

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 6 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成23年 4 月12日（ 火 ） 14：00～15：37

2 . 場 所 食品安全委員会中会議室

3 . 議 事

（ 1 ） 農薬（フルチアニル）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 ）

西川座長、太田専門委員、川口専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、
津田専門委員、根本専門委員、山手専門委員、與語専門委員

（ 食品安全委員会委員 ）

小泉委員長、長尾委員、熊谷委員、畑江委員、廣瀬委員

（ 専門参考人 ）

長野専門参考人

（ 事務局 ）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、堀部課長補佐、
高橋評価専門官、鈴木技術参与、工藤係長、藤井係長

5 . 配 布 資 料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 フルチアニル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 フルチアニル論点整理ペーパー（非公表）

6 . 議 事 内 容

○堀部課長補佐

定刻となりましたので、ただ今から第 6 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

先月は予定をしておりましたけれども、震災の影響により急遽中止とさせていただきます。予定を空けていただいていた先生方には大変ご迷惑をおかけいたしまして申しわけございませんでした。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方9名にご出席をいただいております。そのほかに専門参考人として長野先生にお越しいただく予定なんですけれども、ちょっと今おくれていらっしゃるような状況でございます。それから、食品安全委員会からは現在のところ4名の先生方にご出席をいただいております。本日は委員長出席の予定でございますが、ちょっと別件により後ほどということでございます。申しわけございません。

まず、人事異動のことをご報告させていただきたいと思います。残留農薬係のほうでございますけれども、4月1日付けで資料の送付等を担当しておりました井川技官が異動になりまして、後任として後ろに座っておりますが、大田技官が着任しておりますので、ご紹介いたします。

○大田技官

4月1日付けで着任いたしました大田啓と申します。今後ともよろしく願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フルチアニル）の食品健康影響評価についてです。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会で審議を行うこととされました。本日ご出席の親委員の先生方におかれましても審議にご参加いただき、それぞれのご専門の立場からご意見をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

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

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

お手元に議事次第、それから本日の座席表、それから専門委員の先生方の名簿に加えて、資料1といたしまして、昨日現在での農薬専門調査会の審議状況をまとめた一覧表。資料2といたしまして、本日ご審議いただきますフルチアニルの評価書のたたき台。資料3といたしまして、事務局でとりまとめましたフルチアニルの論点整理ペーパーをつけさせていただきます。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけくださいませ。

○西川座長

それでは、農薬（フルチアニル）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局よりご説明いただけますでしょうか。

○高橋評価専門官

資料2に沿ってご説明させていただきます。

まず、本剤の経緯でございますが、資料2の3ページでございます。本剤は2010年7月に農林水産省より新規農薬登録申請に基づいて基準値の設定がございました剤でございます。昨年8月に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の要請をされております。

剤の概要でございます。すみません、説明に入ります前に、今回の評価書、西川先生からいただいたコメントを反映するのを落としてしまいまして、先ほどの座長レクの際に判明しましたので、私のほうから口頭で説明しながら進めさせていただきたいと思います。

まず、6ページでございます。構造式、28行目にございますとおり、この形をした剤でございます。

開発の経緯としましては、32行目からでございますが、チアゾリジン環にシアノメチレン基を有する殺菌剤ということで、特に類似化合物等ないような状況だと思われます。殺菌剤でございますが、菌への作用性につきましても、7ページのところにございますとおり、明確な作用機序は判明していないようでございます。

今回、なす、きゅうり等のウドンコ病を対象とした殺菌剤ということで登録申請がされております。

8ページから試験の概要等を進めていきたいと思います。本剤、2つの標識体を用いて体内運命試験等が実施されました。

まず8ページでございます。動物体内運命試験、まず血中濃度推移でございますが、こちらにつきましては、そのパラメータにつきましては9ページのほうの表1にまとめてございます。1番の玉井先生のほうから修文いただいておりますが、こちらの表にございますとおり、高用量のほうのパラメータを求めるため、パラメータがほとんど定量限界未満ということで濃度が求められないことから、パラメータがほとんど算出されていないという状況でございます。

こちらに関連しまして、玉井先生のほうからコメントをいただいておりますが、21行目からのボックスでございます。この定量限界未満ということに関するコメントで、仕方がないのでしょうかというコメントをいただいているんですが、こちらにつきましてはご議論いただきまして、必要があればコメント等を出していただければというふうに思っております。

それから、玉井先生のコメントに関連しまして、本分中8ページの17行目でございますが、高用量群では血漿中及び全血中放射能度に差が生じ、細胞画分と親和性を有することが示唆されたという文章でございますが、こちらの先ほどの表のとおり、高用量のほうはこの血漿中の濃度がはかられてほとんど定量限界未満ということで、こちら低用量の間違いではないでしょうかというコメントをいただいております。こちらでございますが、根拠にした文章としましては、抄録の366ページに同じ文章をボックスの中囲みで入れさせていただいておりますが、366ページの動物代謝という項目のところの5行目からでございます。この最初から3分の1ぐらい、高用量投与群においてはということで、高用量

群という限定はこちらの文章に基づいて書かせていただいたんですけれども、報告書のほうを確認しましたところ、ちょっと報告書はお手元にご準備はさせていただかなかったんですが、こちらの考察としては、特に高用量、低用量という限定がなく、全血中及び血漿中濃度の比較により、中略しますけれども、親和性を有することが示唆されたというような文章になっておりまして。特に用量群の限定がない書きぶりになっておりました。こういった背景で書いた文章ということでご説明させていただきました。

続きまして、9ページの9行目から吸収率でございます。玉井先生のほうからもとにした試験について、尿中排泄試験を追加いただきましたが、低用量群で最大20%、高用量群では最大2%というふうに推定されております。

それから、9ページから分布でございます。結果は10ページ、それから11ページにわたりまして、表2、表3で標識体ごとに記載させていただきました。単回投与試験では広範囲に分布しております。ただし、時間の経過とともに速やかに減衰したという結果でございます。結果としましては、蓄積性は認められなかったという結果でございます。

反復投与に関しましても、最終投与の120時間後では多くの組織で定量限界未満になり、蓄積性は認められなかったという結果でございます。

それで、先ほどの血液学的なパラメータのこの血漿と全血の関係は、こちらの分布のほうでも確認できまして、例えば表2の10ミリグラムの雄でございますが、この T_{max} 付近の一番最後に血漿の値がございまして、血液に関しては5行目の末のところに血液がございしますので、やはり血液中のほうが放射能分布が高いというようなことが、分布のほうからも確認できるという結果でございます。

11ページのほうの標識体では、 T_{max} 時には特に全血のほうへの分布は認められないような結果でございました。

続きまして、11ページ5行目から代謝物の同定、定量に関する結果でございます。

糞中の主要成分は親化合物でございました。それから、糞中にはそのほかG、Fといったものが同定されております。尿中では、根本先生から修文いただいておりますが、6種類の代謝物、グルタチオン抱合体や硫酸抱合体由来の6種類の代謝物が同定されております。

それから、12ページの6行目からでございますが。血漿、肝臓及び腎臓からの抽出効率が悪かったことから、多くが生体構成成分と結合したと考えられたというような考察をしております。肝臓、腎臓では代謝物としましてR、Sというものが認められました。

代謝経路につきましては、修文をいただいておりますが、環がまず開裂いたしまして、その後さらにトリフルオロメチルフェニル基部分へのグルタチオン抱合体及び硫酸抱合体の生体反応が起こっているということで、修文を反映させていただいております。具体的な代謝物の量につきましては表4に示した結果でございました。

ここに関しまして、12ページの18行目から根本先生のほうからコメントをいただいております。こちら抄録の371ページに代謝物の総まとめの経路が出ているところでござい

ますが、この経路に関するコメントを12ページから13ページにかけていただきまして、一部企業のほうに確認をしたほうがいいというような形でコメントをいただきました。

それから、13ページ2行目から排泄試験、3行目から尿及び糞中排泄試験の結果でございます。全体の結果を表5のほうにまとめてございますが、主要排泄経路は糞中でありました。放射能の排泄は早く、投与量の大部分が投与24時間で排泄されたという結果でございます。

それから、表につきまして玉井先生からいただきました。0.00というものがもう1桁書くとし量がはっきりするということでコメントいただきまして、具体的には例えば一番右側のカラム、1,000ミリの雌のカラムでございます、下から3行目、0.0となっていたところ、1を加えることで少し用量がわかるということで、追加させていただきました。同じく表6につきましても0.0となっていたものを、一部数字を追加してございます。

それから、14ページの5行目から胆汁中排泄試験でございます。結果を表7のほうにまとめてございますが。胆汁中への排泄は7から11%ということで、こちらの試験でも主要排泄経路は糞中でありました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、順番にいきたいと思います。まず、動物体内運命試験の(1)吸収についてですが、表1で高用量群の血漿のデータが定量限界未満であるという理由で記載されていないことについて、玉井先生のほうからコメントが出ておりますけれども、ご説明をお願いします。

○玉井専門委員

説明いただいたように、表1の投与量が1,000mg/kgのところの血漿中濃度は全くデータがないんですけれども、これが下の注釈を見ると定量限界未満ということなので、直感的には、高投与量で定量限界未満というのはちょっと不思議な感じがするんですけれども、実験的には、恐らく標識体を一部入れて被標識体たくさん入れていますので、それによって、濃度が見かけ上、非線形を示すので、だから放射能としては検出できなかったということなので、実験的にはこうなっていると思うんですけれども、高投与量で定量限界未満というのは何か不思議な表現なのでこれいいのかなと思ったという、そういうコメントですけれども、実際のデータがこうなっていますのでこれ以上どうしようもないかなという、そういう意味のコメントです。

○西川座長

ありがとうございます。これは、確認する必要がありますか。

○玉井専門委員

でも、これ実際したとしても、実際計測されていないのでデータを入れることは難しい

と思います。ただ、本来だったら試験やり直しかなという気がするんですけどもね。いわゆる放射能の濃度を上げて投与しないと検出できないという意味ですね。この場合は仕方ないでしょうという、そういう意味です。

○西川座長

厳密には試験をやり直す必要があるかもしれないということですが、現実的にはやむを得ないという対応でよろしいでしょうか。

○玉井専門委員

はい。

○西川座長

この点についてご意見ございますでしょうか。

特にないようですので、ではこのままということで進めたいと思います。

次に、吸収率ですが、これも玉井先生から追記のコメントが出ておりますけれども、ご説明をお願いします。

○玉井専門委員

これは高用量群では血漿中と全血中放射能濃度に差があると書いてあるんですけども、今言いましたように、表1で高投与量のときの血漿中濃度のデータがないのにそれを比較しているので、ちょっと問題かなと思いました。それで、10ミリのほうを見ますと、血漿中の C_{max} が例えば171に対して、全血中が463、あるいは205に対して705と、ここでも十分差が出ているので、これらのことを意図したという文章だと思ったんですけども、今ご説明いただきましたように、この366ページでしたか、ここにはそういう文章がありますので、そして今のご説明いただくと、投与量に関係なしに差が出ているということだとすれば、この投与量のところを消して、高用量群あるいは低用量群という言葉が消して、血漿中から始まったらどうですかと、今思ったんですけども。

○西川座長

ありがとうございます。抄録に記載されているとおり、用量を書かずに、血漿中及び全血中放射能濃度というところからスタートしたほうがいいと、そういうことですね。

○玉井専門委員

ええ、それで十分かなと思います。

○西川座長

今の点についてご意見ございますか。

ないようですので、そのような前半部分を削除ということにしたいと思います。

続きまして、9ページの吸収率ですが、これは尿中排泄試験という文言を追記したということですが、特にこれはご意見ないと思いますので。

○玉井専門委員

ちょっとよろしいですか。この文章でいくと、ちょっと僕訂正しなかったんですけども、吸収率の12行目ですか、[1.(4)]とあるところ、これが不要かなと、今、思

ったんですけれども。これ重なりますので、結果としては13ページの表5と14ページの表7の結果に基づいた考察だと思しますので、そうすると、2回目の[1.(4)]はいらないということで、これを消したらどうかと。

○西川座長

わかりました。12行目の括弧内の1.(4) は削除ということにしたいと思います。

○玉井専門委員

はい。

○西川座長

(2)の分布についてコメントは出ておりませんが、何かお気づきの点がありましたらコメントお願いいたします。

ないようですので、次に(3)の代謝ですが、ここでは根本先生のほうからコメントが出ておりますので、ご説明をお願いします。

○根本専門委員

まず、11ページの11行目、12行目なんですけれども、原文ではスルフィド抱合体という言葉が使われているんですけれども、ちょっとそういう言葉を使うのは不適当かと思ひまして。それから、尿中にかなりの数がLC/MSでかなりの数の代謝物が認められまして、それらの構造から推定いたしまして、多分グルタチオン抱合反応が起こっている。それから、硫酸抱合体の生成もあるだろうというふうに推察されますので、そこでそういうような文章にしたらどうかということになります。

それから、12ページの4から5のところを消してありますけれども、これは硫酸抱合というのがこの前の11ページに入れましたので、そこで消したわけです。

そして、6行目の内生物質という言葉がちょっと私は余り使わないものですから、生体構成成分という言葉に修文したわけです。

そして最後の10から12行目、これはそれらのことをまとめましてこういう文章ではどうかということになります。

○西川座長

ありがとうございます。

今の根本先生のコメントに対してご意見がございましたら、よろしく願いいたします。

特にないので、根本先生の修文のとおりとさせていただきたいと思います。

○根本専門委員

ちょっとよろしいですか。それで、この18行目のところを書いておいたんですけれども、抄録のところにちょっと問題があるので、企業のほうで検討していただきたいということをお願いしたいんですが。

○西川座長

抄録にひょっとして誤りがあるのではないかと、そういうコメントですね。

○根本専門委員

そうです。

○西川座長

では、その点については事務局のほうで対応いただけますでしょうか。

では、そのようにさせていただきたいと思います。

次に、(4)の排泄についてですが、まず、尿及び糞中排泄について、玉井先生のほうからコメントが出ております。ご説明をお願いいたします。

○玉井専門委員

先ほど説明ありましたように、0.0という記載があったので、それだとちょっと定量限界未満のaとかと区別がつかないので、もう1桁、この場合は思い切って入れたらどうかという意味です。

○西川座長

ありがとうございます。これは事務局にお尋ねしますけれども、これまでの書き方としてはどのようになっていたんでしょうか。

○高橋評価専門官

一応、元データから読み取れる場合には有効数字3桁では書いているんですけども、すみません、場合によっては桁のほうをそろえるようにもう一度、従前のとおりのルールで確認したいと思います。

○西川座長

そのようにお願いします。

続きまして、の胆汁中排泄ですが、ここには特にコメントが出ておりませんが、何かご意見ございましたらよろしくをお願いいたします。

特にないようですので、続きまして2.の植物体内運命試験について、ご説明をお願いいたします。

○高橋評価専門官

17行目から、ぶどうの試験でございます。こちらに関連しまして、全般的に與語先生のほうから修文等いただきました。

まず、結果が15ページのほうでございます。いずれの試料におきましても、放射能の大部分が表面洗浄液で回収されております。

それから、この洗浄後の記載に関しまして、当初果実及び葉ということで記載しておりましたが、與語先生のほうからコメントいただきまして確認したところ、洗浄後の数値は果実のみということが確認されましたので、その形で修文させていただきました。

まず、この洗浄後の果実からということで、処理21日後、45日後の数字を書き、洗浄後ということではない、単純に葉からということで、葉の総残留放射能のパーセントを続けて記載した形で修文いたしました。主要な成分としましては、果実、葉とも親化合物でございました。そのほか代謝物として、C、Hというものが微量検出されておりますが、いずれにしましても、5%を超える代謝物は認められなかったという結果でございます。

それから、16ページの5行目からりんごの試験でございます。こちらもほぼ同じような結果でございます。放射能の大部分が表面洗浄液中に回収されております。主要成分は親化合物でございます。代謝物としましては、こちらではC、Hに加えてEが見つっております。それから、葉っぱのほうでLが14.7%検出されております。このLにつきまして、21行目のボックスのところに與語先生からコメントをいただきました。

17ページの表10、11がそれぞれの試料中の分布の詳細、それから代謝物の分布の詳細でございます。

7行目からきゅうりの試験でございます。こちらにつきましても放射能の大部分が表面洗浄液中に回収され、その主要成分は親化合物でございます。葉のほうでは、E、Hというような代謝物が見られております。詳細につきまして、表12、13にまとめさせていただいております。

19ページからレタスの結果でございます。同じく表面洗浄液のほとんどの放射能が認められまして、主要成分は親化合物でございます。一部数値を修正いただき、反映させていただいております。それから、詳細が表14のほうにまとめてございます。

18行目から植物体内における主要代謝経路をまとめてございます。酸化、水酸化によってC、E、Hを生成する経路ということでございます。それから、りんご由来のBの経路に関する記載が19行目からまとめてございます。

続きまして、25行目から土壌中運命試験でございます。(1)好氣的土壌中運命試験でございます。結果は20ページのほうからまとめてございますが、推定半減期は310から375と長いという結果でございます。主要分解物としましては、C、E、Hといったものが認められました。それから、CO₂につきましては與語先生から一部修正いただきましたが、最大で2.6% TAR 検出されております。そのほか、フルボ酸、フミン酸、フミン画分にそれぞれ1.1から8.4%程度の分布が認められました。推定代謝経路としましては、酸化と水酸化を経てC、E、Hを生成する経路ということでございます。

それから、與語先生のほうからこの土に関するコメントをいただいております。シルト質埴土 / 埴土ということで、こちらの報告書のほうの原文もこのままシルティクレイローム / クレイロームということでございましたので、メーカーのほうに確認しないとこれ以上詳細な情報はわからないという状況です。

それから、20ページの18行目から、土壌表面光分解試験の結果でございます。土壌につきましては同じコメントでございます。分解は二相性でございます。初期急速相が半減期5日程度でございますが、その後、低速相で1,345日ということで、全体としまして758日というかなり分解が遅いという結果でございます。主要分解物としましては、C、H、Lといったものが認められております。

30行目から土壌吸着試験の結果でございます。平均値につきましては、與語先生のほうから削除をいただきまして反映しております。有機炭素含有率で補正した吸着係数、ここに示したとおり、非常に大きな数字となっております。脱着係数につきましては、21

ページの 1 行目の最後からでございますが、こちら也非常に大きな数字でございました。

5 行目から水中運命試験の結果でございます。まず、加水分解試験でございますが、こちらはフルチアニルが加水分解に対して安定であるというふうに考えられました。

それから、15行目から水中光分解試験の結果でございます。光がございましたとフルチアニルは自然水、緩衝液中で速やかに消失し、これに伴って短命な分解物T、それから少し遅い時期になりまして分解物Eといったものが検出されております。それから、別の標識体のほうでは分解物Lが認められております。全体の半減期としましては、春の太陽光換算で3.3日という結果でございました。

34行目から土壌残留試験の結果でございます。2種類の土壌を用いて、フルチアニルと分解物H、Lを分析対象とした結果でございます。

22ページ、表15のほうでございますが、50日前後の半減期となっております。

続いて、作物残留試験の結果でございます。詳細は別紙 3 のほうにまとめてございますが、最高値としましてはいちご、最終散布 1 日後に収穫したいちごの0.143mg / kgというのが最大値でございました。

Lも分析対象としておりますが、こちらはすべての作物で定量限界未満でございました。

それから、これらの結果に基づいて推定摂取量を計算した値を表16のほうにまとめてございます。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

それではまず、植物体内運命試験の(1)ぶどうについてですが、與語先生のほうから果実と葉は別々にすると。つまり、果実は洗浄後のデータであるけれども、葉は洗浄後のものではないということから修文が出ております。

與語先生、それでよろしかったでしょうか。

○與語専門委員

はい、事務局の修文どおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、(2)のりんごですけれども、りんごの葉から代謝物のLが14.7%出ている。10%を超えているけれども、動物でその後の代謝経路があるので問題ないであろうということです。

與語先生、それでよろしかったでしょうか。

○與語専門委員

それで結構です。ちょっと説明したほうがわかりやすいと思うんですけれども、抄録の371ページに動物、植物、土壌の代謝マップがあるんですが。それを見ていただくと、真ん中の左側のところにOC56635かな、これがLという代謝物です。そうすると、その右側

を見ると、いっぱいPが見えると思うんですけども、このPが植物の代謝です。Lに向かってPがずっといって、今度はその左側を見るとAというのがいっぱい見えるんですが、これは矢印がそのLから出ているんですけども、そうすると流れるということで、そういうふうにタンデムにというか、植物の代謝がLにいて、Lから今度動物の代謝にいきますのでということで問題ないという判断です。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

次に、(3)のきゅうりについては特にコメントが出ておりません。何かございましたらお願いします。

ないようですので、(4)のレタスについて、與語先生のほうから数値の修正が出ております。これはご説明いただけますか。

○與語専門委員

これは事務局の修正どおりでオーケーです。多分、データの見間違いだと思います。

○西川座長

わかりました。ありがとうございます。

続きまして、3.の土壤中運命試験の(1)好氣的土壤中運命試験について、與語先生のほうからコメントが出ておりまして、これはNDがあるので範囲じゃない表記の仕方をする、ということになるのでしょうか。

○與語専門委員

そのとおりです。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

それから、(2)の土壤表面光分解試験について、それと(1)もそうですか、土壤について確認が必要ということで、これは事務局のほうでお願いできますでしょうか。確認していただきたいと思います。

それから、(3)の土壤吸脱着試験について、與語先生のほうから、吸着係数は平均する意味がないので削除ということですけども、その理解でよろしかったでしょうか。

○與語専門委員

実を言うと、これいろいろな土壌を使って吸着係数をはかっている、それを平均して何を言いたいのかというのがちょっとわからなかったです。幅、範囲があることは意味があるんですが、なので、この場合、平均は必要ないんじゃないかということです。

それと、先ほどありました20ページの16行目のところのコメントですね。これに関しては、先ほどの事務局からの説明によると、抄録からさらに原文に当たってもこれ以上の情報がないということですので、これで結構です。

○西川座長

では、さかのぼっても確認できないということですね。それでやむを得ないという與語先生のご意見がありましたので、一応そういう扱いにしたいと思います。

それから、あと4.の水中運命試験から6.の作物残留試験については、特にコメントが出ておりませんので、特に修正なしとしたいと思います。特にご意見がございましたらお願いいたします。

よろしいですね。

それでは、7.の一般薬理試験と8.の急性毒性試験、それから9.の刺激性及び感作性試験について、ご説明お願いいたします。

○高橋評価専門官

一般薬理試験結果のほう、23ページでございます。最小限のバッテリーで実施されておりますが、いずれも2,000mg/kg体重で影響ないという結果でございました。

それから、6行目から急性毒性試験の結果でございます。表18にございますとおり、原体の試験では経口、経皮、症状及び死亡例なし、吸入につきましても死亡例はないということで、少し症状が出ておりますが、こういった結果でございました。

それから、代謝物のLとUに関する急性毒性試験の結果を表19のほうにまとめてございます。Lで一部、最高用量で死亡例が出たという結果でございました。

それから、4行目から刺激性、皮膚感作性に関する試験でございます。目に対してごく軽度の刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。感作性につきましては、Maximization法で陰性の結果でございました。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。一般薬理試験、急性毒性試験、それから刺激性及び感作性試験についてご説明いただきました。

特に事前にコメントはいただいていないようですが、津田先生、何かご意見がございましたらお願いします。

○津田専門委員

ありません。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかに。どうぞ。

○山手専門委員

すみません。これLとUは投与経路書いていないんじゃないですか。書く必要はなかったですか。書いていないですよ。書く必要がないのでしょうかということですが、すみません。

○高橋評価専門官

経口ということで。すみません、追記させていただきます。

○山手専門委員

表19のところの。

○西川座長

急性経口毒性試験というふうに。

○堀部課長補佐

表題のほうに急性経口というふうに入れて、より明確にはいかがでしょうか。文章中にはございますので、表の表題のほうに入れさせていただきます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

○山手専門委員

結構です。

○西川座長

それでは、亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○高橋評価専門官

24ページの15行目から、まず90日間ラットの亜急性毒性試験の結果でございます。

まず、本文中、24ページの22行目から24行目のビリルビンに関する記載でございますが、西川先生のほうから削除のコメントをいただいております。

それから、この後全般的になんですけども、a_{2u}-グロブリンの2uの部分を西川先生のほうから下付き4分の1ということで修正いただいておりますので。こちらは事務局のほうですべて一律直させていただきたいと思います。

それで、全体としましては、先ほどのビリルビンの減少ということと、腎臓の近位尿管上皮細胞硝子滴沈着、これがa_{2u}-グロブリンによるものということで、雄ラットのほうに認められました。

それ以外のものとしては、20,000ppmの雄で肝比重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で2,000ppm、雌で20,000ppmという結果でございました。

データの整理に関して12行目から事務局よりということでまとめさせていただいております。抄録中ではこの20,000ppmの雄の肝比重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大についても、血液生化学、それから組織学的検査で肝臓の実質組織の障害を示す所見がなかったということで、適応性反応ということで、毒性というふうにとらえておりません。ただし、これまで調査会のほうでは重量の増加、実重量と比重量があわせて動いた場合、もしくは比重量のみの場合は病理所見もしくは血液生化学の値の変動を伴う場合を毒性としてきておりますので、その整理に基づいた形で評価書のほうを記載させていただきました。

今回は雌の最高用量でも比重量の増加、こちらの26ページの長野先生からのコメントにも関連するんですけども、雌の小葉中心性肝細胞肥大発生頻度ゼロということでしたので、たたき台のほうでは20,000ppmの雌のほうは毒性所見なしということで、たたきのほうをつくらせていただいております。

それから、2つ目としまして、このa_{2u}-グロブリンの関係でございますが、抄録のほうを確認いたしますと、程度の増強というのは認められておりますが、抄録中ではヒトへの外挿を考慮して、無毒性量の設定根拠としては採用されていないということを、こちらでまずご説明させていただきました。ここに関しまして13行目から山手先生、津田先生、川口先生、長野先生からそれぞれコメントをいただいております。肝臓について、それから腎臓のほうに関するコメント、それぞれいただいているところでございます。

それから、26ページからマウスの試験でございます。マウスの亜急性いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったということで、無毒性量最高用量でございました。

イヌにつきましても毒性所見は認められなかったので、最高用量が無毒性量でございました。

28日間の亜急性経皮につきましても所見は認められないという結果でございました。

それから、27ページに代謝物Uの28日間亜急性毒性試験の結果がございます。最高用量5%という量でございますが、混餌量5%で摂餌効率の減少が認められたということで、無毒性量はその下の1.6%というところが無毒性量でございました。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず(1)の90日間亜急性毒性試験、ラットの試験についてです。認められた所見としては、血液生化学的検査でビリルビンの減少、腎臓の尿細管に硝子滴の沈着、それから肝臓の重量増加と肥大という所見が認められております。

まず、ビリルビンの低下については、私は意味のない変化ということで削除をコメントとして出したのですが、ご意見をよろしくお願いいたします。

○津田専門委員

僕も先生と同じように、意味があるとは思わないんですが、亜急性と慢性で同じように出ていますよね。2年間のラットの場合には。ですので、偶発的でないという意味では、特異的ではあるけれども、毒性ないとして残してもどうかなというふうには思ったんです。

○西川座長

投与に関連した影響であるかどうかということに関しては、津田先生がおっしゃるよう
に否定できないと思います。ただ、それが毒性かどうかというと、やっぱりどうも違うんじゃないかなという気がしますので、毒性所見からは外したほうがいいかなというふうに考えますけれども。

○津田専門委員

わかりました。

○山手専門委員

今の点に関しまして、確かに通常、私自身もトータルビリルビンの減少という意味ではほとんど毒性学的な意義はないと、私自身も理解しているんですけれども、この評価書を

見ると、このトータルビリルビンの減少が貧血関連項目との関連で下がるようなことがあるようなことが記載されているんですよね。ですから、私自身はちょっとそのところを議論しないと、この下がったという意義が毒性学的か否かということの最終的な結論にならないような気がするんですけども、私自身もこのトータルビリルビンの減少が貧血関連項目と関連するということも、実は今まで聞いたことがありません。そこも含めて議論しておかないといけないと思うんですけども、基本的には私は座長の意見に賛成します。必要ないと思います。

○西川座長

要するに抄録における考察が少しおかしいんじゃないかと、そういうことですか。

○山手専門委員

おかしいというよりか、過去においても余り聞いたことのない評価の仕方だなという。私自身調べてみたんですけども、余りトータルビリルビンの減少で貧血と関連するという意義づけをあまり見たことありませんので。

○西川座長

ええ、僕も聞いたことないですね。

○山手専門委員

もし何かあったらメーカーのほうに聞いてもらって、何か意義があるんだったら、もうちょっと明確に出してもらおうという方法もあると思いますけれども。

○西川座長

では、この評価書案ではこの部分は削除ということによろしいですか。念のため抄録の考察部分、貧血との関連について、今記載されているところについて確認していただくということによろしいでしょうか。

○山手専門委員

できればそういう文献もあればメーカーのほうに聞いていただいて、参考資料になると思いますので、お願いいたします。

○西川座長

それもあわせて聞いてください。

それから、2つ目の腎臓の尿細管上皮における硝子滴沈着ですが、これは $\alpha_2\mu$ -グロブリン関連であることが確認されているということから、ヒトには外挿できない雄ラット特有の病変であるということが言えると思いますので、毒性ととる必要はないと思いますが。

山手先生、このあたりいかがでしょうか。

○山手専門委員

毒性病理学分野では、この $\alpha_2\mu$ -グロブリン、雄ラットに特有なものであるということとはもう既に多くの論文で確認されていますので、基本的にはこの考察でいいと思います。

ただ、1つポイントは、私25ページのところに書いたんですけども、これが実際の剤がグロブリンと結合して本当に代謝されるのかどうかというところをきちっと押さえ

ておかないといけないのかなという気がいたします。ただ単に、私どもは経験では、剤と関係なく、栄養状態の低下状態でも、時にはこのような腎臓に硝子滴のようなものが出る可能性があります。この剤が本当にグロブリンと結合して雄ラット特有の代謝をしているのかどうかというところ、もし動物代謝試験の先生方でおわかりになれば。あるいは、もしそういうデータがないのでしたら、メーカーのほうにこれも聞いていただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

確認ですけれども、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンは雄ラットの肝臓で産生されて、腎臓から排泄されるんですけれども、一部が再吸収されて、その再吸収された $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンを分解酵素で分解することによってまた血中に戻すと、そういうメカニズムがあると思うんですけれども。要するに、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン関連の硝子滴変性が起こるというメカニズムは分解酵素に作用するというふうに言われていると思うんですよね。ですから、そもそも雄ラットにしか存在しないタンパクですので、そういう意味から毒性ととらないという、そういう考えが日本だけじゃなくて世界のほとんどのところでなされていることだと思いますけれども。

今の点について、どなたかご意見ございますでしょうか。山手先生、いいですか。

○山手専門委員

今、確かに代謝は言われましたけれども、結局、剤とくっついたグロブリンが腎臓の尿細管で再吸収されて、通常ならばそのライソゾーム内で代謝されてまた出ていくと。それができないということなので、私が思ったのは、本当にくっついているのかなという。くっついて取り込まれて代謝されていないのかなという。ですから、この剤がグロブリンとどの程度くっつくのかなと、そういうところをちょっと気にはなったという、毒性の意義としては気にはなったと。ただし、申請者が言っていますように、ヒトへの外挿はないということについては、全く私は異論ありません。

○西川座長

そうしたら、その結合するかどうかについて念のため確認すると。

○山手専門委員

そうですね、基本的にはこれヒトへの外挿はできないという形で進めていただいていいですけれども、もしメーカーのほうに聞いていただければ参考になりますので、お願いしたいと思います。

○西川座長

では、念のため、事務局のほうで確認していただけますか。

腎臓の病変について、ほかにご意見ございますでしょうか。

では、特にないようですので、腎臓の病変についてはこの評価書案のとおりということにしたいと思います。

それから、もう一つが肝臓ですけれども、雄はいいとして、雌で肝比重量の増加がある

のですが、組織変化を伴っていないということで、現行のルールではこういう所見はとらないということになっているんですけれども、長野先生、いかがですか。ご意見をお願いします。

○長野専門参考人

確かに今、ルールですとそうなるかもしれませんが、やはり大変再現性がありますよね。この今の90日だけじゃなくて、ほかのところでも雌の肝臓の体重比が増えていると。そういう意味で、これが雄と雌でメカニズムが違うとはとても言えないなというふうに思って、やはりこの結果を見て、それで雌では毒性所見が認められなかったという結論というのはやはり奇異だなというふうに思います。

○西川座長

これはどちらかという理屈じゃなくて、ルールというか線引きをつくって、それに基づいて評価しているわけですので、できればそういうルールの例外をつくりたくないということはあるのですが。

もう一つ、雌の場合重量だけ増えているので、恐らく先ほどのビリルビンと同じで、投与と関連していると思うんですよ。ただ、それが毒性であるかどうかというのは組織変化があるかどうかという、そういうところで線引きしたらどうかなというふうに思っていますけれども。

○長野専門参考人

多分、この組織診断のときに肝小葉の中心性肥大という大変悩ましい所見ですよ。いつも僕診断していて、つけていいのか悪いのかというのは大変迷いますし、対照群でもその差があって、しばしば対照群の一番上よりも強いものが出たときにつけましようというようなことでやりますと変化が消えちゃったりするということで、診断上の問題だけというような気がしておりますが。

○西川座長

まさにそのとおりだと思いますけれども。それで、本当はこのあたりは例えばワーキンググループかなんかをつくって検討していただきたいということは従前から申し上げていることでして、例えば医薬品ですと、小葉中心性肝肥大があっても毒性とはとっていないことがほとんどなんですよ。そうすると、農薬と医薬品でそんなに判定が違っていいのかという、そういうところもありますので、それだけの時間がとれないということは理解しているんですけれども、いずれこのあたりは農薬だけでなく、他の部会横断的に意見を統一したほうがいいかなというふうには思っています。今は、現行のルールでとりあえずいくしかないかなというふうに思いますので、よろしくお願いいたします。

山手先生、よろしいですか。

○山手専門委員

この剤全体を見渡しても、そんなにひどい毒性を実験動物に与えていないなという印象を受けます。それで、実際のところ、この農薬抄録に書いてありますように、メーカーの

ほうが書いていますように、小葉中心性の肝細胞肥大、これがアダプティブであるという、適応性変化であるというのは、僕は限りなくそちらに近いのかなというふうに正直言っています。ただし、この委員会の基本的な判断基準がありますので、ここはやはり雄は毒性としてとって、雌は比重量だけですのでとらないと、この方向でいいと思います。今、長野先生が言われたことも含めて、議事録には残りますので、基本的にはここに書いてある事務局の案で進めていただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

そのほか、川口先生からもコメントが出ておりますけれども、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

特に意見はありません。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、津田先生からもコメントが出ておりますけれども。

○津田専門委員

今までの議論で尽くされていると思います。

○西川座長

ありがとうございます。

では、そのような判定をしたいと思います。

続きまして、(2)マウスの試験、(3)イヌの試験、それから(4)ラットの経皮試験、それから(5)代謝物の28日間試験というのがありますけれども、これらの試験については特に事前のコメントが出ておりませんが、何かございましたらご意見をよろしくお願いいたします。

特にないようですので、それでは次に進みたいと思います。11.の慢性毒性試験及び発がん性試験についてご説明をよろしくお願いいたします。

○高橋評価専門官

27ページのまず18行目から、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。こちらにつきましては、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったという結果でございました。

26行目からラットの併合試験の結果でございます。まず、西川先生のほうからいただきました修文でございますが、28ページの4行目から8行目まで、血液生化学の記載は、先ほどのビリルビンでございますが、削除ということでコメントをいただきました。

それから、13行目の「 a_{2u} -グロブリンは」で始まる文章で、「雄ラットに特有の病変であると考えられている」の2行について削除ということでコメントをいただいております。

試験の結果でございますが、 a_{2u} -グロブリンの所見は認められておりますが、それ以外いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったということで、無毒性量は雄では

最高用量6,000でございますので6,000ppm、雌は今まで設定しておりまして20,000ppmという結果でございます。発がん性は認められなかったという結果でございます。

a_{2u}-グロブリンに関して、山手先生、川口先生からコメントをいただきました。それから、長野先生から雌の肝比重量の増加に関するコメントをいただいております。

続きまして、29ページ、マウスの発がん性試験でございます。こちらにつきましても、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったということで、最高用量は無毒性量でございます。発がん性は認められておりません。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、(1)のイヌの慢性毒性試験で、特に毒性所見がないということで、最高用量が無毒性量ということになっております。

特にコメントがないようですので、次に進みたいと思います。

(2)のラットの2年間の慢性毒性、発がん性併合試験についてです。認められた所見は、先ほどの90日間所見と非常によく似ております。したがって、コメントもほぼ同じような内容になっております。

山手先生、何かございますでしょうか。

○山手専門委員

同じコメントになりますけれども、ただこの試験で言えることは、中間屠殺でこのa_{2u}-グロブリンが生じたという点が、最終のところでは出ていなかったということだと思えます。基本的な考え方は変わりません。事務局の案でいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

特にありません。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、長野先生からも先ほどと同じコメントが出ておりますけれども、いかがでしょうか。

○長野専門参考人

先ほどの90日と同じです。

○西川座長

それからもう一つ、津田先生からビリルビンについてのコメントが出ております。これも先ほどと同じでよろしいでしょうか。

○津田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、あとマウスの発がん性試験についてはコメントが出ておりませんので、特にご意見なければ、このままとさせていただきたいと思います。

続きまして、12. の生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○高橋評価専門官

29ページ16行目からラットの2世代繁殖試験でございます。まず、西川先生のほうからいただきましたコメントでございますが、30ページの13行目の最後から、「 $\alpha_2\mu$ -グロブリンはヒトでは産生されないため」の1文、「雄ラットに特有の病変である」というこの二、三行を削除というコメントをいただいております。

それから、ほかいただきましたコメントとしまして、 F_2 世代の産児数に関する代田先生からの修文案を反映させていただいております。結果、30ページの下の方、表26でございます。肝臓の重量変化、それから副腎の重量変化、甲状腺の重量変化等が認められております。児動物のほうでは特段の変化は認められませんでした。無毒性量としましては、親動物で2,000ppm、児動物で20,000ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

31ページでございますが、腎臓、肝臓につきましてはこれまでのご説明と同じものでございます。それから、としまして、副腎と甲状腺につきましては、抄録のほうは病理所見がないということで毒性でないというふうにしておりますが、こちらの評価書のほうでは絶対重量、比重量とも増加したということで、これまで毒性ととってきたパラメータが動いているということで毒性として、それぞれ必要な箇所のところに表中加えさせていただいております。

この部分に関しまして、山手先生、代田先生、それから川口先生、長野先生からコメントをいただいております。

それから、32ページからまずラットの発生毒性試験でございます。こちらもいずれの投与群の母動物、胎児とも、検体に関する特性は認められなかったということで、最高用量は無毒性量でございました。催奇形性は認められておりません。

ウサギのほうでございますが、こちらは1,000ミリで後期吸収胚が認められておりますが、これは一連の母動物に起因したものということ、それからこの動物で水頭症が認められておりますが、水頭症が3例出ておりまして、背景データの上限を超えておりますが、人工受精の偏り等によるものということで、結論としましては、検体投与の影響ではないという結論でございますので、いずれの投与群の母動物、胎児にも、検体に関連した毒性は認められなかったという結論でございます。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず29ページの(1)ラットの2世代繁殖試験についてです。

まず、30ページの3行目から4行目、代田先生から削除というコメントが出ておりますけれども、ご説明をお願いいたします。

○代田専門委員

ご説明させていただきます。確かにデータでは原始卵胞数は対照群と同等であったということは間違いございません。ただ、こちらではディスカッション、その根拠としてこれを使っているわけですが、着床数が減った。その前に産児数が有意に減ったということのディスカッションとして、もともとの着床数が少し少なかったのではないだろうかというようなニュアンスだと思います。それが問題ないとする根拠として、原始卵胞数に差がないということを挙げているんですが、原始卵胞はもともと卵母細胞を卵巣の中に貯蔵している組織になっていますので、これが直接すぐに排卵するとかというそういう問題ではないので、これを持ってきてディスカッションにするというのはあまり適切ではないと考えまして、ここは削除いたしました。

○西川座長

ありがとうございます。

その産児数の低下を説明するものではないと、そういうことですね。

○代田専門委員

そうです。

○西川座長

それでは削除ということになります。ご意見ございますか。

ないようですので、次に進みたいと思います。

31ページのところに事務局よりということで3つの事柄が書いてあります。それについて山手先生、代田先生から、代田先生は3つとも同意しますということですが、山手先生、1番について何かありますでしょうか。

○山手専門委員

結局これも a_{2u} -グロブリンのことです。先ほどちょっとラットの慢性毒性、発がん性試験のところでコメントをし忘れたんですが、要するに中間と殺で有意差があって、最終で出ていないということは、 a_{2u} -グロブリンで有名なd-リモネンのような剤の場合は、この後 a_{2u} -グロブリン腎症から前がん病変、がんに至りますので、それを考えると、この剤の a_{2u} -グロブリンというのはほとんど毒性学的にも意義がないと考えていいと思います。その点も踏まえてこの生殖試験のところの a_{2u} -グロブリンも問題ないでしょうと、外挿できないでしょうということで結構かと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、代田先生は一応3つとも同意しますとありますけれども、何か下のほうに根拠があれば追記していただけないかということですが。ちょっと説明をお願いします。

○代田専門委員

その前に、第3番目のところは、90日反復投与毒性などでまだ議論されていない点だと思います。確かに病理組織学的な変化は認められていないんですが、適応性変化というディスカッションをもしメーカーの方がされるのであれば、それなりの、どのような生体反応として適用しているのかというようなこともお示しいただいたほうが理解できるかなと、そういうふうに考えております。そういう意味でとるという方向で書きました。

○西川座長

ありがとうございます。これも現行のルールでは絶対重量と相対重量が両方増加した場合は毒性ととるというルールになっていますので、私もこの事務局案のとおりにしたいと思います。そうすれば、特に適応かどうかの見解を求める必要はないかなと思いますけれども。

○代田専門委員

それでは、今の最後に書いた着床数。産児数の有意な減少ということで、先ほどちょっと本文のところで削除をさせていただいたんですが、ここでのディスカッションとしては、着床した動物、胎児、胚が死んでしまったために産児数が減ったということはないんだという、議論をまずされています。確かにそれでよいのではないかと、データから見て判断いたしました。

そうすると、着床した数が少し少なかった、有意差はないんですが、少なかったということになる。それに対する影響が毒性としてあるのかどうかというところを少し考えたほうがよいだろうと思ひまして、コメントをつけました。

こちらでは、こういった排卵して着床するところまでの試験というのは、農薬の場合はこの繁殖試験でのみ評価されている項目です。データを見てみますと、背景データに入っているということですが、下限値になっていたものですから、ほかに何かこれが問題ないんだとする根拠があればいいなと思ひまして、何かあるでしょうかということでコメントをつけさせていただきました。ただ、ここで使われている動物の系統が、もともとそれほど着床の多い動物ではないのでこういう数字が出てきた可能性もあるのかとは思ひます。

○西川座長

ありがとうございます。

背景データ以外に何か根拠はないかということで、評価書案の最初に原始卵胞について言及していたのは多分そういうことを踏まえてのことだと思うんですが、さらに何かということですね。ないという回答が来る可能性もあると思うんですが、念のため確認していただけますでしょうか。

それでは、次に川口先生からコメントが出ておりますけれども、いかがでしょうか。

○川口専門委員

1 番、2 番については特にございませんが、3 番は重量の変化だけですがけれども、毒性所見としたほうがいいのかと思います。これも同じですね。特にありません。

○西川座長

ありがとうございます。副腎の重量変化も毒性とすると、そういうお考えです。

○山手専門委員

1 点、先ほどの、今、川口先生が言われた に関しての副腎と甲状腺の変化ですがけれども、肝臓に関しては小葉中心性の肥大があって、肝重量、比重量が上がっていると。それで、生化学的な異常がないので逸脱酵素が動いていないので適応範囲だろうという申請者の考え方には、私も近いものがあるんですがけれども、この副腎と甲状腺に関して、比重量と重量が上がった、組織変化がないと。ただしこの場合はそういう性格的なホルモナルな検査はしていないわけですので、やはりこの場合は川口先生が言われるように、より毒性意義が高いととったほうが私はいいと思いますので、この事務局のほうの案で進めていただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから最後に、長野先生からコメントが出ております。よろしくお願いします。

○長野専門参考人

私は、今回この試験の中で副腎の重量増加がPの雄で、それから甲状腺がF₁の雌だけになりますね。これがほかの試験では全くないわけで、これは今、被検物質の影響かどうかという点が第一の議論なのかなというふうに思いました。その上で、確かに被検物質の影響ならば毒性的に意義があるかどうかという、その前のまず被検物質の影響かどうかということ自体がとても判断できないなというふうに思っているんです。

○西川座長

いろいろ議論があると思うんですがけれども、これも1つのルールで、絶対重量と相対重量が上がった場合には毒性ととるという、それが基本でして、そのメカニズムについては川口先生が指摘されているようなストレスかもしれないし、それから山手先生が説明されたような、これはむしろ毒性ととったほうがよいという考え方もありますし、総合的に考えますと、これは一応毒性ととるというふうにしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○長野専門参考人

この場合、甲状腺の増加がありますね。例えば、今の肝臓の代謝酵素系が動きますと、肝臓の重量がやや上がってきますけれども、そういうことなんでしょうか。あるいはウィスハノーバーの例の甲状腺の変化、これが関与しているんでしょうか。

○西川座長

どちらも可能性があると思うのですが、ホルモンをはかっていないとかいろいろありますので、ちょっとそこまでは言及できないんですね、この試験のみでは。そういうこと

から、事務局案どおりこの所見も、副腎と甲状腺の所見も一応毒性ととるというふうにしますので、よろしくお願いいたします。

どうぞ。

○川口専門委員

今のところで副腎と甲状腺の重量を毒性ととるのであれば、36ページの表29に記載はしなくていいのでしょうか。などに含まれるということでもいいのでしょうか。

○高橋評価専門官

一応、代表的なものを書かせていただいております。

○西川座長

よろしいでしょうか。すべての毒性所見を記載しているわけではないので、そういう取り扱いにしたいと思います。

それから、(2)と(3)について、ラットとウサギの発生毒性試験ですけれども、これについては特段のコメントがないということで、このままとさせていただきたいと思いますが、特にご意見ございますでしょうか。

ないようですので、それでは、13の遺伝毒性試験について、説明をお願いいたします。

○高橋評価専門官

33ページの6行目から遺伝毒性試験の結果でございます。すみません、細かなミスが多くて申しわけございませんでした。表27のほう、原体の試験の結果でございます。いずれも陰性の結果でございました。

それから、表28が代謝物Lの結果でございます。こちらもいずれも陰性の結果でございました。以上です。

○西川座長

それでは、太田先生のほうから幾つか修正案が出ておりますので、説明をよろしくお願いいたします。

○太田専門委員

これは単なる転記ミスだけですので、そういう修正です。標準的な試験が行われておりまして、すべて陰性でありますので、遺伝毒性に関しては何ら問題ないと考えております。以上です。

○西川座長

ありがとうございます。遺伝毒性は問題ないということでございます。

それでは、35ページの食品健康影響評価について、ご説明をお願いいたします。

○高橋評価専門官

食品健康影響評価でございます。

まず、動物体内運命試験のとりまとめでございますが、 T_{max} は血漿中が1.8から12.5、全血中では3.8から8時間ということ。それから、 $T_{1/2}$ がここに示したような時間でございました。吸収率が低用量で20%、高用量で2%でございましたが、吸収は比較的早く、

広範囲の組織への分布が認められた。しかしながら、蓄積性はなかったという結果でございます。糞中の主要成分は親化合物でございました。それ以外に糞中ではG、Fといったもの、尿中ではそれとは異なる6種類の代謝物が同定されております。主要排泄経路は糞中 でございました。大部分が未変化体として糞中に排泄されたということで、この辺を根本先生のほうから修文をいただいております。

13行目から植物体内運命試験のまとめでございますが、きゅうり以外の作物では放射能の大部分は表面洗浄液から回収されたということ。代謝物としては、C、E、Hが全作物で共通でございました。それから、りんごの葉でLが10%TRRを超えた代謝物として認められております。

20行目から作残試験の結果でございます。いちごの0.143というのが最大値でございました。Lに関しては定量限界未満でございます。

各種毒性試験の結果から、フルチアニル投与による影響は主に肝臓、こちらを要約のほうで西川先生のほうから肝をとるということで、肝臓（重量変化）ということで修文をいただきました。それから、肝細胞肥大が認められたというのが主な所見でございます。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる、すみません、遺伝毒性は全く認められておりませんので、遺伝毒性は認められなかった、生体にとって問題となる、削除でよろしいかと思います。

それから、27行目からa_{2u}-グロブリンに関する説明をしております。暴露評価対象物質としましては親化合物のみということで規定しております。

それから、無毒性量、最小毒性量のとりまとめが36ページから37ページにわたってございます。無毒性量の最小値でございますが、こちらがラットの90日間の雄で認められた122という値がNOAELとしては最小の値となっております。これが2,000ppmで検体摂取量としまして122。同じく2世代繁殖試験も2,000ppmが雄の無毒性量でございまして、こちらの検体摂取量はちょっと多くなっておりまして、142という結果でございます。いずれもこれらのLOAELとしましては20,000ppmという値が出ております。

一方で、ラットの併合試験でございますが、こちら雄のほうにおいて6,000ppmで全く毒性所見がないということで、2,000ppm以上でこちらは6,000ppmで毒性が認められなかったということで、ラットの無毒性量としては249を採用してもいいのではないかとということで、37ページの4行目からそういったことを説明させていただいております。その値を採用しまして、ラットの無毒性量としては249という値を置きますと、全体の無毒性量、最小値がこちらの値になりまして、ADI根拠、249をもって100で除した2.49mg/kg体重/日というのをADIとして設定したという結論を書かせていただきました。

それから、與語先生のほうから暴露評価対象物質に関するコメントをいただいております。それから、長野先生のほうからADIに関するコメントをいただきました。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価については、ほとんど修正のコメントは出ていないのですが、9行目から12行目に根本先生から修正案が出ております。ご説明いただけますでしょうか。

○根本専門委員

これは最初のところで述べたことを反映したものでありまして、スルフィド抱合体というのは原文にあったんですけども、そのかわりにグルタチオン抱合体や硫酸抱合体という、そして由来というふうにしたらどうかということです。

それから、12行目の「糞中に」の下にアンダーラインがあるんですけども、これは原文が「糞中に」というのがあったのでこれを私は削除したらどうか。つまり、すぐ上に「糞中」というのがあるからこれは削除したらどうかということを事務局には伝えたいと思うんですが。

○西川座長

そうですね、ちょっとくどいかもしれないですね。では、12行目の「糞中に」というのは削除ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。そのようにさせていただきたいと思います。

それから、26行目に遺伝毒性については全くなかったわけなので、生体にとって問題となるという部分を削除するというようにいたします。

それから、あとは、與語先生から37ページのところでコメントが出ておりますけれども、説明をお願いしますでしょうか。

○與語専門委員

先ほど代謝のところで説明をした内容そのものです。ですから、特に追加のことはないのでけれども、ポイントとしては上に書いてありますように、暴露評価対象物質は、私の分野から判断すれば親化合物だけでいいということです。

以上です。

○西川座長

2つ目のコメントも特にいいですね。

○與語専門委員

2つ目のコメントは、先ほどちょっと説明しましたけれども、抄録の371ページの代謝マップがありましたけれども、そこで説明した内容そのものですので、それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは長野先生からADIの根拠とその結論は妥当であるというコメントをいただいております。

どうぞ。

○代田専門委員

すみません、1つ伺ってよろしいでしょうか。ただ今の食品健康影響評価のところの27行目から32行目のところにa_{2u}-グロブリンの沈着に関する記述がございますが、たしかここまでの議論の中で、各試験の項目のところではこういった記述についてカットしたように思ったんですが。どちらでしたでしょうか。何もない状態でここにまとめて書くということなのか、あるいはどんな取り扱いでいったらよろしいでしょうか。

○西川座長

私のコメントからいきますと、最初の試験については記載して、あと以下同様なのでその部分を削除したんです。やはり食品健康影響評価については考察として必要であるので記載したということですが、各試験について、考察の部分ですから全部削除してもいいとは思いますが。

山手先生、何かご意見ありますか。

○山手専門委員

そうですね、やはりヒトには外挿できない所見であるというのは間違いない。皆さんの同意を得られるものだと思いますけれども、一応ラットという対象動物に対しては出てきた変化ですので、記載しておいたほうがいいと思うんですが。

○西川座長

各試験に。

○山手専門委員

各試験に。ちょっとくどいかもしれませんが、この健康評価のところにも一応残しておいたほうがいいかなと、私は思います。

○西川座長

僕もどちらでもいいと思うんですが、今の点について何かご意見ございますか。長野先生、いかがですか。

○長野専門参考人

やはり生体影響としては間違いなく出ているわけですから、それをまず記載して、その上で否定したんだという評価は残っていたほうがいいと思います。

○西川座長

では、各試験について記載も全部残すということで。

○長野専門参考人

そのほうがいいと思います。

○西川座長

という意見が多いようなんですが。

では、とりあえずそういう形にしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

先生、確認をさせてください。今の記載、残すところがございますけれども、a_{2u}-グロブリンに関しては3か所、本文中に出てこようかと思います。1カ所は、25ページの5

行目からですね、ここのところに1か所。これはそもそも最初から修文をせず生きている箇所だと思います。それから、2回目なんですけれども、28ページの13行目からの2行、ここは先ほど削除というふうにご提案申し上げましたが、今のご議論でイキになると。それからもう1か所ですけれども、30ページの13行目から15行目のところ、ここもイキという形でよろしいでしょうか。

○西川座長

そういうご意見だったと思います。

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、念のため申請者に確認してほしいということが幾つかありましたけれども、いずれもADI設定に絡むものではないと理解していますが、よろしいでしょうか。特に今の点についてご意見がありましたら言っていただければと思います。

よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえ、フルチアニルの1日摂取許容量ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性、発がん性併合試験における無毒性量である249mg/kg体重/日を安全係数として、100で除しまして2.49と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

特にご意見、ご異論ないようですので、了承いただいたものと考えます。

どうもありがとうございました。

ADIは決定いたしましたけれども、本日の審議を踏まえ、幾つか抄録の修正、要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理してもらっていますので、確認したいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○高橋評価専門官

コメント、それから評価書中の修文等を早急にとりまとめまして、先生方にご確認いただきたいと思いますので、また後日送付するメールで確認し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、先生、今回のコメントに関しては、次回は審議という形ではなく、メールで確認をいただいて、特に問題がなければ幹事会にということによろしいでしょうか。

○西川座長

そのように理解しておりますけれども、それでは困るという方がおられましたら申し出いただければと思います。

特にないようですので、では一応メール等で検討したいと思います。

それでは、その他事務局から何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

今後の開催日程についてお知らせをさせていただきます。

本評価第四部会につきましては、次回は5月17日の火曜日を予定しております。時間

は今のところ同じ14時からの予定でございます。

それから、この会ですけれども、ゴールデンウィークを挟みますので、評価書の送付等
はできるだけ早いうちに、ゴールデンウィークの前にお送りできるように準備をしたいと
思っておりますので、お休み期間中で恐縮でございますが、よろしくお願いをいたします。

それから、幹事会でございますけれども、直近の幹事会は今週金曜日、4月15日、そ
れから次の部会までの間には、5月は13日の金曜日とあと2回予定させていただいてお
るところでございます。

事務局からは以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかに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。どうもありがとうございました。