

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 32 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年12月3（火） 14：00～17：20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（カスガマイシン、イマザピル）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

長野座長、山手副座長、井上専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

中塚専門参考人、西川専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、山崎技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齋藤係長、大田係員

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 カスガマイシン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 イマザピル農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 32 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生 8 名に御出席いただいております。また、専

門参考人として中塚先生、西川先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

冒頭でございますけれども、座長、副座長の指名につきまして事務局から御報告いたします。先月の部会の時に座長の指名が間に合っていないので長野先生、副座長のままで司会よろしくお願ひしますと申し上げたのですけれども、11 月 19 日に開催されました農薬専門調査会幹事会におきまして、幹事会の納屋座長から第四部会の新しい座長として長野先生、また長野先生から本部会の副座長として山手先生ということでそれぞれ御指名がございまして、幹事会でもその旨承認されましたので、本日から長野座長、山手副座長の体制で部会を進めていただくことになります。

長野先生、一言お願ひします。

○ 長野座長

大変不慣れな点が多いと思いますが、よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

山手先生からも一言。

○ 山手副座長

副座長の御指名を受けました山手です。座長の長野先生の議事進行をフォローする形で進めていきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

それでは、以後の進行を長野先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 長野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、「農薬（カスガマイシン、イマザピル）の食品健康影響評価について」です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますのでよろしくお願ひします。

事務局より資料確認をお願ひします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、議事次第、座席表、専門委員の先生の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして農薬専門調査会での審議状況の一覧。資料 2 は、農薬カスガマイシンの評価書（案）、資料 3 は同じく農薬イマザピルの評価書（案）。資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー。机上配布資料 1 でございますが、こちらはイマザピルのラットの 1 年間慢毒試験の生存率に関するデータで、両面です。表が雄、裏面が雌のカーブになっております。

それから、このイマザピルの関連の化合物としてイマザピックという別な剤がございます。食品安全委員会ではもう既に評価が済んでいるものでございますけれども、先ほど座

長、副座長との事前の御相談の中で、そちらの評価書を参照までお手元にお届けするというごさいますて、今印刷対応しておりますので、後ほど配布させていただきます。構造がよく似ているのですけれども、毒性が全く違うということで、その点ちょっと御覧いただきたいというごさいます。

本日の配布資料、以上でございます。不足等ございましたら途中でも結構です、事務局までお申し付けいただければと思います。

○ 長野座長

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。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を事務局で確認いたしましたが、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先生方はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○ 長野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

では、相違ないということで議事を進めさせていただきます。

それでは、「農薬（カスガマイシン）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、資料2をお願いいたします。資料2、カスガマイシンの農薬評価書（案）でございます。こちら前回の御審議におきまして、生殖発生毒性試験まで御審議いただきました。今回は残りの遺伝毒性試験からになるのですけれども、動物代謝、植物代謝でありますとか、そのあたり事務局で修正させていただきました点、追記いたしました点、あと確認事項も少しございましたので、議事の進め方としましては初めからまた各試験ごとに分けて御説明ということでよろしいでしょうか。

○ 長野座長

お願いします。

○ 南係長

それでは、資料2の9ページをお願いいたします。9ページ、12行目から動物体内運命試験でございますが、こちら14行目から事務局で追記させていただいております。20行目、ボックスで、根本先生の御指示により、低用量及び高用量の実際の値のばらつきの

範囲を明確にするための文章を記載しました。御確認くださいということで、低用量、高用量、今回は実際の投与量が少しばらついておりましたので、このとおりの前文におきまして定義をさせていただきました。この点につきましては現在のところは御担当の先生からも御意見はいただいているところでございます。

動物代謝につきましては確認いただきたい点、以上でございます。

○ 長野座長

根本先生、玉井先生、これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○ 南係長

それでは、植物代謝、説明させていただきます。13 ページから植物体内運命試験。17 行目からでございます。19 行目ボックスで、與語先生に、前回御欠席だったのですが、今回評価書をお送りさせていただき段階で御確認をお願いしますとコメントさせていただきました。

先生からコメントいただいている点でございますが、まず 17 ページをお願いいたします。17 ページ、15 行目から事務局よりということで、網掛けの部分でございますが、前回先生からこのインキュベーションの温度、条件につきまして、ブレインキュベーションについても記載したほうがいいのかという御意見をいただきましたが、必要に応じて修正するという御意見をいただきました。これまでの評価書では記載していないものが多いこと、変則的なブレインキュベーション条件ではないことから原文どおりといたしましたという点につきまして、與語先生から、事務局の考えで進めていただいいてよいですが、そうすると(2)の試験におきましても同様に修正したほうがよいと思いますということで、17 ページの 20 行目の試験、こちらにつきましてもブレインキュベーションの時間と 25℃というのは削除させていただきました。

続きまして、22 ページをお願いいたします。22 ページ、1 行目から作物残留試験でございます。こちら前回では最大残留値につきましてサラダ菜の 0.48 というのを記載しておりましたが、農薬のガイドラインでこのサラダ菜というのは非結球レタスに含まれるとされておりまして、非結球レタスの使用基準というのは収穫 21 日前までとなっておりますので、この 0.48 というのは散布 7 日後の値でございますので、こちらは使用基準に合わないため、修正させていただきました。修正案といたしましては、カスガマイシンの残留値は全て定量限界未満であったということでございます。この点について御確認をお願いいたします。

植物代謝は以上でございます。

○ 長野座長

與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

事務局の修正どおりで結構です。

○ 長野座長

ありがとうございました。

では、次のほうにお願いします。

○ 南係長

それでは、毒性試験でございます。まず 28 ページをお願いいたします。28 ページの 16 行目から、90 日間のラットの試験でございます。表 21 の中、網掛けで「血中クロール」としております。

29 ページにいつていただきまして、29 ページの 2 行目、事務局よりおきまして、この血中クロールにつきまして、前回の評価書では塩素というふうに記載しておったのですが、まず尿であるのか血中であるのかわかりにくいということ。あと、塩素という言葉が適切かどうかという御意見いただきましたので、過去の例等を調べまして、この「血中クロール」というふうに修正させていただきました。

続きまして、31 ページをお願いいたします。31 ページ、18 行目の 125 日間亜急性毒性試験、イヌにつきまして長野先生からコメントいただいております。この試験、参考資料としておるのですが、その脚注につきまして生殖発生毒性試験における脚注 20 に合わせまして、投与方法が異なることを追記したほうがいいのではないかとということで、31 ページの脚注の欄、「また投与方法が筋肉内投与であること」を追記いただいております。

同様の修正を 33 ページにもいただいております。33 ページ、2 行目の試験でございますが、こちらの試験につきましても「また投与方法が皮下投与であることから」というふうに御追記いただいております。この追記について御確認をお願いいたします。

また、この 2 行目の 6 か月間の試験でございますが、前回の御審議の中で亜急性毒性試験か慢性毒性試験、どちらに分類するのかというコメントいただきました。12 行目から事務局よりのボックスで、過去の評価書を調べましたところ、亜急性、慢性いずれに整理されているものもあったのですが、OECD のガイドラインにおきましてはこの 6 か月や 9 か月の試験につきましても **Chronic toxicity studies** というガイドラインに触れられておりましたので、評価書では慢性毒性試験として整理させていただきました。この点につきましても御確認をお願いいたします。

あと 35 ページをお願いいたします。35 ページの 16 行目からのマウスの試験でございますが、結果の表が 36 ページにあるのですけれども、こちらにつきましては本文中に全て毒性所見が記載されておりましたので、表を削除させていただきました。長野先生から了解しましたというコメントをいただいております。

一般毒性は以上でございます。

○ 長野座長

ではまず、28 ページの表 21 の血中クロールですけれども、前回は塩素増加というふうになっていたのですが、これにつきましてほかの評価書に合わせまして「血中クロール」という表現にいたしました。これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、31 ページの 18 行目ですが、参考資料とした理由なのですが、生殖試験でも硫酸塩につきましては塩が違うというだけではなくて、その投与方法が違うということを記載しました。それに合わせましてこの脚注 13、それから脚注 16 では投与方法の違いについて記載しました。

それからあと、33 ページ、6 か月慢性毒性試験、ラットですが、前回までは慢性のほうに入っていたのですが、これを西川先生の指摘で慢性のほうにしました。

先生、これでよろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

結構ですが、医薬品ですとラットの最長の慢性毒性試験は 6 か月なので、整合性をとる意味でもこれから 6 か月は慢性に入れたほうがよいのかなと思います。

○ 長野座長

事務局、それでお願いいたします。

それから、36 ページの表 35 ですが、脾臓の所見ですが、これにつきましては文章のほうに入ったので削除という修正です。

そのほか一般毒性関係ございますでしょうか。

では、次のほうに進めてください。

○ 南係長

それでは、生殖発生毒性試験でございます。まず、事務局の誤記の修正でございます。37 ページの表 36。び漫性の「漫」という漢字が間違っておりますので修正させていただきます。申しわけございません。

そのほか生殖発生につきましては 39 ページの 4 行目の発生毒性試験、マウスがでございます。こちらの 5 行目のマウスの系統なのですが、現在 DB4 マウスとしておりまして、前回の議論の中でこの系統名が不適切であると思われるので確認することというふうにいただきました。確認しましたところ、報告書にも DB4 系統と記載されているということでしたので、現在そのままにしております。中塚先生から仕方がないです、了解ですというコメントをいただいております。

ただ、先ほど座長、副座長とお話しさせていただきましたときに、やはり DB4 というのは存在しないと言いますか不適切と考えられますので、いっそ参考資料でもあるということで系統不明としてはどうかという意見いただいております。このことにつきまして系統不明でよろしいかどうか御確認お願いいたします。

生殖発生毒性試験、説明は以上でございます。

○ 長野座長

では、ただ今 39 ページの 5 行目、DB4 マウスという記載ですが。

○ 中塚専門参考人

これ DB マウスではだめですか。

○ 長野座長

DBA と DB と同じでしたっけ。

○ 中塚専門参考人

ええ、ただ不明にするなら DB だけはだめですかね。DBA というのがあるので。DBA 以外に何かありましたよね、DB 何とかというのが。DB マウスだったら。

○ 長野座長

今報告書は DB4 になっているわけですね。そうすると、そこから外すためには何も書かないほうがいいのではないかという判断です。いいでしょうか。

○ 中塚専門参考人

そうすると、マウスにという形ですか。不明とか書くのではなくて。

○ 長野座長

不明と書かないといけませんか。単にマウスでは。

○ 中塚専門参考人

マウスだけならどうです。

○ 横山課長補佐

系統がわからないときは括弧内に系統不明と。DB というマウスが確かに以前古く使われていたという御知見ということであれば、DB マウスという記載、今おっしゃっていただいた記載方法もあるのかなと。

○ 長野座長

ただ、DB か DBA かわからないわけですね。そういう意味では、できれば単にマウスだけが私も一番いいと思うのですが、詳細不明とも書かずに。

○ 横山課長補佐

マウスだけですと、これの系統はわかったのですか、わからなかったのですかという話にもなりますので、わからなかった場合には。参考資料ということもありますので。

○ 長野座長

あるいは脚注に書いたらどうでしょう。DB4 と記載してあるけれども、該当する系統は考えづらいので、系統については記載しなかったというようなことは、かえっておかしいですか。

○ 山手副座長

ちょっといいでしょうか。確かに DB というのは僕もいろいろ調べてもないので、DBA かなと思うのですが、その一方で DB と DBA が同じものかというのなかなか判断しいづらいということで。評価書の書き方としてやはりマウスでわからない場合は系統不明という書き方が一般的になっているということですよ。そういうことでしたら、ここは一応系統について議論して、やはりそれぞれの専門分野でもなかなか系統がつかめなかったというのは事実なので、マウス（系統不明）で僕はいいと思うのですが。いかがでしょうか。

○ 長野座長

中塚先生、どうでしょうか。

○ 中塚専門参考人

僕はこだわりません。

○ 長野座長

では、今山手先生がおっしゃったような書き方でよろしくをお願いします。

生殖発生関係はそのほかございますでしょうか。

では、とりあえずここまでいったということで、本日のメインであります遺伝毒性から始めたいと思います。説明をお願いいたします。

○ 南係長

それでは 40 ページ、11 行目から遺伝毒性試験でございます。

本文中、森田先生から *in vitro*、また *in vivo* の御追記をいただいております。

まず、結果から説明させていただきますが、結果は全て陰性であったことから、カスガマイシンに遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

表 40 の中ですが、太田先生、森田先生から、株の名称でございますとか投与方法、こちらについて御修正いただいております。

41 ページにいただいていただきまして、表の中の *in vivo* の小核試験でございますが、森田先生から ICR マウスにつきまして CD-1 と御修正いただいたのですけれども、評価書の中では ICR で統一しておりますので、こちら ICR のままでよろしいかどうか御確認お願いいたします。

太田先生からは大腸菌株につきまして現行の名称に修正したほうが良いという御意見をいただいております。

7 行目から代謝物に関してですが、代謝物【B】、【D】、【E】につきまして復帰突然変異試験が実施されております。結果は表 41 に示されているとおり全て陰性ということでございました。

遺伝毒性、説明以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございました。

では、森田先生、総合評価として遺伝毒性はないということを含めてコメントいただければと思います。

○ 森田専門委員

基本的にこの試験結果から遺伝毒性がないと判断してよろしいと思います。

表記の件ですけれども、ICR と記載しているとのことですので、今後もそのまま継続して CD-1 系は ICR という表記を使っていただいて結構ですので、お願いいたします。あと、古い試験には WP2hcr というふうに書かれているのがあるかと思うのですけれども、今後はそれは *uvrA* に変更するというのでよろしいですね。では、そのとおりで

お願いいたします。

以上です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、次に 42 ページ、その他の試験について説明をお願いします。

○ 南係長

42 ページ、1 行目、その他の試験、ヒト腸内細菌に対する影響検討試験でございます。ヒト由来の各腸内細菌に対するカスガマイシンの MIC が表 42 に示されております。これらの結果から、カスガマイシンのヒト腸内細菌に対する影響は非常に小さいと考えられたということでございます。

以上でございます。

○ 長野座長

この項目ですが、御意見なければ進めますが、よろしいでしょうか。

では、43 ページ、よろしくお願いします。

○ 南係長

それでは、43 ページ、食品健康影響評価でございます。4 行目から 7 行目は動物代謝の特に吸収率について記載しておりますが、こちらの吸収率は前回の御議論を踏まえまして、網掛けの部分ですね、こちら修正させていただいております。

8 行目からですが、単回投与及び反復投与後 168 時間の糞中に 87.7～94.5%TAR が排泄され、投与放射能は主に糞中に排泄されたということでございます。糞中にはカスガマイシンのみが 81.9～93.4%TAR 認められ、尿、血漿及び腎臓では代謝物【B】、肝臓中では代謝物【B】及び【C】が認められております。

11 行目から 13 行目はヤギの試験が実施されておりましたので、事務局で追記させていただいております。結果としましては、主要成分は未変化のカスガマイシンであり、代謝物は認められなかったということでございます。

14 行目から、植物体内運命試験の結果でございますが、いずれの試料中においても主要成分は未変化のカスガマイシンであった。10%TRR を超えて検出された代謝物として、トマトの果実で代謝物【B】が 12.0%TRR (0.01 mg/kg) 認められております。

作物残留試験の結果は先ほど修正させていただきましたが、国内における残留値は全て検出限界未満でございました。海外における最大残留値は、洋なしの 0.763 mg/kg でございます。

20 行目から、カスガマイシン投与による主な影響でございますが。こちら長野先生から肛門と舌というのを御追記いただいております。中塚先生からは精巣を御追記いただいております。主に体重増加抑制、直腸、肛門（潰瘍等）、舌（上皮乳頭消失等：イヌ）、腎臓（近位尿細管上皮褐色色素沈着等）及び精巣、この括弧の中は事務局で追記させていただきました。この所見についてこちらを採用してよろしいかどうか御確認お願いいたし

ます。（精巣管萎縮等）に認められたということでございます。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

29 行目から 31 行目、繁殖試験で認められました繁殖能に対する影響に関する記載でございます。こちら前回の御審議の中で代田先生の御修文案を採用したほうが良いというふうな御意見があったと記憶しておりますので、30 行目、ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、現在の記載ですが、F₁ 雄動物で精細管の萎縮等精巣の異常が認められ、雌雄親動物の受胎率等に低下が認められた、としております。

先ほど座長レクの際に、こちらの記載なのですけれども、具体的には 37 ページの 7 行目からでございます。こちら前回の御審議の中で修文いただきまして、「また、6,000 ppm 投与群の F₁ 親動物において精細管の萎縮等精巣の異常が増加し、受胎率等の低下が認められたので」となっておりますので、こちらの記載と合わせてはどうかという御指摘がございました。そうしますと、この 43 ページの 30 行目からの記載なのですが、「ラットを用いた 2 世代繁殖試験において F₁ 親動物で精細管の萎縮等精巣の異常が認められ、受胎率等に低下が認められた」というふうになるかと思いますが、このような御修文でよろしいかどうか、そのほか適切な記載がございましたかどうか、御審議お願いいたします。

33 行目、各種試験結果から、農作物中の暴露評価対象物質をカスガマイシン（親化合物のみ）と設定しております。與語先生からは事務局案どおりでよい。理由としまして、代謝物として最も多い【B】は植物体内及び環境中で 10%TRR を超えるものの、植物体内濃度は低く、動物体内でも同様の代謝経路を有することから、暴露評価対象物質にする必要はない。その他植物に特異的な【D】から【E】への経路もあるが、10%TRR を超えないというコメントをいただいております。

44 ページ、7 行目、各試験における無毒性量等は表 43 に示されているということで、先に 45 ページの表 43 をお願いいたします。45 ページから表 43 といたしまして無毒性量等を整理しております。45 ページの 5 行目に長野先生からのコメントあるのですが、米国とカナダの投与用量につきましては原体としての用量、一塩酸塩としての用量及び遊離塩基としての用量がありますので、わかるようにしたほうが良いということで、米国とカナダの無毒性量には脚注を記載しております。

このようにカスガマイシンにつきましてはその試験が一塩酸塩として実施されているものの、それを一塩酸塩のままの投与量として記載しているか、または遊離塩基に換算して記載するかによって一応各国で同じ ppm であっても実投与量というのが記載が少し異なっております。現在のこの評価書の中では全て遊離塩基に換算した値を記載しておりますので、全体的には米国、カナダに比べると少し小さい値になってございます。

44 ページにお戻りいただきまして、8 行目以降、ADI を記載しておるのですが、関連しまして 13 行目から、西川先生からコメントいただいております。現在の評価書案では 90 日のイヌの試験を ADI の根拠としておりますが、これを根拠とすることには反対です。その理由は、イヌ 1 年間試験と比較すると最小毒性量は同じレベルですが、90 日

間試験の用量段階が大きいために、見かけ上無毒性量が小さくなっているからです。したがって、イヌにおける無毒性量の最小値は 1 年間試験における 1,000 ppm (30.5 mg/kg 体重/日) とすべきです、というコメントをいただいております。

西川先生からのコメントを踏まえた事務局修正案ということでその下に記載しております。こちらイヌにつきましては 1 年のほかに 2 年の試験もございましたので、それも踏まえた記載としております。概要でございますが、用量設定のためにイヌの無毒性量としては 2 年間の 18.5 を採用すべきだということ。そうしますと、ラットの 2 世代繁殖試験の 9.43 というのが無毒性量のうち最小値となりますので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.094 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定した、という案文でございます。

ただ、この点につきまして、先ほど長野先生から 2 世代繁殖の 9.43 につきましては根拠となる毒性所見、LOAEL の所見が体重増加抑制となっております。より長期で実施されたラットの 2 年間の併合試験、こちらでは雄では体重増加抑制は出ていないのですけれども、やはりより長期の試験を採用するという案も考えられるのではないかというコメントをいただきました。後ほど御意見、長野先生からいただければと思います。

その下、長野専門委員コメントといたしまして、「9.28 mg/kg 体重/日」とその続く数字ですね、これらの後に（遊離塩基として）というふうにしたほうがいいと思います。理由としては、登録上の「カスガマイシン」（一塩酸塩）と区別するためということで。44 ページの 12 行目から、ADI の記載につきましてその後ろに（遊離塩基として）というものを追記いただいております。

この点につきまして、これまでは ADI の実際の数値の後ろにこのような（遊離塩基として）というような文言は追記したことはないのですが、と言いますのは、実際の試験されたものが遊離塩基であるのか一塩酸塩であるのかというのは実際の試験の中で記載しておりますので、そこから得られた値というのは当然どちらの値かというのは、評価書を読んでいただければわかるということもありましてこれまでは記載しておりませんでした。ただ、長野先生のコメントにもありますように、このように記載したほうが親切と言いますか登録上のものと区別するためにもあったほうがいいのではないかという御意見ですので、このような記載を追記することよろしいかどうか、御議論いただければと思います。

説明は以上でございます。

○ 長野座長

ありがとうございました。

では、43 ページの頭のほうから確認していきたいと思います。最初の 4 行目から 13 行目までの部分ですが、根本先生、玉井先生、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

10 行目ですけれども、10 行目の代謝物のところですが、これは 11 ページの評価書を見ると、尿とか血漿中は【C】になっているので、これ【B】じゃなくて【C】じ

やないかと思うのですけれども、確認をお願いします。

○ 長野座長

事務局、いかがでしょう。

○ 南係長

確かに 11 ページ 8 行目からの記載でございますが、そうですね、尿、腎臓、肝臓及び血漿中にはカスガマイシンのほかに代謝物【C】となっておりますので、こちら食品健康影響評価のところ、代謝物【C】というふうに修正させていただきます。ありがとうございます。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。

次に、14 行目から 19 行目まで、與語先生、いかがでしょうか。

○ 與語専門委員

今ここに書いてある事務局の修文案どおりで結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

ではその次に、動物影響のほうですが、20 行目から動物影響の 23 行目までですか、カスガマイシン投与による影響は主に体重（増加抑制）云々とありますが、括弧の中には動物の種類としましては舌の部分の上皮乳頭消失等だけにイヌを記載しました。そのほかの病変につきましては 2 種類以上の動物で変化が出ておりますので書いておりません。これでよろしいでしょうか。西川先生、いかがですか。

○ 西川専門参考人

よいと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

○ 山手副座長

私もいいと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

○ 代田専門委員

すみません、よろしいでしょうか。少し先の話のところも関係してくるのではないかと思うのですが。精巣の精細管のところ、このような記載がよろしいのではないかと思うのですが。後でお話になる御予定だったかもしれませんが。繁殖試験の内容についてもこのところに少し盛り込むとすっきりしてくるのかなというふうに思ったのですが、いかがでしょうか。例えば精巣に認められ、繁殖試験で受胎率などの低下が認められたとすると、

後ろの発がん性、催奇形性のところにそのままつながっていくのかなというふうに考えられるのですが。通常はこういう機能的な話は別に置いたほうがよろしいのでしょうか。

○ 長野座長

私の理解では、そのすぐ後ろに現在 30 行目から 31 行目の文章がすぐこの催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったというふうになっておりまして、その後ろにつながっていくんですね。確かに先生おっしゃるように、発がん性の前に入ったほうが文章としては、精巣萎縮等の流れができるかとは思いますが。事務局、いかがですか、こういうような文章の形は存在するのでしょうか。

○ 横山課長補佐

通常この各種毒性試験からのところでは主要な所見を書いていただいて、その後は認められなかったものを書いていただくと。まず催奇形性ですとか繁殖毒性、発がん性などのうち認められなかった毒性について書いていただいて、その後にこれらの試験で何か特別に認められたときに書き出していただくというような形でいつもは整理させていただいているところです。

○ 長野座長

今のように、事務局の説明ではいつもの書き方の順番だそうです。確かに真ん中に発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったという文章がありますが、そのすぐ後ろにラットを用いた 2 世代繁殖試験において精巣への影響があって受胎率が落ちたという文章が続きますので、つながっていくのかなというふうに思っております。

では、今 30 行目、31 行目のところ含めて、まずこの文章自体はいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

データを見てみますと、受胎率の低下はここに書いてある精巣の精細管の萎縮というのに大きく関わっているように見受けられますので、それとの関連性が明記されることになると、もう一度精巣萎縮の話をしなければいけなくなってくるかなと。先ほどのお話で、こここのところを少し盛り込んだ形にしてはどうかというような御意見もあったようですので、受胎率の話をここに盛り込めば、確かに生殖試験をしていない動物種でも精細管の萎縮というのが認められていますので、病理学的な所見としてそういうものをここに入れていくという意味でお書きいただいたのだと思うのですが。もう一度書くと少しくどのような印象も受けたものですからちょっとこんなことをしました。ただ、従来の書きぶりというか書き方に一応スタイルがあるということであれば、そのほうが読みやすい方もいらっしゃるのかもしれないと思いますが。中塚先生の御意見もお願いいたします。

○ 中塚専門参考人

どちらでも、事実間違いはないので、どこまで書くかというだけの話です。僕は代田先生の御意見で全然問題ないと思いますけれども。

○ 長野座長

では、いつもの書き方に近いというか、この中でできるだけ書いたということで、事務

局案をそのまま採用したいと思います。よろしくお願いします。

○ 山手副座長

今の話はもういいですね。

○ 長野座長

はい。

○ 山手副座長

21 行のところで、直腸、肛門となっていますけれども、これどちらも潰瘍ですので、中点かなんかするというのはいいのですよね。

○ 長野座長

そうですね、事務局いかがでしょうか。

○ 山手副座長

どちらも潰瘍にかかっていると思いますので。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、「直腸及び肛門（潰瘍等）」にさせていただいて、後ろに 22 行目の「及び」を「並びに」にして整理させてください。

○ 長野座長

わかりました、はい。

次に、與語先生、暴露評価対象物質の文章はこれでよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これも結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

次に、西川先生、この今 ADI の設定根拠になる試験の件ですが、説明をお願いいたします。

○ 西川専門参考人

これは、48 ページのイヌの試験を見ていただければわかると思うのですが、当初の ADI 設定根拠となる試験がイヌの 90 日試験ということだったのですが、その下の 1 年間の試験と比べますと用量において 1 年間の試験では 300 と 3,000 の間に 1,000 が入っています。90 日の場合は 300 からいきなり 3,000 ということで、用量設定の問題があって無毒性量が低めになっている可能性があります。したがって、1 年間の試験の 1,000 のレベルがイヌ全体としての無影響量かなと思って、ちょっとその後深く考えずにコメントしてしまったのですが、実はそれ以外にも 2 年間の試験があって、その 2 年間の試験における無毒性量がイヌの試験全体における一番低い無毒性量であったということです。したがって、当初のイヌの 90 日試験におけるこの毒性量というのは不適切であって、他の動物種、次がラットの 2 世代繁殖試験の 9.43、これが本来 ADI 設定の根拠となる試験ではないかという指摘です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

西川先生の意見のように、まずイヌについて考えますと、90 日間の亜急性毒性試験で出た 9.29、この数字については本来より長期の試験あるいは用量設定が小さい試験のデータからすると 2 年間の慢性毒性試験の 18.5。一方、ほかの種で見ますと、ラットの場合には 2 世代繁殖試験ではちょうど 46 ページの表の中で一番低い 9.43 というこの数字であろうと。したがって、9.43 と 18.5 を比較すると 9.43 が低いので、ADI の設定にはラットの 2 世代繁殖試験をもとにして 9.43 が適切という御意見です。

ほかの先生からこれについて意見がありましたらよろしく願いいたします。

○ 山手副座長

理論としては西川先生が言われたイヌは用いるという根拠にはならないなど。あと、ほかの試験でどう考えるかということだと思えるのですけれども。そう見ていくと、ラットの繁殖試験 9.43 ですね、ただこれは F₁ の雄で、親が影響を受けているだけですね、体重減少というのは。

またそこをどう考えるかという問題になると思うのですけれども。加えて、ウサギのところも 10 というのが出てきていますので、これを繁殖試験の先生方に御意見を伺うのがいいかなと思うのですけれども。

○ 長野座長

ありがとうございます。

代田先生、中塚先生、今少し前に帰りますが、37 ページの表 36 を見ますと、2 世代繁殖試験では、親動物の体重増加抑制が出ているのは F₀ の世代だけなのですね。それで、F₁ の雄になりますと毒性所見ないという結果になっております。このへんのところから見て、今西川先生おっしゃったように、2 世代繁殖試験を ADI の根拠にした場合には、この F₀ の親動物の体重増加抑制の部分だけが根拠になってまいります。ただ、この変化は F₁ のほうでは出てこないということがあります。にもかかわらず、9.43 という数字は F₁ 世代での雄での摂取量なのですね。

そういう意味でこの 9.43 をもとにして決定すること自体の妥当性について御意見いただきたいと思うのですが。

○ 中塚専門参考人

確かに 9.43、F₁ 世代であればそれをもってくるというのはおかしいですね、そこには毒性見られてないわけですから。

○ 代田専門委員

ただ、これはその世代という考え方ではなく、雌雄という考え方でこういうのは決められているのではないかなと思うので、決め方のルールは従来どおりでよろしいのではないかと思います。

問題点は、この 1,000 ppm 投与群で認められた体重増加抑制が毒性であるかどうかと

いう点ではないかと思うのです。先生の御指摘のように、F₁ 世代のところではそういう変化は出ていないと。体重増加抑制は 1,000 ppm には認められていない。F₀ 世代のところでは認められているということで、世代を超えて繰り返しが無いのではないかと、1,000 ppm はないのでこれは毒性ではない可能性があるのではないかと、というお考えではないかと、そういうふうに拝察するのですが。

生殖発生毒性試験の特徴の一つとして、体重増加ですとか病理学的な検査程度で血液生化学もしませんので、見えてくる変化がエンドポイントとしては体重しかないということです。ですから、ほかに強い変化がないかどうかということについてはクエスチョン、少なくとも 6,000 ppm ですと直腸の潰瘍ですとかそういったものが明らかに見られますので毒性だということになりますけれども、私はこの繁殖試験というのは細かい毒性情報をとっていないので、やはりこの 1,000 ppm の体重増加抑制、それも比較的継続的に 4 週～9 週とか 3 週～9 週とかといった体重が伸びるような時期に見られているので、影響としてもいいのかなというふうには思っております。

○ 長野座長

ありがとうございます。代田先生おっしゃるように、今の NOAEL の決め方としては、雄、雌という分け方なので、今回のような決め方ですとこのような数値になると思います。それから、やはり検査項目と言われてみれば確かにエンドポイントとしては体重増加抑制というのは一番わかりやすい項目というふうに思います。

48 ページの表の最後にカナダと米国での ADI がありまして、両方ともラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験の NOAEL¹¹ あるいは 11.3、これはこの 11.3 あるいは 11 というのは今回の評価書と同じように遊離塩基としての用量です。この数値をもとにして ADI 決めております。それで、米国及びカナダの ADI に対して違う ADI を設定するだけの根拠があるかどうかということで推論していました。

そうしますと、まずイヌにつきましては先ほど西川先生おっしゃったように 18.5 という数字が出てまいります。それから、ラットに関しましては 45 ページから 46 ページにありますが、2 世代繁殖試験ではただ今出ました 9.43、それからあとラットでは 2 年間慢性毒性/発がん性試験ですと 11.3 という数字が出てまいります。2 世代繁殖試験でのエンドポイントが体重増加抑制、それも F₀ 世代の雄です。そうしますと、特に妊娠もしていないわけですね、雄ですから。そういう意味でより長期の試験としては 2 年間の慢性毒性/発がん性試験の 11.3 で僕は同じ動物種の中では担保できるのではないかと、というふうに考えました。

あと問題になるとしますと、先ほど山手先生おっしゃいましたウサギでの試験、47 ページの一番最後ですが、10 mg という数値があります。ただし、10 mg は最高用量ですよ。そういう意味で 10 mg という数字はあるけれども、トップドーズなので参考にしないでいいのかなと。

そうしますと、アメリカとカナダの NOAEL、11.3、それからそのもとになったラット

2 年間慢性毒性/発がん性試験というこの ADI を否定するだけの根拠にはならないかなというふうに思いました。そういう意味で米国とカナダの試験と評価と同じように、このラットの 2 年間試験の 11.3 という数字で僕はいいいのではないかなというふうに判断しております。いかがでしょうか。

○ 山手副座長

ちょっといいでしょうか。私も基本的には残留農薬ですのでより長期の試験という意味では長野先生が言われました 2 年間慢性毒性のラット 11.3、これが基準にはなると思うのですが、もしこれをとるとした場合、繁殖専門の先生方のほうからやはり先ほど言いましたように F₁ 雄の 9.43、それとその上にある P の 10.2、これを否定というか用いない根拠。それとウサギ、先ほど 10、これ最大用量と言われたのですが、40 ページのところで用量設定のところの 5 行目になるのですが、一応 10 と 30 のところで体重減少があった、摂餌量の減少があったということがありますので、そこをうまく文言として残さないといけないのかなと。そこらへんを専門の先生方で少し考えてもらうか、あるいはやはりそうではなくて 9.43 を用いるべきだとか、そこらへんの少し議論を詰める必要があるかなと思いますけれども。

○ 長野座長

ありがとうございます。

代田先生、中塚先生、今の 39 ページから 40 ページにかけて書いてありますこのウサギの試験についていかがでしょうか。

○ 中塚専門参考人

ウサギはやはり予備実験は例数少ないですし、本実験の 10 mg で再現されてないので、その 10 を毒性とするというのはやはり難しい点があるので、僕は長野先生のおっしゃるように再現性というのは用量がほぼ同じで繁殖の F₀ というか P 世代だけが出ているというのはちょっと奇異に感じますし。9.43 というのは少なくとも僕はとるべきではないと。とるとしたら 10.2、とすると再現性もあまり変わらないので、2 年間ですか。僕は 11 点いくつのほうが ADI の根拠にはいいかなと。

○ 長野座長

ありがとうございます。

代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

次の世代に出ていないことが毒性でないということの根拠が何かないかなというふうに今ちょっと考えているのですが、例えば今の逆のことで繁殖性の影響がこれは強く出ておりまして、でも親動物はちゃんと妊娠して子どももつくってしまっていて、生まれた子どもの……。

○ 中塚専門参考人

体重は F₀。

○ 代田専門委員

じゃなくて、逆に言うと精巢毒性が出ているのは次の世代、F₁ 世代であって、投与最初の親世代ではないというようなことで、やはりその時期時期によって感受性が違ったりはするのかなとは思いますが。体重ですので一般毒性ですから、そういう時期特異性というのはそれほど強くはないとは思いますが、F₀ で抑制され、しかも雄だけということで、F₁ で雌は出ない。この抑制の程度がどのぐらいなのかというののもちょっと計り知れないところがあるのが何とも判断がつかないところがあると思います。

ただ、量的にはそれほど大きな差であるわけではないのでどれをとってもよろしいかとは思いますが、ただウサギの試験について言えば、催奇形性試験ですので投与期間も大変短い動物ですので、これを採用するというのはかなり特別な場合なのかなというふうには感じております。

○ 長野座長

ありがとうございます。この 2 世代試験での体重増加の抑制の実際の数値というのはわからないのですよね、たしか。

○ 南係長

そうですね、抄録に記載されておりますように、何週から何週に有意差をもって出たということしかわからない状況です。

1 点、あくまで参考情報ですけれども、この米国とカナダ、2 世代繁殖試験におきましては、恐らく同じ用量での体重増加抑制はとっているのですが、現在の食安委の評価書は遊離塩基換算なのでどうしても値が低く出てしまうのですね。ですので、カナダと米国につきましては 11.3 より大きくなっているのは換算による違いなので、あえて合わせにいくというのは少し別の議論が必要なのかなと。この試験については同じエンドポイントで見えていますので。たまたま換算した結果、値が小さくなっているというのが実際のところでございます。

○ 長野座長

ありがとうございます。

今事務局から説明がありましたように、まず体重増加抑制の程度についてはわからないと。それから、2 世代繁殖試験での体重の増加抑制の米国とカナダにおける評価ですけれども、それは 46 ページの表の一番上のところに、親動物の雄が米国で 13.7、カナダで 14 という数字が記載されていますが、この数字というのは塩酸塩としての量です。したがって、1 割ぐらい差が出てまいりますので、その遊離塩基で計算し直すと今の 10.2 に近い数値になってまいります。ということです。

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

似通った数字なのでどれでもという気はしますけれども。2 世代繁殖試験での体重増加抑制に基づく 9.43 という値を完全に否定できなければ採用せざるを得ないと思うのです

が。ただ、これ米国もカナダもそういう評価はしてないわけですよ。そのあたりはちょっと気にはなるんですね。

○ 長野座長

米国とカナダではラットの 2 年間試験の 11 を採用しております。

○ 西川専門参考人

いや、だから繁殖試験での体重増加抑制はあまり厳しくとっていないということですね。

○ 長野座長

それについては 46 ページを見ますと、米国が 13.7、カナダが 14 というふうにデータとしては採用しております。

○ 西川専門参考人

それが 10.2 に相当する数値だと思うのですね。ところが、9.43 に相当する数値がないでしょう。

○ 長野座長

そうです、おっしゃるとおりです。

三森先生、いかがでしょうか、このへん。

○ 三森委員

代田先生がおっしゃるように、F₁ で出てきた雄の体重増加抑制の原因がわからない限りはやはり毒性ととらざるを得ないと思います。確かに米国、カナダとは違ってくると思うのですが、それはやはり考えなければいけない点だと思います。論理性からいけば、ここを外す大きな理由があればよいと思います。

もう一つ、2 年間の慢性毒性/発がん性試験ですが、公比が 10 でまた広がっていて、それでまた Lowest NOAEL をとるというのも、90 日のイヌの方では外しているわけですので、論理性からいくとそこもうまくないなと思います。

そういう形でいきますと、やはり 2 世代の繁殖試験の NOAEL が ADI の根拠にならざるを得ないと思います。いろいろな考え方がありますがね、これについては。

○ 長野座長

そうすると、10.2 と 9.43 という 2 つの数値があるのですが、それについてはどちらでしょうか。

○ 三森委員

ここでは 9.43 をとるという形になると思います。

○ 長野座長

今の食品安全委員会でのとり方に従ってということですか。

○ 三森委員

はい。

○ 長野座長

わかりました。

○ 山手副座長

そうですね、三森先生言われたように、もしラットの 2 年間慢性毒性を用いるのだったら、理由づけを長々と書かなければいけない。しかもそこにはサイエンティフィックな表現をしないとイケない。先ほどの代田先生のお話では明確な理由づけはちょっと難しいのかなというようなコメントではないかと思うのですけれども。そうすると、もうそんな難しく考えなくて、今言われたようにある数字を見てやはり体重減少は何らかの形であったとなれば 9.43 を用いざるを得ないのかなという気がいたします。

○ 長野座長

ありがとうございます。

44 ページに事務局から記載していただきました ADI の根拠の文章があります。各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 9.29 mg/kg 体重/日であったが、より長期間実施されたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間慢性毒性試験における無毒性量は 30.5 mg/kg 体重/日及び 18.5 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるものと考えられ、イヌにおける無毒性量は 18.5 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。この値と他の動物種の無毒性量を比較した場合、無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 9.43 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.094 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した、この文章でよろしいでしょうか。

○ 中塚専門参考人

すみません、この記載の仕方はとらわれすぎていて、科学的ではないのではないかと、9.43 は、10.2 ならわかるのですけれども。無毒性量は確かに 9.43 なののですけれども、見られている変化が違うわけですよ。精巣毒性をとるなら 46 mg が無毒性量ですよ。ここで無毒性量の根拠としているのは、違う。一番低い用量での毒性をとらえているのは F₀ の体重増加抑制ですよ。それをどちらかをはっきりさせておかないとあまりにも式にはまった ADI の出し方になっているので。

○ 長野座長

先生、僕も最初の疑問はそこから出てきて、何でこの 9.4 という数字が出るのかなという疑問でした。ただ、今の食品安全委員会の決め方がこうなっているということなので、できるだけルールと言いますか今までの方式に沿った方式で同じやり方でやるとこういうことになるということで僕は今納得せざるを得ないのかなということで。先生と同じような気持ちであります。

○ 中塚専門参考人

実際上は 10.2 と 9.43 の違いなのでほとんど変わらないのでいいのですけれども、何かちょっとやり方があまりにも無毒性量にとらわれている。まあそれでよければいいのですけれども。そうであれば、9.43 という話は全く出てきていいので、精巣毒性とは関係ないわけですよ。要するに無毒性量ですよ。ということで全然構いません。

○ 長野座長

事務局、お伺いしたいのですが。ここの修正案ですけれども、この文章自体は今までの食品安全委員会としてのルールに沿っているというふうに考えてよろしいのでしょうか。

○ 横山課長補佐

そうですね、書きぶりはまず沿っているということと、先ほどから随分御議論いただいた 2 世代繁殖試験の摂取量の考え方なのですけれども、先ほど代田先生からも御意見いただきましたとおり、体重増加抑制が出ているのは P 世代なのですけれども、親の雄で影響が出ているというふうに見ていただいて、P と F₁ の少ないほうの摂取量のほうで整理するというふうに従前からやらせていただいている考え方という意味ではこれまでどおりということになります。

○ 長野座長

ありがとうございます。では、今この ADI の設定根拠を含めて、井上先生、いかがでしょう。

○ 井上専門委員

正直申しまして難しいなと思っているところなのですけれども。今までのやり方で考えるということであれば、9.43 でもよろしいのではないのでしょうか。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、9.43 ということで決めたいと思います。よろしいでしょうか。

では、結論に入ってしまったてよろしいのですか。

では、本日の審議を踏まえ、カスガマイシンの一日摂取量 (ADI) につきましては、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における無毒性量である 9.43 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除しまして、ADI を 0.094 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としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、ありがとうございます。

今後の進め方について、事務局より説明を願います。

○ 南係長

すみません、1 点だけ御確認なのですけれども、ADI の値決まったのですけれども、長野先生からその後ろに括弧で遊離塩基としてというコメントをいただいております。これについては第四部会から幹事会に上げる段階では括弧として遊離塩基としてというのをつけて上げるということではよろしいかどうか、御確認だけお願いいたします。

○ 長野座長

今回 ADI の数字の後ろに遊離塩基としてという記載を入れてもらいました。その理由としましては、カスガマイシンは登録した物質としては一塩酸塩であるということで、そのまま書いてしまいますと一塩酸塩として計算されてしまうと思いましたので、あえて入れてもらうようにしました。この記載のまま幹事会のほうに提出して意見を聞こうと思い

ます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

これでいいですか。

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。

○ 南係長

今後ですけれども、こちら特に要求事項等ございませんでしたので、評価書（案）を整えまして一度御確認ということで確認送付させていただきます。その際には御確認のほどよろしくお願いいたします。

○ 長野座長

それでは、そのようにお願いいたします。

○ 南係長

整えました後には幹事会に上げるよう進めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、次にまいります。

それでは、「農薬（イマザピル）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ 横山課長補佐

すみません、その前に机上配布資料 2 について説明させていただきます。

今回御評価いただく剤がイマザピルと申しまして、評価資料 3 の 7 ページを御覧いただきますと構造式がございますが、ちょっと構造の書き方が違うのでわかりにくいのですが、机上配布資料 2 の 8 ページを御覧いただきますと、こちらがイマザピックという剤でございます。この資料自体は今度幹事会のほうで御審議いただく予定をしている剤でして、評価書をそのまま今日配布させていただいているのですけれども、このイマザピックとイマザピル、ピリジン環のほうのメチル基が 1 個あるかないかという違いのものということ。あと、主要代謝物も違うものであるということから、別々の農薬として御評価いただくものです。

ただ、このメチル基が 1 個違うというだけで毒性の出方が違うということで、今日はその点も先生方に参考で御承知いただきたいということで、長野座長のほうからイマザピックの資料をお配りするようにと先ほど御指示をいただきましたので配らせていただきました。

また後ほど毒性の御審議の際に中身については少し触れさせていただければと思います。

それでは、今日御議論いただくイマザピルについて説明させていただきます。

審議の経緯につきましては資料 3 の評価書 3 ページのとおり、2013 年 5 月にインポートトレランス設定の要請がございまして、2013 年 8 月、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

構造につきましては 7 ページのとおり、先ほど御覧いただいたとおりで、イミダゾリノン系の除草剤で、分岐鎖アミノ酸の合成を担うアセトヒドロキシ酸合成酵素を阻害し、DNA 合成及び細胞分裂を阻止して枯死させると考えられているものでございます。

與語先生から、植物代謝のところでもコメントいただいているのですが、今回インポートトレランス設定ということで、この剤は遺伝子組換えの大豆にも使われるのですが、大豆と言ってしまった場合、組み換えていない大豆も使用の対象になるかと考えられるところです。これらに関して耐性発現の機構から、組換え体でも組換え体でなくても植物体内代謝物への影響は同等というふうな御意見をいただいているところでございます。

8 ページお願いいたします。まず、5 行目ほか記載整備いただいているのですが、ピリミジン環というところ、ピリジン環と修正いただいております。すみませんでした。

あと、根本先生から御指摘いただいまして、抄録でイミダゾール環とイミダゾリニル環と混在しているのですが、正確には後者ですということでコメントいただいております。議論については申請者のほうに伝えたいと思います。ありがとうございます。

また、8 ページの 14 行目、15 行目にも記載させていただいておりますが、有効成分としてはイマザピルなのですが、イマザピルイソプロピルアミン塩とイマザピルアンモニウム塩の試験もございまして、これらの試験結果にも記載させていただいております。抄録の情報によりますと、イマザピルをイマザピルイソプロピルアミン塩と称するというような情報もございます。また、イソプロピルアンモニウム塩につきましては特に植物代謝のほうで製剤化して使用する場合にこのような調製をして使用されているものがございましたので、そのまま評価書（案）のほうに記載させていただいております。

それでは、動物体内運命試験について説明させていただきます。まず、ラットの試験です。33 行目から吸収になります。尿中排泄率、ケージ洗浄液、組織・カーカスの合計から算出したもので、単回経口投与後の吸収率は低用量で少なくとも 78.6%、高用量で少なくとも 76.8%と算出されております。すみません、数字については事務局のほうで計算ミスがございました。修正ありがとうございました。

9 ページをお願いいたします。分布の試験になります。投与 168 時間後ですと、単回経口投与ではカーカスですとか腎臓、肝臓に残留が認められております。また、反復経口投与群ですとカーカスのほかに卵巣でも残留が認められておりました。他の臓器ですとか組織、血液には残留が認められなかったという結果になっております。

15 行目から代謝になります。代謝物については表 1 のとおりで、尿及び糞から【B】と【G】が検出されております。

10 ページをお願いします。7 行目から排泄になります。投与約 24 時間以内に尿及び糞中に 86.3～96.3%TAR が排泄されたと、根本先生から排泄率の数字について、ケージ洗浄液分も算入して計算していただいたということで修正いただいております。通常本文中に尿及び糞中と明記して記載する場合は尿と糞だけの合計をしたものを記載しているので

すけれども、確かに体外に尿又は糞で排泄されるものとしてはケージ洗浄液も含まれるということで算入いただいたものと考えられます。ほかのケースで尿及び糞中にと書いた場合に尿と糞だけの計算をしていることもございますので、横並びとしましては例えば尿及び糞中（ケージ洗浄液を含む）のように少しつけ加えさせていただいたほうがわかりやすいかなとも思いまして、御提案させていただきます。御検討いただければと思います。

また、すみません、表 2 なのですけれども、単回静脈投与の雌の合計値ですね、92 となっておりますが、92.3 と桁が 1 つ欠けておりました。修正させてください。

11 ページをお願いいたします。畜産物の試験も実施されておまして、まずヤギの試験になります。Nubian 種の泌乳期ヤギを使ったというふうに報告書に記載がございましたので、そのように記載させていただいております。20 行目からの事務局よりのところ、系統という言葉も使ったりしてちょっとすみません、わかりにくくなってしまうかと思うのですけれども、報告書の内容なども確認して Nubian 種泌乳期ヤギを使用した試験として整理させていただいております。

結果ですけれども、すみません、(2) の試験の結果です。主に尿中に放射能が排泄されております。乳汁中にもわずかですが、低用量群で 0.01 未満～0.01 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群では 0.01～0.02 $\mu\text{g/g}$ 放射能が認められております。また、臓器ですとか組織中の残留放射能としましては肝臓で 0.08 及び 0.11 $\mu\text{g/g}$ 認められた以外は定量限界未満という結果となっております。

11 ページの 32 行目からヤギの試験、2 本目です。標識位置の違う被検物質を使って試験が実施されております。やはり主に尿中に排泄されております。乳汁中、腎臓にも残留するという結果になっております。代謝物の情報もございまして、39 行目からになりますが、腎臓と乳汁における主要成分は未変化のイマザピルということです。ほかに腎臓で少なくとも 3 成分からなる極性未知物質が認められています。乳汁でも 5 成分からなる未知成分が検出されたとされております。

12 ページお願いします。5 行目から産卵鶏の試験になります。投与後 7 日で排泄物中に 90.5%TAR 及び 90.5～91.7%TAR 排泄されております。卵ですとか血液、臓器、組織の残留放射能は全ての試料で検出限界未満という結果になっております。排泄物中の主要成分ですが、未変化のイマザピルで、投与後 1 日では 41.5～45.9%TAR、投与後 7 日では 90.4%TAR としてございますが、玉井先生からも御指摘いただきましたとおり、90.4%TAR 以上と修正させていただきたいと思います。投与後 7 日では 90.4%TAR 以上認められたとさせていただきます。

動物については以上になります。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、8 ページ、まず安全性に係る試験の概要の部分について、ピリミジン等の修正が加えられております。これ根本先生、與語先生、こういう修正でよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

結構でございます。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、その次に、動物体内運命試験の 36 行目の修正、根本先生、玉井先生、よろしいでしょうか。はい。

その次に 10 ページの 13 行目の排泄率の修正ですが、これは文章としてケージ洗浄液等を含むというような文章を加えるという格好ですが、いかがでしょうか。

○ 根本専門委員

最初どういうふうにやったらいいかなということで何もここに訂正しなかったのですけれども、事務局提案どおり、そちらのほうがよろしいかと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、事務局のほうで修正したものを入れて、後で確認よろしくをお願いします。

それから、11 ページにいきまして、ヤギの品種あるいは種というところですが、これにつきましては根本先生、玉井先生、品種か種ということなのですが、どちらがよろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

私わかりませんので、この場合は。これは事務局で調べていただけますか。これでよろしいのですか。

○ 横山課長補佐

Nubian は品種ということで。

○ 根本専門委員

種でいいわけですね。

○ 姫田事務局長

北アフリカにある品種です。

○ 根本専門委員

はい。

○ 長野座長

ということは、今消してあるほうの品種というほうがいいのですか。

○ 横山課長補佐

すみません、品種を書くときに括弧の中に最初書いたのですけれども、Nubian 種泌乳期ヤギというふうに記載しているような過去のケースがございますので、同様に記載させていただければ。

○ 長野座長

わかりました。では、ほかの評価書に合わせて。

○ 横山課長補佐

すみません、「Nubian 種泌乳期ヤギ」にさせていただきます。

○ 長野座長

わかりました。

○ 横山課長補佐

それで、関連しまして 12 ページの 6 行目に産卵鶏の品種が括弧の中に残ったままになっておりまして、「白色レグホン種産卵鶏」と、こちらも、すみません、あわせて修正させていただきます。

○ 長野座長

はい、ではそれでお願いします。

それから、12 ページの 16 行目の黄色い部分ですが、90.4%**TAR** 以上という修正でしょうか。玉井先生、根本先生、よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

これ「以上」が加わるのですか。わかりました。

○ 長野座長

ここまでですね。

では、そのほか動物体内運命について何か御意見ございますでしょうか。

ありがとうございます。

では、植物体内運命試験のほうに進んでください。

○ 横山課長補佐

それでは、12 ページをお願いいたします。イミダゾリノン系除草剤耐性の大豆で試験が実施されております。開花期の大豆にイソプロピルアミン塩に調製した検体を処理して実施されております。開花期のところですが、**BBCH Code** を與語先生に追記いただいております。

結果ですが、12 ページの 34 行目からになりますが、稈で未同定代謝物画分 **M19** が **17.6%TRR** 認められた以外には、単一の成分で **10%TRR** 以上認められたものはございませんでした。與語先生からさらに、**M3** がやはり単一の成分で **10%TRR** 以上認められたものではないのですけれども、量が多かったということで御追記いただいたのではないかと思います。最大 **28.9%TRR** 認められておりまして、微量の多成分で構成されていたという説明を追加していただいております。

13 ページをお願いいたします。與語先生のコメントで、この遺伝子組換え大豆の耐性機構について、標的酵素の改変なので、ここでの結果は遺伝子組換えしていない作物でも同様と推測できるというコメントをいただいております。

13 ページの 8 行目から、次はイミダゾリノン系除草剤耐性のとうもろこしの結果です。この試験ではアンモニウム塩の製剤に調製した検体を処理して試験が実施されております。また、土壌中の残留放射能濃度もこの試験では測定しております。

植物の結果ですけれども、主要成分は未変化のイマザピルで、主要代謝物として【B】、【C】、【D】、【E】、【G】、【H】が検出されておりますが、いずれの試料においても10%TRR未満という結果になっております。

26 行目からの與語先生からのコメントですけれども、とうもろこしについても大豆と同様で、非組換え体と同様と推測できるという御意見です。

14 ページをお願いいたします。3 行目の事務局よりは、この該当なしのところですね、確認しましたという事務局からのコメントです。與語先生に確認していただいております。

14 ページ 10 行目から、バミューダグラスで試験が実施されております。イソプロピルアミン塩に調製した検体を処理して実施されております。播種 69 日後に処理という点、與語先生に追記いただいております。この試験でも土壌中残留放射能濃度が測定されております。

結果は 15 ページの 3 行目からになります。主要成分は未変化のイマザピルとなっております。主要代謝物として【C】、【F】、【H】が認められております。処理 21 日後の植物体で、代謝物【H】が 12.8%TRR 認められたという結果になっております。

15 ページの 14 行目、クローバーの試験です。こちらイソプロピルアミン塩を加えて調整した検体が使われております。播種 69 日後に処理されております。こちら土壌中の放射能の測定結果について、この試験測定されていたのですが、記載がございました。與語先生の御指摘に基づき追記させていただきます。

植物の結果は 24 行目からで、やはり主要成分は未変化のイマザピルとなっております。代謝物【C】と【F】の合計が 18.4%TRR 認められております。【C】+【F】となっておりますが、このうち代謝物【C】の比率が 80~90%というふうになっておりますので、代謝物【C】のほうが 10%TRR 超えて存在したということになります。

16 ページの 7 行目からの後作物の試験になります。これはアンモニウム塩の水溶液に調製した検体を処理しております。いずれの試料においても、総残留放射能は検出限界未満という結果になっております。

17 行目から植物代謝のまとめで、植物体におけるイマザピルの主要代謝経路はカルボン酸のメチルエステル化による代謝物【F】の生成、酸化による代謝物【C】の生成、イミダゾリニル環の加水分解による【B】及び【H】の生成が考えられたとされております。

21 行目から土壌中運命試験になります。まず、好氣的土壌中運命試験です。イマザピルは経時的に減少しており、CO₂ は経時的に増加しております。イマザピルの推定半減期は 17 か月とされております。

16 ページの 32 行目から 17 ページにかけて事務局よりということで、インキュベーションの条件など抄録に記載がないものについて報告書の記載に基づいて記載したという御説明です。與語先生に確認したというコメントをいただいております。

17 ページの 7 行目から、好氣的土壌中運命の試験です。結果が表 7 のとおりになっておりますが、表 7、処理後日数として 1~12 という記載をさせていただいているのですが、

すみません、12 か月の試験で処理後の月数になります。1 か月、2 か月、12 か月の結果になります。修正させていただきます。

結果ですが、12 行目からになります。イマザピルは経時的に減少しております。CO₂ は経時的に増加して、分解物としては【B】ですとか【G】、【H】が認められております。イマザピルの推定半減期は 37.2 か月とされております。

18 行目から好氣的土壤中でのまとめで、穏やかな分解を受けて、主要分解経路はイミダゾリニル環の酸化的開裂による分解物【B】の生成等とされております。

17 ページの 26 行目から、好氣的/嫌氣的土壤中運命試験でございます。29 行目、マーカ一部分、暗所で 2 か月間インキュベートしてというところについて、與語先生から、この後さらに 2 か月間暗所に置いてインキュベートではという御意見かと思うのですが、抄録などを確認した限りでは、この暗所の 2 か月というのが試験期間というかインキュベート期間かと思って記載させていただいているところでございます。御確認いただければと思います。

結果ですけれども、18 ページの 3 行目からになります。水層と土壤中の主要成分は未変化のイマザピルとなっております。分解物は検出されておられません。嫌氣的条件下の土壤中ではイマザピルの分解は認められなかったという結果になっております。

18 ページの 16 行目から、土壤表面光分解試験になります。照射 4 週後の主要成分はイマザピルとなっております、極性分解物を含む 4 種の分解物が認められておりますが、いずれも 6%TAR 未満という結果になっております。イマザピルの推定半減期は 149 日と算出されております。

28 行目から土壤吸着試験です。まず 1 本目が国内の土壤を使って試験が実施されております。有機炭素含量で補正した土壤吸着係数が表 8 の 2 つ目の欄のものになっております。13~126 という結果になっております。

おめくりいただいて 19 ページの 6 行目から、海外の土壤を使った土壤吸脱着試験になります。やはり有機炭素含量で補正した土壤吸着係数が 15~148 という結果になっております。

19 行目から水中運命試験で、まず加水分解試験です。ここは 22 行目、50.2 ですが、50 mg/L となるようにという記載ですし、点 2 というところはいらないのではないかとということで削除いただきました。

25 行目から結果でして、イマザピルの推定半減期は pH9.0 の緩衝液では 325 日と算出されておりますが、他の条件では安定であったとされております。pH9 の緩衝液で主要分解物として【B】が認められております。

19 ページの 34 行目から、蒸留水と緩衝液を用いた水中光分解試験です。20 ページの 3 行目から 4 行目のところ、與語先生に削除いただいております。

結果といたしまして、主要分解物としては【I】ですとか【H】、【K】、【L】が認められております。推定半減期は表 11 のとおりで、ちょっと表 11 の表題、「水中光分解

試験の結果概要」に修正させてください、すみません。推定半減期は表 11 のとおりで、1.27～2.67 という結果になっております。

20 ページの 25 行目から、自然水の水中共分解試験で、おめくりいただきまして 21 ページの 1 行目ですけれども、こちら条件のところ、少し與語先生に整理いただいております。

結果ですが、イマザピルは速やかに分解しております。主要分解物として【H】、【I】、【J】、【M】、【N】が認められております。暗所ではほとんどが未変化のイマザピルとして残存していて分解物は検出されなかったという結果になっております。

あと、表 12 の脚注ですね、ここも NA というものがなくなっておりまして、すみません、與語先生に修正いただいております。

推定半減期は 22 ページの表 13 のとおりとなっております。それぞれの分解物についても算出されております。土壌残留試験はインポートトレランス申請ということもあり、参照した資料に記載がございました。與語先生から、日本では非農耕地の用途しかないので、土壌残留試験はここへの記載は不要というふうに御判断いただいております。

22 ページの 9 行目から作物残留試験になります。海外で実施された作残の結果を記載させていただいております。最大残留値が大豆種子の 3.0 mg/kg となっております。今回大豆加工品についてもデータがございましたので、そのまま記載させていただいております。国内の場合は加工品についてはデータ要求されておりませんので記載していないのですが、海外の試験の場合はあるデータを全部載せていただいている場合が多いと思いますが、この剤について特に記載が必要ないということであれば御意見いただければと思います。

22 ページの 20 行目から畜産物残留試験になります。イマザピルを分析対象化合物として実施されております。最大残留値は 27 行目から 28 行目のとおり、乳汁その他組織で求められております。與語先生から乳脂肪の測定について搾乳の条件などを記載したほうが良いという御指摘をいただきまして、具体的な結果を評価書（案）の 48 ページの別紙 4 にまとめさせていただいているのですが、こちらの表の脚注に情報を少し記載させていただきました。御確認いただければと思います。

また、最大残留値の単位なのですけれども、以前は畜産物について mg/kg、残留基準の単位と合わせて mg/kg で記載していたものもあったのですが、動物の代謝関係はすべて µg/g、植物は mg/kg にしようということで幹事会で整理いただきまして、そのとおり記載させていただいております。

以上になります。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、12 ページから確認してまいります。まず 12 ページ、27 行目、BBCH 等が入ったところ、それから 35 行目から 37 行目につきまして記載が修正されております。これ

でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい、修正これで結構です。それで、この 65 は、ちなみに勉強のためですけれども、5 というのは 50% の意味ですので。開花が 50% しているという意味になります。

○ 長野座長

それから、12 ページから 13 ページにかけて耐性作物の件が出てきますが、先生、解説いただけますか。

○ 與語専門委員

遺伝子組換えで除草剤に対して耐性がもたれるというのには 2 つ大きな方法があつて。1 つは解毒するという、今は代謝と言っていますが、そういう方法と、もう 1 つは、ある代謝系があるのですが、そこに除草剤が阻害をするということ、タンパクの反応を阻害するのですけれども、酵素反応。その阻害するところをちょうど合わないような鑄型になったような同じ機能を持った酵素というのを入れ込んでやっているという意味があつて。そういうことですので、実際植物代謝の中には大きな影響がないということで、そういう説明です。

○ 長野座長

わかりました。ありがとうございました。

それから次に、14 ページは確認していただいたということでよろしいでしょうか。

それから、15 ページのほうに入りまして、クローバーのところで土壤中の放射能の記載等の修正がありますが、これでよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これはこれで結構です。

○ 長野座長

では、土壤中運命試験のほうに入りまして、まず 16 ページから 17 ページにかけての修正の部分ですが、これはよろしいでしょうか、遮光の件ですが。

○ 與語専門委員

遮光の件はこのとおりで結構です。読めないこともないのですけれども、なかなか完全に言えないので、事務局の記載どおりで結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

○ 森田専門委員

すみません、エディトリアルなコメントですけれども、16 ページの 9 行目の ^{14}C の 14 が大きいまま。

○ 長野座長

ありがとうございます。では修正をお願いします。

16 ページから 17 ページにかけての與語先生のコメント、よろしいでしょうか。そうか、

暗所ということで、はい。

それから、表 7 の日数を月数に修正ということで。

その後、17 ページから 18 ページにかけましてそのインキュベーションの条件等の修正がありますが、先生、これどうでしょうか。

○ 與語専門委員

日本語をもう一回見直すと、事務局の書いたとおりのほうが正しいと思います。それで結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。では、現在の修正でよろしいということで行きます。

それから、23 行目の削除はこれでよろしいですね。

○ 與語専門委員

結構です、はい。

○ 長野座長

そのほか 18 ページから 19 ページにかけまして幾つか用語が整備されておりますが、これでよろしいですか。

○ 與語専門委員

結構です。1 点だけ申しわけないです。19 ページの 17 行目の脚注 4) の一番右側ですけれども、脱着の後、吸着のほうは削除ですよね。お願いします。

○ 横山課長補佐

すみません。

○ 長野座長

では、修正をお願いします。

それから、水中運命試験のほうに入りまして、加水分解試験の部分につきまして、50 に変わっております。それから、20 ページの部分、シカゴの夏の正午の云々という、ここ削除。それから、13 行目につきまして数字が変わっておりますが、この修正でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

次が 21 ページの部分の修正はこれでよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい、結構です。

○ 長野座長

次に、22 ページ、土壌残留試験ですが、今日本では農地では使っていないということで、この記載だけでいいということでしょうか。

○ 與語専門委員

はい、結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

それから、作物等残留試験の(1)大豆加工等というところですが、これは事務局のほうからの説明がさっきありましたが。

○ 與語専門委員

ここはちょっと私もわからないところですけども、食品となると加工品も生鮮食品も同じに入ってくる、インポートトレランスを考えると、食品となれば当然対象になるのですが、ここは言葉が作物残留となっていて、そのときに加工品を含めるかという素朴な質問なのですけども。

○ 長野座長

事務局、いかがでしょう。

○ 横山課長補佐

そういう意味ではあるものは記載しております。

○ 與語専門委員

逆に言うと、例えばインポートトレランスのときには作物残留試験以外の何か試験の項目を立てて、そこも書くようになるのかなのですけれども。

○ 堀部課長補佐

作物残留試験の中に加工品も今までも同じように整理をしてきたということなので、今回もそうさせていただければというだけです。調理加工の試験に関しては日本では要求項目ではないのですけれども、海外では要求しているところもあるので、データが出てくれば先ほど御説明したとおりに書いていて、そのときのタイトルがあまりバラバラしても整合性がとれないので、作物残留試験の中に一括して記載をしているというのが今までの整理だったので同じように整理をいたしましたということだけなのですけれども、いかがでしょう。

○ 與語専門委員

わかりました。先ほど最初に言いましたように、インポートトレランスに関しては加工品も対象になってくるのもありますので、そういう整理をするということであれば今後私が見るときもそういうふうにしていきたいと思います。

○ 長野座長

ありがとうございました。

22 ページの畜産物残留試験ですが、このコメントに関しましては脚注等を書いてあるということなのですが、これでよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

事務局の追記どおりでオーケーです。

○ 長野座長

ありがとうございます。

○ 森田専門委員

すみません、ここもまたエディトリアルなコメントなのですがけれども、21 行目のホルスタインというのは頭にもってくるのでしょうか。

○ 長野座長

そうだ、ホルスタイン種ということで品種が消えます。

では、そのほか御意見ございますでしょうか。

○ 與語専門委員

ちょっと特徴的なことだけ皆さんにお知らせしておきますと、抄録の一番最後に A3 の代謝マップがあるのですが。

○ 堀部課長補佐

278 ページです。

○ 與語専門委員

最後のところの議論になると思うので、頭の中に入れておいてほしいのですがけれども、これ見ますと、M というのが動物です、P というのが植物、S が土壌で L が水中光分解ですがけれども、M というのをよく探してみると真っ直ぐ下に降りる 2 つしか。動物代謝は本当に単純にこの 2 つしか今ないという状態に対して、P と見るとわかりますけれども、周りを囲むようにすごくたくさん代謝物があるという非常に特徴的な代謝になっていますので、少し頭に置いておいていただくと。ちょっと今までにはないような形になっていますので、少し頭に入れておいていただいて、また後で食品健康影響評価のときに議論になればと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、一般薬理試験以降、説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

23 ページからお願いいたします。一般薬理試験については海外の農薬ということで参照した資料に記載がございませんでした。

23 ページの 13 行目から、急性毒性試験です。表 14 のとおり、急性毒性は弱い結果が出ております。

19 行目から、刺激性、感作性になります。眼刺激性に関しましては粘膜において強い刺激性が認められております。皮膚に対しては刺激性はなかったというふうに御修正いただいております。当初 1 例で認められた軽微なものだったのですがけれども、適用後 1 時間に軽度の紅斑が認められていて、24 時間後には消失しておりましたので、そのままの記載をしていたのですがけれども、川口先生から最終的に刺激性はなかったということでこのように御修正いただいております。先ほど抄録の記載のほうも確認したのですがけれども、

皮膚刺激性はなかったというような記載になっておりまして、そのように記載いただいたものと思います。御確認いただければと思います。

皮膚感作試験については、Buehler 法で陰性の結果が得られております。

以上になります。

○ 長野座長

では、一般薬理試験はなく、急性毒性試験ですが、これについても修正ありません。

あと 9 の眼・皮膚に対する刺激性の部分ですが、これにつきましては刺激性はなかったという結論だけ記載してございます。これでよろしいでしょうか。

では、亜急性毒性試験のほうにお願いします。

○ 横山課長補佐

24 ページをお願いします。まずこの試験、最高用量が 10,000 ppm ですが、事務局案としましてはいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったというふうな記載としております。

事務局よりで 15 行目から事前に御意見を伺っております。体重増加抑制について、有意に減少しているポイントもあるのですけれども、1～13 週の期間にわたってという結果では有意差がなく、毒性所見としていないということで御意見伺ったものです。一過性であることですか、②のより高用量の試験もあるのですけれども、より高用量で実施した試験でも認められていないことなどから影響としなくてもいいという御意見をいただいているところでございます。

24 ページの 17 行目から、2 本目のラットの試験になります。より高用量の 15,000 ppm、20,000 ppm で試験が実施されております。こちらもおめくりいただいて 25 ページになります。最高用量の 20,000 ppm で腎臓の絶対重量と比重量が、雌ですね、ともに増加しておりましたので影響というふうに評価書（案）には記載させていただきましたが、事務局よりにもございますとおり、12～15%程度の増加ということ。あと、この試験で他の所見も含めまして腎臓に関連した変化も認められていないということで、扱いについて伺わせていただきました。最高用量の変化ということもあって、検体投与の影響を否定できないという御意見、あと腎重量の増加量は大きいのですけれども、原因となる所見が認められないので毒性としなくていいという御意見。あと、農薬専門調査会の整理といたしまして、絶対重量と比重量の両方に変化がある場合については毒性所見とするという方向で御検討いただいているというこれまでの扱いもありまして、その観点から毒性所見とするのが妥当という御意見。あと、やはり組織学的な変化もないのでとらなくてよいでしょうという御意見、御意見分かれているところでございます。御検討いただければと思います。

25 ページの 27 行目からイヌの試験です。これはイマザピルのイソプロピルアミン塩の水溶液を使って試験が実施されております。毒性試験で酸以外のものが使われているのはこの試験だけになります。最高用量 10,000 ppm までで試験が実施されておりまして、い

ずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったというまとめをさせていただいております。

26 ページの 2 行目から、ウサギの経皮試験になります。こちらも最高用量 400 mg/kg まで検体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。

亜急性は以上になります。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、24 ページの部分、事務局よりというふうに書いてありまして、90 日間亜急性毒性試験、ラット①の体重増加量の減少、これについて毒性かどうかという点ですが、各委員とも毒性所見としなくてよいという意見です。

井上先生、代表して何かコメントしていただければと思いますけれども。

○ 井上専門委員

皆さん特に影響としなくてよいとしているのであれば、それでまとめていいのではないかと思います。

○ 長野座長

西川先生、これでよろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

はい、結構です。

○ 長野座長

では、影響としないということでよろしくをお願いします。

次に 25 ページの 90 日間亜急性毒性試験、ラット②ですが。この中で腎臓の重量、すなわち絶対重量と比重量が有意に増加しております。これについて影響とするかどうかという点です。井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

こちらにも記載してありますように、私の意見は原因となる所見が認められないので、両方の重量が上がっていても毒性としなくていいと思っております。

○ 長野座長

私のほうは、今までの食品安全委員会のやり方では臓器重量が絶対重量と比重量が上がっている場合には毒性所見とするのが原則というふうに思っております。

川口先生のほうからは、最高用量なので検体の影響を否定できないという意見です。

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

この剤の全般毒性試験を見ましても、腎臓に何らかの器質的な変化あるいは尿あるいは血液、生化学的変化というのは全くないので、これはそれほど毒性所見ではないというような私は印象を持っています。

ただ、原則としてというなかなか科学的ではない表現もあるのですが、絶対重量

と比重量が上がった場合は一応とるという方向になっていますので、私としては長野先生の御意見でいいと思います。ただ、毒性として考える上ではそんな重要ではないだろうということだけは議論しておきたいと思いますけれども。

○ 長野先生

ありがとうございます。組織変化が出ていないということで、毒性かどうかわかりづらいという点です。ただし、食品安全委員会での原則について事務局からちょっと説明していただけるとありがたいです。

○ 横山課長補佐

基本的には長野先生からコメントいただいているとおりに、絶対重量と比重量両方動いたときに毒性ととるということで御検討いただいております。その際に重量の増加の程度ですとか用量相関ですとか病理の出方ですとかそういったものはケースバイケースで御判断いただくということで。申しわけございませんが、そのように御判断いただいているところでございます。

○ 長野先生

西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

やはりルールどおりにジャッジしていくべきと思っております。

○ 長野先生

では、臓器重量が絶対重量と比重量両方が上がった場合には、そのほかの証拠がない場合でも基本的には毒性所見とするということできたいと思います。従いまして、今回は毒性所見として載せるということできたいと思います。

そのほか亜急性毒性試験について御意見何かありますでしょうか。井上先生、どうぞ。

○ 井上専門委員

すみません、今の腎重量のことなのですが、原則として絶対と相対重量が上がっていれば影響と見るということだったので、事務局の御説明で、ケースバイケースというお話があったので、もしあれだったら、そういうもの、血液生化学変化、病理学組織変化を伴わないがみたいな一言を加えて、腎絶対重量及び比重量増加が認められというような何かそういう記載を追加してはいかがかなと思っておりますけれども。

○ 長野先生

今回ずっとこのイマザピル全体を見渡しますとほとんど影響がないというそういう面からしますと、今回腎臓の重量は普通でしたら陰に隠れると思うのですが、表面に出てまいりますので、今井上先生おっしゃったように、そのほかの変化はないという記載を追加していただければと思います。

では、その文案は後でよろしくお願いします。

では、次に 26 ページの慢性毒性試験、発がん性試験のほうに移ってください。

○ 横山課長補佐

26 ページお願いいたします。こちらのも今のもまとめとしましては 10,000 ppm まで影響なしということで評価書（案）は記載させていただいております。

22 行目からの事務局よりで、桿状好中球の増加について御意見を伺っております。一過性であるということ、あと桿状好中球の実数ですね、報告書の記載を御確認いただきまして、2%程度ということ、総白血球数に変化がないこと、他の試験との所見なども勘案させていただいて、影響ととらなくていいという御意見をいただいております。

また、事務局で雄でも認められなかったのという理由を書かせていただいたのですが、井上先生から、雄でないということは毒性としない理由にはなりませんということでコメントをいただいております。

27 ページです。ラットの 2 年間の併合試験になります。こちらですが、まず事務局よりのところの説明をさせていただきます。1 つ目、①ですけれども、甲状腺の C-細胞腺腫の扱いについて御意見を伺っております。データといたしましては 29 ページの上のほうの表になります。C-細胞腺腫ですけれども、全動物の 5,000 ppm で有意差がありますが、ほかでは有意差がないこと、癌でも有意差はないということ、この C-細胞腺腫の有意差があるところ、14.3%については背景データを超えているという情報もあるということで御意見を伺っているものでございます。

先生方からは、事務局案に同意しますというのは影響としなかったということに同意ということで、川口先生、井上先生からコメントいただいております。

長野先生から、ちょっと参照した背景データがまず間違っているということで、1988 年の試験なので、1985～1988 年の背景データと比べると、10,000 ppm 群の発生頻度が上限値付近の値となっているというコメントです。ただ、12 か月の解剖動物を除いた動物数を母数として腺腫と癌の合計が 3/55 例、9/55 例となって、統計学的有意差が認められないということ。C-細胞過形成の発生が対照群より 10,000 ppm 群で低いということなどから、影響とするほどの根拠はないという御意見をいただいております。

山手先生からも影響ととらなくてよいという御意見をいただいております。

28 ページの中ほど、②になりますが、こちらは膵臓の島細胞腺腫について影響としなかったということで御意見を伺っております。データにつきましては 29 ページの中ほどから下のほうですね、最終と殺群の 10,000 ppm で 6/14 例と有意差がついてございまして、これについて御意見を伺っております。明確な用量相関性がないことと、過形成の増加は認められていないことから、抄録のほうで影響としないという説明がされてございまして、このことについて御意見を伺っております。

川口先生、井上先生、山手先生、とらないという判断でよいという御意見です。長野先生もとらなくてよいという御意見で、腺腫と癌を足したものについては統計学的有意差が認められないからというふうに御意見をいただいております。

28 ページの③について、脳の星状膠細胞腫について御意見を伺っております。こちらは 27 ページの表 20 に結果を示させていただいております。悪性、良性で分けて記載を

しておりまして、有意差はないものの全動物の雄の良性腫瘍で 3/65 例の発生が認められていて、同じ時期の背景データを超えているということで、評価書（案）では影響とするという案で御提案させていただいております。

川口先生から毒性所見としなくてもよいと思いますが、審議が必要という御意見をいただいております。

井上先生から、雄の増加ですけれども、僅かな増加は有意差もないということ、EPA やカナダの考え方を参考にして、無毒性量も 10,000 でよいという御意見です。EPA やカナダでは随分検討されておりまして、MTD を超える用量ですのでこの用量で起きたものについては発がんリスクについて考えなくてもいいというような議論がされておりました。

長野先生からは、統計学的有意差が認められないことから影響としなくてよいという御意見をいただいております。また、良性＋悪性の、これは表の記載の仕方ですけれども、まず表 20 です、12 か月の解剖動物を除いたほうがよいということで、表の記載を全動物と分けてというか併記で記載させていただきました。また、良性＋悪性の発生頻度を加えたほうがよいという御意見だったのですけれども、良性と悪性両方出ているものについて報告書から拾ってくることができず、現時点では記載ができておりません。

すみません、山手先生からいただいているコメントですね、29 ページ。まれな腫瘍が増えているというので、事実ということで、影響とするということでよいと思いますという御意見をいただいております。御検討いただければと思います。

それと、この 27 ページの併合試験についてなのですが、長野先生から食品健康影響評価のところに死亡率についてコメントいただいております、少し飛ぶのですが、35 ページをお願いできればと思います。カナダですけれども、10,000 ppm 投与群の雄における死亡時期の早期化と生存率の低下に影響をとっているということで、長野先生の御意見としては影響としなくてよいという御意見なのですが、カナダでそのような評価をしていることもあり、議論が必要という御意見をいただいております。

今日机上配布資料 1 として配らせていただきました資料が生存率に関するカーブになっております。こちらも御覧いただきながら御議論いただければと思います。

29 ページ、30 ページに戻っていただければと思います。マウスの 18 か月の発がん性試験です。こちら最高用量の 10,000 ppm まで試験が実施されておりまして、影響が認められなかったという結果になっております。投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められてございません。検体摂取量なのですが、抄録に記載されていた値がカナダの評価書の値と違っていたこと、あと申請者が算出したとあったことから、念のため計算方法を確認しました。ちょっとこの記載だけではわからないかもしれないのですが、報告書のほうに各週の検体摂取量がございまして、これの平均値を期間で割り戻して計算したものが抄録に載っている数字であるというような説明がございました。

御説明は以上になります。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、26 ページ、1 年間慢性毒性試験、イヌについて確認してまいります。最初の枠、事務局よりというところで、桿状好中球の増加について毒性影響とするかどうかであります。井上先生、コメントをお願いします。

○ 井上専門委員

ほかの先生もおっしゃっているとおり、一過性ということなのでこの変化は毒性所見としなくていいというふうに思っております。私がコメントしたこの雄で見られなかったことを毒性としないというのは、可能性として雌だけでこのタイミングで何か起こっていた可能性があるから、この雄だけでということは否定する根拠にはならないかなと思いました。

○ 長野座長

私も雄、雌別々に評価すべき問題であって、一方の性だけに出た、一方の性では出ていないということは理由にはならないというのに賛成です。

山手先生、やはり桿状球への影響について。

○ 山手副座長

ほかの試験も含めて類似の所見は出ていませので、一過性の偶発的な所見と思っています。

○ 長野座長

各委員は桿状球への影響はないというふうに見ているのですが、西川先生、よろしいでしょうか。

○ 西川専門参考人

はい、いいです。

○ 長野座長

ありがとうございます。

桿状球への影響はないということできたいと思います。

次に、27 ページ、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットに移ります。事務局よりという 27 ページの一番下の部分、①ですが、C-細胞腺腫あるいは C-細胞癌の発生についてです。これにつきましては、29 ページの上の部分に甲状腺の C-細胞腺腫と C-細胞癌、それから甲状腺の C-細胞過形成、それから腺腫、癌、合わせたものの表が出ております。まず、甲状腺の C-細胞腺腫に関しましては、5,000 ppm だけ有意差が出ておりまして、用量に相関していないと思います。

それから、甲状腺の C-細胞癌ですけれども、これは一見増えているように見えます。対照群が 1/65 に対して 10,000 ppm の全動物では 5/65 です。なお、母数なのですが、今回の抄録では 12 か月目の解剖 10 匹と、それから最終解剖、それから切迫と殺、それから死亡動物あわせた 65 匹を母数としてその発生率あるいはヒストリカルコントロールデ

ータと比較をしておりますので、とりあえずこの 65 という数字で見えています。そうしますと、全動物では対照群では 1/65 に対して 10,000 ppm では 5/65 ということでやや多いという数字になります。しかし、統計学的な有意差は出てまいりません。

それから、C-細胞過形成と腺腫と癌を合わせたものですが、これは対照群と 10,000 ppm の間には差がありませんで、かえって減ってまいります。すなわち、甲状腺の C-細胞癌は増えるけれども、逆に過形成は減っているというような数値であります。

以上の点から、私は特に統計学的有意差が出ているのは腺腫だけであるし、それは途中の 5,000 ppm 群なので用量に相関していないというふうに思います。あと、背景データと比較しているのですが、どうも CD 版のほうを見ますと大変古いデータを使っております、かつ試験期間が 30 か月の数値のようでした。今回の試験終了の 1988 年、このころのヒストリカルデータを調べてみますと、例えば甲状腺の C-細胞癌は 4/65 が最高値でありまして、ちょっと 5/65 は高いかなというふうに思っています。しかし、高いわけですけれども、統計学的には有意な増加ではないという点、あるいは米国とカナダではこの甲状腺の腫瘍に関しては投与による影響ではないというふうに判断しております。そういう意味で、わざわざこれを投与による影響だと考えるほどの根拠はないというふうに私は判断しております。

井上先生、いかがでしょうか。

○ 井上専門委員

よろしいと思います。影響としなくていいと。

○ 長野座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手副座長

甲状腺と腭臓に認められた腫瘍については私も検体投与の影響ではないと。農薬抄録を細かく見ても、甲状腺の場合は一側なのか両側なのかとか、あるいは過形成なのか、過形成から腺腫、腺癌というのは見た範囲でも検体の影響とは思えない発生であると思います。腭臓に関しても同様にやはり過形成からアデノーマですね、そこらへんを見ても影響はないと判断してもいいかと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

西川先生、いかがでしょうか、甲状腺の腫瘍に関しまして。

○ 西川専門参考人

影響ではないと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、甲状腺の腫瘍については影響ではないと考えます。

それから、膵臓の膵島腺腫ですが、山手先生の御意見のように、これに関しましては統計学的な有意差も出てまいりませんし、私も影響とはしなくていいと思っております。

井上先生、いかがでしょう。

○ 井上専門委員

影響としなくていいと思います。

○ 長野座長

西川先生、いいでしょうか。

○ 西川専門参考人

はい、結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。膵の膵島腺腫につきましても投与による影響ではないという判断であります。

次に、脳の星状膠細胞腫であります。この発生については 27 ページ、表 20 に発生率を書いてあります。先ほどお話ししましたように、動物数が 65 という全動物で記載されているのですが、今回事務局のほうに 12 か月での解剖動物数を省いた数字の表を作っていただきました。そうしますと、まず悪性のほうですが、雄に関しましては 10,000 ppm で 1/55 例で出ております。雌に関しましては対照群だけで 1/55 出ております。それから、良性につきましては対照群が 1/55 に対して 1,000 ppm が 1/55、雄のほうですが、それから 5,000 ppm が 0/55 に対して 10,000 ppm が 3/55 ということでやや増えています。あと、雌に関しては良性は 1,000 ppm と 10,000 ppm で 1 例ずつ出ているという結果であります。

EPA ではこの脳の星状膠細胞腫自体については投与による影響としておりません。ただし、カナダのほうでは投与による影響と記載してあります。ただし、最高用量では動物の生存率が下がっているので MTD を超えているというような書き方をしております。

これにつきまして、まず井上先生、いかがでしょう。

○ 井上専門委員

こちらのコメントに記載してあるように、有意差がないということと、あと先ほど事務局から説明があったとおり、非常に高いドーズでの変化ということだったので、私は投与の影響ではないとジャッジしてもいいと思いました。

○ 長野座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがでしょう。

○ 山手副座長

そうですね、こういう剤による発がん性、発がん性というのは今回の例には当てはまらなと考えていますけれども、腫瘍が出るという意味では通常よく見られる腫瘍が用量相関をもって増えていくというようなパターンと、もう一つは通常ほとんど見られないもの

が最高投与群だけでもぽつとちょっと高く見られると、この場合は気をつけないといけないのかなと思っています。そういう意味で星状膠細胞腫というのは通常自然発生腫瘍でも 1%前後以下というイメージが私はありまして、今回はこの最高投与群のところでは 6%ぐらいですね。確かに背景データという意味ではレンジというか幅があるので、これもその範囲に入ると言えば入るのかもしれませんが、ほかの群を含めて 10,000 ppm でまれな腫瘍が出たということは影響が、表現は難しいのですが、何かあるのかなという表現にとどめますけれども、そういう印象を持っています。発がん性という言葉では含めないほうがいいと思いますけれども。

○ 長野座長

発がん性とは言いにくいけれども、投与による影響である可能性がかなりあるというふうに。

○ 山手副座長

否定できないと。

○ 長野座長

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門参考人

基本的に統計学的有意差のないものを積極的に毒性と判断する必要はないと思います。それで、この剤の毒性試験をながめると非常に毒性が弱いのであって、いきなり脳腫瘍が出てくるとするのは非常に考えにくいことだと思います。したがって、この 27 ページの 12 行目から 13 行目にある下線部分がよいかなと思っています。

○ 長野座長

ありがとうございます。やはり統計学的有意差がない場合には採用しないというのが原則かと私も思っております。

三森先生、いかがですか。

○ 三森委員

この腫瘍が自然発生で 1 例も発生しないということであれば、この 3 例、4 例は意味があると思うのです。これは SD ラットですのでコントロールでも認められる腫瘍です。ですから、やはり統計学的な有意性がついてこそ初めてそこで投与との関連性があるとみなすべきだと思います。例えば胃の腺癌が投与群に 3 例ないし 2 例みられた場合、これは意味があると思うのですが、これはそのようにはとれないのではないかと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

今回の試験でも対照群で悪性が雌で 1 例、それから良性が雄で 1 例出ております。そういう意味で大変まれというわけではないと。それから、今三森先生がおっしゃったように、自然発生腫瘍としていわゆるグリオーマは 1%ぐらいは大体出ています。そういう意味でまれではあるけれども、極めてまれではないというふうに私も思います。

山手先生、いかがでしょう、投与による影響としてはとらないという意見が多いのです
えが。

○ 山手副座長

はい、各先生方から出ていますように、非常に毒性が少ない剤であるということと、それが確かにいきなり脳にいつて何かをしているとも考えづらいということと、血液脳関門もそんなに通るものではないというような剤だと思いますし、あと、まれという言葉はどの程度のまれをとるかということなのですけれども、確かに通常絶対出ないだろうという腫瘍が高投与群で出た場合はやはりたとえ 1 例でも 2 例であつてもそれは注視すべきだと思うのですけれども。確かにこのアストロサイトーマに関しては全く出ないという、自然発生腫瘍では、ではないので、ある程度は spontaneous でも出ますので。そこらへんをトータルで勘案すると、各先生方が言われたように有意差もないということで影響ととらなくてもいいのかなと、同意させていただきます。

○ 長野座長

次に、今の生存率の件なのですが、米国の EPA のほうでは生存率について投与による影響として扱っておりません。しかしながら、35 ページに記載しましたが、試験終了時の死亡率ですが、対照群が 64% 対しまして 10,000 ppm 群の雄は 75% です。それから、推定生存期間中央値という記載がしてあるのですが、これは対照群が 677 日に対して 10,000 ppm 群の雄では 655 日ということでやや短くなっています。こうしたデータから、カナダでは死亡時期の早期化と生存率の低下があつたということで有害影響としております。これをもとに、雄の 10,000 ppm が LOAEL というような評価をしております。

今日机上配布していただいたのがそのグラフです。表裏ありまして、雄と雌です。こちらのほうが雄ですが、確かに長めの破線ですが、10,000 ppm が一番下のほうにやや最後のほう動いております。しかし、私の意見では、確かに最後の最終の生存率が 10% ほど落ちますが、あまりほかの群に比べて、最後は確かに落ちるけれども、それほど大した低下ではないというふうに私は見ているのです。

これについて、まず井上先生、どうでしょう。

○ 井上専門委員

この生存率のカーブを見たときに、先生の御説明にあつたとおり、特に死亡時期の早期化というのは見られていないので、先生の御意見に賛成です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがですか。

○ 山手副座長

正直言ってこの表をぱっと見せられたら僕はむしろあるのではないかと思います。ただ、死亡の早期化あるいは死亡率が高いということの裏付けとして、それに関連する何らかの毒性所見であつたり、何かある自然発生腫瘍の中でもある腫瘍出てきたとか、そういう傾

向があればその理由づけになるのかなと。またあと、摂餌量これ変わってないですよ。となると、この死因というのがちょっとつかみづらいというのがわかりづらいというのが正直なところです。

そういう意味では、ちょっと反対の意見になりますけれども、カナダが示しているように早期化あるいは死亡率が高いというのが雄では原因がわからないということを含めればとっておいたほうがいいのかという印象をちょっと持ちました。

○ 長野座長

死因という面から見ますと、死亡数の増加になった原因となるような死因が見つからないのですね。それで、例えば先ほどのグリオーマの悪性ですが、これ 3 例出ていますが、その 3 例とも定期解剖されて死んでおりまして、原因になっていないと。一般病理所見も増えているものがないと。そうしますと何で死んだのかわからない。その面では僕は偶然という要因でしかないのかなというふうに思っております。

西川先生、いかがでしょう。

○ 西川専門参考人

非常に毒性の弱い剤であって、むしろ何でこんなに死亡率が高いのかなという疑問を感じますけれども。病理組織所見を見る限り、特定の病変が増えていないところから、この死亡率を毒性のエンドポイントにするというのは少し無理があるかなと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

三森先生、いかがですか。

○ 三森委員

腫瘍性病変で特異的なものが動いていないですね。それと、抄録の 96 ページに合計の腫瘍数と担腫瘍動物数が載っていますが、雄の 10,000 ppm で明らかに増えているということもありますので、このへんから見ると死因の特定として特異的なものはなさそうです。そのようなことから考えると、やはりカナダの考えているような結論には到達できないと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

山手先生、よろしいでしょうか。

○ 山手副座長

ええ、死因の特定ができないというのは私も同意見です。ただ、特定ができないからそれをむしろ毒性としてとったほうがいいのかというのが私の意見です。議論させていただきましたので、ほかの先生方の御意見に賛同させていただきます。結構です。

○ 長野座長

では、この 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験に関しましては、その毒性影響は全くないという結論です。それでよろしいでしょうか。

○ 中塚専門委員

すみません、ちょっと専門外なのですが。この生存率を見ると雄より雌のほうが影響が出ているということはないですか。

○ 長野座長

雌のほうはですね……。

○ 中塚専門委員

対照群は 50%以上生きていますよね、60%に近い。

○ 長野座長

一番下は 5,000 ppm です。

○ 中塚専門委員

すみません、用量間違い。

○ 長野座長

ということで、10,000 ppm でも影響がないという評価です。

そうしますと、文章としましては、27 ページですけれども、まず一つの 9 行目から 10 行目の黄色の文章ですね、脳の星状膠細胞腫の発生云々という、9 行目から 10 行目の文章はなくなります。それに対して 12 から 13 行目の文章を 1 行残しておくかどうかという点があります。この表とこの文章ですね。これについては、西川先生、いかがでしょう。

○ 西川専門参考人

すみません、どこの部分ですか。

○ 長野座長

脳の膠細胞腫が投与による影響ではないと結論しました。そうしますと、その文章、それから表 20 自体もいらないのではないかという選択肢があると思うのですね。

○ 堀部課長補佐

27 ページの 12 行目、13 行目の長野先生に加筆いただいた部分も星状膠細胞腫を否定している文章で、表 20 も毒性ととっていないので、両方とも書かなくてもいいのではないかという意味だと思うのですが。そこの整理をどうしたらいいのでしょうかということではないかと思います。

○ 長野先生

そうです、その選択肢がありますので、どちらがいいかという。

○ 西川専門参考人

これは今まではどうしていましたか。毒性ととらなかったものについて、表を示すことはなかったですか。

○ 堀部課長補佐

基本的にはあまり示してはこなかったのですが、ただ例えば特異的に出たから残しておくという議論があれば残すこともありますけれども。基本的には毒性ととらなかったことに対しての記載はあまり長々とは連ねない傾向はございます。

○ 西川専門参考人

ただ、この 27 ページの 12 から 13 行目、これは長野先生の修文案ですけれども、脳の星状膠細胞腫に関する記載されていますので、そういう意味では表 20 は残してもよいのかなという気はしますけれども。

○ 長野座長

私も残したほうがいいかなというふうに思います。というのは、カナダでは一応とってあるわけで、そことの関連ではまず一応記載しておいたほうが後で議論がしやすいかと思います。幹事会でこれを消されればそれはそれでいいと思いますが。

○ 堀部課長補佐

部会としては諸外国とも判断が違っているところなので明確に判断のプロセスを文章に残していただいたということで御説明できればと思います。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、文章としては、9 から 10 行目を切って、その代わりに 12 から 13 行目が入る。そのあと、ここはどういう文章に変わりますか。

○ 横山課長補佐

いずれの投与群についても影響が認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量といういつもの書き方で整理させていただきます。

○ 長野座長

では、それで文章を作ってください。

○ 横山課長補佐

はい。表 20 は今お示しさせていただいているものでよろしいかどうか、何か修正が必要でしたら御指示をお願いします。

○ 長野座長

もうちょっと簡単にするとしたら、雌のほうはないので切ってしまうという点もありますが。

西川先生、どうですか、何かいいアイデアあります。もうちょっときれいな。

○ 西川専門参考人

表 20 ですか。

雌でも悪性の星状膠細胞腫が出ていますね。これも否定する一つの間接的な根拠になるかなと思いますが。したがって、残したほうがいいのではないかな。

○ 長野座長

そう思います。コントロールで出ています。

全動物、つまり母集団数が 65 と 55 がありますけれども、これは一方でいいのかなというふうに思うのですが。

○ 西川専門参考人

座長の意見に賛成します。全動物だけ残せばいいかなと思います。

○ 長野座長

65 ですか。65 のほうでいきます。

あとは、30 ページのこの事務局からという部分で、18 か月間発がん性試験でのマウスでの平均摂取量の件ですけれども、これについてはこの計算でいいということですね。

慢性毒性試験及び発がん性試験に関しまして、ほかに御意見ありますでしょうか。

では、次に生殖発生毒性試験に移ってください。

○ 横山課長補佐

30 ページをお願いいたします。まず、ラットの 2 世代繁殖試験になります。こちらも今の評価書（案）としてはいずれの投与群でも影響が認められなかったとして、繁殖能に対する影響も認められなかったという結論で記載させていただいております。

いただいているコメントといたしまして、31 ページになります。事務局から御意見伺っておりまして、受胎率への影響ですとか、体重増加抑制、あと死産児数の増加が認められているのですけれども、いずれも再現性のないものですとか一過性のものということで抄録では否定されておりまして、そのような判断でよろしいか御意見をいただいているものでございます。

中塚先生からは、判断自体は大丈夫という御意見なのですが、死産児数の増加について、死産児の出現頻度の統計が実施されているのですけれども、1 例の母動物で増えたからという理由とするのであればこの統計の方法ではだめで、リッターエフェクトを考慮したものでということでしょうか、統計のやり直しは不要ということなのですが、コメントとして議事に残してくださいというコメントをいただいております。

あと、中塚先生からの検体摂取量の丸め方なののですけれども、評価書上の数字は 3 桁までで丸めさせていただいておりますので、この場合 1,030 になります。

あと、代田先生から、哺育期体重増加抑制、受胎率、死産児数の判断は結構ですということ。ほかに、最高用量群の P 雄に体重増加抑制が認められておりますが、軽微な一過性の変化であることから、毒性とは判断しませんでしたという御意見をいただいております。

31 ページの 28 行目からラットの発生毒性試験で、Tween の濃度を追記しました。32 行目、投与群ですね、修正いただいております。

31 ページのラットの試験は、母動物で流産が認められましたが、胎児では影響はありませんでした。催奇形性は認められなかったという結論になっております。

32 ページ、8 行目からウサギの試験です。やはり Tween の濃度について修正しております。いずれの投与群でも影響がなく催奇形性も認められなかったという結果になっております。ただ、最高用量が 400 mg/kg ということで、こちらは脚注のほうになぜ最高用量を 400 にしたかということで理由を記載させていただきました。ガイドラインで規定されている投与量なののですけれども、いずれかの毒性が出る用量か、もしくは上限 1,000

mg/kg まで実施というふうにございましたので、こういった用量設定の根拠の記載が必要かなと思って記載させていただいたところです。試験のこの用量の妥当性も含めて御確認いただければと思います。お願いいたします。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、31 ページの事務局からの質問の部分ですが、これは 2 世代繁殖試験のラットにおいての影響について、影響なしとするということですが、中塚先生、代田先生ともに影響なしとしていいということですが、追加のコメントございますでしょうか。

○ 代田専門委員

特にございません。事務局の御説明どおりで結構です。

○ 長野座長

中塚先生、いかがでしょうか。

○ 中塚専門参考人

僕は一つだけ、有効数字 3 桁というのはわかるのですが、その 3 桁の書き方を 1030 と書いちゃうと 4 桁という形ではないですか。同じような数字を見たんですよ。1 年間の、26 ページのイヌですけれども、5,000 ppm と 10,000 ppm と 141、280 ありますよね。これ 280 というのは小数点 1 桁を四捨五入して 3 桁にもっていったということですよ。で、ただ、ここで言う 1030 というのは小数点……。

○ 代田専門委員

1,030。

○ 中塚専門参考人

1,030 でしょう、その最後の 0 というのは。

○ 堀部課長補佐

4 桁目を、少数第 1 桁をではなくて、有効数字の 4 桁目を四捨五入しているので、結果的にこの 0 は意味を持たなくなっています。結果的にです。

○ 中塚専門参考人

そうですね。ですから、26 ページの 280 の 0 とは意味が違うわけですよ。

○ 堀部課長補佐

そうです。

○ 中塚専門参考人

意味のない 0 ですよ。

○ 堀部課長補佐

そうです。

○ 中塚専門参考人

それでいいのですね。

○ 堀部課長補佐

そこはもうまとめ方として4桁目を整理しているのです。

○ 中塚専門参考人

1.03g/……。

○ 堀部課長補佐

なのですけれども、評価書の中が混乱するので、整理の都合上こうさせていただいていきます。

○ 中塚専門参考人

わかりました。29 ページの真ん中らへんに右のほうに 12.95 とあるのですけれども、これは事務局がつくったのではないからこの数字になっているということ。

○ 堀部課長補佐

これは評価書に残るものではないので、最後の桁まで明確に書きましたが、原則としては、すみません、4桁目を四捨五入、3桁にしております。ADIの数字は逆に3桁目を切り捨てです。ちょっと混乱するルールで恐縮ですが、御理解いただければと思います。

○ 中塚専門参考人

了解、全然問題はない。

○ 長野座長

では、表22の1,030を1,026に修正していますが、これは1,030に戻すということですね。はい。ありがとうございます。

それから、(2)の発生毒性試験、ラットに関しまして記載の修正をしております。この修正でよろしいでしょうか。

では、32 ページの発生毒性試験のウサギなのですが、これが投与用量の最高用量が400 mg/kgということですが、これについて本来ならば1,000 mg/kgがトップドーズではないといけない。しかしながら、今回脚注に書いてあるように400 mg/kgで毒性影響と考えられる変化があったので、これを最高用量にしたということなのですが。これについて、代田先生、中塚先生、コメントしていただければと思います。

○ 代田専門委員

では、私から。従来も無毒性量、何も影響が出なかったときの設定の根拠は少し書き込んでいただくようにしておりましたので、こういう形で明確にしていいただければわかりやすくなると思います。すごく文章上の文字の問題なのですけれども、一番下の400の0とmの間にスペースを、申しわけありませんが、お願いいたします。

私は以上です。

○ 長野座長

ありがとうございます。

中塚先生、これでよろしいでしょうか、修正含めまして。

○ 中塚専門参考人

これ多分CDのほうで見たんじゃないかな。確認だけしていただければ。

○ 長野座長

では、事務局で確認をお願いいたします。

発生毒性試験に関しまして、そのほか何か御意見ございますでしょうか。

では、遺伝毒性試験のほうに移ってください。

○ 横山課長補佐

32 ページをお願いいたします。試験結果は表 23 で、32 ページ、33 ページになります。いずれも陰性の結果です。33 ページ、事務局よりとしまして、カナダの評価書で一部分哺乳類の遺伝子突然変異試験で **Equivocal** と判断されているものがございましたので、御意見を伺っております。いずれも陰性という判断でよろしいというふうに御意見をいただいております。

太田先生今日お休みですので、コメント紹介させていただきますと、HGPRT 遺伝子座の変異を 6-GT 耐性コロニーとして堅守する試験系では偶発的に高い数値が出ることがよくあるので、判定基準は用量依存的な増加と再現性になります。本剤のデータではこのいずれも認められませんので、陰性と判断して問題ないと考えますと御意見をいただいております。

森田先生からも陰性と判断することで問題ないという御意見をいただいているところでございます。

以上になります。

○ 長野座長

ありがとうございます。

森田先生、いかがでしょうか。

○ 森田専門委員

遺伝毒性試験は基本的に全部陰性なのですが、細かく言いますと *in vitro* の染色体異常試験、チャイニーズハムスターの卵巣細胞を使った試験はあまり的確な試験とは言えませんでした。わざわざ標本作製時間をここに記入したのですが、3 時間とか 8 時間の処理・作製時間では陽性対照も陰性の結果が得られておりまして、適切ではありません。12 時間処理だけで評価でき、それで陰性というのは現在のガイドラインに合わせますと不十分な試験になります。けれども、*in vivo* の小核試験で最高用量の 2 g/kg、2,000 mg/kg まですべて陰性であったことと、CHO の HGPRT の遺伝子座変異でも陰性ということを加味しますと、総合的に陰性ということは疑いのないところですので、問題ないというふうに考えております。

○ 長野座長

ありがとうございます。

では、そのチャイニーズハムスターの染色体異常試験だけ気になるので、その部分だけ記載しておく、了解しました。しかし、全体としては陰性という評価でよろしいと。

○ 森田専門委員

はい。

○ 長野座長

ありがとうございました。

では、食品健康影響評価のほうに移ってください。

○ 横山課長補佐

34 ページをお願いいたします。まず、ラットの動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率、低用量で少なくとも 78.6%、高用量で少なくとも 76.8%、投与後 24 時間までにほとんどの放射能は排泄されております。投与放射能も主に尿中に排泄されております。糞尿中の主要成分は未変化のイマザピルで、代謝物は【B】と【G】が検出されております。

泌乳ヤギ、産卵鶏を用いた畜産物の試験の結果、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。11 行目から植物体内運命試験の結果についてなのですが、申しわけございません。12 行目、13 行目、事務局のほうで当初 10%TRR を超える代謝物は同定されなかったというふうに記載してしまったのですが、クローバーとバミューダグラス、こちら家畜の飼料に用いる作物でして、畜産物の暴露評価対象物質を検討するに当たって考慮すべき作物でした。ちょっと漏れておりまして申しわけございません。14 行目、15 行目に追記をさせていただきまして、10%TRR を超える代謝物としてクローバーの試験で【D】、バミューダグラスの試験で【H】が認められております。【C】のほうは【C】＋【F】という形で検出されておまして、そのうちのほとんどが【C】というふうに記載がございましたので、10%を超えるものとして【C】というふうに記載させていただきました。ほかには【B】、【D】、【E】、【F】、【G】が認められております。

16 行目から作物残留試験の結果なのですが、最大残留値として大豆（種実）の 3.0 mg/kg となっております。

18 行目から 20 行目、畜産物残留試験の結果を記載させていただいております。網掛け部分については作物残留試験の下にいつも記載しております。畜産物の代謝についてはラットの下に記載して、畜産物の残留については作残の後に記載させていただいております。

26 行目から各種毒性試験結果から、イマザピル投与による影響として認められたものとして、流涎（ラット）、これは催奇形性試験のラットで、母動物で認められたものをここに書き出しております。腎臓の重量増加、これもラットで今日御議論いただいたところです。繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

ラットの併合の発がん性についてはなしですので、28 行目のところに発がん性も認められなかったというのを追記させていただいて、29 から 31 は削除させていただいてよろしいですか。

32 行目から、農産物と畜産物中の暴露評価対象物質をイマザピルというふうに記載しておりますが、先ほど御説明したとおり、クローバーとバミューダグラスで【C】と

【H】が認められております。こちら両方ともラットで認められない代謝物でして、こちらの扱いについても、申しわけございませんが、御検討いただければと思います。農産物のほうは人が食べる作物では 10%TRR を超える代謝物は認められておりませんので、農産物についてはイマザピル（親化合物のみ）で、畜産物のほうの暴露評価対象物質にイマザピルに【C】と【H】を追加するかどうかという点について御検討いただければと思います。

少し代謝物のほうを御覧いただきますと、先ほど與語先生が御説明くださった抄録の 278 ページの A3 の代謝マップがわかりやすいかと思うのですが、今回 10%TRR を超えたものとして、まず【C】ですね、一番右の列の上から 3 番目の代謝物です、この後【E】ですとか【G】、【H】というふうに代謝される代謝物になります。そのほかバミューダグラスでは【H】が認められておりまして、動物で出てくる代謝物である【G】、土壌で代謝されるというふうな線がついているものです。ここですね、例えば先ほどの【C】ですと【F】から【C】を通過して【E】、【G】というふうに代謝されるこの代謝経路を少し御検討いただいて、この【C】、考慮すべきものであるかどうかという点。あと、【H】については【G】という代謝物が動物で認められておりまして、この【G】の酸化したものですので、毒性の程度がどの程度かという点少し御意見いただければと思います。

評価書の 34 ページにお戻りいただきまして、ADI の設定についてとなります。各試験で得られました無毒性量は 37、38 ページのとおりとなっております、37 ページの 2 年間併合試験の最小毒性量 503 とありますが、これは先ほど影響としないと判断いただきましたので、「－」というふうになります。

そうしますと、影響が認められているのがございまして、最小毒性、無毒性量として最も小さい設定用量で試験がされているのがイヌの 1 年間慢性の 280 となります。雄の 280 ですね。そうしますと、35 ページにお戻りいただきまして、無毒性量 280 mg/kg 体重/日で、安全係数は特段問題ないかと思いますので 100、これで除しまして、ADI は 2.8 となるかと思いますが、御審議いただければと思います。

また、先ほど机上配布資料 2 としてイマザピックの評価書をお配りさせていただきました。イマザピックはビリジン環のメチル基が 1 個多い化合物となっております。毒性プロファイルなのですが、机上配布資料 2 の 28 ページを御覧いただければと思うのですが、30 行目から主な影響がございまして、イヌで影響が出ています。貧血ですとか骨格筋の変性ですとか壊死、あとウサギのほうで胃潰瘍というようなものが認められております。また、ウサギで骨格変異もあるというような結果が出ておりまして、この点御紹介させていただきます。

御説明は以上になります。

35 ページの事務局よりについては併合試験の死亡率の件ですので、審議いただいているものでございます。

説明は以上になります。よろしくお願いいたします。

○ 長野座長

ありがとうございました。ということは、表 24 なのですが、37 ページ、ここの 1 年間慢性毒性/発がん性併合試験の部分ですが、ここの部分が今最小毒性量のところに 503 と書いてありますが、無毒性量が 503 に変わるという。そして、備考の部分で雌雄とも毒性所見なしに変わるということによろしいですね。

○ 横山課長補佐

はい。

○ 長野座長

では、34 ページの 3 行目から 10 行目までですが、玉井先生、根本先生、よろしいでしょうか、この修正で。

ありがとうございます。

次に、11 行目から 17 行目に関しまして事務局から修正が加わっております。與語先生、どうでしょうか。

○ 與語専門委員

事務局の修正どおりでこの部分は結構です。

○ 長野座長

ありがとうございます。では、これで。

○ 根本専門委員

一つよろしいですか。10%TRR を超える代謝物として【C】と【H】があるということなのですけれども、ちょっとこの【H】のほうについて、今ここでごそそやっていたのはそれについて問題があるということなのですけれども。抄録の 14 ページに構造式が出ていますけれども、【H】はその前のページの原体混在物の中の一番と同一のもので、原体混在物というものだったのです。それで、植物で 10%TRR を超える量が検出されたわけですが、これが可能性としてアイソトープの中に入っている混在物の可能性があるのではないかとということで申請者のほうに問い合わせさせていただきたいですね。アイソトープですから、ここで 0.1%以下という含有量になっていますけれども、アイソトープの場合どうなっているかちょっとわからないものですから、そこらへんを問い合わせただいて、これを評価対象物質として加えるのに適当かどうか。というのは、この例えば【G】から【H】への経路というのはちょっと考えにくいというか、非常に難しい経路でありまして、【H】がなぜそんなに多くあるかというのは問題であるということなのです。

○ 堀部課長補佐

先生、これ【G】から【H】なのですけれども、微生物の分解で起こり得ないですか。

○ 根本専門委員

まあそこらへんの可能性もあるかもしれないけれども、哺乳類では酵素的な反応としてはちょっと。

○ 堀部課長補佐

はい、ですので申請者側としては哺乳類の反応では出てこないと言ってるのですね。土壌での分解だけを受けると言っていて、ですので動物体内では考えにくいけれども、土壌中なので予期せぬ反応が起きているような形になるのかなと思ったので。申請者側はですからここは動物では出てこないと言っておりますので、恐らく聞いてもあまり……。

○ 根本専門委員

いや、その植物体内でね。

○ 堀部課長補佐

植物体内でも【G】までしか出てこないです。

○ 根本専門委員

いや、植物体内では上から来る経路が。

○ 堀部課長補佐

そうですね、右側のパスウェイ。

○ 根本専門委員

ありますよね。だから、その可能性というかアイソトープの段階では本当にこのくらいの少量だったかというような、そこらへんはわかるかどうかちょっとあれですけども。

○ 長野座長

與語先生、いかがですか、この点について。

○ 與語専門委員

これは本当に難しくて、脱アミノ反応というのは一般論で言ったらあるのですよね。ただ、これであるかというところとちょっと今調べてみたのですけれども、なかなかちょっと見つからないというのが正直なところですね。先ほどのアイソトープの話でいきますと、アイソトープの合成はこの原体でやる合成とは違う経路でやるのが一般的で、そういうときに何かそういうここ出てくるような原体のいわゆる混在物ですね、その割合が増えることは考えられないわけではないですよ。

○ 横山課長補佐

すみません、よろしいですか。原体混在物由来ではないかと問い合わせるということで、ちょっとまだ報告書には当たれていないのですが、抄録ですね、199 ページ、バミューダグラスの代謝のところで申請者の報告書の考えが要約されているのですけれども。199 ページの一番下が（4）まとめになっていますが、そのちょっと上ですね、3 行上で、【C】を生成する経路、さらにはイミダゾリニル環が加水分解されてピリジンジカルボン酸体【H】とする経路が生成、存在すると推定されたとして、予想代謝経路にも【H】を入れてますので、【H】は出るというふうには想像は、考察はしているのではないかなと思うのですが。この点も踏まえてちょっと聞き方なりを御検討いただければと思うのですけれども。

○ 長野座長

では、ここの部分は、今ここの 14 から 15 行目、それから 32 から 33 行目の評価対象

物質の両方に係るわけですね。

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

実は、先ほど 278 ページの図のところで、元のイマザピルの【A】から【B】ができて、それから【G】にいくようにルートが書いてありますよね。実をいうと多分【B】から【G】はできないんですよ。なぜかという、イマザピルの五員環のつながっているところの N、N で囲まれたところに二重結合で入った炭素がありますが、そのところに OH が入ると、五員環のどっち側が切れるかによって【B】の側に切れるか逆の側で切れるかという 2 通りの可能性があって、実は【B】にいく経路と逆側が切れたものから【G】ができるんです。そうすると、逆側のほうでは中間体にウレアができるので、ウレアなのでそのところで切れてもいいので、そうすると CONH₂ が残って【G】ができる、そういうパスウェイなのです。したがって、カルボン酸体は実際には動物体内ではできないということになります。だから、動物体内で検出されなかったことは合っていますし、ただし検出の経路からそのことは逆に言うとカルボン酸体は出てこないはずだというのは理屈からも出てきますので、そういうふうに理解としないとこの生成はちょっと考えにくい経路なので。

○ 長野座長

ということはどうなのでしょう。

○ 山添委員

ですから、逆に言うと、カルボン酸体が例えば今度評価のときに動物でも暴露されているかどうかを見なければいけない場合に、原体不純物として我々がこのものをもう既に評価しているのであればそれでいいということになりますね。そうでない場合にはちょっと植物独自のものだということになってしまうので、そのところは暴露しているかどうかを確認してもらうというのが。

○ 堀部課長補佐

その先の話で、暴露評価対象物質との関係なのですが、その場合に親化合物は LD₅₀ 含めて非常に毒性が弱いものになっています。上路先生のガイダンスを御覧いただくと、上路先生のガイダンス上は親化合物の LD₅₀ が 2,000 を超えている場合には代謝物がとても毒性の懸念があるというふうに考えられない場合には、親化合物の LD₅₀ が 2,000 を超えていることをもってほかの代謝物を全部暴露評価対象物質から外してもよいというふうに記載がされておりますので、その部分でものが親化合物と比べて非常に毒性が強くなる懸念があるかどうかという点について、もし何か情報があるのであればということになると思うのですけれども。物理的には 2,000 を超えているので全て暴露評価対象物質から外してもいいという判断もできるので、そのところに次はいくのかなと思っています。

○ 長野座長

では、その今のこの 32 から 33 行目の部分への影響ですけれども、今の事務局の意見のように低毒性物質なので親化合物だけでいいということになってしまうのですか。

○ 堀部課長補佐

上路先生のガイダンスを平たく読むとそのようにも書けますので。念のために記載を御覧いただくとすれば、この緑の農薬ガイドラインの後ろのほうなのですけれども、4 つ目のタブに農薬専門調査会関連資料というのがあって、その 18 ページからに暴露評価対象物質のガイダンスが収載されているのですが、この 20 ページ、7 の (1) と (2) です。特に (2) で親化合物の急毒で LD₅₀ が 2,000 を超えるような低毒性物質である場合には、毒性面からは代謝物等について検討する必要がないというふうになっているので。そうすると、23 ページのフローでいきますと、仮に今議論になっている代謝物【C】や【H】がステップ 1 のところで代謝の面から懸念があったとしても、ステップ 2 のところで毒性に懸念が生じないというふうにも整理ができますので、そうであれば特に暴露評価対象物質にこれらの対象物を入れる必要はないというロジックも立ち得ますので、御検討をお願いいたします。

○ 長野座長

根本先生、いかがでしょうか、今の意見は。

○ 根本専門委員

この【H】の場合は混在物かどうかということですが、原体ではないわけですね。だから、評価書をつくるに当たってはそれは全然考慮しなくて、もし混在物であったら全然考慮しなくていいというふうにも解釈してよろしいわけですね。

○ 堀部課長補佐

毒性試験の場合に一般的な原体が用いられている場合には、混在物もその中に一緒に込み込みで入っているので、仮にその混在物の毒性が出てくるとすればそれも一緒にまとめて判断されているということとして、量的な観点からその代謝物というか混在物が毒性学的に親よりも強い毒性が出るのであれば、例えば LD₅₀ にも影響を及ぼしてくる可能性があるし、毒性のプロファイル上もそれが影響してくる可能性があるという意味では、全部込み込みで見ているというふうに解釈できるので、混在物も入った親化合物の LD₅₀ がこれだけ相当に弱いということは、それだけの特出しして議論する必要はないかなというふうに思います。

○ 根本専門委員

わかりました。そういう点について申請者のほうにちょっとそこらへんまとめて返事をもらいたいと思うのですけれども。この【H】というのをどう考えるかですね。

○ 堀部課長補佐

申請者側は先ほど御紹介したようにこれは植物にも出ると言っていて、恐らくそれは出ると言ってくると思うので、なかなかそれを申請者に回答をと言っても【H】は出ますという回答が出てくるような気がするのですけれども。どのように聞きましょうか。何

か答えが出てくるかは聞き方に左右されるような気がしたので、ちょっとどう聞いたらいいのかなと思いました。申請者側は明確にそれを抄録上も表明してきていますし、報告書上もそういうふうに書いてあるので、それと違う答えを導き出すのはなかなかきついかないと思ったものですから、どう聞こうかなと思っているのですけれども。

○ 根本専門委員

わかりました、はい。

○ 長野座長

今抄録の範囲から得られるデータから記載していくということによろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

この剤は報告書があるので、報告書も見た上ではなるのですが、ただ報告書のエッセンスを抄録には載せてきているので、申請者の見解自体が報告書と抄録で全く正反対のことが書いてあるというのはなかなか考えにくいと思います。

○ 長野座長

わかりました。では、ここの今の 14 から 15 行目のところですが、これはこの文章でよろしいのですか。

○ 興語専門委員

これに関しては。

○ 長野座長

それから、32 から 33 行目の暴露評価対象物質の部分ですが、これについては修正しておく必要があるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい、修正の必要がありまして、ここは【C】も【H】も動物と共通の代謝物にはならないので、少なくとも親化合物は急毒が弱いことから、親化合物だけを暴露評価対象物質に決めましたというプロセスを少し書かないといけないことになっておりますので、そのように加筆させていただきます。

○ 長野座長

わかりました。では、加筆お願いします。

次に、29 から 31 行目までのラットに関しての腫瘍の部分、これを削除いたします。

ちょっと時間過ぎているのですけれども、もうちょっとなのでお付き合いいただければと思います。

そうしますと、27 行の部分ですが、繁殖能に対する影響云々です。この中に発がん性に対する影響も入ります。その上で、ADI の設定に移りたいと思います。現在は 35 ページに書いてありますように、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の 253 mg/kg を根拠にしまして設定しているわけです。しかしながら、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量がなくなりまして、無毒性量自体が 503 に変わってしまいました。そうしますと、37 ページから 38 ページの表を御覧ください。ラットでは一番低いのがやはり 2

年間慢性毒性/発がん性併合試験の 503。その前に下のほうに発生毒性試験の母動物の 300 という値がありますね、これが一番下です。それに対してウサギは 400、それからマウスが 1,560、それからイヌに関しましては 1 年間の慢性毒性試験の雄の 280、これが一番下になります。そうしますと、一番最低の無毒性量が出た試験はイヌの 1 年間慢性毒性試験の 280 ということになります。

既にカナダと米国が評価しているわけですが、カナダは先ほどの 2 年間慢性毒性/発がん性試験での最高用量について、生存率の低下があったということで一つ下げて 253 を使っている。それに対しまして、米国は今のイヌの 1 年間慢性毒性試験を使っております。したがって米国と同じという結果になります。

このように、ADI に 1 年間慢性毒性試験のイヌを使用するという見解についていかがでしょうか。井上先生、いかがですか。

○ 井上専門委員

これでよろしいと思います。

○ 長野座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手副座長

ええ、これでいいと思うのですけれども、ただ 1 点、イマザピックのところの先ほど言われた各種動物に与える毒性試験のところで、ウサギの胃の潰瘍というのが出ているんですね。ということでちょっと気にしておかないといけないのが、今回のこのイマザピルの 32 ページの一番下のところ、ウサギの発生毒性試験の用量設定試験とありますよね。そこで脚注のところに、250 でウサギ 2 羽が死んで 1 例に潰瘍があったという記載もあります。これはあくまでも用量設定試験なので実際は 400 mg/kg で影響はなかったということが書いてありますので、この用量試験であったということにとどめておいて。ただ、議論としては含めておかないといけないかなという気がいたしました。最終的には座長が言われた方向でいいと思います。

要するに全く影響がない剤だという説明ながらも、ウサギで出てますよというのはちょっと気にしておいたほうがいいかなと。

○ 長野座長

では、議事録に記載しておいてください。

あと、西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

それでいいと思います。

○ 長野座長

そのほかに御意見ないようでしたら、ADI をイヌの 1 年間慢性毒性試験の 280 mg/kg、これを根拠にして決めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、本日の審議を踏まえ、イマザピルの一日摂取許容量 (ADI) につきましてはイヌ

を用いた 1 年間慢性毒性試験における無毒性量である 280 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除しまして、 $ADI = 2.8 \text{ mg/kg 体重/日}$ と設定することを農薬専門調査会の審議結果としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、今後の進め方について事務局より説明願います。

○ 横山課長補佐

それでは、評価書（案）のほうはきれいに整備させていただきまして、修正箇所もございますので、メールでお送りして御確認いただいたほうがよろしいですか。お送りさせていただきます。

○ 長野座長

お願いします。

○ 横山課長補佐

はい。その後、幹事会のほうに進めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 長野座長

以上でよろしいでしょうか。

そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程についてお知らせを申し上げます。本部会、本年は今日で最後でございます。本年も 1 年間どうもありがとうございました。

次回でございますが、本部会は 1 月はお休みでして、2 月 21 日、金曜日です。2 か月以上間が空いてしまいますが、その間いろいろとコンタクトをとら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。

幹事会につきましては来週 12 月 13 日、金曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 長野座長

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。

ありがとうございました。