

# 食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

## 幹 事 会      第 9 1 回 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 2 月 28 日（木）      14：00～16：05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（ペンフルフェン、オキシシン銅、フルメツラム）の食品健康影響評価について
- （２）農薬（アラクロール、エトキサゾール）の食品健康影響評価について
- （３）農薬（DCIP、メパニピリム）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
- （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、赤池専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、  
永田専門委員、長野専門委員、本間専門委員、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）

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部課長、前田調整官、堀部課長補佐、  
横山専門官、高畑磯技術参与、鈴木技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1      ペンフルフェン農薬評価書（案）
- 資料 2      オキシシン銅農薬評価書（案）
- 資料 3      フルメツラム農薬評価書（案）
- 資料 4      アラクロール農薬評価書（案）
- 資料 5      エトキサゾール農薬評価書（案）
- 資料 6      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）

## 6. 議事内容

### ○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方皆様おそろいでございますので、ただ今から第91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、お忙しい中御出席いただきましてありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属いただいております先生方9名に御出席いただいております。また、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は4名の委員が御出席でございます。

冒頭でございますが、幾つか事務局から発言をさせていただきます。

まず、傍聴の皆様方におわびを申し上げます。食品安全委員会のホームページ上、当初、幹事会の日程が25日という表記と28日という表記が錯綜しておりました。途中で修正はさせていただきましたが、皆様方には混乱を招きましたことをおわび申し上げます。

また、本日プレスリリース上、議題の中に前回からの継続審議のメビンホスが議題として入っておりますけれども、今回の審議に当たりまして先生方に評価書を御覧いただいている中で、幾つか、少し事務局のほうで過去の経緯等の整理が必要だという御指摘をいただきました。先週御指摘をいただきまして、事務局が1週間で頑張って作業ができればよかったのですが、あいにくこの1週間の間に事務局は立て続けに会議を開催しておりました関係で、先生方の御期待に十分に沿えるだけの情報を本日の段階でお出しすることができません。従いまして、そのような状態で審議していただいたとしても、また不確実な情報で御審議いただくことになりまして、先生方に混乱を来して結論が出ないのではないかと判断し、座長と御相談の上、本日の議題からは削除させていただきました。いただいております宿題に関しましては、なるべく早く作業しなければならないと思っておりますし、前回御審議いただいたものでございますので、先生方の御記憶に新しいうちに次の審議をお願いできればと思っております。次回幹事会にける方向で事務局は鋭意作業させていただきますので、本日は議題から落とすということについて御容赦いただければと思います。

事務局からはとりあえず以上でございます。以降の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

### ○ 納屋座長

それでは、引き継ぎさせていただきます。

今、堀部補佐から御説明がありましたように、先週の週末ぎりぎりぐらいになりまして、私から事務局にいろいろと調査をお願いいたしました。それは、簡単に回答が得られるようなものではなくて、ちょっと時間がかかるようなものをいとも容易にメールでお願いし

てしまいまして、それで事務局にとってはとても短い期間では回答できるようなものではないということ、それから御承知のように、今週の月曜日は農薬専門調査会の生殖のワーキンググループがありました。それから火曜日は第三部会があったということで、事務局のほうもほとんど全く対応できないような状況で今日に至っております。このような状況で、事務局と相談いたしまして、今日の議題からはあの剤については削除ということで、次回の幹事会で審議していただくということにさせていただきました。どうぞ御理解を賜りますようお願いいたします。

それでは、本日の議事を始めます。

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

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

お手元の資料でございます。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 5 までは本日御審議いただきます農薬評価書でございます。順に、資料 1 がペンフルフェン、資料 2 がオキシ銅、資料 3 がフルメツラム、資料 4 がアラクロールの第 2 版、資料 5 がエトキサゾールの第 3 版でございます。資料 6 は、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制でございます。資料 7、片面刷り 1 枚でございます、食品安全委員会での審議等の状況でございます。また、先生方の机の上には机上配布資料 1 といたしまして、アラクロールの農薬抄録の抜粋、追加がございますので、その部分を配布させていただいております。

机上配布資料を除きまして、本体資料につきましては、近日中にホームページに掲載させていただきます。

配布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

資料はそろっておりますか。よろしいですか。はい。

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

本日の議事に関します専門委員等の先生方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、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を事務局で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。

以上でございます。

○ 納屋座長

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、農薬（ペンフルフェン、オキシ銅、フルメツラム）の食品健康影響評価を行います。

事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 1 をお願いいたします。農薬評価書ペンフルフェンのたたき台でございます。

3 ページをお願いいたします。本剤につきましては、2012 年に食品安全委員会に要請事項説明のあったものでございます。新規の農薬登録申請、米、ばれいしょ並びに魚介類への基準値設定依頼があったものでございます。昨年 7 月に評価第四部会で御審議をいただきまして、この際に ADI を設定されましたけれども、幾つか内容についての確認事項が出されました。申請者からの回答が提出されまして、評価書が整いましたので、本日幹事会にて御審議をお願いするものでございます。

6 ページをお願いいたします。本剤構造式は、6 ページ 27 行目、6 に記載されているようなものでございます。アルキルアミド系の殺菌剤で、ミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質コンプレックス II、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられております。

次のページをお願いします。安全性に係る試験の概要でございます。8 ページ 9 行目から、動物体内運命試験の記載がございます。21 行目に表 1 として血漿中薬物動態学的パラメータを示させていただいております。ペンフルフェンの  $T_{max}$  でございますが、低用量投与分で 0.67～1.00 時間、高用量投与分で 1.5 時間という結果でございました。また吸収率でございますが、経口投与後 48 時間で少なくとも 91.2%と算出されております。

次のページをお願いします。分布でございます。臓器等で高かったのは肝臓、赤血球、腎臓でございますが、特定の臓器への蓄積傾向はございません。

11 ページ、排泄でございます。主要排泄経路でございますが、雄では用量、標識体にかかわらず糞中でございますが、雌では尿、糞中で同程度でございました。72 時間後までに投与放射能の約 90% TAR 以上が排泄されたとされております。

また、11 ページ 16 行目から胆汁中排泄の試験結果をまとめております。主要排泄経路は胆汁中ということでございました。

13 ページをお願いします。ヤギの試験が 9 行目からまとめられております。乳汁中の総残留放射能は 0.104～0.203% TAR でございました。また、代謝物の中で 10%を超えたものとして、M21、33、40 というものがございました。ただし、量的にはいずれも微量でございまして、ラットでも認められている代謝物でございます。また、特定の臓器への蓄積傾向はありませんでした。

14 ページ 7 行目からニワトリの試験結果がございます。結果は 15 ページにまとめております。卵への移行は 0.11～0.14% TAR でございました。10% TRR を超えて認められ

た代謝物として、筋肉中での M38、ごくわずかでございました。未変化のペンフルフェンは脂肪や卵中にも認められております。

次のページから植物体内運命試験でございます。16 ページ 2 行目です。水稻、ばれいしょ、小麦、大豆で試験が行われました。試験を通じまして 10%TRR を超えた代謝物としましては、玄米とばれいしょの塊茎で M02、それから大豆の種実で M65 と M52 というものでございます。M02 については、作残の試験結果がございます。また、M65、M52 も含めて、いずれも検出量はごくわずかでございました。

22 ページにまいりまして、環境のところですが、22 ページ 14 行目、試験のタイトルでございます。試験条件を見ますと、先に好氣的条件下でインキュベーションした後で、湛水して嫌氣的条件に反転されているということで、14 行目のタイトルのところに上路先生から「好氣的/嫌氣的」という記載をいただきました。

23 ページでございます。8 行目から (5) として土壤吸脱着試験の結果がございます。ここは、事務局から当初、先生方に評価書をお送りしたときには、タイトルが「土壤吸脱着試験」と「吸」と「脱」と両方の字が書いてありまして、それに対して上路先生から「吸」の字を消して「脱着試験」とタイトルをお直しいただいたのですが、逆でよろしいですね。そうしますと、8 行目のタイトルは「土壤吸着試験」と修正させていただければと思います。

作物残留試験の結果、24 ページでございます。先ほど申しましたように、ペンフルフェンのほか、代謝物 M02 が分析対象化合物とされております。ペンフルフェンは可食部でございますが、全て定量限界未満でございます。また、稲わらにつきましては最大 0.17 mg/kg が認められております。代謝物 M02 については、全て定量限界未満でございました。

25 ページにまいりまして魚介類でございますが、魚介類における最大推定残留量は 0.104 mg/kg でございます。推定摂取量を記載させていただいております。

26 ページにまいりまして、急性毒性試験の結果でございます。ラットでの経口の LD<sub>50</sub> は 2,000 よりも大きいという結果でございました。

次のページをお願いします。27 ページ 2 行目から急性神経毒性試験が記載されております。ここで 11 行目のところに、結論として「急性神経毒性は認められなかった」とされておりますが、これに関連し、15 行目のところに、事務局から幹事会に検討を依頼することとされたという旨の記載がございます。

表 21 を御覧いただきますと、特に雌なのですけれども、後肢硬直、運動失調、運動性低下、流涙など、一見、神経毒性様の所見を呈しております。ただ、これにつきましては、部会でも御審議いただきましたが、運動量の低下など一般毒性が認められるような用量での所見であったこと、それから神経組織に病理組織学的な異常所見がないことから、急性神経毒性はないという判断をされております。また、この判断で妥当かどうか、もう一つは、こういう動物の衰弱が見られる用量での所見とか、一過性の神経症状様の所見が出た

場合にどう判断したらいいかということについて、一度、何か幹事会で検討ができないかということで検討依頼がなされております。後ほどコメントをいただければと思います。

28 ページからは急性毒性がまとめられております。

30 ページをお願いします。30 ページ 4 行目から亜急性神経毒性試験の結果がございます。こちらでは、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。16 行目から慢性毒性試験、発がん性試験がまとめられております。亜急性毒性、慢性毒性試験を通じまして、一般毒性の所見といたしましては、主に体重増加抑制や肝臓の重量変化、肝細胞肥大、色素沈着等が認められております。

31 ページをお願いいたします。31 ページ 6 行目からの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）、こちらが ADI の設定根拠となった試験でございます。所見は表 32、32 ページ 6 行目に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、雄の 100 ppm、これは最低用量の投与群になるのですけれども、ここで小葉中心性～汎小葉性の肝細胞肥大が認められたということで、こちらが LOAEL の所見となっております。

この所見に関する部会での議論でございますが、この肝細胞肥大というのは、毒性の所見であると同時に適応性の変化も若干考え得ること、また発生数が 5 例で、病変の程度も極めて軽度だという記載があったということが確認されております。このことが安全係数のところで効いてきますので御紹介いたしました。

また、表 33 には腫瘍性病変の発生頻度が記載されておりますけれども、31 ページ 16 ～25 行目にありますように、いずれの所見に関しても投与に起因するものではないと考えられております。

マウスの試験については、32 ページ 12 行目からにまとめられておりますが、ラット、マウスとも結果的に発がん性は認められなかったということになっております。

33 ページをお願いいたします。生殖発生毒性の試験結果でございます。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。

35 ページには遺伝毒性の結果がまとめられております。原体に遺伝毒性はないと考えられております。また、代謝物につきましても、M02 と M51 の遺伝毒性試験が行われましたが、いずれも陰性という結果でございました。

36 ページからその他の試験でございます。（1）、36 ページ 8 行目でございますが、肝臓への影響の検討がなされました。P450 と、BROD・PROD 活性の増加が認められたということでございました。

37 ページ 10 行目から免疫毒性試験ですが、免疫毒性は認められておりません。

また、37 ページ 23 行目からは雌のラットの初代培養肝細胞を用いて、また 38 ページ 9 行目からはヒト女性の培養肝細胞を用いて、それぞれ肝薬物代謝酵素及び DNA の合成誘導試験が行われております。ラットの試験におきましては、P450 の誘導と、細胞増殖活性を有するという結果でございました。ヒトの試験でございますが、P450 の誘導はございましたが、細胞増殖活性は有さないと考えられております。

すみません、38 ページ 9 行目のタイトルでございますけれども、(3) が重複しております。ヒトの試験は(4)でございます。修正させていただければと思います。

食品健康影響評価については 39 ページからになります。30 行目にございますように、暴露評価対象物質は親化合物ペンフルフェンのみとされております。

ADI でございますが、先ほど御紹介したラットの併合試験で、LOAEL が 4.0 mg/kg 体重/日でございまして、先ほど申し上げましたように、LOAEL とはいうもののそれほど重篤な所見ではないと判断されましたので、最小の追加係数として 2 が採用されまして、ADI は安全係数 200 で除して 0.02 mg/kg 体重/日とおまとめいただいております。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。簡潔な御説明をしていただきまして、ありがとうございます。

全体を通じましてコメント等ございましたら、お願いいたします。

それでは、27 ページのところの確認をさせていただきますが、部会から幹事会に依頼をされたということで、15 行のところにボックスで検討事項が記載してございます。大変恐縮ですが、赤池先生に御意見を賜りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 赤池専門委員

まず、この剤に関する部会の判断はこれで正しいと判断いたします。その理由といたしましては、ここに書かれていますように、一般毒性の認められる用量で運動量低下等の神経毒性様の症状が出ているということで、一般毒性と並行してあらわれているということです。神経毒性を疑わせる症状ではありますけれども、これが神経毒性と断定することはできないと考えます。なおかつ神経組織に病理的な異常がないということです。この判断が正しいと考えます。

それから、2 番目の点ですが、例えば一過性の所見、それから動物の衰弱が見られる用量で所見が認められた場合の判断基準ということですが、こちらのほうは、必ずこの場合どうと言うのは少し難しいかなと判断いたします。まず、その剤の作用機序というところを考えないといけないと思います。例えば、アセチルコリンエステラーゼの阻害薬、コリンエステラーゼ阻害薬とか、例えば中枢神経系に明らかに作用機序を持つようなもの、例えば GABA 系とか、グルタミン酸あるいはニコチン受容体等に影響を示す薬物の場合には、少し厳し目の基準をとらざるを得ない。そういった作用機序に該当しない場合には、この剤で行われたような判断でも結構だろうと思います。

もう一つは、いわゆる一般薬理試験の行動で神経毒性を疑わせるような所見が出ているかどうかというのも一つの判断基準になろうかと思います。

そういう意味では、基本はここに書かれているとおりで結構だろうと思いますけれども、最終的にはある程度総合的に判断せざるを得ないのではないかと考えます。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。大変明快な御見解を示していただきました。部会にもフィードバックしていただきますようお願いいたします。部会の御判断は的確であるということを御確認いただきました。

そのほかに何かございませんでしょうか。

○ 前田調整官

今の 27 ページで確認させていただいてよろしいでしょうか。この 27 ページの先ほどの(2)の急性神経毒性の文章編のほうで、単位に「/日」がございしますが、これは急性ですの、「/日」が必要かどうかということで御意見をいただければと思います。

○ 納屋座長

これは、「/日」はなくていいですか。いいですね。

どうも御指摘ありがとうございます。

毒性全般に特にこれ以上コメントがなければ、食品健康影響評価のところの確認をしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

部会の御結論は、LOAEL を用いたということを理由として、追加の係数を掛けられて、安全係数 200 ということで ADI を設定していただきました。ここのところの御判断をお認めいただけるかどうかということだと思いますが、この点はいかがでしょう。御異存ございませんか。よろしゅうございますか。

お認めいただけるということでございますので、幹事会としましても部会の御判断を追認いたしましたということで、この剤の食品健康影響評価は完了ということにさせていただきます。

事務局から、今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

評価書の修正等はほとんどない状態で幹事会に上がっております。ADI も含めお認めいただけたということでございますので、パブリックコメントに向けまして準備を早急に進めてまいりたいと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

それではそのようお願いいたします。

それでは、次の剤の審議に入ります。説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは続きまして、資料 2 をお願いいたします。こちらは、オキシ銅という剤の評価書案のたたき台でございます。

3 ページをお願いいたします。この剤につきましては、古くから農薬登録がなされていたものでございますが、昨年、適用拡大の申請に伴いまして、評価の要請があったものでございます。11 月の評価第四部会にて御審議をいただきまして、幾つかのちょっとした



確認事項がございましたけれども、評価書が整いましたので、本日御審議をいただくものでございます。

6 ページをお願いします。まず、本剤の評価に当たって一つ部会で大きな論点となりましたのが、この構造に関連するところでございます。本剤は、8-ヒドロキシキノリンという骨格に銅が錯体の形で入っているというキレート構造をとったものでございます。動物体内運命試験や植物体内運命試験でラベルされているのはフェニル基の炭素でございます。また分析のときにも、これは液クロで分析をするのですけれども、銅を外した 8-ヒドロキシキノリンの形にしてしまってから分析をかけているので、実際に体内にいるときあるいは分析で出てきたものが、銅の入った完全な形のオキシ銅として存在しているのか、銅の抜けた 8-ヒドロキシキノリンを追いかけているのかということに関しては、どこを追いかけても判断ができません。その点が部会でも大きな議論になりまして、その点を踏まえた形で評価書の書きぶりが、ふだんごらんいただいているものから見ると、やや曖昧かなと思うところはあるかもしれませんが、そこはそういうこの剤の分析なり、それから検出の特性に基づいておまとめいただいているものだということを御理解いただければと思います。

6 ページでございますが、本剤は、主に病害菌の呼吸における脱水素酵素阻害作用によって抗菌活性を示すものと考えられております。適用拡大申請のほか、暫定基準が設定されていた剤でございます。

7 ページをお願いいたします。7 ページ 16 行目、吸収率でございますが、こちら、厳密に言うと、ヒドロキシキノリン骨格の吸収率と言うことができるのかもしれませんが、少なくとも 45.8%という結果でございました。

それから 26 行目、分布のところでございますが、「いずれの臓器及び組織の残留放射能濃度も投与 96 時間後には検出限界未満となり、臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。肝臓、腎臓、膀胱及びその他の臓器について分布率が計算されたが」、当初の案は「いずれも 0.34%TAR 以下であった」という文章が記載されておりました。永田先生から、この文脈は矛盾していませんか、「検出限界未満」と言いながら「いずれも 0.34%TAR 以下」というのは矛盾するという御指摘をいただきました。

これは、2つの事柄が1つの段落の中に合わさって書かれたので、やや紛らわしい表現になってしまったようなのですが、投与 96 時間後の段階ではいずれも検出限界未満だったということが一つ。それからもう一つは、どの測定ポイントをとったとしても、分布率としては 0.34 ではなくて、腎の 0.36 という数字がございますので、数字は若干修正させていただいておりますが、0.36%TAR 以下であったという 2 つのことが記載されておまして、そのことが矛盾ととられかねない記載になっておりましたので、29 行目のところに、原文を生かした形ですと、「いずれの測定時間においても 0.36%TAR 以下であった」と記載させていただければと思っております。御確認をお願いします。

8 ページにいきまして、排泄でございます。投与後 24 時間までに 83%TAR 以上が尿及

び糞中に排泄されたとされております。

動物体内運命試験はもう 1 本やられておりまして、9 ページにラット②の試験がございます。こちらの血中濃度推移のところでは、血中濃度は投与後 30 分で  $C_{max}$  に達し、以後速やかに減少したとされております。

11 ページをお願いします。11 ページには、ウサギの試験として、代謝物 B と C を腹腔内投与し、代謝産物が検討されたという試験がございました。事実が記載されておりましたので、その旨書いたのですが、永田先生からは、B、C というのが一体どこから出てきた代謝産物なのかということも不明な状態で、この B と C に関する体内動態の試験結果は必要でしょうかという御質問をいただきました。抄録中を再度確認いたしましたが、B は動植物ともに検出されるというか、先ほど申しましたように、分析の結果上、B は B として捉えられているものなので、出てくるであろうものでございます。C は抄録中では動物で検出されたとは書いてあるのですが、その量的なことは記述がない状態です。ただ、構造上考えれば恐らく出てくるのではないかと思いますけれども、明確な証拠というものは持ち合わせておりません。この(4)の部分の記載を残すかどうかについては、幹事会の御判断にお任せしたいと思いますので、後ほど御判断いただければと思います。

12 ページにまいりまして、植物体内運命試験でございます。みかんとりんとレタスで試験が行われております。こちらでも、未変化のオキシシン銅または B を検出されたということでございます。

それから、15 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。オキシシン銅の最大残留値は、温州みかんで認められた 36.0 mg/kg でございました。

15 ページ 12 行目から薬理試験でございます。13 行目に「ヒト（血液）」と松本先生から修文をいただきました。これは、よくあるヒトのボランティアに投与して毒性を見た試験ではなくて、ヒトの血液を採血して、その溶血性作用を見た試験なので、「ヒト（血液）」と明確にしてはどうかとの御提案でございました。

急性毒性試験の結果が 17 ページにございますが、ラット、マウスともに、どうも溶媒の差によって  $LD_{50}$  の差が大きな剤でございます。SD ラットのほうは、例えばトラガントゴムに懸濁されたもので、Wistar のほうは CMC の懸濁液でございます。

亜急性の試験結果は 19 ページからになります。

また、21 ページにラットの亜急性神経毒性試験の結果がございますけれども、亜急性神経毒性は認められなかったという結果になっております。

慢性毒性試験の結果は 22 ページに記載されております。亜急性、慢性毒性を通じまして一般毒性の主な所見といたしましては、嘔吐、軟便、下痢等の消化管に対する影響と体重増加抑制、加えて貧血に関連する血液のパラメータの変化と肝臓への影響が認められております。

22 ページ 20 行目からのイヌの 1 年間慢性毒性試験が、ADI の設定根拠になった試験

でございます。結果は 23 ページにまとめておりますけれども、5 mg/kg 体重/日以上で軟便・嘔吐が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日と考えられております。

23 ページ 8 行目から 2 年間のイヌの慢性毒性試験がございまして、21 行目、表 27 の 3,000 ppm 投与群、雄に歯肉の蒼白化というのがございます。

24 ページ 3 行目ボックスにございますが、吉田先生から、歯肉の蒼白化というのは著しい貧血の所見と考えますが、血液検査で貧血の所見はなかったのでしょうかという御確認をいただいております。

こちらにつきましては、抄録の毒-63 ページにデータがあるのですが、その概要をボックスの中にもまとめさせていただきました。ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球についてそれぞれ、一過性のものあるいは用量相関性のない変化というのはややあるのですが、全体としてこれらを毒性所見の表には収載していないという状況にございます。データを御覧いただきまして、もし何かとる必要があるということであれば、御指示をいただければと思います。

また、24 ページの 5 行目からのラットの 2 年間慢性毒性試験、参考資料になっているものでございますが、表 29 の中、分葉核好中球率の低下に関して、松本先生から、Seg というのが略語表にあって、前のページでも使われているので、まず分葉核好中球というのは「Seg」と書いてしまって問題がないだろうということ、また白血球の記載については、実数・比に余りこだわっていないようでしたので、「率」という言葉も削除しましたということで、「Seg 減少」という修正をいただきました。

26 ページにいきまして、マウスの発がん性試験です。ここも、表の 35、17 行目でございますが、1,500 ppm 以上の雌でヘモグロビン・ヘマトクリットの当初「低下」と書いておりましたが、ほかのところでは「減少」という言葉ですので、「減少」にそろえたほうが良いという御修正をいただいております。

26 ページ 20 行目から生殖発生毒性試験の結果がございまして。繁殖能に対する影響、催奇形性ともないという結果でございました。

29 ページにいきまして、遺伝毒性試験の結果でございます。こちらでは、結果は表 39 にまとめておりますが、表 39、29 ページの一番下にあるサルモネラ株での+S9 で弱陽性の結果、30 ページの上から 2 つ目で、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験で-S9 で陽性の結果がございました。これに関しまして 29 ページ 16~21 行目にまとめられております。

まずサルモネラの Ames の試験でございますが、陰性対照の 2 倍に満たない変異コロニー数の増加が認められ、弱陽性と判断された、チャイニーズハムスターの卵巣細胞でございますが、*in vitro* の染色体上試験では陽性が示されておりますが、2 つの *in vivo* 試験においていずれも陰性の結果が得られた、以上より、細菌を用いた復帰突然変異試験で極めて弱い反応が認められているものの、オキシシン銅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、とされております。

31 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。「農産物中の暴露評価対象物質をオキシ銅（親化合物のみ）と設定した」と記載されております。先ほど申しましたように、分析法等の特異性から鑑みて、この部分に何かつけ加える必要があるかどうかについて、後ほどコメントをいただければと思います。例えば分析法がどうだったかといったことを、今まで書いたことはないのですけれども、書く必要がないかどうか、後ほどコメントください。

ADI でございますが、さきに御紹介しましたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験と 90 日亜急性毒性試験、いずれも 1 mg/kg 体重/日というのが NOAEL になっておりますので、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量としておまとめいただきました。

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。

動物代謝のところ、永田先生からコメントが出ておりまして、それに対する事務局からの回答案が出ておりますが、ここはいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

これで結構です。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それから、11 ページの（4）のウサギの代謝物の試験につきましては、これは、永田先生、なくていいのではないかという趣旨の御発言ということでよろしゅうございますか。ここはいかがいたしましょうか。

○ 永田専門委員

先ほどの話に多少ありましたけれども、量が少なければ、それから、ここに私も書きましたが、どこでどうなって出てくるかという記載がないのです。突然出てきて、何の意味かよくわからない。量が少ないのであれば、特段これを取り扱う必要はないのではないかと思いますので、削除していいと私は思います。

○ 納屋座長

そこで審議していただきました部会の座長でいらっしゃる西川副座長にお尋ねしたいのですが、これを削除したらどうかという御提案をいただきましたが、お受けいただけますでしょうか。

○ 西川副座長

それでもいいと思うのですけれども、例えば参考データにするとか、そういう扱いはいかがですか。

○ 永田専門委員

参考データであればいいと思うのですが、基本的に、私の考えといいますか、見解としては、あってもなくてもいいといったことを考えております。

○ 上路専門委員

あえて言えば、植物代謝 B というのは植物での代謝物 B とか、そういう断りがあればということではいかがですか。量的に少ないからということもあるのですか。

○ 永田専門委員

それもありますし、代謝物をやった根拠がないのです。どこからこの代謝物が出てきてどうなのかという根拠がないので、まずそこが 1 点、非常に意味があるのかということと、先ほどお話があったように、量が余り多くなければ、それほどこだわる必要もないのではないかというのが私の意見です。

○ 西川副座長

削除することには全く異存ありません。特に部会に持ち帰る必要もないと思います。

○ 納屋座長

西川先生も、軽微の変更であり、削除して構わないという御判断をいただきましたので、ここは削除ということで訂正させていただきます。よろしゅうございますか。

あとは、15 ページの一般薬理のところの松本先生からの修正は、そのとおりで、修正でよろしゅうございますか。

御異存ないようなので、そのように進めます。

あわせて 24 ページのところにも松本先生からの修文案が来ておりますが、西川先生、これは修文してもよろしゅうございますでしょうか。

○ 西川副座長

はい、問題ないと思います。

○ 納屋座長

今、三枝先生から御指摘いただきまして、24 ページに吉田先生からコメントをいただいております、この確認がまだ今済んでおりません。ここは、事務局からの回答はございますが、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

これは私の単純な疑問でして、歯肉の蒼白化というのは、かなり貧血が強いときにイヌに認められるのですが、このドーズでは死亡しておりますので、個体別はわからないのですが、ひょっとしたら死亡動物だったらこういうことが出てもいいかなと思っているので、平均値にしてしまうと恐らく反映してこなかったのかなと思っておりますので、ここは、そうであれば、生かすということでもいいのではないかと思うのですが。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、歯肉の蒼白化というのは、所見として残すということで進めたいと思います。

このページにも松本先生から血液の所見についての修正がございますが、西川先生、こ

れはお認めいただけますでしょうか。

○ 西川副座長

表 35 でしょうか。

○ 納屋座長

表 29 です。

○ 西川副座長

これは結構だと思います。

○ 納屋座長

すみません、ついでにお願いしますと、今おっしゃった表 35 につきまして、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

全く同意します。

○ 納屋座長

以上、目についたところは今確認したつもりではございますが、漏れとかはございませんでしょうか。何か気になったところとかございましたら、ぜひ御指摘賜りたいと思います。いかがでしょうか。

それでは、ここまでのところはお認めいただいたということで、食品健康影響評価の確認をいたします。

先ほど事務局から説明があった最後に、分析に関する記述が必要かどうか、ぜひともコメントをいただきたいということでございました。上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

非常に難しいと思いました。分析を今見ましたら、オキシ銅あるいは代謝物 B として測定しているのではなくて、それを分解したようなキノリンとして測定しているのです。ですから、本当はオキシ銅または代謝物としてやるのが一番的確なのかなと思いました。このところは、むしろ部会のほうとして、例えば 14 行目のところの暴露評価対象物質のところをオキシ銅だけにして、オキシ銅または代謝物としなかった理由というのは何かあったのですか。ここをあえて……。

○ 納屋座長

事務局のほうで、当時の審議の経緯とかがわかりましたら、御説明いただけますか。

○ 堀部課長補佐

部会の際の御審議でございますけれども、これは、オキシ銅は植物体内でほとんど代謝されないことや、土壌中では代謝されるものの、植物体に吸収されないということから、親化合物のみでいいのではないかという御提案をいただいております。

○ 上路専門委員

わかりました。先ほど、分析法に関して、何かここにコメントを書いたほうがよりの確なのかなという御提案だったと思うのですがけれども、あえて私はこのままでも、今までも

分析法に関して、よほど分析が困難だとか、そういうことでない限り書いた記憶がないのです。だから、私は部会からの御提案のこのままの形でいいと判断します。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。これ以上は深くは書けないし、特に書く特殊なケースでもないという御判断なので、この文章に関しては変更はないという形でいきたいと思えますけれども、ほかの先生方はそれでよろしゅうございますか。

ADI に関しまして、いかがでしょうか。部会の決定をお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。多分事務局が読み上げろと言うのでしょうか。先ほどの剤で読み上げるのを忘れていたので、必ずここでは指摘されるだろうと思い、読み上げます。

ADI の根拠は、イヌの亜急性毒性試験並びに慢性毒性試験で得られた無毒性量の 1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を幹事会も確認したということで、次のステップに進みたいと思います。

ということで、次のステップに進むことについての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

納屋座長、御配慮をありがとうございました。

先ほどと同じで、これも評価書は固まっておりますので、早急にパブリックコメントの手続に入るべく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、次の剤の審議に入りたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 3 でございます。農薬フルメツラムの評価書でございます。

3 ページをお願いいたします。こちらは、暫定基準値の設定された剤でございまして、2009 年に 1 回目、確認評価第一部会で御審議をいただきまして、資料要求が出され、先月評価第三部会にて 2 回目の御審議をいただいたものでございまして、本日幹事会に御報告させていただくものでございます。

まず 7 ページ、要約のところでございますけれども、この評価に用いた資料を 4 行目・5 行目に記載させていただいておりますが、ベースとなりましたのは、アメリカとオーストラリアが行った評価でございます。それに、審議の際に亜急性毒性に関する試験報告書がに入手できないかというお問い合わせがありましたので、亜急性毒性の報告書のみ、たまたまなのですけれども、評価書評価なのですが、報告書が入手できる環境にあったということで、報告書を御提出いただきまして、御審議をいただきました。ですので、あくまでも評価書評価でございます。当時、部会で評価書評価をやっていただいていたので、これも第三部会での御審議をお願いしたものでございます。

8 ページに剤の概要がございます。構造式は 28 行目に記載したとおりでございます。

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤でございまして、分枝鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼの阻害が作用機作とされております。暫定基準値が設定された剤です。

安全性に係る試験の概要は 10 ページからでございます。吸収率は、10 ページ 20 行目からでございますが、48 時間後で、低用量群で少なくとも 70%、高用量群で少なくとも 51%と推定されております。

25 行目から分布でございます。26 行目冒頭に一文、文章を挿入させていただきました。

ちょっと前後いたしますが、11 ページの 4 行目にボックスがございますが、永田先生から、最終投与後何時間の値なのか記載が必要だということで、その旨を 10 ページ 26 行目冒頭に記載させていただきました。これは最終投与 48 時間後のデータでございます。

高用量群における組織及びカーカスの残留放射能濃度は、雌及び雄でそれぞれ 1.18 及び 0.53  $\mu\text{g/g}$  ございました。組織残留性は低いということでございます。

次のページをお願いします。6 行目に代謝がございます。主要成分は未変化のフルメツラムでございます。

排泄のデータは 9 行目からになります。投与後 48 時間後で、尿中に 51～73%、糞中に 19～35%が排泄されており、主要排泄経路は尿中でございます。

植物体内運命試験は 12 ページ 11 行目からになります。とうもろこし 3 本、だいず 3 本で試験が行われておりますが、ほとんどフルメツラムは検出されなかったということでございました。国内での作物残留試験は、国内登録がないため行われておりません。

毒性試験の結果は 14 ページ 30 行目からになります。急性毒性試験の結果、LD<sub>50</sub> が 5,000 より大きいという結果でございました。

15 ページ 9 行目から急性毒性試験、16 ページ 16 行目から慢性毒性及び発がん性の試験がございます。全体として、一般毒性の所見としては、肝臓で肝炎、肝単細胞壊死等、それから腎盂の炎症などが認められております。

この剤なのですけれども、表中等に肉眼所見等が残っておりますが、これは、先ほども申し述べましたが、評価書評価でございますので、各国の評価書に記載されていたものは、肉眼所見であっても残しましょうと部会で御議論いただいて、残していただいたものでございます。

16 ページ 17 行目に 1 年間慢性毒性試験、イヌの試験がございます。こちらが ADI の設定根拠となった試験で、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日と考えられております。

発がん性に関しては 27 行目からの (2) の試験と 17 ページ 10 行目からのマウスの試験がございますが、いずれも発がん性は認められなかったとされております。

17 ページに生殖発生毒性試験結果がございます。繁殖能に対する影響、催奇形性とも認められなかったということでございます。

18 ページ 19 行目、遺伝毒性試験結果でございます。フルメツラムに遺伝毒性はないと考えられております。



食品健康影響評価、19 ページでございます。農産物中の暴露評価対象物質はフルメツラム、親化合物のみと設定されております。

ADI は、先ほど申しましたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 100 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重/日とおまとめいただいております。

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す。

動物代謝のところは、永田先生、補足のコメントがありましたら、お願いします。

○ 永田専門委員

すみません、私が担当したところを自分でコメントして。ありがとうございました。これで結構です。

○ 納屋座長

植物代謝のとうもろこしのところは、削除でよろしいのでしょうか。

○ 上路専門委員

削除のままで。

○ 納屋座長

(2) のところの冒頭の枕言葉は削除ということでよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

そういうことです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

毒性試験に関しまして、追加の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。よろしゅうございますか。どうぞ。

○ 西川副座長

毒性のまとめのところで「腎臓（腎盂の炎症等）」とあるのですが、腎盂の炎症という所見はざっと見たところではないように思うのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

19 ページの 17 行のところの「腎臓（腎盂の炎症等）」の内容の御確認ということでよろしゅうございますか。

○ 西川副座長

はい、そのとおりです。

○ 納屋座長

ここは、三枝先生の御判断をいただきたいと思いますが、イヌで認められた腎臓の所見を何かここにほかの言葉で代用できるかどうかということではないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

これは、事務局から説明がありましたように、評価書評価で書いてあることに基づいたのですけれども、例えば 16 ページのイヌの 1 年間の試験で、雌で腎炎とか腎乳頭萎縮とかというのがありますので、それを採用したと思います。ちょっと、先月なのですけれども、記憶が余り定かではない。

○ 西川副座長

ですから、今の所見は腎盂に炎症があるという所見ではないと思うのです。

○ 三枝専門委員

そういう意味では、腎盂と特定するのではない……。事務局、何か記録はありますか。

○ 堀部課長補佐

部会ときの審議の経過を御報告させていただきます。

実はこの剤、例えばラットの試験などで腎盂の拡張とか腎盂の上皮過形成等というのが認められています。一方で萎縮とかも起こっていて、萎縮が起こるものもあり、過形成が起こるものもあるということから、何らかの炎症性の変化が起こっているのではないかというエキスパートとしての判断があり、ここの部分は、所見としては基本的に腎盂に集中しているだろうということから、全体をまとめたものとして、腎盂の炎症とか、そのようにしてはどうでしょうかというまとめを部会としては御相談いただいて、それでいきたいと思いますかという御判断をいただいたものという記録が残っております。

○ 吉田専門委員

私も西川先生の御意見に賛成で、腎炎という形に直されたらどうでしょうか。腎の乳頭と腎盂とは部位が異なりますので、いかがでしょうか。部会でもしそれがそんなに大きく外れていないのであれば。

○ 納屋座長

三枝先生の御判断は。

○ 三枝専門委員

それで結構だと思います。

○ 納屋座長

それでは、ここは腎炎に修正ということでお願いいたします。

三枝先生にちょっとお尋ねしたいのですが、これは重要な変更にあたりますでしょうか。

○ 三枝専門委員

いえ、軽微な変更だと思いますけれども。

○ 納屋座長

もしこれを部会に返さなければならないということになると、またちょっと時間がかかるかなと思ったのですが、軽微な変更であると御判断いただきましたので、先に進めることができると思います。ありがとうございます。

それでは、ADI に関しましても、部会の御決定をお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

読み上げます。ADI に関しましては、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量の 100 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重/日を幹事会におきましても ADI として決定したということで、次のステップに進みたいと思います。

事務局から、今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今、若干の修正等が入りました。こちらを適切に修正させていただきまして、パブリックコメントの手続を進めさせていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

以上で議事 1 が終わりましたね。皆様方の御協力により比較的速やかに進みましたので、ここで多少休憩をとりたいと思います。いつもいつも休憩をとらずに皆様方に御負担をおかけしておりますので、10 分ぐらい休憩をとりたいと思います。

3 時 5 分から再開したいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、審議を再開いたします。

それでは、議事 2、農薬（アラクロール、エトキサゾール）の食品健康影響評価について行います。これらの農薬は、食品安全委員会において既に評価が終わっている剤ですが、適用作物の拡大などに伴って再び評価を依頼されたものです。

事務局より説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 4 をお願いいたします。農薬アラクロール評価書第 2 版でございます。

御説明が前後するのですが、まず今座長から御説明があったところからいきたいと思いますので、先に 5 ページを御覧いただければと思います。

4 ページから審議の経緯があるのですが、この剤につきましては、2011 年 8 月に厚生労働大臣に対して答申をした剤でございますが、昨年、まず 2012 年 1 月に、飼料中の残留基準設定に関する評価要請がありまして、その後 10 月にえだまめとブロッコリーに対する適用拡大申請がございましたので、これらをまとめて農薬専門調査会で審議されることとなったものでございます。

お戻りいただきまして、1 ページ、2 ページ、3 ページでございます。今回追記した試験を網がけにさせていただいておりますが、乳汁移行・畜産物残留試験については、先ほど申し上げた飼料中の基準設定に関連するものでございまして、それ以外に追加されている試験は、代謝物[48]のナトリウム塩に関する試験でございます。代謝物[48]というのは 3 級スルホン酸でございまして、これらは EPA の評価書の中に記述がございますので、追記をさせていただきました。

なぜこの物質に関しての毒性試験がやられたかということに関しては定かではないのですが、EPA の評価書を見る限りにおいては、飲用水からこの代謝物が検出されたということから、そこを気にして EPA が試験を要求したのではないかと推察されます。

それでは、評価書 10 ページをお願いいたします。剤の概要でございます。すみません、行番号が途中で変わってしまっておりますが、構造式は 10 ページ下の 2 行目、6 のところにありますような構造をしております。酸アミド系の除草剤で、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられております。

13 ページをお願いいたします。今回、評価書が重版化されるに当たりまして、前回の評価書に記載されていなかったところで、現在追記しているような部分についての修正等をさせていただきます。

まず、13 ページ 14 行目から血中濃度推移がございまして、14 ページの 1 行目に表 3 として血中薬物動態学的パラメータがございまして、ここの最初、全血の AUC を追記させていただきました。それに対しまして、14 ページ 2 行目ボックスにあります、永田先生から、まず全血のパラメータに関して、「半減期が余りにも大き過ぎます。これは B 相をとっているからです」。この先の排泄に関するデータですけれども、「表 5 では、投与後 48 時間で約 90% 排泄されており、実際の排泄はもっと速いものになっています。AUC も大き過ぎませんか。」ということで、確認がなされました。

小澤先生からも、「長過ぎる半減期」について、永田先生の御意見に賛成します。B 相をとっていることがデータの解釈の上で長過ぎる半減期や大き過ぎる AUC を生じる原因と思われますので、AUC の計算方法を示していただけるとありがたいのですが、可能でしょうか。」という御意見。

もう 1 点、「アラクロールの血球への分布が高いので、一旦分布した血球から血漿にゆっくりと戻るの、見かけ上半減期が長いのではないかと思います。血漿中アラクロール濃度で薬物動態学的パラメータを算出したらどうなるのでしょうか。全血と血漿のアラクロール血中濃度での血中動態の比較をいただくと大変ありがたい。」ということでございました。

まず、1 点目の AUC の計算方法でございますが、当時、最初のデータを出されたときのモデルが定かでなくなっていたことから、ここにあります Tabata らのプログラムを用いて再計算された結果を踏まえまして、全血のデータがまず修正されました。AUC のデータは当初お示ししたものの半分程度となっており、 $T_{1/2}$  についても若干変動がございました。

また、血漿につきましても、同じモデルを使って薬物動態学的パラメータをまとめていただきましたので、こちらを評価書中の表 3 に追記させていただきました。抄録の中身につきましては、先生方のお手元には机上配布資料として配布させていただいておりますので、あわせて御確認いただければと思います。

19 ページをお願いします。19 ページの 21 行目、22 行目につきましては、永田先生から文章の修辞上の修正をいただいております。19 ページ 26 行目から、代謝物[48]ナトリウム塩に関する薬物動態が示されております。

排泄は速やかでございまして、主要排泄経路は糞中でございました。主要成分は、投与した代謝物[48]でございました。全身オートラジオグラフィーの結果として、胃の内容物、盲腸、腸内容物といった消化管の内容物、それから膀胱への放射能分布があったということとでございます。ほとんど吸収及び代謝されず、速やかに排泄されることが示唆されたものとまとめられておりました。

28 ページをお願いいたします。28 ページに乳汁移行試験・畜産物残留試験の結果を追記させていただきました。

まず、16 行目から乳汁移行試験でございます。乳汁中のアラクロールは、投与期間及び契約期間を通じて検出限界未満でございました。

23 行目から畜産物残留試験で、24 行目からブタ・ブロイラー・採卵鶏の結果でございます。この畜産物残留試験の結果につきましては、結果自体は 76 ページに別紙 4 としてまとめさせていただいており、評価書上には概要を記載させていただきました。ブタ・ブロイラー・採卵鶏につきましては、アラクロールの残留量は 20.0 ppm 投与群ブロイラーの脂肪で 0.03µg/g 検出されたほかは、いずれも検出限界未満でございました。

乳牛及び家禽でございますが、こちらはたくさんございましたので、別紙のほうにまとめさせていただくにとどめております。

31 ページをお願いします。代謝物[48]のナトリウム塩に関しての急性経口毒性試験が行われて、LD<sub>50</sub>は 6,000 mg/kg 体重より高かったという結果でございました。

それから、31 ページ 12 行目からは亜急性毒性試験でございます。ここの(1)のマウスの試験でございますが、雌の NOAEL の投与量なのですけれども、長野先生から修正の御指摘をいただきまして、事務局で数字を再確認したところ、504 というのが正しい数字のように思われましたので、修正させていただきました。

32 ページの 25 行目から(5)として、代謝物[48]ナトリウム塩の 91 日間亜急性毒性試験が行われました。結果を次のページにまとめております。6 行目からになります。一般状態の悪化とか、雄では体重増加抑制が 10,000 ppm 投与群で認められまして、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm であると考えられております。

40 ページに飛んでいただきまして、40 ページには、同じ代謝物[48]ナトリウム塩の発生毒性試験の結果がございます。検体投与による影響は認められず、無毒性量は、母動物、児動物ともに——36 行目の最後は「児動物」ではなくて「胎児」です。申しわけありません。母動物、胎児とも最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったということとでございます。

また、遺伝毒性試験についても、[48]ナトリウム塩の試験結果が示されております。記載は 43 ページになります。今回追記しましたのは、代謝物[48]ナトリウム塩の小核試験

でございますが、結果は陰性でございました。

59 ページに飛んでいただきまして、本剤は、本剤投与によっては、鼻部とか腺胃に腫瘍性の病変が出るのですけれども、59 ページでは、嗅部と腺胃における細胞増殖に対する代謝物[48]ナトリウム塩の影響を見たものでございます。

嗅部の結果でございますが、鼻中隔、鼻甲介において、統計学的に有意な細胞増殖の亢進は認められないとされております。また、胃底腺頸部においては染色細胞数の著しい増加が認められましたが、胃底腺底部の染色細胞数及び粘膜の厚さに著しい変化は認められなかったとされております。

食品健康影響評価、62 ページでございます。今回の経緯と畜産物の残留試験結果を追記させていただきました。暴露評価対象物質及び ADI に変更はなく、暴露評価対象物質は、農産物、畜産物、魚介類中でアラクロールのみ、また ADI は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日で、変更なしとしてまとめさせていただきました。

64 ページ、表 39 でございますが、上から 2 つ目の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験について、長野先生から NOAEL の根拠所見を修正いただいております。それに対して事務局よりということでお尋ねをさせていただいておりますが、ぶどう膜の変性というのが雌でのみ認められておりまして、雌雄とまとめてしまうとやや確からしさに欠けるのかなと思い、どのように対処させていただければよいか、御指示をいただければと思っております。

事務局からの御説明は以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

動物代謝のところから確認をいたします。

まず、13 ページから 14 ページにかけて、パラメータのところの訂正がございました。永田先生、ここに関しての補足のコメントをお願いいたします。

○ 永田専門委員

そこに書いておりますように、この剤は 48 時間で 90%が排泄されると言っているにもかかわらず、ハーフライフが 400 時間以上というのは、これはどうしても理解できない。これが本当であれば、この剤は大変なことになると思うのです。それが 1 点。

それで、表 4 を見ていただくと、実はここに全血の場合、β相で同じ値があるのです、400 と。だから、私としては、この  $T_{1/2}$  のところを、β相を測定といったことを一つ入れないと、このままで出すと、剤としては正確な動態を示したことになるので、ぜひそれを入れていただければ、あとは問題ないと私は思います。

○ 納屋座長

永田先生、ありがとうございます。

事務局、そのように修正できますよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋座長

お願いします。

それから、ここに関しましては、小澤先生も事前にコメントをくださっていらっしゃいますので、訂正した後のところも小澤先生の確認をしていただきますようお願いいたします。

次、同じく永田先生にかかわるところですが、19 ページ、永田先生から修文をいただいております。ここに関しましては、このとおりでよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そのほか、今回追加されたところで、乳汁移行試験あるいは家禽等についてのところに関しまして、追加のコメント等ございますでしょうか。

いいようでございますので、先に進みます。

31 ページのこれは今回の追加されたデータではありませんけれども、長野先生からの修文は、これはこのままでよろしゅうございますね。御指摘のとおりでよろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

御指摘を受けて事務局で数字を再確認させていただいたので、長野先生からいただいた数字とも若干違う数字を置かせていただきました。

○ 納屋座長

先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

オーケーです。

○ 納屋座長

64 ページに関しまして、事務局から見解が出ておりましたが、長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

雌雄だったと思ったのですが、雌だけだったので、「ぶどう膜変性」を取って、「呼吸上皮腺腫」という、そちらだけにいただければと思います。

○ 納屋座長

今回追加されたデータも含めて、全体を通じて確認したつもりではおりますが、漏れ等ございましたら、お願いいたします。

遺伝毒性関係につきまして、林先生、本間先生、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

内容ではないのですが、42 ページのテーブルのところで、*in vitro/in vivo*、UDS 試験になっていますけれども、これは、*in vivo/in vitro*ですので、単に記載ミスということで、修正していただければ結構かと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

本間先生、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、ここまでの部分は確認ができたということで、食品健康影響評価のところの確認をいたします。

新たに追加されたデータをもとに追加記載をしていただいております。この記載ぶりでもよろしゅうございますでしょうか。ADI も、特に変わる根拠もないということでございますが、お認めいただけますか。どうぞ。

○ 前田調整官

62 ページの食品健康影響評価の 32 行目でございますが、甲状腺の所見が「ろ上皮のう胞」となっていますが、これは「ろ胞上皮のう胞」ではないでしょうか。

○ 納屋座長

そうです。おっしゃるとおりです。ありがとうございます。

事務局はちゃんと追えていますよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋座長

ほかにございませんか。

それでは、ADI の変更はないということで、これは親委員会に御報告を申し上げるとということで、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、今後の進め方についても、説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今、なぜ事務局が多少慌てたかという、今「ろ胞上皮のう胞」を確認していたら、本文中で「ろ胞」の「ろ」の字が、今は平仮名で書くのですが、漢字のままだったところを発見して、ちょっと事務局的に凍りついただけでございます。

本剤につきましては、ADI 等の変更がございませんので、答申に向けて、このまま親委員会に報告することになると思います。必要な部分を修正し、また先ほど座長から御指示がありました小澤先生にも確認させていただいた後、そのような手続をとらせていただきます。

以上です。



○ 納屋座長

ということで、この剤の審議を終えて、次の剤の審議に入ります。

事務局からまた説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 5 をお願いいたします。こちらは農薬・動物用医薬品評価書エトキサゾールの第 3 版でございます。

経緯でございますけれども、4 ページにまとめておりますが、2 版まで終わっております。今回かんしょに対する適用拡大申請がまいりましたので、本日の幹事会にて御審議いただくものでございます。

この剤なのですけれども、目次 1 ページ・2 ページにございますが、追加された試験は網がけで整理させていただいておりますが、毒性関係の試験につきましては、従前の評価書において海外評価書の記述を用いまして評価書中には記載されておりました。ただ、今回、抄録の中にこれらの試験の成績が追加されましたので、抄録の情報を確認いたしまして、従前の評価書から多少所見の出し入れをしたりとか、そういう操作をさせていただいたものでございます。

それでは、8 ページでございますが、要約につきましても、今の書きぶりに合わせまして一部所見の追記等をさせていただいております。

9 ページに剤の概要がございます。構造式は 28 行目にあるようなものでございまして、オキサゾリン環を有する殺ダニ剤でございます。キチン生合成の阻害であり、ハダニ類の卵に対する孵化阻止作用、幼若虫に対する脱皮阻害作用を有するとされております。

次の 11 ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございますが、まず動物体内運命試験につきましては、AUC の追記をし、また ADME 順に並べる等の変更を加えさせていただいております。

また、植物体内運命試験が 14 ページからございますが、こちら最近の評価書の記載ぶりに合わせて一部修正をかけさせていただきました。

17 ページをお願いします。17 ページは、今回追加提出されましたワタの試験結果でございます。代謝物の分布については、表 7 に示させていただきました。ワタの種子において、10%TRR を超える主要残留成分としてはエトキサゾールと DFB というものがございしますが、残留濃度はともに 0.01 mg/kg 未満でございました。

18 ページ 2 行目にジントラッシュに関する成績がございますが、10%TRR を超えたのは R3 という結果でございました。ワタ種子の TRR の数字が標識間で抄録のページによって逆転しておりましたので、報告書を参照して記載したのですけれども、抄録が修正されて、数字は一致しております。

12 行目から代謝のまとめを記載させていただいておりますが、植物体内での代謝は基本的に同じということでございました。

21 ページをお願いいたします。20 ページから 21 ページのところに作残の試験でかん

しよの試験が提出されておりました、具体的なデータは 49 ページにあります。最大残留値に変更はなく、21 ページの作残の結果はそのままの記載となっております。

22 ページ 10 行目、推定摂取量を一部変更させていただきました。

次のページにまいりまして 23 ページ、急性毒性試験でございますが、最近、たくさんの試験がある場合、特に原体と原体混在物、代謝物に表を分けるようにしておりますので、そのような操作をさせていただきました。

25 ページからでございます亜急性以降の毒性試験につきましては、平均検体摂取量の表を全て追記させていただきました。また、毒性所見の表につきましても、最近の評価書の記載ぶりに合わせて一部修正させていただきました。修正いただいた先生方のお名前は、先生方のお名前として入れておりますが、それ以外の変更につきましては事務局で修正させていただきましたものが入っております。

25 ページ 12 行目から、ラット①の 90 日間の試験でございますが、吉田先生から、表 15、26 ページ 6 行目でございますが、1,000 ppm 投与群の雌の所見で、肝比重量の増加、肝腫大というのがあったのですが、肝腫大は有意差のない肉眼所見で、比重量のみの増加は毒性としないという食品安全委員会のルールに合わせると、これらの所見は消えるのではないかとということで、比重量は 1 段上がるのではないかとという御指摘をいただいております、そうすると、NOAEL が雌では 1 段上がるのではないかとという御提案をいただいております。

それから、26 ページ 10 行目からラットの②の試験、これは海外評価書にあったものが抄録に収載されたものでございます。

毒性所見につきましては、27 ページ 4 行目、表 17 に記載されております。5,000 ppm 以上投与群の MCV 減少について、「5,000 ppm 群の雌の MCV については 3%ですが、毒性でしょうか」というコメントを吉田先生からいただいております。

この無毒性量の書き方が今の書き方と違っておりましたので、今の書き方である 5,000 ppm 未満ということを示させていただいております。

ここから先につきましても、下の用量と上の用量と両方で記載されていまして、下の用量では有意差が認められていない場合など、今の書き方に即した形で記載ぶりを整理させていただいております。

31 ページをお願いいたします。31 ページ 9 行目、ラット②の試験でございます。こちら抄録に収載されましたので、整理させていただいた試験でございます。

所見のうち、三枝先生から、幾つかの血液の所見について、一過性あるいは有意差はあるものの軽度ですので、削除という御意見をいただきました。

また、5,000 ppm 以上投与群雌雄の切歯の白色化及び伸長については、吉田先生から削除の御意見をいただいております。これは間違っていたら訂正してください。恐らく、下に切歯のエナメル形成異常があるので、そちらでいいのではないかとことなのかなと思っておりました。いずれにしても、この試験での無毒性量は変わっておりません。

33 ページにいきまして、21 行目からマウス②の試験でございます。こちら、抄録をもとに追記、内容確認をしたものでございます。この試験でのエンドポイントにつきまして、雌は肝比重量の増加というのがあるのですが、34 ページ 6 行目の「事務局より」でボックスにまとめさせていただいておりますが、こちらは前回審議でも毒性影響とされたことから、そのまま残させていただいております。

次のページにまいりまして、生殖発生毒性試験の関係は、繁殖能に対する影響、催奇形性ともなしということで、特段変更はございません。

35 ページにまいりまして、遺伝毒性試験につきまして、一部海外評価書であったものが抄録に収載されましたので、こちら追記させていただきました。

結果は、36 ページ 12 行目、表 32 にまとめさせていただいております。真ん中にございますマウスリンフォーマ TK 試験で、+S9 で陽性の結果がございました。これに関して、前回からまとめていただいているところでございますが、「DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で全て陰性であり、また *in vivo* におけるマウス小核試験で陰性であった。したがって、マウスリンフォーマ TK 試験で認められた陽性結果を支持するものはないことから、エトキサゾール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た」とされております。

それから、39 ページにいただきまして、肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験でございますが、こちら抄録をもとにして一部修正、作表等させていただきました。肝臓の重量変化や肝細胞肥大が認められておりますが、「チトクローム P450 量及び肝薬物代謝酵素活性には検体投与による影響は認められなかった」ということでございました。

食品健康影響評価は 40 ページからでございます。今回の経緯を追記するとともに、全体の記載ぶりについても、今の書きぶりに合わせて修正をかけさせていただきました。

また、24 行目からでございます。大変申しわけございません、先生方に送付させていただいた段階では、作物残留試験の結果が一切抜けておりました。後から事務局のほうで追記させていただき、上路先生に確認をお願いしたところ、内容は御確認いただいたというお返事をいただいているところでございます。

また、投与による影響でございますが、肝臓の主な所見として、重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等及び歯（エナメル形成異常）を吉田先生に御追記いただいております。

発がん性繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

暴露評価対象物質は、これは記載を移しただけですが、エトキサゾール（親化合物のみ）と設定されております。

ADI を変更するような試験成績は提出されておきませんので、ADI につきましては、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である 4.01 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して、0.04 mg/kg 体重/日とさせていただいております。

また、42 ページ、表 36 につきましては、一部、今回追加提出された試験成績を追記させていただきまして、最近の評価書の記載ぶりに合わせて一部記載を変更しております。さらに、90 日の垂急性については、先ほど御紹介したエンドポイントのとり方が変わることを想定し、吉田先生の御指示に基づいた修文をあらかじめかけさせていただいております。御確認をお願いいたします。

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す。

最初から確認をいたします。動物代謝に関しまして、永田先生、何かコメント等ございましたら、お願いいたします。

○ 永田専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

植物代謝土壤中運命試験につきまして、上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

特別ありません。

○ 納屋座長

22 ページまでは御確認いただいたということで、先に進みます。26 ページ、吉田先生からコメントがあって、雌の無毒性量は 1 つ上に上がるのではないかとということでございます。吉田先生、よろしくお願いいたします。

○ 吉田専門委員

まず、組織所見があるならば、なるべく肉眼所見は削ろうということで、肝腫大がいいのかなと思ったのですが、ちょっと不十分でした。これを上に上げる必要はなかったわけですね、小葉中心性肝細胞肥大の所見があるので。ですから、雄についても、1,000 ppm 以上で肥大という組織所見があるので、なるべく削るということならば、この 3 つを削ってしまう。そして、こちらを最後に評価したのが 2007 年で、その当時は恐らく重量のことはまだきちんと決まっていなかったのではないかと思います。最近、重量等、絶対重量と相対重量ということがルールであるならば、これは消えるのかなど。パーセントを今確認いたしましたら、12%の増加ですので、これが 2 倍とか 3 倍の増加ならまだしもと思ったのですが、削ってもよいのかなと思ったのが、私の意見です。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、表 15 で確認いたしますけれども、3,000 ppm の雌雄ともに肝腫大というところは削除ということでよろしゅうございますね。それから、雌の肝絶対及び比重量増加は残っていいということですね。雌の 1,000 ppm については、所見がなくなって、1,000 ppm 以下毒性所見なしという形になるけれども、これでいい

ですかということで、ほかの毒性の先生方の御確認を賜ればよろしゅうございますね。

いかがでしょうか。お認めいただけますか。長野先生、どうぞ。

○ 長野専門委員

ほかの試験では肝比重の増加だけでそのエンドポイントにしているケースがあるので、そこの整合性の問題があるような気がしているのですけれども、ただ、客観的には組織所見として出ておりませんので、ここに関しては取るのに賛成です。

○ 納屋座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

これは、追加試験ではないので、できるだけ直さないほうがいいと思うのですが、肝比重量の増加は、その上の群で小葉中心性肝細胞肥大があるので、関連はあるような気はするので、極力直さないという方針からいけば、このままでもいいような気もします。

○ 納屋座長

三枝先生、よろしくお願いします。

○ 三枝専門委員

私は、長野先生と同じ意見なのですけれども、決まったことは余り手を加えないという方針からすれば、西川先生のおっしゃることもごもっともだと思いますけれども、そのへんは、私個人としてはどちらでもいいと思います。

○ 吉田専門委員

私も、これが 1、2 年の間に評価されたのであれば、余り思わなかったのですが、最後に幹事会に上がったのが 2007 年ということで、ですから今から 6 年前になるのです。なので、そのときどういうルールだったかなというのが、でも多分そのときのルールで相対重量も全部残ってしまったのかなと思っています。なので、それならば、ここについては今のルールに合わせたほうがいいかなと思ったのが、私の意見です。

○ 納屋座長

座長としては、どっちをとってもいいので、多数決でもいいし、新たな今の基準で修正するのも合理的な理由なので、大変困ってしまいますね。座長が困ったときには大体話を振るのがいつも決まっております、林先生にコメントを求めるということになりますが、林先生、ぜひともよろしくお願いいたします。

○ 林専門参考人

困りましたね。確かに西川先生がおっしゃるのもごもっともなのですけれども、今、吉田先生もおっしゃったように、多分その期間でもうルールも変わっているのかなと、変わるというか、明確化されてきているようなところも考えると、もうこの際だから、新しいルールにのっとなって、追加の部分もかなりあるので、書きかえもやむを得ないのかなと思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

今回、第 3 版で、適用拡大ということで御申請をいただいているということであれば、全データを見直しても何ら不思議はないわけなのです。そういう意味で言いますと、せっかくの機会だから今の基準に合わせようという吉田先生の御提案も至極まとものような気がいたします。でも、昔見たからそのままでもいいのではないかというのも、確かに以前の部会の御判断を最大限尊重するという私のスタンスにもぴったり合っておりまして、困りましたね。ここは 4 人の毒性の先生方で相談して結論を出していただくということで委ねたいと思います。

○ 西川副座長

いや、僕もどちらでもいいのですけれども、ルールとして、この文にはなくても、上に組織変化があった場合は、採用していたような気もするのです。ルールがちょっと明文化されていないのでわからないのですけれども、そういう意味からいくと、雄雌同じような所見があって、これだけを機械的に削除するというのはちょっといかがなものかなと思うのですけれども。

○ 納屋座長

事務局にお尋ねします、一番困るだろうなと思いますが、このオリジナルデータというのは今手元にあるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

報告書はございません。抄録はございますが。抄録は先生方のお手元にあって、先ほど吉田先生から数字を御紹介いただいたとおりですが、データを御覧いただくとするならば、抄録 142 ページです。比較的薄い冊子です。チューブの薄い冊子です。142 ページです。背表紙を御覧いただいて、この剤の抄録をまずお探しいただいたほうがよろしいかと。多分、142 ページの下のほうに臓器重量のデータがあるかと思います。

○ 納屋座長

全く関係ないお話で事務局にお尋ねしたいのですけれども、これは動物用医薬品としても、動物用医薬品の専門調査会で御審議いただくのですよね。そっちに投げてしまおうか。

○ 堀部課長補佐

座長、お言葉ではございますが、事務局から一言申し上げるとするならば、リレー審議のルールとして、基本的にはどちらかの先議した調査会で審議したところは他部会は触らないというルールでやっておりますので、ここから声を大にして申し上げたいのは、農業専門調査会でお決めいただけると、事務局としては非常にありがたく存じます。よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

避けては通れないようですので、もともとのままにするか、今回変えるか、二者択一で御判断をいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

私といたしましては、本剤はトリアゾールなので、肝臓の肥大というのは往々にして起こる剤です。ただ、肝臓への影響は、この次の試験でさらに高用量までやっておりますけれども、コレステロール等は若干上がってきますが、10,000 ppm まで投与しても、ものすごく明らかな肝障害というものは出てまいりません。むしろ、切歯のエナメル質の変化というのが、この剤としては非常に特徴的な毒性ではないかと考えています。10,000 ppm まで投与した場合の肝臓の重量の増加についても、恐らく 30%程度でおさまってまして、ものすごく何倍にも腫れるといった剤ではないので、この間決めたところから 6 年もたっていて、多分この 5 年ぐらいの間で絶対重量と相対重量の増加という食安委のルールというのは決まってきたと思いますので、できればこの際に合わせてしまうのはどうかというのが、肝臓への影響を私は否定するものではありませんけれども、今までそうやって否定してきたものもありますので、ここで少しほかの剤とそろえてしまったらどうかと思います。少なくともこの用量においては、全く肝障害にかかわるものは出ていない。この上で若干コレステロール等が 5,000、10,000 と上がるにつれて出てまいりますけれども、この用量では出ていないので、いいのかなというのが私の意見です。肝臓への影響を否定するものではないということは、追記します。

○ 納屋座長

座長としては、どうするものもなく、毒性の先生方で合意していただくのが一番だと思っておりますので、活発な議論をしていただければと思います。

○ 長野専門委員

やはり、肝細胞肥大自体を毒性とするかどうかという先日の論議、そこに帰する問題だと思うのです。今回は特に重量増加程度という変化なので、今、吉田先生がおっしゃったように、多分毒性影響ではないと思います。しかし、今ルールとして、肝細胞肥大自体を毒性影響としてとっておくということならば、今回は肝臓の実重量自体が上がっていますので、その生体影響としては、重量増加あるいは代謝酵素誘導が起きているという意味では、実重量自体が、有意差はないですけれども、その影響ではあるのかなと思います。

○ 西川副座長

ですから、小葉中心性肝細胞肥大を毒性とするか、適応とするかということはまだ今検討中の段階ですので、ここはこれまでどおりの記載をするのはいかがですか。

○ 三森委員

なるべく発言しないつもりでしたが、食品安全委員会としては、肝細胞肥大についてはこれから検討するということになっておりますので、西川先生がおっしゃるように、生化学パラメータも動いておりますので、単なる肥大だけではなさそうです。したがって、従来の報告書どおりということできりあえずはいってよろしいのではないかと思います。このへんで議論を止めたらどうでしょうか。

○ 納屋座長

三森先生、ありがとうございます。

動物用医薬品専門調査会に検討をお願いする事項として、変えないけれども、どうするかとってはまずいのですよね。ここで決めろというのですよね。事務局としては、そうですね。

○ 堀部課長補佐

やっていただいても構いませんが、そうすると、今後、例えば動薬からリレーされてくるときに、同じことでブーメランが返ってくる可能性があります。それでもよろしければ、それでも構いません。動薬が判断に困ったときに、では農薬専門調査会に検討を依頼しますというの。今まではそういうことを避けるために、一応先議したところで決めて触らないというルールを設けてきているので、それが変わってもいいということであれば、事務局はそうのようににっこり笑って対応させていただきます。

○ 納屋座長

座長が何か決断をしなければ、先に進みそうもありません。そこで、吉田先生には泣いていただくという決断をしたいと思うのですが、御不満だとは思いますが、それでおさめさせてください。ということで、ここは変更なしということにしたいと思います。よろしくをお願いいたします。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

1点だけいいですか。では、肉眼所見もとっておくということですね。

○ 納屋座長

肝腫大もそのまま、だから変更なしという形で残しておくということでよろしゅうございますね。ここは触らないと。

○ 堀部課長補佐

先ほどの剤もそうなのですけれども、事務局のほうで評価書をさらうときに、肉眼所見を消したりもしているので、そこはすみません、そうすると、もとの評価書どおりに戻さなければならなくなってしまうのですが。座長にせっかく御決断いただいたところで恐縮なのですけれども、「おまえがまぜっ返すのか」というお叱りはわかっているのですが、事務局で重版を重ねるときに、肉眼のものはルールに沿って消しますと言ってさらってやっているので、重量変化の場合には、先ほどから御議論があるように、ほかの所見がある場合にはとったりとらなかったりは、これはケース・バイ・ケースのアプローチとしてとっております。肉眼所見の場合には、病理がある場合には、基本は自動的に削除していて、この場合にややそのチェックが甘かったということなので、そのへんはどうしたらよいかということをお判断いただければと思います。お叱り覚悟で申し上げます。

○ 西川副座長

この肝臓の肉眼所見がなくても十分毒性のプロフィールがわかるので、これは削除でもいいと思います。

○ 納屋座長



それでは、一部修正するけれども、ほとんどは修正しないという形で、この表 15 については進めたいと思います。

ほかのところ、次の 27 ページの吉田先生のコメント、3%の変化で毒性ですかというのは、これは外したほうがいいのではないかとありますが、ここも前どおりでもういいということでよろしゅうございますか。

変更なしという形で、ではここも進みます。

○ 堀部課長補佐

ここは、抄録に新たなデータが出てきたところなので、この部会でジャッジいただいて結構です。

○ 納屋座長

それでは、吉田先生の御提案どおり、MCV については削除するというだけでも御納得いただけますか。3%の変化をわざわざとりたてて挙げる必要はないということで御判断をいただきました。

表 21 については、これはどのようにすればよろしいのでしょうか。例えば、10,000 ppm の粘液便は、これは削除になっていますが、残す。

○ 堀部課長補佐

これは、下の 2,000 ppm にも粘液便の所見があって、記載がかぶっていたので、事務局で記載ぶりを整理させていただいたものですので、内容を大きく変更したものではありません。ALP についても、下にもあったので、上を削除したとか、記載整理をさせていただいただけです。混乱させて、すみません。

○ 納屋座長

わかりました。そうすると、31 ページまでは特に問題ないということで進めてよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

ちょっと関連の確認なのですが、表 19 とか表 23 にも肝腫大の肉眼の所見が残っております。先ほど御指摘いただきましたように、これら肝細胞肥大の所見がございますので、肝腫大の肉眼所見については一律で、すみません、整理をさせていただければと思います。お認めいただければと思いますが。

○ 納屋座長

毒性の先生方、御同意いただけますか。

ありがとうございます。では、そのように進めていただきます。

31 ページの (3) が新たに提出された試験であって、それを反映して表 28 が追加されていて、吉田先生が 5,000 ppm の雌でコメントをつけていらっしゃいます。それから、三枝先生が、削除したほうがいいといったコメントも出していらっしゃいますが、ここはお 2 人の先生方の御提案どおりの修文をしていいかどうかということですので、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

すみません。私は、表の 28 については一部消し過ぎてしまいまして、切歯の白色化は消していただきたかったのですが、伸長に対する病理組織所見はありませんので、これは残してください。伸長及び摩耗については残してください。白色化だけ消していただければよろしいかと思います。

○ 納屋座長

この試験につきましては、それでよろしゅうございますね。

33 ページのマウスの発がん性試験が追加されたということですが、34 ページの 6 行のところのボックスで、前回の審議では比重量の増加のみでも毒性として判断しているという追記はございますが、これはこれでよろしゅうございますか。補足のコメント等ございましたら、お願いします。原案どおりでよろしゅうございますか。

生殖発生毒性試験につきましては、コメントはございません。

遺伝毒性につきまして、林先生と本間先生からコメントをいただきたいと思います。

○ 本間専門委員

事務局の修正は、それで結構です。

ほかにも記載ミスがありますので、ちょっと訂正していただきたいと思います。36 ページの 2 行目、「ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験」となっていますけれども、これは「ラットを用いた *in vivo* UDS 試験」の間違いです。

あと 8 行目ですけれども、「陽性結果を支持する *in vivo* 試験結果はない」としてください。

あと表ですけれども、染色体異常試験の最後の試験ですけれども、「6～18」時間と「6～24」と書いてありますけれども、これは「6～42」の間違いです。

以上です。

○ 納屋座長

本間先生、どうもありがとうございます。

林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

結構です。追加のコメントはございません。

○ 納屋座長

39 ページに新たに追加された試験ということで、薬物代謝酵素活性に関する試験が出ております。ここに関しましてはいかがでしょう。これでよろしゅうございますか。

では、ここまでのところで、また何か漏れとかがございましたら、よろしく願いいたします。

それでは、食品健康影響評価の確認をいたします。事務局からも説明がありましたが、24 行に新たな追加をしていただいておりますということなのですが、上路先生、これはこれでよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

あらかじめ見せていただきましたが、結構です。

○ 納屋座長

29 行以降で、吉田先生から修文いただいております。吉田先生、追加のコメント等ございましたら、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

歯は入れなくてはいけないので、入れていただきたい。

○ 西川副座長

歯も特徴的な所見ですけれども、ラットだけに認められているようなので、ラットを付記したほうがいいと思います。

○ 納屋座長

吉田先生、それでよろしゅうございますか。

事務局もちゃんと追えていますね。

今回追加されたデータから ADI の変更はないという結論ですが、この結論に関しましても御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。ということで、ADI の変更はないということで、これも親委員会に御報告申し上げるということになりますか。

○ 堀部課長補佐

本剤につきましては、先ほど申し上げたように、動物用医薬品専門調査会にリレーになりますので、評価書を整えましてリレーさせていただきます。

○ 納屋座長

自分で先ほど皆様方にお尋ねしておきながら、すっかり忘れておりました。失礼いたしました。では、そのようにお願いいたします。

42 ページの確認はもうしなくていいですね。

○ 堀部課長補佐

今の審議結果に基づきまして、修正をかけさせていただきます。ありがとうございました。

○ 納屋座長

では、この剤についての審議はこれで終わりということで、議事 3 に入ります。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 6 でございます。今回振り分けに関しましては、あらかじめメールで会議をして振り分けが確定しておりますが、すみません、事務局の手違いで、決定した部会を取り違えておりました。大変申しわけございません。論点整理ペーパー1 ページ目の DCIP につきましては、評価を受ける部会が評価第一となっておりますが、これは評価第四でございます。また、4 ページから 5 ページのメパニピリムに関しまして、こちらは今、評価第四

となっておりますが、こちらが評価第一でございます。先生方、どうぞよろしくお願いいたしますします。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

以上、御報告のとおりでございますので、それぞれ御担当いただける部会の先生方、どうぞよろしくお願いいたしますします。

それでは、これで全部終わりましたか。

○ 堀部課長補佐

資料 7 でございます。食品安全委員会での審議等の状況について御報告さしあげます。

現在、ファモキサドンとフルキサピロキサド、前回幹事会で御審議いただいたものでございますが、パブリックコメントの期間中でございます。

また、前々回までの幹事会で御審議いただきましたアルドリリン及びディルドリン、アゾシクロチン及びシヘキサチン、1,3-ジクロロプロペンにつきましては、それぞれ答申、右に書いてあります ADI あるいは TDI をリスク管理機関に通知を終わらせております。

審議等の状況は以上でございます。

○ 納屋座長

事務局から説明があったとおりでございます。何か質問等ございますでしょうか。

ないようです。

事務局からそのほかに何か連絡等ございましたら、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

スケジュールの確認のみさせていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

次回の幹事会の開催予定でございますが、3 月はお休みでございます。次回幹事会は 4 月 9 日、年度明けすぐで恐縮です。4 月 9 日火曜日でございます。

それから、各部会の開催予定でございますが、部会順に申し上げます。評価第一部会でございますが、3 月 6 日水曜日、来週でございます。先ほど振り分けいただいた剤を含めまして御審議いただく予定です。評価第二部会は、3 月 19 日の火曜日でございます。評価第三部会は、おとといやりまして、3 月お休みで、4 月 12 日金曜日でございます。評価第四部会は、3 月 8 日金曜日、こちらも先ほど振り分けいただいた剤を御審議いただく予定でございます。先生方、どうぞよろしくお願いいたしますします。

事務局からは以上です。

○ 納屋座長

以上のとおりでございます。ほかになればこれで終わりたいと思いますが、姫田事務局長、何かございませんか。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、本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、第 91 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。