

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第44回会合議事録

1. 日時 令和7年10月31日（金） 9:59～11:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（ボスカリド）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）

佐藤座長、石井座長代理、楠原専門委員、小林専門委員、駒田専門委員、高木専門委員、永田専門委員、藤井専門委員、藤島専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

小野専門参考人、杉原専門参考人、中山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、頭金委員

（事務局）

前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、塩澤専門官、櫻井専門官、中井専門官、橋本係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 ボスカリド農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

資料3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

机上配布資料 ボスカリド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、少し定刻より早いですが、皆様おそろいのようなので、ただいまから第44回農薬第四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。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員11名、専門参考人3名に御出席いただく予定です。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

皆さん、おはようございます。本日はどうぞよろしく申し上げます。

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ボスカリド）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、本日の会議については非公開で行いますので、どうぞよろしく願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、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。

お手元に議事次第、座席表、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてボスカリド農薬評価書（案）。資料2として論点整理ペーパー。資料3として「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。こちらでございますが、今回、〇〇に改めて専門委員に就任していただきましたので、新たにこの確認書をお出しいただいております、添付させていただきます。

また、机上配布資料、ボスカリド参考資料として1と2を御用意しております。

以上でございます。不足等がございましたら事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項につきましてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

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。

〇 〇〇

それでは、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

報告します。

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。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書に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（ボスカリド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、御説明します。

本日の審議なのですけれども、○○が11時に退出の予定があるということで、本日の審議の順番について先に相談させていただければと思います。

先に動物体内動態の試験のところを説明して、その後に環境中動態、最後に毒性試験の順番で審議させていただこうと思いますが、そちらでよろしいでしょうか。

○ ○○

先生方、そちらでよろしいでしょうか。

御異論ないようですので、その順番で進めてください。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、始めさせていただきます。

評価書案の表紙のボックスにありますように、ボスカリドは今回重版で、だいこんへの適用拡大申請がなされています。

ADI及びARfDは設定済みで、今回追加されました試験について、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかについて御検討をお願いするものとなっております。

なお、ADIの設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性試験において、最小毒性量でGGTの増加及び総コレステロールの増加が認められましたが、肝臓の重量増加、肝細胞肥大は認められませんでしたので、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行いませんでした。

そのほか、第8回農薬第一専門調査会で審議された評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っております。

今回追加された試験には、作物残留試験のほかに家畜代謝試験や畜産物残留試験等の成績があり、それぞれ追記を行っております。

まず審議の経緯ですが、今回の第6版については、評価書の6ページに記載しており、本年6月に農林水産省から消費者庁へだいこんへの適用拡大に伴う基準値設定

依頼があり、9月に諮問がなされ、本日御審議いただくことになりました。

次に、13ページの評価対象農薬の概要を御覧ください。

用途は殺菌剤で、構造式は6に記載しているとおりでございます。

次のページの8の開発の経緯にありますとおり、アニリド系の殺菌剤で、ミトコンドリア内膜のコハク酸脱水素酵素系複合体の電子伝達を阻害することで灰色かび病や菌核病に効果を示すものとなっています。

日本では2005年に農薬登録がなされていて、諸外国でも複数の国で登録がなされています。

それでは、動物体内動態の試験のほうに進ませていただきます。

23ページの15行目から(3)の家畜代謝試験があります。こちらについては、上の【事務局より】のとおり、前版では海外評価書の情報に基づいて評価され、評価書に記載されておりましたが、今回報告書が提出されたため、そちらに基づいた記載に修正しました。

まず、①のヤギの試験がございますが、修正前は本文に記載していた各試料中の残留放射能濃度及び認められた代謝物の結果を修正後は表10に記載しました。各試料について、乳汁-1と2、肝臓-1～3はそれぞれ異なった方法で抽出が行われたもので、表10の下に抽出方法を記載しています。

各試料で認められた代謝物なのですが、10%TRRを超えるものとしてB、BB、C、CC、DD、Tがございました。このうち、乳汁-1、乳汁-2、肝臓-2及び肝臓-3の代謝物の欄で脚注のaをつけているものがございますが、報告書のほうで抽出時のマイクロ波処理の過程で生成する旨の記載があったため、追記したものになります。

脚注aの説明文は7行目に記載していて、抽出過程において生成した、ボスカリド又は代謝物B由来のアーティファクトである可能性が高いと考えられた旨、事務局で追記しました。

こちらについては、先生方からコメントをいただいておりますので、後ほど紹介いたします。

24ページの本文に戻りまして、10行目に示しているとおりで、未変化のボスカリドは乳汁並びにいずれの臓器及び組織でも検出されました。続く、肝臓では放射能は主に結合残渣として残留し、結合残渣のマイクロ波処理により代謝物が検出されたという文は前版まで記載があったもので、今回事務局で削除した案を作っておりました。こちらについて〇〇からコメントをいただき、追記をしたという部分になります。

頂戴したコメントというのが、26ページの【事務局より】ボックスの中にありますとおり、肝臓では放射能は主に結合残渣として残留しているという情報は、反応性代謝物が生成しているということを示唆する重要な情報ですので、この記載は本文に残すことを希望しますという部分です。

なお、次の②のニワトリの試験の本文でも同様の部分がありましたので、同じように追

記を行いました。

また、先ほど御説明した表10の下の脚注aのところ、マイクロ波で生じるアーティファクトである可能性が高い旨の記載をしたことについては、〇〇からのコメントの続きで、表を見れば、肝臓-1での抽出残差が84.9%と高いことは分かります。肝臓-2と肝臓-3がマイクロ波照射後の検体解析なのかが分かるようになっていると、肝臓-1ではこれらの代謝物が全く検出されていないこととの整合性に悩む必要がなくなるのでしょうか。次のニワトリの欄では主に結合残渣として存在することに言及されていますといただき、〇〇、〇〇からは、どのような機序によってこれらの産物が生成するのか説明を求めます、確認しましたとそれぞれ御意見をいただきました。

生成機序に関する御意見がありましたので、今回リスク管理機関に確認事項を発出することといたしました。こちらは次のニワトリの試験も含めた内容ですので、先にニワトリの試験に触れてから確認事項について御説明したいと思います。

ニワトリの試験において認められた代謝物は、29ページから30ページにかけての表12にまとめています。10%TRRを超える代謝物についてはB、BB、C、CC、Tがありました。このうち、肝臓でみられた代謝物については注釈bを追記する案としました。

こちら報告書のほうにマイクロ波処理の過程で生成する記載や抽出過程でギ酸との反応や高温処理で生成され得るといふ旨がありましたので追記して、3行目、ヤギの試験と同様に抽出過程において生成したボスカリド由来のアーティファクトである可能性が高いと考えられたと記載いたしました。

なお、表中の肝臓の代謝物Bにつきましては、〇〇から注釈を削除する修正をいただいています。代謝物Bに関しては、表を見ていただくと卵の試料でも認められているのが分かりますが、卵は肝臓と違ってマイクロ波処理が行われていませんでした。この点も含めて脚注bについては御検討くださいと下の【事務局】よりで連絡しておりましたので、こちらを踏まえて修正していただいたものと思います。

そのほか、脚注bに関する御意見としては、〇〇より、報告書において、肝臓は残渣の解析なのか、肝臓に対する解析なのか、マイクロ波ありなしの比較試験がされているのかによります。マイクロ波照射で遊離してくる代謝物は、その状態で結合しているもの、遊離した後ほかの物質と反応して生成する化合物の2つを含み、結合した状態そのままを解析しない限り分離は難しいかと思えます。ヤギの肝臓で遊離形として検出もされているので、マイクロ波処理を伴わない分析で代謝物Bが検出されることはあり得ることかと思えますといただき、〇〇、〇〇からは事務局案でよい旨、御連絡いただきました。

また、家畜代謝試験全体の考察として、7～9行目にかけて主要代謝経路として代謝物B及びCが生成する旨を新たに追記しました。こちらの考え方としては、次ページに続いている【事務局より】ボックスのとおり、10%TRR以上認められた代謝物のうち、アーティファクトと考えられた代謝物は記載しない案としています。このことについては、〇〇、〇〇から御承諾いただきました。

ニワトリの試験まで終わりましたので、確認事項のほうに戻りたいと思いますが、27ページに【事務局より】を設けておりますので、そちらを御覧ください。

今回、アーティファクトとした各物質の生成機序に関する御意見を〇〇から受けまして、動物体内動態の委員の先生方に追加の御意見もいただいております。

追加の御意見として、〇〇からは、なぜマイクロ化処理をするとどのような反応が起こって、各アーティファクト化合物ができるか、その機序を教えていただきたい。アーティファクト化合物といえども、評価書に記載される以上はその反応機序を明確にする必要があると考えています。

〇〇からは、これらの代謝物をアーティファクトと判断した理由を尋ねることをお願いしたいと思います。

〇〇からは、新規家畜代謝試験でのアーティファクト代謝物に関しては、〇〇が言われるように生成機序が気になるところです。私の意見では、申請者がこれら代謝物をアーティファクトとした理由が聞ければいいかと思っておりますといただきました。

リスク管理機関に送付した確認事項の詳細は、①としてヤギの試験で乳汁-2、肝臓-2、3で認められたマイクロ波処理の過程で生成するとされた産物、②としてニワトリの試験で肝臓においてマイクロ波処理や抽出過程で生成されるとされた産物について、それぞれ生成機序を示すこととしました。

既にこちらは回答がありまして、机上配布資料2としてお配りしておりますので、そちらを御覧いただければと思います。

机上配布資料なのですけれども、1ページ目に今申し上げた確認事項の内容を記載しておりまして、回答自体は2ページ目から始まっています。

まず、確認事項1でヤギでの生成機序を以下に示すとされていて、1.1のところでは肝臓のTとBBの生成機序が示されています。読み上げますと、肝臓中のボスカリド及び代謝物Bの一部は、マイクロ波処理により、それぞれT及びBBに変換されます。これは下の反応式1で図示されていますが、ピリジン環2位の塩素原子がヒドロキシ基に置換される反応に起因されると考えられ、ボスカリド及び代謝物Bの標準品を用いた対照実験で検証されているとの説明になっています。

また、これらT及びBBは乳汁でも認められていましたが、次の3ページに乳汁中においても生成機序は同じであるという旨が2.1のところに示されていました。

1.2として、ヤギ肝臓中のCC及びDDの生成機序の説明がありました。こちらは、アンモニア水を用いた還流操作の結果より、肝臓中のボスカリドの非抽出性残留物は肝臓タンパク質に結合していることが示唆されています。また、ラットにおいては、グルタチオンと結合してピリジン環の2位の塩素原子がシステインのチオール基に置換されることでタンパク質に抱合されることが示されています。したがって、肝臓中のボスカリドの結合残渣には肝臓タンパク質のチオール基が関与していると推定されます。

肝臓タンパク質のチオール基に結合しているボスカリドは、マイクロ波処理により、ギ

酸存在下ではCC、酢酸存在下ではDDにそれぞれ変換されます。これはピリジン環の2位に硫黄置換がある場合に分子全体の反応性が変化することによって、アミド結合の開裂及びアミノ基のアシル化が進行することに起因すると考えられ、ボスカリドのピリジン環の2位が硫黄で置換された代謝物の標準品を用いた対照実験でも検出されているとのことでした。なお、ボスカリド及び代謝物Bを同様の条件でマイクロ波処理した場合、アミド結合の加水分解は観察されませんでしたので、CC及びDDは硫黄結合を有する非抽出性残留物に由来する反応によって生成されたと言えるかと考察されています。

続きまして、2.1のほうは先ほど肝臓と同じ機序である旨申し上げましたので、2.2として、ヤギの乳汁中のDDの作用機序としまして、乳汁中に結合残渣は存在しなかったが、マイクロ波処理によりボスカリドのピリジン環の2位が硫黄置換された残留物が酢酸存在下でDDに変換されたかと考察されていました。

1.2に示したとおり、DDはボスカリドのピリジン環の2位が置換された残留物から生成されることが明らかになっている。したがって、肝臓とは対照的に乳汁中の硫黄結合を有する残留物は可溶性であり、ラットにおける代謝試験で検出された代謝物（グルタチオン、システイン又はメルカプト尿酸との抱合体）と類似した構造であると推定されると考察されています。

以上が評価書31ページまでの家畜代謝試験の確認事項の内容です。一旦こちらで切って御意見を伺ってもよろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、家畜代謝試験のところ、まずは共通する課題としてアーティファクトによって出てくる、生成される代謝物についてですけれども、○○、○○、○○からその機序を確認したいということで確認事項を発出していただきました。机上配布資料2にその回答をいただいているのですが、こちらの回答で納得できるのかどうかというところですが、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

私が提起しましたので、最初にお話しさせていただきます。

説明はいいと思うのですが、私の聞き方もちょっとまずくて、恐らくマイクロ波ではなくて高温で抽出したところに原因があるのではないかと思います。マイクロ波だけで化学反応が進むかというのは私も分からないのですが、要は、私が本来聞くべきだったのは、どうしてこのような抽出にマイクロ波で170℃加熱する必要があったのかということなのです。結果的にこういうものができた。反応式的に説明があったように、これはリーズナブルに反応するだろうというのは理解しました。

だから、可能性があると思うのですが、言葉の問題で、僕はこれはアーティファクトであると考えられるでいいと思います。ではないと、可能性があるというのだっ

たら、可能性がないことをずっと引きずって、最終的な代謝物の可能性があるというものを安易に残してしまうところがあるので、ここのところは申請者もアーティファクトであるというのをきちんとこういう反応式で示していますので、アーティファクトである、あるいはアーティファクトであると考えられると断定して、可能性があるという言葉は私としては最終的なものから削除したほうがいいのではないかと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、このフッターのところの説明の言葉にも言及されておりましたけれども、そこも含めて○○のほうからコメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

まず、回答については十分納得できるもので、標準品を実際に合成されて、マイクロ波による生成も確認できたというところで、アーティファクトに関してはかなり精度の高い情報が得られていると思いました。

まずはここまででよろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

アーティファクトな代謝物ができたという説明をかなりしっかりとしてくださいまして、納得できる答えになると思います。結合して普通の抽出では取れないような代謝物ができていて、それが抽出できないので、タンパクを変性させるような処理をしたということのようです。抽出したものは元のものに由来する構造は持っているのですが、それが本当の代謝物かどうか分からないので、今のような記載でいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、生成されることは多分間違いないだろうということで、御納得いただけたということで、最初の記載のほうに戻りたいと思います。23ページ目からのヤギの試験ですけれども、24ページに記載が整備されております。ここでは前版で記載されていたものを削除の提案で書かれたところですが、24ページ目の10行目、「肝臓では放射能は主に結合残渣として残留し、結合残渣のマイクロ波処理により代謝物が検出された」。この文章は復活させたほうがいいのではないかとということで○○から御提案があったところですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

御提案のとおり、「残渣として残留し」というところを加えていただきましたので、こ

の内容で私のほうはよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方も御同意で大丈夫でしょうか。表中のフッターとも共通するので問題ないかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

私、先ほど省いてもいいと言ったのですが、今の○○の話と○○の24ページ目の10行目に入れた文章ですね。いわゆる完全に代謝物ではないと否定できないと解釈していいと。要するに、生体成分に結合しているものがこの処理によって出てきたから、場合によっては代謝産物の可能性があつていいという解釈に見えるのですけれども、○○、これではよろしいのですか。

○ ○○

よろしくお願いします。

○ ○○

○○がおっしゃっているのは、結合残渣のマイクロ波処理により代謝物が検出されたということで、遊離の部分とアーティファクトで代謝物由来で生成する代謝物が分離できていないのではないかということですか。

○ ○○

要は、今言ったように代謝して結合したものをマイクロ波と加熱して抽出して測ったという解釈でいいのでしょうかという私の疑問です。

○ ○○

実際に手順としてはマイクロ波を照射して遊離してくるものに対して代謝物分析が行われていますけれども、すみません。先生の意図を。

○ ○○

基本的にここの今言ったアーティファクトの可能性があるとこの化合物は、後のラットの代謝の項目では認められないのですよね。そうすると、通常にやったレベル、後ろのほうはマイクロ波を使っていません。でも、前のほうにマイクロ波を使ってこういうのが出てきたと。でも、幾つかはその過程による化学反応でできた。それは今の説明で理解できるのでけれども、可能性として、○○が言ったように、場合によってそのように結合したものがこれで出てきて、それが代謝産物と認められたと。それであれば残してもいいと思うのですよね。その可能性があるのであれば。

○ ○○

でも、まず結合残渣として残留していることは確定しているので、未変化体として結合しているか、代謝物で結合しているか、検出された代謝物が直接そのタンパク質に結合していたのかという3点があるかと思っています。代謝物の分析の結果として出てきたもの

が直接結合していたか、途中過程で生成するかということで、今回標品も使って十分マイクロ波の照射過程で生成するアーティファクトもあり得るということでこの文章が作られていると思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

アーティファクトでできたというのは。

○ ○○

○○、すみません。もしかして「マイクロ波処理により代謝物が検出された」の「代謝物」が引っかかりますか。

○ ○○

生体組織に、さっきのここでもあるようにタンパクにくっついて、それがマイクロ波処理で出てきたと。これは代謝産物ですよね。僕は実は家で見るときはそこまで考えが及ばなくて、今、話を聞いたらその可能性もあると。これを見て、その可能性があるのではないかと。そうすると、私が先ほど「可能性が高い」は要らないのではないかと言ったのは、これは残すべきかと今考えを改めているところです。それを確認するために、今、その可能性は皆さんありますかとほかの先生にも御同意といいますか、皆さんがそうおっしゃるなら、それはそれで間違いないと思いますということです。

○ ○○

ということで、○○、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

何となく分かりましたので、これでいいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、表10のフッターのところも含めることになると思うのですがけれども、aの「抽出過程において生成したボスカリド又は代謝物B由来のアーティファクトである可能性が高い」、これは「可能性」を残して、24ページの10行目からは、「肝臓では放射能は主に結合残渣として残留し、結合残渣のマイクロ波により代謝物が検出された」という事実を記載するというのでよろしいでしょうか。多分これで誤解はないのではないかと思いますけれども、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、このページは、あとは事務局のほうから修文がなされておりますけれども、こちらについては先生方のほうからコメントをいただいておりますので、御納得いただいたということだと思います。

それでは、次の26ページの脚注、これはただいま議論したところになります。

また、27ページ目の確認事項も最初に確認した項目になります。

それでは、29ページをお願いします。

こちらは先ほどと同じになるのですがけれども、産卵鶏の表記の部分ですがけれども、29

ページの3行目から「肝臓では放射能は主に結合残渣として残留し、結合残渣のマイクロ波処理によって代謝物が検出された」とヤギの試験と同じ表現を用いて、表のフッターとして、30ページの表12の下ですね。bとして「抽出過程において生成した、ボスカリド由来のアーティファクトである可能性が高いと考えられた」を追加ということで、先生方、このまとめでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

あとは、代謝のまとめとして、ボスカリドの畜産物における代謝経路は、ビフェニル環のヒドロキシル化による代謝物Bの生成、それに続くグルクロン酸抱合化による代謝物Cの生成と考えられたということで、アーティファクトと考えられるBB、CC、DD、Tは記載しないということで先生方から御同意いただいておりますので、こちらでまとめさせていただきます。

先生方、追加コメントはございますでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

あまり主たるところには関係がないのですが、26ページに代謝物の構造が幾つか書いてあるのですが、代謝物Bは図が逆さになっているような記載なのと、代謝物Cの構造でグルクロン酸のところの結合にOが抜けているとか、多分抄録のほうの構造式だと思うのですが、幾つかおかしい構造式があるということです。

以上です。

〇 〇〇

御指摘ありがとうございます。我々が見ても全く気づかなかったのですが、ありがとうございます。

そのほか何か追加コメントはございますでしょうか。なければ次に移りたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、事務局、説明をよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今御指摘いただきました構造式の部分についても、改めて確認はいたしたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、資料1、評価書の31ページからの(4)畜産物残留試験です。こちらはウシの試験2つとニワトリの試験1つから構成されておまして、上の【事務局より】ボックスで、①として、ウシー1の試験については、前版では海外評価書に基づき評価されていましたが、今回、試験成績報告書が提出されたことから、そちらに基づき記載を修正した旨説明しています。また、【事務局より】②に記載のとおり、ウシー2及びニワトリについては今回新たに記載を行ったものでございます。

①のウシー1の試験に関しては、〇〇から了解しましたといただいております。

順番に中身を見ていきますと、ウシー 1 の試験は、31 ページ 8 行目に示しているとおり、ボスカリド並びに代謝物 B 及び DD を分析対象とした試験です。このうち、DD については、脚注 3 として報告書の記載に基づいて定量方法に関する記載を補足的に入れていました。

今回、〇〇から、こちらの脚注 3 についてコメントをいただいております、「代謝物 DD と共通の構造を持つ代謝物を代謝物 DD に変換」という言葉が理解できません。また、試験の中ではアーティファクトとなっているので、「抽出過程において生成した、ボスカリド由来のアーティファクトである可能性が高いと考えられた」でよいのではないかと思いますという内容になっています。この部分の記載について御議論いただければと存じます。

また、前版までは本文の 11～13 行目にかけてのとおり、試料の採取方法及び調製方法を記載しておりましたが、こちらの記載は本文簡略化の観点から別紙 5-①のほうに脚注として記載を移しました。本件は〇〇から確認しましたと御返答をいただきました。

32 ページからの本版から新たに記載を追加しましたウシー 2 及び 33 ページのニワトリの試験の記載ぶりに関しては、特段の御意見をいただいております。

また、前版まで記載していた 30 行目の (3) の推定摂取量に関しては、評価後にリスク管理機関から当該結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため削除しており、〇〇から了解しましたと確認のコメントをいただきました。

34 ページからの 5. 動物体内動態試験につきましては、今回一部追加された試験がございます。それが【事務局より】の①に記載している。ラット、イヌ及びヒト肝細胞における *in vitro* 代謝比較試験です。

また、②として、前版の評価書に記載されていなかったラットの試験も追加しております。まず、この②についてですが、39 ページで (2) ラット②としている 2003 年の試験になります。こちらの試験では、39 ページから 40 ページの表 19 にお示ししておりますとおり、ラットの糞中で単回、反復投与ともに、また、雌雄ともに代謝物 B 及び K が検出されました。

一方で、前版から記載されている同様のラット①の試験がありまして、こちらは 37 ページのほうに表 15 が結果としてございます。ラット②の試験は 2003 年の試験なのですが、こちらのラット①の試験は 2001 年に代謝の試験報告がされております、表 15 のほうに糞中の代謝物としては B と K 以外にも代謝物 G などの検出があるという結果になっております。

こちらの違いにつきまして、〇〇から、ラット①の代謝の表 15 では糞中に代謝物 G が認められていますが、ラット②の代謝の表 19 では認められていない理由をリスク管理機関に問い合わせてくださいとコメントをいただきました。

本件につきましては、事前送付した際に【事務局より】としてお示ししておらず申し訳ございませんが、ラット②の試験は評価書の第 2 版まで「ラットにおける動物体内運命試

験（反復投与）」として記載されていた試験でございました。しかし、第3版から記載が削除されており、明確な経緯も残っておりませんでしたので、再度評価書に記載する案とさせていただきます。こちらの背景を踏まえまして、いま一度、試験の扱い、申し送り事項とするかなどについても御検討いただければと考えております。

もう一か所修正として、10行目の表20につきまして、一番下の合計の段のところ2か所、抄録の値が間違っておりましたので修正いたしました。こちらについては、〇〇から確認しましたと御返答をいただきました。

また、2行目の（3）の試験が今回追加された試験になっておりまして、ラット、イヌ、ヒトの肝細胞を用いた代謝比較試験が実施されております。最長で180分間培養した肝細胞培養液中の放射能を表21にお示ししておりますが、一番左の列に示しているのが検出物でして、ボスカリドと代謝物EEのほかP1からP6まで未同定の物質も認められています。

本文8行目から示しております結果として、ヒトではボスカリド、代謝物EE、P1、P4が認められ、P1はラット及びイヌ、P4はラットにおいても認められたため、P1、P4はヒト特異的ではなく、ラットの生体内でも生成され得ると考えられる旨を記載しました。また、代謝物のEEはラットでは認められませんでした。6種の異性体の一つである代謝物Dはラットを用いた体内動態試験で認められたため、EEはラット生体内でも生成され得ると考えられたといたしました。

10、11行目については〇〇からのコメント、12行目は〇〇からのコメントに基づき、少し修正を加えております。

いただきましたコメントの詳細は42ページの【事務局より】ボックスの中にお示ししておりますが、〇〇は、P1については、代謝物EEは水酸化部位が同定されていないので、6種の異性体はあくまで想定される異性体となります。異性体候補など、同定されていないことのニュアンスを追加する必要があるように思います。「生成され得る」と考えたところでも可能性を示唆する表現にすることでどうでしょうか。

P4については、EEとは異なり、イヌでは産生されていませんが、これに対して同様のコメントは可能でしょうか。

また、代謝物の表記がこれまでと異なっているので、対応関係を読み取れません。同じ代謝物と推定される化合物だけに絞ってもいいので、対応関係の注釈を追加してもらえると、この試験の意義が伝わるものと思います。

〇〇からは、代謝物EEは6種の異性体であり、酸化される位置の異なったものが含まれています。したがって、この6種全てがラットで生成されるわけではない。

〇〇からは、事務局案に賛同します。また、12行目「代謝物EEの」については「代謝物EEの6種の異性体」のほうが分かりやすいと思いますといただき、先ほど修文をいたしました。

〇〇からいただいた代謝物の表記に関してですが、報告書等に具体的な構造の情報がな

かったため、具体的な解決案を記載することができませんでしたので、恐れ入りますが、こちらについても御議論いただけますと幸いです。

ここまでが動物体内動態に関連する試験となりますので、一旦御議論いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

説明ありがとうございました。

それでは、順を追って確認していきたいと思います。

まず31ページです。(4) 畜産物残留試験の項です。ウシー1はそのまま、ウシー2とニワトリが新たに記載案を作成した部分になります。

1点目ですけれども、31ページのボックスのところで○○からコメントをいただいております。フッターの3です。「代謝物DDとの共通構造を持つ代謝物を代謝物DD変換し」と、私もこんがらがってしまいますけれども、ここがよく分からないということで「ボスカリド由来のアーティファクトである可能性が高いと考えられた」というような注釈にはいかがかということですが、こちらは○○、コメントをよろしくお願ひします。

○ ○○

先ほどの議論を踏まえて思ったのですが、今おっしゃったように、これは炭素がくっついている位置が違いますから、共通の構造は持っていませんよね。では何かと。これは共通の構造式を入れれば良いと思うのです。共通の構造式を持つ代謝物であれば、これは受け入れられると思うのですが、これでいかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

代謝物DDと共通の構造式を持つ代謝物という御提案に変わりましたが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

ちょっと考えさせていただいてもよろしいですか。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

○○。

○ ○○

今のは訂正します。構造式だと同じですね。分子式にしてください。「同じ分子式を持つ」であれば、13ページのところに性質が書いてありますけれども、分子式で示せば、どこについているか、全部違って含まれますので、分子式であれば良いと思うのですが、構造式はちょっと無理ですね。

以上です。

○ ○○

訂正がございました。代謝物DDと共通の分子式を持つ代謝物ということで、形とか場所関係ないということですよね。これだとどうでしょうか。

○ ○○

○○です。

確認させていただきたいのですけれども、共通の分子式というのは、水酸基の位置が違う異性体という意図ですか。

○ ○○

今言ったように、代謝物を代謝物DDに変換するというのは、結局DDについての位置が違うものをDDに変換するというのは、いわゆる構造式が一緒だからやると私は考えたのですけれども。

○ ○○

抽出過程で不安定な代謝物をDDに変換して、DDとして定量したということと私は解釈したのですけれども、そういう解釈ではないのですかね。

○ ○○

私もそこまで読み込んでないので、報告書の中にそういう内容の記載があったかというのは定かではない。もしそれがあれば、それでオーケーだと思いますけれども、この文章までだったら私は理解できないと思うのです。

○ ○○

恐れ入ります。

今お読みいただけたのだと思うのですけれども、32ページの【事務局より】ボックスの中に報告書の抜粋がございまして、肝臓の抽出残渣の定量に用いる方法としてこういうものを用いたということで御確認いただけないでしょうか。

○ ○○

よろしくお願いします。この辺、同じような分子式のを丸めたのか、それとも抽出過程で不安定だったからDDに変換して測定したのかと書かれているのかというところですが、3分時間を持ちたいと思いますけれども、御専門の先生、3分で御確認いただいてもよろしいでしょうか。

先生方、確認いただけたかと思えますけれども、どのようなニュアンスで書かれましたでしょうか。

○○のほうからコメントをいただいてもよろしいですか。

○ ○○

こちらは“common moiety method”をどう日本語に訳すかということでよろしいでしょうか。“common moiety method”に関しては、共通の部分構造の部分指標に定量する方法にはなるので、実際に変換しているかどうかというのは抜粋されている部分に

は特に書かれていないように思うのです。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

でも、“derivatize to form”というところが、「誘導体化している」という部分が変換ですかね。分かりました。

○ ○○

ということは、DDに化学的に誘導してから測っているという。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

ありがとうございます。“derivatized to form”というところですね。

○ ○○

はい。実際に何ができているか。不安定かどうかは別にして、最終的にはこちらにしたということで、理由づけとか標品を使って確認されているわけではないと。

○ ○○

分かりました。

○○、こちらをお読みになっていかがでしょうか。

○ ○○

私も今の○○の意見に近いのですが、今、ここに書いているように代謝物DDというものにいわゆる“delivery to form”、こう書いてありますけれども、これがどこから来たか。要するに、同じようなものだったかとかそういう記述は全くないわけで、“release cleavage and derivative”ですから、結果的に抽出したものが代謝物DDであったと私はこの文章から解釈したのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

結合して抽出できなかったものを酸を入れてマイクロウェーブ処理をして抽出して測定したということになると思うので、「DDと共通の構造を持つ」という表現がちょっと違って、結合している代謝物をDDとして定量したという意味合いかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

ここは誤解のないように記載したほうがいいですよ。結合した代謝物をDDとして測定したというニュアンスではないかということですが、こちらに対して、○○、この表現はいかがでしょうか。

○ ○○

確かに残渣に対する解析ではあるのだと思うので、どうやって表現するのがいいでしょうか。方法論の名称を直接訳そうとすると、“moiety”なので「共通の部分構造を持つ」ということかと思います。「共通の部分構造を持つ代謝物を代謝物DDに変換し、代謝物DDとして定量された」でいかがでしょうか。

○ ○○

御提案ありがとうございます。

「代謝物DDと共通の部分構造を持つ代謝物が代謝物DDとして定量された」という説明だといかがでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

代謝物DDというのがアミド結合が切れてアセチル化したものになるのです。ですので、結合した代謝物を切り離すという抽出操作というものを加えないとできてこないものになるのですけれども、どう表現すればいいですかね。

○ ○○

ここは少し時間も必要な項目と思いますので、後のほうに回してもよろしいでしょうか。時間が余りましたらこの審議のほうに戻ってきて審議再開、あるいは後日専門の先生方に表現を考えていただけるということでよろしいでしょうか。

では、そういうことで、ここは一旦ペンディングで飛ばさせていただきます。ありがとうございます。

続きまして、32ページです。若干の修正がされておりますけれども、ここについては○○から御了解いただいております。

それから、33ページ、推定摂取量に関しては、評価後にリスク管理機関から評価結果を踏まえた推定摂取量を報告することによって削除されております。

引き続き、34ページの試験です。動物体内動態試験で、こちらに追加されたのがラット、イヌ及びヒト肝細胞における代謝比較試験です。具体的なページが41ページ目になるのですけれども、その前にラットの②の試験です。39ページ、こちらは3版では削除されていたものを再掲載することで記載されました。

これに関して○○からコメントをいただいております、復活させたラット②の記載では代謝物Gがないのですけれども、①では糞中にGがあるということで、この試験は復活させたものなので、削除でもいいと思いますけれども、この代謝物Gの出現の意義がどれほど重要かどうか、あるいは他の試験にも影響するかどうかという観点も含めて、○○からコメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

37ページのラット①の試験結果を御覧いただければ、糞中に出てくる代謝産物で特に高用量の場合はGが一番多いのです。それが今のもの、後のほうに出てきたラット②の試

験は投与量が少ない。500 mg/kg体重投与されていますよね。だから、当然糞中にも前のメジャーな代謝物が検出されないとおかしいと思うのですけれども、その点について質問したわけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、この点、いかがでしょうか。

○○、いかがでしょうか。コメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

私は○○から御指摘いただくまでGの件に気づいていませんでしたけれども、冒頭に先生がおっしゃったように、Gの検出の有無がどの程度重要かということですが、○○、その点に関しては御意見はありますか。

○ ○○

代謝物Gの毒性とかそんなものは問題ないと思うのですけれども、私が何を気にしているかということ、同じところで違うメジャーな代謝物が出てくるといのは、実験に信憑性があるかというところを疑ってしまうということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

代謝物GはSHがくっついている構造で、これがそのままにいるというのはちょっと不思議な感じがするので、何をもってこれをGとしたのかというところが疑問になります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これは第3版から記載が削除されていたものを今回再掲載という形で掲載して、それが逆に代謝を読んでいる先生方の混乱を招いているようでしたら、第3版のときの経緯は分からないのですけれども、削除されているということで、このラット②を削除してしまえばそういった疑問も起きないかとは思いますが、削除する方向について何かコメントをいただけますでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

不確かなことを述べますけれども、昔、同じような例で、これはおかしいからって削除した記憶は1回か2回あるのですよね。恐らくこの剤は、昔、私が担当したのではないかと思うのですけれども、もう記憶はありませんが、これで外された可能性はないのでしょ

うか。だったら外してもいいかと思うのです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

そのような経緯があるのでしたら、外しても問題はない試験だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

恐れ入ります。

念のため、経緯ですけれども、明確に○○の御指示で外したというような経緯はないということを確認しています。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私も経緯は読めないのですけれども、以前削除されていたものであれば、復活させる理由もこのデータでは特にないかと思うので、削除でよろしいかと思います。

○ ○○

削除された経緯がはっきりはしないのですけれども、一度評価に値しない試験として判断されているものと思います。ですので、今回これは削除ということによろしいでしょうか。先生方から御同意いただければ、事務局のほうで御対応いただけますでしょうか。

○ ○○

そのようにさせていただきたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思いますけれども、40ページの③排泄のところでは、こちらの数値の修正が行われております。2か所ですね。報告書のTable 4に基づき、事務局のほうで修正していただいております。こちらは先生方から御同意いただいております。

そして、41ページの新規に追加されたものですが、こちらは事務局案の文章を修正していただいております。○○と○○のコメントに基づいて修正されておりますけれども、○○から6種の異性体についての表現を修正していただいている。それから、○○からは代謝物EEの6種の異性体のほうが分かりやすいということで修正いただいております。

ます。

文章に関してはそういったところですが、〇〇からはこの6種全てがラットで生成されるわけではないということで、生成される可能性はあるのかもしれないけれども、全部ではないということですね。

ここの文章の表現も含めてコメントをそれぞれいただきたいと思いますが、もう一つなのですが、〇〇からいただいていた代謝物の表記がこれまでと異なりますよね。P1からP6までということで対応関係が読み取れない。また、同じ代謝物と推定される化合物だけに絞ってもいいので、対応関係の注釈を追加していただけると助かるということだったのですけれども、事務局のほうではこれは証拠がないのでなかなか対応策が見いだせないというところですが、こちらについても総合的にコメントをいただければと思います。

まずは〇〇、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

最後の代謝物の対応関係がつけられないというところは承知いたしました。

あと、P1、P4についても提案でよろしいかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

すみません。ラットの生体内でも生成されると考えられたというのは、ラットだけにして理由は、P1、P4で共通しているのがラットだからということでよろしいですか。

〇 〇〇

事務局、そうですよね。

〇 〇〇

そのとおりでございます。

〇 〇〇

あと、代謝物EEは、書き方が難しいと思うのですが、EEとして官能基の位置が同定されていないので、代謝物EEとして、物質として一義的に構造が決まっていなくて少し悩ましいところだと思うのですが、これは〇〇とか〇〇の御意見を伺いたいところです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうからは、代謝物EEの6種の異性体という表現で御提案されていましたが、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

マスで測定しているのですが、どこについているのか分からない。一応どこかに抱合体がくっついているだろうということで、代謝EEという名前がつけてあるのだと思いますけれど

ども。

○ ○○

このEEの6種の異性体というのは、修飾される官能基の部位が6個可能性があるということかと思うのですが、この表現、EEの6種の異性体でよろしいですか。

○ ○○

どこについているのか分からないので。

○ ○○

そうですね。ついているところが分からないのに、代謝物EEというものがあって、それから立体異性体とかを想定したうちの 하나가検出されたということで、代謝物Dというのはきっと代謝物EEの中に含まれるのですよね。

○ ○○

書いてありますね。

○ ○○

含まれるはずなのに、その部分の表現の仕方で、あたかも代謝物EEというものがもともと一つあって、それから、その異性体が6種類あったうちの 하나가検出されたと思えるので、代謝物EEと代謝物Dがイコールかどうかというのは文章から読み取るのが難しいかと思ったのですけれども、そんなことはないですか。

○ ○○

多分EEというのがマスナンバーで取っていて、それで決められない。でも、Dというのは。

○ ○○

一義的に構造が決まっているので。

○ ○○

決まっているのがそこに含まれているということで、これもできているのでできるだけということではないのでしょうか。

○ ○○

分かりました。

であれば、「の」ということで、私のほうはそれで結構です。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、文章のほうも含めて、○○からお願いします。

○ ○○

今の話で、やはり異性体は構造が違うので、でも、その異性体の 하나가Dであることは間違いがないというのが今の議論ですよね。そうすると、私の意見としてはこの12行目「代謝物EEの」を「代謝物EEの6種の異性体」に修正した部分は非常にいいと思うのですが、その後半、「代謝物EEはラットの異性体でも生成され得ると考えられた」という

ところは省いてもいいのではないかと思います。「Dがラットを用いた動態試験においても認められた」のほうが分かりやすいかなと思うのですが、いかがですか。

○ ○○

新たな御提案です。「代謝物EEはラットの異性体でも生成され得ると考えられた」というところは省いてしまってもよろしいのではないかと、ここで、「代謝物EEの6種の異性体のうちの1つである代謝物Dがラットを用いた動物体内動態試験において認められた」という事実で止めるということですが、先生方、いかがでしょうか。御賛同いただければ、これで。

○ ○○

すっきりしていいと思います。

○ ○○

私も賛同いたします。

○ ○○

先生方、ありがとうございます。

それでは、事務局、こちらのほうの修文をよろしくお願いします。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

ここまでで代謝のほうは終わったと思うのですが、追加コメントはございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局、次の説明を続けてください。

○ ○○

すみません。

その他の試験の部分に○○から事前にコメントを頂戴しておりまして、動態関係の試験として先に御説明させていただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。よろしくお願いします。

○ ○○

それでは、今、御相談いたしました試験について説明いたします。

13のその他の試験のところになるのですが、該当の試験が60ページの13行目、(2)のラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験及び61ページの18行目、(4)の試験となっています。

60ページの(2)の試験のほうでは15,000 ppmを投与しており、22行目から結果が記載されているところになっております。15,000 ppm投与群の雌雄で肝重量の増加、シトクロムP450の含量増加及び小葉中心帯肝細胞滑面小胞体増加、同群の雄で過酸化脂質の

増加が認められた。EROD及びPRODに投与の影響は認められなかったという結果になっております。

また、考察として25行目のところにありますが、以上の結果から、ボスカリド投与によりEROD及びPRODを基質としないP450の誘導が認められると考えられるが、これらの変化は肝細胞の解毒反応を示すもので、適応性反応と考えられたとされています。

一方で、61ページの(4)の試験のほうでは、投与群が少し異なっておりますが、500、2,000、5,000 ppmで投与を行っていて、27行目の結果の記載のところに2,000 ppm以上投与群の雌雄で第一相薬物代謝酵素活性が上昇したと記載がございます。

こちらに関してなのですが、先生方からいただいたコメントがございますので、机上配布資料1のほうに記載しております。そちらを御覧いただければと思います。

机上配布資料1のほうなのですが、右のその他コメントの列に記載のとおり、〇〇から、投与期間が異なりますが、15,000 ppmではERODとPRODが誘導されず、より低濃度でのばく露で誘導されており、代謝酵素の誘導濃度には結果が一致していませんが、その点に関して、何かしらの考察は可能でしょうかといただいております。

〇〇からは、(2)の15,000 ppm投与の試験について、こちらの机上配布資料、原版的記載内容のところの下線部についてコメントをいただいております。本試験結果は、投与量は違うが、(4)の試験結果と矛盾しています。私の知っているところでは、EROD及び及びPRODを基質としないP450の誘導はCYP2E1とCYP4A11であるが、ボスカリドの構造からそれらを誘導する可能性は低いと思われまして、いただきました。

こちらについて、申し送り事項とするかも含め、御検討いただけますと幸いです。

以上が〇〇からいただきましたコメントを含む部分でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、60ページと61ページ目です。60ページ目の(2)ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験、これは15,000 ppmという物すごく高い用量でやられていて、(4)が同じような投与の甲状腺のホルモンもみているものなのですが、500、2,000、5,000 ppmで結果が若干一致しないということです。(2)の試験のほうは一相試験の誘導がみられなかったのですね。

これについてコメントをいただいておりますけれども、申し送り事項にすることも踏まえてコメントをいただけますでしょうか。〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ここに書かれているとおりでして、結果が異なるものについてどうしたらよいものかと。誘導の専門に詳しい方にコメントをいただければと思いました。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

後半の2つ、今の議論の1999年にやった(2)の実験と後の(4)の実験では違っている。誘導するかしないかですね。同じ投与量をやって、後半では誘導しているのにこれだけ誘導しないというのは、明らかにこのデータはおかしいと私は考えています。

誘導しないのがいいのですが、ここに書いてあるEROD及びPRODを基質としないP450の誘導が認められると考えられると考察されていますけれども、これはあり得ないと思います。私のコメントに書いているように、P450が誘導されるのは何種か決まっています、そこに書いているようにCYP2E1とCYP4A11は誘導されますが、これによってはこの基質は代謝されなくて、ほかのものが大半、程度は違いますけれども代謝します。だから、明らかにこの記載はおかしいと思います。

もしこれを残すのであれば、「EROD及びPRODを基質としないP450の誘導が認められると考えられる」から「考えられる」を省いて記載すればいいかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

こちらは投与量がかなり違いますよね。15,000 ppmと5,000 ppmなので3倍違っていて、これは何か物理的な刺激によって誘導されなかったとか、そういうことも考えられないですかね。とにかく矛盾が生じるようであれば、今の御提案だと60ページ25行目からの、「EROD及びPRODを基質としないP450の誘導が認められる」というのは削除したほうがいいのではないかとこのところですが、事務局、この削除は可能でしょうか。

○○、よろしくお願ひします。

○ ○○

投与量が違うのですけれども、誘導したほうが投与量が少なくなっていますので、もし高用量で誘導しないというのであれば、これはかなり肝毒性ではないですか。肝障害が起こらない限りは、そういうことはないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、この60ページ25行目からの考察を除けば、データを見れば不一致はあるのですけれども。

○ ○○

そうですね。ただ、22行目にP450の含量は増加していることが別途計測されているので、P450の発現量が増えているということは彼らは確認していて、ERODとPRODには影響が認められなかったもので、この2つの代謝酵素としてのP450が誘導されたということかなと思います。

ただ、P450を小胞体で測っているのかとか、あるいはミトコンドリアで測っているのかとかが分からないので、どこのP450かというところはこの記載からは分からないので

すけれども、ここの22行目から24行目の文章からすると、EROD、PRODを基質としないP450の誘導が認められるという表現に関してはエビデンスに基づいた表現かと思いません。

○ ○○

分かりました。

この辺、もう少し精査する必要があると思うので、申し送り事項として次の版でしっかりと審議していくということにはいかがだと思いますが、いかがでしょうか。

○○、申し送りでよろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

○○もよろしいでしょうか。

○ ○○

私も結構です。

○ ○○

○○も大丈夫でしょうか。

○ ○○

最初のほうの（2）の試験は文章だけでデータが出ていないので評価のしようがないので、データもあったら載せられたらいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次の版でしっかりとみていくということで対応させていただこうと思いますので、よろしくをお願いします。

どうもありがとうございました。

全体を含めて代謝の先生方から何かございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

次に移りたいと思います。それでは、事務局、説明をお願いします。

○ ○○

それでは、続きを申し上げたいと思います。

環境中動態のほうの試験ですが、評価書案の15ページから安全性に係る試験の概要として始まっているところになります。

15ページの11行目に1. 土壌中動態試験がございますが、今回新たに追加された試験成績はなく、修正前と修正後で示すような記載整備をいたしました。

また、18ページの6行目からの2. 水中動態試験に関しましても同じで、20ページ14行目からの3の土壌残留試験についても新たに追加された試験はなく、記載整備のみ実施したところになっております。

21ページの11行目から4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験の記載が続きますが、10行目の【事務局より】ボックスに示しておりますように、①として新たに追加された試験成績報告書があるため、追記を行っております。

また、②のとおり、前版に記載のなかった作物残留試験のデータが最新の抄録のほうに追加されていたため、別紙3のほうにデータとして追記を行いました。また、そちらのデータの更新に伴って、23ページの6行目からの本文の記載で、国内における作物中の最大残留値をリーフレタスの値に更新しているところになります。

ここまですべて、環境中動態、植物代謝の先生方からは、15ページに戻りますが、9行目のボックス内のとおり、〇〇から評価書案の記載に対する修正意見は特にございませ、〇〇から特に意見はありませんでしたとコメントをいただいております。

ここまですべて問題ないか、御確認いただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、環境中動態ですね。15ページ目からずっと続いて20ページ目、それから、植物が21ページ目から続いていきますけれども、作物残留試験の全てですね。そこまですけれども、記載整備あるいは新たなデータの追加がなされておりますけれども、こちらを確認いただきまして、〇〇、〇〇から特に修正はございませんというコメントをいただいております。

全体を見て、〇〇からコメントをいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

追記の部分を確認できる限り確認させていただきました。問題ないのではないかなと思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしく願いいたします。

〇 〇〇

同様ですね。ほとんど代謝されない物質なのだと思います。記載のとおりだと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、ここまでの記載はオーケーということですので、事務局、説明をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、続きまして、44ページから急性毒性試験に入りたいと思います。

こちらの急性毒性試験等についてですが、今回新たに追加された試験はありません。〇〇、〇〇から了解の旨、御返答をいただきました。

次の45ページ4行目、亜急性毒性試験に今回一部追加されたと記載しておりますが、こちらは誤りでした、前版から記載のある試験でございました。申し訳ございません。

ただ、こちらの試験について、46ページの2行目の「甲状腺ろ胞上皮細胞」について、〇〇から用語を「ろ胞細胞」で統一したほうがよいと思いますという意見をいただきました、修正案を作成しました。

この部分もそうなのですが、この下の表25及び71ページにおいても同様に用語の統一として「ろ胞細胞」とする修正を行っております。こちらについては、誤記又は記載整備の範囲ということであれば修正を行って、そうでない場合は申し送り事項となるかと思っておりますので、判断について御検討いただければと思います。

続きまして、49ページからラットの2年間慢性毒性試験につきましては、ADIの設定根拠とされた試験のため、冒頭で申し上げましたが、肝肥大ガイダンスに沿った見直しが必要か検討し、前版どおりの毒性所見のままとする案といたしました。

50ページ下のほうに、〇〇から毒性所見とする案で結構です。〇〇から、甲状腺の変化に影響する変化ですので、記載を残す事務局案に同意します。〇〇、〇〇から了解しましたとコメントをいただきました。

次に、52ページの(4)マウスの18か月間発がん性試験に移ります。

22行目、表38に示す非腫瘍性の毒性所見のうち、最高投与群の8,000 ppmの雄で認められた副腎皮質の限局性萎縮の減少について、〇〇から変化が伝わりにくいのではないかと、発生頻度を追記いただいています。こちらについても御検討いただければと思います。

また、54ページの9. 神経毒性試験については今回追加の成績はなく、〇〇から了解しましたといただいています。

55ページの10. 生殖発生毒性試験についても今回試験がなく、〇〇、〇〇から特段のコメントはない旨いただいております。

57ページの11. 遺伝毒性試験については、今回、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた遺伝子突然変異試験の補完試験としまして溶解性試験が提出されました。本試験は、CHOを用いた試験のS9mix存在下で検体の析出の有無を目視で評価できなかったため、析出濃度を明確にすることを目的として実施されたものになります。こちらの試験は評価書に追記しない案としており、〇〇、〇〇から同意の旨いただいております。

59ページの12. 経皮投与、吸入ばく露試験についてですが、こちらは前版で急性毒性試験のところに記載があったものになります。新しい標準的記載順序に基づいて記載場所を移したものでして、今回提出された2003年の皮膚感作性試験、(2)のほうにつきま

しては、前版まで記載されていましたが1998年の試験の記載と重複するため、内容に大きく関わる追記は行っておりません。こちらについて、〇〇、〇〇から同意の旨、返答をいただきました。

続いて13. その他の試験につきましては、(1)としてマウスにおける血球、血漿及び骨髄中の濃度測定試験の報告書が提出されましたので、追記を行っております。こちらについても〇〇、〇〇からは了解しました、確認しましたとコメントをいただいております。

また、63ページから、Ⅲ. 代謝物及び原体混在物における毒性試験及び遺伝毒性試験については、今回新たに代謝物Tに関する試験が提出されました。なお、今回提出された試験において、いずれも毒性影響が認められなかったり、陰性の結果となっております。これらについて、〇〇より記載を確認しました、〇〇より了解しました、〇〇より確認しました。陰性の結果に異論ありませんといただきました。また、表52のほうで抄録番号が誤っているので、修正しましたといただきまして、こちらの誤りについて修正をさせていただきました。また、〇〇より、遺伝毒性部分の追加試験をチェックし、陰性であることを確認しました。〇〇より事務局案に同意しますとコメントをいただきました。

〇 〇〇

恐れ入ります。事務局ですけれども、1点追加で御説明させてください。

55ページの生殖発生毒性の分野の試験に関しまして、〇〇からもコメントはない旨の御連絡を頂戴しておりました。記載が漏れてしまい、大変申し訳ございませんでした。

説明は以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、毒性部分から始めたいと思います。

44ページです。急性毒性試験が記載されております。

ここから始まって、46ページを御覧ください。

甲状腺の「ろ胞上皮細胞肥大」、正確な表現なのですけれども、がん原性のほうだと「甲状腺ろ胞細胞」になっているのです。多分分からない人が見ると違うものだと認識されてしまう可能性があるのです。記載整備というところでどちらかに統一したいと思いで、たくさん使われているほう、上皮が入っていないほうで統一したほうがいいのではないかと御提案だったのですけれども、先生方、御了承いただけますでしょうか。

ありがとうございます。それでは、上皮を外した表現に統一したいと思います。

それから、大事なところでも、49ページの2年間慢性毒性試験の部分です。こちらは肝細胞肥大ガイダンスに沿った見直しを実施しなかったということで、これは先生方皆さん御了承いただいておりますので、これでまとめたいと思います。記載内容は全く変更なしということで、ADIの設定根拠にさせていただきます。

それから、進みまして、52ページです。これは直しても直さなくてもいいのかとは思

うのですけれども、52ページの18か月発がん性試験（マウス）なのですけれども、「副腎皮質の限局性萎縮の減少」という表現がありました。これは限局性の萎縮が減少することだったのでは、ちょっと意味が難しいので、発生頻度が減ったということ表現しているのでは、性質的な変化ではないということ、これも記載整備ということで「発生頻度」を入れさせていただこうと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

ありがとうございます。それでは、これで対応させていただこうと思います。

それから、神経毒性については追加はございませんでした。

55ページ、生殖発生毒性試験ですけれども、こちら追加試験がございませんで、全ての先生から特段のコメントはございませんということだったのですけれども、生殖発生の先生方、追加のコメントはありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。遺伝毒性です。57ページです。チャイニーズハムスターの試験が追加されております。そして、S9mixの試験が追加になっておりますけれども、追記しないという事務局判断について〇〇、〇〇に御同意いただいております。

先生方、こちらで何か追加のコメントはございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次です。経皮投与、吸入ばく露の試験について新たなものがあつたのですけれども、皮膚感作性試験の結果の記載については前版の内容と重複することから修正しないという案を事務局から御提案いただいて、〇〇、〇〇から御同意いただいております。

〇〇も大丈夫ですよ。ありがとうございます。

修正しないということにしたいと思います。

あとは、一部追加等ありますけれども、次は63ページです。代謝物の試験に関してです。原体です。こちらは代謝物と原体混在物における毒性試験及び遺伝毒性が記載されております。遺伝毒性の部分は〇〇、〇〇から抄録の修正をいただいておりますけれども、その他特段コメントはいただいております。

先生方、こちらで何か追加のコメントはありますでしょうか。あるようでしたら、マイクをオンにして御発言ください。

大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ここまで終了ということで、食品健康影響評価について説明をよろしくお願ひします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

66ページから始まっておりますが、今回追加があつた試験の部分を中心に事務局で追記を行った修正をしております。

特に今回御議論いただきたいと思っておりますのが、ばく露評価対象物質についてで

ざいます。前版までは農産物中のばく露評価対象物質をボスカリド親化合物のみとしておりまして、67ページの【事務局より】ボックスのとおり、畜産物については設定しておりませんでした。今回新たに追加された畜産物残留試験ウシー2の試験で肝臓及び腎臓で、また、畜産物残留試験のニワトリにおきまして卵と肝臓で親化合物を超えて代謝物Bの残留が認められましたので、代謝物Bを畜産物中のばく露評価対象物質に設定する案といたしました。

参考情報として、その下に海外評価機関におけるばく露評価対象物質を示しておりました。

こちらについて、〇〇からは事務局案に同意しますと御意見をいただきました。

また、68ページのほうにADI及びARfDが記載されておりますが、本剤につきましては設定済みで、一部誤記がございましたので、今回表記を修正しております。

食品健康影響評価について、説明は以上でございます。御検討いただけますと幸いです。

〇 〇〇

ありがとうございました。

66ページ、67ページですけれども、事務局のほうから畜産物中のばく露評価対象物質の問い合わせがございました。今まではボスカリドのみでしたが、新たに提出された畜産物残留試験のほうで代謝物Bがかなりたくさん出ているということで、対象物質にBも含めることとしたという内容ですけれども、こちらについて御異論のある先生はいらっしゃいますでしょうか。

多分御異論はないですよ。大丈夫ですよ。

全体として記載整備がなされております。ADIは変更なし、誤記載の部分、ARfDのところADI設定根拠と記載されていた部分はARfD設定根拠に修正されております。また、ARfDも修正がないということで、前版と同じ値ですけれども、こちらについて先生方から何かコメントはありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

では、食品健康影響評価、それから、ADIもこちらで進ませていただこうと思います。

先ほどペンディングで持ち越しにしたところ、31ページに戻ってもよろしいでしょうか。

こちらの3の注釈ですけれども、今、アイデアは浮かびますでしょうか。もう少し時間をかけたほうがよろしければ、専門の先生方に例文を出していただいて、それを反映させるような形にしようと思いますけれども、今、代替案とかは出せますでしょうか。

〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

すみません。時間をください。

〇 〇〇

分かりました。

それでは、こちらはまとまった後で専門の先生にレビューしていただくという流れで、御参加の先生方、お認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえまして若干の修正がございますけれども、ボスカリドの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前と同じラットを用いた2年間の慢性毒性試験の無毒性量である4.4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.044 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量につきましても、以前と同じウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である300 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した3 mg/kg体重としたいと思います。

先生方、これで御異論はないでしょうか。大丈夫でしょうか。

（「はい」と声あり）

〇〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

事務局です。

66ページの食品健康影響評価の記載なのですが、今回記載順を入れ替えたり、あと、35行目からのラットの動態試験の結果につきましては②の試験も加えた形で数字の修正をしていたのですが、今回②は記載しないということになりましたので、②に関連する数字が削除になるように見直しをさせていただきたいと思います。

それと、先ほどのウシの畜産物残留試験の記載ぶりにつきましては、先生方、案文を作成の上、事務局にお送りいただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

見直しですね。代謝の試験②を抜いた形で数字を再確認していただくということと、注釈の部分は御専門の先生方のほうで代替案を出していただきたいということで、お手数をかけますが、どうぞよろしく願いします。

それでは、全体を通して何かコメントがなければ、事務局のほうから今後の進め方について御連絡をお願いします。

〇 〇〇

では、先ほど〇〇のほうからお話のありましたように、文案につきましては専門の先生方に御検討いただくということで進めさせていただきたいと思います。その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

〇 〇〇

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は12月1日月曜日午後の開催を予定しております。

○ ○○

それでは、ほかに開催以外に事務局のほうからアナウンスはございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

御参加の先生方のほうから何かございますでしょうか。

なければ、これで終了したいと思います。本日はどうもありがとうございました。

以上