

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 15 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年2月22日（水） 14：00～16：40

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（アメトクトラジン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、佐々木専門委員、
津田専門委員、増村専門委員

（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、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山専門官、清水技術参与、工藤係長、南係長

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 アメトクトラジン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 アメトクトラジン論点整理ペーパー（非公表）

資料4 農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

お時間になっておるのですが、今ちょっと佐々木先生は遅れられるという御連絡をいただいているのと、津田先生、ちょっと状況把握のために今事務局、向かっておりますけれども、お時間でございますので、ただ今から第 15 回農薬専門調査会評価第三部会を開催させていただきます。

そのようなことで本日 7 名の先生方が出席をいただく予定でございますが、佐々木先生は 1 時間から 1 時間半ほどおくれて御出席になるということと、それから津田先生に関しましては、今事務局のほうで確認をさせていただいております。ですので、この場に

は 5 名の専門委員の先生方にお越しいただいております。それから、食品安全委員会のほうからは 4 名の委員が出席をされております。

それでは、以降の進行を三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日の審議に入りたいと思いますけれども、本日は農薬のアメトクトラジンの食品影響評価について審議したいと思います。本日は 4 人の親委員の先生方にも御参加いただいておりますので、よろしく御指導をお願いしたいと思います。

それから、開催通知でも御連絡しましたが、今日は非公開ということで審議したいと思います。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。いつものことではございますが、まず議事次第、本日の座席表、それから評価第三部会の専門委員の先生方の名簿に加えて、資料 1 といたしまして農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 といたしまして本日御審議いただきます農薬アメトクトラジンの評価書（案）たたき台、資料 3 といたしまして、振り分けの際に用いましたアメトクトラジンの論点整理ペーパー、片面刷りのものがございます。

それから、資料 4 でございますけれども、この部会でも随分御議論いただいておりますが、農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物の考え方につきまして、先般 2 月 10 日に開催されました幹事会におきまして、暴露評価対象物質ワーキンググループの座長である上路先生のほうから取りまとめ案についての御報告をいただいたところでございます。今後各部会でこの案に従った形で代謝物、分解物について検討をお進めいただき、問題点が生じるようなところに関しては、また幹事会のほうにもフィードバックをするあるいはうまくいくよねということを部会でどのような形で検討いただくかということの際に参考にしていただきまして、問題点をフィードバックしつつ最終的な成案に向けて作業を進めていこうということで、幹事会で合意をいただいたところでございます。

本日の配付資料はまず以上でございますが、不足等ございませんでしょうか。

○ 三枝座長

皆さん、よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それで先生、今配付した資料についてなのですけれども、本日の審議の最後もしくは冒頭で資料 4 について簡単に御説明を差し上げる時間をちょうだいしたいと思います。冒頭でいたしましょうか、それとも最後にいたしましょうか。

○ 三枝座長

後のほうにしていだけますか。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。それでは、資料確認は以上でございます。

○ 三枝座長

それでは、本日はアメトクトラジンの食品評価について審議したいと思います。

それでは、事務局のほうから、横山さん、説明をお願いいたします。

○ 横山専門官

よろしくお願いいたします。資料 2 の評価書の案をお願いいたします。

まずは審議の経緯の御説明をさせていただきます。評価書 3 ページ、お願いいたします。

本剤につきましては、ばれいしょ、たまねぎ、トマト、ミニトマト、きゅうり、ぶどうへの新規登録申請がなされておりまして、2011 年 10 月に厚生労働大臣から意見聴取されたものでございます。

評価書 5 ページをお願いいたします。

要約につきまして、こちらにつきましても先生方から御意見をいただいているところですが、こちらは全体の御審議いただいた後、食品健康影響評価の御審議とあわせまして御確認いただければと思います。

続きまして、6 ページをお願いいたします。

このアメトクトラジンですけれども、6 番にお示ししますような構造のもので、ピリミジラミン系殺菌剤でございます。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体Ⅲに作用し、呼吸阻害作用により抗菌活性を示すものと考えられております。

7 ページをお願いいたします。

まず、安全性に係る試験の概要ということで、すみません、7 ページの 3 行目、4 行目、5 行目なのですけれども、申しわけございません、¹⁴C で標識したものという被験物質についての記載が評価書作成の過程で残ってしまいまして、申しわけありません、こちらにつきましては削除をお願いいたします。

まず、動物体内運命試験でございます。まず、高木先生から 7 ページの 15 行目になりますけれども、御意見をいただいております。検体投与に用いた溶媒も記載したほうがよいということでいただいております。こちらに関してなのですけれども、通常これまで検体投与に用いた溶媒というのは、記載は評価書上してございまして、高木先生、今日御欠席ということで事前に何か特段の御懸念をお持ちの御意見かどうか確認させていただきましたところ、この剤に何か御懸念があったということではないということを確認させていただきました。また、この剤の動物体内運命試験では CMC の水溶液を溶媒として使っているところございまして、今回のこのような特段に特別の溶媒を使っているということではないという場合、また、溶媒に起因した何か特段の懸念がある場合を除きましては、今後も特段に記載しないという今までの記載でよろしいかどうか事務局から御提案させていただきたいと思っておりますので、後で御意見いただければと思います。

内容の御説明をさせていただきます。

まず、18 行目から吸収の結果でございます。血漿中の放射能は投与量にかかわらず 1 時間後に最大になり、以後速やかに減少しております。投与後 168 時間の血球中残留放射能は約 0.1% TAR とわずかという結果になっておりました。この点につきまして、26 行目からですが、永田先生から「約 0.1% TAR とわずかであった」のデータの出どころについて御確認をいただきまして、こちらにつきましては、抄録の代謝の 16 ページから記載したものですけれども、この 0.1% TAR という数字の根拠といたしましては、報告書で血球中残留放射能が 0.09 から 0.120% というものであることを確認させていただきました。事務局で最初に作成いたしました文案が少しわかりにくいかと思ひまして、23 行目の「投与後 168 時間の血球中残留放射能は」という追記をさせていただいております。

続きまして、8 ページ 3 行目から吸収率です。

投与後 72 時間の吸収率は、低用量群で 36.4 から 41.7%、高用量群で 15.9 から 23.3% と算出されております。

9 行目から分布についてなのですが、雄の甲状腺や雌の肺及び雌雄のカーカスでは投与約 20 時間後に最高値を示しております。これらの高値につきまして、個体の変動によるもので蓄積性を示すものではないと考えられております。

永田先生からこちらの今申し上げた 17 行目からの個体の変動によるもので蓄積性を示すものではないと考えられたという部分につきまして御意見をいただいております、「個体の変動」とは実験間のばらつきで、抄録の記載ですと、甲状腺と肺の値が特にばらつきが大きくなっておりまして、このデータを評価として提出することはデータの信頼性を著しく低いものにしてしまいます。甲状腺における濃度が臓器よりもかなり高いことを考えると、再実験を求めるべきかと考えます。甲状腺は臓器が小さいので組織中の残留濃度は TAR であらわすと抄録のページですと、代謝の 10 になるのですけれども、10、14 になるのですが、表で 0.0 となっているのですけれども、 $\mu\text{g/g}$ の表記をすると残留量がわかるかということで、抄録のページですと代謝 12 にあります表の部分に $\mu\text{g/g}$ の表記のデータの追記を求めるという御意見をいただいたところです。事務局のほうで報告書を確認したのですけれども、この 168 時間後につきまして、 $\mu\text{g/g}$ のデータの算出が行われておりませんでしたので、永田先生にもう一度御確認させていただきまして、このデータがないということであれば肺、脳、甲状腺への蓄積性について個体の変動によるもので蓄積性を示すものではないというこの考えについて再度考察をもらう必要があるというふうに御意見をいただいているところでございます。

続きまして、9 ページから代謝の試験、実施されておりました、内容につきましては 10 ページからになりますが、投与したアメトクトラジンの大部分が代謝による体内変換を受けずに糞中に排泄されております。ラットにおける主要代謝経路は、1 つはオクチル側鎖の末端メチル基の酸化によるカルボン酸の生成、また、カルボン酸側鎖の分解、酸化された側鎖カルボン酸のタウリンまたはグルクロン酸との抱合というふうに考えられております。

このページの中で C2 ユニット、C1 ユニットという文言を使わせていただいているのですが、もう少し後のほうで石井先生から御意見をいただいた部分が出てくるのですが、評価書ですと 14 ページ、石井先生のほうから 5 行目からのボックスになりまして、この中で炭素 2 原子あるいは炭素 1 原子の単位で消失というような御解説をいただいております、このような記載のほうが C2 ユニットですとか C1 ユニットというよりわかりやすいのではないかと思いますので、できればこのように炭素 2 原子あるいは炭素 1 原子の消失というふうに記載を修正させていただければと思いますので、御確認いただければと思います。申しわけございませんでした。

表 3 につきましては、永田先生から御修正などいただいています。

次に、11 ページをお願いします。排泄に関しましては、単回経口投与の試験で 91% TAR 以上が尿、糞中に排泄されておりました、主要排泄経路は糞中と考えられております。反復投与でも排泄パターンに違いは見られておりません。

胆汁中の排泄試験で、12 ページになります。胆汁中排泄率は高用量、低用量とも雄で雌より多い傾向が見られております。また、高用量投与群で胆汁中排泄率が低用量群に比べて低下が認められております。

動物代謝試験につきましては、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今日は永田先生御欠席なのでちょっと議論ができないのですが、1 つ横山さんから御指摘がありましたけれども、溶媒ですね。溶媒については、私は溶媒の影響がなければ特に記載する必要はないと思うのですが、先生方はいかがでしょうかね。それでよろしいですか。

では、先ほど御説明あったように、溶媒に特に問題がない場合は、溶媒は記載しないということでお願いします。

それと、永田先生のほうから実験の信頼性、再実験を求めるというコメントがありましたけれども、後で話題に上がりますけれども、この剤の標的が何かというときにかなりあいまいというか、はっきりしないのですけれども、その中でも肺とか甲状腺とか出てこない臓器ですので、そういうことを永田先生に説明差し上げて、それでもなお再実験が必要かどうかということを永田先生に問いかけていただければと思いますけれども、皆さん、それでよろしいですか。

では、そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、永田先生とお話をさせていただいたときに、まずは再実験までいかなくても蓄積性についての考察をさせるということをファーストステップ、3R の精神もございまして、むやみに動物実験ということではなくて、再考察をさせましょうということでございましたので、まずは先生と再考察の必要性を含めて御相談をさせていただくということで進めさせていただきます。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いします。

それと、あともう一つ御指摘ありましたけれども、表現の方法で C1 とか C2 ユニットということで石井先生からコメントをいただきますでしょうか。

○ 石井専門委員

これ炭素が 2 個、炭素が 1 個ずつちゅん切れていくという意味ですので、この C2 とか C1、ユニットも単位、C2 の単位、C1 の単位で消失ぐらいでわかると思います。1 とか 2 を小さな字で 1 個、C の 2、C の 1、そう書けば炭素 2 個ずつ、炭素 1 個で消えるのだなということはわかると思うのですね。大きな字で 2 とか 1 と書くと、この 1 と 2 は何だろうと思う人がいるかもしれない。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、事務局のほうでそういうふうに。

○ 堀部課長補佐

事務局のこの問いかけの趣旨なのですから、C の 2 とか C の 1 とか書いてしまうと、この剤の評価書の中で代謝物の記号が全部アルファベットで打ってありますよね。そうすると、C の 1 というのが実は代謝物 C の何か類縁化合物だというふうにとられかねないのではないかということがありまして、C にスモールサイン 1 であったとしてもそういう意味では代謝物 C の何か類縁体だととられかねないので、うまい方法がないかと思って拝見をしておりましたところ、石井先生、植物のところでは非常にうまい表現をしていただいたものですから、炭素 1 個とか 2 つとかというほうの C が炭素を意味するものであるがためにそのほうがいいかなと思ったので、そうすると、そのような考え方であれば先生御提案いただいたような炭素原子という表現でも問題はないという理解でよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

そうですね。炭素原子 2 個、炭素原子 1 個と、そういう意味ですから。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、そのような形で植物と平仄を合わせていただくということで進めさせていただきます。ありがとうございます。

○ 三枝座長

では、そのように直していただいたらと思います。

それでは、動物代謝のほうは以上で終わります、植物体内運命試験のほうをお願いいたします。

○ 横山専門官

12 ページをお願いいたします。

まず、レタスの試験です。散布処理で試験が実施されております。レタスの葉の残留放射能の大部分はメタノール抽出液中に認められました。抽出物からは親化合物のみが検出

されております。

続きまして、13 ページ、トマトの茎葉散布の試験です。トマトの葉及び果実の放射能の大部分はメタノール抽出液中に認められておりまして、抽出物からはやはり親化合物のみが検出されております。臼井先生から御質問いただいております、果実では表皮洗浄液、表皮及び果肉に分けて分析されている例が多かったと思いますが、トマトではその必要がないのでしょうかという御質問をいただいております、ガイドラインの記載ですと、御紹介させていただきますと、試料ごとの代謝物などの、試料というのはサンプルごとです。サンプルごとの代謝物などの存在の分析に当たっては、特に人畜可食部の移動を明らかにするというような文言になっておりまして、こちらも踏まえましてちょっと御意見などをいただければと思います。

13 ページの 14 行目から、続きましてばれいしょの試験で、こちらも散布処理で実施されております。

臼井先生から茎葉というものを葉ということで御修正いただいております、葉の部分、すみません、塊茎では残留放射能濃度は 0.041 mg/kg 以下で、塊茎への移行はわずかという結果になっております。ばれいしょの葉と未成熟塊茎における主要残留代謝物は親化合物でした。葉ではほかに多数の成分が検出されておりますが、いずれも 2%TRR 以下という結果になっております。未成熟塊茎では親化合物のほかに D が 13.1%TRR 検出されており、成熟塊茎では親化合物は 3.6%TRR と少なく、主要代謝物は D の 39.5%TRR 及び E の 23.7%TRR という結果になっております。

14 ページにまいりまして、主要代謝経路についてですが、オクチル側鎖の末端部の酸化によるカルボン酸の生成、その後の抱合反応による L（グルコース抱合体）とアスパラギン酸抱合体の M の生成またはカルボキシル側鎖の段階的分解による B、D、E 及び N の生成というふうに考えられております。こちらにつきましても、臼井先生、石井先生から御修文いただいております、6 行目から 8 行目の網掛けの部分につきましては、臼井先生と石井先生から異なる御意見をいただいておりますので、後で御意見をいただければと思います。

15 ページ、お願いできればと思います。

臼井先生からまとめといたしまして、アメトクトラジンの植物体内代謝は小さいと。また、栽培条件は異なるが、同じ土壌を用いても同じナス科・属のトマトでは土壌中代謝物の吸収が見られない。土壌中にあった塊茎中の代謝物は葉と比べてかなり小さいので、吸収の差が大きいと思いましたというふうに御意見いただいております。石井先生からいただいた御意見で、代謝物 L、M、N には異性体の存在が記載されているという御指摘をいただきまして、こちら代謝物の取りまとめとなります別紙 1 の L、M、N につきまして、「または異性体」というふうに追記させていただきました。こちらについて御確認いただければと思います。また、石井先生から 2 つ目の御意見として、土壌中では B、D、E 及び O が生成することが報告されていて、O は処理液中から検出されていて、これらの反

応は土壌中での主要分解経路というふうに御意見いただいているところです。

続きまして、土壌中運命試験になります。

まず、好氣的土壌で試験が実施されておりまして、16 ページになりますが、主要代謝分解経路につきましては、*n*-オクチル側鎖の酸化的開裂によるカルボン酸 B、C、D、E の生成というふうに考えられております。推定半減期は 1.2 から 1.4 日と算出されております。

13 行目から好氣的土壌減衰試験が行われておりまして、カルボン酸 B、C、D、E が生成しております。このほか試験 1 のほうで同定されていない 2 種類の P と Q の代謝物が同定されております。

17 ページにまいりまして、推定半減期は 20 度で 1.5 から 3.2 日、10 度で 6.3 日と算出されております。

18 ページに土壌吸着試験の結果がございまして、7 種類の海外土壌と 1 種類の国内土壌で試験が実施されております。吸着係数の *K_{oc}* は 1,580 から 6,620 という結果になっております。

続きまして、水中運命試験で、まず加水分解試験ですが、4 種すべての pH で加水分解については安定という結果で、半減期は 1 年以上と推定されております。

24 行目から水中光分解の緩衝液の試験で、pH7 の緩衝液中での推定半減期は 38.4 日で、東京、春の半減期は 148 日と算出されております。

19 ページ、お願いします。自然水中の水中光分解試験で、推定半減期は 14.1 日、東京、春での算出された半減期は 54.3 とされております。

12 行目から土壌残留試験で、畑地の圃場で試験が実施されておりまして、アメトクトラジンについては推定半減期ですが、9.8 から 16.7 日、アメトクトラジンと代謝物 B、C、D、E の含量で算定された半減期は 16.3 から 27.9 日という結果になっております。

作物残留試験は 21 行目からになりますが、アメトクトラジンと代謝物 D と E、原体混在物 R を分析対象として試験が実施されておりまして、アメトクトラジンの最大値はぶどう果実の 17.8 mg/kg、代謝物 D、E、原体混在物についてはすべて定量限界未満という結果になっております。

推定摂取量は 20 ページの表 13 のとおり計算されております。

ここまで以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、最初に石井先生からコメントをいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 石井専門委員

この剤は、浸透移行性は余りないようでして、大体散布したらその葉っぱとか果実の表面に残っているという剤でして、代謝もそんなにだから、そういう意味で中に浸透しておりませんので、余り代謝されて代謝物が残るというようなことはない。ただ、ばれいし

よにつきましては、可食部のほうの残留放射能は非常に低いのですけれども、その相対的に代謝物が多少残っているということで、ただ、実際これ、圃場試験でばれいしょの分析をやって、その代謝物の分析をしておりますけれども、その場合には検出されていないということで、そういう報告になっております。

それと、先ほどの私と臼井先生の意見が違うというところはどこでしたか、ばれいしょのところですか。どこか違いますか。

○ 堀部課長補佐

表現ぶりです。

○ 横山専門官

そうですね、表現。石井先生は 6 行目から 8 行目なのですが、削除でよろしいと御意見をいただいております、臼井先生からは記載の修正をいただいているところです。

○ 石井専門委員

同じこの括弧の中で書かれていて、原文に書かれていたことは、あれ誤訳なのですよ。形容詞と名詞を取り間違えて無理して訳しているからおかしな文章になっちゃったので、あえてそれは書かなくてもこの代謝経路の 1 と 2 とか書いてあるので、これでわかるので消したのです。書いても構いません。書くことは別にこれ問題はありませんので、ただ、訳が間違っているの、ちょっとそこは書いたら直していただいとだけのことです。

あとは、ちょっと直したところで、例えば 12 ページの表 6 の中にメタノール抽出相とか水抽出相とか「相」という言葉が使っているのですけれども、気持ちわからないではないのですけれども、これ恐らく英語では extract なので、抽出物とか抽出液とか、そういう意味なのですよ。「相」というのは多分ここ修正したときに液体の部分と固形の部分に分かれたから、その 2 つの相に分かれたという意味で「相」と書いたのかなというふうに推察して、気持ちわからないではないと。だから、あえてここの中を消さなかったのですけれども、文章の中では抽出物とか抽出液でいいのではないかなと、そういうふうに思います。

それで、14 ページの括弧の中であえて書かなくてもいいと言ったのは、先ほど説明しましたように書いても書かなくてもいいのだけれども、書かなくてもわかりますよというだけの意味です。

それと、15 ページのところの代謝物の異性体の話で、確かにアイソマーはあると書いてあるのですが、どんなアイソマーかは何も書いていないので、これはアイソマーがあるぐらいでしか仕方がないと思うのです。こういう長い炭素ですので、炭素の切れ方がいろいろできるだろうということと、もう一つ考えたのは、抱合体ができるときにグルコースに限ったことではないなと思ったりして、そんなことを思いながら、大した違いはないから、あるということを書いていただければいいかなと思います。

私からは以上です。

○ 三枝座長

先生、確認ですけれども、最後のところは事務局から「または異性体」という追記をしたというこの表現でよろしいですか。

○ 石井専門委員

括弧してというか、異性体もあるのだということがわかるように書いてもらえればと思います。原文も括弧してアイソマーと書いてあるものですから。

○ 三枝座長

では、事務局、それで。

○ 堀部課長補佐

別紙 1 のほうの記載ということで先生、問題ないでしょうか。今修正案を 39 ページのほうにアイソマーがあるよということを記載しているのですが、その植物の本文中とかに何か記載すべきかどうかということだけ御意見いただけますか。

○ 石井専門委員

そうですね。そんなにもとのレポート自身も大して重要に扱っていないものですから、先生、どうしますか。アイソマーと書かなくてもいいですかね、もう面倒なのだったら。

○ 臼井専門委員

そうですね。確かに。

○ 石井専門委員

では、面倒だから消しましょうよ、もうアイソマーは。

○ 臼井専門委員

あってもいいとは思いますが。

○ 石井専門委員

あってもいい。

○ 堀部課長補佐

後ろの表中では、L の構造決定されたものを「またはアイソマー」というふうに書いてあるので、本文中 L を見ると、それはアイソマーも含んでいるよということは後ろと前の合わせ技では見えてくると思いますので、先生、今おっしゃったような括弧してアイソマーと書いてあったぐらいのレベルのことであれば、今の記載ぶりというのは比較的自然的な流れかなと。あってもいいし、なくてもいいというぐらいであれば、別紙には書いてあって、本文中は一々 L 及び L のアイソマーと書かずに、L と書いてあれば、後ろでは L と L のアイソマーを両方意味しているよということで問題はないのかなと、整理論としては問題がないように見えますが、それでよろしければこのままいかせていただければありがたいのですが。

○ 三枝座長

臼井先生、よろしいですか。

それでは、臼井先生、先生のほうからまずはトマトの果肉のほうの話からお願いできますか。

○ 臼井専門委員

私が「質問ですが」と書いた 13 ページの 12 行目のことですけれども、ちょっと果実と書きましたけれども、前、果物では果皮と果肉に分けてやっておられまして、それで表面にどのくらい残っている、中にどのくらい入ったかということが測定されていたのですが、このトマトではされていない。その食べるときの形態ですね。果物ですと大体皮をむいて食べたりしている、トマトは余り皮をむかないで食べる。そういう意味で分けていないのかなと思いましたけれども、先ほど石井先生が余り浸透されない、この化合物は浸透しないというふうなことをおっしゃいましたけれども、そういうのももし分けていればよかったのではないかなというふうな気持ちで書きましたが、特に本質的、代謝物が少ないといえますか、代謝が余りされないものですから、この問題については本質的ではないので、特に問題にしないでよろしいのではないかなと思いました。

○ 堀部課長補佐

1 つもしかして考えられることとして、よく果実の場合に全面に上から全部散布処理をしたような場合ですと、もう実にもかかってしまっていて、実の表面に散布されたものがどう浸透移行していくかというようなことを見るときには、分けて分析しているケースというのは多いかなと思います。今回のトマトの試験の場合には茎葉のみに散布ということで、その後着果なので、もしかすると浸透移行のことはもう葉っぱから吸い上げられたものが中に動くかどうかというところで判断をしていて、実自体の移行というのは余り意識していなかったのかな、これはあくまでも推論にすぎませんけれども、そういうこともあったのかなということは考えられます。

ただ、確かに先生おっしゃるように、実表面からの浸透移行について情報があればなおよかったのかなというのはありますけれども、今回の実験条件ではそういう試験設計になっていないということが 1 つポイントになったのかなというふうに感じられました。

○ 臼井専門委員

はい、わかりました。

○ 石井専門委員

一言余計なことを言うかもしれませんが、このトマトの場合は、これヨーロッパの会社ですね。実はほかにデータがあるのですよ。出してきていないだけなのです、多分。というのはトマトのような場合、調理加工、要するにソースをつくったりケチャップの材料になりますよね。そういう場合は、必ず調理加工の実験をやれと言われていて、そのときは皮をむいたり洗浄したりいろんなことをやっているのですよ。日本のガイドラインにないからついていないだけで、多分あるのですよ、データが。そういうデータはきっとあります。向こうはそういうデータを出さないと登録を受け付けられないようになっているはずです。余計なことを言いましたけれども。

○ 堀部課長補佐

トマトは間違いなくそうだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。臼井先生、もしあったら、ではそういうデータは要求しますか。

○ 臼井専門委員

そうですね。この剤についてちょっと処理時期、果実がついているかどうかというのを考えませんでしたので、今回は果実がない状態で処理しているということですので、特に……。

○ 三枝座長

よろしいですか。

○ 臼井専門委員

ええ、結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。でも、最終処理 1 日後に完熟果実がとれるという条件になっているので、最後のときは実がありますね、すみません。もう一つ蛇足なのですが、全体のこの剤はフル評価で報告書全体が提出されているのですが、今提出されている報告書の中には、先ほど石井先生御指摘になった **processing** に関する、加工調理に関するデータというのは含まれていなかったということでございますので、ちょっとそれをとるとなると、かなりアクセスには労力が要るか、存在しない可能性もあるかと思います。

○ 石井専門委員

ガイドラインにないことだから、要求するとなかなか面倒ですよ。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 三枝座長

では、今回はよろしいですか。

○ 臼井専門委員

はい。代謝も多くないようですので、よろしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。あと、14 ページのところで書きぶりは石井先生に修文いただいていますけれども、臼井先生、これでよろしいでしょうか。

○ 臼井専門委員

オクチル側鎖の末端部の酸化というのと、オメガ酸化というのは同じ意味ですので、どちらかがあればよろしいかと思いました。オメガ酸化は消すということでは結構だと思います。それとあと、 α -酸化とか β -酸化というのは、一旦カルボン酸になった後、ここで言う炭素 1 個あるいは炭素 2 個の単位で分解されていくというふうなことで、動物のほうでも一旦カルボン酸になって、それが要するに炭素 2 個の単位で消えていく。ですから、私としては α -酸化あるいは β -酸化という言葉があったほうがどういう代謝かというのがわかりやすいように思うのですけれども。

○ 石井専門委員

両方とも復活させていただくことに一向に私、構いませんから、そのほうが読んだ人がわかりやすいでしょうから、説明を書いていただければ。確かに ω -酸化というのは一番遠いところの炭素が酸化されるという意味なので、そこがわかりにくい、このちょっとした生化学の知識のある人ならどうってことないのですけれどもね。

○ 臼井専門委員

ですから、C1 ユニット、C2 ユニットが消失すると、そういう表現が私は要らないといえますか、石井先生のおっしゃるようなもので結構だと思います。

○ 三枝座長

それでは今、石井先生、臼井先生からコメントいただいたことをベースにして事務局で修文して、それを石井先生と臼井先生に確認していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

恐らくオメガ酸化アナログのほうはオクチル側鎖の末端部の酸化というような表現、今本文中 4 行目にあるような表現で、それから、 α -酸化、 β -酸化のところに関しては、石井先生が 15 行目のボックスの②のところで入れていただいているようなのだと、C1 も C2 も使わずに α -酸化、 β -酸化の表現を残した形にしているというので、何となく素直に読めるかなというふうに思います。入れてみて後で検討させていただきます。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。臼井先生、ほかにはよろしいですか。

○ 臼井専門委員

あと、抱合体の L と M ですが、一応動物でグルクロン酸抱合という形、あと硫酸抱合というふうな言い方もしておりましたですか。ですから、植物でもどういう形であるかがわかったほうがよろしいかなと思って補足しましたけれども、正確にこういう化合物であるかどうか、言い方が正しいかどうかというのはちょっと私にはわからない面もあったのですけれども、一応グルコースが抱合したような形、アスパラギン酸が抱合したような形になっているということで追加させていただきましたが、石井先生のほうはいかがでしょう。

○ 石井専門委員

いやいや、先生のおっしゃるとおりで、これのほうがよくわかると思います。抱合体といっても、未抱合体と聞くと普通糖の抱合体をすぐ思い浮かべるのですけれども、糖だけではないよと。

○ 三枝座長

それでは、臼井先生に修文していただいたとおりにこの L で括弧してグルコース抱合体とか、それから M でアスパラギン酸抱合体というこれを明記していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 臼井専門委員

あともう一つ、よろしいですか。ばれいしょの茎葉というのを葉というふうに直しましたが、英文を見ますと **leaves** となっておりまして、でも実際の場合は茎も含まれるかどうかちょっとわからないのですけれども、英文はそうなっていましたから、葉だけでよろしいのではないかと思いましたが、思いましたけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、一般薬理のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

評価書の 20 ページをお願いいたします。8 行目から一般薬理試験でございます。中枢神経系、腎機能、循環器系などの試験が実施されておりまして、いずれも作用は認められておりません。

21 ページ、急性毒性試験です。こちら経口、経皮、吸入とも、経口、経皮は 2,000 mg/kg 体重以上、吸入は 5.5 mg/L 以上という結果になっておりまして、死亡例は認められておりません。川合先生から実施年度と GLP については記載をしたほうがよろしいという御意見をいただきまして、追記させていただいております。

21 ページの 14 行目から急性神経毒性試験で、ラットで実施されております。検体投与による毒性兆候及び神経毒性は認められておりません。

22 ページ 4 行目から刺激感作試験でございます。眼刺激性と皮膚感作性は陰性です。また、Maximization 法で実施された皮膚感作性も陰性という結果になっております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ここまでは特段問題ないと思いますけれども、先生方で何かありますでしょうか。津田先生、何かございますか。

では、次に進んでください。

○ 横山専門官

22 ページの 12 行目から亜急性毒性試験で、まずラットの 90 日の試験です。この試験で検体投与による影響は認められておりません。最高用量は雄で 1,080、雌で 1,240 で、こちらで認められておりません。

25 行目からマウスの 90 日の試験です。こちらの試験でも最高用量の雄の 1,120 mg/kg、雌の 2,090 mg/kg で検体投与による影響は認められておりません。

23 ページの 7 行目からイヌの 90 日の試験で、こちらの試験では事務局からあらかじめ御意見を伺わさせていただいておりまして、30,000 ppm 投与群、雌の子宮の絶対重量及び比重量の減少で有意差がなかったのですけれども、イヌで 5 例の試験でしたので、評価書上毒性所見として記載させていただきました。これについて御検討をお願いしているところです。抄録ですと、こちら毒の 31 ページに情報がございまして、毒の 31 の中ほ

どに表 3 がございまして、子宮重量につきまして 30,000 ppm ですと絶対重量で 62%、対体重比で 57%という結果になっておりました。この点を踏まえまして御質問させていただいております。

また、報告書のほう、この剤については提出されておまして、報告書を確認いたしますと、個体別のデータになりますが、5 匹の結果なのですが、対照群ですと 2.9 g、3.79 g、8.38 g、20.93 g、24.55 g とちょっとばらつきの大きい数字になっておまして、3 万 ppm ですと、すみません、口頭でわかりにくいのですが、5 匹のデータが 3.9、3.45、4.19、5.13、21.0 というふうになっておまして、いずれもばらつきがあるのですけれども、平均した数字ですと 62%ですとかという結果になっているところがございます。こちらについてどのように扱えばよろしいか後で御意見いただければと思います。

○ 三枝座長

ちょっといいですか。納屋先生に伺いたいのですが、イヌの子宮が 2 g とか 3 g とか、今数値を聞いて非常に奇異に思ったのですが、その辺でコメントいただけますか。

○ 納屋副座長

90 日の試験ですので、まだ性成熟の前後の段階にあります。ですから、性成熟の遅れがあった個体ではそういうことがあるのかなと。ただ、ちょっと普通の毒性試験をやる場合には余り見ない所見ですよ。それで、この動物、どこのビーグルを使ったのか農薬抄録をこれ見たのですが、由来が書いていないのですよ。もしかしたらその使ったところの生産上の由来するような何らかの影響があるのかなという感じはしますが、今、三枝先生がおっしゃるように、そんなにありふれて、なるほどねというふうに考えられるような重量ではないと思いますね。糸みたいになっていますよね、イメージとして。

○ 横山専門官

系統についてはちょっと今報告書のほう確認させていただいております。

○ 三枝座長

抄録には 7 から 9 カ月例とあるのですが、それで糸みたいな子宮とはちょっと考えにくいのですが。

○ 納屋副座長

背景データを見せていただく、そのお使いになられたもともとのビーグル犬ですよ。ほかのところの生産者のビーグル犬のデータを集めてこられるのは非常によろしくありませんので、実際にお使いになられているそのビーグル犬の背景データを見せていただくと。ちょうど同じ週齢ですよ。それを見て本当に自然発生的な偶発所見として考えていいのか、それ以外に要因があるかどうかということをやはり確認する必要はあろうかなと思います。

○ 堀部課長補佐

御質問のビーグルのストレインの件なのですが、BASF の社内で独自で持ってい

た、ピュアブレッドのビーグルというふうに報告書には記載がございました。ただ、それ以上の細かい情報というのは今見る範囲では見受けられませんでした。

○ 納屋副座長

どうもありがとうございます。1年間のほうの試験も純系のビーグルを使ったとしか書いていなくて、抄録のほうですね。恐らくは BASF の内部でずっと繁殖しているデータだろうなどは予想はしておりました。まさにそうだったので、それであれば背景データも潤沢にお持ちだと思いますので、出していただくのがよろしいかと思いますが。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

すみません、中断しましたけれども、では続けてお願いします。

○ 横山専門官

ありがとうございます。

続きまして、23 ページの 21 行目からラットの 90 日間の亜急性神経毒性試験です。結果は 24 ページになりまして、1 万 5,000 ppm 投与群雄の 85 日の検査時期のみに前肢握力の有意な低下が見られましたが、試験期間の背景データの範囲内であり、関連する臨床的または組織病理学的所見が認められなかったことから偶発なものと考えられております。神経毒性は認められないという結論になっております。

15 行目から代謝物 D の亜急性毒性試験で、ラットの試験です。この試験では、最高用量の雄 945 mg/kg、雌の 1,090 mg/kg でも検体投与による影響が認められておりません。

25 ページの 3 行目から代謝物 E の 90 日間亜急性毒性の試験です。この試験も最高用量の雄 1,030 mg/kg、雌 1,160 mg/kg でも検体投与による影響は認められておりません。

亜急性試験は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ほとんど毒性がないようなのですけれども、津田先生、コメントいただけますか。

○ 津田専門委員

ないように思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。私のほうからも特にありませんけれども、先ほどのビーグル犬の子宮のほうに関しては、BASF のバックグラウンドデータというのを申請者に要求していただきたいと思います。

それでは、慢性毒性のほう……。

○ 堀部課長補佐

先生、高木先生のコメントでニュートンの脚注ですけれども、このような形で高木先生には御確認いただけますけれども、とりあえずたたき台としてはこのような形でよろしい

ですか。

○ 三枝座長

結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、慢性試験のほうをお願いします。

○ 横山専門官

評価書 25 ページの 15 行目からお願いいたします。1 つ目はイヌの 1 年間の試験で、使ったイヌにつきましては、やはりさっきの亜急性と同じように社内のピュアブリードとこのを使っているということを今報告書で確認いたしました。結果につきましては、3,000 ppm 投与群雄の 1 例で体温上昇及び摂餌量の低下が見られ、161 日目に切迫と殺しております。これにつきましては、遺伝的要因のビーグル犬疼痛症候群として知られている壊死性多発性動脈炎を伴う自然発生の熱病と診断されているということです。本試験におきましては、3 万 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では最高用量でも検体による影響が認められておりません。

川合先生からコメントとしまして、「いかなる臨床経過ないし症状で」とか「どんなことから殺さなければならなかったか」について評価書に記載するようにと御指示いただきましたので、25 ページの 23 行目のほうに「体温上昇と摂餌量の低下」というふうに追記させていただきました。

26 ページの 8 行目からラットの 2 年間慢性発がんの併合試験です。この試験につきましては、事前に御意見を伺わせていただいております、20 行目からの「事務局から」というのになります、1 つは体重増加抑制について、2 つ目は 27 ページになるのですが、総胆管拡張につきましては、3 つ目は甲状腺 C 細胞に認められた所見について有意差がなかった、評価書中では投与の影響としなかったのですけれども、この表のほうで数字のほうを御確認いただきたいということで御意見を伺っているところです。

体重につきましては、抄録をちょっと御確認いただいたほうがよろしいかと思ひまして、抄録ですと毒の 56 ページにデータが示されておまして、こちらの表 3 になります。まず、雄ですと増加量が 371 から 651 日ですと 90.1 から 93.0%、最高用量はなっております、最終の 728 では 94.2 という数字で、こちらでは有意差がついておりません。雌では 28 から 651 日の間で 87.5 から 93.8 という推移をしております、こちら有意差がついているのですが、最終の 728 日では 90.2 という値になっておまして、こちらは有意差がないという結果になっております。この点を踏まえまして、高木先生からは雌はとったほうがよろしいのではないかという御意見をいただいておりますけれども、御検討いただければと思います。

続きまして、27 ページの 2 行目からマウスの 18 カ月発がん性試験になります。こち

らにつきましても、体重の低下につきまして「事務局から」ということで事前に御意見を伺っているところです。このデータにつきましては、抄録ですと 80 ページになりまして、体重増加量で御説明いたしますと、毒 80 の表 2 に数字が示されておりまして、雄ですと測定 14 日後から 399 日後までの間で低下が認められておりまして、最終の 427 日以降のところでは、427 から 539 では特に減少が認められておらず、546 日の数字が 90.8 で有意差なしということになっております。雌では最高の 6,000 ppm で、途中 119 日までのところで 80% 台までの低下があるのですが、546 日では 103.4% という値になっております。雌につきましては、体重増加量が 60 ppm 投与群でも若干変化が見られていまして、投与 28 日目ですと 116% まで増加しており、その後 91 から 119 日ですと 88.9 から 87.1 という数字になっているというようなデータになっております。これにつきましても、今の評価書では影響等はしておりませんで、背景データの最小値よりは高いというようなことで説明されているところでございますが、この点につきまして御意見いただければと思います。

長期の試験につきましては、以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。慢性毒性、発がん性で津田先生、お願いします。

○ 津田専門委員

この C 細胞腺腫、hyperplasia ですが、ぱっと見たときに動物数が 50 と書いてあったから以下のデータは 50 をベースにしてあるかと思ったら、真ん中の数に変なふうに少ない、20 とか 17 とかどうやってそういうふうに決めたか知りませんが、19、14 です。何か途中で嫌になってやめたような。それで、腺腫とがんととってパーセントにすると、雄では 8%、20、18.2、16 になります。だからゼロ用量と最高用量とでは倍になっているわけですね。これは 50 ずつですからわかります。雌のほうは腺腫プラスがんをみると 14、16、21、26、これも倍にはならないですけれども、倍に近いですね。これは統計上出ませんか。あるいはトレンドテストで出ませんか。特に雌のほう。

単純にカイ・スクエアで 50 と 8 と 50 と 16 と出るような感じがするのですけれども、どうでしょうか。

○ 堀部課長補佐

抄録においては、今のところ足し上げたものに関して統計解析をやった形跡が見受けられないので、今の段階ではその統計が出るかどうかということに関して、ほかの例えば腺腫だけとか、がんだけに関しては、実は Fisher の統計検定がやってあったので有意差がついているかどうかというのはある程度お示しができたのですけれども、抄録上、足し上げたものについての統計処理と、足し上げたもの自体もこちらで計算したもので、かつ統計処理がなされていないように見受けられるので、ちょっと今の段階では即答はできませんので……。

○ 津田専門委員

腺腫は足し算しなくても雄のほうで 50 分の 4、50 分の 8 ですけれども。

○ 堀部課長補佐

そうですね。

○ 津田専門委員

足し算してもしなくても同じです。

○ 堀部課長補佐

ただ、統計検定は行われているのですけれども、表を見ますと有意差のマークがついていないので、例えば抄録の毒の 76 ページのところに甲状腺の C 細胞腺腫、C 細胞がんなどの数字が出ていますのですけれども、Fisher がやられていて有意差があれば、例えば上向きの矢印がついていると思うのですが、それが記載されていないので、統計検定をやった結果として有意差が出ていないというふうに申請者はそういうふうにまとめているように見受けられますので、統計に関して、今私たちは申請者のデータを信頼するしかないとすれば、私ども事務局から申し上げられるのは申請者側としては有意差検定をやったが、有意差はついていないというふうにとっているというふうに今の段階で得られる情報からは見るしかないのではないかと思います。

○ 津田専門委員

いや、これ例えばカイ・スクエアならすぐできるのではないですか。

○ 堀部課長補佐

それはですから、必要があれば申請者側にやらせることなので、私たちがやることではない……。

○ 津田専門委員

いや、別に申請者がやらなくてもだれかここで。できるでしょう。

○ 三枝座長

これはすぐできますか。

○ 堀部課長補佐

やってもいいものでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは食品安全委員会としては、やはりそういう懸念があれば申請者に返してやってもらうというのが筋だと思います。それから、これ申請者が当然有意差がないというふうに判断しているので、その中間の用量の検査動物数が少なくなっていますよね。当然これが有意差があるというような判断でしたら、この中間用量も組織学的な検査が行われているはずですが、それがないということです。そういうことから投与の影響だと見ていないということだと思います。

○ 三枝座長

でも、津田先生、これは今、廣瀬先生から解説ありましたが、申請者にもう一度計算し直してもらおうということによろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

もちろんそれは基本ですけれども、いや、僕、自分のラボに電話してすぐやらせることはできますよ。50 と 4 と 50 と 8 ですから、数式に入ればわけのない話だと思いますけれども。

○ 三枝座長

事務局としてはどちらがよろしいですか。

○ 津田専門委員

事務局としてはアンタッチャブルということですね。疑義が生じてても。

○ 廣瀬委員

個人的にそういうデータを出されてもいいですけれども、その結果というのは当然食品安全委員会としては、正式に評価できないということになってくると思います。

○ 津田専門委員

では何のために集まっているのですか、専門家が。そういう議論になりますよ。

○ 三枝座長

専門家が疑問を持ったことで、それで申請者に答えていただくというのが一つのルートだと思うのですけれども……。

○ 津田専門委員

それはいいです。それを僕は否定していませんよ。ここでやっても意味がないようなことをおっしゃるから。

○ 廣瀬委員

意味がないとは言っていないのです。正式に食品安全委員会の評価とは言えないのではないということだけです。

○ 三枝座長

それでは、申請者のやった統計処理について疑問があるので、もう一度検定をし直すということで申請者のほうにそういう要請をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

津田先生、ほかには。

○ 津田専門委員

ゼロと最高用量だから、どこかの申し合わせによれば真ん中を選んでもいいとか言ってやっているのですけれども、どういう理由でこのばらばらの数字をとったのか。例えば 20 ずつとって安く上げるとか、それはわからないでもないですが、何でこんなばらばらなのですか。

○ 堀部課長補佐

先生、報告書のプロトコルを確認させてください。

○ 津田専門委員

はい。

○ 三枝座長

あともう一つは、体重増加抑制のことなのですから、これはいかがでしょうか。体重増加抑制が最終段階でそれほど顕著でないということで、これを問題にしないでいいのか。それとも途中であっても体重増加抑制があったので、有意な数字が出ていればこれは毒性ととるかどうかなということなのですから、津田先生、この点はいかがでしょう。

○ 津田専門委員

そこにコメントしましたが、ものすごい高用量では当然起こってくるので、余り意味はないと思います。1,000 ppm 以下なら十分に注意する必要がありますけれども、もうこれは何千ですね。かなりの高用量で、これを入れるとえさの組成も変わってきますね。そういうこともあるので、これで 10% ぐらいの体重の変化があっても余り毒性学的な意味はないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。川合先生も私も同じような意見といいますか、ですから、事務局案でそのままでよろしいと思います。よろしくお願いします。

あと、津田先生、御経験があると思うのですけれども、ビーグル犬のこの動脈炎ですね。先生、御覧になったことはないですか。

○ 津田専門委員

イヌのことはすみません、私知っているのはロードントとヒトのほうです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。比較的イヌではよくあるのですけれども、コメントいただけますか。

○ 納屋副座長

三枝先生、十分御経験あると思いますけれども、ビーグル犬ではしばしば観察される所見です。ですから、偶発的というか自然発生病変であるというふうにお考えになられるのは適切であろうと思います。ただ、25 行の熱病という言葉は、これは余りよろしくありません。農薬抄録のほうに熱病と書いてございましたので、それをそのまま採用されていますが、自然発生病変というふうにさせていただいたほうがよろしいかと思います。

それから、先ほどの 90 日のイヌの試験の子宮でも背景データをくださいというふうにお願いしました。これ、自分のところの研究所で自家繁殖をずっと繰り返されているビーグルなので、計画的にこういうふうな多発性動脈炎が起こらないようなブリーディングをされているかどうかを知りたいなというのもありまして、やはりこの病変に関する背景データもいただければと。こちらのほうは週齢は特に関係ないので、どのような週齢で出ても構いませんから、ここの繁殖上、生産上で持っている背景データの中でどの程度の頻度、この壊死性多発性動脈炎という所見が見られていたのかという発現頻度を知りたいなと思います。多過ぎてもよろしくありませんし、むしろ少ないほうがいいのですが、そういう

ことは何も相手側には問いかけずに、ただ発現頻度を教えてくださいというふうにお尋ねするのがいいのかなとおります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、申請者のほうに繁殖上における動脈炎の発生頻度のバックグラウンドデータを要求していただきたいと思います。それと、川合先生のほうのコメントに対しては、文献をここに挙げていただきましたので、これで結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

先ほど津田先生、調べた動物が余りにも違い過ぎることについて、今報告書のほうのプロトコルを確認いたしました。対照群と最高用量群についてはすべての動物を対象として病理組織学的検索が行われております。一方、中用量群、低用量群につきましては、肉眼所見が見られたものについてのみ切片を切って病理の検索をしておりますので、肉眼で病理所見が何ら見られない動物については、病理組織の検索には回っていないということから匹数がかなり少ないということになっております。

そのことについて、テストガイドラインとの整合性は大丈夫かということを確認したのですが、テストガイドライン上も対照群と最高用量群についてはすべての動物について病理組織学的検査を行うと。一方で、それ以外の用量については、具体的に申しますと、お手元にごございますテストガイドラインの局長通知というタブの 55 ページの⑤というところが病理組織学的検査に関する規定のところですよ。割と前のほうです。テストガイドライン局長通知とあるところの 55 ページです。

⑤のところを読み上げますと、病理組織学的検査は対照群及び最高用量群のすべての動物について、上記 1 というのは試験期間中の死亡動物に関する解剖について規定してあるのですが、ここと同様に行うと。ただし、対照群及び最高用量群の間で腫瘍発生率に差が認められた器官、組織、90 日間反復経口投与毒性試験における標的器官、組織、本試験において肉眼的に病変の認められた部位または高用量群での所見から必要と考えられる器官、組織については全動物について当該器官、組織の病理組織学的検査を行うとなっております。本剤の場合には、90 日でほとんど所見が認められておりませんので、中用量群と低用量群については肉眼的に異変が認められた動物について病理の検査を行ったと。その後がちょっと厄介なのですが、上述の場合以外にあっても全動物について病理組織学的検査を行うことは、評価の助けになるとは書いてあるのですが、一応テストガイドライン上はこのやり方で許容されているということのようでございます。

すみません、割り込みました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、C cell のほうの腫瘍については申請者にもう一度問い合わせるということですが、ほかのことについては特に慢性毒性、問題はないようですので、次に進みたいと思います。よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 納屋副座長

27 ページに川合先生から総胆管拡張についても背景データを求めたいというのがございますので、これも一緒にお願いできればと思います。

○ 三枝座長

失念しておりました。これも申請者のほうにバックグラウンドデータを要求していただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、生殖発生のほうをお願いいたします。

○ 横山専門官

28 ページをお願いいたします。11 行目から生殖発生毒性試験で、まずラットの 2 世代繁殖試験でございます。この試験につきましても、事前に御意見を伺わせていただいております。1 つは肝絶対及び比重量の増加について、2 つ目は子宮重量についてお伺いさせていただきます。事務局からあらかじめお伺いしていなかったのですけれども、先ほど三枝先生のほうからこの 28 ページにお戻りいただければと思うのですけれども、表 25 に投与群の ppm の表記と検体摂取量の表をつくらせていただいているのですけれども、この例えば 1,000 ppm ですと、これに対して検体摂取量 951 となりますと、かなり動物の摂餌量が多いということが考えられるということで、ちょっとこの量については大丈夫ですかという問いかけをいただいているところでございます。

続きまして、29 ページからラットの発生毒性試験で、こちらにつきましては、頭蓋骨骨化不全、胸骨分節変形、三角筋粗面変形が認められまして、いずれも背景データの範囲内というふうに考えられております。事務局から 1,000 mg/kg 投与群の胎児で認められた胸骨分節変形・未変化軟骨につきましては、背景データの数字を若干上回っているということで、事前に御意見のほうを伺わせていただいているところです。

14 行目からのウサギの発生毒性試験で、こちらにつきましては、1,000 mg/kg 投与群で過剰 16 肋骨が見られる胎児数が増加しておりますが、背景データの範囲内で検体投与の影響ではないと考えられております。

生殖発生毒性については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。納屋先生、よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

私も先ほど三枝先生から御指摘をいただいて、これはおかしいと思いましたのは 28 ページの表 25 の摂取量 mg/kg 換算したところの数値です。明らかに一けた以上高いです。農薬抄録を見ますと、やはりこの数字がそのまま書いてございますので、報告書をまず見ていただいて、報告書でもそのようになっているのであれば、ここは申請者にその根拠、こういうふうな数字に至った根拠を求めてください。

○ 堀部課長補佐

今のところですけれども、先ほど三枝先生からの御指摘をいただきましたので、その場で報告書を確認しましたところ、報告書まで立ち戻ってもこの数字が出ております。ちなみに個体別のえさ全体の摂取量ですけれども、大体 20 g 前後で普通のラットの食べ方で間違いがないような量なのですけれども、最終的に出てきている数字はこのオーダーで出てきておりました。

○ 納屋副座長

私も気になってラットの 1 年間の試験ですとか 90 日の試験を見ました。そうすると、やはりこの 2 世代繁殖試験の計算の方式だけがおかしいのです。異常に高過ぎます。1,000 ppm 与えて体重当たりで 900 mg に相当するということはまずあり得ません。絶対おかしい、しかも、これが ADI 根拠になりそうな試験なので、なおさらこれは慎重に判断しなければならないかと思います。

それから、ほかの発生毒性試験のほうの説明をしてよろしゅうございますか。すみません、まだありましたね。29 ページでは 10 行のボックスのところに毒性所見とするのかしないのかという事前にお問い合わせをいただいておりますので、これまでの農薬専門調査会の判断基準に合わせれば、器官重量に変化があつて病理組織検査で異常所見がなかった場合でも毒性所見にするということで来ておりますので、そのやり方にならっていただくのがよろしいというふうにお答えをしております。

それから、発生毒性試験では骨化状況のこの BASF の研究所の恐らく SOP に問題があるのだらうと思うのですが、ほとんどの胎児に骨格変異があることになります。そういうとり方はおかしいのですよね。本来は正常範囲から外れるものを変異とするべきなのに、ほとんどの動物が変異を持っているというふうな診断所見をつけているようです。そこのほうに問題があるかと思います。ウサギに関しましても、骨格所見のとり方の社内ルールがちょっと厳し過ぎるのかなというのは、その農薬抄録を見ながら感じておりました。いずれにしましても、本質的に問題があるようなことは全くございませんので、非常に安全性の高い化合物であろうかと。生殖発生毒性に関しましては、そのように考えております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。私のほうから納屋先生に伺いたいのですけれども、幾つか慢性毒性試験、亜急性毒性試験をやっていて肝臓に影響がないというふうに言ってきていながら、ここで急に肝臓の重量がふえたという非常に私個人としては奇異に思ったのですけれども、その点何かコメントいただけますか。

○ 納屋副座長

毒性所見としなくてもいいと思うのですけれども、毒性所見としない積極的な理由を反復投与毒性試験から持ってこられればいいのですけれども、どうしましょう。どちらでも構わないのですが、私は今までのルールどおりやらなければ整合性がとれないかなと思っ

て、ここは毒性所見といたしましょうという提案をしておりますので、サイエンスベースで考えると、反復投与毒性試験からは肝障害を思わせる所見はない。したがって、ここでは毒性所見ととらなかったということにすることは可能なのですが、そこらあたりは毒性の先生方とも一緒に相談をしながら進めなければならないのかなと思います。そこから先のことは毒性の御専門である先生方も踏まえた議論をしたいなと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。これは総合評価とか抄録の書きぶりにも影響してくるので、後ほどまた議論したいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 津田専門委員

あと、納屋先生、この餌ですが、私も気がついたので。これ、ほかの試験で、2年間で摂取量 1,500 で雄で 70 g とか 75 mg/kg です。それが 1,000 で 900、徹底的におかしいですね。

○ 納屋副座長

ですから、申請者にどういう計算式をやったらこういう数字が出るのかというその過程も全部お示しいただいて、できればラットの 90 日のときの計算式、それから、1 年間あるいは 2 年間のときの計算式、それにあわせて 2 世代繁殖試験での計算式、全部出してくださいというふうにお願いしてみるのがいいのかなと思います。

○ 津田専門委員

妊娠ラットがいっぱい食べてもここまでは食べられない。

○ 三枝座長

それはない。

○ 堀部課長補佐

先生、すべてのラットの試験についてトレースをするということによろしいですか。

○ 三枝座長

では、今御指摘のありましたそのことを申請者に問い合わせてください。よろしくお願いいたします。

それでは、遺伝毒性のほうをお願いします。

○ 横山専門官

30 ページから遺伝毒性試験の結果についてですが、結果表としましては、31 ページの表 27 にまとめさせていただいております。記載につきましては、増村先生と佐々木先生から御修文いただいております。まず、表 27 からですけれども、すべての試験で陰性という結果になっております。佐々木先生から御指摘をいただいております、表中の HPRT につきましては削除ということで、既に削除をいただいているところです。

32 ページの表 28 には原体混在物と代謝物の結果についてまとめさせていただいております。こちらにつきましても先生方から御修正いただいております、結果につきまして

は、すべて陰性となっております。

33 ページ、増村先生から記載につきまして、*in vivo*、*vitro* の記載がこの代謝物、混在物の表にございませんでしたので、追記をさせていただいております。

遺伝毒性につきましては、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、佐々木先生、よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

すべて陰性ですので、事務局の御提案のとおりでよろしいかと思います。

あと、それからもう一カ所、本当に今気がついたのですけれども、33 ページの表の上から 3 つ目のボックス、復帰突然変異の試験のところの *S.typhimurium* の「m」が抜けています。今気がつきました。

○ 三枝座長

たしかこれ、増村先生が記載していただいたような気もしたのですけれども、ついでは何ですけれども、増村先生、コメントをお願いいたします。

○ 増村専門委員

語句の訂正ばかりで事務局のほうに訂正していただいたとおりで結構と思います。前のページの *typhimurium* の「m」は直っているので、いいのではないかと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、その他の試験をお願いします。

○ 横山専門官

先生、すみません、今の表 28 の記載についてで申しわけないのですけれども、先生から御修正いただいた数字で 33 ページの代謝物 E の下から 2 つ目の箱の中の 131.3 というところなのですけれども、通常数字については 3 けたで評価書上まとめさせていただいているのですが、この試験に関しては 4 けたまでの数字の意味が必要ということになりますかどうか御教示いただければと思うのですけれども。

○ 増村専門委員

表 28 のところでほかにも前のページの検体混在物 T のところでも 313 となっていたのを 312.5 にしたのは、基本的に現報告書でその用量で設定してあるので、その用量のそのまま数字を書いたほうがいいのではないかという感覚で書いたのですけれども、これについては特に従前のルールがあるようでしたら、そちらに従っていただいてもいいとは思いますが、あえて数をいじって丸める理由があるのかなという気はしております。

○ 堀部課長補佐

すみません、以前同じような議論が実は一般薬理のところでもあって、そのとき幹事会で御議論いただいた結果、プロトコルの数字に関しては丸めなくて 4 けた目を書いてもいいということで整理をしていただいておりますので、プロトコルどおりで記載させていた

だきますので、先生の修文どおりとさせていただきます。すみません、ありがとうございます。

○ 三枝座長

では、修文いただいたように直していただきたいと思います。

それでは、次の試験をお願いします。

○ 横山専門官

33 ページ目の 3 行目からその他試験で、マウスを用いた 4 週間混餌投与免疫毒性試験が実施されておりまして、結果は免疫毒性はないと考えられております。

その他試験は 1 つだけです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。この試験に関しては特に問題はないと思いますので、総合評価のほうに進みたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほどのえさのところの結論が出ないと、きっと最後まではたどりつかないということになるかと思うのですが、その部分の直前までごらんいただくというような格好になりますでしょうか。ちょっと進め方的にどのようにするか、ちょっとお尋ねをさせていただきます。

○ 三枝座長

問題は 1 けた下がるとかなり影響があると。そういう意味では数字の確認というのは必要なのですが、その前まで、ではいきましょうか。

○ 堀部課長補佐

補足なのですが、先ほど納屋先生から問題提起をいただいた臓器重量についてですね。これをどうするかということなのですが、ちょっと現報告書で数字を当たらせておりまして、ここの食品健康影響評価の中で標的臓器に関する記載が出てくるのですが、その部分で必要があれば生データをごらんいただきながら御議論いただければと思ひまして、今ちょっと報告書のほうのプリントアウトを準備させておりますので、その辺は少しお時間をちょうだいできればと思います。説明のほうは先にさせていただきます。

○ 三枝座長

それでは、時間もありますから、休憩にしますか。では、ここで 10 分ほど休憩に入りたいと思いますので、よろしくお願いします。

(休憩)

○ 堀部課長補佐

先に全体の食品健康影響評価を確認していただいて、標的臓器のところまで行ったところでデータを御議論いただきますか。

○ 三枝座長

はい。

○ 横山専門官

それでは、評価書 35 ページをお願いいたします。食品健康影響評価ですが、まずラットを用いた動物体内運命試験の結果、体内吸収率は低用量群で 36.4 から 41.7%、高用量群で 15.9 から 23.3%と算出されております。主要排泄経路は糞中で、主要な代謝物は B と G という結果になっております。植物体内運命試験の結果では、主要成分は親化合物で、ばれいしょにおいては主要代謝物として D と E が認められております。

また、代謝物 D 及び E、原体混在物 R を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。代謝物 D 及び E、原体混在物 R についてはすべて定量限界未満という結果になっております。

各種毒性試験の結果につきまして、今のまとめといたしましては、主に体重増加抑制、肝臓（重量増加）及び子宮（重量減少）が認められております。こちらはラットの 2 世代繁殖の結果から記載させていただいております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められておりません。これら以上の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアメトクトラジン（親化合物のみ）と設定させていただいております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。一応根拠としては 2 世代のことなのですが、それは数値的に問題があるということで、それはさておきまして、標的臓器のことについて議論したいと思います。それで、毒性試験では肝臓には影響ないということがすべての毒性試験で言われているのですけれども、この 2 世代繁殖試験のところで肝臓の絶対重量、相対重量がともに有意にふえているという結果が出されています。

それで今、事務局のほうから追加資料としてもとのデータを示していただいたのですけれども、これをごらんになって先生方、どうお感じになるでしょうか。肝臓のところを見ていただきたいののですけれども、雌の場合には絶対重量で 300 及び 1,000 ppm のところで有意差がついていますが、実質的には 5%程度というか未満というか、そのくらいの差しかありません。それから、相対重量につきましては、これは 100 ppm から有意差がついています。それから、F₁ のほうで絶対重量では、これは雌ですけれども、有意差はありません。ところが、相対重量では 100 から有意差はついていますが、これは用量依存性がはっきりしないというような結果が出ています。数字の上では少しだけ肝重量がふえているというような数字が出ていますが、津田先生、何かコメントいただけますか。

○ 津田専門委員

すみません、今の。

○ 三枝座長

この後です。追加の肝臓のほうです。

では、先生に御検討いただいている間に、よろしければ廣瀬先生、何かコメントいただけますか。

○ 廣瀬委員

この肝臓の重量については、一応ルール上絶対重量と比重量が増加していれば毒性にとるということにはなっているのですが、最近いろいろなグループとディスカッションしていると、やはりなかなかルール上だけで毒性にするというのはちょっと無理があるなというような感じになっているのですね。先生も御存じだとは思いますが、以前の剤を覚えていないですけれども、以前にも同じようなことがあって、2 世代のあれは繁殖試験でしたかね、最高用量で肝臓の絶対重量あるいは比重量が増加していると。しかしながら、あれは発がん性でしたか、より長期の試験でやはり同じような用量を使った試験で肝臓にほとんど何も毒性所見がなかったということで、繁殖試験で肝臓の絶対重量、比重量が増加していたけれども、それを毒性にとらなかったという例もありますので、最近はエキスパートジャッジを重視したいと思っていますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今のお話からしますと、2 年間の慢性毒性試験においては、肝臓への影響が認められていないということがありますし、より長期の実験で影響がないということですので、その点を含めて納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

私も今の廣瀬先生のお考えに全く賛成でございまして、より長期の試験でさらにこれよりも、より高用量の暴露が行われていて変化が出ていないということですので、2 世代繁殖試験で見られた肝臓の重量変化というのは毒性ではないとエキスパートジャッジしていただけるというのは大変ありがたいことだと思います。ありがとうございます。

○ 三枝座長

津田先生、コメントいただけますか。

○ 津田専門委員

納屋先生がおっしゃられるのなら。それに 10%を超えていないということもあります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、この部会としましては、この 2 世代繁殖試験での肝臓の影響はなかったというか、より長期のものでこういう所見がなかったことがありますので、この 2 世代繁殖試験での所見はとらないということで結論づけたいと思います。

それともう一つ、子宮の話があるのですけれども、これはどの程度なのですかね。

○ 堀部課長補佐

同じペーパーに同じ繁殖試験のデータでございますので、一番下にデータはございますけれども、まず同じようにごらんいただければと思いますが、一番上の紙が親 P 世代の

雌、当然雌ですけれども、すみません、絶対重量のデータです。対照群 0.726 ± 0.224 に対し、この場合には絶対重量と比重量が減少しているのは、最高用量群 1,000 のところなのですけれども、絶対重量で 0.594 ± 0.173 、2 枚目にいきまして比重量ですけれども、対照群 0.318 ± 0.11 に対し、投与群最高用量で 0.258 ± 0.078 で、こちらの P 世代は比重量に有意差がつかないので毒性所見としておりません。

一方、3 枚目、F₁ 親でございますが、これ次の世代の親動物の雌でございますけれども、一番下をごらんいただくと、絶対重量で対照群 0.715 ± 0.206 に対し、1,000 ppm で 0.575 ± 0.141 で有意差がついており、最後の比重量についても対照群 0.309 ± 0.099 に対し、投与群で 0.249 ± 0.063 という事で有意差がついていることから、絶対重量と比重量両方の動きを持って F₁ のみ毒性としております。これも F₁ のみの変化ですけれども、F₀ でも減少の傾向は見られるということはあると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。これも先ほどの話からしますと、長期の 2 年間ではこういう減少は見られていないということがあります。ただ、今回の場合は例えば F₁ の場合には 1 割以上減っているということがありますけれども、この点に関しては納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

先ほど津田先生が 10%以内だからいいよねというふうに言っていました。翻って子宮はどうかというと、これは 10%以上で 20%前後ぐらいまでの変化があつて、しかも、F₀ と F₁ で最高用量では何かあたかも再現性があるようにも見えるので、ここまで否定するのはちょっと心苦しいかなという思いはあります。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。もう一方で、2 年間で同じものが見られるかどうかというところで、これがないようなのですけれども。

○ 納屋副座長

ですから、2 年間の試験で最高用量がこれのさらに 10 倍以上高いところまでやってあつて、子宮に対する影響が出ていないということは大きな説得力にはなりませんので、むしろエキスパートジャッジをしていただければ非常にありがたいのです。2 世代にわたって再現性があるように見えているけれども、毒性所見としてとらなくてもよかろうと言つていただくと、それは非常にありがたいと思いますので、ぜひともそのあたりの御討議をしていただければと思います。

○ 三枝座長

今の点に関しまして、津田先生、コメントいただけますか。

○ 津田専門委員

子宮は問題あると思います。

○ 三枝座長

問題ありますか、ないですか。

○ 津田専門委員

要するに毒性でないととる範囲を超えていると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。廣瀬先生、何かコメントいただけますか。

○ 廣瀬委員

これ難しいですね。用量相関を見ると余りはっきりした用量相関はないのですが、ただ、慢性毒性、発がん性の試験とこの 2 世代繁殖試験を一緒にしていいかというのがあるのですよね。ただ、2 世代だと最高用量が 1,000 ですが、今のところ発がん性になると 10 倍以上超したところで、それで影響がないということになると、やはりこれは偶然なのかなというインプレッションはあるのですけれども、それと、これは病理組織は見えていないのですよね。そうですね。その辺考えると、いや、とっておいたほうがいいのかとも思いますけれども、これもやはりエキスパートジャッジでお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 熊谷委員

2 世代繁殖試験のこの投与量というのは先ほど何か問題になっていましたけれども、これは 1,000 ppm を前提とするとそういうふうな話になりますけれども、これは 1 万かもしれないし 10 万かもしれないということもあり得るのではないかと考えているのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。その辺は問い合わせてみて確認しなければいけないのですけれども、今までの議論からしまして、この 2 世代繁殖試験における子宮の重量低下ということは一応毒性という形でとりたいと思います。それでよろしいですか。

では、部会としては、それは毒性としてとるということで、それを根拠にしてこの無毒性量を決めたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今、先ほど廣瀬先生のほうからこの試験の病理を見ていないのですよねという話があったのですけれども、抄録を確認しましたら病理で子宮を見て、対象に入っておりますので。お手元抄録の毒の 92 というページに病理組織学的検査の簡単なプロトコルが載っておりますが、対象臓器の中に子宮が含まれているということは確認ができましたので、一応病理は見ているということのようではございます。ただ、もう御決定でございますので、そのような形で進められればと思いますが。

○ 三枝座長

病理は見ているけれども、変化はないということですよね。ありがとうございました。

○ 納屋副座長

繁殖能にも変化はありませんので、毒性にしなくてもいいのですけれども、毒性としてとっても悪くはないと。どっちにしてもいいなという非常に悩ましいところです。

○ 津田専門委員

すみません、納屋先生に質問ですが、余り小さくなくても病理組織学的に何ともないということはあるのですか。

○ 納屋副座長

まだこのとき性周期が回っているのです、この時期ですと。2年間の試験ですと、もう性周期はとまっておりますけれども、この時期だとまだ性周期は回ってまして、たまたま運悪く発情休止期、いわゆる間期ですね、間期の動物が多かったら臓器重量は小さくなる。子宮の壁も薄くなったりとかいうことがございますので、運悪くたまたま発情周期の休止期の動物が多かったという可能性は十分にあるかと思います。

もし可能であれば、このときの子宮に関する病理所見と卵巣に関する病理所見で発情周期を確認できて、発情休止期のものが多かったということを申請者が確認できるのであれば、ここは毒性所見としないというやり方もあるかと思いますが、今ほかのところで背景データを求めていますから、それとあわせて2世代繁殖試験での最高用量でのこの子宮の所見の変化は、発情周期に関連したものかどうかということを考察しろというふうなヒントを与えて回答を求めるのがいいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

大変いいアイデアを御提案いただきましたので、今、納屋先生がおっしゃられたことを申請者のほうに問い合わせさせていただいて、それで同時に考察もしていただきたいということをお願いします。

それで、もしこれをとるとしても無毒性量は300 ppmということで結論的には変わらないと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 津田専門委員

ヒトの場合は子宮粘膜上皮の生検をやればどのステージか全部きれいにわかるのですが、動物の場合はどのステージかわかりますね。

○ 納屋副座長

わかります。

○ 津田専門委員

だから、そんなに難しい質問ではないということですね。確認の質問です。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 臼井専門委員

よろしいですか。

○ 三枝座長

はい、どうぞ。

○ 臼井専門委員

些細なことですが、ばれいしょの主要代謝物 D、E とありますが、この数値は塊茎の数値ですので、もしかしたらばれいしょ塊茎と書いたほうがよろしいかなとも思いましたが。あと、10%以上あることになるのですが、規制としなくていいというふうな、規制としないという理由なんかを書く必要はあるのでしょうか、ないのでしょうか。

○ 三枝座長

これは次の議題と関連してくると思うのですが、今回は絶対量は多くないからということで、そうですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。作物残留試験の結果がその下に書いてありますけれども、代謝物 D、E について定量限界未満ということで検出をされていないということから含めないということでございます。後で御説明をと言われたところによりますと、今後はどのような理由で選んだ、選ばなかったを書いていくようにということなのですが、まだいつからということにはなっていないので、今の段階では逆にこれを選ぶという場合には、こういう理由からということの積極的な理由は必要かと思いますが、書いたほうがいい、作残のデータは入っているので、これでもうほぼ読み取れるというふうになれば書かなくても通るかなというふうには思います。

○ 石井専門委員

もし書いちゃいますと、これだけ数字としては数十%残っているのに何で採用しなかったかというところのやっぱり誤解を受けるといけないから、もう書かないほうがいいのか、あるいは書くのならば非常に極めて微量だったから、後ろにコールドの試験で出なかったということなのですが、ちょっとやっぱりそこが何とも違和感があるので、書くのならばもう少し数字もちょっと入れて、濃度か何かを入れて説明を少ししておかないといけないかなとは私も思いました。この代謝物を対象にしなくていいということについては異議もないのですが、ちょっと説明が足りないかなと。書いてしまうとやっぱり説明しておかなきゃいけないなというふうに思ったのですが。

○ 三枝座長

この定量限界未満であったということでは言葉が足りないですか。

○ 石井専門委員

残留試験と代謝試験ではやっぱりちょっとやり方が違ってまして、大体代謝試験というのは小さなところでやるものですから、往々にしてちょっと異常値が出やすい。だけれ

ども、そこで 10%という線を一応引っ張ってあるのですけれども、その 10%というのは相対的に 10%というだけで、絶対量がわからないのですよね。やっぱり絶対量が問題になると思うので、絶対量が非常に少なかったということを一言どこかうまく入れてもらえるとわかりやすいかなと思ったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

先生がおっしゃるのはホットの試験の結果の総残留放射能が今 0.041 とかというような数字なので、その部分を少し何か文章的に表現をしたらどうですかということですよ。

○ 石井専門委員

ちょっと追加しないと、この 30 とか 20 とか書いていると……。

○ 堀部課長補佐

わかりました。以前に書きかけたケースというのもありますので。今まで書き切ったケースというのは多分ないと思うのですけれども、ちょっと検討して御相談をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで最後に ADI なのですけれども、今までの審議からいきますと、2 世代繁殖試験のこの数値が ADI の候補になるのですけれども、先ほど来議論していますように、この数字が本当にこの数字なのかということがありますので、それはそれとしまして、確認しなければいけないのですけれども、一応この 2 世代繁殖試験のこの数字が正しいという前提で ADI を決めたいと思いますけれども、それで皆様、いかがでしょうか。確証を得た後のほうがよろしいでしょうか。

例えば ppm が正しいのであれば摂取量は著しく低下することになりますし、摂取量が正しければこの ppm が単なる間違いだという簡単なことなのですけれども。

○ 納屋副座長

よろしいでしょうか。29 ページの表 26 がまた変わる可能性がありますよね。子宮に関するコメントが妥当であれば毒性所見としなくなって、そうすると、今ですと 300 ppm のところが基準になっていますが、変わる可能性もありますよね。そうすると、ADI 根拠の試験がまた変わることもあり得るのではなかろうかなと思うのですが。

○ 三枝座長

3,000 ppm。

○ 納屋副座長

3,000 ppm に上がるかもしれない、ほかのところも。

○ 堀部課長補佐

そうすると ADI の根拠になる試験が変わりまして、イヌの 1 年慢毒の試験の雌で 305 という数字が出てくるので、根拠の試験から、根底から変わる可能性があるように見受けられますので、もし先生方が結論をお待ちいただけるのであれば、その子宮の見解を待つ

てからのほうが一回で素直にいけるのかなと。次回審議のときに素直にいけるのかなという気はいたしますが、お任せをいたします。

○ 三枝座長

坂本課長、何かございますか。

○ 坂本評価課長

やはり数字の確認とか所見の確認があるのであれば、それを見ていただいてからのほうがよろしいのではないかとと思いますが。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、皆さんと御議論しましたけれども、最終的には評価がまだ決まらないというか、いろいろなデータを知った上で試験の評価をしなければいけないという積み残しがございますので、今日はここで一応この剤について審議は中断して、それで申請者からの回答を待って、それをもとに再度 ADI を決定したいと思います。それでよろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、アメトクトラジンの評価についてはここまでにしまして、次の議題をよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、先ほどアメトクトラジンにつきましては、評価書の修正版と、それから追加資料要求事項をまとめまして、また先生方に御確認をいただければと思いますので、その節はよろしくお願いいたします。

先ほど冒頭で若干御説明をいたしました、後から御説明をしてくださいということでございましたので、資料 4 の内容につきまして簡単に御説明を差し上げたいと思います。資料 4 をお願いいたします。

先ほど背景につきましては、冒頭で申し上げましたとおりでございますけれども、これまで農薬の食品健康影響評価におきましては、親化合物についてターゲットとして検討してくればよかったというか、そういうふうにして評価を進めていただいておりますが、やはり植物体内などでさまざまな代謝物が出てくると。そのような場合にその代謝物あるいは時としてこの部会でも幾つかお取り扱いいただきましたが、土壌中での分解物についても問題になるような場合があるということで、その代謝物や分解物について食品健康影響評価の中でどのように取り扱っていけばいいかということについて、平成 22 年 6 月の幹事会で暴露評価対象物質ワーキンググループというのを設置いただきまして、そこで御検討いただいたものでございます。

資料 4 は考え方について現時点での案を取りまとめたものでございますが、冒頭にも申し上げましたように、この案について各部会でこの考え方を利用して代謝物や分解物を暴露評価対象物質の中に入れていくか否かについて検討を進めていただきながら、問題点があればその点をフィードバックするということも含めて、この案をさらにブラッ

シュアアップをかけて成案に持っていくべく各部会に検討をお願いされているという状況でございますので、簡単にその内容について御紹介を差し上げたいと思います。

まず、検討の考え方、1 ページの 3 番になりますけれども、検討するときにまずどのようなものに対する代謝物なりを考えていかなければならないのかということなのですが、農産物と畜産物あるいは魚介類で代謝の経路であったりというのが非常に異なってくる可能性がある、それから、代謝物の種類、生成量等も異なってくることから、農産物、畜産物、魚介類それぞれを区別して検討を進めていく必要があるというふうにまとめていただきました。

代謝物等の検討に当たって留意すべき試験なのですけれども、1 ページの 4 番 (1) がありますが、まずは暴露の観点から考えるときには各種の体内運命試験、それから作物残留試験や、おめくりいただいて 2 ページにわたっておりますけれども、畜産物残留試験、乳汁移行試験といったような各試験の結果を検討していく必要があるということ、それから一方で (2) ですけれども、その代謝物等の毒性に関してなのですが、今の段階では試験成績として代謝物が問題になる場合に求められているのは急性経口毒性試験と遺伝毒性試験がベースでございますので、これらをベースとして検討を進めていただくということになろうかというふうにまとめていただきました。

5 番の検討の手順につきましては、後ろにフローシートをおつけしておりますが、全体の説明が終わった後に最終的な確認としてごらんをいただきたいと思いますので、後ほど御説明をいたします。

2 ページの 6 番でございます。

まずは暴露量に関しての検討をする際にどのような考え方をしていくかということです。先ほど申し上げたように、農産物、畜産物、魚介類別々に考えていく必要があるだろうということで、(1) としては農産物についてまとめていただきました。農産物の代謝物として検討対象に選んでいくかどうかを考える際には、まず一番最初に植物体内運命試験において可食部の総残留放射能が 10%TRR を超えて、かつ作物残留試験でも相当量検出される代謝物等というのが一つのメルクマールとしていただいております。本日の剤ですと、ばれいしょの塊茎部での可食部の総残留放射能は 10% を超えておりましたが、作物残留試験では定量下限以下ということでございましたので、ここで対象からは外れるという取り扱いになるということでございます。それから、2 つ目でございますが、先ほど私、可食部の総残留放射能ということを強調したのですけれども、可食部以外でも家畜の飼料として利用されるような部位、例えば稲わら、麦わら、とうもろこしの茎葉のような部位において相当量検出されるような代謝物であれば、植物体内運命試験の 10%TRR を超えていけば、これは検討の俎上に載つける必要があるということでございます。それから、③でございますが、この部会でも以前にも御議論になりましたけれども、ラットの動物体内運命試験で検出される代謝物等の取り扱いでございます。ラットと植物と両方で共通の代謝物として出てくるような場合においては、毒性試験、親化合物を投与した場合にはラッ

トの体内で代謝されて、その代謝物も生成した形で毒性を見ているということで、親化合物相対として評価できるということもあるということなのですが、一方で、ラットでの生成量が極めて少なく、例えば植物で大量に生成するような場合に、それでは親化合物の毒性試験だけですべてカバーできるのかということ、そこは議論が残るということで、植物体内での生成量とか毒性とかそういうものを考慮して検討の対象にするかどうかはその都度、ケース・バイ・ケースで判断していく必要がありますというふうに取りまとめいただいております。

それから、(2)としまして、今度はスコープとして畜産物でございます。畜産物の場合には、家畜体内運命試験において乳汁、卵、筋肉等やはり食品として摂食する部位で10%TRRを超え、かつ畜産物残留試験でも相当量検出される代謝物等があればこれを検討の俎上に載けると。それから、ラットとの共通代謝物についてですけれども、この場合には動物、動物の関係ですので、植物、動物の関係以上に親化合物相対としての評価が可能なのではないかということなのですが、家畜でやはり特異的にあるいは大量に生成されるような代謝物があれば、これは検討の俎上に載ける必要があるだろうと。それから、3つ目として畜産物残留試験というのをやるときに、その投与量が通常摂取するであろう量と、それから掛ける3倍、掛ける10倍といったような過剰量投与でも残留試験というのは行われることがあるのですが、ここでの残留を見るときには、通常量相当で行われた残留試験で相当量残留するということが1つポイントになってくる、掛け3、掛け10の場合に残るからといって俎上に載せるわけではないということが1つございます。

ここまで私、農産物、畜産物で残留試験の中で相当量という言葉を使ってまいりました。相当量という言葉について、では基準となる数字はどの辺にあるのかを示してほしいというような議論あるいは示すべきではないのかという議論がワーキンググループの中でもございました。ただ、その相当量という言葉に結局落ちついたのは、では0.01 ppm以下だったらいのとか、そういうふうなことをやはりワーキンググループとして示せるようなデータもないし、それから情報もないということで、その相当量ということについてはそれぞれの剤の状況に応じて個々に御判断をいただくしかない、今の段階でそういうことになってしまうだろうということで、あえてその数字を示されずに相当量という表現に落ちついたという経緯がございます。

3番でございますが、魚介類でございます。魚介類につきましては、現在の段階では親化合物の残留量についても推定残留値という形でございます、計算によって求めているというような状況でございます。当然のことながら親化合物がそのような状態ですので、代謝物に関しての詳細な情報は求められておりません。したがって、2ページの最後にありますが、代謝物等の検討は知見が得られる場合にのみ可能であり、限定的であると。なかなか難しいよねというふうにお取りまとめをいただいたということでございます。

3ページにまいりまして、今度は毒性の観点から代謝物についてどのような検討を加え

るべきかということをもとめていただきました。

1 番に書いてあるのは当然のようなことなのですけれども、代謝物と親化合物の毒性の強さについて比較をしましょうということなのですけれども、そのア、イ、ウに示された場合を具体的にそれぞれ記載したのが②以降でございます。

②はまず、代謝物等の毒性が親化合物よりも強いような場合あるいは親化合物と代謝物の毒性のプロファイルですとか、それからエンドポイントというのが全く異なるような場合というのは、これはやはり親化合物とは別に代謝物についても、ここでは ADI を設定すると記載していただいておりますけれども、その毒性についてきちんと検討する必要があると。先ほど申し上げましたように、現在代謝物については一般的には提出されてくる試験成績は急性経口毒性と遺伝毒性のみですけれども、このような代謝物についての毒性が懸念されるような場合であれば、これらの毒性を正しく評価することができる毒性のデータセットが必要になることがありますというふうにまとめていただきました。

③でございますが、今度は代謝物等と親化合物の毒性がほぼ同等であろうと判断された場合でございます。この場合に親化合物の毒性が極めて弱い、急毒性試験で LD50 が 2,000 を超えるような低毒性物質である、すなわち健康影響がほとんどないと判断されるような場合においては、代謝物の毒性はそれ以上追及する必要はないでしょうというふうにまとめていただきました。

それから、④でございますが、代謝物等の毒性が親化合物より弱い場合には基本的には親化合物の毒性を見ておけばいいよねという話になるのですけれども、ただ、親化合物もそもそも強毒性物質であって、代謝物についても実はその単体として見たときの毒性が強いと判断されるような場合には、代謝物等の取り扱いについても慎重に検討する必要があるということに留意しようというふうに記載いただいております。

ここまで何となく原理原則論的なことを申し上げてきたのですけれども、8 番にございますように、最終的にはやはりケース・バイ・ケースでの検討など慎重な対応が必要というところをさらに書き加えていただきました。例えば残留が特定の作物のみあるいは特定の部位のみで検出されるような場合には、ではその代謝物を何が何でも検討の俎上に載せなきゃいけないかどうかということについては、ケース・バイ・ケースで検討する必要があります。それから、残留値という値についても、先ほどの相当量という議論と少し絡んでくるのですけれども、値が高いから、値が相対的に高い、値が相対的に低いということだけではなくて、例えばその代謝物の毒性の程度とか検出される残留が親化合物と代謝物でどれぐらいの比率になっているとか、あるいは分析が非常に難しく代謝物をきちんと追いかけていないことが想定されるようなケースとか、そういうことも考慮して総合的に判断していく必要があるだろうということでございます。

それから、なお書きでございますが、先ほど親化合物、代謝物ともに毒性が低いような場合には検討の俎上に載せなくてもいいよねというふうに申し上げましたが、例えば遺伝子組換え作物の場合で、例えば代謝物が出てくることによってある剤の耐性を有するよう

な場合、代謝物が非常に特異的に大量に出てくるような場合には、これは検討対象とせざるを得ない場合があるということでございます。

それから、③でございます。少し難しい議論になるのですが、体内運命試験では10%TRR 未満であったら原則としては検討の対象にはしなくていいということを先ほど申し上げましたが、例えば代謝物等の化学構造を推定したときに実は親化合物よりも毒性が強いことが懸念される、構造式から推定がされるとか、あるいは蓄積性が高いというようなもの、あるいはその代謝物が生成してくる親化合物の毒性が極めて強いような場合といった健康への悪影響が予測されるようなものについては検討すべきケースもあり得ると。

それから、4 番目としては各国で、海外、JMPR、EPA、EFSA 等での代謝物の取り扱いについても情報を見て、それも検討のときには参考にする必要があるということでございます。

それから、4 ページ、9 番でございます。先ほどの臼井先生の質問とまさに関連するところなのですが、今後は検討の結果として農産物、畜産物、魚介類に残留し、食品を介してヒトへの悪影響が懸念される代謝物等としてどのようなものがあり、なぜその代謝物等を ADI の設定対象に選んだかということについて評価書の食品健康影響評価に明記すると。選んだ場合には、ですから書きましょうねということが明示されたということでございます。

それから、いろいろと検討いただいたのですが、それでもまだ今後にもいろいろと検討課題が残されたということで、その課題については 10 番におまとめをいただきました。1 つ目は残留性とか毒性試験についてまだ代謝物の取り扱いということをもまだまだ十分に確立されているとは言えない状況にあるかと思えます。したがって、代謝物等の取り扱いについての科学的知見が蓄積された場合などにおいては、このペーパーそのものに関して考え方も見直す必要が出てくるかもしれないし、あるいは既に評価をして決定された代謝物等の取り扱いについても変更せざるを得ない場合も出てくるかもしれない。

それから、2 つ目として先ほど代謝物等に関する毒性のデータというのは極めて限定的だと申し上げましたが、ケース・バイ・ケースで追加データを求める必要があるかもしれないという点については今後の課題となっております。

3 つ目としては、現在の農薬登録制度上は、畜産物における体内運命試験や残留試験というのは基本的に義務づけられてはいない状況にございます。多くの試験成績として出てきますのは、これは海外で義務づけがされているから出てくるというものであって、我が国ではマストになっているものではございません。したがって、これまではこういう成績というのは国内の剤に関しては余り見ることがなかったのですが、特にポジティブリスト制度の導入に伴いまして、畜産物中での農薬残留についても検討しなければいけない中、今後これらの残留評価の重要性というのがますます高まっていくのではないかとということも記載をしていただきました。

4 番目としては魚介類についてですが、先ほども申し上げたように代謝物につい

てまだわからないところが多いということから、試験成績の蓄積あるいは知見の蓄積というのが待たれるということが課題として挙げられました。

それから、5 番目でございますが、抱合体についてなのですが、抱合体の場合にも時々動物体内での脱抱合の可能性というのが植物で出てくる代謝物、抱合体の代謝物についても脱抱合の可能性というのが議論されることがございます。可能な限り酵素的・化学的分解を実施することによって、構造あるいは代謝経路というのを明らかにする必要があるということを課題として挙げていただきました。

さらにこのような形で慎重に代謝物等に関して御検討いただきますので、選定された代謝物等に関してはデータベースをつくっていく必要があるだろうということを御指摘いただいております。

それから最後に、先ほど代謝物等に関して食品健康影響評価の中に記載をするということとを挙げていただきましたけれども、食品健康影響評価そのものをどのような構造にするか一番いいのかということについては、全体の話でございますので、このワーキンググループのマネートからは超えているということで、この部分、食品健康影響評価の記載の仕方については今後幹事会等で御検討いただくべき課題であろうということで、ワーキンググループとしては課題として挙げていただいたところでございます。

裏をおめくりいただきますと、別紙ということで全体の大まかなスキームをお示しいたしました。先ほど来申し上げておりますが、ケース・バイ・ケースで判断をすべきところは多々ございますけれども、大雑把に申し上げますと、1 つ目のポイントとしては各種の体内運命試験の成績で 10%TRR を超えるかどうかということが 1 目、そして、10% TRR を超える代謝物等が存在する場合には各種残留試験の結果で相当量の残留が見られるかどうかという点が次のチェックポイント、そして、その両方がイエスであったという場合には毒性試験の結果を見て毒性に懸念が生じるかどうかということを検討するということになります。これらのいずれかの段階でノーということになれば、一番右下にございますが、代謝物等に関しては取り扱いを考慮しなくてもいいということになります。これら 3 段階すべてがイエスということになりますと、ADI 設定に当たって代謝物もその対象に含める必要が出てくる。ADI の考え方としては 3 パターンあって、1 つは親化合物と代謝物の毒性がほぼ同程度である場合には、親化合物の NOAEL をもとにして親プラス代謝物の ADI を設定する、右から 2 目目の部分に進みますが、一方で例えば親化合物よりも代謝物等の毒性が強い場合には、親化合物と代謝物のそれぞれについて別々の ADI を立てるケースも出てきますし、あるいは代謝物の NOAEL をもとに親化合物プラス代謝物の ADI を決めていく場合もあるということで、そこは全体として御判断いただいて、どういうふうに決めていくのが一番いいのかということを経営的に御議論いただくということになってくるということでございます。

冒頭にも申し上げましたが、この考え方でこれから御検討いただいて、幹事会で再度議論いただくためのフィードバックをいただいていくということを幹事会のほうで御決定い

ただいたところでございます。御報告は以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。今日はまだ少し時間があるようですけれども、石井先生、今の御説明で何かコメントいただけますか。

○ 石井専門委員

もう具体的な例で考えたほうがわかりやすいだろうと思うのですよね。だから、この間 1 つありましたのは、植物代謝でも動物代謝でもない土壌中から入ったのだろうというもの、ああいうものは全く親の毒性データから何もわからないということの問題がありますね。もう一つはもっと簡単な、ついこの間もやりましたイソキサチオンという薬の場合は有機リン剤なので、リン酸エステルが加水分解されてしまうとコリンエステラーゼ阻害はないのですよね。ところが、分解されたリン酸のほうはほとんど多分問題にならないと思うのですけれども、相手の有機物質のほうが残った場合、これは親の毒性とは全く違うものになるだろうと。そういう場合はどうやって規制を設けるのだろうな。今の一番最後の幾つかのパターンが書いてあるのですけれども、そういう場合はどうやって、ADI はそれぞれ出すにしても、実際管理する側はどうやってやるのだろうなというようなことまで気になってくるのですね。

これは 1 つの目安といいますか、確かに何らかのガイドラインは余り大したことを書いていけませんので、それ以上踏み込んだ議論をするときには、もうそこから後はそれぞれの先生方の見識でやるしかないですね。特に魚なんていうのは全くデータがない。いや、私なんかと思うのに、この農水が出したガイドラインじゃなくて食品安全委員会がガイドラインを出されたらどうかと思うのですよね。そうしないとやっぱり管理する側、評価する側それぞれやっぱり多少考えが違いますので、でも、ほとんど OECD のガイドラインを踏まえていますので、そんなに違ったものができるわけではないのですが、やっぱりその辺の食品安全委員会がどういう立場でこれを議論するかと。要するにあくまでもこのガイドラインは農水が出したガイドライン、やっぱり将来そこらあたりを一步踏み込む必要があるかなというふうに私は思っています。

それから、前にも言いましたように、それを踏まえてやっぱり再評価システムをつくられたほうがいいと、そういうふうに思います。それぞれの議論は個々のやっぱり具体的な例が出てこないとなかなか判断しにくいところだと思います。特に 7 の毒性に関する検討では、強いとか弱いとかいう書き方にしておりますけれども、あれをよく読むとプロフィールのことも書いてありますし、問題は毒性が親と同じであるか、同じでないかということがやっぱり大事だと思うのですよね。強いか弱いじゃなくて、こういう基準値をつくる時に代謝物を親に換算していいのか、別の評価をしなきゃいけないのかというのは、強いか弱いではなくて、やっぱり毒性の種類が同じか同じでないかが大事だろうと思います。まだほかの先生方がおられますので、私は以上にしておきます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、石井先生のほうから食品安全委員会独自のガイドラインという御提案がありましたけれども、小泉先生、何かコメントいただけますか。

○ 小泉委員長

私は以前から農薬のリスク評価に関しましては、すべて暴露対象評価物質をこれにするとかかれていますが、しかしながら、私どもがやるのはリスク評価対象物質なので、ここの言葉は何とかした方がいいと思います。これは上路先生もよく考えてくださっていて、最後のところに記載順とかあるいは標準的な記載の仕方については包括的な検討を、幹事会のときにしていただければというふうに思います。

それと、評価対象物質で私はこれを見させていただいて、暴露量に関する検討、6番ですが、農産物と畜産物については非常に丁寧にしてくださっているのですが、3番の魚介類については、厚生労働科学研究から出されたこれを見ていなくて意見を言うのは申しわけないのですが、水産動植物被害予測濃度というのは植物の被害ですか、それともヒトの被害なのか、この濃度の観点か動植物に対する観点ではないかなと思うのですが。ヒトへの被害なのか、例えば生物濃縮係数は恐らくヒトが摂取する場合の目安にはなるかと思いますが、この動植物被害予測濃度というのはヒトの暴露に影響するという意味が含まれているのでしょうか。ちょっと見ていなくて申しわけないのですが。

○ 三枝座長

事務局のほうですぐわかりますか。

○ 小泉委員長

後ほどでも結構ですので、今、石井先生が言われたように、これは厚労の管理面からの恐らく濃度設定だと思うので、我々はヒトの食品健康影響評価をやる場合には、ヒトが食べるときの濃度とか生物濃縮係数とかそういうことがやっぱり一番問題になるので、この魚介類についてはもう少し詳しく検討する必要があるのではないかと私は思いました。

○ 石井専門委員

毒性試験のやり方というのは、農薬であろうが医薬品であろうが一般化学物質であろうが、いわゆる以前、前臨床試験と言われていましたけれども、やり方は同じだろうと思うのですね。だから、もう食品安全委員会だけでやれと言ったのでは、いろんな省庁と協議しなきゃいけないから、やっぱり関係のところが全部一度そういうことを統一したものでもつくられたらどうかなというような気がいたしますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今貴重な御提案がありましたけれども、すぐに実現というのはなかなか難しいと思いますので、ぜひ御検討いただきたいと思います。

坂本課長、何かございますか。

○ 坂本評価課長

御指名ですが、ガイドラインの関係については、実際の運用面も考える必要があろうかと思っています。現実には食品安全委員会ができる前からいろいろなガイドラインがあって、

それに基づくデータも今活用している状況があります。今回こういう上路先生を中心に検討していただいたものも、それで足りないところが具体的にわかったものについてはこういうふうに着手をしているところでございます、全体的な見直しは確かに行ったほうがいいとは思いますが、それを行って農水省も前のガイドラインを残したままとかになると、多分運用の問題等があると思いますので、課題として検討させていただければというふうに思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。よろしくお願いいたします。今、堀部さんのほうから概略について御説明いただきましたけれども、これを持ち帰りまして、先生方よく吟味していただいて、それで何か御意見あるいはコメント、追加等がございましたら、次の部会のときでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

一応上路先生の部会ではいつごろまでに部会としての意見をまとめるのだという質問に対して、半年ぐらいですかねというようなことをおっしゃってございました。というのは各部会とも毎月 1 剤ずつの審議でございますので、先ほど石井先生おっしゃったようにケーススタディ的に御審議をいただくとなると、次回の部会にとかいうのではケースもない中では検討し切れないというのがあるので、やはり数剤実績を考えながら答えを出していくべきではないかというのが上路先生のイメージだったというふうに、上路先生の部会のほうではお答えをなさっておりましたので、そのようなイメージでよろしいかと思います。しばらく時間をかけて少し御検討いただければということだろうというふうに思っております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ということは今説明していただいたこういう考え方をベースにこれからいろいろな剤の審議をしながらよりよい方法を模索すると、そういう方向でよろしいわけですね。わかりました。では、そういうことで先生方、今後の審議のときに御協力いただきたいと思います。

坂本課長、何かありますか。

○ 坂本評価課長

特にございませんが、お気づきの点等ございましたら担当の方いつでも結構ですので、御連絡いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では先生方、そういうことですので、よろしくお願いいたします。

それで、今日の議題は以上だと思っておりますけれども、事務局から今後の進め方とかよろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

剤に関しましては、先ほど申し上げたとおりですので今後御確認をお願いできればと思っております。

今後の日程でございますが、次回の開催日程についてお知らせいたします。本部会でございますが、次回は3月21日水曜日でございます。よろしくお願いいたします。なお、次回幹事会でございますが、幹事会はもう直近で恐縮ですが、3月2日金曜日でございます。幹事会開始時刻が13時半になりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 石井専門委員

もう剤は決まっていますか。

○ 堀部課長補佐

3月のですか。

○ 石井専門委員

ええ。まだ。

○ 堀部課長補佐

今日、明日、では納屋先生、林先生と御相談をして幹事会のほうにいきますが、もう既にアイデアとしてあるのは、ちょっと生殖発生に問題があります……。

○ 石井専門委員

3月はとにかく忙しいもので、なるべく早く。

○ 堀部課長補佐

わかりました。すみません、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

3月21日13時30分……。

○ 堀部課長補佐

部会は14時です。幹事会だけが13時半ですので、部会は14時で問題ございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。委員の先生方から何かございますか。

では、ないようですので、本日はこれで終会とさせていただきます。どうもありがとうございました。