

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 83 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 6 月 1 日（金） 13：58～17：08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（ジカンバ、フルオピラム、フルミオキサジン）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（アミスルブロム）の食品健康影響評価について
- （3）農薬（エポキシコナゾール）の食品健康影響評価について調査審議する評価部会の指定について
- （4）その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

納屋座長、西川副座長、赤池専門委員、三枝専門委員、永田専門委員、長野専門委員、
本間専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

（農薬専門調査会専門参考人）

林専門参考人

（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

（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、
横山専門官、鈴木技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月
2 日食品安全委員会決定）」に係る確認書について
- 資料 2 ジカンバ農薬評価書（案）
- 資料 3 フルオピラム農薬評価書（案）
- 資料 4 フルミオキサジン農薬評価書（案）
- 資料 5 アミスルブロム農薬評価書（案）
- 資料 6 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 24 年 4 月農薬専門調

査会決定)

資料 7 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について (案)

資料 8 食品安全委員会での審議等の状況

資料 9 「海外のリスク評価機関におけるガイドライン等に関する調査」に係る
報告資料

参考資料 1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく
報告について

参考資料 2 実施手順通知 (平成 18 年 6 月 29 日付け府食第 542 号)

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方皆様おそろいでございますので、ただいまから第 83 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方にはお忙しい中御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に所属いただいております専門委員、専門参考人合わせて 10 名の先生方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。

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

では、本日の議事を始めたいと思います。

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

最初に、事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 でございますが、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 2 日食品安全委員会決定) に係る確認書について、資料 2 は農薬評価書ジカンバのたたき台、資料 3 はフルオピラム評価書案、資料 4、フルミオキサジン評価書案、資料 5、アミスルブロム評価書第 3 版、資料 6、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制、資料 7、農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について (案)、資料 8、食品安全委員会での審議等の状況、これは両面コピーの 1 枚でございます。それから資料 9 でございますが、パワーポイントのプリントアウト版で海外のリスク評価機関におけるガイドライン等に関する調査の御報告ということで、三菱化学テクノロジーサーチ様から御提出をいただいているもの、それから、参考資料 1 でございますが、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について、それから参考資料 2 はこれの

関連の通知でございます。これらにつきましては、近日中にホームページに掲載をさせていただく予定でございます。

配付資料の不足ございませんでしょうか。また、本日は机上にかなり大部の資料を置かせていただきました。先生方の中で資料整理に何か後ろに台が必要だとかいうことがございましたら、審議途中でも結構でございますので、事務局までお知らせいただければ用意させていただきますので、よろしくお願いいたします。

資料確認は以上でございます。

○ 納屋座長

資料はそろっていると思いますので、進めさせていただきます。

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行っていただきます。

○ 堀部課長補佐

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

資料 1 として添付させていただいておりますけれども、本日の議事につきまして、専門委員、専門参考人の先生方から御提出いただいた確認書を確認させていただきましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上、御報告申し上げます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここで本件に関して事務局にお尋ねしますが、これは毎回の会議の折に必ず冒頭に確認をするという手続になりますね。

○ 堀部課長補佐

前回の今年度に入りましてから口頭では御報告はさせていただいていたと思います。毎回、各部会におきましても審議に係る剤に関して、調査審議等に参加していただけない先生がいらっしゃらないかどうかの確認をさせていただきますが、本日資料 1 としてお配りしましたような確認書でございますけれども、これは特段変更のない限り、その部会なり幹事会の一番最初の会に公表をさせていただきまして、以後は変更のあった場合のみ公表させていただきます。したがって、幹事会に関しましては、今回資料 1 の中に添付させていただいております先生方の確認書に変更がない限りにおきましては、本年度は今回の公表のみで、次回以降は口頭での御確認ということでございます。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。幹事会、部会並びに 1 回目にきちんと報告していただいて、以後は変更があった場合にのみ変更の内容を御報告いただくということでござい

すね。

○ 堀部課長補佐

資料の公表に関しては、変更があったときに変更後のものを公表します。御報告、確認に関しては毎回部会冒頭でお願いをしております。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

承知いたしました。毎回確認をしていただくということでございますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事に入ってもよろしゅうございますか。

では、議事 4 ですか。調査報告について最初に御報告いただくということでよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

今日は委託事業者の方に来ていただいておりますので、剤の審議に入ります前に若干お時間をちょうだいしまして、その他の議事の中の 1 つだけなのですけれども、先に報告をさせていただければと思います。

事務局からの詳細説明は南係長からさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○ 南係長

本件は平成 23 年度の調査事業としまして、海外のリスク評価機関におけるガイドライン等に関する調査を行いまして、その取りまとめについての報告でございます。こちら、取りまとめについては食品安全委員会のホームページにおいても公開予定でございます。

本日、お手元に薄紫の大部でありますけれども、2 冊報告書をお配りさせていただいております。本日は、この調査の概要をお配りしました資料 9、こちらに基づいて調査事業者のほうから説明していただきますので、よろしくお願いいたします。

それでは、説明よろしくお願いいたします。

○ 三菱化学テクノリサーチ

三菱化学テクノリサーチの吉峰と申します。調査の結果について御報告させていただきます。

本日は、弊社の客員研究員のうち、この本調査にかかわった 3 名につきまして、元三菱化学安全科学研究所の加藤と三浦、それから元製品評価技術基盤機構のバクが同席しております。

まず、報告の中で 1 番目の本調査の目的ですけれども、海外のリスク評価機関で文書化されている農薬のリスク評価に関するガイドライン等の内容をまとめまして、JMPR 評価書の構成と採用された試験成績の理解や EPA につきましては、リスク評価の考え方などに対する理解に使っていくということが目的となっております。

調査の内容ですけれども、調査対象は下の表の①から⑧の資料でございまして、まず、調査の内容としては 3 つございます。1 つ目は日本のガイドラインとの比較ということで、JMPR のガイドライン①の合同残留農薬専門家会議の WHO コアアセスメントグループ

のための毒性作業文書作成ガイドライン 2000 年のものについて調査いたしました。それから、2 番目の調査内容は EPA のリスク特定解析ハンドブックに関しまして、リスク要因の特定についての概要を作成いたしました。それから、3 番目につきましては、同じく EPA の発生毒性、変異原性、発がん性、神経毒性、生殖毒性についてのガイドラインにつきまして最小用量または参照濃度の決定に用いる安全係数に関する記述について横断的な概要を作成いたしました。

この調査の中で、一番右の縦枠にありますように、①と②、③、④と⑧につきましては、全部の翻訳を行いました。この結果が本日のお手元にあります第一部のほうに翻訳がございまして、調査の結果から第二部になっております。本調査の期間は平成 23 年 12 月 27 日から昨年度の末までということで、実質 3 カ月の調査になっております。そういった期間的なこともございまして、翻訳と、それから調査の中身を同時に行って今回の報告とさせていただきます。

ページの 4 番目になりますけれども、順番に簡単に結果をお知らせしようと思います。

まず、調査の内容の 1 個目の JMPR のガイドラインと日本のガイドラインとの比較の概要作成でございます。ここでは JMPR のガイドラインの内容に関しまして、我が国の農薬登録に関するガイドラインの要求事項と相違があるかどうかについて比較しまして、我が国のガイドラインにないものの概要を作成いたしました。JMPR のガイドラインは先ほどの①のもので、日本のガイドラインとしては農産第 8147 号の農薬の登録申請に係る試験成績についてと、それから 3986 号の農薬の登録申請に係る試験成績についての運用についての別添なども含めまして調べました。

その結果ですけれども、まず 6 ページに書いております左上のほうですけれども、JMPR のガイドラインの特徴としましては、JMPR に提出される毒性作業文書の作成方法についての手引きを示しております、日本のガイドラインは特定の国における農薬登録の審査のために申請者側からつくるような文書のために作成のガイドラインをつくったものとは異なっております。我が国のガイドラインには見られないような多くの手引きが示されておまして、その中身は JMPR の作業文書における表現などの統一や調和を図るものや技術的な内容について手引きを与えようとするものがございます。これは、JMPR のガイドラインの対象とされております毒性作業文書というのは、JMPR の中でつくられるものでございまして、いろいろな国、いろいろな文献を寄せ集めてあるものでございます、作業文書がですね。それに対しまして、日本の作業文書というのは申請者側から出されるものでして、フォーマットなども既に統一されているということで、そういう差がございます。

5 ページに戻っていただきまして、この JMPR の作業文書の特徴ですけれども、対象は今お話ししたとおりの違いがございまして、中身は農薬の定量的な安全性の決定に使用される毒性データや関連データをいろいろな文献から取りまとめたものでございます。一日摂取許容量の ADI や急性参照用量の設定を最終目的としておまして、これは下に作

業文書の構成を書きましたけれども、最後のほうの毒性評価のところでもそういったものがまとめて記載されております。

それから、個々の毒性試験の要約に加えて、試験データをどのように整理してまとめたかという工夫や農薬のヒトに対するハザードをどのように評価するか、また、リスク評価の指標となる値をどのように導くかということに重点が置かれておりまして、コメントや毒性評価のところでもそれがまとめられております。

もう一度 6 ページ目でございますけれども、ここに JMPR のガイドラインの構成を示しました。この中で特に我が国のガイドラインに見られない手引きの内容としましては、混餌投与のときのえさの中の ppm 濃度からの mg/kg 体重/日であらわした用量への換算、それから、遺伝毒性及び発がん性の評価における標準的な記述とそれが適用されるような状況、それから、JMPR では重要な評価指標のまとめという表を作成することにしておりまして、そういったところへの情報を記入してまとめるということ、それから、コリンエステラーゼ測定データ、コリンエステラーゼの影響が考えられるものにつきましては、そういうときの評価について異なった見解がございます。それから、ヒトの試験データのレビューに際して考慮すべき事項や急性参照用量の設定手順などが主に違っております。詳しいことは報告書のほうに記載いたしました。

次に、2 番目の EPA のガイドラインのリスク要因の特定についてですが、7 ページになります。このガイドラインでは、EPA 中のリスク評価に関連するような職員とか管理者がリスク特定解析を行うときの手引書ということになっております。EPA の内部で統一的にこういうガイドラインをつくりまして、考え方や重要点を統一化したものだということです。リスク特定解析プロセスを透明性のあるものにして、その成果物が明快さや整合性、それから合理性のあるものにすることが目的とされておりまして、本調査では下の項目についてまとめております。

次に、調査内容の 3 番目ですけれども、EPA のガイドラインにおける安全係数の記載についての横断的な概要の作成を行いました。これは最初にもお話しましたが、EPA の 3 番から 7 番のガイドラインにおける参照用量または参照濃度の決定に用いる安全係数に関する記述について横断的な概要を作成いたしました。それぞれのガイドラインは発行年が 1991 年から 2005 年と随分期間が離れておりまして、EPA ではこの間に参照用量または参照濃度の決定に関するような別のガイドラインも出されたりしておりまして、若干 EPA の背景も異なっておりますが、今回はこれらの文献についてまとめました。

9 ページと 10 ページにその結果を表にして示しております。特に発生毒性と変異原性と発がん性と神経毒性、生殖毒性に関しまして、参照用量の考え方としましては、発生毒性と生殖毒性では短期間の暴露についての試験が多いために経皮参照用量や経口参照用量の RFDT や発生毒性に関する吸入参照濃度の RFCDTD が設定されております。そのほかにつきましては、ベンチマークドーズを用いたり、あるいは発がん性のガイドラインが一番最近のものなのでございますけれども、デフォルトオプションを用いるとか腫瘍のタイプによ

って発がん性の機序についてよく精査するとか、幼少期を部分的な母集団ではなくて一連のライフステージとしてとらえるといった考え方が付加されております。

最後の資料になりますけれども、これらにつきまして不確実性の要因と不確実性係数につきましてまとめたものがこの表のとおりでございます。

以上で簡単ですが、本調査の報告とさせていただきます。本調査に関しましては、食品安全委員会の御担当の課の方々に非常にスムーズな調査の進行に御指導いただきました。どうもありがとうございました。

以上です。

○ 南係長

報告は以上になります。もし何か御質問等ございましたら、少しだけお時間とろうかと思えますけれども、いかがでしょうか。もしございましたら。

○ 西川副座長

JMPR のガイドラインですけれども、昨年だったか一昨年だったか、食品添加物の JECFA のガイドラインと合体させたものが出ているはずですが、内容については間違いがないということでこの 2000 年のものを採用されたわけですか。

○ 三菱化学テクノリサーチ

すみません、今の御質問は調査対象の文書としてということでしょうか。

○ 西川副座長

そうです。当然新しいものを採用されるべきかと思って質問したのですが。

○ 南係長

今回翻訳をお願いしましたこの 2000 年のものは、作業文書を作成する際のガイドラインというふうになっていまして、ですので、先般出されたものとは少し毛色が違うものになっていますので、内容的にそこで齟齬があるとか、新しいものと違うということはございません。

○ 西川副座長

私が理解しているのは、それをリバイスした形で出ているはずだと思うのです。したがって、より新しいものを中身はほとんど一緒だと思うのですが、そのソースとしては新しいものを引かれたほうがよかったのかなと思います。

○ 南係長

確かに先生おっしゃるように、できるだけ新しいものを訳したほうが役にも立つと思いますので、今後こういった事業があるときには最新のものに注意してやっていきたいと思っています。

○ 納屋座長

今の西川先生の御質問にも関連するのですが、調査を依頼されるときに最新のものについて調査をしていただいて、それをまとめるということを依頼されたのか、そうではなくて、こういうガイドラインがあるからこれを翻訳しろというふうに出されたのかどちらな

のですか。

○ 南係長

今回につきましては、①から⑧につきまして同じ系統のもので最新のものもしくは追補があればそちらも調べた上で翻訳をしてくださいというふうな依頼を出しました。先ほどこの①の JMPR のお話なのですが、今回の①につきましては、最近出されたもの、それについての内容をちょっと私、完全に把握しているわけではなくて申しわけないのですが、作業文書の書き方、この 2000 年のものは JMPR のガイドラインは 2 種類ございまして、このような書き方ですね、文書をこういうふうを書くであるとか、ガイドラインの構成はこうなっていますよというふうなものです。今回はそちらについての翻訳を依頼しました。そちらの JECFA と同じになったほうのガイドラインについては、そもそもその対象に入れていませんでしたので、確かにその点については入れるべきではあったかと思うのですが、今回翻訳をお願いしたもののについては、2 種類あるうちの 1 種類のほうですので、そちらについては最新のものであるのは間違いないのですが、もう一つの種類のほうは、今回オファーはしなかったということになります。

○ 納屋座長

JMPR のガイドラインではなくて、次は EPA のガイドラインについてお尋ねしたいのですが、スライド番号というかこの資料番号 8 ページで、番号が③、④、⑤、⑥、⑦というふうに振ってあるこれしか見ていないということですね。これを最初から見てよというふうをお願いしたということですか。EPA ではたしか子供の安全に関する何かガイドラインを新しく 2003 年か 2004 年ぐらいにつくっていて、デフォルトでそういうふうな仕事をやっていなかったら安全係数 3 を掛けるよというふうな、追加の係数を掛けるよというのがあるはずなのですが、そういったものは今回調査の対象にしなかったということですか。

○ 南係長

今回はこちらの③から⑦に関するもの以外は調査の依頼はしておりません。

○ 三菱化学テクノロジー

今回は、まずそれぞれの大きな発生毒性ですとか変異原性といったものの大枠の考え方を把握するということを主眼に置きましたので、まず、一番基礎となるところのガイドラインを中心にして調査をかけていただくというふうに調査の設計をしたものですから、先生御指摘のものに関しては、スコープから確かに外れておったところでございます。すみません。

○ 納屋座長

皆さんよく御存じだと思うのですが、今年の 2 月に WHO からトリッチャーさんをわざわざ食品安全委員会がお招きいただいて、最新のガイドラインがあるということも我々はそこで初めて知ったような次第なのですよね。通常こういったガイドラインを調べるとするのは、最新のものがあるかどうかということも含めて調べていただかないと、せっか

くの貴重な資源が無駄になるような気がしますので、ぜひとも次からはその辺のところも考えていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません。やや依頼の仕方が十分でなかったように反省しておりますので、今後気をつけたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 南係長

ほかに質問ございませんでしたら、調査事業の報告についてこちらで終わらせていただきます。

三菱化学テクノロジーの皆様、ありがとうございました。

<説明者退室>

○ 納屋座長

それでは、順番をもとに戻りまして、議事 1 から審議を進めたいと思いますので、説明も含めてどうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、まず部会から御報告いただきました剤についての御審議をお願いしたいと思います。本日は 3 剤お願いしたいと思っております。

まず、資料 2 をお願いいたします。

資料 2 はジカンバという農薬の評価書でございます。審議の経緯につきましては、4 ページに記載をさせていただきました。2010 年にインポートトレランスの設定要請、それから飼料中への残留基準値の設定要請がございまして、関係各省から評価要請をいただきました。昨年の 6 月に農薬専門調査会評価第三部会のほうで御審議をいただきまして、追加資料を受理しまして、本日の幹事会に御審議をお願いするものでございます。

8 ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。6 番の構造を持ちます除草剤でございます。芳香族カルボン酸系ということになりまして、作用機序としてはオーキシンの植物ホルモン作用で雑草類を枯死させるということでございます。先ほど申し上げましたように、今回インポートトレランスと飼料中の残留基準値設定の要請がなされております。また、海外でも登録のある剤でございます。

安全性に係る試験の概要につきましては、9 ページからまとめております。幹事会の御報告剤でございますので、途中で区切らずに最後まで説明をさせていただきます。

9 ページをお願いいたします。

動物体内運命試験でございます。動物体内運命試験に関しまして、ラットの試験が 5 本、それからウサギやイヌなどによる比較の試験などかなりのたくさんの動物体内運命試験が行われております。また、代謝物に関しても試験が行われております。ラットに関しての概要でございますけれども、(1) ラットの体内運命試験の①というのが一番わかりやすい資料になっておりますので、ここを中心に御説明をさせていただきます。

まず、血中濃度推移でございますが、表 1 にございますように、血中薬物動態学的パラメータがまとめられております。パラメータの中で C_{max} が 2 回来るとことが判明しており、腸肝循環が示唆されております。

吸収率につきましては、9 ページ 29 行目からまとめさせていただいております。結論としましては、10 ページ 2 行目にございますが、投与後 168 時間での吸収率は、低用量群で 90.5～97.9%、高用量群では 98～99.7%と算出をされております。

10 ページ 4 行目にいきまして、分布でございます。最大の分布を示しましたのは腎臓でございますが、非常に早く減少する傾向がございました。

17 行目から代謝でございますが、尿中の放射能の大部分は親化合物ジカンバでございます。主要代謝物としては脱メチル体の B と、それから、グルクロン酸抱合体である E というものが認められております。

それから、排泄につきましては 11 ページ 10 行目からまとめさせていただきました。排泄は速やかでございます、投与後 24 時間で 85～98%TAR が尿中に排泄されております。糞中への排泄はわずかでございました。

それから、12 ページ以降、ラットにおける体内運命試験の結果が並んでおりますけれども、今御説明した概要と大きく差のあるものではございませんでした。

15 ページにまいりまして、3 行目から (6) としてウサギとイヌでの体内運命試験がございます。こちらでも組織内で多く残留したのは腎臓という結果でございます、主要排泄経路として尿中という結果でございました。

7 番としては代謝の比較試験、ラット、マウス、ウサギ、イヌでの比較試験が行われております。組織内での残留放射能濃度については表 13 にまとめております。マウスで少し結果が違いますが、ラット、ウサギ、イヌでは主に腎臓に放射能が残留しているという傾向でございました。また、尿、糞中の主要成分でございますが、親化合物以外に B が少し検出されるというようなことでございまして、17 ページ、表 15 には各動物での尿、糞中排泄率をまとめておりますけれども、主要排泄経路としては尿中ということでございます。

それから、17 ページ 3 行目、(8) につきましては、遊離酸と塩類での代謝の比較試験をされておりますけれども、どのような形であれ、実質的に同等という結論でございました。

また、その次はラットの尿中代謝物の測定がなされておりますけれども、メインは親化合物という結果でございました。

18 ページにまいりまして、経皮での試験の結果がまとめられております。浸透率が算出されております。

18 ページ 12 行目から畜産動物に関する体内運命試験で、ヤギとニワトリの結果が記載されております。ヤギの試験におきましては、主要排泄経路は尿中ということでございます、組織中の残留は腎臓と筋肉で高い傾向にございました。尿、糞中の放射能としては

大部分が親化合物で、そのほかに代謝物 B というものが検出されております。ニワトリの結果ですけれども、ニワトリでも 19 ページ 4 行目からになりますが、血中の放射能濃度は投与 30 分後に C_{max} に達しておりました。臓器中の最大残留値を示したのは腎臓でございまして、排泄物中の代謝物として B が認められた点についてもラットと同様でございます。

それから、20 ページにまいりまして、(13)、今度はさまざま動物で認められました代謝物 B を使った体内運命試験というものが行われております。こちらでも吸収は早く、分布に関しましては、カーカスに多いのですけれども、組織中に放射能はほとんど残留しないという結果。それから、B からの代謝が見られておりまして、B が尿中に多く出るのでございますけれども、そこから F とか P というようなものに代謝をされていくという経路が認められました。こちら主要排泄経路は尿中ということでございます。

動物に関しまして、もう一つ B の体内運命試験がやられておりますけれども、特段大きな差異のあるものではございませんでした。

23 ページ 10 行目にまいりまして、植物体内運命試験でございます。小麦と大豆についての試験が行われておりまして、主要代謝物は、小麦の場合には B と C というものでございますが、特段多いというようなものではございませんでした。それから、24 ページ 13 行目にまいりまして、大豆でございますけれども、結果につきましては、25 ページの表 26 から 28 にまとめさせていただいております。こちら大豆の試料におきましては、子実等に多く認められる代謝物というのはございませんでした。25 ページの 13 行目からはジカンバ耐性大豆ということで、25 ページの脚注に書いておりますけれども、ジカンバモノオキシゲナーゼ遺伝子を導入した大豆、遺伝子組換えの作物を使つての植物体内運命試験が行われております。こちらの試験におきましては、26 ページ 28 行目、表 29 にございますように、代謝物 J というものが茎葉においても、それから子実においても 10%TRR を超えて認められております。この J というものは、B のグルコシドというものでございました。

少し飛びますけれども、作物残留試験については 29 ページの 7 行目でございます。最大残留値につきましては、これは家畜、飼料への残留農薬のほうがございますので、わらですとか乾燥茎葉等でかなりの残留を示しておりましたことから、こちらを記載させていただきました。また、17 行目から畜産物の残留試験で、乳牛の残留試験と、ニワトリの試験が行われておりました。乳牛の試験におきましては、乳汁中の残留値は投与量に相関し、また、投与日数の経過に伴って上昇しておりますが、投与開始 12 から 16 日で定常状態に達しておりました。臓器中での残留でございますけれども、2 本目の試験の 31 ページ 15 行目、表 35 にありますように、最高値としては腎臓での 46.6 mg/kg という結果でございました。それから、代謝物 C に関しても乳汁での残留試験が行われておりますけれども、こちらの最大残留を示した臓器としましては、4,000 mg/kg/day 投与群での腎臓で最高値 0.54 mg/kg という結果がございました。

32 ページ 7 行目からニワトリの試験でございます。20 ppm 投与群の卵におきまして試験期間を通じてジカンバの残留は認められておりません。

33 ページにまいりまして、薬理試験の結果がまとめられております。高用量投与群では神経症状様の結果が認められております。急性毒性試験につきましては 34 ページの 5 行目からで、結果は 35 ページの表 40 に示されております。ラットにおける LD₅₀ は雄で 1,880 と 1,580 というのが一番小さい値でございました。

それから、代謝物の B、C、D の急性経口毒性試験というのが 36 ページのほうに記載されております。表 41 でございますが、一部ミスタイプを松本先生に御修正をいただきました。結果でございますが、先ほど申し上げた遺伝子組換えの大豆でたくさん認められる J の脱抱合体である B でございますけれども、雌で 2,640 という LD₅₀ が認められております。親化合物の SD ラットでの雌は 1,580 ということで、毒性の比較からいきますと B のほうが弱いという結論になっております。

それから、36 ページ 7 行目からラットでの急性神経毒性試験でございます。所見は 37 ページ 7 行目、表 42 に示されておりますけれども、結論としまして 300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で神経行動学的な影響が認められたということで、NOAEL が求められておらず、300 mg/kg 体重未満ということになっております。

それから、37 ページ 9 行目は急性遅発性神経毒性試験でございます。ニワトリを用いた試験でございますが、急性遅発性神経毒性は陰性であるというふうに判断されております。

38 ページにまいりまして、眼・皮膚刺激性と皮膚感作性の試験ですけれども、眼に対しては中等度から重度の刺激性、皮膚に対しては軽度の刺激性が認められております。また、皮膚感作性は陰性という結果でございました。

38 ページ 7 行目から亜急性毒性試験の結果でございます。ラットで 3 本と、それからイヌの試験などが行われておりますけれども、主な毒性所見といたしましては、肝臓と、それから貧血の所見が認められております。そちらはラットの 3 本の試験で共通の所見となっております。

論点になりますのが 40 ページ 9 行目からの (4) イヌの 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらの試験におきまして、表 49 にございますように、雌の 50 mg/kg 体重/day のところで有意差は認められないものの、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められておりました。

めくっていただきまして、41 ページの 2 行目に吉田先生からコメントをちょうだいしております。今申し上げた 50 mg/kg 投与群の雌での体重増加抑制、それから摂餌量減少については明らかな変化だったのでしょうか。1 年間の試験ではすべての項目で毒性学的影響が認められておりません。程度によっては、より長期で確認されているので毒性でない可能性はありませんか。イヌでは群間より個体別に推移を見るほうが鋭敏です。恐らく部会で個体表を御覧になっていると思いますので、部会での議論を教えてくださいという

ことでございました。こちらにつきましては、部会の際に抄録のデータを御覧いただいて御審議いただいておりますけれども、この雌についてはずっと1週から14週まで低いままであったことからとったほうが良いという御意見をいただいております、ここではまず毒性としてとったほうが良いだろうという御判断をいただきました。一方、雄については減少率が98とか97といったようなものでしたので、毒性としておりません。最終的な御判断については、後のところでもう一度御議論を詳細に御説明したいと思います。

41 ページの4行目からは経皮毒性試験でございますが、経皮に関する影響は認められませんでした。

それから、13行目からラットでの90日間亜急性毒性試験の結果がございます。こちらでも神経行動学的な異常が認められておりました。ただし、病理では神経組織には所見が認められておりません。一般毒性と神経毒性に対する無毒性量を6,000 ppmとしていただいております。

42 ページ以降は代謝物のBとCに関して、ラットとイヌでの亜急性毒性試験が行われております。おおむね親化合物とよく似た所見がとられているように見られました。

すみません、44 ページからのところに改ページが入ってしまいまして白紙ができておりますけれども、これはきれいにさせていただきたいと思います。

それから、すみません、代謝物BとCと申し上げましたが、ラットについては代謝物Dの試験まで行われております。

45 ページにまいりまして、19行目から慢性毒性試験の結果でございます。まず、(1)はイヌの1年間慢性毒性試験です。こちらではいずれの投与群に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。

46 ページにまいりまして、イヌの2年の慢性毒性の試験、それから(3)のほうで併合試験のラットの1本目というのがございますけれども、これらにつきましては、用量が低かったということ、それから、non-GLPであったということ、それから、イヌの場合には個体別のデータがない報告書であったこと、また、併合試験については2本目の試験より高用量のGLPの試験があったということから、それぞれ参考資料という御判断になっております。

ラットの評価に用いました慢性毒性、発がん性の併合試験につきましては、46 ページ26行目から(4)の試験でございます。この試験におきましては、最高用量2,500 ppmで発がん性試験が行われましたが、毒性所見は認められず、発がん性も認められなかったという結果でございます。

47 ページ9行目からマウスでの発がん性試験の結果でございますが、こちらでは最高用量投与群の雄で死亡率上昇、雌では体重増加抑制が認められておりますが、発がん性は認められなかったという結果でございました。

47 ページ21行目からは代謝物Bに関しても併合試験が行われております。こちらでは48 ページの5行目にありますが、子宮内膜間質ポリープの発生率について専門家によ

る委員会で検討されて、子宮内膜間質ポリープの発生率の増加は、検体投与との関連性がないとの結論になっておりました。部会の段階ではこの見解を支持するという御結論をいただいたところでございます。

15 行目のボックスにあります吉田先生のコメントで、専門家による委員会というのはどこの何の委員会でしょうかというお尋ねでございました。試験実施機関とは別の Experimental Pathology Laboratories, Inc.の専門家による委員会ということでございますが、これはこの本体の GLP の試験の一部としてなされたものというふうには伺えなかった、関係のないような形で記載をされておったものでございます。食品安全委員会の専門家は、その判断をサポートしたという形になっております。

いずれにしても、この試験でも発がん性は認められなかったとされております。

48 ページ 17 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。繁殖試験、催奇形性試験とも親化合物と代謝物 B について実施をされております。低用量の試験と高用量で実施された試験が行われている場合がございます、低用量の試験かつ non-GLP の試験については、参考資料扱いと整理をしていただきました。結論としては、ラットにおける繁殖能に対する影響もなく、それから、ラット、ウサギとも催奇形性は認められないという結論でございました。

51 ページもすみません、ちょっと改行がうまくいっていないので、ここもきれいにさせていただきます。

遺伝毒性の試験に関しましては 54 ページ 9 行目から 13 としてまとめられております。枯草菌と大腸菌の DNA 修復の試験、それから、ヒトの末梢血リンパ球の試験で一部陽性の結果が認められておりますけれども、この試験においては陽性の結果が得られたのは最高用量のみあるいは代謝活性化系非存在下かつ細胞毒性が認められる高用量域であったということ、それから、他の試験系では *in vivo* の試験も含めて結果は陰性であったことから、ジカンバに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。

代謝物 B、C 及び D につきましても、遺伝毒性試験が行われております。結果は 55 ページ以降にまとめております。それぞれの試験で、B と C につきましても、*in vitro* の試験で一部陽性のものがございますけれども、*in vivo* の試験で陰性であったことから、B と C については生体において問題となる遺伝毒性はないものとまとめられております。D については、*in vitro* の試験、*in vivo* の試験とも結果は陰性ということでございました。

58 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。概要としましては、私が今説明してきたところでございますけれども、上路先生から畜産動物の動物体内運命試験の結果を入れたほうが良いということ、それから、畜産物残留試験についても加筆をしたほうが良いという御提案をいただきまして、8 行目、9 行目あるいは 24、25 行目について加筆をさせていただきました。

その次は暴露評価対象物質についてです。59 ページ 6 行目のところでございますが、事務局よりというボックスで、暴露評価対象物質についての部会での議論でございますが、

今までのところ、日本では食用作物への登録がなかったこと、それから、組換え作物のみで検出される代謝物があるということ、それから、米国では作物ごとに暴露評価対象物質が定義されているということがありましたけれども、それは余り現実的ではないのではないかと議論等がございまして、部会としては、御提案は親化合物プラス B プラス C ということで御提案をいただきましたが、選定についてワーキングの座長でもある上路先生の御意見も伺おうということで、幹事会で検討してくださいということになっておりました。

上路先生、今日はお休みなのですが、コメントをいただいております、問題となり得る代謝物としては B と C というのがある。ただし、代謝物の毒性試験の結果からいくと、通常は暴露対象物質には両方ともなり得ないということがまず原則にあるでしょうということでございました。ただし、B につきましては、先ほど申し上げたように、そのグルコシド体である J というのが組換え作物でのみ大量に生成をしているということがあると。組換えで大量に生成しているものというのは、やはり少し気にしておいたほうがいいだろうということで、C については暴露評価対象物質にしなくてもいいけれども、B のほうは暴露評価対象物質に含めたほうがいいのではないかと御提案をいただいております、結果として 58 ページ 30 行目からですが、農産物と畜産物中での暴露評価対象物質をジカンバ及び代謝物 B というふうに上路先生から御修文をいただいております。

毒性の関係ですが、投与による影響は急性の神経毒性、それから亜急性の毒性で、ここはふだんですとターゲットオーガンを書くというふうになっておりますけれども、急性の神経毒性というのが非常に目立った症状であったこと、それから、亜急性毒性のプロファイルとして体重増加抑制というのが大きいという部会の御議論を踏まえまして、このような書き方をしております。また、ターゲットオーガンでございますが、肝臓所見としましては肝細胞肥大、それから血液・貧血などに認められております。

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等は認められておりません。また、この試験においては長期の投与群では毒性が認められておらず、慢性毒性についても認められないという御結論をいただいております。

無毒性量でございますけれども、60 ページ以降、表 73 をごらんいただければと思います。現在のところは、全体としては 63 ページの一番上、イヌの 90 日間亜急性毒性試験における雌の 10 という無毒性量が最初の毒性量になっておりまして、これにセーフティファクター100 で除した 0.1 mg/kg 体重/day というのを ADI と設定しております。この ADI の設定に当たりまして、90 日の試験であったことから、長期ではないので、追加の係数が必要かということについても部会では御議論いただきましたが、イヌにおいては 1 年間の試験が実施されておまして、最高用量である 52.3 で影響が見られていないということから、追加の係数については不要であるという結論をいただいたところでございます。ここについて 59 ページの 5 行目で吉田先生からのコメントでございますが、同じ検

査項目で長期の同じ投与量以上でも認められなかった体重及びえさの減少をより短期の試験で毒性と判断して、ADI の設定根拠にするというのは問題があると思います。ADI にかかわる件ですので、ぜひこの体重増加抑制と摂餌量の減少について毒性影響と判断したことについて幹事会でも御説明くださいというコメントをいただきました。ここについては、部会でもかなり御議論をいただいております。ポイントとしては、毒性の具体的な中身を見たときに、90 日のほうで上のドーズなのですけれども、かなり神経への影響が出ているということから、90 日試験の結果を ADI の設定根拠とするということに関しても理屈は立つのではないかとということ、それから、1 年間の場合には逆に最高用量でも何ら毒性が出ていないということから、ドーズ設定が果たして適切だったのかという点にいささか疑問が残るという点が御指摘されております。ただし、この点については、GLP でやられた試験でございますので、その試験のデザインが間違っていたとはちょっと言い切れないよねという反対の意見もございました。

ですから、90 日の試験のほうでエンドポイントがはっきり出ているということを根拠にして 90 日の試験を採用してはどうかということで、その際に先ほど申し上げた体重増加抑制については、雌ではちゃんと 1 週から 14 週まで見えているから、そこをエンドポイントにするという御議論をいただき、結果的にこの 90 日の試験を用いて ADI を設定する根拠としておまとめをいただいたということでございます。

事務局からの説明は以上でございます。

○ 納屋座長

堀部さん、どうもありがとうございました。ポイントはイヌの 90 日の試験をどう考えるかということなので、吉田先生のお考えをまずお伺いしたいと思います。

○ 吉田専門委員

これは 2009 年、2010 年でしたか、JMPR で議論をされておまして、私、そのときにローマに出張しておりましたので、生データを含め拝見しております。それで、私の記憶が正しければ、もう一回生データ、報告書があれば拝見したいのですけれども、たしかこの 4 週間のイヌというのは、やっぱり JMPR でも議論に……。

○ 堀部課長補佐

先生、データをお配りしてごらんいただいたほうがいいです。今準備できておりますので、ちょっと……。

○ 吉田専門委員

個体別ありますか。

○ 堀部課長補佐

個体別です。

○ 吉田専門委員

個体別をぜひお願いします。ちょっとまだモノグラフが出ていないので JMPR の資料はお配りするわけにいかないものですから。

○ 堀部課長補佐

ですので、机上の配付ということにさせていただきます。申しわけありませんが。

今お配りをしておりますのがジカンバの 90 日のイヌの試験でのものでございまして、2 枚目以降に雌の体重に関する生データがついているというふうに思います。

○ 吉田専門委員

体重の個体別表ありますね。

○ 堀部課長補佐

はい。ボードで 112 と書いてあるページが体重の個体別です。

○ 吉田専門委員

では、これを見て申し上げます。

112 というページで御覧になりますと、これはこの評価書には回復性のことは何ら記載していないのですが、これは回復群を設けている試験でして、何でこんなランダム化ゼーションしたのかわからないのですが、イヌというのはかなりばらつきがあります。なのですが、問題はグループ 3、50 というこの設定根拠になったところは最初から値が小さいのですね。5.5 kg から、5.5、5.9、6.0 という個体しかいなくて、一番多くても 6.6 キロなのです。それに対して、コントロールは最初から 7.2、7.2、6.7 といって 5 キロ台のものというのは 1 例しかないという、最初多分これで 500 g ぐらいは対照群が大きいというスタートをしています。ここの時点がまず非常に問題だというふうに JMPR は考えました。

JMPR でもこの個体別表を配ってみんなで審議をいたしました。そういたしましたところ、もともと小さいという固体もありまして、確かにやはり 7.2 を大きくなるほどでないで、これはたしか 6 カ月ぐらいのイヌですから、6 カ月のイヌですと、やや 7 割、8 割はもう成育が終わっておりますので、そう成長の伸びは激しくないのですが、92 日齢で見ましても、そう下がっていないのですね。下がったのは一過性に投与 1 というところで若干 100 g とか下がっておりますけれども、300 に比べての下がりというのはほとんどなく、下がったのはコントロールもやはり例えばアニマルナンバーの 32 番、アニマルナンバーの 27 番と何匹か下がっておりますので、恐らく投与が始まったストレスだと思いますけれども、その後の伸びも JMPR は大きく変わらないと判断して、少なくとも体重増加抑制はもともと最初からこの個体が小さいためであり、体重増加抑制に当たらないということで、これは毒性とは JMPR はとりませんでした。

また、えさに対しても同様ですので、私はこの評価書を拝見したとき、明らかと何回も課長補佐がおっしゃるので、たしか JMPR では、これは明らかではないというスタートから始めまして、ああ、こんなチビちゃんを使っちゃったのだねというのが JMPR のときの結論だったと思いますので、私はこのようにコメントさせていただきました。

以上です。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。部会での審議の経緯を大まかに堀部さんから御説明いただきました。それ以上の説明が難しいようであれば、部会の座長でいらっしゃる三枝先生にお話を振らなければならなくなりますが、よろしいでしょうか。

○ 三枝専門委員

吉田先生が御指摘のような議論は確かにありました。それで、ちょうど 1 年くらい前なのですけれども、毒性の先生が 4 人いて、それで意見が分かれたのですけれども、論点は先生御指摘のように 1 年で大丈夫じゃないかというところと、もう一つは飼料の与え方が混餌とカプセル投与で、混餌じゃなくてカプセル投与でストレスがあったのではないかという話が話題に上がったのですね。意見が分かれまして、カプセル投与であるし、1 年で出ていないのだから、これは毒性としてもとらなくていいのではないかという意見と、いや、これはやっぱりこういう形で出ているのだし、それでこれは毒性として判断すべきじゃないかということで、多分あのときは 3 対 1 くらいでとうとうという先生、毒性の担当が 4 人いるうちの 3 人がこれはとるべきだということで結論がここにおさまったと思うのですけれども、堀部さん、私の記憶、間違っていないですかね。議事録か何かで確認していただけますかね。

○ 堀部課長補佐

毒性の先生は当日 3 人と、それから神経毒性の関係があったので赤池先生にも御出席をいただいております。ですので、毒性の先生方というのは都合 4 人ですけれども、一般毒性をごらんになった 3 人の先生方プラスほかの専門分野の先生も含めてこの部分はかなり議論がなされております。一般毒性の先生方 3 人は、これは毒性ととるべきだという一致した御見解でございまして、ほかの専門分野の先生の中には、これはトータルで考えたほうがいいのではないかという異論を唱えられる方もいらっしゃったということでございます。内容につきましては座長の御説明で、手元に議事録がございますけれども、特段問題はないというふうに思います。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。今この資料をもう一度三枝先生はごらんになって、この最初の値の小ささというのは議論されましたか、議事録に残っていますか、確認してください。

○ 三枝専門委員

これは議論していないと思います。

○ 吉田専門委員

そういたしましたら、もう一度確認いたしますけれども、個体別の体重の推移は部会では追わなかったということですね。

○ 三枝専門委員

あのとき、私の記憶では追わなかったと思います。それで今、先生御指摘のように、これを見ると、私個人としては何でこんな試験を認めるのというその一言です。

○ 堀部課長補佐

補足しますと、議事録を見ても数字としてあるのは、抄録にある減少率のパーセンテージの数字は上がってきているのですけれども、先生おっしゃった具体的な体重の数字というのには多分及んでいなかったというふうに思います。

○ 吉田専門委員

イヌの試験をされたことのある方なら御存じなのですが、イヌは大体 1 群 1 回に 16 匹パーセックスで入ってきますけれども、入ってきたらかなり大きさはまちまちなのですね。なので、かなり気を使って親のこととかを考えながらラインダマイゼーションするのですけれども、大変この試験を拝見すると、最高用量群と、あとサブドーズに比較的大きな個体を配置して何とか最低用量は確保したいというのがちょっと見え隠れはしてしまうのですが、やはりイヌの個体については、ぶれもあることですし、私は個体別で追っていただきたい。増加率をとっていただきましたら、恐らく差が出ない。これが ADI に設定されなければ私はそんなにきつくは申し上げないのですが、これで決定してしまう。さらにこの 1 年がないのであれば、これが毒性である懸念があるということはいいのですけれども、これは 12 カ月のものが担保されているのでありますから、それで再現性がないということもあると思います。

イヌは確かにそのときに投与をいつやったかという問題はありますが、ビーグルは非常によく食べます。一気に食べます。ですから、カプセル投与と恐らくえさが入っているか入っていないかという違いはございますけれども、ラットのように夜にだらだらと食べる動物ではございませんので、見ている間に食べるという動物ですから、そう血中濃度の上がり方は変わらないのではないかとというように私は考えます。

以上です。

○ 堀部課長補佐

吉田先生御指摘のところも部会の際にもそういう御見解もありまして、イヌというのは与えられたらすぐ食べるので、カプセルと混餌で血中濃度がそう大きくは変わらないよねという御発言も確かに議事録には残っております。先生御指摘の点も議事録では見てとれます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。どの委員がどんなことを言ったかということを今ここで言うのはいろいろと差し支えがありますので、議事録を読んでもいただければいいと思います。議事録はホームページにも公開されておりますので、どうぞ傍聴の方々も御覧ください。

そのときに議論になったこととしては、今補佐が御説明くださったように、同じようにえさをすぐ食ってしまう。だから、投与形態によって吸収が違うとか血中濃度が変わるということは余り考えなくていいのではないかと。しかも、長い試験で同じ投与量になるところで影響が出ていない、長い試験のほうで影響が出ていない、全体で考えたらどうかという議論もいたしましたが、強行にこれを毒性でとるべきだとおっしゃる先生方のほうが

多くて、結果として 3 対 1 でこのような結果になったということでございます。

ただし、幹事会にこうやって上がってきたときに、やっぱりこれはおかしいよねというふうにおっしゃってくださるのは、これはチェック機構が働いているのだらうと思うのですね。よく言ってくださいましたと私は逆に感謝をいたしております。もしこのままの形で ADI あるいは食品健康影響評価の結論を認めるわけにはいかないということを幹事会でお決めいただくのであれば、ここは部会にお戻しするという形が一番いいのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。それでよろしゅうございますか。

今、吉田先生から御指摘ありましたように、個体別のデータをもう一回見直して、なおかつそれでもここを毒性とするのですかというところが幹事会の結論であるという形で部会に返していただければと思います。よろしゅうございますでしょうか。

では、この剤につきましては、そのようにさせていただき……はい、どうぞ。

○ 三枝専門委員

それで全然問題はないのですが、強いて上げれば今度の委員の構成が変わりまして、主張されていた先生たちが皆さんいなくなれたということがあります。ですから、このデータを部会に戻してもう一度毒性の先生方に見ていただくのはやぶさかではありませんけれども、ですから、担当者が違うということだけよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、論点としてはこのイヌの試験をどう見るかということをも 90 と 1 年のところをきちんと再度、特に 90 日の試験について個体別データを確認いただいて、それはもう体重増加抑制のところの取り扱いに絞った話だという理解でよろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

であれば、その 50 のところの体重増加抑制をどう見るのかということをお議論いただいて、その結果をもってお決めいただいた ADI がどうなるのかという議論をしてくださいということでもよろしいでしょうか。そういうことですか。

○ 納屋座長

体重増加抑制と摂餌量をあわせて判断するということですね。それをもう一度やってほしいということです。どうぞ。

○ 吉田専門委員

もし可能であれば、もう一回 1 年の慢毒も先生方に見ていただいて、あわせて御議論いただければよろしいかと思います。イヌにとって、イヌの一生に比べて 3 カ月と 1 年がどのくらい違うかということ。

○ 堀部課長補佐

先生、その他の部分に関して、例えば今私が申し上げた暴露評価対象物質の話ですとか、その辺というのは、もう幹事会としてもコンセンサスは得られるかどうかというのはこの

後御議論いただくということによろしいですか。

○ 納屋座長

部会では、親化合物については部会で決めたと。代謝物の扱いについては幹事にゆだねたいということで出していただいております、幹事の結論としては上路先生の御提案でいいのではないかなと私個人的には思うのですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。それでよろしゅうございますか。

ですから、代謝物 B は含むけれども、C は外していいだろうということを幹事の結論として、それで部会に差し戻すという形が適切であろうと考えます。よろしゅうございますか。

はい、ありがとうございます。ということで、この剤に関しては、以上で終わりとしまして……はい。

○ 西川副座長

差し戻すということで、ちょっとついでに議論していただければと思う点がありますので、48 ページに代謝物 B の慢毒発がんの併合試験についての記載がありまして、子宮内膜間質ポリープが増加傾向であったということで、長い文章があって、決め手はちょっとよくわからない専門家による委員会で検討されたその結果を支持するということですが、要は基本的に統計学的有意差もないし、用量相関性もないので、そこで切ってしまう。結論は全く無視されたものですが、いかがでしょう。

○ 納屋座長

西川先生、どうもありがとうございます。三枝先生に御異論がなければ今の御提案のような修文をさせていただきたいと思っておりますけれども、三枝先生、よろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

はい、それで結構だと思います。

○ 吉田専門委員

すみません、もう一点ですが、健康影響評価のところ急性神経毒性とありますが、これは亜急性神経毒性試験でも認められているので、急性とあえて入れる必要がありますか。

○ 納屋座長

唐突で申しわけございませんが、赤池先生に御判断をゆだねたいと思っております。

○ 赤池専門委員

すみません、もう一度お願いします。

○ 吉田専門委員

このオーキシンの様ということで投与のたびに出るのかもしれないのですが、この神経症状は 90 日投与の試験でも出ておりますので、評価書から急性神経毒性ではなくて、ただの神経毒性に変更してもよろしいのではないかなと思うので、こちらも部会で御確認をお願いできればと思います。

○ 赤池専門委員

それは御指摘のとおりで結構です。

○ 西川副座長

ついでで申しわけないのですが、要約でいきますと 12 行目に亜急性毒性（体重増加抑制）とありますけれども、亜急性毒性試験だけでなく発生毒性試験とかいろいろな試験で体重増加抑制は見られておりますので、亜急性毒性は外したほうがよろしいのではないかと思います。

それから、46 ページの（3）のラットの併合試験を参考資料としているのですが、その理由が非 GLP 試験でより高用量での GLP 試験が実施されているからとあるのですが、GLP かどうかは一応厳密なものでないし、より高用量の試験があるからこれを参考資料にするのはいかがなものかなと思うのです。用量としては一応重複している部分もありますし、これはこれで立派な評価資料になると思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

今の西川先生の御指摘も含めて、部会に返してこれを参考資料にしなくてもいいのではないかという意見がついたと。改めてもう一度検討してくださいという形でよろしゅうございますよね。

○ 西川副座長

はい。

○ 納屋座長

追えていますよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋座長

何カ所かありましたので。部会に返して、部会でもう一度審議していただくように手配をしてください。

○ 堀部課長補佐

はい。特に今、先生方から御指摘のあった食品健康影響評価 58 ページの 26 行目から 29 行目については、部会で少し毒性のプロファイルを見直すところが出てくると思いますので、その結論をもって適切な形に修文をさせていただければと思います。例えば体重も全体で見られているのであれば、急性だとかいうようなことを特出ししなくてもよくなりますので、ふだんの評価書と余り変わらない形態になるものと存じますので、そこは事務局でも注意を払って整理させていただきます。

○ 納屋座長

ほかにございませんでしょうか。

なければこの剤はこれで終わりといたします。

次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 3 でございます。資料 3 は農薬フルオピラムの評価書案でございます。3 ページをごらんください。

3 ページに審議の経緯が記載されております。この剤につきましては、昨年 3 月になし、もも、ネクタリン等に対する新規登録申請がございまして、6 月に要請事項説明、本年の 2 月、3 月に評価第二部会での御審議を経まして ADI の御設定をいただきましたので、本日幹事会での御審議をお願いするものでございます。

評価対象農薬の概要でございますが、6 ページをお願いいたします。

こちらは 6 番、25 行目のような構造を持つ殺菌剤でございます。糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素、コンプレックス II の阻害によって殺菌効果を示すと考えられております。新規登録申請のほか、らっかせいやばれいしょ等に対するインポートトレランスの申請もあったものでございます。こちらにも安全性に係る試験の概要を 8 ページからでございますが、一気に説明をさせていただければと思います。

まず、8 ページ 8 行目から動物体内運命試験の結果でございます。

結果につきまして、血漿中の薬物動態学的パラメータは 8 ページ 26 行目からちょっと表が 2 ページにまたがっておりまして恐縮でございますが、示されております。フェニルラベルのフルオピラム投与群では、血漿中濃度は低用量群では最高濃度の 5～8%、高用量群では雌雄で最高濃度の雄で 11%、雌で 32%という結果でございました。この部分につきましてですが、8 ページ 23 行目のボックスでございますが、永田先生から試験終了時の血漿濃度の時間の記述があったほうがいいのかというようなことでございました。この点について、高用量群の雌での 32%というのだとかなりの残留性があるのではないかという御疑念から試験終了時の時間をちゃんと書いたほうがいいのかという御指摘だったというふうに思います。この点につきましては、この後、永田先生と小澤先生のほうで入念な議論を繰り返していただきまして、残留性はともかくとして、評価書にはきちんと 32%が認められた試験終了時が 168 時間後であるということをきちんと書いたほうがいいのかということございまして、17 行目のところに投与 168 時間後（試験終了時）というふうに加筆を事務局でさせていただいております。

すみません、永田先生のコメントの中で事務局のほうで漢字を打ち間違えているところがございます。大変失礼をいたしました。

それから、9 ページにまいりまして、4 行目に吸収率の記載でございます。フルオピラムの吸収率は 93.6～97.7%という結果でございました。

9 行目から分布でございます。168 時間後の分布でございますけれども、腎臓とか肝臓に多く認められております。また、ピリジン環ラベルのほうでは、雌雄とも赤血球に認められているという結果でございました。

それから、代謝物でございますけれども、10 ページの 4 行目以降になります。M21、M30、M36、M37 といったものが尿中の主要代謝物として、それから、糞中では M07、

M16、M21 というようなものが認められております。

12 ページの 3 行目から永田先生のコメントでございますが、腸肝循環の可能性が示唆されているけれども、表 3 のデータからいくと、この剤はかなり再吸収されるということで、168 時間後の尿中、糞中の排泄量の記載がないことと考えると、ほとんどの放射能が排泄されたという食品健康影響評価の記載について確認する必要があるのではないかと御指摘いただきました。小澤先生からのコメントとしては、その永田先生のコメントを受けての形になりますけれども、尿、糞中の排泄率の和をとると、低用量、高用量ともに 90% 超となりますので、ほとんどの放射能が排泄されたということについては書いておいてもよいのではないかと御意見をいただいております。いずれにしても、すみません、排泄の項目のところで御説明すべきだったのかもしれませんが、13 ページの 2 行目から排泄をまとめております。結果は表 4 のほうに書いてあるのですけれども、こちらでも試験終了時をきちんと書いておくべきだということで、投与後 168 時間あるいは 168 時間が試験終了時であるということをきちんと明記させていただく修文をしております。

結果としては、低用量単回経口投与の雌を除きまして、排泄は糞のほうが尿よりも高いという結果でございました。低用量単回経口投与の雌では、尿、糞中の排泄がほぼ同様ということでございました。今、議論いただいたところですが、投与後 168 時間までに投与放射能はほぼ排泄されたという結果でございました。

それから、14 ページの 5 行目ではラットの定量的全身オートラジオグラフィーが実施をされました。この中では、ふだんですと臓器の残留放射能としてははかられないのですけれども、例えば鼻粘膜ですとか陰核腺といったようなところにも放射能が多く検出されているという結果でございました。

それから、14 ページ 36 行目から (6) としてラットにおける臓器、組織での代謝が記載されております。こちらでも先ほど説明したものと代謝物は大きく変わるものではございませんでした。

15 ページの 5 行目、6 行目のところで永田先生から若干の修文をいただきました。

15 ページの 28 行目から植物体内運命試験でございます。こちらでは、ぶどう、ばれいしょ、いんげんまめ、赤ピーマンにおける試験が実施をされております。10%TRR を超えて認められた代謝物としましては、ばれいしょで M40、いんげんまめで M37 と 40、赤ピーマンで M21 というものがございました。

19 ページのボックスでございますけれども、3 行目のボックスで脚注について、脚注の整合性がとれていないというふうに上路先生から御指摘をいただきましたが、評価書作成段階で消すべきところの消し忘れでございましたので、削除をさせていただきました。そのほか、上路先生から誤字脱字等に関する修正をいただいております。

作物残留試験の結果は 25 ページでございます。こちらにつきましては、フルオピラムの最大残留値は、ぶどうの 3.55 mg/kg、それから先ほど植物での主要代謝物と申し上げ

た M21、M40、M37 についてもそれぞれ作物残留試験がなされておりますが、M21 では、ももで 0.031、M40 はネクタリンの 0.008、M37 は日本なし果実の 0.016 という数字でございました。

一般薬理の試験結果は 27 ページ 1 行目から記載させていただきました。また、急性毒性試験の結果は 27 ページ 9 行目からになります。経口の試験でございますけれども、雌で LD₅₀、2,000 以上という結果でございました。28 ページ 3 行目には代謝物 M40 に関しての急性経口毒性試験の結果がございますが、親も 2,000 を超えているということで、代謝物も 2,000 を越えるというような結果でございました。

28 ページの 9 行目から急性神経毒性試験の結果でございます。結果を表 18 に記載させていただいておりますけれども、急性神経毒性は認められなかったという結論でございました。

それから、29 ページにいきまして、眼粘膜、それから皮膚に対する刺激性は認められず、皮膚感作性もなかったという結論でございます。

29 ページ 11 行目から亜急性毒性試験の結果でございます。この剤につきましては、貧血様の症状と、それから肝臓、腎臓、甲状腺に毒性が見られるということが主たる毒性の所見でございます。腎臓に関して、まず 30 ページ、表 20 のところでございますが、200 ppm 投与群以上の雄で近位尿細管の硝子滴が増加しておりますけれども、これは α_2u -グロブリン腎症に関連するということが判明をしております。 α_2u -グロブリン腎症というのはヒトへの外挿性のないものということで、この幹事会でも随分御議論いただいているところでございます。

先ほど座長、副座長レクの際に西川先生のほうから、これ所見の中に入れるのでしょうかというふうな御質問をいただきました。部会での御議論でございますけれども、ここはハザードとしてはきちんと残しておくべきだと。ただし、ハザードとして残しておくべきなので表中には記載すべきだけれども、ヒトへの外挿性という議論の結果、 α_2u -グロブリンだからヒトへの外挿はできないよということで、本文中に α_2u -グロブリン腎症に関連するということを書いてはどうかということで、御議論いただいた結果としてこういう記載ぶりになっております。ほかの剤は、ではどうだということなのですから、表中に書いているものと書いていないものがございます。ですので、取り扱いについては、どちらかに整合性をとるべきだということであれば御議論いただければと思っております。

それから、イヌの試験におきまして、見られた所見としましては肝臓の所見が中心でございます。31 ページの 15 行目にはラットでの 90 日間亜急性の神経毒性試験がございます。結果は表 24 にまとめておりますが、神経症状様のものは認められておりません。一般毒性の無毒性量が求められております。

それから、32 ページにはラットでの経皮毒性の試験の結果と、それから代謝物 M40 での 28 日間の亜急性毒性試験の結果がございますが、M40 については最高用量で毒性所見が認められなかったという結果でございました。

33 ページの 4 行目から慢性毒性、発がん性試験でございます。こちらでもイヌの試験におきまして、やはり肝臓の所見が認められております。

33 ページ 20 行目の (2) のラットの併合試験が ADI の設定根拠になった試験でございます。こちらの非腫瘍性の病変につきましては、表 30 のほうにまとめております。この剤の併合試験で認められた所見として特徴的だったのが目の網膜萎縮ですとか水晶体の編成、角膜の混濁といったような目に症状が出るということでございました。それから、この剤につきましては、ラットで肝細胞腺腫、腺がんの発生頻度が増加をしております、腫瘍性病変、肝臓につきましては表 31、35 ページ 3 行目に記載をさせていただいております。この試験における無毒性量は雌雄とも 30 ppm ということでございました。

35 ページ 7 行目はマウスでの 18 カ月間発がん性試験の結果でございます。こちらでも貧血、肝臓、腎臓に対する非腫瘍性病変が認められております。また、甲状腺のろ胞細胞腺腫の発生頻度が雄の最高用量投与群で増える傾向にございました。無毒性量は雌雄とも 30 ppm ということでございます。

36 ページ 10 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。11 行目から 2 世代繁殖試験の結果でございます。毒性の所見につきましては、37 ページ 8 行目、表 36 に記載をされております。こちらのほうでも肝臓、腎臓等への一般的な毒性が認められております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

それから、37 ページ 11 行目からラットの発生毒性試験、38 ページの 6 行目からはウサギの発生毒性試験がございます。ラットの試験におきましては、450 mg/kg 体重/day の投与群の胎児におきまして、体重の低値、胎児の発育抑制が認められる用量で蛇行性尿管ですとか尿管拡張あるいは胸椎体ダンベル状及び/又は二分裂/正常軟骨といったような変異が認められております。ウサギにつきましては、そのような変異が認められておりませんので、両方とも催奇形性は認められなかったということでございます。なお、ウサギの発生毒性試験における 75 mg/kg 体重/day 投与群で違う腹の 2 羽の胎児で胆のうの欠損というのが認められておりますけれども、発生率が低いことやほかの試験での発生率が同様ということであったから、検体投与の影響とはされておりました。

38 ページ 20 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。結果は表 38 のほうにまとめておりますけれども、いずれも陰性という結果でございました。すみません、38 ページの 24 行目のところがいずれの試験においても陰性であったというところにとまってしまっているのですが、ここは原体ですので、遺伝毒性の有無に関する判断の記載が抜けておりまして、いずれの試験においても陰性であったことから、フルオピラムに遺伝毒性はないものと考えられたという一文を追記させていただければと思います。

39 ページの 3 行目から代謝物 M40 に関しての遺伝毒性試験が行われております。in vitro の試験すべて陰性という結果でございました。

40 ページ以降でございますけれども、この剤につきましては、肝腫瘍の発生ですとか甲状腺ろ胞細胞腺腫というようなものが認められておりますので、薬物代謝酵素に関する

メカニズムの試験がかなり丁寧になされました。40 ページの 1 行目からの試験ですけれども、こちらでは肝腫瘍の発生メカニズムを検討されておりまして、肝薬物代謝酵素誘導ですとか、肝肥大、増殖活性の結果について細かいメカニズム試験が行われました。41 ページの表 40 のほうに結果はまとめさせていただいております。フルオピラムが誘導する肝薬物代謝酵素活性のうち BROD や PROD の顕著な誘導が認められる。本剤は、一般に CYP1A の寄与が大きいと考えられる EROD も誘導し、誘導倍率はフェノバルビタールのそれより高い。これらを総合すると、フルオピラムの肝薬物代謝酵素誘導、肝細胞肥大及び肝細胞増殖能にはフェノバルビタールと類似した点があると考えられたということでございます。

この点につきまして、小澤先生と永田先生のほうで御議論をいただいております、最終的にはフェノバルビタールと類似した点があると考えられたでよいかと思っておりますということで結論をいただいたというふうに理解をしております。すみません、永田先生、補足があれば後ほどよろしく願いいたします。

それで、肝薬物代謝酵素の誘導の機序なのですけれども、41 ページの 2 行目からのところに記載をされております。フェノバルビタールの誘導は主に CAR メディエイトであるということでもございました。フルオピラムの肝肥大のメカニズムの一部でも CAR を介した事象が含まれる可動性が示唆されております。ヒトの肝臓においても CAR の発現は認められているが、ヒトの肝臓における CYP 誘導は CAR よりも PXR を介して発現されると報告されており、フェノバルビタールを長年投薬されたヒトにおいて肝臓に発がん性が認められていないことから、げっ歯類における CAR を介した肝臓の変化はヒトに外挿されないと考えられているということを記載していただきました。

42 ページにまいりまして、6 行目からマウスを用いた甲状腺腫瘍の発現メカニズムの試験でございます。13 行目からはまず甲状腺のペルオキシダーゼに対する直接作用が検討されましたが、いずれの濃度のグアヤコール、ヨウ化カリウムの酸化反応にも影響せず、フルオピラムは甲状腺ペルオキシダーゼのレベルで甲状腺ホルモン合成に影響しないということが示されたとされております。

それから、24 行目の試験は肝薬物代謝酵素、肝肥大ホルモンに関してマウスでの試験の結果です。結果は 33 行目からまとめていただきましたが、肝臓における薬物代謝酵素を誘導し、T₄の低下及びTSHを上昇させております。

43 ページにまいりまして、6 行目からはチロキシンの血中濃度の測定が行われました。3 日間の投与が行われておりますけれども、いずれの検査時期においても対照群より低値を示しました。また、4 日間肝投与群ではフルオピラムは有意にマウス血中 T₄ 濃度を低下させることが明らかになっております。

44 ページ 16 行目からは肝臓における甲状腺ホルモン無活性化にかかわる遺伝子転写物の定量的 PCR 解析が行われました。この結果から肝臓においてはスルホトランスフェラーゼあるいは UDPGT の遺伝子転写物が有意に増加したという結果でもございました。

表中のスルホトランスフェラーゼのアイソタイプについて永田先生から修正をいただきました。全体をまとめて 45 ページ 11 行目からですけれども、本剤は甲状腺に対し直接的作用を有することは考えがたい。本剤が陽性対照として設けたフェノバルビタール投与群と同様の結果を示したことから、本剤が肝臓の変化を介して甲状腺ホルモン低下とそのネガティブフィードバックによる TSH 増加による甲状腺ろ胞上皮への持続刺激が甲状腺ろ胞上皮腫瘍を増加させる可能性が高いと考えられた。この作用というのはラットやマウスではヒトと比較して感受性が高いということが知られているということでございます。

19 行目からですけれども、しかしながら、肝臓の薬物代謝酵素を介した甲状腺ろ胞細胞腺腫の発がん機序として重要な肝薬物代謝酵素 UDPGT の増加が明らかでないことから、本剤による甲状腺腫瘍の発生機序には不明な点が残されているということで結んでいただきました。

46 ページ 3 行目からはラットでの免疫毒性試験でございます。免疫毒性は認められなかったという結果でございました。

47 ページにまいりまして、食品健康影響評価でございます。毒性試験の結果からフルオピラムによる影響というのは、眼、肝臓、腎臓、甲状腺等に認められております。ラットの肝細胞腺腫、それからマウスの甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加というのが認められておりますけれども、発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、閾値を設定することは可能であるというふうに判断されております。それから、発生毒性試験ラットにおける変異についても、胎児の発生抑制に起因した所見と考えられております。全体としては催奇形性なしと判断されております。

36 行目からは近位尿細管硝子滴沈着についてですけれども、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症によるものとして、ヒトに対する毒性的意義は低いというふうに考えられております。

48 ページにいきまして、神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められておりません。暴露評価対象物質についてですけれども、M21、M37、M40 というのが出てきていますけれども、まず、M21 と 37 は動物との共通代謝物であること、それから、M40 というのは急性経口毒性試験、遺伝毒性の試験の結果からも懸念が低いということから、トータルで暴露評価対象物質は親化合物フルオピラムのみと設定をされております。記載について上路先生から修文をいただきました。

ADI でございますが、ラットの慢性毒性、発がん性併合試験における無毒性量 1.20 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数を 100 で除した 0.012 mg/kg 体重/日を ADI とするというところで部会でお取りまとめをいただいたものでございます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それでは、最初から確認をいたします。まず、動物体内運命試験のところで、事前に小澤先生と永田先生の間で活発な御議論をしていただいております、これは最終的にはどのような形におさまるかということも含めて永田先生、

御説明いただければと思います。

○ 永田専門委員

私が最初にこれを見て疑問点に思ったのは、まず、ここの 8 ページのところに先ほどお話があったように、試験終了時の時間がないと。もしこれが仮に 168 時間と考えると、かなり残留性があるなというふうに考えて、小澤先生にこの下のような投与はないかといった形です。何度か彼も忙しい中時間を割いていただいて、非常に丁寧なキネティクスの解説を受けまして、代謝はやはりかなり腸肝循環は非常に高い薬剤なので、排泄は非常に遅いというのは理解していただきまして、私もそれを理解したのですが、最終的な排泄量で見た場合、90%以上の排泄が見られますから、ここの先ほどありました評価書のところの 8 ページに 168 時間という時間を入れて、その時間帯にある程度残っているというのを明記すればいいのではないかという話で、私も小澤先生の意見に最終的に同意しまして、大きく文章を変えることなく、ここに時間だけ入れて、ここはいいかなという結論になりました。

○ 納屋座長

永田先生、ありがとうございます。そうしますと、15 ページのところまで含めて、もう解決したということでよろしゅうございますね。

○ 永田専門委員

そうですね。はい、結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。植物体内運命につきましては、上路先生からの修文どおりということで、ほかの先生方も御異存なければそのように進めさせていただきますが、よろしゅうございますか。

それでは、毒性に入りますが、よろしいですか。まずは幹事会で決めたほうがいいのかという御提案をいただいたのが 30 ページの表 20 の所見の採用の仕方ですね。 $\alpha 2u$ -グロブリン腎症に関する所見を表中に入れるか入れないのかと、これが部会によってまちまちだったりするので、統一することができるのであれば幹事会で諮りたいと思いますが、いかがでしょうか。吉田先生、いかがでしょう。

○ 吉田専門委員

賛成です。部会のときでも書かないわけにはいかないし、どういうふうに書いたらいいかねということで議論をいたしまして、それで苦肉の策で最後の表のところに括弧で、これをこの決定で、これで ADI を設定しないようにということで括弧書きをしたりしていましたが、ただ、1 点一緒に御議論いただきたいのは、硝子滴沈着だけでなく、 $\alpha 2u$ -グロブリン腎症となりますと、例えばクレアチニンとか BUN とか関連した変化がずるっと出てくるので、ずるっとという言い方はひどいのですが、そういう変化も一緒に抜くなら抜く、どちらかを決めておいたほうがよろしいのかなと思っています。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。毒性のほかの先生方、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

この件については、最近の幹事会でも表からは外して本文中に α_{2u} -グロブリンが確認されたという記載にするということになったと思うのです。ただし、書きぶりですから、それで問題があれば表の中に入れるという可能性もあるのですが、この表 20 に入れてしまうと、最後の表 45 にも出てきて、非常にわずらわしいと思うのです。したがって、僕の提案としては、最初からこれはもう毒性所見としてとらなければ余分なエクスキューズは要らないのかなというふうに思います。

○ 吉田専門委員

そういたしましたら、例えばその一つ上で出てくる腎臓の塩基性の尿細管ですとかそういったものも腎症として出てくるのですが、これも一緒に外して表外に出して、これは α_{2u} -グロブリン腎症にかかわる変化が何 ppm 以上で認められたといたしましょうか。どちらか記載があれば、私は特にこだわるものではありません。

○ 西川副座長

もちろんケース・バイ・ケースだと思うのですけれども、腎臓の変化はそういうふうにしか見られていませんので、そういう意味からはまとめて腎症として外してしまうのも一つの手なのかと思います。

○ 納屋座長

松本先生はいかがでしょう。

○ 松本専門委員

今、西川先生が言われたことでいいとは思いますが。

○ 納屋座長

三枝先生はいかがお考えでしょうか。

○ 三枝専門委員

一般論になるのですけれども、動物実験をしていますと、動物固有の病変というのがありまして、それで毒性試験の場合はそれが強調されるとか発症が早まるとかそういうことがしばしばあります。それは皆さんよく御存じだと思うのですけれども、先ほど堀部さんからちょっと説明がありましたけれども、リスク評価としてそれはやはりそれぞれの剤の特徴ではあると思うので、ですから、この α_{2u} -グロブリンの話だけではなくて、動物の固有の病気をエンハンスするのをどう扱うというところで議論されたほうがいいように思うのですけれども、いかがでしょう。

○ 納屋座長

三枝先生、どうもありがとうございます。今の三枝先生の御見解を受けて申しわけありませんが、長野先生に振ってしまいましたが、よろしくお願いいたします。

○ 長野専門委員

今回の場合、この 90 日の α_{2u} -グロブリン関係のものはヒトでは起きないということが分かっています。やはり西川先生おっしゃるように表からは外して、それに関連した好塩基性変化等も近位尿細管硝子滴とともに切ったほうがいいと思います。ただし、文章の中には載せておいて、そうしたものが起こるというふうにしておいたほうがいいと思います。問題は発がん性試験の慢性腎症の問題だと思います。今回の場合、雄のほうはそのまま α_{2u} グロブリン腎症というような結論が出てくるかもしれませんが、雌でも慢性腎症が増えています。それと今三枝先生おっしゃったように、動物固有の病変をどうするかという問題はいつも悩ましくて、僕もいつも悩んだまま回答がないのです。「 α_{2u} -グロブリンに關与した慢性腎症が起きました。それは動物固有な病変です。」と切ってしまうと、雄のほうだけ切られて雌のほうだけ残っていく。それは、またおかしい話です。これは。どういうふうに考えるのでしょうか。

○ 西川副座長

それがケース・バイ・ケースと申し上げたゆえんです。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。そういたしますと、1 つとしては 200 ppm のところにしつこいかもしれませんが、 α_{2u} -グロブリン陽性と書くとか、今回は腎臓の腫瘍が出てきませんからよろしいかもしれないのですけれども、確かに雌が一番高い用量なのですね。雄のほう感受性が高い、感受性が高い部分には恐らく α_{2u} -グロブリン腎症がかかっているということであれば、今回はホールで見たときだとすると、ケース・バイ・ケースマターだと前言撤回するようですが、入れてしまって、ただ、どこかにきちっと書き込んでおくということになりますよね。2 年までを見て雌に全く出ないのであれば、これはまさしく α_{2u} -グロブリン腎症の可能性が極めて高いと思いますが、今回雌で高い用量ですけれども、慢性腎症を初めとする腎への影響が長期で認められ始めていますので、今回は残して表 20 にも 200 ppm のところに α_{2u} -グロブリン陽性と書くしかないのではないかなと。そうしないとちょっと慢毒と齟齬が生じますかね。

○ 納屋座長

西川先生、今の御提案はいかがでしょうか。

○ 西川副座長

今の御意見は表 20 に近位尿細管硝子滴増加を残して、括弧書きで α_{2u} -グロブリン、そういう手もあるのでしょうかけれども、最終的にこの硝子滴は作用しないわけですから、ヒトへの健康影響には。そういう意味から本文中でそれを記載すればいいのかなというふうにまだ思っていますけれども。それで問題なのは、30 ページの 5 行目に無毒性量の記載があるのですが、その根拠が近位尿細管硝子滴となっているのです。したがって、これはやっぱりまずいと思うのですよね。

○ 吉田専門委員

すみません、1 点確認したいのですが、例えばここは先ほど補佐から御説明があったよ

うに、ハザードか、それともそれを超えてリスクのところかどちらなのでしょう。

○ 納屋座長

どなたへの質問でしょうか。

○ 吉田専門委員

座長に。

○ 納屋座長

私、嫌だな。毒性の先生方の御判断にゆだねたいと思いますが、ラットに対する毒性ではあっても、ヒトに対する毒性の外挿には当たらない所見の典型的なものですよね。そういう場合に、ラットの無毒性量をここに書いていいかどうかというお話になりますので、そういうことであれば、私個人的にはラットの雄の無毒性量は、ヒト外挿のための無毒性量は 200 よりも高いところと考えますけれども。

○ 吉田専門委員

そういたしましたらば、ここにラットで認められたが、これはヒトには外挿されない変化であるので、無毒性量は一段上げたというように 2 段階に書くなり、その前にグロブリン腎症と書いてありますから、これは書かないでということもあるかもしれませんが、ではこれはもう一回繰り返しますけれども、ヒトのリスク評価のための無毒性量であるので、一歩進んだ形でここはハザード評価でなくて書きこむということですね。

○ 納屋座長

非常に大胆な提案をしましたが、お認めいただけるのであれば、この 5 行の書き方は変えて、雄においては 200 ppm が無毒性量であるというふうに修文をしたほうがいいと思いますけれども、よろしゅうございますか。

○ 林専門参考委員

今の言葉の使い方なのですが、ここでハザードとかリスクというのは何かちょっとそぐわないような気がします。エフェクトかアドバースエフェクトというような言葉であればしっくりくるのですけれども、そういう意味でこの文章をまとめていかれたらいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

林先生、いい修文案をちょっとお考えいただくと非常にありがたいのですけれども、いかがでしょうか。

○ 林専門参考委員

考えます。

○ 三枝専門委員

ちょっとよろしいですか。今、アドバースエフェクトという言葉が出たのですけれども、ラットに対しては確かにアドバースだと思うので、それを総合評価のところで述べるのか所見として述べるのかで取り扱いが変わってくると思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 林専門参考委員

これは最後の食品健康影響評価のところの 47 ページの一番下のところに一応きちっと書いてありますよね。だから、それがもう書かれてあれば、このところは本当に現象だけを書いておいてもいいのかなと。

○ 小泉委員長

今までは恐らく各実験の結果についてはそこで書き込んで、最後の食品健康影響評価のところは、動物のみの所見であるこの α_{2u} -グロブリンのことはヒトに外挿できない所見なのでここに書く必要は、私はないと思います。以前もたしかそういう剤があって、省いたように思うのですが、いかがですか。ただ、三枝先生が言われるような現在の α_{2u} -グロブリンがエンハンスし、ヒトにも影響するということであれば書き込む必要があるかもしれません。ヒトの食品健康影響評価のところに動物でしかないのですよということを言う必要はあるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

過去の剤でも同じような記載がありましたので、この剤では部会のときにその前の剤を引用してこの記載を食品健康影響評価に入れておりますので、同じ記載のものは過去のものでもあります。

○ 小泉委員長

議論になったことはありますね。私は申し上げた覚えがあるのですが。

○ 堀部課長補佐

はい、議論はしていただきましたけれども、やはり一番下の用量で見られた所見に関してきちんと否定をしておいたほうがいいのではないかとというのが御結論となって、書き方については過去の剤はありませんかという御質問をいただいたので、事務局で過去の剤を紐解いて書いたケースを引用して、過去の剤でこんな剤がございましたので、この記載でいかがでしょうかという御提案をいたしました。フルチアニルという剤の評価書の記載をそのまま引用したのが今のフルオピラムの記載ぶりとなっております。

○ 納屋座長

林先生に無理難題を投げかけてしまいました、どこか適当に落としどころを見つけていただけるとありがたいのですが。

○ 林専門参考委員

ちょっと待って。

○ 納屋座長

では、最初に西川先生から御提案いただいたような一つ一つの試験の中の表の中に書き込むか書き込まないかというところについての幹事会として結論が出るかということを確認したいと思いますが、表中には書かなくて、文章で記載しましょうということで御同意いただけているのでしょうか。一般論です。特に三枝先生がおっしゃったような形で早く出てくるかもしれないというような場合があれば、それは表の中にも残すべきではないか

と、こういうことでよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

これはそもそも対照群よりふえたからここに記載されているのであって、対照群よりふえてもこの α_{2u} -グロブリンというのはラットなのでいいということですから、もしここで削る場合は、例えば 2 年の慢毒、今回は雄も雌も慢性腎症あるいは関連した変化が近位尿細管の拡張ですとか出てきて、それもあわせてどうするかもここで決めておかないと、各部会で結構混乱してしまわれるかもしれないと思うのですが。

○ 納屋座長

積極的にこうしたほうがいいよという御提案をしていただけると大変助かりますが。

○ 吉田専門委員

ある意味では、これが雄だけで、さらに腎症が出てくるともう明らかに α_{2u} だよねとわかるのですが、今回雌に出ているというのが非常に悩ましいパターンで、恐らくこういう悩ましいパターンのほうが多くなると思うので、そういたしますと、本当にどの所見を引くかということになりますので、私の提案としては、今回の場合、2 年については動かさなくて、ただ、90 日については健康影響評価で書いた一文の記載を 90 日のところで記載してしまう、そして否定するというのも一つの手ではないかなというように思います。

○ 西川副座長

最近審議した同様の剤についても同じような扱いをしたと僕は記憶しているのです。したがって、それが一番スマートかなと思います。

○ 納屋座長

今、西川先生がおっしゃった対象の化合物、おわかりになりますか。

○ 堀部課長補佐

はい。先ほど私が申し上げたフルチアニルの評価書で同じ扱いをしていただいていた、今、最後に吉田先生御提案いただいたように、評価書の本文中にも同じ α_{2u} -グロブリンをヒトでは産生されないため、 α_{2u} -グロブリン腎症はヒトに関連性のない雄ラットに特有の病変であると考えられているという一文が入っております。この場合には近位尿細管の硝子滴沈着については LOAEL の根拠としないで NOAEL を決めていただいているので、同じような形に、今、吉田先生の御提案と過去の評価書と総合すると、御提案のとおり 4 行目と 5 行目の間にヒトに外挿性のない変化だということを本文中に記載して、最終的に NOAEL を一段上げるというのが一番リーズナブルかなと。ただし、今参照したほうというのは、実は全投与群で近位尿細管の硝子滴沈着が出ているというのですけれども、表になっていなくて、表中での取り扱いの参照になるものがないものですから。ちょっと煮え切らない発言にはなっているのですが、表にはとるけれども、最終的に否定をして NOAEL を一段上げるということであれば、それは読むかたのことを考えたときにも比較的わかりやすいのかなというふうには思いますけれども、そこは先生方に御判断いただければと思います。

○ 納屋座長

今の御説明ですと、前の剤にならうと、表からは外す。この 90 日間の表 20 からは外す。ただし、文章の中には書いてあるのでということですよね。

○ 吉田専門委員

外すものはある。どの所見を外すのですか。全部外すか 1 つだけ。

○ 納屋座長

だから、200 ppm では近位尿細管の硝子滴増加、それから、1,000 ppm に関してはクレアチニンと腎の好塩基性尿細管ですか。それから、それ以外に……。

○ 吉田専門委員

腎の重量も。

○ 納屋座長

腎重量、脾重量、これを外すということになりますか。それでよろしいですか。そういったことは文章に書くと。上の本文の中に書いておくという形が一番スマートで、文章と表が一致するということになったのかなと思いますが、いかがでしょうか。

時間、かかりそうですね。これ継続審議にしましょうか。決まらないようであれば、また次の幹事会までに考えてきていただくとかいう形でもいいのですが。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。事務局に幾つかのパターンを見せていただけると、部会のときはこの前のパターンにならってとしていただいたのですが、幾つかのパターンを見習って、そうしたらすごくいい案が出てくるかもしれないと思うのですけれども。

○ 坂本課長

はい。次回までにこれまでの例とか一度整理させていただきたいと存じます。

○ 納屋座長

坂本課長、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 林専門参考委員

今のところ、その案の一つに加えていただければと思うのですけれども、6 行目のところの無毒性量というのを無影響量に変えておけばどうですか。

○ 納屋座長

無影響量は、雄は 50、無毒性量は書かないということになります。

○ 林専門参考委員

最終的な無毒性量というのは、その食品健康影響評価のところから読んでいただく。

○ 三枝専門委員

今の御提案なのですけれども、ではアドバースエフェクトを無影響量、ですから、ヒューマンに対して無影響かもしれないけれども、ラットに対してはアドバースであるというそのこの区別がなかなかつきにくくなるような印象を受けたのですけれども、いかがでしょうか。無影響量とした場合ですね。実験としては先生おっしゃるように、何かあって、それ

で無影響量としては 50 という判断で、ですから、先ほどからありますように、私個人としては実験として影響はあったと。最終的にヒトに外挿するときにはこうこうこういう理由でこれはとらなかったのだという説明をするほうが説得力があるように思うのですけれども、これは私の一つの提案で、今後皆様と議論していければと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。なかなか難しいようなので、次回また改めて仕切り直しということにさせていただきたいと思います。そうすると、この剤は継続じゃなくてちゃんと結論出せますよね、今のことを抜いても。毒性に関しまして、すみません、座長の不手際です。とまってしまいました。ほかのところでポイントがありましたら。

○ 西川副座長

34 ページですが、ラットの 2 年間の併合試験です。4 行目から雄の 30 ppm 群で小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞の大型空胞があると。それを採用しなかった理由として、用量相関性があると書いてあります。24 カ月での計画及び途中死亡例で同様の所見がなかったからということですが、ちょっとこれは説得力が弱いのかなという気がします。ちなみにこの表 30 で書かれている所見というのは、いつの時点での所見なのでしょう。

○ 吉田専門委員

お答えします。ここは非常に議論をいたしました。2 年間慢性毒性、発がん性ですので、通常ここは 2 年も 1 年も両方書かれていると思いますけれども、主な所見としては 2 年間のものがやはり所見の数としては多いと思っております。

○ 西川副座長

だから、そこでわからないのは、24 カ月での計画と殺及び途中死亡例ともに同所見は認められないと書いてあるのですね。

○ 吉田専門委員

そうなのです。実を言うと、これはたしか肝細胞に非常に脂肪化が来ってしまうものですから、見えにくくなっている部分もあるかと思って、大型化という所見が、ちょっとではもう一回整理して、ここは十分議論をいたしましたので、お答えできると思います。

○ 西川副座長

つまりこれを素直に読むと、1 年後の計画と殺ではこの所見があったけれどもということですか。

○ 吉田専門委員

いや、なかったのです。24 カ月ではこの所見はなかったのです。

○ 西川副座長

いやいや、1 年です。1 年、12 カ月。

○ 吉田専門委員

12 カ月ではありました。ただ、頻度については今調べします。1 年ですので、n 数

も少ないのですね。今申し上げます、数字を。

○ 納屋座長

西川先生がおっしゃりたいのは、5 行で用量関連のある変化として認められたが、というこの一文を載せたほうがいいのかという御提案でしょうか。

○ 西川副座長

いや、それを含めてちょっとこの文章で 30 ppm でのこの所見を棄却していいのかというそういう根拠が乏しいのかなという気がしているのです。

○ 堀部課長補佐

抄録のちょっと 67 と 70 を比較していただけると、一応 70 のほうが全動物の結果で、67 が中間と殺になるので、ここを御覧いただければと思うのですが、細胞の肥大、巨大空胞化については、67 ページのほうでは雄の肝細胞巨大空胞化は中間と殺の段階だと一番下の用量から有意差を持って増加しておりまして、用量相関的に程度が増加している。雌は 1,500 のところでだけ有意差がついているという状況です。それに対して 70 ページのほう、最終と殺群のほうでは下から 2 つ目のカラムが小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞巨大空胞化ですが、こちらでは雄でも最高用量のところでのみ有意差がついていて、その下の用量は軽度 2 例のみというようなものでございましたので、恐らく最後では見えていなくて真ん中だけで見えたということをごここから導いていただいたのではなかったかと思いますが。

○ 西川副座長

そうしますと、この大型空胞化というのは 2 年後にも確実に残っているものかどうかということだと思うのですよ。何度も繰り返し申し上げているのですが、こういう非腫瘍性の病変を評価するのは、一番重要なのは 1 年後の計画と殺の所見だと思います。したがって、それを 2 年後に同様に見られていないからといって、それを比較することは単純には難しいのかなと思います。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。そもそもこの 1 年の所見というのが n が 10 であるということと、対照群は全くゼロですので、これはバックグラウンド等が取り寄せませんでした。なのですが、そのほかにもこちらの 70 ページを見ていただきますと、いろいろ肝臓には所見が出てまいります。この 12 カ月の変化が私はちょっと西川先生と意見が違いまして、確かによりクリアなときはあるけれども、せつかく 2 年があつて、非常に腫瘍が多い場合は腫瘍がノイズになって非腫瘍性変化は見えなくなりますけれども、慢性毒性はなるべく一生涯と言いますと、ネズミは 3 年近く生きますので、一生涯に近い暴露というのであれば私は 2 年間慢性毒性と書いてあるのであれば、2 年間もいいのかなと。ただ、血液等につきましては、なかなか死亡率が上がってきて見えにくいので、1 年のほうがよりクリアなときもあるかもしれませんけれども、私個人的には 2 年のほうがいいときもあるかなと思って、いつも見ております。ここは私見ですが、ただ、非常にこれは軽微な

変化で、対照群がゼロであるということと、やはりもしこういったような脂肪化というものは慢性暴露で起きますから、そういたしますと、恐らく 24 カ月ではよりエンハンスすることのほうが多いのではないか。それが消えているということは、一体これは本当に影響だったのかなというように思いまして、部会ではとりませんでした。

○ 西川副座長

さっきの抄録の 70 ページを見ますと、最終と殺の全動物、それで当該の病変が見られたのは 10 例で、検査動物数が約 60 ですから、全動物ですね、当然それも。当然死亡例もあるわけですね。それを含めているわけですね。

○ 堀部課長補佐

このときの部会の御議論をもう少し補足で説明をさせていただくと、中間と殺群のときの肝細胞の巨大空胞化というものの下に肝細胞の空胞化、巨大ではない普通の空胞化というものの数字がありまして、この 2 つが関連のあるものと見るとすると、中間と殺群では用量相関を伴っていないのではないかということをお指摘いただいております。最高用量群までいくと、増えているということは否定できないだろうけれども、空胞化と巨大空胞化を区別すると、巨大空胞化については有意差がついて用量相関があるように見えるけれども、空胞化というところから考えれば、それを足したら用量相関はないのではないかというような御議論もあったということ。今、議事録を見返しておるのですけれども、そういう御発言もございました。

○ 吉田専門委員

すみません、あと、ちょっと西川先生の御質問に関連して 70 の最終と殺全動物とありますけれども、これは 12 カ月は入っていないですね。12 カ月が入っていたら巨大空胞化が 32 個あるはずですが、ないからこれはもちろん途中死亡もあるかもしれませんが、12 カ月以降なので恐らく最終と殺群のものも出てくると、あるはずだと思いますけれども。先ほどの堀部さんから補足をいただいて、このときは思い出しました。普通と巨大というのはちょっと名称が私としてはどんな大きなのだと思うのですけれども、空胞化、脂肪化を含めて用量相関性がなかったということで部会では否定したというのも根拠の一つです。すみません。

○ 西川副座長

だとしたら、それを書かれたほうが多分いいのではないですか。

○ 吉田専門委員

そうですね、はい。ありがとうございます。そういたしましたら、ここについては今、西川先生から御指摘をいただいた方向で、空胞化もあわせということで少し言葉が足りなかったところを補足したいと思います。

○ 納屋座長

毒性部分でほかに気になるところございますか。

では、生殖発生毒性、特にコメントございませんので、遺伝毒性に関しまして本間先生、

林先生からコメントちょうだいしたいと思います。よろしくお願いいたします。

ないということでございます。その他の試験のところでは小澤先生と永田先生の間で、これは間じゃなくてそれぞれからコメントをいただいているようですが、小澤先生からは最後の書き方をもうちょっと配慮したほうがよかったというふうなコメントもございましたが、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

私、小澤先生がこういう問題を投げかけて、いろいろよく考えたのですけれども、私の文章に書いていますけれども、昔から酵素誘導というのはメチルコランズレン型、要するに **HR** を介するものと、それからフェノバルビタールと、この場合 **CAR** と言い切れないところがあるのですけれども、動物の場合は **CAR** が優先であろうと。結局その先にあるのが肝肥大と酵素誘導であろうと思うのです。結局この薬剤といいますと、剤を使ってやる限りには **CAR** とか **PXR** とか、**HR** はかなりわかるのですけれども、核内レセプターに関しては明確なことは言えませんので、しかも、評価書の中にも書いてありますように、実験動物の結果が特に核内レセプターの場合は非常に種差が大きくてヒトに外挿はかなり難しいのですよね。だから、いわゆるもうここはフェノバルビタールに類似するとか、言いかえれば大雑把な表現しかできないのではないかというふうに思いましたので、最初の案で私はいいのではないかと。というのは、それ以上書くと、かなりむしろ問題が出てくるかというふうに思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、その他のところに関しましては修文に従って進めていただきますようお願いいたします。

食品健康影響評価に入りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

45 ページについて永田先生から。

○ 永田専門委員

よろしいですか。実はこれ、小澤先生からそのお話が来て、ずっと見ていたら、ここの「しかしながら」の以下のところですね。要点は、要するにデータ的には誘導がかかっているのです。ただ一点、マウスの活性が上がらなかったというのは事実なのですけれども、ラットとほかのデータは誘導等が見られるのですが、去年、この表現から見ると増加が明らかでないというこれは、マウスとラットで差があったからという意味でこういう表現が使われているのか、そこがわからなくて私は意味がわからないという提案といいますか質問をしたと、そういう経歴です。だから、その辺のところは部会でどういうふうな議論があったか、あればお聞かせ願いたいということです。

○ 吉田専門委員

部会での議論を申し上げます。この点については、**UDPGT** が上がってくれば、これはマウスの甲状腺腫瘍に対するモード・オブ・アクションであって、先ほどおっしゃ

っていた CAR とかそこは別件でございます。それはよろしいですね。なのですが、遺伝子は上がっているのですが、実際の酵素が上がっていない、マウスにおきましては。マウスにおきまして甲状腺腫瘍が増えております。では、この甲状腺腫瘍がダイレクトな甲状腺への影響なのか、そうでなくて肝臓の代謝酵素誘導を介してなのかというのを今毒性に関してはモード・オブ・アクションである程度のメカニズムを推測できるということで、多くのメカニズム試験が行われており、それに対してコメントをしなければいけないので、本来だったら UDPGT が上がってくればそのように書きたかったのですが、今回は遺伝子レベルが上がっていてもこの酵素が上がってこなかった。この試験は実を言うと、フェノバルも上がっていないので、実験自体が成立しているかどうかわからないという議論になりましたが、そこを事実上は事実ですので、恐らくそのことも考えられるが、ここはエビデンスとしては明らかに UDPGT が上がっているとは言えないので、それはわからないですよということで、ここはすべてはわからない、ここは評価ですので、学問的な議論をしているわけではないので、わからないところはわからないと書くしかないのかなという議論で、部会一同上がっていればよかったのにねと言って終わったという次第でございます。

○ 永田専門委員

今お話があったように、フェノバルビタールの効果というのが思ったほど出ていないのですね。

○ 吉田専門委員

そうなのです。

○ 永田専門委員

私もそれを見ながら、実験的な今お話があったところをちょっと疑ったのですが、ただ、ラットの UGT の活性はこれも上がっていないのか。これはマウスですね。遺伝子だけ上がっていると、そういうデータですね。わかりました。納得しました。

○ 納屋座長

永田先生、ここの部分は、ではこのままでもよろしいということでしょうか。

○ 永田専門委員

ちょっと待ってください。今、ラットは確かに上がっていますね。表 40 ですね。一番下に UGT の活性がばつとある。そこでマウスが上がっていないからと、いや、そこも引っかかって議論で今言ったようなものにコンクルージョンしていいのかなというふうな疑問なのですけれども。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。甲状腺腫瘍が増えたのはマウスですので。

○ 永田専門委員

そうですか。わかりました。

○ 納屋座長

永田先生、それでよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

はい、結構です。

○ 納屋座長

ここまでの部分につきまして、何かまだ積み残し等ありましたら御指摘いただければと思います。

食品健康影響評価に入ります。よろしいでしょうか。

御説明いただいたようになっておりますが、部会で御決定いただいた ADI をお認めいただけますでしょうか。よろしゅうございますか。

御異論ないようでございます。それでは、部会の決定である ADI、0.012 mg/kg 体重/日を幹事会におきましても確認したということでございます。この剤に関しましての審議は以上となりますが、よろしゅうございますか。

では、今後の進め方について御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

腎症の取り扱いについて次回審議をいただいた上で、最終的に評価書をコンプリートして先に進めるということになろうかと思えます。事務局のほうで事例をできるだけ御提示できるように早急に作業を進めます。ありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、次の剤に進みます。説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 4 をお願いいたします。農薬フルミオキサジンの評価書でございます。

9 ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございますが、9 ページ 30 行目にある構造を持ちました除草剤でございます。作用機序といたしましては、プロトポルフィリノーゲンオキシターゼを阻害することによって、細胞内に蓄積したプロトポルフィリノーゲンIXが植物内で活性酸素を生成させ、植物を枯死させるということが確認されております。我が国では既に登録が取得されておまして、今回適用拡大申請がなされたものでございます。

11 ページから安全性に係る試験の概要でございます。

11 ページ 13 行目から動物体内運命試験でございます。血中薬物動態学的パラメータは 21 行目、表 1 に示されております。

吸収率でございますが、雄で 85.1%、雌で 80.4%でございました。

体内分布でございますが、放射能の組織中での濃度は胃、消化管、肝臓、腎臓で高い値となっております。

代謝物でございますが、12 ページの 16 行目からになります。尿中では親化合物は少なく、代謝物としては M7、M10、M15 などが認められておりますが、微量でございます。糞中では親化合物が 50%程度存在しております。正確には 46.2～65.9%TAR でござ

いました。これは高用量群の値で、低用量群では糞中でもほとんど親化合物はございません。こちらでも M7、M10 というようなものが代謝物として生成をしております。胆汁中では親化合物はなく、代謝物として M9、M7、M10、M18 というようなものが認められておりました。

13 ページの 3 行目から排泄でございます。いずれの投与群においても、投与後 2 日間で 93.2 から 101% TAR が尿、糞中に排泄をされております。主要排泄経路は糞中でございます。

13 ページ 17 行目には胆汁中排泄の試験がございます。胆汁中に 42.6 あるいは雌で 39.2% TAR が排泄されたという結果でございました。

14 ページにまいりまして、14 ページ 2 行目から畜産動物での試験結果でございます。3 行目からヤギの結果でございますが、尿、糞中には 65～78.8% TAR の放射能が排泄されております。乳汁中への残留は 0.05～0.22% TAR でございました。代謝物について乳汁と組織中で検出されたのは、乳汁では M1、それから組織中では腎臓での M8 というようなものでございましたが、こちらの絶対量を見ていただきますと、乳汁中の M1 は 0.004 µg/g、腎臓中での M8 は 0.025 µg/g というような結果でございました。

それから、ニワトリの試験でございますが、14 行目からで、こちらでは 78.3～92.6% TAR が排泄物中に存在しております。卵黄、卵白中での残存は少ないということでございます。ちょっと戻りますが、12 行目からヤギとニワトリの残留放射能が投与何時間後に測定されたか記載されていないということでございます。永田先生、小澤先生からコメントをいただきましたので、それを受けまして、ヤギのほうでは 7 行目、ニワトリのほうでは 18 行目に追記させていただきました。

14 ページ 26 行目から植物体内運命試験の結果でございます。みかん、ぶどう、大豆、らっかせいでの試験が行われておりますが、10% TRR を超えたのは大豆の M20 のみでございました。上路先生から各作物の後ろに代謝経路を記載していただいていたのですが、これはまとめたほうがいいということで、16 ページの 18 行目からではないかということで、15 ページの 34 行目以下の記載を切っていただいたのですが、16 ページ 18 行目ですと、まだらっかせいの結果がその後ろに入っておりますので、表 4 の後ろにこの 16 ページ 18 行目から 20 行目までと表 4 の順番を上下入れかえさせていただければというふうに考えております。

それから、少し飛びまして作残の試験の結果が 20 ページの 11 行目でございます。分析対象となりましたのは、親化合物及び M20+M20 抱合体、先ほど M20 というのは大豆で出たものだとして御紹介しましたが、これらを対象とした作残試験が実施されて、いずれも定量限界未満という結果でございました。薬理試験の結果は 20 ページ 18 行目からまとめさせていただいております。

22 ページ 4 行目から急性毒性試験の結果でございますが、LD₅₀ をごらんいただきますように、毒性としては弱いということでございます。

11 行目から刺激性、感作性の関係ですけれども、眼に対しては軽微な刺激性、皮膚に対しては刺激性なし、皮膚感作性は陰性でございました。本剤につきましては、大きな投与による影響としては貧血と肝臓、腎臓などに認められております。

少し飛びますけれども、26 ページの 17 行目からラットの併合試験でございまして、こちらが現在の ADI の設定根拠となっている試験でございます。発がん性は認められておりませんで、貧血の所見が認められております。無毒性量は雌雄とも 50 ppm という結果でございました。マウスでも発がん性は認められておりません。

28 ページから生殖発生毒性試験の結果でございます。まず、28 ページ、2 世代繁殖試験でございますが、300 ppm 投与群の雄で交尾率の減少傾向、それから、雌で出産率の減少というのが認められましたので、繁殖能に対しての無毒性量が雌雄とも 200 ppm というふうにされております。

29 ページにまいりまして、2 行目からラットの発生毒性試験でございます。この試験におきましては、母動物では体重増加抑制が最高用量群で認められたのですけれども、これは生存胎児数の減少ですとか胎児の低体重による子宮内受胎産物の重量減少に起因するということで、母動物に検体投与の影響は認められておりません。胎児では、30 mg/kg 体重/day 投与群で胚・胎児死亡率が増加して、腹当たり平均胎児数が減少、体重の低値が認められました。また、胎児の内臓観察では心奇形である心室中隔欠損、それから心血管系の異常というようなものが増加しております。心室中隔欠損を主とする心血管系の異常は、その下の用量でも背景値を上回って出ていたことから、検体投与の影響と判断をされております。

したがいまして、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では 3 mg/kg 体重/日であると考えられております。この点については、後ろのほうでメカニズム試験がかなりやられております。

29 ページ 20 行目からウサギの試験ですが、ウサギの試験での催奇形性は認められておりません。

また、30 ページ 7 行目からはラットにおける経皮での発生毒性試験の結果がございます。こちらでも心室中隔欠損等が認められておりました。

それから、30 ページ 29 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。結果は表 22 にお示しをしております。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞における染色体異常試験で陽性の結果が出ておりますけれども、*in vitro* の試験では陰性ということで、フルミオキサジンに生体にとって問題となるような遺伝毒性はないというふうに考えられております。

31 ページの 6 行目からその他試験でございます。7 行目の貧血発現の検討試験につきましては、結論としては 32 ページの 7 行目にございますが、フルミオキサジン投与によりラットで誘発された貧血は、鉄欠乏によるものではなく、ポルフィリン合成阻害によることが示唆された。尿中及び赤血球中ポルフィリン濃度の増加から、ポルフィリンがヘモグロビンに変換されないことが示され、その結果、通常はヘモグロビン合成に用いられる

鉄が赤血球に過剰に蓄積したと考えられたとまとめられております。

それから、32 ページの 13 行目は **Protox** 阻害の種間比較をラットとマウスとイヌで比較したものでございます。**Protox** の IC_{50} 値で比較しますと、阻害作用に対する感受性は、ラット、マウス、イヌの順になるということでございました。

それから、23 行目からは貧血の発現に関する種差を見たものでございます。ラットでは貧血の症状等が認められておりますが、マウスでは検体投与群で赤血球中のフリーのプロトポルフィリンの軽微な増加以外に検体投与の影響がなかったということで、ラットとマウスの間で明らかに種差があるということが考えられております。

また、37 ページではイヌにおける **Protox** 阻害について検討されておりますが、イヌでは検体投与の影響は認められず、先ほどのラット、マウスの比較の試験と比べると、ラットとイヌでも明らかな種差があるということが考えられております。

33 ページの 9 行目は経皮投与と経口投与での比較がなされたものでございます。経皮吸収率等が算出されております。また、33 ページ 26 行目では、妊娠ラットにおける経皮吸収の試験が行われ、経皮吸収率が投与後 48 時間で 6.9%と算出されております。

34 ページの 4 行目にまいりまして、ラットとウサギでの胎盤透過性の試験が行われました。結果は表 24 に示させていただきましたが、胎児における放射能透過率はラットで 21 から 26%、ウサギでは 9 から 14%という結果でございました。

34 ページ 28 行目からはラットとマウスでの胎盤透過性の試験が実施されております。こちらでの胎児における放射能透過率は、ラットで 38%、マウスでは 19%ということでございました。

35 ページの 14 行目にいきまして、発生毒性の臨界期検索試験ということで、ラットの妊娠の 11 日から 15 日のいずれか 1 日にこの剤を単回投与して、どの日に強い影響が出たかということを見た試験が行われました。胚・胎児の死亡率、心室中隔欠損の発現率が最も高かったのは妊娠 11 日目に投与した群でございました。この群で胎児体重も最も低かったということでございます。

26 行目から発生毒性に関する病理組織の検査が行われました。ラットの胚ではミトコンドリアの損傷を伴う赤芽球の鉄沈着の増加等が認められておりますが、ウサギでは検体投与の影響は認められなかったということでございました。全体としてフルミオキサジン投与によってラットの胚や胎児に誘発される心室中隔欠損は心臓への直接的な障害性の作用によるものではなくて、ヘム合成阻害によって胚・胎児に生じた貧血が原因であると考えられたとまとめられております。

それから、36 ページ 16 行目は毒性の発現メカニズムでございます。死亡率については、妊娠 14 日までは影響がなかったものの、15 日に死亡率が増加して、妊娠 20 日まで同等の値で推移したということでございます。胚・胎児死亡は妊娠 15 日までに発現し、その時点で死亡しなかった胚・胎児は妊娠末期まで生存すると考えられております。心肥大の発現は妊娠 14 日及び 15 日が最大でございました。妊娠 14 日から浮腫が発現し、15 日、

16 日で発現率が最大でございます。心室間孔の閉鎖は対照群では妊娠 16 日に、投与群では 17 日に始まったものの、投与群では閉鎖した胎児の割合が低かったということでございました。

それから、貧血については、妊娠 13 日から 16 日に顕著になりました。それから、血清中のトータルプロテインについても 15 日、16 日で顕著な減少が認められておりまして、17 日以降には骨化遅延が発現しております。骨化遅延については血中のトータルプロテイン減少に伴う変化と考えられております。フルミオキサジンの投与によって最初にあらわれる影響は、赤血球とヘモグロビンの減少であって、多くの赤血球が一度に損傷されたことが示唆され、そのことによって生じた貧血に対応するために心肥大や浮腫が生じ、これが胎児死亡あるいは心室間孔の閉鎖不全を引き起こして、循環異常によって生じた血清中トータルプロテインの減少が骨格奇形を引き起こしたというふうに考えられております。

37 ページの 5 行目からは蓄積性に関する種間比較の試験が行われました。ProtoIX の蓄積性の種差を見たものでございますけれども、ラットとウサギでは種差があるというような結果になっております。2 本目の試験におきまして、ラットとウサギでは種差があるようでございます。ラットにおいて ProtoIX 蓄積が誘発される時期というのがラットにおける胚・胎児の毒性誘発時期とよく一致しているということが考えられますので、Protox 活性を抑制しての ProtoIX 蓄積と胎児毒性の誘発が関連していることが示唆されたとされております。

38 ページにいきまして、肝臓、胚組織中での Protox 阻害の種間比較の試験でございます。こちらでは Protox の最高反応速度はウサギよりラットで高値であったということでございました。ウサギよりラットで Protox 活性を強く阻害しておりまして、胚、成体の肝臓ではいずれの化合物でも Protox 活性阻害作用に対する感受性が同等であったことから、成体の肝臓を用いて胎児の Protox 活性に対する作用を検討することが可能であることが示唆されました。

38 ページの 21 行目にいきまして、ヒト、ラット、ウサギの肝細胞を用いまして、肝細胞から調製したミトコンドリアにおける Protox 阻害種間比較試験が行われております。ヒトの肝臓における Protox の最高反応速度はラットとほぼ同等でございました。IC₅₀ 値においてヒト、ラット、ウサギの Protox 活性阻害作用に対する感受性を比較したところ、ラットで最も高く、ついでヒト、ウサギの順番ということでございます。

39 ページにまいりまして、全体の機序のまとめでございます。ラットではフルミオキサジン投与によって胚・胎児 Protox 活性が阻害され、胚のヘム合成が抑制されることによって引き起こされる貧血が胚・胎児の死亡、心室中隔欠損、波状肋骨等を誘発されることが考えられております。ウサギでは影響は認められておりません。フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用は、ウサギと比較してラットにおいて強く発現した、また、Protox 活性阻害の結果生じると考えられる ProtoIX がラット胚・胎児では顕著に蓄積が認められたが、ウサギでは蓄積は認められていないことから、発生毒性の種差は Protox 活性阻害

の差が関与していることが示唆されております。また、Protox 活性阻害の作用に対し、ヒトはラットより感受性が低く、ウサギより高かったということでした。

40 ページから食品健康影響評価でございます。投与による影響は貧血と肝臓等に認められております。発がん性、生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められておりません。繁殖試験では、交尾率、出産率の低下が認められました。

それから、先ほど来申し上げておりますように、心室中隔欠損を含む心血管系の奇形等が認められております。メカニズム検討された結果、奇形はフルミオキサジンの胎児に対する直接の障害性を示すものではなく、胎児に引き起こされた重篤な貧血の結果、心拍出量が増加することによって心臓に変化が生じたものであると考えられたということでございます。また、骨格奇形については循環障害によって血中トータルプロテインが減少したことが原因であると考えられております。

「しかし」というところで、31 行目からアンダーラインが引かれておりますが、胎児貧血に係るフルミオキサジンのヒトに対する活性は、ラットとウサギとの中間に位置すること及び食品由来による摂取量が十分低いと考えられることから、食品由来の摂取によってヒトに奇形の生じる可能性はないと考えられたとされております。この点については、部会でヒトへの外挿性について御議論いただいた結果の記載となっておりますが、この書きぶりについては幹事会での御議論をお願いするということでした。

41 ページにまいりまして、暴露評価対象物質については、植物で主要な代謝物 M20 でしたが、作残試験で検出されていないこと等から暴露評価対象物質としてフルミオキサジンのみということでした。この点については、代謝物の取り扱いをあらかじめ先生方に、特に畜産動物の代謝物の取り扱いをお伺いしましたが、上路先生から親化合物のみで了解、小澤先生からも賛成という御意見をいただきました。

無毒性量については 42 ページ以降に示させていただきました。農薬専門調査会での結論でございますが、ラットでの併合試験の 1.8 mg/kg 体重/day を根拠として安全係数 100 で除した 0.018 mg/kg 体重/day を ADI と設定するという御提案をいただいております。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。最初から確認をさせてください。動物体内運命試験につきまして、永田先生、コメントありましたらお願いいたします。

○ 永田専門委員

いや、特にありません。数値を入れていただければ。

○ 納屋座長

植物体内運命試験につきましても、では上路先生の修文どおりということでよろしゅうございますか。

毒性試験の確認をいたしますが、一般毒性関係は特に問題はなさそうですね。27 ペー

ジまでのところで補足等ございましたらお願いいたします。

生殖に関しまして、私ちょっとコメントさせていただきたいと思います。繁殖試験は 4 日生存率が低下していると書いてあるのですが、恐らくこれは発生毒性試験を見ますと、胎児に心臓並びに血管系の異常があるので、そういう子供が産まれてきたときに死んでいったのかなと。それがかなり大きな原因を占めるのではないかなと思いますので、繁殖試験で交尾率が下がったというふうな最後のまとめだけではなくて、児の生存性にも影響があるということをやはりこれは見逃してはいけないと思いました。

それから、発生毒性試験、ラットですが、極めて低い投与量で実験が行われております。ほかの実験系から見ると、ラットのこの試験だけ非常に低い。この試験は最高用量 30 mg/kg という用量でやられていて、お母さんには何もないと書いてございます。でも、子供には心室中隔欠損を含むいろんな心血管系の異常が出てきて子供は死んでしまうということなのですね。これはリスク管理の上から非常に好ましくないことなのです。そこをやはり十分注意しなければならないということがあります。

それから、この心室中隔欠損等の心奇形の原因を **Protox** 阻害による貧血だというふうに非常に断定していらっしゃるんですが、そこまで言っているのかと。もしそうであれば他の **Protox** 阻害剤でも同じようなことが今まで出てきているはずなので、これは事務局にお願いですが、これまでに評価をしてきた **Protox** 阻害剤のラットの発生毒性試験の所見を何かまとめていただければと思います。その **Protox** 阻害作用による胎児だけの貧血、お母さんには起こらなくて胎児だけの貧血が起こって奇形が起こるということが本当に科学として正しいのかどうかということをやはり検証しなければならないと思います。

それから、いろんなメカニズム試験等をやっているんですが、臨界期投与試験は 400 mg/kg という極めて高い用量でやっていて、30 mg とは随分かけ離れた用量でやっていると思います。それから、胎児の貧血を見るためには 1,000 mg/kg という用量でやられている。これで果たして **Protox** 阻害による貧血を導く実験として正しかったのかというのに非常に疑問がありますので、そういう疑問を部会にお返しして、もう一度吟味していただきたいと私自身は考えております。

○ 吉田専門委員

すみません、どこの部会に返されるのでしょうか。4 年も前のことですよ。

○ 納屋座長

総合第二なのですよね、前回これ 2008 年に御覧になられていて、今ないのです。

○ 吉田専門委員

そこがネックならば、生殖発生毒性御専門の納屋先生の第三にされたいかがでしょうか。ちょっと私にはこれだけメカニズム試験をされていて、私にはこれをまとめ切る自信はありません。

○ 納屋座長

通常ならば当時の委員が一番多く存在している部会ということがいいと思うの

ですが、それが無いという前提になりますか。

○ 吉田専門委員

ないです。生殖発生を担当が変わりましたから。イーブンですよ。

○ 納屋座長

少々お時間をください。何か上に向かってつばを吐いたような気がして。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。多分第二でも随分議論をしたと思うのですが、過去にもやっぱり **Protox** は何回か催奇が出たことがプロトポルフィリンによる貧血がかなり低い用量から出て、催奇は出たことがあると思います。非常に詳細なメカニズム、確かに用量の問題はあるかもしれませんが、反復と単回ということもありますし、私はこの電顕の血球のミトコンドリアまでを 6 時間おきに追ったというのは非常にぜひその電顕写真を見たいなというぐらい大変おもしろいメカニズム試験も含まれているというようにそのときは思いました。

○ 納屋座長

貧血も一つの原因であるかもしれませんが、貧血だけで説明できるとは私は思わないのですね。いろいろな追加試験をやっていると思いますが、典型的に貧血を起こすような剤を比較対照薬として置いてくださっていなかったと思うのですね、このその他の試験として。

○ 吉田専門委員

プロトックスの典型じゃなくて。

○ 納屋座長

プロトックスの典型も必要でしょうし、胎児に対して貧血を起こす、その貧血が起こったからこの奇形が起こるのだというのであれば、一般論として貧血を起こす薬剤だったらみんなそうなるのという話になってしまいますので、そうではないですよ。すみません、もうちょっと言わせてください。母体に何の影響も出ない用量で子供にだけ影響が出るというのは、化合物の直接的な作用をまず考えたほうがいいのではないかというのが私の考えなのです。

○ 吉田専門委員

今急性最小用量のシミュレーションをしていると、かなりの量で母体より胎児の変化、それも弱い胎児の変化というのがありますので、確かに先生、一つのケースとしてはあるけれども、必ずしも多くの農薬を見ますと、そういうものだけではないなと思うことが 1 点と、あと、その先生が熱く語られたことを証明するためにさらなる追加要求をするのか、それとも今あるデータで専門家が評価するのかそちらを決めないと。これは評価です。

○ 納屋座長

すみません、食品健康影響評価のところの部分に入ってしまった。今の書きぶりではよろしくないと考えております。貧血も一つの原因ではあるかもしれないが、それだけ

で説明できるとは思っておりませんので、そういう意味からは食品健康影響評価の内容の重大な変更になりますので、またどこかの部会に差し戻しというお話にもなるわけですね。どこに返すかは別として。それと、今のこのままで追加の安全係数は必要ないかということも一緒に考えなければならないのではないかと思います。というのは、胎児の無毒性量 3 mg/kg、それからがん原性から得られた無毒性量が 1.8 mg/kg で、そんなに 2 倍以上の開きもない。

○ 吉田専門委員

でも、がん原性のほうが下。

○ 納屋座長

うん、それは下。でも、生殖試験等で重大な影響があるという場合には追加の係数を掛けたことが以前の食品安全委員会でもあったので、10 とは言わなくてもある程度の追加の係数が必要ではないかなと私は個人的には今思っているのですが、そういったことも含めてやはり部会でもう一度審議をしていただいたほうがいいのではないかなと。生殖のその部分を担当する人間としてはそういうふうな感じを持っております。ですから、食品健康影響評価の生殖に関する書きぶりについても、あのままではよろしくないと考えております。

○ 吉田専門委員

もう一度繰り返しますが、これはもう 4 年も前で、なぜ私が第二にいるからといって私が答えなきゃいけないのだというぐらいの気持ちで今申し上げて、そのときはこういう議論を生殖の専門家がしましたよということを私が思っているのではなくて、しているのですけれども、もう生殖の担当もかわられたことですし、ぜひどこの部会で審議するのかというのはもう一度御議論いただきたいと思います。

○ 納屋座長

先ほどの確認していただくのに一番多く残っていらっしゃる部会というのがあったかなかったかについて教えてください。

○ 堀部課長補佐

一般毒性の先生方は評価第二部会に比較的残ってはいらっしゃいます。一般毒性に関してのことだけで、生殖の先生方は、実はその後、各部会全部シャッフルが起こっておりますので、当時生殖の御評価をいただいた先生は別部会に行っておられ、今のメンバーとは異なります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。生殖はお前のところの部会じゃないかという吉田先生の御指摘があったので、今のお話を聞くと、私が所属する部会がいいのかなという気はしますが、私の一存で決められることではなくて、もし部会に戻すとしたら三枝先生の御了解をいただかなければならないと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

座長が上を向いてつばをしちゃったので、これは受けざるを得ないと思うのですけれど

も、それでいかがでしょう。

○ 納屋座長

決定ではないですよ。もし戻すとしたら私が所属する部会でお引き受けをいたしますということで先に進めてお話をさせていただければと思います。

○ 林専門参考委員

そういうふうにするのであれば、少し生殖発生毒性の専門の先生、来ていただける先生にはお集まりいただくというか、声をかけてみられたらいいのではないですか。

○ 納屋座長

林先生、ありがとうございます。私もそれ、すごく気になっていましたので、以前ここで評価をしてくださった先生も巻き込んで、あるいはよその部会の先生も御都合の合う人は、うちの三枝座長のいらっしゃる部会に来ていただいて、特にここだけに集中的にお話をする。それまでには事前にもうその資料をお配りして、あらかじめ調べていただいた上でということになりますけれども、そういった形で進めさせていただければと思いますが。

○ 吉田専門委員

私も大賛成です。今まで発がんがあっても安全係数を追加でかけたこともそうは多くありませんでしたし、今回これを LOAEL と NOAEL にして ADI が設定されたのでもありませんので、そう思いますと、やはり追加の安全係数をかけるというのはやっぱりそれなりのしっかりとした理由がないとそれは説明ができないと思いますので、ぜひそのあたりは複数の先生方で御議論いただき、その合意の上で幹事会に上げていただくということを御提案します。

○ 納屋座長

薬効に基づく奇形だというふうなことをおっしゃっていらっしゃるの、そうすればどのような用量から出てもおかしくない、ある程度の閾値はあるでしょうけれども、というのが懸念なのです。親動物に対する一般的な毒性変化がまず出て、そこで親動物の状態が悪くなったために例えば骨格異常が出てきたのだとかいうものとは全く異質のものなので、しつこく申し上げております。

○ 小泉委員長

この貧血が起こるところまでは私は事実だと思うのですが、そこから奇形につながるところが心血管循環量の増加によって閉鎖が遅延したというような書き方がどこかにあったと思うのですが、そのつながりが非常におかしいと思います。したがって、非常に低用量で胎児だけ残るとするのは追加の安全係数についてもちょっと検討していただきたいというのと、ちょっとヒトの場合についてお話し申しますと、この心室中隔欠損症というのは非常にまれではない奇形です。そこで、これは貧血で起こるなんていうことになると、逆に母親にあなたが原因で、例えば食べ物をしっかり食べなかったとか食習慣が悪いからひょっとしたら心室中隔欠損が起こったかもしれず、あなたのせいかもしれないですよというところにもつながりかねないと私はちょっと心配しますので。非常に重要な問

題ですので、丁寧に議論していただければと思います。

○ 納屋座長

小泉先生、どうもありがとうございます。部会できちんと審議をされたことは十分承知しておりますが、今申し上げたように、**Protox** 阻害による貧血で胎児にだけ影響が出る、本当にそうだったらそれでリスク管理がうまくいきますかというのが私の気持ちなので、生殖の専門家大勢でここについてはもう一度再度検討させていただければと思います。

○ 吉田専門委員

よろしいですか。もう一点、今回はかなり種差がありそうなので、できれば動態の先生も複数その議論に参加していただけたらいいかなと思います。

○ 納屋座長

永田先生以外にも巻き込めということですね。

○ 吉田専門委員

その議論のときはぜひ動態の先生も参加していただくのはいいかなと思いました。メソトリオンとかいろいろ種差の激しいものも随分今までありましたので。

○ 納屋座長

提出された資料の中に当然その動態のデータも十分あると思いますので、これは仮定の話ですよ。三枝先生のところで見るということが決まったら、永田先生にもぜひよろしくお願ひしたいと思います。

今、生殖のところにとまっていて、遺伝毒性以降やっておりませんので、遺伝毒性、コメントをお願い申し上げます。

○ 林専門参考委員

小さなところでエディトリアルというか、31 ページのこの表 22 の UDS 試験のところ、これいつもは *in vivo*、*in vitro* というふうに逆の順序で書いていたと思います。実際に投与するのは *in vivo* で、あとアッセイだけが *in vitro* ということです。

以上です。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。本間先生、よろしゅうございますか。

○ 本間専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。その他の試験のところ、先ほどもちょっともう入っておりますが、ここに関しましていかがでしょうか。

食品健康影響評価については、今日はやらなくて、第二部会に戻すということを結論とさせていただいてよろしゅうございますか。第三、失礼しました。評価第三部会。いや、総合第二だったから第二でいいかなと思っていたので、ついつい頭の中にちょっとだけありまして、失礼いたしました。第三部会で特に薬物動態を含めて生殖発生毒性試験、再度

検討させていただくということの結論にさせていただきます。

この剤につきましては以上で終わりますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それでは、最後の剤ですね。お願いします。

○ 堀部課長補佐

簡潔に説明をさせていただきます。資料 5 をお願いいたします。

アミスルブロムという剤です。この剤に関しては、既に食品健康影響評価の結果を有しておりまして、今回適用拡大申請に基づきます 3 版ものでございます。

目次、1 ページ、2 ページを御覧いただきますと、追加された試験に網かけをさせていただきました。水稻の体内運命試験と、それから土壤中の運命試験が 3 本、それから神経毒性に関して、急性神経毒性と亜急性神経毒性の試験成績がございました。その他 AUC の追記など必要な修正は、現在の評価書のスタイルにおいての必要な修正はさせていただいております。動物のところでは、15 ページのところでは永田先生から文章が適切ではないという御指摘をいただきましたので、その部分について 14 ページ、15 ページのところは先生の御指摘を踏まえた形で修正をさせていただいております。御確認をお願いできればと思います。

水稻の植物体内運命試験におきまして、特段問題となるような結果はございませんでした。また、追加された環境中の試験においても、特段問題となるようなところはなくて、上路先生からも特段の指摘はいただいております。

また、28 ページの作物残留試験につきましては、追加されたデータも含めて推定摂取量の再計算を行わせていただきました。

毒性試験の関係ですが、29 ページの 17 行目から急性神経毒性試験が追加をされております。事務局が評価書を作成したときには、抄録の中の所見としては認められるのけれども、判断に迷うようなところについて毒性としてとらえ、表 20 をまとめさせていただいて、無毒性量を設定させていただきましたが、長野先生、三枝先生、吉田先生からこれらのものは本当に毒性なのかという点について懸念あるいはもうこれは毒性ではないのかという否定の御意見をちょうだいいたしました。先生方の御意見を総合して、これは神経毒性は認められないというふうに事務局で修文をかけさせていただきましたので、御確認をお願いいたします。

それから、ほかの毒性試験のところに関しましても、先生方からの修正をいただいております。また、35 ページ 2 行目から 90 日の亜急性の神経毒性の試験が行われておりますが、こちらでは体重増加抑制以外の毒性所見が認められておりませんので、亜急性神経毒性も認められなかったということでございます。

以上のことから ADI に影響するような追加されたデータはなかったということで、56 ページの食品健康影響評価については、最近の記載ぶりに従った形で修正をさせていただいておりますが、ADI は以前のものと同一結論、すなわちイヌの 1 年間慢性毒性試験に

おける無毒性量 10 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を ADI と設定するということで変更はございません。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ADI の変更に関するようなことはないという御説明でございます。内容についてコメント等ございましたらよろしく願いいたします。

御異議ないようですので……

○ 堀部課長補佐

先生、神経毒性の急性のところに関しても、なしという判断でいいかどうか御判断いただければと思います。

○ 赤池専門委員

御意見のとおりで急性神経毒性については、なしということで結構です。

○ 納屋座長

赤池先生、どうもありがとうございます。それでは、そのようをお願いいたします。

それでは、ADI の変更もないということで、この幹事会の結論として親委員会に御報告いただきますようお願いいたします。

この剤に関しましては、以上で終了としますが、よろしゅうございますか。

申しわけありません、先ほどのフルオピラムのラットの亜急性毒性試験、 α_{2u} -グロブリンのところ、林先生からとてもいい御提案を今いただきましたので、ここでちょっとコメントをちょうだいしたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 林専門参考委員

もうできたらここで文言も決めてしまったほうがいいのではないかと思いますので、30 ページのところでは、5 行目から始まって 6 行目のところ、先ほど言った毒性量というのは無影響量でいいのかなと思うのですけれども、それはまた変えていただいてもいいです。無影響量は雄で 50 ppm、雌で 200 ppm であると考えられたというその次に健康影響評価の 47 ページの 36 行目から 38 行目までのこの 3 行をそのまま持ってきて、 α_{2u} -グロブリンの話をして、それに引き続いて、したがってヒトに対するリスクを評価する場合、雄の無毒性量も雌と同様 200 ppm と評価されたというふうにここに書き込んでしまっただけではいかがでしょうかというのが提案でございます。

○ 納屋座長

林先生、ありがとうございます。いかがでしょうか、今の林先生の提案のように修文をしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。それでは、フルオピラムに関しましては積み残しなしということになります。

○ 西川副座長

無影響量というのはまた別の定義がありますので、やっぱりここは無毒性量にしないと

いけないと思いますね。

○ 林専門参考委員

別にそれでも構いません。

○ 西川副座長

それで、ただし、その根拠を硝子滴にして、それがヒトに外挿できないと、そういうことですよね。書きぶりですから、そういう点はあると思うのですが、ちょっと何か、以前評価したフルチアニルのように α_2u -グロブリン腎症に関連するものであり、ヒトへの外挿性はないと考えられたみたいなことを 4 行目あたりに書いてしまったほうがわかりやすいような気もいたしますけれども。

○ 林専門参考委員

すみません、ではこれは検討してもらいましょう。

○ 納屋座長

ここはどういう形でおさめて、次にお送りするかということになりますが、事務局に丸投げしちゃっていいのかな。困りますよね。

○ 堀部課長補佐

今、林先生から御提案いただいたもの、それから、過去の評価書の書きぶり等を幾つかの案文を作成して先生方に次回幹事会の前に御覧いただいた上、次回幹事会の際に書きぶりを固めていただくという形でいかがでしょうか。

○ 納屋座長

林先生、西川先生、それでよろしゅうございますか。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

先ほど西川先生から言葉が不足しているのではないと御指摘のあった例の肝臓のところですが、このような書き方はいかがでしょうか。34 ページ 4 行目と 5 行目でございます。「小葉中心帯の肝細胞大型空胞については、肝細胞空胞化とあわせると用量相関性はなく、同群において」ということでいかがでしょうか。

○ 西川副座長

それでいいと思います。

○ 吉田専門委員

事務局、いいですか。

○ 堀部課長補佐

大丈夫です。

○ 吉田専門委員

ありがとうございます。

○ 納屋座長

では、そのようによろしく願いいたします。

すみません、行ったり来たりしてしまいました。とりあえずこれで議事 1 は全部終わ

りということで、議事 3 ですか。

○ 堀部課長補佐

議事 1、2 終わっていただいたので……。

○ 納屋座長

1、2 が終わりましたから、議事 3。

○ 堀部課長補佐

はい。振り分けの御報告だけでございます。資料 6 にございますエポキシコナゾールにつきまして御審議をお願いするということで部会の振り分けをお願いしております。本剤につきましては、メールの会合の結果、評価第一部会での御審議をお願いすることで上路座長の御了承をいただいておりますので、審議に向けた準備を進めてまいっております。

以上でございます。

○ 納屋座長

という御報告でございます。来週のたしか 8 日にもう審議していただくと。大変お忙しい中やっただくのを申しわけなく思っております。

議事 4、その他ですが、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

まず、資料 7 なのですけれども、幹事会及び評価部会の運営等について前回幹事会の際に次回以降御議論いただいて成案をお願いしますと申し上げておったのですけれども、座長これ、時間的にどのように取り扱いますか。御判断をお願いできればと思います。

○ 納屋座長

時間も押しておりますので、これ積み残しでもいいですか。次回の幹事会ということでもいいでしょうか。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。次回、時間をとっていただけるように配分をしたいと思います。

それから、資料 8 でございますが、食品安全委員会での審議等の状況でございます。前回幹事会以降の動きでございますが、1 番として 5 月 24 日にリスク管理機関からの意見聴取がございました。また、前回幹事会にて挙げていただいた剤につきましては、5 月 25 日までパブリックコメントを実施いたしました。それが 2 番のところにまとめられております。

裏にまいりまして、リスク管理機関への通知につきましては、4 月 19 日以降これらの剤について ADI を通知しております。今後とも着実な推進に向けて努力をしたいと思っております。

それから、参考資料でございますが、暫定基準が設定された農薬等に関する実施手順に基づきまして、厚生労働省のほうから報告がなされました。特段の問題はなく、報告がなされております。なお、これについては、問題がある場合にはリスク管理機関側に問題があるということを知ることができるというルールになっております。本来、説明者が控えておっ

たのですけれども、時間が押しておりますので、まとめて説明をさせていただきました。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。この件に関しましては、質問等はないと思いますので、次に何かありましたらまたお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あと、スケジュールの確認をお願いできればと思っております。次回の幹事会でございますが、次回幹事会は 7 月 24 日の金曜日をお願いしたいと思っております。それから、部会の開催予定、次の幹事会までの間の部会の開催日程でございますが、部会別に申し上げます。

評価第一部会でございますが、評価第一部会は先ほど座長からもございましたが、今回は 6 月 8 日、来週の金曜日でございます。また、その後 7 月 3 日火曜日にも第一部会の予定がございます。

それから、第二部会につきましては、今回は 7 月 10 日でございます。

それから、評価第三部会については、次回 7 月 11 日の水曜日で、こちらは今のジカンバやフルミオキサジンが部会に戻りますので、これらの御審議をお願いすることになるのかなというふうに考えております。

評価第四部会につきましては、6 月 20 日でございます。こちらはコメント返しの剤が幾つか来ておりますので、追って御連絡を差し上げたいというふうに思っております。

それから、評価第二部会の剤、それから 7 月の第一部会の剤については未定でございますが、準備でき次第先生方と御相談をして振り分けを御決定いただき、審議に向けて進めさせていただければと思っております。いずれの部会につきましても、遅滞なく評価書等送付できるよう事務局努力してまいりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。7 月 11 日の評価第三部会につきましては、可能な限りよその部会の生殖の先生方も巻き込んで討議したいと思っておりますので、御案内等を出していただくと助かります。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

今、先生方のスケジュールを確認しましたところ、そのスケジュールを伺った段階ではあいているというふうに御回答いただいた先生はたくさんいらっしゃいます。もしかなわない場合でも書面にてきちんとごらんをいただいてコメントいただくように広くお願いをしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

どうぞよろしくお願いいたします。

そのほかに何かございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

これで本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして、第 83 回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。座長の不手際でちょっと時間が超過してしまいました。次からちゃんと時間内に終わるように心がけます。どうぞお許してください。

ありがとうございました。