

# 食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

## 幹 事 会 第 96 回 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 8 月 21 日（火） 14：00～16：30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

- (1) 農薬及び飼料添加物（エトキシキン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（エトキシスルフロン、フェノキサスルホン、フルオルイミド、プロシミドン）の食品健康影響評価について
- (3) 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、三枝専門委員、長野専門委員、本間専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、林専門参考人

（食品安全委員会委員）

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、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、鈴木技術参与、星野技術参与、山崎技術参与、南係長、丸野専門職、齋藤係長

### 5. 配布資料

- 資料 1 エトキシキン農薬・飼料添加物評価書（案）
- 資料 2 エトキシスルフロン農薬評価書（案）
- 資料 3 フェノキサスルホン農薬評価書（案）
- 資料 4 フルオルイミド農薬評価書（案）
- 資料 5 プロシミドン農薬評価書（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）
- 資料 7 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

すみません、司会進行が最後に入ってくるという不届きなまねをしてしまいました。

定刻でございますので、ただ今から第 96 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方にはお忙しい中、またお暑い中お越しいただきましてありがとうございます。内閣府におきましては 5 月 1 日よりクールビズを実施しておりますので、御理解御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、幹事会に所属する専門委員 8 名の先生方に御出席いただく予定となっておりますけれども、ちょっと西川先生と本間先生が御都合で遅れていらっしゃるということを伺っております。また、専門参考人としては、林先生はもう既にお着きいただいております、小澤先生にもお越しいただく予定なのですが、あいにく豪雨の関係で新幹線が遅れているという御連絡をいただいております、30 分から 1 時間程度遅れるという御連絡を先ほどいただいたところでございます。御理解のほどよろしくお願いいたします。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。

初めに、人事について御報告させていただきます。特に誰かが新しく加わったとかということではないのですけれども、今まで評価調整官ということございました前田でございますけれども、8 月 1 日付で上席評価調整官ということになりましたので、改めて御紹介申し上げます。

### ○ 前田上席評価調整官

引き続きよろしくお願いいたします。

### ○ 堀部課長補佐

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します。

### ○ 堀部課長補佐

本日の資料確認をお願いいたします。お手元の議事次第、座席表、幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬・飼料添加物評価書エトキシキンの案でございます。資料 2 からは農薬評価書でございます、資料 2 が農薬評価書エトキシスルフロンの案でございます。資料 3 はフェノキサスルホンの案、資料 4 はフルオルイミドでございます。資料 5 はプロシミドンの案でございます。資料 6 でございますが、論点整理ペーパーと専門調査会の体制、資料 7 は食品安全委員会での審議等の状況、これは片面印刷 1 枚のものでございます。

これらは近日中にホームページに掲載されます。

配付資料の不足等ございませんでしょうか。過不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 納屋座長

資料はおそろいですね。

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報告を行っていただきます。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します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申し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する「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きましては相違ございませんですね。

それでは、議事 1 に入ります。議事 1、エトキシキンの食品健康影響評価について行います。事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 1 でございます。農薬・飼料添加物評価書エトキシキンでございます。

本剤につきましては、メインの用途は飼料添加物としての用途でございますので、先に肥料・飼料等専門調査会におきまして審議が行われておりまして、農薬専門調査会としてはリレー受けという形でございます。

いつも事務局が口を酸っぱくして申し上げていることで先生方も御理解いただいているところとは思いますが、リレー審議の際には、リレー元で審議をされた部分に関しては、本質的な誤りを除いては一切加筆修正等をしない。今回農薬専門調査会としては、リレー受けは受けて加筆したところについてのみ御審議をいただくということを原則にしておりますので、冒頭にてそれをもう一度恐縮でございますが申し上げたいと思います。

7 ページからでございます。剤の概要だけ簡単にまず御説明差し上げたいと思います。冒頭恐縮でございますが、7 ページ 3 行目、農薬としての用途でございますが、網掛けかかっている部分、「成長調整剤」という言葉があると思います。申しわけございません、普段ですと「植物成長調整剤」という「植物」という言葉を入れておりますので、ここも通例どおり「植物成長調整剤（農薬）」というふうにさせていただければと思います。

構造式は 7 ページ 22 行目にあるようなものでございまして、メインは抗酸化剤、酸化防止剤でございます。

農薬としての用途につきましては 8 ページ 2 行目にございますが、りんごやなしの焼

け病防止のために農薬として使用されているものでございます。

加筆したところにつきましては網がけをしておりますので、その点を中心に御説明差し上げます。

8 ページ 13 行目からですけれども、ここは農薬専門調査会は普段動態試験に関しましてラベルしたところを明確に冒頭に書くということがございまして、混乱しないように加筆ただけでございます。本質的な変更ではございません。

動物体内運命試験につきましては審議済みなのですけれども、9 ページの 15 行目に永田先生からコメントをちょうだいいたしました。排泄のデータに関しまして、高投与量のほうが糞便中への排泄がなぜ少ないのか、高用量になると吸収されにくくなって糞中への排泄が増加するのが一般的なのだけれども、ということでその点についての御懸念をいただきまして、それに対して小澤先生から、その御意見には賛同するのだけれども、本剤の物性としては脂溶性が高いこともあって、データはわからないところはあるけれども、一たん吸収されて広範に代謝されると思われま。その後腸肝循環を受けていますけれども、高用量投与群のラットでは投与量の 12%が脂肪組織に分布しているという結果から、見かけ上糞中への排泄は緩徐であると考えられるというコメントをいただいております。先ほど申し上げたように、小澤先生ちょっとこの時間お着きになっていないので、もし必要があれば後ほど補足のコメントをいただければと思っております。

農薬として加筆しましたのは 12 ページでございます。12 ページ 11 行目から (6) として植物体内運命試験 (なし) の結果がございまして。こちらは摘採後、収穫した後のなしの実をエトキシキンに浸漬をいたしました後風乾して動態が調べられたものでございます。この剤の想定される使用方法に沿ったような体内運命試験が行われております。

結果でございますけれども、果実の表面から果肉、果皮への移行性が示唆されております。代謝物でございますが、C-N 結合または N-N 結合による 2 量体が合計で約 40%TRR 認められたということでございます。ほかには 10%TRR を超えるような代謝物は認められておりません。

次のページにまいりまして、加筆としましては (8) の水中運命試験の加水分解試験の結果がございまして。結果 10 行目から記載されておりますが、いずれの pH におきましても速やかに加水分解を受け、半減期はいずれの pH でも 10 日以内という結果が出ております。

次に追記しましたのは 21 ページでございます。作物残留試験の結果でございます。こちら摘採後のなしを用いての作物残留試験が行われておりまして、結果を後ろのほうの別紙 2 に示しておりますが、エトキシキンの最大残留値は散布 0 日後の 2.5 mg/kg という結果でございました。

こちら植物に関しまして上路先生から特段のコメントは出ておりません。

毒性部分につきましては全て肥料・飼料等専門調査会で審議済みでございます。

食品健康影響評価関係でございますが、50 ページをお願いいたします。肥料・飼料等

専門調査会においてお決めいただきました ADI は 0.0083 mg/kg 体重/日となっております。農薬のほうでは 10%TRR を超える代謝物が認められなかったことから、農産物中における暴露評価対象物質はエトキシキン親化合物のみと設定したという記載をさせていただきました。

考え方につきましては 51 ページ 1 行目のボックスに記載したとおりでございますが、2 量体を除きまして代謝物は含量で 7%TRR ということでございましたので、暴露評価対象物質のガイドラインに沿って考えれば、含めるべき代謝物はないと考えております。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

冒頭御説明ありましたように、リレー審議でございますので、既に他の専門調査会で結論を出していただいたところにつきましては基本的には尊重していただきたいと考えております。それで、今回追加されたデータを中心に確認をさせていただきます。

追加されたデータそのものはほぼ上路先生の守備範囲のところでございますが、上路先生に御確認いただいた上で特に修文等入っておりません。この部分を中心に確認をすればよろしいかと思えます。

それから、それ以外のところとして動物代謝のところにつきましては基本的には我々が関知するところではないと考えておりますけれども、小澤先生お見えになられてからまた改めてコメントいただければというふうに思えます。

追加されたところの内容の部分につきまして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。

それでは、既にもう上路先生御確認のとおりでよいということでございます。ADI に関しましても我々が特に考えることもなく、追加の代謝物についても必要ないということでございますので、この評価書案どおりということにさせていただきたいと思えます。

小澤先生がお見えになられたら、また後でこれ振り返ってその確認だけコメントいただいてという形で、この剤の審議につきましてはこれで打ち切ってよろしゅうございますね。

御異存ないということでございますので、それでは、議事 1 はこれで終了といたしまして、次の議事 2 に入りたいと思えます。よろしゅうございますでしょうか。

はい、ありがとうございます。

それでは、議事 2 のうちのエトキシスルフロンについての評価を始めたいと思えます。事務局より御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 でございます。農薬評価書エトキシスルフロンの案でございます。

評価書 3 ページをお願いいたします。審議の経緯でございますけれども、本剤につきま

しては、2010年に要請事項説明がなされていたものでございますが、本年の6月と7月の2回にわたりまして評価第二部会での御審議をいただき、本日幹事会に御報告差し上げるものでございます。

6ページをお願いします。本剤の構造式は6ページ27行目に示されているようなものでございます。開発の経緯は次のページに記載されておりますが、分岐アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの生合成阻害に関与するALSの作用を阻害することにより活性を示すと考えられている除草剤でございます。我が国では1998年に初回農薬登録されております。また、暫定基準が設定されている剤でございます。

8ページから安全性に係る試験の概要でございます。12行目からまず動物体内運命試験の結果でございます。薬物動態学的パラメータといたしましては、 $T_{max}$ は低用量で1時間、高用量で2～6時間でございます。

次のページ1行目から吸収率の記載でございますけれども、投与後48時間における吸収率は少なくとも90.2%と算出されております。

6行目から分布でございますが、特に $T_{max}$ 付近で分布が多かったのは胃と消化管でございます。ただ、経時的に減少しておりまして、蓄積性を示す部位はございません。

代謝につきましては9ページ18行目からになります。メインの代謝物としましては、代謝物IVとその抱合体、また代謝物VIというものが認められております。

排泄試験の結果、11ページの3行目からになります。投与後168時間で92.1～99.7%TARが尿及び糞中に排泄されておりまして、主要排泄経路は尿中という結果でございます。

また、胆汁中排泄試験の結果が12ページ4行目から記載されておりますけれども、胆汁中への排泄も認められているようでございます。

14行目から植物体内運命試験の結果でございます。植物体内運命試験は水稻とさとうきび、また後作物における体内運命試験の結果でございます。可食部での移行は最大で0.15%TAR、こちらが13ページの表6の中のデータでございますけれども、0.15%TARということでございました。代謝物として10%TRRを超えるものはないということでございます。

こちらにつきまして上路先生から一部記載ぶりのエディトリアルな修正をいただいております。

19ページをお願いいたします。作物残留試験の結果でございますが、12行目に記載ございますように、エトキシスルフロン及び代謝物Xにつきましては全ての試料で検出限界未満ということでございました。

毒性試験の結果につきましては20ページ5行目からになります。

急性毒性試験の結果は21ページ、表14に示しておりますが、経口の結果数字御覧いただきますと、極めて弱い毒性であるということが見受けられます。また、代謝物、原体混在物に関する急毒の試験も行われております。

22 ページ 8 行目から亜急性毒性試験結果が記載されております。また、慢性毒性試験の結果は 25 ページからの記載になっております。本剤の一般毒性に対する主なプロファイルでございますけれども、体重増加抑制とそれからイヌでは慢性隔壁性肝炎等が認められる。さらに、甲状腺 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> の低下等が認められておりました。

24 ページをお願いいたします。24 ページ 7 行目からイヌの亜急性毒性試験 2 本目でございます。こちらが 90 日の試験ではございますけれども、ADI の設定根拠になっている試験でございます。申しわけございませんが、24 ページ 17 行目なのですが、本試験で認められた毒性所見は「表 24」と記載されているのですが、下を御覧いただきますと毒性所見の表は表 23 でございます。申しわけございません、修正させていただければと思います。

こちらの試験におきましては、2,000 ppm 投与群の雄で T<sub>4</sub> の減少等が、雌で T.Chol、α<sub>2</sub>-Glob 増加等が認められておまして、無毒性量は雌雄とも 200 ppm とされており、この雄での 5.60 mg/kg 体重/日が ADI の設定根拠となったものでございます。

慢性毒性試験の中で、26 ページ 9 行目からありますラットの併合試験の結果の腫瘍性病変について一部御紹介を差し上げられればと思います。記載具体的には 27 ページになりますけれども、表 28 にありますように、子宮腺癌の発生頻度が最高用量群で増えているということでした。

一方、27 ページ 5 行目からマウスでの発がん性試験の結果がございしますが、マウスでは発がん性は認められておりません。

28 ページから生殖発生毒性試験結果でございます。2 世代繁殖試験の結果は 2 行目から、また発生毒性試験の結果は 29 ページ 1 行目からにそれぞれ記載しておりますが、繁殖能への影響や催奇形性は認められなかったとされております。

遺伝毒性試験の結果、29 ページの 31 行目からでございます。結果は 30 ページ、表 33 に示しておりますが、全て陰性でございまして、エトキシスルフロンに遺伝毒性はないと考えられております。

また、種々の代謝物につきまして Ames 試験実施されておりますが、結果は全て陰性でございました。

食品健康影響評価、31 ページからでございます。今申し上げたようなことをまとめているのですが、申しわけございません、31 ページ 11 行目なのですが、植物体内運命試験の結果で、「可食部への移行は最大でも 0.09% TAR (0.102 mg/kg) と僅かであり」という記載があったのですが、これ事務局で最後に修正のミスがございまして、「可食部への移行は最大でも 0.15% TAR であり」というのが正しい結果でございます。大変恐縮でございますが、このように修正をさせていただければと思いますのでよろしくをお願いいたします。この点につきましては部会の植物の先生にも最終的に御確認をいただいたところでございます。

暴露評価対象物質でございますけれども、すみません、その前に子宮腺癌の発生頻度が

増加しておりますがということで 19 行目からでございますが、遺伝毒性は陰性でございますので、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能とされております。

暴露評価対象物質につきましては 10%TRR を超える代謝物がございますので、農産物中の暴露評価対象物質、すみません、22 行目、暴露評価対象物質、「評価」と「対象」が逆になっております、入れ替えさせていただきます、をエトキシスルフロン（親化合物のみ）と設定しております。

各試験における無毒性量は 33 ページからの表 35 に示させていただいております。

無毒性量の最小値でございますけれども、先ほど御紹介しましたが、34 ページの下のほうにありますイヌでの 90 日間亜急性毒性試験②の 5.60 というのが最小値になります。この値を根拠として無毒性量を設定することが妥当とされております。90 日の試験ということで追加の安全係数等は必要ないのかという議論は当然あるのですが、その次に書かれておりますが、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験では無毒性量として 14.5 という数字がありますので、亜急性毒性試験の無毒性量を根拠にするからといって追加の安全係数を掛ける必要はないと判断されております。

ADI でございますが、安全係数 100 で除しまして、0.056 mg/kg 体重/日とされております。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

確認をしなければならないような箇所というのもほとんどないのではないかと思います。先生方何かお気づきになられたようなところがございましたらおっしゃっていただけますでしょうか。

よろしゅうございますか。

食品健康影響評価のところの 11 行の修正を行いたいということでございまして、ここについては部会の専門の先生方にも御確認をいただいたということでございましたが、部会の座長の先生、何かコメントございますか。よろしいですか。

○ 吉田専門委員

いえ、特にございません。

○ 納屋座長

ほかにございませんか、よろしいですか。

それでは、部会の御判断をお認めいただけますか。

はい、ありがとうございます。

では、部会の判断を皆様にお認めいただきましたので、我々も ADI に関しましては部会の決定どおりとさせていただきたいと考えております。

ADI についての確認をいたします。ADI の根拠となりましたのはイヌを用いた 90 日間

の亜急性毒性試験で得られた無毒性量である 5.60 mg/kg を安全係数 100 で除した 0.056 mg/kg 体重/日を ADI とするというのを我々も確認いたしました。

ということで、この剤の審議は以上とさせていただきます。

今後の進め方につきましての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本剤につきましては修正箇所も少ないようでございますので、適切に、今度こそ間違いのないように修正をさせていただいて親委員会に報告させていただきます。よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、次の剤に入ります。フェノキサスルホンです。説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 3 をお願いいたします。農薬フェノキサスルホンの評価書案でございます。

3 ページをお願いします。本剤につきましては 2012 年 7 月に要請事項説明がありまして、昨年 11 月と本年 7 月の 2 回にわたりまして評価第一部会で御審議をいただいたものでございます。

6 ページをお願いします。評価対象農薬の概要がまとめられております。構造式は 6 ページ 25 行目に記載しているようなものでございます。イソキサゾリン系の除草剤でございまして、植物の超長鎖脂肪酸合成酵素の阻害により、植物のワックス層の構造維持を阻害することで除草効果を示すと考えられております。

本剤、水稻に対する新規登録申請の剤でございまして、水稻への適用ということで、あわせて魚介類への基準値設定の要請がなされているものでございます。

8 ページから安全性に係る試験の概要の記載がございました。

10 行目から動物体内運命試験でございます。まず、血中動態パラメータでございますが、 $T_{max}$  は低用量で 4~24 時間、高用量で 3~48 時間でございます。 $T_{1/2}$  は低用量で 46.6~63.2 時間、高用量では 13.9~35.1 時間というデータが得られております。

9 ページ 4 行目から吸収率の記載がございました。フェノキサスルホンの低用量群での吸収率は少なくとも 39.1 及び 41.3%、高用量投与群での吸収率は少なくとも 2.68%と考えられております。

その下、11 行目から分布のデータがございました。本剤につきましては血球ですとか血漿、全血に高い残留放射能が認められておりますが、組織等への残存というのは特に認められておりません。

次のページ、11 ページの 7 行目から代謝物同定・定量試験でございます。数多くの代謝物が認められております。特に尿中では代謝物 1、2、6、11、13、14 と 11 のグルクロン酸抱合体が認められました。また、糞中では M-15 というのが認められておりますが、

これらいずれも少量でございました。

12 ページの 4 行目、ボックスで永田先生から、網掛けをいただきました血漿、腎臓の **TAR** が多すぎるのではないかとということでもございました。小澤先生からも同じような、それは何となくそのように思えるということなのですけれども、事務局で再度確認をいたしましたところ、すみません、尿糞と胆汁に関しては**%TAR** の値だったのですけれども、血漿、腎臓、肝臓につきましては**%TRR** の値であったことがわかりました。大変申しわけございませんでした。修正させていただければと思っております。

したがって、11 ページの 15 行目の表 4 のタイトルから「**%TAR**」を削除し、12 ページの 1 行目脚注でございませぬけれども、単位がこうであるということに記載させていただいているところでございます。

12 ページ 6 行目から排泄のデータでございませぬ。結果は 13 ページ表 5 に記載されておりますけれども、投与後 168 時間ではほぼ 100%排泄されているという結果でございました。

また、15 行目から胆汁中排泄試験の結果でございませぬけれども、胆汁中排泄も排泄の一つの重要な経路として考えられております。

本剤につきましては 14 ページ 2 行目からマウスの試験結果でございませぬけれども、ラットの結果と大きくプロファイルが違ふものではなかったということでもございます。

16 ページの 14 行目からは、肝 S9 における *in vitro* での代謝試験が実施されております。17 ページにいきまして、分解速度に種差、性差が認められたということでもございました。

永田先生から、一部分記載ぶりについて、「残存率」ではなく「未変化体量」のほうがいいのではないかと御指摘をいただいているところでございます。

17 ページの 21 行目から植物体内運命試験でございませぬ。本剤は水稻に適用のある剤で、水稻のみで試験が実施されております。32 行目あたりに記載でございませぬけれども、フェノキサスルホンは収穫期では稲わらで 1.7%**TRR**、根で 7.1%**TRR** と僅かでもございました。代謝物として稲わらで M-2 というのが 26.7%**TRR** 認められておりますけれども、量としては 0.058 mg/kg と僅かではないかと思ひます。それ以外に 10%**TRR** を超えるような代謝物は認められておりませぬ。

作残試験の結果、23 ページでございませぬ。フェノキサスルホンの最大残留値は稲わらで 0.08 mg/kg 認められておりますが、可食部である玄米中では全て定量限界未満という結果でもございました。

また、24 ページ 3 行目に後作物残存試験の結果がございませぬが、代謝物 M-1、M-9、M-13 を含めまして全て定量限界未満という結果が得られております。

24 ページ 14 行目から魚介類における最大推定残留値がございませぬ。記載は 25 ページ 2 行目になりますが、魚介類における最大推定残留値は 0.037 mg/kg でございました。

また、この剤は新規の剤でございませぬので、4 行目から推定摂取量の計算がなされてお

ります。

毒性試験の結果、26 ページからになります。急性毒性試験の結果は表 22 にまとめられておりますが、経口で 2,000 を超えるということで弱い毒性でございました。また、代謝物、原体混在物についての試験成績もございますが、こちらも全て 2,000 を超える結果となっております。

27 ページ 11 行目からは亜急性毒性試験でございます。

また、慢性毒性試験につきましては 30 ページ 16 行目からにまとめられております。本剤のげっ歯類における主なターゲットとしましては、腎臓と肝臓でございます。腎臓では具体的に乳頭壊死や慢性腎症、肝臓では重量の増加ですとか小葉中心性肝細胞肥大等が認められております。

29 ページをお願いします。今げっ歯類でと申し上げたのですが、11 行目からにありますイヌの 90 日の試験にありますように、イヌでは神経系への影響が認められております。

30 ページの 2 行目ボックスでございますが、吉田先生から、フェノキサスルホンの神経毒性メカニズムがどのようなものだったか、部会での議論をお聞かせいただきますと幸甚ですというコメントをいただいております。

結論から申し上げます。メカニズムが完全にわかったわけではないので、吉田先生の御要望にお応えできるような答えができるかどうかというところはちょっと自信がございませんが、部会での議論等を考えますと、まず末梢神経の変化のメカニズムはよくわからないのですけれども、遠位逆行性軸索変性の様相を示しているということから、何らかの原因で軸索輸送が阻害されたことによると推察されております。

また、空胞化のメカニズムについて、脳の視床と延髄でございますけれども、こちらの空胞、まず脳の視床の空胞につきましては、星状膠細胞に認められております。また、延髄では神経線維間に認められております。延髄染色はいずれも不染で脱髄は認められておりません。

この結果から、まず延髄の空胞化につきましては神経線維萎縮に伴う補腔性の血漿成分滲出によるものと推察されております。

脳（視床）の空胞化のメカニズムは不明なのですが、一つの可能性としては樹状突起変性に対する星状膠細胞の活性化・肥大が考えられたということでございます。データを御覧いただきまして、高用量で起こっている変化は重篤だったということですが、用量依存的に毒性は生じておまして閾値はとれるということで、表 28 を御覧いただいても見ていただけるかと思いますが、100 mg と 30 mg の間には線が引けるということで、100 mg 以上では重篤な変化が出ているけれども、30 との間で閾値がとれるというふうに考えられたということでございます。

事務局で議事録等を追いかけて一応今の段階で御説明できる範囲で御説明いたしましたが、何かもしございましたら補足いただければと思います。

次のページをお願いいたします。31 ページでございます。4 行目からラットの慢性毒

性/発がん併合試験でございますが、こちらの試験では発がん性は認められておりません。

また、24 行目からの 18 か月のマウスの試験、こちらが ADI の設定根拠になった試験でございますが、500 ppm の投与群の雄で腎の乳頭壊死の増加が認められておりますので、無毒性量としましては雄では 150 ppm、17.6 mg/kg 体重/日となります。こちらが ADI の設定根拠になった Lowest NOAEL でございます。発がん性はマウスでも認められておりません。

32 ページの 15 行目からは、生殖発生毒性試験の結果でございます。2 世代繁殖試験の結果は 16 行目から、発生毒性試験の結果は 33 ページの 1 行目からに記載されておりますが、繁殖能への影響や催奇形性は認められておりません。

33 ページ 19 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。表 34 に示されているとおり、最小のバッテリーではございますが、全て陰性でございますが、フェノキサスルホンに遺伝毒性はないと考えられております。また、代謝物、原体混在物につきましても Ames 試験が行われておりますが、全て陰性でございます。

35 ページにいきまして、神経変性の再現性と回復性について試験が行われております。投与期間中にはいろいろと変化が認められておりますけれども、概ね回復傾向が認められるという結果でございます。また、脳と赤血球、血漿のアセチルコリンエステラーゼに対する影響は認められておりませんので、神経毒性の影響がアセチルコリンエステラーゼの阻害によるものとは考えられておりません。

36 ページに食品健康影響評価をまとめさせていただいております。御説明したとおりの内容でございますが、まず 23 行目でございます。投与による影響として「主に神経」と書いていたのですけれども、すみません、神経の後に「系」という字を入れさせていただきます。神経系、腎臓、肝臓に認められております。

25 行目のボックスでございますが、三枝先生からのコメントで、試験に供した動物種によって標的臓器が異なっているので、試験供試動物種による毒性発現の違いについて教えてくださいということでございました。部会でもイヌだけに神経系への影響が出るとは何でなのだろうねということも議論されましたが、明確な例えば代謝のデータとかがあるわけではないので、明確にこうだねと言い切るだけのものは結果的には出ませんでしたけれども、恐らくイヌとげっ歯類では代謝のパスウェイも違うことが想定されるのでこういう結果になっているのではないかという議論をしていただいたところでございます。

28 行目でございますが、神経線維変性等が認められておりますので、本剤については神経毒性が認められたとされております。

30 行目から暴露評価対象物質でございます。稲わらで認められた代謝物 M-2 についてはラットと共通代謝物でございます。農産物中、魚介類中での暴露評価対象物質をフェノキサスルホン（親化合物のみ）と設定しております。

無毒性量につきましては 38 ページ以降にまとめさせていただきました。マウスの 90 日の試験で無毒性量が設定できていないのですけれども、長期の試験で無毒性量がとれて

おりますので、マウスでの無毒性量は 17.6 mg/kg 体重/日と判断されております。この数字が Lowest NOAEL でございまして、安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日を ADI と設定いただきました。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、コメントをいただいたところを中心に確認をさせていただきます。まずは 12 ページでよろしいですね。代謝物に関する記載のところでも永田先生と小澤先生からコメントをいただいている、事務局が確認した結果、12 ページの 1 行のように追加記載をしますということでございます。突然で恐縮ですが、小澤先生、ここの点につきましてコメントをいただければと思います。

○ 小澤専門参考人

すみません、御面倒をおかけしまして申しわけありません。

これは、私は永田先生のコメントを受けて、これ二つの異なる試験を合体させているのではないかということをお尋ねしたのですけれども、それは正しいのですかね。もしも異なるラットを用いた異なる試験であれば多少のこの数値が違うのは仕方がないのではないのかということをお尋ねしたのを受けて書かせていただいているのです。もしそうであればそれでいいのではないのかということでございます。

それから、事務局からも……。これは%TRR なのだ。そうですね。ではもう問題ないですね。すみません、どうも失礼しました。

○ 堀部課長補佐

先生御指摘のとおりだと思われまして。というのは、11 ページ 8 行目にありますように、尿糞と胆汁については排泄試験のものを持ってきていて、尿糞中の排泄試験のものと分布の試験のものを別々に持ってきておりますので、臓器とまずサンプルは違う動物のものであろうと考えられます。すみませんが、先ほどちょっと説明したのですけれども、血漿、腎臓、肝臓のものは%TRR のものでございましたので、そこも違っていました。申しわけございませんでした。

○ 小澤専門参考人

わかりました。ではもう全く問題ありません。

○ 納屋座長

小澤先生にも御確認いただきましたので、ここは事務局の修正どおりということにさせていただきます。

17 ページで、これは永田先生が修文されたところをお尋ねするというのも変な話ではございますが、ここのあたりにつきましてコメントがございましたらお願いいたします。

○ 小澤専門参考人

これは私は見せていただいたときにそのとおりだと思ったので大丈夫だと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験と土壌残留試験等につきましては特にコメント等ついておりませんので先に進みまして、29 ページ、30 ページのイヌの試験の神経毒性に関する事務局からの説明がございましたが、赤池先生、追加のコメント等ございましたらお願いいたします。

○ 赤池専門委員

事務局から説明いただいたとおりですけれども、この剤につきましてはげっ歯類ではこういった神経毒性は全く認められていないと。それに対しましてイヌにつきましては特に高用量で非常に明確な神経毒性が認められたということが明らかとなっておりますので、この点につきまして吉田先生からのコメントにもございますけれども、部会でもメカニズムについて検討いたしました。内容はもう重複いたしますので、堀部さんが説明されたとおりですが、結論から言うとやはりなかなかわかりにくい点が多いということではあります。ただ、その中で末梢神経の変化についてはわからないですけれども、可能性としてはやはり軸索輸送が阻害されたということが一つの原因かもしれないというところですね。あくまでこれは推測ですけれども。そういったようなことが推測されました。

あと、中枢神経系につきましてもここに説明していただいているとおりであるということとであります。

あと、では何でイヌだけでこういったことが見られたかということについても、やはりここに提供されているデータだけではなかなか難しいですけれども、やはりそういう代謝の違いによって現れてくる可能性が恐らく一番高いのであろうということになったということです。ただ、実際にいわゆる評価という点におきましては神経毒性はかなり特に高用量において強い神経毒性が見られておりますけれども、明確な閾値があるということ。その閾値の投与量というのが実際の ADI 設定の根拠になった部分よりは高いところにあるということです。神経毒性についてはあったという評価ですけれども、実際に安全係数等ではそれに対してはさらに加えるということはないという結論に至りました。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございました。

吉田先生、今の御説明でいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

若干質問をさせていただいたのは、筋肉の変化が出ているのですね。骨格筋、これは非常に珍しいので、炎症性変化が出ているので、それが神経に絡んでいるかどうかということが非常に気になったのです。接合部のあたりとかそういうところもあるのかなど。これは新規剤ですので、部会でその点についてももしっかり議論されたならば私として特に申し上げることはありませんけれども、ちょっとその骨格筋のところは神経による二次変化なのか一次的に骨格筋のダメージなのかというのがこの評価書からは読み取れなかったの

御質問させていただきました。

○ 赤池専門委員

私どももそれにつきまして残念ながら結論は出せておりません。検討はいたしましたけれども、少なくともこの剤については一番最後の部分ですね、その他の試験のところで書かれておりますように、アセチルコリンエステラーゼに対する影響はないということです、少なくともいわゆる有機リンで見られるような毒性はないということになります。ただ、そうだからといって骨格筋に対する直接の毒性ということが否定できるわけではありません。ただ、神経系に対して非常に強い毒性が出ておりますので、末梢神経系に対しても変性を起こしているということがありますし、行動上の変化が出ていているということがありますので、やはり二次性の変化であるという可能性は捨てきれないという結論になっております。

○ 堀部課長補佐

部会の議論を少しだけ補足させていただきます。

この点につきましては部会でも要求事項を一たん出させていただきますして、その骨格筋で異常が見られた部位の確認ですとか、それから変化の、骨格筋と末梢神経系で病変の発現する部位が一致していないことも含めまして考察を求めて、考察に対する回答は求めております。一応骨格筋に肉眼所見で異常が認められたところで病理の異常は認められていないということが確認されたということと、もう一つは、一致しなかったことに関してなのですけれども、切片の切り方、病理のことは私はよくわからないので、申請者の回答をそのまま御紹介しますけれども、神経は太い神経束全体を組織標本の1切片で検査できるのに対しまして、筋肉は大きな組織塊の一部について切片を観察するという形なので、病変が組織の一部に限局した場合に切片上で見きれなかった可能性があるというような回答が出てきておりました。

最終的には赤池先生おっしゃったとおりでわからないという結論には変わらないのですけれども、そういう議論はあったということだけ御紹介しておきます。

○ 納屋座長

以上のとおりでございます。御納得いただけますね。

ありがとうございます。

それでは、35ページまでのところで何かほかにございましたらお願いいたします。

なければ、食品健康影響評価の確認をさせていただきますが。ここは三枝先生からコメントが出ております。三枝先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 三枝専門委員

大したことではないのですけれども、素朴な質問としてここに書いていただいたようなことで、動物種によって毒性の表現が違う。もう一つ気になったのは、神経のところではイヌと書いてあるのに、ほかのところでは動物種が書いてないというので、これはどうしてかなと思って。これに関して部会ではどういう議論があったのかを教えてほしいというこ

とだけです。本質的なことではありません。

○ 納屋座長

以上のとおりでございますが、イヌ以外のところはイヌもラットもという解釈でいいのかどうか。イヌと書いてないのはラットのことを言っているのかということではなかろうかなと思いますが。ここでもますのも大変かなと思っておりまして。今も三枝先生本質的なことではないからとおっしゃっていただいたので、スルーするということもできますが。

○ 堀部課長補佐

これは最後は赤池先生、林先生の御了解がいただけるか、部会の先生方の御了解が必要かもしれませんけれども、確かに三枝先生御指摘のとおり、マウスでは腎臓に病変が出て、ラットでは肝臓に病変が出て、イヌでは神経に影響が出るということでございますので、イヌだけ書くというよりは三枝先生御指摘いただいたことを踏まえまして、腎臓はマウス、肝臓はラット、イヌは神経というふうに書き分けさせていただけると、恐らく読む人にはさらにわかりやすいのかなと思いますが、これは事務局の一存では決められませんので、先生方の御判断にお任せいたします。

○ 赤池専門委員

まず少し言いわけをさせていただきますと、先ほどから議論が出ていますけれども、イヌの非常に特異的に神経毒性が出るということで、かなりそこに私どもも注目して議論し、堀部さんからも追加でコメントいただきましたけれども、質問したというところで、私どももここにかなり目が行っていたということは事実でございます。そこで結果として神経の部分にはこれはやはりイヌを入れるべきだろうということで入れました。ただ、確かに三枝先生に御指摘いただきましたように、ではほかはどうなのだということになりますと、今堀部さんが言っていたように、それぞれの動物種を入れたほうが恐らく読み手にはわかりやすいというふうに思いますので、そういった追加を行うということについては全く反対いたしません。

○ 納屋座長

赤池先生、ありがとうございます。

これは第一部会ですので、林先生にもぜひ御意見を賜りたいと思います。

○ 林専門参考人

今の赤池先生の御説明で十分だと思います。とにかく我々イヌのほうに非常に目が行っていたというか、やはりイヌだけで出たというのを皆さん強調されたかったのではないかというふうに思います。先ほどの事務局案のように修正していただけるのであれば、それは全く問題ないものというふうに考えます。

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局案に同意いただいて、一つだけ御相談です。肝臓はラットであるということは間違いないと思いますが、実は腎臓関係としてクレアチニンとか BUN がイヌでもラットでも変化しています。腎臓の病変なり明確な変化が出ているのはマウスなので

すけれども、マウスと書ききっていいか、それとももうここはクレアチニンとか BUN の変化を拡大的に解釈して動物種を絞らないというのも選択肢だと今になって迷ってしまったので、毒性の先生方の御意見いただいて、事務局はよいようにまとめたいと思います。すみません、今ごろ。

○ 納屋座長

なかなか一つ一つを丁寧に動物種を書いていくとそのようなことになるという御説明をいただきましたので、私の個人的な見解では、神経系に対する影響はイヌにあったよということがよくわかるようになっていきますので、ほかは中を読んでよねでもいいのかとも思うのですが、それでお許しいただけませんか。三枝先生もそれでよろしゅうございますか。

ということであれば部会で上げてくださった文章どおりでいくということにさせていただきます。部会の結論としては暴露評価対象物質は親化合物のみということで ADI も決めていただいておりますが、この結論をお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ADI の確認をさせていただきます。ADI の根拠となりましたのはマウスの 18 か月間発がん性試験で得られました無毒性量の 17.6 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日を ADI とするというのを我々幹事会でも確認をさせていただきました、ということでこの幹事会の結論にさせていただきます。

この剤につきましてはこれで審議を終了したいと思います。御異存なければそうさせていただきます。

大変恐縮ですが、小澤先生お着きになりましたので、議事 1 のところの、一応結論が出ているのですが、あとは御確認だけをいただくということがちょっとありましたので、そこに戻りたいと思います。

資料 1 の 9 ページを開けていただければと思います。ここは永田先生と小澤先生のコメントがあって、後でこれは、本来今回追加された資料ではございませんので変更する必要はないのですが、一応小澤先生のコメントを伺って対応を決めるということにさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 小澤専門参考人

どうもいろいろなところで御面倒をおかけしましてすみません。

このエトキシキン、永田先生のいただいたコメント、なぜ高用量のほうが糞便中への排泄量が少ないのかと。一般的には高用量になれば吸収されにくくなりというか未吸収のまま排泄されるという分が多くなって糞中への排泄が増加しているというふうに見える、これが一般的なのですけれどもねということとして。私この永田先生の意見に賛同しますと一たんは書いたのですけれども、よくよくこの本剤の物性などを見て考え直しました。そうしましたら、この物質は脂溶性が高いということ、それから代謝は非常に広範に受ける。シトクロム P450 などによる代謝というのはある程度脂溶性を持った化合物のほうがされ

やすいということもあって、話としては合ってるなと思ったわけです。

それから、腸肝循環ということも、もちろん胆汁中への排泄の試験、完璧にやられているとはちょっと言い難いところはありますけれども、この 9 ページの 6 行目ですか、投与量の 40%が胆管カニューレ装着ラットの胆汁中に認められたということもありますので、これは腸肝循環を受けるだろうということも押さえました。

さらに決め手になったのは、表 1 の脂肪組織のところをちょっと御覧いただきたいのですが、高用量、ラットの 250 mg/kg 体重/日の用量で 250 というところですが、これは脂肪組織への分布がぐんと上がっているように見えます。12%分布している、ということは、ほかの剤のことを持ち出すのはちょっとあれかと思えますけれども、一般的に脂溶性が高く脂肪組織に分布する、そういったものは分布した後非常にゆっくりとまた血中に戻ってくると、こういうこともあるので、私が書きましたように見かけ上糞中への排泄が非常に緩徐になっているのではないかと、24 時間ぐらいで見るときに、糞便中の排泄、これは割合、率で言っていますから、見かけ上低くなっている。2.5 mg のときには 31 に対して投与量を上げるに従って率は低くなっているというのはずなところだなと思いましたので、特段蒸し返す必要はないと、このように判断いたしました。

以上です。

○ 納屋座長

小澤先生、どうもありがとうございます。

それでは、小澤先生の御同意も得られましたので、前の肥料・飼料等専門調査会で決定していただいた評価はそのままということにさせていただくということで、この剤については最終的な確認を終えました。

どうもありがとうございます。

それでは、また議事 2 に戻りまして、フルオリミドでよろしいですね。この説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 4 をお願いいたします。フルオリミドでございます。

3 ページをお願いします。こちらの剤につきましては昨年 1 月に要請事項説明が行われまして、昨年 8 月に評価第二部会で ADI をお決めいただきました。ただ、内容の確認等ございますのでその後申請者とやりとりをしておりまして、本日幹事会に御報告差し上げる剤でございます。

5 ページ、要約でございますけれども、一部評価書内の記載で抜けているところと、それから暴露評価対象物質の追記をさせていただいております。

6 ページをお願いします。構造式は 25 行目 6. に記載されているようなものでございます。マレイミド骨格を有する殺菌剤でございます。孢子発芽時に働く酵素などの SH 基と反応し、孢子発芽を阻害することによって殺菌効果を示すと考えられております。暫定

基準が設定されておりまして、また今回りんごへの適用拡大申請がなされたものでございます。

7 ページから安全性に係る試験の概要でございます。15 行目から動物体内運命試験の結果をまとめられております。血中動態パラメータでございますが、 $T_{max}$ は低用量で1～4時間、高用量では48時間、 $T_{1/2}$ は19.1～28.6時間という結果でございました。

25 行目以降、永田先生から修文をいただいております。特に27 行目に関してなのですが、28 行目ボックスにありますように、当初の案は高用量投与群での「フルオリミドの吸収率の低下が推定されなかった。」と書いていたのですが、ちょっと先にいきますが、8 ページの4 行目から吸収率を見ていただきますと、投与後48 時間での体内吸収率は低用量群で34.6%に対して高用量群で少なくとも16.3%と。先ほど小澤先生の話からもございましたように、高用量投与群のほうが吸収率が上がってくるのではないということとも対応してございまして、「吸収率の低下が推定されなかった」の「なかった」はちょっと事務局の勢いが余ってしまったということでございます。再度確認をしまして、事務局案としては「なかった」というところを消させていただければと思いますが、部会の先生方の御確認をお願いできればと思っております。

吸収率は今御紹介しましたように、低用量群では34.6%、高用量群では16.3%でございます。

8 ページ9 行目から分布でございます。表2 の120 時間後を御覧いただければと思いますけれども、非常に僅かでございますが蓄積性を示すようなものではございません。分布といたしましては消化管と肝臓、腎臓、膀胱で多く認められたという結果でございました。

9 ページ2 行目から代謝物同定・定量試験結果でございます。こちら永田先生からエディトリアルな修正をいただいているところでございます。

主要代謝物の記載につきましては9 ページ25 行目からになります。糞中の主要代謝物はR、T、W、尿中ではS-2、W、Xが認められております。

10 ページ、排泄試験結果でございます。尿糞中排泄の結果でございますが、10 行目から記載でございますように、2 日以内に90%TAR 以上が排泄されてございまして、主要排泄経路は糞中でございました。

胆汁中排泄試験も行われておりますが、この試験におきましては胆汁中への排泄率は僅かという結果でございます。

11 ページにまいりまして、植物体内運命試験の結果でございます。ひめりんごでの試験が行われております。主要代謝物としましてはEが果実で2.8～14.2%TAR 認められています。それ以外には10%TAR を超えるようなものは認められておりません。

もう1 本、りんごの葉の培養細胞での代謝試験も行われてございまして、12 ページに記載でございますけれども、こちらでも主要代謝物としてはEが認められているほか、Gが認められたという結果がございました。

環境中試験につきましても上路先生から一部エディトリアルな修正をいただいたところ  
でございます。

作残試験結果、15 ページでございます。結果は 16 ページに記載ございますけれども、  
フルオリミドの最大残留値は荒茶の 24.7 mg/kg、これは全、*p*-フルオロアニリン値の  
フルオリミド換算値ということでございます。それから、代謝物も幾つか測られており  
ますが、F、G、I は定量限界未満でございます、先ほど出てきました E でございま  
すけれども、りんごで 0.09 mg/kg、N が 0.03 mg/kg 認められたという結果が得られて  
おります。

毒性試験結果は 17 ページからになります。急性毒性試験の結果まとめられて  
おります。経口の結果でございますが、先ほどもちょっと座長とも話をしていたので  
すけれども、今だったら見ないような高い LD<sub>50</sub> の値が示されているところでござ  
います。

最初に毒性試験関係は、非常に古い試験でございます、部会の先生方もこのデー  
タをどう読むのかということで非常に苦慮されたということをまず申し上げてお  
きたいと思っております。

また、代謝物につきましても急性毒性試験がやられておりますが、幾つかの代謝物  
につきましても親化合物よりも強いようなものがございます。

19 ページにいきまして亜急性毒性試験でございます。また、長期は 23 ページ  
からになります。本剤の主なターゲットは体重増加抑制と貧血、それから前胃の粘  
膜浮腫等が認められたという結果でございました。

19 ページ 25 行目に三枝先生からのコメントがございます。22 行目に、「胃上部  
上皮細胞剥離等」という言葉がありますが、この胃の上部の上皮細胞というその  
ところは前胃部ですかという御質問をいただきましたが、抄録上、胃の上部と書  
いてありましたのでそのとおり記載をさせていただいたところでございます。

それから、ラットの 90 日の 1 本目と 2 本目の試験の具体的には表 14 と表 16  
をお比べいただければと思いますが、三枝先生のコメント二つ目なのですけれど  
も、出ている毒性の所見が余りにも違いすぎると。1 本目の試験ではリーベル  
キューン腺の委縮というのがメインなのですけれども、2 本目の試験では腎の尿  
細管表皮結晶体沈着が認められていまして、2 本の試験 Wistar、90 日の試  
験での毒性表現の違いについて教えてくださいという御質問をいただいております。  
ここにつきましては部会でも御議論いただきました。2 本の試験ともに非常に古  
い試験でございます、これらが本当に評価に使えるのか、評価に使うとしてど  
ういうふうに信頼性を確保するのかというようなことをかなり時間かけて丁寧  
に御議論いただきましたが、結局のところ、どの所見が正しい所見なのかは試  
験成績だけを見てもわからない、当然のことながらどれが正しい所見なのかと  
そんなことは判断できるものでもない、もうここは出された試験成績に沿って  
とにかく所見なりをまとめて評価書としてつくり上げましょうということで、  
先生方も所見の出方が違うのは認識していただきながらも、あえてこのよう  
な形におまとめいただいたというのが部会での作

業でございました。

神経毒性の関係ですけれども、22 ページ 29 行目からになります。記載は 23 ページになりますけれども、亜急性神経毒性は認められておりません。

また、長期毒性の関係で 23 ページ 26 行目から併合試験の結果ございまして、こちらが ADI の設定根拠になったものでございます。雄の 9.28 mg/kg 体重/日が Lowest NOAEL になっているものでございます。ラット、マウスともに発がん性は認められておりません。

25 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。まず、6 行目からのラットの 3 世代繁殖試験でございますが、こちらでは一般毒性が出る用量ではございませんけれども、交尾率や妊娠率の低下が認められておりまして、繁殖能に対する無毒性量が設定されております。

また、本試験におきましては最低用量でも食道や胃の角質化等の所見が出ておりまして、一般毒性に対する無毒性量が得られておりません。

27 ページの 4 行目からは繁殖試験の追加試験として、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>の親動物と児動物世代について骨格検査が実施されております。こちらでは骨格の変化が認められたということでございます。

16 行目から記載でございますが、異常を示した動物の数等詳細は不明でございましたけれども、児動物の成長過程で骨格形態に異常が生じることを示唆しているということで、無毒性量を得ることは不適切であるものの、児動物への影響を示す試験成績として評価書に掲載していただいたものでございます。

21 行目からラットの 2 世代の繁殖試験の結果がでございます。こちらでは繁殖能に対する影響は認められなかったとされております。

28 ページ 7 行目から、ラットとウサギの発生毒性試験の結果でございますが、ラット、ウサギとも催奇形性はなかったという結果でございます。

29 ページの 2 行目、納屋先生からのコメントで、ウサギの発生毒性試験については、最高用量の 50 mg/kg 体重/日で母動物、胎児いずれにも毒性が発現していないので、予備試験の成績を紹介してくださいという御質問をいただきました。事務局で一生懸命探し、申請者の方にも探していただいたのですけれども、予備試験の結果がどうもわからないという状況でございます。あとは私が何か申し上げられることではないので納屋先生からコメントをいただければと思っております。

29 ページ 4 行目から遺伝毒性試験でございます。Ames の試験 1 本で弱陽性の結果が得られておりますけれども、小核試験陰性ということで、フルオリミドには生体において問題となる遺伝毒性はないとされております。

また、代謝物についての遺伝毒性試験が行われておりまして、代謝物 F に関して Ames 試験で陽性の結果が得られておりますが、動物体内運命試験において代謝物として出てこない、また作残でも定量限界未満ということでございまして、原体の生体における遺伝毒

性に影響を与えるものではないとされております。

その他の代謝物の Ames の結果は全部陰性という結果でございました。

31 ページ、その他試験でございます。1 番は、*in vivo* でのラット LDH アイソザイムへの影響でございます。LDH5 の減少、LDH4 の増加傾向が認められておりますが、いずれの投与群においても正常値の範囲内とされております。

また、31 ページ 12 行目から 28 日間の亜急性毒性試験が行われておりますが、こちらはメカニズム解明のために 1 用量でやられた試験ということでここにまとめさせていただきました。血液学的な検査では、検体投与群の雄では MCV の増加、MCHC の減少、雌では貧血の傾向が見られております。血液生化学ではコレステロールと ALT の増加、ALP の減少が認められました。また、腎臓と脾臓の臓器重量の変化が認められました。病理では雄の 1 例で肺胞壁肥厚が認められたということでございます。

32 ページから食品健康影響評価でございます。まず 10 行目に上路先生がひめりんごにおける植物体内運命試験の結果というふうに追記をいただいているのですが、最近実は食品健康影響評価に植物体内運命試験に使った植物名を書いておりません。すみません、現段階では上路先生に御確認がとれておりませんので、上路先生の御了承を得られるようであれば原文のままにさせていただければと思っております。

暴露評価対象物質でございますが、代謝物 E というのが 10%TAR を超えておりましたけれども、動物との共通代謝物でございますので、農産物中の暴露評価対象物質はフルオリミド（親化合物のみ）と設定するという事でまとめていただいております。

29 行目からですけれども、先ほど御説明いたしましたように、3 世代の繁殖試験では一般毒性に対する NOAEL がとれておりません。また、この試験におきましては繁殖能に対する影響が認められており、別の試験においてですけれども、骨格への異常が認められておきまして、生後の骨格の発達に影響があると考えられております。

一方で、より低用量まで実施した 2 世代繁殖試験においては繁殖能に影響が認められておらず、また肉眼的な観察ではございますけれども、骨格等への変化は認められておりません。

さらに、繁殖試験ではございませんけれども、併合試験、長期の試験におきまして無毒性量が得られているということをお知らせして、3 世代繁殖試験における一般毒性、繁殖能及び次世代影響に対する無毒性量は担保されているとまとめていただいております。

ADIでございますが、ラットの併合試験における無毒性量 9.28 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.092 mg/kg 体重/日と設定していただいております。

34 ページ、表中で本文とこの表の中の記載が合っていない点について長野先生から御指摘をいただきました。内容確認の上、事務局で修正をかけさせていただいております。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

コメントをいただいているところを中心に確認を進めます。7 ページの血中濃度のところからでよろしいかと思えます。永田先生からコメントがあり、事務局が修正をしたいということでございました。

小澤先生、お認めいただけますでしょうか。

○ 小澤専門参考人

はい、結構です。

○ 納屋座長

それでは、ここは事務局の修正案どおりということにさせていただきます。

それから、9 ページ、永田先生から修文が出ておりますが、小澤先生、ここはいかがでしょう。

○ 小澤専門参考人

これもこのままでよろしくをお願いします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

11 ページは上路先生からの修文がありますが、これはもう確認する必要もなくこのとおりでよろしいかと思えます。御異存ございませんか。よろしいですか。

12 ページに関しましてもお認めいただけますでしょうか。

はい、ありがとうございます。

それでは、毒性のところの確認をいたします。事務局からは試験のデータは古いものだという御説明がありました。そして、19 ページの三枝先生のコメント。まず、胃の前胃部に直したほうがいいようには思いますが、申請資料そのものにそれに相当する記載がないのですが、ここはいかがいたしましょうか。

○ 三枝専門委員

これはいたし方ないので原文のままで結構かと思えます。

それで、ついでなのですけれども、2 についても事務局からの御説明で部会の先生方の苦労の様子がよくわかりましたので、このままで結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

慢性毒性試験、発がん性までのところを含めまして、先生方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。

ありがとうございます。

それでは、生殖試験に関しまして、私がウサギの試験で予備試験の成績を紹介してくださいとお願いしておりましたが、事務局からの御説明どおり、予備試験に関する情報が得られないということでございました。あるといいかなとは思っているのですが、なければいよ

うに、三枝先生今おっしゃったように仕方がないかなというところでもございますので、ラット、ウサギともに催奇性なしという結論には変わりはありませんし、ADI のことにもかかわるものではありませんので、私のひとり言はそのまま無視していただいて結構です。

遺伝毒性に関しまして、林先生、本間先生、コメントをよろしく願いたします。

○ 林専門参考人

内容的にはもうこれで問題ないと思うのですけれども、29 ページの 9 行目のところからなのですけれども、復帰突然変異試験で弱陽性であったが、*in vivo* で陰性であったので大丈夫だろうというような書き方になっていきますけれども、エンドポイントが違うので少し違和感を感じています。今もう一度データを本間委員と一緒に見直したのですけれども、この弱陽性となっている下のところにさらに高用量で試験して陰性という結果になっています。したがって、これは再現性もとれていないというようなこともあるので、もう全体として陰性と考えていいのではないかなというふうに思います。

したがって、書き方としては、一部で弱陽性の結果が認められたが、総合的に評価して陰性と考えられたでいいのではないかなというふうに思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

本間先生もそれでよろしゅうございますか。

○ 本間専門委員

はい、それで結構です。

あと追加ですけれども、代謝物のほうで陽性の結果が出ていますけれども、脚注のほうには「弱陽性」という形で 31 ページに書いてあります。これは決して弱陽性ではありませんので、ここの「弱」は外してください。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

事務局、ちゃんと追えてますよね。

○ 堀部課長補佐

はい。1 点だけ。そうすると、29 ページの 10 行目ですけれども、「生体において問題となる」という記載は削除してしまってよろしいですか。

○ 林専門参考人

それで結構です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

31 ページまでのところに関しまして追加等ございましたら。

○ 西川副座長

今の点ですが、部会の判断と少し違うようですけれども、部会の方に確認しなくてよろ

しいですか。

○ 納屋座長

すみません、部会に本間先生がいらっしゃっていて、本間先生と林先生が協議の上決められたので、部会の御判断をいただいたのだと勝手に思っておりましたが、座長の吉田先生の御見解を全然伺っておりませんので、ここはまずは吉田先生にも御意見を伺って、その後松本先生にも御意見を伺わなければいけないところでした。お許しください。よろしくお願いたします。

○ 吉田専門委員

私としてはそんな問題ないと思いますが、部会の遺伝毒性の先生にも変更点については後ほどお知らせいただければと思います。

○ 納屋座長

松本先生は。

○ 松本専門委員

はい、結構です。

○ 納屋座長

それでは、今のとおりに修正をするのか、部会のもう一人の遺伝の先生の御了承を得てから先に進めるのか、それはどういうふうにお考えでいらっしゃいますか。

○ 吉田専門委員

部会の遺伝毒性の委員のお一人でいらっしゃる本間先生がここにいらっしゃるので、本間先生の決定を私は部会の決定としたいと思います。

○ 納屋座長

西川先生、今のでよろしゅうございますでしょうか。

○ 西川副座長

はい、結構です。

○ 納屋座長

それでは、食品健康影響評価の確認をさせていただきます。32 ページの 10 行のひめりんごにおけるという追加に関しましては、事務局と上路先生の間で相談をしていただいて、上路先生が御納得いただければ事務局案どおりでいきたいと考えておりますが、それではよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そのほかで何かここで確認するところがありましたらお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今の遺伝毒性の判断で、遺伝毒性そのものが認められなかっただったので、この 32 ページ 21 行目の「生体において問題となる」という掛かり言葉を削除したいのですけれども、よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

林先生と本間先生は多分お認めいただけるのではなからうかと思いますが。

吉田先生もよろしゅうございますか。

松本先生もよろしゅうございますか。

部会の先生方もお認めいただいたようですが。

○ 堀部課長補佐

部会の先生もう一人いらっしゃいます。

○ 納屋座長

失礼いたしました。小澤先生もこの部会です。大変失礼いたしました。小澤先生、お許してください。

○ 小澤専門参考人

とんでもない。結構でございます。

○ 林専門参考人

では、今と同様にこの 5 ページの要約のところも統一ということですね。はい。

○ 納屋座長

今、林先生に御指摘いただいたのは、5 ページの要約の 11 行の記載も食品健康影響評価と一致させるということでございます。

ADI に関しましても部会の決定どおりお認めいただけますか。

ありがとうございます。

暴露評価対象物質は親化合物のみということで、部会の決定を我々も確認をいたしました。

ADI を読み上げます。ADI の根拠となりましたのはラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 9.28 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.092 mg/kg 体重/日を我々も部会と同様に ADI として確認をいたしましたということで幹事会の結論にさせていただきます。

この剤につきましては以上で審議を終わりたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。34 ページ表 31 の長野先生のコメントの部分だけ確認をお願いします。

○ 納屋座長

長野先生、お許してください。事務局は御指摘に従って修正をするということでございます。お認めいただけますでしょうか。

○ 長野専門委員

はい、オーケーです。

○ 納屋座長

以上でこの剤の審議を終わります。

大変順調に進んでおりますので、少しだけ休憩時間を取りたいと思います。あの時計で

30分まで休憩をさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、時間になりましたので、再開いたします。よろしいでしょうか。はい。

議事 2 のうちの最後の剤ですね、プロシミドンの審議を行います。事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

プロシミドンの議事に入ります前に、傍聴の皆様方におわび申し上げます。今さっき私戻ってきましたら後ろの電気が消えておりました。暗い中で 1 時間半評価書を見ていただきまして、大変申しわけございませんでした。外が暗くなったので気が付いたというのが正直なところなのですが、本当にすみませんでした。

それでは、資料 5 にいかせていただきます。プロシミドンでございます。

4 ページをお願いします。審議の経緯が記載されておりますが、本剤は 2011 年 1 月に要請事項説明が行われまして、2011 年 10 月と本年 6 月に評価第三部会にて御審議をいただいたものでございます。

9 ページ、要約にも御意見をいただいておりますが、全体として食品健康影響評価の中で御確認をいただければと思っております。

10 ページ、評価対象農薬の概要でございます。構造式は 26 行目に記載させていただいたとおりでございます。

本剤は、ジカルボキシイミド系の殺菌剤で、植物の病原菌に対しまして菌糸の伸張生育を阻害すると考えられております。今回適用拡大申請がなされております。

11 ページに御説明移っております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準、すみません、2 行目の「値」という字は最近書いていないので消させていただきます。暫定基準が設定されております。

12 ページから安全性に係る試験の概要でございます。全体として先生方評価書を御覧いただいておりますが、特に動物体内運命試験と毒性試験の関係が前と 14 のところと両方に点在をしておりますけれども、あっちいたりこっちいたりすると、説明者がわけがわからなくなるので、評価書の順番に御説明させていただくわがままをお許しいただければと思います。

まず、12 ページから動物体内運命試験でございます。25 行目から吸収率でございますけれども、13 ページの 1 行目にありますように、経口投与による体内吸収率は少なくとも 79.6%と考えられております。

4 行目から分布の試験でございますが、投与 168 時間後を御覧いただければと思いますけれども、特定の組織に蓄積する傾向は認められておりません。

14 ページ 1 行目から代謝のデータですけれども、代謝物としまして J と D と K というものが主に認められたという結果でございました。

15 ページにいきまして排泄試験の結果でございます。表 5 にございますように、投与後 24 時間での排泄率は約 80%、投与 168 時間では 95%以上が排泄されております。主要排泄経路は尿中でございます。

16 ページ 4 行目からラットの 2 本目の試験がございます。こちらでも体内吸収率は低用量で少なくとも 80.9%、高用量で少なくとも 62.9%と考えられております。

分布でございますが、先ほどと同じように最終投与 168 時間後の臓器、組織中の残留放射エネルギーは僅かでございます。

代謝物に関しましても先ほど御説明したのと同じような結果が出ております。

排泄につきまして 17 ページ 12 行目から記載されておりますが、こちらでも投与後 24 時間で 90%TAR 以上が排泄されたということでございます。

18 ページ 5 行目から、ラット③という試験がございます。こちらは代謝物 L に関しての検討がなされたものでございます。

15 行目からはラット及びマウスにおける代謝の比較試験も行われております。

20 ページにまいりまして、植物体内運命試験でございます。きゅうり、いんげんまめ、レタス、ふどうで試験が行われておりまして、10%TRR を超える代謝物はなかったということでございます。

環境まで含めまして、ここまで修正等の御指示はいただいておりません。

作残試験、28 ページでございます。プロシミドンの最大残留値は可食部ではみかん（果皮）の 17.6 mg/kg という結果でございます。

毒性試験の結果は 30 ページ 4 行目からになります。経口毒性の結果を見ていただきますと、こちらでも LD<sub>50</sub> すごく高い値が列記されているというのが御覧いただけるかと思っております。

また、32 ページ表 24 には代謝物、原体混在物についての急毒の結果が記載されております。

亜急性毒性試験の結果は 32 ページ 10 行目からでございます。また、慢性毒性試験の結果は 35 ページからまとめていただいております。本剤のターゲットでございますけれども、肝臓、所見としましては、小葉中心性肝細胞肥大等、それから精巣に毒性が出てまいります。食品健康影響評価の中で非腫瘍性病変の主なものとしては精巣間細胞過形成等というふうにまとめていただいたところでございます。

36 ページまで飛びまして、ラットの併合試験の結果でございます。データとしましては 37 ページ表 34 にございますけれども、この試験におきましては精巣間細胞腫の有意な増加が認められたということでございます。

また、非腫瘍性病変につきましても表 33 にありますけれども、精巣等に所見が見られているという結果でございます。

37 ページ 4 行目のラットの発がん性試験でございますが、こちらでも 38 ページ表 37 にございますように、精巣間細胞腫の増加が認められております。

38 ページ 7 行目からはマウスの併合試験でございますが、この試験におきましてはこちらも結果は 39 ページ表 40 にございますけれども、当初案では雄で「肝芽細胞腫」と書いておりましたが、長野先生から要約のところでコメントをいただいておりますが、肝芽細胞腫は肝芽腫が一般的な用語だと思いますということで、長野先生の御指摘を受けて事務局で修正案を作らせていただいております。御確認いただければと思います。

また、表 40 を御覧いただきますと、雌でも肝細胞腺腫の増加が認められているのですが、評価書の 38 ページ 17 行目以降に戻っていただきまして、こちらは同系統のマウスの背景値の上限を大きく下回るもので、投与とは関連し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 11 行目からもう 1 本発がん性試験マウスで行われております。この試験におきましては発がん性は認められなかったということでございます。

40 ページから生殖発生毒性試験の結果でございます。まず、11 行目からの 2 世代繁殖試験の結果でございます。表 44、41 ページをご覧いただければと思いますけれども、特に雄の生殖器系への影響がかなり見られております。繁殖率の低下も認められておりまして、繁殖能に対する無毒性量が設定されているということでございます。

42 ページの 4 行目から、1 世代繁殖試験結果でございますけれども、こちらでも雄の生殖器への影響がありまして、尿道下裂の発現も認められたということでございました。

43 ページからラットの発生毒性試験でございます。特に御覧いただきたいのは 43 ページ 18 行目からのラットの②の試験でございます。44 ページ 15 行目からの表 47 にございますけれども、胎児の欄の 12.5 mg/kg 体重/日以上で、肛門外尿道口間の距離の短縮というのが認められております。これに関連して、45 ページの 3 行目、ボックス、吉田先生からのコメントですけれども、JMPR の monograph では有意差はないのですが、部会判断だったのでしょうかということでございます。こちらにつきましては部会で御審議をいただきまして、この変化は毒性、影響ととるべきということでエキスパートジャッジをいただいたものでございます。

ちなみに、議論の中で見解としてこの距離短縮は成長に伴って回復していくので申請者は毒性ではないというふうな見解があったのですが、そんな話ではないので、ここは所見ととるべきでしょうという議論をいただいたところでございます。詳しくはきっと納屋先生からフォローいただけるものと信じております。

そのほか、尿道下裂についても高用量の群では認められたという結果が得られております。

45 ページはウサギの発生毒性試験結果でございますが、ウサギの②で催奇形性は認められなかったとされておりますが、22 行目から胎児の外生殖器に対する影響を観察するための投与期間としては不十分であるとして別途検討試験が行われました。その結果、

NZW ウサギの妊娠 28 日まで投与した場合には胎児の外生殖器には影響は見られなかったということで確認がなされたものでございます。

45 ページ 27 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。プロシミドンに遺伝毒性はないものと考えられております。

また、代謝物 N につきましても Ames 試験と小核試験が行われましていずれも陰性という結果でございました。

標準のバッテリーはここまでなのですけれども、この剤につきましてもこの先その他試験がものすごくたくさんやられております。今日は時間もあるようですので少し説明させていただきます。

その他試験、47 ページ 5 行目以降でございます。6 行目 (1) として、精巣間細胞腫発生機序検討試験が行われております。まず 11 行目からは、ラットの血清中ホルモンの変動が測られました。22 行目に記載ございますが、プロシミドンの投与によりまして雄ラットの血清中テストステロン及び黄体形成ホルモンの濃度が上昇しまして、生殖器重量に軽微な増加が認められておりますが、病理組織学的な変化は認められなかったとされております。

48 ページ 6 行目からは、ラットとマウスの精巣機能に及ぼす影響についての検討がなされました。ラットでは 700 ppm 以上投与群では精巣の比重量が増加し、6,000 ppm 投与群では精巣の比重量の減少が認められております。マウスでは臓器重量に変化はございません。血清組織中のホルモン濃度でございますが、ラットでは最高用量群で血清と精巣中のテストステロン濃度と下垂体 LH 濃度の上昇が持続的に見られております。血清中の LH の変化はラットとマウスの間で類似していたというデータでございます。

それから、HCG 刺激による精巣テストステロンの産生能でございますけれども、まずラットでは最高用量投与群で基礎産生の上昇が認められており、HCG 刺激をしますとその下の用量から精巣のテストステロンの上昇が認められたということでございます。

プロシミドンに長期暴露されたラットでは HCG 刺激に対する精巣の反応性の上昇が認められております。

また、受容体に対する HCG の結合試験も行われておりまして、ラットでは HCG の総結合能と結合親和性と投与に関連した変化はございませんでしたが、マウスでは精巣における HCG 結合親和性の低下が示されたという結果でございました。

50 ページにいきまして 6 行目からアンドロゲンレセプターに対する親和性でございます。去勢したラット及びマウスの腹側の前立腺から得たサイトゾール中の AR は、ジヒドロテストステロンに対して高い特異性と強い親和性を有することが示されたとされております。プロシミドン及び代謝物 B はラット及びマウスで、マウスでは代謝物 B は検査せずということで、ここは吉田先生から加筆をいただいておりますが、こちらの前立腺サイトゾール中の AR に対して弱いながらもフルタミドと同様の親和性を示したとされております。

51 ページはサルを用いた 13 週間の反復経口投与試験でございます。サルにおきましては射出精液量、精子数に投与に関連した変化は認められておりません。また、血清中テストステロン、LH 濃度にも検体投与の影響は認められず、また重量変化や病理学的な悪影響等も認められなかったとされております。

51 ページの 15 行目から、種差の検討が行われました。まず、催奇形性の詳細な検討が行われております。21 行目からラットの雄外生殖器に対する最小毒性量の検討が行われました。この試験においては 37.5 が下の用量として投与されておきまして、こちらでも尿道下裂が認められたということでございます。先に御説明しました繁殖試験、発生毒性の両試験においては 12.5 という用量では尿道下裂は認められず、ここ網がけになっておりますが、当初案としましては雄の児動物の外生殖器に対する影響の最小毒性量は 37.5 と考えられたとしておりますが、吉田先生から、尿道下裂は確かに 12.5 では認められていないけれども、先ほど御紹介したように AGD の短縮は 12.5 で認められているということで、32 行目に「外生殖器に対する影響の最小毒性量」と書いたもので、その AGD の短縮というのは外生殖器のエンドポイントではないということなのではないかという御質問をいただきました。

先ほど座長レクの際納屋先生ともお話ししていたのですけれども、確かに「外生殖器に対する影響の」と書いてしまうと AGD を考慮に入れないのは変だよねということもありますので、ここはどのようにしたらいいかという話をしてございました。一つの御提案でございますけれども、この試験のタイトル自体が雄の外生殖器に対する最小毒性量の検討ということで、先ほど納屋先生とお話しした限りにおいては AGD の短縮は当然外生殖器への影響だろうということでしたので、32 行目からですが、「12.5 mg/kg 体重/日投与群の児動物には尿道下裂は認められなかったが、肛門生殖器間距離の短縮が認められたことから、雄児動物の外生殖器に対する影響の最小毒性量は 12.5 mg/kg 体重/日」とすると本来の文意は通るのかなと思っておりますが、ここは納屋先生に最終的に御判断いただければと思っております。

52 ページにいきまして、6 行目からウサギにおける雌性化検討試験でございます。こちらでは対象群と検体投与群の間には差は認められないという結果でございます。

また、16 行目からサルの雄の胎児の外生殖器発生に及ぼす影響に関しての検討がされておりますが、21 行目以降に記載ございますように、母動物及び胎児に検体投与に関連した異常は認められておらず、胎児の AGD 距離にも対照群と投与群の間で統計学的な有意差は認められなかったとされております。

また、用量設定試験の結果でも悪影響は認められなかったという結果でございます。

詳細検討のまとめ、53 ページ 4 行目からにございます。ラットに尿道下裂が発現する用量である 125 mg/kg 体重/日、すみません、5 行目の「kg」と「体重」の間に「/」が入っているのは削除させてください。125 mg/kg 体重/日をウサギとサルの器官形成期に投与したところ、ウサギとサルの胎児には外生殖器に対する影響は見られなかったという

ことで、ラットとウサギ、サルの間は何らかの差があるという結果になっております。

53 ページ 8 行目から抗アンドロゲン受容体作用でございます。まず、ラットとヒトの AR を用いた *in vitro* でのアッセイでございますが。ラットとヒト AR を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいてプロシミドンは明らかな抗アンドロゲン活性を示しております。ラット AR を用いた競合的リガンド結合アッセイにおいては、プロシミドンは用量依存的な AR 結合活性を示したという結果がございました。

この結果から、54 ページ 6 行目以降になります。プロシミドンの AR に対する作用に顕著な種差はないと推察されております。

9 行目から、薬物動態における種差の検討がなされております。16 行目からですけれども、プロシミドンとその代謝物、ここではイミド環の開環体と開環体が相互変換するかどうかについて代謝の面から検討がなされております。

まず、17 行目からは代謝物 C、これはイミド環の開環体である代謝物でございますが、こちらを投与した場合の開環体への変換の可能性について検討されております。結果 23 行目以降に記載されておりますが、未変化の開環体である代謝物 C は僅か、開環体である H/I と D というものが主要成分として検出されておりますが、組織中では未変化の C が検出されたということでございます。

55 ページにいきまして 5 行目から、今度は代謝物 H/I、こちらは開環体でございますが、これを投与した場合に閉環体に変換する可能性があるかについて検討されております。11 行目にありますように、血漿中では主として開環体である H/I が検出されておりますが、組織中では閉環体である C が検出されたというデータでございます。

19 行目からは、今度はプロシミドンと代謝物 C の pH 条件下における変換について検討がされております。結果は 56 ページ 10 行目からの表 62 に記載されておまして、具体的な文中では 5 行目にありますように、プロシミドンから代謝物 G 及び代謝物 C から H/I への変換は pH に依存していて、酸性条件下では閉環体が安定であったが、アルカリ条件下では開環体に変換されたという結果が得られております。

このことから、12 行目以降でございますけれども、プロシミドン及びイミド環を有する代謝物とそれらに関連する環状イミドが開環した代謝物は、ラット体内で非酵素的に相互変換することが明らかになったとされております。

すみません、先ほど代謝物 D が開環体であるような説明をいたしました。D は閉環体でございます。申しわけございません。

56 ページ 17 行目から、単回投与時の薬物動態と排泄の検討が行われております。こちらではラットとウサギとサルを用いた試験が行われました。

全体のまとめにつきましては、少し飛んでいただきますが、60 ページ 8 行目以降に記載がございます。プロシミドンと代謝物 G の合計の血漿中放射能濃度はラットで最も高く、ラットではカルボン酸体である J/K が尿中主要代謝物であるのに対しまして、ウサギとサルでは水酸化体 (C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体が尿中の主要代謝物であった

ということでございます。

また、60 ページ 13 行目から反復投与時の動態と排泄の試験がラットとサルを用いて行われております。こちらも結果のまとめは 63 ページの 8 行目以降に記載されております。プロシミドン+G の  $C_{max}$  は、投与 1 回ではラットで高かったのですが、反復投与によって差は減少していきまして、投与 3 回以降ではラットとサルで  $C_{max}$  は同程度でございました。

水酸化体の生成につきましては種差が認められておりまして、水酸化体の投与による動態は種差が認められて、ラットにおける水酸化体の  $C_{max}$  はサルより高い値を示したとされております。

63 ページ 14 行目からは、胎盤透過性に関する検討がラットとウサギとサルで行われております。こちらも結果 68 ページまで飛んでいただきまして、まとめだけ御説明できればと思います。18 行目以降になりますが。いずれの動物種においても胎児中放射能濃度は母体血漿中濃度より低く、胎児への放射能移行率は 0~0.6 であり、胎児における主要代謝物は「プロシミドン+G」「C+H/I」でございました。

これらの濃度はともに母体の血漿中濃度を反映しておりますが、概ね母動物よりも低値で推移したということでございます。また、ラットにおいては反復投与で水酸化体の胎児中濃度が経時的に増加したとされております。

69 ページの 4 行目から、水酸化体である代謝物 C の催奇形性について検討がなされております。

10 行目からはラットにおける催奇形性の試験でございます。尿道下裂を一つのパラメータとして発現頻度をプロシミドン投与の場合と代謝物 C 投与の場合で比較されたものが 24 行目、表 86 にございます。同容量で概ね同程度という結果が得られております。

また、27 行目からは代謝物 C の薬物動態と排泄の試験が行われております。代謝物 C 投与群における水酸化体の  $C_{max}$  はプロシミドン投与群と同程度であったが、AUC は低かったという結果になっております。

71 ページから胆汁排泄における種差の検討がなされております。こちらラットとウサギとサルで試験が実施されました。結果のまとめは 73 ページ 17 行目以降にまとめられております。ラットのほうが胆汁排泄率はウサギとサルよりも高いことが示されております。水酸化体のグルクロン酸抱合体はラットの胆汁中で最も多く認められ、ウサギとサルでは尿中に多く検出されたということでございます。

74 ページからヒトへの外挿に関連する試験が行われております。7 行目からはプロシミドンと水酸化体である代謝物 C の肝 S9 画分における *in vitro* での代謝試験が行われました。ラットと比較しまして、ウサギ、サル、ヒトではプロシミドンや代謝物 C はより速く代謝されることが示唆されております。

また、26 行目からはヒト肝細胞での *in vitro* の代謝試験でございます。33 行目以降に記載ございますが、ヒトにおいてもプロシミドンは C 及び H/I のグルクロン酸抱合体に

代謝されることが示唆されております。

また、75 ページの 3 行目からは、ヒト肝細胞キメラマウスを用いての排泄試験が行われました。対照マウスと比較がされておりますけれども、いずれのマウスでも主要排泄経路は尿中で、排泄パターンに顕著な差はみられておりません。また、尿糞中に排泄されたプロシミドンは僅かでございます、主要代謝物は尿、糞中とも D、J/K 及び水酸化体のグルクロン酸抱合体でございます。ただ、キメラマウスでは対照マウスよりもグルクロン酸抱合体が多く生成して尿中に排泄することが示唆されております。

また、同じキメラマウスを用いました胆汁中排泄試験は 75 ページ 23 行目からに記載されております。結果は次のページにまとめておりますけれども、いずれのマウスにおいても胆汁中主要代謝物は水酸化体のグルクロン酸抱合体でございます。尿中主要代謝物は対照マウスでは J/K と D でございます、キメラマウスでも同じ代謝パターンが示されておりますけれども、キメラマウスでの主要な代謝物としては水酸化体のグルクロン酸抱合体でございます。この抱合体の胆汁への排泄率につきましてはキメラマウスは対照マウスの 10 分の 1 程度ということでございます。

また、76 ページ 17 行目からは、プロシミドンと代謝物 C の *in vitro* での血漿タンパク結合試験が行われております。22 行目からに記載がございしますが、代謝物 C のヒト血漿タンパク結合率は他の動物種より高く、試験濃度に関わりなくほぼ一定でございます。他の動物種では血漿中の代謝物 C の濃度に依存して結合率は低下したとされております。

薬物動態試験における種差、尿中代謝物の比較について 77 ページの頭からまとめております。主要代謝物がラットではカルボン酸体であるのに対しまして、ヒト肝細胞キメラマウス、ウサギ、サルでは水酸化体のグルクロン酸抱合体の占める割合が多かったとされております。

また、胆汁排泄試験における水酸化体のグルクロン酸抱合体が胆汁に出るか尿中に出るかを比較したところ、ラットでは主に胆汁中に排泄されて腸肝循環することによって血中濃度が高く維持されるのに対し、ウサギ、サル、ヒト肝細胞キメラマウスでは主に尿中に排泄されるため速やかに体内から消失することが示されたとされております。

以上、種差検討試験のまとめが 77 ページ 17 行目からに記載されております。今まで御説明したことがまとめられておりますが、プロシミドンの反復投与により主要代謝物である水酸化体の血漿中濃度には顕著な種差が認められて、ラットで高い。代謝物 C はラットにおいてプロシミドンと同様に AGD の短縮と尿道下裂を惹起する。水酸化体の胎児中濃度は母動物の血漿中濃度を反映して、ラットで高濃度である。水酸化体のグルクロン酸抱合体の排泄に種差があつて、ラットでは胆汁中に排泄されるのに対し、ウサギ、サル、ヒト肝細胞キメラマウスでは尿中に排泄されるということ。これらのことから、ラットでは水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されることが種差の主たる要因であることが示唆されたとされております。

79 ページから食品健康影響評価でございます。先ほどと同じように、長野先生から、

「肝芽細胞腫」を「肝芽腫」に直してはどうかという御提案をいただいております。

また、26 行目、ボックスにあります、雌マウスの肝細胞腺腫について、吉田先生からここに書かなくていいのかという御指摘だと思うのですが、先ほど御説明しましたように、こちらはバックグラウンドデータを大きく下回っているので投与とは関係ないということにされておまして、ここには今のところ記載はされておられません。

ADI につきましてはラットの発生毒性試験の無毒性量 3.5 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除して 0.035 mg/kg 体重/日を御提案いただいておりますが、12 行目に吉田先生からのコメントとして、この 12.5 というのが先ほど御紹介した AGD の短縮が認められるのですけれども、この用量では母毒性が認められていないということで、母毒性が認められていない臨界期暴露による抗アンドロゲン作用による指標が ADI 設定根拠になりますけれども、この点について追加係数等の議論をお聞かせくださいという御質問がございました。

こちらにつきましては部会の中で 3.5 と 12.5 という差を見ていただきまして、3 倍程度あるので、あえて安全係数を掛けなくてもいいのではないかと御議論いただいて、追加の安全係数は不要と御判断をいただいたものでございます。

81 ページ以降、表 104 につきましても長野先生の御指摘に従いまして、「肝芽細胞腫」を「肝芽腫」というふうに修正をさせていただいているところでございます。

時間があるからといって長くしゃべりすぎましたが、御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

御丁寧な説明、ありがとうございます。

それでは、最初から確認をいたしますが、もちろんコメントをいただいたところを中心に行います。

要約のところといろいろなところが出てきますので、まずは長野先生のこの「肝芽細胞腫」は「肝芽腫」のほうがいいということにつきまして、まずは長野先生からコメントをいただいて、その後三枝先生からまた御見解を賜りたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 長野専門委員

hepatoblastoma は肝芽腫というのが一般的だと思います。

○ 三枝専門委員

実は部会ではほとんど話題に上がらなかったのですけれども、それで結構だと思います。

○ 納屋座長

では、以降全てこれは長野先生の御指摘に従って修正をするということにさせていただきます。

動物体内運命試験、植物体内運命試験、土壌中運命試験等につきましてコメントございましたらお願いいたします。よろしゅうございますか。

はい、ありがとうございます。

それでは、毒性試験のところの確認をいたします。コメントをいただいたのは 38 ページの吉田先生のところですが。ここは先ほど事務局から説明をしていただいたところ、吉田先生、ここでは御指摘をなさってなくて、後ろのほうですね、食品健康影響評価のところ。ここは事務局の説明のとおりですが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私がちょっと気にいたしましたのは、**hepatoblastoma** が出るときは大体肝腫瘍が出るんですね。大体そのときは肝が脂肪変性もしていたり、ちょっと繊維化が出ていたりというのが一般的なので。この抄録を見てもやはり **hepatoblastoma** が出ている動物にはかつ肝細胞腫が出て、かつ肝癌が出ているということで、いつものパターンだったので、このバックグラウンドとして肝腫瘍が増加しているという背景について部会では議論されたかなということ伺いたいということもありましてあえて書き込ませていただきました。ただこの肝芽腫が出てからといってより悪性の癌が出るというようにはないというのは既に文献的に報告がされています。

○ 納屋座長

それで私がお尋ねしたかったのは、事務局からの回答に御満足いただけたかどうかということですか。

○ 吉田専門委員

部会の病理の先生に解説をいただきたいと思います。

○ 納屋座長

もう一度確認しますが、それは 38 ページの記載のとおりですということでお答えしているのですが、それではまだ満足いただけないということですか。

○ 吉田専門委員

今お話ししたような背景があるので、そのことについて部会の先生は何かコメント、それでもあえてもうこれは背景データよりはるかに低いのでよしとしたのかどうか、長野先生がにっこり笑っていらっしゃいますが、ちょっとそこが気になりましたので、腫瘍という部分なので伺いたいと思います。

○ 三枝専門委員

部会では特に話題に上がりませんでした。それで、**blastoma** が出たのは雄で、雌のほうで増えているということもあるのですが、そういう関連をあえてつけることもなかった。ですから、特段の議論はなかったというふうに考えます。

○ 吉田専門委員

**blastoma** が増えたという部会の判断は私は支持いたしますけれども、肝腫瘍については特にコメントはされていないということで。はい、理解いたしました。

別に評価書の修正についてはコメントいたしません。

○ 納屋座長

吉田先生に確認しますが、79 ページの 26 行のこのコメントは……

○ 吉田専門委員

削除でいいです。

○ 納屋座長

だから、このコメントに対してのさらなる修正をする必要はないということによろしいですね。

はい、ありがとうございます。

○ 西川副座長

一つ確認ですけれども、肝芽腫は有意に増えているということなのですが、この肝細胞腺腫と同じように背景データとの比較というのはなされたのでしょうか、確認のためです。

○ 三枝専門委員

特にそれはしていません。こういう **blastoma** はすごく珍しいですよという話があって、それがこれだけ出てきたのだからやはり影響ではないかというような判断でした。

○ 西川副座長

結構なのですが、この試験でもコントロールで 1 例出ていますね。だから、必ずしも珍しいというわけではないような気がしますけれども。結構です。

○ 納屋座長

確認です。40 ページまでの発がん性試験までのところでこれ以上の議論がなければ生殖発生毒性のところについての確認をさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

45 ページに吉田先生からのコメントがあって、ここに関しましても既に事務局から部会の当時の審議の様子についての紹介をいただきましたが、これに関しまして吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

確かにこの帝王切開によるデータでは 12.5 で有意差がついて、AG 距離が下がっているのですが、**JMPR** の資料で私ちょっと読んでいたことがあり、**JMPR** の資料では生まれた日及び生後、離乳日ですね、及び 45 日目まで何回か見ているので、それでは全く有意差がついていないのですね。AG 比を測ったことがある方はおわかりかと思うのですが、非常に動物が動いて測りにくいということなので、生まれて、帝王切開のデータと生まれた日というのはほぼ 1 日程度しか差がないものですから、部会ではどのような御議論をされたかなということ伺いたかったのですが、ちょっと事務局ではその御説明はなかったと思うのですが。生まれた日、離乳日及び 45 日目に AG 比の有意差がないということについては、でもこの帝王切開のデータだけをとったというのはどのような根拠だったのでしょうか。

○ 納屋座長

御質問の意味を正確に理解しているわけではありませんが、記憶をたどりながらの御説明をさせていただきます。

あのときはたしか八田先生がすごく熱く語られて、これは毒性だというふうに強く主張されたような記憶があります。尿道下裂と肛門生殖器間距離の短縮というのは延長線上の所見であって、AGD 短縮を軽視することはできないというふうに強く主張なさったことがあったかなと、これいいかげんな記憶ですから間違っていたらまた訂正していただく必要があるかと思えますし。私もその八田先生の御意見に同調したのだったと思えます。

それで、12.5 mg というところであるかないかというところは、これはとるべきだというふうに二人で主張してそのようになったと思えます。間違いがあったら訂正していただければと思えます。

ということで、部会では 12.5 mg から胎児には肛門外尿道口間距離、AGD の短縮があるというふうに判断をいたしましたということしか説明できません。

○ 吉田専門委員

先生、その 1 ポイントだけ、帝王切開群だけで出たデータをとられたということですね。というのは、12.5 でその肛門生殖器間の距離の短縮が、私は非常に臨界期というものを重要視している人間の一人だと自負しておりますので、ここにすごく聞きたいのですが、帝王切開群だけで出ていて、抄録の 284 ページを見ていただければわかるのですが、自然分娩もこれではさせているのですね。多分この申請者の人はそのことをよくわかっているやっている、これはもうアンドロゲンでフルドモイドと同じ作用がありますから、すごくその臨界期ということ、284 ページです。そこをすごく気にして申請されていることがよくわかりますのであえて聞きますが、284 ページで自然分娩群の肛門生殖器間距離短縮が 12.5 では出てこないのですね。それに対して部会ではどのような御判断をされたのでしょうかということが私の質問の意図です。

○ 納屋座長

繰り返しになりますけれども、胎児で出たことは見過ごせないということで、胎児における変化をとったのではなかったかなと思えますけれども。胎児のところのデータはどこでしょうかね。282 ページですよ。

○ 吉田専門委員

自然分娩群が 284 です。

○ 納屋座長

ですから胎児のところでは 12.5 mg 以上から出ているのでこれは無視できないというふうに判断をしたと。もうこれ以上のお答えはできませんけれども。水かけ論になりますか。

○ 吉田専門委員

いえ、私が聞いているのは、先生、284 ページ御覧になりましたね。

○ 納屋座長

はい。

○ 吉田専門委員

284 ページで出なくてもこの分娩群で出たのをとられたということですね。

○ 納屋座長

はい、そうです。

○ 吉田専門委員

はい。

すみません、もう 1 点、しつこいのですが、ここは臨界期で非常に重要な所見なのでお聞きしたいのですが。部会では、ではこの肛門生殖器間距離あるいは雄の外部生殖器における臨界期は大体いつごろだろうというような議論はされましたでしょうか。

○ 納屋座長

それは議論をする必要がありますかということをお尋ねしなければならないと思います。臨界期投与試験というのはこういう実験ではなくて、短期間に集中した実験を投与することによってどこが一番よく出るかという実験だと私は考えておりますので、例えば妊娠 6 日～17 日ぐらいまでの連日投与をやったからといって、確かに器官形成期は含んで投与はしておりますけれども、臨界期投与ということとはちょっと違うと考えております。臨界期投与ということであれば、一番感受性の高い時期はどこかということですから、妊娠 7 日に投与する、8 日に投与する、9 日に投与する、そのときにどこが一番所見がたくさん出てくるかということをやらない限りいつが臨界期かということ特定することはできない、これは私の考え方です。

○ 吉田専門委員

反論をするようですけれども、①と②で大きな差が出ておまして、これは私は投与の日がちだと思うのです。一つ目の試験は 15 日まで、もう一つの試験は 19 日まで、この 4 日間において出てきたということは確かにピンポイントの臨界期の試験はこれではされていませんけれども、ある意味でここは予測できたのではないかと思います。

これは座長への専門家としての個人的なコメントとして聞きたいのですが、私はこの 4 日間に臨界期があったのではないかとこの評価書を読み込んだのですが、私の考えは間違ってますでしょうか。

○ 納屋座長

これは吉田先生のお考えのとおりだろうと思いますし、泌尿器系の器官形成期あるいは催奇性物質に対する感受期というのはおっしゃるとおり器官形成期の後半部分にありますので、まずそれは間違いないだろうということはわかります。私もそれは理解しております。

○ 吉田専門委員

では、もう一つコメントとして聞きたいのですが。この物質にはちゃんとした臨界期があり、かつ閾値のある変化としてこの抗アンドロゲン作用による臨界期暴露の外部生殖器系の異常が出てきたというように理解してよろしいですね。

○ 納屋座長

その理解で正しいと思っております。恐らく言葉にはなさっていらっしやいせんけれども、いわゆる内分泌攪乱作用のようなものがあるのではないかと、そういうことも考えた上で判断したのかというお尋ねも恐らく言葉の外にはあるのでしょうかけれども、そういったことも考えた上で逆 U 字ですとか低用量反応だとかそういうことを考える必要はないというふうに私は考えております。

○ 吉田専門委員

議事録に残りますので、ありがとうございます。

○ 納屋座長

生殖発生毒性試験全般を通じて、まだ吉田先生コメントがあるのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

では、先生、その外部生殖器の、先ほど事務局から御説明があったところで私が進めるのも何ですが、51 ページのところにつきましてはどういった御修文案になるのでしょうか。

○ 納屋座長

そうですね、51 ページもあわせてやったほうがよろしいですね。これは先ほど堀部さんと相談をしながら、うん、こういうふうにしよかねというふうに考えた言葉を堀部さんに説明していただいたと思います。それで、それをもう一度確認しますが、31 行からの言葉になりますが、「12.5 mg/kg 体重/日投与群の児動物には尿道下裂は認められなかったが、雄児動物の外生殖器に対する影響の最小毒性量」……。

○ 堀部課長補佐

その前に「肛門尿道間距離の短縮があるので」ということがあって。

○ 納屋座長

そうだそうだ、「あるので、雄児動物の外生殖器に対する影響の最小毒性量は 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた」という言葉に修正したいと考えております。

それ以外にもあるのではなかったですか。よろしいですか。3 世代繁殖試験についてはコメントございませんか。

○ 吉田専門委員

すみません、3 世代繁殖試験、私の記憶違いでなければ、農薬における GLP のもととなった IBTL という研究所で行われております。この研究所でのデータというのはそのものが信頼性に欠けるということで今まで農薬専門調査会では使用してこなかったのではないかと思います。ちょっと過去の事例をひもといていただき、それに合わせた取扱いをしていただきたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

今の吉田先生のコメントにすぐお答えできるのであれば回答が出ると思いますが、そう

でなければ事務局にそのまま御判断をお任せしてしまってよろしいですか。

はい、ありがとうございます。

生殖発生毒性試験で、三枝先生、先ほど何か。よろしゅうございますか。はい。

それでは、生殖毒性試験に関しましては以上で終了ということにさせていただいて。遺伝毒性のところではいかがでしょうか。林先生、本間先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 林専門参考人

何もありません。

○ 納屋座長

メカニズムを検討すべくいろいろな試験がその後その他試験ということでやってあります。ここの部分に関しましていかがでしょうか。既に 51 ページの (2) の①の a につきましては一応皆様方に御確認をいただいたと思っておりますが、それ以外のところでいかがでしょうか。

特に御異存ないようであれば、食品健康影響評価の確認に入りたいと思います。よろしく願いいたします。

80 ページの 12 行のところ吉田先生からのコメントがあって、追加係数等に関して部会でどう考えていたかということでございました。これは既に事務局から御説明をいただいたとおりでございますが、吉田先生、その回答でよろしゅうございますか。

はい、ありがとうございます。

それ以外のところにつき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、ADI も含めて部会の結論をお認めいただけますでしょうか。

はい、ありがとうございます。

暴露対象物質は親化合物のみでございます。

ADI の確認をさせていただきます。根拠となりましたのはラットを用いた発生毒性試験で得られた無毒性量の 3.5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重/日を ADI とした部会の決定を我々も確認いたしましたということを結論にさせていただきます。

ほかになれば、この剤についての今後の進め方について御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先ほどの試験成績の取扱いにつきましては事務局で確認させていただきますが、そちらのほうを事務局にお任せいただけるようであれば修正部分を適切に修正しまして親委員会に上げたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

よろしゅうございますね。

はい、そのようをお願いいたします。

それでは、これで議事 2 で審議すべき剤は全て終了したと思いますので、次は議事 3

のその他ですね。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

では、まず資料 6 でございます。審議をお願いする剤の振り分けについてまず御報告を申し上げます。今回は 1 剤のみでございます。ピフルブミドという剤につきましては事前の調整の結果として評価第三部会での審議をお願いすることとされております。もう既に決着済みでございます。

とりあえず資料 6 については以上でございます。

○ 納屋座長

その他で何かありましたら。

○ 堀部課長補佐

資料 7 がございます。雷が鳴ってきたので早めにやります。資料 7 は前回幹事会以降の食品安全委員会での審議等状況の御報告でございます。前回幹事会以降、3 剤につきましてパブリックコメントの期間中でございます。また、重版ものも含めまして全部で 16 剤につきましてリスク管理機関へ評価結果を通知しております。納屋先生からここもうちょっと詳しく説明しろという御指示はあったのですが、私にはこれ以上詳しく説明する能力がなさそうですので、これでやめさせていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

私がお願いしたかったのは、すごくタイムクロックを守ろうと努力していい成果を出しているよということをもうちょっと強調したらどうですかということだったのです。

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局で言うことではないと思うので、そう座長からおほめいただいたということにさせていただければと思います。どうもありがとうございます。

○ 納屋座長

以上のおりでございまして、事務局一生懸命汗をかいてくださっております。おかげさまで我々もどんどん前に進めることができっております。大変うれしく思っております。

皆様方、何かコメント等ございませんでしょうか。

ないようです。

そうしたら、事務局からまた。

○ 堀部課長補佐

あとは日程の確認をさせてください。各部会の書かれた予定を見ながら私はこれを説明してよいものかどうかと困り果てております。次回幹事会でございますが、9 月 11 日の水曜日でございます。終わりましたらなるべく早く次の評価書が行きますので、よろしくお願いいたします。

それから、各部会も含めるとちょっと本当に申し上げにくすぎて困っているのですが、部会順に申し上げます。評価第一部会でございますが、9 月 3 日、火曜日でございます。

評価第二部会は明後日、8月23日、金曜日でございます。評価第三部会でございますが、来週火曜日、8月27日でございます。評価第四部会はお盆前に精力的に御審議をいただいたので、次は9月17日の火曜日でございます。第一から第三部会の先生方本当にタイトな中で大変恐縮でございますが、どうぞよろしく願いいたします。また、幹事会も次がすごくタイトで大変恐縮でございます。どうぞよろしく願いいたします。

以上でございます。

○ 納屋座長

御説明をいただいたとおりでございます。幹事会の先生方あるいは部会の先生方いろいろとお願いすることが多々ございます。どうぞよろしく願いいたします。

そのほかにもうないようでしたら、これで終わりたいと思います。よろしゅうございますか。

それでは、以上をもちまして、第96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。