

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第12回会合議事録

1. 日時 令和4年1月31日（月） 14:00～17:02

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（1,4-ジメチルナフタレン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

松本座長、平林座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、古武専門委員、
中島専門委員、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、渡邊専門委員

（専門参考人）

八田専門参考人、増村専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、高山評価調整官、栗山課長補佐、
横山課長補佐、

中井専門官、糸井専門官、藤井専門官、原田係長、高橋専門職、三枝係員、
宮木係員、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 1,4-ジメチルナフタレン評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 1,4-ジメチルナフタレン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第12回農薬第三専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

また、今年もどうぞよろしくお願いいたします。

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、新型コロナウイルス感染症の蔓延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員10名、専門参考人として、増村専門参考人と八田専門参考人に御出席いただく予定です。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

まず、専門委員の選任について、事務局より御報告いたします。

農薬に関する専門調査会のほとんどの専門委員の方の任期は、本年3月31日までとなっておりますが、食品安全委員会の多くの専門調査会では、10月1日付で選任がございました。

本農薬第三専門調査会の関係では、これまで専門委員として御出席いただいております栗形先生に引き続き専門参考人として御出席いただくことになりました。

本日は、あいにく御欠席の御連絡を頂戴しているところでございますが、よろしくお願いいたします。

また、事務局の人事異動について御報告いたします。

昨年10月1日付で、新たに係員の三枝が着任しております。

○三枝係員

三枝と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

よろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行は、松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（1,4-ジメチルナフタレン）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、資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密、又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、1,4-ジメチルナフタレン農薬評価書（案）、

資料2として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を2点御用意しております。

1 点目は、紙媒体でお送りしております、拡張 1 世代繁殖試験の回答の引用資料になっております。

机上配布資料 2 は、お昼前ぐらいにメールでお送りさせていただきました。こちらは電子媒体のみでのお送りとなります。お手元に届いておりますでしょうか。

もし不足している資料がございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

また、本日は、**Web**会議形式で会議を行いますので、注意事項を 3 点お伝えいたします。

1 点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2 点目、発言時の内容ですが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載された赤いほうをカメラに向けてください。また、裏の青いほうは「同意」という内容になっておりますので、審議中、適宜御利用いただければと思います。

万が一、映像機能が途中で機能しなくなるような障害がございましたら、ソフトウェアの挙手機能を御利用いただくことも可能です。

次に、御発言の際ですが、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始いただき、御発言の最後には「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとさせていただければと思います。

3 点目、接続不良時でございますが、途中で音声途切れて聞きにくい状態になってしまった場合は、ビデオの表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくとオン・オフができます。

以上、**Web**会議における注意事項となります。

よろしくお願いいたします。

○松本座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（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。

以上です。

○松本座長

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。

ありがとうございます。

それでは農薬（1,4-ジメチルナフタレン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

普段でしたら、ここで事務局より続いて説明いただくのですが、今日は、八田先生が非常にお忙しくいらっしゃって、この後、退席されるとお聞きしています。先ほど事務局から御説明がありました机上配布資料2では、繁殖毒性試験についての追加コメントがありますかという問いかけがあつて、そのことについて、八田先生からも御意見をいただいていますので、この点について、何か御追加あるいは御説明をこの場でしていただけるでしょうか。急で申し訳ありません。

○八田専門参考人

八田でございます。

学事のことがありまして、もうすぐ退出になるのですが、今日、私、あと栗形先生からもメールが届いていたと思うのですが、2世代繁殖試験の取扱いのことで、私自身も資料の最初の案を読んでいたときに誤解していたところもあったのですが、結局、この試験で出ている成績は、2世代繁殖試験は含まれていなくて、1世代繁殖試験の拡張版という形のものが用いられていて、拡張型の1世代繁殖試験をもって2世代繁殖試験もカバーするので、それを採用していただけないかという感じの趣旨だと思います。

それを是とするか、否とするかということなのですが、申請者の回答を私が拝見させていただいて、EUの状況とかもコメントに書いてありまして、それを読んだところの部分では、申請者の意見といたしますか、主張を否定するようなものでもないかなと思いました。

ただ、栗形先生のコメントにもありましたし、私も確認させていただいたのですが、結局、2世代繁殖試験を全然行っていないということで、1世代だけでそれを認めるかどうか、逆にこちら側の問題になってくるのではなからうかと感じています。

栗形先生の御提案も、2世代繁殖試験のところを省いて1世代だけで話をしてしまっても、多分問題はないだろうという御意見だったと思うのですが、私も、今のこの状況であればそうかなと思いました。

ですので、これ以上の追加のコメントはございませんが、あるとしたら、拡張型の1世代繁殖試験単独では、この委員会も、成績としては過去に採用していないのです。ですから、それをどう扱うかというのは、もう一つ別のところで議論した上で埋めるほうがいいのではないかと考えます。

ですから、今の時点では、2世代の部分は外して、1世代として記載して、拡張型の2世代に相当する部分を入れるのであれば、メールでも書かせていただいたのですが、参考として拡張型の1世代繁殖試験ということで記載するのもありかもしれないと思ったのですが、そうすると1世代の部分の記述がどちらも重複してしまいますので、えらく冗長な書きぶりになるので、その部分は配慮が必要かなと思います。2世代の部分は、なしで

いいのではないのかなと思うのです。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

あと、特に先生から御追加したい意見はございますでしょうか。

○八田専門参考人

私からは以上で、あとは山本先生にお任せしてよろしいですか。申し訳ありません。

○松本座長

分かりました。

どうもありがとうございました。

それでは、不規則になりましたが、再度、農薬（1,4-ジメチルナフタレン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門官

事務局でございます。

そうしましたら、資料1、農薬評価書（案）1,4-ジメチルナフタレンを御覧ください。

先ほど八田先生から御説明いただいた拡張1世代繁殖試験に関しましては、後ほど生殖発生毒性試験のところで改めてまた事務局から御説明さしあげたいと思います。

初めに、表紙に【事務局より】という記載がございますので、そちらを御覧いただきたいと思います。

本剤は、特に毒性試験のところで、評価資料の充足性という観点で後ほど御議論いただく場面が出てくるかと思えます。そのことに関するものでございます。

【事務局より】の①でございますが、本剤につきましては、インポートトレランス申請に伴いまして、EUに提出、評価された試験データセットが今回提出されております。

また、ドシエにつきましては、EUにおける評価資料（Draft Assessment Report）を基に作成されたものと聞いております。

②ですが、本剤は植物中にも内在する成分でございますが、今回、リスク管理機関からは、基準値設定を前提とした食品健康影響評価の要請がされているものでございます。

③でございます。

動物体内運命試験、一般毒性及び生殖発生毒性試験において、普段御評価いただく試験データセットに比べると、データ不足の部分もありますが、構造が類似した他のアルキルナフタレン化合物の代謝・毒性情報との比較考察も踏まえて、EUでは評価可能と判断されているところでございます。

今回、評価書案におきましても、ドシエ、また報告書に基づきまして、利用可能と考えられる情報を整理いたしまして、各項目又は各試験成績の部分に、適宜試験の扱い等についてお伺いを記載している次第でございます。

その下に「なお」とありますが、厚生労働省が定めておりますインポートトレランス申請に係る指針におきましては、毒性並びに代謝及び残留に関する試験成績は、いわゆる農水省のテストガイドラインに準拠することが基本とされております。

こちらは、インポートトレランス申請に係る指針との整合性について、事前にリスク管理機関に確認を行いました。回答をいただいておりますので、口頭となりますが、御紹介いたします。

回答ですが、「御指摘のように、インポートトレランス指針において、農水省テストガイドラインで定められた試験成績の提出を基本とされているものの、EU当局において提出されたデータを用いて評価がなされ、基準値が設定されていることも踏まえて、今般の申請を受け入れることとし、評価を要請した。EUにおける評価結果も参考に御評価いただきたい」というものでございます。

そうしましたら、3ページを御覧ください。

審議の経緯でございます。

本剤につきましては、昨年12月の食品安全委員会において要請事項説明がされたものでございます。

5ページをお願いいたします。

本剤の概要でございますが、用途は植物成長調整剤となっております。

構造式等は、記載のとおりでございます。

26行目から開発の経緯について記載しております。

本剤につきましては、アルキルナフタレン化合物の植物成長調整剤であり、貯蔵中のばれいしょ塊茎に噴霧処理することによって休眠状態の維持、また萌芽抑制作用を有することが確認されております。

なお、先ほども御紹介しましたが、本剤につきましては、ばれいしょ塊茎中にも内在し、萌芽に関与することが確認されている成分でございます。

国内では農薬登録されておりませんで、海外では米国、EU等において登録がされております。

今回、ばれいしょのインポートトレランス設定の要請がなされているところでございます。

7ページを御覧ください。

安全性に係る試験の概要でございます。

11行目から動物体内運命試験の記載がございますが、初めに、その上の【事務局より】を御覧ください。

①でございます。

ラットを用いた動物体内運命試験につきまして、1,4-ジメチルナフタレンを経口投与した試験では、血中濃度推移及び分布に係る情報が得られておりませんが、ドシエでは、腹腔内投与試験のほか、他のアルキルナフタレン化合物を用いた試験結果も踏まえて、代謝

及び毒性の比較、考察が行われております。

今回、利用可能な情報につきましては、評価書案の中で記載を整理いたしました。評価が可能かどうかを含めて、扱いについてお伺いしておりました。

まず、小澤専門委員から、1,4-ジメチルナフタレン以外の誘導体の代謝及び毒性のデータとの比較は貴重な知見になると考えます。評価可能ですといただいております。

また、古武専門委員からも評価可能ですとコメントをいただきました。

②につきましては、今回、ドシエの中で幾つか誤記等が認められたところで、基本的には報告書、また原著に基づいて情報を整理しているところでございます。

小澤専門委員、古武専門委員から御確認いただいております。

小澤専門委員からは1点コメントをいただきまして、ドシエの144ページと146ページの代謝経路に不一致があるのではないかとこのところでございますが、144ページは経口投与試験、146ページは腹腔内投与試験の結果に基づいてそれぞれ代謝経路がまとめられているものでございます。御確認いただければと思います。

そうしましたら、動物体内運命試験の中身でございます。

まず、12行目からのラット①の試験は、単回経口投与の試験となります。

「吸収」につきましては、18行目に記載のとおり、投与後48時間で少なくとも71.6%と算出されております。

8ページの1行目から、代謝に係る記載でございます。

主要代謝物としては、E、G、H、K等が認められております。

9行目からの表1に関しまして【事務局より】としまして、1点お伺いしておりました。

投与後48時間の尿中代謝物につきましては、ドシエでは複数の異性体を有する代謝物について、HPLCの保持時間別に分けた記載となっておりますが、評価書案では、報告書に基づいて、代謝物名を一つにまとめた形で整理しております。

小澤専門委員からは了解しました、古武専門委員から、様々な異性体を有する代謝物が生成することが予想されるため、まとめた記載で結構だと思いますとコメントを頂戴しております。

ページをおめくりいただきまして、9ページの2行目からラットでの1,4-ジメチルナフタレンの主要代謝経路のまとめを記載しております。

中島専門委員から、①の2～3行目にかけての「メチル基の酸化による代謝物B及びCの生成を経た代謝物Eの生成」で「カルボキシル化による」という記載が入っておりますが、こちらは表現として不適当というところで、削除の御修文をいただいております。

9行目から「排泄」でございます。

結果は、表2のとおりでございますが、投与後24時間で尿中に59.3%TAR、また、糞中には13.4%TAR認められ、主に尿中に排泄されたという記載案としております。

19行目からラット②の試験で、こちらは腹腔内投与での試験結果となっております。

23行目は、血中濃度推移に係る記載でございます。

血漿中放射能濃度は、投与4時間後に C_{max} となり、 $T_{1/2}$ は約8時間と算出されたという記載案でございます。この半減期につきましては、一部ドシエの記載と原著の記載とで整合性が取れておりませんでした。原著に基づきまして記載しておる次第でございます。

小澤専門委員、中島専門委員、古武専門委員から、約8時間という記載案で御確認をいただいております。

10ページをお願いいたします。

2行目から「分布」でございますが、臓器及び組織中の残留放射能濃度は、投与4時間後に脂肪で最も高く認められたものでございます。

また、投与放射能の残留性は認められなかったという結果でございます。

こちらについても、12行目からの【事務局より】に、本文の記載に関するお伺いをしておりましたが、原著に基づきまして記載を整理するところで、小澤専門委員、中島専門委員、古武専門委員から御承知、御確認をいただいております。

14行目から代謝でございますが、尿中の主要成分としましては、未変化体のほかに代謝物C、D及びEが認められたものでございます。

11ページの5行目から「排泄」でございます。

投与放射能の排泄は比較的速やかで、主に尿中に排泄されたという記載案としております。

15行目からが他のアルキルナフタレン化合物との比較ということで、1,4-ジメチルナフタレン以外のアルキルナフタレン化合物を用いた動物体内運命試験について、原著等も参照して情報整理をいたしました。

古武専門委員から確認しましたとコメントをいただいております。

簡単に、各試験成績の概要のみ御紹介いたします。

まず、11ページの19行目からが、①として1,2-ジメチルナフタレンを用いたラットでの試験でございます。

血漿中放射能濃度は、投与後4時間で C_{max} 、 $T_{1/2}$ は約19時間と算出されております。

臓器及び組織中の放射能濃度は、投与2時間後に脂肪で最も高く認められております。

投与放射能の排泄ですが、投与後24時間で尿中に30.3% TAR、糞中に34.5% TAR排泄されたというものでございます。

12ページの16行目からの【事務局より】につきましては、先ほどと同様で、この試験での半減期につきましても、原著に基づきまして「約19時間」と記載したところで、小澤専門委員、中島専門委員、古武専門委員から御確認をいただいております。

18行目からは、②として1,6-ジメチルナフタレンを用いたラットでの試験でございます。

血漿中放射能濃度につきましては、二相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$ が α 相で約2時間、 β 相で約70時間と算出されております。

また、脂肪、肝臓、腎臓、脾臓で比較的高い残留放射能濃度が認められております。

ページをおめくりいただいて、13ページの12行目からですが、排泄については、投与後

24時間で尿中に39.1%**TAR**、糞中に34.4%**TAR**排泄されたという結果でございます。

17行目から2-メチルナフタレンの試験でございます。

こちらはモルモットを用いた試験となっております。

全血中放射能濃度は、 $T_{1/2}$ が約10.4時間と算出されております。

胆嚢、腎臓、肝臓及び肺で比較的高い残留放射能濃度が確認されております。

排泄につきましては、投与後24時間で尿中に78.6%**TAR**、糞中に10.8%**TAR**排泄されたという結果でございます。

続きまして、14ページの1行目から、同じく2-メチルナフタレンですが、マウスを用いた腹腔内投与試験の結果でございます。

全血中放射能濃度は、 $T_{1/2}$ が約3時間と算出されております。

残留放射能濃度は、脂肪で比較的高く認められたという結果でございます。

9行目から【事務局より】としまして、2-メチルナフタレンを用いた試験成績として、公表文献に基づくものが1本ドシエの中に引用されておりましたが、確認しましたところ、提出されている原著がドイツ語で記載されているものでしたので、詳細が確認できないということで、評価書案に記載しておりません。

その点、小澤専門委員、中島専門委員、古武専門委員から御了解いただいております。

11行目からは④ 2-イソプロピルナフタレンの試験でございます。

単回経口投与から反復経口投与、混餌投与試験と幾つかございます。

まず、単回経口投与試験について、12行目から記載しておるところです。

こちらでも脂肪及び皮膚で比較的高い残留濃度が認められたという結果でございます。

26行目からの単回経口投与試験（ラット②）については、胆管カニューレを挿入したラットでの試験となっております。

ページをおめくりいただきまして、3行目から、投与後24時間の尿及び胆汁中の主要成分としては、イソプロピル側鎖の酸化に由来する代謝物等が認められております。

14行目からは、反復経口投与試験のラットを用いた試験でございます。

また、24行目からは、同じくラットですが、混餌投与試験での試験結果についてまとめております。

この試験でも、脂肪で比較的高い濃度が認められております。

また、16ページですが、1行目からは⑤としまして、モノイソプロピルナフタレンを用いたラットでの試験結果についてまとめております。

こちら臓器及び組織中では、1-イソプロピルナフタレン濃度は脂肪及び皮膚で比較的高く認められたという結果でございます。

最後に、20行目からは⑥として、2,6-ジイソプロピルナフタレンの結果でございます。

こちら全血中の濃度としましては、投与2時間以内で C_{max} となったもので、脂肪、皮膚等で比較的高い濃度が認められたものでございます。

37行目からは、2,6-ジイソプロピルナフタレンを用いた反復経口投与試験の結果につい

てまとめております。

詳細は記載のとおりでございますが、脂肪で比較的高い濃度が確認されたものでございます。

また、17ページの17行目からは、単回又は反復経口投与試験の結果についてまとめております。

さらに、34行目からは、⑦としてジイソプロピルナフタレンのマウスを用いた結果について記載しております。

また、18ページの21行目からですが、⑧として、今度は体内グルタチオン濃度に対する影響検討試験の結果について、19ページにかけての記載となっております。

被験物質として、まず、22行目からが2-メチルナフタレンを用いたマウスでの試験結果でございます。

投与3～6時間後に、肝臓のグルタチオン濃度の減少が認められたが、肺とか腎臓では、グルタチオン濃度に投与による影響は認められなかったものでございます。

28行目からの【事務局より】に、ドシエの誤記について記載しておりまして、その点については、中島専門委員、古武専門委員、小澤専門委員から御確認いただいております。

小澤専門委員から、対照群の値に関しまして御確認の旨のコメントを頂戴しております。

こちらは、原著におきまして、対照群での肝臓のグルタチオン濃度が投与3時間後で212 µg/mg、投与6時間後で220.9 µg/mgと記載されていたところでございます。御確認いただければと思います。

続きまして、19ページの2行目からが、ナフタレン、2-メチルナフタレン、2-イソプロピルナフタレン又は2,6-ジイソプロピルナフタレンを用いた結果でございます。

こちらは、単回腹腔内投与での試験ですが、投与6時間後の肺のグルタチオン濃度について、ナフタレン又は2-メチルナフタレン投与群では用量相関性を伴う減少が認められたが、2-イソプロピルナフタレン又は2,6-ジイソプロピルナフタレン投与群では、程度は小さかったものでございます。

さらに、21行目からが1,2-ジメチルナフタレン、1,3-ジメチルナフタレン又は1,4-ジメチルナフタレンを用いたラットでの試験結果でございます。

まず、肝臓ですが、1,2-ジメチルナフタレン投与群に比べて、1,3-ジメチルナフタレン又は1,4-ジメチルナフタレン投与群では、速やかにグルタチオン濃度の減少が回復したという結果が認められております。

また、肺ですが、1,3-ジメチルナフタレンと1,4-ジメチルナフタレン投与群では、グルタチオン濃度の減少が認められなかったものでございます。

また、1,2-ジメチルナフタレン投与群では、投与8及び24時間後に血清中のα-GST活性の増加が認められたが、1,4-ジメチルナフタレンでは認められなかったという結果でございます。

長くなりましたが、今御紹介したアルキルナフタレン化合物の各試験結果を踏まえまし

て、20ページの4行目から代謝とか相対的な毒性に関するまとめの記載を入れております。

いずれも吸収とか排泄は比較的速やかで、脂肪とか皮膚で比較的高い濃度が認められたという案としております。

7行目からが主要代謝経路に係る記載で、こちら先ほどと同様に、中島専門委員から記載の修文をいただいております。「酸化」で止めるか「酸化を経たカルボン酸体の生成」ではどうかと御提案いただきまして、事務局のほうで「カルボン酸体の生成」という形に修文しております。

13行目からが、相対的な毒性に関する考察でございます。

1,4-ジメチルナフタレンの代謝過程で生成されるグルタチオン抱合体が僅かであったことから、反応性エポキシド代謝物の生成も僅かと考えられた。

また、尿中の代謝物について検討した結果、1,4-ジメチルナフタレン及び2,6-ジイソプロピルナフタレンは、1,2-ジメチルナフタレン及び1,6-ジメチルナフタレンに比べて、側鎖の酸化割合が大きいと考えられたという記載案としております。

最後に、26行目から「更に」としまして、グルタチオン減少を指標としたアルキルナフタレン化合物の毒性の比較によって、1,4-ジメチルナフタレンは、1,2-ジメチルナフタレンに比べて毒性は相対的に低いと考えられたという記載案としております。

こちらのまとめの記載について、事務局より扱いをお伺いしておりまして、小澤専門委員からまとめについては妥当と考えます、また、中島専門委員からも確認しました、古武専門委員からもこのまとめで結構だと思いますとコメントを頂戴しております。

21ページの2行目から(4)ヤギの試験でございます。

結果については、表5、表6、表7にまとめているとおりでございます。

乳汁又は臓器及び組織中の主要成分としては、未変化体が筋肉でのみ認められたほか、代謝物Nが乳汁、腎臓で10%TRRを超えて認められております。

22～23ページにかけて【事務局より】として、記載の整備について2点お伺いしておりますが、いずれも中島専門委員、古武専門委員ともに確認いただいたとコメントを頂戴しております。

23ページをお願いいたします。

2行目から(5)ということで、産卵鶏の試験でございます。

初めに、上の【事務局より】を御覧いただきたいのですが、当初、お送りした際には、表題を「ニワトリ」として、本文中は「産卵鶏（セキショクヤケイ）」と記載していましたが、ニワトリとセキショクヤケイは、一応、種としては別となっていることを確認いたしましたして、改めてドシエ、報告書を確認いたしました。

こちらは学名のための記載でして、詳細は不明なところがあるのですが、学名からいきますとセキショクヤケイという供試動物になりますので、その点を踏まえて、事務局で今、修正を入れている次第でございます。

ただ、供試動物の体重を見ますと、2キロ弱ぐらいとなっております、一方、セキシ

ョクヤケイは、通常1キロ弱程度という情報がありましたので、これ以上詳細な情報は不明なところでありまして、何か御知見等がございましたら、追加で御意見いただければと思いますし、詳細がよく分からないということでございましたら、例えば表題を今「セキショクヤケイ」としてありますが「産卵鶏」という形にさせていただいて、脚注に報告書に記載があった学名を記載するとか、そういった対応でもいかがかと考えておりますので、御意見等がございましたら、いただけますと幸いです。

長くなりましたが、この試験の結果については、表8と表9にまとめているとおりでございます。

各試料中の主要成分としては、未変化体のほかに代謝物Eと代謝物Pが10%TRRを超えて認められたものでございます。

最後に、24ページの8行目からの家畜での主要代謝経路の記載につきまして、1点、中島先生からいただいたコメントに基づきまして、9行目を事務局で修文している次第でございます。

説明が長くなりましたが、動物体内運命試験については、以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明いただきましたように、この農薬は、表紙に書かれていますが、資料はドシエであるということ、それから、試験内容として運命試験、一般毒性、生殖発生でデータ不足の部分はあるけれども、EUは評価可能と判断して進めている。その辺のことを含めながら、今の動物代謝を見ていきたいと思います。

まず、7ページを御覧ください。

【事務局より】に、本剤の血中濃度の推移とか分布の情報がないという不足があるのだけれども、評価可能かどうかと問いかけがありました。

その点について、小澤先生、古武先生から大丈夫だと御意見いただいておりますが、まず、評価可能かどうかということで、先生方から御追加はございますか。この場はよろしいですか。

よろしければ、2番は、ドシエにおいて幾つか誤記があったということですが、これは途中で確認していただきたいと思います。

問いかけのあったところ、あるいは修正の部分を拾っていこうと思います。

8ページですが【事務局より】に、尿中代謝物について、代謝物を一つにまとめて記載しましたという進め方の説明がありましたが、これは古武先生、小澤先生ともにオーケーですというお返事でした。

よろしいでしょうか。

異論があれば、指示ください。

それから、9ページですが、中島先生から御修文いただいて「カルボキシル化による」を削除するのも、これでよろしいのだと思います。

9 ページの下に、半減期について、原著には8時間と記載されているということで、小澤先生、中島先生、古武先生から8時間でいいと思いますと了解の返事をいただいています。

次のボックスは、10ページの半ばですが、原著で8時間後が最も高かったことを確認したので、その旨を記載しましたということですが、3人の先生からオーケーですというお返事でした。

11ページの中ほどまでが1,4-ジメチルナフタレンの報告でして、14行目からは化合物の試験になります。

12ページの真ん中辺りにボックスがあって、原著では19時間と書かれているという話で、小澤先生、中島先生、古武先生から確認いたしましたということでした。

この辺は、先生方、特によろしいですね。

次の質問は、14ページですが、ドシエの内容がドイツ語だったこともあって、評価書には書かなかったということで、これも先生方からは、特段の意見はございませんでした。

次は、18ページにあるように、肺のグルタチオン濃度の減少とあるのだけれども、原著に基づき、肝臓のみの減少ということにしましたということで、この点も先生方から了解を得ていますが、小澤先生から、どのようにして詳しい数値を確認したかということで、事務局から、原著の220.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ということでしたということです。

小澤先生、ここはよろしいでしょうか。

○小澤専門委員

小澤でございます。

最初の評価書のたたき台というか、前に頂いたたたき台には220と書いてあったのです。

四捨五入の問題なので、あまり意義深いことではないのですが、私が計算すると、221なのではないかと思っていたのですが、そのように直していただいたので、これで構いません。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

20ページに進みますが、一つは、中島先生から御修文いただいて「カルボキシル化」ではなくて「カルボン酸体の生成」と直していただきました。ありがとうございました。

それから、13行目からですが、代謝について少しまとめていただきました。

反応性のエポキシド代謝物の生成は僅かだったこと、あるいは今回の検体ですが、1,4-ジメチルナフタレンは、1,2-ジメチルナフタレンに比べて毒性は比較的弱いと考えられることをまとめとしていただきました。

この辺は、代謝の先生方から何か御追加はありますか。よろしいでしょうか。

よろしいですか。

あと【事務局より】は、22ページの下からですか。

23ページにかけてですが、1番ですが、報告書に基づいて記載しましたということと、ドシエにそれぞれ4.0%TRRと4.7%TRRがあるのだけれども、逆だったのと確認しましたということでしたが、この点も中島先生、古武先生から承知しましたとのことでした。

もう一つは、セキショクヤケイという名称ですが、ニワトリではなくて、このように直したいということでしたが、ここは先生方、よろしいですか。

特に意見があればということでしたが、よろしければ、こういう名称にしますということでした。

細かなことで、24ページの9行目ですが、中島先生から「カルボキシル化による」を削除するという御意見をいただいています。

よろしいですか。特に御追加等はないですか。

最初に、事務局からもお話がありましたが、この剤は毒性の部分の試験が足りないので、何か動物の代謝の試験から、毒性について色々と言えないかということだったのですが、どなたか先生方、毒性の評価に当たって、こういう考えが有用だという御意見がございましたら、ぜひこの場で御説明いただきたいのですが、古武先生、いかがでしょう。

○古武専門委員

古武でございます。

20ページにきれいにまとめてくださっているように、確かに1,4-ジメチルナフタレンに関しては、データが少し少ないと思うのですが、ほかのアルキルナフタレンの代謝物、毒性のデータを考え合わせますと、1,4-ジメチルナフタレンがほかのアルキルナフタレンと比較して、特別に毒性が懸念されるので、動物実験が必要ということは、これらのデータを併せて考えると考えるににくいと思いますので、私はこれで結構ではないかと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

1,4-ジメチルナフタレンは、比較的ですが、相対的に毒性は低いと考えていいのではないかというお話です。

小澤先生、中島先生、何か御追加はございますか。

よろしくをお願いします。

○小澤専門委員

小澤です。

毒性のところでもた考えさせていただきたいような気もするのですが、20ページに書かれているように、本剤、1,4-ジメチル体のグルタチオン抱合体が僅かであったのは、恐らくですが、反応性の中間体が1,4-ジメチルナフタレンではできにくかったことを示すのかなと思われまして、もしそういうことで、毒性のところでの所見と合っているのであれば、そう考えるのが妥当なのかなと思いました。

以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

後でもいいのですが、中島先生、何かございますか。

○中島専門委員

中島です。

私も先生方と意見が類似しているのですが、エポキシド体は毒性と関係してくるので、エポキシド体の生成が少なかったことや、グルタチオンの減り具合が少ないということでも、その毒性が低いと言えると思いました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

毒性のところの議論でお気づきの点があったら、また御追加いただければと思います。

動物代謝については、これでよろしいでしょうか。一旦、次に進んでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

よろしければ、事務局、植物代謝の御説明をお願いいたします。

○藤井専門官

そうしましたら、評価書案ですが、24ページの16行目からお願いいたします。

植物体内運命試験でございますが、まず、渡邊専門委員から、全体的に特に修正すべき点やコメントはない旨をいただいております。

試験としまして、ばれいしょの試験が①、②という形でございますが、①につきましては、25ページにかけて結果をまとめております。

表10のとおりでございます。

各試料中の残留放射能濃度につきましては、特に皮の部分で比較的高く認められております。

また、皮及び果肉における主要成分としては、未変化体のほかに代謝物Cが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

22行目からの【事務局より】につきましては、表10の記載の整理に関しまして、事前にお伺いしていた次第でございます。

26ページの1行目からばれいしょ②の試験でございます。

先ほどは1回処理の試験でしたが、こちらは計6回処理をして行われたものでございます。

結果は、表11のとおりでございます。

この試験でも、各試料中の残留放射能濃度としましては、皮の部分で高く認められたという結果でございます。

また、皮及び果肉における主要成分としては、未変化体のほかに代謝物Cとそのグリコシド抱合体が果肉及び塊茎全体で10%TRRを超えて認められております。

27ページの4行目からの【事務局より】につきましても、評価書案のまとめ方に係る部分でお伺いしていた次第でございます。

6行目からは、ばれいしょでの主要代謝経路に関する記載をまとめております。

メチル基の酸化による代謝物C及びEの生成並びに代謝物Cのグリコシド抱合体であると考えられたという記載案としております。

19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、20行目から記載のとおりでございます。

海外で、ばれいしょを用いて1,4-ジメチルナフタレン並びに代謝物C及びEを分析対象化合物として行われております。

結果は、62ページからの別紙3にまとめているとおりでございます。

いずれの分析対象化合物も、最大残留値は皮で認められております。

また、塊茎全体での最大残留値としては、28ページの3行目から記載のとおりでございます。1,4-ジメチルナフタレンについては8.06 mg/kg、代謝物Cは5.2 mg/kgという値が得られております。

6行目から「なお」として、未処理の試料、処理区と同時期に経時的に採取された無処理区とか処理前の試料におきましても、1,4-ジメチルナフタレンが皮で最大0.453 mg/kg、果肉で最大0.182 mg/kg、塊茎全体で最大0.2 mg/kg認められたという結果でございます。

10行目からの【事務局より】で3点お伺いしておりましたが、ドシエに掲載されております作物残留試験を評価書案にまとめる際の考え方についてお伺いしていたものでございます。

いずれも渡邊専門委員から御了解の旨のコメントを頂戴しております。

また、渡邊専門委員からは、分析法に関する記載につきまして「HPLC/FI法」と書いておりましたが「FL法」で記載しますとコメントを頂戴いたしまして、別紙を含めまして、事務局で修正を行っております。

28ページの11行目から下の【事務局より】でございます。

この後の内在性1,4-ジメチルナフタレン等の測定試験結果について記載しております。

ドシエでは、植物体内運命試験として記載がございましたが、その内容に鑑みまして、作物等残留試験に関する資料として整理を行いました。

渡邊専門委員から、内在性の各成分の測定や同定に係る各試験は、このセクションに記載することに異論はありませんとコメントを頂戴しております。

また、②と④の結果については、参考資料としての位置づけで評価書に記載するにとどめておいてはどうかとコメントをいただいております。

具体的な各試験の中身については、29ページの1行目から記載しております。

まず、2行目から①として、ばれいしょでの内在性1,4-ジメチルナフタレンの試験結果でございます。

こちらは皮における濃度が経時的に測定されたもので、結果は表12に記載のとおりでございます。

14行目から②として、ばれいしょにおける内在性1,4-ジメチルナフタレン等の文献調査に基づくものでございます。

結果は、表13にまとめているとおりでございます。

この試験については、30ページの2行目に【事務局より】として、評価書の整理の観点でお伺いしておりましたが、いずれも渡邊専門委員から御了解の旨のコメントをいただいております。

4行目からは、ばれいしょのほかにルバーブとかハナビシソウでの内在性1,4-ジメチルナフタレン等の濃度測定試験結果でございます。

結果は、表14のとおりでございます。

おめくりいただいて、31ページの上に【事務局より】としまして、①、②がでございます。

こちらで評価書案への記載に関して、植物名とか分析結果の整理に関してそれぞれ整理したところのお伺いございまして、渡邊専門委員からいずれも御了解の旨のコメントを頂戴しております。

2行目から④として、植物、食品中の内在性メチルナフタレン類に関する文献調査の結果がまとめられたものでございます。

詳細は、表15のとおりでございます。

この中では、1,4-ジメチルナフタレンは、ケシ科の植物とかたばこで同定されたという情報がございます。

最後に、13行目からは、(3)として畜産物残留試験でございます。

こちらで先ほどと同様に「ニワトリ」としておりましたが、学名上はセキショクヤケイが用いられた試験でございます。

結果は、81ページからの別紙4にまとめておりますが、臓器及び組織での1,4-ジメチルナフタレンの最大残留値は腹部脂肪の0.0873 µg/gで、休薬7日では定量限界未満という結果でございました。

毒性の前まで、御説明は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験については、24ページの一番下からになりますが、今、御説明いただきましたように、渡邊先生から特段のコメントをいただいておりますが、内容的には、25ページの表10ですが、ばれいしょの果肉と皮を比べて、皮には比較的残っているけれども、果肉にはほとんど残留していないという結果が得られた。

指摘の分では【事務局より】ということで、28ページにあります。細かな点について、評価書に記載した方法についての記載などがあるのですが、いずれも渡邊先生からはコメントはございませんでした。

それから、11行目に【事務局より】があって、内在性の1,4-ジメチルナフタレンの測定法の試験について、取扱いを御検討くださいとお尋ねがありましたが、内在性の測定については、セクションに記載することには異論がないことと、文献調査を整理したものとして②と④があるので、これは参考資料の位置づけでどうかとお返事をいただいております。

ここまでで渡邊先生、何か御追加はありますでしょうか。

○渡邊専門委員

渡邊です。

先ほど御説明していただきました事務局の修正案で結構だと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

次は、29ページですが、②の試験について参考資料にするとしていただきまして、そのことが欄外にも書かれているということです。

それから、30ページですが、若干の記載の整備とかがありましたが、これも事務局の御意見どおりで結構ですということでした。

あとは、31ページにケシの記載がありますが、ハナビシソウという記載にしましたということと、誤記があったので直しましたということです。これも特段の意見はありませんでした。

動物代謝の畜産物の残留試験についても、特に臓器と組織の1,4-ジメチルナフタレンの最大残留は腹部脂肪の0.0873 µg/gだったということが大事な点かと思いました。

植物代謝の部分で、渡邊先生、これから毒性を判断する上で、特に大事な点などがもしありましたら、ここでお願いしたいのですが。

○渡邊専門委員

渡邊です。

植物代謝の観点からいって、特に問題となるような点はないかと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

ちょっと駆け足でしたが、植物代謝については、そういうことでよろしいでしょうか。

なければ、次に行きます。

よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

よろしければ、32ページの一般薬理試験の項目でしょうか。

そこから事務局、説明をお願いいたします。

○藤井専門官

そうしましたら、評価書案32ページの10行目から毒性の部分でございます。

今回、一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかったので、特段何も記載していないところでございます。

その下の急毒の試験については、ページをおめくりいただきますが、表16に結果をまとめております。

ラットを用いた経口試験のLD₅₀としては、2,730という値が算出されております。

症状等は、記載のとおりでございます。

33ページの5行目からは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果でございます。

眼刺激性と皮膚刺激性が認められております。

また、皮膚感作性試験については、LLNA法の結果を陰性として記載しております。

5行目からの【事務局より】でございます。

皮膚感作性試験については、ドシエの中にBuehler法を用いた試験成績の記載もございまして、報告書も提出されております。

報告書では、結果は陰性とされておりますが、ドシエでは供試動物数とか溶媒等に関しましてテストガイドラインからの逸脱があるほか、2及び3回目感作時の皮膚反応が報告されていないことから、評価が困難という考察がされてございまして、この評価書案においても結果を記載しないと御提案してございました。

この点につきまして、山手専門委員、平林専門委員、久野専門委員、松本専門委員、義澤専門参考人から御同意いただいております。

松本専門委員からは、この後、御紹介しますが、アルキルナフタレン化合物の結果を用いることの妥当性を含めて、評価書全体を通して判断したいとコメントもいただいております。

亜急性毒性試験の前まで、御説明は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

一般薬理試験は記載がないということで、急性毒性試験ですが、今御説明いただいたように、経口のLD₅₀は2,730 mg/kgぐらい。

それと、750 mg/kgで流涎が1例認められた。

あとは、口周囲の変色などが所見としてはあったということでございました。

それから、皮膚感作性については、Buehler法の試験成績が提出されていて、陰性とされています。

ただ、供試動物やテストガイドラインとかを見てみると、逸脱とかがあるので、それらの結果を記載しませんでしたということについては、先生方からは同意しますということでした。

急性はそこまでだと思うのですが、先生方、何か御追加はありますか。よろしいですか。

では、事務局、次をお願いします。

○藤井専門官

そうしましたら亜急性毒性試験について御説明いたします。

初めに、評価書案ですが、34ページの6行目からの【事務局より】を御覧いただければと思います。

毒性試験全体的ですが、1,4-ジメチルナフタレンを用いた試験は限定的でして、アルキルナフタレン化合物を用いた試験結果について、公表文献とか海外評価資料からの引用がされているところがございます。

この点について、可能な範囲で評価書案の中に情報を整理しているところですが、本剤の評価が可能かという点を含めて、扱いについて御検討をお願いしていた次第でございます。

山手専門委員から、リスク管理機関の意見に従いますが、毒性試験において評価する上で、イヌを用いた試験があればと思います。また、マウスの81週間発がん性試験において、試験成績がありますが、1990年代にもかかわらず、どちらも非GLPとなっている点は残念ですとコメントをいただいております。

こちらの詳細は、また後ほど御説明いたします。

また、久野専門委員からは、1,4-ジメチルナフタレン及びアルキルナフタレン類の結果のいずれも限定的で悩みますが、安全係数の導入等で評価は可能と考えますとコメントをいただいております。

義澤専門参考人からも、今利用できるデータでの評価は可能（せざるを得ない）です。一方、イヌの毒性試験結果がないこと、マウスの発がん性試験がGLPでないことはデータ不足ですとコメントを頂戴しております。

そうしましたら、まず、35ページの2行目からのラットの90日間亜急性毒性試験ですが、1,4-ジメチルナフタレンを用いた試験となっております。

毒性所見は、表18のとおりでございます。

無毒性量としては、雄で500 ppm、雌で2,500 ppmであると考えられたという案としております。

こちらの試験につきまして、36ページの9行目からの【事務局より】として、事前に3点お伺いをさせていただいております。

①につきましては、2,500 ppm投与群の雌の投与1日での体重減少につきまして、毒性

所見としなかったという案でございます。

②は、10,000 ppm投与群での雄、雌における赤血球関係のパラメータの変動につきまして、いずれも軽微な変化であって、生物学的ばらつきに起因するものという考察に基づきまして、毒性所見としない案としたものでございます。

③ですが、同じく10,000 ppm投与群の雌雄での投与初期に認められた体重減少について、摂餌忌避の可能性も考えられるということで、ARfDのエンドポイントとしなかったものでございます。

①～③のいずれも、毒性の先生方から事務局案に御同意いただいております。

また、この試験につきましては、山手専門委員からコメントを頂戴しております。

36ページのボックスの下のところでございますが、慢性進行性腎症は、ラットの加齢性の自然発生病変ですが、検体の影響により出現時期が早まったり、その程度が高度あるいは軽減になることがあり、できればグレードで評価されることが望ましいと思います。グレード評価があれば、休薬によりそれが軽減されたのか、あるいは更に進んだのかも分かるといいますというコメントでございます。

事務局のほうで改めて報告書を確認いたしまして、こちらの慢性進行性腎症の発生例数とか所見の程度を確認いたしまして、表18の注釈の部分に追記した次第でございます。御確認いただければと思います。

37ページの2行目から、ラットを用いた2,6-ジイソプロピルナフタレンでの90日間亜急性毒性試験結果でございます。

こちらですが、15行目からの【事務局より】に記載していますとおり、ドシエに基づいて記載しておりましたが、2,6-ジイソプロピルナフタレンを用いた試験でありまして、参照されているEPAの評価書、英国保健省の評価書においても、認められた所見の程度とか発生頻度が記載されておらず、詳細が不明な部分もございまして、参考資料としてはどうかとお伺いしていた次第でございます。

所見等につきましては、海外評価書に沿った記載としております。

こちら山手専門委員、平林専門委員、久野専門委員から御了解の旨のコメントをいただいております。

松本専門委員からは、悩ましいですが、脚注10でEPAと英国保健省での最終的な無毒性量の記載があるので、この記載ぶりでよいと思いますとコメントをいただいております。

義澤専門参考人からも、事務局案に御同意のコメントを頂戴しております。

また、いただいたコメントとして、38ページのボックスですが、山手専門委員、義澤専門参考人から、腎尿細管ネフローゼに関していただいております。

山手専門委員から、この所見ですが、尿細管のどのようなタイプのネフローゼなのかを明確にしておくのがいい気がします。要求はしませんがとコメントをいただいております。

また、義澤専門参考人からは、この所見名ですが、違和感を覚えますということで、先ほどの(1)の試験と所見名が異なるのは、試験実施機関が違うからでしょうねというコ

メントでございます。

【事務局より】として、改めて参照されている資料を確認いたしまして、海外評価書の言語を記載させていただいております。所見名はこのような形でよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

亜急性毒性試験については、御説明は以上となります。

よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

亜急性試験は、実質的には35ページからですが、全体的に先生方からイヌを用いた試験があればとか、それぞれのお考えを指摘いただいておりますが、まず、その結果を先に済ませたいと思います。

亜急性試験は35ページからですが、ラットの試験について、36ページに事務局からの確認がありました。

今説明いただいたとおりですが、雌の体重について、僅かだったので、毒性所見としなかった点。

それから、ヘモグロビンなどの値が統計学的有意だけれども、5%以下で僅かだったので、毒性所見としなかった。

あと、体重減少について、週1回の測定だったので、ARfDのエンドポイントにしなかった点については、山手先生、平林先生、久野先生、義澤先生からそれで結構ですというお話、了解しましたというお話でした。

それから、山手先生から、慢性の進行性腎症は、ラットの加齢病変なので、できればグレードで評価してはどうかということで、その点については、今、事務局から御説明いただいた36ページの2～3行目、あるいは35ページの20～21行にその程度を入れていただきました。

山手先生、これでよろしいでしょうか。

○山手専門委員

山手です。

脚注に入れていただく形で結構かと思います。

ただ、コメントしておかないといけないのは、慢性進行性腎症は、90日間の試験では診断名としてはあまり使わないのです。どちらかというと、1年間あるいは発がん性のような試験で慢性進行性腎症ということでグレード分けするのが一般的かなと私は思っています。

90日といえば3か月ですので、確かに腎臓に少しずつ変化は出てきますが、その場合は、表18の下の方の2,500 ppmの雄のほうに書いてありますが、尿細管の一部に好塩基性変化がありましたとか、単核細胞浸潤がありましたという所見を取るのが、90日間の試験でしたら一般的かなと思います。

それに関連すれば、次の試験のネフローゼという言葉は、また違和感が出てくる気がします。

ということで、脚注に入れていただくということで、私は了解しました。

以上です。

○松本座長

分かりました。ありがとうございました。

若干というか、先生の御指摘があったとおりでと思うのですが、一応、このようにさせていただきます。

ほかの先生は特によろしいですか。この事務局の修正でよろしいですか。

よろしければ、このようにさせていただきますかと思います。

次が、37ページの下ですが、ドシエに基づいて2,6-ジイソプロピルナフタレンなどの結果の所見については、その程度とか頻度がはっきりしないので、参考資料にしましたということが問いかけでありましたが、これも先生方皆さんからそれでオーケーですという話でした。

それから、2の試験で、山手先生と義澤先生から、尿細管ネフローゼの所見はどのようなタイプか、義澤先生からは、言葉に若干違和感があるということでした。

お二人の先生とも同じ指摘だと思うのですが【事務局より】の“evidence/tubular nephrosis”という言葉ですが、これはどのようにすればよろしいのか。このままにしますか、それともどのようにすればよろしいでしょうか。

○山手専門委員

山手ですが、この英語の意味合いからすれば、ネフローゼでいいと思います。

ただ、私と義澤先生は同じ意見だと思いますが、ネフローゼといたら、どちらかというと臨床用語だと私は理解しているのです。

病理学的には、腎尿細管ネフローゼは尿細管腎症と言いますが、私のコメントに書いてありますが、尿細管上皮が腫れたり、肥大したり、混濁腫脹という病変であったり、ここに書いてあるような色々な病変が出ます。これは一つ一つ病理学的な意味が違いますので、単にネフローゼという所見は、もうちょっとしっかりと見ていただきたいというのが本音です。

参考資料ということにもなりますので、英語の表現このままを用いるしかありませんので、これで了解します。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

では、今の山手先生のとおりで。

○松本座長

浅野先生、どうぞお願いします。

○浅野委員

浅野です。

山手先生、コメントをありがとうございます。

山手先生がおっしゃるとおり、通常、こういう評価書には所見名で書くのが適切だと思うのです。

診断名というよりも、所見名で記載して、その毒性を評価するのが一般的なのですが、今回のこの評価の場合には、評価書をベースにした評価となっておりますので、書ける最大限の記載をしていると考えております。

コメントは以上です。

ありがとうございました。

○松本座長

ありがとうございました。

では、事務局、そのように処理をお願いします。

いただいた意見は、亜急性はそこまでなのですが、ほかに御追加はございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、慢性試験をお願いします。

○藤井専門官

そうしましたら、評価書案38ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1)、ラットの2年併合試験ですが、1,4-ジメチルナフタレンを用いた試験となっております。

毒性所見は、次のページですが、表21に整理しているとおりでございます。

無毒性量は、雄で500 ppm、雌で150 ppmという案としております。

発がん性は認められなかったとしております。

まず、表21の中ですが、39ページを御覧いただければと思います。

義澤専門参考人から、若干所見名に誤記がございまして、記載の修正をいただいております。

また、嚢胞の「囊」の字が漢字ということで、そちらも御修正いただいております。

また、先ほどの90日の試験と同様に、この試験についても、山手専門委員から御指摘をいただきました。腎臓の慢性進行性腎症に関するところで同様の御意見をいただきまして、この試験についても、報告書から慢性進行性腎症の発生例数と所見の程度を追記している次第でございます。御確認いただければと思います。

この試験の【事務局より】として10行目から御覧ください。

事前に4点お伺いしておりました。

①が、3,750 ppm投与群での統計学的有意差を伴う赤血球パラメータ、白血球、血小板

の減少につきまして、いずれも軽微な変化という考察に基づきまして、毒性所見としない案としたものでございます。

②ですが、3,750 ppm投与群の雌雄での肝臓の絶対及び比重量増加について、コレステロールの増加が認められていることから、毒性所見としたものでございます。

③では、同じく3,750 ppm投与群の慢性毒性群での雄の慢性進行性腎症について、報告書から毒性所見としたものでございます。

④については、投与初期の体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしなかったものでございます。

こちらですが、山手専門委員からは、①～④ともに御同意いただいております。

同様に、平林専門委員、久野専門委員からも、①～④のいずれも事務局案に御同意いただいております。

松本専門委員から、①、②、④について、事務局案でよいと思いますとコメントをいただいております。

義澤専門参考人から、①については事務局の御提案で結構です。雌の白血球数が少し気になりますがということと、ドシエの誤植について御指摘いただいております。

また、②の肝重量の増加につきましては、重量の変化とコレステロール値を見ると、両方に有意な変化がみられている雌のみが毒性所見のように思いますとコメントをいただいております。

ページをまたぎますが、事務局のほうで肝重量とコレステロールの値をドシエに基づきまして表に入れましたので、御確認いただければと思います。

また、義澤先生からの御意見ですが、③の慢性進行性腎症についても、御同意いただいております。本来ならば、きちんと所見を整理すべきですが、オリジナル所見で評価すべきかと思っておりますということ。

また、④についても御同意いただいております。

さらに、この試験については、山手専門委員からも追加のコメントをいただいております。

41ページのボックス内ですが、2点ございます。

①が、尿細管の上皮巨大核の所見の意義について意見交換が必要かと思っております。恐らく、再生尿細管の核分裂異常だと思いますというコメントでございます。

こちらは【事務局より】として、その下に記載しております。

ドシエ、報告書の中に若干考察がございましたので、そちらを御紹介させていただきます。

今回、ドシエ、報告書に基づきまして、所見とした次第でございますが、ドシエでは、試験終了時には認められなかったもので、毒性学的意義は不明という考察が記載されておりました。

また、報告書では、500 ppm投与群での所見の程度は軽微であったものの、対照群では

認められなかったことから、検体投与によるものと考察されておりました。

また、山手専門委員からのコメント②ですが、肺胞組織球症は、この後出てきますマウスの発がん性試験の肺胞蛋白症と同じ所見かと思いますが、この所見の意義について意見交換が必要と思います。コレステロールの増加がありますので、その影響による泡沫化した肺胞マクロファージの集簇の所見かと思いますがコメントをいただいております。

こちらは、特段ドシエ、報告書に考察等は記載されていなかったところでございます。

そうしましたら、長期の試験ですが、41ページの2行目から、ラットのジイソプロピルナフタレン異性体混合物を用いた2年間発がん性試験について記載しております。

こちらにもドシエに基づきまして記載しておりましたが、参照資料において、毒性所見の詳細が不明であることと、投与期間中の肺炎による生存率低下が認められておまして、参考資料として記載した次第でございます。

こちらは、山手専門委員、平林専門委員、久野専門委員、松本専門委員、義澤専門参考人から御了解いただいております。

42ページの2行目からは、マウスの発がん性試験で、まず、1-メチルナフタレンを用いた試験でございます。

初めに、16行目からの【事務局より】ですが、こちらは1-メチルナフタレンを用いた試験でして、用量設定が2用量ということも踏まえまして、参考資料とする扱いとしております。

②として、ドシエと原著の中に「投与群の雌雄で血清中総脂質の増加が認められた」と記載されておりましたが、原著を確認いたしまして、評価書案には記載しておりません。

以上2点ともですが、毒性の先生方から御同意いただいております。

こちらの試験については、1993年に実施された試験でして、山手専門委員、義澤専門参考人から、GLP試験でないことについて御指摘いただいております。

事務局で改めて原著を確認いたしまして、この試験は農薬登録のために実施されたものではなくて、工業用溶媒として用いられているメチルナフタレン化合物の発がん性の検討のために実施されたようでございます。

この後の2-メチルナフタレンを用いた発がん性試験についても同様という記載がございました。

また、義澤専門参考人からは、肺胞蛋白症について、先ほどのラットでの肺胞組織球症と類似する所見かと思いましたがコメントをいただいております。

ページをお戻りいただいて、42ページの10行目からの本文ですが、記載漏れがございまして、11行目、13行目の部分につきまして、松本専門委員、平林専門委員、久野専門委員から御修正いただいております。

最後に、43ページの2行目からですが、2-メチルナフタレンを用いたマウスの発がん性試験でございます。

こちらにも先ほどと同様に、参考資料とする扱いで御了解いただいております。

結果については、記載のとおりでございまして、44ページの4行目から【義澤専門参考人より】という形でいただいたコメントを記載しております。

非GLP試験ですが、マウス発がん性試験での肺腫瘍の発生増加が検体投与の影響ではないという根拠を、2試験まとめて記載しておく必要はありませんかというコメントを当初いただきまして、こちらの御趣旨を確認させていただいたところ、いずれの2つの発がん性試験も、マウスで肺腫瘍が後発するということでしたので、まず、検体投与の影響ではないという御趣旨ではないということかと思います。

ただ、マウス特有で、人への外挿性には乏しいのではないかとコメントをいただいております。

その上で、マウス発がん性試験について、1,4-ジメチルナフタレンを用いた試験が実施されていないので、その扱いをどうするか議論について、当日検討いただきたいとコメントをいただいておりますので、その点について御確認、御検討いただければと思います。

長期の試験については、御説明は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

38ページから慢性/発がん性試験になります。

先生方からいただいたコメントを中心に進めますと、まず、39ページですが、事務局より4点ありまして、統計学的有意である赤血球とか白血球のパラメータの変化があるけれども、僅かだから毒性としなかったということ。

もう一つは、肝重量の増加が3,750 ppmであるのですが、病理学的な変化を伴わないのですが、コレステロールの増加が認められたので、毒性所見としたということ。

3番が、慢性進行性腎症について、ドシエでは言及されていないけれども、所見の増強が認められたので、毒性所見としましたということ。

それから、投与の初期にみられた体重増加抑制について、摂餌の忌避の可能性も考えられたので、ARfDのエンドポイントとしなかった。

この4点について先生方にお尋ねしたところ、どなたの先生からもいいでしょう、特に問題ありませんという意見でしたが、1点、義澤先生からいただいた「9.25」は「925」の間違いだということですが、この点は、特に先生方からは意見はなかったですが、よろしいでしょうか。

1点、40ページの下からなのですが、投与群における肝重量とコレステロールの変化について、義澤先生ですか、コレステロールが雄であまり変化がないけれども、毒性と取るかということだと思いますが、私から少し意見させていただくと、動物で1年を超えると、コレステロールはかなりばらつきがあって、評価が難しくなるのは事実なのですが、表の中の（52週）を見ていただいたらいいのですが、52週にしては、コレステロールの値は、コントロールが非常に高い気がしました。

少なくとも52週は最高用量群で増加していたと踏んでもいいのではないかと思います。

私の考えなのですが、その辺で御納得いただけますか。

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

義澤先生の御意見は、雌に限ってという意味で、肝重量と併せてトータルコレステロールの増加を採用したほうがいいのではないのでしょうかということですね。

○松本座長

はい。

○山手専門委員

私は、今言われた松本先生の御意見に賛成で、後のコメントと関連しますが、この動物には、たしか肺胞組織球症が出る所見があって、それと関連づけると、コレステロールの増加は、慢性毒性でも、その後の発がん性の所見でも採用しておいたほうがいいのかという気がします。

これに関しては、以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

では、この剤も、全体として見ると、コレステロールの増加は考えられるので、その辺のことも含めて、今、山手先生から御意見いただきましたが、このままにさせていただきますと思います。

それと、41ページの上に、尿細管上皮の巨大核の意見交換が必要ではないかという点が山手先生からありましたが、この内容をもう少し詳しく教えていただけますでしょうか。

○山手専門委員

この剤は、やはり腎臓の尿細管に何らかの影響を与えていると思います。

今のカリオメガリーと前後するのですが、39ページにあります**3,750 ppm**の所見として、慢性進行性腎症と取られているのですが、その上にある腎蛋白症や梗塞とかも慢性進行性腎症の中に含まれる一所見だと思います。まず、これについてはコメントだけさせていただきます。

そういう観点からすると、今、カリオメガリーですが、何らかというよりは、恐らく腎臓の尿細管上皮が傷害されて、それで再生している像かなと。ただ、再生の仕方に少し毒性学的な異常があって、巨大核が出たのかなと思います。

1点、コメントとしては、カリオメガリーは、核が巨大化するという意味で、前腫瘍性病変として捉えられることがあるのですが、テキスト等を見れば、これは前腫瘍性の病変ではないと書かれていますし、私自身もそういう経験をしていますので、それをコメントとして追加しておきます。そこら辺は、ほかの先生の御意見もということで、提示させていただきました。

久野先生とかに御意見をいただければ一番いいのかなと思いますが、以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

どなたか病理で御意見をいただければ。

○横山課長補佐

久野先生が病理の御専門です。

○松本座長

久野先生、よろしくお願いします。

○久野専門委員

久野です。

山手先生の御意見に賛成で、炎症や変性とかで再生に刺激が長期でかかって、カリオメガリーになっていると考えます。

腫瘍性病変ではないという意見にも賛成できますので、カリオメガリーに関しては、山手先生の御意見でいいと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかに何か御意見はございますか。よろしいですか。

どうぞ。

○山手専門委員

山手ですが、病理所見の取り方で一番気になるのは、今言いましたように、腎臓の尿細管に色々と異常が出ているのですが、慢性進行性腎症と取ったり、あるいは試験によってはネフローゼと取ったり、あるいは尿細管の慢性進行性腎症の一つの所見である尿細管の拡張や皮質の嚢胞とか、そこら辺の所見の取り方は、本当はきちんと統一した見方で所見を取ってほしいとコメントしておきます。

議事録に残しておいていただいたほうがいいかと思いますので、そこら辺が試験ごとに統一性がみられないというのが、この評価書に出ているかなと思います。

以上になります。

今のがコメントになりますが、それと1点、39ページの表21-1で、私のコメントということで「慢性進行性腎症（多巣性）」と出ているのですが、私が何か書きましたか。

○松本座長

事務局、どうでしょう。

○山手専門委員

これは要らないと思うのですが。

○藤井専門官

事務局ですが、事務局で追記した次第は、先ほどの90日と同様に、グレードの評価がされることが望ましいというコメントをこちらでもいただいていたので、表21-2の注釈は、軽微、軽度という記載があったので、そのような形で今、8行目に追記した次第な

のですが、表21－1の発がん性群のほうは、そういった形ではなくて、訳すと「多巣性」という表現でしたので、このような形で事務局で追記した次第でございます。

○山手専門委員

分かりました。

表21－2の脚注はこれで結構ですが、「多巣性」という言葉は、慢性進行性腎症は使いませんので、これは削除しておいていただけますか。

○松本座長

事務局、よろしいでしょうか。

○藤井専門官

はい。

○浅野委員

浅野です。

山手先生、コメントをありがとうございます。

通常、毒性の病理の表記の仕方としては、診断名ではなくて、所見名で統一して書いていると思います。

今回は、海外の評価書をベースにして、混乱しているところもありますので、御教示いただきたいのですが「慢性進行性腎症」という言葉は残すとしても、これが全て腎臓の障害の所見ゆえに書いてあります所見が、慢性進行性腎症を表しているものと思いますので、括弧書きで所見名を並べるとかそういった書き方のほうが適切でしょうか。

○山手専門委員

今の御提案は、慢性進行性腎症として括弧として、更に腎蛋白症、梗塞と所見を残す形でしょうか。

○浅野委員

はい。その提案です。

○山手専門委員

病理をやる人間としては、今御提案いただいた意見のほうが分かりやすいです。

○浅野委員

病理からしたら、ここには所見名を書くもので、診断名ではないと思いますので、海外の評価書の書き方をもう一度確認しながら、そういったまとめ方をしてみたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○山手専門委員

分かりました。

今の御提案をいただいて、もう一度確認ですが、慢性進行性腎症として「多巣性」は削除していただいて、この括弧のところに尿蛋白症から義澤先生が修正されています微小膿瘍と、雌のほうも幾つかありますが、そういう形で入れていただくと。

私は、それには同意いたします。

ありがとうございます。

○浅野委員

ありがとうございます。

○松本座長

ありがとうございました。

事務局、フォローはよろしいでしょうか。

今のとおりに修正をお願いします。

○横山課長補佐

かしこまりました。

1点御質問してもよろしいですか。

500 ppmの雌に腎尿細管上皮巨大核があるのは、このままでいいのですね。

○山手専門委員

はい。これはこのままでいいと思います。

広い意味では、これも慢性進行性腎症の一つだと思いますが、極めて軽度で出る場合は、この単発の所見を使うこともありますので、これでいいと思います。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○松本座長

よろしいでしょうか。

では、事務局、そのとおりにお願いします。

色々と御意見をいただきまして、ありがとうございました。

それでは、今の1の試験はよろしいでしょうか。

よろしければ、2の発がん性試験に移らせていただきます。

【事務局より】ということで、古い試験なのですが、参考資料としましたということなのですが、山手先生、平林先生、久野先生、義澤先生から提案どおりで結構ですということでした。

これについては、特に追加等はございますか。

なければ、次に進ませていただきます。

次は、3番、マウスの発がん性試験です。

これについては、字句の追加・修正がございまして、平林先生、久野先生から修正いただきました。ありがとうございました。

事務局からということで、この試験は2用量の試験なので、参考資料としましたということ。

それから、血清中の総脂肪（total lipid）が増加したという点ですが、有意差がないので、評価書には記載しませんでしたという2点がありますが、この点について、いずれの先生方からも了解しましたということでした。

事務局から1つ追加で、メチルナフタレン化合物の発がん性検討のために実施された旨の話で、この点について、肺胞蛋白症は、ラットで観察されている肺胞組織球症と類似する所見かと思いましたということなのですが、事務局、これは特によろしいですか。

確認させていただきましたということにさせていただきます。

次が44ページで、義澤先生から、マウスの2-メチルナフタレンの試験は非GLPだけれども、肺腫瘍の増加が影響ではないという根拠をどこかに書いておかなくていいのかということなのですが、これは事務局、どうでしたか。

○藤井専門官

事務局です。

こちらは、当初、義澤専門参考人からいただいた御意見だったのですが、改めて先生にいただいた御意見の御趣旨を確認いたしましたところ、マウスの発がん性試験は2本あるのですが、いずれの試験でも、腫瘍性病変の発生頻度の増加とか増加傾向が認められています。

そのことについては、検体投与の影響ではないという御意見ではございませんで、マウスで認められているのですが、人への外挿性は低いのではないかという御意見が一つと、もう一つとしては、1,4-ジメチルナフタレンを用いた発がん性試験ではないので、データ不足の点については、扱いについて、当日御検討いただきたいというところで、追加のコメントをいただいております。

なので、今、44ページの4行目に記載していますボックスの何か追記しておく必要はありませんかというコメント自体は、特段、この場で対応いただかなくてもよろしい点かというところで御意見をいただいております。

○松本座長

ありがとうございました。

これを参考資料にするということでもいいということですね。

分かりました。ありがとうございました。

慢性はそこまでなのですが、事務局、時間が長いので、ここらで一遍区切りますか。

そうしましたら、4時からよろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

では、16時から再開させていただこうと思いますので、休憩をお願いいたします。

よろしくお願いします。

(休憩)

○松本座長

それでは、始めましょうか。

よろしくお願いします。

生殖発生毒性からお願いします。

○藤井専門官

そうしましたら、評価書案44ページの6行目から生殖発生毒性試験でございます。

(1)、ラットの拡張1世代繁殖試験で、1,4-ジメチルナフタレンを用いた試験でございます。

所見は、表25に記載のとおりでございます。

まず、こちらは【事務局より】で事前に幾つかお伺いしておりましたので、そちらの御確認をお願いします。

46ページを御覧ください。

①につきましては、冒頭に若干触れていただいたところでございます。

通常、農薬テストガイドラインは2世代繁殖試験が要求されているところですが、この試験では、拡張1世代繁殖試験が実施されておりますので、この試験で本剤の生殖発生毒性を代替可能と考える理由について、確認を行いました。

回答として、その下に記載のとおり、提出されております。

ポイントとしましては、1パラ目ですが、拡張1世代繁殖毒性試験は、内分泌かく乱影響の評価に当たって、その作用を評価するためのガイダンスとして出されているEFSAのガイダンスがございますが、そちらで2世代繁殖試験に比べて、拡張1世代繁殖試験が推奨されているところでございます。

その下の「また」以降は、REACHでのガイダンスが参照されております。

REACHでは、繁殖毒性試験として、拡張1世代繁殖毒性試験が採用されているという趣旨でございます。

引用されております2つのガイダンスについては、本日、机上配布資料1としまして、該当部分を抜粋で御用意しております。

こちらにつきまして、事前に栗形専門参考人と八田専門参考人から、こちらの回答に対するコメントをいただきました。

八田専門参考人からの回答につきましては、冒頭に御紹介いただいたとおりでございますが、一部重複するところがありますが、御紹介します。

机上配布資料2を御覧ください。

栗形専門参考人からのコメントとしまして、2世代目まで確認しないといけない事象があるかという観点から、1世代試験で妥当かと考える必要があります。

本試験の場合、特にF₁世代の児動物で剤の影響を懸念する事象が認められていないので、F₂世代まで観察しなくても評価はできていると考えますが、この拡張型1世代繁殖試験は、申請者が言及しているように、内分泌かく乱物質作用を評価するための試験というところ

がございまして、申請者が本剤に内分泌かく乱作用があることを懸念して、最初から本試験を選択したのかという点について、疑問が残りましたというところでございます。

EUでの繁殖試験の流れがどうなっているかと御質問をいただきましたので、28行目からの【事務局より】に書かせていただいておりますが、欧州での農薬登録における繁殖毒性試験の扱いについては、有効成分でのデータ要求を規定したEU規則におきましては、通常といいますか、原則として2世代繁殖試験が求められております。拡張1世代繁殖試験については、あくまでも代替法の位置づけとされているものと承知している次第でございます。

また、八田専門参考人からの御意見としまして、過去の農薬専門調査会での評価事例についてお伺いをいただきました。そちらについても、33行目からの【事務局より】に書かせていただいております。

過去に拡張1世代繁殖毒性試験を評価書に記載いただいた事例は、1剤のみでございますが、その試験については、海外評価書に基づいておまとめいただいたものでして、その剤では、ほかに2世代繁殖試験も提出されておりましたので、その結果も踏まえて、繁殖能に対する影響が評価されたところでございます。

評価書案にお戻りいただきまして【事務局より】の②につきましては、2,000 ppm投与群の親動物の雌雄での摂餌量減少を毒性所見としない案としているものでございます。

また、③については、児動物での包皮分離遅延と膣開口遅延について、2,000 ppm投与群の雄における包皮分離遅延につきましては毒性所見としなかったところと、雌雄とも体重に統計学的有意差が認められていることで、包皮分離時と膣開口時の体重に統計学的有意差が認められておりまして、体重増加抑制に起因する二次的影響として本文に記載している次第でございます。

最後に、④は、500 ppmと2,000 ppm投与群の児動物での体重増加抑制について、毒性所見としなかったものでございます。

山本専門委員、栗形専門参考人、八田専門参考人のいずれも、②～④については事務局案に御同意いただいております。

あと、表25でございますが、45ページ16行目の脚注で、栗形専門参考人から「母動物の」という記載を追記してはと御提案いただきまして、事務局で修文しております。

また、松本専門委員から、表25の網かけ部の雄のGGT増加について、その程度を踏まえて削除してもよいのではないかと御提案いただきまして、今、47ページの【事務局より】としまして、各投与群におけるGGTの値を整理いたしましたので、こちらの扱いについて御検討いただければと思います。

47ページの2行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。

こちらも1,4-ジメチルナフタレンを用いた試験でございます。

所見は、表26のとおりでございます。

催奇形性は認められなかったとする案でございます。

48ページに【事務局より】として、合計4つお伺いしておりました。

①が、250 mg/kg 体重/日投与群での1例の死亡について、毒性所見としないということ。

②については、80 mg/kg 体重/日投与群の母動物での妊娠6～9日の体重減少を毒性所見としないということ。

③については、80 mg/kg 体重/日以上投与群での全妊娠母動物における着床後胚損失率の増加傾向についても、ドシエと報告書に基づいて毒性所見としないということ。

④は、250 mg/kg 体重/日投与群の投与初期の体重減少と摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとしないという案でございます。

①～④とも山本専門委員、栗形専門参考人、八田専門参考人から事務局案に御同意の旨のコメントを頂戴しております。

3行目から(3)発生毒性試験(ラット)ですが、2,6-ジイソプロピルナフタレンを用いた試験でございます。

また、ページをおめくりいただいて、49ページの3行目からが、同じくラットの発生毒性試験ですが、メチルナフタレンを用いた試験。

さらに、50ページの2行目から、マウスのジイソプロピルナフタレンを用いた発生毒性試験について記載しております。

いずれの試験につきましても、参考資料とする扱いでお伺いしておりましたが、山本専門委員、栗形専門参考人、八田専門参考人のいずれも、扱いについては御確認いただいております。

八田専門参考人から、例えば2,6-ジイソプロピルナフタレンの部分については、代謝物としてこのものが出てくるのかというところで御質問をいただきまして、このもの自体は、1,4-ジメチルナフタレンの代謝物として認められているということではなくて、これまでの動態や代謝の類似性があるものとして、アルキルナフタレン化合物の試験成績が提出されているものでございます。

こちらについては、代謝が御専門の先生の御意見もお伺いしたいとコメントを頂戴しておる次第でございます。

簡単ではございますが、生殖発生毒性試験の部分について、御説明は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験についてですが、5本あって、そのうちの2本が1,4-ジメチルを用いた試験ということです。

その1つ目ですが、拡張1世代繁殖試験がラットで行われています。

このことについて、拡張の意味を今、御説明いただいたのですが、先生方から意見をいただいたのは、机上配布資料2のとおりでございます。

2点目として、摂餌量減少の時期が2,000 ppmでみられるけれども、毒性所見としなか

ったという点。

その次が、包皮分離遅延が得られたのだけれども、これも影響とはしなかったということ。

500及び2,000 ppmの投与群で、児動物における体重抑制がみられたけれども、これも毒性としなかった。

この所見については、山本先生、栗形先生、八田先生からそのとおりで結構ですということでした。

拡張試験については、細かく御説明いただいたのですが、御追加はございますか。

山本先生、何か気づいた点があれば、どうぞ。

○山本専門委員

栗形先生も八田先生もいらっしゃらないので、私の意見を言わせていただきますと、私たちが担当していますところについて、基本的に座長がおっしゃったように、ちゃんと1,4-ジメチルナフタレンを使っている試験は2つしかなくて、そのうちの1つの2世代繁殖試験が、拡張型とは言いながら、要するに1世代の繁殖試験しかやられていないので、多分、3人ともうん？と思っているのではないかと思います。

ただ、今日の評価書案の表紙に、この試験データセットを提出して、EUでは認められていることと、その背景には、類似したほかのアルキルナフタレン化合物の代謝や毒性情報の比較考察も踏まえてということなので、それでも幾分、何となくもやもやしたものが残るところではありますが、拡張型の繁殖試験は、2世代繁殖試験と、回答書にもありましたが、内分泌かく乱物質を対象とした試験とは、幾分意味合いが違うと思うので、真っ当に言うとおかしいと、多分3人とも思っているところではあるかと思います。

ただ、これまでを見せていただいた毒性の強さとかその内容を考えると、2世代繁殖試験をしても、大きな毒性はみられないだろうと推察はできますが、やっていないので、ないとは言えないというのが、私個人の意見でございます。

以上です。

○松本座長

御解説いただきありがとうございました。

すべて納得はしていないけれども、それを認めているところもあるしという意見かと思っています。

あとの点はよろしいですか。

山本先生、代弁をありがとうございました。

次は、GGTについての私のコメントです。

令和3年2月に残留農薬の食品健康影響評価について、有害影響の判断に関する考え方がまとめられまして、そこに、GGTは、よく有意差がつくのですが、ラットで3以下の場合は、ほとんど意味がない旨、解説されています。

ですから、ここでの雄の値の0.3とか1.9は、有意差はつくものの、意味のない数字だ

と判断しましょうということなので、雌だけということにしてはどうですかとしました。

次が、ウサギの発生毒性試験です。

1匹死亡した例があったこと。

250 mgで僅かな体重減少があったこと。

80 mgも同じで、着床後胚損失率も増加がみられたこと。

投与の初期に体重減少がみられたことなど、4点について事務局から確認がありましたが、いずれも関連性がない、あるいは僅かだから同意します、異存はありませんというお返事でした。

次のコメントは、49ページにあります。2,6-ジイソプロピルナフタレンを用いた試験について、参考資料にしてよいかということで、山本先生、栗形先生からは了解しましたと。

八田先生からも、それでいいのだけれども、その記載が必要な理由の判断がつかないので、代謝の先生に聞いてみたいということですが、何か御意見はありますか。

小澤先生、いかがでしょう。

○小澤専門委員

小澤です。

2,6-ジイソプロピルナフタレンの構造式も見ましたが、1,4-ジメチルナフタレンと異なる点は、2,6-ジイソプロピルナフタレンは完全に対称でして、くるっと回して、完全に重なるのですが、1,4-ジメチルナフタレンはどうやっても重ならないことぐらいしか、私としては気づくところがなくて、中島先生の御意見が伺えればと思っています。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

中島先生、何かコメントがございましたら。

○中島専門委員

中島です。

アルキルがついている場所が違うのと、側鎖の長さが違うので、側鎖の酸化の具合とエポキシ体の生成具合が1,4-ジメチルナフタレンと違うのかもしれませんが、代謝の情報があまり十分でないこともあって、なかなか難しいですね。それぐらいしか言えないです。

○松本座長

ありがとうございます。

古武先生、いかがでしょう。

○古武専門委員

小澤先生、中島先生がおっしゃったぐらいのことしか分からないと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、今小澤先生、中島先生から御説明頂いた内容を残していただくことにさせていただきます。

その次が、49ページで栗形先生から「出生児」と修文いただいています。

それから【事務局より】で、メチルナフタレンを用いた試験であり、原著においても被験物質の詳細が記載されていないので参考資料としましたと。これは別にそれでいいと思います。

もう一つ、50ページに、ドシエの資料に基づいて記載したけれどもという発生毒性試験のマウスの試験がありますが、これも事務局のとおりでいいですということでしたが、発生毒性について、先生方、何か御追加はありますか。特によろしいですか。

また後でまとめがありますので、そのときにお願いします。

それでは、遺伝毒性をお願いします。

○藤井専門官

遺伝毒性試験については、評価書案50ページの11行目から記載しております。

結果については、表27に記載のとおりでございます。

生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとする案としております。

評価書案51ページ、52ページを御覧いただければと思います。

初めに、*in vivo*の小核試験でございますが、増村専門参考人からコメントをいただいております。

具体的には、52ページのボックス内でございますが、①の*in vivo*小核試験について、1993年に標本作成とカウントを行って、2007年に同じ標本を用いて再カウントを実施しているので、1つの試験として扱いますということで、表の中の記載について整理いただいております。

再カウントであることについては、若栗専門委員からも同様の御意見をいただいているところでございます。

また、表の注釈ですが、小核試験に係る死亡例とか一般状態の変化に関する確認を行ったところの注釈でございます。一部、事務局のほうで確認が漏れているところがございます。増村専門参考人から追記等の御修文をいただいております。

遺伝毒性試験については【事務局より】として、事前に2点お伺いしておりました。

①が、評価が可能かというところでございます。

通常は、*in vitro*の染色体異常試験の実施が求められているところですが、本剤では、マウスリンフォーマTK試験と*in vitro*、*in vivo*のUDS試験が実施されております。

この点について、若栗専門委員から、マウスリンフォーマTK試験は遺伝毒性試験ですが、染色体異常も観察できると考えられていること、また、*in vivo*の小核試験が行われているので、評価可能と考えますと。

増村専門参考人からも、*in vivo*の小核試験が実施されており、陰性のため、評価可能と

考えますとコメントを頂戴しております。

また、②につきましては、小核試験の評価に関するところでございます。

1993年の標本のカウントと2007年の標本の評価において、それぞれ統計学的有意差が認められる部分があったが、ドシエ、報告書で生物学的関連性はないという考察がされておりまして、結果を陰性とする案とした次第でございます。

こちら、若栗専門委員、増村専門参考人ともに、陰性判定に同意するというところでコメントを頂戴している次第でございます。

遺伝毒性試験について、御説明は以上となります。

○松本座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験は50～52ページですが、今御説明いただいたように、幾つか試験がなされていますが【事務局より】の1点目に、遺伝毒性について、評価がこれで可能か検討くださいと問いかけがあって、若栗先生も、増村先生も、可能と考えますとお返事いただきました。

それから、細かくは、今事務局から御説明いただきましたが、1993年と2007年に同じ個体のスライドで観察して認められた有意差に、毒性学的な意義はないとの考察についてお尋ねしました。

このことについて、若栗先生からも、有意差については、毒性学的意義がないと思う、増村先生からは、陰性判定に同意しますとお返事をいただきました。

それで、増村先生から考え方について御意見を2点いただいています、この点については、脚注に赤字で追記していただけていると思います。

今、簡単に御説明しましたが、遺伝毒性試験について、若栗先生、増村先生、何か御追加がございましたら、ぜひどうぞ。

若栗先生、どうぞ。

○若栗専門委員

若栗です。

今、事務局からコメントを紹介していただいたのですが、誤記を見つけたので、訂正させてください。

①の「マウスリンフォーマ試験は遺伝毒性試験ですが」とありますが、当然、「遺伝毒性試験」でありまして「マウスリンフォーマ試験は突然変異試験ですが」に変更してください。これは突然変異試験なのですが、染色体異常も観察できるタイプの試験です。

いずれにしても、*in vivo*の小核試験が行われておりますので、評価は可能と考えますということです。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。

増村先生、どうでしょう。

○増村専門参考人

増村です。

1点、事務局コメントに返答していなかったのですが、最新の*in vivo*小核試験のガイドラインでは4,000細胞観察するところが当該試験は2,000になっているのですが、これは当時のガイドラインでは2,000だったので、これで評価するしかないと思います。

あとはコメントのとおりで、表の脚注を修正していただいたのも、この内容でいいと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

これまでのところで、先生方から何か追加等はございますでしょうか。

一応、一通り見てきたつもりですが、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

よろしければ、食品健康影響評価に進んでいいですか。

○横山課長補佐

座長、よろしいでしょうか。

○松本座長

はい。

○横山課長補佐

この剤は、何回も御議論に上げていただいているのですが、データパッケージとしては通常のパッケージを満たしていませんので、このパッケージで評価できるかというところで先に御意見の集約、御議論をお願いできないでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

健康影響評価に行ってからと思っていました。

それでは、今、事務局からありましたデータパッケージとして、動物体内運命試験、一般毒性、生殖発生毒性でデータ不足があるのは明らかであります。

それと、毒性試験でいうとイヌの試験成績が得られていないという大きな欠陥があるのですが、この辺について、先生方からもう一度御意見を聞かせていただければと思います。

どうぞ。

○山手専門委員

山手ですが、今は既に色々と意見が出ていますが、齧歯類と非齧歯類という意味では、イヌの試験がないのは、もう一步踏み込んだ評価をする上では、明らかに不足していることと、こういう剤において、発がん性試験でマウスとラットの試験は、対になって評価するのが普通だと思っていますので、その辺も不足していると思います。

ただ、ほかのアルキルナフタレン化合物等の代謝、毒性と比較して何とか評価できるかなというぎりぎりのところの意見です。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

ほかに、ぜひ皆さん順にお話しただいたらいいかと思うのですが。

代謝の先生方から、何か追加はございますか。

○小澤専門委員

小澤ですが、いいですか。

○松本座長

どうぞ。

○小澤専門委員

これは最初のほうに議論があったと思いますが、ほかの誘導体と比較して、1,4-ジメチルナフタレン由来のreactive intermediateというか、反応性中間体の出方が非常に少ないことは、安全側に考えてもいいことの一つなのかなと思います。

確かに血中濃度推移とかが出ていないのは、ちょっと心配なところはありますが、今言った理由から、これは仕方がないのかなと思います。

それから、先ほど出てきた2,6-ジイソプロピルナフタレンなのですが、これもどうやらEPAの評価書が何かに出ているのですが、お芋の芽が出てくるのを阻害するために使っているという記載があるみたいで、それが2-ジイソプロピル体が出てきた理由だと思います。

先ほどのことに戻って申し上げますが、2点申し上げました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかにどうでしょうか。

中島先生、何かありますか。

中島先生、古武先生、もしあれば。

○中島専門委員

中島です。

追加はございません。小澤先生のとおりだと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

古武先生、いかがでしょう。

○古武専門委員

私も追加はございません。

最初のほうに申し上げたとおり、評価可能ではないかと考えます。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生、いかがでしょう。

○久野専門委員

久野です。

これは代謝の先生にお聞きしたいのですが、この剤は、先ほどのほかのアルキルナフタレン類に比べて毒性が低いとエポキシド体の生成が少ないとか、グルタチオン濃度の減少があるということで評価されたみたいですが、明らかかどうかは分からないかもしれませんが、毒性が低いだろうと予想できると考えてよろしいのでしょうか。

以上です。

○松本座長

いかがでしょうか。

○小澤専門委員

小澤ですが、明らかにないかという御質問に対して、明確に否定する材料は非常に少ないのですが、エポキシ体とかグルタチオン抱合体の結果から、ほかのジメチルのナフタレン化合物と比べると、毒性は低いだろうと。それはあくまでも反応性中間体のでき方という観点だけなのです。

そういう意味で、毒性のデータの中で何が出てくるのかなと思って拝聴していたのですが、今日、結構議論していただいたところが腎毒性ですね。

それと反応性中間体との関連は、私も明確なことは言えないと思って伺っていて、この辺は、どなたかほかの先生方から反応性中間体と例えば腎障害との関連で何か御存じのことがあれば、ぜひ紹介していただきたいと思って、一連の御議論を伺っていました。

以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

どうでしょうか。いかがでしょう。

なかなか難しい問題だと思いますが、平林先生、何かありますか。

○平林専門委員

確かに、腎臓への負荷に対して、ほかの剤からのリードアクロスがどれだけできているのかというところは気になりました。

その辺りがもう少しクリアになると、色々と御議論いただいたところを見ても、ほかの剤より飛び抜けて悪さをしそうではないというところが落としどころかなと考えております。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかに何かございますか。

なければ、渡邊先生に情報というか、教えていただきたいのですが、今回問題になっている1,4-ジメチルナフタレンをじゃがいもに使うわけですが、植物の残留量からいうと、皮にはかなりの量が残っているデータはありますが、中身の部分は物すごく低くて、それを全部というか、これも教えていただきたいのですが、じゃがいもの摂取量は、私が調べたところでは、海外にすごく多いヨーロッパの国があつて、1日で500 g食べるのだそうです。しかし、日本人はその7分の1ぐらいしか食べないというデータがありました。

そういうところと果肉の部分にほとんどない、1 ppm以下の濃度しかないものを食べても、結局、何も影響はないのではないかと私は思ったりするのですが、その辺は考え方として、植物の代謝から何か言えることがあれば、教えていただければと思いました。

○渡邊専門委員

渡邊です。

なかなか難しい話だと思うのですが、まず、基本的に皮に、要するに内部に浸透しにくい性質だというのは明らかなだと思います。親化合物のほとんどは表皮に存在しているわけであつて、ただ、一部果肉というか、内部に浸透していく。

内部に浸透していくと、親化合物よりむしろ代謝物Cのほうが濃度が比較的高く残留しているところで、基本的にじゃがいもの場合は、大体皮をそいで実食するので、その部分を考えて、要するに可食部に注目すると、親化合物よりもむしろ代謝物Cのほうを気にしたほうがいいのかと思っています。

ただ、あとは日本人の摂取量やその辺とかを含めて考えたときにどうかというところで評価をしていけばいいと思うのですが、今回の1,4-ジメチルナフタレンに関して、要するに、作物残留とか植物代謝の観点では、データパッケージの内容からしても、その点に関しては十分に評価はできるかと思います。

答えになっていないかもしれませんが、以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○横山課長補佐

この件に関連して、事務局から1点御質問させていただいてよろしいですか。

農薬1,4-ジメチルナフタレンですが、天然のじゃがいもにも存在するという事で、そ

れを測定した試験結果も出ているのですが、一方、残留農薬に関する食品健康影響評価指針は農薬専門調査会でおつくりいただいたものなのですが、その中で、評価に必要な資料とか試験成績の考え方ということで、基本的には、農林水産省ガイドラインを基本として、通常のデータパッケージがございすね。

こういったものを要求するとされているのですが、既に当該農薬が食品常在成分である場合、又は食品若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかである場合は、試験の一部を省略することができるかとされているのですが、常在成分としてデータを省略してもいいぐらいの濃度でじゃがいもに残っていると考えていいのかどうかのデータが十分にあるかどうかは、どのように考えたらよろしいか、御意見をいただけないでしょうか。

○松本座長

さて、具体的な質問なのですが、そういうデータはあるのですか。

○横山課長補佐

今提出されているデータですと、29ページに内在性の測定試験の結果が出ていまして、作残の試験の結果は、単位でいうとmg/kg、ppmで残留しているデータが出ていますが、内在性のデータは、この測定結果を見ますと、単位がμg/kgとなっていて、天然界に存在している量はかなり少ないように思われたので、御質問させていただいた次第なのです。

○松本座長

ありがとうございます。

確かに、μg/kgはオーダーが随分違いますね。

この辺は、内在性の話も含めて、どのように考えるかということだと思ふのです。

○横山課長補佐

事務局が心配しておりますのは、先生方はそんなに心配するような剤ではないのではないかと御意見いただいているところかと思うのですが、いよいよ評価書案をまとめるとなりましたら、何でこのデータパッケージでいいと思ったかを食品健康影響評価のところに書いていただく必要があるのかなと思っています。

現行の食品健康影響評価はそういうことが書けていない状態で、今は案となっていて、先生方に御意見を書き込んでいただくことが必要になってきまして、どういった情報がそろえば、もうちょっと議論が進むのかなと思ってお伺いしていた次第です。

例えば今、ジメチルのもの同士を比べると、このものの毒性はそんなに高くないのではないかと御意見いただいたのですが、一方、マウスの発がん性試験が足りていないと山手先生から御指摘いただきましたが、42ページ、43ページの他の化合物で実施された試験を見ますと、メチル基1個のもので実施されていまして、ここら辺はどう考えたらいいか。

あと、イヌの試験が全くないのですが、類似化合物の情報で何らか類推できるということであった場合に、急毒とか何でもいけれども、もうちょっとイヌの試験を何らか探し

てみる価値があるのかどうかとか、その辺の御議論がまだ詰まっていらないのかなと思って、拝聴していたのですが、そこら辺はいかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

今、事務局から御提案というか、大事なポイントを言っていただいたので、ほかのアルキル化剤でそういう試験があるのでしたら、参考資料として探していただいたほうがいいのかなと。

最初の意見で評価できるとは言いましたが、あるのでしたら、それはこの評価書の中に組み込んでいきたいと思います。

私自身はそこまで調べていないのですが、ほかの剤でのイヌの試験、ほかの剤でのマウスの発がん性試験。アルキル剤でそういうのがあれば、評価しやすいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、イヌに関する毒性試験の資料というか、要求を考えてみますか。

○山手専門委員

そうしていただいたほうが、私は心配なく評価できると思います。

○松本座長

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

最初から疑問に思っていたことなのですが、EUでこれが農薬として承認されたバックグラウンドのデータは、生データは多分これと同じなのですが、これにプラス色々と勘案しているものがどんなものかをとても知りたくて、何で生殖発生毒性がこれでオーケーだったのかがとても疑問なのです。

今回は、申請者がただこれをそのまま出すのではなくて、EUではこういうことも言われて、それで認められたのだというデータもついてきているのかなと思ったけれども、どうもついてきていないようなので、拡張型の繁殖毒性の試験に対する答えも、何となくこれで認められたのだから、いいだろうという感じが見え見えな気がして、認めてほしいというデータの出し方ではないような気が個人的にするのですが、EUでなぜ認められたのかをぜひ知りたい。

でないと、日本でこれを認めないとなったときに、どうして認めないのかということもきちんと言えると思うので、そのところが分かるとうれしいのですが、そういうのは難しいのですか。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

今の御指摘の点は、例えばなのですが、56ページにEPAとHCの評価が書いてあって、そこにこれの根拠が示されればいいのではないかと、山本先生の話聞きながら思ったのです。

例えばEPAは、人の健康影響に対するリスクは無視できると評価されたという書き方とか、もう一つは、ばれいしょの内在成分であって、長い食経験において有害報告はないし、食品を介した人のばく露の健康影響評価の懸念はないと評価されたという結論だけ書いてあるので、この点について、なぜそうなのかという資料と言うのは変ですが、根拠になるものが少しでも分かると、評価が楽になるのかなと思ったのですが、事務局、EPAとヘルスカナダの間というか、報告書のどこかにそういう具体的なことを書いたものはないのでしょうか。

○横山課長補佐

公表されている海外評価書は、調べられるものについては調べて、得られた情報の範囲で記載しております。

分らない点があるということですので、ヨーロッパも含めて、一度リスク管理機関に確認を求めることは可能かと思います。

海外でのデータ要求の考え方とか、今回のこの剤の評価結果に至った考え方といったところを確認するということによろしいようでしたら、そのように対応してみることは可能です。

○松本座長

ありがとうございます。

先生方は、特にこれは全然駄目だ、あり得ないというお返事はいただいていないけれども、すっきりしないというところだと思うのです。

今、事務局から提案がありましたが、とにかくヨーロッパ、カナダに問いかけて、どういう状況だったかという何かサジェスションになる資料が得られると進めやすいのかなと思いました。何かほかにこういうことはどうかという点がありますか。

よろしかったら、事務局でその問合せというか、質問を出してもらえますか。返事の有無は分かりませんが。

○横山課長補佐

かしこまりました。

そうしましたら、今の海外の評価の状況と、イヌとかほかのアルキルナフタレン化合物を用いた試験、特にイヌかと思うのですが、ほかにあればということ。

あと、アルキルナフタレン化合物のデータが使えることになると、今の評価書案ですと詳細が不明なので、参考資料とせざるを得ないものもあるかと思うのですが、原著の提出の可否を確認してみる必要はありますか。

もともとこのもの自体ではないので、出てきても使わないということであれば、聞く意

味はあまりないのですが、原著が出てきて、詳細な情報が分かったら、もうちょっとしっかりと御覧いただけるようでしたら、問合せをいたしますが、いかがでしょうか。

もう一点、先ほどのじゃがいもの内在性の濃度が割と低いねというお話をしていただいたのですが、ほかの天然界のソースからの摂取量とかそういったものと、今回の農薬としての使用で摂取する量との比較のようなものは必要ないかなと思ったのですが、これらを御検討いただいて、必要なものを御指示いただいてもよろしいですか。

○松本座長

ありがとうございます。

原著というか、論文はとにかく当たったらいいと思うのですが、じゃがいもにどれくらいあるかというデータはどうでしょうか。

○横山課長補佐

では、順番にいきましょうか。

まず、アルキルナフタレン化合物の毒性試験の今出されているものの原著に当たったほうがよろしいかどうか、御教示ください。

○松本座長

毒性について、どうでしょうか。

やはりイヌで確認いただくということですか。

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

山手ですが、今回の1,4-ジメチルナフタレンの原著に当たるということですね。

○横山課長補佐

1,4-ジメチルナフタレンの原著を出せるものは、全部出ていて。

○山手専門委員

そうですね。

○横山課長補佐

ほかのアルキルナフタレン。

○山手専門委員

ほかの。

それはぜひともお願いしたいと思います。

特に、今言われましたイヌの試験です。一番いいのは、慢性で1年間の試験があったら一番理想的ですが、私はその点をお願いしたいと思います。

○松本座長

ほかのいかがでしょう。

毒性は、主にはイヌですか。

○山手専門委員

やはりイヌだと思います。

○松本座長

そうですね。

あとはどうでしょう。ほかにはなさそうですね。

毒性以外という点、どうなるのでしょうか。

○横山課長補佐

あとは、じゃがいもとかその他の天然由来の摂取量と、今回の農薬使用による摂取量の比較のようなものは必要ないかという点、御指示ください。

○平林専門委員

平林です。

よろしゅうございますでしょうか。

○松本座長

どうぞ。

○平林専門委員

その摂取量の比較は、最終的なリスクを勘案するときに必要になるということですか。

○横山課長補佐

今申し上げたイメージとしては、一般的に、食品の常在成分である場合に、試験の一部を省略することができる場合があります。例えばこの調査会ですと、以前、アブシシン酸というぶどうの色づけに使うもの、その評価のときに、普通のぶどうにそもそも含まれている量と、今回の農薬使用による残留量を比較していただいたような評価をしていただいまして、そういったものは必要かどうかというお伺いです。

○平林専門委員

たしか、代謝物Cのほうが果肉にたくさん含まれるというお話もありましたし、そうすると、単純にこの剤だけというわけにはいかなくなるかなというのがちょっと懸念されますが、むしろ代謝の先生方の御意見をいただきたいと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

代謝の先生方、何かありますか。

渡邊先生、何かありますか。

○渡邊専門委員

渡邊です。

むしろ内在性として存在しているこのジメチルナフタレンが、皮だけではなくて、果肉の部分もそれ相応の量が存在しているのだったら、また話は違ってくると思うのですが、ばれいしょの皮ですが、内在性の濃度と実際に作物残留で得られた濃度を比較すると1,000倍以上の差があるので、ちょっと難しい話ですが、一応、そういうデータがあるのだったら、比較しておいても無駄にはならないかなと思います。もしあればの話です。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかにありますか。

なければ、ばれいしょに内在する1,4-ジメチルですが、この量と、もう一つは、イヌに関わる何らかの毒性試験の情報があるか。その辺のことを事務局で聞いていただくということによろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

ぜひこれもというものがあったら、今のうちに言っておいていただければと。

なければ、横山さん、事務局、そういうことによろしいですか。

○横山課長補佐

確認いたします。

○松本座長

確認いただくということで。

ただ、十分な資料というか、データが得られるかどうかは分かりませんが、とにかく投げかけをしていただくということで進めていただこうかなと思いますが、何か追加がありましたら。よろしいですか。

では、特段よろしければ、一応、健康影響評価の手前まではチェックは済みしましたので、今、話題になっていますイヌやら内在性の物質についての情報を集めていただいて、それを見て評価する。

ただ、あるかないかは分からないので、そのときは、また今ある資料でやるのか、あるいはどうするのかということになると思いますが、そういう進め方をさせていただこうと思います。

そういうことによろしいですか。

特に事務局から何か御追加はありますか。

○横山課長補佐

特にございません。

○松本座長

なければ、時間もちょうど17時ですので、まとめさせていただきます。

色々とありがとうございました。

長時間になりましたが、本日の審議を踏まえ、幾つかの追加資料といいますか、要求を出したいと思います。

内容については、事務局で整理してもらって、一度、メールで送っていただくということによろしいですか。それを先生方に確認いただいて、聞いていただくことにさせていた

だこうと思います。

事務局、どうぞ。何かありますか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

そうしましたら、確認事項の案を作成しまして、メールで御確認をお願いしたいと思います。

ありがとうございます。

事務局からは、以上になります。

○松本座長

それでは、そのようにお願いします。

そのほかに、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

本調査会につきましては、次回は2月25日金曜日の開催を予定しております。

次回までの間が短くて、次回は別の剤をお願いできればと、今のところ予定しておりますが、また座長、座長代理とも御相談させていただいて決めさせていただければと思います。

ですので、今お持ちの資料については、一旦お返しいただければと思います。

よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

以上でよろしいでしょうか。

それでは、その他事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○松本座長

ございませんでしたら、本日の会議は終了させていただきます。

長い間、どうもありがとうございました。

以上