

食品安全委員会 農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 25 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 8 月 12 日（金） 13:30～15:43

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（エトフェンプロックス）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、今井田専門委員、大谷専門委員、玉井専門委員、

津田（修）専門委員、根本専門委員、山手専門委員、與語専門委員

（他部会からの出席専門委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員会委員）

野村委員

（事務局）

大谷事務局次長、前田評価調整官、山下評価専門官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官

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 エトフェンプロックス農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第 25 回「農薬専門調査会 確認評価第二部

会」を開催いたします。

本日は、専門の先生、8名に出席していただいております。布柴先生にはご欠席の連絡をいただいております。

また、食品安全委員会から1名、野村先生が出席されております。

ここで、食品安全委員会の事務局の人事異動について簡単に御報告いたします。

食品安全委員会につきましては、6月30日付けで本間委員が任期満了につき、退任されました。後任といたしまして、7月1日付けで村田委員が任命されております。

また、同日付けで小泉委員が委員長に就任されております。

7月9日付けで見上委員が委員長代理に指名されております。

事務局内ですが、7月24日付けで猿田評価調整官が異動され、後任といたしまして、前田評価調整官が着任しております。

○ 前田評価調整官

前田でございます。

○ 佐藤課長補佐

また、8月1日付けで山下評価専門官が着任しております。

○ 山下評価専門官

山下でございます。FAMIC（独立行政法人農林水産消費安全技術センター）から8月1日付けでこちらに来ることになりました。これから手探りの状態ですけれども、よろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

ありがとうございました。では、以後の進行を柳井座長、よろしくお願いいたします。

○ 柳井座長

皆さん、お忙しいところお集まりくださいまして、どうも申し訳ありません。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、「農薬エトフェンプロックスの食品健康影響評価について」でございます。

本日御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、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。

開催通知で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、非公開で行います。今回がこの剤につきましては、2回目ということなのですが、失礼しました、まず、資料確認をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

では、お手元の資料を２種類お願いいたします。分厚い方ですが、今日審議する評価書（案）が入っています資料です。

最初が議事次第、次に座席表、専門委員の名簿と続きます。

審議状況一覧が資料１でリストになっております。

資料２がエトフェンプロックスの農薬評価書（案）でございます。

もう一種類クリップでとめている方が参考１～４までございます。１～３までは暴露評価対象化合物の考え方に関する専門の先生方の意見です。

参考資料４が平成２１年７月２１日付けの資料となっております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。よろしいですか。

それでは、ただいまから農薬エトフェンプロックスの食品健康影響評価について審議を開始いたします。

今までの経緯につきまして、事務局より説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、エトフェンプロックスにつきまして、経緯を説明いたします。

先ほど柳井座長の方から今日で２回目の審議というお話がございましたが、その状況を説明いたします。

本剤につきましては、昨年の３月２日の第２１回当部会で審議され、幹事会の審議まで進んでおりましたが、未提出データとして試験が、実は１７本あったということがわかっております。

これらについては、３月２日の部会、また７月の幹事会では審議されていない状況となっております。

未提出データというのは、この部会では全く説明しておりませんので、参考資料の４をお願いいたします。

参考資料の４、これは７月２１日に行なわれました幹事会で説明した資料になります。簡単に申し上げますと、第２版以降の審議剤において、新たな化学的知見、試験成績が提出された場合の取扱いについてというまとめ紙でございます。

昨年のかかなり前になるかと思いますが、試験成績が提出されていない剤が１剤ございまして、それを受けまして、そういうことがないようにという通知を別添１の形で出してお

ります。これが 2 枚目です。

その後、各社農薬のメーカーさんですが、そちらの方で調査していただいたところ、相当量、食品安全委員会に提出されていない新たな科学的知見があるということがわかっております。

この提出されていないデータ、未提出データなんですけど、主に海外のリスク評価機関、EPA ですか、EFSA に提出するために各メーカーさんが用意された資料というのが、かなり多いものです。

食品安全委員会において、既に終了した評価に影響するものはほとんどないと思われますが、このような未提出データのうち、長期毒性試験、神経毒性試験といったようなものについては、新たな科学的知見として提出していただくことが適当と考えております。

何をどのようなデータを食品安全委員会に追加として提出していただくかについての基準につきましては、農薬登録申請を所管しております農林水産省で現在作成中と聞いております。

このようなデータがあった場合の進め方なんですけど、真ん中以降、今後の進め方についてまとめてございます。

これらの経緯から第 2 版以降の審議剤において、追加の試験成績未提出データの提出される剤が出てくることが予想されます。ADI の変更を伴う場合、そういった追加成績が提出された場合を除いては、幹事会で審議をお願いと思っております。

ただし、幹事会で検討した結果、やはり部会での審議が必要と判断された場合には、幹事会が指名する部会において未提出データの内容につきまして審議をすることとしたいと思っております。

エトフェンプロックスにつきましては、7 月 21 日付けの幹事会で審議が終わっておりますが、その後、未提出データがやはり 17 本あったということがございます。それを受けて評価書（案）を再度つくり直しまして、鈴木座長の御判断に基づきまして、この部会でもう一度その部分を審議ということを決めて、今日の会議を開催する運びになった次第でございます。

座長、長くなりましたが、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、事務局の方から改定されました評価書（案）につきまして、順次説明をお願いしたいと思います。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 に基づきまして説明させていただきます。

経緯の方は、今、佐藤の方から説明させていただきましたので、剤の概要の方、8 ページの方から説明いたします。

構造式は、ここに示したとおり、合成ピレスロイド系の殺菌剤でございます。我が国の登録は、1987 年初回登録でございまして、海外では米国、フランス、EU ですとか、韓国等で登録が取得されているという状況でございます。

今回、先ほどの説明にもありましたとおり、魚介類と畜産物の残留基準の設定について厚生労働省から諮問がなされているものでございます。

既に御審議をいただいておりますので、今回、先生からコメントをいただいた部分と追加データの部分の説明をいたします。

説明に当たって、ちょっと見ておいていただきたところが、9 ページの安全性に係る試験の概要でございますが、代謝試験に用いられている標識化合物としましては、この表中に示しました親化合物が 3 種類、それとそれぞれその混合物がありますので、合計 5 種類の親化合物の標識体と、それから代謝物Ⅳを用いた標識体が試験に用いられております。

そうしますと、具体的な中身の部分ですけれども、まず、11 ページでございます。與語先生からコメントを、これはラットの代謝試験になりますが、いただいております。

ここにラットの乳汁中の主要成分が親化合物であったことを明記しておくべきですという御指摘を受けましたので、53 行目以降、追加をさせていただきます。

同じく 11 ページの一番下のボックスになりますけれども、與語先生に代謝経路の推定が、ここでだけしているということについてのコメントをいただいております。

続きまして、12 ページでございます。これは代謝物の同定・定量の結果を受けまして、與語先生からここに記載があるような推定代謝経路があるという可能性をコメントいただいております。

続きまして、13 ページでございます。⑤のラットの乳汁移行試験でございますが、玉井先生からコメントをいただいております。

本文中、10 行目のところ、 $47.9 \mu\text{g/kg}$ は非常に値が大きいということで、グラムの単位をお尋ねいただいているんですけれども、申請者の方に確認しましたところ、胃の内容物当たりのグラムということで、通常の表記とは違うような形での表記となっているようでした。

13 ページ、15 行目からラットの代謝試験、2 つ目の試験が今回追加されて出てきた試験

でございます。1 本目の試験は SD でやっけていまして、こちらは Wistar ラットを使っけております。

標識体としまして、①の方では、プロピル基とベンジル基を 1 対 1 で混合したものを使っけておりますが、こちらはベンジル基標識のみの化合物を投与しております。

実際の結果でございますが、分布、脂肪、肝臓に多く認められている点ですとか、あと主要代謝物がⅢ、Ⅱであるという点は、1 本目の試験と違いが無いようでございます。

それよりも少し代謝物を細かく見ておりますので、その他の代謝物としまして、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅻといったものが同定されております。

排泄経路糞中というのも 1 本目の試験と同様でございます。

続まして、イヌの試験の吸収率について、玉井先生から 14 ページの一番下のところから、次のページにかけてコメントをいただきました。

これは、もともと JMPR の資料を基に書いた体内吸収率 14～51%であったという文言なんですけれども、JMPR の方には、これ以上の記載がなかったので、一応、申請者の方に吸収率の出し方の方法が推定できますかということで、コメントをしましたところ、一応、報告書等からこういう計算式であるでしょうということで回答いただいて、それぞれ (1) (2) という計算、特に推定でございましたので、評価書の方は特に反映させていただいていない状況でございます。

続まして 16 ページでございます。イヌの代謝物同定・定量に関しまして、與語先生にラットと同じくここだけ代謝経路を想定しているのはなぜかというコメントをいただいております。

16 ページの下の方になりますが、ラットとマウスを比較して実施した動物体内運命試験に関して、與語先生の方から「代謝物Ⅳ、Ⅴを経由した経路がラット、マウスでも想定できるのではないか」というコメントをいただいております。

17 ページ (5) のウシの試験でございます。これは従前の評価書の方には、ウシの乳汁移行試験の部分だけが提出されておまして、作物残留試験の後ろに書いていたんですが、今回、筋肉ですとか、内臓の分布を見た試験が追加されましたので、通常の並びどおり、動物代謝の並びの方に移動しております。その点について、津田先生の方から御指摘を受けまして移動をいたしました。

試験の結果でございますが、今後の議論の参考になるかと思っておりますので、乳汁移行試験のところに少し補足をさせていただきたいと思っております。

15 行目から書いてあります乳汁移行試験の投与量が、10、30、1,000 mg/個体というこ

とで投与量が設定されているんですけれども、農水のテストガイドラインでは、乳汁移行試験をする際に、どのぐらいの投与量でやるかということの規定がありまして、乳牛に 1 日 2 kg の稲わらを与えるという推定で、その安全率 2 倍を取った値を目安として投与しなさいという規定がございます。

エトフェンプロックスの稲わらの残留量なんですけれども、後ろの方の別紙 3 のところに作物残留試験をお示ししてございますが、エトフェンプロックスの稲わらの最大残留量が 7.2 ppm というのが、見ていくと最大値でございました。それなので、先ほどの 2 kg という想定をしますと、14.4 mg が稲わらから摂取される推定量でございまして、その 2 倍、28.8 mg 程度がガイドラインに沿った投与量ということでございますので、およそ中間用量の 30 mg ぐらいのところがガイドラインで定められている量と推定ができるかと思っています。

そういった量で投与しまして、乳汁中の方は 10、30 mg ですと、ほとんど出てこないという結果でございました。

肉の方でございまして、10、30 mg の投与であっても脂肪中等に残留が認められているという結果でございました。

続きまして、18 ページ (5) のヤギの試験でございます。こちらも今回追加された試験でございます。

ヤギに投与しまして、臓器と乳汁中、それから尿糞中の排泄を見ております。

結果は、表 8 に示したとおりでございます。與語先生からコメントをいただきまして、反すう動物についても代謝物Ⅳの蓄積は低いということ。

それから、代謝物Ⅷ、Ⅸの検出からヤギでも代謝物Ⅳというのができているということがコメントされております。

ここで代謝物Ⅳが大分ターゲットで、いろいろコメントされているんですけれども、代謝物Ⅳが植物中の主要代謝物でございまして、最終的に暴露評価対象化合物として親化合物と代謝物Ⅳを加えるかどうかというのが、恐らく本日議論をしていただくメインの事項になるかと思しますので、與語先生に事前に見ていただきまして、いろいろそういった観点からのコメントを事前にいただいているという次第でございます。

18 ページの (7) のニワトリの試験も、今回新たに追加された試験でございます。代謝物としましては、Ⅲ、Ⅹ、Ⅶ、Ⅸといったものが検出されております。

それから、それぞれの組織中には、表 9 に示したような残留が認められました。

19 ページ、こちらが今、御説明させていただきました代謝物Ⅳのラットを用いた代謝試

験で追加された試験でございます。

代謝物Ⅳを投与しますと、親化合物と大きく違いますのは、ここの表 10 にありますとおり、主要排泄経路が尿中になるというのが大きな違いでございます。

Ⅳ以降の代謝物としましては、Ⅷ、Ⅻといったものが検出されております。

玉井先生からコメントをいただきましたので、19 ページの 16 行目のところに「代謝物Ⅳが植物における主要代謝物である」という旨を追記させていただきました。

動物代謝まで以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、ここで一区切りいたしまして、順に点検していきたいと思います。

まず、最初に問題となりましたのは、11 ページを御参照ください。

11 ページの 16 行目に與語先生からのコメントがあります。ラットの場合、乳汁移行した放射能の 95% は親化合物であったことを明記するとともに、そのデータを抄録に示すということですが、事務局より修文していただきました。

與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

事務局の修文どおりで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。そして、もう一点は、與語先生、27 行目のところにコメントをいただいております。

イヌだけの代謝経路を、なぜこことイヌだけ代謝経路を想定しているのかということなのですが、これについてももう少しお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しましては、今回、動物における代謝というのが、非常に大きなポイントになると思います。

それに対して、それぞれ代謝試験を幾つかやっているんですが、あるところでは、ただ結果だけ、あるところでは代謝経路推定ということになっていますので、この評価書の中では、私としてはどこかまとめて、例えば代謝経路に関しては、動物は全体としてはこうだと言うとか、例えば反すう動物とラットでどう違うとかがあれば、そういうところとか、どこかでまとめた方がよいのではないかと思います。

○ 柳井座長

そうすると、書き直した方がよろしいということですね。

○ 與語専門委員

表記としては間違いではないんですが、今日、御議論いただいた上で、私は幾つか動物代謝のことをコメントしているんですが、そのコメントも正しくないこともあるでしょうから、そこもすべて含めて議論した上でどうしたらよいかを決めればよいのではないかと思います。

○ 柳井座長

もう少し整理するということですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

わかりました。あと、他にもラットでの御指摘もあるということですから、まとめて後で検討するということです。

引き続きまして、12 ページを御参照ください。代謝物の同定・定量②のところですが、10 行目のところで、與語先生から代謝物Ⅶは代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳを経由した可能性があるというようなことをコメントいただいております。

これについても、ちょっと補足をお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しても、具体的に細かく代謝を、一個一個代謝物を与えて見ているわけではないのでなかなか判断が難しいんですが、ここの結果を見る限り、尿糞中からも代謝物Ⅳが見つかっていて、代謝物ⅪⅡというのが尿糞中に微量に存在したという経緯を考えると、その経路をずっと見ていくと、そういうⅡ、ⅢだけでなくⅣも経由した可能性があるのではないかとここを示させていただきました。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 根本専門委員

代謝物Ⅳというのは、今日のメインの話題なんですけれども、今のデータ、動物におけるデータをずっと見てみますと、代謝物Ⅳを検出したのは、12 ページにおけるこの実験だけなんです。量的にも非常にわずかである。この% TAR にしましてね。本当にこれが実際に検出されたものかどうかというのは非常に疑わしいんです。つまり、CH₂ から CO に直接すぐなっているわけです。そういう経路というのは、私は勉強不足で、動物の代謝が絡んだ経路ではないので、どうしてなるかと、ずっと今日まで疑問だったんですけれども、今

日の参考資料の1を見ますと、植物では酸素を介して光化学反応で生成されると、そういう経路があるというので、そういう経路があるんだったら植物で非常に多く検出されるというのはわかるんですけども、動物ですぐできるという経路というのは、ちょっと考えにくい経路で、ここで代謝物IVが検出されたということですけども、非常にわずかだった。

こんなわずかなものを、果たして信頼すべきデータかというところにちょっと疑問を持ったんです。パーセンテージで見ると、糞中の方が多いと、それで極性が高いので、尿中の方が多く出てくるはずなのに、糞中の方が多く出てきているということ、非常に少量でそれを比較するのもなんですけれども、そういったことから、動物では、私はIVの経路は無いんじゃないかと考えたんですけども。

○ 柳井座長

非常に重要なところで、他の先生方はいかがでしょう。

○ 鈴木調査会座長

今のことに関連して、共通の理解をした方がよいと思うので、抄録の669ページというのを開けていただけますか、これに動物、植物、土壌等における代謝、分解の全部の経路というのが載っています。折込みになっているものです。よろしゅうございますか。

一番上に親化合物のエトフェンブロックスというのがあります。その直下のところに、今のC0になった、ケトン体になったところのIVという化合物があります。ここは一応、動物もこの経路があると表に入っています。

根本先生が言われるように、実際に動物で検出されているのは非常にわずかですし、検出されない場合もありますということで、このところをどう見るかになると思います。

それから、代謝物IVを投与した実験では、更に下の方のXIIとかVIIIとかIXとかVIIというようなところに代謝されていきますから、IVからそういった更に小分子化されていく経路というのは確かにあるというのはわかると思います。

問題は、IVをつくる経路のところがどうなのかというところで、これを経由しないでもXII、VIII、IX、VIIというのは、真ん中のところでちょん切れた形のものからできてくる経路を考えても悪くないのかなと思ったりもするんです。

本当はどうなんでしょう。この全体の考察としては、動物ではIVはできるものの、中間代謝として非常にすばやく反応してしまうので、検出されるのが難しいんだという考察になっているかと思うんですが、素人考えですから、ちょっとわからないんですが。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 根本専門委員

私は、それも一つの可能性だと思うんですけれども、実験そのものは、1匹の実験なんです。それだけこういうふうに書いているものですから、もう少しちゃんとした実験というか、何というか、数をそろえた実験で、その値を出していただければ、何とか考えてもいいかと思ったんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

通常の場合、代謝物の毒性を考えるとときに、代謝物が量が多くないような場合には、親化合物が体の中で代謝されて、その代謝物、あと植物で出てきている代謝物と同じものが動物の代謝でもある場合には、代謝物の毒性も込み込みで試験されたというふうに便宜的に考えることになっているんです。

ですから、IVのところは、特に長期の場合、一応、代謝物IVの話は短期間3か月でしたか、28日でしたか、亜急性毒性までやってあるので、そこまでは毒性試験の成績があるんですけども、長期になると果たしてというところがなかなか難しく、微妙なところがある。その辺のところをちょっと代謝の先生方で議論をしていただいて、できればこう考えるというあれが出てくると判断しやすいという感じがするんです。

○ 柳井座長

與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

根本先生からいい助言をいただいたんですけれども、先ほど言ったように、IV以降の代謝は動物ではあるということだけは共通理解でいいと思いますので、今の時点で、そこだけを共通理解として、次に進めていって、今後、毒性との関係で議論するように、また、その前の代謝も必要なかどうかを、また、後で議論するということではいかがでしょうか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 玉井専門委員

これは、IVがあったとしても、毒性代謝があったとしても、より多く植物中にあると書いてありますので、私はそれがまた入ってくる可能性もあって、吸収率も代謝物のIVの方がいいので、ここで動物代謝物としては問題がないとしても、そちら側で問題になる可能性があるのでは、そっちと併せて考えた方がいいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そのようにいたします。

それでは、引き続きまして、13 ページに移りたいと思います。1 行目のところで、「排泄は尿中よりも胆汁中で高い傾向にあった。」玉井先生の方からの修文でございます。これはよろしいですね。

引き続きまして、ラットの乳汁移行試験でございます。13 行目のところで、玉井先生の方から質問がありまして、得られた濃度 $47.9 \mu\text{g/g}$ はとても高いのではということで、事務局の方から胃内容当たりのグラム数であるという説明でしたが、これでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 玉井専門委員

こういうタイプはあまり見たことがないので、すみませんけれども、胃内容物中の濃度、これははっきり言って何と比べていいかわからないんです。これが多いようにも見えるんですけれども、濃度自身は高いように見えるんですが、例えば血漿中濃度の 10 倍ぐらいあるということになりますので、そういう値はどう考えたらいいか、ちょっと今、私はわからないんですけれども、濃度としては非常に高いのではないかということが言えます。ただ、これが乳汁中に排泄されたものが更に吸収されているわけですから、排泄経路と考えられれば、そこは当然濃度が高くなる可能性があると思うんです。尿中とか胆汁中は高くなりますので、同じように考えるのか、だからこれでいいというのか。

もう一つ、乳汁中移行というのは、この場合ちょっと大事そうに見えるので、この値について安全な量として言っているのかどうかという考察を加えたらいいな気もするし、私も判断を苦しんでいるところなんです。

以上です。

○ 柳井座長

そうしますと、もう少し修文を考えていただくと。

○ 玉井専門委員

もう一点言うと、農薬抄録の 502 ページのところに、乳汁中の排泄についてあるんですけれども、結局、一番下の 502 ページの一番下の表になります。ここで、胃内容物中の濃度が 7 時間後から 31 時間後に $47.9 \mu\text{g/g}$ から $1.7 \mu\text{g/g}$ と非常に早く減っている。減っているのは、これで問題ないと思うんですけれども、早く減っているから、いかにも $47.9 \mu\text{g/g}$ は大丈夫だというふうにとれてしまうので、私の質問は、 $47.9 \mu\text{g/g}$ という絶対値は本当に大丈夫と言っていいんですかということです。減ることは、別にいいんですね。

確かに早く減っているのですが、それは問題ないんですけれども、これだけ高い濃度として検出されたものが問題ないと言えるのかどうか、そういう質問です。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

一応、この評価書（案）の13ページのところの胃内容物というのは、子どものラットの胃内容物ですね。その子どものラットというのを入れておかないと、母親のミルクを通じていったもので、実際上は、ほとんどこの時期ですと、ミルク由来です。ですから、乳汁中の分泌した乳汁がほとんどそのまま胃の中にあって、それが固まっているので、それを取り出して放射能を測ったらこれだけあったということになると思います。ですから、乳汁中に相当出るという話に、逆に言うとなるんです。

この場合、しかもこれはほとんど親化合物だったということです。ですから、微妙だなと思っているんです。よくわからないということがあります。代謝物Ⅳだったら、こういうことがあるかもねと思うんだけど、親化合物は、そんなに吸収されるとも思わないんだけど、だけれども、ミルクにこれだけ出る。これもよくわからないですね。

○ 玉井専門委員

体内動態の特徴としては、脂肪にも行きやすいという印象がありますが、そういうものは乳汁中にも行きやすい可能性があるような気がするんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

そちらの方の関係からかな、なるほど。

○ 玉井専門委員

そういう特徴は、それでいいですけれども、この数値をどう理解していいかというところが、過去にこういうのがあったかどうかわかりませんが、単純に濃度で言えば、非常に高いという印象を受けたということなんです。すみません、あいまいで。

○ 鈴木調査会座長

いや、これは結構高いと思いますよ。47.9 ppmということですね。今の脂肪中の問題というのは、乳腺のところの分布などを見ても、結構高い分布があるので、脂肪もそうだったし、 $\log P_{ow}$ が6というところからすると、親化合物がその形で脂肪に移行するというのは悪くないですね。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 玉井専門委員

例えば 47.9 $\mu\text{g/g}$ 内容物なので、実際にどれくらいの内容物があつたかによって、分泌された量が出ると思うんです。ですから、その量が投与量に対して非常に少なければまだいいんですけれども、その辺の考察が 1 つはできませんか。

○ 鈴木調査会座長

今のミルクカードの量と、子どもの体重ですか、その辺のところの関係を見ておかないと、変に誤解する形になるかもしれないですね。データは無いんですね。

○ 柳井座長

そうしますと、やはりこのままの表現だと誤解を生じる可能性があるということ。

○ 玉井専門委員

ちょっと不安なところがあるので、例えば通常の胃内容物というか、児動物の胃内容物の量がどれくらいで、そうすれば、この濃度から排泄された総量が出ますから、それは非常に投与量としては非常に少ないんですと、普通投与したとすればね、そういう形で説明してもらえば、わかりやすいと思います。

○ 柳井座長

この評価書（案）に盛り込む必要があるということで検討するということですが、よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

データが無いんです。データ要求することになるのか。

○ 高橋評価専門官

報告書にどこまで詳細なデータがあるかわからないんですけれども、胃の内容物当たりのグラムで出ているということは、胃の内容物のトータルがわかると思うので、とりあえずメーカーに確認はしてみようと思います。

○ 鈴木調査会座長

それが出れば、実際に物すごく大量になるわけではないので、通常の 4 日目ぐらいの胎児の胃袋から 1 回に飲んだミルクの量というのは大体推測はつきますからね。

○ 柳井座長

それでは、メーカーに確認して、標準的な数値で結構ですから、それを基にして、もう少し誤解のない表現にするということで、ここは収めさせていただきたいと思います。

そして、同じ 13 ページですが、ラットの②という新しく追加されました試験につきまして、網かけで表現されております。これにつきまして、次の 14 ページの 4 行目のところで

ございます。與語専門委員の方からコメントがありました。これについてもやはり同じく代謝物のⅣを含めたコメントでございますが、ちょっと與語先生、追加をお願いいたします。

○ 與語専門委員

これに関しても、先ほどと同じ考え方でコメントをしておりますので、後でまとめて議論した方がよいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。ありがとうございます。

この追加された試験につきましては、御専門の先生方の方からコメントをいただきたいんですが、よろしいですか、玉井先生、コメントの追加は。

○ 玉井専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。それでは、同じく 14 ページの (3) のイヌについて進めたいと思います。これにつきましては、26 行目のところで玉井先生の方からコメントがあります。数値の根拠が不明ですということですが、これにつきまして、事務局の方で申請者に確認して、15 ページにありますような回答をいただきました。これについても、先ほど事務局の方から概略を説明していただいたんですが、玉井先生の方からこれでいいのか、そしてこれをどういうふうに盛り込めばいいのかということについて御助言いただきたいと思います。

○ 玉井専門委員

確かに JMPR の方にも数値しか書いていないので、非常に難しいと思うんですけども、ここに書いている内容は、一応、合っているかどうかかわからないですけども、こういう根拠ですねとわかりましたので、私はこれで結構です。ですから、このまま残して、このままというのは、元のままで推定されたというので終わればよいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。では、特にたたき台の方は変える必要はないということですね。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 柳井座長

更に、続きまして、16 ページの方を御参照ください。代謝物の同定・定量ということで

すが、與語先生の方から 7 行目のところに、先ほどと同じような趣旨の御質問をいただいております。ラット、これについても後でまとめて審議するということによろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

よろしいです。

○ 柳井座長

同じく 16 ページなんですけど、下の (4) ラット及びマウスの試験に関しましても、與語先生の方から 28 行目ですが、先ほどと同じような趣旨のコメントをいただいております。これもまとめて審議したいと思います。

17 ページに進みたいと思います。

真ん中辺りの (5) ウシに関しましては、追加データが提出されています。23 行目から 32 行目、脂肪とか肉に関してのデータが示されております。そして、乳汁に関しましては、津田先生の方からの御指摘のとおり、ウシということで一括して乳汁移行試験が実施されたということで一括してまとめていただきました。

津田先生、これでよろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 柳井座長

18 ページ目なんですけど、(6) ヤギに関しましても追加データが提出されています。10 行目から 23 行目までです。

そして、これについても與語先生の方から先ほどと同じ趣旨の代謝物の取扱いは一括して行う必要があるという趣旨の御指摘をいただいておりますので、後でまとめて討議したいと思います。

18 ページの 25 行目 (7) ニワトリに関しても新しくデータが提出されております。これに関しましては、與語先生の方から、ニワトリについても代謝物Ⅳを経由した代謝系が存在する可能性を示しているということを御指摘いただいておりますが、これもまた一括して後でまとめて討議したいと思います。

19 ページの 15 行目から (8) ラット代謝物Ⅳの試験が追加されております。これにつきましては、玉井先生の方からコメントをいただいております。なぜ代謝物Ⅳを取り上げたのか、その理由が一言あるとよいと思われましてということなので、事務局の方から簡単に追記していただきました。これについては、よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

はい。

○ 柳井座長

ということで、幾つかの重要な代謝の試験が追加されておりますので、動物代謝につきましては、大きく変わっております。動物代謝を通じて、専門の先生方、何かコメントをいただきたいんですけども、津田先生、よろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

私は、この点は素人ですが、今、お聞きしていますと、エビデンスとしてⅣは無い。だけれども、状況から見て、Ⅳを経由した可能性はあるとのこと。そこで、まずⅣというものが植物の主要な代謝物であって、動物では見られていない。だけれども、Ⅳは急性毒性や90日間の程度であるとか、慢性毒性が無いことから係数を掛けたとしても、ADIに影響を与えない量であるというように低毒性であると記して、なお、このⅣは体内でできた可能性があって、そうであれば親化合物の投与においても、Ⅳが評価された可能性があるということが一言あれば、今の先生方の御議論の部分も全部解決するんじゃないかと思いました。

それから、最初の乳汁の件ですが、非常に複雑なことをやっていますので、要するに、血清中と乳汁を比べて、濃度比較をやるということではないので、乳汁に移行したことだけにとどめていいんじゃないかと思っています。

○ 鈴木調査会座長

非常に今の話は、方法のところからして、実際、あまり細かくは書いていないんですけども、非投与の妊娠雌から産まれた子ども、それはずっと子どもは母親が育てていくわけ。それで、片方で、やはり同じように妊娠した動物に放射性同位元素を加えておいて、最終的にここは14日間投与しておいて、その後、ずっと経時的に見ていくんですけども、放射性同位元素の投与のないものの子どもを放射性同位元素を投与した親動物に付けて、それでミルクを吸わせる。ただ、そのときに、闇雲に吸わせるわけにはいかないので、途中で母親から離して、おなかを空かせた状態で、同位元素を投与したネズミに付けてやると、一気にぱっと飲むでしょう。それで子どもを殺してミルクを測ったというやり方で、経時的にどういうふうになっていったか、502ページの表は、ラットの胃内容物中のとなっているんだけど、実は、そのときのミルク中の濃度を反映していると見えるんです。

ただ、問題は、先ほど玉井先生が言われたように、どれだけの総量としてミルクが出て

くるのかという問題があるので、わからないんです。それだと、やはり津田先生が言われるように、乳汁移行があったぐらいしか、このデータは使えない。このままであればね。

○ 大谷専門委員

1つ質問してよろしいでしょうか。乳汁に濃度が出たと、内容物で濃度を見たら高い濃度だったということは、乳汁からその濃度が移行した。それはそれで結構だと思うんですが、逆に言うと、赤ちゃんのおなかに入るのは、それしかないわけで、水分も含めてね。ですから、そのものの濃度が非常に高いということは、私は看過することのできないものではないかと。

それから、502ページの濃度が急激に下がっていっている、このタイムコースというのは、放射性のそのものが入ったものを飲ませていたお母さんに、非投与の赤ちゃんを付けさせて飲ませて、そこから7時間、31時間何がしというふうにとっていたということですね。

ということは、これも濃度ですから、その濃度が急激に下がっていっているということは、どこに行っているかといったら、赤ちゃんの体内に入っているとしか考えようがないんじゃないか。

○ 鈴木調査会座長

そうではなくて、7時間、31時間、55時間、その時点で授乳させるんです。ですから、新しい子どもを付けてやるんです。

○ 大谷専門委員

どこからどこまでが五十何時間なんでしょうか。私は、ちょっとその理解がよくわかりません。

○ 鈴木調査会座長

終了後の話のことになります。最終投与後の話のことになります。最終投与後のところで、当然放射能レベルが減衰してきます。

○ 大谷専門委員

最終投与後とおっしゃいますのは、十何日間か連続投与したその最終投与後という意味ですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。それまでの間のところは、放射性同位元素ではない普通のものを普通の餌で飼っていた無投与の母親に子どもを付けて哺育させておくわけです。その時間が来たら、無投与の母親から子どもを取って、そこでおっぱいを吸わせる。こういうやり方をしたように

書いてあります。

○ 大谷専門委員

もう一つ、私にはクリアーではないんですが、497 ページに実験方法が書いてございましてけれども、14 日間、妊娠 18 日間出産後 9 日連続経口投与したと、出産後 4 日目から別の母親から産まれた子に付けて、経時的に授乳させたと、その最終投与と、今、先生がおっしゃいましたのが、どこに当たるのかというのが、9 日目まで飲ませていて、4 日目から子どもを付けたという記述と何か合わないような気がするんですけども、どういう実験をやったのかなというのが、特に経時的に下がっていた。下がっていたこと自身は大変結構なことなんですけれども、これが本当に赤ちゃんにいていないのかどうかというのが、私はちょっと気になったものですから、それから胃内容物はほぼ乳汁そのものであろうと、他のものもちょっと入っているかもしれませんが、前の残りとか、胃からの分泌物とか、それはあるかもしれませんが、どちらかというと、薄まっているはずですね。濃くなるわけではないので、ですから、それでもこれだけの高さがあるというのは、乳汁中にこれだけの濃度があって、それが基本的に赤ちゃんのおなかの中に短時間なのかもしれませんが、あるというのはあまりよくないんじゃないかという気がしたものですから。

○ 鈴木調査会座長

良い悪いの判断はまた別のところとするとして、実験上の問題で、先生が言われるように、出産後 4 日からというのと、出産後 9 日までの間の投与というのは、若干よくわからないところは確かにあります。

ただ、問題は、胃内容物を採取して、放射能を測定した場合、胃内容物の取り出し方なんですけれども、恐らくここには書いていないんですが、この子どもを殺して胃を取り出さないと取り出せないと思います。ですから、この時間のところははっきりしません。ある時間帯のところで無投与のところで出てきた子どもを付けて、それでおっぱいを吸わせる。それで、一定時間吸わせた後に子どもを殺して、それで胃内容物を取った。そのところは、恐らくそんなに違ってないだろう。

ですから、内容物の経過のところとか、その辺りのところがわからないので、これは方法をきちんと見せてくれという話をして検討しないといけないんだと思います。

先走った話をすれば、その辺りのところは、いろいろわからない、複雑な様相を呈しているのではという津田先生の表現がまさしく当たっていると思うんですけども、乳汁移行はあったぐらいしか言えない。

最初に言ったやばいという話のところは、これは玉井先生の方の問題とも絡むんですけ

れども、どれだけの総量が入っているのかということと、それから子どもの体重がどれだけだったかということとの関連で、実際に体重辺りなんぼという形の投与量になっていくんだろうと思います。

それから、先生の言われている濃度の減衰と、子どものところで吸収されたのではないかという話のところは、先生の感覚だとどうのことですか、飲ませてから後に。

○ 大谷専門委員

今の御説明でわかりました。減衰に関しては、母親の側が投与されてから一定の時間を経て、それで乳汁に移行する量が減っているんだろうということは理解いたしました。

ですので、問題は、7時間のところの 47.9 というのが、どういうものなのか、これは血清中の濃度の 10 倍以上という高い濃度であるとする、これに児に対する悪影響といえますか、児は要するに乳汁しか飲まないわけですから、水分も栄養も含めて、そこは厳密に評価しないとイケないんじゃないかということです。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、この実験は、30 mg/kg でやられている強制経口です。哺育試験、繁殖毒性のところの問題と併せて見るしかないのかなという感じがしますが、繁殖試験のところ、40 ページになりますけれども、後でまたやるんですが、濃度設定としては 100、700 及び 4,900 ppm で、大体 100 ppm レベルで約 8 mg ぐらい。それから 700 ppm レベルで 50 mg ぐらいという形になりますから、700 ppm より低い用量でやっていた形のことになるのかなと。

そのときに乳汁移行量というのが、大体これぐらいの感じだと、それで 700 ppm のところでどんな感じの影響が出ていますという形と比較をするということになるのかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

それで結構だと思います。

○ 柳井座長

他に御意見は無いでしょうか。なければ、20 ページの植物体内運命試験以降の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、20 ページ、2 番の植物体内運命試験でございます。

まず、與語先生からコメントをいただいております、「植物における代謝経路を想定すべきである」というコメントをいただいております。

抄録の方を見ますと、経路として図があるんですけども、なかなか事務局の方でそれ
を起こし切れなくて、書いてくれているメーカーと、書いていないメーカーがあって、う
ちの方も書き切れていないところがあるので、場合によってはメーカーに書いてもらうか、
先生のお力をお借りするか、どちらかで追記を考えたいと思います。

それから、20 ページの下でございしますが、同じく與語先生の方からコメントをいただい
ておまして、「TRR の方の数字に置き換えた方がいいのではないか」ということで、水
稲の①の試験といんげんの試験についてのコメントをいただいております。

それから、21 ページの水稻の 2 本目の試験が今回追加された試験でございします。

1 本目は、葉に塗布した形で試験が実施されていたんですけども、今回は茎葉散布と
土壌処理ということで試験が実施されております。

結果でございしますが、一応、気にしておくべき点としましては、22 ページの表 13、それ
の下側の茎葉散布の部分でございしますが、ヘクタール当たり 200 g 処理した区でございま
すけれども、親化合物が全体の 53.4%TRR、あと代謝物Ⅳというのが 12.2%TRR というよ
うな形で玄米中に残留しているというのが今回の結果でございします。

表 14 の方、下の表でございしますが、その右側、同じく茎葉散布のデータでございしま
すが、こちらの方は稲わら中の代謝物の量を見ております。

稲わら中では親化合物が 50%TRR 程度、それから代謝物Ⅳが 21.5%TRR というような量
で検出されているという結果でございました。

続きまして、追加された試験でございしますが、24 ページの (6) レタスの試験が今回追
加されております。

こちらにつきましては、結果、表 18 を見ていただきますと、代謝物Ⅱ、Ⅳ、Ⅺといっ
たものが検出されているんですけども、いずれも 3%TRR 未満という結果でございました。

ちょっと表中はわかりにくい部分は脚注等で対応して修正させていただきました。

環境中の方は特段の追加試験がございませんでした。

ここまで以上でございします。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、植物体内運命試験に関しまして、順に審議したい
と思います。

20 ページを御参照ください。最初の與語先生の御指摘、植物における代謝経路を想定す
べきであるということですが、これについては、メーカーか與語先生の方でわかりやすい
表現を考えていただくということでお願いいたします。

○ 與語専門委員

はい、わかりました。

○ 柳井座長

同じく 28 行目のところも TAR で示されているが、代謝物の 10% TRR 以上のルールから判断するために、TRR の数値に置き換えてほしいということですが、これはよろしいのでしょうか。

○ 與語専門委員

これに関しては、一応メーカーにもしも聞くことができれば聞いていただいて、ただ、先ほどありましたように、両方とも塗布処理という特異な処理をしておりますので、これが最終的に判断には関与しないとは思いますが、何か特別なルールがあって、こういう塗布処理の場合は TAR でやるとか、そういうのがあるんだったらそれでも結構ですし、そこを確認だけしていただければと思います。

○ 柳井座長

では、事務局で対応をお願いします。

そして、21 ページ目には (2) 水稻の②ということで、追加の試験が記載されております。

これにつきまして、次の 22 ページに與語先生の方から幾つか御指摘をいただいております。

これは、まず、数字の件なんですけれども、2.25 ではなくて、2,250 ではないかということなんです、事務局の方で説明をしていただいておりますが、これはよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 柳井座長

22 ページには、玄米及びもみ殻中の代謝物の表 13、そして表 14、収穫期稲わら中の代謝物のデータが示されております。あとは、さやいんげん等につきましては、特に変更なし。

24 ページの (6) レタスのデータが追加されております。

植物代謝のところを通じまして、25 ページの 11 行目のところで與語先生の方から TRR は何を示すかということですが、これは事務局の方で修正していただいております。

その他、與語先生の方から幾つかの御指摘をいただいておりますが、これにつきましては、

いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

12 行目のところ以降は抄録の話ですので、もしも可能であれば、メーカーの方に言って、言葉の統一を図っていただいたらということなので、それをお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。では、事務局の方からメーカーの方に伝えていただくということでお願いします。

とりあえず、先に進めていただきますか、それとも代謝ということで動物代謝と植物代謝ということで、ここで審議した方がよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

先ほど津田先生がまとめていただいたところで、ほとんどいいのかなという気もしているんですが、それぞれ動物代謝、植物代謝のところでこういった代謝だったということを手頭に入れて、一緒に書くのはちょっとどうかと思うので、それを分けて書けば、先ほどの津田先生のまとめで大体よろしいんではないかと思います。

○ 柳井座長

では、そういうことで代謝のことにつきましては、きちんとまとめて記載するというところで、それでは、引き続きまして、26 ページ以降、土壤中運命試験の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

環境は何も変更が無いので、特にありません。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、作物残留試験のところも変更がありませんね。そして、最後の乳汁移行試験の件につきましては、津田先生の御指摘で動物代謝のウシの方に移行したということでございます。

それでは、31 ページ目以降の一般薬理試験から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、毒性関係の資料でございます。コメントをいただきました箇所としましては、まず、36 ページ (3) の 90 日間のマウスの亜急性毒性試験でございます。

山手先生の方から修文をいただいたとともに、所見がわかりにくい表現になっているということでコメントをいただきました。

対応する所見名は原文の方をここに書かせていただきましたので、適切な訳がありましたら、お教えいただきたいと思います。

続きまして 37 ページの (5) のラットの 90 日間の亜急性吸入毒性試験について、山手先生からコメントをいただいております。

この「ろ胞上皮高増加」ということなのですが、抄録上、これ以上のことがわからないので、場合によってはメーカーの確認をするしか方法がないかと考えております。

37 ページの (7) でございます。これは、前回の評価書では、JMPR の結果に基づいて記載しておりました。今回、新たに抄録の方にデータが追加されましたので、少し詳細な記載になったかと思いますので、最終的には津田先生のコメントにもありますとおり、抄録の方を委員会の評価書の内容とさせていただいていいのかなと考えております。

続きまして、42 ページでございます。(4) ウサギの発生毒性試験が新たに追加されております。実施年が少し新しいものになるんですが、結果としましては、母動物で流産が認められたり、それから胎児で低体重が認められている等の結果で、大きな違いは無いかと思います。

一部、13 肋骨の書きぶりについて、胎児の発育遅延によるものという考察を抄録から受けて書いているんですけども、最近の骨格変異の取扱いからすると、書き過ぎかなとも考えておりますので、また後ほど書きぶりについてコメントをいただければと思っております。

43 ページの (5) の発達神経毒性、これが新たに追加された試験でございます。

結果としましては、母動物の方で立ち上がり回数の増加、それから児動物の方では、自発運動量の低下等が児動物の方で見られております。

これらの結果から、事務局の方で神経毒性が認められなかったという結論を書いていいのか迷っておりまして、問い合わせをさせていただいたところでございます。

44 ページの遺伝毒性試験でございますが、表 30、代謝物 IV の染色体異常試験が今回新たに追加されております。

それで、布柴先生の方からコメントをいただきまして、処理濃度として取り上げる用量を、解析をしている用量を書いた方がいいというコメントをいただきましたので、その点を修文させていただきました。

46 ページでございますが、(2) (3) の受精能及び繁殖性に対する影響試験、それから児動物の成熟に対する影響試験という試験が新たに追加されております。

(2) の結果としましては、親動物で若干一般状態の影響が認められております。胎児の方では特に影響が認められないという結果でございました。

(3) の試験でございますが、結果としましては、母動物で死亡等が認められております。

いずれにしても量が 2,500～5,000 mg/kg 体重/日といった用量での所見でございました。

児動物の方も 5,000 mg/kg 体重/日という高用量なんですけれども、4 行目以降に書いているような所見が見られたという結果でございました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、毒性関係と遺伝毒性関係を通じて審議したいと思います。

まず、36 ページを御参照ください。(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) でございます。

この試験につきましては、山手先生の方から幾つかの用語の所見の意味が不明であるということを御指摘いただいております。

そこで問題になっていますのは、御指摘は当然のことと思いますが、「脾臓白脾髄充実度の増加」、英語の表現では「increased cellularity」、もう一つは「胸腺細胞充実度の減少」、「reduced cellularity」ということでございますが、山手先生、どうでしょうか。わかりやすい表現をちょっと考えていただきますか。

○ 山手専門委員

そうですね。確かに cellularity という言葉は、私も使ったりすることがありますけれども、充実度というか、「細胞密度」という意味の方が強いと思うんですけれども、そういう意味では、脾臓の白脾髄、白脾髄と言ったら脾臓しかないので、脾臓を取っていただいて「白脾髄細胞密度の増加」と、あと「胸腺細胞密度の減少」にしておいていただければと思います。

それと、その前の腎臓の病変、いろんな変化が羅列されていたので、ここは腎病変として括弧付けでこう書いていただければいいかなということで、修文を提案させていただきました。

もう一点、その箇所の終わりの 13 行目に腎腫大というのがあるんですけれども、これを腎病変の前に持ってきてもらった方が流れとしてはいいと思うんですけれども、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。今井田先生、よろしいでしょうか。

○ 今井田専門委員

特にコメントはありません。結構でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。では、引き続きまして、もう一点 37 ページで山手先生の方から用語の御指摘をいただいております。

「ろ胞上皮高増加」と、これは丈なのか過形成なのかということで御指摘はもっともだと思います。メーカーの方に問い合わせさせていただくということで、後でもし、メーカーの方から返事が来たら山手先生の方で。

○ 山手専門委員

これは多分、丈だと、高さだと思うんです。ですから、「ろ胞上皮の丈」としておいた方が、以前もそういう使い方を、この委員会の他の剤であったような気がしますので、あまり高というのは聞き慣れませんので、その方がいいと思います。

○ 柳井座長

丈ということで直していただくことで。

○ 山手専門委員

そういう意味では、農薬抄録の方もメーカーの方に直した方がいいということで伝えておいていただければと思います。

○ 柳井座長

よろしいですね。そして、同じく 37 ページに 20 行目から 28 行目のところに、代謝物Ⅳラット、90 日間亜急性毒性試験が追加されております。これについては、いかがでしょうか。毒性の先生方の中で、今井田先生、よろしいでしょうか。

○ 今井田専門委員

私は特に問題ないと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山手専門委員

これは、JMPR と所見の取り方が違うということで、事務局から指摘されていて、津田先生の方では抄録の方でよいということで、私も基本的にはそれでいいと思うんですけれども、よく見ると、JMPR の方が少し所見の取り方を間違えているのかなというところもありますし、その一方で、これは付け加えた方がいいんじゃないかというのもないことではないんですけれども、例えばトータルコレステロール、これは雌では無いとか、AST に関しても雌では動きが無いんですけれども、JMPR は入れている。

そういう意味では、本当は生データに戻らないといけないと思うんですけども、この違いが何なのかということですね。ですから、そこら辺は気になるところがありますけれども、毒性学的にどれだけの意義があるのかというのを考えると、基本的にはこの NOAEL は変わらないので、そういう意味ではこの抄録のままでいいかなと思います。

一応、今のようなことを議論しておいたことを残しておいていただければと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、抄録の方を採用するということで、たたき台に表現していただきたいと思います。

後の試験につきましては、前回、慢性毒性試験、発がん性試験につきましては、既に審議が済んでおります。

新しく追加があったのは、40 ページの生殖発生毒性試験の 21 行目のところです。受精能及び繁殖能に対する影響については表の 15. (2) を、児動物の成熟に及ぼす影響については 15. (3) を参照してくださいということ。

この表が追加されたのでしょうか。この網かけは何でしたか。

○ 高橋評価専門官

40 ページの網かけは、後ろにメカニズム試験として、今回追加されましたので、その箇所を示した記載でございます。

○ 柳井座長

わかりました。メカニズム試験が追加されたということでございます。

そして、42 ページに行きまして、新しく (4) の発生毒性試験（ウサギ）が追加されました。結論としては、催奇形性は認められなかったということでございます。

事務局より 13 肋骨について、検体投与の影響では無いとする考察は妥当でしょうかということですが、大谷先生、よろしいですか。

○ 大谷専門委員

結論としては妥当だと思います。ここに記載されてしまうような用量相関性が無いということもそのとおりですし、それから完全 13 肋骨の下に実は、不完全 13 肋骨というのが抄録の 350 ページにありまして、完全になったり、不完全になったりばらつきがあって、その両方を足すと、どの群もあまり変わらないということですので、それほど重要視すべき問題ではないのではないか。ですので、書きぶりも含めて、これで特に問題は無いと思います。

先ほど、低体重の影響とおっしゃったのは、未骨化距骨、足の骨が骨化していない。これは低体重の影響であるということで、13 肋骨が出るか、出ないかというのは低体重だから出るとか、出ないかというのは、必ずしもちょっと言えないんじゃないか。とにかく用量依存性が無いから特に取らなくてもいいんじゃないかという結論で、私はよろしいかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、引き続き、43 ページを御参照ください。

(5) 発達神経毒性試験（ラット）の試験が追加されております。

これに対して事務局の方から神経毒性は認められないと言えるのかという質問がありました。これについては、神経毒性は無いということで、児動物の自発運動量の低下等が認められているが、神経毒性とは取らないということでよろしいかと思いますが、他の先生方はいかがでしょう。

どうぞ。

○ 大谷専門委員

一応、ここでは自発運動量低下という一番何かよくわからないものが表に出ていますけれども、驚愕反応が早くなったとか、振幅が大きくなったとか、いつぐらいで、そのやっただ中で引っかかってきたものがあって、それを合計して、一応、取られたから 700 ppm にされたんじゃないでしょうか。そういう評価だと思うんですが、2,100 の ppm ところで、3 つぐらいのところが引っかかってきたので、一応それを陽性にとらえて 700 ppm としましたということであろうかと思います。

そういう構造的というものと、機能的というものと、それから形態学的に見て、それがマッチするかしらないかというのは、それは逆の場合もありますし、両方ポジに出る場合がありますので、これは形態学的にはとらえられない程度で機能的なところで引っかかってきた例であろうと。

せっかく検査をなさって 3 つぐらい引っかかってきたので、ADI に関係ないところで、700 ppm を最小用量であるととらえられたというのであれば、それはそれで私はいいいんじゃないかと思います。

ですから、一応、広い意味では、総合的には神経毒性は弱いけれどもあったということになるんじゃないかと、この書きぶりで言いますと、私はそれで特に問題ないんじゃないかと思いました。

以上です。

○ 柳井座長

特に病理組織学的検査では、全く異常は検出されていないということなのですが、通常の場合、あまり組織学的に変化が無い場合は、あまり取っていないのではないかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

もしそうであれば、ここは 2,100 ppm、最高用量を書かれるのかなと、これは神経病理的には一切変化がなかったと、ほとんど書いていなかったと思いますけれども、とにかく所見が無かった。それをもって無しとするのであれば、無しで全部 2,100 ppm であると書くべきなのではないのでしょうか。あまり ADI と関係の無いところの議論なので、あまり時間をとっても仕方がないと思うんですが、慣例にならっていただければ結構だと思います。

○ 鈴木調査会座長

結構難しくて、多分影響が見られたという形の統計的な結果になっていて、それはどなたも認めるんだと思うんですけれども、そのこのところで、これを悪影響ととりあえずしたので、NOAEL を 700 ppm にしたというのもあるんでしょうね。そこも多少問題が出てくるのかなと思うんですが、だからといって、それではこれを神経毒性と言うのかという点については、これはなかなか定説がないような気がするんです。ですから、神経毒性について、神経の基質的な変化、病理形態的な変化は認められていないというところからすると、著しいとか、明確な神経毒性は無いという形にはなると思うんですけれども、その辺り微妙なので、あまり単純なことは言えないなと思いながらいたんですけれども、もし、大谷先生、更にその辺りについて。

○ 大谷専門委員

私は、病理の専門でもございませんし、先生方の御意見で問題ないと思います。

○ 鈴木調査会座長

もうひと方、津田先生、その辺、もしコメントをいただければと思います。

○ 津田（修）専門委員

大谷先生のおっしゃることに、私は賛成です。ファンクショナル・オブザベーション・バッテリーの結果なども加えて総合的に判断して決めるものだと思います。

病理所見だけで決めるのであれば、病理組織だけやればいいわけですから。ただ、神経毒性と明確に書くのが非常に微妙なところなんです。痙攣が起こったとか、そういうものが出ているとはっきりするのですが、出ているらしいけれども不明確なので、まさに大谷

先生がおっしゃるように総合的に判断したという、苦労した書き方だと思っております。

○ 鈴木調査会座長

事務局よりの質問のところは、評価書には書いてあるわけではないので、ここの部分のところは、どうとらえるかという、その議論のための話だったと御理解いただければよいかと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山手専門委員

私も大谷先生の御意見に異論はありません。このような発達神経毒性というのは、なかなかビヘイビアで何か異常があったとしても、それを形態としてクリアーに見るということは必ずしもないし、脳神経細胞というのは、いわゆるフレキシビリティが高いです。で、そういう意味では形態的に明確なものが出なくても、ビヘイビアで観察して何らかの行動異常があれば、その辺を総括的に含めて勘案して、こういう観点で NOAEL を決めていけばいいんではないかと思っています。よって、私は、大谷先生が言われた御意見でいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

もう一つだけ追加させていただきますと、ヒトに対する外挿性というようなところの問題が、もう一つ残っている問題でして、その辺りのところは、なかなか悩ましい問題なので、動物実験でこうだったというところまでの話で、しかもなおかつ微妙だった、総合的に勘案するという形のところで、とりあえずはとどめ置くべきかなと感じています。

○ 柳井座長

わかりました。では、この表現につきましては、このような形でよろしいということで、あと、遺伝毒性に行きまして、44 ページの表の 32、染色体異常試験の追加データがありました。

これにつきましては、今日は、布柴先生はいらしていませんが、布柴先生の方から 45 ページの一番上にありますようなコメントをいただいております。

たたき台でほぼ問題ないと思いますということで、代謝物Ⅳの染色体異常ですが、試験は 37.5 と 2.5 から行なっておりますが、「解析は最低濃度を省いて 75 と 5 以上について行なっておりますので、評価書も最低濃度を省いてよいかと思います。」というようなコメントをいただいております。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

引き続きまして、その他の試験の中で、先ほどありましたような 14 の (2) 受精能及び繁殖性に対する影響試験 (ラット) という試験が、まず、追加されております。

46 ページの 9 行目から 27 行目でございます。

事務局からもコメントがあります。JMPR の資料では、親動物の無毒性量は 250 mg/kg 体重/日、胎児の無毒性量は 5,000 mg/kg 体重/日としているのですが、抄録では明記しておりません。その他の試験なので、評価書には無毒性量を示しませんでしたというコメントが事務局から記載されております。

大谷先生、よろしいですか。

○ 大谷専門委員

結論としては、結構なんですけど、16 行目くらいから 250 mg/kg 体重/日あるいは 17 行目に 12.5 mg/kg 体重/日の所見が丁寧に拾ってありますけれども、結論としましては、これは少数の個体にちらほら見えたので、ポジティブとは取らないという解釈でなされていますので、これはあえて書かない方がいいんじゃないか。12.5 mg/kg 体重/日まできっちりと言葉という所見が出たといったら、これらは検体の投与方法、全部がそうだとすることで、これは資料に書かれていたんですかね。私、しっかり読み込みが足りなくて、これは JMPR では親は NOAEL が 250 mg/kg 体重/日というので 5,000 mg/kg 体重/日のところはちゃんとした所見であると、250 mg/kg 体重/日以下は投与方法の影響であると、方法が雑駁であったといいますか、だから 250 mg/kg 体重/日以下は考えないと、でも 5,000 mg/kg 体重/日は親動物については所見としてとらえたので、親の無毒性量は 250 mg/kg 体重/日と 1 ランク下がったということだと思うんですが、その辺がややごっちゃに見えるように思いました。

ですので、結論としては、250 mg/kg 体重/日以下のことは書かなくてもいいんじゃないかと、その方がすっきり読めるんじゃないかと思いました。

以上です。

○ 柳井座長

そうしますと、16 行目のところでは、真ん中辺りで、「粗毛、糞中の結晶が認められた」というところで切ればよろしいんですか。

○ 大谷専門委員

そういうことだと思います。

○ 柳井座長

250 mg/kg 体重/日以降は削除ということで、よろしいでしょうか。

では、そのようにいたします。

引き続きまして「(3) 児動物の成熟に対する影響試験(ラット)」という試験も追加されております。これは 46 ページの 29 行目から 47 ページの 14 行目まで追加されておりますが、大谷先生、これはよろしいでしょうか。

○ 大谷専門委員

特にコメントはございません。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

この実験は何の目的でやったんですかね。繁殖試験とか、その辺のところでハザードが十分に把握できていないというような意味だったのでしょうか。それでも、これまで 5 g まで投与して影響がなかったという意味だけくらいしかないような気がするんですけども、目的のところがはっきりしないんですが。

○ 大谷専門委員

それについては、私も何でやったのかなと思いましたがけれども、やってあるから、評価しようかということで、特にコメントはございません。

○ 柳井座長

すみません、1 点ほど 40 ページ目の、先ほどの 2 つの追加、繁殖性と成熟に及ぼす試験のところのナンバーが 15 から 14 となっていますので、訂正をお願いします。

それでは、前回も食品健康影響評価については審議して ADI を設定したわけですが、今回、新たに皆様にも御案内しましたように、代謝物Ⅳの動態の問題がありますので、暴露対象評価物質とするかということにつきましては、非常に大きな問題でありまして、それで時間を取って審議させていただきたいのですが、この辺で休憩を入れましょうか。やりますか。

では、引き続き審議させていただきたいと思います。

これにつきましては、前もって與語先生と石井先生、他の専門委員の先生方にも御審議いただいておりますので、代謝物Ⅳに関しましての見解というのを御説明いただきたいんですが、けれども、與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

先ほど津田先生がまとめられていたので、もう繰返しになるところがあるんですが、動

物代謝は動物代謝の方にまたフォローしていただかないといけないと思うんですけれども、少なくとも動物体内運命試験の点から考えると、代謝物Ⅳが長期に残留するということはあまりないのではないかと思いますので、その後の代謝も進んでいるだろうと、できるまではちょっとわからないんですが、その先はまずたしかであろうということが1つあります。

それから、排泄がかなり代謝物では早いんですね。ですので、そういう意味では肉とか脂肪とか、そういうところへの蓄積性もそんなにないのではないかとと思われるというのがあります。

あと、植物の方で見ると、津田先生がおっしゃったように、確実に代謝物Ⅳを経由して、10%TRR以上蓄積がワラと玄米であるということですので、そういうところでは十分考えなければいけない部分ではあると思います。

ただ、具体的に、先ほど御指摘があったように、では代謝物Ⅳがかなり親化合物と比べて毒性が酷いかというと、実際に急性と亜急性くらいしかないんですけれども、ここから判断するに当たって、そんなに特別これは問題視しなければいけないということでもないと考えていくと、現在、食品安全委員会のADIを設定するという対象から考えると、暴露対象化合物としてはⅣを入れなくて、親化合物だけでいいのではないかなと思うんですが、それから私が今、思っているところです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。他の先生方、よろしいですね。では、この部会では代謝物Ⅳにつきましては、特に代謝も非常に早いし、毒性も取り立てて親化合物を超えるようなものではないという結論をいただきましたので、暴露評価対象物質は親化合物のみということで進めさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

與語先生、もう少し今の結論に至る部分というのを丁寧というか、ここである程度コンセンサスが得られるような形のところまで先生の方でもし解説ができるのであれば、解説していただいた方がいいのではないかな。要するに、この話は正直のことを言えば、代謝物Ⅳを入れようが、入れまいが、ADIは決定できるんです。

だけれども、ADIを決定して、例えば仮に代謝物Ⅳを入れた場合に、次のところでリスク管理のところに行くわけですが、現実には非常に困る問題が生じてしまって、下手をすると、作物のMRLがつくれなくなってしまうというような事態が出てくる。

そうすると、そういう非現実的な行為をすることが、本当にいいのかどうなのか、やはり暴露の問題とか、そういうことも含めた上で、最も正しい話をして、なおかつリスクとして考えた場合に、そんなに代謝物Ⅳを重視しなくても大丈夫なんだという話がいえば、ここの結論としてという話に行くのかなと思っていたんですけども、できたら、その辺を簡単に。

○ 與語専門委員

私自身が、うまくここで整理して御説明できるかどうか分かりませんが、まず、ここで ADI を決める際に、皆さん、具体的には動物と植物の代謝の結果を見て、そういう中で、一体我々はどこで毒性の結果を判断したらいいんだろうかというのが、まず、基本的にあるわけです。

そういう中で、今回、一番元からいきますと、我々が食べるのは農作物ですから、農作物の中では直接口に入るものとしては玄米があるわけですね。それに関しては、もう既に 10% TRR という、それを超えてしまったという時点で、基本的には代謝物Ⅳというのは、まず、しっかり見る必要があるだろうというのは、確かにあると思います。それが 1 点です。

植物へいくと、もう一点あるのは、稲わらというのが大きくて、日本の場合、稲わらの場合は、当然家畜が食べる。先ほどから議論のある乳汁の問題が非常に大きな問題であります。

ですから、そのことからすると、稲わらでも 20% を超えているものがあるということでは、そこもまず、頭に置いておかなければいけない点は 2 点あるというのが、まず、第 1 点です。

その上で動物代謝を見てみると、どうも代謝物Ⅳに関していくと、先ほど津田先生からも御指摘がありましたけれども、少なくとも動物体内でそれができるかどうかは別として、代謝物Ⅳができて以降は、速やかに代謝されるか、または排泄されるということがあるので、動物体内には特に体内のいろんな組織には蓄積しにくいだろうということがわかる。

ただ、1 点まだ不安なのが、乳汁の方ですね。乳汁の方は、確かに今のところそんなに多くは出ていないものの、本当に植物にたくさん残ったものが、わらに残ったものが動物の口に直接入ったときに、乳汁にどうなるのかということは、実は答えが出ていない部分なので、これに関して、後でまた議論するなりして、必要に応じてメーカーの方に試験をお願いしなければいけない部分が出てくるんじゃないかと思います。

もう一つ考えていかなければいけないのが、先ほどリスク評価ということをおっしゃって

いましたけれども、リスク評価のポイントは、今の場合はどちらかというと、動態の方だけです。いわゆる暴露の方だけをお話ししたんですが、もう一つは毒性のことがありまして、毒性のことにに関してどう判断するかということ、極めて真面目にやれば、これは 10% TRR 以上あった時点で、すべての毒性をやるのが理想的だということにはなるんですが、ここで急性毒性、亜急性毒性を見る限り、基本的に毒性が親化合物とほぼ同じか、または親化合物よりも若干毒性が軽いということが、その範囲では見られるということから考えて、更に動物の体内での蓄積性が非常に親化合物に比べて低いということから判断すると、いわゆる我々が食品安全というところでの、いわゆる ADI を決める上で、ここであえて代謝物Ⅳを加えた上での毒性評価をする必要はないだろうと判断したわけです。そのくらいが、私ができるところです。

ただ、1 点あるのは、先ほど言っていた、直接我々が食べる中で玄米というのがあるんですが、これに関しましては、実を言うと、本来は 10% TRR があるとき、残留の試験として必ずこれは確認しなければいけない部分ではあるんです。それが十分確認されていないというのも、1 つ今回の抄録の中では少し不足している部分があるのかなというのがありますので、この場合、エトフェンプロックスはいろんな形で処理されますので、先ほどの議論した茎葉処理、あそこまでありますので、そういうところにおいて、一体では代謝物というのはどうなっているのかということに関しては、それなりの回答が必要ではないかというふうには、先ほど乳汁のお話はしましたが、そういう家畜系なり、入ってくることを考えると、その部分は確認しておく必要があると思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 鈴木座長

大体それでいいと思うんですけども、今のところで、恐らく暴露の方の話と、もう一つ毒性のという話があって、毒性は確かに急毒と亜急毒しかないんですが、急毒の場合、親化合物が例えば 48 g とかめっちゃめっちゃな量が投与してあって影響が出ていない、死なない。それから、代謝物Ⅳも 5 g という量でやっている。それから 90 日のところも、実際、30 mg とか 50 mg のところが、NOAEL のレベルになっていますね。ですから、それを考えると、毒性が極めて弱いと言っていいんじゃないかと思うんですけども、その辺りについて、もし、津田先生、何かサポートがあればお願いします。

○ 津田（修）専門委員

先生がおっしゃるのと一緒で、まず、1つは変異原性が無いということです。もう一つは、亜急性で、慢性毒性をしていないということで、10倍の安全係数を掛けたとしても、親化合物のADIで十分に担保できているということで、先生がおっしゃるように、そんなに毒性は強くないということだと思います。

與語先生、暴露評価の指標としてというのは、私は専門ではないのでわからないんですが、例えば稲わらにしろ、何にしろ、親化合物だけ調べておけば、ちゃんとⅣの部分は保障できるということであれば、いいんじゃないかと思うんです。

そう考えますと、確かに親化合物は代謝されて、10%以上Ⅳの化合物はできるんですけども、親化合物が十分残っているという状況を見たときに、より毒性の低い代謝物は、親化合物を測っておけば、それ以上やらなくたって担保されているだろうと、私は思います。

○ 柳井座長

他の先生方、よろしいですか。ありがとうございました。

そうしますと、どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

今、與語先生の方から先ほどの解説の終わりの方で、こういう試験があったらいいのかなというのが2点ほどあったんですけども、それはメーカーの方にやはり要求した方がよろしいのでしょうか。

○ 與語専門委員

そのところは、先ほどの毒性の議論と全部合わせて議論すべきだとは思いますが、実際、Ⅳという代謝物が一応わらの中にたくさんあったと考えて、それは供与された知見がないんです。それをどうするか、津田先生がおっしゃったように、それは毒性の方から考えたら、もういいんじゃないかということであれば、それも1つの方法なんですけど、後はこれまでヤギとかでも少しやっていますね。ラットでもあって、ほとんどが親化合物だとか、Ⅳがたくさん出たというのがないということから推測すればよいのかもしれませんが、直接的な事実が無いのをどうとらえるかというところだけ、まず、1点目としてはそこです。

○ 鈴木調査会座長

どうなんですかね。大谷先生は、先ほどのラットのミルクの話のところ、あれは親化合物ではあるんですけども、若干データからすると、いろんな不備があるように思うし、その意味で懸念があるというようなことでもあれば、與語先生の話を含めてメーカーにデ

一タ要求をするというのは、悪くはないような気がするんですが、どんなものでしょうか。

○ 大谷専門委員

あるのであれば、要求されるべきだとは思いますが、結局、私は発生学なものですから、入ってくるのは、とにかくミルクだけである。それがどれぐらいの量で毒性的に本当に影響があるレベルに達するのか、達しないのかというのが、部分、部分で私が専門でないものですから、全部わかっていれば、こういう計算をして、これぐらいの量だから大丈夫だろうということが判断できるんだと思うんですが、それが今の私には全然できなくて、ただ懸念が残るところはありますので、追加データをいただけるのであれば、その方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

全体として、恐らく ADI を決めて問題は無い。だけれども、そういう懸念があるのであれば、実は幸いなことに、今回の諮問が魚介類と乳肉とといいますか、肉類についての問題で諮問が来ておりますから、ホジリスの作物に関する諮問がもう一回来るんです。そのときに、今のようなデータも含めて提出しろということと言えるんじゃないか。

事務局、それは言えますね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 柳井座長

ありがとうございました。やはり少し懸念が拭えないところがありますので、是非この場でメーカーの方に、少し時間的な余裕があると思いますので、補強する毒性データを用意するように連絡していただくということによろしいですか。

○ 佐藤課長補佐

確認なんですが、今、乳汁の移行試験は、これは動物種はウシですか。この評価書ではラットの乳汁移行試験のようなものがありましたけれども、そういった小動物なのか、それとも中動物なのか、大動物なのかということも。

○ 柳井座長

理屈的には、稲わらを投与したということになると、やはりウシは欠かせないんじゃないでしょうか。技術的にもやはりウシの方が確実だと思いますので、その辺、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

私は、これは専門でないのでわからないんですが、ただ、ウシのミルクへの乳汁移行は、

ほとんど検出限界というデータがここに出ていたのではなかったでしたか。これのディスクレパンシーは、どういうことなのかなというのは、検査そのものが違うことなのか、それをやっておられるからそういうあれが出ているのか。

○ 鈴木調査会座長

17 ページのウシのところというのは、これはエトフェンプロックスの親化合物の投与の実験です。

実際は、吸収動態とか、そういったようなものからすると、とりあえず、代謝試験で尿中排泄が主体というのが代謝物Ⅳの特徴だったものですから、その場合、恐らく乳汁中には出てきますとなるので、それをちょっと見たいだけのことでして、もともとは親化合物からの話だと、果たしてⅣができるのかどうかわからないけれども、検出できていないという話のことが多いという話になっているので、出るはずもないんですけれども、代謝物Ⅳを投与したら、果たしてどうなるかと、その心配だけです。

ただ、実際は、先ほど津田先生が言われるように、毒性的にそう心配することはないんだという話もあるから、無理やりということもないことはないんですけれども、津田先生、その辺はどうですか。

○ 津田（修）専門委員

想像でものを言うのは非常に危険ですので、データはあるに越したことはないと思います。ただ、他とのバランスでそこまで要求しなければいけないのかと思ってはいますが、ウシを使って、代謝物Ⅳを与えて、そして乳汁移行を調べると、もっと精度の高い評価はできると思います。

それからラットの実験は、不備があるというのは酷だと思います。かなぜかといったら、ガストリックエンプティーなどがカラムわけでしょう。ですから、本当にあったとしか言えないんです、あの実験はね、ですからそれを不備だからどうこう言うのは、ちょっと酷です。

○ 鈴木調査会座長

それはよくわかります。実際、投与期間のところも妊娠期間中だけ投与してもしようがないので、ミルクが出てくる期間は、ある程度カバーしなければならないし、それではいつからどれだけ出てきますかというのを見るときに、分娩後、やはり比較的早い時期から取っていかなければならない。

そのときに、子どもは実際に測定するごとに、全部死んでいってしまうので、結構ややこしい実験になるんです。その辺りはなかなか難しいものがあると思いますけれども、多

分、先ほどの事務局の感触では、胃の内容物、グラム当たりの濃度が出してあるということとは、胃の内容物の重量ははかってあるのではないかとということで、それは確かめてみればという話にはなったと思います。それ以上の実験をとというのは、ちょっと難しいでしょうね。

○ 津田（修）専門委員

もう一回、與語先生、データに基づいてお願いしたいんですが、22 ページ、ここで、IV の代謝物の毒性はわかっていて、親化合物に比べて強いことはないとして、玄米と、稲わらにどのように残るかということを考えると、私は素人なのでちょっと教えていただきたいんですが、どっちも IV より親化合物の方が多いと思います。そうであれば、親を見ておけば、IV が担保できていると思うのですが。

○ 鈴木調査会座長

親と代謝物を込みにしなければいけないというふうにも言えるんだけど、だから親だけでというわけにはいかない。そこが厳密さをどこまでどう要求するかというところにはなるんだけど、この IV が、もし、植物でだけしかでないといったら、これは無条件で毒性実験をやらなければならない。そうではないようなところが見えるところがあるのでややこしいんです。

○ 與語専門委員

私としては、どちらかというと、最終的に、今回、暴露対象化合物を親化合物とするということを結論したときに、やはりそのバックアップをデータとしてという意識なんですけれども。

○ 津田（修）専門委員

わかります。ただ、具体的に、先生、出すときには厳密にどのデータをどのように要求するということと、その結果が出たらどう判断するということを決めておかないといけないと思うんです。そのときに、どういうふうにしますか。

○ 鈴木調査会座長

それは、問題無いような気がするんだけど。

○ 津田（修）専門委員

私は、あってもなくても、この結果はほとんど同じ、そういう気がする。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

私は間違っているかもしれないから、鈴木先生、教えてください。もし、本当にそこまで思うのなら、安全係数を少しかけますか。

○ 鈴木調査会座長

それは、もっと無謀な話で、實際上、毒性はそんなに高くないわけだから、しかもデータキャップとしても、そんなにもともとあるわけではないんです。大体やっつてはあるんです。ですから、その意味では、ここにⅣを入れようが入れまいが、リスクとしては本当に小さいです。ですから、そんなにこだわることはないんですけれども、毒性の方の話からするとそう思っているんです。

ただ、通常、代謝物の話のことになると、10%TRRを超えた場合というのは、やはり毒性試験をやるべしという形の話があって、更にそのときに毒性の具合等も勘案して、強いものであれば、勿論考えなければいけないしということになるんですけれども、今回ののは先ほどから話が出ているように、毒性は普通物といっても、かなり毒性は弱い方ですから、あまり心配しないでもいいのかなとも思っているんですけれども、実際上は、これは私たちの領域を多少外れるんですけれども、ウシにわらを給餌するといったような話があって、その場合に、肉にどのぐらい残留するかといったような話のところが1つ問題になってきている。それで急がなければいけないといったような話のところがあって、そのときに合わせて、魚介類の話も1つ問題になる。

もう一つは、海外で代謝物Ⅳを暴露評価対象にしているような事例がEFSAの場合に出てきてしまった。そういうようなこともあって、我々としては、ここで一応、意思統一をしておかないとまずい。そのときの話というので、今、こうやってややこしい話をしていることになっている。

もし、作物残留等々のところで、代謝物Ⅳのデータが全部取ってくれてあれば、何も問題無いんです。ですから、作物残留のところのデータというのが、作物によっては取ってあるけれども、ほとんどのもので取っていないという状況になってきているから、なおのことややこしいんです。

それから、そう単純にⅣを加えればいいという話でもないし、今はポジティブリスト制ですから、ではという話になって、非作物という話になって、みんな一律基準に行くわけでしょう。そうやってきたときに、今、ここでわけのわからない話だからというようなことをしていくと、ウシの場合とか、魚介類の話がみんな一律基準で扱われて、そのときに実は危なくないように基準を超えたからという格好での規制を受けてしまう。

それで、実際上、一番全体を見たときに、代謝物Ⅳというものの残留レベルと毒性のレ

ベルとを考えて、規制対象化合物にしなくてもよいのであれば基準は決められるし、すべてが丸く収まるということなんです。我々が決めた ADI が社会的な意味を持つ形で働き出すという形になると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。もうそろそろ時間が押してきましたので、結論に踏み込みたいと思います。

先ほどの議論を通してみますと、代謝物のⅣの取扱いについては、毒性を含めた、代謝を含めた、総合的に判断して暴露評価対象物質とはしないが、ただ、あまりにもデータが少ない点を補強していただくということで要求するということ、ここまではよろしいでしょうか。

それで、ADI 設定については、親化合物で可能であると判断いたします。

そして、どのような試験をメーカーの方に要求するかということについては、先ほど話が出ましたようなウシの乳汁移行試験、代謝物Ⅳの乳汁移行試験をやはり確認するとか、あと先ほど與語先生のおっしゃっていたのは。

○ 與語専門委員

もう一つ先ほど言っていたのは、具体的に先ほど鈴木先生がおっしゃったみたいに、作物残留試験でやはり不足している部分があるかと思うんです。特に結局出ているのは稲なんです。稲での代謝試験の中で出ている代謝物Ⅳというのがあるのに、それに見合う作物残留試験が無いというのは、これはいかがなものかと思うので、その部分は申請者の方にやっていただいた方がいいのかなと思っております。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

その場合、やはり残留が非常に多いということが見つかったような場合には、また代謝物Ⅳを規制対象化合物にするかどうかという議論をするということになるんですかね。

○ 與語専門委員

先ほど津田先生がおっしゃったみたいに、何かデータを要求すれば、それをどう判断するか、こちらである程度考えてということになりますね。

そうなった場合に、先ほどのウシに、例えば代謝物Ⅳを入れたというのは、それは実際に要求されたものではないですね。普通はその分ぐらい残留した稲わらを与えて、それで

検出されるか、されないか、されてしまえばもうだめでしょうし、されなければ、登録となりますね。

今回、それからいくと、Ⅳだけ混ざったものを入れるという試験であれば、特に判断を求めるということにはならなくて、本当にバックアップデータだけになると思うんですが、普通に、今度は玄米なら玄米に、稲なら稲に処理して、普通に親化合物だけではなく、Ⅳも分析したとなったときに、そこで検出されてくると、そこはもう一度検討対象になると考えざるを得ないと思います。

○ 柳井座長

よろしいですか。大体わかりました。検討対象として、そのときは恐らくはまた、今回やったのと同じような形で毒性の強弱といったようなものを見た上で、今回の結論が正しかったか、それとも足さなければならないかという形の判断になるんだと思います。それでいいですね。

○ 鈴木調査会座長

津田先生、それでよろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

ちょっとよけいなことを言うとあれですけども、代謝物Ⅳが体内でできているという実験はされているんですけども、12 ページにありましたように、たった 1 例のデータであって信頼できない。

ただ、與語先生がおっしゃったように、専門家の目から見ると、ⅧだとかⅫが出るので、Ⅳができていると推察されるが、根拠が無いわけです。この実験をちゃんとやって、体内で出るんだということを証明していただくというのはどうでしょうか。これなら評価は楽になります。

○ 鈴木調査会座長

もし、仮に中間代謝物で非常に経過が早いということになると、なかなかつかむのが難しいと思いますよ。

○ 津田（修）専門委員

そうなんですけれども、できれば。

○ 與語専門委員

先ほど根本先生から動物体内ではなかなかない代謝だということをおっしゃっていたので、抄録の 669 ページに代謝のマップがありますけれども、はっきり動物でそういう経路があるというのを括弧づけにしなければいけないのかと思いながら考えていたんですけど

ども、そこは私自身は、全部いろんなものを見ていくと、総合的に判断したらあるんじゃないかと判断はしたんですが。

○ 津田（修）専門委員

抄録のここに大きな線が引っ張ってあるんです。ですから、これについては疑義がある、1例ではわからないからしっかり証明してくださいといって頼む。証明されれば、評価できる。私はそう思います。

○ 鈴木調査会座長

玉井先生、何かありますか。

○ 玉井専門委員

私は、代謝自身はよくわからないんですけども、今、津田先生がおっしゃったことは確かにそういう感じがしますので、代謝物の有無を確認するというのが、一番負担が少ない感じがします。

○ 鈴木調査会座長

津田先生の考え方は非常に合理的な考え方だと、私も思います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。いかがでしょうか。代謝物の同定・定量について、もっと例数を。

○ 津田（修）専門委員

ちゃんとここに書いてあるようなことが証明できるようなデータを出してくださいという事です。

○ 鈴木調査会座長

加えて言うと、乳牛の試験はやらなくてもいいということですね。

○ 柳井座長

わかりました。いかがでしょうか。では、代謝の同定・定量について、もう少ししっかりした実験系で証明してほしいということで、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

あとは食品健康影響評価については、48 ページのところでございますが、新たに追加された表現がありますので、ちょっと説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

今回追加されました作物残留試験の結果を受けまして、15行目から17行目のところに、代謝物Ⅳが10%TRRを超えて検出されているということを明記しました。

あと、追加された毒性試験の方で特にここに影響する内容は無いかと思っております。

あと、最後に食品暴露評価対象化合物、エトフェンプロックス、親化合物のみと設定するに当たって、一応、10%超えている代謝物について何らかの記載が必要と思われますので、先ほどの與語先生、それから津田先生の御意見をまとめた形で、動物代謝では長期残留が無いとか、排泄が早い、それから亜急性等での結果を踏まえて、毒性的に問題が無いというようなことを少し追記するような形にしてまた作成したいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、ADIにつきましては、前回審議した内容で問題無いということで結論づけたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

すみません、長い間申し訳ありません。では、エトフェンプロックスの第2回目の審議については、これをもって終わらせていただきたいと思います。

事務局の方から、かなり急がれた先生もいらっしゃるのです。

○ 佐藤課長補佐

今、メモ取りしましたのをきれいにまた文章にしまして、また先生方に内容を確認していただきます。

○ 柳井座長

ということで、今後の進め方について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、評価書（案）の修文が入ると思いますので、修正次第、先生の方にまた御確認いただきたいと思います。それが直り次第、直近の幹事会に上げるという形で進めさせていただきます。

○ 柳井座長

では、よろしくをお願いします。すみません、お忙しい中、お盆前で時間を取らせていただきました。御協力どうもありがとうございました。