

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第46回会合議事録

1. 日時 平成20年12月9日(火) 14:00～16:46

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(「テフリトリオン」、「シメコナゾール」、「ブタミホス」、「プロスルホカルブ」、「プロヒドロジャスモン」及び「メトラキシル及びメフェノキサム」)の食品健康影響評価について
- (2) 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

鈴木座長、納屋専門委員、西川専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員

(事務局)

栗本事務局長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官、高畑係長

5. 配布資料

- | | |
|-----|---|
| 資料1 | 第46回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要 |
| 資料2 | テフリトリオン農薬評価書(案) |
| 資料3 | シメコナゾール酸農薬評価書(第2版)(案) |
| 資料4 | ブタミホス農薬評価書(案) |
| 資料5 | プロスルホカルブ農薬評価書(案) |
| 資料6 | プロヒドロジャスモン農薬評価書(第2版)(案) |
| 資料7 | メトラキシル及びメフェノキサム農薬評価書(案) |
| 資料8 | 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」
に基づく報告について |
| 資料9 | 農薬/動物用医薬品/飼料添加物の安全性評価基準(事務局素案) |

(仮称)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから、第46回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は4名の専門委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を鈴木座長にお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

では、本日の議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議につきましては公開で行います。よろしくお願いたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料確認の前に1点御報告させていただきます。開催通知で御案内いたしました本日の議事のうち、農薬シフルフェナミドの評価が入っていたんですけれども、事務局の準備の関係上、申し訳ございませんが、本日審議することができなくなりました。次回の幹事会において御審議いただきたいと思いますので、御了承いただければと思います。

それでは、資料の確認に移らせていただきます。お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿、

資料1「第46回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」、

資料2「テフリルトリオンの農薬評価書(案)」、

資料3「シメコナゾール農薬評価書(第2版)(案)」、

資料4「ブタミホス農薬評価書(案)」、

資料5「プロスルホカルブ農薬評価書(案)」、

資料6「プロヒドロジャスモン農薬評価書(第2版)(案)」、

資料7「メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書(案)」、

そして、資料8が既に我々はADI設定を終えまして、厚生労働省において残留基準値の設定がなされた剤についての報告をさせていただきます。「『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順』に基づく報告について」、

資料9「農薬/動物用医薬品/飼料添加物の安全性評価基準(事務局素案)(仮称)」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

それでは、まず議題1から始めたいと思います。農薬テフリルトリオンの食品健康影響評価についてです。事務局より御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料2に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料1の審議農薬の概要も御覧下さい。

3 ページを開いていただけますでしょうか。「審議の経緯」が書いてあります。テフリルトリオンにつきましては、水稻への新規登録申請がなされておりまして 2008 年 1 月 11 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされておりまして。第 24 回総合評価第二部会において ADI を決定していただきました。

中身の御説明をさせていただきます。6 ページを開いていただけますでしょうか。テフリルトリオンは 6. のような構造をしております。いわゆるトリケトン系の除草剤でございます。メカニズムといたしましては、既に我々は幾つかの剤を審議いたしましたけれども、4-HPPD というチロシンの代謝に関係している酵素の阻害によって植物色素の生合成を阻害して枯らせるというメカニズムでございます。

7 ページの動物体内運命試験以降を御説明させていただきます。まず動物体内運命試験の概要、表 1 を御覧下さいませ。血中放射能濃度の推移でございますけれども、 T_{max} も $T_{1/2}$ もいずれも早くて、 $T_{1/2}$ は減衰が二相性を示すということなんですけれども、 α 相と β 相があり、 β 相は更に $\beta 1 \sim 3$ と分けているんですが、いずれも時間は比較的短くて、排泄も速やかと申し上げてよろしいかと思えます。

8 ページの表 2 を御覧いただきますと、排泄経路がございまして、いずれも糞中排泄が主であるということがわかるかと思えます。ただ、高用量の雌については尿中排泄が主になっております。この剤は親化合物は尿中に排泄されて、代謝物が糞中から出てくるという傾向がございまして、高用量を投与すると尿中に出てくる割合が雌については高いのかなということが窺えます。

表 3 を御覧いただきますと、胆汁中排泄の数字が書いてありまして、御覧いただきますと胆汁中排泄が特に雄で優位であるということがわかるかと思えます。腸管の吸収率を計算いたしますと、雄で 92.1%、雌で 88.3%と考えられました。

「(4) 体内分布」でございます。表 4 を御覧いただきますと、主に肝臓、腎臓に分布している様子がおわかりいただけるかと思えます。

「(5) 代謝物の同定・定量」でございます。雌よりも雄でより代謝されやすいという様子が表 5、表 6 を御覧いただくと窺えます。これが先ほどの高用量で、雌は尿中に排泄されやすいということになっているのかなと思えます。主な代謝物は F、K といったようなものでございました。

11 ページの (6) 以降、またラットの体内分布・排泄試験が行われているんですが、いずれも肝、腎に分布をした後、48 時間以内に体外に排泄されるという結果になっております。

「(7) 排泄及び代謝物同定・定量」でございます。主に表 7 を御覧いただきますと、肝臓に分布が多くて、排泄されるときには表 8 を御覧いただきますと、尿中には親化合物が比較的ほかのものよりも多くて、主な代謝物としては F、K といったようなものが観察されるということがおわかりいただけるかと思えます。

13 ページに行きますと、特に雌で尿中で親化合物が多いという様子がおわかりいただけ

るかと思えます。

「2. 植物体内運命試験（水稲）」が行われております。表 9 を御覧いただきますと、登熟期の玄米から微量ながら放射能が検出されているんですけれども、いずれも親化合物は検出されませんで、恐らく考察しているんですが、土壌中で CO₂ にまで分解されたものが吸収されて、デンプン等の状態で存在しているのではないかと考えられております。

水稲における主要な代謝経路は、ベンゾイル基の加水分解によって B が生成する経路であると考察しております。

14 ページの下「3. 土壌中運命試験」以降、環境中の運命について御説明いたします。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。推定半減期は 13.8～18.4 日ということで、比較的速やかに減衰していくということが窺われます。

15 ページの「(2) 好氣的土壌中運命試験」です。好氣的土壌中におけるテフリルトリオンの推定半減期は 12.3～18.3 日ということで、こちらも速やかに分解していく様子が窺えます。

(3) 土壌吸着試験ですが、有機炭素含有率によって補正した吸着係数 K_{oc} は 108～1,226 ということで、移動性は低い、または中程度の移動性ということが考えられます。

「4. 水中運命試験」にまいります。まず (1) 加水分解試験でございます。いずれの条件でもほとんど分解しませんで、水中で安定だということが窺われます。

(2) 水中光分解試験でございますけれども、緩衝液中では 10～15.2 日で半減期、水田水中では更に短くて、2 日から 5.5 日ということで、比較的 natural 水中で速やかに分解していくということが窺われます。

「5. 土壌残留試験」でございます。テフリルトリオンの分解物 B を合わせましても、圃場試験では最高 39 日の半減期ということで、速やかに減衰していくことが窺われます。

「6. 作物残留試験」です。表 11 を御覧いただきますと、いずれも定量限界未満ということがおわかりいただけると思えます。

「7. 一般薬理試験」でございます。特に目立った所見は出ておりません。

19 ページ「8. 急性毒性試験」でございます。表 13 を御覧いただきますと、いずれも数字は大きくて、急性毒性が弱いということがおわかりいただけるかと思えます。

代謝物、原体混在物についても試験を行っておりますが、いずれも急性毒性は弱いということが言えると思えます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」でございます。刺激性も皮膚感作性もすべて陰性でございました。

「10. 亜急性毒性試験」以降でございます。表 16 を御覧いただきますと、21 ページにこの 4-HPPD 阻害剤で特徴的に見られます眼の所見がここで観察されております。肝臓の肥大等も出ております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）」でございます。表 18 を御覧いただきますと、こちらも眼の毒性が出ております。

22 ページ「(3) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」です。見られた所見が 23 ページの表 20 にございます。こちら一番低い用量から眼球の角膜混濁等の所見が出ております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」にまいります。

「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。見られた所見が、表 22 にございまして、こちらにも眼球に所見が出ております。高用量側では血液系にも影響が出ております。

「(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。こちらは見られた所見が表 24 にございまして、こちらは御覧いただきますと、やはり眼あるいは肝臓に影響が出ております。発がん性は認められませんでした。

「(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)」が行われておりまして、こちらにも所見が表 26 にございますけれども、小葉中心性肝細胞肥大等が観察されております。こちらは眼の所見というのがラットほど出ておりませんで、見られている所見も 150 ppm 以上のところで、これは NOAEL がとれていないんですね。後ろの方でメカニズム試験があつて、ラット、イヌに比べてマウスは毒性の出方が弱いということと比較しているんですけれども、NOAEL の比較はできないということになっています。

26 ページの「12. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」でございます。見られた所見が 27 ページの表 28 にございまして、親動物につきましてはこれまでの亜急性毒性試験、慢性毒性試験で見られた所見が主に並んでおりまして、児動物につきましては雄の包皮分離完了日が若干遅延したという所見が出ております。これは児動物の低体重が原因で、性成熟が遅延したものと考えられました。

28 ページにまいります。「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。こちらは母動物では体重増加抑制が、胎児につきましては低体重ですとか骨化遅延が見られておりますが、奇形に該当するような所見は出ておりませんでした。催奇形性は陰性であると考えられたとしております。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。母動物につきましては体重増加抑制が、胎児につきましては低体重が観察されております。骨格変異が幾つか出ているんですが、奇形は見られていないということで、本検体の催奇形性は陰性であると考えられました。

29 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。標準的なバッテリーの遺伝毒性試験が原体について行われておりまして、いずれも陰性でございます。また、代謝物、原体混在物につきまして、復帰突然変異試験が行われておりまして、こちらいずれも陰性でございます。トータルでテフリルトリオンには遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

30 ページ以降「14. その他の試験」です。

(1) *in vitro* でこのテフリルトリオンが 4-HPPDase を阻害するということを確認しております。

(2) 以降、さまざまな動物にこのテフリトリオンを投与して血中のチロシン濃度をはかっております。

結果といたしましては、イヌとラットで血中チロシン濃度が顕著に上がって、ウサギとヒトとマウスでは血中チロシン濃度はそれほど高くないというような結論になっております。

33 ページの (8) にまいりまして、肝臓が腫れるというような所見が随分出ているものですから、ラットにおける肝薬物代謝酵素に関するメカニズム試験が行われております。この結果、 T_3 、 T_4 が減少しているということ。それから、雌雄で 5,000 ppm で CYP が増加して、雌では更に ECOD、PROD 活性も増加したということで、こういったことが T_3 、 T_4 の減少に関与しているのではないかとということでございます。

しかしながら、血中 TSH の変動が認められなかったということで、甲状腺への影響は強いものではないと考察をしております。したがって、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で甲状腺ろ胞上皮の細胞肥大が観察されるんですけども、検体投与によって肝臓の薬物代謝酵素の誘導の結果、第二相抱合酵素が誘導されて、甲状腺ホルモンが過剰代謝されて、その結果として甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大が誘発されたんだろうという結論をしております。

35 ページの「III. 食品健康影響評価」にまいります。テフリトリオンの食品健康影響評価でございます。

植物代謝では目立った代謝物はございませんでした。

毒性試験を通じて、本剤の影響は特に眼、肝臓に認められました。特に目の変化は特徴的であったというふうにして、以下、眼の所見の出るメカニズムについて、若干記述をさせていただきます。マウス、ウサギ及びヒトでは、ラット、イヌに比べて、こういった影響の可能性は低いと考察をしております。

農産物中の暴露評価対象化合物は、テフリトリオン親化合物のみということで決めています。

最後の ADI 設定根拠でございますけれども、表 36 を御覧いただきますと、最も低い NOAEL が 90 日間亜急性毒性試験の 0.08 と 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 0.08 で同じ数字でございますので、両者を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.008 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。4-HPPD 阻害剤としての説明等々を含めての説明が事務局からあったんですが、どなたか御質問その他はございますでしょうか。どうぞ。

○ 西川専門委員

結論はいいと思いますが、ADI の設定根拠の試験に 2 つ挙げられており、亜急性毒性試験の用量設定を見ますと、NOAEL と LOAEL の差がめちゃくちゃ大きいので、これは根拠に

しない方がいいと思います。

○ 鈴木座長

期間も短いですしね。亜急性毒性の話は省いて、慢性毒性/発がん性試験だけに基づいてという形でよいと思います。よろしゅうございますね。

そのほかにございますでしょうか。

○ 納屋専門委員

本質的なことではないです。25 ページの (3) のマウスの発がん性試験のところに誤植がありましたので、訂正していただければと思います。強制経口投与と書いてございますが、これは混餌投与の間違いだと思しますので、よろしく願いいたします。ほかにはございません。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 西川専門委員

細かい点ですけれども、表 18 の雌の 20 ppm 以上のところで、一般症状観察等で 1 匹のみという所見があるのですが、これは恐らく眼球角膜混濁に相当するものと思われまして、1 匹だけの所見をとる必要はないのではないかと思います。いかがでしょうか。同様な箇所が表 22 にもあります。

○ 鈴木座長

これはイヌの所見のところで、どうなんですかね。眼球白濁と眼球角膜白濁というのはどうやら確かにつながっているようにも見える。その下の眼球角膜血管新生も 1 例のみという話なので、その辺のところはもうちょっと整理をして、その上で取捨選択をするという形にさせていただいてよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

では、事務局で整理した上で、24 ページにも白濁の件がございますので、その辺はそうさせていただきます。

今日は代謝の関係の方たちが御欠席なんです。事務局の方に意見は集約されていますね。特に問題はなかったわけですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

ほかの 4-HPPD の阻害剤だとイヌの場合に割りと影響が出にくかったんだけど、この剤はイヌでも影響が出ているという点で、ちょっと特異的な部分があります。いずれにしても閾値が設定できるという形になっていますし、発がん性、催奇形性ともにありませんということなので、この形で ADI 設定に至ってよいのではないかと思います。どうぞ。

○ 吉田専門委員

今の西川先生から御質問のあった 22 ページの表 18 の 20 ppm の雌 1 例で見られた、1 例だからという御意見があったんですが、そのときの部会では、確かに 1 例なんですけれども、この剤が眼に特異的な変化が出るというので、この 1 匹を確実に投与の影響ではないと否定し切れることがなかったなので、この 1 例を入れました。

○ 西川専門委員

この表に入れてしまうと「20 ppm 以上」という書き方と矛盾が生じると思います。

○ 鈴木座長

その辺りをもう一度調べさせてもらいます。雄の場合には 2,000 ppm でも眼球白濁が出ているので、もう一度見た上で整合性がとれるように書き改めたいと思います。異常が薬物によって引き起こされた可能性が高いという点については、西川先生も御異存はないですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。よろしければ、先ほどの説明どおり、表 36 に基づいて、今回は 2 年間の慢毒/発がんラットの試験成績、雄の 0.08 mg/kg 体重/日を設定根拠といたしまして、ADI を 0.0008 mg/kg 体重/日として親委員会の方に送りたいと思います。若干修正した上でということになると思います。よろしくお願いします。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、引き続きまして、シメコナゾールをよろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 3 に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧下さいませ。

資料 3 の 4 ページを開いていただきますと、審議の経緯がございまして、第 1 版関係、第 2 版関係ということで、分けて書かせていただいております。今回はかぼちゃ及びうめへの農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされておりました、2008 年 10 月 7 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

2 回目の審議ですので、変更点と先生方からコメントがあったところだけをお話しさせていただきます。

7 ページを開いていただけますでしょうか。要約のところです。

「催奇形性については、2 世代繁殖試験においてラットの児動物に腎盂拡張が認められたが、この異常には閾値が存在し、閾値未満の用量であれば奇形は発生しないと考えられ

た」。これについて要約の記述は不要ではないかというコメントをいただいております。後ほど御説明をいただければと思います。

8 ページにまいりまして「開発の経緯」のところ今回の適用拡大申請の内容を書かせていただきました。

10 ページにまいりまして、これは事務局の方で書き足させていただいたものです。アンダーラインのあるところで、吸収率を明記させていただきました。

17 ページ「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。生物濃縮係数は計算値で 110、水産 PEC が $0.28 \mu\text{g/L}$ ということで、魚介類における最大推定残留値は 0.154 mg/kg と推定をいたしました。

続いて、毒性部分は 23 ページの表 9 のところで甲状腺小型小胞増加という所見を追加していただいております。

26 ページ。これは催奇形性に関する所見の記述の仕方を最近、親委員会で何度か指摘をいただいているものですから、変異に関する記述を丁寧に行いました。骨格変異が増加したんですけれども、外表異常、内臓、骨格奇形並びに内臓変異の出現頻度については、検体投与に関連した影響は認められなかったということで、奇形は認められないということで書かせていただいております。

30 ページにまいりまして、こちら委員の先生から御指摘をいただいております。肝腫瘍の発現機序について、①、②、③と試験をしていただいているんですけれども、③のところについて、ここに書かなくてもいいのではないかと御指摘かと思っております。

31 ページ以降、腎盂の拡張の機序について、いろいろな試験が行われております。

ADI については前回と変更しておりません。ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.85 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、ADI を 0.0085 mg/kg 体重/日ということで書かせていただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これは厚生労働省で既に前に我々が答申をしたときに、薬食審にかかって MRL も決まっているんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

ということは、向こうでも審議をしているという経緯があります。そのときには今回、事務局から書き加えたようなところ以外の形で、そのまま上がっているというふうに御承知下さい。

今回、幾つか委員の方から疑問点、もしくは意見といったようなことが上がってきましたので、若干議論をしたいと思っております。主として繁殖、催奇形性に関わる問題と病理に関わる問題だと思います。

まず最初に7ページの方に出てきておりますから、この繁殖、催奇形性に関わる問題の方を片づけてしまいたいと思っておりますが、その順番でよろしゅうございますか。

ここはあえて要約のところに、催奇形性については2世代繁殖試験において、ラットの児動物に腎盂拡張が認められたが、この異常には閾値が存在し、閾値未満の用量であれば奇形は発生しないと考えられたということが書かれて薬食審に上げられたという事情なんです。これは事務局から何か説明できますか。

○ 都築課長補佐

食品安全委員会ができる以前に、ここの催奇形性についてはかなり議論があったと。その点については鈴木座長の方がお詳しいかと思えます。

○ 鈴木座長

わかりました。実際は端的に言うと、2世代繁殖試験で腎臓に異常が出た、奇形が出たということで、これは明らかにこの剤に起因するということですから、催奇形性があるという話になってしまうので、通常、催奇形性があるということになると、安全係数の問題とかいろんな問題が生じてくるので、追加の実験をやっていただいたわけです。

それが一番最後のところで腎盂拡張症に関わる実験だったんですが、その結果、非常に明瞭に閾値があるということが出てきましたので、閾値があるのであれば、催奇形性があったとしても安全係数100でいいのではないかという議論があって、その結果、こここのところこういう記載を書きとどめるという形の手続をとったものです。

問題はこの部分の話がどういうことだったのかということなのですが、若干経過を詳しくお話ししますと、薬理試験のところで高濃度で血圧が下がるんです。2,000 mg/kg 体重/日とかいう非常に高い用量で若干血圧が下がってきて、どうもレニン・アンギオテンシン系の抑制が推測されるんだけどという話があって、こんな高用量での話が作用機序に関わるわけではないではないかという議論があったんですけども、実は私はその当時、降圧剤に関わる幾つかの論文を読んでおまして、その結果、非常に共通して哺育期のラットの腎臓に異常が出る。同時にレニン、アンギオテンシノーゲン、アンギオテンシンIレセプター、コンバージョンエンザイムといったようなもののノックアウトをやると、いずれも共通して同じような奇形が出るというのを読んでおりましたので、これはどうもそういう機序に関わるのではないかという議論をしたんですが、一笑に付されまして、非常に悔しくて、変だと思っていたんです。

いずれにしても、その論文を少し知らしめる部分があって、そうしたらメーカーの方が論文考察だけで次のコメントが来たものですから、そうしたら委員の方々が最初のときは私に対しては、そんなばかなことがと言っていたんですが、論文を見たら、これがいいのではないかという話になったので、それはそうすると奇形があるということになるんですけども、このままでいいんですかという議論をして、実験をやってもらって、閾値があるかどうかを確かめてもらうという話になったんです。

やったところ、確かに妊娠末期から哺育期にかけての投与だと腎臓に異常が出てきます

と。感受期がどうも今回のこの腎臓の奇形についてはその時期らしい。普通の器官形成期の投与では腎臓の形成には影響が及ばないということが判明したという状況になっています。

ですから、その意味でここに記載されている機序の問題というのは矛盾しない。同時にこの薬についてのレニン・アンギオテンシン系のどこに影響するのかという実験をしてほしいという話をして、これは実は今の実験でやってくれと言え、もうちょっと簡単に直接的な証明ができると思われるんですが、なかなか難しく、比較的古典的な薬理的な実験を行って、推測をするにとどまったのでややこしかったのですが、トータルで見ると、やはりレニン・アンギオテンシン系に抑制作用があるようだということも判明して、一応矛盾なく説明が付いたというような経過があったんです。

というようなことで、7ページのところに書かれてきているような疑問が解消していった経緯をお話ししたんですが、納屋先生、その辺のところでもまだ論点があれば追加をお願いいたします。

○ 納屋専門委員

最初にメールで皆様に私の見解をお知らせしたとおり、ここにも書いてございます。今、鈴木先生のお話を聞いても、まだ疑問として残るところが少しございます。それは2世代繁殖試験をやって腎盂拡張が見られているのは、恐らく生後間もない感受期に検査をした子どもについてだけかなと思ったんです。ずっとその子どもの発育を見ていくと、きちんと生きていつている。だから、子どもの生存率についても特に影響はなくて、次世代を得ることもその子たちはできたんだろうというふうに、あの2世代繁殖試験を読んだわけです。

そうしますと悪影響ではないのではないかと。しかも、もしかして尿がたくさんたまつたと。おなかの中にいるときとか、あるいは授乳期の間だけに尿が腎臓の中にたまつたことによって腎盂の拡張になったということであれば、それ以降、減っていけば、これは先天的な形態異常と考えなくていいのではないかと、私は考えた次第です。

○ 鈴木座長

実際はそういう形ではありまして、この形態異常が健康に影響を及ぼすほどの影響でないのは事実です。ただ、腎盂形成に関わる問題からしますと、これは明確に、特に腎盂部の欠損を伴うような変化はなぜか知らないけれども、生じてしまう。しかも、その時期というのは生後から長くて15日くらいまでのところにその病気が成立する部分があるというのがわかっておりまして、単純に尿の貯留によって発生の変化があつて、組織が壊されて、水腎症みたいな変化が生ずるという話でもないし、腎臓の形成のもっと初期の段階から生ずる水腎症といったようなものでもないし、ましてや尿管と腎臓のドッキングの際に生ずる時間的なタイミングのすれですね。それによって生ずる変化でもない。非常に特徴的なものだと考えることができます。それはデータ上からも推測することができるので、また追加試験でやったときも非常に丁寧にその辺を見ているので、

今、言われたような単純なものではないというのが確認できていると思っております。

これらについては、私のところも遺伝性の水腎症の系統が幾つかありまして、その辺のところでは発生機序等々を幾つか報告している部分もありますから、もし更に御興味があるという点であれば、今日の話のところについては直接関係はないんですけども、議論を外で続けた方がよいのかなと思っておりますが、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

当初、私がイメージしておりましたような、尿がたまることによる物理的な影響による後天的な形態異常ではないことが確認できているということであれば、鈴木先生のおっしゃるような先天的な形態異常ということで、奇形という判断をなさるとするのは適切だと考えます。私のコメントは撤回させていただきます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 西川専門委員

私は納屋先生のメールを拝見して、もっともなことと思いました。この繁殖試験で出てくる所見ですが、催奇形性のための試験もやられていて、何らその奇形が出ていない。どちらを優先するかという考えもあると思います。

もう一つは、腎盂拡張と言ってもいろんな原因があるのですが、それをすべて催奇形性ありと評価してよろしいのでしょうか。納屋先生はどうもそうではなくて、尿が単に貯留するだけの場合もあるということですね。

○ 鈴木座長

どうしますか。實際上、これは医薬の方で極めて類似した話がございます、最近では高血圧の治療をする剤で、このレニン・アンジオテンシン系のところに作用する部分がたくさん使われているものですから、それで同様のセグメント試験などが行われています。その結果、全く同じような変化が認められていて、医薬の場合は妊婦に対して禁忌という措置をとっております。その辺のところからしても、この話はとりあえず催奇形性であるというふうに考えてよいことだろう。

催奇形性の腎臓に対する作用については、先ほど若干説明しましたけれども、感受期が妊娠の中期から末期にかけて、更に生後のところにもラットの場合は腎臓の分化が起こるので、及んでおります。

今回の場合は感受期が胎生期にはなかった。出生後のところから出てきたということで、やはりこれは通常の催奇形性試験ではとらえられないタイプの奇形性であったと考えた方がよいと思っております。

納屋先生、もし何かございましたら。

○ 納屋専門委員

アンジオテンシン変換酵素の阻害剤で、いろいろと各種の動物を用いた催奇形性試験が行われておりまして、ほとんどの化合物につきまして、ラット、マウス、ウサギで腎臓の

奇形は出てこない。非常に検出するのが難しい。それはいわゆる器官形成期に投与しているからであろうということが考察されておりますので、こういう実験系の限界もあるのかなという感じは受けております。

○ 都築課長補佐

事務局からですけれども、要約のところに書くかどうかのポイントかと思うんですけれども、もともとの食品安全委員会ができる前に厚生労働省の安評でこの剤を審議していたときには、この腎盂拡張はものすごく見られて、一時はもう登録できないのではないかと、というところから、どうもそのメカニズムを考慮して、安全係数を付けた上で何とか ADI を設定しようかというところから、更に追加の試験をより詳細に検討して、安全係数 100 で登録することができた。

そういう歴史的な背景があったので、あえてこれを要約にも付記していたという流れがあるかと思うんです。確かに今日的な目で改めて見ると、ここまでまた丁寧に書くのかという印象を持たれるところはあると思うんですが、歴史的な背景もあるということで、見る人によっては、これは大丈夫なのかということ的印象として持たれる人もあるかと思えます。丁寧に書いているという意味では問題ないのかなとも思うんですけれども。

○ 鈴木座長

その点について、特に最初の要約のところに書くことに関しての是非ですが、納屋先生はいかがですか。

○ 納屋専門委員

私はほかの、例えば生殖の部分で丁寧に書いておく、あるいは最後の食品健康影響評価の中で書いておけば、あえて要約のところに持っていく必要はないのではないかと、今でもまだそれは感じております。

○ 鈴木座長

その目で見ると、なかなかわかりにくい形なんですね。最後の分娩異常の発現のところと腎盂の拡張の発現のところというのが歯切れが悪くて。

○ 吉田専門委員

私も納屋先生の意見に賛成です。アンダーラインの部分を読むと奇異な感じがします。なぜここにこれだけというようなのがあって、それだけのエビデンスが繁殖試験と催奇形性試験は感受性がその時期にはないということなんですが、そういう影響ではありません。ただ、この催奇形性に関する事なので、しっかり書き込むことも必要なもので、むしろそれならば、考えられるメカニズムについてということで、評価書 32 ページ辺りに項目をもう一度起こすなりして、私は要約からは削除して、評価書の中に盛り込んだ方がいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

大筋がそういう形なので、要約のところはとりあえずなくても合意できそうですね。それで別の箇所、今ざっと見ていたんですけれども、書くとすれば恐らくその他の試験のと

ころと、食品健康影響評価を見ると、腎臓のところは追加で実験された云々の話のところ
で2世代繁殖試験においてラットの児動物に腎盂拡張が認められたことについての話がレ
ニン・アンギオテンシン系の作用として書かれているので、これで十分かなという感じは
します。

その追加試験のところはもう一度見直しはしますけれども、この事実は事実として書
かれているようなので、あまりいじらなくてもよいかなど。そうであれば要約のところだ
け消すということで済みますが、よろしゅうございますか。

議論もしたことですし、経過も御説明申し上げたので、この件はそれでいいと思います。
病理の方に移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

23 ページの表 9 です。

○ 鈴木座長

甲状腺と肝が付け加えられた。これは吉田先生。

○ 吉田専門委員

こちらはどちらかと言いますと、メカニズム試験の 30 ページの「14. その他の試験」の
(1) の③にも関わってきます。それを見ているうちにこの表 9 が見つかったということ
で、最初は私の思い違いなのかなと思ったのですが、事務局でも恐らく確認して
いただいたと思いますので、有意でこれらの変化が 104 週ではありませんが、52 週等
でしか表から増えておりますので、抄録の 134 ページを御覧いただきますと、表 1-1 で 52
週、78 週、最終解剖等で交差性の細胞の変異巣が増えておりますので、加えていただき
たいと思います。

○ 鈴木座長

これは問題ないですね。では、これは付け加える形にします。

その次がどこになるのかな。

○ 西川専門委員

23 ページの表 9 です。専門委員の修正ということで、「甲状腺小型小胞増加」とありま
すが、これは「ろ胞」のことなんでしょうか。

○ 吉田専門委員

抄録にはそう書いてあったんですが、私もろ胞だと思います。

○ 鈴木座長

甲状腺のところは、ろ胞という場合と小胞という場合と両方あります。それは調べたこ
とがあります。

○ 西川専門委員

英語的にはどうですか。

○ 鈴木座長

同じものですね。我々は今までですと、ろ胞がほとんどなので。

○ 西川専門委員

小胞だとややこしいからやめた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。うちでは今後、ろ胞という言葉を使いましょう。

では、30 ページで、この実験のところをどう見るか、③ですね。

○ 吉田専門委員

この実験にコメントをいたしましたのは、この実験で例えば ADI が変わるとか、そういうことを申し上げているのではないんですが、この抄録及び評価書に書かれている内容がよく理解できなかったのもので、コメントをいたしました。

1 つは、③の試験というのが、この foci の中の PCNA の標識率が上がったということで、対照群で上がったと。これを単純に考えますと、この foci のプロファイル等が投与によって変わったということになります。普通、発がん細胞の増殖能が上がったというのは、この①と②の試験。29 ページに書かれているような短期の投与をして、PCNA の標識率は肝臓全体を見て上がっているというのを見ます。

この試験でも①、②で上がっていますので、これで十分なのですが、なぜか foci の中の PCNA の陽性率が測られて、上がった。これは何を意味するのか。抄録によりますと、mitogenic activity が上がったというような書かれ方をしています、これもよく理解できない。何のためにこれをしたのかがよくわからなかったことが 1 点。

もう一つは、この実験は 2 年間の慢性毒性/発がん性試験の標本を用いていると書かれているのですが、それでよろしいのでしょうか。新たに実験を組んだのではないと思うのですが、抄録の 181 ページを拝見しますと、ここに表がございまして、52 週、78 週、104 週と肝細胞の変異巣がある動物数が書かれています。

好酸性の細胞巣とか書かれているのですけれども、この動物数と併合試験で出てきている動物数がどうも合わないようなところもあるようなので、例えば 52 週を拝見しますと変異肝細胞巣動物。これはいわゆるインシデンスですね。この動物数のところは好酸性の方の動物数を指しているのだと思うのですが、雌ですと 0 ppm が 2 匹、1,600 ppm が 1 匹となっているのですが、見ますと 0 ppm が 1 匹、1,600 ppm が 0 と書いてあります。

私の読み方が悪いのかもしれないんですが、どうも合わない。かつ、ここで細胞巣の中の PCNA の量が雄では若干上がっているようなのですが、78 週を見ますとコントロールが 1.15 に対して投与群は 1.61 で、これで上がっているとはどうも言えないだろう。104 週になると 1.48 に対して 1.61 で、これもやはり上がっているとは言えない。52 週のこれだけで mitogenic activity というようなことまで考察しているのは、ちょっとよくわからない。わからないことがいっぱいあり過ぎるので、コメントをいたしました。長くなってすみません。

○ 鈴木座長

大筋をまとめてみますと、もし細胞増殖性ということであれば、①と②の実験でほとん

ど済んでしまっているんだらうと。③の変異細胞巢の細胞増殖活性というのはそもそもよくわからないし、どうもデータ上齟齬があるというか、どのデータがどういうふうに使われていて、どう関係があるのかがよくわからないという話で、信すべき証拠になっていないのではないかということだったと思うんですが、西川先生、今の件について何かございますか。

○ 西川専門委員

今、伺っただけですが、この試験の意味もよくわからないし、データそのものにも不明な点が多いことから考えますと、削除できるものなら削除した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

これは恐らく抄録に付いてきたので、やむなく評価書に載せたというという形が一番考えやすい経過なのかなとは思いますが、もう一度メーカーに聞くまでもないような気がするんですが、結論はこれで出てきているので、③については削除しても結論は全然変わらないと思います。

○ 吉田専門委員

私が気にしているのは、同じ変異細胞巢の中で PCNA の増殖率が上がったということが何を意味しているのかを一度お聞きしたい。HE で同じように見える変異細胞巢だけれども、増殖能の違ったものが投与によって出てきているんだということをおっしゃりたいのならば違うんですけれども、私はこの実験を拝見してもそのようには思えない。

○ 鈴木座長

そんなことだったら大変なことになりますね。

○ 吉田専門委員

でも、この③の実験結果というのは、そういうことをおっしゃっているのかなと思ったものですから、非常に危惧したわけです。

○ 鈴木座長

わかりました。いずれにしても ADI を決める上では、この実験がなくてもよさそうなので、当面これを削除します。今、言われた疑問はもっともな疑問なので、メーカーの方に③に関しての意味合いについて説明してもらおうようにして、それは参考にして、我々の専門調査会の方にもう一度フィードバックするという形にして、ADI 決定の話にしてよいかと思います。そういうやり方でよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

ありがとうございました。ここも私は記憶に定かでないところなので、申し訳ないと思っております。もしよろしければ、全体として ADI を変更するような状況はございませんでしたので、ここにあるようにラットの 2 年間慢毒/発がん併合試験の 0.85 mg/kg 体重/日を設定の根拠といたしまして、ADI を 0.0085 mg/kg 体重/日に定めて、親委員会の方に送りたいと思います。よろしゅうございませうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、次がブタミホスでいいんですか。

○ 都築課長補佐

それでは、資料4に基づきまして、ブタミホスの説明をさせていただきます。併せて資料1の概要も御覧下さいませ。

3ページ。ブタミホスはいわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。清涼飲料水関係についても諮問が2003年7月1日付けでなされているものでございまして、これについて2003年から2004年にかけて3回審議したような形になっているんですけれども、実際には個別剤についての審議は一切行っておりませんので、魚介類に残留基準値の設定関連で諮問があつて以降、実質的な審議がなされたとお考え下さい。

この剤は、ポジティブリスト制度の施行に伴い、2008年3月25日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされ、魚介類に対する残留農薬基準設定に関する申請に伴い、2008年4月1日付けで追加で意見聴取されているものでございます。第24回総合評価第一部会においてADIを決定していただきました。それでは中身の説明をさせていただきます。

7ページ。ブタミホスは6に掲げているような構造をしております。有機リン系の除草剤でございます。作用機構は、微小管重合の阻害であると考えられております。動物体内運命試験以降を説明させていただきます。

8ページの表1を御覧いただきますと、これはトリチウムラベルをしたブタミホスを使って試験が行われているんですけれども、排泄は24時間以内になんかの量が出て行くということで、比較的速やかということが言えると思います。排泄経路は尿中がメインでございます。

「②体内分布」につきましましては、肝、腎といったところに分布が見られます。

「③代謝物の同定・定量」でございますけれども、主要な代謝物はH、I、Jといったようなものでございました。

続いて、¹⁴Cラベルをしたブタミホスを用いた試験でございます。

血中濃度の推移が表2にございます。吸収も排泄も早いということがわかると思います。

「②排泄」試験でございます。尿中排泄がメインだということがこちらでもわかります。

「③体内分布」も先ほどとほぼ変わらないんですが、低用量では腎と肝に分布しております。高用量では一部脂肪にも分布が見られております。

「④代謝物同定・定量」でございます。先ほどと同様にH、Iといったようなものがメインでございます。

「2. 植物体内運命試験」が水稻、きゅうり、はくさいを用いて行われております。いずれも可食部に移行する放射能はわずかだったんですが、玄米については玄米中から検出さ

れたものはほとんどデンプンであるということがわかっております。きゅうりについてもきゅうりの実への移行は微量であること。はくさいについても結球部に移行するのは微量であることがわかっております。いずれも代謝経路は一部オキソン体ができるということ。それから、多くの極性代謝物に代謝されていて、いずれも10%を超えるようなものは残らないということになっております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。土壌中での分解はいずれの試験も短い。早く分解していくということになっております。

12ページの「(3) 土壌吸着試験」でございます。有機炭素含有率によって補正された吸着係数1,260~3,450と数字が大きいので、ほとんど土壌中で移動しないということがわかります。

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」でございます。有機リン剤でございますので、アルカリで若干分解が促進されるんですが、この剤は比較的加水分解しにくい傾向が窺われます。

「(2) 水中光分解試験①」でございます。13ページを御覧いただきますと、中ほどに推定半減期はいずれの試験水においても0.5日以内ということで、非常に早く分解をしていくということがわかります。土壌残留試験の結果は14ページの表4にございまして、半減期は短いことが窺われます。

「(1) 作物残留試験」でございます。水稻、らっかせい、ばれいしょ等を用いて試験を行いました。最も高い値を示したのは、散布109日後に収穫したばれいしょの0.031 mg/kgでございます。低い数字とってよろしいかと思えます。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ですが、BCFはコイを用いた実測値で128、水産PECが0.038 μg/Lでございまして、最大推定残留値は0.024 mg/kgでございました。

「7. 一般薬理試験」の結果が15ページの表5にまとめられております。有機リン剤でございますので、高用量で神経毒性を思わせるような症状が出ております。

17ページの表6に急性毒性試験の結果がございまして、急性毒性試験の結果、数字はいずれも大きくて、普通物相当ということがわかります。

表7を御覧いただきますと、原体混在物についての試験があるんですけども、いずれも親化合物より特に強いというようなものはございませんでした。

「(2) 急性神経毒性試験(ラット)」でございます。神経症状として70 mg/kg体重以上のところで幾つか所見が出ておりますので、無毒性量は10 mg/kg体重ということになっています。

「(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)」が2回行われております。いずれも非常に高用量のところでは、神経の軸索変性、脱髄等が見られております。高用量側では遅発性神経毒性症状が見られたということでございます。

「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。いずれも陰性でございました。

「10. 亜急性毒性試験」の結果、まず「(1) 1カ月間亜急性毒性試験(ラット)」でございませう。結果が20ページの表9にございまして、コリンエステラーゼ阻害が見られた。

以下、マウス、イヌ等で試験が行われているんですが、いずれもコリンエステラーゼの阻害が観察されております。

21ページ「(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」が行われております。こちらでもコリンエステラーゼの阻害が見られております。

「(5) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)」が行われております。こちらでも高用量で神経の軸索変性、脱髄等が観察されております。

「(6) 6カ月間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)」行われてございまして、こちらでも高用量側で軸索変性等が見られております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)」。こちらでもコリンエステラーゼの阻害が観察されております。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」についても、コリンエステラーゼの阻害が観察されております。発がん性は認められておりませせん。

「(3) 2年1カ月慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」は、最高用量1,600 ppmまでやっております、発がん性は認められておりませせん。

「(4) 16カ月間発がん性試験(マウス)」につきましては、高用量側で体重増加抑制等が認められております。

「12. 生殖発生毒性試験」でございませう。

「(1) 3世代繁殖試験(ラット)」でございませう。親については毒性は認められませせんでした。児動物については生存児数の減少が観察されております。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございませう。母動物については体重増加抑制、胎児については影響は見られておりませせん。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございませう。こちらでも母動物については体重増加抑制が見られております。胎児については影響は見られておりませせん。

「13. 遺伝毒性試験」でございませう。染色体異常試験において、一部数的異常が陽性になっているんですけれども、生体内では問題になる遺伝毒性はないと考えられております。

原体混在物を用いた試験が行われておりますけれども、いずれも陰性でございませう。

以上を踏まえまして「III. 食品健康影響評価」でございませう。

植物では、主要代謝経路はオキソン体ができるような経路があったんですけれども、親化合物に比べて十分低い量であるということ。

毒性といたしましては、脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性に認められました。ニワトリにおいて遅発性神経毒性が認められております。

繁殖試験では哺育中の生存児数の減少が認められております。

食品中の暴露評価対象物質をブタミホス親化合物のみと設定していただきました。

各試験で得られました無毒性量を御覧いただきますと、表16を見ますと、数字として一

番低いのは 90 日間亜急性神経毒性試験で得られました 0.6 という数字なんですけれども、より長期の試験で 0.8 mg/kg 体重/日、2 年間与え続けてもコリンエステラーゼ阻害が 20 % 以上見られていないという用量が取れておりますので、こちらを ADI の設定根拠とするのが妥当と考えられたと結論をしております。

安全係数 100 を考慮いたしまして、ADI は 0.008 mg/kg 体重/日ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。比較的わかりやすい典型的な有機リンの農薬と思われます。何か御質問、御意見等はございますでしょうか。

西川先生。

○ 西川専門委員

当該の部会に関わっていたこともあって追加のコメントはないのですが、組織変化を伴う遅発性神経毒性は、今、事務局から説明があったように非常に高用量で発現しており、その神経毒性に対する NOAEL に、仮に安全係数 1,000 を適用しても一般毒性で見られた安全係数の方がはるかに低いわけですから、これでいいと思います。ただ、それを書くかどうかですけれども、記載するまでもないかなと思います。

○ 鈴木座長

安全係数についての御意見はまた別の機会に議論をしたいと思います。農薬の場合はデータセットが非常に多くて、大体が閾値の設定というのがどの剤でもほぼできるということが多い。

古い剤ですと決められた安全性を全部調べるのに、ガイドラインで定められているものが若干抜けているようなことがあって、データギャップがあるということがあるので、追加の安全係数を定めなければまずいということもあるんですけれども、多くはそういったようなところはクリアーされているので、ほぼ 100 でよい。

言うなれば、今のは例えば神経毒性とか特殊な毒性がある、非常に毒性が強いというようなハザードの問題として見ると問題がある。あるいは多種類の臓器にがんが出るといったようなことで、追加の安全係数をかけるということは今まで実は農薬専門調査会ではあまりやってきていないんですね。いずれにしても議論のあるところでしょうから、これらについては後ほど議論させていただきたいと思います。

吉田先生は何かございますか。

○ 吉田専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

納屋先生はいかがですか。

○ 納屋専門委員

ございません。

○ 鈴木座長

では、これについては先ほどの説明どおり、2年の慢性毒性/発がん性試験（ラット）のNOAELを用いて、ADIを0.008 mg/kg体重/日として親委員会に送りたいと思います。この下線部に書いてある部分については、御了解いただけますか。3カ月のものではなくて2年のものを使うということですね。

（「はい」と声あり）

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。ちょうど3つになるんですが、どうでしょうか。ちょっと休みますか。そのままやりますか。

○ 都築課長補佐

もう一剤やってしまいましょう。

○ 鈴木座長

それでは、次にプロスルホカルブ。

○ 都築課長補佐

それでは、資料5に基づきまして、プロスルホカルブの御説明をさせていただきます。併せて資料1も御覧いただければと思います。

この剤の経緯は3ページを開いていただけますでしょうか。この剤は2007年8月に厚生労働大臣より意見聴取されているんですけれども、農薬取締法に基づく新規の登録申請がなされている剤でございます。第25回総合評価第一部会においてADIを決定いただきました。

6ページを開いていただきますと、この剤は6のような構造をしておりますチオカーバメート系の除草剤でございます。作用メカニズムといたしましては、超長鎖脂肪酸の生合成阻害によって生体の膜変性を誘発して、植物を枯らせるというメカニズムが考えられております。麦類に対する新たな除草剤として登録申請がなされております。

それでは、7ページの方に移らせていただきます。血中動態でございますが、表1を御覧いただきますと、低用量、高用量で若干 T_{max} の時間が違います。最大濃度到達時間は低用量で4～5時間、高用量で24～30時間。 $T_{1/2}$ は低用量で20～23時間、高用量群では十分なデータが得られなかったので算出できなかったということになっております。

排泄試験が①、②と行われておりまして、①がSDラットの試験でございます。

表2を御覧いただきますと、排泄経路といたしましては、尿中排泄がメインであるということがわかります。試験終了時は低用量では96時間、高用量群では120時間でございます。いずれも100%に近い数字が排泄されております。

単回経口投与、Wistarラットを用いた排泄試験でございます。投与96時間の段階で、こちらも尿中排泄が多いということがわかります。

続いて「(4)SDラットを用いた反復経口投与試験」でございます。こちらはコールド

のプロスルホカルブを14日間経口投与で行いまして、15日目にホットのものを単回経口投与して、結果を見ております。結果が表4にございまして、御覧いただきますと若干なんですけれども、反復経口投与をすることによって尿中排泄がやや早く進むというような変化が出ているかと思えます。

「(5) 胆汁中排泄」でございます。胆汁が優位な排泄経路であるということがこの表からおわかりいただけるかと思えます。20~30%くらい出ている。ただ、高用量の雌については若干胆汁から出ていないというのがあるんですが、これは排泄速度が遅いせいではないかと考察しています。この表から吸収率を計算いたしますと、雄については腸管吸収が55%、雌では79%と考えられました。

「(6) 体内分布①」でございます。表6を御覧いただきますと、SDラットにつきましては、低用量では腎、肝といったところ。高用量につきましては雌のみ脂肪に顕著に蓄積していると。分布しているということがわかります。

「(7) 体内分布②」でございます。こちらは血漿中の値がやや高く、血漿より高い臓器がそれほどないという結果になっております。

「(8) 代謝物同定・定量」でございます。この剤はフェニル基が付いております硫黄のところを切れまして、安息香酸ができるというのが主な代謝物でございます。安息香酸がグリシン抱合されたものが代謝物Bというものでございます。これが一番多く検出されております。表8を御覧いただきますとBというものがかなり出ているのがおわかりいただけるかと思えます。Uが安息香酸でございます。

12ページ「2. 植物体内運命試験」は、大麦、小麦、えんどう、ばれいしょを用いて行われております。いずれも可食部への移行は低くて、TRRの10%を1つの代謝物で占めるというようなものはございませでした。

13ページ「(3) えんどう」でございます。こちらも親化合物は検出されませんでした。検出された放射能はアミノ酸などであると推定されます。

「(4) ばれいしょ」に関しても検出された放射能はほとんどデンプンだったんですけれども、安息香酸がごくわずかに検出されております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。分解は非常に早いです。

「(4) 土壌吸着試験」でございます。15ページにまいりまして、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は712~2,760ということで、移行性はあまり高くないと言ってよろしいかと思えます。

「4. 水中運命試験」でございます。加水分解試験では、ほとんど分解がいたしません。水中光試験も緩衝液中では分解いたしません。自然水中でやや早く分解がされます。東京における春の太陽光下に換算すると93.5日の半減期でございました。

「5. 土壌残留試験」の結果が表12にございます。圃場試験の結果、8~9日で短いということが言えると思えます。

「6. 作物残留試験」は、小麦、大麦を用いて試験が行われておりますが、いずれも定量

下限値未満でした。

「7. 一般薬理試験」の結果が 17 ページの表 15 にございます。チオカーバメート系ということではございますけれども、目立った神経症状は出ておりません。

「8. 急性毒性試験」の結果が 18 ページの表 16 にございます。こちらは LD₅₀ の値は十分に大きいと言えるかと思えます。急性毒性は低いと申し上げてよろしいと思えます。

「9. 急性神経毒性試験（ラット）」が行われております。高用量で自発運動量の抑制が見られております。

「10. 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）」が行われておりますが、急性遅発性神経毒性は認められませんでした。

19 ページ「11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼・皮膚に対して軽度の刺激性が認められました。また、皮膚感作性も認められております。

「12. 亜急性毒性試験」でございます。ラットを用いた試験の結果が表 18 にございまして、肝、腎に影響が見られております。

90 日間のイヌの試験でございます。高用量では血液系に影響が出ておまして、それ以外に肝、腎で影響が出ております。

21 ページにまいりまして、亜急性神経毒性試験が行われております。神経毒性は認められませんでした。

「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」にまいります。

「(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）」でございます。高用量側で血液に影響、肝に影響が見られております。

「(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。結果が 22 ページの表 22 にございます。体重増加抑制等が見られております。発がん性は認められませんでした。

「(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）」でございます。高用量側で低体重が認められましたが、発がん性は認められませんでした。

「14. 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）」でございます。見られた所見が表 25 にございまして、主に腎臓に所見が認められております。

「(2) 発生毒性試験（ラット）」でございます。母動物については体重増加抑制が認められております。胎児については低体重と骨化遅延等が見られておりますが、奇形に分類されるような所見は認められておりませんので、催奇形性は認められなかったとしております。

「(3) 発生毒性試験（ウサギ）」でございます。高用量側で舌弓湾曲を有する腹の発生率が増加しましたが、自然発生の範囲内であったということで、投与に関連しないものと考えました。

また、10 mg と 50 mg 投与群で第 13 肋骨を有する胎児の発生率、腹ごとの発生率が増加

いたしましたが、用量依存性がない、背景データの範囲内であったということから、投与に関連しない変化と考えられました。催奇形性は認められなかったとしております。

「15. 遺伝毒性試験」でございます。表 27 を御覧いただきますと、標準的なバッテリーの遺伝毒性試験が行われておりまして、いずれも陰性でございましたので、プロスルホカルブには遺伝毒性はないものと考えます。

「16. その他の試験」でございます。体重増加抑制が幾つか見られているので、その原因を調べました。

(1) ～ (3) までやりましたところ、どうも餌がまずいのか臭いがするの、動物が食べない。これが体重増加抑制の原因だろうと考察をしております。

(4) ラットを用いてコリンエステラーゼの活性測定等を行っております。いずれの投与群でもコリン作動性の反応を示す臨床症状が認められております。

高用量投与群では活性阻害に雌に限って認めております。

以上でございます。「III. 食品健康影響評価」にまいります。

まず作物体、作物中の代謝物なんですけれども、可食部への移行が非常に少ない。多種類の代謝物に変換されて、特にメジャーな代謝物はありませんでした。プロスルホカルブ投与による主な影響は肝臓、腎臓、血液に認められました。農産物中の暴露評価対象物質は、プロスルホカルブ（親化合物のみ）と設定をいただきました。

ADI の設定根拠でございます。表 28 を御覧いただきますと、単純に数字として小さいのは、2 世代繁殖試験の雄親で見られました 0.48 という数字なんですけど、この試験の LOAEL が 4.9 であること。より長期間投与いたしました 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で 1.9 mg/kg 体重/日。

この投与を続けましても、毒性所見が出ていないということから、こちらを ADI の設定根拠として、安全係数 100 で除しました 0.019 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。チオカーバメート系の除草剤ですが、一応型どおり説明をしていただきました。何か御質問等がございましたら、西川先生から。

○ 西川専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

吉田先生。

○ 吉田専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

納屋先生。

○ 納屋専門委員

23 ページのラットの発生毒性試験につきまして、事前にメールで皆様にコメントをお送りしたとおりでございまして、胎児の所見を母体の二次的影響といきなり言ってしまっているのは説明が不足していませんかということを問題提起させていただいております。

骨格所見だけを取り上げる必要はなくて、低体重とか骨格所見等はいずれも胎児の発育遅延に関連したものだと書いておけばいいだけのことであって、母体の二次的影響によるものだとわざわざ書いてしまうのは奇妙な感じがいたします。御検討いただければと思います。

○ 鈴木座長

言われるとおりでして、二次的影響、つまり薬物の影響ではなくてというところを言いたいがためにそういう表現をするんでしょうけれども、そう言わなくても確かに胎児の方の発育が遅れていること。それに基づいて、いろいろな骨化遅延とか矮小とかが出てきている。その方が直接的な感じがしますね。そういう形の修正にさせていただこうと思いますが、これは事務局と座長、あるいは多少先生にもお願いしますけれども、よろしゅうございますね。ADI 設定には関係はありません。

ウサギの方に関しては、特に問題はないですね。

○ 納屋専門委員

ございません。

○ 鈴木座長

そうしますと、ADI の設定のところに行くんですが、これは既に前に何回か経験していることでもありますので、事務局の説明でほとんど足りているとは思いますが、念のためということで2世代繁殖試験で、しかも雄で最も低い NOAEL が記録されているんですけども、雄ということでもありますし、特に繁殖のフェーズに関係しているわけでもないもので、より長期の試験であって、なおかつ、用量設定の関係から見ても、2年の慢毒の雄の 1.9 mg/kg 体重/日というのが合理的な ADI 設定の根拠なるのではないかということなんですが、これはよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、この書き方でラット2年の慢毒/発がん併合試験、混餌による NOAEL 1.9 mg/kg 体重/日を用いて安全係数 100 で除して、ADI として 0.019 mg/kg 体重/日を親委員会の方に送らせていただきます。どうもありがとうございました。

それでは、若干休憩させていただこうと思います。10分くらいですかね。この時計で、40分まで。

(休 憩)

○ 鈴木座長

では、時間も来たようですから、次のプロヒドロジャスモンから始めたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 6 に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧下さいませ。

3 ページを開いていただきますと審議の経緯がございまして、第 1 版、第 2 版とございます。この剤につきましては、2005 年に食品安全委員会から厚生労働省に一度通知を行っております。今回はみかんに対する適用拡大申請がなされております。2008 年 10 月 7 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされたものでございます。一度審議しておりますので、変更点等を簡単にかいつまんで御説明させていただきます。

6 ページの要約のところでは、先生から、主な毒性が認められた臓器として、腎臓を書き加えていただいております。

7 ページを御覧いただきますと、プロヒドロジャスモンは 6. のような構造をしております植物成長調整剤でございまして、天然物のジャスモン酸の誘導体でございまして。

13 ページにまいりまして、専門委員から一部修文をいただいております。水稲における暴露評価対象物質の設定はできなかったと書いてあるんですが、親化合物のみで設定できるだろうということで、ここの表現は削除いただいております。

みかんについての植物代謝試験が追加されております。結果は表 8 を御覧いただきますと、果実への移行というのがほとんどない。0.049 mg/kg ということで、非常に数字が小さいということがわかります。

代謝物でございすけれども、非常にさまざまな物質に代謝されていくということがわかっておりまして、特にメジャーな代謝物はとらえられておりませんでした。

16 ページにまいりまして、作物残留試験です。ミカンの結果が書き加えられておりまして、最大の残留を示したものはミカンの果皮ということをごここに書き加えさせていただきます。

17 ページの表 11 に、食品中より摂取されるプロヒドロジャスモンの推定摂取量ということで書かせていただきました。こちらはミカンについては適用申請されている使用時期というは収穫 45 日前までなんですけれども、最も長い PHI を設定している時期が収穫 28 日前でしたので、こちらの数字を入れさせていただきました。ただ、いずれにしても ADI に比べて十分に小さい数字ということが言えるかと思っております。

毒性のところにもまいります。21 ページで、若干の修文をさせていただきます。10,000 ppm の雌の体重増加抑制、摂餌量減少をとって、雌についてはワンドーズ下げたということになります。

慢性毒性試験のところにもまいりまして、22 ページの (1) でございます。「生理的変動の範囲を逸脱しない軽度な変動であり、また、病理組織学的検査において腎臓に異常が認められなかったことから」という説明書きを加えております。

表 20 の甲状腺と肝臓のところでは「絶対重量及び」というのを入れさせていただきます。

ます。

23 ページにまいりまして、表 22 の慢性腎症の減少、尿細管上皮硝子滴減少。これは毒性所見が減少しているのです、この表からは消させていただきました。

マウスの 18 カ月間発がん試験でございます。小葉中心性肝細胞肥大というのを消して、体重低下というのを主に認められた所見として選んでいただいております。専門委員から体重低下なのか体重増加抑制なのかの確認を依頼されております。

以上でございます、食品健康影響評価でございますが、27 ページのアンダーラインを引いたところを変更した部分でございます。それから、専門委員から腎臓というのを所見を書き加えていただきました。ADI の設定根拠となる数字につきましては、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の数字、14.4 というのが一番小さい数字でございますので、安全係数 100 で除した 0.14 を ADI ということで設定いただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。適用拡大ということで、新たなデータが付け加えられたのはみかんの代謝に関するデータだけのようでございます。その他のところについては多少の意見が出されてきているようですが、みかんに関してはもう既に関係の委員の方からいろいろと意見をいただいております、直したわけですね。それについては問題ないと思います。毒性の方だけの議論でよいかと思いますが、何か御意見はございますでしょうか。

変更があったところは、21 ページの 90 日間亜急性神経毒性試験のところの書きぶりが若干変わってきます。体重増加抑制と摂餌量減少について、10,000 ppm の雌のことが記載されまして、それを基に雌の 3,000 ppm が NOAEL という形になっています。神経毒性は認められなかったという形でくくっておりますが、特に問題はないですね。

22 ページの修文のところ、尿タンパクと尿量の増加について、イヌなんです、これは生理的な範囲であること。形態的に異常がなかったことという説明が加えられた。記載の中に臓器重量の絶対重量と比重量が書き加えられた。これも問題ないですね。

23 ページに行きます。表 22 の慢性腎症とか尿細管上皮硝子滴について、減少したという話については、これも削除で問題はないと思います。その上に腎絶対重量と比重量ということで、先ほどと同じような話が出てきています。

マウス 18 カ月、体重低下、体重増加抑制についての話ですが、事務局からは抄録に書いてある話では体重増加率について記載がありません。体重の低値が第 1 週以降継続して認められましたとあったので、体重低下としましたというコメントが書いてきていますが、これについてはいかがですか。吉田先生。

○ 吉田専門委員

今までは一般的にコントロールと比べて抑制して、今までの値よりも下がったのを減少としていたと思います。低下というのはまだ使っていない、体重増加抑制か体重減少だったので、そういたしますと、これは増加抑制かなとも思うのですが、体重低下という

非常に体重が低下してしまったような。

○ 鈴木座長

長期毒性などでかなり時間が経ってから、ある程度の水準に達していた体重がぐんと下がったとかいうと、体重低下、体重減少という形だと思うんだけど、この書きぶりだと最初からずっと下がっていましたよと言って、ずっと同じ体重でとどまっているわけでもないわけだから、感じが増加抑制ですね。増加抑制に変えていただいた方が正確ではないかと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

それで終わってしまったのではないですか。そうしますと、ほとんどが了承されていて、食品健康影響評価のところでは 27 ページについては、これはみかんについての話が書き加えられていることと、影響が見られたのが腎臓というところでターゲットが加えられたということですから特に問題はなくて、補佐から説明があったように、ADI についてはラットの 2 年間の慢毒/発がんの NOAEL に基づいて、安全係数 100 で、ADI としては 0.14 mg/kg 体重/日でよろしいということになりましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、これについては、また親委員会の方に回したいと思います。

最後の剤ですね。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 7 に基づきまして、メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書の御説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧下さいませ。

4 ページを開いていただきますと「審議の経過」がございます。メタラキシル及びメフェノキサムについては、いわゆるポジティブリスト導入に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。今回メフェノキサムに関するピーマン、みょうが等への農薬取締法に基づく新規登録申請がございまして、併せて 2007 年 5 月 22 付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされたものでございます。第 16 回確認評価第一部会において ADI が決定されました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。7 ページを開いていただけますでしょうか。上路先生からの御指摘で、文中メフェノキサムはメタラキシル M と記載されています。ただ、表紙と食品健康影響評価のところではメフェノキサムという言葉が出ていて、全体を統一していただくようお願いいたしますと書いてあります。

メフェノキサムというのは ISO 名ではございませんで、農薬抄録を拝見いたしましても、すべてメタラキシル M という用語に統一されております。ですので、評価書の方もなるべ

くメタラキシル M というのが国際的にも通用する名前かと思しますので、そちらの表記に極力合わせております。

ただ、厚生労働省の告示がもともとメフェノキサムというものについて残留基準値が設定をされていて、これは商品名なんだそうです。それで表紙についてはメフェノキサムと書かせていただいております。公文書もメフェノキサムについて問い合わせが来ておりますので、最終的な問い合わせはメフェノキサムということでお返しをしたいと思いますけれども、こちらの文章中はメタラキシル M という用語で使わせていただきたいと思します。

8 ページにまいりまして、メタラキシルはラセミ体の方をメタラキシルと表記させていただきまして、メタラキシル M というのはキラルカーボンのところで M 体の方、D 体の方をメタラキシル M と表記をさせていただきます。

こちらは御覧いただきますと、構造の一番右側と左側のところにそれぞれメチル基があるんですけども、このメトキシ基が外れたものが代謝物として、主に D という代謝物ができます。

それでは、開発の経緯について御説明させていただきます。メタラキシルは 1973 年にチバガイギー社によって開発された殺菌剤でございます、細菌がウリジンの RNA を取り込む際、あるいは RNA、DNA の脂質の合成阻害が行われることによって、病原菌の菌糸の伸張、胞子形成が阻害されるということで、殺菌作用を示すことがわかっております。

日本で現在登録されている剤はラセミ体でございますけれども、有効成分といたしまして、殺菌活性を持っているのは D 体の方でございます、原体をメタラキシルに変えて、メタラキシル M を有効成分とする製剤を用いることによって、薬量を半分に減らして、同等の構造効果が得られるということから、これを置き換えたいということで新規の申請がなされております。

既に米国、EU、90 か国以上でメタラキシル M の登録がなされております。多分日本が一番最後ということになるかと思します。

念のため申し添えますと、このエナンチオマーに置き換えるという動きが世界で一番遅いのは、多分日本だと思します。そこは慎重にやっていたらいいということだと思します。

10 ページ以降「1. 動物体内運命試験」の御説明をさせていただきます。メタラキシル M 及びメタラキシルを用いた比較試験でございます。

①血中濃度の推移でございますが、 T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ ともほぼ同じような数字が並んでいて、メタラキシルとメタラキシル M が同じような挙動を示すということがおわかりいただけるかと思します。いずれも吸収排泄ともに早いということがわかります。

排泄経路につきましては、11 ページの表 2 を御覧いただきますと、分、尿、どちらからも排泄がされるということがわかります。いずれも似たような数字が並んでおりまして、メタラキシル M とメタラキシルが似たような排泄のされ方をされると言ってよろしいかと

思います。

体内分布でございます。いずれも肝臓、肺といったようなところに分布が見られます。高用量群では血液より高い分布を示したのは、メタラキシル M では肝臓のみ、メタラキシルでは雌雄とも肝臓と脂肪でございました。

代謝につきましては、いずれも多数の代謝物に細かく分解されているということで、似たような性質を示しております。

(2) は、ラセミ体のものみの試験でございます。吸収、分布、排泄でございますが、先ほどと同様に吸収、排泄ともに早く、吸収率を 12 ページのところに書かせていただきましたけれども、ほぼ全量が腸管吸収されるということがわかっております。

「②胆汁中排泄及び腸肝循環試験」でございます。胆汁排泄か表 3 に数字が書いてありますけれども、いずれも大きい数字でございます、胆汁排泄が多いということがわかります。腸肝循環も確認をしております。

吸収率につきましては、この胆汁排泄から計算いたしますと、24 時間で 92～95% 吸収されているということが窺われます。

「③代謝物同定・定量」でございます。13 ページにまいりまして、ラットにおけるメタラキシルの主要代謝経路は脱メチル化、N-脱アルキル化、水酸化、その後の抱合体形成と考えられました。

「2. 植物体内運命試験」でございます。

(1) メタラキシル M とメタラキシルの比較を行っております。

(2) 以降、レタスでメタラキシル、ぶどうでメタラキシル、ばれいしょ、たばこ、水稻、いずれもメタラキシルの試験が行われております。

表 5 を御覧いただきますと、メタラキシル M とメタラキシルで処理 1 時間後、14 日後、21 日後とほぼ同じような総残留放射能濃度が観察されております。代謝物につきましても主に C1、E、E の抱合体が認められておりまして、ほぼ同様な代謝がなされていることが確認できました。

「(2) レタス (メタラキシル)」 「(3) ぶどう (メタラキシル)」 で試験が行われております。いずれもフェニル基に結合したメチル基の酸化が進んでいて、代謝物 B、C1、D といったようなものが生成してくるということがわかっております。果実の方にもぶどうではある程度検出されることがわかっております。

ばれいしょの試験が行われておりまして、表 7 を御覧いただきますと、一番下のところで塊茎から総残留放射能濃度 0.5 mg/kg ということで、茎に比べると非常に低いんですけども、塊茎の方にも移行するということがわかっております。

たばこを用いた試験でございます。こちらも総残留放射能濃度が最終採取されたところで、処理量に応じて若干違うんですけど、36.6～93.7 mg/kg という濃度で検出されております。

たばこは乾燥されますので、濃度からするとちょっと大きい数字。

水稻の試験でございます。こちらは茎葉中から若干検出されているんですけども、水稻体内への吸収は処理 3 週間後で 3.2%、処理 5 週間後で 12.7% ございました。代謝物は主に E などが観察されております。

水稻体内における主要代謝経路はフェニル基に結合したメチル基の水酸化、メチルエステルの加水分解、代謝物の糖との抱合体形成等が考えられました。

続いて、土壌中運命でございます。土壌中半減期は 44.8 日ですとか、43.3 日。池の水を使った場合で 22.8 日ですとか 21.4 日ということで、比較的早く分解していくということが分かれたと思います。

好氣的土壌中運命試験は、湛水土壌中に比べますと、やや長めの半減期になっておりますが、いずれも問題ない範囲かと思っております。

土壌吸着試験が行われておりまして、19 ページの一番下の (5) なんですけれども、メタラキシル M とメタラキシルでございます。いずれも有機炭素含有率によって補正した吸着係数 K_{oc} は低い数字でございます、土壌中への移行が比較的しやすいということが窺えるかと思っております。

水中運命試験でございます。メタラキシル M を用いた試験では、アルカリ側でわずかに分解が進みますが、pH 1~7 では安定ということもわかっています。ここの部分は一部、専門委員の先生から修文をいただいております。

21 ページにまいりまして、メタラキシルを用いた試験では、アルカリ側でやや分解が進むというようなことが窺われます。中性より酸性側、pH 1~7 の温度 20℃ということになりますと、ほぼ分解が進まないということがわかります。

水中光分解試験でございます。メタラキシル M 緩衝液中では安定でございます。自然水中では比較的速やかに分解が進んでいるということがわかりました。メタラキシルについても緩衝液中では安定なんですけれども、メタラキシル M について、自然水中では比較的早く分解がなされるということがわかります。滅菌自然水中では分解しないです。

23 ページの土壌残留試験にまいりますと、表 12 にございますとおり、メタラキシル M、メタラキシルは共に圃場試験では最大残ってもメタラキシル M では 13 日、メタラキシルでも 20 日ということで非常に速やかで、また傾向としては同じような期間で半減しているということがわかっております。

作物残留試験の結果が別紙 3 にございます。メタラキシル M の最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したねぎの 0.20 mg/kg ございました。メタラキシルの最大残留値は最終散布 23 日後に集荷したミョウガの 1.19 mg/kg でした。

一般薬理試験でございます。こちらはメタラキシル M とメタラキシルをほぼ同じ条件で試験を行っておりまして、見られている結果もほぼ同じ影響が見られております。

26 ページ、急性毒性試験でございます。経口投与した SD ラットにおける LD_{50} が雌でやや低いんですけども、それでも 300 より大きいということで、普通物相当の毒性かと思っております。

メタラキシルの原体につきましても、メタラキシル M と比べまして、同レベルの毒性と申し上げてよろしいかと思えます。

代謝物につきまして、メタラキシル M 及びメタラキシルの代謝物を用いて試験が行われておりまして、こちらはいずれも親より強い毒性を持つものはないと申し上げてよろしいかと思えます。

原体混在物についても、いずれも毒性は親よりは弱いという状況でございます。

刺激性等でございますが、28 ページの一番下の方。メタラキシル M に関しましては、眼に対して刺激性が認められております。皮膚感作性、皮膚刺激性はいずれも陰性でした。

29 ページのメタラキシルにつきましては、眼に対して極めて軽度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性がございました。皮膚感作性を有する可能性があるという結果になっております。

亜急性毒性試験でございます。28 日間の亜急性毒性試験がラットで行われておりまして、メタラキシル M とメタラカシルの比較を行っております。ほぼ同じような用量で同じ毒性が観察されていると言ってよろしいかと思えます。

90 日間亜急性毒性試験、メタラキシル M とメタラキシルを用いて、それぞれ行われております。まずメタラキシル M について、薬剤投与の影響も否定できないのでは説明不十分と専門委員より御指摘をいただいております。これはこのメタラキシル M の投与試験で行われました 625 ppm 以上投与群で見られた腩外分泌腺萎縮の頻度増加が見られたことについて、これは自然発生的に見られるので投与に関連しないと言い切ってしまったんですが、若干指摘されてみると言い方が雑だったかなという感じがしております。後ほど修正案を考えたいと思えます。

それ以外では、肝臓の影響ですといったものが観察されております。メタラキシルにつきましては、肝臓の影響、体重増加抑制等が観察されております。

①、②、③とメタラキシルが 3 種類行われておりまして、③の試験は、最高用量 9,380 ppm という高い用量でございまして、こちらでは肝臓への影響に加えて、若干血液にも影響が見られております。

90 日間亜急性毒性試験がメタラキシル M を用いてイヌで行われておりますが、こちらは高用量群で肝臓に影響が見られております。

32 ページにまいりまして、90 日間亜急性神経毒性試験で、メタラキシル M を用いてラットで試験が行われておりますが神経毒性は認められませんでした。

イヌの 6 カ月の試験。こちらは亜急性毒性試験の方に分類をさせていただきました。

1,000 ppm 以上で肝臓に影響が出ております。

メタラキシル M を用いまして、ラットの 28 日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらは皮膚を経由しても肝臓に影響が出ております。

(7) 代謝物 C1 の試験でございます。かなり高い用量でやったときのみ肝比重量の軽度な増加が見られるということでございます。

代謝物 J を用いた試験でございますが、一部死亡動物が出てしまっているんです。病理組織学的所見から検体投与時の挿管によるものと考えられたということで、先生から「誤嚥ですか」と書いてあるんですが、確認できておりません。すみません。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。(1) イヌを用いた 2 年間の慢性毒性試験でございます。こちらはメタラキシルを用いた試験です。最高用量は 80 mg/kg 体重/日投与群では肝臓に軽度の局所性炎症反応が見られているということですが、いずれも有意な増加ではなかったということです。

表 20 を御覧いただきますと、肝臓と合わせて血液系に影響が出ているんですけれども、貧血を示唆する所見は急性暴露とは関連性がなく、長期暴露法にのみ観察された所見であるということで書いております。

(2) ラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらは 250 ppm 以上で肝臓に影響が出ておりますが、発がん性は認められませんでした。

続いて、マウスを用いた 2 年間の発がん性試験でございます。最高用量で体重増加抑制が認められましたが、腫瘍性病変の増加がなかったということで、発がん性は認められなかったとしております。

「12. 生殖発生毒性試験」でございます。(1) 3 世代繁殖試験でございます。こちらも高用量側で体重増加抑制が一部認められたんですけれども、F₂ 世代で認められなかった。再現性がなかったということで、検体投与の影響でないと考えられました。兎動物では検体投与の影響は認められませんでした。

ラットを用いた発生毒性試験①はメタラキシル M に関してでございます。胎児のところの書きぶりなんですけれども、「検体投与に関連した所見は認められなかった」とした後、「全身浮腫、口蓋裂、内臓異常、骨格異常（骨格分節の融合、非対称、第 5 中手骨化等）、骨化不全または未骨化等が散見されたが、これらは関連する変化、用量相関性、胎児重量への影響等がないことから、偶発的な変化と考えられた」としているんですけれども、先ほど座長と打ち合わせをしながら読んでみると、あまりうまい説明ではないなという気がしているので、またここは考えさせていただければと思います。

36 ページにまいりまして、②メタラキシルの試験でございます。胎児では検体投与の影響が認められておりません。

③の試験は、今度は用量を上げて追加試験を行っております。250 mg 以上投与群の胎児で骨化遅延を示す胎児数の増加が認められました。ですが、催奇形性は認められませんでした。奇形に類するような毒性所見は増加いたしませんでしたので、催奇形性は認められなかったとしております。

ウサギを用いた試験でございます。メタラキシルを用いて行われておりまして、胎児では骨格変異、内臓異常が数例認められましたが、いずれも自然発生的なものと考えられました。催奇形性は認められなかったとしております。

今度は最高用量を 300 mg/kg 体重/日まで上げて試験が行われておりますが、胎児では種

々の奇形が認められたんですけれども、対照群と比べて統計学的な有意差がなかったので、催奇形性は認められなかったとしております。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。表 21 を御覧いただきますと、メタラキシル M 原体を用いて、標準的なバッテリーで遺伝毒性試験が行われておりまして、いずれも陰性でございました。メタラキシル原体につきましても、*in vitro*、*in vivo*を含めて、すべて陰性でございました。いずれも遺伝毒性はないものと考えられました。

39 ページにまいりますと、代謝物についての遺伝毒性試験が行われているんですが、いずれも陰性でございます。原体混在物についてもすべて陰性でございました。

その他の試験といたしましては、41 ページの「14. その他の試験」以降に書いてあります。

「(1) ラットの肝臓における酵素誘導試験 (メタラキシル)」が行われております。

(2) で、*in vitro*での肝細胞に毒性が及ぶかどうかという試験が行われております。

「(3) ラットの心臓に対する影響 (*in vivo*)」が行われておりまして、さまざまなものと合わせて投与を行って、ラットの心臓に対する影響を見ているんですが、メタラキシル単独投与のとき、①では用量相関的に心拍数が減少するという影響が見られました。メタラキシル投与によって生じる心拍数減少は、フェントラミン、プラゾシンの前投与によって明らかに軽減されました。ただ、ヨヒンビン前投与では軽減されなかったということでございます。

「(4) ラットの心臓に対する影響 (*in vitro*)」ですが、モノアミノオキシダーゼ活性が用量相関的に阻害されるということが観察されております。

以上を踏まえまして「III. 食品健康影響評価」でございます。作物中の主な代謝物は親化合物以外に C、E、E の抱合体といったようなものが観察されております。

主な毒性でございます。主に肝臓に認められました。

メタラキシルとメタラキシル M の読み替えなんですけれども、各種試験の結果、長期毒性試験についてはメタラキシルの試験で読み替えることができるだろうと結論をいただいております。

植物体内運命試験において、代謝物 E が 10% 以上認められたんですけれども、これは動物体内運命試験で認められること。また、親化合物よりも毒性が低いということから、暴露評価対象化合物に含めないことといたしました。

以上を踏まえまして、メタラキシル及びメフェノキサムの暴露評価対象化合物は親化合物のみと設定をいたしまして、ADI の設定根拠でございますが、表 26 のうち一番低い NOAEL がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められました雄の 1.9 mg/kg 体重/日でございますので、これに安全係数 100 を考慮いたしまして、0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量ということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。けっこういろいろ確認しないといけないことがあるのかなと思っています。最初からやっていきますが、まず名称のメフェノキサム、メタラキシル M はもう仕方ないですね。表紙とか公文書に関しては、厚生労働省がメフェノキサムを使っていますから、それを使うしかない。ただし、評価書の中では全部メタラキシル M という形で統一しましょうという話になっているようです。

代謝関係で特に問題になるようなところはございますでしょうか。動物代謝と植物代謝なんですけど、なさそうですか。私は 1 つだけ、たばこで植物代謝をやっているのはすごく違和感があったんですけども、食品健康影響評価の話でたばこというのは、どういふふうに扱われるんですか。これは別に大きな問題になるわけではないんですけども、食べるわけではないですね。

○ 都築課長補佐

植物代謝でたばこというのは確かにあまり多くはないですね。ただ、実験しやすい作物ですし、世界的に見てマイナークロップというわけでもございませんので、データとして付いている分には参考になるかと思しますので、評価書に記載しておくのはよろしいかと思えます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。そういうことだそうでございます。

環境中運命とか作物残留に関しても問題はないだろうと思しますので、上路先生と事務局のやり取りでほとんど解決されているんだろうと思えます。特に御異存はございませんね。

毒性の方に移りたいと思えます。29 ページの亜急性毒性の表 18 にメタラキシルについての肝臓の絶対重量及び比重量の増加とか、そこら辺が削除されているんですが、これは吉田先生ですか。

○ 吉田専門委員

絶対重量は有意差なしというので、まず「絶対」は書く必要はなかったですし、ここで特に肝のマーカーが動いていないので削除しました。

○ 鈴木座長

消してしまっているのではないかということですね。よろしゅうございますね。

その次は 30 ページのところ、(1) の「①メタラキシル M」のところの 2 段落目の腓外分泌腺萎縮の問題なんですけれども、薬剤投与の影響も否定できないのではないかという意見が出されてきておまして、これは確かにそういうところもあるかなと。前に腓臓の外分泌部が肥大するという剤がありまして、これはトリプシンの阻害というところがはっきりしていたものですから薬物の影響としたんですが、これは萎縮ですし、一応座長に預らせていただいて、これが薬物によって起こったのかどうか。

恐らく NOAEL の設定には関係がないので、一応確認をしよう。自然発生的だと言っているんだったら、恐らくバックグラウンドデータがあればね。それを見て判断させてもら

って、そういうのが出てこなければ、ここはもう少し薬物投与の影響も考えられるようなことを含みおいた表現にさせてもらおうと。そういう形で扱わせてもらってよろしゅうございましょうか。そうすると、ここは1つ済みました。

32 ページで、イヌの6カ月の試験を従来慢性毒性と扱っていたんですけども、これは委員長からの指摘がありまして、やはり時間も短いし、イヌでもあるし、亜急性だろうということで、今後変えることにいたします。

○ 西川専門委員

用語の定義ではどうなのでしょう。6カ月だと通常慢性に入れるのが普通だと思います。

○ 都築課長補佐

食品安全委員会が出している用語集では、6カ月以上の試験については慢性毒性試験という定義をさせていただいております。前回そのこともございまして、6カ月以上を慢性毒性試験に入れておりましたら、イヌにとって6カ月というのは生涯に比べて短いので、イヌについては変えてもいいのではないかと。それは用語集の修正も含めて対応しようということになりました。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

私もその方が合理的であろうと思っています。

その次が33ページ。これは(7)の試験の一番最後で、軽度の肝細胞肥大について、28日間の回復期間中に可逆的な変化であったと事実だけにして、「肝臓への影響には毒性学的意義はないと考えられた」という解釈を削除しようということなんですが、これはどうなりましたか。事実関係にとどめたいということですね。

○ 吉田専門委員

事実関係だけだと思います。

○ 鈴木座長

恐らく軽度の肝細胞肥大なので、回復したということであれば、毒性所見ととらなくてもいいのではないかとという意味合いも前の表現ではしていたんだと思いますが、あまりそういう解釈はせずに、事実関係だけにとどめる。これでよろしゅうございますか。同意が得られたようなので、前に進みます。

(8)で死亡動物が出ている。200 mg/kg 体重/日。ラット、代謝物Jの実験です。これは強制経口でやっているんですけども「検体投与時の挿管によるものと考えられた」という話なんですが、これは事務局で尋ねていただいたんですか。

○ 都築課長補佐

聞いていません。

○ 鈴木座長

死んでしまったというからには、勿論気管内に入ってしまったか、あるいはもっと強烈なことで、食道を突き破って、胸腔内に投与したとか腹腔内に入れるとか、そういうことがまれにはあるんですけれども、普通は熟練者がやると起きませんけれども、一体なんなのということなんですけれども、これは誤嚥かそれとも何のことかという話を尋ねますか。やんわり書いておいていいと思うんですけれども、気になりますでしょうか。

○ 西川専門委員

これは低い用量での死亡例ですし、訊くまでもないかなと思います。

○ 鈴木座長

事故ですよ。挿管によるものと書くこと事態が変ですね。事故による死亡であった。事故の方がまだいいですかね。投与ミスとかとどちらがいいんだろう。

○ 吉田専門委員

投与ミスなら、書く必要はない。

○ 鈴木座長

よくわからないな。検討させていただいていいですか。何かいい知恵があれば。事故的なアクシデンタルですというのがわかる形にさせてもらえればと思っていますけれども、それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

ありがとうございました。慢性毒性/発がん性併合試験のところでは、特に問題となるような表現はないような気もするんですが、先生方、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

ADI 設定の根拠となる試験である 2 年間の慢性毒性発がん性併合試験ですが、250 ppm 以上の雄で肝比重量の増加がある。つまり今までの判定ですと、これはとらないことになり、一番低い NOAEL がこの所見に基づいてなされているので、雄については 1 段階上の用量をとらないといけないことになって、ADI の根拠とする NOAEL は雌の 2.2 mg/kg 体重/日になるのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

これは書きぶりも変えなければいけないんですね。250 ppm の雄のところは変えないといけない。1 段階上に上がるわけですね。これは基本的には肝臓の絶対重量と比重量が増加していれば、とりあえず毒性ととるけれどという、その合意からすると片方だけなので、悪影響とはとらないということですね。雌の方は体の変化がともなっているんで、これでよいということになります。

○ 都築課長補佐

雄の NOAEL が 9.4 mg/kg 体重/日、雌の 2.2 mg/kg 体重/日が一番小さい数字になります。

○ 鈴木座長

確認させて下さい。全体の中で比較したときに、この雌の 2.2 mg/kg 体重/日というのは一番低いことは低いんですね。その辺のところでは修正をさせていただきます。

発がん性はないという点については問題ないですね。この点については先の方に進みますが、よろしいですね。

35 ページの発生毒性試験①のメタラキシル M のところなんですけれども、これはどうも変だと、外表奇形、内臓骨格異常、そのほか小さい奇形ですね。骨化不全、未骨化等。「これらは」以降の話が非常にわけがわからない形になっているので、これはもう一度検討させていただきたいと思います。

結論的には、これらの異常が誘発されたものではない。催奇形性がありませんという点については変わりませんが、表現あまりにも拙い。

○ 吉田専門委員

用量相関性のない変化は、もともと書く必要がないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

今、結構幾つかこの発生毒性に関しては、いろいろなコメントが来ておまして、それらについての対応もとらなければならないところがあって、比較的丁寧に書きましょうという話になっているので、結構ややこしいんです。

いずれにしても、見られた変化の中で、変異とか奇形に関する問題については、一応書いた上で、そのことがなぜ薬物によって誘発されたのではないかという理由も付けて、催奇形性はなかったというような形での記載を望まれているものですから。

○ 吉田専門委員

用量相関性がないものも書いてあるんです。

○ 都築課長補佐

用量相関性がないとか、統計的な有意差がないものについては、さすがにこだわる人はいないです。大丈夫だと思います。

○ 鈴木座長

私はそれもこだわっているのではないかと思って、ここまで書きましようかと思っていただんですけども、もう少し簡単に言って、いろいろな奇形や変異が散見されたけれども、有意差もなくということであれば、それらは誘発ではなかったという形で、もっと簡単に書けますね。それでいいんですか。

○ 都築課長補佐

大丈夫だと思います。

○ 西川専門委員

その方がすっきりしていると思います。

○ 鈴木座長

私らにとってはすっきりしていないことではないんですけれども、ちょっとごたごたしていることは、ごたごたしています。今のような説明もあって、用量相関性がない、有意差がない。それらについては、もともと薬物を由来するものではないというのは明瞭ですから、記述としては書かない方向でいきましょう。

そうすると、ここももう一度見直して、何を取り上げるかについて修文させていただこうと思います。

36 ページの③の追加試験のところ、これも修文が要るのかなと思っているところが 3 パラグラフ目にあります。特にこれは試験をやっている人にとってはわかるんですけれども、この文章をそのまま読みますとおかしい。内臓検査において 400 mg/kg 体重/日投与群で全身浮腫が 1 例認められたがというので、これは内臓を検査する試験のときに全身浮腫が 1 例あったということにして、内臓奇形として全身浮腫があったわけではないので、この辺のところも含めて書き換えさせていただきますが、これもたった 1 例ですし、明らかに薬物誘発とは思われない話なので、この辺についても表現を変えさせていただこうと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。念のために確認いたしますと、37 ページのメタラキシルのウサギの追加試験のところ、2 段落目、胎児では種々の奇形が認められたが、対照群にも認められており、その発生率に統計学的有意差は認められなかった。また、変異骨化遅延及びその他の検査項目においても有意差は認められなかった。大体この形にさせてもらおうかと思うんですけれども、それでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、ほとんど済んだのかな。

その他の試験のところ、私が不得意なところが幾つかあって、ラットの心臓に対する影響のところ、長尾先生、この辺の薬理的な話のところ、例えばクロニジンとかフェントルアミンとか使って影響が消えるか消えないかを見ていて、もうちょっと最終的にこのメタラキシルの心臓に対する毒性作用が何を介しての話だというのがわかるんだったら、書いておいてあげた方が親切かなと思っているんですが、私はこの辺りがよくわからなかったもので、難しければ、これは別にこのままでも構わないと思うんですけれども。

○ 長尾委員

これは非常にクラシカルなので、かえってわかりにくいですね。

○ 鈴木座長

とりあえず、このままにとどめるくらいでしようがないですね。

○ 長尾委員

そうして下さい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。同じくモノアミノオキシダーゼの阻害のところも、これはこの剤が代謝のところで何か影響しているんだとすると、何となく心臓に対する影響からすると、ちょっと矛盾するのかなと思ったりもするんですが、あまりにも素人考えなのであれなんです、これも特によろしゅうございますか。

○ 長尾委員

一部入れるのは難しいし、このままでいいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。一応終わりました。その設定の根拠になっているラット2年間の慢毒/発がん試験の雄のNOAELをとっていたんですが、雄ではなくて雌の方の2.2 mg/kg 体重/日が一番低いNOAELということになりますので、安全係数を100として、0.022 mg/kg 体重/日をADIとして、親委員会の方に上げさせていただこうと思います。

幾つか修正しなくてはならない点がございますので、事務局と基本的には座長の話で扱わせていただこうと思いますが、よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、資料8の話ですね。「『暫定基準が設定されて農薬等の食品健康影響評価の実施手順』に基づく報告について」、事務局の方からお願いいたします。

○ 高畑係長

資料8を御覧下さい。こちらはポジティブリスト制度の導入に伴いまして設定されました暫定基準値の剤につきまして、食品安全委員会でADIを決めたものについて、厚生労働省の方で各食品の残留基準値を決定するものです。

暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順というもので、厚生労働省から食品安全委員会の方へ、推定摂取量等について報告を行うということになっております。その報告が6月から11月までに受けた分を今回報告させていただきたいと思っております。今回報告させていただきます9剤は、いずれも10月に報告があったものでございます。

9剤なんですけれども、そのうちの2つ目のジクロロミドにつきましては、表の下の欄外に記載があるんですが、こちらは残留基準値を設定しないため試算は行っていないと書かれております。ジクロロミドにつきましては、ポジティブリスト制度に伴う暫定基準を定めたときに、海外の基準、米国の基準を基に暫定基準を設定した経緯があるんですけれども、米国の基準が期限付きの基準ということになっておりまして、この12月末にその基準が失効するというに伴いまして、日本国内でも残留基準を設定しないということになったということです。

ジクロロミドにつきましては、基準値がなくなるということで、その試算も行っていないということになります。

その他の 8 剤につきましては、別紙の方に計算が示されておりまして、各剤の食品群とその基準値に基づきまして、その TMDI 試算と EDI 試算を併せてしております。

まず TMDI 試算というものをすべての剤で行っておりまして、こちらは理論最大 1 日摂取量ということで、各残留基準値いっぱい農薬が残っていた場合に、どれくらいの摂取量になるかを計算したものでございます。こちらが ADI の 80% を超えていなければ問題ないだろうということなんですけれども、今回はブプロフェジン、アミトラズ、シロマジンの 3 つにつきましては 80% 超えてしまっているということで、より精度の高い EDI 試算を追加で行っております。

EDI 試算につきましては、TMDI 試算では残留基準値いっぱいだったものを作物残留試験の結果を用いるということで、より現実に近い試算ということになるかと思えます。

それを行いますと、ブプロフェジン、アミトラズ、シロマジンのいずれにおきましても、ADI の占有率 80% を超えないということで、いずれも問題ないであろうということで、厚生労働省の方から報告を受けているものでございます。

こちらの報告につきまして、何か問題がありましたら、厚生労働省の方に意見を言うことができるということになっておりますので、よろしく願いいたします。

御説明は以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。エチプロールのところを飛ばしてしまったみたいなんだけれども、幼少児の TMDI が 100% を超えている。

○ 高畑係長

失礼いたしました。エチプロールも含めまして 4 剤です。

○ 鈴木座長

ということでございますが、何か御質問、御意見等はございましたら、どうぞ。

よろしいですか。厚生労働省からの報告を受け取りました。きちんと ADI の範囲内に収まっているようでございますということで、了解しましたという話になるんですね。

それでは、次の議題。資料 9 に入りたいと思います。都築さん、よろしく願いします。

○ 都築課長補佐

御説明させていただきます。農薬、動物用医薬品、飼料添加物の安全評価基準（事務局素案）（仮称）でございます。これは昨年 12 月になるんですけれども、事務局の方から評価ガイドラインを作成すべく準備を進めさせていただきますと。ついでには化学物質系の農薬と動物用医薬品と飼料添加物で共通して書ける項目については、なるべく表記をそろえるような形で事務局の案を考えさせて下さいということをお願いして、ずっと作業をさせていただいておりました。

このたび事務局の素案ができましたので、ここにお示しをさせていただきます。このものの位置づけなんですけれども、あくまで事務局の素案でございますので、これから農薬

の評価を行う上で必要なものを先生方に相談しながら肉づけをしていきたいと思っております。

その際、当初、農薬、動物用医薬品、飼料添加物で表記をそろえるべく始めたんですけれども、どうしてもそろえられないところについては、そこはこだわらずに、農薬として使いやすいような評価ガイドラインをつくれたらと考えております。

調整官の方で何か御説明がありましたら。

○ 猿田評価調整官

まず12日の座長会から、この内容について相談させていただきますので、本日は内容の説明はしないで、御了解だけしていただければと思います。

以上でございます。

○ 鈴木座長

要するに評価のためのガイドラインといいますか、参照にするような手順とかいったものを決めるという意味合いですので、今この場でざっと見ていただいて、特に言っておきたいこととかがあればお伺いしますが、急に言われてもなかなか。

今、猿田さんが言われたように、座長会のところでもむことになってはおります。大分時間が経っておりますし、先ほど都築さんも言っていたんですけれども、なるべく骨格的なものを定める形にして、こういう形でやっていますというのを示して、細かい点についてはアセチルコリンエステラーゼ阻害のときにやったように、ガイダンスドキュメントなどで対応していく方が実用的かなということを個人としては考えているんですが、そういうことでよろしゅうございましょうか。

そうであれば、この件は了承されたということで、とりあえず本日用意された議題は全部終わったような気がするんですが、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。今後の幹事会の開催予定でございます。次回は年明け1月21日、2月24日、3月30日を予定しております。

幹事会以外の各部会の開催予定でございますけれども、本年中の開催は今週金曜日12月12日の第18回確認評価第二部会、12月17日の第24回確認評価第一部会、12月22日の第16回総合評価第二部会を予定しております。

なお、これらの部会とは別に、来週16日に生殖発生毒性の先生方に集まっていただいて、打ち合わせをすることを予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。先ほど紹介があったように、12日の午前中に座長会が開かれます。

ほかございますでしょうか。なければ、本日の会議は終了させていただこうと思います。どうもありがとうございました。