

食品安全委員会農薬専門調査会 幹事会 第 103 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 26 年 3 月 12 日（火） 14：00～16：55

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬及び添加物（チアベンダゾール）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（ジフルフェニカン、ピラゾスルフロンエチル、フルミオキサジン）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（エチプロール）の食品健康影響評価について
- (4) 農薬（カスガマイシン、ピリミカーブ）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) その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

納屋座長、赤池専門委員、上路専門委員、永田専門委員、長野専門委員、
本間専門委員、松本専門委員、山手専門委員、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

（添加物専門調査会専門委員）

石井専門委員

（食品安全委員会委員）

上安平委員、佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、
堀部課長補佐、横山課長補佐、磯技術参与、鈴木技術参与、進藤技術参与、
丸野専門官、南係長、木村専門職、齋藤係長、大田係員

5. 配布資料

- | | |
|------|----------------------|
| 資料 1 | 農薬・添加物評価書チアベンダゾール（案） |
| 資料 2 | 農薬評価書ジフルフェニカン（案） |
| 資料 3 | 農薬評価書ピラゾスルフロンエチル（案） |

資料 4	農薬評価書フルミオキサジン（案）
資料 5	農薬評価書エチプロール（案）
資料 6-1	カスガマイシ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
資料 6-2	農薬評価書カスガマイシン（案）
資料 7-1	ピリミカーブ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
資料 7-2	農薬評価書ピリミカーブ（案）
資料 8	論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 24 年 4 月農薬専門調査会決定）
資料 9	推定摂取量算出における食品摂取量の切り替えについて
資料 10	食品安全委員会での審議等の状況
参考資料 1	農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）
参考資料 2	「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について
参考資料 3	実施手順通知（平成 18 年 6 月 29 日付け府食第 542 号）

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 103 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には年度末のお忙しい中御出席いただきましてありがとうございます。本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属いただいております専門委員の先生 9 名が御出席でございます。また、専門参考人として西川先生と林先生にもお越しいただいております。さらに、後ほどまた詳しく御説明したいと思いますけれども、本日御審議いただくチアベンダゾールは農作物の収穫後に添加物としても使用される農薬でございますので、添加物専門調査会に御所属いただいております石井先生にも専門委員として御参画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。

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

石井先生、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事を始めます。

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

最初に事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会専門委員名簿に続きまして、資料 1 は農薬・添加物評価書チアベンダゾール（案）、資料 2 は農薬評価書ジフルフェニカン（案）、資料 3 は農薬評価書ピラゾスルフロンエチル（案）、資料 4 は農薬評価書フルミオキサジン（案）、資料 5 はエチプロール第 4 版の評価書（案）、資料 6-1 ですが、カスガマイシンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についてのパブコメの結果の取りまとめ案でございます。御参考としまして、資料 6-2 は農薬評価書カスガマイシン（案）、同じように資料 7-1 はピリミカーブのパブコメの取りまとめ案、資料 7-2 としまして農薬評価書ピリミカーブ（案）、資料 8 は論点整理ペーパーと農薬専門調査会の体制、資料 9 といたしまして推定摂取量算出における食品摂取量の切り替えについて、資料 10 は食品安全委員会での審議等の状況、また参考資料 1 でございますが、農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて、参考資料 2、参考資料 3 につきましては円卓の先生方への配布となっておりますが、参考資料 2 は「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について、参考資料 3 としまして、この関連通知でございます。

さらに机上配布資料でございますが、ピラゾスルフロンエチルにつきまして永田先生からコメントを頂戴したものが評価書の印刷に間に合わなかったもので、別刷りで机上配付資料とさせていただきます。

参考資料、机上配布資料を除きまして、本体資料につきましては近日中にホームページに掲載される予定でございます。

配布資料の不足等ございましたら、大部でございますので、審議の途中でも事務局のほうにお申し付けいただければと思います。また、本日、多くの先生方に御出席いただいております、非常に机の上が狭くなっております。物置が欲しいというような御要請がございましたら、後ろに椅子を御用意させていただきますので、そちらもどうぞ御遠慮なくお申し付けください。

以上でございます。

○ 納屋座長

資料はお揃いですね。

それでは続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告を行っていただきます。お願いします。

○ 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。

先生方から御提出いただいた確認書を事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生はいらっしゃいませでした。

以上でございます。

○ 納屋座長

確認書につきましては相違ございませのですね。ありがとうございます。

それでは、議事（1）に入ります。

農薬及び添加物チアベンダゾールの食品健康影響評価について審議を行います。

事務局より説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 1 をお願いいたします。農薬・添加物評価書チアベンダゾールの案でございます。

4 ページをお願いします。

審議の経緯でございますが、本剤につきましては、暫定基準が打たれているものでございまして、暫定基準の見直しと、餌中の残留基準設定に関する評価要請がなされたものでございます。

参考資料 1 のほうに実際の規定をつけておりますが、農薬であって用途として収穫後に添加物としても使用されるもの、ですので、ポストハーベットの用途と収穫前の用途と両方ある場合でございますけれども、この場合には、審議は農薬専門調査会で行っていただきますが、より審議を慎重に行うという観点から、添加物専門調査会に御所属いただいている先生のうち適当な方をお呼びして農薬専門調査会に加わっていただいて合同審議という形で審議をしていただくというルールになっております。先ほど御紹介しました石井先生にお越しいただいたのは、その理由からでございますので、よろしく願いしたいと思います。

それでは、7 ページから、評価対象農薬の概要について御説明申し上げます。

7 ページ、27 行目に構造式が記載されております。

ヘテロサイクリック系の殺菌剤でございまして、細胞内のチューブリンに結合し、有糸分裂を阻害することにより作用すると考えられております。

国内での農薬登録は既に失効しております。先ほど申し上げたように、暫定基準が設定されている剤でございます。

9 ページから安全性に係る試験の概要でございます。

先ほど申し忘れましたが、国内で登録がございませんので、本剤、評価書評価の形になっておりまして、評価書の中身の中から拾えるものを事務局で拾って評価書の形にまとめたというものでございます。普段と違いますのは、よく使います JMPR、アメリカ、オーストラリア、EU の資料に加えまして、今回 JECFA の資料が一部追加になっておりま

すので、そちらも利用させていただきました。

動物代謝、まずラットの試験でございます。何本かあるのですけれども、それぞれ少しずつパーツパーツでまとめられているような状態でございます。

全体といたしまして、ラットの動物体内での挙動でございますけれども、比較的速やかに吸収されているようでございます。

168 時間後の投与放射能の回収率につきまして、9 ページ 27 行目からのラット②の試験に記載ございますが、尿中で 67.3～74.6%TAR、糞中では 21.3～26.7%TAR、ケージ洗浄液に 0.3～2.5%TAR でございまして、ラットにおいては、チアベンダゾールは主に尿中に排泄されたとされております。

尿・糞中の代謝物でございますが、尿中では、代謝物 C、これがチアベンダゾールの 5 位水酸化体のグルクロナイドでございますが、こちらと D、こちらは硫酸抱合体でございます。また、B というのは、チアベンダゾールの 5 位の水酸化体でございますが、こちらが少量認められたとされております。

糞中では、チアベンダゾールが認められたほか、全ての投与群で B が少量検出されたとされております。

体内吸収率につきましては、尿中排泄率から少なくとも 67.3%と推察されております。

代謝物につきましては、10 ページ 8 行目からのラット③の試験にも少し情報がございまして、マウスの尿中の未同定代謝物と同様の代謝物が検出されてございまして、E と F と同定されたという情報がございました。

また、16 行目からのラット④の試験におきましては、薬物動態学的パラメータが求められてございまして、そのデータにつきましては、10 ページ 25 行目から表 2 にまとめさせていただいております。

血漿中の薬物動態学的パラメータは、おめくりいただいた 11 ページ、表 3 に記載されております。

また、この剤につきましては、ラット以外にマウス、イヌ、ヒト、あと畜産動物での試験が行われております。

マウスの試験は 3 本ございまして、2 本では、オリーブオイルとアラビアゴム水溶液というタイプの違う溶媒を用いて動物体内運命試験が行われています。

血中の濃度でございますけれども、オリーブオイルを溶媒にしたほうがアラビアゴムを溶媒にしたよりも血中の C_{max} は高いというような結果が得られております。

マウス①の試験、11 ページの 4 行目からの試験でございますが、12 行目に、もともと投与 12 時間後及び 72 時間後の血漿中濃度には溶媒による差は見られなかったとさせていただいておりましたが、石井先生から、「投与 12 時間後の血漿中濃度には溶媒による差はみられず、72 時間後の血漿中濃度は何れの場合も無視し得るレベルであった。」ということで、明確にするような追記をいただいております。御確認いただければと思います。

また、主要な排泄経路でございますが、マウスでもラットと同じように尿中に主に排泄されるようでございました。

検出された代謝物でございますが、ラットと同じ B、C、D に加えまして、代謝物 G というのが認められております。こちらは、N-メチルチアベンダゾールでございます。

12 ページ 16 行目から、イヌの試験が 1 本ございます。イヌの場合には、尿中排泄率と糞中排泄率で、少しだけ糞中排泄率のほうが優位なようでございまして、げっ歯類が尿中に主に排泄されるのとは少し排泄パターンが異なっているという結果でございます。

それから 23 行目から、古い試験ではございますが、ヒトの情報がございましたので追記させていただきました。

こちらでも、ヒトでは排泄のパターンはげっ歯類と同様に、主に尿中に排泄されております。また、認められた代謝物は B、C、D ということでございまして、こちらもげっ歯類と同じようなパターンになっていると考えられます。

12 ページ 35 行目から、畜産動物のデータでございます。

まず、36 行目から泌乳ヤギのデータがございします。結果は、具体的には 13 ページに記載されております。

試験終了時には 74%TAR が尿、糞、組織、臓器及び乳汁中から回収されておまして、大部分が尿中と糞中に存在しております。組織、臓器、乳汁中の残留はごく僅かであるということでございます。

組織中代謝物でございますが、代謝物 B が、肝臓では最大 0.12 µg/g、ほかに代謝物 H といったものが検出されております。

乳汁中の残留放射能でございますが、投与 3 日目にはプラトーでございまして、投与 5 日後には最大値になっております。乳汁中の主要代謝物は、代謝物 D でございました。

13 ページ 17 行目から、産卵鶏のデータがございします。

産卵鶏のほうでも、投与した放射能はほぼ回収されておまして、回収放射能のほとんどが排泄物中に存在したという結果でございます。

代謝物でございますが、組織及び卵中の代謝物のプロファイルについて 14 ページに文書で記載ございますが、腎臓で未変化のチアベンダゾールのほか、代謝物 B と H が認められたという結果でございました。

代謝物 H というのがヤギと産卵鶏で出てきておりますけれども、こちらがげっ歯類やイヌの試験では認められなかったという状況でございます。

動物代謝は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

動物代謝のところでは石井先生からコメントいただいております。コメントいただいた部分も含め、全体的にコメントを賜ればと思います。よろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

今、事務局から説明がございましたとおりでございます。特に追加等はございません。
以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

全体的に特にないのですが、1 つ言っているのかどうか分からないのですが、気になったのが、表 2 と表 3 の半減期が大きく違うのです。このへん、コメントで書いたつもりだったのですが、残っていないので、これはやはり血中への蓄積が高いというふうに考えたほうがいいのか、そのへんの議論があったかどうかです。

○ 堀部課長補佐

すみません、この剤は幹事会審議なので、ここで御議論いただくものです。

○ 永田専門委員

だとすると、すみません、そのところは明らかに、やはり血球に対する残留度が少し高いのかなと思いますので、その点、書くべきなのか、あるいはそのへん差があるというふうに明記するのか、それが必要かなと思いました。

○ 納屋座長

各リスク評価機関がまとめた資料がございますが、そこを見れば、今、永田先生がおっしゃるようなことが追加記載できるのでしょうか。

○ 永田専門委員

結局そこに、要するに原因が何であるかというのが書いてあれば、そのまま載せたほうが良いと思うのです。なければ、それは予測以上にできませんので、このままですという方向で良いと思います。

○ 納屋座長

もしもの提案ですけれども、事務局で今、永田先生が御指摘されたところを、資料を確認していただきながら先に進んで、記載できるかできないかという、後で追加のコメントをいただくということで、ここは先に進んでもよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

では、そのようにさせていただいて、14 ページの植物体内運命試験の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは 14 ページ、すみません、先ほども申し上げましたが、代謝物 H、最後まで議論になりますので、お気に留めていただければと思います。よろしく願いいたします。

14 ページ 9 行目から、植物体内運命試験でございます。こちらの植物体内運命試験は

小麦、だいず、てんさい、ばれいしょ種いも、これらが評価書を読む限りにおいては収穫前の処理として、それからなしとオレンジで収穫後の処理、後作物の試験というラインナップで行われております。

まず、収穫前処理の関係の試験でございますけれども、主に残留成分としては、未変化のチアベンダゾールでございますが、小麦の穀粒では代謝物 H が 18.3%TRR 認められております。また、てんさいでございますが、てんさいの根部でも代謝物 H が 10.8%TRR 認められております。

ただし、どちらも残留濃度でいきますと、0.05 mg/kg 未満ということで、これは定量限界を下回っているということでして、割合としては高い割合検出されておりますが、測定値としては非常に低いものになっているという点がポイントになろうかと思えます。

それから収穫後処理に関しましては浸透移行性等が検討されておりますが、28 日後でも主成分は未変化のチアベンダゾールでございますして、果皮から果実内への移行性というのは認められなかったという結果になっておりました。

18 ページ 3 行目から、土壌中運命試験でございます。

まず、好氣的土壌中運命試験でございますが、チアベンダゾールは速やかに減衰するというので、(2) 好氣的土壌及び嫌氣的湛水土壌中運命試験も含めまして、推定半減期が非常に長い結果になっております。分解物としては B や H といったものが認められております。

19 ページ、光分解試験がございますが、光分解物は検出されなかったという結果でございます。

また、19 ページ 13 行目、土壌吸脱着試験がございますが、吸着係数、脱着係数につきましては、19 ページ 16 行目から 18 行目に記載されているとおりでございます。

さらに、溶脱試験が行われておりますが、チアベンダゾールの溶脱は見られなかったという結果でございます。

27 行目から水中運命試験でございます。

まず、加水分解試験でございますが、こちらでも、pH を変えてもチアベンダゾールは安定という結果でございます。

36 行目、水中光分解試験でございますが、水中では、速やかに光分解を受けるということでございました。分解物として J、H、K などが認められたという結果でございます。

土壌残留試験については、20 ページ 9 行目からまとめられております。推定半減期を表 11 にお示しさせていただきました。

20 ページ 18 行目から、作物等残留試験でございます。

まず 19 行目から、作物残留試験でございます。

22 行目から結果でございますが、チアベンダゾールの最大残留値は、収穫前処理ではチコリ（根部）での 55 mg/kg、収穫後処理ではばれいしょで 12 mg/kg という結果でございます。

また、収穫前処理によるかんきつ類及び収穫前処理による小麦の穀粒で代謝物 H は検出されなかったということでございました。

29 行目から乳汁移行試験でございます。

チアベンダゾールは、結果は 21 ページにございますが、乳汁中には検出されなかったとされております。

家畜残留試験の結果は、21 ページの 5 行目からになります。

ブタ、ブロイラー、採卵鶏の結果でございますが、こちらでは、豚の肝臓で 3 検体中 1 検体で 0.1 µg/g、卵黄で 3 検体全てに 0.02~0.03 µg/g のチアベンダゾールが検出されましたが、ほかはいずれの試料中でも検出されなかったという結果でございます。

21 ページ 22 行目、乳汁中試験でございます。

最大残留値につきましては、21 ページ 28 行目から 30 行目に記載されております。代謝物 B についても測定がなされておまして、乳汁中では 0.134 µg/g 認められたという結果になっております。

22 ページの 5 行目からニワトリの試験です。

こちら最大残留値のデータは、11 行目から 13 行目に記載したとおりでございますが、チアベンダゾールに比べて代謝物 B の残留量が高いという結果になっております。

ここまでのところ、記載等について上路先生から御修正をいただいたところでございます。

植物・環境は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

上路先生、代謝物 H のことも含めてコメントを賜ればと思います。よろしくお願いいたします。

○ 上路専門委員

最後の暴露評価対象物質のところでこの H が問題になるので、後からのほうがよろしいんじゃないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

それでは、食品健康影響評価のところで H の取扱いをどうするかということは、毒性のデータを見た上でコメントをいただくこととして、ここまでのところで、全体的な何か補足のコメント等ございますか。

○ 上路専門委員

ございません。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。ありがとうございました。

○ 永田専門委員

先ほどの半減期が違うということなのですが、英文の 430 ページですね、3 の 430。

○ 横山課長補佐

タブに 3 番の番号がついている。

○ 永田専門委員

3 番の 2 ページ目の 430 と振ってあるところの下から 6 行目のところに、”The slow terminal elimination was again associated with the binding of radioactivity to erythrocytes.”と書いてありますので、やはり血球等の結合がかなり強いというふうに思われます。だから、この一文をどこかに入れるほうが私は評価としては正確にできると思いますので。

○ 納屋座長

どこに入れたらいいかもあわせて御指示を賜れるとみんな助かると思いますので、よろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

文章は、10 ページのこのラット④、この 4 行だけなのですよ。だから、この下にその違いを、血中と血漿中の半減期の違いは、血球等の結合のために遅くなっているとか、そういう文章をそこにに入れていただくのがいいかと思うのですけども。

○ 納屋座長

文案につきましては、事務局にお任せしてよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ということですので、どうぞよろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

頑張ります。今お示しいただいたところを基本的に訳すような形ですよ。

○ 納屋座長

ここまでのところで特にないようでしたら、23 ページの急性毒性試験以降の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先ほど H の話がありましたが、作残では H は検出されなかったけれども、畜産物中の残留試験では H は測っていないのでわかりませんというところがポイントになってこようかと思います。

それでは、毒性試験に行かせていただきます。

まず薬理の試験でございますが、こちら、参照した資料の中には記載はございました。

急性毒性試験の結果でございますが、23 ページ、表 16 にまとめさせていただいております。

年代も御覧いただくと、かなり幅がございまして、一番新しいものでも、新しいと言っ

ていいかどうかというぐらいの年代のものになってしまうかと思いますが、いずれにしても、経口投与での LD₅₀ は 4 桁、しかも 1,000 台ではなくて 2,000 台以上ということで、急性毒性としては非常に弱いものではないかと思っております。

24 ページに行きまして、ここから (2) (3) (4) の試験、事務局は急性神経毒性の試験だと書いたのですけれども、吉田先生から、これは急性神経毒性試験ではなくて、単回投与あるいは 24 時間の投与試験というふうにきちんと書いたほうがいいという御示唆をいただきましたので、試験名を吉田先生に直していただいております。

ここは、実は農薬専門調査会として初めて出てくる種類の試験ですので、後ほど先生方の御意見を賜りたいのですが、この単回投与の試験につきまして、急性毒性試験の項目の中に置いておいてよいかどうか、どういうふうに捉えればいいのかということについて、単回投与あるいは 24 時間以内という極めて短い時期の投与の試験であることははっきりしておりますので、ここに置いておくのがきれいなのかなと思っているのですけれども、もし何か御助言ありましたら、御指示いただければと思います。

内容でございますけれども、24 ページ 4 行目からでございます。

まず、単回投与の試験 1 本目が行われておりまして、試験のスペックとしましては、各群 n=10 で投与群が設定されているのですけれども、5 匹は投与 24 時間後にと殺し、残りの半数は 14 日後に計画殺されたとされております。

毒性所見について、表 17 にまとめさせていただいておりますが、20 行目、事務局ボックスに記載しておりますけれども、この試験そのものの評価の中では、今、表 17 の 200 mg/kg 体重以上に記載されております、まず雄ですと、正向反射低下を除く 4 つの所見、また雌のつま先歩行というのは、100 mg/kg から認められたという記載がございました。ただ、JMPR のコメントセクションでは、ここの影響がわずかなので、無毒性量は 100 だとされていたことから、事務局は勢い余って、ここで無毒性量は 100 だと書いてしまったのですが、長野先生からは、2 本目の試験で無毒性量 100 が確認されているだけでしようという御指摘、吉田先生からも、この試験における NOAEL は 100 mg/kg 以下となっているので、それをそのまま記載しておいて、(3) の試験とあわせた形での総合評価として、最終的に 100 mg/kg が NOAEL だったよというふうに書いたほうがいいのではないかという御提案をいただいております。

御提案をいただいていることだけ書きっ放しにはなっておりますが、ですので、この試験は、もしそれがお認めいただけるようであれば、所見を 100 mg/kg のところから入るように移させていただいて、まず、無毒性量は 100 未満と書かせていただくのがよろしいのかなと思っております。御確認いただければと思います。

25 ページの 2 行目からは、単回経口投与のもう 1 本でございます。

この試験では 100 mg/kg まで投与群が設けられているのですが、100 mg/kg でも何の毒性所見も出なかったということで、無毒性量が 100 mg/kg というふうにされております。

先ほどの吉田先生の御提案を踏まえますと、11 行目の下 12 行目のところに、(2) と (3) の試験を総合評価した結果、単回経口投与による無毒性量は JMPR では 100 mg/kg だったとされており、農薬専門調査会は、この判断を支持したというような書きぶりになるかなと思っております。御検討をお願いいたします。

25 ページ 14 行目からは、24 時間混餌投与での毒性試験が行われております。

こちらでも、いずれの投与群でも毒性所見は認められておりませので、無毒性量は 600 ppm とされております。

26 ページ 1 行目から、刺激性・感作性の試験結果でございます。

眼刺激性試験では、投与 15 分後に軽度の結膜充血が見られておりますが、24 時間後には回復しております。

皮膚刺激性試験あるいは皮膚感作性試験は、陰性という結果でございました。

ここまで以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。23 ページの急性毒性試験とは別に、単回の経口投与毒性試験というのがあるというお話でした。

急性毒性試験というふうに書いたのは間違いだから変えたほうがいいという御提案で、これはこれでよろしゅうございますよね。急性毒性試験と一緒にしなくてもいいですよ。その確認です。吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

もちろん、その他試験のところにまとめていいのですけれども、少なくとも急性神経毒性にはしない、そこだけです。ただ、まとめる必要はないですけど、今回のこの書きぶりでよろしいんじゃないですか、最後のほうにまとめる必要はないんじゃないですか。急性神経毒性の表には入れない。

○ 納屋座長

急性神経毒性試験ではなくて、単回経口投与毒性試験として 3 つの試験があつていいということですね。私が最後にちょっと吉田先生にお尋ねしたかったのは、急性毒性試験の中には入れないよねということだったのです。

○ 吉田専門委員

はい、そうです。

○ 納屋座長

それでよろしいですよ。

○ 堀部課長補佐

表にはということですか。

○ 吉田専門委員

そう、表には入れない。

○ 西川専門参考人

ちょっと混乱したのですけれども、単回経口投与毒性試験であれば、LD₅₀を求めるのではなくて、無毒性量を求めるのですか。

○ 納屋座長

農薬のガイドラインで言われている急性毒性試験は、LD₅₀を求めろと書いてある。今、24 ページ以降に示された 3 つの試験は、そのような半数致死量を求める試験ではなくて、別の意図があって、それよりももっと低い用量でやられた実験のようなのです。そのへんのところは多分事務局から説明できるか、あるいは吉田先生が一番よく御存じなのかもしれません。

○ 吉田専門委員

今回の剤は、2 回に分けて評価をしていて、最初は ADI だけ設定して、最近になって急性参照用量だけを設定するために試験が行われて、そのときに GLP 試験としてメーカーから追加提出された試験なのですね。この試験は、急性参照用量を決める手だてがないときに追加をするというのが JMPR などの考え方であって、そのための試験であって、これは LD₅₀を求める試験ではないということです。

○ 西川専門参考人

わかりました。ガイドラインも早目に直したほうがよろしいかと思います。

○ 納屋座長

議事録に残ったようです。

○ 堀部課長補佐

すみません、表には入れないけど、この大きな 8 番の急性毒性試験という中に (2) (3) として置いておく分にはこれでよろしいですか。なぜ、こんな質問をしたかというと、実は本日から別な評価書でもこの単回投与が書いてあるものがありまして。これから多分 ARfD を念頭に置いていくと、この試験は時々出てくると思うので、どこに置かかというのを今の段階で幹事会で決めておいていただければ、事務局迷わずにいけるかなと思ったので。これから急性毒性の後ろに書いてはどうかということであれば、そのようにさせていただきますが、それでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

今回のこの評価書の書き方だとミックスされていて、JMPR はあくまで後から急性参照用量を決めるだけとして出ていたもので、非常に書きぶりがクリアなのですからけれども、それと今までの ADI の設定の試験とミックスして書くと、読み手にはわかりませんよね。ということで、今回に限ってはということにさせていただいて、今回は別に急性参照用量を決めるわけでもないし、今回はデータの一つとしてこれがインプットされているだけなので、急性参照用量を決める段階になっても、こういう書きぶりでもいいかどうかというのはちょっとペンディングにさせてください。今回に限っては、私はこれで別にいいと思いますけど、今回の JMPR のモノグラフを、単にコンバインしてしまうと、何の目的でその評価をしたかということが、モノグラフを読めばよくわかるけれども、この評価書からは

読み取れないので、ちょっとそれについてはペンディングさせてください。

○ 納屋座長

事務局はそれでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい、何度もこれから先、急性参照用量をつけていく段階では起こってまいりますので、その段階で具体的にケースを御覧いただきながら、どこではめるのがいいのか少し時間をかけて御議論いただくということで、今回これで御了承いただければ、それはそれで構いません。

○ 納屋座長

この剤につきましては、この第 8 項の中にとりあえず置いておくということで御了承いただけますね。ありがとうございます。

それから、24 ページの (2) のところでは、長野先生と吉田先生からのコメントをいただいて、事務局から新たに提案したような修正案でまとめて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。

(3) につきましては、吉田先生の修文どおりでよろしいですか。ほかにコメント等ございましたら。

(4) もよろしいですね。

そうすると、表 18 のタイトルも変わりますよね。

○ 堀部課長補佐

はい、すみません、変わります。

○ 納屋座長

ここまでのところで、どなたかコメントございますでしょうか。

ないようでございますので、先に進んでください。お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、26 ページ 8 行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、9 行目から 13 週間のラットの試験が行われております。

毒性所見については、表 19 に示されておりますが、下のほうの用量で、肝臓、甲状腺、あと赤血球でとすとかヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、体重増加抑制等、あと腎臓に所見が認められるというような結果でございました。

無毒性量は雌雄ともに 25 mg/kg とされております。

27 ページ 3 行目から、2 本目の亜急性毒性試験でございますが、こちらでも同様に、肝臓や血液、甲状腺等に所見が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg を目標投与量とし、検体摂取量として 9.4 mg/kg という結果でございました。

19 行目から、イヌの 14 週間の試験でございます。

こちらは、28 ページ 7 行目から表 22 にございますが、JECFA の評価書を見ても、雌雄のどちらで認められた所見かが明らかでなかったもので、雌雄ということで一括して掲載

させていただきました。血液の所見と流涎、嘔吐、イヌでよく認められると先生方から教わったような所見、それに胆嚢細胞質空胞化というのが認められたとされており、無毒性量は 35 mg/kg というふうに設定されておりました。

10 行目からは、ウサギの経皮の試験でございますが、こちらでは何の毒性所見も認められなかったとされております。

亜急性は以上です。

○ 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します。

○ 吉田専門委員

後では訂正をしたのですが、27 ページの表 21 です。40 mg/kg 以上で認められた骨髓赤血球細胞過形成、これは造血亢進ではないのですかね。ちょっとほかの病理の毒性病理の先生にも聞いていただきたいのですが、あまりこの用語は使わないですね。

あとそれと、骨格筋萎縮を伴う胸腺萎縮というの、本来用語が変なのですが、これは評価書評価でもう仕方がないのだと思うのですが、この過形成だけはちょっと。私は後のほうはたしか造血亢進としました。

○ 西川専門参考人

今の吉田専門委員のコメントに関係するのですけれども、表 21 で雌の高用量のみに骨格筋萎縮を伴う胸腺萎縮、雄にはないのですが、これは下の脚注と整合性がとれないような気がするのですけど。

○ 堀部課長補佐

これは雌だけという記載が評価書中にございましたので、雌だけに記載させていただきました。すみません。

○ 西川専門参考人

そうですか。ありがとうございます。

○ 納屋座長

山手先生、初めて幹事会に出てきてくださって恐縮ですが、ちょっとお話を振ってみたいと思ひまして、吉田先生から、毒性病理の先生のコメントを聞きたいとお話があったのは、多分、山手先生、何か言ってよねということだったのかなと思ったので、よろしくお願いします。

○ 山手専門委員

確かに骨髓赤血球系細胞過形成というのは、通常使わない表現ですね。骨髓の造血亢進、そういう表現でいいと思います。

確かに骨格筋萎縮を伴う胸腺萎縮も、**錯綜**というような言葉で代用されるんだと思いますけれども、これはこれでいいと思います、評価書評価ですので。

○ 納屋座長

血液系のお話ですので、ぜひとも松本先生にもコメントをいただきたいと思いますが、

よろしくお願いいたします。

○ 松本専門委員

病理の方の所見の書き方で結構だと思います。ただ、英文には直訳になるような言葉が並んでいたということで、ですから、今御説明いただいた用語でいいと思います。

○ 納屋座長

ということでございますので、毒性の先生方、まだ長野先生にお尋ねしておりませんが、長野先生もそれでよろしゅうございますでしょうか。

○ 長野専門委員

はい、結構です。

○ 納屋座長

皆様御同意いただけたようですので、適切に訂正していただけますようお願いいたします。

亜急性毒性試験のところで、ほかにコメントはございませのですか。よろしゅうございますか。

それでは、慢性毒性以降の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

28 ページ 18 行目から慢性毒性・発がん性試験結果でございます。

まず 19 行目から、イヌの 1 年間慢毒の試験でございます。

毒性所見につきましては、29 ページ、表 24 に記載させていただいておりまして、先ほどございました赤血球増生につきましては、既に吉田先生から骨髓造血亢進という、ここで既に修文をいただいていたものでございます。

また、表 24 を御覧いただいているかと思っておりますので、一緒に御説明しますと、脾臓のヘモジデリン沈着及び赤血球増生というのが 40 mg/kg 以上のところで雌雄に認められたとされていたのですけれども、こちらも吉田先生から、髄外造血というふうに加筆をいただきました。けさ、親委員の先生方と話をしていたときに、髄外造血亢進という言葉が要りませんかという質問をいただいております。

○ 山手専門委員

髄外造血だけでいい。

○ 堀部課長補佐

ということですので、わかりました、髄外造血、脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血という形で整理させていただければと思います。

すみません、ちょっと行ったり来たりで恐縮ですが、28 ページにお戻りいただきまして、24 行目以降を御覧ください。この試験におきましては、胆嚢に、細胞質空胞化、粘膜退色、絨毛への濃縮液付着というような所見が認められておりましたが、JECFA の評価書において毒性学的な意義は不明とされておりました。その点を記載していたのですけれども、25 行目にありますように、三枝先生からは、意義が不明なら削除したらどうか

という御提案をいただいております。

一方で、28 行目からは吉田先生からの御提案でございますが、もう少し JECFA に書いてあったことに忠実に丁寧に書き込んではどうかということで、「1997 年の JECFA は対照群にも観察された変化であることから、これらの所見の毒性学的意義は不明であるとし、毒性とは判断していない。農薬専門調査会はこの判断を支持した。」というような御修正案をいただいております。ここは、先生方の御判断でどのように書けばいいかということをお指示いただければと思っております。

本試験における無毒性量につきましては、10 mg/kg 体重/日ということになっております。あちこちの試験で 10 mg/kg という数字が出てきまして、これらが全て LOAEL と NOAEL という形に最終的にはまとまっていく、ADI の設定根拠になる試験の一つでございます。

29 ページ 9 行目から、イヌの 2 年間慢毒試験がございます。

こちらでも、体重増加抑制や血液系の変化、それからヘモジデリン沈着等が認められておりまして、無毒性量は 20 mg/kg という結果になっております。

18 行目からのイヌの慢毒試験でございますが、こちらは詳細不明な試験ということで、参考資料にさせていただきました。上のほうの用量では死亡が見られておりまして、肝硬変等も認められたということでございます。

その他、21 行目から 30 ページ 2 行目にかけて認められた所見を記載させていただいております。

30 ページ 1 行目に「Glu 枯渇」と書いたところを、吉田先生から、「肝臓の Glu 減少」というふうに修正をいただいております。参考資料として扱わせていただいておりますので、無毒性量の記載はいたしておりません。

30 ページ 5 行目から、ラット 180 日間慢性毒性試験でございます。

こちらでも肝臓、甲状腺、腎臓、血液に変化が認められたとされております。肩に「a」がついているものについては、雌雄のいずれかが記載がなかったので、両方雌雄ともに記載をさせていただいた所見でございます。肩に「a」がついていないものについては、雄だとか雌だとかということが評価書に記載されていたということでございます。

本試験における無毒性量は、雄で 50 mg/kg、雌で 25 mg/kg とされております。

雌雄の 400 mg/kg のところに認められております赤血球の構成、もともと「元素減少」と書いたのですけれども、19 行目、長野先生からボックスにございますように、本文は「red blood cell element」となっておりましたので、何であるかは不明だけれども、「RBC 構成元素」よりは「RBC 構成成分」のほうがよろしいのではないかという御提案をいただいております。御確認いただければと思います。

31 ページ 1 行目から、ラットの併合試験の 1 本目でございます。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりまので、こちらでも体重増加抑制や血球系の変化が認められております。

当初の提案では、雌雄とも無毒性量 10 mg/kg と記載していたのですが、長野先生から、体重増加抑制は雄でだけ認められているので、雌の無毒性量は 40 になるのではないかという御指摘をいただいております。先生の御指摘を踏まえまして、無毒性量を雄で 10 mg/kg、雌で 40 mg/kg というふうに修正させていただいております。この雄の 10 mg/kg も ADI の設定根拠になる試験でございます。

31 ページ 13 行目から、併合試験の 2 本目でございます。

こちらにおきましても、非腫瘍性病変については、肝臓や甲状腺、腎臓等に影響が認められております。

また、32 ページ 2 行目でございますが、甲状腺ろ胞細胞主要の発生頻度が増加しております。雄では 30 mg/kg 以上、雌では 90 mg/kg で、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたとされております。

無毒性量につきましては、雄で、こちら 10 mg/kg、雌で 30 mg/kg とされております。

32 ページ 6 行目、表 26 の記載に関連するところですが、長野先生から、腺腫＋癌は、脚注に「腺腫、癌のいずれかを有する個体数」と記載したほうがよいと思いますという御指示をいただきました。脚注にという御指示だったのですけれども、表中に書いてしまったほうがわかりやすいかなと思って表中に入れてしまいました。ここでもよろしいかどうか御確認いただければと思います。

32 ページ 8 行目から、ラットの発がん性試験でございます。

こちらでは、33 ページでございますような非腫瘍性病変がございました。勢い余って 4,000 ppm に包皮腺腺腫というのも書いたのですが、吉田先生から削除の御指示をいただきました。今申し上げた包皮腺腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたという文章上の記載がございましたので、32 ページ 16 行目にもその旨記載しております。

無毒性量につきましては、500 ppm とされております。

33 ページ 6 行目から、マウスの 2 年間発がん性試験でございます。

この試験につきましては、33 ページ、脚注にございますが、当初、比較的高い用量で試験がスタートされているのですが、投与 7 週目に最低用量群の用量が引き下げられるということが起こっております。検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりません。

また、主な毒性所見につきましては、34 ページの 2 行目から記載させていただいておりますが、心房の血栓症というものが認められておまして、死亡動物の死因についてもこのような心房血栓症があったようだということが記載されておりました。

その死因の記載につきまして、雌雄について少し事務局読み違えていたようなところ、長野先生から御指摘をいただいております。雌雄ということで記載を修正させていただきます。

無毒性量につきましては、雄で 220/60 ppm、雌で 660/60 ppm という記載がござい

して、こちらでは、平均検体摂取量としては、雄で 5.6～8.3、雌で 5.7～9.9 という数字が出てまいります。後ほどこの点、評価の段階で議論になりますので御紹介いたしました。

長期の試験は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。コメントをいただいたところを中心に確認をしようと思います。

まずは、28 ページの (1) のイヌの試験、これは三枝先生は削除でいいと、それから吉田先生は、もうちょっと丁寧に書いたほうがいいということなので、どっちから選べばいいのかなと思うのですが、欠席裁判というのもよくないので、どっちでもいいのですけれども、皆様でお決めいただければ。よろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

私はこの三枝先生の消していただいたところは消していただいてでよろしいのではないかなと思うのですが。三枝先生が消したところをちょっと補足しただけのことです、私の部分は。

○ 納屋座長

以前も吉田先生かどなたかが御提案くださいましたよね、いろいろな評価書があって、年代が古いやつがあって、一番新しいやつを参照するのがいいのではないかなという御提案が前にもあったような気がして、そうすると、JECFA の 1997 年よりも 2001 年、新しいのが出ているから、そこでどういうふうに取り扱っているかというのを確認するとともにいいのかなとも思ったのですが、これはこれでちょっと置いておいて、問題なければ、吉田先生の案でいくことにしておいて、次の試験の確認をしようかなと。

次の試験というか表もありますね。表は吉田先生の修正どおりでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

○ 西川専門参考人

その前の胆嚢の空胞化ですけれども、28 ページの 14 週のイヌの試験、表 22 で同じような所見が出ていますけれども、毒性学的意義が不明とか、そういうことをここで記載してよろしいのでしょうか。

○ 納屋座長

ということなので、イヌの短期の試験、比較的短い試験との関連があって、化合物の影響を完全に否定できるかという御質問だと思いますが。

○ 吉田専門委員

実をいうと、私が支持したとしたのは、何で JECFA が支持したか、これを決定したかはわからないので、こういうふうにしたのです。というのは、再現性がある意味ではあるという考え方もできるし、でも、そうすると、NOAEL との判断になってきてしまうのですけれども、そこなので仕方なく書いたというのが 28 ページの 28 行目から 31 ページです。

○ 納屋座長

西川先生の御指摘もありますので、JECFA の最新版の評価も確認をしながらここは保留にさせていただいて、先に進んでよろしいですか。

○ 山手専門委員

1 点いいでしょうか。今の 28 ページの 1 年間のイヌの試験で、胆嚢の所見の件なのですけれども、確かに西川先生言われましたように、14 週でも出ていますし、29 ページの下の 2 年間の慢性毒性のイヌも、これは 1 例ですけれども、胆嚢粘膜への濃縮液の付着とあります。恐らく胆汁がかなり粘稠性というか上がっているんだと思うのですけれども、そうすると、トータルビリルビンとか、あるいはコレステロール、そういうものの動態を含めて評価しないといけないと思うのですけれども、そこらへんの毒性所見が動いていないので、確かにこの意義は不明であるというのは、私もそう思います。ただし、幾つかの試験と共通して見られていますので、基本的には残すという方向のほうが私はいいと思いますけれども。先ほど言われましたように、新しい試験の記載ぶりを見てディスカッションしたいと思います。

○ 納屋座長

そういうことで、(1) はとりあえず保留にしたまま、ほかの試験の書きぶりについての御確認をお願いいたします。

(2) はよろしゅうございますね、特にコメントはないようです。

(3) は、吉田先生の修文でお認めいただけますか。ありがとうございます。

(4) は、長野先生、訂正いただきました。松本先生、これでよろしゅうございますか。

○ 松本専門委員

適切だと思います。

○ 山手専門委員

これ、「red blood cell element」と書いてあるのですが、element は赤血球そのものではないかと思うのですけど。

○ 堀部課長補佐

すみません、elements、s がついていました。

○ 山手専門委員

ついているのですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 山手専門委員

あまり僕は、RBC の構成成分減少というのは、それこそイメージがわからないのですけど、赤血球の単純な減少でいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

多分、赤血球系パラメータの減少だというような意味も含めて、「構成」をやめて RBC 成分減少ぐらいに包括的な表現をされたらどうでしょう。といいますのは、

「elements」とすると、細かくいうと赤血球膜の金属を測ったデータのことになってしまうので、そうすると、また安全性でそこまでやるだろうかというところもあって、そのへんのことを考えると、赤血球パラメータの減少というか、そういう意味なのではないかなと、はっきりわかりませんが。

○ 納屋座長

松本先生の御提案でよろしゅうございますか。構成を削除して、赤血球成分の減少という表現に変更したいと思いますが、よろしくお願いいたします。

(5)の確認ですが、ここは長野先生の御指摘によって修文しておりますが、ほかの先生方、これでよろしゅうございますか。

それから表 26 につきましては、長野先生が、脚注でいいとおっしゃったところを、表の中に入れたよというお話ですが、表の中でもいいですか。

○ 長野専門委員

形式の問題なのですが、どんどん表が大きくなっちゃいますよね。それで、僕は脚注のほうがわかりいいように思うのですが。

○ 納屋座長

ほかの先生方に御依存ないようでしたら、脚注に書くという形で、最初の長野先生の御提案どおりになります。

御依存ないようですので、そのようにしていただいて、(7)につきましては、32 ページの 16 行の記載と、それから表 28 の記載のところの整合性をとる必要があると思うのですが、吉田先生、表 28 では包皮腺腺腫を削除して、文章では残っていますが、ここはどのようにすればよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

私が、今まで腫瘍は表の中に入れてこなかったのが表から削除したというだけです。

○ 納屋座長

わかりました。ありがとうございます。そうすると、表からは削除で、本文はそのまま残るということでよろしいですね。

(8)ですが、これはそれぞれの御指摘に従って修正をすることと、それから投与量が途中で変わっているので、ADI のところとの兼ね合いでこの試験をどういうふうに判断するかということを頭の隅に置いていただけておく必要があるということだと思います。

そうこうしているうちに、長期の試験の話は大体確認は済んでしまいましたが、28 ページの JECFA の一番新しい記載ぶりについての御紹介をいただけますか。

○ 堀部課長補佐

今、胆嚢の所見に関して議論になったと思うのでまとめて御紹介させていただきたいと思います。

まず、先ほど西川先生から御指摘いただいた表 22 の 14 週の亜急性にある胆嚢の変化なのですけれども、こちらに関して、最新の JECFA の評価書は 2001 年のものになるの

かなと思うのですが、こちらでは、今の青いファイルのタブ 6 の 4 ページというところがイヌの試験なのですけれども、4 ページの上 4 分の 1 のところから、スタートしております。その次の次の段落「The committee at」というので始まる文章なのですけれども、前回の JECFA では、胆嚢の変化、胆嚢の病理組織学的な変化をもとにして NOAEL は 35 というふうに決めたんだけれども、この影響は、acute exposure の影響を評価するのには関連しないと考えたのでと書いてあって、ですので、無毒性量をわざわざ 75 に上げているのですね。

○ 吉田専門委員

acute だからでしょう。

○ 堀部課長補佐

acute だからでいいのですか。そうすると、胆嚢に関しては最新ののものにはそこ以外に記載がないので、これはどう取り扱っていいか、まず 14 週の試験に関しては、古いものをそのまま書くしかないのかなというふうに思います。ですので、胆嚢の変化に関しては、acute の影響ではないとは書いてありますけれども、明確にそれ以上否定し切ったものはないので、そこはどう処理していいか、この 2001 年の評価からは読み切れませんので、97 年の評価書をそのまま使うんだったら、今のままになりますし、97 じゃない 93 年か、93 年の評価をそのまま使うんだたらこうなりますしという形になろうかと思います。

○ 吉田専門委員

私の解釈が間違えていたら御指摘いただきたいのですが、恐らく 2001 年は急性の影響を見るために行った試験であって、ADI を設定するための試験ではないので、そういった記載ぶりになっていると思うのです。それで、イヌの 1 年は、93 年には載ってなくて、95 年に行われた試験で、その間に提出されているのですね。そのことについては、タブの 5 の 97 年の試験の 2 ページの、ここの 1 ページが short term toxicity が「Dogs」から始まって、2 ページ目の 2 パラ目に「cytoplasmic vacuolation」のことが出ているのですが、恐らくこの all treated animals を事務局は全群というように訳したのかもしれないのですが、これだけの記載なので、その群の全群なのか、本当に投与群の全群なのかというのは、これだけのデータからだと何も私はわからないので、とりあえずそれなら、これは評価書評価なので、全部 JECFA のこの記載ぶりを支持しようというのが私の意見です。この文章からは表を作るのが少し無理があるかもしれない、

○ 納屋座長

資料 5 の 2 ページですよ、2 ページを皆様方に見ていただいて、今の吉田先生の御提案のように表 22 を作らないというやり方もあるのではないかという新たな御提案がありますので、それも含めてもう一度見ていただくことが必要ですか。

○ 吉田専門委員

表を作らないというのは、そうすると全ての表にかかわってくるので、今回はそうなのですけれども、少なくとも後半の部分の、今回は限られた資料なので、JECFA の評価を

支持しましょうよということをこの幹事会で皆さんがお考えならば支持したという言い方しかできないのではないのでしょうか。この 97 年に、特に 93 年のデータをものすごく覆すようなことは起きていないですよ。

○ 納屋座長

西川先生にお尋ねしたいのですが、JECFA の 1997 年の記載は、イヌの (1) の試験に関しては受け入れるとしても、14 週間の亜急性毒性試験のほうは胆嚢の変化は見過ごせないのではないかというお考えなのではないでしょうか。

○ 西川専門参考人

いや、同じ所見ですので、14 週で毒性と判断して、一方、2 年間の試験では毒性学的意義が不明であるという、その同じ所見に対する違ったジャッジをしていいかというのは、ちょっと疑問です。

○ 山手専門委員

1 点いいでしょうか。胆嚢の粘膜上皮の変化に関しては、恐らく 29 ページの一番下、2 年間のところの試験ですね、線維が 64 年、71 年、このときに 1 例に胆嚢粘膜に何か変化があった。それで、少し意識をして、28 ページにあります 14 週間の 1989 年の試験で胆嚢の上皮を見たら空胞化があった。さらにその後、28 ページの 1 年間の 1993 年あるいは 1997 年の評価では、意識していたけれども、そんなに意義ないのかなという流れできているのではないかと思います、chronological にというか歴史的に言えば。そういう意味では、吉田先生言われたように、全く意義が不明であったとしても、所見としてはあったということで残しておけばいいと思うのですが、専門調査会ではその判断を支持したという表現で私は同意します。

○ 納屋座長

山手先生、ありがとうございます。時系列にここに並べたほうがわかりやすいのかもしれませんがね。実施された試験年度ごとにずっとイヌの試験を並べていって、最終的な試験で JECFA はこのように判断しているというふうにすれば、14 週で見られたやつも全部あわせてまとめて JECFA としては胆嚢、胆管に対する影響を判断したんだというふうな読みができるという御解説だったと思うのですが。

○ 山手専門委員

ただ、並びはもうこれでいいと思います。14 週間、1 年間、2 年間となっていますので、これでいいと思います。ただ、今、この調査会で議論したという議事録が残ればいいのかなと私は思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

西川先生にお尋ねしないといけないですね。西川先生に御納得いただけるか。

○ 西川専門参考人

JMPR の評価を支持したということで全く問題ないと思います。ただ、書き方を少し工夫しないと、片や毒性、片や意義不明なんて一貫性のない評価になってしまうので、ち

よつとした工夫が必要かなと。

○ 堀部課長補佐

今の山手先生の御発言、西川先生、一貫性がないかもしれない、JECFA が **chronological** にいくと最後に胆嚢に対する影響を否定したということを考えるとするならば、御提案なのですが、28 ページの吉田先生の御修文を生かした上で、30 行目のところに、「これらの所見」というふわっとした書き方があるのですがけれども、胆嚢の所見について毒性が、イヌにおける胆嚢の所見についての毒性学的意義がなかったと判断したと、そういうふうに読み取れるのであれば、「これら」というところを「イヌの胆嚢の所見は毒性学的意義がなかった」とすれば、14 日も 2 年も全部ひっくるめて否定したようにも読めるのかなと思ったのですがけれども。そこまで言っているかどうかは先生方の御判断だと思います。

○ 納屋座長

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

非常にリーズナブルな修正案だと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方も御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。それでは、事務局御提案の修文にさせていただきます。

これで長い試験は全部一応確認終わりましたね。特にそれ以上のコメントがなければ、生殖発生毒性試験に入りたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。お願いします。

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局の読み違えで無用の混乱を引き起こしました。申しわけございました。

34 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 行目からラットの 2 世代繁殖試験の結果でございます。

こちらでは、親動物には体重増加抑制、摂餌量減少、児動物にも体重増加抑制が認められ、これは両世代に一貫して認められた影響だとされております。

無毒性量としては、親動物の雄で 10 mg/kg、雌で 30、児動物でも 30 とされております。ここでも出てくる親動物の雄の 10 mg/kg は、最後の ADI の設定根拠にかかわってまいります。繁殖能に対する影響は認められておりません。

参考資料としまして、3 世代の試験でございますが、こちらでも体重と摂餌量への影響が認められたとされておりました。

35 ページ 2 行目からは、5 世代の試験が行われておりまして、こちら、詳細不明で参考資料にしておりますが、こちらでは、高い用量のところでは出産児数の減少が認められ、児動物では離乳児の低体重が認められたという情報がございました。

35 ページ 10 行目から、ラットの発生毒性試験でございますが、こちらでは、母動物では、体重増加抑制、摂餌量減少、眼瞼下垂、投与液の吐き戻しが認められ、胎児では、低体重が認められております。

無毒性量は、この試験でも 10 mg/kg ということで、ラットでは催奇形性は認められなかったとされております。

35 ページ 22 行目から、マウスでの発生毒性試験でございます。

こちらでも、母動物に体重増加抑制と、胎児には低体重が認められておりまして、無毒性量は 25 mg/kg とされております。催奇形性は認められないとされております。

32 行目から、事務局よりのボックスがございますが、着床数の減少につきまして、標準的な投与期間の問題もありますけれども、発生毒性試験の投与時期は着床後であって、着床数の変化は投与とは関係のないものと判断されてきておりましたので、たたき台上もその判断のもとに記載をしたことに対し、納屋先生から、事務局の判断を支持しますというコメントをいただいております。

36 ページの 2 行目からの試験でございます。こちらは、そもそも事務局は脚注で、標準的な試験ではないので参考資料としましたと記載しましたが、13 行目のボックスに吉田先生からコメントございますように、これら文献データでございまして、JMPR 2006 はこのデータを補足資料として評価を用いなかった理由の一つが、母毒性データの不足ですので、そのことを書き込まずに表 31 をつくると、母毒性はこれだけと誤解されませんかという御質問をいただいております。また脚注につきましても、文献データであって、評価に必要な詳細が不明であるため参考資料というふうに、参考資料にした理由を書き加えていただきました。

37 ページ 16 行目には、納屋先生からも、JMPR がこれらの情報を supplementary としたということが記載されております。

吉田先生から脚注加筆していただいた以上に、さらに例えば supplementary information であることを明示すべき、納屋先生からも同じように supplementary information だということが記載されているということでしたので、もう少し明記しようと思うと、JMPR はこれらの試験は supplementary information として扱っているということを本文にもっとわかるように書いたほうがいいのかどうかという点については後ほど御意見をいただければと思います。

試験の概要としましては、まず 6 行目から、試験 1 としては、7 日から 15 日に強制経口投与で試験がなされておりました、表 31 に毒性所見が記載されておりますけれども、母毒性としては、死亡率の増加、体重増加抑制、それから臓器重量の変化が認められております。ということまではわかっておりますと申し上げたほうが正しいのだと思います。それ以外の母毒性に関する情報は不足していると JMPR は判断されたというのが吉田先生からの御指摘だと思います。

児動物のほうなのですが、そういう臓器重量が変化したという情報があるような母動物

のお腹の中の胎児で、口蓋裂の発生増加等が認められたということでございます。そうすると、多分、この胎児に対する影響を過大評価してしまうのではないかと御懸念もあるのかなと思いますので、取扱いを御検討いただければと思います。

2 本目の試験、15 行目からになります。

こちらでは、母動物の死亡率は 8~55%だけれども、体重のデータは得られていないとあります。

胎児でございすけれども、奇形として小頭及び外脳、それから短尾、無尾、鎖肛、眼瞼開裂、四肢減形成、口蓋裂、椎弓及び椎体癒合、肋骨癒合というような奇形が認められたというような記載がございました。

それから、37 ページ 4 行目から 3 つ目の試験でございすが、非常に幅の広いところに 17 の濃度段階を設けて単回投与した発生毒性試験が行われた、妊娠 9 日に 1 回投与の試験でございす。

こちらでも、胎児ですけれども、8 行目以降に記載されておりますように、いろいろな変化が起こっているようでございました。

この試験、参考資料にはしておりますが、どこまで情報を書き込むかについて後ほど御検討ください。

37 ページ 18 行目から、マウスの 3 本目の試験でございす。

こちらは、先ほどの試験の補足として実施されたという記載がございました。

チアベンダゾールのマウスの発生に対する影響は、代謝産物によるものではなく、未変化のチアベンダゾールによるものであることが示唆されたというような結果が記載されておりました。

38 ページにまいりまして、2 行目からウサギの発生毒性試験でございす。

1 本目の試験でございすけれども、こちらでは、母動物では体重増加抑制、胎児では、胚吸収率の増加等が認められたとされておまして、無毒性量は母動物、胎児ともに 100 mg/kg とされておりました。

12 行目からの 2 本目の試験におきましては、母動物では 120 mg/kg で体重増加抑制、摂餌量減少が出るのですけれども、その用量から水頭が出ているという情報がございました。

25 行目から、ウサギ 3 本目の試験でございすが、こちらでは、母動物で体重増加抑制等の出る用量で胚吸収率の増加、低体重、内臓異常、骨格変異が認められたとされておりますが、この試験におきましては、検体投与に関連した水頭の発生は認められなかったという記載がございました。

生殖発生毒性は以上でございす。

○ 納屋座長

ありがとうございます。吉田先生、36 ページの (6) のマウスの発生毒性試験ですけれども、ほかの試験がきちんと、いわゆる毒性試験ガイドラインに合ったような実験がなさ

れているのですが、この試験はそうではなくて、ある特定の意図を持って、何かを出したいというような強力な意図を持って試験デザインされていて、適切な評価を行うための情報がしっかりと開示されていないというところが一番問題だろうということを御指摘なさったんだと思うのです。いずれもほかの試験と比べて何十倍も高いような用量をやって、何かが出てほしいようなことを期待した実験系ですよ。特にマウスというのはそういうことがやりやすい動物種でもありますので。だから、そこまでは書かないまでも、試験デザインとしてきちんとしていないこととか、あるいは母動物に対する情報がしっかりと開示されていないとか、そういうふうなことを書いた上で、JMPR ではこれらの試験 3 つについては、いずれも補足的なデータとして扱っていると書いて、その支持を我々もするということを書いたほうがよろしいですか。

○ 吉田専門委員

今回すごい高用量でしたものですから、奇形が出ているというので、これについてもう少しきちっと、それなのに補足資料にしたんじゃ、わざとということを言われるのも私たちの心外なところなので、きちっと書き込むべきだということと、あとこれもう一回、事務局にまた同じことを申し上げるのですが、この 3 つの試験は、JMPR が急性参照用量を決めるためにピックアップした試験なのですね。ですから、これを普通の、先生がおっしゃったようなガイドラインの試験と並べると、さも並列のように思うのですが、JMPR は急性参照用量を見つけるために一生懸命資料を集めて、それでそれだけを 2005 年ですか、2006 年に評価をしたのです。その中の一文であって、それを並列で並べてしまうと、違う目的でやった会議の結果が並列になるということで、非常に本来の目的が見えにくくなっているような感じが私はして、それがちょっとこの評価書での私の、さっきも申し上げたような点なのです。ただ、今回は高用量でも奇形が出たことに関してきっちり書き込むのは、納屋座長の御意見に賛成です。

○ 納屋座長

吉田先生のおっしゃりたいことはよくわかりましたので、例えばですが、今のこのマウスの試験だとか、あるいは単回の投与試験、ラット 3 本ありましたね。それらを 42 ページの 14. その他の試験の中に持っていくというのも一つの手かなというふうに、今、吉田先生のお話を伺いながら感じておりましたので、皆様方にも、その旨も含めて御検討いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局も同じ御提案をしようと思ったところでした。

○ 納屋座長

であれば、その他の試験の中に、JMPR では *acute reference dose* を設定するために、これらの試験を対象として評価をしたというふうな一文を入れておけば、わかりやすくなるのかなと思いますけれども、そんな感じでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

全面賛成です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それで、繁殖毒性試験は 2 本ありますが、そこでは繁殖毒性は出ていないということが確認されております。

それから、ラットの発生毒性試験は 1 つですが、ごく標準的なきちんとした試験の手法で行われていて、催奇形性がないということも確認できております。

それから、ウサギにおきましても、特に問題がないというふうなことが言えようかなと思います。

きちんとやった実験だと、きちんとした結果が出る。悪意を持つと、悪意の結果が出ると、これ議事録に残ってもいいかな。

生殖発生毒性試験についてほかにコメントがなければ先に進みたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、39 ページの遺伝毒性のところの説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

39 ページ、遺伝毒性試験でございます。

古い試験から新しい試験までいろいろな試験が行われています。正直言って、試験の種類に関しても、今まで見たことのないような試験もいっぱいありまして、私は少なくとも理解の範疇を超えたなという感じがしております。

結果は表 32 にまとめておりますけれども、Ames 試験で少し陽性が出る株があるようなのと、あとは染色体異常試験に関しましては、*in vivo* でも *in vitro* でも陽性（異数性）と書いてありますので、異数性を呈する陽性の結果が出ているということと、それから、そのほかでは、41 ページの真ん中あたりになります。有糸分裂後期・終末期における染色体異常試験、あるいはチューブリン重合阻害試験、mitotic index 試験、このへん、すみません、私、試験の内容が全くわかりませんが、これらで陽性ということでございます。

さらに 42 ページに行きますと、小核試験の幾つかの試験で陽性の結果があるようでございます。

まず、事務局といたしましては、これらの試験で陽性の結果が出ておりまして、チアベンダゾールは染色体異数性誘発性であることが示されたけれども、その他の試験では陰性の結果だったので、チアベンダゾールに生体において問題となる遺伝毒性はないものは考えられたとしたところに、林先生からは、「チューブリンの重合阻害には閾値を仮定できるとする考え方が一般的である。」ということを一文加筆いただきました。

一方、本間先生からは、これまでの遺伝毒性の評価は全てが陰性であれば「遺伝毒性はない」、*in vitro* で陽性であっても、*in vivo* が陰性であれば、「生体にとって問題となる遺伝毒性はない」というふうに書き分けている、このルールを再度御確認いただいたの

ですけれども、先ほど申し上げたように、*in vivo* の試験でも陽性があるので、事務局御提案したような生体にとって問題となる遺伝毒性はないとの表現はできないのではないかと、ということで、御提案いただきましたのが、27 行目、ボックスの下のほうにございますが、「チアベンダゾールによる甲状腺ろ胞細胞腺腫及び包皮腺腺腫の発生機序に遺伝毒性の関与は考えにくいこと、また仮に遺伝毒性機序が関連するとしても、それには閾値が設定できることから、実際の暴露レベルでは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。」というような、文章は練る必要があると思いますがというコメントつきですけれども、御提案をいただいております。

この点について、けさ、親委員の先生と御相談をしていたところで、甲状腺ろ胞腺腫のメカニズムについては後ほど御説明しますその他の試験の中である程度クリアはになっておりますが、包皮腺腺腫の発生機序は、ちょっとそれでは説明がつかないとなると、あまり遺伝毒性の関与が考えにくいとどこまで書くんだろかなというような指摘もありました。その点も含めて、後ほど本間先生、林先生からコメントを頂戴できればと思っているところでございます。

また、26 行目に林先生からのコメントございますが、先ほども年代もすごく幅が広いということを申し上げたのですけれども、Table に収載する試験を絞り込んでもよいと、少なくとも 70 年代のものは要らないでしょうということでしたが、この提案どおり 70 年代、あるいは報告年不明のものを単純に削除するだけでよいのか、それ以外にも、その遺伝毒性の判断の上で、これは意義がないから、これも消せというような試験があるのであれば、後ほど御指示をいただければと思っております。

もう一つ、42 ページに事務局よりのボックスを記載させていただいておりますが、SCE 試験の結果について、参照した資料の中で幾つかの資料を参照しましたので、その中で記載に齟齬がありましたけれども、今回のたたき台は、資料④、JECFA の評価をもとにして記載しましたということで、事務局から一応御説明をさせていただいたところでございます。

遺伝毒性は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、林先生と本間先生からコメントを頂戴したいと思います。よろしく願います。

○ 本間専門委員

まず、試験の内容ですけれども、林先生のほうから、古いものを削ってとはいうことでしたけれども、私のほうでは、ほかの評価書でも使っていますので、せっかく事務局がつくってくれたので、このままでもよろしいんじゃないかと思えます。

あと、わけのわからない試験ということで、確かにあります。例えば、41 ページにあるような細胞分裂異常試験、有糸分裂後期・終末期における染色体試験、チューブリン重

合試験、mitotic index 試験、これはほとんど異数性を評価するための試験で、可能であれば、その他の試験のほうに入れてもいいんじゃないかと思えますけれども、特にここにあって不都合があるというわけでもないの、これもそのままでもよろしいんじゃないかと思っています。

2 番目の最後の書きぶりですけれども、林先生の修文案と私の修文案をドッキングしたような形の修文案を今考えていますけれども、先ほどありました、このような書きぶりに関して、ほかの発がんの先生の方の意見を聞きたいということです。

先ほど、甲状腺のほうの細胞腺腫に関しては、遺伝毒性メカニズムはないだろうけれども、包皮腺腺腫のほうはどうかということですので、一応この書きぶりでは、考えにくいこと、また仮に遺伝毒性基準に関連するとしてもというような書きぶりにしてありますので、どっちも読めるような形にはつくっているのですけれども、これでよろしいかどうかは発がんの先生に相談したいと考えています。

○ 納屋座長

林先生、よろしゅうございますか。

○ 林専門参考人

今の本間委員の話で大体いいと思います。

今日のこの評価書（案）の 7 ページのところにも、要するに、開発の経緯の中に、この剤のメカニズムとして、チューブリンの重合阻害剤だということははっきり書いてあるわけですね。だから、そのメカニズムがはっきりしていて、それがもとで染色体の数的異常が引き起こされている。そして、それは *in vitro* だけでなく *in vivo* でもそれは観察されているということが一つ事実としてあります。

それで、今こういうふうにターゲットがタンパク質の場合、DNA でない場合には、一応閾値を認めようというのが一般的であるということも確かです。

したがって、先ほどの最後の書き方ですけれども、本間委員の案に上から 2 行目の最後のところ、それには閾値がというふうに書いてあるところに、染色体異常を染色体数的異常には閾値がというような形でまとめてしまったらどうかと、そうすると、閾値が設定されるという理由もそれなりにわかるのではないかというふうに思います。

それと、これ見ているいろいろな試験があつて、非常に陽性という言葉も多いし、かなり混乱するんじゃないかと思って、減らしたらということを提案させていただいたのですけれども、確かにこれ実際に減らすとなると、かなり精査しないといけないということもありますし、せっかくここまできちっとまとめていただいたので、これも先ほどの本間委員のお話じゃないですけれども、残しておいても、特に何か不具合が起こるわけではないというふうに考えますので、このままということではいかがでしょうか。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。

本間先生からは、発がんの専門の先生方にここに書きぶりについてのコメントをいただ

きたいということでございましたので、毒性の先生方、コメントをよろしくお願いします。いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

包皮腺につきましては、この試験は **Fischer** を用いて行っているのですが、**Fischer** では比較的包皮腺あるいは陰核腺の腫瘍というのはそう珍しい腫瘍でないです。これがものすごく珍しい腫瘍が増えたのであれば、やはりと思うのですが、珍しい、非常に一般的な腫瘍が増えていることから、私は本間先生の書きぶりを使わせていただけたらというのが私の意見です。

○ 納屋座長

長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野専門委員

両方とも両性の腫瘍ですし、今、吉田先生おっしゃったように、自然発生腫瘍の増加、それも大変発生率高い腫瘍なので、やはり遺伝的毒性潰瘍というよりも、現在の本間先生の案に今の林先生の修正を加えた記載がよろしいかと思います。

○ 納屋座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

そうですね、甲状腺ろ胞に関してはメカニズム試験があるので、その機序はわかりますけれども、包皮腺腺腫に関しては、もし考えられるとしたら、やはりホルモナルな環境によって出てくるということで、プロモーション作用としての何らかの化学物質の影響かなと、そういう意味では、遺伝毒性の関与は考えにくいというのは当たっているかなと思います。今、吉田先生、長野先生からもお話がありましたように、その考えでいいかなと思いますけども。

○ 納屋座長

ありがとうございます。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

全く山手先生の意見に同感です。本間先生の修正案に林先生の修正を加えたものがよいかなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、本間先生の結論のところを入れていただいでということでよろしゅうございますか。

○ 本間専門委員

一応文章を、よろしいですか。19 行目から「染色体異数性誘発性であることが示されたが、」林先生のやつを飛ばして「その他の試験では陰性の結果が得られている。」で止めてください。それから私の修文案になって「チアベンダゾールによる甲状腺ろ胞」云々来て、また「仮に遺伝毒性機序が関連するとしても」の後に「その機序はチューブリンの

重合阻害に基づく染色体異数性によるものであり」を入れて、「それには閾値が設定できることから」という形で結ののでいただけるとちょうどよろしいんじゃないかと思います。

○ 堀部課長補佐

その機序はチューブリン重合阻害に基づく……

○ 本間専門委員

基づく染色体異数性、染色体数的異常にしましょう。

○ 堀部課長補佐

数的異常によるものであり、それには。

○ 本間専門委員

はい、そうです。よろしいですか。では、それはそれで解決したということ。

もう一点細かいことなのですが、これ Ames 試験が陽性なのはちょっと気になっていたのですが、14 行目の「チアベンダゾールの純品を用いた試験では陰性であった。」と書いてあって、テーブルの注意書きに、純品仕様と不純物含有という形で書いてあるのですが、これ私、評価書でこのへんがよくわからなかったのですが、何かはっきりした高濃度の不純物含有というようなことがどこかに書いてあるのですか。Concentrate という言葉しかなかったような気がするのだけれども、そこがちょっとよくわからないですね。

タグ 4 の 12 ページの下の方に「Concentrated impurities」と書いてあるのですが、これで読み込んでいるのかなと思ったのですが、そうですか。

○ 堀部課長補佐

そうです、「Concentrated impurities」というのを高濃度の不純物含有というふうに訳してしまいました。

○ 本間専門委員

多分これ調べたところ、NTP のデータで、私の確認したところ、大体 97%ぐらいあるんですね。それなので、必ずしもそうではないので、ここの書きぶりも、14 行目から、一試験の TA98 のみで代謝活性化系存在下で陽性結果が得られたが、他の試験では陰性であったという形にして、注意書きを取っていただくとよろしいんじゃないかと思います。

林先生が言ったように、70 年代の試験は非常に信頼性が低いので、多分、Ames 試験の信頼できるのは 92 年の試験だけで本当は十分だと思いますけれども、正確に書くためにそうしていただきたいと思います。

○ 納屋座長

42 ページのボックスは、これはオーケーだということでよろしゅうございますね。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性は以上でまとめたということで先に進みたいと思います。

その他の試験をお願いします。

○ 堀部課長補佐

42 ページ 6 行目からその他の試験でございます。

まず、7 行目から (1) として、ラットの甲状腺に対する影響が検討されております。

結果、12 行目からにありますけれども、中用量の投与群で体重増加抑制や肝臓・甲状腺への影響等が認められておりまして、甲状腺ホルモンについて、 T_3 の濃度の減少、TSH の増加、また上のほうの用量では、 T_4 クリアランスの亢進が認められております。回復期間終了後には、回復が認められております。

5 行目からメカニズム系の記載でございますが、「チアベンダゾールの投与により肝臓における甲状腺ホルモンの代謝が亢進されて血中の甲状腺ホルモン濃度が定価し、負のフィードバックによって下垂体からの TSH 分泌が増加することかにより甲状腺ろ胞細胞肥大及び過形成が惹起されることが示唆された。」とされておりました。

11 行目から、腎機能に関する影響の検討がなされております。

こちらでは、いずれの投与群でも尿量の増加が認められておりまして、投与群の動物では、腎臓に尿細管拡張、この先、三枝先生から所見を修正いただいておりますが、「変性上皮の剥離、細胞浸潤、線維化及び尿細管上皮の再生」が用量送還的に増加し、糸球体の損傷が認められた。」という結果になっておりました。

43 ページ 24 行目から、ヒトの知見が幾つかございましたので、こちらをまとめさせていただきます。

まず、①の試験は、24 週間二重盲検試験でございます。

チアベンダゾールをヒト一人当たり 125mg、またはプラセボで 1 日 2 回、24 週間のカプセル経口投与が行われております。いずれも検体投与による影響は認められなかったとされておまして、本試験における無毒性量が 3~4 mg/kg 体重/日となっております。LOAEL と NOAEL という意味では、これが NOAEL が設定できる試験だとすると、Lowest NOAEL が実はここになってしまうのですけれども、この試験は御覧いただければと思うのですが、1 用量の試験でございます。それからもう一つは、安全計数の取り方がヒトですと変わってきまのすので、結果的には、ADI はここから導き出せなくなるのですけれども、この試験の取扱いについて御検討いただければと思います。

その後、②、③、④ということで、ヒトで治療目的等での経口投与の結果がございまして、その際の副作用の情報等がございましたので、一応まとめておきましたということでございます。

この後ろになるのがいいのか、ヒトの試験の前になるのがいいのか、先ほどの急性参照用量に関する単回投与と文献の発生毒性試験の結果をここに持ってこられればと思っております。

その他の試験は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

43 ページの (2) につきましては、三枝先生の修文でお認めいただけますか。

それから、(3)のヒトの①、これを採用するとなれば、ADIの判断にもかかわってくるということでございます。この取扱いをどのようにするかということを今尋ねられました。

めくっても46ページにはこのことが何も書いていないので、否定するとすれば、46ページにも何らかの記載が必要になろうかとは思いますが、否定しないのであれば、これを使わなければならないということでございますので、御審議を賜ればと思います。よろしくお願いします。

こういうときに無茶ぶりをすると赤池先生に叱られそうですが、よろしくお願いします。

○ 赤池専門委員

先ほど堀部さんからの説明もありましたが、一つは、1用量でしかされていないということがございます。その場合に、それをこういったADIの設定に使うというのは非常に無理があるのではないかとまずは思います。

○ 納屋座長

すみません、ありがとうございます。1用量であるので、ADIの設定には用いなかったということを我々の判断として、ここに書く。なので、43ページの(1)の下に、食品安全委員会農薬専門調査会としては、この試験が1用量の試験であることから、参考資料としたという記載ぶりを入れたいと思いますが、それでよろしゅうございますか、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

賛成です。できれば、これは急性参照用量ではなくて、ADIを設定するためなので、もちろんヒトですから、例えば、そのほかの詳細な病理検査とかはできませんから、ADI設定の知見としてはふさわしくないということを書くのはいかがでしょうか。

○ 納屋座長

吉田先生、とてもいい御提案をしていただきましてありがとうございます。ほかの先生方もそれでよろしゅうございますでしょうか。何か。

○ 林専門参考人

今までもヒトの試験はいろいろ実際にADIの設定や根拠としても使ったことはあるのですけれども、それらもいろいろ毒性の中まで全部見ているわけではないと思うので、先ほどの赤池先生がおっしゃった、単用量であるというだけの説明のほうがまだいいような気がします。病理云々ということは書かないのですよね。ADI設定には不適切だというふうな御追加をいただいたのかなと思ったのですが、それも書かないほうがいいということでしょうか。

○ 納屋座長

先ほど病理というような言葉が出ていたので、ADIの設定に使わないよというときの枕詞として病理という言葉が出たようです。なので、病理という言葉は入れずに、単一用量であり、ADIの設定には適切ではないと判断したという文章が追加されるのかなと思

いますが、いかがでしょうか。

お認めいただけましたようなので、そこはそのような修文をしていただいて、45 ページの食品健康影響評価に入りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

45 ページ、食品健康影響評価でございます。

剤のプロファイルにつきましては、今まで御審議いただいたとおりでございまして、吸収率 67.3%、ラットでの代謝物は B、C、D、畜産動物での代謝物としては B、D のほかに H が認められております。

ヒトでの主要代謝物は C、D でございます。

植物体内運命試験では、10%TRR を超えた代謝物は、H とその抱合体でございました。作残の結果ですけれども、先ほど御紹介したとおりでございます。H も測定されましたが、作物中では代謝物 H は検出されておられません。家畜のほうでは H は図られておらず、チアベンダゾールと代謝物 B の測定結果がございましたので、23 行目から 25 行目にまとめております。

毒性の関係でございますが、チアベンダゾール投与による影響は、主に肝臓、甲状腺、腎臓、血液に認められております。

繁殖能に対する影響、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとしておりますが、遺伝毒性のところについて何か加筆が必要かどうか、先ほどの修正と絡めて御確認をお願いできればと思います。

30 行目ですが、「発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞腺腫及び包皮腺腺腫の発生頻度増加が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。」としております。

包皮腺腺腫、さっき大丈夫かと伺っておきながら、ここはこのままになっています。すみません。

33 行目から、発生毒性試験で、ウサギでは母体毒性が認められる用量で胎児に奇形の発生頻度増加が認められておりますが、ラットでは催奇形性は認められないとさせていただいております。

暴露評価対象物質の関係ですが、植物での代謝物について、まず H が認められているのですけれども、残留試験では検出されなかったと上路先生から御追加いただいております。

畜産物のほうですけれども、B、D、H が検出されていまして、対象物 B と D についてはラットと共通代謝物ということでございますので、暴露評価対象物質については、農産物中ではチアベンダゾール、すみません、1 行目、チアベンダゾールの後に（親化合物のみ）といういつものセリフが一言抜けておりました。畜産物は、結果的に H が消しきれなかったのもので、今の段階ではチアベンダゾール及び代謝物 H とせざるを得ないかなということになろうかと思います。事務局は農産物、畜産物ともに親+H という御提案をし

ていたのですが、農作物は H を消してもいいということで、上路先生から御判断いただいております。

上路先生からのコメントですが、チアベンダゾールの急性毒性は強くないようですということなので、そこだけでいくと上路先生のガイダンスからは親が弱いのでということで H も消し得る可能性は残っていますので、そこは毒性の方を御覧いただいて御判断いただければということだと思います。

LD₅₀、親化合物で 2,000 を超えたような数字でございますので、そこだけいくと、親の毒性が弱いからもういいよねとも言えるし、残留は結構出てくるので、外さないほうがいいよねという、どちらにも判断としてはありうる状況でございます。

それから、無毒性量の設定の関係でございますが、先ほどのマウスの 2 年間発がん性試験、途中で用量を変えた試験でございますけれども、Lowest NOAEL という意味でいきますと、先ほどのヒトの試験を ADI の設定根拠に使わないと御判断いただいたので、Lowest NOAEL は実はこのマウスの途中で用量を変えた試験になります。ただ、事務局案でございますが、試験途中で投与用量が変更されていることと、用量設定間隔が広い。最低用量 60 ppm なのですけれども、その上が 660 ppm とか 2,000 ppm というようなすごく公比があいていることもございましたので、農薬専門調査会としてということで御提案しておりますが、このマウスの試験の NOAEL を 1 日許容摂取量の設定根拠とするのは適切ではないと判断をしました。その結果、これを除いた Lowest NOAEL は、先ほどから何回か申し上げている、イヌの 1 年間、ラットの併合試験、ラットの繁殖試験、ラットの発生毒性試験、いずれも無毒性量 10 mg/kg 体重/日で求められておりますので、これを根拠として安全計数 100 で除した 0.1、すみません、その後ろにゼロがついておりますが、最後がゼロのときは、ADI ではゼロを消しておりますので、0.1 mg/kg 体重/日を ADI として設定することを御提案させていただきます。

ちなみに、諸外国の結果は次のページにまとめてあるとおりでございます、幾つかの国では、先ほど御議論いただいたヒト試験を用いているようなのですが、EU はなぜか安全係数 25 という、またわからない数字を持って、何となくつじつまは合っているというような状況でございます。

食品健康影響評価についての御説明は以上なのですが、42 ページ、毒性所見の表の中で一部、長野先生から本文との整合性をとったほうがいいのではないかということで修正をいただいております、修正させていただきました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まずは H の取扱いをどうするかということを御判断いただく必要がありますね。今この提案では、畜産物中では親化合物と代謝物 H をという御提案ですが、毒性が低いんだったら H を外してもいいという判断もできるという御紹介でした。さあ、どうしようということを投げかけられておりますので、御判断いた

だきいのですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

事務局のほうできちんと説明していただいたので、それで結構です。

それで、**H** というのはベンズイミダゾールで、これの毒性がどうなのかというのを調べたみたら、なかなか出てこないのです。チアベンダゾールのほうの急性毒性が 2,000 を超えているということなので、もちろん代謝物になって毒性が親よりも強くなる可能性を否定することはできないのですけれども、もしも、今までの経験から、多くの場合に毒性が下がるということであれば、チアベンダゾールよりも急性毒性が小さくなるので、畜産物に関しても **H** を外してもいいんじゃないかというのが私の思いです、本当は。でも、必ずしも **H** についての残留試験がやられていないので、そののところに書き切れなかったという気持ちがあります。

それと、ちなみに **JMPR** のほうのデータを見ますと、畜産物については親だけなので、暴露評価も。親+もっと違った **B** になっているのですか、代謝物 **B** と。代謝物 **B** がたくさん出てきているので、この 2 つを使っています。**B** は、先ほど説明があったけれども、動物体内で認められているから要らないんだというのが今までのこの検討の状況です。ですから、**H** については、**JMPR** でも暴露評価物質には採用していないということになっています。

○ 納屋座長

どうでしょう、**H** を入れるか入れないかの判断ですが、吉田先生、何かアイデアありますか。

○ 吉田専門委員

JMPR ではなくて、**JECFA** ですよ。 **JMPR** ですか。

○ 上路専門委員

JMPR のほうの……

○ 吉田専門委員

JMPR の **residue**、でも、**JMPR** は、親からというよりも、むしろ **toxicological concern** で入ってきたりすることもあるので、ちょっと判断基準がこことは違いますから。

○ 上路専門委員

違うかもしれませんね。

○ 納屋座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。外すだけの十分な科学的データがあれば外せばいいし、なければルールにのっとってつけるということになるのかなと思いますが。

○ 上路専門委員

考え方として、**H** は家畜の残留試験がやられていないので、できてくるかどうかかわからないというのは、データがないということで残しておくということもあります。

○ 納屋座長

H を入れなくていいよという積極的な御意見がないようですので、畜産物は H も含めるという形で収束するような気がします、それでよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

あとついでに 6 ページの要約のほうの 20 行目についても、この暴露評価対象物質の書き方を整理しておいてください。お願いします。

○ 納屋座長

ADI の確認の前に、52 ページ、53 ページの修正は、長野先生の修文どおりでよろしゅうございますね。御異存なければ、そのようにさせていただきます。

ADI に関しましての確認をして……

○ 堀部課長補佐

遺伝毒性の書きぶりだけ、すみません、お願いしていたのですが。

○ 林専門参考人

遺伝毒性のところですけども、28 行目、「生殖能に対する影響は認められなかった。遺伝毒性に関しては、染色体の数的異常が認められているが、閾値を仮定できるものであった。」としておけばいいんじゃないかと思います。

○ 納屋座長

遺伝毒性に関しましては、以上で問題ないと思いますが、30 行の書きぶりについても何か投げかけられたような気がしました。包皮腺腺腫のところもしらっと書いているけれども、ここはこれでいいかという、ここをどうしましょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局は前でこれでいいかと投げかけておきながら、ここはしれっとう書きましたという自白をしました。

○ 本間専門委員

さらに繰り返しますか。

○ 納屋座長

遺伝毒性のまとめのところをここに持っていきますか。そこにいろいろと書いてありましたよね。発がん評価に関する記載も。あれをここに持っておけばいいという御提案ですので、そのようにいたしましょう。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

ほかに積み残しがなければ、よろしくお願いします。

○ 三森委員

45 ページの 27 行目のところですが、腎臓のところ「（上皮過形成等）」となっておりますが、ラットでしか認められていないのではないですか。これは移行上皮ですから、腎盂上皮の過形成があったと思うのですが、ここは明記しておいたほうがよいと思います。

○ 納屋座長

それでは、事務局そのように修正をしていただきますようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

はい。すみません、移行上皮の過形成が出るのはラットなんですけど、腎臓に変化が出るのはラットだけではないので、腎臓（ラット）としてしまうと、ほかの腎臓の変化がラット以外には出ないように読めてしまうので、今までそのような記載はしていないのですが、主な所見はまとめているだけなので、それがその臓器に関しても何らほかの動物に出ない場合には動物を特定しているのですが、今までの書きぶりと変わってきてしまうので、どうしたらいいかと思って事務局困っています。

○ 三森委員

違います。私が言っていることは、腎臓の上皮過形成という言葉がわからないということです。部位を明確にしないと、尿細管上皮の過形成なのか、移行上皮なのか、そのところは明確にしたほうがよいという意味です。

○ 堀部課長補佐

ということは、移行上皮過形成と、腎上皮過形成と書くだけで動物種の話ではないということですか。

○ 納屋座長

それでは、ADI の確認をいたします。ADI に関しましては、3 つの試験で得られた無毒性量をもとに ADI が提案されております。よろしゅうございますか、これで。

御依存ないということでございますので、確認いたします。

ADI は、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験、ラットを用いた 2 年間慢性毒性、発がん性併合試験、ラットの 2 世代繁殖試験、それから発生毒性所見等々の無毒性量の 10 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として決定したという結論になります。

本剤の審議については以上です。今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 林専門参考人

内容と全く関係ないところで、さっきちょっと目が止まってしまったのですが、この評価書（案）の 5 ページのところに、メンバー表が載っているのですが、ここを全部座長代理という言葉が使われているのですが、これ、一応副座長という話であったと思って、先ほど資料 8 のほうを確認させていただいたら、ほとんどが副座長というお言葉が使われているので、統一された方がいいんじゃないかと藻います。これ座長と副座長にしたような気がしましたので。

○ 納屋座長

私のいいかげんな記憶ですが、農薬専門調査会の中では座長、副座長、ところが、ほかの専門調査会との兼ね合いがあって、対外的に出るときには、座長と座長代理という形で使い分けていらっしゃったような気がしておりました。

○ 堀部課長補佐

まさにそのとおりでございます。これは外に出ていく資料なので、座長代理とさせていただきます。

○ 林専門参考人

了解しました。

○ 納屋座長

今後の進め方を言ってね。

○ 堀部課長補佐

はい、今後の進め方に戻させていただきます。冒頭にも申し上げましたが、この剤は動物用医薬品としての用途もございますので、この後、動物用薬品専門調査会にリレー審議をいたします。山手先生、よろしくお願いいたします。と申し上げておきたいと思います。その前に評価書をきれいにしてお確認いただこうかなと思っておりますので、あわせてよろしくお願いいたします。

ちょっと時間長くなってしまいましたが、石井先生、ここまでで御退席ということでございます。どうもありがとうございます。

○ 納屋座長

石井先生、どうもありがとうございました。お世話さまになりました。

意外と時間がかかってしまったので、本来ならば休憩はとりたくないのですが、5分まで休憩をさせてください。それから次の議題に入りたいと思います。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

すみません、時間が押しておりますので、再開をいたします。

次は、議事(2)のうちのジフルフェニカンの審議を行います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料2をお願いいたします。農薬ジフルフェニカンの評価書(案)でございます。

3ページをお願いいたします。

審議の経緯が記載されております。

本剤につきましては、一昨年のお話になるのですが、評価第三部会で御審議いただきまして、審議後、確認事項がたくさん出ておりましたので、そちらを確認いただきまして、本日、幹事会にて御報告させていただき、剤でございます。

評価対象農薬の概要につきましては、7ページを御覧ください。

27行目に構造式が記載されております。フェノキシニコチンアニリド系除草剤で、植物のフィトエンデサチュラーゼを阻害し、カロチノイドの整合性を阻害し、光合成を阻害

することによって除草効果を示すと考えられております。

暫定基準が打たれている剤でございまして、暫定基準の見直しに伴う評価要請があったものでございます。

実はこの評価書、先生方からのコメントを首を長くしてずっと待っていたのですけれども、一つもコメントが出ないという奇跡が起こりまして、私は何かの間違いではないかと思っております。先生方、もしコメントを出したのに無視されたという方いらっしゃったら、ぜひここでご主張いただきたいのですけれども、よろしいでしょうか。なければ、すぐに食品健康影響評価に飛び込みますと申し上げたいのですが、いいですか。

それでは、38 ページまで飛ばさせていただきます。食品健康影響評価でございます。

動物体内運命試験の結果ですが、 T_{max} は、低用量群では 3.18～11.4 時間でございました。また、高用量群でも 6～19 時間で T_{max} に達しております。吸収率は 55.1%でございます。

排泄でございますが、主に糞中に排泄されております。投与後 168 時間で 9 割程度が排泄されておりますので、割と早く抜ける剤でもございます。

未変化のジフルフェニカン、尿中では僅かでございます。糞中では多いもので 75.1% TAR 排泄されております。胆汁中には認められません。

代謝物としましては、尿中で C、D、K、P、F、糞中では、腫瘍成分は未変化のジフルフェニカンで、代謝物として C、D、J、N、L、M が認められております。

畜産動物での動物体内運命試験の結果でございますが、可食部では、代謝物 C、これはラットと共通ですが、W、X、Y が同定されております。

植物体内運命試験の結果ですが、主要成分は未変化のジフルフェニカンですけれども、10% TAR を加える代謝物として B、C、R が認められております。

B と C で作残の結果ですけれども、全て定量限界未満という結果が得られております。毒性の所見ですが、体重増加抑制と肝臓の重量増加、摂餌量減少が認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったとされております。

暴露評価対象物質でございますが、植物体内運命試験において B、C、R が認められているのですけれども、27 行目に、すみません、今、確認をもう一度させてください。B、C がラットにおける代謝物となっているのですが、上のほうで B というのがラットの代謝物に見当たらないので、再度精査させてください。

R は C の結合性グリセロール抱合体であることに加えて、ジフルフェニカンの LD_{50} が 5,000 を超えているということから、これは議論を蒸し返すとあれなのですけれども、低毒性であることから、この場合には諮問が農産物だけにきていて畜産物には何もなかったということもありまして、農産物中における暴露評価対象物質はジフルフェニカン、親化合物のみと設定させていただいております。

無毒性量については 40 ページ、表 43 にまとめさせていただいております。

Lowest NOAEL については、40 ページの表の、90 日間の③の雄の 18.5 という数字になるのですが、その下の長期の試験の雄で 23.3 というのがございます。この差は、用量設定によるもので、得られた毒性所見等を検討した結果、ラットの無毒性量は長期の試験でとるのが妥当であると考えられます。こちらが、結果的に Lowest NOAEL になりまして、ADI はこれを安全係数 100 で除して 0.23 mg/kg 体重/日とおまとめいただいております。

事務局からは以上です。

○ 納屋座長

御説明どうもありがとうございました。いつもこのぐらいの簡略な説明だといいですね。

食品健康影響評価のところにつきまして、御質問等ございますでしょうか。よろしゅうございますか、暴露対象物質も親化合物のみということ。

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

ありがとうございます。それでは、ADI の根拠を読み上げます。

ADI の根拠となりましたのは、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 23.3 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.23 mg/kg 体重/を幹事会におきましても確認をしたという結論になりました。この剤の審議につきましては以上です。

今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

というわけで、先生方からの修正も基本一切ございませんので、親委員会に上げたいと思いますので、先ほど私口ごもりました B なのですが、もう一度事務局で精査をさせていただいて、ラットと共通代謝物なのか、低毒性物質で落とせるのか、いずれにしても、含まれないということはお認めいただいたものと思いますので、書きぶりを適正にして、必要に応じ、上路先生に御確認いただいて、親委員会に報告させていただくということでよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

お認めいただけますね。お願いいたします。

それでは、議事（2）の次の剤、ピラゾスルフロンエチルの審議に入ります。よろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 3 をお願いいたします。ピラゾスルフロンエチルの評価書でございます。3 ページをお願いいたします。

審議経緯でございますけれども、こちらも暫定基準の設定されていた剤でございまして、2012 年 12 月と昨月、第一部会にて御審議いただきまして、本日、幹事会にて御審議いただくものでございます。暫定基準の見直しに伴う評価要請があったものでございます。

評価対象農薬の概要でございますが、7 ページ 30 行目に構造が記載されております、スルホニルルア系の除草剤で、アセトラクテート新テンツの活性阻害により、分岐鎖アミ

ノ酸のロイシン、イソロイシン、バリンの生合成阻害ということが明らかになっております。

安全性に係る試験の概要でございますが、9 ページからまとめさせていただいております。吸収率は 10 ページに記載されておりますが、78.4～96.2%ということでございました。

分布の試験の関係で永田先生からコメントいただいております。口頭で申し上げれば済む話かもしれませんが、一応机上配布資料 1 に先生のコメントも記載させていただきました。

表 2 の単回の 30 mg/kg 体重投与群の雄の 168 時間後の最初に脳下垂体 51.8 という数字がございます。極めて高い数字がここだけ出てまいります。脳下垂体への分布というのは、ほかの試験でも、例えば 11 ページのピリジン環の単回投与 30 mg/kg の 168 時間、雄でも脳下垂体というのが出てきますし、それから、同じピリジン環の 1,000 mg/kg というのもやはり雄で脳下垂体出てくるのですけれども、最初のピラゾール環、すみません、逆ですね、ピラゾール環のほうでもほかのところでも出てくるのですが、ピリミジン環ラベルの一番最初に出てくる 51.8 という数字だけが異様に高いこともありまして、永田先生から、異様に高いのですけれども、議論がありましたかという確認がなされました。詳録等にこの数字が出てきていたものですから、部会では特段議論はしておりませんが、幹事会の直前に確認をさせていただきました。報告書にもこの数字が書いてあったということで、報告書どおりの数字であったということだけは確認できております。報告書上は非常に小さな臓器でございまして、そのとり方によって非常に値が振れるので、手技上の問題というか、そういうものに起因するのではないかとはい考察されておりましたが、あくまでも考察でございます。

代謝でございますが、ラットでの代謝物は 12 ページにまとめさせていただいております。

主な代謝物としては、脱メチル化体の代謝物 B でございまして、そのほか C、D、F、G が認められたという結果でございます。

また、血漿、肝臓、腎臓、胆汁中の代謝物のプロファイルについては、13 ページ表 4 にまとめさせていただいておりますが、B、C、D、F、G という、尿・糞中の代謝物に加えまして、E という代謝物が認められたとされておりました。

排泄試験結果は 14 ページの 10 行目からになります。

投与後 168 時間の尿・糞中排泄率は、86.0～98.6%TAR でございまして、50%以上が尿中に排泄されております。

168 時間で 86%以上ということなのですけれども、72 時間でも、78.4%以上が排泄されているという情報でございました。

16 ページをお願いいたします。

14 行目からヤギでの試験結果がございます。

最終投与 2 時間後の組織中残留放射能濃度はわずかでした。全血中と血漿中のプロファイルもほぼ同様という情報が得られています。

植物体内運命試験は、16 ページの 32 行目からになります。

今うまい表現が一瞬思い浮かばなかったのが、食べられる作物と申し上げますが、水稻で試験が行われておりまして、17 ページから 18 ページにかけて代謝物のプロファイルが記載されていますが、玄米で代謝物 G が 22.2%TRR 認められたとされています。G はラットと共通の代謝物でございます。

少し飛びまして、21 ページをお願いします。

作物残留試験の結果でございますが、ピラゾスルフロンエチルはいずれも定量限界未満という結果でございました。

毒性試験の関係、23 ページからでございます。急性毒性試験、LD₅₀ の結果でございますが、5,000 を超えています。また、植物で出てきました代謝物 G でございますが、24 ページにありますように、こちらも LD₅₀ は 5,000 を超えています。刺激性に関しては、眼刺激性は点眼 1 時間後に結膜の発赤が認められました。皮膚に対する刺激性、あるいは皮膚感作性は陰性という結果です。

24 ページ 8 行目から亜急性毒性試験、慢性毒性試験の結果は、27 ページからに記載されています。

一般毒性の主なプロファイルとしては、肝臓、小葉中心性肝細胞肥大ですとか空胞変性、それから血液、貧血のような症状、それとコレステロールの減少が認められています。

26 ページに、90 日間亜急性神経毒性試験の結果がございますが、亜急性神経毒性は認められておりせん。

1 点すみません、26 ページ 13 行目に、一般毒性に対する無毒性量とあるのですけれども、亜急性神経毒性は認められておりませんので、このような際に、わざわざ一般毒性に対するという言葉を書いていないので、認められたので、無毒性量とはシンプルにつながせていただければと思っております。

それから、発がん性の関係ですけれども、27 ページ、28 ページにラット・マウスの試験成績ございますが、いずれも発がん性は認められておりません。

28 ページ 16 行目から、生殖発生毒性の結果試験でございます。

2 世代繁殖試験は、ラットで 2 本実施されておりますが、いずれも繁殖能に対する影響は認められておりません。

また、発生毒性試験についてもラット、ウサギで行われておりますが、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

30 ページ 10 行目から、納屋先生からのコメントで、このウサギの発生毒性試験で、母動物にも胎児にも何ら毒性影響が出ていないので、最高用量の妥当性についての議論があったかどうか、幹事会当日に御教示くださいとございます。

30 ページ、脚注を御覧いただければと思うのですけれども、この用量設定の根拠につ

いて、部会で御議論いただいた上、追記をいただいております。予備試験において 150 mg/kg で投与したところ、母動物に流産や体重減少というかなり強い毒性が出ていたので、本試験では 100 mg/kg にしたということが確認をされております。部会でも確認されたことを御報告申し上げます。

遺伝毒性試験でございますが、全て陰性ということで、ピラゾスルフロンエチルに遺伝毒性はないとされております。

32 ページ、食品健康影響評価でございます。

暴露評価対象物質は、ピラゾスルフロンエチル、親化合物のみと設定されております。

各試験における無毒性量は、34 ページ、表 28 にまとめられております。イヌの亜急性の試験の雄で無毒性量が設定されておりましたが、1 年間のイヌの試験で、より低用量まで試験が実施されて、雄の無毒性量が設定されております。また、ラットの発生毒性試験の胎児においても無毒性量が設定されておりましたが、催奇形性が認められていないこと、さらに、2 世代繁殖試験では無毒性量がそれよりも低い用量で得られているということから、これらをクリアした形として、LOAEL と NOAEL であったイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI としておまとめいただいております。

事務局から以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

まずは、10 ページの表 2 の脳下垂体の件ですが、永田先生、いかがいたしましょうか。

○ 永田専門委員

先ほどの説明で恐らく臓器が小さいのでそういう値になったと思いますが、書いてあるのであれば、このままでいいと思いますし、ここで一応確認したというのを議事録に残してもらえばいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験では特にほかにはコメントございませんですね。

植物は上路先生の部会ですから、よろしゅうございますね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 納屋座長

毒性試験のところで、先生方、何かコメント等ございますでしょうか。

○ 吉田専門委員

今回コレステロールの低下が認められているのですけれども、これを部会は肝臓には何も変化が出ていないようですが、毒性とされたということを上路先生に確認をさせていただきたい。

○ 納屋座長

資料のどこになりますか。

○ 吉田専門委員

イヌの 13 週と 1 年両方ですね。再現性がとれているといえどとれている変化ではあるのですけれども、肝臓のほかの項目が動いていないものですから、またそれが ADI に結びつくものですから、ちょっと御確認だけ。

○ 納屋座長

26 ページの表 17 の 10 mg/kg のところで「Chol 減少」と出ているところの確認ですね。

○ 堀部課長補佐

と、1 年の慢毒の試験でも、27 ページの表 20 でも同じように「Chol 減少」が。吉田先生、再現性とおっしゃったのは、そういう意味だと思います。

○ 納屋座長

病理検査で特に肝臓に影響がなくても、コレステロールが下がっているやつを毒性としてとったのよねという確認ですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

という御質問です。よろしくお願いいたします。

○ 上路専門委員

今、事務局からも説明がありましたし、そういう議論はされましたので、表として所見として入れたということでございます。

○ 堀部課長補佐

部会でもかなり議論をされて、低下ですけれどもとか、事務局いろいろ申し上げたのですけれども、これは毒性ととりましょうということで部会の先生方の御判断はそうようになされたと認識しております。

○ 納屋座長

ということでございます。御了承いただけますか。ありがとうございます。

生殖試験のところでは、私、ウサギの試験の投与量の設定が何か議論がありましたかということをお尋ねしましたが、予備試験がやってあって、100 mg/kg よりも上に上げると親が死んでしまうということから 100 としたということでございましたので、私としてもちゃんと理解できました。

遺伝毒性のところ何かございますでしょうか。いかがでしょうか。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の内容につきましても、部会の御判断を支持していただきますでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ADI の根拠を読み上げます。

根拠となりましたのは、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験で得られました無毒性量の 1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を幹事会におきましても確認をいたしましたということで、この剤の審議を終わりたいと思います。

今後の進め方についての御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

事務局で 1 点修正をさせていただきますと申し上げた以外に特段ないと思いますので、親委員会に御報告させていただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

それでは、議事 (2) の次の剤、これは最後の剤ですね。フルミオキサジンの審議に入ります。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 4 でございます。

4 ページをお願いします。

幹事会で何度もこの剤の長い歴史を語ってしまっているの、先生方ももしかしたら思い出していただけるぐらいになってしまっているのかもしれませんが、本剤につきましては、一昨年 6 月の農薬専門調査会幹事会におきまして、実は ADI の値と評価書の基本的な中身は全て御了承いただいております。ただ、この剤は、心室中核欠損が出るということで、当時の評価書では、貧血の二次的な影響として心室中核欠損が出るとしていたことと、それから、各種動物での代謝試験、あるいは *in vitro* での細胞を用いたヒトも含めた検討などがされておりまして、その種差に関しての記載がございまして、そのあたりの記載ぶりが本当にこれでよいのかということで、生殖発生毒性の先生方を大勢お招きし、かつ動物代謝の先生にも加わっていただいて、その 2 点についてもう一度部会で審議してもらったほうがいいのかという御提案がございましたので、部会に戻ったものでございます。

2 月 7 日に、生殖発生毒性の先生方に第三部会に大集結していただき、かつ小澤先生にも代謝の専門家として加わっていただいて、その部分についての集中審議を基本的にやっていただきました。

結論でございますけれども、評価書の中でお話をしているよりも結論としてお話ししたほうが良いと思いますので、その他試験のところで御説明をしたいと思うのですけれども、1 つは、40 ページに種差についてのまとめというのがございます。

ウサギでは、胎児に検体投与の影響は認められませんが、この剤は Protox 阻害が認められますが、フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用は、ウサギと比較してラットで強く発現した。Protox 活性阻害の結果生じると考えられる ProtoIX が、ラット胚・胎児では顕著に蓄積が認められたが、ウサギでは蓄積は認められなかったというのが、まず種差

に関する記載でございます。

また、胎児奇形の発生機序についてなのですが、45 ページになります。

種々の試験、貧血との関連とか経皮吸収とか胎盤移行、その他いろいろな試験がなされたのですけれども、先生方の議論は正直言って割れました。貧血によるものだという学説もあるよという御意見も確かにありましたが、多くの先生方から、そこまでコンセンサスが得られるような論ではないので、この内容から貧血によって心室中核欠損が起きたんだ、二次的な影響だとする結論は無理ではないかということになりまして、14 行目、15 行目にありますが、いろいろやられたのですけれども、検証が不十分な点もありメカニズムの解明には至らなかったという結論を今回は出していただいたところでございます。

その点につきましては、49 ページ、食品健康影響評価の中でも、26 行目から 29 行目になりますけれども、発生毒性試験においては、ラットの胎児で心室中核欠損を含む心血管系の奇形、肩甲骨弯曲等の骨格奇形が認められた。

28 行目から、「これらの奇形の発生について、貧血との関連等種々のメカニズム試験が実施されたが、検証が不十分な点もあり、メカニズムの解明には至らなかった。」という記載にさせていただいております。

今回、部会に差し戻しということで議論をされた内容はこちらの内容でございます。

そのほかに、28 ページに長野先生から、90 日の亜急性の試験なのですけれども、赤血球の所見に関して、減少ではないかということで御指摘をいただきました。御指摘をいただいて事務局で再度確認をしましたところ、ここの赤血球に関しては、雄では増加していることが判明いたしました。今ごろになって恐縮でございますが、この赤血球の増加について、松本先生から一言コメントいただいて評価書の取扱いをどうしたらいいかサジェストいただければと思っております。すみません。

データ書いてありますとおり、3,000 ppm 投与群の雄の 12 種で対照群と比較して 108%の有意な増加でございました。ただ、ほかの血球系のパラメータに関しては、全て減少ということになっていたという情報もございました。

ADI の設定根拠については、もう ADI はお認めいただいておりますが、32 ページにございます 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である 1.8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除しました 0.018 mg/kg 体重/日ということで、前回幹事会で御了承いただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

御説明ありがとうございます。この剤につきましては、ADI の結論も既に幹事会でしていただいていた、問題となったのは、発生毒性試験の評価に関して、生殖の専門家でワーキンググループをつくって、皆さんのコンセンサスを得てほしいという御希望が幹事会でなされたということで、第三部会で全ての生殖の先生方にお集まりいただいて討議をしていただきました。その結果、Protox 阻害と心室中核欠損は直接結びつくことはできな

いという結論に至ったということを御紹介いたします。

ですから、ADI にもこれは関係ないことですし、御報告だけ、これは審議内容ではなくて、御報告で済むんだろうと思っております。

あとは、今おっしゃった 28 ページの赤血球の増加あるいは減少をどういうふうにするかということが、いきなり松本先生に投げられてしまいましたので、松本先生、突然で恐縮ですが、何らかのコメントをしていただけるとありがたいなと思います。よろしくお願いいたします。

○ 松本専門委員

恐らく MCV が小さくなっていますので、その変化と血色素の変化がよく似ているので、ちょっと説明がつかない。ひょっとすると、体重増加抑制、一番高用量なので、体重増加抑制のようなものがあって、若干の濃縮のようなことがあり得るのかなと思ったのですが、ただ、ヘモグロビンがあまり動いていない、下がっている。唯一ヘマトクリットが若干下がりが弱いので、そういう一時的な逆方向の変化があったというぐらいしかわからないですけど。すみません、十分に説明できなくて。

○ 納屋座長

松本先生がお困りのようなので、ここはもともとの最初の部会で松本先生も御覧になられているし、第二ですよ。

○ 堀部課長補佐

最初。

○ 納屋座長

最初。だから、第二の御判断をそのまま最大限尊重していただいて、もとのままにしてくださいということではよろしいんじゃないでしょうか。長野先生には御不満かもしれませんが、それでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

データ上、RBC は 108%なので、108%減少というのはおかしいので、増加に直していいですか。

○ 松本専門委員

はい。ごめんなさい。増加って書いてあるよね。

○ 堀部課長補佐

すみません、このままにさせてください。勘違いしました、私が。ごめんなさい。終わらせてください。

○ 納屋座長

この剤につきましては、確認事項が今のところだけだったので、御紹介、御報告ということで済ませていただきたいと思います。

この剤の今後の進め方についての御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

再度親委員会に上げます。

○ 納屋座長

それでは次は、議事（3）農薬エチプロールの食品健康影響評価についての審議を行います。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほどの件は適切に修正させていただきます。申しわけありません。

エチプロールでございますが、第4版ということで、今回、適用拡大の申請があったときに、毒性関連の追加データがございましたので、幹事会で御審議をお願いするものでございます。

10ページをお願いします。

審議対象農薬の概要でございますが、まず、構造は27行目に記載されているとおり、フェニルピラゾール系の殺虫剤で、 γ -アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用するとされております。

今回は、マンゴーへの適用拡大がなされております。

評価書全体でございますが、最近の書きぶりにあわせて、例えば、AUCのデータの追記ですとか、全体を見直しました結果、16ページで植物代謝の稲わらの代謝物の残留量の数字が間違っていたものの訂正ですとか、作残に関しましても、再度、Bに関する記載を見直しまして、最大残留値の修正をさせていただいたのと、21ページ8行目は、推定摂取量の再計算をさせていただいたところでございます。さらに、24ページ以降、亜急性以降でございますが、肉眼所見について関連する病理所見を確認しつつ、削除を御提案させていただいたところでございます。

今回追加された毒性試験でございますが、34ページの31行目からになります。

28日免疫毒性試験が行われております。こちらでは、35ページに記載がございますが、500 ppm投与群において、ヒツジ赤血球特異的IgM濃度の低下傾向が認められたがということで、事務局の御提案では、「全身毒性による二次的な影響と考えられた。」と記載させていただいておりました。松本先生からは、全身影響による二次的な変化というふうに言葉を直していただきました。また、9行目ボックスにございますが、長野先生からは、体重増加量が対照群を上回っているので、全身毒性による二次的な影響というのはちょっと無理があるので、統計学的に有意ではなかったとしてはどうかという御提案をいただいております。御検討をお願いいたします。

いずれにいたしましても、最終的な結論としては、免疫毒性は認められなかったということにさせていただいております。

11行目から、すみません、先ほどどこに置きましょうかとお尋ねをしたのはこの件があったからなのですけれども、単回経口投与のウサギの試験がございまして、こちらは何も考えずにここに置いていたということでございます。

ウサギを用いて、比較的低濃度での単回投与が行われまして、いずれも全く変化がなか

ったということで、無毒性量は本試験の最高用量である 3.0 mg/kg 体重/日とされております。

食品健康影響評価、36 ページでございますが、今回追記させていただいたところにグレーがけをさせていただいております。

ADI、暴露評価対象物質の変更はございません。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

確認は、34 ページの免疫毒性試験のところの書きぶりについて、松本先生と長野先生の案どちらにしましょうかということでよろしいのかなと思うのですが、どうしようということで、お二人の先生方にお尋ねしたいと思います。

○ 松本専門委員

長野先生のほうがよろしいんじゃないですか、そんな気が。私は言葉を、全身毒性でしたかな、という言葉が非常に気になったので、言葉を直したただけなのです。

○ 納屋座長

それでは、長野先生の修文でいくということで、ほかの先生方もよろしければ、そのようにいたします。

御異存ないようです。

ADI も、この追加資料からは変わらないという、従来の結論が変わらないということでよろしゅうございますね。

ということで、この剤の審議は以上とさせていただきます。

これで議事（3）まで終わりましたので、次、議事（4）、パブコメですね。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 6、資料 7 がパブコメ関連でございます。

資料 6-1、資料 7-1 にパブコメのいただいた御意見と回答案を御用意させていただいております。

まず、6-1 をお願いいたします。

カスガマイシンでございますが、2 月 26 日までパブリックコメントを行った結果でございます。

意見 1 でございますが、最初、「ADI 値は妥当です。」ということで、それに対しては「御意見ありがとうございます。」という回答を御用意いたしました。

2 番目でございますが、抗生物質の多くは、聴覚障害を誘発することが知られていますので、発生毒性試験などにおいて、児動物の聴覚異常や行動異常の有無に関する情報の開示を企業側にお願いしてもよいのではと感じましたとあります。アミノグリコシド系の抗生物質などでよく聴覚障害が出るということは一般的に知られていることでございますが、

発生毒性試験というのは、先生方もよく御存じのとおり、妊娠中のお母さんのお腹の中から胎児を取り出しますので、児動物を観察できるスペックにはなっておりません。

回答のほうには、まずその点を書かせていただきました。「発生毒性試験については、妊娠中の母動物が被験物質に暴露された場合の胎児の発生、発育に及ぼす影響に関する科学的知見を得ることを目的としており、児動物の機能及び行動を観察できるものとはなっておりません。」とさせていただきます。

じゃ、児動物をどうやって見たんだということがありますので、そちらについては、繁殖試験においては、ラットにおいて 2 世代にわたって被験物質を投与することで確認しております、この剤においては、児動物の機能、行動に関する所見は認められていないということを書かせていただきました。

3 番の御意見でございますが、雄における生殖毒性、これは精細管の萎縮等が認められ、受胎率の低下が認められております。このような物質は珍しく注意を要します。男性において不妊の原因が不明なためな社会問題になって久しいこのごろですので、当該物質が原因ではありませんが、行政側としては注意を要しますということで、御指摘いただいたとおり、繁殖試験では精巣の異常が増加して、受胎率の低下が認められておりますが、まず閾値が設定されているということ。農薬専門調査会としては、ADI に基づく管理が適切に行われれば、安全性は担保されると考えておりますとさせていただきます。

また、リスク管理にも関係しますので、こちらのほうは厚生労働省、農林水産省にもお伝えしますということにさせていただければと思っております。

裏面をお願いします。

4 番につきましては、環境中影響に関するコメントでございましたので、リスク管理側である厚生労働省、農林水産省、環境省に伝えるということでまとめさせていただきました。

それから、別な方からいただいた意見 2 でございますけれども、当該農薬の投与による影響評価について、動物を用いた試験では、特に生殖器官である萎縮等の影響、すみません、ここいただいた情報をそのまま記載しておりますので、漢字等も先方からいただいたままでございます。萎縮等の影響が顕著であるにも関わらず、世代間の遺伝的な毒性の伝達については、次世代への影響についておっしゃっているんだと思うのですが、こちらを見られるのは、ラットの 2 世代繁殖試験のみであって、他の動物または 2 世代を超える試験を行っていないので、当該試験のみで遺伝的毒性がないと言い切るのに根拠が不十分と言えますので、今回の不十分な施行のみで ADI を設定することは性急と考える。まずここまでに關してなのですけれども、そもそも我々としては、農水省が農薬登録申請に当たって求めている試験成績を用いて食品健康影響評価を行っていること、生殖機能や次世代への影響、出生児の生育に及ぼす影響については、今回の場合にはきちんと適切に実施されたラットの繁殖試験が行われておまして、農薬専門調査会としては、この試験成績を用いて評価を行ったということ、ここまで、試験が適切に行われているし、それは要

求されたとおりにやられたものだということを記載しました。

ほかの動物においてのことがわからないとおっしゃっているので、その点については、ラットとヒトでの種差について、安全係数として、種差の 10 というのを掛けることによって担保をしているということを追記させていただきました。

御意見の続きなのですが、ここからが少しどう読んでいいのかというのはあるのですが、個々の試験体のみを対象とせずに、当該殺虫剤を使用するほ場及びその周辺環境における生物濃縮を全体としたホットスポット的な急性及び慢性の毒性について、中長期にわたる影響評価のモニタリングも対象とすべきと考えます。ということで、恐らくほ場にまいたときのほ場の生物を全部とつかえましてその影響を見るようにということをおっしゃっているのではないかと思いますので、これはモニタリングの話でございますので管理機関にお伝えしますということで、御回答させていただければと思います。幾つか評価の内容にかかわっておりますので、御審議をお願いしたいと思い、先生方に事前にお送りしたところでございますが、特段コメントはいただいております。御審議よろしくをお願いします。

○ 納屋座長

御説明ありがとうございます。回答案につきましていかがでしょうか。特段のコメントがないようであれば、このとおりにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

次の剤のパブコメの紹介をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

続きまして、資料 7-1 でございます。こちら、ピリミカーブに関するパブコメの結果でございます。

意見は、お一人の方からいただいております。ADI 値は妥当であるということ、また畜産とりわけ乳、卵における残留量が極めて少ないことは国民、乳幼児の健康上、よいことであろうといただきました。

まずこの 2 つに関しては、「御意見ありがとうございます。」とさせていただいております。

続きなのですが、遺伝毒性試験におきまして、マウスリンフォーマ TK 試験において陽性の結果が出ております。ほかの試験は陰性でございまして、評価といたしましては、生体において問題となる遺伝毒性はないとおまとめいただいたところでございますが、この点について、「発がんとの関連性はないと断言したのは、結論のいきすぎでしょう。当遺伝毒性試験は発がん性の予測において、極めて高い確率性を持つものです。諸遺伝毒性の長い長い研究成果を否定する判断を早急にするのではなく、諸長期毒性試験において、発がんを示す用量よりもはるかに極めて少ない量は、科学的に安全で、しかも人への影響はないといえると、書き換えるべきです」と、量の関係を入れれば大丈夫なんだから、そうやってちゃんと書きなさいよという御意見だと思います。

回答でございますけれども、原体及び代謝物のマウスリンフォーマ TK 試験において陽性の結果が得られておりますが、農薬専門調査会では、本反応が弱い反応であったことに加え、この後、林先生から御追記いただいておりますが、細胞毒性がかなり強く認められる用量のみでの陽性反応であり、偽陽性が疑われる試験結果であること、その後本文でございますが、復帰突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* で実施された試験においては全て陰性であることから、この陽性結果について特段「留意」としておりましたが「懸念」というふうに、こちらも修文いただいております、する必要はないと判断しました。なお、評価の参照とした 2004 年の JMPR 評価書においても、マウスリンフォーマ TK 試験の陽性結果について、重大な懸念とは判断されておられません。

以上のことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断いたしました。とさせていただきます。御検討よろしく申し上げます。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

回答案に林先生から修文をいただいております。林先生、コメントありましたらよろしく願いいたします。

○ 林専門参考人

いや、修文させていただいたとおり使っていただいておりますので、逆に本間先生のほうがコメントされるには適していると思います。

○ 本間専門委員

意見も回答もすばらしいものだと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方は御依存なければ、この修文案で我々の結論というふうにさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

御意見ないようですので、じゃ、それでこの剤につきましても終了とさせていただきます。

これで議事（4）が終わりまして……

○ 山手専門委員

ちょっと 1 点申しわけないのですが、戻るようで申しわけないのですが、エチプロロールなのですが、今ふっと見ていたところで、28 ページなのですが、エチプロロール評価書の 28 ページの表 19 なのですが、雄の下から 2 つ目の所見「限局性好酸性細胞変化」となっているのですが、これは多分、肝細胞だと思うので、「肝」と入れたほうがいいような気がするのですが、よろしくお願いします。一度見ていただければ、修正できるものでしたら、おわかりになりましたか。申しわけありません、審議が終わっているのに、たまたま見ていたらふっと気づいたもので。

○ 堀部課長補佐

肝臓の変化でございます。抄録で確認できますので、わかりました。

○ 西川専門参考人

今のついでですけれども、エチプロールの 23 ページと 24 ページ、表中に「身繕いの減少」とあります。これは毛繕いの間違いじゃないかと思えますけれども、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、直します。前にもラットは身繕いはしないと御指摘いただいたことがあります。

○ 納屋座長

改めまして、ここまでの議事は全部終わったと宣言いたします。

あと議事（5）としてその他というのがございますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

残り御用意した資料について簡単に触れさせていただきたいと思います。

資料 8 は、今回振り分けがあるわけではないので、今日御審議いただく剤についての論点整理ペーパーをまとめさせていただいただけのもので、あくまでも参考資料でございます。

それから、資料 9 の前に資料 10 を先にやらせてください。

資料 10 でございますが、いつもの御報告の食品安全委員会での審議等の状況でございます。

前回幹事会以降に、10 剤につきましてリスク管理機関からの意見聴取が行われました。また、前回幹事会で御審議いただきました剤につきまして 4 剤、現在、国民からの池・情報を募集させていただいている最中でございます。また、今週の月曜日でございますが、2 剤につきまして、リスク管理機関への評価結果の通知をさせていただいたところでございます。

こちらは以上でございます。

続けさせていただきます。資料 9 をお願いいたします。

「推定摂取量算出における食品摂取量の切り替えについて」という紙をつけさせていただきました。

農薬評価書の中で、推定摂取量を計算する剤というのが幾つかございます。これまでは、厚生労働省の使ってきた数字と同じものということで、平成 10 年～12 年の国民栄養調査、こちらの結果における各食品の摂取量に基づいて計算を行ってまいりましたが、今般、厚生労働省のほうで、平成 17 年～19 年の農畜産物の摂取量に関する集計結果がまとまったということで、昨月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会において数字が報告をされまして、3 月の農動部会に係るものからフードファクターと、それから国民の平均体重について新しいものを使うというような御説明がございました。我々だけ古いものをいつまでも使っている必要もないので、私どもとしては、4 月以降に推定摂取量を計算するものについては、フードファクターあるいは国民の平均体重を新しい数

字を用いて計算をさせていただければと思っております。これは農薬専門調査会としてはそういうふうにしたいということでございまして、単なる御報告でございます。

続いて、よろしいですか。

それでは、参考資料関係でございますが、時々やらせていただいております暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について御説明させていただきます。

詳細は南係長から説明させます。

○ 南係長

それでは、参考資料 2 をお願いいたします。

参考資料 2、2 枚目以降は実際の報告文書でございますが、1 ページ目にまとめておりますので、参考資料 2 の 1 ページ目を用いて説明させていただきます。

こちら、ポジティブリスト制度が導入されたときに設定されました実施手順に基づく報告でございますが、今回、1～7 の剤につきまして報告がございました。

TMDI、EDI とありますけれども、こちらに書いてあります数字は、ADI に対する比でございますが、TMDI で 80%を超えた場合は EDI の試算を行っているという表になっております。TMDI で 80%を超えていないもの、また EDI においては全て 80%を超えていないということです。基準値は適切に設定されているということでございます。何か意見があれば、この段階で厚生労働省に言うことができるというふうになっております。

説明は以上でございます。

○ 納屋座長

御質問等ございますでしょうか。ないようです。

○ 堀部課長補佐

これで本日の議事全てでございますが、よろしいですか、先生。

3 月でございまして、農薬専門調査会的には 2 年間の専門委員の任期がほとんどの先生が終わられるということで、次回の幹事会の日程につきましては、次回はまだ幹事会ではなくて農薬専門調査会全体ということになると思います。現在、先生方には日程調整のメールを送らせていただいていると思います。決まり次第御連絡いたしますので、よろしくお願い申し上げます。

あと評価部会がまだ 1 つ残っておりまして、3 月 20 日、評価第四部会、お願いすることになっております。どうぞよろしくお願いいたします。

今申し上げましたように、2 年間の最後になります。本当にどうもありがとうございました。

事務局は以上です。

○ 納屋座長

ほかにございませんでしょうか。ございませんようです。

私からもお礼を申し上げたいと思います。

2 年間、幹事会の座長をやらせていただきました。皆様方の御協力のもとに審議をつつがなく進めることができました。どうもありがとうございました。

以上をもちまして第 103 回農薬専門調査会幹事会を終了いたします。

どうもありがとうございました。