

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第44回会合議事録

1. 日時 平成27年5月18日（月） 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（フルオピラム）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（テブコナゾール）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

吉田緑座長、松本副座長、川口専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、  
佐藤専門委員、杉原専門委員、吉田充専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、横山課長補佐、海上技術参与、  
進藤技術参与、山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職、小田嶋係員

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 フルオピラム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 テブコナゾール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料1 平成27年度食品安全委員会運営計画

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第44回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

なお、内閣府において5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどをよろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

では、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○吉田（緑）座長

それでは、本日の議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（フルオピラム）の食品健康影響評価について及び農薬（テブコナゾール）の食品健康影響評価についてです。

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非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、フルオピラム農薬評価書（案）。

資料3として、テブコナゾール農薬評価書（案）。

資料4として、論点整理ペーパー。

また、参考資料1として、平成27年度の食品安全委員会運営計画を配布させていただいております。こちらにつきましては、配布のみとさせていただきますので、お時間のあるときにお目通しいただければと思います。

また、今日は机上配布資料といたしまして3点用意させていただきました。

まず、机上配布資料1ですけれども、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件ということで、先月の本部会で放射能濃度の記載について御意見いただきまして、その後、先生方に御意見をおまとめいただいたものについて幹事会で審議されましたので、その結果について御報告させていただきたいと考えております。

また、机上配布資料2がフルオピラムに関して、メカニズム試験のところですが、こちらは資料で説明させていただきます。

机上配布資料3もテブコナゾールのメカニズムのところですが、こちらで説明させていただきます。

資料につきましては以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○吉田（緑）座長

この机上配布資料1につきましては、前回、吉田先生や代謝の先生方から議論いただいた部分でございます。ほぼ事務局案で先生方の御要望に近いような内容になったかと思っております。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」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お願いいたします。

○横山課長補佐

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、本日1剤目の農薬（フルオピラム）の食品健康影響評価について審議を始めたと思います。

経緯を含めまして事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料2に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですけれども、4ページをお願いいたします。今回、第2版の関係で御審議いただいております、4月15日の第43回の本部会に引き続き、今回御審議いただくものです。今回の御審議では、主に急性参照用量の設定に関する部分と、あと肝腫瘍と甲状腺腫瘍のメカニズム試験に関する御議論を中心に御審議いただければと考えております。

まず、メカニズム試験の方から御説明させていただきます。

○吉田（緑）座長

そうですね。

○横山課長補佐

それでは、机上配布資料2になります。こちらは動物代謝を御担当いただいております先生方からいただいたコメントを全て反映したものとなりますので、14のその他の試験の部分についてはこちらの資料で説明させていただきます。

前回、今の現行の記載ですけれども、少し大部でポイントがわかりにくくなっているということから、少し見直しをしていただくということで御検討いただいたものでございます。

コメントにつきましては、今、反映されたものを御用意しております、かいつまんで御説明いたしますと、50ページの(1)の試験が肝腫瘍に関するもので、肝腫瘍の発生に関しましてCAR、PXRの関与が示唆されたため試験が実施されたものということです。

50ページの①の試験につきましては、試験結果だけではなくて考察の部分について大幅

に削除いただくという整理をいただいております。

また、52ページの②の試験ですけれども、今回追加された試験でございまして、こちらについては若干の記載整備をいただいたとともに、53ページ、54ページの表につきましては、今回の評価に当たり不要と考えられた情報かと思うのですけれども、一部削除いただいております。

57ページの③の試験につきましても、今回追加された試験になります。こちらに関しては記載整備のみいただいているものでございます。

58ページのまとめについてなのですけれども、杉原先生、細川先生から、ヒトでの安全性に関しての考察が少し強引ということで削除の御意見をいただいているところでございますが、このメカニズム試験から肝腫瘍に関してどのような点が考えられるかということについては、もう少し御議論いただければと思います。

また、記載ぶりについてなのですけれども、細川先生から、mRNAの測定の結果なので、例えばCYP1A1などの分子種の記載なのですけれども、こちらは斜体、イタリックでなくてもいいとコメントいただいているのですけれども、従前よりイタリックにしていたかと思しますので、再度御確認をいただければと思います。申しわけございません。

59ページからの(2)につきましても、一度、甲状腺に関する試験の内容で記載整備等のコメントいただいております。今回追加された試験は63ページの⑤以降の試験でございます。

66ページの⑧の試験の部分、特に修文案をいただいております。67ページには同じ部分について細川先生からも御意見をいただいております。66ページと67ページの御意見を比べますと、細川先生の御意見ですとPXRとCARを介した直接または二次的影響であるという部分が細川先生の案の内容ですので、どういった記載にすればよろしいか、御確認いただければと思います。

また、68ページは甲状腺の腫瘍のまとめになりますけれども、こちらについても御議論いただければと思います。

ざっとですけれども、御説明は以上になります。お願いいたします。

○吉田（緑）座長

まず、先生方に、今回ラットで出ました肝臓の腫瘍、マウスで出ました甲状腺の腫瘍はどの程度の発生頻度であったか、もう一度復習をしていただきたいと思います。44～45ページの表35を御覧ください。こちらがまずラットなのですが、36ページが肝臓腫瘍の発生頻度です。これで御覧いただきますと、雄では増加してなくて、雌の最高用量1,500 ppmのみで有意な肝細胞腺腫が増加しております。肝細胞癌につきましても、対照群が0で高用量が3となっています。

ただ、この用量は非常に肝障害が強いというのか、雄ではこの用量は投与していません。ですから、雄では投与しなかった用量で肝障害が出たということです。ただ、雄では認められないのかということなのですが、表35の150 ppmを見ていただきますと、一応

雄でも小葉中心性の肝細胞肥大がこの群では認められる。ということは、ひょっとしたら何らかのエンザイム・インダクションがあるような剤なのかなということは想像が付きますし、好酸性の肝細胞の変異巣が雄でもここからは増加しております。ただ、腫瘍は増えていません。雌では同じ用量ではそのような肝臓の変化は出ていなくて、雌ではさらに高いという最高用量で出ているという肝細胞肥大や、あるいは肝細胞の変異巣、これは肝腫瘍の前がん病変と考えられておりますけれども、これが増えているというのがラットで認められた肝臓腫瘍のプロファイルです。

続きまして、マウスですけれども、表38と39、46ページを御覧いただきたいのですけれども、これは雌雄同じ用量を投与しておりますけれども、甲状腺腫瘍が増えているのは表30に記載されていますように750 ppmの雄のみです。雌では増加しておりません。ただ、この剤につきましても150 ppm、中間用量では雌雄ともに小葉中心性の肝細胞肥大が出ている。恐らく何からの酵素誘導があるのかなということを思わせる所見が認められておまして、今回認められましたろ胞細胞腺腫というのは過形成を経て腺腫、腺癌と進んでいくのですけれども、その前腫瘍病変、増殖性病変と考えられている過形成が雄では150 ppmから、雌では一段高い750 ppmから認められているという状況ではあります。

なので腫瘍が認められているのはラットもマウスとも最高用量だけだということと、この所見からも何らかの酵素誘導をおわせるような所見が認められているなというのが読み取れるというような内容になっております。

ということを少し頭の隅に置いていただいて、このメカニズム試験のところなのですけれども、机上配布資料2を御覧ください。今回、最初の部分で肝臓について記載され、後半の部分で甲状腺なのですけれども、先生方御承知のように、例えば二相酵素の誘導によって肝臓からどんどん例えば甲状腺のホルモンが出ていってしまうことによって、甲状腺のろ胞上皮の腫瘍が増えるということは化学物質の高用量投与の場合よく認められることなので、これは肝臓に対するもの、後半は甲状腺に対するものというよりも、これら全てが肝腫瘍に関することにもなりますので、今回、御提案したいのは、事務局から68ページにまとめとして甲状腺腫瘍が書かれておりますけれども、むしろ今回はまとめのところは、最後にまとめとして①肝臓腫瘍について、②甲状腺腫瘍についてというように、あわせてというか、同じところに書いた方がわかりやすいのではないかと思います。必ずしも全く別々のメカニズムで起きているようなものではないと思うのですけれども、杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

先生の御意見に非常に賛同いたします。

同じように直接的な腫瘍の発生というよりは、いろいろなものを誘導して、それによって起きてくるというような二次的なものと考えております。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

賛成です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、50ページにお戻りいただきまして、メカニズム試験のところ、いろいろ直していただいているところですが、50ページからについては杉原先生に直していただいて、ほかの先生は直されていないので、更にここで書き込むことはないですね。私もこれでと思っています。杉原先生が消された部分については、最後の考察のところに書けばよろしいのではないかと私も思うのです。ありがとうございます。

次に、52ページ②の酵素誘導のところにつきましても、私と主に動物代謝の先生からで、53ページ、表47の遺伝子の記載ですけれども、山添先生、この遺伝子の記載は動物種等によってたしか違っていたと思うのです。

○山添委員

一応、マウスは遺伝子が明確になっているということで、小文字で扱う。こういうとき文頭は大文字ですけれども、あとは小文字を扱う。マウスを除く種について、ヒトはHUGOのNomenclatureで大文字扱いというのが決まりまして、その後、マウス以外の動物種も大文字扱いという形になっています。

○吉田（緑）座長

47ページ、細川先生が直していただいたコメントについては、遺伝子はイタリックではなかったですか。

○山添委員

ものの表現をするときに、遺伝子産物を扱っているのか、遺伝子そのものを扱うのかということで、遺伝子の表記についてはイタリックで表す。ただ、遺伝子産物は普通の表記でいいのだと思います。こここのところで遺伝子のことを論じているのか、あるいは全体を論じているのか、正直言うと微妙なところもあるのです。遺伝子の発現だけを示すのであればイタリックで表記すればいいので、それ以外のところは、酵素活性等は全体の表現のところに活性と遺伝子の発現を含めて全体のことを議論するときは縦でいいと思うのです。

○吉田（緑）座長

先生、この表47についてはCYP1A1からUDPまではイタリックで大丈夫でしょうか。机上配布資料2の方で御覧ください。

○山添委員

これは遺伝子の発現で、多分プローブを使ってそれとのhybridizationをしていると思いますので、これはイタリックでいいのではないかと思います。

そうすると、ここにPORと、これは後で決まったルールで3文字ルールなので、これもイタリックになってしまいます。これは活性で測っているのですか。遺伝子で書いてあるので、ここも遺伝子なのでイタリックになると思います。同じことは55ページの一番下の

行の遺伝子も同じです。

○吉田（緑）座長

では、特に表47についてはPORをイタリックにすることだけで、特に修正はなしということでありありがとうございます。

どうぞ。

○杉原専門委員

この後もずっと続くのですが、PCRでmRNAを測定しているデータが出ているのですが、そのときの遺伝子産物というような呼び方というのはこちらの方で普通に使われている用語なのでしょうか。mRNAと細川先生も直されたりされているのですが、mRNAと表現できた方が私とすればしっくりくるのです。

○吉田（緑）座長

そのあたりは特にルールはないですね。

○山添委員

いろいろありまして、PCRでamplifyしたものを定量値として認めるかどうか。要するに、本当にメッセージとしての発現量であるノーザンでの値と比較をして、きちっとしたプローブにしないと。というのは、比較が同じ感じで増幅される率というのは違うのです。だから、abundanceというか、存在量をするには基本的にはnorthernでやるというのが一番かちっとしたルールではあります。

それ以外のときには、プローブを置いてコントロールの定量の直線に相当するものを置きながらPCRで使った場合には定量的PCRという言い方をして、その値をとるということで代用するのは、今、精度がよくなっていますから、そういう形で使えるでしょう。ただ、PCRで検出しましたとか、しませんというのは定量的な値ではないという考え方をとっていらっしゃる方もたくさんおられます。そういう場合には、要するに転写でできてきたプロダクトですので、それをそういう形で遺伝子産物という言い方もします。ただ、それをどういように定量的なときにnorthernとかを区別として表現するのか、あるいはしないのか、そのへんのところは分野によっても多少違うので、一定したところはなかなか言いにくいところがあるかと思えます。

○吉田（緑）座長

それでは、今までの記載ぶりでということで杉原先生よろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

多分この肝臓腫瘍に関することにつきましては、表47が3日、7日と調べてツーポイント置いていて、用量も振って、かつ、腫瘍の出た雌を使っているというデータですね。初期から肝臓の重量も増殖活性も上がってくる。そのとき、それと同時にいろいろな酵素の遺伝子も動いてきて、特に動いているのがCYP2B1と3A3ということで、4Aについてはあ

まり動いていないようです。そして、*UDPGT*に関する遺伝子も動いてきているということです。

7日になりますと細胞増殖活性はやはり上がっているのですけれども、3日より若干下がっているところがある。これは恐らくよく一過性、初期に細胞増殖が上がるということを示したいのかなというように思っていますけれども、そういう動きをしておりまして、7日につきましても*CYP2B*ですから、肝に関するところが主に動いてきているということを示したいのかなと思っています。

ただ、*CYP3A*に関する遺伝子あるいはタンパクも動いているので*PXR*も一緒に誘導されているのではないかなと思いました。やはり7日では*4A*は動いていないので、*PPAR*関連ではないのかなということが短期の投与から読み取れるのではないかというように思います。

ですから、この結果から、恐らくこの肝臓の腫瘍がメインとしてかかわっているのではないかということが言いたいのかなというように読み取りましたが、すみません、杉原先生、フォローをお願いします。

○杉原専門委員

肝臓の薬物代謝酵素がいろいろ誘導されているというようなデータを出されておりました、この後に続きます甲状腺ホルモンの代謝が高まっていることの根拠にされています。酵素活性が高まっているということのほか、薬物代謝酵素以外で同じような誘導を受けるような因子というのは生体内にありますので、そういったものの影響を二次的に複合的に受けて腫瘍などの発生の原因となっているのではないかということが考えられるということになると思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そして、2つ、もう一つの試験、57ページとして、今度は培養細胞での試験が行われておりまして、ラットとヒトで比較をされているのですが、その結果が表48、58ページに記載されております。ここでは杉原先生が消していただいているのですけれども、ラットでは酵素誘導とともに増殖活性が上がっているけれども、ヒトの細胞では増殖活性はあまり上がっていないというようなことが私は読み取れるのかなと思ったのですけれども、杉原先生より、安定性から増殖についてまでは言えないのではないかというのですが、酵素活性はさて置いて、肝腫瘍に結びつくのに増殖活性ということが非常に強くリンクしてくるところがあるので、この表48のデータから、ヒトの培養細胞における増殖活性を読み取るのは難しいのですか。それとも、増えていないということまでなら言うことが可能ですか。

○杉原専門委員

この表48のデータのもとになりました参照81、82というものをを見せていただいたのですけれども、ラットの肝細胞は初代肝細胞で、ラットから直接取り出してそのまま使ってい

るという非常にフレッシュなものを使った試験で、ヒトの肝細胞というのは凍結して販売してあるものを購入して使ったということで、当然、いろんな薬物代謝酵素の誘導能というものが一度凍結することによってかなり落ちてしまうというようなことがわかっております。さらに、凍結したヒトの肝細胞の場合も、もともとの由来といいますか、ロットとか一個体からとってきますので、それによって応答というものが随分違います。ですので、単純にヒト肝細胞の方の誘導が悪いとってラットよりもそういうことが起こりにくいという比較には全くなならないデータです。

○吉田（緑）座長

増殖についてはいかがですか。

○杉原専門委員

増殖に関しましては、ヒトの肝細胞で落ちていますがそれも例数的に多くないので、はっきりとは言えないかと思えます。

○吉田（緑）座長

多分、今はMoAとかAOPとかということで、その腫瘍がヒトに外挿するかしないかということまでを書き込みなさいと日本では特に要求されていないですけれども、そういう国も最近の評価として多くなってきた、ですから、CARであるということはかなりラットのデータから言えるけれども、この腫瘍はヒトにも外挿して出るのが、出ないのかということ考察するためにこの実験を行ったと思うのです。酵素の誘導と腫瘍になるということは必ずしも直接のリンクではなくて、むしろassociate factorだと今は呼ばれているので、では、肝腫瘍にいくということになるとcytotoxicityですとか増殖の活性というものが腫瘍にリンクすると今は考えられているとすると、ラットは確かに上がってきますけれども、ヒトでは上がっているか、上がっていないかということがひょっとしたらメカニズムとしてラットと同じと見るのか、違うと見るのが少しでも、それを示唆する所見なのか、全くこのデータは役に立たないと見るのかということの評価としてヒトに外挿するしないは日本の農薬評価書では書き込みませんが、このデータがこれではあまりにばらつきが多くて使えないと見るのか、ただ、これはヒトとラットの違いをある程度示唆しているというところまでが最後の考察として言えるのかどうか。そのあたりをお伺いしたいのです。

○杉原専門委員

薬物代謝酵素に関しましては増えている。ヒトでも非常に少ないのですけれども、増えてはいるということで、あと増殖の方なのですけれども、こちらは増殖とかの専門の先生の方に私はヘルプしたいと思います。

○吉田（緑）座長

私はあまり培養の細胞を扱ったことがないので、この表から見るとBrdUの増殖活性は上がっていないねと思うのですけれども、先生が先ほどおっしゃったように、もともと売っている細胞だし、フローズンだし、そういうことをなかなか評価するのが難しい系だと

すると、フレッシュな細胞を使ったラットと同じようなクオリティーで見ることにはできないだろうというのは今先生の御解説でわかったのですが、ただ、これでは少なくとも、この条件下ではラットですと、ラットでもあまりBrdUは上がっていないのですね。ということは、これは何日間培養したのだろう。96時間だから、ある意味では酵素誘導はあるけれども、むしろこれだけでは誘導がヒトでも起きているということしか言えないかもしれないですね。

○山添委員

この培養細胞系を使ってBrdUを定量的に評価するのはなかなか難しいところがあります。言えるのは、せいぜいフェノバルビタールの作用との間に大きな違いは見られなかったという程度だろうと思うのです。これはEGFで刺激をすればヒトでもラットでも上がるわけですね。だから、非常に強いそういう作用のあるものに対してポジティブに反応することは、これはポジティブコントロールだと思います。だから、そういう作用、細胞としては全く失っているかということ、失ってはいませんということは一応とってあって、けれども、この濃度のフェノバルビタール、この条件下でのフルオピラムの投与では、それほど顕著な増殖刺激が認められなかったということは確かだと思います。言えてその程度かなと思います。

○吉田（緑）座長

そうですね。私が勘違いして、よく病理だとカウントをしますから、それでBrdU陽性率としますけれども、これはトータルですから分裂を起こしたらトータルのBrdU量というのは、本来は変わらないかもしれないですね。打った量が分裂しているかどうかということですね。となると、フェノバルビタールと変わらなかったということを書き込むということの方がいいのかもしれないですね。

先生方、いかがでしょうか。

○山添委員

これは結局培養期間中のセルナンバーをどの程度補正しているか、データは杉原先生ありましたか。培養期間中に減っていていると思うので、そのナンバーに対して補正をかけているかどうかということが一番の問題で、このデータが絶対値なのか、そういう補正をした後の値なのかも気になります。

○吉田（緑）座長

そうですね。セルナンバーによって、分裂しているかどうかを本当は見たいためにこれをしているわけですね。となりますと、今、山添先生がおっしゃったように、フェノバルビタールと同様であったという書き方にして、ただ、この剤がCARを主に誘導してということには変わりがないので、そのことはメカニズムのところには書き込めるというように思うのです。

○山添先生

だから、CARとPXRを介した機序で活性化されるということの考え方とは矛盾しなかつ

たということです。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

基本的に同意します。ただ、試験の目的とか題名が細胞増殖試験となっているので、このへんうまく表現しないと、目的をなさなかった試験となってしまうような感じです。

○吉田（緑）座長

でも、一応フェノバルビタールと同様にはということまではわかっているの、目的をなさなかったというか、結果としては、そうクリアなエビデンスはここから得ることができなかったということですが、目的としてはこれでいいのかなと、試験の題名、タイトルとしてもこれであまり。

○佐藤専門委員

細胞増殖活性に関してはフェノバルビタールと同様であった。

○吉田（緑）座長

いずれにしろ、まとめは最後にまた甲状腺の腫瘍のところも含めて先生方に文章を少し御議論いただきたいと思いますので、そういう結果だったということで、次はマウスの甲状腺腫瘍について進めたいと思います。

59ページからマウスの甲状腺腫瘍についての結果が出ておまして、今回追加されたのは（2）の試験で、恐らく一番分けたかったのは甲状腺の直接作用なのか、今回のように肝臓の薬物代謝酵素を介したものなのかということだと思います。そこが恐らく最終的にヒトへの外挿性というところで、直接作用であればこれは外挿する可能性が否定できなくなりますのでそういうことだと思うのですが、それについて今回は甲状腺のペルオキシダーゼの阻害についてはないということで、甲状腺の直接作用ということは否定する材料として①が提出され、②としてはマウスを用いてやはりラットと同様の薬物代謝酵素あるいは甲状腺ホルモンに関するものについて測定がされています。

甲状腺腫瘍が増えたのは雄だけだったので、今回は雄のマウスだけを使っています。この結果が表49から記載されていますけれども、これでもやはり肝臓は結構3日間ぐらいから上がり始めていて、やはり誘導され、今回はERODだから、主に誘導されているのは1A1も2Bも3Aも誘導してきていて、二相のUDPGTも上がっているというのが表49の下あたりから読めるのかなと。UDPGTはあまり上がっていない。

杉原先生、これはUDPGTが上がっていないのですか。

○杉原専門委員

上がっていませんね。

○吉田（緑）座長

それは困りますね。もし、吉田の見方が違っていたら御指摘いただきたいのですが、肝臓の一相の酵素誘導がきれいにあることはわかっている、UDPGTのタンパクをは

かっていますけれども、それについては0 ppmと、でも、これはフェノバルビタールも上がっていないのですね。ということは、その後で甲状腺ホルモンの④でも肝臓における遺伝子代謝物の定量的PCRというところに行きますとUDPGTは表51ですけれども、フェノバルよりも上がっているというデータになっていますね。

○杉原専門委員

抄録の毒-189ページの真ん中のあたりに、表49の一番下のUDPGTのデータのもとになったものが表になって書いてあるのですけれども、そのところの括弧に申請者注というのがありまして、この酵素活性をはかるときに基質を4-ニトロフェノールを用いたけれども、チロキシンまたはビリルビンを基質として用いた場合には検体投与によるUDPGTの明らかな増加が確認されているということで、42と45に注で書いてあります。

○吉田（緑）座長

なるほど。杉原先生、この考え方はリーズナブルでしょうか。今回、この実験で上がらなかったのは基質の違いだみたいなことは問題ないのですか。

○杉原専門委員

チロキシンの方がUGT1A7で、ビリルビンの方が1A1なのです。1A1がフェノバルビタールで誘導がかかるものになってきます。4-ニトロフェノールの方がフェノバルビタールも多少かかってきていたのではないかと思います。そのへんの分子種の違いが出ているのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

先生、表49で上がらなかったとしても、そういう考え方をすれば、この剤においてUDPGTが誘導されているということについては、考え方は可能だと考えてもよろしいのですね。

○杉原専門委員

フェノバルビタール型というか、フェノバルビタールで誘導されるような分子種の方は誘導されているということが別のデータで出ていると思います。

○山添委員

通常は4-ニトロフェノールはあまり基質特異性がないのです。なので、一般にフェノバルビタールであってもペンチレンであっても、大体何でも誘導すれば活性が上がるので、第1選択で基質として用いております。それであまり変化がないということが1つはあるので、酵素誘導、グルクロン酸の転移酵素の誘導はそれほど大きくないだろうということが1つの仮定としてあります。

毒-199を見ていただくと、そこに表でPCRの解析結果というのがあります。そのところでP450、スルホトランスフェラーゼ、UDPGTと書いたグルコニルトランスフェラーゼがあります。このところを見ていくと、おもしろいのは、スルホトランスフェラーゼが結構上がっています。一般にはグルコニルトランスフェラーゼの活性が上がることでT<sub>4</sub>ないしT<sub>3</sub>の代謝が進行するというように言われているのですが、CARは実はスルホトランス

フェラーゼの遺伝子とPAPSの遺伝子、補酵素の供給系の遺伝子の両方につながっています。そのため、スルホトランスフェラーゼの活性も結構上がるのです。最初にクラッセンたちがグルコニルトランスフェラーゼで説明してしまったので、みんな毒性の人たちはそれだけで説明をするのですけれども、実際には両方がかかわっているのです。だから、今回の場合は、恐らくスルホトランスフェラーゼの寄与もあって、グルコニルトランスフェラーゼとしてはそれほど上がってなくても血中濃度全体の *in vivo* ではそれなりに下がっているという結果を考えれば、そういう全体の流れとしては、1つではなくて複数、今回はスルホトランスフェラーゼも同様にして変化していると理解すればいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そうですね。たしか、このお話を山添先生からしていただくのは初めてではなくて、前にもしていただいたような記憶が。グルクロン酸だけではないよというのはたしか。スルホも見なければいけないよというのを前もすみません。

今、山添先生に御解説いただいた結果が62ページの表51のメカニズム試験④ですので、それらもあわせてとなりますと、私が59ページの②で上がっていないということだけの特出しにしたような文章を加えてしまったのですけれども、これは消してしまった方がいいのかなというように思いますので、こちらは削除したいと思います。よろしいでしょうか。

59ページの35行から36行、吉田が入れたところは消してしまっておきたいと思います。よろしくお願いします。

ということで、マウスでは二相酵素の誘導はあるということです。

次に、63ページの⑤、⑥でも、やはりマウスを用いた下垂体中の遺伝子等の検査もしてというようにすることで、それもフェノバルビタールと同様の、非常に僅かですけれども、発現が増加して、どうしても証明しなかったのだと思うのですけれども、丁寧に実験をされているということです。⑥につきましても同じようなホルモンを測ったり。ここでももう一回酵素を測っているのですね。

甲状腺の増殖が、細胞の増殖が上がっているということ⑦を見ていて、次に66ページの⑧では、PXRとCARのダブルノックアウトマウスを用いた試験もしているようです。こちらに関しては、66ページを先生方見ていただきたいのですが、細川先生の修文案と、その上の部分、佐藤先生、川口先生、そして私が直したところと2つあるのですが、記載されているところはそう大きな差はないと思っていまして、先ほど事務局がおっしゃったような、今回重要なところは甲状腺腫瘍が一次的ではなくて二次的な影響だということなので、二次的のところは残すということで、できれば前半の佐藤先生、川口先生にも御修文いただいたところ、この文案でいきたいと思うのですが、細川先生からの修文にあるような専門的なCYP2Bあるいは3Aという記載はここには書いていないのですが、PXR、CARという記載があるので、特に私は前半の文言でこの説明に対してはいけるのかなと

思っているのですが、杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

大丈夫だと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

杉原先生にオーケーをいただいたので、いよいよまとめというところをまとめてしまいたいと思います。これが68ページのまとめですけれども、こちらに先ほどの肝臓腫瘍のまとめと甲状腺腫瘍のまとめを入れたいと思います。

肝臓腫瘍については、事務局、こちらについては先生方にはまだですね。

○横山課長補佐

まだです。

○吉田（緑）座長

甲状腺腫瘍につきましては、肝臓腫瘍と甲状腺腫瘍ということで、今、事務局から案を配っていただくのですが、2つ目の甲状腺腫瘍について進めたいと思いますが、甲状腺腫瘍につきましては、できれば細川先生の修文案を使わせていただこうかなというように思っております。細川先生の案の方が何だかすっきりと記載していただいているのかなと思われましたので。

○山添委員

吉田先生、この2番の甲状腺腫瘍でいいのですけれども、5行目のところの肝臓のUGTの酵素誘導によりというところ、「UGT/SULT」を入れていただいて。

○吉田（緑）座長

硫酸方ですね。それを示しているのが先ほどの表51に明らかに、そちらの誘導方がしっかりありますので、563倍とかありますので、5倍ぐらい高いので、それでは、事務局よろしいでしょうか。68ページの24の細川先生の修文案に、UGTの後に「/SULT」を入れていただくということです。

杉原先生もよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。結構でございます。

○吉田（緑）座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。

そういたしますと、次に、肝臓腫瘍についてですが、今、事務局に配っていただいたのですが、原案としてこのようなものを考えてみました。肝腫瘍形成に関する各種のメカニズム試験により、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた肝腫瘍の増加は、CARを介して肝細胞に増殖性変化を引き起こし、肝細胞が変異細胞巢を経て最終的に肝腫瘍を発生する可能性が高いと考えられた。

ヒト肝由来細胞においてもCARを活性化することが示唆されたが、その増加の程度はラ

ットより低く、フルオピラムはラット肝細胞に。

○横山課長補佐

すみません、ここは記載ミスです。最後の5行目、今、座長がちょうど読みかけていた  
だいた、その増加の程度はラットより弱く、フルオピラムはラット肝細胞に対して増殖充  
進を示したが、ヒト肝細胞に対して増殖充進は示さない可能性が示されたというのが今評  
価書（案）になっている論拠だったので、1文完全に抜けていました。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、4行目、5行目のCARを活性することが示されたが、ここまではい  
いと思うのですが、その後の文言なのですが、今回、フローズンのヒトの培養肝細胞とフ  
レッシュなラットを使っているということとかを考えると、その程度はラットより弱く、  
ここまではいいのですね。その次のフルオピラムはラット肝細胞、58ページで杉原先生が  
消していただいたところだと思うのですが、ヒト肝細胞においてもCAR及びPXRを活性化  
することを示されたが、すみません、杉原先生、ヘルプをお願いします。

○杉原専門委員

「示された。」でいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

フルオピラムはラット肝細胞に対して増殖活性を示したが、ヒトのことは書き込まなく  
ていいですか。すみません。

○杉原専門委員

ヒト肝細胞においてもCAR及びPXRを活性化することが示されたで、肝細胞の方増殖方  
が入ってきませんね。

○吉田（緑）座長

入ってきていないですね。

佐藤先生、何かヘルプをお願いします。

○佐藤専門委員

先ほどの58ページ、細胞増殖活性がラットと比較できないということだったので、フェ  
ノバルビタールと同等という表現にしたので、ここでは細胞増殖活性のこと、ヒトのこ  
を言及しない方が誤解はないような気がします。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、むしろ肝腫瘍においてCARを介してというところはメカニズム試験  
よりフルオピラムがフェノバルビタールと同様のCAR、PXRを誘導すると考えられという、  
これだけでもいいのかもしれないですけども、いかがでしょうか。

○山添委員

表48、58ページのところで数字をよく見てみると、フェノバルビタールでもBrdUの値  
が10  $\mu$ Mで224になっていますけれども、酵素誘導が10  $\mu$ Mで起きるかということ、通常フェ  
ノバルビタールは起きない。1,000  $\mu$ Mはわかりますね。このデータそのもので通常はフェ

ノバルビタールというのは10  $\mu\text{M}$ だと実際のところは何の作用もないはずなのです。それが出てしまっているという、データに若干疑問があるので、あまり増殖のことはここでは議論しない方がいいかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、今、山添先生、杉原先生、佐藤先生からの御意見もありましたので、肝腫瘍についてはこのように変えたいと思います。メカニズム試験より、フルオピラムはフェノバルビタールと同様かPXRを活性化すると考えられた。もうこれでフルストップ。いかがでしょうか。きっとフェノバルビタールパターンという細川先生がいつもお怒りになるのですが、同様であれば細川先生も怒らないのではないかと思うのですが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。それで肝腫瘍についてはまとめたいと思います。フェノバルビタールと違うところは、今回は特に見えていないので、ありがとうございます。

そういたしますと、追加で出された試験についてはほぼまとめとなりますので、続きまして、ARfDの設定の部分に移りたいと思いますので、事務局、よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

35ページ、36ページに前回御議論いただいたポイントを少しまとめております。一般薬理試験、急性神経毒性試験が用量100～128ぐらいで影響が出ているところを御考慮いただいて、もう一度見直していただく。そのほかの試験にエンドポイントがないか。例えばラットの試験ですと90日亜急性毒性試験ですとか、発生毒性試験ですね。こちらも毒性の出具合について御確認いただいて、急性参照用量の設定をいただくということで前回御議論いただいておりました。

具体的には一般薬理試験、36ページの4行目からの試験になりますけれども、一般状態の試験を見ていただきますと、マウスで雌の128で正向反射低下というのが出ていまして、無毒性量が51.2になっています。

少し進んでいただいて、38ページの急性神経毒性試験で、こちらは初回での審議では125 mg/kg以上の雌で自発運動量、移動運動量の減少があるけれども、100 mg/kg以下ではなしと評価いただいていたのですけれども、データ方をもう一度御確認いただいて御意見をいただいております。

吉田先生からは、38ページの14行目からありますとおり、その変化の程度と用量の差です。100と125ということもあるので、100で認められている影響というのが有意差もないものだけでも、125と同様の変化は再現されているという観点で追記いただいております。

39ページを御覧いただきますと、【事務局より】のボックスの中ですけれども、松本先生から前回の部会で御説明いただいたとおり、128ですとか125で影響が認められていることと、今回の100との用量の差を考えて判断してはどうかという御意見と、川口先生から

も、100では有意差はないけれども、125の有意な減少と比較して、その減少率はより大きいという点で無毒性量は50かどうかという御意見。

あと、少し場所が変わってしまうのですけれども、36ページ、佐藤先生の御意見をいただいていたのですけれども、こちらは安全をとって50 mg/kg体重/日がよいと思いますが、検討が必要というような意見もいただいているところでございます。このように御意見いただいているところですので、どの用量、前回とは異なった判断になる可能性もありますが、御審議いただければと思います。

また、反復試験ですと40ページの90日間のラットの亜急性毒性試験がございますが、こちらも3,200 ppmの最高用量で体重増加抑制が投与1週以降で出ています。こちらは変化の程度はそんなに小さくなくて、体重減少は出ていないようです。抄録の方ですと毒-22ページにグラフですけれども、情報がございますので、御確認いただければと思います。

41ページ、こちらのイヌの試験では投与1週で体重減少が出ておまして、毒-31ページでグラフを御覧いただくとわかりやすいかと思うのですけれども、1週目、2週目あたりで減少が認められています。こちらは単回投与の影響と扱ってよろしいか御確認いただければと思います。

反復の試験では、ほかには特に投与初期からというものはありません。また、48ページまで飛びますが、ラットの発生毒性試験です。こちらは妊娠6～8日で150 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制がございまして、データを再度、桑形先生に御確認いただきまして、コメントを48ページの16行目からいただいております。数値推移を御確認いただきまして、150 mg/kg体重/日以上投与群で恐らく初回投与により母動物の体重増加抑制が発現されると推察されますということで、コメント49ページも続いておりますが、一方、懸濁液投与ではよくあることでもあります。一般薬理試験でも懸濁液投与ですので、急性参照用量のエンドポイントになり得るのではという御意見をいただいております。

山本先生からは、桑形先生のコメントに賛同ということでコメントをいただいております。

48ページにお戻りいただきまして、今御説明させていただいたのは母動物の影響ですけれども、胎児に関しましては450 mg/kg体重/日投与群で体重の低値と蛇行性尿管、尿管拡張、胸椎体ダンベル状及び二分裂軟骨がございまして、事務局案の方では、母動物に影響が認められる用量であること、あと尿管拡張ですとか蛇行性尿管は発育遅延に伴っても認められているような御判断をいただいたこともあり、胎児でも体重の低値が認められている用量でもありますので、これらはいずれも急性参照用量のエンドポイントとはしておりません。再度、御確認いただければと思います。

49ページのウサギの試験につきましても事務局より御説明をしておりますが、いずれの投与期間の統計処理でも体重増加量の有意差がなかったということで、エンドポイントにしないでよいのではないかとお伺いさせていただきまして、事務局案で問題ないといいただいているところでございます。

急性参照用量のエンドポイントに関連して前回御検討いただくこととされていた点は以上になります。お願いいたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、急性参照用量につきまして、今、薬理試験、急性神経毒性試験、ラットの90日、イヌの90日、ラットの発生毒性試験、この5つについて事務局から単回投与による影響のある試験として御提案がありました。

まず、議論に先立ち、先生方にお諮りしたいのは、以前設定された毒性量とかにはなるべく手をつけないということもあったのかもしれないのですが、実を申しますと、今度の急性神経毒性試験、この当時は急性の神経毒性があるかないかということを中心に議論していきまして、そのときはARfDの設定ということよりも、急性神経毒性がこの試験はないよねということに多分主眼を置いて議論してしまったので、この急性神経毒性試験についてももう一度見直しせざるを得ないのかなと吉田は考えております。

佐藤先生、川口先生からも、これは影響ではないですかというような御意見をいただいているので、ここで先生方にお諮りしたいのは、急性神経毒性試験のNOAELとLOAELをもう一度今回見直すことについて御異論はないかということをお諮りしたいのですが、川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

異論はありません。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがですか。

○松本副座長

いいと思います。

○吉田（緑）座長

桑形先生、いかがですか。

○桑形専門委員

いいです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。先生方から御異論がないようであれば、急性神経毒性試験をまず見直したいと思います。

前回、松本先生から、昔の急性毒性試験は非常に用量設定を細かくとると影響の出方が反転するようなことがあるよというようなことも御説明いただいたと思うのですが、体重ということを見ますと、100ぐらいでどうも単回投与でも影響が出ているなというのをこの剤は見ざるを得ないかなと思うのですが、この点について、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

いけると思います。

○吉田（緑）座長

先生方にも数字を御確認いただいた方がいいですね。急性神経毒性試験、抄録のどこでしたか。毒-38ですか。

○佐藤専門委員

毒-16から。

○吉田（緑）座長

先生方、毒-16を御確認いただいてもよろしいでしょうか。毒-17に体重のデータが出ています。

佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

追加の実験が毒-18で、この剤は自発運動低下をずっと出しているみたいなのです。一般薬理の方試験でも120レベルで自発運動低下、運動性の低下とか、腎機能低下も出ています。毒-18ページの追加試験の100、ここでも自発運動量、移動運動量の減少が雌で出ているのです。これは試験を実施した方は毒性ではないよという判断なのですけれども、この剤は自発運動低下を出しているので、やはり薬の影響と判断して100を毒性量とした方がよいのではないかということです。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

同じです。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがですか。薬理試験とほぼ同じような用量で、急性神経毒性試験で自発運動量の低下が認められている。これは有意差がなくても毒性と入れるべきではないかというお二人の御意見について。

○松本副座長

そうですね。それでいいと思います。前は、私が125とか100とか結構近いですねという話をしたときに、三森先生からデータを示されて、有意差はないのだけれども、低下の程度は同じぐらいだから、やはり影響と見るのかどうかという御発言もあったと記憶しています。

○吉田（緑）座長

三森先生からもまた指摘をいただきまして、そうですね。ということで、やはり神経毒性試験で影響が認められた用量は一段下げざるを得ないのかな。急性神経毒性だということよりも、むしろ一般毒性の可能性が高いとは思いますが、自発運動量の低下なので、明らかに神経毒性をおおわせるような所見はないのですが、一段下げて、急性神経毒性については38ページ、21行目になりますけれども、100 mg/kg体重/日の雌で自発運動

量の低下が認められたのでということに記載していただくことになると思います。その場合、無毒性量は雄で125、雌では50ということになります。ただし、この急性神経毒性は認められなかったというところは、明らかな急性神経毒性は認められなかったと訂正をしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

松本先生、いかがですか。いいですか。

○松本副座長

いいと思います。

○吉田（緑）座長

よろしいですね。「明らかな」と入れること。

事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

念のため、今回、新たに「明らかな」をつけるところ、その心のようなところを少しいただいでよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

その心は、確かに自発運動量の低下なので、私は、これは神経毒性に直ちに結びつくものではないと思うのですが、例えば興奮性のものと抑制性のものがありますから、この試験だけでそういうように言えるかとなるとどうでしょう。「明らかな」とつけなくてもよろしいですか。お願いします。

○松本副座長

38ページの17行ですけれども、自発運動量の減少については、急性神経毒性と同様、神経毒性を示す所見ではないと考えられたがというところがあるので。

○吉田（緑）座長

これは私が考えた文言ですから、もし、その場合はここを消してということになりますけれども、先生方が、自発運動量低下が明らかになり、急性神経毒性は認められなかったというのは、この試験全体に対するジャッジなのですけれども、このままでよいのであればそれでいいですし、どうでしょうか。今まではかなりその可能性は低いよねという場合は明らかなという、ちょっとエクスキューズも加えて説明していたのですが、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

伝達物質を抑制しているとか、そういうことも含めれば、はっきりとは否定できないということですね。

○吉田（緑）座長

否定できるなら否定したいけれども、否定できるかというところなのです。

○佐藤専門委員

測っていないのでできないと思いますので、先ほど指摘されたように、この自発運動減少については急性毒性試験と同様に、神経毒性を示す所見ではないと考えられるという文

言があるのであれば「明らかな」は要らないですし、そこがなければ明らかなを入れてに  
おわすのはいいのではないかなと思います。

○吉田（緑）座長

この38ページの②の急性神経毒性については、最近あまり書き込まないのですが、6  
行目からでも、亜急性神経毒性でもないからみたいなことで、結構神経毒性を強く否定し  
ていますね。

松本先生、すみません、ここをどういようにするのが一番おさまりがいいですか。

○松本副座長

そうであれば、もう「明らかな」はいらぬのかなと思いました。

○吉田（緑）座長

それに対しては、前回も評価したということで、では、「明らかな」は削除でいき  
たいと思います。この剤について、125より上で急性神経毒性がないということはこの部  
会で評価したことなので、それを覆すものではないということですね。ただ、影響は125  
ではなくて、雌の場合、一段低い100まで影響があったということになると思  
います。そういたしましたら「明らかな」は削除をしまして、ただ、雌では、雌の無  
毒性量が50ということで一段下がります。ありがとうございます。

ということで、あとは数字の比較ということになるのですが、恐らくラットの90日、  
イヌの90日は比較的高い用量なので単回投与で起きる可能性はあると思うのですが、  
用量の比較としては問題にならないと思います。用量の比較として問題になるのは、  
ラットの発生毒性試験、48ページの表42です。妊娠初期で出る可能性のある変化150  
の場合のNOAELが30ということで50より低くなるのですが、この場合、間が5倍ある  
ということですね。それで薬理試験にしる、急性神経毒性にしる、その差が公比とし  
ては約2ということで、100で影響が出てということなので、発生毒性試験より  
もより低い用量でLOAELとNOAEL両方がとれているということになります  
が、桑形先生、こういう場合、どのようにお考えになりますか。50でも担保できる  
かということですね。

○桑形専門委員

私は50でいいと思います。発生毒性試験、生データまでさかのぼってみると、  
残念ながら6と8、1日置きにしか体重がなくて、推察すると多分ワンショットで  
起きているのかなと思うのですが、もし、この薬理試験とかのデータがなければ、  
私は多分に影響としないかなというパラメータですので。ただ、共通して今先生  
方がお話しなさっていたとおりに、自発運動の減少という同じような毒性が  
出ていますので、そちらの方を毒性としてとった方が、50 mg/kg体重/日を  
NOAELにした方が科学的ではないかと思  
います。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

同意します。いいと思います。

○吉田（緑）座長

ほかの先生方もいかがですか。桑形先生の今の御説明がクリアだと思いますので、急性参照用量としては急性の神経毒性で得られた無毒性量の50をとりたいと思います。恐らく薬理試験はこれをサポートする値ということになるとと思います。ということで、これに基づいて表は単回投与、最初に配っていただいた追加でない方の76ページの表61に単回投与により生ずるということがあります。これにあと4種類加えて、単回投与で出る用量は全部ここにピックアップしていただいて、この中から選んだということがわかるようにしていただきたいと思います。ですから、このほかに薬理試験、ラットの90日、イヌの90日、ラットの発生毒性試験ということで、急性参照用量に関するところとメカニズム試験に関するところを今まで議論してきましたが、何か不足はございますか。

なければ、食品健康影響評価の急性参照用量のところに進みたいと思います。ADIにつきましては、今回変更がございませんので、急性参照用量の設定につきましては、72ページです。最初は、有意差のない自発運動量の低下については書き込んでおりませんでした。無毒性量が50で安全係数が100ですので、ARfDが0.5ということになります。エンドポイントは自発運動量の低下です。

事務局、ここのところなのですけれども、例えば一番低い無毒性量というのはラットの発生毒性試験となりますけれども、それについて急性神経毒性を採用したということについては、何からの説明が必要なのではないかと思いますが、それは今までのきつとケースであったので、そこを加えていただくことは可能でしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、71ページの26行目からのパラグラフにその点を入れるという例がありました。内容なのですけれども、最少の無毒性量は発生毒性の30だったけれども、ほかのラットを用いたこれこれ試験で認められた症状、所見と設定用量の差を考慮して、急性神経毒性試験の50が妥当だと判断したという旨の文章を入れてみるというのでよろしいですか。

○吉田（緑）座長

はい。よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

先生、それと食品健康影響評価なのですけれども、全て反映になってしまっていて、今回の修正点は今わかりづらくなっているのですけれども、今回も追加データの内容を反映して追記した部分がございますので、そこを御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

まず、70ページ、畜産動物の動物体内運命試験が今回追加されましたので、その点を16～21行目に追記しております。主な代謝物、10%TRRを超えて認められた代謝物に着目して追記しております。

27～32行目、こちらが作物残留試験の追加に伴う修正ですとか、前回までに吉田充先生

に御指摘いただいていた本文中の修正点を反映して修正済みの状態にさせていただいております。

それと70ページの34行目、こちらは畜産物残留試験の結果が追加されましたので、その試験の内容に基づいて記載しております。ただ、1点、ポイントといたしまして、畜産物残留試験、0.1倍量、1倍量、3倍量、10倍量と試験がされていて、想定される使用による残留よりも大きな負荷をかけて実施された試験もあったのですけれども、想定される使用方法に基づく残留量で実施された試験、1倍量の結果を中心に記載させていただいております。

それと今回71ページ、13行目から、暴露評価対象物質の選定に関連いたしまして、畜産動物を用いた動物体内運命試験が追加されまして、10%TRRを超える代謝物が畜産動物の試験から追加になっておりますので、ここは全体的に見直しております。畜産動物の運命試験と植物の運命試験で10%TRRを超えて認めた代謝物として、14行目のM02から15行目のM40までございまして、ほとんどがラットにおいては認められているのですけれども、M18とM38がラットで認められておりませんでした。このものについては、M18はフルオピラムの抱合体であること、M38はM37の抱合体で、M37がラットでも認められているという点を追記して、暴露評価対象物質は親のみというように整理した文章に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。

追記部分は以上です。

○吉田（緑）座長

追記部分は主に植物に関するところですが、腰岡先生、吉田充先生、いかがでしょうか。

○腰岡専門委員

特に問題ないと思います。

○吉田（緑）座長

吉田充先生、いかがですか。

○吉田（充）専門委員

それでいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

先生方から御了解いただきましたので、今の事務局の御提案で書き込みたいと思います。ありがとうございます。

そういたしますと、このフルオピラムにつきましてはARfDの設定も行いましたので、あとは文言を少し修正するというので、これはもう1回メカニズム試験のところもありますので、委員の先生方に回していただいた方がよろしいと思うのです。

○横山課長補佐

では、そのように修正したものをお送りさせていただきます。御確認をお願いいたします。

○吉田（緑）座長

では、ARfDと特にメカニズム試験のところで見させていただきますので、もう一度御確認をお願いします。杉原先生、すみませんが、よろしく願いいたします。

そういたしますと、次はテブコナゾールになるのですが、どうでしょうか。10分ほど休憩をしたいと思います。次のテブコナゾールは今回のフルオピラムと違って、前にやったのがかなり古いので、事務局で記載整備を随分していただいたという剤になりますので、10分休憩をしたいと思います。

（休 憩）

○吉田（緑）座長

それでは、2剤目のテブコナゾールの議論に入りたいと思いますが、その前に、事務局から御説明いただくことがあるということで、よろしく願いします。

○横山課長補佐

評価部会から幹事会に検討を依頼された案件につきまして、机上配布資料1を配布させていただいておりますが、先週の幹事会で議論がありましたので、内容について説明させていただきます。

部会で御議論いただきました内容は、先月のことなのですが、放射能濃度と称して評価書中に記載があるのですが、本来であれば、放射能の濃度といえばBq/kgといった単位を使うべきところ、最初の部分で断り書きをしつつmg/kgに換算した値を評価書中に記載しているということで、これまで慣習的に記載していることには御理解いただいたのですが、科学的にやはり部分的に見るとその部分については正確な表記ではないという御意見をいただきまして、その点について幹事会で御説明していただくとともに、扱いについて御議論いただいたものでございます。

具体的には、本部会の方から、少なくともということではあったのですが、具体的な対応案ということで修正案をいただいておりますので、その修正案で対応することではないかと御議論をいただいたところでございます。

ただ1点、具体的な提案ということでこのページの下の方に修正案としていただいていたのが、「比放射能（質量放射能）を〇〇（農薬名）の濃度に換算した値として示した」という文案をいただいていたのですが、審議結果のパラグラフを御覧いただければと思うのですが、比放射能または質量放射能から化合物の濃度を算出しているということなので、「を」というよりも「から」の方が流れがいいのではないかと御意見をいただきまして、修正した案といたしましては、一番下になりますけれども、「比放射能（質量放射能）から〇〇（農薬名）の濃度に換算した値として示した」とされたところでございます。御確認いただければと思います。

もしよろしければ、今日御評価いただく剤、先ほどのフルオピラムも含めて修正させて

いただくということで幹事会の方では議論いただいたところでございます。御確認をお願いいたします。

○吉田（緑）座長

まず、吉田充先生、いかがでしょうか。

○吉田（充）委員

これでいいと思います。どうもありがとうございます。お騒がせしました。

○吉田（緑）座長

腰岡先生、いかがですか。

○腰岡専門委員

結構です。

○吉田（緑）座長

杉原先生。

○杉原専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

先生方から、「から」という修正についてはお認めいただきましたので、ありがとうございます。

それでは、2剤目のテブコナゾールに進めたいと思います。

では、事務局、よろしく願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、御説明させていただきます。

まず、評価書の4ページをお願いいたします。先ほど座長から御説明がありましたとおり、初版につきましては、2007年7月3日に食品安全委員長へ報告されたものでございます。

5ページをお願いいたします。今回、第4版といたしまして、2014年12月9日にかんきつ及びキャベツの適用拡大申請がなされまして、今回新たに追加された試験としまして、作残の試験、その他の試験としまして肝臓に関するメカニズム試験が2本と28日間免疫毒性試験が追加されてございます。

10ページ、要約についてですが、後ほど食品健康影響評価に合わせて修正いたします。

11ページ7. 開発の経緯でございます。テブコナゾールは、1978年にドイツ・バイエル社によって開発されたトリアゾール系殺菌剤でございます。構造式は28行目の6. に示されたとおりのものとなっております。

13ページをお願いいたします。II. 安全性に係る試験の概要としまして、8行目から10行目に関しましては、先ほど説明のありましたとおりに修正します。

13行目1. 動物体内運命試験でございます。動物体内運命試験に関しましては、第3版までで評価済みでございます。追加データ等はございませんが、今回、ラット、①吸収

の血漿中薬物動態学的パラメータにつきまして、高用量、低用量、それぞれの値がわかるように表1を追記しております。表1につきましては、24行目からになってございます。

また、26行目【事務局より】としまして、 $C_{max}$ の値は農薬抄録の値をもとに算出しております。

14ページの2行目から5行目は、先ほど表にまとめましたので、削除しております。

16ページをお願いいたします。植物体内運命試験についてですが、第3版までで評価済みでございまして、追加データ等はございません。最近の評価書（案）のまとめ方に従いまして、各植物に記載されていた代謝経路をまとめて、植物代謝試験の最後に追記してございます。その追記が19ページにございまして、各植物の項目の最後に記載しております。またまとめを一括して、19ページの2行目から7行目に記載整備させていただきました。

19ページ3. 土壌中運命試験から、23ページの5. 土壌残留試験についてまで、第3版までで評価済みでございますので、今回御説明は省略させていただきます。

23ページの6. 作物残留試験でございまして。今回新たに追加された試験でございまして、かんきつ及びキャベツが追加されております。

24ページをお願いいたします。5行目から、吉田充先生、腰岡先生から、網かけ部分、2行目から3行目につきまして、最終散布3日後に収穫したとうがらし（葉）の8.95 mg/kgであったということは最終散布1日後に収穫したとうがらし（葉）の15.7 mg/kgではないでしょうかということで御意見いただきました。68ページをお願いいたします。こちらが海外の残留試験の結果になるのですけれども、上から5つ目のとうがらし（葉）のところで1日目の15.7が最大となっておりますので、こちらに修正いたしました。

1枚戻りまして、65ページの8行目から、吉田充先生、腰岡先生からコメントをいただいております。農薬の使用時期が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIにaを付したとありますが、aがありませんということで御意見いただいております。こちらはaが抜けておりましたので、aをつけました。

また、それにより最大残留値が変わってまいりまして、64ページの上から3つ目の茶（荒茶）の2008年度のところでございますが、初めは3日後の95.9が最高値でしたが、現在では7日後の38.9が最高値となっております。それにあわせまして、72ページ、別紙5の推定摂取量の一覧を修正しております。

73ページをお願いいたします。吉田充先生、腰岡先生より、別表5でその他ゆり科野菜の残留値が3.38となっておりますが、ここは、はなにらの3.87が入るべきと思います。また、②としまして、別表5にしそがありませんが、あさつきとともにハーブの中に含まれるのでしょうかということにつきまして、①に関しては修正いたしました。また、②に関しては、あさつきとともに、その他ハーブに含めており残留値の高いあさつきの値を用いて計算しています。

それでは、24ページにお戻りください。先ほどの点を踏まえまして、24ページの本文中を修正いたしました。また、24ページ、13行目、表3の推定摂取量の値も修正しております。

す。

以上で植物まで御説明を終わります。

○吉田（緑）座長

記載整備と追加のデータがありますが、それでは、先生方、13ページにお戻りください。まず、動物体内運命試験につきましては、記載整備ということで表1を加えていただきました。

杉原先生、この内容でよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

動物代謝の部分についてはそこだけなのですが、16ページにお進みください。植物体内運命試験については、いくつかデータの追加等や記載整備があります。

まず、植物体内運命試験のまとめにつきましては、それぞれのところに書かれていたのを19ページの最初の数行にまとめていただいておりますが、腰岡先生、この文言についてはいかがでしょうか。

○腰岡専門委員

特にありません。

○吉田（緑）座長

吉田先生もよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そして、今回追加された試験ということで、23ページの作物残留試験につきましては、ここは結構大きな訂正なのかもしれないのですが、最大残留値はとうがらしの15.7で、ここが上がったので、表3の部分も上がったということですね。今、事務局から65ページ、64ページについて御説明をいただいたところですが、吉田先生、こちらについてはいかがですか。

○吉田（充）専門委員

確認しました。これで問題ありません。

○吉田（緑）座長

それで、今回、表3にあるように推定摂取量が上がったけれども、ADIには特にさわるような値ではないということですね。ありがとうございます。

そういたしますと、動物と植物の運命試験のところは先生方にお認めいただいたところで、毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○小牟田専門職

続きまして、一般薬理試験でございます。

25ページをお願いいたします。表4の中樞神経系の試験でございます。まず一般状態、上から3つの枠につきまして、一般状態、マウス、ウサギ、ICRマウスと試験がされておりました、それぞれ運動性の低下、行動抑制、運動量の低下が認められてございますが、今回、ARfDのエンドポイントを御審議いただくに当たりまして、一般状態のマウスにつきましては雌雄3匹、また、自発運動量低下の見られましたICRマウスにつきましては片性の試験でございますので、55ページの表24のエンドポイントの表に記載しておりませんでしたので、こちらを新たに追記した方がよろしいかどうかということで御確認いただければと思います。

26ページ、急性毒性試験をお願いいたします。こちらにつきまして、ラットとマウスの経口毒性試験につきまして、投与量と認められた所見について追記いたしました。

まず、表5のSDラット雌雄各5匹についてですけれども、雄の1,600 mg/kg体重以上で鎮静が認められております。雌の730 mg/kg体重では影響なしということになってございます。

27ページをお願いいたします。ICRマウス雌雄各5匹につきまして、雄の1,600 mg/kg体重以上で鎮静が、雌の3,000 mg/kg体重以上で鎮静が認められてございまして、それぞれエンドポイントとしまして、55ページの表24に記載させていただきました。

28ページの急性神経毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましては、特に変更点はございません。

以上で急性毒性試験まで御説明を終了いたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

こちら記載整備をしていただくというところが主になると思うのですが、まず一般薬理試験のところから、影響が一番低いのが、薬理試験だとウサギのIrwin法で150というところが影響のない量で、500から1,500、かなり高い用量で影響が出ているということです。

1点、25ページの表の薬理試験なのですけれども、中樞神経系の自発運動のICRマウス、回転ケージ法ではないですか、松本先生。回転カゴ、回転ケージ、どちらですか。私は回転ケージかなと思っていたのですが、ラットだと、ケージの脇にネズミががらがら回すものが、1周が1 mか何かのものがついているのですね。回転ケージだと思ったのだけれども、カゴと訳さないのではないか。あまり回転カゴとは言わないかなと思ったのですが、もしあれでしたら御確認をお願いします。大きなところではないです。

次に、急性毒性試験ですけれども、症状を事務局に加えていただきましたが、非常に高い用量なので、単回投与ではありますけれども、あまり関連するようなどころにはないように思います。ただ、急性毒性試験、これは既に評価が終わっていますが、無毒性量につきましては、100で雌雄とも活動性の低下があったということなので、無毒性量は50ということになっています。単回投与の影響が50ということになってまいりますと、どうもこ

の剤はARfDを設定し、何らかの形で数値を置かなければいけないのではないかというのが、この薬理試験から、急性神経毒性試験からでも見えると思います。

そのほか、先生方よろしいですか。

そういたしましたら、亜急性毒性試験の御説明をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、亜急性毒性試験でございます。28ページをお願いいたします。

29ページに【事務局より】といたしまして、肝酵素に対する影響については毒性所見としない最近の評価書の記載ぶりに合わせて修正しましたということございまして、こちらは本文中、肝酵素の記載を最近の書きぶりに修正させていただいております。また、以降の記載につきましても同様に肝酵素の記載が出てまいりますので、そちらも同じように修正してございます。

また、②としまして、JMPRの2010年の評価書では、本試験の100 mg/kg体重/日投与群で認められた血液学的変化について単回投与の影響の可能性を示唆していますが、前版までの評価で影響とされていないため、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということにつきまして、松本先生から、JMPRの評価につきまして詳しいデータ等を記載していただきまして、また、5～7日投与で肝肥大、重量増加を認める物質は、肝毒性が明らかなものが多く、このテブコナゾールでも単回投与による肝への影響は否定できないとJMPRは判断したのではないのでしょうか、慎重な判断と感じましたということで御意見いただいております。

29ページ、2行目（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらも記載ぶりを修正させていただきました。

また、16行目、17行目としまして、雄で体重増加抑制が投与1週以降、雌で体重増加抑制が400 ppm以上で、こちらも投与1週以降で認められてございます。

30ページ（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。こちらは記載ぶり等を変更いたしました。また、23行目【事務局より】といたしまして、雌雄において一般状態及び体重に投与初期の変化はございませんでした。

（4）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございますが、31ページをお願いいたします。こちらは、1,600 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制と摂餌量減少が投与1週以降に認められてございます。

7行目（5）21日間亜急性吸入毒性試験（ラット）でございますが、こちらは記載ぶりの変更のみとなっております。

以上で亜急性は終了です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

記載整備としては、以前、毒性所見と酵素誘導のように投与によって起きる影響とかがあわせて書いてあったのを切り分けていただいたというところだと思います。本剤はトリ

アゾール系ということで、やはり酵素誘導も変化の一つとして特徴的に認められるので、薬物代謝酵素の誘導があるということが記載されているのだと思います。

まず、29ページの【事務局より】の下の松本先生のコメントを御覧ください。ここの部分は大切な部分なので、松本先生に御解説をいただきたいと思います。

○松本副座長

あくまでも急性参照用量という観点といたしますか、見方でこのデータを改めて実は見てみました。それで、28日試験の中で貧血があったり、肝機能を示す酵素系の上昇があったりという影響があるのですけれども、実は抄録の毒-255ページに、肉眼所見なのですが、500 ppmという100 mgを切る用量の7日目で肝肥大が認められているのです。私の経験的な話なのですけれども、肝毒性の比較的明らかなものを5日間とか7日間投与しますと、肝の肥大が結構認められて、この剤については1週間目に血液生化学をもちろん測っていませんけれども、生化学の変化が認められることが、そういう経験があったものですから、7日投与で肝肥大がもし明らかであれば、何らかの変化が単回投与でも起こる可能性はあるなど。つまり、ARfDのLOAELをサポートするというような書き方をしていましたけれども、そういう表現も理解できるなどと思いました。

急性参照用量の設定の進め方からすると、生化学とか肝重量とかというのは一般には急性影響では出ないでしょうと考えるのが、それはそれでいいのですけれども、そういう意味でちょっと最後に書いたのは、随分慎重な判断をしてそういう文章を書いたのだなと思いましたということです。言い方がちょっとはつきりしませんけれども、そういう見方もあるのかなと思いました。ですから、この毒性が1回投与で起こるとも言い切れないなど私は思いつつも、起こっても不思議ではないかなと、正直申し上げて、そういう判断をしましたということです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

先ほどのフルオピラムでも3日で重量が既に上がっていましたね。だから、毒性か毒性でないかということは別としても、投与による影響が単回で起きるとことは十分あるのではないかと思います。ただ、これが毒性か毒性ではないかというところが多分今回のトリアゾールの場合には重要などころではないかなと。ありがとうございます。

ということで、90日につきましては、まず、事務局から17行目、400 ppm、中間用量ですけれども、投与1週以降、体重増加抑制がありますよということがありますので、ちょっと先生方の頭にとめておいていただきたいという部分がございます。

次に、イヌにつきましては、急性参照用量のエンドポイントになるようなものは90日は動いていないようです。やはりイヌでも酵素誘導があるような剤になっております。

吸入においても、やはり酵素誘導は出てくるということで、次に、31ページの慢性毒性のところから、よろしく願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、慢性毒性試験でございます。32ページをお願いいたします。

32ページの9行目といたしまして、無毒性量が記載されておりませんでしたので、新たに今回追記いたしまして、無毒性量は雄で200 ppm、雌で40 ppmであると考えられてございます。

32ページ、14行目(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②につきましては、特に変更等ございません。

27行目(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。33ページをお願いいたします。こちらは腫瘍性病変と非腫瘍性病変を分けるような形で事務局の方で記載整備をさせていただいております。その際に、背景データの範囲内であったということで一文追記いたしまして、こちらは現在、過形成と腫瘍を足さないような形で記載しているかと思っておりますので、こちらの書きぶりについて再度修正いたしました。こちらの記載ぶりについて御確認いただければと思います。

33ページ、13行目(4) 21か月間発がん性試験(マウス)①でございますが、こちらは特別、変更等はございません。

33ページ、26行目(5) 21か月間発がん性試験(マウス)②でございますが、34ページに、こちらにも腫瘍性病変を分けて記載させていただいております。

以上で慢性毒性試験は終了いたします。

○吉田(緑)座長

ありがとうございます。

慢性毒性試験のところについても記載整備が主なのですが、1点、先生方に御検討いただきたいのは、33ページのところです。これに関連する部分が抄録の毒-79、こちらに全動物の甲状腺のC細胞過形成の頻度が出ております。そして、毒-84に全動物のC細胞腺腫の頻度が出ております。まず、過形成につきましては毒-79ですけれども、用量相関性は明らかではないのですが、どうも300とか1,000で高いような値なのですが、あまりはっきりしていないということです。この系統はWistarなので、Fisherではないのでは思うのですが、比較的ラットではコモンな病変なのかなという気がいたします。

そして、腫瘍につきましては、毒-84にあります。全動物で雌は上がっていないので、雄は0、1、3、2という、ここで増殖が上がっていると評価したけれども、本当にこれよかったかなというような感じです。足してしまいますと、コントロールから1、4、10、8ということで、これもあまりぱっとはしないのですけれども、確かに事務局がおっしゃるように、腺腫と腺癌をあわせて腫瘍とすることはあると思うのです。過形成、腺腫、腺癌と多段階に進むということには異論はないですし、特に内分泌系の腫瘍の場合、形態的にあまり大きな差がない場合も多いということもあるのですが、やはり過形成と腫瘍というのはきちんとある意味ではコンプレッションがあるとか分けて今までしてきたのを、合計としない方がいいかと思っているのです。

この事務局の33ページの2行目ですが、C細胞の増殖性、頻度が増加というのは、何か

統計学的なものはその当時、評価をしたのでしたっけ。あまりに昔で私自身も記憶がなく、前の表現ですと。

○横山課長補佐

前の表現が、8行目に甲状腺C細胞の増殖性病変がというところがあっただけでした。今の座長の御質問の合計についての評価なのですけれども、抄録の毒-77ページを御覧いただきますと、一番下のパラグラフで、C細胞過形成と腫瘍の合計の頻度を考慮に入れるとということで発生頻度の記載がございまして、片側で、上の2用量で有意差がついているという点を考慮して、過形成があって、何か影響があるような出方だねということで、前回の議事録を見ますとそういった議論がなされているようです。

○吉田（緑）座長

なるほど。これがADIの設定根拠になっている。ADIはイヌですね。

○横山課長補佐

イヌです。

○吉田（緑）座長

確かに過形成と腺腫をあわせて1、5、17という数字を見せられると何か出ているような気がするという、あまり今まで過形成と腺腫をあわせて統計をするということは、普通は過形成が増えてその一部が腺腫に行くというような考えだったと思うのです。

ARfDのこととは関係しないのですが、今日、あと50分ぐらいなので、できればARfDの方の事務局の説明だけを最初にしていただきたいと思いますと思うのですが、毒性の先生、この点について、今日でもし終わらない場合は、また最後に戻って評価をしたいと思います。

三森先生も、このところはすみません、よろしく願います。あまり過形成と腺腫は足してきませんでしたよね。

○三森委員

ほとんどしないですね。でも、第1版のときに過形成を含めて評価されたということですね。ですから、その当時の食品健康影響評価ではC細胞腫瘍は増えている、増殖性病変は増えているという結論を出しているわけですので、今の目で見ればそれはおかしいですねというのは座長と私も同じ意見です。それを今ここで、これは重版ですので、評価を変えてしまっているのか。ADI設定はほとんど変わらないのですが、催腫瘍性があるよと前の専門調査会では評価したわけですので、ここで変えていいかという、そこだと思います。

○吉田（緑）座長

多分ここで明らかに増えているかもねとあるのは、本来ですと過形成ぐらいまでですね。

○三森委員

書くとしたらそこまででしょうね。腫瘍性病変が増えていると思うことはできないと思います。

○吉田（緑）座長

難しいですね。ちょっと重たい話題が残ってしまいましたが、三森先生がおっしゃるこ

とに、私も今になってそう思えるのですが、今日はものすごくいっぱい発生毒性試験、ラット、ウサギ、マウスまでありますので、それらを事務局から御説明していただきながら、ちょっと毒性の先生は片隅に今回のC細胞腺腫、腫瘍のことをどうするかをあわせて考えていただきながら進めたいと思いますので、ここは少しペンディングにいたしまして、発生毒性試験に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○小牟田専門職

それでは、発生毒性試験を御説明させていただきます。先ほど座長から御説明がありましたように、ラット、マウス、ウサギ、数が多いですので、それぞれ動物ごとに区切って御説明したいと思います。

まず初めに（1）2世代繁殖試験（ラット）でございます。こちらは34ページの17行目をお願いいたします。親動物の雌雄に体重増加抑制が投与1週以降で、また、雄に摂餌量の減少、こちらは発生時期が不明となっております。

28行目（2）発生毒性試験（ラット）①でございます。こちらは60 mg/kg体重/日以上投与群で母動物に体重減少が、また、35ページをお願いいたします。体重増加量抑制、摂餌量減少が、それぞれ投与開始日の妊娠6日目から認められてございます。

11行目の【事務局より】といたしまして、母動物の体重について、120 mg/kg体重投与群と60 mg/kg体重投与群のどちらを影響とするかということに関しまして、桑形先生よりコメントをいただいてございまして、30 mg/kg投与群では母動物の体重及び摂餌量には影響なしと判断いたしましたということで、根拠といたしまして、摂餌量の実測値を見ると僅かな差であり、体重値にも差がないことからということで御意見いただいております。

また、山本先生から、毒性資料を拝見すると、60 mg/kg体重/日以上投与群の体重は妊娠8日目まで減少していますが、その後は順調に増加していると思います。ただし、120 mg/kg体重/日投与群の体重は投与期間中では有意に減少したままですということと、②体重増加が抑制されているのは妊娠6～11日の期間に限定されていると思います。また、③としまして、摂餌量の減少は妊娠6～16日のみと思います。この記載ですと、妊娠11日以降もずっと減少しているとも読めますということで、山本先生のコメントに基づきまして、それぞれ1行目、2行目、3行目を修正させていただきました。

13行目（3）発生毒性試験（ラット）②でございます。16行目でございますが、100 mg/kg体重/日投与群で母動物に顕著な体重増加抑制が認められてございまして、36ページをお願いいたします。体重についてデータを拝見すると、妊娠6～20日目の間では体重増加抑制になっていないと思われますということで山本先生から御意見いただきまして、こちらは抄録と報告書等を確認いたしましたところ、投与期間中ということでそれぞれ有意差はついてございましたので、投与期間中ということに修正いたしましたが、体重増加抑制が認められた詳細な時期等については不明でございました。

36ページ、2行目（4）発生毒性試験（ラット）③でございます。5行目から、30 mg/kg体重/日以上投与群の母動物に体重増加量の低下が投与期間全体で認められてございまし

て、100 mg/kg体重/日以上投与群の母動物に体重増加量の低下が妊娠6～7日、また、体重増加抑制が妊娠7日以降で認められてございます。こちらは吉田緑先生から、このことの記載につきまして詳細に御修正いただきました。

また、【事務局より】といたしまして、100 mg/kg体重/日投与群では妊娠7日から実体重の低下が認められましたが、30 mg/kg体重/日投与群では妊娠6～15日の体重増加量に有意差があるものの、実体重には有意差が認められなかったため、100 mg/kg体重/日のみARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、桑形先生から、事務局判断でよいと考えますということで御意見いただいております。

36ページ、14行目（5）発生毒性試験（経皮投与：ラット）④及び22行目（6）発生毒性試験（経皮投与：ラット）⑤につきましては、修正等はございません。

以上がラットの試験でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、先生方、34ページにお戻りください。まず、繁殖毒性試験につきましては、事務局で記載を整備していただきましたが、ここについては特に問題ないと思います。

問題はラットの発生毒性試験、こちらは強制経口のものが3つ、経皮が2つ、合わせて5つ行われていまして、ARfDの設定に問題となると思うのは強制経口の試験です。用量としては、0から一番高いものは120 mg/kgまで行われていて、最初の試験では、母毒性のある用量で胎児への影響も出ているということになります。

1つ目の試験では奇形は認められていなかったのですが、2つ目の試験で、2つ目の試験は1用量しか設定していないのですが、この100で、1つ目では100では出ていないのですけれども、2つ目の試験で母毒性のある用量で内臓・外表奇形胎児数が増えたということで、今度は0から100の間に10と30という用量を置いて、もう一度同じ系統で行ったところ、やはり100で出るという再現性がとれてしまったことになって、母毒性に対する影響は体重増加量の低下をもとに10、胎児への影響は母毒性の出ている量で30になったということです。

今回、奇形は全て母毒性のある量で出ているので、ARfDで奇形とということは考慮しなくていいのかなと思うのですが、問題は、母毒性の体重の用量が、この3つの試験をあわせると、どうも30というのが体重に対する無毒性量になるのかなと思いました。単回投与による体重の影響は、30というところが境界かなと思いましたが、3つ目の発生毒性試験につきまして、申しわけないのですが若干そこを書き込ませていただいたのですが、桑形先生、このあたりの体重、まず奇形については母毒性の発現量ということでよろしいですか。

○桑形専門委員

ラットについては、母毒性が出ている用量で胎児への影響が見られていました。1本目のラットの発生毒性試験ですけれども、ドースが0、30、60、120で、60 mg/kg以上で母

毒性の影響が出ていて、1本目は30 mg/kgは影響なしと私はデータから読み取りました。ただ、(3) (4)の2本から、100 mg/kgでは母毒性の影響があるというということで、違いますね。(4)の発生毒性試験では、座長に追記していただいておりますように、母動物では30 mg/kgでも体重増加の抑制が出ているという現状です。

○吉田（緑）座長

という、③の試験では確かに30でも出ているけれども、投与初期、単回投与に関連する体重の影響は100で起きていて、30では恐らく反復投与によるものだという先生のコメントなのですか。

○桑形専門委員

そのとおりです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、単回投与によって起き得る体重の影響ということでは30が上がってくるようだと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

次に、マウスの発生毒性試験を今回行っておりますので、マウスについて御解説をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、マウスの発生毒性試験でございます。

37ページをお願いいたします。4行目(7)発生毒性試験(マウス)①ですが、こちらに関しましては、特段修正、ARfDのエンドポイント等はございません。

15行目(8)発生毒性試験(マウス)②の試験でございます。こちらは38ページをお願いいたします。【事務局より】といたしまして、100 mg/kg体重/日投与群の胎児において異常所見を有する胎児数が有意に増加とされていますが、認められた個々の所見について統計検定が実施され、有意差がありますので、所見を具体的に記載した方がよろしいかどうかということにつきまして、桑形先生、山本先生から、記載はあった方がいいと思いますということで本文中、御修正いただいております。

38ページ、3行目(9)発生毒性試験(経皮投与：マウス)でございますが、こちらは記載整備のみとさせていただいております。

以上、マウスの試験でございます。

○吉田（緑）座長

結構古い試験なのですけれども、マウスの発生毒性試験で病理を見たり随分丁寧に御覧になっているなという印象ですが、やはり母毒性の出る量より上の用量で奇形が出ることが1回目と2回目の試験である意味では確認をされたということです。トリアゾールということもあるのかもしれないのですが、比較的高い用量ですけれども、そういった胎児毒性が出るというように読みました。

桑形先生、マウスの試験についてはいかがですか。

○桑形専門委員

(8) 発生毒性試験 (マウス) ②ですけれども、異常所見を記載した方がいいと私も思ったのですが、山本先生が今日はいらっしゃらないのですけれども、もし差し支えなければ、例えば目があいて出てきてしまっている胎児。胎児の目が妊娠末期では一回あいていたものが閉じて、また出生後にあくのですけれども、多分これは閉じ切らないまま帝王切開になったということなのですが、両側及び片側の「片側」はあまり必要な情報ではないかなと思ったのと、一番最後の無頭蓋症 (部分的) の「部分的」も生データからあまり明確ではなかったので、山本先生が追加された括弧内は不要かなと思います。

もう一つ、抄録を見ますと椎骨欠損という異常も有意差が出ているので、そちらを追記してほしいと思いました。

あと、これはどちらでもいいのですけれども、一番最初の前肢に疣様のものが形成とあって、外表異常でとっているのですけれども、たまにそういう胎児を私も経験があるのですが、その機序がわからず、病理を見てもかさぶた状になっているのは確かなのですけれども、薬剤との影響と発生の影響が生後の観察からはわからないので、私としてはこれは抜きたいなという個人的な意見です。

ただ、確かに抄録に書いてありますし、有意差もついているので、あってもいいと思うのですけれども、ほかの先生方の御意見があれば。

ただ、括弧の中は抜くのと、椎骨欠損は入れてください。

○吉田 (緑) 座長

ありがとうございます。

異常所見で今おっしゃった所見から始まるので、それが一番シリアスな所見のように思えるので、むしろ、そうしたらこれを一番最後に持ってくるなりして、外脳症から始まることについては桑形先生は特に。

○桑形専門委員

神経系というか、中央が閉じなかったのかなと感じましたので、外脳から始まるのは明確に毒性をあらわしていると思います。

○吉田 (緑) 座長

やはり記載するときに、どうしても最初に目に入った言葉から、一番強い毒から書くというのが一番だと思うので、前肢疣様形成というのは最後、椎骨欠損の後に持ってきて、括弧は消すということできたいと思います。ありがとうございます。

このマウスで単回投与によって起き得るというのは、母毒性としてはないということになるのでしょうか。むしろ奇形という方が、母毒性の発生量なものですから、これは単回投与というよりも2次的な可能性が高いということで、マウスからはARfDの設定ポイントを導くのは難しいということです。

続きまして、ウサギについてお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、38ページ、17行目（10）発生毒性試験（ウサギ）①でございます。

こちらは27行目に山本先生からコメントいただいてございまして、体重増加抑制につきまして、もとのデータを拝見しますと、100 mg/kg体重/日投与群の0日のところで体重は他群より大き目であり、妊娠6～19日に限定すると、この群の体重は他群の体重と比べて減少していません。5日目の体重が6日目で大きく減少しているのです、その事象を表現されているのでしょうかということで御意見いただいております。

こちらは【事務局より】といたしまして、39ページ、体重増加抑制について、報告書では、100 mg/kg体重/日投与群の妊娠6～8日の体重が3,252、3,231、3,218と減少しており、他の群では減少してございませんでしたので、100 mg/kg体重/日投与群で体重減少ということで本文中に追記させていただきました。

また、摂餌量の減少につきましても、山本先生からの御意見によりまして、適切に修正させていただきました。

39ページ、2行目（11）発生毒性試験（ウサギ）②でございますが、こちらは特に修正等はございません。

10行目（12）発生毒性試験（ウサギ）③でございますが、14行目、100 mg/kg体重/日投与群で母動物に体重（6～8日）及び摂餌量（妊娠6～11日）の減少が認められてございます。こちらをARfDのエンドポイントとしていることにつきまして、桑形先生、山本先生から、それぞれ結構ですということでコメントをいただいております。

39ページ、20行目（13）発生毒性試験（ウサギ）④の参考資料の試験でございます。こちらは40ページ、2行目に100 mg/kg体重/日投与群で、母動物に体重及び摂餌量減少が、それぞれ妊娠6日から認められてございます。

また、山本先生のコメントといたしまして、摂餌量減少について、妊娠6～12日ではないのでしょうかということにつきまして、12日までございましたので、6～12日ということで訂正いたしました。

②としまして、データを拝見すると、母体副腎中のホルモンは増加していると言える値ではありません。副腎皮質細胞が肥大しているのであれば、血漿ホルモン濃度を測定すべきです。とはいえ、この部分の考察には意見はございませんということで御意見いただいております。

以上がウサギの試験でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

ウサギは3種行われていまして、系統が最初の2つと3つ目が違うということになっています。最後の4つ目の試験につきましては、メカニズム試験ということなので参考資料となりますので、これは特にARfDの設定に根拠として使うことはないです。

ということで、この3つをあわせることはできないのですが、ヒマラヤウサギでは、やはり100あたりで奇形が出ているということになります。ただ、母動物の体重が抑制され

ている用量ということになりますし、チンチラウサギでもほぼ同じような用量で試験を行っておりますけれども、こちらでもやはり同じ用量で母毒性の体重の減少と胎児へも影響が出ているということで、系統が違っても同じような影響が出ているように読み取れるのですが、桑形先生、いかがですか。

○桑形専門委員

今、吉田先生に御説明していただいたとおりです。3本のうち2本とも、(10)と(12)で100 mg/kgで投与初期に母動物の体重が減少して、それによって、その後、妊娠末期まで体重増加量が減っているという結果です。胎児への影響は、その母毒性が出た用量でのみ見られています。母動物の体重の減少というのは、多分ワンショットでも起こり得る減少だと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、次の発達神経毒性をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、40ページ、17行目（14）発達神経毒性試験（ラット）でございます。

こちらは1,000 ppm投与群の母動物において体重減少が妊娠7日以降から、体重増加抑制、摂餌量減少が妊娠6～9日以降で認められてございまして、母動物の無毒性量といたしまして、300 ppm、22.0 mg/kg体重/日ということになってございます。

以上で発達毒性試験（ラット）を終了いたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

発達神経毒性で体重減少が投与初期に認められるということで、これもARfDの設定ポイントとなるのですが、これは桑形先生と、あと先生方にも御相談なのですが、ラットの試験、同じ系統で発生毒性試験が3本行われているので、例えば、単回投与に対するオーバーオールNOAELを考えるべきではないかと思うのです。というのは、実を申しますと、発達神経毒性試験での影響量が300と1,000の間であって、これが妊娠期間のことになりますので、22と65なのですね。ただ、ウサギの発生毒性試験は3つ行われているのですが、恐らく30が無毒性量で、60が単回投与によって起きる毒性量になりますと、これがまた発達神経毒性を挟み込むことになるのですね。なので、ラットとウサギの発生毒性試験については、単回投与によって起き得る無毒性量はここ、毒性量はここだということをそれぞれのところに書き込むことによって、この発達神経毒性試験と比較しやすくなると思うのですけれども、桑形先生、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

その方がいいと思います。

○吉田（緑）座長

食品健康影響評価で延々ここを記載することになると思うと大変なので、比較しやす

くするために。川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

いいと思います。

○吉田（緑）座長

いいですか。今回は単回投与に関するオーバーオールということで書き込んだらいかがかと思うのです。

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

いいと思います。

○吉田（緑）座長

お願いいたします。

○三森委員

私からコメントを言っているのかあれですけども、この発達神経毒性試験は混餌投与ですね。強制経口ではないですよ。ですから、摂餌量の減少というのが妊娠6日から出ているのですが、摂食忌避の可能性は否定できないのではないかと思うのです。ですから、そのことも考慮すると、ほかの発生毒性試験のラットとウサギの無毒性量の30 mg、これが妥当だということになるかと思うのですが、ちょっと御議論いただけませんか。

○吉田（緑）座長

重要な御指摘をありがとうございます。確かに混餌ですね。ということは、この摂餌量というのは、ありがとうございます。

そういたしますと、可能性は否定できないけれども、比較したときに、より単回投与で起き得る影響をクリアに出しているのは強制経口のこれだという、その時点で、もうこの発達神経毒性は否定できるかもしれないですね。そこは今回すごく悩んでいましたので、ありがとうございます。

ということは、恐らく事務局の御提案のARfDの値が変わってくる可能性があるかと。では、今回、追加の実験もあるので、今日はそこまで御説明をいただければと思いますので、今、大変重要な御指摘をありがとうございます。

では、42ページのその他試験についても説明をお願いします。

○小牟田専門職

その前に、遺伝毒性試験で、41ページ、本間先生から表16を、mL当たりで記載していた部分をプレート当たりということで御修正いただいておりますので、御紹介させていただきます。

それでは、42ページ、その他試験に入ります。

今回追加された試験といたしまして、22行目（2）肝細胞増殖に及ぼす影響試験（マウス）といたしまして、マウスにおける肝細胞増殖作用が亢進時期を過ぎても継続するかどうかを確認することを目的として28日間の試験が実施されてございます。

43ページをお願いいたします。肝毒性等の所見は、表18に示されてございます。

6行目、毒性所見としまして、肝細胞肥大、肝絶対及び比重量の増加等が500 ppm以上投与群で認められてございます。また、肝細胞増殖指数につきまして、投与期間にかかわらず、雌雄とも1,500 ppm投与群の小葉中心域、門脈周囲域及び肝全体で増加し、肝細胞増殖は28日間継続して誘発されると考えられてございます。

続きまして、2本目の試験でございますけれども、机上配布資料3をお願いいたします。こちらは小澤先生と細川先生からいただいたコメントを全てまとめてございまして、机上配布資料3の44ページでございますけれども、テブコナゾールのマウスにおける肝毒性誘発作用が、CAR、PXR等の各受容体の活性化を介したものであるかどうかを確認することを目的といたしまして、28日間の肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物試験が実施されてございます。

12行目でございますけれども、肝薬物代謝酵素等の変化は表20、毒性所見は表21に示されてございます。

また、14行目から17行目といたしまして、PROD及びBRODが誘導され、また*Cyp2b*及び*Cyp3a*のmRNAが増加したことから、テブコナゾールによる肝毒性はCAR/PXR受容体の活性化が関与している可能性が考えられたということで、このことに関しまして、裏の45ページをお願いいたします。まず、佐藤先生からのコメントといたしまして、表20の記載ぶりについて、こちらは500 ppm以上とか25 ppm以上ということで各投与群に「以上」を記載するか記載していないか、そちらの統一をお願いしますということでコメントいただいております。杉原先生から、抄録の表に有意差ありで記載されているものを書き加えましたということで、全ての投与群において有意差のある肝酵素を記載していただきました。

こちらは【事務局より】といたしまして、毒性所見の記載ぶりとお合わせまして、低用量で記載している所見につきましては、当初、投与量に「以上」をつけることにより高用量への記載を省略しておりましたが、「以上」を削除して全ての投与群に有意差のある変化を記載した方がよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

また、小澤先生からのコメントといたしまして、44ページの網かけ部分のペルオキシゾーム増殖因子につきまして、LAHの誘導及びAcox1遺伝子転写産物の増加は認められなかったことから、テブコナゾールはペルオキシゾーム増殖因子ではないことが示唆されたのペルオキシゾーム増殖因子という記載に少し違和感がありますということですが、適切な表現がなければこのままでも構いませんと御意見いただいております。

また、細川先生から、44ページの網かけの二重下線部分につきまして、薬物代謝酵素活性とmRNAの増加により酵素誘導は示唆されますが、この結果から肝毒性まで考察してもよいのでしょうかということで御意見いただいております。

評価書にお戻りください。45ページの7行目、(4)といたしまして28日間免疫毒性試験が追加されてございます。テブコナゾールを混餌で投与いたしまして、投与26日後にヒ

ツジ赤血球を静脈内投与する28日間免疫毒性試験が実施されてございます。こちらは1,000 ppm投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められてございましたので、無毒性量は300 ppmであると考えられてございます。

免疫毒性は認められなかったとしております。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

まず、42ページの肝増殖活性のところにつきましては、机上配布資料で評価するというところで、細川先生より、テブコナゾールによる肝毒性はCAR、PXRというのも、この網かけ部分はほかの先生からの御指摘ということですね。細川先生から御指摘いただいたのはmRNAのところだけということですね。

○小牟田専門職

二重線の部分につきましても、細川先生から、肝毒性のことまで可能性として考察してもよいのでしょうかということで御意見いただいております。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

先ほどから出てきておりますけれども、肝酵素の誘導は起きておりますが、肝毒性との関係は、ここではそこまでは言えないかと思えます。

○吉田（緑）座長

私も、ここのところは、このテブコナゾール投与で、CAR、PXRが活性化することはいいのですけれども、肝毒性がCAR、PXRかというのは少し違うことだと思っていて、実を言うとこれはマウスの試験が2回行われているのですけれども、1つ目があまりに低い用量だったので、低過ぎるということでもう一回、より高い用量で行ったら、かなり肝障害の強い影響が出てきて、それで腫瘍が増えたと記憶しているのです。

ただ、抄録を見ますと、体重があまり最終的には減らなかったと記載されているのですが、5年ほど前のJMPPRのとき、MTDを超えているというような記載ぶりがたしかどこかにあったのではないかな。だから、毒性量で行っているのです、結構高い用量だねというような話がどこかに記載されていないかなと思って今、見ていたのですが、すみません、今回はARfDにあまりに集中してしまったのでそこが見られていなかったのです、次回までにはそこをもう一度確認してきたいと思えます。むしろ、テブコナゾールはCAR、PXRを活性化したでフルストップの方がいいのかなと思っています。

そして、ペルオキシゾーム増殖因子ではないと、そこまでは言えないのではないかな。そこまで言う必要があるのでしょうかということについてはいかがでしょうか。

○杉原専門委員

ペルオキシゾーム増殖因子はPPARでよろしいですね、山添先生。

○山添委員

後で小澤先生が書いてくれているように、ペルオキシゾーム増殖作用は認められなかったという程度でいいのではないですか。

○吉田（緑）座長

そういったしましたら、小澤先生からいただいたコメントの、今、山添先生から御指摘の文章を使ってここに書きかえたいと思います。

恐らく、肝障害が著しく出ない、低い用量からは比較的CAR、PXRの誘導が起きるといった剤なのですね。肝細胞肥大や、それは多分、ラットでもイヌでも出てきますから、この剤はそういった性格があるのかなと思います。

ただ、必ずしもこういったCAR、PXRを起こす剤がこれだけ強い肝障害を起こすわけではないので、また違うメカニズムが働いているのかなということ、この表18を見ながら思っていたのですけれども、佐藤先生、このあたりは病理学的に見てもやはり肥大の延長の障害というよりも、違うのかなと。

○佐藤専門委員

別個に考えた方がいいと思います。

○吉田（緑）座長

そうですね。若干違うような気がします。

山添先生、そういった考え方でよろしいわけですね。

○山添委員

いいと思います。

○吉田（緑）座長

障害とは別に起きる。

○山添委員

CAR、PXRがかかわるのは、基本的には細胞周期に影響を与えるということだろうと思うので、少し別です。

○吉田（緑）座長

ということで、あと10分を切ってしまったので、ここで急いでARfDの設定にいくというよりも、恐らくこのあたりで決まりそうだなという候補としては、急性神経毒性試験、50がNOAELでしたね。あともう一つは、発生毒性試験のいっばいの試験ですけれども、ラットの発生毒性試験ですね。あと、単回投与で起き得るということでウサギの発生毒性試験。発達神経毒性を懸念したのですけれども、確かに投与初期ではあるのですが、混餌投与ということであるので、今回はこれは考えなくてもいいかもしれないということです。

ただ、一応表には次回挙げていただいて、でも、これは混餌投与であるし、忌避の可能性が否定できないということで、否定をしたいと思います。

追加のあったメカニズム試験につきましては、先生方からの御修文案を受けて、一部、

肝毒性については、テブコナゾールは肝毒性の部分にはあえて触れず、先ほどの剤と同じ文言にするということと、もう一つは、ペルオキシゾームについては小澤先生の文言を採用させていただくということになります。

あと1つ宿題としては、ラットの発がん性試験で認められたC細胞の過形成と腺腫を足して前回評価してしまったことです。結構重たい部分だと思うのですが、そういう重要な部分についてもここはさわっているのか、例えば、もう一回全部見るときまでこれはさわらないでおくのかということなのですが。

○横山課長補佐

すみません、実はルールがなくて、事務局は今とても困っていたのですけれども、1つ、まず、重版をやっていただくときの基本的な考え方としては、今回追加された試験と急性参照用量の設定について御検討くださいとお願いしたものです。ただ、病理の所見などを御覧いただいて、見るに見かねるものについては各部会で御修正いただいているところです。ですので、今回の過形成も足してしまったということについて、例えば、2007年の段階では診断基準があまり明確ではなかったので何でも足してしまうという考え方もあったけれども、今はそうではないのだよとか、そういった点がもし何かあったらいいなと期待していたのですが、そういった点も含めて、どうしても専門家としてここは我慢できないというところについて修正を妨げるものではないのではないかなと今、事務局は思っていました。

ただ、三森先生も御指摘いただいたように、一度こういう考え方もあるということで整理はしていただいているので、そういう考え方があってもいいものなのかなという点をちょっとだけお考えいただきつつ、我慢できないものについてはエキスパートジャッジでしようがないかなと思っていました。

○吉田（緑）座長

では、エキスパートジャッジで、これはもう一回考え直しましょう。その方がやはりすっきりすると私は思います。今、三森先生もうなずかれたので。

というので、まず過形成が増えているか、増えていないか、腫瘍が増えているか、増えていないかということで評価をしたいと思います。その結果によっては、このものについてはラットにおける腫瘍は増えていないという結果になるかもしれませんし、それは、申しわけありませんけれども、次回、先生方にもう一度議論をお願いしたいと思います。

まず経過としては、最初に急性参照用量を決めてしまう。それで、この発がんの問題にいきたいと思います。発がんの問題でしたら、次回はきっと遺伝毒性の先生もいらっしやるでしょうし、ぜひコメントもいただきたいと思っています。ありがとうございます。

では、中途半端ですけれども。

○横山課長補佐

そうしましたら、テブコナゾールについては、次回、引き続き御審議いただくということで、次回の部会前までに、次回御審議いただくバージョンの評価書を整えて送らせてい

たきます。そのときに、先ほどのラットの腫瘍性病変につきましては、今どきの整理を  
するとしたらこうなりますけれどもというような書きぶりも御提案して作成すると。

○吉田（緑）座長

できれば抄録からの表を加えていただけるとありがたいです。

○横山課長補佐

わかりました。【事務局より】として、表を書くとするこのようになりますと、過形  
成をとって腫瘍性病変をとらない場合の文例として記載したものを用意させていただきます。

それと、急性参照用量の設定に関連しまして、発生毒性試験が何本もありますので、種  
ごとに本文中に総合評価を入れていく。先ほど、急性参照用量についての総合評価をと御  
指示いただいたと思うのですが、審議済みなのですが、急性参照用量だけ総合評価  
していくと、ほかのいわゆる一般毒性というか、そういうものが置き去りになってしまう  
かとも思いましたので、毒性全体について、母動物毒性はいくらが無毒性量、胎児はいく  
らが無毒性量で、急性参照用量に関しては、この用量は単回投与で起きると思ったけれど  
も、これは違うと思ったので、いわゆる一般毒性の無毒性量と急性参照用量の無毒性量  
が変わってしまうときに混乱するというお話もあるので、そこをできるだけ書き分けた案  
をつくってみます。それでお送りさせていただきますので、それを土台に御検討いただい  
てはどうかと思いますが、よろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

桑形先生、その方向でよろしいですか。

○桑形専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。そうしたら、普通の総合評価ということで。

○横山課長補佐

それと、回転カゴなのですけれども、報告書が日本語で回転カゴ法と記載されていたの  
と、食安委の過去の評価で回転カゴというのが何剤かありましたので、報告させていただ  
きます。

○吉田（緑）座長

では、残念ですが、回転カゴでいきたいと思います。

今日は、2剤目についてはARFDの設定までいきませんでした、次回はそれを終わら  
せてから次の剤に進みたいと思います。先生方、ありがとうございました。

では、これで事務局にお返しします。

○横山課長補佐

それでは、1剤目のフルオピラムに関しましては、御審議済みということで、修正した  
ものを確認のためにお送りさせていただきます。

テブコナゾールについては、次回の部会前にお送りさせていただきます。

あと、開催日程ですが、本部会につきましては、次回は6月15日月曜日、幹事会が6月17日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○吉田（緑）座長

それでは、今日はこれで終わりたいと思います。

先生方、どうもありがとうございました。