

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 95 回 議 事 録

1. 日時 平成 25 年 7 月 25 日（木） 14：00～17：40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（キノクラミン、フィプロニル、フェニトロチオン、フルアジナム）の食品健康影響評価について

（2）農薬（エトフェンプロックス、ルフェヌロン）の食品健康影響評価について

（3）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、上路専門委員、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）

小澤専門参考人、林専門参考人

（食品安全委員会委員）

上安平委員、佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部課長、前田調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、河野技術参与、進藤技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、
齋藤係長、大田係員

5. 配布資料

資料 1 キノクラミン農薬評価書（案）

資料 2 フィプロニル農薬評価書（案）

資料 3 フェニトロチオン農薬評価書（案）

資料 4 フルアジナム農薬評価書（案）

資料 5 エトフェンプロックス農薬評価書（案）

資料 6 ルフェヌロン農薬評価書（案）

資料 7 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）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただ今から第 95 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、御出席いただきまして、ありがとうございます。内閣府におきましては、5 月 1 日からクールビズを実施中でございますので、御理解、御協力のほどどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属いただいております専門委員 9 名の先生方に御出席いただいております。また、小澤先生、林先生にも専門参考人として御出席いただいております。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席でございます。

それでは、以降の進行を納屋先生、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

お手元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、幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 から 6 までは農薬評価書の案でございます。資料 1 はキノクラミン、資料 2 がフィプロニル、資料 3 がフェニトロチオン、資料 4 がフルアジナム、資料 5 がエトフェンプロックスの第 2 版、資料 6 がルフェヌロンの第 2 版でございます。資料 7 は論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制、資料 8 として食品安全委員会での審議等状況 1 枚でございます。また、ちょっと資料のナンバー等も何も書かなかったのですが、カルバリルとベンジルアデニンの論点整理ペーパー、裏表の 1 枚の紙でございますが、別途配布させていただきました。これらは近日中にホームページに掲載されます。配布資料の不足等ございませんでしょうか。不足等ございましたら、今日も大部でございますので、途中でも結構です。事務局までお申しつけいただければと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

資料はお揃いですね。

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」に基づいて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の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。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただいております確認書をあらかじめ確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日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。

○ 納屋座長

御提出いただいた確認書について、相違はございませんね。ありがとうございます。

それでは、議事に入ります。まずは議事 1、農薬キノクラミンの食品健康影響評価についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 1 に基づきましてキノクラミンについて御説明申し上げます。

資料 1、3 ページをお願いいたします。本剤につきましては、2010 年に評価要請がまいりまして、2011 年と本年の 6 月に評価第四部会で審議をいただき、本日の幹事会に提出されるものでございます。

5 ページをお願いします。要約部分でございますが、3 行目、4 行目のところですけれども、こちらは、最近の評価書では「ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている」という記載を普段はしておりませんので、事務局のほうで修正させていただいております。

6 ページをお願いいたします。本剤の概要でございます。構造式は 6 番に記載したようなナフトキノン化合物に属する除草剤でございます。作用機構としましては、茎葉部に接触及び吸収され、光増感物質の蓄積による過酸化効果により、光合成反応を阻害することにより除草効果を示すと考えられております。今回は、魚介類への基準値設定の要請と、暫定基準の見直しに係る評価要請があったものでございます。

7 ページをお願いします。安全性に係る試験の概要でございます。動物体内運命試験がまとめられておりますが、吸収率は、8 ページの上のほうにありますように、経口投与後の吸収率は少なくとも雄で 85.8%、雌で 82.6%と算出されております。

分布のデータは 8 ページ 6 行目からになりますが、特段蓄積傾向を示す組織は認められておりません。

代謝につきましては 9 ページでございます。尿中の主要代謝物は雌雄とも硫酸抱合体の M でございました。

それから、排泄のデータは 10 ページになります。主要排泄経路は尿中でございますけれども、高用量になりますと、一部糞中の排泄率も増えてくるという状況にございました。

11 ページにまいりまして、植物体内運命試験でございます。植物体内運命試験はイネとれんこんで行われております。10%TRR を超えた代謝物として、イネの茎葉で代謝物 G が認められております。

12 ページ 24 行目、ボックスでございますが、上路先生から、表 7 の脚注網掛けしておりますが、種子の抽出法による結果のところに not applicable の略称である「N/A」というのがございます。これに対して脚注で「適用なし」と書いていたのですけれども、これは測定しなかったということでしょうかという御質問をいただきました。抽出方法については、直接燃焼法で求めたと書いてあるのですけれども、採取量が少なかったために分析がされなかったということでもございました。脚注がわかりにくかったので、抄録に書いてあったように「採取量が少なかったため、適用なし」と修正させていただきました。御確認いただければと思います。

また、その次、環境中運命試験に関しましても、上路先生から記載ぶりについて一部修正をいただいております。

18 ページをお願いします。作物残留試験でございます。キノクラミンの残留値は全て検出限界以下でございました。また、イネの茎葉で出てきました代謝物 G でございますけれども、こちらも測定された範囲では検出限界以下ということでもございました。魚介類における最大推定残留値は 0.01 mg/kg ということでございます。

毒性試験の結果を 20 ページからまとめております。21 ページをお願いいたします。亜急性毒性試験の結果が記載されております。本剤の一般毒性のプロファイルでございますが、体重の増加抑制、それから貧血や髄外造血の所見と、もう一つは腎臓、膀胱等尿路系への影響が認められております。

23 ページをお願いします。ラット③、表 21 の中でございますけれども、10 行目にボックスがありますが、松本先生から、「骨髓塗抹における好酸球及び赤血球系造血細胞の減少」について、「減少」でよいか確認してくださいというコメントをいただきました。事務局でこの部分について内容を確認しておりましたところ、そもそも「赤血球系造血細胞の減少」と書いてあったのですが、「赤血球系」というところは部会のときに御説明した原語が間違っておりまして、本来正しくは“Total myelopoietic cells”と書いてあったので、赤血球系ではなくて造血系のことを指しているということで、西川先生、長野先生と御相談させていただきまして、まず用語として「総骨髓造血細胞」と直させていただければと思っております。その上でデータを御覧いただいて、松本先生にも御確認いただきましたが、減少は減少だったということで、最終的に松本先生から「骨髓塗抹における好酸球及び総骨髓造血細胞の減少」ということでよろしいかと思いますという御回答をいただいたところでございます。

28 ページにまいりまして、28 ページ一番下から、結果の記載は 29 ページになりますが、2 年間発がん性試験の NOAEL が ADI の設定根拠となっております。29 ページ、30 ページに具体的に記載がございますけれども、この試験では、非腫瘍性病変としまして、腎臓や尿管上皮の過形成、尿道上皮の過形成、膀胱上皮の過形成などが認められておまして、また表 36 にございますように、膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度の増加が認められております。無毒性量としては雌雄とも 4 ppm ということで、この雄の 0.21 mg/kg 体重

/日が ADI の設定根拠となった数字でございます。

30 ページにはマウスの発がん性試験の結果がございますが、マウスでは発がん性はなかったということでございました。

31 ページから生殖発生毒性試験の結果でございます。31 ページには繁殖試験の結果が、32 ページから発生毒性試験の結果がまとめられておりますが、繁殖能に対する影響や催奇形性は認められておりません。

34 ページに遺伝毒性試験の結果がございます。結果は表 45 に示させていただいたとおりでございます。6 行目からでございますが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で、+S9 で擬陽性でございましたが、最大耐量まで実施したげっ歯類を用いる小核試験を含めその他の試験では全て陰性でございましたので、キノクラミンには問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとされております。

食品健康影響評価は 35 ページからになります。24 行目に暴露評価対象物質の記載がございますけれども、暴露評価対象物質は農産物、魚介類中ともキノクラミン親化合物のみと設定されております。

無毒性量の関係ですけれども、幾つかの試験で無毒性量が求められていなかったもので、その部分についての説明が 27 行目から 33 行目までに記載されております。具体的には、発生毒性試験については、同用量で実施された別の試験において無毒性量がとれていること、また亜急性の試験についてはより長期間、低用量での試験が行われて無毒性量がとれているということから、全体としてラットにおける無毒性量は長期試験の無毒性量でカバーできると判断されております。ADI でございますが、先ほど御説明しましたラット 2 年間発がん性試験の NOAEL から、安全係数 100 で除しまして 0.0021 mg/kg 体重/日とされております。

すみません、食品健康影響評価の中で本来平仮名で書く部分が漢字になっているといったちょっとしたエディトリアルなミスがございますので、ここは事務局で適切に修正させていただければと思っております。

本剤に関して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。

最初から確認をいたします。動物体内運命試験のところにつきまして、小澤先生、永田先生、コメント等ございましたら、お願いいたします。

○ 永田専門委員

私のほうはございません。

○ 小澤専門参考人

私も問題ないと思います。

○ 納屋座長

それでは、植物体内運命試験、土壌運命試験はいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

事務局のほうで直していただきましたので、それで結構です。ありがとうございました。

○ 納屋座長

これは、西川先生、部会の座長の先生にお尋ねしますが、15 ページの表 10 のタイトル、これはこのように訂正のとおりに修正してもよろしゅうございますか。

○ 西川副座長

はい、これでよいと思います。

○ 納屋座長

毒性試験の 23 ページの表 21 を確認させていただきます。松本先生の御指摘で、事務局が中身を確認し、部会の先生方にも再度確認していただいて、表の 200 ppm 以上のところの記載が変わりますが、松本先生、コメントがございましたら、よろしく願いいたします。

○ 松本専門委員

特にございません。確認していただいて、修正していただきましたので、これで結構だと思います。

○ 納屋座長

生殖発生毒性試験につきましては、特にコメントがございません。遺伝毒性につきましては、林先生、本間先生、コメントをお願いいたします。

○ 本間専門委員

特にありません。事務局案どおりで結構です。

○ 納屋座長

それでは、ここまでのところで、特に補足等ございませんようでしたら、食品健康影響評価の確認をさせていただきますが、いかがですか。

○ 吉田専門委員

すみません、先ほどの 23 ページ、表 21 ですが、200 ppm 雌、最後が「肝洞様毛細血管細胞色素」で終わっているのですが、詳細には、ちょっと意味が通じないようにも思いますので、マイナーな点だとは思いますが、御確認いただきまして、修正されるのであれば修正をお願いいたします。

○ 納屋座長

今、吉田先生から御指摘いただきましたところは、事務局、今すぐ何かお答え等をいただけますか。「沈着」でいいのですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、抄録の所見の表上は「色素」でとまっております、そのまま記載したもののなので、どうしましょうかとしか申し上げられないのですが。

○ 吉田専門委員

表 26 のほうは 10 mg のところで「色素」に「沈着」がついておりますので、やはり

「沈着」ではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

ということで、「沈着」という言葉を追加してください。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 納屋座長

そのほかにはよろしいですか。

食品健康影響評価の確認をいたします。部会で御決定になされた結論並びに ADI をお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ADI を確認いたします。根拠となったのは、ラットを用いた 2 年間の発がん性試験で得られました無毒性量 0.21 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.0021 mg/kg 体重/日を幹事会も確認したということにさせていただきます。

この剤の審議につきましては以上になりますが、事務局から今後の進め方についての御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

今、先生方からいただいた修正について修正をし、先ほど事務局から申し上げた漢字や平仮名のエディトリアルな修正をかけさせていただいて、親委員会に報告させていただければと思っているのですけれども、1 点ちょっと御相談がございます。先ほど申し上げればよかったのですが、要約のところに、前回幹事会で暴露評価対象物質のガイドラインをお認めいただいて、過渡期なのでないものがあるかもしれませんと言ったのですけれども、単に暴露評価対象物質を親化合物にしましたと書くだけの話なので、できればここは、要約の 15 行目と 16 行目の間に暴露評価対象物質の一文を食品健康影響評価と同様に入れさせていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

先生方、よろしゅうございますか。

お認めいただきましたので、それを追記して先に進めていただきますようお願いいたします。

では、この剤の審議をこれで終わりといたしまして、次の剤の審議に入ります。

次はフィプロニルです。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料 2 をお願いいたします。資料 2 は、農薬フィプロニル評価書案のたたき台でございます。

4 ページをお願いします。本剤につきましては、2011 年に評価要請がございまして、

昨年 1 月に第四部会で御審議をいただきまして、その際に ADI は設定いただいておりますが、抄録の記載内容等について評価書の内容を整えるための確認事項が若干ございましたので、そちらへの回答をお願いしていきまして、本日幹事会で御審議をお願いするものでございます。

6 ページ、こちらは要約に暴露評価対象物質が既に入っております。

7 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。構造式は、7 ページ 29 行目、6 番にあるようなフェニルピラゾール系の殺虫剤でございます。GABA による塩素イオンチャネルコントロールを阻害しまして、神経興奮抑制を阻害することにより殺虫効果を発現すると考えられております。暫定基準が設けられていきまして、今回、飼料中の残留基準の設定が要請されたものでございます。

9 ページをお願いします。動物体内運命試験でございますが、ラットが 4 本、マウスが 2 本ほか、さまざまな体内運命試験が実施されております。

11 ページをお願いします。ラット②の試験の血漿中薬物動態学的パラメータ、表 3 に関連して、5 行目ボックスで永田先生から、 $T_{1/2}$ が低用量より高用量で低いことに関し、議論があったのでしょうかというお尋ねがありました。特段の議論はなされていきません。永田先生から先ほどおもしろいというコメントがありましたので、後ほど何かコメントがいただけるものと思っております。

それから、12 ページにいきまして代謝物のプロファイルでございますが、尿中には極性の高い 1 種類の画分のみが認められて、酵素による脱抱合処理でフィプロニルと代謝物 D 及び E が同定されていきおります。糞中では、フィプロニルと代謝物 B が主要成分で、少量代謝物として C と E が認められていきおります。

13 ページにいきまして、排泄のデータに関連して、11 行目のボックスです。こちらも、単回投与と反復投与間での組織残留性・尿中排泄量の大きな違いについて、議論があったのでしょうかというコメントがございました。特段の議論はなかったのですが、ここも先ほど永田先生からコメントがあったので、後ほど何かあるかもしれません。

ラット③の試験では、吸収率等について御紹介しておきたいと思っております。吸収率でございますが、低用量群で 86～89%、高用量群で 56～65%と算出されていきまして、食品健康影響評価中ではこれをまとめて 56～89%といった記載をしていきます。

14 ページにいきまして、胆汁中の代謝物のデータがこちらに記載されていきおります。B、D、H が認められたということでございました。

排泄のデータは、その下 15 行目からになります。尿中には 5%TRR 未満、糞中では 10%～27%、胆汁で 7～25%という結果でございました。

15 ページにいきまして、ラット④の試験でございます。分布の状況が雄ラットで記載されていきおりますが、脂肪、副腎、肝臓、甲状腺等で多くの残留が認められたということでございました。

そのほか動物種の試験成績については、16 ページ以降にまとめられていきおります。既に

先生方には御確認いただいたものと思っております。

21 ページをお願いいたします。イヌの試験なのですけれども、イヌの①が 21 ページ、イヌの②が 22 ページに記載されておりますが、いずれも吸収率に関して、少なくとも 2.4%には、組織に残留したものが考慮されていないというコメントをいただいております。数字を修正いただいております。すみません、事務局で何度計算しても永田先生が導き出された数字がどうやったら出てくるのかがわからなかったのも、後ほど御教示いただければと思います。

もう一つは、事務局としては、例えば 21 ページの吸収率は、22 ページの表 21 の中で、明らかに尿中からは吸収されただろうと思えたので、それだけをとってきて「少なくとも 2.4%」という記載をしたのですけれども、恐らくこの試験では、全体の排泄率が 5 割にしかなくてないので、それ以外のものが体の中にあつたと読んでいただいたのかなと思ったのですが、そういう解釈をしていいのかどうかも含めて、後ほど教えていただければと思っております。

同じことが 22 ページの 18 行目にも起こっているという状況でございます。こちらは、23 ページ 2 行目からの排泄のデータから、尿中のデータを用いて記載したものでございます。

24 ページにいきまして、畜産動物に関する動態試験が行われております。ヤギの試験が 24 ページ 27 行目から、ニワトリの試験が 26 ページから記載されておまして、10%TRR を超えたものとして代謝物 B、C、E が認められております。

28 ページからは、代謝物 F の動物体内運命試験がラットとヤギと産卵鶏で実施されております。32 ページに永田先生からのコメントがございますが、サンプルの採取時がいつなのかということをはっきりさせたほうがいいという永田先生からの御質問に対応いたしまして、最終投与 23 時間後にと殺して試験が行われたという情報がございましたので、事務局でそちらを追記させていただいております。

また、31 ページの 25 行目のところで、「乳汁中の放射能は投与開始約 104 時間後に平衡に達し」というこの「平衡」というのは何を意味するのでしょうかという御質問をいただきました。JMPR の原文が“plateau”という言葉を使っていたので、「平衡」という言葉を使ったものでございますが、ほかにいい言葉があるのか、あるいは「平衡」という言葉を使うのが不適切ということがあれば、御教授いただければと思います。なお、この後御審議いただく評価書の中では、「平衡」というところについて永田先生から「一定量」という言葉で修正をいただいている箇所もございましたので、あわせて後ほど御意見いただければと思います。

34 ページから植物体内運命試験が記載されております。水稻、とうもろこし、てんさい、キャベツ、ひまわりでの試験が行われておまして、10%TRR を超えて認められた代謝物として B、C、E、F、G、H、I と 7 種類が認められておりますが、このうち代謝物 F、G、I については植物固有の代謝物となっております。

41 ページをお願いいたします。作物残留試験の結果でございます。水稻において、フィプロニル以外に代謝物 B、C、E、F を分析対象化合物として作残の試験が行われておりまして、可食部におけるフィプロニルの最高値は、はくさいの茎葉で 0.02 mg/kg でございました。また、代謝物については、可食部では B のみが認められておりまして、C、E、F は定量限界未満でございます。

一方、稲わらのデータがその上に書いてありますが、稲わらのほうでは、植物固有の代謝物である代謝物 F についても 0.01 mg/kg 認められたという結果がございました。

41 ページ 19 行目から、畜産物残留試験が牛と鶏で行われております。主要残留物は代謝物 B で、脂肪に多く蓄積したという結果が認められております。

また、43 ページには代謝物 F の畜産物残留試験の結果もございまして、乳脂肪に多く残留するという結果がございました。

45 ページをお願いします。毒性試験の結果をこちらからまとめております。まず、原体の急性毒性の LD₅₀ でございますが、ラットの経口投与で見えていただきますと、2 桁台の最後からはほぼ 100、マウスですと 49 から 57 という数字がございます。

代謝物が幾つか問題になってまいりますので、代謝物の急毒の結果をあわせて御覧いただきたいと思います。植物固有の代謝物と申し上げました代謝物 F、G、I について特に中心に御覧いただければと思うのですけれども、G と I につきましては LD₅₀ が 2,000 を超えているということで、親化合物に比べて急性毒性の程度は低いものと思われます。一方、代謝物 F でございますが、LD₅₀ が 2 桁のかなり低いところという結果がございました。

47 ページにいきまして、急性神経毒性試験の結果でございます。こちらでは神経系への影響のようなものが認められておりまして、急性神経毒性に対する無毒性量が設定されております。

また、48 ページでは、代謝物 F の急性神経毒性についても実施されておまして、こちらでも急性神経毒性に対する無毒性量が設定されました。

49 ページから亜急性毒性試験の結果がございます。また、56 ページから慢性毒性試験の結果でございます。一般毒性の主な所見としましては、中枢神経系への影響と肝臓、またラットの甲状腺への影響が認められております。

50 ページの 12 行目から、亜急性神経毒性試験の結果でございます。亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございました。

52 ページ以降に代謝物 C、F、G の亜急性毒性試験の結果もまとめられております。

57 ページをお願いいたします。57 ページ 17 行目から、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果が ADI の設定根拠となった試験でございます。

非腫瘍性病変の所見は 58 ページ 16 行目から表 85 に、また甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度は 59 ページの表 86 にまとめさせていただいております。無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm で、雄の 0.019 mg/kg 体重/日が ADI の設定根拠となったものでございます。こ

らでは、腫瘍性病変として、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、雌では甲状腺ろ胞細胞腺腫の有意な増加が認められております。

それから、59 ページにマウスの試験がございますが、マウスでは発がん性は認められなかったということでございます。

60 ページをお願いします。何度も強調しております代謝物 F の長期の試験が実施されておまして、こちらでも無毒性量は雌雄とも 0.5 ppm ということで、検体摂取量は違うのですけども、原体の併合の試験と同じ濃度で無毒性量が設定されているという結果になりました。

61 ページにいつていただきまして、生殖発生毒性試験の結果でございます。こちらでは、着床後生存率の低下が認められておまして、繁殖能に対する無毒性量が設定されております。

62 ページから発生毒性試験の結果がございますが、ラット、ウサギともに催奇形性は認められておりません。

また、63 ページに発達神経毒性試験の結果がございますが、200 ppm 以上投与群の児動物で、生育初期の検査においては遊泳発達遅延や聴覚驚愕反応低下が認められておりますが、神経病理組織学的な検査では異常が認められなかったということでございます。先ほど座長・副座長と打ち合わせをしていたときに納屋先生から、これらの変化も生後の極めて短い時間あるいはワンポイントの話だというコメントをいただきました。

63 ページ下のほうには代謝物 F の発生毒性試験がラットで行われておりますが、こちらでは催奇形性は認められておりません。

64 ページにまいりまして、9 行目から遺伝毒性試験結果でございます。こちらでは、チャイニーズハムスターの肺由来細胞株での染色体異常試験で陽性の結果がございましたけれども、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が陰性だったこと、また *in vivo* での小核試験が陰性でございましたので、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたとされております。

すみません、17 行目の「陰性であったことから」の後ろに、普段ですと剤の名前が入るので、ここは「フィプロニルに生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた」と追記させていただければと思います。後ほど御検討いただければと思います。

代謝物の関係でございますが、65 ページに代謝物の遺伝毒性試験の結果概要がまとめられております。幾つかの代謝物について試験が実施されておりますが、特に問題となっております代謝物 F についてですが、Ames と遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験まで行われておまして、全て陰性ということで、代謝物 F に遺伝毒性はないものと考えられたとされております。

66 ページから、その他試験でございます。本剤で甲状腺に腫瘍が出たということから、甲状腺に関する検討が行われております。甲状腺ホルモンの検討が行われておまして、そちらが 66 ページから 68 ページにかけて記載されております。

食品健康影響評価は 69 ページからでございます。動物体内運命試験のパートでは、永田先生から 6 行目に「高い体内残留性を示し」という言葉を追記いただきました。

ラットで発がん性試験において甲状腺の腫瘍が出ておりますので、その辺についてのメカニズム的な記載が 32 行目～37 行目に記載されております。

本剤部会での一番のポイントになりましたのは、その暴露評価対象物質をどうやって選ぶかということにございました。70 ページの頭から御覧いただければと思うのですが、先ほど私も申し上げましたが、植物と畜産動物での動物体内運命試験の結果から、7 種類の代謝物が 10%TRR を超えて認められております。このうちで代謝物 F、G、I については、固有の代謝物でございまして、動物と共通のものではございません。ただし、先ほど申し上げたように、急性経口毒性が代謝物 G と I の場合には親化合物より極めて弱いということが確認されました。一方、代謝物 F なのですが、作残の試験で可食部では定量限界未満でございましたが、稲わらでは 0.01 mg/kg 出てきておりました。長期の毒性試験の結果も御覧いただきましたが、毒性の強さ、エンドポイントの数字から比較すると、同程度の強さであろうと考えられたとされております。ですので、可食部では出ていないので、農作物に対しては気にしなくてもいいだろうけれども、稲わらに残るということ、それから畜産物残留試験でも乳脂肪で認められたということから、畜産物の暴露評価対象物質としては代謝物 F を入れておいたほうがいいのではないかということが提案されました。ただ、先ほど申し上げたように、この剤の審議は去年のことで、幹事会でのガイダンス設定の前だったので、一応 F は残そうということで御結論はいただいたのですが、最終的な確認は幹事会にお願いしてはどうかという御提案がなされたところでございます。

従いまして、10 行目からになりますが、暴露評価対象物質ですが、農産物についてはフィプロニル（親化合物のみ）、畜産物中ではフィプロニル及び代謝物 F ということで設定していただいたところでございます。

ADI でございますが、この前の幹事会のときの暴露評価対象物質のフローからいって、ADI をどう決めるかということなのですが、先ほど申し上げたように、両方とも長期の毒性試験までやってあって、数字としては非常に近接しているのですが、親化合物の NOAEL のほうが少しだけ検体摂取量の関係で小さいということがございましたので、ラットの親化合物の併合試験の NOAEL である 0.019 mg/kg 体重/日という無毒性量を根拠にしまして、安全係数を 100 で除した 0.00019 mg/kg 体重/日で、親化合物と代謝物両方を包含した形で ADI として設定してはどうかというのが部会の御提案でございます。今私が簡単に御説明したところに関して、経緯は 70 ページ 21 行目下の「事務局より」ボックスにもまとめさせていただいたところでございます。

本剤につきまして、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。

動物体内運命試験のところでいろいろと永田先生にコメントをいただかなければならないようですので、まずお願いいたします。

○ 永田専門委員

後でちょっとしまったと思ったのですけれども、実はさっきこれはおもしろいのだと言ったのは、個人的な研究をやっている上でおもしろいと言ったままでして、まず 7 ページの構造を見ていただきたいのですが、これは、特徴的なのは、フッ素がいっぱいついてますね。それから塩素もついている。だから、これはもう確実に残留性が高いというのがわかると思います。まずそれが剤の特徴であると思います。

それから、私の経験上、大体この構造を持っていると、誘導が大半にかかります。動物種等で若干違うということはあるかもしれませんが、恐らくかかるだろうというところでのこの評価書を見せていただいたのです。

それで、先ほど私がコメントしたところはまず 11 ページ。ここに単回投与の低用量と高用量、大体 30~60 倍ぐらい濃度が違うのが、ここにパラメータが載っておりますけれども、先ほどお話があったように、 $T_{1/2}$ は高用量のほうが低い。一般的に、高用量になればなるほどある程度代謝が飽和していくという傾向があれば、これはもっと数が大きくなるはずなのです。ところが、明らかに 4 分の 1 以下になっている。ここが実は私の興味を引いたところで、AUC も実は 40 倍にはなっていない。これはどういうことかというところ、先ほど言いましたように、これには誘導が確実にかかっています。それで、高用量でかかっている。それからもう一つ、これがこのようになった原因は、非常に蓄積性が高いので、長い間体内停滞するために誘導がかかって、逆に代謝が更新して、恐らくこのように $T_{1/2}$ なり AUC が思ったほど上がらず、むしろ低いという傾向になったのではないかと思います。

それを支持する話としまして、先ほどサイロイドホルモンで、66 ページのところにこの剤と代表的な薬物対象の誘導剤であるフェノバルビタールを投与して、結果がここに示してあります。ここでおわかりのように、サイロイドホルモンは、 $T_{1/2}$ も下がっていますし、逆にクリアランスは上がっている。むしろフェノバルビタールより強い、投与量にもよりますが、非常に強いということから、このパラメータが高用量になるほど下がっている、あるいは AUC が思ったように上がっていないというのは、今申したように、蓄積性がある上に、逆に誘導がかかって、そういう血中濃度等、体内の蓄積が落ちたのだろうと予測されるわけです。その辺が部会でどこまであったかというのを伺ったというのが、私のコメントです。

ポイントとしては、実験のデータがありませんので、直接的誘導がかかっているかどうかという断定はできませんけれども、今の状況から考えると、その可能性は非常に高いと考えます。だから、私はあえて言わなかったのですけれども、できればその辺、誘導がかかっている可能性があるというのをここでお認めいただければ、この中に一部入れておいたほうがいいのではないかと思いますというのが私の意見です。

それから、次の 13 ページも同じことです。今申したことでこのような差が出たのだろうと考えております。

それから、21 ページの体内吸収のところです。ここで実は先ほどお話があったように、表 21、排泄量の残りが恐らく体内に残っているだろうと思いまして、それで足した値がこれです。というのは、実は 28 ページの (17) 代謝物 F (ラット) のところで、22 行目に「吸収率は 28%以上」と書いてあります。これは同じ表現なのです。要するに、組織あるいはカーカス中に残留したものを合わせてという表記がここでされていますので、最初に私がこのように訂正した後、ここまで読んできて、事務局もちゃんとやっているから問題ないのかなと判断しまして、そのままコメントとして出しました。

○ 堀部課長補佐

そこで、よろしいですか。実は今、先生に例示していただいた 28 ページの吸収率の算出は 30 ページの表 38 をもとにやっているのですけれども、こちらでは実はカーカスとかのデータも算出されているのです。なので、その体内に入った分がこれだけというのが区別できたので、入った吸収を認識できるものについて足し上げをしているのですけれども、先ほど申し上げたように、イヌの試験においては残ったものがどこへ行ったかが実はわからないので、そこを足して、要するに合計以外の残りはカーカスなのかということに対して事務局として確証が得られず、足し上げの範疇には含めなかったというのが実際ののですけれども、その辺はどう考えたらいいでしょうか。

○ 永田専門委員

言われるとおり、確かに数値があります。おっしゃるとおりです。でも、2.4 というのはなかなか受け入れられない値なのですよね。だから、ここに、計算上は 2.4 だけれども、残りはわからないとか、そういうのを何か入れていただいたほうがいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

そうしたら、先ほどの 28 ページの脚注が逆に、消化管内容物も含んでいるので、見かけよりも低いといったことが書いてあるので、同じような脚注をつけて、尿中排泄率から算出しているため、体内に残っている分については明確ではないので、吸収率はもうちょっと高い可能性があるとか、何か脚注を 28 ページと同じような取り扱いにして記載しましょうか。それとも、本文に書いたほうがいいなら、本文中という手もあるのですけれども。

○ 永田専門委員

さっきの提案でいいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 永田専門委員

あともう一個ありました。「平衡」ですよね。言葉としては「平衡」というのは、ちょ

っと代謝のところの、この血中濃度が上がって行って、下がらなくなったという意味ですよ。しばらくずっとそのまま続いて、そのうちまた下がると。それを平衡と言うにはちょっと表現としては正しくないかと思うのです。先ほどお話があったように、他の剤で同じような表現が実は使われていて、あのとき僕もそのところで、もう一回出てくると思うのですが、「一定量」とか、実はその評価書の中で「一定量」という記載がしてあったのかな。だから、私としては、この「平衡」に対するというより、「一定量」になったという表現のほうが正確だと思うのですけれども。

○ 山添委員

「定常状態」と普通は扱うと思いますので、「定常状態」のほうがいいと思います。

それから、先ほどの尿中排泄 3%で、確かに変な値なのですけれども、これは半減期が余りにも長いから計算値が出ていないのです。ですから、吸収量は不明、まずはわからないというのをはつきりさせておかなければいけないですよ。正確にはわからない、不明で、ただし尿中には何%程度が排泄されていて、恐らく組織中にもほかのものから見るとかなりのものが吸収されている可能性があるぐらいにしか書けないですよ。まずは、わからない、不明と書いておかないといけないのではないかな。

○ 永田専門委員

私も、さっきのコメントに対する私の答えはちょっと正確ではなかったかもしれないですけれども、基本的には吸収率は不明であるというのは前提として必要だと思います。

○ 納屋座長

小澤先生、ほかにコメント等ございませんでしょうか。

○ 小澤専門参考人

ほとんど正確に御議論いただいたと思いますので、私からはこれ以上ありませんけれども、先ほどのイヌの 2%のところも、やはり 2%はちょっとあんまりだなとも思うので、先ほどのような御議論の形でいいと思います。

○ 永田専門委員

事務局から。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

すみません。不確かなのであれば、書かないというのが一つの選択肢だと思うのですけれども、どうでしょうか。ラットでの吸収率ははつきり出ておりますし、イヌの試験でどこまで書くか。不確かなデータでスペキュレーションも入って書くのがいいのか、どうするのがいいのかということ。吸収率の項を削除するというのも一つの手段としてはとり得ると思うので、どうするのがいいか、御意見いただければと思って手を挙げました。

○ 納屋座長

私の考え方の基本的な原則を申し上げます。部会の御判断を最大限尊重すると以前から

申し上げております。それをもう一度考えていただいた上で、どうしてもこれは事実と反するから、科学的でないから変えなければならないといった事項に絞って議論していただければと思って、今申し上げました。そういう意味から、それぞれ今から確認させていただきます。

11 ページのところでは、永田先生から酵素誘導の可能性があるということをつけ加えたほうがいいのかというお言葉をいただきましたが、酵素誘導の実験がやってあって、そういう事実があるのであれば書けばいいと思うのですが、そうでなければ、部会の御判断を尊重していただきたいと思います。ここのコメントに関しては、特段の議論はありませんでしたということに対して、御納得いただけるかどうかということについてまず伺いしたいと思います。

○ 永田専門委員

議論はなかったかもしれませんが、ここで私がコメントをつけたというのを残してもらえば結構だと思います。要するに、指摘があったと。

○ 納屋座長

その次の 13 ページの永田先生のコメントに関しまして、これもコメントがあったということによろしゅうございますね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

さて、一番もめるところだろうと思います、イヌの吸収率につきましてはいかがいたしましょうかということです。事務局からはここの記載を削除しようかという提案もありましたが、それを含めて、部会の先生方が御納得いただけるかどうかということも考えながら議論を重ねていただければと思います。ということで、まず部会にお返ししたいと思いますので、西川先生、よろしくお願いいたします。

○ 西川副座長

特に意見はないのですけれども、どちらでもいいので、はっきりしてください。

○ 納屋座長

はっきりしていただければいいことですので、ではここは小澤先生と永田先生にお話を振ってしまっただけ結論をつけていただこうかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

はい、結構です。

○ 小澤専門参考人

わかりました。

○ 納屋座長

では、吸収率に関する記載を全部外しますか。それともこのままにいたしますか。

○ 永田専門委員

コメントに「吸収された量が未定である」と書くのがまずければ、外してください。要するに、それがつけられないのであれば、これは意味がないと思いますので。もしここに先ほどお話ししたように、「吸収率については未定である」といった表現ができるのであれば残してもいいですけれども、残さなければ省いてもらっても結構だと思います。

○ 納屋座長

西川先生にお尋ねします。(11) イヌ①の b、吸収率、この項を全部削除するというところでよろしゅうございますか。

○ 西川副座長

先ほど事務局からありましたように、他の動物で吸収率が出ていますので、削除しても構わないかなと思います。

○ 納屋座長

部会のほうの御同意がいただけるようであれば、しかもこれが重大な変更でないということであれば、そのまま先に進みますが、いかがでしょうか。長野先生、いかがですか。

○ 長野専門委員

確かに、数字自体が不確かでしたら、削除のほうがいいと思います。

○ 納屋座長

部会に戻さなくて、先に進んでよろしゅうございますか。

○ 長野専門委員

よいと思います。

○ 納屋座長

温かいお言葉をいただきましたので、ここは削除とさせていただいて、ただほかのデータがあって評価ができるということですので、先に進みたいと思います。

それから、「平衡」という言葉がおかしいので、「一定状態」あるいは「定常状態」のほうがいいというコメントがございましたが、これはどのように取り扱ったらよろしいでしょうか。“plateau”という言葉はどう訳すかということだったのです。それが、薬物動態の世界でも一般的にこの言葉が一番よく使われるという言葉がもしもあるとすれば、その言葉にさせていただくのが一番いいかなとは思いますが、一方で、部会でお決めいただいたことだしというジレンマもございますので、ここはどのように処理したらよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ 小澤専門参考人

「定常」か「一定」だと思うのですけれども、例えば反復投与や低速静脈内投与などという場合はもう文句なく「定常状態」でいいのですけれども、これは残留量なので、残留量は「一定になった」という表現が一番穏当ではないかなという気がするのですけれども、どうでしょうか。

○ 納屋座長

永田先生、今の小澤先生の御見解はいかがでしょう。

○ 永田専門委員

全く同じ考えで、恐らく別のものには「一定量」と私は書き加えたと思うのです。「一定量」のほうが代謝産物も含めますので、そちらのほうがいいのではないかというのが私の意見です。山添先生はどうですか。

○ 山添委員

「一定量」というのはどういう意味。

○ 永田専門委員

だから、定常状態というか、要するに残留濃度が増えていきますよね。血中濃度でそれ以上増えなくなって、しばらく同じ濃度が続くという内容なのです、これ。

○ 山添委員

いや、未変化体の濃度だけでしょう。放射能の濃度だけでしょう。

○ 永田専門委員

放射能です。

○ 山添委員

だから、放射能で、中身はわからないよね。

○ 永田専門委員

はっきりは、正確にはですね。

○ 山添委員

だから、「一定量」と言ったらそっちの問題が出てしまうから、「定常状態」、通常は「キネティクスは定常状態とする」というのはそういうときに使っているから。

○ 永田専門委員

おっしゃるとおりで、私は「定常状態」で結構だと思います。

○ 小澤専門参考人

これは、では残留は「定常状態」、もうそれだけでいきますか。

○ 山添委員

通常はそういう理由で「定常」という言葉を使っています。

○ 小澤専門参考人

わかりました。結構だと思います。

○ 納屋座長

薬物代謝の先生方は合意を得たようですが、果たして部会が合意するかどうかはまた別でございまして、ちょっと部会の方々にお諮りしたいと思いますが、西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

専門外ですけども、「平衡」と「定常状態」は同じようなものかなと理解していますが、けれども、「平衡」では明らかな間違いになるのでしょうか。

○ 山添委員

何と何とが平衡の状態になっているのか。

○ 永田専門委員

平衡というのはそういう意味ですね。平衡というのは、例えばこっち側の細胞とこっち側の細胞が別々だと、こちら側の濃度が高いときに、濃度が平衡になるというのが一般的な使い方だと思うのです。この場合はそうではなくて……。

○ 山添委員

一つの状態だから。

○ 永田専門委員

血中濃度のほうは一定濃度ですから。

○ 西川副座長

わかりました。「平衡」という言葉がまずいのであれば、「定常状態」で結構だと思います。

○ 長野専門委員

私もオーケーです。

○ 納屋座長

よろしいですか。

本質的な大きな変更ではありませんよね。

○ 長野専門委員

意味の変更ではないので、大丈夫です。言葉の問題なので。

○ 納屋座長

大丈夫ですね。先に進めてよろしゅうございますね。

ということで、平衡と書いてあるところに関しましては、定常状態という言葉に修正していただくということで、部会の先生方にも御同意いただきました。そのようにさせていただきます。

動物体内運命試験のところ、ほかにコメント等ございませんでしょうか。

○ 山添委員

先生、ちょっといいですか。最初が一番簡単な、7 ページの構造がちょっと間違っている。シアンのところ、5 員環に結合していますが、「NC」ではなくて「CN」ですので、C が結合していて、N ではないので、まずそこは訂正です。

それからもう一つ、重要な問題かはわかりませんが、「代謝物 F」という発言が幾つも出てきたのですが、これは本当に代謝物なのでしょうか。例えば、このフィプロニルの文章の中には「光分解物 F」という記載も実際にはこの評価書の中であって、代謝のデータの中に代謝物で F が出てきている記載はこれの中で少なくとも僕は見えないのですが。

例えば、評価書の 390 ページをあけていただけますか。390 ページの 1 行目の右側のところに「F 及び D は光分解物で」という記載があるのです。

○ 林専門参考人

484 ページにマップがあります。

○ 山添委員

それはわかるのですけれども、代謝のところにマップはあるのですけれども、代謝のデータ、中身のところに代謝物として同定されたものの F があるかという、棒が引っ張ってあって、全てに未検出なのです。

○ 堀部課長補佐

代謝マップ 484 ページでは、マップの中で A から F にいくところに「P、S、L」と書いてあるので、P が入っている、植物でも出ているということなので。それともう一つは、よく吉田先生がおっしゃるのですが、これは申請者の言い分ですから、部会としてどう判断し、どう見るかということと絡むので、そこがどこまでの論点になるかはちょっと御議論いただかなければいけないと思いますけれども、出てこないというのは、このマップに出てきていますから、出てこないというのは、少なくとも P はあると抄録でも記載されていると思います。

○ 山添委員

多分、代謝物の中から見つかったというのはそうでしょうけれども、実際に代謝物として代謝のデータの中で見つかったものかどうか。要するに光分解ですから、実際に反応というのは生体の中であって、見つかってもいいわけです。それをここで代謝物として書くということは、かなり性質が違って来るのだと思うのです。

それと、例えば永田先生、小澤先生に聞きたいのですけれども、こんな代謝物が実際にどうやってできるのですか。

○ 小澤専門参考人

今私たち 2 人で話していたのですけれども、これができそうなパスウェイがちょっと見当たらないという、それもあるのです。

○ 上路専門委員

でも、小澤先生、484 ページの代謝マップを見ますと、F のところへいくのは、動物ではいくようにはなっていないのです。

○ 小澤専門参考人

いくようになっていないですよ。

○ 上路専門委員

なっていないです。だから、植物と土壌と光という 3 つに関係しているだけですから、いかにも「代謝物 F」と書いてありますけれども、このへんがちょっと微妙なのですから、植物の体表面で光照射、植物代謝物として計算しているのですね、今。

○ 山添委員

計算はそう。それは結構だと思います。それはいいのだと思います。

○ 上路専門委員

ですから、動物代謝には入ってこないと私はそう思って、だから暴露評価物質のところ
で先ほど説明がありましたけれども、動物の代謝物ではないということを前提でお話しさ
れていますから、そういう整理で私はいいいと思っています。

○ 山添委員

ただ、本当に代謝物なのか。実際には光分解物だと思うのです。ですから、このところ
で代謝物として取り扱って……。

○ 堀部課長補佐

すみません。直します。植物のところの「代謝物」という言葉がかかり言葉として不適
切で、「分解物」と記載するほうが妥当であれば、用語の使い方でいいのであればそれで
いいのですけれども、今議論のように、植物で出るか動物で出るかといった議論になっ
てしまうと中身の議論だと思しますので、その辺をどう捉えたらいいのか御議論いただ
けらばと思うのですけれども。多分、「代謝物 F」という言葉が、山添先生は、代謝物では
なくて光分解物由来の物が植物の体内に取り込まれたものなのだから、植物の代謝物では
ないでしょうというのがポイントなのかなと思ったのですけれども。

○ 山添委員

いや、それだけではなくて、今回、毒性というところを気にして、代謝物 F の試験を
していますよね。代謝物として書いている記載がまずいのではないかと。

○ 堀部課長補佐

なので、記載上の問題で分解物 F と捉えればいいのであれば、土壌分解物です。その
評価書上のエディトリアルな問題なのか、それともそれ以外に何か問題をはらんでいるの
かによって多分変わってくるのだと思うのですけれども。

○ 納屋座長

申請資料はそちらの手元にありますか。申請者は、この F を分解物として考えていら
っしゃるのか、代謝物として考えていらっしゃるのか、それを教えてください。

○ 堀部課長補佐

抄録の 309 ページを御覧いただくといいと思うのですが、抄録の 309 ページではタイ
トルは「代謝物一覧表」となっております。そこに F という物質についても記載がござ
います。

○ 納屋座長

ページ数をもう一回教えてください。

○ 堀部課長補佐

309 です。

○ 納屋座長

309。

○ 堀部課長補佐

ただし、確かにおっしゃるとおり、さっき私が強調したイネの試験の中では「光分解

物」という記載がありますので、恐らくその代謝物一覧表のところではそこまでの区別をせずに書いてきていらっしゃる可能性があるのですが、本文を信用するのであれば「分解物」のほうがより妥当なのではないかとも考えられますけれども、そこは専門の先生方の御意見を伺いたいです。特に植物関係、土壌関係だと思うので。

○ 納屋座長

ということで、どうも上路先生のコメントを求めているようなところに話が流れていております。

○ 上路専門委員

生物的な、代謝だったら代謝物として、あるいは物理化学的なものだったら分解物として分けている。ただし、非常に厳密なことを言えば、土壌中でも生物的な分解もあれば、その中でも代謝分解とわからないこともある。今回ここで問題になったのは、光分解したものが植物体に残っていて、それが家畜の体内に入ってきてそれがどうなるのかということが最終的なことになってしまうので、代謝物という扱いをしているのだと思います。

それと、農薬のテストガイドラインに、多分残留試験のところ、生物的、作物残留にしても土壌残留にしても「代謝分解物」とくっつけて書いているような、すごく……。

○ 山添委員

曖昧になっている。

○ 上路専門委員

曖昧といったら、そのほうが一番扱いやすい。そう書いてあったような気もしました。だから、そういうやり方もある。ただし、今やっているように、暴露評価物質のときに「代謝物」という言葉をどうしても使って、ずっと「代謝物」で来ていますので、そこをどう考えるかだと思います。非常に厳密なことを言えば、それは代謝ではないではないかというのですけれども、仕方がない、植物に残ったものを体内に取り込んで、それでどうするのかということに最終的になるので、「代謝物」でいいのかなと私は思います。

○ 山添委員

僕は、最後のところがよくわからないのですけれども……。

○ 上路専門委員

そのところは無理なのです、だから。

○ 山添委員

無理なのですけれども、残留するのは別に代謝物でなくてもいいのです。植物のイネでも何でも、結局残留物だって残るわけですね。代謝物が残るのもなくてもいいのだと思うのです。そこをあえて「代謝物」と書くと、先生がさっきおっしゃったように「代謝分解物」という表現で両方を書いておくのならまだいいのだと思うのですけれども、そうしないと、いかにも代謝するかのようになってしまうとまずいと思うのです。

○ 上路専門委員

なるほど。どうしましょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません。評価書の書きぶりの整理論だけを申し上げて、それが不適切なら不適切で直していただければ結構なので、まず今なぜこれが植物の「代謝物」と書いてあるかという背景だけ、今、事務局の便宜的な整理だけ説明させていただければと思うのですけれども、事務局としては、今のように 1 個 1 個のものについて、どっちだからどうだということを評価書を書く段階でやっている作業までは厳密にはやっておりません。ですので、植物体内運命試験においては、出てきた化合物に対して便宜的に全て「代謝物」何とかという記載をしております。環境中の動態試験の場合、ですので、水中運命とか土壤中運命の場合には、一義的に全て便宜的に「分解物」何とかという記載をしております。適切性の問題を述べているわけではないので、それが不適切であれば、変えていただければ結構ですけれども、今まではそういう整理で便宜的にはそうやってやってまいりましたというのが現状です。くどいですが、適切性は述べておりません。

○ 納屋座長

便宜上、この物質は「代謝物 F」として部会でも評価していただいたという説明だったと思います。申請資料を見ましたら、「安全性に関する考察」というところで「代謝物 F」として堂々と書いてあって、あれをわざわざ「分解物」に読みかえるというのなかなか大変な仕事なのです。なので、ここは部会の御判断を尊重していただいて、「代謝物 F」でそのまま最後まで通してみたいと思うのですが、最後の食品健康影響評価のところについて、やはりだめだということになれば、部会に差し戻そうと思いますので、そういった形で進めさせていただきます。どうぞよろしくお願いします。

先に進みます。確認いたします。33 ページの動物体内運命試験のところ、ほかにコメントはございませんでしょうか。

○ 山添委員

ありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験はいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

ございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、毒性の確認をさせていただきます。一般薬理試験を含めて、急性毒性、それから急性神経毒性試験等あたり、刺激性あたりまで、コメント等ございましたら、お願いいたします。

ございませんので、進みます。

亜急性毒性試験はいかがでしょうか。

よろしゅうございますね。ありがとうございます。

慢性毒性試験の確認をいたします。コメントはないということでございます。

生殖発生毒性試験につきましても、コメントはございません。

遺伝毒性試験は、林先生、本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

特にコメントはありません。先ほど堀部さんから指摘がありましたように、「生体において」の前に「フィプロニル原体は」という言葉をつけ加えてください。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

68 ページまで確認したつもりでおりますが、漏れ等ございましたら、お願いいたします。

それでは、食品健康影響評価のところの確認に入ります。69 ページ 6 行目のところに永田先生から追記がございますが、この件に関しまして、部会の先生、いかがでしょうか。コメント等をお願いいたします。

○ 西川副座長

これでよいと思います。

○ 納屋座長

それから、70 ページの……。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけ、申しわけありません。69 ページの 31 行目なのですが、遺伝毒性のところ、先ほどの 64 ページのほうには「生体において問題となるような遺伝毒性はない」とあるのですが、31 行目のところでその修飾語が抜けておりますので、申しわけありませんが、「催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」とさせていただきます。評価内容が変わることではないと思います。申しわけありませんでした。

○ 納屋座長

30 行ですか。

○ 堀部課長補佐

31 行目の頭です。「び」の後ろです。

○ 納屋座長

31 行目。はい、わかりました。

先ほど申しおくれましたけれども、64 ページの遺伝毒性のところでも、剤の名前を入りたいというところに関しましては、林先生、本間先生、御同意いただけたということでよろしゅうございますか。ということでございます。

それでは、70 ページの確認をさせていただきますが、よろしゅうございますか。先ほどの「代謝物」とするのか、「代謝物」は不適切であるということも含めて、ここで御議論いただければと思います。

ということで、とりあえずは、まずは 70 ページの 10 行目～12 行目にかかわるところでは、上路先生にコメントをいただく必要があろうかと思いますが、よろしく願いいたします。

○ 上路専門委員

上の 1 行目から関係してくるのですけれども、部会で丁寧に御検討いただきました。その結果について事務局からもよく説明をしていただきましたので、私はその内容で結構ですし、その設定の農産物は親のみ、それで畜産物は親プラス代謝物 F という設定でいいと思います。それで了承したいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

最終的に確認させていただきます。「代謝物 F」という用語につきまして、その適切性をもう一度ここで最終的に確認させていただきたいと思います。この言葉をそのままこの評価書の中で使い切っていくことの是非について、最終的な確認をさせていただきます。コメント等ございましたら、お願いいたします。

○ 山添委員

これはやはり「代謝物」ではなくて「分解物」だと思います。だから、このところでこういうことを動物体内試験も含めて 1～2 行目のところに記載はされていません。これは区別がつかない表現だと思います。

○ 納屋座長

という御意見がございましたので、「代謝物」という言葉がふさわしくないということであれば……。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

すみません。折衷案的なことを申し上げて恐縮なのですが、先生方の議論を伺いながら、「代謝物」と言い切ってしまうのは少なくとも不適切だろうということなのだろうと思います。ただ、上路先生がおっしゃるように、そこはどちらなのかがわからないということであれば、例えば植物環境中運命に関しては「代謝/分解物」。前に暴露評価対象物質のときに同じ表現を使ったことがあるのですけれども、「代謝/分解物」という言葉で、先ほど申し上げたように、事務局はそこまで区別してどちらがどうだということを書き分けるようなことは、正直、できておりません。それは事務局の能力不足だと言われればそうなのですが、ではそこまで 1 個 1 個判断して評価書を書けるかというと、正直に言って、少なくとも私にはそこまでの自信がありません。便宜的に今までそうやって整理してきたものではございますが、「代謝/分解物」ということで今後全ての評価書を統一させていただけるのであれば、代謝物あるいは分解物という意味で「代謝/分解物」という言葉で少なくとも植物環境面に関して統一した用語で通していただけるのであれば、本評価書についてもそのように修正して、それはどちらか、または、or でするので、代謝物が含まれていない場合だと and or かもしれませんので、そこは「代謝/分解物」でいっ

ていただけるのであれば、それも一つの手かなと。

その場合に問題となってしまうのは、動物の場合に「代謝物」と書いたほうがいいのか、動物も含めて全ての動態試験を「代謝/分解物」とするのかという点は、動物の先生方からの御発議もあったところですので、そのところはコメントをいただければと思っています。というのは、ちょっと今も考えていて、動物は代謝物だと思ったのですが、腸内細菌叢で分解されたら分解物なのかどうなのかというのは私も混乱してしまったので、そのあたりもあるので、代謝の先生方の中で「代謝/分解物」という言葉が通るのかどうか、あるいは分野によって書き分けるべきなのか、それで通していただけるのか、あるいは納屋先生から先ほど御発案のあったように、部会に差し戻すべきなのかも含めて御検討いただければと思います。口を挟んで申しわけありません。

○ 納屋座長

私はもうさっさと戻そうと思っていたのですが、何か折衷案が出てきたので、ちょっと悩み始めてしまいました。今のお話を伺っていると、動物体内運命試験で明らかに代謝物であるとわかったものまで「/」を入れるというのは適切ではないと、これは私は個人的には思います。植物に限って、明らかに代謝物であるものに「/」を入れて「分解物」を入れるのも適切でない。植物体内運命試験で代謝物か分解物かわからないものについては「/」を入れていくというのは、非常に妥当かなと思ったのです。しかし、そうすると、事務局はもうその仕分けはできないということになります。ですから、今後どう進めるかということはまた別にお話しするとして、この剤をどう処理するかということだけとりあえずここでは考えたいと思います。

植物で認められた代謝物に限って、「代謝物/分解物 F」とか「G」とかをつけていただくということをもしも部会の先生方がこの場でお認めくださるのであれば、先に進められますが、そうでなければ、部会にお返しするのが適切だろうと私は個人的に思います。それで、その辺のところの整理をしたいのですが、先生方、コメントいただけませんか。よろしくをお願いします。

○ 西川副座長

今の議論を部会に戻して、有益な議論ができるとは思わないです。だから、もうここで決めていただいたほうがいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

植物で確認された代謝物か分解物かわからないものについては「/」を入れて「代謝物/分解物」とするという提案ですが、いかがですか。

○ 山添委員

これは植物でも確認できてないのですよね。

○ 上路専門委員

植物では出ていると思います。

○ 山添委員

代謝物として確認していますか。

○ 上路専門委員

光分解物です。

○ 山添委員

そうではなくて、植物の分解物としているかもわからないし、確認できていないのですよね。代謝物であることは。だから、動物でも確認できていないし、植物でも確認できていないけれども、実際、処理した場合には検出されているということだけだと思うのです。植物でも代謝物としてちゃんと確認ができていれば、代謝物だと思います。というか、この反応というのはまず普通の酵素的反応で起きない反応だから、あえて言っているということなのです。

○ 納屋座長

はい、お願いします。

○ 林専門参考人

これを余り一般化し過ぎると、事務局のほうは非常に大変になると思うので、事務局のほうは今までどおりのやり方でこれからも評価書をつくっていただくということを前提に、本剤に限り、そのエキスパートジャッジも含めたケース・バイ・ケースの判断として、「代謝物/分解物」で通してしまうというのはいかがでしょうか。これは先ほど西川先生もおっしゃったように、これは幾ら議論してもわからないと思うのです。だから、これももう割り切りしかないと思うので、このままここで「代謝物」で部会の意見を尊重するというのも私も非常に好きなのですが、そうしておいて親委員会で最終的に決定していただくというのも一つのやり方かとは思いますが。それも大変なようであれば、「代謝物/分解物」で今回だけは、前例としないという条件つきで変えるというのでいかがでしょうか。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。大人の提案をしていただいたような気がします。私は非常に杓子定規に事を運ぼうとしておりまして、角が立つところをうまいこと丸めていただいたようです。今の林先生の御提案で進めても構いませんでしょうか。よろしいですか。

○ 西川副座長

私はもちろんそれでいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

事務局は大丈夫ですか。

○ 堀部課長補佐

この剤はそれでいいです。林先生から先例にしないからということだったのですけれど

も、逆に評価書を作る立場からいくと、今後も同じようなことが生じるのではないかと思っております、そのときにどうしたらいいのかというのが事務局で今答えが見出せない、それは申しわけありませんが、幹事会の場で御検討いただかないと、事務局としては、先例でないことは理解しつつも、これ以上はちょっと対応のしようがないなと思って、この剤の話とは逆に切り離して困っております。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

そう深く考えないで、事務局はいつものようにつくっていただいて、我々は専門委員なので、何の専門かといったら植物代謝の専門であり病理の専門でありということなので、そこでサポートするということですから、今回はケース・バイ・ケースでいたしましたけれども、それ以外はいつものように作っていただければいいのではないかと思います。必要なときにまた加えるなり引くということをすればよろしいのではないですか。それが専門委員の仕事だと思っております。

○ 納屋座長

山添先生。

○ 山添委員

同じです。基本的には従来どおりやっていただければよくて、ほとんどこんなことは起きないわけで、それはごくたまに起きることで、それが明らかに間違っている場合には直さざるを得ないし、後は外へ出ていくわけですから、それだけすればいいのだと思います。

○ 納屋座長

皆様方は、従来どおりやっていただいて結構ですというお話でございます。なので、この剤に限って、「I」が入るのは F だけでいいのですか。ほかのところは従来どおりでいくということですね。

○ 堀部課長補佐

ただ、例えば 70 ページの 2 行目などは全てにかかっていたりするので、これは書き分けられないので、そういうところに関してはほかの代謝物にも「代謝物/分解物」となってしまうことは御了解いただけますでしょうか。

○ 小澤専門参考人

いいですか。それがよくなければ、「代謝物」として、70 ページ、B、C、E、F ですね、問題になるのは。「F」の後に「(代謝/分解物)」と書いておけばいいのではないですか。

○ 納屋座長

今の小澤先生の御提案で丸くおさまったような気がしますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○ 前田調整官

先ほどの小澤先生に御提案いただいた 2 行目の「F」の後に「(代謝物/分解物)」とつけるということについて、3 行目と 5 行目と 11 行目にも……。

○ 堀部課長補佐

ほかにもいっぱいあるので、後で事務局で確認します。

○ 前田調整官

確認の上、つけるということによろしいですか。

○ 堀部課長補佐

69 ページにもあるので、69 ページも含めて、全部総体的に確認します。

○ 林専門参考人

F だけのところは「代謝物/分解物 F」としておけばいいので、このように幾つも並んでいるところだけを注記するという……。

○ 納屋座長

ほかのところは問題ありませんか。

それでは、部会でお決めいただいた ADI に関しましてもお認めいただけますね。

○ 吉田専門委員

部会での議論を 1 点お伺いしたいのですが、今回、分解物 F は非常に神経毒性が強いということで、神経毒性に対する NOAEL は F のほうが強いと思うのですが、それで毒性自体は、慢性毒性/発がん性併合試験の一般毒性に対する NOAEL はほぼ同じところにあるのですが、神経毒性に対する NOAEL は F のほうが強いのですが、このあたりは部会では御議論されましたでしょうか。

○ 長野専門委員

神経毒性ですけれども、ラットの長期試験のほうを見ますと、原体も F も両方とも 0.5 ppm 群より一つ上のところで興奮等が入っていますので、そういう意味では近いのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

ありがとうございます。非常に近いものですから。どちらで決めるかということは……。

○ 納屋座長

ほかにございませぬようでしたら、食品健康影響評価につきましても部会の決定をお認めいただいたということを確認いたしました。

読み上げます。ADI に関しましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 0.019 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.00019 mg/kg 体重/日を幹事会も確認したということで結論にさせていただきます。

この剤の審議につきましては以上で終わります。今後の進め方についての説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

先ほど御指摘があった点を修正させていただきまして、この剤は動物用医薬品の用途が

ございますので、動物用医薬品専門調査会へのリレーをさせていただきます。

○ 納屋座長

ということで、この剤の審議を終わり、少し休憩をとります。10 分間休憩します。あの時計で 40 分から再開いたしますので、どうぞよろしくお願いします。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、時間になりましたので、再開いたします。

次はフェニトロチオンです。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

4 ページをお願いします。本剤は、2011 年と 2013 年 6 月に第四部会で御審議をいただきました。

5 ページ以降に名簿があるのですけれども、一部記載が適切でない場所がございましたので、そこは事務的に修正させていただきます。

9 ページをお願いします。こちらにも暴露評価対象物質を既にご書いておりました。

10 ページをお願いします。本剤は、構造式が 23 行目、6 番にあります。有機リン系の化合物でございます。作用機序は、コリンエステラーゼ活性阻害でございます。今回は、魚介類と飼料中への基準値の設定要請と暫定基準の見直しに伴う評価要請でございます。

11 ページから、安全性に係る試験の概要です。まず 11 ページ 28 行目、吸収率ですが、少なくとも高用量群で 86.0%と算出されております。

12 ページ、分布でございますが、 T_{max} 付近で高い残留を示したのは肝臓や腎臓でございます。結果は表 2、次のページに記載がございますけれども、肝臓、腎臓で認められております。特定の臓器に蓄積傾向はございません。

13 ページにまいりまして、代謝のデータでございます。低用量群と反復投与群の尿中では、代謝物として、ここは代謝物 Gb と Ga が認められておりまして、G というものを含めまして投与量の半分以上を占めております。高用量投与群では脱メチル体の E や F が認められておりました。

15 ページから、その他の動物ということで、種々の動物の体内運命試験についてまとめております。16 ページになりますが、モルモット、マウス、ウサギ、イヌ、ヒトでの血中薬物動態学的パラメータが記載されております。

6 行目、ボックスで永田先生から、ヒトの AUC が高過ぎるので、単位が違うのではないかといただきました。昨日親委員の先生方と話をしていたときにも山添先生からも同様の指摘をいただいております。もう一度報告書を目を皿のようにして確認したのですが、間違いは発見できておりませんので、測定上こういう値でしたとしか、事務局としては、すみません、申し上げられません。

18 ページでございますが、ヤギの試験結果がございます。17 行目のところで、先ほどと同じ「平衡」という言葉を修正いただいておりますが、先ほどの御議論を踏まえまして、「0.011 µg/g で定常状態となり」と修正させていただければと思っております。ヤギでの主要代謝物は C で、そのほかに K と Ca、乳汁中では Ca が認められたものの、わずかでございました。

18 ページ後半から 19 ページにニワトリとウズラの試験がございます。19 ページの 1 行目にも「平衡化」という言葉がございますが、ここも「定常状態とならず」という表現でよろしいかどうか、先ほどの点とあわせて後ほど御確認いただければと思います。

排泄物中の主要代謝物は G 及び Gb でございまして、そのほかに E などが認められております。ウズラの試験でも排泄物の主要代謝物は g 及び Gb でございました。

19 ページ 19 行目から植物体内運命試験です。水稻、トマト、ぶどうで試験が行われ、G と Gc が認められたということでございます。

22 ページにまいりまして、3 行目なのですが、ここは 10 行目の表 11 のタイトルから引っ張ってきているのですが、表 11 にはぶどう果実のデータしかないにもかかわらず、3 行目のところに勢い余って「ぶどう果実及び葉」と書いてしまいました。「葉」というのを削除させていただければと思います。すみません。

それから、表 11 なのですが、左の隅の縦にも横にも「表面洗浄液」という言葉が入ってございました。すみません。縦一番左のカラムの「試料」の真下は「残留放射能濃度」と書くほうが適切です。上路先生から御指摘いただきましたので、修正いたしました。御確認いただければと思います。

25 ページをお願いします。普段、環境は説明しないと申し上げているのですが、加水分解試験に関して、「嫌気的条件下」と書いていたのですが、上路先生から、前にも同じ指摘をいただいたと思いますが、本当に嫌気的条件下だったのか、確認してくださいという御指示だと思ひまして、確認いたしました。やや不透明なところがございましたので、「嫌気的条件下」というのを削除させていただければと考えているところでございます。御確認をお願いします。

作残試験結果、29 ページです。温州みかんの果皮で最大残留値を認めております。

また、乳汁移行試験では、フェニトロチオンと C が認められておりますが、臓器等では検出量はわずかという結果でございました。

32 ページにいまして、魚介類の最大推定残留値は 0.240 mg/kg でございます。

推定摂取量の計算を行っておりまして、32 ページ 10 行目からの (5) でまとめさせていただきました。

毒性試験の関係は 35 ページからになります。この剤は、先ほど申し上げたように、コリンエステラーゼ活性阻害剤でございまして、38 ページにラット急性神経毒性試験がございますが、急性神経毒性に対する無毒性量が設定されております。

39 ページ、ニワトリでの急性遅発性神経毒性試験が 2 本行われておりますが、急性遅

発性神経毒性は誘発しないと考えられております。

43 ページにいきまして、亜急性の神経毒性試験ですけれども、ラットの試験で、こちらでも亜急性神経毒性に対しても無毒性量が設定されております。亜急性遅発性神経毒性は、44 ページですけれども、認められないという結果でございました。

毒性の所見の特徴は、何度も申し上げるまでもなく、コリンエステラーゼの活性阻害でございます。多くの試験で 20%以上の活性阻害が認められております。

47 ページをお願いします。(6) の併合の試験が ADI の設定根拠になった試験でございまして、無毒性量は雌雄とも 10 ppm で、雄の 0.49 mg/kg 体重/日が ADI の設定根拠となった NOAEL でございます。

50 ページから発生毒性試験がございしますが、繁殖能に対する影響あるいは 52 ページ以降、催奇形性についても認められないという結果でございました。

53 ページにまいりまして、13 行目 (6) マウスの発生毒性試験でございます。この試験では妊娠 7 日～12 日にマウスに投与がされているのですが、納屋先生から、マウスの試験での投与期間が器官形成期を十分にカバーしているとは思えないけれども、この投与期間で評価が可能と判断された理由を部会の先生に御確認くださいという御指示がございました。部会の生殖発生毒性の先生方に再度確認をお願いいたしましたところ、器官形成期はカバーしていないという御意見をいただきました。ラットとウサギの試験がございしますので、この試験に関しては十分カバーしていないことを理由に参考資料としたらいかがかですかという御提案をいただき、西川先生、長野先生にも御確認をいただきましたので、本日の資料では参考資料とさせていただいております。やや理由と泣き別れになって恐縮ですが、理由については 54 ページの脚注に記載されております。本来はうまく入るはずなのですが、なぜか入りませんでした。すみません。パソコン上の問題で、このボックスを消すときれいにいくと信じています。

54 ページ 16 行目から遺伝毒性試験でございます。この剤については、初回の審議のときに林先生にも第四部会の審議にお加わりいただきまして、先生方の渾身の一作で、54 ページの 25 行目から 30 行目までをまとめていただいたところでございます。幾つか、試験の実施年代が古いものがありまして、評価の難しいものもありますということで、一つ一つの試験について判断をいただいております。

55 ページにいきまして、「以上を総合的に評価すると、フェニトロチオンには遺伝毒性はないものと考えられた」とされております。

58 ページをお願いします。57 ページから 58 ページにかけてはがん毒性の試験結果がまとめられておりまして、その次に 58 ページ 12 行目からヒトでの亜急性暴露試験がございました。本試験の暴露範囲において明確な毒性発現はなかったということでございます。

食品健康影響評価、60 ページからになります。暴露評価対象物質は、農産物、畜産物、魚介類ともに、フェニトロチオン（親化合物のみ）と設定されております。

無毒性量でございますが、先ほど御説明いたしましたラット併合試験の無毒性量である 0.49 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.0049 mg/kg 体重/日とまとめていただいております。

すみません、61 ページの一番上のところ、ADI、0.0049 と単位のためのスペーシングが落ちております。スペーシングさせていただきます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

最初から確認します。まずは 16 ページの永田先生のコメントですが、これは、ヒトのデータはここにあってもよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

そう言われればそうなのですが、この値は明らかにおかしいというのは理解していただけると思うのですが、どうなのですかね。前、アルドリンとかディルドリンというのは、対象は違いますけれども、アメリカで測定したのがありましたね。だから、それと同じことかなと思って、私はそれ以上考えませんでしたけれども。

○ 納屋座長

小澤先生、あってもいいですか。

○ 小澤専門参考人

悩ましいのですけれども、すみません、「事務局より」というところでちょっとお尋ねしてもいいですか。381 なののですけれども、単位は min、分× $\mu\text{g}/\text{mL}$ ということですか。

○ 小澤専門参考人

ボックス 6 行目の永田先生のコメントの下。

○ 堀部課長補佐

398-11 ですか。

○ 小澤専門参考人

違う。ごめんなさい。評価書の 16 ページ、398-11 ページか。

○ 堀部課長補佐

398-11 ページですね。

○ 小澤専門参考人

なのですかね。私はちょっとよくわからないのだけれども、381。

○ 堀部課長補佐

$\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ です。

○ 小澤専門参考人

$\mu\text{g} \times \text{min}/\text{mL}$ 。それをアワーに直すのだったら、60 で割るのではないのかというのがまず一つです。でも、それにしても高過ぎるのですよ。

○ 山添委員

それにしても桁が合わないですね、実をいうと。間違いは確実なのだけれども。

○ 小澤専門参考人

ちょっと何か、堂々と FSC の評価書として並べるのはちょっと不安だなという気はするのですけれども。

○ 永田専門委員

そういう意味では、取ったほうがいいですね。

○ 小澤専門参考人

もう座長の判断にお任せしたいのですけれども。

○ 納屋座長

部会の先生に……。

○ 小澤専門参考人

部会の先生の御判断かな。

○ 納屋座長

もしも部会の先生方がお許しいただけるのであれば、ヒトのデータを削除して、なおかつそれが軽微な修正だとお認めいただかないと、先に進みません。ということで、先生方に振ってしまいます。

○ 西川副座長

私は、それでいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。部会の先生方に御同意いただきましたので、ヒトのデータはここからは外しましょうか。

○ 小澤専門参考人

そのほうがいいな。

○ 納屋座長

そうですね。外させてください。ここは座長のわがままで、外すことにさせていただきました。ありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

では、先生、15 ページの 23 行目のヒトの記載も一緒に抜きます。

○ 納屋座長

そうですね。はい。

○ 堀部課長補佐

すみません、割るのでしょうかということに対して、事務局は無邪気に掛け算してましたということだけ申し上げておきます。

○ 納屋座長

それから、18 ページと 19 ページの語句の修正があって、ここも「平衡」が「一定濃度」になり、さらに最終的には「定常状態」という言葉に変わるということですが、お認

めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

ということで、動物体内運命試験の確認は終わったと思いますが、永田先生、ほかに何かコメントは。

よろしいですか。ありがとうございます。

植物体内運命試験、土壌中運命試験に関しまして、上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

事務局のほうで直していただきました。それで結構です。

○ 納屋座長

確認です。25 ページの「嫌氣的条件下」という言葉も削除ということで、よろしゅうございますね。

○ 上路専門委員

はい。一般に、加水分解試験で嫌氣的条件というのはないのだと思うのです。だから、むしろここが不思議だなと思ひまして、確認してくださいということで。

○ 納屋座長

それでは、毒性試験の確認をいたします。51 ページまでのところで追加のコメント等ございましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。

それでは、特にコメントはないということでしたので、生殖発生毒性試験につきまして、53 ページの(6)のマウスの試験は参考資料になさるということを部会で確認していただきましたので、私としましてはこれ以上のコメントはございません。ただし、この試験がないからといって、催奇形の評価ができないということではありませんで、ラットの試験とウサギの試験が適切に行われておりますので、生殖発生毒性評価に関しましては全く正当になされているということをここで申し上げておきます。以上です。

遺伝毒性試験は、何か随分と大変なことがあったということでございますので、そのあたりを含めて、林先生にコメントをいただき、その後、本間先生からもコメントをいただきたいと思ひます。よろしくお願いいたします。

○ 林専門参考人

最近、物忘れがひどくなって。でも、かなり一生懸命直したのだけは覚えています。だから、それで最終的な結論として、特に大きな問題はないということで、締めくくることができたのだと理解しております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

本間先生もよろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

部会の力作を支持します。問題ありません。

最後に、55 ページの 1 行目に「遺伝毒性はないものと考えられた」と書いてあります

けれども、この場合は「生体にとって」という枕言葉は必要なのかどうか、ちょっと林先生にお聞きしたいのですけれども。

○ 林専門参考人

多分それもあり悩んだところだと思うのですけれども、これに出ていて、弱い陽性といったものをどう表現するかということなのですから、この場合はもう考えなくてもいいだろうということで、すっぱりと「遺伝毒性はない」という表現にさせていただきました。

○ 本間専門委員

わかりました。

○ 納屋座長

本間先生、それでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

その他の試験につきましてコメントがございましたら、お願いいたします。

ないようでございます。

○ 堀部課長補佐

先生、1点だけすみません。先ほど参考資料にいただいたマウスの試験なのですが、文尾に「催奇形性は認められなかった」と書いてしまっているのと、まず「無毒性量」は消します。53ページの17行目のところが、参考資料なのに無毒性量を書いているので、書き過ぎなので、「発生毒性試験が実施された。本試験において検体投与の影響は認められなかった」で切れればいいと思うのが一つと、器官形成期をカバーしていないので、催奇形性の判断はできないという理解でよろしいですね。

○ 納屋座長

はい。

○ 堀部課長補佐

ですので、「認められなかった」で切って、あと2行半分ぐらい削除させてください。すみません。

○ 納屋座長

全く異存はありませんので、御提案のとおり進めてください。

59ページまでのところで何かまたほかにコメント等ございましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、食品健康影響評価の確認をいたします。事務局の御説明のとおりです。部会での御判断、御決定をお認めいただけますでしょうかということでございますので、読み上げます。ADIに関しましては、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量 0.49 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.0049 mg/kg 体重/日を幹事会も ADI として確認したということでございます。

ということで、この剤の審議を終わります。

今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

修正させていただきまして、本剤につきましても、動物用医薬品専門調査会へのリレー審議とさせていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

それでは引き続き、フルアジナムの審議を行います。

事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 4 をお願いいたします。7 ページをお願いいたします。

本剤につきまして、まず要約のところなのですが、34 行目を見え消しさせていただきまして、13 行目に入れさせていただきました。昨日林先生から、発がん性のメカニズムが遺伝毒性ではないことをちゃんと説明するためには、その前に遺伝毒性がないことを書いておくべきだという御指示をいただきました。いつもの書き方は、主たる所見の後ろに、認められなかった毒性を先に書くというのでまとめていたはずなので、それに合わせて修正をさせていただいております。

9 ページをお願いします。評価対象農薬の概要でございます。本剤の構造式は 9 ページ 28 行目にあるようなものでございまして、フェニルピリジナミン骨格を有する殺菌剤でございます。孢子発芽、付着器形成及び菌糸伸長を阻害することで殺菌活性を示すとされております。

適用拡大とインポートトレランス申請と暫定基準の見直しに伴った評価要請でございます。評価第三部会で直近審議をしていただいております。

10 ページの 1 行目、すみません、普段の書き方ですと「ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が」となって、「暫定基準値」の「値」という字が一文字余計ですので、削除させていただきます。

安全性に係る試験の概要は、11 ページからになります。12 ページに吸収率の記載がございますが、28.9～48.6%でございました。

分布でございますが、消化管、脂肪、肝臓等に多く認められるという結果がございました。

13 ページ 17 行目、代謝でございます。糞中代謝物としては、C、D、E、E のシステイン-硫酸抱合体である J が同定されております。

排泄のデータは 14 ページ 28 行目からになります。24 時間以内に 74.2%～92.9%。数字が追いかけられなくなるかもしれませんが、74.2 という数字は 14 ページの 35 行目に記載がある数字です。92.9 というのは 15 ページの 9 行目に記載のある一番高いところの数字でございます。この範囲で尿糞中に排泄されたというデータでございました。

15 ページ 14 行目、胆汁中排泄試験でございます。胆汁中にも残留放射能が認められておりますので、本剤は胆汁を介しまして糞中に排泄されると考えられております。

16 ページ 11 行目から畜産動物の試験です。まずヤギの試験です。主要排泄経路は糞中でした。主要組織の中で最も高い放射能濃度が認められたのは肝臓で、それ以外に脂肪や消化管に高い放射能が認められております。また、胆汁中の放射能濃度が高かったことから、胆汁排泄が排泄経路の一つであることが考えられています。ヤギにおける主要代謝経路も、D 及び E への還元と、その後の抱合化と考えられております。この経路はラットとも同様だと思います。

それから、17 ページにいきまして、ニワトリの試験がございます。こちらでは、10 行目のところを永田先生から修文いただきました。肝臓や腎臓、脂肪等に残留放射能が高いという結果でございます。こちらの代謝反応についても、ヤギとほぼ同じようなパスウェイではないかと考えております。

17 ページ 19 行目から植物体内運命試験でございます。本剤につきましては、いんげん、ぶどう、ばれいしょ、らっかせい、りんごで試験が行われておりまして、ぶどうで認められた C と K 以外に 10%TRR を超える代謝物はございませんでした。

記載ぶりについて、表現の適切化のために、上路先生から幾つかのコメントをいただいております。特に 20 ページなのですけれども、「放射能分布比」というのが、示し方がわかりにくいということでございましたので、ここは「皮及び内部組織中の放射能分布の」という修飾語をつけさせていただいております。後ほど御確認いただければと思います。

また、環境中試験についても、上路先生から一部修正をいただきました。

24 ページ、作残試験でございます。国内での最大残留値は、荒茶の 10.4 mg/kg でした。海外において実施されたとうがらしの作残試験においては、0.24 mg/kg が最高値でございます。

毒性試験に関しましては、25 ページの 11 行目からになります。

27 ページをお願いいたします。先ほど出てきました代謝物 C と K でございますけれども、急性毒性試験の結果はいずれも 1,000 を超える、あるいは 5,000 を超えるということで、LD₅₀は弱いということが言えるかと思います。

27 ページ 7 行目に急性神経毒性試験結果がございますが、急性神経毒性は認められておりません。

28 ページから亜急性あるいは長期の試験がございますけれども、本剤のターゲットは肝臓と、それから貧血でございます。

まず 28 ページの表 14 の中なのですけれども、18 行目にボックスがありますが、西川先生からのコメントで、亜急性の試験なので、「慢性盲腸炎」の「慢性」という言葉はいかがでしょうか、「慢性」を削除してはいかがですかという御指摘がございました。同様に、先ほど打ち合わせのときに西川先生から御指摘があったのですが、500 ppm 雄の一番下に「肝類洞の慢性炎症」という言葉があります。ここも「慢性炎症」と書いてあるという御指摘をいただきました。

それから、29 ページ 14 行目からのイヌの試験で、17 行目に網掛けをさせていただきました。ここに関しましては、「脈絡膜壁紙（タペタム）」と書いてありますけれども、西川先生からは「タペタム」だけでいいのではないかという御提案をいただきました。昨日、親委員の先生方と打ち合わせをさせていただいたときに、三森先生からは、獣医学の世界ではこの「壁紙」という言葉も使うけれども、「タペタム」だけにしてしまうよりは、「壁紙」あるいは「壁板」と書いておいたほうがいいのではないかという御提案がございました。用語の是非も含めて、後ほど御意見をいただければと思います。

それから、22 行目からラットの亜急性神経毒性試験が 2 本やられております。いずれも亜急性神経毒性は認められなかったとされておまして、30 ページ 16 行目から、2 本の試験のオーバーオール NOAEL をつけていただきました。

31 ページへまいりまして、2 行目からイヌの試験です。こちらが ADI の設定根拠となった試験でございます。無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日と考えられております。

11 行目、ボックスにあります、「中枢神経系白質空胞化」について、脳及び脊髄の両方なのでしょうか、確認ですというコメントを西川先生からいただきました。記載から確認しますと、雄のほうは脳、小脳、橋、延髄、中脳の白質空胞化であって、雌のほうは脳と脊髄と両方ということになっております。また、病理組織学的検査では、雄の脊髄の白質空胞化は認められていないということが確認できております。

ラットの併合試験でございますけれども、こちらでは、32 ページ、表 22 にありますように、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及びろ胞上皮細胞腺がんの発生頻度が増加しております。これは雄の話でして、雌では発生頻度の増加は認められておりません。

表 21 の関係ですが、32 ページ 14 行目、ボックスにあります、「好酸性肝細胞」は、変異肝細胞巣ではないのでしょうかという御質問をいただきました。抄録上、「好酸性肝細胞」という言葉になっておりましたので、この辺、取り扱いをどうしたらいいか、後ほど御意見をいただければと思います。

33 ページにまいります。ラットの慢性毒性試験ですけれども、11 行目の網掛けに関連して、14 行目に西川先生から、貧血の後ろの所見について、書く必要がありますかという御質問をいただきましたが、実はこの試験においてはいつもの毒性試験の表がないので、「貧血」とただ書くのではなくて、何が見えたかということを少し詳しく書こうかなということで括弧の中を書いております。後ほど御意見をいただければと思います。

16 行目からマウスの発がん性試験ですけれども、こちらでも肝細胞腺腫の発生頻度と腺がんとの合計の発生頻度が雄で増加しております。

34 ページ 6 行目、表 25 ですけれども、こちらにも網掛けをしておりますが、「好塩基性及び好酸性肝細胞増加」とありますが、こちらにも変異肝細胞ではないのでしょうかという御質問を西川先生からいただきました。

35 ページにまいりまして、生殖発生毒性試験関係でございます。2 世代繁殖試験におきましては、記載は 36 ページ 9 行目以降になりますが、繁殖能に対する影響は認められ

ておりません。

12 行目からラットの発生毒性試験です。1 本目の試験では、23 行目以降にございますが、母動物に毒性が認められる用量で、小胎児、上顎裂、変形口唇等の外表異常の発生頻度が増加したとされております。

36 ページ 29 行目からのラットの 2 本目の試験では、催奇形性は認められなかったということでございました。

また、37 ページ 23 行目からウサギの試験でございますが、この試験では、母動物に毒性が発現する用量で胎児への毒性も認められたという結果でした。

38 ページ 4 行目、発達神経毒性試験です。発達神経毒性は認められなかったとされております。

遺伝毒性試験の結果は 38 ページ 13 行目からになります。高濃度域で生育阻害が認められておりますが、全ての試験結果は陰性でございまして、フルアジナムに遺伝毒性はないものと考えられております。

それから、その他の試験に関しましては、このあたりは 40 ページになりますけれども、肝毒性に関する試験、腫瘍性病変の発生機序についての試験がまずなされております。

40 ページからの肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験のところですが、41 ページ 1 行目に無毒性量は 10 ppm ということに記載させていただいておりますが、4 行目の吉田先生のコメントで、「無毒性量」について、何に対する無毒性量なのか書き込まれたほうがよいと思いますという御意見をいただきました。また、先ほど座長・副座長と打ち合わせをしていたときに、これはその他の試験なので、そもそも無毒性量を書く必要がありますかという点について西川先生から御質問をいただいております。後ほど御意見をいただければと思います。

それから、本剤においては、先ほど西川先生からも御指摘いただきましたが、中枢神経系白質空胞化が認められましたので、中枢神経の毒性確認試験が行われております。記載は 41 ページから 44 ページになります。中身は先生方も既に御覧いただいていると思うので、結論だけ申し上げますと、44 ページの 15 行目になります。⑩でまとめと記載されておりますが、16 行目からになりますけれども、フルアジナムそのものに中枢神経系白質空胞化を誘発する作用は確認されず、原体混在物 5 が空胞化の原因であることが示唆されております。原体混在物 5 の中枢神経系白質空胞化に対する無毒性量として、0.02 mg/kg 体重/日というのが一つ数字として出てまいりました。

また、44 ページ 27 行目からは、網膜の機能及び形態の変化並びに回復性についての検討試験が行われました。

46 ページ、食品健康影響評価でございます。まず、すみません、10 行目と 11 行目の間のところで、これはラットの体内動態は記載されているのですが、ヤギとニワトリのデータがあったのですが、その部分の記載が落ちておりました。ラットと類似の挙動だったということが書けるのかどうかという点について、後ほど先生方から御意見

をいただければと思っております。

作残のところは、上路先生から国内と海外を書き分けていただいたところでございます。

23 行目のところは、要約と同じで、場所を 47 ページ 7 行目からこちらに移動させていただきました。

発がん性試験においては、ラットで甲状腺腫瘍、マウスでは肝細胞腫瘍の増加がございましたけれども、甲状腺の酵素誘導の T_4 、TSH の関係からといういつもの発がんメカニズムであって、遺伝毒性メカニズムではないと考えられております。

30 行目の「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た」というところについて、西川先生から、32 行目のコメントですけれども、CYP 等の検索がなされていないので、あまり強調しないほうがよいということなのですが、先ほどさわりだけ御紹介した甲状腺機能に関するその他の試験、40 ページのマウスの試験の中で、P450 等は測定されているようでございます。具体的には、お手元でございます抄録の 314 ページにデータがございます。記載の是非について後ほど御意見をいただければと思います。

中枢神経系の白質空胞化の関係ですが、先ほど申し上げましたように、原体混在物 5 の作用でございまして、可逆的で重篤なものではないとされております。

また、36 ページ以降には発生毒性試験における奇形の発生について記載されておりますが、一部の試験では認められておりますけれども、納屋先生、すみません、47 ページの 5 行目～6 行目に「フルアジナムに催奇形性はないと考えられた」と書いておりますけれども、ラットの試験においていろいろと所見が認められております。どこまで書くべきか、普段ですと、最近、母動物に影響の見られる用量でこれがありましたとだけ書いて、このような場合に催奇形性がないとは書いていないように今思ったので、すみませんが、御確認いただければと思います。

暴露評価対象物質ですけれども、C と K が植物で認められていますが、C は共通代謝物で、K は、毒性がほぼ親化合物と同等。これは、急性毒性の試験の結果から、同等と判断いただきまして、今のところ、農産物中の暴露評価対象物質は親化合物のみと設定させていただいております。

各試験における無毒性量については、普段ですとあまり御覧いただかないのですが、48 ページ以降、表 33 に記載されております。最も低い NOAEL は、48 ページの下から 2 つ目のカラムにあります併合試験の右から 2 つ目の欄が農薬専門調査会の結論ですが、雄の 0.38 でございました。ただ、この試験の投与量は、左から 3 つ目のカラムを見ていただきますと、0.38 の上が 3.82 ということで、公比が 10 あいております。その下のラットの 2 年間慢性毒性試験なのですが、農薬専門調査会としては 3.9 というところで NOAEL をつけていただいております、その下に 1.9、1.0 という投与量が刻まれています。何を申し上げたいかというと、3.9 でも慢性毒性試験では毒性が認められてなくて、先ほどの併合試験の 3.82 と 0.38 の間に、慢毒試験ではさらに 1.9、1.0 と 2 用

量、毒性が認められない用量が刻まれているということでございます。

また、繁殖試験の無毒性量については、1 ページおめくりいただいて、49 ページの 1 行目にありますけれども、こちらでも P 雄が一番小さい NOAEL をつけているのですが、1.49 で NOAEL がとれているということから、0.38 というのが公比の影響があるのではないかと考えられております。

本文に戻りまして、47 ページでございますが、14 行目以降でその点を記載させていただいております。申しわけありません、16 行目以降なのですが、「ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の無毒性量は 1.9」と書いたのですけれども、先ほど申し上げたように、農薬専門調査会での 2 年間慢性毒性試験の NOAEL は 3.9 ということで、「無毒性量は 1.9」と書くと、ちょっと記載がおかしいということになりますので、例えばですけれども、16 行目の後ろから、「ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験においては 1.9 mg/kg 体重/日でも毒性は認められておらず、2 世代繁殖試験の無毒性量は 1.49 mg/kg 体重/日であった」とすると、うそがなくなるのかなと思いました。御検討いただければ幸いです。

いずれにいたしましても、用量設定の違いがございましたので、ラットにおける無毒性量としては 1.49 mg/kg 体重/日と考えられておりまして、それよりも低いところにイヌの 1 年間慢性毒性試験の無毒性量である 1 mg というのが入りますので、ADI の設定根拠としてはこの 1 mg/kg 体重/日をとってはどうかということになっております。

先ほどから問題になっておりました原体混在物 5 については、先ほど御説明したように、白質空胞化に対する無毒性量が 0.02 ということで、この点について部会でも随分議論いただきましたが、原体混在物でございまして、含有率は非常に低いものでございます。企業の秘密にかかわるところですので、具体的な数字を申し述べるのは差し控えさせていただきますが、もし必要があれば、抄録の中には記載されておりますので、御確認いただければと思います。その点は、部会の先生方に含有量が非常に低いことを御確認いただいて、コンマゼロ数%だったと思うのですけれども、なので、1 mg というところから ADI を出せばカバーができるだろうという判断をいただいておりますが、それは 22 行目、23 行目にございますが、規格で規定された範囲内で管理されることを前提として設定されるものです。ですから、原体混在物 5 がものすごくたくさんできてしまったら、それはこの ADI ではカバーできないかもしれないということを言っているというところなんです。そういう条件がついた中で、ADI は、イヌの 1 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日と設定されております。

以上でございます。

○ 納屋座長

最初から確認いたします。まずは動物体内運命試験になります。15 ページ以降、15 ページと 17 ページに永田先生から修文が入っておりますが、この部分はいかがでしょうか。

○ 永田専門委員

前の 15 ページは、このままお認めいただければ問題ないと思います。

それから、17 ページのほうですが、ちょっと言葉足らずで、ちょっと追加していただきたいのですが、標識位置の違いというのを「標識位置」の後ろに挿入していただいたほうが正確かと思いますので、訂正させていただきます。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

小澤先生、お願いいたします。

○ 小澤専門参考人

結構だと思います。

○ 納屋座長

永田先生は部会の先生だったので、永田先生がお認めいただければ問題ないと思うのです。

○ 永田専門委員

そうでした。いや、見ながら自分で思っていました、私だったと思って。すみません。

○ 納屋座長

それでは、植物体内運命試験のところは、上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

指摘させていただいたところ、事務局のほうで直していただきました。それで結構です。

○ 納屋座長

土壌中運命試験につきましてはいかがでしょうか。

○ 上路専門委員

それもこれで結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

さて、28 ページの亜急性毒性試験の表 14 をちょっと確認いたします。西川先生から「慢性」という言葉を外したほうがいいという御指摘がございましたが、これは、三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

これは、部会でも多分話題に上がらなかったと思うのですが、うっかりして、「慢性」は削除したほうがいいと思います。

○ 吉田専門委員

すみません。それは、90 日投与すれば、例えばリンパ球とかは出てくるので、あまり気にされなくてもよいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。例えば chronic active とか、そういうのは 90 日では十分出得ると私は思いますが、長野先生のお考えは。

○ 西川副座長

リンパ球が出ても、それを「慢性」と言うかどうかなのです。したがって、あまり大きなことではないのですけれども、亜急性毒性試験という中で「慢性」という言葉がこの表で3か所も出てきますよね。ちょっとどうかと思いました。

○ 長野専門委員

多分僕は、診断上は、リンパ球が多く出れば、それは慢性と私も所見をつけていますので、そういう意味では、亜急性毒性試験に出ていてもおかしくはないと僕は思います。

○ 吉田専門委員

単にそこだけです、どちらでとってもよろしいかと思いますが。

○ 納屋座長

素人がばかなことをちょっと申し上げますけれども、笑ってやってください。慢性盲腸炎というのは「亜急性盲腸炎」と書いたらおかしいのですか。

○ 西川副座長

いやいや、盲腸炎は急性も亜急性もあります。

○ 吉田専門委員

別ですよ。

○ 西川副座長

別です。

○ 納屋座長

別ですか。やはり別なのですね。

そうすると、「亜急性盲腸炎」にするのはおかしいから、両方とも、「慢性」も「急性」も取ってしまって「盲腸炎」だけにするというのは、これは事実としては正しいので、ここは三枝先生は取りますとおっしゃっているので、吉田先生と長野先生は御不満かもしれませんが、部会の先生がそうおっしゃっているので、そうさせていただきませんか。

○ 長野専門委員

わかりました。

○ 堀部課長補佐

先生、「類洞の慢性炎症」も「慢性」を取っていいですか。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

いや、これは多分、慢性と言わせる所見があったと思うので。

○ 堀部課長補佐

わかりました。では、ここだけ「慢性」を残すということで。

○ 西川副座長

そうすると、盲腸との整合性がとれなくなるのです。恐らくリンパ球の浸潤があったと

ということだと思うのです。それをイコール慢性と捉えていると思うのです。ですから、「盲腸炎」のところで「慢性」を取ったのであれば、この表の中では一応「慢性」は削除したほうがよろしいかと思います。

○ 堀部課長補佐

抄録の資料 152 ページです。

○ 西川副座長

すみません、前言を翻しますけれども、多分、所見として判断根拠があつての「慢性」だと思いますので、「慢性」という言葉を残していただければと思います。

○ 納屋座長

私も、ここがもめるようだったら、写真を取り寄せようかなとも今思っていたのですが、残すということで皆さん御同意いただけるのだったら、先に進めるかななどと思っていますが、いかがいたしましょうか。どちらでも結構です。

○ 西川副座長

どちらでもいいのですが、要するに全部「慢性」を残すということですね。

○ 納屋座長

はい。

○ 西川副座長

結構です。

○ 納屋座長

それでは、次の 29 ページのタペタムのところにつまましての取り扱いについての議論をお願いいたします。

○ 西川副座長

これは、ヒトにない組織ですので、「壁紙」というちょっと聞いたことがないような用語があつたのでコメントしたのですが、もし「壁板」という言葉があるとしたら、そちらのほうがよりわかりやすいというか、「紙」という言葉が動物の体内にあるというのが何かちょっと理解できないのです。できれば「壁板」のような形がよろしいかと。

○ 三森委員

ウシなど、草食獣に夜、光を当てるとピカッと光りますね。あれは人間にはない組織で、タペタムが厚いために、そこにメラニンが沈着して光るわけです。2 つ使いようがあつて、ウシの場合には「光輝壁紙」という言い方をしますが、よく通じるほうは「壁板」と思います。抄録を見たら、抄録は「眼底部壁紙」と書いてあります。ですから、それに書いてあるのだったら、それに従ったほうがよいのかもしれないのですが、私はどちらでも構わないと思っています。後ろに「タペタム」で括弧してあるから、専門家の方はわかると思います。

○ 納屋座長

部会の先生に話を振ろうかなと思っておりますので、三枝先生、お願いします。

○三枝専門委員

これは、部会では皆さん「あ、そう」という感じで話題には上がらなくて、多分今、三森先生がおっしゃったように、獣医関係では普通の言葉として使われますので、「(タペタム)」があるので、残していただければと思います。

○ 納屋座長

「紙」で残すということですね、「板」で残すのではなくて。

○ 三枝専門委員

どちらでもいいのですけれども。

○ 三森委員

どちらでも同じように使っていますから、「壁板」のほうがわかりやすいのであれば、そちらでも構わないと思います。

○ 三枝専門委員

どちらでも結構です。

○ 納屋座長

では、「紙」を「板」に変えて残しますか。そうさせてください。

それから、31 ページの西川先生の御指摘につきましては、ここはどのように取り計らえばよろしいでしょうか。西川先生、よろしくお願いいたします。

○ 西川副座長

事務局から丁寧に回答いただいておりますので、脊髄については雌だけの変化のようですけれども、一応表のままでよろしいかと思います。

○ 納屋座長

それでは、31 ページはそのままということにさせていただきます。

それから、32 ページと 34 ページです。「好塩基性」あるいは「好酸性肝細胞」についての取り扱いですが、ここはどのようにいたしましょうか。

○ 西川副座長

表 21 では「好酸性肝細胞」だけですが、表 25 を見ますと「好塩基性」というものも入っていますので、肝細胞腫瘍が発生していることから考えると、これは恐らく変異肝細胞巢の亜型を言っているのであろうと推測します。したがって、もし確認できるのであれば、これらを「好酸性肝細胞巢」あるいは「好塩基性肝細胞巢」と訂正するのが正しいかと思います。

○ 長野専門委員

すみません、事務局に伺いたいのですが、これは「巢」という字はなかったですか。

○ 堀部課長補佐

抄録にはなかったです。197 ページを見ていただければと思います。

○ 三森委員

ちょっと見逃しましたね。抄録には「巢」がついていないのです。

○ 納屋座長

多分、皆さんは「巢」があるような感じで議論していたように思うのですけれども。

○ 吉田専門委員

これはもう確認していただいて、あと、こういう重要な 1 文字を必ず抜くなど伝えていただいたらどうでしょう。非常に重要なポイントだと思うのです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

「巢」はつけてしまってもいいですか。それとも、確認してから。

○ 吉田専門委員

確認してからです。

○ 納屋座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。「巢」であることを確認してからここに付け加えたほうがよろしいですか。

○ 吉田専門委員

99%、フォーカスだと思いますが。

○ 納屋座長

という御意見ですので、そこは申請者に「巢」がつくのかつかないのかということを確認していただいて、その結果をフィードバックした上で次のステップに進むということになりますか。それとも、次のステップへは進んでしまってはだめか。

○ 吉田専門委員

いいです。

○ 納屋座長

進んでもいいということなので、ここは、だから、「巢」がつくのかつかないかだけということで、先に進んでよいということでございます。

33 ページに戻ります。貧血に関するところのコメントがありますが、西川先生、よろしくをお願いします。

○ 西川副座長

事務局の説明どおり、この試験については表がないので、これでいいかなと思います。

○ 納屋座長

急に話を振って恐縮ですが、松本先生、今日はまだ何もお話をいただけていないから。

○ 松本専門委員

それで結構なのですけれども、程度が弱いので、「軽度の」を入れればどうかと思いますけれども。

○ 納屋座長

松本先生、どうもありがとうございます。三枝先生にお許しをいただければ、「軽度

の」という言葉をつけ加えたいと思いますが、よろしいですか。

○三枝専門委員

はい。お願いします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。では、そのようにお願いいたします。

35 ページの 15 行までの発がん性試験のところまでコメントがございましたら、お願いいたします。ございませんか。

それでは、生殖発生毒性試験では、食品健康影響評価のところの書きぶりについても質問をいただきましたので、それをあわせてお答えいたします。

繁殖試験については、特に問題がないから、いいですね。ラットの発生毒性試験がやってあって、1 つでは胎児に外表異常等が出ている。それを確認するための追加の試験が行われて、そちらでは外表異常はなかったということから、食品健康影響評価のところでも記載しておりますが、検体による直接的な影響ではなかろうという判断をしたということがあります。なので、当時、催奇形性なしと総合的に判断をしたのだらうと思うのです、部会の方が。ですから、部会の判断を最大限尊重したいなと思っております。ということでございます。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 納屋座長

ということで、発達神経毒性まで含めて確認を済ませたつもりでおりますが、よろしゅうございますか。

それでは、遺伝毒性につきまして、林先生と本間先生にコメントをお願いいたします。

○ 本間専門委員

原体そのものに関しては全て陰性なのですが、混在物 6 に Ames 陽性が出ています。この混在物の扱いですが、先ほど説明があったように、非常に少ないから無視していいのか。その辺のところを部会でどういった議論をされたのか、ちょっとお聞きしたい。この Ames 試験はすごく強いのです。

さらに言うと、これは、構造のことは余り言うといけないのだらうけれども、ほかの混在物もあるのですが、似たような構造なのです。それは試験されていないわけです。この 6 だけされているわけです。

構造はありますよ。ここの抄録にあります。

○ 堀部課長補佐

まず、6 だけ……。

○ 本間専門委員

抄録、何ページだろう。15、16 と書いてある。

○ 堀部課長補佐

抄録の 363 ページから Ames の結果が記載されています。UDS は 367 ページからです。それで、混在物の 6……。

○ 林専門参考人

15、16 です、構造式は。試験成績はそこですけれども。

○ 堀部課長補佐

ごめんなさい、試験成績を言ってしまいましたので。6 をなぜやったかということなのですが、これは部会でも聞かれまして、回答をもらっているのですけれども、社内で予備試験をやった結果、この混在物だけ Ames の予備試験の結果が陽性だったので、non-GLP の試験で陽性だったので、もう一回やったという回答は得ておりますが、経緯としては、古い試験なので、明確な経緯は不明でしたという回答もいただいていたところです。

○ 林専門参考人

もちろん、原体そのものを試験してやって陰性なのだけれども、実はこの原体がまた非常に不思議で、細胞毒性がすごく強くて、高濃度までやれないのです。ということは、混在物をうまくちゃんと評価できていない可能性があるのです。もちろん、それは UDS で陰性ですので、特に問題ないということと、さっき別の剤で話がありましたように、多分これは構造からして、バクテリア特異的な反応である可能性が高い。多分大きな問題にはならないと思うけれども、こういった議論が部会でされたのかなということをちょっとお聞きしたかただけなのと、あとこういった混在物の扱いをどうすればいいのかというのをちょっと思ったのです。

○ 納屋座長

部会の座長とお話を今していたのですが、当時部会で遺伝毒性を担当してくださった 2 名の御専門の方々は、特に懸念をお持ちではなかったような気がするという記憶しかございません。

○ 堀部課長補佐

部会では一応原体の試験に、本間先生のおっしゃったことと全くバッティングする意見になってしまうのでちょっとあれなのですけれども、混在物も込みでやった原体の試験から評価ができるので大丈夫だろうということで、部会としては判断をいただいておりますので、ちょっとそれ以上のことは申し上げられないのですけれども。

もう一つは、*in vitro* の試験の結果をこの混在物の *in vivo* の試験でフォローアップできたのではないかという御発言も議事録には残っているので、そのように部会としては判断されているということでございます。

○ 納屋座長

部会に携わった人間の記憶からも、これ以上フォローはできませんので、あとは本間先生の御判断に委ねるしかございません。

○ 本間専門委員

一般的には懸念があるのですけれども、構造からすると、先ほど言ったように、恐らく

バクテリア特異的な反応、特にあと、この混在物に関しても、*in vivo* の UDS でこれも 2,000 までやっていますので、恐らく問題はないと考えますので、特にこれ以上いじるつもりはありません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

とりあえず、遺伝毒性に関しても、懸念は一応ということで、その他の試験のところの確認をさせてください。

41 ページの 1 行目のところ、吉田先生からコメントがありました。それで、ここは前のページの 23 行の最終行から続くところなのですけれども、「〇〇は認められなかった」と 41 ページの 1 行まで続いて、ここまでで切って、以後の言葉を削除してはどうかということをおもうのですが、それでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

○ 山添委員

今の文章はそれでいいと思うのですが、このデータは先ほど 318 ページと 314 ページとおっしゃいましたね。

○ 堀部課長補佐

314 と申し上げました。

○ 山添委員

314 ですよ。そうですね。そこのところにラットとマウスのデータがあるのですが、両方のデータを見比べていただきたいのですが。

○ 堀部課長補佐

314 がマウスで、318 がラットですね。

○ 山添委員

はい。その両方の表を見比べてください。

○ 納屋座長

全く同じ。

○ 山添委員

これは、どちらがどちらのデータか、よくわからないのです。だから、これはもともとの書類作成などのときに来ているのと、訂正か何か来ていますか。

○ 堀部課長補佐

ちょっと今確認しておりますので、確認の間に、同じなのが、違っているということですね、先生。

○ 山添委員

そう。どっちがどっちのデータか、判断できない。

○ 堀部課長補佐

わかりました。今確認しておりますので、恐縮です。そこを先に、もし時間が……。今

とりに行っていますので、すみません。

すみません、さっきの訂正の箇所なのですが、1行目の「った」でとめて、フルストップにして、2行目の「肝薬物」にいくのは大丈夫なのでしょうか。それとも、そこも全部削除したほうがいいのでしょうか。

○ 納屋座長

吉田先生、ここの「閾値がある」云々に関しては残してもいいのではないかなと思いますが、そこも含めて外したほうがよろしいですか。

○ 吉田専門委員

すみません。閾値があるというよりも、増殖活性が上がっていたのか、上がっていないのか、そこは書いてありましたか、前には。「増殖活性を誘発する可能性が示唆されたが、認められなかった。」と、私はここでフルストップでよいのではないかと思うのですが、メカニズム試験なので。

○ 納屋座長

メカニズム試験だから、事実だけ書いておけという御提案でございますので、そのようにさせていただきます。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

なくてよい。フルストップでもう終わりですね。すみません。

○ 納屋座長

はい。全て削除。

○ 永田専門委員

酵素誘導がこの後ろから上がっているでしょう、A1 が。誘導されていますよね。それから、UGT も上がっているから、これは薬物代謝ということですね。そういう意味では、誘導は明らかだから。

○ 納屋座長

そうすると、ここの文章は残してもいいですか。

○ 永田専門委員

残してください。私はそれをコメントしようと思っていました。

○ 納屋座長

残すということ。残すのだそうです。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。部会の先生にお伺いしたいのですが、これはメカニズム試験なので、あることはいいのですが、「閾値がある」云々ということを書くのは書き過ぎではないかというのが私のコメントです。

○ 納屋座長

閾値に関する記載だけでも外してくれないかということですか。それならいいですか。

○ 堀部課長補佐

先ほどの、まず 2 カ所に同じものが入っているところなのではすけれども、ちょっと見ていただきたいのですが、315 ページからのラットの試験なのではすけれども、私と事務局で読んだ限りにおいて、ラットの試験で CYP をはかったというプロトコールの記載がないようなのです。なので、多分 318 ページが余分なのではないかと考察いたします。すみません、事務局はそれしか言えないので、マウスのほうははかったと書いてあるのですけれども、ラットにははかったという記載がないのにデータだけついているので、これが 1 枚余分かと思います。そこは申請者にきっちり言うておきます。

○ 納屋座長

ということで、抄録のほうの取り扱いに関しましては、事務局にちょっと御確認していただくということで、お任せして……。

○ 西川副座長

40 ページの書きぶりですが、薬物代謝酵素の誘導も細胞増殖活性の亢進も有意に上がっていますよね。何で 22 行目で「誘発する可能性が示唆された」という弱い表現になっているのですか。はっきり、「誘発された」と書いたほうがわかりやすいと思いますけれども。

○ 納屋座長

永田先生、ここは、「活性酸素産生を示唆する所見は認められなかった」というのは、これは事実で書いてもいいのですね。

○ 永田専門委員

そうです。

○ 納屋座長

だから、その一つの前のを「細胞増殖活性を誘発したが」にすればいいのですか。

○ 永田専門委員

そうですね。

○ 納屋座長

「誘発したが、活性酸素産生を示唆する所見は認められなかった」で終わる。これでよろしゅうございますか。

先へ進みます。45 ページまでのところですよ。何かございましたら。

○ 吉田専門委員

今の文章は閾値のことは削除していただいたので、41 ページの②、③につきましても、事務局におかれましては、先生方の御許可がいただければ、同様に閾値というところだけは削除されたいかがかというのがコメントですよ。

○ 納屋座長

大変重要なポイントを御指摘いただきました。それでは、ほかのところの扱いも全て閾値を削除するというので、訂正をさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

すみません、②のところはどこから切ればいいでしょうか。「50 ppm」というところからぱさっと切ってしまってもいいですか。15 行目の「UDPGT 活性は用量相関的に上昇した」で終わっていいですか。その後にも何か少し情報が入っているようにも見えるので、どうしたらいいかということ。

○ 吉田専門委員

ですから、多分、永田先生的には、例えば 17 行目ですけれども、「誘発作用が認められた」というところだけだと思うのです。いわゆる閾値があると考えられたということを前で省いたので、そこだけの削除でいかがでしょうか、永田先生から御承諾がいただければ。

○ 永田専門委員

結構です。

○ 堀部課長補佐

そうすると、③のところは、25 行目の「腫瘍性病変の発生機序は非遺伝毒性メカニズムと考えられた」と終わったらいいということですね。

○ 吉田専門委員

そこは閾値でいいのではないですか。そこはまとめですので。

○ 納屋座長

45 ページまでのところで、ほかにコメントはございませんでしょうか。

では、食品健康影響評価の確認です。先ほど事務局から、10 行と 11 行の間にヤギ、ニワトリのことについて追記したいということがございましたが、御異存がなければ、事務局に一任したいと思います。よろしいでしょうか。三枝先生、よろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、酵素誘導作用につきましては、データもあるということですが、西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

30 行目ですね。それで、一つは、薬物代謝酵素をどれくらいきちんと調べたかということを確認したかったためにコメントしたのですけれども、一応 CYP の幾つかをはかっているようです。とはいえ、薬物代謝酵素と肝腫瘍の発生というのは、まだよくわからないところがあるわけです。したがって、「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た」というのは、ちょっと何か強いような気がするのです。ですから、「細胞増殖促進作用に関連して増加したものと考えられる」といった記載のほうがよろしいかと思います。

それから、ちょっとそこは違うのですけれども、23 行目に「神経毒性、繁殖能に対

する影響及び遺伝毒性は認められなかった」とあるのですが、実はこの試験では中枢神経の空胞化が認められています。したがって、神経毒性がないという表現はまずいかなと思います。

○ 吉田専門委員

むしろ、「主な変化は」のところに入れていいぐらいのものかもしれません。複数の試験で認められていますので。

○ 納屋座長

まず、30 行目の記載に関しまして、西川先生から提案がございました。ここは、「薬物代謝酵素誘導作用」を削除して、「細胞増殖促進作用に関連して増加した」と変えてはどうかという提案でございますが。

○ 西川副座長

「関連して」という表現であれば、「薬物代謝酵素作用」も一応そのまま残してという意見です。

○ 納屋座長

残してもいいと。すみません。私の勘違いでした。「関連して」という言葉が入るのであれば、ここの「薬物代謝酵素作用」の記載は残ってもいいということですが、三枝先生、いかがですか。

○ 三枝専門委員

それで結構です。

○ 納屋座長

それから、中枢神経系の空胞化のことの取り扱いと、それから神経毒性に関しての記載をという、これは大きな大きな変更になりそうなので、部会に返そうかなとも今思い始めたのですが、どうしましょうね。

○ 三枝専門委員

一応、先生方の確認を得てから。

○ 納屋座長

ということで、これは混在物によるものであるからということで、化合物による影響とはしないという部会の御判断がありましたが、そうではなくて、混在物といえども、入っている限り書き込んだほうがいいという御提案だと思うのですが、そういうことになりましたと、大きな結論が変わりますので、これは部会にお返しするということになるかと思いますので、そのあたりの御議論を賜りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、白質空胞化については、21 行目、22 行目には確かにないのですけれども、46 ページ 33 行目、34 行目、35 行目に言及はされているのです。西川先生は先ほど「神経毒性は認められなかった」というのは不適切ということであれば、また事務局が折衷案を出すと、またかと言われそうなのですから、23 行目の「神経毒性」だけ消してしま

えばいいのかなとも多少思ったのですが、これ以上は抗いませんが、御検討ください。

○ 納屋座長

お願いします。

○三枝専門委員

44 ページのまとめにもありますけれども、この剤の神経毒性は主に混在物 5 に起因するということで、それで部会では、投与した結果の神経毒性的なものの所見は残すけれども、それを本当に起こしているのは混在物 5 であるということが確証できたので、それでこれは「神経毒性」という言葉は特に入らなかったという記憶が今よみがえりました。それが、先ほど事務局から御説明がありましたけれども、ただし書きのような、普通につくられていて、この混在物 5 が 0.何%以下混じっている限りではという記載がたしかあったと思うのですけれども、そういうことであえて「神経毒性」という言葉はここには入れなかったという経過がございます。

○ 納屋座長

部会の座長の御発言を踏まえた上で御議論賜りたいと思います。よろしくお願いします。お願いします。

○ 林専門参考人

専門のところではないのですけれども、部会の意見を尊重するという事も踏まえてですけれども、私は今の部会長の説明で一応納得しました。したがって、このままの文章で、33 行目以降にもそれがきちんと書かれていますので、いいのではないかなと思います。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。まとまらなかったら、部会のほうにまたお返ししなければいけないかなとも思っていたのですが、今の林先生の御提案のように皆様方の御意見が集約できるのであれば、結論までいけるような気がいたします。

定刻とはなりましたが、このまま続けたいと思います。お許してください。

○ 長野専門委員

私も三枝先生の今の意見に賛成します。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 吉田専門委員

すみません。ここは結構重要なポイントだと思いますので、三枝先生、1 点確認させてください。44 ページのこのまとめですけれども、要するに、原体の純度が何%で、混在物が何%だと、本当は全部に書いてあれば、こういうことはわかったと思うので、この 23 行目です。「この試験に用いられた」という「この」が指すのがイヌなのか、マウスなのか、どちらなのでしょう。

○三枝専門委員

これは一連の試験ですが。

○ 吉田専門委員

では、全ての毒性試験では 0.2%程度の混在物があったということですね。そうしたら、「この」ではなくて、もう少しここをきちんと書いていただいたほうがよいのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

指されたので申し上げますが、「この」ではなく、「これら」だと思います、少なくとも。

○ 吉田専門委員

そのほうがクリアになると思います。

○ 納屋座長

御異存がなければ、今、吉田先生が御提案になられたように、44 ページの 23 行は「これらの試験に用いられた」に変更し、そして部会の結論を尊重していただけるということではよろしゅうございますね。

そうしますと、46 ページから 47 ページに関しましての確認ですが、「神経毒性」という言葉はそのまま残させていただいて、原体にはないから、ここの記載は変えない。正確に言いますね。46 ページの 23 行の冒頭の「神経毒性」を取ったらどうかという事務局の御提案がありましたが、これは取らないと。

○ 堀部課長補佐

すみません、撤回します。

○ 納屋座長

取らないということにさせていただきますが、よろしゅうございますね。

それから……。

○ 吉田専門委員

すみません。今まで 100%という原体はないと思うのです。それも、わずかな混在物も込み込みで原体と使ってきたので、そこは先生方の御意見を私はいただきたいなと思うところなのですが。確かに混在物が起こすことは明らかなのですけれども、これは普段でも入ってしまう混在物なのか、なののですが。

○ 堀部課長補佐

通常の製造上、入ってくる混在物です。抄録の 15 ページに、先ほど本間先生に御指摘いただいたところと関連するところですが、原体混在物 5 のスペックが先生方に御覧いただけたと思います。読み上げると問題になるので申し上げますけれども、そこに入っておりますが、通常のレンジはこれぐらいというのが記載されているので、通常でも出てくるものでございます。それがゼロからにはなっていないはずですので。すみません、16 ページです。

○ 林専門参考人

23 行目のこの文章というのは、その上の行から続いていて、原体に関するディスクリ

プシオンなのですよね。それで、今回の場合は、原体混在物 5 というものがきちんと同定されていて、なおかつ、それにこういう作用があるということが説明されているので、今のこの文章のままでも私はいいのではないかなと思います。

○ 三枝専門委員

林先生に御理解いただいたのですけれども、その食品健康影響評価の 47 ページの 22 行目のところ、規格で規定された範囲内で管理されればという、そこが実はそれを言いたかった言葉です。

○ 納屋座長

部会でも随分と苦労されていらっしゃると思いますので、できることなら部会の御判断をお認めいただけるといいのかなと思いますが、無理であれば、部会にお返しするだけです。簡単なことですので、決めていただければと思います。どちらでも構いません。

お言葉がないのは、反対意見がないのか、あるいは同意したくないのか、どちらかなのですよね。どちらかへやっていたかかないと先へ進めないなので、よろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

私だったらという御提案です。私は、23 行目の「神経毒性」は取っていただいて、今までのディスクリプションは混在物を含めたフルアジナムのことを書いてあるので、「繁殖能に」云々は書いていただいて、最後に「フルアジナム原体には神経毒性は認められなかった」とするほうがいいのかな。その後に、混在物がある、混在物で神経毒性が出るからというがあるので、ふだんは込み込みで評価してしまっていますが、今回はちゃんと分ける試験がされたのでというのはいかがでしょうか。御提案です。

○ 納屋座長

それは部会に持ち帰って検討いたしますか。それとも、ここで三枝先生の御判断で先に進めますか。

○ 三枝専門委員

表現の問題なので、内容的には皆さんの御同意が得られたと考えますので、表現だけ変えるのであれば、部会に持ち帰る必要はないと考えます。

○ 納屋座長

それでは、ここの 23 行目のところをどのように書くかということを確認させてください。「繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。また、原体には神経毒性はなかった」とすればよろしいですか。どうぞ。

○ 堀部課長補佐

すみません。まとまりかかったところで申し上げたくなかったのですが、実は「白質空胞化原体」というのは原体混在物込み込みの表現になってしまうので、「フルアジナムの有効成分」とか……。

○ 吉田専門委員

そうですね。テクニカルではないですね。ごめんなさい。

○ 堀部課長補佐

はい。そういう言葉でないと、「原体」と書いてしまうと、混在物込み込みになってしまうので、原体に神経毒性はあります。混在物の影響だとしても、原体にはあります。ただ、有効成分そのものには神経毒性はないということなので、普段は書かないのですけれども、もし先生方がこれをイレギュラーな件として、先ほど林先生がおっしゃったように、原体構造物がはっきりしているのだからいいということで、今回のイレギュラーな件としてであれば、「フルアジナムの有効成分には神経毒性は認められなかった」と書いていただけると、あるいは「フルアジナム原体の有効成分」と書くと、もっと適切ですか。上路先生、そのへん、どうでしょうか。剤の話なので、ちょっと私も今、上路先生に振ってしまったのですけれども、「フルアジナムの有効成分」でいいのか、「フルアジナム原体の有効成分」と書くべきか、ちょっと迷いましたが。

○ 上路専門委員

原体そのものというのは、もう有効成分プラスいろいろな混在物が入っていると。だから、それ全体として評価しているかどうか。それで、今回は、混在物は別にやっているから、そのところをどう表現したらいいのか、ちょっとわからないのですけれども、先ほどから聞いていて、有効成分ではないと、それは今までの考え方としてはどうでしたか。

○ 堀部課長補佐

今までの考え方ではこういうのはないので、今イレギュラーと申し上げたのですけれども、すみません。それで、先ほど申し上げた「原体の有効成分」と書くか、「フルアジナムの有効成分」と書くかということに関して、ちょっと私もほかの資料を調べてみたいと思うので、もし事務局にお任せいただけるようであれば、「原体の有効成分」と書くか、「フルアジナムの有効成分」と書くかという書き方の話は、事務局で調べてくださいということであれば、事務局のほうで適切な表現をとって先生方と御相談したいと思うのですけれども。

○ 三枝専門委員

よろしいですか。提案なのですけれども、「本剤に見られた神経毒性は混在物に起因する」とかという表現ではいけないのですか。

○ 堀部課長補佐

それだと、33行目に書いてあるわけですが。

○ 林専門参考人

一番簡単なのは、この23行目の「神経毒性」だけを取ってしまうこと。

○ 吉田専門委員

私も賛成です。

○ 林専門参考人

それでないと、まとまりがつかないのではないかと。それか、あとは事務局の案のように、原体の有効成分には……。

○ 納屋座長

23 行目の「神経毒性」を取ることが、僕にとっては大きな大きな変更になるのです。だから、ここでそのようにお決めになるのだったら、部会に差し戻していただきたいというのが、私の気持ちです。

それから、事務局にちょっとお尋ねしますが、フルアジナムというのが 9 ページにありまして、その 2. でフルアジナムがあって、3. の化学名が一对一の対応をしているのですか。それとも、フルアジナムということになれば、下の化学名プラスいろいろな不純物も含んだことになるのですか。

○ 堀部課長補佐

これは、2 番のところは「有効成分の一般名」となっているので、これは、フルアジナムという有効成分の化学名が 3 番目にも記載され、構造式としても記載されているので、9 ページの 2 から 6 までは、フルアジナムの要するに先ほどから言っている、神経毒性のないとされている本体、効く本体のものの情報です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それであれば、今の 46 ページの 23 行目のところでは、「フルアジナムの有効成分には神経毒性がなかった」と書いていただくのであれば、部会としても、部会から出てきた人間としても納得はいくのですが、ここをただ取れと言ったら、「ああ、わかった。それでは部会に戻そうかい」という話になってしまって、売り言葉に買い言葉になるのです。

○ 三枝専門委員

今、納屋先生が御提案してくださいましたが、最初のところで定義としてこのように書いてあるので、「フルアジナムの有効成分には」というのをつけていただければと思うのですけれども。

○ 長野専門委員

今、46 ページの 23 行目と 24 行目が残っていますけれども、逆に 47 ページの 7 行目と 8 行目のほうを残して、そちらのほうに「フルアジナムの有効成分には」というのを入れたらどうなのでしょう。

○ 納屋座長

すみません、もう一度言っていただけますか。

○ 長野専門委員

46 ページの 23 行目と 24 行目が残っていて、逆に 47 ページの 7 行目と 8 行目を事務局で消してあります。これを逆にして、46 ページの 23 行目と 24 行目を消し、47 ページの 7 行目と 8 行目を残して、かつそのときに、前に「フルアジナムの有効成分には神経毒性、繁殖能に対する影響は認められなかった」と書けば、前のほうの 46 ページの 33 行目からの、有効成分以外が原因だったという文章が生きてくると思うのですが。

○ 林専門参考人

いいですか。それは、先ほど一番最初の要約のところでもその話は出たのですけれども、このがん原性というのが遺伝毒性のメカニズムに基づかないということの前に、遺伝毒性はなかったというのは書きたかったんで、ここも動かしていただいたのです。だから、その文章を全部動かしたので、個別に神経毒性のところはまた後ろに持っていくというのは、それは可能かもわからない。

○ 納屋座長

ここは、遺伝毒性と発がん性の絡みがあるので、23 行には遺伝毒性がなかったということはまず最低限必要です。繁殖は後でもいいのかもしれませんが、後ろでも。後ろに奇形のところが残っていますので、その一つ前に、47 ページの 1～6 行目ぐらいのところには奇形に関するような文章がありますので、ここで繁殖能はなかったということを追記するのも構わないし、それから、そこで今御提案があったように、有効成分には神経毒性はなかったということをここに書いていただくというのは、一つの手かなと思いました。

○ 西川副座長

純品で神経毒性はなかったということですからけれども、確認ですからけれども、それは 41 ページの試験ですか。一番下の段落に①とありますけれども。

○ 堀部課長補佐

この試験において、9 行目に「純品投与群では、これらの異常所見は認められなかった」というのがありまして。

○ 西川副座長

そういうことですね。実際に毒性試験で出てきた中枢神経の白質空胞化というのは、1 年以上の長期の試験で出てきているものではないですか。とすると、これはあまりにも短期間の試験であるような気がします。

○ 納屋座長

話を引き取ります。今日はこの剤については結論を出しません。部会に差し戻します。部会でもう一度確認していただきます。ということで、この剤の審議をここでとめます。

残り 2 剤の審議をぜひとも今日中に行いたいので、もうしばらくおつき合いいただきますようお願いいたします。

ということで、次の剤の審議に入ります。エトフェンプロックスの説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料 5 をお願いします。すみません、その前に資料 4 の関係ですけれども、少し論点を整理して部会に戻さないといけないのかなと思ったので、白質空胞化をどう見るかというところと、それからそれに伴って食品健康影響評価のまとめ方をどうするかというところに絞って議論してくださいということでよろしいですか。

○ 納屋座長。

はい。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

それでは、資料 5 をお願いします。エトフェンプロックスの第 2 版でございます。

10 ページをお願いします。24 行目にあるような構造式のものでして、ピレスロイド系の殺虫剤でございます。今回、適用拡大申請がございましたので、重版ということで幹事会に御提案させていただきます。

なぜ幹事会にということについて先に御説明をしたいので、47 ページ、食品健康影響評価のところを御覧いただければと思います。

48 ページの 18 行目ボックスに「事務局より」というところで経緯をまとめているのですが、すけれども、この剤に関しては、初版のときに魚介類と畜産物について急ぎ試験をやりまして、その際に代謝物Ⅳに関しての情報が不足していることもありましたので、次回適用拡大等、何らかのアクションを起こすときには、代謝物Ⅳについてきちんと情報を出しなさいということが評価書の中にまとめられております。具体的には、48 ページ 14 行目から 16 行目に見え消しで消させていただいておりますが、その点についてちゃんと出しなさいということを言われました。当時は暴露評価対象物質に代謝物Ⅳが含まれております。

その関係から、19 ページにお戻りいただいて、代謝物Ⅳに関しての検討が種々行われております。ラットの試験において、エトフェンプロックスを投与しても代謝物Ⅳは検出されない。

20 ページにいて、*in vitro* の試験ですけれども、ラット、マウス、イヌ、ヒトでも、エトフェンプロックスを添加した場合に代謝物Ⅳは検出されないということでした。

20 ページ 2 行目、永田先生から、表中の「TAR」は「TRR」ではないでしょうかということですが、事務局のミスでして「TRR」の誤りでした。申しわけありませんでした。

それで、21 ページにまいりまして、*in vitro* の試験で代謝物Ⅳを添加した場合にそれがどうなるかということを追った試験がございます。代謝物Ⅳは、動物体内において代謝物Ⅷに分解されるということが確認されました。ですので、仮に代謝物Ⅳが生成したとしても、体内では速やかに代謝物Ⅷになってしまうということでございます。

適用拡大ですので、30 ページに作残のデータが追加されましたけれども、作残の最高値は変わらなかったということでございます。

乳汁移行試験についても、代謝物Ⅳの試験が追加されましたけれども、乳汁中での代謝物Ⅳは定量限界未満という結果でございました。

先生方から特段のコメントはついておりません。

食品健康影響評価ですが、追記したのは動物体内運命試験の結果と乳汁中の残留試験の結果と、あとⅣに関しての扱いを変更させていただきたいと思っております。

ここに記載がございますけれども、Ⅳというのは、動物における代謝が速やかで、蓄積性が極めて低く、急性毒性試験、亜急性試験の結果からも、毒性は親化合物と同等かそれ以下と判断されたので、今回、代謝物Ⅳを暴露評価対象物質から外して、エトフェンプロックス親化合物のみとさせていただければという御提案をさせていただきました。49 ペ

ーに上路先生のコメントがございますが、暴露評価対象物質としてIVは選定しなくてもよいと判断されますというコメントをいただいております。

事務局からは以上です。

○ 納屋座長

御説明のとおりです。関連するところの専門の先生方、コメントを賜りたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

今お話があったように、IVは動物でできない。有機リン系のコリンエステラーゼ阻害剤を使って、それでさらに代謝産物に変動していませんので、まずそれはないだろうと思います。植物に出てくる代謝産物IVというのは、エステラーゼによって速やかに代謝されて、実際のエステラーゼの活性は非常に高いので、こういうエステル結合のものは比較的速やかに代謝されるというのが一般的なので、もしこれが入ってきても、代謝が速いので、別に大きな影響はないかと私は思いました。

○ 納屋座長

小澤先生、よろしゅうございますか。

○ 小澤専門委員

永田先生と同じ意見で結構です。

○ 納屋座長

上路先生、コメントがありましたら。

○ 上路専門委員

前回、なぜ代謝物IVを入れたのかというところで、データが、必ずしも十分に代謝の試験のデータがなかったということと、稲わらの代謝だけ、残留だけを見ていたということもあって、そういう注文をつけたということ。今回、それなりのデータをそろえていただきましたので、これで代謝物IVの評価ができるということ、それによって代謝物IVは暴露評価対象物質から外してもいいという判断を私はいたしました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。以上の説明のとおりです。

代謝物IVを外して、これまでの ADI をそのまま保持するという結論でございますが、よろしゅうございますか。

ということでございますので、この剤の審議は、これで終わります。

次の剤の説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 6 をお願いいたします。ルフェヌロンの第 2 版でございます。今回、適用拡大に伴いまして、さまざまな試験が提出されました。

8 ページをお願いいたします。剤の概要は、8 ページ 28 行目にあるようなベンゾイルフェニルウレア系の殺虫剤でございます。

10 ページからですが、動物体内運命試験につきましては、初版の記載内容を今風に再編したものでございます。

10 ページ 22 行目に、 $T_{1/2}$ はないのでしょうかという御質問をいただきましたが、本試験では $T_{1/2}$ は抄録に記載がございませんでした。別の試験では、抄録のこの記載、25～27 ページのほうで $T_{1/2}$ は記載されているのですけれども、情報量が多いと考えられる試験を記載するということで、記載内容の整理が初版のときになされておりました、今のような記載に整理していただいたところでございます。

13 ページ、1 点だけなのですが、代謝物同定・定量試験の中で、糞中に認められたものの単位として、10 行目ですが、網掛けの部分は「%TAR」と記載させていただきましたが、永田先生から「TRR」ではないかという御修正をいただきました。ただ、抄録では「投与量に対する割合」と記載されていたので、事務局としては「TAR」だと判断しているのですが、「TRR」と修正していいかどうか、後ほど御意見をいただければと思います。

追加された試験として、ヤギの試験がございます。ルフェヌロンの残留量に関しては表 9 に記載されております。また、ニワトリの試験につきましても、表 10 に情報がございますが、ヤギの試験ではルフェヌロンが大勢でございます。ニワトリの試験におきましては、ルフェヌロンのほか、代謝物 B や E が一部認められているということでございました。

24 ページにいまして、作残試験の結果です。最大残留値が変わりましたので、記載を変更させていただきました。

25 ページの 34 行目から畜産物残留試験が追加されております。最大残留量でございますが、乳汁中では、通常使用量というのが 0.82 のところになりますけれども、通常使用のレベルですと、投与採取日が 21 日後の 0.156、脂肪では 1.2 という数字が出ております。

また、作残の結果が追加されましたので、推定摂取量を 27 ページに追記させていただいております。

29 ページ、急毒の試験に関して幾つかの試験が追加されましたので、評価書 29 ページ、30 ページに追記させていただきました。これまでの所見と大幅に変わるようなものはないと考えております。

また、原体混在物⑥～⑨についてのデータが提出されましたので、31 ページ、表 17 を新たに作表いたしました。

また、刺激性・感作性試験についても、一部追加されておりますので、それを含めた形で、4 行目～8 行目を直させていただきます。

35 ページをお願いいたします。亜急性経皮毒性試験の結果が追加されましたので、16 行目以降に追記いたしました。

45 ページにいつていただきまして、原体混在物の遺伝毒性試験、Ames 試験が行われ、

全て陰性という結果が追加で出されております。

食品健康影響評価につきましては、49 ページ以降、今回の経緯とか、提出された動物体内の生理とか、家畜の中の状況、最大残留値の変更、畜産物残留試験の最大値等を記載させていただいたのと、そのほかに、主な毒性所見を拾わせていただきました。

永田先生から高残留性ということを追記いただきました。

暴露評価対象物質に関して、「農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質ルフエヌロン」とされております。

種々データは追加されましたけれども、ADI には変更はないと考えられます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験で 13 ページのところ、「TAR」に関しまして、永田先生、御判断をお願いいたします。

○ 永田専門委員

例えば 16 ページの表 8、これは胆汁中排泄になっていますけれども、これは 48 時間で見ると、胆汁中と糞を合わせても 53%しか出てこないのに、ここのところは未変化体の原体であるルフエヌロンがこういう値になるというのはちょっと理解できないということで、「TRR」の間違いではないかと私は考えたのですけれども。

○ 納屋座長

ここは「TRR」に修正したほうがいいということですね。

○ 永田専門委員

そうですね。表 4 をちょっと私は見落としていたのですけれども、隣のページにあります表 4 に、尿中の排泄物として、投与量が 0.1 から 100 まで書いてあります。それで、投与して 1 日でこのぐらいの値ということなのです。そうすると、13 ページのほうは何日目とは書いていませんが、恐らく「TAR」ではなくて「TRR」だと私は思います。

○ 納屋座長

「TAR」は明らかな間違いということで、よろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

はい、私はそう思います。

○ 納屋座長

ここは今回データが変わったところではありませんので、ここを変えるにはそれなりのしっかりとした根拠が必要となりますけれども、変えますね。

○ 永田専門委員

変えてください。

○ 納屋座長

ということでございますので、事務局、これまでの事務手続と整合性は大丈夫ですか。

○ 堀部課長補佐

出されたものに先ほども申し上げたように「投与量に対する割合」と書いてあるので、ほかから類推して明らかな間違いだから、しかも初版で通したものを変えるということについてどうなのかなという点で若干のわだかまりは覚えておりますが、幹事会での御判断であれば、事務局はそれをひっくり返すものではないと思うのですが。

○ 納屋座長

ここから先は私の個人的なつぶやきなのですが、食安委以外のところで評価書が出ていて、食安委で初めて見る場合と、食安委で既に一度評価が済んでいて、その部分は新たなデータが追加されていないところを変えるというのは、ちょっと意味合いが違うと思うのです。今回回答申を受けたのは重版もので、新たにデータが追加されたところだけを我々は見なければならぬと思っておりますので、ここで「TAR」と「TRR」を変えるのがそんなに重要な変更でないにしても、ただ変えるというのはいかがなものかなというのは、これは個人的なつぶやきです。

○ 永田専門委員

では、もうちょっと詳しく見ると、14 ページの中ほどに同じような表現があります。2 つも書いてありますので、私の判断ミスということにさせていただきます。

○ 納屋座長

非常に高次元での御判断を賜りまして、ありがとうございます。ここは見なかったこと、気がつかなかったことにして先に進みまして、今回追加されたところに限っての評価をまた賜れればと思います。

それで、新たに追加されたところに関しまして、コメントはございますでしょうか。

ないということでございます。毒性関係まで進んでもよろしいですか。上路先生のところはいかがですか。

○ 上路専門委員

ございません。

○ 納屋座長

よろしいですか。時間も押しておりますので、御協力を賜り、ありがとうございます。

毒性関係のところでは、急性毒性のデータが追加されましたが、これまでの値と同じ毒性であるといった御報告がありました。

それから、経皮毒性のデータが追加になりましたが、特に食品健康影響評価の対象になる試験ではございません。

遺伝毒性試験がこのたび追加されておりますので、林先生と本間先生にコメントをお願いいたします。よろしくお願いします。

○ 本間専門委員

内容を確認しましたがけれども、特に問題はありません。

○ 納屋座長

それでは確認です。48 ページまでのところで、何か漏れ等ございませんでしょうか。コメントがありましたら、お願いいたします。

勝手に進めます。食品健康影響評価です。ここでは、49 ページの 10 行目、永田先生から修文をいただいております。これは、新たなデータが追加されたためにこのような「高残留性」という判断が入ったということで、ここはこれで入れていただいて構わないのではないかなと思うのですが、よろしゅうございますね。

それから、50 ページに上路先生から「畜産物」という言葉を追加していただいておりますが、ここに関しましては、皆様方、御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ADI に関しましても、変更なしということを確認していただきましたということで、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

以上で審議を終わりました。

○ 堀部課長補佐

では、この 2 剤について親委員会に報告の準備をさせていただきます。

残りの資料について、少しでも触れさせてください。

まず資料 8 ですが、前回幹事会以降の食安委での審議状況でございますが、計 10 剤について、国民からの意見・情報の募集中あるいは募集が済んだところでございます。最初の 4 剤については、来週月曜日の幹事会で答申の予定になっております。残り 6 剤については、現在パブリックコメントの期間中でございます。

資料 8 については以上です。

それから、すみません、机上配布で論点整理ペーパーを配らせていただきました。事務局の不手際で昨夜になってしまったのですが、振り分けについての御相談をさせていただいております。内容については、各部会の座長先生方には御確認をいただき、お認めをいただいたところでございまして、幹事会の先生方には、何かコメントがあれば幹事会の場で言ってくださいというすごくいいかげんなメールの投げ方をして、大変失礼いたしました。いずれにしても、カルバリルについては、今のところ第四部会、それからベンジルアデニンについては、第一部会での御審議をお願いできればと思っております。本日は報告ではなく、先生方の御承認をいただいたわけではないので、この場で御承認を賜れば幸いです。

以上です。

○ 納屋座長

御承認賜りますようお願い申し上げます。

ありがとうございます。

ということで、全て終わりました。

○ 堀部課長補佐

日程だけです。次の日程を御報告いたします。今後の、次の幹事会でございますが、幹事会はお盆明け早々で恐縮です。8月21日水曜日でございます。お盆にひっかからないように努力して評価書をお送りしますので、どうぞよろしくお願いいたします。

各部会の開催予定でございますが、部会順に申し上げます。評価第一部会は8月9日金曜日でございます。評価第二部会は来週7月31日水曜日でございます。評価第三部会は8月27日火曜日でございます。評価第四部会は、お盆直前、8月7日水曜日でございます。それぞれ、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

ということでございますので、各部会におかれましては、またどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、座長の不手際で時間を超過しましたし、1剤は部会に差し戻すことになりました不手際がございました。おわびいたします。

今後も皆様方の御協力を賜りまして、順次しっかりと審議を進めたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上をもちまして、第95回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。どうもありがとうございました。