

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 二 部 会 第 7 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 19 年 9 月 10 日（月） 14:00 ～17:44

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（1）農薬（イソプロチオラン及びブプロフェジン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出 席 者

（専門委員）

山手座長、泉専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、布柴専門委員、根岸専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、石井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員

（事務局）

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、
宇木評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配 布 資 料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 イソプロチオラン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ブプロフェジン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議 事 内 容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第7回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会の7人の先生のうち6人に御出席をいただいております。

また、親委員会から4人の先生に、総合評価第一部会から鈴木座長、総合評価第二部会から石井先生、吉田先生に御出席いただいております。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、農薬のイソプロチオラン及びブプロフェジン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願いします。

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

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（H19年9月7日現在）」。

資料2として、イソプロチオラン農薬評価書（案）。

資料3として、ブプロフェジン農薬評価書（案）を配布しておりますので、御確認願います。

○ 山手座長

それでは、審議に入りたいと思います。本日は総合評価第一部会より鈴木座長、総合評価第二部会より石井専門委員、吉田専門委員が御出席されております。

また、親委員会の委員にも御出席いただいております。皆様におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの専門の立場から御意見をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、まず最初にイソプロチオランについて経緯も含め、事務局より御説明願います。

なお、説明へのコメントは簡潔にお願いし、迅速な審議に御協力よろしくお願いします。

それでは、よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、説明を始めたいと思います。

イソプロチオランは、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、平成 18 年 5 月 29 日に暫定基準値が施行されました。

施行に伴いまして、平成 19 年 8 月 21 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。また、魚介類に対する基準設定依頼もされております。

評価資料につきましては事前に送付しておりまして、担当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（案）につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいております、これを見え消しにして作成しております。

本日は、テーブルに農薬評価書（案）のほかに、後ほど審議いたしますブプロフェジンの海外評価書、参考といたしまして農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

また、この青いガイドラインのファイルに、平成 19 年度厚生労働科学研究の魚介類への残留基準の設定の報告書を後ろの方に追加してございますので、適宜御参照ください。

それでは、資料 2 のイソプロチオラン評価書（案）につきまして説明を始めたいと思います。

まず、5 ページの方を御覧ください。5 ページには、評価対象農薬でございますイソプロチオランの概要が記載されております。

本剤の用途は殺菌剤でございます、その化学構造は 6 番に示されてございます。

「7. 開発の経緯」でございますが、イソプロチオランは、1968 年に日本農薬株式会社により開発されましたジチオラン環を有する殺菌剤でございます。稲のいもち病菌を始めとして、種々の植物病原菌に対して作用いたしまして、その作用機序としては強い菌糸生育阻害という作用を有しております。また、本剤は植物病原菌だけではなくて、ウンカ・ヨコバイ類に対して殺虫活性を示すということも確認されております。我が国におきましては 1974 年 7 月 17 日に初回農薬登録がされております。

魚介類に係る基準設定に関連する資料が提出されております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値の設定がなされております。

続きまして、6 ページで「II. 試験結果概要」でございます。

各種運命試験は、イソプロチオランのジチオラン環の 4、5 位の炭素を ^{14}C で標識した ^{14}C -イソプロチオランを用いて実施されております。

それでは、各論の方に進めてまいりたいと思います。まず最初に「1. 動物体内運命試験」でございます。

最初に「(1) 薬物動態」でございます。試験は、SD ラットに ^{14}C -イソプロチオランを低用量及び高用量 (5 mg/kg 体重及び 500 mg/kg 体重) で単回経口投与いたしまして実施されております。

血液中と血漿中における放射能濃度の推移は、表 1 に示されております。結果といたしましては、低用量投与群の血液・血漿中で雄雌とも 6 時間で $C_{\max}$ に達しております。一方、高用量の投与群におきましては、雄雌で 9～12 時間で $C_{\max}$ に達しております。すべての投与群におきまして二相性の減衰を示す結果となっております。

この項目につきましては、細川先生より 2 つのコメントを事前にいただいております。

「(2) 排泄」でございます。試験は、SD ラットに ^{14}C -イソプロチオランを低用量及び高用量で単回経口投与いたしまして実施されております。

結果でございますが、イソプロチオランの主要排泄経路といたしましては尿及び呼気で行われておりました。また、糞中への排泄は 6.6～23.1% TAR でございました。

「(3) 分布」でございます。試験は、SD ラットに ^{14}C -イソプロチオランを低用量及び高用量で単回経口投与いたしまして、 $T_{\max}$ 付近、投与 24 時間後及び 168 時間後の組織及び臓器中の放射能濃度が測定されております。

結果でございますが、まず低用量群では投与 6 時間後に最も高い放射能濃度を示しておりまして、消化管を除きますと肝臓中が最も高い濃度でございました。次いで腎臓中の濃度が高いものでございました。投与 168 時間後においても肝臓中が最も高く、次いで腎臓中が高いという結果となっております。

一方、高用量群では投与 9 時間後に最も高い濃度を示しました。投与 6 時間及び 24 時間後では、消化管を除きますと肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高いという結果となっております。また、投与 168 時間後におきましても肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高いという結果となっております。

27 行目なんですけれども、これは鈴木先生より修文案をいただいておりますが、雄におきましては低用量と高用量群におきまして 168 時間後に毛において最も高い濃度が観察されております。皮膚と毛におきましては雌雄ともにケラチンに取り込まれていることが確認されております。

「(4) 代謝物同定・定量」でございます。試験は、SD ラットに ^{14}C -イソプロチオランを低用量及び高用量で単回経口投与して実施されております。

結果でございますが、尿中における主要成分としてイソプロチオランのモノエステル体 (C) のグルクロン酸抱合体が検出されております。そのほかの成分といたしましては、C

及びビニルチオ酢酸体（K）がそれぞれ検出されております。一方で糞中における主要成分といたしましては、親化合物、4-ヒドロキシ体（B）及び C が検出されております。また、 T_{max} 時点での肝臓中の代謝物といたしましては、親化合物、B、C 及びジデヒドロ体（E）が検出されております。

ラットの体内におけるイソプロチオランの主要代謝経路といたしましては、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成と、グルクロン酸抱合体の生成、ジチオラン環 4 位の水酸化による B の生成と脱水による E の生成、更にジチオラン環の開裂による K の生成と考えられております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。「II. 試験結果概要」で「1. 動物体内運命試験」の（4）まで説明していただきましたけれども、細川先生は今日は御欠席されていますけれども、修文に対しては事務局の方で対応していただけたということですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

それ以外で何か審議すべきこと、コメント等があれば、植物体内運命試験との関わりもありますけれども、何か植物体内との関係で動物体内において議論すべきことは田村先生の方から何かないですか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

7 ページの真ん中より下に下線が引いてあるところがありますね。その中に「皮膚及び毛においては雌雄共にケラチンに取りこまれていることが確認された」と書いてありますけれども、この「ケラチンに取りこまれている」というのは抄録のどこに書いてあるのでしょうか。

○ 山手座長

これは鈴木座長から出された修文のところ、28 行目ですね。

○ 鈴木調査会座長

文章としては抄録の 262 ページに書いてありまして、実験としては 260 ページの表 8 にデータが示されています。

これは、特徴づけとかといって変な言葉が使われているんですけれども、恐らくキャラ

クタライゼーションだろうと思うんです。そうすると、日本語的には特徴という言葉を使うならば特徴分析というような話の方がわかりやすいかなとは思っています。

意味合いは、結局、アミノ酸としてケラチンの中に取り込まれてしまうという意味で、どんどん分解されていったものが生体内構成成分に取り込まれていますという意味合いです。ただ、皮膚と毛においては特にこのケラチンに非常に多いという話になっているようです。

○ 廣瀬委員

普通、皮膚の上皮に多いというのならわかるんですけども、あえて「ケラチン」と書かれているので何でかなと思ったんですが、それだけです。

○ 山手座長

ありがとうございました。

そのほかはいいですか。

○ 田村専門委員

特にありません。

○ 山手座長

それでは、続きまして「2. 植物体内運命試験」の方の御説明をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

8 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。

まず最初に「(1) 水稻」でございます。試験は、水稻に ^{14}C -イソプロチオランをそれぞれ 80 mg/L の濃度で散布いたしまして実施されております。

処理後の各部における放射能濃度の推移につきましては、表 2 に示されてございます。処理後の日数にかかわらず玄米及び根部の総残留放射能の濃度は低く、主に籾殻と茎葉部に高濃度の放射能が認められております。また、これに関しては経時的な変化は少ないものでございました。このことから、穂に付着いたしましたイソプロチオラン及びその代謝物の玄米への移行性は小さいということが示唆されております。

いずれの部位におきましても、親化合物が最も多く検出されております。また、ごく微量ではございますが、代謝物としては、B、C、モノスルホキシド体 (D) 及び E がそれぞれ検出されております。

稲における主要な代謝経路といたしましては、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成と、ジチオラン環の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、更にイオウ

の酸化による D の生成と考えられております。

「(2) ひめりんご」でございます。試験は、ひめりんごに ^{14}C -イソプロチオランを土壌処理と塗布処理をすることによって実施されております。

結果でございますが、土壌処理試験におきましては処理後の日数にかかわらず、果実における放射能濃度は低いものでございまして、処理 61 日後に 0.01 mg/kg が認められたのみでございました。

果実につきましては、いずれの採取時期における試料についても総残留放射能の濃度はごく低濃度でございました。処理 61 日後の葉の中には、低濃度の親化合物と D と C のグルコース抱合体が検出されております。

塗布処理の方でございますが、果実及び葉における総残留放射能濃度は 0.81 mg/kg 及び 6.02 mg/kg でございまして、そのうち親化合物はそれぞれ果実で 49.3%TRR、葉におきましては 53.9%TRR を占めております。処理 14 日後では総残留放射能濃度は 0.76 mg/kg と 5.18 mg/kg が検出されてございまして、そのうち親化合物は果実で 26.6%TRR、葉では 40.3%TRR に減衰しております。

ひめりんごにおけるイソプロチオランの主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成とグルコース抱合体の生成、また、ジチオラン環の水酸化による B の生成とグルコース抱合体の生成、B の脱水による E の生成とイオウの酸化による D の生成と考えられております。

「(3) ばれいしょ」でございます。試験は、ばれいしょの株元に ^{14}C -イソプロチオランを添加いたしまして実施されております。試験結果の概要につきましては、10 ページの表 3 に示されております。

結果でございますが、葉と茎における総残留放射能濃度は、処理 31 日後で 2.72 mg/kg 及び 0.72 mg/kg でございまして、うち親化合物は 1.18 mg/kg と 0.30 mg/kg でございまして、経時的に増加する傾向が認められております。一方で、塊茎における総残留放射能濃度は 0.28 mg/kg と 0.15 mg/kg でございまして、親化合物の放射能濃度は処理 10 日後及び 31 日後とも 0.02 mg/kg でございまして、増加傾向は認められておりません。

ばれいしょにおけるイソプロチオランは、経時的に植物体に取り込まれまして、未変化体の親化合物 A が最も多く、B、C、D、E 並びに B と C のグルコース抱合体に代謝されるものと考えられております。

「2. 植物体内運命試験」については以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。水稻、ひめりんご、ばれいしょについて、それぞれどういうものが検出されたかという御説明をいただきましたけれども、これに関しまして、まず水稻で、田村先生、石井先生から修文が出ていますけれども、それも含めて何か議論しておくことがあればよろしく願いいたします。

いいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

また、ひめりんごに関しましても、田村先生、石井先生からコメントをいただいていますけれども、特別、何か注意しておくべきこととかがあればお願いしたいんですけれども、こちらもいいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

ばれいしょです。これは田村先生、石井先生、鈴木先生から修文をいただいていますけれども、鈴木先生の方から何かあればお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

よくわからなかったんですけれども、ばれいしょは多分、この剤の適用作物ではないように思うんですけれども、何でこの実験をやったのかというのがわからなかったんです。先行き、適用拡大するつもりがあるんでしょうかとかというふうには思っているんですが、この辺、事務局に言っていたんですが、調べてもらえましたか。

○ 山手座長

何かおわかりになれば、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

ちょっとわからないので、また後で聞いておきます。すみません。

○ 山手座長

それでは、それは申請者の方にばれいしょで試験を行ったという理由が何かわかれば聞いていただければと思います。

「2. 植物体内運命試験」、3件の植物につきまして、今、御説明いただきましたけれども、いいでしょうか。

ないようでしたら「3. 土壌中運命試験」の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、10 ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず最初に「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。試験につきましてですが、 ^{14}C -イソプロチオランを軽埴土に乾土当たり 6 mg/kg となるように混和いたしまして、好氣的な湛水条件下で 180 日間、25℃でインキュベートして、試験が実施されております。

イソプロチオランは比較的穏やかに減衰いたしまして、試験終了時点で親化合物は処理放射能の 63.1%を占めておりました。土壌中の推定半減期は 326 日と算出されております。主要分解物といたしましては D が検出されておりますが、ごくわずかでございました。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」でございます。試験は ^{14}C -イソプロチオランを軽埴土に乾土当たり 5 mg/kg となるように混和いたしまして、好氣的条件下で 180 日間、25℃でインキュベートして実施されております。

こちらの試験でも、イソプロチオランは比較的穏やかに減衰いたしまして、試験終了時点で親化合物は処理放射能の 44.9%を占めておりました。土壌中における推定半減期は 82 日と算出されております。主要分解物といたしましては、湛水条件下と同様に D でございました。その他として、B、C、E が検出されております。

イソプロチオランの土壌中における主要分解経路といたしましては、イオウの酸化による D の生成と、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成、ジチオラン環の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成で、最終的には CO_2 にまで分解されるものと考えられております。

「(3) 土壌吸着試験」でございます。試験は 4 種類の国内土壌を用いて実施されております。

結果でございますが、Freundlich の吸着係数は 3.44~28.3、有機炭素含有率により補正いたしました吸着係数は 196~2300 でございました。

「4. 水中運命試験」でございます。

まず「(1) 加水分解試験」でございます。試験は pH5 と pH7、pH9 の 3 種類の緩衝液中で実施されておりますが、各条件下でイソプロチオランは分解せず、加水分解に対して安定であると考えられております。

「(2) 水中光分解試験（蒸留水及び地下水）」でございます。こちらは ^{14}C -イソプロチオランを滅菌蒸留水と自然水に添加いたしまして、キセノンアークランプ光を連続照射して試験が実施されております。

蒸留水と自然水中におきまして、イソプロチオランは減衰を示さず、6 日後にはそれぞ

れ 104%と 95.1%が残存いたしまして、推定半減期の算出は不可能でございました。

「5. 土壌残留試験」でございます。

試験の結果は表 4 に示されておりますが、容器内試験で水田状態の方では、推定半減期として 138～160 日、畑地状態では 52～104 日。また、圃場試験におきまして水田状態の試験では 27～76 日、畑地では 2 つの濃度で試験が実施されておりますが、上の 720 g ai/ha の方では 1～40 日、下の 1800 g ai/ha の方では 178～264 日というような結果になっております。

13 ページの「6. 作物等残留試験」でございます。

まず「(1) 作物残留試験」でございます。イソプロチオランを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されておりますが、試験結果は後ろの別紙 3 に示されております。

結果でございますが、イソプロチオランの最高値は、稲わらを除きますと 720 g ai/ha を 1 回散布処理いたしまして、散布 20 日後に収穫した玄米の 1.81 mg/kg でございました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。イソプロチオランの公共用水域における環境中予測濃度 (PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出されております。

結果でございますが、イソプロチオランの PEC は 9.7 ppb、BCF は 52、魚介類における最大推定残留値は 2.52 ppm でございました。

この 2.52 ppm の算出方法なんですけれども、お手元の農薬テストガイドラインの後ろの方に添付いたしております、魚介類基準設定関連の資料の中の後ろから 2 枚目の 6 ページを御覧ください。ここに 4 番のまとめというところがございまして、その 4 行目に環境中予測濃度 (PEC) × 生物濃縮係数 (BCF) × 5 という式がございまして、この 2.52 ppm というのは、この式に基づきまして算出いたしております。

もう一つ補足でございますが、このたたき台に記載し忘れている項目がございます。これは抄録の 36 ページに記載がございまして、乳汁移行性試験というものがございます。この試験につきまして結果の概要だけ御説明させていただきますと、どの試験の結果を見ましても、すべての残留濃度の値が 0.001 mg/kg 未満という結果でございまして、乳汁への移行性はほとんどないだろうということが考えられるかと思えます。

この試験につきましては、本専門調査会が終了した段階で事務局の方で対応させていただきたいと思えます。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。それでは、今、御説明いただきました「3. 土壌中運命試験」から「6. 作物等残留試験」になりますけれども、まず最初に「3. 土壌中運命試験」に関しまして、石井先生、田村先生に修文をいただいていますけれども、修文に関しまして何か追加していただけることがあるでしょうか。

今、御説明いただきましたけれども、この中で「(2) 好氣的土壌中運命試験」の一番下に、石井先生より「嫌氣的土壌中運命試験を省略した理由」云々ということを書かれていますけれども、これについて石井先生の方から何か御説明いただけるでしょうか。

○ 石井専門委員

多分、今のガイドラインがそういうふうになっているのかもしれませんが、通常、好氣的な条件と嫌氣的な条件というのは普通セットで行われますので、その一方を省略して、好氣的条件で早いから嫌氣的条件は要りませんなどというのは理由になっていないと私は思っているんです。

ただ、ガイドラインがそうなっていて受け付けてしまっているのなら仕方がないんですけれども、ADI の設定にあまり関係ないから強くは言いません。

○ 山手座長

これに関しまして、田村先生の方は何か御意見はあるでしょうか。やらないよりはやった方がいいということですね。

○ 田村専門委員

これで通っているわけですからね。

○ 山手座長

事務局の方は、ガイドラインから行くと omit していい試験なんでしょうか。

○ 都築課長補佐

今、お配りしてある資料で、後ろの方に別表 2 というものがございます。これの 5 ページを御覧いただきますと、嫌氣的土壌中運命試験で試験を省略できる場合が 3 つございます。1 つは水田においてのみ使用される場合。2 つ目が好氣的土壌中運命試験の結果から好氣的土壌中における当該成分の消失が速やかである場合等と書いてあるんですけれども、これで好氣的土壌中運命試験の結果、速やかであるということで省略したんでしょうけれども、石井先生がここで「好氣的土壌中での分解が速いわけではない」と書いていただいていますので、この辺のところはやるやらないの判断が必要なのかなと思います。

○ 山手座長

お願いいたします。

○ 石井専門委員

ADI の設定に必要なわけではないんですけれども、国際的な標準としては、この試験を抜くということは考えられないんです。

○ 山手座長

わかりました。

それでは、鈴木先生お願いします。

○ 鈴木調査会座長

実際上は、その後、RI は使っていませんけれども、土壌残留試験のところで嫌気条件での話の残留値等々は出されてきていて、比較的短いというような話になっていること。それから、今の世界的な問題として考えたときにどうだというような話からすると、ADI にも関係ないのでというような話と考えますと、これでいいんだろうとは思いますが、私は後の方でも要求したいことがあって、これは ADI はつくれるけれども、更に抄録として付け加えるような話を努力目標としてやってくれというようなことを考えているんですけれども、この点は石井先生、やはりやってもらった方がいいですね。でも、やるとすれば1年ぐらいかかってしまうでしょう。

○ 石井専門委員

そうですね。時間がかかるのと、それから、恐らくこの剤だけの話ではないかもしれません。そういう問題もあります。

○ 山手座長

ちょっと悩ましい、難しいところはあると思うんですけれども、でも、この剤に関しまして、この委員会では好氣的土壌中運命試験はやはり追加としてやるようにということで申請者の方に進言するというのでいいでしょうか。

○ 石井専門委員

不公平感があるといけませんので、そこの辺りが悩ましいところです。

○ 山手座長

わかりました。少なくとも、この委員会では、この剤に関しては石井先生の御意見では納得できないということです。申請者の方に聞いていただいて、やらなかった理由が更に具体的に、科学的に説明できるのでしたら、それは連絡していただいて、そうではなければ、時間がかかりますけれども、追加でやったらどうかという形で、先ほど鈴木先生の方からもありましたように、それ以外にも何か要求すべきことがあるようなことを言われていましたのでね。

田村先生、そのほか、進め方とかはいいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それで「(3) 土壌吸着試験」ですけれども、これに関しましては鈴木座長の方から出ていますけれども、これはこれでいいんですね。

○ 鈴木調査会座長

ここの話だけではなくて、実は前の方に試験をやっている、そちらは「シラス」と正しくなっていたんですけれども、多分、これは何か機械的にスキャンをかけて読み取ったらしいんですけれども、それに類したような変換ミスがほかにも幾つかありましたから、よく申請者の方で御覧になって、適時、修正してほしいと思います。

○ 山手座長

わかりました。それでは、これも申請者の方に農薬抄録をつくるということ、よろしくお願いします。

「4. 水中運命試験」に関しましては、特に修文も来ていないようですけれども、いかがでしょうか。

「5. 土壌残留試験」に関してはいかがでしょうか。

これも特にないです。

「6. 作物等残留試験」で、(1)、(2)に加えて、ここには記載されていませんけれども、乳汁移行試験を後日記載していただくということで、乳汁への移行はなかったということのようです。

これに関しまして、この委員会で(2)の魚介類云々というのは、まだ事務局の方から御説明していただいているような気がするんですけれども、どうでしたか。この確認評価第二部会の方で、この扱いはどうするかということはしていただいていたか。もし、よければ簡単に御説明をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、私の方から御説明させていただきます。

昨年度からポジティブリスト制度が導入されまして、一律基準 0.01 ppm というところで農薬が検出されたものについて流通を禁止するという措置が取られました。これによりまして、幾つかの県でシジミから 0.01 ppm を超える農薬が検出されまして、流通禁止と

いうことで問題になっております。

これについて、非意図的であって、かつ不可避免的に 0.01 ppm を超える農薬が検出されてしまうということで、何とか基準を設定することによってより安全かどうかを見極めるような基準をそれぞれの農薬について設定していくのが適当ではないかということで、厚生労働省の方で、本日のこのテストガイドラインのファイルにも付けさせていただきました厚生労働科学研究というものが行われました。

その結果、出されましたものが 6 ページのまとめに書いてあるものなんですけれども、魚介類に残留する農薬の残留濃度は、この計算式で算出して設定することが適当であると考えられるということで、農薬を使った場合の下流域の公共用水域中の農薬の濃度、水産 PEC というふうに書いてあります。PEC×生物濃縮係数×種差 5 ということで計算をするということになっております。

この生物濃縮係数は、実測で測ることがいいんですけれども、ない場合にはアスタリスクの 2 に書いてありますように、log の Pow の関数で計算により求めるということもできるということになっております。

これを踏まえまして、評価書（案）たたき台の方に返っていただきまして 13 ページ、イソプロチオランにつきましては、水田で使った場合に下流の公共用水域で予測されます農薬の濃度が 9.7 ppb であって、BCF が計算式から 52 というのが計算されますので、 $9.7 \times 52 \times 5$ で、2.52 ppm というのを最大推定残留値ということで算出しております。

厚生労働省では、これを踏まえまして魚介類の残留基準値というものを設定して、最終的に ADI 占有率を計算した上で我々の方に最終的に報告していただくということになっております。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。これは委員の先生方も御存じのように、いわゆるシジミ問題という形でこれをこの農薬評価書の中に加えていくという、その基本的な最大推定残留値というものをどう設定するかということで、今後の剤ではこれがずっと出てくるということになると思いますので、この部分も含めて御審議いただければと思います。

これに関しまして、鈴木先生の方からコメントが書かれているんですけれども、これはいいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の説明で、PEC と BCF とをかけて 5 倍するという説明があるんですけれども、BCF

のところの計算式というのが、やはり今の最後のところにくっついていまして、 $\log$ の BC F が、 $0.8 \times \log$ の $Pow - 0.52$ という形の実験式に乗っかるということから、Pow、オクタノール/水分配係数がわかっていれば生物濃縮係数はおのずとわかるというタイプのことになっているものですから、その計算をすると、ここでは **52** という数になりますということです。52 倍に濃縮されるだろうという意味です。

実際は、この剤は結構、魚毒の試験がやられていまして、抄録の 45 ページ辺りに出てくるんですけれども、コイで急性毒性試験がやられています。大体、どの試験を見ても 10 ppm レベルのところ LD₅₀ が出ているし、数式の話でやっているの、ちょっと強く出ているんだと思うんですけれども、そういうような状況なので、せっかくだから濃縮試験も実際にやったらいいのにと愚痴を書いておいたんです。

ですから、出てくれば恐らく **52** という濃縮係数よりは小さくなるのではないのかと思っているんですけれども、とりあえず、このくらいのことで実際、最大推定残留値が **2.52 ppm** ぐらいということですから、シジミの摂取量から考えると、ADI 占有率にも問題はないだろうというふうには考えられるので、これでいいかとは思っています。

○ 山手座長

どうもありがとうございました。それでは、今、御説明いただいた魚介類における最大推定残留値も含めまして、委員の先生方から何か御質問なり審議すべきことがあればよろしくをお願いします。

石井先生、お願いします。

○ 石井専門委員

鈴木先生のコメントに「魚毒が強い」でクエスチョンマークが付いていますがけれども、この濃度というのは非常に弱いですね。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 山手座長

わかりました。ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

これは何かというと、魚毒の試験がありますということと言っただけのことです。

○ 山手座長

魚毒の試験があるということですね。

他にないようでしたら、続きまして「7. 一般薬理試験」から「9. 眼・皮膚に対する刺

激性及び皮膚感作性試験」まで御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」でございます。試験はマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びカエルを用いて実施されておりまして、試験の概要につきましては以下の表 5 に示されております。

結果といたしましては、自発運動の低下とかヘキソバルビタール睡眠の延長、鎮痛、抗痙攣作用、筋肉の弛緩などの中枢抑制的な症状が見られております。

「8. 急性毒性試験」でございます。イソプロチオランを用いて急性毒性試験が実施されておりまして、結果の概要につきましては以下の表 6 に示されております。

イソプロチオラン原体の急性毒性は、普通物相当の値を示しております。いずれの投与経路においても、急性毒性は比較的弱いものと考えられております。

16 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の結果でございます。日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施されております。

イソプロチオランは、皮膚刺激性は認められませんでした。眼に対して軽度の刺激性が認められております。

また、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりまして、その結果、イソプロチオランは皮膚感作性は認められませんでした。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。一般薬理試験では中枢神経の抑制作用があるということ、急性毒性試験では非常に弱い毒性であるということ、更に感作性試験では眼に刺激性があるということと皮膚感作性がないというお話でした。ここでは吉田先生から急性毒性試験に関して、これはこれに限らず、それ以降ある亜急性毒性試験も一部含まれるんですけども、1970 年代初期のデータがかなり含まれていますけれども、その扱いをどうするかということも含めまして、この急性に関しては、古いけれどもばらつきはなく、十分評価できるという御意見で、吉田先生、いいわけですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。確かに見ていると古いんですけども、評価としては私も問題はないと思います。

泉先生、何かございますか。

○ 泉専門委員

これは事務的な間違いかなと思うんですけども、15 ページの表 6 の下から 2 つ目の白色種ウサギで、これは雄しかやっていないので、雄雌が反対ではないかと思います。

66 ページだったでしょうか。

○ 山手座長

抄録の 66 ページでしょうか。その記載と違うということですね。評価書 15 ページの表 6 の下から 2 つ目の経口投与の日本白色種ウサギの雌雄ということですか。

○ 泉専門委員

そうです。

○ 山手座長

雌だけではなくて雄もされていますということですね。

○ 泉専門委員

いえ、雄しかしていないので、反対ではないかと思います。

○ 山手座長

わかりました。これは事務局、いいでしょうか。訂正をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。それ以外にはいいでしょうか。

○ 泉専門委員

はい。

○ 山手座長

鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

後のところでやろうと思っていたんですけども、どこでやっても同じだと思いましたので「7. 一般薬理試験」のところが、これまで動物種については、例えばラット、マウスのように記載してきたんですけども、系統とかそういうものは書いてこなかったんです。これはやはり、ほかの試験との横並びで考えると系統が入っていた方がいいのではないのかと思っているんですが、そうすると、今後のところで全部変えなければならなくなるという話なんですけれども、ちょっと御議論いただいて、変える方がよければそういう

ふうにした方がいいのかなと思ったんです。

○ 山手座長

いかがでしょうか。「7. 一般薬理試験」のところで、動物種、マウス、ラットに限らず、系統がわかれば記載すべきだということなんですけれども、私もわかれば、それは系統によってやはり感受性が違いますので、あった方がいいと思います。

それでは、鈴木先生、今後は系統がわかれば書いていただくということで、そういう方向の話でいいですね。

○ 鈴木調査会座長

その方がよいかなと思っています。多分、薬理試験のところは非常に記載が簡単なので、文章で書くというわけではなくて、表のト書きみたいなところに一括して、例えばマウスは dd とかというような形でト書きにでもして書ければ簡便なのではないかと考えています。その辺は事務局と相談をしてと思っています。

○ 山手座長

わかりました。ありがとうございます。これは今後の対応ということになりますので、事務局の方でよろしく願いいたします。

それでは「10. 亜急性毒性試験」の方の説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

16 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 16 週間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。SD ラットを用いた混餌投与によって 16 週間、雄で 112 日、雌で 113 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

結果でございますが、本試験におきましては 2700 ppm 投与群雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、雌で体重増加抑制が認められましたことから、無毒性量としては雌雄とも 900 ppm であると考えられております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございます。試験は SD ラットを用いた混餌投与によって行われております。

結果でございますが、4000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が見られておりまして、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm であると考えられております。

「(3) 90 日間の亜急性毒性試験 (ラット) ②」でございます。試験は SD ラットを使いました混餌投与によって行われております。

試験結果の毒性の所見につきましては、下の表 7 に示されております。

本試験におきまして、300 ppm 以上投与群の雄で肝臓と腎臓の比重量が増加しております。また、3000 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対重量と比重量の増加が認められましたので、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で、ここでは 3000 ppm となっているんですが、こちらは恐らく 300 ppm の間違いではないかと思われます。

「(4) 16 週間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。試験は ICR マウスを用いた混餌投与によって実施されております。

本試験におきましては、2700 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が、また 900 ppm 以上投与群で卵巣絶対重量減少が認められておりますので、無毒性量は雄で 900 ppm、雌で 300 ppm と考えられております。

この部分につきまして、卵巣絶対重量の減少というところで吉田先生からコメントをいただいております、これは後ほど御議論いただければよろしいかなと考えております。

「(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。試験は ICR マウスを用いて混餌投与によって実施されております。

結果でございますが、4000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対重量の増加が認められたということでありますので、無毒性量としては雌雄とも 1000 ppm であると考えられております。

「10. 亜急性毒性試験」につきましては以上でございますが、全体的に試験の実施年数が非常に古いということと、その信頼性について山手先生と吉田先生からそれぞれコメントをいただいておりますので、両先生方から御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは「10. 亜急性毒性試験」なんですけれども、今、事務局から御説明がありましたように、吉田先生と私の方から、1970 年代初期の実験が多い。場合によっては、検体の濃度が記載されていない、わからないというものもあります。これをどう扱うかということになると思うんですけれども、1 つは事務局の方から提案されています参考資料、あるいは吉田先生から言われています参考資料という扱いです。私も、これでいいのではないかと思います。

吉田先生、そういう参考資料という形の扱いで幾つか進めさせていただいていいでしょうか。

○ 吉田専門委員

恐らく、この確認評価部会におきましてはかなり古いデータがこれから出てくると思う

のですが、一概に古いからといって参考資料としてしまいますと、評価の基準に何を用いるかというときに、そのデータを使わざるを得ないというときもありますので、やはり私は、ここに参考資料でもよいのではないのでしょうかと書きました 17 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」につきましては、(3) があるので今回はということなんです。もし、この(3) がなければ、この(1) 及び(2) で毒性を判定せざるを得ないと思いますので、まず、ある程度の基準を決めておくべきだと思うんですけども、私は、このラット(1) については(3) があるので、今回については参考資料でもよいのではないかということだけです。

ただ、例えば、これを古いだけということで削ってしまいますと、今後、審査としては非常に難しい問題が出てくるのかなというように思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。確かにおっしゃられるとおりで、ケース・バイ・ケースで対応していけばいいかなと思います。今回の場合は、それに代わり得る試験もありますので、事務局の方で「参考資料」と書かれたものは参考資料扱いにしたいと私は思うんです。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

若干、補っておきますけれども、要するに古くても十分に信頼性がある、つまり、これはデータの再構築ができて、検証することができるという意味合いなんですけれども、そうであれば使っていいんだという話です。

もう少し平たく言うと、これは IBTL の事件の後で GLP が設定されてきたので、GLP として再現性が確保されているものについては比較的心配しなくても大丈夫だろう。それ以前の問題についてどうするかという話だろうと思います。

今回の場合でも、実はマウスの(4) と(5) のところがどうするのかという話が出てくるんです。新規にマウスの問題で GLP 対応でやられたものはありません。イヌについても同じになります。

そうすると、この辺りのところは適宜考えていかなければいけないんですが、ガイドライン上は、90 日間の反復経口毒性試験に関しては供試動物として、齧歯類 1 種(通常ラット) 及び非齧歯類 1 種(通常イヌ) について実施するという話になっているものがあります。ですから、その辺りで若干ややこしいんです。

ラットについては、新しい GLP 対応のものがあるのでこれでいいんですけども、もう一種はどうするのかという話がややこしくて、マウスは 1 つ、(4) の方が、参考資料

にしていないので、イキることになるんですか。

○ 山手座長

いえ、今回の基準から行くと、この（４）も参考資料になると私は思うんです。

○ 鈴木調査会座長

なるんですか。そうすると、28日のイヌの試験が消してしまっているから、1種類だけになってしまいます。

○ 吉田専門委員

なぜ（４）も削除なさるのでしょうか。

○ 山手座長

これも1972年のデータですし、先ほど1972年といえば（１）の試験も同じところで、同じ時期にされているんです。

○ 吉田専門委員

私が申し上げたのは、ラットに関しては2006年の試験があるから、この1つを採用するというのを申し上げて、ガイドライン上、亜急性毒性は動物種は2種ですので、もう一種ということで、私はこの（６）のイヌは、1群1匹で評価にはなかなか難しいかと思うので、そういたしますと、（４）か（５）のマウスの亜急性毒性試験を使うということになります。

（５）につきましては、後ほど申し上げようかと思ったんですが、かなり逃亡匹数が多くて、逃亡してしまった動物もまた検査してしまっているんで、これは試験としては信憑性が少ないだろうということで、（４）を用いる。（４）の中身を拝見しましても、一応、現在も検索しているような項目がありますので、（４）のマウスは評価対象ということで、参考資料としなくてもよろしいのではないかと思います。

○ 山手座長

わかりました。それでは、今、明確な意見をいただきましたので、（４）についてはこの評価の中に加えていくという形で進めたいと思います。

これに関しまして議論すべきことは、1つは（３）のところで、吉田先生からいただいた修文、17ページの21行目の「3000 ppm」というのは「300 ppm」ということですね。

○ 吉田専門委員

間違いでした。

○ 山手座長

確認させてください。

あと、(4)のマウスの試験は卵巣重量云々ということなんですけれども、この絶対値をたどるには、これは先ほど言いましたように、あるかなという、事務局の方である程度のことはできるのでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

一応、抄録の方を先生方も御確認していただいているかと思うんですけれども、やはり相対の方が載っていなかったのも、一度、これは申請者の方に確認して対応した方がいかなと思うので、事務局の方で対応させていただきます。

○ 鈴木調査会座長

大筋の読み方は、抄録の96ページの表に、900 ppmと2700 ppmの下で、卵巣の絶対重量が対照に対して62%と59%です。それで体重が表の一番上に載っていて、2700 ppmだけ92となっているので、簡便に計算するのだと、900 ppmのところは100分の62として、2700 ppmのところは92分の59とすると、この2つのところはほとんど差はないんです。

それで、20 ppmとか100 ppmとか300 ppmのところは、結局は100分の100になってしまうんですけれども、1に対して62%というのをどう見るかぐらいです。

○ 山手座長

これは、どのように判断しましょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

抄録96ページの臓器重量の表ですけれども、絶対重量だけの低下あるいは増加の場合は今まで毒性としてこなかったのですけれども、今回、約40%近く絶対重量が下がっているのに相対重量が記載されていないというのは、1つは非常にばらつきがぎりぎりのときが大きかったということになりますと、これは相対重量に変化がないということになれば、私は毒性から外してもいいのではないかと考えております。

ところが、大体、そういう場合はぎりぎりのラインで有意差がつくというところなんです。対照群の62%しかなくて、かつ有意差がつかないというのはどういうものか。もし、申請者でどうしてもわからないのならば、絶対重量であるので毒性とはしないということでもいいと思うのですが、ほかの試験でも、特に卵巣重量の低下というものは、たしかマウスでは出てこなかったと思いますので、この試験だけだとするとよろしいのかもしれない。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでしたら、一応、これは事務局の方から申請者側の方に聞いていただいて、もしなければ、これは毒性の評価には、エンドポイントには入れないという形にしたいと思います。卵巢重量の話毒性としないと、これは雌雄ともに無毒性量が 900 ppm になるんですか。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 山手座長

そういうことになりますね。本日の ADI 設定にはひっかかってこないと思いますので、確認をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

吉田先生、それでいいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

それでは、続きましてマウスの（５）で、イヌの（６）は除くという方向でいきたいと思っています。

いいでしょうか。「10. 亜急性毒性試験」につきまして、それ以外で何か議論すべきことがあればよろしくお願いいたします。

ないようでしたら「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

（１）の方は、吉田先生よりコメントをいただいております、削除してもよいのではないということなので、事務局といたしましても、この項目につきましては削除いたしました。

「（２）２年間慢性毒性試験（イヌ）」でございます。試験はビーグル犬を用いて混餌投与によって実施されております。

結果でございますが、本試験におきまして、2000 ppm 投与群雌雄で ALP 及び ALT の上昇、肝臓の絶対及び比重量の増加傾向、門脈域周辺の限局性肝細胞好酸性変化、雄で腎

比重量の増加、雌でび漫性の肝細胞肥大、400 ppm 以上の雄でび漫性の肝細胞肥大が認められましたので、無毒性量は雄で 80 ppm、雌で 400 ppm であると考えられております。

(3) の試験でございますが、こちらにつきましても吉田先生より削除の方向でいいのではないかというコメントをいただいておりますので、事務局といたしましても、この試験につきましても削除をいたしております。

「(4) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」でございます。試験は SD ラットを用いました混餌投与によって実施されております。

各投与群で認められました毒性所見及び腫瘍性病変の発生頻度につきましては、表 8 と 21 ページの表 9 に示されております。

本試験におきまして、300 ppm 以上投与群の雄で総コレステロールの増加、3000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、小葉中心性の肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量としては雄で 50 ppm、雌で 300 ppm であると考えられました。

また、3000 ppm 投与群の雄で皮膚角化棘細胞腫の発生頻度が有意に増加しております。

21 ページの方になるんですが、吉田先生より、300 ppm の投与群の雄で総コレステロールの増加が 26 週のみ有意に増加しているということなので、投与の影響ではないというふうにコメントをいただいております。

このコメントにつきまして、後ほど御議論をいただきたいと思うんですけれども、このコメントを反映させますと、20 ページの 14 行目の NOAEL が 1 ドーズ上がりまして「300 ppm 以上投与群の雄で」となっておりますが、ここが「3000 ppm 以上投与群の雄で」ということになりまして、雄の NOAEL につきましても雌と同様、300 ppm ということで、後ほど議論いたします ADI の設定根拠も、もしかすると、ここで変わるということが考えられるかと思えます。

続きまして「(5) 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）」でございます。試験は ICR マウスを用いた混餌投与によって実施されております。

毒性所見につきましては、表 10 に示されております。

結果でございますが、200 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、5000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められましたので、雄につきましても無毒性量は 200 ppm 未満でございまして、雌では 1000 ppm であると考えられております。発がん性は認められておりません。

以上でございます。

この項目につきましては、先ほどと同様、吉田先生と山手先生より幾つかのコメントを

いただいておりますので、御議論いただければと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ということで、まず「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」と「(3) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)①」は削除するという方向でいいでしょうか。

○ 吉田専門委員

すみません、山手先生、私が勘違いをしております、この(1)はIBTLではなくて、(2)がIBTLでのデータなので、(1)はイキをお願いします。ですので「(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)」での私の質問は、もし、このIBTLのデータを使わないということになれば、質問も一緒に消えてしまいます。

○ 山手座長

確認ですけれども、(1)は十分信頼に足り得るものだということですね。(2)の方がIBTLで行っているのです、どうでしょうかということでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

どうでしょうか。これは、この剤に限らず、この時期のIBTLの試験をどうするかという問題もひっかかってくると思うんですけれども、何か鈴木座長の方で統一した御見解でも持っておられるでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

時期的にはちょっとややこしい時期ではあるんですけれども、仮にGLP対応で試験がやり直してあるというようなことであれば、あえてIBTLの試験を採用しなくてもよいのだらうと考えています。

○ 山手座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

ちなみに、この1年の試験は、GLP対応でカナダの別の会社で行われたものですから、そちらの方を取った方がいいんだろうと思います。

○ 山手座長

今、出てきましたIBTLということなんですけれども、ここに参加されている委員の先生方は御理解されていない面もあるのではないのでしょうか。そんなことはないですか。

○ 鈴木調査会座長

大丈夫だろうと思いますけれども、わかりません。

○ 山手座長

それでは、簡単に御説明いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

吉田先生、説明お願いできますか。

○ 吉田専門委員

私も、いつの年代からいつの年代を信じられないかというのはよく知らないんです。1970年代後半ぐらいというのは聞いているんです。

よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

GLP がフェデラル・レジスターで出されたのが、1979 年だったと思います。したがって、それより前の段階で、実はこの IBTL でデータの捏造が問題になったんです。それがばれて、いろいろなところ、日本でも相当、検体を出していた部分があって、向こうまで行って、データはどうなっているというような話をしたんですけれども、全然見つからないというような話がありました。これはだめだということになって、GLP で必ずデータが再構築できるようにという形の、私に言わせれば非常に stupid なやり方なんですけれども、そういう方式を取りましょうという世界的なコンセンサスに至ったものです。

したがって、おおよそですけれども、1979～1980 年以前の IBTL のデータについては、かなりのものが疑わしいと考えて間違いないと思っていただいていいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。そういうことですので、今、鈴木座長の方から一定の方針があったと思うんですけれども、(2) と (3) は今回の評価から除くということで進めたいと思います。

ですから、まず (1) につきましてはイキてくるということですね。これに関しまして、特に議論することはないようですので、(1) はこのまま生かしていただきたいと思います。

続きまして「(4) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」です。これに関しましては、結局、300 ppm のトータルコレステロールは 26 週の一過性なので、毒性とは考えないという吉田先生の御意見なんですけれども、何か追加した御意見があればお願いいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。このたたき台の 20 ページの表 8 ですが、抄録の 135 ページの表を御覧いただきたいと思います。

1 つ用量が上がってしまいますので、こちらの 300 ppm の雄ですが、26 週で 127%、用量依存性に上がっております。

78 週の変化なのですが、これは用量依存性がなく、かつ 300 ppm での 116% という増加は有意差がない変化です。したがって、用量相関性がなく、かつ有意差がないという 78 週の変化につきまして、これを影響とできるのかということを考えますと、私はこれを毒性影響とするのは難しいのかなと思っております。

また、コレステロールと同様に上がる、例えば中性脂肪とかそういったような脂質系のものも、実際、この時期には動いておりません。したがって、78 週のデータを取らないとすると、この 26 週での一過性の上がりようを毒性とするかどうかというところなんですけど、私は、もし、そうであれば、52 週等でも上がってきてもいいのではないかと思いますので、これだけで影響としなくてもいいのではないかなと思ったのですが、ほかの先生方、やはり、これは影響だということならば、それでよろしいのかと思うのです。

○ 山手座長

今のところを整理させていただきますと、トータルコレステロールですけれども、これは 3000 ppm では 26 週の雌雄、78 週の雄では上がっているということですね。問題になっているのは、26 週齢の雄のトータルコレステロールをどう扱うかということになると思うんですけども、それに対して、78 週の雄の 50 ppm では有意な増加があるけれども取られていないということも含めてどう考えるかになると思うんですけども、いかがでしょうか。

私も、非常に判断に迷うところなんですけれども、この 26 週というポイントだけで見る限りにおいては、300 ppm、3000 ppm という雄あるいは雌は、78 週を見ない状態では、これは毒性の変化としてとらえてもいいのではないかと思います。ただ、78 週のところで出ていないので、それをどう解釈するかということになると思うんですけども、短期に、一過性にこういう何らかの異常を示して、長期投与すると、この用量では影響が軽減されるという取り方もできるかなという気がします。

私自身としては、取った方がいいのではないかなと思うんですけども、泉先生、廣瀬先生、いかがでしょうか。これを取る取らないで ADI 決定に影響が出てきます。

お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

端的に言うと、極めてマージナルなレベルだと思っています。26週と、飛んで78週、1年半ということになると、平均値でものを見るというのはなかなか難しいくらい、個体のばらつきが大きくなってきます。ですから、その意味で、若干ではあるけれども、78週のところでややコレステロールが高いというのもあながち無視はできないと思うんですけれども、原則として、こういう場合に個体との対応で見ていくと、一番頼りになるのは病理なんですけれども、どうも病理とコレステロールの増加のところが、特に必ずしも対応しているようにも見えないんです。

ですから、本当にこの変化が悪影響なのかというところが断定しづらいので、状況によっては、今のように26週だけの変化である。だから、問題ないという解釈も成り立つし、逆に、平均値で解釈できるのは半年ぐらいまでのところで、それ以降は無理だから、半年のところで影響が出ているのだったら影響というふうにとった方がいいという考えもあるでしょう。

それから、病理との関係が希薄なように見える。コレステロールが上がるというのは肝臓の機能が落ちているというのと、もう一つは、最近ではネフローゼ症候群のときに非常に高くなるというのがあって、肝臓と腎臓の変化の両方で見なくてはならないんですけれども、どうもわかりやすい変化ではないですね。ですから、これは関連性がないというふうに解釈することもできる。だから、もし、この26週齢の総コレステロールの増加は悪影響だと取れば、それは比較的、いわゆる **conservative** な考え方で、安全側に立って、これは悪影響であるということを否定できないという観点からこれを取る。

それから、これはやはり、そんなに大きな問題ではないというのであれば、ここを無影響量とする。実際上がマージナルだということで、どちらに転んでも、その解釈はあり得る。私も実際は、どちらにしろと言われたときにどちらであるとも断定できないので困っています。

○ 山手座長

ありがとうございます。今、マージナルという表現が出ましたように、非常に難しいと思うんですけれども、病理をされている先生方で、これをどう考えるかということで御意見があればお願いしたいんですけれども、泉先生、難しいところがあると思うんですけれども、御判断をお願いしたいと思います。

○ 泉専門委員

病理の方はデータはわかりませんが、マージナルであるにしても、50 ppm を取るかど

うかという問題があるかと思いますが、これだけのデータが出ているので、やはり疑わしきは罰するという方向が適切なのではないかという感じはします。それ以上のことはわかりません。

○ 山手座長

廣瀬先生、御意見はいかがでしょう。

○ 廣瀬委員

私は、トータルコレステロールの増加は、300 ppm ではやはり一過性であるということと、それから、コレステロールの変動を来すような原因である肝臓には、300 ppm では重量の増加ありませんし、また、病理組織学的にも全く変化がないということを考えると、弱い影響ではあるかもしれませんが、毒性と取るのはやはり無理かなと思っています。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。今の複数の先生の御意見を参考にさせていただくと、確かに 26 週は一過性には上がっているけれども、78 週では明確でない。加えて、この 26 週のところでは、それに見合った肝臓のそういう病理組織学的な病変がつかまえていないということです。この 300 ppm のトータルコレステロールは今回は毒性としてとらえないということで進めたいと思います。

ですから、この「(4) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」は、雌雄とも無毒性量は 300 ppm ということでお願いしたいと思います。

いいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでは、そういうようによろしく願いいたします。

続きまして、がんの発生の表ですけれども、これは吉田先生の方で幾つかの腫瘍について削除となっていますけれども、これは有意な減少ということも含めて、特に、この評価書（案）たたき台には記載する必要はないということです。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

一言申し添えますと、下垂体と乳腺の線維腺腫につきましては、体重の増加抑制が著しい場合は発生頻度が低下することはよく知られております。そのほかに、例えば視床下部

脳下垂体系への異常で、これらの臓器が、いわゆる内分泌かく乱化学物質でもこれらの指標については減るという可能性はあるのですけれども、生殖発生毒性からそういった懸念は今回はありません。かつ体重増加抑制が、今、調べましたところ、70%台でして、かなり持続的な体重増加抑制がありますので、恐らく、これによる二次的なものだというように、下垂体及び乳腺の線維腺腫の頻度の低下については思いましたので、削除させていただきました。

あとは、用量依存性でないということで、子宮と甲状腺は削除させていただきました。したがって、皮膚は残ります。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

その皮膚の角化棘細胞腫というのが明らかに増えている。私がコメントしたのは、確かに発生頻度が有意に高いということに加えて、やはり意識するのは、背景データと比較したらどうなのかというのを必ず我々は気にしますので、できれば、この20ページの17行目のところ「雄で皮膚角化棘細胞腫の発生頻度が有意に増加し、背景データよりも高かった」という一文を入れていただければという希望です。

この腫瘍発生に関しまして、泉先生の方から何か御意見はあるでしょうか。

○ 泉専門委員

ありません。

○ 山手座長

本当は、この発生機序というのがよくわからないので、気にはなっているんですけどもね。

続きまして「(5) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)」。これに関しましては、アミロイドの沈着が有意にかなり高くなっているということ。更に、それが当該施設の背景データよりも明らかに高いということのようです。

私のコメントは、この評価書にどうのこうのというわけではなくて、最近の文献も含めて、なぜ高くなったかということを申請者の方に一度聞いていただければ、もし、それで何か新たなことがわかれば抄録の方に付け加えておいてほしいというコメントなんですけれども、これに関しまして吉田先生の方からコメントをいただいていますけれども、何かございますでしょうか。

○ 吉田専門委員

このアミロイドにつきましては、今回用いているものが ICR という最もアミロイドが発生しやすい系統を用いているにもかかわらず、コントロールが雌雄ともゼロなんです。むしろ、この背景データが低いのではないかとということで、上がっていることは数字的には確かなのですが、なぜコントロールでゼロだったか。そちらの方が私にとっては不思議なのです。

○ 山手座長

ありがとうございます。

この農薬抄録の方にも、154 ページにアミロイドのことについては考察されていて、ICR は確かにアミロイドの自然発生があるということはよく知られていますけれども、そういう背景データで、雄も 0~2.0%、雌も 0~1.9% ということで、群によっては出ないこともあるようです。それに比べても今回は高かったということのようです。

そういうことがありますので、申請者の方に、最近の文献を含めて何か考察できることがあればということで、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 山手座長

泉先生、何かございますか。

○ 泉専門委員

これはよくわからないんですが、単純に考えたのは、高濃度で非常に fighting があって、それで感染症を起こしたのかなというようなことを考えたんですけども、これは 1 匹ずつ飼っているんですか。それとも、1 ケージに何匹ずつか入っているのでしょうか。その辺がわかればね。

○ 山手座長

それも、もし、可能でしたら聞いていただく、よくアミロイド症というものは皮膚にけががあつたりすると出やすいということも一つ言われているんです。例えば、昔は虫に食われてしまった場合、ダニにかまれると、そこから慢性の炎症が起きてアミロイドができるということがよく言われていたんですけども、確かに、今、泉先生が言われたように、複数で飼っている場合、fighting がより強くなって何かが起きたのではないかとということなので、今のこの評価書には特に記載は必要ないですけども、もし申請者の方に、その飼育状況、単数飼いか複数飼いか、併せて、その文献的な考察が何かわかればということで一度聞いていただければ、我々の勉強にもなるかもしれませんので、よろしくお願いいたします。

たします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

他にないようでしたら、続きまして「12. 生殖発生毒性試験」の方の御説明をよろしく
お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、22 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。試験は SD ラットを用いた混餌
投与によって実施されております。

試験の結果でございますが、親動物では 3000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、児動物
では 3000 ppm 投与群で離乳時に低体重が認められましたので、無毒性量は親動物及び児
動物とも 300 ppm であると考えられております。繁殖能に対しての影響は認められてお
りません。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。試験は SD ラットに強制経口投与して
実施されております。

結果でございますが、母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、胎児では 5
0 mg/kg 体重/日以上投与群で胸椎等の軽微な化骨遅延が認められました。したがって、無
毒性量としては母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 12 mg/kg 体重/日と考えられました。
催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらは NZW ウサギに強制経口投与
して試験が実施されております。

結果でございますが、母動物につきましては 400 mg/kg 体重/日の投与群で体重増加抑
制傾向等が認められまして、胎児では最高用量群におきましても投与による関連した所見
は認められておりません。したがって、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 4
00 mg/kg 体重/日と考えられました。なお、催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。「12. 生殖発生毒性試験」に関しまして、特に納屋先生の方で
見ていただいていると思いますけれども、何かコメントなり審議すべきことがあればよろ
しくお願いいたします。

○ 納屋専門委員

この剤に関しましては、特にありません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

そのほか、どなたか、ほかの先生方で問題になるようなことがあればよろしく願います。

ないようでしたら、次の「13. 遺伝毒性試験」について、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、23 ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。

イソプロチオランの細菌を用いました DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いました染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施されておりまして、試験の概要につきましては下の表 11 に示されております。

結果でございますが、イソプロチオランはいずれの試験におきましても陰性を示しておりまして、遺伝毒性はないものと考えられております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

布柴先生の方から御意見が来ているんですけれども、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 布柴専門委員

意見というほどの事ではないんですけれども、p というのが付いていたので、何のことかということで事務局の方に聞いてもらいましたら、関係ないということですので、それはそれで結構です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

根岸先生の方は、御意見はいいでしょうか。

○ 根岸専門委員

特にありません。

○ 山手座長

それでは、ないようですので「III. 総合評価」に入る前に、今までの試験で何か審議すべきことがあればよろしくお願いいたします。

ないようでしたら「III. 総合評価」の方の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、24 ページの「III. 総合評価」でございます。

参照に挙げた資料を用いまして、農薬イソプロチオランの食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットを用いました動物体内運命試験におきましては、単回投与後の全血中放射能濃度は低用量群の雌雄で 6 時間後、高用量群では 9～12 時間後に C_{max} に達しております。組織内では T_{max} 付近で肝臓と腎臓及び消化管で比較的高濃度に認められております。主な排泄経路といたしましては尿と呼気中でありました。

尿中における主要成分としては、イソプロチオランのモノエステル体でございます C と C のグルクロン酸抱合体及び K が検出されております。また、糞中における主要成分として、親化合物、B、C が検出されております。また、 T_{max} 時点での肝臓における主要成分といたしましては、親化合物のほかに B、C、E がそれぞれ検出されております。

ラット体内における主要代謝経路といたしましては、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成とグルクロン酸抱合体の生成、ジチオラン環 4 位の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、またジチオラン環の開裂による K の生成が考えられております。

動物代謝と植物代謝につきまして、田村先生と細川先生よりそれぞれコメントをいただいております。

15 行目からでございますが、水稻、ひめりんご及びばれいしょを用いました植物体内運命試験がそれぞれ実施されておきまして、代謝物としては B、C、D 及び E が認められております。

イソプロチオランを分析対象化合物といたしました作物残留試験の結果、イソプロチオランの最高値は稲わらへの残留を除くと、720 g ai/ha を 1 回散布処理いたしまして、散布 20 日後に収穫した玄米の 1.81 mg/kg でございました。また、魚介類における最大推定残留値は、2.52 ppm でございました。

各種毒性試験結果から、イソプロチオラン投与による影響は主に肝臓と腎臓に認められております。また繁殖能に対する影響や催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

慢性毒性／発がん性併合試験におきましては、ラットに皮膚の角化棘細胞腫の増加が認められましたが、遺伝毒性が認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられました。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をイソプロチオラン（親化合物のみ）と設定いたしました。

各試験における無毒性量につきましては、26 ページの表 12 に示されております。

25 ページから始まっておりますが、この ADI の設定の方で、2 年間のラットを用いました慢性毒性／発がん性併合試験を設定根拠にいたしておりますが、先ほど御議論いただいたように、この試験で雄の 300 ppm で見られました総コレステロールの増加というのが、300 ppm では毒性影響ではないという結論でございますので、ここで ADI の設定根拠が変わってくるのかなというので御議論いただければと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

ADI 設定の前の文章として「III. 総合評価」のところですけども、まず細川先生は今日は御欠席されていますけれども、この文言は付け加えていただけるということで進めてもらえればと思います。

それで、田村先生の方から御意見が出ていますけれども、これは御説明をよろしく願いいたします。

○ 田村専門委員

植物代謝と動物代謝で、D が植物代謝に存在していて、動物代謝には存在しないというように事務局から提案された案では受け取れました。しかし、細川先生に御相談したところ、実際には非 GLP ですがちゃんと動物代謝で D は確認されていますということでしたので、そうであれば、親化合物だけを評価対象とするという根拠として、やはり D は両方共通するものだというのを入れた方がよろしいのではないのでしょうかというのが私のコメントです。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでしたら、これは入れてくださいということでお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 山手座長

そのほか「III. 総合評価」につきまして、いかがでしょうか。

泉先生、よろしくお願いします。

○ 泉専門委員

24 ページの 22 行目の「肝及び腎に認められた」ということなんですけれども、腎の場合には確かに重量増加はあるんですが、どういう変化なのかというのは今回の抄録で何か

わかるのでしょうか。そこが、私、理解できなかったものですからね。

○ 山手座長

申し訳ありません、22 ページの表ですか。

○ 泉専門委員

24 ページの 22 行目です。どこに病変が出たかということです。

○ 山手座長

先生が言われるのは、臓器重量以外に組織でどういうものがあったかという記載があるかどうかということですか。

○ 泉専門委員

そうですね。肝臓は確かに病変として出ているんですけども、腎臓をここに入れる必要があるのかどうかというのが理解できなかったんです。

○ 山手座長

1 つはそういう議論ですね。

いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私も、泉先生の御意見に賛成です。明らかな毒性は肝臓ですので、肝だけにした方がいいと思います。

○ 山手座長

そうですね。腎臓は、臓器重量のことは書いてありますけれども、組織でどの程度のダメージがあったとか障害があったということは記載がないので、それでは、22 行目の「イソプロチオラン投与による影響は主に肝に認められた」という形で進めたいと思います。

それ以外で、どなたかございますでしょうか。

申し訳ありません、元に戻るようなんですけども、評価書（案）たたき台の 21 ページの一番上の表 8 のところに「甲状腺に鰓嚢遺残」とあります。私、これは投与との関連はどうかということを問いかけているんですけども、これはどうしましょうか。私は関係ないと思うので削ってもいいのではないかと思っているんですけども、いいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

削っていいと思います。

○ 山手座長

わかりました。これは削除ということでお願いします。

元へ返ります。それでは ADI 設定ですけれども、先ほどの議論からしますと、これはここに記載されていますラットの慢性毒性／発がん性併合試験ではなくて、これからいくと、イヌの 1 年間慢性毒性試験の雌雄とも無毒性量が 10 mg/kg 体重/日になりますね。

○ 都築課長補佐

先生、26 ページの亜急性毒性試験なんですけれども、単純に数字の大小だけでいくと、より小さい数字がございまして、ラットの雄の 3.4 mg/kg 体重/日というものもあるんです。

○ 山手座長

わかりました。各先生方、一部、無毒性量が変わっていますので確認していただきたいんですけれども、今、事務局の方から言われましたように、ラットの 90 日間亜急性毒性試験②の雄が 3.4 mg/kg 体重/日。これが一番低い数字になると思いますので、これを根拠に 100 で除して、0.034 mg/kg 体重/日ですか。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと待ってください。

○ 山手座長

もっとありますか。

○ 都築課長補佐

いろいろと数字を動かしましたので、表 12 を整理させてください。

まず、ラットのところを御覧いただきまして、一番最初にございます 16 週間亜急性毒性試験は参考資料ということで、ADI の設定根拠にはなり得ません。

90 日間亜急性毒性試験①も参考資料ですので、ADI の設定根拠にはいたしません。

90 日間亜急性毒性試験②なんですけれども、雌の 223 mg/kg 体重/日というのが 1 ドーズ下がって、23.4 mg/kg 体重/日になります。

2 年間慢性毒性試験／発がん性併合試験①が採用しないということで、削除していくことになります。

2 年間慢性毒性試験／発がん性併合試験②なんですけれども、雄の 1.82 mg/kg 体重/日が 1 ドーズ上がりまして、10.9 mg/kg 体重/日になります。

3 世代繁殖試験は、変更ありません。

27 ページにまいりまして、イヌのところでは若干変更がございまして、イヌの 28 日間亜急性毒性試験は採用しない。

2 年間慢性毒性試験についても、採用しないということになっていたかと思います。

○ 山手座長

今、事務局で整理していただきましたけれども、各委員の先生方、それで御確認のほどはいいでしょうか。間違いないと思うんですけれどもね。

○ 都築課長補佐

要は、ラットの NOAEL をどう考えるかというところがポイントになるかと思います。90 日間の亜急性毒性試験で、単純に一番小さい数字として雄の 3.4 mg/kg 体重/日というのがあるんですが、これがただ単に NOAEL の取り方の違いであって、より長期の試験で 10.9 mg/kg 体重/日という雄の NOAEL が取れていますので、こちらでいいということであれば、全体を見回したときにイヌの 10 mg/kg 体重/日というのが ADI の設定根拠になると思います。

○ 山手座長

今、言われましたのは、イヌの 1 年間慢性毒性試験ですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 山手座長

これは、ほかの剤ではより長い最小値の取り方でやっていましたか。

○ 鈴木調査会座長

単純に考えると、例えば 3 か月の実験で一番低いからといって、それを取った場合に安全係数 100 でいいのかといったような議論も出てくるんです。それでいろいろ慎重に考えて、ラットの場合の本当の NOAEL はどこなんだという話を通常はやるんです。

長期のものと 3 か月のものとを比較したときに、例えばここで言うと、亜急性毒性試験で 90 日間の②と、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の②が全く同じ用量でやられているんです。その結果が、2 年間のところで雄の 300 ppm が NOAEL であるという話になっていますから、短期間のところの話が消えたという形になっているんです。それでこちらを採用するのが、ラットの NOAEL として考えたときにはより適切なのではないかという議論を従来はやってきていたんです。

○ 山手座長

ありがとうございます。今のお話は、ラットを用いた試験で ADI を設定する場合、90 日間亜急性毒性試験の投与量の設定と NOAEL、それよりも長い試験における投与量の設定と NOAEL を見たときに、より長い試験の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験②というものがあります。この雄が、先ほどのトータルコレステロールのエンドポイントの変更で

10.9 mg/kg 体重/日になりますけれども、こちらの方が評価としてはいいのではないかと
いう方向で、この委員会ではやっているということなんです。これに関しまして、いかが
でしょうか。

ないようでしたら、試験はラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験②、混餌投与の
無毒性量、雄 10.9 mg/kg 体重/日を根拠に 100 で除して。

○ 都築課長補佐

ラットが 10.9 mg/kg 体重/日でいいということであれば、イヌの方が一番小さい NOAE
L になります。

○ 山手座長

ありがとうございます。イヌの方は 1 年間慢性毒性試験で、これは 0.9 違いますけれど
も、10 mg/kg 体重/日でいいんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 山手座長

失礼しました。

それでは、私の方で見落としていまして申し訳ありません。イヌの方の 1 年間慢性毒性
試験の雄雌で認められた NOAEL 10 mg/kg 体重/日が根拠になるかと思えますけれども、
いかがでしょうか。いいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それでいいんですが、今のラットのところの議論を欄外に付けないといけないと思いま
す。

○ 山手座長

わかりました。そこの辺りは事務局で文章をつくっていただいて、それを付け加えてお
いてください。確かに大事なポイントですので、よろしくお願いいたします。

それでは、ADI ですが、動物種はイヌで、期間が 1 年間の慢性毒性試験、投与方法はカプセル経口投与ですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 山手座長

それで、無毒性量が 10 mg/kg 体重/日ということで、これを 100 で除して、0.1 mg/kg
体重/日ということで設定したいと思います。

加えまして、先ほどのラットの試験の説明を加えていただくということでいいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 山手座長

それでは、審議が長くなって申し訳ありませんでした。

それ以外で、この剤に関しましては申請者の方に幾つか問い合わせさせていただくことがありますので、そこの辺りは事務局で整理していただいて、よろしくお願いいたします。

それでは、次の剤に入りたいんですけれども、かなり時間も迫っていますので、5分間休憩したいと思います。3時50分から次のブプロフェジンに入りたいと思いますので、それでは5分間休憩に入ります。

(休憩)

○ 山手座長

それでは、よろしいでしょうか。休憩の時間が終わりましたので、続きまして、ブプロフェジンの審議に入りたいと思います。経緯も含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。ブプロフェジンは、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴い、暫定基準が施行された剤でございます。施行に伴い、平成19年8月21日に、厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

平成15年7月1日付けで、厚生労働大臣より、清涼飲料水の関連で意見聴取をされておりますが、実質的な審議は今回が初めてとなります。

魚介類に対する基準設定の申請もなされております。

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

農薬評価書(案)につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにて作成しております。

それでは、農薬評価書(案)に沿って説明させていただきます。

まず、評価書(案)の6ページを御覧ください。このブプロフェジンは「6. 構造式」に書いているとおりの構造をしております。

「7. 開発の経緯」について説明いたしますと、ブプロフェジンは、1977年に日本農薬

株式会社により開発された殺虫剤です。作用機構は、脱皮異常また不孵化となっております。

我が国では、1983年に初回農薬登録がなされておりまして、それ以来、イネ、野菜、果樹、茶等を対象に登録されています。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。また、魚介類に関わる基準設定の申請もなされております。

7ページ以降を説明いたします。「II. 毒性等に関する科学的知見」ですが、この評価書につきましては、農薬抄録、あと JMPR Monograph、米国 EPA Federal Register 及び豪州 NRA の評価書等を基に整理しております。

各種運命試験ですが、ブプロフェジンのフェニル環炭素を ^{14}C で標識したものを用いて実施しております。

それでは「1. 動物体内運命試験（ラット）」について説明いたします。

まず「（1）薬物動態」ですが、SD ラットを用いて、低用量、また高用量で試験が行われております。血中放射能濃度ですけれども、表 1 に示しているとおりの推移でございまして、投与後速やかに吸収され、低用量、高用量とも投与 9 時間後に最高値に達しております。その後、二相性の減衰が認められております。

「（2）排泄」についてですけれども、こちらでも SD ラットを用いて低用量、高用量の単回で試験が行われております。試験が幾つか、雄だけで行われていたり、雌雄で行われていたりという違いはあります。

主要排泄経路ですけれども、糞中であり、排泄パターンに雌雄差は見られませんでした。

8 ページに移ります。「（3）胆汁排泄」ですけれども、こちらは SD ラットを用いて、低用量で試験が行われております。こちらでも雄だけの試験ですとか、あと雌雄を用いた試験が行われております。

雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間で胆汁には 31.7～38.4% TAR 排泄されております。雌雄のラットを用いた試験ですと、投与後 24 時間に雄で 29.8% TAR、雌で 38.2% TAR 排泄されております。

「（4）体内分布」ですけれども、こちらは SD ラットの雄だけを用いて、低用量、高用量での試験が、また、雌雄を用いた試験が行われております。

雄の SD ラットを用いた試験ですと、低用量投与群では肝で最も濃度が高く、次いで脂肪、副腎、腎臓でした。高用量では、脂肪及び肝で高濃度でありました。

各臓器・組織における減衰は、血液中と同様に二相性が認められました。

ARG による分析がなされておりまして、胃及び腸管に最も高い放射能が認められまして、次いで肝、脂肪等で高くなっておりました。

9 ページの方に移ります。雌雄の SD ラットを用いた試験では、投与 168 時間後ですと、雌雄とも肝、甲状腺及び血球で比較的高い濃度となっております。

雄の SD ラットを用いた試験ですと、最大の濃度は肝で認められております。

「(5) 代謝物同定・定量」についてですけれども、糞中の主要成分は親化合物でした。それ以外に、代謝物としては、B、C、D、E、C の硫酸抱合体などが認められております。しかしながら、いずれも少量となっております。

尿中に親化合物は検出されずに、代謝物としては C の硫酸抱合体、G、H、L などが認められておりますが、5% TAR 未満となっております。胆汁中には、C、C のグルクロン酸抱合体及び G が検出されております。

胆管カニューレ挿入により得られた胆汁中には、グルクロン酸抱合体が認められ、糞中には認められなかったことから、胆汁を介して腸管内に排泄された抱合体は、腸管内で脱抱合されることが示唆されました。

ブプロフェジンの主要代謝経路ですが、フェニル環の水酸化、*tert*-ブチル基の酸化、チアジアジナン環イオウの酸化及びチアジアジナン環の開裂でありまして、更に抱合を受ける経路と考えられました。

この評価書につきましては、細川先生よりコメントいただきまして、一部修正しております。

「1. 動物体内運命試験（ラット）」につきましては以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、ブプロフェジン、今、開発の経緯から「1. 動物体内運命試験（ラット）」の(5)まで御説明いただきましたけれども、細川先生から幾つか修文なりコメントが来ていますけれども、修文の方は対応していただいているようで、このままでいいかと思えますけれども、この中で特に検討すべきことは、(5)の一番最後の 31 行のところにある、非常に胆汁中の未同定物質が多過ぎるということですが、これはこの委員会としてはどういう扱いをしたらいいかということになるかと思うんですが、こういう場合は事務局の方では過去の剤で何か対応させることはありましたか。特にないですか。

○ 都築課長補佐

まだ、それほど古い剤をやった経験がないので、過去には同定をやらせたということとは

ございません。

動物体内運命試験の代謝物の同定・定量は、ここ 5 年から 10 年ぐらいでものすごく進歩してしまったので、古いものを見るとどうしても物足りないというのはあるかもしれません。

○ 山手座長

わかりました。そういうことで、今回は細川先生のコメントを見る限りでは不十分だということだと思いますけれども、更に詳細な同定までは求めないということで、いいでしょうか。

動物体内運命試験につきまして、ほかの先生方で、御意見、コメント等があればお願いします。

ないようでしたら「2. 植物体内運命試験」の方の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。こちらでは、イネ、トマト、レタス、ワタ、またその比較のための試験も行われております。

まず(1)ですけれども、イネを用いまして、水耕栽培または土耕栽培により植物体内運命試験が実施されております。

結論ですけれども、22 行目になりますが、水耕液及び土壌中の放射能は速やかに吸収され、16 時間には葉鞘下部に主として分布し、時間の経過とともに葉身へ移行しました。イネ体の生長とともに茎葉部全体に放射能が分布し、水耕栽培の 92 日後の時点で、穂にも放射能の分布が観察されました。

土壌処理の場合も同様の傾向が観察されております。

34 行目以降に移りますが、土耕栽培の葉身及び葉鞘中のブプロフェジンの残存量は、処理 7 日後で 16.4% TRR でした。また、収穫期では 0.8% TRR に減衰しております。代謝物としては、B、E、F 及び G が同定されておりますが、生成量は 5% TRR 未満でした。

土耕栽培の収穫期における玄米中の放射能は少ないために、代謝物分析はできませんでしたが、ブプロフェジン及び非極性代謝物はわずかであると考えられております。

「(2) 5 植物種における比較」ですけれども、こちらは標識体を水耕液に添加したものをを用いて、イネ、タイヌビエ、トマト、大豆、はくさいでの代謝比較試験が実施されております。いずれの植物種においても、代謝は質的に同等であると考えられ、主たる代謝部位はフェニル環 4 位の水酸化とチアジアジナン環イオウの酸化でした。

主要代謝物としては、B、E、F が認められております。また、イネ及びはくさいでは G

も検出されております。

高極性代謝物には、ブプロフェジンのグルコース抱合体の存在が示唆されております。

「(3) トマト」についてですけれども、こちらは果実表面に塗布する方法で、植物体内運命試験が実施されております。結果ですが、果実の放射能の大半は果皮にとどまり、果肉内部への移行はごくわずかでした。検出された放射能の大部分は、親化合物であると考えられております。

「(4) レタス」ですけれども、こちらは標識体を2回散布する方法で植物体内運命試験が実施されております。残留放射能の大部分は、葉表面に存在し、葉表面から内部への浸透はわずかでした。

表面洗浄液及び有機溶媒可溶性残留液の大部分が親化合物でした。代謝物としては、G、J、Q が同定されております。高極性未同定代謝物も検出されましたが、1% TRR 未満でした。

「(5) ワタ」についてですけれども、こちらでも2回散布する方法で、植物体内運命試験が実施されております。残留放射能の大部分は、植物体表面にとどまり、そのほとんどが親化合物でした。

代謝物としては、G、J、Q が検出されておりますが、いずれも、10% TRR 未満でした。

植物体内運命試験につきましては、石井先生からコメントをいただいております。また、田村先生からも修文をいただいております。

石井先生の方からは、規制対象物質を何にするかということに関連してコメントいただいております。ちなみに、作物残留試験の方では、親化合物だけでしか試験は行われておりませんで、代謝物の扱いについて、規制対象物質にしない方がいいのかという点でのコメント等があります。

「2. 植物体内運命試験」につきましては以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。今、「2. 植物体内運命試験」を御説明いただきましたけれども、それぞれについて、石井先生、田村先生からコメントなり修文が来ています。まず、イネにつきまして、これは石井先生の修文で進めていくということをお願いしたいと思います。

イネに関しまして、石井先生の方から、何か更にコメント等があれば、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

このブプロフェジンという薬は、いわゆるウンカ・ヨコバイ類の防除のために使われる薬剤で、この試験が植え付けて初期にするような形で試験されていまして、実際の使用方法は、穂が出る前から勿論使いますが、出た後も使えるような登録になっています。それに見合うような試験ではないということなんです。

ですから、水稻の可食部に多少の残留は見られる。ところが、コールドの圃場の試験では親化合物が 0.1 ppm という低い濃度ではありますが検出されています。けれども、これでは分析をやってない。だから、何が残っていたかわからない。当然ちゃんと分析すれば、出穂期以降ぐらいに散布した試料を分析すれば、親化合物のほかに代謝物も多分出ただろう。

そういうふうに思うと、これは使用実態とは少し離れた試験がされているということで、親化合物は当然圃場試験で測定されていますので、親化合物が残っていることはまず間違いないんですが、そのほかに、例えばここでいうと水酸化ブプロフェジンというものが、アメリカとオーストラリアの試験の中でも指摘されて、アメリカではお米は登録がないものですから、水酸化ブプロフェジンは相手にしていませんけれども、オーストラリアは柑橘は水酸化ブプロフェジンの測定をやって、結果はわかりませんが、要するに濃度としては低かったんだろうと思うんです。

オーストラリアがどうしたか、ちょっとはつきりしなかったんですけども、レタスとかワタとかトマトでは、水酸化ブプロフェジンが検出されていても、濃度が非常に低いから対象としなくてもいいだろうと思うんですけども、お米についてどうだったんだろうかという疑問が残るわけです。別に残っているんじゃないかと言うつもりはありませんけれども、それでこういうことを書いてみました。

○ 山手座長

ありがとうございます。要するに、このイネの試験に関しましては、実際に使用する現場に対応したデータが提示されていないということになるのでしょうか。この出穂期以降のデータは作成してくださいと言った方がいいのでしょうか。

○ 石井専門委員

いいえ、それをつくれというよりも、水酸化ブプロフェジンがどうだったかというだけの問題なんです。ほかの国では多分、これは相手にしていないと思うんです。アイソトープの試験では検出されていることは間違いないんですが、分析法もオーストラリアではつくってあると書いてありますので、といいますか、登録した申請者がそういう方法を提出している。だから、分析しようと思えばできるという状況なんです。

実は、この剤も二十数年前に最初の登録がされていて、その後見直しを全くやってないからこういう問題が起こるんだろうと思うんですけれども、そこら辺り、別に ADI の設定そのものには何も関係ないので、別にそこに異議ありませんので進めていただいて結構なんですけれども、ただ、これについてどう考えるのかということだけが疑問です。

○ 山手座長

わかりました。それは評価書には記載は必要ないと思うんですけれども、その点を申請者の方に一度聞いていただけますか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

よろしくお願いします。

それでは「(2) 5 種植物における比較」「(3) トマト」は田村先生の方から修文をいただいておりますけれども、何か追加されることがあれば、どうぞ。

○ 田村専門委員

特にございません。ただ、先ほどの水酸化体というのは、最後の総合評価のところにもありますけれども、動物でも代謝物として出ているということで、私としてはそんなに問題ではないのかなと。残留量もこれでいくと全体的に少ないということでしたので、特にそういうコメントはいたしませんでした。

○ 山手座長

わかりました。それでは、トマトについては、コメントはないようですね。

あとはレタス、ワタですが、ワタに関しては石井先生の方からコメントが出ていますけれども。

○ 石井専門委員

これは、さっきのと同じことです。

○ 山手座長

さっきの話と同じなんですね。わかりました。今、みせていただくとされることはわかります。

それでは、この点は先ほど言いましたように、申請者の方に一度聞いていただくということで、よろしくお願いします。

それでは「3. 土壌中運命試験」から「8. 乳汁への移行試験」まで御説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「３．土壤中運命試験」について説明いたします。

まず「（１）好氣的土壤中運命試験」が実施されております。土性としましては、シルト質埴壤土と砂壤土が用いられております。

推定半減期は、大阪土壤の方で 220 日、愛媛土壤の方で 80 日でした。

土壤抽出液中の放射能の大部分は親化合物です。

主要分解物として、B、E、F 及び G が同定されております。

更に多種の未同定代謝物も検出されておりますが、5% TAR を超える分解物はありませんでした。

「（２）好氣的湛水土壤中運命試験」について説明いたします。こちらは、シルト質埴壤土（大阪と愛媛）、シルト質壤土（栃木）の計 3 種類の土壤を用いて、好氣的湛水条件で試験が行われております。

ブプロフェジンの推定半減期は、大阪土壤で 110 日、愛媛土壤で 95 日、栃木土壤で 150 日でした。田水及び土壤抽出液中の放射能の大部分は親化合物です。主要分解物として、B、F、G 及び J が同定され、更に多種の未同定分解物も検出されましたが、5% TAR を超える分解物はありませんでした。

以上のことから、ブプロフェジンは、土壤中においてフェニル環及びチアジアジナン環の酸化、チアジアジナン環の開裂等の分解を受けるものと考えられます。特に好氣的湛水条件下では、二酸化炭素の生成が顕著でありました。

「（３）土壤吸着試験」ですけれども、こちらは 4 種類の国内土壤を用いて実施されております。鹿児島土壤における Freundlich の吸着係数は 39.1 であり、有機炭素含有率により補正した 25℃での吸着係数は 2230 でした。

土壤中運命試験につきましては、田村先生から修文をいただいております。

また、1 点、土壤吸着試験のところの北海道の土壤の土性で埴壤土となっていたんですが、これは田村先生からの御指摘のとおり、埴壤土は誤りで軽埴土の方が正しいということが申請者からの回答で確認できております。

「４．水中運命試験」について説明いたします。

まず「（１）加水分解試験」ですが、こちらは pH5、pH7、pH9 の各緩衝液を用いて実施されております。

推定半減期ですが、pH5 では 51 日、pH7 では 378 日、pH9 では 396 日でした。

pH5 の酸性条件下では、主要分解物として O が 30 日後に最大で 19% TAR 検出されて

おります。

そのほかに、FやGが同定されておりますが、いずれも10% TAR未満でした。中性及びアルカリ性条件下では安定であると考えられております。

「(2) 水中光分解試験」ですが、こちらは自然水を用いて行われております。pH7のリン酸緩衝液にフミン酸ナトリウムが溶解されております。ブプロフェジンの推定半減期ですが13.7日、東京春の太陽光換算値で73日となっております。

主要分解物として、Nが検出されております。

そのほかに、E、F、J、Mなども検出されておりますが、いずれも微量となっております。

「(3) 水中光分解試験」ですが、こちらは蒸留水を用いて行われております。推定半減期ですが、33日でありました。主要分解物としてNが生成しております。30日後に、最大で9.7% TARでした。

「(4) 水中光分解試験」ですが、こちらは非標識体を用いて、pH7.3の自然水を用いて行われております。推定半減期は14日となっております。暗条件下では分解は認められておりません。

「5. 土壌残留試験」ですが、こちらは土性としては3種類で、全部で7種類の土壌を用いて試験が行われております。

結果ですが、ブプロフェジンの推定半減期は、19日～180日という結果になっております。

「6. 作物等残留試験」について説明いたします。

まず「(1) 作物残留試験」ですが、こちらはブプロフェジンを分析対象化合物として試験が行われておりまして、結果は別紙3、後ろの方の41ページ以降に示しているとおriとなっております。ブプロフェジンの最大値は、最終散布7日後に収穫した茶（荒茶）の73.6 mg/kgでした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ですけれども、こちらはブプロフェジンの環境中予測濃度（PEC）が0.22 ppb、生物濃縮係数（BCF）が476ということから、魚介類における最大推定残留値は0.524 ppmとなりました。

「7. 後作物残留試験」ですけれども、こちらは水稻圃場でだいこん、小麦の後作物残留試験が実施されております。結果は表6に示しているとおriでございまして、ブプロフェジンの残留値は定量限界未満となっております。

「8. 乳汁への移行試験」ですけれども、ホルスタイン種の泌乳牛を用いて試験が行わ

れております。400 mg/頭/日では、ブプロフェジンの残留値は定量限界未満でしたが、4000 mg/頭/日では投与 21 日に最大で 0.04 mg/kg となっております。最終投与 3 日後には定量限界未満となっております。

「8. 乳汁への移行試験」までは以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。「3. 土壤中運命試験」から「8. 乳汁への移行試験」まで御説明いただきました。コメントとしては、事前に田村先生の方から、土壤中運命試験について、幾つか来ていますけれども、これに関しましては、これでいいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

特にコメントがなければ次に進めたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 石井専門委員

一言だけ、先ほどのことをまた蒸し返すようで申し訳ないのですが、実はこれはアイソトープの試験、土に処理した試験で、稲わらの中の残留は、親も水酸化ブプロフェジンも同レベルに残留しているんです。

濃度は書いてないです。パーセントでしか書いてないですからわからないんです。ですから、移行性という点では、多分、あまり玄米への移行性はないと思うので非常に濃度は低いというふうに推定はしているんですけれども、そういう収穫期の初期に散布したもののレベルが親化合物も代謝物も同じだというデータが一文でもあると、やはりちょっと気になりますねということです。

もう一つは、ADI がどのぐらいになるかによって、余裕があれば別にそんなの放っておけばいいので、例えば 10% そんなものが残っていても何ということはないんですけれども、この委員会が決めるわけではないんですけれども、何を規制対象物質にするかというときに、それを考えておく必要はあるだろうと。これは、ここの委員会の責任ではなくて、厚生労働省の責任分野なんですということです。

○ 山手座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、続きまして「9. 一般薬理試験」から「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」までの説明を、よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「9. 一般薬理試験」について説明いたします。ラット、マウス、ウサギ、モルモットを用いて試験が行われております。中枢神経系の試験で、自発運動の低下ですとか、また消化器系で自動運動亢進など、幾つか影響が見られております。

「10. 急性毒性試験」ですが、こちらはラット、マウス、ハムスター、ウサギを用いて、物質としましては原体、代謝物 B、原体混在物を用いて試験が行われております。

結果は表 8 に示しているとおりでございます。

後ろのその他の試験の方にも関係してくるんですが、観察された症状として十二指腸潰瘍などが出てきております。

ただ、LD₅₀ で判断します毒性そのものは、それほど強くはなかろうと考えられます。B に関しては、LD₅₀ は 5000 mg/kg 体重超となっております。

原体混在物として、IBTU というものをこちらに示しておりますが、こちらは原体と代謝物と比較しますと、比較的強い毒性にはなりますが、規格値が 0.18% 未満ということを考えますと、それほど重要視するものでもないのかなと思われれます。

「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、こちらは日本白色種ウサギ、NZW ウサギ及び Hartley モルモットを用いて試験が行われております。

NZW ウサギの眼及び Hartley モルモットの皮膚に対しては軽度の刺激性が認められました。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験、また CBA マウスを用いた皮膚感作性試験では、いずれも陰性となっております。

なお、ちなみに豪州の評価書では、皮膚刺激性はないということになっておりました。

「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」までは以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。一般薬理試験、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の説明をいただきましたけれども、この中では、問題のあるというか注目しておかなければいけないのは、やはり急性毒性試験での十二指腸潰瘍、これがどういう機序で起きているかということかと思えます。これに関しましては、最後にその他の試験で少し追加実験がなされているようですけれども、またそのときに議論したいと思えます。

今の一般薬理試験から刺激性及び皮膚感作性試験につきまして、何か議論すべきことがあれば、よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

これは、ただ単に指摘しておけばよいことだと思うんですけども、非常に毒性学的に興味深いと思っているのは、経口投与で最も強い毒性が見られている。通常は皮下投与とか腹腔内投与の方が毒性は強くなるんだと思います。特に原体、親化合物に毒性がある場合にはそうなるんですけども、今回の場合は皮下とか腹腔内の方では、10 g/kg まで投与しても影響がない、にもかかわらず経口投与では 2000 mg/kg、これも結構高い容量なんですけども、そこに LD₅₀ があって、山手座長の言われたように十二指腸に穿孔がある。これは非常に稀なことだと思います。どうしてこうなるのか非常に知りたいんですけども、よくわからないところです。

これが、IBTU という混在物のところと毒性の症状が極めてよく似ているというのも気になることです。これは、ただ、先ほど事務局の方から説明がありましたけれども、混在している量から考えると、このせいで原体に影響が出るというのは考えにくいので、これまたなぞが残っているということになると思います。とりあえず、指摘だけです。

○ 山手座長

ありがとうございます。特にそれ以外、議論すべきことがないようでしたら、続きまして「12. 亜急性毒性試験」の説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12. 亜急性毒性試験」について説明いたします。まず (1) ですけども、SD ラットを用いて混餌投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。各投与群で認められた毒性所見は、表 9 のとおりです。

結果ですが、200 ppm 以上投与群の雄にグルコース減少等が、1000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量増加等が認められておりますので、無毒性量は雄で 40 ppm、雌で 200 ppm と考えられました。

所見の表 9 につきましては、先生方から修正していただいております。なお、JMPR と豪州評価書ですが、こちらは雌雄分けずに雄の結果を基に、雌雄とも 40 ppm を無毒性量と判断しております。米国の方ですが、200 ppm でのグルコースの影響は取っておらずに、雄の無毒性量がワンドーズ上がっている結果になっております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」ですが、こちらはビーグル犬を用いて、カプセル経口投与により行われております。毒性所見は、表 10 に示しているとおりです。

結果ですが、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝絶対・比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(3) 24 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」ですけれども、こちらは SD ラットを用いて経皮投与で行われております。結果ですが、いずれの投与群でも有意な毒性学的影響を示すものはありませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日と考えられました。

なお、米国の方では、全身性の変化としては、肝の炎症性細胞浸潤を伴う壊死巣の増加に基づき、無毒性量は 300 mg/kg 体重/日としておりまして、皮膚の方に関しましては、1000 mg/kg 体重/日投与群の雌、これは雄の誤りの可能性があるんですけれども、この雌の皮膚の棘細胞離開及び過角化の増加に基づき、無毒性量を 300 mg/kg 体重/日としております。

なお、ここの皮膚での所見ですが、これは有意差はございません。また、用量相関性もありません。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」ですけれども、こちらは SD ラットを用いて経口投与により行われております。結果ですが、500 ppm 以上投与群の雄に体重増加抑制、5000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 500 ppm と考えられました。神経毒性は認められておりません。

「12. 亜急性毒性試験」につきましては以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは「12. 亜急性毒性試験」、ラットとイヌですけれども、まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」につきまして、これは吉田先生の方から幾つか削除なり追加していただいているということですのでけれども、何かコメント等あればお願いします。これでいいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

ここで、200 ppm の雄、摂餌量の減少とグルコースの減少、これをどうとらえるかという問題点が一つありますけれども、摂餌量の減少は、前回の幹事会か以前の剤であったと思うんですけれども、体重減少を伴わない摂餌量の減少は取らないという話もあったんですけれども、私自身は実際の現象としてとらえていいかと思うんですけれども、どのように考えましょうか。

それと併せてグルコースの減少です。このグルコースの減少に関しましては、JMPR、豪州も一応毒性所見としてとらえているようですけれども、どなたか御意見があればよろ

しく願います。

願います。

○ 吉田専門委員

JMPR と豪州は、これを影響と取られたのですが、悪影響かと言われると非常に難しいかもしれないと思います。体重増加抑制、そのほかに変化がなくて、摂餌量も非常に微妙なところに入っていますので、ある意味では難しいと。

どの程度かということですが、抄録の 165 ページにその値が出ております。200 と 1000 が 91%で、5000 ppm が 76%ということで、5000 ppm も影響であるということは明らかで、1000 ppm でもそのほかに影響が出ているのですが、この 200 ppm は程度としても軽度ですので、悪影響かどうかというのは書いたのですが、これは明らかに悪影響ですと判定する根拠は、私にもなく、正直なところ非常に悩んでいます。

○ 山手座長

ありがとうございました。要するに、グルコースの上昇ならともかく低下している、その毒性学的な意義も含めて、非常に評価しにくいということかと思います。

そうはいいまして、それなりに 200、1000、5000 で、用量相関性はあるという気はいたします。今の話では、吉田先生は、摂餌量減少も含めて取らない方がいいんじゃないかというお考えですね。

○ 吉田専門委員

そうですね。体重が出ないですね。

○ 山手座長

泉先生、廣瀬先生、何か御意見があれば、よろしくお願いします。

難しいところだとは思いますが、いかがでしょうか。

泉先生、よろしくお願いします。

○ 泉専門委員

高濃度の影響が、低濃度でも少し出ているんでしょうけれども、それを取るかということだと思えます。何らかの影響が出ているからこうなっているんだろうと思います。

○ 山手座長

廣瀬先生、何か御意見があればお願いしたいんですけれども。

○ 廣瀬委員

私自身、グルコースの低下というのは、毒性に取りたいですね。幾ら病理組織学的所見がなくても、機能的にこういう低下がくるということは、やはり悪影響を及ぼす可能性

がある。

先ほどの体重のことですけれども、体重を見てみると、確かに 5000 では有意に下がっていて、その影響かとも思いますけれども、200 あるいは 1000 では、若干低下傾向はありますけれども、有意差もさほどないし、体重増加量もさほど下がってないということを見ると、私の意見としては、こちらの JMPR、豪州の方に近いですね。

○ 山手座長

ありがとうございます。確かにグルコースが減少するというのは、なかなか毒性学的にどう評価するかというのが、私自身も難しいと思うんですけれども、その解釈はいろいろな意見があると思うんですけれども、現象として下がっている。そして、用量相関性があるということを含めると、このグルコースの減少は残しておいた方がいいと思うんです。

今の話を総合しますと、廣瀬先生と泉先生は一つの毒性変化としてとらえた方がいいということだと思います。一方、摂餌量の減少の方は削除する。吉田先生、御意見いかがでしょうか。

非常に悩ましいところであるのは間違いないんですけれども、200 ppm 以上のグルコースの減少は残しておきたいと思います。外国の評価書にも、それも一応評価基準に入っておりますので、残しておきたいと思います。摂餌量の減少は取ってください。

続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」ですけれども、これは文言の修正があるということで、これに関しまして御意見があればお願いします。

なければ「(3) 24 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」ですけれども、これは私の方から、米国の方の基準というか毒性所見として、肝の炎症性細胞浸潤を伴う壊死巣というのが、確かに英文の評価書にあるんですけれども、これはどこから出てきたのかよくわからなかったんですけれども、事務局でどこか見つけていただけましたか。農薬抄録の方には、どこにもないようなんですが。

○ 宇木評価専門官

ないですね。

○ 山手座長

では、なぜこれが出てきたのかというのは、つかまえないですね。ということは、この委員会としては、評価基準に入れないということでもいいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず、ADI を決めるための話からすると、これは経皮毒性なので、参考情報程度ということで。

○ 山手座長

ただ、米国の評価書に書いてあって、この抄録に書いてないので、どこからこういう齟齬が生じたのか、非常に奇異に感じているんです。

それでしたら、これはラットの 24 時間の亜急性経皮毒性試験は、これでいいと思います。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」、これも特にコメント等がないようですので、いいでしょうか。

ないようでしたら「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の説明をよろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

19 ページの (1) のラットの試験の方で、200 ppm 以上のところの摂餌量減少を削除と言われましたが、これは 5000 ppm の方の体重増加抑制のところに移動と考えてよろしいですか。

○ 山手座長

そういうことです。200 ppm では取らない。5000 ppm では取るということであります。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

それでは「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

まず (1) ですけれども、ビーグル犬を用いてカプセル経口投与により 2 年間の慢性毒性試験が実施されております。認められました毒性所見は、表 11 のとおりです。

結果ですが、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、ALP の増加等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」ですけれども、こちらは SD ラットを用いて混餌投与により行われております。

結果ですが、200 ppm 以上投与群の雌雄に甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び増生が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm と考えられました。

発がん性は認められておりません。

なお、JMPR と豪州、また米国につきましても、結論は同じなんです、JMPR と豪州の方では、200 ppm の投与群のところでは腎と心の比重量増加を取っております。

また、米国の方は、雌雄分けずに無毒性量を 1 mg/kg 体重/日としております。

「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) における肝臓及び甲状腺の病理組

織学的再検査」についてですけれども、こちらでは米国 EPA の安全性評価法に準じて、病理組織標本の再検査が実施されております。

肝臓では、2000 ppm 投与群の雌雄で、小葉中心性肝細胞肥大及びび慢性肝細胞肥大の増加が認められております。

甲状腺では、200 ppm 以上投与群の雄及び 2000 ppm 投与群の雌で濾胞上皮細胞肥大、また 2000 ppm 投与群の雌雄で C 細胞過形成の増加が認められております。発がん性は認められておりません。

なお、事務局より書かせていただいておりますが、肝臓のび慢性肝細胞肥大、雌の 2000 ppm での 6 例ですけれども、これは表によりますと有意差があるとなっておりますが、抄録の文章中では、有意差についてはないとなっております、これについては鈴木先生に計算していただいたところ、恐らくこの 6 というのは有意差は出ないので、抄録の誤りであろうという御指摘をいただいております。

「(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)」ですけれども、こちらは ICR マウスを用いて混餌投与により実施されております。非腫瘍性病変は表 14 に、肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度は表 15 に示しております。

5000 ppm 投与群の雄で、肝細胞腺腫の増加が認められておりますが、肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計では有意差が認められておりません。

5000 ppm と 200 ppm 投与群の雄で肺腫瘍、これは腺腫と腺がんを合計したのですが、この合計の数字では発生頻度が有意に増加しておりました。しかしながら、用量相関性が認められず、背景データの範囲内にありましたので、検体投与の影響とは考えておりません。

結果ですが、200 ppm 以上投与群の雄及び 2000 ppm 以上投与群の雌で、肝絶対及び比重増加等が認められましたので、無毒性量は雄で 20 ppm、雌で 200 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

この試験につきまして、山手先生から米国の評価書で、200 ppm 投与群の検体摂取量について 17.4 となっているがということで、事実関係のコメントをいただいておりますが、検体摂取量につきましては、国・機関によって若干算出方法が異なったりすることもありますし、EPA の 17.4 が必ずしも間違いとは言えないんですが、JMPR の方では 200 ppm の雌は 18 となっておりますので、抄録の 17.9 でも誤りではないと思われます。

25 ページの方に移りますが、JMPR と豪州評価書では、雌雄を分けずに無毒性量を 20 ppm と判断しております。米国の方では、肝細胞腺腫、また肝細胞癌との合計についても

増加が認められたというふうに判断しております。無毒性量は、雄で 18.2、雌で 17.4 mg /kg 体重/日と判断しております。

「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきましては以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。それでは「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の評価に入りたいと思いますけれども、まず、イヌの 2 年間慢性毒性試験に関しましては、抄録の誤記を確認したということですね。

それ以外、何か議論すべきことがあればお願いいたします。

ないようでしたら、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験、これも私の方で農薬抄録に扁平上皮癌に誤記がありましたので、申請者に伝えてください。

あと傍濾胞細胞の増生を追加していただいたんですね。

あとは、JMPR、豪州の評価方法、米国の評価方法、雌雄分けずに米国は書いていますけれども、これはこの委員会でのたたき台で問題ないと思います。

続きまして（3）の肝臓及び甲状腺の病理組織学的再検査ですけれども、これに関しまして、いかがでしょうか。1 つ問題なのは、雌のび慢性肝細胞肥大、これは 2000 ppm の雌で有意差がないということですね。これは、雄に関してはあるんですね。これも申請者の方にお伝えいただければと思います。

ここまでコメントがないようでしたら、次の（4）の 2 年間発がん性（マウス）の試験ですけれども、これは事務局からの説明で確認しましたので、これで進めていただいて結構です。

お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

言い落とししました。多分、ラットの 2 年間のところでの組織所見についてなんですが、表が載っていると思うんだけれども、これがもしかすると統計処理してないのではないかなと思うんです。

○ 山手座長

抄録の方ですか。

○ 鈴木調査会座長

抄録の方です。だから、一応所見は拾えることは拾えると思うんですけれども、統計処理してないようだったら、やはり統計処理してもらった方がわかりやすいから、申請者にその処理をしてくれというのは言っておいた方がいいと思います。

○ 山手座長

わかりました。今、先生が言われたのは評価のところですか。組織の再評価のところの処理をもう一回確認しろということですか。（２）の試験も含めてということですか。

○ 鈴木調査会座長

再評価と両方ではないですか。再評価というのは、結局同じ試験を見ているわけですから、この書きぶりでは両方とも統計処理をしていないような気がするんですけども、違いますか。前の方はしてありますか。

○ 吉田専門委員

再評価のところは統計処理していますね。

○ 鈴木調査会座長

してありますか。207 ページのところは甲状腺の話でしょう。そのほかのところは、前の方に来るわけですか。

○ 山手座長

いずれにしても、申請者の方に確認していただきますか。

○ 鈴木調査会座長

多分、再評価がちゃんとやられていれば、別に問題にしくなくてもいいんですかね。それであれば撤回します。

○ 山手座長

わかりました。ただ、先ほどのように 2000 ppm のび慢性肝細胞肥大の 6 例に有意差が付いたりしておりますので、そこら辺をきちっと申請者に確認するように一言お伝え願えればと思います。これを含めて訂正して再度確認するようにということですね。

発がん性試験、慢性毒性試験、何かコメント、議論すべきことがあれば、よろしくお願いします。よろしいでしょうか。

ないようでしたら「14. 生殖発生毒性試験」の御説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「14. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

まず「（１）２世代繁殖試験（ラット）①」ですけれども、こちらは Wistar-Imamichi ラットを用いた混餌投与による ２世代繁殖試験が実施されております。

本試験におきましては、親動物では 1000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、また 100 ppm 以上投与群で、F_{2b} の生存産児数の減少が認められましたので、無毒性量は 10 ppm と考えられました。

児動物では、10 及び 1000 ppm 投与群で、哺育 4 日生存率の低下、10 ppm 以上投与群で、哺育期の体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は求められておりません。

なお、後述いたしますが、同用量で実施された 2 世代繁殖試験②の方を考慮しますと、10 及び 100 ppm 投与群の児動物における体重増加抑制は偶発的な要因によるものと推察されております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

JMPR の方でも、同様に無毒性量は設定できないと判断しております。豪州につきましては、100 ppm 投与群の F_{2b} での出生児数の減少等を影響と判断しまして、無毒性量を 10 ppm と判断しております。

この試験につきましては、納屋先生から修文等のコメントをいただいております。

「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②」ですけれども、こちらは 2 世代繁殖試験①において、児動物に対する無毒性量が設定できなかったことから、児動物への影響を確認する目的で実施されております。なお、こちらの方が GLP に準拠した試験となっております。

いずれの投与群におきましても、2 世代繁殖試験①で見られたような生存産児数の減少及び出生児生存率の低下は認められず、10 及び 100 ppm 投与群の児動物に体重増加抑制は認められませんでした。

結果ですが、1000 ppm 投与群の P 世代の雄親動物で肝絶対・比重量増加、F₂ 児動物で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 100 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

なお、現在のたたき台評価書 (案) の文章ですと、雌につきましては全く所見が得られておりませんので、雌雄を分けますと親動物の雄につきましては無毒性量は 100 ppm で、雌につきましては 1000 ppm と判断できるかと思われます。

JMPR と豪州評価書ですが、結果は同じく 100 ppm を無毒性量と判断しておりますが、検体摂取量の算出方法の違いにより、若干数値が異なっております。

米国につきましても、こちらは恐らく雌雄の平均を取っているということもあると思われます。親動物、児動物とも無毒性量を 7.89 mg/kg 体重/日と考えております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」ですけれども、こちらは SD ラットを用いて強制経口投与により行われております。

結果ですが、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に摂水量の増加、胎児には骨化遅延の増加が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

JMPR と豪州評価書では、抄録と同様に、200 mg/kg 体重/日での摂水量増加を影響と取

っておりますが、胎児に認められました骨化遅延、200 mg/kg 体重/日のところでの所見は毒性とは判断せずに、胎児の無毒性量はワンドーズ上のものを取っております。

米国におきましては、摂水量の増加も取っておりませんので、母動物及び胎児とも無毒性量を 200 mg/kg 体重/日と判断しております。

なお、納屋先生からコメントをいただいておりますが、納屋先生も 200 での骨化遅延を毒性所見とするかどうかについては、申請者の判断でも支障はないと考えるが、書かなくてもいいのではないかというコメントをいただいております。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」ですけれども、こちらは NZW ウサギを用いて強制経口投与により試験が行われております。250 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量の減少及び体重減少が認められ、胎児には検体投与に起因すると思われる影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「14. 生殖発生毒性試験」につきましては以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。「14. 生殖発生毒性試験」、ラット、ウサギを使った試験ですけれども、幾つか納屋先生の方からコメントをいただいています。まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①」、修文を含めまして、納屋先生の方から御説明をよろしく願います。

○ 納屋専門委員

ここにも書きましたように、最初の試験だけで判断するというのはいろいろ難しいところがあります。しかしながら、全く同じ用量で次の試験をやっております。その後の試験は GLP に準拠した、きちんとした、信頼性が担保できる試験をやっております。こちらの方をずっと見ていきますと、やはり、最初の試験で見られたような中用量、低用量というところに出てくる変化というのは偶発的なものであって、毒性と考える必要はないと判断いたしました。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでしたら、この (2) の方のラットの試験も含めて評価するということですね。

これに関しましての修文と、これは同じコメントをいただいているんですか。

事務局の方から、この (2) の試験で、雌の親動物の無毒性量の記載がなされていない

ということだったんですけども、これは 1000 ppm で記載しておくということですか。

○ 宇木評価専門官

そうです。

○ 山手座長

納屋先生も、それでいいでしょうか。

○ 納屋専門委員

構いません。

○ 山手座長

わかりました。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

その繁殖試験の話で、2 つ目の試験が GLP 対応なんです。それで、一般毒性のところでも似たような議論をしたんですけども、最初の毒性試験を参考扱いにするのかどうかというようなところなんですけれども、プロトコルが違うんです。産次のところで 2 産取っているというところがあって、その意味で資料的価値があるのかなと思うんですけども、本質からしてそんなに変わらないということであれば参考にしてもいいし、どちらがいいのか。特に納屋先生、何か御意見があれば是非教えてください。

○ 納屋専門委員

今、鈴木座長がおっしゃったように、とてもいい情報が入っておりますので、両方を評価資料として構わないと思っています。それで、無毒性量を判断するところは 2 つの試験を総合して判断したんだということがわかるようにしておけば、私はいいのではないかと考えます。

○ 山手座長

ということは、(1) の方は「参考資料」という文言は付けない状態でそのまま置く、評価資料とするということですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

続きまして「(3) 発生毒性試験 (ラット)」です。

○ 都築課長補佐

すみません、聞き漏らしたかもしれませんが、JMPR と豪州の評価書にあった結

果よりも農薬抄録の方を採用するということによろしいんですか。

○ 山手座長

そうですね。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」ですけれども、これに関して納屋先生の方から骨化遅延に関するコメントがあるんですけれども、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 納屋専門委員

骨化遅延は、胎児体重が低いことに起因した変化だろうと思われます。ですから、これを毒性所見と取る必要はないという考え方は自然です。

ただし、申請者としてはこれを毒性所見として判断して、無毒性量はその下だというふうにおっしゃるのであれば、あえてそれを否定する必要もないかなということをごに述べさせていただいております。

○ 山手座長

わかりました。ということは、無毒性量のところですが、もとの文章でいいということですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

これに関しまして、ほかの委員の先生からコメントなりがあればお願いいたします。

ないようでしたら、この形で進めたいと思います。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」については、特にコメント等はないようですが、いいでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

先生、すみません、くどいようですが、この(3)も豪州とか JMPR の記述は採用しないということによろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。そう考えております。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは「14. 生殖発生毒性試験」はいいでしょうか。それ以外に審議すべきことがあればお願いいたします。

ないようでしたら、次に「15. 遺伝毒性試験」の説明をよろしくをお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「15. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

ブプロフェジン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、更にマウスを用いた小核試験が実施されております。試験結果はすべて陰性となっております。

このほかに、ブプロフェジンのシリアンハムスター胚培養細胞を用いた試験が実施されておりますが、高濃度で細胞の形態変異と動原体を有する小核が有意に誘導され、細胞傷害性が認められましたが、DNA 損傷性は見られませんでした。

以上の結果から、ブプロフェジンに遺伝毒性はないものと考えられました。

ブプロフェジンの代謝物（B）及び原体混在物（IBTU）の細菌を用いた復帰突然試験も実施されておりますが、試験結果はいずれも陰性となっております。

遺伝毒性試験の結果概要、また、本文の方につきましては、根岸先生と布柴先生から修正等のコメントをいただいております。

また、30 ページの方に移りますが、布柴先生から TA100 株については 50 μ g/プレート以上で生育阻害が出ているということなんですけれども、その書きぶりについてはどうしたらいいのですかというコメントをいただきましたが、ケース・バイ・ケースということになるかと思いますが、一応、結果としては陰性ということになっておりましたので、今回は特に注意書きは入れておりません。

「15. 遺伝毒性試験」につきましては以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。いずれの試験も陰性ということですのでけれども、根岸先生、布柴先生からコメント、修文をいただいて、それを反映されて対応されているということだと思います。

これに関しまして、根岸先生、布柴先生から何か御説明あるいは追加されることがあればよろしくお願いします。

○ 布柴専門委員

今のことと違うんですけれども、28 ページの 19 行目なんですが「マウスリンパ腫細胞を用いた復帰突然変異試験」という、これは多分、復帰突然変異ではないと思うので、それは除かれて、どちらかといえば前進突然変異なんですけれども、あまり真ん丸の細胞を使ったもので前進突然変異という言い方もしないと思うので、表に書かれているように「遺伝子突然変異試験」というふうに書かれたらいいのではないかと思います。

○ 山手座長

事務局の方、よろしくお願いいたします。

根岸先生、お願いします。

○ 根岸専門委員

追加をお願いします。28 ページの 23 行目で「高濃度で細胞の形態変異」というふうに書かれているんですが、**morphological change** なので、**mutation** の場合は変異と使いますけれども、そこは「形態変化」と書いていただいた方がいいと思いますので、それだけお願いします。

○ 山手座長

ありがとうございます。28 ページの 23 行目のところだと思いますけれども「形態変異」ではなくて「形態変化」でお願いいたします。

あと、布柴先生から 30 ページのところに御質問がありますけれども、これはこれでいいでしょうか。

○ 布柴専門委員

いいんですけれども、私、いつもひっかかるんですが、例えば生育阻害が出ているとか、析出しているという場合に、そういう濃度のことを一切触れずに陰性と書いてしまって本当にいいのかというのがちょっとひっかかるんです。特に析出した場合などだったら、細胞の中へ入っていないだろうから、陰性にも何もなっていない、適切に試験がされていないということになってしまうのではないのかという気がするんですけれども、そういう場合に本当に何も書かなくていいのかという気がしています。

○ 山手座長

この辺は、前に一度議論して、私もイヌの試験で検体そのものが丸々、糞に出てしまって、それで評価できるのかと言ったことがあったんですけれども、それに近い話かと思うんです。

何か鈴木座長の方から、記載方法も含めて、どうしましょうか。

○ 鈴木調査会座長

前にも 1 回議論しましたね。どうしますか。

○ 布柴専門委員

あのときは、まず書き方がばらばらだったんです。それで、析出しているところも含めて書いているものもあれば、析出していないところまでのドーズというふうに表記されているものもあったりしてばらばらなので、統一した方がいいのではないですかというコメントをしたんですけれども、終わってから個人的に鈴木先生とそういう話をして、これはやはりコメントはした方がいいのではないかという気がしました。

○ 鈴木調査会座長

実際に、実験として意味があるのは析出する前までの実験ですね。だから、用量を実際は意味のあるところにして、それ以上は析出したというようなことで実験データにはならなかった話にするようなことをもうちょっと簡潔に書けたら間違いはないですね。

○ 布柴専門委員

今回の場合は、生育阻害、キリングが出ているわけですが、キリングが出た場合も変異原性テストが陰性だというふうな言い方をしているのかどうかというと、私はやはり違うような気がするんです。

○ 鈴木調査会座長

そこは私もよくわからないけれども、実際に細胞が死んでしまっているとすれば、その濃度のところは評価できないんだけど、それ以下のところではできますね。だから、それをもってするしか手がないのでしょうね。

それこそ、この前、お話ししたように懸濁剤をまぜてやるなどというようなことをしたら、それこそ笑われてしまう話になりますから、意義のある形にとどめるのがよいのだと思います。

○ 山手座長

今のお話は、評価書として書く場合、評価できる濃度を、析出した場合は評価できなかったというような文言を入れたらどうかというお話ですね。それで申請者の方に、これ以外の剤も含めて、農薬抄録にそういう評価文章を書くようにということも含めて議論されたんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これは私が判断するよりは、林先生辺りに相談して判断した方が的確な答えが得られるのではないかと思います。

○ 山手座長

それでは、今度、一度、幹事会の方でかけてもらった方がいいですか。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。幹事会か、もしくはこの件に関しての問題で林先生に問い合わせするのも悪くはないと思います。

○ 山手座長

それでは、今後、そういう表現ができる形で、事務局で御検討願いたいと思うんです。

○ 宇木評価専門官

過去の例ももう少しちゃんと調べてみまして、場合によっては、結果のところの陰性にアスタリスクか何かを付けて注意書きという形の方が確かに親切ですので、それも考えてみたいと思います。

○ 山手座長

わかりました。よろしくお願いいたします。どうもありがとうございました。

それでは、次の「16. その他の試験」につきまして御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「16. その他の試験」について説明いたします。

まず「(1) 十二指腸潰瘍形成性試験」ですけれども、この試験は急性経口毒性試験で十二指腸に潰瘍性病変が観察されたということから、この病変を確認する目的で実施されております。Fischer ラットを用いて単回経口投与で行われております。

肉眼的検査では、5000 mg/kg 投与群と 2960 mg/kg 体重投与群で十二指腸上部に限局性の穿孔巣が認められております。また、病理組織学的検査では、5000 mg/kg 体重で表在性から穿孔性に至る種々の程度の潰瘍性病変が認められております。無作用量は雄で 1040 mg/kg 体重、雌で 1750 mg/kg 体重と考えられております。

この試験につきまして、山手先生から 2 点ほどコメントをいただいております。壁細胞は十二指腸にはないので、申請者に確認するということと、十二指腸潰瘍が亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験では認められていないというような記載が必要ではないか。また、それを申請者に確認する必要はないかというコメントをいただいております。

「(2) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験」ですが、こちらはラットの併合試験で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び増生が認められましたので、甲状腺に対する影響を調べる目的で実施されております。

まず「①ラットの血清中 T3 と T4 に及ぼす影響」ですけれども、強制経口投与した結果では、トリヨードサイロニン、サイロキシントリヨードサイロニンの濃度は 100 mg/kg

体重/日以上投与群で用量に依存して低下しております。

混餌投与した方では、トリヨードサイロニンの濃度は、5000 ppm 投与群では1か月で対照群と比べて70%に低下しております。サイロキシントリヨードサイロニンの濃度は、投与期間の延長に伴い回復傾向が見られております。

「②ラットの甲状腺重量及び過酸化酵素活性に対する影響」ですが、雄のSDラットを用いて連続強制経口投与して行われております。

甲状腺絶対・比重量が増加しました。また、過酸化酵素活性ですけれども、15日には対照群の1.6倍に増加しました。下垂体の病理組織学的検査では、前葉細胞に空胞化が見られております。

「③ラットの甲状腺過酸化酵素活性に対する阻害作用 (*in vitro*)」ですけれども、甲状腺過酸化酵素活性に対する直接的影響を調べた結果、水溶解度以上の濃度である $7.2 \times 10^{-5} \text{M}$ の添加でも影響は見られませんでした。

「④多種の動物種における血清中PBI濃度に対する影響」ですけれども、こちらはラット、マウス、ハムスター、モルモット、ウサギを用いて試験が行われております。

ラットの試験ですと、血清中のサイロキシントリヨードサイロニンの濃度、また、タンパク質結合性ヨードの濃度が用量に依存して低下しました。

マウス、ハムスターでは影響は見られず、モルモットでは1~2回投与で血清中タンパク質結合性ヨードの濃度がわずかに低下しましたが、4回以上の投与では影響は見られませんでした。

ウサギの方では、血清中タンパク質結合性ヨード濃度は1000 mg/kg 体重/日投与群では投与期間中低下しております。

以上より、検体を投与したラットでは、甲状腺ホルモンの低下、甲状腺重量の増加、甲状腺過酸化酵素の上昇が見られ、また下垂体前葉細胞の空胞化も見られております。それで、ブプロフェジン投与による甲状腺機能の低下が示唆されたとなっております。

この試験についてですけれども、山手先生からコメントをいただいております。1点ですが、マウス・ラットの毒性試験で肝細胞肥大があり、マウスの発がん性試験では肝腫瘍が増加しているということで、この関連で再考察させる必要はないかというコメントをいただいております。

なお、肝腫瘍の増加につきましては、先ほど厳密に議論はしておりませんが、抄録の評価に従いますと、肝細胞腺腫の増加は有意差はないというふうな結論が出ていたかと思われます。

以上です。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。それでは「16. その他の試験」につきまして、これは、この薬剤の毒性的な所見を裏付けるために行われていると思うんですけども、1つは「(1) 十二指腸潰瘍形成性試験」ということです。

これに関しては、まさにこの記述でいいんだと思うんですけども、1点「壁細胞の壊死性変化」という、この壁細胞というのは胃の塩酸を分泌する細胞として固有名詞として言われていますので、これは多分、表現が間違えているのではないかと思います。ですから、これはやはり、この評価書においては「粘膜細胞」としていただきたいと思います。それと、申請者の方には訂正するようにという形でお願いしたいと思うんです。

もう一点は、確かに急性毒性試験で十二指腸に潰瘍ができています。非常に特異的な病変だということを先ほど鈴木座長の方も言われましたけれども、あえてそうであるならば、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験で十二指腸を意識して検査しているのではないかという気が私はするんですけども、とにかくすべきだと思うんですけども、そういう文言がどこかに1つ欲しい。これは別に評価書に入れなくても、申請者の方に、この十二指腸の形成性試験で、それ以外の亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験では十二指腸潰瘍は認められなかった。これをあえて入れていただきたいという要望なんですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の2点については、それでいいと思うんですけども、私がこの十二指腸の試験を見たときに、用量をたくさん振って、それで閾値がどこからなのかという話をやってあるだけで、どうしてそうなるのかというのはやっていないんです。だから、メカニズムを知りたいと思うんですけども、これはADI設定の問題とかそういうことではなくて、やはりこういう毒性を把握した以上は申請者としてはきちんと解明の努力をしろというふうに解釈してもらえるといいのではないかと思います。

とても興味深い問題だと思います。先ほど申し上げましたけれども、腹腔内投与では出てこない。そうすると、胃壁のところ、あるいは十二指腸のところを通過する間に何が起きているんでしょうという話。それから、混餌投与にするとまた影響が出ない。これも変ですねという話になるわけですから、これがきちんとやられれば安全性はより担保されるということになるんだと思うので、是非、皆さんの同意が得られれば続けて試験すべしと言っていいのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

申し訳ありません、これは更に追加試験を要求するということですか。

○ 鈴木調査会座長

いや、申請者の努力としてこういうことをやっていただきたい。だから、実際、これがなければ評価できないというわけではないです。

○ 吉田専門委員

恐らく強制経口しているので、血中濃度の上がり方というのは混餌とかなり違いますし、ここで潰瘍が出ているのは、ほかの投与試験よりかなり高い用量ですので、用量を上げていけばということは容易に想像がつくのですけれども、そこまではね。

○ 鈴木調査会座長

その場合、問題になるのは何かというと、普通だったら血中濃度との関係で言えば、腹腔内投与とか皮下投与の方がより影響が出やすいのに出てこないんです。

○ 吉田専門委員

それは恐らく、肝臓を最初に通るか通らないかとかそういうことがあるでしょうし、必ずしもね。

○ 鈴木調査会座長

だから、その辺のところは一応、何かやってみてもらった方がいいんだろうと私は思っているんです。

○ 山手座長

ちょっと整理させてもらいたいんですけれども、この評価書にはそれを反映するというのではなくて、あくまでも、せっかくこういう病変が出てきて、少し機序解明まで向かっているということでしたら、また次回、何かの評価をするときにはそういうデータがあればいいということで、あくまで、今、言われましたように、努力目標として、やはりもう少し機序を意識した実験を組んだらいかがでしょうかという話だと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

そのとおりです。

○ 吉田専門委員

あと、もう一点、山手先生が粘膜とおっしゃったんですが、これはやはり一度申請者に確認してもらってから、ひょっとしたら誤訳ということも可能性としてはありますから、元データが英語で提出されていた可能性もあります。

○ 山手座長

これは、残留農薬研究所の方でされているのではないんですか。英語で出ていたんですか。

○ 吉田専門委員

英語かもしれないですし、原本は私たちにはわかりようがないので、一度確認されてからの方が、粘膜だったかどうかというのはわからないので、おっしゃることはもっともなので、確認されてからの方がいいと思います。

○ 山手座長

それを確認することには全く問題はありませんので、そういう形でステップを踏んでいただければと思います。ただ、これは日本の研究者がされているので、最初は日本語で出たのではないかと思うんですけれども、そういうステップをお願いします。

それでは「(1) 十二指腸潰瘍形成性試験」に関しましては、一応、この文章を進めていきますけれども、壁細胞については確認していただく。これに関しては申請者の方に、もう少し機序を追求するような実験を組まれたらどうかということで進言していただければと思います。

○ 都築課長補佐

先生、これはあくまで行政研究でございますので、ADIを決めるというのが我々の役目ですから、強制はできませんので、その点は御理解ください。

○ 山手座長

それは了解しています。

続きまして「(2) 甲状腺に及ぼす影響に関する試験」が①～④ですね。これに関しまして御意見等があればお願いいたします。

私の方から1つ意見を出させていただいたのは、これは多分、肝臓にある、ここに書いてあるUDPGTに影響があって、それによって甲状腺のT3なりT4が減少して、甲状腺の濾胞細胞が肥大したと考えるのが素直ではないかと思うんですけれども、そういうような実験をなぜしなかったのか。これも併せて、ADIの設定には関係ありませんし、この評価書にも影響はないと思うんですけれども、これも可能であるならばされてはどうでしょうかというぐらいでいいと思うんですけれども、いかがでしょうか。それも含めまして御意見をいただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

特に甲状腺に関しては、廣瀬先生がある程度、御専門で仕事をやっておられますので、後でお聞きしたいと思うんですが、私としては③の実験、プロピルチオウラシルとシアン

カリの実験で、*in vitro*ではありますけれども、甲状腺の過酸化酵素活性が、その前の剤ではプロピルチオウラシルと KCN では抑制されるんですけれども、この剤では抑制されていないというところからすると、明らかに甲状腺に対して直接効くようなタイプのものではないので、今、山手座長が言われたように、残るは恐らく、肝臓の代謝絡みの話になるんです。

この最初の登録のころに、そういう話というのがまだあまり認識されていなかったのではないかなと思うんですけれども、少なくとも、③の実験からもう少し、肝臓の代謝との関連のところというのはうまく考察ができるはずだというふうには思っています。ですが、言われるように、きちんとデータを出した方がはっきりするわけですから、これも勧告はしておいた方がよいだろうと個人的には思っています。

○ 山手座長

ありがとうございました。

廣瀬先生の方から、何か御意見があればお願いいたします。

○ 廣瀬委員

私も、何で急に甲状腺のペルオキシダーゼが測定されているのか、非常に疑問に思いました。なおかつ、酵素がかえって上昇しているということで、何でこれが甲状腺の肥大等の発生に関係しているのか、非常に疑問に思っています。

やはり、肝細胞の肥大あるいは酵素誘導がどうもありそうなので、第一義的には UDP-GT を考えるのが当然ではないかと思います。ですから、その辺の再考察は必要だと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

お願いします。

○ 吉田専門委員

恐らく、この実験が 1980 年代に行われているので、今ならばきっと、こちらにも目を向けられたと思うんですが、時代的なこともあって、その時代としては随分、いろいろと試みられたんでしょうけれども、ポイントがあれですね。

○ 山手座長

私も、そういうことを含めて、現段階でどう考えられるかということで、これに関しましては、評価書としてはこの状態でいいんでしょうか。それで申請者の方には、今、言いました肝の酵素の測定も含めて再考察してくださいという形の依頼をしてもいいのではな

いかと思います。

○ 鈴木調査会座長

ここの評価のところをどうするかと思うんです。ブプロフェジン投与によって甲状腺機能低下が示唆されたと彼らは考察しているんですけども、このことと甲状腺が肥大してくるという話のところが、この書きぶりだとわからないわけです。だから、何かいい表現があればと思っているんですけども、肝臓の代謝絡みの話のところではないかというのを、今、我々が言ってしまうと言い過ぎになりますか。その辺のところが気になっているところです。

もう一つは、細かいところなんですけれども、④のところで、この評価書（案）ではいきなり **PBI** というのが出てくるんですけども、これは一番最初のところだけ括弧つきか何かでタンパク質結合性ヨードと書いておけば、その方が親切かなと思います。

○ 山手座長

わかりました。**PBI** に関してはそういう形で記載をお願いするということと、31 ページの「以上より」というところなんですけれども、ここに関しましては申請者の方に再考察させた方がいいですか。といいますのは、抄録の 208 ページですけども、ここには肝臓の肥大と関連するようなことを申請者自身がにおわせているんです。

ですから、この 208 ページの一番最後の 4 行辺りを含めた考察を、この評価書には書いていただきたいと思うんですけども、事務局の方でそういう対応をしていただければ、後日、関係する先生方に一遍、素案を送っていただいて、お願いします。

○ 都築課長補佐

そうですね。ちょっと申請者と相談して、ここの書きぶりは考えたいと思います。

○ 山手座長

実際、208 ページのところにはそういう意味合いのことを彼らも感じているみたいですから、実際、具体的な数字はありませんけれども、やはり肝細胞腫大と関連するというようなことを含めた方が確かにいいと思います。

かなり時間が来ましたので、最後の「III. 総合評価」の御説明をよろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「III. 総合評価」について説明いたします。

参照に挙げた資料を用いてブプロフェジンの食品健康影響評価を実施しました。

動物体内運命試験では、ブプロフェジンは速やかに吸収・排泄されております。主要排

排泄経路は糞中でした。糞中で認められました主な成分は親化合物でした。主な代謝物としては、糞中には B、C、D、E、C の硫酸抱合体などが認められております。主要代謝経路ですけれども、フェニル環の水酸化、*tert*-ブチル基の酸化、チアジアジナン環イオウの酸化及びチアジアジナン環の開裂であり、更に抱合を受ける経路と考えられました。

植物体内運命試験では、主な成分としては親化合物が検出されております。代謝物としては B、E、F、G、J のほか、これは鈴木先生からの修文ですけれども、植物に固有なものとして Q が検出されております。しかし、いずれも微量となっております。

ブプロフェジンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ブプロフェジンの最大値は最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 73.6 mg/kg でした。また、魚介類における最大推定残留値は 0.524 ppm でした。

各種毒性試験結果から、ブプロフェジン投与による影響は主に肝臓に認められました。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ておりません。

食品中の暴露評価対象物質をブプロフェジン（親化合物のみ）と設定しました。

各試験の無毒性量等は表 17 に示しております。

一部、2 世代繁殖試験のところで無毒性量の修正がございますが、農薬抄録、また他の機関・国におきましても、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が無毒性量の最小値となります。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.90 mg/kg 体重/日でありましたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定しました。

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

「III. 総合評価」につきましては以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。「III. 総合評価」に関しまして、田村先生の方から御意見が来ていますけれども、何か御説明があればお願いいたします。

○ 田村専門委員

ここも動物代謝と植物代謝で異なる物質が出ていましたので、親化合物だけを評価対象とするという根拠は書いておいた方がいいかなと思い、コメントさせていただいています。

抄録の 438 ページを御覧いただきますと、その文章はわかりづらいかもしれませんが、ここで書いている意味は、代謝物の F というものは代謝マップでは、E から G へ行く中間

に存在するものです。動物でも E と G が取れているので、恐らく動物でも F を経由した同じようなことが起きているのだろうということです。

Q は、先ほど鈴木先生からの修文がございましたように、438 ページに記載されています植物のみに存在するルートですが、量的には問題ない程度に少ないということです。したがって、親化合物だけでいいのではないかとということです。

○ 山手座長

今の御意見に対しまして、いかがでしょうか。

親化合物のみの記載ということですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

代謝物は削除ということになります。

○ 鈴木調査会座長

田村先生の記載が非常に丁寧なんだろうと思います。私がこの表を見たときに、F の話というのは先生が書かれているとおりで、恐らく動物で検出されなかったといっても、この経路抜きには考えられないので、同じく出ているだろうと思って、固有のものは Q だけだろうというふうに短絡し過ぎました。だから、先生の方が丁寧だと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、そういうことで事務局の方、お願いいたします。

それでは、ADI ですけれども、ここに書いてありますラットの慢性毒性／発がん性併合試験に基づいて 0.009 mg/kg 体重/日となりますけれども、いかがでしょうか。

1 つ気になるのは、35 ページにあります米国ですけれども、これが不確実係数を 300 としています。その根拠は、動物種間とか試験の違いというものを根拠にしているようですけれども、その理由がよくわからなかったなので、私はこれを書かさせていただいたんです。

この委員会としては、300 という概念ははっきりしないので、あくまでも 100 で除するということで ADI を設定したいと思うんですけれども、0.009 mg/kg 体重/日となりますけれども、いかがでしょうか。

お願いいたします。

○ 納屋専門委員

今の座長のお考え方に異論を挟むわけではありません。米国がどうして 300 を設けるようになったかという背景だけ御説明したいと思います。

これは、小児に対する健康影響を見るということを米国では法律で制定して、幼若動物でのデータがない場合には不確実係数 3 を加えるということを近年やるようになっております。ですから、2001 年ではそういうことをやっておりませんでしたけれども、2001 年から 2006 年の間に法律改正が行われて、そういうデータがない場合には不確実係数 3 が加算されますので、不確実係数が結果として 300 になったということであろうと考えております。

ただし、この評価資料の中には幼若動物に関しての毒性影響を見ております。繁殖試験を 2 回やって、1000 ppm までの間で幼若動物についての毒性影響も確認しておりますので、そういう観点からすれば不確実係数の 3 を加える必要はないと私は考えます。

以上です。

○ 山手座長

どうもありがとうございました。何かすっきりしたような気がします。

どちらにせよ、今回は、今、納屋先生が言われましたように、幼若動物の実験はされていきますということです。ADI は 0.009 mg/kg 体重/日、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験に基づいて決めたいと思いますけれども、いいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでは、ないようでしたら、これで本日の専門調査会は終了いたします。

○ 鈴木調査会座長

すみません、非常に細かいことですが、最初の剤と同じく、薬理試験の動物の系統です。

○ 山手座長

系統については書くということですね。ありがとうございます。わかる範囲で記載していただければと思います。

○ 都築課長補佐

すみません、確認なんですけれども、ブプロフェジンの 22 ページの「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」で JMPR とアメリカのものがあって、どちらを取るかというのがはっきり聞こえなかったんですが、これも抄録を取るということでよろしいんですね。

○ 山手座長

そういうことです。

○ 都築課長補佐

それから、イソプロチオランのところでマウスの NOAEL が取れていないというような結果になってしまっていて、ちょっと気になって、私、抄録にさかのぼって見たんですけども、抄録の 151 ページにマウスの体重の変化がございまして、これを見ると、200 ppm の 13 週のところで雄の体重増加が 94% になっているというのがあって、これを採用すると 200 ppm のところから体重増加抑制があるということになるんですが、この 151 ページの中ほどの文章を御覧いただきますと、最終体重においては対照群と比べて統計学的有意差は認められなかったということで、こういうところを見ると、5000 ppm のところで体重増加抑制があったというふうに見ればいいのであって、200 ppm のところは体重増加抑制と取らなくてもいいのかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 山手座長

最初の剤ですけれども、どのように考えましょうか。53 週の一過性ということですね。それで 5000 ppm では常時下がっているということです。

○ 鈴木調査会座長

一過性というのと、低下のレベルも 10% に満たないという、両方ではないですか。下がっていくレベルが、200 ppm で 13 週で 94%。それから、1000 ppm で 13 週で 94%、52 週で 92%、いずれも 78 週では影響なしということだからね。

○ 山手座長

それでは、結局、NOAEL はこれでどういう形になるんでしょうか。

○ 都築課長補佐

ADI は変わりません。マウスで NOAEL が取れているという結果になると思います。

○ 山手座長

そうですね。NOAEL が、これでしたら 200 ppm になるわけですね。イソプロチオランの評価書ですけれども、この体重は削る、omit するという形でいいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

吉田先生、何か御意見ございますか。生かした方がいいということですか。

○ 吉田専門委員

すみません、蒸し返して恐縮なんですけど、マウスの体重増加抑制に関しましては、1000 ppm は 13 週から 52 週にかけてほぼ認められるということですね。

○ 山手座長

1000 ppm はですね。今、問題になっているのは 200 ppm の 13 週です。

○ 吉田専門委員

200 ppm は、確かに 1 ポイントで 1 時期のものと思いますが、例えばかなり年を取ってくると体重のばらつきが出てきてわかりにくくなるということもありますので、私は 1000 ppm を取った方がいいのかなと思います。1000 ppm は入れていただきたいと思うんです。

○ 山手座長

それでは、体重増加抑制が 1000 ppm 以上というところに雄の場合は記載していただくということになりますね。それで 200 ppm で NOAEL という設定にしたいと思います。

この委員会では、そういうことでいいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでしたら、私が「III. 総合評価」のところに文言を入れましたけれども、これは削除していただく。おわかりになりますね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは、お願いします。

○ 都築課長補佐

最後に、今後の予定だけ御紹介させていただきます。

今後の予定は、9 月 12 日に第 7 回確認評価第三部会、9 月 21 日に第 27 回幹事会と第 15 回総合評価第二部会、9 月 25 日に第 9 回確認評価第一部会を予定しております。

なお、次回の本会合につきましては、10 月 29 日を予定しております。また、関連する先生には電子メールで御連絡させていただきます。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。ちょっと時間がかかりましたけれども、これで本日の専門調査会を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。