

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第27回会合議事録

1. 日時 平成25年8月23日（金） 14：00～17：10
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - (1) 農薬（トリフルミゾール、アミノエトキシビニルグリシン）の食品健康影響評価について
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
吉田座長、松本副座長、泉専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員
  - (専門参考人)  
小澤専門参考人
  - (食品安全委員会委員)  
佐藤委員、山添委員
  - (事務局)  
姫田事務局長、磯部第一課長、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、南係長、丸野専門職、齋藤係長
5. 配布資料
  - 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
  - 資料2 トリフルミゾール農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料3 アミノエトキシビニルグリシン農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
6. 議事内容
  - 堀部課長補佐  
それでは、定刻でございますので、ただ今から第27回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。外が非常に蒸し暑いですが、内閣府におきましては、5月1日からクールビズの期間中でございます。御理解、御協力のほどどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方 7 名に御出席いただいております。また、小澤先生にもお越しいただいております。

食品安全委員会からお 2 人の委員が出席でございます。

初めに、人事関係について御報告をいたします。8 月 1 日付で前田調整官の肩書が上席評価調整官に変わりました。御紹介いたします。

○ 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

それでは吉田先生、以降の進行をどうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

先生方、暑い中、御参集いただきましてありがとうございます。それでは、議事を進めます。

本日の議事は、前回から引き続き農薬トリフルミゾールと、コメント返しのアミノエトキシビニルグリシンの食品健康影響評価についてです。

開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料でございますが、議事次第、本日の座席表、専門委員の名簿に続きまして、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 といたしまして、農薬評価書トリフルミゾールの案、資料 3 といたしまして、アミノエトキシビニルグリシンの評価書案、資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。不足等ございましたらお申し付けください。

○ 吉田座長

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」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いいたします。

○ 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いております確認書をあらかじめ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。

○ 吉田座長

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。なしということなので、それでは、農薬トリフルミゾールの食品健康影響評価について

を始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より御説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。経緯につきましては、資料 2 の評価書（案）の 3 ページになりますが、前回、7 月の本部会で食品健康影響評価の前まで御審議いただきまして、今日はその続き、ADI の設定まで御審議いただくことになっております。早速ですが説明させていただきます。

前回の御審議で最後にポイントとして御検討いただいた内容について、少しだけおさらいをさせていただきますと、評価書（案）の 29 ページをお願いいたします。29 ページから 2 世代繁殖試験、30 ページから 1 世代繁殖試験（ラット）がございまして、妊娠期間の延長をどの用量から影響とするかということで議論いただきました。本剤は、イミダゾール系の農薬ということで、アロマトラーゼの阻害作用も考えられるということで、剤の直接の影響なのか、母体の毒性を介して妊娠期間の延長が出ているのかという点、よく検討したほうがよいということで、そのような検討を前回の御審議の最後のほうでやっていたところでした。

現状の評価書といたしましては、先に 31 ページの表 32 を御覧いただいたほうがわかりやすいと思うんですが、この 31 ページの表 32、雌の 420 ppm で妊娠期間の延長を影響ととっていただいております。この試験は、抄録ですと毒 A-138 というところでした。この毒 A-138 の表の上のほう、親動物のところに妊娠期間がございまして、70 ppm から有意差はついているんですけども、前回、御確認いただきまして、生物学的に問題となる延長の程度というのを考えると、420 を影響ととってはどうかという御意見をいただきまして、この試験では 420 を影響ととって、30 ページの表 30 のこの 2 世代繁殖試験、これは抄録の毒 A-147 になります。

親の 1 回目交配のデータが毒 A-147 にありますけれども、これですと P 世代の 170 で有意差があつて、F<sub>1</sub> 世代ですと有意差がないというようなデータが出ています。また F<sub>2b</sub> 世代の情報も 148 ページにもございまして、こちらですと全ての用量において有意差がついていないというような結果が出ておりまして、このような結果を総合的に御判断いただいて、こちらの表 30 では妊娠期間の延長に影響ととらず、31 ページのほうでその上の用量ですね、420 から影響というふうに御判断いただいたところでございます。

ほかの試験につきましては、既に御審議を終えていただいているところです。ただ、すみません、今日三森委員が御欠席なんですけれども、1 つ記載の修正をされてはどうかと御意見をいただいている点がございまして、御確認いただければと思うんですが、39 ページをお願いいたします。これはラットの血中ステロイドホルモンに及ぼす影響試験ということで実施されているものです。すみません、種々のメカニズム試験のまとめとして、39 ページの 5 行目から 11 行目に結論を記載いただいているところなんですけれども、最後の 10 行目からの「卵巣におけるアロマトラーゼ阻害によるエストラジオール低下の可能性が示唆された」というところなんですけれども、この文書の直前の表 43 を見る限り、

エストラジオール、低下はしているんですけども、有意差も特に見られないということ、低下の幅がそんなに大きくないということもあるので、「可能性が示唆」というよりは「可能性が推察」程度の記載にとどめてはどうかというような御意見をいただいたところでございます。御確認いただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、まず食品健康影響評価に入る前に、前回終了前に本剤のアロマターゼ阻害という毒性のプロファイルから、妊娠期間の延長ということを重ねて、ADIに進むことなく、もう一度審議を繰り返してから食品健康影響評価に行こうということになりましたので、そこを今日復習をしてから進みたいと思うのですが、まずその前に、39 ページの三森先生からの御指摘ですけども、私としては余り用語の差はないので、先生の御指摘に従って「推察された」に訂正をしたいと思います。

先生方、31 ページからの繁殖試験にお戻りください。この剤の今日のメインキャストはまた桑形先生にお願いすることになるのですが、あわせて先ほど事務局から御説明のあった1世代の繁殖試験、1985年実施の138 ページの表及び試験が途中で中断されたということですが、ページ147と148の3世代ですか、ごめんなさい、逆さまですね。途中で中断してしまった1世代の繁殖試験の表を御覧いただきたいと思います。

では、桑形先生、こちらについて、もう一度復習をしたいと思います。この妊娠期間の延長ということと、あと毒性ということに絡んで、もう一度先生のコメントをお願いいたします。

○ 桑形専門委員

抄録の138、147、148 ページのそれぞれ妊娠期間というところ、3 ページにわたってしまうんですけども、数字をずっと御覧になっていただくと、例えばこの妊娠期間の項目が5ラインあるんですけども、その中で対照群というのが大体22.5から22.6日なんですね。それに対して22.7、23.0、23.6というふうに数字的にはだんだん延長しているように見えるんです。この剤、アロマターゼインヒビターということで、高濃度になると母動物の毒性が強くなる。それに付随した妊娠期間の延長のほうがどうも強く見えているように私は判断しました。

問題になっているのは1世代試験で、毒A-138を見ていただきたいんですけども、妊娠期間はコントロールが22.5、70 ppmが23、23.1、23.6と何となく用量依存的に数字は増えているように見えるんですが、コントロールが22.5という数字を示すということは、ある動物は妊娠22日で生む、ある動物は23日で生むということなので、それが70 ppmで23日になったといっても、そんなに延長したというふうに私はこの分布からはとらない。例えばコントロールが21.5に対して投与群が23.6となったときに、少々これは延長しているかなとほかの項目とあわせてから判断すると思うんです。確かに420はほかのエンドポイント、母動物の毒性であるとか、生んだ子どもの生存率が低いということから、妊娠期間というのもやや影響があるのかなというふうに思うんですけども、

70 ppm に関しては妊娠期間だけに有意差があつて、コントロールが 22.5、あるいはほかの世代、ほかの試験のコントロールが 22.7 ということを見ると、1 世代試験の 70 ppm が 23.0 というのは、影響としなくていいのではないかというふうに私は考えました。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

そういたしますと、もう一度、先生にお尋ねをいたしますけれども、ある意味では 0.5 日程度、例えば 170 ppm で見られた妊娠期間の延長というのは、確かに評価書の表 32 で見ますと、分娩時の出血とか死産とか出生率の低下というような繁殖に対する影響が出ていますけれども、23.0 というのはよくありがちな日にちでカバーされているということですね。ある意味で、420 は 1 日延長だから、これはもう延長だろうとしてもいいけれども、そのあたりは非常に日ごろ繁殖試験をしている専門家から見ると、このあたりはそう大きな違いではない可能性が高いというふうに判断してよろしいのでしょうか。

○ 桑形専門委員

はい。コントロールが数値的には 22.5 とか 22.6 なので、その分布からすると対照群も 23 日に生む動物がいると判断できますから、特に影響はないと考えます。ほかのエンドポイントに何も影響がないので、70 ppm の 23 は、この 1 世代、2 世代の対照群の数値から、特に問題にする数値ではないというふうに私は考えます。

○ 吉田座長

ただ、別の観点から見ますと、この表 32 ですけれども、分娩時出血とか、死産とか、出生率の低下という指標も見えているので、妊娠期間の延長という指標ではなく、そのほかのこれらの指標としては、毒性影響はこの用量では出ているということです。

ありがとうございます。私の中でもクリアになりました。そういたしますと、この表 32 とその 1 ページ前の表 30 を合わせますと、繁殖に対する最少毒性量というのは、ある意味では 170 ppm であつて、無毒性量は 70 あたりであろうということですね。70 は有意差がついたところは確かにあるのですけれども、そのほかの繁殖能に対する影響というのは見えてこないということでしょうか。そういうことを書き込んでおく必要はありますか。例えば、ここでもし先生がこの表 30 のエキスパートジャッジで、明らかにこの 32 で影響があるのは 420 だよということをおっしゃったのであれば、この試験は途中で中止をしていますけれども、繁殖能に対する影響はこの中止をした 1 世代の繁殖試験でも見えているわけですね。この試験で先生が前回、延長を 420 に置いてくださったので、この中止をした試験であっても、ここは無毒性量がとれているということになりますから、あえて加筆する必要が、そうなるとなくなるのかなということを思うんですけれども。繁殖能に対する影響は、無毒性量は 70 で、これは審議を繰り返しますけれども、(2)の参考資料とした 1 世代繁殖試験でも同じことが得られているということですね。

どうでしょうか、そうしたら私は今日はここをもう一度復習してと思ったのは、この 3 ページを見ると今の先生の御説明を伺うまでは、何か非常に対照群の値が狭いところにあ

ったので、どうなのかなというように思っていて、その繁殖能に対する記載を追記すべきではないかなと、(1)と(2)をコンバインして、繁殖能に対する影響はこのへんで見えてくるのではないかと思ったんですが、先生が今日御説明していただいたので、確かにこれで大体、線はきちっと引かれているような気がするんですが、そのほかの先生におかれましては、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

今、おっしゃるとおりで、今、表を並べてみると非常に明らかに 70 のところで切れているので、余り説明は必要ないのではないかなというふうに思います。

○ 吉田座長

あともう一点といたしまして、この抄録を見ますと、この 140、138 を見ますと、70 から有意差がついた表というのが出てまいりますので、これについて評価書の中で一言書き加えておく必要はないかということですが、桑形先生、これについてはいかがでしょうか。これを影響としなかった理由。

○ 桑形専門委員

今までの評価書は有意差がついていても、それを影響としなかったと判断したときに加筆しているルールなんですよね。そうしたら、一言入れたほうがいいと思います。有意差は認められているが、ほかの 1 世代、2 世代の試験を総合して考えると、対照群が 22.7 だとすると、23.0 は多分数字的に有意差がつかないと思うので、ぎりぎりついているのかなと考えますから、一言入れるとすると、総合評価になるような 1 文を、1 世代、2 世代試験の妊娠期間のデータから考えるとということで、1 文入れたほうが適切だと思います。

○ 吉田座長

では、そういたしますと、このラットの繁殖能に対する無毒性量と、最少毒性量について、やはり少し書き加えていただいていたほうが、やはりここは非常にこの剤の重要なポイントだと思いますので。どこに書きますか、この 30 ページの(2)の後に、(1)と(2)をあわせてというような書きぶりで、桑形先生にここの案文を考えていただいて、と思いますが、妊娠期間の取り扱いについては、ほかの先生、いかがでしょうか。泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

特にありません。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

70 ppm というのが、2 つの試験で同じ用量で行われていて、片方でないので、そこを今御説明あったように、あわせて書いていただければいいのではないかと思います。

○ 吉田座長

事務局から何か、このようなという御提案がありましたら。

○ 堀部課長補佐

幾つかその評価書のまとめ方と関連して、御相談をさせていただければと思っております。私、すみません、途中中座をしておりましたが、今確認したところ、1世代繁殖試験に関して、繁殖能に関しては評価に用いるということだということですので、1つ目はまず今の評価書の30ページの20行目の下に、一応、繁殖能に関するNOAELはつけないといけないと思うのですね。その繁殖能に関するNOAELをつけるとすると、今の表32からいきますと、繁殖能に対するNOAELが70ppmというふうになると思いますので、妊娠期間の延長に関して、この試験の中で70ppmと170ppmを影響ととらなかった理由をこの試験の評価の中に書き込んでおく必要があるのではないかと思ったんです。(1)の試験が出ておりますので、例えば30ページの18行目と19行目の間に、70ppm及び170ppmの投与群においても、妊娠期間の延長が有意差をもって認められているが、(1)の試験と(2)の試験の妊娠期間を総合的に判断した結果、420ppmのみ毒性影響と判断したとか、そうしておく、それをまず書き加えた上で20行目の後ろにNOAELは70ppmですと書くと、評価書の座りがいいのかなと思ったので。総合評価にしてしまうとすると、ここでは一たん妊娠期間の延長を70ppmからあったことにして、後ろで否定するとかという変な形になってしまうので、それは今の御議論からはかけ離れた議論になってしまうので、むしろこの評価の中で否定して、最終的には両方とも同じところで落ちましたというほうがきれいかなと思ったものですから、御提案です。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

事務局案で明解になると思います。

○ 吉田座長

先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そういたしましたらば、事務局から非常に適切な御示唆をいただきましたので、そのような形でここは入れたいと思いますが、松本先生、そのような形で。

○ 松本副座長

結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。大変すっきりといたしました。

そういたしますと、修文をいたしますけれども、ここが終わりますと植物、動物の体内運命試験も含めて、全て毒性に関するところは終わったということになりますが、先生方、振り返りまして、まだここは議論をしたほうがいいのではないかというようなところはありますでしょうか。よろしいでしょうか。

そういたしましたら、ないようでしたらば、食品健康影響評価に進みたいというように

思います。事務局、よろしくお願ひいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、40 ページをお願ひいたします。食品健康影響評価ですけれども、ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですが、体内吸収率は経口投与後 48 時間で、少なくとも 76.6%と算出されております。排泄は速やかで、主要排泄経路は尿中であつたとされております。尿中には未変化のトリフルミゾールの量は微量で、主要代謝物として[9]、[4]、[5]が認められております。植物体内運命試験の結果ですけれども、主要代謝物として[11]が認められております。作物残留試験は、トリフルミゾールと 10%TRR 以上認められている代謝物 [11]を分析対象として実施されておりました、最大値はトリフルミゾールで 3.01、代謝物[11]で 4.55 という値になっております。また、40 ページの 17 行目、魚介類における最大推定残留値も算出されておりました、0.235 mg/kg となっております。

19 行目から、各種毒性試験の結果からということで、主な影響ですけれども、体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞肥大、脂肪変性、肝細胞壊死等）に認められております。20 行目の一番後ろ、繁殖試験において、胎盤重量増加が認められたというふうに吉田先生から御修文いただいておりますが、この内容については、24 行目の記載とダブるということで、20 行目の最後の「繁殖試験において、胎盤重量増加が認められた」というところは削除してはどうかという御意見を先ほどいただいたところでございます。

繁殖試験については、24 行目から 28 行目の記載として、その後に発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったという記載にしてはどうかという御意見をいただいております。また、神経毒性は 21 行目になりますが、こちらは前回の御審議で、急性神経毒性につきまして、明らかな急性神経毒性は認められなかったという、部会の判断としてはそのようにいただいております、それを踏まえて削除となっております。

こちらの今、24 行目から 28 行目の記載について、先ほど吉田先生からいただいた御意見を説明させていただいたところですが、この記載部分について、桑形先生からコメントということで、40 ページの一番のボックス内にいただいております。繁殖試験で認められた性周期の延長、妊娠期間の延長は、いずれも非常に高い濃度で観察されており、Direct か Indirect かの区別は難しいので……すみません、行がずれています。妊娠期間の延長を削除するという案で、適切な記述というふうな御意見をいただいております。すみません、先ほど 24 行目からの記載というふうに御紹介しましたが、こちらの 21 行目のところの記載について、御意見をいただいているところでございます。すみませんでした。

続きまして、41 ページを説明させていただきます。暴露評価対象物質についての記載になります。1 行目からですが、植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として[11]が認められております。代謝物[11]ですけれども、動物の代謝試験、ラットにおいては、検出されておりましたので、暴露評価物質にするかどうかという考え方について、2 行目から記載させていただいております。この代謝物[11]ですけれども、急性

経口毒性試験、90日間亜急性毒性試験が実施されておまして、いずれもトリフルミゾールに比べると若干弱い結果が出ているところがございます。具体的には急性毒性試験が19ページとなります。19ページ、表12で、これはWistarラットの結果になるのですが、雄で1,000から2,000弱ぐらいまでの700から2,000弱ぐらいまでの数字が出ておまして、一方、代謝物[11]のデータは21ページになります。表13で、今度はSDラットの結果で、系統は違うんですけども、4,990、2,130という値が得られております。

また、90日間の亜急性毒性試験につきましては、26ページになりまして、無毒性量が雄で3,200 ppm、雌で800 ppmという値が出ておまして、影響としても親化合物と同様に、肝臓への影響などということで、親化合物の試験、24ページになりますが、すみません、行ったり来たりしますが、こちらの試験では2,000 ppmで影響が出ていることと比べまして、親と比べて強い結果が出ているというようなものではないと考えられるのかと考えました。

41ページに戻っていただきまして、今、2行目を説明させていただいたんですが、急性経口毒性及び90日間亜急性毒性は、トリフルミゾールより弱く、遺伝毒性試験の結果、代謝物[11]については、Ames試験が実施されておまして、陰性という結果が得られております。また、催奇形性も試験が実施されておまして、具体的には34ページの12行目からの試験なんですけれども、催奇形性は認められなかったという御結論をいただいております。この内容を踏まえまして、41ページの記載、催奇形性も認められなかったとさせていただきます。代謝物[11]のプロフィールがこのようになっておまして、動物体内運命試験では認められておりませんが、親よりも毒性が弱いという理由で、暴露評価対象物質は農産物中と魚介類中、いずれも親化合物のトリフルミゾールのみという案を提案させていただいております。ちょっと記載ぶりについては少し整理が必要だと思いますので、すみません、文言については整理させていただきます。

続きまして、各試験における無毒性量などについての整理ですけれども、まず、各試験の無毒性量につきましては、43ページ、44ページ、45ページを御覧いただければと思います。43ページ、表44の上のほう、ラットの試験になるんですけども、90日の亜急性神経毒性試験、上から2つ目に記載のある試験なんですけど、こちらを御覧いただきますと、雄のほうバーになっておまして、これは最低の投与量の70 ppmで、雄のほうでは小葉中心性肝細胞肥大などが認められて、無毒性量が得られませんでした。摂取量としては、4.10という数字になります。一方、同じ雄のラットなんですけれども、その下の試験、2年間の慢性毒性/発がん性の併合試験を御覧いただきますと、一番下の用量は100 ppmと先ほどの神経毒性試験の最低用量70 ppmよりは多いんですけども、摂取量としましては3.7とより低い数字になっているんですけど、90日では無毒性量が4.10で得られていないのに対しまして、3.7で無毒性量が得られております。一方、雌なんですけれども、2年間の慢性毒性/発がん性試験の最低用量、100 ppmの4.6で小葉中心性幹細胞肥大ですとか、肝細胞壊死などが認められておまして、無毒性量が得られておりま

せん。

これらの数字を並べますと、一番小さい数字としましては 3.7 になりますが、2 年間慢性毒性試験の雌ですね、こちらの 4.6 で無毒性量が得られていないという状態になっております。41 ページに戻っていただきますと、案 1 として、吉田先生から御修文いただいている案ですけれども、こちらはラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性の雄、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験雌で、無毒性量が設定できなかったが、慢性毒性/発がん性併合試験の雄で、90 日の神経毒性試験の最少毒性より低い値で、無毒性量が得られているので、この神経毒性試験の無毒性量は、この値の近傍、3.7 mg/kg の近傍であるというような文章を 1 つ案としていただきました。

その下の網かけの 15 行目から 17 行目の記載なんですけれども、これはラットのほかの試験の状況を書いているんですけれども、こちらは無毒性量の数字の大きさを比較するに当たって、特に今回いない記載ではないかというコメントをいただいているところがございます。もう一つ、案 2 ということで、41 ページの一番下のボックスのほうに、事務局のほうで一つ今のこの無毒性量が得られていない試験についての状況を少しまとめてみまして、案 2 として提案させていただいております。

まず、この文章では先ほど御説明させていただいたとおり、90 日の亜急性神経毒性試験の雄で、無毒性量が設定されていないんですけれども、2 年間併合試験で無毒性量、より低い値の 3.7 が得られているので、ラットの雄については無毒性量は 3.7 というふうにまず 1 つ。その次のパラで、この一番小さい値が 3.7 なので、仮にこれを根拠に安全係数を考えた場合、100 とすると 0.037 となるという文章を入れました。また、3.7 では無毒性量は得られているんですけれども、一方、この 2 年間の併合試験の雌では、無毒性量は得られておりませんで、その値が最少毒性量が 4.6 ですので、ここから何らかの安全係数を検討しなければならないのではないかということで、肝限局性炎症、壊死並びに小葉中心性幹細胞肥大が認められていたんですけれども、程度が軽度ということを前回御審議で確認いただいておりますので、追加の安全係数として 3 を考慮するという案で、その場合、4.6 を 300 で除して、ADI は 0.015 となります。すると、先ほど一番小さな値として 3.7 があって、そこから 100 で除したものに比べると、4.6 を 300 で除したもののほうが小さくなるという説明となりまして、従ってこの一番小さい数字 0.015 を ADI と設定するというような案を 1 つつくらせていただいております。

また、松本先生から御指摘いただいているんですけれども、これは 45 ページ、食品安全委員会のほうの ADI の欄です。表の中の下から 2 つ目の欄ですけれども、NOAEL 3.7 と記載しておりますが、3.7 は無毒性量がとれておりますので、LOAEL は 4.6 となるという御指摘をいただいております。

42 ページ、お戻りいただきまして、今、記載しておりますのが、42 ページの 2 行目からあるものが、ちょっと前回から残ってしまった記載なんですけれども、NOAEL として 3.7、これが一番今小さな NOAEL になるんですけれども、これを根拠として、ここから

安全係数を掛けた場合の ADI が記載されております。今回、案 2 として提案させていただいたものは、無毒性量の 4.6、これを 300 で除した 0.015 というのを新たに案 2 として提案させていただいております。ちょっと言葉での説明となってしまってわかりにくい点があったかもしれませんが、これらの案、御提案させていただいているところでございます。御検討をお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、先生方、40 ページにお戻りください。まず、動物体内運命試験での記載ぶりですけれども、小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

ここは問題ないと思います。これで結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では続きまして、植物体内運命試験の部分ですけれども、以前、専門委員をされていた小林先生の修文がまだ残っていますけれども、腰岡先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

特にございません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、16 ページまではお認めいただいたということで、あとは魚介類についてのところを小林先生が加えてくださったということになります。そういたしますと、18 行目まではフィックスということで、毒性のところに入りますけれども、私が修文をしてしまったのですが、20 行目から 21 行目ですね。ただ、同じ内容が 24 行目からも記載されておりますので、私としてはこの藤本先生の御修文案を、一般毒性の記載の 20 行の後に繁殖毒性の記載を入れて、最後に影響が認められなかったところ、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性について記載したいというように思います。

あともう一点ですが、桑形先生から、藤本先生の御修文の中にある 24 行目です、性周期及び妊娠期間の延長については、ダイレクトでない可能性もあるということで、胎盤重量だけを残してというのでどうか、というようにコメントがあるのですけれども、では、御修文案をいただきました藤本先生、いかがでしょうか。まず、この 40 ページの記載ぶりというのは。

○ 藤本専門委員

私の修文は多分、下線が引いてあるところだけで、あとは多分事務局案だと思うんですけれども、その上の 19 行からの文章とダブるところもありますし、ちょっと矛盾してしまうところもありますので、先生が今おっしゃったように、胎盤重量のところだけについて、書くということでももちろんいいと思いますが、この胎盤重量もどういう意味があるのかと考えると、確かに先生が最初にされているように、消してしまってもいいのかなと。

ただ、イミダゾール系の殺菌剤ということでアロマターゼの阻害があって、ホルモンのレベルに少し影響が出ているということはちょっと残しておいてもいいのかなというふうには思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。泉先生、いかがでしょうか。一般毒性を書いて、その後に繁殖毒性のこと、イミダゾール系のアロマターゼインヒビターだということを書いて、それからそのほか、毒性のなかったことを書くというスタイルにしたいなと思っているのですが。

○ 泉専門委員

今、皆さんが言われたことで、それ以上、意見はありませんので、結構です。

○ 吉田座長

松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

今の流れで結構だと思います。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

今の流れで結構です。

○ 吉田座長

根岸先生、いかがですか。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 吉田座長

遺伝毒性は今回はないので、そういたしましたら、私が 20 から 21 行目に加えましたところは除いていただいて、藤本先生の御修文案を 20 行目の「肝臓に認められた」の後に入れて、そして最後に発がん性というように今回は書いてみたいと思います。今回の恐らく毒性プロファイルの特徴というのは、確かに肝臓についてもあるのですが、もう一つ大きな特徴として、イミダゾール系というところがありますので、そこはやはり今回の毒性の特徴として、きちっと書き込んでおくべきではないかなと思いますので、そのように記載したいと。多分、イミダゾール系のアロマターゼの阻害って今回初めてではないかと思うんですが、小澤先生、いかがですか。いきなりで。

○ 小澤専門参考人

初めてですかね。吉田先生がないとおっしゃらないのではないんですか。イミダゾールはなかったかな。

○ 吉田座長

確かに今回はメカニズム試験を提出していただいたおかげで、ある程度クリアになった部分もあって、議論がきっちりできたと思います。

では、40 ページにつきましてはそのように。

○ 横山課長補佐

先生、すみません。ここの書きぶりだけなんですけれども、26 行目から 28 行目の機序試験を受けた今のアロマターゼの阻害によるものという御議論のところなんですけれども、「よるものであると考えられた」まで、ばしっと書いてしまって。

○ 吉田座長

「推察された」ですかね。三森先生の 39 ページを使わせていただいて、アロマターゼ阻害による可能性が推察され……可能性の場合は普通、示唆とか、私はいつも示唆と書いてしまうのですけれども、ここのあたりは私はどちらでもいいのですが、ちょっと確かに、「よるものであると考えられた」は、言い方が強いかもしれません。

○ 堀部課長補佐

「可能性が示唆」はほかの評価書でもあったと思います。

○ 吉田座長

今回はここの健康影響評価のところは、エストラジオールのところも経口になっておりますし、39 ページのエストラジオールの部分とはちょっと内容が違いますので、事務局の御提案どおり、「可能性が示唆」という文を加えて、少しマイルドにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、41 ページに進みたいと思います。代謝物に関する記載ですけれども、事務局、丁寧に直していただいてありがとうございます。私はこの記載で確かに 10%TRR を超えるものがあったのですけれども、毒性は弱いという記載でよろしいかと思えます。この結果を受けて、今回の暴露評価対象物質をトリフルミゾール親化合物のみということに私は賛成したいと思うのですが、コメントを腰岡先生と小澤先生にいただきたいと思えます。

○ 腰岡専門委員

これで結構だと思います。

○ 吉田座長

小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

これで結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、事務局の修正案を採用して、暴露評価対象物質まで終わったと。いよいよこの試験を用いてということなんですけれども、こちらにつきましては、松本先生からのコメントもいただいているのですが、松本先生、やっぱり案 2 のほうがすっきりしているかなというように思うのですが、いかがですか。

○ 松本副座長

ADI の根拠を導く方法は幾つもあると思うんですけれども、非常に算術的に潰してい

くと、慢性毒性の雌の 4.6 が LOAEL だったという部分が残るといいますか、それが根拠にするのが一番妥当ではないかなというふうに私は思ったんですけども。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがでしょうか。この事務局案の案 2 ということで、LOAEL の 4.6 という記載を導くというところは、こちらのほうが私も素直かなと思うのですが。

○ 桑形専門委員

私もそう思います。

○ 吉田座長

先生方、よろしいでしょうか。事務局から御説明あったのは、今回、雄については NOAEL がとれているんですね。ただ、雌については LOAEL しかとれていなくて、両方を考慮すると、雄の NOAEL を使うのはちょっとふさわしくないのではないかとということで、雌の LOAEL を根拠に ADI を設定したいというように思います。

事務局案、私は賛成なので、若干、御提案なんですけれども、事務局案の 1 行目なのですが、90 日のまずラットの亜急性神経毒性試験の雄で無毒性量が設定できていないんですが、このエンドポイントは、一般毒性の無毒性量で、神経毒性の無毒性量ではないので、ここに「一般毒性の無毒性量が設定できなかった」ということを一言加えていただくのと、下から 4 行目です。肝細胞の肥大は軽度であると考えられることからと書いてあるのですが、追加要求でもう軽度であるということは明らかなので、軽度であることからということで、この軽度ということも、そうすると遡れないといけなくなりますと、この 2 年間の 28 ページの表 26 ですけれども、雌におきまして、小葉中心性の肝細胞肥大と肝の限局性炎症と壊死が一番低い用量から増加しているのですけれども、このところに米印などをつけていただいて、100 ppm における程度は軽度であったということを加えていただきたいと思うのですが。そうでないと実際は壊死という所見は余り弱いものではないのですけれども、これだけを見ると、壊死があるのに、UF では 3 という低い値なのだというようなことにもなりかねないので、それにつきましては申請者からの回答の No.3 がその部分になります。もう一度、行ったり来たりいたしますが、御確認ください。

黄緑色の紙を 1 枚開いたところの 1 ページ目が、炎症性細胞と壊死というところの集計です。この所見というのは、長期の毒性試験では結構出てくるんですね。自然発生でも。という証拠に、全動物数を見ますと、コントロールでも 80 例中 23 例に出ていて、結構な頻度です。多分、SPF ですけれども、ウイルス性なのか、そういった炎症が起きたときに、結構フォーカルに出てくるものです。これは肝細胞が大きく、ぱんぱんに腫れた結果出るものと違うので。肝細胞がぱんぱんに出た結果出るのは、単細胞壊死ですよ。フェノバルとかがあって、ぱんぱんに腫れて、その次に出るのは single cell necrosis で、局所の壊死というのは起きませんので、それとは違った所見なんですけれども、やっぱりトータルしてしまうと、100 ppm から上がってきているということですが、やはり中程度のものではなく、軽度でとまっていますので、ここはちょっと事務局で、それがわかるよ

うな形を脚注にでもつけていただいて、肝細胞に強い壊死があったわけではないということを加えていただきますと、この食品健康影響評価で軽度という用語を書いたものと齟齬がなくなるのではないかと思います。

よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

脚注よりも、むしろこの 100 ppm のところに（軽度）とか書いてしまうとか。

○ 吉田座長

そうですね。今回、1,600 ppm でも軽度ですよ。先生方、もし別の案がということがありましたら、ここの文言は食品健康影響評価で重要な部分なので。よろしいですか。

ありがとうございます。御異論がないようなので、事務局案を採用させていただきたいと思います。

そういたしますと、本剤の ADI は、表 44 を御覧ください。2 年間の発がん性試験で、雌の NOAEL がとれなかったので、この LOAEL である 4.6 に種差、個体差及び追加の係数 3 を掛けるということで、私はこれは軽度であるということなので、3 で十分だと思うのですけれども。今まで最低は 200 というのがあったのですが、この 200 を採用したときはほぼ LOAEL と NOAEL が同じぐらいではないかという程度でしたので、今回については追加の 3 という事務局案を採用したいなと思うのですけれども、この追加の UF につきましては、一応先生方の御意見を賜りたいと思いますが、根岸先生からそれぞれ追加の UF について。

○ 根岸専門委員

私、専門ではないので、よくわかりませんが、慣例に従って掛けていただければいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

3 でよろしいかと思います。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

3 でいいと思います。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

なかなか 2 か 3 かというようなことは、そもそも論理的な議論ができるのかどうかよくわからないところがあるんですけれども。

○ 吉田座長

でも、一応、先生ここは重要なところなので。

○ 藤本専門委員

確かに軽度であるということについて、それでも一応何らかの毒性影響は見えたとすることを考えると、やっぱり 2 では弱いかなという印象ですので、3 で結構だと思います。

○ 吉田座長

雄の NOAEL は 3.7 という非常に近い値でもあるので。

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

ちょっとわかりません。追加係数をどういう場合にいくつにするかというのは、コメントのしようがないんですが。申しわけありません。

○ 吉田座長

恐らく 2 というのは、最低値だからということで、3 というのは 10 のルートだからということなんだと思うんですけども。腰岡先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

結構です。安全性を見てこれでいいと思います。

○ 吉田座長

小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

私、座長させていただいたときに、この資料のインクリメントというか、実際に試験をやったときに、何倍とって、ドーズリストの差はどうなるのかというようなことを考えながらやったと思うんですけども、これ、今の追加資料の要求事項のところを見ると、まあ 3 なんだろうかなと思います。もう毒性の先生方のおっしゃるとおりで。

○ 吉田座長

山添先生、このあたりの UF のガイダンスというようなものはまだないのですけれども。

○ 山添委員

要は、どのへんの近傍にあるかということに皆さんのコンセンサスがあって、数値をそのへんのところに持っていくというふうにしか、今のところは方法がないのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生方からは、追加の UF は掛けるべきだというのは共通の認識としてあって、2 なのか 3 なのかというのは、ここでは議論をしたという記録を残したいと思いますが、それ以上余計に、掛けるべきだという御意見はなかったというように思いますので、事務局の御提案どおり、3 という値を採用したいと思います。

そういたしますと、追加の安全係数を 300 といたしますと、ADI は 0.015 mg/kg 体重ということになります。

食品健康影響評価は終わったのですが、最初のところもあわせて直していただかないと

いけないんですよ。最初の要約のところも、食品健康影響評価に基づいて直していただきたい。事務局、まだほかに議論をしておくことがもしお気づきでしたら。

○ 横山課長補佐

すみません、少し御確認いただいたほうがよろしいのではないかという点がありまして、40 ページの 21 行目、神経毒性につきまして、先ほど私、急性神経毒性で明らかな急性神経毒性は認められなかったという御判断をいただいているので、削除でと御説明さしあげたんですけれども、亜急性でも認められないことを考えると、正確に書くなら、明らかな神経毒性は認められなかったというような書きぶりかどうかというふうに。

○ 吉田座長

確かに、今回 90 日では何ら認められておりませんので、それで。

○ 堀部課長補佐

それを書いたほうがいいのではないかと言ったのは私なんです。なぜそう思ったかというのと、先ほど案 2 の修文のところ、先生、一般毒性に対して無毒性量が設定できなかったという記載を入れるという御提案をいただきましたね。そうするとそこを読んだときに、では神経毒性試験の神経毒性に対する無毒性量はどうなっているのというのが、ここを読んだときに疑問に思うかなと思ったんですよ。そうすると前で神経毒性について何ら言及がないと、そこに関して食品健康影響評価の中に答えがなくなってしまうので、そこをどう表現しようかなというのが当初の着目点でございまして、そうすると評価書上、トータルで見ると、急性のところ、明らかな神経毒性がない、慢性でも神経毒性なしであれば、一番安全側を見ても、明らかな神経毒性がないということは少なくとも言えるだろうというのはあるのかなと思ったのですけれども。

○ 吉田座長

松本先生、お願いします。

○ 松本副座長

今の事務局の御意見も私は理解しているんですけれども、そもそもこの明らかな神経毒性という部分の表現は、幹事会にかける部分もちょっとあって、そこも一緒に考えておかないといけないと思うんです。ですから、書き方としては私はもとに戻って、神経毒性試験では影響なかったですか、無毒性量が何とかだったという普通の書き方ではおかしいですか。もとへ戻って。神経毒性試験で影響が見られたのは神経系ではなくてという言葉はないんですけれども、一般毒性で影響はなかったとか、そういう書き方にすることだったですよ。

○ 吉田座長

90 日では何ら神経毒性は出ていないのですけれども、22 ページの急性神経毒性試験は比較的新しく行われた試験で、100 という LD<sub>50</sub> よりかなり低いところなんですけれども、そこで活動低下という所見が出ておりまして、確かに活動低下というのは一般状態の低下ということもありますけれども、これが死ぬような量であれば、もう神経毒性はなかった

と今まで判断してきたと思うのですが、LD<sub>50</sub> はもっと高いところ、715 ですね。なので、こここの明らかなという部分が残ったために、今、多分堀部さんがおっしゃったような部分が出ていますのですけれども。ここでも同じように、明らかな……これは急性だけなんですよね。ですからこの食品健康影響評価に書く場合に、今度この急性をとってしまっていていいかという部分もあるので、今までたしかわからない場合は記載しないという方向もあったかと思うのですが、そのあたりは事務局、いかがだったでしょうか。

○ 堀部課長補佐

2 つ手があるかなと思っていて、今、最初に申し上げたように明らかな神経毒性なしと書く手もあるのと、もう一つは急性神経毒性試験においては、これこれこういうことが認められたが、90 日間の亜急性神経毒性では、神経毒性は認められていないともう少し事実をきちんと書いておく方法と両方があると思います。いずれにしても、先生おっしゃったように、神経毒性の判断について、赤池先生にお願いすることにはなっておりますので、部会として何らかの御提案を記載しておいて、あとは幹事会に投げるというのが、多分最後の落ちどころだとは思うのですけれども。神経毒性の試験がやってあって、神経毒性について何ら言及しないというのはなかなかきついかなのというのが、逆に今までの書き方との整合性だと思いますので、何か書いていただいて幹事会に投げるというのが多分リーズナブルではないかなと。すみません、逃げで。

○ 吉田座長

今回、100 から出ているけれども、これというのは再現性があったのですかね。実を言うと、19 ページの急性毒性試験、幾つか行われていて、大体 1,000 ぐらいで死亡が 500 等で認められているので、この剤については 100 というのは余り低い量ではない可能性がありますよね。

○ 堀部課長補佐

ちなみにこの急性神経毒性試験でも、雄の 400 や雌の 200 では、1 例ずつとはいえ死亡例が出ているんですね。だから、100 の 1 個上の用量では、かなり弱っている動物もいた可能性はあります。

○ 吉田座長

薬理試験、18 ページからありますけれども、Irwin 法とかをしていて、確かにうずくまりとか出ているのですけれども、これが腹腔内とか投与方法が違うので、一般毒性とどこが絡んでいてというのはちょっとわからないですね。となると、これは一般状態の低下である可能性がありませんか。

○ 山添委員

吉田先生、これ今投与方法が腹腔内なので、僕も言えないなと思っているんですけども、結局ペンチレンテトラゾールの GABA の興奮性を抑える作用が出ていますよね。だから、中枢で抑制的に働く作用はあるんですよね。50 で出ていますよね、これね。

○ 吉田座長

やっぱりわからないというのが事実ですね。ではそういたしますと、幹事会でまたどういふ結果になったかは先生方に御報告したいと思いますが、今、堀部さんがおっしゃったようなそのままの事実を書くということにしたらいかがでしょうか。それ以上のことはわからないわけですから。よろしいでしょうか、先生方。

○ 堀部課長補佐

併記。

○ 吉田座長

堀部さんが御提案してくださったそのまま事実を書くというやつで。

○ 堀部課長補佐

急性ではこうで、亜急性ではない。

○ 吉田座長

薬理試験を考えますと、明らかに否定するというのは難しいのかもしれないですね。結構低い用量でも。ただ、投与方法が違うので、何とも難しいところですけども。

ただ、赤池先生が御判断されて、これはもういいよとおっしゃるならば、これは神経毒性がなかったというように変更をしたいと思います。先生方、そこも御理解いただけますでしょうか。よろしいですか、ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

すみません。もう一点、評価書案の書きぶりについてです。30 ページの 10 行目からの(2)の 1 世代繁殖試験なんですけど、現時点で参考資料とさせていただいていたんですが、先ほど評価資料、繁殖能については判断、評価可能という御議論をいただきまして、評価資料という扱いになるかと思えます。そのときに、中断したということだけが 11 行目から 14 行目までに記載がございますが、2 世代繁殖試験として計画されたが、1 世代繁殖試験としては繁殖能に対する影響についての評価は可能と判断したというような旨の 1 文を入れたほうがよろしいのかなと思うんですが、そこらへん、少し文案をお休み時間にもつくって見ていただいたほうがよろしいですか。

○ 吉田座長

桑形先生、御協力いただき。確かに、恐らくこの試験は何らかのアクシデントがあつて中断したというよりも、この(1)の試験をコンファームするために行ったので、多分繁殖能を見るための試験ということになりますから。2 世代ということは見られないんですけども、1 世代目の繁殖能は見られますから、そこはきちっと書き込んでいただいたほうがいいと思います。ただ、ADI の設定等には使わないということになるかと思えます。ちょっと取り扱いが複雑ですので、事務局から御修文案をいただければ大変ありがたいと思います。

もし、まだここはというのがあれば、どんどん聞いてください。

よろしいですか。そういたしましたらば、このトリフルミゾールの評価につきましては、終わりたいと思います。では、事務局にこの剤についてはお返しするということになりま

す。

○ 堀部課長補佐

先生、もう一点だけエディトリアルなことでごめんなさい。31 ページなんですけれども、表 32 のタイトルが繁殖試験（ラット）となっていて、普段だと世代数を書くので、ここは 1 世代繁殖試験（ラット）で、表 33 と表 34 のタイトルが何となく妙なので、ここも 1 世代繁殖試験に直させてください。不手際ですみません。

○ 吉田座長

そうですね、タイトルは。

○ 堀部課長補佐

あとはこの剤は幹事会に上げますが、中身、どうしましょう。今の 1 世代のところはさっきの NOAEL の記載とかも含めて、文案を用意しますけれども、そのほかのところ、この審議の後中身を御確認いただく必要がどれぐらいありますか。今日ではなくて後日の確認が必要であれば、先生方にもう一度メールでお流しいたしますし、いかがいたしましょう。

○ 吉田座長

今回はそこそこに修正部分があるので、大変恐縮ですけれども、もう一回流していただけますでしょうか。先生方に御確認いただきまして進めたいというように思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

そうしたら、幹事会のほうに上げるべく、準備を進めさせていただきます。以上です。

○ 吉田座長

どうもありがとうございました。行ったり来たりしまして、座長の不手際で恐縮ですが、そういたしましたらば、トリフルミゾールを終わりにして、次の剤ですが、若干、先生方に御相談したい点で、表を今事務局で作成をしていただきますので、休憩を 10 分ほどとりまして、3 時半から始めたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(休 憩)

○ 吉田座長

始めましょう。そういたしましたら、次の剤のアミノエトキシビニルグリシンの評価に移りたいと思います。事務局、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、資料 3、アミノエトキシビニルグリシンでございます。本剤は一度御審議いただいているものですが、本日、改めて御審議をいただくというものです。3 ページをお願いいたします。こちらに審議の経緯ということで記載されておりますけれども、2009 年 10 月に農薬専門調査会総合評価第二部会で御審議いただいております。本剤はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものなんですけれども、米国と豪州の評価書評価ということで、評価資料を用いて評価するというので審議いただい

ておりました。食品健康影響評価における暴露評価対象物質の扱いに関して資料要求があったものということです。本年 2013 年 5 月に追加資料をいただきまして、本日、御審議いただくものでございます。

それでは、8 ページをお願いいたします。こちらから安全性に係る試験の概要でございますけれども、審議済みのところに関しましては、先生方のコメントをいただいたところを中心に御説明させていただくということにさせていただければと思います。

まず、1 番の動物体内運命試験でございますが、こちらは先生方のコメントはいただいていないんですけれども、(2)のラットの②の審議済みのところですが、28 行目でございますけれども、暴露評価対象物質の扱いに関して、ポイントとなる点でございますので、御紹介申し上げます。リンゴにおける主要代謝物 B がラットでも検出されているということです。

続きまして、9 ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございますけれども、こちら先生方のコメントをいただいているところではないんですが、暴露評価対象物質の扱いに関係する部分ということで、リンゴを用いた試験ですけれども、11 行目、主要代謝物 B が検出されており、28 日後に最大 13.2%TRR 検出されたということです。3 番から環境中動態に係る試験については実施されていないので記載がなかったということです。

次のページ、10 ページでございますが、一般薬理試験、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については審議済みということで、先生方からコメントをいただいております。

亜急性毒性試験に行かせていただきます。25 行目のボックスのところに記載しているんですけれども、事務局よりということですが、現在の農薬専門調査会の整理として、臓器重量の毒性所見の判断については、絶対重量と比重量の両方に変化があったときに所見とするということなんですけれども、本剤は評価書評価ということで、このあたりどうするかということで、先生方に事前にコメントをいただいていたものでございます。絶対重量と比重量のいずれの変化か明確でないものや、比重量のみの変化がありますけれども、そちらの扱いについて、先生方からコメントいただいております。

11 ページをお願いいたします。(1)の 90 日間亜急性毒性試験でございます。まず、5 行目のところなんですけれども、こちらは事務局修正と入れておりますが、先生方にお送りしたのものには「mg/kg 体重/日」と書いていたんですけれども、事務局のミスでございまして、正確には「ppm」でございました。修正いたしております。表 3 でございますが、網かけのところ肝と腎の重量増加ということで、先ほど御説明いたしました臓器重量の扱いについてでございますけれども、こちらについて、吉田先生から腎臓の変化があるのでこのままこれは記載するといただいております。

また、注のところなんですけれども、雌雄不明の毒性所見については、雌雄両方に記載したということなんですけれども、先ほど吉田先生と松本先生にちょっと御相談させていただいてい

たときに、ここの扱いについて、雌雄不明のものを雌雄両方にこのとおり表で記載すると、ちょっと余りにもいろいろな所見が雌雄両方で出てくるように見えてしまうということで、ここはちょっと文章なり表なりをわかりやすくしたほうがいいのではないかとご意見いただいております。それで、先ほどお配りしました資料なんですけれども、事務局で修正案を用意いたしましたので、この案について先生方の御指示をいただければと思います。

御紹介申し上げます。案①ですけれども、こちらは雌雄両方のものについては表からは削除し、文章中に入れるということで、「ほかに、雌雄は不明であるが、125 ppm 投与群で WBC（リンパ球）減少、ナトリウム増加、リン及び Chol 減少、25 ppm 以上投与群で黄色着色尿並びに肝及び腎重量の増加が認められた。」とする案でございます。

次のページをお願いします。こちら案②でございますけれども、こちらのほうはもとの表 3 では、雄と雌それぞれカラムが分かれていたところを、1 つのカラムにして所見の後に括弧書きで雌雄あるいは雄、雌と記載すると。雌雄不明のものについては、所見の後に括弧書きは入れないということです。例えば WBC（リンパ球）減少ですと、括弧書きの後には入れてございません。

次のページでございます。案③ですけれども、こちらは表は削除してしまって、全て文章中に記載するという案でございます。「各投与群に認められた毒性所見は、表 3 に示されている。」というのは削除いたしまして、「125 ppm 投与群では、雌雄で摂餌量減少、雄では慢性心筋炎が、雌では体重増加抑制が認められた。25 ppm 以上投与群では、雌雄で眼窩外涙腺腺上皮細胞空胞化、雌で門脈周囲性又はび慢性肝細胞空胞化（脂肪化）及び近位尿管上皮空胞化（脂肪化）が認められた。体重増加抑制及び門脈周囲性又はび慢性肝細胞空胞化（脂肪化）は 6 ppm 以上投与群の雄でも認められた。」ということで、「ほかに」以降は案①と文章は同じですけれども、「雌雄は不明であるが、125 ppm 投与群で WBC（リンパ球）減少、ナトリウム増加、リン及び Chol 減少、25 ppm 以上投与群で黄色着色尿並びに肝及び腎重量の増加が認められた。」という、3 案をとりあえず用意いたしました。

亜急性毒性試験の続きでございますけれども、(2)の 90 日間亜急性毒性試験ラット②はコメントをいただいているんですが、12 ページの 12 行目ですけれども、吉田先生からいただきました修文でございますが、90 日間亜急性毒性試験について、①と②の総合評価のような形で記載しているんですけれども、「①及び②を総合し、雄ラットの亜急性毒性試験の無毒性量は、0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた」といただいております。

(3)の 90 日間亜急性毒性試験マウスに関しましては、20 行目でございますけれども、ここも網かけの部分で脾と腎の比重量減少というところですが、吉田先生からは基本的に評価書評価なので、そのまま記載したいと思っておりますというコメントをいただいております。

泉先生から、25 行目のところですが、EPA では unacceptable になっていますが、というふうにコメントをいただいているんですが、こちら先ほど吉田先生に御相談していたところ、こちらはこの unacceptable の意味ですけれども、どちらかというところ

イドライン上の Requirement を満たしていないという意味で unacceptable ではないかとコメントいただいておりますので、このとおり、原案として残したほうがいいのかどうかということも含めまして、先生方から御指示いただければと思います。

(4)90 日間亜急性毒性試験、イヌについては、修正ございません。毒性所見としては、体重への影響や子宮重量減少及び肝病変が認められたということになっております。(5)につきましても、コメントいただいております。

慢性毒性につきましては、一たん切りましょうか。

○ 吉田座長

そうですね、ずっと行きましょうか。一回審議済みのところですので。

○ 丸野専門職

食品健康影響評価までですね。

○ 吉田座長

そうですね。一回行きましょう。

○ 丸野専門職

それでは、13 ページの 18 行目からでございます。慢性毒性試験及び発がん性試験ということで、本剤につきましては、ラットの 2 例の報告があるのみなんですけれども、(1)の 1 年間慢性毒性試験につきましては、コメントは特にございませんでしたが、毒性所見としては体重への影響や、同群の雄で精巣萎縮、同群の雌で慢性腎症が認められたということです。

(2)の 2 年間の発がん性試験につきましては、腫瘍性変化として、精巣間細胞腺腫や、雌で副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められたということです。31 行目でございます。次の 14 ページですけれども、吉田先生からのコメントといたしまして、非げっ歯類の長期毒性試験がありませんが、90 日間のイヌでカバー可能なかどうか、また、発がん性試験もラット 1 種類のみでされているのみですけれども、これもラットでカバー可能なかどうかということで、先生方に御指示いただければと思います。

泉先生からいただいているコメントでございますけれども、雄ラットの精巣間細胞腺腫の増加は、試験結果の表には出てこないのに、食品健康影響評価に書かれていることについて考察する必要があるというふうにコメントをいただいております。こちらは表 5 が 2 年間発がん性試験に認められた毒性所見ということで、(非腫瘍性変化)ということで表がまとめられているものなんですけれども、ほかの剤につきましてもこのような形で、非腫瘍性変化としてまとめている表で、腫瘍性変化は本文で書いているというものはあったと思うんですけれども、扱いについて先生方から御指示いただければ幸いです。

それでは 12.の生殖発生毒性試験でございます。14 ページでございますが、(1)の 2 世代繁殖試験です。こちら P 世代の雄で精子運動率低下や、精子や精巣への影響が認められているということで、F<sub>1</sub> 世代では、生殖能力に影響は認められなかったというところでございます。

次のページ、15 ページでございますが、表 6 で毒性所見がまとめられております。16 ページなんですけれども、こちら先生方からいただきましたコメントを御紹介したいと思いますが、吉田先生からいただいたコメントですけれども、まず、臓器重量の扱いについてということで、肝臓の重量については低い用量で組織学的変化があるので記載してくださいということです。胸腺重量についても、海外評価機関で記載している場合は、そのまま記載とコメントをいただいております。また、親動物の雄、P 世代、F<sub>1</sub> 世代で見られている 2.5 mg/kg 体重/日で見られております門脈周囲性肝細胞空胞化の扱いについてなんですけれども、こちら EPA では採用していませんが、豪州では、雄では最低用量まで肝臓の門脈周囲性肝細胞空胞化を毒性ととっているとのことです。この変化の程度は軽度ということで、恐らく可逆的であり、さらに低用量では弱い変化であることから、同変化は NOEL と LOEL の境界と説明がされているということで、審議済みでありますけれども、もう一度先生方に確認したいというふうにコメントをいただいております。

続いて、桑形先生からいただいているコメントでございます。1 つ目のポツですけれども、8 mg/kg 体重/日投与群の親動物 P 世代の雌における胸腺リンパ球減少につきまして、EPA の評価書では F<sub>0</sub> の雌も入るとということでコメントいただいております。2 つ目ですけれども、8 mg/kg 体重/日投与群の児動物 F<sub>1</sub> 世代における脾の比重量減少について、こちら豪州で記載があるということで修正しております。

3 つ目でございますが、先ほど吉田先生のコメントとして御紹介いたしました肝臓の病理組織変化について、桑形先生からのコメントといたしましては、前回の審議結果のままですというふうにいただいております。

それでちょっと表に戻っていただきたいんですが、16 ページの表の上のほうで、桑形先生からいただいているコメントで、F<sub>1</sub> 世代ですね、「比絶対重量減少」となっているところを、「絶対」を削除で「比」というふうにいただいていたんですが、こちら資料を確認したんですけれども、米国のほうの資料で「絶対重量」というふうになっていたんですけれども、先生から御指示いただければと思っております。

続いて(2)のほうに行かせていただきます。発生毒性試験(ラット①)でございますけれども、こちらはコメントをいただいておりますが、催奇形性は認められなかったということです。(3)のほうですが、ラットの発生毒性試験②でございますけれども、こちらは胎児で低体重及び骨格変異増加が認められたということです。17 ページでございますが、こちら事務局追記ということで修正させていただいているんですけれども、催奇形性は認められなかったということで修正を入れております。

(4)の発生毒性試験(ウサギ)につきましては、ADI の設定根拠になるものなんですけれども、胎児において母動物で毒性影響があらわれるより低い用量で、0.4 mg/kg 体重/日以上投与群で、奇形(右肺葉欠損)が認められたということです。

続いて行かせていただきますが、13.の遺伝毒性試験でございます。こちら全て陰性ということで、本剤につきましては遺伝毒性はないものと考えられたということです。

14.その他の試験でございますが、(1)免疫毒性試験は先生方からコメントはいただいております。(2)ですが、レポーター遺伝子アッセイにつきましては、藤本先生から修文をいただいております。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

大分前のことでなかなか思い出せなかったところがあるんですが、評価書評価ということで、先生方のお手元にも届いたと思いますけれども、この薄いものがあるだけで、これから評価するというので、実際の数字がないものも多くなっていますが、何とかこの中から拾い出せるものを拾って、評価を進めたいと思います。結構な部分はもう評価が終わっておりまして、ただ、前回の記録を見ますとオーストラリアから提供された資料について、リングを用いたというところを要求にしていたというところだけですね。

では、思い出すという作業も含めて、最初から少しおさらいをしたいと思います。7ページからお願いします。今回、特に、もうほとんど審議は終わっているのですが、動物のところについては先ほど事務局から御説明がありましたように、リングにおける主要代謝物 B がラットでも出てくるということで、小澤先生、この点については特に。

○ 小澤専門参考人

この豪州の評価書にもはっきり書いてありますから大丈夫だと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、次が植物のところ、もう審議済みではあるのですが、前回の要求事項に小林先生が入っていたということで、腰岡先生に引き継いでいただくしかないのですが、この追加要求事項も含めて、この植物体内運命試験については、腰岡先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

代謝物といっても、分解物ではなくて、アセチル抱合したみたいな感じですね。Nの部分、2カ所 N があるのですが、それだけだから、それを代謝物と呼んでいいのかどうか、どうなんでしょうか、山添先生。

○ 山添委員

通常アセチル化は抱合反応なので、代謝に入れています。

○ 腰岡専門委員

代謝物でいいですか。特に主要代謝物 B、末端の N-アセチル化したものですが、ということで、通常のところであると思います。特に疑問はないです。

○ 吉田座長

では、前回、追加要求をしたところも含めて、この今回、特に追加するところはないということでよろしいですかね。

すみません、事務局にお伺いしたほうがいいのかもしれませんが、前回、この追

加要求を出していて、それに対する部分で特に今回、中に加えるということはないわけですね。

○ 横山課長補佐

そうですね。回答の内容を踏まえまして、暴露評価対象物質を何にするか検討させていただいて、その内容を踏まえた提案になるということで、記載ぶりとしては変わりません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、動物及び植物体内運命試験までは、一応決着がついたということで、植物残留試験も済み、薬理試験はなしということで、ほとんど審議済みなのですが、まず、記載ぶりに行く前に、内容だけフィックスをしてしまいたいと思います。

それでは、10 ページ、11 ページから御覧ください。亜急性毒性試験等の毒性試験の項目ですけれども、まず、事務局から御提案、質問のあった重量増加ですけれども、まずこれは肝臓については確実に所見があるのでよしなんですけれども、腎臓、あとは 12 ページの 90 日間のマウスの脾臓等の重量なのですが、これは評価書評価なので、これを決定するに至ったところがわからないのですけれども、私はもう載せておくしかないのではないかと。ここで私たちが、いやこれは比重量だけだからいいとか言える判断をすることは差し控えたいと思うのですが、先生方のコメントをいただきたいのですが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

仕方ない、そこについては書いてあるのを受け入れざるを得ない、それ以上議論する何らベースのデータがないわけですから、やむを得ないと思います。

○ 吉田座長

松本先生も。

○ 松本副座長

それでいいと思います。

○ 吉田座長

それで、泉先生から御質問の、EPA では **unacceptable** となっているのですけれども、EPA は **NOAEL** 等を決めてきているので、恐らく何か不足があったり何かして、**GLP**、評価に使わなかったというよりも、内容としては **acceptable** なものではないけれども、なんかちょっとうまく言えませんが、評価には使ったという意味ではないかなと思う。そうでなければこの EPA の資料に載ってこないと思うんですけれども。

○ 泉専門委員

読んでみても、理由は一切書いていないので、そうなのでしょうかねと。きちっと所見は書いてあるわけですから、何で **unacceptable** とかここに書かなければいけなかったのかなと、逆に思いました。

○ 吉田座長

恐らく、例えばガイドラインでこういう試験での検査項目というのは決まっていますから、まず、多分評価をするにあたり、この提出されたデータがガイドラインにどの試験が合致していて、ガイドラインに準拠した検査項目が全てフル、そろっているものがこれだというようなことを約束事として決まっているんだと思うんですね。その中に入っているというように私は思うのですけれども、もし、違う御意見があればと思うのですが。いずれにしても、この unacceptable とは書いてありますが、EPA も評価しているので、このマウスの 90 日の資料は今回の評価の資料として用いたいと思いますけれども、泉先生、それについては特に。

○ 泉専門委員

それで結構です。もしこれがなくなると大変なことになるなというふうに、逆に思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ということで、評価書評価なので、詳細がわからないところは、記載してあるところは使うということにしたいというように思います。

続きまして、イヌについては特になく、あとは長期ですけれども、確かにこの剤は 2 年間のラットの発がん性試験で、精巣間細胞腫と、副腎褐色細胞腫の発生頻度が増えているようなのですが、頻度とかそういうところがわからないので、表にすることはできないのですが、一応ここにはしっかり 2 行にわたって書いてあるので、用量と少なくとも増えたということだけは、ここで見てもらうしかないのかなとは思っているのですが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

これは単純に私の勘違いです。削除してください。

○ 吉田座長

ありがとうございます。恐らく精巣萎縮があるので、そういったところが関連しているのかなと、漠然とは予測はしているのですが、藤本先生、多分精巣萎縮が絡んでいますよね。わからないですけれども。

○ 藤本専門委員

そうですね。かなりこれは少なくとも 90 日試験でも慢性試験のほうでも、多分ホルモナルな影響が出ているので、その結果として。ただ、萎縮ですから、基本的には、なのですけれども、そういうことが起こってもおかしくはないのかなというふうには思います。

○ 吉田座長

多分、萎縮して、ADH が持続的に上がってとなると間細胞腫瘍は簡単に増えますので、ラットの場合。ちょっと副腎の褐色細胞腫についてはわからないのですが、雌の表 5 を御覧ください。14 ページです。雌の 7.0 で限局性副腎の過形成という、恐らく前腫瘍と思われる病変も増えておりますので、やっぱり突発的というよりも、何かメカニズムが

あるのかもしれないなというふうには思っております。副腎の褐色細胞腫は、よく高カルシウム血症等でげっ歯類では出て、これは人には出ないということは有名なところなのですけれども、あと、キシリトールでしたっけ、たしかげっ歯類では増えていたと思うのですけれども、そのようなことは今回はわかりませんので、増えたという事実を記載するというにしたいというふうに思います。

ただ、14 ページで申し上げたのですが、今回、一般毒性で不足しているのが、イヌの長期のデータですね。あと、発がん性試験がラット 1 種類ということなのですが、イヌの 90 日及びラットの発がん性試験はあるので、これらをその不足をカバーできるだけのデータかということなのですが、やっぱり不足をしているかどうかということについて、先生方のコメントをいただきたいと思います。

泉先生、発がんのところでもありますので。やはりマウスがないのは、これが最後の追加の安全係数にも係ってくるところです。

○ 泉専門委員

ラットだけでも許されるところがあるので、安全係数のところで考慮されるならいいんだらうというふうに思います。

○ 吉田座長

イヌについてもやはり長期がないというのは、データとしては不足ということはいかがですか。

○ 泉専門委員

そうですね。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうですね。データ不足ということはもう明らかですので、それをどう扱うのかというのは、最終的な ADI の設定というのについて、どうなんですかね。これまでのやり方というものもある、ちょっと見てもらわないといけないですけれども、安全係数という形でまとめてしまうのかどうかというのがちょっと私には疑問で、そこは何かもうちょっと言葉というか、明確にこれはデータのセットとしては不足、Requirement を満たしていないというような上で、かつ、いいのかわからないですけれども、とりあえず Tentative な ADI を設定しているんだというような、そういう形をとるのが理想かなというふうには思いました。

○ 吉田座長

Tentative な ADI というのはなくて、今回はデータ不足による最大の追加の係数を掛けるということを今回はするのか、あるいはそこまで掛ける必要がないかということだと思うのですけれども。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

例えば発がん性試験が全くなされてないとか、長期の試験がないとか、そういう場合の考え方と、もう一つこの剤のように、慢性試験はあるんだけど、非げっ歯類が欠如しているとか、発がん性も同じなんですけれども、そのへんをどういうふうに考えるかというところだと思います。

それで最初の評価書評価というようなところがあって、基本的にその評価が海外でなされていたら、ある程度、この場合は評価できるというふうに考えざるを得ないのかなと、そういうふうに考えますけれども。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

全く発がん性試験がない場合であれば、安全係数を最大まで掛ける必要はあると思うんですけども、1種類やられていて、部分的に試験が欠如している状態なので、安全係数を幾つ追加するかは問題ですけども、最大まで掛ける必要があるのかなというふうに思いながら参加していました。

○ 吉田座長

今回遺伝毒性はよろしいのかもしれないんですけども、根岸先生のコメントも。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性もデータとしては数が少ないんですけども、ないと断言してありますので、そこは問題ないと思います。発がん性試験がラットだけのようなんですが、安全係数に関して私は判断する基準を持っていないので、毒性の先生方の御意見で決めていただければいいかなというふうに思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

少なくとも遺伝毒性はないので、もしそこで発がん性が出たとしても非遺伝毒性の発がんのメカニズムによるものであろうと推測できますので、今までそのようには評価をしてきたと。

○ 根岸専門委員

はい。それ以上のデータがないわけですから何とも言えませんけれども、最低限の遺伝毒性試験では陰性ですから、そこに原因を持つてくることはできないと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

もう少し最後まで見ながら、先生方考えながらだと思うんですが、決して毒性の弱い剤でもないのかなというのが今回です。これが最高用量まで毒性のないような用量ですと、この追加の安全係数のところも思うのですが、小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

考えるよい根拠もないのでね、どうしましょうね。確かに吉田先生おっしゃるように、

そんなに高用量まで何にもないわけではないんですよ。だから、やっぱり最大、先ほどから取り沙汰されているように、最大の安全係数を掛けるというのを次にやらなければいけないのかなという気はしています。すみません、それ以上のことは言えません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、先生方、最後の食品健康影響評価まで少し時間がありますので、それぞれお考えいただきたいと思います。1点、先生方に毒性の点で御提案をしたのですが、12ページを御覧ください。12ページで、ラットの亜急性毒性試験が2つ行われておりまして、1つ目の試験で、NOAELがとれていないのですが、2つ目の試験でNOAELがとれているので、これを合わせ技で、恐らく0.6はLOAELになるのかもしれないのですが、0.4というところでNOAELはとれているという考え方でよろしいかどうかということをお伺いしたいと思うのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

動物種は違うんですけども、イヌの亜急性でも0.6という数字が出てきていますので、合わせ技というようなところも含めて、0.4というのは、それはそれでいいのではないかと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

もう一つ御説明申し上げますと、13ページの長期の毒性試験でのNOAELは0.7というように記載されておりますから、恐らくこの亜急性毒性試験、ラット①で出た変化というのは、そうきつい変化ではなかったのかもしれないなというようには思っていますけれども、ひょっとしたら長期になったら消えたのかもしれないし、そのあたりはわからないのですが、少なくとも0.4から0.6あたりの間に亜急性の無毒性量があるというように考えられるのではないかなというように思うので、余り無理はないのかなと考えて、ここで亜急性のNOAELを決着させておいたほうがいいのかと思って、この御提案をいたしました。泉先生、いかがでしょうか。あわせてという。

○ 泉専門委員

あわせた書き方がいいのか、そのまま書いておく方がいいのか、ちょっと判断できないんですが。

○ 吉田座長

多分、そのまま書いても、長期毒性のNOAELはとれているので、いいのかもしれないですね。あえて無理して書く必要はないのかもしれないですけども。ただ、どこかにそれぞれのNOAELを書くということだと、亜急性がちょうど2本あったのでというところもあるのですが、松本先生、いかがですか。この12ページの12行から13行の記載を残しておくか、それともあえて記載しなくてもいいという、どちらでも私は。

○ 松本副座長

あわせるというのは、結局考え方としてあわせて考えてみるとうこうだということだと思  
うので、試験を合体させてなんかという、そういうことではないわけなので、考えられた  
というふうに書いてもこれはこれでいいのかなというふうに思いますけれども。

○ 吉田座長

では、今回はデータは不足しているのですが、1、2 をあわせてこのような書きぶりを  
残させていただきます。

そういたしますと、一般毒性のところは終わりました、生殖発生毒性のところもほぼ審  
議は済んでいるのですけれども、桑形先生から重量等も含めてコメントをいただきたいと  
思います。表 6 の部分につきまして。

○ 桑形専門委員

表 6 のところ、落ちていたかなと思うところに足しましたが、先ほど事務局のほうか  
らこれは 16 ページの児動物、下から 2 つ目のカラムで、脾臓の重量の減少なんです  
が、私が比重量ではないですかと修正したのですが、今、もう一度確認したら、私が見たのは  
F<sub>2</sub> 世代で、F<sub>1</sub> 世代は確かに絶対重量と書いてありましたので、事務局案に戻してくださ  
い。以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、表 6 の 4 mg/kg 体重/日の児動物につきましては、元に戻して、絶  
対という形にしてください。

一応、事務局が黄色線にしてくださっているところも残すということでよろしいです  
よ。ありがとうございます。

特に、発生毒性についてはありますか。

○ 桑形専門委員

発生毒性については、特に追加はありません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、遺伝毒性の部分、17 ページですが、根岸先生、もし追加のコメントがあれば。

○ 根岸専門委員

特にありません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

その他の試験では、免疫毒性で SRBC に対する一時抗体低下があったという記載ぶり  
はそのまま記載していただき、あとはレポーター遺伝子アッセイですけれども、藤本先生、  
訂正していただきました。

○ 藤本専門委員

実は、事務局からのものの方が原文のままの訳だったんですけれども、ちょっと意味が変だろろうということで、少し現実的な表現に直しました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

私も藤本先生の御修文案を採用したいと思いますけれども。

それでは、先生方にお伺いしたいところといたしまして、11 ページにお戻りください。表 3 があるのですが、これは雌雄がどっちかわからないという部分を、あえて両方記載しているということで、さもたくさん毒性があるように見えるのではないかという御意見がありまして、事務局が案を出してくれました。それが先生方のお手元にあるので、今日は先生方にどの記載ぶりがいいかということをお伺いしたいと思います。

この点について、松本先生、御提案者として。

○ 松本副座長

今、御説明いただいたんですけれども、雌雄どちらの変化かがわからないということが、欄外に注として書かれているんですけれども、内容的には雄だけの変化、雌だけの変化、あるいは両方で認められたもの、そういうものがあるのだと思います。ただ、原案ですと、なんかたくさん所見があるように見えてしまうので、やはりこのボックスの性格として毒性影響としたということが見方として 1 つと、もう一つはやっぱり一番下の用量でどこに毒性所見がなかったのだろうかというようなところも見たいなという個人的な考えですけれども、そういうふうになんかちょっと思ひまして、そうであれば、雌雄わかったものは今までどおりボックスに入れておいて、それで雌雄どちらかわからなかったというものについて、この案の 1 番ですけれども、ほかに雌雄不明であるが、これこれが認められたということを文章に書くという方法がいかかでしょうかと、私は思います。私の意見なので、ほかの先生から別の表記の方法がいいということがあれば、それはそれで構いませんけれども。

○ 吉田座長

あとは裏の案 2 ですよね。案 2 はこの雄と雌を一緒にしてということですよ。これは雌雄といってもきっと雌 and/or 雄ということなんだと思うんですけれども、日本語だと非常に書くのが長くなって難しいところはあるんですが、どちらの表が見やすいのか、あとは評価する上で誤解を招かないのかということがあります。今まで、毒性所見は表内に書いて、毒性所見ではないものについては表外に書くというのが一応ルールだったんですけれども、若干そのルールからは外れることになるのですが、一方で、雌雄に書いてしましますと、脚注はあるけれども、かなり雄 or 雌というところはわからないということになります。あと、全て文章で記載してしまうというのも一つなのかもしれないんですけれども、全部文書で書いてしまうと、今、松本先生がおっしゃったように、どこで線を引くかというのがわかりにくくなるということはあるのかなと思います。先生方にこのどちらの表にするかについて、現状のままという御意見も含めて、お伺いしたいと思います。桑形

先生からいかがですか。

○ 桑形専門委員

私は案 1 でわかりやすいのかと思います。雌雄わかっているものはボックス内に書いたほうが良いと思います。そうすると、毒性所見がどこからあるのか、あるいは性差があるのかわかりますので、この 1 から 3 の案の中では、私は案 1 が明確ではないかと思います。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これももちろん書き方だけの問題なんですけれども、やはり私も案 1 がわかりやすく、特に松本先生が最初にお話になった最低用量でどこまでどういう変化があるかということについて、特に 6 ppm のところでは雌雄にあるものもなくて表に出てくるということもあって、わかりやすいと思います。案 2 では少し表を見ても非常に煩雑な感じがして、中を見るとまた雄雌と書いてある。こういうのに比べればやはり案 1 が非常にわかりやすくなっていると思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

案 1 でいいのではないかなと。それかもうそのままか、どちらかですね。

○ 吉田座長

今日松本先生から御提案があったんですが、私としては確かにこの 4 行目から 7 行目にコンパクトにまとめられてはいるのですけれども、この 4 行とあと文章を見なくてもいいということを見ると、現状も決して悪くないかなというようにちょっと思うのですが、共通しているということがどこかでわかるといいのですけれども、そう思いますと、前言を翻すようで恐縮ですが、現状案にしたいかなというように思っております。

事務局としてはどちらが作りやすいですか。

○ 堀部課長補佐

もう作ってしまったので、どちらでも同じです。先生方にお考えいただきたいのは、いつも御配慮いただいておりますが、読む方にとって一番誤解のないのがどれなのか。両方にメリットデメリットがあると思うのですね。原案ですと確かに松本先生御懸念のように、吉田先生がさっき表現された、雌 or 雄のものでも、両方に出ているような印象を与える可能性は、脚注まで丁寧に読まないで、雌 or 雄が、雌 and 雄に必ず出てきてしまうところでは確かにあるかもしれません。案 1 の場合ですと表中、今は見え消しにしていますのでなんか文字が書いてあるように見えますが、ここが消えてしまいますので、表と本文と両方を見ないと全ての毒性所見が把握できないという意味で、むしろ表だけを御覧になった方にとっては、毒性が余り出ないようなすっきりした剤なんだなという誤った印

象を与える可能性もあるかもしれないなという気もいたします。

そう思ったので、案 2 というものを作ってみたわけなんですけれども、藤本先生おっしゃるように、何が何だかわからなくなったというのが率直な印象でございます。ではと思って、さらに勢い余って案 3 をつくったら、さらにわけがわからないというのが、作成者の印象です。

すみません、読む方に一番誤解がないのがどれかというのを。もう全部ファイルにはなっているので、事務局としては全部ありますがどれがいいですかとしか言えません。

○ 山添委員

僕は表 1、今のままの現状で直してくださって気がついたことが 1 つあって、1 つはこの毒性、何が原因かというのを見るときに、今までこれ見るまで気がつかなかったんですけども、多分、肝臓のコレステロールのエステル化の阻害なんですよ。それで、結局、血清中のコレステロールが減少して、それで行かないので、トリグリが残って、それが胆汁に出ていかなければいけないから、**phospholipid** になって出ていかなければリンが使われていてなくなって、それで標的はどこにあるかといったら、副腎とセイネンセンと、それからリンパ、みんなコレステロールの関係臓器になりますよね。

○ 吉田座長

壊死、空胞化を考えている。

○ 山添委員

いや、この図を書いてくださったから僕は気がついたので、これスペキュレーションですけれども、ある程度これで想像できるのではないかと。

○ 吉田座長

せっかく事務局につくっていただいて大変恐縮なのですが、少なくとも案 2 と案 3 は却下させていただいて、問題は現状か案 1 かということなのですが、私としては、今回はたまたまこの 1 ページに上のほうにトータルの毒性が出ていますが、これがページが分かれてしまったりすると、またページをめくるとなると、ちょっとわかりにくいので、これはすみません、座長判断で、この剤については現状で書きたいというように思いますが、先生方、御同意いただけますでしょうか。でも、この問題については評価書評価の剤を同じようなボリュームで書いていくかということは、今後、私としては書きぶりを変えることもあり得るのかなというように思いますので、ちゃんと心にとめてよりいい評価書はどうあるべきかなということには反映させていきたいというコメントで、収めさせていただきたいのですが、それでは現状のままということにしたいと思います。すみません、お手数をおかけいたしました。

続きまして、そういたしますと一応評価は終わったということですが、毒性について先生方、そのほかにございますでしょうか。

○ 小澤専門参考人

ちょっとごめんなさい、先ほど 12 ページなんですけれども、亜急性の①と②のことで、

12 行目から亜急性をまとめる文章が 2 行あるんですけれども、結果を見ますと 0.6 というところが 1 つあって、無毒性量ではないんですけれども、あって、その次 0.4 出て、結局最終的には 0.2 という数字になっていくので、この 2 行はいらないのではないのかなというふうにちょっと思いました。

○ 吉田座長

今回、十分なデータをもってコンバインをしているわけではないので、最後の表 8 を見ますと NOAEL はとれておりますので、いいのかなというようにも思います。これは評価書評価なので、あえてコンバインしないという松本先生の御提案は無理がないのかもしれないです。というので、元に戻すという作業ばかりを今日はしておりますが、これについてもとりあえず消したいと思います。

○ 横山課長補佐

すみません。今の御議論については、理解できたつもりなんですけれども、そうしますと一応、①の試験では無毒性量が得られていないので、そういう場合、通例ですが、食品健康影響評価のところ①ではとれなかったけれども、より下の用量まで実施した②ではとれていると書くのが通例でして、かわりにそのような記載が必要になるかと思しますので、どちらの記載がよろしいかも含めて御判断いただけるとありがたいなと思います。

○ 吉田座長

今までコンバインするのは同じような系統、同じような時期に行ったような試験で、比較的コンバイン NOAEL というか、まとめたことがあると思いますけれども、今回はデータがほとんどわからない状態なので、むしろ食品健康影響評価で記載していただくのがリーズナブルかもしれませんので、今、事務局の御提案で、食品健康影響評価のほうにいつもの文言で入れていただきたいと思います。よろしいですか。

ありがとうございます。

というので、食品健康影響評価に移りたいと思います。

○ 横山課長補佐

先生、もう一点だけ申しわけございません。16 ページからの一番下の(3)のラットの試験②なんですけれども、この試験で、骨格変異増加等が見られていまして、おめくりいただいて 17 ページ、骨格変異だけでしたので、通例ですと催奇形性あるなしの判断を書いていたこともあり、案として 17 ページの上のほうに催奇形性は認められなかったというような文章を追記させていただいているのですが、このように書いてよろしいかどうか、御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

すみません。重要な点をちゃんと議論するのを忘れておりました。桑形先生、このような記載ぶりではいかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

これ何の骨格変異が増えたか書いてありましたっけ。

○ 堀部課長補佐

どちらの海外評価資料も書きぶりは一緒です。タブ 2 の例えば 7598 ページ、table1 というところですけども、ここの下から 3 段目がこの試験に当たるのですが、残念ながら、developmental skeletal variants としか書いていないので、どこ、何は情報が得られません。

○ 吉田座長

私の見方が間違っていなければ、この資料 4 のオーストラリアの APVMA からの資料の 18 のところに developmental study とありますけれども、そこには骨化遅延は出ているのですけれども、骨格変異はあるのですかね。この試験で合っているのですかね。これは①のほうですか。これは①のほうですね。②のほうは EPA だけですかね。ではごめんなさい、私が示したオーストラリアのは①だけでした。

それ以上の詳細なデータはなかなか難しいのかもしれませんが。EPA が使っているのはこの試験だけなんですよね。オーストラリアはまた別のもの、試験を使っている。ひょっとしたら、でもこれは強制経口だから、/kg が変わるはずはないですね。何か見られる変化は似ていますね。

○ 桑形専門委員

これ以上、追えないんですけれども、16 ページの(2)の発生毒性試験と、(3)の発生毒性試験、用量ほぼ一緒ですし、両方とも高用量群の母動物で出ている毒性が、プロファイルが似ておりますので、そうすると催奇形性は若干骨格変異が増加しているとはいえ、それが骨格異常ではないと判断されているわけですから、催奇形性はなかったというふうに記載してもよいかと思えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、この事務局の追記の内容を採用したいと思えます。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思えます。事務局よろしく願いいたします。

○ 丸野専門職

それでは、19 ページの食品健康影響評価をお願いいたします。こちらは継続審議となっていたところで、もう既に御議論いただきましたけれども、まずは暴露評価対象物質についてということで、21 ページお願いいたします。こちらに事務局よりボックスで記載しているんですけども、前回の審議でリンゴの植物体内運命試験で、代謝物 B が 10%TRR を超えて検出されているということで、確認することとされたところなんですけれども、豪州の回答を御紹介いたしますが、その続きの「今般、」以降なんですけれども、未洗浄のリンゴにおける検出成分は親化合物が大宗を占めていることや、代謝物 B は親化合物がなければ検出されることはないこと、及び代謝物 B の定量方法が確立しておらず、構造の類似した化合物の存在が考えられることから、親化合物のみを作物残留試

験の分析対象とすることと選択したということでした。

その次のところなんですけれども、この代謝物なんですけど、先ほど御説明しましたとおり、ラットを用いた動物体内運命試験で検出されているということから、本年の6月に農薬専門調査会決定といたしました暴露評価対象物質に関する考え方に従いまして、これは暴露評価対象物質にしないというふうにされるのではないかとということで、先生方の御意見をお願いしていたところでございます。

その点につきまして、小澤先生のコメントなんですけれども、21ページの10行目のところからですが、豪州からの回答で、代謝物Bと構造の類似した化合物が存在とありますということで、Bはterminai-N-acetyl-AVGということで、構造が類似した化合物とはアミノプトキシ部分やビニル基に酸化的代謝などが起こり、かつN-アセチル化されたアミドは保持された代謝物B類縁物質を意図しているのでしょうかということで、いずれにしても、代謝物Bはラットで検出されているということから、暴露評価対象物質は親化合物のみでよろしいのではないかとというふうにコメントをいただいております。

それでは、19ページに戻っていただきまして、食品健康影響評価の本文のところなんですけれども、まず、3行目からですが、吉田先生から修文いただいているところなんですけれども、「食品安全委員会農薬専門調査会は、参照した資料には長期非げっ歯及び発がん性試験が1種であり、安全性評価の資料として不足は認められたが、本剤の評価は可能であると判断し、評価を行った。」と修文をいただいております。

15行目のところなんですけれども、植物体内運命試験の結果ということで、リンゴにおける主要代謝物はBで、果肉中に最大13.2%TRR検出ということです。18行目でございますが、各種毒性試験からアミノエトキシビニルグリシンによる影響は、主に肝臓（門脈周囲性肝細胞空胞化等）及び精巣（萎縮等）に認められたということです。遺伝毒性は認められなかったということです。発がん性試験においては、雄ラットで精巣間細胞腺腫や、雌ラットで副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められておりますけれども、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたということです。

ラットを用いた繁殖試験は、親動物の雄において精子運動能の低下等が認められたということで、当初の案としては、「無毒性量が得られている」というふうになっていたところなんですけれども、こちら事務局修文ということで、現在の評価書の書きぶりに従いまして、削除させていただいております。続きまして発生毒性試験において、ウサギで奇形（肺葉欠損）が認められたということですけれども、こちらも同じように、「が、」以降は削除とさせていただきます。ラットにおいては催奇形性は認められなかったとしております。これについても先生方の御指示をいただければと思います。

それでは、28行目なんですけれども、植物体内、網かけのところですが、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてBが認められたが、これはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物中の暴露対象物質をアミノエトキシビニ

ルグリシン塩酸塩（親化合物のみ）と設定したということです。

33 行目のところで吉田先生から削除の修文をいただいていたんですけれども、こちらは先ほどの議論に従いまして、使わせていただければと思います。

20 ページでございますが、結論部分でございますけれども、農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がウサギの発生毒性試験における 0.2 mg/kg 体重/日ということで、これを根拠といたしまして、慢性毒性と発がん性試験に供した動物種が各 1 種類であったことを考慮しまして、安全係数 1,000 ということで、種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験の動物種の不足による追加係数 10 で除したものとして、0.0002 mg/kg 体重/日を ADI と設定したということです。

10 行目以降に、米国の RfD なり、豪州の ADI が記載されておりますけれども、これは最終的には消えるところなんですけれども、ADI の比較なり、不確実係数の比較なりの参考ということで記載しております。米国のほうでは cRfD ということでこのとおり、あわせて Cancer RfD のほうで不確実係数 1,000 をとっているということです。豪州も同じように、不確実係数 1,000 ということです。

21 ページお願いいたします。先生方から ADI の考え方についてコメントをいただいたところで、吉田先生から、今回の ADI の設定がラット発がん性試験より低いウサギの発生毒性試験から得ていますということです。マウスの発がん性試験はありませんが、亜急性毒性試験結果から、マウスの亜急性毒性はラットより低いということで、イヌの亜急性の NOAEL は高くないので、1 年間ではさらに低くなる可能性があるということです。このような中で、追加係数が最大の 10 まで必要かということで、当日議論したいと思いませんという御意見をいただいております。

続いて松本先生のコメントですけれども、吉田先生の御指摘のように、評価書評価ということでございますので、原則として海外評価結果をそのまま採用と。また、ADI の追加係数については、今後も様々な資料不足のパターンがありそうで、このことも見据えておく必要を感じましたということです。

23 ページの表 8 で無毒性量の比較はまとめているんですが、ラットの 90 日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価ということで記載していたんですけれども、これは先ほどの議論に従いまして削除させていただきます。

25 ページのほうも、こちら事務局追記とさせていただいているんですけれども、米国の ADI のところで、Cancer RfD の数値を米国の ADI、cRfD のところに括弧書きで記載しております。

以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

19 ページの 2 行目からを御覧ください。こちらは冒頭の文章とも絡むのですけれども、今回、事務局案では評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断

したとあるのですが、実際、十分な試験ではないので、不足していたものを今回は最初に挙げて、不足しているけれども、評価は可能である。不足しているということと、評価は可能であるということは別だと思うので、そこをきっちり今回は書かせていただきました。

○ 堀部課長補佐

一つだけ。

○ 吉田座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

この剤は、海外での評価書評価でございます。さっきから議論になっているところの1つなんですけれども、吉田先生、御存知のとおり、イヌの1年間の試験というのは、日本と今アルゼンチンとどこか以外では、もう要求されていないものなんですね。なので、アメリカの評価書でイヌの1年が出てこないのは、タイミングがちょっと微妙かなと思うんですけれども、米国がこれで評価をしているのは、真つ当なこととして、評価書評価の場合に、我が国では当然1年のイヌの試験がないと足りないというのはそうなんですけれども、参照した国では一応これでパッケージになっているので、評価書評価の考え方からいくと、ここで非げっ歯類の長期の試験が足りないと言ってしまっているのかどうか。発がん性が足りないのはそうだと思うんですけれども、イヌの試験に関して、どこまで書くかというのはこの剤が評価書評価だということを考えると、ちょっと事務局としては不安を覚えました。最終的には専門調査会の御決定だと思います。

先生よくおっしゃるように、イヌの1年の試験は毒性を見るために重要な試験であると先生方がお考えだということは、重々認識した上で発言をしております。

○ 吉田座長

実はそのお答えはきっとこの専門調査会では、多分答えられない。というのは、日本が要求しているガイドライン、試験の内容とアメリカは違うわけなので、それについてこの我々が多分それに答える立場にはないのだろうと思うのですが、少なくとも日本の農薬のガイドライン上は1年の試験は必要な試験のバッテリーとして入っているわけですよ。それが少なくとも、ないということを記載することは、私は日本のガイドライン上はそれは要求していることだということなので、では日本のバッテリーとしてはこれとこれが不足しているんですよということを単に書いただけであって、というように私は思うのですが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それであれば、今の先生の御発言を受けてなんですけれども、例えばですけれども、6行目の「1種であり、」の後に、「我が国の試験要求項目に照らし合わせると」というような言葉を入れることは可能でしょうか。

○ 吉田座長

この6行目の安全性評価の資料とするのは、この安全評価は我が国の安全性評価の資

料としてということですが。

○ 堀部課長補佐

そこをむしろ明確にしないと、海外ではその不足の資料で評価をしてしまったのかみたいにとられる。一般論にしてしまうと、海外では不足なものそのまま無理やり評価をしたんだけれども、日本はちゃんと見たというのもちよっと違う話になってしまうので、係り言葉を入れさせてください。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ただ、大変恐縮なのですが、この事務局案の「評価に十分な試験が」というのは、それはちよっときついなという。

○ 堀部課長補佐

それは定番の文言をまんまはめただけなので、すみませんでした。

○ 吉田座長

やっぱり、本来、先ほど泉先生が御覧になった試験の一覧表で、**acceptable** なのかどうなのかというような一覧表があるのが、個人的には望ましいのであろうなというように思っております。

○ 堀部課長補佐

今後、農薬登録のデータに関する制度改正があると聞いておまして、それにあわせてうちも少しずつ変えていかなければいけないところは出てきますので、その際に先生御提案のような、例えば **accept** したのかどうかという判断も入れていかなければいけないのではないかなとは思っています。それは将来的なこととして先生方の御意見として考えさせていただければと思います。

○ 吉田座長

ある意味では、アメリカなどは **DNT** の試験がないと、追加の係数を掛けてしまったりしますから、そのあたりはぜひこの食品安全委員会としても御検討いただけますと、私たちも審査がしやすくなるなというように思いますので。では今回はちよっと事務局で御修正いただいて、この文言を加えさせて、評価は可能であるという、ここが一番重要な場所だと思うのですが、お願いいたします。

まず、この動物代謝のところの記載ぶりですが、小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

動物代謝、この記載ぶりですよろしいですね。もうデータも何も余りないんですけども。未変化体は少量であったし、広範に代謝された……それはそうなんだよな。「広範に代謝された」というのは、ちよっと実は今気になって読んでいたんですけども。そういう文言が本文にあったかな。海外の評価書に、**extensive** とか書いてあるのかな。

○ 山添委員

多分、この薬物は代謝の部位は腎臓なんだよね。だから、肝臓で処理ができないから肝

臓に影響があって、ステロイド、エステル化みたいなのが出てしまって、腎臓で処理をされる。だから腎臓に負担が行っているというパターン。

○ 小澤専門参考人

それはそうとして、「広範」というこの広範は一体どこから来たのかという。

○ 山添委員

だから主にアセチル化によって代謝されただけでいいのではないか。

○ 小澤専門参考人

いいような気がしますよね。19 ページでしょう。「体内では主に肝臓及び膵臓に分布し」、「広範に代謝」は消してもいいかなという。というのは、その後、ごめんなさい、リンゴにおけるか……リンゴなんだな。それはまずいですね。肝臓及び膵臓に分布し……。

○ 吉田座長

広範に分布したという証拠もないでしょう。

○ 山添委員

広範に分布した。

○ 吉田座長

その表現は使うときがありますけれども、ちょっとこちらの剤はどうだと。

○ 堀部課長補佐

これは **compound is extensively metabolized** という、だから主語が消えているんですね、この文章は。

○ 小澤専門参考人

今、どこ見ていらっしゃる。

○ 堀部課長補佐

EPA のタブ 3 の表、26 分の 14 ページ、Appendix A という表の一番下のカラムです。

○ 小澤専門参考人

A の一番下。なるほど。

○ 堀部課長補佐

メタボリズム、ラットなんですけれども、ちょっと文章が変で、3 行目からなんですけれども、多分主語がなくて。Distributes equally to the liver and pancreas and is extensively metabolized と書いてあったので、is extensively の主語がないんですよ。distributes も述語というか、動詞のようなので、distributes と is が動詞で併用されるとすると、分布は肝臓と膵臓で、metabolized は extensively だから、「広範に代謝された」というふうに読まざるを得ないかもしれないです。

○ 小澤専門参考人

まあ、そう読まざるを得ないね、これ。ありがとうございます。では、こうしておきますか。

○ 堀部課長補佐

もう一つ気になる **extensive** という言葉が、今度はオーストラリアの評価書の右肩のページ名の **49/52** ページの **metabolism and toxicokinetics** の 2 つ目のパラグラフ **absorption was rapid and extensive** という言葉があって、**absorption** の **extensive** って何を意味しているのかちょっとイメージが湧かなかったので。この言葉と、今、その **extensive** という言葉だけでざっと読んでいたんですけども、ちょっとそこが気になったんですが。広範に吸収されるってどういう意味なんだろうなと思って。

○ 小澤専門参考人

広範に吸収される。

○ 山添委員

それは広範にという意味が違う。

○ 堀部課長補佐

どういう意味ですか。

○ 山添委員

上限がなく、入ってきたら入ってきた分だけ吸収されるという。

○ 堀部課長補佐

そうすると、広範にどこか行ったということとは違いますね。

○ 小澤専門参考人

広範にどこか行ったというのと違うね。飽和したりしない。サチュレーションないの。

○ 堀部課長補佐

飽和しない、サチュレーションがなく、投与した分、青天井でいってしまうということですね。

○ 山添委員

さっきのは結局、主にほとんどが代謝物として尿中に検出されたから結果として見ると、**extensively metabolized**、そういう意味なんですよ。だから、意味としては、分布し、N-アセチル体に変換された、に代謝された、で意味はとれる。

○ 小澤専門参考人

そんなところでいいかもしれないですね。今の読んでいただいたところのもうちょっと下のところに **unchanged aminoethoxyvinylglycine (AVG)** と書いてあるところは、**accounted for only a small proportion of recovered radiolabel with the bulk of that recovered accounted for by; alpha-N-acetyl-AVG** と書いてあるんだから、要するに未変化体はなかったと言っているわけよ。だから、今、山添先生が助けてくださったような言い回しでいいような気がするね。だからこの問題の食品健康影響評価のところは、体内では主に肝臓及び脾臓に分布した、ぐらいにするかな。ただ、これつかまっている代謝物は **B** ぐらいなものなんだよね。**B** とあと **α** ですよ。だから、どうしましょう。未変化体はほとんど検出されなかった、かな。

○ 堀部課長補佐

そこは 12 行目の後ろからに。

○ 小澤専門参考人

書いてある。

○ 堀部課長補佐

はい。13 行目の頭から読んでいただくと、ここで親は少量ということは書いてあるの  
で。

○ 小澤専門参考人

書いてありますね。少量であり、その後に、リンゴにおける主要代謝物 B は、5%TAR  
未満検出されたと、この言い回しをちょっと変えればいいのか。では、「体内では主に肝  
臓及び脾臓に分布した」でちょっと切らせてもらって、回収放射能中の未変化のアミノエ  
トキシビニルグリシン塩酸塩は少量であり、N-アセチル化体の代謝物 B……何だっけ。  
アセチル化体の代謝物 B が検出されたぐらいにしておいたほうがいいのか。主要排泄  
経路は尿中であつた。「リンゴにおけるこの主要代謝物 B」は、とってしまってもいいの  
ではないの、ここは。

○ 山添委員

B でいいんじゃないですか。

○ 小澤専門参考人

そうか。では先ほどの、回収放射能中の未変化のアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩  
は少量であり、代謝物 B が検出された。それで代謝物 B が検出された。主要排泄経路は  
尿中であつた。それで行を変えて。

○ 山添委員

排泄経路は尿中であつたと、日本語にはならないのではないか。経路は尿中だつたと。

○ 小澤専門参考人

ああ、そうですね。経路は尿中ではないわね。

○ 吉田座長

腎臓。

○ 小澤専門参考人

主に尿中に排泄された。

○ 吉田座長

そうですね。主に。

事務局、フォローいいですか。

○ 小澤専門参考人

いいですか、ちょっと今、ぐちゃぐちゃって言ってしまったけれども。もう一回、ちら  
っとおさらいしますか。

○ 堀部課長補佐

大丈夫です。

○ 小澤専門参考人

大丈夫ですか。そうしたら、「肝臓及び脾臓に分布した。回収放射能中の未変化体は少量であり、」ちょっと要旨だけいきますね、「代謝物 B が検出された。主に」、本剤とか何とかでうまいことやっていたらいいんだけど、「主に尿中に排泄された」、で行を変えて「<sup>14</sup>C で標識した本剤の植物体内運命試験の結果」って続くでしょう。

○ 堀部課長補佐

そこは続きます。

○ 小澤専門参考人

何か引っかかっているな。

○ 堀部課長補佐

引っかかっているのは、「主要排泄経路は尿中」という言い回しなんですけれども、これまでずっとこの書き方をしてきていて、トリフルミゾールでも同じ書き方があるので、これ全部の評価書を直さなければいけないなと思って、事務局は顔をこわばらせていただけです。

○ 小澤専門参考人

それで顔をこわばらせていたの。

○ 吉田座長

でも、ベターなほうがいいから、これからは。

○ 小澤専門参考人

過去のは直す必要ない。

○ 堀部課長補佐

気づいたら直します。

○ 吉田座長

はい。

○ 山添委員

そんな過去まで直したら大変だ。

○ 堀部課長補佐

重版のときにとかあるので、だから結構影響が大きいので気にしました。それと、実は本文にも同じ言葉が出てきまして、あっちでもこっちでも使っている言葉なので、ちょっと凍りつきました。

○ 山添委員

いやもう、今回ここだけ。

○ 堀部課長補佐

本文にもあるので。

○ 山添委員

今回直すのはここだけ。

- 堀部課長補佐  
だけれども、そうすると前と後ろが合わないとかいろいろ出てくるので。
- 山添委員  
でも、意味はわかるから。
- 吉田座長  
大丈夫。次回からは私たちも気をつけて。
- 小澤専門参考人  
そういうことにしましょう。今回は本文をどうしますか。8ページの。
- 堀部課長補佐  
直します。
- 小澤専門参考人  
直しますね。すみません、お願いします。
- 吉田座長  
ありがとうございます。  
そういたしますと、リングにおけるところの 15 行目のところは、腰岡先生、これはこの記載ぶりでよろしいですか。
- 腰岡専門委員  
はい。特にないです。
- 吉田座長  
ありがとうございます。  
そういたしますと、17 行目まではよろしいですか。18 行目から、毒性の部分に行きま  
す。事務局で修文をいただいておりますが、これは生殖発生にかかわるところなので、桑形  
先生、いかがでしょうか。
- 桑形専門委員  
事務局案で問題はありません。
- 吉田座長  
ありがとうございます。  
次にまた暴露対象物質の記載ぶりですけれども、腰岡先生、この内容でよろしいでしょ  
うか。
- 腰岡専門委員  
わからないです。さっきもあったように、25 年度にそう決まったわけですよ。だから  
もうそれに従うだけです。
- 吉田座長  
では、今回の暴露対象物質は、今年度決まったそのガイダンスによって、親化合物のみ  
ということにいたします。  
次に、無毒性量のほうですが、本文から削除をしたので、33 行目から 38 行目がイキと

なります。この記載ぶりを生かし、特にないと思いますけれども、丁寧に書いていただいているので。

○ 堀部課長補佐

先生、38 まで行く必要はありますか。35 までで 90 の 2 本でもう終わってもいいのだと思うのですけれども。

○ 吉田座長

そうですね。そのほうがややこしくないかもしれないですね。

○ 堀部課長補佐

下手に高い用量のものをわざわざ持ってこないほうがいいので、35 の丸までで、「また」の前まででいいかと思います。

○ 吉田座長

先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。ということで、いよいよどこから選ぶか、UF かということになってしまって、また 5 時になってしまったのですけれども。この剤については、9 月ですか、それとも 10 月ですか。もし、今日 ADI を設定するとすると。

そういたしましたらば、そちらにトリフルミゾールに戻るということで、次回が 9 月の前半ですので、UF についてはゆっくり先生方、もう一度考えていただいて、ここだけをするので、次回はひょっとしたら 30 分で終わってしまうかもしれませんが。トリフルミゾールに戻りたいと思います。

トリフルミゾールの修正は。

○ 堀部課長補佐

お手元に修正案をお届けしております。1 枚目と 2 枚目は、見え消しのものと単に清書をし直したものというだけで、内容的には何ら相違はございませんので、先生方のお好みで御覧いただきやすい方法で、何が変わったのかを把握されるか、あるいはもうきれいなバージョンで御覧いただくかというだけで御用意したものでございます。いずれにしましても、書き加えましたのは 1 枚目で御覧いただくと、頭のところを変えつつ、それから 14 行目以降も書き加えております。先ほど、桑形先生には一度ちらっと御覧いただいたところでございます。

以上です。

○ 吉田座長

そういたしますと、変更していただいたところ。

○ 堀部課長補佐

ほとんど加筆ですね、どちらかというところ。

○ 吉田座長

加筆していただいたところ、桑形先生、適切に直っていますか。

○ 桑形専門委員

はい、問題はないと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、8行目のところで、「1世代繁殖試験として」ここで中ポツを入れないといけないですね。「繁殖試験として ADI の設定には用いないが、」この後ろのポツがいなくて、ちょっと句読点の位置が違ったほうがきれいにつながりそうです。「1世代繁殖試験として、ADI の設定には用いないが繁殖能に対して評価は可能」と。

○ 吉田座長

そうですね。1世代として、ADI と流れがちょっとおかしいですね。

○ 堀部課長補佐

はい。組み合わせがおかしいので、ポツの位置を変えさせてください。

○ 吉田座長

そのほか、先生方、この文章の流れは悪いとかいうところはございますか。特に御意見がないようでしたら、この事務局案で御修正いただいた内容でフィックスしたいというように思います。

そういたしますと、今日またいつも ADI のところだけで残ってしまうという、なんか変な循環になってしまいますが、今回、御提案が最大の UF ということであります。ただ、長期の試験がないわけで、長期の試験がないのであれば、もう確実に 10 ということしか、もう選択肢はないと思うのですが、げっ歯類がありまして、これは農薬ではございませんけれども、医薬品等ではほぼ長期試験はラットだけですし、あとは短期のほうは例えば 2 段階発がんとか、あとは遺伝子改変動物とかで組むというようにもなっておりますので、長期がないというわけではないので、そのあたりを次回までに先生方には考えていただければありがたいと思います。

それでは、これでまた 3 週間後ぐらいになりますけれども、事務局にお返ししたいと思います。

○ 堀部課長補佐

その 3 週間後の話をさせていただきます。

本部会、次回でございますが、次回は 9 月 13 日金曜日でございます。幹事会でございますが、先ほどちらっと言ってしまいましたが、9 月 11 日の水曜日でございます。今月と同じパターンになって恐縮でございます。どうぞよろしく申し上げます。

以上です。

○ 吉田座長

どうもありがとうございました。そういたしましたら、また座長の不手際で最後まで行きませんでした。本日の審議は終わりにしたいと思います。

先生方、お暑い中、どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

先生、このアミノエトキシビニルグリシン、もう一度評価書をお送りする必要がありますか。

○ 吉田座長

ありません。いいですね。

○ 堀部課長補佐

どうもありがとうございました。