

# 食品安全委員会 農薬専門調査会

## 幹事会 第70回会合議事録

1. 日時 平成23年2月1日(火) 13:30~17:02

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

- (1) 農薬及び添加物(ピリメタニル)の食品健康影響評価について
- (2) 農薬(クレソキムメチル及びチフルザミド)の食品健康影響評価について調査審議する評価部会の指定について
- (3) 農薬(アバメクチン)の食品健康影響評価について
- (4) 農薬(ベンチアパリカルブイソプロピル、マンジプロバミド及びヨウ化メチル)の食品健康影響評価について
- (5) その他

### 4. 出席者

(農薬専門調査会専門委員)

納屋座長、林副座長、赤池専門委員、上路専門委員、小澤専門委員、三枝専門委員、西川専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

(添加物専門調査会専門委員)

塚本専門委員、頭金専門委員、中江専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、高橋評価専門官、鈴木技術参与、進藤技術参与、工藤係長、藤井係長

### 5. 配布資料

- 資料1 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制(平成22年6月農薬専門調査会決定)
- 資料2 ピリメタニル農薬・添加物評価書(案)
- 資料3 アバメクチン農薬評価書(案)
- 資料4 ベンチアパリカルブイソプロピル農薬評価書(案)

- 資料 5 マンジプロパミド農薬評価書（案）
- 資料 6 ヨウ化メチル農薬評価書（案）
- 資料 7 トリアゾホス農薬評価書（案）
- 資料 8 食品安全委員会での審議等の状況
- 参考資料 1 農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）
- 参考資料 2 トリアゾホスの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

## 6. 議事内容

### ○ 堀部課長補佐

定刻を 1～2 分過ぎておりますので、ただいまから「農薬専門調査会幹事会（第 70 回）」を開催いたします。先生方にはお忙しい中、御出席をいただきまして、ありがとうございます。ごあいさつが遅くなりましたが、私は 1 月 4 日付けで佐藤補佐の後任として参りました農薬担当の堀部と申します。よろしくお願いたします。

申し訳ございません。本日、農薬専門調査会幹事会の先生方は 9 人お越しいただく予定にしているのですが、当方の連絡手違い等々があったようでございまして、今、農薬専門調査会の先生方は、こちらに 4 名お越しいただいている状況でございます。今、先生方と連絡を取っておりますので、順次お越しいただけるものと思っております。

後ほど御説明を詳しくさせていただきますけれども、本日の農薬に関しまして、収穫後に添加物としても使用される農薬を御審議いただくことになっておりますので、添加物専門調査会に御所属の専門委員の先生方、お三方にお越しいただいております。よろしくお願いたします。

なお、食品安全委員会からは 4 名の先生方に御出席をいただいているところでございます。

議事の前でございますけれども、事務局の方から食品安全委員会及び事務局の人事異動について御報告をさせていただきます。

食品安全委員会におきまして、当委員会の前委員長でございました見上彪先生が委員を退任されました。その後任といたしまして、熊谷進先生が 1 月 7 日付けで委員に任命されまして、1 月 13 日の第 362 回食品安全委員会会合におきまして、委員長代理に指名されたところでございます。

### ○ 熊谷委員

熊谷でございます。よろしくお願いたします。

### ○ 堀部課長補佐

事務局の方でございますけれども、1 月 4 日付けで先ほど申し上げた私の異動の後でご

ございますが、1月11日付けで前次長の大谷から中島に代わっておりますので、併せて御紹介申し上げます。

○ 中島事務局次長

中島でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本来であれば坂本評価課長もこちらに出席する予定にはなっておりますが、今、別件で立て込んでおりまして、終わり次第来るということで連絡を受けております。申し訳ございません。

それでは、以後の進行を納屋先生の方をお願いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、議事を始めたいと思います。本日は添加物専門調査会から塚本先生、頭金先生、中江先生に来ていただいております。どうぞよろしくお願いいたします。親委員の先生方におかれましても御指導賜りますように、どうぞよろしくお願いいたします。

先ほど補佐からお話でしたが、開催通知が14時となっておりますので、赤池先生辺りは多分それに合わせてお見えになられているのかもしれませんが、しばらくお待ちしたいと思います。

それでは、会議につきましては公開で行いますので、どうぞよろしくお願いいたします。事務局から資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料確認をよろしくお願いいたします。お手元には議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿となっております。そこに先ほど座長が御紹介いただきました添加物専門調査会の先生方のお名前も付したものです。

資料1「論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制(平成22年6月農薬専門調査会決定)」。

資料2「ピリメタニル農薬・添加物評価書(案)」。

資料3以降は農薬専門調査会の先生方に配付をさせていただいております。

資料3「アバメクチン農薬評価書(案)」。

資料4「ベンチアパリカルブイソプロピル農薬評価書(案)」。

資料5「マンジプロパミド農薬評価書(案)」。

資料6「ヨウ化メチル農薬評価書(案)」。

資料7「トリアゾホス農薬評価書(案)」。

資料8「食品安全委員会での審議等の状況」。1枚紙。

参考資料1「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて(平成22年5月20日食品安全委員会決定)」。1枚紙。

参考資料2「トリアゾホスの食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意

見・情報の募集結果について」。

もう一つ、クリップどめで海外評価資料ピリメタニル追加ということで、EPA と EU の評価資料が海外評価資料のファイルとは別冊で配付をされていると思います。

これらの資料につきましては、近日中にホームページに掲載させていただく予定でございます。

調査審議をいたします評価部会の指定を行う 2 剤、クレソキシムメチルとチフルザミドにつきましては、本日審議は行いませんので、評価書（案）は灰色のドッジファイルで先生方の机の上に配付をさせていただいております。

早口で確認が駆け足になりましたが、資料の不足等はございませんでしょうか。もし何かございましたら、事務局までお知らせくださいませ。

○ 納屋座長

資料はおそろいですね。それでは、議事に入ります。最初の議事は「（１）農薬及び添加物（ピリメタニル）の食品健康影響評価について」です。事務局より説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 を中心といたしまして、ピリメタニルについて御説明を申し上げたいと思います。この剤につきましてですけれども、資料 2 の 3 ページの「審議の経緯」でございます。2006 年にインポートトレランスの設定の要請がございまして、厚生労働大臣から 2010 年に諮問を受けておりまして、本日の幹事会に至っております。

6 ページ。本剤ピリメタニルでございまして、用途といたしましては、殺菌剤でございまして。

「6. 構造式」がございまして。アニリノピリミジン系の殺菌剤で、糸状菌のメチオニン生合成を阻害して、糸状菌を直接死滅させるとともに、植物細胞壁を加水分解する酵素の菌体外への分泌を阻害することによる植物への感染を防ぐとされておる殺菌剤でございまして。

我が国では 2005 年に農薬登録は失効しておりまして、農薬登録はございませんが、今回は高麗人参に対するインポートトレランス設定の要請がなされているのと、暫定基準値がございまして、この暫定基準値に関しても要請がございまして。

先ほど申し上げかけたこととありますが、6 ページの 29 行目から記載をしておりますけれども、ピリメタニルに関しては防ばいの目的で収穫後の農作物に使用されることが見込まれております。我が国では収穫後の農作物への使用の目的がかび等による腐敗、変敗の防止である場合には、食品の保存の目的で使用したと解されまして、添加物に相当するということでございまして、ピリメタニルについて事業者の方から添加物指定等についても要請がなされているものでございまして。

参考資料 1 の 1 枚紙を御覧いただきたいと思います。このような農薬であって収穫後に添加物として使用されるものについての取扱いとして、1 番、調査審議は農薬専門調査会

に行わせる。ただし、通常の農薬の審議以上に慎重に安全性評価を行わせるという観点から、添加物専門調査会の専門委員のうち適当な先生に対しまして、農薬専門調査会に出席を求めるといふことで決定をしていただいております。2番、調査審議に参画していただいた先生方のお名前は、この評価書の中も付記させていただくことにしております。

それでは、「II. 安全性に係る試験の概要」にまいります。7ページです。今回の評価書を作るに当たりまして、参考とした資料は食品添加物指定の要請書、海外資料といたしまして JMPR の資料、米国資料、EU 資料でございます。

「1. 動物体内運命試験」でございます。吸収については薬物動態学的パラメータの8ページの表1に示させていただいております。低用量群では投与後速やかに  $C_{max}$  に達しております。 $T_{max}$  の比較によりまして、高用量群では低用量群と比較して吸収の遅延が示唆されております。

この点に関しまして、頭金先生の方からは、1つは薬物動態パラメータは通常、親化合物を指標にして算出されるのだけれども、表1のデータが総放射能を指標にしている理由がわからないということと、AUC に関して、小澤先生の方で後から削除していただいたところがございますが、ここに関してのコメントをちょうだいしております。頭金先生からいただいたコメントを受けまして、小澤先生からもコメントをちょうだいしております。最初の総放射能に関しての小澤先生のコメントですけれども、本剤のように速やかにBに代謝される場合には、厳密には血中動態を総放射能の推移で書くのはおかしいかもしれないけれども、標識体を投与してその血中放射能を測定するという事は通常行われているので、断り書きがあればよいでしょうということ、ここの断り書きというのが7ページの6行目以降に記載させていただいているところがございます。

血漿中代謝物については、低用量群では親化合物のほか、B、Bの硫酸抱合体、C、D、Fが認められておりまして、Bが最も多い状況でございます。高用量群では、この中でBの硫酸抱合体及びFは認められておりません。親化合物が最も多くを占めております。

吸収率については、低用量群、高用量群とも78%以上と推定されております。

分布については、消化管を除きますと、甲状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められておりまして、高用量投与群におきましては更に卵巣でも濃度が高いという状況にございました。

代謝については、表3に整理をさせていただいております。尿中には親化合物は認められておりません、主要代謝物とはBの硫酸抱合体でございました。高用量群ではCも多く認められております。糞中の主要代謝物についても同様にBとBの硫酸抱合体でございますが、糞中では親化合物も認められております。

10ページの「④排泄」については、単回投与において排泄は速やかで、投与後24時間の尿及び糞中に低用量群では95% TAR以上、高用量群でも62% TAR以上が排泄をされており、96時間後には低用量群では尿中及び糞中にほぼ全量、高用量群では94% TARが排泄されております。主要の排泄経路は尿中ではございました。

11 ページの「b. 反復投与」においても同様の動向を示しております。

「(2) マウス」でございます。マウスにおいても表 5 に示しておりますが、排泄の挙動はラットと類似をしているという結果でございました。

「(3) 畜産動物（ウシ）」でございます。畜産動物（ウシ）を対象とした試験におきましては、乳汁中の総残留放射能は 119 時間で定常状態に達しております。乳汁中の主要代謝物は C でございます。腎臓中の代謝物としては B、C、E という結果でございました。肝臓中の抽出放射能は少ないという状況にございました。乳汁、肝臓及び腎臓のいずれにもピリメタニルは検出されておられません。

動物代謝は以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しましては、小澤先生と頭金先生からそれぞれ修文のコメントをいただいております。頭金先生、何か追加の補足説明がありましたらお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 頭金専門委員

私のコメントは先ほど事務局から御説明いただいたとおりですけれども、8 ページの表 1 に関する記述についてです。通常、薬物動態パラメータは親化合物の血中濃度を指標にして算出しますが、表 1 の場合、親化合物の血中濃度ではなくて標識体の総放射能を指標にして算出しております。

小澤先生のコメントにもありますように、この物資は体内では代謝を受けやすい化合物でございますので、この検出されております放射活性物質量は親化合物に加え代謝物の血中濃度のデータになります。先ほど事務局から御説明がありましたように、ただし書きが 7 ページの 9～11 行目にかけて書かれておまして「放射活性濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリメタニルに換算した」ということでございます。

この説明を注意深く読むと理解できるのですけれども、私といたしましては、誤解を生じる可能性をできるだけ避けるという観点から、表 1 のタイトルに薬物動態学的パラメータに脚注を付けていただきまして、その脚注の中に総放射能を指標にして算出したということを加えていただければ、私が懸念したような誤解が生じる可能性は小さくなるのではないかと思います。

7 ページの 23～25 行目までは小澤先生が削除という意見ですが、私もこの記載の削除に同意いたします。

私からの追加は以上です。

○ 納屋座長

今の御指摘を盛り込んで修文をしていただければと思います。ここまでのところで、ほかの先生方からコメントはございませんでしょうか。ないようでしたら、次の植物体内運命に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、12 ページの 26 行目から「2. 植物体内運命試験」でございます。以下、植物体内運命試験から作物残留試験までのところについては、特に先生のお名前を記載しておりませんが、上路先生から修文をいただいているところでございます。

植物としましては、りんご、ぶどう、にんじん、トマト、リーフレタス、いちごと多種多様な植物について、体内運命試験が行われております。

13 ページの頭から「(1) りんご」の試験結果でございます。りんごにおきましては、回収放射能のうち 41~45% が果肉、48% が果皮から得られております。代謝の関係でございますが、親化合物が最も多くを占めておりまして、代謝物としては G が果実でも 1.5% ございますが、葉で 15~16% 認められている状況でございます。

18 行目「(2) ぶどう」でございます。先ほどから結果の表番号をお示しせずに話してきてしまっていたのですけれども、結果は表 7 に示されております。果実及び葉のいずれにおいても主な成分は親化合物で、回収放射能の 91% 及び 31% を占めております。代謝物の関係ですが、果実では 1.0% を超える代謝物はないのですけれども、葉では K が 17% を占めておりました。

14 ページの 4 行目「(3) にんじん」でございます。結果は表 9 を御覧ください。にんじんにおいても回収された放射能のうち親化合物が最も多くを占めております。10% 以上認められた代謝物は H のみでございます。にんじんの葉に認められたものでございます。

15 ページから「(4) トマト」でございます。結果は表 10 にまとめております。こちら主要成分としては親化合物でございます。このトマトの試験においては、2 つの環のいずれかにラベルをする。フェニル環にラベルをしたものとピリミジン環にラベルをしたものということで両方の試験がなされております。標識位置の違いによる抽出放射エネルギー及び代謝物プロファイルに差は認められなかったということで、上路先生から修文をちょうだいしておるところです。

16 ページ「(5) リーフレタス」でございます。結果は表 11 にお示ししております。これに関しましても多く認められているのは親化合物でございます。加水分解をすると B と C が 8% 未満で認められておるところでございます。

17 ページの 4 行目「(4) いちご」の結果でございます。いちごに関しましては、抽出放射能に特徴づけが行われていない結果でございますけれども、表 12 に結果をまとめておるところでございます。

以上、6 種類の植物体内運命試験の結果からということで、24 行目以降にとりまとめをしておりますが、1 つは放射能成分の構成に標識位置による差は認められておりません。ピリメタニルはほとんど代謝されなくて、残留成分の多くを親化合物が占めております。主な代謝物としては親化合物の水酸化体及び抱合体でございますが、おおむね 10% TRR 未満、かつ、これらはすべて可食部ではないところに代謝をされておるものでございました。

「(7) 輪作作物」としまして、輪作作物での検討がなされております。ピリメタニルを土壌処理した後、30 日、130 日、300 日後の輪作作物を検討されております。30 日にお

いて 10%TRR を超える主要代謝物として、読みにくくて恐縮でございますが、21 行目、小麦茎葉及びレタスで代謝物 0 が認められておりました。

31 行目から、じゃがいもの結果でございます。じゃがいもを植えた後、休耕期を設けて小麦を植えた試験におきましては、ピリメタニル及び代謝物 0 の残留は検出限界未満でございました。

結論でございますが、ピリメタニルの最終処理後、30 日またはそれ以上の休耕期を設けて植え付けられた後作物におけるピリメタニルの残留は、小麦の未成熟茎葉及びわらで検出される可能性を除くと、ほとんど定量限界未満であると考えられたということでございます。

植物体内運命は以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、上路先生、補足がありましたらお願いいたします。

○ 上路専門委員

今、事務局から御説明いただいたとおりでございます。随分直させていただきました。輪作作物などはイメージがわからないのではないかと、事務局がかなり苦勞をされて文章を書かれたのではないかと推定しました。特にございません。

○ 納屋座長

先に進みます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

通常は切らないところで御説明を切ってしまったようで、失礼をいたしました。

それでは、19 ページ「3. 土壌中運命試験」からまいります。

「(1) 好氣的土壌中運命試験①」でございます。ドイツの砂壤土での試験でございますけれども、放射能分布及び推移が表 13 に示されております。こちらの消失に関しては、一番濃い 500 mg/kg 処理区では環のどちらに標識をするかによって差異が認められているということでございまして、フェニル環標識のものですと抽出放射能の 90%弱が親化合物でございました一方で、ピリミジン環をラベルした場合には親化合物ではなく分解物 J が主要分解物として認められております。J の生成に関しては親化合物の減少と相関しておりますので、分解物 J は親化合物の直接的な生成分解物であろうということが示唆されております。

「(2) 好氣的土壌中運命試験②」でございます。ピリメタニルの推定半減期は約 30 日、 $DT_{90}$  が約 90 日ということでございました。数値が 2 種類あることについての説明書きがないということで、JMPR のレポートからそのまま引用させていただきまして、上路先生から了解というコメントをちょうだいしております。また、次の試験の結果と比較するために、90 日のデータを追加してくださいという御指示がございましたので、この表 14 並びに表 15 に 90 日のデータを追加させていただいております。

20 ページ「(3) 好氣的・嫌氣的土壌中運命試験」でございます。結果は表 15 に示され

ております。試験終了時の抽出放射能における主な成分は親化合物、主要分解物としては先ほどと同じJでございました。

21 ページの 15 行目「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。加水分解に対しては安定でございましたが、詳細についての記載はございませんでした。

「(2) 水中光分解試験」でございます。22 ページの 3 行目ですが、推定半減期は 47.5 時間と算出されております。

「5. 土壌運命試験」につきましては、参照した資料には記載がございませんでした。

「6. 作物残留試験」についてですが、国内で登録がございませんので、作物残留試験成績は提出されておきませんが、先ほどインポートトランスは高麗人参を対象と御紹介したように、高麗人参の作物残留試験で海外のデータが示されております。結果は 49 ページの別紙 3 にお示しをさせていただきました。最高値は最終散布 30 日後に収穫された 0.041 mg/kg でございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでのところで上路先生、お願いいたします。

○ 上路専門委員

多分、私は直したと思いますけれども、抜けているところがあると思います。22 ページの作物残留試験で、高麗人参はどうも一般に 2 年間植え付けて 2 年後に収穫すると読めました。0.041 mg/kg というのは 1 年目に収穫したということですので、その旨を朝鮮人参におけるピリメタニルの最高値は 1 年次のものだということがわかるように、どう書いたらいいかわからないですけれども、そんなふうに思いました。1 年次のということをお加えください。

○ 納屋座長

おわかりになりますね。

○ 堀部課長補佐

2 年まで作付けをしたのではなくて、1 年で途中でストップをして、そこで収穫をしたものだということでございますね。かしこまりました。それでは、そのような中身で、「1 年目の人参の」と書いてあるところを修文させていただくということによろしいでしょうか。

○ 上路専門委員

お願いします。

○ 堀部課長補佐

かしこまりました。

○ 納屋座長

ほかはないようでしたら、一般薬理試験に移りたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それでは、「7. 一般薬理試験」でございます。結果は表 16 に示されておりますけれども、この中で吉田先生から 1 点コメントを頂戴しております。中枢神経系の一番上の一般症状のラットで、結果の概要の一番右のカラムに「一時的な感情鈍麻」という表現がございます。感情鈍麻というのはどうも精神科のヒトでの臨床の所見に使う用語ということでございまして、動物の場合にこれが適切かということに関して御指摘をちょうだいしておるところでございます。

23 ページ「8. 急性毒性試験」でございます。結果は表 17 に示されておりますが、観察されている症状としましては、自発運動の低下、筋緊張低下、運動失調がございました。死亡例も観察されております。

13 行目「(2) 急性神経毒性 (ラット)」でございます。最高用量群である 1,000 mg/kg 体重投与群の試験の 1 日目に一過性の FOB 所見として、歩行及び運動失調、雌で散瞳、雄で後肢握力低下、体温低下、雌雄での自発運動量 52% 以上の低下が観察されておりますが、これらは試験 8 日後及び 15 日後には全動物が正常に戻っております。これらの症状は高用量の強制経口投与で見られる一過性で非特異的な影響であると考えられておりました、無毒性量は 100 mg/kg 体重であるとしております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作試験」でございます。ウサギにおいて眼の軽微な刺激性が認められておりますが、皮膚に対する刺激性はございません。モルモットにおける Maximization 法による皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は認められておりません。以上でございます。

○ 納屋座長

一般薬理のところから吉田先生から用語についての御指摘がございました。ここの部分につきましては、まずは吉田先生にお伺いするのがいいのか、あるいは御専門の赤池先生に最初から振ってしまった方がいいのか。

リクエストでございますので、赤池先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 赤池専門委員

恐らくこれは動物の感情表現が鈍くなったということで、ラットですから、実験者がラットに触ったり驚かせたり音を聞かせたりという反応が鈍くなったということ表現しているのだらうと思います。喜怒哀楽という行動薬理学的な判定は動物でも行われますので、不自然かもしれませんが、感情鈍麻という表現で記載されていいのではないかと思います。特に不適切ということはないと思います。

○ 納屋座長

吉田先生、ここの部分に関しましては、それでよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

それでは、急性毒性並びに急性神経毒性につきましては吉田先生からの修文が反映されておりますが、ここに関しまして、何か補足がありましたら、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

特にございませぬ。

○ 納屋座長

そうすると、刺激性、皮膚感作性につきましてもよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

細かいことですが、23 ページの 13 行目「(2)急性神経毒性試験(ラット)」の「試験」が抜けていますので、追加してください。

○ 堀部課長補佐

タイトルでございますね。失礼いたしました。

○ 納屋座長

ここまででほかにございませぬようでしたら、次の亜急性毒性試験以降に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。それでは、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

24 ページの 15 行目「10. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。結果、毒性所見は表 18 に整理させていただいております。800 mg 投与群の雄において小葉中心性肝細胞肥大が 2 例認められておりますけれども、これらは軽度でございまして、肝重量の増加はない。血液生化学的検査におきましても肝逸脱酵素の増加等肝障害に関連する変化が見られないということから、毒性影響ではないということになっております。「毒性影響ではないと考えられた」の後に句点が抜けておまして、失礼をいたしました。

80 及び 800 ppm の雌においても肝比重量が増加しておりますけれども、これは用量相関性がなく、血液生化学的検査の結果からも毒性影響ではないと考えられております。800 ppm 投与群の雌では腎比重量の増加が認められておりますけれども、これに関しましても組織学的変化及び腎障害に関連する変化が認められないということで、毒性影響ではないと考えられております。

24 ページの 29 行目からでございますが、回復期間終了後において、8,000 ppm 投与群の雌雄で MCH、MCHC の増加、雌で MCV の増加が認められておりますが、ここにつきまして、25 ページのボックスの中でございますけれども、吉田先生、松本先生からコメントをちょうだいしております。

吉田先生からは、これは雌では 13 週で認められていなくて、2~5% の変化だけれども、それが毒性と言えるのでしょうか。松本先生からも、弱い血液変化が見られたに過ぎないということで、吉田先生の御指摘のように、増加であること、関連項目の変化も見られないことから、毒性影響としなくてよいと思いますというコメントをちょうだいしております。

いずれにいたしましても、この試験におきましては、8,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大及びリポフスチンの沈着が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm とさせていただきます。

25 ページの 12 行目「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。表 19 に毒性所見を記載させていただいております。体重増加抑制や摂餌量の増加、食餌効率の減少、肝臓に関する所見、膀胱関係、甲状腺に関する所見が最高用量である 10,000 ppm で見られております。雌におきましては、これ以外に 900 ppm で卵巣囊の拡張が認められているのですけれども、これに関しては有意差検定が行われておりません。

吉田先生からの修文で、マウスでは若齢期でも高齢期でも後発する変化であるということで、投与による影響とは考えられなかったと。病理組織学的検査においては肝臓のグリコーゲンを示す PAS 染色性の低下が観察されていますけれども、栄養状態を反映したもので毒性影響とは考えられなかったという修文をいただいております。

本試験におきましては、10,000 ppm 投与群での雌雄で甲状腺ろ胞、細胞剥離性壊死等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm ということにしております。

26 ページの 16 行目「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。最高用量群は雄で 1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、流涎、淡黄色便並びに投与後 3 時間以内の自発運動低下が認められておまして、嘔吐は投与後 4 時間以内に認められておりますので、胃消化管の局所刺激を示唆する所見と考えられております。

その下の用量である 80 mg/kg 体重/日の雌雄でも嘔吐が見られておるのですが、これに関しまして、ボックスに記載させていただきましたが、申請者は嘔吐の頻度が全投与回数に対して 2% と低いということから、投与の直接影響とは考えていないという考察をされておまして、それを引用して「全体の 2% に過ぎず稀であることから、投与による直接の影響とは考えられなかった」としております。ここに関しては三枝先生の方から、800 及び 80 mg/kg 体重/日での根拠となる生データが必要ではないかというコメントをちょうだいしております。

20 行目「(4) 90 日亜急性神経毒性試験 (ラット)」の結果でございます。毒性所見は表 18 にまとめておるところでございますが、投与に関連した死亡は認められておりません。臨床所見、FOB 及び神経組織学的検査にも影響は認められておりません。

6,000 ppm の投与群の雌において体重増加抑制、摂餌量の減少が認められております。雄においては同群で試験第 1 週目のみ統計学的に有意な体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められております。これに関しましては、28 ページの一番上に記載をさせていただいておりますが、JMPR では雄の体重増加抑制を毒性影響と取っていないという状況にありますけれども、このところをどう考えましょうかということで、事前に質問を投げかけさせていただいたところ、吉田先生からは「神経毒性の NOAEL は 6,000 ppm で一般毒性は 600 ppm なので評価書 (案) でよいと思います。」と、三枝先生からは「6,000 ppm 投与群の雄の所見は一過性の変化であって、あまり異議はないと考えます。なお、ADI 設定には影響し

ません。」というコメントをそれぞれちょうだいしております。現在の評価書（案）では、6,000 ppm の雌雄群の両方とも毒性を取っておりまして、無毒性量は雌雄とも 600 ppm であると考えております。神経毒性は認められておりません。

亜急性関係は以上でございます。

○ 納屋座長

最初から少しずつ確認をした方がいいですね。24 ページの（1）の試験ですが、これは修正してございますが、このとおりでよろしゅうございますでしょうか。毒性担当の先生方の御意見を伺いたいと思います。この部分に関しまして、特に吉田先生と松本先生からコメントをいただいておりますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

特に手を加えましたのは、今回は生データには戻れないということなので、影響ではあるけれども毒性としなかったところはちゃんとした説明を加えておかないと、あとから何を結論したかわからないので修正をいただいたところです。血液のところは松本先生が御専門なので、松本先生のジャッジに従います。

○ 松本専門委員

これまでのこの委員会の判定を踏襲しますと、非常に微妙ですけれども、5%くらいのところは毒性と取ったと思っています。この亜急性についてはそれほど血液への影響ははっきりしていないので、吉田先生も言われましたけれども、修正で毒性影響ではないと書いていただいているので、これで結構だと思います。

○ 納屋座長

確認させてください。24 ページの 29～30 行の血液のパラメータに関する記載はそのまま残してもよろしいでしょうか。それとも、ここは削除して毒性影響ではないということで、何も説明がなくなってもいいのでしょうか。その辺りのところはどのようにすればよろしいでしょうか。松本先生にお尋ねをするのがよろしいでしょうか。

○ 松本専門委員

これは有意な変化ではあるけれども、毒性とはしないという理解で私はいます。

○ 納屋座長

対象となる評価をした文章を見ていくと、こういうことを書いた上で、なおかつ、これは毒性影響ではないと考えたという文章があった方がいいということでしょうか。

○ 松本専門委員

この委員会としては、ある有意差を毒性として表に入れてきたと思います。それを踏襲するのであれば、残っていてもいいかなという気がします。

○ 吉田専門委員

表には入れていないです。

○ 松本専門委員

入れていないですか。では、入れないということで結構です。

○ 西川専門委員

吉田専門委員が言っているように、本試験で出ていないものですがけれども、これも書く必要があるということですか。

○ 松本専門委員

これは毒性と取らないということで、書かないということでどうでしょうか。

○ 納屋座長

今の議論を確認しますと、29～30行の記載は削除すると。投与終了時点では変化が出ていなくて、休薬期間のみで見られた変化であるということなので、毒性所見でもないということから、ここの記載は削除ということになります。これでよろしゅうございますね。

この試験に関しまして、ほかに追加がありましたらお願いいたします。廣瀬先生、お願いいたします。

○ 廣瀬委員

24 ページの 21～23 行目で、小葉中心性の肝細胞肥大が 2 例認められて、これが軽度であって肝重量の増加がないこと。血液生化学的な変化がないこと。そういう理由で毒性ではないと結論をしていますけれども、今まで肝細胞肥大については肝重量がなくても病理組織学的な変化であるので、毒性と取ってきた経緯があると思います。肝細胞肥大については血液生化学的な所見、つまり肝逸脱酵素の増加がなくても毒性と取っておりますので、この辺りの整合性をちゃんと確認しておいた方がいいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

これは 2/10 ということは、有意差がなくても毒性影響と取るということですか。

○ 廣瀬委員

違います。肝細胞肥大自体を今まで毒性としていたということです。例えば肝細胞肥大が 2 例認められたけれども、用量相関がないから毒性変化にしなかったとか、そういうような言い方であればいいのですけれども、この 2 例のところをどうするかということですか。これは非常に微妙なところですが、やはり肝障害に関連するような肝逸脱酵素の増加がなかったから毒性ではないとか、その辺になると今までの考えと違う。

○ 吉田専門委員

恐らく肝障害だけではなくてもコレステロールとか、25 ページの表 18 を御覧いただければわかるように、血液生化学的項目が動いていないです。

○ 廣瀬委員

肝細胞肥大は必ずしも血液生化学的なパラメータが動かなくても起こるわけでしょう。血液生化学的なパラメータが動いていないから肥大があっても、それは毒性でないとするのはおかしいのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

この委員会は別として、最近出ました論文等やこの基の資料となった JMPR では、肝障害

を示唆するものがない場合は、肝肥大については投与の影響だけれども毒性としないといったガイダンスドキュメントが2006年に出ています。今回の資料はJMPRを基にしましたから、このような判断になっているのだと思います。この場合は2例ですので、普通ですと重量が一番センシティブで、重量が上がった次に組織学的変化は認められるので、重量が上がっていないのに果たして本当にこれはどうだったのかなど、私としては一番思っています、これは毒性影響としなくてもいいのではないかと今回は思いました。あとは有意差がない。この2点で、あとの肝細胞云々はいつも書くということで、一応書き込んでおいたということです。

○ 廣瀬委員

例えばJMPRではこういう判断をしているとか、そういう言い方になりますか。

○ 吉田専門委員

それが正確かもしれません。

○ 納屋座長

それでは、JMPRの判断基準といいますか、どういうふうにして判断するのだということを記載して、農薬専門調査会幹事会としては、その判断が適当であるという書き方ができれば、そういうふう盛り込んでいただけますか。事務局とその辺りの文を考えていただいて、そこを修文したいと思いますので、吉田先生、どうぞよろしく願いいたします。

次のマウスの試験ですが、吉田先生から修文をしていただいているところと、三枝先生からは背景データが必要だという御指摘がございまして、これは卵巣囊の拡張について、三枝先生は背景データをここに提示できるのであれば、そこに示した上で完成させた方がいいということでしょうか。手持ち資料の中に背景データはありますか。それを盛り込むことは可能でしょうか。

○ 堀部課長補佐

今、私どもの手元にあるものには背景データに関する記述はないので、ここで確認をすることは困難ですが、報告書は申請者がお持ちだと思いますので、そちらの報告書にどのように書いてあるかは確認できるかと思います。ある、ないに関しての確認はございませんけれども、持っていないとおかしいと思います。

○ 納屋座長

それでは、申請者に確認をしていただいて、背景データをここに記載することができるのであれば、それも記載していただくということにしたいと思います。三枝先生、背景データがあれば、御納得いただけるということによろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

それで結構です。

○ 吉田専門委員

本件につきましては、病理組織学的変化を伴っていないので、三枝先生の背景データのこともありますけれども、それを加えることによって、よりこれは投与による影響ではな

ということが示せるのではないかと思います。

○ 納屋座長

今の吉田先生の御提案は、卵巣嚢の拡張に関しては組織学的な変化がないということも追加記載をするということですね。事務局の方で追えていますか。大丈夫ですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋座長

では、よろしく願いいたします。マウスの90日に関しまして、ほかに御意見はございませんか。

次のイヌの90日を確認いたします。80 mg/kg 体重/日で見られた嘔吐について、これを毒性変化と考えるかそうでないかというポイントだと思います。三枝先生は生データが必要だということですが、これまでのお話の経緯を伺っていますと、申請者がいて、報告書があれば、報告書までは追える。その報告書の中に個別別の成績表が記載されているのであれば、生データに近いものがあるかどうかという事は推定できます。まずは生データに近いような、そういった類のものがあるかどうかを確認していただくことが必要ですね。2%が一体どういうものを言っているのかということですが、投与回数を分母にして、発現回数を上に置いて2%になったんだと思いますが、それが偶発的な所見と考えられるかどうかということをもまず解析する必要があるかと思いますので、そのような追跡が可能であれば、まずやっていただくことが必要かと思えます。

それとは別に1年間のイヌの試験が行われていますので、それとも併せて、ここの嘔吐をどう考えるかということも一つのポイントなので、ここはこのまま保留にしたままで先に進めさせていただいてもよろしいでしょうか。無毒性量、NOAEL等にもかなり影響してくるところですので、慎重に判断をしたいと思えます。保留という形で先に進めます。

次の90日間の亜急性神経毒性試験に関しましては、吉田先生と三枝先生から評価書(案)の書きぶりでのいいのではないかと。無毒性量は600 mg/kg 体重/日、神経毒性はないという、この記載でのいいのではないかと。御提案ですが、ほかの先生方、何かコメントがございましたらお願いいたします。

赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

このとおりで結構です。

○ 納屋座長

イヌの90日は保留にしたまま、次のイヌの試験の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、28ページの2行目「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。この結果でございますけれども、最高用量群である400/250 mg/kg 体重/日の投与群の雌雄におきまして、嘔吐、体重増加抑

制、摂餌量減少、飲水量減少、あとでボックスの方に出てまいりますけれども、血液凝固の関係、時間短縮が出ております。また、雄では白血球、好中球の増加が認められております。

これに関して、実は要請書の中では「トロンボテストの軽度減少」という記載がございまして、事務局の方から事前に、「これは血液凝固時間短縮を示唆していると思われませんが、このままでよろしいでしょうか」という質問を投げかけさせていただきました。松本先生からは、「この試験の単位を調べるのが可能でしょうか」ということでしたが、これに関しては要請書に明示的な記載はありませんでした。同じ試験と思わせる JMPR の方は先生の御指摘のとおりで、「Reduction in clotting time」という記載がございました。ですので、凝固時間短縮かなと考えておりますが、要請書には明確にはございませんでした。

三枝先生から「トロンボテストをトロンボテスト値に」ということで修文をいただいておりますけれども、その部分を血液凝固時間短縮と書きぶりを変更させていただいたところでございます。

これにつきましては、最高用量群で吉田先生から体重増加抑制を取った方がいいのではないかと修文をちょうだいしておりますが、これが認められており、無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg 体重/日としております。

29 ページ「(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。表 20 に毒性所見を示させていただきました。5,000 ppm 群におきまして、雌雄ともに肝臓関係、コレステロールの増加、雄では GGT、雌ではトータルビリルビンの増加、肝臓の重量の関係が動いているということ。雌雄ともに甲状腺の異常が認められておるところでございます。その他、雌では体重増加抑制や血液関係、貧血が起こっております。

腫瘍性病変につきましては、表番号を打ち切れていなくて、「表●」となっております。申し訳ございません。甲状腺に認められた腫瘍の発生頻度について、吉田先生から追加をしていただいたところでございます。この表を御覧いただきますと、雌の 5,000 ppm の甲状腺ろ胞腺腫のところ\*\*を付けておりますけれども、雌の 5,000 ppm におきまして有意差が認められております。雄におきましても甲状腺ろ胞腺腫は 5,000 ppm で 9 例出ているところでございます。5,000 ppm での甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 400 ppm ということにしております。

30 ページの 12 行目「(3) 18 か月発がん性試験 (マウス)」でございます。死亡率には検体投与の影響は見られておりません。対照群を含めまして、雄の最高用量群である 1,600 ppm を除きましては、死亡原因はアミロイド症でございました。雄の 1,600 ppm 投与群ではアミロイド症による死亡は見られておりませんで、泌尿器系の病変による死亡が見られております。投与 52 週までに死亡または切迫と殺された動物においても泌尿器系病変が増加、「泌尿器系病変が多く」を三枝先生に修文をいただいております。最終と殺動物におきましても、膀胱拡張の発生頻度が増加してございまして、用量相関性は明確ではご

ざいませんが、この群においての変化は検体投与に関連する変化と考えられております。

無毒性量は雄で 160 ppm、雌においては影響が見られておりませんので、最高用量 1,600 ppm と考えられております。発がん性は認められておりません。

31 ページの最後のところですが、JMPR の評価書を一部記載しているところで、「投与初期の数週間」という言葉がございましたが、「the first weeks というのは 52 週まででしょうか」ということでしたけれども、レファレンスを確認したところ、「in the first 52 week of treatment」とありましたので、修正をさせていただいております。

以上です。

○ 納屋座長

まずイヌの 1 年の試験。先ほどの 90 日の試験と併せて御評価いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。まずは吉田先生から修文をいただいているということですので、吉田先生、補足の説明がありましたらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

特になのですが、トロンボテストのきちんとした用語については、松本先生にお話しいただくのがいいかと思っております。

○ 松本専門委員

あまり詳しくないですけれども、ここに書いたとおりで、単位がある年度で変わったようです。単位によって評価が違うものですから、事務局に確認された方がいいのではないのでしょうかとお話をしました。凝固時間の場合、普通は延長か短縮という表現をしますけれども、そこに Reduction というのはよくわかりませんで、その辺のこともあって、ささいな点ですけれども、調べられるなら調べておいたらどうでしょうかという意味です。

○ 納屋座長

事務局で確認はできるのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

概要書の方には単位は入っていませんでしたので、確認をすれば、申請者の方に戻して報告書を見ていただいて、測定値の数値を確認いただくようになると思います。

○ 中江専門委員

要請書添付資料概要の反復毒性のところの 21 ページに表が載っておりますけれども、この下にパーセントと書いてあるのは、それが単位ではないでしょうか。

○ 高橋評価専門官

対照群を 100 としたときに、どれだけ変動したかという値です。

○ 塚本専門委員

同じくトロンボテストの件です。トロンボテストの単位は凝固活性でパーセントで表すことが多いと思いますが、最終的には元の資料を確認しないとわからないと思いますけれども、時間かパーセントかということですが、私もパーセントではないかと考えました。トロンボテストは凝固能の外因系の方を検査する試験ですので、血液凝固能とか血液凝固

時間と言いますと、血小板機能とか凝固でも内因系、外因系とありますので、凝固時間と漠然と書くよりはトロンボテストとしておいた方がいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

いずれにしましても、申請者に中身を確認しなければならないようですね。ここの部分はそういう形で1回確認をしていただくということをした上で、再度吟味するということになるかと思えます。

凝固系に関しましてはそのようになりますが、先ほどの嘔吐との関連ではいかがでしょうか。吉田先生、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

1年の慢毒で最高用量は途中で嘔吐が激しくなったので投与量は減らしておりますけれども、やはり嘔吐はこのもので見られているようなのですが、先ほどの90日は生データに戻れないということもあって、JMPRの評価ではという記載になるのかもしれないですけれども、ほぼ全例に認められているようなので、それによって体重が減っていないということと、このもの自体に軽度の眼刺激性がありますので、刺激性のあるものであろうということで、ほかの毒性影響がないところで、体重も減らない用量を毒性としなくてもいいとしたJMPRの判断が受け入れられるのではないかと思います。ですから、JMPRがこう判断したので受け入れたいというのが私の判断です。詳細な生データに戻ることはできないというのが理由です。

○ 納屋座長

吉田先生からはJMPRの判断を支持するという形はどうかという御提案ですが、三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

さっきの話と関連するのですが、嘔吐を単なる刺激的なもので嘔吐しているとするのか、毒性として嘔吐を取るのかということが分かれ目だと思います。ここで嘔吐を消してしまえば、90日の嘔吐はもういいのかということにもなるのではないかと思います。ですから、こういう長期の試験でも嘔吐が見られるということで、90日の試験の2%が問題ではないよということが言えなくなるのではないかと思います。懸念されます。

JMPRの方で、括弧の中の90日と1年を合わせてというのは考え方がわからないので、JMPRはこう言っていたというだけで、こちらはそうではないと言う根拠もないので、何とも言いようがないです。そういう意味でこういう変なコメントを付けさせていただきました。

○ 納屋座長

私のイメージと違ったところで議論が進んでおりましたので、私の思いをお伝えしたいと思います。イヌの90日間の80 mg/kg 体重/日投与群で起こった2%の嘔吐を毒性と考えるのか否かということの延長線で、イヌの1年間を見ていただきたいという思いでした。イヌの試験の30 mg/kg 体重/日という用量では嘔吐は全然出ていないと、ここから私は勝

手に読んでしまいました。

400あるいは250 mg/kg 体重/日はしっかりと嘔吐が出ている。それと同じように対応する90日試験としては800 mg/kg 体重/日でも嘔吐が出ている。これはそれでいいだろうと。80 mg/kg 体重/日をもし毒性による嘔吐と考えれば、30 mg/kg 体重/日くらいでも何か連続で1年間も投与すれば、1回や2回は出てもいいのではないかという議論ができるのかなという思いで、両方を見ていただけませんかという提案をしたつもりでしたが、どうもそういう議論にはなっていなかったようなので、私のような提案は無理がありますでしょうか。

○ 吉田専門委員

ちょっと無理があると思います。やはり30と80 mg/kg 体重/日は用量が倍違いますから、私はまず90日だけを見ても、80 mg/kg 体重/日が出てきた嘔吐をまずどう考えるかということにおいて、これは全体に過ぎずにまれであることを記載するかどうかはわからないですけれども、全体の2%であるということから、JMPRはこれを毒性として取らなかったわけですね。それを書いて、その考えを私は支持すると言ったのであって、慢毒のことを申し上げたものではありません。言葉が足りませんでした。

○ 納屋座長

そうしますと、1年間の試験を見た上でも、亜急性の90日間の80 mg/kg 体重/日については生データを詳細に解析しないまでは、やはり何とも結論を出せないということですか。そうではなくて、80の2%はJMPRの判断をここに記載した上で、我々はどう考えるかというところに立ってもいいということですか。そのことに関しましては、三枝先生は御同意いただけるのでしょうか。それは生データがなくても、そのようなところの議論を進めてもよろしいということですね。

○ 三枝専門委員

それで結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。少し整理いたしました。そうすると生データは要求するけれども、ここの判断は当専門調査会で進めるということですね。それとはまた別に、1年については評価するのだということですか。1年については無毒性量が30 mg/kg 体重/日であるということは議論の余地がないので、ここでは特に嘔吐に関する更なる考察の検証は必要ありませんか。

○ 三枝専門委員

先生のおっしゃったとおりでいいと思います。

○ 納屋座長

座長が混乱しております。確認いたしますと、90日のイヌの80 mg/kg 体重/日における嘔吐につきましては、JMPRの判断を支持したいという御提案の一つがございましたので、それを受け入れていただけるかどうかということの確認をしたいと思いますので、どうぞ

よろしくお願ひいたします。吉田先生はそれでいいとおっしゃっていらっしゃいますので、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

ここの結果に書いてありますように4時間以内というのがあるので、やはり何からの刺激ということで、吉田先生の御判断でいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

80 mg/kg体重/日の群で2%ということですが、2%というのは結局どういう数値ですか。

○ 吉田専門委員

90日間でトータルで、例えば100だったら2回にあったということだと思います。

○ 西川専門委員

その回数ということですか。そうすると相当まれであるということが言えると思います。

あとイヌの1年間の試験を見ますと、コントロールでもまれに嘔吐があると書いてあります。したがって、毒性と取る必要はないと判断します。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。中江先生、いかがでしょうか。

○ 中江専門委員

特にございませぬ。

○ 納屋座長

塚本先生、いかがでしょうか。

○ 塚本専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

三枝先生はいかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

ただ単にこの2%がどういう根拠で出たかを知りたかったので、特にこだわりませぬ。

○ 納屋座長

そういうことであれば、JMPRの判断を紹介した上で、我々はそれを支持するという文章をここに追加するという形にしたいと思います。

○ 廣瀬委員

1つ教えてほしいのですけれども、27ページの2~3行目ですが、投与4時間以内に嘔吐が認められた場合には、その原因として胃や消化管の局所刺激と考えて、一般的にはよろしいのでしょうか。普通に考えると、例えば1時間以内とか、そういう場合の方が消化管に対する局所刺激の時間的なあれとしては納得できます。時間というと長過るような感じもするのですけれども、その辺はどうなのでしょう。

○ 納屋座長

赤池先生の御見解をお願いいたします。

○ 赤池専門委員

私も嘔吐は専門ではありませんですが、確かに今、廣瀬先生の御指摘のように、4時間というタイムスパンですずっと出ていたと考えると、あるいは遅い可能性もありますので、必ずしも局所刺激だけであるとは言えないと思います。ただ、こういった時間内で見られて、多分それ以降はなかったということだろうと思いますので、そういうことを考えますと、代謝等の組み合わせで考えれば、ここにもありますように、局所刺激の可能性がある程度ここにもありますように、示唆をするのではないかと思います。

例えば体の中に吸収されて、中枢性の嘔吐ということですか、それ以外の可能性がありますでしょうか。局所刺激以外のメカニズムは否定できないのではないかと思います。ただ、少なくとも示唆すると書いても間違いではないのではないかと思います。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。廣瀬先生、今の御説明でよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 納屋座長

それでは、イヌにつきましては以上とさせていただきます、ラットの2年間の試験、マウスの18か月間の試験の確認をしたいと思います。毒性の先生方で補足の説明等がございましたら、どうぞよろしくをお願いいたします。吉田先生と三枝先生から修文をいただいておりますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

30ページの表は私がつくりましたので、数字だけ間違いがないか、もう一度御確認ください。

○ 納屋座長

お願いいたします。

○ 西川専門委員

30ページの三枝先生の修文の中で、20行目に「膀胱炎等の泌尿器系病変」と書かれていますけれども、前立腺とか精囊とか含まれていますので、「泌尿生殖器系」にするか、あるいはこれはなくても読めるのかなと思いました。

○ 納屋座長

西川先生、ありがとうございます。ここでは泌尿器系病変とするのではなくて、泌尿生殖器系病変とするか、あるいはこの文言を全部取るか、どちらかの方がいいよという御提案だと思います。事務局にお任せしてよろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 納屋座長

では、事務局の好みのままに書いてくれということです。

○ 堀部課長補佐

事務局的には、それが一番困るところがございます。

○ 納屋座長

それでは、泌尿生殖器系病変という形で修正をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

かしこまりました。

○ 納屋座長

ほかにございませんでしょうか。

○ 西川専門委員

確認ですけれども、29 ページの表 20 で雄の上から 4 つ目に好酸性肝細胞巢とありますが、恐らく正確には好酸性変異肝細胞巢だと思います。原文次第でこれでもいいかなとは思いますが、原文との比較を確認していただきたいと思います。

○ 納屋座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し訳ありませんが、先ほど西川先生の御提案のように泌尿生殖器ではなくて、「等の増加」でよろしいのではないかと私は思います。精巣には見られておりません。

○ 納屋座長

座長がいい加減な提案をした資料ですので、削除ということになりました。混乱させてしまいまして、すみません。30 ページの 20 行目の「膀胱炎等の」以降を削除ということになります。よろしくお願いいたします。

ほかにございませんようでしたら、生殖発生毒性に入りたいと思います。よろしゅうございますか。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、31 ページの「12. 生殖発生毒性」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。親動物におきましては、ペアレント及び F1 世代のいずれにおいても行動、症状及び死亡に検体投与の影響は認められておりません。5,000 ppm 投与群の P、F1 世代の雌雄で体重増加抑制、親の雄、F1 世代の雌雄で生育器の摂餌量減少が認められております。P 世代の雌では繁殖率及び妊娠率の有意な低下が認められておりますけれども、背景データへの範囲内でございます。検体投与の影響によるものとは考えられておりません。

その下のボックスでございますが、12~14 行目まで、と殺されたときの理由を並べておいたのですけれども、これは結論的には検体投与との関連は示唆されないということにつ

ながるものでございました。納屋先生の方が JMPR のレポートを引用していただきまして、ここから 7 例か 6 例かということ論じるというよりは、検体投与の各群で 1~2 例に死亡や瀕死が見られておりますけれども、投与との関連はなかったとする方がいいでしょうというサジェッションをちょうだいしましたので、その部分を修文させていただいております。

32 ページに行きまして、今度は児動物でございます。児動物についても 5,000 ppm 投与群の F1、F2 世代で体重増加抑制が認められております。平均体重につきましては 400 ppm 投与群、F2 世代でも生後 7 日、14 日には有意差が認められておりますけれども、F1 世代の対照群に近い値であるということで、検体投与による影響とは取っておりません。

下のボックスの納屋先生の方から追記をとということで御示唆をいただいております。5,000 ppm 投与群の F1、F2 世代の児動物において、軽度ではあるけれども、空中立ち直り反応の有意な低下見られておりますということを追記させていただきました。ただし、その他の機能には異常がないということで、体重増加抑制に関連した軽度の発達遅延によるものと考えております。

本試験の結果でございますが、5,000 ppm 投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は親及び児動物で 400 ppm であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったということにしております。

32 ページの 21 行目「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物では、対照群 7 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例で死亡しておりますけれども、検体投与に関連した死亡はございませんでした。最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日投与群では脱毛、削瘦、後湾姿勢、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められております。

胎児ですけれども、胎児の方の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重低下が認められております。

これらに基づきまして、無毒性量は母動物及び胎児で 85 mg/kg 体重/日としております。催奇形性は認められておりません。

33 ページの「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。母動物におきましては、最高用量 300 mg/kg 体重/日投与群で削瘦が見られた 3 例、45 mg/kg 体重/日投与群での衰弱死の 1 例及び 7 mg/kg 体重/日投与群での骨折した 1 例が切迫と殺されておまして、最高用量のと殺例については剖検をいたしました結果、1 例に肝臓壊死、他の 2 例では胃に暗褐色の液体が認められております。また、300 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められております。

胎児の方では、最高用量群で平均胎児体重が低下し、矮小児、13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度の増加が認められております。胎児の所見につきましてですけれども、これは後ろの食品健康影響評価で修文をちょうだいしておりますので、このページでは削除をさせていただきます。

本試験におきましては、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で削瘦等、胎児で平均胎児体

重低下等が認められておりますので、無毒性量は母動物及び胎児で 45 mg/kg 体重/日としております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ここに書いてあるとおりでございます。2 世代繁殖試験では繁殖能に対する影響は見られておりません。ラットの発生毒性試験では限界量であります 1,000 mg/kg 体重/日を投与しておりますけれども、胎児には体重が少し下がるという所見しか出ていないということでございます。ウサギに関しましては親動物に衰弱が出るような、極めて母体毒性の発現するところで骨格の変化が多少出ているということでございますが、親動物に影響のない用量では胎児に対する影響はないということが確認できておるということを御紹介いたします。試験内容等につきましては、特に問題はないと考えております。

何か御質問等がありましたら、お受けさせていただきたいと思っております。よろしゅうございますか。それでは、遺伝毒性の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

34 ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* の小核試験が実施されております。結果は表 21 にお示ししておりますが、すべて陰性でございます。ピリメタニルに遺伝毒性はないものと考えられました。

以上でございます。

○ 納屋座長

林先生、何かありましたらお願いいたします。

○ 林副座長

特に追加することはないですけれども、少し古めの試験ですが、GLP で標準的な方法で試験がされており、特に問題はございません。

○ 納屋座長

ほかの先生方からコメントがございませんでしたら、その他の試験の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、35 ページでございます。この剤に関しましては、先ほど来出ていますように、肝臓と甲状腺に対して影響所見がたくさん取れております。(1) と (2) では肝臓の関係の試験、(3)、(4) では甲状腺に関しての試験がその他として行われております。

35 ページの「(1) マウスの肝薬物代謝酵素及び性周期に及ぼす影響」がなされております。これに関しましては、PROD 活性、肝ミクロソームタンパク量及びチトクローム P450 量に有意な増加が認められております。膣スメアの検査におきましては、構成細胞及び性周期に明らかな違いは認められておりません。

この結果から、Cyp2b を含むチトクローム P450 の弱い肝薬物代謝酵素誘導が認められて

おります。表現ぶりについて、頭金先生から修正をいただいております。

「(2) 雄ラットの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響」がなされております。これに関しましては、陽性対照群としてフェノバルビタール、 $\beta$ -ナフトフラボン、クロフィブラートをを用いた投与群が設定されております。これにつきましてもピリメタニルの 100 及び 200 mg/kg 体重投与によりまして、EROD、PROD 活性に有意な増加が認められております。動きは 36 ページに書いてあるとおりでございますけれども、結果として肝薬物代謝酵素の CYP1A2 及び CYP2B1 がわずかに誘導されたと推測がされております。

「(3) ラットの甲状腺に対する影響①」でございます。これに関しては甲状腺への影響が剤による直接的な影響なものなのか、肝臓を介した間接的な作用によるものなのかを見るために検討がなされております。①の試験の結果でございますけれども、ラベルされたヨードの摂取及び放出が見られております。37 ページの表 22 を御覧ください。

この中でピリメタニルの投与群については、ラベルされたヨードの摂取率が増加をしております。この動向というのは、一番右にありますフェノバルビタール投与群の動向と同じでございます。真ん中のカラムであるプロピルチオウラシル投与群ではラベルヨードの摂取量減少ということで、全く逆に動向を示しております。この結果から、ピリメタニル投与群ではフェノバルビタール投与群と同様の傾向が示されておまして、ピリメタニルで認められた甲状腺の変化は甲状腺に直接作用するものではなく、間接的な影響によるものと考えられております。

本件につきましては 37 ページのボックスのところで、要請書の中でもこのような考察が書かれておりますので、それを引用する形で評価書をつくっておりますが、ということで確認をお願いしましたが、三枝先生からは文献を引用されておまして、JMPR と同様の考察と考えますというコメントをちょうだいしております。

「(4) ラットの甲状腺に対する影響②」です。これに関して先ほどの①の結果を確認するとともに、甲状腺に対する影響及びその可逆性について、更に検討することを目的としてやられております。表 23 を御覧いただきたいと思っております。投与量 5,000 ppm におきまして、投与終了翌日、試験 15 日までのところでは体重増加抑制、肝重量の増加、甲状腺絶対及び比重量増加のほか、甲状腺ホルモンの増減、UDPGT の増加、肝細胞肥大、甲状腺コロイド欠乏、ろ胞上皮細胞増大と細胞の増生という所見が見られております。試験終了後 29 日、回復期間の終了の段階では、甲状腺ホルモンも戻っておりまして、細胞に関しても基に戻っているという状況でございます。このようなことから、ピリメタニル投与において甲状腺の所見は直接影響ではなく、肝臓への影響を中心とした間接的影響に起因するものと考えられております。

吉田先生からは、JMPR の文章を生かして、このようなまとめを入れてはいかがでしょうかというコメントをいただいておりますので、この点について先生方に御議論をいただければと思っております。

納屋先生、ここで止めますか。

○ 納屋座長

では、ここまでのところでコメント等、御討議をお願いいたします。いかがでしょうか。

○ 頭金専門委員

35～36 ページの肝薬物代謝酵素の誘導に関する私のコメントは書かれているとおりですけれども、単に日本語の問題ですが、36 ページの 6 行目に「CYP1A2 及び CYP2B1 がわずかに誘導された」を「誘導される」に修正していただいた方が日本語としてよろしいかと思しますので、修正をお願いしたいと思します。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかのところでもどなたかございますか。

○ 西川専門委員

細かいところですけれども、36 ページの 24 行目です。「撰取及び」の「及」が抜けていますので、入れてください。

それから、38 ページの表 23 ですが、これはメカニズム試験で必ずしも毒性と言えないような、例えば UDPGT の増加とか、 $T_4$  減少、 $T_3$  減少というのがありますので、毒性所見ではなくて、表 22 にあるように、毒性を取って所見という形にした方がいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

ほかにはございませんか。

○ 廣瀬委員

ラットの甲状腺に対する影響については 2 つの試験が行われておりまして、これは非常に納得できます。しかし、マウスでも 26 ページの表にあるように、甲状腺ろ胞細胞の剥離性壊死という非常に珍しい、あまり見られないような変化が甲状腺に起こっていて、このメカニズムは恐らくラットで観察されたものとは違うと思します。ですから、非常に難しいかとは思いますが、マウスでどうしてこういう甲状腺の剥離性壊死が起こるのか。これは 90 日間試験だけで、2 年間の試験は投与量が恐らく低いためにでていないのですけれども、所見として甲状腺にラットと異なった変化が出ていますので、できればその辺の考察があればいいかなと思っています。いかがでしょうか。

○ 納屋座長

事務局にお尋ねしますが、今の廣瀬先生の御指摘に関するような考察は、申請者からの資料の中にはなかったのでしょうか。

○ 廣瀬委員

求めることはできないですか。

○ 高橋評価専門官

これは添加物の要請者がおりますので、そこは可能です。

○ 吉田専門委員

38 ページですが、私は今までメカニズム試験が 4 つ行われているので、そのまとめがあ

った方がいいかと思ったのですが、マウスではないので、ラットと加えてください。

○ 納屋座長

吉田先生、今、十分にキャッチアップできなかつたのですけれども、ラットという文言を加えるのはどこの部分ですか。

○ 吉田専門委員

今回のメカニズムはラットの甲状腺ろ胞腺腫が増えたことに対してということですから、38 ページに一言もラットという一文が出てまいりませんので、「ラットの」というのを入れませんと混同すると思いますので、「ラットの」と入れていただければと思います。

詳細を言いますと、38 ページの 4 行目です。「ラットの肝臓及び甲状腺に対する影響を評価するための」と入れていただいた方がいいかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここの文章はラットということを追加するのと、マウスの甲状腺に対する影響に関しましては、申請者にそのメカニズムを確認するというところでお願いいたします。

○ 坂本評価課長

吉田先生に確認ですが、今、御指摘の 38 ページの 9 行目と 11 行目のげっ歯類もラットに直さないといけないということになりますでしょうか。

○ 吉田専門委員

これはこれでよろしいかと思います。マウスで同じようなことが起きた場合は、マウスでも適用されることです。

○ 坂本評価課長

ここはげっ歯類のままでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

そう思います。

○ 納屋座長

そのほかにございませんでしょうか。それでは、それ以降の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、38 ページの「15. 一日摂取量の推計等」から説明を続けさせていただきます。農薬または添加物として使用され、各農畜産物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合という前提を置きまして、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づいて計算される一日当たりの理論的 maximum 一日摂取量を表 24 に示しておるところでございます。

「16. 耐性菌の選択」。ピリメタニルを食品添加物としてヒトが摂取した場合における耐性菌の選択リスクについての検討が行われております。

「(1) 真菌以外の微生物(細菌等)に対する作用について」の考察でございます。さまざまな試験の結果からの考察がされておりますけれども、1 つは、ピリメタニルは細菌に

対して殺菌活性を有さず、ウサギでの下痢が認められておりませんので、食品添加物の摂取で考えられる濃度において腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられております。また、各種植物病原性細菌に対する作用も認められておりません。

「(2) ヒト真菌症に係る真菌に対する作用について」でございます。40 ページに行きまして、ピリメタニルが担子菌類及び子囊菌類に関して、ほとんど作用性を持たない。不完全菌類に関しては軽微な作用が認められておりますが、その作用は軽微でございます。15年以上のピリメタニル使用にもかかわらず、アスペルギルス属に対してピリメタニル耐性菌の出現は報告されております。したがって、ヒト真菌症に係る真菌であるアスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属等の真菌の耐性菌を選択する可能性は低いと考えられております。

「(3) 耐性の伝達について」でございます。先ほど来述べておりますように、ピリメタニルは細菌に対する作用を示しませんので、ピリメタニルの使用による細菌における耐性選択または耐性遺伝子の出現の可能性は排除できる。また、ヒト真菌症に係る耐性が選択される可能性も考えられませんが、耐性遺伝子の選択が起こらないと想定されますので、真菌間で耐性が伝達される可能性はほとんどないと考えられております。

以上でございます。

○ 納屋座長

この部分に関しまして、御討論をお願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。

特段のコメントがないようですので、食品健康影響評価に入りたいと思います。お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、41 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。ピリメタニルの食品健康影響評価を実施させていただきました。カーボンラベルによるピリメタニルを用いた動物体内運命試験の結果ですけれども、詳細に関しては先ほど来述べておりますので、御覧いただければと思いますが、速やかに  $C_{max}$  に達して、吸収率は 78% 以上でございました。分布、代謝に関してもまとめたとおりでございます。

植物体内運命試験におきましても、いずれの植物でも親化合物が最も多く占めておりまして、回収放射能の 10% を超える代謝物は G、K、H でございます。先ほども申しましたが、葉でございました。ここで上路先生から可食部の記載を削除していただいております。

毒性試験の結果からでございますけれども、ピリメタニル投与による影響は、主に体重増加抑制、肝細胞の肥大と肝臓、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、尿路系、膀胱拡張等に認められております。繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められておりません。

メカニズム試験が行われておりまして、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられております。ウサギの発生毒性試験におきまして、母動物に毒性が認められる 300 mg/kg 体重/日で矮小

児並びに 13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が発現しておりますが、母動物に毒性が見られない用量では胎児に対する影響は認められておりません。

納屋先生に追記いただいておりますが、「JMPR では 300 mg/kg 体重/日で見られた胎児の所見は母体毒性による二次的なもので、検体との関連はないと判断している。食品安全委員会農薬専門調査会は JMPR の判断を適切と考えた。ラットの発生毒性試験では催奇形性は認められなかった」と結んでいただいております。

暴露評価対象物でございますが、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質はピリメタニル（親化合物）のみと設定をしております。

各試験での無毒性量は表 25 にまとめさせていただきました。

この結果から、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 17 mg/kg 体重/日でございますので、安全係数 100 で割りまして、0.17 mg/kg 体重/日を ADI と設定させていただいたところでございます。

42 ページの 8 行目、EU のデータで ADI が 0.2 mg/kg 体重/日となっておりますけれども、これは引用の誤りでございまして、0.17 mg/kg 体重/日でございます。なお、EU では実は無毒性量の最小値はラットの 90 日亜急性で 80 ppm で、これですと雄で 5.4 mg/kg というのが出てくるのですけれども、より長期のラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を ADI の根拠とすることが妥当と判断されまして、0.17 mg/kg 体重/日という結論になっているという付記がなされておりましたので、御報告をいたします。

以上でございます。

○ 納屋座長

先ほど来の御討論をいただいた中で、一部宿題等、申請者に確認するように内容がございました。その回答を得ないと ADI を決定することができないとお考えになりますでしょうか。あるいはそれはそれとしておいて、ADI を決めても差し支えないという御判断をいただけるのでしょうか。林先生、いかがでしょうか。

○ 林副座長

幾つか確かに宿題はあったのですけれども、ADI に直接絡むようなところではなかったように思いますので、宿題は宿題として ADI 設定ができるのではないかと考えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかの先生方、それでよろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、ADI は今、事務局案として提案されておりますラットの 2 年間の試験で得られた無毒性量である 17 mg/kg 体重/日を根拠としたいという御提案でございますが、それでよろしゅうございますでしょうか。御異論がないようですので、そのように決定させていただきます。どうもありがとうございました。

それでは、いただきました宿題等はございますが、この専門調査会としては ADI を今、

申し上げたとおりに設定させていただきました。以上でございます。

それでは、今後の進め方につきまして、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、ただいまの指摘事項が幾つかございますので、とりまとめまして、確認をさせていただきますが、その前に1点だけ修正をさせていただきます。42ページのADIのところですけども、下から2つ目に最小毒性量と記載がございますが、すべて無毒性量の誤りでございます。大変失礼いたしました。

申請者に対しまして、いただきました確認事項を返しますけれども、その確認事項を踏まえまして、評価書を修正いたしたいと思っております。とりあえずそこまでで、私の方からは特段ございません。ありがとうございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。では、以降の議事は通常の農薬に関する審議となりますので、ここで一度休憩とさせていただきます。添加物専門調査会の専門委員の先生方におかれましては、審議への御参加はここまでとさせていただきたいと思っております。本日もどうもありがとうございました。

それでは、約10分間の休憩を取りたいと思っております。あの時計で3時30分から再開をさせていただきます。どうぞよろしく申し上げます。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、審議を再開いたします。議事(2)について行います。これは評価部会で審議をお願いする2剤の振り分けになりますので、事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料1に沿いまして、御説明をさせていただきます。評価部会の先生のメンバー構成につきましては、資料1の一番最後のページに付けさせていただいております。2剤につきまして、机上に振り分け用の評価書のたたき台ということでグレーのファイルを御用意しておりますので、これも御覧いただきながら、どの部会が適切であるか御意見をいただければと思っております。

資料1の5ページのクレソキシムメチルでございます。クレソキシムメチルに関しましては、ストロビルリン系の殺菌剤でございます。今回は暫定基準の見直しと適用拡大、魚介類の基準ということで諮問が来ております。試験成績の概要でございますが、ラットの℃物体内運命の経口試験で $T_{max}$ は低用量で0.5～1時間、高用量で8時間、 $T_{1/2}$ が低用量で17～19時間、高用量では22～31時間ございました。吸収率は低用量で63%、高用量では23～27%です。

臓器への分布ですけども、胃、腸管、肝臓、腎臓に高く分布しておりますが、経時的

な消失が認められております。蓄積性は認められておりません。糞中への主要成分は親化合物です。尿、胆汁、血漿、肝臓、腎臓中に親化合物はありませんでした。主要代謝物はM1、M2、M9、代謝経路は糞中でございます。

植物体内運命試験につきましては、りんご、小麦、ぶどう、ねぎ及びてんさいの5種の作物について行われております。植物体中の残留成分の大部分は親でございます、少量の異性体がございました。代謝物はほとんどが抱合体でございます。

亜急性の結果です。ラットでは主に肝重量の増加、GGT増加等、肝臓に、イヌでは嘔吐、下痢、これに起因すると思われるトータルプロテイン及びアルブミンの減少が認められております。

慢性毒性/発がん性試験です。イヌでは嘔吐、下痢は認められておりませんが、体重増加抑制と食餌効率の低下が認められたのみでございますが、ラットでは肝腫瘍の増加を含みまして、肝細胞肥大、変異肝細胞巣増加といったような肝臓に影響が見られております。マウスの雌では肝の小葉中心性脂肪浸潤と腎乳頭壊死が認められておりますけれども、マウスでは発がん性は認められておりません。

繁殖能に対する影響、催奇形性はございませんでした。

遺伝毒性に関しては、*in vitro*の2試験では陽性ございましたけれども、小核試験を含むその他ではすべて陰性でございます。代謝物についても試験が行われておりますが、すべて陰性ございました。

作用機序の検討がなされておまして、検体には腫瘍イニシエーション作用がなく、フェノバルビタールナトリウムと同様に肝発がんプロモーション作用を有し、閾値が800 ppmであると判断されております。

この剤につきましては先ほど申し上げましたように、肝腫瘍の発生が認められておりますので、評価第二部会での御審議をお願いできればと提案をさせていただきます。本剤につきましては、審議の日程の都合上、先生方に事前に先生方にメールで御相談をさせていただきまして、その結果、小澤先生、吉田先生の方からは、評価第二でもいいのではないかと御納得いただいておりますけれども、この場で最終的に御決定を賜ればと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

今、補佐から説明いただきましたように、御内諾をいただいているということでございますので、是非ともお引き受けいただきたいと思っております。小澤先生、よろしゅうございませうでしょうか。

○ 小澤専門委員

結構でございます。吉田先生、よろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

それでは、この剤につきましては評価第二部会ということでございますので、小澤先生、吉田先生、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

同じく資料1の8ページのチフルザミドでございます。酸アミド系の殺菌剤でございます。魚介類の基準値設定ということで諮問がまいておるものでございます。試験成績、概要のみ述べさせていただきますが、こちらも評価書のたたき台はグレーのファイルの方にファイリングをしておりますので、必要に応じ御参照いただければと思います。

動物体内運命試験におきまして、 $T_{max}$ は4~72時間、低用量の投与群では二相性の減衰を示しております、消失半減期はβ相で24~108時間でございます。吸収率は低用量で90%以上、高用量で30~60%でございます。排泄は比較的速やかで、96時間までに大部分が排泄をされておまして、主要な排泄経路は糞中でございます。

水稻、小麦、落花生の植物体内運命試験が行われておまして、主要残留成分は親でございます。代謝物でございますけれども、チフルザミドのアルコール体及びカルボン酸体でございます、小麦の玄麦でカルボン酸体が12%TRR認められております。ただし、本剤の適用作物は水稻のみでございます、小麦には適用基準値はございません。

チフルザミド及びそのアルコール体を分析対象化合物とした水稻の作物残留試験結果でございますけれども、最高値は玄米で最終散布67日後に収穫された場合の0.12 mg/kgでございます。玄米においてアルコール体はいずれも定量限界未満でございました。毒性でございますけれども、影響は主に肝臓に認められております。また、イヌの慢性毒性試験におきまして、最高用量群で異常歩行、視覚刺激に対する反応の欠如、ミエリンの崩壊・変性の重篤化といったことが認められております。

なお、発がん性、繁殖に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

このペーパーの5番に書いてありますけれども、一部試験で神経系への影響が認められておりますことから、事務局といたしまして、本剤につきましては評価第一部会でお願いできればと考えております。

以上でございます。

○ 納屋座長

事務局からの御要望では第一部会にという御要望でございます。上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

私の方は林先生や赤池先生の御意見も考えながらと思っておりますけれども、この剤に関しては水稻用ですね。稲わらに対して、乳肉に暫定基準が設定されていないためという書き方がされているのですけれども、これは将来的に家畜に稲わらを投与するときのことを考えておかななくてもいいものですか。稲わらの方にはかなり出ているんですね。

○ 高橋評価専門官

もしかすると、乳汁移行試験だけはやっている可能性がありますけれども、今、基準値の要請としてはコメそのものだけで来ております。

○ 上路専門委員

水稲用の剤の場合に、できる限り稲わらの利用ということを考えれば、その残留を見ておかななくてはいけないし、それを考えて、今度は畜産物の方に関しての残留基準を設定するということも将来的には考えられるのではないかと思います。それは今日の話とは別ですけれども、評価書をまとめていただくときに、そんなことも考えていただきながら、まとめていただければと思います。

林先生、第一部会でお引き受けすることに対して、いかがでしょうか。

○ 林副座長

特に問題はないと思います。赤池先生はいかがですか。

○ 赤池専門委員

別に反対いたしません。

○ 上路専門委員

反対しませんということですので、お引き受けさせていただきます。

○ 納屋座長

今の上路先生の御指摘にありますように、これはまさに上路先生に見ていただくのがふさわしいかなと思ひながら、お話を伺っておりました。赤池先生、いろいろと神経毒性等もあるようですので、是非ともよろしく願いいたします。この剤は第一部会でお願ひすることに決まりました。

○ 堀部課長補佐

どうもありがとうございます。ちなみに先ほどの御質問ですけれども、乳汁移行の試験は実施されていることが確認されましたので、その点の留意をしつつ、たたき台を作成させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、次は議事「(3) 農薬(アバメクチン)の食品健康影響評価について」に移ります。事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料3にアバメクチンの農薬評価書(案)ということで付けさせていただきます。資料3と資料1の9~10ページを基に御説明をさせていただきます。

この剤につきましては、資料3の4ページを御覧いただきますと、審議の経緯を記載しております。2004年に厚生労働大臣からの要請がございまして、2007年に要請事項説明がなされているものでございまして、その後、我が国で農薬登録申請がございました関係で、2009年に一度、旧総合評価第二部会での御審議をいただきましたが、2010年10月、11月に評価第二部会で御審議をいただいたものでございます。

以下、審議の経緯等々の簡略な御報告につきましては、資料 1 の 9 ページに沿って御説明をさせていただきたいと思っております。

本剤はマクロライド骨格を持っている、農薬の用途としては殺虫剤でございますが、同時に駆虫薬として動物用医薬品の用途もございます。したがって、農薬専門調査会幹事会で審議をいただいた後、動物用医薬品専門調査会とリレー審議をされるものでございます。

部会におきまして、議論のポイントでございますけれども、まずは毒性所見の特徴といたしましては、振戦や歩行失調等、神経系への影響が見られておりました。

アバメクチンの排泄経路ですけれども、P-糖タンパクで排泄をされるということでございまして、P-糖タンパクの発現の差によりまして、毒性の発現に差が見られております。特にラット新生児における脂肪率とP-糖タンパクの発現ですとか、abcd1a の欠損になっている CF-1 マウスにおいては神経毒性が出たり、口蓋裂が出るということがわかってございまして、この関係性について多数のメカニズム試験が実施されておりました。

また、P-糖タンパク (ABCD1) の発現につきまして、ヒトでは妊娠前期には胎盤、妊娠中期以降には胎児体内、出生後には成人期を通じてP-糖タンパクの発現が認められております。ヒトにおきまして、現在までのところ、P-糖タンパクの遺伝的欠損に起因する医薬品との毒性は報告されていないといったことも確認をされております。

3 でございますが、吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を経由せずに消化管に排泄及び糞中に排泄されまして、静脈内投与時の  $T_{max}$  時点での組織中放射能が経口投与後とほぼ同じであるということから、アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されると推測されております。排泄経路は糞中でございます。

今、アベルメクチン B1a ということを申し上げましたけれども、アバメクチンには 2 つの異性体がございます、その構造式は資料 3 の 9 ページの 6 番に記載させていただいております。若干構造が違うものでございますが、存在比としましては、B1a が 80% 以上、B1b が 20% 以下ということになっております。

資料 1 に戻りまして、農産物中の暴露評価対象物質でございますけれども、代謝物 B がございまして、これがアベルメクチン B1a から光異性化で生成されまして、植物体内運命試験、水中光分解試験のみで認められておりますので、親プラス代謝物 B ということで対象としております。ただし、先ほど申し上げたように本剤につきましては、動物用医薬品の用途がございますので、現段階で畜産物の暴露評価対象物は規定しておりません。

毒性試験の結果の中で、ラットを用いた発達神経毒性が 2 本やられてございまして、2 つ目の試験では無毒性量が取れておりません。最小毒性量 0.12 mg/kg 体重/日ということになっておりますが、もう一本の発達神経毒性試験におきましては、0.12 mg/kg 体重/日、同じ用量で無毒性量が取れております。また、より長期の繁殖試験においても、この用量での体重には影響が認められなくて無毒性量が取れておりますので、無毒性量が得られなかったこの 2 本目の発達神経毒性試験の最小毒性量は無毒性量に近いものと考えられてお

ります。また、この試験の用量設定を考慮すれば、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数は2とすることが妥当ということで、部会では最小毒性量である0.12 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数は追加係数2を加えまして、安全係数200で割った0.0006 mg/kg 体重/日をADIと決定していただいたところでございます。

評価書(案)の中では、大きな修正はほとんどいただいておりません。先ほど御覧いただいた9ページの開発の経緯のところ、上路先生から化合物の系統がアベルメクチン系としていたのをマクロライド系とした方がいいのではないかと御提案をいただいておりました。この剤に関しましては以上でございます。

○ 納屋座長

修正を指摘されたのは、今の上路先生の場所1か所ということですね。それ以外には特にコメントをいただいていないということでございます。いかがでしょうか。上路先生、先ほどのコメントの説明をお願いします。

○ 上路専門委員

アベルメクチン系とは言わないです。マクロライド系というのが一般的ですので、その方が素直だと思います。ミルベメクチンとかそういうのが全部同じように入ります。

○ 納屋座長

そのほかに何か皆様方からコメントがありましたら承ります。ADIに関しましては、追加の安全係数2が加わっておりますが、その辺りのところは何かコメントはございませんでしょうか。

○ 小澤専門委員

取り立てて追加するところは全くありません。問題になった試験のドーズのインターバルといましようか、その倍率なども勘案して2が妥当だろうという、かなりこれは議論を尽くしたので、ここでもよろしいと思います

○ 納屋座長

追加の係数2をかけております。そのことに関しましても、ほかの先生方から特に御異存がないようでしたら、そのとおりにさせていただきます。それでは、部会の御判断をそのまま尊重させていただくということで、ADIは御提案のとおりということにいたします。どうもありがとうございます。

では、今後の進め方につきまして、御説明がありましたら、お願いいたします。なければ結構です。

○ 堀部課長補佐

特にございませんので、この後、動物用医薬品専門調査会の方にリレーをさせていただきます。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

事前にコメントをする時間がなかったのですけれども、例えば表 25 です。この表の中に死亡例の所見が書いてあったりするのですが、あまりこういう書き方をしなかったと思います。

○ 堀部課長補佐

先生方を混乱させて申し訳ございません。実は表の番号を付け間違っていて、表 25 が 2 枚あるのですけれども、先生がおっしゃっているのは恐らく 30 ページの表 25 の 18 週間のイヌの試験結果ですね。

○ 西川専門委員

そうです。表で気になるところが幾つかあって、例えばそのほかに 32 ページの表 27、雄の 1 mg/kg 体重/日投与群でヘマトクリットが 1 例とか、こういう書き方はしなかったと思います。

○ 吉田専門委員

恐らくこれは統計学的な有意性とかがイヌではなっているので、今、先生が御指摘の部分は、できるところは事務局と話して削除したいと思えますけれども、例えば死亡は全例死亡なのか 1 例死亡なのか。死亡は以前にも書き込んでおりました。死亡するというのは重要な毒性試験なので、死亡だけは残させていただいて、残りは毒性所見であるならば消すということで、事務局と御相談をしたいと思えますが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

死亡を本文に書き込むのはいいとして、死亡例の所見について表に入れるのは、やはり間違いだと思います。今までそういうやり方をしてこなかったと思えます。ついでで例えば表 29 でも、ラットの試験ですが、2 例とか 3 例とか 1 例とか、こういうものまでも書かれているのは、現行の書きぶりとは大分違うような気がしますので、なるべく合わせたような書き方にした方がいいと思えます。

○ 納屋座長

担当いただいた第二部会の吉田先生、松本先生、それでよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

事務局と相談をして、今までの書き方のように合わせたいと思えます。書き込んでいるならば書き込む、書き込んでいないならば外に書くということにしたいと思えます。

○ 納屋座長

それでは、そのようにどうぞよろしくお願いたします。この剤につきましては、それでよろしゅうございますか。

さて、堀部さん、次はどの議題に進めばよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

議題どおりと申し上げたいところですが、できればあまり重たくない方からがよろしいかと思えますので、先に議事 (5) のトリアゾホスの食品健康影響評価について若干御報告をさせていただければと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

皆様方に御異存がなければ、そのように進めたいと思います。よろしゅうございますか。では、お願いします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。それでは、先にスキップさせていただきまして、資料7のトリアゾホスの農薬評価書（案）と参考資料2といたしまして、パブリック・コメントの結果を付けさせていただいておりますので、そちらを御覧ください。

トリアゾホスにつきましては、9月1日の第66回の幹事会で審議をいただいたものでございまして、パブリック・コメントの募集手続を昨年12月16日～1月14日まで実施させていただいたところでございます。参考資料2に付けておりますけれども、コメントとして非常にありがたいコメントを1件ちょうだいしたところでございます。

最終的に私ども事務局の方で書きぶりを確認しておりましたところ、資料7の28ページを御覧いただきたいのですが、ヒト志願者における反復投与試験がこの剤は多数行われておりまして、その最後の⑤の試験ですが、最小毒性量を決めるに当たっての根拠となっている部分が若干欠落しておりました。色がけをさせていただいたところが追記をさせていただいた部分ですけれども、精神的要因、風邪等の影響であると断定できないことのみでなく、数名の被験者の方の検体投与が一時期中断をされていることももう一つファクターとしてございましたので、この点につきまして、29ページの食品健康影響評価の下から6行目にはこの旨が明記されておりますので、ここの整合性を取るために、29ページの表現をそのまま引っ張ってくる形で28ページにも同種の記載を引用させていただければと思っております。もう少し早くにきちんと整理をすべきだったのかもしれませんが、この場でお認めいただければ、この部分だけ修文をして先に進めさせていただければと思っております。

○ 納屋座長

御説明いただいたとおりです。より丁寧な説明になるという御提案でございますので、お受けしたいと思いますが、よろしゅうございますか。どうもありがとうございます。それでは、そのようにお願いいたします。

それでは、堀部さん、次の議題に進めてください。

○ 堀部課長補佐

この後、重版3剤の御審議をいただく予定ですが、どのような順番で進めさせていただきますでしょうか。多少、追加試験になっている内容に軽重がございますので、そこだけ御指示をいただければ、そのように進めます。

○ 納屋座長

簡単に済むものから順番にやっていただいて、できるだけ積み残しがないようにしたいと思います。どうぞよろしく申し上げます。順番はお任せいたします。

○ 堀部課長補佐

かしこまりました。あまり私がセレクトしたというのはよろしくないのかもしれませんが、特に毒性に影響があるなしという観点で判断をさせていただくとすれば、資料 1 の 13～15 ページにその 3 剤を御紹介しているのですけれども、コメントの過多を御覧いただきますと、一番後ろのヨウ化メチルがきっと少ないのではないかと思いますので、御異存がなければ、そこからでよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、ヨウ化メチルにつきまして、御説明をさせていただきます。資料 6 と資料 1 の 15 ページでございます。資料 6 の 3 ページを御覧いただければと思います。この剤につきましては、2008 年に既に一度御審議をいただいているものでございまして、厚生労働大臣に 2008 年 12 月 4 日に通知がなされているものでございます。2009 年には我が国における初回農薬登録がなされております。今回の 2 版関係でございますけれども、昨年、適用拡大の申請がございました。対象作物はしょうが、葉しょうが及びみょうがでございます。これがございましたので、第 2 版を御審議いただくことになります。

剤といたしましては、脂肪族ハロゲン化物系の殺虫剤でございます。追加試験となっておりますのは、だいこんの植物体内運命試験としょうが、葉しょうが及びみょうがに関する作物残留試験の 2 点でございます。

だいこんの追加試験でございますが、資料 6 の 21 ページを御覧ください。見にくくて恐縮でございます。追加されているところを全部グレーで網かけをさせていただいております。表 20 に総残留放射能濃度が示されております。処理後 70 日において根と葉の有機画分からは親化合物が検出されず、未同定の微量代謝物が出ておりました。水溶性画分の放射能は水溶性多糖類、タンパク質と物で書いてあるのですけれども、これは全部フラクションでございますので、水溶性多糖類画分、タンパク質画分という形で全部フラクションというふうに直させていただきます。

いずれにいたしましても、代謝物として 10% TRR を超えて検出された代謝物はございませんでした。作物残留試験の結果につきましては、葉しょうが、みょうがについて追記をさせていただいております。なお、記載事項に関しましては、動物体内運命試験について現行の記載順に合わせた形での変更を行っております。残留試験結果の追加による推定摂取量を再計算しております。

また、例えば 32 ページを御覧いただきたいのですけれども、毒性所見につきまして、非腫瘍性病変という表ができておりますので、その部分に関しての本文記載等を若干修正させていただいておりますが、すべてエディトリアルな修正でございまして、内容に変更はかけておりません。したがって、だいこんの植物体内運命試験での代謝物が出ておりませんので、暴露評価対象物、毒性試験の追加もございませんので、ADI の変更はないと考えております。以上でございます。

○ 納屋座長

以上の御説明のとおりです。上路先生からコメントをいただいた方がよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

特にございませぬ。直していただきましたので、結構です。

○ 納屋座長

ADI も変更なしということで、それを確認していただくということになります。御確認いただいたということで、ありがとうございます。

それでは、次の剤をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、1つ戻りまして、資料5のマンジプロマミドの方が少なそうですので、こちら御覧ください。資料5と資料1の14ページでございます。

資料5の3ページでございますように、本剤につきましても2008年に1度、食品安全委員会から厚生労働大臣に通知をしておりますけれども、昨年、農林水産省から厚生労働省に対して適用拡大申請がございました。対象作物は、はくさい、ピーマン、なす及びぶどう。それ以外にインポートトレランスの設定の要請がございましたので、2版ということになっております。本剤はマンデリック酸アミド系の殺菌剤でございます。本剤につきましては、追加されている試験でございますけれども、代謝物Sを用いた急性経口と復帰突然変異試験、それと作物が追加になっておりますので、作物残留試験が追加となっております。

これに関しましては、少し評価書を御覧いただきながら進めた方がいいかと思っておりますので、資料5の7ページ以降を御覧ください。開発の経緯のところを上路先生から若干修正をちょうだいしております。

8ページには、今回の申請の追加の経緯を記載させていただきました。

9ページ以降ですけれども、ここは先ほどと同じように現在の記載に合わせた形で、吸収率の追記を9ページにさせていただいております。

先ほど申しました代謝物Sでございますけれども、これは15ページのばれいしょの植物体内運命試験の結果を御覧いただきますと、27行目に出てきます。塊茎を含むということで代謝物Sが10.5~12.7%TRR出てきているということで、これについてのラットの急性経口毒性試験と復帰突然変異試験が行われたということでございました。

急性経口毒性試験の結果でございます。結果は22ページに記載をしております。代謝物Sを御覧いただきますと、雌のラットで親と比べて毒性が強いという結果が出ておりました。一方、復帰突然変異試験の結果でございます。こちらは30ページに記載をさせていただいておりますが、Ames試験の結果、ネガティブという結果が得られております。

この結果をどう読むかということですので、20ページの作物残留との関係を御覧いただきたいと思っております。代謝物Sにつきましては、定量限界未満でございますので、植物の

代謝試験では出てくるのですけれども、作残試験では出てこないということが判明しております。したがって、作残で出てこないということを考えれば、暴露評価対象物質への追加はなくてもいいのではないかと考えております。

もう一つ、コメントをいただいたところですが、30ページの遺伝毒性の続きです。実は初版のときから、肝肥大に関して抄録には試験が記載されておったのですが、これに関して考察ができないということで評価書から削除されておりました。確かに議事録を見ればわかるのですが、混乱を避けるために、これを残す必要があるかどうかということで、今回の肝肥大の件について、この評価書に残した方がいいような議論だったかどうかを確認させていただきたくて、問いを投げかけさせていただいたところです。吉田先生からは、今まで討議してきていないので、幹事会で決めていただきたいと思っております。

先生方の御意見をちょうだいしながらと思っておりますけれども、事務局としては何でもこれを書き始めてしまうと、落とす理由が例えば取るに足りないような理由でも、取るに足りない理由で落としましたというのなかなか奇異なものもございまして、本当に判断に必要な重要なものであれば記載をするとか、何かそういうふうにしていくのがよろしいのかなと思っております。ここに関しては先生方の御意見をちょうだいできればと思っております。

1つそれがございまして、先ほど暴露評価対象物質 S に関しては、特段気にしないでいいのではないかと、毒性が特段変わっておりませんので、ADI を変更する必要はないと考えております。以上でございます。

#### ○ 納屋座長

内容の紹介をしていただきました。データが追加されましたが、特に ADI が変わるようなことはないという御説明です。確認するのは代謝物が作残で出てこないで、評価対象物に入れることはないということも確認しなければならないと思います。御意見を賜ればと思います。上路先生、お願いいたします。

#### ○ 上路専門委員

私の方からコメントを入れさせていただいたところについてです。最初の 7 ページの開発の経緯ですが、マンデリック酸アミド構造を持つ化合物は、実は海外を通しまして、今のところはこの化合物しかないです。ということは、この化合物 1 つで系ということとはとても言い切れませんので、そういう意味でこのところは「アミド構造を持つ」という形に直していただきたいと思っております。

S を暴露評価対象物にするのかどうかについては検討はしているのですが、植物体内運命試験で 10% を超えていて、なおかつ代謝物としたそれ相応の量が残留試験で出てくるということが前提になると考えております。39 ページの一覧表の中に、S について測定されたけれども、すべての資料で定量限界未満ということが明記されておりますので、あえて暴露評価対象物質にする必要はないと判断をいたしました。事務局の考え方で結構だと

思います。

○ 納屋座長

暴露対象物質として代謝物を入れる必要はないという御説明でございますので、ほかの先生方から御異存がなければ、そのように取りはからいたいと思います。したがって、ADIの変更も当然出てまいりません。

あとはメカニズムのところの吉田先生からの提言ですが、これはどのようにいたしますでしょうか。ここは取扱いについて幹事会で一定のルールを決めた方がいいという御提案ですか。吉田先生、何か補足の説明がありましたらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

本件の肝肥大に関しては随分いろいろとメカニズム試験がしてあるのですが、実際に評価書には記載していないということで、確かに今回の変化に直接結び付くようなメカニズム試験には至らなかったのですけれども、少なくともいつものような、例えば酵素誘導に関わるものではないというようなことは、このメカニズム試験からわかるのではないかと、私としては入れた方がいいのかなと思ったのですけれども、確かに幹事会でどういうメカニズム試験を入れて、どういうのは入れないといったルールを今まで決めてこなかったのではないかと、幹事会として、それは部会に全部任せるのか、それとも一定のルールでメカニズムがあるようなものは、それがメカニズムに結果として直接結び付かなかったとしても、とりあえずこういう経路ではないよということを否定するために記載するのかを幹事会で議論する必要はないのかなと思って、御提案したまでです。

○ 納屋座長

こういう悩ましい問題は林先生の御意見を伺うということにしておりますので、林先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 林副座長

この辺のところのルールづくりはできますか。なかなかルールをつくって線を引くというのも難しいのかなと思います。かなりケース・バイ・ケースの判断が必要だと思うので、部会の方でつくっていただいて、それでコメントを付けて幹事会の方に投げ返していただくというのがいいのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

今、日本ではあまり言われていないのですけれども、モード・オブ・アクションをきちんと書き込みなさいということが農薬では言われていて、モード・オブ・アクションに基づいて行われています。今回のメカニズム試験はみんな年代が新しく、2000年後半に行われているものばかりで、恐らくこれを見ると例の phenobarbital-like CYP2B inducer タイプでの肝腫瘍に関わるモード・オブ・アクションを想定してやられた試験ばかりが出ています。しかし、全部ことごとくそうではなかったという結論になっているのですけれども、そうではなかったという結論も私は必要ではないかと思っています。個人的にはそれはこの剤については入れた方がよかったのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

今から追加することは可能ですか。それとも、部会では入れないというように決めたので、部会に1回戻すべきか。

○ 納屋座長

3ページに審議の経緯があって、それを拝見しますと、2008年2月ですから約3年前に総合評価第二部会で審議をされて、そのときには肝肥大に関するメカニズムの記載がなかった。そのまま今回ここに至っていると見てしまいました。そのときの部会は、吉田先生はこの部会ではないですか。

○ 吉田専門委員

欠席しているんです。

○ 納屋座長

その部会で当時は不十分だから使わないという決定をなされたのかなと思いますけれども、そうであれば今さら幹事会でもう一回そこをつくり直すというのも、えらく骨の折れる仕事になりますし、もしもそのメカニズム試験をどうしても書かなければいけないのであれば、ここから部会にもう一回それを検討していただくと。メカニズム試験を追加していただけますか、あるいは必要ないかどうかをもう一度吟味していただけないかという形で部会にお返しするということなるのでしょうか。

○ 小澤専門委員

多分私は当事者だと思いますが、事務局からの問いかけのニュアンスは、これらの試験は提示されているのだけれども、肝肥大に関する考察ができないという字面だけを見ると、試験のやり方がよくないとか、そういう問題ですか。もしもこれはネガティブだったと考えるならば、ネガティブという考察はできる。2008年からもう3年経っていて、モード・オブ・アクションに関する議論はかなり当時から比べると進んできて、ちょうど3年経った今、幹事会で上がってきて、3年間の進歩をかんがみると、1回見直した方がいいのではないかなと言われれば、そうかなと言わざるを得ないかなと。一定のルールづくりというのは、林先生がおっしゃるようになかなか難しいのではないかなと思うので、こういう場で今回のように投げかけていただいて、当時を振り返るなりして、タイムラグは必ずあるわけですから、それをかんがえみて、もう一回その部分だけ短く審議をするということが一番妥当なような気がしますけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私も小澤先生の意見に賛成で、これが入る、入らないで恐らくADIの決定に支障はないと思います。結構なボリュームでのメカニズム試験ですので、この2008年から3年経ちましたから、これは使えないというものは削除するというのをもう一回見直すことを私も御提案します。

○ 納屋座長

私の解釈が間違っていたら事務局から指摘をしていただきたいのですが、これは2008年までのデータはあるけれども、今回新たに適用拡大が申請されたということであれば、

現在の最新の知見に基づいて、もう一回評価をするということは我々の責務としてあると考えていいのですね。もしそうであれば、その資料をもう一回部会に返していただいて、肝肥大のところのメカニズムを 2008 年当時はこのデータでは評価できなかったけれども、もうちょっとデータを持っておいでということをお願いしていいということになるのでしょうか。それであれば部会に戻して、もう一回しっかり見ていただくことも意味があろうかと思えます。

○ 吉田専門委員

もう一度その 2008 年での部会の議論がどうだったかを事務局に確認していただくのが先決ではないかと思えます。

○ 堀部課長補佐

今、議事録を出しにしております。すぐに出てくるとは思いますがけれども、先生のおっしゃるとおりで、その確認をした方がいいと思えますので、またもう一剂ございますので、そちらを先にさせていただいて、後ほど先生方に御覧いただいた方がよろしいかと存じますので、それでいかがでしょうか。

○ 納屋座長

それでは、この件は保留で止めておいて、次の剤に進みたいと思えます。よろしく願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 4 と資料 1 の 13 ページを御覧くださいませ。このベンチアブリアルブイソプロピルにつきましては、第 3 版になります。今回は適用拡大の申請がございましたので、第 3 版を作成したところがございます。本剤はアミノ酸アミドカーバメート系の殺菌剤でございます。

資料 1 の 13 ページにございますように、追加資料としてはラットの反復投与での動物体内運命試験、はくさいの植物体内運命試験、作残の試験の追加、ラットの急性経口毒性、急性神経毒性の試験、4 週間の経皮投与の毒性試験、催奇性形試験、細菌を用いた復帰突然変異試験など。それなりの追加資料をちょうだいしておるところでございます。資料 4 に基づきまして、追加されている部分を御確認いただければと存じます。

資料 4 の 8 ページでございます。最近の評価書に合わせた記載で ADME 順に変更しまして、吸収率を追加させていただいております。吸収率は低用量群で 88.7~97.2%、高用量群で 41.1~53.6% ございました。今回追加された試験の 1 つ目として、10 ページの 3 行目からラットにおける反復投与試験が行われております。結果でございますが、組織内に残留放射能は雌に比較して雄に高い傾向が認められております。生体内分布につきましては、雌雄ともに消化管に高い濃度が認められておりますが、14 日投与群の最終日には雄ではハーダー腺及び心臓を除いて血中濃度以下、雌ではすべての組織において血液中濃度以下でございます。特に放射能の残留する組織ないと結論づけられております。

12 ページの 16 行目から、反復投与での代謝物の同定・定量が行われております。血漿

と尿、糞を試料として同定・定量試験が行われ、血漿中の代謝物の分析は微量で分析ができておりません。尿中では M-15、M-18、M-19 が確認されております。すみません、M と 19 の間にハイフンが抜けておりますので、そこは修正をさせていただきます。

M-19 が単回投与、その前のところで単回投与では M-15、M-18 といったようなものが出ておりますけれども、M-19 が出ておりませんので、これが単回投与とは違う代謝物としては認められておるところでございます。

16 ページでございます。はくさいでの植物体内運命試験が実施されております。はくさい中の放射能の 90% TRR は親でございます、代謝物としては M-14、M-15、M-11、M-3 の糖抱合体、M-11 以外のバリン側鎖の水酸化物の糖抱合体が少量ずつ検出されております。

10 行目から若干文章が十分でないところは修正をし忘れておりますので、ここは修正をさせていただきますが、「ベンチアパリカルブイソプロピルは、一部がバリン側鎖の水酸化又は開裂を受けて糖抱合を受けるものの」について、水酸化は受けるものですが、開裂は受けるというのは違和感がございますので、修正をさせていただきたいと思っております。

20 ページ。追加のもう一つでございますけれども、急性毒性試験の経口で、表 9 の真ん中に経口でアスタリスクの付いたものがあるかと存じます。アスタリスクを欄外に書いておりますけれども「原体混在物の混在率を改善した原体を使用」とありますが、これは開発者に経緯を確認しましたところ、長期毒性試験に入っている途中のところの一部の混在物が悪さをしているということが判明いたしまして、その時点で原体混在物の改善を行っているということで、その原体混在物改善終了後のもので改めて試験を実施されたと言うことございました。ですので、結果的に販売の際には改善された後のものが原体として含まれた製剤が販売されているということございました。

この経口の結果でございますけれども、LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 体重よりも上でございます、死亡例はございません。松本先生から、以上のマークか大なりのマークとのコメントがありましたが、大なりで問題ないと思っておりますので、このマークを付けていただいております。

21 ページ。急性神経毒性試験が追加されております。この結果でございますけれども、死亡例はなく、一般状態の変化とか詳細な症状観察、FOB、自発運動量測定においては、投与における影響は認められておりません。

病理組織学的検査の中で、1 つは雄の 1 例で水頭、他の 1 例で坐骨神経線維変性が認められております。雌の 1 例では坐骨神経及び腓骨神経の神経線維変性が認められておりますが、軽微な変化であり、他の検査にも影響が認められないので、本剤の毒性ではないと考えられておるところでございます。

この水頭について若干補足説明をさせていただきますと、報告書においては hydrocephalus という水頭という言葉で書かれておるのですが、それに修飾語として minimal という言葉が付いておりました。レポートの抜粋と明確な写真から見たところ

では、水頭は側脳室の前角に軽微な拡張が認められたことによる診断ではございますけれども、側脳室の上部や他の脳室部に拡張は認められていないということで、軽微という修飾語が付いております。偶発で正常な解剖学的変化であって、特に生物学的意義はないのではないかというのが開発者の方のコメントでございました。

その後、23 ページ以降ですけれども、松本先生から血液系の変化のパターンについて御指摘をいただきまして、抄録試験成績を確認しましたところ、PLT の増減に関して、減少と書いてあるところは増加ということで、これは完全に転記ミスでございましたので、22 ページの表 12、23 ページの表 13 につきまして、修正をさせていただいております。

26 ページでラットの 28 日間亜急性経皮神経毒性試験が追加されております。これにつきましては、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日の群で変化が認められておりますけれども、検体処理等の相関は認められておりません。また、全投与群の雌雄で皮膚に軽度の扁平上皮過形成が認められ、顆粒層内にケラトヒアリン顆粒の蓄積が認められておりますけれども、局所的な処理による物理科学的刺激に対する反応であると考えられております。

30 ページにラットにおける発生毒性試験が追加されております。これにつきましては、31 ページのボックスの中で納屋先生から、(2) で書かれているラットの発生毒性試験①と全く同じような試験デザインではないのかということで、動物実験を無駄に繰り返すのではないのかということだったのですけれども、抄録の中に欧州当局からの要求に基づいて実施された試験であるということが明確に書かれておりましたので、その部分を追記しております。

こども少し文章が変なので修正をさせていただきたいと思っておりますが、「妊娠 5 日からの投与開始による検体の影響を確認するよう要請があり、本試験が実施された。」と修正をする予定でございます。結果でございますけれども、母動物の 1,000 mg/kg 体重/日投与群での肝比重量の有意な増加、100 mg/kg 体重/日投与群での副腎の絶対及び比重量の有意な増加が認められております。胎児においては検体投与の影響は認められておりません。無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日でございます。催奇形性は認められておりませんでした。

31 ページの最後から 32 ページでございます。遺伝毒性に関する試験の概要についても、先ほどと同じ原体の混合物を改善したものの追加試験が行われております。これも行われている理由は同じでございます。結果、陰性ということになっております。当初の評価の際に、その上の Ames 試験の陽性がございましたので、これを受けてヒトリンパ球でのコメット試験、*in vitro* の下から 2 つ目ですけれども、コメット試験が行われておりました。このコメット試験が陰性であったことから、生体への混在物の影響はないということを確認していただいていることを確認しております。

以上のようなことから、食品健康影響評価の一部について、上路先生から修文をちょうだいしております。いずれにいたしましても表 28 を御覧いただきますと、毒性に関しては発生毒性試験が 1 本追加されておりますが、最小値が変わるものではございませんので、

ADIが変わることはないと考えております。以上でございます。

○ 納屋座長

いろいろと試験が追加されております。それぞれ御専門の先生方から、御指摘あるいは修文等をいただいております。何か確認をしなければいけないことはありますでしょうか。上路先生、追加のコメントなどはございませんか。

○ 上路専門委員

できるだけ簡略にという意味ですので、わかればいいと言ったら語弊がありますけれども、わかる範囲で削除しました。

○ 納屋座長

小澤先生、動物体内運命試験の試験がありますが、何か補足のコメント等がございますでしょうか。

○ 小澤専門委員

今、見ていましたけれども、特にここから何かということはないですので、結構だと思います。

○ 納屋座長

毒性部分に関しましても御専門の先生方からコメントをいただいて反映されておりますが、何か追加のコメントがありましたらお願いいたします。

○ 西川専門委員

21 ページの 15 行目に先ほど説明がありました水頭という言葉がありますが、これは大げさな表現だと思います。説明のあったように側脳室の一部の拡張であり、後に軽微な変化であると書いてあるので、側脳室の拡張くらいにした方がいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

おわかりいただけましたね。水頭という所見は側脳室の拡張に変更した方がいいということでございます。吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

これは急性神経毒性試験の単回投与ということですから、生まれつきのものだから、全く投与に関係ないのはほぼ明らかではないかと思いますけれども、入れた方がよろしいのでしょうか。発生的なところが御専門の納屋先生が書き込んでおいた方がいいよというならば。

○ 納屋座長

単回投与で本当に変化が出ないかと言われたときに、もしかしたら出るかもしれない。投与して 24 時間後くらいに殺しているのでしょうか。

○ 吉田専門委員

2 週間です。

○ 納屋座長

まるっきり否定できない。少しはあるかもしれないと思います。成人型の脳室拡張はあ

りますので、胎児期の投与で出生後、間もないころに水頭、福助頭のはラットでまれに出ます。ですから、そういうイメージもありますし、もっと離乳後に大きくなってから出るタイプもありますので、側脳室の拡張という所見にして残しておいても不都合はないと思います。水頭は確かに西川先生がおっしゃるとおりで、言い過ぎという感じはありません。残すことの方がむしろいいのかなと思いますので、残させてください。

ほかにございませんでしょうか。

○ 赤池専門委員

細かい点で恐縮ですけれども、今のところですが、最終的に結論としては20行にありますように「神経毒性は認められなかった」と。これはその前のこういった所見が非常に軽微であるということからそういった判断になると思うので、そうしますと17行目の最後ですけれども、「恐らく本剤の毒性影響ではないと考えられた」の「恐らく」は要らないのではないのでしょうか。むしろ取った方が後ろの文章との整合性が取れるように思います。

○ 納屋座長

御指摘のように修正をお願いいたします。ほかの箇所はいかがでしょうか。メールでは事務局から御回答をいただいたことを皆様方にも知っていただきたくて、ここであえて議事録に残す形で発言したいと思います。

30 ページの「(3)の発生毒性試験(ラット)②」は今回追加しました。これは審議の間で2004年、2005年、2006年と次々に追加資料提出が来ています。ですから、こういうタイミングでこの試験を追加されても一向におかしくなかった。しかしながら、そのときには出てこなくて今回出てきたということに関して、私は非常に不満に思っております。そういうことを議事録に残していただいて、今後やったらそれなりのペナルティーがあるよということをご議事録に残しておきたいと思っておりますので、不規則発言ではありますが、あえて発言させていただきました。

ほかにございませんでしたら、ADIも従来どおりということで御承認いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。この剤につきましては、審議を終わりたいと思います。

それでは、先ほどの剤に戻ります。議事録のコピーもいただいておりますので、そこからの話を再開したいと思います。事務局から説明できますか。

○ 高橋評価専門官

コピーの部数が足りなくて、全員に行っていないんです。ざっと見た限りですと、試験と考察、例えばCYPが上がったとか、アポトーシスが增加したとか、そういう結論に結び付いていないということが何のための試験かというのがはっきりしないことはずっと言われてきているのですけれども、そういう議論をしている中で、全部消してもいいのではないですかという議論もされてはいるようです。ただ、結局何のためにやって、何の結論を

導きたい試験だったかがわからないというところが、この議論のポイントではないかと思  
います。それを受けて当時は削除という形にはしておりますが、改めてそういう形で少し  
御議論をいただければと思います。

○ 小澤専門委員

議事録を見せていただくと、私はかなり過激なことを言っています。確かに酵素誘導は  
はっきり見られる。ただし、かなり高用量で見られる。それはそれとして、この肝肥大は  
本当に肝肥大なののでしょうか、hypertrophy をきちんと病理組織学的にとらえているのか  
どうかがよくわからないのではないかということをおっしゃっているみたいです。  
hyperplasia ということではないですねとか言っています。

そうだとすると、これは 2008 年ということも考えてみますと、先ほど吉田先生がおっ  
しゃった MOA に関しては、その後にも 2009 年という年号が付いた立派な文献が幾つもある  
わけです。そこまで考えると、もう一回この資料を見せていただいて、ADI はどうのこう  
のということは恐らくないと思いますけれども、メカニズム試験をもう一度その部分だけ  
でも見て、審議を第二部会で行うということでもいいのではないかと考えています。松本先  
生には付き合わせてしまって申し訳ない気もしますが、私はそう思いましたが、吉  
田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

MOA に関しては薬物代謝は非常に重要な部分になりますので、この 2 年間でいろいろな  
科学的知見の積み重ねを見ますと、評価第二部会には代謝の御専門がいますので、そこ  
で加えさせていただければ、評価書としてもより完成したものになるのではないかと思  
います。

○ 小澤専門委員

本当に見てみないとわからないですけれども、知見としてネガティブな知見を出すとい  
うことは、当時の科学的水準でこれではなかったということだけは大事なことで、  
それを載せると部会で判断をすれば、それはそれでいいのではないかと考えています。

○ 納屋座長

事務局にお尋ねしたいのですが、これは今回、適用拡大とインポートトランスなので、  
申請者がいらっしゃいますね。その肝肥大のメカニズムに関して最新のデータを出すとい  
うことは、メカニズムに関する考察をしてもらうということをおっしゃることは可能ですね。そ  
ういうことをお願いして、それがないと ADI は決めないよということではなくて、ADI は  
ADI でここで決めるけれども、そこに関してはしっかりと追加データなり考察なりを  
くださいというお願いをするという形でよろしゅうございますか。小澤先生、それでよろ  
しゅうございますか。

○ 小澤専門委員

それで科学的見地からはいいのですけれども、行政の見地からはどうかなというか、や  
はりそうしておくべきだと私は思います。

○ 高橋評価専門官

これまでもいろいろと見直して、使う使わないを判断したりしていますので、そこは可能かと思います。1点事務局の方から、これはタイムクロックがぎりぎりになっておりまして、すぐにも時計を止めたいということがございまして、できればこの場でコメントの文言を決めさせていただいて、すぐに今日付けで申請者の方に要求をして、それをもらって、その間に審議まで少しお時間をいただきたいような状況です。

コメントとしましては、今、出ているこの肝肥大に関するメカニズム試験3本と最新の知見に基づいて、肝肥大等に関する再考察をすることといったようなものでよろしいですか。何か補足をいただければと思います。

○ 納屋座長

小澤先生、それでよろしゅうございますか。

○ 小澤専門委員

そうですね。それでいいと思いますけれども、最終的にもう一回確認をしてくださいたいな連絡は回りますか。

○ 堀部課長補佐

できればそこも今日にも止めたいので、今、高橋が紙に書き起こして、この場で御承認をいただければと思うところがございますので、ちょっとよろしいでしょうか。申し訳ございません。

○ 小澤専門委員

それならそれで結構だと思います。

○ 吉田専門委員

今もう抄録にあるデータで拝見すればいいのであって、新しい追加データは要らないのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。今の抄録を見て、その範囲内で書き込めばいいのではないですか。

○ 納屋座長

2008年に評価をなされたときに、これでは不十分だからということで評価書の中からは落ちたわけですね。使えないということで落としたのだから、今の最新の知見でちゃんと考察し直してくださいというお願いをしていると私は思ったのですが、誤解していますか。

○ 小澤専門委員

これはメカニズム試験として3本立っていて、それに基づく申請者の考察が不十分だという判断なのかな。いずれにしてもデータは確かにそろっていると思うので、データそのものを追加実験みたいなことをやる必要はないと思います。吉田先生がおっしゃられたように、抄録と若干の生データがありますかね。

○ 高橋評価専門官

フル評価をしていますので、フルレポートがすべて出されています。

○ 小澤専門委員

そうしたら、それを見て、最近の観点から判断すればいいのではないかと思います。私たちが部会でもう一度見せていただくという作業が最初になるとは思いますが、あわてて申請者に働きかける必要もないのかなという気もしますけれども、吉田先生、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

私はそのときに出席していなかったのですが、議論を拝見してもその裏がなかなかわからないのですけれども、何で門脈域に好酸性の肥大が起きたかということにぴたっと当てはまるようなデータではなかったということですね。でも、例えば GST が上がっているとか、そういうことを列記して、この門脈域における好酸性の肝細胞腫大はこのメカニズム試験から明らかにならなかったというのが結論だと思いますので、その前の部分を箇条書きに書いておけばよろしいのではないかと思いますので、そうではないのでしょうか。

○ 小澤専門委員

薬物代謝酵素が誘導されていることは高用量では確かだと思うので、誘導に関わるような核内受容体が関連するカスケードは、確かに最近間違いなく動くことが言われているので、そういう見地から見て、もう一度確認をするという作業になるとは思いますが、メカニズム試験では見られた所見は説明できないというのは変わらないのではないかと思います。

○ 前田評価調整官

先ほどの御議論を聞いておきますと、2年前に御議論いただいた内容とほぼ変わらない結論をここの部分に書き足して、そのエビデンスがあって、それは肝肥大に関する考察としては不十分であるという表現をここに書き足すというお話ということであれば、幾つかやり方があるかと思いますが、まず部会で御議論をいただくというやり方も第一選択としてあろうかと思いますが、そのときの資料のたたき台をもとにメールなどのやり取りをして、この幹事会で決定をしていただくというやり方もあろうかと思いますが。そこは部会の方で資料を見ながら御議論をいただいた方がよろしいかということの確認でございます。

○ 小澤専門委員

やるのなら資料を見た方がいいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

やるのであれば、最新のデータまで求める方がいいと思います。あるいは2008年に審議した内容をここで紹介して、こういうことが検討されているけれども、メカニズムに関する考察は不十分であるということを追記するだけにして、本日は ADI を決めて先に回すという方が建設的ではないかと思います。そうすれば幹事会の判断として、2008年の評価書(案)のどこかにメカニズム試験のものが書いてあって、ワードのファイルが何か残っているでしょうから、そこを簡単にここに追加していただく。ただし、これだけでは評価は不十分だと判断したというようなことを追加する。

○ 廣瀬委員

これだけでは評価が不十分だというよりも、これは今、議事録を見ていると、肝細胞肥大のメカニズムだけではなくて、肝細胞増殖とかアポトーシス、BrdU、そういう肝細胞の増殖に対する影響のメカニズムまでやってあるんです。一般的にこういう試験をやるというのは、肝臓に対して発がん性があるということが前提で行うわけですがけれども、この剤には発がん性がないのにここまでやられているところに非常に違和感を覚えるわけです。だから、こんな試験はあまり意味がないのではないかということになったんだと思います。肥大が起こるのだったら、その肥大だけのメカニズムとか、そういうふうに絞らないと、やはり最終的にはわけがわからなくなってきてしまうと思います。

○ 吉田専門委員

それは恐らくモード・オブ・アクションを5つのパターンに分けて、そのうちの1つのバッテリーとして、例えば self proliferation を見ましようとか、これとこれをキー・イベントとして見ましようということが書かれているので、それにのっとして、これは次から次にやっていったというだけのことだとは思いますが。これでは肝腫瘍も増えていないですけれども、懸念を一つひとつ並べていらっしゃるだけのことだとは思いますが。

私が申し上げたいのは、あることについては確かに今回の門脈域の好酸性の腫大とは関わらなかったけれども、あることについては書いておいた方が、評価書にもこういう知見があったけれども、結局これには結び付かなかった。不十分というのは、これには結び付かなかったということですね。そういうことだけでも書いておくべきではないかと思えます。普通はスペシャルスタディーということで、こういった追加で行われた試験については簡単にでも記載していることが一般的だと思いますので、不十分というよりも、確かにポイントが違っていたのかもしれませんが、あるということで、試験自体が成立しないものではなくて、メカニズム試験は一つひとつは成立しているのだけれども、目的が方向性として違っていたということだと思えます。

○ 廣瀬委員

今バッテリーということをおっしゃいましたけれども、諸外国では、肥大があったら必ずそういう試験まで要求されているわけですか。

○ 吉田専門委員

要求はしていないのかもしれませんが、前々回 JMPR の昨年のお報告をしたときに、肝臓が腫れたり、ちょっとでも foci が増えりしたようなものと、モード・オブ・アクションをどう考えるかということは結構追記してくるので、要求はしていないけれども、モード・オブ・アクションを肝臓に対しては考えるというのは、比較的頻繁に行われている方法であると思えます。

○ 廣瀬委員

それはあってもいいのですけれども、肥大があればそういうことを要求していくということには結び付かないですね。そこが非常に重要なポイントだと思います。

○ 林副座長

少し専門外ではありますけれども、今、議論されているようなことは当然今後の評価書をつくっていく上でも重要なことだと思いますが、今ここで昔に戻ってそれを書きこまないといけないかどうかというところで私は疑問を感じるというか、そこまでしなくてもいいのではないかと考えています。過去の2～3年の間でそれだけ同じデータを見て、解釈が大きく変わって、それが非常に重要な意味合いを持つのだということがもしはっきりしているのであれば、それは書いていいと思います。もしそうではなくて、依然として2～3年前と同じような状況の評価しかできないのであれば、今回はこのままでもいいのかなと思いました。

○ 納屋座長

その検討結果をここに書くことによって、ADIが上がるとか下がるとかということがあれば、本当に真剣に考えなければならないと思いますが、小澤先生のお話では極めて高用量での話であるということであり、閾値のある反応でもあることですので、ADIそのものには影響しないですね。部会で1回消したものを記憶があるから出そうというのはやめてしまって、部会で1回こういう形にしてしまっているのです、本当にそこにまだ不備があるのであれば、タイムクロックを止めてでもしっかりと吟味をしなければならないと思いますが、ADIが変わらなければ、そのままだでもよろしいのではありませんか。

○ 吉田専門委員

そうならば事務局(案)でこういうことを書かないでいただきたい。事務局が聞いたからこういう回答になったのであって、なるべく評価書はよりよいものがないと思っているのでこういうふうにご回答したのであって、大変申し訳ないですけれども、事務局の間で、そこはちゃんと決めてから問いかけていただきたいというのを今後お願いしたいと思います。

○ 納屋座長

以前にもボックスがあまりにも多くて、先生方からボックスをもう少し少なくしてよというお話がありまして、まさにこれも今、吉田先生がおっしゃるとおりで、ボックスさえなければ、こんな時間は取らなくて済んだということもございますし、吉田先生のお腹立ちはごもつともでございます。

部会のときの資料のままで、追加はしないで今回は済ませますし、ADIの変更もない。暴露評価対象物質も追加はないという結論になりますが、それでよろしゅうございませうでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

そういうことにさせていただきます。この剤の審議はこれで終わります。座長の不手際で行ったり来たりいたしまして、お許しください。以上でございます。

これで今日の審議はすべて終わりましたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

資料8のみさらっと御報告をさせていただきます。食品安全委員会での審議等の状況で

ございますけれども、リスク管理機関からの意見聴取がこれだけ行われておるところでございます。また、パブリック・コメントにつきましては、先ほど御審議いただきましたトリアゾホスのほか、エチクロゼートとシクラニリドが現在パブリック・コメントの期間中でございます。以上でございます。

ここまでで何かございませんでしたら、今後の予定をと思えますけれども、よろしいでしょうか。今後のスケジュールについて簡単に御報告を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が、次回の幹事会は3月14日月曜日を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

また、各評価部会の開催予定でございますが、今週金曜日2月4日に評価第四部会、2月15日火曜日に評価第二部会、3月9日水曜日に評価第一部会、3月23日水曜日に評価第三部会をそれぞれ予定しておりますので、よろしく願いします。

先ほどの件に関しましては、事務局の不手際で大変失礼をいたしました。ただ、今後書く書かないに関しては部会で御審議いただいた上、幹事会にということは少し進歩だったのかなと思えますので、その点を今後参考にさせていただきたいと思えます。どうもありがとうございました。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

委員の先生方から何かございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、これで本日の議事はすべて終了いたしました。以上をもちまして「農薬専門調査会幹事会(第70回)」を閉会いたします。どうもありがとうございました。