

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 84 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 7 月 24 日（火） 14：00～16：37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（フルオピラム、オキシテトラサイクリン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（エタボキサム、チフルザミド、シプロジニル）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（テブフロキン、ペンディメタリン、ボスカリド）の食品健康影響評価について
- (4) 農薬（シクロプロトリン、セトキシジム、フルオルイミド、ペンフルフェン）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
- (5) 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、
長野専門委員、永田専門委員、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）

小澤専門参考人、林専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、佐藤委員、上安平委員、村田委員、山添委員、三森委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山専門官、進藤技術参与、磯技術参与、鈴木技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1 フルオピラム農薬評価書（案）
- 資料 2 オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン動物用医薬品・飼料添加物及び農薬評価書（案）
- 資料 3 エタボキサム農薬評価書（案）
- 資料 4 チフルザミド農薬評価書（案）

- 資料 5 シプロジニル農薬評価書（案）
- 資料 6 テブフロキン農薬評価書（案）
- 資料 7 ペンディメタリン農薬評価書（案）
- 資料 8 ボスカリド農薬評価書（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 食品安全委員会での審議等の状況
- 資料 11 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について（案）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから第 84 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方にはお忙しい中御出席をいただきまして、ありがとうございます。

内閣府におきましては、5 月 1 日からクールビズを実施しております。御理解、御協力のほどよろしく願いいたします。

本日は、幹事会の先生方、全員おそろいの予定でございます。小澤先生も着かれたので全員おそろいでございます。

それから、議事に先立ちまして、先般食品安全委員会の委員の改選がございましたので、御紹介を差し上げたいと思います。

まず委員長でございますが、6 月まで委員長代理をお務めでした熊谷先生が委員長になりました。

○ 熊谷委員長

熊谷です。よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、常勤の先生方、委員長代理という形でございますが、順に御紹介をさせていただきます。熊谷先生のお隣、佐藤先生です。

○ 佐藤委員

佐藤です。どうぞよろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生方から見て左手、山添先生です。

○ 山添委員

山添です。どうぞよろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

三森先生です。

○ 三森委員

三森です。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから非常勤の先生方です。再任で村田先生です。

○ 村田委員

村田でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、佐藤先生のお隣、上安平先生、新任でございます。

○ 上安平委員

上安平です。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、本日御欠席、石井先生、新任の非常勤の先生、おひとり御欠席でございますが、7名の先生方でございます。

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

納屋でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、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

それでは資料確認をお願いいたします。

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、それから幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 から資料 8 までは農薬評価書、あるいは農薬、動物用医薬品、飼料添加物等の評価書（案）でございます。順に剤の名前を申し上げますので、御確認をお願いいたします。まず資料 1、フルオピラム、資料 2、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン、これが動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書というものでございます。

<長野専門委員入室>

すみません。先ほど全員おそろいだと申し上げたのですが、すみませんでした。

資料確認、続けさせていただきます。資料 3、エタボキサム、資料 4、チフルザミド、資料 5、シプロジニル、資料 6、テブフロキン、資料 7、ペンディメタリン、資料 8、ボスカリド、ここまでが農薬評価書の案でございます。

それから、資料 9 といたしまして論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制、資料 10 は食品安全委員会での審議等の状況を 1 枚紙、印刷は片面でございます。それから、資料 11 は農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について（案）ということで、全開も御提出いたしました資料でございます。これらは近日中にホームページに掲載をされ

る予定でございます。

配付資料の不足等ございませんでしょうか。何かございましたら、議事の途中でも構いません。事務局までお申し付けいただければと思います。

○ 納屋座長

資料はおそろいでしょうか。よろしいですか。

それでは、続きまして事務局から、「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報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、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御報告いたします。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を確認させていただきましたが、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先生はいらっしゃらないことを確認いたしました。

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。御提出いただいた確認書について相違はございませんね。ありがとうございます。

それでは、次の議事（1）農薬フルオピラム、オキシテトラサイクリンの食品健康影響評価についてに移ります。

事務局より説明をお願いいたします。なお、恐縮ですが、本日盛りだくさんですので、簡潔な説明をしていただければと思います。どうぞよろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それでは、まず資料 1 に基づきまして、フルオピラムについて御説明をいたします。

この剤につきましては、前回 6 月 1 日の第 83 回幹事会につきまして、評価書の内容及び ADI の数字については、もう既に合意をいただいているところでございます。1 つだけ論点が残っておりまして、その点につきましてもう一度事務局で整理をした上でということで御指示がございましたので、今回再度御審議をいただくものでございます。

評価書の、スタートは 28 ページからになるのですけれども、具体的な記載としては 29 ページ、30 ページ以降のところを御覧いただければと思います。

この試験はラットの 90 日間亜急性毒性試験でございますが、この試験におきまして雄ラットの腎臓での幾つかの所見、具体的には近位尿細管硝子滴沈着等が認められております。免疫組織化学的染色で α_{2u} -グロブリンであるということが確認をされております。 α_{2u} -グロブリンというのは、雄のラットに特有の変化であって、ヒトには外挿できないということがわかっている変化ということで、この点につきまして前回幹事会で、1 つは、29 ページの 19 行目でございますが、表の 20 の中にこの α_{2u} -グロブリン由来の変化を残

すかどうか、そして本文中にその点についてどのように記載をするのか、さらには、そのことに関連して本試験における NOAEL をどのようにとるのかという点が論点として残っておりました。先生方の御意見としては、1 つは、本文中に書くということに関しては、比較的先生方、おおむね御了解を得られているところではございますが、松本先生からは、フロニカミドという評価書の場合には本文ではなくて表の欄外に、腎の近位尿細管硝子滴沈着が認められたけれども、 α_{2u} -グロブリンの沈着が確認されており、種特異的变化であることから毒性所見から除外したというような記載ぶりがあったということで、表の脚注でもいいのではないかと御提案をいただきました。それとあわせまして、この所見の取り扱い等について、もう一度幹事会の先生方で御議論いただければと思っております。

本剤について、とりあえずの御説明は以上でございます。どうぞよろしく願います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。これ、前回の幹事会でお話をして、今回このような形で御提案をいただきました。それで、どれが一番いいかということについて、皆様方、毒性の先生方から御意見をいただいて集約できればなと思います。

恐縮ですが、松本先生から、ではそれぞれ御意見を願います。

○ 松本専門委員

特段の意見ではなかったのですが、このことは 10 年以上議論されてきたことだと思いますし、あと、いずれを選んでもそう内容的には変わらないとは私は思っています。それで、ただ、偶然見つけたのですけれども、こういう記載があって、毒性のボックスの中にもないし、本文にもなくて、ボックスの欄外にこういう記載があるものがありました。これが一番すっきりしているのかなと私が思って意見として述べさせていただいたという、そういうことです。ですから、これでないという意味ではありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。吉田先生からも事前に御提案いただいておりますので、御説明を願います。

○ 吉田専門委員

私は、フルチアニルの評価書が非常に簡潔に書かれていたので、これを支持したいと思います。その理由といたしましては、31 ページに記載いたしました、腎病変が記載されている、試験ごとに完結している及び α_{2u} -グロブリン腎症に関する病変全体について記載する必要はない。すなわち、今回は 2 年間投与いたしました雌に、腎臓に出てきませんので、本当にすべての変化を書くなら欄外にすべて除外した変化を書きませんと、非常に複雑なことになってまいりますので、私はフルチアニルをたたき台にすべきだということを御提案いたしました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

長野先生、大丈夫でしょうか。お願いできますでしょうか。

○ 長野専門委員

今回のような α_2u -グロブリン腎症にかかれば、いろいろな病変が出てくると思うのです。一応、その病変が α_2u -グロブリン腎症としての病変かどうかというものは、やはり議論する必要があると思うのです。ただし、本文中、余りくどくど書いていますと、ADIの設定のための NOAEL と話が混乱してしまいますので、私の提案は、吉田先生から出ました文章の一番最後に、その他という書き方で入れたらどうかと思います。あと、松本先生がおっしゃるように欄外に入れる手ももちろんあると思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

三枝先生、お願いいたします。

○ 三枝専門委員

すみません。私、特段のこれでなければいけないというものではなくて、皆さんのおっしゃったどれでも結構かと思えます。

○ 納屋座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

この事務局案の①、②、③で違うのは、NOAEL が違うということですか。

○ 堀部課長補佐

はい、そうです。①というのは、今までと同じように表のほうはいじらずに、本文中に修文を試みるという案です。それから、②のほうは、本文中に書いて、腎臓の所見を表から削除してはどうかという御提案です。それから、③についてはさらに一步進んでいて、腎臓の所見、②と③のところがやや区別がつきにくかったのですけれども、すみません。③のほうは、それで NOAEL も上げてしまおうと。ですので、②の派生形が③だというふうに御理解いただければと思います。

○ 西川副座長

わかりました。それで、最終的にこの試験の NOAEL は雌雄で 200 ppm ということになると思いますので、途中いろいろなことを書くよりは、③の案でいったほうがすっきりすると思います。恐らくこれはフルチアニルでも同じような書き方をしたと思いますけれども。うちの部会で扱った剤ですので。

○ 納屋座長

それぞれの毒性の先生方からコメントをいただきました。集約できますでしょうか。それとも無理ですか。お願いします。

○ 吉田専門委員

私は、西川先生の御意見を支持しまして、表現としては長野先生が記載していただいた、この文言をそこに挿入——表には記載しないですね。表には記載しないで外側に書く。外

側に省いた所見については、BUN 及びクレアチニンも含めて書くということを御提案いたします。そういたしませんと、何を引いたかがわからなくなります。

○ 納屋座長

今の吉田先生の御提案で皆様方、御納得いただけますでしょうか。ありがとうございます。

事務局、追えていますか。大丈夫ですね。それでは、この剤につきましてはこれで解決済みということによろしいですね。ADI に関しては、もうこれは決着しておりましたよね。ちょっと確認だけです。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、この剤のこの試験、今の 90 日の試験については、まとめ方としては、ですので、イメージは事務局提案②を少し修正するような格好になろうかというふうに思います。そちらのほうは適切に修正をさせていただきたいと思います。

西川先生の御提案にありましたように、本試験での NOAEL については雌雄とも 200 ppm ということになりますので、食品健康影響評価のほう、念のため再確認をお願いできればと思います。食品健康影響評価、49 ページからになります。具体的には 50 ページの表 45 の一番上のところに 90 日の試験がございますけれども、この部分を無毒性量、最少毒性量を 1 段上げた形、すなわち括弧の中の数字を記載させていただきまして、それから、備考欄につきましても、ですのでエンドポイントの所見を変えさせていただき、52 ページの脚注は削除をさせていただきます。いずれにしましても、ADI はこの試験の成績には影響しないので、前回合意をいただきましたラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 1.20 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして安全係数 100 で除した 0.012 mg/kg 体重/日を ADI と設定するという御確認をいただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

事務局から御説明のとおりでございます。ADI につきましてはもう御異存ないと思います。前回決定いたしております。今の御説明でよろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生。1 点だけごめんなさい。あと、49 ページの 32 行目から 34 行目についても、先ほど長野先生からいただいた修文をもとにして適切な修正をさせていただくということによろしいですか。

○ 納屋座長

そのようにお願いいたします。

それでは、この評価結果につきましては、修正の後に親委員会に報告していただくことになりますので、どうぞよろしくお願いをいたします。

この剤につきましては、これで終了です。事務局から補足の説明とかありましたらお願

いたします。

○ 堀部課長補佐

修正した評価書については、先生方に御確認をいただいたほうがよろしいかと思っておりますので、内容を御確認いただいた上、親委員会、パブリックコメントの手續に向けまして準備を進めてまいりたいと思っております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、この剤につきましては審議はこれまでといたします。次の剤に進みます。事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 でございます。動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書の案ということで、物はオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリンという評価書でございます。

この剤につきましては、若干経緯が複雑でございますけれども、動物用医薬品、飼料添加物としては、このオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンの 3 つがすべて使われるということでございます。一方、農薬ではオキシテトラサイクリンのみが使用の方法があるということで、既にもう動薬、飼料添加物として肥料・飼料専門調査会で評価書のたたき台を審議いただいたものを、農薬専門調査会でリレー受けという形で審議をいただくものでございます。したがって、先生方に事前確認のときにもお願いをしたのですけれども、基本的には今回、農薬のほうで追加したところ、すなわち植物体内運命試験や環境中の運命試験、それから作残とか、あるいは、オキシテトラサイクリンに関して一部事務局で追記をしたところがございまして、これらのところを中心に御覧くださいというお願いをいたしました。ですので、今回の御説明は、それ以外も含めて先生方からコメントをいただいたところと、あと追記をしたところのまず御説明をさせていただいて、ADI を確認いただければというふうに思っておりますので、そのように説明をさせていただきます。

資料としまして、最初は 11 ページでございます。10 ページから 11 ページのところまで永田先生からコメントをいただいておりますが、これは表現ぶりの統一の問題だと思っております。10 ページの 22 行目のところで「TC 塩酸塩」という書き方がございました。上のほうでは「塩酸 OTC」、「塩酸 CTC」という書き方があって、ここだけ「TC 塩酸塩」になっているので整合性がとれていないので、「塩酸 TC」のほうがいいのではないかとこの御提案でございまして、こちら、修正の御提案をさせていただいております。御確認いただければと思っております。

その次は 24 ページでございます。ヒトにおける OTC の薬物動態に関する試験の中で、24 ページ 9 行目のところで小澤先生からのコメントでございますけれども、ヒトにおける薬物動態パラメータのせつかくよい表があるのに、血液中の C_{max} や $T_{1/2}$ をなぜ載せな

いのか、もったいないと思います。薬物動態パラメータとして T_{max} よりずっと価値があるので、データがあるのであれば、 C_{max} や $T_{1/2}$ を載せたほうがよいということなのですけれども、これ、実は抄録の中で血中推移のグラフと、それから本文中には T_{max} に該当する記載だけが載っておりまして、それ以上の情報が、この提出された資料からはとれませんでしたので、ここをどうしても書かなければならないとなると申請者にデータを確認させる必要があると思います。

○ 小澤専門参考人

わかりました。ないならそれでいいです。

○ 堀部課長補佐

すみません。

それと、1 つ、私、永田先生のコメントを説明し忘れてました。19 ページにお戻りいただきまして、19 ページの b の薬物動態試験、牛の投与試験で投与経路未記載のものについて、「投与経路が無いものを掲載しても意味が無いので省略すべきと思います」という御意見をいただいておりますが、CTC は、すみません、農薬の用途もないこともありまして、できればこのままにさせていただければありがたいと……。農薬専門調査会で削るというのは、なかなかちょっとつらいというのが事務局の都合です。すみません。あとは先生方の御検討をお願いできればと思っております。

それから、追記をさせていただいたところについて簡単に御説明を進めさせていただきます。

すみません。あちこち行って申しわけございませませんが、25 ページにお戻りいただきまして、25 ページから植物体内運命試験でございます。OTC に関する結果でございますが、まず 1 番としては植物体内移行ということで、小麦、エンドウ、クローバー、トウモロコシ、きゅうりでの抗生物質活性の有無から植物体内移行が検討されましたけれども、きゅうり以外のものでは根からの吸収、茎、葉への移行が認められ、きゅうりでは葉への移行が認められなかったという結果でございました。

2 番の試験はトマトでの試験でございます。こちらでは残留性が検討されておりますけれども、対照区を含めたすべての試験区で最終散布 1 週間後、2 週間後に OTC 濃度が 0.016~0.046 ppm ということですが、3 週間目には検出されなかったということで、対照区との差も認められなかったということでございます。対照区でも抗生物質活性が認められたのは、未熟トマトが自然に有する抗 *Bacillus cereus* の活性物質によるものと考えられたということが記載されております。

上路先生から修文をいただいておりますけれども、それ以外に対照区でも OTC 濃度が検出されていて、試験条件に疑問があるので、参考資料としてはどうかという御提案をいただいております。後ほどコメントいただければと思います。

それから、葉面吸収の試験が行われておりますけれども、こちらではインゲン豆の葉面からの OTC の吸収は認められなかったという結果でございます。

26 ページ 4 行目、トマトによる吸収でございますが、トマトでも根から吸収されないと考えられております。

26 ページ 13 行目からは土壤中運命試験でございます。こちらのほうも上路先生から、土壤中運命試験についての記載ぶりを修正いただきました。土壤中の横移動はなく、また土壤中では分解されて速やかに消失することが考えられております。吸脱着係数は 27 ページの 3 行目から 5 行目に記載したとおりでございます。

水中運命試験の結果は、27 ページ 7 行目以降に記載をさせていただきました。

少し飛びまして、先生からのコメントでございますが、38 ページ、CTC に関する牛での残留試験で、18 行目、b の試験でございますが、28 日の混餌投与試験の結果でございます。ここの 20 行目のところで、CTC に関して単独またはジェチルスチルベステロールと併用での試験が実施されたという記載があったのですけれども、25 行目、ボックスでございますが、永田先生から、この併用というのに意味があるのかどうか、ないのであればデータを省くべきと思いますということでございました。肥・飼料の担当のほうに内容を確認しましたところ、この試験、1967 年と非常に古い時期に実施された試験でございます。昔、ホルモン剤を使うことを想定して残留試験がやられたのではないかとということだったのですけれども、相談をしましたところ、22 行目から 25 行目に書かれているのは単独投与の結果のみということでございまして、この 20 行目の「単独又はジェチルスチルベステロールと併用で」というところを削除したいということでございましたので、19 行目からの記載ですが、「CTC の 28 日間混餌投与の試験が実施され、CTC の残留性について検討した」というふうにできればということでございました。

それから、先にまいりまして、土壤残留試験、作物残留試験の結果は 47 ページから 48 ページに記載をしております。作物残留試験の結果でございますが、OTC の可食部における最大残留量は、あんずでの 0.04 mg/kg という結果でございました。

51 ページから亜急性毒性試験の結果ですが、一部記載されていなかった試験成績について追記をさせていただきました。

それから、御意見をいただいている試験としては、53 ページの OTC のマウス 90 日間亜急性毒性試験の結果ですけれども、古いデータですけれども、用量相関性がない変化で NOAEL を判定した根拠は何でしょうかということ吉田先生から質問をいただきました。これは、抄録を読み解いてみたところ、100,000ppm の投与群というのは全例死亡になっていまして、そもそも検体を忌避で食べていないということがわかりました。10,000 と 50,000 のところで体重増加抑制がかかっている、100,000 ppm は全例死亡していたので、10,000 から 50,000 にかけて体重増加抑制があったということで、10,000 ppm をエンドポイントとして NOAEL を 2,000 とするというふうに置いていただいたというふうに考えております。

それから、その後ですが、67 ページに行きまして、OTC の発生毒性試験（ラット①）で、21 行目からなのですけれども、投与経路について納屋先生から、胃挿管による混餌

投与というのはおかしいのではないかという御指摘をいただきました。確認をしましたところ、OTC を含む餌は混餌投与ということで口からとらせていて、それとは別にラベルしたカルシウムをゾンデで投与しているということが判明しましたので、そのことが明確にわかるように、67 ページ 21 行目から 23 行目を修文させていただきました。御確認いただければと思います。

それから、72 ページにまいりまして、OTC での薬理試験の結果がございましたので、表にまとめさせていただいております。

ここまでが、まず試験に関して追記をさせていただいたところでございます。

ADI に関してなのですが、こちらのほうは毒性学的 ADI と微生物学的 ADI に関しての検討がなされておりまして、JECFA ですとか EMEA、それから過去の日本の評価においては、OTC、CTC 及び TC の安全性評価にはヒト腸内細菌叢への影響についての知見を用いるほうが適切とされ、毒性学的 ADI は設定されていないということで、肥料・飼料等専門調査会においても、微生物学的な影響から ADI を設定することとされているところがございます。微生物学的 ADI につきましては、ヒトボランティアの OTC 投与試験から得られた NOAEL をもとにして、0.03 mg/kg 体重/日と設定するのが適切というふうに考えられており、これが 3 種類のテトラサイクリン類のグループ ADI ということになっております。植物体内運命試験の結果から、暴露評価対象物質について、農産物では OTC のみというふうに設定できればというふうに御提案をしております。

御説明、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。コメントがあった箇所を中心に、最初から確認をしてみたいと思います。

まずは 11 ページからでよろしいですね。永田先生からのコメントは、これは御指摘どおりに修正をするということで、ここは特に問題ないと思います。

先に進みますが、次の 12 ページにも永田先生から修文等がございますので、これは適宜そのようにしていただくということで、先に進めてよろしいですか。ありがとうございます。

19 ページの 24 行の試験は、このまま残したいということですので、永田先生、御了解いただければと思いますが、いかがでしょうか。ありがとうございます。

それから、24 ページにつきましては、先ほど小澤先生から、まあいいやというお答えをいただきましたので、それはこれでもう、では……。

新たに追加された試験につきましては、上路先生から事前にコメントをいただいて修文をしていただいておりますが、上路先生、説明をお願いいたします。

○ 上路専門委員

ありがとうございます。環境と植物体内運命試験のところを直していただきましたので、それはそれで結構です。

ただ、25 ページの②の植物体内残留のデータです。これに関しまして、対照区でも検出されると。そうすると、散布したものは一体どういうトマトを使ったのという、いろいろな疑問がわいてきます。

それで、この試験、1950 何年なのですね。ですから、もう 50 年以上前で、データがあっても信頼性があるのかどうかという疑問があります。本来だったら、この植物体内残留の試験は除いてもいいのかと思うのですけれども、せっかく体内移行があり、体内残留があり、葉面からの吸収と一連のものがありますので、余り信頼性はないのだけれども残しておくということで、参考ぐらいかなと思っているのですけれども、御検討いただければと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。上路先生にお尋ねしたいのですけれども、この 10 行からの②を参考資料とせず、このまま残して、食品安全委員会の判断として、このデータはこうだから評価には使えないというふうな形で残すという形はまずいのですか。

○ 上路専門委員

それでも結構です。

○ 納屋座長

そうですか。お話を伺いながら、これは評価には使えなかったよ、こういう理由から使えなかったよというふうに、今、上路先生のコメントが書いてございますので、それを残して、この試験に関しては我々はこういうふうに判断したという形で残してもいいのかなと思ったのですが、ちょっと過激でしょうか。ほかの先生方の御意見を伺いたいと思いますけれども、話を急に振って恐縮です。林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

今の座長の御判断で、特に異議を唱えるものではございません。

○ 納屋座長

いきなり話を振って申しわけございません。以前にも、この試験はこういう理由で評価には使えなかったというふうにした例もございましたので、そういう形で表記することも可能かなと思って御提案をした次第ですが、ほかの先生方、それはまずいとおっしゃるのであれば御意見を言っていただいておりますが、いかがでしょうか。やはり上に参考資料というふうにつけてしまったほうがスマートで格好いいというのもあるかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

三枝先生、いかがでしょう。

○ 三枝専門委員

私は、今、座長が言われた方向でいいと思います。それで、上路先生のコメントをつけていただいて、それで、こうこうこういう理由で参考資料程度の価値しかないということでもよろしいと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方に御異存なければ、今、三枝先生がおっしゃったような形で、一番下に事務局、うまくまとめてくださいますようお願いいたします。

そうすると、28 ページぐらいまでのところは確認済みということで、38 ページ 18 行の b、28 日混餌試験。これは永田先生のコメントどおり削除で、併用に関する文言を削除するという対応できたかと思いますが、それから、次は 53 ページに移ってよろしいですか。吉田先生からのコメントで、NOAEL 判定根拠は何かということで、これはこれで御納得いただけましたね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、吉田先生からは、54 ページの③の試験についてもコメントをいただいておりますが、これは適切にこれで修文していただいているということでよろしゅうございますか。

それ以降は、67 ページの私のコメントですが、これは事務局からの御説明のとおりでありまして、混餌投与のほかに強制経口投与をやっているということを御確認いただきましたので、そのように修文をしていただきました。私としては異存ございません。

あとは、試験の内容につきましては以上だったと思いますけれども、何か漏れていませんか。大丈夫ですか。

○ 堀部課長補佐

先生方からいただいたコメントのところは、すべて御覧いただいたと思います。

○ 納屋座長

わかりました。

そうしますと、食品健康影響評価の確認ということでよろしゅうございますね。84 ページの 17 行に吉田先生から修文がありますが、これはそのままいいということでしょうか。吉田先生、これでよろしゅうございますか。事務局もこれでよろしゅうございますね。

ADI に関しては、毒性学的 ADI ではなくて微生物学的 ADI を根拠とするということに御異存ございませんか。よろしゅうございますか。

ということで、ADI に関しましては事務局の提案どおりということ、この幹事会でも確認をいたしましたということで、よろしゅうございますね。何かありそうなので、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

暴露評価対象物質の確認をお願いできればと思います。

○ 納屋座長

暴露評価対象物質につきましては、上路先生。

○ 上路専門委員

結構です、これだけで。

○ 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。何か漏れはありませんか。よろしゅうございますか。

農薬の専門調査会で、これを確定いたしましたので、あとは適宜手続を進めていただきますようお願いしたいと思います。どうぞよろしく申し上げます。

漏れないようでしたら、この剤につきましてはこれで終了といたしますが、よろしゅうございますか。

それでは、今後の進め方についての御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

適切に対応させていただきまして、親委員会に報告に向けて準備を進めさせていただきます。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、議事(2)に入ります。議事(2)、エタボキサム、チフルザミド、シプロジニルの食品健康影響評価についてです。

事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料3をお願いいたします。ここからの3剤は、部会での審議が終わって幹事会に報告される剤でございます。

まず、資料3はエタボキサムという剤の評価書案たたき台でございます。

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、2009年にばれいしょ、ぶどう等への新規登録申請に基づきます食品健康影響評価の要請を受けまして、食品安全委員会での要請事項が説明され、2010年1月に旧総合評価第二部会において1回目の審議、コメント返しは2012年5月の評価第二部会で御審議をいただきまして、本日の幹事会への御報告と至ったものでございます。

6ページの要約につきましては、食品健康影響評価の中から抜粋をさせていただきました。

7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。構造式は7ページ28行目にあるような構造でございます。チアゾールカルボキサミド系殺菌剤ということでございまして、病原菌の孢子の形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている剤でございます。

安全性に係る試験の概要は9ページ以降になります。

まず、動物体内運命試験の結果が9ページから記載されておりますが、吸収につきまして、薬物動態学的パラメータは9ページ25行目に記載をしております。いずれの群に

おきまして、雄よりも雌で放射能濃度が高いというような結果が得られております。

10 ページに行きまして体内吸収率でございますが、投与後 48 時間の低用量群で 71～72%、高用量群では 48～61%と算出されております。

分布でございますが、高い濃度を示したのは甲状腺、腎臓、肝臓、血球というような結果でございました。

少し飛びますけれども、代謝のデータは 12 ページ以降に記載されております。13 ページに本文では記載がございますが、代謝物のプロファイルとしては標識体・用量間で類似していて、性差は認められておりません。尿中の主要代謝物は C 及び D、糞中には親化合物であるエタボキサムのほか、代謝物として D、E、F というようなものが認められております。胆汁中の代謝物は B 及び D でございました。

排泄については 13 ページの 14 行目から記載がされております。まず、尿・糞中排泄の結果ですが、主要排泄経路は糞中ではございました。呼気への排泄はほとんどないという状況でございます。放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で 90%TAR が尿・糞中に排泄をされております。

胆汁中排泄については 14 ページ 13 行目からに記載してありますが、胆汁中排泄率は低用量群で 37～45%、高用量群では 26～35%という結果でございました。

15 ページの 2 行目から植物体内運命試験の結果でございます。ぶどう、ばれいしょ、トマトでの植物体内運命試験が実施されておりますが、可食部で 10%TRR を超えて認められた化合物は、ぶどうの試験、具体的には 15 ページの 24 行目から 16 ページにかかります表 8 の中で代謝物 G というものが、果実で 18.4%TRR 認められたということでございました。その他の代謝物で 10%TRR を超えるものは認められておりません。

少し飛びまして 23 ページにまいりまして、作物残留試験の結果でございます。記載は 24 ページの 1 行目からになりますが、エタボキサムと代謝物 G について残留量がはかられておりまして、最大残留値、エタボキサムのほうはぶどうの 4.22 mg/kg、代謝物 G では 0.04 mg/kg という結果でございました。

薬理試験の結果は 24 ページ 16 行目からにまとめております。

毒性試験の結果は 25 ページの 4 行目以降になります。急性毒性試験について、原体と代謝物 G の両方について行われておりますが、いずれも LD₅₀は 5,000 を超えるということで、急性毒性の結果は弱いというような結果でございます。

それから、10 行目から眼・皮膚に対する刺激性皮膚感作性の試験でございます。眼粘膜、皮膚に関しての刺激性は認められず、皮膚感作性も陰性という結果でございました。

25 ページの 16 行目から、亜急性毒性試験の結果でございます。17 行目からラットの亜急性毒性試験の結果でございます。毒性所見については、27 ページの表 22 にまとめられておりますけれども、特徴があった所見といたしまして、雌雄ともに肝臓への所見が認められるほか、雄で精巣にかなりいろいろな変化が認められているところでございます。無毒性量については雌雄とも 200 ppm という結果でございます。

27 ページの 3 行目から、マウスの亜急性毒性試験でございますが、こちらでは肝臓への所見が認められております。無毒性量、雄で 200 ppm、雌で 450 ppm ということでございました。

28 ページ 1 行目にまいりまして、イヌの試験でございます。こちらでは貧血、それに伴いまして脾臓の髓外造血等が認められております。この試験におきましては、最低用量の 15 mg/kg 体重/日以上すべてで体重増加抑制等の所見が認められておりまして、無毒性量が求められておりません。

29 ページにまいりまして、6 行目から 90 日間のラットでの亜急性神経毒性試験の結果でございますが、神経毒性は認められないという結果でございました。

29 ページ 18 行目からは代謝物 G についても亜急性毒性試験が行われておりますが、代謝物 G の毒性はエタボキサムと比較して弱いと考えられたということでございます。

30 ページの 9 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

10 行目からはイヌの 1 年間慢性毒性試験でございますが、こちらでは雌雄ともに肝臓に所見が認められております。この試験が ADI の設定根拠になっている試験でございます。無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日ということでございます。

30 ページ 25 行目から、ラットの併合試験の結果でございます。具体的な記載は 32 ページのほうに、非腫瘍性病変と、精巣の間細胞腺腫についてまとめさせていただいております。この試験におきましても、雄で精巣、精嚢への毒性が認められておりまして、間細胞腺腫の発生頻度が 300 ppm 以上で増加をしているということでございました。

それから、特筆すべき所見としては、それ以外には 31 ページ 13 行目にございますが、全投与群で卵巣の黄体消失の発生頻度に有意な増加が認められたということでございますけれども、この所見については、繁殖試験における発情周期に影響が認められなかったもので、本所見の発生頻度の増加は対象群の発生頻度が低かったことによるものというふうにまとめていただいております。無毒性量については、雄で 100 ppm、雌で 300 ppm と考えられております。精巣間細胞腺腫のメカニズムについては、後ほど御説明をさせていただきます。

32 ページ 10 行目からは、マウスの 18 か月間発がん性試験でございます。こちらでは発がん性は認められておりません。無毒性量は雌雄とも 300 ppm という結果でございました。

33 ページ 9 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。所見は 34 ページ、表 34 にまとめられておりますけれども、精子の運動性低下、形態異常精子の増加等、あるいは交尾率、授精率、妊孕率の低下等が認められております。一般毒性及び繁殖能に対する無毒性量は、親動物、児動物とも 200 ppm ということでまとめていただきました。

34 ページ 5 行目から、ラットの発生毒性試験でございます。ラットの発生毒性試験、2 本やられておりまして、1 本目の試験では 1,000 mg/kg 投与群において胎児で内臓奇形等が認められております。胎児の 100 mg/kg 体重/日以上、すべての投与群で低体重が認め

られて、無毒性量が求められなかったので、35 ページ 12 行目から、そこから下に用量を下げた発生毒性試験が行われております。両方をあわせまして 36 ページの 10 行目になりますけれども、総合評価として、まず母動物については、②の試験では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物での背部脱毛増加等、それから胎児については①番の試験での 100 mg/kg 体重/日以上での低体重というのをエンドポイントとしてとっていただいて、無毒性量としては母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日というふうに考えられております。300 mg/kg 体重/日までの用量では催奇形性は認められなかったとされております。

それから、36 ページ 15 行目から、ウサギでの発生毒性試験でございます。この試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児では所見がなかったもので、本試験の最高用量である 125 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められなかったとされております。

36 ページ 26 行目から遺伝毒性の試験でございます。ヒトの末梢リンパ球細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験において、-S9 で軽度の染色体異常誘発性が示されておりますが、細胞毒性に関して別途検討されておりました、この染色体異常誘発性というのは、過度の細胞毒性による非特異的な反応と考えられたことから、染色体異常試験についても陰性と判断されるということで、全体としてはエタボキサムには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。また、代謝物 G についても、Ames の試験と染色体異常試験が実施されており、結果は陰性ということでございました。

38 ページ 3 行目からその他試験でございます。雄の精巣、精囊への病理的な変化が認められたので、雄ラットの生殖器への影響に対するメカニズム解析が行われました。まずラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺の病理検査の結果でございますが、毒性所見については表の 39 に示されております。エタボキサムは、ラットのテストステロンの血中濃度の減少作用を有すると考えられ、その結果、ネガティブフィードバックとして下垂体前葉での LH 及び FSH 産生量が増加したと考えられております。

39 ページにまいりまして、*in vitro* でのヒトエストロゲン受容体 α 及びヒトアンドロゲン受容体に対する影響検討試験ということで、レポータージーンアッセイが行われました。エタボキサムは、両受容体に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性のいずれも示さなかったという結果でございます。

39 ページ 17 行目からは、テストステロン合成に対する *in vitro* での影響検討試験が行われ、テストステロン合成の影響はないというふうに判定をされております。

39 ページ 25 行目から、全体のまとめでございます。精巣毒性の発現については、本検体の薬効として菌の分裂装置に作用することが示唆されることから、同様に精子細胞の分裂に影響を及ぼした可能性も一因として挙げられるが、機序は不明である。テストステロン血中濃度減少については、本剤投与に関連していると考えられるが、減少に至る経路は不明である。また、ラットに見られた精巣間細胞の増殖性病変は、検体の混餌投与に関連して生じたテストステロンの血中濃度減少に対してネガティブフィードバック機構が持続的に働いた結果、LH の血中濃度が増加し、間細胞へ慢性的な刺激がもたらされた結果で

ある可能性が考えられたとまとめられております。

39 ページ 36 行目からは細胞毒性試験の結果でございます。この試験の条件下において、本剤は 40 µg/mL 以上の濃度で強い細胞毒性を示すというふうに結論されております。

ここまでが全体の試験の結果でございます。

41 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。今御説明したような内容をまとめていただいております。投与による主な影響は、精巣（精細管萎縮等）がラットに、それから幹細胞肥大等肝臓への影響、それからイヌにおける貧血が認められております。遺伝毒性は認められておりません。発生毒性試験においては、ラットの母動物に顕著な毒性が認められる用量で、胎児に内臓奇形、内臓変異及び骨格変異の発生頻度増加が認められたが、無毒性量が得られており、ウサギでは催奇形性は認められなかったということでございます。また、亜急性、長期の試験、繁殖試験において雄ラットの精巣毒性、それから繁殖試験では交尾率、授精率、妊孕率の低下、精子の運動性低下が認められました。また、発がん性試験では精巣間細胞腺腫の発生頻度増加が認められました。メカニズム試験の中で発生機序は明らかにはならなかったけれども、テストステロンの血中濃度減少は投与に関連した変化というふうに考えられております。メカニズムについての考察がなされており、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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。

代謝物 G については、ぶどうで出てきた代謝物でございますけれども、毒性試験の結果からエタボキサムより毒性は弱いものと考えられております。したがって、農産物中の暴露評価対象物質は、エタボキサム（親化合物のみ）とされております。

無毒性量等につきましては、43 ページ以降、表 40 に示されております。44 ページのイヌの 90 日間の亜急性毒性試験、こちらで無毒性量が得られておりませんが、その下の、より低用量で長期間行われたイヌの 1 年間慢性毒性試験で無毒性量が得られておりますので、イヌにおける全体の無毒性量としては、この慢性毒性の試験の無毒性量をとればいいのかと考えられております。

一日許容摂取量でございますが、全体の中で最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日でございますので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日というふうに御提案させていただきます。

御説明、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。かなり御丁寧に説明していただきました。

ここまでのところで何か気になったところ、あるいは御質問等、あるようでしたらお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。事前には特にコメントいただいていたようですが、何かありましたら。また、今の説明を受けながら、何か気になったところ等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。

どうぞ。

○ 山添委員

大したことではないのですが、7 ページのところの化学名のところの IUPAC のところの和名のところに「テニル」と書いてあるのですが、これ、「チエニル」の間違いではないですか。i が入るのではないですかね。

○ 堀部課長補佐

抄録の、すみません、お配りしている中に……。

○ 山添委員

ええ。それが全部間違っていると思います。

○ 堀部課長補佐

適切に確認して、必要に応じて修正させていただきます。

○ 納屋座長

間違いなく、議論の余地なしだろうと思いますので、御確認だけいただければと思います。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。

ほかの先生方、ございませんでしょうか。どうぞ。

○ 小澤専門参考人

すみません。何かこれ、私のやった部会だったのかもしれないですけども、強いて言えばなのですけども、39 ページの (3)、テストステロン合成に対する影響検討試験の 26 行目から 27 行目の文言なのですけども、「本検体の薬効として菌の分裂装置に作用することが示唆されることから、同様に精子細胞の分裂に影響を及ぼした」というのは、私はちょっとこのロジックは理解不能なのですけども、いかがですか。わからないのですから、単に「発がん性併合試験 [11. (2)] においてラットで精子細胞の分裂に影響を及ぼした可能性が考えられるが、精巣毒性発現の機序は不明である」ぐらいにしておいたらいいのではないですかと思いました。

○ 吉田専門委員

多分小澤先生がお休みだったときだと思うのですが、申しわけありません。ここは本間先生の御解説をいただいて、私も、随分精巣毒性のいろいろなメカニズムをやって、それでどうも、メカニズムははっきり詳細まではわからないけれども、可能性としてそれは結びつけられるのではないかということで、本間先生、すみません。フォローいただくと……。

○ 小澤専門参考人

すみません。そういう議論があったならば、それで結構です。どうもすみません。

○ 吉田専門委員

多分議事録にも残っていると思います。

○ 小澤専門参考人

わかりました。

○ 納屋座長

小澤先生、今のそこのところの結論として、28 行に「機序は不明である」というふうに最後結論してありますので、いろいろな可能性が列挙はしてあっても、不明という結論で矛をおさめていただければと思います。

○ 小澤専門参考人

結構でございます。すみません。

○ 山添委員

すみません。教えていただきたいのですが、31 ページのところの 6 行目のところ、あとほかのところにもあるのですけれども、ケージのトレイの吸収紙に橙染というのですが、色がついているというのが、ほかのところにも代謝物として色がついているというのが出ているのですけれども、これは、しかも 300 ppm 以上のところにどれも共通して出ているみたいなのですが、このメタボライトは何かわかっているのかどうか。気になるのは、ここのところから催奇形性とリンクしているから、ドーズ的には。これ、HR の環を巻いた化合物ではないかなと思うのですけれども、その辺のところはディスカッションはあったのでしょうかということ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。ここの代謝物で、この毒性が出たかどうかというディスカッションはいたしませんでした。これはもうそのものを投与しておりますので、代謝物込みで評価をいたしまして、そこについてはディスカッションはしていないと思いますけれども。

○ 山添委員

いや、結果としては問題がないからいいのですけれども、ちらっと気になったのでお伺いしたと。

○ 納屋座長

尿中に出現してくる代謝物が催奇形性物質の原因物質ではなからうかという御指摘のようですが、ラットの発生毒性試験で奇形が出ている用量は 300 mg/kg で、これの数十倍高いところですので、直接に関連しているかどうかというのは、ちょっとよくわかりません。

ほかにございませんでしょうか。

そうしますと、部会で決定していただいた ADI をお認めいただけるということによろしゅうございますか。

では、確認をさせていただきます。42 ページですね。ADI に関しましては、イヌの 1 年間の慢性毒性試験で得られた無毒性量であります 5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日ということによろしゅうございますね。

ありがとうございます。では、その結論を親委員会に報告していただくことになります。以後の進め方につきまして、何かありましたら。

○ 堀部課長補佐

特にございません。

○ 納屋座長

それでは、次の剤、資料4ですね。チフルザミドの説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、チフルザミドという剤について御説明を申し上げます。

3 ページに審議の経緯を記載しております。この剤につきましても、2010年に魚介類への基準値設定依頼等がありました。また、高麗人蔘に対するインポートトレランス設定の要請がございました。2011年3月と2012年6月に評価第一部会で御審議をいただきまして、本日の幹事会に御報告するものでございます。

6 ページから評価対象農薬の概要でございます。構造式は28行目に記載をさせていただいております。酸アミド系の殺菌剤で、コハク酸脱水素酵素を阻害して殺菌効果を示すとされております。

8 ページから安全性に係る試験の概要でございます。

動物体内運命試験の結果でございますけれども、ラットの試験が幾つかの試験に分かれております。3本の試験から成っておりますけれども、吸収率としましては、低用量群では91.9～93.8%、高用量群で31.1～59.0%と算出されております。

分布につきましては、 T_{max} 付近では消化管等に認められるのですけれども、比較的早く消失する傾向にございました。

それから、代謝に関しましては、消化管内容物中では未変化のチフルザミドのほか、幾つかの成分が認められております。血漿、腎臓、脂肪、筋肉中ではチフルザミドが主要成分として認められたほか、微量の代謝物が認められております。尿・糞中では、高用量投与群ではチフルザミドが認められておりますが、その他代謝物につきましては、11ページの表5、あるいは13ページ、表7にまとめさせていただいたとおりでございます。

12 ページに永田先生からのコメントでございますが、8行目、「代謝が雌雄間で非常に大きな差がありますが、それについての考察が必要と思います」ということでございました。これにつきましては部会でも要求がされておまして、特に抱合反応について雌雄差が認められているので補足説明と考察が求められておりました。これに対しまして、雄のみで検出された[23]という代謝物と、雌のみで検出された[22]という代謝物、いずれも微量でございますけれども、それらを除きまして、すべての代謝物は雌雄の両方で検出されており、量的な性差は認められたが、質的に雌雄ともに同じ代謝経路を有しているものと考えられたということで、抱合反応にかかわる5%TAR以上を検出された代謝物が4つありまして、[9] [12] [13] [15] というものがございまして、これらはいずれも酸化反応により生成し、雌雄ともに主要経路になっていることが考えられた。雄で

はチオメチル基を有する代謝物が主要であることから、グルタチオン経路を介してのグルタチオン異性化反応が雌よりも活発であることが、また雌では硫酸抱合化が雄よりも活発であることが示唆されたという考察が提出されまして、部会としては了承されたところでございます。

それから、別の代謝の試験、13 ページからの試験でございますけれども、14 ページの2 行目のボックスの中で永田先生から、表 7 の TAR という表の単位でございますが、これ、TRR でないと表 8 の値と合いませんという御指摘をいただきました。胆汁中総放射能に対する比率でしたので、単位を TRR に修正させていただきました。

それから、排泄の経路でございますけれども、投与後 168 時間以内で尿・糞中に、全体の試験を見渡しますと 85%TAR 以上が排出され、主要排泄経路は糞中という結果でございました。

それから、排泄に関連しまして永田先生から、14 ページ 13 行目、表 8 中のカーカス中の残留量が雌で異常に高いのですが、その考察はありませんでしょうかという御質問をいただきました。報告書を確認したところ、低用量群の雄では投与後 48 時間で胆汁中への排泄はほぼ終了していたが、雌では投与後 72 時間でわずかに胆汁中への排泄率が増加する傾向が認められた。これはカーカス中の残留放射能が高いことによると考えられた。高用量群では、胃内の残留放射能が 1 例の雄で 53%TAR、雌では 12~32%TAR であったことから排泄速度が遅くなったと考えられたという以上に、特に詳しい記載はなかったということでございます。

15 ページの 2 行目から植物体内運命試験でございます。水稻と小麦、それかららっかせいの 3 種類で行われておりますけれども、主要成分は親化合物、チフルザミドでございます。10%TRR 以上認められたのは、小麦の試験において、17 ページ表 13 にございますけれども、玄麦中の代謝物 [3] が 11.7%TRR 認められておりますけれども、量的には 0.001 mg/kg とわずかでございます。

少し飛びまして、22 ページに作物等残留試験の結果がございます。国内では水稻の試験が行われておりますけれども、最高値は散布 77 日後の玄米で 0.12 mg/kg でございました。代謝物 [2] についてもはかれておりますが、検出下限未満ということでございました。

それから、海外では高麗人参についての作残試験が行われておりますけれども、こちらは最終散布 21 日後に収穫された 1 年次、2 年次の高麗人参での 0.94 mg/kg という結果でございました。

魚介類における最大推定残留値は 1.19 mg/kg という結果でございます。

薬理試験の結果は 24 ページ 4 行目からにまとめさせていただきました。毒性試験の結果は、同じ 24 ページ 12 行目からになります。急性毒性試験の結果でございますけれども、LD₅₀ の値はかなり大きいものとなっております。また、代謝物 [4] [5] についての急性経口毒性試験も行われておりますが、こちらも弱いものとなっております。

それから、25 ページの 9 行目から、鶏での急性遅発性神経毒性試験が行われましたが、検体投与による影響は認められておりません。

眼粘膜に対しては軽度の刺激性、皮膚刺激性はなし、皮膚感作性については Beuhler 法では陰性で、Maximization 法では軽度の感作性という結果でございます。

26 ページ 5 行目から亜急性毒性試験の結果でございます。ラットの試験の結果、6 行目からまとめられておりますけれども、血液生化学のパラメータですとか、それから肝臓に関する所見が認められております。

27 ページの一番上のほうになります。小葉中心性の肝細胞空胞化が認められておりまして、これに関するメカニズムが検討されております。無毒性量は雌雄ともに 40 ppm でございます。

マウスの試験においては、27 ページ 6 行目からになりますけれども、こちらでは腎臓への所見が認められておりました。無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 500 ppm という結果でございます。

イヌの試験の結果は 28 ページ 4 行目からでございますが、こちらでは歩行不全といったものが散発的に認められております。また、副腎皮質の空胞化、過形成が認められました。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。

長期の試験の結果は、28 ページ 20 行目からです。21 行目からイヌの試験の結果です。吉田先生から、25 行目から 30 行目までを削除いただきました。29 ページ 7 行目にボックスで記載しておりますが、表中に同じことが毒性所見として記載されているので、本文中の記載は削除しましたという御意見をいただいております。毒性所見としては、視覚刺激性反応の欠如、脚力低下、失調性歩行等、神経系への影響を示唆されるもの、病理についても脊髄の神経線維軸索の断裂/変性及びミエリンの崩壊/変性の程度の増加といったようなことが認められております。無毒性量については雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えられました。

29 ページの 9 行目から併合試験の結果でございます。肝細胞空胞化等が認められておりますが、発がん性は認められず、無毒性量は雌雄とも 30 ppm という結果でございます。

30 ページ 5 行目からマウスの発がん性試験の結果でございますが、検体投与による影響は認められず、発がん性も認められなかったという結果でございます。

生殖発生毒性試験関係は 30 ページの 17 行目からで、18 行目から繁殖試験の結果でございます。こちらでも認められた所見は肝臓に対する所見で、繁殖能に対する影響は認められておりません。

それから、31 ページ 11 行目から発生毒性試験ですが、ラット、ウサギともに催奇形性は認められなかったという結果でございます。

32 ページにまいりまして、3 行目から遺伝毒性の試験の結果でございます。原体の遺伝毒性試験の結果、すべて陰性ということで、チフルザミドに遺伝毒性はないと考えられております。

32 ページ 14 行目からになります。代謝物 [4] [5] についても Ames の試験が行われ、陰性という結果でございました。

33 ページの 5 行目からはその他の試験でございます。肝細胞空胞化に対するメカニズムが検討されました。投与期間と回復期間との比較が行われたのが①番、それから代謝物についての解析が②番で、③番としてコハク酸デヒドロゲナーゼ活性の測定が行われました。全体をまとめていただきまして、34 ページの 22 行目からですけれども、チフルザミド投与による脂質含有肝細胞空胞化及び生化学的変化には回復性が認められ、空胞形成は、肝コハク酸デヒドロゲナーゼの阻害を含む脂質生合成が攪乱された結果、肝臓からのトリグリセライド移行が阻害されることに起因すると考えられたとまとめられております。

36 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。先ほどまで御説明したようなことがまとめられております。投与による影響は、ラットの肝細胞空胞化と、イヌでは副腎の重量増加や皮質の空胞化、腎臓の尿細管拡張等、それからイヌでのミエリンの崩壊・変性等神経系への影響が認められました。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。農産物及び魚介類における暴露評価対象物質はチフルザミドのみと設定されております。

無毒性量については、38 ページ以降、表 39 にまとめられております。

ラットの繁殖試験におきまして、P 世代の雄で一番下の用量で肝細胞の空胞化が出ておりまして無毒性量が求められておりませんが、より低い用量で長期間検討されたラットの併合試験において、雄の無毒性量 1.40 mg/kg 体重/日が設定されております。ADI でございますが、この試験、ラットの併合試験の結果から、無毒性量 1.40 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除した 0.014 mg/kg 体重/日を ADI として御提案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

ありがとうございます。動物体内運命試験のところでも永田先生からコメントが出ておりますが、この事務局の回答、いかがでしょうか。コメントいただけますでしょうか。

○ 永田専門委員

ここの今のページの 11、12 ですね。実は非常に雄と雌で代謝産物がかかなり違うと、この表からですね。ある意味では全く違うというふうな印象で、むしろこういうものは珍しいというぐらいに思いましたので、ディスカッションもそうなのですが、場合によっては一文、代謝が大きく違うというのを入れるのも必要かどうかと思っ、こういうコメントをさせていただきました。実際、この会でどういうふうに取り扱われているかというのがちょっとわかりませんので、御議論をしていただければいいかなと思います。

○ 納屋座長

永田先生、ありがとうございます。

小澤先生からぜひコメントをいただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

○ 小澤専門参考人

そうですね。私も永田先生のおっしゃることに同感なのですが、ちょっと御説明のときに、量的・質的という、何かそういう表現をなさったので、そのところの、どういう意味でおっしゃったのか、ちょっともう一回。

○ 堀部課長補佐

読み上げてしまいましたので、ちょっとゆっくり御説明しますと、代謝物については量的には性差があるのだけれども、認められた物自体は、雄で認められた [23] と雌の [22] というもの以外は、出てきたものは一緒であったと。ただし、量的な関係性が少し違っていたというふうに考察がされています。雄のほうではグルタチオン異性反応が雌よりも有意で、雌では硫酸抱合化が活発であったという考察がなされています。

○ 永田専門委員

私も今のコメントを理解したのですけれども、結果的に、やはり代謝量がかなり違うということは、かなり大きな雌雄差があるというふうにやはり判断していいと思うのですよね。テーブルに載っていますから、データを見ればわかると思うのですけれども、一応これだけ大きな差がある場合は、やはり文章として一文残したほうがいいのではないかというのが私の意見です。

○ 納屋座長

小澤先生、お願いいたします。

○ 小澤専門参考人

雌の [22] 番と雄の [23] 番ですよ。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 小澤専門参考人

[23] というのは、これはサルフェートだな。硫酸抱合体ですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 小澤専門参考人

これは抄録の IX-40 を見ると、胆汁中代謝物ですからいいですね。これは [23] と [22]、全く違うのかな。はっきりわかるところがないですかね。代謝物分析のところがいいかな。

○ 堀部課長補佐

例えば胆汁中の代謝物分析に関して、IX-40 ページとかを御覧いただくと、確かにほぼ雌雄両方に数字が入っているということで、物が出てきているというふうにとらえられるのかなと思います。ただ、量的には永田先生がおっしゃるよう大幅に違うというのも事実なので、これをどのようにとらえていただくかということかなというふうに思うのですが。

あるいは、すみません、あちこち行きますが、尿・糞中の代謝物に関してですと、尿の代謝物がIX-28、それからIX-30に糞中代謝物という記載が、このあたりに点在しております。

○ 小澤専門参考人

IX-40の胆汁中の代謝物で、数値が記載されていない。例えば低用量投与群で32、33というのは数値も記載されていない。

○ 堀部課長補佐

空欄は、検出されずということになっています。

○ 小澤専門参考人

「されず」ね。それで、先ほどの[23]とこの代謝物との関係は何かというと、[32]、これは、検出されない代謝物の検出限界というのはどのぐらいかというところが、いま一つここから読めないのだけれども、これはさりげなく空欄になっているのは、相当な大きな性差があると読むべきではないのかなと思うのですけれどもね。

○ 納屋座長

おふたりの専門の先生方が性差ありと御判断いただいておりますので、ここの結論のところには雄と雌で違いがあることを明記してはいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

私の部会で検討したのは、常に動物代謝の先生が雌雄間での代謝の差というのをよく見てくださいですので、要求事項として出しています。それに対して、要求した先生はオーケーされていますので、部会としては、申請者からのその回答でオーケーと。ただし、評価書の中に雌雄間の代謝の差があるということを一文書いておくかどうかのことだと思うのです。それだけですから、それは問題ないと思います。

○ 納屋座長

審議をいただいた部会の座長もお認めいただきましたので、ここでは性差があったということを追加記載したいと思いますので、小澤先生と永田先生にお知恵を借りながら、その案を入れていただいて先に進めたいと思います。それで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、何ページか先にやはりまたありましたよね。これで12ページはクリアですが……。

○ 堀部課長補佐

14ページのカーカスの残留に関して。

○ 納屋座長

そうですね。14ページの永田先生の疑問に対して事務局からお答えが一応出ておりますが、これでよろしいでしょうか。それとも、まだこれでは不十分ということになりますでしょうか。

○ 永田専門委員

恐らく代謝がかなり違うところに原因していると思うのですよね。だから、実際ディスカッション等、あるいは部会でその辺がなされているかというのがあれば、私はそれほどこれにこだわらないと。

○ 納屋座長

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

余り言うてはいけないのでしょうかけれども、すみません。多分永田先生、これ、サルフェートで、永田先生もよく知っているように OR で抜けて、そこにグルタチオンが入ったメタボライトが行くのが多分雄で、それで、MRP2 に載って胆汁排泄にすぐ行くから、そのまま雄のほうが高く、雌はグルタチオンのコンジュゲートするエンザイムがないので、サルフェートのままゆっくり出ていくと考えれば説明はつくと思うけれども、どうですか。

○ 永田専門委員

わかりません。

○ 山添委員

それで説明がつくと思うのですけれども。

○ 永田専門委員

すみません。いいスペキュレーションでした。ありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、永田先生も御納得いただいたようなので、動物体内運命試験について確認はもうよろしいですか。ほかのところはよろしいですか。

植物体内運命試験につきましては、上路先生、御担当ですが、もうよろしいですか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、毒性の部分の確認をいたします。28 ページのイヌの慢性毒性試験のところの記載、本文と表と重複しているところは本文を削ったということですが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 上路専門委員

御指摘いただきましてありがとうございます。

○ 納屋座長

特に私として気になるのは、赤池先生に御同意いただけるかどうかということなのですが、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

表と本文とが重複していますので、もちろん同意いたします。どうもありがとうございます。

ます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。神経毒性にかかわる表現がありましたものですから、あえてこれは残しておかれたのかなと思いましたのでお伺いした次第です。ありがとうございます。

○ 赤池専門委員

高用量であらわれてくる変化ですので、特に本文中に記載する必要はないと思います。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。

そのほかに何かございませんでしょうか。お願いいたします。

○ 三森委員

ちょっとお伺いしたいのですが、評価書案の 28 ページ 4 行目からの 90 日間のイヌの毒性試験です。11 行目に神経症状の異常歩行の記載がありますが、これらは各日の投与前に観察されたが回復性がありという、この各日というのがわかりにくいです。農薬抄録のローマ数字Ⅷ-41 ページです。そこを見ると、この異常歩行については、午前中の投与前に見られたけれども、午後には正常に回復したということだと思えるのです。その現象をこの評価書では反映していないような感じがするのですね。わかりやすい表現に直していただいたほうがよろしいと思います。

○ 納屋座長

三森先生、どうもありがとうございます。ここでは抄録の記載を忠実に反映したほうがわかりやすいという御指摘だったと思いますので、上路先生に御異存がなければ、そのように変更させていただければと思います。よろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

はい。

○ 納屋座長

では事務局、今の御指摘に従ってここを修正していただきますようお願いいたします。ほかにございませんでしょうか。

生殖発生毒性に関しましては、特に私はコメントございません。異存ありません。

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

ないようです。それでは食品健康影響評価の確認をいたしますが、部会の御決定になりました評価、内容でよろしゅうございますでしょうか。ADI につきましても御異存ございませんか。

ありがとうございます。それでは、ADI は部会で決定された 0.014 mg/kg 体重/日を幹事会でも確認をいたしましたので、親委員会に報告させていただきます。

事務局からありましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先ほどの代謝のところに関する書きぶりを整理させていただきまして、親委員会のほうに報告する準備を進めたいと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、次の剤に入ります。説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 5 をお願いいたします。資料 5 は農薬シプロジニルの評価書案でございます。

審議の経緯につきましては 4 ページを御覧ください。2010 年に魚介類に関する、こちらにも基準値設定依頼、それから高麗人参に対するインポートトレランス設定の要請がございまして、2011 年 6 月、それから 2012 年の 6 月に評価第四部会で御審議をいただきました。その間に、いちご等に対するインポートトレランス設定の要請があったものでございます。

評価対象農薬の概要につきましては、7 ページでございます。24 行目に構造式を掲載させていただきました。アニリノピリミジン系の殺菌剤で、メチオニンの生合成阻害で菌糸の植物細胞内への侵入及び伸長を阻害するというふうに考えられております。

8 ページから安全性に係る試験の概要でございます。

まず 12 行目から、動物体内運命試験でございます。ラットに関する試験が 3 本実施されております。全体をまとめますと、まず血中濃度推移に関しましては、薬物動態学的パラメータが出ておりますのは 11 ページのラット②の試験でございます。12 ページの表 4 のほうに示させていただきました。吸収率でございますが、こちらは 8 ページに記載されておりますが、少なくとも 82.3% という結果でございました。

それから体内分布でございますけれども、試験により若干結果は異なりますが、腎臓、肝臓、肺、甲状腺、脂肪といったようなところに分布が認められるようでございます。

また、代謝でございますけれども、尿中には未変化の親化合物は認められておらず、幾つかの抱合体ですとか [J] というようなものが認められました。糞中にはシプロジニルのほか代謝物 [C] [E] が認められております。胆汁中代謝物は尿中、同様の代謝物と、それから、それ以外に [E] や [K] のグルクロン酸抱合体というようなものが認められております。排泄は速やかで、48 時間で 92~97% TAR が尿・糞中に排泄をされております。呼気中への排泄はわずかでございました。

11 ページの 3 行目から胆汁中排泄についての検討が行われておりまして、胆汁への排泄率が 39% TAR ということから、腸肝循環の可能性も示唆されております。

13 ページの 14 行目から、畜産動物についても試験が行われております。ヤギの試験におきましては、記載 14 ページ 4 行目になりますが、乳汁中に高用量群で 0.17~0.38、低用量群では 0.13~0.53% TAR が乳汁中に認められたという結果でございました。

6 行目からのヤギ b の試験でございますが、代謝物を見ておりまして、ラットで認めら

れたのと同様ということでございました。また、排泄物中には 74.3%**TAR** が回収されたということでございます。

14 ページ 18 行目からニワトリに関する動物体内運命試験でございます。残留放射能濃度は、腎臓、肝臓で高いということでございました。その他の組織、あるいは卵中での残留放射能はこれらよりも低いという結果でございます。排泄は速く、24 時間以内で 98% **TAR** が回収されております。

植物体内運命試験の結果、14 ページ 34 行目からになります。小麦、トマト、りんご、ももで試験が実施されております。10%**TRR** を超えたのは、19 ページの表 12、一番下になりますけれども、ばれいしょの塊茎における [O] が 10.9%**TRR** 認められておりますが、全体の残留濃度自体が、この塊茎では 0.065 mg/kg ということでございました。この表中、ほかにも 10%**TRR** を超える [O] というのが記載されておりますけれども、これは未同定の代謝物を含んでおりますので、[O] 単独の数字ではございません。また、上路先生から記載を一部修正していただきました。

土壌中運命試験のところで上路先生からコメントをいただいております。21 ページの 14 行目です。タイトルのところからなのですが、これ、試験条件として好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験というふうに記載をされておりましたけれども、途中で嫌氣的条件に変換したことは酸化還元電位等で確認がされているかどうかということ、また、嫌氣的条件が確認できているのであればタイトルを変え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た。確認をしたところ、酸化還元電位等にははかられていなかったのですけれども、窒素置換されているということがわかりました。上路先生からは、これで嫌氣的条件だと言えるということで、御提案のように「好氣的/嫌氣的土壌中運命試験」としたほうがいいということでございましたので、そのように修正をさせていただいております。また、それに伴いまして、22 ページで若干記載整備をさせていただきました。

作物残留試験の結果は 25 ページの 19 行目からになります。シプロジニルの最大残留値は、温州みかんの果皮で 6.57 mg/kg でございます。代謝物 [B] の作残試験の結果は、りんごの果実で 0.04 mg/kg でございました。それから、海外においてはラズベリーで 6.19 という数字がございました。魚介類における最大推定残留値は 0.022 mg/kg でございます。

26 ページ 5 行目から一般薬理試験の結果をまとめております。

毒性試験の関係は 27 ページの 5 行目からで、6 行目から原体の急性毒性試験の結果がまとめられておりますが、LD₅₀ はいずれも 2,000 を超えているという結果でございました。

それから、代謝物については、幾つかの代謝物での急性経口毒性試験が行われました。これらもすべて 2,000 を超える LD₅₀ が求められております。

28 ページ 9 行目から急性神経毒性の試験が行われておりますが、こちらでは急性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。また、1 本目の試験で直腸温の低下

というのが認められていましたので、低用量での影響を検討するための確認試験が行われたのが 29 ページ 4 行目の試験でございます。こちらでも急性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。

それから、刺激性については、眼粘膜、皮膚に対する刺激性はなし、それから皮膚感作性については軽度及び中程度の感作性という結果でございます。

29 ページ 22 行目から亜急性毒性試験の結果で、23 行目からラットの試験結果でございます。肝臓、腎臓、甲状腺に所見が認められております。無毒性量としては、雄で 50 ppm、雌で 300 ppm でございました。

30 ページの 7 行目からマウスの試験でございます。こちらでも肝細胞の単細胞壊死ですとか、肝細胞のグリコーゲン減少等が認められております。無毒性量は雌雄ともに 500 ppm という結果でございました。

31 ページ 7 行目から、イヌの 90 日間試験です。こちらでは最高用量投与群で体重増加抑制等が認められておまして、無毒性量は雌雄ともに 700 ppm という結果でございます。

それから、ラットの 90 日間の亜急性神経毒性試験が行われておりますけれども、こちらでは神経症状は認められておりませんので、亜急性神経毒性は認められなかったというふうにまとめられております。

それから、代謝物 [Q] についての亜急性毒性試験が行われておまして、こちらでは無毒性量は雌雄とも 300 ppm という結果でございました。雄のほうで精巣への影響が認められております。

また、33 ページ 3 行目からは代謝物 [S] についての亜急性毒性試験が行われておまして、[S] の無毒性量は雄で 1,000 ppm、雌で 300 ppm と考えられております。

33 ページ 16 行目から長期試験の結果です。17 行目からイヌの試験の結果ですけれども、こちらでは最高用量投与群で体重増加抑制等が認められており、無毒性量は雌雄ともに 2,500 ppm という結果でございました。

34 ページ 13 行目からラットの併合試験の結果でございます。非腫瘍病変については、タイトルだけ 34 ページの最後で切れておりますけれども、35 ページのほうにあります。肝臓の変化と、それから雄では慢性進行性腎症、雌では卵巣嚢胞が認められております。また、本試験においては雌のラットで乳腺の良性腫瘍の発生頻度の増加が認められております。無毒性量につきましては、雄で 75 ppm、雌では 1,000 ppm という結果でございました。

35 ページの 9 行目からはマウスでの試験でございます。こちらでは、雄では 5,000 ppm 投与群で膵臓の腺房細胞過形成の増加が認められております。雌では同群での体重増加抑制が認められておまして、無毒性量は 2,000 ppm で、発がん性は認められなかったという結果でございました。

36 ページにまいりまして生殖発生毒性試験結果でございます。2 行目から 2 世代の繁

殖試験の結果でございますが、こちらでも認められた所見としては、肝臓、腎臓への変化でございます。繁殖能に対する影響は認められておりません。この試験において雄の親 P 世代で認められました腎の尿細管好塩基性変化に関するメカニズムの試験が別途やられております。

37 ページにまいりまして、ラット、ウサギでの発生毒性試験の結果でございますが、いずれも催奇形性は認められなかったとされております。代謝物 [Q] に関しましても発生毒性試験が行われておりまして、こちらでは高用量の投与群で小顎とか口蓋裂といったものが 1 例ずつ、あるいは腹当たりの外表奇形の増加が認められておりました。無毒性量は求められているということでございます。

38 ページにまいりまして、3 行目から遺伝毒性試験ですが、現在の遺伝毒性試験の結果はすべて陰性ということで、シプロジニルに遺伝毒性はないものと考えられております。また、多種の代謝物について Ames の試験、それから染色体異常試験などが一部やられておりますけれども、すべて陰性という結果でございました。

40 ページにまいりまして、3 行目からその他試験でございます。繁殖試験において尿細管の好塩基性化が認められましたので、PCNA を用いた免疫組織学的な検索による細胞増殖能と、それから塩基性部位の病理組織学的検索が実施されましたが、PCNA 陽性尿細管細胞核数は正常な尿細管に対して有意な高値を示していたということで、尿細管の好塩基性部位は退行性/再生性の変化と考えられたとまとめられております。

41 ページから食品健康影響評価でございます。投与による主な影響は、肝臓、肝細胞肥大や肝の海綿状変性、それから腎臓に対する慢性炎症、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大に認められました。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。発がん性の試験において良性の乳腺線維腺腫等の発生頻度が増加をしておりますが、評価に当たって閾値を設定することは可能であると考えられております。暴露評価対象物質については親化合物のみと設定されております。無毒性量等につきましては、43 ページ以降、表 42 にまとめさせていただきました。ADI でございますが、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において得られた無毒性量 2.70 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除した 0.27 mg/kg 体重/日を提案させていただきます。

御説明、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、最初から確認いたします。

まずは動物体内運命試験のところですが、コメント等ございませんでしょうか。

○ 永田専門委員

ありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 小澤専門参考人

ないです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験につきまして、上路先生、コメントをお願いいたします。

○ 上路専門委員

植物体内はございません。

○ 納屋座長

土壌中につきまして、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

環境のところは 1 つ、タイトルを少しと思ひまして実験条件を調べていただきました。そうしましたら嫌氣的になっていると、窒素置換をしているという試験の方法が提示されましたので、好氣的/嫌氣的条件という形で直せばいいということで直していただきました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事前の指摘でもう修正していただいているということでございました。

それでは、毒性の部分に関しましての確認をしたいと思います。亜急性毒性、慢性毒性等につきましてコメント等ございませんでしょうか。お願いいたします。

○ 吉田専門委員

すみません。1点教えていただきたいのですが、32 ページの表 30 ですが、骨髄の脂肪萎縮というのは、脂肪化が進んでいるというとらえ方でよろしいのですね。

○ 納屋座長

西川先生にお尋ねでよろしいですか。おわかりになりますでしょうか。

○ 西川副座長

表のどこですか。

○ 吉田専門委員

表の 30 でございます。

○ 堀部課長補佐

33 ページにまたがったところの一番上です。

○ 西川副座長

脂肪髄が萎縮しているという所見だと思ひましたが、長野先生、覚えていないですか。

○ 長野専門委員

はっきり覚えていませんけれども、多分骨髄の造血細胞が減って脂肪化が進んでいるというふうに理解しております。

○ 吉田専門委員

それでオーケーです。

○ 三枝専門委員

すみません。ついでに教えてほしいのですけれども、腎臓の慢性炎症というのは慢性腎症とは異なるものなのですか。

○ 西川副座長

それはもとの英語での言葉を忠実に訳しただけです。クローニクインフラメーションとかという用語だったと思います。

○ 三枝専門委員

わかりました。

○ 長野専門委員

用語として、いわゆる単核球性の細胞が増えてというような表現がしてありまして、今、西川先生がおっしゃったように慢性の炎症という表現でありました。多分慢性腎症とは違うと思います。

○ 納屋座長

吉田先生よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。

毒性のところまで、特に御異存ないようですので、食品健康影響評価の確認をいたします。ここは上路先生から修文をいただいておりますが、補足の説明等ございましたら。

○ 上路専門委員

できるだけここは簡単にという意図がありまして、本文中に書かれていることは余りこっちに持っていかないようにと努力しております。それで、そういう意味で少しスマートにしようかなと思ひまして直しました。

○ 納屋座長

この部分に関しまして御評価をいただいた西川先生、変更に関しまして御異存はございませんでしょうか。

○ 西川副座長

確認の上での小さな変更のようですので、結構だと思います。

○ 納屋座長

それであれば、ADI に関しましては部会で決定していただきました値をお認めいただけますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは確認いたします。ADI は、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量である 2.70 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.027 mg/kg 体重/日を、幹事

会もこれを ADI とするというので親委員会に報告したいと思います。どうぞよろしく
お願いいたします。

以上で、この剤の審議は終わりますけれども、事務局から何かありましたら。ないです
か。

○ 堀部課長補佐

ないです。

○ 納屋座長

では、以上でこの剤の審議を終わらして、議事 (3) に入ります。説明をよろしくお
願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 6 から資料 8 までは、既に農薬専門調査会、あるいは食品安全委員会でもう答申
を 1 回返しているものについて、別途諮問が来たものについて幹事会での御審議をお願
いするものでございます。

まず資料 6 でございますが、こちらは農薬テブフロキンという剤についてございま
す。

こちらは魚介類への基準値設定の依頼が参りましたので、それについて 18 ページ 21
行目から魚介類における最大推定残留値を記載させていただきました。魚介類における最
大推定残留値、これはテブフロキンと代謝物 M1 込みでの推定値でございますが、0.082
mg/kg という結果でございました。これに伴いまして、19 ページの最大推定摂取量の試
算を直しております。

これ以外のところに変更はございませんで、食品健康影響評価の中に今回の経緯の追記、
それから今申し上げました最大推定残留値の数字を足しまして、暴露評価対象物質のとこ
ろにも魚介類についてもテブフロキン及び代謝物 M1 とさせていただきます。特にほか
に変更はございませんので、ADI の変更はございません。

本剤につきましては、先生方にもあらかじめお知らせをしましたが、魚介類に関する変
更のみでございますので、上路先生に内容を御確認いただいているところでございま
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、追加のコメント等ございましたらお願いいた
します。

○ 上路専門委員

特別にございません。

○ 納屋座長

それでは、食品健康影響評価の確認をさせていただきます。ADI は従来の ADI と変更
ないということによろしゅうございますでしょうか。

御異存ないということでございますので、この結果を親委員会に報告したいと思いま
す。

どうもありがとうございます。

それでは、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 7 にまいります。資料 7 は農薬ペンディメタリンというものの 2 版でございます。

こちらにつきましては、1 ページの目次を御覧いただきますと、網がけをさせていただいておりますが、今回の諮問に伴いましてヤギとニワトリでの動物体内運命試験、それからヤギ、乳牛、ブタ、ブロイラー、ニワトリ、それから乳汁移行試験といったようなものの残留試験の結果が追加されております。

4 ページに審議の経緯がございますが、第 2 版というところで、こちらについては飼料中の残留基準値設定についての要請がございました。また、そば、しょうがへの適用拡大申請がございましたので、こちらをあわせまして本日の幹事会にて御審議をいただくものでございます。

追加されたところを簡略に御説明させていただきます。

まず 9 ページ、要約でございますが、今回の経緯について網かけで記載をさせていただきました。また、吉田先生から発がん性試験のところでは甲状腺腫瘍というふうに書いてあったところに濾胞上皮腫瘍というふうに記載をいただきました。すみません。濾胞の「濾」の字を通例平仮名で書いておりますので、ここは通例のものに合わせさせていただきますと思います。

10 ページ以降、開発の経緯にも今回の追加の経緯が記載をされております。

それから、12 ページ以降ですけれども、体内運命試験の中で 1 つ、今回の家畜の試験において使われた標識体についての追記をさせていただきました。また、13 ページでは AUC の情報を記載させていただいております。

その他追記をさせていただいたのは、まず 17 ページになります。17 ページの 5 行目からで、ヤギの 1 本目の試験については、上路先生から単位を、ヤギなので $\mu\text{g/g}$ ではなくて mg/kg のほうがいいたろうということで修正をいただきました。

17 行目からは今回追加された試験でございます。泌乳ヤギでのカプセル投与での試験の結果でございます。血液中の残留放射能濃度は 0.05 mg/kg 未満、乳汁中の残留放射能濃度は 0.01 mg/kg という結果でございました。また、臓器組織中の最大残留放射能は、数字は上路先生に直していただいておりますが、肝臓中で 0.19mg/kg という結果でございました。また、尿・糞中排泄率の合計は $72.7\% \text{ TAR}$ 及び $68.8\% \text{ TAR}$ というところでございました。

28 行目のボックスですけれども、小澤先生から、まず、カプセル投与して投与終了時点での試験が実施されたのだと思いますけれども、血液中の残留放射能が検出されないのは、単に投与量が低いからということでしょうか。次の試験との比較で、飼料中濃度は余り差がありませんけれども、投与した絶対量は、このヤギの②番の試験では、③番の試験の 10 分の 1 を下回るということで、古い試験ですし、詳細が不明であれば仕方がないで

しょうというコメントをいただきました。一応報告書のほうで投与量に関しての算出根拠が記載されていたのですけれども、この試験における投与量というのは、牛用飼料における小麦青刈り飼料の寄与率と、それから 0.1 ppm の残留想定許容濃度に基づくと、今回の投与量というのは 30 倍、あるいは 90 倍といったような過剰投与量になるということで投与量の設定がなされたということが記載されておりました。同様のことは次の試験についても同じような記載でございまして、ヤギの③番の試験についても、想定としては 90 倍の投与量を想定していたという記載がございました。

また、17 ページ 28 行目ボックス、永田先生からですが、追加されたヤギの試験には投与後何時間に屠殺したかの記載がありませんという御指摘をいただきました。こちらも報告書を確認しましたところ、18 ページの一番上に、屠殺までの投与後時間は、それぞれの試験で記載させていただいたとおりなのですが、一般的に評価書にこの情報をこれまででは追記をしておりません。屠殺までの経過時間についての情報が必要かどうか、後ほど御意見をいただければと思います。

18 ページ 2 行目から、ヤギの③の試験でございます。こちらでもカプセル投与で 7 日間、泌乳ヤギに投与した試験が行われておまして、肝臓中の残留放射能濃度がはかられております。0.077 mg/kg という結果でした。成分についてははかられておりますけれども、特に特筆すべきような成分は検出されなかったという結果でございました。

9 行目から、ヤギの 4 番の試験でございます。こちらでも泌乳ヤギに 5 日間投与して残留を見たものでございます。主に肝臓と腎臓に残留が認められたということでございます。また、肝臓には代謝物 U が認められておりますけれども、代謝物 U が 13.5%TRR ということですが、これ以外には 10%TRR を超えるようなものは認められておりません。腎臓中の残留放射能濃度は 0.04 mg/kg で、10%TRR を超える代謝物は認められなかったということで、単位を永田先生から、10%TRR を TAR に直していただきました。

18 ページ 19 行目からニワトリの試験でございます。こちらでは産卵鶏にカプセル投与して試験が実施されました。残留放射能濃度は、卵中で 0.035 mg/kg、それから血液で 0.141、肝臓で 0.205、皮下脂肪を含む皮膚で 0.035 という結果でございました。代謝物について、卵中では親化合物がわずかに認められたほかには同定された代謝物はなく、排泄物中の残留放射能は 85%TRR 以上という結果でございました。

追記させていただいた結果、少し飛びますけれども、28 ページにまいります。作物が追加されましたので、作物残留試験の別紙 3 のほうが追記されておりますけれども、最大残留値を示した作物が変わることはございませんでした。

28 ページ 19 行目からヤギの試験でございます。ヤギでの残留試験の結果ですが、乳汁中での残留放射能濃度は 20 ppm 投与群での 0.01 ppm、ここはふだん、単位が mg/kg となっておりますので、適切に修正をさせていただければと思います。組織・臓器中の残留放射能濃度は、24 行目以降に記載したとおりでございます。

29 ページ 2 行目にまいりまして、乳牛での家畜残留試験でございます。組織、乳汁、

臓器中の残留放射能濃度はすべて定量限界未満という結果でございました。

29 ページ 10 行目から、ブタ、ブロイラー、ニワトリの試験結果でございます。ブロイラーと産卵鶏では、いずれの投与群においても検出限界 0.01 mg/kg でペンディメタリンは検出されておられません。ブタにおいては肝臓では検出されておませんが、筋肉と脂肪では若干の残留が認められたということでございました。

29 ページ 24 行目から乳汁移行試験でございます。投与開始から 28 日までいずれの採取時点においても、乳汁試料のペンディメタリンは検出限界未満であったという結果でございました。

追記をさせていただいたのはここまででございます、食品健康影響評価は 45 ページになります。今回の経緯、それから家畜代謝試験の結果、家畜残留試験の結果を追記させていただきました。また、代謝物 U について記載をさせていただきましたが、残留試験において定量限界未満であったということから、結果的には暴露評価対象物質も農産物、畜産物、魚介類中ともペンディメタリン（親化合物のみ）とされております。ADI には変更はございません。

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。追加された資料をもとに確認をさせていただきます。

17 ページからでよろしいですね。17 ページの 5 行からの (3) ヤギ①は、これは単位の変更だけですので、もうこのままでよろしゅうございますよね。上路先生から御指摘いただいたとおりに修正していただければ十分かと思います。

その次ですね。28 行のところのボックスで、小澤先生と永田先生からコメントをいただいておりますので、補足の説明をお願いいたします。

○ 永田専門委員

今までどういうふうはこの辺が扱われていたか、ちょっと理解していないところもあるのですが、残留性を見ている場合ですよね。その場合は、やはり殺したときの時間が非常に重要になると思いますね。投与が終わってすぐ殺したのか、あるいは 24 時間あるのか、12 時間か、それによって明らかに、もう残留する量が違うというのがわかりますので、やはり正確に表現するには、記載してあるのであれば、私は入れたほうが、より正確な情報が伝わるのではないかと思います。

○ 小澤専門参考人

実は私、これに気がついたのは、永田先生のコメントを見せていただいたからなのです。それで、この投与後何時間後に屠殺したかの記載がありませんというのを受けて、確かにそうだなと思ったのですよ。それで、この文章を素直に読ませていただくと、7 日間カプセル投与してすぐ屠殺で血中に何も出ないのというのが、ちょっと率直な疑問だったので、このコメントを出しました。このように、最終投与後何十時間、20 時間とか、そういうことが書いていただければ、もうそれでよろしいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

よろしいでしょうか。これまでは屠殺の時間を書かなかったのだけれどもということですが、今後はデフォルトで書くという形に変えていただけますか。

○ 堀部課長補佐

それでは、例えばヤギの②の試験、17 ページの 19 行目あたりになりますけれども、7 日間カプセル投与し、最終投与 20 時間後に屠殺して動物体内運命試験が行われたというような記載を、屠殺時間の情報があるものについては——これは家畜でよろしいですね。残留試験ですから家畜ですね。記載をさせていただくということで、事務局内でも記載統一を図っていきたいと思います。ありがとうございます。

○ 納屋座長

どうぞよろしく願いいたします。

そのほかにご覧いませんか。

○ 上路専門委員

よろしいでしょうか。18 ページの (6) 番の試験ですけれども、**TAR** なのか **TRR** なのかよくわからないのです。それで、後ろのほうの 45 ページのほうの健康影響評価のところの 11 行目に、これは **10%TAR** を超えるという書き方をしているのですよね。もとを見なければよくわからないのですけれども、ちょっと確認をしてください。代謝物の場合は **TRR** で **10%** を超えるとか超えないというのが大きな問題だと思いますので、確認をお願いしたい。18 ページのほうで、16 行目ですと **TAR** に修正いただいているみたいですので、ちょっとこれを確認してください。

○ 納屋座長

これ、今すぐわかるようであれば直ちに修正できますよね。統一できますね。

○ 上路専門委員

多分この中に入っている。

○ 堀部課長補佐

少しお時間をいただいて確認させていただきます。恐らく 14 行目の代謝物 U のところは、肝臓中全体の残留放射能濃度を 100 としたときの代謝物 U の濃度なので、認められたもので **TRR** と記載したものと思いますけれども、詳細はちょっと確認させていただきます。

○ 小澤専門参考人

ちょっと時間を使っている間に、私、自分のコメントを出したときに、古い試験ですとか、ちょっと何か半分血迷っているのですけれども、確かに 1990 年なのですけれども、**GLP** なのですよね、これは。なので、古い試験だからという理由づけはちょっと変だなと今になって反省していますけれども、**GLP** にのっとっている試験であれば、多分投与後何時間で屠殺したというのは載っているでしょうねと思いますので、そのあた

りも見て評価書に反映させていただければと思います。

以上です。それだけです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 納屋座長

今、確認を進めていただいて、後で適切にここは修正していただくということで、食品健康影響評価の内容につきましての御確認をしていただきたいと思います。

それで、ここに記載してあるところがお認めいただけるかどうかということと、それから、ADI に変更はないと思うのですが、それを含めて御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

なので、今、上路先生から御指摘いただきました 11 行目から 13 行目のところの単位の使い方は、少し今、確認をさせていただければと思います。その他のところ、御確認をお願いします。

○ 納屋座長

これ、単位が変わると暴露評価対象物質も変わるということはありませんか。

お願いします。

○ 山添委員

ちょっと教えてください。17 ページのところの、先ほどの (4)、21 行目、「血液中の残留放射能濃度は」とあって「0.05 mg/kg 未満」というのは、こういうものは、慣習としてこういうふうな表現になっているのですか。つまり、放射能の濃度として物質の量の/kg という表現は、いつもこういう表現として表現しているのですか。つまり、ラジオアクティビティーを用いてはかったトータルの代謝物の量としてはこうですねという意味だとわかるのですけれども、日本語として読んでしまうと、ちょっと何か違和感があるのだけれども、ここではこういう使い方をしているのですか。

○ 小澤専門参考人

すみません。まことにおっしゃるとおりなのですが、例えばこの本剤の 13 ページの表 3、これも残留放射能濃度を $\mu\text{g/g}$ と書いているのですよね。 μg イクイバレントなのですよね。

事務局から何か。

○ 堀部課長補佐

すべてこれは慣習的になのですが、12 ページの頭のところに 5 行目、6 行目で、放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合、ペンディメタリンに換算したということになっていて、もうここでイクイバレントであるということを明記させていただいているので、個別のところでは特に記載しておりません。

○ 小澤専門参考人

そのとおり、そのとおり。さすが事務局。

○ 納屋座長

上路先生にお尋ねしたいのですが、45 ページの 12 行、TAR か TRR かの違いで、ADI に何か影響することはございますでしょうか。

○ 上路専門委員

いや、全然関係ないと思います。いずれにしても定量限界未満ということですので、検出されていませんので暴露評価対象物質になりませんので関係ないと思います。

○ 納屋座長

それでは、ADI も含めて確認をさせてください。従来の ADI からの変更はないということでも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。ということで、一たんこの剤はこれで終わって、TAR か TRR は後で確認の後、皆さんに報告していただいて適宜対応していただくということで、次の剤に進みたいと思います。よろしくお祈いします。

では、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 8 をお願いいたします。こちら、ボスカリドという剤の第 4 版でございます。

経緯は 4 ページにまとめてございますが、第 4 版関係ということで、2011 年 11 月に小麦、てんさい等への適用拡大申請がございましたので、今回幹事会に御審議をお願いするものでございます。

追記の部分について御説明を申し上げます。8 ページ、要約でございますが、グレーがけの部分について、今回の経緯と、それから毒性に関する主な所見を記載させていただきました。吉田先生から、14 行目のところですが、「有意差が認められず」というところを削除いただいております。

9 ページにまいりまして、9 ページ、開発の経緯のところも適用拡大申請の作物を修正させていただきました。

10 ページの動物体内運命試験では AUC のデータを追記させていただいております。

今回、適用拡大がございましたので、19 ページの作物残留試験に関する記載ぶりを見直させていただきました。最大残留値、国内のものは食用ぎくの 12.1 mg/kg という結果でございました。推定摂取量の計算をやり直して値を修正させていただいております。

今回、追加提出された試験でございますが、30 ページ 7 行目からでラットの発達神経毒性試験の結果でございます。毒性所見については表 31 に示されておりますけれども、こちら、31 ページの 1 行目、表 31 を御覧いただきますと、児動物の哺育中に体重増加抑制、脳の絶対重量減少、脳長低下等が認められております。これらにつきまして 31 ページ 2 行目で事務局から、あらかじめ御検討くださいということで先生方にコメントをお願いしたところ、納屋先生からは、事務局案を支持しますという御意見、また、長野先

生からは、この群の調整前の児動物が対照群に比較して多い、これはとれた児動物の数が対照群に比べてかなり多いので、それに起因している可能性があつて、偶発的な変化である可能性があると考えますという御意見をいただいております。

納屋先生からのコメントの後段でございますが、2001年のデータがなぜ今追加提出されたのか、その理由を当日説明してくださいということでございますが、いつもの説明で恐縮なのですが、前回審議をいただいたタイミングと、うちからデータがあれば出しなさいという通知を出したタイミングが前後しておりまして、今回がデータを出せる直近の機会だったということでございます。いつもの説明ですみません。

この試験の結果でございますけれども、30ページに戻っていただいて15行目からにまとめております。児動物の100 ppm以上の雄と、それから100と1,000の雌、10,000ではないのですけれども、聴覚性驚愕試験で有意な低反応低下が認められておりますけれども、これら用量相関性がないので偶発的なものというふうに記載をさせていただきました。また、10,000 ppm投与群の雌では生後11日の海馬の厚さが低値ということでございましたが、脳の片側で、かつ雌のみに認められた変化、さらに病理組織学的な所見もないということから、毒性学的異議は低いと考えられております。また、生後60日の10,000 ppm投与群雌では、脳の幅のわずかな低下が認められておりますが、こちらも病理の所見がないということから毒性学的異議はないと考えられたとまとめさせていただきます。

提案の段階では、ですので、無毒性量は母動物で10,000 ppm、児動物で1,000 ppmとさせていただきますが、先ほどの表31の所見の取り扱いによっては児動物のNOAELが変わる可能性がございます。いずれにしても、発達神経毒性は認められなかったというふうにまとめさせていただきます。

35ページに飛びまして、食品健康影響評価でございます。こちらも今回の経緯と、それから投与による主な影響について認められた所見の追記をさせていただきました。要約と同じように、35ページ22行目で吉田先生から、有意差が認められなかった点について削除していただいております。あと、発達神経毒性に関しては認められないというふうにしたたき台としては御提案を差し上げましたので、25行目に発達神経毒性は認められなかったという追記をさせていただきました。その他の点に変更はございませんで、ADIについても従前のものと同じ数字で変更はないと考えております。

御説明、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。追加された試験の確認をいたします。

ページ30、(4)の発達神経毒性試験で私と長野先生で判断が違うと、これを調整すればいいのかなと思います。私としては、長野先生の御判断に従ってもいいと思っておりますので、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

今回のデータを見ますと、調整前の子供の数が対照群が 7.6 匹に対して、10,000 ppm 群が 10.2 匹ということですからかなり多いということで、先生、こういう場合には、こういう脳の重量の低下、あるいは体重の低下が起きることはあるのでしょうか。

○ 納屋座長

統計学的な揺らぎでそういうふうに出ることもあるでしょうし、そうではなくて生物学的な揺らぎで出ることもあるのだらうと思います。どっちにしたって、これはそんなに大きなポイントになるわけではないので、私としては、事務局が一生懸命考えてくださったから、それは事務局案でいいですよと言ったぐらいでして、特に強い思い入れというのはございません。長野先生がおっしゃるように、揺らぎがあるだらうと。このぐらいだったら偶発的な変化と考えたっていいではないか、これも僕はすごくごもつともだと思えます。ですので、私の意見は撤回して長野先生の案に統一したいと思いますけれども、ほかの先生方、よろしゅうございますでしょうか。

御異存ないようなので、ちょっと神経毒性にもかかわるところなので、赤池先生にもぜひ御意見を伺いたいのですが、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

神経毒性としては、特に認められなかったという見解で結構だらうと思います。

○ 納屋座長

ポイントの結論がもうしっかりしておりますので、あとは子供に対する脳の重量をどう考えるかだけなので、私は長野先生の御意見に従いたいと思います。それで、そのように修正をしていただければと思います。事務局、大丈夫ですね。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、まず 30 ページ 14 行目の毒性所見がすべてなくなりますので、毒性所見の表が削除、かつ、今の評価書 23 行目になりますが、ここが本試験においては母動物、児動物とも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物、児動物とも本試験の最高用量である 10,000 ppm というようなまとめ方になると思います。それでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

すみません。2 世代の繁殖毒性、29 ページで 10,000 ppm で低体重が出ておりますけれども、もし消すのであれば理由を述べて消さないで一貫性がないのではないかと思いますけれども。

○ 納屋座長

だから、23 行をただ消すだけではなくて、その理由として、10,000 ppm では出生時に体重低下があるから、これに起因したものであらうということを一言加えて、それで、だからこれは毒性ではないと判断したというふうに書いたほうがいいということですよ。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 納屋座長

ありがとうございます。おっしゃるとおりとおりでと思いますので、追えていますね。大丈夫ですよ。大丈夫じゃない。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 納屋座長

前田調整官、ちゃんと追っていただいておりますので。

○ 堀部課長補佐

すみません。体重増加抑制に起因するものであるということを評価書で明記せよという御指示だと今教えていただきましたので、適切に対応します。すみません。

○ 納屋座長

ということで、食品健康影響評価のところに入ってもよろしいでしょうか。新たなデータが追加されましたが、ADI の変更はない。従来の ADI どおりでよいということでお認めいただけますでしょうか。大丈夫ですね。

○ 堀部課長補佐

大丈夫です。

○ 納屋座長

ということで幹事会の結論にいたします。適切に親委員会に御報告いただきますようお願いいたします。

これでこの剤が終わるので、議事 (3) が終わりましたね。

○ 堀部課長補佐

さっきの……。

○ 納屋座長

さっきの剤の確認ができたようです。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

戻っていただきまして、ペンディメタリンの評価書の 18 ページです。代謝物 U については、14 行目のところですが、これは 13.5%TRR で正しいということです。

それから、15 行目のところですが、これは親化合物を含め、ほかに 10%TRR を超えるものは認められなかったとするほうが妥当なのではないかということです。ここは、肝臓中に残ったものの代謝物 U は、肝臓中の残留放射物濃度の 13.5%TRR なのですが、肝臓中にそれ以外に 10%TRR 以上のものはなかったというふうにしたほうがストーリーが成立するのではないか。

それから、すみません。16 行目のところで永田先生から修文をいただいた、10%TRR を超えるということなのですが、これも同じ理由で 10%TRR を超えるとするほうが素直ではないかということなのですが、そのような形で修文をさせていただければと思います。先生方の御検討をお願いいたします。

○ 納屋座長

御提案、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

結構です。私もどっちがどっちというのはわからなくて、とりあえず下は変えたほうがいいのではないかと提案したのですけれども、これは下は私の誤解で、むしろ上をそれに変えていただければ論理的に通じると思うので結構です。ありがとうございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

以上で議事（3）はすべて終わりましたね。

○ 堀部課長補佐

食品健康影響評価のほうは、もともと **TRR** になっておりましたので、変更の必要はないということでございます。

以上です。

○ 納屋座長

それでは、議事（4）に入ります。議事（4）は、それぞれの剤の部会の指定についての報告ですね。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません。資料 9 でございます。

今回はシクロプロトリン、セトキシジム、フルオルイミド、ペンフルフェンという 4 剤について振り分けの御報告をいたします。

剤の概要につきましては資料 9 の 1 ページ以降に記載をさせていただいておりますけれども、これらすべて先生方とメールで打ち合わせをさせていただきまして御同意をいただいております。シクロプロトリンは評価第三部会、セトキシジムは評価第一部会、フルオルイミドは評価第二部会、ペンフルフェンは評価第四部会での審議が決まっております。

なお、実は前回の幹事会が 6 月 1 日で、本日までちょっと 2 カ月近くあいてしまったこともあり、その間に先生方に合意をいただきましたので、シクロプロトリンについては先日、7 月 11 日に、それからセトキシジムについては 7 月 3 日にそれぞれの部会で既に御審議をいただきました。フルオルイミドについては 7 月 10 日にかける予定だったのですけれども、ちょっと時間が間に合わなかったので来月、8 月 8 日に、それからペンフルフェンは明後日、7 月 26 日に御審議をいただくということで、もう先生方には評価書を既にすべて御覧をいただいているところでございます。

御報告は以上でございます。

○ 納屋座長

以上のおりでございますので、特にコメント等はないかと思っておりますので、先に進みます。お願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 10 を御覧ください。食品安全委員会での審議等の状況の御報告でございます。

本日現在でございますが、前回の幹事会以降、1 番として、リスク管理機関からは 16 剤について食品健康影響評価に関する依頼がございました。また、リスク管理機関に対しましては、前回の幹事会以降 6 剤について評価結果の通知を行ったところでございます。本件、以上でございます。

○ 納屋座長

コメント等ございますでしょうか。ないようです。
それではほかに。

○ 堀部課長補佐

資料 11 の関係だけです。

○ 納屋座長

資料 11、説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

4 月に新しい農薬専門調査会の体制が決まったときに、幹事会及び評価部会の運営等についてもう一度きちんと確認をする、以前の体制のときに検討途中まで行っていただいたものについて成案になっていないので、きちんと成案にしましょうという御指摘をいただきまして、先月の幹事会、6 月 1 日の幹事会のときに、これ、案文として御提出したものを、さらに先生方からの御指摘等を踏まえて若干の修正をしたもので、運営等について案という形で御提案をさせていただいております。既にもうルールとして確立していることなどが中心でございますので、かいつまんで御説明を申し上げます。

まず 1 ページ。ちょっとページが打ってなくて恐縮なのですが、1 ページ、幹事会の開催頻度でございます。開催頻度は 1 カ月に 1 回を原則として開催させていただきます。

幹事会の審議内容については、今ございました調査審議を行う評価部会の指定、いわゆる振り分けでございます。論点整理ペーパーを事務局で作成をさせていただきまして、先生方でメールでの検討をベースにさせていただければと考えております。仮にメールで合意が得られたものについては、直近の幹事会に御報告をさせていただくこととしたいと思います。幹事会メンバーの合意が得られなかった農薬については、その論点となった点、こういう論点があったので、この部会で審議したほうがいいのではないかというような先生方の御提案を取りまとめて、幹事会で最終的な振り分け、どの部会で御審議いただくかを御決定いただければと考えております。

それから、2) 番でございますが、評価部会における調査審議結果の確認でございます。納屋座長がよくおっしゃっている、評価部会の結論を最大限尊重しつつという言葉を加えさせていただきました。また、部会で結論が得られなかった事項についても幹事会で御議論いただくこととなります。得られた結論については、速やかに食品安全委員会に報告するとともに、必要に応じて部会にもフィードバックをするということを記載させていただ

いております。

それから、3つ目の幹事会の役割はパブコメに対する回答案の審議でございます。

4番目は、重版剤に対する調査審議ということで、既に評価結果を有するもののうち、2回目以降、農薬専門調査会で調査審議を行うこととされた農薬について調査審議を行っていただければと考えております。

それから、5)番でございますが、海外の評価機関の評価書のみで評価する農薬の調査審議については、今のところ幹事会での役割分担ということになっております。実施の方法等については、評価書評価に関する考え方という案がございますので、こちらで詳細を定めたいと思っておりますけれども、こちらの詳細については別途検討いただければというふうに考えております。

それから、2ページの6)番ですが、横断的案件的検討として5つ挙げさせていただきました。前期の体制のときからございました急性参照用量、これは吉田先生が中心になってガイドラインの作成に関しての調査研究等を進めていただいているところでございます。

それから、2番目として、暴露評価対象物質については、既に2月の幹事会のときに考え方をお示しいただきました。現在、各部会において考え方が通るかどうかという検証を行っていただいておりますので、本年度は考え方を最終成案にしていくことを目標にできればと考えておまして、上路先生が中心になって基準の作成を行っていただくというふうにしております。

それから、評価指針に関しては、これもずっと宿題になっておりますが、残留農薬の食品健康影響評価にこれの内容も追加しつつ、JMPRの原則(EHC240)、前は番号が違っておりましたのを西川先生から御指摘いただきました。それから、添加物のほうでは既に評価指針がございますので、このようなものを参考にしつつ検討を進めていければと思っております。

それから、4番目として、臓器重量の変化について、前回幹事会のときに吉田先生から、きちんと検討し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たので、とりあえずここに掲載をさせていただきました。今後、詳細については検討させていただければと思っております。

それから、エキスパートジャッジについては整理をしていくということでまとめさせていただきます。

2ページ、大きな2番でございます。こちらは各部会の記載でございます。

1)番、開催頻度でございますが、こちらも1カ月に1回で、1回に1剤を原則としますが、最近多いのは、コメント返しの剤というのがございます。この場合には1回1剤の原則を破らせていただくこともございますということを、「ただし」ということで記載をさせていただきました。

それから、(2)番ですが、調査審議すべき内容及び留意事項というところで、調査審議すべき内容としては、詳細な資料がそろっている農薬の調査審議を担当するということ

でございます。評価部会においては、たたき台について部会の中でできるだけ文言を最終化することにより調査審議の透明性を確保するとされております。また、評価部会で結論が得られなかった事項については、部会での議論の経緯を取りまとめて、評価書案にその旨を明示し、その部分の議論と最終評価を幹事会に要請することとされております。

(3) 番として、各評価部会の役割分担でございます。これまでも振り分けの際、事務局では、このような形で役割分担をお願いしてきたところでございます。具体的には評価第一部会は神経毒性の疑いのある剤、あるいは代謝物が問題となる剤を第一部会でお願いしております。第二部会には、特に発がん性の疑いがある農薬、評価第三部会には生殖発生毒性の疑いがある農薬、評価第四部会では遺伝毒性の疑いがある農薬を中心にして御覧をいただくと。それらの特徴がそう出ない場合等につきましては、振り分けの段階で各部会の審議の込みぐあいですとか、そういうものを見ながら、振り分けの際に御相談をさせていただくということにしております。

それから、3 ページの大きな 3 番ですが、審議の基本的な考え方でございます。これは先日の幹事会の際に、部会から幹事会に上げてくださいということで上がった内容でございますが、原則として提出された試験成績の範囲で専門委員が専門家として判断を行うものであるということ、それから、専門調査会というのは抄録の修正をするための会合ではないということを確認し、専門委員から提起された事項についてエキスパートジャッジをするものと、それから申請者に見解を求めるものを整理しながら進めるということに記載させていただきました。

大きな 4 番でございますが、専門調査会の公開についてでございます。専門調査会は原則として公開でございます。本日、幹事会も公開でございますが、企業が農薬登録等の申請のために作成した資料を用いて審議する場合、あるいは評価書を提供した相手政府の要請等により非公開とすべき資料を用いて審議する場合等、「食品安全委員会の公開について」に基づいて非公開とさせていただくことがございます。非公開の会議に係る議事録については、暫定的には発言者を伏せた形で議事録を公開させていただきますが、会議の開催日から起算して 3 年経過後には、発言者氏名を含む議事録を公開させていただくと、これも従前のルールどおりでございます。

4 ページにまいりまして資料の公開でございます。農薬抄録等につきましては、幹事会の審議終了後に、申請者の知的財産に係る内容がマスクされた閲覧用の資料を事務局内で公開することとしております。

5 番でございます。標準処理期間。タイムクロックの中で評価を終えるように努めるということに記載しております。

また、(2) 番ではデータベースの整備ということで、既に評価された剤の論点ですとか安全係数、審議のときの先生方の重要な発言等については、事務局のほうで取りまとめて適宜更新をしていくということで、今、事務局のほうで作業を進めておりますので、各部会等のときには、これ、どうでしたかと言われたときに調べられるように鋭意努力をし

ております。今後も更新を続けていきたいと考えております。

それから、(3) 番ですが、これももう先生方と御相談をしておりますが、旧部会、以前の 5 部会制のときの部会で審議された剤でコメント返しが出てくるような場合がまだございます。このような場合に、どこの部会で御審議をいただくかということなのですが、審議にかかわった先生方のお名前を拝見し、今残っていただいている先生がたくさんいらっしゃるところで審議をお願いしたいというふうに考えております。基本的にはそれぞれ、総合評価第一の先生が評価第一にというような、比較的スライドをしていただいておりますので、それをまず原則としておりますけれども、そのルールに沿わないところをお願いをすることになるということは、どの先生がいらっしゃるかを見て御相談をさせていただきたいというふうに思っております。この際には、振り分けをすることなく審議の準備を進めさせていただこうと思っております。

それから、資料に対する考え方ですが、抄録等も参考にしますが、詳細なデータがある場合には試験成績報告書等をもとにして評価することを共通認識とするということを追記させていただきました。

御説明、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。長い期間にわたって、この案をずっといろいろと検討していただきました。皆様方にも長い間見ていただきました。コメント等ございましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

○ 西川副座長

既に事前に目を通していただいているところでもあって、一部修正点を指摘させていただきました。したがって、もうこの時点でフィックスしてもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。もう「案」を取ってしまいたいと私も思っております。

その前に、この基本骨格をつくっていただきました林先生に何か、ぜひとも一言お言葉をちょうだいしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 林専門参考人

いや、もう「案」を取っていいのではないですか。最初のものと同内容的にはもう一緒、同じで、書きぶりが少し柔らかくなったというところはあると思うのですが、もうこの辺で「案」を取って、一応これをもとに使っていくということでいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。皆様方、御異存なければ、これを最終化の文書とさせていただきたいと思っております。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。それでは、そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

これは先生、各部会に報告をさせていただいたほうがよろしいですね。

○ 納屋座長

はい。ぜひお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

議事、その他でほかにございませんでしょうか。事務局から何か連絡事項等ございますか。

○ 堀部課長補佐

本日予定しました議事はここまででございますが、あとは事務局からは日程の御連絡をさせていただければと思いますが、いかがでしょう。

○ 納屋座長

お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、今後の会議日程についてお知らせをいたします。

まず、今後、次回幹事会の開催日程でございますけれども、次回は8月24日の金曜日を予定しておりますので、よろしくをお願いいたします。お盆期間を挟みますので、できるだけ早く、御覧いただく評価書等を送付させていただけるように努力をいたしますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

また、例えばお盆休みの期間中で、もう既に部会の先生で御連絡をいただいている先生がいらっしゃるのですが、大学等の受付事務がクローズになるので、送付先をこの期間だったら変えてほしいとか、そういう御要請がございましたら、事務局までお知らせをいただければ、そのように対応させていただきますのでよろしくをお願いいたします。

それから、次回各部会の開催予定でございますが、日程順ではなくて部会順に申し上げます。評価第一部会は、次回8月3日の金曜日でございます。評価第二部会は8月8日水曜日、評価第三部会は8月22日の水曜日。すみません。幹事会と直近で申しわけありませんが、よろしくをお願いします。評価第四部会は明後日、7月26日でございます。それぞれ、特にこちらもお盆休み等が近いので、できるだけ早く評価書をお送りできるように努力しますので、よろしくをお願いいたします。

事務局から、以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。以上でございますが、先生方、何かコメント等ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

これで本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして、第84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。

