

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 88 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 11 月 20 日（火） 14：00～17：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（シヘキサチン、アゾシクロチン、1,3-ジクロロプロペン）の食品健康影響評価について
- （２）農薬（イソプロチオラン、ピリフルキナゾン、ブプロフェジン）の食品健康影響評価について
- （３）農薬（ γ -BHC（リンデン））の食品健康影響評価について
- （４）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、上路専門委員、三枝専門委員、長野専門委員、
本間専門委員、吉田専門委員

（農薬専門調査会専門参考人）

林専門参考人

（食品安全委員会委員）

上安平委員、佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

磯部課長、堀部課長補佐、横山専門官、鈴木技術参与、星野技術参与、
工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1 シヘキサチン農薬評価書（案）
- 資料 2 アゾシクロチン農薬評価書（案）
- 資料 3 1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）
- 資料 4 イソプロチオラン農薬・動物用医薬品評価書（案）
- 資料 5 ピリフルキナゾン農薬評価書（案）
- 資料 6 ブプロフェジン農薬評価書（案）
- 資料 7 γ -BHC（リンデン）農薬評価書（案）

- 資料 8 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 9－1 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について①
- 資料 9－2 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について②
- 資料 10 食品安全委員会での審議等の状況

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただ今から第 88 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方におかれましては、お忙しい中御出席をいただきありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に所属する専門委員の方 7 名に御出席をいただいております。また、専門参考人として林先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からも 4 名の委員が出席でございます。

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

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いたします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、農薬専門調査会の専門委員名簿に加えまして、資料 1 といたしましてシヘキサチンの農薬評価書（案）、資料 2 は農薬評価書アゾシクロチンの案、資料 3、1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）、資料 4 といたしましてイソプロチオランの農薬・動物用医薬品評価書（案）、資料 5 はピリフルキナゾンの農薬評価書（案）、資料 6 といたしましてブプロフェジンの農薬評価書（案）、資料 7 は γ -BHC（リンデン）の農薬評価書（案）、資料 8 は論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制、資料 9 は枝番がついて 1 と 2 がございますが、資料 9－1 は植物代謝関係の資料でございます。資料 9－2 は一般毒性関係の審議資料でございます。資料 10 といたしまして食品安全委員会での審議等の状況、片面の 1 枚のものでございます。

また、昨夜小澤先生からコメントをいただきましたので、それについて机上配付資料として御用意をさせていただきました。

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

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、審議の途中でも結構でございます。事務局までお申しつけください。

○ 納屋座長

資料はおそろいですか——そろっておりますね。

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」に基づいて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ください。

○ 堀部課長補佐

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出を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いませんでした。

以上、御報告申し上げます。

○ 納屋座長

相違はございませんね。

それでは、議事（1）に入りたいと思います。親委員の先生方におかれましては、御指導賜りますとともに審議にも加わっていただきますようお願い申し上げます。

それでは、事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

まず、資料 1 から 3 までは、部会で審議が済みまして幹事会に上がってきた剤でございます。

まず資料 1 と資料 2 でございますが、シヘキサチンとアゾシクロチンについて御説明を申し上げます。ふだんですと一剤一剤審議をいただくのが通例でございますけれども、この 2 剤は関連しておりますので、一緒に御審議をいただいたほうがいいと考えております。

まず最初に、両者の関係について御説明を差し上げたいと思います。資料 1 と資料 2、両方の 8 ページを並べて御覧いただければと思います。

資料 1 はシヘキサチン、資料 2 はアゾシクロチンでございますが、両方とも 8 ページの 24 行目というところに 6 番として構造式を記載しております。アゾシクロチンの 1,2,4-トリアゾールが切れて水酸化が起こっている形というのがシヘキサチンです。すなわち、シヘキサチンはアゾシクロチンの分解物という形になります。

剤の特徴につきましては、それぞれ御説明をしたほうがいいと思いますので、まず、恐縮ですが、資料 1 にお戻りをいただきまして、資料 1 の 3 ページをよろしく願います。

先に御説明するのは分解された後、子供のほう、シヘキサチンでございます。この剤につきましては、2009 年に確認評価第二部会で、それから 2010 年と 2012 年に評価第四部会で御審議が行われ、本日の幹事会に報告がなされるものでございます。

先ほど御覧いただきました 8 ページでございますが、構造式はアゾシクロチンから 1,2,4-トリアゾールが抜けたものという形になっております。有機スズ系の殺ダニ剤でございます。毒性作用は JMPR ではアゾシクロチン同様であるというふうに考えられて

おります。我が国では、昔農薬登録がございましたが、1983 年に失効されております。現在の制度では、食品において「不検出」とされる農薬等の成分というふうに規定をされておりまして、今回、インポートトレランス申請がなされたものでございます。

次のページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要につきましては 9 ページ以降にまとめさせていただいております。

まず、本剤につきまして大きな論点となりましたのは、代謝試験におけるラベル体についてでございます。5 行目のところの一番右のほうに脚注 1 というふうなマークがございまして、脚注が下のほうにあると思いますけれども、 ^{119}Su というものが安定同位体であるということから、これだけで代謝試験ができるのかということについて議論がなされまして、脚注として、各種運命試験において、この同位体のみの標識化合物が用いられたとは考えにくいものの、参照資料の記載に従ったということが記載されております。

11 行目から動物体内運命試験でございます。

動物体内運命試験、まずラットの試験でございますが、血中濃度推移につきましては、27 行目、表 1 にまとめられております。高用量の投与群におきまして排泄の遅延が示唆されたという結果でございました。

10 ページ冒頭のボックスでございますが、永田先生から、高用量群の雌で $T_{\max}$ が 72 なのは違和感がありますということをコメントとしていただきました。高用量の投与群でございますけれども、血中放射能濃度に複数ピークが見られまして、最高濃度を示した時間として 72 時間を記載しておりますので、その旨を 9 ページの 29 行目、脚注のほうに記載をさせていただきました。

吸収率関係でございますが、10 ページの 18 行目からに記載されております。幾つかの試験で吸収率を算出できましたけれども、全体としては 4.4～15.6%というふうな吸収率が算出されております。吸収は比較的低いものであるということでございます。

次のページに分布の試験結果がございました。肝臓と腎臓に主に残留しているということでございました。

12 ページをお願いします。

代謝関係です。主要代謝物としては D と E というものが認められております。この D と E につきましては、アゾシクロチンでも同じものが出てくるということでございました。

排泄経路につきましては、糞中に直接排泄ということでございます。

また、動物体内運命試験につきましては、マウス、ウサギ、モルモット、ヤギ、ニワトリでも試験が行われておりますが、特に大きな差はなかったということでございます。

18 ページをお願いします。

植物体内運命試験結果でございます。りんごとぶどうで試験が行われまして、代謝物といたしましては、りんごで D、E、ぶどうでも E ということで、動物と共通の代謝物が認

められたということでございました。

20 ページをお願いします。

作残の結果は 20 ページの 12 行目、6 のところにまとめさせていただきました。

24 行目から毒性試験の関係です。

まず急性毒性試験の結果でございますが、SD ラットで行われた経口の急性毒性試験の結果、LD₅₀ は雄で 407～599、雌で 265～654 ということで、3 けたのオーダーのものでございました。

次のページをお願いします。

刺激性、感作性に関してですけれども、シヘキサチンは、ウサギの眼に対して重度の刺激性を有するというふうに考えられております。また、22 ページ冒頭にございますが、ウサギの皮膚に対しても刺激性があります。皮膚感作性試験（Buehler 法）で行われましたが、結果、陰性でございました。

一般毒性関係は 22 ページ 7 行目から亜急性毒性試験、それから 25 ページの 10 行目から慢性及び発がん性試験の結果がまとめられております。

主な毒性所見といたしましては、体重増加抑制と、それから胆管過形成等肝臓への所見が認められております。

23 ページに亜急性神経毒性試験が行われておりますが、亜急性の神経毒性は認められなかったということでございました。

26 ページをお願いいたします。

26 ページ 16 行目から 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②、こちらが ADI の設定根拠となった試験でございます。こちらでは、全投与群の雌雄で胆管過形成が認められました。ただし、ほとんどの動物で程度が軽微から中等度、それから重篤度に用量相関性が認められなかったこと、それから、形態的には加齢とともに自然発生的に生じるものと類似していたということでございます。ただし、最高用量投与群では胆管過形成を認めた個体で ALP の増加が認められた一方で、中用量群以下では同パラメータには差は認められておりません。さらに、30 ppm 以下の雄の発生頻度は背景データの範囲内で、雌では 30 ppm 投与群での発生頻度は背景データを超過しているということでございました。

「これらのことを総合的に判断し」というところが 26 ページ 33 行目でございますが、「30 ppm 以下投与群の雄及び 7.5 ppm 投与群の雌の胆管過形成の毒性学的意義は低いと考えられた」とされております。

また、腫瘍性病変といたしまして肝細胞腺腫の発生頻度が増加しております。増加の頻度につきましては表 21 にまとめさせていただきました。無毒性量は雌雄 7.5 ppm、すなわち雄で 0.34 mg/kg 体重/日、雌で 0.43 mg/kg 体重/日と考えられております。この雄の 0.34 が ADI の設定根拠となった試験でございます。

28 ページにまいりまして生殖発生毒性試験の結果でございます。繁殖能への影響はないと考えられております。

30 ページにまいりまして発生毒性試験の結果です。ラットにおきましては催奇形性はないということでございました。ウサギでございますが、Dutchland NZW という系統で、母動物に重篤な毒性が出るドーズで水頭症が胎児に認められておりますが、NZW、あるいはハイブリッドの NZW ウサギといった別な系統においては、母動物へも毒性が出ていないというような結果がございました。

経口投与によるウサギでの発生毒性試験に関してなのですが、全体として 35 ページ 30 行目からになります。全体の試験、①から⑤までを統合すると、試験②及び試験④、これらが Dutchland NZW の試験ですが、②と④の試験においてはそれぞれ胎児及び母動物で無毒性量が設定されなかったが、別な試験では 0.5 mg/kg 体重/日投与群で母動物及び胎児のいずれにおいても毒性所見が認められなかったことから、「ウサギの発生毒性試験の無毒性量は母動物及び胎児ともに 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた」とされております。

そのほか、35 ページ 37 行目以降は経皮投与による発生毒性試験も実施されております。

遺伝毒性試験関係は 36 ページ 33 行目からになります。結果は 37 ページの表 27 にまとめておりますが、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた *Xprt* 遺伝子を指標とした遺伝子突然変異試験、それから染色体異常試験において擬陽性でございましたが、*Hgprt* 遺伝子を指標とした遺伝子突然変異試験及び *in vivo* マウス小核試験では陰性であったことから、シヘキサチンに生体において問題となる遺伝毒性はないというふうに考えられました。

37 ページ 18 行目から、その他試験の結果でございます。

(1) 番は、代謝物 D を用いた亜急性毒性試験が行われておりますが、検体投与の影響は認められなかったということでございました。

また、38 ページの (2) 番で胆管過形成に関するメカニズムの検討がなされたのですが、投与期間が短期間であったこともあり、結局よくわからない。20 行目からありますが、胆管過形成に対するシヘキサチンの影響を検討するためには、シヘキサチンの短期間の経口投与が適さないことが示されたというような結論になっております。

食品健康影響評価は 39 ページからになります。

暴露評価対象物質につきましてはシヘキサチン（親化合物のみ）と設定されております。

また、先ほど申し上げたウサギの水頭症に関してなのですが、21 行目からになりますが、Dutchland NZW ウサギを用いた経口投与の 2 試験では、母動物に強い毒性が認められた高用量投与群の胎児で水頭症の発生頻度が増加したが、他の系統のウサギを用いた試験では、同用量でも母体毒性は低く、検体投与によると考えられる水頭症の増加は認められなかった。したがって、2 試験における水頭症の増加は、母体毒性による二次的なものである可能性が考えられたとされております。

また、発がん性試験の肝細胞腺腫については、遺伝毒性の試験で生体において問題となる遺伝毒性が認められなかったことから、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。

各試験における無毒性量については、41 ページからの表 28 にまとめさせていただきました。

ラットを用いた 2 年間の発がん性試験、41 ページの一番下の試験になりますけれども、こちらの試験で無毒性量がとれておりませんが、すぐ上の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②のほうでより低用量まで実施されて NOAEL がとれております。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、このラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.34 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0034 mg/kg 体重/日を ADI として部会では御結論いただいております。

ここでとめますか。先にいきましょうか。

○ 納屋座長

次の剤と非常に関連が深いので、一緒に見ていただいて、あわせて最終的に結論を出していくのがいいのかなと思いますが、それでよろしければそのようにさせていただきます。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 をお願いいたします。資料 2 はアゾシクロチン、今度は親のほうの農薬評価書でございます。

3 ページをお願いします。

本剤につきましても、2002 年に旧確認評価第二部会での御審議が行われました。そのときに ADI はつけられておりますが、この剤についてはシヘキサチンとの関係が大きいということで、シヘキサチンの評価を待って、両者を幹事会に一緒に上げましょうということで当時から合意がなされていたものでございますので、シヘキサチンの評価が部会で終了した今のタイミングで幹事会に御報告をさせていただくものでございます。

7 ページの要約のところでございますが、事務局の修文をかけさせていただきました。食品健康影響評価にあったのですが、90 日の NOAEL のほうが小さい値を示すのですが、慢性の試験の NOAEL をとってイヌの無毒性量を決めたというところの記載が落ちておりましたので補足をさせていただきました。

先ほど御覧いただきましたように、構造としましては、先ほどのシヘキサチンの水酸基が 1,2,4-トリアゾールにかわっているものでございます。こちらにも有機スズ系の殺虫剤というふうにされておまして、日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度の導入に関しての際に食品において「不検出」とするというふうに規定されたものでございます。

9 ページ以降、安全性に係る試験の概要でございます。

我が国で登録がないことから、JMPR の評価を基にして毒性に関する科学的知見を整理させていただきました。

9 ページ 13 行目から動物体内運命試験でございます。

こちらでは、組織中への残留は 144 時間後でも 3%**TAR** 未満ということでございました。投与後 120 時間で約 94%**TAR** が糞中に排泄されたということで、主要排泄経路は糞中ということだと考えられます。

放射能でございますが、投与 4 時間後には主に胃腸管と肝臓に認められております。投与 72 時間以降は腎臓で高いという値でございました。

また、動物体内運命試験については乳牛でもやられております。代謝物は、先ほどと同じ **D** と **E** というものがいずれにしても認められたということでございました。

11 ページで永田先生からのコメントで、25 行目となっておりますが、26 行目の網かけ部分でございます。表 2 から考えて、98%**TAR** は 98%**TRR** の間違いではないかという御指摘をいただきましたが、参照した資料の中に「More than 98% of the applied radioactivity was extracted in tissues」というような記載がございました。「applied radioactivity」となっていたので、ここは **TAR** ではないかと判断をし、**TAR** と記載をしたところでございます。

続いて 12 ページですが、10 行目から植物体内運命試験でございます。

りんごの試験の資料がございました。代謝物といたしましては、27%**TRR** が **D** 及び **E** の合計であると考えられたとしております。いずれにしても、検出されている代謝物は **D** と **E** ということで、シヘキサチンと共通でございます。

次のページをお願いします。

急性毒性試験の結果は 13 ページ 24 行目からにまとめられております。**SD** ラットの **LD₅₀** は雄で 209、雌で 363 という結果でございました。

次のページにまいりまして、ウサギの皮膚に対しては腐食性を有することが示されております。皮膚に対する腐食性が認められましたので、眼に対しても腐食性があると考えられ、眼刺激性試験は実施をされておられません。また、皮膚感作性については、**Maximization** 法で陰性という結果でございました。

14 ページ 15 行目から亜急性の毒性試験、17 ページ 26 行目から慢性毒性及び発がん性試験の結果がございました。

この剤の主な毒性の特徴でございますが、先ほど腐食性があるということだったのですが、刺激性的変化があると考えられておまして、下痢ですとか嘔吐というようなものが認められておりました。また、体重増加抑制、それから摂餌量の減少が認められております。

発がん性につきましては、ラットとマウスで行われておりますけれども、いずれも発がん性はなかったという結果でございました。

19 ページをお願いします。

19 ページ 22 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。繁殖能に対する影響、催奇形性ともないということでございました。

21 ページで発生毒性試験（ウサギ）①について納屋先生から、8 行目の「同群で

は、」というところなのですが、やや記載がわかりにくいということで、3 mg と 10 mg の両群を示しているのか、それともどの群を示しているのか明確にという御指示だというふうに思いますが、原文を確認しましたら両方の群だったことが確認できましたので、8 行目、「両群では、」というふうに記載を修正させていただきました。いずれにしても、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったということでございます。

22 ページ 13 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。結果は 23 ページ、表 17 にまとめておりますが、すべて陰性で、アゾシクロチンに遺伝毒性はないと考えられました。

24 ページ、食品健康影響評価でございます。

先ほど座長、副座長と打ち合わせをさせていただいていた際に、16 行目からの投与による影響のところの書き方がやや不明瞭だよねというお話がございました。投与による影響は、主に皮膚及び胃腸の刺激性変化、体重増加抑制及び摂餌量減少となっているのですが、皮膚というのは刺激性、感作性の試験において刺激性があるということから記載されたものと思われませんが、刺激性の試験の結果でございますので、下のほうで「皮膚に対して刺激性を有する」と 18 行目以降記載してあることもあり、16 行目の「主に」の後の「皮膚及び」というのを削除してはどうかという御提案をいただいております。後ほど御意見をいただければと思います。

いずれにしても、刺激性の変化、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められておりまして、これはアゾシクロチンが皮膚に対し刺激性を有するため、胃腸消化管粘膜に対しても刺激性を有し、結果的にはイヌには下痢、ウサギには胃腸障害、摂餌量減少等の影響を及ぼしたものと考えられております。

暴露評価対象物質につきましては 27 行目、28 行目ですが、アゾシクロチンの暴露評価対象物質としては、親化合物及び代謝物 B、これがシヘキサチンになりますが、この代謝物 B の 2 種類というふうに設定されております。

無毒性量でございますが、26 ページ、表 18 にまとめられております。

28 ページのイヌの試験を御覧いただきますと、90 日の毒性試験の結果から得られた NOAEL のほうが 2 年の慢毒の試験よりも低い値となっておりますが、用量設定の差によるものというふうに考えられ、イヌにおける無毒性量は、2 年の試験成績から 0.36 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられております。

25 ページに戻りまして、この値と他の動物種の無毒性量を比較した場合、無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.26 mg/kg 体重/日でございましたので、これを安全係数 100 で除した 0.0026 mg/kg 体重/日を ADI と設定するというふうに御提案されております。

28 ページを少し、もう一度御覧いただきたいのですが、同じ部会でとはいうものの、別々のタイミングで御審議をいただいております、部会といたしましてはアゾシクロチンとシヘキサチンに別々の ADI をお決めいただいております。一方で、28 ページ、JMPR の ADI の設定根拠というところと脚注 3) を御覧いただければと思いますが、

JMPR におきましてはアゾシクロチンとシヘキサチンをグループで ADI を決めておりまして、その根拠は、シヘキサチンの併合試験の結果からグループの ADI を導き出しております。それぞれの剤の ADI 相当の数字は両方とも同じものがとれてくるのですが、結果的には JMPR は、このシヘキサチンの数字でグループ ADI を打っているということがございます。毒性のプロファイルですとか、その他の点も御考慮いただいて、農薬専門調査会としてグループ ADI にすべきなのか、あるいはすべきでないのか、また、もしグループでの ADI を設定するとするならば暴露評価対象物質をどのように取り扱うのかという点について、最終的に御審議をいただければと思っております。

事務局説明、以上です。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。2 剤について一括して見ていただきました。その上で、今、事務局から御提案がありましたように、ADI については個別に出すか、あるいはグループとして算出するかということも含めて御討議いただければと思います。いかがでしょうか。

それから、それ以外のところにつきましても、事前にいただいたコメント等についてのまた補足等ございましたら、あわせてよろしくお願いいたします。

○ 吉田専門委員

以前、チアメトキサムとクロチアニジンの関係があったと思うのですが、たしかチアメトキサムはクロチアニジンの代謝物だったのではないかと思います。上路先生、そうですね。そういうことで処理するのか、それと同じ関係なのか。それとも今回は、例えばメタボライトとして出てくる、例えば植物体内とか動物体内と違うのかとか、その辺が、すみません、私、ちょっと不勉強でわからないので、どなたか御説明いただけるとありがたいのですが。

○ 上路専門委員

前の剤のときは、それぞれの農薬がそれぞれの農薬としてちゃんと登録され、それぞれの——私、間違っていたらごめんなさい。

○ 堀部課長補佐

合っています。

○ 上路専門委員

それぞれの農薬として登録され、それぞれの形で使用されていると。ただし、この場合というのは、もう両方も失効されている、あるいは両方とも検出されてはいけないというような厳しい規制がかかっていると。シヘキサチンというのは、先ほど説明がありましたように、アゾシクロチンからトリアゾールがとれたような形の代謝物ですので、作用性もほとんど同じですので、一括してまとめていいのではないかと私は判断しましたがけれども。

○ 堀部課長補佐

吉田先生の御質問の一部に補足しますと、出てくる代謝物が違うのか否か、同じかとい

うことなのですが、アゾシクロチンの 29 ページとシヘキサチンの 46 ページに代謝物を両方まとめているのですが、アゾシクロチンの代謝物としてシヘキサチンが出てくる以外は、両方とも全く同じものが出てくるということになっております。

すみません。今、ついでにマイクをいただいたので 1 点修正ですけれども、代謝物 E のところの下「Acid」に後ろに「e」がついていますので、「e」は削除させていただきます。両方とも出てくる代謝物は同じです。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。それを申し上げましたのは、たしかクロチアニジン、チアメトキサムだったと思うのですが、チアメトキサム以外のメタボライトもあって、どちらかというとマウスの腫瘍が出るのですが、それはチアメトキサム経由ではないのではないかというようことの議論が以前 JMPR でありましたので、そうでなくて、もう失効されているというのであれば、私は上路先生のお考えでよろしいのではないかと思います。メタボライトが同じであるということは非常に重要だと思ったので。

以上です。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。

ほかに御意見ございませんでしょうか。長野先生、いかがでしょう。

○ 長野専門委員

毒性的に見ますと、両方の物質のプロファイルを比べますと、どうも同じだという証拠はないなというふうに私は思っております。そういう意味で、毒性学的に見た場合には別々に ADI を決めたほうがいいと思います。ただし、環境中でシヘキサチンがすぐアゾシクロチンに変わるとしたら、残留農薬としてはあわせて審査する方法もあるのかなとは思っています。

○ 納屋座長

長野先生、どうもありがとうございます。

毒性が同じかどうかというところに関しまして生殖の立場から申し上げますと、アゾシクロチンのほうのウサギの試験では水頭症は出ない。ところが、シヘキサチンについては、これは母体毒性が非常に強いという状況での二次的な影響ではあろうという御判断をいただいております。それも間違いないとは思いますが、でもそこで水頭が出ているというふうなことを見ると、全く同じ毒性プロファイルと言い切っているのかなという感触は持っております。ですから、長野先生がおっしゃるように、それぞれについて ADI を設定するというのも適切な方法であろうと考えております。

ほかに御意見ございませんでしょうか。

三森先生、お願いいたします。

○ 三森委員

納屋座長がおっしゃったように、アゾシクロチンはトリアゾールを持っているわけです。

ね。ですから、本来であれば水頭症が誘発されてもよいのですが、誘発されていないです。ところが、シヘキサチンのほうにはトリアゾールはついていないのですが、母体毒性による水頭症が誘発されているということで、毒性プロファイルが違うと思うのです。ですから、そのことをよく説明できて、代謝からみても同じものであるということで同定ができていれば良いと思うのですが、どうも毒性学的な特徴が違うというところがありますので、やはりそのところを考慮せざるを得ないと思います。

○ 納屋座長

三森先生、どうもありがとうございます。私も今、同じ意見をいただいて安堵しているところでございます、2つのものがあってほぼ一緒だけれども、グループでしたら、より緩いほうの ADI に今決まりそうな提案ですよ、JMPR のほうだと。でも……。

○ 上路専門委員

そうとは限らないのではないですか。

○ 納屋座長

そうでもなかったの。そうなのですか。それがちょっと気になったので、別々に出しておいたほうがすっきりしていいなという感触があったのですが、私の誤解であれば……。

○ 林専門参考人

今まさにそのところをちょっと聞こうと思ったのですけれども、代謝物がこれだけ同じものであって、確かにプロファイルは一部違うところはあるかもしれませんが、上路先生がおっしゃるように、このものはほぼ 1 つのグループとしての評価でもいいのではないかと。その場合に、ADI としては強いほうの ADI をとっておけばグループ ADI としても十分成り立つのではないかなというように思ったので、そういう考え方はいいのかどうかをお尋ねしようと思ったところなのです。

○ 堀部課長補佐

すみません。黄色いファイルがお手元にあるかと思うのですが、これがアゾシクロチンの JMPR の評価書です。このタブ 3 の 32 ページ、33 ページを御覧いただければと思いますが、これでいきますと、まず 32 ページのほうに「*Studies with azocyclotin*」というのがある、ここでざっと見た限りにおいて一番低い NOAEL は、ラットの Long-term study of toxicity の部分の NOAEL、0.26 mg/kg 体重/日なのですね。これは先ほど御説明したアゾシクロチンの ADI 根拠としようとしたものです。

一方で、その下のほうが「*Studies with cyhexatin*」というのがある、こちらの一番低いものは、33 ページの頭にありますが、これも Long-term study of toxicity のもので 7.5 ppm (equal to 0.34 mg/kg 体重/日) というふうにありますので、日本で評価をしていただいたのと両方とも同じエンドポイントになっています。ここから ADI を出すときには、JMPR では 1 けたになりますので、0.003 という数字が導き出されている。ということは、JMPR——すみません。私も今、端数の処理の仕方をど忘れてしてしまったのですけれども、ラウンドでしたっけ、先生。それとも切り捨てでしたっけ。ラウンド

だとすると 0.26 と 0.34 は一緒になってしまうので、0.003 という数字で一緒になります。切り捨てだとすると高いほうをとったというふうに読める。切り捨てだとするとシヘキサチンの 0.34 からつけたということになります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それで気になるのが、このアゾシクロチンの 28 ページの JMPR の ADI が 0.003 が出ていますよね。一方、この食品安全委員会で今考えているのは 0.0026 になるでしょう。だから、別々に出せばいいのだけれども、JMPR に右に倣えしてしまうと上がってしまうよねというのが僕はちょっと気になったのですよ。そういうことをするぐらいだったら別々に出していいのではないかなというのが私の理由だったのです。間違っていたら御指摘ください。

○ 堀部課長補佐

事実として JMPR の決め方はこうでしたと述べただけなので、先ほど林先生からも、低いほうをとったらグループでもいいのではないかなというような御指摘もございましたので、そこはどういうふうに設定してどういう値をとるかということで御審議をいただければありがたいです。

○ 納屋座長

JMPR に合わせるのではなく、両方グループとして、しかも一番低いものととるということであれば私も賛成いたします。

○ 山添委員

悩ましい問題ですけれども、このアゾシクロチンとシヘキサチンでどの程度 1,2,4-トリアゾールが抜けて、体内にいるときにシヘキサチンと同じ形をとっているのかということにもなってくると思うのですけれども、毒性でも先ほど御意見があったように、すぐに切れてシヘキサチンになってしまうのであれば、同じような毒性のプロファイルを示しているわけですね、理屈的には。この体内の運命試験の ^{14}C のデータが完全でないので、アゾシクロチンのところがどの程度の速度で体内に入って消失するのかがなかなかはっきりしないのですけれども、どうも全体の傾向を見ていると、アゾシクロチンのほうがゆっくり体内に入っていった消失をしている傾向かなという感じがします。その 1 つの理由としては、やはり切れないとなかなか吸収をされていないのではないかと、アゾ体が。だから、シヘキサチンとしての体内の濃度はそれほど高くないのではないかなという感じがします。実際の分析では両者を区別できなかったと記載がされているので、どの程度、どちらがどれだけというのは出ないのですけれども、ほかの代謝物とかのプロファイルを見ると、切れたものは吸収をされているけれども、切れていないものは徐々に吸収されたとしてもゆっくりしか入っていったいないような感じがします。そういう点からすると、動態のプロファイルも、両者は必ずしも一緒と考えないほうがいいのかという気もしますけれども。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。

吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

もう一つ、上路先生にお尋ねしたいのですが、例えばこれはインポートトレランスなので、ついてきたお野菜を分析したときに出てきたシヘキサチンがアゾシクロチンから来たものなのか、シヘキサチンそのものなのかというのは分類できるのですか。区別できるのでしょうか。

○ 上路専門委員

この分析がどのようにやっているのかなというのが、ちょっと出ていない。出ていますか。

○ 堀部課長補佐

アゾシクロチンのほうの JMPR の評価書、今度はタブ 4 の 5 ページになるのですが、黄色いファイルです。分析方法は書いてあるのですが、ここによりますと、アゾシクロチンは加水分解試験において非常に速く分解をされるので、測定ときにはシヘキサチンのみが測定されるというふうに記載されていて、別々に定量は難しいのだというふうに思います。

○ 上路専門委員

ということは、作物残留試験は、アゾシクロチンでとらえようと思っても、それは分析できないから代謝物としてとらえるということなのでしょうね。

○ 吉田専門委員

そうしましたら、両者の低いほうをとるという林先生の御意見がリーズナブルではないかと思います。

○ 納屋座長

今の吉田先生の御提案ですと、両者のうちの一番低いやつをグループ ADI とするということになるかと思いますが、それでよろしゅうございますか。ほかの先生方も、それでよろしゅうございますか。

御同意いただいたようなので、両剤についてのグループ ADI を設定し、そのグループ ADI は最も低かったのがこちらになりますよね。アゾシクロチンの 0.26、ラットの 2 年間の試験から得られた無毒性量の何ページかな。

○ 堀部課長補佐

アゾシクロチン評価書、25 ページです。

○ 納屋座長

25 ページですね。無毒性量の 0.26 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.0026 mg/kg 体重/日とするということを幹事会の決定とさせていただきます。よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

先生、その際に、暴露評価対象物質はアゾシクロチンとシヘキサチンということでよろしいでしょうか。

○ 上路専門委員

はい。そう言いながら、暴露評価対象物質のアゾシクロチンというのはそのものとしては検出されないのかもしれませんが、一応リスク評価上は暴露評価物質として入れるということになると思います。

○ 納屋座長

ということでよろしゅうございますね。ありがとうございます。

それでは、この剤についてはこれで終了とさせていただきますが、よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

先生方からいただきました修文につきましては、事務局から適切に修正をさせていただいて、親委員会のほうに報告させていただければと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

先生方、それでよろしゅうございますか。

御了解いただきましたので、そのようにお進めください。

それでは、1,3-ジクロロプロペンですね。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。こちらは 1,3-ジクロロプロペンの評価書でございます。

4 ページをお願いします。

審議の経緯を記載させていただきました。本剤については、2008 年に旧確認評価第一部会で御審議をいただいた後、2010 年 12 月と 2012 年に評価第四部会での御審議をいただきまして、本日幹事会に御報告をさせていただくものでございます。

9 ページをお願いいたします。

1,3-ジクロロプロペンの構造式は 9 ページの 23 行目に記載をされております。*E* 体と *Z* 体がございます、*E* 体と *Z* 体の比が *E* が 1.0 に対して *Z* が 1.1~1.5 というようなものでございます。土壌くん蒸用に使用される殺線虫剤でございます、線虫の酵素の求核反応中心、具体的にはチオール基、アミノ基及び水酸基等のグループでございますが、これと化学結合することで酵素活性を阻害するというふうに考えられます。暫定基準が設定されておりまして、今回適用拡大申請に基づく基準値設定の要請がなされたものでございます。

10 ページにございますように、本剤の原体については、当初、安定化剤としてエピクロロヒドリンが添加されておりました。このエピクロロヒドリンについてですけれども、

10 ページ下のほうに脚注 1 とございますが、このものの自体が IARC の発がん性のクラシフィケーションでグループ 2A に分類されている物質でございます。こちらが、後に安定化剤はエポキシ化大豆油に変更されておりまして、現在エピクロロヒドリンは含まれていないということでございます。この点が、後ほど発がん性や遺伝毒性の評価の際にポイントとなってまいりますので、あえて申し上げました。

安全性に係る試験の概要につきましては、11 ページからになります。

本剤は揮発性が高い剤でございます。経口毒性の試験だけでなく吸入の試験でも評価対象になっているということが、ふだんの剤とはやや違うところでございます。

動物体内運命試験につきましては 11 ページ 13 行目からに記載されております。

12 ページの 3 行目に吸収率がございますが、全体で吸収率は 80～96%と算出されております。

8 行目から分布ですけれども、投与 48 時間後の分布は前胃と膀胱で高い傾向にございました。毒性のところでも前胃、膀胱には所見が出てくるということでございます。

代謝については 12 ページ 19 行目に記載されておりますけれども、尿中での主要代謝物は、メルカプツール酸抱合体である D のほか、スルホキシド体である E やスルホン体である F が認められております。糞中からは十分な量がとれなかったということでございました。

14 ページ、排泄でございます。主要排泄経路は尿中ではございました。マウスの試験も行われておりますが、マウスでも同様ということでございました。

16 ページでございますが、エポキシ化の検討試験というのが実施されております。*in vitro* と *in vivo* の試験が実施されました。

机上配付資料 1 を御覧ください。小澤先生からのコメントです。16 ページ 24 行目からのところで、DCPO の分解というのが主に酵素の作用によることが示唆されたというふうに記載されていたのですが、酵素作用ということを示すのであれば、この実験系はちょっといただけないということで、修文を御提案いただきました。机上配付資料の下のパラグラフでございますが、途中までは同じなのですけれども、「100 倍希釈液では半減期が 10 倍に延長した」という具体的な時間を記載していただきまして、その後、「100 倍希釈液を煮沸した場合の半減期は緩衝液の半減期と同等に近く、DCPO の分解が酵素的に進行することが示唆された。異性体の比較では、E 体が Z 体と比較して約 30%短かった」としてはどうでしょうかという御提案をいただきました。

18 ページをお願いいたします。植物体内運命試験の結果でございます。レタス、ほうれんそう、だいず、てんさいで試験が行われましたが、10% TAR を超える代謝物は認められておりません。

作物残留試験の結果は 23 ページと、後ろの別表 3 のほうに示されておりますが、残留値はすべての作物において定量限界未満でございました。

25 ページから毒性試験の結果でございます。経口での急性毒性試験の結果ですが、

224 と 300 ということでございました。

26 ページ、刺激性、感作性ですが、眼刺激性、皮膚感作性ともに認められております。また、皮膚感作性試験も結果は陽性ということでございました。

26 ページ 8 行目から亜急性毒性試験の結果、30 ページ 25 行目から慢性毒性/発がん性試験の結果がございます。投与による主な影響といたしましては、前胃扁平上皮過形成・角化亢進、また膀胱の移行上皮過形成、貧血が認められております。

発がん性試験の関係ですけれども、具体的には 32 ページ以降でございますが、ラットの発がん性試験におきまして肝細胞腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫、雌雄のマウスで肺気管支の腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫、膀胱移行上皮癌の発生頻度の増加が認められたということでございます。

32 ページでございますが、ボックス、吉田先生からのコメントで、23 行目から網かけの記載の部分ですけれども、「エピクロロヒドリンを含む原体が使用されており、エピクロロヒドリンは雌雄のラットで前胃の過形成及び腫瘍を誘発することが知られていることから、本試験で認められた前胃の病変の発現についてはエピクロロヒドリンの潜在的影響が考えられた」というところですが、エピクロロヒドリンを含まない試験でも前胃の刺激に起因する変化が認められているので、前胃への刺激は、被験物質そのものも有していると考えられないでしょうか。その場合は、この段落は必要ですかということでございました。ここのところは、エピクロロヒドリンの影響を明確にするためにということで追記をされたものでございますが、先ほど座長、副座長と御相談をされていて、例えばなのですけれども、26 行目のところなのですが、25 行目最後から読み上げると、「前胃の病変の発現にはエピクロロヒドリンの」で、「潜在的」という言葉を消して「影響も除外できないと考えられた」というような修文だと、吉田先生御指摘の本剤の影響についても否定していないということにはなるかと思いますが、いかがでしょうかということでございます。後ほど御検討をいただければと思います。

生殖発生毒性試験の結果は 36 ページでございます。繁殖能に対する影響、催奇形性いずれもなしという結果でございました。

39 ページから遺伝毒性試験の結果でございます。こちら、多数の遺伝毒性試験の結果がございまして、*in vitro* の試験でも、40 ページ、Ames の試験では陽性でございますけれども、*in vivo* の試験では、ここでは陰性ということでございました。

41 ページに本間先生からのコメントで、*in vivo* のコメット試験で、論文の報告として試験したすべての臓器で陽性を示したとの報告がありますが、著者に使用した DCP の性状（エピクロロヒドリンの添加の有無）の確認等を求めたいということがございました。論文は入手いたしまして拝見いたしましたけれども、エピクロロヒドリンの添加の有無に関しては不明でございました。

本剤の遺伝毒性について意見を求めたいということに関しましては、座長と御相談しましたが、著者に直接意見を求めるのは適切ではないだろうということもありまして、幹事

会の遺伝毒性のもう一人の専門家である林先生にコメントをお願いするとともに、本剤の御審議に携わられた評価第四部会の遺伝毒性の先生方である森田先生と太田先生にコメントをいただくことにいたしました。先生方からいただいたコメントは、41 ページボックスに記載されているところでございます。詳細に記載をさせていただきましたが、いずれにしても、結論としては、先生方は遺伝毒性に関しては問題がないと評価してよいという、丸めるとそういうふうな解釈になろうかと思えます。林先生から後ほど補足をいただければありがたいと思っております。今のところは、1,3-ジクロロプロペンに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たというふうにまとめさせていただきました。

42 ページにまいりまして、その他の試験でございます。

まず、4 行目からは哺乳類細胞における GST の活性測定が行われております。各細胞における GST 活性に大きな差が認められたということでした。また、*in vitro*での DNA 結合試験が行われましたが、DNA 付加体の増加は観察されておられません。

43 ページ 27 行目から腫瘍発生の検討試験が行われておりますけれども、腫瘍性病変の発生が見られた用量で、本剤は遺伝子障害性のメカニズムを持つものではないというふうに考えられております。

45 ページにいきまして、続いてラットを用いた肝腫瘍の発生機序の検討試験が行われました。結果としましては、1,3-ジクロロプロペンの投与によりラットの肝臓で GST-P 陰性細胞巢の増殖が促進されるということが示されました。マウスでの肺腫瘍の発生機序についても検討が行われましたが、結果から、VC の投与によって生じた影響が大きかったため、VC により誘発された病変の進行に対する 1,3-ジクロロプロペンの影響は明らかにはならなかったものの、非処理群において 1,3-ジクロロプロペン投与群の肺腺腫数、頻度、相対腺腫容積及び BrdU 標識指数が対照群と比較してわずかに増加していることが示されております。

48 ページ、食品健康影響評価でございます。

生殖発生毒性試験において、本剤の評価においては経口による試験がなかったということが問題になりました。その点については 48 ページ 22 行目からに記載しておりますが、ラットを用いた吸入暴露による体内運命試験から導かれた肺からの吸収率に基づいて推定した結果、吸入暴露で実施された生殖発生毒性の推定検体摂取量は長期毒性の検体摂取量を下回らないと判断されたということで、吸入の生殖の試験から評価をすることは可能であろうというふうに部会では御判断をいただいたものでございます。

また、先ほど申し上げましたように、本剤の遺伝毒性に関しては、今のところ御意見が出ているところではございますが、今の評価書においては遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能というふうにまとめていただいております。

暴露評価対象物質は 1,3-ジクロロプロペン（親化合物のみ）というふうに設定をいただきました。

無毒性量につきましては、50 ページ、表 45 にまとめさせていただきました。幾つかのラットの試験において無毒性量が設定できておりませんが、ラットの併合試験において無毒性量が得られています。こちらのほうが長期かつ低用量で実施されたものでございまして、ラットについての無毒性量は得られていると考えられております。また、マウスにおいても 2 年間の発がん性試験では無毒性量は設定されておりませんが、より低用量で実施された併合試験で無毒性量が得られていて、こちらはマウスでも無毒性量は得られていると考えられております。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の 2 mg/kg 体重/日でございましたので、これを根拠とし、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を ADI と設定するということでおまとめいただいたところでございます。

事務局からは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

遺伝毒性に関するところの評価がポイントと考えられます。林先生と本間先生に解説等をして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。

○ 本間専門委員

もちろんこの剤は第四部会で審議されて、遺伝毒性、ここで見える限り幾つか陽性反応が出ていますけれども、その原因としては、先ほどから論じられているようなエピクロロヒドリンによる影響であると考えますので、ここでは問題ない。ただ、PubMed で幾つか、結構これ、よく使われる農薬ですので、そういった論文を見てみますと、幾つかの論文で *in vivo* の試験でも陽性反応が出るということで、それを懸念して少しこういったコメントを出したわけですが、審議の内容を考えて、Ames 試験を含めてすべての遺伝毒性試験は、そのエピクロロヒドリンによるものだという第四部会の結論は正しいと考えております。

○ 納屋座長

林先生。

○ 林専門参考人

私も今の本間委員と同じで、第四部会での結論はそのまま支持できるものじゃないかと思います。一番大きな点は、Ames 試験で、このエピクロロヒドリンの含まれたものと含まれていないものを同時にというか、パラレルで試験をして、その含まれているほうだけに陽性の反応が出てきたというところがかなり大きな点ではないかというふうに思います。あとは、DNA 付加体との結合等もあるのですが、今回の 43 ページに載っているような *in vitro* での DNA 結合試験でも条件下、ネガティブであったというようなことも踏まえると、この第四部会での結論は正しかったのではないかというふうに考えます。

あと、この箱書きの中に第四部会の森田委員と太田専門参考人のコメントが詳しく載せられていますけれども、この森田委員のコメントがすべてを説明しているというふうに考えております。

以上です。

○ 納屋座長

林先生、本間先生、どうもありがとうございました。基本的に原体には遺伝毒性はないと判断した部会の御判断は適切であるということを皆様方に認めていただけたと考えております。ありがとうございます。

○ 本間専門委員

1つ情報提供なのですが、ことしの8月、厚生労働省の化学物質リスク評価検討会で、この1,3-ジクロロプロペンに関する詳細リスク評価書というのがあります。ここでは遺伝毒性の記述として、当該物質については復帰突然変異試験で遺伝子突然変異を、哺乳類培養細胞で染色体異常を認め、*in vivo* 試験系でDNA障害が認められていることから、遺伝毒性を有し、発がん性の閾値がないと考えられるという、そういった記載になっております。もちろんここでは添加剤としているエピクロロヒドリンとしては評価していませんけれども、そういった結論になっているということを情報提供として示したいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

この評価書の中の、特に食品健康影響評価のところで添加剤についてのことを記載しておいたほうがより理解しやすいのであれば、そういうふうなことは今だったらできると思うのですが、そういったことも含めてあわせて御検討賜ればと思います。いかがでしょうか。

最初の何ページかで、IARCでは添加剤を含んだ形での評価としてグループ2Aだというようなことを書いているので、何ページだったですかね。

○ 堀部課長補佐

ここは、エピクロロヒドリンがクラス2Aだという、添加剤そのものの話です。

○ 納屋座長

添加剤の話ね。すみません。ちょっと誤解しておりました。

○ 堀部課長補佐

ちなみに10ページです。すみません。

○ 納屋座長

その添加剤のことを十分に評価した上で、原体には遺伝毒性はないのだという評価をしていただいていますので、そういったことも48ページの食品健康影響評価のところに少し触れておいたほうがいいのではないかなと、私個人的には思ったのですが、御専門の林先生、本間先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

これは上路先生からの提案なのですが、10 ページのところに「現在エピクロロヒドリンは含まれていない」というふうに明記されていますので、ですから、含まれていない場合の ADI ということがわかると思うのです。いかがでしょうか。

○ 納屋座長

座りのいい場所に、その文章を入れていただくととてもわかりやすいかなと思います。

○ 三枝専門委員

あと、吉田先生の御提案に対する答えがまだ出ていないと思うのですが、文章を残すかどうかというのを。

○ 納屋座長

確認ですが、32 ページの吉田先生の御指摘のところのお話ですか。

○ 三枝専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今、遺伝毒性に関するところを御検討していただいていますので、先にこちらのほうを確認したいと思います。先ほど堀部さんが説明してくださった文章、32 ページの 26 行の記載です。エピクロロヒドリンの影響も排除できないと言ったかな。除外できない。除外できないと考えられたという文章に変更してはどうかという提案なのですが、これでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それと、もう一つは、16 ページの小澤先生からの修正案なのですが、これもそのまま採用していただけるかどうかということに関して、まだ皆様方の御了解をいただいておりますので、ここも御検討賜ればと思います。よろしく願いいたします。机上配付資料として小澤先生から出されている文章をそのまま採用させていただいていいのかなとも思うのですが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

審議をしていただきました第四部会の座長の西川先生は、今、御同意いただいたようなので、それでは、そのような形でここは修文してください。

そのほかのところでは何か漏れとかございましたらお願いいたします。

○ 吉田専門委員

漏れではないのですが、私、1 点、部会での御議論を確認したいのですが、今回刺激性物質ということで胃及び鼻腔に変化が出ていますけれども、これは本来、あるいは刺激性物質に関しての取り扱いってどうなっていましたでしょうか。例えばラットの胃、前胃に出るようなものは、確かにそのものの投与によって出るのですが、刺激性ですよね。ちょっと私、今、頭の中が混乱していたものですから。

○ 納屋座長

とてもいい御指摘です。

○ 吉田専門委員

今までどうしていたのか。

○ 納屋座長

過去どうしたかということのお尋ねですので、事務局でおわかりになりますか。

○ 堀部課長補佐

ついこの間も前胃の刺激によって、前胃のたしかびらんが出るような剤があったかと記憶しておりますが、取り扱いというのは何をお答えすればいいのかなと思って、私もちょっと答えを迷っているのですが、そのときには、やはり投与によって何らかの影響が出て、それがヒトでも起こり得るのであれば、それは毒性ととりましょうということで、ヒトには当然前胃はないのですけれども、例えば食道とかで刺激性があることによって影響を及ぼす可能性があるということであれば、それは影響ととってもいいのではないかというような議論をしていただきました。

ただ、この剤の場合に難しいのは、先ほど私が説明したように、作残では何も残らないということがありますので、そもそもヒトがとるような量で刺激性が発現するかどうかというのはちょっと別な問題になってくると思いますので、その点は念頭に置いていただいて、刺激性に関する所見の取り扱いについて、まず御検討いただければと思います。また、部会の御議論についてはちょっと確認をさせていただきます。

○ 納屋座長

吉田先生が懸念されていらっしゃるのは、残留している食品中からの暴露でということではなくて、労働者の安全衛生の観点ということでしょうか。

○ 吉田専門委員

そうではなくて評価で、今回はエンドポイントが刺激性だけではないので特に問題はないと思うのですが、例えば胃のリミテングリッジのハイパープレシアだけが残ってしまっていて、それで、例えばそれを ADI の設定根拠にするような場合のときのことをどうするのか。ヒトへの外挿の、今回イヌにはそういった刺激性の変化は出ていないようですので、どうしたかなというのが、ちょっと今後の参考のために伺いたいと思った次第です。

○ 納屋座長

すぐにぴたっとする返事はちょっと出ないようなので……。出そうですか。

○ 堀部課長補佐

出そうではないのですけれども、部会での議論の一端を御紹介させていただければと思います。

吸入の試験で鼻腔に出た変化についてどうとらえるかということについて、直近の部会で議論がありましたので、ちょっと読み上げて御紹介させていただきます。上部気道の変化というのは、やはり吸入での局所の作用ですので、いわゆる残留農薬での ADI の設定には使ったらいかなだろうと思います。ただ、書き方としては、皮膚の変化を表現したように、まず皮膚の変化を書いて、その上で一般毒性の変化を評価していきますので、吸

入の場合にも、もしもデータとして採用するのであれば、鼻腔での変化も書いておいて一般毒性としての無毒性量を検討していくという、別物として扱いつつも、そのことも所見としては書いておいたほうがいいのではないかという御議論がなされておりますので、所見は所見、ただし無毒性量を考えるときにどうとらえるかはケース・バイ・ケースで御判断をいただくというのが部会の議論を踏まえた考え方になろうかというふうに思います。一般論として適用できるかどうかは、ちょっと別問題です。すみません。

結果的には、この場合の鼻腔の変化は、この剤では食品健康影響評価という意味では吸入だし関係はないけれども、所見としては復活をさせていただいたという経緯。削除の御提案があったのを復活させているという経緯がありました。

○ 吉田専門委員

大変参考になる御意見です。ありがとうございました。

○ 納屋座長

吉田先生からはもう一步踏み込んだ御提案があるかなと期待したのですが、よろしいですか。

座長が急に勝手なことで専門委員の先生方に悩ましい問題を投げかけてしまいました。お許してください。

ここの部分は後にして、次の剤に進みましょうか。後でまた戻ると。

○ 堀部課長補佐

書く方向なのかな、書かない方向なのかなというのがまず知りたかったというのが。もし何か書く方向なのであれば、文案めいたものをどこか御提案することはあり得るかなと思ったのですが、方向性が見えないと先には進めないですね。

○ 西川副座長

エピクロロヒドリンのことを書くかどうかということですね。今、三枝先生が御指摘されたように、本剤にはそういうものは含まれていないということが明記されておりますし、できれば部会の決定を尊重していただければと思います。

○ 納屋座長

今の西川先生のお言葉に尽きます。私が座長になった折に皆様方にお約束したことを自ら破ろうとしておりました。胆に銘じます。ここの文面は、部会から上がったとおりにさせていただければと思います。私の発言は修正いたしますし、むしろ削除させてください。

○ 堀部課長補佐

ただ、いずれにしても、本剤の評価においてはエピクロロヒドリンの含まれたものも含まれていないものも両方見ましたよと。先ほど林先生から御発言があったように、遺伝毒性が出ていたのもエピクロロヒドリンが入っているものだけで見られたものなので、安定化剤の影響であるというふうに判断をしたのだよということは議事録にも残るのと、三枝先生がおっしゃったように、冒頭に、今の原体にはそういうものは入っていませんよということで担保されているというふうに御議論いただいたという理解でよろしいでしょ

うか。その議論は必要だと思いますので。

○ 納屋座長

議事録に残るのは当然ですし、それは全然否定いたしません。私が申し上げたのは、食品健康影響評価のところに関する変更は重大な変更になりますと。そういったことはいたしませんと申し上げました。そのときに三枝先生から提案していただいた内容もあわせて採用しないということが結論になろうかと思うのです。部会の御判断を尊重するわけですから。

○ 堀部課長補佐

このままということ。

○ 納屋座長

このままということです。詳しくは議事録を読んでいただければわかるということ。非常にもどかしいかもしれませんが、私、自分で天に向かってつばを吐いておりました。失礼いたしました。お許してください。

ということで、この剤に関しては、多少本文中の修正等がございますが、食品健康影響評価に関する修正はなしとさせていただいて、ADI もラットの 2 年間の試験から得られた 2 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を ADI とするという部会の御判断を幹事会でも確認したということで、ここの結論に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でしょうか。

ありがとうございます。

この剤に関しましてはこれで審議を終わりたいと思いますが、何かございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

では、そのようにさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

座長、今、食品健康影響評価を変更しませんとおっしゃったのですが、往生際が悪くてすみません。事務局からの修正に関して、エディトリアルな修正なので、ここだけ変更させていただければと思うのですが、具体的には 49 ページの 1 行目です。

○ 納屋座長

西川先生の御同意さえ得られれば、私は構いません。

○ 堀部課長補佐

単純に、前のページにラットについての無毒性量が得られているということと並びをとるための修正だけです。

○ 西川副座長

適切だと思います。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお進めください。

○ 堀部課長補佐

それでは、親委員会に報告させていただき準備をさせていただきます。ありがとうございます。

○ 納屋座長

これで、議事（1）はとりあえず全部終わりですね。毎回毎回フルタイムでがんがやって、皆様方には休憩時間をおとりいただくこともしておりませんでしたが、今日は休憩時間をとっても大丈夫のような気がいたしますので、ここでちょっと休憩をさせていただきたいと思います。あの時計で 30 分まで、ゆっくりと今日はしていただければと思います。どうぞよろしくお願いします。

（休 憩）

○ 納屋座長

それでは、時間となりましたので、また再開をさせてください。

これからは議事（2）に入ります。

事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 4 から資料 6 までは重版もので、毒性試験等が提出されたことによる幹事会審議の剤でございます。

まず、資料 4 をお願いします。資料 4 は農薬と動物用医薬品両方の用途がある剤で、イソプロチオランの第 3 版でございます。

3 ページをお願いします。

3 ページ下のほうに第 3 版関係ということで記載をさせていただきました。かんしょ、おうとうへの適用拡大の申請がございまして、本日幹事会で御審議をいただくものでございます。

7 ページの要約には経緯を追記させていただきました。また、主たる毒性所見を括弧書きで追記をさせていただきました。

8 ページをお願いします。

剤の概要です。開発の経緯は 8 ページの 7 番にございますが、すみません。行番号を打っていないので、下のほうとか上のほうとかと申し上げます。開発の経緯、下のほうですけれども、ジチオラン環を有する殺菌剤です。1974 年に初回農薬登録された古い剤になります。動物用医薬品としても用いられております。

評価書について主な追記事項を御説明しながらまいりたいと思います。

10 ページには AUC を記載させていただきました。

また、12 ページは動物の薬物動態試験なのですけれども、単位を、前回動物は $\mu\text{g/g}$ のほうがいいということで御指摘をいただき、永田先生から御修正をいただきました。

13 ページ以降、植物体内運命試験がございまして、それぞれのところに植物の代謝経

路を記載していたものを上路先生に整理をいただきまして、16 ページにまとめて記載をいただいております。

18 ページ以降についても、単位の誤りについて事務局で修正をかけさせていただきました。

22 ページをお願いします。今回追加された試験といたしまして急性毒性試験、SD ラットの経口・経皮の急性毒性試験の結果がございます。経皮は 2,000 を超えるということで、経口のほうは 300～2,000 の間にあるというような結果でございました。

次のページにまいりまして、刺激性、皮膚感作性の試験です。一部試験が追加されまして、23 ページ下のほうに事務局からのボックスがございますが、今回追加された試験も含めて最も重篤な程度のもを記載させていただきました。眼の刺激性につきましては、以前の試験ではわずかな刺激性が認められたということでございました。また、皮膚刺激性については、今回のもので中等度の刺激性、それから皮膚感作性についても、今回のものでは感作性が認められております。皮膚に関してはいずれも前回までのものでは認められなかったということでございました。全体から一番重篤なものを集めますと、皮膚に対しては中等度の刺激性、眼に対してごく軽度の刺激性、また Maximization 法で皮膚感作性が認められたというふうにまとめさせていただきました。

30 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。上のほうの網がけは、今回の経緯の追記でございます。また、事務局修正というボックスのあるところは単位の変更をさせていただき、肝臓の主な所見として重量増加等を追記させていただきました。作物残留試験の結果が提出されて追記をしましたが、最大残留値等に変更がなかったため、特段の記載の変更はなく、暴露評価対象物質並びに ADI に影響を及ぼすということではなかったもので、ADI は前回までの御提案と同じイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を ADI とすることで御提案させていただいております。

本剤、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。新たに試験が提出されたということでございました。

ここまでの部分に関しまして質問、あるいはコメント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。

ADI の変更もないので、これはこの形で親委員会にそのまま御報告させていただくということになります。ありがとうございます。

では、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 5 でございます。こちら、ピリフルキナゾンの第 2 版です。

3 ページをお願いします。

3 ページに、まず第 2 版関係として今回の経緯を追記させていただきました。だいこん、はくさい等への適用拡大申請等がございましたので、本日幹事会で御審議をいただくものです。

5 行目のボックスで納屋先生からのコメントで、前回の経緯の中ですけれども、第 50 回の幹事会では審議をしていないと思いますので御確認くださいということだったのですが、経緯としては【事務局より】でお答えしているとおりの、49 回ときには座長、事務局預かりとされましたが、修文のみで対応し切れないものがあり、第 50 回幹事会で再度御議論いただいたという経緯でございます。

8 ページにまいります。

8 ページの上のほう、4 行目、5 行目につきましては今回の経緯を追記させていただきました。

10 行目、11 行目は主な所見を取り上げさせていただいております。

また、発生毒性に関して要約に記載がなかったこともございまして、12 行目から 15 行目までを追記させていただきました。16 行目に納屋先生からのコメントがございしますが、前回までのものにはないので、なぜ今回追加されたか幹事会当日にお聞かせくださいということで、1 つは、後で御説明しますが、メカニズムの試験が幾つか出てきたこと、また、ここをざっと読むと催奇形性に関する言及はあるのですが、発生毒性に関して何ら判断をしていなかったこともあり書いたものでございますが、取り扱いにつきましては先生方の御判断にゆだねたいと思っております。不適切ということであれば削除も含め御検討いただければと思います。

9 ページ、お願いします。剤の概要でございます。構造式、29 行目にあるようなものです。キナゾリン環を有する殺虫剤でございます。害虫の摂食行動を制御する神経系または内分泌系へ作用すると推定されております。初回農薬登録は 2010 年 10 月でございました。

追記させていただいたところを具体的に御説明申し上げます。

11 ページでございますが、血中薬物動態学的パラメータの中に AUC を追記いたしました。

15 ページですけれども、永田先生から、呼気中への排泄の「僅かに」という、この「僅かに」を削除いただいております。

16 ページ 7 行目、ボックスですが、表 7 の中で「と体」という言葉があったのですが、永田先生から、と体とカーカスは違うのですかということで、同義語と考えられますので、一般的に農薬評価書で使っているカーカスという言葉に修正をさせていただき、脚注を追記させていただきました。

22 ページにまいりまして、作物残留試験の結果が提出されました。最大値につきましては、ピリフルキナゾンではだいこんの葉で 1.0、代謝物 B もだいこんで 6.13 という数字でございました。

また、30 行目からですけれども、推定摂取量を再計算させていただきまして、結果、23 ページ、表 16 に記載をさせていただきました。

24 ページから 25 ページですけれども、代謝物 O の急性毒性試験の結果が追加提出されております。こちらでは LD₅₀ は 2,000 を超えるということで、親化合物、ちょっと動物のラットの系統が違うのですけれども、経口投与では親では 300~2,000 ということで、それよりも弱い結果となっております。

28 ページをお願いします。亜急性神経毒性試験が追加提出をされております。体重増加抑制等の一般毒性のような現象は認められておりますけれども、亜急性神経毒性は認められなかったということでございました。

35 ページをお願いします。遺伝毒性試験の中でも、先ほどと同じ代謝物 O、これは、動物、植物、土壌由来のものですけれども、Ames の試験結果が追記されました。結果は陰性ということでございました。

37 ページをお願いいたします。メカニズム試験が幾つか追加されております。

まず 1 つ目は甲状腺の変化に関してなのですけれども、37 ページ 21 行目で血清中甲状腺関連ホルモンに対する影響が 8 週間の混餌投与で行われました。38 ページ 4 行目からに具体的な結果が記載されておりますが、肝細胞の空胞化、T₃ の増加や肝重量、甲状腺の重量の変化、それから甲状腺の細胞の肥大、小型ろ胞、TSH、遊離 T₃ の濃度などなどに変化が認められまして、このメカニズムとして甲状腺ホルモンの代謝亢進と、それに伴うフィードバック機構の働きを支持するものと考えられております。

38 ページ 13 行目で事務局からのボックスがありますけれども、この試験においては肉眼的な病理検査の所見についても表 42 の中に追記をさせていただいております。御確認くださいとお願いを差し上げたところでございます。特段コメントはいただいております。

また、40 ページ、表 43 には、対照群を 100 とした場合の数値を記載させていただきました。

42 ページをお願いします。

生殖器にこの剤は異常が出るということで、アンドロゲンレセプター (AR) に関してさまざまな検討が行われておりますが、今回追加提出された試験として 42 ページ 6 行目から、AR の核内移行に及ぼす影響について、ラット腎由来の AR 強制発現細胞、ヒト乳癌由来、それから前立腺癌由来の AR 発現細胞を用いて核内移行への影響が見られました。ラットの AR は部分的に細胞室内に残存し、AR アンドロゲン複合体の核内移行が阻害されることが明らかになりました。この作用は代謝物 B でより顕著でした。一方で、ヒトの AR 発現細胞では明確な AR の核内移行の阻害は認められなかったということでございます。

また、18 行目からヒト乳癌由来の AR 発現細胞を用いて細胞内レベルに及ぼす影響が検討されましたが、ピリフルキナゾンはヒト AR 蛋白量に影響を及ぼさなかったという結

果でございます。

次のページをお願いします。

43 ページ 7 行目から、ラットの精巣間細胞腫の発生機序に関して、血清中黄体形成ホルモンに対する影響が 13 週間混餌投与で検討されました。1,300 ppm 投与群では LH の濃度が投与期間を通じて用量相関性をもって増加し、それに並行してテストステロン濃度の増加が認められておりました。また、遊離テストステロン、ジヒドロテストステロンの濃度についても用量相関性のある増加が認められております。LH の持続的な増加が精巣の間細胞を刺激し続け、テストステロンの過剰産生を惹起して間細胞が増成し、間細胞腫が誘発されたというメカニズムが考えられております。

45 ページをお願いします。免疫毒性の関係ですけれども、T-細胞依存性の抗体産生能に及ぼす影響検討試験が追加されております。最高用量投与群での脾臓、胸腺においては変化が認められておりません。また、免疫毒性学的検査においても、いずれの投与群でも抗体産生細胞数の有為な増加は認められず、異種抗原に対する T-細胞依存性抗体産生能へ及ぼす影響も認められなかったという結果でございました。

46 ページから食品健康影響評価でございます。

3 行目、4 行目については今回の経緯を記載させていただきました。

それから、22 行目については、作残の結果、最大値が変わりましたので、最大値を追記しております。

24 行目、25 行目については主な毒性所見を記載させていただきました。

また、46 ページの 27 行目以降ですけれども、そもそもこの部分が発生毒性試験に関して何ら記載がなかったので追記をさせていただいたのですけれども、29 行目の下、事務局からということで、審議済みのところではあるのですが、発生毒性試験（ウサギ）において、予備試験では高用量まで実施されて母動物に影響が認められたので、その母動物に影響のあった一番低い用量を一番高用量として本試験が行われたのですが、本試験においては最高用量まで毒性が出ないということがありました。その点についてどのように判断すればいいかを御確認くださいというふうに投げかけたつもりだったのですけれども、納屋先生から、この事務局指摘の真意が理解できなかったので理由を御説明くださいという御指摘をいただきました。事務局の真意は以下のとおりでございます。読みにくい文章で申しわけございませんが、催奇形性の判断をどのようにすればいいか御助言をいただければと思っております。

また、47 ページ 1 行目から 4 行目について、先ほどと同じようにメカニズム試験が出てきたので書いてもいいかなと思って書いたのですけれども、先ほど座長・副座長レクの中で座長から、食品健康影響評価の重要な変更ではないかという御指摘をいただきました。取り扱いについて御検討いただければと思います。

いずれにしても、提出された毒性試験の結果等から、既存の評価結果を変えるものではないと考えておりまして、農産物中の暴露評価対象物質はピリフルキナゾン（親化合

物) 及び代謝物 B と設定されております。

10 行目、上路先生からのコメントですけれども、代謝物 B というのはラットと共通代謝物なので、暴露評価対象物質についての検討が必要だと思いますということなのですが、前提として、代謝物 B の毒性試験の結果が明らかになった段階で再考したらどうでしょうかというコメントをいただきました。

ADI につきましては、イヌの 1 年間慢性毒性試験及び回復試験の無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を引き続き御提案をさせていただければと思っております。

なお、ちょっと行ったり来たりして申しわけないのですが、46 ページ 10 行目なのですが、動物体内運命試験のところで「残存放射能の大部分がビタミン B3 であり、ビリジン環部分が生体内物質として資化されることが考えられた」という記載がございます。本文中なのですが、13 ページに同じような記載があるのですが、ビタミン B3 を単独で書くのではなくて、13 ページ 17 行目では「ナイアシン (ビタミン B3)」という記載になっております。きのう、親委員の先生方と話をしていた中で「ビタミン B3 って何だっけ」と言われて調べて、ナイアシンだということに気づくのにしばらく時間がかかってしまいました。今はナイアシンという言葉のほうが通りがいいようにも思われますので、食品健康影響評価の今申し上げた「ビタミン B3」という記載を「ナイアシン」と変更してはどうかという御提案を受けております。御検討いただければと思います。

事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

重版ものに対する私の個人的な考え方を申し上げますと、新たに追加された資料について中心に見る。それで周りに影響するのであれば、そこもあわせて波及して見るというのが私の考え方です。ですから、要約のところとか食品健康影響評価のところに追加されているデータではないことが含まれて記載されていると、これは何なのということでお尋ねした次第です。特に意地悪で言っているわけではありません。

最初から確認させてください。今の御説明のとおりです。基本的な考え方は、追加されたデータが適切に反映されているかどうかということ、それを中心に見ていきたいと思っております。

ということなので、要約の 13 行から 15 行は、新たに追加された試験から導き出せるかどうかということで皆様方にも御判断いただきたいと思います。体内運命のところについては、最近の書きぶりに合わせて変えていただいているので、ここは私としては異存はございません。

その他のところに関しまして、皆様方、御確認、コメント、質問等をお願いいたします。どうぞよろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

今回追加された部分。

○ 納屋座長

原則はそうなのですけれども、以前の書きぶりがどうしてもおかしいから、ここは変えておいたほうがいいよというのであればおっしゃっていただければと思います。

○ 吉田専門委員

後のほうでもよろしいですか。そういたしましたらば、今回追加された 43 ページ評価書、精巣間細胞腫の発生機序なのですが、25 行目、「テストステロンの過剰生産を惹起し」は削除してください。と申しますのは、問題は LH が上がっているかどうかということなので、本来抗アンドロゲンですから、確かにテストステロンは上がっていますが、発生に関係するのは LH の増加なので、ここだけが適切であろうと思います。

以上です。

○ 納屋座長

今の 43 ページの 25 行の「テストステロンの過剰生産を惹起して」という、ここの文章だけを削ればいいのですね。ほかのところは残せばいいですね。そういうことです。

それ以外のところで何かございませんでしょうか。45 ページまでのところで何かございませんか。

ここまでは、45 ページまでは了ということで、46 ページに事務局から問い合わせがありますのでお答えしておりますが、予備試験が丹念にきれいにやってあって、予備試験では親動物に影響が出て、子供を十分に観察することができないという用量を省いて、可能な限り上限の投与量で本試験をやられたということです。その結果、最高用量においても胎児に対する影響は出なかったということでありますので、試験そのものは予備試験も含めて適正ですし、評価に関しましても、前回の評価が変わることはないと考えております。ですから、ここの網かけの部分はそのまま残していただいていいのではないかなと思います。一方で、47 ページの 1 行から 4 行は書き過ぎではないかなと。だから、ここは削除していただいたほうが良いと私は思います。

ありがとうございます。御賛同もいただきましたので、ここは削除してください。

○ 堀部課長補佐

すみません。そうしますと、繁殖能に対する影響に関しての記載が必要なので、2 行目から書き過ぎだということであれば……。

○ 納屋座長

そのとおりでして、「各種メカニズム試験の結果から」を削除ということです。失礼いたしました。

○ 堀部課長補佐

すみません。細かくて申しわけありませんが、3 行目の後ろからの「いずれの試験においても無毒性量が」という、この部分はいかがでしょうか。

○ 納屋座長

前版に残っていれば構いません。前版を確認してください。もし前版に残っていなくて、あったほうがいいということであれば残していただいたほうがいいですね。

○ 堀部課長補佐

前版にはございません。

○ 納屋座長

ございません。仕方がないな。残してください。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。それでは、2 行目の「各種メカニズム試験の」という一文を削除させていただきます。この文章、1 つのパラグラフだけで、「尿道下裂又は肛門生殖突起間距離短縮が認められた。いずれの試験においても無毒性量が得られている」というふうにつなげさせてください。

○ 納屋座長

10 行のボックスに関して上路先生にお尋ねしたいのですけれども、これは新たに今回代謝物 B に関するデータが追加されていないので、このまま評価対象物質に B を加えたままということでよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

前の評価を尊重するならば、そのままということなのですが、ここ一、二年、ワーキンググループで検討していった結果から言うと、B は入れなくてもいいという判断に立つのですね。というのは、ラットの中で B がメインになって、そこからどんどん代謝されるということがわかっていますから、そうすればラットで代謝されるというものは入れなくてもいいという、この前までのワーキングの結果だったのです。ただ、それをきちんとやるためには、本来は代謝物 B の毒性試験がきちんとされていれば、もっと的確に判断できるものですから、今回は毒性試験の結果もないので、このまま置いておきますよと。毒性試験結果が出たらこれを削除すると判断します。

○ 納屋座長

今削除してもいいけれどもというお言葉があったので、はたとまた悩むことになるのですが、今回は適用拡大でデータが追加されたのが代謝物 B のデータではないので、今積極的に外すことはないですね。ただし、ワーキンググループの結論から言えば外しても問題はないというところなので、座長が一人で決めるものではなくて、委員の先生方の御判断を伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。残してもいいし外してもいいということなのですが、今であればここを変えるチャンスではありますけれども、こういうときにいきなり話を振って申しわけないのですが、例えば林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

これはワーキンググループで一応結論が出ているということで、その新しいルールにのっとって淡々と処理をしまえばいいのではないかというふうに考えます。すなわち外してしまうということ。

○ 納屋座長

今、林先生から外してもいいという御意見がございましたが、反対に、いや、外さないほうがいいという積極的な御意見がございましたらお願いいたします。

ないようでございますので、では外してしまえということで御同意いただけるでしょうか。外してもよろしゅうございますか。

ということで、ここは外すということになりました。できるだけ不要な試験を重複させないという観点からも、それはとてもすばらしいことであろうかと思います。ありがとうございます。

では、代謝物 B は外すということで、ADI は変更なしということを幹事会の結論とさせていただきますと思います。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのように決定いたしました。

では、この剤につきましてはそれで終わりということでよろしいですね。

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 6 をお願いいたします。資料 6 はブプロフェジンという農薬の評価書の 2 版でございます。

4 ページをお願いいたします。4 ページ、2 版関係の経緯がございますが、適用拡大申請、ネクタリン、うめ等への申請がございましたので、本日の幹事会で御審議をいただくものでございます。

9 ページ、要約がございますが、要約については今回の経緯を追記いたしました。また、食品健康影響評価と同様に遺伝毒性の部分について本間先生から追記をいただいております。このコメントにつきましては、食品健康影響評価のところであわせて御説明を差し上げられればと思います。

10 ページをお願いいたします。剤の概要でございます。構造式は 27 行目に記載したとおりです。チアジアジン環を有する殺虫剤でございます。脱皮異常による殺幼虫作用及び産下卵の不孵化でございます。世界 88 か国で登録されているということでございます。

12 ページをお願いします。12 ページには吸収率を追記いたしました。吸収率 35.3～40.8%と算出されております。

14 ページをお願いします。

14 ページ 3 行目、永田先生からのコメントですけれども、代謝物の種類について、15 から 16 ページの表 3 と異なっていますということで、どれが正しいかわかりませんが、GLP での実験データを用いるべきということで、代謝産物について修正をという御指摘をいただきました。〔1. (1) 〕では幾つかの試験をまとめて記載をしております。今回新たに提出された試験では、雌雄のラットでの高用量で GLP 試験ですけれども、これは 1991 年ということで、必ずしも新しい GLP でなかったことから反映はしていなかったのですが、追加提出された試験の結果も含めまして修文案を作成させていただきました。

食品健康影響評価の記載ぶりを修正させていただければと思います。中身の大きな変更ではございません。

それから、14 ページの 5 行目から排泄でございますが、この部分、永田先生から修正をいただきました。

次のページをお願いします。ラットの②番の試験が追加提出された試験です。16 行目から吸収率がございしますが、体内吸収率は 15.3~46.1%と算出されております。代謝につきましては、TLC 分析において尿中代謝物は原点付近にとどまっていたということでございます。糞中の主要成分は未変化のブプロフェジンということでございました。また、液-液分配や酵素加水分解において特徴づけがなされております。

17 ページ 8 行目から、排泄でございます。主要排泄経路は糞中という結果でございました。

18 ページの 5 行目からはラットの 3 本目の試験ですけれども、*in vitro* と *in vivo* での代謝の試験が行われております。

20 ページをお願いします。20 ページに植物体内運命試験、イネの 2 本目の試験が追加提出されました。10%TRR を超えたものはなかったということでございます。

23 ページではレモンの植物体内運命試験の結果が記載されておりますが、果実の残留放射能は果皮に 98.8%TRR を超える量が認められたということでございました。果汁、搾りかすには有意な残留放射能は認められなかったということでした。

27 ページにまいりまして、作残の試験が追加されておりますがデータの変更はございません。

また、28 ページで推定摂取量を再計算させていただいております。

30 ページをお願いします。SD ラットの経口の急性毒性試験の結果が追加提出されましたが、今までの結果よりも弱いというような結果でございました。

次のページをお願いします。代謝物 F、G、J、O、P、Q についても急性毒性試験の結果が提出されましたので、こちらに記載をさせていただきました。Q の LD₅₀ が若干高いように思われます。

35 ページをお願いします。今申し上げたうち、代謝物の O、P、Q について 28 日間の亜急性毒性試験が行われております。P と Q につきましては余り大きな影響というのは認められていないのですけれども、代謝物 O については 35 ページ、表 24 にありますように、尿ですとか甲状腺、肝臓、腎臓、血液生化学の値に、それから貧血があり髄外造血といったような所見が認められております。

36 ページの 2 行目、吉田先生からのコメントですけれども、胃と小腸の肉眼的所見に対応する病理組織学的所見がなかったか、もとの報告書を確認してください。投与による潰瘍であれば、死後変化があっても組織学的所見がとらえられる変化ですが、組織学的に何もなければ死後変化と考えますというコメントでした。報告書上、胃とか十二指腸の黒色斑点/領域については、被験物質の急性経口投与試験において、同様の所見が死亡の動

物で確認されたが、関連する病理組織学的な異常は認められなかったため、本試験での死亡動物で見られたこれらの臓器についての病理組織学的検査を行っても、さらなる有益な情報は得られないと思われ、これらの死亡動物の臓器は固定保存はしたが、組織標本は作成しなかったということでした。この理由を踏まえ、この肉眼所見をどう取り扱うかについて、後ほどコメントをいただければと思います。

また、代謝物 P の試験について、誤投与の記載を吉田先生から削除いただいております。

42 ページをお願いします。遺伝毒性試験でございますが、43 ページ、表 34 にありますように試験が追加されております。*in vitro* の染色体異常試験について陰性という結果だったのですけれども、今回提出された小核の試験、ICR マウスの骨髓細胞での試験で陽性の結果が出ましたので、この点について遺伝毒性はどのような書きぶりにしたらよいかということで先生方に御検討をお願いいたしました。本間先生から、42 ページ 31 行目からにありますように、「*in vivo* 小核試験の 1 試験において小核の誘発が認められたが、発がん性は陰性であったことから、ブプロフェジンに発がん性に関連する遺伝毒性はないものと考えられた」というふうに記載されております。

念のため、審議済みのところなのですけれども、ラット、マウスの発がん性試験については 38 ページから 40 ページに記載されております。ラットにおきましては、表 28 で腫瘍性病変も含む肥大、過形成の発生頻度が記載されておりますけれども、ラットでは過形成までは認められるものの、腫瘍性病変について有意差が認められたものはございません。

一方で、マウスの試験なのですけれども、具体的には 40 ページ 2 行目の表 31 にありますが、雄では、この表だけからいくと、肺の腺腫、腺癌の合計で 200 と 5,000 のところに有意差がついております。また、良性腫瘍ではございますが、肝細胞腺腫は雌の最高用量投与群で有意差がついております。これらについては、39 ページ 12 行目からの記載がございしますが、まず肝細胞腺腫については、雌での肝細胞腺腫の発生頻度は有意に増加したものの、腺腫、腺癌の合計発生頻度に有意差が認められなかった。また、肺の腫瘍、雄のほうですけれども、5,000 と 200 の投与群では有意に増加したが用量相関は認められず、背景データの範囲内にあったことから検体投与の影響とは考えられなかったとされております。結論としては、19 行目、20 行目に発がん性は認められなかったとされているところでございます。この部分を含めて、先ほどのところを御検討いただければと思います。

43 ページ 5 行目からは代謝物に関する Ames の試験、それから、原体混在物についても Ames の試験が追加されております。すべて陰性という結果でございました。

45 ページをお願いします。

急性経口毒性で十二指腸に潰瘍性の病変があったということで、この発現濃度の確認等がなされました。45 ページ 10 行目では発現濃度が確認されましたけれども、2,000 mg/kg 体重以上の投与群で十二指腸潰瘍が形成され、2,600 mg/kg 体重投与群では顕著で

あったということでした。

また、19 行目から経時的な観察が行われました。投与後 6 時間でガストリン分泌が増加し、その結果胃酸分泌の亢進と胃内 pH 低下が引き起こされ、pH の低い胃液が十二指腸内に流入した結果、投与後 24 時間で十二指腸内液量及び酸性化が誘起され、十二指腸の潰瘍形成に至ったものと考えられたということで、吉田先生から修文をいただいたところでございます。

47 ページをお願いします。

甲状腺のろ胞細胞の肥大造成に関連して解明試験が行われております。肝臓の重量増加ですとか小葉中心性肝細胞肥大、肝ミクロソームの PROD 活性、4NP-UGT 活性の上昇が認められたこと、また血清中の T_4 の低下と T_3 の低下傾向が認められたことなどから甲状腺ホルモンの代謝亢進が示唆されております。TSH の濃度は、高用量群では対照群の 4 倍強に増加しておりまして、甲状腺重量の増加及びろ胞上皮細胞の肥大は、フィードバック機構による TSH を介した甲状腺刺激によるものと考えられております。

11 行目からのところ、全体としてまとめがなされているところでございます。本剤の甲状腺に対する影響は、PTU のように甲状腺に直接作用するものではなく、肝臓に対する作用の二次的影響と考えられております。

49 ページ、食品健康影響評価です。

まず 3 行目から 5 行目のところ、今回の経緯を追記いたしました。

7 行目には算出された吸収率を記載いたしました。

10 行目ですけれども、永田先生から、この代謝物等の名前について整理をしたほうがよいということで、12 行目、ボックスにあるような修文案を作成いたしました。これで永田先生に御確認をとということであれば、永田先生、今日お休みですので後ほど確認させていただければと思います。

それから、21 行目、22 行目につきましては、肝臓の主な所見を追記させていただきました。また、遺伝毒性については、発がん性に関連する遺伝毒性は認められなかったとしておりますが、この点について御討議をお願いできればと思っております。

暴露評価対象物質については、最近の書きぶりで「食品中」ではなくて「農産物及び魚介類における」と記載しておりますので、上路先生に御修文をいただきました。いずれにせよ、暴露評価対象物質は、農産物、魚介類ともにブプロフェジン（親化合物のみ）で、前回までの結果と変更はございません。

ADI につきましても前回までのものと変わりはなく、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 0.90 mg/kg 体重/日を根拠としまして安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を ADI とするということで御提案させていただいております。

事務局から以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。追加提出された資料をもとに、発がん性、遺伝毒性に関

してもう一回再確認をしていただきたいというのが事務局の御要望のようです。まずは最初にそのところを中心にお話をしたいと思います。

本間先生、よろしくお願いします。

○ 本間専門委員

今回、遺伝毒性、追加試験として幾つか試験されていますけれども、1 つ、*in vivo* の小核試験で陽性結果が出ています。これ、前は非常に高い用量ですね。普通 OECD のガイドラインは 2,000 が限界なのですから、6,400、8,000、10,000 という形で陰性、今回は 500、1,000、2,000 で、最高用量の 2,000 で陽性結果が出ています。これに関しては、この抄録の 267 ページに申請者からの注がちょっと出ているのです。それを参考にしてそういった文面にさせていただきました。

簡単に読みますと、ブプロフェジンの原体のマウス骨髓細胞における小核の誘発性は、以前実施された試験では 10,000 の 4 日間反復投与で陰性であったが、本試験は 2,000 の 2 回投与で再現性を持って陽性結果が示された。この試験結果の差の原因については不明であるが、試験条件の違いによって、ブプロフェジン原体が高用量での反復投与でマウスの骨髓に小核を有する場合がありますと考えられた。しかし、ブプロフェジン原体の発がん性は、十分な高用量で実施されたマウス及びラットの発がん性試験において陰性であると結論されている。また、ラット繁殖毒性試験において繁殖性に影響は認められず、さらにラット及びウサギを用いた催奇形性試験において催奇性は認められない。したがって、その毒性的な意義は小さいと判断するという、こういった申請者の注があったということで、私としては発がん性に関与する遺伝毒性はないという形で修文させてもらったという、そういった次第です。

○ 林専門参考人

今、本間委員から説明があったとおりでもういいと思うのですけれども、これは *in vitro* でも全くマイナスなのです。だから、そういうものが *in vivo* で決して出ないかということ、そうではないのですけれども、その出る確率は非常に低いというようなことも考え合わせると、このものは何か偶発的な変化というようなことで片づけてもいいのかなというふうに考えます。

それで、42 ページの 25 行目のところなのですけれども、「しかし、小核の抗動原体抗体陽性率には有意な変化は認められなかった」というのは、確かにそれはそうなのでしょうけれども、余りこの場合には意味のないことだというふうに思います。したがって、そこ、もう少し書き直すのであれば、2,000 mg/kg 体重/日で陽性結果が得られたとされているが、再現性がなく、かつ *in vitro* での染色体異常試験はネガティブであることを考えると偶発的なものと考えられ、毒性学的な懸念は低いものと考えられたというような、何かそういう形の文章を挿入しておけばいいのかなというふうに思います。

○ 納屋座長

林先生、本間先生、どうもありがとうございます。新たに *in vivo* の遺伝毒性試験が追

加され、陽性結果が出たけれども、試験全体として考えると遺伝毒性陽性と考える必要はないという御判断をいただいております。そういうことであれば、ほかのところにも影響はしないのかなというふうに思いますが、ほかの先生方、御意見ございましたらよろしくお願いいたします。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

その小核試験が陽性の否定をするということはよろしいのですが、42 ページの 33 行目でしょうか、「ブプロフェジンに発がん性に関連する遺伝毒性はない」という、この表現は聞きなれないです。発がん性は陰性であるわけですので、なぜここで「発がん性に関連する」という言葉を入れなければいけないのか。この辺について、御専門の先生方から御議論いただけたらと思います。

○ 納屋座長

三森先生、どうもありがとうございました。

林先生、どうぞ。お願いします。

○ 林専門参考人

これはいつもお話をしている逆の立場で、要するに発がん性も一応否定されているので、ここでいう遺伝毒性というのは全体を評価するに当たって大きな懸念を示すものではないということを本間委員は言いたかったのだと思います。

もしここで書くとすれば、「発がん性もなく、生体にとって懸念する遺伝毒性はなかったと考えられた」で締めてしまえばいかがでしょうか。

○ 納屋座長

本間先生、それでよろしゅうございますか。三森先生もそれで御了解いただけますか。ありがとうございます。

そういうことですので、事務局、ここは今の御発言に沿って修文をしていただきますようをお願いいたします。

それで、事務局から懸念がありましたマウスの試験ですか。40 ページですね。40 ページの表 31、肺の腺癌と腺腫の合計の 5,000 ppm のところの 30 についても再度確認してほしいという御要望がありますが。

○ 堀部課長補佐

今の遺伝毒性との関係で、この辺に発がん性を伺わせるかもしれないデータがあるので、その発がん性の部分について遺伝毒性との関連で御審議いただくときに御参考くださいということで、もう既に前回のときに、ここの肺の腺腫、腺癌の合計に関しては背景データの範囲内ということで用量相関性もなく否定されておりますので、そこのところが遺伝毒性の判断に影響ないのであれば特段の御審議は必要ございません。ありがとうございます。

○ 納屋座長

今の御説明ではっきりいたしました。遺伝毒性のデータが追加されたが、遺伝毒性は陰

性であるという判断は変わらないということ。また、発がん性試験についても評価が変わることはないということでございます。

したがいますと、追加されたデータをもとに食品健康影響評価の確認をしたいと思えます。

代謝物の記載ぶりにつきましては、永田先生が御提案いただいたように修文をするのがいいのかなと思うのですが、山添先生、それでよろしゅうございますか。

○山添委員

そうしていただくとわかりやすいですね。整理ができていていいと思うのですが。

1点だけ、先生、すみません。18ページのところの26行目、そのところで、間違いではないのですけれども、「この経路はフェニル基の水酸化同様に重要な主要」など文章が重なっているような、文章だけの修文をお願いします。多分「フェニル基の水酸化とともに主要代謝経路であった」でいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

堀部さん、追えていますよね。大丈夫ですね。

○ 堀部課長補佐

はい。単純に「重要な」という言葉を消せば文意は通じるのではないかと思います。

○ 山添委員

そういうことです。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。

それでは、ここまでの全体を含めてコメント等ございますでしょうか。よろしゅうございますか。食品健康影響評価も今のこの修文でよろしゅうございますね。ADI の変更もなし、毒性プロファイルに関しましても評価に変更はないということで、お認めいただけますか。

ありがとうございます。

では、ADI の変更はないということで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。

何かほかにありますか、この剤に関しまして。

○ 堀部課長補佐

特にございません。

○ 納屋座長

よろしいですか。

では、これで議事（2）が終わり、次、議事（3）に入りますが、よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、議事（3）、評価書丸々ありますので、その前に資料 9-1 はちょっと説明を残すとまずい案件になりますので、先に資料 9-1 をやらせていただいてから資料 3 に…

…。

○ 納屋座長

どうぞ。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 9-1 を、恐縮ですが先に御覧ください。

前回幹事会の際に、植物体内運命試験のところについて部会から上がってきた剤で検討をお願いしますということがございまして、この部分について先生方のほうから植物代謝の先生方で詰めてくださいという御要望がございました。植物体内の先生方と御相談をした結果を資料 9-1 にまとめておりますので、簡単に御報告をさせていただきます。

まず、申しわけありません、前回事務局がちゃんと説明すればよかったのですが、そもそも植物体内運命試験全体の書き方については、暴露評価対象物質ワーキンググループの結論が最終案になるときに評価書の書き方をもう一度整理しましょうという議論がなされておりますので、今回御決定いただいた結果も含めて、そのときに全体としてこういうふうに書きましょうねという一定の整理をしたものはお示しするとして、まず前回の幹事会の際に指摘があった部分についてのみ御議論をいただいたものということでございます。

1 つ目ですけれども、放射能の放射活性に関する記載ぶりなのですけれども、本文中の記載がやや十分でないという御指摘をいただきました。そこで御提案いただきましたのは、「放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）から親化合物に換算した値と示す」というふうに、各評価書の、これは安全性に係る試験の概要の冒頭の部分に一定の文句として入れている部分ですが、少しだけ言葉を足してはどうでしょうかという御提案をいただきまして、植物の先生方からそれに合意をいただきましたので、結論としましては 2 ページのボックス、結論と少し大きな字で書かせていただいたのですが、安全性に係る試験の概要の本文中の記載の一文をこのような形に改訂をするということで、今つくっているものをどこから反映できるか、できるものから速やかに、ちょっとまだですので、ここ 1 か月、2 か月混在する可能性がございますが御了承いただければと思うのですけれども、なるだけ改訂をしていくということで対応させていただければと思っております。

それから 2 つ目なのですけれども、処理放射能に関して Ci ではなくて Bq にしたらどうかという御提案がございました。これに関してなのですけれども、たまたま御提案した評価書の中に Ci 表記で処理放射能の記載があったものでございまして、事務局の不注意の部分はかなり多うございます。申しわけございません。Ci で書くぐらいだったら Bq にしたらどうかという御提案だったので、議論をしていく中で、そもそも一般的に、この処理放射能というのをあえて書く必要があるかどうかという点に先生方の御議論が及びました。これは、やはり植物代謝試験では残留量の結果を得ることが必須ということで、マーカー的に使用されているものだから、処理放射能の記載というのはあえてしなくてもいいのではないかとということで御提案をいただきました。

3 ページに結論ということでございますけれども、原則として処理放射能は記載しない。ですので、この前御覧いただいた **Bq** 表記のあったものが、やや事務局の注意不足で書き込み過ぎてしまったというものでございました。申しわけございません。ただし、特に処理放射能を書かなければいけない場合においては、記載する場合の単位は **Bq** とする。抄録の中には当然 **Ci** で書いてあるものがあるのですけれども、換算係数は出ておりますので、事務局で換算をして **Bq** 単位で表記をする。特出ししなければならない場合は **Bq** で書くけれども、基本的には書かないということで御結論をいただきました。

それから、3 ページ、②番、放射能濃度の記載について、**TRR**、**TAR** と **mg/kg** の併記についてどのようにするかということなのですけれども、こちらも結論だけ見ていただければと思うのですが、4 ページの今度は結論というところです。表中では **mg/kg** と **%TRR** を併記する。可能な限り、データが出ている限りにおいては併記をする。ただし本文中では **%TRR** での記載をベースとして、**mg/kg** との併記は基本的にしない。ただし、**10%TRR** を超えるものなのだけれども残留濃度が極めて低い場合、具体的には **0.01 mg/kg** レベルの場合にのみ残留濃度、**mg/kg** の表記も併記をすることがあるということで整理をいただいたものでございます。

それから、評価書の中で「放射能濃度」、「残留濃度」等々の言葉の混在についてもっと整理をしたほうがいいのかということなのですけれども、先生方からは、きちんと変えたほうがいいよねというところは問題意識としては共有されたのですが、本件については動物代謝とも関連するところでございますので、今後もう少し時間をかけてゆっくり検討しましょうということで、しばらくは今のままですけれども、今後動物代謝の先生方も含めてもう少し拡大した議論をしようということになりました。

いずれの部分についても、事務局でも記載ぶりについて注意をして評価書を作成するようにいたしますとともに、この内容でお認めいただけましたら、植物の先生方にもこの内容をフィードバックさせていただきまして、先生方のほうにも御覧いただくときに、こういう点をごらんいただければというお願いをできればと思っております。

とりあえず、この資料の御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

という御説明です。お認めいただけるようであれば、事務局から各部会に連絡していただけるということでございます。よろしゅうございますか。

お認めいただきました。どうぞ進めてください。

9-2 も説明しますか。いいですか。

○ 堀部課長補佐

とりあえず資料 7 に戻っていただければと思います。

○ 納屋座長

それでは、議事 (3)、リンデンに戻ります。説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 7 をお願いいたします。 γ -BHC（リンデン）の農薬評価書でございます。

経緯につきましては評価書 5 ページに記載をさせていただきました。暫定基準の設定されている剤の評価でございます。

9 ページをお願いします。9 ページの要約でございますけれども、納屋先生からの御指摘等を踏まえまして、20 行目からの記載を修正させていただいております。先生方からもコメントをいただいているところですが、食品健康影響評価とあわせて後ほど修正をさせていただければと思っております。

剤の概要は 11 ページにまとめられております。有機塩素系の殺虫剤で、GABA 受容体に作用し、神経を興奮させることで痙攣を起こして殺虫作用を示すとされております。6 種類の異性体が存在しておりますが、 γ -異性体であるリンデンが顕著な殺虫作用を示すとされております。我が国では 1971 年に登録失効している POPs 物質でございます。

動物体内運命試験関係ですけれども、先生方、評価書を御覧いただければおわかりかと思いますが、39 本、評価書の中に記載をさせていただきました。全部を説明していると、また前のようなこととなりますので細かくは申し上げませんが、前回、アルドリノ、ディルドリンの整理の際に、動物の系統ですとか雌雄、匹数がはっきりしないものは参考資料にしようということで、動物のところは永田先生から明確に御指示をいただきましたので、それにのっとって参考資料と評価資料とするものを仕分けて記載をさせていただきました。

13 ページに永田先生からコメントがございますように、投与経路がわからないものについても参考資料にしようということで、さらに永田先生に整理をいただいたところでございます。

全体の動態ですけれども、この構造は有機塩素系のものでして、蓄積としては脂肪組織に蓄積をいたします。また、肝臓や腎臓にも認められるということで、このあたりが毒性所見ともリンクしてくるのかなと考えております。

代謝については、6 つの炭素についている塩素が切れていって、その部分が二重結合になっていく。ですので、フェノール体に近づいていくような構造になっておりました。塩素が 2 つ外れたもの、3 つ外れたものといったようなものが代謝物として検出をされておりました。それから、データからいって排泄は比較的ゆっくりということでございますけれども、わかっているデータの範囲からは、どちらかというと尿中によく排泄されるということでした。また、動物体内運命試験の関係では、ラットのほかにマウス、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、乳牛、ニワトリでも試験が行われておりますが、特に差はなかったということでございます。

24 ページから 27 ページには植物体内運命試験、29 ページ、30 ページに作物等残留の試験が記載されております。植物体内運命試験の関係は、小麦、それから植物各種への種子処理、りんご、きゅうり、ほうれんそう、後作物での試験が実施されておりました。幾つかの試験においては植物体内を移行しているというようなことが示唆されております。

代謝経路は動物と同じように塩素が切れていくということでございました。10%TRR を超えたものとして、りんごで PCP というのが認められております。また、作物、畜産物残留が検討されておりました。

30 ページの下の方からになりますが、急性毒性の試験結果は 31 ページ、表 10 にまとめさせていただいております。吉田先生から観察された症状を追記いただきました。評価書の見落としでございます。すみませんでした。いずれにしても、LD₅₀ が 2 けたから 3 けた前半という結果でございました。

4 行目から急性神経毒性がございますけれども、急性神経毒性に対する無毒性量が求められております。表 11 にありますように、神経毒性様の所見が認められました。

刺激性、感作性については、眼及び皮膚刺激性は認められず、皮膚感作性もなかったということでございました。

亜急性の試験結果からですけれども、32 ページ 10 行目から亜急性の試験結果、43 ページの 2 行目から慢性毒性/発がん性の試験結果がございます。全体としては肝臓の重量変化や細胞肥大と、それから雄の腎臓に所見が認められます。雄の腎臓については α_{2u} -グロブリンによる変化というふうに、メカニズム試験で α_{2u} ということがわかっております。そこで、吉田先生に α_{2u} であるということを経験の場所で加筆をいただいております。また、病理用語につきまして先生方に、日本語で書きたいのでいい病理用語に御修正をお願いしますということで、御指導をいただきました。ありがとうございました。

幾つかの点について先生方にコメントをお願いしておりますけれども、例えば 34 ページ 10 行目には、肝臓の重量変化についてのコメントをお願いしましたが、ここについては三枝先生、長野先生から事務局案でオーケーとの見解をいただいております。この表中、表 13 でございますが、三枝先生から、肉眼所見の扱いは表中に記載しないのではないかと御指摘をいただいております。削除ということであれば、そのように対応しますので御指示いただければと思います。

それから亜急性、ラットの (4) 番、34 ページ 12 行目の試験ですけれども、こちらは表 14 の無毒性量についてなのですが、JMPR では無毒性量を最高投与量の 100 ppm としている一方で、評価書案は 4 ppm 以上のところで肝細胞肥大、それから上のほうで肝臓の絶対重量、比重量の変化があったことから、4 ppm 投与群での肝肥大を毒性所見ととりまして、無毒性量 0.8 としたことについて御意見を伺いました。三枝先生からは、事務局案でよく、JMPR の 100 ppm という根拠がよくわからないというコメントをいただきました。一方で、長野先生と吉田先生からは、無毒性量は 4 ppm ではないかという御指摘をいただいております。この点の無毒性量をどうとるかというところを御議論いただければと思っております。

36 ページのボックスについては、35 ページと同じものの消去忘れでございます。申しわけございませんでした。

36 ページの 13 行目から、亜急性神経毒性試験の結果がございます。

37 ページ、表 16 にございますが、特に雌では神経毒性様の症状がたくさん見られておりまして、神経毒性に対する無毒性量が求められておりますが、100 ppm 投与群での所見について、14 行目のボックスで三枝先生から、変化が最初の 1 週のみだったり症例が少なかったりということを御指摘いただいております。JMPR と農薬評価書の中での見解が違うことについて御意見を伺ったところ、三枝先生は JMPR を支持するということで、無毒性量 100 ppm、長野先生からは無毒性量 20 ppm というふうに御判断されております。

38 ページの 2 行目の亜急性経皮の試験ですけれども、三枝先生から所見名を直していただき、長野先生からも一部別な所見名の提案をいただいております。どのような所見名をとるのがよいか御検討いただければと思います。

また、17 行目ボックスにあります、吉田先生から NOAEL の記載は不要ですかという御質問をいただきましたが、参照文献になかったため記載をしておりません。御確認ください。

その他、ウサギでの経皮の試験、吸入の試験等がなされております。

所見表の中を先生方に修正をいただきました。ちょっと討議をする内容が多いので、亜急性までで切らせていただきます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

ここまでの部分でかなりの修正とかが入っておりますので、単なる単純な修正で済むものについてはそのまま進めるとして、そうではなくて無毒性量の判断が異なっているところをポイントに、まずは確認をしていきたいと思いますが、36 ページ (4) のボックスですよね。ラットの 90 日の亜急性毒性試験の無毒性量が 100 ppm なのか、0.8 なのか、4 なのかという、かなり違う。100 は違うよねというのは、皆さん、これは問題ないですよ。問題あるかな。0.8 と 4 ppm というふうに分かれておりまして、ここを統一見解が出せるかどうかということ。

○ 堀部課長補佐

吉田先生は 20 という提案です。

○ 納屋座長

ごめんなさい。失礼しました。20 もある。

○ 吉田専門委員

20 ではなくて、BUN が否定できないので——BUN が否定できる。20 ですね。

○ 納屋座長

0.8、4、20、それから 100 も含めるとすれば 100。100 は含めなくていいとして……。

○ 吉田専門委員

すみません。私は長野先生と同じになります。食安委ルールだと長野先生と同じ。

○ 納屋座長

そうすると、0.8 と 4 とどちらかですか。そういうことで確認で……。

○ 三枝専門委員

データを見直しまして、吉田先生、長野先生に私は賛同します。ですから 4 というところでいかがでしょうか。

○ 納屋座長

三枝先生から 4 に同意するという御意見がありましたので、ここでは意見の一致があったということでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

その前に御提案いたしましたけれども、今回、それぞれの試験では確認していないのですけれども、1 つスペシャルスタディーということで、腎臓の尿細管上皮に沈着した硝子滴について α_{2u} ということを確認しておりますので、これに関連する変化については評価しないということでコンセンサスが得られているということの評価でよろしいのですね。

○ 納屋座長

おっしゃるとおりだと思います。ほかのところでも三枝先生等からコメントがあって、ヒトに外挿できないラット特有の変化であるという追加のコメントをいただいておりますので、今、まさに吉田先生がおっしゃるとおりで評価を進めていってよいと考えております。

そういうことで、このラットの 90 日間は無毒性量に関しての合意がありましたね。

それから、ラットの 13 週間の亜急性神経毒性試験ですか。ここの無毒性量がやはり違うので、ここの合意がとれるかどうかということですね。ここは長野先生と三枝先生の御確認をいただければ合意になるかどうかということですが、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

100 ppm のハンドリング困難というのは 1 例だけです。それで、その 1 例をどう判断するかという点です。そういう意味で、その 1 例だけなので、中には気が荒い動物がいてもおかしくはないのではないかという意見があれば、そちらのほうに賛同いたします。したがって、私のほうは、これはおりまして、三枝先生がおっしゃるように 100 ppm では神経毒性はなかったという判断でいいかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。皆様方の御協力により円滑に進んでおりまして、事務局、追えていますよね。大丈夫ですね。

では、ここまでの部分で大きい問題は確認できましたので、それ以外のところで何かまた追加のコメント等ございましたらお願いいたします。

ないようですので、いただいたところはすべて修正する。

○ 堀部課長補佐

先ほどの吉田先生の御指摘、 α_{2u} の関係ですけれども、そうすると、事務局で前例をきちんと追えていなくて恐縮ですが、腎臓の所見と、それから尿の関係の所見と、それから

BUN の雄のすべての所見を全部削除する。すべての所見を削除するというようなことでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

そこについては一応「*」をつけたのですが、一部クレアチニンも恐らく削除できると思うのですが、ちょっと硝子滴ではないというような所見が、最後のほうのスペシャルスタディーに出ましたので、もう一回見直しますけれども、毒性の先生が「*」をつけられたところだけを α_{2u} としていただいたほうが私はいいかと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、そこは今後また先生方に御確認いただくときに随時御指摘をいただくという形で、事務局でも追えるものは見え消しで消してみますけれども、そこは後ほどまた御確認をいただけるということをお願いしたいと思います。

それが 1 点と、もう一点なのですけれども、三枝先生から御指摘いただいている肉眼の所見の扱いですね。34 ページの表 13 なのですけれども、その部分だけお願いできればと思います。

○ 納屋座長

これは、病理組織所見と一致する肉眼所見は削除するというのが、前、西川先生から御提案があつて、皆さん、そのようにされているはずなのですが、それ以外のところの肉眼所見で病理組織とは関係のない所見ということなののでしょうか。すみません。私、全然読んでいなくて、三枝先生、よろしく願いいたします。

○ 三枝専門委員

今、委員長がおっしゃったような内容です。それで、先ほどもありましたけれども、消化管内容が死後変化とか、そういう組織的な裏づけがないという意味では、この斑状肝というのは余り呼称されないのではないかという気がしたのですけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

毒性の先生方、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

多分うっ血か何かがあると、こういう肉眼所見が出てくると思うのですけれども、特に取り立てて書く必要もない所見であるというふうに思います。

○ 納屋座長

それでは、肉眼所見は削除ということで、三枝先生の御指示に従って修正をしていただきますようにお願いします。

ここまでのところで、ほかにないようでしたら先に進みたいと思います。よろしく願いします。

○ 堀部課長補佐

43 ページ 2 行目から慢性毒性及び発がん性試験でございます。

参考資料にさせていただいた試験がたくさんございますので、メインの資料を中心にして御説明をさせていただきます。

と言いながら、まずは3番と4番ということで、43ページ22行目と44ページ9行目の試験なのですけれども、イヌの試験でございますが、15行目にありますように、吉田先生より「同じ試験ではないのですか？またこれを参考資料とした理由が記載されていません」ということでございますが、まず、引用に誤記がございましたので修正した結果、投与量も同じなのですけれども別の試験ではないかと思われるので、別の試験という形にさせていただきました。

参考資料とした理由についてなのですけれども、古い試験だからと思って参考資料にしたのですけれども、評価に使えるということであればこだわりませんので、ここはどのように取り扱ったらいいか、すみません、先生方をお願いするようで恐縮ですが御検討いただければと思います。

参考資料にしなかった資料として、44ページ17行目に併合の試験結果がございます。こちらにつきましても、三枝先生から中間と殺等について整理をいただきました。また、 α_{2u} に関して三枝先生の修文にさらに吉田先生に加筆をいただき、本文中に記載をいただいたところでございます。

本試験におきましては、JMPR では副腎腫瘍の発生率について発生率の合計を記載されておりまして、使用した統計処理によっては有意差が認められたが、発がん性は認められなかったとされております。EPA におきましては有意差が認められなかったことと、それから高用量投与群での良性腫瘍の発生率、それから良性腫瘍プラス悪性腫瘍の合計が背景データをわずかに超えるものの対照群に同程度の発生率が見られたというふうにされているという記載をしていただいております。農薬専門調査会といたしましては、無毒性量 10 ppm、発がん性なしと判断したというふうにさせていただいております。

三枝先生からの御意見、46ページ1行目のボックスですけれども、雌の 100 ppm 投与群での脾臓の重量変化についてなのですが、絶対重量と比重量が動いているのは 52 週だけで、104 週は比重量のみで、両性で認められたかどうかは不明ですよという御指摘をいただきました。

長野先生からは、肝重量の変化について一段落としてはどうかという御指示をいただいております。理由としては、雌雄ともに比重量に有意差がついていて、絶対重量は有意ではないけれども増加していること、JMPR、アメリカ、EFSA とともに NOAEL の根拠にしていることから、これをとったほうがいいという御指摘です。

また、吉田先生からですけれども、発がん性試験の副腎褐色細胞腫の増加については、投与の影響で増加した可能性は低いと思いますということでした。 α_{2u} の取り扱いについては、先ほど抜くということでございますので、短期も含めすべて抜くという方向で整理をさせていただければと思っております。

46 ページ 3 行目からは 78 週間の発がん性試験です。最高用量群で小葉中心性肝細胞

肥大と好酸性の変異肝細胞巣が認められました。また、肺胞－細気管支腺腫の発生頻度は表 22 に示させていただいております。無毒性量は雌雄とも 40 ppm と考えられております。

それから、47 ページのところで 9 番目の試験なのですが、3 種類のマウスでの試験が実施されて、これについて三枝先生から原本を入手してくださいという御依頼があったのですが、事務局では追うことができませんでした。申しわけありませんでした。先生にどうしようとお尋ねをしたのですが、さらに深追いをする必要はないでしょうという御意見をいただいております。

48 ページに、参考資料扱いにしたことについて、1 投与量の試験で無毒性量に関する記載がなかったので参考資料としたということについて御確認をお願いしたところ、長野先生からは、発がん性の評価のためには有用なデータと考えますという御意見をいただいております。

ここで説明を切らせていただきます。以上です。

○ 納屋座長

御説明ありがとうございます。

α_{2u} -グロブリンのことは表から外して文章で書くということによろしいのですか。そうですね。表からは全部外すというのが、以前幹事会でも確認しましたよね。ですから、そのようにやっていただくということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。各試験の本文中にそういうことを記載させていただきます。すみません。

○ 納屋座長

そうですね。それで、44 ページの下から 45 ページのところに、ヒトに外挿できない変化であるということが書いてあって、ここの文章は短期の試験でも入れたほうがいいということですね。そういうことで……。

○ 堀部課長補佐

すべての試験を整理させていただきます。

○ 納屋座長

そうですね。ここのポイントはそこかなと思ったのですが、それ以外にありましたらどうぞ。御指摘くださいますようお願いいたします。

○ 吉田専門委員

副腎の腫瘍の取り扱いなのですが、ここで長野先生が丁寧に書いていただいておりますが、頻度を見ますと用量相関性がないのですね。これについては発がん性はないということで、記載する必要はないのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

副腎の記載を削除してはどうかという御提案ですが、長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

やはり用量相関性がないと思います。したがって削除ということでいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そのほかございませんか。

○ 堀部課長補佐

先生、確認ですが、そうすると、今のところは 45 ページ 9 行目から 20 行目までざっくり削除ということでよろしいですか。

○ 納屋座長

9 行目から 20 行目。それでよろしゅうございますか。

○ 長野専門委員

すると、今の 4 行目と 5 行目の文章を消すために今の 9 行目以降があったわけですから、かえってまずい結果になってしまうと思うのですね。

○ 吉田専門委員

4 行目から削除。

○ 堀部課長補佐

4 から 20 まで、ざっくりということですね。

○ 納屋座長

ほかにございませんか。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。実施数のところ、母数が違うので、11/41 と 6/32 でどうして有意差がつくのかは私にはわからないということで、EFSA のものを読んで、非常に好発する腫瘍なのだというのも書いてもいいのですが、私は、もう副腎の腫瘍については増加しなかったと思うのですが、先生方の御意見は、そこは発がん性試験も併合しているので御意見を聞いて書き込むべきなら書き込む。ただ、投与によって増えていないというところだけが私のこだわりです。

以上です。

○ 納屋座長

今の御指摘は、44 ページの (5) の試験ですか。

○ 吉田専門委員

そうです。申し上げているのは、45 ページの 4 行目から 20 行目を全部削除と今申し上げたのですけれども、それでいいのか。やはり EPA、JMPR で書いているので、そこは書いていないというふうに考えたと書くべきなのかについては先生方の御判断にゆだねます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。座長がしっかり追えていなかったのを確認させていただきました。ざっくりなくすか、そのまま JMPR の評価を紹介した上で我々はこう考える

というふうな書き方をするかという、2 つ、どちらかにすべきだという御提案ですが、いかがでしょうか。

三枝先生、お願いいたします。

○ 三枝専門委員

基本的にはなくてもいいと思うのですけれども、この案をいただいたときに、JMPR はこうで EPA はこうだを書いてあったので、それで、では本委員会はどうするのだということがはっきりさせる必要があるのかなというのがあって、こう修文させていただいたのですけれども、根本的に吉田先生がおっしゃるように副腎の腫瘍というものが本剤とは関係ないというところであれば、削除しても構わないと私は思います。

○ 納屋座長

三枝先生、ありがとうございます。長野先生も削除でよろしいですか。

○ 長野専門委員

いいと思います。

○ 納屋座長

西川先生や吉田先生も削除でよければ、削除してしまつてということになります。

○ 西川副座長

いいと思います。

○ 納屋座長

林先生、何か。

○ 林専門参考人

削除でもいいと思うのですけれども、要するに JMPR とか EPA の評価もきちんと考慮した上で、本委員会もそれらの結論に同意したというような、何か表明があったほうがいいのかなと。完全に削除してしまつても、それは問題ないと思うのですけれども、そこを本当に検討した上で削除したのかどうかという痕跡を残したほうがいいかなと。だから、こんなに長い文章は全然要らなくて、当委員会も JMPR、EPA の結論に同意したというような文章だけがあつてもいいのかなというふうに思いました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。短い文章で事務局、もう一回再提案してください。それで皆様方に見ていただいて、それで御納得いただければ、それで先に進むという形にして、来月の幹事会でもう一回確認いたしましょう、ここの部分に関して。

そういうことで、長期の試験に関しましてはとりあえずこれでペンディングにして、先に進みます。

○ 三枝専門委員

すみません。積み残しがあつたのでちょっと確認。42 ページのボックスの中で、これは私、確認して、知らないというかなじみがなかったのが、*fibronectin thymus regions* というのは、これは何かの原因で壊死が起きて、それが基質化したというような、

そういう理解。吉田先生、そういう理解なのですか。

○ 吉田専門委員

私が消してしまったところですね。42 ページ。

○ 三枝専門委員

42 ページの、そうですね。表の中で。

○ 吉田専門委員

ちょっと見ます。消した理由があったと思います。

○ 三枝専門委員

言葉の問題で、*fibroncrotic thymus regions* というのは、これは三森先生に伺いたいのですが、具体的にどういうものをイメージすればよろしいでしょうか。

○ 三森委員

これを読んだだけで、原典を見ていないのですが、やはりそこに書いてあるような限局性の壊死・線維化があったというような感じではないかと思います。

○ 三枝専門委員

言葉としてこのまま載っていたのですか。

○ 三森委員

わかりにくいので、後ろに英語名を併記しておけば、それでよろしいと思うのですが、評価書評価ですよ、これ。

○ 三枝専門委員

はい、そうです。

○ 三森委員

ですから、そこから先に行けないのです、今のこの形でよろしいのではないかと思います。

○ 三枝専門委員

あと、長野先生のほうからコメントとして、これが本剤と関係しているのかどうかというのがあったのですが、私もそれは多分関係ないだろうというような印象だったので、先生、コメントをいただけますか。

○ 長野専門委員

この評価書のほうを見ますと、1 mg について発生したという記載がないのです。そうしますと用量に相関していない変化というふうに考えられると思います。

それからあと、隣の胸腺重量の増加のほうも、これも用量に相関していないというふうに思いました。

○ 納屋座長

引き取らなければいけないですね。すみません。そうしますと、表 19 の 0.3 mg の胸腺重量増加というのは削除ということでよろしゅうございますか。0.3 では、そうすると縦隔炎が残るだけと。したがって、雄の無毒性量は 0.3 未満で雌は 0.3 というふうに変更

になるということによろしいのでしょうか。

○ 三枝専門委員

長野先生がおっしゃったように、縦隔炎も、これはどうでしょうか。

○ 長野専門委員

多分縦隔炎も、1 mg のほうには書いてあります。そういう意味では削除だと思います。

それから、先ほどの胸腺重量増加、用量相関しないと言っていましたが、そういうことではなくて期間が、途中の 7 週目と回復時のみ有意差があるのですね。暴露終了時には出ていないということで否定できると思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、0.3 では雄も雌も毒性所見なしということで、無毒性量は雌雄ともに 0.3 mg/kg ということでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、雄は 1 でも所見がないので、0.3 が消えると雄は 10/5 になって、雌は 1 になります。

○ 納屋座長

雄は 1 ではないのですか。

○ 堀部課長補佐

すみません。そうです。ごめんなさい。雄が 1、雌が 0.3 です。すみません。

○ 長野専門委員

あと 1 点よろしいでしょうか。先ほど、43 ページの (3) のイヌの試験と、それから 44 ページの (4) のイヌの試験、吉田先生のほうから一緒ではないかという点なのですが、(3) の試験はリベットの未公開のデータ。次の (4) がトキシコロジーに出したデータ、同じくリベットです。僕もこれは原典が手に入ればわかるかなと思ったのですが、アブストラクトしか手に入らなくて、お金さえ払えば、あるいは国立衛研に行けば原本が入りますので、そちらのほうを見れば同じかどうかかわかると思います。

○ 吉田専門委員

わかりました。チェックします。用量が同じですものね。普通しないですよ。

○ 納屋座長

(3) は社内データで、(4) は投稿データかもしれませんね。御確認いただくということで、ここもペンディングです。ここまでよければ……。

○ 西川副座長

細かい点ですけれども、42 ページの表 19 に、先ほど議論のあった「**fibronectin thymus regions**」とあるのですけれども、この「**regions**」は間違いではないかと思うのですよね。「**lesion**」ではないとちょっと変ですよ。

それと、46 ページの 1 行目から、長野先生から肝重量の増加についてのコメントが出ておりまして、私は長野先生の御意見に賛成したいと思います。この肝重量増加について

は 100 ppm 以上としたほうがよいというお考えです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。表 21 に関しまして、肝重量の変化は 100 という御提案でございます。よろしゅうございますか、ここまでは。

○ 堀部課長補佐

先生、さっきの西川先生の御指摘の 1 つ目なのですが、原典がこのつづりになっておりまして、そのまま記載をさせていただいたのですが、直したほうがいいですか。

○ 納屋座長

直すべきだと思います。明らかに原典が誤字ですよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋座長

さて、座長の不手際で 5 時を過ぎてしまいました。このまま続けるか、今日はここでやめて継続審議とするか、どちらかを選択できますが、どのようにいたしましょう。さつといくだろうと思って、ちょっと甘く見て休憩時間を長くとったのが大失敗でした。平におわび申し上げます。あと残りをわずかな時間でやるか、丁寧に来月やるか、さあ、事務局、どうする。

○ 堀部課長補佐

先生方にお任せします。

○ 納屋座長

すみません。ここまでとして継続審議にしましょうか。

○ 西川副座長

それでいいのですけれども、1 つだけちょっと、今までの議論の中でちょっと残したところがあって、47 ページの 23 行目にマウスの肝腫瘍の発生頻度についての三枝先生の御修正の提案があるのですけれども、これは肝腫瘍だけだと腺腫、癌が肝細胞からのものか胆管上皮なのかわからないので、例えばタイトルに肝細胞腫瘍の発生頻度とするか、あるいは肝細胞腺腫、あるいは肝細胞癌というような形にしないと、ちょっと胆管由来かどうかかわからないので、そのあたり、ちょっと明記したほうがいいと思います。

以上です。

○ 三枝専門委員

多分記載はなかったと思います。

○ 西川副座長

いや、確認したらありました。hepatocellular と書いてありました。

○ 三枝専門委員

hepatocellular ですか。

○ 堀部課長補佐

リンデンの海外資料というファイルがお手元にあると思うのですが、ここの 27 ページですが、西川先生がおっしゃるように、incidences of hepatocellular adenoma and carcinoma という書き方になっているので、これは hepatocellular。

○ 三枝専門委員

では、「肝臓」の「臓」だけ抜いてください。

○ 堀部課長補佐

細胞腺腫、腺癌ですね。「臓」を抜いて「細胞」に入れかえる。hepatocellular ですから。

○ 林専門参考人

すみません。ちょっと、先ほど私が思い違いをしまして、4 行目から 20 行目を削除するというところなのですが、もう一度評価書評価の原則を見直しますと、複数の機関で評価されていて、その評価が統一性に欠ける場合にはその理由をきちんと書くということなので、今回の場合は統一性に欠くという事象ではないので、これは削除するのがルール上も正しいということになると思います。失礼いたしました。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。したがって、45 ページの 4 行から 20 行までは削除ということでお願いいたします。

ここまでのところで、ほかにございませんでしょうか。よろしゅうございますね。

では、申しわけございません。座長の不手際で継続審議となってしまいました。来月させてください。休憩時間がなかったら最後の TDI までいっていたかもしれません。お許してください。まことに申しわけございません。

○ 堀部課長補佐

先生、この剤についてなのですが、この先のところに関しても先生方からは随分コメントをいただいておりますので、来月の幹事会の前にもう一度御覧いただく必要はないという理解でよろしいでしょうか。ただし、腎臓の所見についての削除、どこを消すかということに関しては、できれば次回のとき、きれいなもので御覧いただいたほうがよろしいかと思いますので、これはもう削除してよいというのを御指摘いただけると、それに合わせて私どもも本文のほうに書く所見が決まっておりますので、できれば御指導いただけるとありがたいのですが。

○ 納屋座長

それはメールのやりとりではなくて、今ここでやったほうが透明性がということですか。

○ 堀部課長補佐

いずれにしても来月の幹事会のときに成案はお示しできますので、メールで御指摘をいただければ、事務局が来月の幹事会に向けた前作業としてやらせていただければありがたいです。

○ 納屋座長

という要望ですので、ぜひとも事務局に協力していただきますようお願いいたします。
ほかに何か。

○ 堀部課長補佐

積み残しの議題でよろしければ。すぐ終わります。申しわけないですが、すみません。

今回振り分けに関しまして特段御報告する剂はございませんが、12月の幹事会で御報告をさせていただければと思っております。よろしくお願いします。

それから、資料9-2につきましては前々回からの積み残し案件になっているのですが、12月の幹事会が比較的剂も少ないこともございますので、9-2については12月の幹事会で集中的に御審議をいただければと思っております。

資料10でございますが、食品安全委員会での審議等の状況でございますけれども、今パブリックコメントに入っているもの、それからリスク管理機関への通知等、資料10にまとめましたように行わせていただいております。

とりあえず以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。座長の不手際で本当に、1つ積み残しが出てしまいました。継続審議となりましたことをおわびしながら本日の議事を終了したいと思います。

○ 堀部課長補佐

次回調査会の日程をお知らせしたいと思います。

幹事会でございますが、今回は12月12日水曜日でございます。もうまたすぐに評価書等が行きます。申しわけございませんがよろしくお願いいたします。

それから、各部会の開催予定でございますけれども、評価第一部会はあした、11月21日でございます。また、評価第一部会、12月にもございますのでよろしくお願いいたします。それから、評価第二部会以降はもう12月の話なのですが、評価第二部会は12月5日でございます。評価第三部会は12月14日、評価第四部会は12月20日が次の部会でございます。それぞれできるだけ早目に評価書をお送りできるように努力してまいりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局、以上でございます。

○ 納屋座長

重ね重ね不手際をおわびしながら終了したいと思います。

以上をもちまして、第88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。