食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第98回会合議事録

1. 日時 平成25年11月19日(火) 13:30~17:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(アミノエトキシビニルグリシン、エトベンザニド、ピフルブミド、プロピザミド、エポキシコナゾール、トリシクラゾール)の食品健康影響評価について
- (2) 農薬及び動物用医薬品(ジノテフラン)の食品健康影響評価について
- (3) 農薬(メタアルデヒド)の食品健康影響評価について
- (4) 飼料添加物及び農薬(エトキシキン)の食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について
- (5) 農薬(ピリミカーブ)の食品健康影響評価について
- (6) その他

4. 出席者

(農薬専門調査会専門委員)

納屋座長、上路専門委員、永田専門委員、長野専門委員、松本専門委員、
吉田専門委員

(農薬専門調査会専門参考人)

西川専門参考人、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、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、南係長、丸野専門職、
木村専門職、齋藤係長、大田係員

5. 配布資料

資料1	アミノエトキシビニルグリシン農薬評価書(案)
資料2	エトベンザニド農薬評価書(案)
資料3	ピフルブミド農薬評価書(案)
資料4	プロピザミド農薬評価書(案)

資料 5	エポキシコナゾール農薬評価書（案）
資料 6	トリシクラゾール農薬評価書（案）
資料 7	ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）
資料 8	メタアルデヒド農薬評価書（案）
資料 9-1	エトキシキンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について
資料 9-2	エトキシキン飼料添加物・農薬評価書（案）
資料 10	ピリミカーブ農薬評価書（案）
資料 11	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 12	農薬専門調査会への企業関係者等の参加について
資料 13	食品安全委員会での審議等の状況
参考資料 1	農薬専門調査会の運営体制に関する事項
参考資料 2	IBTL において実施された試験の取り扱いについてのリスク管理機関からの回答

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

ただ今から第 98 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ところお集まりいただきまして、ありがとうございます。本日は、幹事会の専門委員の先生方 6 名に御出席いただいております。また、専門参考人として林先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは 4 名の委員が御出席でございます。

冒頭でございますけれども、専門委員の改選につきまして事務局から御説明をいたします。

農薬専門調査会の多くの先生方の任期は 3 月 31 日までということになっているのですが、実は食品安全委員会、ほかの専門調査会の多くは 10 月 1 日付が専門委員の改選時期でございました。農薬専門調査会でもその 10 月 1 日の改選の先生方というのも多少ですけれども、いらっしゃるのですが、その中に実は西川先生が含まれておりまして、幹事会の副座長もずっとお務めいただいていたわけですが、今回の改選で西川先生には専門委員をおりていただきまして、専門参考人という形で部会にもお越しいただくという形になりました。

今回の幹事会を開催する前と申しますか、すみません、先月、台風で幹事会を飛ばしてしまったので先月の幹事会の前と言うほうが正確でございますが、納屋先生に、西川先生に幹事会にお越しいただく必要があるか、どのようにお願いしようかということをお相談しましたところ、納屋先生からこれまでの西川先生の長年の御経験を踏まえまして、

幹事会にも引き続き専門参考人としてお越しいただいて御助言を賜ればというお話をいただいております。先生から何か補足の御説明をいただけますでしょうか。

○ 納屋座長

全く堀部さんの御説明のとおりでございまして、ぜひともこれからも西川先生には専門参考人として我々に御助言を賜りたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すごく手続論というか、行政官の大好きなルール上の話というので本当に恐縮ですけれども、本日先生方の、後ほど配付資料については御説明申し上げますが、お手元に参考資料 1 といたしまして、農薬専門調査会の運営に関する事項を改めて配付をさせていただいております。こちら、もし必要でしたら御参照いただければと思います。参考資料 1 でございます。

こちらの第 2 条の 3 項というところが幹事会の構成メンバーについて規定しているところですが、第 2 条の 3 項「幹事会は、農薬専門調査会座長、部会の座長及び副座長並びに農薬専門調査会の座長が指名する専門委員により構成する。」となっております。専門委員の先生以外の方をお呼びする場合は、ではどう手続をとればいいのかということですが、第 4 条の 2、雑則のところ、このペーパーの中に規定のないことについては、農薬専門調査会の座長が農薬専門調査会に諮って定める。ここで言う農薬専門調査会ですけれども、農薬専門調査会は第 2 条の頭にあるように、幹事会の議決をもって農薬専門調査会の決定とすることになっていますので、かみ砕いて申し上げますと、今回西川先生に専門参考人としてお越しいただくためには、この運営体制に関する事項第 4 条の 2 に則って農薬専門調査会の議決が必要で、その農薬専門調査会の議決は幹事会で代決できるということでございます。

混乱させて恐縮なのですが、ですので幹事会の先生方に今の件について御承認を賜りたいというのが、最終的に私がお願いしたいことでございます。よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

御説明のとおりでございます。幹事会の先生方には御承認賜れますでしょうか。

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

続いてですけれども、今の運営体制に関する事項第 2 条の 7 ですけれども、「幹事会の副座長は、幹事会の座長を補佐し、座長に事故があるときは、その職務を代理する。」ということになっていまして、幹事会には副座長を置くのは、座長が指名した方を副座長としていただくことになっております。

副座長を、ではどの立場の方がやられるのがいいのかということに関して、ここには正直なところ定めはないのですが、本来、幹事会というのは専門委員で構成するものだという大原則にしている以上、できれば専門委員の先生方の中から副座長を御選

任いただいたほうがよろしいかと事務局としては考えるところがございます。立場ばかり強調するのは恐縮ですが、西川先生は専門参考人というお立場になられたので、座長からどのようにするかについて、まずお考えを教えていただければと思います。

○ 納屋座長

私としましては、座長代理につきましては専門委員の先生方の中からどなたか務めていただくのがよろしいのかなというふうに思っております。可能であれば三枝先生にお願いできればというふうに個人的には思っております。いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

座長の指名とされておりますので、座長の御意向でお願いいたします。

○ 納屋座長

わかりました。では、私の独断と偏見で三枝先生を御指名したいと思います。それでよろしいですね、ただ、今ここにいらっしゃらないので。

○ 堀部課長補佐

普段ですと、御出席いただければこの場で先生の御意向というのも確認できるのですけれども、そこはいかようにいたしましょうか。

○ 納屋座長

今日の幹事会をやっている間ぐらいにちょっと連絡をとっていただいて御意向を伺っていただいて、御本人の御同意がいただけるのであれば、ぜひとも副座長になっていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、そのような形で対応させていただきます。

もう一つですけれども、第四部会の座長につきましても、実は西川先生の御退任によって空白になっております。こちらにつきましても、座長は農薬専門調査会の座長が指名するということになっておりますので、納屋先生から御指名をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

第四部会につきましては、副座長の長野先生が今ここにいらっしゃいますので、私は長野先生に座長になっていただくのがよろしいかと思っておりますので、これは指名ですよ。指名をさせていただきたいと思っておりますので、長野先生の御意向をここで直接伺えるかなと思います。どうぞよろしく申し上げます。

○ 長野専門委員

了承いたします。

○ 納屋座長

御同意いただけましたので、それでは長野先生にやっていただけるということになりました。

○ 堀部課長補佐

もう少しだけ体制の話を見せてください。今、長野先生が副座長から座長になられたので、第四部会の副座長が空席になりました。これにつきましては、今度は部会の座長に指名権があるということですが、今長野先生は指名されたばかりで、メンバーのどなたかを指名していただくに当たってお考えいただく時間も必要かと思えます。この後、資料確認とか利益相反の確認等まだ少し事務的なお時間をちょうだいする必要がございますので、恐縮でございますが、長野先生にその間にお考えをいただきまして、事務的なことが終わった段階で御指名いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

異存ございませんので、長野先生さえよければ、それで進めさせていただきたいと思えます。よろしいでしょうか。

○ 長野専門委員

はい、承知しました。

○ 堀部課長補佐

それでは、今回の委員改選に関連する運営関係の事項は以上でございます。

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、本日の議事を進めたいと思えます。

実は、10月の議事がそのまま残っておりますので、皆様方にはちょっとだけ早く来ていただきましたし、ちょっとだけ遅くまでやらせていただくかと思っております。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

お手元の資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会専門委員の名簿に続きまして、資料 1 は農薬アミノエトキシビニルグリシンの評価書（案）、資料 2 は農薬エトベンザニドの評価書（案）、資料 3 は農薬ピフルブミドの評価書（案）、資料 4 は農薬プロピザミドの評価書（案）、資料 5 は農薬エポキシコナゾールの評価書（案）。エポキシコナゾールはトリアゾール系の化合物でございますので、資料 5-2 といたしまして、トリアゾール共通代謝物の知見のまとめについて、参考として添付させていただきました。資料 6 は、農薬トリシクラゾールの評価書（案）でございます。資料 7 でございますが、農薬動物用医薬品のジノテフランの第 5 版のたたき台でございます。資料 8 は、農薬メタアルデヒドの第 4 版のたたき台でございます。資料 9-1、こちらはエトキシキンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について（案）、パブコメの回答でございます。その参考資料といたしまして、飼料添加物・農薬エトキシキンの評価書（案）を参考まで添付させていただいております。資料 10 は、

農薬評価書ピリミカーブの案でございます。資料 11 は論点整理ペーパーと農薬専門調査会の体制、資料 12 でございますが、農薬専門調査会への企業関係者等の参加についてという表裏 1 枚の紙をつけさせていただいております。資料 13 は、食品安全委員会での審議等の状況に関する紙、これも両面刷り 1 枚でございます。

それから、参考資料 1 は先ほどちょっと私触れましたが、運営体制に関する事項、参考資料 2 といたしまして、これも以前の幹事会からの積み残しになっております IBTL の試験成績に関する一枚紙をつけさせていただいております。

本日の配付資料は以上でございます。これらは近日中にホームページ上に掲載される予定になっております。

配付資料の不足等ございましたら、審議途中でも結構でございます。事務局までお申しつけいただければと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

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」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

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。

専門委員の先生方から既に御提出いただいていたものと、それから西川先生からいただいているものも含めまして、幹事会の先生方の確認書を確認させていただきましたが、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

相違はございませんね。

それでは、先ほど長野先生にお願いしておりました評価第四部会の副座長につきまして、長野先生から御指名をいただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

○ 長野専門委員

では、山手専門委員にお願いしたいと思っておりますが、山手先生の御意向はいかがでしょうか。

○ 納屋座長

事務局で山手先生の御意向を御確認していただけますか。

○ 堀部課長補佐

それでは審議の間に確認をさせていただきまして、先ほどの三枝先生の件とあわせまして審議の後段で御報告させていただければと思いますが。

○ 納屋座長

どうぞよろしく願いいたします。

それでは、これから議事（1）に入ります。

まずは、農薬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行います。

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 1 をお願いいたします。アミノエトキシビニルグリシンの評価書（案）でございます。

3 ページをお願いします。

本剤は 2008 年に要請事項説明がなされまして、2009 年に旧総合評価第二部会で、また本年の 8 月、9 月に評価第二部会で御審議をいただきまして、本日の幹事会で御審議いただくものでございます。

本剤は評価書評価でございまして、今ですと幹事会スタートになるものですが、昔は評価書評価のものも部会で御審議いただいておりますので部会審議となったものでございます。

8 ページをお願いいたします。

24 行目に本剤の構造式が記載されております。

土壌微生物由来の植物成長調整剤とされております。暫定基準の見直しに伴う評価要請が来たものでございますが、基準値はアミノエトキシビニルグリシンという形で打たれているのですが、本評価書の中の試験でございまして、塩酸塩を用いて実施されたということでした。

9 ページをお願いいたします。動物体内運命試験の概要でございまして。

評価書評価でございまして、普段の評価書のように細かいパラメータ等の記載はございませんけれども、かいつまんでお話しをいたしますと、アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩は投与後 48 時間で 50%が吸収され、尿中に排泄されております。体内分布としましては、肝臓と脾臓に同程度分布しております。

代謝物等の状況でございまして、未変化のアミノエトキシビニルグリシンは少量でございまして、代謝物 B、これは N-アセチル化体でございまして、こちらが認められたということでございます。

また、30 行目からマウスの試験がございまして、マウスの試験においても吸収率 60%程度というような情報がございました。

36 行目、ボックスで永田先生から「広範囲に代謝された」という網がけの部分について意味が不明という御指摘をいただいております。

事務局からは、10 ページの一番上でボックス EPA の評価資料の該当部分を記載させていただきました。extensively metabolized という言葉をどう訳すかということになるかと思っております。例えばですけれども、「広範に代謝」という言葉が適切でないとなれば、

「多様な代謝物に変換された」とか、何かそういう言葉になるのか、後ほど御意見いただければと思います。

植物体内運命試験、10 ページ、4 行目でございます。

りんごでの試験が行われておまして、果肉中での未変化のアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩は少なく、2%TRR 未満という情報がございました。主要代謝物としましては B、先ほどラットでも出てきた代謝物ですけれども、最大で 13.2%TRR 検出されたという結果でございます。

毒性試験関係は 11 ページからになります。本剤の急性毒性は非常に弱いということでございます。

また、11 ページ 24 行目から亜急性毒性試験、13 ページの 28 行目から長期毒性試験が行われております。本剤の一般毒性のターゲットは肝臓と精巣に認められております。

13 ページ、お願いします。長期の試験でございますけれども、13 ページ、14 ページを御覧いただきますと、本剤の長期試験はラットのみでございます。この点につきましては、本来、日本のガイドラインに照らし合わせますと、動物種も、それから試験数も足りないということでございますが、部会での御審議といたしましては、亜急性の試験で全てバッテリーがそろっていたことと、プロファイル等総合的に勘案いただきまして、かつ評価書評価であるということからこれでもう仕方がないよねということで御評価をいただいたという状況でございますので、御満足いただいて評価していただいたわけではないということだけ強調させていただきます。

14 ページのラットの 2 年間発がん性試験におきましては、最高用量投与群でございますが、雄で精巣間細胞腺腫、雌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。

11 行目のボックスに西川先生から、評価書評価なのでラットで認められた腫瘍性病変の頻度を表で示すことはできないのですねという御質問をいただいております。

はいとお答えさせていただくしかないのです。そのとおりでございます。御理解いただければと思います。

14 ページ、13 行目から生殖発生毒性試験でございます。こちらの毒性所見については、15 ページ、表 6 に記載させていただいたとおりでございます。

精子に影響が出るようございまして、親世代での精子の運動率の低下ですとか、精巣上体の重量の変化、あるいは精巣の上皮空胞化等々の変化が出ているということでございます。ですので、一般毒性に関する無毒性量に加えまして、繁殖能に対する無毒性量も設定されているということでございます。納屋先生から「同群では」という言葉を 2 か所追記いただいております。

発生毒性試験は 16 ページからになりますが、ラットでは催奇形性が認められなかったとされております。

16 ページ、18 行目からウサギの試験がございますが、こちらでは母動物で影響の見られない用量で、右の肺葉欠損、奇形に分類されるような変化が認められているということ

でございました。

遺伝毒性、17 ページになりますが、アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩に遺伝毒性はないと考えられております。

その他の試験としまして、17 ページ、10 行目から免疫毒性試験が行われておりまして、こちらではヒツジ赤血球に対する一次抗体反応の低下ですとか、胸腺の重量変化が認められておりまして、免疫毒性の無毒性量が設定されているという状況でございます。

また、17 ページ、21 行目、レポータージーンアッセイの結果ですが、アミノエトキシビニルグリシンには直接的な性ホルモン様作用はないと考えられております。

食品健康影響評価、18 ページからになります。

暴露評価対象物質ですけれども、りんごで認められた代謝物 B はラットと共通でございますので、農産物中の暴露評価対象物質は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されております。

ラットの亜急性の 1 本で無毒性量が設定できていないのですけれども、それよりも低用量の試験がございますので、オーバーオールでの無毒性量がこちらで記載されております。

ADI でございますが、最も低い値の NOAEL になったのがウサギの発生毒性試験、先ほど胎児に奇形が出ると申し上げた試験でございますけれども、こちらでございまして、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として、追加の安全件数 10 を掛けていただきまして、安全件数 1,000 で除した 0.0002 mg/kg 体重/日を ADI と設定いただいております。

19 ページ、6 行目、西川先生から 2 つでございます。1 つ目ですけれども、22 ページを御覧いただければと思うのですが、22 ページのほうに各国、それから私どもの無毒性量が比較して記載されております。米国もウサギの発生毒性試験の NOAEL としては、胎児 0.2 という部会での御決定と同じものがついているんですけれども、ADI 自体はラットの 2 世代繁殖からつけられておりまして、これについての議論はありましたかという御質問をいただきました。EPA の評価書を確認しましたところ、ウサギの試験はいわゆる急性参照用量の設定根拠として使われておりまして、長期のものと急性参照用量と使い分けられたのではないかということでございます。

もう一つですけれども、追加係数の議論はありましたかということですので、追加係数を幾つにするかということでもかなり部会で議論をしていただいておりますので、後ほど吉田先生から少しフォローいただければありがたいかなと思っておりますので、よろしく願いいたします。

事務局から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した。それでは、9 ページ、10 ページのところにつきまして、永田先生、お願いいたします。

○ 永田専門委員

すみません、全く意味不明なコメントで。まさによくわからないという。実は、先ほどお話があった、意味不明ということです。広範囲に代謝というのはわかるのですが、我々はある程度わかるのですけれども、それ以外の方はちょっと理解しにくいのではないかと思いますので、先ほど堀部さんが提案された、代謝物がかなり多いということだろうと思えますので、その内容を修正していただければ結構かと思えますけれども。

○ 納屋座長

吉田先生、部会に手を突っ込んだのですけれども、御納得いただけますか、それともそれは納得できないよということになりますか。

○ 吉田専門委員

いえ、適切な修正であれば大幅な変更ではございませんので、特に私としては。

○ 納屋座長

部会の先生が御納得されるのであれば、先ほど堀部さんが説明した内容でここを修正するというところでよろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

それでは、網がけの部分ですけれども、「多様な代謝物に変換された」というような表現ぶりはいかがでしょう。

それでは、そのようにさせていただきます。

○ 納屋座長

それでは次、14 ページの西川先生のコメントを確認しますが、これはもうこのままで仕方がないということよろしゅうございますか。

○ 西川専門参考人

はい、結構です。

○ 納屋座長

14 ページの 2 世代繁殖試験につきましては、私が部会の文章に手を突っ込んでおりますが、お認めいただけますか、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

ちょっとなおっしゃるのだったら撤回してもいいかなと思っていたのですが、お認めいただけるということですので。それでは、ここはこのようにさせていただきます。

19 ページの西川先生のコメントに先ほど事務局からお答えをいただきました。ここはいかがでしょう。

○ 西川専門参考人

最初のほうは、ウサギの試験を急性参照用量設定のために使ったので、長期の ADI では別の試験を使ったということで、それは米国のやり方ですので問題ないと思います。

それで 2 つ目の点が問題でして、ウサギの発生毒性試験でこれを ADI 設定根拠としているのですが、そのエンドポイントが奇形であるという点、それについて何か追加係数を掛ける必要があるかどうかの議論があったかどうかを確認したいです。

○ 吉田専門委員

この試験は非常に評価書評価でデータもなく、並べてみますと比較的毒性が強いといえますか、低い用量での NOAEL なので、そこでもう慢性毒性が足りないということで最大の 10 の追加を掛けましたので。実を言うと部会では 10 はきつ過ぎるのではないということも随分議論をしたのですが、最大の 10 を掛けましたのでこの奇形等もこれでカバーをしていると座長としては考えております。

○ 西川専門参考人

はい、結構です。

○ 納屋座長

生殖の専門家からのコメントをさせていただきますと、部会の御判断は適切だったと思っております。

それでは、この剤の ADI の確認をさせていただきますが、部会で決定された ADI をお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。読み上げますね。それでは、ADI につきましては、ウサギの発生毒性試験で得られた無毒性量の 0.2 mg/kg 体重/日を安全係数 1,000 で除した 0.0002 mg/kg 体重/日を幹事会も確認をしたということにいたします。

この剤につきましては、以上です。

次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今の剤につきましては、修正部分ほとんどございませんので、早めにパブコメにかけるように準備を進めさせていただきます。

それでは、資料 2 をお願いいたします。

農薬エトベンザニドの評価書（案）たたき台でございます。

3 ページをお願いします。

こちらは魚介類に対する基準値設定依頼が来たものでございまして、2007 年 8 月に要請事項説明がございました。

同年に旧総合評価第一部会で審議されました後、昨年 9 月、それから本年の 9 月と 2 回評価第一部会での御審議をいただきまして、本日、幹事会で御審議いただくものでございます。

7 ページの要約につきまして事務局の修文を入れておりますが、こちらは食品健康影響評価と関連するところがございますので、後ほど御説明させていただければと思います。

8 ページをお願いいたします。

本剤構造式は 8 ページ、23 行目に記載したようなものでございまして、アニリド系の除草剤でございます。

動物体内運命試験、9 ページからになります。

血漿中のパラメータでございますが、0.7 時間～4 時間で C_{max} に達しております。T_{1/2}

は雄で 5.3～7.6 時間、雌では 15～18 時間というやや違った形になっておりました。雄では二相性、雌では一相性の減衰を示したということでございます。

吸収率は 25 行目からに記載がございますが、低用量投与群で少なくとも 69.7%、高用量投与群で少なくとも 32.9%と算出されております。

体内分布につきましては、9 ページ、30 行目から記載がございます。48 時間後では多くの組織が血漿中濃度以上でございまして、最も高いのは脂肪、腎臓、肝臓という結果でございました。

代謝の試験は 10 ページ、20 行目からに記載されております。

尿、糞中の代謝物については 11 ページの表 3 に、またそれ以外、胆汁、腎臓、肝臓の代謝物については 11 ページの 13 行目から 17 行目に記載されておりますが、糞中では未変化のエトベンザニドが多く認められたという結果でございます。

一方、尿、胆汁、肝臓、腎臓、血漿では F あるいは F の抱合体というのが主な代謝物として認められたという結果でございます。

排泄につきましては、12 ページ、2 行目からでございます。ほとんどが 48 時間以内に排泄されておまして、低用量群では主に尿中、高用量群では主に糞中に排泄されるということで、投与量による差が認められたということでございます。

13 ページ、18 行目に腸肝循環の試験の結果がございますが、胆汁中の排泄率は個体差が大きくて、標識位置より雌雄による差は明確でなかったというところに、永田先生から「腸肝循環が認められた」という記載を追記いただいております。

14 ページ、3 行目から植物体内運命試験でございます。こちら、水稻での試験が行われております。玄米のエトベンザニドは定量限界未満でございました。代謝物としては E というのが認められておりますが、量としては 0.001 mg/kg と微々たるものでございます。

19 ページをお願いします。作物残留試験でございます。

エトベンザニドと代謝物 E、F を分析対象化合物として作残が実施されております。可食部では全て定量限界未満で、代謝物が認められたのは稲わらだけでございますが、稲わらで代謝物 E が 0.02 mg/kg 検出されたということでございます。

また、こちら魚介類に関する諮問でございます。魚介類における最大推定残留値が計算されておまして、0.011 mg/kg ということでございます。

27 行目から推定摂取量の計算がございます。玄米での作残成績が全て定量限界未満ということで、魚介類を対象にして試算をさせていただきました。結果は表 12 に示させていただきます。

毒性関係 21 ページからです。急性毒性試験の結果、急性毒性は弱いということでございます。

22 ページ 4 行目、亜急性毒性試験、23 ページから慢性毒性、発がん性試験の結果がございます。

本剤の一般毒性のターゲットは、肝臓と腎臓という結果でございました。

24 ページにまいりまして、2 年間、9 行目からのラットの併合試験が ADI の設定根拠となったものでございます。

雄の小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巣等が認められ、ここが Lowest NOAEL になりまして、雄で 4.4 mg/kg 体重/日ということでございました。

ラットの試験におきましては、発がん性は認められておりません。

25 ページ、マウスの試験でございます。表 23 に肝腫瘍の発生頻度の記載がございますけれども、最高用量投与群の雄では肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生頻度、雌では肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められております。

26 ページ、冒頭ボックスに吉田先生からのコメントがございますが、当初、発生数としておりましたが、発生頻度ではないかということで確認してくださいというコメントでした。

発生頻度でございますので、「数」ではなく「頻度」というふうに修正をさせていただいております。要約と食品健康影響評価の記載でも同様の記載がございましたので、全て「数」というところを「頻度」に修正をさせていただいております。御確認ください。

26 ページ、2 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。

まず、2 世代繁殖試験の結果につきましては、27 ページの表 25 を御覧いただければと思います。こちらでは、親 F₁、児 F₂ の親動物の最高用量投与群で受胎率の低下、交配期間の延長が認められております。また、児動物におきましては、膣開口観察用にわざわざ F₂ 世代の第 1 回交配で得られた児動物の一部について膣開口の発現までを観察されておりました。こちらでは不完全な膣開口の増加、膣開口の遅延というのが観察されたという結果でございました。雄の陰茎包皮開裂発現日齢には変化は認められておりません。

受胎率の低下等がございましたので、一般毒性に対する無毒性量に加えて繁殖能に対する無毒性量がついております。

27 ページ、3 行目で、吉田先生から F_{2A} で観察された不完全な膣開口は一般毒性ですかという御質問をいただいております。部会の御議論でございますけれども、遅れたけれども、最終的には追っつけ開いたので、繁殖能に対する影響ではなくて、これは児童物に対する影響だったというふうに判断されておりました。一般毒性に対する影響だろうというふうに御判断をいただいたところでございます。

27 ページ、5 行目から発生毒性試験でございます。ラット、ウサギともに催奇形性は認められなかったという結果でございます。

28 ページ、13 行目から遺伝毒性試験でございますけれども、表 26 の *in vitro* の染色体異常試験を御覧いただければと思います。チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞で S9 の非存在下で、かつ高用量の、これは細胞分裂抑制を惹起するような高濃度でございますけれども、軽度の染色体異常が認められたとされております。ただし、+S9 下では認められておりません。また、*in vivo* の小核試験で陰性でございましたので、遺伝毒

性に関する判断としては、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

29 ページ、その他試験でございますが、マウスを用いました薬物代謝酵素誘導確認試験が行われました。用量は高いのですけれども、単回強制経口投与で、特に薬物代謝酵素誘導能を示すような結果は得られておりませんが、17 行目からにありますように本剤の肝腫瘍発生機序に肝薬物代謝酵素誘導やフェノバル様のプロモーション作用が関与するかどうかは、本試験の投与期間が短いことを理由にして判断できなかつたとされております。

また、29 ページ、21 行目からはマウスを用いまして細胞増殖活性の確認が行われました。マウス発がん性試験における肝腫瘍発生の増加には、本剤による肝障害後の細胞増殖活性の亢進が関与する可能性が示唆されております。

食品健康影響評価につきましては、30 ページからになります。毒性試験での主な所見について、先ほど肝臓、腎臓と申し上げましたが、長野先生、西川先生から貧血を加えるべきではないかというコメントをいただいております。

ラットのみでございますが、所見を確認いただきたいのですけれども、まず 22 ページの表 16 でラットの 90 日間亜急性毒性試験でございますが、雄の 8,000 ppm 以上で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、網赤血球の増加、また最高用量群で脾臓の髓外造血の亢進が見られております。

雌では、次のページと泣き別れになっておりますが、2,000 ppm で網状赤血球の増加が、また 8,000 ppm で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が認められております。

もう一つ、併合の試験の結果は 24 ページ、表 20 にございますけれども、こちらでは雌の 1,400 ppm 以上の群でヘモグロビン、ヘマトクリットと赤血球の減少が認められておりました。後ほど、松本先生からコメントをいただければと思います。よろしく願いいたします。

癌が出ておりますけれども、遺伝毒性陰性ということでございますので、閾値を設定することは可能と判断されております。暴露評価対象物質につきましては特に問題となる代謝物がございませんで、農産物、魚介類中の暴露評価対象物質はエトベンザニド（親化合物のみ）と設定いただいております。

ADI でございますが、ラットの併合試験で認められた 4.4 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除しまして 0.044 mg/kg 体重/日と設定されております。

事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

25 ページ、26 ページに関して、発生数か発生頻度かということの確認のやりとりがありました。これは発生頻度に変更するということによろしゅうございますか、それとも何か。

○ 林専門参考人

これは本当に頻度でいいのですか。それだけです。

○ 堀部課長補佐

これは頻度で間違いありません。

○ 納屋座長

部会の座長の上路先生、頻度に変更ということによろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

頻度で結構です。

○ 納屋座長

それでは、ここの部分はそのように。

それから、27 ページの吉田先生のコメントに関しては、部会では一般毒性だと判断されたというお答えでした。これは御質問ですから、そういうふうには回答があったので、もうそれ以上のことは議論できないと思いますけれども、何かコメントありますか。

○ 吉田専門委員

ここだけは一言。膣開口というのは性成熟の指標であって、申しわけないですけれども、一般毒性ではないと私は思います。

○ 納屋座長

吉田先生の部会にこれを差し戻して、そこで見ていただいたほうがいいということになりますか。よその部会の結論を納得できないということのようですが、どうしましょう。

○ 吉田専門委員

大変恐縮ですが、多分、納屋先生がこのあたりは御専門なのですが、恐らくこれは抄録の毒-106のことを指していらっしゃると思います。体重増加が抑制していれば、それは体重増加抑制になると性成熟はよく遅れますので私は何も申し上げないのですけれども、臨界期暴露によって性成熟というのが変わってくるということがあるのだとすると、その議論というのは部会ではされたのでしょうか。

○ 納屋座長

部会の議論に関するお尋ねですので、メモのようなものとかがありましたらお願いいたします。

○ 上路専門委員

私のほうから、ここは随分、なぜということが出たのですけれども、先ほど事務局のほうから御説明がありましたけれども、受胎率の低下及び交配の期間延長が認められているけれども、不完全な膣開口は成長とともに回復が見られているということで、遅延または不完全な膣開口は必ずしも妊娠率の低下の原因ではないと、そういうことから繁殖能への影響と判断しないということで終わっています。

○ 堀部課長補佐

フォローさせていただきます。膣開口までの日数は遅れているのですけれども、最終的

に正常な大きさになったということをございましたので、そこを確認いただいて最終的には影響ないよねというふうに部会では見ていただいたと事務局メモから理解しておりますが。

具体的には、抄録の毒-101 ページの文章など御覧いただければと思いますけれども、膣開口日の遅延は認められているのですが、一番下の 3 行ぐらいのところですが、正常な大きさになるまでに膣開口後 29~33 日を要した、最終的には正常な大きさになったということだというふうに御覧いただいたと理解しております。

○ 吉田専門委員

私の解釈が間違っていたら納屋先生、御指摘ください。膣開口は一般的に体重に相関することが多く、性成熟の指標とされている。これは必ずしも妊娠率とは関係がなく、臨界期、いわゆる周産期から生まれて 5 日間ぐらいの化学物質の変化によって非常に影響がするということによく知られていることです。そういう議論はされたか、されないかということをお私に伺っているのです。

○ 納屋座長

私が答える立場にありません。

○ 吉田専門委員

だから、もし違っているところがあれば。

たたみかけるようで恐縮ですが、毒-106 の膣開口日ということを見る限りにおきまして、影響があるのは 20,000 ppm だけなのです。

○ 堀部課長補佐

部会の議論をフォローさせていただきます。

この剤に関しては報告書がございまして、報告書を見ていただきました。その結果、抄録上では膣開口日齢だけが出てくるのですけれども、それとは別に不完全な膣開口、別な所見として 2 つの所見がとられていて、その 2 つの所見が別々なものとして統計処理がなされていました。

要するにきちんと開き切っていないという所見のほうは、報告書上 1,400 から有意差がついていたので、そこも部会でも一緒にして評価をしたほうがいいのではないかという議論もなされましたけれども、別々に統計処理がなされたこと、それから部会の生殖の先生方も分けて普段見ないですとおっしゃったのですけれども、試験実施施設がわざわざ分けて見て下のほうで有意差がついていたので、そこをわざわざ一緒にするというのを部会でやることは、統計処理も別々になされていたのでできないねという議論をしていただいて。ですので膣開口日齢だけ見れば吉田先生おっしゃるとおり、最高用量投与群で有意差がついています。それは事実ですが、別な所見が報告書にあったので、そこを見ていただいた結果として、別にとらないともうしようがないよねということで判断をいただいたというのが議論の経緯でございます。

それ以上、ちょっと事務局は御説明の能力を失いますので事実だけをお伝えしますけれ

ども、そういう議論はあったということでございます。

○ 吉田専門委員

すみません、これで終わりにします。

一つ申し上げたかったのは、何回も言います、膣開口というのは不完全であっても何であっても、とる人は性成熟の指標として多分とったのですが、敢えて一般毒性というところに組み込んだことを今回は私は了承いたしますが、親に対する一般毒性というのはありますが、できればオフスプリングに対する影響として、また今後まとめるという方向を生殖のグループで考えていただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

何でもかんでも生殖のワーキンググループで何か問題解決してくださいというふうな趣旨の御発言だと思いますが、私はそれには反対です。それぞれ4つの部会があって、4つの部会にそれぞれ専門の生殖の先生方がいらっしゃいます。その中でもまれたことですから、私は部会の判断を最大限尊重しております。

先ほどからずっと申し上げておりますけれども、最初は第二部会の剤のときに部会の御判断に手を突っ込みますけれども、いいですかと聞いたのも、できるだけそういうことをやりたくないというのが私の本音です。

いつも皆様方をお願いしているのは、それぞれの部会で判断された内容については最大限尊重していただきたいと申し上げております。それができないのであれば、今の運営体制変えたほうがいいと思います。ちょうど来年3月で任期がほとんどの人が終わりますので新たな体制組んでいただいて、吉田先生、思う存分お考えになれるようなやり方でやられたらいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

すみません、非常にけんか腰でちょっと面食らってしまうのですが、私が申し上げたのは、そういうように膣開口は考えるというのが一般的ではないですかというところで、なぜそれに一般毒性に組み入れたのでしょうかという、それは通常考えてもあまり一般的ではないと私の今までの研究生活で思いましたので申し上げたわけです。

あともう一点です。もうこれ以上は申しません。

○ 納屋座長

今のページについてはこれで討議を終わらして、30ページ、松本先生に貧血に関するコメントを事務局から求めておりますので、ここをよろしくお願いいたします。

○ 松本専門委員

この剤の貧血の記載についてですけれども、貧血という言葉を表現するに当たって幾つか数値が示されているのですが、一般的には10%ぐらい減少したときを貧血ととらえたらいいのではないかなと思います。

抄録の数値を見ますと、コントロールに比べて10%程度減少したというところは

32,000 ppm とか 20,000 ppm という非常に高用量のところでは、中を見ていきますと、5%前後減少しているのは、大体 500 mg/kg 以上のところで認められているので、貧血という表現は使いにくいかな。もし書くのであれば、「RBC 等低下」というような言葉を入れるか、あるいはもう一つは、用量が非常に高いところでしか認められていないので、血液のことには触れなくても構わないという選択肢もあるかなというのが私の感想です。

○ 納屋座長

松本先生、どうもありがとうございます。

私としましては、部会の御判断を最大限尊重していただければなというのがこれまでの考え方です。

長野先生と西川先生からは、貧血を加えるほうが良いという御判断をいただいてそのような御提案をいただいていますので、お二方の先生方の御見解を伺いたと思います。よろしくお願いします。

○ 長野専門委員

ただ今の松本先生の説明にありましたように、減少の程度が低いということだと、やはり顕著な差としては入れなくてもいいかと、私も部会の意見に賛成いたします。

○ 西川専門参考人

部会の判断を尊重したいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ということで、ここは部会の表現どおりということにさせていただきますと思います。よろしゅうございますね。

○ 堀部課長補佐

すみません、さっきの繁殖のところ、終わったのに蒸し返すつもりはありません。1つだけ確認させてください。

吉田先生、先ほど最後にこの変化についてオフスプリングの影響としてとらえてくださいという御表現があったと思うので。

○ 吉田専門委員

もうそれはいいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

それがオフスプリングとリプロダクティブについて、この剤の判断をするのではなくて、今後そういうふうにご検討くださいとおっしゃったので、剤の評価書を書くに当たってどういうふうに見ていったらいいかということですが、この表現の中で兎動物では不完全な膈開口の増加が認められたということは、それは一般毒性のほうにつけたことに対して吉田先生から御意見を賜ったのか、それとも何か記載がおかしい、事務局の記載が中途半端だったのかという点について、もし何かサジェストがあればいただきたいというだけなのですけれども。

終わったということではなくて、今後、これから評価書を書いていくに当たって同じよ

うな事象は生じますのでこのようなことがあった場合に、私の誤解だと困るのですけれども、オフスプリングの影響というのは兎動物の影響だと思っていたものですから、それと繁殖能、リプロとどう線を引いていくかということに関して、事務局に何かサジェストをいただければ非常にありがたいのですけれども、どのように考えたらいいでしょうか。

すみません、この剤の審議の話ではないです。

○ 吉田専門委員

私は前者です。堀部さんが今お話しになった。

○ 堀部課長補佐

兎動物に対する影響として書く、このような場合に。繁殖能。

○ 吉田専門委員

私はそう経験は多くありませんが、JMPR はオフスプリングという項目でしております。

○ 堀部課長補佐

兎動物に対してこういう所見が見られたと書くべきだということですね。わかりました。納屋先生、それで問題ないですか。

○ 納屋座長

私はコメントいたしません。

○ 堀部課長補佐

ヒントをくださいと申し上げただけなのですからけれども。

○ 納屋座長

よその部会のことに関しては、口を出さないのです。

○ 堀部課長補佐

よその部会ではなくて、事務局に対してサジェストをください。

○ 林専門参考人

それは別のところでやればいいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

書くのに困るからと思っただけなのですからけれども。

○ 林専門参考人

今日は評価する剤が非常にたくさんありますよね。そういう一般的なところで時間をとらないほうがいいのではないですか。

○ 納屋座長

事務局がお困りでしょうから仕方がないのでコメントしますが、2 世代繁殖試験の目的は、繁殖能力があるかどうかということですよ。それを見ることがあって、総合的に見るわけです。子どもに対する影響が出ているのか、あるいは親に対する影響が出ているのか、いずれにしても繁殖に影響が出ているのかということを見るので。

今のこの所見、F_{2A} の膈開口の遅れはどこで見るといったら、それは子どもで見ると

けです。子どもに分類するしかない。それほどこの規制当局がやっても同じことです。それを繁殖の指標なのか、子どもに対する指標なのかといてそこで分けようとするのが大変で、事務局はそれはできないと思うのですね。事務局が最初に原案をお作りになられて、それを部会の専門の先生方が御判断いただくというやり方で来ているわけですから、これ以上のやり方はないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。林先生、不快な思いをさせて申しわけありません。事務局も評価書をよりよいものにしたいという一存で質問しました。申しわけありませんでした。これで勉強させていただいたので、以後、努力したいと思います。ありがとうございます。

納屋先生、先に進んでください、すみません。

○ 納屋座長

それでは、ADIに関しましても部会の御判断どおりでよろしゅうございますか。

読み上げます。ADIに関しまして、根拠となりましたのはラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 4.4 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.044 mg/kg 体重/日ということを幹事会でも確認をさせていただきました。

これはもうほとんど問題ないので、そのまま先に進めますね。

○ 堀部課長補佐

はい、ありがとうございます。

○ 納屋座長

ということで、この剤に関しましては審議をここまでとし、次の剤の審議に入ります。よろしくお願ひします。

○ 堀部課長補佐

次は、資料 3 でございます。農薬ピフルブミドの評価書（案）でございます。

こちらも 3 ページをお願いできればと思います。

本年、新規登録申請がございまして、6 月に要請事項の説明があり、8 月の第三部会で御審議いただいたものでございます。

6 ページをお願いします。本剤の構造式は 6 ページ、31 行目に記載されたようなものでございます。殺ダニ剤でミトコンドリア電子伝達系複合体 II を阻害することにより効果を示すと考えられております。

動物体内運命試験の結果は 8 ページからです。

血中濃度推移でございまして、3 時間から 12 時間で C_{max} に達するとされております。吸収率は少なくとも 51.9%と算出されております。

分布でございまして、投与後初期には肝臓、腎臓、脂肪、副腎、消化管に高い放射能分布が認められておりますが、消失してございまして、ピフルブミドの蓄積性は低いものと考えられております。

10 ページ、3 行目から代謝でございまして。データは 11 ページの 13 行目、表 3 に記載

されております。尿中代謝物としては、F、Q、S、R というものが認められておりまして、未変化のピフルブミドは 0.02%TAR 以下ということでございました。糞中では、未変化のピフルブミドが 7.73~42.6%TAR 認められたほか、B、O、F などが認められたとされております。

12 ページ、排泄の試験でございますが、本剤は主に糞中に排泄されております。

また、13 ページ、胆汁中の排泄試験がございますけれども、胆汁中に排泄されたとなっております。

尿、糞中への排泄率、投与後 72 時間でございますが、91.4%TAR 以上ということでございました。

ラットの②の試験、13 ページ、12 行目からでございますが、こちらは雌の出産 10 日後のラットを使って動物体内運命試験が行われたものでございます。ポイントとなりますのは、14 ページ、9 行目にありますが、ピフルブミド代謝物が乳汁の中に移行するという事実が認められております。

14 ページ、14 行目から植物体内運命試験でございます。

なす、ほうれんそう、りんごで行われておりまして、主な物質としてはピフルブミドが認められております。

10%を超える代謝物でございますが、18 ページの表 13、こちらりんごの試験でございますが、りんごの果実で代謝物 B が、最高はフェニル環ラベルのピフルブミド処理の 28 日目、17.6%TRR 認められたとされております。こちら代謝物 B でございますが、ラットと共通の代謝物でございます。

その後、20 ページをお願いいたします。

土壌吸脱着試験でございますが、上路先生から土壌分類で壤砂土という分類はないのではないかと御質問をいただきました。報告書を見ますと、壤質砂土となっておりますので、英文の報告書でも Loamy sand となっておりますので、壤質砂土と修正させていただきます。御確認ください。

また、水中運命試験の中で 26 行目、網がけをさせていただいておりますが、水性残渣という言葉について、適切かどうか御確認くださいとコメントをいただいております。

21 ページに事務局から記載させていただいておりますが、抄録でも水性残渣となっておりますので、また報告書の方でも aqueous residue という言葉が使ってありました。どのようにしたらいいか後ほど、この水性残渣という言葉で適切かどうか御判断いただければと思います。

また、その他のところで「分解物」と書くべきところを「代謝物」と書いたところを上路先生から修正いただいております。

24 ページをお願いします。作残の結果です。

ピフルブミドと代謝物 B を分析対象として作残試験が行われておりまして、いずれも荒茶で最大残留値を示しております。

また、15 行目から推定摂取量の計算をさせていただいております。

25 ページ、5 行目から急性毒性試験でございます。結果は 26 ページ、1 行目、表 25 に記載されておりますが、急性毒性は弱い結果でございます。

26 ページ、12 行目から亜急性毒性試験、慢性毒性、発がん性試験につきましては 30 ページから記載されております。

本剤の一般毒性のターゲットとしては血液、甲状腺、肝臓、心臓などに所見が認められております。

27 ページ、28 ページでございます。28 ページ、1 行目、松本先生からのコメントです。表 28、こちらは回復群での試験結果でございますが、雌の欄に「骨髓有核細胞数、赤芽球及び有核赤芽球減少」とありますが、「骨髓有核細胞数及び赤芽球系細胞減少」でしょうか、減少も含めて用語の確認をお願いしますというコメントをいただきました。

抄録を再度確認いたしまして、先生の御指摘を踏まえて表 28 の修正案を事務局で作らせていただいております。また、対象群の回復群と比較して有意な減少であったということは、減少だったということを確認させていただいております。

32 ページ、お願いいたします。32 ページの 4 行目から、2 年間発がん性試験、ラットが ADI の設定根拠になった試験でございます。

こちらでは、雄の 0.735 mg/kg 体重/日が Lowest NOAEL になるということになります。ラットでは発がん性は認められておりません。

33 ページ、マウスの 18 か月の試験ですけれども、こちらでは最高用量投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められております。

34 ページから生殖発生毒性試験でございます。こちら、表 43 に所見がございますけれども、児動物では死産児数の増加や生存率の低下、また親の P 世代の雌で妊娠期間の延長など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、児動物におきまして 100 ppm 以上で肺泡拡張の所見が認められており、後ほどメカニズムが検討されております。

35 ページ、発生毒性試験でございます。ラット、ウサギとも催奇形性はないと判断されております。また、遺伝毒性試験の結果、36 ページ、5 行目ですが、ピフルブミドに遺伝毒性はないものと考えられております。

36 ページ、16 行目からその他試験です。甲状腺ホルモンの合成に対するラットでの影響試験でございます。

結果は 37 ページ、10 行目からにまとめさせていただいておりますが、甲状腺ペルオキシダーゼ活性の低下で甲状腺ホルモンの合成が抑制され、甲状腺ホルモン濃度が低下することに対応したフィードバック機構により下垂体における甲状腺刺激ホルモン産生が亢進し、甲状腺ろ胞上皮細胞が持続的な刺激を受けたことが細胞肥大/過形成のメカニズム的なものであると考えられております。

また、16 行目からは甲状腺ペルオキシダーゼに対する *in vitro* での検討試験が行われ

ておりまして、25 行目に記載がありますが、TPO 活性の低下は主として代謝物 U によるものと考えられたとされております。

それから、本剤の一般毒性の所見の中で心拍数、血圧に対する影響がございましたので、37 ページ、32 行目から (3) と 38 ページ、6 行目から (4) で心臓に対する影響に関する検討がなされております。

まず、(3) でございますが、ピフルブミドの投与で心臓の負荷が増大して結果的に心重量の増加、心肥大がもたらされていると考えられております。こちらについて、さらに代謝物も含めてどのような作用があるかについて検討がなされております。

15 行目以降にございますが、ピフルブミド、代謝物ともに右心房の自律拍動の頻度を増加させることはなく、ピフルブミド及び代謝物が心臓に直接作用して心拍数を増加させることはないと考えられております。

また、ピフルブミド代謝物は血管の弛緩を引き起こしていて、特に代謝物 D で最も強い作用がありました。

それから、胸部大動脈の張力を減少させたということでもございました。ですので、24 行目からにまとめがございますが、心拍数、心重量の増加は心臓に対する直接作用ではなく、ピフルブミド及び代謝物 B、D 等による血管弛緩作用等によってもたらされた 2 次的な作用と考えられたとされております。

また、28 行目から先ほど申し上げた繁殖の試験において、児動物で肺胞拡張が認められておりますので、肺病変を発生する暴露時期の検討試験が行われております。

表 45 にありますように、妊娠期間と哺育期間で投与された飼料を変えまして、検討がなされた結果、肺病変は胎生期の暴露によって引き起こされたものではなく、出生後の暴露によるものと考えられております。ピフルブミドによる肺胞中隔形成の阻害によって肺胞拡張が誘発されている、また出血と肺胞拡張は関連している可能性が考えられたとされております。

さらに、14 行目からですが、反復経口投与によっても検討がなされております。

肺胞拡張は生後の乳汁を介したピフルブミド及び代謝物の暴露による影響であると考えられております。

食品健康影響評価、40 ページでございます。

事務局の書きミスで大変恐縮でございます。6 行目ですけれども、排泄のところ「投与後 72 時間で 88.7% TAR 以上が排泄され」とあったのですが、「88.7」という数字は糞中の排泄率だけでございまして、尿、糞中の排泄率、足し算をいたしますと先ほど申し上げたように投与後 72 時間では 91.4 という数字が正しいです。恐縮でございますが、お認めいただけるようであれば数字を入れかえさせていただければと思います。

暴露評価対象物質でございますが、先ほど申し上げたように植物で認められた代謝物 B はラットと共通代謝物でございまして、暴露評価対象物質はピフルブミド（親化合物のみ）とされております。

ADIでございますけれども、ラットの発がん性試験の 0.735 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除した 0.0073 mg/kg 体重/日と設定いただいております。

42 ページの所見です。長野先生から、ラットの 1 年慢毒の試験の備考の欄ですけれども、心臓の重量の変化のほうがよろしいのではないかという御指摘をいただいたところでございます。

事務局から以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。最初から確認します。コメントがありましたところは、20 ページの (2) の試験はいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

分類名がこんな名前ないなということで指摘させていただきました。壤質砂土で結構です。

それとその下の水中のほう、これはあまりなじみのない言葉だったので確認したかったのですけれども、私にも適切な代案がないですし、部会の決定に従いたいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。次は 27 ページから 28 ページにかけて、松本先生からの御指摘、よろしく願いいたします。

○ 松本専門委員

今、抄録を確認させていただきまして、事務局の修正で、これでよろしいかと思います。

○ 納屋座長

40 ページにいく前に、42 ページの長野先生のコメントといたしますか、訂正ですが、ここはコメントいただけますか。

○ 長野専門委員

30 ページに 1 年の慢性毒性試験の文章がありますが、ここの 12 行、13 行のところでは心絶対及び比重量増加等を指標にして無毒性量を決めておりますので、そちらに合わせたほうがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局の書きミスでございます。説明不足で申しわけございません。

○ 納屋座長

三枝座長がいらっしゃらないので、私がかわりに承服いたしました。

40 ページに戻ります。6 行、ここは永田先生の御同意をいただかなければいけないかなと思います。

○ 永田専門委員

正直言って、私の見落としです。ありがとうございます。訂正お願いします。

○ 納屋座長

ということで、御指摘いただいた箇所は全て訂正ということになりました。ADI に関

しましては特にコメントもございませんので、幹事会でもお認めいただけるのではないかなと思っておりますが、よろしゅうございますか。

読み上げます。ADI の根拠になりましたのは、ラットを用いた発がん性試験で得られた無毒性量 0.735 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.0073 mg/kg 体重/日を幹事会も確認をいたしましたということにさせていただきます。

この剤の審議は以上で、次の剤、お願いします。

○ 堀部課長補佐

こちらもすぐ親委員会のほうに進めさせていただければと思います。

資料 4 をお願いいたします。資料 4 は、プロピザミドの評価書（案）でございます。

4 ページをお願いします。

本剤につきましては、2010 年に残留基準値の見直しで最初に評価要請がまいりまして、その後、インポートトレランス設定の要請、適用拡大等がまいりました。2011 年と 2013 年 9 月に評価第四部会で御審議いただいたものでございます。

10 ページをお願いします。

構造式は 21 行目に記載されているようなアミド系の除草剤でございます。マイクロチューブリン重合阻害による細胞分裂阻害で除草効果を示すとされております。

12 ページ、お願いします。動物体内運命試験が記載されております。

血中濃度推移は、15 行目からまとめさせていただいております。パラメータ、表 1 にございますが、血漿中では 8 時間以内に T_{max} に達しているということでございます。低用量投与群の全血、血漿中の T_{max} は二相性でございましたが、高用量投与群では一相性という結果でございました。

吸収率、13 ページにございますが、低用量群で少なくとも 49.4%、高用量群では少なくとも 40.9%と算出されております。

6 行目から分布でございますが、特段、蓄積性を示す部位はございませんでした。

代謝物同定・定量試験、16 行目から記載されております。代謝物としては、尿中で 10 というものが認められておりました。

15 ページ、1 行目に永田先生からのコメントで、表 3 の中の有効数字の桁数が不統一ですという御指摘をいただいております。

原則はいつものことですが、評価書における有効数字は 3 桁でまとめさせていただいているのですが、参照資料で 2 桁しか記載のない場合がございます、その場合には 2 桁のまま記載しているということでございます。御理解いただければと思います。

15 ページ、3 行目から排泄の試験でございます。

残留放射能の大部分は 2 日以内に排泄され、78.9%~92.0% TAR が 2 日以内に排泄されたとされております。

また、高用量投与群では低用量投与群よりも糞中にやや多く排泄されたとされております。

吸収試験のところ、永田先生から「で」を「であり」と語尾の修正をいただいております。

植物体内運命試験は 16 ページ、33 行目からになります。こちらの剤ではアルファルファ、レタス、セイヨウアブラナで試験が行われておりまして、主な成分は未変化のプロピザミドでございます。

17 ページの表 6 にありますように、アルファルファにおいてはプロピザミドは 50～84%TRR 認められたとされております。

17 ページ、12 行目、上路先生からのコメントで、このコード番号のものですけれども、原体混在物かどうか示してくださいということでしたが、事務局の書きミスで、代謝物 [13] というものでございましたので、申しわけございません、修正をかけさせていただいております。御確認ください。

また、環境中運命試験につきまして、「分解物」と書くべきところを「代謝物」と書くなど上路先生から御指摘をいただいております。

作残試験の結果、23 ページ、21 行目になります。国内試験での最大残留値はしゅんぎくの 0.06 mg/kg でございました。海外試験では、レタスの 0.42 mg/kg という結果が得られております。

毒性試験関係、25 ページからです。急性毒性試験の結果は表 11 にまとめておりますが、極めて大きな数字が記載されているのを御覧いただけるかと思えます。

亜急性毒性試験は 20 行目から、また慢性毒性、発がん性試験は 30 ページ以降に記載されております。本剤の毒性の主なターゲットとしては、体重と肝臓、甲状腺に認められております。

31 ページ、お願いします。ラットの慢性毒性/発がん性併合試験でございますが、腫瘍性病変の発現頻度は 32 ページから 33 ページにかけての表 25 にまとめられております。

データとしては 33 ページになるのですけれども、高用量投与群の雄では甲状腺ろ胞上皮腺腫、精巣間細胞腫の発生頻度が増加しております。また、雄の肝細胞腺腫と癌を合わせた発生頻度については、傾向検定の結果、有意差がつかしました。Fisher では有意差はついていないのですけれども、雄の高用量投与群でのがんの発生頻度が 4/60 例ということ、また同投与群の非腫瘍性病変としまして、好酸性肝細胞小増殖巣の増加が認められておりますので、この腫瘍性病変について検体投与の影響と判断されております。また、雌における卵巣セルトリ様細胞の管状腺腫でございますが、有意差がなかったことから検体投与の影響とは考えられておりません。

申しわけございません。表 25、33 ページの一番上の行、甲状腺ろ胞上皮腺腫の右から 4 つ目のカラムですけれども、すみません「1/860」と分母が違っております。これは「1/60」の誤りでございます。申しわけございませんが、訂正させていただければと思います。

35 ページ、お願いします。8 行目から 2 年間発がん性試験、マウスの試験、こちらが

ADI の設定根拠となった試験でございます。この試験におきましては、35 ページから 36 ページに表が泣き別れておりますけれども、こちらでやはり雄で肝細胞癌、肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められております。この所見は 33 ページの 18 か月の試験でも同様に認められております。無毒性量は 1.95 mg/kg 体重/日、こちらはコンバージョンによる計算値として記載されておりますが、このような値が出ております。

37 ページ、お願いします。生殖発生毒性試験結果でございます。繁殖能に対する影響、催奇形性ともに認められないという結果でございます。

遺伝毒性試験は 39 ページに記載がございますが、プロピザミドに遺伝毒性はないものとされております。

40 ページに甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験の結果が記載されております。先ほどの剤でも御紹介したような、甲状腺ホルモンの変化によるメカニズムが示されております。また、精巣に対する影響ということで、42 ページの 4 行目から検討試験、また 22 行目から影響試験が行われております。

結果のまとめは 43 ページ、28 行目でございますが、プロピザミドは下垂体の性腺刺激ホルモン産生細胞の肥大及び空胞化を増加させ、その反応として LH 及び FSH が増加し、これが精巣間細胞を過剰に刺激して、間細胞の多発性の肥大/過形成を導いたと考えられたとされております。これらの変化は可逆的な変化であったとされております。

また、43 ページ、35 行目からはラットとマウスでの肝薬物代謝酵素誘導能の試験が行われております。ラット、マウスともにフェノバルビタールと CYP4A を誘導するタイプの混合型である可能性が示されております。

食品健康影響評価、47 ページでございます。

まず、90 日の試験の中でマウスとイヌの試験については、試験内容に信頼性に欠けるものがあるということで参考資料とされておりました、マウスとイヌに対する亜急性影響に関するデータが不足であると考えられておりましたが、部会としては長期の試験の結果を勘案することで評価は可能であったと御判断をいただいております。その点が 47 ページ、4 行目から 9 行目に記載されております。

動物体内運命試験、植物体内運命試験なのですけれども、すみません、事務局の最終的な確認ミスで、評価書本文に書いていない数字がたくさんここに出てきてしまっておりまして、評価書本文で確認がとれない状況になってしまいました。事務局の確認ミスで大変申しわけございませんが、御紹介させていただきます。

まず、11 行目ですけれども、 T_{max} に達する時間、単回経口投与後 8 時間以内と書いてあるのですが、実は全血のデータの中では 1 点だけ 24 時間で T_{max} に達するものがございます。したがって、11 行目「プロピザミドは血漿中では単回経口投与後 8 時間以内に T_{max} に達する」というのが正しい表現でございます。

また、14 行目でございますが、48 時間後の尿、糞中排泄ですけれども、先ほど御紹介した評価書本文中では、低用量、高用量分けることなくまとめて 78.9~92.0 というふう

に御修正をいただいております。

したがってここも合わせるべきでございまして、14行目の頭ですけれども、「低用量投与群では」というところを削除いただきまして、「78.9～」というのがイキです。その後「86.6% TAR」から「高用量投与群では 85.8%」というところは評価書本文に出ないところですので削除いただいて、「92.0% TAR」というところに直接つなげていただくのが正しい表現かと思えます。「78.9～92.0% TAR が尿糞中に排泄された」です。

そのあと、反復経口投与群についても数字が出てまいりませんので、「同様に」からこの一文を削除でございます。16行目の「高用量投与群では」というところにつなげるのが修文でございます。事務局のミスで大変申しわけございません。

また、24行目でございますが、レタスの茎葉についてですけれども、こちらも 96.4 という数字は評価書のどこにも出てこなくて削除しなければならないところを事務局がミスしました。ですので、「レタス茎葉で少なくとも 42.5% TRR (0.407 mg/kg) 認められた」というのが本来の修正でございます。申しわけございません。

その後、25行目からですが、作物残留試験の結果が落ちておりまして、上路先生からのコメントを踏まえて事務局で追記をさせていただきました。

暴露評価対象物質でございますが、農産物中の暴露評価対象物質をプロピザミド（親化合物のみ）と設定いただいております。

ADI でございますが、先ほど御紹介しました 2 年間発がん性試験、マウスの結果を根拠にいたしまして、安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日を ADI と設定されております。

事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

最初から確認いたします。

15 ページの有効桁数に関しましては、永田先生、これは先ほどの説明どおりでよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

16 ページのてにをはは、やはり変えたほうがいいですね。

○ 永田専門委員

これは私が勝手に思っただけで、すみません、つつい。

○ 納屋座長

ここは、では原案どおりということにさせていただきます。

17 ページのボックス、12 行のところは代謝物 [13] に変更するということでございますが、それでよろしゅうございますね。

○ 上路専門委員

それで結構です。

○ 納屋座長

西川先生、長野先生、ここは代謝物 [13] に変わりますが、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それから 20 ページですが、上路先生の代謝物が分解物に変わるという、ここもよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから 21 ページに関しましては、嫌氣的のところに好氣的が加わるということですね。

○ 上路専門委員

試験の条件からいいまして、こういうタイトルになります。

○ 納屋座長

どうぞよろしくお願いいたします。

47 ページまでは特に御議論なかったようなので、食品健康影響評価のところの確認をいたします。

今事務局から説明があったとおりに変更したいということでございますが、西川先生、長野先生、いかがでしょうか、お認めいただけますでしょうか。

○ 長野専門委員、西川専門参考人

はい、結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ほかの先生方、いかがですか、よろしゅうございますか。

では、ADI に関しましても部会の御決定どおりでよろしゅうございますか。

どうもありがとうございます。

それでは、ADI の確認をいたします。

ADI の根拠となりましたのは、マウス 2 年間発がん性試験で得られた無毒性量の 1.95 mg/kg 体重/日です。これを安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日を ADI とするということを幹事会でも確認いたしました。

この剤に関しましての審議は以上といたします。

では、次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本剤につきましては、事務局の確認不足で大変御迷惑をおかけしまして、申しわけございませんでした。

それでは、資料 5 にまいります。エポキシコナゾールの評価書（案）でございます。

4 ページをお願いします。本剤につきましては、2011 年 10 月に要請事項説明がございまして、2012 年と本年 11 月に評価第一部会にて御審議をいただきました。

先生方には、この剤につきましては事情を御説明しておりますけれども、事務局の不手際によりましてタイムクロックがかなりタイトでございましたので、部会の審議から幹事会まで 1 週間ということで大変先生方に混乱を招いてしまいましたこと、事務局の不手際でございます。大変申しわけございませんでした。

6 ページのコメントにつきましては、食品健康影響評価と共通でございますので、後ほど御説明させていただきます。

8 ページをお願いします。本剤の構造式は 1 行目に示されているとおりでございます。トリアゾール系の殺菌剤でございます。

安全性に係る試験の概要につきましては、9 ページからになります。動物体内運命試験の結果、13 行目からになります。

薬物動態学的パラメータ、表 1 に示しておりますけれども、低用量群では血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後から速やかに減少し、 C_{max} の値が得られなかったとされております。また、低用量群では一相性、高用量投与では二相性の変化を示したという結果が得られております。

11 ページをお願いいたします。吸収率でございますが、8 行目にありますように投与後 48 時間後、雄で少なくとも 62.4%、雌で 43.2%と算出されております。

分布でございますが、最終投与 168 時間後に高い放射能が見られたのは、血液のほか、肝臓、腎臓、腸管、脾臓でございました。

代謝の試験結果、13 ページの 2 行目からになります。代謝物といたしましては、尿中では K、L、R、S、糞中では F、KK、QQ/QQ-i、胆汁中では L-i、PP/PP-i/PP-ii、RR、VV、肝臓及び腎臓では B-i、K、L、R、S が認められております。

排泄の試験でございますが、14 ページ、3 行目からでございます。

尿糞中排泄試験におきましては、主に糞中に排泄されたとされております。

また、胆汁中排泄試験の結果が 15 ページの 5 行目以降に示されております。

また、本剤につきましては、ヤギとニワトリでの試験がございます。15 ページにヤギの①、17 ページにはヤギの②。ヤギの②というのは、代謝物の同定等の試験が行われました。

また、19 ページにニワトリの試験がございます。投与放射能の乳汁及び卵への移行組織中残量は低かったということでございます。畜産動物の可食部における主な成分としては未変化のエポキシコナゾールでございまして、10%TRR を超えて検出された代謝物として BB、19 ページの表 14 でございますが、こちらでヤギの腎臓で最高値でございます。また、同じ表のその下、肝臓で CC が 12.9%TRR というのがございますが、これが CC の最大値でございます。また、20 ページ、表 16、ニワトリの筋肉で G が 19.6%TRR というのがございます。この 3 種類の代謝物が 10%TRR を超えて検出されております。

21 ページ、お願いいたします。植物体内運命試験の結果でございます。コーヒー、小麦、バナナ、てんさいの4種類で行われております。

10%TRR を超えて認められた代謝物としましては、隣 22 ページ、表 19 にございますが、コーヒー豆における Dd という代謝物が 19.0%TRR 認められたという結果でございます。

作残試験の結果、30 ページでございます。

エポキシコナゾールの最高値は、冬小麦で 0.393 mg/kg でございました。

また、30 ページ、8 行目から家畜残留試験がございますが、卵黄やニワトリの肝臓で残留値が高かったという結果でございます。

毒性試験関係、31 ページからになります。

急性毒性試験の結果は 32 ページ、表 34 にまとめておりますけれども、原体の急性毒性は弱いという結果でございます。

また、32 ページ、4 行目、急性神経毒性試験の結果がございますが、急性神経毒性は認められておりません。

亜急性毒性試験の結果、33 ページからでございます。また、慢性毒性、発がん性試験については 38 ページから記載がまとめられております。

本剤の一般毒性に対する主なターゲットは肝臓、副腎でございます。37 ページでございますが、20 行目から (7) として、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験が実施されておりますが、結果、38 ページ、2 行目でございますように亜急性神経毒性は認められなかったとされております。

その後、40 ページ、18 行目以降に 2 年間発がん性試験、ラットの結果がございます。

41 ページ、表 58 に 2 年間発がん性試験 (ラット) における副腎皮質腫瘍、卵巣腫瘍の発生頻度の表がございますが、雌で最高用量群では有意差はないものの副腎皮質の腺腫と癌の発生頻度の増加、750 ppm 投与群の、こちらも雌で卵巣の顆粒膜莖膜細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められております。

こちらにつきまして西川先生からコメントをいただいております、こちらは合計して統計検定すると有意差はありそうですというコメントをいただいております。

それから、42 ページ、3 行目から 18 か月間発がん性試験 (マウス) でございます。こちらの腫瘍性病変については、43 ページ、表 61 にまとめられております。500 ppm 投与群の雄と 1,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度の増加が認められております。

また、43 ページ、4 行目のコメントとも関連するのですが、腎臓の移行上皮乳頭腫について、長野先生、西川先生から、影響ととるべきではないかという御意見をいただいております。

こちらが部会での結論前に先生方に評価書を御覧いただいたので、部会での結論を御報告させていただきますと、対象群が 2 群設けられておまして、0/50 との間では有意差

がつくもの、3/50 という別な対照群との間で有意差がつかないこと、ばらつきというの
はある程度生じるということから、部会としてはこちらの腎臓の変化については投与の影
響とはしなかったと判断されているところでございます。今のところ、こちらの試験が
ADI の設定根拠となっている試験でございます。

43 ページ、6 行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、7 行目から 2 世代繁殖試験でございます。結果は 44 ページ、表 63 にあります
ように、特に雌で膣出血ですとか、妊娠期間の延長、死産等多くの影響が認められてい
るところでございます。繁殖能に対する無毒性量もつけられているところでございます。

また、ラットの試験、発生毒性試験の結果は、ラットの試験が 44 ページ、11 行目から
と 45 ページの 4 行目から、こちら参考とした資料でございます。

また、ウサギの試験につきまして、47 ページ、16 行目からに記載されております。

ラット①の試験におきましては、15 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で胎盤重量の増
加、胎児では 14 肋骨の増加が認められたとされております。

また、ウサギにおきましては、47 ページにございますが、母動物では 20 mg/kg 体重/
日以上で体重増加抑制等、胎児ではその上のドーズで早期吸収胚数の増加が認められたと
いうことでございます。

また、48 ページに遺伝毒性試験結果がございますが、こちらは全て陰性ということで
エポキシコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられております。

また、その他の試験としましては、まず 48 ページ、13 行目からはラットのホルモン産
生能に対する影響試験が行われております。

こちらでございますが、まず 49 ページ、7 行目のところでアンドロゲン性ステロイド
というところに吉田先生から「アンドロステンジオン及び DHEA」というふうに追記を
いただきました。

アンドロゲン性ステロイドの増加、エストラジオールの減少、LH、FSH の増加が見ら
れたことから、エポキシコナゾールによるアロマターゼ阻害作用が示唆されたとされてお
ります。

また、副腎皮質ステロイドの減少、ACTH の増加が見られたことから、11 又は 12-ヒ
ドロキシラーゼの活性阻害が考えられたとされております。

18 行目、吉田先生からのコメントですけれども、どのタイプの性周期が延長したのか
によって作用が異なりますが、今回どのタイプだったか部会で確認されたでしょうか。性
周期が異常な状態で膣スメア像から性周期を区別することは不可能ですが、何を指標に性
周期を区別したのでしょうか。発情間期様、発情前期様ぐらいにとどめておくべきと考え
ますというコメントをいただいております。

この点につきましては議事録等を確認させていただきまして、特段大きな議論はなされ
ていないように思います。

また、49 ページ、20 行目からですが、こちらは *in vitro* におけるプロラクチンに対す

る影響。卵巣副腎ステロイド並びに下垂体ホルモン、プロラクチンに対する影響試験が行われております。こちらでは結果、産生に対する影響は 50 ページ、表 70 に記載されております。いずれの動物種の細胞においても、エポキシコナゾールのアロマトラーゼ阻害作用が認められたが、その作用には種差が認められ、ヒト顆粒膜細胞はブタ黄体細胞及びラット顆粒膜細胞より感受性が低かったとされております。

また、エポキシコナゾールの副腎ステロイド産生阻害作用はケトコナゾールよりも弱かった、エポキシコナゾールは 17-ヒドロキシラーゼ酵素活性に対して中等度の阻害作用を有することが示されたとされております。

12 行目からですけれども、*in vivo* 試験において発情前期の雄ではプロラクチンの減少が見られたが、*in vitro* の試験ではラットの下垂体細胞におけるプロラクチン分泌への影響は見られなかったというところについて、吉田先生からは性周期が不規則な状態での発情前期ということなので、この部分は不要であると考えますとのコメントをいただいております。

51 ページにいきまして、アロマトラーゼ活性に対する *in vitro* での影響試験の検討がなされております。こちらでもいずれの細胞においても、エポキシコナゾールのアロマトラーゼ阻害作用が認められておりますが、作用には種差が見られており、ラットの顆粒膜細胞の感受性はヒトの顆粒膜細胞と比べて 10~100 倍高かったとされております。

52 ページは、ラットにおける肝酵素誘導能検討試験の結果でございます。結果は、表 72 に概要としてまとめさせていただいております。

また、53 ページにはマウスにおいて同様の試験が行われており、表 73 に結果の概要をまとめていただいております。

16 行目からですけれども、吉田先生から、もとの表現ですと 30 ppm 群以上での変化ではないと読み取れてしまうので、「その程度は僅かであり、適応的変動と考えられた」という記載について削除すべきという御意見をいただいているところでございます。

食品健康影響評価については、55 ページからになります。

「臓器及び組織への分布及び消失は速やか」と記載したところの「消失」について、永田先生から削除していただいております。

また、放射能の減衰が緩やかだった臓器についてですけれども、脾臓以外にも幾つかの臓器、先ほど私、御紹介しておりますが、放射能の減衰が緩やかであった臓器があったということから「脾臓などの臓器」というふうに加筆をいただいたところでございます。

56 ページ冒頭の吉田先生からのコメントですけれども、ラットの卵巣細胞、繁殖試験、発生毒性試験の母毒性は本剤のアロマトラーゼ阻害作用による可能性が高いとメカニズム試験から考えられますが、その点についての記載が見当たらないことから、そのことを食品健康影響評価あるいはメカニズム試験の最後に考察すべきと考えますというコメントをいただきました。

事務局で勢い余って、やっちはいけないのかもしれませんが、食品健康影響評価のどこ

ろに事務局で吉田先生のコメントを受けて作文をしております。後ほどコメントをいただければと思います。

暴露評価対象物質の関係は 56 ページ、1 行目からになります。

植物と畜産動物において認められた代謝物といたしまして、植物では代謝物 Dd、畜産動物の可食部では代謝物 BB、CC、G が認められております。エポキシコナゾールの急性経口毒性が弱かったことに加えて、代謝物 Dd の急性経口毒性も弱かったことから、代謝物 Dd というのはトリアゾールアラニンでございまして、既に御審議をいただいております共通代謝物、資料 5-2 の中に急性経口毒性のデータがございしますが、こちら弱い値を示していること。また、代謝物 BB と CC は抱合体でございまして、エポキシコナゾールよりも毒性が強くなるとは考えにくいこと、さらに代謝物 G というのはラットの代謝マップの中では明示的には出てこないのですけれども、代謝マップを総合的に勘案すれば当然出てきていて、その先に速やかにいってしまうので検出されなかったものだろうということで、ラットでも出ているということを総合的に勘案していただき、これらの代謝物全て暴露評価対象物質から除いていただきました。したがって、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質はエポキシコナゾール（親化合物）のみと設定いただいております。

ADI でございますが、先ほど御紹介いたしましたマウスの 18 か月間発がん性試験における無毒性量 0.69 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除した 0.0069 mg/kg 体重/日を ADI として設定していただいております。

長野先生と西川先生、吉田先生、松本先生から、ADI についてラットを採用すべきではないかという御提案をいただいております。

少し御説明をしたいので、58 ページの表 74 を御覧ください。

ラットにおける 2 年間の慢性毒性試験、あるいは発がん性試験におきましては、雌の 2 mg/kg 体重/日が NOAEL となります。

こちらの投与量でございますが、30 ppm でございまして、NOAEL 所見の認められた投与量は 150 ppm ということで、公比が 5 となります。

一方で、60 ページの下から 2 段目を御覧いただきたいのですけれども、こちらのマウスの 18 か月間発がん性試験、この雄の 0.69 mg/kg 体重/日というのが Lowest NOAEL になっているのですけれども、こちらは投与量としては 5 ppm に当たります。NOAEL の所見がとられたのは、その上の投与は 200 ppm ということで公比が 40 あるということで、この公比が余りにも大きいことを考慮して、ラットの試験でとったほうがいいのではないかというコメントをいただきました。

部会ではアロマトーゼ阻害剤であることも考えればラットでとるということもあり得ると思うのだけれども、両試験の動物種が異なっていて NOAEL を比較・考察するのはちょっと無理があるのではないかということと、また 2 mg と 0.69 mg の間で何も無いと言い切れるだけの論拠がなかったことから、農薬専門調査会のセオリーである Lowest

NOAEL から ADI を決めましたということで議論がなされたところでございます。

一応部会での審議の結果をかいつまんでお話しさせていただきました。

また、64 ページでございますが、一部の代謝物につきまして名称等について確認が必要との御指摘をいただいております。現在さらに確認をしておりますが、まだ修正はし切っていない状況でございます。こちらは単なる名称の問題でございますので、確認ができ次第、整理をさせていただければと思います。

事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。最初から確認します。最初は 34 ページからでよろしいですか。吉田先生からコメントが出ておりますが、ここはどうしましょう。

○ 吉田専門委員

私をもっと早くコメントを出せば部会に間に合ったのに、申しわけありません。いろいろ部会で書き込みなど来たので勢いにコメントをいっぱいしてしまったのですが、部会の後だというならば、ここのルールだと全部削除になりますけれども、それでどうかということですが、もうちょっと早く出せばよかったですね。

先般、第二でトリフルミゾールというアロマトーゼインヒビターを評価して、非常に毒性プロファイルが似ていたというのも思わず書いてしまいたくなったことです。

○ 納屋座長

今の御説明のようにコメントであると、必ずしもコメントを反映してもらう必要もないという御趣旨の御発言だろうと思いますが、それでよろしゅうございますね。

ありがとうございます。

とりあえず今、34 ページのところはそれで済みということで、次に進みます。

次は、42 ページに西川先生からコメントをいただいております。ここは西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

副腎皮質の腺腫とがんをそれぞれ別々に統計検定しているのですが、これは肝細胞腺腫、癌と同じようなシークエンシャルな腫瘍と思いますので、合計した頻度を検定すべきであろうというふうに思っています。

○ 納屋座長

ということは、ここは検定をやり直せということでよろしいですか。

○ 西川専門参考人

できればそのようお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

御発言ですので、これはちょっと部会の先生方の御意見を伺わないと先に進まなくなりますね。

○ 吉田専門委員

でも、ここの 41 ページの 5、6 行を見ると、部会の先生も有意差はないものの、この合計が増えているということはお認めになっているのではないのでしょうか。そうすると、マイナーな変更にはなりませんか、表の変更は。

○ 納屋座長

42 ページで有意差はありそうですと書かれているのでどうしますかという話で、検定をし直せというお話になったので、それでは部会にお返ししますかという話になっているのですね。

○ 堀部課長補佐

恐らく、部会にお戻しいただいても、吉田先生おっしゃるとおり、腫瘍が増加したということは部会としても御判断をされているので、多分、上路先生の御判断にもよりますが、これで部会に戻しても有意差があったねということを一言確認するだけの作業にしかならないということだろうと思いますので、そこを部会に戻すべきかどうかについては先生方の、今日は第一部会、上路先生と林先生がお越しですので、御判断をいただければと思っております。

部会としてはここをしっかりと議論をいただいた上で、有意差検定上はついていないけれども、これは影響だよねということをしっかり書き込んでいただいたというのが審議の経緯だったと理解しております。

○ 上路専門委員

今事務局から御説明のあったとおりです。確かに統計検定という意味では十分ではないかもしれませんが、副腎皮質自体に癌の発生というものも 2 匹認められているということだけで、腺腫だけの検定で有意差が示されなくても、やはりそれはきちんとした検体による影響ということですので、これ以上もう一度両方合わせて統計検定すべきと言われても同じような結果になってしまうのではないかと思うのですけれども、それでもやはりあわせて検定すべきだという御意見でしょうか。

○ 西川専門参考人

統計検定しなくても恐らく明らかだと思います。結論として、副腎の皮質の腫瘍は増えているという結論のようですけれども、ただ「有意差はないものの」というのがどうも引っかかるのです。ちょっとそのあたりを調整していただければ問題はないかと思っております。

○ 長野専門委員

多分、統計検定すれば有意差出てきます。したがって、今西川先生がおっしゃったように、5 行目の部分の「有意差はないものの」という文章だけ切ったらいかがでしょう。

○ 上路専門委員

いいサジェスションをいただきまして、ありがとうございます。そうすると、西川先生がとっても気にされている「有意差はないものの」という文言を削ってということであれば、とにかく 1,500 で発生頻度が増加しているという結論になりますので、結果的には

同じになると思うのですが、林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

それでいいのではないですか。

○ 納屋座長

そうしますと、41 ページの 5 行から 6 行にかけて「有意差はないものの」という文章を削除して、表 58 の脚注に何か有意差はないものの検体の影響であると判断したと一言入れることが必要になってきますか。そこもあわせて皆さんにちょっとお考えいただきたいと思います。

今までよくやっていますよね。表中に有意差はなかったもけれども、我々は判断したよというときに下に書くというやり方を。それをここでも使うかどうかということをお聞きしたいです。よろしくお願ひします。

まずは、当事者の部会の先生方にお尋ねしなければいけないかなと思いますので、上路先生と林先生にお尋ねしたいと思います。いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

訂正、修正は最小限にすべきだと思います。だから、今の「有意差はないものの」を削除するというのが、恐らく部会としての最大の譲歩だと思います。それ以外の書き込み等は、それこそ部会に持ち帰らないといけなくなるというふうに考えます。

○ 納屋座長

ということでございますので、ここは 5 行と 6 行の修正だけにとどめるということで先に進みます。

43 ページの長野先生と西川先生からのコメントに関しまして事務局から説明をいただいておりますが、いかがでしょうか。よろしくお願ひいたします。

○ 長野専門委員

表 61 からしますと、腎臓の移行上皮乳頭腫が、コントロールが 2 つありまして、1 つは 0/50、一つは 3/50、それに対して雄の最高用量 500 ppm が 7/50 という数字です。そうしますと、部会の意見では対照群が 3/50 と比べると 500 ppm 群の 7/50 というのは、ばらつきの範囲内であるという判断だと思います。

ただ、一般的にこういうふうに対照群を 2 群設けるということは普通はしないわけですが、これを 2 つ合わせますと 3/100 になってきます。3/100 と 7/50 というのは Fisher 検定では有意な差が出てまいります。かつ、背景データが最低が 0/50～3/50 という範囲というふうに最初の資料には書いてありました。そうしますと、統計的な有意差があつて、かつ背景データの範囲を超えているということだと、それは投与による影響を否定できないというふうに判断するのが一般的だと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局、1 つだけ説明不足です。0/50 との間には有意差がついておりますが、3/50 との間には有意差がつかないのです。なので、0 から 3 というばらつき

があつて、3 からとると 7 までだと有意差がつかないということから、そこはもうばらつきの範囲内と判断していただいたということを事務局として明確に御説明すべきだったと思います。

ですので、ここは 0 との間では有意差がついたのですけれども、3 との間で有意差がつかなかったということ判断のポイントにされた。有意差がついていないものに対してということでございます。

それからもう一つ、この剤ではないですけれども、対照群を 2 群置くということですが、特に比較的古い試験ですと、その施設での背景データがあまり十分でないことからコントロールデータを積むための目的であえて対象群を 2 例置くというようなことをやられていた時期があるということをはかの剤で御説明をいただいたことがございまして、この剤も同じようなプラクティスがなされたものと理解をしたところでございます。

有意差をあるととるか、ないととるかというのは、対照群としてどちらととるかということございまして、部会としては議論として 3/50 との有意差はないという御判断をいただいたというところだけ強調させていただきます。

○ 三森委員

追加いたします。私も同席させていただいてこの議論は聞いておりましたが、前腫瘍性病変とみなす移行上皮の過形成の発生頻度は投与群との間に大きな差はなかったということが大きな一つのポイントでした。

ですから、0 に対して 7 は確かに有意差ありますが、背景データで 3 例出ているということもありますので、そこで部会としては投与との関連は否定したと認識しております。

○ 納屋座長

三森先生、どうもありがとうございました。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

過形成の情報を踏まえてそういう判断をされたというのはわかるのですが、それが本文には出てこないですよ。ですから、それがないと直ちに納得というのは難しいかなと思います。

○ 納屋座長

今の三森先生の御説明と、それから第三者にわかりやすいようにしたほうがいいという御趣旨の西川先生の御発言だと思います。お許しいただけるかどうかわかりませんが、もしもお許しいただけるとすれば 42 ページの 16 から 17 行の間で過形成に関する記事の記載を追加して、だから検体の影響ではなかったんだという判断を入れるということは可能かなとは思いますが、ただ恐らく部会の先生方、御納得なさらないのではないかなと思います。

林先生、いかがでしょう。

○ 林専門参考人

ここには部会での議論の結果が書かれているだけですので、そこを変えるのであれば部会に持ち帰ってもう一度、今日は座長もそうだし、私もそうだし、このへんのところは専門外の部分に該当してしまいますので、その専門の委員を差し置いてそのへんのところを修文するという事は、少なくとも参考人である私からはできません。

○ 納屋座長

私の提案は適切ではないようなので、これは取り下げさせていただきます。

確認をさせていただきます。その文章がないと次の評価にもいけないし、ADI の評価にもいけないという御判断であればこれは差し戻しということになります。

そのあたりの御判断を西川先生と長野先生にお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いします。

○ 西川専門参考人

仮に移行上皮の乳頭腫が有意な発生増加をしたということであっても、最終的な ADI 設定には関係ないと思いますので、できれば進めていただければと思います。

○ 長野専門委員

西川先生の意見に賛成です。

○ 納屋座長

それでは、そのような議論があったということが議事録に残りますので、ここはそれで先に進めたいと思います。

次は 45 ページの確認でよろしいですね。

吉田先生のコメントに対して事務局からお答えがありますが、胎児の観察をしていないから書けないよねということなので、お許しいただけますね。

○ 吉田専門委員

発生毒性。

○ 納屋座長

だから参考資料になっているということでございます。

それから、49 ページに関しまして、性周期に関する吉田先生のコメントがございしますが、ここはどのようにしましょう。

○ 吉田専門委員

まず、49 ページの 7 行目については、アンドロゲン性ステロイドだとあまりよくわからないのかなと思ったので加えたのですが、もしお許しいただけるならば、この 69 の表のどれとどれが増加したかというのが私にはわからなかったのというのが私のコメントです。

もう一点のコメントは、これはもう続きの 50 ページのコメントも同じなのですが、性周期が不規則だと書いてあるのに、性周期を区別できたのはなぜかなという、これも単純な疑問がありまして、そのコメントです。以上です。

ですから、コメントなのでそれは座長、御判断ください。

○ 納屋座長

コメントということでございますので、議事録にとどめるということにさせていただきます。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

7行目の挿入は。

○ 納屋座長

7行目もあわせてコメントでいいですよというふうにお答えいただいたような気がしましたが。

○ 吉田専門委員

そうです。

○ 納屋座長

だから、原案どおりでいいということですので。

あわせて、50ページもつぶやきであるというふうにさせていただきます。

53ページに関しましてはどうしましょう。

○ 吉田専門委員

個人的にはここまで言う必要はないかなと思ったのでフルストップにしたのですが、これをつぶやき程度のことです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。54ページまで一応確認済みということにさせていただきます。

55ページの食品健康影響評価に入ります。

まず、5行から7行に関しまして、永田先生からの修文がございます。

○ 永田専門委員

6行目の修文を加えたところですが、もともと血液及び脾臓では放射能の減衰は穏やかであったと書いてあるのに、前に速かったと書いてあるのはまず矛盾していると思いますし、前のデータを見ても比較的、かなり残留性の高い、特に血液の中に長期にわたって残留するものでありますので、このところはやはり「消失」を除いて、「などの臓器」と入れたほうが私は正確に表現できるかというふうに思いました。

以上です。

○ 納屋座長

という永田先生の御説明ですが。

○ 上路専門委員

これは私も前のほうを確認しました。そうしたら、先生のおっしゃるような内容になっておりますので、ここは直していただいて結構だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、ここは修正させていただきます。

55 ページの 37 行、38 行は後にして、56 ページの 1 行の前の吉田先生のコメントがございませう。これを先に済ませませうね。そうすると、こちらのほうにいきますね。それでよろしいですか。お願いいたします。

○ 吉田専門委員

これはちょっと強いつぶやきなのですが、せっかくメカニズム試験をこれだけされていて、実際、繁殖試験や催奇形の上の用量ですけれども、臆出血とか物すごく強い毒性のように見えるのですが、アロマトラーゼの阻害ということのことを思うと非常にプロファイルとしてはよく見えてくるのではないかなと思って、できればどこかにこういう一文言は、強いつぶやきですけれども、次回からは入れていただけると読む方がこの剤のプロファイルというのをよくわかるのではないかなと、私は考えました。

○ 納屋座長

という御説明なので、強いつぶやきでいいよということですが、事務局、何かありますか。

○ 堀部課長補佐

事務局は強いつぶやきを勝手にコメントと解釈して 37 行目、38 行目、勝手に追記しようとしたルール違反をしておりますので、この 37 行目、38 行目の事務局修文は吉田先生の御意向に従って取り扱いは……。ですので今の吉田先生の御発言からいけば取り下げさせていただきますして、今おっしゃったように次回以降そういうことはきちんと気にしてくださいねということでございますので、そこは今回の御示唆を教訓といたしまして、事務局でよりよい評価書をつくるように努力できればと思います。ありがとうございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。確認です。37 行、38 行は削除ということになります。

それから、ADI の設定根拠となった試験に関してのコメントをいただいておりますので、これが変わるのであれば大変なことになりますので、それぞれコメントいただいたほうがいいと思いますが、部会では原則に従って **Lowest NOAEL** を選んだということございまして、そうではなくて別の観点から ADI 設定試験を求めるべきだという御見解です。長野先生と西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 長野専門委員

では、私から。今回、ADI の設定根拠になったマウスの試験は、今所見で見られるところのすなわち肝重量の増加があったのはその上の用量 **200 ppm** なわけです。そうしますと今回 **5 ppm** ということで 40 倍の差があるということですからかなり幅があるので、その間の部分を見ますと、ラットの 2 年間発がん性試験がありまして、これは卵巣の嚢胞の増加、この変化の見られた用量が **150 ppm**、つまり **8 mg/kg**、そして無毒性量が **2 mg/kg** というのがその中に入ってくる。そうしますと、マウスの公比 40 はあまりにも大き過ぎではないかというのが疑問であります。

○ 西川専門参考人

同じような意見ですけれども、恐らく松本先生のほうがより具体的なコメントをされると思いますので、譲りたいと思います。

○ 松本専門委員

私は、この資料を見てこう思いました。公比の 40 は大きいというのは今も変わらないのですけれども、ただ、中の血液関係のところの変化をざっと追っていきますと、用量相関性というか結構逆転しているところもあって、なかなか線を引くのが大変だったろうなところの一つ見えてきたのと、もう一つ、亜急性の試験あたりが幾つか、ここで言う 5 ppm でしたか、この辺のことを押さえられて試験をされている部分もあって。だから 40 という数字だけで議論するのはちょっとどうなのかなというふうに今思い始めたのですけれども。

ですから、40 が大きいので ADI が低めかもしれませんが、ある程度のことを全体としては押さえられてやられたのかなと今思っています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。原則としては Lowest NOAEL の試験を ADI の根拠とするということでございます。いろいろな試験で公比が大き過ぎるというのは今までも我々は十分経験してきておりまして、適切に用量反応関係が入れていないのではないかと批判も当然ございますが、ただ科学的根拠に基づいて ADI を求めるとすれば、やはり部会でお決めになられたやり方は適切であって、それを幹事会でオーバージッジするほどのデータはないのではないかと思いますのですけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

もう一度、私は長野先生の意見に賛成です。

やはり今回は公比が開き過ぎている。そして、真の NOAEL がどこにあるかわからないではないかということ部会でされたようですけれども、私は長野先生が書かれているように NOAEL でのエンドポイントが非常に弱い。むしろトリアゾールの肝細胞の肝肥大にかかわるエンドポイントでありますので、私は肝肥大に関する NOAEL はこの近傍にあるのではないかと考えてもよろしいのではないかと思いますと、むしろラットをとるという長野先生の意見は非常にリーズナブルだなと思ってコメントを拝見していました。

以上です。

○ 三森委員

評価部会に出席して御議論を聞かせていただいたのですが、Lowest NOAEL で評価部会がとった一つの理由としては、急性毒性試験のマウスのデータがないということです。

ラットのデータしかなく、まず急性での毒性プロファイルがわからないということがあります。90 日試験のデータで確かにマウスの NOAEL が 2 mg がとれておりますが、評価書の 42 ページ、18 か月間の発がん性試験（マウス）ですが、200 ppm のところで毒性所見をとって、その下に公比が 40 あるということは部会でも認識をした上です。しかし、その下の根拠がわかりません。2 mg の辺にマウスも NOAEL があるであろうという

ことはあくまでも推測であって、エビデンスがないということから評価部会としてはそこをとったということです。したがって、評価原則に則って **Lowest NOAEL** のマウスの18 か月間の発がん性試験の **NOAEL** を **ADI** の根拠としたという議論でございました。

○ 納屋座長

御説明どうもありがとうございました。もうこれに尽きるのではないかなと思うのですが、私もそのとおりだと思っております。

これを覆すだけの科学的データを出していただければ私も納得いたしますが、かもしれないということで **ADI** の根拠となる試験を変えるというのは乱暴ではないかなと思えます。いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

一応議論は尽きたと思いますので、結構かと思えます。

○ 納屋座長

長野先生、御不満ではございましょうが、今までの原則どおりのやり方でやらせていただければと思えますが。

○ 長野専門委員

わかりました、部会の意見を尊重します。

○ 納屋座長

座長が強引に話を進めつつあります。今までの議論を確認しますと、暴露評価対象物質は親化合物のみで、部会でお決めいただいた **ADI** を幹事会も御同意いただいたということにさせていただきます。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、**ADI** の根拠となったところを読み上げます。

マウスを用いた発がん性試験で得られた無毒性量の **0.69 mg/kg** 体重/日を安全係数 100 で除した **0.0069 mg/kg** 体重/日を **ADI** とするということを幹事会でも確認いたしました。

これでこの剤の審議を終わっていいですね。今後の進め方、何かお聞きしておいたほうがいいですか。

○ 堀部課長補佐

今後の進め方というよりも、冒頭にも申し上げましたが、この剤につきましては事務局の管理不行き届きで、本来の手順とは違う手続きになっております。そのために先生方にもいろいろと御意見を賜ったところでございます。

あるいは評価書の中にも、部会での議論の前のもを幹事会の先生方御覧いただいたりとかそういうようなものもございましたので、論点がどこなのかということを明確でないままに先生方にも御覧いただいたことにつきましては、事務局として深くおわび申し上げます。

今後、このようなことのないようにしたいということと、それから先生方からいただきました御意見は、今後評価書をつくる上においてはポイントとして持つておかないといけ

ないことですので、事務局としてはそちらのほうでも十分に留意をしてみればと思っておりますので何とぞ御理解いただければと思います。どうもありがとうございました。

○ 納屋座長

それでは、議事 1 の最後の剤です。最初に申し上げておきます。

今日、山積み、たくさんありますので休憩とりませんので、どうぞ各自で適当なときに休憩をとっていただきながらやろうと思います。とにかくいけるところまでやりますので、よろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

その前に、事務局に指示出してもいいですか。

すみません、事務局で確認をしますと言いながら、山手先生と三枝先生の御意向確認に誰も動かなかつたので、申しわけありません、私の指示ミスです。

まず、議事 1 の最後の剤にいかせていただきます。資料 6 でございます、トリシクラゾールです。

3 ページをお願いいたします。

こちらはまず、魚介類と畜産物に関するの諮問がまいりまして、あとポジの見直し等も入っておる剤でございます。3 ページでございますように、要請事項説明は 2009 年と 2010 年の 2 回にわたって行われておりまして、2011 年と本年 10 月に評価第三部会での御審議をいただき、本日、幹事会で御審議いただくものでございます。

9 ページ、お願いいたします。

評価対象農薬の概要を書かれております。構造式は 24 行目に記載されたようなものでございまして、いもち病用の殺菌剤として開発されたものでございます。

安全性に係る試験の概要は 10 ページからになります。

まず、血漿中、あるいは赤血球中の薬物動態学的パラメータは 10 ページ、28 行目、表 1 並びに 10 ページ、31 行目、表 2 に記載されております。

血漿中のパラメータでございますが、5～74 分で C_{max} に達するというデータがございました。

吸収率でございますが、11 ページに記載されておりますように低用量投与群で 31.4～44.8%、高用量投与群では 31.5～61.4%、反復経口投与群では 32.1～49.2%と算出されております。

また、分布でございますけれども、投与 168 時間後の体内、表 3 を御覧いただきますと全て血液中が一番高くなっておりまして、組織残留性はないと考えられております。

また、代謝でございますが、12 ページ、3 行目から記載されております。尿、糞中の代謝物、特に尿中では C というものが最高値を示しておりまして、全体の半分ぐらいというような結果が出ております。表 4-1、13 ページでございますが、C の関連化合物が最も多く占めていたという結果でございます。

また、排泄の試験でございますが、14 ページに記載がございました。12 行目以降にあり

ますが、腸肝循環が起こっていることを考慮するとトリシクラゾールは主に胆汁中に排泄することが示されたとされており。

植物体内運命試験につきましては、水稻で試験が実施されております。水稻における主要成分はトリシクラゾールでございますが、代謝物 D というのがもみ殻で、データは 16 ページ、12 行目、表 9 にございますが、もみ殻で 10%TRR を超えて、この試験におきまして 31.5%TRR という数字が認められております。また、一部は生体成分への取り込みがあると考えられたとされております。

17 ページ、18 ページのところ、特に 18 ページの単位についてですけれども、上路先生から、検出濃度が mg/kg、あるいは mg/L ではありませんかということで確認くださいというコメントをいただいたのですが、抄録では検出量が µg とされておりました。後ほど御確認いただければと思います。

20 ページ、作残試験の結果でございます。トリシクラゾールの可食部における最大残留値は、水稻、玄米の 1.88 mg/kg でございました。わらにおいては 14.6 mg/kg、また代謝物 D でございますが、玄米で 0.57 mg/kg 認められております。

それから、畜産物残留試験の結果が 20 ページ、24 行目からに記載されておりますが、こちらでは肝臓中で最高値は未変化のトリシクラゾール 0.35 µg/g、代謝物 D は 0.53 µg/g という結果でございました。

魚介類における最大推定残留値は、21 ページ、3 行目からにまとめられております。0.055 µg/g という結果でございました。

毒性試験の結果は 22 ページからになります。急性毒性試験の結果を見ていただきますと数字が 3 桁ということで、今日御審議いただく剤の中では比較的急性毒性が強い剤でございます。代謝物 D の急性毒性試験については、結果は 24 ページの一番下から 25 ページになりますけれども、表 16 に記載されておりますが、3 桁同士ということで親化合物に比べて極めて弱いという判断をなかなかしにくいのではないかと部会でのご議論がございました。

25 ページ、8 行目から亜急性毒性試験の結果が、また 28 ページから慢性毒性及び発がん性試験の結果がございまして、本剤投与による主な一般毒性の所見のターゲットは、体重と肝臓でございました。

慢性毒性、発がん性試験、28 ページからになります。まず 28 ページの一番下ですけれども、慢性毒性、発がん性試験の中で評価書に書かなかった試験が幾つかございまして、その点を脚注に記載させていただいたのですが、それに対して西川先生からかテストガイドラインを完全に満たしていなくても評価対象とする場合もあるけれども、参考資料にもしない理由を教えてくださいというのがございました。

実は、この外した試験ですけれども、毒性試験に GLP が求められた以降に実施された non-GLP の試験でございまして、ほかにきちとした試験があるのに何でそんな時期にわざわざ non-GLP の試験をやったのだろうということに関して疑問が残るということが

部会で議論されました。これは評価には使わないほうがいいのではないかと部会の先生方のエキスパートジャッジがあったものでございまして、あえて参考資料にしましょうかということもたしか私申し上げたような気がするのですが、これはもう書かなくていいという御判断をいただいて記載をしております。議論の中身のみ御紹介いたしました。

それからラットでございませけれども、28 ページ、10 行目からのラットの試験でございまして、21 行目の西川先生のコメントにございませように肝比重量の増加が認められたという点について、修正が必要ではないかという記載がございました。この点につきましては、小葉中心性肝細胞肥大がありますので、比重量のみでも最近御判断いただくこともあるので記載をしていたものでございませ。先生方の御判断をいただければと思ひませ。

それから、発がん性試験の関係はその下にございませ。28 ページ、23 行目からラット①、また 29 ページの 17 行目からラット②という試験がございませ。

29 ページ、6 行目の表 22 と 25 行目の表 24 を御覧いただくとよろしいかと思ひませ。投与量が全く同じ試験が 2 種類やられております。

30 ページ、9 行目、長野先生からコメントですが、試験方法が全く一緒なのだけけれども、どのような関係で実施されたのでしょうかということにございませ。

部会の際にも同じ質問をいただきませ、この点御説明をしております。先ほど対照群が 2 群あるものがありませ、そのときも対照群をとるためにという御説明をしましたが、この試験の対象は 1974 年ということに古い試験でもありませ、背景データを十分に入手する必要からわざわざ試験を 2 つに分けて対照群を置いて実施したのではないかと。申請者の側に何でこれを 2 つやったのかということに聞いたところ、そういう回答が得られております。実は、検体摂取量も 1 番の試験は A の試験、②の試験は B の試験と称されておりますが、それぞれで別々に算出されていたこと、それから統計検定についても①の試験は①の試験、②の試験は②の試験での病変の発生について統計検定がなされていたので、抄録上は一旦まとめた抄録がつけられたのですけれども、あえて専門調査会としてまとめて評価する必要はないのではないかと御判断をいただきませ、別々な試験として記載をしております。後ほど毒性所見のまとめの表のところでも関連してまいります、EFSA はこの 2 本をまとめて評価したようございませ、独自に検体摂取量についても算出をされたようございませ。

それから、30 ページ、11 行目からマウスの発がん性試験でございませ。

こちら毒性所見の表、31 ページ、表 27 でございませけれども、10 行目ボックスにございませように、西川先生からマクロの所見が混じっていますというコメントをいただきました。完全に事務局のミスでございませ。お認めいただけるようであれば、削除させていただきます。御検討お願いいたします。

生殖発生毒性試験関係は、31 ページ、12 行目からでございませ。

こちらでの毒性でございませけれども、32 ページの 10 行目からに記載されております。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。

発生毒性試験関係は 33 ページ、11 行目からになります。

ラットの試験、ウサギの試験とも催奇形性は認められなかったとされております。ラットの発生毒性試験の無毒性量である 5 mg/kg 体重/日が Lowest NOAEL でございまして、ADI の設定根拠となった試験でございます。

34 ページ、10 行目から遺伝毒性試験でございます。

表を御覧いただきますと、マウスリンパ腫を用いた遺伝子突然変異試験で陽性の結果が得られております。こちらにつきましては、この試験では染色体欠失に起因する変異コロニーが検出されてございまして、トリシクラゾールには *in vitro* では染色体異常誘発性があると考えられております。次の 35 ページの表の上のほうで、染色体異常試験でも *in vitro* の試験では陽性が出ております。

34 ページ、22 行目にございまして、*in vivo* の試験、小核試験では染色体異常誘発性が検出されていないこと、また UDS、SCE の試験でも DNA 損傷性も検出されていないことから、結論としてトリシクラゾールは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとされております。

また、先ほど玄米、もみ殻で出てくると申し上げた代謝物 D に関して、Ames 試験と SCE 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。

食品健康影響評価は 36 ページでございます。

先ほど問題になりました代謝物 D につきましては、ラットの尿でもわずかには認められておりますが、毒性がトリシクラゾールと比して極めて低いと判断できず、畜産物で相当量の残留が認められたことから、暴露評価対象物質として農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をトリシクラゾール、畜産物中の暴露評価対象物質をトリシクラゾール及び代謝物 D と設定したとさせていただいております。

ここに関しましてボックスが漏れておりますが、当初、上路先生から農薬専門調査会のワーキングでおまとめいただいたガイダンスを見ますと、本来、餌中に認められた代謝物は暴露評価対象物の判断の場合には、農産物の暴露評価対象物資として整理するのではなかったでしょうかというコメントをいただいておりますが、素直に考えると、我々はもみ殻を食べるわけではないので、もみ殻の中に残った代謝物を農産物中で気にしなければならないというのはやや無理があるのではないかと。むしろ家畜が食べるわけですから、畜産物中の暴露評価対象物質に入れるべきではないかということを素直に考えました。

ちょっとそれだけでは自信がなかったので、JMPR のエキスパートに尋ねたところ、JMPR は畜産物の暴露評価対象物質に含めるのだという答えを得ましたので、その点につきまして上路先生と御相談をいたしましたところ、それであればこの評価書を変えるのではなく、むしろガイダンスの中できちんとそのことがわかるように、要すれば餌で認められた代謝物については、畜産物の暴露評価対象物質に入れるのだよということがわかるようにガイダンスをきちんと整理してくださいという御提案をいただきました。お認めいただけるようであれば事務局でその点、恐らく後ろの評価書の書き方のところで一文加筆する

ことになると思いますが、整理をさせていただき、この評価の中での暴露評価対象物質はこのままお認めいただければと考えているところでございます。

ADI でございますが、先ほど御紹介したラット発生毒性試験における無毒性量 5 mg/kg 体重/日を、すみません、37 ページの 1 行目のところ、最後に除した安全係数 100 というのを書き漏れております。申しわけございません、追記させていただければと思います。安全係数 100 で除しまして、0.05 mg/kg 体重/日と設定をいただいたところでございます。

なお、38 ページ、先ほど御紹介しましたが、ラットの併合試験 2 本でございますけれども、長野先生から EU の LOAEL 4.2 の根拠について教えてくださいというのがございました。

EU はまとめて評価をして独自に検体摂取量を算出しているようでございますので、違う数字が出てきております。その点について、40 ページにも情報を整理させていただいたところでございます。

この点は部会でも随分御議論いただきまして、部会としては別々な試験として評価をしてはどうかということで整理をしていただいたということをもう一度強調させていただきます。

事務局から以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。最初から確認をいたします。

まず、16 ページまではよろしいですね。

17 ページの上路先生の修文は、これは字が違うから変えろというご指摘でよろしゅうございますか。

それから、18 ページについてのコメントは事務局からの回答でよろしいですか。

○ 上路専門委員

ちょっと変だなと思って、わかりました、結構です。

○ 納屋座長

28 ページの脚注です。西川先生からのコメントがあります。これは事務局に私からちょっと確認をしたいのですが、ここに 4 として書いたいろいろな試験については、28 ページから 31 ページの間では一切出てこない試験のことを紹介しているわけですね。

○ 堀部課長補佐

はい、含まれておりません。

○ 納屋座長

だから、上で紹介していない試験であるということがわかるような記載をしていただくと誤解がなくていいのかなとも思ったのですが、まずそれがあって、それはまた別として、まずは西川先生、事務局からの回答、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

丁寧に説明していただきまして、よくわかりました。結構です。

○ 納屋座長

よくあるのが、混在するのが、参考資料とした理由を脚注に書く場合があつて、この場合にはここに紹介していないものもあるよということがここに書いてあるということがわかるようにしてくれるともっといいかなというつぶやきです。つぶやきなので、部会に持ち帰らなければいけないようなこともないし、つぶやきだけですから、次からそうしてくだされば結構です。

○ 堀部課長補佐

今回よろしいですか。すみません、次からということですので。

○ 納屋座長

三枝先生が多分納得されないでしょうから、私、つぶやきということにおさめておきます。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

先生、西川先生のもう一つ、肝臓の比重量のコメントをお願いします。

○ 納屋座長

28 ページの 19 行の西川先生のコメントを踏まえて事務局が修正をしたということですが、ここはいかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

もちろん抄録は見えていないのですが、38 ページの表 33、ラットの 2 つ目の試験を見ますと、275 ppm、2 つ目の用量から肝比重量の増加が見られているということがわかりますので、したがって 28 ページの 18 行目で 620 ppm 以上の群で小葉中心性肝細胞肥大と、肝比重量増加が同時に見られたというような記載はやはりまずいかなと思いましたが、肝比重量増加については削除という事務局の案でよいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、事務局の修正の案でここは処理をさせていただきます。

それから 30 ページ、長野先生、よろしくお願ひいたします。

○ 長野専門委員

30 ページのコメントは、この 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の①と②が全く同じなのでどういう関係かお聞きしたのですが、事務局のほうから説明がありまして、かつ部会のほうで独立した試験として評価したということで、納得いたしました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、31 ページの表 27 は西川先生の御指摘のとおりですので、多分三枝先生も修正するには御同意いただけるのではないかなと思います。

40 ページも含めて長野先生、御了解いただいたということによろしゅうございますね。

○ 長野専門委員

はい、わかりました。

○ 納屋座長

食品健康影響評価に関しまして、内容に関しましては特に皆様方から事前にコメントはいただいておりません。今暴露評価対象物質に関するガイダンスを少し修正したいという御提案がありましたが、それもあわせてここで御議論いただいて御同意いただければ修正をしたいと考えております。いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

初めにガイダンスの中に、今までは農産物の中に可食部以外のもみ殻とかわらとかそういうところが入っていたのですけれども、そうすると農産物の中に暴露評価物質を、もみの代謝物を入れていくのではないかという質問を事務局にしました。

そうしたら事務局のほうから先ほど答えられたような回答をいただきましたし、確認もされて私も納得いたしましたから、それがわかるような形でガイダンスを修正するという形をお願いしたいと思います。お願いします。

○ 納屋座長

ガイダンスの修正をしたいということでございますので、お認めいただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

この剤の ADI に関する記述ぶりに関しましてもお認めいただいたということだと思いますので、ADI につきましても部会の判断を御確認いただいて御同意いただいたということによろしゅうございますね。

それでは、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 5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を我々も ADI として確認をいたしました。この剤に関する審議は以上とさせていただきます。

これで一応議事(1)が終わったのですが、三枝先生の確認はできていますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

できまして、まず三枝先生ですけれども、座長、副座長とも第三部会からだけどいいかという一言はありました。ただし、そのことさえ皆さん御了承いただけるのであればお受けしますとの御回答をいただいております。

また、第四部会の副座長につきましては山手先生から、承知しましたとの御回答をいただいたところでございます。

以上、御報告申し上げます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、次は議事（2）農薬及び動物用医薬品（ジノテフラン）の食品健康影響評価について議事を行います。

説明よろしくお願いたします。

○ 堀部課長補佐

重版物でございますので、追記をさせていただいた部分のみ説明させていただきます。

農薬・動物用医薬品評価書ジノテフランでございます。6 ページを御覧いただければと思います。

今回はインポートトレランス設定の要請がございまして、8 月に要請事項説明があり、本日、幹事会にて評価書を御審議いただくものでございます。

発生毒性試験、発達神経毒性試験の追加、あと原体混在物に関する急性毒性と遺伝毒性試験の追加がございましたので幹事会で御審議いただくものでございます。

そのほかに、例えば 19 ページ、20 ページでございますが、最近、排泄経路の記載ぶりに変更がございましたので、その点について修正をかけさせていただいておりますが、あくまでもエディトリアルな修正でございます。

作物残留試験の結果でございますけれども、評価書の 52 ページ、御覧いただければと思います。海外の作残試験の結果が出ましたので追記をさせていただきました。

ジノテフランの最大残留値、最終散布 6 日後の 0.06 mg/kg という結果でございました。その他代謝物についても測定がなされたということでございます。

55 ページから急性毒性試験でございます。具体的な記載は 57 ページにございますが、原体混在物④と⑤について急性毒性試験が行われました。LD₅₀ はいずれも 2,000 を超えるということでございます。

それから、今回追記させていただいたのはもう一つは、67 ページでございます。ウサギの発生毒性試験が 1 本追加になりまして、こちらもこれまで出されていたのと同じように母動物には影響が見られるのですが、胎児には影響がなかったということでございます。催奇形性はなしと判断されております。

また、67 ページ、25 行目には発達神経毒性の結果がございまして、こちらでも母動物では体重増加抑制が認められているのですが、児動物には検体投与の影響はなかったとされております。

また、70 ページでございますが、先ほど御紹介しました原体混在物④と⑤につきまして、Ames 試験の結果が提出されましたので、71 ページ、表 65 の一部として追記させていただいております。いずれも陰性という結果でございました。

また、70 ページ、17 行目にありますが、70 ページの 7 行目のところで混在物①、②、⑦について Ames の試験だけですけれども、遺伝毒性なしということが記載されておりました。最近、混在物などで Ames だけの場合に遺伝毒性なしは書けないということから、単に陰性であったという事実のみを記載するということが一般的に行われておりますのでこのように修正させていただきましたが、よろしいかどうか林先生、後ほど確認をお

願いでできればと思います。

食品健康影響評価でございますが、72 ページになります。今回の審議の経緯、それから排泄経路の記載ぶりの修正、また海外作残の結果の追記をさせていただきました。

さらに、73 ページでございますが、こちらも代謝物の遺伝毒性に関して、遺伝毒性は認められなかったと書いているところの表現を修正させていただければと思っておりますが、この点、後ほど御覧いただければと思います。

ADI 暴露評価対象物質の変更はないものと考えております。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

最初から確認をいたします。

19 ページ、永田先生にコメントをちょうだいしたいのですが、19 ページから 20 ページにかけて事務局が修正をしたという提案でございますが、ここについていかがでしょうか。

○ 永田専門委員

前の幹事会で、こういうふうにしようという方針になっていますので、結構だと思います。

○ 納屋座長

次は、どんと飛んでいただいて 52 ページですが、これは後回しにします。

57 ページ、急性毒性のデータが追加をされたというところ。ここはよろしゅうございますか。

それから、67 ページにウサギの試験が追加をされておりますが、現行のガイドラインに従って投与期間が延長されているし、これまでに得られた結果からの違いはありませんので問題ないと考えております。

それから、発達神経毒性試験が追加されましたが、陰性ということでございまして、特にコメントはございません。

遺伝毒性に関しまして、事務局から林先生にコメントを。では、ちょっとここは待ちましょう。前に戻ります。

52 ページ、上路先生、突然で恐縮ですが、作物残留試験が一部追加されてございまして、その追加した内容に関してここに追加の記載がございまして。

○ 上路専門委員

結構です。このような形で書いてくださればよいかと思います。ありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、70 ページから 71 ページに関しての追加でございまして、ここに関しての取り扱い、林先生、コメントをよろしくお願ひします。

○ 林専門参考人

70 ページの Ames だけの結果しかない場合、やはり遺伝毒性はないとするのは書き過

ぎだというふうにも思いますので、これは事務局の修文どおりで結構だと思います。

あと追加された試験もほとんど陰性なので問題ないのですけれども、1つだけちょっと引っかかっていたのが、70ページの10行目にあります混在物⑥のところですが、⑥だけがAmes試験で陽性、これも新しいデータでないのもこれ以上揺らぐことはないのですけれども、なぜかなと思って見ていましたら、異常に高い用量の試験のようです。今のガイドラインで規定している10倍の量まで試験しています。恐らくそのへんの上の部分で出ているのではないかと思いますので、これも心配することはないというふうに考えます。

以上です。

○ 納屋座長

先生、どうもありがとうございました。

71ページまで、追加された試験等を含めて確認を済ませました。何か追加の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、食品健康影響評価の確認ですが、ここも73ページの遺伝毒性に関する記載ぶりにつきましては、林先生に御確認をいただいたほうがよろしいと思います。

○ 林専門参考人

30秒、時間をください。

○ 堀部課長補佐

修文の趣旨としては、3行目、4行目のところ、遺伝毒性なしと書いたのを、試験結果は陰性であったと書きかえたいというだけです。

林先生、その部分がADIに響きますか。

○ 林専門参考人

響きません。

○ 堀部課長補佐

納屋先生、すみません、林先生には御覧いただいて後でコメントいただくとして、恐縮ですが、先に進めていただければ。

○ 納屋座長

という事務局のコメントでございますので、進めます。

ADIの変更はないということだと思いますが、御確認をいただいて、それでよければ結論に変更なしということで幹事会の結論にさせていただくということで、これはリレーですよ。

○ 堀部課長補佐

今回はインポートトレランス申請だけなので、一旦これで親委員会に報告をいたしまして、動薬のほうで審議が必要かどうか御判断いただくことになっておりますが、今までの慣例ですと、作残等の追加だけでございますので、恐らくそのまま親委員会へ上がるのではないかと思います。

○ 納屋座長

ということで、この剤につきましては以上ということで締めさせていただきます、次はメタアルデヒドの食品健康影響評価について。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 8 をお願いいたします。メタアルデヒド、こちら 4 版でございます。

こちらにつきましては、経緯は 4 ページにまとめさせていただいております。

今回、いちごに対するインポートトレランス設定の要請と、それから水稻、かんきつに対する農薬の適用拡大申請がございまして、6 月に要請事項説明がございました。10 月にもう一度追加資料説明ということになっておりますが、こちらは単なる手続上の問題でございまして、特段大きな何か変化があったというものではございません。今回の幹事会にて御審議をお願いするものでございます。

追加された部分の御紹介をさせていただきます。作物残留試験につきまして、18 ページでございます。今回、インポートトレランス申請等もございましたので、作残試験の結果、追加しております。

21 ページでございますが、急性神経毒性試験の結果が追加されました。こちらにつきまして、22 ページ、11 行目で事務局から 250 mg/kg 体重投与群の雄の握力低下、あるいは 75 mg/kg 体重投与群の雌の自発運動量増加について、事務局として影響としたことについて先生方にお尋ねをいたしました。

三枝先生からは、雌の自発運動量増加については、用量相関がないことや 90 日の試験では混餌投与 12 週後に認められていることから、急性神経毒性を支持するデータとはならないのでとらなくてもいいのではないかと御意見でした。

長野先生からは、握力も自発運動量も影響だというコメントをいただいております。理由は、急性試験なので一過性でも投与による影響としてよいということ、また自発運動量増加については 75 では用量相関ないのですけれども、150 以上では歩行障害で自発運動量の増加が少なくなった可能性があると思いますとのコメントをいただきました。

また、吉田先生からは、投与 2 時間後に自発運動量増加が全ての群で認められていますが、全く用量相関性がないこと、雄では同様の所見が認められていないことから投与の影響とするのは難しい。亜急性神経毒性で認められたのは投与 12 週のみで、初期の検査では認められていない。また、ラットにおいて神経毒性を示す明らかな症状は特定できていないと考えますということで、こちらをとらないというコメントをいただきました。

また、本文でございますが、22 ページ、2 行目以降ですが、吉田先生からは、これらの変化は一般状態の悪化による変化である可能性があるということから、神経毒性はないものとして評価書の御修正をいただいたところでございます。こちらについては、赤池先生に御確認いただきたくというコメントをいただいていたのですが、すみません、ちょっと事務局のほうで赤池先生の最終的な御意見を今の段階で確認できておりませんので、もしお許しいただけるようであれば赤池先生に後ほど確認して確定させていただきというお

願いをさせていただければと思っております。

今回追加された試験としましてはそちらになりますが、この剤におきましては神経毒性に関して影響が認められたということがございましたので、33 ページに各試験における神経毒性症状を記載させていただきました。こちらにつきまして、長野先生からコメントをいただいております。後ほどご解説いただければと思います。

いずれにしましても提出された試験は急性神経毒性の試験で ADI に影響を及ぼすものではないと考えられますので、ADI の変更はないものと思っております。

食品健康影響評価の中で海外の作残の最高値のところ、網がけがかかっておりませんが、追記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

確認します。21 ページから 22 ページにかけて先生方の御意見が分かれていて、急性の神経毒性はないというふうに御判断をなさった先生と、これは取ってもいいのではないかという御意見があって、赤池先生のコメントを伺って、赤池先生がポジとすればみんながポジとするのか、赤池先生が陰性だとしたら陰性とするのかというところを最初にここで皆様方にお諮りをしておかないと、赤池先生が陰性と判断されましたとなったとしても、陽性になったとしても赤池先生の意見を聞きただけではおさまらないと思うのです。

だから、長野先生に納得していただくためには、もし赤池先生が陰性だと仰ったときに長野先生どうなさいますかということも、まず最初に聞いておかないといけないのかなという気もするのですが、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

私、赤池先生の意見に従います。といいますのは、今回の投与による影響であるということとは否定できないなということはわかりましたけれども、それが神経毒性に相当するかどうかは判断できないと思っております。

○ 納屋座長

長野先生、もう赤池先生に一任しようということでございますので、ここは事務局から赤池先生にお尋ねいただいて、その御判断に沿ってここを修正するというところでよろしいですね。

ありがとうございます。そのようにさせていただきます。

それから、33 ページから 34 ページにかけて、ここは事務局から今説明をいただきましたので、長野先生にコメントをいただければと思います。よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

すみません、長野先生にと申し上げたのですが、事務局のミスで、「一」が正しいです。申しわけございませんでした。

○ 納屋座長

ということで、長野先生の御指摘どおりに修正するというところでよろしいですか。

では、長野先生、それでよろしゅうございますか。

○ 長野専門委員

はい。

○ 納屋座長

食品健康影響評価の変更はないという結論でよろしゅうございますね。ありがとうございます。

それでは、今後の進め方としては、赤池先生の見解を伺って、反映して先に進めるということよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

それで先生方お認めいただけるのであれば親委員会に上げますが、もう一度見せてくれという御要望があればお返ししますし。幹事会の先生方にお任せいたします。

○ 納屋座長

事務局に一任してもよろしゅうございますね。どちらになりましても、食品健康影響評価のところでは神経に対する影響ありというふうに書いてありますので、ADI とかには全く影響しませんので、事務局にお任せしたいと思います。

ということで、議事（3）を終了いたしました。

○ 堀部課長補佐

さっきの林先生が気になっていた剤のことだけ、林先生、一言コメントをいただければ。

○ 林専門参考人

あのままで結構です。

○ 納屋座長

それでは、議事（4）飼料添加物及び農薬（エトキシキン）の食品健康影響評価に関する、これはパブコメの御紹介ですね。どうぞよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

パブコメにつきまして、内容の御確認があるときのみ幹事会に御報告をさせていただいております。

資料 9-1 を御覧ください。

農薬専門調査会にかかわる部分といたしましては、1 ページの 1 枚目の裏、御意見 2 というところの後段です。この剤におきましては、二量体が植物においてそれなりの量出てまいります。

御参考まで、先生方のお手元には資料 9-2 として評価書がっておりますけれども、そちらですと 12 ページの 20 行目以降になりますが、二量体が C-N 結合又は N-N 結合で合計で約 40%TRR 認められるということが記載されております。これにつきまして、暴露評価対象物質を親化合物のみとしたのですけれども、御意見として、40%TRR もあるのに暴露評価対象物質としなかったのだったらその理由をちゃんと書くべきではないでしょうかという御提案をいただきました。

毒性に関する情報が必ずしも十分でなく、二量体になったのだから毒性が上がるということはないのではないのか軽い気持ちで、親化合物のみと御提案をしたのが私の過ちだったのかもしれませんが、以前に毒性に関しての情報が十分でない場合で、代謝物がかなり大量に出る場合に、暴露評価対象物質としてアラートを鳴らしておいたらいいのではないかという判断をしていただいた剤がございましたので、先生方にお認めいただけるのであれば、暴露評価対象物質に二量体を含めておくというのが一番リーズナブル、かつ以前の考え方とも異なる取扱いかと考えまして、暴露評価対象物資にダイマーを加えるという修正をしてはどうかという御提案をさせていただいたところでございます。

なお、9-2 の評価書につきましてコメントをいただいたのですが、こちらパブコメの後の中身の確認のあくまでも参考用ということでございますので、できれば暴露評価対象物質の記載以外は現状維持でお願いできればと思っております。

どうぞ御審議よろしくお願いたします。

その他の部分については、肥料・飼料等専門調査会にて審議済みのところでございますので、この部分だけ御審議いただければと思っております。よろしくお願いたします。

○ 納屋座長

以上の御説明です。暴露対象物質を追加したいということでございます。いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

すみません、私が植物体での 40%もあるものを見落とししたということですが、これに対して先ほど説明がありましたように毒性のデータが必ずしも十分に出ていないということと、単体でもそれほど強いものではないものですからつい見落とししてしまったということになってしまいました。

先ほど事務局のほうから説明がありましたように、安全性のほうをとってということで対象物質に入れるということには異存はございません。

ということで、パブコメの質問にそう答えていただければと思っております。

○ 納屋座長

上路先生のコメントでよろしゅうございますね。

加えるということになりますので、評価書にもそれを追記するというのがここについてきているわけですね。

○ 堀部課長補佐

今の御回答をいただきましたので、次に評価書を御確認いただきたいと思っております。資料 9-2 の 55 ページを御覧ください。37 行目、38 行目に網かけをさせていただいたところでございます。

各種試験結果から農産物中における暴露評価対象物質をエトキシキン及びその二量体と設定したということにしております。

その他肥料・飼料等専門調査会でいろいろ加筆等ございますけれども、農薬専門調査会

の守備範囲ではございません。

以上でございます。

○ 納屋座長

確認させてください。56 ページについては、見なくていいということですよ。

○ 堀部課長補佐

はい、肥料・飼料等専門調査会で審議済みです。

○ 納屋座長

そうすると我々が行わなければならないのは、55 ページの 37 行、38 行をよしとするかということでございますので、よろしゅうございますね。

ということで、事務局案をお認めいただいたということでございます。

○ 堀部課長補佐

それでは、この剤につきましては肥料・飼料等専門調査会からリレー受けしたものですので、先方にすっきりとお返しさせていただければと思います。

以上でございます。ありがとうございました。

○ 納屋座長

以上で議事（4）が終わりました。次は議事（5）に入っても大丈夫ですか。

○ 堀部課長補佐

先にほかのことをやらせていただいてもいいですか。説明しなければならないことが残ると嫌ですので。

○ 納屋座長

それでは、先にその他について御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

まず、振り分けの御報告でございます。資料 11 にありますように評価書ができましたものとしてイマザピルとノニルフェノールスルホン酸銅というものができました。

先生方と事前に調整させていた結果、ノニルフェノールスルホン酸銅を評価第三部会、イマザピルを評価第四部会で御審議いただくこととなっております。どうぞよろしく願いいたします。

なお、先生方、すみません、振り分けについて部会の先生に確認をさせていただく必要がありますので、後ほど、後回しにさせていただきます。ごめんなさい。

次ですけれども、資料 12 について御説明させていただきます。

農薬専門調査会への企業関係者等の参加について（案）ということで、資料を用意させていただきました。

食品安全委員会各専門調査会におきましては、これまで中立公正の立場を貫くということで、審議に企業関係者を呼ぶというようなことはしておりませんでした。かねてよりいろいろな場で企業関係者の意見というか説明を聞く場があってもいいのではないかという御提案がございまして、委員会全体として企業、関係者等の参加をできる条件を定め

まして、呼べる場合もあるよということで運用をこの春に変えていただいたところがございます。それを踏まえまして、その企業関係者等の参加に対する決定を農薬専門調査会としての決め事にする必要があると思いましたので、資料 12 というペーパーをまとめさせていただいて、本日、先生方に御覧いただくものでございます。

なぜ、企業あるいは管理側の方を審議のときにお呼びしたほうがいいと思ったかというところ、当然報告書を出していただいて中身を専門委員の先生方に御覧いただくというのもございますけれども、それ以外にも抄録に書いてあってもよくわからないような小さい質問、確認のようなものであるとか、あるいは幾つかの試験まとめてどう見たらいいのかといったようなことに関しましては、むしろエキスパートジャッジをしていただくための一助として、企業の皆様方の御意見を冒頭で伺ったほうがいいのではないかと考えてみました。

もちろん要らないという剤が出てくるかもしれないというのもわかっておりますけれども、まずはやってみて **pros and cons** を分析した上で続け得るものかどうかということも御検討いただければと思ひまして、とりあえず **thought starter** という意味もありましてやってみたらどうかという御提案でございます。

これによる先生方へのメリットとして、確認的なコメントが出て審議が長引くとかそういうことが割と避けられるようになってくれればいいなど。「くれます」と言い切りたいところですが、それも期待値ですので、いいなという程度のことでございます。

ルールでございますけれども、2 のところ「対応」というふうに書いてございますが、農薬専門調査会はリスク管理機関及び当該剤に関連する企業の担当者、以下「説明者」と略称しておりますが、を幹事会・評価部会に招致することができるとしておりますが、まずは評価部会に招致することでいかがかと思っております。幹事会でスタートする剤というのは基本的に評価書評価の剤か重版の剤でございますので、あえて細かいことを聞くようなことはないだろうと。部会の場合には、初回審議のものがございますので、そちらで呼んでいただいたらよろしいかと思ひます。

説明者を招致する場合には、事務手続上、恐縮でございますが、座長先生からお呼びいただく必要がございますので、座長名でお呼びいただくと。それに関しましては、会議〇日前までに事務局に連絡することとし、事務局が出席要請を行うものとするとしておりますが、今までの部会の先生方からのコメントの出方を見ておりますと、呼ばなくていい場合というのはまずないだろうと思っておりますので、むしろ事務局の運用としては、特段の御連絡がない場合には呼ぶ方向で手続を進めさせていただければと思っております。これに関しまして、会議〇日前となっておりますが、こちらは会議の開催通知との関係がございますので、1 週間前というふうにできればと思っております。

事務局から説明者に出席要請を行いますけれども、その説明者の旅費等に関しましては一切負担いたしませんので、来ていただくと。

それから③でございますが、説明者は専門調査会に出ている出席者からの質問に回答す

ることができるとしております。リダンダントになるかもしれませんが、④で説明者は委員等の質問に対する回答のみを行うことができる。

もちろん回答のみといっても「こうです」だけではなくて、例えば先生方の質問の趣旨の確認とかそういうことをはばかるものではございませんが、説明者の方が「私どもの何とかという剤はこういうメリットがございまして、毒性はこういうものでございます」と質問以外のことについて説明を始めた場合に、座長がそんなの聞きたくないよという御判断をされれば、そこで説明を打ち切っていただいて結構です。

それから、退席してくださいという御要請があった場合にも直ちに御退席をいただかなければならないということになっております。ただし、幹事会も想定してございまして、幹事会は公開の場でございますので、この場合には傍聴席に移動していただくことが可能になるということでございます。

また、裏側にいきまして、専門調査会の場で説明した内容というのは公開の原則がございまして、原則としては議事録に記載されて公開されることになります。ただし、「食品安全委員会の公開について」に規定されておりますが、個人の秘密、企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがある場合には公開しないことができるとされております。

基本的には、例えば農薬専門調査会、幹事会の場で公開用に準備をしておりますマスキングの抄録というのがあるのですけれども、そこで企業様がマスキングされてくるような場所というのはこれに秘密に該当すると思いますので、そこは公開しないということが可能でございます。ただし、この場合にはあらかじめ発言の前にお教えいただきたいということで、この部分は企業秘密に該当しますので公開しないでくださいと御宣言いただいて御発言いただければと思っております。

それから、当然試行でございまして、いろいろと疑義が生じてくるかと思っております。幹事会に諮って決定できる時間的余裕がある場合であればそのようにしていただければと思っておりますが、万が一本当に審議の最中にどうしようという場合には、まずは座長の判断によって処理していただいた上で、その結果について幹事会に第何部会の企業説明の際にこんなことがありましたということをご報告していただくということで、対応ぶりとかもシェアできていければなと思っております。

いずれにいたしましても、何度も申し上げますが、初めての試みでございます。うまくいくかどうかはわかりませんが、それから審議の冒頭で呼び出すとしておりますが、実は審議を少ししていただいた後で呼び出したほうがいいのかもわかりません。ただ、それもやってみないとわからないので、まずは冒頭で呼び出しますが、やってみてから忌憚のない御意見をお寄せいただきまして、走りながら考えるとよく申しますが、そのような形で進めさせていただければと思っております。よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

御説明いただいたとおりです。コメント等ございましたら、お願いいたします。

林先生、お願いします。

○ 林専門参考人

これは非常に大きな第一歩だというふうに評価します。

今、最後に事務局のほうから説明があったのですけれども、初回審議の冒頭という部分がどうも引っかかります。ある程度審議をして質問点を明確にしてから説明者の御意見をお伺いするというほうが、その下の行に書いてある評価を効率的に進めるという意味ではいいのではないかというふうに思います。

理想的に言えば、前と後ろでやればいいのかもわからないのですけれども、それも説明者への負担も大きくなると思うので、その辺のところは今おっしゃったように走りながらということはあるのかもしれませんが、一考の必要な部分ではないかと思います。

その他の部分については、特に今ここでコメントする点はございません。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。ほかの先生方、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私も林先生の意見に賛成です。特に初回だと皆さんが何を質問するかということをおろそかにある程度絞っておかないと、企業の方も誰を出していいかわからないだろうと。全てオールマイティーに答えられる方はいらっしゃらないと思いますので、ある程度質問を絞るためには、林先生がおっしゃるようにある程度審議し、何がポイントかということをおろそかした上でというほうが私は効率的だと思います。

以上です。

○ 上路専門委員

私も現実的にはそうだと思いますけれども、そうしますと今まで部会を 1 回で終わらせられたものが場合によっては 2 回になることを前提に考えるということになるのでしょうか。

○ 林専門参考人

それは、昔、食品安全委員会ができる前に安評というのをやっていたね。あれのときは審議が終わってから、そのときの質問事項等を申請者の方に説明してある程度の意見交換をしていたというような歴史的なことがあります。

だから、これも次回というわけではなくて、初回審議の最後の 30 分なら 30 分は意見交換の場だよというような形にしておけば不必要な、意味の取り違えられるようなコメントだとか質問が減って、議事自身が効率化されるのではないかというふうに思っています。

最初だから冒頭でまず始めるのだというのであれば、それはそれでも構わないと。第一歩だと思います。

○ 堀部課長補佐

まず、先ほど吉田先生から誰が来るべきかわからないよねという御指摘がありました。事務局もその点は議論をいたしました。加えて、企業側からは事前にどんな質問が出るか

教えてくれという御要請が出るだろうことは、想定はしておりました。

ただ、事務局の中での議論では、それを事前に申請者側にお伝えをするということは、審議の公正性、中立性の観点から問題があるのではないかという指摘がございましたので、企業側の方には何人来ていただいても構いませんよと。例えば毒性の専門家、代謝の専門家、総括みたい方、といった複数でも、もうそれは仕方がないです。申しわけないけれども、どんな質問が出るかの事前開示というのは公正性、中立性の観点から今の段階ではなかなか難しいということから、できればそれ相応の準備はしてくださいねと。これはあくまでお願いベースの話ですので、来られなかったからといってデメリットになるというようなものでもございませんし、その場合にはしっかりコメントに対応していただくしかないということがございますので、そのようなことをお願いできればと思っております。

それからタイミングですけれども、これはどこでやっていいか、事務局も率直に言ってわからなかったもので、だったら最初の 30 分やってしまって、あと審議に十分時間をかけていただいたほうがいいのかという浅はかな考え方で冒頭審議と申し上げました。例えばですけれども、最後としてしまいますと、その後、専門委員同士のディスカッションが一切できない状態になってしまって結局結論積み残しになってしまうおそれがあるなど思ったので、例えば 4 時なら 4 時と決めて、4 時から 30 分間 Q&A タイム、4 時半に企業の方を退席させて、それから 30 分間さらに専門調査会としてクローズで審議ができるということも考え得ることだと思えます。ここは冒頭でなければいけない理由というのは何もないので、先生方の御意見でまだまだ変えられるところだとは考えております。

○ 納屋座長

という御説明ですので、「冒頭に」と書いてあるところが冒頭でないような表現に変わればいいですね。それに引っかかっているのですよね。だから例えば「初回審議の際に」ぐらいにしておいて、どこでやるかはぼやかしておくというのも一つの手かなという気はするのですが、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

それで結構だと私は思います。今事務局から説明があったように、真ん中をぶち抜いて意見交換をするというのが恐らく一番効率がいいのではないだろうかというふうには思います。それだったら本当に 1 回で ADI 設定まで持っていける可能性は十分残りますので。

○ 納屋座長

吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

あくまでこれは御参考までですが、JMPR でも申請者の方を呼んでということをや 3 年前まではしておりました。それはやはり会議の中ほどで行っておりまして、あらかじめ質問を決めて、その質問にだけ担当者が質問し答えるということでした。ただ、ここ 2 年ほどは剤が多うございまして、時間がないということで行っておりません。

以上です。あらかじめメール等でそれは聞いております。

○ 納屋座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。もしお許しいただけるのであれば「冒頭」という言葉を「際に」に変更するという形でこの決定事項にさせていただければと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのように決定しましたので、以後の事務処理について流れを説明してください。

○ 堀部課長補佐

先生方からの御意見では、多分審議の真ん中ぐらいがいいだろうということでございますので、恐らく時間の目安としては例えば 3 時半から 4 時をめぐりにお越しくださいというような御案内をすとか、何かそこは工夫させていただいて、先生方のお考えとしては冒頭からということにはなさそうですので、それであれば、そのように対応させていただきたいと思います。

冒頭でも申し上げましたように農薬専門調査会は幹事会の決定をもって専門調査会の議決とできるということでございますので、本日付をもって農薬専門調査会でこの紙、先ほどの修正と、それから会議何日前までというところは事務局の事務手続との関係で○日だけ埋めさせていただいて、農薬専門調査会での決定とさせていただきたいと思います。

それで、実際の運用のタイミングでございますけれども、本日もう 11 月の真ん中を過ぎておりますので、来週の調査会からとか 12 月からとかではなかなか無理なものがあるだろうと思っております。

実は一応少し業界の代表の方とは意見交換をさせていただいております、じんわりと周知はさせていただいているのですが、できれば年明けの各部会ぐらいからやればと思っております。

今日初めて御提案させていただいております。その前に幹事会まだ 2 回ございますので、運用をこうやって工夫したほうがよいよといった御意見がございましたら、後ほど御提案いただければと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

本件については以上でございます。

それから、先ほどの振り分けでございます。

ちょっと事務局が理解を間違えておまして、ノニルフェノールスルホン酸銅につきましては、第三部会で御審議いただくことで先生方の御意見を伺い、御了解をいただいております。

申しわけございません、イマザピルにつきましては今日初めて振り分けの紙を出したということに気づきました。ですので、事務局としては第四部会にお願いしたいと思っておりますが、先生方から何か特段「いや」というコメントがあれば言っていただければと思います。大変申しわけございません。

○ 納屋座長

という御説明ですので、まずは長野先生や西川先生の御意見を伺うのが一番かなと思

ますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 長野専門委員

では、この物質でお受けいたします。

○ 納屋座長

長野先生、ありがとうございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 納屋座長

次に何かありますか。

○ 堀部課長補佐

まだまだございます。大変申しわけございません。資料 13 を御覧ください。食品安全委員会での審議等の状況についての御報告です。

前回幹事会以降、リスク管理機関からは 9 剤についての意見聴取がございました。また、明日まで 1 剤、10 月 30 日まで 2 剤についてパブコメをやっておりました。

10 月 30 日までパブコメをやった剤につきましては、既に結果を通知しております。3 番の 17 剤の中に含まれておまして、一番下にトリフルミゾール、フルアジナムについても結果が通知されたということが記載されております。

この審議等の状況については、以上でございます。

次に進んでもいいですか。もう一つですけれども、以前、8 月の幹事会の際に御審議いただきましたプロシミドンという剤に関しまして、IBTL の試験が含まれていたのも、IBTL の試験の取り扱いについて先例等確認してくださいという御指摘がございましたので、その点について横山補佐から御説明させていただきます。

○ 横山課長補佐

参考資料 2 を御覧ください。

過去にも IBTL のデータを評価に使っていただいた例があったと思います。今回御確認いただくに当たりまして、まずは管理機関側、農林水産省のほうでこの IBTL のデータをどのように扱っているか確認させていただきました。参考資料 2 の「農林水産省からの回答」というのがその回答になっております。

IBTL において、試験成績についてデータの捏造の可能性が指摘されたということで昭和 54 年から 59 年に、それまでに農薬登録に際して提出されていた IBTL の試験成績について収集可能な一般状態観察の野帳ですとか生データを入手して毒性学の専門家の御意見も聞きながら、その信頼性について検討を行うという作業をやったということです。

現在、農薬抄録に掲載されている IBTL で実施された試験成績はこのような検討の結果、有効と判断した試験成績のみであるという回答をいただいております。ですので、IBTL のデータだから全く評価に使わないということではなくて、その点は念頭に置いていただきつつ評価の俎上にはこれまでどおりのせていただくという取り扱いについて御確認いただければと思います。どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。農水省からの回答はこうだということでしたので、吉田先生、何かコメントされますか、それともつぶやきますか。

○ 吉田専門委員

つぶやきます。IBTLは農薬のガイドラインの発端になった事件ですよ。では、このデータを農水省が担保してくれるということですか。1点、そこだけつぶやきたい。

○ 横山課長補佐

このレベルでの確認をとったという点については、保証いただいているということだと思います。

○ 堀部課長補佐

ただ、それを見ていただいて評価に耐え得るかどうかは部会にお任せせざるを得ない。ずるい言い方をするとおっしゃられるのを覚悟の上で申し上げますが、評価の段階でそれでもやはり使えないというものは外していただければと思いますので、まずは一応評価の俎上にのるレベルにはあるよということは管理側がクレジットをつけてくれているということだと思いますので、使えないよというのは、審議での御判断だと思います。

○ 納屋座長

ここに書いてある回答は、あくまでも農水省は一般状態の観察データは担保しますということなので、それ以外については自分たちで判断してよねということだろうと思いますので、使うか使わないかはここで判断するという原則のままで変わりはありませんね。

IBTL以外のデータについても使えない場合には参考資料に落としておりますので、それはそういうことでよろしいのではないかと思います。

ほかに御意見ないようでしたら、この件に関しましては打ち切りとして次に進めたいと思います。

○ 横山課長補佐

この件につきましては、8月の幹事会で御審議いただきましたプロシミドンにIBTLのデータがあったということで取り扱いを確認して、そのような同様の整理をしてくださいというコメントがきっかけで今御確認をいただいた次第です。

プロシミドンの扱いについて御確認いただきたいのですけれども、IBTLの試験成績の取り扱いを除いた部分、ADIの設定も含めて評価書の内容についてはお認めいただいている状態でございます。

IBTLで実施された個々の試験成績につきましても、部会を通して内容的に不適切との御意見はいただいているところがございますので、今回はこのような管理側の説明も踏まえて評価資料とすることを提案させていただきたいのですけれども、お認めいただけるようでしたらADIの確認も終えていただいておりますので、食品安全委員会に報告するように進めさせていただきたいと考えるところでございます。御確認をお願いいたします。

○ 納屋座長

いかがでしょうか。今の御説明のとおりです。先に進んでもいいですかということですか。

けれども、よろしゅうございますか。

それでは、御提案のとおり進めていただきますようお願いいたします。

それ以外の何かその他の項目とかございますか。

○ 堀部課長補佐

あとは日程のみになりましたので、剤の審議を継続していただければありがたいと思います。

○ 納屋座長

確認です。議事（5）農薬（ピリミカーブ）です。5時半までということをお提案させていただきました。30分ちょっとですが、それでいけそうですか。

○ 堀部課長補佐

頑張ります。

○ 納屋座長

事務局、頑張ると言っておりますので、では先に日程を済ませてからいきますか。

○ 堀部課長補佐

それでは、座長の御指示により日程を申し上げたいと思います。

次回幹事会でございますが、気の早い話で恐縮です。次回は12月13日金曜日でございます。今度は14時から17時で開催できるつもりでございますので、よろしく願いいたします。

各部会でございます。部会順に申し上げます。評価第一部会は幹事会の1週間前、12月6日の金曜日でございます。評価第二部会、また幹事会と部会が近くて本当に申しわけございません。12月10日、火曜日でございます。評価第三部会は来週11月26日火曜日でございます。評価第四部会は12月3日火曜日でございます。それぞれ予定されております。どうぞよろしく願いいたします。

日程は以上です。

○ 納屋座長

議事（5）を進めたいと思います。どうぞ御協力賜りますようお願いいたします。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料10、お願いいたします。

本剤でございますが、2010年に要請事項説明がございまして、9月の幹事会の際に先生方には一旦評価書案を御覧いただきました。

その際ですけれども、JMPRの76年、78年、81年というかなり古い資料も含めてものすごく大部な評価書をつくりまして、それに対しまして先生方からJMPRは最新の評価の中で古いデータも含めてちゃんと見ていて、その中に載っていないものというのは何らかの理由で評価していないのだから、最新の評価書を根拠にして評価書を再編集してくださいという御指示がございましたので、それを踏まえまして再編集させていただいたも

のでございます。

8 ページお願いします。剤の構造でございますが、8 ページ、24 行目に記載されているような構造を持っております。

開発の経緯にございますようにカーバメート系の殺虫剤で、神経系の AChE 活性の阻害というのが殺虫作用を示す根拠になっております。

安全性に係る試験の概要につきましては、9 ページ以降になります。

参考資料、最後のところを参照していただければと思います。156 ページにありますように JMPR①というのは、Tox の詳細なレポートのほうでございます。

それから、JMPR②というのは、Residue の Evaluation、細かいところまで記載されたものです。

JMPR③というのは、2006 年のサマリーレポートですので、Residue 部分に関して記載されたものでございます。

また、JMPR④というのは、2004 年ですので、Tox の評価をやった年のサマリーレポートでございます。

ですので、JMPR①と④が Tox の評価書の細かいものと概要、②と③も同じように Residue の評価の細かいものと概要という関係になっております。

まず、9 ページの 19 行目から動物体内運命試験でございます。

ラットの 1 本目の試験でございます。こちらでは吸収率はラベルによって異なりますけれども、80.8～89.5%と算出されております。

分布でございますが、6 時間後には肝臓、腎髄質、消化管粘膜、消化管内容物で高く、次いでハーダー腺で認められたということでございます。ただし、24 時間後の低濃度では肝臓で最も高かったというようなことでございました。

また、別な側のラベルをされたものですが、分布が異なっておりまして、口腔、消化管内容物、胃粘膜、肝臓、あるいは雌では網膜、水晶体にも放射能濃度が認められております。また、24 時間後で精嚢に放射能濃度が認められたという情報がございました。

代謝のデータでございますが、CO₂ が 66.6%TAR、認められているということでございまして、呼気中に排泄された可能性が高いとされております。一方で、ピリミジン環ラベルのものでは尿中に多く出ているということでございました。

排泄のデータでございますが、10 ページ、14 行目からに記載されております。主にピリミジン環ラベルのものでは放射能は主に尿中に排泄され、先ほどの代謝の部分と同じになりますが、カルバモイル基のラベルのものでは呼気中に排泄されております。性差は認められなかったとされております。

ラット②の試験につきましても、細かく 10 ページ、11 ページにかけてまとめておりますけれども、分布等のデータが示されているところでございます。

全体としまして、ラットでは吸収率が比較的高くて、臓器、組織中の放射能濃度に余り性差は認められないということ、それから排泄に関しても尿中に割と排泄されるというこ

とがわかっております。

17 ページに飛んでいただきまして、ラット⑥の試験、イヌの試験というのがございます。こちらにつきましては、オーストラリアの評価書に載っております、JMPR でも少し古いのですけれども、記載があったのですが、これの評価書への記載について御検討くださいということだったのですけれども、まずラット⑥のデータにつきましてはほかに詳細なデータがありますので無理に書かなくてもいいだろうということ。一方で、イヌに関してはこの 1 本しかデータがないので参考資料として残してくださいとの永田先生からのコメントをいただいております。

ですので、ラット⑥に関しては永田先生のコメントを踏まえますと全削、イヌに関しては参考資料で残すということになるかなと思っております。

また、家畜でございますけれども、ウシ、ヤギ、ニワトリでの運命試験が行われております。あまり目立った、何か特筆的なパターンを示しているようなものはないと思います。

ニワトリの②の試験におきまして、19 ページの 34 行目でございますが、主要代謝物として代謝物 II が肝臓や胸部、大腿筋肉で検出されたという情報がございました。

その他動物に関するその他の代謝試験ということで、20 ページ、18 行目からにまとめておりますけれども、永田先生から哺乳類の代謝経路に関する情報、21 ページ、4 行目の情報を除きまして削除の御提案をいただいております。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 納屋座長

確認します。17 ページからの確認でよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

そうですね、全体通して永田先生からのコメントは 17 ページから始まっております。

○ 納屋座長

17 ページを確認いたしますと、(6) のラット⑥は削除でいいということですよ。それから、(7) イヌは参考資料と残すということによろしゅうございますね。

○ 永田専門委員

それでよければお願いします。

○ 納屋座長

ほかの先生方、御異存なければそのようにさせていただきます。ありがとうございます。

次は 20 ページです。(13) の試験は①が削除で、次の 21 ページの①が残る。それから、21 ページの②は削除、それで永田先生、よろしゅうございますね。21 ページの①は残るのですね、豪州 11 ページ。

○ 永田専門委員

すみません、大分前でちょっと記憶が飛んでいるのですが、恐らく前に同じデータがあるだろうというふうに思っています。必要な最低限だけ、①を残していただければ十分理解できるかなということで、削除というお願いをしたと思います。

○ 納屋座長

それでは、ここはそのようにさせていただきます。動物体内運命試験についての確認は以上でよろしゅうございますね。

それでは、植物体内運命試験と土壌中運命試験の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、動物体内で説明しそびれたところがございます。

先ほど家畜の中での主要代謝物として代謝物 II というものを報告させていただいたのですが、それ以外に 10%TRR を超えるものとして I と、それから XVIII というものが認められているという情報がございますので、こちら後ほど暴露評価対象物質の検討の際に必要なまいりますので、申し添えます。

植物体内運命試験の説明をさせていただきます。

21 ページ、14 行目からになります。1 本目はりんごの試験でございます。こちらでは検出された主成分が未変化のピリミカーブで、10%TRR を超える代謝物はなかったとされております。

22 ページ、4 行目、レタスの試験でございます。こちらでは主成分はやはり未変化のピリミカーブですけれども、代謝物として XXI というものが 10%TRR を超えて認められたという情報がございました。

23 ページ、12 行目、ばれいしょの試験でございます。こちらではかなり高濃度処理群ですけれども、水溶性画分で代謝物 XXIII が 15.8%TRR 認められたとされております。

31 行目から小麦の試験でございます。こちらでは未変化のピリミカーブが 13.4%TRR、これが主要成分で、代謝物として 10%TRR を超えるものは認められておりません。

24 ページ、6 行目から後作物の試験でございます。こちらは土壌に農薬を処理しまして、後で作物を植えて、その作物の中のピリミカーブと代謝物を量ったという試験でございます。残留放射能濃度は経時的に減少しておりまして、はつかだいこんで代謝物 II というのが最大で 16.1%TRR 認められたとされております。

こちらは、上路先生から修正をいただいております。はつかだいこんのところですが、White Icicle というのに関しまして、大根かはつかだいこんかということで、以前部会で大根ですよという御指示をいただいたものがあるのですけれども、恐らく収穫日数の問題がございますのではつかだいこんでいいのかなと思います。後ほどもし何かあればコメントをいただければと思います。

土壌中運命試験、水中運命試験につきましては、25 ページから 28 ページまでにまとめさせていただきます。

28 ページに土壌残留試験についての記載がございますが、こちら EFSA の評価書には参照 7 に記載されている試験内容ということで、2 か所の野外土壌で裸地条件での土壌残留試験が実施されておりまして、裸地条件下での半減期は米国とドイツで 5 日あるいは 46 日と算出されたというのがございました。これにつきまして、評価書に記載する必要

があるかどうか御指示をいただければと思います。

28 ページ、8 行目から作残試験の結果でございます。

分析対象となりましたのは、ピリミカーブと代謝物 XX、XXI の合計、それから XXV という 3 つのグループで 4 つの化合物を対象にしております。ピリミカーブ並びに代謝物 XX、XXI の合計の最大残留値はえんどうまめで認められております。また、代謝物 XXV の最大残留値はカラントでの値ということでございました。可食部における残留値が別に記載されておりましたが、ピリミカーブの最大残留値はアーティチョークにおける 2.6 mg/kg、XX、XXI の合計の最大はレタスで 1.8 mg/kg ということでございました。

後作物残留試験も行われておりますが、こちらは 28 ページ、22 行目からにまとめさせていただいているところでございます。

また、29 ページには畜産物残留試験の結果がございます。

こちらは分析対象としてはピリミカーブと、XX、XXI の残留濃度が量られております。ピリミカーブは 0.04 µg/g 未満ということでございました。

代謝物 XX、XXI につきましては、高濃度の投与群では 0.02 µg/g 未満～0.088 µg/g 認められておりますが、投与を中止すると濃度は急速に減少して蓄積性は認められなかったとされております。

JMPR の評価書の中で代謝物番号が混乱していたのですけれども、テーブルの中の関係から推測をして評価書案を記載させていただいております。ニワトリの試験につきましては、29 ページ、16 行目から記載されておりますが、卵白及び卵黄の残留量はいずれの投与群においても定量限界未満ということでございます。

また、筋肉と脂肪を含む皮膚の残留量も定量限界未満でございまして、肝臓で若干の残留が認められたという情報でございます。

ここまで以上です。

○ 納屋座長

上路先生、よろしく申し上げます。

○ 上路専門委員

24 ページのはつかだいこんでいいのかということで、ラディッシュという言葉を使っているのですけれども、大根でもいいのだけれども、ラディッシュと書いてあった気が。それでどっちをとるのと私どもの残留をやっている人間に聞いたら、やはりはつかだいこんという名前のほうがいいのではないかという指示を受けたものですから、そうさせていただきました。

あと 25 ページ、このところは代謝反応が非常にわかりにくかったので、動物と同じような書き方に直しましたというところです。

それと 28 ページの土壌残留試験、これに関して EFSA のほうでは裸地の試験は光分解を受けやすいということで半減期を過小評価するので受け入れないということなので、EFSA の評価でいくなればそうなのでしょう。ただし、日本でもつい 10 年ほど前までは

作物が植わった状態で残留試験をやっていたのですけれども、作物が植わった状態でやると、十分に初期値、まいた農薬が全て土壌中に落ちるということではない、土壌残留試験の正確な値がとれないということで、今では裸地条件でやるということが条件になっているのですね。ということになると、土壌残留試験では、もし可能であるならば参照 7 のデータをそのまま書いていただければ私はいいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました、ありがとうございます。

○ 納屋座長

書きますという返事が出たので、それでいいですね。書いてあるので、それを残すだけでいいですね。

それでは、ここまで問題なければ、次に進みます。お願いします。

○ 堀部課長補佐

29 ページ、27 行目でございます。27 行目でございます。薬理試験の結果は記載がなかったのが掲載しておりません。

30 行目から急性毒性試験でございます。ピリミカーブ原体を用いました急性毒性試験の結果につきましては、30 ページの表 18 に記載させていただいております。ちょっと見にくくて恐縮でございますが、詳細がわかった新しい試験のみが JMPR①の資料に参照されておりましたので、そちらを記載させていただきました。結果として、経口 1 本、経皮 1 本、吸入 1 本の 3 本の試験が残るという形になります。

経口毒性でございますが、LD₅₀ を御覧いただきますとかなり強い毒性が出る剤だということが見てとれるかと思えます。

また、30 ページ、4 行目から代謝物の急性毒性試験の結果がございます。結果は 31 ページでございます。

こちらにつきましても、JMPR①に掲載されていたものと、EFSA の資料とでまとめさせていただいております。こちらのほうですと、代謝物 XII が 79 という LD₅₀、それから XX につきましても 50~100 ということでかなり強い毒性、XXI も 3 桁の前半というような数字があったということでございました。

31 ページ、7 行目から急性神経毒性試験でございます。ラットでの試験です。

こちらは 32 ページ、表 20 にございますように雄では最高用量投与群、それから雌では 40 という真ん中の投与群でも死亡とか切迫屠殺というようなものが出ております。また、ChE の活性阻害ですとか、自発運動量の低下のようなものも認められているところでございます。

32 ページ、7 行目に事務局からあらかじめお尋ねした点についてまとめさせていただきました。こちらは脳の ChE 活性阻害については、IU/g で記載されていたものから阻害率を計算したということで、表の中に事務局で出した阻害率を記載しておりますが、いずれも 20%を超えておりますので、最高用量群で投与の影響と記載させていただきました。

また、上の用量の雌雄で赤血球の ChE 活性阻害があるということで、JMPR の評価書にはそちらが記載されていたのですけれども、阻害率 15%ということで、一応 20%に満たなかったのでこの評価書には記載しておりません。こちらについては、先生方から特段のコメントをいただいているところがございます。

また、古い評価書にのみ載っていた遅発性神経毒性試験につきましては、削除させていただきます。

33 ページ、お願いします。刺激性、感作性の試験でございます。

ウサギ NZW での皮膚刺激性試験、眼と皮膚の刺激性試験の結果でございますが、眼の結膜にわずかな発赤と浮腫が認められましたが、2 日後には消失したとされております。皮膚では一時的にごくわずかな発赤が認められております。Draize 法によって、ウサギの眼及び皮膚に対する刺激性はないということも示されておりました。それから、皮膚感作性試験はモルモットで Maximization 法で実施されまして、皮膚感作性が認められたという結果でございます。

その下のものにつきましては、詳細不明のもので古い評価書にのみ載っておりましたので、削除させていただきます。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでのところでコメント等ございましたら、お願いいたします。

コメントないということですので、進めてください。

○ 堀部課長補佐

33 ページ、25 行目、亜急性毒性試験でございます。

まず、事務局からということで再整理の方針についてお示ししました。JMPR では 3 種類の亜急性毒性試験から総合評価として NOAEL をつけられたということがございましたので、その点につきましては 37 ページに記載として整理をさせていただいているところでございます。

それぞれの試験についてまず御紹介いたしますと、まずは 27 行目にあります 12 週間の亜急性毒性試験でございます。12 週間の試験ですけれども、31 行目、吉田先生から加筆いただいておりますが、血漿、赤血球の ChE 濃度を定期的に測定して、投与方法が混餌と強制経口という別々な投与方法がありましたのでこの差を比較したということで、その実験条件について吉田先生から追記をいただきました。

また、混餌投与群では投与による影響は認められない。強制経口投与群では下の群に比べて、25 mg/kg 群において、同群より検体摂取量が高い 750 ppm 混餌投与群に比べ多くの測定時期で血漿 ChE の低下が認められたことは、本剤が強制経口により速やかに腸管より吸収されていることを示していると考えられたということについて吉田先生から加筆をいただいた上で、強制経口投与群については ChE 阻害が認められたが、JMPR ではこの点について阻害率がわずかであったことから毒性学的意義がないとしており、農薬専門

調査会はこの判断を支持したと修文されております。

その点につきまして情報としては 34 ページ、「事務局より」ボックスの中で記載させていただいております。

長野先生からは、混餌投与による赤血球 ChE 活性阻害を毒性影響としないことに対して同意しますというコメントをいただきました。

強制経口投与群につきましても、毒性学的意義がないとされましたので、結論としてはいずれの投与群についても検体投与による影響は認められなかったということで、普段ですと最高用量で NOAEL をつけているのですけれども、総合評価との関連で削除していただいたところでございます。

それから、35 ページ、3 行目でございますが、8 週間の亜急性毒性試験でございます。

9 月に御提示した評価書におきましては、その他試験としていたものでございますが、JMPR の記載では 3 本の総合評価の中の 1 本に含まれておりますので、こちらに持ってきております。体重増加量や摂餌量、食事効率を見る目的で行われた試験でございます。

こちらでは 250 ppm 以上の自由摂取群と制限摂取群において成育抑制が認められたということでございます。ただし、250 ppm で認められた影響は軽微でございました。回復性が認められるということでございます。JMPR では、こちらは検体投与による毒性影響であると判断されております。

また、36 ページ、17 行目から 8 週間のもう 1 本の試験でございます。こちらも当初、参考資料とさせていただいていたのですけれども、JMPR の総合評価に入っておりますので、評価に用いるべき資料として再整理させていただきました。

結果については、37 ページ、1 行目からにありますが、750 ppm 投与群において、体重増加量の低下等が認められております。こちらを根拠にしまして、無毒性量はこの試験では雌で 250 ppm と考えられております。先ほど申し上げた 3 本の総合評価でございますが、JMPR では無毒性量 175 ppm、17.5 mg/kg 体重/日としておりまして、こちらを支持したということで整理させていただければと考えているところでございます。

本試験においては血液生化学等の試験がやられていないということと、JMPR の評価書において NOAEL は 175 ppm を 17.5 mg/kg 体重/日としている一方、この 8 週間の②の試験においては、平均検体摂取量 20.5 mg/kg 体重/日と書いてあるのですけれども、総合評価では 175 ppm (17.5 mg/kg 体重/日) と書いてあって、トレースすることができないので、17.5 という記載をそのまま残しております。

それから、37 ページ、15 行目からはイヌの亜急性毒性試験でございます。

こちらの所見につきましては、38 ページ、16 行目に記載させていただいておりますが、血球のパラメータの影響ですとか、切迫と殺が出ていまして、それから骨髄等、造血系の骨髄への影響が出ているということでございました。

こちらにつきましては三枝先生から、雌の脾臓重量の変化については、投与に起因すると結論づけることは難しいと考えたということで 5 行目から 10 行目まで書きかえていた

だいております。

38 ページ、20 行目に「事務局より」のところで JMPR の判断について記載されておりました。JMPR では脾臓重量の変化については、供試動物数が少なく背景データもないので判断されなかったということ。

一方で、この資料は前回審議のときには参考資料としていたのですけれども、JMPR では評価資料としておりましたので評価資料扱いに戻したことについて御意見を伺ったところ、長野先生からは、やはり参考資料ではないかという御提案をいただいております。理由としては、動物数が少なく信頼性が低いということを挙げていただきました。

39 ページの 2 行目から 90 日のイヌの試験、1 本目でございます。こちらでは ChE の活性阻害が認められておりました。雄の回復期間の骨髄検査においては骨髄芽球及びリンパ球の増加等が認められたとされております。

まず、40 ページ、3 行目の循環赤芽球の顕著な増加というところですが、長野先生からは「循環血中」ではないかということ、三枝先生から「末梢血中」ではないかということでそれぞれコメントをいただいております。

それから、長野先生のコメントで 5 行目の網かけのところですが、用量に対応しない所見なので削除したほうがいいたろうということ、それから 7 行目につきましては、10mg のところの阻害率が 20%未満なので 1 段上げてはいいのではないのでしょうかというコメントをいただきました。

赤血球の ChE 活性阻害につきましては、吉田先生からも 1 段上げたほうがいいというコメントをいただきました。

時計を見るとあと 5 分になってしまったので、すみませんが、ここで説明を切らせていただきたいと思います。残りは次回でお願いできればと思います。

以上です。

○ 納屋座長

という事務局からの御提案で、ここまでを審議済みとしたいということです。ここまでのところでコメントをちょうだいして、確定できるものは確定することにしたいと思っております。

○ 堀部課長補佐

すみません、それとも一生懸命説明しましたが、亜急性からもう一回というのも一つかなと思ってしまいます。

○ 納屋座長

いや、ここまでいく、やります。もう少々御辛抱ください。

33 ページ、34 ページ。これは吉田先生から修文をいただいておりますので、それであればよしとするし、だめだったらだめとしますので、御判断を賜ればと思います。ここは吉田先生の修文案でよろしいですか。

御同意いただけたようです。

それから、確認をしなければならないのは、37 ページの 9 行から 11 行にかけての判断ですが、総合的な判断はこうだよと記載をさせていただいておりますが、ここはこれでよろしいでしょうか。

お認めいただけたようです。

それから、37 ページの (4) のイヌの試験については、評価資料に戻したのだけれども、やはり匹数が少ないから参考資料でいいのではないかという御意見をいただいておりますが、その点に関してはいかがでしょうか。吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

先ほどの永田先生と同じで、随分前だったのでリマインドするのに時間がかかっています、(4) ですね。犬種も普段、毒性試験では使わないものですからね。イヌの試験いっぱいありますし、これが ADI とか特にかかわってこないですよ。

○ 納屋座長

それでは、ほかの先生方も御異論なければ、この試験は参考資料ということにさせていただきます。

それから、39 ページの (5) はどれを取ってどれを採用しましょうかということにするのか、あるいはまた新たな文章をどこかにおつくりいただくか、どちらでも構いませんが。

すみません、私が今申し上げているのは、39 ページの 10 行のボックスのところを申し上げておりますので。

○ 吉田専門委員

松本先生に。

○ 納屋座長

松本先生の意見でいいのではないかという御意見をいただきました。

○ 松本専門委員

吉田先生の手書されているすっきりした形はこれでいいのですけれども、1 点だけ大事なのは、巨赤芽球の出現ということは消さないほうがいいと思います。胸腺と脾臓のうっ血を消したのは何か意味があるのですか。

○ 吉田専門委員

全部「等」でまとめてしまっただけだということですがけれども、重要なポイントを松本先生が拾われたなら。

○ 松本専門委員

そうなら、私の案でどうでしょう。

○ 納屋座長

松本先生の案でいかがですか、よろしいですか。

ここは、では、松本先生の御提案のとおりにさせていただきます。

それから、40 ページは「循環血中」「末梢血中」。松本先生、御判断を。

○ 松本専門委員

これは日本語で書くと、よく「末梢血中」とか「血中」と書くのですね。英語は **Circulating reticulocyte** とかと書くのです。なので、直訳ということでよければ、循環赤芽球の増加で意味が通じるなというのが私の判断ですけれども、よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

松本先生の御判断に従いたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それから、11 行のボックスは、長野先生が御提案されて、吉田先生が、2 については同意見。1 はどうしたらよろしいですか。

○ 吉田専門委員

オーケーです。

○ 納屋座長

オーケーということになりましたので、ここは長野先生の御提案どおり対応させていただきますように。

ここまででしたね。

ということで、本日の審議はここまでと。ちょうど時間となったようでございます。

大変座長が無理を言いまして、30 分前倒し、30 分後押しさせていただきました。とりあえずここまで本日の議事が進んだということで、これで終了にさせていただきたいのですけれども、それでよろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

もう既に日程の御連絡も済んでおりますので。ありがとうございます。

本日は事務局の不手際で先生方に非常に御不快な思いをさせましたこと、改めておわびいたします。どうも申しわけございません。

○ 納屋座長

それでは、ほかにありませんでしたら、以上をもちまして第 98 回農薬専門調査会幹事会を終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。