

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第81回会合議事録

1. 日時 平成31年 3 月 18 日（月） 14:00～15:44

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（アメトクトラジン、ペンチオピラド）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）

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、
佐藤専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、藤井専門委員、安井専門委員
（食品安全委員会）

佐藤委員長、香西委員、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
沖山技術参与

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 アメトクトラジン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 ペンチオピラド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第81回食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは4名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（アメトクトラジン、ペンチオピラド）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、よろしくお願いします。

まず初めに、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として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、アメトクトラジン農薬評価書（案）、

資料3として、ペンチオピラド農薬評価書（案）、

資料4として、論点整理ペーパーを御用意しております。

不足等ございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

先生方、資料はお手元にごございましたでしょうか。

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、御報告申し上げます。

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。

○小野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

それでは、農薬（アメトクトラジン）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。

○一ノ瀬専門職

資料2をお願いいたします。

ページをめくっていただきまして3ページ、審議の経緯についてですが、今回、2019年1月に、厚生労働大臣から残留基準値設定に対する食品健康影響評価について要請を受けております。

8ページ、このものですが、用途は殺菌剤。一般名、化学名、分子式、分子量、構造式については、こちら記載のとおりです。

開発の経緯ですが、アメトクトラジンは、ピリミジラミン系殺菌剤でして、作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体に作用するとされています。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（だいずとあずき）を受けておりまして、インポートトレランスの設定、こちらはホップについて要請がなされております。

9ページ、安全性に係る試験の概要です。こちら10行目から事務局よりボックスを設けておりますが、今回、動物体内運命試験について、新たにヤギ、ニワトリの試験結果が追加されております。

10ページ10行目から②分布の試験になりますが、こちら24行目からの記載になります。

すみません、ちょっと前に戻っていただきまして、9ページの一番下、表1の記載についてですが、こちら次のページの一番下のところがございます。永田専門委員より修文をいただいております、「—」を「該当なし」としていたところについて、「算出されず」のほうがいいのではないのでしょうかと修正をいただいております。

10ページ10行目から分布についてです。こちらは消化管内の内容物について記載がございましたので、今の評価書の表記に合わせて24行目の後半になりますが、腸及び腸内容物について削除いたしております。同じく表2につきましても、消化管内容物については事務局で削除する案としております。

続きまして、11ページ5行目から代謝の試験です。13行目からですが、こちら全ての試料中において n -オクチル側鎖 ω 位の酸化と、それに続く β 酸化により炭素2原子が脱炭したGが主要な代謝物であったとしておりまして、こちらにつきまして杉原先生より修文いただいております。

同じく21行目からラットにおける主要代謝経路について記載しておりまして、そちらについても杉原先生より修文いただいております、① n -オクチル側鎖 ω 位の酸化によるカルボン酸の生成、②カルボン酸側鎖の脱炭、③側鎖カルボン酸のタウリンまたはグルクロン酸抱合であると考えられたと記載しております。

続きまして、14ページ（2）、こちら今回追加された試験になりますが、ヤギで実施された動物体内運命試験になります。残留放射能は表6、各試料の主要代謝物については表7に記載しております。こちら結果ですけれども、乳汁及び臓器組織において未変化のアメトクトラジンが認められておりません。主要成分として代謝物BとGが10%TRRを超えて認められたほか、代謝物H及び少量の未同定代謝物が複数認められたとしております。こ

ちら下線部につきましては杉原専門委員より修文いただいた部分になりまして、糞中では未変化のアメトクトラジンが63.7%TRR、尿及び糞中で代謝物B、G、Hが認められたとしております。

15ページ10行目から(3)、こちらニワトリで実施された動物体内運命試験になります。こちらにつきましては各試料中の残留放射能を表8、試料中の主要代謝物について表9に示しているとおりととなっております。卵及び臓器・組織中の成分として、未変化のアメトクトラジンが卵及び脂肪において認められております。代謝物としてBが10%TRRを超えて認められたほか、Gが認められたとしております。

16ページ18行目からヤギ、ニワトリにおける主要代謝経路として記載しておりまして、こちら下線部について杉原先生より修文いただいた部分となっております。①*n*-オクチル側鎖の末端メチル基の酸化によるカルボン酸の生成、②カルボン酸側鎖の脱炭であると考えられたとしております。

動物体内運命試験について以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

本日、永田先生はお休みということですので、幾つか永田先生の修文いただいた部分も含めて杉原先生、全体を通してコメントをいただけますか。

○杉原専門委員

直していただいたので結構だと思います。

今、気がついたのですけれども、一番最後の16ページの18、19行目で①*n*-オクチル側鎖の「末端メチル基の酸化」というのをほかのところでは「 ω 位の酸化」と直していましたので、 ω 位に直していただければと思います。

○小野座長

では事務局、16ページの「末端メチル基」を「 ω 位」に修正をお願いします。

それでは、植物体内運命試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

17ページの1行目から植物体内運命試験です。植物体内運命試験についても今回新たに追加されたデータはございませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、記載を修正しております。

18ページ18行目からのばれいしょにおける主要代謝経路についてですが、植物体内運命試験の最後に移動をしております、19ページの4行目から記載しております。こちらにつきましては、中山先生より水酸化のことを加筆しましたということでコメントをいただいております、5行目の中ほど、水酸基及びカルボン酸の生成という形で記載を追記しております。

同じ部分につきましては、腰岡先生より主要代謝物のまとめ方について代謝物B、L、M、N、Oについては主要代謝物ではありませんので、あえて言及する必要はないと思い、修

文案を作成しましたということでコメントをいただいております、その修文案として13行目から示しておりますが、アメトクトラジンのばれいしょにおける主要代謝経路は n -オクチル側鎖の段階的分解による代謝物D及びEの生成であると考えられた。レタス及びトマトにおいては、残留放射能の大部分は未変化のアメトクトラジンであり、代謝物は検出されなかったという形で修文いただいた案を記載しております。

20ページから土壌中運命試験、それ以降、22ページは水中運命試験。土壌残留試験まで今回、新たに追加されたデータはございません。

24ページ1行目から作物残留試験でございます。こちらにつきまして、今回、だいたいの作物残留試験、ウシの畜産物残留試験が提出されておりますので、推定摂取量を含めて再計算いたしております。2行目から作物残留試験ですが、国内の作物残留試験として今回、だいた、あずきが追加されております。10行目から海外の記載になりますが、今回ホップの残留試験が提出されておりますが、今回、この作物残留試験につきまして記載を修正する必要がなかったので、そのままの案としております。

19行目から畜産物残留試験です。今回追加された試験として泌乳牛の残留試験が提出されております。結果は81ページの別紙5に示しておりますが、26行目から乳汁中のアメトクトラジンと代謝物B、Gについて、いずれの投与群においても定量限界未満であったとしております。

臓器・組織について、未変化のアメトクトラジンは全ての投与群で定量限界未満だった、代謝物B、Gの最大残留量は、それぞれ肝臓における0.021と0.041 $\mu\text{g/g}$ だったとしております。33行目から推定摂取量です。こちら追加されたデータをもとに82ページに示しております推定摂取量の計算を行っております、25ページ表17のような推定摂取量の結果となっております。

植物まで以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

本日は中山先生がお休みということで、全体を通して腰岡先生、コメントをいただけたらと思います。

○腰岡専門委員

代謝のところなのですが、いつも微量の代謝物というか、マイナーな部分まで代謝の機構を書いていなかったと思うのです。メインの代謝物だけの代謝経路を書いていたのでこのように修正したのですが、マイナーな部分も入れるのであれば、別に修正する必要はないのですが、どうなのでしょうか。

○横山課長補佐

そこはケース・バイ・ケースで御判断いただいております、マイナーなところまで確証が持てないというようなときに、メジャーなものだけ記載していただいたケースもあるかと思っております。今回は重版でして、既に記載が整っているものを事務局で場所を移動しただけと

いうこともありまして、あえて今回修正するかというところは少し御考慮いただければと思います。

○腰岡専門委員

それであれば別に修正する必要はないと思います。

以上です。

○小野座長

そうであれば、もとの記載のままとするということですか。

○横山課長補佐

ただ、中山先生から19ページの5行目、「水酸基」という言葉は入れたほうがいいという御修正ですが、これは修正したほうがよろしいですか。

○小野座長

「水酸基」は間違いではないですよ。

○腰岡専門委員

間違いではないです。

○小野座長

では、これは入れる形をお願いします。最後のまとめのところは、もとのものを持ってくるということでよろしいでしょうか。

ちなみに、あまり変えないほうがいいという話ではありますが、19ページの4行目、5行目あたりの n -オクチル側鎖の末端部となっておりますが、先ほど動物のほうでは ω 位としていましたが、同じところですよ。これも合わせたほうがいいですね。ということで、同じ記載が20ページの12行目にもあって、「 n -オクチル側鎖の酸化的開裂」となっているのですけれども、ここは同じ反応が起きていることがわかるように記載を合わせる形にさせていただけたらと思います。

ほかには追加された作物残留試験及び推定摂取量の部分については、腰岡先生、特によろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。動物の試験について説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

25ページの9行目から一般薬理試験です。その次の26ページ4行目から急性毒性試験となっておりますが、その2つにつきまして特段修正、コメント等をいただいたものはございません。

27ページの7行目から亜急性毒性試験になります。28ページの13行目（4）90日間亜急性神経毒性試験です。こちら20行目からの下線部につきまして、握力の低下と立ち上がり

回数増加について毒性としない説明を記載している文章となりますが、こちら美谷島先生より、抄録にも記載されているこの内容は必要でしょうかというコメントをいただきおまして、恐らく偶発的な所見のため記載は必要ないということなのかと思いますが、こちらについて御検討いただければと思います。

亜急性毒性試験まで以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

毒性試験、新しい試験の追加はないですが、28ページの（４）90日間ラットの亜急性神経毒性試験の記載について、美谷島先生より偶発所見、通常記載していないのではないかというコメントだと思います。コメントをお願いします。

○美谷島座長代理

独り言で書かせていただいたのですが、今回、特にほかの関連するような試験で神経毒性とか、これを引っ張ってこなければならぬような所見というのは一つも挙がっていなかったで、この試験の中で完結できる話をわざわざ評価書まで載せるべきかどうか気になったので、コメントさせていただいた次第です。ただ、重版ということなので、あえて削除してくれなければというほどのコメントではございません。

○小野座長

ということですので、これは間違いではないというか、抄録にも書いてある記載ですので、そのままということにしたいと思います。

全体を通してほかでコメントよろしいでしょうか。

それでは、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

慢性毒性試験、29ページ27行目からとなっております。

28行目から（１）イヌを用いた１年間慢性毒性試験ですが、こちら30ページの9行目からになりますが、30,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたとしております。この件について下のボックスになりますが、コメントをいただきおまして、佐藤先生からADIの設定根拠になっていて、参考までに過去の議論内容について御紹介くださいという内容で、小野先生、高木先生より体重に影響はないように思いますという趣旨のコメントをいただきしております。美谷島先生から、雄の高用量は低値で推移しているように見えますが、体重増加量に影響はなさそうです。雌の高用量については体重増加量が2割以上、低値を示していますが、体重値そのものに影響がないように見えますということでコメントをいただきしております。

こちら、その下の事務局よりになりますが、初版の審議で有意差が認められていないものの、実験の全期間を通じて雌雄ともに20%程度の体重増加抑制がみられていることから、毒性所見とされたものになっております。こちらについて御検討ください。

慢性毒性試験は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

慢性毒性試験は1年間のイヌの試験、体重増加抑制が無毒性量の根拠となっていて、この試験がADIの設定根拠となっていますが、先生方からあまり影響はないのではないかとというコメントに対して、前回の議論で有意差は認められないものの、20%程度の体重増加抑制が実験期間を通じて認められるというふうに判断されたということですが、佐藤先生、どうですか。

○佐藤専門委員

そんな重要な問題ではなくて、結論から言うとどちらでもいいというのが私の意見なのですけれども、もしこれを毒性ととらなければADIを設定しなくてもいいということになるのだと思います。ADIも高目に設定されているのでいいと思うのですけれども、同じ用量で90日投与したものは全く体重のほうは変化がないのですよね。28ページ(3)の90日亜急性毒性は30,000 ppmをやっていて体重に全く影響はないのだけれども、1年間やると実験全期間を通じというのが、やはりとらなくてもいいのかなというのは本心です。

○小野座長

美谷島先生、コメントいただけたらと。

○美谷島座長代理

この実験について、抄録の中にも体重値のグラフ、推移がありまして、確におっしゃられるように高用量は下のほうで推移しているのは確かで、多分これをとられたのだなということで、あえてとるなら重版でもあるし、ここをとったということは尊重しようかと思えます。ただ、結構とらなくてもいいのではないかという意見もあるのではないかと思いますというくらいで、重版でありますのでとるのであれば体重推移を根拠に前回の議論内容を尊重したいと思います。

○小野座長

高木先生はどうでしょう。

○高木専門委員

抄録のグラフを見る限りは、とらなくていいのではないかと思います。ただ、一応、有意差が30,000 ppmのところはついているので、それを尊重するのも可能であるとは思いますが。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

何の情報もなくして評価をしたら、とらないということもあるかもしれませんが、重版ですし、将来、再評価制度というものができて再評価するときには、事前情報なしで見ってもらうことを前提に、今回はこのままにしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

32ページ1行目から生殖発生毒性試験です。

その前のところ、ボックスですけれども、八田先生、納屋先生、藤井先生よりコメントはありませんということでコメントをいただいております。

続きまして、33ページの15行目から遺伝毒性試験です。こちらにつきまして、太田先生から抄録の内容を確認し、結果、陰性で追加試験ありませんので特にコメントや修文はありませんということでコメントをいただいております。安井先生からも、追加試験なく、既に審議済みのため、結果は陰性と考えますということでコメントをいただいております。

続きまして、35ページ3行目からその他の試験で、4行目からマウスで実施されております28日間の免疫毒性試験です。こちらにつきまして次のページ、6行目からの免疫毒性の結果につきまして小野先生からコメントをいただいております。ほかの評価書の記載と合わせましたということで、免疫毒性は認められなかったという記載に修文いただいております。

その他の試験まで以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験の部分は新たなデータが特になく、先生方も特にコメントありませんということでしたが、よろしいでしょうか。

その他の試験、最後の文章をほかの評価書はこのように記載されていると思いましたが、修正させていただきました。

では、37ページ、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

食品健康影響評価です。

37ページ3行目の記載につきまして、杉原先生より修文いただいております。「なお」を消す形で今回、動物体内運命試験、作物残留試験及び畜産物残留試験の成績等が新たに提出されたとしております。

13行目から今回、提出されました畜産動物、ヤギとニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、可食部において10%TRRを超える代謝物として、ヤギではBとG、ニワトリではBがそれぞれ認められたとしております。

33行目から植物体内運命試験において、代謝物D及びEが畜産動物を用いた体内運命試験において可食部でB及びGがそれぞれ10%TRRを超えて認められております。代謝物B及びGについては、畜産物を用いた体内運命試験において、親化合物よりも残留値が高かったが、ラットにおいて認められ、予想飼料負荷量における残留値は僅かと考えられたとしております。

こちらにつきまして、次のページ、事務局よりボックスを設けております。畜産物残留試験について反すう動物（ウシ）のみで家禽の試験が提出されておりました。家

禽の予想飼料最大負荷量である0.029 mg/kgより著しく多い量、11.5 mg/kgですが、こちらを投与し実施された動物体内運命試験における残留値が最大で代謝物Bで0.009 µg/g、代謝物Gで0.001 µg/gと僅かであったことから、今回、暴露評価対象物質を設定する案としております。こちらについて御検討をお願いしたところ、杉原先生より暴露評価対象物質は親化合物だけでよ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。

あわせて37ページ36行目の網かけの部分になりますが、こちら杉原先生より理解しにくいということでコメントをいただいておりますが、こちらにつきましてウシの予想飼料最大負荷量0.076 mg/kgより多い量として3.11 mg/kg投与し実施された畜産物試験における残留値が代謝物B、Gともに定量限界未満もしくは検出されなかったことから、予想飼料負荷量における残留値は僅かとする案にしておりますが、こういった説明でよろしかったでしょうか。

37ページ37行目の記載に戻りますが、代謝物D及びEについては、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験において検体投与の影響が認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性でした。これらのことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をアメトクトラジンのみという形で設定しております。

38ページ10行目からARfDについてですけれども、アメトクトラジンの単回経口投与によって生ずる可能性のある毒性影響が今回認められなかったため、急性参照用量については設定する必要はないという案にしております。

こちら、以上御検討ください。

○小野座長

ありがとうございます。

まず初めに2行目の修文は「なお」をとるとということですか。

○杉原専門委員

私が見たときに「なお。」と書いてあって、何だろうなと思って消しただけです。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、36行目、37行目あたりの網かけの部分ですかね。理解しにくいというのは説明をお願いします。

○杉原専門委員

途中に「ラットにおいて認められ」というのが、多分上のほうから続いてきているのでわかりにくい文章だなと思ったのですが、重版なのでいじらないほうがいいかなと思って、ちょっとわかりにくいというコメントにただけです。

○横山課長補佐

文章としてわかりにくいという御指摘でしたら、35行目の「代謝物B及びGはラットにおいて認められ」と場所を移してみてもいいかと思うのですが。

○杉原専門委員

そのほうがいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。それでは、そのようにお願いします。

それから、ADIについては以前、設定済みで、急性参照用量については本剤、単回投与で生じるとされる毒性影響は認められないということで、設定の必要なしということにしたいと思います。先生方よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、本剤は本日の審議を踏まえ、アメトクトラジンの一日摂取許容量(ADI)につきまして、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である273 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した2.7 mg/kg体重/日。急性参照用量(ARfD)につきましては、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められないということで、設定の必要なしとすることとしたいと思います。

それでは、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

それでは、評価書案を修正いたしまして、大きな修正はございませんでしたので、事務局のほうで修正の上、幹事会に進めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○小野座長

先生方、それでよろしいでしょうか。では、そのようにお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長

続きまして農薬(ペンチオピラド)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。

○藤井専門職

資料3を御覧ください。農薬評価書(案)ペンチオピラド(第5版)となります。

本剤、審議の経緯につきましては4ページ4行目から記載のとおりでございます。2018年11月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

本剤の概要につきまして9ページ、10ページに記載をしております。用途としては殺菌剤となります。

10ページに記載をしておりますが、国内においては2008年7月に初回の農薬登録をされております。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請、こちら小麦の適用拡大に関して評価要請がなされているものでございます。

11ページ、1行目から安全性に関する試験の概要でございます。

まず動物体内運命試験について11行目から記載をしております。今回、新たにヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験が追加されておりますので、その点について追記をしております。

まずラットを用いた動物体内運命試験に関しまして、12ページ5行目から分布について記載をしております。

8行目、9行目の部分、永田先生から二重下線部を付しておりますが、「Wistar Hannover (GALAS) ラット（一群雌雄各3匹）に」という部分です。その前の6行目のところで同様の記載がありますので、削除可能ではないでしょうかと削除の修文をいただいております。

また、22行目からの表2につきまして、腸及び胃内容部物について事務局で削除の修正をしております。

18ページ3行目から排泄の記載となっております。7行目の部分、こちらも先ほどと同じく永田先生から用いたラットに係る記載について、5行目と重複しておりますので当初、永田先生からWistar Hannover (GALAS) という部分を消して、同ラット（一群雌雄各3匹に）という御修文をいただいておりますが、事務局のほうで5行目に雌雄に用いられた匹数についてあわせまして（一群雌雄各3～4匹）という修文にさせていただいております。記載ぶりについて御確認いただければと思います。

19ページ6行目から胆汁中排泄の試験になります。

11～15行目の部分でございますが、永田先生から御意見をいただいております。ラベルされている位置が異なる2種類の標識体を用いた試験でございます。胆汁中排泄率につきまして、個々の値とするような御修文をいただいております。この後のヤギを用いた体内運命試験についても同様の御意見をいただいております。この点につきまして杉原先生から、永田先生が標識体別の数値の記載に修正されていることについて、賛同いたしますという御意見をいただいております。

20ページ3行目からヤギを用いた動物体内運命試験①でございます。こちら今回、追加された試験となっております。

まず11～13行目の部分については、先ほど御紹介したとおり永田先生、杉原先生からのコメントに基づきまして、尿、糞及びケージ洗浄液中のTARについて標識体別にそれぞれ記載を分けております。結果といたしましては、脱脂乳中に未変化のペンチオピラドは認められず、主要代謝物としてA-3が10%TRRを超えて認められております。また、組織中では未変化のペンチオピラドのほか、腎臓で代謝物A-3及びA-5、筋肉及び脂肪で代謝物A-3がそれぞれ10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

21ページ4行目からのボックスをお願いいたします。この試験について抄録の中では尿中で親化合物が認められたという記載が一部ございましたが、抄録のページあるいは報告書を確認して、尿中では親化合物が認められていないということから、評価書案では尿中

のペンチオピラドについて「ND」と記載する案としておりました。この点、永田先生、杉原先生から了解しましたとコメントをいただいております。

続きまして22ページ2行目からヤギの代謝試験②となります。9行目から11行目については、先ほどと同じように%TARを標識体別に分ける記載と事務局のほうで修文をしております。結果といたしましては17行目から記載のとおり、乳汁及び各組織中の主要成分としては、肝臓、腎臓及び脂肪中で未変化のペンチオピラドが認められたほか、代謝物A-2、A-3が10%TRRを超えて認められております。また、肝臓、腎臓及び乳汁中にペンチオピラドの水酸化体であるとか、代謝物A-12及びA-13のシステイン抱合体並びにそれらのモノ及びジヒドロキシ誘導体が認められております。その中の一部については、10%TRRを超えるものもあったという結果でございます。

24ページ1行目からニワトリを用いた代謝試験①となっております。7～10行目については、先ほどと同じように、こちら排泄物と卵中の投与放射能の排泄割合、%TARについて標識体別に書き分ける修文としております。結果といたしましては、卵及び組織中の主要成分として未変化のペンチオピラドのほか、代謝物A-2及びA-3が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

25ページ、4行目からニワトリを用いた代謝試験②となっております。

11～14行目、こちらと同じように%TARについて標識体別に書き分けをしております。結果といたしまして18行目から記載のとおり、卵中の主要成分としては未変化のペンチオピラドのほか、代謝物A-3が10%TRRを超えて認められております。また、この試験についても卵及び肝臓中にペンチオピラドの水酸化体、代謝物A-12及びA-13のシステイン抱合体並びにそれらのモノ及びジヒドロキシ誘導体がそれぞれ認められたという結果でございます。

26ページ7行目からのボックスに記載のとおり、卵中の代謝物の記載について、抄録の記載ではHO-A-OHという記載になっておりましたが、評価書案では報告書に基づいてDihydroxy-MTF-753という記載にしております。この点について永田先生、杉原先生から了解しましたというコメントをいただいております。

27ページ2行目から、ペンチオピラドのヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路について記載をしております。

動物体内運命試験は以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験について永田先生から幾つか修文をいただいておりますが、そこも含めて全体を通してコメントをいただければと思います。

杉原先生、お願いします。

○杉原専門委員

直していただいた標識している位置が違うもので、あまり代謝のされ方が変わっていない

いのですけれども、それぞれ使っていますので、このように分けた表記をしていただいたのでいいと思います。

そのほかはありません。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験以降、説明をお願いします。

○藤井専門職

27ページ8行目から植物体内運命試験でございます。

今回、植物体内運命試験としては、新たにてんさいを用いた植物体内運命試験が追加されており、追記をしております。また、全体的に最近の評価書のまとめ方に従いまして記載を修文しております。

まず9行目からの(1)のぶどうでございますが、果実の結果につきまして本文の記載を、果実については資料がグループⅠとグループⅡと2種類ございまして、それぞれについて記載を整理する修文案としております。

この点につきましては、28行目からのトマトの試験についても同様に記載を修文する案としております。

また、29ページ24行目から前版まで植物におけるペンチオピラドの主要代謝経路の記載がございましたが、この記載につきまして、てんさいの植物体内運命試験の後に記載を移すということとしております。

29ページの30行目から今回追加されたてんさいの試験でございます。各部位における放射能分布については30ページの表19に示されているとおりでございます。いずれの資料においても未変化のペンチオピラドは認められず、通常量散布区において処理42日後の葉っぱの部分で6種類以上の未同定代謝物が認められたが、残留放射能濃度はいずれも0.003 mg/kg以下であったという結果でございます。

30ページ15行目から、植物における主要代謝経路のまとめを記載しております。この部分につきまして31ページ2行目からのボックスにあるとおり、腰岡先生からコメントをいただいております。植物におけるペンチオピラドの主要代謝物はA-3、A-5及びA-11抱合体ですので、以下のとおり修文してはいかがでしょうかというところで、その下に修文案を記載しております。いただいた御意見に基づきまして、事務局で戻りまして30ページ15行目からの記載について一部、修文をしております。具体的にはA-3の生成に係る記載をチエニル基の脱離という形で修文をしております。

なお、事務局より御確認をお願いしたいのですが、代謝物A-3及びA-5については、チオフェン環の酸化により生成される代謝物A-12及びA-13を経て生成すると考えられております。このことから前版までの記載があったとおり、チオフェン環の酸化（代謝物A-12及びA-13の生成）という記載は削除しない修文案としておりますが、このような案でよろしいか御確認をお願いできればと思っております。

あわせてで恐縮ですが、今回、腰岡先生から御意見をいただきましたA-3の生成に係るチエニル基の脱離というところにつきまして、ラットや家畜の代謝経路では、チオフェン環の由来の環構造の分解という記載が前版までされているところがございます、評価書の中で記載ぶりを整える必要があれば、その点についてもあわせて御確認、御意見をいただければと思っております。

31ページ4行目からは土壌中運命試験でございます。こちら今回、新たに追加されたデータはございませんが、一部、最近の評価書のまとめ方に従って記載を修文しております。

好氣的土壌中運命試験については、31ページ18～20行目の主要分解経路について、こちら腰岡先生から御意見をいただいております。主要分解経路として31ページ24行目からのボックスにあるとおり、こちら先ほどと同じようにA-3の生成に係る記載について御修文をいただくとともに、A-4の生成に係る記載を削除していただくような御意見をいただいております。この好氣的土壌中運命試験においては、分解物A-4というものが主要分解物として認められていることから、A-4の生成に係る記載は削除しない修文案としておりますが、こちら記載ぶり等、御確認をいただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

32ページ10行目からは水中運命試験です。こちら今回追加されたデータはございません。加水分解試験に係る13行の部分ですが、添加用量について抄録、報告書を確認しまして、約50 mg/Lであることから記載の修正をしております。

その下、20行目から水中光分解試験でございますが、こちら自然水における添加用量について、抄録及び報告書を確認して5 mg/Lであったことから記載の修正をしております。

33ページ2行目から土壌残留試験ですが、今回、新たに追加されたデータはございません。

33ページ14行目から作物等残留試験でございます。まず作物残留試験については今回、小麦が新たに追加されましたので、別紙3に追記いたしております。また、その点も踏まえて作物残留試験の結果について、最近の評価書のまとめ方に従って修文を行っております。

また、34ページ6行目から畜産物残留試験です。今回、新たにウシ及びニワトリを用いた試験が提出されており、追記しております。

まず7行目からの①ウシの試験ですが、ペンチオピラド並びに代謝物A-3、A-5及びA-11を分析対象化合物として試験が行われております。結果は別紙5の①のとおりでございます。ペンチオピラド並びに代謝物A-3及びA-5の最大残留値は50 mg/kg飼料投与群で、まずペンチオピラドは肝臓での0.03 µg/g、A-3についても肝臓の0.06 µg/g、A-5については腎周囲脂肪の0.02 µg/gという結果になっております。代謝物A-11については、いずれの試料においても定量限界未満という結果でございました。

また、一番低い用量の5 mg/kg飼料投与群では、いずれの飼料においても定量限界未満という結果でございました。

その下の24行目からニワトリの残留試験でございます。こちらペンチオピラド並びに代謝物A-3、A-5、A-11を分析対象化合物とした試験でございます。それぞれの最大残留値ですが、ペンチオピラドがいずれも58 mg/kg飼料相当投与群で認められておりまして、ペンチオピラドが腹部脂肪での0.036、A-3については卵での0.028、A-5は肝臓での0.014、A-11が卵での0.014 µg/gという結果でございました。このニワトリの試験でも最低用量の5.9 mg/kg飼料相当投与群では、いずれの飼料も検出限界または定量限界未満という結果でございました。

35ページ3行目から推定摂取量ですが、今回、追加されました作物残留試験及び畜産物残留試験の分析値を用いまして、農産物についてはペンチオピラド、畜産物についてはペンチオピラド及び代謝物A-3を暴露評価対象物質とした際の推定摂取量について計算を行っております。

残留まで以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、まず初めに30ページの15行目からの記載、腰岡先生から修文案をいただいて、事務局より代謝物A-12、A-13については代謝物A-3、A-5がA-12、A-13を経て生成するという説明ですが、これはどうでしょうか。

○腰岡専門委員

トマトにおいて化合物が実際に見つかっていますので、それはそれでいいと思います。ただ、ほかの作物でA-12、A-13がみられていないことから、チエニル基の脱離を考えたのですけれども、チエニル基の脱離がそう簡単に起こるのかどうかというのは私はわからないものですから、でもA-3とかA-5が主体に出てくると考えるのであれば、それが一番早いのではないかと。それでもA-12、A-13の経路を通してA-3、A-5が出てくるのであれば、代謝物A-11のA-12タイプとか、そういう化合物が当然出てきていいはずなのに見つかっていない。いろいろな化合物が見つかっているので何とも言えないのですけれども、一つ一つ処理して代謝経路を調べているわけではないから、全く推測の域でしかないのですが、同定された化合物については当然そういう経路があるだろうということで、記載はこれでいいと思います。としか言いようがありませんので。

○小野座長

ありがとうございます。それでは、この記載ということで。

あと、31ページの18行目ぐらいからの記載ですね。A-4については土壌中運命試験では主要分解物ということで削除はしないということですが、これはこれでよろしいですか。

○腰岡専門委員

はい。A-4は当然A-5から来るもので、A-5の経路さえ押さえれば当然だと考えたので、私はそこはあまり考えていませんでした。

○小野座長

ありがとうございます。それでは、現在の事務局からの案でよろしいということです。
杉原先生、何か意見はございますか。

○杉原専門委員

それでいいと思います。吸収がものすごくいいのですけれども、入ったら中でいろいろ代謝がすごく受けて、抱合体もいっぱいできて、胆汁中に出てくるという性質のものになります。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、残りの今回追加された試験も含めて、全体を通して腰岡先生、もしコメントがありましたらよろしくお願いします。

○腰岡専門委員

作物のウシの表なのですけれども、104ページに書かれているのですが、作物名のところに何々を含むというデータがなかったものですから、そんなデータがないものをここにわざわざ書く必要はないのではないかと考えて、削除したらどうですかと書いたのですが、これがこういう場合に記載するものだとは決まっているのであれば、特にそれで結構です。

○藤井専門職

その点について説明が漏れておりまして、腰岡先生から104ページのところ、推定摂取量の別紙6について、農産物名について今回、実際に作物残留試験のデータが出てきていないものについても含めて書かれているような形になっていることについて御意見をいただいております。ここの別紙6における農産物名については、参照94にあります食品摂取頻度・摂取量調査の結果に基づいて、農産物名を記載しているところでございます。

○小野座長

よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、植物の部分、残留試験、推定摂取量までこれでよろしいということですので、一般薬理試験以降、動物の部分の説明をお願いします。

○藤井専門職

35ページ14行目から一般薬理試験になります。

まずその上のボックスを御覧いただきたいのですけれども、事務局よりとして2点ございます。

まず①として、本剤、ADIは設定済みですが、今回、新たに代謝物A-3を用いたラットでの28日間亜急性毒性試験が追加されており、その点について追記をしております。また、最近の記載ぶりに合わせて一部、評価書の修正を行っております。また、ARfDの設定に関連しまして毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

また、ADIの設定根拠試験であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験において雌の最小毒性量で肝肥大が認められていないことから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行っておりません。この点について佐藤先生、小野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。

一般薬理試験、急性毒性試験については記載のとおりでございます。

37ページ4行目からラットの急性神経毒性試験でございます。美谷島先生から御意見をいただいております。この試験に関しまして、所見を表にまとめたほうが変化と用量の関係がわかりやすいと思いますが、いかがでしょうかという御意見でございまして、事務局よりとして、認められた毒性所見における結果について表でまとめるとということで、ボックスの中に案を作成しております。

また、あわせて御確認いただきたいのですけれども、2,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄における立毛につきまして、本文中に記載がされておりましたが、抄録の186ページを確認しまして、毒性所見とする案としております。あわせて御確認をいただければと思います。

亜急性の前まで以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

一般薬理試験及び急性毒性試験については、特にコメントはいただいております。

37ページ(2)のラット急性神経毒性試験、表にまとめたほうがよろしいのではないかと美谷島先生から御意見をいただいて、事務局より表をつくっていただきましたが、美谷島先生、コメントをいただければと思います。

○美谷島座長代理

文章中にたくさんの所見が出てきたので、用量と所見の内容を整理したほうがいいかなと思ったのですが、ここにつくっていただいたもので非常にわかりやすくなったのではないかと私は思います。

○小野座長

私もこの表は非常に、こちらのほうがよろしいのではないかとと思いますが、佐藤先生、高木先生もそれでよろしいですか。

○佐藤専門委員

はい。

○小野座長

それでは、ここのラットの急性神経毒性試験の記載については、表の形でお願いします。本文は恐らく37ページの8行目以降が削除で、通常の各投与群で認められた毒性所見は、表の云々に示されているという形になるのかと思います。よろしくお願いします。

それでは、亜急性毒性試験の部分の説明をお願いします。

○藤井専門職

38ページ15行目から亜急性毒性試験になります。

40ページ2行目から、マウスの90日間亜急性毒性試験について記載がございます。

まず13～15行目の部分、血液学的検査にかかわる記載がございますが、表28の記載と重

複するため、事務局で削除しております。

また、その下、17、18行目の部分ですが、網かけにしている部分、腎臓に尿素窒素増加の原因とみなされる組織学的変化が認められなかったことからという記載ですが、美谷島先生からコメントをいただいています、BUNと尿素窒素が混在していることから、修文案として腎臓に尿細管の障害を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことからという御意見をいただいて、事務局で修文をしています。

その下、21行目の部分ですが、「この変化は用量設定試験の」と記載があったところ、小野先生から「これらの」というふうに御修文いただいております。また、22行目の波線部ですが、用量設定試験の300及び1,000 mg/kg体重/日投与群で認められた血漿中蛋白の変化と類似するためという前半までの記載でしたが、「投与群においても認められていることから」としてはどうでしょうかと御意見をいただきまして、事務局で修文をしています。

41ページの表28については、本文の記載に合わせて所見を追記しております。

41ページの8行目からイヌの90日間亜急性毒性試験です。16～18行目の部分、こちらも血液学的検査に関してAPTT短縮に係る記載がございましたが、最近の評価書のまとめ方に従って、事務局で記載削除とする案としております。

また、42ページの表30については、本文の記載に合わせて事務局で所見名等、追記を行っております。

42ページ8行目から、今回、追加されました代謝物A-3を用いたラットでの28日間亜急性毒性試験でございます。各投与群で認められた毒性所見については、表32のとおりでございます、無毒性量は雌雄とも7.5 mg/kg体重/日とする案としております。

44ページ5行目からの事務局よりをお願いいたします。この試験に関しまして、胸腺皮質アポトーシス（限局性）につきまして、7.5 mg/kg体重/日投与群の雌雄でそれぞれ2例認められておりましたが、対照群の雌でも2例認められていること、また、背景データも考慮いたしまして、雌雄とも21 mg/kg体重/日以上投与群の所見とする案としていたしました。この点について佐藤先生、小野先生、高木先生、美谷島先生いずれも事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

亜急性については以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

亜急性毒性試験、（１）の試験については表中に毒性所見の発現時期を追記いただいた以外はコメントいただいております。（２）の試験で本文の記載を一部、私と美谷島先生からコメントをさせていただいて、それに合わせて表28を修正いただいています。美谷島先生、これでよろしいでしょうか。

○美谷島座長代理

ちょっと細かい点ですが、文章を修文させていただきました。

○小野座長

ありがとうございます。私もこの変化は用量設定試験で認められた変化と類似すると最初書いてあったのですが、確認したところ同じ変化が認められていたので、類似ではなくて用量設定試験で認められると修文させていただきました。

それ以外の試験については特にコメントはいただいていないですね。44ページ、事務局よりで（４）の試験です。代謝物A-3のラットの亜急性の試験で胸腺皮質アポトーシスについて影響とするという事務局案については、全ての先生方から御同意いただいております。

全体を通して佐藤先生、何かコメントはありますか。

○佐藤専門委員

特にありません。

○小野座長

高木先生は。

○高木専門委員

特にありません。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、特にコメントはないということですので、慢性毒性試験以降の部分の説明をお願いします。

○藤井専門職

46ページ1行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まずラットを用いた1年間慢性毒性試験です。

11～13行目の部分、400 mg/kg体重/日投与群の雄における相対摂餌量増加に関する記載ですが、こちら最近の評価書案のまとめ方に従って事務局で記載を削除しております。あわせてその下の表37、相対摂餌量増加というところを事務局で削除しております。また、表37の雄のところですが、PT短縮と書いてありましたが、短縮であることから事務局で削除する案としております。

47ページ2行目からイヌの1年間慢性毒性試験です。こちら11行目、12行目の部分で15,000 ppm投与群の雌における体重増加抑制傾向並びに肝絶対及び比重量の増加傾向が認められたという記載ですが、こちら表中に所見の記載を移動させております。また、表39の15,000 ppm投与群の雄における所見として、腹水（2例）とございましたが、こちら肉眼所見であることから事務局で削除する案としております。

48ページ4行目からラットを用いた2年間発がん性試験です。

14～17行目の部分に関しまして、小野先生から15、16行目の二重下線部について、尿管好塩基性化、間質性繊維症、腎盂炎または糸球体硬化症というところ、これら次の表41に前版まで記載がされておらず、慢性腎症だけの記載でございましたが、これら各所見に

ついて表に記載しないのですかという御意見をいただきまして、事務局で修正を行っております。

49ページ4～8行目に関しまして、同投与群の雄では肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められというところから、8行目のネガティブフィードバックによる二次的な影響と考えられたというところですが、こちらはその他の試験に同様の記載がございまして、本文中からは記載を削除する案としております。

また、13～15行目の「本検体は雄ラットにおいて」から「甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度を増加させると考えられた」というところも、こちら最近の評価書案のまとめ方に従いまして記載を事務局で削除しております。

その下20行目からの表41については、250 mg/kg体重/日投与群の雄における「肝小葉像明瞭及び」というところは、肉眼所見であることから事務局で削除する案としております。

50ページ3行目からマウスを用いた18か月間発がん性試験でございまして。こちら17～19行目の部分、「本検体は雄マウスにおいて」から「肝臓に対する発がん性を有するものと考えられた」という記載については、事務局で記載を削除する案としております。

その下の表44ですが、甲状腺ろ胞上皮細胞褐色色素につきましては、シュモール反応によりリポフスチンであることが確認されておりましたので、その点、事務局で追記を行っております。

慢性毒性/発がん性については以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

慢性毒性/発がん性試験の部分については、先生方からは特にコメントはいただいていたようですが、私から（3）の試験、本文中に投与の影響と判断された所見が記載されていて、表にはなかったもので、表に記載しないのですかと質問させていただきまして、表中に記載を移していただきました。これでよろしいかと思います。

それ以外の部分、全体を通して何か美谷島先生、コメントがありましたらよろしく願いします。

○美谷島座長代理

重版ということで一応見させていただいたのですが、新たなコメント等はございません。

○小野座長

佐藤先生、これでよろしいですか。

○佐藤専門委員

はい、大丈夫です。

○小野座長

高木先生。

○高木専門委員

これで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、追加のコメントはないようですので、生殖発生毒性試験の部分の説明をお願いします。

○藤井専門職

51ページ3行目から生殖発生毒性試験です。

まずラットを用いた2世代繁殖試験になりますが、12～13行目の部分、親動物の1,000 ppm以上投与群の雌雄で認められた体重増加抑制と肝及び副腎の病理組織学的変化を伴う重量増加に関する記載、こちら表中の記載と重複するため、事務局で削除をする案としております。

また、52ページの表47の中ですが、前版までF₁、親動物の雄の5,000 ppm投与群のところに記載がありました包皮分離日齢遅延につきましては、児動物の所見に記載をする案としております。

また、この試験について1点、事務局から御確認をお願いしておりました。5,000 ppm投与群のF₁児動物で認められた膈開口遅延につきまして、統計学的有意差はありませんが、前版まで投与開始時の低体重に関連した所見として本文中に記載がされておりました。この点について毒性所見として表中に記載をすべきかどうか、扱いについて御確認をお願いしておりましたが、八田先生、納屋先生、藤井先生いずれも記載は不要というコメントをいただいております。

続きまして、52ページ8行目からラットの発生毒性試験でございます。事務局から1点、御確認をお願いしておりました。12行目からのボックスに記載のとおり、母動物の1,000 mg/kg体重/日投与群で認められた体重増加抑制につきまして、変化の程度が僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントにはしない案としておりました。この点について八田先生、納屋先生、藤井先生ともに、事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

また、その下14行目からウサギの発生毒性試験でございます。こちら1点、事務局から御確認をお願いしておまして、ちょうど20行目の胎児では低体重の後のところですが、この胎児の低体重につきまして、前版まで雄で7.8%減という記載がされておりましたが、今回、抄録、報告書を確認いたしまして雌雄合計で7.8%減ということでございまして、記載を修正する案としております。八田先生、藤井先生からは、事務局の修正案に同意しますと御意見をいただいております。また、納屋先生からもコメントをいただいております、原著及びTable等を確認いただきまして、事務局の御指摘のとおり雌雄合計で7.8%減、雌で12.1%減ということです。雄が3.6%減なので、雄に係る記載を加えるか、あるいは括弧内を削除してもよいかと考えますという御意見でございます。記載ぶりについて御検討いただければと思います。

生殖発生毒性試験は以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

発達神経毒性試験は特にはないですけども、説明はいいですか。

それでは、行きたいと思います。いずれの試験も事務局より質問がありまして、先生方御同意ということですが、納屋先生、特に最後の（３）の発生毒性試験の低体重のパーセンテージの記載も含めてコメントをお願いします。

○納屋座長代理

私だけほかの先生方とちょっと意見が異なっているので、御説明しなければいけないかなと思いました。

雄と雌の減少の度合いがほぼ同じであれば、そういうふうを書くというのが一般的なのです。ところが、雄何%減、雌何%減とこのケースで書くと、やけに雄は影響はほとんどないのだけれども、雌だけ影響があるかのような誤った情報を出すかもしれないというのが気がかりで、それだったら括弧内を全部削除してはどうかと。体重が低いということは事実なのだから、括弧でそこまで詳しく書かなくてもいいのではないのというのが私の偽らざる気持ちです。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、今の点も含めてコメントをいただけたらと思います。よろしくお願いします。

○藤井専門委員

私はこのコメントをしたときは、有意差の有意な差のあるところだけ書けばいいかなと思ったのですが、今、納屋先生のコメントで、これは雄と雌に差があったのではないとデータを見た限り思いますので、括弧内はないほうがいいかなと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

本日、八田先生はお休みですが、多分、特に反対はされないのかなと。一応、確認いただくということで、括弧内の数字はここは要らないのではないかと思いますので、削除をお願いします。

それでは、遺伝毒性試験の説明をお願いします。

○藤井専門職

54ページ22行から遺伝毒性試験でございます。

まず太田先生よりいただいたコメントですが、農薬抄録の内容を確認しましたが、結果は陰性であり、追加試験もありませんので、特にコメントや修文はありませんという御意見をいただいております。

また、安井先生からは、この部分につきまして追加試験がなく、既に審議済みであり、結果は陰性と考えます。

事務局で各試験の条件等を追記いたしました。その部分で誤記を御指摘いただいて、見え消しで修正いただいております。具体的には55ページの表48、*in vitro*の染色体異常試験の処理濃度・投与量の欄ですが、括弧書きの中、+S9の後、24時間処理となっておりますが、こちら6時間処理の誤りでございました。

そのことに関連しまして表の注釈、11行目の部分も同じく24時間と書いていたところを6時間に御修正いただいております。

また、代謝物の試験結果をまとめた表49の中で58ページの表の一番上の部分、マウスリンフォーマTK試験の①の部分、25～250の後に μ が抜けておりまして、その部分、修正をいただいております。ありがとうございました。

遺伝毒性については以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験の部分については、安井先生から何か所か表記の間違いを修正いただいております。安井先生、追加でコメントがありましたらお願いします。

○安井専門委員

特にないです。

○小野座長

太田先生から特にコメントありませんということですが、何か、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、特に現在のもので問題はないということですので、その他の試験の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

59ページの4行目から「14.その他の試験」でございます。

60ページの5行目から(2)としてマウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験に係る記載がございます。

18行目の二重下線部でございますが、Cypに関する記載について藤井先生から御意見をいただいております。26行目からのボックスですが、二重下線部として大文字表記がよいのではと思いますという御意見です。評価書案の中では太文字となっておりますが、いただいた御意見は大文字ということでございまして、事務局で記載を誤っております。申しわけございません。この大文字表記がよいのではということに関してですが、Cypの表記に関しましては、マウスでは頭文字以外は小文字としてこれまで表記をしてきているところございまして、この試験についても頭のCだけ大文字として、あとは小文字表記としております。御確認をいただければと思います。

62ページ1行目からラットを用いた28日間免疫毒性試験、22行目からマウスの同じく28日間免疫毒性試験に関して記載がございます。小野先生からこの点につきまして御意見をいただいております。61ページ32行目からのボックスのところですが、陽性対照はいず

れもシクロホスファミドでございますが、こちらについての記載は必要ないですかということでございます。最近の評価書のまとめ方として、陽性対照群の結果について特段記載をしない場合については、試験条件としても記載をしていないところでございます。御確認いただければと思います。

その他の試験については以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

その他の試験は60ページの（２）マウスの肝薬物代謝酵素誘導試験に関して、藤井先生よりCypの記載が大文字がよいのではとコメントをいただきました。今、事務局からの説明はマウスでは小文字らしいですが、よろしいでしょうか。

○藤井専門委員

はい、わかりました。

○小野座長

ラットは大文字で、マウスで小文字というのは通常なのですか。

○杉原専門委員

Cypの名前を決めたときに、そういうふう決めてあって、最近、守らない人が増えてきました。

○小野座長

ヒトはどうやって記載するとかあるのですか。

○杉原専門委員

ヒトは大文字です。

○小野座長

ありがとうございます。ということでした。

免疫毒性試験の部分、試験条件に陽性対照の記載は必要ないですかと質問をさせていただきましたが、事務局の説明で納得しました。本日、もう一剤のほうに記載がされていたので質問をさせていただきました。これでよろしいかと思います。

それでは、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○藤井専門職

64ページ1行目から食品健康影響評価でございます。

3～5行目の部分は、今回、追加提出された試験等について記載を行っております。

また、今回追加提出されたヤギ及びニワトリを用いた体内運命試験の結果につきまして、18～22行目に記載をしております。

23～25行目の部分、植物体内運命試験の結果ですが、本文中、一部記載の整理を行った結果としまして、主要代謝物としてのA-5について記載を追記しております。

26～32行目が作物残留試験の結果ですが、こちらも本文中の記載の修正に合わせて最大残留値の記載を修正しております。

33行目からは、今回追加提出されました畜産物残留試験の結果について記載をしております。

65ページ、各種毒性試験結果については前版までと同じような記載としております。また、その下の発がん性試験の結果、免疫毒性試験の結果についても前版までの記載と同様としております。

10行目から暴露評価対象物質に係る記載でございます。植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として植物ではA-3、A-5及びA-11抱合体、畜産動物の可食部ではA-2、A-3及びA-5並びにA-12及びA-13由来のシステイン抱合体がそれぞれ認められております。代謝物A-2、A-3、A-5、A-11、A-12及びA-13は、ラットにおいても認められております。

代謝物A-3につきましては、親化合物よりも毒性が強い可能性が考えられましたが、作物残留試験における残留値は親化合物より低いものでございました。また、畜産物残留試験では、予想飼料最大負荷量における残留値は低いと考えられたが、親化合物より高く認められる場合がございます。

以上のことから、農産物中の暴露評価対象物質については、前版までと同じようにペンチオピラド親化合物のみとして、畜産物中の暴露評価対象物質をペンチオピラド及び代謝A-3と設定する案としております。

ここの記載に関しまして中山先生から、13、14行目の網かけにしている部分ですが、代謝物A-3について親化合物よりも毒性が強い可能性が考えられたというところについて、そのように考えた理由について教えてくださいとコメントをいただいております。事務局よりといたしまして、まず①として急性毒性試験の結果、親化合物では雌雄ともLD₅₀が2,000超であり、症状及び死亡例は認められておりませんが、代謝物A-3ではLD₅₀が300～2,000の間で、2,000 mg/kg体重では自発運動低下、振戦等のほか、全例で死亡が認められているという状況でございます。

また、②として今回提出された代謝物A-3を用いたラットでの28日間亜急性毒性試験の結果、最小毒性量は雌雄とも21 mg/kg体重/日、無毒性量は雌雄とも7.5 mg/kg体重/日という結果でございまして、親化合物を用いたラットでの90日間亜急性毒性試験の無毒性量40 mg/kg体重/日において毒性が認められており、認められた病理組織学的所見の多くは親化合物を用いた亜急性毒性試験等では認められていないというものでございました。

また、この代謝物を用いた亜急性毒性試験の無毒性量7.5 mg/kg体重/日は、ADIの設定根拠であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量8.10よりも小さい値となっております。

65ページ22行目からですが、各試験における無毒性量は表54で、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表55に示されているとおりでございます。

ADIにつきましては、前版までと同じようにイヌを用いた1年間慢性毒性試験から0.081 mg/kg体重/日と設定する案としております。

ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の125 mg/kg体重が無毒性量のうち最小値でしたので、これを根拠として安全係数100で除した1.2 mg/kg体重と設定する案としております。

また、66ページ7行目からの事務局よりを御覧いただきたいのですが、代謝物A-3の扱いについて事務局からお尋ねをしておりました。代謝物A-3については、先ほど中山先生からの御質問に対する事務局からの回答のとおり、急性経口毒性試験及びラットを用いた28日間亜急性毒性試験の結果から、ペンチオピラドに比べて毒性が強い可能性があり、また、毒性プロファイルが異なるという可能性が考えられます。一方、畜産物残留試験の結果、ペンチオピラドより代謝物A-3の残留値が高く認められる場合がありますが、予想飼料最大負荷量における残留値は僅かと考えられることから、A-3を畜産物中の暴露評価対象物質に含めて、かつ、代謝物A-3のADI、ARfDを設定しない案としておりました。

この点について佐藤先生からは、畜産物中の暴露評価対象物質をペンチオピラド及び代謝物A-3と設定したとしておりますので、僅かな量であったとしても代謝物A-3のADI及びARfDを設定しないと暴露評価対象物質とした意味がないと思います。もしADI、ARfDを設定しない場合は、対象としない理由の記載が必要かと思いますがという御意見をいただいております。

また、小野先生からも、畜産物残留試験では予想飼料最大負荷量における残留値は低いと考えられたが、親化合物より高く認められる場合があったということは、代謝物A-3のADI及びARfDを設定しない理由になっていないと思いますという御意見をいただいております。この代謝物A-3を暴露評価対象物質に含めるかどうかという点も含めてADI、ARfDの設定についても御確認、御検討いただければと思います。

食品健康影響評価は以上となります。

○小野座長

ありがとうございます。

65ページ、中山先生からの質問に関しては、中山先生にお伝えください。

A-3の毒性試験を今回新たに追加されましたが、その内容を含めて暴露評価対象物質について腰岡先生、コメントをいただけたらと思います。

○腰岡専門委員

私も対象物質にすべきだと思います。

○小野座長

ありがとうございます。畜産物のほうですね。植物のほうは問題ないと思いますので、畜産物のほうで親物質よりも高く認められているケースがあるということで、毒性が強いということで対象にすべきだろうということですが、一方で毒性試験といっても28日間試験しか情報がない中でADI、ARfDの設定はしないというのが今回、事務局案だと思いますが、この辺、佐藤先生どうですか。

○佐藤専門委員

無理にでも設定したほうがいいのかなどと思うのですけれども、情報量が少ないために設定しないとか、あるいはエクスキューズの言葉がないとしっくりいかないなというのが私の印象です。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生はどうですか。コメントをいただけたらと思います。

○高木専門委員

私も設定したほうがよいと思います。EFSAも代謝物A-3について限られた28日間試験でADIとARfDを設定していて、それぞれ追加の安全係数をかけて設定していますので、そういった方法もあり得るかなと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生はどうお考えでしょうか。

○美谷島座長代理

文章をつくっていただいて、評価対象物質とするというふうに記述するのであれば、やはりADIとかARfDは設定せざるを得ないかなと。ただ、実験が実験で1実験しかないので、非常に難しい判断になるし、EFSAのやつをみても係数がかかっています。ここをどう判断するかというのは難しいなと思いました。

○小野座長

私もコメントを出させていただきましたが、現在の本文だと毒性が強くて親物質よりも高く認められるという場合があったというところで終わっていて、暴露評価対象物質とするための説明なのでそれでよろしいのですけれども、そうすると一方でADI、ARfDはどうなったのという感じがするので、もし設定しないのであれば、佐藤先生のご発言のように毒性情報が限られているので、無理やり設定するものではないという感じの何らかの注釈があったほうがよろしいかなと思うのですが、どうですか。EFSAのように限られている情報とはいえ、これから無理やりという言い方がいいかどうかはわかりませんが、安全係数を大きくとって設定をかけるのか。データを見ていると親物質より高く認められる場合というのは、通常、使われる量よりもかなり高用量を畜産動物に投与したケースで、通常使われる予想飼料最大負荷量であれば残留値は低いというか、ほぼ検出限界以下になるのではないかなというふうにはデータは見えるのですが、腰岡先生、そのあたりはどうですか。実際問題として。

○腰岡専門委員

わかりません。要するに餌として食わせてみての話ですからね。どなたか言われたように、最初からこうこうこういう理由で対象物質としないとはっきりしておくのであれば、それはそれでいいのですが、すると書いた限りはそれを評価しないと意味がないと思

っています。

○小野座長

ありがとうございます。ということで、要するに暴露評価対象物質とした上でADI、ARfDの設定もあったほうがよろしいということですね。

先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

先生方、ADIやARfDの設定と評価対象物質と混同していらっしゃるようなので、大変申しわけないのですが、確かに幹事会設定で急毒が低いものとかフローチャートはあるのですが、実を申しますと世界的にはADIやARfDはハザードの問題なのです。そのものなり、その代謝物が強いかわいかなだけでありまして、評価対象物質とするということはリスク評価で摂取量の問題です。摂取量においてそれがどうかということなので、ちょっと日本だけスペシャルな感じがするのですけれども、混同していらっしゃるかなというように思います。

ただ、このものは親より少し出るかもしれない、高いかもしれないけれども、そう多くは残らないというようなもので、ラットにおいては主要のパスウェイに入っている。ただ、かなり毒性のプロファイルは違うだろう。となりますと、今、佐藤先生がおっしゃったように設定すべきだとすると、どのようなデータがあったら設定できるかということをもし評価書に書き込まないとしても、この議事録には残りますので、いかがでしょうか。

どうも見ていますと10例もやっているけれども、明らかにトックスが出ているのはトップ2のドーズだけですよね。胸腺というのは気になるけれども、みんな変化がミニマムなのです。珍しいのが多分、キノロン系以外に膝関節に出たのは初めてではないかと思うのですが、もし納屋先生にやはり発生毒性とか、これはもし幼若に出る可能性があるのだったら繁殖があったほうがいいよねとか、そういったサゼスション、ディスカッションを少しされるのはいかがかなというように思うのですが、よろしくお願いします。

○納屋座長代理

ちょっといきなり話を振られてしまいました。

動物代謝のデータのところを見ると、親化合物が全量A-3になるわけでもないし、その一部しかなくなっていないので、そんなに懸念はないと思うのです。なので農産物中の評価対象物質を親化合物だけにしたら、畜産物についても親だけで私はいいような気がしたのです。なのでどうでしょう。A案、B案をつけて幹事会に出して、どちらか決めておくれよというのも一つの手ではあるかなと思うのです。

○小野座長

その場合のA案、B案というのは、畜産物の評価対象物質を親だけにするというのがA案で、評価対象物質を両方にした上でADI、ARfDは設定しないというのがB案という理解でよろしいですか。

先生方ほかに何かコメントはございますか。

○腰岡専門委員

さっき吉田先生から混同しているのではないかと言われたのですけれども、そうかもわかりません。作物残留で考えた場合はあまり作物残留していない。残留していないものを動物に食わせて毒があるのかと言われると、それは何とも言えないのですけれども、ただ、餌の毒性が強いということがひっかかる。でも、今までも残留性が少ないから、残留がほとんどないからいいでしょうと流してきた薬剤も結構ありますので、そこをどう考えるかですね。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤専門委員

御指摘のとおり混同しやすい。文章の流れからしても混同しやすいと思います。なので暴露評価の対象とはしますけれども、ADIは設定しませんよとか、そういう一言があればほかの人も混同しないのかなと。

○小野座長

美谷島先生はどうですか。

○美谷島座長代理

確かに御指摘のとおり混同している部分が多々あって、やはりどうしてもADIとかARfDまで出さなければという頭でいたのは事実でありまして、ただ、よく考えてみたら、そもそも残留値が僅かであるということをちゃんと記載すれば、もちろん評価の対象とはするけれども、今回のこのデータからはADI、ARfDは設定し得ないぐらいな書き方ができるのではないかと思います。

○小野座長

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

美谷島先生の意見に同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

恐らくそうであると、先ほど納屋先生が言っていたB案が先生方の意見かと思いたすので、多分、これは私の理解が間違っていたらごめんなさい。代謝物A-3を評価対象物質にしないとしてしまうと、世の中でA-3が測られることがなくなって、A-3の暴露が実際にどれくらいあるのかという情報が今後、入手できないということですよ。そう思いますので、ここは暴露評価対象物質に入れておいて、今後、暴露量が多いということがもしあるようであれば、やはりADIなりARfDの設定を検討せざるを得ないのかなと思いますので、その時点で申請者に設定ができるだけのデータを持ってこいという形をとるにしても、現時点ではそこまではしなくてよろしいかなという形でどうでしょうか。要するに暴露評価

対象物質に入れておくということで、ADI、ARfDの設定に関して一文、注釈を書くかどうかはどうか。評価書の最後に書いたほうがいいですか。

○佐藤専門委員

あるとわかりやすいです。

○小野座長

ありがとうございます。

吉田先生、何かコメントありますか。

○吉田（緑）委員

いえ、先生方でどうぞ。

○小野座長

では、とりあえず暴露評価対象物質にするということで、一番最後、今の評価書案だと66ページの「設定した」の後ろに、代謝物A-3については残留値は非常に低くデータが限られているために、ADI、ARfDは現在では設定しないという形でどうでしょうか。よろしいでしょうか。では、そのような感じで記載をいただければと思います。

では、記載の修正がありました。全体を通して何か追加でコメントなどある先生方いらっしゃいましたらお願いします。ないですか。よろしいですか。

では、本日の審議を踏まえ、ペンチオピラドの一日摂取許容量(ADI)につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である8.1 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.081 mg/kg体重/日。また、急性参照用量(ARfD)につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量である125 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

では、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

今の食品健康影響評価のところの記載ぶりがありますので、もう一度、先生方にお送りさせていただいて、御確認を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

そのようにお願いできればと思います。

本日の議題は以上ですが、先生方、何かございますでしょうか。

では、その他、事務局より何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきましては、次回は4月18日木曜日、幹事会につきましては3月29日金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

それでは、本日はありがとうございました。今日の審議はこれで終了させていただきます。

以上