

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第17回会合議事録

1. 日時 平成24年5月18日（金） 14：59～17：45

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 農薬（アクリナトリン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(専門参考人)

高木専門参考人

(事務局)

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

5. 配布資料

資料1 平成24年食品安全委員会運営計画

資料2 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料3 アクリナトリン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 アクリナトリン農薬抄録確認事項への回答資料

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17回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきましては、5月1日よりクールビズということで軽装で執務をさせていただいておりますので、先生方におかれましても御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

します。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方 9 名に御出席いただいております。それから、食品安全委員会からは 4 名の委員が出席されております。

4 月に農薬専門調査会専門委員の改選がございまして、本部会は 3 月のときに随分多くの先生方をお送りいただいたわけがございますけれども、新たな体制となりました。部会変わられた先生、それから新たにご就任いただいた先生方いらっしゃいますので、冒頭で御紹介だけ差し上げたいと思います。

まず、植物代謝でございますけれども、石井先生、白井先生に御退任いただきましたが、今回、昨年度は評価第一部会にいていただいたのですけれども、田村先生に第三部会に加わっていただきました。

○ 田村専門委員

田村でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、毒性の関係でございますが、津田先生と川合先生に御退任いただきましたけれども、まず評価第二部会でお仕事いただいております浅野先生に。

○ 浅野専門委員

浅野です。よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、今回新任で小野先生でございます。

○ 小野専門委員

小野です。よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、高木先生にも専門参考人という形で形は若干変わりますけれども、引き続き御参加いただくことをお願いしております。

以上がこの部会の新たな構成でございます。

それでは、以後の進行を三枝先生よろしくお願ひいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。新しい体制が整って、これからまた皆様と一緒にいろいろ審議していきたいと思っておりますので、よろしくお願ひします。

また、審議に先立ちまして親委員会の先生方にも積極的に御助言いただければと思いますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

座長、すみません。その前に本日の会議の公開・非公開の取り扱いについて確認させていただきます。よろしくお願ひいたします。

○ 三枝座長

失礼しました。開催通知でも御連絡してありますけれども、本日は非公開ということでやらせていただきますので、よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をさせていただきますが、先ほど部会の構成の御紹介だけしてすみません。この部会につきましては、4月の専門調査会におきまして三枝先生引き続き座長ということで御指名いただきまして、それから、三枝先生の御指名で納屋先生が引き続き副座長ということになっております。申し添えます。

それでは、資料確認をお願いいたします。

お手元でございますけれども、本日の議事次第、それから座席表、それから本部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、それから資料1といたしまして、後ほど御説明差し上げますが、平成24年食品安全委員会運営計画、資料2は農薬専門調査会での審議状況一覧、資料3は本日御審議をお願いいたしますアクリナトリン農薬評価書（案）のたたき台、資料4は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料1といたしまして、評価書を作成している段階で事務局のほうで農薬抄録の中身について確認を要する事項がございます、あらかじめ問い合わせ、それに対する回答が出てきております。既に先生方にはメールでお手元にはお届けをしておいたものを再度印刷した形で机上配布資料として配付させていただきました。

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

○ 三枝座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

資料は大丈夫なようですから、それでは、事務局のほうから食品安全委員会における調査審議方法について、これについて御説明いただけますか。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します専門委員等の先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告を差し上げます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を確認させていただきましたが、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1日食品安全委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃらなかったことを確認しております。

なお、この取り組みというのは本年度から始まったものでございます。今後、取り扱い等について御相談させていただければと思っておりますので、よろしく申し上げます。

事務局からの御報告は以上でございます。

○ 三枝座長

先生方からいただいた確認書について相違はないですね。

ないようです。ありがとうございます。

それでは、次に事務局から運営計画についての説明があると聞いておりますので、坂本課長、よろしく申し上げます。

○ 坂本課長

それでは、資料 1 をお願いいたします。

本年度最初の部会となりますので、この資料に基づきまして今年度の食品安全委員会の運営計画につきまして、ポイントのみとさせていただきますが、御説明させていただきます。

まずこちらの 1 ページでございますが、第 1 の (2) の重点事項の①、こちらにありますように、食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化等が重点事項となっているところでございます。

資料をおめくりいただいた 2 ページをお願いいたします。

(3) に食品健康影響評価に関する専門調査会の開催という事項がございます。必要に応じて、以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するというところで、①といたしまして、特定の評価事案については、委員会や専門調査会の下に部会やワーキンググループを設置ということ、②といたしまして、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題については、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議、あるいは関係する専門調査会を合同で開催することがございます。

(4) では、専門調査会の連携の確保といたしまして、案件に応じ、委員及び専門委員の間で連絡・調整等を行うための会議を開催するということがございます。

3 ページには、第 3 といたしまして、食品健康影響評価の実施という事項がございます。こちらの 1 は評価要請された案件の着実な実施ということで、(1) では平成 23 年度末までにリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件について、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。専門調査会での調査審議に必要な追加資料を要求したもの等については、必要に応じ、リスク管理機関から資料の提出があるまで調査審議を中断することになるということでございます。

(2) は、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価について、要請事項の説明を受けた日から 1 年以内に結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。

2 は評価ガイドライン等の策定でございまして、具体例といたしまして、平成 24 年度においては、農薬の食品健康影響評価における代謝/分解物に関する考え方をまとめるということでございます。

3 は、「自ら評価」の関係でございます。

さらに資料をおめくりいただいた 5 ページには、第 4 といたしまして施策の実施状況

の監視、その下の方には調査・研究事業の推進、さらにめくっていただきました 7 ページにはリスクコミュニケーションの促進、さらに 9 ページには緊急の事態への対処、それから情報の収集、整理及び活用、国際協調の推進といった事項がございます。

この資料を御覧いただきまして、何か御不明な点等ございましたら、事務局までお問い合わせいただければと思いますが、効率的に御審議いただけますよう事務局も今後とも努力いたしますので、本年度もどうぞよろしくお願いいたします。

説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今概要を説明していただきましたので、何か細かい点で御質問等がありましたら、事務局のほうに問い合わせいただければと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、本日の議題であります農薬（アクリナトリン）の食品健康影響評価について審議したいと思います。

それでは、事務局から説明をよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日の審議でございますけれども、佐々木先生が少し時間の御都合があるというふうに伺っております。先生のお時間を伺いましたところ、代謝の部分をご覧いただいた後、毒性試験に入るところで一たん遺伝毒性についてのコメントをちょうだいしておきまして、その後、一般毒性のほうというような形で、ふだんとは若干審議順を変えさせていただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、説明を始めさせていただきます。

○ 横山評価専門官

それでは、よろしくお願いいたします。

資料 3 をよろしくお願いいたします。

まず経緯になりますが、資料 3 の 3 ページにも記載させていただいておりますが、本剤につきましては、2011 年 10 月にりんごの適用拡大に関して厚生労働大臣より意見聴取がなされております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

5 ページをよろしくお願いいたします。

要約につきましても先生方から御意見いただいているところですが、審議の最後に食品健康影響評価の御検討いただく際にあわせて御確認いただければと思います。

7 ページをよろしくお願いいたします。

アクリナトリンは、6.のような構造をしている合成ピレスロイド系の殺虫剤で、神経軸索のナトリウムチャンネルに作用して、神経系の伝達を遮断することにより殺虫効果を示すと考えられております。

それでは、8 ページの動物体内運命試験から御説明させていただきます。

まず血中濃度推移になりますけれども、高用量投与群の C_{max} は低用量群の約 10 倍というような結果になっております。

パラメータにつきましては、表 1 にお示しさせていただいております。

また、吸収率につきましては、低用量投与群で 71.8 から 72.5%、高用量群では 22.2 から 25.5%と算出されております。

この吸収率の算定の仕方ですけれども、ケージ洗浄液の放射能も算定したということで、永田先生からこのような記載方法でよろしいと御意見をいただいているところです。

9 ページの 2 行目から分布になります。

投与 120 時間後ですと、脂肪ですとか肝臓などに蓄積がまだ認められているというような状況になっております。

また、全身オートグラフィーにおける検討もなされておりまして、組織内分布では、投与 4 時間後の残留放射能は消化管で最も多く、膀胱及び胆管に多く認められたという結果になっております。

この試験ですが、10 ページに永田先生から御意見いただいております、表 2 の中で使用した不等号の意味の説明が不明ですという御意見をいただいております。こちらにつきましては、抄録の情報からはこれ以上の確認をすることができませんでした。

また、10 ページの 4 行目から代謝物の同定と定量の試験でございます。

こちらに関しましては、永田先生から御修文などいただいております。

この代謝物の同定と定量の内容についてですけれども、尿中では硫酸抱合体の[G]が糞中では[B]が胆汁中でも[B]が、また組織で肝臓、腎臓、脂肪などで代謝物として[B]、[E]、[G]が認められております。

11 ページの 16 行目から排泄になります。

まず尿及び糞中排泄で、こちらの試験の結果につきましては表 3 にまとめさせていただいております。

主要排泄経路は糞中という結果になっておりまして、投与量が多くなりますと低用量に比べて糞中の排泄率が高くなっております。

12 ページ、胆汁中の排泄になります。

アクリナトリンは消化管から吸収されまして、その一部は腸肝循環を経て糞中に排泄「されると」、「されている。」というふうに御修文いただいております。

動物代謝につきましては、御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

永田先生、修文も含めてコメントをお願いいたします。

○ 永田専門委員

まずこの剤の動態について簡単にお話ししますと、今お話にありましたように、高用量ですね。吸収がすべて吸収されるわけではなくて、特に高用量では吸収率が落ちるとい

特徴があるみたいですね。その原因は私もわかりませんが。

それでもう一つは、吸収された後は代謝は比較的スムーズにあって、排泄——ある特異的な組織に残留性は若干あるように先ほどお話がありましたけれども、大きく問題にはならないというふうに判断しました。

ただ、最後の文、いわゆる腸肝循環を起こすという、これがほかの剤に比べると腸肝循環の率が非常に高いようです。

その内容を御説明しますと、12 ページの上に尿中、糞中、いわゆる胆汁をとらなくてそのまま投与したときの糞中、尿中に出る用量が書いてありますが、その下の表 4 に胆汁をとったときの胆汁中の排泄量が書いてあります。そのところの尿中の量 1 mg を比較すると、吸収された 3 分の 1 から半分は大体再吸収されて、要するに尿中の量を見ただけだと、大体これが高いということは、いわゆる上の表 3 のほうがすべて数値が高くなっております。ということは、それだけ再吸収されて腸肝循環が起こっているということになりますので、いわゆる吸収された 3 分の 1 から半分以上がもう一度吸収されているという、これが非常に特徴的な剤ですので、その辺のところを考えられたというよりも吸収されたと。

それから、あと評価の後ろの文にもこの内容を一部挿入させていただきました。

それから、順番は逆になりましたけれども、10 ページの不等号の意味、これはある程度専門の先生ならわかるのですが、この数値を見ると甲状腺なんかは臓器が小さいのでこういう値になるのだろうというのはわかりますが、突然ぱっと見たときに、いわゆる値が大きいのに不等号がついているのが少しなじまないというか、もうちょっとこの辺のところに説明を加えて、欄外に加えたほうがいいのではないかという考えでこういうコメントをさせていただきました。

それから、私がこれに対するコメントを返したとき、1 点忘れていたことがありまして、表 2 の 50 mg/kg を投与した場合の雌の 120 時間後の臓器の残留濃度のところ、実は副腎が 2 つあります。上のほうが肝臓の値になっていますので、これを訂正願いたいと思います。後で気がつきましたので、当日でいいかなと思ひまして、今お話ししました。よろしくお願ひします。

あとは代謝に関しても抱合が多いということで、この辺のところを私なりにわかりやすいような文章に訂正させていただきました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

先生御指摘のように、不等号の意味というのが素人にもすごくわかりにくいというか、あるところでは、例えば甲状腺は 6.17 以下とあって、その下で 5.35 以下であって、その下は 0.080 以下と。この振れの意味を——これは事務局のほうから申請者に説明を要求していただけますか。

○ 堀部課長補佐

どのような考え方でこういう整理がなされているのかということの説明いただいた上で、先ほど永田先生から脚注に何か説明をとということでございましたので、評価書に加筆するというような形でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

先生、それでよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

結構です。

○ 三枝座長

では、そのように変えていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

そのほかは問題ないようですので、植物体内運命試験のほうに進みたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 横山評価専門官

12 ページをお願いいたします。

まずりんごの試験でございます。結果のほうは 13 ページになりますが、塗布で試験が実施されております。

まず果実におきましては、親化合物の 5 種類の異性体が認められております。また、代謝物としては、[F]、[D]、[C]が認められておりますが、いずれも 10%TRR 以下となっております。

一方、葉におきましては、親化合物の 5 種類の異性体のほか、代謝物として[F]、[G]、[H]、[C]が認められております。こちらもいずれも 10%TRR 以下という結果になっております。

植物組織内には浸透しにくくて、処理放射能のほとんどが葉及び果実の表面に残留するものと考えられております。

田村先生から 22 行目から 24 行目の代謝経路についての説明は、植物代謝の最後のところにおまとめいただいております。ありがとうございます。

また、田村先生から御意見いただいております、28 行目からになりますけれども、[G]の存在量を表中に加えて、現在の知見をもとに、代謝マップも含めて再考察が必要ということになっております。[G]の有無につきましては、申請者の回答後に御判断いただくとのことです。

また、14 ページ、こちら表 5 についてですけれども、残留放射能の mg/kg について記入することという御指示をいただいたのですけれども、農薬抄録のほうに記載がございませんでして、記載が今のところできていない状況です。

続きまして、ぶどうの試験になりますが、散布で試験が実施されております。

収穫時の果実におきまして、10%TRRを超える代謝物は認められておりません。

また、収穫時の葉におきましても同様に 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

また、田村先生から御追記いただきましたが、光により異性化して異性体の AE0034360 というものを生じておりますが、残留濃度につきましては、10%TRR 以下という結果になっております。

キャベツにつきまして、15 ページの 13 行目からになりますが、塗布で試験が実施されております。少量の親化合物の異性体のほか、代謝物としましては[E]、[F]、[C]が認められておりますが、10%TRR を超える代謝物が認められておりません。

また、未同定代謝物につきまして 27 行目から 28 行目になりますが、具体的な量を田村先生に御追記いただきました。この未同定代謝物につきましては、多くの極性代謝物又は中程度の極性を有する代謝物が認められたというふうにされております。

また、こちらの 16 ページの表につきましても、先ほどと同様に残留放射能濃度を記入するようという御指示をいただいておりますが、農薬抄録のほうに情報がないという状況になっております。

16 ページの 13 行目からきゅうりになりますが、散布で試験が実施されております。

まず 14 行目、きゅうりの後に先生に御追記いただいているのですけれども、学名のほうを御追記いただいたのですが、通常品種など記載してありまして、ここの記載ぶりにつきまして後で御指示いただければと思います。

きゅうりの結果、内容につきましては 17 ページになりますが、主要成分としてはアクリナトリンですが、代謝物としましては[C]が 12.4%TRR、[B]が 12.8%TRR 認められております。

そして、11 行目から植物体中における主要代謝経路について先生に御追記いただいているところでございます。

また、17 ページの 18 行目から先生からの御意見で代謝物[N]の構造式が代謝物[O]になっているということで確認が必要という御指示です。

また、代謝物[N]につきまして、どのような段階で検出されているのか、その根拠となるデータを示すことという御指示です。

また、19 ページからは全般についてということで御意見いただいておりますが、この抄録の 23 ページにこの剤の殺虫の作用機序についての記載があるのですけれども、その抄録の記載の中で「興奮伝導の抑制が起こり」というところは「反復興奮」ではないでしょうかという御指摘をいただいております。

また、抄録の 344 の代謝物一覧のところになりますが、親化合物の構造式が誤っているという御指摘をいただいております。ありがとうございます。

また、18 ページに気になる点ということで、収穫前に散布すると、その多くが果実に

残留した状態で収穫することになるということで、急性神経毒性についても御懸念いただいているところでございます。この点につきましては、毒性のほうで神経毒性などについても御議論いただきますので、最後に総合的な議論ということでお願いできればと思います。

続きまして、18 ページから土壌中運命試験になります。

まず、好氣的/嫌氣的土壌中運命試験でございます。

まず好氣的条件下では、まず半減期が 52 日となっております、主要分解物は[B]とCO₂となっております。

嫌氣的条件下では分解速度は好氣的条件下よりも遅くて、代謝物として好氣的条件下では認められなかった[E]が認められております。

また、22 行目からの主要分解経路につきましては、先生に御追記いただいているところでございます。

19 ページ、6 行目から土壌吸着試験が実施されております。こちらの試験は、溶解性が検出限界値と同程度であったので、吸着平衡試験と吸着等温試験の実施が不可能であったとされております。その点もあり、先生から 7 行目、アクリナトリン溶液の濃度ですとか溶媒のほうの記載を追記していただいております。

19 ページの 16 行目から水中運命試験で、まず加水分解試験です。

pH4 では分解は認められておりませんで、pH7 と pH9 では分解物の[B]と[M]が認められております。

pH7 の推定半減期は 194 から 163 時間。pH9 では 35.2 から 90.8 時間という結果となっております。

20 ページの 9 行目は、滅菌緩衝液を用いた水中光分解試験で、こちらの半減期につきましては表 12 にお示しさせていただいております、アクリナトリンでは東京春換算ですと 4.2 日、異性体の総量だと 32.5 日となっております。

また、23 行目から、こちらにも滅菌緩衝液の試験となりますが、分解物といたしまして[J]、[C]、[O]が認められております。

田村先生から回収率を入れるように御指示いただきましたが、こちらにも抄録に記載がございませんので追記できておりません。

半減期につきましては、表 11 にお示しさせていただいたとおり算出されております。

21 ページの 4 行目から滅菌自然水を使った光分解試験になります。

こちらにつきましては、回収率を追記させていただきました。

光照射区では[B]と[C]が認められております。暗対照区では[B]が認められております。半減期につきましては、表 13 のとおり、春換算で 6.8 日となっております。

20 行目から追加試験が実施されて、分解物の定量が行われておりまして、[B]が最大で 3.3% TAR、[C]が 1% TAR 認められております。

22 ページの 2 行目から土壌残留試験が実施されております、推定半減期は 6 日から

13日となっております。

10行目から作物残留試験で、最大残留量は、散布14日後に収穫された荒茶の4.70とまとめさせていただいております。

先生から散布7日後のもっと高い値について御指摘いただいているのですけれども、評価書上は使用の範囲内での最大値を記載させていただいております。御確認いただければと思います。

御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

田村先生、修文いただいておりますけれども、順次解説していただけますでしょうか。

○ 田村専門委員

今事務局で御報告があったとおりですが、この剤について私が書かせていただいている最も重要なところは、この剤が適用拡大でりんごで収穫直前まで使用できるようにするという点です。ところが、りんごの体内運命試験は収穫期8週前の処理とか収穫期4週前の処理でその代謝物を評価するということです。いずれも10%TRR未満であるということですが、親化合物も含めてこの収穫期が直前まで使えるということで、もしかしたら、代謝物がさらに高濃度に残る可能性もあるという懸念があるということです。

それと、光で異性化したものもりんごの果実表面上に残ってくる可能性もあるのですが、それについてはわからないということです。私としては収穫直前への適用拡大ですので、そのときには適用拡大に準じたデータが出てくると、健康影響評価としてはよりいいのではないかと感じました。

ほかの点につきましては、もう既に御報告いただいたとおり、評価書中に幾つか記載、抄録中にも記載が見つかりましたので、その点は確認してもらいたいということです。

毒性に関しましては、EUのほうの資料もいただいておりますので、それを拝見させていただくと、やはり急性神経毒性のところを重視しているような記載があったという印象を持ちましたので、特にりんごに関しましては、直前まで散布するので親化合物がそのまま残る可能性があるということで、先生方に御教示いただければと思ってコメントさせていただきました。

もう一つは、事前に御連絡することを失念しておりましたが、抄録の368ページの代謝マップを御覧ください。

抄録368ページにりんごの代謝マップが記載されております。このりんごの代謝マップのD、グリシン抱合体になるのです。アミノ酸抱合体が親化合物から直接矢印が出ています。これは、Eの推定化合物からグリシンが抱合されてDができてくるということで、矢印はEの推定化合物から出てくるほうがより自然ではないのかなと考えますので、申請者のほうに御確認のほどお願いいたします。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。最後の点は申請者に確認していただきたいのですが、一番最初に田村先生がお話しになったように、実情に合わないような試験をしているのではないかと。要するに、実際にこの剤を使うときに、りんごの収穫前までこれを使用するというので、ここに載っているよりももっと残るのではないかという御懸念なのです。これは事務局に伺いたいのですが、これは試験方法としてはガイドラインに合っているのでしょうか。といいますのは、田村先生が御懸念のように、もし食べたときに人に対する暴露量が増えるのではないかという懸念があるわけですが、その点についてはいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ガイドラインのほうの記載ぶりを御一緒に確認していただくのがいいかと思うのですが、緑の農薬テストガイドラインのほうですが、こちらの局長通知というタブの 68 ページが植物体内運命試験のガイドラインになっておりまして、ここでは試料採取については適用との関係で細かく規定しているというのではなくて、当該作物の収穫期に行うとか、成葉から収穫まで期間が長くて代謝経路の解明が困難な場合には成葉の初期から後期までの複数時点で試料を採取するという記載がございます。

今回の試験を見てみますと、試料採取時点は処理直後から——抄録上試験としては処理直後からサンプルがサンプリングされて分析されておりますので、先生の御懸念の点については、そのデータで解消できるのかな、どうなのかなという点は、私も今先生に伺おうと思っていたところでございました。

農薬抄録の 366 ページ、先ほど先生に御指摘いただいたここに、代謝物に関しては収穫前 8 週と 4 週のデータのみになっていまして、ゼロのデータがないので判断しきれないということだと思っておりますが——8 週前に処理しても、そのときのゼロというのは処理した直後のデータになりますので、先生がおっしゃった散布した直後にどうなっているかということは、例えば 366 ページの収穫前 8 週のゼロの濃度を見ていただくと——一番左のカラムですね。ここを見ていただくと、これがですから、散布直後にデータをとったときの代謝の分布には一応なっているのですが、ですから、適用にはほぼ合わせた形のものも見えているというふうに判断せざるを得ないと思いますので、ガイドライン上は特段問題ございませんし、データとしても、まいた直後のデータというのは一応そこにありますよということは御紹介しておきたいと思っております。

それから、りんごのほうでの急性神経毒性との関係で、では、まいた直後のりんごの残留はどうなっているかということに関しては、先ほど最後に御説明しました作物残留試験の中でもりんごの残留のデータというのはとっておりますので、そちらの作残のデータとあわせて御覧をいただく——作残のほうはコールドのデータで、こちらはホットのデータになりますけれども、あわせて見ていただくとよろしいのかなというふうに思っております。

した。

それで御確認をいただいて、なお、御懸念の点がございましたら御指摘いただけるとありがたいです。

○ 三枝座長

田村先生、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

実は、以前もこういう議論をしたのですが、ただ、68 ページのガイドラインでいうと、4 の処理方法のところは、原則として登録申請にかかる使用方法、使用時期及び使用量に準じて処理を行うとガイドラインはなっているのです、処理方法のところでは。ただ、サンプルのとり方とかは今補佐がおっしゃったとおりですけれども、処理の仕方については実際に使うような処理の仕方をしなさいとガイドライン上なっていると。

代謝物について、では、4 週間の中に——実は収穫前とこの代謝試験をやったときの植物の状態が違います。だから、そのまま外挿できるのかというのは、私自身は直接 367 ページのデータから外挿できますというようなことは今までも言いかねたわけですが。それとその 4 週間後に実はちょうど代謝物がこのデータを見ると親が分解されて代謝物に変わっていくということですから、散布直後すぐ収穫できますということは、いつ散布処理してもいいということになりますので、収穫期間が 1 週間前のものもあれば 2 週間前のものも今度は出てくるということで、代謝物が必ずしも 10%未満のものになるかという、そこもこのデータからだけでは私自身が読み取れなかったものですから、今のような提案をさせていただきました。

もう一つは、お茶のところで、私はあえてデータを出させていただいたのは、収穫期が違うことによって親化合物の残留量が 2 倍以上違ってくるということです。だから、りんごの場合でも収穫直前に散布をすれば、当然親化合物の残留量は増えてくるということ了指摘しなかったのも、お茶についてもあえて時期的なものによって残留量が変わることの例として指摘しました。

○ 堀部課長補佐

実際にりんごの収穫前日に農薬を使用した場合と最後、2 週間前に使用した場合のデータというのは、評価書の 53 ページのほうに作物残留試験のデータとして掲載させていただいておるのですけれども。評価書のほうでは、りんごの試験が 2 本やられていまして、下のほうの試験では収穫前日の作物残留のデータが 53 ページ表に記載されておりますけれども、りんごの収穫前日の最高値、公的分析機関の最高値を御覧いただきますと、収穫前日で 0.17 から 0.25 で、2 週間前に散布したもの——PHI というのが収穫前日数になりますので、PHI が大きいほど農薬を散布してから収穫まで間隔があるということになりますけれども、1 というのは前日を示しておりますが、前日の場合で 0.17 と 0.25 という値、それに対して PHI14、すなわち 2 週間前に農薬を散布して、2 週間後に採取した場合でも 0.18 から 0.21 というところで、現状、この作物残留試験の結果から見ると、りんご

に関して言えば、適用拡大によって作物残留の状況が特段変わるというふうには読み取れないというふうにデータからは見ておりますけれども、その点、お茶というのはどうしても葉っぱにまいてしまうので残りやすいというのは特性としてあるのですけれども、りんごの試験の結果からは、余り残留量は変化していないという状況のようでございます。

○ 田村専門委員

そうなのです。だから、代謝物が——要するに、これは残留対象物が親だけなのかですが、代謝試験では親は減っていくのですね。それだったら、時間経過とともに残留物は親だったら減らなければいけないのです。

○ 堀部課長補佐

ただ、これはコールドの試験なので、親だけを追っかけるということではなくて。

○ 田村専門委員

そうですね。だとしたら、今お話ししたように代謝物か何かを見ていることになるので。

○ 堀部課長補佐

ごめんなさい。コールドの試験なので親だけを定量しています。逆です。

○ 田村専門委員

だから、このときの分析対象物がわからないですよ。親だけなのか、それとも光で異性化したものまで見ているのか。いずれにしても、代謝物の試験からすると親は減っていくので残留値は減らなければいけないのですね。ところが、残留値が減らないということは代謝試験と整合性がないと私はこのデータを見て思ったのです。

○ 堀部課長補佐

例えば、適用拡大、収穫前日に散布した場合の代謝物がどうなると考えますかというように問いかけるとか、そういうことは可能だと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

田村先生、いかがですか。これは申請者に、例えば、今のお話ですと、親化合物はそのまま残っているけれども、代謝物の変動を確認する作業をもししてあれば、そのデータを申請者に要求することは可能だと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

もしあれば、よろしくお願ひします。

○ 三枝座長

それでは、親化合物の量はほとんど変わっていないけれども、代謝物の変動に関してデータがあれば、それを申請者に要求していただけますか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

あと田村先生に伺いたいのですけれども、農薬抄録に記載がない絶対量は、いかがいた

でしょうか。

○ 田村専門委員

これも困ったものですね。何%残っていると言われても量がわからないと評価のしようがないということで、これももし数字があれば入れていただきたいので、御確認いただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 三枝座長

では、このデータも申請者に要求してください。よろしくお願いします。

それでは、神経毒性に関しては、後ほど……。

○ 田村専門委員

すみません、私専門外です。教えていただけたらと思います。

○ 三枝座長

ディスカッションになると思いますので、それを踏まえて総合的に判断したいと思います。よろしくお願いします。

それでは、次に進みたいと思います。一般薬理のほうをお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほど申し上げたように、遺伝毒性を先にさせていただいてもよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

すみません、失念しておりました。

佐々木先生が今日は時間の制限があるということで、毒性に入る前にまず遺伝毒性のほうを先にやらせていただきたいと思います。

それでは、横山さん、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、41 ページをお願いいたします。

まず 41 ページの表 39 には原体の試験成績を、42 ページの表 40 には——これ原体と書いています。すみません。代謝物と原体混在物の結果について取りまとめさせていただいております。

結果としましては、表 39 の原体のほうの染色体異常試験で弱陽性の結果が出ておりますが、ほかの試験では陰性という結果になっております。

増村先生から原体の *in vivo* の染色体異常試験、1989 年の試験になりますが、用量が低いということで評価書に記載しないほうがいいのではないかということ——すみません、こちらの 9 行目のほうの問題ないとする根拠のほうには記載しなくてよいのではないかとということで御意見いただいております。

以上になります。

○ 三枝座長

それでは、佐々木先生よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

すみません、遅くなりますと最終電車に乗りおくれますので、すみません。

それで、大方は事務局御説明のとおりでよろしいかと思うのですけれども、若干問題点がございまして、まず *in vitro* の染色体異常試験でございまして、まず抄録の 291 ページを御覧いただきたいのですけれども、まずこのテーブルなのですけれども、このテーブルの上から 2 行目の一番上の行に染色体異常とありますよね。そのすぐ真下に染色体分体型があります。その「ブン」の字が違ってきます。

これは大したことないのですけれども、あとうちのほう手元にこのガイドラインがなかったんでコメントをつけなかったのですけれども、ガイドラインを見ますと、ガイドラインの 63 ページを御覧いただきたいのですけれども、ここの観察というところの (3) の 2 番目のセンテンスに倍数体や核内倍加が観察される場合にはとあります。つまり、倍数体を見なさいということなのです。だけど、倍数体に関する記録が一切ないのです。これはすごく違和感があるのですけれども。

あとそれから、悪い言い方をしますと、テーブルをもっと真面目につくってくださいという感じがします。というのは、例えば、この切断、上から見ると 1—空欄で 1、1、空欄、空欄の 1 ですよね。空欄は多分ゼロということだと思えるのですけれども、普通ゼロならゼロと書くと思うのです。ちゃんと入れてほしいです。空欄ですと見ていませんという感じがするのです。これは入れるべきだと思います。

あとそれからこの試験は本当に突っ込みどころ満載でして、あとこの抄録の 290 ページ。このタイトルですけれども、アクリナトリンのチャイニーズハムスター卵細胞を用いたとあります。卵細胞ではございません。卵巣由来です。卵細胞なら減数分裂しますから、これはあり得ないです。ここは訂正してもらわないと話がおかしいです。

あとそれから増村先生のほうで、*in vivo* のほうの用量が低過ぎるのかなというふうに言われていますけれども、私もそんな感じがしたのですけれども、これも確かにマウスが 2,000 でチャイニーズハムスターが 200 ですから低いのかなと思ったのですけれども、チャイニーズハムスターの LD₅₀ 値ないですよね。これ多分ないと思うのです。探したけど、私も見つけられなかったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

ございません。

○ 佐々木専門委員

だから、これは低いかどうかの根拠が私は読み切れなかったのです。これもガイドラインにあるのです。ガイドラインには *in vivo* の染色体異常という独立したのはないのですけれども、小核試験のほうを参照すると、観察の (3)、64 ページになりますけれども、ここに全血に対する幼若赤血球の数を記録しなさいとあります。つまり、造血抑制があるかないか。つまり、それに相当するのは染色体異常試験の場合は分裂頻度だと思えるのです。だから、それがあればこれが適切かどうかわかるのですけれども、それがないので。だか

ら、できれば、これは GLP なので標本残っているはずですから、もう一遍そこを見て、*in vitro* のほうの倍数でもそうですけれども、そのデータは欲しいなという気はします。出てきても、多分陰性という結果は間違いないと思いますけれども。

ですから、できれば増村先生の言われたように、消すかどうかは *in vivo* の染色体異常の分裂頻度が下がっているかどうか、それを見てから判断したいなという気はしました。動物の種の違いで低いのかもかもしれませんから。

以上です。

○ 三枝座長

1 つはチャイニーズハムスターの 200 mg という設定根拠みたいなのを問い合わせたほうがいいですね。

○ 佐々木専門委員

そうですね。だから、もし設定根拠があいまいであれば、増村先生が言われるように落としてもいいかと思います。でも、落とす場合はどうでしょうか。テーブルのほうは落とさなくてよろしいですか。テーブルには残っていて、文章で落とすというのはちょっとあれかなという感じもしたのですけれども。

○ 三枝座長

増村先生、その点はいかがでしょう。

○ 増村専門委員

in vivo の染色体異常試験の最高用量についての根拠というのは、一応抄録の 292 ページに記載がされているのですけれども、予備試験で 240 で動物に刺激作用が見られましたということで 200 を最高にしましたという書き方なのですが、同じ施設で 2 年前に *in vivo* の小核をマウスでやっているのですね。そのときの用量設定根拠というのは、LD₅₀ が高いので限界用量の 2,000 でやりましたと。そっちは非常に説得力があるのですけれども、こちら先ほど神経毒性の話もありましたけれども、多少何かしら打てば動物には何か影響は出そうな物質ですから、用量設定の最高用量の根拠としては細胞毒性なり、あるいは致死性なりというところを根拠にして最高用量を探ったほうが適切なのではないかというふうに思われましたので、実際 2 年前にマウスについてはその限度用量でやっているわけですから、同じ施設から新しく出てきた試験データに関しては、ちょっと弱いのではないかなというふうに。しかも、それが 2 倍ぐらいの違いならいいのですけれども、マウス・ラットと比べて 10 倍違うということ。しかも、細胞毒性等を示すような先ほど佐々木先生もおっしゃられたような分裂の細胞のパーセンテージとかのデータもついていないということで、ちょっと陰性という結果をこれだけで通すにはちょっと弱いかなと思ったので。ただ、GLP でやられている試験は 80 年代の試験なので、現行の観察細胞数ですとか用量設定とかの条件等違っておきますので、試験データ自体を例えば表から落とすとかということは多分できないと思います。なので、本文中の *in vivo* で陰性であったという根拠のところには小核試験のほうを使って、こちらの *in vivo* の染色体異常試験に

については、データとしてはあるのだけれども、あえて本文中からは引いてもいいのかなというさじかげんでこうなったという。

○ 佐々木専門委員

これは GLP なので標本も残っていると思うのです。ですから、申しわけないけれども、そこをもう一遍見てもらえれば。分裂指数ならすぐデータが出ると思うのです。

○ 増村専門委員

分裂指数、それで変わっていない場合はどうでしょうか。用量、最高用量足りないことにはなりますけれども、現行ガイドラインでは足りないということで、この当時のこのガイドラインであれば、多分これで通ってしまうのではないですか。

○ 佐々木専門委員

でも、80年代も染色体異常の場合だと——小核もそうですけれども、少しは抑制が出るところであれば、あったと思いますけれども。

○ 増村専門委員

投与する前の設定ですからね。

○ 佐々木専門委員

これだけでは私は判断できなかったです。

○ 増村専門委員

私としては、現行の農薬のほうのガイドラインですと、*in vitro* の Ames と染色体、*in vivo* の小核の 3 つでもって一応ガイドラインを満たすことになりますので、根拠としてそれらを記載しておけば、結論としての陰性というところは一応整うかなという判断です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今増村先生が御指摘のように、結論としては陰性ということで、1つの案としては、現行のガイドラインには合っていない、それから投与量としてはちょっと少ないのではないかという懸念があるのではというようなことを例えば脚注に入れるとか、そういう対処でいかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

それでよろしいかと思います。

○ 増村専門委員

チャイニーズハムスターの LD₅₀ の明記がないので、私がコメントしたように、最高用量が不適切というふうに書いてしまうのは、ちょっと強過ぎたと思います。最高用量が十分でない可能性があるというところまでです。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。今増村先生がおっしゃられたように、最高用量が足りない懸念があるからというような表現で脚注に入れるとか、そういう説明にさせていただきますでしょうか。

結論としては、両先生とも陰性ということで問題はないという御指摘なので、表現の仕

方なのですけれども、この試験の取り扱いという意味では、重みを置かないと。印象を持たせるような脚注をつけるということで対処したいと思うのですけれども、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

そうすると、この試験については参考資料扱いというような形になりますか。

○ 増村専門委員

GLP 試験としてちゃんと出てきていますので、参考データにすることはできないと思いますので、表には残しておくべきではないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

表には残すのですけれども、例えば、よく毒性試験でもそこに不等号のブラケットをつけて「参考資料」と書く形というものもありますのですけれども。でも、今増村先生がおっしゃるのだと評価の資料としては使うのだけれども、その場合に投与量が十分でなかった可能性がありますよということを何らかの形でこの評価書の中に明記するということだというふうに理解いたしましたので、書き方を工夫させていただいて、追って遺伝毒性の先生方と御相談させていただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

では、増村先生と佐々木先生、事務局の文案を御覧になって、それでいろいろ相談に乗っていただければと思いますので、よろしく願いします。

○ 佐々木専門委員

できれば、*in vitro* のほうは倍数性が欲しいですね。これは、80年代当時からちゃんと倍数性を見ていましたから、*in vitro* のほうは、*in vitro* の染色体異常ですけれども。

80年代でいうと私はまだ残留農薬研におりましたけれども、そのころちゃんと倍数性を見ていましたから。

○ 三枝座長

それに関しては、倍数性のデータがあるかどうかというのを申請者に問い合わせればよろしいですか。

○ 佐々木専門委員

そうですね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

そのようにしていただいて、申請者に問い合わせてください。よろしく願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 佐々木専門委員

あと誤字は直してください。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

あと遺伝毒性に関しては、両先生いかがですか。ほかにございますでしょうか。

ないようですので、それでは毒性のほうに戻りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、22 ページにお戻りいただきまして、一般薬理試験でございます。

結果につきましては、表 15 にまとめさせていただいております。

24 ページの下のほうになります。高木先生から薬理試験の抄録の項目の中に解毒試験というのが実施してありまして、記載したほうがよいという御指示をいただいたのですが、解毒試験に関しましては、最近評価書に記載しないという方向で整理させていただいております。その点も踏まえまして御検討いただければと思います。

続きまして急性毒性試験なのですが、25 ページをお願いいたします。

まず原体の試験につきましては表 16 のほうにまとめさせていただいております。

経口、経皮、吸入の試験が実施してございまして、いずれも LD₅₀ としては高目の数字が出ております。

また、表 17 に代謝物と原体混在物の結果をまとめさせていただいております。代謝物 [B] につきましては、雌雄で 1,580、または 1,750 という数字が出ておりますが、ほかにつきましては 5,000 以上という結果になっております。

三枝先生から御指示いただきました点につきましては追記させていただいております。

続きまして、急性神経毒性試験で 26 ページの 3 行目からになります。

この試験では、まず事務局からということでお問い合わせさせていただいております。自発運動量の低下の扱いについて御確認をお願いしているところでございます。

まず、三枝先生から自動赤外線装置の低ビームと高ビームというのがどういうものかということ御質問いただきまして、これは抄録ですと 82 ページに少し説明があるのですが、装置の 2 段階の高さでビームが横切るように設定されているということで、御指摘の発熱量ということではなくて、ビームの高さ、装置内の高さと考えております。

また、浅野先生からは、機能観察検査の結果の関連と本検査の位置づけが不明確というふうにご意見をいただいております。

また、「事務局より」からの 2 つ目で、EU のほうでの ADI の設定根拠は急性神経毒性試験になっておりまして、EU のほうでは、3 mg/kg を影響ととって、NOAEL を 1 としております。具体的なデータにつきましては確認いたしております。

そちらの資料が、薄いのですが、机上配布資料 1 としてお配りさせていただいております。異常歩行についてですが、こちらのデータ、まず歩行でグレードが 1 という「僅かな異常」が 1 で雄 3 例、雌 1 例出ているのに対しまして、3 mg/kg で雄 5 例、雌 5 例というふうになっております。ただ、10、37.5 と用量が高くなっても、数字のほうは大きく増加はしていないというふうに見受けられます。

このような結果となっておりまして、先生方から、まず 27 ページになりますけれども、小野先生からは毒性として採用しなくてもよいというふうに御意見をいただいております。一方、浅野先生からは EFSA の評価も踏まえまして、考察を加えた上で NOAEL を記述すべきというふうに御意見いただいているところです。

また、この試験で得られました所見につきましては、27 ページの表 18 にまとめさせていただいておりますが、体温低下につきましては、コントロール群に対して 99%の体温だったということで、1%の低下ということで、その意義がないのではないかというふうに三枝先生から御指摘いただいております。

26 ページにお戻りいただきまして、現在のまとめといたしましては、10 mg/kg、37.5 mg/kg で着地開脚幅の有意な減少が認められているが、この所見は投与開始前にも認められたもので、雄には認められていないことから、検体投与の影響と考えられなかったとまずしていること。あと NOAEL につきましては 10 mg/kg 体重投与群の雄で体温低下、雌で体重増加抑制、摂餌量減少などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重というふうにまとめさせていただいております。

また、このまとめでは神経毒性は認められなかったというふうにさせていただいておりますので、追加のデータも踏まえまして、この点につきまして御議論いただければと思います。

続きまして 27 ページの 5 行目からになります。ニワトリの急性遅発性神経毒性が実施されております。

まとめとしまして、こちらでは投与 42 日後においても神経毒性症状は認められておりません。また、死亡例が出ておりまして、こちらにつきまして具体的な数字を御追記いただいたところです。

28 ページになりますが、病理組織学的検査において脊髄の軽度な変化が認められたが、これらの変化は溶媒対照群においても認められておりまして、検体投与の影響とは考えられておりません。

本試験において、アクリナトリンに急性遅発性神経毒性は認められなかったとまとめさせていただいております。

また、28 ページの 6 行目から、こちらは眼と皮膚刺激、感作性試験の結果です。眼粘膜に対しては、軽度の一時刺激性が認められておりますが、皮膚刺激性は認められておりません。また、Maximization 法で皮膚感作性試験が実施されまして、陰性という結果になっております。

14 行目から、この剤につきましては皮膚感覚異常試験というのが実施されております。燃焼感ですとか蟻走性微痛感/搔痒感などを示す動作ということで、頭振りというのが認められております。塗布の 40 分後で最大になっておりました。

また、落屑ですとか痂皮は 3 回目処理後から認められており、対照群でも落屑は軽度なものが認められているとのことでした。

病理組織学的検査では、皮膚に角質層の変化、有棘細胞層萎縮が認められております。潰瘍は引っ掻き等による二次的変化というふうに考えられております。

29 ページに御意見いただいておりますが、28 ページの 34 行目の網かけのところです。三枝先生からは削除ということで御意見いただいております、小野先生から修文の御意見いただいております。また、三枝先生、浅野先生から皮膚の病変につきまして具体的な確認ということでいただいております。

急性につきましては、以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、順繰りにいきたいと思っておりますけれども、最初に薬理試験のところが高木先生のほうから解毒試験を加えたらどうかという御意見ですけれども、これは事務局も記載していますけれども、今まではこの解毒試験についてはずっと記載はしていなかったのですけれども、高木先生、これは必要でしょうか。

○ 高木専門参考人

前からそういうことであればいたし方ないのかなと思うのですけれども、ただ、この剤で問題となっているのは神経毒性で評価書のほうには神経毒性はないような書きぶりが見受けられるのですけれども、それを判断する一つの材料としてアトロピンで死亡が抑制されるというような情報を載せておけば判断材料になるのではないかなという考えで提案いたしました。

過去の経緯ということであれば、それはそれで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今先生がおっしゃったように、神経毒性というか、皮膚刺激と関連してくるかもしれないというところで、もし必要であるならば、ほかのところこういう試験もしているというような追加ではいかがですか。そういう取り扱いでは。

○ 高木専門参考人

別に結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、皮膚に対する刺激ということの後ほど議論するわけですけれども、そのときにまた考えたいと思っておりますので、よろしくお願ひします。

それで、急性毒性のほうでは具体的な数字を入れたほうがいいというのが私の意見で、それでこういうふうにかかせていただきましたけれども、急性毒性の場合は何 mg からやっているのだという記載がなかったので、その幅がわからないということもありますので、すべての量というよりは具体的にに入れてほしいと思いました。

それから、急性神経毒性試験なのですけれども、これは私のほうから言わせていただくと、低ビーム、高ビームというイメージがわからなかったので伺ったわけですけれども、理

解できました。

それで、これの判断について、まず浅野先生からコメントいただけますか。

○ 浅野専門委員

低ビームか高ビーム、これは赤外線を遮断していることによって運動量を見るという内容ですよね。そうしたときに、抄録のほうではビーム以外にもいろいろ行動試験やっていますけれども、例えばハイビーム、高ビームでしたら、立ち上がり回数、こういったものが減るといふ、そういったものと関連してくると思ったのです。そうやって見ていたのですけれども、ただ、抄録のまとめてある内容を見ますと、必ずしもそうではない。結果が高ビームは遮断しているのだけれども、立ち上がり回数に影響がないというようなデータになっていましたので、そこをちょっと確認したかったところです。

ですから、このビームによる評価というのが自発運動量低下と関連して、さらには行動の試験とどのように関連してくるのか。そういう考察がもしつけられるようでしたら、ぜひお願いしたいと思います。

それから、次のページにありました EFSA の評価の毒性としなくていいかどうかという話なのですが、基本的には私も小野先生の御意見と一緒に、判断としては毒性として採用しなくていいと思います。ただし、EFSA のほうで急性毒性の試験の項目の中に歩行異常というのがありますよね。そうしたところで、どういうふうに判断して毒性としなかったという一文が必要かなというふうに感じたものですから、ここを記述しました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。これはなかなか難しいかもしれないのですが、EFSA の判断基準というのは入手できますか。最終報告なので、根拠というのはなかなかわかりにくいと思うのですが。

あと小野先生と浅野先生御両方に伺いたいのですが、先ほども事務局から説明がありましたけれども、このデータを見ると、ドーズによって悪くなっているというようなことは全然読めないと思うのです。頻度はちょっとふえているかなという。この辺の判断はいかがでしょうか。小野先生は毒性として採用しなくてもいいのではないかと御意見ですが、その辺も含めて小野先生いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

歩行異常のデータは、僕も自分でも検定とかいろいろやったりはしたのですが、どう考えても有意差が出せるような手法はなさそうで、ひいき目に見たら、例えば 2、3、5、6、5 とかとふえていると言えばふえているのですが、これは 3 mg 以上のドーズでの異常数の増加というのが明らかには見られないですし、それから、とられている異常のグレードというのはラボによって見方は多少違うと思うのですが、グレード 1、「僅かな異常」というのは、どの程度のものをこのラボはとっているのかというのがわからないので、この数値だけでとるのはどうかなというのが僕の考えです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

浅野先生いかがですか。

○ 浅野専門委員

毒性の評価に関しては、私も小野先生と全く同意見です。そして、特に一番低い、僅かな異常のところではドーズディペンデンスがない僅かな頻度の違いですので、毒性としては採用しなくてもいいと思います。ただ、先ほども申し上げたように EFSA のほうでの記述があるものですから、これはそういった僅かな異常であり、高用量に至っても頻度がふえないので毒性とは判断しなかった。したがって、NOAEL はというような、そういう記述がいいのではないかと判断しています。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。今浅野先生がおっしゃってくれたような文章にしたほうがわかりやすくなると思いますので。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 八田専門委員

私何回か昔、赤外線グリッドを使った実験したことがございまして、立ち上がりのこととかおっしゃるとおりだろうなと思って拝見していたのですけれども、今の囲みの 27 ページの歩行異常のところのこの数字を見てみましたら、勘違いかもしれないので、最初にお答えしておくのですが、ゼロが正常で、よく高濃度の薬を与えると動かなくなってしまうのですよね。それとよたよたするやつで、U と 1 を足したものが異常であるととらえると、低用量から高用量に向かって足し算していったやつはふえていっていると思うのです。一番最後のところだけが——例えば 37 だったら 7 匹ですか。これだけおかしいのです。あとその前が十何匹で、大体五、六匹以上ぐらいですよね。一番低用量で 5 匹、3 匹、4 匹とか 2 匹とかとって、低いところからだんだん上がっているように読めるのではないかと、これは拝見していて思ったのですけれども、勘違いですか。

○ 三枝座長

これは赤外線の評価とは別だと思います。

○ 八田専門委員

全く違う。

○ 三枝座長

歩行異常なので。

○ 八田専門委員

ただ、その歩行異常ですが、U というのが評価不可で、これは何かというと、活動が全くないというのは、それは異常ですよね。それと、1 が——1 ですか、何か異常があったというものの匹数がここに出ているわけですよね。そうすると、U と 1 というのを足したものが異常であるというふうに、異常な動物の匹数であるというふうに考えるのが素

直ではないのかなという気がいたしました。

私間違っているかもしれません。

○ 浅野専門委員

まず、これは歩行についてだけを考えてとしますよね。そうしたら、歩かないところは評価できない。歩行に関しては評価できない。つまり、U とほかのグレードとは足してはいけないものだというふうに考えます。ですから、歩行する状況において異常の程度をゼロからグレードをつけているというところで、例えば自発運動全体としてという考えであれば U も足せるのかもしれませんが、ちょっとその U というのは評価しないという、除外しなければいけない部分ではなのかなというふうに考えました。

○ 八田専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。八田先生、今の御説明でいかがでしょうか。

○ 八田専門委員

はい、それはもつともだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ではこの実験では結論としては急性神経毒性は認められないということによろしいと思いますけれども、次のニワトリの実験で……。

○ 高木専門参考人

すみません、ちょっと戻っていただいて、今のところの説明が私には腑に落ちなかったもので、U というのを除外するというところで歩行異常と U がもし——全く独立のものならいいのですけれども、関連しているケースの場合は、U を省いてしまって評価すると過ちになるのではないかなというのがありまして、あともう一つ、抄録の 85 ページのところで、つま先歩行の増加というのがある、それを見ると最高用量の 37.5 のところではコントロールゼロ例が 5 例になっているというところがありまして、少なくとも一番最高用量の雄のところでは何らかの歩行異常があったと考えたほうがいいのではないかと思います。

それに関連して、急性神経毒性はなかったと言い切るのも私としては抵抗があるという意見です。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

まず U に関しては、これは歩行異常の評価できていないわけですよね。ですから、これは、このまさに表の中では足してはいけない数字だと思うのです。

そして、抄録の中での自発運動の抑制ですとか、そのほかの行動の異常に、また機能観察総合検査に関する異常を総合してまたお話しするのであれば別だと思うのですけれども、

そこはこの表に関しては、歩行異常は確実に見えるというふうな結論は出ないと思うのですけれども。

○ 三枝座長

高木先生、今の御説明でいかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

そういう考え方も私としては理解はできます。

○ 三枝座長

納屋先生、どうぞ。

○ 納屋副座長

専門外の間人なのですが、今のラットの急性神経毒性試験のデータは、2003年に報告されたものです。EFSAはつい最近、このデータをもとに評価をしていて、多分ファイナルレポートまで見ているのだらうと思います。この薬剤が日本で初回登録になったのが1995年で、そのときにはこのデータはないわけですね。なくて、我々は——我々ではない、以前のどこかでADIが決まっている。ですから、この試験のファイナルレポートを入手して、内容を確認した上でEFSAの判断が正しかったのかどうかということきちん吟味して、その結果をこの評価書の中に盛り込むというのが一番確実な方法ではないかと思うのです。そうすれば、高木先生も御納得いただけるのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。一番的確な御指摘だと思うのですけれども、先生方はそれでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

私もそれはすばらしい案だと思います。特にまとめてあるところで、急性毒性試験を通常やった場合で自発運動抑制とか、そういうのは神経毒性とまた別に出てきますよね。ただ、これがしっかりと神経毒性という観点から判断した理由、これは我々も知らなければいけないと思いますので、それがあるとクリアになるとと思いますので、同意します。

○ 三枝座長

小野先生も。

○ 小野専門委員

私も同意です。ここの抄録にまとまっている表は、基本的にコントロール100とした場合の値というのしかなくて、試験全体のローデータを見ないと、単なる活動が抑制されて動かないのか、それとも実際に神経異常で活動抑制しているのかというのが判断できない部分は正直あります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、事務局のほうで、この2003年の試験の生データを含めたレポートを入手し

ていただいて、それでこれについては再評価するというので進めたいと思います。よろしくをお願いします。

あとニワトリの試験に関しては……。

○ 堀部課長補佐

三枝先生、今の急性神経毒性の試験の中の体温低下は、これは削除ということによろしいですか。

○ 三枝座長

要らないと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

それで、これは多分これから一番問題になると思うのですけれども、皮膚の感覚異常試験について少し議論したいと思います。

これに関しては、後ほど出てくる亜急性試験とか、それとも絡んでくるのですけれども、これで何らかの形で皮膚に影響があるのではないかというのは、先生方みんな同じ意見だと思うのですけれども、1 つは、私と浅野先生で病理組織標本が必要ではないかということなのですけれども、これは事務局のほうから要求していただけますか。

この試験に関して、まず小野先生から何か御意見伺えますか。

○ 小野専門委員

この試験は直接塗布しておりますので、皮膚刺激性が出て、行動異常みたいなものが出ているのですけれども、実際この試験だけでは末梢神経に対しての作用でそういった行動異常が出ているのか。そうではなくて、皮膚組織に対しての単なる刺激性なのかというのが見えなかったもので、その辺は後ろのほうの試験で刺激性によって行動異常が出たようなことが書いてありましたけれども、そこも本当に刺激性なのかどうかというのを判断する上ではちょっと重要なかなとは思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私は皮膚の「角質層の変化」という書き方が余りにもあいまい過ぎて、角質がどうなっているのか。多分、ハイパーケラトージスが最後落ちているのだと思うのですけれども、皮膚が病変を起こしている原因が探れるような組織学的な所見も含めた記載をしていただければと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

高木先生、この試験に関しては何かございますでしょうか。

○ 高木専門参考人

小野先生の意見に同意いたします。

○ 三枝座長

あと小野先生と私の意見の違いは、28ページの34行目のこれを残すか削除するかという……。

私個人としては、事実としてありますので、小野先生の御意見を尊重したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

三枝先生は削除という意見だったみたいなのですけれども、僕のほうは逆に修文で行動異常は投与直後からとつけた理由は、先ほどのお話の続きになりますけれども、要するに行動異常が皮膚反応によるものなのかどうかという判断で、先ほどの単回の急性の神経毒性試験で神経毒性とは判断はしませんでしたけれども、活動性の低下とか見られていますから、そういう意味で、いわゆる目に見えての皮膚反応というのは、単回で出てくるわけではないと思いますので、行動異常反応に関しては、皮膚の変化が出てから行動異常が出たのではなくて、行動異常はそういうのが出る前に見えるということは書いておいたほうがいいのかと思う。

ただ、それがいわゆる皮膚組織という、角質とかへの影響で痛くて行動異常とかというのであれば神経毒性ではないでしょうし、いや、末梢神経系への異常であるということであれば、やはり神経毒性だろうし。ただ、この試験の範囲では、それは判断できませんので、ただ、記載はそう書いたほうがいいのかというのが僕の意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、小野先生の修文を残していただきたいと思います。

それでは、亜急性毒性に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 横山評価専門官

29ページをお願いいたします。

4行目からラットの亜急性試験の1本目でございます。所見につきましては、表20にまとめさせていただいております。

御修正いただいた部分については追記などをさせていただいております。また、コメントといたしまして30ページになりますが、三枝先生から組織の写真の要求、浅野先生から適切な用語にということ御意見いただいております。

また、雌の300の死亡例につきましては、給餌器の変更が原因としておりまして、それに関しまして理由としておかしいということ御意見をいただいているところでございます。

この試験のまとめといたしましては、29ページに戻らせていただきますが、100 ppm以上投与群の雌雄で皮膚病変などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも30 ppm

と考えられたとまとめさせていただいております。

30 ページの 5 行目からラットの 90 日の 2 本目の試験でございます。少し高い用量まで試験が実施されております。

まず御意見といたしまして、14 行目から皮膚病変の病像ですとか、病変の内容について確認が必要という御意見をいただいております。

また、31 ページですけれども、こちらは三枝先生からの御意見で、この観察記録の確認が必要ということでいただいております。「事務局より」と書かせていただいたものは、抄録の情報で、これは発生頻度が週ごとに記載してあるだけのものですので、先生のおっしゃっている観察記録というレベルのものではございませんので、その点も踏まえましてどのようなものが必要かということで御指示いただければと思います。

まとめといたしましては、30 ページに戻らせていただきますが、1,000 ppm 投与群の雄と 300 ppm 投与群雌でまず顕著な皮膚病変があつて切迫と殺がされています。また、雌雄において、痂皮又は擦過傷等が認められておりますので、無毒性量はこれを根拠に雌雄とも 30 ppm というふうにまとめさせていただいております。

あと後先になってしまいましたが、表 22 につきまして所見を御追記いただいております。雌のほうで好中球数と白血球、リンパ球の低下、または減少が認められておりますので、追記いただいております。

31 ページの 7 行目からマウスの亜急性の試験で、こちらも所見につきましては表 24 にまとめさせていただいております。高木先生からこちらの病理の検査についてなのですが、**「腎」**の記載が抄録にございまして、実施されなかったのかどうか確認をとということで、また結果についてもなのですが、こちら抄録の情報の限りでは、すみません、まだ確認できていない状況にございます。

31 ページに戻らせていただきまして、著しい皮膚損傷で切迫と殺がなされております。

無毒性量につきましては、鼻口部、頭、上部背側皮膚の痂皮/擦過傷などが認められておりまして、雌雄で 30 ppm というふうにまとめさせていただいております。

32 ページの 5 行目からイヌの試験でございます。

こちらは、10 mg/kg 投与群の雌雄で体重増加抑制など認められております。また、すべての投与群で検体投与に関連した下痢、嘔吐が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 未満というふうに考えられております。こちらにつきましては、すべての検体投与に関連して下痢、嘔吐が認められたということを根拠にして無毒性量を設定すべきということで、三枝先生に修正いただいているところです。

19 行目からは、イヌの補足試験で 3 mg より下の用量で試験が追記されております。

こちらの試験では、三枝先生のほうから、このイヌの 2 本の試験を踏まえまして、2 つの試験の成績を総合的に判断すると、下痢や嘔吐が見られていても体重増加抑制のないものについては毒性と見ないで、体重増加抑制があるところから毒性と考えられるのではないかとこのように御意見いただいております。

追加試験自体は、無毒性量は最高用量というふうにまとめさせていただいているところ
でございます。

続きまして、8行目からラットの亜急性試験です。

こちらの試験では、まず所見につきまして表 26 にまとめさせていただいております。

握力低下の変化につきまして、雄の 150 以上影響というふうに今入れさせていただ
いているのですけれども、握力の低下の変化につきまして認められているけれども、神経毒
性は認められないとしているという点につきまして御検討いただいているところござい
ます。これにつきましては、毒性所見としては残したほうがよろしいというような御意見
をいただいているところです。

また、EFSA のほうの評価書を確認しますと、EFSA では 30 で後肢の握力低下を影響
とっておりまして、30 が一番下の用量になりますので、こちら LOAEL としてとって
いるということで、先ほど納屋先生から御指摘いただきまして、この点でございますので、
少し確認いただく必要があるかと思えます。

抄録では 129 ページに具体的な発生の頻度などまとめてございまして、129 ページの
上のほうにある表が雄の結果でして、後肢の握力の低下で 8 週目で低下が認められてお
りまして、事務局のほうでは一時的な低下と考えまして、上の 150 で影響というふうに
まとめさせていただいているのですけれども、ここの扱いについても御意見いただければ
と思えます。

亜急性につきましては、以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、順に進めたいと思えます。

まず 10 の (1) の試験なのですけれども、先生方が御指摘になっているように、給餌
器を変更したということで、これは普通は考えられないけれども、1 つの可能性として
——これは確認できていないのですけれども、これがペレットでえさをやっているのか、
粉末でやっているのかということがあって、多分粉末の場合は食いが悪いとか、いろいろ
不都合があって、こんなことあり得ると思うのですけれども、抄録ではその点が確認でき
ないので、まずそれを事務局のほうから、えさの状態をペレットなのか粉末なのかというの
を確認していただきたいと思うのですけれども、先生方、これに関していかがでしょうか。

小野先生いかがですか。

○ 小野専門委員

それでよろしいかと思えます。粉末なのかペレットなのかというのと、あと給餌器変更
の理由がいま 1 つよくわからない。高用量群だけえさの食いが悪かったなら、それこそ
投与の影響だったのかもしれないですし、全部の群がえさの食いが悪いのであれば、全部
の群を変えているはずなので、高用量群だけこういう影響が出て死んでしまうというこ
とはちょっと考えられないので、もうちょっと詳しい話を聞いてください。

○ 三枝座長

浅野先生も同じような御意見と……。

○ 浅野専門委員

同じような意見で、さらに 95 ページの死亡の状況に関するコメントというのが理解しにくかったのですけれども、300 ppm 投与群の雄でという上のほうですよ。これ 7 例中 6 例が投与開始後、4、5 週の間で死亡したことから、検体投与に起因するものではなくとここで言い切っているのがよくわからない。

それから、試験 4 週から飼料の食べこぼしを減らすためにというのが、どうもこの部分が。死亡したことに関してもあわせて確認いただければと思います。

○ 三枝座長

事務局のほうからそれは確認してください。よろしく申し上げます。

あと高木先生、これ両先生から御意見伺ったのですけれども、高木先生はいかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

同じです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 小野専門委員

あと高木先生のコメントに書いてありますけれども、用量設定の根拠のところには 25 及び 100 mg/kg の投与群における死亡率の増加と明記されていまして、予備試験でそこはわかっているのに、何でこっちの本試験のほうは否定してくるのかという、その辺も聞いてください。

○ 三枝座長

よろしく申し上げます。

それでは、次のラットの 2 本目の試験なのですけれども、これも浅野先生と私と同じような病理組織像を確認したいということで、それによって像を見れば、多分どんなものか表現も変わってくると思いますので、よろしく申し上げます。

私のほうから、気になりましたのは、先ほどからお話があります皮膚に対する刺激なのか、あるいは蟻走性という表現がありましたけれども、むずむずする感じですね。それに対する反応が多分あったと思うのですけれども、これは全例に出ているわけではないということが気になったのです。それで、そういう自傷行為というか、引っ搔く行動をどういうふうに見ていたのかということを確認したかったので、もしそういう記録があれば提出していただきたいと思います。

あと小野先生と浅野先生から白血球の動きについての追記がございますけれども、これはこれでよろしいですか。

それと (3) のマウスの実験ですけれども、これで高木先生から腎臓のことでコメント

いただいていますけれども、高木先生、これは病理組織像の要求ということでよろしいですか。

○ 高木専門参考人

病理を見たのかどうかというのを確認したいということです。

○ 三枝座長

事務局のほうから確認として、マウスの試験で腎臓の病理検索をしているかどうか。してあるのであれば、病理像を提示するようというふうに要求していただきたいと思えます。

よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

今抄録の中の記載があやふやだねという話をしております、118 ページのところ、組織がサンプルとして保存されたという中には腎臓と入っているのです。その下から 2 パラ目のところで、組織病理学検査サンプル及び肉眼的病理検査で異常があると報告された組織だけがどうも検索をされていて、そこには腎臓の記載がないので、多分臓器は摘出したのだけれども病理は見えていませんというのが答えになるように解釈はできるのですけれども、肉眼で何もなかったので切片を切りませんでしたというようなことなのかなというふうにはここからは読み取ったのですけれども、見えていませんねという確認をさせていただければよろしいですね。

○ 三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。見ましたかという確認。問いとしては、どちらがいいですか。

○ 高木専門参考人

データがあるなら、ついでに出していただければと思います、腎臓の。

○ 三枝座長

それでは、問いとしては腎臓の検索をしているならば、その結果を示してくれということをお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋副座長

杓子定規にガイドラインから見ると、ガイドラインからの逸脱になっておりますよね。腎臓は必ず見るようになっていきますので、なぜ腎臓を見なかったのかという理由を提出しろというふうに言ったほうがいいのではないですか。

○ 三枝座長

ちょっと要求がきつくなりましたね。よろしくをお願いします。

あと次のイヌの実験なのですけれども、これは私勝手にというか、杓子定規に判断したのは——(4)になるのですか。この最初のほうの試験では、検体投与に関連するという

ふうに明言してあるので、それで、それだったらば 1 mg 未満ではないかと思ったのですけれども、次の試験によっては対照群でも出ているというようなことで、では、この下痢とか嘔吐とかというのは、投与とは関係ないではないかという印象を持ったので、結論は一緒なのですけれども、総合的に判断すれば 3 mg/kg かなということに、私は考えが至ったのですけれども、小野先生はその点いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私は事務局にはこれでよいと思いますと返しましたけれども、三枝先生の意見で同意します。イヌは結構吐きやすい動物なので。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

全く同意します。イヌの性質も考えるとそのとおりです。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私もそれで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それで、今度は意見が分かれたラットの亜急性神経毒性なのですけれども、これに関して、まず高木先生から伺いたいのですけれども、毒性として残すという、これははっきりしているのですけれども、真の原因はどうかという、この辺のことでコメントいただけますか。

○ 高木専門参考人

抄録の 130 ページのほうでは握力の低下の原因については感覚異常と関連しているというふうに考えられたと書いているのですけれども、そもそも感覚異常が起こることも浅野先生の指摘のような、それ自身も毒性であるとしたほうがいいのではないかなと考えますし、感覚異常が原因だから握力の低下は毒性所見としないということは納得できないということで、このような意見を提出いたしました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

考察がきちんとできていないのですけれども、神経毒性というのと感覚異常というのはどういうふうに分けているのかというところをきちんと言うべきだと思います。小野先生も指摘されていますけれども、感覚異常も末梢神経の神経異常になりますよね。だから、そういうところも含める。そして、いずれにしても被験物質投与に関連した毒性所見としてきちんと認められていますので、これは記述すべきと考えました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

意見をもうほとんど言われてしまいましたけれども、感覚異常と抄録に書いてあるので、それだけをぱっと見たら、それは末梢神経の影響だろうと見えてしまいますので、コメントとして書きましたけれども、例えば、これが仮に皮膚表面に擦過傷とかができていて、そのせいで握力、つかめないわけですね。という話であれば、この抄録自体の文章も考えてもらうべきだし、それを示す根拠データみたいなを出してもらわないといけない。そうでなければ、神経毒性としてとらえたほうがいいのではないかと僕自身は思います。

それから、神経毒性ととらえるかどうかというのとは別に、握力低下に関しては毒性所見としてここに記載はするべきだと考えています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

浅野先生も御指摘のように、末梢神経に対する影響といわゆる神経毒性というのは、どの辺で線を引いたらいいのでしょうか。

○ 浅野専門委員

中枢か末梢かということですよ。だから、ガイドライン的に見ると中枢を見るような試験になっていますよね。だから、そこはきちんとどういうところに毒性が出ているかというのは抄録の中で言うべきであると思いますし、その上で被験物質投与の影響出たところは神経毒性とするのか。いわゆる中枢神経の神経毒性とするのか、その他の異常とするのかという考察をしっかりとつけていただきたいというふうに思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私は、先生方の御意見に全く賛成なのですけれども、実は私が迷ったのは、この剤の影響であることは間違いないのだけれども、それを神経毒性、いわゆる中枢神経毒性と言い切れるかどうかというところで実は迷ったので、皆さんの御意見を伺えてすごくよかったと思うのですけれども、そういう意味でこの書きぶりを今先生方がおっしゃったように、末梢神経と言い切ってしまうといいのですか。これはなかなか難しい。

○ 小野専門委員

この握力低下は中枢神経への影響ではないというふうに僕は見えますので、神経系への影響だとすれば末梢ではないかなと。先生方は神経毒性はメインが中枢神経毒性という観点で見たようなのですけれども、例えば、末梢の運動神経に異常があって手が震えたとかというのは神経毒性ととらえるわけですから、末梢の感覚神経の影響であっても、それは神経系への影響であれば神経毒性としてとらえるべきだと思いますので。ただ、そのときには、単に神経毒性という一文で終わるのではなくて、末梢神経系への影響というふうに

記載がされているほうが良いとは思いますが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。皆さんの意見を集約すると私の修文を撤回します。もとの文章でよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

高木先生、もとの文章でよろしいでしょうか。

では、これはもとの文章に戻していただけますか。よろしくお願いします。

それでは、慢性毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

34 ページをお願いいたします。

まずイヌの試験です。すべての検体投与群で下痢が認められておりますが、3 mg/kg 以下投与群の雄と全投与群の雌では体重増加抑制は認められておりません。このことから10 mg/kg 体重投与群雄で有意な体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で3 mg、雌で最高用量の10 mg/kg というふうにとめさせていただきます。

13 行目からラットの2年の併合の試験です。

腫瘍性病変は認められておりません。また、非腫瘍性病変につきましても、検体投与による影響は認められておりませんので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である90 ppm。発がん性は認められなかったというふうにとめさせていただきます。

35 ページの5 行目からラットの2年の併合試験でございます。

こちらの表28 になりますが、検体摂取量につきましては、発がん性群の検体摂取量、より長く実施した試験のほうの摂取量を記載させていただいております。この試験では、非腫瘍性病変につきましては、表29 にまとめさせていただき、腫瘍性病変は36 ページの表30 にまとめさせていただきます。

表30 の腫瘍性病変の発生頻度で良性の顆粒膜・莢膜細胞腫が最高用量で有意に増加しておりまして、浅野先生に35 ページの15 行目になりますが、御追記をいただきました。

莢膜細胞腫の「シュ」の字を間違えてしまいましたので、すみませんが修正させていただきます。

また、表29 につきましては、高木先生に所見、雌ですね。御追記いただきました。

まとめとしましては、150 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量低下等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも30 ppm であると考えられたとまとめさせていただきます。

36 ページの6 行目からマウスの試験でございます。

75 ppm 投与群の雄で、肺腺腫の発生頻度が有意に増加しておりますが、肺腺癌の発生頻度が減少していること、雌では肺腺腫・腺癌の発生頻度に変化が認められなかったこと

から、投与の影響と考えられなかったとまとめさせていただきました。

75 ppm 投与群雌雄で皮膚病変などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 15 ppm であると考えられた。発がん性は認められなかったというふうにまとめさせていただきました。

37 ページの 3 行目からマウスの 2 本目の試験でございます。高い用量まで試験が実施されております。

150 ppm 以上投与群の雌雄で雄で体重増加抑制、雌で皮膚病変等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 30 ppm。発がん性は認められなかったとまとめさせていただきました。

長期は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

先生方から追記をしていただいておりますけれども、特に大きな問題はないと思うのですけれども、高木先生、この慢性全体で何かございますでしょうか。

○ 高木専門参考人

特にコメントはないのですけれども、腫瘍性病変のところでは膜細胞腫が増えた原因は何かというのには気になったのですけれども、その原因についてはよくわからないので、特に追加のコメントはございません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

浅野先生から事実として記入したほうが良いという御意見だと思うのですけれども、この表現……。

○ 浅野専門委員

そうですね。ほかの剤でも同じように腫瘍が増えているものは記載してあったので、書きました。

○ 三枝座長

小野先生、何かございますか。

○ 小野専門委員

特にはないです。今のこの発生頻度の記載ですけれども、膜細胞腫の発生頻度の記載をすること自体はそれでよいと思うのですけれども、「良性の」と加えたほうがよろしいのではないかと。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今小野先生のほうから良性ということを加えたほうが良いという御意見です。それをお願いいたします。

それでは、生殖発生毒性試験のほうに移りたい——どうぞ。

○ 前田評価調整官

34 ページの (1) のビーグル犬のデータもそうですが、先ほどの亜急性でもあったのですけれども、下痢単独では毒性と見ずに、体重増加抑制が伴った場合は毒性ととるということの確認とさせていただいてよろしいでしょうか。ありがとうございました。

○ 三枝座長

先ほど小野先生からお話がありましたけれども、イヌというのは嘔吐とか下痢はしやすいので、それで本当に影響があるのであれば、体重抑制があるだろうということです。

それでは、次お願いいたします。

○ 横山評価専門官

38 ページをお願いいたします。

まずラットの 2 世代繁殖試験でございます。

検体摂取量につきましては確認できました摂取量につきまして評価書のほうを修正させていただきます。

また、納屋先生から EFSA で 20 ppm 以上で認められた皮膚病変を毒性病変として、無毒性量をその下の 0.6 mg/kg としているという点について支持するという旨の御意見をいただいております。これを踏まえまして、NOAEL 等の記載、修正させていただいております。

具体的な所見については 39 ページの表 36 になります。こちらに皮膚病変追記させていただきます。

また、八田先生から体重に関しまして御意見いただいております、表についても御修正いただいているところでございます。

まとめといたしましては 38 ページに戻りますが、20 ppm 投与群の親動物の 20 ppm で皮膚病変がありましたので、こちら親動物の無毒性量については 5 ppm、それから児動物でございますけれども、毒性所見がございませんので、本試験の最高用量である 80 ppm という結論になるというふうに御提案させていただきます。繁殖能に対する影響は認められなかったとまとめさせていただきます。

39 ページの 4 行目から発生毒性試験で母動物で体重増加抑制が認められておまして、胎児では低体重が認められております。無毒性量は母動物で 2 mg/kg、胎児で 6 mg/kg、催奇形性は認められなかったとまとめさせていただきます。

この表 37 の内容につきまして、まず立毛につきまして検定が実施してございまして、御指摘いただきまして、脚注については削除させていただいたのですが、立毛のところの「#」が残ったままになっておまして削除させていただきます。申しわけありませんでした。

また、骨格の軽度な奇形ということでまとめさせていただきますおりました胸骨の分節率、頭骨率、中足骨率につきまして催奇形性、骨化遅延ということで判断してよろしいということで御意見いただいております。また、この所見名につきましても御修正いただいております。

40 ページの 3 行目からウサギの発生毒性試験です。

こちら、まず表 38 になりますが、母動物のところで整理させていただいておりました生存胎児率の減少と死亡の吸収胎児率の増加は胎児への影響ということで修正いただきました。また、胎児の 135 の第 4 胸骨分節まで 1 本以上不完全骨化増加というのは、胸骨分節骨化遅延に修正させていただいております。

これを踏まえまして、試験のまとめになりますが、40 ページの 7 行目、母動物で生存胎児率の減少とありますのは御指摘いただきまして、体重増加抑制に修正させていただきたいと思います。母動物で体重増加抑制、45 mg/kg 投与群の胎児で生存胎児率減少が認められたので、無毒性量は母動物、胎児とも 15 mg/kg。催奇形性は認められなかったとまとめさせていただきたいと思います。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、納屋先生からコメントさせていただきたいと思います。よろしく願います。

○ 納屋副座長

繁殖毒性試験は EFSA の評価で皮膚病変を毒性としたという判断があつて、それを我々は支持したほうが良いというふうに考えて、あのコメントをつけさせていただきました。

したがいまして、これは反復投与毒性試験との整合性も図られているというふうに考えます。ただし、従来の ADI が変わる決定的なポイントがこの試験になりますので、そのあたりを含めて毒性全体の議論をしていただければと思います。

それから、発生毒性試験につきましては、骨化遅延というのは骨格変異であるということとを申請者自身がよく理解していないような書きぶりをしておりますので、評価書でそれらに引っ張られてはいけないということから記載を変更させていただいております。

私からは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

八田先生、よろしく願います。

○ 八田専門委員

私気になったのが、39 ページのところにコメントさせていただいていますが、母動物の体重が 20 ppm で減ってくるというような、20 ppm 以上のところで減ってくるというので、それを抄録では増加率という抄録の 276 ページにあるのですが、前回計測したところから何 g その次増えたかという、その増えた率に差がないので体重抑制はないという結論を出してしまして、それはおかしい。まず絶対値を見るべきだろうということで、それは有意差が 20 ppm 以上では出ていますので、素直に所見としてとるべきだろうというふうに思いました。

それと、実はこれ経過がすごく気になっていまして、表の 276 ページの、例えば親 F₁、G、F₂ という右側のカラムの生育期間のところの体重の矢印が下になっていっているところを見ていただくと、29 日目のところぐらいまでずっと矢印が低いという数字が出てきて、ここが大体 5 週ぐらいなのです。皮膚の病変が大体 6 週で消えるというので、もしかしたら、かゆいか何かわからないですけども、恐らくその影響が出ているかなという気もいたしました。ただ、それはわからないので、結果としては採用すべきだろうと。

6 週ごろというのが反復の試験の皮膚の症状とまた合うのです。大体 6 か 8 ぐらいだったと思いますので、なので、納屋先生が指摘されたように、皮膚の症状というのは、いろいろな試験でかなり再現性が得られているのではないかなという印象を持ちました。

奇形に関する骨の遅延に関しては納屋先生と全く同じ意見でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ここでも皮膚病変というか、多分かゆいのだろうと思いますけれども、それが影響しているということがわかりましたので、納屋先生が御提案のように皮膚病変を採用して、それで無毒性量を決めたいと思います。ですから、原則として納屋先生に修文していただいた文を採用するという方向で考えたいと思います。

以上でデータを見ていきまして、それでちょっと戻るのですけれども、ここで田村先生の御意見を伺いたいと思うのですけれども、どうもかなり低い濃度でも皮膚というところで毒性が出てくると。先ほど田村先生が御懸念のひょっとしたらたくさん残っていて影響があるのではないかというりんごの話なのですけれども、その辺はいかがでしょうか。

先生も御指摘になっていきますけれども、マネジメントに関するかもしれないので、それはここでの議論にはそぐわないかもしれないのですけれども。

○ 田村専門委員

三枝先生がおっしゃったとおり、わきまえておきまして、それはリスクマネジメントのところでは我々はリスクアセスメントですので、ADI がとれば、それで我々のところはいいのかなと思います。

ただ、そういう意味では残留値がどれだけで、代謝物がこのりんごの処理であればどういふものが出てくるのかは必要です。今の話であれば、健康影響評価のところでは最後の総括がなされていくわけですが、そこで毒性の評価対象物として親化合物ということになれば、その化合物の毒性所見に応じた ADI が設定されるということで、それをもとにリスク評価機関で数字が出てくるのだらうと思いますが、そういう意味では適用拡大というのが私からすると先ほど申し上げましたようにガイドラインでは適用拡大するのであれば、その処理法にのっとった試験をして、それでちゃんと値を出しなさいということを言っています。しかし、その試験をせずに——恐らく残留値だけの値になってくるのだらうとは思いますが、今三枝先生がおっしゃったように EFSA も急性のほうでとっておりますので気になったということです。

答えになっていないかもしれませんが、申しわけありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ガイドラインが現状に合っていないのではないかとということで、これは納屋先生に一言、あるいは幹事会のほうでその点に関しての検討をしていただけるかどうかということも含めてよろしくをお願いします。

○ 納屋副座長

既に登録をとっている剤で適用拡大をなさるケースが多々ございますよね。そのときには基本的には、適用拡大になっている対象作物に関する最新のデータをつけていただくのは当然ながら、過去の毒性データについて見ても不備があると思えば、最新の知見に合わせて自分たちで補充してきてくださることが当然なのです。ガイドラインに書いてあることだけをやればよいということではなくて、基本的にはガイドラインというのは最低限必要だから、そろえてもらうことであって、さらに必要があれば、我々はガイドラインに書いていないことだって求めていくこともあり得るわけです。我々から求められて、後から提出していただくよりも、御自身たちで申請者のほうで点検されて必要と思われるものを御準備いただくほうがはるかに世の中に早くお出しできることになるので、むしろそれは申請者側が真剣に考えてくださることを望んでおります。

こんなのよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生の今のお考えをどこか広報できないのでしょうか。坂本課長、いかがですか。

○ 坂本課長

すぐにガイドライン等をというところは難しいところもあると思いますが、こういうものを管轄しているリスク管理機関との打ち合わせの場は事務局で持っておりますので、審議でこういう御意見が出たということについて、まずは向こうの事務方に伝えまして、当然、資料等はリスク管理機関経由で提出されることもありますので、こういう話があったということで、少なくとも、まずはそういう情報の共有といいますか、状況の共有をさせていただいて、事務局でも少し考えてみたいと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。よろしくお願いたします。

それでは、総合評価のほうに移りたいと思いますので。

どうぞ。

○ 永田専門委員

実は私よく見落としていたのですが、実は先ほどからもう一回よく代謝パスウェイを見ていたのです。それで、評価書の 359 ページに動物の推定代謝経路が載っております。それで、この後に追加でお話ししますが、実はこの代謝産物を見ると、トリフルオロ体が全部外れているのです。そうすると、トリフルオロ体が相当の量を、要するに代謝

産物として、場合によっては数十%いつているかもしれないと。それがもし代謝されては、これ酢酸体になると、かなり毒性が出るのではないかと思うのです。

そこのところが書いていないというのは、今気づいて、ちょっと問題かなと思いましたので。

私迷ったのは、この後ろにトリフルオロメチルのところをラベルして、要するに排泄といますか、動態を見たデータがあるのですが、非常に早く排泄されるという記載はここにあるのです、排泄に関しては。ところが、代謝産物としてどういうものができて、実際それが何%で、さっきの話のようにカルボン酸体になると相当の毒性があるというふうに私は思いますので、そこのところを申請者にどのぐらいの量ができて、実際の毒性についてはどうなのかというのを聞いていただきたいと思うのですが。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。

今永田先生が御指摘なのは、代謝産物がどのくらい産出されるかということですね。

○ 永田専門委員

そうです。いわゆる全体の代謝物をここに書いてある代謝物の合計をすると、5割から6割ぐらい、要するにここに書いてある代謝は排泄されるのですけれども、そうすると、全部このトリフルオロ体が外れていますので、結局そこのところが別個に代謝産物ができていると思われるのですね。これは今気がついたのですけれども、その辺のところは全く記載がなくて、これがどういうふうな量があって、実際に代謝産物ができたら毒性かなり強いと思うのですけれども、その点についての考察等を申請者に求めたいと思います。

○ 三枝座長

事務局よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。要するに、外れた残りはどこ行ったのですかということですよ。

○ 永田専門委員

そういうことです。この後ろに、さっき言ったように動態はあるのですけれども、実際の化合物とはどういうものかという記載がないのです。

○ 堀部課長補佐

そうですね。動物では出てこないというふうになっていまして……。

○ 永田専門委員

出てこないではなくて出ているはずなのです。

○ 堀部課長補佐

出ているはずなのですけれども、動物では書いていない。植物ですとか光では出てくるようなもの、イソプロピオン酸にヘキサフルオロというのが出てくるというふうにして書いてあるのですけれども、動物では全く確認されていないので、それはどうなってしまったのですかということだと思しますので、わかりました。

ラットの代謝の中でということだと思えるのですが、恐らくラベルをしていないので追っかけられていないという可能性は高いと思うので……。ありますか、すみません。

○ 永田専門委員

ラベルしているのは、この後ろのデータはラベル、ここのところをラベルして、要するに体内動態、排泄試験まで見てあるのです。排泄は何%……。

○ 堀部課長補佐

であれば、そこの確認。

○ 永田専門委員

あると思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。すみません。

○ 三枝座長

それでは、よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 田村専門委員

先ほどのガイドラインにという話で、補佐のほうから 367 ページのデータが何かから読めないかということですが、これはゼロ週のところ、評価書の 13 ページにも書いていますけれども、評価書、このデータを見ると 100%残るのですね、ゼロ週というのは。だから、収穫直前に農薬を散布すれば、この親化合物は 100%当該作物に残っているというのが、このアイソトープを使った実験の事実なのです。

だから、処理濃度の農薬は収穫前、前日にまけば、ゼロ日ということで収穫すれば、それはそのまま残っているというのがこのデータになります。

評価書には、51.4%から 100%TRR という表現になっているのですが。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。今の田村先生の説明からすると、50%ではなくて 100%残っているのではないかということですね。

○ 田村専門委員

そうです。ゼロ週ということになるとです。13 ページのところでも果実の試験で主要成分は 51.4 から 100%、0.19 から 2.05 mg/kg 残ります。

○ 堀部課長補佐

先生、その 100%残ったときに代謝物に関しても……。

○ 田村専門委員

代謝物に関しては、逆に言うと親が 100%残っているということは代謝物はないということです。それが先ほどおっしゃった作残値だと日にちを経ても変化がない。ということは、対象物は親を作残の対象物としているのであれば、本来なら減っていいだろう。繰り返しになりますけれども。

○ 堀部課長補佐

減衰があるはずだということですよ。

○ 田村専門委員

でも、減らないというのはおかしいですねということです。ということは何か代謝物も……。

○ 堀部課長補佐

だとすると、何か違うものを一緒にはかっているのではないかと。

○ 田村専門委員

そうすると、これはあくまでも推測ですけども、異性体化していますので、光学異性体が変わっているのも、もしかしたら異性体をとっているのかもしれない。代謝マップで先ほど話題になっているようなパーフルオロの化合物がエステル結合が開裂して取れたようなものだと、相手はカルボン酸になっていますので、それは恐らく作残のときには対象になっていないと思います。

でも、光学異性体に関するデータは急性毒性も含めてなかったのではないかと。

あくまで、それはスペキュレーションですので。

○ 堀部課長補佐

そこは、動物代謝との関係で御検討いただきたいのですが、仮に動物体内で異性化が起こっているとすれば、それは毒性試験の中で親化合物を投与すれば一緒に判断されているということになるという理解は間違っていないですよ。

そうしますと、田村先生が御懸念の、まず作残のときに何をターゲットにしてはかったかということは確認、減衰しないということとの関連で確認というのはあると思うのですが、そのときに代謝物[G]——代謝物では問題、今のところ評価書（案）、りんごの中では10%TRRを超えるものはないというふうになっていますけれども、こここの御判断に何か先生の御懸念から影響を及ぼすような点があれば、その点が食品健康影響評価で暴露評価対象物質に絡んでくるとは思います。その代謝物としては[D]ですか。そこをまず確認させていただければと思ひまして。

○ 田村専門委員

でも、ここでりんごの368ページのマップから見ると、引っかかってきそうなのは、実はないのです。どれも水溶性の化合物ですから。

もう一回整理させていただくと、作物残留試験の結果からいくと、りんごの果実で経時的に残留濃度の変化がない。ところが、作物体内運命試験のりんごでは経時的に親化合物は代謝されて変化しています。この368ページのマップに従ってです。そうであれば、どうして作物残留試験で残留値が変化しないのかということをはっきりさせるために作物残留試験で測定した対象物質を明らかにしてくださいというふうにお尋ねできないでしょうか。よろしくお願ひします。

そうすると、50%親が減っていて、50%何か出ている。それがそれぞれのものが例え

ば 10%未満なのかもしれませんし、そうでないかもしれないということが明らかになると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、今田村先生が御指摘のことを申請者に問い合わせていただきたいと思います。

それで、永田先生のほうから代謝のお話もありましたけれども、基本的にこの剤を食べたときにどういう影響が出るかというのは、代謝産物も含めて毒性は評価されていると思いますので、それで今日ここで、これまでのデータで ADI を決められるかどうかというところで皆様の御意見を伺いたいと思うのですけれども、しかるべきデータはそろっているように思えますけれども、いかがでしょうか。

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

最初の案では、慢性試験をもとにした案になっていましたけれども、納屋先生からの意見で 2 世代繁殖試験をもとにという形になって、最初の案の場合は EFSA のほうで評価した急性神経毒性の評価の結果によっては、そちらのほうが高いので、それを待たないと最終結論が出せないと僕は考えていたのですけれども、納屋先生の意見のとおり、2 世代繁殖試験のデータ、僕見落としていましたけれども、見ると、これは毒性として妥当だと思いますので、そこからすると、ADI の設定自体は今あるデータでできるのではないかと。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も ADI の設定は可能と思います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

簡単に言うと同意します。最終的に一番低い NOAEL で決定できますので、可能だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。皆様の御意見は、このデータで ADI は設定できるであろうということですので、最後の総合評価のほうに進みたいと思います。

横山さん、よろしくお願ひします。

○ 横山評価専門官

43 ページをお願いいたします。

動物代謝、動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率は低用量投与群で 71.8 から

72.5%、高用量投与群で 22.2 から 25.5%、投与後 48 時間までにほとんどの放射能が排泄されており、主要排泄経路は糞中で、その一部は腸肝循環を受けておりました。主要代謝物は尿中には[G]及び[C]、糞中では[B]が認められております。

植物代謝、体内運命試験の結果、主要成分は親化合物で、きゅうりで[C]が 12.4%TRR 認められておりますが、そのほかには 10%TRR を超える——すみません、ここはちょっと後で確認させていただきます。代謝物は認められなかったというふうにさせていただきます。

作残の結果、最大残留量は荒茶の 4.70 mg/kg となっております。

各種毒性試験結果から、アクリナトリン投与による影響は、主に体重増加抑制、摂餌量低下と皮膚、これは刺激作用等に御修正いただきました。に認められております。

繁殖性に対する影響は、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。

発がん性試験において、ラットで良性の卵巣顆粒膜・莖膜細胞腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられます。

農産物中の暴露評価物質なのですけれども、この時点ではアクリナトリン、親化合物ということで御提案させていただきます。

各試験で得られました無毒性量のうち、最小値はラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.57 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0057 mg/kg 体重/日を ADI と設定したと御提案させていただきます。

恐れ入ります。先ほど植物体内運命試験の結果で 10%TRR を超えた代謝物ですが、田村先生から御修正いただいております、[C]だけではなく[B]も 10%を超えているということで、こちらのほうを修正、反映されておりました。申しわけありません。[B]と[C]になります。

○ 三枝座長

その場合、絶対量はどのくらいなのか。

○ 堀部課長補佐

[B]と[C]の絶対量につきましては、[B]のほうは 0.002 mg/kg、それから[C]は 0.006 mg/kg ということで、絶対量としてはごくわずかでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

まず田村先生に伺いたいのですけれども、今もありましたけれども、10%を超えているけれども、かなり微量であるということで、アキュートリファレンスのほうも考えてもそれほど影響ないのではないかということなのですけれども、対象物は親化合物だけでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それと、今御説明ありましたように、今日いろいろ見てきましたデータの中で一番低い無毒性量は2世代繁殖試験の0.57 mg/kg/日ということで、これを根拠として先ほど小野先生からも御指摘ありましたけれども、ほかのどの試験よりも低いということで、これを根拠にしてADIを設定したいと思えますけれども、それでよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

細かいことですが、19行目、摂餌量低下及び皮膚のこの括弧のところですが、刺激作用にということに修正されていますけれども、今まで一般的にこの括弧内は所見名を書いてきたのです。刺激作用ということになると、具体的なイメージがわからないので、やはりここは皮膚の病変として炎症だとか角化亢進だとか、ここに書いてあるような表皮の過形成等がありますので、やはりそういう所見を書いておいたほうがわかりやすいのではないかと思うのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。実は今お聞きしようとしていたところなのですけれども。

先ほど来から議論されていますように、蟻走性の刺激とか、そういうことで、いわゆる引掻き傷なので、この表現をどうしたらいいかというのを皆さんに実は御意見伺おうと思っていたのですけれども。

○ 小野専門委員

僕自身はここに刺激作用と書くことに違和感があって、その理由は、いわゆる皮膚刺激性試験においては刺激性は認められておりませんので、ここに刺激作用と書くには皮膚刺激性試験で刺激作用があったというふうにとられてしまうと思いますので、ここには刺激作用ではなくて——メカニズムまでははっきり言えないのですけれども、見られている所見名が入っているほうがよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

具体的にどういたしましょうか。

○ 浅野専門委員

具体的に言うと、どちらかというと、表皮過形成よりも痂皮形成のほうが最近ちゃんと認められていますよね。それに反応性の表皮過形成だと思いますので、傷をつける。傷をつけた点を重視して痂皮形成等というふうにしたほうがいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 田村専門委員

先ほどの健康評価の対象化合物のところですが、今永田先生も先ほどおっしゃったように、例えばですけれども、401ページの抄録を御覧いただくと、きゅうりの代謝マップが

記載されています。先ほど 10%を超えた化合物というのは[B]と[C]ということで、これらは極性の化合物で量も少ないので、そんなに問題ないのかもしれないと私は発言させていただいたのですが、HFIP というのが、実は先ほど永田先生が御指摘になったフッ素の入った化合物になります。HFIP と書いて揮発と書いてあるものです。実はこの量がわからないのです。したがって、この代謝マップからすると、エステルの片割れになりますので、必ず切れたらこれが出てくるということですから、同じだけの等モルのアルコール体が出てくるということですので、もし、この量を測定しているのであれば、どの程度残留しているのかということを確認させていただきたいと思います。

そうすると、これが 10%を超えているということになれば、先ほど皮膚の話のところでのこの化合物が原因かどうかはわかりませんが、もしかしたら暴露評価対象物質として懸念しなければならぬ物質かもしれないというふうに思いました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、事務局のほうから 401 ページにある HFIP というものがどのくらいできているのかということを確認していただけますか。

○ 堀部課長補佐

はい。多分永田先生、先ほどの動物とも共通の御質問だと思いますので、「動植物ともに」という形で問いかけをしたいと思います。

○ 永田専門委員

スペキュレーションで悪いのですが、動物の場合は、このアルコール体が恐らくアルデヒドデヒドロゲナーゼでカルボン酸体になる可能性が高いと思うのです。このフッ素がついているやつを起筆するかは私もわかりませんが、要するに動物体の場合は両方本当にあるのか。あるいはカルボン酸体になったときに相当毒性が上がると思っていますので、その点も含めて、実は私勝手に皮膚のかゆくなるのはこのためかなとさっきから勝手に思っていたのですが、わかりません。

○ 三枝座長

それでは、この HFIP の量にもよるのですけれども、今仮に ADI を決めたのですけれども、これがもしかたぐさんあるような場合はもう一度考え直すという、対象物質としてですね。

○ 田村専門委員

そうですね。ADI には影響しないのだと思いますが、暴露評価対象物質としては親化合物とこれまでどおりです。この代謝物が入ってくるのだらうと思います。

○ 三枝座長

あと先生方に伺いたいのですけれども、これ揮発というふうになっていますけれども、これが体内にあった場合はどうなるのですか。

○ 永田専門委員

結局、麻酔薬のハロタンとか何とか、比較的——あれはエーテルでつながっていますが、結局はフッ素がつくと非腫瘍性が上がってしまって、それで比較的麻酔効果が持続するというのが確かにそうだと思うのです。ただ、この体内動態見ると、このラベル体は非常に早く、24 時間で 97~8%、大体 100%ぐらいほとんど出ていく数字ですと書いてありますので、そこはデータで出したりすれば問題ないと思うのですけれども、これは恐らく体内の場合は揮発しないと思います。呼気では出る可能性はあると思いますけれども、そんなに呼気中に暴露したほどのような揮発性というのはな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。それでは、現在のところはこの親化合物を対象として ADI を先ほどのデータからして 0.0057 mg/kg/日ということで決めたいと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

では、そういう結論にしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

今永田先生から御指摘あった揮発性の御議論もあると思いますので、先ほど生成物の毒性というお話もありましたので、毒性・物性、一般的な情報を基本的に全部出さないという形で確認したいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一応 ADI も設定できましたので、今後の進め方について事務局のほうからよろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

今日いただきました御意見を踏まえまして評価書の修正をさせていただいて、また先生方に御確認をお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、その際の手法でございますけれども、メールを全員の先生——いつもですとコメントいただいた先生を中心に御覧いただくのですけれども、本件に関しましては、もう最初からすべての回答事項についてメールですべての先生方に御確認いただいて——各分野がリンクしているように拝察されますので、すべてメールでお流しいたしまして御確認いただいた上、最終的に暴露評価対象物質についての御判断をいただきたいと思うのですけれども、そこまでの作業を全部メール会合でやってよいものかどうかという点にいささか不安があるのですが、その点、座長御判断いただければと思いますが。

○ 三枝座長

それは、煩雑だという意味ですか。それとも量が多過ぎてということですか。

○ 堀部課長補佐

1 つは、食品安全委員会自体が公開ということになっておりまして、メールの会議とい

うのはなかなか議事録を残すものではないので、そこで暴露評価対象物質の議論がなされたということがなかなか記録に残りにくいという懸念を1つ持ちました。

それから、恐らく写真とかも含めてかなりの量にはなりますので、メールをお送りするときかなりの大量のメールをお送りするような格好にもなるのかなというのがもう一つの懸念です。

ただ、その部分に関しては評価書を御覧いただくときも同じなので、煩雑さという点よりも、暴露評価対象物質を決めるという過程の透明性をどう確保するかということのほうが大きいかなと思ひまして。例えば、メールで御確認いただいた後、その直後の部会の際に最終的に御報告して、先生方の合意をいただくというのは1つあるかとは思ったのですが、先生方のよりよい形で御検討いただければと思ひまして。

○ 三枝座長

私個人としては、今御提案のあったようなメールで先生方の意見を伺って、最終的には次の委員会なり、まとまった段階で皆さんの合意を得たいという考えでよろしいでしょうか。

では、そういうふうな進め方をお願いします。

それでは、今後のことをお願いします。

○ 堀部課長補佐

剤の審議につきましてはここまででございます。

次回予定のみ、お知らせしたいと思ひますが、よろしいでしょうか。

本部会の次回でございますが、6月は先生方の日程の都合もございましてお休みでございます。次回第三部会は、7月11日水曜日開催を予定しております。

審議をお願いする剤につきましては、なるべく早くまた評価書をお送りしたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願ひいたします。海外の学会等もあるというふうにご伺っておりますので、できるだけ早くお送りできるように努力いたします。

それから、専門調査会幹事会のほうでございますけれども、幹事会は近くて恐縮ですが、6月1日金曜日を予定しております。再来週の金曜日でございます。幹事会の先生方、どうぞよろしくお願ひいたします。

事務局から以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 高木専門参考人

1点だけ確認したいことがあるのですが、よろしいですか。

評価書の27ページの表18のところを体温低下のところをディスカッションして、最終的にこれ残すのですか。取るのですたっけ。何か99%だから取るような雰囲気だったと思うのですが、よく考えてみると37°Cで1%下がるということは0.37°C下がるということで、決して体重と同様の考えではいけないのではないかとということで、私とし

ては残したほうがい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。0.37°C……。いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

今データをすぐに見れないのですけれども、雌では 37.5 mg/kg 群のほう、つまりもう一段階上の用量で体温低下をとっていますので、活動性低下が認められているということからすると、全体に認められている所見としては統一性があると思うので、これは体温低下がたまたまではなくて、その流れとして評価できると考えますので、ここは有意差があるのであれば取っても構わないと思います。

○ 三枝座長

では、残しましょうか。では、残してください。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 納屋副座長

全く私の守備範囲ではなかったのが真面目に見ていなかったのですが、今高木先生がこの表 18 を御指摘くださったので、気になったので個人的な見解を申し上げたいと思いますけれども、自発運動量低下で括弧低ビームだとか高ビームだとかあるのですが、この括弧の中の低ビーム、高ビーム、恐らく私たちも 1 年たったときには何のことかわからなくなるし、あるいはこの事情を御存じない、パブコメを求めたときも一体何だというふうな御質問を受けるかもしれないので、なくていいのではないかと考えて、皆様に諮りたいなと思いました。すみません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。すごく適切な御指摘だと思いますので。どうでしょうか。削除でよろしいですか。

では、これは削除したいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、自発運動量の低下につきましては、雄は 10 mg のところのみに記載が残って、上のドーズはすべて記載も削除いたします。雌は 37.5 でということで、低ビーム、高ビームの記載も外させていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

ほかに先生方で何かございましたでしょうか。

ないようですので、では本日の審議はこれで終わりたいと思います。どうもありがとう

ございました。