

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第三部会 第7回会合議事録

1. 日時 平成19年9月12日(水) 14:00～17:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(チオベンカルブ及びフルトラニル)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

柳井座長、代田専門委員、藤本専門委員、山崎専門委員、與語専門委員、
若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、小林専門委員、林専門委員

(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、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 チオベンカルブ農薬評価書(案)(非公表)

資料3 フルトラニル農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第7回「農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第三部会6名のうち全員が出席されています。また、親委員会から4名の先生に御出席いただいております。それから、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、林専門委員に御出席いただいております。

○ 柳井座長

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「(1) 農薬(チオベンカルブ及びフルトラニル)の食品健康影響評価について」でございます。

開催通知で御案内のとおり、本日の会議につきましては非公開ということで行います。事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 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他。

資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「チオベンカルブ農薬評価書(案)」。

資料3として「フルトラニル農薬評価書(案)」を配付しておりますので、御確認お願いします。

○ 柳井座長

それでは、審議に入りたいと思います。

まずは、資料2のチオベンカルブの食品健康影響評価から審議を始めます。

本日は、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、林専門委員が、また親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。鈴木座長、小林専門委員、林専門委員、また親委員会の方々にも審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

それでは、チオベンカルブについて、事務局より経過も含めて御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、チオベンカルブについて御説明させていただきます。

チオベンカルブはいわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準が平成18年5月29日に施行されました。この施行に伴いまして、魚介類に対する基準設定に係る食品健康影響評価と併せまして、平成19年8月6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。

本日は、テーブルに農薬評価書の他、海外の評価書、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、お手元のガイドラインの青いファイルでございますけれども、この後ろの方に一緒にとじてあるものがございまして、平成 19 年度の厚生労働科学研究の魚介類への残留基準の設定法報告書を追加しておりますので、こちらも適宜御参照ください。

○ 都築課長補佐

すみません。座長、魚介類への残留基準の設定について、若干補足で御説明させていただきます。

○ 柳井座長

お願いします。

○ 都築課長補佐

昨年度、ポジティブリスト制度がスタートしてから、各地でいろんなものの残留農薬がはかられているんですけども、その中で、特にシジミから相次いで一律基準を超える農薬が検出されまして、若干問題になっております。

これについては、こちらの水色のファイルにとじました平成 19 年度厚生労働科学研究費の中で行われた研究によって、公共用水域中に流れた農薬から魚介類に蓄積する農薬の濃度を推定することができるだろうという、これは現時点の科学的な水準で定められる推定式というのをお示しいただいております。

ファイルの 6 ページを開いていただきますと、4 番まとめのところに計算式が書いてあります。これは、公共用水域中の残留農薬濃度、水産 PEC というものなんですが、それに生物濃縮係数をかけまして、更に種差 5 倍を考慮して、魚介類中の残留農薬濃度を求めるというものでございます。この BCF については、実測がない場合には下の*の 2 番にございます計算式によって、 $\log Pow$ の関数として求めることもできるという報告をいただいております。

これを踏まえまして、本日、審議いただくチオベンカルブとフルトラニルにつきましても、魚介類における最大推定残留値というのを評価書の中に追記させていただいております。我々の評価書を厚生労働省の方に報告いたしまして、厚生労働省では、この魚介類のところも含めた残留農薬基準値というのを設定していただくこととなります。それで、厚生労働省が残留農薬基準の案を出す段階で、また後ほど我々の方に御報告をいただくことになっておりますので、推定摂取量につきましては、そこで、我々の方でまた確認をさせていただくという手続になっております。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、ただいまからチオベンカルブ評価書の案のたたき台につきまして、事務局から説明いただくわけですが、もう既にたたき台については、各委員の先生方には御一読いただいていると思いますが、特に問題になる点としましては、遺伝毒性でございます。林先生の方でディスカスいただきたいと思うんですが、林先生が御都合により 3 時過ぎには退席されるということですので、開発の経緯、毒性等に関する科学的知見という説明を終えていただきましたら、その後、変則的ですが遺伝毒性を先にディスカスさせていただきたいと思います。

それでは、事務局の方でたたき台の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、資料 2 のチオベンカルブの評価書に基づきまして説明を進めさせていただきたいと思います。

まず 5 ページを御覧ください。5 ページにはチオベンカルブの概要について、記載がございます。

本剤の用途は除草剤でございます、その化学構造は 6 に示されてございます。

「7. 開発の経緯」でございますが、チオベンカルブは、クミアイ化学工業により開発されたチオカーバメート系の除草剤でございます。作用機構といたしましては、脂肪酸生合成阻害による生長点における細胞生長阻害であるということが報告されております。

我が国におきまして、1970 年 6 月に初回農薬登録がされておまして、現在は穀類、いも類、野菜等に広く用いられている剤でございます。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まして、また、今回、魚介類に係る基準設定に関する資料が提出されております。

6 ページでございます。「II. 毒性等に関する科学的知見」でございますが、この評価書につきましては、農薬抄録と米国 EPA の評価書を基に毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。また、後ほど御説明いたしますが、各種運命試験につきましては、チオベンカルブのフェニル環部分の炭素を均一に ^{14}C で標識したフェニルの標識体と、チオベンカルブのベンジル基の α 位の炭素を ^{14}C で標識したベンジルの標識体を用いて、それぞれ実施されております。

○ 柳井座長

すみません。その前に「7. 開発の経緯」の項目のところで、與語先生の方からちよっ

と修文いただいているんですけれども、作用機構ということなんですけど御説明をお願いします。

○ 奥語専門委員

この作用機構のところなんですけれども、下に書いてあるとおり、タンパク質生合成阻害ではないことはたしかです。それで、超長鎖脂肪酸生合成阻害というふうに大きくくり書いてしまったんですが、正確にはそこまで論文ではわかっていなくて、脂肪酸生合成阻害というところでもしかしたらとどめておいた方がいいかなと思います。後でわかったんですが、超長鎖までは削除の方がいいかなと思っています。

それで、この脂肪酸生合成阻害というのは、もう一つ、アセチル CoA カルボシキラーゼというのを阻害するのがあるんですが、それではないことも確かなんです。ですから、その辺のところとどめておいていただければいいかなというところで、よろしくをお願いします。

○ 柳井座長

では、脂肪酸生合成阻害ということでよろしくをお願いします。

では、先ほど申し上げましたように、遺伝毒性につきまして、御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、評価書のたたき台の 28 ページを御覧になってください。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。チオベンカルブと代謝分解物に関して、表 15 と表 16 に示してございますような多くの遺伝毒性試験が実施されております。

チオベンカルブにつきましては、細菌を用いました DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いました染色体異常試験等が行われております。

結果でございますが、細菌を用いる復帰突然変異試験で弱陽性、*in vitro* の染色体異常試験及び体細胞突然変異試験で陽性でございました。また、*in vivo* の試験におきましては、小核試験で陽性反応が出ております。

30 ページでございますが、表 16 ではチオベンカルブの代謝物と原体混在物について、同様に各種の遺伝毒性試験が実施されております。

結果でございますが、代謝（分解）物 M-17 につきましては、一部の菌株に対して代謝活性化の存在下におきまして、復帰突然変異性を示しているというような結果になっております。この項目につきましては、林先生と若栗先生よりそれぞれコメントをいただいております。

また、原体の方で幾つかの試験で陽性反応が出ておりますので、こちらに関しましても、御議論をいただければと思います。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、幾つかの修文等もありますし、この結果をどう解釈するかということについても両先生の方からコメントいただきたいと思います。

まず、若栗先生からお願いします。

○ 若栗専門委員

内容を申しますと、一番問題になるのが、*in vivo*の小核試験で陽性反応が若干出ているというところだと思います。修文案は、こちらに示してありますように、*in vivo*の小核試験で小核の出現頻度が増加した濃度といたしますが、マウスの経口投与におけるLD₅₀とほとんど同じぐらいのところということなので、かなり毒性作用は強いところであるというのが言えると思います。

その他の*in vivo*の試験におきまして、ラットを用いたUDS試験及びマウスを用いた優性致死試験で陰性であった。

発がん試験におきまして、ラット及びマウスで発がん性が認められていないこと。また、生殖発生毒性試験において問題となるような所見がなかったということで、生体内で問題となる遺伝毒性を発現する可能性は、非常に低いものであるというような結論にしてあります。

○ 柳井座長

林先生のお考えをお聞かせいただきたいと思います。

○ 林専門委員

かなり苦労しまして何度も何度も文章書き換えたりしたのが現状なんですけれども、最終的に今の28ページに書いてあるような文章でいいのかなと思っております。

今、若栗先生の方からも発言があったんですけれども、*in vivo*の試験で何が問題かといいますと、*in vivo*、生体内での試験で陽性が出たということ。そして、それが更に*in vitro*の試験でも、そのメカニズムというものが裏打ちされているというところが非常に問題になるところでして、Ames試験で一部陽性の結果が出ておりますが、これはもう再現性もないですし、強さ的にも問題なく、トータルで陰性と考えていいと思いますが、あとはやはり染色体異常の誘発性の部分かと思います。

これまで食品安全委員会に上がってきたいろいろなデータを見ましても、*in vivo*の試

験で陽性になったというものは恐らくないのではないかと思うんです。もしあったとしても、非常に偶発的なものであったということが説明しやすいようなものであったらと思います。それが、今回の場合、*in vivo*、*in vitro*ともに染色体異常誘発を示唆するようなデータが出ているというところが1つ問題です。

あと、強さの話をまたしないといけないんですけども、先ほど若栗専門委員の方からもありましたように、この *in vivo* での結果というのも、LD₅₀に近いところでの反応であったというようなことから考えますと、動物が死ぬほどこれを投与しないと染色体異常は出てこないというようなことからしますと、実際の我々が暴露するレベルでの話からは、かなりかけ離れたところにあるのではないかと十分考えることができるわけです。

それで、ここで皆さんに、一度御議論いただきたいのは、内容としてはほぼ問題ないだろうと思われるものなんですが、こういう生体内での試験でそれなりに陽性の結果が出たしまったものについて、何もしないで安全係数も100というような形で議論を終わらせてしまっていていいのかどうか。その辺のところの問題かなと、今、考えています。

1つの提案とすれば、セーフティーファクターに更に何かもう少し小さな値でもかけていってコンサバティブな評価をするというようなことも、今までここ何日間か考えてきたんですけども、その辺のところを踏まえて、もう少し幅広い御意見を伺ってからまた文章の方も考えてみたいと、今、考えています。

以上です。

○ 柳井座長

御説明のありましたように、*in vivo*、*in vitro*での陽性ということで、今までにない経験ということなんですが、それをどう安全性評価に盛り込むかということについて、少し議論しなくてはいけないと考えます。

代謝の山崎先生、何か御意見ちょうだいできますか。

○ 山崎専門委員

変異原性が出ているところを予測しますと、ジエチルアミノ基のところは酸化的代謝を受けて、その1塩基置換の反応が起こっているのではないかと菌株を見ても思うんですが、それはTA100のみでTA1535ではないということです。

それから、今、御説明がございましたように、動物が死ぬレベルで確かにDNA損傷が出ているのがわかるということなので、かなり極限的な条件で起こる現象が見つかったという御説明のとおりだと、私も思います。

○ 柳井座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

確かに *vivo* での試験というのは、今、おっしゃられたとおりで、非常に LD₅₀ に近い、またはその辺りということなんですけれども、ここに関して、何一つシステムティックに基準がないので、私もどう言っているのか。つまり、それだから安全係数を高くしましよとか、そこに対して何の定量的な決めがなくて、これだけを素直に信じれば変異原性に関して閾値が設定できないとも取れるわけで、そうすると、そもそもこれが何で認められているかというようなことになってしまうわけで、その辺りが私はちょっと不勉強で、過去にというか、こういう評価に関して何らかのそういう基準なりがあるのかどうかということをお教えいただかないと、何とも判断できないということかと思えます。

○ 柳井座長

確かにおっしゃるとおりでございますが、この辺、林先生いかがでしょうか。

○ 林専門委員

確かに基準はありません。だから、基準がないので、かなりこれまでも困ってきたところはあるんですけれども、遺伝毒性がどうしても必要かというような話から多分していかないといけないと思うんですけれども、大きく分けて 2 つ遺伝毒性を実施する目的というのはあると思います。

1 つは、がん原性の予測及びそのメカニズムに関する情報を提供すること。

もう一つは、次世代への影響を見ていくという本来の意味でも遺伝、ジェネティクトキシコロジーの情報を与えるという、その 2 つだと考えることができると思います。

それで、今回の場合、がん原性に対しては、ロデントで人ではないので、最終的に人のがん原性はわかりませんが、一応、通常、毒性学で行われているロデントのがん原性試験の結果がネガティブであったということ。

もう一つが、生殖発生毒性に関しても今回はもうネガティブであったという、その 2 つの事実があるわけで、では *in vivo* での小核の陽性というのを一体どう考えるんだというようなことが、一番問題になるというか、それを考えなければいけないと思うんです。

だから、今、言ったような 2 つの大きな目的というのは、更に高次の試験で一応クリアーされていると考えると、今度、これだけでこのものを *ban* するというようなところまではいかないだろうというようなことになると、今、先生がおっしゃったように、閾値の話などを持ち込んでしまうと、なかなか厄介なことになりかねないというようなところもありまして、少し強引な議論かも知れませんが、普通はあり得ないような用量での

反応ですというようなところも根拠の1つにさせていただいて、全体的な強さというようなものから、これは認めても人の健康危害に大きな影響を及ぼすものではないだろうという結論に到達しても不思議ではないだろうと考えています。

しかしながら、少しはコンサバティブになろうかというような場合であれば、先ほどのセーフティファクターに少しやってもいいのかもわからないという、それはあくまでもオプションとしての考えです。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと整理のためにお伺いしたいと思っていますけれども、今、藤本先生もその閾値の話をしていただけたけれども、従来、この手の評価をする際に、こういった変異原性の試験のところで、ある意味で疑わしい、あるいは陽性の結果が出てきたけれども、*in vivo*のがん原性の試験がネガティブであるといった場合、どちらをプライオリティーの高い試験として考えるかということになると、*in vivo*のがん原性の試験の方が優先されるといったような慣行があったようには思うのですが、その点は林先生、間違いないですか。

○ 林専門委員

それはそれでいいと思います。これまでも、そう評価はしてきたと思います。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、今回の場合は、*in vivo*の小核試験と、それから*in vitro*の小核試験の根拠になるような染色体の変異のところで、ポジティブになっているよというところからすると、やはりこれは遺伝毒性はありそうだということになるわけですね。ありそうかどうかあるわけですね。

○ 林専門委員

その辺が非常に難しいところで、今回、ポジティブリスト制度のものなんですけれども、非常に多くのデータが付いています。だから、そういう意味では評価のしがいがあると言っても過言ではないと思いますけれども、確かに今の染色体異常を誘発するという面では陽性です。それはいいんですけれども、あと、今後、その染色体異常の誘発性というのが生殖細胞で起こるかどうかというようなことになると、今、その下にあります優性致死試験で陰性の結果が出ているので、これは案外、体細胞だけでの変化かもしれないというようなことを予測することができます。

もう一つは、不定期 DNA 合成試験というのが、ラットですけれども行われていて陰性であるということは、このもの自身が DNA に直接作用して傷を付けなかった可能性が高

い。最近、この UDS については色々と問題も提起されているんですけども、DNA と直接反応するという可能性は低いと考えることができると思います。そうなってくると、今度はここを出てきている染色体の異常というのが、DNA をターゲットにしない細胞中のその他のマクロモレキュールがターゲットになったという考えが当然出てくるわけで、もし、そういう事実があるとすれば、今度はそれには閾値を認めてもいいのではないかという議論がこれまでもなされてきております。特に、タンパクとのインタラクションによって生じる染色体異常というようなものは、閾値を認めてもいい。

端的な例が、数の異常の場合、要するにチューブリンのようなものがターゲットのモレキュールになるんですが、そういうものには今、閾値を認めるというのが世界的な通説になっております。だから、今のこの場合には構造異常なんですけれども、先ほども言いましたように、DNA との直接のインタラクションが証明されていない限りにおいて、タンパクとのインタラクションによる染色体異常の誘発ということも視野に入れないといけないと思います。そうなってくると、閾値を仮定することが可能になりますので、量的な話をするとということもそれほど大きな飛躍ではないと、今、考えております。

○ 柳井座長

非常に明快な御説明いただきまして、論点がかなり整理されてきたと思います。

他に御意見ないでしょうか。

そうしますと、そういう意味では、この遺伝毒性の結果をどのような形で安全係数に盛り込むとしたら、閾値があると。

○ 鈴木調査会座長

そこにいく前に、今の林先生の意見のところ、多分、ここでやられている試験だけからすると、染色体の構造に付随するようなタンパク質のところ、インタラクションがあるのかなのかというのを直接示すような実験がされていないので、何とも判断がしづらいのだと思うんです。その辺のところの実験をしてもらうまでというような話のところ、ちょっと便宜的に考えるような形をした方がいいのかなというような気もしているんですが、林先生、こういったところでタンパクに付随するような影響というのを調べる方法というのはあるんですか。

○ 林専門委員

完全にバリデートされたというような意味ではありません。

今、ここでもう少しデータを眺めてみますと、*in vitro* の試験の中で *B.subtilis* を用いた DNA 修復試験もされているわけで、これも陰性の結果なわけですが、先ほども言いまし

たように、復帰突然変異試験も一部で弱陽性というのがありますけれども、その他ほとんどのものが陰性なので、全体として陰性と考えていい。そうすると、*in vitro*でもこのものとDNAとのインタラクションはなかったと考えることもできるので、それは*in vivo*の方にもその考えは持っていくことは可能かと思います。確かに、代謝が絡んでくるので、*in vitro*のS9だけでそれをすべて反映しているかと言われると、当然問題残ってきませんが、かなりの確率でこの議論を*in vivo*に持ち込むことも可能だと考えます。

○ 柳井座長

では、他の委員の先生の方から御意見をちょうだいしたいんですけども、廣瀬先生いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

私、発がんの方から考えますと、ラットとマウスで発がん試験が行われておりまして、ラットの試験は最高用量が若干低いような気がしますけれども、発がん性はまずない。それに加えて、発がんを示唆するような前がん病変の増加等も全く見られておりません。したがって、ラットではこれで発がんするというようなことはまず考えられないと思います。

マウスですが、小核試験ではBDF1を使っていますけれども、発がん性試験ではB6C3F1という、ストレインが若干違いますけれども、ラットより3倍程度高い用量を用いております。やはり発がん性は見られておりませんし、また、発がんを示唆するような前がん病変の増加も見られておりません。従いまして、発がんの面では全く真っ白というようなことだと思います。従いまして、マウスの*in vivo*で陽性が出ているというようなことから、染色体異常が出ているということを考えましても、陽性というのは実際に生体に対してはあまり影響していないのではないかなと思います。従って、安全係数は100でいいのかなと思っています。

以上です。

○ 柳井座長

長尾先生、いかがでしょうか。

○ 長尾委員

私は正直言ってよくわかりません。よくわからないんですけども、いろんなところで評価されている中の一番厳しいものでいいのかなという気がします。

○ 柳井座長

ありがとうございます。他によろしいでしょうか。見上先生、どうぞ。

○ 見上委員長

よくわからないのが実情ですけれども、過去における評価をそこそこやられているので、それに従ってやればいいのではないかと思います。ですから、改めてセーフティーファクターを今、取っている 100 を更に増やすとかいうことは必要ないような感じはするのです。こちらの方は専門ではないのですけれども、そのように思います。

○ 柳井座長

安全係数の話が出たんですけれども、その辺はどうですか。

○ 鈴木調査会座長

私も全体としてみると、この流れからすると、細菌のジャイレースなどのような問題と同じで、DNA に直接アタックするというよりは、染色体に付属するような構造に、タンパク質に効いているように見えるところがあるので、恐らく閾値は設定できるだろうというところまでいくんです。そうすると、その次に、では安全係数を更に追加しますかというところになってきて、大変悩んでいるんですけれども、その辺のところでは林先生、もし追加の安全係数をかけた方がよいということであれば、強くそういうふうに感じられる根拠みたいなものをちょっと説明していただくと、我々も判断しやすいのかなと思うんですけれども、いかがなものでしょうか。

○ 林専門委員

正直なところ根拠もないですし、幾らぐらいにしたらいいのかというサイエンティフィックなベースもないんですが、最初にも言いましたように、*in vivo* で試験がなされて、それが陽性になったという経験は我々はないんです。それで、今までだと *in vitro* でいろんな陽性が出てきたものというのは、農薬の中でかなりありますね。その強さも評価した上で、あと *in vivo* でネガティブだから、それはもういいでしょうということで、セーフティーファクター 100 でずっと来ているんです。

ところが、今の場合は、先ほどもお話ししましたように、全体としては問題になるようなものではないというのはわかるんですが、やはり *in vivo* での結果が高用量とはいえ陽性となっていたというところを、どこまで評価に組み込むかの話だと思います。だから、これも本当に皆さんの御判断で、問題なしということであればセーフティーファクター 100 でいいのではないかとということであれば、私もそれでいいと思いますし、今日これだけ議論させていただいたので、これは議事録として当然残るわけだから、我々が何も考えずにセーフティーファクター 100 で通してしまったというような話にはならないと思いますので、あとはこの第三部会の委員の皆さん方の御判断に従いたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

更に念のためにお伺いしますが、農薬以外の化学物質であるとか、食品添加物であるとか、あるいは医薬まで広げてもいいと思うんですが、小核試験のような *in vivo* の変異原試験がポジティブでという話は今までなくて、今回のこれが初めてと考えてよろしいんですか。

○ 林専門委員

医薬品では、制癌剤などではあります。それはもう主作用としてのもも含めて染色体異常が *in vivo* で出るといえるものはたくさんあります。でも、食品関連になってくると、今まで、私が関連している3つの調査会の中で、*vivo* ではっきりプラスになったものはなかったように記憶しています。

○ 鈴木調査会座長

恐らく今後もこういう事例が出る確率というのは、相当低いんだと思うんです。その上、作用機序がDNAに直接アタックするものではない。閾値がありそうだということであれば、さほど神経質に考えなくてもよいのかなと感じます。

○ 柳井座長

わかりました。安全係数については、そういう意味では100ということで、もう十分議論されたところなんですけど、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

書きぶりなんですけれども、29ページのところの遺伝毒性試験の最後の4行目なんですけれども「遺伝毒性を発現する可能性は非常に低いもの」というんですが「非常に」というのは取っておいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、遺伝毒性の項目につきましては、以上のようなことで終わらせていただきたいと思いますけど、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ、30ページの表15のところ、優性致死試験のところの対象がICRマウス骨髄細胞となっていますけれども、これは骨髄細胞を取ってください。

○ 柳井座長

それでは、時間の関係もありますので、元に戻って動物体内運命試験以降の御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、6ページ「1.動物体内運命試験」でございます。まず「(1)薬物動態(ラット)」

でございます。試験はSDラットにフェニルの標識体を低用量(30 mg/kg 体重)で単回経口投与いたしまして試験が実施されております。

結果でございますけれども、血漿及び血液中では雌雄ともに6時間でC_{max}に到達しております。C_{max}の濃度としては、血漿中では雄で9.09、雌で11.7。全血におきましては、雄で7.63、雌で9.60という結果になっております。また、消失半減期(T_{1/2})でございますが、血漿中では雄で6.3、雌で7.3。全血中では雄で10時間、雌で9.7時間という結果になっております。

「(2)排泄・分布(ラット)」でございます。試験は、SDラットにフェニルの標識体を低用量または高用量、高用量は300 mg/kg 体重を単回経口投与し、また低用量で反復経口投与して試験が実施されております。

各投与群とも、投与後96時間以内に総投与放射能の93.4~105%が排泄されております。主要排泄経路は尿中でありました。

また、糞中への排泄ですが、31行目に書いてございます。雄で5.8~9.0% TAR、雌で5.4~6.5% TAR でありました。

投与7日後の組織中の残留放射能濃度でございますけれども、高用量投与群の雄雌で肝臓において、また低用量の単回と反復投与群の雄雌で、腎臓で最大の残留濃度を示す結果になっております。

7ページ「(3)代謝物同定・定量(ラット)」でございます。試験は、排泄・分布試験における尿糞中の代謝物同定・定量が行われております。結果でございますが、尿中には親化合物は認められておりません。また、主要代謝物としてM-8が存在してございました。

一方、糞中がございますが、糞中では親化合物がごく微量ではございますが、雄で0.7~1.7% TAR、雌で0.6~1.0% TAR 存在してございます。

代謝物としては、M-2、M-7、M-8、M-14、M-15といったようなものが、それぞれ検出されております。

「(4)マウスにおける動物体内運命試験」でございます。こちらでは、ddマウスにベンジル標識体を50 mg/kg 体重で単回経口投与いたしまして試験が実施されております。

血液と組織中の放射能濃度は、投与30~4時間後にC_{max}に達した後、減少する傾向になっております。

また、尿中の代謝物といたしましては、M-8が61%の割合で存在してございまして、その他にM-7、M-5、M-14、M-15といったようなものがそれぞれ検出されております。

「(5)ラット及びマウスの代謝比較試験」でございます。試験は、SDラットに5 mg/

kg 体重で、また SW マウスに 1 mg/kg 体重でフェニルの標識体を単回経口投与しまして試験が実施されております。

結果でございますが、ラット、マウスともに、放射能は主に尿中に排泄されております。尿中の放射能は、投与 24 時間後ではラットで 37.5% TAR、マウスで 62.0% TAR、また投与 48 時間後ではラットで 89.0% TAR、マウスで 89.7% TAR という結果になっております。

肝臓におきましては、ラットで投与 24 時間後に最高値の 2.2% TAR、またマウスでは投与 3 時間後に最高値の 2.6% TAR に達しております。

チオベンカルブの投与後の肝臓中における代謝物としては、ラットとマウスの間で顕著な違いは認められておりません。投与 24 時間後の肝臓におきましては、親化合物がごくわずかではございましたが検出されております。代謝物としては、M-15 が最も多いという結果になっております。

一方、ラットとマウスの尿中におきましては、親化合物がごくわずかではございますが存在しております。代謝物としては、M-8 が最も多いという結果になっております。

この「1.動物体内運命試験」に関しましては、山崎先生と與語先生の方から、それぞれコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまのところ、コメント対応あるいは修文について特に問題ないでしょうか。どうぞ。

○ 山崎専門委員

先ほどの議論に比べれば非常にマイナーな話なのでいいと思うんですが、ちょっと教えていただきたいところがありまして、各個の資料が 5 つ出てきまして、まとめますとラットとマウスに 2 段階投与をやって、いずれも尿中が早かったということに尽きるんですけども、繰り返し、繰り返し書いていく必要があるということで、どういうのが自然なのかということが気になりました。ラットで見れば、2 番と 5 番に同じような文書が出てくる。ただ、投与量が違うので、5 と 30 の投与量が違うということになります。また、マウスも 4 番、5 番で投与量が違う答えが出てくるということなので、全体の議論の中でこの話は非常にマイナーというのはわかるんですが、どういうふうにするのが自然なのかということを読んでいて感じました。

端的に申し上げますと、2 つの動物で 2 つの投与量でやったらこうただただいいではないかという気がいたします。

ただ、データの歴史的なものがあって、御説明によると 70 年代であったり、最近のものであったりということで、こういう繰り返しのように 5 段階になっているんだろうとも理解できるんですけども、そういうことを感じましたのでコメントさせていただきました。

○ 柳井座長

その辺、事務局はどのように。

○ 都築課長補佐

従来、こういう形で動態と排泄と代謝物の同定という形で書いていましたので、それに合わせてこのデータも入れるとこうなったんですけども、確かに先生おっしゃるとおり、もっと合理的にわかりやすく書けるということであれば、この剤については工夫の余地はあったと思います。すみません。

○ 柳井座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

山崎先生の言われていることがよくわからなかったんですが、一応代謝で用量の設定の話のところが大分ずれているということですか。

○ 山崎専門委員

違います。動物に対して、ある放射能を投与して、血中濃度が出てきて、尿中排泄が出てきたという記載が 2 回出てくる。しかも各個別に出てくるのでまとまらないかなということなんです。

といいますのは、この剤はあまり問題ないんですが、この次に海外で代謝物が違うという記載が出てくるので、ではそっちは書かないのかという議論になってきますので、全体としてどう書くのかということを感じましたので申し上げました。

ただ、お話ししましたように、ここはそれを議論する場ではないので、最初の林先生たちの議論の方が、よほどこの問題は大きいと思いますので、ここはあまり問題にする必要はないと思っています。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。一応、先ほどの事務局からの説明で足りているんだと思います。用量設定等は、一応毒性試験の方と合わせて、低用量・高用量を取るのが大体普通になっていますので、この場合は時期が外れていろいろやっていることがあって、うまくまとまらなかっただけと御理解いただければいいと思います。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「2.植物体内運命試験」から。

○ 渡邊評価専門官

先生、その前に、7 ページで與語先生の方からコメントをいただいております、(3) の 5 行目に「尿中には親化合物は認められなかった」という結果が書かれておまして、その後の (5)、8 ページの 19 行目になるんですけれども、こちらでもラットとマウスを両方やっております、ラットでごく微量ではあるんですけれども、親化合物が検出されているという結果で、若干ではあると思うんですけれども、少し結果が食い違っているという指摘だと思うんですけれども、こちらに関しましては、どういたしましょうか。

○ 柳井座長

與語先生、どうぞ。

○ 與語専門委員

非常にマイナーなことなので問題はないと思います。ただ、ここで NON GLP と GLP の話があったので、この辺りは今後、剤の古さとかによって色々と変わってくると思うので、そのところは整理して、こんな簡単に論じえるかどうかの整理はできないかと思っています。

ただ、マイナーなのでここで議論する必要はないと思います。すみません。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 柳井座長

それでは、お願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、8 ページ「2.植物体内運命試験」でございます。まず最初に「(1)水稲」でございます。試験は、フェニルの標識体を土壌処理いたしまして、播種 3 週間後より収穫まで湛水状態で栽培いたしまして試験が実施されております。

結果でございますが、収穫期、処理 148 日後に相当いたしますが、収穫期の粳穀、玄米及び稲わら中の残留放射能濃度は、それぞれ 0.40 から 0.45、玄米では 0.20～0.22、稲わらで 2 mg/kg ございました。

粳穀と玄米中には親化合物は確認されておりませんが、代謝物として M-18 のみが同定されております。

一方、稲わら中につきましては、代謝物として M-7 及び M-20 といったものがそれぞれ

検出されております。

「(2)だいず」でございます。試験は、フェニルの標識体を土壌表面に散布いたしまして試験が実施されております。

結果でございますが、処理 85 日後の試料につきましては、ごく微量ではあるんですが、さやにのみ親化合物が存在しておりました。未成熟の子実、さや、茎葉部で最も多く存在いたしました代謝物は M-15 でございます。茎葉部では代謝物の M-16、M-7、M-14 といったようなものが検出されております。

収穫期、処理 113 日後に相当いたしますが、収穫期の子実中には親化合物が 10.6% TRR、濃度といたしましては、0.031 mg/kg が存在しておりました。また、代謝物としては M-15、M-7、M-16 といったようなものがそれぞれ存在しております。

「(3) にんじん」でございます。試験は、フェニルの標識体を土壌表面に散布いたしまして試験が実施されております。

結果でございますが、まず根部では、親化合物が処理 76 日後と収穫期に相当いたします。処理 110 日後に 59.8% TRR と 47.9% TRR 存在いたしておりました。また、収穫期の根部における代謝物といたしましては、M-16 といったものが存在しておりました。他、M-17、M-15、M-2 といったような代謝物がそれぞれ検出されております。

一方、茎葉部では親化合物が処理 76 日後と収穫期にそれぞれ 14.8% TRR と 15.7% TRR 存在しておりました。収穫期の茎葉中においては、代謝物として M-16、M-15、M-2 というものが存在しておりました。

チオベンカルブの植物体内における代謝経路といたしましては、チオエステル結合の加水分解の後、S-メチル化及び硫黄の酸化によるスルホン及びスルホン酸などを生成するものと考えられております。また、チオベンカルブのベンゼン環の水酸化、N-脱エチル化を受ける経路も推定されております。

植物体内につきましては、以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまのところ、與語先生と小林先生には修文いただいておりますが、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

よろしいですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「3.土壌運命試験」から「7.一般薬理試験」の前まで、御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

10 ページ「3.土壌運命試験」でございます。まず「(1)好氣的土壌中運命試験（湛水及び畑地土壌）」でございます。試験は、フェニルの標識体を砂質埴壤土に乾土当たり 10 mg/kg の濃度で土壌混和いたしまして試験が実施されております。

結果でございますが、土壌中の推定半減期として、湛水条件下では約 100 日、畑地条件下では約 45 日という結果になっております。同定された分解物につきましては、20 行目以降に書かれているような結果でございます。

「(2)土壌中運命試験(好氣的土壌)」でございます。試験は、フェニルの標識体を使って埴土とシルト質の埴壤土に添加して試験が実施されております。

結果につきましては、33 行目以降に書かれておりますが、推定半減期としては、カリフォルニア土壌、埴土においては 37 日、ルイジアナ土壌につきましては 27 日と算出されております。

また、埴土における別の好氣的土壌中運命試験が実施されておまして、こちらではチオベンカルブは土壌中で二相性の分解を示すという結果になっております。

試験開始後の 0～56 日における推定半減期が 58 日でございます。試験開始後 56～366 日における推定半減期が 137 日と算出されております。これは、チオベンカルブが土壌に結合したことによりまして、二相性の減少を示したと推定されております。

「(3)土壌中運命試験(嫌氣的土壌)」でございます。試験は、フェニルの標識体を用いまして、先ほどと同じ埴土とシルト質の埴壤土に添加いたしまして試験が実施されております。

結果でございますが、15 行目にございます。推定半減期としては、カリフォルニア土壌で 181 日以上、ルイジアナ土壌で 243 日と算出されております。

また、EPA 評価書では別の試験が実施されておまして、こちらでは埴土と河川水を用いた湛水条件下で嫌氣的な土壌中の運命試験が実施されております。

結果でございますが、この条件下で推定された半減期としては、5.4 年という結果になっております。

「(4) 土壌中運命試験 (好氣的土壌、非標識体)」でございます。試験は、非標識のチオベンカルブを火山灰・軽埴土に添加いたしまして、畑地条件下において好氣的土壌中運命試験が実施されております。

結果といたしましては、分解物として M-26 というものが同定されておりましたが、生成量は添加量の 0.1% 以下でございました。

チオベンカルブの土壌における主な分解過程は、以下のように推定されております。

① エチル基の脱離を経て、チオエステル基が加水分解を受けた後、SH 基が脱離して分解物 M-5 や M-7 を生成する。あるいは S-メチル化及び酸化により分解物 M-14 や M-15 が生成する。

② スルホキシド化により M-27 が生成する。

③ ベンゼン環の水酸化により M-17 が生成する。

こういったような分解経路がそれぞれ推定されております。

12 ページ「(5) 土壌吸着試験」でございます。試験は、まず農薬抄録の方でございますが、4 種類の土壌を使ってそれぞれ試験が実施されております。

Freundlich の吸着係数は 7.80~50.6、有機炭素含有率により補正いたしました吸着係数は 1176~2016 でございました。

また、EPA の評価結果でございますが、こちらでは Freundlich の吸着係数が 5.42~20、有機炭素含有率によって補正した吸着係数が 384~6750 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」でございますが、非標識のチオベンカルブを用いまして、pH4、pH7、pH9 の各緩衝液を使って試験が実施されております。

結果でございますが、チオベンカルブの半減期は 1 年以上と推定されておりました、本剤は加水分解に対しては安定であるという結果になっております。

また、EPA の評価結果につきましても、若干用いた緩衝液が異なるようではあるんですが、いずれの結果も農薬抄録と同様の結果になっているかと思われまます。

「(2)水中光分解試験」でございます。試験は、フェニルの標識体を蒸留水と滅菌自然水、こちらは河川水でございますが、それにキセノン光を照射して試験が実施されております。

結果でございますが、チオベンカルブの推定半減期は蒸留水中では 11.1 日、自然水中では 3.2 日と算出されております。また、蒸留水中では幾つかの分解物が検出されております。

37 行目以降になりますが、こちらは EPA 評価書の試験結果でございます。こちらでは、

同様のフェニルの標識体を pH7 の緩衝液に添加して試験が実施されておりますが、暗対象区における推定半減期が 190 日と算出されております。

また、光増感剤としてアセトンを添加した水溶液中では、この光分解は促進されまして、推定半減期が 12 日と算出されております。

「5. 土壌残留試験」でございます。試験結果につきましては、表 3 に示されておりました、圃場試験の水田状態における推定半減期が 7~163 日、畑地状態においては 2~20 日、容器内試験における結果でございますが、こちらの水田状態では 7~64 日以上、畑地状態におきましては 8~36 日という結果になっております。

14 ページ「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。チオベンカルブと代謝物 M-7、M-15、M-16 を分析対象化合物として試験が実施されておまして、詳細の結果につきましては、この評価書案の後ろに付いております別紙 3 に示されております。

結果でございますが、チオベンカルブの最高値は最終散布 68~84 日後に収穫いたしました枝豆、子実の 0.008 mg/kg でございました。

代謝物につきましては、すべて定量限界未満でございました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。チオベンカルブ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、チオベンカルブの PEC は 0.030ppb、BCF は 302、魚介類における最大推定残留値は 0.045ppm と算出されました。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、ポイントとなるところでは、11 ページの下の方の土壌中運命試験のところ、奥語先生の修文と事務局からの修正に関する質問がありますが、この辺は奥語先生、いかがでしょうか。

○ 奥語専門委員

これは多分、小林専門委員の方が詳しいかもしれませんが、抄録の 392 ページを見ますと、中間代謝産物のところから 7、14、16 というのができてきて、14 から 15 ができるとい形になっていたんで、その辺りをどう修文したらいいかという質問なんですけれども、なかなか難しいんですが、簡単に 14、15 及び 16 が生成すると書いていいのか、その辺の表現で、もし小林専門委員がわかったらお願いします。

○ 小林専門委員

私が 391 ページの表の方を見ていた時に、確かに図の方にはスルホンだから M-15 が抜けているんです。スルホン酸が 16 で、16 は表にはないですね。私は抄録の一番後ろの図を参考にしていましたもので、391 ページのところでの番号とこれは合っていたような気がしたんですけれども、間違えているのでしょうか。

M-5 は、この文書が前後をまとめているんだと思うんです。3 の(1)のところに M-5 というのが出ていたので、それで M-5 が出ているんだと思うんですけれども、M-5 の生成が見つかりませんと書いてあるのは。だけれども、M-15 に関しては、391 ページに書き込まれてないのかもしれませんが。

○ 與語専門委員

書き込まれています。

○ 小林専門委員

ごめんなさい、ありますね。

○ 與語専門委員

392 ページの図の中には代謝物があります。今、見ましたら、16 に関しては定量に至らなかったで表中には書かれてないということだけれども、実際は代謝が起こっているということなので、定量に至らなかったぐらいなら最初から無視して、最初の案のとおりするか。それとも出たんだから、そこに 16 まで入れて書くかのどちらかだと思います。

○ 小林専門委員

16 というのは、同定されたが定量には至らなかったと書いてありますね。だから、トレースと解釈して表に入っていないんだから、そのままいいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

それでは、よろしいですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

次に、特に問題になるところは、14 ページの 14 行目、與語先生の方からコメントをいただいていますので、これについて御説明をいただきたいと思います。

○ 與語専門委員

これに関しては、全般的な話になるんですが、植物とか動物を見てきたところでの結果を見る限りでは、簡単に言いますと動物との代謝が大きく変わらないということがあ

で、特に親化合物の毒性をもって ADI を判断すればいいと考えたということが 1 点です。

もう一点は、これは参考までにとのことですけれども、脱クロルチオベンカルブというのがありまして、これに関しては、土壤中の代謝物で植物に対しては案外薬害を生ずるものなんです。ただ、具体的には検出されることが少ないのと、動物に対する毒性の対象とする必要はないということです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいですか。

○ 小林専門委員

いいと思います。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、特に問題なければ「7.一般薬理試験」の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、14 ページ「7.一般薬理試験」でございます。ラット、マウス、ウサギ、モルモットを用いた一般薬理試験が実施されておりまして、結果につきましては表 4 に示されております。

概要でございますが、チオベンカルブの投与によりまして、中枢神経系、自律神経系、循環器系、肝機能に対して影響を及ぼすような結果になっているかと思えます。

15 ページ「8.急性毒性試験」でございます。「(1)急性毒性試験」でございますが、試験はチオベンカルブと代謝物と原体混在物を用いて試験が実施されておりまして、結果につきましては、表 5 と 6 にそれぞれ示されております。

こちららも原体混在物の結果を見ていただきますと、結構いろんな試験がなされております。幾つかの試験で死亡例が見られております。

また、代謝物と原体混在物の試験結果でございますが、こちらにつきましても、幾つかの代謝物と原体混在物で死亡例等が見られております。

17 ページ「(2)急性神経毒性試験」でございます。こちらは、SD ラットを用いた強制経口投与によって試験が実施されております。

結果の概要でございますが、1000 mg/kg 体重投与群の雌で 3 日後に 1 匹が死亡するという結果になっております。また、同投与群の雌におきまして、鼻や口の周辺に赤い沈着物が認められておるような結果になっております。

更に 500 mg/kg 体重投与群の雄と 1000 mg/kg 体重の雌におきましては歩行異常、また

同群の雌では眼球突出が認められております。また、機能観察総合評価及び自発運動量の測定においては、検体投与の影響が認められておりましたが、多くは一過性であるという結論になっております。

結論でございますが、農薬抄録におきましては、500 mg/kg 体重以上の投与群の雌雄で歩行異常が認められたことから、一般毒性の無毒性量としては 100 mg/kg 体重と考えられております。また、神経毒性はないものと結論づけられております。

一方、EPA の試験結果も書いてありますが、こちらでは一般毒性は先ほどの農薬抄録の結果と同じでございましたが、神経毒性に関しまして、こちらの EPA の評価結果では歩行異常などは一過性といえど明らかな神経毒性ではないかということで、神経毒性に関する無毒性量としては、100 mg/kg 体重という結果になっております。

「(3) 急性遅発性神経毒性試験」でございます。試験は、ニワトリを用いて強制経口投与で試験が実施されております。

結果でございますが、種々の病理組織学的な検査において、検体投与による影響は認められていないということから、本試験における無毒性量は 1600 mg/kg 体重と考えられております。

遅発性の神経毒性は認められておりません。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。まずウサギを用いた眼と皮膚の刺激性試験の結果でございますが、こちらは両方に対しての刺激性は認められておりません。

また、モルモットを使った皮膚感作性試験におきましても、結果は陰性でございました。以上でございます。

○ 柳井座長

そこまでのところで、何か問題はないでしょうか。18 ページの 12 行目、EPA の方なんですけど、無毒性量は 500 ではなくて 100 ですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 柳井座長

そうしますと、一般薬理と急性毒性の方で、山崎先生の方から何かございますか。

○ 山崎専門委員

御説明のとおりであると思います。

○ 鈴木調査会座長

このとおりというところ。

○ 山崎専門委員

問題あるかと言われても、こういう作用があるという御説明のとおりで、特に申し上げることはありません。

○ 柳井座長

記載のとおりというか、特に一般的なことなんですが、あと、急性神経毒性のところ、農薬抄録と EPA で少し評価に差異があるんですけども、この点は鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今、そちらの方に行っていたのかと思って見ていたんですけども、これはチオカーバメート系の剤でして、AchE の阻害というのがあるので、後の方でもまたいろいろ出てくるんですけども、アセチルコリンが蓄積することによって生ずる神経毒性というのは明瞭に出てきます。その意味で、ここのところで認められているような歩行異常等々は、やはり神経毒性として認めた方がよい。つまり、EPA の立場と同じ立場を取りたいと思っています。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。藤本先生、よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

私もそう思いました。これはもう書きぶりだけの問題なんですけれども、今回 2 つの案をいただいて、EPA とかを併記いただいておりますので、私はメールで質問させていただいたんですが、最終的にどういうふうにするのか。例えば今の部分ですと、18 ページの最後の結論の部分をすっぱり EPA の方に入れ替えればいいかなという感じなので、それで農薬抄録と EPA というのを参照文献として出してもらおうというような形で、これも併記がずっとあって、もう一つの方もたくさんあって、わけがわからなくなっているんですけども、いずれにせよ、ここに関してはそれでいいかと思っています。

確かに、ドーズが全く同じところなので、一般毒性に隠れてしまっているということになるのかもしれないですけども、今、鈴木先生おっしゃったようなことを考えれば、やはり EPA の方の解釈の方が正しいと思います。

それともう一点、非常に小さいことですが、表 5 で経皮のウサギのところですけども、LD50 が 2000 以上となっているんですけども、EPA のデータの表だと 2000 かどうか確認いただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。わかりました。

○ 藤本専門委員

今、申し上げたことなんですけれども、現在、案の中で併記いただいているものについては、最終的にはどれかを選ぶという形でまとめていくわけでしょうか。その辺を教えてくださいと、これから話が楽になると思います。

○ 都築課長補佐

お答えいたします。これは、各国の評価書を参照する時に、時として違う結論が書かれている場合がございますので、この部会の段階ではそれぞれの結論を併記させていただいて、この部会としてどの結論を採択するのかというのを選んでいただいた上で、先ほどの急性神経毒性で言いますと、藤本先生のおっしゃるとおり、結論の部分だけ EPA のところをサポートするということですので、それを合わせたような形で文書を、これは、我々の部会としてどういうふうはこの試験を解釈するのかというのを、最後まとめた文書にして、それを幹事に上げる。ですので、幹事の段階では併記した表現は一切なくなるというふうにお考えいただいて結構かと思います。

○ 藤本専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

よろしいですね。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

細かい話ですけれども、一般薬理の方は直してもらったんですけれども、急性毒性のところ、ラットの系統の Wistar というのが。

○ 事務局

修正します。

○ 柳井座長

よろしいですね。

それでは、引き続きまして、亜急性毒性試験の全般をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

18 ページ「10.亜急性毒性試験」でございます。まず「(1)6 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）」でございます。

試験は、Wistar ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、死亡例は対象群を含む全例で認められておりませんで、また肉眼及び組織病理学的な検査で検体投与の影響は認められておりません。

本試験におきましては、100ppm以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも30ppmであると考えられております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。試験は、ddy-Sマウスを用いた混餌等によって実施されております。

所見につきまして、各投与群に認められた主な所見につきましては、下の表8に示されておりますが、血液学的検査や血液生化学検査及び肉眼組織病理学的検査で検体投与による影響は認められておりません。

したがって、本試験においては、300ppm以上の投与群の雄で精巣重量の増加、また100ppm以上投与群の雌で腎臓の絶対重量の減少が認められましたので、無毒性量としては雄で100ppm、雌で30ppmであると考えられております。

20ページ「(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。試験は、ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって実施されております。

結果でございますが、本試験においては64 mg/kg体重/日の投与群の雄で体重増加抑制等が、また4 mg/kg体重/日以上以上の投与群の雌で唾液過多が認められましたので、無毒性量としては雄で16 mg/kg体重/日、雌で1 mg/kg体重/日であると考えられました。

「(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。試験は、SDラットを用いた強制経口投与によって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、20 mg/kg体重/日以上以上の投与群の雌雄で臨床症状が認められまして、一般毒性に対する無毒性量としては雌雄とも2 mg/kg体重/日であると考えられております。

なお、神経毒性は認められておりません。

こちらの試験につきましては、EPAでも評価結果が出されておりました、同様の結論が出されているんですが、事務局注に書いてございますとおり、各所見につきまして、どの用量から検体投与の影響と取っているのかが異なっているというような結果になっております。

「(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」でございます。試験は、SDラットを用いて試験が実施されております。投与群におきましては、皮膚の炎症の発生が用量相関的に増加するという結果になっております。

本試験におきましては、全投与群で皮膚への刺激性が認められましたので、皮膚への毒

性に対する無毒性量は 40 mg/kg 体重/日未満と考えられました。また、一般毒性についての無毒性量は 40 mg/kg 体重/日であると考えられました。

この項目につきましては、藤本先生と柳井先生と鈴木先生から、それぞれコメントをいただいておりますので、御議論のほどよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、亜急性毒性試験のところでは、19 ページの 2 行目のところに臓器重量の変化については、抄録には 100ppm 以上の投与群で認められた変動は、検体投与の影響と考えられるとのみ記載がありますが、抄録 149 項の表から、上記の表 7 のように整理いたしましたので御検討くださいということなんですけれども、藤本先生、この点についてはよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

私は消してしまったんですけれども、あってもいいかなというところで、一応抄録の言葉どおり取れば、100ppm 以上の投与群で認められた変動は投与の影響と考えられるというふうにしておりますので、もしまじめにきちんとドーズレスポンスを見た上で、そういう判断をくだしているのであれば、この比重量の増加というのは有意差検定がすべてなされていきますので、ここに書いていただくべきことだと思うんですけれども、実際には体重抑制が非常にかかっている状態で、現在、我々が見るデータは有意差検定の結果のみなので、そこがなかなか見えにくくて、どうなんだろうかという感じがしたので、書かなくてもいいんでないかと思いました。

○ 柳井座長

あと、ALP の減少等に関しては、毒性かどうかということですが、その点は、鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ある種の殺菌剤で農薬の毒性試験をやりますと、血中の ALP が用量相関的に下がるというのは、実は知られているんです。だから、それが悪影響なのかどうなのかという点が非常に問題になりまして、幾つかの仮説を立てて、例えば肝臓での ALP の産生が下がっている。あるいは肝臓からの放出が抑制されている。あるいは血中に出たところで ALP の活性低下、抑制が起こる。あるいはその後 ALP が非常に過剰に排泄されることで、旧安評の時代に、機序をやってもらったことがあるんです。どうしてもうまくいかなくて、結局あまりはっきりした話が得られないので、もう一つ残っているのは、細菌の菌体表面のアルカ

リホスファターゼが消化管から吸収されるというのは、実は抑制されてくるからというのが残っているんですけども、それはまだやっていないんです。いずれにしても、毒性的に悪影響だという話は得られていないんです。

今回の肝臓は、データから見る限りですけども、どちらかというところからすると、萎縮する方向に動いています。そういうところからすると、ALPを殊さら毒性だとする根拠がないと思っています。同じことはLDHとかASTの問題もありまして、これは極めて不思議な書き方になっていて、LDHに関しては、アイソザイムの分析をやったんですけども、結果は何も書いていなくて、いきなり肝障害との関係が認められたと書いてあるので、これは悩ましいんですが、色々調べてみたんですけども、やはりLDHに関しても、血中での低下と臓器の病変との関係というのは、ほとんどないというのが臨床病理的な知見としては一般的なようなので、これは何かおかしい。信用できない。

1972年のNON GLPのある大学でやられた実験でもあるので、できればGLPの試験と変えたいと思っていろいろ見たんですけども、これに変えられるものがないので、載せておくしか仕方がないかと思って、そうであれば、ここの血中の酵素活性の低下は取らない方がいいのではないかと考えています。

○ 柳井座長

わかりました。ALP減少も削除するというご要望です。

あとは20ページの12行目のところで、嘔吐、唾液過多という臨床症状を毒性所見として取るかどうかということなんですが、藤本先生も私もやはり嘔吐、唾液過多については毒性所見として取った方がいいと考えたんですが、この辺よろしいでしょうか。

NOAELとかそういうものについては、影響しますか。

○ 鈴木調査会座長

NOAELには影響しないと思います。先ほど申し上げたように、この剤の作用機序との問題で、こういった嘔吐や唾液過多というのは、自律神経症状という形で考えると一致するんです。

ただ、出てきた状況というのは、農薬抄録の150ページに書かれていまして、全例に出るわけではないとか、ごく限られた時期だけに出ることがあって、特に嘔吐の場合、カプセル投与でもあるので、イヌの場合は割と嘔吐しやすい動物でもありますから、その辺を割り引いてもいいのかなという考えもあるんですが、一応、剤の特性から考えて、これは薬物の影響であることは否定できないというところで、両先生の見解に同意します。

○ 柳井座長

わかりました。

21 ページの 22 行目の括弧のところなのですが、農薬抄録と EPA で結論は同じですが、各所見についての用量から検体投与の影響と取るかが異なっていますということで、藤本先生からコメントがありましたけれども、この辺はいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

農薬抄録では、4 時間で起こった臨床症状については、勿論データとして出ているわけですが、結論の中には積極的に取り入れていないということだと思います。投与開始後の 4 時間目における臨床症状というのは、口周辺部の黄褐色あるいは赤色としての沈着ですが、EPA の表現では、この部分を 1 つの結論として出しておりますので、それを含める形でまとめたかどうか。要するに、その部分は農薬抄録の中に入れる形で結論をまとめた方がいいのではないかと考えました。要するに、コンサバティブに両方とも取りましようということですか。

○ 柳井座長

あと、一番下の 20 mg/kg 体重以上の投与群雌雄で臨床がという文章を挿入した場合、以降の文章については削除してよろしいでしょうかということですが、この辺はいかがですか。

○ 藤本専門委員

ですから、両方とも必要だと思うんですが、臨床症状というのは今のことを言っていて、その後それは雌雄で見られるわけですが、それ以外の肝絶対比重量の増加というのは雄で、雌では体重抑制が見られるということは、一応別の所見ですので、両方とも入れていただかないといけないと思います。

○ 柳井座長

わかりました。よろしいですか。

○ 渡邊評価専門官

そうなりますと (4) につきましては、農薬抄録と EPA の双方の結果を 2 つ盛り込む形で文章を再構築すればよろしいということですね。

○ 藤本専門委員

そうです。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 柳井座長

特になければ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、御説明をお願いします。
何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

21日間の亜急性経皮は、今、私の「覚え書き」で急に配られた話なので見落としたのか
もしれませんが、すみません。EPAでこれは supplemental しているんです。経皮のこと
でもあるし、これをどうするか。扱っただけなんですけど、参考ぐらいにしてもいいのでは
ないかと思っていますけれども、このまま書いても別に差し支えはありません。

○ 柳井座長

参考にするかということなんですけど、いかがでしょうか。藤本先生どうですか。どちら
でもよろしいですか。

○ 藤本専門委員

すみません。その辺はどういう意味なのか、もう一度、御説明いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

どういうことかということ、ADIを設定する際に、投与ルートとしては、基本的に経口ル
ートのものになっているものですから、他にも例えば皮膚刺激性とか眼の刺激性とかいろ
いろあるんですけども、それは別の意味で毒性全体としてつかんでいますということだ
けであって、最終的にADIのところでは除外されたという話なんです。その意味で、21
日間の亜急性経皮というのは、参考にしておいてもいいのではないかという意味合いだけ
です。

○ 藤本専門委員

では、そのようにしていただく方がよろしいかと思います。

○ 柳井座長

では、そのようにお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 柳井座長

引き続きまして「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、御説明をお願いしま
す。

○ 渡邊評価専門官

それでは、22ページでございます。「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございま
す。

まず最初に「(1) 1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まして、カプセル経口投与によって実施されております。

結果でございますが、64 mg/kg 体重投与群の雄の1例で死亡例がございましたが、こちらに関しては、検体投与に起因するものではございませんでした。

また、脳及び赤血球のコリンエステラーゼの活性に検体投与の影響は認められておりません。

本試験におきまして、8 mg/kg 体重/日投与群の雄で総タンパク質の減少等が、雌におきましては、体重増加抑制が認められましたので、無毒性量としては、雌雄ともに1 mg/kg 体重/日であると考えられました。

こちらにつきましては、EPAでも同じ試験が実施されておきまして、18行目以降その試験結果についての記載がございます。

こちらにつきましては、藤本先生より、この記述は削除してはいかかかというようなコメントをいただいております。

「(2) 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Fischer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。

結果でございますが、検体投与に関連しまして、発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められておりません。

本試験において、100 ppm以上の投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量としては、雌雄とも20 ppmであると考えられました。なお、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も、EPAで同様の試験が実施されております。

24ページでございます。

「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」でございます。試験はB6C3F1マウスを用いた混餌投与で実施されております。

結果でございますが、幾つか修文案が入っているため見づらいところもございますけれども、7行目でございます。100 ppm以上投与群の雌雄で肝臓の全小葉性肝細胞淡明化等が認められておきまして、1600 ppm投与群の雌雄で肺の肺胞壁上皮化生の増加が認められております。

また、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はございませんでした。

すみません。これは「1600」ではなくて、7行目に書いてある修文案を反映させますと「100 ppm以上」になります。したがって、本試験におきまして、100 ppm以上投与群

の雌雄で肝臓の組織病理学的変化が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm であると考えられました。なお、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も、EPA で同様に試験が実施されておりました、こちらの結論としては、25 ページの 7 行目に書いてありますように、100 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の組織病理学的な変化が認められましたので、無毒性量としては、雌雄とも 25 ppm と考えられました。なお、発がん性は同様に認められておりません。

この項目につきましても、藤本先生、柳井先生、鈴木先生より、それぞれコメントをいただいておりますので、御議論のほど、よろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 柳井座長

まず問題になるところは、22 ページの 26 行目で、藤本先生より EPA の記述は削除すると御意見をいただいておりますけれども、この辺はどうでしょうか。若干、結果が違うんですけれどもね。

○ 藤本専門委員

確かに結果が違うところもありますし、19 行目からあります EPA の RBC、Hb、Ht の減少等々に関しては、農薬抄録では、これらについての表がありません。様々な時期に上昇したけれども、51 週目の検査時には対象群と有意差はなくて、生物学的な意義は明らかでないということが書いてありまして、そちらを受け入れることができるのではないかと思います。そうすると、EPA の最初の部分は、それと矛盾してくるので、この部分は不採用という形になります。

それから、表 10 にあります 8 mg/kg 体重/日以上で起こりました変動、総タンパクとかアルブミンの減少、体重増加抑制に関しては、有意な減少でありますので、これを単純に採用することになりますと、EPA の方はほぼ全部落ちるという形でいいのではないかと考えました。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今、ALT の話を除外してしゃべられたので、非常に賢いしゃべり方だなと思って感心していたんだけど、実際に ALT が低下しているというものは、非常に悩ましいんです。EPA ではこれを影響と取っているんです。確かに他の動物のこと、あるいは先ほどの亜急性のところ等々を見ても、再現性が下がっているんで、これは薬物による影響なのだろう

と私も実は思います。

ただ、EPAはこれをアドバースと取っていないと私は読んだんです。というのは、書き方としてLOEL、NOELという形にしていまして、ここが非常に微妙だなと思うんですけども、恐らく厳密に言葉を使い分けますし、EPAの文書のグロッサリーを見ていますと、LOELとLOAELはほとんど同じ意味に取っているのか、LOAELという言葉がないんです。NOELとNOAELは別に分けて書いてあるので、明らかに定義が違う形で取っているんです。そうすると、この辺のところは非常に微妙な判断をしていると思っていまして、私はALTの低下というのは、毒性影響とは考えにくい。病理の所見と比較しても、ちょっと無理なのではないかと思っているんですけども、その辺はいかがでしょうか。

廣瀬先生、その辺りはどんなふうにご考えられますか。

○ 廣瀬委員

当然ALTは逸脱酵素ですので、増加した場合に意味があるということで、ただ、下がる場合も往々にしてあるんですけども、今までそういうものは影響ではあるかもしれないんですけども、毒性とは取っておりませんので、この場合も、特に肝臓に所見があるわけでもありませんので、毒性と取る必要はないと思います。

○ 鈴木調査会座長

もう一つだけ、AchEの関連の話をしておかないといけないのかなと思います。これは記述として、アセチルコリンとブチリルコリンの両方を測っていまして、血清中のものについては、いわゆるシュードコリンエステラーゼの話になってきています。有機リン剤の方の話のアナロジーで考えればよいと思われるので、血清中の低下というのは、あえて毒性と考えなくてもよいのだと思います。幸いなことに、血球とか脳の話はさほど影響を受けていないので、血清中の話というのは取らなくてよいと考えます。

そうすると、トータルとして見ると、藤本先生が言われるようにEPAの所見を取らなくてもいいという話になると思います。

○ 柳井座長

よろしいですか。

では、EPAの記載は削除ということにします。

引き続きまして、23ページの2年間ラットの発がん性試験なんですが、藤本先生も御指摘のように、発生頻度が減少してる所見については、削除すべきだということでよろしいですね。

2年間の発がん性試験のマウスの方なんですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

すみません。ラットのところで、500 ppm の雌でアルカリホスファターゼの減少というのがあるんですけども、これも取らなくてよいと思います。

○ 柳井座長

では、追加して削除をお願いします。

そうしますと、次の2年間発がん性試験のマウスの方につきましては、肺及び肝臓の変化について、1行目辺りに記載があるんですけども、EPAと農薬抄録の方で若干差があるということで、特に肺及び肝の変化について、毒性所見と取るか取らないかということなんですが、やはり取るべきだと私はコメントしているし、藤本先生もEPAの結論を受け入れた方がいいとコメントされていますので、この辺はいかがでしょうか。一応、毒性と取るということよろしいですか。廣瀬先生よろしいですか。

○ 廣瀬委員

結構です。

○ 柳井座長

では、引き続きまして、駆け足になって申し訳ないんですが「12. 生殖発生毒性試験」について、御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

先生、その前に「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」について、抄録とEPAの評価結果のどちらを採用するかという結論については、いかがいたしましょうか。これはEPAの方でよろしいですか。

○ 柳井座長

EPAをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 柳井座長

よろしいですね。

○ 渡邊評価専門官

それでは、25ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)①」でございます。

試験はSDラットを用いた強制経口投与によって実施されております。

親動物と児動物における各投与群で認められた主な所見につきましては、26ページの表

13 に示されております。

結果でございますが、本試験におきましては、親動物では 10 mg/kg 体重/日以上 の投与群の雌雄におきまして、体重増加抑制等が、また児動物では 40 mg/kg 体重/日投与群に生存率の低下及び低体重が認められましたので、無毒性量としては、親動物で雌雄とも 2 mg/kg 体重/日投与群、児動物におきましては、雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられました。

続きまして「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②」でございます。

試験は SD ラットを用いた強制経口投与によって実施されております。

各投与群に認められました所見につきましては、表 14 に示されております。

児動物におきましては、いずれの投与群においても、検体投与の影響は認められておりません。

また、親動物におきましては、20 mg/kg 体重/日以上 の投与群の雄で肝臓と腎臓の組織病理学的な変化が認められております。また 100 mg/kg 体重/日投与群の雌におきましては、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、親動物の雄で 2 mg/kg 体重/日、雌では 20 mg/kg 体重/日となっておりますが、27 ページの表 14 のところで、親の P 世代の 20 mg/kg 体重/日以上 のところを見ますと、代田先生より修正案をいただいておりますが、事務局で最初に提出させていただいた案では、20 mg/kg 体重/日以下は毒性所見なしと書かさせていただいたんですが、実際この用量では肝臓に影響があるのではないかということで、無毒性量はこの世代につきましても、ワンドーズ下がりまして 2 となっておりますので、親動物については雌雄とも 2 mg/kg 体重/日ということになると思います。

児動物に対しては、検体投与の影響は認められておりませんので、無毒性量は 100 と考えられました。

繁殖能に対しての影響は認められておりません。

EPA の評価書につきましても、2 世代の繁殖試験の試験結果が提出されておきまして、こちらでも親動物の無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日でありまして、児動物に対しての無毒性量が 100 mg/kg 体重/日という結果になっておきまして、農薬抄録の結果と同様になるかと思っております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」でございますが、こちらは SD ラットの妊娠 6~19 日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、母動物におきましては、150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制

が認められておりまして、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重と胸骨の変異が認められましたが、これらの変化というものは、母動物の体重増加抑制に関連するものと考えられました。

従いまして、本試験の無毒性量は母動物と児動物ともに 25 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございますが、こちらではニュージーランドの白ウサギを用いまして、妊娠 6~18 日に強制経口投与いたしまして、試験が実施されております。

母動物では、最高用量で肝臓の絶対と比重量の増加が認められました。

一方、胎児には投与の影響は認められておりません。

従いまして、本試験の無毒性量は母動物で 100、胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性に関しましては、認められておりません。

この項目につきましては、代田先生より各項目についてコメントをいただいております。

別紙 1 の方で、代田先生からいただいたコメントに対してのメーカーからの回答を別添させていただきましたので、御参照ください。

以上でございます。

○ 都築課長補佐

座長どうなさいましたか。

○ 柳井座長

すみません。回答について見ていました。

別紙 1 を見させていただいたんですが、代田先生よろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

別紙はたくさん書いてあるので、全てを読むのはかなり大変かと思います。私の方で確認をさせていただきまして、生存率で私が疑問に思いましたのは、どの世代を対象に述べられているのかわからなかったものですから伺ったんですけれども、F_{2a} の世代の場合は、中あるいは低用量のところ、偶発的に低いものが 1 例だけ出たためだというデータをここで見せてくださいましたので、確認いたしました。このとおりでよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

では「12. 生殖発生毒性試験」については、一応お認めいただいたということにいたし

ますが、よろしいですか。追加のコメントをお願いします。

○ 代田専門委員

それから「(2) 2世代繁殖試験(ラット)②」の方なんですけれども、こちらの方は病理組織学的な所見を基に無影響量が出ていますので、その辺のところは、御専門の先生に見ていただけたらとコメントをいたしました。

○ 柳井座長

藤本先生いかがでしょうか。特におかしい所見はございますか。

○ 藤本専門委員

それはないんですけれども、これはそれを基に繁殖試験の判断をしていることになるのでしょうか。繁殖試験だと、それをしなくてもいいのかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

繁殖性に関してだけではなくて、親の動物や育成中の動物に現れた様々な影響について、一般毒性的にも判断をするという形になっているのは、今までのやり方です。ですから、一応、抄録の197ページ以降の病理的な所見のところについて、どうするかというコメントをいただくとありがたいと思います。

例えば197ページの表2の結果の概要の続きというところがあって、病理組織学的検査、親動物の話で、肝臓というようなところが出てくるんですけれども、結構細かく見てくれていて、中心性の肝細胞肥大で軽度、中等度、重度という形でグレード分けがしてあって、合計で見ると、この場合、一番低い用量から有意差が出てきます。親のF₀とF₁のところでは、

次のF₁とF₂の話のところでは、20 ppm以上のところで有意差がありますという話になっているんですけれども、これをグレード分けまでした形で見ると、例えば20 ppmの親のところは、軽度のものが圧倒的である。100 ppmのところでは重度のものが増えてきているので、これをここで分けるのかという話になるのか。それとも、そうではなくて、軽度まで見た場合に、20と2の間をどこで分けるのかというと、有意差の度合いだけから考えると、非常にわけにくいという話にもなるのか。

EPAの方は、一応、腎臓ということで、198ページの所見を取り入れて、20 ppmのところをLOAELに取っているんです。

評価書案の27ページの表では、20 mg/kg体重/日以上のところでは、多分、腎臓の話が抜けているような気がします。肝臓は親とF₁のところに入っているんですけれども、特に腎臓で、一気に尿細管の好酸性小体の話とか、F₂のところでも同様に出てくるのではない

かと思うんですけれども、その辺のところ、病理の先生方のコメントが1つあれば思っています。

○ 柳井座長

いかがですか。どうですか。

○ 都築課長補佐

突然で大変かもしれませんので、一つ一つの所見を取らないというのはともかく、NOA ELをどの辺で設定するかというところに絞ってコメントをいただくと助かります。

○ 藤本専門委員

これは農薬抄録とEPAの間でちょっと差が出ているということですね。雌で違っているわけですか。そうすると、基本的にはその部分だけですね。これはこれまでの毒性病理で、雌の肝絶対重量、比重量の増加、肝肥大をとっていますので、ここは雌雄とも20 mg/kgでの影響をとってよろしいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

EPAの所見でよいということですね。

○ 藤本専門委員

そういうことです。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。単純に評価すればよろしいんだと思います。

他にはよろしいですか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは「13. 遺伝毒性試験」に関しましては、先ほどかなり長い踏み込んだ議論をいただきましたので、それを踏まえまして「Ⅲ. 総合評価」に盛り込みたいと思います。

「Ⅲ. 総合評価」よろしいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

それでは、32ページの「Ⅲ. 総合評価」でございます。

参照に上げた資料を用いまして、農薬チオベンカルブの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果、チオベンカルブは主として尿中に排泄されると考えられました。尿中の主要代謝物は M-8、糞中の主要代謝物は M-2 等でした。

植物体内運命試験の結果、主要な代謝物は M-2 等でした。

チオベンカルブ、代謝物 M-7、M-15 及び M-16 を分析対象化合物として作物残留試験が実施されております。チオベンカルブの最高値は、最終散布 68～84 日後に収穫いたしました枝豆（子実）の 0.008 mg/kg であった他、ほとんどが定量限界未満でした。代謝物につきましては、すべて定量限界未満でした。また、魚介類における最大推定残留値は 0.045 ppm でした。

各種毒性試験結果から、チオベンカルブ投与による主な影響は肝臓及び腎臓等に観察されました。発がん性、催奇形性は認められませんでした。遺伝毒性に関しては一部の試験で陽性結果が認められましたものの、生体にとって問題となるものとは認められませんでした。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をチオベンカルブと設定いたしました。

各試験の無毒性量等につきましては、34 ページの表 18 に示されております。

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 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の 0.9 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 で除しました 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定いたしました。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえまして、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。

以上でございます。

○ 柳井座長

「Ⅲ．総合評価」につきましては、何か御意見ございますでしょうか。

特にないということなので、ADI につきましては、先ほどの遺伝毒性も含めて議論がありましたように、ラットの年間混餌投与の慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量であります 0.9 mg/kg 体重/日につきましては、安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいんですけれども、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

すみません。ちょっと聞き漏らしたのかもしれないんですけれども、農薬抄録の 197 ページの 2 世代試験で、小葉中心性の肝細胞肥大が 2 ppm から増加していますけれども、これを毒性影響と取らなかった理由というのは何でしたか。

○ 鈴木調査会座長

藤本先生からは明瞭な御回答はいただけなかったんですけども、私が聞いたときに、グレード分けしてあって、100 ppmのところでは重度のものが出てきている。ただ、20 ppmのところは軽度とは言え、雄の場合、全例がそういう変化になっているので、その辺を取れば20 ppmからの影響ということにもなるのか。どちらかを御判断くださいと言ったんですけども、御回答をいただけなかったんです。

○ 廣瀬委員

それでは理由にならないのではないですか。

○ 鈴木調査会座長

腎臓の方だと比較的わかりやすくいくのかなと思ったりもするんですけども、實際上、有意差だけで言えば2 ppmからも差があるので、その間で線を引きますというところが、なかなか言いにくいよねという話になります。つまり、2と20の間に境界線を置きますというのは難しい。實際上EPAでは明瞭な根拠は示していませんけれども、20 ppmをLOAELとして、2 ppmをNOAELにしているところがあって、それで最後のところで、私がEPAに従うということですねという話をしたんですけども、非常に悩ましい話です。

○ 廣瀬委員

明らかに有意差があるわけですし、用量相関性もあるので、これをNOAELの根拠としないのであれば、それなりの理由をどこかに書いておかないといけないと思います。

○ 鈴木調査会座長

言えるとするとは何でしょうか。マクロの所見であるからということになりますか。

○ 廣瀬委員

でも、これはミクロですから、最終的な所見になりますね。その上では確実に肉眼的に肝臓の腫大もありますし、比重量も上がっているんで、2 ppmで病理組織学的に軽度のものが増えていても、何ら不思議はないと思います。

○ 鈴木調査会座長

だから、どこからを悪影響と判断するかどうかだと思います。恐らくは190ページの比重量のところでしょうか。重量のところで見ると、20 ppm以上のところで影響があります。

○ 廣瀬委員

今までは病理組織学的に所見があれば、それを最終的な判断にしていたはずですよ。

○ 鈴木調査会座長

ただ、その場合、ここではグレード分けがしてあって、その辺のところは悩ましい話に

なっていると思います。

○ 廣瀬委員

グレード分けしてあっても、これは当然軽度のものが増えているわけですね。だから、私は NOAEL はここでは 2 ppm 未満にしないといけないと思います。後で総合的に、それを他の毒性と勘案してどうするかとした方がいいのではないかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

その方向でいきますか。難しいね。

○ 都築課長補佐

繁殖毒性試験の方で 2 mg/kg 体重/日未満のところは NOAEL であろうということになると、他のラットの試験で見えていきますと、より長期の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られております NOAEL が 0.9 mg/kg 体重/日ですので、長期でより低いところで NOAEL が押さえられているということでは、ラット全体の NOAEL は 0.9 mg/kg 体重/日と言えるのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

根拠がはっきりしない部分は確かにあるので、1つの考え方として、今のような全体の話にというのが、よろしいかと。そうすると、繁殖試験のところは EPA に従わないで、もう一回書き直しということになるね。

○ 藤本専門委員

すみません。ということは、ここからは NOAEL を設定できないという結論になるんですか。

○ 鈴木調査会座長

未満です。

○ 藤本専門委員

未満ですね。

○ 鈴木調査会座長

念のためということであれば、見られている組織所見というのは恐らく軽度なので、NOAEL は極めて 2 mg/kg のレベルに近いのであろうという想定です。

○ 柳井座長

今の議論でよろしいですか。ということで、結論的には先ほど提案のあった ADI でよろしいということなんでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告いたしまして、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定です。

農薬評価書案につきましては、本日、御指摘のあった事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 柳井座長

どうでしょうか。この辺でちょっと休憩を入れて、次の剤にいきましょう。かなり時間が押し迫ってまいっていますが、休憩をとりたいと思います。7分ほど休憩をとりたいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○ 都築課長補佐

それでは、時間ですし、先生方もそろっていますので、始めましょう。

○ 柳井座長

それでは、次の剤の審議に移りたいと思います。フルトラニルの食品健康影響評価につきまして審議を始めたいと思います。

事務局の方から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。フルトラニルは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定された剤でございます。

ポジティブリスト制度の施行に伴い、また、魚介類に対する基準設定の申請もありまして、平成 19 年 8 月 28 日付けで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、清涼飲料水関連でも意見聴取をされております。実質的には今回が 1 回目の審議となります。

○ 柳井座長

それでは、審議を開始したいと思います。

事務局の方から御説明をお願いします。

なお、時間がかなり押し迫りまして、質問等も簡潔にお願いしたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは、農薬評価書（案）たたき台に基づきまして説明いたします。資料 3 になりま

す。

まず、6 ページを御覧ください。このフルトラニルは、1976 年に開発された殺菌剤です。ミトコンドリア内の電子伝達系に作用し、殺菌活性を示します。構造式は 6. に示したとおりでございます。

7 ページを御覧ください。「II. 毒性等に関する科学的知見」です。

こちらの評価書ですが、農薬抄録、JMPR レポート、あと、米国 EPA の Federal Register、また、豪州 NRA の評価書を基に整理しております。

各種運命試験は、フルトラニルのアニリン環を ^{14}C で標識したものをを用いております。

それでは「1. 動物体内運命試験」を説明いたします。

まず「(1) 薬物動態」です。

フルトラニルの吸収・排泄は比較的速やかで、 T_{\max} は投与 2 時間後でした。消失半減期は約 8 時間となっております。フルトラニルの吸収は、投与量 100 mg/kg 体重においても線形性が保たれていることが示唆されております。

JMPR では、24 時間後に $1 \mu\text{g/mL}$ 未満に減衰した。また、第 2 のピークが 6 時間後に見られ、腸肝循環が示されたとなっております。

「(2) 排泄」です。媒体によって排泄パターンが若干異なります。

まず「①油性媒体（単回経口投与）」ですが、こちらは主要排泄経路は尿中でありまして、投与後 72 時間に 66.5~69.1% TAR が尿中に排泄されております。投与後 168 時間の放射能の回収率は 96% 以上でありました。

「②水性媒体（単回及び反復経口投与）」ですが、こちらは単回投与のものと反復投与のものが行われております。

低用量単回投与では、尿と糞の両方に同程度の割合で排泄されておりますが、低用量の反復ですと、尿中に多く排泄されております。高用量単回ですと、糞中に多く排泄されております。

JMPR の評価書ですけれども、高用量投与により吸収の飽和が起きたこと、反復投与によりフルトラニルの代謝が誘導されたことが示唆されたとなっております。

「(3) 胆汁排泄」ですけれども、投与後 24 時間に胆汁に排泄された放射能は、34.3% TAR でした。

「(4) 体内分布」について説明いたします。

「①油性媒体」では、投与 2 時間後で肝臓と腎臓で比較的高い濃度となっております。投与 72 時間後には肝臓と腎臓で速やかに減少しております。

「②水性媒体」ですが、こちらでは肝臓において高濃度の放射能が認められておりますが、その割合は最大でも 0.06% TAR となっております。

JMPR の方ですと、投与 7 日後に 0.2% TAR 未満となっております。生体内には蓄積する可能性は低いことが示されております。

「③混餌投与」ですけれども、こちらの結果は脂肪組織と肝臓で、わずかですけれども、フルトラニルの滞留が認められたという結果になっております。残留濃度の増加は、経口投与後に認められた吸収の飽和が、混餌投与後では生じないことを示していたというふうに JMPR の評価書には書いてあります。

「(5) 代謝物同定・定量」です。

まず「①油性媒体」ですと、投与後 72 時間で未変化のフルトラニルが合計で 3.5% TAR 排泄されております。主な代謝物は D となっております。

投与後 24 時間に排泄されました胆汁中には、主要代謝物は D でした。

ラットにおける主要代謝経路ですけれども、イソプロピルエーテルの加水分解による D の生成と考えられました。

「②水性媒体」ですが、こちらでは投与後 72 時間に尿中に D、H、C などの代謝物が認められております。

糞中では、遊離型のフルトラニルが多く占めておりました。代謝物としては D 及び I が認められております。

投与群間を比較すると、代謝物に質的变化は認められなかったとなっております。

「1. 動物体内運命試験」については以上ですが、抄録において抱合体と遊離型の区別が明確でないところがありましたので、與語先生からの指摘も受けて、修正を加えております。

また、9 ページのところでも與語先生から 2 つコメントをいただいておりますので、よろしければ與語先生の方から発言をいただければと思います。

以上です。

○ 柳井座長

與語先生、9 ページの 18 行目と 31 行目についてお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、JMPR の要旨なんですけれども、見ていただくとわかるんですけれども、JMPR のものの 3 ページ目に Table2 というのがあるんですが、その結果なんですけれども、要約で書いているのが 5 行目、肝臓中の濃度はいずれの投与群においても雄よ

り雌の方が高かったとあるんですが、必ずしもそうはなっていないように思うんですけれども、このまとめとは違うのではないかということです。

○ 柳井座長

そうしますと、どのように直せばよろしいのでしょうか。

○ 與語専門委員

そのところをあえて詳しく書く必要があるのかということもあると思うんですが、例えば変な話で、全部削除してしまうとか、「肝臓中濃度」以下の記載を削除してしまうとかはいかがでしょうか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山崎専門委員

事前にメールでお伺いしたのは、こちらで代謝物の構造式も置換基の位置も違うということから、そこを外すのであれば、今の與語先生のお話のように、全部外してしまうというのでもいいのかなとは思いますが。

○ 柳井座長

それでは、全部削除するというのでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

與語先生、他の件についてはよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

ここは私も疑問のところなんですけれども、下線で引いてあるんですが、9ページの29行目なんですけれども、吸収飽和が生じないことを示していたということと、組織間で多少雌雄の違いとかがあるんですが、そういうところというのは、そういう違いがあっても飽和とは関係しないということで、よければこのままで大丈夫だと思うんです。

○ 柳井座長

わかりました。

よろしいですか。このままでということでコメントはいただいたんですが、このままでよろしいということなので。

あとは、10ページの真ん中、16～17行目の、與語先生の方からいただいた修文しましたということなんです、これについてはこのまま修文どおりでよろしいのでしょうか。

○ 與語専門委員

そうですね。これはこれでよいと思います。

○ 柳井座長

あとは幾つか細かい修文がありますが、いかがでしょうか。問題ありますでしょうか。

○ 與語専門委員

大丈夫だと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、特によろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは「2. 植物体内運命試験」の御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません、確認なのですが「1. 動物体内運命試験」の方で JMPR の記述が何か所かあるんですが、大体、内容的には重なる部分があるので、合わせたような文章にしてよろしいでしょうか。例えば薬物動態のところと排泄のところになるんですが、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、そのとおりにお願いします。

○ 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。11 ページになります。こちらでは、イネとキュウリとバレイショ、落花生を用いて試験が行われております。

まず(1)ですが、こちらは田面水に処理したものと、条件がはっきりしないんですが、土耕法を用いたものが書かれております。

結論としましては、22 行目以降から説明させていただきますが、ここでは処理 81 日後でフルトラニルが 22.7% TRR 認められております。また、代謝物としては D が認められております。

葉では、施用 81 日後にフルトラニルが 4.2% TRR 認められております。また、代謝物として D も認められております。葉と茎では同様の代謝物が認められているということに

なります。

イネにおける主要代謝経路ですが、こちらは若干、修正が必要になると思うんですが、イソプロピルエーテルの加水分解による D の生成になります。水酸化ですと B になってしまいますので、後ほど修正いたします。あと、アニリン環の水酸化による代謝物 E、代謝物 D の水酸基のメチル化による代謝物 F、また、代謝物 F のアニリン環の水酸化による代謝物 H の生成と考えられております。

(2) ですが、散布処理により行われております。

成熟、未成熟、いずれの部位におきましても、未変化のフルトラニルが最も多く検出されております。代謝物 D は 5.3% TRR 以下認められております。

(3) に、キュウリを用いた試験が記載されております。こちらは葉に塗布処理する方法で行っております。

処理 13 日後ですと、処理葉では未変化のフルトラニルが最も多く検出されております。代謝物としては D が検出されております。

(4) ですが、バレイショを用いた試験が種芋処理と畝処理の方法で行われております。

処理 131 日後の塊茎ではフルトラニルが最も多く、0.002~0.042 mg/kg、代謝物としては D、また、その抱合体などが検出されております。

バレイショにおける主要代謝経路ですが、代謝物 D と E の抱合体が生成する経路と考えられました。

(5)、落花生の試験ですが、こちらは散布処理により行われております。

種子においては、フルトラニルは抱合体として検出されております。代謝物としては D、B、C が検出されております。

落花生における主要代謝経路はイネと同様でありまして、代謝物 D の生成等と考えられました。

「2. 植物体内運命試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

それでは、今までのところ、與語先生の方から何点かあるんですが、まず 11 ページの 2 行目の件なんですが「表中の『水溶性』は抱合体のこと？ここでは含まないのか？」というような質問があり、その下にも D のみかという質問、そして、その下の 29 行目にも「『その他』は含まないのですね」という質問があるんですが、この辺の説明をお願いします。

○ 與語専門委員

不親切なコメントで申し訳ないんですが、要するに親化合物とその抱合体をどういうふうにとらえていくか、あいまいな表現が多かったものですから、そこを整理していただければ全体的には十分かと思います。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、その辺をもう一度整理していただくということで。

○ 宇木評価専門官

基本的には、與語先生の御指摘のとおりの数値になっているようです。

○ 柳井座長

そうですね。

あと、13 ページにも若干、1～4 行目にもありますが、特に「52 日後の結果を追加しました」という事務局のコメントがありますけれども、これもよろしいですか。

○ 與語専門委員

これも同様で考えていただいて結構です。

○ 柳井座長

他にありませんでしょうか。

それでは、引き続きまして「3. 土壤中運命試験」につきまして御説明をお願いします。

○ 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)ですが、好氣的土壤中運命試験が行われております。条件としましては、好氣的湛水条件と畑地条件で行われております。

結論としましては、好氣的湛水条件でフルトラニルは、処理 180 日後で 56.7～70.2% TAR 検出されております。畑地条件でもかなりのものが検出されております。

推定半減期は、好氣的湛水条件で 160～300 日、畑地条件で 190～320 日でした。

「(2) 嫌氣的土壤中運命試験」ですが、こちらは処理 12 ヶ月後においてフルトラニルは 86.2% TAR、高用量の方ですと 89.7% TAR 検出されております。

一部、與語先生、小林先生からコメントをいただきまして、揮発性物質はすべてが CO₂ ではありませんので、それがわかるように修正したいと思います。

「(3) 土壤吸着試験」ですが、こちらは 4 種類の国内土壤を用いて行われております。

Freundlich の吸着係数ですが、8.06～14.6、有機炭素含量当たりの吸着係数ですと、313～743 でありました。土壤においてフルトラニルは移動性があると考えられたと書いておりますが、Koc の数値から考えますに、必ずしも移動性が高いとも、吸着が高いとも判

断しづらいような数値だと思われまますので、この部分は削除しようかと考えております。

続きまして「4. 水中運命試験」です。

まず(1)、加水分解試験が行われております。こちらはガイドラインに沿った試験ではありませんで、物化性の方の試験の内容なんです。

そちらを紹介いたしますと、pH5 から 9 の範囲内ではフルトラニルは加水分解に対し安定であったとなっております。

「(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水)」ですが、こちらも物化性の試験の方で検討されております。

緩衝液においては、推定半減期は光増感条件の有無で違いますが、277日と51日と算定されました。自然水においては安定であったという結論になっております。

「5. 土壌残留試験」ですが、こちらは計8種類の土壌を用いて行われております。

推定半減期は、フルトラニルとして、容器内では120~277日、圃場では7~85日となっております。

こちらは推定半減期に一部誤りがありましたので、先生から修正をいただいております。

「6. 作物等残留試験」です。

まず「(1) 作物残留試験」について説明いたします。こちらは水稲、小麦、大豆、バレイショ等を用いて、フルトラニルを分析対象化合物として行われております。

結果は、後ろの方の別紙3に示しておりますが、稲わらを除きますと、フルトラニルの最高値はミツバの最終散布14日後における16.8 mg/kgでした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ですが、環境中予測濃度(PEC)が5.3 ppbと、生物濃縮係数(BCF)が100ということから、魚介類における最大推定残留値は2.65 ppmと算出されました。

すみません、ここで漏れがあったんですが、乳汁移行試験がなされておまして、簡単に紹介しますが、トウモロコシの粉に検体を混ぜ、牛を用いまして1頭当たり200 mg、2000 mgを投与して行われております。

分析結果ですが、一部、0.02 ppm、また0.01 ppmという数値も得られているんですが、ほとんどが定量限界未満となっております。

「6. 作物等残留試験」までは以上です。

○ 柳井座長

今までのところで細かい修文等がありまして、事務局の方からコメントに対する対応については説明いただいたんですが、興語先生、特に問題あるところはありませんでしょう

か。

○ 與語専門委員

修文に関しては、特に問題はないと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 與語専門委員

2点だけありまして、1点は「5. 土壌残留試験」なのですが、ここを見るとわかりますが、容器内試験が多少長く、180日を超えているんですが、基本的には圃場試験のデータがこれだけ短いので、大丈夫かなというのが1つあります。

あと、これは本論とは外れるんですけども、抄録を見ていると、私が担当した土壌残留試験までのところを見ると、少し不正確な表現とか不十分な表現とかがありましたので、その辺りは御検討いただければと思います。

○ 柳井座長

それでは、もう一回、見直ししていただいてチェックするというごことをお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

すみません、抄録の修正箇所というのは後ほど教えていただくことはできるのでしょうか。

○ 與語専門委員

メモだけしてありますので、それをそのままお渡しします。

○ 宇木評価専門官

お願いします。

○ 柳井座長

それでは「7. 一般薬理試験」以降をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「7. 一般薬理試験」について説明いたします。こちらは、ラット、マウス、ウサギを用いて行われております。結果は表6に示したとおりでございます。

呼吸・循環器系のウサギを用いた試験で、これは静脈内投与なのですが、影響が見られたりしております。ただ、その他は「投与による影響なし」というものが多い結果になっております。

「8. 急性毒性試験」です。フルトラニル、代謝物 D、原体混在物②を用いて試験が行われております。結果は 17 ページの表 7 のとおりです。

多くの試験では「症状及び死亡例なし」となっておりまして、原体、また代謝物 D に関しては特に強い毒性はないと思われます。ただ、原体混在物②につきましては、他と比較すると比較的強い数値になっております。なお、規格値で、この原体混在物②は 0.4% 以下となっておりますので、そこまで問題にするものではなかろうと考えられます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について説明いたします。こちらは日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験と、Hartley モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験が実施されております。

フルトラニル原体には、非常に弱い皮膚刺激性が認められましたが、眼刺激性は認められませんでした。

また、NZW ウサギを用いた皮膚及び眼一次刺激性試験が実施されておりまして、その結果はフルトラニル原体には弱い眼刺激性が認められましたが、皮膚刺激性は認められませんでした。

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、皮膚感作性は認められておりません。

こちらは、内容的には抄録と JMPR などの結果が逆転するような内容になっておるんですが、こちらは系統が違うものを用いておりますので、特に不都合がないようでしたら併記する形を考えております。

「9. 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。

○ 柳井座長

それでは、そこまでのところなんですけど、特に問題のあるところとしましては、先ほど御発言のありました 18 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」で、藤本先生の方から御指摘のある 1 行目のところなんですけど、藤本先生、この点はいかがでしょう。

○ 藤本専門委員

今、御説明があったとおりで、一応、種が違うということなので、併記しておくということが一番無難というか、現実的ではないかと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

他になれば「10. 亜急性毒性試験」の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

まず「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」ですが、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。

結論としまして、4000 ppm以上投与群の雄で甲状腺/上皮小体の重量の増加、また、雌でアルブミンの増加、肝の重量の増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも500 ppmと考えられました。

JMPRですが、こちらは4000 ppmでの影響は適応反応であるなどの理由で、毒性影響とは考えておりません。その結果、NOAELは4000 ppmと判断しております。

また、EPA、豪州は抄録の方と結論は同じなのですが、一部、取っている所見が異なっております。

豪州の方では、20000 ppmでリンの増加、グルコースの減少になります。こちらが有意に出ておるんですが、抄録の方では程度が小さいということと、病理組織学的検査で影響が出ていませんので、毒性とは判断しておりません。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」ですが、こちらはICRマウスを用いた混餌投与により行われております。ちなみに、本試験は発がん性試験の用量設定試験となっております。

本試験におきまして、50000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、また、肝絶対及び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5000 ppmと判断されました。

JMPRの方では、検査項目が限定されているということを理由に、NOAELは設定されております。

一部、藤本先生から修文をいただきました。

「(3) 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。

結論ですが、本試験におきまして、400 mg/kg体重/日以上投与群の雄で肝細胞グリコーゲン沈着の増加、2000 mg/kg投与群の雌で肝絶対重量の増加が認められておりますので、無毒性量は雄で80 mg/kg体重/日、雌で400 mg/kg体重/日と考えられました。

JMPRとEPA、豪州は、400 mg/kg体重/日投与群の雌雄のグリコーゲン沈着を毒性と判断しております。結果、無毒性量はいずれも80 mg/kg体重/日と判断しております。

一部、異なっているところとしましては、抄録では400 mg/kg体重/日の雌は程度増強となっておりますので、こちらは21ページの表10を見ていただきますと、先生の方から2

000 mg/kg 体重/日の雌の所見「肝細胞グリコーゲン沈着増加」は削除とのコメントをいただいております。

「(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」ですが、こちらはSDラットを用いて実施されております。

結論としましては、1000 mg/kg 投与群の雌雄とも検体投与の影響はなかったということから、無毒性量は雌雄とも1000 mg/kg 体重/日と考えられました。

しかしながら、JMPRの方は、死亡が検体投与の影響である可能性を除外できないということから、無毒性量は設定できなかつたとなっております。

こちらは、抄録の方では、設定用量が0と1000 mg/kg 体重/日ということもあつたことから、参考試験というふうに記載されておりました。

「10. 亜急性毒性試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

今のところで、順を追っていきますと「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」に関しましては、藤本先生よろしいですか。

あと「農薬抄録の結果と結論のみでよい」というのは、どうぞ。

○ 藤本専門委員

少し矛盾している結果については、どれを採用するかという観点からこういう表現をしたんですけれども、今、よく見直してみると、表に関しては豪州の表が一番いいのかな。

1つずつ見ていきますと、JMPRの場合は、肝重量の増加というのは適応反応だということで除外ということですが、これは基本的に10%の増加という言い方をしているのも不正確な表現ですし、有意な増加というのは一応、この亜急性毒性試験では毒性というふうにとらえますので、これは却下ということでもいいかと思えます。

あと、EPA、豪州に関しては基本的には同じ結論でありまして、EPAについては血液生化学的なデータは取っていないということで、豪州と農薬抄録に関しては、そこにありますとおりの表でありまして、豪州の方ではリン減少、グルコース増加というのを取っていて、アルブミン増加は取っていない。農薬抄録ではその逆で、アルブミン増加を取って、リン減少、グルコース増加については取っていないということでありまして、実際の表を見ていただきますと、抄録の117ページにございますが、ドーズレスポンス的なものを見ると、アルブミンは確かに高濃度では有意に上がってはおりますけれども、あまりドーズレスポンスがはっきりしないので、取らなくてもいいのかなというふうにも思えます。

逆に、グルコース、リンの方は、一番高濃度では雌で取っているんですね。豪州で取っているように、高濃度の雌ではリン減少、グルコース増加というのがありまして、これはドーズレスポンスが一応、何となくありそうなデータですので、豪州の表を採用するということがいいのかなと思います。

無毒性量ということに関しては、結論は同じですので、それでいかがでしょうか。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。いつもの結果があって、それから、それをどういうふう to 評価するかということになりますとすごく混乱するんですけども、藤本先生がおっしゃったように、確かに豪州の表というのがポイントが押さえられているというふうには考えます。

よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

すみません、今、御指摘を受けたんですけども、そこをもし対応ということであれば、リンの方は減少ではなくて増加、グルコースは減少ということのようです。

○ 宇木評価専門官

逆になっておりました。

すみません、雌の方の「甲状腺／上皮小体重量増加」というのは有意差はないんですが、こちら豪州の表に合わせるということになりますでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは農薬抄録でも取っていますね。雌の方ですね。それは考えていなかったです。

これは、有意差という意味からすると取らないことになります。ですから、言い方がまざかったです。そういうことで、どちらも折衷した形でまとめていただかないといけないと思います。

○ 柳井座長

それでは、この辺は整理していただくということで、もう一回見直ししていただく。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」につきましても、よろしいですね。藤本先生からの御指摘もあるんですけども、20ページの「食餌効率の増加」というのは削除ということですね。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 柳井座長

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」も幾つかの修文がありますし、藤本先生、こ

の点はいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

修正させていただいたのは、基本的に書き方だけの問題で、表を見て、その説明という形で本文ができておりますので、少し読みやすくという程度であります。

○ 柳井座長

21 ページの 6 行目で「増加傾向」という言葉を今までほとんど使っていなかったんですけども、そういう表現は使っていないかということなんですが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

すみません、私、イヌのデータを最初に見せていただいて以来、実際には 4 匹とかそういうところでやっていて、有意差検定というのはなかなか現実には付かないので、データを実際にじっくり見て毒性について判断するということかと思えます。

ただ、一方で 4 匹でも有意差がついてくる時もあるって、そういう時にどういうふうにとめたらいいか。ですから、そういう言葉を使わなくて、かつ N が少ないということも考慮するというのであれば、肝絶対重量及び比重量増加というふうに表現したいところなんですけれども、事務局の方から括弧して、わざわざ比重量に有意差なしなどと書いてあったものですから、その辺はお任せしたいところです。

○ 柳井座長

最後の「(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」なんですが、藤本先生のコメントとしては、農薬抄録と EPA の結論でいくというふうにおっしゃっているんですけども、この点もよろしいですね。特に問題ないと思いますが、御指摘どおりだと思います。

それでは、他にありませんか。よろしいでしょうか。

他になければ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません、19 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」ですが、毒性所見の方から雌の「食餌効率の増加」の部分を削除していただいているんですが、これは雄の方も削除ということになりますでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうです。後で言おうと思っていたんですけどもね。

○ 都築課長補佐

先生、ここは JMPR では「NOAEL は設定できなかった」と書いてあるんですけども、これは農薬抄録の書きぶりによろしいですか。

○ 藤本専門委員

最後のところですか。

○ 都築課長補佐

19 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」です。

○ 藤本専門委員

そうですね。ですから、これはやはり JMPR は受け入れられないということです。

○ 柳井座長

それでは、お願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません、「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」の方も、結論は動かないかと思うんですが、抄録のとおりということと、あと、雌の方も「肝細胞グリコーゲン沈着増加」というのは取らないということで御了解いただけると理解してよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

すみません、これは間違いです。

○ 柳井座長

雌の 2000 mg/kg 体重/日のところにある、線を引いてある「肝細胞グリコーゲン沈着増加」を復活させるということですか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、そういうことでお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

それでは「11. 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)ですが、ビーグル犬を用いた 2 年間の慢性毒性試験がカプセル経口投与で行われております。

結果ですが、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、流涎及び軟便が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日と考えられました。

結論は同じなんですが、JMPR と EPA も無毒性量は 50 mg/kg 体重/日と判断しておりますが、取っている所見が一部違います。

ちなみに、JMPR の方の心重量の変化と肝重量の変化ですが、こちらは絶対重量に変化

がございませんで、また、体重がちょうど対照群と比べまして 90%ぐらいになっておりますので、ちょうど逆算しますと、まさに体重の影響であろうと考えられます。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」ですが、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。

ちなみに、こちらの試験が ADI の設定根拠と考えております。

結論ですが、2000 ppm 以上投与群の雄で脾臓細胞成分減少、雌で MCH 減少及び脾臓細網細胞増生の発生頻度増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 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。

JMPR は、結果は同じですが、血液関係の影響を取っております。また、腫瘍性病変についても、有意な変化ではございませんが、記載されております。

EPA の方は、1 ドーズ上の方の無毒性量を取っております。

逆に豪州の方では、1 ドーズ下の方の無毒性量を取っております。ちなみに、200 ppm の A/G 比は有意差はございませんし、雌の方の総ビリルビンの減少は毒性と考えなくてもいいのかなと思われることと、類洞拡張というのが、私が見た限りでは用量相関がございませんので、毒性と判断しなくてもよいかと思われます。

「(3) 79 週間発がん性試験(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行われております。

結果ですが、本試験において、1500 ppm 以上投与群の雄で小葉周辺性肝細胞脂肪空胞化、7000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雄で 300 ppm、雌で 1500 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

抄録に従いますと、25 ページの表 13 のとおり、毒性所見が整理できるんですが、JMPR では一部、毒性と取っておりません。

結果、JMPR の方では雄は 1 ドーズ上がるようなことにはなるんですが、雌雄を分けていない結論で、1500 ppm となっております。

EPA の方も、JMPR の評価を雌雄を分けた場合に同じような結論になります。雄で 735 mg/kg 体重/日、雌で 168 mg/kg 体重/日となります。

豪州につきましては。

○ 都築課長補佐

宇木さん、その辺は藤本先生は採用しないでもいいとおっしゃっているから、説明しないでいいです。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

結論ですけれども、雄で 300 ppm、雌で 1500 ppm となっております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」までは以上です。

○ 柳井座長

そうしますと「(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)」なのですが、こちらの方は農薬抄録と豪州の結論でよろしいという藤本先生の御意見なのですが、結論としては問題ないと思いますが、いかがですか。

○ 藤本専門委員

JMPR については、有意差が取ってある比重量について少し書いてあるということ以外は同じですので、問題ないのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

引き続きまして、ADI 設定根拠となります「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございますが、これについても、腫瘍の発生頻度が若干増えたという点はあるんですが、結論としては発がん性は認められていないということでもよろしいかと思いますが、藤本先生、この農薬抄録の結果でよろしいということなのですが、よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

JMPR の基本的なポイントは変わらないんですけれども、今、御指摘がありましたように、膀胱乳頭腫が背景では基本的に今回のデータで、計画と殺分では 5 匹に対して 1 出ているとかそういうことがあって、確かにちょっと気になるという感じはするので、多分、こういうふうな書き方がしてあるのではないかと思いますけれども、ただ、有意差は勿論ないということで、農薬抄録の方を採用するのでよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

引き続きまして「(3) 79週間発がん性試験(マウス)」に関しても、同じように農薬抄録の結論でよいということで藤本先生からコメントをいただいております。

これはいかがでしょうか。追加されることがありましたら、お願いいたします。

○ 藤本専門委員

そういうことなんですけれども、JMPR についてコメントをいただいている★1、★2、★3なんですけれども、まず最初の食餌効率については、抄録についてもわずかというふうな表現になっています。

「肝絶対及び比重量増加は、低体重を反映したものと考えられた」ということすけれ

ども、これも絶対重量の増加もきちんとしているので、農薬抄録の方では OK ではないかと考えました。

あと、*3 についても、JMPR の結論が、少し矛盾したことが書いてあるんですけども「20 倍以上の用量幅にもかかわらず明確な用量相関性は認められず」というふうに出ているわけですけども、これは実際にデータを見ると、明らかに相関があるように見えますので、やはり、ここの JMPR はどれも非常に不正確な結論になっているのではないかと思います。

あとに関しては、基本的に EPA、豪州、同じ結論ということで、農薬抄録で代表できると思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。特にありません。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして「12. 生殖発生毒性試験」について説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「12. 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)」ですが、SD ラットを用いて混餌投与により行われております。

親動物では、雌雄の 20000 ppm 投与群で肝重量の増加、また、児動物ではいずれの投与量においても影響が認められなかったということから、無毒性量は親動物の雌雄で 2000 ppm、児動物で 20000 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、JMPR では親動物の方は 1 ドーズで、また EPA は最高用量を NOAEL としております。

また、豪州は抄録と同じなのですが、検体摂取量の計算がちょっと異なるようです。

「(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)」ですが、Wistar ラットを用いて、混餌投与により行われております。

親動物では、投与群で体重増加抑制、摂餌量減少。また、児動物では投与群で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雌雄とも設定できなかつたとなっております。

なお、EPA は影響は全く取らずに、最高用量が無毒性量となっております。

豪州は、抄録と同じ結論になっております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」ですが、こちらは SD ラットを用いて強制経口投与で行われております。

また「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」も、こちらは NZW ウサギを用いているんですが、どちらの試験とも母動物、胎児とも影響がなかったということから、無毒性量は母動物、胎児とも 1000 mg/kg 体重/日と考えております。催奇形性は認められておりません。

豪州では、副腎重量の減少を影響と取っております、母動物で NOAEL が 1 ドーズ下がっております。

代田先生からコメントをいただいておりますが、豪州で取り上げた副腎重量の変化は実は抄録の 190 ページに載っております、対照群で 341 mg、1000 mg/kg では 303 mg ということで、実際に 11% 減少しておりますが、有意差はないというデータになっておりました。

「12. 生殖発生毒性試験」につきましては以上です。

○ 柳井座長

代田先生、コメントに対する事務局からの回答でよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

最初の肝臓重量のところですけども、こちらの方は F₁ 世代の雄の肝臓重量と比体重値を抄録で見ますと、対照群とそれほど大きな値の差がないように私には読めたので、このところに有意差がないものについて言及される場合には、F₁ 世代の雄のところは外して、F₁ の雌の絶対重量について触れたらよいのではないかと思います。

もう一点なんですが、26 ページのところでは私が「肝細胞肥大」の「肥大」を「腫大」と直しましたが、もう一度確認しましたら、これは「肥大」が正しいようですので、直していただきたいと思っております。

以上です。

○ 柳井座長

よろしいですね。

それでは、引き続きまして「13. 遺伝毒性試験」の御説明をお願いします。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと待ってください。今のところで「(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)」の成績が、多分、EPA と豪州で割れているんです。日本の場合も、これは NOAEL が設定できないと

いう形だから豪州と同じ格好になっているんですけども、これをどう取るかというのがなかなか難しいところかなと思います。

一応、抄録では明確に書いていないんです。ですから、メーカーの見解というのは示していない形になります。ですから、抄録 183 ページの表とか、182 ページの表にある一過性の体重の増加抑制とか、摂餌量の低下も一過性のものがある。それから、子どもの増加抑制のところはわからないんですけども、書きぶりでは軽微なものであったという表現で、これを EPA は基本的に影響がなかったというふうにとったようです。

一応、解説までです。ですから、その辺りのところで、この委員会としては NOAEL が設定できないという形でいくんですねというのをもう一度確認したかったから発言しましたけれども、それでいいんですね。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

私は、それでも他の試験で十分担保できるのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

実際、EPA というところの未満という話になるわけですから、大丈夫ですねという意味ですね。他のところはもっと低いところですね。

○ 代田専門委員

そのとおりです。

○ 柳井座長

この点はよろしいですね。

○ 宇木評価専門官

すみません、ちょっとよけいなことですが、この 3 世代繁殖試験は GLP に準拠しておりませんで、また用量設定も変ですので、場合によっては削除ということもあり得るかと思うんですが、その点はいかがでしょう。

○ 都築課長補佐

もし、NON GLP であっても、高用量側で見るべき所見が得られているとか、そういうことであれば残す意味はあると思うんです。

○ 鈴木調査会座長

それは違うんです。プロトコルが若干違って、3 世代繁殖試験は、まず世代が 3 世代まで行っているというところと、1 産目と 2 産目の子どもを見ているという特色があっ

て、その部分のデータとしてはなかなか得難いものがある。ですから、NON GLP とはいえ、取っておいた方がいいと思います。

○ 都築課長補佐

先生、あと「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」の結論は、JMPR とか EPA とか豪州のところは削除してしまってよろしいのでしょうか。

○ 代田専門委員

JMPR の方は削除してもよろしいと思います。EPA もよろしいと思います。

豪州の方は、基本的に同じではないでしょうか。違いますか。

○ 都築課長補佐

抄録の書きぶりですべて語り尽くしているということであれば、重複して書く必要はないということです。

○ 代田専門委員

そうですね。

○ 柳井座長

そういうことで、それでは「13. 遺伝毒性試験」の御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません、その前に念のため、確認なのですが「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」の副腎重量の変化を豪州は取っておるんですが、これは取らなくていいということではないんですね。

○ 代田専門委員

有意差もない変化なので、よろしいと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

それでは「13. 遺伝毒性試験」について説明いたします。フルトラニル、代謝物 D、原体混在物②を用いて各種遺伝毒性試験が実施されております。結果は表 14 に示しているとおりでございます。

一部、チャイニーズハムスターの胚細胞を用いた試験で弱陽性が出ておるんですが、この点につきまして、事務局案に対して若栗先生から丁寧な修文をいただいたのと、林先生からは、そもそも、これは陰性と判断してよいだろうというお考えをいただいております。その関係で修文が入っております。

以上です。

○ 柳井座長

若栗先生、コメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

まず、私の方の修文から申しますと、いただいたデータを見まして、CHLの染色体異常試験で確かに弱い陽性反応が見られているけれども、その他ではすべて陰性ということで修文をつくりましたが、林専門委員の方からいただいた修文及び後ろの29ページの2行目以降のところを拝見しますと、確かに当時の染色体異常試験の判定基準と、現在の染色体異常試験の判定基準が若干違いまして、現在の基準に合わせた判定は当時のギャップを含めた判定と同じです。

なので、そういう意味から判断しますと、当時のギャップを含めた方の試験では陰性の判定が出ておりますので、これはそもそも陰性というふうに判断して問題のないデータと考えますので、林専門委員の方の修文で、あと、表中の結果も陰性にさせていただきまして、これはすべての試験で陰性であり、遺伝毒性はないという結論で問題ないと考えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは「III. 総合評価」について御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

30ページの「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、農薬フルトラニルの食品健康影響評価を実施しました。

代謝の部分をまとめますと、動物体内の方では投与方法によって若干、排泄パターンが異なっているという結果になっております。

また、植物体内運命試験の方では、主要代謝物として、動物にも共通ですが、Dというものが出てきております。

フルトラニルを分析対象化合物とした作物残留試験の結果ですが、最高値はミツバの最終散布後14日目における16.8 mg/kgでした。また、魚介類における最大推定残留値は2.65 ppmでありました。

各種毒性試験結果から、フルトラニル投与による影響は、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ませんでした。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をフルトラニル（親化合物のみ）と設定しました。

各試験の毒性量は 32 ページ以降の表 15 に示しております。

各機関の結果が 33 ページにあります。いずれもラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験を ADI 設定根拠資料としております。しかしながら、NOAEL の評価が分かれておきまして、今回の部会での判断に従いますと、NOAEL は 8.7 mg/kg 体重/日となりますので、こちらを根拠として、安全係数 100 で除した 0.087 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。

○ 柳井座長

ただいまの御説明に基づきますと、説明のありましたように、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験が ADI の設定根拠になると思いますが、その中で JMPR、EPA、そして、豪州と全部異なるということで、非常に悩ましい結果なんです。今までの議論を踏まえますと、やはり農薬抄録のとおり、8.7 mg/kg 体重/日を無毒性量として、これはラットの 2 年間の混餌投与におけます慢性毒性／発がん性試験の無毒性量ですが、安全係数につきましては 100 でよろしいと思いますが、その結果、御提案のありましたように、0.087 mg/kg 体重/日というのを ADI として審議したいと思いますが、この点、いかがでしょうか。

前の剤も非常に複雑な試験結果だったんですが、今回も、このようなばらつくという結果につきましてはあまりない経験なんです。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほど、與語先生からも言われていたんですけれども、農薬抄録が必ずしも外国で登録した時のデータと同じものが使われているかという点、ちょっと更新が遅れているような気がする部分があります。ですから、それはきちんと更新してちょうだいという話をした方がいいと思います。

例えば、眼とか皮膚に対する刺激性の話というのは、1986 年のデータを外国では使っているんですけれども、この抄録ではそのデータが載っていませんから、それを載せてもらう。先ほどの話では、内容を見た上でそれらは併記するという形になっていたんですけれども、抄録の方も変更しないといけないんだと思います。

○ 柳井座長

この審議結果としましては、いかがでしょうか。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

ベースになっているのが、先ほどの2年間慢性毒性／発がん性併合試験のラットということで、さっき議論したとおり、結果的にも農薬抄録の方が低目の値ということで取っておりますので、これでいいと思います。

○ 柳井座長

他になれば、本日の審議結果を踏まえまして、フルトラニルの一日摂取許容量（ADI）につきましては、評価書（案）のとおり、先ほどありましたように、0.087 mg/kg 体重/日ということ審議結果として提案したいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。

今後の進め方について、事務局の方から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会と食品安全委員会の方に御報告させていただきます。その後、国民からの意見・情報の募集の手続に入らせていただきます。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 都築課長補佐

それでは「(3) その他」の議題といたしましては、今後の予定を御紹介させていただきます。

今後の専門調査会の開催予定ですが、来週9月21日に第27回幹事会、第15回総合評価第二部会を開催。

その次の週、9月25日に第9回確認評価第一部会を開催。

10月に入りまして、10月3日に第27回幹事会、第16回総合評価第一部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては10月12日を予定しております。また、関係する先

生には電子メール等で御連絡させていただきたいと思います。

本日は、複雑な剤 2 つを非常に効率よく、短時間に御審議いただきまして、本当にありがとうございました。

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。