

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第59回会合議事録

1. 日時 平成28年12月5日（月） 14:00～16:49

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）農薬（バリダマイシン、フルベンジアミド、ミクロブタニル）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、高木専門委員、
中島裕司専門委員、根岸専門委員、福井専門委員、本間専門委員、義澤専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、諧係長、岩船係長、
小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、河野技術参与、清水技術参与、
吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 バリダマイシン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フルベンジアミド農薬評価書（案）（非公表）

資料4 ミクロブタニル農薬評価書（案）（非公表）

資料5 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 フルベンジアミド抄録 発達神経毒性試験（抜粋）（非公表）

机上配布資料2 フルベンジアミド参考資料（非公表）

机上配布資料 3 フルベンジアミド参考資料（非公表）

机上配布資料 4 ミクロブタニル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、時間となりましたので、第59回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方10名が御出席予定です。遅れていらっしゃる先生がいらっしゃいますが、御予定は10名でいただいております。

専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

また、本日は三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

前回に引き続き、座長代理で進行させていただきます。

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は「農薬（バリダマイシン、フルベンジアミド、ミクロブタニル）の食品健康影響評価について」です。

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非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 バリダマイシン農薬評価書（案）

資料3 フルベンジアミド農薬評価書（案）

資料4 ミクロブタニル農薬評価書（案）

資料5 論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を今日は4点御用意しております。

机上配布資料1「フルベンジアミド抄録 発達神経毒性試験（抜粋）」です。一部修正のあった部分がございますので、念のため今回もう一度配布させていただきます。

机上配布資料2は、フルベンジアミドの資料で眼の異常が兎動物で出ておりますが、こちらに関連して、中島美紀先生から御提供いただいたものでございます。

机上配布資料3は、義澤先生からいただいたフルベンジアミドの眼の異常に関連する参考資料になります。

机上配布資料4といたしまして、ミクロブタニルのラットの代謝のところの修文案を御用意させていただきます。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○小野座長代理

先生方、不足等はありませんでしょうか。

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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について報告申し上げます。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○濱砂課長補佐

すみません。1点、肝肥大のガイドランスについて御報告したいのですが、よろしいでしょうか。

○小野座長代理

お願いします。

○濱砂課長補佐

ありがとうございます。お手元の農薬テストガイドラインに挟まっております「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」は、前回の評価部会の場でも決定した旨を御報告申し上げました。先週行われました農薬専門調査会幹事会において、こちらのガイドランスについて、特に重版ものについてはどこまで適用させるかという議論がございまして、御議論の結果、初版のものについては当然こちらが適用されるのですが、重版のものについてはADIの設定根拠となっている内容が肝肥大に関するものであれば、こちらのガイドランスに基づいて見直す。そうでないものについては、特に触れずに前回までのままとするという御判断をいただきました。

本日御審議いただく剂の中でも重版のものがございまして、義澤先生、美谷島先生から御指摘等をいただいたのですが、時間が前後して大変申しわけないのですが、そのような取扱いで進めさせていただければと思っております。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。そのような取扱いということですので、今後よろしく願いいたします。

それでは、審議を始めたいと思いますが、どれから始めますか。

○横山課長補佐

先ほど座長代理と御相談をさせていただきまして、本日の審議順はフルベンジアミド、ミクロブタニル、バリダマイシンの順ということで進めさせていただきたいと思います。まず、フルベンジアミドからお願いいたします。

○小野座長代理

それでは、「農薬（フルベンジアミド）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○諧係長

資料3をお願いいたします。フルベンジアミド第5版でございます。前回の部会、平成28年11月9日に引き続きまして、ARfDの設定につきまして御審議いただくこととなりました。繁殖試験及び発達神経毒性試験において、児動物で認められた眼の異常をARfDのエンドポイントとするかどうか御検討のほど、お願いいたします。

5ページ、審議の経緯でございます。7月11日に厚生労働省から要請がございました。11月9日に1回目の審議を行いまして、本日は2回目の審議でございます。

12ページ、30行目に構造式を示してございます。おめくりいただきまして、開発の経緯でございます。フルベンジアミドはヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤でございまして、カルシウムイオンチャンネルに作用しまして、体収縮症状をもたらして殺虫活性を示すと考えられてございます。今回、農薬取締法に基づく適用拡大が申請をされてございます。

14ページから、Ⅱ．安全性に係る試験の概要でございます。

1．動物体内運命試験でございますけれども、杉原先生からはコメントはありませんとコメントをいただいております。

20ページの表8の題名のところです。永田先生から御指摘をいただいております。単位のところでございます。今は「mg/L」となっておりますけれども、これを「μg/mL」、または「mg/kg」のところを「μg/g」に御修正をいただいております。

22ページまで動物体内運命試験がございまして、ほかにコメントはございません。

以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

動物代謝の先生方は、今日はいらっしゃっていないので、特に多分コメントはないと思いますので、先をお願いします。

○諧係長

22ページから2．植物体内運命試験でございます。腰岡先生からは特に大きな修正はご

ざいませんとコメントをいただいております、32ページまでございますけれども、コメント等はございません。

以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生、特にコメントはないということですか。

○腰岡専門委員

はい。気がつきませんでした。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、先をお願いします。

○諧係長

32ページから毒性の試験でございます。32ページの7. 一般薬理試験、33ページの8. 急性毒性試験につきましては、コメント等をいただいております。

以上でございます。

○小野座長代理

特に誰からもコメントをいただいているようではございますけれども、特に意見のある先生がいれば。特にはないと思います。

では、先をお願いします。

○諧係長

34ページから10. 亜急性毒性試験でございます。こちら審議済のところでございます、36ページまで亜急性毒性試験でございますけれども、コメント等はいただいております。

以上でございます。

○小野座長代理

こちら特にコメント等はないと思いますので、先をお願いします。

○横山課長補佐

長期の試験もございませんので、繁殖毒性試験まで飛ばして説明させていただきます。

○諧係長

40ページをお願いいたします。こちらは生殖発生毒性試験でございます。前回の審議におきまして、繁殖試験、2世代及び1世代及び発達神経毒性試験の児動物で認められた眼の影響について、ARfD設定との関連で重要な所見であることから、前版までの審議を用いた資料等を確認した上で再度御審議をいただくこととなりました。

これまでに第31回農薬専門調査会におきまして眼球腫大に関する考察、第40回農薬専門調査会におきまして遺伝的要因や緑内障の可能性に関する考察が要求されまして、それぞれ回答が提出されまして、第3回の総合評価第一部会において回答が了承されてございま

す。ただ、当時は発達神経毒性は未提出でございます。眼の所見をARfDのエンドポイントとするか、改めて御検討のほど、お願いいたします。

納屋先生からコメントをいただいております。現段階では結論を得ていませんとコメントをいただいております。

義澤先生からは、ARfD（妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する）を設定せざるを得ないと思いますということでコメントをいただいております。机上配布資料3を義澤先生からいただいておりますので、配布をさせていただいております。

また、念のためにメーカーサイドに児動物の眼に対する影響が単回投与の影響の可能性について問い合わせることはできないでしょうかといただいております。こちらは申請者に照会をいたしましたので、後ほど回答を御紹介させていただきます。

八田先生のほうからは、この試験で単回投与の影響と断定するのは難しいと思います。断定できなければARfDの設定根拠とすべきでないという判断であれば、根拠とすべきでないと思います。乳汁中にフルベンジアミドが移行しているのであれば、離乳までの長期暴露となり、単回投与の影響ということはないと思いますので、ARfDの設定根拠とすべきではないと思います。もしも母乳への移行が問題にならない程度であると判断できるのであれば、妊娠末期の経胎盤的な短期暴露に起因する可能性が高いとして、ARfDの設定根拠にしてもよいのではないかと思いますとコメントをいただいております。

小野先生からは、単回投与で起こる可能性については判断しかねますが、否定する根拠が無いようであれば安全サイドに考えて妊娠女性に限定してARfDを設定することで良いと考えますとコメントをいただいております。

高木先生からは、ARfDを妊婦又は妊娠している可能性のある女性に設定することに賛成しますが、一方で、乳汁中暴露の可能性も否定できないのなら、EFSAのように対象となる集団を限定しないというのも有りうるかと思いますといただいております。

松本先生から、コメントはございませんといただいております。

三枝先生からは、眼所見は離乳～幼若な児動物に限定されているので、幼児を対象としたARfDの設定とするのが良いと考えますといただいております。また、設定根拠となる試験につきましては、発達神経毒性試験（ラット）の結果からARfDは0.099 mg/kg体重を提案しますといただいております。

美谷島先生からは、単回投与のみで起こる可能性は低いようにも思われますが、それを示すデータがないことから、妊娠女性に限定をしてARfDを設定することでいいのではないかと考えますといただいております。

中島裕司先生からは、単回投与でも起こる可能性が高いと考えます。したがって急性参照用量のエンドポイントとするのが適切と考えますといただいております。

中島美紀先生からは、Cyp1b1ノックアウトマウスについての考察を御紹介していただいております。Cyp1b1ノックアウトマウスでも眼の異常が認められていますということで論文をいただいております。こちらは机上配布資料2で配布をさせていただいております。

ます。

42ページでございますけれども、申請者のほうに確認事項として、児動物の眼に対する影響がフルベンジアミドの単回投与によるものかどうか説明することと確認をしたところ、回答としましては、児動物の眼に対する影響が当初の単回投与による影響であることは必ずしも否定できないと回答をいただいております。

続きまして、47ページの1行目から（5）発達神経毒性試験（ラット）でございます。表37のところでございますけれども、三枝先生から、眼球突出は1,200ppmでは認めないとコメントをいただいております。こちらは机上配布資料1を御覧いただければと思います。

児動物の眼の所見につきまして、抄録の305ページの記載が、報告書の内容が正しく反映されていなかったため修正され、当該資料によりますと、眼球突出については離乳後生育期間の一般状態観察において、雄の片側性で1例認められてございます。御確認のほど、よろしくお願いいたします。

繁殖試験、発生毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず最初に、47ページの三枝先生のコメントに関して、これでよろしいでしょうか。

○三枝座長

はい。

○小野座長代理

ありがとうございます。

この剤は先生方の御記憶に新しいと思いますので、先にやらせてもらいましたが、前回の議論では、眼球に対する影響の無毒性量はそれぞれの試験で確定しております。これが単回投与によって起こるかどうかなというところの議論で結論が出ないまま、持ち越しとなったのですが、今回、先生方からのコメントを総括すると、おおよそ妊娠している可能性のある女性に限定してARfDを設定するのがいいのではないかというような意見ではないかと想定しますが、何かコメントを特に言いたいという先生がいましたら、お願いします。

○義澤専門委員

これは硝子体動脈から分枝する水晶体血管膜が消失する際の出血性病変を増強させるというのが、ストーリーだと思います。そうすると、やはり胎児期から乳幼児期への暴露が影響だろうと思います。先ほど先生が言われたように、ここに限定してARfDを設定するのがいいのではないかと思います。

単回投与で本当に起こるかどうかなのですが、個人的には起こらないと思っています。私はこの時期、胎児期とか新生児期に抗がん剤を投与した実験を実施した経験があります。抗がん剤はもちろんいろいろなところから出血を起こすのですが、単回投与でこういう病変は起こしません。だから、個人的には単回投与で起こさないと思うのですが、ただ、この剤

に関してはデータがない。申請者に確認したところ、起こらないと保証できないという回答でしたので、これは安全性の面を考えて設定したほうがよいと思いました。

○小野座長代理

そうですね。申請者の回答も得られていますし、必ずしも否定できないという回答でしたので、その点も設定する方向でもよいのかなと思います。三枝先生は幼児を対象にしたと書いてあるのですけれども。

○三枝座長

これは動物代謝のほうで血中濃度がかなり低いことと、胎生期に親に与えたときに胎児に影響がなかったというか、これは眼を見ていないかもしれないのですけれども、その点が気になりまして、その点を発生の先生に御確認をいただきたいと思いました。脂肪の中にはあるので乳汁中にはあるのではないかと推察しますけれども、血中濃度が低いので胎生期に影響があるかどうかというのを先生方に御意見を伺いたいと思います。

○小野座長代理

そのあたりは中島裕司先生、コメントがありましたら。

○中島（裕）専門委員

自分では胎生期暴露というのは、先ほど先生が単回投与ではどうかなとおっしゃいましたけれども、かなり急激に発生が進んで、そのときに単回暴露、濃度が少なくても、例えば、そこで発生現象が少し遅れると、その間の影響を受けないところはどんどん進んでいきますので、その後、キャッチアップができないと、そこで形態異常、機能異常が起こって、それが取り返せないまま生まれてきますので、単回投与、非常に少ない暴露でも起こるときは起こると考えたほうが、安全性の面からはいいのではないかと自分は考えました。

○小野座長代理

納屋先生は何かその点でコメントをいただけますか。

○納屋座長代理

このあたりは私よりも福井先生のほうがお詳しいのではないかと思いますので、最初に福井先生の御意見を伺ってから。

○小野座長代理

それでは、福井先生、よろしくお願いします。

○福井専門委員

私は前回欠席していたので詳細が把握できないのですけれども、私はどちらかと言うと義澤先生の意見に近いのですが、中島先生がおっしゃった点も否定できないと私は考えています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

納屋先生は。

○納屋座長代理

個人的な感覚だけで、根拠が全然ないので勝手な印象だけ申し上げますと、胎児期暴露よりも、その生まれてきた後のどこかのステージのほうが感受期はあるのではないかというのが漠然とした印象です。ですから、私は三枝先生がおっしゃるような乳児期の制限をかけるべきではないかと漠然とは思っています。ただし、リスク管理の観点から見ると、妊婦さんも含めて管理したほうが管理しやすいのかなと思うのですが、その辺は事務局の見解を聞いてからでもいいのかなと思っています。

○小野座長代理

事務局、どうでしょう。

○横山課長補佐

今お話を伺っていると、胎児のときの体内暴露と生まれた後の乳児期の暴露の両方を否定できないということであると、乳児というのは一般の中に含まれていますので、そうすると妊婦も含めるとなると、全体でポピュレーションを分けないということになるかなと伺っておりました。

○吉田委員

義澤先生が出してくださった、これはヒトのケースですよ。

○義澤専門委員

ヒトと、下はラットです。だから、時期が違うのです。ヒトの場合は水晶体血管膜が胎生期のときに退化していきます。生まれる頃にはなくなっているのですが、ラットの場合は新生児期でもまだ水晶体血管膜が残っている。ちょうど生まれてきて4週齢、5週齢までは存在しており、ちょうど退化していく時期なので、乳児期の暴露の影響を受けやすい。ラットの場合は、今、納屋先生が言われたことだと思います。それに比べて、ヒトの場合は恐らく胎生期に影響を受けるのではないかという感じはしました。

○吉田委員

我々が評価するのは、毒性試験の結果からヒトの暴露に対してどうかということですよ。それでも、これはジェネラルポピュレーションにかけるという。

○義澤専門委員

私は胎生期と乳児期の両方をかけたほうがいいと思います。

○吉田委員

胎生期から乳児期のいずれかの1ポイントでも起きる可能性が否定できないということですか。

○義澤専門委員

安全サイドに立ったら、そちらのほうがいいと思います。

○吉田委員

リスク管理ということは、食品安全委員会は科学的見地に立った毒性評価をするということなので、そういう見地に立って、それが否定できないというような考え方をぜひしていただきたいなと思ひまして、今、申し上げました。

○小野座長代理

事務局からの説明ですと、乳児期も範囲に含めるということはもう一般集団ということなのですが、先生方、一般集団という形にすることに関してコメント、もし反対意見がございましたら。

高木先生、何かコメントはないでしょうか。高木先生はコメントの中で集団を限定しないというのもあり得るかと思えますと回答されているのですけれども。

○高木専門委員

私の意見どおりなので、特にコメントはありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生、特にコメントはないということですが、何かありましたら。

○松本専門参考人

今の御議論は、私も単回投与で起こるかどうかはわかりませんが、そこは心配なので設定するというでいいと思います。私も妊婦だけでいいと思っていたのですけれども、今の御説明だと、もし設定するのであれば、全部になってしまうので、それはそうせざるを得ないのかなというのが私の考えです。

○小野座長代理

お願いします。

○三枝座長

急性毒性の結果などを考えると、成獣に対してはほとんど影響がないのですね。ですから、そういう意味では、私は妊婦とか乳幼児は対象にしたらいいいと思いますけれども、一般にというのは必要ないと思います。

○小野座長代理

私もそう思うのですけれども、先ほどの事務局からの説明だと、幼児を入れようとする一般になってしまうという話で、これはもう絶対なのですか。

○横山課長補佐

前例がないので何を心配したかと言うと、うちのほうで乳児という新たな観点を出すと、リスク管理ができるかなと心配したので、これまでの感覚ですと、これは分けていませんということで、最近、乳児だけのものがありましたよね。

○吉田委員

ありましたね。

○横山課長補佐

最近、生後11日に1回投与で出ると判断いただいた剤で、もうまさに乳児なのですから、それは一般ということでポピュレーションを分けないで設定していただいた剤が最近ありましたので、その例に照らしますと、これはポピュレーションを分けないで、ということだと御紹介いたしました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

乳児を入れる場合は一般ということになるという説明ですので、それで納得いただけるかどうか、もう一度、福井先生からコメントがありましたら。

○福井専門委員

今のお話でいくと、乳児は大人と同じに考えるわけですか。

○小野座長代理

そういう扱いらしいです。

○福井専門委員

そうすると、今おっしゃった流れでいいかなと思います。

○小野座長代理

中島裕司先生は。

○中島（裕）専門委員

自分もそれで。

○小野座長代理

納屋先生は。

○納屋座長代理

やむを得ないでしょうね。私は胎児並びに乳児に限定するというリスク管理ができるのかなと思って、お尋ねしたのですが、そんなことはできないという話なので、やむを得ないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、生殖の御担当の先生方が、この調査会の意見としては乳児までの対象ですが、リスク管理上というか、これまでの例からすると、乳児を入れた場合は限定しないという形になるということです。集団を限定しない形で急性参照用量を設定することにさせていただきたいと思います。値をどうするかということに関しては、こちらは事務局からとりあえず食品健康影響評価の部分で説明をいただいてから議論することによってよろしいでしょうか。よろしくお願いします。

○諧係長

続きまして、48ページの13. 遺伝毒性試験から説明をさせていただきます。本間先生、根岸先生から、追加のコメント等はありませんとコメントをいただいております。

表38と表39でございますけれども、前回の審議時に根岸先生から御修正をいただいております。表38、表39の数字の一部が用量設定試験での濃度になっていましたので、本試験における濃度を修正しましたとコメントをいただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

遺伝毒性試験について、委員の先生方、コメントは特にありますでしょうか。

○根岸専門委員

これまで用量は本試験の値で書かれていたと思いましたので、修正させていただきました。それ以外に毒性に関しては、私は問題ありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本間先生は。

○本間専門委員

特にないです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、先をお願いします。

○諧係長

49ページから14. その他の試験でございます。

50ページですけれども、義澤先生から前回審議時にコメントをいただいております、虹彩癒着の誘発されたところの学会での講演を御紹介いただいております。

その他の試験は以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

その他の試験の部分で、特にコメントのある先生がいたらお願いします。特によろしいでしょうか。お願いします。

○永田専門参考人

遅くなってすみません。代謝のところは終わったのですよね。

○小野座長代理

今日はフルベンジアミドからやっております、代謝のところは先生がいなかったので飛ばしてあります。

○濱砂課長補佐

表8の単位のところは、今日お配りしたものには反映されていないのですけれども、修正いたします。

○永田専門参考人

わかりました。

○小野座長代理

それでは、三枝先生、よろしくお願いします。

○三枝座長

義澤先生に伺いたいのですけれども、学会でこの剤の話が出たときに、発生頻度はどの

くらいだったのでしょうか。かなり高かったですか。今日配っていただいた机上配布では、1腹1匹くらい、総出算数270くらいに対して10匹未満くらいしか出ていないです。

○横山課長補佐

先ほど確認しまして、机上配布資料1の305ページのところで、一般状態、総胎児数、検査胎児数なのですが、1腹から雌雄1匹ずつ出しているみたいなので、腹数が上のほうを見ますと23とか21なので、雌雄21匹ですとか23匹それぞれ見ているという計算になりますので、御確認をお願いします。

○三枝座長

では、この同複児数というのは眼異常とは関係ない数字ですか。274を調べて何匹いたとかいうことではないのですね。

○横山課長補佐

各腹で選抜した雌雄1匹ずつです。

○吉田委員

事務局に伺いたいのですが、これは繁殖試験だと離乳するまで毎日見ますよね。もしその間に眼が飛び出したりするような異常所見は、4日で産児調整をして、8匹残したり、10匹残したりのうち、それはチェックされているはずですよ。

○三枝座長

とすると、この数字からすると、発生頻度がかなり低いように思うのですが、学会発表ではいかがでしたか。

○義澤専門委員

すみません、詳細の数値は覚えていません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

では、先をお願いします。

○諧係長

52ページⅢ．食品健康影響評価をお願いいたします。

12～13行目、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果を追記してございます。

14～19行目、植物体内運命試験の結果でございまして、後作物を追加させていただいております。

28～31行目、畜産物残留試験の結果を追記させていただいてございます。

53ページの2～4行目、前回の審議時に納屋先生から御修正をいただいております。

5～10行目、暴露評価対象物質の記載をさせていただいております。

11行目、中山先生からコメントをいただいております、TRR10%以上の代謝物Bを暴露評価対象としない理由について、急性経口毒性が弱いことと遺伝毒性試験の結果が陰性だったことが挙げられています。原体はこれら以外に発生毒性試験など様々な毒性試験の結果を基に安全性を評価していますので、代謝物のみこの2種類の毒性試験の結果で評

価することは問題と考えていますといただいております、こちらの白い農薬テストガイドラインの300ページをお願いいたします。

こちらは、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」の2ページ目のところになるのですけれども、考慮すべき代謝物等が毒性を検討するための試験成績といたしまして、急性毒性試験（経口）と遺伝毒性試験、その他の毒性試験ということでお決めいただいておりますので、御確認いただければと思います。

18行目から、ARfDの設定についてでございます。案を2つ提示させていただいております。案①のところでございますけれども、こちらは1世代繁殖試験における無毒性量の12.9 mg/kg体重/日を設定根拠としまして、総合評価をいたしまして、0.12 mg/kg体重をARfDとしたものが案①でございます。

54ページのところが案②でございます。こちらは発達神経毒性試験の9.9 mg/kg体重/日を設定根拠としまして、ARfDを0.099 mg/kg体重と設定させていただいている案でございます。

各国の評価につきましても簡単に御説明をさせていただければと思います。55ページの3行目からJMPRでございます。こちらラットの2世代繁殖、1世代繁殖、発達神経毒性の総合評価を行ってございまして、1世代繁殖試験のNOAELの15 mg/kg体重/日を設定根拠としてございます。対象となる集団は特に限定をされてございません。

10行目からEPAの評価でございます。こちら2世代と1世代、発達神経毒性の総合評価を行ってございます。こちらは設定根拠としまして、発達神経毒性のNOAELの99.5 mg/kg体重/日を設定根拠としてございます。

7行目からEFSAでございます。こちらはラットを用いた発達神経毒性試験の結果を設定根拠としてございまして、発達神経毒性試験のNOAELの10 mg/kg体重/日を設定根拠としてございます。対象となる集団は特に限定をされてございません。

60ページの表42でございます。フルベンジアミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等をまとめてございます。真ん中の1世代繁殖試験のところをお願いいたします。こちらはP雄の12.9が案①で提示をさせていただいたところでございます。下のP雌の15.0は、JMPRがARfDの設定根拠とした量でございます。その下の発達神経毒性試験でございますけれども、児動物の9.9が案②として提示をさせていただいたものでございまして、EFSAもここを設定根拠の量としてございます。その9.9の1つ大きい用量、99.5はEPAのARfDの設定根拠とした量でございます。

説明につきましては以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先ほど、急性参照用量の設定自体は集団を限定しないで設定するということになりましたので、値に関しては3種の試験のいずれも公比がかなり大きいのですが、無毒性量が一番低いのは2世代繁殖試験になりますけれども、公比が30倍近くあるということで、1世

代繁殖試験か発達神経毒性試験のいずれかの値で各国それぞれのリスク評価機関は設定をされているといった状況ではないかと思います。どの値にしたらよいかという事務局の案①、案②に関して、先生方の御意見をいただきたいと思います。

納屋先生、何か意見がありましたらお願いします。

○納屋座長代理

12.9でも9.9でも変わらないので、どちらがどちらになっても、そんなに大勢に影響はないと思います。低いほうでいいかなと思っています。

○小野座長代理

中島裕司先生は。

○中島（裕）専門委員

同じです。低い方で。

○小野座長代理

福井先生は。

○福井専門委員

同じです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

生殖の御担当の先生方はいずれも低いほうでよいという意見でありましたので、案②の低いほう、発達神経毒性試験の値を用いる。

松本先生、どうぞ。

○松本専門参考人

専門外なのですが、3つの用量を見て、いずれもLOAELが130から100の間くらいですね。それと、私が言ったのですが、わからないが設定したほうがよいということかを総合的に考えるとLOAELがよく似ているので、総合評価で12.9を選択する方法もあるのではないのでしょうかと私は思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

一般毒性の先生方にも意見を聞きたいと思います。高木先生は。

○高木専門委員

近似した値なので、私としては低いほうをとったほうが無難ではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生は。

○三枝座長

一番低いというと3.3になってしまうのですが、12.9とちょうど間の9.9でいいかと思っています。

○小野座長代理

義澤先生は。

○義澤専門委員

あまりにも公比が違い過ぎるので、12.9でもいいのではないかと思うのですが、安全面を考えて9.9ですか。12.9でも個人的には大丈夫だと思いますが、誤差範囲と言われるのももっともだと思います。

○小野座長代理

私も個人的には、どちらでもいいという言い方はよくないと思うのですが、総合評価という書き方をするのであれば、12.9をとるのかなという気もします。もし9.9をするのであれば、総合評価という書き方ではなくて、発達神経毒性の結果をもとにと書くのだと思うのですが、総合評価という書き方をするのであれば、12.9をとるのかなということで、今回は集団を限定しないということで、総合評価の形で1世代の値12.9を急性参照用量の設定根拠にしたいと考えます。それで反対はございませんでしょうか。吉田先生、意見はありますか。

○吉田委員

反対はないのですが、エンドポイントは眼ですね。同じエンドポイントだからということですね。そこをオーバーオールの上に。表42ではあまり眼というのが出てこないものですから、備考のところ。急性参照用量は表42ですね。でも、表41は出てこないのが不思議だったので、これはADIの表だから、今回は立ち入らないというスタンスなのだと思いますが、公比10ですから、私も総合評価をするならば、同じエンドポイント、同じ系統ということで。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今回、総合評価をしたのは、もちろん同じエンドポイントで再現性のある変化であるということから、総合評価ということにさせていただきました。

○横山課長補佐

1点、御確認をお願いします。急性参照用量は12.9でお決めいただいたということで、その書きぶりです。総合評価だったということで、53ページの19行目からの無毒性量の選定、総合評価をしましたというところでよろしいかどうかを御確認いただければと思います。

もう一点、食品健康影響評価で52ページの33行目のところ、今ちょうど吉田委員から御指摘があったのですが、眼の記載がなかったので「眼（眼球腫大等）」と追記しているのですが、そちらでよろしいかどうか御確認をいただければと思います。

○小野座長代理

了解しました。先生方、よろしいでしょうか。

○三枝座長

あったほうがいいと思いますけれども、1つ気になるのは、眼球の所見はラットだけに
出たので、それを記載する必要はないかどうかということです。

○小野座長代理

ラットと記載するということによろしいでしょうか。では、そのようにお願いします。

全体を通して、先生方から追加のコメントがないようであれば、この剤に関しましては、
本日の審議を踏まえ、ADIにつきましては以前の結論と同じ、ラットを用いた発がん性試
験の無毒性量である1.7 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.017 mg/kg体重/日。急性参
照用量におきましては、案①を用いて、ラットを用いた1世代繁殖試験の無毒性量である
12.9 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.12 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査
会の審議結果としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

では、この剤については、これで終了とさせていただきたいと思います。

続きまして、「農薬（ミクロブタニル）の食品健康影響評価について」を始めたいと思
います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○岩船係長

それでは、ミクロブタニルの評価書を説明いたします。ミクロブタニルは第3版という
ことで、今回は農薬登録申請（適用拡大：しそ）に係る評価依頼に関して評価を依頼する
とともに、今回新たに提出されたしその作残試験及びARfDの設定について御検討をお願
いするものでございます。また、最新の海外評価書に記載されている試験について追記い
たしております。この追記した試験は動物体内運命試験（泌乳ヤギ、産卵鶏）、畜産物残
留試験（泌乳牛、産卵鶏）でございます。

審議の経緯ということで3ページを御覧ください。第3版関係ということで一番下のほ
うにございます2016年10月に厚生労働省から評価要請を受けております。

8ページを御覧ください。28行目に構造式が記載されておりまして、31行目に開発の経
緯ということで、本剤はトリアゾール系の殺菌剤で、菌類の細胞の構成成分であるエルゴ
ステロール生合成の過程において、2，4-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル
化を阻害することによって、菌類の正常な生育を阻害することと考えられております。

10ページでございます。動物体内運命試験に入る前に、1行目のⅡ．安全性に係る試験
の概要の10行目に、代謝物/分解物/原体混在物について、別紙1、2に示されているので
すが、こちらは58ページを御覧ください。別紙1の一番下のボックスに中山先生と腰岡先
生からコメントをいただいております。抄録IX-5について、代謝物M8とM9の構造式のグ
ルコースの1位と4位の構造の修正が必要です。1位はグリコシル結合のところがメチル
エーテルになっています。4位は水酸基結合の立体構造が逆になっています。また、腰岡

先生からも同様のコメントをいただいております。

それを受けまして、抄録IX-5を御覧ください。こちらのM8とM9の構造式が修正されましたので、御確認いただければと思います。同じようにIX-51ページを御覧ください。こちらは代謝分解経路図が記載されておりまして、こちら一番下の真ん中と左の構造式がM8とM9となっておりまして、こちら修正されております。御確認いただければと思います。

また評価書にお戻りください。10ページの12行目から1. 動物体内運命試験でございます。その上の11行目に【事務局より】ということで、動物体内運命試験については、今回新たに追加されたデータはございませんが、JMPR評価書にヤギ及びニワトリにおける体内運命試験が記載されていたため、評価書に追記するとともに、最近の評価書のまとめ方に従って一部記載を修正しております。

動物体内運命試験の(1)ラットで13行目から記載されております。こちらに関しましては、杉原先生からコメントをいただいております。11ページの3行目のボックスに記載されています。こちらは1時間がC_{max}の値でございますということで、このボックスの上の脚注と10ページの21行目を修文しております。御確認いただければと思います。

13行目から②分布になっております。こちらにつきましては、11ページの29行目について、永田先生より御修文いただいております。御確認ください。

10ページの33行目からがb. 分布・2となっておりまして、12ページの4行目からのボックスといたしまして、【事務局より】で「小腸、大腸は内容物を含むかどうか不明のため、前版の記載のままとしました」ということに関しまして、杉原先生と永田先生から了解いたしましたというコメントをいただいております。

12ページの③代謝物同定・定量でございます。9行目と13行目につきまして、中島美紀先生と杉原先生より御修文いただいております。御確認いただければと思います。

14ページになります。こちらはマウスの体内運命試験でございます。3行目②肝臓への分布を御覧ください。7行目について、中島美紀先生より御修文をいただいております。

③代謝物同定・定量が11行目でございます。失礼いたしました。18行目を御覧ください。こちらが④排泄になります。こちらについては、1枚紙で本日配布した机上配布資料4を御覧ください。机上配布資料4で御説明いたします。

○横山課長補佐

資料がお手元がない先生はいらっしゃいますか。大丈夫でしょうか。

○岩船係長

机上配布資料4の17行目のボックスの【事務局より】といたしまして、前版までの尿及び糞中排泄率は、標識体投与後96時間の場合にはケージ洗浄液中の放射能濃度を含め、投与後48時間の場合にはケージ洗浄液中濃度を含めないで算出しておりました。本評価書では投与後48時間のケージ洗浄液中の放射能濃度が測定されていないことから、ケージ洗浄液の値を全て含めないことで統一し記載し直しました。ご検討下さいということに對しまして、中島美紀先生からコメントをいただいております。

①網かけ部分の87.2は87.5ではないでしょうか。抄録の合計は107.09になっていますが、計算すると107.39になります。四捨五入のずれにしては大きい気がしますというコメントをいただいております。②につきましては、次の段落の7～9行目の二重線部分の文章になりますが、こちらはケージ洗浄液を含んでいますので、ややこしい気がします。そのほかの箇所でも全てケージ洗浄液は含まれていますので、全て含めないことで統一というのがわかりませんでしたというコメントをいただいております。

また、永田先生からコメントをいただいております、囲い部分の値、5行目、74.2～88.8%という値が96時間よりも高くなっていて整合性がとれない。「ケージ洗浄液の値を含む」という説明を加えて、前回の値に戻したほうがいいのかというコメントをいただいております。

また、杉原先生からは、投与後経時的に糞尿排泄量が測定されているのですが、ケージ洗浄したのが96時間後の最後だけで、その値が20% TARほどある。それを96時間後の排泄量に入れると、洗浄液の値がない48時間との比較が難しいとのことで、両方とも含めない値に事務局のほうで修正したわけですが、このマウスの試験自体が参考資料でもあるので、48時間での排泄量を記載しなかったらいいのではないかとコメントを踏まえまして、先生方に送付した際の文案の4～6行目がわかりづらいということもあって、また、杉原先生のコメントのとおり、この試験成績は参考資料扱いですので、ケージ洗浄液を含む値を用いた前版の文に戻しまして、48時間での排泄量について削除をいたしております。その修文案が12～16行目になっております。こちらの修文案について御確認いただければと思います。

続きまして、評価書にお戻りください。15ページの2行目からが、今回追記した動物体内運命試験の泌乳ヤギの試験でございます。

3行目からが①分布といたしまして、9行目に記載されていますように、標識体の違いにかかわらず残留放射能は肝臓及び腎臓で多く分布しております。

15行目の②代謝でございます。各組織、臓器、乳汁において10% TRR以上認められた代謝物は、15ページの20行目から16ページの3行目まで記載されておりますが、M2、M3、M4、M5、M6、M7+M15となっております。

17ページが③排泄となっております。3行目に記載されていますように、排泄は速やかで、尿中に50～60% TAR程度、20% TAR程度が糞中に排泄されております。

17ページの8行目からが（4）産卵鶏の試験でございます。

9行目からが①分布となっております、残留放射能濃度は16行目に記載されていますように、肝臓で最も多く分布しております。

17ページの22行目の②代謝でございます。こちらの内容につきましては、18ページの3行目の表7に記載されている内容となっております。

表7につきましては、4行目からのボックスとしまして、永田先生より、①囲い部分についての未同定化合物の2.4につきましては、“Polar unknown”を加えました。②としまし

て、網かけ部分につきまして、“Organic unknown+Polar unknown”を追記しております
ということで修正をいただいております。御確認いただければと思います。

動物体内運命試験までは以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございました。

まず初めに、腰岡先生、抄録の構造式の修正はあれでよろしかったでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。直っています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

動物代謝関係は本日、中島美紀先生と杉原先生はお休みですので、全体を通して、永田先生からコメントをいただけたらと思います。

○永田専門参考人

全体としては、修正は適宜されていると思いますが、問題は机上配布資料4で説明があった内容です。結果的にこの修文案で受けたほうがいいかなという意見を今は思っております。ただ、もしここで入れるのであれば、結果的に48時間と96時間はほとんど同じで、96時間ではこうであったと書けるのかなと思ったのですが、これで結構だと私は思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。ということですので、この修文案でよいということで、本日欠席の先生方には事務局から確認をしていただければと思います。

引き続きまして、植物代謝のほうをよろしくお願いします。

○岩船係長

18ページの7行目から2. 植物体内運命試験でございます。

○横山課長補佐

植物体内運命試験につきましては、基本的に追加提出された試験はございませんで、10%TRRを超える代謝物が何であるかというのがわかるように少し記載整備をさせていただいております。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生、特にコメントがもしありましたら、よろしくお願いします。

○腰岡専門委員

特にありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、事務局から、その先について説明をお願いします。

○岩船係長

続いて、22ページの10行目から3. 土壌中運命試験でございます。また、23ページから4. 水中運命試験でございますが、こちらについても記載整備を行っているのみでございます。

25ページの1行目から6. 作物等残留試験を記載しております。こちらについては先ほど冒頭で申し上げましたように、しその作残試験が追記されております。最大残留値については、これまでと変わらない状況となっております。

10行目からが(2) 畜産動物残留試験(泌乳牛)となっております。27行目からが(3) 畜産物残留試験(産卵鶏)でございます。こちらの2つの試験についてはJMPRに記載されている内容を追記したものでございます。

26ページの5行目からが(4) 推定摂取量となっております。今回、作物残留試験と畜産物残留試験の分析値に基づいて推定摂取量を計算している状況となっております。

推定摂取量までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

特に先生方からコメントはいただいていないようですが、何かもしありましたら、よろしくお願いいたします。

それでは、特にコメントはないということですので、その先の一般薬理試験から説明をお願いいたします。

○岩船係長

26ページの19行目からが7. 一般薬理試験でございます。24行目からが表17ということで一般薬理試験の概要が記載されております。

27ページの3行目からのボックスとしまして、【事務局より】ということで、マウスの一般状態において、720 mg/kg体重投与群の6例中3例で立ち直り反射の抑制、下痢または体位の異常(腹臥位)、2例で受動性の亢進、接触反応の亢進、ふらつき歩行、立ち直り反射の抑制、下痢、呼吸数低下、低体温等がいずれも中等度または顕著な変化として認められたことから、ARfDのエンドポイントとしました。ご検討下さいということにしまして、義澤先生、小野先生、高木先生、松本先生、三枝先生、美谷島先生より御同意を得ております。

28ページの1行目からが8. 急性毒性試験でございます。7行目の表18に試験結果概要が記載されておまして、ラットのLD₅₀が大体1,600~3,000 mg/kg体重、マウスのLD₅₀が1,300~4,000 mg/kg体重となっております。続いて30ページを御覧ください。こちらに代謝物の急性毒性試験結果概要が9行目の表19に記載されております。代謝物は幾つかございますが、M3とM4のLD₅₀が300~3,000、M12とM13のLD₅₀が5,000超、原体混在物が幾つかございますが、こちらのLD₅₀が1,000~3,000となっております。

31ページの1行目のボックスに三枝先生からコメントをいただいております。30ページの表の中の網かけ部分、「観察された症状」の代謝物及び原体混在物についての観察症

状、検体投与量と症状の相関がわかりにくいというコメントをいただいております。こちらにつきましては、親化合物についてはARfDのエンドポイントを御検討いただくために、その用量と症状の関係がわかるように記載をしているのですが、代謝物と原体混在物についてはARfDのエンドポイントに直接関係しないため、投与量のみの記載にとどめていきますので、御確認をいただければと思います。

急性毒性試験までは以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず最初に三枝先生、代謝物、原体混在物についての症状の記載について、これでよろしいでしょうか。

○三枝座長

今の御説明で納得しました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

マウスの一般薬理試験について、急性参照用量のエンドポイントとすることについては、全ての先生方が同意ということですが、特に追加のコメント等はございませんでしょうか。

特にないようですので、先の説明をお願いします。

○岩船係長

続いて、31ページの12行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

13行目（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）①でございます。ページがまたがりますが、17行目の表20に平均検体摂取量が記載されております。

32ページの10行目からのボックス【事務局より】ということで、①前版まで、3,000 ppm投与群の雌雄で腎尿細管上皮空胞変性、副腎皮質空胞化、副腎束状帯萎縮及び副腎球状帯微細空胞化が認められたと記載されていましたが、これらの所見は3,000 ppm投与群の雄にのみ認められるため修正しました。こちらは32ページの3～4行目に記載されている内容です。

②といたしまして、3,000 ppm投与群では投与1週から雌雄で体重増加抑制がありますが、こちらは32ページの2行目に記載されている内容です。抄録には、「雄で投与1週に忌避によると考えられる摂餌量減少がある」と記載されていますので、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということに対しまして、①と②のいずれにおいても、義澤先生、小野先生、高木先生、松本先生、三枝先生、美谷島先生から御同意を得ております。

また、義澤先生からは「★」のところですが、肝臓の重量変化（網かけ部分）は、血液化学的变化に異常が見られないことということで、こちらは適応性変化に関するコメントをいただいておりますが、先ほど事務局より冒頭で申し上げましたように、ADIの設定に係る所見ではございませんので、今回は割愛させていただきたいと思います。

同じようなコメントを先に申し上げておきますが、適応性変化のコメントとしましては、亜急性のマウスの試験で35ページの3行目のボックスでございます。また、亜急性のイヌの試験で36ページの10行目のボックスでございます。また、イヌの慢性毒性試験の37ページの9行目のボックスでございます。また、ラットの慢性/発がん性の併合試験で38ページの18行目のボックスでございます。こちらも適応性変化のコメントでございますので、申しわけございませんが、割愛させていただきます。

続きまして、33ページの2行目、(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②でございます。表22に毒性所見が記載されておまして、表の中の腎暗色化、肝小葉構造明瞭化及び肝腫大は肉眼所見のため、削除しております。

34ページの3行目のボックスでございます。義澤先生からは網かけ部分の記載、33ページの17行目の本文の記載になりますが、「肝細胞肥大や肝細胞壊死」に変更してはいかがでしょうかということ。また、美谷島先生から、網かけ部分の記載は肝細胞の壊死が同用量で出ていることを優先して記載する方が良いのではというコメントをいただいております。

34ページの5行目から(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。21行目の表24で、35ページにまたがって毒性所見が記載されております。こちらの表の中の「肝肥大(肝小葉構造明瞭化を伴う)」は肉眼所見のため削除しております。

表の下、3行目からのボックスといたしまして、義澤先生から、34ページの本文中の記載ですが、16行目についてはいらないかもしれませんというコメントをいただいております。また、美谷島先生からも、網かけ部分の記載は肝細胞壊死がありますので不要ではないかと思われまうというコメントをいただいております。

35ページの5行目から、(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

こちらに関しましては、36ページの10行目、先ほど申し上げた適応性変化に関するコメントで、義澤先生と美谷島先生から10行目のボックスの中にコメントをいただいております。

ここまでが亜急性毒性試験でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

本日最初に事務局から説明がありましたように、適応性変化に係る部分については、ADIの設定にかかわらず限りは重版の剤では議論する時間がとれませんので、議論から割愛させていただきます。そうしますと、亜急性のところでは割愛させていただくのですけれども、(2)のラット②の試験とか、(3)のマウスの試験とか、本文中の記載について肝細胞壊死が出ているようなものは、肥大を削除して壊死を書いたほうが良いというコメントに関しては私もそう思いますので、そこは修正してもらえればと思います。

それ以外の部分は特にコメントはなかったように思いますが、先生方から何かありましたら。

○義澤専門委員

試験によっては肝細胞肥大、肝細胞の重量変化だけの試験があるので、壊死が見られているものは本文中に壊死を加えたらどうですか。そちらのほうが共通性が見出せると思うので、いかがでしょう。

○小野座長代理

了解しました。両方見られている場合は両方を記載しておくということで、（３）の90日のマウスの試験の場合は両方記載されているので、変更なしということですか。

○義澤専門委員

（２）だけ追加。

○小野座長代理

では、そのような扱いをお願いします。

ほかは肉眼所見の削除等ですので特にないと。これは事務局に質問ですけれども、肝チトクロームP450の増加が認められたという記載が２つの試験にされていますが、これは以前は書いていなかったのですか。

○横山課長補佐

書いていなかったので、追記させていただきました。

○小野座長代理

了解しました。

そうしましたら、慢性毒性試験の説明をお願いいたします。

○岩船係長

36ページの12行目からが11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

13行目、（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。37ページの７行目に毒性所見が記載されておりまして、表の中の肝肥大、肝小葉構造明瞭化は肉眼所見のため削除しております。

９行目からのボックスといたしまして、義澤先生と美谷島先生から適応性変化に関するコメントをいただいております。

37ページの11行目の（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。38ページの17行目から表30として毒性所見が記載しております。

18行目からのボックスとしまして、義澤先生と美谷島先生から、適応性変化に関するコメントをいただいております。また、三枝先生からのコメントといたしまして、本文中での罫線で囲った部分、このページの10行目になります。「絶対重量減少」を削除して「萎縮」に修文というコメントをいただきまして、修文いたしております。

38ページの20行目からが（３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）でございます。39ページの４～６行目に追記を行っております。

39ページの16行目のボックスで、義澤先生、三枝先生からコメントをいただいております。義澤先生から独り言ですということで、網かけ部分の９行目の「限局性肝細胞性変質」

ですが、肝細胞変質は変わった所見名ですねというコメントをいただいております。三枝先生からは、この網かけ部分の「変質」というのは「変異巢」ではないかというコメントをいただいております。

それに対しまして【事務局より】ということで、抄録の本文では「限局性の肝細胞の変質」、報告書の本文では“the foci of alterd hepatocytes”と記載されております。また、報告書において“alterd hepatocytes”は、好塩基性細胞、好酸性細胞、空胞化細胞などが見られ、細胞の染色性や大きさが正常に比べて異なっていたと記載されておりました。

39ページの18行目からが（４）２年間発がん性試験（ラット）でございます。

40ページの２～４行目の発がん性を示さない旨に関する記載について、三枝先生から削除ということで御修文をいただいております。

同様に40ページの８行目からが（５）18か月間発がん性試験（マウス）でございます。こちらについても16～18行目の発がん性を示さない旨に関する記載について、三枝先生から削除ということで御修文をいただいております。

発がん性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

こちらについても適応性変化の議論に関しては割愛させていただきます。おおよそ記載の整備だと思いますが、（３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の病理所見名ですが、肝細胞変質について、事務局からは先ほどのような説明ですが、三枝先生、こちらに意見ををお願いします。

○三枝座長

変質というのは義澤先生もおっしゃっているように、こういう言い方はないと思います。変異巢と言うには根拠がよくわからなくなってしまうので、義澤先生、いい考えはありますか。

○義澤専門委員

これは、“alterd cell foci”だと私は思ったのですけれども、和訳の仕方が変です。

○吉田委員

今、事務局から、報告書だと“foci”なのですよね。ということは抄録の記載が明らかに間違っている。

○小野座長代理

変異巢でよろしいということですか。抄録の記載の修正は頼むべきなのですかね。それはしなくていいですか。そうしたら、この評価書のほうでは変異巢という形でお願いします。それ以外の部分で特にコメントが担当の先生方からございましたら、お願いします。

○三枝座長

40ページで、私は消し過ぎたと思うので、最後の「発がん性を示さないと考えられた」だけは残したほうが良いと思います。

○小野座長代理

ということですので、事務局はそうのようにお願いします。

○横山課長補佐

この試験は2用量の試験ですけれども、先にやった併合試験で用量があまり高くなかったので、発がん性の確認のためにやった試験ということで、発がん性の評価はできるということで、その記載は残していただくということでよろしいですか。すみませんでした。

○小野座長代理

それでは、事務局から、生殖発生毒性に関して説明をお願いします。

○岩船係長

40ページの21行目からが12. 生殖発生毒性試験でございます。生殖発生毒性試験の全体のコメントといたしまして、納屋先生と八田先生からコメントはありませんというコメントをいただいております。

42ページの1行目(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。11行目のボックスとしまして、【事務局より】ということで、93.8 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた胎児死亡率の上昇をARfDのエンドポイントとしました。なお、JMPRは、「腹当たりの早期吸収胚数の増加」をARfDのエンドポイントとしていますということにつきまして、中島先生から御同意を得ております。

そのほか、中島先生から②としまして、化合物の用量について、313と469のみが小数点以下を切り上げた数値が記載してありますが、どのような意味(意図)があるのか教えてください。単なる記載ミスなら訂正してくださいというコメントに対しまして、【事務局より】としまして、有効数字3桁で統一しております。御確認をいただければと思います。

13行目からは(3) 発生毒性試験(ウサギ)でございます。

24行目のボックスの【事務局より】といたしまして、200 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた生存胎児数及び胎児生存率の減少をARfDのエンドポイントとしました。なお、EPAでは「腹当たりの吸収胚数及び吸収胚がみられた腹数の増加」も含めてARfDのエンドポイントとしています。43ページ、これに対しまして、中島先生から御同意を得ております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

まず初めに、中島裕司先生、用量の記載は有効数字3桁ということでよろしいでしょうか。

○中島(裕)専門委員

はい。

○小野座長代理

では、御同意いただけたということで。ARfDのエンドポイントについては、先生方は特に反対意見はないということですが、追加で特に何かコメントがありましたらお願いします。

○納屋座長代理

最初にメールで資料を送っていただいたときにコメントはありませんとお返しして今さらなのですが、42ページの(3)発生毒性試験(ウサギ)は1群の匹数が間違っていることに今、気がつきました。6匹ではなくて18匹です。6匹は予備試験の結果です。予備試験のところを最初にどなたかが書かれたときに、初版のときに間違えて、ずっと気が付かずに今日まで来ていたようなのです。初版を見たのも私なので改めておわびを申し上げます。訂正しておいてください。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長代理

ということで、事務局、修正をお願いいたします。

ほかはよろしいでしょうか。それ以外にはないということですので、遺伝毒性の部分の説明をお願いします。

○岩船係長

43ページの2行目からが13. 遺伝毒性試験でございます。

11行目から表34としまして、遺伝毒性試験の概要が記載されております。

44ページの13行目からが表35といたしまして、代謝物の毒性試験の概要が記載されております。

まず、表34の原体の遺伝毒性試験の概要です。こちらの表はページをまたがっているのですが、44ページの5行目のボックス【事務局より】といたしまして、優性致死試験における735 mg/kg体重投与群で認められた所見は、体重増加抑制、血涙、流涎等で、血涙、流涎等については投与1週で発現率に有意差はあるものの、それらの頻度は不明(報告書に記載無し)で、投与2週以降ではこれらの所見は認められません。また、体重増加量(増加率)について、対照群の投与1及び2日で-6.3 g (-1.0%) 及び-4.9 g (-0.7%)、735 mg/kg体重投与群の投与1日及び2日で-15.3 g (-2.4%) 及び-23.4 g (-3.8%) で有意差はあるものの、対照群と735 mg/kg体重投与群の増加率の差は僅かで、体重の測定値には有意差がなかったことからARfDのエンドポイントとしませんでしたということに對しまして、根岸先生から御同意を得ております。

また、この優性致死試験ですが、親委員からコメントをいただいております。こちらにつきましては、生殖発生毒性試験のサプリメントの試験であると、JMPRはサプリメント試験の成績として提出されております。

45ページの2行目のボックスでございます。こちらは遺伝毒性試験の全体のコメントとしまして、本間先生から、特にコメントはありませんというコメントをいただいております。

す。

根岸先生からは、ミクロブタニルの評価書案について、遺伝毒性がないという結論には問題はありません。ただ、試験項目について、農薬抄録だけで評価する場合は表記内容でこのままで良いと思いますが、JMPRの評価書には*in vivo*試験として、小核の結果が記載されています。また、カナダの報告書にも小核試験が1項目入っています。代謝物、こちらは代謝物M10なのですが、こちらについては土壤中に見られるもののようですが、JMPRの評価書にはミクロブタニルのブチル酸についての試験が*in vivo*、*in vitro*とも記載されています。いずれも陰性結果ですが、これらを実評価書に入れる必要はないでしょうか。御検討くださいというコメントをいただいております。

こちらに対しまして、JMPRの評価書に記載されている親化合物の小核試験、代謝物のM10の小核試験などの結果、根岸先生がおっしゃるとおり、いずれも陰性ではございますが、JMPRの評価書には、試験に用いたマウスの匹数などの詳細が記載されておらず、不明でしたため、記載しませんでした。御確認いただければと思います。

遺伝毒性試験までは以上でございます。

○横山課長補佐

少し補足しますと、代謝物M10というのは土壤中のみで認められているもので、植物で出ておりませんでしたので、ヒトの口に入らないということで特段に評価書には記載をしなかったものでございます。御確認をいただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

遺伝毒性の評価自体については、先生方は御同意ということで、今、事務局からありましたJMPRの報告書等々を書いてある試験を記載しなかったことについて、根岸先生、コメントをいただけたら。

○根岸専門委員

陰性ですので、なくていいとは思うのですけれども。

○小野座長代理

ということですので、今回記載しないということにしたいと思います。優性致死試験の毒性所見は急性参照用量のエンドポイントとしないということも御同意いただいておりますので、それでよろしいと思います。

○本間専門委員

でも、これは我々というよりも一般毒性の方の専門なので、我々ではなくて一般毒性の先生方に聞いていただきたいと思います。

○小野座長代理

了解しました。一般毒性の先生方、どうぞ。

○吉田委員

委員としてでなく、このミクロブタニルのJMPRのモノグラファーは私なので、もうオ

ーブンになっておりますので申し上げます。タイトルが優性致死となっているので、多分ここに入ってしまったのだと思うのですが、これはなぜ行ったかというのと、そもそも2世代の発生毒性試験で妊孕率が下がっている。そして、なぜか90日はわからないのに、2年になると精巣の重量が下がっている。発生毒性試験も2世代目ということもありまして、雄側の影響ではないかということがあったので、雄だけに投与して、雌と交配させて、それでももちろん優性致死も見ていますし、繁殖もさせているし、たしか14日で殺して胎児も見ていますし、精巣重量も測っているし、体重も測っているし、ということをしています。そして、繁殖率が雌の最高用量では若干下がっています。JMPRはこれを投与の影響として判断をしています。

確かにこれは第3版なのですが、むしろこの試験というのは確かに優性致死試験もやっているのですけれども、何のためにこれをしたかというのは、むしろ発生毒性試験から来ているので、JMPRでは、その他の試験ということで、淡々とその結果だけを書いているという結果になっております。これはもとの報告書もあります。

○小野座長代理

それは公開はされているのですか。

○吉田委員

いいえ。メーカーは持っている。

○小野座長代理

了解しました。要するにこの申請者というか、メーカーのほうには、元データが存在するはずだということですね。ただ、今回は特に要求しなくてもよろしいですか。遺伝毒性の先生方。優性致死の話ではなくて、先ほどの小核のデータとかが匹数が不明であるというのは事務局の説明でしたが、もしかしたら要求すると出てくるのかもしれない。

○本間専門委員

その小核のデータが第2版と今回の間に出てくるのだったら要求してもいい気がするのですけれども、もっと前に出てくるようだったら、特に必要はないような気がします。

○吉田委員

2009年です。

○本間専門委員

第2版はいつですか。2009年より後だったら、出してもらってもいいかもしれないです。

○小野座長代理

恐らくそれを要求したところで、結論自体は何も変わらないですよ。

○本間専門委員

変わらないです。

○小野座長代理

では、特にはいいということでよろしいでしょうか。

優性致死試験の件ですけれども、急性参照用量のエンドポイントとするかどうか。所見

としては流涎とか生殖とは関係ない部分ですけども、一般毒性の先生方、松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

ほかの人に先に聞いてもらってください。

○小野座長代理

それでは、高木先生。

○高木専門委員

単回投与で10、100、735 mg/kgの3用量でやっていて、一番上の735 mg/kgのところ
で死亡、血涙、流涎、腹部被毛の汚れ、体重増加は置いておいて、これがあつたとい
うことなので、これだけを見るとARfDのエンドポイントにとってよいのではないかと思
います。したがって、詳しいデータは見えていないですが、ここを見る限りは100 mg/kgがNOAEL
になるのではないかと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生、コメントをいただけたら。

○三枝座長

急性毒性試験でも同じような症状を示していますし、これはARfDの対象としていいと
思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

義澤先生は。

○義澤専門委員

症状に関しては三枝先生の言われるとおりですね。体重増加に関しては気になったの
ですが、735 mg/kg投与群の投与1及び2日で-15.3 gと-23.4 gということなのですが、こ
れは対照群でも-6.3 g、-4.9 gと減っていますが、やはり変化が明らかだと思
います。これも含めたら、ARfDの根拠にすべきだと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方はいずれも根拠とすべきだということでしたので、これをARfDの根拠とする
ということをお願いします。

○吉田委員

小野先生、さっき申し上げたのですけれども、そもそもこの試験は、優性致死の部分
はここでいいのかもしれないのですが、その他の試験として、繁殖の結果も胎児形成
の結果もあるのです。それはもう要らないですか。どこもここには記載されてい
ないですね。

○小野座長代理

その繁殖の結果の記載がされていないから、それをしたほうがよいという話ですよね。その辺の情報は農薬抄録というか、日本では事務局が持っているのですか。

○横山課長補佐

抄録に記載されております。Ⅷ-130ページからの試験がそのもので、詳細については報告書も入手しておりますので、内容は確認できます。

○小野座長代理

そうしましたら、今の吉田委員の説明をもとに、現在は遺伝毒性のところに記載されていますが、これを生殖のところではなく、その他の試験ですよね。その他の試験という形で、もう少し記載をしてもらうという形にしたいと思いますが、先生方はいかがでしょう。特に反対はないと思いますので、事務局、そのような対応をお願いしてもよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

この遺伝毒性のところから抜いてということによろしいですか。

○小野座長代理

それでよろしいと思います。

○横山課長補佐

承知しました。まとめてみます。

○納屋座長代理

遺伝毒性の先生にお尋ねしたいのですが、優性致死試験は今はほとんどやられていなくて、古い剤で古い時代にしかやっていないですよね。OECDには残っているのかもしれないけれども、今はほとんどやられていないので、今のような形で遺伝毒性としての評価ではなくて、その他の試験という形で考えても差し支えないということによろしいですか。

○本間専門委員

私としては、これがないと遺伝毒性が評価できないということであれば、残すべきだと思いますが、ここで染色体異常試験の*in vivo*の試験がありますので、これを遺伝毒性に充てるということにして、今、言ったように、ARfDを出す上でそちらのほうが便宜上はいいのであれば、それはその他の試験に持っていくということには、特に私としては異議はありません。優勢致死試験はOECDガイドラインには残っていますが、現在はほとんどやる人がいなくて、内容もアップデートされていません、一応、これまで汎用されている試験です。

○小野座長代理

ということのようですので、遺伝毒性のところから外して、その他の試験という形で記載をしてもらうということをお願いします。

それでは、食品健康影響評価の部分について説明をお願いします。

○岩船係長

46ページの1行目からがⅢ．食品健康影響評価でございます。主に追記した部分につい

て御説明いたします。

46ページの9～11行目について、畜産動物の動物体内運命試験について追記しております。

18～22行目につきまして、畜産動物の残留試験について追記しております。

23～25行目に関しまして、義澤先生と三枝先生からコメントをいただいております、「絶対及び比重量増加等」の網かけ部分の記載を「肝細胞壊死等」に変更してはどうでしょうかということ。また、三枝先生からは「精巢（絶対重量減少等）」を「精巢（萎縮等）」に修文ということで御修文をいただいております。

46ページの31行目から47ページの8行目まで、暴露評価対象物質について記載しております。

47ページの9行目からのボックスで、中山先生より、10% TRR以上の代謝物であるM12とM13を暴露評価対象としない理由として、急性毒性が弱いことと遺伝毒性試験の結果が陰性だったことが挙げられています。原体はこれら以外に発生毒性試験など様々な毒性試験の結果を基に安全性を評価していますので、代謝物のみこの2種類の毒性試験の結果で評価することは問題と考えていますということに関しまして、先ほどのフルベンジアミドと同じように農薬テストガイドラインの300ページに代謝物などの毒性を検討するための試験成績を踏まえております。

また、M12とM13は、トリアゾール共通代謝物のトリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸でございます、こちらについては冊子としまして、先生方の机上に配布しております、この冊子に記載されているに毒性試験結果などを御確認いただければと思います。

47ページの22～29行目に関しまして、ARfDについて記載しております。ミクロブタニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の31.3 mg/kg体重/日であり、認められた所見は母動物に影響がみられない用量における胎児死亡率の上昇であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDについては、これを根拠として、0.31 mg/kg体重と設定しました。一般集団につきましては、先ほどの優性致死の結果を踏まえまして、修文させていただきます。

食品健康影響評価については以上でございます。

○横山課長補佐

少し補足しますと、一般の集団は変更がありましたので、念のため、御確認をお願いします。56ページをお願いいたします。一般の集団のまとめで御審議の前までにまとめたものと、マウスの一般薬理試験に720で影響がありまして、無毒性量が240、先ほどの試験ですと735で影響がありまして、無毒性量が100になります。

それとすみません。1個抜けがありまして、マウスの一般薬理試験。行ったり来たりで申しわけございません。27ページを御覧いただきますと、マウスの瞳孔径の試験がありまして、こちらを経口で実施されております、一般状態と同じ投与量720で散瞳、こちら

は720ですと有意な瞳孔径の増加があるようです。こちらがありまして、無毒性量が240になります。

これらを並べますと、56ページにお戻りいただきますと、最小の無毒性量は100になるのですけれども、735と100の間が空いているということもありまして、100をそのままとってしまってよいのかどうかという点を念のため、御確認いただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに、暴露評価対象物質の選定に関しては、本日欠席の中山先生からのコメントですので、これは中山先生のほうに、先ほどの剤とこちらと両方、10%TRR以上のものの選定の考え方をお伝えください。

ARfDの設定に関しまして、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象にしたARfDの設定に関しては事務局案どおりで特にコメントはないと思いますが、生殖の先生方から何かコメントはありますでしょうか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかの毒性以外の部分は、先生方から何かコメントは特にありますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、御同意いただけたということで、毒性所見の記載ですが、肝臓のところは現在、「絶対及び比重量増加」と書いてある部分について、義澤先生から「肝細胞壊死等」に変更したほうが良いということですが、先生、どうぞ。

○義澤専門委員

このコメントは肝臓の適応性変化に対する対応をした場合ということで、共通の試験は肝細胞の重量増加だと思うので、オリジナルのままでいいと思います。

○小野座長代理

三枝先生は、特にコメントはございますか。

○三枝座長

病理診断がきちんされているので、私は萎縮のほうが良いと思います。

○小野座長代理

精巣萎縮ですね。では、精巣の部分に関しては精巣萎縮と記載をお願いします。

ADIの設定に関しては特に問題ないと思いますので、急性参照用量の設定に移りたいと思います。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対してのARfD、急性参照用量の設定は事務局案どおりということで、一般の集団に対しての急性参照用量の設定について、先ほど事務局から説明がありましたように、今日の議論で優性致死試験の無毒量100を設定根拠にするということになりましたが、公比が優性致死試験は100の上が735。一方、次

に無毒性量が低いマウスの一般薬理試験は無毒性量が240で、その上の用量は720。最小毒性量に関しては2つの試験はほぼ同じということで、見られている症状は全く同じというわけではないですが、関連する症状であると。ただ、試験のデザインだとか動物種が片やラット、片やマウスということで、この部分は総合評価すべきかどうかということだと思うのですけれども、コメントがありましたら、よろしくお願いします。松本先生、何かコメントはございますでしょうか。

そうしたら、少し時間を置くためにではないですけれども、これは吉田緑先生に質問なのですが、JMPRでは一般集団に対しては急性参照用量の設定は必要ないという判断をされていますが、食品安全委員会では候補に挙げているような試験は全て単回投与では起こらないという判断ということですか。

○吉田委員

この剤においては、EFSAは恐らく低いほうをとりますから、発生毒性をとりましたけれども、海外はどれもとっていない剤です。日本は薬理試験があったので、ということです。ただ、薬理試験を見ますと、先生方の共通の御認識としては、恐らく750くらいでは単回投与の影響は出るだろうなということです。確かに500というのがARfDのカットオフ値なのですけれども、そもそも500は何だということを考えたときに物すごく“extreme high eater”のケースを考えて、これ以上はどんなだって食べられないよねという用量での値です。

例えば、このLOAELが500に近い値ですと、恐らくどれとなりますが、700ではあるけれども、その下の200ではもう何もないということで、かなりこれは単回投与、単回暴露で起こりにくいよねとJMPRでは評価をいたしましたので、確かに値どおりにどんどんっていけば、そういうことにはなりますけれども、700～1,000くらいで出たときには薬理試験のデータがないということはありませんでしたが、そういう場合にはこれでという、本当にARfDの設定が必要なのかしらということを数百以上になった場合は結構考えます。

雄ラットへの単回投与の試験というのはNOAELを設定する試験ではなくて、本当にこの単回投与で雄の精巣異常が原因で胎児への影響が起り得るかということを確認するための試験です。1986年ですし、NOAELを求めるような設計の試験ではもともとないのです。ということがありますので、最後のところには、これは確かに735では出た。しかし、用量相関性もないということから、100には何もなかったですということしか書かないで、NOAELを求めるための試験ではなかったということです。700ではどうも出るのです。そもそもこの試験がそういうための試験ではなかったということを2つ、先生方へのインフォメーションとしてはお伝えしたいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

今の吉田先生の意見も参考に御意見をいただけたらと思います。松本先生。

○松本専門参考人

今の御説明で私は非常に納得できるのですけれども、薬理試験で見られた症状にしても、後で追加した生殖系の試験にしても、症状が非常に弱いです。730くらいのところの用量をどう評価するかというところだと思うのです。そういう中で240というものが果たして、少なくとも100は私は考える必要はないと思っているのですけれども、240という数字もなかなか微妙で、私はないというほうでもいいのかなと思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生は。

○高木専門委員

私としては、やはりラットとマウスの種差があるので、そこを総合評価で一つに判断はできないのではないかとということで、ラットの100をそのまま生かすという考え方です。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生は。

○三枝座長

今のお話を伺っていると、500は非実現的だから、やらなくていいよという話だったら、もう実験そのものが、では、500以下でやればいいというような話になりかねないので、それはちょっと暴言だと思います。保守的な考え方かもしれませんが、今までのやり方を踏襲するのであったら、この240をとってもいいのではないかと考えます。

○小野座長代理

ありがとうございました。

義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

240は多分マイナスだと思うのです。根拠になるかどうかはわかりませんが、90日のラットの試験で3,000 ppm、これは雌では195 mg/kgです。抄録を見ると、1週目まで症状も体重も何も変化が出ていないので、多分大丈夫だなと思っています。

○小野座長代理

240を根拠にするということですか。

○義澤専門委員

はい。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうすると、多数決的には240を根拠にするということになると思うのですが、その場合の記載の仕方として、総合評価ということになるのか、いっそのこと優性致死試験は根拠としないという形にするのか、どちらかだと思うのですけれども、三枝先生。

○三枝座長

この一般薬理試験の結果を踏まえてというだけでいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、そういう形にしたいと思いますが、もし反対の意見がなければですけども。

○本間専門委員

では、その場合は遺伝毒性に戻すということによろしいですね。

○小野座長代理

試験の記載自体はその他の試験です。

○本間専門委員

その他の試験に移す理由根拠がなくなってくるので、別に遺伝毒性でもいいのではないかと思います。

○小野座長代理

先ほどの吉田先生の説明だと、この試験は遺伝毒性のためというよりも、生殖毒性の追加試験的に行われている部分なので、それに関しての情報を記載があったほうが。

○本間専門委員

そういった意味では、その他の試験のところには何か前置きが必要だということですよ。それを入れていただければ問題ありません。

○小野座長代理

その他の試験のところで、こういう目的で実施されたという、先ほどの事務局からの説明のときにあったと思いますけれども、そういった前置きを記載した上で工夫してもらうということで、事務局はどうでしょう。

○横山課長補佐

優性致死に関しては陰性の結果も得られたということをその他の試験の中で触れつつか、優性致死試験のところに置きつつ脚注のところで、こういう項目についても検討され、影響は認められなかったと書くか、どちらがわかりやすいのかなと。というのは、本間先生のほうからOECDのほうでも優性致死試験はガイドラインがあると御紹介をいただいたところだったので、ある試験は遺伝毒性のところにも書いたほうがいいのかと思ったので悩んでいたんですけども、どちらがわかりやすいですか。その他の試験に入れてしまっても大丈夫ですか。

○本間専門委員

吉田先生がおっしゃるように、今回の場合は特別な理由があってやったということがここにはっきり記載されているのだったら、私としては、その他の試験に置いても構わないということです。

○横山課長補佐

では、今回は妊孕性に影響があったので、こういったデザインの試験を優性致死のエン

ドポイントに加え、こういったエンドポイントについても実施されたという前書きを書いて、ということですね。工夫はしてみます。

○小野座長代理

どうぞ。

○根岸専門委員

その場合、今のARfDの根拠とするところは、その中に書かれるのですか。

○横山課長補佐

急性参照用量のエンドポイントにはしないということで、後ろの表37-1にも入れないということですのでよろしいですね。

○小野座長代理

そうです。する、しないは書かないです。急性参照用量に関しては、二転三転して申しわけないですが、もとの事務局案どおり、一般薬理試験を根拠にするという形ということです。

○横山課長補佐

すみません、その他の試験のところで、こういう所見があったと書くのですけれども、単回の試験なので、この所見は単回投与の影響なのに急性参照用量の影響としなかった理由は何だと問われる可能性があるので、これらについては程度が大したことないとか何か書いておいたほうが、書くことができますでしょうか。一言御助言をいただければと思います。

○高木専門委員

私は、先ほど義澤先生が言われたように、亜急性の3,000 ppmの192と225 mg/kgで何も出なかったというところで、そこを採用しなかったということではないかと思えます。

○横山課長補佐

わかりました。

○小野座長代理

そういう線で記載をしてみてください。

それでは、本日の審議を踏まえ、ミクロブタニルの一日摂取許容量（ADI）につきましては以前の結論と同じ、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量2.49を安全係数100で除した0.024 mg/kg体重/日。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である31.3 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.31 mg/kg体重。一般の集団に対する急性参照用量につきましては、マウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である240 mg/kg体重を安全係数100で除した2.4 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

特に反対意見がないようでしたら、本日の審議を踏まえて、事務局で評価書案の修文等をお願いします。今後の進め方について、事務局の説明をお願いします。

○横山課長補佐

追記等がございますので、もう一度、先生方にメールでお送りさせていただいて、御確認をいただければと思います。なお、先ほど1剤目で御審議いただいた剤は修正の幅が小幅ですので、事務局のほうで修正して幹事会のほうに進めさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

それで結構だと思います。事務局、よろしくお願いします。

もう一剤ありますが、休憩をとりますか。10分ほど休憩をとって、15分からにしたいと思います。

(休 憩)

○小野座長代理

それでは、時間になりましたので、再開させていただきます。

「農薬（バリダマイシン）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○諧係長

資料2をお願いいたします。バリダマイシン初版でございます。本剤につきましては、本年7月4日の評価第二部会で御審議をいただいた際に、ラットを用いた繁殖試験及び発生毒性試験の実施が要求をされました。今般、追加の試験を行わない旨の回答が提出をされましたので、再度、御審議をお願いするものでございます。

3ページ、審議の経緯でございます。本年3月22日に厚生労働大臣から要請が来てございます。7月4日に1回目の審議を行いまして、本日は2回目の審議でございます。

7ページ、1行目に6.構造式がございます。

4行目7.開発の経緯でございます。グリコシド系の殺菌剤となつてございまして、トリハラーゼ阻害活性により殺菌効果を発現すると考えられてございます。こちらはポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されてございまして、今回、農薬登録申請の適用拡大がなされてございます。プラスアルファの情報といたしまして、「ブロッコリー、うめ等」とございますけれども、ほかにも、だいこん、レタス、ねぎなど、11の農作物の拡大を申請者が希望してございます。現在、暫定基準が設定された抗菌剤につきましては、作物に残留をしない範囲で使用されてございますけれども、今回の適用拡大の申請におきま

して、ある程度、残留が認められるような使用方法を申請者が希望してございます。

8 ページ以降Ⅱ．安全性に係る試験の概要でございます。生殖発生毒性試験までコメントがない旨を先生からいただいておりますので、生殖発生毒性試験から説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○小野座長代理

それで結構です。

○諧係長

ありがとうございます。26ページをお願いいたします。16行目から12．生殖発生毒性試験でございます。こちらは追加資料要求が出されたものでございます。

27ページから申請者の回答を御紹介させていただきます。追加資料要求といたしまして、「本試験では全ての動物が呼吸器の感染症に罹患していることに加え、催奇形性の検討に用いられた動物数が少なく、繁殖能に対する影響及び発生毒性を評価できないため、ラットを用いた繁殖毒性試験及び催奇形性試験を現行のテストガイドラインに沿って実施すること。なお、試験実施に当たっては適切な純度の原体を使用すること。」ということで追加資料要求が出されておりました。

それに対する申請者の回答でございますけれども、結果的に感染を完全には制御はできなかったものの、得られた結果から、本剤の安全性の評価が可能であると考えますと回答が来てございます。それぞれの試験について申請者が考察してございます。

繁殖毒性試験につきましては、結果としましては表1に示してございます。こちらですけれども、病理組織学的所見としまして、全観察例に軽度の慢性気管支肺炎が、死亡例では上部気道疾患が観察をされてございます。申請者によりますと、こちらは雌雄いずれも1群当たり20例以上が生存してございまして、現行のガイドラインの基準を満たしている。また、体重の推移につきまして、当該試験施設における本試験と同系統のWistar-Imamichiラットを用いた繁殖試験の対照群データの背景値を入手し比較を行ったところ、おおよそ背景値の範囲内で推移をしているということでございます。

繁殖性につきまして、試験施設の背景値と比較をしてございまして、その結果が表3に示されてございます。こちらで出生率、産児数等と比較をしてございまして、試験施設の背景値と大きな差は見られなかったとしています。

バリダマイシンの繁殖試験では、比較的高い投与量で2世代にわたって混餌投与をしており、検体投与の影響が認められていないと結論されていると回答をしています。また、ほかのラットの毒性試験や動物代謝試験を考慮すると、バリダマイシン原体の繁殖性試験は評価に耐え得る動物を十分数用いており、繁殖性に関する試験の妥当性並びに評価結果は十分に許容できるものと考えたと回答されてございます。

催奇形性につきまして、申請者は以下のように考察をしてございます。結果は表4に示してございまして、高い投与量においても黄体数等のバリダマイシン投与に起因すると思われる変化は見られていない。また、生存胎児に対しても催奇形性を疑う変化は認められ

ていないと考察されています。

本催奇形性試験で使用した動物、Wistar-Imamichiラットの背景値といたしまして、試験施設から入手した背景値のうち、繁殖毒性/催奇形性併合試験として実施された2試験及び現在の参照可能な情報である試験を背景値を比較をいたしますと、おおむね両背景値と同様の値を示していると言える。また、ウサギの催奇形性試験では催奇形性は認められていない。

以上のことから、バリダマイシンの繁殖性及び催奇形性については評価できるものと考ええるということで、申請者から回答が来てございます。

先生方からいただいたコメントを紹介させていただきます。

納屋先生からは、新たに試験を行うことなく、コメントのみが提出されたということですね。ラット繁殖試験及びラット発生毒性試験については評価ができません。したがって、ADI、ARfDを設定することができませんとコメントをいただいております。

八田先生からは、これでは結論を出すことは難しいのではないかというのが私の意見ですということでコメントをいただいております。

義澤先生、小野先生、三枝先生、美谷島先生からは、担当の先生の御判断にお任せしますとコメントをいただいております。

松本先生、高木先生から、コメントはありませんといただいております。

中島裕司先生のほうから、申請者の回答につきまして幾つかコメントをいただいております。2つ目のポツのp.29網掛け部分の「試験施設の背景値と大きな差はみられなかった。」とありますが表3には各群の最小値と最大値が記載されているのみです。平均値、統計解析の結果はいかがでしょうかと問い合わせをいただいております。

申請者に確認をいたしましたところ、平均値につきましては、表3に示した背景値は各世代の平均値を幅で示したものですと回答をいただいております。また、統計解析の結果につきましては、統計処理は実施しておりません。背景値に近似しているということで大きな差がないと考察いたしましたと回答をいただいております。

中島先生からは、結論、適正な動物実験の管理下で現行のガイドラインに沿った適切な試験を行うことが望ましいとコメントをいただいております。

先ほど親委員の先生方からコメントをいただいておりますので、御紹介をさせていただきます。バリダマイシンについては評価書の8ページにも考察されているように、体内に吸収される際には、そのほとんどがグルコースであり、未変化体としてはほとんど吸収されていないと考えられることから、その毒性は十二指腸など腸内に認められると考えられます。その点も踏まえ、繁殖毒性試験及び発生毒性試験を求める必要があるか御検討をいただけないかということでコメントをいただいております。

繁殖毒性試験、発生毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、まず代謝の部分、吸収の話ですね。吸収されるのはグルコースであるという親委員の意見ということですが、その点は永田先生、何かコメントをいただけたら。

○永田専門参考人

評価書案の表2に代謝の表があります。まず、ここを御覧いただいて、10ページに尿中への排泄が載っております。完全に全く吸収されないというわけではないのですけれども、バリダマイシンがTARは1、代謝産物も3%くらいです。

次のページに糞中のデータが載っておりまして、低用量ではバリダマイシンは糞中でもないのだけれども、代謝産物Aが半分以上である。高用量になると、ほぼ7割方がこの2つの化合物が糞中に出される。しかも、その下の二酸化炭素の排泄で見ると、かなりの量がここに来る。ついでながら、この剤の吸収後のハーフラグが比較的長い等々を考えると、今お話があったように、やはり吸収されるのはバリダマイシンが腸内細菌によって分解してできたD、いわゆるグルコースがメインであって、吸収された後は体内のいろいろな組織のいわゆる栄養素として使われて、比較的長く放射能も残ってしまうというのが、この結果だろうと思います。結果的には、ほとんどが二酸化炭素になって分解されて出ていく。大半は今、言った吸収がバリダマイシンは非常に吸収されにくく、しかも代謝産物で出てくるAもあまり吸収されないというのは事実だと思います。したがって、先ほどのお話の内容は大体妥当なことを述べられているのかなと私も判断いたしました。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そのような意見も参考にしながら、生殖発生毒性試験、2世代繁殖試験に対しての申請者側からの回答について、これでは受け入れられないというコメントだと思いますが、納屋先生、御意見をいただけたらと思います。お願いします。

○納屋座長代理

事前にメールでお答えしたとおりでございまして、これではラットの繁殖毒性を評価することもできないし、ラットの発生毒性並びにその催奇性のポテンシャルも評価することはできないと私は考えております。したがって、ADIを設定することもできないし、急性参照用量を設定することもできない。この考え方に変わりはありません。

以上です。

○小野座長代理

お願いします。

○福井専門委員

私は回答していなかったのですが、今、申請者からの回答を読みますと、やはり承服できないところはあります。基本的な考えは納屋先生あるいは中島先生、八田先生と同じです。

27ページの回答の2つ目のパラグラフですけれども、「一方、本実験が実施された1970

年代当時においては、実験動物資源の有効利用の面から感染の拡大を防ぎながら試験を遂行しようという考え方があったものと推察されます」というのは問題で、当時でもそういうことはなかったと私は思います。

28ページの一番上ですけれども、「P及びF₁世代の親動物は」とずっと書いてありまして、動物数としては現行ガイドラインの基準を満たしていると書いてあるのですが、先生方の質問は満たしているかどうかということではないです。これは論点をすりかえています。

32ページに中島先生がおっしゃっていますけれども、この試験は再実施可能であることは間違いありません。これは私も同意いたします。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

中島先生、お願いします。

○中島（裕）専門委員

もし今はラットがいなくて、どうしてもこれで判断しろと言うのであれば、大変詳しく書いていただきましたけれども、ここにあるような御回答になると思うのですけれども、ここに書いたとおり、きちんとした現行のガイドラインに則った結果というものを整えておく必要があるのではないかと自分は考えました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日欠席の八田先生からは、この結論を出すのは難しいのではないかというような回答をいただいています。先生方が全員同じ意見ということだと思われますので、これに関しては、この回答では受け入れられないということにしたいと思いますが、それに対して何か追加でコメントなり、意見なりがありましたら、分野が違っててもよろしいです。

○松本専門参考人

御専門の方がそうおっしゃっているので、私は中には一切踏み込みませんが、例えば、今までの評価書で調べたのですけれども、シニドンエチルというような農薬はラットの慢性と亜急性が1本ずつと、ほかに2つしかない試験で、海外資料をもとに評価をしているのです。私は別に行政官でもないのと言にくいのですけれども、先ほど委員の先生から吸収の話が出たのもきっと、データが古いのはもちろんそのとおりなのですね。一般毒性なども結構すごい状態の中で見ていて、そういう点をどう考えるのかなというところなのではないでしょうか。もちろん言われていることはそのとおりのことなのですけれども。

○福井専門委員

今の御意見はそのとおりだと思うのですけれども、もしそれであれば、生殖発生毒性を評価しないで、そういう結論を出していただきたいと思います。それでしたら、承服でき

ます。

○吉田委員

永田先生に伺いたいのですが、先生のコメントをいただきますと、評価書の9ページの吸収率が37.6%と結構高いので、どうもグルコースとして吸収している。グルコースの毒性を我々は見ているということですよね。どんな毒性が出ているかと言うと、軟便とか盲腸というのは恐らく吸収されなかった。どのくらいの投与量かなと思って、もう一回復習をしたのですが、表31が39ページから書いてあります。10,000とか100,000とかですよね。そういう量をかなり大量投与してしまうと、吸収できなかったものが盲腸とか消化管にあって下痢とかを起こしていると考えて、恐らくその結果の毒性だということですね。

ですから、ウサギは盲腸がすごく大きいので、ウサギの催奇形性試験をやられているのですけれども、それでウサギが死亡したのは、ひょっとしたら、そういう可能性もあるかもしれないですか。

○永田専門参考人

毒性については私も専門ではないので詳しくは言えませんが、少なくとも吸収されないで、代謝されるのは主に腸内細菌だと。それが最終的に糞中に出るということであれば、投与量が増えれば、そこである意味では発酵も考えて、その結果、下痢が起こった可能性はあるかなと思いますけれども、そこら辺は私はスペキュレーションで、それ以上はわかりません。結論的に言えば、吸収していないので、そのままの濃度が腸管である程度の時間を滞在したというのが事実だろうと思います。

○吉田委員

ほとんど吸収されない剤において、松本先生のお話ですと、生殖発生毒性試験なしで評価したものがあるといことになりますと、なしでこれを評価するとなりますと、先生方において、この剤の毒性のプロファイルといいますか、そういうことも一緒にあわせ持っていていただくしかないのではないかと。と言いますのは、この剤はそういう意味では非常に毒性が弱いといいますか、まず吸収されるのはグルコースであるというような剤において、どのように考えましょうということも考えていただけるといいのかなと。グルコースは滅多にないし、こんなに高いNOAELが並ぶというのも滅多にないと思います。私はアメトクラジンくらいしか、あとは知らないです。

○小野座長代理

一般毒性に関しては毒性が弱いというのは、データを見ればわかるわけですが、生殖発生の部分に関しては、先生方はこれでは評価できないと。一般毒性が弱いから生殖発生が弱いと言い切れるかということではないかと思うのですけれども。

○福井専門委員

その点と、この実験を信用できるかどうかは別の次元の話です。ですから、31ページに八田先生が2行目で書かれていますけれども、「これで結論を出すことは難しいのではないかいというのが私の意見です。」というのは、私も全く同じ意見です。毒性がある、ないの

前に、試験自体が評価できないということです。

○吉田委員

先生がおっしゃっているのは繁殖毒性試験だけですか。それとも今回提出された全てのデータですか。

○福井専門委員

私が言っているのは、生殖発生毒性の実験をデータとして、サイエンティフィックなものとしては認められないということです。普通はこういう実験ですと、殺処分をするのが当然だと思います。

○吉田委員

先生はきっとお若いので、実を申しますと、私が就職したころ、あとは私の上司の時代のある国立研究所のお話らしいのですけれども、3本の試験でようやく発がん性試験が1個できたよ、みたいな時代ではあったとは思いますが。それはさておき、もし発生毒性試験だけで、私がさっき申し上げたのは、この剤の代謝を含む、代謝からの毒性プロファイルを先生方に御覧いただいてということです。だから、引いたとしても、この剤が吸収されるものがグルコースだとして、ということは今、永田先生がおっしゃったのではないかなと思うのです。

○小野座長代理

と思われるというのが永田先生の言った話で、恐らく生殖の先生方が言っているのは、例えば、一般毒性のほうであれば、限られているとは言え、幾つかの試験は必ずあるわけです。それで見られるけれども、発生毒性で特にラットに関してはこの試験しかないから、これで評価できないということは、要するに評価できないということだろうと、私は先生方のコメントを受け取ったのですけれども。

○吉田委員

以前も3世代試験があって、催奇形性試験は非常に供試動物数が少ないので参考資料にして、繁殖毒性だけはこれで何とか拾おうかということはあったと思うのですけれども、100,000 ppmでしたか。

○小野座長代理

10,000 ppm。

○吉田委員

10,000で次が500で公比が20あって、3ドーズ、投与量としては2ドーズで、今のガイドラインを満たしていないのですけれども、繁殖試験で確かに感染症はかなり起こしてはいるのですが、全部、最高用量で何もないというような試験です。

○納屋座長代理

今、吉田委員がおっしゃっているのは、前回の部会でこれが評価できるかできないかという議論をしたときのステージの問題のお話をしている。今そこにもう一回戻って、それをもう一回行ってほしいということですか。

○吉田委員

と申しますのは、今、永田先生からそういう意見が出ましたから、この試験だけを見るのではなくて、この剤の毒性全体のプロファイルをもう一回俯瞰して見ていただいた場合でも、やはりそういうものがないと、この部会としてはADIあるいはARfDは設定できないとお考えなのかということをもう一度御確認をお願いしたいと申し上げたつもりです。

○三枝座長

今の議論を伺っていますと、生殖毒性の先生方はこれでは評価できないとおっしゃっているのですから、結論は評価できないということだと思います。

○小野座長代理

今回、回答をもらって再確認ということだと思うので、再確認の意味でもう一回ずつ御意見をいただきたいと思います。

納屋先生、お願いします。

○納屋座長代理

繰り返しになりますけれども、回答そのものは不誠実であり、全くもって評価いたしません。そして、以前に行われた2用量による2世代繁殖試験は感染症がノイズとしてあって、全く評価できない。その中の一部の動物を使って、奇形に関する観察を行ったという実験群も評価できないという結論に変わりはありません。

前回の部会のときにも言ったと思うのですが、繰り返しになりますが、議事録に残ることを念頭に置いて、もう一度、発言いたします。2013年に申請者はこの毒性データ一覧を全部見直して、2013年以前にイヌの亜急性毒性試験とイヌの1年間の試験を追加して行っているのです。最初に農薬として登録された時代には、イヌの長い試験をガイドラインでも求めていなかったのだけれども、あるときに見直しをして必要だということと亜急性毒性試験を行い、その結果、投与量を決めて、イヌの1年間の試験を行ってきているという事実がここに出ているのです。なぜそのときに2世代繁殖試験についても見直しをしなかったのかというのが私の大きな疑問です。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

中島裕司先生。

○中島（裕）専門委員

先ほどと同じで、きちんとしたデータがあったほうがいいと思います。

○小野座長代理

福井先生、よろしくお願いします。

○福井専門委員

サンプルが信用できないのに評価できないです。死んだ動物の中に異常がある可能性があります。それがわからないです。いろいろと類推しておっしゃっているけれども、そう

おっしゃるのであれば、その先生方がそういうコメントをすればいいので、我々はコメントできません。

○小野座長代理

ありがとうございました。

ということで、この剤に関しては回答は受け入れられないという結論にせざるを得ないと思いますので、この調査会の結論としてはそのような方向としたいと思います。こういう場合、事務局はどうなりますか。

○横山課長補佐

事務局としては事務的に議事録に残していただくという観点で、今回は回答が出てまいりまして、これはリスク管理機関も登録を維持してきている以上、こういった回答を作ったので、ぜひとも評価してもらいたいということで出してきたものです。回答に対して、どう考えるかということは議事録に残していただきたいのですね。

今、伺った範囲ですと、今回、繁殖性の試験に関しては生き残った動物が結構な数がいって、これの繁殖成績、妊娠率とかは問題なかったもので、というところが出てきているのですけれども、お話を伺うと、死んだ動物の中に何か異常が出ているかもしれないとか、そういった点で受け入れられないというふうに伺っていたのですけれども、議事録に残すという観点でもし何かあれば、いただきたいのですが、それが全てということであれば、そのように承りました。もし可能であれば、ということです。

○納屋座長代理

現行のガイドラインに合致しているから評価できるでしょうという部分に関しては、福井先生が現行のガイドラインにも合っていないよと回答をなさっていらっしゃいますので、申請者としては現行のガイドラインと比べても遜色のない試験デザインであるとお考えでしょうけれども、そのこと自体も我々は受け入れられないということは明確にお返ししていただければと思います。

○横山課長補佐

遜色がないとまでは言うてはいないと思ひまして、もしそういうふうに映ったのであれば。

○納屋座長代理

この回答の中に書いてありました。28ページの上から2行目に「現行ガイドラインの基準を満たしている」とはっきり書いてございます。ついでに言いますと、ラットの催奇形性試験は原則、強制経口投与なのです。だから、全く評価ができないというのは我々が決めたことではなくて、農水の現行のガイドラインでそういうふうに決まっているのです。それでも、これで評価してほしいとリスク管理機関から出てきたということでしょうか。

○横山課長補佐

事務局としては、科学的な判断については食品安全委員会に任せてもらっておりますので、リスク管理機関が強くいふつもりはないと思います。ただ、投与方法が違ってガイド

ラインに確実に一致しているわけではないけれども、何らか余地はないものかという観点だと思いますので、そういったことを望んでいるものではないと感じているということについては御説明させていただきます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

結論は変わらないと思いますので、専門以外の先生方でも結構ですけれども、追加で何か意見がありましたら。特にないということであれば、この剤については、回答については受け入れがたい。現在の試験結果では科学的な評価ができないという判断にしたいと考えます。今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

どのように返すかは事務局のほうで整理させてください。

○小野座長代理

必要に応じて、担当の先生方にも相談していただけたらと思います。ありがとうございます。

本日予定していました剤につきましては全て議論が終了しましたので、その他、事務局から何かありましたら、お願いします。

○横山課長補佐

日程です。本部会につきましては、次回は1月18日水曜日、幹事会は12月21日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。ありがとうございました。

(以上)