

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 一 部 会 第 11 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 11 月 30 日（金） 14:00 ～17:07

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（ゾキサミド及びフルフェンピルエチル）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）

三枝座長、臼井専門委員、大谷専門委員、玉井専門委員、中澤専門委員、
松本専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木座長、上路専門委員

（食品安全委員会委員）

廣瀬委員

（事務局）

猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、渡邊評価専門官

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 ゾキサミド農薬評価書（案）

資料 3 フルフェンピルエチル農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 11 回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。本日は、確認評価第一部会委員 7 名のうち 6 名に御出席いただいております。

また、総合評価部会より鈴木座長、上路専門委員が出席されております。また、親委員から廣瀬委員に御出席いただいております。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、ゾキサミドとフルフェンピルエチルですけれども、その食品健康影響評価について議論したいと思います。

開催通知でも御連絡いたしましたけれども、本日は公開で審議ということになっておりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局の方から資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか。

資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「ゾキサミド農薬評価書（案）」。

資料 3 として「フルフェンピルエチル農薬評価書（案）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 三枝座長

資料の方はよろしいでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思います。本日は、総合評価部会から上路先生、鈴木先生、食品安全委員会から廣瀬先生に出席していただいておりますので、積極的に審議に加わっていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、ゾキサミドについて、事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、説明させていただきます。ゾキサミドは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省より、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されました。この施行に伴いまして、平成 19 年 1 月 12 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。本日は、テーブルに農薬評価書（案）のほか、参考といたしまして、海外評価書及び農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、お手元の資料 2「ゾキサミド農薬評価書（案）」に基づきまして、説明をさ

せていただきます。

資料 2 の 6 ページを御覧になってください。ここに評価対象農薬の概要が書かれてございます。このゾキサミドは、用途としては殺菌剤として使用されておりまして、その化学構造は 6 番に示されてございます。

開発の経緯でございますが、ゾキサミドは米国のダウ・アグロサイエンス社で開発されました殺菌剤でございまして、ブドウのべと病及びばれいしょの粉状そうか病の防除に用いられております。作用機構は、チューブリンのベータサブユニットへの結合による核分裂の阻害や微小管細胞骨格の破壊でございます。2001 年に米国におきましては、ブドウ、ばれいしょに初回農薬登録がされております。

また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。

7 ページ、この評価書につきましては、米国 EPA の評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。

各種運命試験でございますが、こちらの試験では、 ^{14}C で標識したもの、この標識位置については不明でございますが、標識した ^{14}C -ゾキサミドを用いて試験が実施されております。

「1.動物体内運命試験」でございます。

「(1)動物体内運命試験(ラット)」、試験は、雌雄の SD ラットに 10 mg/kg 体重(低用量)または 1,000 mg/kg 体重(高用量)の ^{14}C -ゾキサミドを単回経口投与、あるいは非標識のゾキサミドを 200 ppm の濃度で混入した飼料を 2 週間摂取させた後、10 mg/kg 体重の標識体を単回経口投与して試験が実施されております。

「①薬物動態」、こちらは、低用量及び高用量投与群のいずれにおきましても、血漿中放射能の最高濃度到達時間(T_{max})は 8 時間、消失半減期($T_{1/2}$)は約 22 時間で行いました。この結果について、雌雄間と用量間で明確な差は認められておりません。

「②排泄」、こちらは、投与用量にかかわらず、投与後 120 時間で総投与放射能(TAR)の 96~102%が回収されております。また、主要排泄経路は糞中で行いました。胆汁排泄試験でございますが、こちらは胆汁中に 46~48% TAR の種々の代謝物が検出されております。

「②排泄」につきまして、別紙でお配りいたしておりますが、玉井先生よりコメントをいただいております。

「③体内分布」につきまして、結果でございますが、投与 8 時間後の消化管及び肝臓においてのみ高値を示しておりまして、投与 22 時間後までにほとんどの組織で著しくその

濃度は減少しております。ゾキサミドと代謝物の体内への蓄積性はないものと考えられております。

「③体内分布」につきましても、玉井先生より修文の案をいただいております。

「④代謝物同定・定量」でございます。

糞尿中には親化合物を含めて 36 種類の代謝物が検出されておりました。糞中放射能の主要成分は親化合物でございました。推定代謝経路でございますが、還元的脱ハロゲン化や加水分解による α -ケトアルコールの生成、また側鎖のクロロ基のグルタチオン抱合化が考えられております。更に酸化によって安息香酸の誘導体が生成する経路や、カルボキシル基の側鎖の酸化といったものが考えられております。

尿中では、単一の主要代謝物は認められておりません。尿中の代謝物としては、ほとんどが酸化を受けた極性物質やグルタチオンやグルクロン酸抱合体といったものが検出されております。

一方、胆汁中におきましては、17 種類の代謝物が検出されておりました。大部分は種々のグルタチオンの誘導体ということが示されております。また、一部加水分解や還元的な脱ハロゲン化を受けてグルクロン酸抱合体が生成される経路も推定されております。

このパートにつきましても、玉井先生より一部修文案をいただいております。

「(2)動物体内運命試験(泌乳ヤギ)」でございます。泌乳ヤギに ^{14}C -ゾキサミドを 7 日間混餌投与して体内運命試験が実施されております。

7 日間投与された ^{14}C -ゾキサミドは、尿中に 40.9% TAR、糞中に 36.1% TAR、乳汁に 0.3% TAR が、それぞれ排泄されております。組織中の放射能濃度は、肝臓と腎臓で最も高く、次いで脂肪という結果でございました。乳汁中の残留放射能濃度の最高値は、投与 4 日後の $0.236 \mu\text{g/g}$ でございました。

乳汁と組織中には親化合物は認められておりません。乳汁中の主要代謝物としては、M12a や M12b といったものがそれぞれ検出されております。そのほか、D、G 及び H といったものが認められております。一方、脂肪では D や G が検出されておりました。肝臓につきましては、7 種類の極性代謝物が検出されております。

「(3)代謝物 B の動物体内運命試験(ラット)」でございます。代謝物 B というものが、6 番の構造式を見ていただきますと、ゾキサミドの分子内にアミド結合がございまして、このアミド結合が加水分解されて生成したカルボン酸誘導体の芳香環に結合してございますメチル基が水酸化されてヒドロキシメチルになった物質が代謝物 B に相当いたします。この代謝物 B の ^{14}C 標識体を 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して試験が実施されて

おりまして、尿中に約 98% TAR が排泄されております。尿中排泄は、投与後 24 時間、糞中排泄につきましては、投与後 48 時間でほぼ完了しているというような結果になっておりまして、尿中放射能の約 94% が代謝物 B でございました。また、少量の代謝物としては、グルクロン酸抱合体やグリシン抱合体が認められております。一方、糞中放射能のほとんどが代謝物 B でございました。

9 ページ「(4)代謝物 C の動物体内運命試験(ラット)」でございます。この代謝物 C というものは、先ほどの代謝物 B のヒドロキシメチル基が更に酸化されてカルボン酸になった、いわゆるジカルボン酸という構造を持った代謝物でございます。

試験としては、 ^{14}C で標識した代謝物 C を使って、1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して試験が実施されております。投与後 48 時間で糞中に 75.5% TAR、尿中に 11.0% TAR、呼気に少量ではありますが排泄されております。また、ケージ洗浄液にも 9.3% TAR が排泄されております。糞尿中には、代謝物 C のみが検出されているという結果になっております。

この動物体内運命試験につきましては、玉井先生から幾つかコメントをいただいておりますので、後ほどコメントをいただければと思います。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今の御説明には、玉井先生のコメントも含めて御説明されたと思うんですけれども、そのほかに玉井先生、何かありますでしょうか。

○ 玉井専門委員

コメントが遅れて別紙になってすみませんでした。コメントの中で、別紙に書きましたように「②排泄」の最初の一文ですけれども、96~102% が回収されたとなっているんですけれども、基の資料を見てもはっきり書いてなくて、尿中や糞中などどこに排泄されたかをはっきり書くべきだと思いますので、この情報は今ないと思っています。

前回も申し上げまして、次のコメントにも関係するんですけれども、結局この化合物がどれぐらい吸収されたかわからないんです。だから、吸入も未吸収も一緒くたに考えているので、これはあまり正確な表現ではないということです。

その次のコメントもそういうことで、71% TAR 以上が糞中に排泄されたとなっているんですけれども、元の資料を見ると、投与量によって随分回収量が変わっています。したがって、多分これは高投与量になると糞中の回収量が非常に多くなっていますので、多分これは未吸収だと思うんです。そうすると排泄という表現だといかにも吸収されたものが排

泄されたという感じになりますので、多分予想では違うと思います。

だから、ここは別紙に書きましたように、未吸収部分を含んでいることがわかるような形に書いていただきたいので、回収されたとか、そんな表現にされたらどうかと思います。

最初の 96～102%が回収されたところは、どうなのでしょう。尿中及び糞中で、間違っているかもしれないので、これはどうしたらいいかわからないんですけども、結局こちらには 120 時間で 96～102%が回収されたとしか書いていないんです。それは間違っていないんですけども、どうしましょうかというところです。

それが最初のコメントになります。だから、はっきり吸収とは書けなければ、排泄あるいは未吸収分として回収されたという形で訂正されたらいかがでしょうかという提案です。

次の「③体内分布」については、これは間違いだと思うんですけども、低用量投与群の方が高用量投与群よりも高くなるわけがないので、これは投与量のパーセンテージという意味で、投与量比という表現にしたらいいいのではないかということで、これは間違いだと思います。

「④代謝物同定・定量」のところは、グルクロナイドというのは抱合体という意味を含んでおりますので、グルクロン酸に変えてくださいということです。

これは、答えがわからないんですけども、(3)(4)の代謝物 B と代謝物 C について、それ自身を投与して体内動態を調べているんですけども、なぜこの B と C を行ったかについて読み取れなかったの、そこに理由があると意味がよくわかるんですけども、そこがどうなのでしょうということですか。

以上です。

○ 渡邊評価専門官

(3) と (4) の試験なんですけれども、動物体内の試験だけからだと、この試験の意義というのは読めないと思ひまして、この先を見ていただきますと、植物体内運命試験の方の(2)のばれいしょの試験で、B と C といったものが、親化合物よりもむしろかなり高い濃度レベルで検出されたという根拠が見受けられましたので、恐らくこういう根拠に基づいて、こういう B と C について動物体内運命試験をまた新たにやられたのではないかと考えてはいますが、それ以上の根拠はわかりません。

○ 玉井専門委員

だったら、そういうコメントを書かれたらどうですか。それの方がわかりやすいと思います。

○ 鈴木調査会座長

今の事務局の御説明で大体いいと思います。国内で登録がある場合には、作物の残留のところで動物代謝が見られないような代謝物が、それも 10%を超えるような量で出てきた場合には、それなりの毒性試験をやるんです。通常は、急性毒性試験と変異原性試験ぐらいはやるんです。それで、あまり問題がなければ次の亜急性とか、そういう毒性試験は省略されていくんですけれども、状況によりますけれども、そのほかの毒性試験がやられることがあります。

今回ののは、実は変異原性試験はやられているんですけれども、急性毒性試験はやられていないというような、ちょっと足りないところもあるんですけれども、全体の急性毒性試験の毒性値が非常に弱い値、5 g 超という弱い値なので、なくてもいいのかなと思っていますけれども、そういう事情です。

○ 都築課長補佐

ここは、急性毒性試験はやってないといいつつも、代謝物 B と C の動物体内運命試験の投与量を見ると、かなり量を投与していますので、急性毒性があれば多分死んでしまいますね。

○ 鈴木調査会座長

その辺のところ、限界用量のというような言葉を足しますか。足さなくてもいいような気がしますけれどもね。

○ 玉井専門委員

それはお任せします。

○ 三枝座長

鈴木先生は、足した方がいいとお考えですか。

○ 鈴木調査会座長

大丈夫でしょう。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、引き続きまして、植物体内運命試験の方にいきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「2.植物体内運命試験」でございます。

「(1) ブドウ」、¹⁴C-ゾキサミドを用いて試験が実施されておりまして、ブドウ果実における総残留放射能の 58.3%が親化合物でございました。そのほか、少量の代謝物として、

E、F、G といったものがそれぞれ同定されております。

「(2) ばれいしょ」、 ^{14}C -ゾキサミドを総用量の 2.4 ポンド ai/エーカーでばれいしょに処理して試験が実施されておりました、最終処理 14 日後に収穫したばれいしょの塊茎における総残留放射能濃度は 0.178 mg/kg でございました。総残留放射能の約 85% が特徴づけられて同定されております。主要代謝物としては、B が 21% TRR、C が 39% TRR でございまして、親化合物は認められておりません。

「(3) きゅうり」、 ^{14}C -ゾキサミドを 1.2 ポンド ai/エーカーの用量で葉に 3 回処理して試験が実施されておりました、こちらも残留放射能の主成分は親化合物でございました。また、少量の代謝物、これは 5% TRR 以下でございしますが、代謝物としては B、D、E、F、G などといったものがそれぞれ同定されております。

「(4) トマト」、 ^{14}C -ゾキサミドを 0.77 ポンド ai/エーカーの用量で葉に 3 回処理して試験が実施されておりました、こちらの試験でも残留放射能の主成分は親化合物でございました。また、10% TRR 以下の少量ではございしますが、代謝物 B、D、G といったものと、極性物質がそれぞれ検出されております。

植物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。白井先生、何かコメントございますでしょうか。

○ 白井専門委員

上路先生の方から、適切に修文されておりますので、これで結構だと思いますが、少しだけ補足させていただきますと、上路先生から補足されたようなことがブドウについても記載がございまして、それは総放射能の約 90% 以上が特徴づけられ同定されたということが記載されていたと思います。

あとはかなり代謝が早いという印象を受けました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。先ほども話題に上がりましたが、ばれいしょだけで特定の代謝物が多いという話題があったんですけども、こういうことはよくあるんでしょうか。

○ 白井専門委員

そうですね。ばれいしょの塊茎で多いというのがよくわかりませんが、ブドウとかトマトですと、果実を対象にしております。ですから、表面に入っている、あるいは表面から

中に入りにくいということがあると、親化合物が多いということがあると思いますが、ばれいしょで塊茎にこれだけ多いというのは、こういう極性化合物ですと移行されやすいということはあるんですけども、もしかしたら塊茎に集積しやすいような形、例えばグルコース抱合体のような形になって貯蔵組織に運ばれるということがあるのかもしれませんが、この場合、正確にはわかりません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

上路先生、何かコメントございますか。

○ 上路専門委員

ばれいしょだけが最終処理から何日後と記載されています。ブドウとかきゅうりとかトマトというのは、撒いてから何日後にこれだけ残留したのかということが全く書いてないんですね。だから、体内運命試験と見た場合には、親化合物がどれぐらいで、BができCができという見方をすればいいんですけども、全体として何日後にどれぐらい残っているのかということが示されてないんです。作物の残留試験は国内ではやってないから評価対象ではないということが書いてあるんですけども、資料4のEPAのデータの中の22ページに「Crop Field Trial Data」、いわゆる残留試験がしてあるんです。これだと、この剤を処理して何日後に親化合物が何 ppm 残りましたということが書いてあるんです。これをどこかに入れておいた方が、やはりわかりやすい。

それと、このばれいしょの中で、確かに御指摘のように、塊茎での残留量が 0.178 mg/kg という値が出ているんですけども、この処理が土壌に処理したものなのか、茎葉に処理したものなのかかわからない。往々にして土壌に処理したものは、ジャガイモとかニンジンのような根を対象とする場合、表面の土を軽く落として残留分析しますというんですけども、ダイオキシンの調査などをしてみると、土が根の表面に全部付いているんです。だから、根の内部に取り入れられたのではなくて、表面に付いた土を測っている可能性があるんです。そういう意味で、試料採取から前処理までどういう処理をしているのかが気になるんですけども。

そこで、作物残留のところをどういう形で書くのかということは、工夫をしなければいけないと思います。

○ 三枝座長

資料が限られているので、なかなか難しいと思うんですけども、事務局の方で少し工夫していただけますか。

○ 鈴木調査会座長

今のはもう少し議論した方がよくて、19 ページ、最後の方の評価の部分で、残留の評価対象物質について、B、Cを加えるかという話のところがあって、この話が、今、上路先生の方からお話があった資料を基にして、ばれいしょでの残留の話をする、投与後3日ぐらいで、ほとんど検出されてないという話になってきて、若干この植物体内運命試験の話と矛盾するように見えるところがあって、そこら辺の投与ルートがわからないとか、そういうことと関係しているのかと思いながら聞いていたんですけれども、その辺、上路先生に解説していただくとありがたいんですが。

○ 上路専門委員

私は、なぜ EPA が B、C を暴露対象物質にしたのかが理解できないんです。どうも全体を見たときに、ばれいしょで B、C が残っていたとしても、確かに残留量からいったら 20% とかですけれども、量自体はすごく少ないんですね。そうしたら、入れる必要があるのかという気がして、何もそこまで評価対象にする必要はないのではないかというふうに判断したんです。

○ 三枝座長

絶対量としては、かなり少ないことは明らかなんですけれども、その点について、どうか御意見ございますでしょうか。

それでは、上路先生から御指摘がありましたように、何日目ぐらいということがわかる範囲で、この案の中に加えていただいて、それ以上のことは触れないということで、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

後ろの方の作物残留性のところに書いてもいいのかなと、国内における作物残留試験成績が提出されていないと1行書いてありますけれども、アメリカの試験で、ブドウでは親化合物が最終散布後にどれぐらい残留しているかという形で示せば、親化合物だけでいいんじゃないですか。

○ 三枝座長

わかりました。それでは、そのように書き換えていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、引き続きまして、土壌中の運命試験に入りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、10 ページ「3.土壤中運命試験」でございます。この下線部につきまして、上路先生の方よりコメントをいただいているんですが、こちらは EPA の方で出された評価書以外に、お配りしております Pesticide Manual から、これらのデータについて記載をさせていただいております。

土壤中での推定半減期につきましては、2～10 日という結果でございまして、二酸化炭素が主要分解物でございました。また、土壤表面での光分解による半減期は、10.2 日でございました。暗所の対照区では 11.7 日と算出されております。土壤の吸着係数 K_{oc} は 815～1,443(平均 1,224)でございまして、移動性と溶脱性は低いという結果になっております。

「4.水中運命試験」でございます。

「(1)水中光分解試験」でございますが、pH4 の緩衝液中での推定半減期は 14 日ございました。

「(2)加水分解試験」につきましても、Pesticide Manual の方にこのような結果が載っておりましたので、ここではそのデータにつきまして引用させていただいております。

結果でございますが、25℃での加水分解による推定半減期は、pH4 及び pH7 で約 15 日、pH9 で約 8 日という結果になっております。

「5.土壤残留試験」につきましては、評価に用いた資料には記載がなかったことから、評価は行っておりません。

「6.作物残留試験」につきましては、先ほど御指摘をいただいたとおり、事務局の方で対応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。

○ 三枝座長

ありがとうございます。臼井先生からコメントをいただいておりますけれども、そのほかに何かございますか。

○ 臼井専門委員

そのほかには特にはございませんが、上路先生に適切な修文をされているので結構だと思います。

10 ページに「Pesticide Manual(14 版)」とございますけれども、私が見たのはちょっと古くて 12 版でした。でも、内容的にはその上の加水分解試験と同じようになっています。

これは、具体的な土壤中運命試験がないんですが、ここに書いてあるようなことなんで

すが、一応環境中運命試験のデータからは、親化合物は土壌中で好氣的、嫌氣的に速やかに代謝されるということが書いてありました。土壌中でもやはり速やかに代謝されと考えられます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。上路先生、何かございますか。

○ 上路専門委員

特にございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

形式的な問題なんですけれども、この土壌中運命試験の **Pesticide Manual** については、参照に加えないといけないと思います。

○ 三枝座長

引用文献の中に加えていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路専門委員

あと後ろの方の 23 ページの別紙 1 の構造式が番号だけでなっています。これは書き込めるとしますので、一覧表に化学式が載っておりましたからね。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

構造の方なんですけれども、B と C につきましては、下の M12a、M12b というものについては、EPA の評価書の方に、実際に化学名の記載があったのですが、D～K の方につきましては、構造式はあるんですが化学名が載っていませんでしたが、後ほど調べることにします。

白井先生にお聞きしたいんですけれども、先ほど土壌の好氣的と嫌氣的の条件で速やかに分解するというお話がございましたけれども、その点につきましては、EPA の評価書の方に記載がございましたでしょうか。

○ 白井専門委員

一応、主要経路が加水分解、水中光分解、生物分解であるということが書いてございます。訂正させていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次の「7.一般薬理試験」をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「7.一般薬理試験」でございます。一般薬理試験につきましては、評価に用いた資料には記載がなかったことから、評価を行っておりません。

「8.急性毒性試験」でございます。

「(1) 急性毒性試験」、ラットとマウスにおける急性経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重/日超でございまして、ラットにおける急性経皮 LD₅₀ が 2,000 mg/kg 体重/日超でございました。一方、急性吸入の LC₅₀ につきましては、5.3 mg/L 超でございました。

「(2) 急性神経毒性試験」、SD ラットを用いました強制経口投与によって試験が実施されておりまして、本試験におきましては、いずれの投与群にも毒性所見は認められませんでした。無毒性量としては、雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられております。なお、神経毒性は認められておりません。

一方、CDPR の評価書に書かれた結果でございますが、こちらは投与日においてのみ雌に認められた臨床症状、鼻の赤色着色を根拠に、無作用量を雄で 2,000 mg/kg 体重/日、雌で 500 mg/kg 体重/日としております。この試験につきましては、鈴木先生の方よりコメントをいただいております。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」、ウサギを用いた眼・皮膚一次刺激性試験でございまして、眼に対する刺激性試験では、角膜の混濁や結膜炎が前例に認められましたが、7日後には消失しております。また、適用 24 時間後に虹彩炎が 1 例に認められております。こちらも 48 時間後には消失しております。これらの結果に基づきまして、ウサギの眼に対しては、中等度の刺激性があると考えられております。また、皮膚に対する刺激性は認められておりません。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の方でございますが、こちらでは Maximization 法で 100%、Buehler 法で 80~90% に紅斑が認められましたので、強い感作性があると考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。一般薬理試験は行っていないということなんですけれども、中澤先生、何かございますか。

○ 中澤専門委員

行っていないものを評価するのは、かなり難しいんですけれども、でも急性毒性試験とか急性神経毒性試験で 2 g とか 5 g 投与していて、何も見られなかったということは、少なくとも一般薬理をやっても強い作用は何も出ないのではないかという気がしています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

鈴木先生に伺いたいんですけれども、今の急性毒性の LD₅₀ というよりは、マックスこの辺までというようなやり方が主流だと思うんですけれども、それは 5g ですか。

○ 鈴木調査会座長

いいえ、もっと低いです。2 g とかその辺のところで限界用量を設定しているはずです。状況によっては、1 g でそれ以上取らないというものも認められていると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、急性毒性で何かございますか。

○ 松本専門委員

特にございませぬ。鈴木先生がここに書いていただいていますし、もし何か関係するとすれば、鼻腔部、鼻と口で赤色の着色があったということだと思うんですけれども、これも気にすることでもないといえますか、関連性がはっきりしませんので、このままで結構だと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。本題とは関係ないんですけれども、私がこれを見て、保定のときの鼻血が出たんじゃないかと思ったんです。

○ 鈴木調査会座長

それはあり得るんじゃないですか。それで松本先生は、どちらとも取れないということをおっしゃられたと思います。

○ 三枝座長

それでは、亜急性毒性以降をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

その前に、(2)の **Federal Register** とファクトシートの判断が最終的にはよろしいというのでしょうか。

○ 三枝座長

今のこともあるんですけども、**Federal Register** の方が最終的な政府見解というか、**EPA** 見解だと思うんですけども、その点は鈴木先生はいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

実際、この **CDPR** は、一種の作業部会的な仕事をして、なおかつ判断の根拠を **NOEL**、無作用量をベースにして行っているんです。**NOAEL** ではない、要するに毒性量ではないというところが特徴です。したがって、それ以降、公表されるまでの間で **Federal Register** に載るまでのところということです。が、**EPA** の方で更に高度な判断をしたと考えられますから、ここ全体がそういう流れになっているので、**Federal Register** に載っている判断を公的な見解とするという形でよいのではないかと思います。

したがって、ここの評価書（案）の急性神経毒性試験に関しては、議論としては 17 行目以下の **CDPR** の話をしましたけれども、ここから下は要らないということになりますね。

○ 三枝座長

今の考え方からすると削除してもいいかと思うんですけども、その点はよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 三枝座長

それでは、削除ということで、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「10.亜急性毒性試験」の方に移らせていただきます。

「(1)90 日間亜急性毒性試験(マウス)」、**ICR** マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。本試験におきましては、7,000 ppm 投与群で雌に体重増加抑制と肝比重量の増加が認められました。また、雄につきましては、いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められておりませんので、無毒性量としては雄で 7,000 ppm、雌で 500 ppm であると考えられております。

一方、ファクトシートと **Federal Register** の方でございますが、こちらは最小毒性量は設定されておらず、無毒性量は雌雄を分けずに 1,666 mg/kg 体重/日としております。この試験につきましても、鈴木先生よりコメントをいただいております。

「(2)16 週間亜急性毒性試験(イヌ)」、こちらはビーグル犬を用いた混餌投与によって試

験が実施されておりまして、各投与群で認められた毒性所見につきましては、表 1 にまとめられております。

7,500 ppm 投与群の雄に幼若性多発性動脈炎症候群が認められております。また、本試験において 30,000 ppm 投与群の雄に Alb の減少と A/G 比の低下等が認められておりまして、また 7,500 ppm 投与群の雌に肝臓の絶対・比重量増加が認められたということから、無毒性量としては雄で 7,500 ppm、雌で 1,500 ppm であると考えられております。

この点につきまして、事務局より 2 つほど事務局注として書かせていただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

14 ページ「(3) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」、SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められておりません。従いまして、無毒性量としては雌雄とも 20,000 ppm であると考えられておりまして、神経毒性は認められておりません。

「(4)28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」、こちらは、SD ラットを用いた経皮投与によって試験が実施されております。すべての投与群で痂皮や発赤が認められております。また、組織学的検査では、皮脂腺や表皮の過形成等が観察されております。

本試験におきまして、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に強い皮膚刺激性が認められましたので、皮膚に対する無毒性量は求められておりません。

全身性の悪影響は、いずれの投与群でも認められませんでしたので、一般毒性の無毒性量としては、雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、コメントをお願いいたします。

○ 松本専門委員

基本的には、事務局でまとめられた文章でいいのではないかと思います。ただ、中を見ていきますと、用量が微妙に異なっているところがありまして、その理由は私にもわからないんですけれども、この剤の purity といいますか、純度が 92%前後になっているので、そういうことをサマライズしたデータを見ているうちに、少し変わる可能性がないかなという気がちょっとしました。

そういう意味で、このまとめ方については、CDPRの方が割合たくさん細かいデータが

あるので、そちらのドーズの方を使われてはどうかと思いました。

この御質問あった幼若性、多発性動脈炎症候群の話ですけれども、私なりに調べて見ましたら、やはり毒性試験をやっている中で、日本の製薬企業でも結構そういう症例に遭遇した会社があるようです。そういう学会発表などが割合あるんです。それを見てきたんですけれども、やはり偶発的にこういう症例が出るのは、どこの国も同じようだという点が1つと、もう一つはそういう症例を免疫染色とか、例えばイムノグロブリンを調べたりしても、免疫の介在云々というのが1つのセオリーのようなんですけれども、どうもはっきりしないことが多いという結論になっているようなんです。

そういう意味で、鈴木先生も同じようなことを書かれていると思うんですけれども、これはビーグル犬に特異的な変化だということにしても、そう問題はないのではないかと私は判断しました。

それと些細な点ですけれども、これは病理の方に教えていただいた方がいいんですけれども、14ページの15行目に、脈管周囲炎という言葉が出てくるんですけれども、私は血管周囲炎と頭に入っていたんですけれども、そのフォローをお願いします。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ビーグル犬の血管炎については、比較的知られている病気ですし、慢性毒性と発がん性のところでもありますけれども、こちらの書き方では種特異的な判断で、私もそれでいいと思うんですけれども、廣瀬先生、このビーグル犬の動脈炎について、何かコメントございますか。

○ 廣瀬委員

私もその意見でいいと思います。ビーグル犬で非常に特異的な変化であって、確かに医薬品等の試験で出てきますけれども、そのときにも人には外挿できない変化だということで解釈されておりますので、これでいいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それと、CDPRを取るか、Federal Registerを取るかということで、先ほどの話からすると最終的にはFederal Registerの方がいいんじゃないかという話になったんですけれども、鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

若干、解説しますと、症状とかそういったようなところの記載は、確かにCDPRの方が

詳しいので、それらを採録できるものであれば採録してよろしいと。ただし、最終的な結論、どれを NOAEL にしたのかというところについては、CDPR のものではなくて Federal Register のものにするという形のところがよいのではないかと思います。

具体的にいきますと、例えば 12 ページの 90 日のマウスの亜急性毒性のところですけども、ここでは Federal Register の方は、雄雌を分けずに 1,666 mg/kg としているんですけども、これは CDPR の記載とは少し変わってくるわけです。それは、恐らく雌のところの体重増加抑制といったようなものを毒性所見としなかった、そのために雌の方でも NOAEL が 7,000 ppm になったという話なんだろうと理解されるわけですけども、もしその点で同意いただければ、ここのところの書き方は、無毒性量はというところが 5 行目からあるわけですけども、雌雄で 7,000 ppm として、この 1,210 というのが雄の値になります。雌の値が 1,666 という形にして、そうしますと従来ここの評価委員会を出していた、雄雌ごとに NOAEL を出すという形になりますのでいいのかなと。記載は、CDPR のものを使って、評価は Federal Register のものを使った形になります。もし御同意いただければ、それでよろしいかと思うんですが、大筋は松本先生言われたように、記載のところで丁寧な部分というのは、CDPR から取りましょうということに同意します。

○ 三枝座長

そうしますと、表現方法なんですけれども、例えば 3 行目に雌には体重増加抑制及び肝比重量増加が認められた。これが有意かどうかということが出てくるんですけども、その表現はいかがですか。

○ 鈴木調査会座長

ここのところで、肝比重量の話は、肝臓の実重量と比重量がともに動いた場合は毒性と取りますが、どちらか片方の場合は毒性とは取らないというのが慣行で行われてきたので、そうすると雌の場合の肝比重量の増加だけ、これは確か有意だったと思うんですが、あったとしても、毒性とはしないという見解と一致すると思います。

○ 三枝座長

そういう表現にすればよろしいですか。というのは、重要な所見ではないというような記載を加えるべきかなんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

結果的には、Federal Register ではそういう判断をしていることになりますから、加えても悪くはないと思います。

○ 三枝座長

一応、事実としては書いておいた方がいいですね。

それでは、そういうふう書き改めていただいて、8行目から11行目のところは、根拠としてはCDPRとファクトシートとFederal Registerを横並びで入れればいいと思いますけれども、それでよろしいですか。

それと、廣瀬先生に先ほど聞き忘れてしまったんですけれども、polyarteritisは日本語で何でしょうか。

○ 廣瀬委員

普通は血管周囲炎ですね。

○ 三枝座長

血管周囲炎でよろしいですね。

○ 鈴木調査会座長

さっきの皮膚のところは、vasculitis/polyarteritisになっていまして、やはり脈管ではなくて血管周囲ですね。

○ 三枝座長

動脈を含めてという意味ですね。

それでは、慢性毒性及び発がんの方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「11.慢性毒性及び発がん性試験」でございます。

「(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)」、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与によって試験が実施されておりまして、各投与群で認められました毒性所見につきましては、15ページの表2に示されてございます。1,500 ppm投与群の雄1例に、先ほどの亜急性毒性試験でも見られました動脈炎症候群が認められております。また、30,000 ppm投与群の雌1例につきましても、同症候群様の病態発症が認められております。

しかしながら、発生頻度が低いということと、用量相関性が認められないということ。また、動物の系統に特異的な病変であるといったことから、ヒトの健康影響との関連性は低いと考えられまして、無毒性量設定のエンドポイントから除外しております。

本試験におきましては、30,000 ppm投与群の雄と7,500 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雄で7,500 ppm、雌で1,500 ppmと考えられております。

また、15ページの2行目以降に書かれてございますが、こちらはファクトシートとFederal Registerの結論でございまして、こちらでは7,500 ppm以上投与群で体重増加抑

制と肝臓、甲状腺の重量増加、ALP の増加が認められたということから、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm としてございます。

「(2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」、SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められておりませんので、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm と判断されております。発がん性は認められておりません。

ファクトシート、Federal Register では、無毒性量は雌雄を分けず 1,060 mg/kg 体重/日と結論づけております。

「(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)」、こちらは ICR マウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。7,000 ppm 投与群の雄において、軽度の体重増加抑制が認められておりましたが、一過性のものでございました。

本試験におきましては、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 7,000 ppm であると考えられております。発がん性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

これはあまり議論するようなことはないと思いますけれども。

○ 鈴木調査会座長

いや、しないといけない。1 年間の慢毒のイヌのところがややこしいんですね。今まで話してきたところとはちょっと違っていて、これも基本的には Federal Register の記載を取る形になるんですけれども、CDPR のものと大分違ってしまいうんです。Federal Register の方では、7,500 ppm 以上で体重増加抑制があるというふうにしているので、CDPR はないと言っているわけだから、この辺はどうするのかという話になるんですけれども、何がどうなっているのか、詳しいことはデータがないのでわからないんですけれども、これは恐らくその間にきちんといろんな評価をしてみたところこうなったという話があるはずだと思うんです。わからないんですけれども、最終的に Federal Register として公表されているわけですから、そちらに間違いを書くわけにはいかないはずなので、ここを多少修正しないとまずいんだろうと思っているんですけれども、どう修正すればいいのかということが非常に悩ましい。

実は昨日、これについてもコメントを書いていたんですけれども、メールがうまく働か

ないで送れなかったものですから、今、話している話で申し訳ないんですけども、どなたか知恵を出していただいて、15 ページの表 2 の体重増加抑制とか、肝、甲状腺重量増加といったようなところを 7,500 ppm 以上の方に移してやって、残ったものを 30,000 ppm の所見とするような形の表につくり直さないといけないのかなと思うんですけども、何となくその辺が嫌なんですね。

多分そこに合わせるしかないと思うんですけども、どなたかよい知恵があったら教えていただきたいと思います。

○ 三枝座長

松本先生、何かよい知恵はありますか。

○ 松本専門委員

ありません。データは、まさにこのデータしか英文にないので。それとこの辺の用量が最終的に決まってくる部分があって、確かにきっちりした方がいいんだと思うんですけども、これはこれとしたらだめなんではいしょうか。私はこれですっきりしていて、雌雄違いか一緒にした方がいいかという議論は、私は大きな話でわからないんですけども、雌の方が 48 mg ということをここから導けるわけなので、雄の 7,500 ppm のところに変化があるようには書けないように思います。

○ 三枝座長

鈴木先生はあるかもしれないとおっしゃるけれども、松本先生が今、御指摘のように、間のデータがどうしても、私たちはそれを見ることができないので、どうしようもないような気もするんですけども、廣瀬先生、何かいい知恵はありませんか。

○ 廣瀬委員

この表 2 を信頼するしかないですね。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 大谷専門委員

発生毒性のところでも同じようなことがあるので、後でお伺いしたいと思っていましたが、議論が出ましたので御質問なんですけれども、こういう 30,000 ppm のところを書いてある所見は、30,000 ppm のところだけにぽんと出てきたということではなくて、7,500 のところからもあるけれども、CDPR では数とかパーセンテージということで、30,000 以上で陽性と考えた。けれども、7,500 以上のところでは、有意でないと考えたという議論が、今、鈴木先生がおっしゃったような判断が変わったということに関係するのか。

つまり、CDPR に書いてあるのは、**Federal Register** などより、確かに詳しいんですけども、それでも頻度とか全然書いてないので、評価のしようがないというのが正直なところで、その辺をどう判断するのか、あるいは事務局がどう判断なさったのかということをお伺いしたかったんです。

変えたとすると、そういう解釈が、CDPR から **FR** のところから来ているということが通例的に行われているのであれば、そうであろうと、それは推論の域を出ないので、ちょっと変な話になるんですけども。

○ 三枝座長

大谷先生がおっしゃったように、あくまでも推論なんですね。それで、手持ちのデータからは、CDPR とか **Federal Register** に書いてあることを表現するしかやりようがないので、そういう意味では松本先生おっしゃったように、CDPR ではこうだった、**Federal Register** ではこうだったということを表現して、それで最終的にこれを取りましたというような表現が一番いいような気がするんですけども、鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

確かにエビデンスベースで考えるとデータがないのでわからない。その意味で、評価書のところで矛盾した記載がある場合に、どうするかということだと思うんです。先ほどの急性神経毒性のところとか、マウスの亜急性のところとかというのは、推測とはいえかなり合理的な話があると思っているんですけども、今回の慢毒の方は本当に弱ってしまうんです。だから、そうなった場合に併記して、それで我々はこちらを取りましたと書いておく方が平たいですね。まだその方が許されると思います。

○ 三枝座長

結論を言ってしまうえば、両方とも雌の 48 mg というところに落ち着いているので、最終的には結論には影響はないと思います。

○ 鈴木調査会座長

ADI の話に関係するのは、そのとおりだと思います。

○ 三枝座長

廣瀬先生、そんな具合でいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

それでよいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

鈴木先生、表現としてはこのままでよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

この部分のところは、このままで。

○ 三枝座長

CDPR とすればこの表が根拠になるということですね。いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

分けて書くとすれば、ここの表を直す必要がないので、気が楽になりますので、その方がいいですね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、このままということでもよろしく願いいたします。
どうぞ。

○ 松本専門委員

言葉で 1 つだけ言わせてください。14 ページの 27 行目の真ん中なんですけれども、今までは幼若性多発「性」が入っていたと思います。

○ 三枝座長

それでは「性」という漢字を 1 つ加えてください。

それでは、生殖発生毒性に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

16 ページ「12.生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」、SD ラットを用いた混餌等によって試験が実施されております。本試験におきましては、20,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められましたので、一般毒性に関する無毒性量は、親動物の雄で 20,000 ppm、雌で 5,000 ppm、
児動物及び繁殖能に対する無毒性量は 20,000 ppm であると考えられております。

一方、CDPR の方の評価結果でございますが、こちらは 1,000 ppm 投与群において、保育 21 日の児動物の低体重や赤脾髄の髄外造血の低下を伴う脾臓の重量減少が認められております。親動物では、P 世代の雌雄に肝臓の比重量の増加や F₁ の母動物に軽度の体重増加抑制が認められましたので、無作用量は 1,000 ppm と考えられております。

いずれの投与群におきましても、繁殖の指標には投与による影響は認められておりません。

「(2)発生毒性試験(ラット)」、SD ラットの妊娠 6-15 日に強制経口投与して実施されておきまして、いずれの投与群にも毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は母動

物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

「(3)発生毒性試験(ウサギ)」、こちらはニュージーランドの白ウサギを使いまして、妊娠 7-19 日に強制経口投与して試験が実施されておりました、こちらもいずれの投与群にも毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。大谷先生、よろしくお願いいたします。

○ 大谷専門委員

結論としましては、生殖発生毒性という意味においては、全体としてないだろうと、催奇形性もないだろうという結論は結構であろうと思います。

先ほど来のお話で、CDPR と Federal Register の (1) の件については、記載に食い違いがあるので、それをどう解釈するのかが疑問で、ここでお伺いしながら議論をさせていただきたいと思っていたんですが、先ほど来からの御議論で、CDPR の記載はあるけれども、これはさまざまな観点からの検討により、結論としては Federal Register の方にまともなと解釈されるものだと考えられたということなのかなと理解しております。

もしそうであれば、この部分については、CDPR を最終的には取ってしまってもいいのかなという気がしないでもありません。ただ、ちょっと引っかけますのは、取るならとるで結構なんですけれども、この評価書の書き方では、1,000 ppm 投与群において、哺育 21 日の児動物の低体重や赤脾髄の髄外造血の低下を伴う脾臓の重量減少が認められたと、全部哺育 21 日の児動物に引っかかっているようですが、原文では必ずしも児動物だけではなくて、母動物にもかかり得るような文章に読めたような気がしたので、といいますのが、いわゆる生殖発生毒性ですと、奇形性だとか、とにかく生まれるまでのことが中心で、生まれた後のことは、やや評価が弱めだと思うんですが、これがみんな子どものところに引っかかってくると、ちょっと出生後の発育ということに影響があるのかなのかという印象を持たないでもないんです。ただ、原文の方を見ると、それが全部児動物に引っかかっているとは、必ずしも読めないようにも思いまして、そうであれば児動物が保育 21 日だけ体重が軽くて、しかし、14 日は別に軽くなかったという記載がありましたので、それであればあまり気にする必要はないのかなという印象を持ちました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。先生に伺いたいんですけれども、この事務局よりの中にありますけれども、無理やり強制投与するようなことは繁殖試験とかに影響はあるんでしょうか。

○ 大谷専門委員

それはどうでしょう。ないと思います。それによって異常が起こるということはないと思います。比較的よく使う方法だと思います。それを対照群と検査する剤と比べていますので、ただ単にそういう操作をするだけで異常が出るというデータは、あまりないのではないかと思います。

○ 三枝座長

これはよく理解できなかったんですけれども、こういうやり方の目的は何々ですか。

○ 大谷専門委員

正確な量をきちっと投与する証拠づけと申しますか、アドリビタムといいますか、自由に飲ませてやる。その減った量から見るというやり方も勿論ありますけれども、決まった量を決まった時間に投与するというコントロール群の答えを一定にするという意味では、よく使われる方法だと思います。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと教えてもらいたいんですけれども、これは **gavage exposure to dams and pups** となっていて、これは強制経口投与するのは母親だけなんです。子どもに強制経口投与しているわけではないわけですね。

○ 大谷専門委員

そういう意味ですね。

○ 鈴木調査会座長

14 日からとはいえ、強制経口投与するというのは、ちょっと難しいですかね。

○ 大谷専門委員

難しいですね。

○ 鈴木調査会座長

だから、意味があまりない、まだおっぱいを飲んでいる。

○ 大谷専門委員

不可能ではありませんけれども、確かに普通に使いますと言ったのは訂正いたします。チュービングして、我々のところでもやってないことはないんですが、それをこういう検

査でやったとは考えにくいですね。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。それ以外のところでは混餌経口投与にして、母親が大多数の餌を食べて 14 日ぐらいからだ、子どもも少しなめますよぐらいの話にはなっていると思うんです。大部分の薬物暴露は、母親が食べた餌中のものが乳汁中に表れて、それを子どもが飲んでいるという形になっていると思います。これが、何でもここだけ強制経口にして、それをまた比較して、なおかつ餌でやった方では有意差があるんだけど、低くなっているんだとけれどもということが書いてあって、わけがわからないんです。

○ 三枝座長

この 15 行目から 20 行目を残すべきか、削除していいかというのは、どうでしょうか。

○ 大谷専門委員

内容の細かい話があると、今、鈴木先生がおっしゃったようなことも含めてくる部分もあると思うんですが、いかにせん情報が少なく、どう解釈していいのかということがよくわからないところがありまして、それで困ったと思っていました。

それで、先ほど鈴木先生が CDPR と FR の位置づけを御説明になりましたので、これだと思ひまして、そういうことが解釈せざるを得ないのではないかと。そういう意味では、CDPR を 15 行～20 行の部分は削除してもいいのではないかと、個人的には思います。

○ 鈴木調査会座長

先ほどイヌの慢毒のところ、両者併記という形を取りましたね。2 世代繁殖のところも、最終的な判断は Federal Register の方を取るとしても、現実にデータがないので、どちらが正しいのか、今ここで我々が判断できないということからすると、とりあえず併記をしておくしかないのかなと思っているんです。ただ、2 つのパラグラフに分けて、こうでしたと書いただけでは、何のことかわからないという部分もあって、その間を説明する言葉を補わないといけないのかもしれないんですが、慢毒のところとのアナロジーでいくと、残すことになるのかなと思っているんですけれども、その辺は大谷先生、どうですか。

○ 大谷専門委員

残すなら残すでも結構だと思うんですが、その際に 18 行目、これこれの所見があったので、無作用量は 1,000 ppm と考えられたという表現の仕方が、私にはよくわからない。これこれ陽性の所見があったので、無作用量は 1,000 ppm とするというのは、ちょっと話が通じないのではないかと。あったけれども、これは有意と考えられないのでという判断が、この CDPR にはあるんでしょうか。ただ、忠実に訳しておられて、これに基づいて無

作用量はこうであると、確かに書いてありますので、事務局が間違えていらっしゃるわけではないと思うんですが、ただこれを評価書にそのまま書いたのでは、所見があるのに無作用量ですというのは、どういうことですかということになると思います。

○ 鈴木調査会座長

無毒性量ではない、影響はない、要するにここのところでは 1,000 に影響があるのに、1,000 が無影響量というのは、確かにおかしいので、50 mg/kg というのは 1,000 ですか、そのところ。

○ 都築課長補佐

イヌのところとのアナロジーでお話されていたようなんですけども、こちらの 2 世代繁殖試験は、CDPR の方は NOEL で話をされているので、今まで NOEL のことを評価書に書いたことはありませんから、ここに入れてしまうと、誤解を招く可能性があると思います。

○ 鈴木調査会座長

最初の方の問題、急性神経毒性のところも NOEL で書いてある部分は省きましょうという話をしたんですね。そちらとのアナロジーを取らないといけないということですか。

○ 都築課長補佐

はい。できましたら、評価書は NOAEL を設定するということに絞って、簡潔に書いた方が私はいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。實際上、少し論理的にも矛盾する部分があるようだし、これを残すと非常に混乱するので、取ってしまう方がよいようですね。

○ 廣瀬委員

でも、児動物の低体重だとか、赤脾髄の髄外造血の低下を伴う脾臓の重量低下、これはもし有意差があるようだったら、これを NOAEL と取らざるを得ないのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ややこしいことなんですけれども。

○ 松本専門委員

私は、個人的には 71 mg を残したいと思っているんですけども、この 16 行目から 18 行目まで書いてあることというのは、血液系から見ますと、体重の低下に全部付随して起こり得ることなんです。体重が落ちて髄外造血能が低下している。当然このころ脾臓が

造血に関与していますから、脾臓の重量が落ちる、そういうことでこういう変化がみんな出てくる。そういうものを単に 1 つ体重が減少したから関連づけて起こったんだというふうに見てしまうと、**Federal Register** の方になるし、そうではなくてこれだけのことがあるんだから、それを変化と見るべきだと見れば、1,000 ppm を残すという判断ではないと思います。

○ 三枝座長

1,000 でこういうことが起これば、無作用量は設定できなくなるんですね。

○ 鈴木調査会座長

そのところが **CDPR** の文章を見ると、非常にややこしい考察をして、1,000 が **NOEL** というふうに主張しているんです。そこは、一口で言うには難しくて、私もまた理解しにくいところがあって、厳密に言うと、親ラットの場合の **NOEL** は 1,000 ppm であるという話をしていて、そのところで摂餌量との関係をいろいろに論及しているんですね。実際に食べた子どもの量のところとか、そこら辺の話と比較すると、実はもう 1 ランク上の量を食べているから、その時期の問題は 1,000 でいいんだという主張をしているんですけれども、とても一口で言い表せないような議論になっているんです。

ですから、一見すると 1,000 ppm で影響があるのに、1,000 ppm を **NOEL** にしているという話になっている。

○ 都築課長補佐

そもそもこの確認評価部会で諸外国の評価書を評価するときに、十分バックデータをいただかないんですけれども、それなりに権威のあるところが評価したものだから、それを尊重しようというのが前提にあったと思うんです。こちらの **CDPR** というのは、アメリカ **EPA** ではございませんで、カリフォルニア州の環境保護庁ですので、我々はこの組織の権威、しっかりしたところだと思いますけれども、ほかの剤で見ていたアメリカ **EPA** の評価書とあまり同列に考えない方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

確かにやや厳しく取り過ぎている部分が全体としては多いようですね。

○ 三枝座長

都築さんにお伺いしたいんですけれども、そうするとカリフォルニアの場合は、**CDPR** に準じて決めるわけですか。

○ 都築課長補佐

そうですね。州の中の規制は、そういうことでやっているんだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、これは一つの提案なんですけれども、EPA の見解を尊重するということと、余分な誤解を招かないという意味で、この 15 行から 20 行は削除したらどうかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

あくまでも鈴木先生がおっしゃったような、いろんな形があると思うんですけれども、それをこちらはフォローできないので、むしろ誤解を招くよりは EPA の見解を尊重するという立場を取りたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

最終的には、私もそれがいいと思っているんですけれども、先ほど申し上げたように、ここの 1,000 ppm を NOEL とするという CDPR の論理展開というのは、若干科学的に見て無理があるんじゃないかと感じているんです。そうすると、そういう評価を皆さんがすれば、この CDPR の繁殖に関する試験についての問題は採用しないという形で結論が出せるような気がします。

大谷先生、その辺、先ほど言った 1,000 ppm の論議については、どんな印象をお持ちでしょうか。

○ 大谷専門委員

ベースになっている、先ほど前の方で御質問しましたけれども、どの程度 significant だと取っているのかわからないので、ただ、それを更に Federal Register は恐らく生データとかも御覧になって、これはいいんじゃないかという判断をされなければ、NOAEL とかも出してきていないのではないかと、この CDPR をそのまま読んで、ここでも無作用量とまず判断しているということですね。どういう論法か追いかけれませんが、ここでも無作用量というふうに判断している。つまり有意ではないと、所見一つひとつは何か出ている。あるいは significantly という言葉を使っていますけれども、結論としては無作用量と言っているわけです。それが一点です。

ですから、我々がその CDPR の判断すらも覆して、これを有意として取るというのは、ある意味では CDPR の判断すらも覆すことになるわけですので、私は取らなくてもいいんじゃないかと。そこで出すと混乱するから、それだったら出さない方がいいんじゃないかと思います。

○ 三枝座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。ただ、先ほど大谷先生御指摘のように、認められたので無作用量というのは、表現としてはかなり矛盾しますね。

○ 大谷専門委員

おかしいです。ですから、この原文の表現がちょっと理解不能なんです。

○ 三枝座長

それでは、削除ということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

この部分は削除したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、次の遺伝毒性についてお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、17 ページ「13.遺伝毒性試験」でございます。ゾキサミド原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施されておりまして、結果につきましては、表 3 に示されているとおりでございます。

染色体異常試験におきましては、代謝活性化存在下及び非存在下で数的染色体異常の誘発が認められましたが、*in vivo*、小核試験を含むその他の試験では、すべて陰性でございましたので、ゾキサミドには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

原体の染色体異常試験の判定の部分につきまして、佐々木先生よりコメントをいただいておりますので、最終的には 15 行目に書かれており、生体において問題となる遺伝毒性はないというふうに結論づけても問題ないだろうというコメントをいただいております。

18 ページ、こちらは代謝物 B と C を使って、最近を用いました復帰突然変異試験が行われておりますが、いずれの試験でも結果は陰性でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。佐々木先生からコメントをいただいておりますので、これでもいいと思いますけれども、鈴木先生、何かお願いします。

○ 鈴木調査会座長

付け加えると、この剤が有効性のところでチューブリンに結合して、細胞分裂を阻害するというところで使われるので、動物細胞の方でもそれが起こっているということで、数

的異常が出たということ自体は非常に合理的なデータではなかったのか。それは佐々木先生も言っているように、DNA との反応による機構ではないということを示しているのです、これはこれでよいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 白井専門委員

話を戻すようで恐縮ですが、先ほど作物残留の結果を記載するというお話が出たんですが、輪作作物についてはいかがでしょうか。輪作作物についても記載するというお話だったですか。

○ 上路専門委員

もう一つの剤の方が輪作だと思いましたけれども。

○ 白井専門委員

もう一つの方にはあるんですけれども、ゾキサミドにも、資料 4 の 24 ページ辺りに少し書いてあるんです。ですから、載せるべきかということをお考えいただきたいと思います。資料 4 の 24 ページの上から 4 行目辺りがそれに相当するのではないかと思います。

○ 三枝座長

この部分を付け加えた方がよろしいということですか。

○ 白井専門委員

次の剤に輪作作物が載っているようですので、これにも記載があるので載せた方がいいと思います。

○ 三枝座長

整合性を持たせる意味で、入った方がよろしいということですか。

○ 白井専門委員

そういうことです。

○ 鈴木調査会座長

後作と輪作とはちょっと違うわけですね。それで、後作の場合だと、土壌中残留の半減期が 180 日を超えなければ、あまり問題にしくなくてもよいだろうということになっているんですけれども、この剤は比較的土壌中残留も半減期が短くてというところからすると、後作はいいだろうと、今の英文のところを見ると、PBI141 日という感じのことが書いてあるんですけども、ちょっとよくわからないんです。その辺は、どう読めばいいんですか。

○ 白井専門委員

一応、輪作作物を使った後作物への影響というふうに見ました。

○ 都築課長補佐

ガイドライン上のお話、先ほど鈴木座長の方からも出ましたけれども、後作物試験は土壌残留試験で半減期が100日以上のものについてはやりましょうということになっていて、ただ、必ずしも100日未満だったら絶対やらないかと言ったら、提出していただいている剤もございますので、そういうものについて評価書に載せるというのも、これまでもやっておりました。

ですので、そういった意味ではこれに載せて参考になるようなデータがあれば、必ずしも絶対載せないということをしなくてもいいんじゃないと思います。

○ 上路専門委員

後作ではやりましたけれども、輪作というのはあまりやってないですね。

○ 都築課長補佐

でも後作物試験と同じだと思います。座長、180日を超えたら土壌残留性で登録が原則保留されてしまうんです。

○ 鈴木調査会座長

ガイドラインの話だと、土壌残留期間が長くとしか書いてないから、具体的に180日ですね。

○ 上路専門委員

半減期が180日ですね。

○ 都築課長補佐

それは登録保留基準で、180日を超えたら原則登録できないんです。

○ 鈴木調査会座長

その場合、後作試験をやって大丈夫だというデータを必然的に付けなければだめということでしょう。

○ 都築課長補佐

後作試験をやるかやらないかの目安は100日なんです。

○ 鈴木調査会座長

勘違いしていました。

○ 三枝座長

白井先生、あった方がよろしいですか。

○ 白井専門委員

事務局の御判断で結構だと思います。

○ 三枝座長

今の都築さんのお話では、半減期の長いものということなので、こういう短いものは必ずしもなくてもいいような気がするんですけども、白井先生、その点はいかがでしょう。

○ 白井専門委員

記載がなくとも結構だと思います。

○ 三枝座長

それでは、この剤についてはこのままということで、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、影響評価について、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

19 ページ「III.食品健康影響評価」でございます。参照に挙げた資料を用いまして、農薬「ゾキサミド」の食品健康影響評価を実施いたしました。ラットに投与されたゾキサミドは、主として糞中に、この部分につきましても、玉井先生より修文案をいただいております、主として糞中に速やかに回収されたという修文案となっております。

臓器・組織への蓄積性は認められないものの、肝臓に高濃度分布したことから、供試動物に共通して認められた肝臓に対する毒性の発現に関与していることが示唆されております。

ゾキサミドの植物体内運命試験において、ばれいしょ塊茎では主要代謝物として B と C といったものが認められておりましたが、その他の植物における残留放射能の主成分は親化合物であり、代謝物は少量でございました。

各種毒性試験から、ゾキサミド投与による影響は主に肝臓に認められました。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をゾキサミド(親化合物のみ)と設定いたしました。

各試験の無毒性量等は表 5 に示されているとおりでございます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の48 mg/kg 体重/日でありましたので、これを根拠といたしまして安全係数100で除した0.48 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定いたしました。

なお、暴露量につきましては、当評価結果を踏まえまして、暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

先ほどにも御議論いただきましたとおり、この暴露評価対象物質について、ばれいしょで見られました代謝物BとCについて、どう取り扱うかについて、事務局よりこの取り扱いについて1つお聞きしたいということで、それに関しまして、臼井先生と上路先生の方よりコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。先ほども議論いたしましたけれども、代謝物B、Cについては、絶対量はかなり少ないのであるという、上路先生、臼井先生からのコメントをそのまま採用させていただきたいと思います。

そのほかに、この評価案について、なにか御意見ございますでしょうか。

どうぞ。

○ 大谷専門委員

質問ですが、これまでの経過をあまり覚えてないのでお教えていただきたいんですが、亜急性経皮毒性試験で、かなり皮膚の刺激が強かったということがございましたが、これについては一切影響評価、それから表5の最後のまとめにはないわけですがけれども、それは何も触れなくてもいいんですか。

○ 三枝座長

局所的な反応と全身影響の考え方だと思うんですがけれども、その点は私の理解では全身影響が中心での評価だと思いますけれども、都築さん、何かございますか。

○ 都築課長補佐

私どもは食品安全委員会ですので、食品を通じて最終的にどういう影響が出るかという観点に絞って、一番最後の食品健康影響評価を記載しているので、あくまで皮膚に暴露して出る影響というのは、参考程度という位置づけでここでは御覧いただきたいと思います。

もしこの剤が日本国内で使用されるということであれば、もうちょっと位置づけが重くなるのかもしれませんが、これももうアメリカでしか使われてない剤ですので、あまり最終結論に盛り込むようなことではないかなと思います。

○ 三枝座長

よろしいですか。

○ 玉井専門委員

最初の文章のところなんですけれども、肝臓に高濃度に分布したことかなどと書いてあるんですけれども、こういうディスカッション、考察的なことをここに書くんですかという質問です。

○ 渡邊評価専門官

今までは各論で書かれていた結果について、そのまま、くだけた言い方をしますと、コピーアンドペースト的に書いてきたんですけれども、最後の結果については、各試験で得られた結果について、どう判断するかというのを考察的に書いていこうということで、少し前からこういう書きぶりに変えております。

あくまで評価書等で得られた結果から言えることしか考察はできないのですが、なるべくそういう書きぶりにしようという位置づけで、今、書いております。

○ 都築課長補佐

補足させていただきますと、これは農薬専門調査会が急にやり始めたというよりは、食品安全委員会全体の方針として、そういう書きぶりにしようということでございます。

○ 廣瀬委員

この場合、肝臓の毒性といっても、ほとんど肝細胞肥大程度でしょう。肝細胞肥大となると、高濃度に分布するというよりも酵素誘導ですから、あまりここまで書く必要はないと思います。

○ 鈴木調査会座長

一応流れとして、代謝的なプロファイルと毒性のターゲットとがこの場合は一致していますということを書いているというふうに御承知いただければいいのかなと思います。廣瀬先生の言われるように、毒性すると、肝臓の比重量の増加などという話しか実際は出なくて、どのぐらい重篤なのかというところが、一部アルカリホスファターゼが増えたということがあって、肝臓の障害性の変化もあるというふうに取れるんですけれども、今回最初から議論しているように、とにかくデータがあまりないものですからね。

○ 廣瀬委員

確かに、この分布と毒性の発がんとの間の証拠は何もないわけですからね。肝臓における高濃度の分布と、それから毒性ですね。

○ 鈴木調査会座長

それは、そういうことではなくて一般的な話として、まず物が分布するか否かというところ。

○ 廣瀬委員

高濃度に分布していたと、それはいいんです。だから、それが肝臓に対する毒性の発現に関与しているかどうかは全くわからないということです。

○ 都築課長補佐

ここは高濃度に分布したと我々は書いてしまったんですけども、本当に高濃度かどうか分からないですし、具体的な数字がない中で、確かに書くのは難しいかと思います。下の方にも、影響が主に肝臓に認められたということも書いてありますので、上のところはあまり推測を多く入れてしまうと、確かに誤解もあるかと。この文章を見ると、肝臓に高濃度で分布して、肝臓に対して毒性の発現にという、かなり重篤な印象を持ってしまっているんですけども、そうではないということであれば、ちょっと文章は。

○ 鈴木調査会座長

そうでないかどうか分からない。吸収・分布の話のところでも、糞中に 70% ぐらい出る。一応腸肝循環で 40% ぐらいあるからということで、吸収はされていますという話にはなっているんだけど、肝臓の話がどれほどなのか、量的にどうなっているか、細かい話がないから、そこらが非常にわかりにくいことはわかりにくいですね。

ここは、とりあえず高濃度かもしれないけれども、肝臓に何か適当な表現を変えて分布したというところで切っておくのがいいのかもしれないね。

○ 三枝座長

これはなかなか重要な議論でありまして、実は私もこの文章を読ませていただいて、投与による影響は主に肝臓に認められたと言われて、審議している途中で肝臓の印象がほとんどないですね。肝毒性はあったかなという印象があって、ですから、そういう意味では、玉井先生おっしゃるようにディスカッションするというのは、ある意味ではデータをはっきりと読み取って、どう考えるかというところなんですけれども、前にも少し議論したことがあるんですけども、淡々と事実を述べて、それで評価は読む人に任せた方が、私はいいような気がするんですけども、その辺を少し御議論いただけますか。

松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

今、三枝先生が言われたとおりだと、私も思います。

○ 三枝座長

廣瀬先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

そうですね。事実を書くということ。それから、こういうディスカッションというのは、この前に書いてない事実だと思うんです。ですから、やはり書くべきではないと思います。

○ 三枝座長

事務局はどうですか。

○ 都築課長補佐

先生方のおっしゃるとおりだと思います。もう少しメカニズム試験とかいろいろやってみれば書けるのかもしれませんが、そうではございませんので。

○ 三枝座長

今回の場合は、例えば影響は主に肝臓に認められたとか、この辺はちょっと表現が強過ぎるような気もするので、直していただきたいと思います。

全体の印象として、大体最高濃度のところで、無影響という結果がほとんどだったような印象が強いので、むしろそちらの方を強調された方がいいような気もするんですけども、御意見ございませんでしょうか。

それでは、事務局から御説明がありましたように、本日の審議を踏まえまして、ゾキサミドの一日摂取量(ADI)は、イヌの1年間の慢性毒性試験の48 mg/kg 体重/日というNOAELを根拠にいたしまして、ADIは0.48 mg/kg 体重/日というふうにしたいと思います。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 大谷専門委員

もう一点よろしいでしょうか。表現、単なる字句の問題ですが、食品健康影響評価の11行目にあります、遺伝毒性の前に付いている生体においても問題となると、これは前の方からのカットアンドペーストで持ってこられたんだと思いますが、生体以外のところで問題になる遺伝毒性のことを論じているわけではないのではないかと。これはなくてもいいんじゃないかと思います。

前の方の13の方では、先ほどの数値的異常があるけれども、DNAでは異常がないという意味で、あえてそういう表現が入っていたんだろうと思うんですが、最後のところでわざわざそこを持ってこられる必要はないのではないかと。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったで、別によろしいんじゃないかという印象を持ちましたが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

まさしくそのとおりなんですけれども、読む人が読むと、遺伝毒性は *vitro* ではあったじゃないか。それを遺伝毒性がなかったと書くのはけしからぬということをいう人がままいるものですから、従来この手の書き方にして、*vitro* では遺伝毒性があるように見られているんだけれども、*in vivo* の試験等々をやった場合に、そういったものが再現しないし、生体にとって特段問題になるような遺伝毒性はないということを書いていた経緯があります。

御了承いただければと思います。

○ 大谷専門委員

了解いたしました。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 中澤専門委員

話を戻すようで申し訳ないんですけれども「12.生殖発生毒性試験」の CDPR の件で、聞き違えてないと思うんですけれども、1,000 ppm で作用が認められたから無作用量を 1,000 にするというのは、論理的におかしい議論がありましたね。基の文を見ますと、4 ページ目の下から 3 ないし 4 行目の辺りを指すと思うんです。ここの訳し方なんですけれども、これは P 世代の雌雄の肝比重量増加などから判断すると、NOEL は 1,000 ppm になるというふうに書いてあると思うんです。つまりこのような作用が 5,000 で見られたので、それでは見られなかった 1,000 を NOEL としたという意味ではないんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今のは、評価書（案）の 16 ページですか。原文ですか。

○ 中澤専門委員

原文はそういう意味ではないかと思ったんです。

○ 鈴木調査会座長

原文は、なかなかそう簡単に読み取れないんです。私はそうは読めないような気がします。

○ 中澤専門委員

では、少なくとも 1,000 でこの作用が見られたとは書いてないですね。

○ 三枝座長

これは根拠であって、1,000 ppm で見られたという意味ではないということですね。

○ 中澤専門委員

そうです。そう解釈もできるという意味です。

○ 大谷専門委員

確かにおっしゃるとおり、できなくはないですね。生データがあればいいですね。

○ 鈴木調査会座長

CDPR のところの 4 ページのところですけども、中ほどの段の「NOEL of 50 mg/kg /day」から後ろのところ、実際上 50 mg のレベルで、子ども体重の減少とか、これは先ほど大谷先生も言われましたけれども、離乳時の 21 日で、14 日ではそうではないといったようなところが明瞭に書かれているように思って、この部分のところでは 1,000 ppm で影響があるというふうに読んでいたんですけども、事務局で苦労していろいろ書いてくれたんですけども、その辺りが非常にわかりにくくて、現実はこの原文の方から読むと、1,000 ppm で影響があるのに、それを NOEL とするということは、更にややこしくて、その時点で食べていた量が一番高用量のところと類似しているので、高用量の影響と見なければいけないんだということがいろいろ書いてあって、結局 1,000 が NOEL であるということを言っているんですけども、はなはだ不明瞭な書き方になっていると私は思っていたんです。

○ 大谷専門委員

ただ、結論としては NOEL が 1,000 だと判断しているわけですね。ですので、解釈としては中澤先生がおっしゃったような、ほかのところから判断すると、1,000 では有意というか陽性の所見があるけれども、ほかの理由から 1,000 が NOEL であるというふうに、とにかく彼らは判断しているということだと思いますので、どういう議論なのかというのは、中身を見ないと恐らく中澤先生がおっしゃるような判断が働いているんだと思うんですけども、それはともかくとして、1,000 が NOEL だと判断したということは「NOEL strictly for parental rats is 1000 ppm」と書いてあるわけですから、そこは認めればいいんじゃないかと思います。

ですから、そうすると書いて。先ほどの話で、NOEL でもあります、NOAEL ではないということもあって、ここは削除した方がいいんじゃないかと思います。

○ 中澤専門委員

ただ、ここの書き方が、確かに 1,000 で出ているけれども、parents だけを考えると、1,000 ppm では見られてないから、parents だけを考えれば、1,000 ppm が NOEL になるということを言っているんだと思います。

○ 三枝座長

これは、子どものことは言ってないんですね。

○ 中澤専門委員

親のことだけを見ると、1,000 でいいんじゃないかという議論だと思います。それをここで受け入れるかどうかは別の問題としまして。

○ 鈴木調査会座長

この議論のところは、もし ADI 設定のところでは、今までやってきた議論で足りているというふうに、もし中澤先生に許していただけるならば、会議の後で少し皆さんで議論をしませんか。その方がよいような気がします。

○ 三枝座長

議論をする根拠が当たれないので、何とも言えないんですけども。

あと先ほどの議論では、これを削除するということではなかったですか。

○ 中澤専門委員

事実として信憑性に乏しいから削除するということに反論しているわけではありません。

○ 三枝座長

結論的には影響がほとんどないので、いいと思います。

それでは、今後の進め方について、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果（案）といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえまして修正させていただきます。

○ 三枝座長

それでは、そのようをお願いいたします。

ここで 5 分ほど休憩に入りたいと思います。よろしくをお願いいたします。

（休 憩）

○ 三枝座長

それでは、次の審議に入りたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

次は、フルフェンピルエチルの食品健康影響評価をしたいと思いますので、よろしくお願いします。

では、宇木さんの方から説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。フルフェンピルエチルは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省より、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されている剤でございます。施行に伴いまして、平成 19 年 1 月 12 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

それでは、早速内容について説明させていただきます。資料 3 のフルフェンピルエチル農薬評価書（案）に沿って説明いたします。

6 ページを御覧ください。このフルフェンピルエチルは「6. 構造式」に示している構造を持っております除草剤でございます。クロロフィル生合成経路中において protox 阻害を有する剤でして、植物を枯死させると考えられております。

休憩中に別途配付させていただいたんですが、1 枚紙で基準値が記載されております一覧を配付しております。この剤につきましては、ポジティブリスト制度導入に伴いアメリカの基準を参考にして、トウモロコシ、大豆、サトウキビ、枝豆について 0.01 ppm という暫定基準が設定されております。なお、この 0.01 ppm というのは仮に基準がなかった場合でも適用される一律基準ですけれども、その一律基準と同じ値になっております。

7 ページに移ります。「II. 安全性に係る試験の概要」について説明いたします。この評価書案ですけれども、米国 Federal Register と EPA 評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

フルフェンピルエチルを ^{14}C で標識したものを各種運命試験に用いております。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。標識体をラットに投与いたしまして、体内運命試験が実施されております。総投与放射能の約 54～72% が吸収されております。投与 24～48 時間後には尿中に 49～72% TAR、糞中の 30～34% TAR が未吸収分も含めまして、速やかに排泄されております。

残留放射能濃度ですが、ほとんどの組織で $0.1\ \mu\text{g/g}$ 未満でした。主要代謝物ですが、この化合物のエステル結合の部分が加水分解により開裂した B という代謝物と水酸化された D、またそのほか未同定代謝物の 3 種類となっております。

B は 52～70% TAR 検出されております。主要代謝経路ですが、エステルの加水分解による B の生成と考えられました。動物体内運命試験につきましては、これも本日別紙で配らせていただいたんですけれども、玉井先生と上路先生から修文をいただいております。

動物用医薬品につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。玉井先生、何かございますか。

○ 玉井専門委員

先ほどのゾキサミドで申し上げたとおり、排泄というところを少し修正したらどうでしょうという提案で、もう一つは組織分布に関して全く書いていないんですけれども、これは仕方がないんですかねということだけです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは「2. 植物体内運命試験」をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、2の植物体内運命試験について説明をいたします。

「(1) トウモロコシ及びダイズ」を用いて植物体内運命試験が実施されております。こちらにも標識体を用いております。

主要代謝経路ですけれども、エステル結合の加水分解によるBの生成、脱フッ素反応、エステル結合の加水分解によるCの生成、フェニル環側鎖の酢酸エチルの加水分解及びピリダジニル環5位のメチル基の水酸化によるGの生成でございました。

また、Bの一部はピリダジン環5位のメチル化が水酸化を受けてDになると考えられました。更にダイズにおいてのみBの開裂反応によるHの生成が認められまして、代謝物C、G、Dというものは抱合化を受ける可能性も推察されております。

「(2) 輪作作物」について説明いたします。こちらは土壌処理した後、輪作作物であるキャベツ、ニンジン及び小麦を栽培しております。総残留放射能濃度はキャベツ、ニンジンそれぞれ0.04mg/kg未満でした。小麦の子実からは0.002mg/kg未満という濃度でした。

「3. 土壌中運命試験」についても説明いたします。標識体を用いまして、好氣的条件と嫌氣的条件で試験が行われております。土壌中では好氣的、嫌氣的とも速やかに分解されまして、推定半減期は好氣的条件で約2日、嫌氣的条件で1日未満となっております。主要分解物としてはBというものが特に検出されております。

「4. 水中運命試験」「5. 土壌残留試験」につきましては、評価に用いた資料には記載がなかったことから、評価を行っておりません。

「6. 作物残留試験」につきましては、国内における作物残留試験成績は提出されておりましたが、EPAの資料で②の方に作物残留試験の成績が載っておりまして、海外

のデータではあるんですけども、親化合物と代謝物について測定しておりまして、可食部につきましてはすべて定量限界未満というデータになっておるわけですので、先ほどのゾキサミドと同様にその関係の記述を追加しようかと考えております。

作物残留試験までは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。臼井先生、何かございますでしょうか。

○ 臼井専門委員

こちらも上路先生の方から適切に十分がされているので結構だと思いますが、「(2) 輪作作物」の方法がわからないところがあるんですが、土壌処理も 31 日、89 日、221 日後に植物をプランティッドと書いてあるんです。ですから、処理した後 31 日とか 89 日後に植物を栽培して、いつ収穫して分析したかというのはわからないんですけども、その作物から放射能を測定したのではないかと判断するんですが、この辺のところはいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

私は幾ら読んでも理解できないのですが、どういうふうに薬剤を処理して、そこに作物を植えて、どの時期に分析に供する作物を取ったのかというのが全然わからないんです。非常に書きにくいのでこのままにってしまったんですけども、読めなくてすみません。

○ 臼井専門委員

原文に PBI、プラントバックインターバルというらしいんですけども、意味が正確にわからないんですが、多分これは後作への影響を調べている。輪作作物と書いてありますけれども、輪作作物を使って後作を調べて、土壌処理した後の残留を調べるので、そのプランティッドという言葉が書いてあるものですから、31 日、89 日後に播種ないし移植した作物。その作物をいつ収穫したかというのがわかりませんが、通常の収穫時に収穫したと一応考えられるんですけども、その作物の残留量を調べたのではないかと思うんです。

○ 上路専門委員

それはもうお任せします。

○ 臼井専門委員

推測なものですから、正確なところはわかりません。

○ 上路専門委員

PBI というのは何なんですか。

○ 白井専門委員

プラントバックインターバルと書いてありました。ある期間を置いて次の植物を植える期間のことを言うのではないかと。正確に辞書で用語を調べたわけではないです。

○ 三枝座長

なかなか難しそうですね。

○ 宇木評価専門官

事務局の方でも少し調べてみて、また御相談させてもらおうかと思います。これは現在、処理になっているんですけども、これが播種とかそういう言葉に代わる可能性もあるということですか。

○ 白井専門委員

処理した後、31日とか89日置いて植物を植えたというふうに原文からは読めるように思うんです。

○ 鈴木調査会座長

だから、その後で収穫するまでの期間がわからないんですね。

○ 上路専門委員

それと carrot・tops・and・roots と書いてあるんですけども、top というのは何なんだろう。

○ 鈴木調査会座長

cabbage・and・carrot・tops・and・roots になっているので、キャベツの方の top と読むのではないかと思ったんです。

○ 上路専門委員

キャベツの上とニンジンの根っこですか。そうしたら cabbage・and・carrot・tops・and・roots の方がいいですね。これもわからない。

○ 三枝座長

それでは、この辺は白井先生のサジェスチョンをいただきながら、少し検討していただきたいと思います。よろしくお願いします。何分データがないというか、この2つの文書からやるしかないなので、いろいろ困難はあると思います。

それでは、一般薬理の方に進んでいただけますか。

○ 宇木評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」について説明いたします。この試験につきましては、評価に用いた資料には記載がありませんでしたので、評価を行っておりません。

9 ページに移ります。「8. 急性毒性試験」について説明いたします。急性経口 LD₅₀ また急性経皮 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重超でした。急性吸入 LC₅₀ は 5.0 mg/L 超でありました。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について説明いたします。いずれの試験も陰性という結果でした。眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。何もないんですけれども、中澤先生。

○ 中澤専門委員

せめて神経毒性の試験だけでもやっていただければ、もうちょっとコメントしやすい気もするんですが、とりあえず毒性の方までざっと見ても、割と急性で出てきそうなのがイヌの 90 日の亜急性で、比較的高い濃度で嘔吐が見られた程度ですので、恐らく一般薬理でも、すごく強い作用は観察されないだろうと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性以降をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」が行われております。混餌投与で濃度は 600、2,000、6,000、20,000 ppm で行われております。結果ですが、最高用量の 20,000 ppm 投与群でも毒性所見が見られませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 20,000 ppm と考えられました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」が行われております。濃度は 0、1,000、10,000、20,000 ppm で行われております。この試験におきましても、最高用量の 20,000 ppm 投与群で毒性所見が見られませんでしたので、毒性量は雌雄とも 20,000 ppm と考えられました。

なお、一部 EPA の資料で non-rodents という試験があったんですが、ガイドラインを確認しましたところ rodents の誤りと思われましたので、結果が一致する試験の方と一緒に整理いたしました。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ③」です。こちらは混餌投与により行われて

おります。結論としまして、7,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞空胞化が認められましたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm と考えられました。なお、EPA の資料では雌の方の無毒性量が不明になっております。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。こちらは経口投与で行われております。結果ですが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下及び嘔吐が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 300mg/kg 体重/日と考えられました。

「(5) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)」です。こちらは混餌投与により行われております。結果ですが、70,000 ppm 投与群の雌雄でも小葉中心性、肝細胞空胞化が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm と考えられました。

「(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」です。こちらは結果といたしまして、最高用量でも毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。松本先生、何かありましたでしょうか。

○ 松本専門委員

事務局のまとめられたとおりでよろしいかと思えます。「事務局より」というところにありますけれども、私もガイドラインの番号を調べましたが、ここに書いてあるとおり誤りと私も思いました。

亜急性のマウスの (3) ですけれども、これも雄の所見しか書いていないと書いてあるんですけれども、LOAEL も雄しか書いていないので、雄だけ最高用量群で変化が見られたのかなと思いました。

ささいな点ですが、10 ページの 8 行目の「食事効率」は「事」ではなくて「餌」ではないかと思えます。その程度です。

○ 鈴木調査会座長

データがないので何とも言いにくいんですが、この薬は protox 阻害だということが明瞭なんですね。それからすると、少なくともヘムの合成とか、あるいは P450 などのところにも当然影響があるはずで、貧血とか肝臓に対する変化というのは出てきてもいいと思うんですけれども、肝臓のことは書いてあるんですが、血液のことは全然出ていないんですね。だから、ちょっと不安だなと思っているんですけれども、これは信用するし

かないんですかね。

○ 廣瀬委員

試験はやっているんでしょう。

○ 宇木評価専門官

休憩中に配付させていただいている資料なんですけれども、同じく **Federal Register** ではあるんですが、2003 年 6 月 25 日に出されたものがございまして、これは EPA が申請者からの基準設定の要請を受け付けましたという公示の資料になります。

ページ番号が 37,815 となっている真ん中の段の下の方にあるんですけれども、申請者が判断している毒性プロファイルなどが整理されてございます。EPA の評価結果ではございませんので、今回の評価書の内容を覆すようなものにはなり得ないんですが、こちらで毒性所見などを確認してみますと、血液検査項目や血液生化学検査項目でいろいろ変化が見られているという記述はございました。

例えばなんです、37,817 ページで一番右の段になります。上から十数行目にラットの亜急性毒性試験について触れられたところがあるんですが、この中で **hematological and blood biochemistry changes** というような形で、幾らかこういったような所見が随所に書かれてございます。検査項目としては、ちゃんと測定はしています。

○ 鈴木調査会座長

これも今、急に見せられたので、全部見ているわけではないんですけれども、今のサブクロニクのところの最初のラットのものというのが、この評価書（案）の 9 ページの（1）のものに相当するんだと思うんです。

そうするとメーカーの側がまとめた話というのは、EPA の評価によれば、あまり採用されていなくて、20,000 でも毒性所見がなかったという形に評価されているというのが見て取れるので、影響として血液系とか肝臓の方に影響は出ているんだけれども、非常に影響が少なかったのかなという印象を持っていますけれども、本当のことはわかりません。EPA の評価を信じるしかない。日時としても、後で配られたのが 6 月 25 日、EPA の **Federal Register** の方が 9 月 19 日ですから、3 か月以上経ってこの話なので、十分に審議されているのかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。鈴木先生のコメントにもありましたけれども、データに当たることができないということがありますので、これはまだ国内申請はされていないんですね。

○ 都築課長補佐

はい。申請されておられません。

○ 三枝座長

国内申請された場合は、改めてデータを見せていただいて、評価することになるわけですか。

○ 都築課長補佐

そういうことになります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ですから、今は現在あるデータを基にして、審議を進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

慢性毒性試験の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「11. 慢性毒性試験／発がん性併試験」について説明いたします。先ほど別途お配りしました **Federal Register** の関連で別のことをお話ししますと、今回この剤につきましては、1年間の慢性毒性試験でイヌを用いたものはございませんで、その扱いがどうなっているのかが不明でした関係で、今回この **Federal Register** を見つけた次第です。

申請者の見解を見ますと、実は1年間の慢性毒性試験が載っておりました。場所なんです、37,818 ページの左側の段で、下から20行程度のところになります。イヌにつきましては52週で行われております。カプセル経口投与で0、50、200、1,000 mg/kg という濃度で行っているんですが、ALP でわずかに上昇が見られたということになっておりますのが、結局毒性とは判断していないようで、申請者の見解といたしましては、NOAEL は1,000 mg/kg 体重/日ということになっております。

このまま1年間のイヌの試験に全く触れずに評価を進めるということになりますと、例えば安全係数にかける3をするだとか、何かしら手続が必要になる可能性があるんですが、この1年間の試験につきまして、申請者の見解だという注意書きでも付けて、参考で評価書に載せてはどうかということを相談させていただければと思います。

続けて、発がん性試験の関係も説明いたします。評価書（案）の10ページの「（1）慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」が混餌投与で行われております。結果ですが、最高用量の20,000 ppm 投与群でも毒性所見が見られませんでしたので、無毒性量は雌雄とも20,000 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

「（2）発がん性試験（マウス）」ですが、こちらは混餌投与により行われております。結論といたしまして、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝毒性、雄で軽度の貧血が認められ

ましたので、無毒性量は雌雄とも 350 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

慢性毒性／発がん性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。これだけのデータなんですけれども、松本先生、何かコメントはございますか。

○ 松本専門委員

今、事務局がまとめられたとおりでいいと思うんですけれども、先ほどの亜急性を含めて 1 つ言い忘れていました。皆さんもお気づきだと思うんですけれども、この剤の感受性はマウスで強いということが 1 つある。

もう一つ、今日お配りいただいた資料をざっと見たところ、血液学的な変化は確かにあるんですけれども、一過性のようでそう強いものではなさそうだというようにも受け取ったんですが、そういう意味で先ほどのイヌの結果を入れても構いませんが、結論的には長期の実験は今、事務局が言われたとおりでいいと思います。

○ 三枝座長

宇木さんの方から提案があったんですけれども、オーソライズされていないものも含めるかどうかですね。例えばここに後からお配りいただいた **Federal Register** は申請者のことが書いてあるだけで、それがオーソライズされているわけではないということで、こういうことはやってあるだろうということはわかるんですけれども、細かいデータはない。それをうのみにしていいかというところで御議論願いたいです。

廣瀬先生、こういうものの取扱いはどうしたらよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

事務局の方が御存じではないですか。

○ 宇木評価専門官

参考になるかどうかはわかりませんが、慢毒の試験につきましては、げっ歯類と非げっ歯類について試験をすることが要求項目になっております。以前、別の剤なんですけれども、EPA ではイヌの 1 年間の慢毒試験がないということから、安全係数を 3 かけて cRfD を算出しているという例はございました。

○ 三枝座長

そうすると 300 で割るということですか。

○ 宇木評価専門官

ただ、そう思って今回の剤を読んでいきますと、そのかける 3 がなかったものですから、この試験の扱いがどうなっているのかというのが不明という状況でした。

○ 都築課長補佐

これはもう想像の域を出ないんですけれども、松本先生がおっしゃるようにマウスが感受性が一番高いというのは、亜急性毒性でとらえた上で、マウスで ADI を決めて追加の安全係数は要らないという判断をしたという可能性は考えられるかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

単に EPA が 1 年のイヌの慢毒の試験をかけ落とただけなのかもしれないという可能性も含めて考えられる。あるいはイヌの亜急性毒と慢毒のところでの問題で、若干用量は違うんですけれども、トップドーズが同じですね。慢毒の方が一番低い用量が 50 となっています。途中のところも 100 と 300 という形のところでいうと 200 になっているので、やや低めに慢毒の方を設定してはあります。

ただ、もしそういうようなところの問題で、90 日間の亜急性毒性では NOAEL が 300 というような話になっているんですけれども、食餌効率の低下など嘔吐だのといったところからすると、この辺のところがどうなるのかなというところで、経口投与となっているけれども、多分慢毒の方はカプセルですね。

○ 宇木評価専門官

イヌに関してはビーグル犬を用いて、両方ともカプセル経口のようなのです。

○ 鈴木調査会座長

ということからすると、嘔吐というのは割と割引いて考えてもいいことかもしれないというところで、恐らく松本先生の言われているように、感受性を考えるとマウスが一番低いからというところで判断をした可能性が高いとは思いますがね。

○ 三枝座長

あくまでもデータがないので、憶測の域を出ないので、これは結論はなかなか出ないと思うんです。ただ、参考になるデータを基に審議するしかないと思います。

それでは、生殖発生毒性の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

先ほどの 1 年間のイヌの試験は参考で載せても構わないでしょうか。それともマウスの方で患者性が高いということに触れるだけでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

データがあることはあるんでしょう。この **Federal Register** に載っているくらいだし、メーカーのものとは言え、それは載っかっているわけですから、データが存在していることは間違いない。だから、それをどの程度信用するかという話のことだと思うんです。データが存在しているということぐらいは書いてもいいのかもしれない。

○ 三枝座長

そこは先ほどのオーソライズされているもので評価するか否かということなんですね。

○ 鈴木調査会座長

オーソライズされているもので評価するとしても、参考として 1 年間のイヌのデータが存在しているというのは、**Federal Register** ですから、その意味では確かなことと考えて間違いはないのではないのでしょうか。これを使う使わないは別の問題です。使わなかったとしても、いろんな理由で最終的に EPA が出した最後の方の **Federal Register** の評価を使えばいい。

○ 三枝座長

では、参考資料として加えるかどうかということで議論したいと思いますが、松本先生、どうですか。

○ 松本専門委員

難しいんですけども、**Federal Register** というものが権威のあるものだというところと、方という話と、私はよく読んでいないのでわかりませんが、会社側の意見だということが一方的にただレポートを出したもののなのか、あるいはこのレジスターに載せるためにある程度の意味づけをしたもののなのか。それがわからないので。

○ 三枝座長

先ほどの都築さんの御説明では、申請者の出したものをそのままここに載せているという御説明だったと思うんですけども、それでよろしいんですか。

○ 宇木評価専門官

その関連の記述が 37,815 ページの真ん中の行になるんですけども、**The summary of the petition was prepared by the petitioner and represents the view of the petitioner.**と書いてありますので、申請者の見解を表すものだというふうにはっきり。

○ 鈴木調査会座長

その前に法の 408 (B) (3) に基づいて要求されたものとなっていますから、一応法律上要求されたものは出されている。ただ、書かれていることは、今、宇木さんが言ったよ

うに、申請者の見解である。

○ 都築課長補佐

整理をさせていただくと、鈴木調査会座長がおっしゃる **Federal Register** に載っているということで、この毒性試験が存在するということは確かであると。ただ、その中身については申請者の見解しかなくて、中身について EPA がオーソライズしたものは存在しないということです。こちらの評価書にもデータがあるということを、これは参考資料というよりは注意書きに近いような形で、イヌについてもデータはあります。ただ、その中身については評価をしない形で載せるということではいかがでしょうか。

○ 三枝座長

今の都築さんの提案で私は異論はないんですけれども、皆さん、いかがでしょうか。要するに、やってはいるけれども、その中身についてはよくわからないという判断でよろしいわけですね。それでよろしいですか。

では、その旨を書き加えていただければいいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

では、生殖発生毒性の方に進みたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは「12. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」です。混餌投与により試験が行われております。申し訳ございません。ここで11行目の無毒性量の数値が 2,000 ppm となっておりますのが、20,000 ppm の誤りでございます。

結果ですが、最高用量の 20,000 ppm 投与群でも毒性所見が見られませんでしたので、無毒性量は親動物及び児動物で 20,000 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(2) 1世代繁殖試験(ラット)①」が混餌投与で 0、20、50、100 ppm で行われております。結果ですが、最高用量の 100 ppm 投与群でも毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量は親動物及び児動物で 100 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(3) 1世代繁殖試験(ラット)③」が行われておりますが、こちらは先ほどの①とは異なり高用量の 2,000 ppm で試験が行われております。最高用量の 2,000 ppm 投与群で

も毒性所見が見られませんでしたので、無毒性量は親動物及び児動物で 2,000 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

なお、先ほどの①と②の試験を合わせますと、1 世代繁殖試験（ラット）における無毒性量は 2,000 ppm と判断してもよからうと考えられます。

「（４）発生毒性試験（ラット）」です。こちらは強制経口投与により行われております。結果ですが、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも毒性所見が見られませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。無毒性量は認められておりません。

12 ページに移ります。「（５）発生毒性試験（ウサギ）」ですが、こちらは強制経口投与により試験が行われております。結果ですが、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率の増加、臨床的症状、摂餌量減少、剖検所見が認められまして、胎児では最高用量でも投与に関連した毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「（６）発生毒性試験（ウサギ）②」です。こちらでも強制経口投与により行われておりまして、先ほどの①の試験とは 200 mg/kg の用量が 1 つ多くなっております。結果ですが、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率の増加が認められまして、胎児では最高用量でも投与に関連した毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。大谷先生、コメントをお願いします。

○ 大谷専門委員

ただいま御説明がありましたように、ここに記載してあるとおりで特に問題はないのではないかと思います。非常に細かい記載上のことですが、11 ページの 28 行目の「139」と「mg」の間に何か入っておりますので、これは要らないのではないかと思います。

これも非常につまらないことですが、「2 世代」は算用数字で「一世代」は漢字というのはちょっと目に付きました。そのぐらいにしておきます。本質的には問題ないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ついでは何ですけれども、15 ページと 16 ページの表のところに、今の結果でウサギのところで児動物が 100 となっているけれども、これは 1,000 だと思います。次の②のところも 1,000 になると思います。

○ 宇木評価専門官

発生毒性試験のところは、児動物と書いているところも胎児の誤りになります。

○ 鈴木調査会座長

単なる笑い話くらいの話だと思って聞いてくだされば結構なんですけれども、宇木さんから出された追加の **Federal Register** の繁殖試験のところは結構興味深いものがあります。

「(1) 2 世代繁殖試験」のところは、メーカーの記載によれば、親のところでは肝臓も肥大とか、そのほかの幾つかの指標を基にして軽度だということではあるんですが、200 ppm 未満と言っていて、子ども及び繁殖の NOAEL は 20,000 ppm だということになっていて、そのために 1 世代繁殖試験のところで 200 より下の用量を取って実験をした。

続いて、その際に 100 ppm のところが NOAEL になったので、では、どうなったんだということで、メカニズム試験として 3 番目の実験が行われて、その際に腎臓とか肝臓などの最初の (1) の試験で見られた影響というのは実際に再現されなかったという流れになっているようにございます。

この辺のところは一応経過はそういうことだったらしいということで、議論はしましたよという話だけであれなんですけれども、ちょっと悩ましいかもしれません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「13. 遺伝毒性試験」について説明いたします。このフルフェンピルエチルにつきましては、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、また哺乳類骨髄細胞を用いた小核試験が行われております。また、代謝物 E についても細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されております。

結果は表 1 に示しているとおりでございまして、すべて陰性との結果でございました。よってフルフェンピルエチルには遺伝毒性はないものと考えられました。

遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。佐々木先生から特にコメントはなかったですか。

○ 宇木評価専門官

このフルフェンピルエチルにつきましては、特にございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、全体のまとめとして、食品健康影響評価についてお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「III. 食品健康影響評価」について説明いたします。参照に挙げた資料を用いまして、農薬フルフェンピルエチルの食品健康影響評価を実施しました。投与されましたフルフェンピルエチルは約 54～72%が吸収されまして、未吸収分を含めますと尿に 49～72% TAR、糞中には 30～44% TAR が排泄されております。

植物体内運命試験の方では、残留性は低く 0.001 未満～0.004mg/kg という残留濃度になっておりました。各種試験から食品中の暴露評価対象物質をフルフェンピルエチルと設定しております。

各種毒性試験結果から、フルフェンピルエチル投与による影響は主に肝臓に認められました。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。各試験における無毒性量等は表 2 に示しているとおりでございます。

その行の下からの内容が、実は内容的に誤りがありまして、無毒性量の最小値はマウスを用いた発がん性試験の 39.9 ではございまして、正確には 1 世代繁殖試験の①で得られました 6.4 という無毒性量が最小値になります。

しかしながら、その無毒性量は②の方の試験との合わせ技としますと、無毒性量が 139 と判断されますので、それよりも低値であったマウスの試験での NOAEL39.9 というものを ADI の設定根拠にして妥当だとは考えられます。

この 39.9 mg/kg 体重/日を根拠にしますと、安全係数 100 で除した 0.39 mg/kg 体重/日が 1 日摂取許容量と設定できます。なお、暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

食品健康影響評価につきましては、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ただいま御説明がありましたように、数字の上ではこの 1 世代繁殖試験の 6.4 とか 7.5 とかという数字が一番小さいんですけども、御説明にありましたように、12 の (1) (2) (3) を合わせて、また鈴木先生から御説明がありましたよ

うに、その試験のやり方というものを考え合わせますと、この 6.4 とか 7.5 という数字よりも、今、御説明のあった発がん性試験の雄の 39.9 というものがポイントになると思います。

ですから、当委員会といたしましては、今、御説明のありましたように、この 39.9 を根拠にいたしまして、それで ADI を 0.39 mg/kg 体重/日としたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

あとイヌの 1 年の試験がないということはどういうふうにここで判断しているかということがあろうと思うんですけれども、例えばこれは 90 日試験での無毒性量が 300。これに安全係数を多く見積もって 1,000 にしても、マウスとそれほど変わらないですね。ですから、そういうことをどこかに説明でもしておいた方がいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そうすると、どういう形で付け加えますでしょうか。先ほど来 of 議論にありますけれども、1 年間のげっ歯類以外の 1 年間の試験がないということで、イヌの 90 日を取り上げるというような形ですか。

○ 廣瀬委員

一応取り上げて、これは安全係数を 1,000 にするか 500 にするか。これは一番低いところに出てくる毒性は非常に軽いものですから、1,000 にしなくてもいいと思うんです。例えば 500 とかそういうことにすれば、マウスの無毒性量が ADI の根拠となるということにしたらいかがでしょうか。

○ 三枝座長

では、今、廣瀬先生からいただいたサジェスションを加えて、書き込んでいただけますでしょうか。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

結論としては、このままでいいと思うんですけれども、1 年の慢性発がん性試験がげっ歯類以外でないというところを書き加えていただいて、今いただいたコメントを加えればいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

ただ、多少技術が要りますね。先ほど合意されたように、1 年間のイヌの毒性所見は存

在するというト書きをどこかに書いておくという部分がありましたから、それとの兼ね合わせも考えた上で、最も合理意的な説明を事務局の方に考えてもらうようにしたらいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

それは評価はしないという前提ですね。

○ 鈴木調査会座長

存在しているというのは存在しているわけですから、その上でどうとらえるかの話になるんだと思います。評価を EPA がしていなかったように見えるだけです。存在はしています。

それもアメリカの登録のときの提出の試験等々からすれば、当然必要になるはずのところでした、それらがそう書いてあって提出はあって、メーカーの側でそれなりの評価をしたものが公表されているわけですから、それがどういうわけかわからないけれども、最終的な評価がここでは落ちているというような部分があるので、それはそれ以上判断ができない。

だけれども、急性毒性の問題等々と仮にメーカーのした評価の辺りを見たときに、1年の慢毒でもトップドーズの1,000で影響がなかったと言っていることを一部勘案すると、あまり大きな問題にしなくてもいいのではないかな。

廣瀬先生は、仮に3か月のイヌの毒性試験のところを取って、それに基づいてイヌについての問題をADIの基準にしようとする、幾つかの安全係数をもうちょっとかけなければならなくて、それが最大で10かけたとしても、恐らくマウスのNOAELよりは多分上にいく、あるいは同等ぐらいのところだから、そんなに違わないということですね。その辺を併記するような形のことを事務局に考えていただいたらいかがでしょうかと仰ったのです。

○ 三枝座長

では、事務局で知恵を絞っていただいて、よろしくお願ひしたいと思います。

○ 宇木評価専門官

相談させてください。

○ 三枝座長

先ほど都築さんのお話でもありましたけれども、もしこれが国内で申請されるとすると、それなりの評価をまたしなければいけないと思いますので、そういう意味では安全性は保たれるのではないかなという気がしますし、冒頭に宇木さんの方から御説明がありまし

たけれども、暫定基準の縛りというのはあるみたいですから、それもあり効いてくると思いますので、今日のところはこの結論でいいのではないかと考えます。それでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

1つ2つお話をしておきたいことがあります。表現の問題として、玉井先生の方から、素通り分画についてのことを考えると、糞中の排泄は回収というのが望ましいという話がありました。

これは確かに合理的なんですけれども、このフルフェンピルエチルの話とゾキサミドの話のところを見ますと、フルフェンピルエチルの部分は吸収率が一応出しているんです。吸収率が出ているということは、糞中に出てくるものの中には当然、素通り分画が含まれているということになってくるわけで、ゾキサミドの方は実は吸収率を出していないんです。したがって、どのくらい素通りをするのかがわからない。

代謝も早いということもあって、腸管循環から見るとそれなりに吸収はされているよという話ではあったんですけども、そこがわからないから回収されたという形の方からいだろうというふうに私も同意したんです。一応、吸収率等がある場合のところについては、今までの慣例として糞中排泄という言葉を使っていますから、それでよろしいのではないかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

慣例ということでしたら、そういう意味を込めた上だとすれば、それで結構だと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。2つ目は、繁殖試験のところで、先ほど経過をお話ししました。これは想像ですけども、経時的に言いますと最初の実験が2世代の試験で、200よりも低いところに申請者はNOAELを設定せざるを得ないと考えたので、より低い用量の実験を2つ追加したということなんです。

EPAの方ではこの3つをセットにしてみると、実は3つ目にやった2,000というのもトップドーズで、ここで何も影響は出ていないのだからという話をする、最初の実験のところが実は全部生きてきて、20,000というところにNOAELが設定できると結論したものと私は想像しているんです。

そうすると、繁殖試験全般を通じてのNOAELというのは、実は139とか152ではなくて、1,460とか1,914とか、そちらの方になるんだと思います。代謝には影響はありません。

ん。ただ、一応 EPA のとらえ方というのはそういうふうになっているのではないかと指摘だけしておきます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、繰り返しになりますけれども、いただいたサジェスチョンを最後の評価のところに加えていただいて、結論は一緒なんですけれども、この剤に関しましては、ADI を 0.39 mg/kg 体重/日としたいと思います。

○ 上路専門委員

表現だけなんですけれども、6 ページの「7. 開発の経緯」です。これは大抵どここの会社で開発をされたという会社名が出てきているんです。これは出てきていないのは何かあるんですか。

○ 宇木評価専門官

事前に送付させていただいている資料には、開発者が記載されておりませんで書いていなかったんですが、本日別途お配りした資料には書いてありまして、補足的な情報でしたら書き加えさせていただこうかと思います。

○ 上路専門委員

できればその方がわかりやすいかなと思ったんです。

○ 宇木評価専門官

ちなみにバレット USA コーポレーションというところです。

○ 上路専門委員

なじみのない会社だったから書かなかったとか。

○ 都築課長補佐

わからないから書かなかっただけです。

○ 松本専門委員

1 点確認させていただいていいですか。先ほど、14 ページから 16 の表 2 というところで、三枝先生がウサギの発生毒性のところを 2 か所訂正されたと思うんです。先生は母動物も児動物も両方されましたか。

○ 三枝座長

子どもの方だけです。

○ 松本専門委員

親のも間違っていますね。100 と 1,000、次も 100 と 1,000 mg ではないかと思いまし

た。

○ 三枝座長

そうですね。①は 100 ですね。

○ 松本専門委員

それが 1 点と、せっかく表をまとめられて、このゾキサミドの方は無毒性量という欄に mg/kg 体重で書いてくれているので、それがあった方がわかりやすいと思いました。その 2 点です。

○ 三枝座長

数字の訂正と単位の挿入ですね。よろしくお願いします。

ありがとうございました。では、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果（案）といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告したいと思います。本日さまざまな修文意見をいただきましたので、これを反映して、後ほど御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。事務局からそのほかに何かありますでしょうか。

○ 都築課長補佐

今後の予定を御紹介させていただきます。

来週なんですけれども、12 月 5 日に第 32 回幹事会、第 18 回総合評価第一部回。

12 月 10 日に第 9 回確認評価第二部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、12 月 14 日の開催を予定しております。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ほかに何かございますでしょうか。

それでは、これで本日の会議を終了したいと思います。ありがとうございました。