

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 82 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 4 月 18 日（水） 14：45～18：22

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（ペンチオピラド）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（エトフメセート、フェンピラザミン）の食品健康影響評価について
- (4) 農薬（ホスメット）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
- (5) 農薬（プロスルホカルブ、ミルベメクチン）の食品健康影響評価について
- (6) 農薬（アクリナトリン、イソキサベン、テフルベンズロン）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
- (7) その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

納屋座長、西川副座長、赤池専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、永田専門委員、
長野専門委員、本間専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

（農薬専門調査会専門参考人）

林専門参考人

（添加物専門調査会専門委員）

塚本専門委員

（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、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、高山評価情報分析官、坂本課長、前田評価調整官、
堀部課長補佐、横山専門官、鈴木技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料 1 平成 24 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 ピリメタニル農薬・添加物評価書（案）

- 資料 3 ペンチオピラド農薬評価書（案）
資料 4 エトフメセート農薬評価書（案）
資料 5 フェンピラザミン農薬評価書（案）
資料 6－1 ホスメット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
資料 6－2 ホスメット農薬評価書（案）
資料 7 プロスルホカルブ農薬評価書（案）
資料 8 ミルベメクチン農薬評価書（案）
資料 9 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 24 年 4 月農薬専門調査会決定）
資料 10 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について
資料 11 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方（案）
資料 12 評価部会から幹事会に報告することとされた案件について
資料 13 農薬の審議状況
資料 14 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）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

お待たせをいたしまして、申しわけございません。定刻でございますので、ただいまから第 82 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方、先ほどからお疲れの中、引き続き御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属いただきます専門委員並びに専門参考人、計 11 名の先生方に御出席をいただいております。

また、詳しくは後ほど御紹介をいたしますけれども、本日、農作物の収穫後に添加物としても使用される農薬についての御審議がございますので、添加物専門調査会に御所属いただいております塚本専門委員にも御出席をいただいております。先生、どうぞよろしく願いいたします。

また、食品安全委員会からは 5 名の委員が出席されております。

専門委員の改選に伴いまして、農薬専門調査会では幹事会の体制、部会の体制などについて先ほど御審議をいただいたところでございますが、本日の幹事会についても最初でございます。同じことをお願いして恐縮でございますが、納屋先生からごあいさつを賜りたいと思います。その後、進行を納屋先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 納屋座長

ごあいさつをしろとおっしゃいましたが、特に心の準備もしておりませんので、これまでどおり、どうぞよろしくお願い申し上げます。

まず、この幹事会に御参画いただきます皆様方を私から紹介させていただきます。

第一部会座長の上路先生。

○ 上路専門委員

上路でございます。よろしくお願いします。

○ 納屋座長

第一部会副座長の赤池先生。

○ 赤池専門委員

赤池でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

第二部会座長の吉田先生。

○ 吉田専門委員

吉田でございます。

○ 納屋座長

第二部会副座長の松本先生。

○ 松本専門委員

松本でございます。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それから、第三部会座長の三枝先生。

○ 三枝専門委員

三枝です。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

第四部会座長の西川先生。

○ 西川専門委員

西川です。

○ 納屋座長

第四部会副座長の長野先生。

それから、第二部会の本間先生。

○ 本間専門委員

本間です。よろしくお願いします。

○ 納屋座長

第三部会の永田先生。

○ 永田専門委員

永田です。よろしくお願いします。

○ 納屋座長

そして、私。

それから、専門参考人として、小澤先生と林先生でいらっしゃいます。小澤先生は本日御欠席ということで、林先生でございます。

○ 林専門参考人

林です。よろしくお願いします。

○ 納屋座長

どうよろしくお願いいたします。

本日は、先ほど事務局から御説明いただきましたように、塚本専門委員にも御参加いただいております。

では、議事を始めます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の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。

最初に事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

非常に大部な資料でございますので、資料確認をまずさせていただきますけれども、随時、足りないものがございましたら、途中でもお申し付けいただければと思います。

資料確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、それから農薬専門調査会幹事に御所属をいただきました専門委員の先生方の名簿。それから、資料 1 といたしまして、平成 24 年度食品安全委員会運営計画（平成 24 年 3 月 22 日食品安全委員会決定）。資料 2 からが本日御審議をいただきます農薬の評価書案でございますが、資料 2 が農薬・添加物評価書ピリメタニル。それから、資料 3 は農薬評価書ペンチオピラドの第 2 版。資料 4、農薬評価書エトフメセート。資料 5、農薬評価書フェンピラザミン。資料 6 はパブリックコメントの御審議でございます。資料 6-1、1 枚紙、裏表で印刷しておりますが、ホスメット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。資料 6-2 は農薬評価書ホスメット。資料の 7 でございますが、農薬評価書プロスルホカルブ。資料 8、農薬評価書ミルベメクチン。それから、資料 9 でございますが、論点整理ペーパーと先ほどお決めいただきました農薬専門調査会の体制を、先ほどの調査会の際に座長から修正をかけて配布できるようにということで、そちらも盛り込ませていただいております。資料 10 でございますが、農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等についての（案）。資料 11 は第 68 回、平成 22 年 11 月の幹事会の資料と同じものでございますが、農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方の（案）。資料 12、評価部会から幹事会に報告することとされた案件について。資料 11 が裏表の 1 枚紙、資料 12 は片面の 1 枚です。資料 13、農薬の審議状況について。これ、片面の 1 枚です。資料 14 は、食品安全委員会での審議等の状況。これも片面の 1 枚紙。

それから、参考資料 1 は、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でございます。配布資料は以上でございます。

また、机の上には本日御審議をいただきます農薬に関します資料がかなり大量にあると思います。審議の際に足りなくなったものとかないよというものがございましたら、事務局、後ろで控えておりますので、随时おとめいただければと思います。

今の段階で何か不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 納屋座長

資料はおそろいだと思います。もしなければ、また後ほど御確認賜ればと思いますので、進めさせていただきます。

事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告を行っていただきます。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先ほど、ちょっと資料の確認のときに申し忘れましたが、これらの資料は近日中にホームページに公開をさせていただく予定でございます。申しそびれました。すみません。

それでは、今ございました本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、事務局から御報告を申し上げます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認させていただきましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。なお、本確認につきましては今年度からの取り組みでございますので、取り扱い等については今後改めて御相談させていただきたいと思います。よろしくをお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

事前に確認書を提出していただいておりますけれども、その内容に相違はございませんでしょうか。よろしゅうございますね。

次に、事務局から運営計画についての説明があると伺っております。説明をお願いいたします。

○ 坂本課長

資料 1 をお願いいたします。本年度最初の幹事会でございますので、ポイントのみの御説明とさせていただきますが、本年度の食品安全委員会の運営計画について御説明させていただきます。

1 ページをお願いいたします。1 ページに、第 1 といたしまして、平成 24 年度における委員会の運営の重点事項がございます。こちらの（2）の重点事項の①にございますように、食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化などが重点事

項となっているところでございます。

おめくりいただきまして、2 ページをお願いいたします。こちらの(3)としての、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催という項目がございます。必要に応じて、以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するということで、①では、特定の評価事案につきましては、委員会や専門調査会の下に部会やワーキンググループを設置すること、②では、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題については、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議をすること、あるいは関係する専門調査会を合同で開催することがございます。(4)では、専門調査会の連携の確保として、案件に応じ、委員及び専門委員の間で連絡・調整を行うための会議を開催するということがございます。

次の3 ページをお願いいたします。第3 といたしまして、食品健康影響評価の実施という項目がございます。こちらの1 では、評価要請されました案件の着実な実施ということで、(1)では、平成23年度末までにリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきまして、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。専門調査会での調査審議に必要な追加資料を要求したもの等については、必要に応じ、リスク管理機関から資料の提出があるまで調査審議を中断するということも記載がございます。

(2)は、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価についてでございます。要請事項の説明を受けた日から1年以内に結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。

2 は、評価ガイドライン等の策定でございまして、具体例といたしまして、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をまとめるということでございます。

3 は、「自ら評価」の関係でございます。

さらに資料をおめくりいただきますと、5 ページ以降には、施策の実施状況の監視、調査・研究事業の推進、さらにおめくりいただきますと、7 ページからリスクコミュニケーションの促進、さらに9 ページには緊急の事態への対処、情報の収集、整理及び活用、あるいは国際協調の促進について、取り組みに関する計画があるということでございます。

この資料をごらんいただきまして何か御不明な点等がございましたら、事務局までお問い合わせいただければと思いますが、効率的に御審議いただけますよう、事務局も今後とも努力してまいりますので、本年度もどうぞよろしくお願いいたします。

説明は以上でございます。

○ 納屋座長

専門委員の先生方、御質問等はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

坂本課長、どうもありがとうございました。

それでは、本日の議事1に入りたいと思います。議事1は、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の審議です。事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 をお願いいたします。

先ほど冒頭で御紹介かたがた若干申し上げましたけれども、本剤、ピリメタニルにつきましては、農薬としての用途に加えまして、農作物の収穫後に添加物としても使用されるという用途がございます。したがって、参考資料 1 につけさせていただいておりますが、平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定に基づきまして、調査審議は農薬専門調査会で行われることになっておりますが、通常の農薬の調査審議以上に慎重に安全性評価を行うために、食品安全委員会専門調査会運営規程第 5 条第 3 項に基づきまして、添加物専門調査会の専門委員のうち適当な者に対し専門調査会に出席を求めることとし、2 としまして、委員会は調査審議に参画した添加物専門調査会の専門委員の氏名を評価書に付記することとされております。

評価書の 3 ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、本剤につきましては、昨年の 2 月に第 70 回農薬専門調査会幹事会におきまして 1 回目の御審議をいただきました。追加資料要求事項が幾つか出されましたので、その追加資料の要求をいたしまして、回答が提出されましたので、本日、幹事会で御審議をいただくものでございます。

4 ページ 5 行目にございますように、先ほどの決定に基づきまして、前回調査審議のときには添加物専門調査会の塚本先生、頭金先生、中江先生のお三方に専門調査会にお越しをいただきました。本日も 3 人の先生方には評価書をごらんいただきまして、コメントをそれぞれちょうだいしておりますが、あいにく頭金先生と中江先生は、どうしても本日御都合がつかないということで、書面でのコメントをちょうだいし、塚本先生には本日の調査審議に加わっていただくという経緯でございます。

それでは、剤の概要も含めて、ざっと概要を御説明しながら、追加資料要求の中身について御確認をいただければと思います。

5 ページでございます。要約につきまして一部事務局で修文を行ったとともに、前回の御審議以降、オーストラリアの評価書が入手できましたので、後ろの試験項目ごとにおける無毒性量の一覧表につきまして豪州の評価書の記載結果を追記させていただきました。また、これを作成する過程で記載内容について整合性等に関しては確認をしておりますけれども、評価書そのものに対して特段追記をすべき事項はございませんでしたので、前回御審議いただいたものをそのまま踏襲しつつ御検討をいただければというふうに思っております。要約の中身につきましては、食品健康影響評価をおまとめいただいた後にまたいつものように御確認をいただければと思いますので、先に進ませていただきます。

6 ページでございます。評価の対象となる剤の概要でございますが、ピリメタニルという殺菌剤、あるいは添加物としては防ばい剤の用途となるものでございます。

6 ページ 23 行目に構造式がございますけれども、アニリノピリミジン系の殺菌剤でございます。我が国での農薬登録はないのですけれども、今回、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おります。また、先ほど来申し上げておりますように、防ばい剤としての用途があるために、添加物指定等についてもなされているというものでございます。

8 ページから安全性に係る試験の概要でございます。前回御審議のときにおおむね御覧いただいておりますので、概要のみ御説明をさせていただきたいと思っております。

8 ページ 13 行目から動物体内の運命試験でございます。吸収からデータが記載されておりますけれども、ラットに経口投与後のピリメタニルにつきましては、8 ページ、表 1 にありますように、高用量投与群でも 8 時間以内に C_{max} に達しております。吸収率につきましては、34 行目にございますが、少なくとも 78% と推定されております。

9 ページに分布、記載しておりますが、甲状腺、副腎、肝臓、腎臓、腎脂肪等で比較的高濃度の分布が認められておりました。

それから、代謝の関係でございます。尿・糞中の代謝物が分析され、結果が 10 ページに収載されておりますけれども、尿中には親化合物は認められておりません。尿中の主要代謝物としては B 及び B の硫酸抱合体でございました。また、尿中代謝物、高用量群では C というものも多く検出されている傾向にございます。糞中には親化合物も検出されておりますけれども、主要代謝物としては B と B の硫酸抱合体、尿と同じでございました。

それから、排泄につきましては、10 ページ 21 行目からになりますけれども、排泄は速やかでございまして、投与後 24 時間で尿・糞中に低用量で 95% TAR 以上、高用量で 62% TAR 以上が排泄されております。主要排泄経路は尿中でございました。

ラットの試験に加えてマウス、ウシの試験も提出をされておりますが、これらにつきましても排泄、代謝の挙動というのはラットと類似しております。

ウシの代謝物についてなのですが、乳汁、肝臓、腎臓のいずれにもピリメタニルは検出されず、主要代謝物は乳汁中では C、64% TRR、腎臓では B という結果でございました。

12 ページ 25 行目にボックスがございます。追加資料の要求事項の 1 つ目でございますが、畜産動物における主要代謝物の B と C、B というのは 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine と C の 2-anilino-4,6-dimethylpyrimidin-5-ol に関して、毒性情報が何かあれば提出をすることというのと、ウシの乳汁中の代謝物 B の総残留放射能に対する割合を示すことという要求事項を出しておりました。代謝物の毒性情報についてでございますが、厚生労働省からの回答で、毒性の情報は得られなかったという回答が返ってきております。また、B の TRR に対する割合でございますけれども、JMPR の評価書の table の中で、TLC 分析において代謝物 B と C は分離できていないけれども、大部分が代謝物 C であると考えられたということが記載をされておりましたので、ここから、ちょっと行間を読む形にはなりますけれども、B の存在量はそう多くないということが推察されるところでございます。

13 ページ 1 行目に頭金先生からのコメントでございますが、主要代謝物 B と C というのは、ラットでも生成されているもので、代謝物の生成としては種差は小さいと推測されます。したがって、親化合物を用いる毒性試験において生体内では B と C が生成されていて、かつ生成割合も算出されているので、親化合物を用いる毒性試験からある程度は B と C の毒性も推測可能と思われます。同様に、遺伝毒性試験も代謝活性化の系を加えているので、一定の B と C が産生されていると思われます。以上のことから、代謝物 B と C に関する毒性情報はないということだけでも、親化合物の毒性試験からの推測は可能ではないかと考えているというコメントをちょうだいしております。

13 ページの 3 行目にまいりまして、植物体内運命試験でございます。本剤におけます植物体内運命試験は、りんご、ぶどう、にんじん、トマト、リーフレタス、いちごについて行われております。いずれの植物におきましても親化合物が最も多くを占めております。10%TRR を超えて検出された代謝物としましては、すべて葉での検出事例なのですけれども、りんごの葉において G、ぶどうの葉においては K、にんじんの葉で H というようなものが見られたということでございます。

少し評価書飛んでいただきまして、21 ページのところで、上路先生のほうから事務局の漢字のミスを御指摘いただきました。ありがとうございました。

作物残留試験につきましては、海外での試験成績の結果でございますけれども、高麗人参で最終散布 30 日後に収穫された、かつ 1 年次の人参——前回の御審議でもあったのですけれども、高麗人参というのは 2 年育ててとるということで、1 年目と 2 年目と別々のサンプルになるのだそうなのですが、1 年次の人参の収穫後 30 日で 0.041 mg/kg というデータがございました。

その後、21 ページ 31 行目に薬理の結果をまとめております。

毒性試験の関係は 22 ページ 6 行目からでございます。急性毒性の結果は、非常に弱いものであるということが見受けられました。

それから、23 ページ 5 行目から急性毒性試験の結果がございますが、無毒性量は 100 mg/kg 体重で神経毒性は認められなかったという結論がなかったので、追記をさせていただいたところでございます。御確認ください。

それから、眼刺激性は、眼に対しては軽微な刺激性があり、皮膚刺激性はなし、それから皮膚感作性は認められなかったということでございます。

24 ページにいきまして、亜急性の毒性試験の結果でございます。ここから先なのですが、昨年の幹事会の中でできるだけ検体摂取量のデータを入れてくださいというお話がございましたので、こちらにつきましても今回の修正に合わせて、混餌投与のものについての検体摂取量を記載させていただいております。

4 行目からラットの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。13 行目から 800 ppm 投与群の雄での小葉中心性肝細胞肥大についての記載でございますが、審議後の先生方の御確認の際に、中江先生から発生頻度に有意差が見られなかったことをきちっと書いたほ

うがいいのではないかという御提案をいただきまして、その点について事務局で追記をさせていただいたのですが、今回の御確認の際に吉田先生からこの部分は要らないのではないかとということで削除いただいているところでございます。この点、後ほど御意見を賜ればと思います。その他事務局修文につきましては、エディトリアルな修正でございます。

ラットの亜急性の結論としましては、無毒性量、雌雄とも 800 ppm という結論でございました。

25 ページにまいりまして、4 行目からマウスの 90 日間の試験でございます。こちらにつきましては、26 ページ 3 行目、ボックスで追加資料要求事項が出ております。2 点でございます。1 点目でございますが、マウスのこの試験における肉眼的病理検査において、900 ppm 以上投与群で見られた卵巢嚢拡張を自然発生性の病変と判断しているが、この根拠となる背景データを提出することというものでございました。

回答につきましては、その次、②の下、回答の①というところがございますけれども、げっ歯類の卵巢は周囲を卵巢嚢で取り囲まれ、同嚢内の液状成分の貯留による嚢胞状拡張は剖検時にしばしば認められ、Bursal cyst、これ恐らく、申請者は「Bul」と書いてきているのですけれども、「Bur」の間違いではないかと思いますが、Bursal cyst と呼ばれるものであって、老齢マウスに比較的高頻度に発生する変化で、げっ歯類特有の変化であるが、マクロでは他の嚢胞と区別がつかないことも多く、意義が余りないことから、背景データの蓄積がなく、背景データを出せと言ったのですけれども、入手ができなかったということでございました。

本試験で使用したマウスと同系統の ICR 系 CD-1 マウスにおける自然発生性の卵巢嚢胞についての報告では、78 週齢の剖検で自然発生性の卵巢嚢胞が高率に見られたとされている。また、この報告では、若い動物では組織検査で門部近くに認められたものが、週齢を経るにつれて卵巢組織を圧迫するまでに拡張するというような記載があったということから、この亜急性の試験で用いた 17 週齢ぐらいでも自然発生的に認められる病変と考えられるということ、また、剖検で認められた透明液体貯留を伴う卵巢嚢の拡張の発生率や卵巢の病理の所見から見ても、これは自然発生性ではないかということを申請者は言っております。

それから、27 ページにまいりまして、80 週の発がん性試験において卵巢の肉眼的な観察、それから病理の所見では、1,600 ppm、長期投与においても嚢胞あるいは卵巢嚢胞化の発生率に対照群と差は認められず、本病変は投与の影響ではないことが示唆されるという結論で、卵巢嚢の拡張は投与との関係がなく、自然発生性の非腫瘍性病変であることがうかがわれ、また、病理組織学的所見でも卵巢の異常所見が認められていないことから、毒性学的有意性はないものと考えられたとされております。

この点につきまして、吉田先生からは、対応する組織学的所見がありませんので、投与による影響ではないと思いますというコメントでございます。

また、中江先生からは、回答の第 2 段落で肉眼所見と病理の表を提示しながら、考察

で肉眼所見に全く言及していないのは気になりますけれども、回答の内容は全体として了承できると。評価書の文言では、依然として肉眼所見にしか言及しておらず、マウスでは好発する変化で、投与による影響とは考えられないと判断した根拠が示されていないので、評価書において問題が解決していることがわからないので、評価書においての回答内容の骨子を追記して、問題が解決されたことを明確にすべきと考えますという御意見をいただいております。

今のところなのですけれども、評価書は、ちょっとお戻りいただきまして 25 ページの 12 行目からで、900 ppm 以上投与群の雌で肉眼的に卵巣囊の拡張が認められたが、吉田先生から修文をいただきまして、組織学的検査において対応する変化が見られなかったことから、投与による影響とは考えられなかったとされております。

それから、要求事項 2 つ目でございますが、26 ページ、ボックスの②にいきまして、マウス甲状腺に対する影響、ろ胞細胞剥離性壊死の作用機序について考察することということでございます。

回答は 27 ページの中段に②ということで記載されておりますけれども、甲状腺においてはリポフスチンの沈着が認められているということ、それから UDP-GT については測定されていませんけれども、肝薬物代謝酵素第一相の酵素の誘導が確認されているということでございます。この試験はマウスなのですが、ラットにおいては本剤の投与群で甲状腺に所見が認められておりまして、高用量における甲状腺機能の亢進が認められております。また、後ろのほうのメカニズムにありますけれども、ヨウ素の取り込み試験では、本薬に甲状腺への直接的な影響は認められないことが確認されておりまして、マウスと同様に、肝薬物代謝酵素第一相酵素の誘導、それから UDP-GT の誘導が確認されております。これらのことから、本剤が甲状腺に直接的に影響を及ぼすものではなく、肝臓の薬物代謝酵素を誘導して、甲状腺ホルモンのクリアランスの増加を導くものと考えられたということで、直接的な影響ではないということをおっしゃってございました。種差による程度・反応の違いはあるけれども、マウスにおいてもラット同様なメカニズムで起こっていると考えられております。

本試験の最高用量群で認められたろ胞細胞剥離性壊死の作用機序は、マウスにおいてもラットと同様に、甲状腺ホルモンのクリアランスの増加が正常な調節機構である視床下部－下垂体－甲状腺軸を解した TSH の増加により、長期間、甲状腺ろ胞細胞が刺激を受け、ろ胞細胞の細胞増殖亢進を来し、その結果、形態学的にアポトーシス増加、すなわちろ胞細胞剥離性壊死という組織像に至ったものと考えられたという回答をいただいております。

これに対して、28 ページ、一番上になりますが、吉田先生から、普通は腔内に上皮細胞が剥離脱落することは観察されませんが、甲状腺への直接作用でないことがわかっているので、これ以上の回答については求める必要がないと思いますというコメントでございます。

中江先生からも、わかりにくいものの、おおむね何を言いたいかは理解でき、回答の内

容は若干の不満があるものの、了承できます。ただ、これについても、回答内容が反映されていないので、回答内容の骨子を追記すべきと考えますということでございましたけれども、その点についての取り扱い、後ほど御審議をいただければと思っております。

それから、昨日、廣瀬先生にもこの点、御確認をいただいております。廣瀬先生は少し御異論はあるようですが、メカニズムはちょっとわかりにくいけれども、所見なのでしょうねというようなコメントがございました。後ほど補足をお願いできればと思っております。

今のところでございますが、無毒性量は 900 ppm というふうに考えられております。

28 ページにまいりまして、3 行目からイヌの 90 日間試験でございます。これは、28 ページ 12 行目に、投与 4 時間以内に嘔吐が見られたということで、その嘔吐について頻度が全投与回数の 2% という記載がございました。その点につきまして、29 ページに追加資料要求事項の 2 つ目としまして、その 2% というのがどうやって算出した数字なのかということを確認してくださいということで要求を出しておりました。投与回数掛ける匹数を分母として、それに対しての全嘔吐回数をパーセンテージで算出したものだという回答が参っております。

中江先生からこれに対しまして、その 2% という数字に科学的な意義があるとは思えないということで、嘔吐については意味不明な数字を提示するのではなく、回答で示されたような個体別の発現回数を提示するなどして、結果的に低頻度であることを主張すべきと考えますということでございました。評価書のほうは、先ほど御覧いただきました 28 ページ 12 行目のその 2% という記載をやめて、今の段階では雄 4 回、雌 9 回と、見られた回数を記載したんですけれども、この点どのように取り扱ったらいいか、後ほど御指示をいただければと思います。

こちらは、無毒性量は 80 mg/kg 体重/日投与群というふうに考えられております。

それから、29 ページ 4 行目から 90 日間の神経毒性試験が行われております。神経毒性は認められなかったという結果でございました。

30 ページにまいりまして、11 行目から長期の試験でございます。7 行目、イヌの 1 年間の試験でございます。ここでは、抄録の中でトロンボテストについて単位が不明、パーセントなのか時間（秒）なのかということがわからなかったということで、確認のために報告書を提出することということで、報告書が提出されました。トロンボテスト自体の測定単位は時間（秒）を用いております。それを取りまとめた際に対照群の値に対するパーセンテージで表示をしたと。相対値に直したということでございました。

松本先生、吉田先生からは了承の旨の御回答をいただきました。

21 行目のボックスで、中江先生からは、絶対値で測定したものをわざわざ相対値に変換して記載することが必要であると考えた理由がわからないということで、本件のトロンボテストの値については、普通に絶対値で示して、有意差があったかとか生物学的有意性を持った差があるのかないのかをきちんと示した上で、その毒性学的意義を評価する必要

がありますと。評価書では、単に最高用量群で軽度減少と書いてあるだけなので、このあたりがどうであっても文言には影響しないけれども、わざわざ軽度という表現をつけてしまうと、何となく有意性がないことを示唆しているように受け取れますというコメントをいただきました。

相対値であらわすのは、農薬の抄録で、よく行われていることだと思いますけれども、いずれにしても、中江先生のコメントの中に軽度という言葉が不適切だという御指摘がございますので、今の段階では軽度というのを削除させていただいておりますが、後ほど御議論をいただければと思います。

この試験におきます無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日と考えられております。

それから、31 ページはラットの併合試験でございます。この剤におきましては、甲状腺ろ胞細胞の腺腫が雌で最高用量で有意差を持って認められております。表 25 に発生頻度はまとめさせていただきました。

32 ページ 1 行目に追加資料の要求事項の 4 つ目でございますが、肝の好酸性細胞巢という言葉がありました。この原語を示してくださいと確認をしたところ、好酸性細胞巢という言葉は、「eosinophilic foci」というふうに報告されていたということでございました。

吉田先生、中江先生から了承。中江先生からは、用語に関しても、評価書では好酸性変異細胞巢となっているので、これで問題ないと思いますとのコメントをいただいております。

この試験におきます無毒性量は雌雄ともに 400 ppm ということでございました。

それから、32 ページのマウスの試験については、審議済み、コメントもついておりません。無毒性量は雄では 160 ppm、雌では最高用量である 1,600 ppm であるということでございました。

33 ページから生殖発生毒性の試験結果がまとめられておりますが、まずラットの 2 世代繁殖試験において、繁殖能に対する影響は認められておりません。

34 ページの 2 行目からラットの発生毒性試験がございますが、こちらでも催奇形性は認められなかったという結果でございました。

それから、34 ページの 15 行目から発生毒性試験（ウサギ）の結果がございまして、25 行目からアンダーライニングをさせていただいたところがございます。実は、この JMPR の評価を農薬専門調査会がサポートをするということについて前回御審議でおまとめをいただきまして、食品健康影響評価のほうにはこのような記載があったのですが、本体のほうにはなかったということで、評価書全体の整合性を図るために、個別の試験のところでも JMPR の評価結果をサポートしたという事実を記載しようということで、事務局で修文をさせていただいたものでございます。

このウサギの試験におきましては、母体に毒性の見られる用量で 13 胸骨と 13 肋骨の発生頻度の増加というのが認められておりましたが、母体毒性に基づくものであるという

判断を JMPR がしていて、それを農薬専門調査会もサポートするという流れになっております。

ここで、無毒性量は母動物、胎児ともに 45 mg/kg 体重/日というふうにしているのですけれども、結論としての催奇形性の有無についての記載が抜けております。先ほど、事前に少し生殖が御専門の納屋先生と御相談をしたところ、ここは催奇形性がないということを書かなければいけないのではないかと御意見をいただいております。後ほど御意見をいただければと思います。

34 ページ 33 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。表 28 に結果をまとめておりますが、すべて陰性でございました。

また、その他試験といたしまして、薬物代謝酵素、それから甲状腺に関する影響についてのメカニズム試験が行われております。

38 ページにいきまして、一日摂取量の推計が行われたこと、それから 38 ページ 20 行目からは耐性菌に関する検討もなされておりますが、これらすべて前回審議済みでございます。

概要の御説明、ここまでにしたいと思います。以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。何せ 1 年前にレビューしたものですので、かなり記憶が薄まっておりました。きちんとまた記憶を戻すことができたと思います。

それで、基本的には追加資料要求というか、コメントを求めています、それが返ってきたので、その回答が妥当かどうかということを中心に御確認賜ればと思います。

最初は、12 ページのウシの代謝物に関しての回答、これをよしとするかどうかというところでございますが、頭金先生のコメントはここにございますけれども、永田先生、いかがでしょうか。コメントを賜ればと思います。

○ 永田専門委員

B と C ということですね。頭金先生の文章ではそうになっていますけれども、私は C はひょっとしたらこの構造からするとちょっと違うのではないかと。感覚的なのですけれどもね。

あとは、ラットの代謝とほとんど同じということで、いわゆる極性代謝物が非常に多いということですので、B はいわゆる親化合物と一緒にかもしれないけれども、ほかはあんまり問題ないのではないかとこのふうにと先ほどから見ております。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、親化合物の毒性を見る中で評価ができていているという判断でよろしゅうございますね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、では、これでよろしゅうございますか。

植物代謝のところでは上路先生から修文いただいておりますので……。

○ 上路専門委員

特別にございません。

○ 納屋座長

これでよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

それでは、動物代謝、それから植物代謝のところまではこれでよしということで進みますが、よろしゅうございますか。

それでは、毒性試験のところでは、23 ページでは、「神経毒性は認められなかった」という一文が追加されておりますが、赤池先生、よろしゅうございますでしょうか。

○ 赤池専門委員

これで一言というのは申しわけないのですけれども。これで結構でございます。

○ 納屋座長

申しわけございません、わざわざ。ありがとうございます。

24 ページの (1) の 90 日間の試験では、中江先生と吉田先生の御意見の調整をする必要があろうかなと思いますが、中江先生はお見えになられてないので、吉田先生の御判断に従いたいと思いますが、吉田先生、いかがいたしましょう。

○ 吉田専門委員

とても前の記憶というので大変恐縮なのですが、この 90 については幹事会でも審議して特にコメントがなかったところなので、確かにおっしゃっていますけれども、幹事会の大勢としてなかったことについて——これは後からコメントが来たのですよね。そのときに削除されたのでしたっけ。後からですよ。ね。ならば……。

○ 堀部課長補佐

確認送付の段階で。

○ 吉田専門委員

そうですね。そのときに。だから、ある意味もう審議済みということなので、あえて間違いの部分でなければ、もうそのままでいいのではないかというのが私のコメントです。以上です。

○ 納屋座長

吉田先生からは、あえて文章を追記しなくて、以前のままでいいのではないかという御提案でございますが、ほかの先生方はよろしゅうございますか。

ということなので、ここは追加記載をしていただきましたが、もとに戻すということでお願いいたします。

それから、25 ページは、回答の文章を反映して 13 行で吉田先生から修文していただいたということで、これが入れば中江先生も御納得いただけるということでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

よろしいですか。もともと肉眼所見のことなので、ある意味では、前回はここについてコメントをしてしまいましたけれども、12 行目から 15 行目までデリートでよいのではないかというのが現在の私の意見です。もともと影響でないものは入れる必要がないので。マクロの所見ですので。いかがでしょうか。

○ 納屋座長

吉田先生、確認いたしますが、12 行からの肉眼的な所見のことをすべて落としてしまえという御提案ということでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。25 ページ 12 行目の「肉眼的に」から「また、」まで全部。あとは肝のグリコーゲンのところだけを述べればよいので。卵巣囊の拡張はすべてデリートでもよいのではないかと考えておりますが。

○ 納屋座長

すみません。そうしますと、12 行の「900 ppm 以上投与群の雌で、病理組織学的検査において、肝臓のグリコーゲンを」というふうに続けばいいということでございますね。でも、ここも毒性影響とは考えなかったというのであれば、なきやなくてもいいじゃないかということにもなるかと思うのですが、いかがでしょう。

○ 三枝専門委員

資料を要求したのは私なのですが。

○ 納屋座長

すみません、全く蚊帳の外に置いてしまいました。

○ 三枝専門委員

このときは、回答にもありますけれども、マウスでのこの卵巣囊の拡張というのはよく見られるのは承知しております。それで、気になったのは、若い時期にこんなに出るかなというのが気になって、それで資料を要求したのですけれども。気になるのは、このデータからすると、一見、用量相関的に見られるような反応があつて、この程度というか、この病変は組織学的に変化があることはほとんどないのですけれども、そこが気になって。だから、78 週でよく見られるけれどもという話はよく承知していますけれども、このエイジで半分も出るのかなというのが気になったわけです。それで、組織学的変化がないということで、大した所見ではないので、私としてもこの回答でいいかなと。それで、吉田先生がおっしゃるように、肉眼所見だけですから、そんなに取り立てて騒ぐこともないのじゃないかと今は思っています。

それで、廣瀬先生、その辺はいかがでしょうかね。もしよろしかったらコメントをいただけますか。

○ 廣瀬委員

ちょっと先に別のところを、今考えていたところをちょっと言わせていただきたいのですが。24 ページになります。24 ページの 19 行目ぐらいですね。肝比重量が増加したが用量相関性がなく、血液生化学的検査における肝逸脱酵素の増加等肝障害に関する変化が見られないことから、毒性影響ではないとしておりますけれども、この血液生化学的検査で関連する変化がないということよりも、肝細胞肥大がないから毒性影響ではないとしたというふうにするほうがいいのではないかと思います。それで、今まで肝細胞肥大と血液生化学的検査における肝障害というのは必ずしもパラレリティがないということもありますので、そういうほうがわかりやすいのではないかなと今思っていたのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

廣瀬先生、どうもありがとうございます。今の肝臓に関する所見のところは、廣瀬先生の御提案のとおり修文をしたいと思っておりますけれども、吉田先生、いかがでしょう。

○ 吉田専門委員

私はちょっと反対です。私はこの原文でよろしいのではないかと思います。スペシャルスタディで肝の酵素誘導を、PROD や EROD も出ていますので、あえてそこに肝細胞肥大と書く必要はないのではないかと思いますのですけれども。

○ 廣瀬委員

そうしたら、ここを削除するということではどうでしょうか。こういうふう書いておくと、やっぱり後々……。

○ 吉田専門委員

そうですね。何もなしのですね、800 以下は。800 以下は、総重量が増加はしたわけですから、それについては表外に書くというたしかルールだったと思うのですけれども、そのところで、よくそのモード・オブ・アクションと言われることは、肝臓のやっぱり肝障害性もないということは 1 つなのですが、そのあたり。

○ 堀部課長補佐

今お手元に先生方、データを御覧いただきながら御確認をいただいたほうがいいと思うのですけれども、事実を端的に述べると、お手元の食品添加物の指定の要請書というものがブルーのファイルがあるかと思うのですけれども。薄い、こういう形態のファイルです。その背表紙なりに添加物指定の要請書というものです。これのタブがたくさんついているのですけれども、真ん中ぐらいに黄色いタブで安全性に関する資料というのがあって、その後ろに反復毒性（90 日、1 年）というのがあると思います。

このタブのページの 6 ページ、7 ページが今御議論いただいております臓器重量と肝細胞に関する所見のところでございます。肝臓の臓器重量はこれは比重量だけが上昇して

いるものです。それから、肝細胞肥大につきましては、7 ページにありますけれども、雌は最高用量群でのみ 3 例見えますけれども、真ん中の 80、800 と、真ん中と下の用量は 0、0 という結果でございます。相対重量のみのものなので、今ですと、エキスパートジャッジで毒性ととらなければ書かなくてもいいのかなというふうにも感じますが。比重量だけの变化になっているので。最近、絶対重量と比重量が動いたときは毒性で、比重量だけのときは毒性ととれば書くというような整理をされていると思いますので、そのような整理でよろしければ、本文中からも削除でも特段問題がないのかなというふうにも思います。あとは先生方の御判断にゆだねたいと思います。

○ 西川専門委員

僕もそれでいいと思うのですけれども、そうすると、その次の腎臓の重量も比重量のみですので、あわせて削除してもいいのかなと思います。

○ 納屋座長

今の西川先生の御提案で、ですから 18 行の「80 及び 800」から 23 行まで全部削除ということをお願いいたします。

三枝先生が廣瀬先生に振られたコメントに戻りますが……。

○ 堀部課長補佐

それで、もうちょっとだけ。すみません。それで、25 ページの表 19 なのですけれども、表 19 の 8,000 ppm 投与群のところで、雄の上から 3 つ目、それから雌の上から 2 つ目に、両方とも比重量の増加のみが所見としてとられておりまして、ここも先ほどのページ、データは御確認いただいた上で、この比重量のみの増加については毒性ととるべきかどうかだけ、蒸し返して申しわけないのですが。

○ 納屋座長

ここも削除でよろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

それで、当時の議論では、肝細胞肥大があったので、比重量のみの増加を毒性ととっているようなのですけれども、そこに腎の文字も入ってしまっているのです、この所見の関連を含めてちょっと御検討いただければと思います。

○ 納屋座長

そうしますと、確認です。腎臓は外してもいいだろうというお話になるのでしょうか。それで、肝臓だけは、肝肥大があったので、比重量といえどもここは残すべきだという議論があったのだと。現行のやり方に合わせると、比重量だけだったら取るのです、腎臓は取っちゃってもいいだろうということでもよろしいのでしょうか。そういう整理でいいですか。そうなれば、ここは肝臓の比重量だけは残しておくことにいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

すみません。蒸し返して恐縮ですけれども、腎臓の比重量については決めましたっけ。肝臓はもし決めたとしたらそれに従いますけれども、腎臓については、確かに重量は、私

も、これを毒性影響としないということかもしれませんけれども、やっぱり組織でも何もないということを、もしまだルールとして決めてないならば、とりあえず文言としては入れておかなくちゃ、もし取るならばいけないし、もし議事録でもう決めたというのが残っているならばいいですけども、決めたというルールがないならば、それについては腎臓を省いた理由を記載しておくべきだというように思いますが。

○ 西川専門委員

僕の部会では、肝臓のみならず、腎臓を含めて比重量のみの変化はとっていません。特にこの場合、体重増加抑制を伴っているのも、その影響が大きく反映しているというふうに考えますけれども。

○ 納屋座長

あとは吉田先生の御判断だけでしょうか。三枝先生や廣瀬先生はこのあたりの取り扱いについてはいかがお考えでしょうか。

○ 廣瀬委員

私も肝臓、腎臓はやはり比重量のみの場合は毒性に入れないというふうに解釈しています。

○ 三枝専門委員

私も廣瀬先生がおっしゃったように、両方が動いた場合のみを毒性とするというふうに判断しています。

○ 吉田専門委員

じゃ、それを幹事会のルールと決定するというをここで記載するならば、それをアグリーしますが、実を言うと若干、マウスの試験ですが、尿細管の変化がより高い用量で雄で出ているのですね。これが本当に毒性かどうかはわかりませんが、そういったこともありますので。あと、よく、一般毒性では何もなくても生殖発生だけでは出るとか、そのほかの試験で懸念がある場合については、やっぱり一応精査したということで、でも毒性ととらないというプロセスが私は必要なのではないかなというふうに思いますので。私が全面的に賛成でなかったということだけを付記していただければ結構です。

以上です。

○ 納屋座長

必ずしも御納得いただけたわけではないですけども、ほかの先生方の御判断を尊重していただけるということですので、この表 19 の 8,000 ppm の雄の肝臓と腎臓の比重量の増加に関しては今回は削除ということにさせていただきます。吉田先生、どうぞ御了承いただきますようお願いいたします。

廣瀬先生に振ったコメントのところがまだ終わっていないのですよね。よろしく願いいたします。

○ 廣瀬委員

何でしたっけ。

○ 堀部課長補佐

卵巣です。卵巣嚢の。

○ 廣瀬委員

卵巣嚢の拡張ですか。これが……。すみません。

○ 堀部課長補佐

先ほどの三枝先生の御発言を振り返りますと、この卵巣嚢の拡張に関しては組織の変化というのはほとんどないことが割とよくあって、ただ、この 90 日の試験をやるようなマウスの週齢でこんな卵巣嚢の拡張が半分も出るのはいささか疑問があると。病理の組織から見ると大したことないので、毒性学的な意義がどこまでということとはちょっとよくわからないのだけれども、老齢になってくるとたくさん出るのはわかるのだけれども、この週齢で半分も出るというのはどうなのだろうかというのが疑念の発端だったのだけれども、廣瀬先生、コメントをいただけてませんかということだったと思いますが。

○ 廣瀬委員

これは吉田先生のほうがよくご存じだと思います。

○ 吉田専門委員

では、お任せいただけますでしょうか、卵巣について。甲状腺は先生。

そういたしましたらば、三枝先生の御懸念もあったのでデリートでもいいのですが、確かにもう 17 週ぐらいになると出始めるのですけれども、半分というのは多いのだとすれば、私が修文させていただきました文言で残すということでいかがでしょうか。

以上です。

○ 納屋座長

整理させてください。25 ページの 12 行から 14 行ぐらいに関するところの文章の確認です。「組織学的検査において対応する変化が見られなかったことから」という形でここは完成ということでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうしますと、こういう文言が追加されたので、中江先生がおっしゃるように、我々が審議したことがまたわかるような形での改定になったかと思います。

卵巣に関しましては、もう廣瀬先生のコメントはいただかずに、吉田先生の今の解説で解決ということで先に進みます。ありがとうございます。

では次に、甲状腺に関しまして回答はこんなので仕方がないからいいとしようかということですが、ここに関しましても何か回答を反映したような評価書の修正というのはどこか必要がございますでしょうか。これはなくてもよろしいですか。

○ 三枝専門委員

修正は必要ないと思うのですけれども、ただ、この説明は納得できないというか、ラットではよく起こるというか、ラットでは決して細胞の剥離とかは出てこないの、それがマウスで剥離が起こったところを同じように考えて、もっとひどくなっているのという根

拠はないように思うのですけれども、その点は吉田先生、何か御意見ありますか。

○ 吉田専門委員

申しわけありません。私もこの回答自体は全くよくわからないという中江委員の意見には賛成なのですが、だからといってどうするのだということで、毒性所見のところにはリポスチンのことも剥離のことも書いてあるので、もうそれでいいのかなと思っています。私が唯一知っている剥離はアーティファクトです。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、90 日のマウスまではこれで解決ということで進みます。よろしゅうございますか。

イヌの確認です。28 ページの 12 行に関する嘔吐の頻度がパーセントから回数に変わりましたが、ここの取り扱いにつきましてどのようにしましょうか。

○ 三枝専門委員

これも私が要求したのですけれども。この計算からしてかなり少ないというのはわかりますので、頻度も入れなくて、かなり頻度はまれであったとか、そのような表現で、具体的な数字は要らないと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

ほかの先生方はそれでよろしゅうございますか。

事務局、追えていますね。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今のところなのですけれども、28 ページの 12 行目、13 行目のところの修文なのですが、今、三枝先生から「まれであった」というふうに御提案をいただきました。13 行目のところに「投与による直接の影響ではないと考えられた」という文言がありますが、この部分を生かしたほうがいいか、もう「まれであった」と言い切ることにのみにとどめたほうがいいのか、どちらがよろしいですか。

○ 三枝専門委員

「まれであった」でとめておくだけで結構だと私は思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方もそれでよろしゅうございますか。

ということです。そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

それでは、29 ページまでは確認済みということで進みますが、よろしゅうございますか。

30 ページのイヌで、トロンボテストの値ですが、中江先生からは絶対値を相対値に変えてけしからんというお話がございますので、このあたりのところは松本先生の御見解を伺えればと思います。

○ 松本専門委員

この御質問をさせていただいたのは、凝固能は通常は時間が単位なのですね。ところが、このトロンボテストに限ってパーセントと、両方実はあるのです。もっと厄介なのは、パーセントと秒の時間の違いによって解釈が逆になってしまうのですね。延長と短縮。そうということがあったので単位の確認をしていただきました。データを見させていただいたところ、秒ということでしたので、単位は秒だということです。それで、少し時間が短くなっていましたので、トロンボテスト値の減少という、この表現でよろしいのではないかと私は思います。

それと、中江先生の御指摘のわざわざ相対値云々というのは、先ほど事務局がお答えしていただいたとおりで、通常測定値をパーセントにして直しますので、それでよろしいと思いますし、もう一つ、「軽度」の削除ということですが、数値を見た限り、5 ないし 6%の減少で、1 年の試験ですけれども、途中では変化がなくて、12 カ月のみの変化なのですね。その辺を総合しますと、軽度低下という原文のままでよろしいのではないかと私は思いました。

○ 納屋座長

大変明快な説明をしていただきました。中江先生もこの場にいらっしゃったのであれば御同意いただけるのだらうと思います。このあたりのところはまた事務局から中江先生にも丁寧に説明をしていただきますようお願いいたします。ここの場としては、今の松本先生の御判断に従って評価書を完成させたいと思います。よろしくをお願いいたします。

それから、ラットの 2 年間の試験では西川先生から用語の確認が出ております。西川先生、これはこれでよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

はい、結構です。

○ 納屋座長

そうしますと、毒性試験、長期までのところ、確認済みということになりますが、何かまだ漏れているようなところとかがありましたら、御指摘いただきますようお願いいたします。

それでは、生殖試験の確認をさせていただきます。先ほど事務局から、ウサギの試験で「催奇形性は認められなかった」という文言を追加したほうが良いという御提案をいただいております。事前に堀部さんともお話をしたときに、私もそう思っておりましたので、

特に追加のコメントはございませんが、お認めいただけるのであればそのようにしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

遺伝毒性に関しまして何かコメント等ございませんでしょうか。林先生、本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

林先生もよろしゅうございますか。

○ 林専門参考人

特にございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

その他の試験に関しまして、審議済みではありますが、何か委員の先生方からコメント等ありましたらお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価の確認をいたしますので、御説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、41 ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

先ほどまで私が述べた事柄が全体としてここにまとめられております。動物での動態、それから植物での代謝物の関係。主たる投与による影響は、体重増加抑制や肝臓、甲状腺、それから尿路系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なかったという結果でございます。

発がん性試験においては、ラット雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加しておりますけれども、遺伝毒性試験は陰性、かつメカニズム試験がやられておりまして、メカニズムがはっきりしているということ、それから遺伝毒性によるものではないので、評価に当たって閾値を設定することは可能と考えられております。

また、先ほども申し上げましたが、ウサギの発生毒性試験において母毒性の認められる用量で矮小児や 13 胸椎、13 肋骨の発生頻度の増加というのが認められておりますが、JMPR ではこれは母毒性に基づく二次的なものと判断され、農薬専門調査会もこの判断は適切と考えたとされております。

また、ラットの発生毒性試験においては催奇形性は認められておりません。

暴露評価対象物質の関係と絡むのですけれども、畜産動物における主要代謝物が B と C ということでございますが、ピリメタニルそのものの毒性が LD₅₀ で 4,000 ということで弱いということ、それからラットとの共通代謝物であるということ、それからラットでも検出されていて、水溶性が高まる代謝を受けているということから、暴露評価対象物質に加える必要はないと判断されております。したがって、農産物、畜産物中の暴露評

価対象物質は親化合物のみと設定されております。

無毒性量については表 32 のほうにまとめさせていただいております。

それで、ADI のほうなのですけれども、農薬専門調査会として判断した最小値は、ラットの併合試験における 17 mg/kg 体重/日というのが最小の無毒性量になりますので、これを安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日というのを ADI として御提案をさせていただいております。

なお、表 32 の中では、90 日の亜急性の試験での EU あるいは豪州の無毒性量が今回、農薬専門調査会でとっている無毒性量よりも低くなっておりますけれども、EU、豪州ともにこの 90 日の試験というのは ADI の設定根拠には使っておらず、無毒性量の設定根拠となっている試験は各国ともに同じ併合試験で、数値的にも同じものであるということを申し添えたいと思います。

42 ページ 9 行目に「事務局より」ということでボックスがございますけれども、先ほど動物代謝のところでお説明したように、この点が実はちょっと暴露評価対象物質の関係で問題となって追加資料を要求いたしましたけれども、先ほど来問題がないだろうという御判断をいただいておりますので、今のところは暴露評価対象物質も親化合物のみということで御提案をさせていただければと思っております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ここの部分に関しまして御意見を賜りたいと思います。いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

先ほど、34 ページのウサギの発生毒性試験で、最後に催奇形性がないということを書くのですよね、これ。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 廣瀬委員

そうすると、食品健康影響評価のところにもやはりそれは書いておいたほうがいいのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

廣瀬先生、ありがとうございます。私も気になっておまして、32 行の部分なのですが、「ラット、ウサギの発生毒性試験では」というふうに入れるといいのかなと思いましたが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

あるいは、先生、シンプルに、32 行目、「JMPR の判断は適切と考えた。」という後に、ラット、ウサギという主語を書かずに、「催奇形性は認められなかった」というふうに、単にシンプルにしてもいいのかなというふうに考えますが、いかがでしょう

か。

○ 納屋座長

廣瀬先生に御異存なければ、そのようにさせていただきます。

○ 廣瀬委員

それでいいです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そのほかにございませんでしょうか。塚本先生、何かございませんでしょうか。

○ 塚本専門委員

ずっとお聞きしておりましたが、特に異存はありません。

○ 納屋座長

それでは、ADI に関しましても事務局案のとおりでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえて、ピリメタニルの一日摂取許容量につきましては、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験／発がん性併合試験の無毒性量である 17 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果として親委員会へ報告したいと思います。

以上でピリメタニルの審議を終了いたしました。

事務局からの報告事項を含めて、ここまで何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局からは特にございません。

○ 納屋座長

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、添加物専門調査会の専門委員の塚本先生におかれましては、審議への御参加はここまでとさせていただきたいと思います。どうもありがとうございます。

(塚本専門委員 退室)

○ 納屋座長

それで、時間が押しておりますので、休憩なしで次の議題に入りたいと思います。説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 3 をごらんください。農薬ペンチオピラドの評価書（案）のたたき台でございます。こちらのほうにつきましては、前回の幹事会の際、3 月の幹事会で御審議をいただきまして、継続審議となっておりますのでございます。議論のポイントは 1 点でございますので、そのみまづ簡単に御説明を差し上げたいと思います。

評価書（案）、35 ページ、御覧ください。35 ページの 26 行目からラットの発達神経毒性試験がございます。33 行目になるのですけれども、発達神経毒性試験の FOB の試験

において、最高用量群なのですけれども、21 日で、これは離乳直後になりますが、この時期の検査において最高用量投与群での振戦というのが認められています。なお、35 日齢のときには認められなかったということでございます。問題は、この所見をもって発達神経毒性ありかないかという御議論でございました。

前回の御審議の際には、この 21 日というのが離乳直後の特殊な事象であるということも考え合わせると、発達に伴う神経毒性ではないのではないかという御議論があつて、専門調査会としてはそういうふうな感じではないかという御議論をいただいたのですけれども、最終的には赤池先生もいらっしゃる場で御議論していただきたいということがございまして、継続審議になっておったものでございます。この点のみでございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

御説明ありがとうございました。

赤池先生には大変恐縮ではございますが、次の剤に移っていきなりここでコメントをと、無謀なことをお願いいたします。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 赤池専門委員

事前に予習しておきましたので。

結論から申しますと、今御説明がありましたように、いわゆる発達障害という観点から発達神経毒性とはとらないということで結構だと思います。

前の委員会のときに私欠席いたしまして、コメントを求められたときにメールで回答いたしましたして、そのときには極めて単純に、発達神経毒性におきましていわゆる神経毒性所見が見られたということでしたので、しかも振戦ということですので、決して軽いものではないということで、発達神経毒性ありという判断をいたしました。

ただ、発達障害という——神経毒性に基づく、これは発達障害の一部になりますけれども——観点で見たときに、極めて高用量であるということ、それからあともう一つは、先ほど堀部さんの御説明にもありましたが、21 日の時点では見られたけれども、それも 35 日では見られなくなった。つまり、変化あるいは所見が一過性であったという、いわゆる可逆的であったということがございます。

ですから、こういった変化のときに発達障害ととらえるかどうかというところが非常に大きな問題で、これについては明確なルールはないように思いますけれども、ここの、そういう意味では全体での御判断ということになるろうかと思いますが。そういう意味では前言を撤回するような形になりますけれども、そういうことまで勘案したときの判断としては、いわゆる高用量であるということ、それから変化があくまで 21 日で見られたけれども 35 日では消失しているということ、この 2 つの点から発達神経毒性とはとらえなくてよいというふうに判断いたしました。

○ 納屋座長

赤池先生、とても御丁寧な説明をしていただきまして、ありがとうございました。前回

の幹事会でほかの委員からは、ここは発達神経毒性としなくてもいいのではないかという御提案があり、再度見直して、そういうふうにもた先生に御意見を伺おうというふうなことで経緯に至ったものでございます。御同意いただけましたので、この文章はこのままということにさせていただきます。

したがいまして、ADI に関しましても特段の追加の係数等を掛ける必要もないということで判断が進むのではないかと思います、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、この部分に関しましても、この評価書（案）どおりの ADI ということにさせていただきますと思います。

○ 堀部課長補佐

ここはもう一度念のために ADI だけ確認していただいたほうがいいかと思います。

ADI につきましては、評価書の 46 ページの一番下の段からになりますけれども、最小値はイヌの 1 年間慢性毒性試験における無毒性量 8.10 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.081 mg/kg 体重/日というふうに御提案をさせていただきます。御確認をお願いいたします。

○ 納屋座長

私のはしょって先に進んでしまいました。申しわけございません。前回はここまで行かなかったのですね。ここはやらずに、その前でとめておこうということにとまっておりました。したがいまして、食品健康影響評価に関しましては今回が初めてというか、最終的な確認ということになります。今御提案いただいたように、イヌの 1 年間の試験の無毒性量を根拠としたいという御提案でございます。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。言葉足らずで恐縮です。これは 2 版物なので、ADI は変更なしというふうに御確認をいただければと思います。申しわけございません。

○ 納屋座長

すみません。緊張が続いておりますでした。お許してください。

ということで、ADI の変更はないという結論で親委員会に御報告を申し上げたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。ありがとうございます。

それでは、この剤の審議はこれで終わります、次の審議に移ります。どうぞよろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ここから 2 剤につきましては、評価部会で審議が終了いたしまして、幹事会に報告がある剤でございます。

まず、1 剤目でございますが、資料 4、エトフメセートの資料をごらんください。

3 ページでございますが、審議の経緯がございます。本剤につきましては、2007 年に残留基準の設定に係る食品健康影響評価に関する要請をいただきまして、2007 年に確認評価第一部会で 1 度御審議をいただいた後、てんさいに関する新たな基準値設定依頼が

来たことから、2011年に評価第四部会で1度目、それから2012年の3月26日、先月のことでございますけれども、評価第四部会で2回目の審議をいただきまして、本日の幹事会で御審議をいただくものでございます。

6ページでございますが、要約でございますが、こちらは最後にまた御確認をいただければと思います。

7ページから概要を御説明させていただきます。この剤は7ページにありますようにエトフメセートという除草剤、ベンゾフラン環を有するものでございます。

安全性に関する試験の概要でございますが、動物体内運命試験の結果は9ページからまとめられております。エトフメセートの動物体内運命試験における吸収率については、9ページ20行目から記載されておりますが、少なくとも70%でございました。

排泄につきましては、10ページに記載されておりますけれども、尿・糞中に95%TAR以上の放射能が排泄されております。速やかに排泄される傾向にあり、主要排泄経路は尿中ということでございました。

分布につきましては、血液・組織中の残留放射能濃度がわずかであったということでございます。

代謝物の同定がなされておりますけれども、尿中におきましてはM3というものが主な代謝物であったということでございまして、未変化の親化合物は1%TAR未満ということでございました。糞中には未変化のエトフメセートが6~13%、高用量の投与群で存在しましたが、低用量では非常にわずかなものであったということでございます。

それから、動物体内運命試験につきましては、ビーグル犬でも試験が行われておりまして、ビーグル犬の結果は10ページの21行目以降にまとめさせていただいております。

12ページからウシの試験の結果、それからニワトリの試験の結果がまとめられております。ウシにおいては、組織中には未変化のエトフメセートはわずかでございまして、M3というものが腎臓で90%TRR、肝臓で12.6%TRR認められております。TRRベースでいくとかなり高い数字に見えますけれども、実残留量でいきますと、腎臓では0.122 µg/gという結果でございました。

それで、13ページの24行目、ボックスでございますが、永田先生からのコメントとして、動物代謝に関する数値が少なく、客観的な評価を行うことが難しく思われましたというコメントをいただきました。

13ページ26行目から植物体内運命試験でございます。植物体内運命試験はてんさいとライグラスでも実施されおまして、10%TRRを超えて認められた代謝物としては、ライグラスにおいてM13というものが認められたという結果でございました。

少し飛びますけれども、作物残留試験の結果については19ページの31行目にございます。エトフメセートと代謝物M2を分析対象化合物として実施されております。対象作物はてんさいです。エトフメセート、M2の可食部における残留は、ともに定量限界未満であったという結果でございました。

20 ページ 25 行目には一般薬理試験の結果がまとめられております。

毒性試験の関係は 21 ページの 4 行目からになります。急性毒性試験の結果からは、LD₅₀ はかなり弱いということでした。

また、22 ページには M1、M2 という代謝物についても急性毒性試験がやられて、まとめられております。

眼に対する一過性の軽微な刺激性が認められました。また、皮膚に対しての刺激性は認められておりません。皮膚感作性については、Hartley のモルモットでは陽性ということでしたが、別な試験で系統不明の試験で Buehler 法でやると陰性ということでした。

22 ページ 18 行目から亜急性毒性試験の結果でございます。19 行目にラットの試験結果がございますけれども、表 13 のほうに毒性所見をまとめておりますが、体重とそれから肝臓、それから腎臓等に所見が認められております。無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm と考えられました。

マウスの 90 日試験については 23 ページ 13 行目からまとめております。検体投与による影響は認められなかったということですが、血液、尿検査あるいは眼科の検査というようなことはされていないということでございます。検体投与による影響は認められておりません、無毒性量は最高用量 10,000 ppm と考えられております。

24 ページ 1 行目からはビーグル犬での試験でございます。こちらの無毒性量は雄では 250 mg/kg 体重/日、雌では 750 mg/kg 体重/日と考えられました。

24 ページの 15 行目からラットの 90 日の亜急性神経毒性試験でございます。結果として神経毒性は認められなかったということでした。

25 ページの 9 行目から長期の試験でございます。

10 行目からラット、1 年慢性毒性試験でございますけれども、こちらでも肝臓、甲状腺等に所見が見られるということでした。無毒性量は雌雄ともに 2,000 ppm と考えられております。

26 行目からイヌの 2 年間の慢性毒性試験の結果でございます。こちらでは、20,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量の増加、それから雌では肝絶対重量の増加が認められておりまして、無毒性量が 4,000 ppm というふうに設定されております。

それから、26 ページ 9 行目からは、今度はラットの 2 年間発がん性試験でございます。精巣の間細胞腺腫、それから限局性間細胞の過形成というようなものが認められておりまして、発生頻度については表 22 にまとめさせていただきました。7,000 ppm 以上投与群の雄でのこの間細胞腺腫についてなのですが、背景データの範囲内ということで、発がん性を示すとは考えられておりません。無毒性量については雄で 7,000 ppm、雌で 2,000 ppm と考えられており、発がん性は認められなかったということでございます。

マウスの 18 カ月発がん性試験の結果は 27 ページ 6 行目からになります。雄では検体投与の影響はなく、雌では 3,000 ppm 以上投与群で肝臓の重量変化が認められておりま

すので、無毒性量として雄は最高用量の 10,000、雌は 1,000 それぞれ ppm と考えられ、発がん性は認められなかったということでございます。

それから、27 ページ 19 行目からはラットの併合試験、1 本目の試験結果でございます。こちらでも雌の 5,000 ppm 投与群での体重増加抑制が認められたのみということで、無毒性量が雄では 5,000 ppm、雌では 1,000 ppm と考えられ、発がん性は認められなかったという結論でございます。

ラット 2 本目の試験は、先ほどのラット 1 本目の試験よりも投与量が上がっているのですが、こちらでも雄では影響が認められておらず、雌では最高用量群で体重増加抑制が認められたということで、無毒性量は雄で最高用量の 10,000 ppm、雌で 1,000 ppm で、発がん性なしというふうに考えられております。

28 ページ 22 行目からは生殖発生毒性試験です。

23 行目からは 3 世代、ラットでの繁殖試験の結果が記載されております。29 ページ 1 行目になりますが、5,000 ppm 投与群の第 1 世代の親の雌ですけれども、甲状腺の絶対及び比重量が増加したものの、病理の所見がなかったことから、毒性所見とは考えられなかったというエキスパートジャッジをしていただきました。したがって、いずれの投与群でも検体投与による影響がなく、無毒性量は本試験の最高用量である 5,000 ppm と考えられておりまして、繁殖能に対する影響は認められなかったということでございます。

29 ページ 11 行目からはラットの 2 世代の繁殖試験です。認められた毒性所見は表 28 のほうにまとめられております。無毒性量については、親動物の雄で 10,000 ppm、雌で 3,000 ppm、児動物では雌雄ともに 3,000 ppm で、繁殖能への影響は考えられなかったということでございました。

30 ページ 3 行目からラットの発生毒性試験の結果でございます。母動物では投与による影響がなく、8 行目にありますが、胎児では中用量の投与群で内臓逆位、それから 10 mg/kg 体重/日投与群で動脈幹遺残、浮腫、大動脈弓の位置異常というのが認められておりますけれども、これら、それぞれ用量相関性がないことから、投与による影響ではないと判断されております。無毒性量は最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日で、催奇形性なしというふうに判断されております。

それから、15 行目からウサギの発生毒性試験の結果でございます。投与による影響は表 29 のほうにまとめられておりますが、胎児で、母毒性が出ないところですが、椎骨弓の骨化遅延が認められております。

また、30 ページの 20 行目からありますが、臍帯ヘルニアですとか水頭症、腎盂拡張といったようなものが認められた用量がございましたけれども、臍帯ヘルニアと水頭症は例数が少なかったこと、それから腎盂拡張については用量相関性が認められなかったことから、まず腎盂拡張については検体投与による影響とは考えられず、臍帯ヘルニアと水頭症については検体投与の影響とは明確に判断されなかったということでございました。

無毒性量については、母動物で 300、胎児で 30 ということで、催奇形性はなしという

御判断をいただいております。

31 ページ 4 行目から遺伝毒性試験でございます。表 30 に示されたような試験が行われておりまして、すべて陰性でございます、エトフメセートに遺伝毒性はないものと考えられたということになっております。

試験結果の関係は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

最初から確認をしたいと思います。動物体内運命試験のところでは永田先生からコメントをいただいておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

初めて見る剤で、ほかのものと比べたという観点で、私のところ、言葉で上がった下がったと書いてあるのですけれども、でも、この評価書の中にはそのきちとした数値がないと。ということは、やっぱり数値を見て客観的に判断できるので、その辺が実際抄録等になれば仕方ないのですけれども、もうちょっとより加えたほうが客観的な判断ができるのではないかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。特にラットの試験で動態のパラメータが算出できないというところあたりを指摘していただいたのかなと思いますが。

○ 永田専門委員

そうですね。このところ、吸収、分布、代謝、書いてあるのですけれども、ミニマムで、結局、実際の細かな数字が出ていないので、そういう先ほどのコメントをさせていただいたという流れです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

いかがでしょうか、ADI を決めるためには何かまだ不足しているものがあって、これがないとだめよというふうなコメントとかはございますでしょうか。

○ 永田専門委員

イヌのデータは一応あるのですけれども、 $T_{1/2}$ も比較的短くて、どのくらい残留するかというのを表 3 から見ると、そこそこに排泄されるというのはいかがわれるのですが、前から言うように、これ、個体が 1 個とかそのくらいのデータなのですね。イヌの場合は仕方ないと思うのですが、それを担保するにはやっぱりラットのきちとしたデータがあるべきだとは、私の考えではそう思います。

○ 納屋座長

かなり厳しい御意見ではなかろうかなと思いました。今のお話を伺うと最後まで行けないような気がしますが、これ、第四部会で評価をしていただいて、先月ということで、まだ御記憶も新しいかと思いますが。部会の座長でいらっしゃいます西川先生の御見解をぜひ

とも伺いたいと思います。

○ 西川専門委員

実は部会ではそういうコメントは一切出ておりませんので、その点について議論したことはありません。ただ、ガイドライン的にどうなっているかということを事務局に確認していただきたいということが 1 つと、毒性のプロフィールを見ても、ラットとイヌで、無毒性量だけから考えますと、ほぼ同じかイヌのほうが少し感受性が高いようなふうに見受けられます。その辺を考慮すれば、一応評価は可能かなというふうに判断しますが、1 つ目の点について事務局はいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生方のお手元にもテストガイドラインは行っているかと思うのですが、局長通知のタブの 67 ページです。テストガイドラインを御覧いただきながら、その記載ぶりとの間で整合性を御説明差し上げられればと思うのですが、67 ページのところで、まず 3 番に供試動物というのがあって、1 種類（通常ラット）の弱齢成獣を用いると。1 年の反復経口あるいは発がん性を用いたものと同一系統の動物を用いることが望ましい。それから、4 番ですが、げっ歯類と非げっ歯類において、標的臓器及び毒性兆候の程度が著しく異なる場合には、一部の試験項目について非げっ歯類を加えることが望ましい。なお、必要に応じ、妊娠動物を用いるということ。それから、検討項目の中で、6 番の（1）では、吸収について、吸収量及び吸収速度に関する情報を求めるというようなことが記載されております。

1 種類と書いてあって、通常ラットとは書いてあるのですが、1 種類と書いてあるというところから読めば、げっ歯類でなくてもいいのかなというふうにも読める一方で、（4）では、げっ歯と非げっ歯で動向が違うときには非げっ歯を加えなさいという書き方になっていて、そうすると 1 種類目の動物はげっ歯なのかなとも読めるというのが、ちょっと私ども、このガイドラインそのものを運用する立場にないので、どう読もうか悩ましい立場ではございますが、どちらにも読めるかなというふうに考えます。

なお、初回審議のときの議事録を確認いたしましたけれども、事務局からは一応この試験、パラメータがないですということは先生方には申し上げておまして、それで特段の御異論なく評価をいただいたという経緯はあるので、部会としては特段、評価可能、不可能ということは、先ほど西川先生からもございましたように御議論はいただいておりますけれども、だめだという御意見も出ていないということのみ申し添えさせていただきます。煮え切らない説明で申しわけございません。

○ 納屋座長

ガイドラインに関する御説明は以上のとおりでして、大きく解釈すれば、イヌのパラメータがあるので、毒性試験でイヌとラットを比較すれば、ラットの動物体内運命も類推はできるかなということではあるかということになるかと思いますが、永田先生、いかがでしょうか。やはりまだこれでは不十分だということでしょうか。

○ 永田専門委員

サイエンティフィックにいえば不十分ですね。それだけです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、全体を見て、最後の ADI を決めることができるかどうかというところまで行って、そこでまた判断が変わるようであれば、またその後の対応を考えるということにさせていただきます。

先に進みます。動物体内運命はラットのデータをもうちょっと充実することが必要であるという御意見をいただいた上で先に進みます。

植物体内運命試験のところは上路先生いかがでしょう。

○ 上路専門委員

動物から比べますと、てんさいとライグラスという 2 種類でやっております、それなりのデータが出ておりますので、これはこれでいいと思います。ということで、特段の意見はございません。

○ 納屋座長

ほかの先生方にも特段のコメントがなければ、毒性の部分の確認をいたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

亜急性毒性試験並びに慢性毒性試験等につきまして、いかがでしょうか、コメントございませんでしょうか。よろしいですか。

長野先生、いかがでしょうか、何かありませんでしょうか。

○ 長野専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験の確認をいたしますが、繁殖に関する影響はない。それから、催奇性に関しても特段の問題はないということでございます。非常に毒性が弱いと見えまして、極めて高い投与量が用いられておりますが、それでも特段の影響はなかったということを申し添えます。

遺伝毒性試験に関しましては、本間先生と林先生に御意見を賜りたいと思います。

○ 本間専門委員

試験がちょっと古いのもありますけれども、多少 *in vitro* の遺伝子突然変異試験と染色体異常試験に関しては、十分な用量までやっているかどうかはちょっと明らかではありませんけれども、*in vitro* の復帰突然変異試験が陰性であること、あと *in vivo* の小核試験がこれもかなり変則的で、8,100 mg/kg 体重でやっているという、ちょっと今のガイドラインでは考えられないような量ですけれども、これでも経時的には 3 点をとって陰性で

あることから、遺伝毒性自体には特に問題はないかと思います。

あと、遺伝毒性試験の場合は、よくここの試験の項目のところに GLP か NON-GLP か、あと何年やっているかというのを書いている場合が特にあるのですけれども、特にこの試験はちょっと古いので、その記載を少ししていただけるといいと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

幹事会以降のところでこの記載を削除しております。

○ 本間専門委員

ああそうですか。

○ 堀部課長補佐

ほかの毒性試験も全部 GLP、NON-G は部会の段階では書いていまして、幹事会で削除をしています。すみません、説明不足です。

○ 本間専門委員

わかりました。初めてだったので。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 納屋座長

林先生、お願いいたします。

○ 林専門参考人

今の本間委員のコメントにつけ加えることはほとんどないのですけれども、これもやはり古い試験で、ガイドラインがその当時のガイドラインはきちっと満たしているのだけれども、現行のガイドラインからすればやり方が違うというようなことはあるのですけれども、今、本間委員からもあったように、*in vivo* の小核試験で 8,000 というような、現在のリミット用量の 4 倍量も投与をして、それを投与後 3 時点で観察しているというようなことを考えると、問題はないだろうと、そういうふうに評価しても間違いはないだろうというふうに思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

それでは、ここまでのところは、動物代謝のところでは課題があるということで、それ以外のところで何かまた積み残し等ありましたら、お願いいたします。よろしゅうございますね。

それでは、とりあえずではありますが、食品健康影響評価に入りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、とりあえず 32 ページをお願いします。32 ページ、食品健康影響評価でございます。

動物体内運命試験の結果については、足りないかもしれないデータですが、4 行目から記載されておまして、尿中排泄率から推定された吸収率が少なくとも 70%でございます。

す。投与 5 日後までに 95% TAR が排泄されておりまして、主要排泄経路は尿中でした。

畜産動物に関して、エトフメセートはウシではわずかで、主要成分 M3 というのが認められたということでございました。ニワトリでは組織中残留放射能は非常にわずかということでございます。

植物体内運命試験の結果ですけれども、M3 が 10% TRR を超えてライグラスで認められておりますけれども、それ以外には 10% TRR を超える代謝物はございません。

それから、16 行目から作残ですけれども、可食部ですべて定量限界未満、エトフメセートと代謝物 M2 ではかられております。定量限界未満でございます。

投与による主な影響としては、体重増加抑制と肝臓の重量増加に認められております。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められておりません。先ほど申し上げましたが、ウサギの発生毒性の試験で骨化遅延が認められておりますが、奇形は認められておりません。ラットでは胎児への影響が認められておりません。全体としてエトフメセートに催奇形性はないと考えられております。

暴露評価対象物質については、農産物、畜産物中ともにエトフメセート、親化合物のみと設定されております。

無毒性量については表 31 に記載をさせていただいております。

ADI でございますが、ウサギの発生毒性試験における無毒性量 30 mg/kg 体重/日というのが最小値でございましたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定されております。なお、この ADI の設定の際に、発生毒性試験という短期というか投与期間の短い試験だけれども、ADI の根拠にしてもいいかということについて御議論をいただきましたが、これまでもそのようなケースがあったことも踏まえ、これでいいのではないかというふうに部会では御結論をいただいたところであることを申し添えます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

以上のとおりでございます。さて、ADI を決めてもよいかどうかと。部会では ADI を決めていただきました。幹事会ではそれを追認することができるかどうかという 1 点でございますが、永田先生、最初から御指摘いただいておりますように、ラットに関する体内運命試験のデータ、動態パラメータが不足しているということを御指摘いただいております。それでもなおかつ ADI を認めてもよいのかということがテーマになろうかと思いますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。吉田先生、目が合いましたが。

○ 吉田専門委員

やはり私は部会で決定されたので、ADI を幹事会でも設定しなくてはいけないと思う

のですが、ADME というのは毒性にとって非常に重要な部分でもありますので、それに、このラットの試験は 1992 年、GLP で行われているのですね。なので、ひょっとしたらデータがあるかもしれないので、この場でぜひ申請者の方は積極的に透明性のあるデータのために出していただきたいというような永田先生のコメントを議事録に残すということではいかがかと思います。審議は進めるべきだけれども、もしデータがあるものについてはやはり出していただきたいということは、申し上げてもよいのではないかなというように思います。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。ADI は決めるけれども、パラメータのデータは後から出してくださいということですか。

○ 吉田専門委員

今回は審議を進めるしかないのですけれども、今後、永田先生からそういったコメントがあったわけですから——レファレンスを見ると 1992 年ですね、ラットのデータは。なので、これから審議に関して、インジェネラルとしてやっぱりデータがあるものについてはちゃんと出していただくほうがいいのではないかなというように思います。

○ 納屋座長

この剤についてはもう認めてもいいかなという御見解ですね。ありがとうございます。

○ 上路専門委員

あともう一つ、私もコメントを出さなくちゃいけなかったのですけれども、食品健康影響評価のところを見てきますと、畜産動物、それと植物体内運命試験で M3 が 10%TRR 以上認められたということが書いてあって、それに対していわゆる暴露評価物質に関して M3 を加えてないということがやっぱりどこか気になるのです。動物代謝で主要代謝物が M3 と M8 であったということを書いていただかないと、M3、M8 の毒性のデータもございませんから、動物体内でできているということとどこかに書いていただいたほうがいいのではないかなというふうに、食品健康影響評価のところに加えていただければというふうに思います。いかがでしょうか。ビーグル犬とラットとの関係がちょっとわからないのですけれども。

すみません。ラットの代謝が 10 ページのところに書いてありますね。M3 というのが 9%未満、あるいは尿中に主要成分として M3 が 67 というふうに出ていますから、ラットで認められたということですので、ラットでの主要代謝物というものが、M3 というものができてくるということを明記していただきたいと、食品健康影響評価のところに書いていただきたいというふうに思います。そうすれば、暴露評価物質は親化合物のみというふうにもっていけると思います。

○ 納屋座長

上路先生、どうもありがとうございます。今のコメントですと、7 行の文章の後に……。

○ 上路専門委員

そうですね。主要代謝物は何々であったという。

○ 納屋座長

今のラットの尿中の主要代謝物は M3 であったということを追記するということですね。

○ 上路専門委員

そうしてください。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

さて、突然ですが、三枝先生、動物の代謝のデータが少ないのですが、この ADI を決めてもよいかどうかということ。吉田先生からはもう決めざるを得ないだろうという御意見をいただいておりますが、三枝先生はいかがでしょう。

○ 三枝専門委員

私は、資料は精査して、それでこういう結果になったということには異論はございません。ですから、ADI を決めてもいいと思います。

ただ、1 点気になったのは、これは全然別の話なのですが、EU の値がどうしてこんなに低いのかと。1 ケタ。比較しましたところ、EU の NOAEL は 7 になっていますよね。部会で審議されたと思うのですが、素朴な質問として、どうしてこの 7 という数字が出てきたかというのは、審議されたと思うのですが、その辺のディスカッションはどうされていたのでしょうか。

○ 西川専門委員

覚えている範囲ですけれども、これは問題になって、資料をぜひ見たいということになったのですが、細かいデータまでは目を通すことはできなかった。試験そのものがたしかインドでやられた試験であって、そういうことから考慮しなかったというように記憶しております。

○ 三枝専門委員

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、補足させてください。EU の評価書上は、この long term toxicity の carcinogenicity に関して、ターゲットが Liver であって、Lowest NOAEL が 7 mg であるということ、それから No carcinogen potential であるという、その情報以外に詳しい情報がございません。詳細不明の試験で、西川先生がおっしゃったように、部会でもかなり御議論いただいて、これが非常に低いので、これをとるのであれば、ちゃんとしたデータとして見なきゃいけないのではないかという御議論を随分していただいたのですが、詳細が全くわからないということから——抄録にデータはあって、それは評価をしていて、それは評価書案には収載はされているのですが、EU がなぜこんな低いデータをとったかということがわからない。すみません、説明が間違ふといけません。抄録上はちゃんとデータは収載されていて、評価部会でも評価をされたのですが、それとパラレルで見た

EU の評価書が、今申し上げた肝臓で 7、発がん性なしという情報以上に情報がなかったので、この EU の 7 というものをバックアップするだけの十分な情報がなく、農薬専門調査会としては出された抄録のデータ等を総合的に勘案して、高いところで NOAEL がとれると御判断をいただいたということでございます。

それから、先ほどの血中のパラメータの話なのですが、ちょっとこの剤、先ほど来先生方が御指摘いただいているように、報告書がこちらの手元にございましたので、今後ろで確認をしてもらったのですけれども、採血のタイミングがと殺時、1 点のみなので、パラメータのデータがとれていないということがわかりました。今はもう ADI はしようがないのじゃないかと御議論いただいているところなので、補足的な情報になりますが、申し上げます。

○ 納屋座長

堀部さん、どうもありがとうございました。吉田先生からは、1992 年に GLP でやっているから、そのデータをちゃんと見れば、パラメータも算出できるのではないかという期待感を出していただきましたが、どうもそれはできそうもないということでございますよね。ますます永田先生にいろいろと御判断を賜わなければならないと思います。

○ 永田専門委員

要らぬことを言ったかもしれないのですが。トータル的に毒性と絡み合いでもう一度考えてみると、特段問題になるような毒性、あるいはそういうものがなければ、今まで審議していただいた流れの中で、目をつぶるというのではないのですけれども、ADI は私としては決めてもいいのではないかと。これに問題があるような毒性が出るような所見があれば、これは考えないといけないと思うのですけれども、ちょっとその辺、毒性の先生のコメントをいただいて、なければ私はいいかと思います。

○ 納屋座長

永田先生からは毒性の先生方に異論がなければ、動物のパラメータは多少不備があっても、ADI を決めることはやぶさかではないという御意見でございます。松本先生や長野先生、まだ御意見をいただいておりますが、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

慢性試験、亜急性ともに、かなり高用量、それから低用量の用量の試験がなされていますので、その辺を考えると問題なさそうに私は思うのですけれども。

○ 納屋座長

松本先生、どうもありがとうございます。

長野先生、いかがでしょう。

○ 長野専門委員

少なくとも、ADI を決める上では動物実験のデータ自体はそろっておりますので、ADI の算出は可能だと思います。

○ 納屋座長

毒性の専門の先生方は ADI を決めてもいいだろうということでございますので、永田先生もそれで御納得いただけるのであれば、部会で決めていただいた ADI が適切かどうかというだけの確認に進みたいと思います。よろしゅうございますか。

それでは、暴露評価対象物質が親化合物のみであることがちゃんとわかるように、先ほどの 7 行のところでラットの尿中代謝物 M3 ということを書いていただくということと、それからウサギの発生毒性試験で得られた無毒性量をもとに ADI を算出していただいた部会の御判断を幹事会でもお認めいただけるかということでございますが、それによろしゅうございますか。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

1 点、西川先生にもう一度確認させていただきたいのですが、今回げっ歯類では非常に NOAEL が高い。ウサギだけで低い。さらに、母毒性のない量での変化、この胎児に認められた変化についても、毒性というようなことで部会は御判断されたということを確認だけさせていただきます。

○ 西川専門委員

生殖発生毒性の専門家が毒性であると明言されましたので、そのように決めました。

○ 納屋座長

吉田先生、それによろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

この同じ評価を米国の EPA もしておりますので、私もこの生殖発生毒性に対する御判断は適切なのではないかというように思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、ADI に関しましては、部会で御決定いただいた量であります 0.3 mg/kg 体重/日を幹事会でもお認めいただくということでよろしゅうございますね。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。この件についてはまだルールがないですけれども、例えば今回のように非常に生殖試験だけでオーダーが違って低かったような場合、例えばアメリカは多分二段構えで評価をしてくると思うのですけれども、ジェネラルポピュレーションとウィメンというような形のことをたしかすると思うのですが、今までもラットで、ウサギで決めたことがあるということで、そのルールですけれども、今後何かの機会にはそういうことも農薬の専門調査会としては話し合うべきではないかなというようなのが私のコメントです。

○ 納屋座長

大変重要なことだと思います。その点も含めまして判断していかなければならないでしょうし、必要があればそういったことに特化したワーキンググループをつくって検討する

とかいうことも必要ではないかと思しますので、また幹事会で改めてそういうふうなことを吉田先生から提案していただけるとありがたいなと思います。

○ 西川専門委員

補足ですけれども、このウサギの試験の次の NOAEL はラットの 44.5 です、ワンオーダーまでは違っていません。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 納屋座長

西川先生、御説明ありがとうございました。げっ歯類と非げっ歯類で、そうワンオーダーほどの無毒性量の違いはないということです、御安心いただければと思います。

ということで、この部会での御決定を幹事会でも指示するという結論にさせていただきまして、親委員会に御報告したいと思います。

これでこの剤の審議は終わりにいたしますが、何か積み残しとかございましたらお願いいたします。よろしゅうございますか。

それでは、次の議題に進みます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

同じく部会から幹事会に上がった剤でございます。資料 5、フェンピラザミンでございます。

この剤につきましても、3 ページに審議の経緯がございますけれども、新規で 2010 年にトマト、なす、きゅうり等への農薬登録申請がございまして、基準値設定の依頼が来たものでございます。2011 年の 5 月に評価第四部会で 1 回目の御審議をいただきまして、追加資料の要求が出され、追加資料を受理しましたので、先月の評価第四部会で御審議をいただき、本日の幹事会に御提案さしあげるものでございます。

5 ページに要約がございますけれども、こちらはまた後ほど、食品健康影響評価の内容を基本的に簡略にまとめておりますので、食品健康影響評価を御確認いただければと思います。

6 ページにいきまして、評価対象農薬の概要でございます。ピラゾリノン系の殺菌剤でございます。構造式は 6 ページ 28 行目にあるようなものでございます。

安全性に係る試験の概要につきましては、7 ページから記載をさせていただきました。7 ページ 10 行目から動物体内運命試験でございます。こちらの剤の薬物動態学的パラメータは、7 ページ 24 行目、表 1 に記載をされております。

吸収率につきましては、8 ページの 2 行目から記載されておりますが、吸収率は少なくとも 90%であるということが示唆されております。 T_{max} が 1 時間から 6 時間ということで、その付近での残留放射能濃度につきましては、消化管ですとか肝臓、腎臓で高かったものの、経時的に減少しておりまして、特定の臓器、組織への残留傾向は認められなかったということでございます。このあたり、分布のデータにつきましては、8 ページの 9 行

目からまとめさせていただきました。

代謝物でございますけれども、尿・糞中の主要代謝物は 11 ページ表 4 にまとめさせていただいております。主要代謝物としましては B、それから B のグルクロン酸抱合体、D、E 及びその硫酸抱合体またはグルクロン酸抱合体というようなものが認められました。

排泄でございますけれども、投与後 168 時間でほとんどの放射能が排泄をされております。主要排泄経路は尿中でございます。排泄に関するデータは 12 ページの 4 行目からまとめております。

13 ページにまいりまして、植物体内運命試験でございます。こちらでは、ぶどう、レタス、なたねで植物体内運命試験が行われておりまして、いずれの植物においても残留放射能の主要成分はフェンピラザミンと代謝物の B でございました。10%TRR を超えた代謝物としては、レタスの試験とそれからなたねの穂莢部及び茎部で認められた B のみでございました。

それから、作残の試験の結果につきましては、評価書、少し飛びますが 20 ページに記載されております。親化合物と代謝物 B を分析対象化合物として作残の試験が行われておりまして、親化合物フェンピラザミンの最大残留値は、最終散布 1 日後の収穫した温州みかんの果皮で 6.58 mg/kg でございました。代謝物 B についても、最終散布 7 日後に収穫したこちらも温州みかんの果皮で 1.35 mg/kg ということで、親化合物と代謝物 B の残留の間には少し差があるのかなというふうに認められます。

それから、一般薬理の試験につきましては、21 ページの 4 行目から 7 番としてまとめられております。以前にも議論がありましたが、このバッチが少ないということに関して部会で議論がございましたけれども、これは全体として影響がない場合にはこの 2 つの試験でよいということが、テストガイドライン上もこれで除外規定に基づいて大丈夫という確認がなされ、部会ではこの最小バッチでも判断はできるというふうに御覧いただいたものでございます。

それから、毒性試験の結果は 21 ページ 12 行目以降に記載されております。原体とそれから代謝物 B についての急性毒性試験が行われております。結果は表 20 に示されているとおりでございます。

22 ページ 2 行目から急性の神経毒性試験でございます。神経毒性は認められなかったという結論でございました。

14 行目からでございますが、眼の粘膜に対してはごく軽度の刺激性が認められておりますが、皮膚の刺激性は認められておりません。皮膚感作性試験については軽度ということでございました。

22 ページ 21 行目からは亜急性毒性試験の結果でございます。ラットの試験につきましては、毒性所見が 23 ページ、表 22 に示されております。こちらも肝細胞肥大、それから甲状腺のろ胞細胞肥大、体重増加抑制等が認められております。無毒性量は 1,000 ppm と判断されております。

23 ページ 4 行目からはイヌの 90 日試験の結果でございます。肝臓とそれから血液のパラメータなどに所見が認められているということで、表 23 のほうにまとめさせていただきました。無毒性量としては雌雄ともに 25 mg/kg 体重/日と考えられております。

23 ページの 15 行目からはラットの亜急性神経毒性試験の結果でございます。亜急性神経毒性も認められなかったという結論でございました。

24 ページ 21 行目からは慢性、発がん性の試験でございます。

22 行目からイヌの 1 年間の試験の結果でございますけれども、100 mg/kg 体重/日の投与群で、雄では体重減少あるいは増加抑制、それから ALP の増加が認められております。雌では PLT の増加が認められております。また、病理では同群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められまして、無毒性量としては雌雄で 25 mg/kg 体重/日というふうに考えられました。

32 行目からはラットの併合試験の結果でございます。こちらでは、検体投与によって増えた腫瘍性病変は認められておりません。表 26 のほうに非腫瘍性的変化に関する毒性所見がまとめられております。体重の増加抑制ですとか血液生化学値の変化、それから肝臓、甲状腺等に所見が認められたということでございました。無毒性量は雌雄ともに 300 ppm ということでございます。

6 行目から雄の 300 ppm 投与群において認められた小葉中心性肝細胞肥大のわずかな発生増加については、肝重量の増加を伴っていなかったこと、あるいは他のラットの試験で大きな雌雄差がなかった——この試験でも雄だけで見られたものでございますが、他のラットの試験で大きな雌雄差がない点等から、毒性とは判断されなかったというジャッジが記載されております。発がん性は認められなかったということでございました。

25 ページ 19 行目からは 18 カ月間のマウスの発がん性試験でございます。こちらでも投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はございません。表 28 にございますが、こちらは雄と雌で投与の量が若干違っておりまして、表が少しふだん見られないような形式になっているかと思います。いずれにしても、変化としては血液のパラメータと肝臓あるいは雌では心臓や腎臓の重量変化といったようなものが認められております。無毒性量につきましては、雄で 1,500 ppm、雌で 100 ppm で、発がん性はなしということでございました。

26 ページ 16 行目からは生殖発生毒性試験でございます。

17 行目から 2 世代の繁殖試験（ラット）でございます。こちらでは、毒性所見については表 30 のほうに記載されております。一般毒性に関しては、親動物の雄では 400 ppm 以上投与群で肝の絶対及び比重量の増加がございました。雌では 1 段上がった 1,000 ppm のところで小葉中心性肝細胞肥大等が認められております。

一般毒性に対する無毒性量は、親動物の雄では 400 ppm 未満、これが 400 ppm というのが最低用量でございましたので、雄では NOAEL がとれておらず、LOAEL で 400 ppm 未満、雌では 400 ppm が無毒性量というふうに考えられております。

また、親 F₁、児 F₂ 世代において最高用量投与群で着床痕数の減少あるいは胚の着床後損失数の増加というのが認められておりまして、繁殖能に対する無毒性量は 1,000 ppm というふうに考えられております。

28 ページにまいりまして 2 行目からラットの発生毒性試験の結果でございます。毒性所見については表 31 のほうにまとめさせていただいておりますが、母動物において体重増加抑制等が認められるよりも上の用量で、胎児動物に過剰肝葉、腎盂拡張の発生頻度の有意な増加、それから骨格の異常等が認められております。

無毒性量としては、母動物で 30 mg/kg 体重/日、児動物では 125 mg/kg 体重/日と考えられたということになっております。

28 ページの 22 行目からウサギでの発生毒性試験の結果でございます。こちらでは、母動物では 50 mg/kg 以上の群で流産が認められ、また体重減少というのでも認められております。胎児では検体投与の影響は認められておりませんでしたので、母動物の無毒性量は 30 mg/kg 体重/日、児動物では最高用量である 90 mg/kg 体重/日であると考えられております。

29 ページ 5 行目からは遺伝毒性試験でございます。原体の試験は表 32 に示されておりますが、すべて陰性という結果でございました。また、表 33 には代謝物 B に関する *vitro* での遺伝毒性試験の結果が記載されております、こちらでも陰性という結果でございました。

30 ページの 2 行目からその他試験ということで、薬物代謝酵素誘導に係るメカニズム試験が実施をされております。

まず、1 番のほうの試験からは、フェンピラザミンは肝臓の CYP2B や UDPGT を誘導するとともに、投与初期に肝細胞増殖の増加をもたらすこと、また、血中の T₃ 及び T₄ の低下並びに TSH の増加が示された。これらの影響は、CAR のモジュレーターとして知られているフェノバルビタールと類似するものであったという結論をまとめていただいております。

それから、CYP2B1、UGT1A、UGT2B1 の mRNA 発現誘導における CAR の役割に関する *in vitro* での評価についても試験成績が提出をされております。ここについてはわかりやすくするという観点で、31 ページ 2 行目のところに、CAR ノックダウン肝細胞では、フェンピラザミン処理により CYP2B1 というふうに小澤先生から加筆をいただいております。

以上の結果から、ラットの初代肝細胞におけるフェンピラザミン処理によって生じる CYP2B1、UDPGT1A 及び UDPGT2B1 の mRNA 発現誘導は、CAR を介していることが示唆された。このことは、本剤のラットの肝臓及び甲状腺での毒性発現が CAR モジュレーターとして知られているフェノバルビタールの作用様式に類似することを示すものと考えられたとまとめていただきました。

永田先生から、酵素誘導に CAR がかわる件については、評価書の内容から判断すると、

CAR だけでなく他の核内レセプター (PXR) の関与も否定できないようです。言いかえると、CAR の関与を主張するにはデータが足りません。したがって、この部分は余り強調した文面にしないほうがいいと思いますという御意見をいただきました。

また、吉田先生と小澤先生とも事務局、少しディスカッションをさせていただきましたが、先生方からも PXR について御指摘をいただいたというふうに記憶をしております。

ここまで、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

最初から確認をいたします。動物代謝のところは、永田先生、補足のコメントがありましたらお願いいたします。

○ 永田専門委員

代謝のほうは別にありません。

○ 納屋座長

植物代謝はいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

特別に意見ありません。

○ 納屋座長

それでは、一般薬理、急性毒性以降を確認いたします。それぞれ修文等をされております。それから、急性毒性試験とそれから亜急性神経毒性試験がございますので、赤池先生、コメントがありましたらお願いいたします。

○ 赤池専門委員

特にございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

亜急性毒性並びに慢性毒性試験のところはいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

生殖発生毒性試験についても特にございません。これは、実は第四部会に私が助っ人で参加したやつでございまして。そのときにずいぶんと審議を代田先生と一緒にさせていただいております。

遺伝毒性に関しまして、本間先生、お願いいたします。

○ 本間専門委員

遺伝毒性も特にありません。

○ 納屋座長

林先生、お願いいたします。

○ 林専門参考人

特にありません。大丈夫です。

○ 納屋座長

その他の試験としてメカニズムを検討してございます。そこに関しましてはそれぞれ先生方からコメントをいただいておりますので、それを盛り込んだ形で食品健康影響評価のところに反映されていけばいいのかなと思いますが、まずこのメカニズムのところ、その他の試験のところでコメントございましたらお願いいたします。

よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

永田先生がコメントをされていますので。

○ 納屋座長

先生、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

こちらの抄録が来ていなかったと思うのですよ。見てなくて、こういうコメントをしましたがけれども。確かに、RNA 内で落ちていますがけれども、実は CAR も PXR もほとんど同じ結合サイトといいますか、DNA の接合サイトに結合して——若干違いはあるのですけれどもね。これ、中身を見ると、どうも CAR にもう特化して、それだけやったような試験で、その辺の内容を見ると、この内容だけで CAR ですべてかかわっているという、これに結びつけるというのはちょっと無理があるのかなというのは私の印象です。確かに CAR はかかわっているかもしれないのですが、実際、薬物の誘導を見ると、CAR もあるのですが、むしろ PXR のほうがかなり多いのですね。

それから、確証はないのですが、構造的に見ると、ちょっとお話しすると、この 6 ページの構造を見ていただいて、それからペンチオピラド、この構造を見てもらって、もう一つの最初に出てきたピリメタニル、この構造を見てもらうと、これはいずれも誘導するのですね。私の経験からすると、ベンゼン環が 2 つついたビスフェノール A が誘導します。それで、こういうベンゼン環あるいはそれに類似したものがつなげると、PXR を関与して誘導する傾向にあるので、この剤が構造はちょっと違いますので、確約というかはっきりは言えませんが、感覚としては PXR がある程度かかわっても私はおかしくないと思っています。だから、この書きぶりからといいますか、ここの実験の内容からすると、決め撃ちのような実験で、これはちょっと無理があるのじゃないかというふうに判断しました。

○ 納屋座長

永田先生、どうもありがとうございます。CAR だけで説明するのは無理がある、その他の PXR の可能性も十分あるということをどこかに我々が追記するとすれば、ここの部分かあるいは食品健康影響評価のところかどちらかになろうかと思いますが、その点に関して……。

○ 永田専門委員

実はこれ読んでいて、何で CAR をあえて調べる必要があるのか。問題は、誘導されたかされていないかですね。代謝が上がったか上がってないだけで。だから、CAR が関与

して、毒性の話に結びつけようと思ったのかもしれないですけども、実際、酵素誘導の場合は、今まで議論あったように、誘導されたから毒性が出るか出ないかとか、そういうことはあったと思うのですね。核内レセプトの場合は、用量が比較的少ない場合は毒性とはあんまり結びつくのは少ないような印象なのですね。ところが、HR の場合は、これはレセプターが確実に毒性とかかわっていますので、それは言えると思うのですけれども。だから、何でここに CAR がわざわざ出てくるのか。私は CAR は要らないと思うのですよね。要するに、誘導がかかわったか、かかわってないかだけを明記すればいいのであって、これに毒性がどこにかかわるのであれば、それは必要かもしれないのですけれども、今の段階ではこれまで書く必要はないのじゃないかというふうに思いました。だから、そういう意味ではこのところを、私が書いているように、あえて強く CAR が何とかとか、そういうふうなあれはもう要らないのじゃないかというふうに思うのですけれども。

○ 西川専門委員

この試験をやった意味は、フェノバルビタールに類似しているかどうかを見る一つの試験であって、結論としてこれを評価にダイレクトに使っているわけじゃないのですよ。ですので、せっかくやった試験であるので、これは書いておいたほうがいいと思いますけれども。決してこれを強く主張しているわけじゃないですよ、CAR の関与の可能性が示唆されたということですから。それで評価書に残せばいいと思いますけれども。

○ 永田専門委員

それで、もう一つ、さっき CAR だけではないと言ったのは、フェノバルビタールの作用は、CAR もありますけれども、実は PXR も関与するのですよね。だから、このところを、CAR モジュレーターとして知られているフェノバルビタールの作用の様式に類似することを示すというのが、これは書き過ぎだと思うのですね。

○ 西川専門委員

ごもっともお話ですけども、メカニズムを解明するというわけではないのですよ。その一つ的一端を示しているわけであって、もしこれが必須であるとしたら、ほかの剤も全部、同様の剤は要求しなくてはいけなくなりますね。ですから、ちょっとそれは言い過ぎなところになるかもしれません。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。代謝の先生方から、ここについてはいつも厳しい御意見が出るのですけれども、先生もご存じだと思うのですが、なぜ CAR かということについては、いわゆる肝腫瘍に関するモード・オブ・アクションという、ホロサップルさんたちが 2005 年に出版されたフレームワークもありますし、そういうところから——これは比較的新しい試験だと思うのですが。それと海外においては、今回は肝腫瘍は増えていませんけれども、甲状腺への影響もありますし、メカニズムをスペシャルスタディとしてより評価の助けとするためにそれがつけられていることが多いので、ここに記載されているということであって、直接これをもって毒性のジャッジということではないと思います。

その点から今 CAR ということが、もちろん CAR を実際扱ってみると、PXR が同時に動くということはよくわかるのですが、結論として酵素誘導がある、それは直接毒性に結びつくものではないということについては、皆さんコンセンサスを得ていると思いますので、できればまたこれは今後、例えば代謝の先生方を中心として、こういう場合の表現について文言を練っていただければ、大変毒性の担当としてはありがたいと思いますし、この表現については今回は部会の表現を採用したほうが私はいいいと思います。私の結論はその点です。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。

西川先生が御説明いただきましたように、せっかく出てきたデータだから、それは尊重してそこに残したというだけの意味ですよという御説明でした。ですから、食品健康影響評価のところにはそこまで踏み込んだような記載はなされていないと思いますので、今回のケースではこれで御了承いただければと思いますが、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

はい、わかりました。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の記載ぶりの確認をしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

32 ページ、食品健康影響評価をお願いいたします。

概要については、私もう既に先ほど内容として御説明を差し上げた内容が記載されておりますが、1 点、11 行目のところで、植物体内運命試験のところに作物の種類が書いてございます。最近、この「ぶどう、レタス及びなたねを用いた」という部分、削除しておりますので、この点、削除をさせていただければと思っております。

投与による影響は、体重と肝臓、甲状腺に認められております。それから、繁殖試験においては繁殖能に対しての NOAEL が求められているということ、それからラットの発生毒性試験において内臓や骨格の変異が観察されていたということがございました。神経毒性、発がん性、遺伝毒性はなかったということでございます。

農産物中の暴露評価対象物質については、フェンピラザミン、親化合物のみというふうにしております。

各種の試験における無毒性量、最小毒性量については、表 34 にまとめさせていただきました。この中で、33 ページを御覧いただきたいのですが、真ん中あたりにあるラットの 2 世代繁殖試験の親動物の雄での無毒性量が設定できておりません。この点について 34 ページ 4 行目からで記載をさせていただきましたが、2 世代繁殖試験の親動物の雄では無毒性量が設定できなかったものの、最小毒性量で認められた毒性所見というの

は肝重量の増加でございました。33 ページの表、繁殖試験のすぐ真上を御覧いただきま
すと、併合試験ではより長期かつ低用量まで検討されておりまして、やはり肝重量の増加
というのが見られておりました。したがって、ラットの長期の試験においても同じ所
見が見られていて、無毒性量が得られていることから、こちらでラットの無毒性量はカバ
ーできるのではないかという判断をいただいたところでございます。

この今御覧いただきました併合試験における雄の NOAEL が一番低い無毒性量という
ことになりましたので、これ、12.7 mg/kg 体重/日というのを根拠といたしまして、安全
係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重/日というのを ADI としておまとめいただいたと
ころでございます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

上路先生にちょっとお尋ねしたいのですけれども、先ほど 11 行のところで植物の具体
的な名前を削除していただきました。そうしますと、12 行のところの表現なのですが、
「いずれの植物においても」という言葉も要らないような気がするのですが、ここも削除
してよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そのほかに何かございませんでしょうか。部会で御決定いただいた ADI をお認めい
ただけますでしょうか。

ありがとうございます。それでは、この剤に関しましての ADI は部会の決定どおりと
させていただきます、親委員会に御報告したいと思います。

この剤の審議はこれで終わりたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。あり
がとうございます。

それでは、次の議題ですね。(4) ですか。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 6-1 及び 6-2 をお願いいたします。

ホスメットという剤につきましては、2 月の幹事会で御審議をいただいた評価書評価の
剤でございました。3 月 8 日から 4 月 6 日まで国民の皆様方からの御意見・情報の募集を
させていただきましたところ、1 通御意見をちょうだいいたしましたので、その回答につ
いて御検討をいただければと思っております。資料 6-1 でございます。

ホスメットの評価書、ADI の求め方について海外と乖離があるように見受けられます
がということでございます。資料 6-2 の 44 ページを御覧いただくとよろしいかと思う
のですが、他国・他機関の評価結果と我が国の評価結果を並べておりますけれども、

JMPR と EU は 2 世代繁殖試験、それから豪州はラットの長期の試験、米国は併合試験で ADI あるいは cRfD を決めております。一方で我が国でございますが、イヌの 2 年間慢毒試験で無毒性量を決めたということから、ここが乖離があるということで、日本固有の事情があったのか、あるいは当該試験結果が海外の毒性試験よりも感度がよいものであったということなのではないかというお尋ねをいただきました。

回答 1 でございますが、農薬専門調査会は、提出された試験成績について、すべてその内容、得られた所見等から評価可能かどうか判断して評価に用いるかどうかを決定しています。各試験で得られた無毒性量または最小毒性量のうち最小値は、このイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験及びラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし——すみません、「体重/日」が 1 個抜けておりますが——、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI と設定しました。

なお、海外でイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験を ADI の設定根拠としなかったことについて、海外の評価書にも明確な理由というのは記載されておられませんので、なぜと問われたことに対しての明確な答えというのはできにくい状況でございます。

当初の原案では、イヌの 2 年の試験のみで ADI の設定根拠とさせていただいておったのですけれども、先ほどの評価書の 40 ページを御覧いただきますと、このラットの 2 世代繁殖試験の②番という試験でも、親動物の無毒性量が 1 というのがありましたので、これも食品健康影響評価に追記しましたということを書かせていただいたのですが、納屋先生と事前にお話をしていたところ、28 ページの 3 番という試験がこのラットの②番という試験なのですが、この試験はラットの系統も匹数もわからない試験なのに、これを ADI の設定根拠にするのは大丈夫なのという御指摘をいただきました。

したがって、ここで御議論をいただきまして、もしこういう詳細不明の試験でやっぱり ADI の根拠にするのは変なのじゃないかという御意見があれば、当初どおりイヌの 2 年間の試験のみを根拠にするということでもよろしいかと思います。申しわけございません。ちょっと煮詰まらない御提案になってしまって恐縮なのですが、御審議をいただければと思います。

それから、2 つ目でございますが、ADI そのものに対して異論はございませんが、畜産領域における可食において ADI とかなり接近しているデータも見受けられますので、乳を濃縮するチーズなどにおける残留量について問題が残ると。かかる案件は、この農薬だけじゃなくて、同じような農薬全般に言えるので、行政側での市場調査などを踏まえて、再度、食品衛生に反映していただければと感じましたということでございました。

ちょっと ADI の値と残留の値の関係性というものに関しては、私どもで御意見の内容がなかなか把握し切れないところがございますが、回答案でございますが、農薬専門調査会としては、ADI に基づく管理が適切に行われれば、安全性は担保されと考えておりまして、いただいた御意見はリスク管理に関するものと考えられることから、厚生労働省にお伝えしますという回答でまとめさせていただいております。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今、御説明いただいたとおりでございます。

まずは、「加えて、原案では」というところの部分、ラットの 2 世代繁殖試験を追加していただいております部分ですが、これは試験の詳細が不明であることから、これを積極的に入れる必要はないのではないかというふうに思っております。御判断を賜れればと思います。外してもよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

ということにさせていただいて、2 番、4 番に関しましてはいつものとおりでございますので、特に我々が関知することではないと思います。

なお、1 点ちょっと気になりましたので、これは事務局にお尋ねしたいところがございます。回答 1 のところの 4 行目ですか、「この結果、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小量が」という言葉がございますが、ここは「又、最小毒性量の」という言葉がどうしてもこれは必要なのでしょうか。この場合、やっぱり無毒性量だけではだめなのかなというのが……。デフォルトでもこの言葉が入っていて、もうこうしなきゃいけないのか、あるいはケース・バイ・ケースで最小毒性量という言葉は外していいのか、そういう単純な疑問なのですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今、表 17、38 ページ以降の表を見る限りにおいて、無毒性量ではなくて最小毒性量を記載して、食品安全委員会が一番右側のコラムで無毒性量でないものというのではないように見えるのですね。それで、恐らく——すみません、恐らくというか、既にもうパブコメを出しておいて何だと言われそうなのですけれども、36 ページの食品健康影響評価のところにも、「各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は」という記述があって、回答がここに引っ張られているものだと思います。もうここを取るべきなのか、パブリックコメントをかけている剤なので、そこのところを御判断いただければと思うのですが。すみません。

○ 納屋座長

事情はよくわかりました。1 つ前の剤では、2 世代繁殖試験で無毒性量が求まらなかったというふうなことがあって、ああいう場合には最小毒性量というふうな言葉が出てくるのですね。それが 1 つ前にあったものですから、それを念頭に置いてこの評価書を見ておりましたところ、どうも全部の試験で無毒性量はとれていたよねと思ったのでお尋ねした次第ですが、もう既に食品健康影響評価でそういう文言が使われていて、それをもとに回答をしていただくということでございますので、私の先ほどの発言は無視していただいて結構です。

ほかの方で御意見がないようでしたら、この剤に関するパブコメ対応案は以上とさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それから、次をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先ほどの剤もそうなのですが、ここからは第 2 版以上、重版物に関しまして幹事会で御審議をお願いするものでございます。納屋先生が時計を気にされておりますので、迅速に進めさせていただければと思います。

まずは、資料 7 でございますが、農薬プロスルホカルブでございます。

2 ページ、目次をごらんいただければと思うのですが、今回追加されたデータにつきましては、2 ページ、目次にグレー書きをしているところでございますが、魚介類に関しての諮問がございましたので、最大推定残留値が出てきていることと、それから原体混在物に関しまして急性毒性試験と遺伝毒性の試験の追加がございました。また、14 の 5 として、29 行目のラット脳由来及びヒト組換えアセチルコリンエステラーゼを用いた *in vitro* での活性測定試験というのが追加でなされました。

経緯でございますけれども、1 版は 2010 年に既に答申を返しておるものでございますが、同年にえんどう豆とそら豆に対してのインポートトレランス設定の要請、それから昨年の 3 月に適用拡大と魚介類の基準値設定依頼が来まして、本日幹事会での御審議をお願いするものでございます。

要約以降のところに関してグレー書きをしているところがございますが、現在の記載ぶりに従って記載整備をさせていただいたものでございまして、内容を変えるものではございません。

それから、評価対象農薬は、7 ページにございますように 6 番の構造式、チオカーバメート系の除草剤でございます。

安全性に関する試験の概要については 8 ページ以降にまとめられておりますけれども、ここもグレーがかかっているところは基本的にエディトリアルな修正と最近の記載ぶりに合わせたものでございます。

大きく追記をさせていただいたのは 18 ページでございまして、適用拡大等がございましたので、作物残留試験の結果を追記させていただきました。また、魚介類における最大推定残留値が提出されました。最大推定残留値は 0.088 mg/kg ということでございました。今回、推定摂取量の計算をしております。

それから、毒性の関係で追加になっておりますのは、21 ページ、表 18 にございますが、原体混在物に関する急性経口毒性試験の結果でございます。毒性は弱く、症状もなしということでした。

それから、22 ページでございますが、ここは今のところ何もグレーはかかっていないかと思うのですが、西川先生から先ほどコメントをちょうだいいたしまして、表 20 の中で 800 ppm のところに α 2u-グロブリン腎症というのが出てきているのだけれども、これをこの表の中に残しておく必要があるのだろうかという御指摘がございました。後ほど御

判断をいただければと思います。

それから、追加された試験としましては、28 ページまで飛びまして、遺伝毒性試験でございます。原体におけるマウスリンフォーマの TK 試験と、それからヒトの HeLaS3 細胞由来の UDS 試験が追加されております。原体に関する追加された試験はいずれも結果は陰性でございました。また、原体混在物、先ほど急性毒性の試験がなされたものと同じ原体混在物でございますが、こちらの Ames 試験と染色体異常試験が実施されておりまして、結果はすべて陰性ということでございました。

それから、追加提出されておりますのは、30 ページ 35 行目からで、ラットの脳由来及びヒト組換えアセチルコリンエステラーゼを用いた *in vitro* 活性測定試験というのが提出されました。結論的なことは 31 ページ 10 行目にありますが、プロスルホカルブはラット脳由来の AChE 活性阻害作用は有さないが、ヒト組換え AChE 活性への阻害作用を有することが認められた。ラット脳由来及びヒト組換え AChE 活性阻害作用の IC₅₀ 値はともに 0.1mM 未満であったということでございました。

いずれにしても、追加されたデータから ADI に影響するようなものはないと考えておりまして、ADI は前回の御審議でお決めいただいておりますラットの併合試験の無毒性量 1.9 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日ということで、そのまま変わらずということを御提案させていただきます。

なお、食品健康影響評価に関しましても幾つかグレーがかかっておりますが、こちらもエディトリアルな記載整備、それから最近の記載のやり方に合わせた追記等をさせていただいたまででございます。

本剤についての御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

追加されたデータの確認をさせてください。魚介類に関するデータが追加されております。まず、ここですが、このの部分に関しまして、18 ページ、上路先生、これのままでよろしいですか。

○ 上路専門委員

これは常套句ですから。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

原体混合物の急性毒性試験が追加されて、2,000 mg で死亡がなかった、症状もなかったということですが、これはこのままでよろしゅうございますよね。特にコメントはなからうかと思います。

22 ページの表 20 につきましては、先ほど御説明がありましたとおり、α2u-グロブリン腎症を外したほうが良いという御提案をいただいておりますので、この御判断を賜ればと思いますが、西川先生の御提案どおりでよろしゅうございますでしょうか。いかがで

しょうか。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。ここはハザード評価なので、一たんここには記載をしておいて、これが例えば ADI 等にかかわるときは記載するというのはいかがでしょうか。そうでありませんと、例えばこれが、ラットは雄で腎臓の重量が 2 年でもやはり若干上がったりしているのが、ひょっとしたらこの $\alpha 2u$ がかわっているのかかわっていないのかというのわからない部分がありますので、まずハザード評価としてはこのようにきっちり書いておけば、これをリスク評価に使うことはないということで、一応書いておいたほうがよろしいのではないかと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

うちの部会では、これは雄ラット特有の変化であるので最初から毒性所見には入れておりませんので、そういう意味からこれは削除すべきだと。抄録を見ても、明らかに $\alpha 2u$ -グロブリン腎症であることが確認されていますね、組織学的に。

○ 吉田専門委員

それはそれでよいのですが、ヒトにとっては毒性ではなくても、ラットの雄にとっては……。というのは、実を言うと繁殖試験で腎臓に変化が認められていますね。では、これは $\alpha 2u$ ではないという御判断でしょうか。

○ 西川専門委員

確認されていないものは書くしかないでしょう。

○ 吉田専門委員

すみません。この繁殖試験の所見は全く $\alpha 2u$ とは異なる病理所見なので……。

○ 西川専門委員

雌にも腎臓の変化があるので、 $\alpha 2u$ だけではないとは思いますが、 $\alpha 2u$ -グロブリンが確認された病変については書く必要はないというふうに思います。

○ 吉田専門委員

実を申しますと、第二でも同じ結果があったのですが、第二は $\alpha 2u$ であるということに記載して、最後の表のところには一応その試験における LOAEL と NOAEL を書いて、さらに $\alpha 2u$ を引いた場合の NOAEL と LOAEL を記載していただいたことがつい最近にあったのですけれども。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

ひっそりと手を挙げておまして、すみません。今、吉田先生、御指摘をいただいたように、最近よくある処理としては、表中には外しておいて、 $\alpha 2u$ が認められたのだけでも、これはヒトには関係ないということを本文の中に記載をしていただいているケースが多いです。具体例を申し上げますと、先日答申を返しましたフルチアニルという剤なの

ですけれども、こちらでも、「免疫染色の結果」という言葉が修飾語についておりますが、「この病変は $\alpha 2u$ -グロブリン沈着に起因することが確認された。 $\alpha 2u$ -グロブリンはヒトでは産生されないため、 $\alpha 2u$ -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられている」というようなことが記載されておりますので、これに類似した表現を評価書の本文中に、ですので、これですと、プロスルホカルブの場合ですと、恐らく 22 ページ 13 行目の後ぐらいになろうかと思いますが、同様の表現を記載して、表中からは外すというのがそのハザードとリスクの評価の考え方からいくといいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

とてもいい解決策を御提案いただいたと思います。吉田先生と西川先生に御同意いただけるのであれば、今、堀部さんがおっしゃったように、文中に記載して、それはラット特有の変化であるという説明書きをつけるという形で済ませたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように修文をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

慢性毒性試験と生殖発生毒性試験についてはよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

遺伝毒性試験が追加されているということでございます。先に林先生にコメントをいただいたほうがよさそうですね。

○ 林専門参考人

追加された部分のデータが欠落しているので、ちょっとコメントをすることができないのですけれども、いずれにしてもこの最終的な評価が変わるものではないというふうに考えます。

○ 納屋座長

本間先生、お願いします。

○ 本間専門委員

特にはないです。

○ 納屋座長

最後ですね、30 ページ以降に *in vitro* のアセチルコリンエステラーゼの活性を測定したというデータが追加されておりますが、ここの部分に関しましては何かコメントございますでしょうか。

○ 赤池専門委員

質問なのですけれども、31 ページのこの結果の部分で、薬物の後にという言葉が入っているのですけれども、これはどういう意味で入っているのでしょうか。すべてに、フィ

ソスチグミン区、DMSO 区というふうに区が入っているのですが、これは意味があって入っているのかミスタイプなのか。ちょっと今気がついたので、申しわけないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

単なる投与群という意味を区という言葉で代替しております。何かいい代替案あるいは取ってもいいよという御提案あれば、それに従います。

○ 納屋座長

区はなくてもわかりますよね。むしろあるほうが奇異に感じられる方のほうが多いのではないのでしょうか。農薬抄録をつくるときには区ということをよくお使いになるようですね。最近はまだ余り使ってないのじゃないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今回の抄録は、陽性対照群として、フィソスチグミン溶媒対照群として DMSO により処理されたというような書き方になっていて、それをこちらでエディトリアルに区という言葉を使ってしまいましたので。すみません、陽性対照群としてフィソスチグミン、溶媒対照群として DMSO により同様に処理されたとか、何か文意が通るようにして、区という言葉を使わずとも文意が通るように修文をさせていただければと思います。混乱させて申しわけありません。

○ 赤池専門委員

あともう一点、これも、すみません、事前に気がつかなければ。今気がついたのですけれども、これ、フィソスチグミンで、フィソではなくて、ソに点々を入れるのが多分正式な名称だと思います。フィソスチグミンですね。すべて、ですから区を投与群という言い方で書かれると……。

○ 堀部課長補佐

これは *in vitro* の試験なので投与群がないのです。

○ 赤池専門委員

ああ、投与ではないのですね。

○ 堀部課長補佐

処理区という言葉なのかもしれません、*in vitro* なので。

○ 赤池専門委員

フィソスチグミン処理群ですかね。

○ 堀部課長補佐

処理区とか。

○ 赤池専門委員

いや、群でもいいと思う。

○ 堀部課長補佐

処理群ですか。

○ 赤池専門委員

ええ。

○ 堀部課長補佐

でも、群れでしょうか。そこをちょっと私もわからないので、*in vitro* の群れは何となくちょっと素人には違和感があるのですが。

○ 赤池専門委員

よろしいでしょうか。私ども薬理では、*in vitro* でもグループという意味で群という言葉はよく使いますけれども、処置群という言葉はよく使いますね、*in vitro* では。ですから、フィズスチグミン処置群、それから DMSO 処置群という用語は、これは薬理学的に研究では用います。

○ 納屋座長

赤池先生の御提案どおり修正いたしましょう。

それから、12 行の最後のところ、不等号をやめましょうね。未満というふうに日本語で書きましょう。ほかのところでも未満という言葉が食品健康影響評価のところで言葉を使っておりますので、できるだけ不等号はやめるようにいたしましょう。

ここまでのところ、ほかにございませんでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません。私、未満と説明しましたが、不等号の向きが逆なので、より大きいです。以上でもなく、より大きいです。イコールついていないと、以上ではなくて、より大きいと書かなければならないので、不等号のままにしたのではないかと思うのですが、どうでしょうか。超えるという字を入れて「0.1mM 超であった」であれば、日本語になりますかと隣から言われました。

○ 納屋座長

「超」でよろしいですか。いずれにしても、日本語にしてください。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 納屋座長

それでは、食品健康影響評価の確認をいたします。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先ほど読んでしまいましたので、先生、数字をお願いします。

○ 納屋座長

いいですか。ここにある修文どおりでよろしいでしょうか。御異存なければ、この形で決定させていただいて。これは、だから親委員会に御報告するだけでよろしゅうございませぬ。

ということで、次の作業を進めさせていただきます。どうもありがとうございます。

それでは、次の議題に入りたいと思います。お願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 8 でございます。こちらも重版物に関して幹事会で御審議いただく剂でございます。剤はミルベメクチンでございます。

すみません。目次御覧いただければと思います。まず、追加提出された試験について御確認をいただければと思います。動物体内運命試験でヤギの試験、それから植物体内運命試験のオレンジとりんごの試験が追加になっております。また、遺伝毒性試験につきまして、いろいろな代謝物に関しての遺伝毒性試験が追加になっております。

審議の経緯でございますけれども、こちらも 2009 年に食品安全委員会から答申を返しておりますが、2011 年にホップとアボカドに対するインポートトレランス申請、また同年に農薬登録の適用拡大に基づく基準値設定依頼がございました。それを受けまして本日の幹事会で御審議をいただくものでございます。

8 ページに要約がございますが、こちらも先ほどと同じように、今回追加されたデータに関する追記と、それから最近、臓器の毒性所見に関して、主要な毒性の所見を書くということで追記をさせていただいたところでございます。

9 ページにまいりまして、評価対象農薬の概要でございます。

10 ページの 9 行目に構造式がございますが、ミルベメクチンについては M.A₃ と M.A₄ の混合物ということで、構造式の一番右の隅っこの環についている R というところ、残基ですけれども、これがメチル基かエチル基かということによって、M.A₃、M.A₄ の 2 つのタイプがございます。それで、名前等に関しまして、IUPAC、CAS とともにかなり長い名前になっておりますけれども、このような名称を持つ 2 つのものの混合物でございます。マクロライド骨格を有する殺虫剤です。

追加された試験について御説明を申し上げます。追記としては 17 ページの表 8 に薬物動態学的パラメータがございます。これを追記させていただきました。

また、21 ページからヤギの試験が追加をされております。残留放射能濃度については胆汁で高いということで、また臓器でございますが、血中よりも高いのは肝臓と脂肪、腎臓、筋肉でございました。主要代謝物としては M.A₄ の⑤、⑥、②でございました。乳汁中には投与開始 5 日後で 0.21% TAR、尿中には 3.73% TAR、糞中へ 73.4% TAR ということで、尿・糞でいきますと、糞中にたくさん出るということは、ラットの試験等とも一致する結果であったというふうに見受けられました。

それから、次の追加の試験ですが、23 ページ 31 行目からオレンジにおける植物体内運命試験がございます。こちらでも代謝物の分析等がなされておりますが、10% TAR を超えるような代謝物は認められておりません。

24 ページ 6 行目からはりんごの植物体内運命試験でございます。こちらでも代謝物の解析が行われておりますが、10% TAR を超えるような代謝物は認められなかったという結果でございました。

少し飛びまして、適用拡大等がございましたので、作残試験の追加がございました。ま

た、インポートトレランス申請がございましたので、海外での作残試験の結果も追記させていただいております。

それから、今回の適用拡大に基づきまして、推定摂取量を再計算させていただきました。

それから、毒性試験の関係で追加をされたのは、42 ページ以降で遺伝毒性試験でございます。M.A₃の⑩、M.A₄の⑩というものについての Ames 試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験が追加をされておりました。幾つかのところで細胞毒性が出て統計解析から除外されたような試験系もあるようでございますけれども、結果はすべて陰性ということでございます。

剤としては以上でございます、45 ページの 25 行目に永田先生からのコメントとして記載させていただいておりますが、この剤、マクロライド骨格を有する剤ですが、酵素誘導を起こさないのでしょうかという御質問をいただきました。出された試験の中にはその辺の試験というのがないので、何ともお答えしづらいところではございますけれども、直接のお答えにならないのはわかった上で、もしかして御参考になるとすればということで調べたのが、マクロライドの骨格を有する農薬ということで既に食品安全委員会で評価されているほかの剤としては、アバメクチンとかスピノサド、レピメクチンというようなものがございますけれども、これらの剤においても酵素誘導に関する試験というのはなされていなくて、酵素誘導を起こすというような情報は特には見つけられなかった、事務局では確認できていないということでございます。

先生、ここでとめますか、先に進みますか。食品健康影響評価まで御説明してよいのでであれば。

続けさせていただきます。46 ページから食品健康影響評価でございますが、今回の資料提出の経緯とそれから最近の評価書の書き方に合わせた記載ぶりの修正を行っております。それから、毒性に関しても所見の追記を行いました。また、表 41 のほうには投与量が抜けておりましたので、投与量の追記をさせていただきました。

それから、結論にまいります前に、50 ページの化学式のところなのですが、実は、例えば 50 ページの下の方から⑥というのがありまして、⑥が⑥、⑥と 51 ページまで 5 つにわたって⑥というのがございます。これ、1 つのコラムの上段と下段は、これは M₃ の構造、下の段は M₄ の構造なのですが、この⑥が 5 つもあるというのは、これらのすべての構造式を有する代謝物の混合物なのですが、同じ類縁体を見せるように書こうと思うと、この⑥というのを一々書いていかないと逆にわからなくなるということで、あえて記載していたのですが、ちょっとわかりにくいということがございましたので、53 ページの 2 行目に注として、⑥、⑦については、これら全部の混在物のそれぞれを記載していますということで、⑥番を幾つも打って事務局が間違えたのではないということを明確にさせていただきたいと思っております。

提出された試験からは、ADI に影響を及ぼすものはないというふうに考えられましたので、ADI につきましては、初版のときに御決定をいただいておりますもの、すなわち

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということ、そのままの結論で御提案をさせていただきます。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

追加されたデータの確認をさせてください。動物体内運命試験としてヤギ、これは動物体内と言っていいのかどうかわかりませんが、ヤギがございしますが、永田先生、いかがでしょうか、何か問題ありませんでしょうか。

○ 永田専門委員

聞いていませんでした。

○ 納屋座長

そうなんです。実は、イヌでもラットでもない。ヤギだから、わざわざ永田先生に振っちゃうのもどうかとは思いつつ、振ってしまったのです。

○ 永田専門委員

ほかのところでもヤギって使われて、私は何も違和感を感じなかったのですけれども。

○ 納屋座長

申請のためにも必ずしも必要なデータではなくて——日本ではということね。海外では必要とされていますが、日本では必ずしも必要としていないので、あたりなかつたりすることがあってということがあって、あったからここに追加していただいただけだろうと思うのですが。そうですね。

○ 堀部課長補佐

今は日本では求められていないのですが、海外ではもう必須になっている試験なので、出てきたものと思われます。今はと言っているのは、将来的には日本でも必須になるというふうに聞いておりますので。特段の理由がない限り必須になるというふうに聞いておりますが、今はまだ必須ではございません。

○ 納屋座長

そういう状況のデータでございますが、問題なければ、また次の植物代謝のほうに進みます。上路先生、何かコメントございますでしょうか。

○ 上路専門委員

いえ、特段ございません。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。

あとは、遺伝毒性試験が追加されておりますので、本間先生と林先生にコメントをお願いいたします。

○ 本間専門委員

内容から察するに、特に大きな問題はないと思います。

○ 林専門参考人

同じです。

○ 納屋座長

ここまでの部分では特に問題がないということで、食品健康影響評価の確認をさせていただきます。最近の記載ぶりに合わせた形に修文していただいているということ、それから、松本先生から修文していただいた部分が変わっておりますので、ここは松本先生、コメントがありましたらお願いいたします。

○ 松本専門委員

健康影響のまとめということですので、もとは造血亢進と書かれていたのですが、そういう生体反応のことを書くよりも、この剤では貧血がまずありますし、もう一つ、非常に特徴的なのは赤血球の大きさが 20%以上小さくなるのですね。ですから、非常にそこが特徴なので、低色素性を入れてもいいのですが、小球性貧血としたほうがわかりやすいと思って、こうしました。

○ 納屋座長

松本先生、どうもありがとうございました。

それでは、ADI の変更はないということでございますので、ここの確認をいたしますが、お認めいただけますでしょうか。

それでは、ADI の変更はないということを幹事会の結論といたしまして、親委員会に報告していただきますようお願いいたします。

これでこの剤の審議が終わって、次の議事 6 でよろしいですか。では、議事 6 に入ります。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 9 でございます。3 月までの幹事会の体制の中では、評価をお願いする部会の振り分けにつきましては、あらかじめ幹事会メンバーの皆様方の中でメールで会合を開いていただきまして、結果のみを事務局がこの幹事会の場で御報告するという形をとっております。新しい体制になりましたが、先生方に御異論がなければ、今後もそのシステムを踏襲したいと思っております。

ですが、今回は、本日幹事会メンバーが指名されたばかりでございまして、私、どの先生にこの剤をこの部会でお願いしてよろしいですかとお伺いしてよいのかということについて、全くわからないまま本日の幹事会に来ておりますので、本日のみ、従前やっておりますように、資料 9 の論点整理ペーパーを用いて剤の概要を御説明した上で、お願いしたいと思っている座長、先生が御承諾いただけるかどうかについて 1 剤ずつ確認をさせていただければと思っております。ちょっと手間で恐縮です。

資料 9 の 1 ページでございます。1 剤目はアクリナトリンという合成ピレスロイド系の農薬でございます。殺虫剤です。りんごに対する適用拡大申請が来ておりまして、今回、

初回の評価でございます。

気づきの点でございますが、毒性影響につきましては、体重の増加抑制ですとか摂餌量の低下、それから皮膚の表皮過形成などございました。

それから、ラットの併合試験において卵巣の顆粒膜-莢膜細胞腫というのが認められておりますけれども、遺伝毒性に関しては、生体において問題となる遺伝毒性はない。*in vitro* の試験では代謝活性化系の存在下で染色体異常で陽性というのがございますけれども、*in vivo* の染色体異常、それから小核試験が陰性ということが見受けられますので、今のところ生体にとって問題となる遺伝毒性がないことから、癌が認められても閾値を設定することは可能であろうというふうに見ております。

それから、繁殖能、催奇形性に対する影響は認められておりません。

全体、御説明をしてから各部会の先生方のお返事をいただければと思いますが、本剤については評価第三部会での評価をお願いしたいというふうに事務局としては御提案いたします。

4 ページにまいりまして、イソキサベンという剤でございます。こちらはイソキサゾール環とアミド構造を持つ除草剤でございます。

試験成績の概要についてはこちらにもペーパーにまとめておりますけれども、インポートトレランス申請に基づく評価でございます。毒性試験として主な毒性は、肝臓の重量増加とかそれからマウスでは肝細胞の過形成が認められます。また、ラットの腎臓で進行性糸球体腎症等が認められております。p-ニトロソアニソール-o-デメチラーゼが有意に増加し、肝薬物代謝酵素の誘導が認められております。神経毒性は認められておりません。

それから、繁殖試験において、3 世代ですけれども、F₂ の産児数の減少ですとか F₂ の児動物、それから F₂ の 3 産目の胎児、F₃ の 1 産目の胎児で小眼球症、水尿細管症等が認められております。催奇形性はないということでございました。

それから、併合試験においてマウスの雌雄で肝細胞の過形成、肝細胞腺腫、それから雌では肝細胞腺腫及び癌の合計というのが増加をしております。

それから、遺伝毒性試験におきましては、小核試験でやや陽性の結果のあるものがあるということでございました。これにつきましては、癌とそれから繁殖能に対する影響等が出そうな感じではございますが、事務局としては評価第二部会での御審議を御提案しております。

それから、5 ページにいきまして、テフルベンズロンというベンゾイルフェニルウレア系の殺虫剤でございます。こちらは適用拡大に伴う申請でございます。気づきの点としては、毒性試験において所見は肝臓の肝細胞肥大、肝細胞壊死等に認められております。また、マウスでは肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められておりますけれども、これも肝薬物代謝酵素誘導を介したものであるというふうに考えられております。繁殖能に対する影響や催奇形性、遺伝毒性は認められなかったということで、こちらは評価第一部会での御審議をお願いできればと考えております。

今回、3 剤で、先ほど農薬専門調査会の最初のところでは、第四部会も含めて 4 つとも 5 月中に部会をやりますと私申し上げて、じゃあ第四部会は何をやるのということになるのですが、実は、3 月までの段階で第四部会にはまだ残っている剤、イソピラザムという剤が 1 剤残っておりまして、5 月は第四部会ではイソピラザムという剤を御審議いただく必要があったものですから、第四部会を外した 3 部会に振り分けをお願いしたいということで事務局提案を考えさせていただきました。

先生方からの御意見、御承諾賜れるかどうか御意見賜ればと思います。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

ただいま堀部さんから御説明がありましたとおりでございまして、アクリナトリンにつきましては第三部会、それからイソキサベン第二部会、それからテフルベンズロンは第一部会をお願いしたいという御提案でございしますが、いかがでしょうか。それぞれの部会の先生方、御検討賜ればと思いますが。

まずは三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

はい、承知しました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。どうぞよろしくお願いいたします。

次はイソキサベン、第二部会を御希望ということでございます。よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

1 点お伺いしたいのですが、遺伝毒性についてややこしそうなところで、本間先生や根岸先生にはまたお手間をかけるのですが、この場合は抄録以上のデータはないのですか。そこだけちょっとあらかじめ伺っておいたほうがよいかなと思ひまして。

○ 堀部課長補佐

確認をしてすぐお答えいたします。

○ 吉田専門委員

そうですね。よろしくお願いいたします。もし可能であれば、報告書まで戻れると、先生方の……。お引き受けいたします。

○ 納屋座長

とりあえず、まだ保留ということですが、もう一つのテフルベンズロンに関しましては第一部会を御希望でございます。上路先生、よろしゅうございますでしょうか。

○ 上路専門委員

はい、了解いたします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。どうぞよろしくお願いいたします。

今、吉田先生、とても大事なことを御提案いただきました。抄録だけではなくて原資料に当たれるようなことがあるのであれば、それもあらかじめ御準備いただけると審議が非常に円滑に進むということですので、そういう場合にはぜひとも積極的に活用したいと考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今、このペーパーを見ると、ポジティブリストの制度の申請がないということから、通例ですと報告書がついている可能性が高いと思います。もう諮問に係る資料はこちらに来ておりますので、今ちょっと事務局内で確認をさせておりますので、この会議中にお答えできると思いますので、ちょっとだけお時間ください。

先生、先に、時間的なこともございますので、次の議題に移らせていただいてもいいですか。

○ 納屋座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それでは、ちょっと別な議題にはなるのですが、資料 10 から 12 までについてまとめたほうが、多分、先生方にも議論に資すると思いますので、御説明を差し上げます。

資料 10 につきましては、実は一昨年なのですが、農薬専門調査会の幹事会と評価部会の運営等についてということで、役割分担ですとか審議のやり方とか、そういうものについてまとめようということですとずっと御審議をいただいていたものでございます。ちょっと私どもの不手際で、これが完成版にならないままに少し時間がたってしまいまして、前回幹事会のときに林先生からいろんな書類をつくったのじゃないかというようなおしかりを受けました。当時御議論いただいていたものに、それから 1 年程度たっておりますので、その間に得られた、例えばいろいろと幹事会などで御判断いただいた財産ですとか、それから 1 年間の進捗というようなものもあろうかと思いましたので、その部分について書き加えて、今回資料として出させていただいたものでございます。

ざっと御確認をいただきますと、幹事会については、開催頻度は 1 月 1 回を原則とし、幹事会の役割としては、先ほどのような振り分け、それから評価部会から上がってくるものの審議結果の確認、これについては評価部会の結論を最大限尊重しつつということが当初からのモットーとしてやっていたということだと思います。それから、パブコメの回答の審議。重版剤に関しての調査審議。それから評価書評価。

それから、横断的な事項の検討ということで、2 ページにまいりますけれども、ここが少し今の進捗状況に合わせて書き加えたり削除をさせていただいたものでございます。急性参照用量に関しましては、おととしの段階では勉強会をやるという記載になっておりましたが、ガイドラインという一歩先に進めたようなとりあえず提案をさせていただきました。

暴露評価対象物質に関しても、同じように勉強会というなのがございますけれども

も、中間的な取りまとめを既に御報告いただいておりますので、本年は基準の策定という、最終的成案化を目指して作業を進めていただくということになろうかと思います。

それから、残留農薬に関する食品健康影響評価の指針に関しましては、これからまた積極的に取り組ませていただきたいと思っております。

4 番目でございますが、昨年度の幹事会の中で臓器重量の変化に関してきちんと専門調査会で検討したほうがいいのではないかと御提案がありましたので、少し踏み出した形での御提案を差し上げられればと思っております。

また、エキスパートジャッジに関しても、いろいろな考え方の整理という、先ほども幾つかワーキンググループ立ち上げたらどうだというような御提案もございましたので、その点も含めて考えられればなというふうに思っております。

それから、評価部会でございますが、こちら原則として1月1回、1回に1剤というのを原則として進めていただくと。ただし、コメント返しの場合には1回1剤じゃない可能性もありますよということでございます。

それから、調査審議すべき内容としては、初めて調査審議を行う農薬のうちで、きちんと少なくとも抄録があるような剤について部会で審議をするということでございます。できる限り文言は最終化していただくとともに、結論が得られなかったことに関しては、論点をきちんとまとめた上で幹事会に報告をして、幹事会での判断を仰ぐということが役割分担となっております。

また、各評価部会の役割分担につきまして、3 ページでございます。一般の剤につきましては、そのときの剤の審議状況に応じて振り分けを御提案させていただいておりますが、例えば神経毒性のある剤が出てきた場合には第一部会に主に、それから発がん性のある剤については第二部会、生殖発生毒性の疑いがあるものについては第三部会、遺伝毒性に関しては第四部会というのも1つ各部会の色としてはあるのですが、第四部会の遺伝毒性の疑いのあるような農薬というのはなかなか出てきませんので、先般、西川先生とお話をしていたら、その他部会でいいのではないかとと言われてしまったのですが、いや、そうではないのでというようなことを西川先生とはお話をしたところでございます。

それから、専門調査会の公開についてでございますが、冒頭、服務資料のところでも御説明しましたが、原則は公開なのですが、例えば企業作成の資料を用いて審議するような場合ですとか、それから評価書を提供した相手政府の要請によって非公開とすべきというようなことがございます場合には、非公開として審議をさせていただくということでございます。したがって、一般論としては、評価部会というのは企業が作成した資料を用いてやる場合でございますので、比較的非公開でやる場合が多いかなというふうに考えております。

それから、資料の公開につきましてですが、農薬抄録等につきましては、幹事会での審議終了後にはマスキングされた閲覧用資料というのが事務局内で閲覧できるようにということになっております。

それから、標準処理期間内に評価を終える。データベースについては、これは一昨年の体制発足時からずっと先生方から御意見いただいているところでございますけれども、剂ごとの論点ですとか安全係数の考え方ですとか重要な発言については、きちっとまとめて、部会等でもきちんと使えるようにしておいてくださいねということで、うちの係長が一生懸命頑張って今データベース化をしておりますので、部会の際にも持ち込んで、できるだけ先生方の審議のときに御参考としてお示しできるように努力してまいります。

それから、まだ旧体制のときの 5 部会体制のときのコメントを出したままとまっている剂というのがゼロではございませんが、これらはもとの先生方が多くいらっしゃるところで審議をするということになっておりますが、今回も少し部会の再編等ございましたので、そこは私どものほうでも臨機応変に御相談をしながら進めてまいりたいと思っております。

それから、先ほどの吉田先生の御発言とも絡みますが、評価の基礎となる資料としては、ここは農薬抄録も参考にするけれども、できれば試験成績をちゃんと見るんだよということを実原則にするのだということを書いております。

それから、資料 11 でございますが、こちらが林先生から御指摘いただきました評価書評価に対する考え方でございます。それで、幹事会で特に評価書評価をしていただいておりますけれども、こちらのほうの考え方について平成 22 年 11 月のときに幹事会で議論をしておりますけれども、そのままこちらも案が残った状態になっておりました。基本的な考え方としては、評価書評価というのはデータが少なく制約があるので、基本的にはできるだけ幹事会でやりましょうということになっております。

評価書評価について、情報がどれくらい得られるかということによって、詳細に評価をするのか、あるいは海外の評価結果を受け入れられるかどうかという判断をするのかということ、恐らくケース・バイ・ケースで判断をしていかなければいけないだろうということ、それから、試験としては必要な成績は国内の剤と同じように一通りのパッケージは必要ですよということ、それから、評価ができるかどうかについて判断をして、信頼性があるものについてのみ評価対象とするのだということでございます。

裏面にまいりまして、試験の種類がそろわない場合には、参照する評価書のような用いる資料全体から評価書の評価が可能かどうかということを経合的に判断するという事になっております。例えば、遺伝毒性のデータに関して、*in vitro* のみであって *in vivo* のデータが見当たらない場合であって、例えば発がん性に問題がないような場合とか、これはケース・バイ・ケースでの判断になってこようかと思ひます。

一方、試験を評価可能あるいは不可能としたような根拠というのでも可能な限り明記をするということ、それから、海外の判断と異なる場合には、その点についてもきちんと根拠を評価書内に明記をするということでございます。

それから、審議の準備については、きちんと審議資料の作成はこういうふうにするのですよということを経合していただいております。

後で全体の取り扱いを御説明しますので、それと絡んで資料 12 をごらんください。

平成 24 年 3 月 7 日の第 15 回評価第一部会から幹事会に上げてくださいということで報告をされた案件について御報告を申し上げます。これは、いつもだと幹事会で検討を求めるというふうになっておるのですが、これは報告ということにさせていただきました。というのは、タイトルにもございますように、共通認識の確認ですよということなので、何か決めてくださいということではなくて、こういうふうにするのですねということを確認してくださいということでございます。

実は、部会の際に専門委員から非常に貴重なコメントをたくさんちょうだいしたのですが、その中に、例えば農薬の抄録が間違っているのをここを直してくださいというようなコメントですとか、それから毒性試験における所見に関して、一つ一つメカニズムの解明というようなこと、それから代謝経路の詳細な部分、隠れている部分について詳細な解明をしてくださいというような御意見がございました。

これに対しまして部会として審議の基本的な考え方は、まずはエキスパートがジャッジするのですよと。すべて申請者に返すということではなく、エキスパートがジャッジできるところは、きちんと専門委員が専門家として判断を行うのだということ、それから、農薬専門調査会というのは何も農薬抄録の修正を行うための会合ではないので、仮に農薬抄録の修正の記載ぶりが間違っていたとしても、エキスパートがきちんと正しいと判断できて評価書に書けることは、あえてすべて修正を求めるまでもなく、きちんと評価書のほうに反映することもあり得るのだよということを基本的な考え方として持っているのですよということでございます。

その日の評価部会におきましては、こういう共通認識を持ちましょうねということをおあらかじめ座長、副座長から部会の先生方に御説明をいただいた上、いただいたコメントにつきまして、それぞれエキスパートジャッジできるところと申請者にやはり見解を求めるべきところというのを区別していただいて、申請者に見解を求めるところというのを精査していただいたということがございました。既に各部会ではこのような取り扱いで御審議をいただいているものと思いますので、各部会の共通認識としてこれを確認していただければという御提案があったというものでございます。

この内容なのですけれども、先ほど御説明した資料 10 の中に少し絡んでくる基本的な考え方としてあるのかなと思いました。本日、時間の制約もございますし、初めて先生方にはこの紙、改めて御覧いただいたのは初めてということもございます。次回の幹事会の際の前に改めて先生方にこのペーパーをお送りし、御意見等あるいは修文、ここは違うのじゃないのということも含めて御意見等を賜った上、6 月幹事会で御審議をいただいて、今度こそ案とれに向けた議論をしていただければということで、お願いをできればと思っています。したがって、今日はもう御議論をいただくというよりは、こういうふうなものを事務局、発掘しましたので、内容について今後御意見をいただければということのみ御提案をさせていただきます。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。御提案のとおりに進めたいと思います。6 月には最終化をしたいと思っております。御意見ありましたら、それまでに事務局に御連絡いただいて、できるだけ速やかに 6 月に最終化できるような形に進めたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

じゃ、その次のお話がありましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

その他でございます。まず、資料 13、資料 14 の関係でございますが、農薬の審議状況についてということで資料 13 に、前回も発足当時の幹事会等でこういうふうな御説明を差し上げておりましたので、数字のみ並べさせていただきました。農薬の件数に関しましてはかなり多くのものが残っております。先生方にはいろいろと御協力いただくことも多いのですけれども、どうぞよろしくお願いいたします。

また、資料 14 につきましては、前回幹事会以降に、1 番はリスク管理機関からの意見聴取をされたもの、それから 2 番はパブリックコメントを行ったもの、ホスメットにつきましては今回幹事会でパブリックコメントの回答を御審議いただきましたし、スピロジクロフェンにつきましては、ADI、了承しますというようなコメントでございましたので、そのまま親委員会のほうに返す準備をして、明日答申ということで準備をしておるものがございます。

それから、3 番目でございますが、リスク管理機関へは以下の 6 剤についての通知を行ったところでございます。ここまでが剤の処理状況に関する御報告でございます。

それから、先ほど吉田先生御質問いただいたイソキサベンの報告書でございますが、詳細な報告書がこちらに提出されておりますので、評価書を御覧いただく際にあわせてお送りいたしますので、よろしくお願いいたします。

ここまで事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

御説明ありがとうございます。

御質問等ございましたらお願いいたします。

ないようですので、ほかに何かありましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

日程につきましては、先ほど御説明しているのと同じでございますので割愛をさせていただきます。次回幹事会は 6 月 1 日の金曜日でございます。5 月は幹事会はお休みさせていただきますので、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。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ほかにどなたかコメント等ございませんでしょうか。どうぞ。

○ 三枝専門委員

ささいなことなのですが、評価書の書きぶりで、最後の食品健康影響評価のところなのですが、前から気がついていましたけれども、結論を出す前に、各試験における無毒性量及び最小毒性量は表幾つに示されていると。その後に表が入ってくる場合と、その後にもう ADI が表記される場合と 2 種類あって、これは例えば資料 4、この場合は 32 ページのところに表 31 に示されているで、その ADI の記述があるのですが、資料 8 の場合はその間に表が入って、それをずらずらっと過ぎた後で ADI はというふうになっていて、これは今までもかなり剤によってばらばらだったので、この辺を統一していただければと思うのですが、事務局、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

これ、実は私が着任したときにこれがルールだと言われていたものなのですが、ポジティブリストの暫定基準のある剤については ADI の後ろに表をつけ、暫定基準のないフルの報告書で評価をするものは ADI の前に表をつけるのだと、そういうふうに今まで評価書をつくってきているのだよというふうに私も言われて、ああそうなのと言って、そのまま踏襲をしたものですが、先生方の御意見を踏まえて、改善が必要であればそこは柔軟性を持って対応させていただきますので。どちらがいいかということも含め、あるいは直さなくてもいいのじゃないかと、いろいろ御意見あると思うので、やり方の議論とともに次回でもよろしいですか。

○ 納屋座長

三枝先生に次回の幹事会までに一つの案を考えてきていただいて、そこで御提案いただくと。みんなでそれを検討するということにしたいと思いますので、三枝先生、どうぞよろしくお願いいたします。

ほかにございませんでしょうか。新しいメンバーになって 1 回目の幹事会ですので、ぜひとも坂本課長ですとかそれから前田評価調整官からお言葉を賜りたいと思います。

○ 坂本課長

冒頭、年度計画で御説明いたしましたように、効率的な審議ができますように事務局も努力いたしますので、先ほどの御提案のようなことがありましたら、どうぞ言っていただければ、できるだけ効率的に審議できるように対応していきたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 前田評価調整官

本日は熱心な御議論をいただきまして、ありがとうございました。

○ 納屋座長

小泉先生、何かお言葉ございませんでしょうか。

○ 小泉委員長

農薬の先生方には今後も非常に御尽力いただくことになるのですが、どうぞよろしくお

願います。

私、見ていましてちょっと評価書の内容が変わってきているなと思うのは、事務局でだんだんと変えていっているようですが、例えば科学的事実もどんどん新しくなっていくので、先ほどの CAR とかも入れたりしていくのはいいのではないかなという気がします。ただ以前、要約のところはほとんど植物運命といった内容は入っていなかったのです。それがいつごろからか入れるようになったので、そこだけちょっと聞きたかったのです。以前は動物実験だけの結果だったと思うのですが。

○ 堀部課長補佐

要約には入っていないと思いますけれども。成績の名前だけを並べているだけで、結果は入っていないと思いますが。例えば……

○ 小泉委員長

作物残留とか。

○ 堀部課長補佐

ですから、試験成績の名前は入っていますけれども、食品健康影響評価のほうは試験全体ですから書いておりますが、要約からは落としているはずなので、書いてあるとすると落とし忘れの可能性が高いので、むしろ御指摘をいただいたほうがありがたいのですが。

○ 小泉委員長

随分入っています、今回この4件についてもですが。

○ 堀部課長補佐

重版物については、初版のときのものを余り変えないということもあるので変えてないかもしれませんが、落とし……。先生、具体的にどこか教え……。

○ 小泉委員長

例えば、すみません、ピリメタニルというのの5ページですよね。以前は動物実験のみ書いてあったように思うのですが。今回、追加資料がこれこれですという場合はいいかなと思うのですが。

○ 堀部課長補佐

先生、評価に用いた試験成績のみ列挙をされていて、これはこのような格好で書いて、試験成績については、12行目からは毒性試験の結果だけを書いているというのは従前から変えていないので。

○ 小泉委員長

植物の名前が出たことがなかったように思ったのですが。

○ 堀部課長補佐

植物の名前については確認をいたしますが、書きぶりとして、その括弧の中以外のところの流れはこのスタイルです。すみません、確認させてください。

○ 小泉委員長

もう一度確認します。

○ 納屋座長

小泉委員長の御指摘どおりであれば、この幹事会が終わって親委員会に上程する前にこのところをきちんと整理して、整合性をとっていただいて、出していただいて一向に構いませんので、もうそのことは事務局に一任いたしますので、お進めいただければと思います。どうぞ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、これで終わりたいと思いますが、よろしゅうございますか。

以上をもちまして第 82 回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。