

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 23 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年1月18日（金） 14：00～17：03

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（フルメツラム、フルアジナム）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、増村専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、
鈴木技術参与、進藤技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 フルメツラム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 フルアジナム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

先生方、明けましておめでとうございます。松の内も過ぎてから申し上げるのは気が引けるのですが、年頭でございますので、御挨拶をさせていただきます。

定刻でございますので、ただいまから第23回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は部会の先生方8名に御出席をいただいております。八田先生にもお越しいただける予定でしたが、今朝、体調不良により急遽御欠席という御連絡をいただきました。配付させていただいた資料には八田先生のお名前が入っているのですが、ホームペー

ジ等に掲載させていただくときには正しい形で掲載させていただければと思っております。それから、佐々木先生ですけれども、1 時間ぐらい遅れていらっしゃるという御連絡を受けております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本年初めての審議を始めたいと思います。今年も積極的に議論をしていただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。また、親委員の先生方におかれましても、いろいろ御助言を賜れればと思います。よろしくお願いいたします。

本日は、農薬フルメツラムとフルアジナムの食品健康影響評価について行いたいと思います。開催通知でも御連絡しましたけれども、本日はクロードの会で開催させていただきます。

それでは、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料確認をお願いいたします。

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして、昨日現在での農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は、農薬評価書フルメツラム（案）たたき台、資料 3 は、同じく農薬評価書フルアジナム（案）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でございます。今回、審議の経緯等を加筆させていただきました。

なお、農薬専門調査会は、幹事会決定に基づきまして、1 回 1 剤の御審議をお願いしているところでございますが、本日の剤は 2 剤ともコメント返しの剤ということでございますので、2 つの評価書を御用意させていただきました。あらかじめ御了承いただければと思います。

配付資料は以上でございます。不足等ございませんでしょうか。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

それでは、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」に基づき必要となる専門委員の調査・審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査・審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

先生方から昨年御提出をいただきました確認書をあらかじめ確認させていただきましたが、本日の議事に関連しまして、委員会決定に規定する「調査・審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上、御報告申し上げます。

○ 三枝座長

先生方、御相違ないでしょうか。ありがとうございます。

それでは、まず、フルメツラムの審議に入りたいと思います。経緯も含めて事務局から説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、フルメツラムですけれども、資料 2 に基づき説明させていただきます。

経緯になりますけれども、この資料 2 の評価書（案）の 3 ページにも記載させていただいておりますけれども、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されているもので、2007 年に厚生労働省から意見聴取がなされたものです。

本剤につきましては、第 26 回の確認評価第一部会、2009 年に行われたものですが、第 1 回目の審議をいただきまして要求事項が出されました。今回追加資料が提出されましたので、引き続き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。フルメツラムですけれども、6 番にございますような構造の化合物です。トリアゾロピリミジン環を有する除草剤で、作用機序は、分岐鎖アミノ酸の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼの阻害というふうに考えられております。日本国内では登録のないものでございます。

では、10 ページから説明させていただきます。

今回、この剤につきまして追加資料要求事項に対する回答がございましたのは、90 日のラット亜急性試験の部分でございますけれども、評価書の体裁ですとか記載ぶり、少し記載を整理させていただいておりますので、その部分についても順番に説明させていただきますので、御確認いただければと思います。

まず、10 ページの動物体内運命試験です。こちらにつきましては、吸収、分布、代謝、排泄の順番になるように評価書の記載を並べかえさせていただきまして、吸収率についての記載がございませんでしたので、この部分は追記させていただきました。吸収率は低用量群で少なくとも 70% TAR、高用量群で少なくとも 51% TAR と推定されております。

動物については、11 ページ、ヤギの試験ですけれども、25 行目、90% TRR から 92% TRR に永田先生から御修正いただいております。

動物については以上になりますが、植物も続けて……。

○ 三枝座長

順繰りで行きましょうか。

○ 堀部課長補佐

代謝から残留の部分まで全部行きますか。ほとんど指摘事項もないところでございますが。

○ 三枝座長

わかりました。では進めてください。

○ 横山評価専門官

植物につきましては 12 ページからになります。こちらでも少し海外評価書の内容を確認いたしまして、情報の追記などをさせていただいております。

まず、12 ページの 34 行目からのだいの試験ですけれども、標識位置の確認をいたしまして、間違いがございましたので修正させていただいております。

また、13 ページ 1 行目になりますが、試料採取の時期などについて追記させていただきました。だいのについても同様に試料の採取時期などを追記させていただいております。

また、15 行目、TAR から TRR に、あと数字も修正させていただきました。

土壌中運命試験以降、土壌残量試験までについては、特段修正などはございません。

以上であります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

一部修正をいただいておりますけれども、永田先生、まずいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

これ以上のことはありませんので、ただ 1 か所だけちょっと違っていましたので、それを訂正させていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

植物のほうで、田村先生、何かございますでしょうか。

○ 田村専門委員

事務局の修正のとおりで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、急性毒性以降をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、急性毒性試験につきましては 14 ページになりますが、特段修正などございません。

15 ページの眼・皮膚、皮膚感作についても同様でございます。

亜急性毒性試験になりますけれども、ここ以降の毒性試験なのですけれども、臓器重量については、最近では絶対重量と相対重量が合わせて動いたようなときに影響ととるということですか、肉眼所見については、確認いただいて、必要ないものは所見の表に書かないというような扱いをしていただいておりますが、今回のこの剤については、評価書評価ということもございまして、海外評価書にある記載をそのまま残している次第でございますが、何かお気づきの点があれば、御指摘いただければと思います。

まず、ラットの 90 日の亜急性試験になります。こちら、追加資料要求事項がございまして、追加資料要求事項の内容ですけれども、表 3 の 250 mg/kg で認められております血液生化学的検査の結果、雄ですと既に見え消しさせていただいておりますけれども、

カリウムの増加と TG の減少、雌ですと AST と ALT の増加というもののなのですが、こちら、海外評価書では全投与群で増加という記載がある一方で、NOAEL については 250 mg/kg という記載がありまして、ここの所見ですね、どのように扱ったらいいかというふうに前回、審議で議論いただきまして、厚生労働省を通じて確認しましたところ、詳しい報告書の情報が出てまいりましたので、今回、それに基づいて御審議いただければと思います。

報告書の内容につきましては、16 ページの枠の中に記載させていただいております。この情報に基づきますと、この結果に基づきますと、250 mg/kg で認められております雄のカリウム増加ですが、こちらは 1,000 mg/kg から有意差がございますので、1 つ上に移動で、TG の減少につきましては 1,000 で有意差があるのですが、用量相関性がないので、この表からは削除させていただいております。

また、雌の AST ですが、こちらは 1,000 以上で有意差ございましたので、所見としては 1,000 に移動させていただき、ALT の増加については、最高用量で有意差ございましたので、そちらに移動させていただいております。

また、雌雄につきまして、死亡例について先生方から追記をいただきました。高木先生のお名前ですが、漢字変換がおかしくなっておりまして、大変失礼いたしまして申しわけございませんでした。

それと、雌の最高用量の所見ですが、海外評価書のほうでは尿細管間質性腎炎という記載がございましたけれども、報告書の内容を小野先生に御確認いただきまして、腎髄質間質性浮腫というふうに御修正いただきました。

この試験について修正点は以上でございます。

17 ページをおめくりいただきまして、三枝先生から御意見をいただいております。試験期間につきまして 199 日という記載をさせていただいております。EPA の資料も両方の記載が混在していましたが、報告書で 13 週間の投与で回復期間 4 週間という記載がありますので、119 日に修正させていただきました。

また、三枝先生からいただいている尿細管間質性腎炎は、慢性細菌感染に起因するものと考えられるということで、食品健康影響評価のところに、この剤で認められた主な毒性変化ということで、主な所見を記載する部分がございますので、腎臓のこの所見について記載していたところでございますけれども、食品健康影響評価のところにしましては、腎盂結石等というふうに修正させていただきました。この試験につきましては、所見などはそのままにしているところでございますが、この扱いでよろしいか、御確認をお願いいたします。

また、試験に関しましては、250 mg/kg の所見を削除してよろしいということですが、NOAEL のほうが修正になりまして、無毒性量につきましては 250 mg/kg 体重/日というふうに、案として修正させていただいております。御確認をお願いいたします。

この試験につきましては以上になりまして、17 ページ以降になりますが、17 ページの

19 行目からになりますが、イヌの 1 年の試験です。こちらにつきまして、23 行目の肝炎という記載ですけれども、こちらは小野先生から食品健康影響評価のところの主な所見について、肝炎と書いていたものについて、肝単細胞壊死のほうがより適切という御意見をいただいております、修正するとともに、こちらもあわせて修正させていただいております。

一般毒性は、修正につきましては以上になります。

続けてよろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 横山評価専門官

生殖発生毒性試験につきましては、特段修正などしてございません。

遺伝毒性試験につきましては、小核試験の処理内容につきまして、24 時間後処理と記載がございましたものに関しまして、24 時間後採取というふうに御修正いただいております。

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、最初に追加されました 10 (1) の試験について、浅野先生、コメントいただけますでしょうか。

○ 浅野専門委員

三枝先生、高木先生からの死亡例を入れるという案に関しましては賛同いたします。そして、小野先生の浮腫の件なのですけれども、こちら海外の評価書を見ますと、浮腫だけではなくて、さまざまな所見を総合した形で間質性腎炎というふうに判断しているのではないかというふうに考えたものですから、この所見を残すほうでいいかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

雌のほうの間質、尿細管周囲の繊維化ですとか、炎症性の反応、そういったことをもう一回確認させていただいて、それから判断したいかと思うのですけれども。

○ 三枝座長

あと、事務局で訂正してくれた分については、小野先生も浅野先生も御異議ないようなので。

○ 浅野専門委員

250 のほうですね。それは賛同いたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、今の浅野先生の御指摘で、いろいろと重なったものの表現として間質性腎炎があるのではないかという御意見でしたけれども。

○ 小野専門委員

これはたしか報告書を PDF で送ってもらったやつですね。そちらの報告書の病理のサマリー表を見たところ、雌のほうでは浮腫だけが最高例で 6 例認められていて、それ以外の所見は所見としてとられていませんでしたので、雄のほうでは、浅野先生がおっしゃったとおり、海外の評価書ではいろいろな所見が見られているものを 1 つにまとめて記載しているというような形でしたので、雌のほうは浮腫だけがあったということだったのだらうなということで、このように直させていただいたという次第です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、今の御説明だと雄は間質性腎炎で、雌は。

○ 浅野専門委員

先ほど申し上げたように、雌のほうのほかの所見を確認できていませんでしたので、今小野先生のおっしゃられたとおりでよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、小野先生の御指摘に従って表は変えていただきたいと思います。ですから、今議論にもありましたけれども、無毒性量は 250 mg/kg でよいということをお願いします。

あと、小野先生、17 ページの 1 年間のイヌの試験で、肝炎よりは単細胞壊死のほうの方がよろしいという御意見ですけれども、これを説明していただけますか。

○ 小野専門委員

こちらの 17 ページのほうは事務局で修正してもらったということなのですが、僕が最初にコメントしたのは、21 ページのところで、食品健康影響評価の欄に主に肝臓にという括弧の中が ALP 増加等となっていましたので、ちょっとここ、生化学の変化しか書いていないのと病理の変化が書いてあるのでは、多分ここを読んだときにイメージが違うと思ったので、ALP の増加だけを書くよりは、肝炎でも肝単細胞壊死でもいいので、その器質的な変化が出ているので、そちらを書いたほうがいいのかというのが僕のコメントで、こちらの 17 ページが肝炎よりも単細胞壊死のほうがいいのかというのはちょっと、どっちでもいいということと変ですけれども、別に肝炎でも、こちらは構わないかもしれないです。

○ 三枝座長

どちらにしましょうか。肝炎か。

○ 堀部課長補佐

事務局的には、後ろにせつかく肝単細胞壊死を加筆していただいたので、気をきかせてそっちのほうがいいなということで合わせたというだけで、特段他意はないので。どちらがこの剤の、剤の特徴的な所見を把握すること自体が評価書評価なので、非常に難しいの

だろうとは思っているのですけれども、先ほど小野先生がおっしゃったように、これを読まれた方の印象として、どちらをこの試験の代表的な症例として挙げるのが妥当かということ、先生方の感覚でおまとめいただければと思うのですけれども。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

ALP の増加よりも、病理の所見で、最後、食品健康影響評価のところ、これを記載するという小野先生の御提案は賛成いたします。

○ 三枝座長

言葉として。

○ 浅野専門委員

肝炎と……。

所見として認められているのは肝単細胞壊死だけでしたっけ、これは。

○ 三枝座長

肝炎も入っていますね。

○ 浅野専門委員

入っていますか。そうしたら、肝炎のほうが印象的にはいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

小野先生、よろしいですか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 三枝座長

それでは、肝炎ということをお願いします。

生殖発生毒性試験では特にコメントをいただいていませんけれども、納屋先生、何かございますか。

○ 納屋副座長

前回の審議にかかわった担当者でございまして、自分で見たものをもう一回、3 年たったからコメントが変わるというのも整合性を欠きますし、特にコメントは差し上げませんでした。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生は言葉の上でちょっと訂正していただいていますけれども、そのほかに何かありますでしょうか。

○ 増村専門委員

いえ、事務局に直していただいたとおりで結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先ほど御説明差し上げたところでございますが、この剤は評価書評価なので、肉眼の所見とか臓器の単純な変化とかに関しても、参照した評価書に忠実にまとめさせていただきました。恐らくまた幹事会に持って行って、何でこれが残っているのだという話が出てくると思いますので、そういうふうなポリシーでまとめたということを、先生方、御確認をいただければ、そのように幹事会でも説明ができようかと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

多分、今の御発言で座長に伝わりましたので、納屋先生、よろしくお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価のほうに移りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、動物体内運命試験の結果ですけれども、単回経口投与後 48 時間における体内吸収率ですが、低用量群で少なくとも 70% TAR、高用量群で少なくとも 51% TAR と推定されております。

組織残留性は非常に低いと考えられております。主要排泄経路は尿中で、尿糞中の主要成分は未変化のフルメツラムとされております。

植物体内運命試験の結果ですが、残留放射能はとうもろこし試料からはほとんど検出されておられません。だいたひ試料についても残留放射能濃度は低く、子実中からフルメツラムは検出されておられません。

各種毒性試験結果から、フルメツラム投与による影響は、主に肝臓（肝単細胞壊死等）、腎臓（腎盂結石等）に認められたというふうに、先生方からの御意見を踏まえて修正させていただいております。

22 行目から、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておられません。各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルメツラムと設定したとさせていただきます。

田村先生からコメントをいただいております。畜産物を入れる必要はないでしょうかという御意見をいただいております。この剤につきましては、畜産物の代謝試験、ホットの試験について記載があったのですけれども、畜産物残留試験という残留を見る試験の情報がございましたので、事務局案といたしましては、畜産物についての暴露評価対象物質についての記載はしなかった次第でございます。この点を踏まえまして、どのような扱いにしたらよろしいかどうか、御意見をいただければと思います。

ADI についての説明になりますが、21 ページの 27 行目からになります。各試験で得られた無毒性量のうち最小値ですが、これはイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 100 mg/kg 体重/日になります。これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 1 mg/kg

体重/日を 1 日摂取許容量として案を作成させていただいております。22 ページのとおりになります。

また、米国、豪州におきましても、ADI につきましては、1.0 という数字になってございます。

御検討、お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最初に田村先生に伺いたいのですが、今、事務局から御説明がありましたように、ホットの試験しかないということですが、それでいかがいたしましょうか。これは暴露評価対象物質として、先ほどの御説明のような理由で入れていないということですが。

○ 田村専門委員

わかりました。事務局の御提案に同意いたします。

○ 三枝座長

それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それと、先ほどの議論にありましたけれども、17 行目の主に肝臓は肝炎でよろしいですね。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

それと、18 行目の私がちょっと引っかかったのは、尿細管の間質性腎炎というのはあの試験だけであって、ほかの試験では腎盂の所見は繰り返し出てくるのですが、間質性腎炎というのはほかの試験では出てこなかったもので、腎盂を持ってきたほうがよいのではないかという意見なのですが、先生方、いかがでしょうか。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

小野先生、よろしいですか。

○ 小野専門委員

はい、結構だと思います。

○ 三枝座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

このファイルの参照の 3 のほうでしょうか。

○ 堀部課長補佐

グレーのほうです。

○ 三森委員

USEPA の 23 ページですね。下から 3 つ目のパラグラフに腎臓の病変についての記載が要約されていますが、ここを見ると、いろいろな腎臓の病変を総括して **bilateral tubule-interstitial nephritis** という用語が第 3 パラグラフの 2 行目に書いてあります。こうまとめてあるものを、結石だけで代表できるのかなと少し気になるのですが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

事務局が何か言いたがっています。

○ 堀部課長補佐

先生、23 ページというのは、90 日試験のサマリーになっているだけなのです。なので、今まとめている ADI と関連するという意味では、むしろ長期の試験の代表的な所見をもし書けるのであれば書いていただいたほうが、むしろ妥当かなという気がしております。そうすると、確かに先生おっしゃるように、腎盂の変化のほうは長期のイヌやラット、動物種を超えて出ているので、腎盂結石という言葉で総称することがいいかどうかという点はあるのかもしれませんが、そこは後ろに「等」という言葉をつけることで、事務局としてはカバーできるのかなと考えた次第でございます。

腎臓の所見について、特に長期投与との関連から見の場合に、どこをとるのが一番妥当かということを総合的に御覧いただければありがたいと思います。

○ 三森委員

一言でまとめられないですね、これ。確かに長期では腎盂拡張や腎盂上皮過形成が出てきておりますので、イヌの場合には腎の尿細管萎縮という形になっていますから、標的臓器の部位が違ふような感じがするので、腎盂結石だけになると代表していないという感じがします。何かいい用語がありましたらと思うのですが、浅野先生、いかがでしょうか。病理の専門家としてお願いします。

○ 浅野専門委員

先ほど三森先生が御指摘の 23 ページ、これは私もちょっとずっと気になったのですが、けれども、ほかの長期の試験というのが出ていないということですが、腎臓の尿細管または尿道というか、そのへんに関しては炎症性の反応が伴っているということを考えて、一言で言うというのはなかなか難しいのですけれども。

○ 堀部課長補佐

ときどき所見って 2 つ並べている、腎臓に関して 2 つプラス「等」ということもあるので、例えば 1 つに、今先生方の御議論を聞いていると、部位が違ふということがあるのであれば、腎臓関連でこういう所見とこういう所見で 2 つぐらいで並べられるのであれば、1 つということではなくて、そのあたりも頭に入れて御検討いただけるとありがたいです。

○ 浅野専門委員

そうですね。そうすると、やっぱり腎臓の尿細管の間質の炎症性の病変というのを加えたほうがすっきりするのかなという感じもします。

○ 三森委員

そうしますと、尿細管の炎症及び腎盂の炎症ですか。あるいは尿細管・腎盂の炎症というような用語でとれば、どれか当たっていますね。

○ 浅野専門委員

そうですね。

○ 三森委員

そんな感じですね。総合的に書くとなったらそのような形でいかにざるを得ないのでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 納屋副座長

すみません、専門外の人間が口を挟んで恐縮ですが、EPA の評価書の 19 ページの表の中に、LOAEL の根拠になったことが腎臓の所見として挙げられておりまして、ここをうまくまとめていただくのが一番いいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。浅野先生にお尋ねしたいのですけれども。

○ 浅野専門委員

19 ページの表ですよ。

○ 納屋副座長

表の一番上です。2 年のラットの chronic oncogenicity というやつがあって、その LOAEL の根拠が 1,000 mg/kg、ここが腎盂の拡張、結石を伴った拡張だとか、それから、腎乳頭の萎縮等々、列挙して書いてあるのですが、これをまとめてうまく表現できるといいなと思いました。

○ 浅野専門委員

わかりました。そこを読みますと、所見としては腎盂にみんな集中していますね。そうすると、しかも萎縮とか、この中には炎症性の変化という言葉はないのですけれども、事前に萎縮が起こったりとか、逆に過形成が起こったりとかというのは、やっぱり何らかの炎症性の変化が起こっているのではないかと思いますので、ここの部分だけですと腎盂に偏っているのですけれども、先ほどの 90 日から含めると、尿細管及び腎盂という点でまとめるのがいいのかなとは思いますが。ただ、ここに尿細管という言葉がないのは、ちょっと気になることは気になるのですけれども。

○ 三枝座長

部位としては腎盂というか、そのへんに集中していますので、腎盂の炎症等とか、そういうのではいかがですか。

○ 浅野専門委員

そうですね。それが一番適切だと思います。

○ 三枝座長

小野先生、よろしいですか。

○ 小野専門委員

はい、それでよろしいと思います。

○ 三枝座長

では、腎臓の所見としては、腎盂の炎症等ということをお願いします。

どうぞ。

○ 田村専門委員

先ほど畜産物を入れる必要はないでしょうかとコメントさせていただいたのを思い出しました。実は日本用のポジティブリストとしてまとめた APVMA というのがありますが、番号で言うと 4 番の資料の 9 ページに Animal Commodity MRL として残留値がまとめられて、その後、18 ページ以降に Goat と Hen と、ニワトリに関しては卵と組織の残留の試験が記載されています。これは残留の試験だと理解していいのでしょうか。私はそう理解したのですが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません。ページを肩の 136 分の幾つというのでお示しいただけるとありがたいのですが、すみません。

○ 田村専門委員

136 分の 59 ページの Animal Commodity MRL と書いてあるところです。

その次に、これは肩の数字で言うと 136 の 68 ページ以降、1.3 の試験と 1.4 の試験です。ニワトリになると 136 の 70 ページになりますけれども、これは残留試験に該当するものではないかなと思いましたので、コメントさせていただきました。

○ 納屋副座長

今御指摘いただいたところは、評価書の 11 ページから 12 ページに書いてあるところで一致していますね。

○ 堀部課長補佐

今内容を確認すると、この試験というのはホットの試験なので、評価書に記載してある中身と認識しているのですけれども、ただタイトルに Residue という言葉が入っているので、恐らく残留試験だというふうにも捉えられるのかなと思ひまして。すみません、今、私もとっさに言葉が出てこなかったもので、OECD のガイドライン上の畜産物のところがどういう表現になっているか確認して発言しようと思っていたので。すみません。

○ 田村専門委員

ただ、メタボリズムという表現のところでは 55 ページのところですね、植物と動物と一緒にメタボリズムという書き方をしているのです。肩の数字で言うと 54 ページから以

降ですけれども、これはメタボリズムという言葉を使っていたので、数字としては非常に似ていたのですが、タイトルが違っていたので残留試験をやったのではないかとってコメントさせていただきました。

○ 三枝座長

田村先生、この評価書の書きぶりからしますと、畜産物の中での残留はかなり少ないという記載がありますので、あえてここで言及しないという手もあると思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 田村専門委員

そこは事務局のお考えだと思いますけれども、残留試験をやっているときには、先ほどもお答えがあったように、農作物と畜産物を分けてそれぞれ記載していた評価書もあるものですから、入れなくてよいのでしょうかとお尋ねしました。

○ 堀部課長補佐

すみません、少し頭の中を整理して。端的な結論から申し上げますと、決定するかどうかに関しては、最終的には部会の御判断にお任せをしたいと思います。

ただ、1 つポイントとして、先ほどなぜホットとコールドの試験をやるのかということをお願いしたのは、ホットの試験というのはどうしてもラベルされた放射能を追いかけるので、キャッチされたものが親化合物のみを追いかけているのではなく、代謝物も含めて、ラベルされた放射能の総量を追いかけてしまうということから、コールドの試験で、親化合物をはかるときに比べると、ホットの試験のほうがどうしても残留量を過大に見てしまう可能性があるわけです。

なので、今先生方の御発言の中では、残留量がホットの試験でも極めて低いのだからということであれば、コールドではかれば、それよりさらに低いということはほぼわかっているんで、含める、含めないに関しては、このホットの試験でもコールドの分、やらなくても判断できるという御判断をいただいて、ここで畜産物の暴露評価対象物質を加味していただくことは可能かとは思いますが。

ただ、原則的にホットの試験をやって代謝を見た上で、コールドの試験で残留量をはかるというのはそういう意味で、ラベルされたものの全部を追いかけるものと、物としての化合物を追いかけるという、ものの性質が違うというふうに捉えて整理がされているので、その考え方を御理解いただいた上で、今回の場合には、ホットでも残留量は低いから、これでコールドの分はやらなくても見られるのだということであれば、それは部会としての御判断をいただいた上、それを幹事会に御報告できればというのが事務局としての考え方の整理です。あとは、ですので先生方の御審議にお任せできればと思います。投げたみたいですみません。

○ 三枝座長

というような御説明でして、それで基本的に畜産物では残留量はかなり少ないというところで、いかがでしょうか、田村先生。

○ 田村専門委員

安全側に立つと入れないということですね。コールドでやっているの、ホットのデータだからコールドだとどのくらい残るかわからないので、ちゃんとした実験をやっていないから、だから畜産物というのは今回読めないの、入れるのをやめましょうということになるのですか。どちらですか。逆ですか。

○ 三枝座長

恐らくは事務局としては、ホットの試験で微量しか残っていないので、実際の残留量はそれ以下という説明ですね。

○ 田村専門委員

だから、入れてもいいということになるのですか。

○ 三枝座長

まあ、どちらでも。

○ 堀部課長補佐

もう一つ、すみません。今、田村先生が御指摘いただいたオーストラリアの評価書の136分の73ページというところを御覧いただきたいと思うのですが、この剤が評価書評価であるということを前提にしてということになるかと思うのですが、1.6というところに **Residue Definition** という言葉がございます。OECDのガイドラインなどで出てくる **Residue Definition** というのは2つの性質のものというふうに分かれていて、1つは **MRL** を測定する際に何をターゲットにするかというものと、もう一つは暴露評価のために、あるいはアセスメントのために **Residue Definition**、日本で言う暴露評価対象物質という言葉で表現しておりますけれども、これをどう決めるかという2種類のものがあるというふうにされております。

ここで書いてある **Residue Definition** を見ると、植物と動物のメタボリズムのデータから基準値をサポートするための **Residue Definition** はという形で、今申し上げたのは、結構曖昧な形で定義されているように見えるので、この剤があくまでも評価書評価であって、オーストラリアがこれら両方について暴露評価対象物質をフルメツラムと決めているということは間違いがないので、部会として、この表現をサポートしていただけるということであれば、家畜に関しての暴露評価対象物質もフルメツラムのみということを決めるのは、あながち間違いではないかなというふうには、今見た感覚としては思います。

○ 三枝座長

田村先生、ただいまの説明でいかがでしょうか。

○ 田村専門委員

私はそれで納得というか、ただ、やっているのではないかと私は思ったものですから、それで畜産物等を入れたらいかがでしょうかと提案させていただいたので、そういう考えができるということであれば、入れていただいて私は結構かと思います。

動物代謝が御専門の永田先生のコメントをいただかないと。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 永田専門委員

結果的にここの評価書の中にそれを入れようという話ですよね、今の話はね。だから、明らかにラットのデータで残留性が低いというのがわかれば、あとは評価書の実際の中に数値が載っていますから、私は余り……。特別な例外があるのだったらいいのですが、私は入れなくてもいいのかなというふうに思っているのです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、よろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい、御専門の先生ですから。

○ 三枝座長

それでは、ここの部分については、事務局の案のとおりにしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

では、そのようにしていただくようお願いいたします。

あと、総合評価について御意見はございませんでしょうか。

○ 前田評価調整官

1 点確認させてください。先ほどの 90 日のラットで見られました尿細管の間質性腎炎の件ですが、慢性細菌感染に起因するということで、この総合評価からは落とされたということですが、慢性細菌感染に起因するということであれば、これは剤の影響としてとるか。具体的に言いますと 15 ページの表 3 の毒性所見の中に盛り込んでおくべきかどうかというところは、この評価書評価ということで盛り込むということでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

これは結果であって、いろいろ考えられると思うのです。というのは、これによってほかの影響があったために感染症が起りやすくなったとか、そういう可能性もありますので、所見としては、これはあったということで残したいと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 前田評価調整官

了解しました。

○ 三枝座長

それでは、本剤の ADI はイヌの 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 100 mg/kg 体重/日を根拠にして、安全係数 100 で割った 1 mg/kg 体重/日というふうにしたいと思いますけれども、皆さん、よろしいでしょうか。

ではそういうことで、今後進めていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

幹事会のほうに報告すべく進めさせていただきます。今回の議論に関しましては幹事会でも報告をできればと思いますので、よろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、引き続きまして、フルアジナムの食品影響評価について審議を進めたいと思います。

では、横山さん、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは資料 3 に基づき説明させていただきます。

経緯につきましては 4 ページにも記載がございますが、1990 年に国内で初回農薬登録された剤でございます。ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されているものです。農薬取締法に基づく農薬登録申請及びインポートトレランス申請に伴う残留基準値設定要請がなされており、2009 年、2007 年に厚生労働大臣から意見聴取がなされたものでございます。前回は 2009 年に第 27 回の確認評価第一部会で御審議いただきまして、その際に 12 項目ですが、審議後の確認事項が出されまして、今回追加資料が提出されましたので、御審議をいただくものでございます。

10 ページをお願いいたします。

この剤は 10 ページの 6 ポツに示されているような構造の剤でして、N-フェニルピリジナミン骨格を有する殺菌剤です。孢子発芽、付着器形成及び菌糸伸長を阻害することにより、殺菌活性を示すと考えられているものでございます。

12 ページの動物体内運命試験から説明させていただきます。

動物体内運命試験につきましては、追加資料要求事項をいただいております。

まず、12 ページの 1 つ目の試験に関連いたしまして、永田先生から、ほかにも GLP の試験があるということで、抄録に記載があるということで御指摘いただきまして、13 ページに追記させていただきました。

12 ページの試験と内容がほぼ同じようなもので、より新しい試験があるということなのですが、12 ページの①の試験では、反復投与の結果もございましたので、こちらに残しつつ、13 ページのほうの追記もさせていただいております。

14 ページになりますけれども、こちらも御指摘いただきまして、単回投与の主要組織における残留放射能濃度について追記させていただきました。結果は表 3 のとおりになりますけれども、肝臓ですとか腎臓のほうで比較的残留が見られております。

15 ページをお願いいたします。

こちら永田先生からコメントをいただきまして、抄録の 472 ページの高用量の単回投与のデータを加えることという御指摘をいただきまして、こちらの高用量の単回投与のデータにつきましては、16 ページの B の代謝②というところになるのですけれども、こ

こにはほかの単回の低用量ですとか、低用量の反復、また胆管カニューレを挿入したラットでの試験、これらを合わせた記載として、この中に含めた形で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。

また、追加資料要求事項が出されておりまして、15 ページの 25 行目からになりますけれども、同定された代謝物の合計の数字が低いので、残りのものは何であったか明確にすることという要求事項でした。多数の画分が確認されていて、一つ一つについては少量だったので、同定に至らなかったというような回答が出ております。

16 ページになりますけれども、こちらでは追加資料要求事項をいただいております、回答といたしましては、やはりこちらにも小さなピークがたくさん認められていて、放射エネルギーが少なかったために、それ以上の分析が行えなかったという回答になっております。

追加資料要求事項 3 になりますが、16 ページの下の方からになります。

こちらは、17 ページになりますけれども、糞中の親化合物の量なのですけれども、試験が異なると値が随分変わるということで、その点について考察がなされました。こちらにつきましては、試験に用いた投与液が違うということで、1 つの試験はポリエチレングリコールとエタノールの混合液を溶媒として投与がなされておりまして、もう一つの試験では、CMC の水溶液を投与液の溶媒として使われて試験が実施されております。この投与液の違いではないかということで、比較モデル試験が実施されております。

投与液に対する溶解性に差があったこと、胃液中のフルアジナムの溶解性に差があったことと、腸内容物を用いた試験の検討もなされまして、消化管内におけるフルアジナムの分解速度に差があることなどが示唆されていて、消化管内での分解代謝速度に差が生じたためというふうに考えられております。

糞中への排泄率には差があるけれども、基本的な分布排泄パターンには大きな差はないのではないかとというふうな考察もされております。

続きまして、17 ページの 2 つ目になりますが、この枠の中の下のほうになりますが、追加資料要求事項 4 として、こちらは、代謝物 D、E については、腸内細菌による代謝の可能性を検討することという要求事項として、腸内細菌により還元反応を受けていることが示唆されたということで、抄録の修正がなされております。

動物につきましては、追加資料要求事項などは以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

これは 3 年前でしたよね。納屋先生じゃないのですけれども、私もコメントして、さらに追加要求するのに非常に心苦しかったのですが、ちょっと見たら、GLP が入っているのに非 GLP を優先して書いているのはちょっと矛盾があって、恐らく最初のパラメータのところを、 $T_{1/2}$ ですね。要するに半減期の値が非 GLP と GLP がかなり違っている。

恐らくこれは実験のやり方でとり方がちょっと傾くと、値というのは大きく変わるので、この GLP の実験の中のこの値のほうが非常に妥当かなと。というのは、AUC は前の非 GLP と値は余り変わっていないのです。

だから、そのこのところを考えると、GLP の値が非常に信頼性が高いのかなと、改めて思いましたので、こういうコメント、追加をお願いしました。

それから、あとも同じで、残留濃度につきまして GLP 試験の値がありましたので、これも加えるほうが妥当であろうということをお願いしました。あとも一緒なのですが、コメントについては、確かにこういうコメントをしたなという記憶がよみがえってきて、回答に対しては、追加実験も含め丁寧な説明がしてあるし、内容も妥当であるということから受けるということを申しました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。御納得いただけたようですので、それではお願いします。

○ 納屋副座長

事務局にお尋ねしたいのです。目次を見ますと、例えば 1 ページで動物体内運命試験や植物体内運命試験、それから毒性試験についても、追加資料要求事項というふうに括弧書きで追記されていますよね。いかにも何か試験のデータを要求したように、ここでは解釈しがちなのですが、そうではなくて、例えば動物代謝ですと 16 ページの 22 行のボックスに書いてあるように、何か新しいデータをよこせということを言っているのではなくて、コメントを求めているのです。なので、資料を求めているということではないことがわかるような書き方をしていただけないだろうかと思うのです。生殖試験のところも、追加試験を要求したようなことになっていて、中身は何かなといったら、高木先生がコメントを出せというふうにおっしゃっているのです。これは、この試験のデータが足りないから、新たに試験をやってくださいというふうなものとは違うので、ちょっと書き方を工夫していただけないかなというのが事務局への希望です。

以上です。

○ 堀部課長補佐

先生、それは、評価書を先生方が御覧になるときの整理論の話という理解でよろしいですか。

○ 納屋副座長

2009 年にコメントを出してすっかり忘れていたのです。どんなデータを要求したのかなと、一生懸命思い出しますが、整理が悪いものですから、パソコンの中に当時の資料とかがきっちりファイリングされていなくて、非常に当時の記憶を探すのに苦労するのです。だから、何年かたってすっかり忘れていたようなときには、こういうことを要求したからこういうふうなデータが出たのだというふうなものが、サマリー表みたいなものがあると、非常に誤解も少なく済むのです。

そういう意味で見ると、ここで何かデータを要求しているよねと。一体どんなことを要求したのだろうと思って振り返るのですが、思い出せない。ということで、ちょっと工夫をしていただけると、もちろん、これは堀部さんがいらっしゃったころのものではなくて、過去の遺物ですので、堀部さんにこれをお願いするのは非常に心苦しいのですが、1 つ前の剤も 2009 年の剤でしたし、それが何で今ごろになって出てくるのだということもわからないので、できれば、そのへんのところをわかりやすいような工夫をしていただけるとありがたいと思います。

○ 堀部課長補佐

御希望にどこまで沿えるか自信がないのですが、一度検討いたします。すみません。

○ 三枝座長

では知恵を絞っていただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 永田専門委員

すみません、メールするのを忘れて、19 ページを見ていただきたいのですが、ここの表の 6 と 7 の書きぶりです。これは表の 6 のほうは試料、横に尿、糞、胆汁と書いていて、7 のほうは縦に書いてあるのです。これ、見るとき頭の中を一回、90 度ひっくり返さないとわからないので、なるべく同じフォーマットでつくっていただけたらありがたいのですけれども、そういうお願いです。

○ 堀部課長補佐

一般的な整理としては、雄と雌のデータがある場合というのは、横軸に雄と雌が並んでいて、縦にサンプルが並ぶケースが多いのです。ただ、例えば代謝の試験なんかだと、それをやってしまうととても縦長の表のデータになって、かえって見にくくなるので、この場合には雌雄を縦に振って、出てきたものを横に、これは例えば 14 ページの表 3 は 168 時間後だけなので、1 つのカラムで済んでいるのですけれども、これが例えば $T_{\max}$ 付近と 7 日後だと、それを横軸に振ったりとか、一応、できるだけ見やすいようにと思って整理しているのですが、表 6 と 7 はたまたま偶然こういうことになってしまったので、表 6 が縦横逆のほうがいいですか。

○ 永田専門委員

そうですね。おっしゃるとおり、雄と雌はこういう表記に全部なっていますので。

○ 堀部課長補佐

では、表 6 で用量を横に振って、試料を縦に振るような形に、表 7 と同じような並びになるように、縦横入れかえます。

○ 永田専門委員

わがままなお願いですけれども。

○ 堀部課長補佐

いえいえ。わかりました、ありがとうございます。

○ 三枝座長

では、そのように訂正していただきますか、よろしくお願いします。

それでは、植物体内運命試験のほうに移りたいと思うのですが、これは要求事項を出された先生はここにはおられずに、それに対して、田村先生にいろいろと異論もあるかと思いますが、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

さっき納屋先生から御指摘いただいた、一体何を要求したのだということに関して、何かわかるといいねということですが、私も忘れていたのですが、ふだんめったに使わないのですが、資料4です。資料4の4ページ、5ページがフルアジナムのものなのですが、ここの下の方なのですが、確認評価第一部会での議論のポイントということで、こういうことを説明を求めましたということは、一応まとめてあります。ただし、評価書と別なところにあるので、納屋先生が混乱された原因の解消にはなりませんけれども、ですので、もし何か起こりそうであれば、本日はこれを御覧いただければと思っております。すみません、何のフォローにもなっていないのは承知の上で申し上げます。

○ 三枝座長

あるいは、審議の後で要求事項を出したときに一覧表が出ますよね。あれと同じようなものでいいと思うのです。

○ 堀部課長補佐

そうしたら、コメント返しの評価書を御覧いただく際に、あれをあわせて添付させていただいて、こんなコメントが出ていますということ、ですから、審議後にまとめたものそのままになってしまうと思うのですが、それをおつけする形で。評価書になぜ追加とかいうのが目次に出てきてしまうかという、これは実はタイトルの脇にこういう書きぶりをしてしまいますと、目次って全部自動でつくっているものですから、そのまま目次の行に書いてあることが目次として独立したときにも、反映されてしまうのです。

なので、そうするとこの中身を全部書き直していくというと、ちょっと混乱も起きるかなと思ったので、まずは、とりあえず要求事項のペーパーを1枚つけさせていただいて、どんなことが出ているのかはまず御覧いただくようにして、それから、評価書のほうの整理論については、私が少し知恵をひねります。そういう段階的な対応でよろしければ、そうさせていただきます。すみません。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

それでは、横山さん、お願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、植物体内運命試験を説明させていただきます。

こちら追加資料要求事項とございますが、抄録の記載の整理ですとか考察ですとか、そういったものをまとめたものでございます。

20ページからになりますが、まず、20ページからのいんげんの試験に関しまして、21

ページになりますが、田村先生から、TAR とともに mg/kg があるものについてということでコメントをいただいております、情報のあるものにつきましてはできるだけ追記させていただきました。

次のいんげんの試験につきましても、田村先生に御追記いただいた部分に、さらに mg/kg の残留量の情報があるものについては、追記させていただきました。

22 ページのぶどうの試験に関しまして、下のほうになりますけれども、要求事項 5 ということで、代謝物 C の同定についての確認が求められまして、十分確認をやり直したところ、回答といたしましては、再検討したところ、ぶどうの①の試験の未同定の極性代謝物というのは代謝物 K である可能性が高いという回答が出てまいりました。

22 ページにお戻りいただきまして、田村先生から御意見をいただいているのですけれども、もともとの評価書の[2. (3)]未同定極性代謝物が C であると推察されたというのは、もともとの①の試験では未同定だったのだけれども、この②の試験で C というものが同定されたので、きっと①も C だと考えられるというようなことでここに書いていたもので、今回新たな検討で、①のほうの未同定極性代謝物は K と推定されるという結果が出たということで、田村先生の御指摘はそのとおりでございます。

書きぶりですけれども、①の 6 行目の 1 種類の未同定極性代謝物というのを、そのまま K に直してしまってよろしいかどうか、御確認をお願いできればと思います。もしくは、「こういった代謝物が認められたが、代謝物 K である可能性が高いことが示唆された」のように、少し含みを持たせて書いたほうがよろしいかどうかですね。

○ 田村専門委員

そうですね、そちらのほうがいいと思います。

○ 横山評価専門官

少し書きぶりは検討させていただいてよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

それと、田村先生からいただいている御意見ですけれども、フルアジナムと判定した根拠について、回答がすっきりしないということでいただいております。この理由でいただいているもののうち、展開溶媒の番号は 2 ではないかと思われるということかと思えます。

○ 田村専門委員

間違っているのですよね。

○ 横山評価専門官

こちらについても、どのように対応したらよろしいかですね。

○ 田村専門委員

申請者が間違えているのですよね、抄録の中の文章まで。

○ 横山評価専門官

多分そうだと思います。

○ 田村専門委員

そこは指摘したほうがいいと思います。

○ 横山評価専門官

修正でよろしいでしょうか。

それと、あとフルアジナムと判定した根拠については。

○ 田村専門委員

もうこれはしょうがないですね。

○ 横山評価専門官

続きまして、説明させていただきますと、23 ページのぶどうの③の試験になります。こちら、総残留放射能に対する情報などあったものについては追記させていただきました。

田村先生から、推定代謝経路なのですけれども、22 行目の記載ですけれども、システムによる置換というところで、こちら、ばれいしょのほうで記載があったので、それを踏まえて記載されたものかなと思うのですけれども、この試験自体では確認はされていないということで、修正をいただいているところでございます。

あと、田村先生からいただいた 2 つ目の御意見ですけれども、フェニル基フッ素の置換につきましては、フェニル基塩素の置換というふうに修正するというところでよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

それもメーカーが間違っているのですよね。構造的にいうとついていないものですからね。御指摘いただきたいと思います。

○ 横山評価専門官

続きまして、24 ページのばれいしょの試験になります。

要求事項 6 といたしまして、使用されている用語の統一がなされまして抄録が修正されました。この内容を踏まえまして、評価書の記載を修正させていただいております。

また、次のページになりますけれども、25 ページですが、要求事項 7 といたしまして、塊茎全体の代謝物の情報について、分析結果が抄録に追加されました。石井先生に以前御確認いただいた際にいただいた修文案、こちらの内容に本文を修正させていただいております。

田村先生からは、25 ページの、21 ページから代謝物の情報について御追記をいただきました。また、代謝物 B なのですけれども、こちらは植物固有の代謝物ですけれども、親化合物より急性毒性が高いということで御懸念との御意見をいただいております。

あと、感想ということでもいただいているところでございます。26 ページのほうになります。

26 ページはらっかせいの試験になります。

27 ページになりますけれども、こちらについても要求事項 8 番となりますけれども、こちらも試験結果のまとめ方などについて要求がなされまして、抄録の改訂が行われました。その内容も踏まえまして、評価書案を修正させていただきました。

田村先生から、作物ごとに別々に推定代謝経路が今回検討されているということで、個々の作物について記載をとということを御指示いただいておりますので、26 ページの網掛け部分を追記させていただきました。御確認いただければと思います。

27 ページのりんごの試験につきましても、こちらは抄録のほうに推定代謝経路ということで考察はなかったので、代謝マップを見ながら記載させていただきました。ただ、システインのところにつきましては、ぶどうの試験で田村先生から御指摘いただいておりますが、ばれいしょ以外のところではシステインというのは確認されていないかと思うので、ぶどうのところの記載ぶりに合わせまして、28 ページの 2 行目の「また、」以降のところは、「硫黄を含有する生体内成分によるフェニル基 3 位の塩素原子の置換とそれに続くグルコースの結合による K の生成」というふうに記載させていただきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。すみません。

あと、土壌中運命については特にございませんでした。

水中についてもございませんで、30 ページの 24 行目からの土壌残留試験ですけれども、データについて少し追記させていただいております。

作物残留試験につきましては、特段変更などございません。

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、まず全体についてお話しいただいてから、個別に何かございましたらよろしくをお願いします。

○ 田村専門委員

全体的な回答に対するコメントが適切かというところもあるようにという御指示ですので、それに対して拝見させていただいて、今御説明があったとおりで結構だと思います。

ただ、私が 1 点気になったのは 25 ページのコメントのところですが、植物に固有の代謝物で B というのが出てきまして、これが急性毒性が高くなるということで、この剤にとっては特徴的な代謝物かなというふうに思ったところです。ただ、残留する部位がじゃがいもの皮だということと、残留量が少ないというところも、あわせて申し添えておきます。

○ 三枝座長

あと 26 ページのところで、定量できないほど微量な化合物をどのように構造決定したのかという、これはメーカーに何か。

○ 田村専門委員

あくまでも感想です。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点、先ほどの代謝物 B の話ですけれども、まず残留のほうのデータだけ御確認いただいております。おいたほうがいいと思うので、お手数ですが、抄録を御覧いただきたいのですが、農薬抄録 546 ページになります。546 ページに表の 6 というのがあると思うのですが、こちらが代謝物分析をしたときの分布のデータになっております。代謝物 B というのは下から 4 段目、HYPA (B) というのがあると思うのですが、パーセントというのは、これは有機層中のパーセントということなので、TRR なのか TAR なのか、それとも違うものなのかというのはやや不透明ではございます。

ただし、残留量のほうなのですが、ppm のオーダーで御覧いただくと、皮のほうで 0.002、それから標識部位によってですけれども、ピリミジン環の標識のほうで、皮で 0.002、塊茎は 0.001 未満と、それからフェニル環の標識のほうですと、皮も塊茎も 0.001 未満という数字でございまして、残留量としてはごくわずかということですので、上路先生のグループにおまとめいただいたフローでいきますと、毒性は確かに懸念はあるものの、残留量が極めて低いということから、よほど何かなければ、暴露評価対象物質からは外しても問題がないかなというふうに整理ができるかと思います。データを御覧いただいた上で、その点だけ御確認をいただければと思いますので、発言させていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、事務局から説明がありましたけれども、最後の総合評価のところ、またこれはお話ししていただければと思います。

あと、代謝経路についてりんごとからっかせいでそれぞれ記載していただきましたけれども、拝見しますと微妙に代謝が違うということで、これはやはりそれぞれで記載しなければいけないと思うのですが、先生、この記載でよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい、結構です。事務局の記載のとおりで結構です。ありがとうございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、一般薬理以降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

31 ページからになります。

一般薬理急性毒性試験については、審議済みとなっております。

先ほど説明のありました代謝物 B についてですが、34 ページになりますけれども、急性毒性の数値は雌雄で 340 と 317 となっております。後ほどまた御議論いただければと思います。

35 ページから亜急性毒性試験になりますけれども、こちらにつきまして、毒性所見ですけれども、臓器重量と肉眼所見につきまして、比重量のみですとか絶対重量のみ、もしくは肉眼所見につきましては網掛けにさせていただきました。こちら、最近の扱いを踏まえまして、この剤でどのように扱ってよろしいか御確認をお願いできればと思います。

まず、35 ページの 5 行目からのラットの 90 日の試験につきましては、要求事項などはありませんでしたが、表 14 につきましては肝比重量の増加というのがございます。

あと、御意見をいただいているものとしましては、小野先生から雄の 500 ppm の小肉芽腫について、抄録にないということで御指摘いただきまして、小肉芽腫というのが抄録にございまして、過去の議論を確認しましたところ、議事録でわかった範囲となりますけれども、過去の幹事会で雄の 500 ppm のところに下線つきで入れさせていただいているのですけれども、肝類洞の慢性炎症というのが有意差がある影響になっているのですけれども、これにつきまして、最近余り使わない用語ではないかというような議論がございまして、その幹事会の中でどのように修正するかという結論までは、議事録上残っていなかったのですけれども、その後の資料といたしまして、この用語がなくなりまして、小肉芽腫という言葉に変わっておりますので、その検討の結果変わったのかなというふうには推察されます。

ただ、小肉芽腫という言葉は抄録にないということもございまして、抄録にあるのは肝類洞の慢性炎症となっております。抄録ですと 152 ページになるのですけれども、その点もございまして、今回、この所見はどういう記載にしたらよろしいか、御意見いただければと思います。

この試験につきましては以上になります。

続きまして、36 ページのマウスの 90 日の試験ですけれども、網掛けさせていただいておりますのは、こちらは肝臓と腎臓の絶対重量だけについての記載になります。この絶対重量の変化に基づきまして、この試験の NOAEL が設定されているということもありますので、こちらはどのように扱ったらよろしいか、御検討いただければと思います。

36 ページの 29 行目からの 90 日の亜急性毒性試験になりますが、こちらは 36 ページの試験は①となりまして、一番下、1,000 ppm まで試験が実施されまして、こちら、最低用量でも体重増加抑制ですとか摂餌効率低下が認められまして、NOAEL がとれてございません。

②の試験が下の要領で実施されまして、NOAEL がとれているということもありまして、37 ページの 22 行目から 24 行目、2 つの試験をあわせて考えた場合の NOAEL と亜急性神経毒性の判断につきまして追記させていただきました。御確認をお願いいたします。

また、37 ページの 27 行目からの亜急性経皮毒性試験ですけれども、雌の 100 mg/kg で波線がついております。表皮の肥厚と皮膚炎ですけれども、小野先生から 10 mg でも認められていると御指摘いただきました。抄録ですと 175 ページに記載がございまして、確かに 10 mg から所見が出ております。

過去の経緯を少し見てみたのですけれども、以前にはカナダで 100 からとっているということで、それも参考にしながら 100 を影響にしたような記録が残っておりますが、抄録の所見の出方など御確認いただきまして、この試験はどこから影響をとったらよろしいか、御確認いただければと思います。

亜急性については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先ほど事務局から御説明がありましたけれども、肉眼所見とか、それから重量変化だけで、組織学的な裏づけがないような所見をどう扱うかということなののですけれども、例えば表 14 の比重量の増加、これは削除しても影響ないと思いますが、問題は (2) の、これが重量変化だけで NOAEL を決めると。事務局で網掛けしてありますけれども、軽度な場合はとらないけれども、1,000 ppm では絶対重量が増加したと、これを根拠にしています。これはどういうふうに扱うかということで、1 つは、有意に増加しているからということで所見とするのか、あるいは、これしか所見がないので、これは毒性ととらないとするか、その判断が必要かと思っておりますけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私の考えとして、臓器重量の変化というのが、何らかの病理変化が伴ってというのが一番とるべきところだと思うのですけれども、今御指摘のところ、36 ページのところですよ。90 日間の亜急性、1,000 mg のところで有意差がついている部分についてはとるという、そういう判断のもと決めるのであればいいのかなと考えますけれども、基本的には、総じて臓器重量が、例えば絶対重量、相対重量、どちらか一方に有意差があっても、病理変化がなければ、ケース・バイ・ケースになると思っておりますけれども、とる必要はないのではないかというふうに考えます。

ただ、この場合は 1,000 mg で有意差をもってという判断で毒性所見としたという、そういう根拠のもととるというのは問題ないかと思います。

○ 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

この剤の場合は、1,000 mg の重量増加は有意差がついていて、程度として今 5 mg という 2 割ぐらい増加という形になっていきますので、とってもいいのかなと。ただ、病理のほうは確かに全く差がないということで、無毒性量としては、1,000 は影響としてとって 100 と。病理変化、投与による影響とは考えられなかった……それは下のほうか。1,000 mg は影響としてはとりますけれども、その 1,000 mg でも病理変化が認められていない、要するに毒性としてはとったけれども非常に弱いものであるということがわかるような記載がされているといいのではないかと。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

一連の試験からしても肝臓に影響があるので、先生方の御判断はそれに従いたいと思いますけれども、その書きぶりですね。

○ 浅野専門委員

ここの部分に関しては、重量の増加が認められたが、病理組織学的変化はなかった、でよろしいのではないですか。そうすると、臓器重量としては、毒性所見として考えるけれども、その内容としては決定づけられるようなことはなかった。ほかの試験では肝臓に炎症等がありますので、それは記載しても問題はないかと考えます。

○ 三枝座長

書きぶりは事務局にお任せしてよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

今の浅野先生の御発言を参考にしつつ、かつどこまで書いていいかということを私も今迷っていたのですけれども、今、先生がおっしゃったように、認められたが、病理組織学的所見は認められなかったと書いてしまうと、やや判断が、臓器重量の変化に関しても一体、毒性ととったのか、単なる所見を並べただけなのかというのがわからないというふうに言われる可能性があるなと思ったので、例えばですけれども、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝の絶対重量増加が認められ、これは検体投与の影響と考えられた。なお、肝臓において関連する病理組織学的所見は認められていないというような形で書いておくというのは、1 つの手かなと。臓器の重量が上がったことは投与の影響ととるけれども、病理はないということを両方併記しておく、と、軽微なものという印象が出るのかなというふうにしたのですけれども、そういう書き方は可能でしょうか。

○ 浅野専門委員

いいと思います。ただ、ここに書いてあるように、投与による影響とは考えなかったということではなくてということですね。

○ 堀部課長補佐

あと先生方、すみません、腎臓のほうはいかがですか。雌の腎臓なのですけれども、先ほど小野先生は肝臓 2 割とおっしゃったのですが、腎臓は 15%なので、ここでほかのものともちょっと違うよねというところもあり、余りほかの所見で腎臓の所見というのが見つかりづらいこともあって、さてどうしたものかと思っております。

○ 三枝座長

小野先生、振られてきましたけれども、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

これ、何%上がったらという基準も余り決めたくはない部分ですけれども、腎臓に関しては、今事務局、堀部さんが言ったように、ほかの試験で影響として認められている試験がないように思いますので、ターゲットではないのではないかと。10 ppm でも 11%増

加、100 ppm で 9%、1,000 ppm で 15%という感じで、コントロールは重さが、腎臓が小さいやつがいたとか、そういう可能性もありますので、腎臓については毒性としてとるのはどうかと思います。

○ 三枝座長

どうでしょう。腎臓は記載しない。それと 1 から 100 ppm のこの文章は削除するという方向でいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

だとすると 10 行目から 14 行目のところが、単純に私、先ほど読み上げたような、肝臓に関しての所見の記載ぶりだけということにさせていただければと思います。

○ 三枝座長

ではそのようにお願いいたします。

あと、37 ページの 2 つの試験のまとめという形で、これですっきりしたと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと経皮毒性試験のところですけども、小野先生から御指摘いただいて、これはそのとおりなのですけども、1 つは、この剤は皮膚に対して若干の刺激性があるということで、これをどう判断するかですけども、小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

若干刺激性があるということで、10 で認められていますので、それはあつたのだろうなとちょっと思うのですけれども、程度がわからなかったのですけれども、潰瘍だとか痂皮形成だとか、そのへんの影響は 10 では認められていないのですね。だから、10 ではちょっと炎症が起きている程度で、肌がひどくなってくるのは 100 ということであれば、毒性としては 100 からで、所見のとり方、記載ぶりはちょっと工夫が必要かもしれないけれども、毒性ととるのは 100 からでもいいのではないかと、僕は思います。

ただ、ここにある表皮の肥厚だとか皮膚炎は、所見としては 10 からとられていますので、これを 100 に書いてしまうとうそになってしまうのかなということで。

○ 堀部課長補佐

抄録 175 ページです。

○ 小野専門委員

あえてそれは所見として書かないで、痂皮とか潰瘍とか、そちらを書いておくという形でいいのかなと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

最後の表皮肥厚を抜いた潰瘍と皮膚炎のところは、これを記述すべきというふうに考えます。

○ 三枝座長

事務局はよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

皮膚炎をとってしまうと、雌の皮膚炎が 10 から出ているので、どっちにしても 10 でとらなければしょうがないのかなというふうにも、御議論を伺いながら思っていたのですが。

○ 三枝座長

ですから、これを毒性と判断するのか、刺激性の結果として判断するのかということなのです。経皮的に投与した場合に、その局所の反応を毒性の範疇に入れるのか、それは剤の刺激性によるものであって、毒性のこの表の中に入れないかどうかですね。

○ 浅野専門委員

固体別表を見たわけではないのですけれども、恐らく潰瘍というものに関しては皮膚炎も伴っていると思いますから、潰瘍を伴う皮膚炎ということにすれば、10 mg は入ってこない、そういう判定にしたほうがいいのではないかと思います。

今、三枝先生がおっしゃったように、何でもかんでも所見がということになりますと、無毒性量がとれなくなってしまうので、それで 100 mg 以上というのに毒性所見ありとすべきと考えます。

○ 三枝座長

浅野先生がいい案を出していただきましたので、潰瘍を伴う皮膚炎ということで、この表 18 の記載を変えていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、そうすると評価書の整理の問題なのですけれども、表 18 の、まず雄のほうですけれども、1,000 のところの一番最後のポツですけれども、紅斑、着色、表皮肥厚というのは、これは単なる投与部位の刺激性に基づく変化ということで削除して、皮膚炎と潰瘍形成をまとめて潰瘍を伴う皮膚炎という 1 つの所見にしましょうと。

100 のところは、ですので皮膚炎は認められているものの潰瘍がないので、100 の一番下の紅斑、皮膚炎というのを削除、雄です。それから、雌ですけれども、雌の 100 ppm のところも、この紅斑、着色、表皮肥厚というのを削除して、皮膚炎と潰瘍形成を合わせて、潰瘍を伴う皮膚炎を 100 からとると。そういう整理でよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

今までのところで、ほかに何かございますでしょうか。

○ 小野専門委員

表のほうは、今、事務局からの説明のと通りの整理でいいと思うのですけれども、それに合わせて、多分文章のほうも変えないといけないと思いますので、そちらも。

○ 堀部課長補佐

とても大事なところを 1 つ御審議いただくのを忘れております。ラットの亜急性の小肉芽腫と類洞の慢性炎症という一番大きいところが、すみません、残っております。よろしくお願いします。

○ 三枝座長

小野先生のほうからの御指摘で、こういう記載はないということで、事務局からの御説明では、肝類洞の慢性炎症という言葉があるのだけれども、なじみがないと。なぜか、これいつから小肉芽腫になったかわからないのですけれども。これは申請者の所見をそのままというか、これも余りなじみがない言葉なののですけれども。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

聞きなれない言葉ですけれども、類洞に単核細胞が入っているが、好中球がないから慢性炎症という感じだと思うのです。大した変化じゃないと思うのですが、これを小肉芽腫とは言えないですので、小肉芽腫は削除して、原著に合わせて類洞の慢性炎症という形でいかざるを得ないのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 三枝座長

ということですので、事務局、よろしくお願いします。

それでは、慢性毒性試験のほうに移っていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

38 ページをお願いいたします。

こちらは、要求事項がございまして、39 ページになりますが、中枢神経系の白質空胞化の毒性的な意義について考察が出されました。これにつきましては、中枢神経の白質空胞化については、評価書の案ですと 52 ページからになるのですけれども、その他試験の中で確認試験というようなものが実施されておまして、この中で回答の内容で述べられている種差がないであるとか、そういった確認がここで、これらの試験でなされているも

のでございます。

54 ページになりますが、同様に白質空胞化に関連いたしまして、原体混在物 5 が原因物質ということもありまして、カナダで含有率を 0.1%未満に、カナダの評価書から得られた情報なのですけれども、0.1 未満にすべきとの記載があつて、実際のカナダにおける含有規格値を示すことということと、あと日本の含有規格値の記載が抄録にございまして、その差についても説明を求めています。

また、おめくりいただきまして、55 ページになりますが、抄録に記載がありまして、評価書に載っていない試験で回復試験がございましたので、今回追記させていただいております。20 行目からの網掛けの部分です。

あと、追加資料要求事項の回答を踏まえまして、まとめといたしまして、55 ページの 31 行目から全体的にまとめの部分を記載させていただいております。

回答といたしましては、白質空胞化なのですけれども、原体混在物 5 が原因であるということ、あとマウス、ラット、イヌを用いてこの種々の検討試験が実施されているのですけれども、種差、年齢ですとか性差、動物種による感受性に差は認められなかったという結論だというふうに説明がなされております。

カナダと日本で異なる理由については、54 ページのところで回答がなされておりました、海外では 0.1 以上あるものについて、毒性などの確認をして規制するということこのようになっていると。カナダについては、EPA に準じた対応をしているというものの、日本は、毒性試験を実施した原体のバッチを含めて、これらのばらつきを考慮した上で設定されたものであるというような説明がございました。

こちらの内容などを踏まえまして、55 ページの 31 行目からのまとめということで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。

少しお戻りいただきまして、今の内容、要求事項についてが、38 ページからのイヌの試験になります。中枢神経系の白質空胞化については、表 19 の中に追記させていただいております。50 mg/kg のところに雌雄とも追記させていただきました。

イヌの試験については以上となりまして、続きまして、39 ページの一番下からのラットの併合の試験になりますが、こちらについては 41 ページになりますが、甲状腺で認められた腫瘍性病変につきまして、主群ということで、全動物で発生頻度がまとめてあり、統計検定が実施されていたのですけれども、要求事項としまして、死亡・切迫殺と最終と殺の合計でまとめるようにということで、そのまとめがなされたものが表 22 になります。こちらですと、ろ胞上皮細胞腫瘍の合計に有意差がついております。

このまとめ直す前の全動物でまとめた場合の前回審議までの情報ですと、60 分の 11 例ということでまとめがなされておりました、その際にもこの 1,000 mg だけ有意差がついていたという結果でございます。御参考まで御説明させていただきます。

その内容を踏まえまして、今回のこちらの 1,000 で有意差がついたという内容を踏まえまして、40 ページの 11 行目からの、ろ胞上皮細胞腫瘍の合計の発生頻度が有意に増加

したというふうに記載を追記させていただいております。

それと、所見についてですが、表 21 になりますけれども、被毛の淡黄色の着色につきましては、原体が黄色ということで御意見を伺ったところですが、削除でよいという御意見をいただいているところでございます。

それと雌の 1,000 ppm ですけれども、用量依存性がないということで、浅野先生から副腎皮質出血及び変性につきましては削除をいただいております。

この試験については以上になります。

42 ページになりますが、ラットの 2 年間慢性毒性試験ですが、こちら 9 行目からに網掛けさせていただいている所見ですが、比重量の増加と、精巢の萎縮というのは肉眼所見ですけれども、そちらについて扱いを御確認いただければと思います。

42 ページの 15 行目からのマウスの発がん性試験の①になりますけれども、こちら 43 ページを御覧いただきまして、こちら比重量だけの増加のもの、肝臓がございまして。それと肉眼所見について網掛けさせていただいております。

また、浅野先生から肝肉芽腫形成と肝褐色色素沈着大食細胞の影響の用量を修正していただいております。もともと書いてあった影響の用量というのは、全動物についての統計処理の結果、有意差がついたところで記載があったものかと思われまますが、今回浅野先生から、最終と殺の結果を重視していただいて御修正いただいたのかなと考えたのですけれども、こちらの所見の用量の変更についても御確認いただければと思います。

また、この試験でも中枢神経系の白質空胞化が認められておりまして、追記しております。

43 ページの 9 行目からのマウスの②の試験です。

こちらは表 28 になりますけれども、雌の死亡率の増加と変異肝細胞巢の用量ですね、雌の用量の修正を行っております。

修正などを行った部分については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

中枢神経系の白質空胞化は後に回しまして、そのほかのところから議論したいと思えます。

まず、11 の (1) の試験ですけれども、小野先生からコレステロールの増加を追記していただいております。このほかございませんか、小野先生。

○ 小野専門委員

それ以外は特にはコメントはありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それから、(2) の試験では、11 行目に事務局のほうから追記がありまして、有意に胞上皮細胞腫瘍の増加があったということがあります。それで、この試験におきまして、

先生方は賛同されているのですけれども、剤が黄色ということで、被毛の着色は要らないだろうということで、皆さんそれは御同意されています。

それで、事務局のほうから網掛けで示されていますけれども、比重量の増加とか、これは削除してもいいのではないかという、これは最近の、先ほど来ありますけれども、表に記載しないということで、それから、浅野先生から用量依存なしということで御指摘いただいていますけれども、これも肉眼所見なので、削除ということでお願いしたいと思います。

それから、(3) の 2 年間のラットの慢性毒性試験で、精巣及び精巣上体の比重量の増加並びに精巣萎縮、これは何か矛盾した表現だと思うのですけれども、これは削除でよろしいですね。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、網掛けの部分は削除ということでお願いします。

それと (4) のマウスの発がん性試験なののですけれども、これも表 25 の肉眼所見は削除でよろしいですか。それから、比重量の増加も削除ということで。

それと (5) のところ表で 28、小野先生から修正をいただいていますけれども、この修正はこれでよろしいですか、浅野先生いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

43 ページの表 25 ですが、肝臓の肉芽腫形成が雄では 100 ppm 以上、それで雌は 1,000 でもとってしまうということになりますか。

○ 三枝座長

いえ、肉眼所見と重量だけです。

○ 三森委員

そうすると、雌の 1,000 ppm の肝の肉芽腫形成、これは残すということでよろしいのですね。

○ 三枝座長

と考えますけれども。

○ 三森委員

雄のほうですが、農薬抄録の 227 ページを見ていただくと、全動物での発生頻度で有意差は 100 ではつかないですね、雄は。227 ページの表 1 の 1 を見ていただくと、切迫

殺と最終と殺を含めた全動物のデータがありますね。そこを見ると、肝臓のところの 3 行目に肉芽腫性肝炎というのがありますが、これは 100 ppm で 12 例です。コントロール 15 例。

○ 堀部課長補佐

分母が違うので、104 分の 15 と 12 分の 12 です。

○ 田村専門委員

そうか。そうですね。これ、12 は有意差はつかないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ついていません。

○ 三森委員

ですから、1,000 だけではないのですか、肉芽腫性肝炎で。そうすると、評価書の 43 ページの表 25 のほうは、肝肉芽腫形成は 1,000 のほうに行くのではないですか。

○ 堀部課長補佐

さっき御説明したのは、恐らくその前のページの最終と殺動物群だと、100 から有意差がついているので、どちらを優先すべきかを御審議くださいということをお願いいたしました。

○ 三森委員

御検討いただけたらと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、御提案いただいていますけれども、よろしくお願いします。

○ 浅野専門委員

今、先ほど数字的に、例えば肉芽腫性肝炎、全動物のところで分母が違うというのを考えていなかったの、何で有意差がついているのだらうと非常に不思議だったので、その下の褐色色素沈着の部分も含めて。

この試験に関しましては、死亡数に関して動物で有意差があるわけじゃないですよ。そうした場合には、全動物での検討というのは、今見てみますと適切なのかなというふうに考えます。そうしますと、先ほど三森先生から御指摘いただいた表の 1 の 1 をもとにして、有意差があるものについて毒性所見として、その動物で記述するというのが適切なのかなと、今考えます。

ですから、肉芽腫性肝炎というのが雌雄とも 1,000 mg、それから褐色色素沈着大食細胞というのが、これも雌雄とも 100 です。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

それで結構だと思います。

○ 三枝座長

今御説明にありましたけれども、死亡とか切迫と殺では各群で差がないのだけれども、最終と殺においては 100 以上で有意差がついています。ですから、これも暴露期間が違ってきたりするので、浅野先生がおっしゃるように、最終と殺のデータを尊重したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほどの浅野先生の御発言は、死亡率に各群で差がないので、全動物のデータをとってもいいのではないかという御提案と捉えましたので、226 ページのデータを使うのではなくて、むしろ 227 ページの全動物のデータで有意差のついたところ、すなわち肉芽腫性肝炎については雌雄とも 1,000、それから褐色色素沈着大食細胞については雌雄とも 100 をとるとのことだというふうに整理をしていただいたものと理解しましたが、間違っていないですね。

○ 三枝座長

すみません、私が間違えておりました。

それでは、浅野先生、もとに戻すということで。

○ 浅野専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

では、最初の表に戻すということでお願いいたします。

○ 納屋副座長

試験の内容にかかわることではなくて、ただ興味本位からお尋ねしたいのですが、このマウスの試験は、対象群がほかの群よりも 2 倍以上の例数で開始しているのですけれども、こういうのはコントロール 1、コントロール 2 というのがあって、それぞれとの被検物質投与群との比較をするのか、あるいはそうではなくて、最初からコントロールは例数が 2 倍いても実験条件として成り立っているのかどうかという、基本的なところを教えてくださいませんか。

○ 三枝座長

三森先生、この考え方を教えていただけませんか。

○ 三森委員

慢性毒性発がん性試験の実施経験が少ない CRO の場合には、ヒストリカルコントロールデータが余りにも少ないということで、コントロール 50 例でスタートすると、ややもすると投与群で有意差がつきやすくなるということがあって、2 倍の動物を使って、無処置対照群は 100 匹を使うと、統計学的な有意性でより適切な毒性評価ができるという形で、2 倍量の動物を使って実施するというのはよくあったことです。一方、ヒストリカルコントロールデータがたくさん集まってきている CRO は、バックデータがありますので、対照群は 50 例のみで実施するという形に変わっていますので、この時代であったらあるのではないかと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

○ 浅野専門委員

三森先生、その場合に、例えばこういうふうに母数が違っちゃうと、同じ 14 例でも有意差がついちゃうというのが、最近ではこういうことはないということでもいいのですか。

○ 三森委員

100 例中の 14 例ですから、50 例だと 7 例ということですね。母数が小さい状態で有意差検定したほうが、高用量群での動きが少しでも変動すると有意差がついてしまうということがあります。ですから 100 というような倍の動物を使って実施したということだと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、中枢神経系の白質空胞化の議論を進めたいと思うのですけれども、いろいろな動物で同じような所見が出ていると。後ろのほうの試験で、細かくいろいろな動物でやってみたり、それから一番詳細には電子顕微鏡でも、その部位を特定しているということがあります。

それで、先ほど事務局から御説明がありましたように、混在物 5 に特化しての試験ということで、それからこの混在物がどの程度混在物として含まれているかということまで考えながら、混在物 5 の NOAEL も算定しているということがあります。

それで、これらの試験について妥当性ということで先生方に御意見を伺いたいのですけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

妥当性に関しては問題ないと思うのですけれども、そして、これに関してきちっと検証できているのではないかというふうに考えます。

○ 三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私もいただいた資料を見る限りでは、原因となる物質が混在物 5 であるということはきちんと明確になっていますし、量的な議論に関してもきちんと議論されているというふうに判断しました。

○ 三枝座長

それで、混在物の影響ではありますけれども、フルアジナムの毒性評価という意味で、こういうものが出ているというのをいろいろな試験結果の表の中に加えていかどうかということで、私は加えるのが適正であろうと思って御提案させていただいたのですけれども、それでいかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで、各試験でこういう結果が出たということは明記するということで、あとは最後の食品健康影響評価のところでどう表現するかにかかってきますので、それは後ほどまた議論したいと思います。

○ 山添委員

今やっと気がついて、やっとわかったことがあるのですが、原体の 5、混在物、これ構造式が間違っているのです、やっぱり。今日、朝から随分奇妙だなと思っていたのですが、この構造式の表記をそのまま書き直すと、違う化合物になるのです。その化合物が本当にそうなのかなと心配したので、ここに表記の発がん性の考察というところがありますね。ごめんなさい、発がん性じゃなくて、抄録の毒性所見の概要の 2 ページをあけていただきたいのですが、ブルーのところ。そのところの下から 2 段目のところに、フルアジナムの殺菌メカニズムはいまだ不明であるがと書いてある項目があります。

○ 堀部課長補佐

守秘の部分が入りますので、その先は先生方、お読みいただけないでしょうか。構造にかかわる部分になります。原体混在物の構造の部分になりますので、お手元の資料を読んでいただくと、すみません。申しわけございませんが、マイクを通しての御発言はお控えいただければと思います。

○ 山添委員

そこを黙読していただけないでしょうか。それが、ここにこういう記載があります。この記載と、それから化学式の構造を読み合わせて構造をつくりますと、この化合物が全く違った構造の化合物になります。どちらか確認がとれなかったのが先ほど申し上げなかったのですけれども、ここにこの記載を見つけましたので、この記載どおりになります、実は文章からは。実際にどう言っているのか、言えないので難しいのですが、ここに今書きましたけれども、そうすると、非常に反応性の化合物に変わります。

ですから、それは今の毒性のデータはより妥当になると思います。そうでないと、この構造だと、実はほとんど同じなのです。というか、見たところ、皆さん多分区別がおつきにならないと思うのです。同じものの形、16 ページですね。これは抄録の 16 ページのところに原体混在物 5 の構造が出ています。それとフルアジナムの構造を見ていただくと、比較をしていただければいいと思うのですが。どこが違うのということになります。

ということで、これ、抄録の最後のところの混合物の構造もちょっと変えていただく必要が出てきます。結論はいいのですけれども、この化合物の図から導き出されるものではないということで判断いただければと思います。

○ 三枝座長

山添先生、どうもありがとうございます。私らには理解できないところを御指摘いただ

きまして、ありがとうございます。

ただ、結論としては、これでよろしいですか。

○ 山添委員

妥当です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、毒性試験を終えまして、生殖発生毒性試験のほうに進みたいと思います。

○ 横山評価専門官

それでは、44 ページからお願いいたします。

まず、生殖発生毒性試験については特段に要求事項などございせんので、結論としましては、繁殖能に対する影響は認められなかったとされているところでございます。

45 ページの 28 行目ですけれども、「外表異常」の「異常」という字の記載を間違えてしまいまして、修正させてください。

要求事項といたしましては、46 ページにございますが、11 番になります。ラットの発生毒性試験①と②がございまして、投与に用いた溶媒が違うということで、その影響について考察がなされております。フルアジナムは水系の溶媒よりも有機溶媒によく溶解するというので、水系の溶媒を用いたほうが、——こちらの事務局がつくった回答の概要で、吸収・排泄の速度が速かったとございましたが、回答では、水系溶媒を用いたほうが吸収率が低く、排泄の速度が速かったとなっております、すみません、意味が変わってしまいますので——というのが回答でございました。

ラットを用いた催奇形性試験の外表異常の発生率の差に投与溶媒の差が影響するかどうかは明確ではないけれども、一因である可能性はあるとしております。ただ、試験①においても無毒性量が確認されており、この剤は水に希釈して使うという意味だと思うのですけれども、実使用場面に近い溶媒を使った試験②においてもそれを補完する結果となっていて、ラットに対する催奇形性に関しては、両試験から判断できると考えられるという回答が来ております。

46 ページの 16 行目になりますけれども、こちらは抄録に記載があったものですが、評価書に記載のなかった試験について、参考資料として追記させていただきました。ただ、46 ページの脚注の 6 番の網掛けのところにありますように、第 1 段階の試験において十分な妊娠動物が得られなくて、追加動物を割り当てた第 2 段階の試験を実施して、両試験の結果を合わせた試験ということとなっているのと、最高用量が低いということもあり、適切な評価ができないのではないかと考え、参考資料というふうに脚注を付けて記載させていただきました。御確認をいただければと思います。

八田先生が御欠席されておりますが、事前に御意見をくださっておりまして、47 ページですが、事務局の判断でよいというような御意見をいただいております。

また、47 ページのウサギの発生毒性試験ですけれども、網掛けの部分はやはり肝の変

色、退色については、扱いについて御確認いただければと思います。

あと、結論のところですけれども、24 行目からですけれども、少し修文をさせていただいております。

生殖発生毒性試験については、以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

要求は高木先生から出ているのですけれども、納屋先生、コメントいただけますか。

○ 納屋副座長

高木先生は恐らく了承されたのだろと思いますが、この回答でいいかなと思います。特に異存ございません。

○ 三枝座長

あと、(4)のところはいかがでしょうか。追加の。

○ 納屋副座長

追加試験を参考資料とした件につきましても、事務局案でいいですということを事前にメールでお答えしたはずなのですが、何か私だけ回答していなかったような感じです。

○ 堀部課長補佐

納屋先生からもお返事いただいたのは。たしか全部了承という形でお返事をいただいていたので、すみません。納屋先生と八田先生から了承の御意見をいただきました。失礼いたしました。

○ 三枝座長

あと (5) の肉眼所見は、これは削除でよろしいですか。

○ 納屋副座長

なくて構いません。削除してください。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のほうは、これは審議済みですけれども、増村先生から修正をいただいています。事務局から御説明いただいた後で、増村先生からコメントをいただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

御指摘いただいたのが、50 ページの表 32 の原体混在物 6 の結果でございます。抄録のほうを御確認いただきまして、陽性の結果であるという御指摘をいただきました。

増村先生からは、抄録でも陽性という記載がございまして、過去にこの抄録で陽性になっているにもかかわらず陰性とした、何か審議の経緯がないかとお問い合わせいただきまして、過去の資料を確認いたしましたところ、最初にこの評価書案を事務局がつくった段階から陰性として入れておりまして、事務局の記載が間違えていたということになりまして、御迷惑をおかけして申しわけございませんでした。その上で御判断をいただければと思い

ます。

そして、修文案といたしまして、49 ページですけれども、原体混在物 6 は陽性であったという御修文案をいただいたのですけれども、原体混在物 6 につきまして UDS の試験が実施されていて、陰性ということがありましたので、この点も本文に記載しておいてはいかかかと考えまして、49 ページの 10 行目からの「事務局より」というところに修文案をつくってみました。御検討いただければと思います。お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、よろしくお願いします。

○ 増村専門委員

49 ページの 10 行目の下の「事務局より」の中の一番下に書いていただいた修文案でいいと思いますので、そちらを使っていただければと思います。

あと、表の 32 につきましては、その原体混在物の *in vitro* の復帰突然変異試験については、ほかの代謝物の試験と合わせたような書きぶりで、これだけ 3 段に分かれているので、まとめられるのだったら上のように、同じようにまとめて表記していただいてもいいのではないかというふうに、今思いました。

それと、あとは、これはちょっとお尋ねしたいのですけれども、原体混在物 6 だけデータがありまして、ほかはどうしたらいいのだろうという。もちろんこれが陰性であれば、それほど大きな問題ではないのかもしれないのですけれども、1 つやって、少なくとも復帰突然変異試験でははっきり陽性になっておりまして、ほかのもの、特にこれ、マウス、ラットで発がん性が若干出ておりますので、こういう場合が、ただ原体混在物自体が、では評価対象なのかと言われると、そこらへんの取り扱いもよくわかっていないものですから、そこらへん、ちょっと説明があるとありがたいなと思います。

○ 三枝座長

ほかをやっていないという理由は、事務局ではわからないですよ。

今、事務局が検討していますけれども、佐々木先生、この間に何かコメントをいただけますか。

○ 佐々木専門委員

増村先生のコメントに同意いたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局、何かありますか。

○ 堀部課長補佐

とっさに出てこなくて情けないところではあるのですけれども、そもそも混在物に関する試験というのは必須ではなかったように記憶しております。恐らく同定されてきた化合物の形を見て、ほかの毒性試験と併走して、毒性試験はいろいろな試験が走りますので、

この構造を気にしてやったのではないかというぐらいのことしか、今思いつかないです。すみません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

山添先生から御指摘いただいたように、混在物 5 については構造式も化学名も違っている可能性が高いので、当然これは申請された方にお尋ねいただきますよね。

○ 堀部課長補佐

確認させていただきます。

○ 納屋副座長

そのときに、混在物がたくさんある中で 6 しか遺伝毒性試験をやらなかった理由を聞いて、5 について必要がないのかとかいうことを聞く機会があってもいいのかなと思うのですが、いかがですか。と、増村先生にお尋ねしろということのようです。

○ 増村専門委員

これ、今、原体混在物 6 なのですが、こっちの評価書のところでは構造も違う。

○ 堀部課長補佐

混在物の化学式と名称と構造式が合っているかどうか、確認していただいたほうがいいですね、まず。

○ 増村専門委員

まずそれ。

○ 堀部課長補佐

それは、評価書の後ろの別表に……ごめんなさい。原体混在物だから確認だけです。今は書いてあるのですが、確認だけはして、合わない状態のものになっていますよということは、まずは伝えます。その上で、ほかの混在物について聞く必要があるかどうかは、調査会で決めてください。事務局では、それは、すみません。

推測するに、急性毒性試験のほうも原体混在物 6 に関してだけやってあって、5 の試験はないのです。なので、恐らく申請者側としては、そもそも気にしたのは原体混在物 6 であって 5 ではなかったのだらうなというのはわかりましたが、それ以上のことは私には説明能力がないので、あとは先生方にお任せします。

○ 田村専門委員

私はむしろ、混在物は 2 だと思いますね、やるとしたら。先ほどの 6 は多分、構造式は合っているのではないかと思いますけれども。6 の構造式は合っている。

○ 堀部課長補佐

いや、合っていない。

○ 田村専門委員

6 の構造式と名前は合っていますね。

○ 堀部課長補佐

それは事務局の誤記だそうですので、事務局が直します。すみません。

○ 田村専門委員

抄録が正しい。

○ 山添委員

ただ、原体混在物の 5 の構造は明らかに間違えていると思いますので。

○ 堀部課長補佐

すみません、いずれ 5 は確認しないといけないので。

○ 山添委員

5 はともかく直してもらって。

○ 堀部課長補佐

事務局が決めることではありませんと申し上げておきながら、もう一度言い出すのはちょっと恐縮ですけれども、先生方、田村先生は 2 ではないかとおっしゃり、5 が気になるという御発言があり、いろいろな化合物が気になりそうだということのようですので、それであれば、5 の構造式を確認させるとともに、原体混在物に関して最小限のバッテリーとはいえ、そういうものの毒性試験をやらないと判断した理由ぐらいは念のために聞いておくということではいかがでしょうか。それでやれというと、なかなかやり過ぎ感は出るので、やるとおっしゃるのであれば、それは先生方でお決めくださいと、私、申し上げないといけないのですが、何でやらなかったのということぐらい確認するということではいかがでしょうか。

○ 三枝座長

そのときに確認するのはいいのですけれども、その回答を待って ADI を決めるのか、それは ADI の決定とは関係なくしてということの理解でよろしいでしょうか。

○ 増村専門委員

すみません、まだ構造があやふやになってしまったので、確定したことはちょっと言いがたいのですけれども、少なくとも 1 つ何がしかの混在物が、少なくとも復帰突然変異試験では明確に陽性という形に出ていて、それについては、申請者も一番新しい 2006 年という UDS の試験で *in vivo* で担保しているので、申請者側も意識はしていると思うのです。ただ、やはり 6 以外のものの構造、今ちょっとぼやけておりますけれども、その中にも当然類似のものが含まれていることは予想がつきますので、そういったものに対してどうやって担保するつもりなのかということは、申請者側の姿勢というか。少なくとも 6 については *in vivo* の試験を追加するという対応をとっていただいていますので、そこへんはこちらとしても期待したいところではあるのですけれども、もちろんこれで発がん性のほうが丸っきりなしであれば、そこまで余り大きく出なくてもいい話だと思うのです。

いずれにしても、今構造が確定していない状態で議論するのは難しいような気がします。

○ 堀部課長補佐

先生、仮にこの原体混在物に気になるほどの遺伝毒性が……、発がん性試験というのは原体混在物込みの原体で試験がなされているわけですし、それでがんが出てくるということと、私も今どう考えていいかというのがよくわからないので、お尋ねしているところではありますが、原体の遺伝毒性試験のほうでは、全部陰性という結果が出ていますね。こちらというのは、原体混在物込みでの遺伝毒性試験がなされているとすると、発がん性試験と原体の遺伝毒性試験で用いられたものというのは、ほぼ同等のもので発がん性と遺伝毒性を評価しているというふうに考えられるように思うのです。

原体混在物 6 の試験というのはそれだけを取り出しているのです、原体の中に含まれる量とは違う用量の、かなり、もっと言うと高い用量での試験がなされているというふうになると思うのですけれども、発がん性がある物質に関して、原体混在物の影響というのをもしかして考慮しなければならないかもしれない場合に、原体の遺伝毒性の試験が全部陰性であっても、1個1個取り出した高濃度の試験というのを考慮しなければならないものなのか、あるいは原体の試験で何か気になるものがあるから、ほかの試験をやりなさいというべきものなのか。そのへん、その評価をしていくに当たってどう考えていけばいいのかというところを、今、私も少し混乱しているので、うまい表現ができていないのですけれども、原体の遺伝毒性試験の中で、原体混在物込みで遺伝毒性を見ているというふうにはならないのかどうかという点について。評価をするに当たってですね。

というのは、これ、さっき私がちらっと申し上げたのですが、原体混在物に関しての試験というのがマストにはなっていないということを考えると、気になるからということだけではなかなか議論しづらい部分もあるのかなと思ったものですから、どうすべきかなと思ひまして、少しそのへん、見解をいただければと思うのですが。

○ 三枝座長

佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

私は堀部さんの言われるのでいいかと思うのです。というのは、いわゆる混在物、不純物ですよね。これ、同定されているものがこれだけということですね。ほかにもいっぱいあるかもしれないのですよね。そこで1つ、そういうものをすべからく超高濃度でやる必要があるのかと言われると、それこそ何でもかんでもポジになると思うのです。

私は、ですから、不純物も込み込みで全部やっている試験が原体としてあるのであれば、別にそれで私はいいいと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

今、原体のほうの各試験の個別の抄録をざっと見た感じだと、これも純度として

95%ですとか、その前後の値でやっていますから、数%の不純物という形で恐らく原体混在物が入っている状態で、原体の試験というのが全て行われているというふうに理解できますので、そうしますと、原体の試験でもって全て陰性となっているというデータを尊重して、それを対象物質とするという解釈は、1つあるかなというふうに思います。

少なくとも出ているデータの原体混在物の 6 については、*in vivo* の試験でフォローアップはしているというところまでだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

一応結論的なものが出たと思うのですけれども、原体混在物を含めたというか、フルアジナムの遺伝毒性を評価した上で、それはほとんどが陰性であるということなので、この剤の遺伝毒性はないという結論に持っていきたいと思うのですけれども、先生方、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ 小野専門委員

今の議論を聞いている範囲では、通常、原体混在物について遺伝毒性試験は要求されていないので、やらないのが普通だと思うのですけれども。評価に関しては今の三枝先生のお話でよいと思うのですけれども、もしも構造について申請者に確認するのであれば、逆に原体混在物 6 について遺伝毒性試験をやった理由というのがあると思うので、それを聞いていただきたいなと。動物の試験のほうでは中枢神経の空胞化があって、その原因探求のために、最終的に混在物 5 が原因であるという試験が追加されていますよね。そういうパターンであれば試験をすることはわかるのですけれども、この 6 だけをスポットで何でやるのかというのがちょっと理解できませんでしたので、もし業者に聞く機会があれば、それを聞いていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

田村先生、ついでに、なぜ先ほど御指摘のあった 2 をやらないのかというのは、聞かなくてよろしいですか。

○ 田村専門委員

結構です。

○ 三枝座長

では、もし可能であれば申請者に、今の小野先生からのコメントを聞いていただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

では、遺伝毒性を終わりにして、その他の試験については先ほども少し議論しましたけ

れども、混在物 5 の神経白質の空胞化というのは、納得いくデータであるということで御了承いただきました。

それで、食品健康影響評価に入れると思うのですけれども、よろしいでしょうか。

では、食品健康影響評価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

57 ページをお願いいたします。

まず、動物体内運命試験の結果ですけれども、7 行目の記載、 C_{max} の数字なのですから、2~8 時間と記載しておりますが、先ほど永田先生から御意見をいただきまして、GLP で今回追記させていただいたデータを重視するというので、2~8 から、6~10 に修正をするようにと御指示がありましたので、修正させていただきたいと思います。

投与後、6~10 時間で C_{max} に達し、速やかに排泄されております。排泄経路は、胆汁を介した糞中とされております。主に消化管、脂肪、肝臓に分布しております。糞中からは未変化のフルアジナムのほか、代謝物 C、D、E の抱合体が検出されております。

植物体内運命試験の結果ですけれども、ぶどう果実から代謝物 C、K が最大で 17.2 及び 19%TRR 検出されております。植物固有の代謝物 B、F、L、M、N ですが、いずれも 10%TRR 未満であったという御追記をいただいております。

作物残留試験では、最大残留値は荒茶の 10.4 mg/kg という結果になっております。フルアジナムによる影響ですけれども、主に肝臓、肝細胞肥大など及び血液系の貧血に認められたとまとめられております。

発がん性試験ですけれども、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝細胞腫瘍の増加が認められておりまして、発生機序として、ラットの甲状腺腫瘍については、本剤が肝臓のミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T_4 レベルが低くなって TSH レベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及びろ胞上皮細胞肥大を引き起こした結果と考えられております。

マウスの肝細胞腫瘍については、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用と細胞増殖促進作用により増加したものと考えられております。これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えたというまとめとさせていただいております。

イヌを用いた慢性毒性試験とマウスを用いた発がん性試験で、中枢神経系の白質空胞化が認められ、原体混在物 5 の作用によるものと考えられております。こちら、三枝先生から御修文いただいております。

6 行目からは発生毒性についての記載でして、①において、最高用量群の胎児で小胎児、上顎裂、変形口蓋等の外表異常の発生頻度が有意に増加したが、これらを確認するために実施されたラットの発生毒性試験②では、胸骨分節の未骨化等の骨格変異が認められたものの、同様の所見は得られておりません。したがって、再現性に乏しいことから、これらの外表異常は本剤投与により直接的に誘発された奇形ではないと考えられた。さらに、ウ

サギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかった。

以上より、フルアジナムに催奇形性はないと考えられたというふうにまとめさせていただいております。

神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められておりません。

田村先生から御追記いただきましたが、植物体内運命試験において、10%TRR を超える代謝物として C 及び K が認められておりますが、C はラットにおける代謝物で、また、K は親化合物とほぼ同等の毒性であったことから、農産物及び畜産物における暴露評価対象物質をフルアジナムと設定したと、案とさせていただいております。暴露評価対象物質ですけれども、畜産物というのを田村先生に追記いただいております。

無毒性量についてですが、23 行目からになります。各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の 0.38 という数字ですけれども、当該試験の最小毒性量が公比が約 10 倍ありまして、3.82 mg/kg 体重/日で、ラットを用いたほかの試験ですね、2 年間の慢性毒性試験の無毒性量が 1.9 mg/kg 体重/日で得られていることと、2 世代の繁殖試験の無毒性量は 1.49 mg/kg 体重/日というものが得られております。この差は用量設定の違いによるもので、ラットにおける無毒性量としては、これら総合的に判断して、こちらは 2 世代繁殖試験の数字ですね、1.49 mg/kg 体重/日と考えられ、イヌの 1 年間慢性毒性試験の無毒性量がそれよりも小さい 1 mg/kg でありますので、根拠としては、この 1 mg/kg が妥当と考えられたとしまして、59 ページのとおり ADI の案を作成させていただきました。

60 ページの表 33 ですが、各試験の取りまとめと、あと海外での ADI の数値を記載させていただいております。

63 ページになりますが、今回、イヌの 1 年間の慢性毒性試験、1 で御提案させていただいておりますが、海外では、米国ですとマウスの 2 年の発がん性試験で 1.1 を根拠に、カナダですと EPA と同じマウスの 1 の試験の NOAEL を使っているのですけれども、安全係数として 1,000 というものが掛けられております。これは、100 にさらに 3 掛ける 3 されておまして、まず、発達神経毒性がないことによる 3 というのと、エンドクリンに関連した影響ということで、精巣の萎縮などというふうに記載がございましたが、それで両方で 3 と 3 で 1,000 というふうな説明が評価書にございました。

発達神経毒性なのですけれども、多分、カナダですとかアメリカの評価が終わった後、作成されたものかと思っておりますけれども、この評価書には 2005 年の試験といたしまして、評価書の 47 ページになりますけれども、提出されておまして、発達神経毒性は認められなかったという結果になっております。

オーストラリアのほうは 0.4 という NOAEL をとっておりますが、これはラットの慢性毒性試験の 2 本あるうちの低いほうの数字をとっているものと思います。

こちらは先ほど本文中の記載を読み上げさせていただきましたけれども、60 ページの取りまとめ表になりますが、2 年間の慢性毒性/発がん性の併合試験と、その下にありま

す 2 年間慢性毒性試験、あと繁殖毒性の公比のとり方が入れ子になっていることもありまして、本文中の記載のようにさせていただいている次第でございます。

以上、御検討をお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

単純に NOAEL を比べると、ラットの試験のほうが低いのですが、その公比ということを考えたり、ほかの試験のことを考えると、事務局の御提案のようになると思うのですが、これについて、小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私は事務局案で結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生もよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

皆さん、御賛同いただきましたので、考え方としては事務局案でよろしいと思います。

あと、田村先生のほうから追記していただきましたけれども、これ以上、何かございませんでしょうか。

○ 田村専門委員

畜産物はとるのですか、恐らく。私はフルメツラムと一緒にしちゃって勘違いして、この場合は具体的に残留のデータがないので畜産物をとったほうがいい。代謝の試験結果だけですよね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。

○ 田村専門委員

したがって、とったほうがいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、納屋先生に伺いたいのですが、カナダですか、内分泌攪乱及びほかの発達毒性のコメントがありましたけれども、その点、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

発達神経毒性試験がないことでデフォルトの 3 を掛けた。それは 2003 年にカナダが評価した時点にはデータがなかった。今回は 2005 年のデータということで追加されているので、これは特に構わないですよね。

あとは、内分泌攪乱に関しましては、カナダ政府というのは非常に厳しい考え方を持っておりますので、そういうデータがないとデフォルトで 3 を掛けるということだろうと思います。これは政府のリスク管理のポリシーというかやり方なので、そのことについて口を挟むことはありませんけれども、ちょっとやり過ぎかなという感触はっております。以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価の ADI ですけれども、本委員会といたしましては、イヌの 1 年間の慢性毒性試験の結果を得まして、NOAEL 1 mg/kg 体重/日を根拠にいたしました安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日というふうにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

ADI の設定については私もよいと思うのですが、先ほどから問題になっている中枢神経の白質の空胞化についてですが、食品健康影響評価のところの 58 ページに、原体混在物 5 でしょうか。当専門調査会としては空胞化についてどう考えているのかを記載しておいたほうがよろしいのではないかと思います。

気になるのは、評価書の 54 ページ、21 行目からのボックスに、追加資料要求事項の 12 として、カナダはリスク評価結果から含有率は、混在物 5 は 0.1%未満としているわけです。考えてみると、この病変はイヌにも出る、ラットにも出る、マウスにも出るということで、動物の種の壁を超えているわけです。

いくら少ないからといっても、ヒトに対してどうなのかと。確かに農作物を経由して原体混在物 5 が入ってくるというリスクはないと思いますが、例えば使用時安全のことを考えれば、これに暴露された場合は大丈夫なのか、そのへんのことも考えると、食品健康影響評価のところにもう少し何か文章を入れておいたほうがよいような気がします。少し御議論いただけませんか。

○ 三枝座長

今お話がありましたけれども、三森先生の御懸念は、例えば農作業者の労働安全衛生も含めてということでしょうか。

○ 三森委員

いや、そういうこともありますけれども、ここはあくまでも一般消費者が食物を経由しての暴露での評価ですから、そこを具体的に出さなくてもいいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。58 ページの 1 から 5 行のここの書きぶりですね。

○ 納屋副座長

事務局にお尋ねしますけれども、原体の含有規格値を変更することはできないのですね。

○ 堀部課長補佐

登録申請上、それで登録がおりておりますので、それで管理されているという、それはあくまでもリスク管理の問題だと思います。

○ 納屋副座長

そういうことであれば、ここの 1 行から 5 行までに書いてある数字と今回 ADI の根拠となった 1 mg、そこに乖離があるということをどこかに書いて、だから追加の安全係数を掛けることは必要なかったとかいうことを、どこかに記載するのがいいのかなと思いました。それを 5 行以下に書くのか、あるいは 30 行と 31 行の間に入れるのか、事務局で知恵を出されるはずだろうと思います。

○ 堀部課長補佐

逆に事務局は書きようがないからどうしようかなと思って、これ書けないので困ったなと思っていました。というのは、原体混在物に関するところでは、1 という数字はまだ出てこないのです。それで、そうすると、書けるところというのが、実は 58 ページの一番下の行にしかないと思うのです。百歩譲っても 30 と 31 の間だと思うのですけれども、ここにどこまで書くのか。

もう一つ、私は逆に先生方にここは御決断をいただかないと、事務局に任されても書けないのですけれども、何倍だったらだめで、何倍だったらいいいのかとか、そういうマージンがあるからということここに余り書き過ぎてしまうと、そういう議論に走ってしまうのかなという気がしたものですから、そのへん、どう考えたらいいのかは、あらかじめ御議論いただいた上で文案を練ります。

混在物のスペック管理は、リスク管理なり、農薬登録をやっている農林水産省の仕事だと認識しておりましたので、食品健康影響評価の中にどこまで書くのかということも、やや事務局としては心配しております。

○ 三枝座長

というような事務局の心配事がありますけれども、ただ、事務局がおっしゃるように、具体的な数字がいいか悪いかというのは、サイエンティフィックな根拠は全然ないので、これは何とも言えないことですが、少なくとも NOAEL とわかっている数字よりはずっと低い値になるよというような表現にしかないと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。数字で出すのはなかなか難しいような気もしますが。

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

原体混在物 5 についてはきちんと抑えることというふうに書けばいいのではないのでしょうか。そうすると、リスク管理側は考えてくれるのでしょうか。リスク管理側のテリトリーに我々が口を挟むのが適切でないということですので、これはこれ以下に抑えることというふうにするのがいいと思いますが、いかがでしょうか。なお、原体混在物 5 については、具体的に抑えることと書いてしまったらまずいのでしょうか。無毒性量を余り意識

しなくてもよくなりますよね。

○ 堀部課長補佐

御提案なのですが、むしろこれ、専門調査会の議論としては間違いなくずっと引き継いで説明し、ずっと持ち越して行って、答申のときにリスク管理側に対して、あくまでもこれは原体混在物 5 については規格値以下の状態で評価したものであるから、これをきちんと管理するのだよということを付言するというふうな形はあり得ますか。それとも、やっぱりこの評価書に書き込まないといけないでしょうか。

それが確実に管理側に伝わるということが重要なのであれば、よくある、たまにこれもまた調査会でも議論に出てきますけれども、パブリックコメントなんかで管理側の案件というものに関しては、答申のときに、おたくに関係する意見はこんなの出ていますからねというふうにしてお伝えしているというのがあるのです。なので、それと同じような形で、答申のときに専門調査会、食品安全委員会の審議としては、これはあくまでも原体混在物 5 については規格値以下のものとして評価したものであるから、管理についてはよろしくねというようなことを何らかの形で、評価書とは別に答申文なりの中で管理側に伝えるというのも 1 つの方策かなと。

なぜそういうことを申し上げるかという、この評価書というのはあくまでもフルアジナムの農薬評価書なものですから、混在物の管理のことをとりたてて書き始めてしまうと、ちょっと意味合いが違うのかなというふうに感じたのです。なので、ここでは事実として、白質空胞化に関して科学から導き出された事実については書くのだけれども、フルアジナムの評価書の中ではそこまでにとどめておいて、答申のときに、そこもちゃんと管理側が考えてねと返したほうが、聞かれたことに対する答えとしては正しいのかなというふうにちらっと思ったものですから。先生方が評価書に書いたほうがいいということであれば、それに反対するだけの理由は事務局も持ち合わせてはいないのですけれども、すみません、私が抵抗しているようで申しわけないのですが、少し御検討いただければありがたいのですが。

○ 納屋副座長

今の堀部さんの御説明を聞くと、30 行の後ろに規格値の範囲内で管理される場合には、神経系白質空胞化に関する懸念は少ないという言葉を追加記載すれば、大分物が見えてくるかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

かなりいい御提案だと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

書き方としてあるのは、具体的な数字で書かなくても、「農薬取締法上規定された規格値で」とかいう書き方で、規定された規格値の範囲内で管理されたというふうに定性的に書くことはできると思うので、そういう書き方でいかがでしょうかという御提案をしようと思いました。

○ 三枝座長

それで結構だと思うのですけれども。と言いますのは、決まりとして規格値があるので、それは数字を出すのと同じ表現と理解できると思います。

先生方、それでよろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

今ので全く異存はございませんが、そうしますと、58 ページの 1 行から 5 行に関する記載そのものも不適切ですよね。具体的な数字が出てきたらまずいわけですよね。

○ 堀部課長補佐

可能性があるのですが、むしろ 58 ページの 1 行目の「考えられた。」でとめて。いずれにしても 30、31 行目の間のところに、管理された場合に、ということを書けばいいのかなと思います。

やはり、1 行目から 5 行目も難しいように思います。すみません、チェックが足りなくて申しわけありません。

○ 三枝座長

いろいろ事情を説明していただきましたので、支障のない書き方で、事務局のほうでまとめていただければいいと思います。

○ 堀部課長補佐

ちょうど先ほど申し上げたようなラインで、後ほど御相談させてください。

○ 三枝座長

三森先生、それでよろしいですか。

○ 三森委員

やはり含有規格値というのをここでは出すべきではないと思います。ですから、58 ページの 1 行目から 4 行目のところは、ここは削除という形になりますね。そうなれば、57 ページの 37 行、38 行のところで空胞化が出たというような形しか書いていませんが、これについては、回復試験でもとに戻るということで、重篤な神経障害ではないというような文章を入れておくような追加文が必要だと思います。

○ 三枝座長

事務局、今、三森先生からサジェスションをいただきましたけれども、この白質空胞化は可逆的な変化であるというようなことも加えていただければと思います。よろしくお願いします。

一応、ADI は決まりまして、あとは食品健康影響評価の書きぶりですけれども、それは事務局のほうで検討いただいて、再度、委員の先生方に確認していただくということで、本日は終わりたいと思います。

それでは、今後の進め方等について、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

申請者に確認すべき点がございますので、そちらを確認させていただきます。その回答

の確認については、全ての分野の先生方に及ぶものと判断いたしましたので、先生方全員にメールにてお送りいたしまして、御覧いただくようにいたします。

もし内容を御確認いただいた上、再度部会での審議が必要ということであれば、その際におっしゃっていただければと思いますが、何もないければ、ADI に影響のあるものとは思いませんので、先生方が回答を御理解いただいた段階で、幹事会に向けての準備を進めさせていただきたいと思います。

食品健康影響評価の書きぶりについて、今のようなところ、2 点、加筆が必要になっておりますので、その点につきましては修文案を作成しまして、先生方に御相談を差し上げられればと思っておりますので、その際はどうぞよろしくお願いします。

先ほちょっと申しそびれたのですけれども、先ほど永田先生が帰られたのですが、この食品健康影響評価の動物の書きぶりについては、先ほどの T_{max} の時間以外はオーケーという御回答をいただいておりますので、すみません、御報告申し上げます。

この剤の進め方については以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、今後の日程とか、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

次の開催日程でございますが、本部会、次回は 2 月 26 日火曜日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

幹事会につきましては、先生方、大変申しわけございません、来週、1 月 25 日金曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局は以上でございます。

○ 三枝座長

委員の先生方から何かございますでしょうか。

ないようです。それでは、本日はこれで終了したいと思います。

どうもありがとうございました。