をいただいております。

また、田中先生からも御意見を頂戴してございまして、こちらに関しましては抄録の修正に関するものでございます。

机上配付資料1につきましては以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

これも踏まえまして、森田先生、評価書案については特になくて、今後という形ですか。ちょっとコメントをいただけますでしょうか。

○森田専門委員

別に今後ということは考えてなくて、間違えたということが不明なので私としてはコメントさせていただいたというのが正直なところです。

というのは、机上配布資料1に書きましたように、欄外に、そんな大きな影響があるわけではないのですけれども、染色体異常試験①は純度が75.4%、②は純度98.8%で新しい年度で実施されたと記載されているわけです。結果を見ますと、古い試験が弱陽性、新しい試験が陰性となっているのです。

この結果と注釈を見ますと、純度が低いから弱陽性、要するに不純物等々の影響があって陽性となったのではないかと通常は考えます。ところが、この試験はそういった純度のことを問題として2006年に新たな試験をやられたわけではないですね。農薬抄録を確認したところ、弱陽性とした試験は、染色体異常試験で血清を含んでいない培養液で6時間処理をした。そのことが結果に影響しているのではないかとということで、2006年に血清の入っている培地で試験をしたと記載されていました。

さらに、純度ですけれども、ここに書かれている純度98.8%というのは見た途端に気になりました。というのは、この評価書案の8ページですけれども、d体の含有量の高い(80%)化合物をユニコナゾールPとして開発したと記載されているわけです。そういう状況の中から、98.8%というのは何だろうと考えるわけです。

疑問が出てくるのは、純度と含有量の表記の違いが明確ではないということから、このコメントさせていただいた次第です。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしますと、これに対する回答というのは出ていないということですよ。

○森田専門委員

稲見先生からも御意見を伺ったほうがよろしいかと思えます。

○浅野座長

では、稲見先生、コメントをお願いいたします。

○稲見専門委員

私も純度と含有量という言葉が分からなかったというのが現状です。ただ、最終的に変異原性の有無ということに関しては、森田先生のおっしゃるとおりで、やはり血清の有無というところが大きく関与していると思います。

ただ、いまだに純度と含有量というのは全然違った意味合いだと思うので、そこら辺をどうするかというのは判断がつかなかったのです。

以上です。

○浅野座長

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

今、私が手を挙げる前に事務局から何かあるようでしたので、事務局の御説明の後で十分です。

以上です。

○中井専門官

事務局です。よろしいでしょうか。

先生からのコメントを踏まえまして、純度や含有量について確認をいたしました。そうしましたら、どうやら純度と含有量という言葉は様々に使用しているのですけれども、この数字はユニコナゾールPのみの数字のものと異性体を含めた数字のものと2種類の数字が混在していると考えております。

以上でございます。

○浅野座長

森田先生、これで分かりますか。

○森田専門委員

森田です。

何となくは分かりましたけれども、それにしても、欄外の1)の書き方は、結果の違いがどうしても純度に影響していると思えてしまいます。

○横山課長補佐

事務局でございます。

何度か御説明させていただいているのですけれども、重版の審議の際の評価について、改めてもう一度御説明させていただいてよろしいでしょうか。

重版剤の取扱いにつきましては、令和2年5月の農薬第一専門調査会で、調査審議における留意点についてというものを検討していただきまして、その内容につきましては第二専門調査会の先生方にも第1回開催の際に御説明させていただいたところでございます。

重版の審議に当たりましては、追加された試験に係る部分、急性参照用量が未設定のものについては急性参照用量にかかる部分、ガイダンスが整備され、新たに判断が必要な部分、例えば、先ほど御審議いただきました肝肥大の取扱いですとかばく露評価対象物質の設定に関しましては、前回の審議から今回の審議の間に考え方の整理を新たにさせていただいておりまして、考え方が変わっているというのですが、こういったものを中心に審議すると御検討いただきました。

そして、それ以外の意見につきましては、審議当日は、別紙として資料配付のみの対応とするが、議事録にはどういう御意見があったかということを残すこととすると御議論いただきました。と申しますのは、国内で登録がある農薬につきましては、再評価制度というものを農林水産省のほうで導入いたしまして、これから15年かけて順次、改めまして評価をしていただくということが予定されております。それに向けて重版の剤の審議について御議論いただいたものでございまして、今回の御意見につきましては、机上配付資料、別紙のほうにこういった御意見をいただいたということを残させていただきます、次回

の評価書の見直しの際に改めて確認するということがかかっているものでございます。

御確認、御検討をお願いできればと思います。

○浅野座長

今の事務局の説明で森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員

今回の評価書の見直しに検討するというのですが、今回の評価書見直しというのは、再評価で見直しをするということが考えられるという理解でよろしいですか。

○横山課長補佐

そのとおりです。

○森田専門委員

分かりました。

そういう方針なら、それでよろしくお願いします。

○浅野座長

稲見先生からも御同意いただきました。ありがとうございます。

先生方の疑問ももっともだと思いますので、今回の再評価のときにはその辺も併せてきちんと問合せしたいと思います。

ほかにその他の試験も含めて追加の御意見はありますか。大丈夫ですか。

そうしましたら、最後に食品健康影響評価につきまして、御説明をお願いします。

○中井専門官

かしこまりました。

31ページを御覧いただければと思います。最後、食品健康影響評価についてでございます。

主に3点ございまして、最初にばく露評価対象物質について、次に先ほど御議論のあったADIについて、最後にARfDについて御検討いただければと考えております。

1点目、ばく露評価対象物質に関する記載について、清家先生、野村先生からコメントをいただきました。その点につきまして御紹介いたします。

32ページのボックス内を御覧ください。本日御欠席の清家先生よりコメントをいただきました。植物体内運命試験の小麦において10% TARを超える代謝物が確認されています。TARなので扱いが難しいのですが、2006年の評価時のこの試験の取扱いについて、記録が残っていれば教えてください。例えば、(E)・(S)体から(Z)・(S)体への異性化は10%以下であることから、10% TRRを超えることはないだろうという判断をしたというのであれば同意しますといただいております。

それに対しまして、【事務局より】のところに記載させていただいておりますが、植物体内運命試験の小麦の10% TARを超える代謝物について、過去の議事録等を確認しました。過去2006年から2007年にかけて計3回農薬専門調査会で審議されておりますが、この10% TARを超える代謝物について特段の議論は行われておりません。

最近の考え方に沿って評価書案の記載ぶり等を見直す場合、(E) - (R) 体についてどのように扱うのがいいでしょうかというお問い合わせをさせていただいております。

清家先生からは、まず代謝物について、食品健康影響評価にはばく露評価対象物質の選択経緯が書いてあるほうがよいとのことで、植物体運命試験で認められた主要な代謝物を追記する旨を頂戴してございます。

それから、(E) - (R) 体をばく露評価対象物質に加えるかどうかにつきましては、Z 体は、急性毒性、遺伝毒性試験が行われており、ばく露評価対象物質に加えなくてもよいと思います。各種毒性試験は、その純度からウニコナゾールPだけではなく、(E) - (R) 体の毒性も含めた毒性と言えます。したがって、(E) - (R) 体もばく露評価対象物質に加えるということになるのではと思いますといただいております。

野村先生からも、(E) - (R) 体の取扱いにつきましては、清家先生と同意見と頂戴しております。

33ページのボックス内の10行目辺りでございますが、さらに清家先生から、家畜に供される部位に該当する場合を想定して、選択経緯が見えたほうがよいという視点も併せて、食品健康影響評価に記載する案としたとのコメントをいただいております。

また、ボックス内の下から2つ目の辺りですけれども、野村先生より、植物体内運命試験でも(E) - (R) 体を分けて分析していないので、検出されたウニコナゾールPは(E) - (R) 体が含まれた数値と考えられます。また、小麦でもZ異性体を列記したほうがよいとのコメントをいただいております。

これらを踏まえまして、31ページの8行目から修文案を記載させていただきました。植物体内運命試験で見られた主要な代謝物を追記しまして、8行目から¹⁴Cで標識したウニコナゾールP、または異性体の混合物を用いた植物体内運命試験の結果、水稻、トマト及びリンゴにおける残留放射能の主要な成分は、未変化のウニコナゾールP等であり、そのほかに7KE等が認められた小麦においては、残留放射能の主要な成分は未変化のウニコナゾールP等であったという案にさせていただきます。

そして、こちらを踏まえまして、31行目からは、ばく露評価対象物質の選択経緯を追記する案としてございまして、10%TRRを超えるかどうかの情報がない代謝物もありますことから、認められた代謝物を列記して記載しております。

31行目からです。植物体内運命試験の結果、代謝物としてウニコナゾールP抱合体等が認められたが、可食部または家畜の飼料として供される部位における残留値はいずれもわずかと考えられ、Z異性体及び1,2,4-トリアゾールの毒性は、ウニコナゾールPより弱く、遺伝毒性の結果が陰性であった。

一方、植物体内運命試験及び作物残留試験において、ウニコナゾールPは異性体の(E) - (R) 体の含量として分析結果が得られていることから、農産物中のばく露評価対象物質をウニコナゾールP及び異性体の(E) - (R) 体と設定したという案にさせていただきます。こちらの記載ぶりについて御検討をお願いしたいと思います。

続きまして、33ページの4行目からがADIに関する記載でございます。

こちらは、先ほどの御議論を踏まえまして、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌの1年間慢性毒性試験となりますことから、最小毒性値は2 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg体重/日をADIと設定したという修正案になるかと存じます。

続きまして、ARfDにつきまして、御説明させていただきます。

ARfDにつきましては、同じく33ページの8行目に記載してございます。

これに当たりまして、40ページ、41ページに単回経口投与等に生ずる可能性のある毒性影響についてまとめてございますので、40ページ、41ページを御覧いただければと思います。

まず、40ページでございますが、一般の集団についてお示ししております。ラットの急性毒性試験から無毒性量として100 mg/kg体重、マウスの一般薬理試験から毒性量として雄200 mg/kg体重、同じくマウスについて、急性毒性試験から無毒性量として雌雄50 mg/kg体重を記載してございます。

マウスの2つの試験の無毒性量に開きがございます。急性毒性試験の250 mg/kg体重が、最小毒性量であるのに対し、一般薬理試験は200 mg/kg体重が無毒性量となっていることから、総合評価としてマウスの無毒性量200 mg/kg体重とする案をお示ししております。

そして、ラットとマウスの結果を踏まえまして、ARfDとしましては、ラットの急性毒性試験を根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重を設定する案としてございます。

次に41ページ、妊婦または妊娠している可能性のある女性についてでございますけれども、こちらにつきましては、ラット発生毒性試験の25 mg/kg体重/日で胎児にみられた14肋骨の発生頻度増加をエンドポイントとして、無毒性量を5 mg/kg体重/日、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重をARfDとする案にしてございます。

こちらの案を33ページの食品健康影響評価の8行目以降に記載してございます。これにつきましても御検討をお願いいたします。

最後となりますが、中塚先生より、33ページの二重下線部について御質問いただいております。専門調査会での審議を行っている間はこのように記載させていただいております。2020年4月に農薬専門調査会が改編されたことを踏まえまして、農薬第二専門調査会から農薬第五専門調査会のそれぞれの調査会名を記載させていただいております。

評価書案につきましては以上となります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、31ページに戻ってください。

清家先生、野村先生から評価化合物についてのコメントを詳細にいただきまして、それに沿って事務局のほうで修正案をアンダーラインで示していただいております。これにつき

まして、野村先生からコメントをお願いいたします。

○野村専門委員

野村です。

事務局の修正案でいいと思います。清家先生の御指摘で、ばく露評価対象化合物の選択経緯が書いてあるほうがいいということですので、それについてももちろん同意しています、その書き方になっていると思います。

先ほど指摘した1,2,4-トリアゾール抱合体も含めて、主要なものとはほかのものも列記して、最終的にはばく露評価対象化合物はウニコナゾールPと異性体の (*E*) - (*R*) 体ということですが。

ウニコナゾールPは (*E*) - (*S*) 体ですけれども、異性体の (*E*) - (*R*) 体を別に分析しているかという点、全てのデータは (*E*) - (*R*) 体とウニコナゾールP ((*E*) - (*S*) 体) の含量でデータを出している。それ以外はZ体としてまた別で分析しているようなので、ばく露評価としては (*E*) - (*R*) 体は含まれているだろうと考えるのはもったいないと思いますので、この事務局の修正案でいいと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

17、18ページ辺りの作物残留試験ところにも、追記でウニコナゾールP及び異性体というのが書かれていますので、これも併せてよろしい修正ではないかと思えます。

そうしましたら、あとは33ページの辺りが、今回、議論してちょっとADIが変わっております。それから、ARfDに関する設定の仕方に関しましては記載のとおりで、何か問題はありますか。先生方、御意見はありますか。

最後の食品健康影響評価について、何か御意見がある先生がいらっしゃいましたら、吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

吉田でございます。ありがとうございます。

これは単に御提案なのですが、ARfDの一般集団の表なのですが、今回、エンドポイントがラットの急性毒性試験でございますね。その評価書案を御覧になっていただければ分かるように、肝臓についてのみ重量測定と病理組織学的変化がされているのです。そこで1回投与であるけれども、やはり先ほど慢性毒性のエンドポイントがどういうものか、肝細胞の空胞化が200 mg/kg体重で認められているということは記載しないでもよろしいでしょうかというのが、私の先生方へ御検討していただきたいという点でございます。

と申しますのは、本剤はほとんど神経毒性はございませんけれども、このエンドポイントだけぱっと見ると、何か神経毒性があるようにも見られてしまうのです。高い用量ですからこのような症状が出るということですが、肝臓のことを加えなくていいのかどうか、急性毒性試験の肝臓所見について議論だけをしていただければありがたいと思いま

す。

以上でございます。

○浅野座長

今、先生がおっしゃられたのは、急性毒性試験のSDラット中でも、高い用量では肝臓の所見が出るというところですね。そういうことですよ。

○横山課長補佐

評価書ですと20ページを御覧いただければと思うのですが、表5の観察された症状のところのSDラットの急毒の試験の内容についての御意見です。

○浅野座長

分かりました。

これを見ますともう200 mg/kg体重から重量増加、空胞化も出ていますね。肝臓所見というのは確かに先生がおっしゃられるように、その後の毒性試験、反復投与毒性試験のことも含めて単回で出る可能性がありますので、肝臓の変化、肝細胞空胞化というのも加えてもらってよろしいでしょうか。

藤本先生、それでよろしいですね。

○藤本専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

吉田先生、ありがとうございます。

ほかにコメント等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

ないようでしたら、事務局から確認をお願いしてばかりで申し訳ないのですが、今回、ADIが変更になりますので、設定根拠について念のため御確認をお願いいたします。

評価書案の38ページ御覧ください。

先ほども御説明いたしました、ラットの併合試験の雄のNOAELが上がりまして、雌が2.17 mg/kg体重/日に対しまして、38ページのイヌの試験ですと、亜急性では5 mg/kg体重/日、1年では2 mg/kg体重/日というものです。いずれも用量設定の20 mg/kg体重/日では肝臓への影響が出ていまして、亜急性では20 mg/kg/日、肝重量増加のみ、1年になりますとALPの増加等とあるのですが、ALPの増加と、24ページを御覧いただきますと、肝重量の増加が雄であって、雌ではさらに胸腺の重量減少があるようですが、20 mg/kg体重/日は毒性と判断されているというものです。

1年間投与すると、亜急性よりももうちょっといろいろな毒性が出てくるということかと思いますが、これらの試験を見た上で、イヌの無毒性量は2 mg/kg体重/日でよいかという点だけ念のため御確認いただきまして、2 mg/kg体重/日でよろしければ、各試験中のNOAELの最小値が2 mg/kg体重/日になるというものでございます。念のため、お願

いたします。

○浅野座長

問題ないと思います。藤本先生、特に問題ないのですよね。

○横山課長補佐

ちなみに、90日のイヌの試験は肝重量の増加しか出ていませんで、場合によっては、重量増加だけだと肝肥大と判断していただく場合にはNOAELが上がるのですけれども、いかがいたしますか。

今、御説明しましたとおり、1年間投与するとALPも増えてくるみたいなのですけれども、病理の影響は出ていないようでして、重量だけなので肥大かどうか判断しにくい部分もちょっとあるのかなと拝見していたのです。

○浅野座長

そもそも1年間の慢性毒性試験で取られている無毒性量は2 mg/kg体重/日ですよね。だから、これでもう設定はオーケーなのではないですか。

○横山課長補佐

なのですけれども、事務局的な細かいことを言いますけれども、今回、肝肥大のガイダンスが設定されたことに伴い、肝臓の所見を精査していただき、その結果としてADIを変更するわけですよね。ですので、イヌにつきましても肝肥大のガイダンスに沿って見直しをお願いしたいという趣旨でございます。見直す必要があるかどうかということです。念のための御確認をさせていただいている次第です。

○浅野座長

1年間の最小無毒性量が20だからということですか。

○横山課長補佐

ちょっと回りくどくなっているのですけれども、イヌの無毒性量2 mg/kg体重/日が変わるものではないと思うのですけれども、まず、そこはよろしいのですか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

その上で、亜急性の試験だけ見ますと、20 mg/kg体重/日では肝重量増加しか出ていませんが、これは適応性変化にしなくてよいですかという御質問です。

○浅野座長

適応性変化とした場合には無毒性量が上がる、その総合判断ということですか。

○横山課長補佐

そうですね、亜急性の試験は無毒性量が上がるけれども、イヌとしては多分2 mg/kg体重/日は変わらないですよね。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

あえて亜急性のほうを適応性変化にするのか、イヌの総合評価で、もうちょっと長く投与するとALPの増加も出てくるので、ここは適応性変化にしないでいいという御判断もあるかと思いましたので、念のためのお伺いです。

○浅野座長

長く投与すると肝臓は必ず障害を起こしてきますので、もう2 mg/kg体重/日というので固定してよろしいかと個人的には思います。これに対して、先生方、いかがですか。

藤本先生、どうぞ。

○藤本専門委員

今の座長の議論を踏まえた上で、抄録はこのままの表現ということでよろしいかと思えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

横山さん、よろしいですか。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○浅野座長

ほかに追加のコメント等はありませんでしょうか。

中塚先生。

○中塚専門委員

今の件なのです。

事務局の言いたいのは、38ページの表の90日間亜急性の試験で、毒性所見として肝重量増加等と「等」があるからいいのですけれども、適応性変化による肝重量増加は毒性とは取らないとガイドラインが変わったので、このまま残しておく、事務局としては統一性が取れないということを心配されているのですよね。直しておこうということですか。

○横山課長補佐

本当に適応性変化と御判断いただくなら、この機会に直しておくべきものではないですかということで、これが適応性変化かどうかは先生方で判断ください。

○中塚専門委員

先ほどのラットでは適応性変化といたしましたけれども、イヌでは適応性変化かどうか分かっていないわけでしょう。ラットははっきりすると思うのですけれども。

○浅野座長

吉田先生。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

中塚先生、これはイヌにも適応いたします。なので、吉田からのアドバイスとしては、

できれば今クリーンにしておいて、特にADIが変わるわけではございませんけれども、再評価のときの先生方のお仕事が1つ減るということで、ここでクリーンにしておかれるというのが一つかもしれません。

このように、ADIがラットを取らなくても同じような値にエンドポイントの無毒性量が取られているというのは非常にコンシステンシーな結果だと、リスク評価上は考えられますので、非常によい御判断をいただいていると感謝しているのですが、先生方のお仕事を1つ減らせるというのであれば、先生方の頭にしっかり肝肥大のほうは入っていらっしゃると思うので、イヌについて肝臓重量の増加だけをどうされるかを判断していただければ、作業が1つ終わるということでございます。

以上です。

○浅野座長

もっと単刀直入に言ってほしいのですけれども、ビーグル犬の90日間の亜急性毒性試験で、5 mg/kg体重/日というのが肝臓重量増加だけではないのかということですか。20 mg/kg体重/日にしてもいいのではないのかということですか。

○横山課長補佐

私はそこまでは言っていないのですけれども、亜急性の20 mg/kg体重/日は肝重量増加だけだけれども、これは適応性変化ですか、そうではないですかということを御確認いただきたいと申し上げました。

○浅野座長

ガイドラインから言うと、肝重量増加だけですと適応性変化ですよ。そうすると、最小無毒性量が変わるということですね。そうすると、20 mg/kg体重/日の上の80 mg/kg体重/日ですか。

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

そうです、一段上がるだけではあると思います。その上になりますと、ALPなど、いわゆる逸脱酵素の増加が抄録上は見られているようですから、上がるとしたら一段ではないかと思っています。

以上です。

○浅野座長

それであれば、まさにガイドラインに合わせていいと思いますので、亜急性毒性の無毒性量、雌雄5 mg/kg体重/日というのが変わるということですね。

どうぞ。

○藤本専門委員

藤本です。

今、そういうふう結論が出そうならそれで構わないような気もするのですけれども、

先ほどの浅野座長の論理からすると、この時点では確かに亜急性試験では肝重量増加までしか見えないけれども、恐らくその背景にはALPの変化が最終的に起こってくるようなものが隠れているだろう、それを反映しているだろうという論理だったと思うのです。ガイドラインがよく分からなくなってしまったのですけれども、90日で切ったときにはまだそれが見えてなかったら、もうそれは取らないという論理でよろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

はい。

○浅野座長

藤本先生、先ほどの僕の意見というのは、両方を合わせて毒性の質としてなので、90日亜急性を御指摘いただいたように今のガイドラインに合わせたら、無毒性量になるのではないかなということは私も同意します。

○藤本専門委員

了解しました。

そうすると、この表を見ると、肝重量増加だけになっているものがほかにもあったりするの、見ていかないといけないということになりますでしょうか。

○浅野座長

そうですね。重量増加だけだとそうですね。

○横山課長補佐

イヌについてはかしこまりました。

亜急性の20 mg/kg体重/日については適応性変化ということで御結論いただいたということで承りました。

ほかの試験につきましては、事務局のほうでざっと確認しましたが、一緒に御確認いただければと思います。

まず22ページのラットの90日間亜急性毒性試験を御覧いただきますと、23ページに。

○浅野座長

ここは病理変化が出ているのですよね。

○横山課長補佐

1,000 ppmで甲状腺がありまして、100 ppmでも甲状腺の空胞化がありますので、これは適応性ではないと思います。よろしいですか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

23ページ8行目からイヌの試験、今、見ていただいた試験です。

24ページが20 mg/kg体重/日で雌雄でALPの増加、雌は胸腺の重量減少もあるというもののなので、見直しは必要ないということよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

24ページのラットの併合試験が、雄のほうは200 ppmは毒性所見なし、雌が肝細胞肥大と肝細胞空胞化ということで、空胞化があるので毒性のままでよろしいですか。

○浅野座長

ラット2年間ですか。

○横山課長補佐

14行目からの2年間の併合試験です。

○浅野座長

これはさっき議論したものですよね。空胞化はよろしいですね。ただ、毒性量の雄が変わりますよね。

○横山課長補佐

雄の無毒性量が8.29 mg/kg体重/日になりますね。

○浅野座長

200 ppmになりますね。

○横山課長補佐

24ページの32行目からの(3)のマウスの試験で、おめぐりいただいて1,500 ppmで空胞化ですとか壊死があります。無毒性量がその下の200 ppmですので、特に見直しは必要なしでよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

25ページ18行目からの2世代繁殖試験。無毒性量が150 ppmで、LOAEL所見は1,500 ppmで体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓の空胞化、壊死がありますので、これも見直しは必要なしでよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

26ページは、ラットの発生毒性試験。これは特にはないですね。

ウサギも肝臓の所見はなしです。

ですので、先ほどのイヌの亜急性の見直しだけでよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

ほかはよろしいですか。ほかに事務局からよろしいですか。大丈夫ですか。

○中井専門官

1点だけ、今回、ばく露評価対象物質をユニコナゾールPとその異性体としたことや、

あと分析対象化合物について修正を加えているのですけれども、評価書案全体を確認しましたら、ウニコナゾールPと書いてあるものに、親化合物のみとしていたり、異性体を含むとしていたり、統一感が取られていない箇所がございますので、こちらのほうにつきましても事務局で見直しまして、評価書案を修正したものを先生方に後ほど御確認いただきたいと考えております。

以上です。

○浅野座長

それは食品健康影響評価のところですよ。

○中井専門官

そこもそうですし、それよりも前の本文のところも記載がぶれておりますので、そこも併せて修正したいと考えております。

○浅野座長

分かりました。

ほかはよろしいですか。

○中井専門官

事務局からほかにございませぬ。

○浅野座長

先生方も追加のコメント等は、よろしいですか。

藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

藤本です。

先ほどの表13を見直していただいた件ですけれども、中塚先生からも御指摘いただいたように、表現としてこの表に肝重量増加等となっている部分は、むしろ別のものを書くという形にするということによろしいでしょうか。

以上です。

○浅野座長

毒性の所見としてということですね。

○藤本専門委員

はい、そうです。この表だけを見ると。

○吉田（緑）委員

先生、日本のところを見えていますか。食品安全委員会の欄ですか。

○藤本専門委員

ごめんなさい、もしかすると、違うところを見えていましたか。

○吉田（緑）委員

食品安全委員会のカラムについて、今の事務局からです。

以上でございます。

○藤本専門委員

失礼しました。

○浅野座長

ほかはよろしいですか。

ないようですので、まとめたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、ウニコナゾールPの許容一日摂取量ADIにつきましては、以前の結論と変わりがまして、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である2 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIが0.02 mg/kg体重/日。

それから、ウニコナゾールPの急性参照用量ARfDにつきましては、まず、一般の集団に対する急性参照用量ARfDにつきましては、ラットを用いた急性毒性試験における無毒性量である100 mg/kg体重を安全係数100で除した1 mg/kg体重。②としまして、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましては、ラットを用いた発生毒性試験における無毒性量である5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

御同意ありがとうございます。

今日の審議を踏まえて、幾つか修正項目があると思います。今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

そうしましたら、評価書案を修正いたしまして、もう一度、先生方にメールでお送りいたしますので、記載ぶりを御確認いただければと思います。

○浅野座長

それでは、そのように先生方、よろしく願いいたします。

そのほか、事務局より何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

本調査会につきましては、次回は2月5日金曜日の開催を予定しております。来週また資料をお送りしますので、どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○浅野座長

もう来週ですね。

今度は新規でしたか。

○横山課長補佐

新規というか初版のものです。

○浅野座長

分かりました。

皆さん、よろしくお願ひします。

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局からございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○浅野座長

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。

以上