

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第19回会合議事録

1. 日時 平成24年7月26日（木） 13：58～16：42

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（プロパルギット、ペンフルフェン）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)

西川座長、長野副座長、代田専門委員、根本専門委員、森田専門委員、
山手専門委員、與語専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、
堀部課長補佐、横山評価専門官、高畑技術参与、工藤係長、南係長

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 プロパルギット農薬評価書（案）（非公開）
- 資料3 ペンフルフェン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料5 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方おそろいでございますので、ただ今から第19回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府におきましては、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしく願いをいたします。

本日は部会の先生方7名に御出席をいただいております。

議事に先立ちまして、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

まず、委員長でございますけれども、前期、委員長代理を務められました熊谷先生が委員長になりました。それから、常勤の委員の先生方でございます。まず、熊谷先生のお隣、佐藤先生です。座長から見て左手になります、山添先生です。山添先生のお隣、三森先生です。

このほか、非常勤の先生方でございます。本日は御欠席でございますが、石井先生、上安平先生、村田先生に御就任をいただいております。御報告申し上げます。

それでは、以降の進行を西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（プロパルギット、ペンフルフェン）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いたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、第四部会の先生方の名簿に加えまして、資料 1 といたしまして、「農薬専門調査会での審議状況一覧」、資料 2 は本日御審議をいただきます農薬プロパルギットの評価書（案）たたき台、資料 3 は同じく農薬評価書ペンフルフェンのたたき台、資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、資料 5 といたしまして、おとといの農薬専門調査会幹事会におきまして、「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」というペーパーが御決定をいただきましたので、後ほど、最後のほうになると思っておりますけれども、簡単にこの内容についても御説明をさせていただきますたく、本日の配布資料とさせていただきます。

配付資料は以上でございます。不足等ございませんでしょうか。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（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。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほど資料確認の最後に申し忘れましてけれども、農薬専門調査会、部会のほうは1回1剤の御審議をお願いしておりますけれども、プロパルギットにつきましてはもう前回審議が済んでおりまして、一部確認のみということでございましたので、本日は新しい剤とともに2剤分審議剤を用意させていただきましたことを御了承いただきたいと思います。

それでは、本日の議事に関する専門委員等の先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から御提出をいただきました確認書を事務局で確認させていただきましたところ、先ほど座長から御紹介がございました平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の(1)に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃらないことを確認いたしました。

ここまでする必要な報告事項でございますけれども、前回も同じでございましたが、本日の議題に含まれておりますプロパルギットの食品健康影響評価についてでございますが、太田先生から、以前、今回の規定よりも昔、過去 3 年よりも前の段階ですけれども、資料の作成にかかわられたというお申し出がございました。前回のときもその旨部会で御報告をして、座長から、きょうは席を外されるということで問題ない旨の確認をいただいております。本日も同じような取り扱いでございますので、念のため御報告申し上げます。

事務局から以上でございます。

○ 西川座長

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。

ないようでございます。

それでは、農薬プロパルギット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。

○ 横山評価専門官

資料 2 をお願いいたします。

この剤につきましては、前回御審議で ADI の数字のほうまで御確認いただいたところでございますが、発生毒性試験の記載ぶりにつきまして、前回部会で代田先生、御欠席されておりましたので、内容について確認をいただくということになっておりました。

部会終了後、代田先生にポイントについて御確認をいただきまして御意見をいただきました。その御意見に従いまして、評価書のほうを修正させていただいております。この点について今日御確認いただいて、その上で食品健康影響評価の部分、あと要約の部分、こちらの書きぶりがよろしいか御確認いただければと思います。

評価書のほうは 33 ページになります。

ウサギの試験でして、網かけをさせていただいておりますが、18 mg/kg 投与群で水頭症が 2 例出ているということです。この水頭症につきましては、18 mg/kg 投与群では水頭症が 2 例、21 分の 2 例出しております、10 mg/kg では 62 分の 1 例出ているということで、62 分の 1 例の 10 mg の発生につきましては、影響ではないと考えてもいいけれども、18 mg のほうの発生については影響と考えるべきという御意見をいただきました。

また、この用量では母動物の 76%が死亡しているということで、母動物に顕著な毒性を示す用量での催奇形性の発現というふうに考えてもよろしいのではないかというふうに御意見をいただいたところでございます。

この御意見いただきました内容に基づきまして、33 ページの 18 行目になりますが、「18 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（2 例）が」という部分、追記させていただいております。

また、20 行目以下の影響とは考えられなかったと書いておりました部分、こちらを削除させていただきました。これがこの試験についての修正部分でございます。

その修正内容に関連いたしまして、41 ページの食品健康影響評価の部分の記載になりますけれども、ウサギで水頭症が認められましたので、まず 41 ページの 22 行目、催奇形性は認められなかったという記載の「催奇形性」のところを削除させていただきました。

また、27 行目から「ウサギの発生毒性試験において、母動物に著しい毒性が発現する用量で水頭症が認められた。ラットにおいては、催奇形性は認められなかった。」ということに記載させていただきました。この内容につきまして、御確認いただければと思います。

ほかにあわせまして今回御意見としていただいているものとしまして、長野先生から御修文いただいております。

41 ページの記載で、まず 25 行目「空腸未分化肉腫の発生増加が認められたが、」というところですが、「認められた。」という記載というふうに御修正いただきました。

また、42 ページ、5 行目になりますが、これは安全係数 3 とすることの理由になりますけれども、「この所見は軽度であると考えられ」という記載につきまして、「この毒性影響は軽度であると考えられ」というふうに御修正いただきました。

また、42 ページ、御修正をお願いしたいのですけれども、1 つ目、42 ページの 9 行目になりますが、追加係数 3 というふうに記載してございますが、通常このような場合、なぜ追加係数をかけたかわかるように記載しておりまして、修文といたしまして、「最小毒性量を用いたことによる追加係数」というふうに修正させていただければと思います。

また、その下の ADI の記載ですけれども、設定根拠の数字で 2.95 mg/kg につきましては無毒性量ではございませんで、最小毒性量ですので、「無」というのを「最小毒性量」と修正させていただければと思います。

修正は以上になりますが、あと森田先生から ADI の数字、0.0098 という数字ですが、余りにも小さい数字でけたが多いということで 0.01 ではというふうに御意見をいただいておりますが、調査会のほうで ADI については 2 けたということで整理させていただいております。摂取量などから 3 けた目の数字がある場合は、その数字は切り捨てということで整理させていただいております。

食品健康影響評価の内容に伴いまして、すみません、前後いたしますが、7 ページの要約になりますが、こちら健康影響評価の内容に合わせて修正させていただければと思います。

具体的には、9 行目からの毒性試験結果の記載と、あと先ほどお伝えいたしました追加係数の追加の理由、毒性試験の結果のところにつきましては、もちろん催奇のところも修

正させていただきたいと考えております。

以上のように修正させていただいておりますので、御確認をお願いできればと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、一番問題となったウサギの発生毒性試験について、代田先生、補足説明をお願いいたします。

○ 代田専門委員

今御説明をいただいたとおりで十分ではないかと思うので、もし委員の先生方から何か御疑問の点がありましたら、それについてお答えさせていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。御意見ございますか。よろしいですね。

そうしましたら、この修文どおりにしたいと思います。

それから、食品健康影響評価のところ、長野先生から若干のコメントが出ておりますので、補足説明をしていただけますか。

○ 長野副座長

最初の 41 ページは、「が、」で切ってしまうと、前の腫瘍の発生自体を否定するような感じになりますので、ここで一回切ったほうが良いということです。

それから、42 ページの 4 行目のところですが、「所見は軽度」ということだと、何か非腫瘍性病変のような印象の用語なので、「毒性影響」としました。ただ、何かもうちょっといい言葉がないのかなと思っております。

○ 西川座長

ありがとうございます。41 ページの 25 行目を 2 つの文に分けたということ。これは、私は妥当なところだと思います。

それから、42 ページの 5 行目の「この所見は」を「この毒性影響は」に修正するということですが、所見自体は腫瘍ですので決して軽いわけではないので、「所見」よりは「毒性影響」のほうがよりよいと思うのですが、もっとうまい言い回しはないかという御意見ですが。よろしいですか、「毒性影響」。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

特にこれという表現は思いつかないので、この表現のままでいいと思います。「毒性影響」ということで。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、長野先生の修正案どおりとしたいと思います。

あとは、42 ページの「無毒性量」を「最小毒性量」にするということと、それから 7 ページの要約のところですが、9 行目の毒性の書き方を現行に合わせた形にするということ、それから追加係数 3 を適用した理由を略述するということ。

それから、発生毒性試験についての修正案を含めた記述を加える、そういうところですか。全体を通して何か御意見ございますでしょうか。

○ 代田専門委員

申しわけありません。気づかないでございましたけれども、45 ページのただ今のウサギの発生毒性試験④のところになっておりますが、その食品安全委員会農薬専門調査会の括弧書きのところに「親動物に毒性を示さない量での」というような表現を入れていただくとよろしいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、そのように修正したいと思います。

ほかにございますでしょうか。

それではないようですので、これでこの剤についての審議を終了したいと思います。

本日の審議を踏まえ、プロパルギットの一日摂取許容量、ADI につきましてはラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験における最小毒性量である 2.95 mg/kg 体重/日を安全係数として 300 で除しまして、ADI、0.0098 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

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いたします。

○ 堀部課長補佐

この剤につきましては、前回御審議の後、先生方にも評価書を全部確認いただいております。先ほど横山より御説明差し上げました修文について、事務局にお任せいただけるようであれば、特段さらに御確認をお願いすることなく幹事会に向けての進めさせていただければと思いますが、いかがいたしましょうか。

○ 西川座長

私はそれでいいと思うのですが、よろしいですか。

では、そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、できるだけ早く準備を進めまして幹事会のほうに報告をさせていただきたいと思っております。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは続きまして、農薬ペンフルフェ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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 3 をお願いいたします。

本剤につきましては、2012 年 1 月に米、ばれいしょ及び魚介類への基準値設定依頼に関しまして、厚生労働大臣より意見聴取されているものでございます。

まず、評価書 6 ページになりますが、こちらにつきましては與語先生から、「急性毒性」は記載しないことで統一でよいかというふうにいただきまして、以前は急性毒性まで入れていたものもあったのですけれども、最近整理いたしまして、食品健康影響評価の ADI の設定に関するような所見でまとめるということでもとめさせていただいております。

7 ページ、お願いいたします。

ペンフルフェンですけれども、「6.」のような構造をしているものでございまして、アルキルアミド系殺菌剤でミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すというふうに考えられているものでございます。

それでは、動物体内運命試験から御説明させていただきます。

まず、9 ページになります。

血中濃度推移の試験、まず 1 本目になりますけれども、表 1 に結果をまとめさせていただいております。この表ですけれども、時間の単位の記載に不整合がございましたので、玉井先生の御指示に従いまして修正させていただきました。

また、この表 1 ですけれども、200 mg/kg 投与群ですけれども、 $T_{1/2}$ と AUC の算出がされておらず、この点に関しまして玉井先生から御意見をいただいております。

10 ページの上のほうのボックスになりますけれども、高投与量のときに 48 時間で高濃度になったため解析できないということで、抄録に「これは第二吸収プロセスに起因した」というふうに説明があるのですけれども、これが何を意味するのか不明です、説明を求められませんかというふうに御意見いただいているところでございます。ちなみに、報告書の原本のほうでは、投与 48 時間後に再度濃度が増加したということで、モデル解析が実施されていなかったという旨の記載のみございました。

続きまして、吸収率の算出になりますが、48 時間後の吸収率は、少なくとも 91.2% と算出されております。「事務局より」というのは、この算出に用いた値ですけれども、胃腸管の残留放射能が測定されていたのですけれども、内容物を含むかどうか不明でしたので、吸収率の算出には使わなかったという御説明でございます。

続きまして、分布です。組織等への分布になりますが、肝臓、赤血球、腎臓などで高い残留をするという傾向のデータが出ております。

続きまして、11 ページになります。代謝物のほうが検討されております。

主要代謝物は、尿、糞で中 M25 が考えられております。生成した代謝物に性差はなかったけれども、生成量については差が認められたというふうに考えてられております。胆汁中の代謝物といたしましては、主にグルクロン酸及びシステインの抱合体として認められております。

ペンフルフェンの主要経路といたしましては、*N*-脱メチル化、水酸化、水酸基の一部はさらに酸化されてケトンやカルボン酸へと変換されるというふうに考えられております。

また、根本先生から御修文いただきまして、ほかの代謝経路といたしましては、一部の水酸化体やカルボン酸体へのグルクロン酸抱合化、システイン抱合化、2つの環の間の開裂などが考えられております。

排泄につきまして、12 ページからになります。主要排泄経路は、雄では糞中、雌では尿、糞で同程度ということになっております。72 時間後までに約 90%TAR 以上が排泄されております。

13 ページ、胆汁中排泄になります。48 時間後までに胆汁中に 65~70%TAR が排泄されたという結果が得られております。

13 ページの下のほうからになります。定量的全身オートラジオグラフィーが実施されておまして、 T_{max} 付近投与 1 時間後付近では、肝臓、腎臓などで残留放射能濃度が高いという結果が得られております。

また、呼気中の排泄も検討されておまして、雌雄とも 0.07%TAR 以下と少ない数字になっております。

引き続き、ヤギの試験が実施されております。

結果につきましては、15 ページをごらんいただきたいと思うのですが、10%TAR を超えて認められた代謝物として M21 のグルクロン酸抱合体、M04、M40 と M40 の異性体の M33 などが認められております。ペンフルフェンまたは代謝物は、乳汁中には蓄積しないというふうに考えられております。

16 ページ、ニワトリの試験が実施されておまして、卵への移行は 0.11~0.14%TAR と若干移行が認められております。

10%TAR を超えて認められた代謝物といたしまして、量としては 0.005 $\mu\text{g/g}$ とわずかですが、M38 が認められております。

17 ページになります。根本先生から 7 行目の御修文です。「配糖体」というのを「抱合体」に御修文いただいているのと、先生から御意見でシステイン抱合体について御意見をいただいております。動物代謝で認められた代謝物でシステイン抱合体が複数認められたということで、植物代謝ではグルタチオン抱合体を経由してシステイン抱合体が認められているということである一方で、この動物代謝の項ではその点が不明なので抄録などで記載する必要がないかというような御意見をいただいているかと思っております。

動物代謝につきましては、御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。まず、6 ページで與語先生から急性毒性の記載はなくていいかということですが、事務局から説明があったとおりで、記載しないということにします。

それから、9 ページに玉井先生から表 1 について、時間を「hr」に変えてはということ、一応そのとおりに修正されております。

それから、10 ページの上段に 48 時間で高濃度になったために解析できなかったという

ことについて、抄録では「第二吸収プロセスに起因した」とは書いてあるのですが、それが何を意味するのか不明であるので申請者に説明を求められないかということです。根本先生、何か御意見ございますか。

○ 根本専門委員

確かに 10 ページの疑問というのはあるのですが、もし申請者が説明ができればいいのですが、説明ができなくても、非常に高投与量ですので腸肝循環があったかもしれませんので、そういうことからすると、もし説明が可能だったら説明をもらってほしいということでもよろしいのではないかと思いますけれども。

○ 西川座長

それでは、根本先生の御意見を踏まえて玉井先生に必要なかどうか確認の上、やはり必要であるということでしたら要求したいと思います。

それから、11 ページに根本先生からの修正案が出ておりまして、先生の御提案どおりに直っておりますでしょうか。

○ 根本専門委員

修正の主たる点は、フェニル基のシステイン抱合化を、この剤の構造は 7 ページにありますようなものでして、もしシステイン抱合体があるとしたら、植物代謝で言われておりますように F のところ、フッ素がグルタチオンに置換したという形が考えられるわけですが、ここではフェニル基のシステイン抱合化ということで、ちょっとこの形でいくのは考えられないということで、それを直しますと、「フェニル基」というのを削りますとその前の文章も変えざるを得ないということですのでどうですかということです。

○ 西川座長

修正案に対して御意見ございますか。

特にないようですので、根本先生の修正案のとおりといたします。

その次が 17 ページ、ちょっと飛びますけれども、7 行目に「配糖体」を「抱合体」に変更するということですが、これについて補足いただけますか。

○ 根本専門委員

括弧の中のほうで言いますと、やはりこれもシステイン抱合体についてですが、植物代謝ではグルタチオン抱合体もシステイン抱合体もフッ素の置換反応で起こっているということがあるのですが、動物代謝物ではシステイン抱合体というのは、この評価書も抄録にも構造未決定、未同定と書いてあるのです。しかし、抄録にはフッ素が残った形で書かれているというようなことなので、どうも抄録の記載をちょっと考えてほしいという意味なのですが、きょうの資料 5 が最後のほうにあって、それを読みますと、抄録の内容まで文句を言っただけではないということが書いてありますので、申請者のほうに伝えるというぐらいでよろしいのではないかなと思うのですが。

○ 西川座長

わかりました。17 ページの 7 行目に「配糖体」を「抱合体」、これは間違いだったと

ということですね。

それから今の点は、8行目からのボックスのところですが、動物代謝でのシステイン抱合体の生成について不明な点があるということで、どの程度要求したらいいかですが、これはぜひに必要なところでしょうか。

○ 根本専門委員

いえ、この評価書では構造まで書かれていないので構造未同定としか評価書後ろのほうのアペンディクスにはありませんのでそれはいいのですが、抄録にはフッ素が残った形でシステイン抱合体が書かれていますので、どうもちょっとそこが引っかかったので、そういう意見があったということを伝えていただければいいと思います。

○ 西川座長

わかりました。では、そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

システイン抱合体になるときに、普通だったら植物と同じようにフッ素の部分以外は置換することが考えられるのだけれども、ここで示されているのはフッ素が残っている状態になっているので、その点について専門調査会としては本当にそうなのだろうかという疑念が呈されましたよということを申請者にお伝えするという形でよろしいですか。わかりました。

○ 西川座長

よろしく申し上げます。

○ 森田専門委員

すみません、エディトリアルなコメントがあるのですが。

表7の脚注にa、bとありまして、それぞれ「mg/kg 未満」というふうに表示されているのですが、表7自体の表示は「 $\mu\text{g/g}$ 」となっております、同じと言っては同じなのですが、欄外のa、bの説明を「 $\mu\text{g/g}$ 」としたほうが適切ではないかなと。

○ 西川座長

ありがとうございます。そのとおりだと思います。では、脚注を直せばよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

おとといの幹事会の際には、単位を「mg/kg」にしているのですが、表中を「mg/kg」に直させていただきます。ヤギなので動物の体重の単位がラットと違ってgにはならないので、そこで決めております。ここは表中の全部のところの「 $\mu\text{g/g}$ 」を「mg/kg」に置きかえさせていただきます。数字は変わりませんので、単位の修正だけいたします。

○ 西川座長

そのように修正したいと思いますので、よろしく申し上げます。

それでは、植物体内運命試験から作物等残留試験までを説明ください。

○ 横山評価専門官

17ページからになります。

まず、水稻の試験で植穴処理で試験が実施されております。玄米中の主要代謝物といたしまして M02 が認められております。ただし、量としては大変少ない量で検出されております。こちらは量といたしまして、表 9 に整理させていただいておりますが、玄米中だと 20%TRR 以上認められているという結果になっております。

次に、18 ページですが、ばれいしょの試験で、植溝中の種いもへ散布処理で試験が実施されております。

17 行目、「代謝物プロファイル」というふうに記載させていただいておりますが、與語先生から「代謝プロファイル」というふうに御修正いただいております。

19 ページに與語先生から御意見をいただいております。抄録では種いもですとか葉の残留を調べているけれども、可食部だけ扱ったということですかという御意見ですけれども、こちらはフェニル基の標識のペンフルフェンを用いた試験と 2 つ標識体の試験がございまして、フェニル体のほうの試験で塊茎のみのデータがあったということもございまして、あるデータをまとめたところこのような記載になったということでございます。

あと、19 ページの 8 行目から小麦の試験です。

こちら本文、與語先生にわかりやすいように御修正いただきまして、13 行目に「及び」と入れていただきまして、つながりがよくなりますように 12 行目は「並びに」というふうに事務局で修正させていただきました。御確認いただければと思います。

この試験では、可食部の穀粒中の残留放射能はごくわずかで、0.01 mg/kg 未満というふうになっております。

21 ページ、だいたいの試験です。

種子に塗沫処理か、または播種後だいたいの近傍に土壌処理で試験が実施されております。種実への移行はわずかという結果です。10%TRR 以上認められた代謝物は、M65 と M52 という結果になっております。

22 ページになりますが、與語先生から、表 13 のマーカー部分が確認できませんでしたと御指摘いただいております。こちらにつきまして総残留量のデータにつきまして、抄録のページですと代-134 というのと代-139 のほうの表からこの値を抜き出しまして、あと抽出液などからの量につきましてデータがなかったので「NA」というふうに記載させていただいた次第でございます。御確認いただければと思います。

また、22 ページの下のほうになりますが、代謝の「N-フェニル結合の開裂」とあった代謝経路につきましては、「アミド結合の加水分解」というふうに整理させていただきました。

22 ページの 8 行目から土壌中運命試験で、こちら與語先生から御修正いただきまして、砂壤土はイタリアの土ということで御修正いただきました。

結果につきましては、23 ページになります。ペンフルフェンの減衰は緩慢で、推定半減期は 1 年以上というふうな結果になっております。

23 ページの 12 行目から好氣的土壌中運命試験で、分解物としては M02 が認められて

おります。

4種の土壌で試験が実施されておりまして、推定半減期の平均値は191日というふうに記載させていただいております。與語先生から、計算方法がわかりませんでしたということですが、抄録の説明で4種の土壌のそれぞれの結果について幾何平均をとったというふうに説明がございましたので、この幾何平均値という191日を記載させていただいているところです。

24ページ、こちらの結果については「吸着係数」ではなくて「脱着係数」ということで先生から御修正いただいております。脱着係数のほうは809～1,130という結果になっております。

また、13行目から、好氣的土壌中運命試験で、分解物としてはM02、M51が認められております。推定半減期は249日から432日と算定されております。

25ページ、嫌氣的土壌中運命試験になります。

まず、好氣的条件で、その後、嫌氣的条件にして試験が実施されております。好氣的条件下ではM02が6%TARまで増加していますが、嫌氣的条件に移行した後は増加していないという結果です。

推定半減期は1年以上とされております。

土壌吸着性試験は5種の土壌を用いて実施されておりまして、吸着係数は210～410と算出されております。

26ページも土壌吸着試験で、こちらは国内の土壌で、吸着係数は334と算出されております。

水中運命試験につきましては、まず加水分解試験ではpH4、pH7、pH9とも安定という結果です。

水中光分解試験につきましては、緩衝液中で、東京5月の自然太陽下における推定半減期は164日と算出されております。

自然水中の水中光分解試験では、27ページになりますが、分解物としてはM47、46、こちら記載のほうを御修正いただきました。認められておりまして、東京、春の太陽光下における半減期が32.7～41.4日と算出されております。

27ページの12行目から土壌残留試験になりますが、推定半減期、ペンフルフェンとM02の合計、いずれも2日から最大124日というふうに算出されています。

作物残留試験は親化合物のペンフルフェンと代謝物M02について試験が実施されておりまして、可食部ではいずれも定量限界未満という結果になっております。

28ページになりますが、後作物残留試験においても、ペンフルフェン、代謝物M02ともいずれも定量限界未満という結果です。

魚介類における最大推定残量値が算出されておりまして、最大推定残留値は0.104mg/kgとなっております。

また、21行目からになりますが、推定摂取量についても算出されております。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、丁寧に説明していただきましたので、特に補足説明があるようでしたらお願いしたいと思います。

與語先生、お願いできますか。

○ 與語専門委員

ちょっと確認を何か所かよろしいでしょうか。評価書 19 ページの、先ほど私の質問に対して事務局が回答された 2 行目のところになりますけれども、先ほどの説明をちょっと私なりに解釈すると、要するにピラゾール標識だと葉っぱの部分なんかのデータもあるけれども、両方を統一的に見ていくと塊茎のデータしかないとするときにそれをあわせて表現したということによろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 與語専門委員

わかりました。

それと 2 つ目、細かいところで申しわけないですが、20 ページの表 12 があります。タイトルで、下のほうの「*」を消してくださっているの、上の「小麦抽出液」の「*」。

○ 堀部課長補佐

これは見え消しの線が入っているのですけれども、見づらくてすみません。修正はかかっておりますので、消えます。

○ 與語専門委員

わかりました、了解しました。では、結構です。

次は 22 ページの表 13 のところの、「NA：分析を実施せず」とあるのですが、私、抄録を見たのですけれども、分析を実施しなかったのかどうか明確には書いていないのですが、総残留量が非常に少なかったとだけ書いてあって、こういう場合でも「NA」と書いてしまっているのかが少しわからなかったの、もしもそれでよかったです事務局のとおりでよいのですが、どこにも書いていないように思うのですけれども。もしかしたらずっともっと細かいところを見ていけばわかるのかもしれませんが、そこだけちょっと御確認をお願いしたいという。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

確認してください。

○ 與語専門委員

あともう一つだと思うのですが、24 ページの、これも私の質問がすごくあいまいだっ

たのですけれども、「計算方法がわかりませんでした」という一番の理由は、抄録の代-154 ページの DT50 を見ると、1 カ所、1,000 を超えると書いてあるのがあって、これは幾何平均できるのかなと思って。どこを幾何平均しているのかなという。

○ 横山評価専門官

代-154 ページで RT50 の表で濃い字になっているところ、ボードになっている数字があると思うのですが、例えば今御説明いただいたところ、459 がボードになっているのですが、ベストフィットのキネティクスモデルというのを選定いたしまして、その数字で幾何平均を出しているというようなことが報告書にございました。

○ 與語専門委員

太字のところだけを幾何平均しているということは、それぞれの土壌でキネティクスモデルが違って、わかりました、そういう複雑なことをやったのですね。

○ 堀部課長補佐

先生、もしこういう幾何平均というのが適切でないとするならば、例えばベストフィットモデルとされているものの半減期を 4 種類並べるというのも、4 つの土壌で、例えば幅で 117~459 とか、何かそういう記載ぶりというのもあり得ると思うのですが、幾何平均の数字をとることが妥当かどうかという点、先生、何かコメントがございましたら。

○ 與語専門委員

今事務局からあったようにモデルが違うので、それで平均をとるのはどうかというふうに思いますので、今御提案があったような方法のほうが妥当かなというふうに思います。

○ 西川座長

幅で示すということですね。

○ 與語専門委員

幅で示したほうがよろしいかと思います。

○ 西川座長

では、そのようにしていただけますか。

○ 堀部課長補佐

先生、そのときはそのキネティクスモデルはベストフィットと言われているものの幅でいいですか、それとも数字示されたものすべてだと、117 日から 1,000 日を超えるという数字になってしまうのですけれども、その辺数字のとり方、後ほど御指示をいただければと思いますので。

○ 與語専門委員

少し時間、ちょっと考えさせてもらってよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

お願いします。

○ 西川座長

與語先生と事務局で決めてください。

○ 與語専門委員

私からのコメントは以上です。

○ 森田専門委員

表 12 ですけれども、一番上のラインで右側のペンフルフェンのところの茎葉となっているところが 0.000 となっていて、1.3%となっているのですけれども、ちょっと数字の確認をしていただけませんか。これで間違いはないですか。

○ 西川座長

事務局で確認いただけますか。

それでは、確認していただいている間に次に進みたいと思いますが、よろしいですか。

一般薬理試験から眼、皮膚の刺激性及び皮膚刺激性試験までについて説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、森田先生からの今の御指摘の部分、報告書の中で 0.000 ですけれども、1.3 という数字が入っているのです。ですから、0.000 その下に何か数字があって、割合に出すとそれがきいてきてしまっているのかなという気はするのですけれども、恐らく報告書の数字に忠実に書いてしまっているのです、これ以上立ち戻ることが困難なのですが、どうしましょうか。

○ 森田専門委員

たまたま見たらちょっと奇異な印象を与えて、でもそういう可能性はあるかなという気はするのですけれども。

○ 西川座長

やむを得ないということでよろしいですか。

○ 森田専門委員

そうですね。

○ 西川座長

それでは、次に進みたいと思います。説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

29 ページ、お願いいたします。一般薬理試験です。

基本的なパッケージで試験が実施されておりまして、作用のほうは特段認められてございません。

「事務局より」とございますのは、動物の性別がわからなかったものについて報告書の情報をもとに記載したという御説明でございます。

30 ページの急性毒性試験になります。

こちらについては、経口、経皮とも 2,000 以上という値になっております。

また、吸入試験につきましては、high-legged-gait という所見がございまして、こちらは抄録で使われていた「高足歩行」というような訳を使わせていただいております。こち

らについては、先生方から御了解の御意見をいただいているところでございます。

続きまして、30 ページの 11 行目から急性神経毒性になります。

こちら、所見につきましては 31 ページ、表 21 にまとめさせていただいております。後肢の硬直ですとか、運動失調ですとか、運動性低下など認められておりました、「事務局より」ということでお伺いさせていただいておりますが、神経毒性のほう、こちらについては「あり」という方向での評価書の整理をさせていただいたところでございます。

川口先生からは、神経毒性を示唆する所見としては、後肢硬直のみではないですかということですが、神経毒性とするかは一任しますという御意見をいただいております、長野先生からは、事務局案に同意という御意見をいただいております。

また、山手先生から、すみません、30 ページに戻りますけれども、「神経組織に病理組織学的な異常所見は認められていない」ということについては、評価書に明記しておく必要があるのではないかとということで御追記いただいたところでございます。

続きまして、31 ページの刺激・感作の試験になります。

こちらは、眼刺激では警備な刺激が認められ、皮膚については刺激性が認められておりません。Maximization 法で皮膚感作性は陰性という結果になっております。

山手先生から、性別の記載は必要なかったでしょうかという御意見をいただいております、例えばガイドラインなどでもどっちのウサギを使って必ずやることというよう指示もないこともあり、通常、評価書のほうで特段に何か雌雄で違いがあるとかということであれば、性別については記載をしてきていなかったところでございます。御確認いただければと思います。

急性につきましては、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、29 ページの一般薬理試験について、雌雄の別がわかるものについては追記したということです。特に問題ないと思います。

それから、30 ページの急性毒性試験の所見ですが、high-legged-gait をどう訳すかですが、「高足歩行」としたということです。お二人の専門委員からは、了解しますという御意見をいただいております。特に問題ないと思いますので、次にいきたいと思います。

急性神経毒性試験について、一番高い用量で運動量及び移動運動量の低下があったということ。雌でさらに後肢の硬直とか運動失調等が見られたということで、神経毒性があるかないかをどうするかということになるのですが、一つの意見として、少なくとも神経における病理組織学的な異常所見はなかったということに記載するという。これはよろしいかと思っております。

それについて川口先生から、神経毒性とするかは座長に一任するということですが、これはある意味非常に難しい判断になると思います。一番いいのは、専門の方に判断を仰ぐということがいいのですけれども、その前に何か御意見がございましたらぜひお願いした

いと思います。

非常に難しいですね。500 mg/kg の投与で初日のみにこういう変化が見られたということで、これで神経毒性があるかどうかという判断は、正直言って私にはできませんので、できれば結論が出なかったということを前提に幹事会上げて、神経毒性の専門家である赤池先生に判断を仰ぐということにしたいと思いますが、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

もし幹事会に伝えるときに、先生方としてはこんなふうに思うけれども、どうだろうかという、もしそういう御意見がいただけるようであればそのことを付してお願いをいたしますし、それはもうどのような形で上げていただくかは先生方にお任せをいたしますが。

○ 西川座長

先ほど言いましたように私としては、どうも明確な神経毒性があるというふうには思えないのですが、判断がつかないということで、そのほかに何か御意見ありましたら一緒に。

○ 山手専門委員

ここでポイントになるのは、やはり組織検査で異常がないということは私、追記させていただいたのですけれども、必要だと思えます。

この上で、あくまでも投与の影響で原因はわからないけれども、こういう運動量の低下があったという記載、この記載でいいと思うのですが、私自身はこれ自身が神経毒性だとは思わない印象を持っています。

○ 西川座長

だから、この部会では神経毒性はなさそうであるという感触を持っていると、そういうことを伝えていただければと思うのですが、それでいいかどうか。

○ 堀部課長補佐

それであれば、部会から上げていただくときには 30 ページの 21 行目の後に「急性神経毒性なし」という御判断を追記いただいた上で、部会ではこんな議論をしているけれども、最終判断は幹事会にというほうが、今幹事会は部会の決定を最大限尊重するという方向性もございますので、そういうふうにして見ていただくというのはいかがでしょうか。

○ 西川座長

賛成です、そのようにしたいと思います。

○ 長野副座長

評価書における急性神経毒性の考え方について赤池先生のほうから御意見いただきたいと思っております。それは可能でしょうか。

評価書としての急性神経毒性についてどういうふうに考えたらいいかということですが、例えば先ほどの一過性の場合にはいいのか、あるいはある程度持続する可能性があればいいのか、あるいは用量として高用量であれば関係ないとするのかというような点です。

○ 堀部課長補佐

わかりました。その場でもあわせて出したいと思います。よく赤池先生が御自身の部会でおっしゃるのは、例えば動物がかなり衰弱をしているような場合に見られた神経症状様のものは神経毒性ととらなくてもいいのではないか、あるいは中枢神経性のものなのか、末梢神経系のものなのかをまず分けて、そこから判断をしていくべきだというようなことはよくおっしゃいます。ただ、赤池先生御自身も、動物が弱っているときだから神経症状がないと言い切れるかどうかという迷いますねとよくおっしゃるので、そのあたり少し幹事会上げるときに、そういう御意見はありましたということも一緒にあわせてお伝えして、幹事会での御議論の際にそういう点ももし赤池先生から何か御助言がいただけるようであればそれをいただいて部会にフィードバックをするという形をとらせていただければと思います。

○ 西川座長

そのようにお願いします。

それから、刺激性、感作性については、山手先生から、性別がわかれば記載してはどうかということですが、これは先ほど事務局から説明がありましたようにこれまでも。

○ 山手専門委員

私もそう理解していたのですけれども、ただ、雌と農薬抄録に書いてあったので、書いてもいいかなと思っただけです。統一してください。

○ 西川座長

他の評価書と合わせて。

○ 森田専門委員

また表 21 にちょっと戻るのですけれども、食品安全委員会のスタンスというか、一般的な考え方、やり方をちょっと存じ上げていないので確認も含めて質問させていただきたいのですけれども、着色尿というのを一応毒性所見というふうにみなしている理由というか、そういうのは何かございますでしょうか。

○ 西川座長

一つは、毒性でないという理由もないからだと思うのです。

○ 森田専門委員

例えばこの物質自体に色がついている、少なくともその影響というわけではないということですね。

○ 堀部課長補佐

この剤は、農薬抄録の冒頭 2 ページというところに物理科学的な性状があるのですけれども、一応外観としましては類白色の粉末ということになっていまして、特段、色のついたもの、何もついていない単独の 2 というところの下の方ですが、1)で類白色という記載がございますので、検体には色は基本的にはついていないだろうと。

ときどき剤に着色、例えばオレンジの色がついているような剤でオレンジ色の尿である場合にはそれは所見から外しているケースは多いのですけれども、この剤の場合には検体

の色が白だったこともあって、着色尿というのをあえて外す理由がないと、事務局ではたたき台作成のときには判断をいたしました。先生方のジャッジで、別にそれが確固たるものではないのでいいのではないかとおっしゃられれば、そこはもう先生方にお任せをいたします。

○ 森田専門委員

先生がおっしゃられた、特に毒性ではないというふうに言う理由もないというので私は了解です。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

31 ページからになります。

まず、ラットの 1 本目の試験になります。ラットにつきましては、2 本、次の 33 ページに補足試験というのがございまして、①の試験は 150、7,000、14,000 の用量で実施されておりまして、33 ページの試験は少し下の用量も範囲に入るように 50、150、3,500 という用量で実施されております。

まず、①の 1 本目の試験です。

所見につきましては、表 23 におまとめさせていただいておりまして、32 ページの 10 行目、下のほうになるのですけれども、事務局から御意見を伺っている事項がございまして、1 つ目は A/G 比の低下について。こちら 150 ppm 投与群の雄から A/G 比の低下自体は見られていたのですけれども、アルブミンの低下ですとか、グロブリンの上昇が伴っているところで影響をとらせていただきました。この点につきましては、先生方から御同意いただいております。

2 つ目の膵臓の外分泌腺単細胞壊死につきましては、こちらは抄録ですと毒-32 というところに情報があるのですけれども、雄では一番下の 150 から出ておりまして、一方、雌では一番上の投与群だけで、その発生数は 5~4 ぐらいの値で出ているのですけれども、これの扱いについて御意見を伺ったところです。

山手先生から、(2)の補足試験で出ていないことで再現性がないことから影響ととらなくてよいのではないかと御意見をいただいております。

一方、川口先生からは、雌の 14,000 ppm だけは影響としたほうが良いというふうにお意見をいただいております。後ほど御意見を御検討いただければと思います。

ラットの亜急性については以上で、現在のところも毒性量は雌雄とも 150 ppm というふうにおまとめさせていただいております。

続きまして、33 ページの 2 本目の補足試験になります。こちらにつきましては、小葉中心性肝細胞肥大が認められておりまして、3,500 ppm の雌ですけれども、抄録のほうでは影響と考えないというふうにお説明がございまして、そのことにつきまして「事務局より」で御意見を伺っているところでございます。

抄録のほうでは適応変化というふうにされておりますが、先生方からは、投与による影響でよいというふうに御意見をいただいているところです。

34 ページはイヌの試験で、90 日の試験になります。事務局からお伺いさせていただいたのは、表 27 のまとめ方で、イヌの 4 匹の試験でございますので、必ずしも有意差が認められていないものにつきましても、所見が認められたものについてまとめさせていただいているということで御同意いただいております。

山手先生からは、さらに副腎皮質肥大・過形成、それと肝細胞内好酸性物質出現などは、毒性学的な意義は不明けれども、記載しておいたほうがよいというふうに御意見いただいているところでございます。

無毒性量については、雌雄とも 180 ppm とまとめさせていただいております。

続きまして、35 ページのラットの亜急性神経毒性試験でございます。こちらの試験では、体重増加抑制ですとか、肝重量の増加などが認められておりますが、神経毒性につきましても認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

亜急性につきましても、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、まずラットの 90 日亜急性毒性試験①について議論したいと思います。

32 ページの「事務局より」というところに 2 つのポイントがあって、1 つは A/G 比の低下ですが、アルブミンの低下やグロブリンの上昇を伴っていないものは毒性としなかったということで、2 名の専門委員から同意するという意見が出ております。

私もそれでいいと思いますけれども、何か反対意見がございましたらお願いいたします。よろしいですね。

それから続きまして、②の点についてですが、膵臓の外分泌腺単細胞壊死について、雄の高用量群で認められているということです。これをどう扱うかですが、川口専門委員は、雌の同病変は毒性としたほうがよいという意見ですが、山手専門委員、長野専門委員からは、毒性としなくてもよいという意見です。

山手先生は、その次のラット②の試験、より低い用量を含む試験において再現性がなかったということも一つの理由に挙げられております。したがって、山手先生、御意見をいただけますか。

○ 山手専門委員

この所見に関しては 2 つ考えないといけないのかなということで、1 つは、確かに雌の場合は最高投与量の 14,000 で 10 例中 4 例、これも明らかに有意差があるということで、もしこの雌の最高用量だけとるならば、異常として特定所見としてとれるのかなと思います。しかしながら、同じ実験で雄においては最低の 150 ppm、ここで有意差がついている。ただし、7,000、14,000 では発生はしていますけれども、有意差がないという意味では用量相関性がない。そうすると一つは雌雄の間での再現性が明確でないということ、も

う一つは雄の 150 の有意差があったということをとらえれば、次の補足試験で同じ 150 を用いている、さらにそのような 3,500 を用いている、この試験でその所見がないということを考えればやはり再現性がないということ。そういう意味では雌雄間の再現性と 2 つの試験での再現性がないということが、毒性所見ではないのではないのかと一つは思います。

ただもう一つは、やはり雌の 14,000 の最高用量で有意差があったということで、出現する場合の毒性意義についてはちょっと私自身、どういう意義があるかわからないのですけれども、ほかの専門の先生から何か御意見があれば検討しておくべきではないかと。基本的には、私はとらなくてもいいと思っています。

○ 西川座長

ありがとうございます。山手先生は、別の試験で同様の所見がなかったということ、それから雌雄で病変の出方が違うということ等から、この病変は毒性所見ではないという御意見ですけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

まず、雄のほうは発生数が 150 ppm で有意差がある。しかし、その上の用量では 4 例ずつで有意差がないということで、用量相関性がないということで否定していいと思います。

問題は、雌の 14,000 ppm のほうの 10 匹中 4 匹発生して有意差が出たという問題ですが、次のページに出る補足試験のほうではトップドーズが 3,500 ppm でちょっと用量的に比較しづらいと思います。ただし、コントロール群を見ますと、10 匹中 3 匹に外分泌腺の単細胞壊死が発生しておりまして、そういう意味で今回この試験のコントロールがゼロというものの自体がたまたまゼロであったのかなという気もします。

2 年間の試験のほうを見ますと、用量は半分の 7,000 ppm ですが、ここでは 52 週、あるいは 2 年の各時期ともにこうした変化が出ておりません。用量は 2 分の 1 ですが、かなり期間が長くても出ておりませんので、わざわざとるような所見とは違うかなと思っています。

○ 西川座長

私も同じ意見で、積極的に毒性ととる所見ではないと思います。一つは、山手先生から御提案があった、もしこの病変に意義があるとしたらどんな意義があるかということについて何か知見を持っておられる方がいましたらぜひお願いしたいんですが。余り聞いたことないですね。

○ 山手専門委員

今、座長の西川先生が言われていましたように、あえて積極的にとる毒性所見ではないという解釈でいいと思います。

○ 西川座長

そうしますと、意義についてもそんなに斟酌する必要ないので、雌の群におけるこの病

変についても毒性とはとらないということにしたいと思います。

それから、次が 33 ページのラットの②の亜急性毒性試験についてです。

これについては、19 行目から「事務局より」というボックスの中で、小葉中心性肝細胞肥大について意見を求められております。この雌の 3,500 ppm 投与群で見られた小葉中心性肝細胞肥大について、事務局は要するに毒性影響としたというところですが、3 名の専門委員から、いずれもそれでよいというお答えです。山手先生もそうですよね。

○ 山手専門委員

これは申請者のほうも最終的にこの剤が肝細胞肥大を招くということは確認していますし、それによって甲状腺のろ胞上皮も肥大する、そういうメカを確認しています。ほかの試験においても肝細胞肥大というのは常に出ている毒性所見ですので、ではどこを線引きしてとらないというようにするかというのは非常に難しいと思います。そういう意味では事務局案として、この 3,500 ppm のところの肝細胞肥大はとっておくほうがいいと思います。

○ 西川座長

なぜこれが問題になったかという、抄録ではもっと長期の、2 年間の試験でさらにもっと高用量の 7,000 ppm で認められた同様の変化、つまり小葉中心性肝細胞肥大が 3 カ月の回復期間の間に消失した、それを根拠に適応反応であると主張しているのですが、どうもその主張が認められないというところで、これを毒性所見とするということにしたいと思います。

それから、次が 34 ページのイヌの試験ですが、これはイヌの試験で各群 4 匹の試験ですので、有意差がなくても傾向があれば場合によっては毒性ととるということで、皆さんそれで同意するということです。山手先生も同様な御意見ということですよ。

それから、ラットの亜急性神経毒性試験については特にコメントをいただいておりますので、事務局案のとおりとしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、次に進みたいと思います。慢性毒性試験、発がん性試験について説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

35 ページをお願いいたします。まず、イヌの 1 年の試験です。

冒頭、匹数を 5 匹と書いてしまいましたが、4 匹の間違いでございました。申しわけございませんでした。

所見につきましては、表 30 にまとめさせていただいております。

下のほうの「事務局より」の御質問についてですけれども、こちら A/G 比の低下につきましては、アルブミン低下を伴っている用量は 10,000ppm の雌でとらせていただいたという御説明で、こちらにつきましては問題ないと御意見いただいております。

2 つ目の雄の 1,000 ppm の肝細胞リポフスチン沈着、雌の汎小葉性肝細胞肥大で 1,000 ppm 投与群の扱いにつきましては、事務局案では入れさせていただいておりますが、こち

らについて御意見を伺っております。この 1,000 ppm では、いずれもリポフスチン沈着も雌の肝細胞肥大も 4 分の 1 で出ております。こちらにつきましては、川口先生からは毒性としないほうがよいという御意見で、山手先生、長野先生からは事務局案どおりとってよいという御意見をいただいております。

また、3 つ目の肝細胞び漫性グリコーゲン蓄積の例数が用量に依存して減っているのですけれども、たたき台では匹数の減少であったので影響としていないということですが、こちらにつきましては川口先生から毒性としてもよいと思うということと、もう少し考察が必要ではないかという御意見、山手先生からは採用したほうがよいという御意見、長野先生は事務局案でよいと御意見をいただいているところでございます。

また、先ほど御説明しましたが、川口先生からは 1,000 ppm の雌雄の所見については 1 つ上の用量に上げていただくという御意見をいただいております。

また、肝重量につきましては、長野先生と川口先生から同じ御意見をいただいております。重複して載せてしまいましたけれども、まず雌のほうは絶対重量の増加がなかったのです事務局は入れていなかったのですけれども、体重に対する比重量と脳に対する比重量がふえているということで御追記いただいております。また、雄につきましても有意差はないけれども、いずれも比重量の増加が認められているということで御追記いただいております。

現時点でこのイヌの試験ですが、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm というふうにまとめさせていただいておりますので、この 1,000 ppm の扱いについて御検討いただければと思います。

37 ページ、ラットの併合の試験になります。

まず、非腫瘍性病変につきましては、表 32 にまとめさせていただいております。「事務局より」からになります。7,000 ppm 投与群の雄の赤血球数増加について、事務局は影響ととったということで御意見を伺っております。長野先生からは、とらなくてよいというふうに御意見をいただいているところでございます。

また、次に 100 ppm 投与群、雄の肝細胞肥大につきましては、やはり抄録では軽微であることですか、肝重量はその他のパラメータに変化が認められないこと、発生数が 5 例ということで、抄録ですと毒-83 というところに発生数の記載があるのですけれども、所見としないというふうに抄録には説明があったのですけれども、事務局案としては入れさせていただいているところで、こちらについて御意見をいただいております。先生方からは、影響とすることで同意しますというふうに御意見をいただいております。

また、続きまして、組織球性肉腫についてですけれども、腫瘍性病変につきましては、39 ページの表 33 にまとめさせていただいております。

雄の 7,000 ppm で 5 例で有意差がついていることにつきまして、抄録のほうでは投与の影響ではないとしていますが、こちらの扱いについて御意見を伺っているところです。川口先生からは毒性としなくてよいと、山手先生からは自然発生の解釈でよい、長野先生

からはこちらの背景データの使い方について御意見をいただいております。投与による影響を否定できないのではないですかという御意見をいただいているところです。さらに、長野先生からは、US.EPA のほうの評価書にございましたが、星状膠細胞ですとか、雌の卵巣の間質細胞腺腫、こちらについても議論しておく必要があるという御意見をいただいております。

また、表 33 にまとめさせていただいております、肝臓のほうの肝細胞腺腫と肝細胞腺腫とがんの合計値、雌の 2,000 ppm だけで有意差がついておりますが、こちら 7,000 で有意差がついていなくて、用量相関性がないこと、また背景データとの比較もございまして、すみません、評価書ですと 37 ページにお戻りいただくのですけれども、13 行目から 15 行目のように背景データの 60 分の 3 という値に近似しているということもあり、投与に起因するものではないというふうに記載させていただいているところでございますが、こちらの扱いについても御検討いただければと思います。

ラットにつきましては以上になりますが、こちらは現在評価書では 100 ppm で小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大が認められておまして、こちら NOAEL がとれなくて LOAEL になるということで、無毒性量は雄では 100 ppm 未満、雌で 100 ppm というふうにまとめさせていただいております。こちらの値については ADI の設定根拠となる可能性がある数字でもございまして、所見ととるかどうかが御検討をお願いできればと思います。

39 ページの 8 行目からは、マウスの発がん性試験になります。

こちらやはり雄の 100 ppm で小葉中心性肝細胞肥大が出ておまして、こちらの扱いを伺っているところです。こちらについても、とってよいというふうに御意見をいただいているところでございます。

御説明につきましては、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、まず 35 ページのイヌの慢性毒性試験から始めたいと思います。

36 ページの下のボックスに「事務局より」というところで 3 つの点についての確認事項があります。1 つは、A/G 比の低下で、これは先ほどの亜急性毒性試験と同様ですので、同様な扱いをするということにしたいと思います。

それから、雄の単細胞のリポフスチン沈着と雌の汎小葉性肝細胞肥大について、これを 1,000 ppm の投与群では有意差が認められていないが、イヌの試験で一群 4 匹なので評価書案では 1,000 ppm から投与の影響としたということです。

それについて川口専門委員からは 1,000 ppm は毒性としなくてもよいという意見、それから山手専門委員からは肝細胞肥大は検体の投与の影響と思われるので事務局の解釈でよいということ、それから長野専門委員は事務局案に同意するというので、川口専門委員を除いて事務局案を支持するという御意見です。

山手先生、長野先生、補足説明がございましたら、お願いいたします。

○ 山手専門委員

まず、リポフスチンの沈着の 1,000 ppm の雄ですけれども、これは対照群から見ると 0、0、1、2 となっています。一方、雌は対照群から見ると 0、0、0、3。やはりリポフスチンの沈着は何らかの投与の影響があるなということは傾向として言えると思います。そういう意味では、1,000、検査数 4 例ですけれども、その中の 1 例のリポフスチン沈着は実験規模からすると採用すべきだと私は思います。

雌の肝細胞肥大、汎小葉性ということですのでけれども、これも雌対照群から見ると 0、0、1、4。最後の最高投与群 10,000ppm では有意差がついている、1,000 ではついていない。一方、雄も対照群から見ると 0、0、0、3 と 10,000 で 3 例出ています。やはり毒性試験全体を通して肝細胞肥大というのはありますので、雌の 1,000 ppm の 4 例中 1 例の肝細胞肥大を省くという理由が見当たらないので、私は試験規模、一群 4 例ということを考えると採用しておいたほうが良いと思います。

○ 西川座長

長野先生、補足ございますか。

○ 長野副座長

全く同じ意見です。

○ 西川座長

そうしますと、川口先生は 1,000 ppm については毒性としなくてもよいということですが、その根拠も示されておりませんし、したがって多くの意見を尊重して 1,000 ppm で見られたこれらの所見も毒性とするという事務局案を支持したいと思います。

今の点について補足ですけれども、リポフスチンの沈着とあるのですが、実際は確認されていないと思うのです。

○ 堀部課長補佐

報告書の原文を確認しましたところ、ここは **hepatocellular brown pigment focal** という言葉だけになっていて、リポフスチンという言葉、**brown pigment** という言葉だけになっています。ですので、抄録にあるような褐色色素の沈着というほうが妥当ではないかというふうに思われます。

○ 西川座長

そのほうがより正確だと思いますので、そのように修正をお願いしたいと思います。

○ 山手専門委員

毒-67 ページというところには、括弧してリポフスチンと明記されているのですけれども、これは根拠がないということですか。

○ 西川座長

書いてあるのですけれども、それを証明したという事実が見つからない。

○ 堀部課長補佐

提出された報告書の個別の試験の成績を見たのですけれども、その個別表の中にはリポフスチンという言葉が出てこなくて、先ほどメソッドのところも西川先生に確認をしていただいたのですが、メソッドのところにもリポフスチンを確認できるような事柄は記載がなかったので、報告書の原文に立ち戻ると記載が確認できないという状況です。

○ 山手専門委員

わかりました。もしそうであるならば、評価書のほうをなぜリポフスチンにしたかというのを一度聞いていただく必要あると思うのですけれども。リポフスチン、褐色色素、ヘモジデリンという鉄色素だったら大きな意味が違ってくると思うので、ちょっとお願いいたします。

○ 西川座長

では、要求事項の一つとしてお願いいたします。

それから、3つ目が肝細胞のび慢性グリコーゲン蓄積についてですが、事務局案では減少であるので影響とはしないという案ですが、それに対して川口先生は毒性としてもよい、山手先生も 10,000 ppm の雌雄の同所見は採用したほうがよい、それから長野先生は事務局案に賛成で、投与の影響としなくてもよいということでちょっと意見が分かれたので、補足説明を山手先生、長野先生からお願いできますか。

○ 山手専門委員

肝臓ですので、通常、ある程度、グリコーゲンというのは蓄積していると思います。これは例えばグリコーゲン代謝に影響を与えるようなコルチゾールのようなものでは明らかにふえて肝細胞が肥大してきたり、その一方で栄養状態が悪かったり、肝臓の細胞の機能、この剤自身がミトコンドリアの呼吸系に影響を与える剤だということが書かれていましたけれども、もちろんその病理発生はわかりませんが、そういうことを踏まえると、肝細胞の中のグリコーゲンが減少するというのとは一つの毒性所見と、私自身はこれまで考えていた経緯があります。

そういう意味で、10,000 ppm では4例中3例が減っているということになると思います。雌でも 10,000 ppm 中、4例中3例が減っているという記載になるので、この10,000 ppm に関する肝細胞のグリコーゲン蓄積の減少というのは、記載しておいたほうがいいのではないかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

私は、これは非特異的な変化というふうに思っております。90日の試験ではこの2倍の量、18,000 ppm でも変化が記載されておられません。

それから、やはり今、山手先生がおっしゃいましたように正常ではもともと存在するものがやや減ってきているということで、多分上のほうで多少動物へのほかの影響があって、その二次的な影響でグリコーゲンが減っているというふうに考えたほうがよいと私は思

いました。

○ 西川座長

その発生のメカニズムがよくわからないけれども、二次的な影響である可能性もあるということです。

山手先生、今のいかがですか。

○ 山手専門委員

10,000 ppm では性格的にはアルカリホスファターゼの活性値が上昇したということを含めれば、やはり肝毒性があると。そういう意味で二次的かもしれませんが、私自身は組織形態としてはグリコーゲンの減少は一つの所見としてとるべきではないかと思えます。

○ 西川座長

二次的な変化であっても毒性所見に加えてきたという経緯が確かにあると思えますので、グリコーゲンの蓄積減少については影響をとるという方向でいきたいと思えます。

○ 堀部課長補佐

その際にとり方ですけれども、雄のほうは4、4、4、1ですので最高用量の1をとるということでいいと思えますが、雌のほうの4、4、3、1の3は1,000 ppmのところをどう取り扱うか。4、4、3、1という変化になりますので、1は多分、10,000 ppmの1というのはとってもいいのだと思ったのですが、3というのをどうしたらいいでしょう。数字としては、毒-68 ページです。

○ 山手専門委員

私は1,000のところは軽微、軽度の例が3例、残り1例が減っていたのかもしれませんが、先ほどの褐色色素の沈着との相関を考えると、1,000 ppmの1例になりますけれども、これはとる必要ないのではないかと思えます。

ちょっと補足しますけれども、グリコーゲンの蓄積が下がったということは、一方、肝細胞の中の、リポフスチンと書いてありますけれども、これがふえたということと関連するのかなど。それを考えると、特に10,000 ppmの雌雄で3例ずつになります。グリコーゲンの蓄積は減じているということのほうに重みがあって、1,000 ppmの雌の1例はとる必要ないのではないかなと思えます。ちょっとうまく説明できていなくて申しわけないですけれども。

○ 西川座長

10,000 ppmの雌雄における変化をとるということにしたいと思えます。

それから次がラットの2年間、慢性毒性/発がん性併合試験についてです。

これも同様に38ページに「事務局より」というボックスがあって、1つは、最高用量群で見られた赤血球数の増加ですが、コントロール群に値の低い個体があったために有意差が生じたと抄録では考察しているけれども、報告書を見る限り用量が増すほど実験群内のばらつきが小さくなっていることから、事務局案としては投与の影響としたと。

それについて、山手先生は同意する、川口先生もそうですね、長野先生が少し違った意見を提示されております。長野先生、補足をお願いします。

○ 長野副座長

このデータを見ますと、一見、最高用量群が上がっているように見えるのですが、数値を見てみますと、例えば赤血球数ですと、対照群のデータというのは 24 カ月目は 742 万という数字です。それに対して、4 カ月から 18 カ月までほとんど 900 万の数字です。最高用量群の 7,000 ppm 群の 24 カ月目が 900 万でありまして、ほとんど変わりません。そうしますと対照群の赤血球数、それからヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、それから網状赤血球の増加というデータだというふうに思います。

対照群の 24 カ月目のデータの個体表を見てみますと、3 例が大変に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、それから網状赤血球の増加がある個体があります。その 3 匹を外して計算してみますと、ほとんど 7,000 ppm の数字と変わらなくなってまいります。かつ、その 3 匹というのは後ろ足のところに潰瘍があるという組織所見がありまして、かつ肉眼所見でも外傷があるという記載が 3 匹中 2 匹出ております。したがって、この 3 匹の原因による見かけ上の有意差というふうに考えました。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生の御意見は、抄録に書かれているように対照群に値の低い個体が 3 例あったので、それに引っ張られて有意差がついたのではないかということです。今の点について山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

網状赤血球が減少して赤血球そのものが増加するというのは、実は私自身も所見を読んでいた、どういうことを意味するのかよくわかりませんでした。実際は、網状赤血球がふえて赤血球全体がさらに減少するということが、貧血があつたりとかそういうものを示唆するのですが、この所見は全くそれを意味するような所見ではないので、ここに書きましたように毒性の意義は不明である。ただ、所見としてあるので採用してはどうでしょうかというのが私の意見でした。

ただ、今長野先生言われましたように、個体レベルまで詳細に調べられていますので、長野先生の御意見で、私は採用しないということでもいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、赤血球数の増加については毒性としないということにしたいと思います。

それから、38 ページの「事務局より」の②ですが、100 ppm 群の雄で認められた肝細胞肥大をどう判断するかということで、事務局案は 100 ppm の雄における同病変も影響と考えるということです。

それに対して、川口先生が同意する、山手先生も同意する、それから長野先生も同意するというので、私もこれはそうすべきだと思いますので、事務局案のとおりでいいと思

います。

それから、③の組織球性肉腫でこれをどう判断するかですが、川口先生は毒性としないでもいい、それから山手先生は誘発性の組織球性肉腫の発生は聞いたことがないので、自然発生という解釈とすべきであるという御意見、それから長野先生は要するに投与による影響を否定できないということで、また少し意見が分かれたのですが。したがって、補足説明をしていただきたいと思います。山手先生からお願いします。

○ 山手専門委員

この組織球性肉腫ですけれども、農薬抄録にも書かれていますように基本的には背景データの範囲内の発生だと私自身は思います。

それと、腫瘍が何らかの薬物によって誘発されることがあるというのは私自身の知る限りでは知りません。それと、もし組織球性肉腫を何らかの形で誘発されるということが考えられるならば、やはり骨髄なのか、肝臓なのか原発ですよ。そこも含めたきちっとした考察をしないといけないのかなと思います。

ただ、今回の発生状況から見ると、私は背景データ範囲内という解釈でいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。実際にはいろいろな臓器組織に発生していて一貫性がないと言えば一貫性がないということが事実のようです。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今回の発生数が60分の5ということで、Fisher検定で有意差が出ているというふうになっております。それから、傾向検定であるアーミテージでも出ている。

一番最後に私は生存時期を考慮した検定が必要と書いたのですが、よく報告書のほうを見てみますと、生存率を調整した検定でもやはり増加傾向、それから7,000 ppm群で有意な増加が出るという記載があります。

背景データとの比較ですが、数値はRITAのデータでは最高が、一番上が6.1%です。そうしますと、今回の60分の5というのは8.3%なので、これまでのRITAの多くのデータと比べても高いということで、否定要因にはならないというふうに思っております。

しかし、一方、このデータを見たときにまず直感的にはちょっと信じられないなという、影響とするのはきついなというふうに思ってしまうのです。それは、今西川先生がおっしゃいましたように発生する臓器が特定な臓器ではなくて、今回出ている臓器が例えば骨髄、皮下等ですが、一番高いものでも60分の3例という数字です。そうしますと、臓器ごとにしたときには検定では有意差が出てこないというデータになると思います。

私の今までのがん性試験の評価ではこのように臓器をあわせたときに有意差が出たときにはそれについて一応は考慮するけれども、しかし特定の臓器で発生がない場合には明らかな証拠にはできないというふうにしておりました。

あと、EPAでは評価上、histiocytic sarcomaとastrocytomaとtubulostromal

neoplasm、この 3 つを投与による影響として扱っているのです。そうしますと、否定するにしろ、もっとしっかりした否定する理由が必要かなと思っております。

○ 西川座長

今説明にあった astrocytoma と tubulostromal neoplasm、これは有意差がないのでこの部会では影響とは判断しないということにしたいと思います。

それと、表 33 に組織球性肉腫の頻度のデータがあるのですが、やはりこれ血液細胞というくくりでまとめてしまうのはやはり問題があると思いますので、とって各臓器を並べて検定すれば当然有意差が出てこなくなりますので、そのあたりどうでしょうか。リンパ腫みたいなのはどこにあったって同じなのでまとめて評価すべきですけども、皮下と骨髄と肝臓ですか、そういうものをひっくるめて検定したら有意差があったと。余り僕は意味がないような気もしますけれども、どうでしょうか。

後から出てくる遺伝毒性がないので、それほど深刻に考える必要ないかもしれないですけども、一つの方法は、申請者に発生部位がまちまちであるということ、それから、変に誘導してはいけないですけども、まず見解を示していただいて、最終的にその腫瘍の発生をどう考えるかについて意見を求めたらどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 三森委員

今回使われた Wistar、これは Hannover と思うのですが、RITA の背景データと最近の Wistar Hannover ラットでの背景データは同じと考えてよろしいのですか。

○ 西川座長

どうも違うという意見を先ほど長野先生から聞いたのですが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

RITA のデータを見ますと、いろいろなブリーダーの数字が入っています。多分、ほとんどのものが Hannover ではないと思います。

あと、僕も Hannover と Wistar のほかのブリーダーのものと違うかどうか背景データを探したのですが、なかなかいいデータベースが出てきておりません。御存じでしょうか。

○ 三森委員

その辺も含めて申請者に聞いたらいかがでしょうか。

○ 西川座長

背景データの確認含めて、最終的にこの腫瘍の発生をどう考えるかを聞くのがよいと思います。

○ 長野副座長

先生、あと 1 点いいですか。三森先生にお聞きしたいのですが、histiocytic sarcoma という診断名を使っています。ただ、診断者によってかなり違う用語を使っていて、中には MFH (malignant fibrous histiocytoma) という用語を使って診断しているような気もするのです。

あと、Hannover 系自体が 2000 年の時点でかなり入れかわっているの、本当にちゃんとしたヒストリカル自体があるのかなという気がします。

○ 三森委員

Wistar Hannover はハーランのほうでずっと維持してきていますので、2000 年以降のデータで見てもらうことが大事だと思います。やはり原発臓器が皮下なのか、肝臓なのか、骨髄なのかで全然違うと思うのです。一緒くたにして有意差がつくということについては納得できないと私も思いますので、その辺のところはもう少し聞かれたほうがよろしいと思います。

○ 西川座長

では、そのあたりを要求事項に挙げたいと思います。

○ 堀部課長補佐

発生部位に関する考察や背景データとの比較等を総合的に考察して、投与による影響とすることかどうかを再考察するみたいな形でよろしいですか。

○ 西川座長

そうですね。特に Wistar Hannover における。

○ 堀部課長補佐

Wistar ではなくて、Wistar Hannover というふうにきちんと指定して。

○ 西川座長

言ったほうが多分、質問をされたほうがわかりやすいと思うので。

○ 長野副座長

Hannover でも、ハーランの Wistar かどうかよくわからないなと思いました。

○ 西川座長

そのあたりをちょっと聞いてみたいと思いますので、質問事項についてはまた確認させていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今申し上げたような線できちんと整理をさせていただいて、先生方と御相談をさせていただきます。

○ 西川座長

よろしくをお願いします。

それから、ラットの 2 年間の併合試験において、37 ページですけれども、13 行目から 18 行目に肝細胞性腫瘍に関する記載があつて、最終的には投与に起因するものではないというふうに結論しておりますけれども、この記載については問題ないという処理をしてよろしいでしょうか。

要は、いろいろ相関性がないし、背景データに近いからということがその根拠です。

○ 三森委員

前がん病変でもし薬剤投与に起因するのであれば、評価書案の 37 ページ、38 ページの

表 32 に記載があつていいと思うのですが、ないですね。変異細胞巢は出ていないのですね。

○ 長野副座長

38 ページの好酸性変異細胞巢が増えているのですが。

○ 三森委員

2,000 から増加しているのですが、ここをもう少し精査できないでしょうか。増加していなければ全然問題ないと思います。

○ 堀部課長補佐

好酸性変異細胞巢、全動物のデータは抄録毒-94 ページにございます。これが全動物のデータで、下から 2 つ目の枠が肝臓の検査数、ボード体の真下に好酸性変異細胞巢があるのですけれども、検査動物 60 に対して雌のほうは 27、38、46、39 で 2,000 と 7,000 のところが 46、39 ということで発生数は逆転しています。ただ、両方に有意差がつく。ですが、100 のところ 38 ではつかずに、7,000 のところの 39 では有意差がついているという、ややこの辺が境目になるところなのかなというふうには見受けられます。

○ 西川座長

この表を見る限り、前がん病変と考えられる好酸性変異細胞巢においても、明確な用量相関性は雄、雌ともないですね。

○ 長野副座長

ただ、体重が下がっています。そういう面ではちょっと躊躇しますね、用量相関性がないとしてもですね。

○ 西川座長

肝細胞性腫瘍を誘発するかどうかにもかかわることですので、そういう意味では慎重に議論したいと思うのですが。

○ 山手専門委員

もし組織球性肉腫をもう一度申請者のコメントを求めるのであれば、肝臓も先ほど三森先生が言われたように変異肝細胞巢も含めて、そこも含めた考察、統計処理もさせたいのではないのでしょうか。

ただ、これちょっと気になったのは、好酸性変異肝細胞巢ということで好酸性だけしかないのです。それが非常に僕はまた奇異に感じて。むしろ自然発生の好塩基性とかあってもいいのではないかなと思うのですけれども、そこら辺もう一度、本当は見直させるべきではないかと思えますけれども、少なくとも変異肝細胞巢の関連も含めて、もし可能であるならばもう一度コメントを出してもいいのではないかと思えますけれども。

○ 西川座長

肝発がんという意味からは好酸性変異肝細胞巢の意義が一番高いと思うのですけれども、確かにほかに何も無いというか、ちょっと気には。

○ 堀部課長補佐

少し報告書のデータ、どんな記載があるか確認をしてみますので、先へ進んでいただいて、後ほど調べがつかう範囲を御報告いたします。

○ 西川座長

そのようにしたいと思います。

それでは、ラットの併合試験については終了して、次にマウスですが、マウスについても表 35、40 ページですが、100 ppm の雄の群における小葉中心性肝細胞肥大をどのように判定するかですが、100 ppm 群における同病変についても投与の影響とするという事務局案に対して、3 名の専門委員からはいずれも同意するという回答が出ておりますので、これは事務局案どおり採用したいと思います。よろしいですね。

それでは続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

40 ページからになります。まず、ラットの 2 世代繁殖試験です。

所見については、表 37 にまとめさせていただいております。臓器重量の変化ですとか、あと児動物の 4,000、児の F₁ 世代、こちらは膈開口遅延が認められているというような所見になっております。

代田先生から、雌ですが、親動物ですけれども、卵巣重量の低下を御追記いただきました。また、片側で有意差がということで、両側の合計値の解析が必要というふうに御意見をいただいております。

現時点の評価書といたしましては、無毒性量は親動物、児動物とも 1,000 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただいておりますが、こちらでよろしいか御確認いただければと思います。

また、41 ページの 14 行目からになりますが、まずラットの試験で、催奇形性に関するような所見は認められておりませんが、体重増加抑制につきまして、本文中の記載と表中の記載が違ったということで長野先生から御指摘をいただいております。ちょっと内容については確認させていただきます。申しわけございません。

続きまして、ウサギにつきまして代田先生から御意見をいただいております、本文中の 13 行目からになりますが、御修正いただいたのが、母動物の体重増加抑制と胎児の低い体重があるのですけれども、母動物の体重増加抑制が認められたということで御記載いただきました。無毒性量については、母動物で 300、児動物で 600 というふうに御意見をいただいております。

さらに、この影響についてですけれども、報告書のデータを見て影響の有無を考察するよう求めてくださいというふうに御意見をいただいているところでございます。

ウサギも、催奇形性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それではまず、40 ページからのラットの繁殖試験について、

代田先生から卵巣重量の低下が片側の値であるので、両側の合計値で統計解析する必要があるということですが、代田先生、補足をお願いします。

○ 代田専門委員

データといたしましては、抄録の毒性・137 ページにございます。そちらに卵巣重量がありまして、抄録では左右それぞれについて統計解析が行われております。腫瘍ですとか何か特別な病変などがある場合には個別の片側というような解析もあるかと思いますが、基本的にはホルモンの影響で重量が変化する臓器でありますので、両側を合わせた形でまず評価をしていただくのが基本的なことかなとは思いますが。

ただ、データがございませんでしたので、両方とも P 世代、親世代も F₁ 世代も親動物の高用量群で若干ですけれども、有意な低値が認められているので、今回は入れました。

ただ、左右合計にしたときに有意差が出るかどうかはちょっとわからないので、このあたりについては見直していただいて、もっと下の用量まで有意差が出るかもしれませんし、あるいは有意差が見えなくなるかもしれませんし、そのあたりは評価をしていただいたほうがいいのではないかと思います、コメントいたしました。

○ 西川座長

まず、追加の解析を依頼してその結果が出る可能性というのは、もちろんあるのですよね。

○ 堀部課長補佐

数字は持っているはずですので、当然、やり直すことはさせられると思います。そのときは代田先生、1 つ確認ですが、1 匹ずつの動物の両側の卵巣の重量を足し算するのですか、それとも片側ずつを見て、どういうふうか。

○ 代田専門委員

足し算をしていただいて、それが個体のデータ。

○ 堀部課長補佐

両側の卵巣の重量として、それがどういう傾向にあるかということ。

○ 代田専門委員

それを群間で比較をしていただきたい。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

両側まとめて計測した値と、片方だけをはかった値というのは、どっちがより意義が大きいですか。

○ 代田専門委員

両側のほうが生理学的にも、動物の状態を反映しているのではないかと思います。

○ 西川座長

より意義の高いということですので、ぜひ再解析をしていただきたいと思います。

それから、次が 41 ページのラットの発生毒性試験について、これは長野先生からで、本文と表が一致しないので本文に合わせた形にしたということですね。

それから、42 ページのウサギの発生毒性試験について、一番高い用量の 600 mg/kg の投与群では、親動物で体重増加抑制、胎児で低体重が認められたが、いずれも有意差がないために毒性所見とはしていなかったと。それについて、代田先生からコメントが出ております。補足説明をお願いできますか。

○ 代田専門委員

御説明いたします。親動物の体重増加については、抄録を見ますとあるような、ないような書き方がされていて、多分まとめられるときにも御苦労されたのではないかと思います。

もとのデータというか、報告書の個別ではなくテーブルのほうをちょっと見せていただきますと、例えば投与が妊娠の 6 日から始まっているのですけれども、6 日から 14 日までの累積体重増加量ですとか、6 日から 22 日までの累積体重増加量、あるいは 26 日までの累積体重増加量がそれぞれ高用量群で有意差が認められております。したがって、体重増加抑制が高用量群であったということで判断して、私はよろしいのではないかと思います。ということで、このように書きました。

それから、胎児のほうですけれども、抄録の 151 ページのところでは「小型胎児」というふうに書かれていて、体重の平均値が低いということではなく、小さい胎児が認められたかどうかというような観点の書き方ではないかと思います。そうしますと、例数を見てもみますと、用量の依存性がないというようなこともございますので、これは影響としなくてもよいのではないかと思います。無毒性量は親動物については御提案よりも一段低い用量で修正させていただきました。

以上です。

○ 西川座長

今の代田先生の御意見について、申請者の見解を聞くということにしたいと思います。事務局、大丈夫ですか。よろしく申し上げます。

そうしますと、次に遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

42 ページからになります。まず、43 ページの表 39 に原体の結果をまとめさせていただいておまして、結果としてはすべて陰性となっております。また、代謝物につきましては、M02 と M51 の試験が実施されておまして、こちらもいずれにおいても結果は陰性となっております。

あと、森田先生と太田先生から評価書のまとめ方につきまして御確認、御意見をいただいているところで、まず投与量につきまして、*in vitro* については、事務局は 0 から最高用量というふうに記載してしまいましたが、*in vitro* につきましては、太田先生が御修正されたように、一番下の用量から最高用量までの幅で記載させていただきたいと思います。

また、*vivo*の試験につきましては、0については書いている場合と書いていないような場合もございますが、0はもう要らないということで御意見をいただいております、今回削除させていただい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。

○ 西川座長

ありがとうございます。原体、代謝物ともすべての試験で陰性であったという結果であります。

森田先生と太田先生からコメントが出ておりますけれども、森田先生、何か補足説明はございますか。

○ 森田専門委員

単なるまとめ方なのですが、私の疑問も太田先生の回答で解決しましたので、ここに書かれたような記載でいいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、お二人の修正案を採用して表をこのように直したということにいたします。

次に、その他の試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

45 ページ、お願いいたします。まず、肝臓への影響検討試験ということで実施されております。

結果といたしましては、一般毒性に関する所見は表 42 に、酵素活性などについて表 43 にまとめさせていただいております。2,000 ppm 以上投与群の雌雄で P450、BROD、PROD 活性の増加が認められておまして、フェノバルビタールと類似の機序を有しているということが示唆されたというふうにされております。

また、46 ページの(2)の 5 行目からの試験ですが、免疫毒性試験が実施されておまして、免疫毒性が認められなかったという結果になっております。

19 行目からは雌ラットの培養肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素及び DNA 合成誘導試験というものが実施されております。

結果としましては、47 ページをおめくりいただきまして、雌ラットの肝細胞中 P450、CYP2B と CYP3A は誘導して細胞増殖活性を有するというふうに考えられたとされております。

また、その次の所見はヒトの女性培養肝細胞を用いて実施がされておまして、こちらでは PROD 活性には影響を及ぼさず、BROD、ベンジルオキシキノリン-*O*-脱ベンジル化活性を上昇させるということ。また、結果として CYP3A を誘導するけれども、細胞増殖活性は有さないというふうにされております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、まず 45 ページの(1)のラット肝臓への影響検討試験

について。

「フェノバルビタール」を「PB」と修正したということ、それから 45 ページの下のほうにある小葉中心性肝細胞肥大について、これは当然影響と判断するという事務局側の提案ですけれども、山手先生、長野先生からは同意するという回答が出ております。

それから、46 ページの(3)について、肝薬物代謝酵素及び DNA 合成誘導試験ですが、47 ページの 1 行目に「CAR 経由で」と書いてあって、ここまでは言い切れないので削除するという根本先生の御意見でよろしいかと思えます。

その他の試験について、何か御意見ございましたらお願いいたします。よろしいですね。

そうしましたら幾つかの、特に腫瘍に対する積み残しはあるのですが……。

○ 根本専門委員

先生すみません、ちょっと細かいことで。表 39 と表 40 で、濃度の表示で「 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」とかそういうのでずっと書かれているので。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生、これはスペースを削除していただいたのが見え消し線だけ、「-」を意図的につけたのではなく、見え消しの線が。こんなところに「-」はつかないです。すみません。

○ 西川座長

わかりました、ありがとうございます。

そうしますと、腫瘍についての申請者の見解をもう一度確認するという作業があるのですが、その答えがなくても一応 ADI までいけますか。

○ 堀部課長補佐

先生方の御意見次第だと。

○ 西川座長

そのあたりについて御意見をいただければと思いますけれども、もし可能であればとりあえず ADI まで設定するということになると思うのですが、いかがでしょうか。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

腫瘍の発生のほうは一番高用量なので ADI は設定できると思います。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

腫瘍の発生、特に肝臓と組織球性肉腫になると思いますけれども、これは申請者のほうのコメントを求めるということで、たとえ上がったとしても遺伝毒性がありませんので、基本的には今回マウスの最小毒性量でしたか、それをもとに検討できるのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

卵巣の重量のところの問題が有意差検定をしていただいて何もなければいいのですが、有意差が出てきたときに若干。ただ、病理組織学的な変化は出ていないということと、繁殖性に影響がないということなので、それほど重篤な変化ではないだろうというふうには想像しております。

それから、ちょっと訂正をさせていただきたいのですが、先ほどのウサギの発生毒性試験のところを一段下げてというところで文章のところの数字を私間違えて書いておりますので、ここを「300」から「100」に直していただきたい。42 ページの 15 行目になっておりますが、ここを「100」に直していただきたいというところと、50 ページの最後のまとめの表もウサギの母動物のところを「100」に直していただくようお願いいたします。すみません、追加で。

○ 西川座長

ありがとうございます。代田先生の御指摘の卵巣重量を両方はかるということですが、この試験自体はそれなりに高い用量で実施されていますよね。

○ 代田専門委員

摂取量ですか。

○ 堀部課長補佐

摂取量、評価書 40 から 41 ページにまたがっていますけれども、仮に最低用量までいったとしても 10 mg を超えておりますので、それよりもかなり低いドーズで、ADI のほうをもし議論いただくとしてもかなり低いドーズでの御議論になるかなとは思いますが。

○ 代田専門委員

ということですので、私としてはまず議論していただいてよろしいと思います。

○ 西川座長

ADI についてですか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に、先ほど肝臓の前がん病変の関係で好酸性以外のことを見ていませんかという御質問があったのですが、報告書を見るところ、例えば好塩基性の病変とかも見てはいます。ただ、有意差がついてこなかったのこちらの表には、抄録のほうには出てきていないだけなので、全体として考察をさせることは何ら問題がないと思います。

○ 西川座長

有意差のついた病変だけを表にしたということですか。

○ 堀部課長補佐

抄録のほうにはそれだけが出てきているのですけれども、報告書のほうには一応見たということで所見名としては好塩基性の変化とかも出てきておりましたので、全体として報告書に立ち戻ってもらえれば、ほかの関連するものも全部考察の対象には入れられると思います。

○ 西川座長

回答していただくことは可能だということですね。わかりました。

あと、森田先生、いかがですか。ADI 設定まで議論していいかどうかです。

○ 森田専門委員

いえ、特にコメントありません。

○ 西川座長

あとは與語先生、いかがですか。

○ 與語専門委員

私からは、特に問題ないと思います。

○ 西川座長

根本先生、いいですか。

では、まだ少し時間が残っていますので、ADI 設定までいきたいと思います。

それでは、48 ページの食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

御説明いたします。ラットの動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は少なくとも 91.2%、 T_{max} は低用量で雄で 0.67 時間、雌で 1.0 時間、高用量、雄ですと 1.5 時間となっております。投与後 72 時間までに約 90%TAR 以上が排泄されております。主要排泄経路は雄では糞中、雌では尿、糞中にほぼ同程度というふうになっております。

ヤギ乳汁への移行ですが、こちらは根本先生から御修正いただいております、すみません、評価書中、根本先生のお名前の漢字を間違えてしましまして、申しわけございません。

ヤギ乳汁への移行ですけれども、0.104~0.203%TAR。TAR のほうが適切だという御意見で御修正いただきました。

乳汁中に蓄積する可能性はないというふうに推察されておまして、代謝物としては M40、M21、M33 が 10%TRR を超えて検出されております。

ニワトリでは、卵への移行量としましては 0.11~0.14%TAR。代謝物としましては M38 が 10%TRR を超えて認められております。

植物代謝では、可食部で 10%TRR を超えた主要代謝物は玄米、ばれいしょ塊茎で M02、だいち種実で M65、M52 が認められております。

作物残留試験の結果は、親化合物 M02 とも定量限界未満という結果になっております。魚介類の推定残留値も求められておまして、0.104 mg/kg という数字です。

各種の毒性試験結果からペンフルフェン投与による影響としまして、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）に認められております。

発がん性につきましては、今回要求事項として確認がなされます。繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性、遺伝毒性は認められなかったとさせていただきます。

各種試験結果から農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をペンフルフェンと御提案させていただきます。

また、35 行目からになりますけれども、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値につきましては、ラットを用いた 2 年併合試験の 4.0 mg/kg 体重/日になりますので、これは最小毒性量になります。これを根拠として安全係数 200 で除した 0.02 mg/kg 体重/日を御提案させていただきます。

表 45 のほう、先ほどの催奇のところは修正が入るのですが、こちらのほうに無毒性量のほうを整理させていただきます。2 年間の慢性毒性/発がん性の併合試験は 4.0 で無毒性量がとれません、4.0 が LOAEL というふうになります。マウスにつきましては、雄 14.3 が LOAEL になります。

あと 50 ページになりますが、「事務局より」からということで米国の評価が終了しておりますので、情報も得られておりましたので、まとめさせていただきます。

米国では ADI、0.38 というふうに設定されております。根拠としましては、イヌの 1 年の試験で 38 mg/kg 体重/日となっております。

50 ページの下の方から、特に長期の試験、どういった所見をとっているかというものについてまとめさせていただきます。ラットにつきましては、先ほど御評価いただきまして、日本では 4.0 が LOAEL ということになりますが、アメリカのほうではその上の雄 79、雌 113 が無毒性量ということで、影響としては一番上の用量です。288 と 399 を影響とっております。

次のページになりますが、マウス、こちらは最高用量でも毒性所見なしというふうになっておりました。

イヌにつきましては、無毒性量 32 ということで、こちら一番上の用量で影響をとっています。

イヌですけれども、ごらんいただきますと雄の投与量からいきますと 32 が一番小さい値で、雌が 37.9 となっております、雄の 32 のほうが小さいのですが、海外評価書の資料からは ADI、0.38 で 38 という数字を採用しております、なぜ 38 をとったかということについては、資料中からは確認はできておりませんでした、イヌの結果を用いて測定したのであろうという情報が得られましたので、このようにまとめさせていただきます。御参考になればと思います。

御説明につきましては、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、この部分については余り修正案が出ていませんが、

まず、10 行目から 11 行目にかけて、これは根本先生の修正ですか。14 行目からのボックスにあるのがその理由ということですね。ありがとうございます。そのように修正したいと思います。

あと、修正が加わる可能性がある部分として、30 行目に発がん性、繁殖性は認められなかったとあるのですが、発がん性については確認することになっておりますので、これについてはある意味大きな修正が加わる可能性があるということです。にもかかわらず、ADI の設定には遺伝毒性がないということから影響がないということなので、ADI の設定まで持っていきたいと思います。

先ほどの繁殖試験については、ほぼ影響はないだろうという判断のもとにいききたいと思っておりますので、万が一一番低い用量でも有意差があるというようなことになれば少しは変わるかもしれませんが、一応可能性は低いということで進めさせていただきたいと思っております。

そうしますと、一番低い NOAEL といいますが LOAEL が 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験における 4.0 ですので、安全係数 200 を適用して ADI、0.02 mg/kg 体重/日ということになると思いますが、この結論部分について御意見がございましたらお願いいたします。

ただ、やはり米国の評価と比べると相当厳しい評価になっているのが、非常に気になります。その大きな要因は、肝臓における小葉中心性肝細胞肥大をどのように判定するかにかかっているかによります。いずれ農薬の部会でもそれをワーキンググループ等をつくって話し合っているという予定になっているようですので、そこでまた考え方が変わる可能性があるのですが、とりあえずはこれまでの考え方といいますが、判定を踏襲したような形でやらざるを得ないので、そうしますと先ほど申し上げたような ADI の数値になるかと思っておりますけれども、全体含めて何か御意見ございましたらお願いいたします。

○ 三森委員

1 点確認させてください。1 年間のイヌの慢性毒性試験で肝臓にリポフスチン沈着、これがリポフスチンかどうかわからないということで申請者に確認をとるということになっていました。評価書の 38 ページのラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験の併合試験では、表 32 ですが、2,000 ppm 以上で肝細胞リポフスチン沈着と書いてあります。これも確認ということでしょうか。

○ 西川座長

同じように確認すべきことだと思います。ありがとうございます。

御意見がないようでしたら、とりあえず本日の……。

○ 堀部課長補佐

先生すみません、安全係数の追加が今、事務局提案 2 というふうに書いておりますが、2 なのか、安全係数追加をかけるべきなのか、かけるとしたら幾つが妥当なのかということについて、何か御意見をいただいておりますかと思っております。

○ 西川座長

そうですね、勝手に自分で判断して問題ないというふうに思ったのですが、確かに一つは最小毒性量をもとにしているのです、追加の係数はかけざるを得ない。それで追加の係数を2としたのですが、それでいいかどうかについて御意見をお願いいたします。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

通常の100にはできないだろうと、NOAELを使っていないので、LOAELだということ。それでしたら2にするか、3にするか、10にするかという話になってくると思うのですが、肝細胞の肥大という所見が、若干適応性の変化もあるのかなということを含めれば、2で私はいいいのかなと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

何の根拠もないわけですけれども、ADIの根拠である肝細胞肥大の発生数が5例ですし、病変の程度も極めて軽度ということで、それを理由にするのがいいと思います。

○ 西川座長

ほかに追加係数について何か御意見ございましたら、お願いいたします。よろしいですね。

そうしましたら、追加係数2で、トータルで安全係数200が妥当という判断のもとにADIを設定したということにいたします。

ありがとうございました。ADIはとりあえず決定しましたけれども、本日の審議を踏まえ、幾つか抄録修正要求事項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いただいていますので、後で確認したいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、さっき與語先生のほうから分析したかしないかというところに関して確認ができればということでした。今、報告書まで立ち戻ってもらったのですけれども、具体的にはだいたいのNAと書いたところですが、報告書上、分析をしていないということがわかりましたので、分析していないという記載のまま残させていただければと思います。すみません、途中で。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、そのように取り扱いたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、今日いただきました御意見を踏まえまして評価書の修正と、あと要求事項の内容についてもいろいろございましたので御確認をお願いできればと思います。メールで御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、この後、申請者のほうから回答が出てくると思うのですけれども、その回答の確認の方法ですけれども、まずは先生方にメールで御確認をいただくという形で、どうしても、例えば会議で確認をせざるを得ないところが出なければメールでの確認という形でよろしいですか。

○ 西川座長

それでいいと思います。メールだけでは対応できないような回答が出てきた場合には、やはり部会で審議することになると思いますけれども、とりあえずはメールで解決できるのであればそのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、評価書案の書きぶりも含めまして、また回答が出てきましたら先生方にまずはメールで御相談させていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

そのようにお願いいたします。

それでは、議題 2 のその他に移ります。

事務局から何かありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほど私、資料説明のときにちょっとだけ申し上げたのですが、資料 5 でございます。資料 5 をごらんいただければと思います。

一昨日、農薬専門調査会幹事会が開催されまして、幹事会なり評価部会でどのようなことをやるかということについて明示的にまとめましょうということが、少し長い間懸案になっておったものでございますが、「案」が取れまして了承されましたので、その内容について各部会の先生方にも御報告をなさいたいという御指示を受けております。

簡単にかいつまんで御説明をさせていただきます。

特に先生方皆様に御関係のあるのは評価部会の運営についてでございますが、簡潔に最初から御説明をさせていただきます。

農薬専門調査会は既に御存じのとおり、幹事会と各評価部会という 2 部立ての構成をとらせていただいておりますが、幹事会と評価部会については役割を分けようということになっております。

幹事会では、どの部会で剤を審議するかという剤の振り分け、あるいは部会から上がってきた評価結果を最大限尊重しつつ内容を確認し、親委員会に上げていくための整理をすること、それからパブリックコメントでいただいたコメントに対する回答案の審議ですとか、既に一度評価を終わっているものに関して適用拡大ですとかデータの追加などがあったときには部会までおろさず、幹事会で審議をしていこうというもの、それからポ

ジティブリスト制度の導入に伴いまして、評価の資料が海外の評価書のみという剤がございます。これらの剤については、今の段階では原則として幹事会で評価をしていこうということになっております。

それから、各部会に共通する横断的な案件については、引き続き、幹事会を主体として検討していただくということになっておりまして、現在のところ、一つは急性参照用量について、これは既に考え方についての整理を終えていただきまして、本年度まだこの部会ですと代田先生にもメンバーになっていただいておりますけれども、検討を進めていただいておりますので、今後、ガイドライン作成に向けたお取り組みを続けていただきまして、その後、事務局のほうで対応を考えていくことになるかと思っております。

それから、暴露評価対象物質につきましては、ことしの 2 月にこの部会でも方向性を御報告させていただいておりますけれども、現在、上路先生を中心としたワーキンググループの中間報告がまとまりましたので、各部会でのクライテリアが使えるかどうかという検証の作業をしていただいているところです。明示的に使えますね、使えませんねということは事務局から確認はしてございませんけれども、御提案する際にはクライテリアを使って整理をさせていただいて、先生方からの御意見をフィードバックするというような形で整理を進めております。今年度中に、暴露評価対象物質に関してはガイドラインを成案化していくために作業を進めるということを目指してやっております。

それから、評価指針に関しましては、例えば EHC240、JMPR での原則など参考にしながら評価指針をまとめていく作業を今後も続けていきたいと考えております。

それから、4 番目でございます。先ほどの剤でも審議の際に西川先生からも少し言及がございましたが、特に臓器重量、肝重量についてですけれども、肝重量の変化ですとか肝肥大といったようなものを本当にどうとらえていくべきなのか、そろそろもう一度考え直すべき時期に来ているのではないかという御提案が各部会から上がっておりますので、まだちょっとどのような形で進めるかということに関して具体的な案はできておりませんが、今後、検討いただくことになろうかと思っております。

それから、エキスパートジャッジについては、整理をしていくということになっていくかと思っております。

2 ページの「2.」が評価部会でございます。こちらが特に先生方に関連するところでございます。

まず、開催頻度でございますが、基本的には 1 カ月に 1 回、1 回 1 剤の調査審議を原則としますが、本日もそうですが、継続審議で積み残しが軽微な場合ですとか、それから一度既に審議をいただいたコメントの回答の確認をしていただいて ADI をお決めいただくような場合には 1 回 2 剤以上の審議をお願いする場合がございますので、よろしくお願いたします。

それから、評価部会で調査審議すべき内容としましては、専門調査会において初めて調査審議をいただく農薬のうち、例えば抄録ですとか報告書のような詳細な資料がそろって

いるものを御担当いただくということになります。

評価部会においては、たたき台について部会の中でできる限り文言を最終化するという作業をやっていただくことにより、調査審議の透明性、です、部会の中で文言をできるだけ固めていく。後から、例えばメールで「こうですよ」というようなことはなるべく避けて、もちろん終わってから何か出てくるというケースはございますけれども、できるだけ部会の中ですべてを最終化していくということをお願いできればということでございます。

本日の神経毒性の部分もそうですけれども、評価部会で結論が得られなかったような事項が生じた場合には、評価部会における議論の経緯をきちんと取りまとめて、幹事会に持っていく評価書案でこういう議論がありましたということを明示し、その部分について幹事会で議論していただいた上で最終的な評価を幹事会でやっていただくということになっております。

それから、各評価部会の役割分担ということで、先生方の専門性等を考慮しながら、最も適切と考えられる評価部会に幹事会のほうで振り分けをやっていただくこととなります。これは一昨年の4部会体制発足時から各部会に一応役割分担をつけていただいております。評価第四部会というのは特に遺伝毒性の疑いがある農薬をお引き受けいただくという整理をしておりますが、実際に遺伝毒性に問題がある農薬というのはそうたくさんは出てこないかと思えます。そればかりではないのでいろいろな剤の審議をいただくことになると思えます。よろしく願いいたします。

それから、「3.」でございます。これも幹事会にきちんと共通認識ですよということで確認がなされた内容が文言として入ったものでございますが、基本的な考え方としては、一つは、提出された試験成績の範囲で専門委員の先生方が専門家として判断をいただくものであるということ。

それから、前に、これはある部会でなのですけれども、例えば病理の所見の用語があそこもここもおかしいから、抄録を直しなさいというような要求事項が出そうになったことがありまして、当然、評価書にその所見が出る場合にはその用語の確認というのは必要になるのですけれども、もうこれは例えば原文を読んだら、この用語でないとおかしいよねということで、先生方が専門家として評価書には原語から正しい用語をはめられたのだけれども、そのことと抄録が合わないから抄録を直しなさいというような要求はできるだけ控えていただこう。ですから、抄録を直す場ではないですよ。評価書をきちんと正確にするために要求をすることはあっても、抄録がおかしいからという理由ではないですよということをきちんと区別をしてくださいということで、2つ目の「・」ですけれども、「農薬抄録の修正をするための会合ではない」というのは、そういう趣旨でございます。

審議の際には、先生方からいただきました事項について、先生方の御判断で例えば毒性ととる、毒性ととらないということが判断できるものと、申請者にもう一度見解を聞いて判断をしましょうというものに区別をするということも、あわせて御審議の中で御判断を

いただくという形でお願いしたいということでございます。

それから、専門調査会の公開についてですけれども、本来、調査会というのは原則公開でございます。ですので、幹事会は公開でやらせていただいておりますが、例えば部会の場合ですと、①にございますが、「企業が農薬登録等の申請のために作成した資料を用いて審議する」、農薬抄録ですとか、あるいは報告書といったものがこれに該当いたしますので、部会の審議というのは特段基本的には非公開になるケースのほうが多いのかなというふうに思っております。

4 ページにまいりまして、資料の公開でございます。そうは言いながらも最後まで、例えば提出された試験成績を全部クローズのままにいきますと、何をどう判断したのかという過程が見えなくなりますので、幹事会は公開になりますが、試験の概要を記載した農薬抄録等につきましては、幹事会の審議終了後に知財にかかるところをマスキングした閲覧用の資料として事務局で公開ができるような形をとっております。

それから、その他でございますが、一つはタイムクロックがございますので、標準処理期間内に評価を終えるように努力をしましょうということ。

それから、2 番目は事務局の課題でございますけれども、剤ごとの論点ですとか安全係数の考え方、それから先生方から、先ほども長野先生から神経毒性の判断基準みたいなものを教えていただきたいというようなことがございました。こういう重要な御発言については事務局で随時まとめまして、審議の際にこれはどうですかと先生方から御疑念が出たときには「こうでございます」とお答えができるように随時データベースを整えておりますので、この作業を今後とも継続をさせていただければと思っております。

それから、ちょっと古い話になりますが、農薬専門調査会はおととしの 3 月まで 5 部会の体制、それから名称も全く違う、総合評価第一とか確認評価第一とかいうような名称の部会でやっておりました。そのときに御審議をいただいたものでコメントがついて返ってきた剤について、では一体どこの部会で審議をするかということなのですが、基本的には先生方の顔ぶれを拝見させていただきまして、当時審議にかかわっていただいた先生が多くいらっしゃりそうな部会に審議をお願いするということにしております。ここは幹事会の先生方とも御相談をしながら進めさせていただければと思っておりますが、この際には幹事会における振り分けの手続というのとはっておりません。

それから、資料に対する考え方ですけれども、以前も農薬抄録は見たのだけれども、個別のデータはあったのだけれども見なかったのということが出てきて、実は個別データの中に重要な情報が入っていたというようなケースがございました。農薬抄録というのは試験成績を簡潔にまとめたものですので、それをごらんいただくというのはあるのですけれども、もしごらんいただけるようであれば、データがある場合には個別の報告書にも当たっていただければよりスムーズに進むのかなということで、このような記載ぶりをしております。

いずれにしても、もう一昨年からは、新しい 4 部会の体制で先生方に継続して御審

議をいただいた内容を特段変えるようなものでもないという幹事会の先生方の御認識のもとに、それを書き物として取りまとめていただいたという趣旨のものだと事務局は理解しております。ただ、これもまた問題が生じるようであれば当然直していただくものと思っておりますので、とりあえずこのような考え方で審議を進めていただくということを、一応頭の中に置いておいていただければありがたいと思います。

事務局も今後とも努力をしておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。何か御質問、御意見ございますか。

○ 與語専門委員

質問。細かいところで、4 ページ目の一番上に(2)がありますよね。その 2 行目の「マスキングされた閲覧用資料を事務局内で公開」というのは、そういう閲覧資料をこの事務局のどこかに置いておくというか、そういう理解ですよ。

○ 堀部課長補佐

見せてくださいと言われれば閲覧できるような形をとっております。

○ 西川座長

2 日目の幹事会で、もう「案」を取ってはどうかということを僕が申し上げたのですけれども、2 ページのところ「6) ③」、EHC240 というのは、JMPPR のみならず JECFA の評価の原則にもなっていますので、例えば JECFA/JMPPR のような記載にしたほうがより正確かなと思いました。

○ 堀部課長補佐

正しいタイトルを確認しまして、ここは内容に大きな影響のあるところではないので、正しい形にさせていただきます。ありがとうございます。

○ 西川座長

よろしくお願ひします。

ほかに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。

○ 堀部課長補佐

あとは次回の日程のお知らせをさせていただきたいと思ひます。

この部会は、8 月はお休みでございます。次回評価第四部会は 9 月 18 日の火曜日を予定しておりますので、よろしくお願ひいたします。

剤につきましては、恐らくコメント返しの剤の御審議をお願いいただくことになると思ひます。

それから、幹事会でございますが、次回幹事会は 8 月 24 日の金曜日を予定しておりますので、幹事会メンバーの先生方、どうぞよろしくお願ひいたします。

事務局は以上でございます。

○ 西川座長

ほかには何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。暑い中、どうもありがとうございました。