

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第49回会合議事録

1. 日時 平成27年 9 月 7 日（月） 13:58～17:03

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（イミシアホス、サフルフェナシル）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池副座長、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、林専門委員、平塚専門委員、藤本専門委員、堀本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、海上技術参与、河野技術参与、山原専門職、齋藤係長、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 イミシアホス農薬評価書（案）（非公表）

資料3 サフルフェナシル農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方について

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、おそろいいただきましたので、ただいまから第49回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

なお、随分涼しくはなったのですが、内閣府におきまして、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、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の10名の先生方に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席です。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題はイミシアホスとサフルフェナシルの2剤でございますけれども、こ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。事務局から資料確認をお願いします。

○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、イミシアホス農薬評価書（案）。

資料3として、サフルフェナシル農薬評価書（案）。

資料4として、論点整理ペーパー。

資料5として、農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方について。こちらはさきの幹事会で内容の改定がございまして、その点について御報告させていただきます。

会議資料として御用意させていただいたのは以上です。そのほか、今日はこのタブレットに各剤の報告書と参考資料を御審議の中で見ていただきやすくなるように、報告書の内容を一部抜粋したファイルなどを保存させていただいておりますので、そちらを御利用いただきたいと考えております。御利用いただく方法については後ほど御説明させていただきます。

資料につい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ください。

○上路座長

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」ということで、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ください。

○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いたします。

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。

○上路座長

提出いただきました確認書については、相違ございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

それでは、先ほど事務局のほうから説明がありましたけれども、本日の部会からタブレットがお手元にあります。これについて事務局のほうから操作方法について説明をしていただくということですので、よろしくお願いいたします。

○小田嶋係員

よろしくお願いいたします。それでは、タブレットについて簡単に説明させていただきます。

食品安全委員会では今年度よりタブレットを利用したペーパーレス会議の実施に取り組むこととなりまして、試行的ではありますが、まず試験報告書等の資料をタブレットにて御覧いただくことにいたしました。今の状態ではネットワークへの接続ができず、一台一台が独立した形になっているのですけれども、今後はシステムを導入して、会議室内のタブレットを全て連動させて同じ画面を見ることができるようにするなど、利便性の向上にも取り組んでいく予定でございます。本日御使用いただきまして、使い勝手等の御意見がございましたら、会議の後でも結構ですので、お聞かせいただければと思います。

それでは、取り扱い方法なのですけれども、まず画面を立ち上げていただきまして、画面の下の白い丸を押していただけますでしょうか。画面をスライドして、アイコンがたくさん出てくる画面になりますが、右下にオレンジ色のアイブックス、本が開いているような画面を押していただきます。それで出てくる資料の名前をタッチしていただきますと、見たい資料が開くようになっております。

○上路座長

これは何の剤だかわからないじゃない。

○横山課長補佐

ファイル名の最初にT1とついているのがイミシアホスで、ずっと下のほうに行くとサフで始まっているのがサフルフェナシルです。今の状態ですとフォルダを分けることができないので御不便なのですけれども、ファイル名を御覧いただいて、お開きいただくことになります。

○小田嶋係員

名前をタッチしていただくと報告書が開くようになっておりまして、開いた報告書を閉じたい場合には画面を手でつまんでいただくと閉じて、もとの画面に戻ります。例えばページがたくさんあるような資料ですと、上から3つ目、T1-25402、ラット経口毒性の資料などを開けていただきますと32ページ分がございます。画面の一番下にページの小さいの

が並んでいるところがございまして、画面の一番下の行になります。真ん中へんの最初のほう、そういった感じで選んでいただきますと、大体のページが開けるようになるかと思っています。

あと画面を回転させたい場合、あるいは回転を止めたい場合、タブレットの向きによって画面が上に向くように回転させたい場合、あるいはその回転を止めたい場合には。

○横山課長補佐

アイコンがたくさん並んでいる画面があると思うのですが、そこの一番上の参考資料1をお開きいただいてよろしいですか。ファイル名をタッチしていただいて、そうすると縦にしていると違和感のある画面が出てくるのですけれども。

○小田嶋係員

横にする方法、それを横に見たい場合なのですけれども、本体の画面の一番下を触ってください。一番右側の丸に回転矢印と一緒にロックが出ている画面があると思うのですが、それを押すと画面の向きをロックしなくなりまして、例えば、こちらを上にするとうのように真っすぐになったり、画面に応じて回転ができるようになります。それを止めたい場合は同じボタンをもう一度押していただければ大丈夫です。何かございましたら事務局の者を呼んでいただければ、御説明にすぐさま上がりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。ありがとうございました。

○上路座長

わからなくなったら、いつでも教えていただけるということで、よろしくお願いします。

それでは、最初のイミシアホスの食品健康影響評価に入りたいと思います。経緯も含めまして、事務局のほうから御説明ください。

○齋藤係長

それでは、資料2、イミシアホスをお願いいたします。表紙に記載させていただいておりますとおり、今回、農薬取締法に基づきます農薬登録申請適用拡大に関しまして、2015年8月に厚生労働省から評価依頼がなされまして、今回、第3版の評価をお願いするものでございます。今回追加された試験成績としましては、作物残留試験が追加で提出されております。

9ページの27行目6. 構造式につきましては記載のとおりでございまして、有機リン系の殺線虫剤でございます。殺虫に対する作用機序は究明されておりませんが、その構造からコリンエステラーゼ活性阻害剤と考えられております。

10ページII. 安全性に係る試験の概要でございます。以降、先生方からコメントをいただいた点を中心に説明をさせていただきます。

12行目から1. 動物体内運命試験（ラット）でございます。今回、動物体内運命試験につきましては、追加のデータはございません。山崎先生より特段の意見はない旨、コメントをいただいております。

12ページの3行目から（3）代謝物同定・定量でございます。

26行目、主要代謝経路につきまして、*O*-脱アルキル化を*S*-脱アルキル化というように平塚先生、篠原先生に御修正をいただいております。

14ページの2行目から(4)排泄でございます。

13行目、主な排泄経路につきまして、現在の記載ぶりに事務局にて修正をさせていただいております。

15ページの5行目、表5、排泄率の結果でございます。カーカスの1 mgの結果につきまして、篠原先生より御修正をいただいております。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○上路座長

平塚先生、篠原先生、よろしいでしょうか。

○平塚専門委員

はい。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

では、植物のほうをお願いします。

○齋藤係長

それでは、16ページ2. 植物体内運命試験でございます。今回追加のデータはございませんで、清家先生より特段のコメントはない旨、意見を頂戴しております。

18ページの19行目かに(4)だいこんでございます。

結果につきまして、19ページの4行目、代謝物M5の記載につきまして、重複した記載となっておりましたので、後段に出てくるM5につきまして重複部分を事務局にて削除させていただいております。

20ページの3行目から3. 土壌中運命試験でございます。土壌中、水中運命試験につきまして、今回追加のデータはございません。

23ページの2行目から、分解物M6Aを用いました土壌吸着試験が実施されております。

7行目の【事務局より】でございますけれども、脱着係数が算出されておりましたので、土壌吸着試験というように修正をさせていただいております。

25ページの6行目の下、【事務局より】でございます。今回、作物残留試験の一部が追加提出されましたので、別紙3に追記をさせていただいております。

また、結果を踏まえまして、作物残留試験の25ページの12～13行にかけまして、最大残留値の記載を修正させていただいております。

20行目以降の推定摂取量につきましても、追加提出された試験をもとに修正をさせていただきます。

植物、環境は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

清家先生、作物と環境のところはよろしいでしょうか。

○清家専門委員

特段意見はありません。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、薬理のほうをお願いします。

○齋藤係長

それでは、26ページの表17一般薬理試験概要でございます。ラットを用いました一般状態の観察、マウスを用いました自発運動量の結果でございますが、振戦または自発運動量低下等が認められておりますので、こちらをARfDのエンドポイントとして挙げております。

27ページの2行目の下【事務局より】でございます。毒性試験につきまして追加データはございませんが、ARfDを御検討いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期等を追記させていただいております。

4行目から（1）急性毒性試験の結果でございます。表18の結果でございますが、ラットの経口のLD₅₀で81.3、28ページのマウスの経口の試験でLD₅₀が92.3といったような結果でございます。ARfDを設定する必要がある剤といたしまして、以降整理をしております。

29ページの2行目から（2）急性神経毒性試験が実施されております。結果でございますが、11行目から、25 mg/kg体重におきまして、歩行異常等が認められておりますので、ARfDのエンドポイントとしております。なお、こちらの試験成績につきましては、アセチルコリンエステラーゼ活性の測定がされていないという結果でございます。

16行目から、ニワトリを用いました（3）急性遅発性神経毒性試験が実施されております。こちらはたたき台案といたしまして、こちらの結果のNOAELの1 mgをARfDの設定根拠としておりますが、これまでニワトリを用いた試験を設定根拠に用いたことがないということから、ARfDのエンドポイント対象試験として、設定根拠としてよろしいか御確認をいただければと思います。

結果でございますが、24行目、5 mg/kg体重以上の用量で神経組織中アセチルコリンエステラーゼ及びNTE活性阻害が誘発されたものの、1 mg体重以下の用量ではそれらの活性に影響を及ぼさないということが示唆されたという結果でございます。

急性毒性試験につきましては以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

最初の一般薬理のところは修正が入っておりません。その次の急性毒性について追加があります。その中で特に29ページの急性遅発性神経毒性、ニワトリの試験をARfDのエン

ドポイントとして、試験として使えるのかどうかというところが一つ事務局のほうから質問がありました。ここに対して赤池先生から、この試験の位置づけといいますか、あるいはARfDの試験として、この結果を使えるかどうかというような判断について、お示しいただければと思います。

○赤池副座長

御存じのように急性遅発性神経毒性につきましては、よくニワトリが使われております。ですから、そういった意見で試験としては成り立っていますので、自動的にARfDの根拠から外すということはできないのではないかと考えます。ただ、やはり哺乳類ではないということでもありますので、これだけをもって、この数字で決めてしまうということは、これはケース・バイ・ケースかもしれませんけれども、基本的にはなかなか難しいのかなと思いますので、ARfDのエンドポイントの検討の対象にはしますけれども、あくまでげっ歯類等の哺乳類でのデータと組み合わせることによって最終的に決定していく。そういった取り扱いが妥当かなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○上路座長

浅野先生、お考えがあれば。

○浅野専門委員

今、赤池先生がおっしゃられたように、対象がニワトリということで、毒性の決めとして、これだけという話は成り立たないと思いますので、総合的に判断して、これはアセチルコリンエステラーゼの阻害活性ということでは共通する部分がありますので、総合的に判断するという御意見に賛同いたします。

○上路座長

藤本先生はいかがですか。

○藤本専門委員

私もその考え方に賛同いたします。

○上路座長

ありがとうございます。

48ページの表36に単回経口投与のときの毒性影響にラット、マウス、ニワトリと並んでいます。こういことで、このときはたまたまニワトリのNOAELとものと上のラットのほうのNOAELが一致しているということも後からもう一度議論をしていただかなくてはいいないのですけれども、両方のデータがあるということで、後からまたここは検討させていただきたいということになります。ニワトリをARfDのエンドポイントというのは今までやったことがないのですが、今回はニワトリというものも一つの検討材料にするということにしておきたいと思います。よろしいですね。

では、その次をお願いします。

○齋藤係長

それでは、30ページの2行目から（1）90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

が実施されております。

11行目から、事務局でHb及びHtの減少につきまして削除をさせていただいておりますが、23行目以降の表21に反映をさせていただきました。

26行目の下【事務局より】でございますけれども、コリンエステラーゼ活性阻害につきましては13週間投与終了時のみの検査であることからARfDのエンドポイントとしてございません。先生方から、了解いたしましたという回答をいただいております。

31ページの24行目から（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

32ページの【事務局より】でございますけれども、一番上の25 mg投与群におきまして、体重の減少が雌雄で1週以降に認められております。このことにつきまして①でございますが、体重につきましては1週間ごとに測定がされておまして、体重の減少が認められておりますが、0～1週の体重増加量につきまして、雄の対照群0.12 kgに対しまして-0.2 kg、雌の対照群については0.12 kgに対し-0.09 kgであったことから、程度がわずかであると考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

雄につきましては削瘦が1週以降に認められておりますが、1例に投与1週から認められたものであることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして、赤池先生、相磯先生から了解しましたという回答をいただいております。

浅野先生からのコメントでございますが、投与を開始して最初に測定した体重の平均値について減少しているということ。最終的な体重増加量でも有意な減少が認められ、後には削瘦が所見としてとられているので、25 mg投与群の体重減少あるいは体重増加抑制はARfDのエンドポイントとしたほうがよいと考えますという御意見をいただいております。

藤本先生からは、投与後すぐに単回投与で起こった可能性もあると思いますが、1週間ごとの測定ということで、エンドポイントとしなくてはよいのではないかという御意見をいただいておりますので、こちらの所見の取り扱いにつきまして御検討をお願いいたします。

32ページにお戻りいただきまして、【事務局より】の②でございます。コリンエステラーゼ活性阻害に関しまして、測定時期が6週以降ということであったことから、ARfDのエンドポイントとはしてございません。このことにつきまして、先生方から御同意をいただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。32ページの表22のデータについてですけれども、浅野先生からARfDのエンドポイントにしたほうがよいのではないかというコメントが入っています。ここについて、お考えをいただければと思います。

○浅野専門委員

イヌの試験では、1週ごとに体重測定を行うのはいつものことなのですが、単回で影響が出る変化がどうかを見極めるのは難しいところだと思いますが、この試験におき

ましては25 mg投与群の雌雄とも、最初に体重の減少があつて、それが増加抑制に最後につながっているということですね。それと消瘦が見られているということで、最初の投与でも変化があつたのかなと考えてよろしいのかなと思ひまして、このような意見を書かせていただきました。

○上路座長

ありがとうございます。

赤池先生、藤本先生、今の浅野先生のコメントに対してのお考えをお願いします。

○赤池副座長

今までもこういったケースはあつたと思うのですけれども、体重抑制が出た場合に、1日目でもあつたと推定するようなことは行われておりましたでしょうか。

○横山課長補佐

測定間隔がどうしても1週間ということですので、1日目というのは難しいと思うのですけれども、その減少の度合いですね。増加抑制というよりは、もうかなり減っているとか、その程度と、ほかの試験でどういう毒性のプロファイルが見られているかをあわせ技で単回投与の影響と御判断をいただいたものはあるかと思ひます。

○赤池副座長

もしそうだと、消瘦が見られていたということとあわせて考えると、浅野先生のおっしゃるように、毒性ととってもよろしいようには思ひますけれども、いかがでしょうか。

○上路座長

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

体重のことは以前もあつて、どうとるのかというのは正確には難しいと思うのですけれども、私は単純に1週間ごとの測定であるので、とる必要はないかなと考えました。この程度というのが、では、単回投与で本当に起こったのかと言われるとどうしても、そうかもしれないけれども、そうでもないかもしれないというところにしか結論は出ないので、データがないので仕方がないというのが私の考え方です。

○上路座長

明確に絶対に入れろ、絶対に外せというような決まりはないように思ひますけれども、25のところの体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしてとっておくということのほうが、あれには関係ないというのはおかしいのですが、決定的ではないのですけれども、最後の表に一応入るということになると思ひますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○林専門委員

実際に1日目のデータがあつた場合には、それは考えてもいいと思うのですけれども、これは1週間だから、あくまで本当に推測、推定ですね。それももうちょっと重篤なエンドポイントであればいいのですが、体重というようなもののなので、本当に1回の投与だけで体重がそんなに動くかというのと、それもまた難しいと思うので、このへんは私は余りと

りたくないなという意見です。

○上路座長

わかりました。

吉田先生、御意見をいただけますか。

○吉田委員

この剤は、剤のプロファイルから言ってコリンエステラーゼのほうにどうしても集中すると思いますので、私も今、林先生がおっしゃったように、この剤は決めなければいけない剤ですけれども、このエンドポイントは、私は今回は重きは余りしなくてもいいのかなとは思っています。

○上路座長

ありがとうございます。

浅野先生、御了解いただきましたでしょうか。

○浅野専門委員

いずれにしても1週間後なので、そういう皆さんの意見でしたら、私もそれに従いたいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。それでは、エンドポイントにはしないということをお願いします。

そうしますと、亜急性のところまで終わりました。よろしいですね。その次に慢毒のほうをお願いします。

○齋藤係長

資料の33ページの15行目から(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらはADIの設定根拠試験となっております、全体を通しまして、イヌで若干強い影響が出ているといったような剤でございます。

34ページ、【事務局より】の1つ目のポツでございます。5 mg/kg体重投与群の雌雄におきまして、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害につきまして、26週以降に測定されておりますが、その測定時期を考慮いたしまして、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

2つ目のポツでございますが、5 mg/kg体重投与群の軟便につきまして、投与1週以降に認められたということでございますが、一般状態の観察につきまして、毎日実施されておりますものの、報告書には週5との結果しか記述がなく、発現日が不明でございましたが、亜急性毒性試験で25 mg投与群でも認められていないということからARfDのエンドポイントとしておりません。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

3行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)が実施されております。

35ページ、【事務局より】でございますが、コリンエステラーゼ活性阻害につきまして、26週以降の測定値ということでございますので、ARfDのエンドポイントとしてございま

せん。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

36ページの11行目（4）18か月間発がん性試験（マウス）でございます。表29、100 ppm 投与群におきまして体重増加抑制が投与1週以降に認められておりますが、このことにつきまして37ページの【事務局より】で先生方へ御検討をお願いしておりますが、同時期に摂餌量の減少が認められているということから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害につきましては、18か月間投与終了時の測定のため、ARfDのエンドポイントとしておりません。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

慢性毒性、発がん性につきましては以上でございます。

○上路座長

慢性毒性試験と発がん性試験のところで全体を通しまして、赤池先生、相磯先生、浅野先生、藤本先生から、事務局からのコメントに対して了解したということで、何もなければ、先に進ませていただきます。

次の生殖発生のところをお願いします。

○齋藤係長

38ページの15行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。堀本先生、福井先生から、全体を通しまして特にコメントはない旨、意見を頂戴しております。

16行目からの（1）2世代繁殖試験（ラット）でございます。

39ページの表32をお願いします。こちらはP世代の親の雌動物におきまして、体重の増加抑制が認められましたため、その発現時期を追記しております。哺育1～4日以降に認められた所見であったことから、こちらはARfDのエンドポイントとはしてございません。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

堀本先生、コメントを出しておられませんけれども、よろしいでしょうか。

○堀本専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性をお願いします。

○齋藤係長

40ページの4行目13. 遺伝毒性試験でございます。若栗先生、林先生から、全体を通しまして特にコメントはない旨、意見を頂戴しております。

18行目、19行目の記載でございますけれども、こちらは代謝物の由来につきまして、事務局にて追記する修正をさせていただいたものでございます。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

若栗先生、林先生、よろしいでしょうか。

○若栗専門委員

はい。

○林専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

その他の試験、ここが一番大きな試験だと思いますので、よろしくお願いします。

○齋藤係長

それでは、41ページの3行目から14. その他の試験でございます。

4行目（1）コリンエステラーゼ活性影響試験でございます。

20行目からの【事務局より】でございますが、雄のみを用いた試験であり、投与群によりまして測定時期が異なるものの、単回投与後のコリンエステラーゼ活性が測定されているということから、こちらをARfDのエンドポイント検討試験といたしまして、たたき台のARfDの設定根拠の一つとしております。

本試験の概要を参考資料といたしまして、タブレットに準備をしておりますので、お手元にタブレットの御準備をお願いいたします。一番上に保存しておりますファイル名、参考資料1 コリンエステラーゼ活性影響というファイルをお開きください。こちらの資料でございますけれども、コリンエステラーゼ活性影響試験の単回投与群におきますコリンエステラーゼ活性を取りまとめたものでございます。点線で大きく2つに分けておりまして、上が赤血球コリンエステラーゼの結果、下につきましては脳の結果でございます。

一番上のカラム、投与後、時間と記載がございますとおり、投与1時間以降、経時的に測定がされているといった試験でございます。

赤血球の結果でございますが、3段目に1回目試験というものがございまして、こちらは投与群5 mgと20 mgで実施がされております。投与1時間後から測定がされております。水色でセルを塗りつぶしているところがございまして、こちらはコリンエステラーゼ活性の阻害が20%以上認められたというセルを塗りつぶしております。72時間の時点まで5 mg投与群におきましても20%以上の阻害が認められたという結果でございます。20 mg投与群におきましては、70～74%程度、5 mg投与群におきまして、20～42%程度の阻害が認められているという結果でございます。

上の2回目試験でございますけれども、5 mg投与群に加えて、新たに1 mg投与群の試験群が設定されております。2回目試験につきましては、測定のポイントが168時間以降で実施されております。336時間の1 mgの結果を御覧いただければと思いますけれども、26.3で青色で塗りつぶしているセルと17.3と黄色で塗りつぶしているセルがございまして、

青色のセルにつきましては、投与後4時間の対照群に対する阻害率となっております。

336時間後につきましては、一番上の赤色で塗りつぶしておりますとおり、同時間に対する対照群が設定されておりました、こちらをベースラインといたしまして阻害率を算出いたしますと、17.3%というように20%以下の阻害ということになります。

また、1回目試験の72時間後の5 mgの結果を御覧いただければと思いますけれども、35%の阻害ということもございまして、大きな変化が認められないということから、単回投与についてのNOAELを1 mgといたしまして、たたき台案を作成させていただきました。

脳の結果でございますけれども、1回目試験を御覧いただければと思います。投与1時間以降、動物をと殺しておりました、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が測定されておりました、20 mg投与群におきましては20%以上阻害が認められておりますけれども、5 mg投与群におきましては20%未満の阻害率であったという結果でございます。こちらはたたき台案としまして、1 mgをNOAELとして先生方に御検討をお伺いしておりました。

先生方のコメントをあわせて御参照いただければと思いますので、評価書の42ページをお願いできればと思います。相磯先生からのコメントでございますけれども、1つ目、1 mg体重投与群で336時間後の抑制率を17.3%で評価する判断には賛同するという事。168～672時間には赤血球のコリンエステラーゼ活性低下はないと評価してよいと考えますというコメントをいただいております。

2つ目でございますけれども、1 mg/kg体重投与群につきまして、投与後間もない時期に赤血球コリンエステラーゼ活性低下が起こり、168時間までに回復していた可能性を考える必要があると思いますが、1～72時間のコリンエステラーゼ活性の抑制率を考慮いたしまして、1 mgでは20%以上の活性低下は起きていないと考えてよいのではないかとというコメントをいただいております。

その後、相磯先生は御欠席となりまして、追加でコメントをいただいております。168時間までのデータがないということと、用量相関性等、判断を迷われたということでございまして、また、コリンエステラーゼに関しまして御専門ではないということもありまして、部会での判断に従いますというコメントを追加でいただいております。

赤池先生からのコメントでございますけれども、こちらは雄のみを用いた試験であり、対照群の数値の変動が比較的大きく有意差検定も行われていないということですので、ARfDのエンドポイントの対象試験とすることには賛成しかねますということ。対照群へのコリンエステラーゼ活性に変動がありますので、同時点の対照群と比較することには賛同という御意見をいただいております。

ただ、5 mg投与群につきまして、336時間後の同時間の対照群との比較においても21.2%の阻害、1 mg投与群の抑制率が17.3%と、20%は下回るものの、5 mg投与群の値と比較して、それほど小さな値ではないのではないかとという事をいただいております。データがないので断定的なことは言えませんが、1 mg投与群に20%以上の低下がなかったと推定することは難しいと考えますというコメントをいただいております。

浅野先生からは事務局案に賛成しますというコメントをいただいております、こちら

の試験の取り扱いにつきまして、御議論のほどお願いいたします。

その他の試験につきましては以上でございます。

○上路座長

赤池先生、結局このデータについて、どのような解釈をしたらいいのか。これによって先ほどのARfDの決定の根拠になり得るものですから、ここのところのデータの信頼性なり、データの読み方、これをどうしたらいいのか解説をお願いします。

○赤池副座長

ポツを2つ入れていまして、まず最初のほうです。雄のみの実験、少し変動が大きいのではないかと。有意差検定が行われていない。こういった根拠で特にこれをARfDの対象とする必要ではないのではないかと。その基本にありましたのは、さっきそれはもう撤回する形になりましたけれども、ニワトリでの急性遅発性神経毒性のデータがほぼ同じ形でありましたので、それがあるのであれば、無理してこれは入れなくてもいいのかなということが背景にあって、まず最初のポツのほうはコメントをしています。

ただ、それは先ほどの議論で、やはりニワトリだけでは非常に難しいだろうと。哺乳類、げっ歯類等のデータも必要であるということになりましたので、もしそれであれば、多少無理をしてでも、これは考えないといけないだろうと思います。有意差検定が行われてはいませんので、基本的に私の記憶が間違っていなければ、コリンエステラーゼの阻害を毒性影響ととるのは有意差があつて、なおかつ20%以上の阻害ということでしたので、そういう意味で検定が行われていないということは問題があります。

ただ、数値を見る限りは非常に対照群と大きく離れていまして、1群5例でされているということですので、恐らく差が開いているものについては、20%前後のものについては検定は行われておりませんが、有意差は恐らくあると考えていいと思いますので、そういった意味でこれは単独というよりも先ほどのニワトリのデータと組み合わせるといふ形で考えるのであれば、こちらARfDのエンドポイントの対象試験ということでやむを得ないのではないかとこのように考えます。その点について整理をしたほうがいいと思います。

○上路座長

まず数値がどうかというよりも、このデータを先ほどのニワトリの急性遅発性神経毒性、このデータとあわせることによってARfDの設定根拠として2つをセットにすれば、ARfDの設定までに持っていけるのではなかろうかと。そういう意味でこの試験をコリンエステラーゼ活性の影響試験は必ずしも有意差をとっていないとか、いろいろな問題はあるのだけれども、使えるのではなかろうかというような赤池先生の御判断です。毒性の先生方、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

これは有意差検定を行わせることはできないのですか。

○横山課長補佐

特に評価に必要ということであれば、要求事項というのはあり得ると思うのですけれども、この試験は1群5匹でやっています、統計検定の結果だけを有意差があった、ないで言うのも難しいのかなと、今、素人的に思ったのですけれども、有意差が出れば、もちろん安心ですし、出なければ出ないかと思うのですが、出なかったときに5匹の試験なので、という次のファクターが出てくるかと思ひまして、そこらへんはどうかと少し思いました。

○浅野専門委員

有意差が出なくても傾向が出ている、結論としては同じというふうに考えて、その検定をしておく必要があるのではないかと考えたのです。

○吉田委員

そもそも実験において対照群をいつも置いているわけではなくて、0時間の対照群のみで比較をしているので、同じポイントでないものをという、そもそもそれに統計をかけてしまっていていいかということがあるのですが、ただ、事務局でつくってくれた参考資料と、もう次のところを見ると、やはり赤血球のほうが一段低い用量で出ていて、一段高い用量だと脳に出るという傾向はどの試験でも出ておりますし、ニワトリのNTEの測定やコリンエステラーゼからかなりワンショットでもずっと抑制が効いているというのは見えてくるのではないかと思いますので、そのあたりはエキスパートジャッジかなと思うところが1点。

あと、すみません、最初に申し上げればよかったのですが、確かにニワトリは今回測ってはいるのですが、ニワトリのLD₅₀が13です。げっ歯類の約1/10の量から死にだして、非常にニワトリは遅発性神経毒性にセンシティブだから、この試験系があるのであって、そのニワトリとほかの動物代謝の実験は全てげっ歯類で行われていて、それと並べていいのかなというのは、私は思っておりまして、この剤がどういうコリンエステラーゼの抑制をするかというプロファイルを見ることにはニワトリはセンシティブであるから、今、赤池先生がおっしゃるように、すごく理解しやすいのですけれども、ARfDの設定の根拠に余りに感受性の高いものを使うということに関しては慎重になったほうがいいのかなというのが、私からのコメントとしてはあります。

○山添委員

資料のIX-19、紙のほうのファイルを開けていただきたいのですが、実はこれはIX-18と19がカーボンラベルの物質の組織内分布を見たもので、18が左側の環のあるイミダゾール環のほうをラベルしたもので、19のところが右側のいわゆるエステラーゼにかかわるだろう硫黄を含んだリン酸のエステル部分のラベルです。その脳のところを見ていただくとわかるのですが、1と30のところでは1時間後のラベルの量がかなり違ってきます。20倍以上。そのときの血液との比較をしていけばいいのですが、特に血液と上から4つ目くらいのところと脳とを比較してもらいますと、1のときはかなり大きな差があるのですが、30になるとその差が数倍に収まってくるということになると思います。

恐らくコリンエステラーゼの阻害作用をしている部分の放射能が30 mgのところではかなり脳内に入っていて、だけれども、低いときには恐らくエステラーゼが切れてしまうために、脳内に入っていない。ただ、血球では反応しているということで、実際に1のところではほとんど脳内にラベル体としての阻害をする部位のところは入っていないというふうにラベルからは判断されるということになるかと思います。

○上路座長

でも、血液のほうには入りますね。

○山添委員

血液脳関門を通過できる形、未変化体の形のまま入っていけば、脳に入っていると思います。その前にエステルのところは切られて、エステル体としての、つまり血球には入れる形で阻害もする形の切れた後のものは、動態から見ると、脳内には入っていないということだろうと思います。ということは、1の場合には脳内に対してのコリンエステラーゼの阻害はまず起きにくいのではないかと思います。

○上路座長

吉田先生がおっしゃるのはそもそも論で、ニワトリのデータをそのまま使うのにはARfDのエンドポイントに入れるのにはちょっと特殊な試験であるだろうと。そのデータをそのまま使うのはいかがなものかという御意見だと思います。

○吉田委員

感受性が非常に高い動物なので、むしろそういうことを思いますと、すごく感受性の高いニワトリであっても1では脳には上がっていないということを、評価書内には書き込まないかもしれませんが、そういうようにも考えられるので、不十分かもしれませんが、1回投与での試験というのはARfDの設定に利用可能なのではないかと。もちろん間が測っていなかったり、対照群がなかったりという、ARfDの設定のためには不足のところがあったりはしますが、設定の根拠試験としては利用できるのではないかなと思います。

○上路座長

むしろ単純に後のほうの、いわゆるコリンエステラーゼ阻害活性のほうが使えるのではないかと。リン剤というのは特異的にニワトリの急性神経毒性を起こすというのは昔から知られていて、そのために試験をやっているのしょうから、両方をARfDの設定のデータにあえて使う必要はないのではないかと御意見ですね。どうでしょうか。赤池先生。

○赤池副座長

私も吉田先生の御意見に賛成します。ですから、基本的にはこちらのラットのコリンエステラーゼ阻害活性影響試験をARfDのエンドポイントとすると。ただ、やはりニワトリの実験もされていますので、あくまでそれはこのデータを解釈する上での参考として見ると。そういった取り扱いで、そうしますと、これは最後にどういう議論になるかはわかりませんが、最終的にARfDのエンドポイントとして入れる場合には、ニワトリは省

くということになりますでしょうか。

○上路座長

そうですね。林先生。

○林専門委員

それもありますけれども、やはりニワトリというのはこういう試験のためによく使われている種でもあるわけだし、それできちんとした試験が行われていて、そのデータがとれているわけですね。そこでの種差という問題はあるし、またラットのほうでは試験の設計上、いろいろ不具合もある。両方とも完璧な試験ではないのだけれども、両方のプロファイルは一致しているし、それぞれがそれぞれを補うような形で合わせ技のような形で最終的には、先ほど赤池先生もおっしゃったと思うのですけれども、考えれば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。

○浅野専門委員

私もどちらかという、ニワトリを全く参考にしてしまうというのは反対で、これはこれで感受性どうこうというのはありますけれども、今コリンエステラーゼ阻害を毒性のエンドポイントにしているわけですね。ほかの所見ではないわけですね。そうした場合には、感受性が高い動物も使った上での、また、ラットのデータもあるので両方記述した上で、同じような用量で、我々がこのARfDに関してのエンドポイントとしているコリンエステラーゼの20%以上の阻害というのを根拠にして設定したというのは両方書くべきではないかとは思います。

○藤本専門委員

今、出ました御意見に基本的に賛成で、この剤についてはそれでいけると思うのですけれども、将来的なことを今、話してもしょうがないのですが、例えばニワトリのデータが極端に違ったときにどうなるのかというのは気になっているので、それは将来的な課題として、幹事会のほうで考えていただければというのがコメントです。

○赤池副座長

多分、吉田先生の御指摘もそういう点かなと思います。ですから、両方を考慮して、どうしても議論はしないといけないと思います。それは林先生のおっしゃるとおりです。ただ、併記した形でいってしまうと、まさに今、藤本先生がおっしゃっていたように、将来、ニワトリのほうで非常に値が出たときにまた併記して、それでラットをとりましたということの根拠が非常に難しくなりますので、基本はもしニワトリは入れないのであれば、そういう方針で、これは幹事会のほうでも確認をしていただいたほうがいいと思いますが、ある種のルールとしてニワトリのデータは急性参照用量では、特に急性遅発性神経毒性に関しては、ということに限ったほうがいいと思いますけれども、参考にはするけれども、急性参照用量のエンドポイントとはしないといったようなことにしておいたほうが無難かなと思います。

ただ、やはり今回のように参照にせざるを得ない場合はありますけれども、それは最後

にはニワトリはもう書かないというほうが、科学的にいいかどうかはわかりませんが、何か無難かなというように思います。

○上路座長

いずれにしても総合的に考えてということと、十分にその両方のデータの取り扱いについて議論をしましたと議事録に残すということにしておくくらいでいかがでしょうか。結論としては、それを総合的に判断し、書くときにはARfDのエンドポイントはコリンエステラーゼ活性影響試験のみということになりますね。

その次にもう一つ、赤池先生、コリンエステラーゼ活性影響試験をとるということになったのですけれども、NOAELをどこにするかというデータの決定的なことをお示しいただきたいです。

○赤池副座長

これがまた非常に難しいところでして、ただ、私はこのコメントを書いたときに動態まで考慮していなかったのですが、この剤は体内動態は半減期が非常に短い、たしか数時間のものだったと思います。ですから、これは単回投与ですから最初に1回投与してしまったら、実際に測定している多くの時間帯は血液中には非常に少ないという状態で見ているはずですので、そういう意味ではデータとしてはかなり、ある程度安定した値がとれると考えるとよろしいかと思います。

一番問題になりますのは、事務局からの質問にもございましたように、ここで問題になっておりますのは336時間後の値ですね。これが実は投与直後あたりのデータとある程度同じかどうかというところが問題であるということで、当初の私の考え方は余りここについては判断が難しいかなということで、こういったコメントを入れております。

ただ、それは大もとでいくと、何回も戻りますけれども、ニワトリのデータがあるので、余りそれ以上は厳しく見なくてもいいのかなということも含めて、そういった判断をしていったということでもあります。ただ、基本的には不可逆的なコリンエステラーゼの阻害薬であるということ。

今、申し上げましたように、投与数時間でもう半分くらいまで落ちている。ですから、実際の測定する分には全くないという状態で進んでいるということですので、そこで一番問題にすべきは、ですから、1回阻害されたアセチルコリンエステラーゼはそのまま活性は戻りませんので、一番問題になるのは生き残った動物たちが新しくアセチルコリンエステラーゼを生成して、その結果として回復してきているということが、この336時間の時点であるかどうか。その1点で考えたほうが、私は判断としてはしやすいのではないかと考えます。

そういたしますと、この全体のデータで見る限り、336時間で非常に阻害活性が落ちてくる。つまり今のような新しい新生のアセチルコリンエステラーゼが活性として赤血球中に入ってきて、その結果として数値、いわゆる阻害率を下げているということは余り考慮しなくてもいいのではないかと考えられます。

その根拠といたしましては、これも推定に推定を重ねるような形ですので非常に難しいところはありますけれども、**5 mg/kg**体重の赤血球のコリンエステラーゼのデータですね。これが168時間で21.7、240で23.3、336で29.8という、これは同じシリーズの実験でこういったデータが出ていますので、これで見ると限りは168～336時間の間で減衰する傾向はないということでもありますので、それであれば17.3というところが非常に活性が下がった結果として出ているのではないだろうと考えられると思います。

なおかつ、この**1 mg/kg**については168時間のデータがありますがけれども、これは対照群がありませんので、**6.2%**というのは対照群の0時間のほうの1,289というデータからのパーセントになっておりますけれども、これは極めて低い数値であるということもございます。

なおかつ下の対照群、**5 mg**と**20 mg**について、より高用量の1～72時間のほうを見てみますと、こちらもだんだんと、1～72時間で阻害率が下がっているという傾向はないということがあります。私自身が非常に気にしたのは、**5 mg/kg**でむしろ上がってきている、42.1という数値があるということで、これを気にはしたのですが、非常に整理をして考えた場合というか、割り切って考えた場合に、減衰があるかないかという判断だけで考えた場合には、こういったデータを見る限り、336時間まで大きく阻害率が下がるということの懸念はされないだろうということで、なおかつ**1 mg/kg**につきましては、336時間では17.3という、20%をやっと切るという値ですがけれども、その前に168時間の値でいきますと、ほとんど阻害はしていないというデータがありますので、これらを考えますと、**1 mg/kg**については20%を超える阻害というものが投与直後から恐らくは見えていなかったと推定しても差し支えないのではないかと考えます。

先ほど申し上げましたように、データがないところでの推定ということですので、少なくとも**1 mg/kg**についてコリンエステラーゼの今まで指標にしていた20%の阻害ということで毒性影響とするという判断の中では、毒性影響は出ていないと推定をするという結論でよろしいかなと考えます。ほかの先生方の御意見も伺いたいと思います。

○上路座長

平塚先生はいかがでしょう。リン剤の蓄積性とかコリンエステラーゼとの結合とか。

○平塚専門委員

先ほど山添先生から、血液中での動態と脳内コリンエステラーゼに対する剤の影響について、詳細な御説明をいただきましたが、実際に表現形としては今、赤池先生が御説明されたのでよろしいのかなと思います。答えになっていますか。

○上路座長

ありがとうございます。突然振ってごめんなさい。

赤池先生の御説明がありましたけれども、浅野先生はいかがですか。

○浅野専門委員

これは単純に**1 mg**の投与群では影響が出ていないという判断をしてよろしいかと思います。この168、336のところのデータをからですね。

もう恐らく、これよりも下がる状態は単回投与で初期の段階に起こったとは考えにくいと判断します。ほかの用量でもそれほど大きな減少がないということは、先ほど赤池先生がおっしゃられた内容と同じです。

○上路座長

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

基本的に今、浅野先生がおっしゃったとおりで、やはり1 mg/kg投与群については168時間、336時間、672時間を見たところで、336だけたまたま下がったというような感じかなと思われまので、ここではトータルでは阻害はなかったと考えてよろしいのではないかと思います。

○上路座長

NOAELは1 mgということで。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

ほかの先生方はいかがでしょう。よろしいでしょうか。

もし1 mgということでしたら、その他の試験のコリンエステラーゼ試験の書き方が少し変わりますかね。参考試験から外す場合はどういう形になりますか。

○横山課長補佐

今、こちらの無毒性量を判断できるという御審議をいただきましたので、毒性量も記載するという明確化はできるかと思います。

○上路座長

そこを書かないと最後の、これがARfDのエンドポイントになったということがきちんと示されていないような気がするのです。文章は後から検討していただいて。

○横山課長補佐

1個だけ確認してもいいですか。今、急性参照用量の設定については御議論をいただいたので、単回投与の無毒性量と影響量、5は影響はあるけれども、1はないということで御判断をいただいたのですが、そこだけに注目して追記すればいいのか、念のため反復も実施しているのですが、そちらも影響のある用量とない用量を明記したほうがいいのかだけ、すみません。かき回すつもりはないのですが。

反復は5 mgだけで試験が実施されていて、抄録ですとIX-140ページです。阻害率が血漿でも脳でも20%を超えるので、反復投与では5 mgで影響が認められたという記載ぶりだけでよろしければ、そのように追記するということがよろしいでしょうか。

○赤池副座長

それでよろしいです。

○上路座長

それをお願いします。

それでは、その他の試験はそういうことで、コリンエステラーゼ活性影響試験、これでARfDのエンドポイントとするということで文章を書き直していただきたいと思います。あとは解毒試験があって、これだけですけれども、全体を通して何か質問等コメントはございませんでしょうか。

なければ、食品健康影響評価に移ります。お願いします。

○齋藤係長

それでは、資料の44ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。

6～11行目にかけまして、動物体内運命試験の結果、主要な代謝物の記載を現在の記載ぶりに修正させていただいております。

14～20行目にかけまして、植物体内運命試験の結果につきましても同様に修正をさせていただきます。

22行目から、作物残留試験の結果でございます。22行目、二重括弧で記載しておりますとおり、当初、親化合物の最大残留値のみを記載しておりましたが、上路先生のほうから矢印以降のとおり、代謝物の最大残留値も記載するように御修正をいただいております。

34行目から、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物といたしまして、M2、M5、M6A、M10、M19のグルコース抱合体が認められておりますが、M2、M6A、M10及びM19はラットにおいても検出される代謝物でございました。

代謝物M5につきましては、急性毒性が親化合物より弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性でございまして、作物残留量が低かった旨、こちらは上路先生に御追記をいただいております。農作物中の暴露評価対象物質をイミシアホスのみと設定しております。

45ページのARfDの結果でございますけれども、先ほど御検討をいただきまして、ラットを用いましたコリンエステラーゼ活性影響試験の1 mg/kg体重に基づきまして、ARfDを0.01 mg/kg体重と設定させていただければと思います。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○上路座長

食品健康影響評価の中身について、これでよろしいでしょうか。お気づきの点はございませんでしょうか。

なければ、最終的な取りまとめとして、ADIはイヌの慢性毒性試験の結果から0.05、これをもとにして安全係数100で除して0.0005 mg/kg体重/日。

ARfDに関しましては、13行目から上のほうを切りまして、ARfDの設定根拠資料はコリンエステラーゼ活性影響試験ということで、これの無毒性量1 mg/kg、これを100で除しまして、0.01 mg/kg体重ということで、これに決定したいと思います。コメントはございませんでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、41ページのその他の試験のコリンエステラーゼ活性のところの書きぶりを少し修正していただくということで、この剤は終わりにしたいと思います。ありがとうございました。ほかによろしいでしょうか。

それでは、次の剤に移りたいと思いますが、20分までお休みにします。

(休 憩)

○上路座長

それでは、次のサフルフェナシルのほうに入りたいと思います。今までの経緯を含めまして、御説明願いたいと思います。よろしくお願いします。

○山原専門職

それでは、お手元に資料3を御準備ください。サフルフェナシル農薬評価書案（第3版）につきまして、御審議をお願いいたします。

今回はインポートトレランス設定の要請に係る評価依頼に関して、第3版の評価をお願いするものでございます。今回、海外の作物残留試験、畜産物残留試験が追加されております。

3ページ、経緯でございますが、2011年11月に初版、2012年6月に第2版をそれぞれ答申しております。第3版関係といたしまして、本年6月にインポートトレランス設定の要請がございました。また、本年8月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がありました。

8ページ、構造式、こちらはお示ししたとおりでございます。サフルフェナシルはスルホニルアミド系除草剤でございまして、プロトポルフィノーゲンIXオキシダーゼ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。

9ページ、Ⅱ．安全性に係る試験の概要でございます。

11行目以降1．動物体内運命試験でございます。動物体内運命試験につきましては追加データはございません。山崎先生より、特段の意見はありませんとコメントをいただいております。

吸収の試験でございますが、こちらの試験は低用量群の雄の $T_{1/2}$ （ α 相）が20.9時間、雌で8.1時間と雌雄差があるという結果になっております。

10ページの吸収率でございます。こちらは平塚先生、篠原先生よりコメントをいただいておりますが、胆汁中排泄試験にもかかわるコメントでございますので、先に14ページのほうを説明させていただきます。

14ページの16行目以降、先生方のコメントをおまとめしております。平塚先生より、こ

ちらは表5に記載されている胆汁排泄率と尿糞中排泄率の値はそれぞれ別々の試験群、実験No.9、10並びに実験No.4、5の結果から算出された値であるため、表5としての記載は好ましくないと考えます。したがって、上記の文章、同じページの6～8行目でございますが、こちらを挿入してみました。また、一般に胆汁中排泄試験では胆管カニユーレを挿入したラットの尿中及び糞中排泄量も同時に測定される場合が多いと思いますが、もしそのデータをお持ちであれば御提示くださいとコメントをいただいております。

篠原先生より、別実験のデータの値であるので、尿と胆汁の排泄量を足すのはおかしい。糞と胆汁を比較して腸肝循環の可能性を考察することはできるのではないかとコメントをいただいております。

その下、【事務局より】でございますが、報告書を確認いたしました。胆管カニユーレを挿入したラットで、胆汁、尿、糞を同時に採取し測定したデータはありませんでした。2つ目のボツでございますが、胆汁排泄率と尿、糞中排泄率がそれぞれ別の試験から得られたデータであること。また、別の試験から得られたデータを合計していることがわかるように、表5を修正させていただきました。この表5の取り扱いも含めまして、御審議いただければと思います。

あわせて、このページの9行目でございますが、篠原先生に御修文をいただいております。

ページが前後して恐れ入ります。10ページにお戻りください。こちらは吸収率の記載ぶりでございます。

10ページの9行目以降、平塚先生のコメントでございます。申請者が用いた胆汁排泄試験法において、低用量群の雄の胆汁中の放射能回収率が投与30時間以上経過後に上昇する時間帯が見られたことから、腸肝循環が示唆されるとした理由を御教示ください。

篠原先生よりコメントをいただいております。①網かけ部、このページの5～7行目でございますが、雄の低用量で投与30時間以上経過後に回収率が上がっているようには見えないとコメントをいただいております。

【事務局より】のボックスでございますが、1つ目のボツでございます。こちらの本文の網かけ部分につきましては、初版の部会での審議におきまして、小澤先生に御尽力いただいたところで、腸肝循環の根拠を明確化する観点で御追記いただいたものでございます。こちらの吸収率の記載ぶりにつきましても、山添委員より御意見がありまして、ページが先に進みまして恐れ入りますが、14ページを御覧ください。

13～14ページにかけまして、投与後168時間の尿及び糞中排泄率の結果をお示ししております。

14ページ、こちらは表が途中で切れて恐れ入ります。左から低用量群の雄、低用量群の雌、高用量群の雄、高用量群の雌、反復投与群の雄雌と結果が並んでおります。こちらは雌では低用量群、高用量群ともに96.1%、86.6%が尿中に排泄されています。一方、雄では低用量群では26.0、高用量群では52.6、それぞれ排泄がされております。

目を下のほうにお移しいただければと思います。表5を御覧ください。こちらは雄の胆汁中の排泄率の結果でございます。雄が52～68%、それぞれ排泄されています。表4の結果と表5の結果をあわせると、雄でも定量的に吸収しているのではないかとコメントをいただいております。

このこともあわせまして、ページが戻って恐れいます。10ページの吸収率の記載でございます。こちらの記載を胆汁排泄試験における胆汁排泄率と尿及び糞中排泄試験における尿中排泄率の結果からあわせて判断をして、雄で腸肝循環の可能性が示唆されたという記載ではいかがかと御意見をいただいております。こちらの5～7行目の網かけ部の取り扱いも含めて御審議いただければと思います。

11ページ、表2でございますが、2カ所、篠原先生に数字とカンマの修正をいただいております。

11ページの17～18行目でございますが、こちらは最近の記載に合わせて事務局で同定された代謝物を明確化しております。

21行目、23行目でございますが、こちらは抄録からの抜き出しにつきまして、篠原先生の御修文をいただいております。ありがとうございます。

12ページの1～3行目でございますが、こちらでも同定された代謝物につきまして、事務局で追記をさせていただきました。

15ページ、こちらはヤギの試験でございますが、14行目、こちらでも抄録からの抜き出しにつきまして、篠原先生の御修文をいただいております。ありがとうございます。

16ページの5行目、こちらでも篠原先生に数字の御修正をいただいております。ありがとうございます。

11行目、こちらでも平塚先生、篠原先生に数字の御修正をいただいておりますが、15行目以降の【事務局より】のボックスでございます。こちらは事務局が数値を誤っております。申しわけありません。網かけ部につきまして、改めて抄録を確認いたしましたところ、フェニル基のラベルの標識体では0.002 µg/g、23.1%TRR、別の標識体では0.003 µg/g、22.0%TRRという結果でございました。先生方より22.0と御修文をいただきましたが、より大きな数字もございます。事務局の整理で申し上げますと、こちらは幅を示すところでございますので、こちら最大値につきましても御検討いただければと思います。

その下、平塚先生よりコメントをいただいております。農薬抄録の代謝物の73ページでございますが、それぞれ代謝物の構造式が誤植のため一部見えない状況になっております。こちらにつきましては申請者にお伝えしたいと思っております。

動物体内運命試験は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

平塚先生と篠原先生にお尋ねしたいのですけれども、10ページの吸収率と14ページの胆汁中排泄試験、最初のほうの吸収率のところが胆汁中排泄試験と両方あわせた評価書のま

とめ方をしています。まず最初に胆汁中の排泄試験のところで、表5の書き方がこれでいいのかどうか。ここらへんを最初に確認していこうかと思います。

平塚先生、いかがでしょうか。

○平塚専門委員

これでわかると思います。

○上路座長

篠原先生。

○篠原専門委員

結構です。

○上路座長

その表をもとにしまして、10ページの書き方、ここについても腸肝循環、ここについては雄のみで腸肝循環が示唆されるという修正にしたいというようなことが事務局のほうからあったように思いますけれども、それでよろしいですか。

○横山課長補佐

腸肝循環については先生方から30時間以上経過後に上昇するというところは、データから読み取りにくいという御意見をいただいているので、網かけのところは削除して、胆汁中排泄試験と尿糞中排泄試験の結果から雄で腸肝循環の可能性が示唆されたというような、途中の不明なところは削除した上でいかがかというのが、まず腸肝循環についての御提案です。

もう一点、吸収率についてですけれども、やはり先生方から違う試験の数字を単純に足し合わせるのとは適当ではないと御意見をいただいたところなのですが、13ページからの表4と14ページの表5を見比べていただくと、雌のほうはかなり尿中の排泄率も高くても相当吸収率はいいようなものが見えてくると思います。

また、雄のほうも胆汁中に比較的高めの排泄が行っていて、それは糞中に出ているであろうということも考えると、初版のときの御判断であった70%くらいが吸収されているのではないかという、ここらへんの数字を単純に合計というよりは総合的に御判断されたのかなと少し考えましたので、10ページの3行目のところに胆汁中排泄試験と尿及び糞中排泄試験の結果からというような補足をすることで、もとの文章を生かすことはできないかなというのが御提案でございます。御検討いただければと思います。

○上路座長

篠原先生、事務局の今の御提案に対して。

○篠原専門委員

私は今の御提案でいいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

平塚先生はいかがですか。

○平塚専門委員

確かに表4と表5の胆汁中排泄量と尿中排泄量を見るとそのとおりなのですが、12ページの表3の代謝物の分析結果を克明に見ていくと、例えば単回投与5のところですが、雄の糞中の代謝物として原体のサフルフェナシル3.8、代謝物H01というのは43.9となっています。つまり糞中にこのH01が雄ではかなりの量が排泄されていることになります。

一方で、次のページをめくっていただいて、単回投与5の胆汁中の代謝物として、H01は8.7。細くなるのでここでは申し上げませんが、H01から由来する代謝物が胆汁中で認められていないのです。つまり腸肝循環ということであるのであれば、当然、消化管から再吸収されたものは再び肝臓で代謝を受けることが予想されます。また、H01というのは脱メチル化体なのですから、先ほど申し上げた様に糞中代謝物として43.9% TAR、原体は3.8% TAR、その他もろもろを足していくとかなりの量が糞中に排泄されていることになります。

つまり先ほどの胆汁排泄率と表3の糞中の代謝物から算出した排泄量との整合性がどうしても理解できない訳です。表5のつくりで、私のコメントで、胆管カニューレーションした動物の尿中・糞中排泄量について測定した上で腸肝循環について考察されているならばいいのですが、別々の実験でやっているのに、なぜ腸肝循環という考察をしているのかというのが正直言っていまだによくわからないというのがコメントになります。わかりづらくて申しわけないのですが、それが私の感想です。

○上路座長

山添先生、お願いします。

○山添委員

私は平塚先生のおっしゃるとおりだと思います。別にここで腸肝循環を無理に記載する必要はまずない。尿中排泄の雌を見れば、ほとんど定量的に吸収されているし、個別の試験ではあるけれども、尿中排泄と胆汁排泄の試験とを勘案すれば、雄においてもほぼ吸収率は非常に良好と判断されるという記載があれば、多分それでこのところの中身はいいのではないかと思います。

多分この物質の性質かも知れないですけども、データによって個別にかなり振れがありますね。恐らくこれはN-グルクロナイドになって胆汁に行って、それで1回切れているのだと思います。このままの未変化体あるいは脱メチル体がそのままの形で多分胆汁に行っているわけではなくて、N-グルクロナイドになって、それで不安定なので切れてくるというのはよくあることなので、多分そういうことで、そのへんのところの検出の問題で、切れていた、切れていないで、切れているときはたくさん出てきて検出されるし、グルクロナイドはわからない部分にアンノウンのままトータル100になっていませんから、そこに多分入っているのだらうと考えれば、一応説明はつくのかなと思います。

○上路座長

平塚先生、コメントとして何かありますか。

○平塚専門委員

今、山添先生がわかりやすく御説明していただいたと思います。

○上路座長

ということは、あえて腸肝循環というものが示唆されたという記載をせずとも、実験データだけで数字が並ぶかどうかはわからないけれども、並べて吸収がよかったとか、事実だけを出すということでもいいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○平塚専門委員

腸肝循環というのが非常にわかりづらくしているし、そこは必要ない。むしろ書けないと思います。

○上路座長

事務局のほうはそれでよろしいですか。

○横山課長補佐

おおむね100%であったとか、70%という数字は残してもよろしいですか。

○上路座長

それはいいですね。それは事実として。

○横山課長補佐

では、文章の書きぶりだけ。

○上路座長

お願いします。

あと、16ページの11行目の数字のところですか。この値について幅をとって脂肪組織中のH10というものが12.7～22.0という値を篠原先生と平塚先生に書いていただいたのだけれども、事務局は23.1ではないかということですね。

○山原専門職

さようでございます。

○上路座長

それはよろしいですか。いいですね。

では、次をお願いします。

○山原専門職

16ページの17行目以降2. 植物体内運命試験でございます。こちらにつきましては、追加データはございません。清家先生から、特段のコメントはありませんとコメントをいただいております。

17ページの17行目以降【事務局より】のボックスでございますが、主要代謝経路がともろこし、だいた、トマトでほぼ同様であったことから、植物体内運命試験の末尾に代謝経路の記載ぶりをまとめております。

19ページの14行目以降、上路先生のコメントでございます。本試験は茎葉枯凋剤を想定した茎葉処理による試験であり、試験のタイトルにあります、だいた（枯凋剤使用）の（枯

調剤使用)は削除してもよいものと判断しますとコメントをいただいております。

20ページの13～21行目、代謝経路の記載でございます。こちらの18～19行目、それぞれ認められたがと分解物という形で上路先生から御修文をいただいております。

21ページ6. 作物残留試験でございます。今回追加された試験で、小麦(穀粒)における残留値が前の版の最大残留値よりも高かったため、本文を修正しております。

16行目の(2) 畜産物残留試験でございます。

32行目以降、泌乳牛の試験2本目でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

22ページの3行目、各試料中のサフルフェナシル濃度は別紙5に整理しております。サフルフェナシルの最大残留濃度は427 mg/頭/日投与群の肝臓で認められた56.5 µg/gでした。消失試験におきまして、肝臓、腎臓及び脂肪(腎周囲)中のサフルフェナシルは最終投与後、速やかに減少したという結果でございます。

植物、環境は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

植物と環境の結果はこれでよろしいですね。ありがとうございます。

特別にここまでないと思いますので、次をお願いします。

○山原専門職

22ページの9行目以降7. 一般薬理試験でございます。

【事務局より】ボックスでございますが、毒性試験について追加データはございませんが、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期等を追記いたしました。相磯先生より、了解しましたとコメントをいただいております。赤池先生より、特にコメントはありませんと全体を通してコメントをいただいております。

22ページの15行目以降(1) 急性毒性試験(ラット)でございます。こちらは経口の試験でございますが、雌でLD₅₀が2,000超という結果が得られております。

23ページの1行目以降、(2) 急性神経毒性試験でございます。

13行目以降【事務局より】ボックスでございますが、2,000 mg/kg体重投与群の雄で運動量の減少が認められていますが、毒性と判断されておりません。一方、JMPR、EFSA、EPAとも一般毒性と判断して、EPAではARfDの設定根拠とされています。審議済みの部分でございますが、念のため毒性としなくてよいか御検討くださいと事前に御相談を差し上げました。

相磯先生からは、2,000 mg/kg体重投与群の雄で運動量の減少はやはり毒性と判断しないほうが妥当と考えます。その判断理由といたしまして、FOBの変化を伴わず、病理組織学的変化が認められないことに加え、雌の2,000 mg/kg投与群では雄の69%減少とは逆に642%の増加(雄の減少率の10倍増加)となっていることを指摘いただいております。

浅野先生からは、事務局案に同意します。雌雄で反応性が異なる点や、変化量も小さい

ので、毒性所見としなかった審議結果に同意しますとコメントをいただいております。

藤本先生より、前回の判断は神経毒性ではないということかと思えます。一般毒性としてARfDの設定根拠とする必要があると思えますとコメントをいただいております。

また、親委員の先生方より、こちらの剤の特徴でもあります、血中濃度が雌雄で異なる可能性もある。そのことも含めて、こちらの試験を御審議くださいとコメントをいただいております。

24ページの10. 亜急性毒性試験でございます。

12～15行目でございますが、毒性所見の一覧表、表12のほうにそれぞれ移しております。

25ページ、【事務局より】ボックスです。最高用量群の雄で投与1週から体重増加抑制が認められておりますが、同時期に摂餌量も有意に減少していることから、ARfDのエンドポイントにはしませんでした。このことにつきまして、相磯先生、浅野先生、藤本先生より了解しましたとコメントをいただいております。

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) でございます。

27ページ、【事務局より】でございますが、150 mg/kg体重/日投与群の雌で投与1週に体重減少が認められましたが、有意差はなく、変化の程度が軽微であったことから、ARfDのエンドポイントにはしませんでした。このことにつきまして、浅野先生、藤本先生から御了解を得ております。

27～28ページにかけまして、(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) でございます。

28ページの2行目以降、【事務局より】のボックスでございます。こちらの試験は審議済みではございますが、報告書によりますと1,000 ppm群の雄で投与1～3週に摂餌量が有意に減少しておりましたため、表17に毒性所見として追記しております。浅野先生、藤本先生より、了解しましたとコメントをいただいております。

相磯先生から、詳細なコメントをいただいております、こちらはタブレットを使いながら説明をしたいと思います。恐れ入りますが、タブレットのデータをお開きください。ファイルの名前がサフルフェナシルですので、後半のサフから始まるファイル群でございます。こちらの13番のファイルの81ページでございます。

こちらの表の一番上の列が対照群で、下の3列が投与群でございます。7～49日までの間で対照群の摂餌量の変動が激しく、餌のこぼしがあったように思います。このため1,000 ppm群の雄で投与1～3週に見られた摂餌量有意な減少は見かけの変化で毒性影響ではないと判断しますとコメントをいただいております。

また、相磯先生より補足の御説明がございました。こちらで御紹介いたします。成長期の動物は体重の増加とともに摂餌量も増加しますが、この試験の対照群の摂餌量は試験開始後1か月あたりまでは高値で推移し、その後49日あたりから減少していたように記憶しています。このため試験開始後1か月あたりまでの摂餌量の高値は異常値と判断し、この期間の摂餌量に関しては対照群との比較はできないと考えましたとコメントを補足いただいております。こちらをあわせて御審議をいただければと思います。

一般毒性、亜急性毒性試験まででございますが、説明は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、もとに戻っていただきまして、急性毒性はこれでいいということで、23ページの急性神経毒性のところでございます。2,000 mg/kgのところの毒性と判断するかしないかということだと思いますけれども、藤本先生は違うコメントを出されているのですけれども、ここのお考えを。

○藤本専門委員

抄録のほうの毒・20ページの表になります。運動量の測定で雄の2,000 mgのところ69%と有意に下がっているということだけです。そう言われればどうなのかという感じもするのですけれども、雌での値の変動は確かに相磯先生も書かれているように、ほかの投与前とか摂取の7では上がっていたり、投与前7日で11%下がっていたり、これは11%下がるというのは変動率なのですが、69%というのは非常に大きな変動なので一応これは考慮したほうがいいのかないかなという程度のことで、病理的な変化云々も書かれていますけれども、これはそういうことは多分余りまだしてこないような非常に単回投与の影響ですので、運動量がそこで下がったということであれば、とったほうがいいのかないかなという判断をいたしました。

○上路座長

ありがとうございます。

浅野先生のお考えは、1か所だけですか。

○浅野専門委員

単回投与の急性毒性試験のほうでも同じ動物種を使って2,000以上で症状及び死亡例はないです。今このデータを見ても雌ではめちゃくちゃな数字で上がっていたりするので、これは運動量だけでは毒性用量と判断するには至らなかったのですけれども、そういう意味で一般毒性的には毒性ととらない前回の審議に賛同いたします。

○上路座長

ありがとうございます。

藤本先生、御了解いただけますか。

○藤本専門委員

わかりました。

○上路座長

親委員の先生からコメントがあったという話なののですけれども。

○山添委員

実は、この薬物は雌に特異的に発現する腎のトランスポーターで能動的に排泄されてしまいます。ですから、雌はほとんど血中濃度が上がらない。雄はそのトランスポーターが機能しませんので、結果的に胆汁に排泄されるということになって、血中濃度も高い値が

維持されます。したがって、作用は雄で非常に強く出て、雌でほとんど出ないというタイプで、これは全体を通じての特徴です。

○浅野専門委員

逆にものすごい数字で、雌のほうで上がっているのというのはどういうことでしょうか。

○山添委員

多分その数字はこの濃度と無関係なので、判断としてはここの部分はいいのですけれども、書きぶりだけで、雄だけに出ていてという書き方ではなくて、雄は高い濃度に暴露されていても若干影響が出ているかもしれないけれども、それをどう判断するかであって、雌はほとんど濃度が低いので、暴露が余らないと判断をしていただいたほうがいいと思います。

○吉田委員

雌が大きかったのは、あくまでスペキュレーションなのですけれども、雌の運動量は性周期によってものすごく変わります。自発運動量をよく測りますけれども、雌で振れる場合は、雌のほうが雄よりも早くマチュアになるということと、性周期によって変わるということも少し考慮に入れていただけるといいのかなと。性周期を見ていないから今回がそれに当てはまるかどうかはわかりませんが、雌というのは雄に比べて自発運動量がかなり変わるだろうという、それは単にインフォメーションです。

○上路座長

ありがとうございます。そうしますと、ここの7～9行目はこれでいいのですかね。雄に特異的に出るということですね。

○山添委員

雄のほうが実際には暴露されている濃度が高いわけです。ですから、2,000の高濃度の暴露を受けている雄だけでわずかにFOBの変化は認められたけれども、それをどう判断するかであって、雌はもう濃度はないので、雌で出ないからいいのだという書き方はまずいいのかなと思います。

○上路座長

先生、どうぞ。

○林専門委員

今の話だと、それはそう書くのはいいと思うのですけれども、では、雌の値についてコメントしなくていいのですか。

○山添委員

それはどう判断するかは別の要因で考えないといけないのだと思います。暴露の濃度は低いのに、それで数値としては大きくあれだけ出ているわけです。それをこの値についての判断は薬物に直接関係したものと考えるのか、関係したものと考えないのか。その判断がいろいろあるのだと思います。

○林専門委員

そうしたら、その前に実際に雄と雌でそれだけのトランスポーターの活性が違うというデータをどこかに示しておかないと、今の議論はできないですね。

○山添委員

ですから、先ほどのキネティクスの数値の尿中排泄のパターンのところを再度きちんと平塚先生、篠原先生が言ってくださったのは、結局、雌だけが尿中排泄で九十何%出てしまうわけですね。雄は出ない。結局それが反映しているということだと思います。

○赤池副座長

極めて単純に考えますと、これは自発運動量を測定して、雄と雌で全く逆方向に出ていますし、そのメカニズムはわかりませんけれども、とにかく有意差をもって変動していることは間違いがない。それが雄の場合には減る方向で、雌の場合には上がる方向ということですが、これは自発運動量で見えていますが、前の試験ではきちんと機械を使って見ているわけではないので、定量的なものはないですから、やはり自発運動量に関してはこの試験でもって初めて見ているものだろうと思います。

その場合にメカニズムも何でこんなことが起こったかもわかりませんけれども、有意差をもって変動していますので、しかも、これは2,000 mg/kgという極めて高い量ですから、いろいろなことが起こり得ると思います。一般毒性の何か変なことが起こった一つなのかもしれません。

ただ、いずれにしても、そういうことを考えると、本文にも書いてありますけれども、軽度かどうかは別にして一時的な全身毒性は反映しているものだろうと思われます。そうしますと2,000 mgは急性神経毒性としてはもちろん無毒性ですが、一般毒性とした場合には何か一定の毒性が出ていると判断したほうがよろしいのではないのでしょうか。

○上路座長

ということになると、この急性神経毒性のところ一般毒性的な、雌の2,000ですね。

○赤池副座長

ですから、雌雄が逆方向ですが、雄雌ともに急性の軽度な一般毒性が認められたという表現にするというのはいかがでしょうか。

○上路座長

2,000だけでも、雄には出ていないのではないですか。

○赤池副座長

雄は下がっています。自発運動量が下がってきて、雌は逆にとんでもなく上がっているという結果ですので。

○上路座長

そういうときに、何と書いたらいいですか。

○赤池副座長

これは1つの提案ですが、7行目自発運動量の測定において2,000 mg体重投与群の雌雄で投与0日の運動量が有意に変化したと書く。

○上路座長

変化したが、プラスマイナスどちらでもいいということですか。

○赤池副座長

そうです。

○上路座長

それほど大きなものではないですね。

○赤池副座長

大きなものではないですし、わけがわからないと言え、わけがわからないのですけれども、一般毒性で出ている可能性はありますから、非常に高用量ですし、そういう意味で、高用量で何か一般毒性が出たのかなと判断してもいいのかなとは思いますが、どうですか。

○上路座長

「有意に変化したが」、非常に曖昧ですけれども、それしかないですね。

○浅野専門委員

今の赤池先生に賛同します。逆に出ていますから、有意な変化としか言いようがないと思います。それが考察できるデータはそれ以上はないです。先ほど山添先生のおっしゃった、雄のほうで多分濃度が上がっていて、経口で2,000で使ったのは雌ですね。そちらは症状が出ていないというのは、どちらかというところと一般毒性、急性毒性は自発運動抑制のほうをよく観察しますから、多分そんなことだと思いますので、まとめ方としては一般毒性的には有意に変化したが、でいけるのではないかと思います。

○藤本専門委員

雌については12セッションをはかっているということになってはいますが、そのうちの1つずつなのですね。投与0日ではセッション7で、あとは3、8ということで有意に下がっている、そのへんを考えると雌の影響は余りなかったのではないかなとも思えるのです。雄はどう考えるか、私が最初に提案したのは合計で下がっているのということがあったのですが、そこは何とも言えないと言われれば、そうなのかなというところで、それは変わりません。そうすると、やはり影響はなしなのかなという気もしてくるのですが、どうでしょうか。もしかしたら雄は下がっているかもしれない。

○上路座長

ここは苦しいですね。ものすごく小さいのですよ。それをどういう形でまとめましょうか。林先生。

○林専門委員

これは原則として、前回の結論を変えないというのが一つの原則としてありますので、実際に影響が出てくる用量ではないですね。2,000という極めて高い用量で何が起こるかわからないようなところで、このデータ自身も説明がつかないようなデータなので、そっとこのまま置いておいたらいかがでしょうか。

○上路座長

7～9行目を削ってもいいのではないかなという気がします。

○山添委員

私も削るのに賛成です。

○上路座長

雄雌に関する判断がすごく曖昧になってしまうのですね。事務局はそれで納得いかないですか。やはり残しておきたいですか。

○吉田委員

もしこのままであっても何にしても、一応500というカットオフ値以上なので、というのがありますから、いかがなのでしょう。

○横山課長補佐

林先生から最後に前回の御審議を尊重して、ということで、今、先生方に非常に悩んでいただいたのは、雄で0日、一応合計ということで雌に比べると合計ということでエビデンスが高いのではないかという御意見もいただいたかと思うのですが、何らかは認められたけれども、それについてはいろいろ審議したよということが評価書に残っているので、これも含めて従前のとおりなのかなとちらっと思っていて、雌のほうは単発でぽんぽんと出ているだけだし、どういうメカニズムで起きているかも雄より想像しにくいので、雌は今回結論に至らなかったけれども、という御議論の流れから、ここもこのままでいいのかなどと事務局は思っていたのですけれども、いかがでしょうか。

○上路座長

余り科学的ではないかと思うのですけれども、事務局の案どおりにさせていただきます。よろしいですか。

それでは、このままにして、その次に亜急性毒性試験のところで、ほかの先生方からのコメントは全部事務局への。

○堀部課長補佐

全部とおっしゃったので、最後のほうで一つだけ。28ページのボックスなのですから、事務局が出した報告書のページも違っていたので、相磯先生が出していただいた報告書のページも違って、この報告書の77ページや81ページには摂餌量のデータなるものはございません。申しわけありません。実際には報告書の摂餌量のデータは67ページにございます。90日のNeurotoxの67ページです。

○横山課長補佐

サフの13_90day oral Neurotoxicity study in Ratsというファイルをお開けください。

○堀部課長補佐

67/510ページです。フォルダが切れないので、どうしても出づらいなので申しわけないのですけれども、そこを見ますと事務局が当初、御提案したとおり、1,000ppmの雄で摂餌量の減少があるのですが、対照群を御覧いただくと餌こぼしはなく、餌こぼしでは否定はできないから、表現を変えないといけません。

御覧いただければと思いますが、これで見ると確かに1,000ppmの雄で吉田先生から「ちょっとじゃん」とおっしゃっていただいているのですが、例えばDay 7のところで対照群 20.9 ± 1.0 に対して 20.2 ± 0.7 ということで、SDを考慮すると、有意差がついているとはいえ、値的にはほぼ同じです。

相磯先生の考察の中で7～49日までの摂餌量の変動が激しいとおっしゃっているのですが、このデータを御覧いただくと、対照群と比べてもそんなにめちゃくちゃ激しいわけではないです。餌こぼしの可能性をこのデータから言うにはやり過ぎかなという印象はあるのですが、むしろ1,000 ppmのデータと対照群のデータを比べていただいたら、「ちょっとじゃん」ということでとらないということであれば、それはそれかなと。

以上です。

○上路座長

いかがでしょうか。有意差がついていても、それほど大きな差ではないように思えるのですけれども、いかがですか。浅野先生。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

藤本先生、これでよろしいですね。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

わかりました。では、とらないということで、表から消えるということになります。

○堀本専門委員

確認したいのですけれども、摂餌量の変化で体重等の関係はセットで動かないと、餌だけの変動はみなさないような根拠はあったけれども、あれは生きているのですか。それを考えると、そこにこだわる必要はあるのかなと。

○堀部課長補佐

このドーズは体重がそもそも動いていたので。

○堀本専門委員

ただ、5週以降か何かで動いているとかではなくて。

○堀部課長補佐

雄は1週以降で体重が変動していて、摂餌量を後づけする必要は余りなかったというのが結果論なのですけれども、確かにおっしゃるとおりです。

○上路座長

堀本先生、よろしいですか。

○堀本専門委員

はい。

○上路座長

それでは、亜急性毒性試験までおしまいになりましたので、その次に慢性毒性からお願いします。

○山原専門職

28ページの14行目以降11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

29ページの3行目(2) 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(ラット)の試験でございますが、13行目に検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったと最近の評価書の記載ぶり、こちらを事務局で追記しております。

30ページの3行目(3) 18か月間発がん性試験(マウス)でございます。こちら12行目、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったと事務局で追記させていただいております。

このまま生殖試験のほうに進んでもよろしいでしょうか。

○上路座長

慢毒のところは何のコメントも入っていないので、その次をやってください。

○山原専門職

ありがとうございます。

続きまして、12. 生殖発生毒性試験でございます。福井先生から、全体を通して特段の追加コメント等はありませんとコメントをいただいております。

31ページの19行目以降、ラットの発生毒性試験でございます。

32ページの10行目以降、【事務局より】のボックスでございます。①といたしまして、20 mg/kg体重/日投与群で胎児に骨格変異、骨化遅延が認められていますが、母動物に毒性が認められ、胎児に低体重が認められる用量での変化であることから、ARfDのエンドポイントにはしませんでした。

あわせて海外の評価状況についても情報提供をしております。EFSAでは20 mg/kg体重/日以上投与群の骨格奇形や低体重が母毒性によることが明らかでなかったことから、ARfDのエンドポイントとしております。APVMAも同所見を単回投与による可能性があるとしてARfDのエンドポイントとしています。一方、JMPRは単回投与の影響とはしておりません。EPAも単回投与としておりません。

このことにつきまして、堀本先生よりコメントをいただいております。前回の評価部会で20 mg/kg体重投与群の胎児の影響を母動物の影響の二次的なものとするには、母動物への影響が軽度であることなどの理由から、胎児への直接作用に起因した影響であることも否定できないと判断されておりますが、私も同意します。また、堀本先生より当時の議事録も添付、御提出いただいております。こちらは事務局の調べが悪く、大変申しわけありません。

また、堀本先生より、Htの減少につきましては、RBCの低値によりHtが低値を示したものと思いますが、そもそもRBCの低値は投与による影響と考えがたいことにより、検体

投与による影響とすることに疑問を感じます。こちらも試験報告書の抜粋版を堀本先生に御提出いただいております。したがって、ARfDについてはEFSAの判断を支持しますと堀本先生からコメントをいただきました。

堀本先生から御提出いただきましたファイルにつきましては、タブレットで御用意しております。サフルフェナシルのサフから始まるファイル群の一番上と2つ目でございます。001の抜粋と002の抜粋、それぞれ試験報告書と議事録でございます。審議の際にあわせて御覧いただければと思います。

32ページの(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらにつきましては、33ページの5行目、結論といたしまして、催奇形性は認められなかったということ、こちらを事務局で追記しております。

発生毒性試験と発生毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

堀本先生、コメントはございますか。

○堀本専門委員

添付している資料の説明をさせていただきます。報告書の抜粋のほうを見ていただければいいかなと思います。タブレットですが、今度からはなるべく報告書のものは添付しないようにしたほうがいいかなと思いますね。

報告書の82ページのTableの血液データなのですが、表24の20 mgのところのHtとHbの減少は有意差ではないけれども、毒性所見と判断しましたということが前回書いてあるのですが、実際のデータを見ますと丸で囲んでいるところのデータが関与するのですが、Htのところ0.303で有意差がついているということで、その下の高用量の群と両方ということと、Hbはその横の6.6と6.5ということで6.5は有意差がついていないということで、こういう形で出ています。

これはその次のページを横にスライドしていただくと、この血液の算出方法の式が載っていて、アドビアのシステムを使って測定しているのですが、Htというのは計算値で出されています。MCV×RBCの値でHt値を出されていて、そうするとともに戻っていただきたいのですが、実測でしている値でいくと左側2列目のRBCがたまたま20 mgのところ5.54とほかの群に比べて用量相関なく低値を示したために、MCVの値は高用量では下がっているのですが、20 mgは下がってなくて、RBCの値が反映されてHtは0.303で有意差がついたというような形で見ると、本当にこのHtの有意差は検体投与に関係しているものかというのは非常に疑わしい部分があるなと思って。Hbも低値です。ぎりぎりのところでいくと、ここは本当にとる必要があるのかなというところは疑問で、むしろ60だけでいいのではないかなというところが私の考えです。

肝のポルフィリン濃度の増加というのがどれだけ毒性学的意義があるかはよくわからないので、このへんは毒性所見としていいのかどうかというのは、専門の先生がもしわかれ

ば教えていただきたいなと思っております。

そうすると母毒性のある用量で胎児の奇形のところに関しましては、肩甲骨の屈曲というのは**20 mg**では1例で、たしか**60 mg**では3例の胎児で異常は出ているのですけれども、この肩甲骨の屈曲という所見は普通、自然発生的には非常ににくい所見で、なおかつ、そのほかの**Protox**の阻害作用を持っているものでも1例、この肩甲骨の屈曲というのが胎児の異常として出ているので、非常にこれは共通したような異常で、**20 mg**の胎児の所見はやはり検体を投与した影響だろうと判断しますと、これは母動物の二次的というよりは催奇形性の胎児への直接的な影響のほうが疑わしい面があって、必ずしも母動物の二次的な、ということは言い切れないのではないかと判断して、**EFSA**の判断でいいのではないかと考えてはいます。

○上路座長

堀本先生がおっしゃられた、母動物の**20 mg**の肝ポルフィリン濃度増加、これが毒性所見として認められるかどうか。吉田先生、ここらへんいかがですか。

○吉田委員

私も先ほど抄録等を見たところ、これを測っているのがこの試験だけということが1点と、もちろんこれは**Protox**阻害剤ですから肝臓でヘムの代謝のところの阻害もあるということもあるのですが、それによく**Protox**阻害剤はこれに伴って肝障害が起きるのですけれども、少なくともこれを見る限り肝障害は何も起きていないので、**Protox**阻害剤ですから、ヒトで**protoporphyrin**と言われる方に比べたら、多分蓄積している量はものすごく低いのだと思うのですが、蓄積していること自体が毒性かなという堀本先生の考えに対して、個人的にはこれで波及するようなアドバースは。肝障害が出たときにアドバースとするべきなのかなと。

例えば、例は同じではないかもしれませんが、チロシン血症のようなときもそうですね。チロシン濃度が上がること自体、例えばガストリン濃度が上がるそのものに自体は毒性としなくて、それによって胃が肥厚したり、あとは甲状腺に何か変化が出たときに今まで毒性ととってきたのではないかというのは、先生方への情報として御提供したいと思います。

○上路座長

そうしますと堀本先生が今、御質問されましたけれども、本来だったら肝ポルフィリン濃度が増加すれば、何らかのほかの何か症状が当然出るけれども、それが何も出ていないと認められるのだったら、これを毒性所見ととること自体に疑問符がつくということになりますね。

○吉田委員

ですから、むしろ表外に出して、上がっていたと書くのが今までの農薬での評価書のルールかもしれないです。

○上路座長

堀本先生、いかがですか。

○堀本専門委員

起きているかもしれないけれども、わからないので、そこがこれでははっきりしていないので、あくまでも変化としてはこういう形で、検体投与に関連した変化であることは間違いないので、毒性所見の中に本当に入れていいのかということは意義的にはわからない部分があるので、今の吉田先生の判断でいいのではないかと思います。

○上路座長

では、ここから削除するということでよろしいですね。事務局、この20 mgの肝ポルフィリンは削除をお願いします。

あとは何でしたか。

○堀本専門委員

HtとHbの減少に関して、そんなに書くほどの変化かなというところです。

○上路座長

これはここに有意差はないけれども、毒性所見として判断したと書いてあるのですが。

○堀本専門委員

だから、Htは本当に毒性所見とみなしていいのかなというのは、非常に用量相関がないところの変動の値が反映された形で有意差として見られているのではないかと判断します。

○上路座長

これは第3版なので、もう既にほかの部会で検討してきているのですね。だから、前の部会でこれがこういうことが書かれて、幹事会もこれで通っているのでしょうか。今度新たにつけ加えたものではないのではないですか。

○横山課長補佐

もちろんそうなのですが、今回改めて報告書のデータまで御覧いただいて、急性参照用量の設定に関して母動物毒性がどのくらいかなというのを精査していただいたという新たな観点で御覧いただいているので、この場で御議論をいただいて、適切でないようでしたら修正をいただくというのは全然問題ないと思います。

○上路座長

わかりました。それでは、堀本先生の修正で、これは片方だけ外すということですか。

Htのほうを外して。

○堀本専門委員

何でここにこだわっているかというと、急性参照用量のところも含めて、これの胎児の影響が、母毒性が出ている用量でこの異常が出ているという書きぶりになるのか、要するにそうではなくて、母毒性はほとんど出ない用量で胎児に影響が出ているというのはインパクトが非常に変わってくるので、こだわっているのですね。ですから、そうするとHbを本当にこういう形でとるということになる、母毒性が出ているという用量でこういうのが出ているよという書きぶりになってしまうのがいいのかなというところがあって、こ

だわっているというところだけです。

○上路座長

そこらへんのこだわりは。

○吉田委員

私は堀本先生がおっしゃることは非常にリーズナブルだと思っています。ですから、この母毒性が例えば、わずかな貧血をとったとしても、その程度の貧血でこの胎児への影響が出るのであれば、これはARfDのエンドポイントとしていただいて十分いいと思いますし、60で出ているのは明らかですから、先生方が60ということにされて、20はないのとされてもいいし、Htは除いてもHbだけ残ってしまったとして、残ったままでもこの軽度なHbの低下では胎児への影響は出ないので、これはエンドポイントとされたという判断でも、それは先生方のどちらの御判断でもいいと思うのですが、胎児のこの変化をARfDのエンドポイントとされるという堀本先生の御意見は、そのARfD設定の非常に基本的な考え方には沿っているように思いますので、私はその方向でいかがかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○上路座長

そうすると堀本先生、このままにするのか、あるいはHbだけを残すのか。そうすると、上のほうは60になるのですね。

○堀本専門委員

そうですね。60のほうにHtとHbの減少という所見が入って、Hbの減少も有意差がないのに毒性所見と判断するということまで書くかどうかというところで、入れるかどうかということだと思います。あるいは有意差があれば、書いておけば、悩む必要もないのだと思いますが、多分これはHtとのセットで考えて、恐らくHbの減少も傾向だろうという形で判断されたと思います。そういう意味でHt自体に非常に疑問があると、Hbも減少傾向はあるのですが、はっきり言うと有意差がなくて書くほどか、ということだと思います。例えばセットで、肝のポルフィリン濃度の増加ということは恐らく何らかの形で影響していて、少しは影響が出ているから、データもボーダーのあたりなのだろうなと思います。

○吉田委員

多分ここで一番大切なのは、母動物の影響を残すかどうかということではなくて、胎児の影響は母毒性にあるかないかの非常にマージナルなところだけれども、胎児への影響はそれに比べて強いから、ここをエンドポイントにすべきだというのが堀本先生の御意見ですね。私はその方向で、もし胎児に母毒性が残るならば、残っているけれども、これは軽度だからARfDの設定根拠とすべきであるとしたというように一言ここに加えていただければいいのであるし、これは軽度だから60だけでいいよというならば、何ら書き込む必要はないと思いますけれども。いずれにしろ言いたいのは、胎児の影響はARfDのエンドポイントととるという堀本先生の御意見の方向で考えていただければよろしいのかなと思う

のですが、いかがでしょうか。

○堀本専門委員

多分、無毒性量が上がってしまう、母動物のこだわっていたところでいけば、無毒性量が母動物のほうは20 mgで、切ってしまえば20 mgという形になるし、残せば今のまま5だけれども、吉田先生が言われるように、ただし書きみたいな形になってしまう部分があるのであれば、はっきりさせるのであれば、ここは無毒性量は親のほうは20に上げて、胎児の毒性を下げるほうが明確になるのではないかと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、Hbは60で有意差があるので、Hbは60に上げて、Htは計算値なので削除するというのでよろしいでしょうか。

○堀本専門委員

計算値だからではなくて、要するにMCVの変化が反映されているHtの値なので。

○横山課長補佐

MCVは一番有意差の用量で有意差がついているので、Htも一番上ですね。失礼いたしました。

○上路座長

そうすると、この文章自体が3行目からどうなりますか。

○横山課長補佐

まず2行目と3行目の間に、肝ポルフィリン濃度が20 mg/kg体重/日以上 of 母動物で増加したという旨、表から削除して本文に移す。無毒性量についてはヘマトクリット及びヘモグロビン減少等が60で認められたので、母動物の無毒性量は20と修正する。母動物は20、胎児は5です。

○上路座長

堀本先生、それでよろしいですか。

○堀本専門委員

この部分は山添先生にお聞きしたほうがいいのかもしいですけども、これはウサギでは出ていないので種差がはっきりしているのがこの阻害剤の共通しているところで、要するに問題はヒトで、ヒトがラットのほうに近いのか、ウサギに近いのかということで、恐らくそのへんのところの判断は出てくると思います。そのへんがわからないのですが、明らかにそのところが問題になるのだらうなと思います。それは何でこだわっているかというと、最後の安全係数みたいなところにかかわってくるのだと思うので、それはまた後のところで教えていただければいいのかなと思います。

○上路座長

それでは、発生毒性試験はこれでいいということにして、その次の遺伝毒性のほうをお願いします。

○山原専門職

33ページの11行目以降13. 遺伝毒性試験でございます。林先生より特段のコメントはございません、若栗先生より特にコメントはありませんとコメントをいただいております。

また、若栗先生より抄録の毒124ページの表2につきまして、表が切れているということを御指摘いただきましたので、このことを申請者にお伝えしたいと思います。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

林先生、若栗先生、よろしいですか。

○林専門委員

はい。

○若栗専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

全体を通して特段の御意見がなければ、幾つか引っかかりましたけれども、これでいいかと思います。

○藤本専門委員

1点よろしいですか。肝ポルフィリンのことは慢性毒性のところでも一つ、表の中に入っているのですけれども、何ページでしたか。

○横山課長補佐

30ページの表22ですか。

○藤本専門委員

これも外に出すということでお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。糞中もですね。

○藤本専門委員

そうですね。お願いします。

○上路座長

それでは、食品健康影響評価のところを御説明ください。

○山原専門職

35ページからⅢ. 食品健康影響評価でございます。

5行目、6行目、7行目、こちらは吸収率につきまして、先ほど御審議いただきました。数字につきましては変更ないということで、この記載ぶりのままとさせていただきたいと思います。

10～19行目、こちらは畜産動物体内運命試験でございますが、最近の記載ぶりに合わせて修正しております。

20～25行目、こちらにも植物体内運命試験の結果でございますが、最近の記載ぶりに合わせて修正をさせていただきました。

20～21行目にかけまして、また、24行目にかけまして、上路先生より御修文いただいております。

27行目以降、こちらは最大残留量でございますが、追加試験提出に合わせてまして数値のほうを更新しております。

32～34行目につきましても同様でございます。

35行目以降、36ページの4行目にかけてでございますが、【事務局より】のボックスでございます。網かけ部、35ページの36行目でございます。貧血が主な所見の場合、最近の評価書のまとめ方では二次的な影響については記載しないとされております。本剤で認められた肝臓の鉄沈着及び脾臓の髄外造血の記載の要否について御検討くださいと事前に御相談を差し上げております。

浅野先生より両所見とも、貧血に伴う二次的な影響であると考えられるので、主な所見から外してよいと考えますとコメントをいただいております。こちらにつきまして、取り扱いを御審議いただければと思います。

13行目以降、次のページの4行目にかけまして、こちらは暴露評価対象物質の記載でございます。

37ページの23行目以降【事務局より】のボックスで御相談を差し上げております。こちらの記載につきましては前の版までで審議済みでございますが、植物体内運命試験で10%TRRを超える代謝物が幾つか認められております。それぞれにつきまして、農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方で整理をさせていただいたものが、その下のボックスでございます。

【事務局より】の①としまして、ニワトリを用いた畜産物残留試験がありませんが、初版では畜産物中の暴露評価対象物が検討されております。ニワトリの畜産動物体内運命試験において、総回収放射能のうち99%が排泄されておまして、可食部で10%TRRを超えて認められた代謝物の残留濃度が低く、いずれもラットと共通であることから、ニワトリの残留試験がなくても、暴露評価対象物質の検討ができると事務局では考えました。御検討いただければと思います。

②といたしまして、それぞれの代謝物の考え方を38ページにかけまして整理をさせていただきました。38ページの1行目でございます。今回、植物体内運命試験におきまして、10%TRRを超えて残留した代謝物のうち、ラットで定量限界以上認められなかったものは代謝物H11、29、34、35及び36でございました。H11とH35につきましてはラット体内で同定されたものの、ごく微量という結果でございます。

(2)といたしまして、H31とH35については植物体内運命試験の残留量と作物残留試験の残留量が低いということ。

(3)といたしまして、H34については植物体内運命試験での残留量がごくわずかとい

う理由で、(4)といたしまして、H36については、こちらも植物体内運命試験での残留量のごくわずかという理由づけをはいかがかと事務局で考えております。

(5)といたしまして、H29、こちらはトリフルオロ酢酸という物質でございますが、植物体内運命試験における可食部での残留値は最大で0.033 mg/kgですが、餌として利用される部位では最大0.187 mg/kgでございました。EFSAにおきまして2014年、こちらはトリフルオロ酢酸につきまして評価がなされておりました、LD₅₀が2,000を超える値、遺伝毒性が陰性であるという情報が得られております。

こちらは各試験につきましては、その下に表でまとめておりますが、各試験の詳細が不明のため、評価書案には結果を追記しておりません。こちらのデータを御紹介させていただきました。

こちらを踏まえまして、実際の記載ぶりでございますが、36ページにお戻りください。13～23行目にかけまして、こちらは前の版を事務局で見え消し修文をしたものでございます。こちらを先生方に御確認をいただきました。

25行目から次のページにかけまして、上路先生より事務局修文案を見え消しという形で、こちらは御修文をいただいております。暴露評価対象物質の選定理由の説明はラットで認められなかった代謝物のみでよいのではないかと。もう少し詳細、適切な記載が必要かもしれません。御検討いただけると幸いですとコメントをいただいております。

36ページにお戻りいただきまして、具体的な修文は26行目でございます。ラットで検出されなかったのは代謝物H29、H34及びH10/36であったと。代謝物H29は急性毒性及び遺伝毒性が低く、H34及びH10/36の植物中の残留量はごく微量であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をサフルフェナシル（親化合物）のみと設定した、とてはいかがかとこちらは御修文をいただいております。

13～21行目、こちらはARfDの設定に係る文章でございます。

44ページ、こちらに各試験、ARfDのエンドポイントとすべきかどうかも含めて整理をした事務局案でございます。こちらの御審議の結果と合わせて、13～21行目を修正させていただければと思います。

説明は以上でございます。

○上路座長

先ほどの生殖発生毒性の審議結果を踏まえて、無毒性量が発生毒性試験で母動物と胎児で違うから、これを並べて書きかえなくてはいけないですね。

○堀部課長補佐

10行目なのですが、ラットの発生毒性試験での後、母動物に貧血のみられる用量でという、この部分を削除します。

○上路座長

どこにありますか。

○堀部課長補佐

36ページの10行目のラットの発生毒性試験でから、その後すぐに胎児に骨格奇形というところに飛ばします。母動物に貧血のみられる用量でという、この十何文字を削除すると、先ほどの審議結果と一致すると思います。ですので、この試験では奇形が認められた、ということになります。まず、そこはそういう修正が必要です。

もう一つ、先ほどの審議との関係で確認いただきたいのは、35ページの一番下の行なのですけれども、プロトポルフィリン濃度の増加という記載がございます。これはそもそも書いておくべきかということと、もし書くとすると先ほど発生毒性試験のラットの試験でも認められているので、雌マウスで、というのは適切ではないのですが、ここは削除してしまえば、それで終わりなのですけれども、これを書いておくべきかどうかについて御意見をいただきたいと思います。

○上路座長

そうですね。それと最後のまとめ方で、ラット発生毒性試験での母動物と胎児の記載が変わるのですね。

○堀部課長補佐

これは堀本先生の意見に従って、既に15行目が「母動物に影響がみられない用量で胎児に」と書きかえられているので、ここは既に今日の審議結果を先食いして書いてしまった形になっていました。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。そうしますと残っているのは、36ページの8～10行目、これについてはカットするということ。事務局から質問があったのは35ページの一番最後の行の雌マウスの肝臓及び糞中におけるプロトポルフィリン濃度の増加、ここは削除してもいいのではないかということなのですけれども、よろしいですか。

○赤池副座長

削除でよろしいです。

○上路座長

では、カットしてください。

あと、食品健康影響評価で何か。

○林専門委員

先ほどの事務局のほうからの提案の文章で、36ページの27行目です。「急性毒性及び遺伝毒性が低く」というのは、「遺伝毒性が低く」という表現は余り適切でないので「急性毒性が低く、また、遺伝毒性がない」としてはどうでしょうか。

○横山課長補佐

このところは評価書の整理について御意見をいただければと思うのですけれども、H29の毒性情報なのですが、海外評価書に記載がありまして、38ページのボックスの中の下に表があるのですが、例えばラットですと、どういった種を使ったかがわからないとか、影響がどういうものかわからないけれども、無毒性量だけ全部書いてあるとか、遺伝毒性

試験は陰性だということだけわかるというような、菌株も一応わかるので遺伝毒性のほう
が若干わかりやすいのかもしれないのですけれども、情報が評価書に書き込むほどの情報
が得られなかったので、ここに参考資料として、まず御覧いただけるようにしたのですけ
れども、詳細不明として評価書（案）に記載してもよいものか。

それとも、食品安全委員会で代謝物H29は急性毒性が低く、遺伝毒性は陰性であったの
でというところに参照としてダイレクトにEFSAの評価書の番号をここに括弧で入れて、
それで済ませるか。いずれか整理をさせていただきたいのですけれども、どちらがよろし
いでしょうか。

○上路座長

H29はトリフルオロ酢酸ですので、これはもうみんな知っているということでもいいので
はないかと思います。事務局から非常にたくさん書いていただいたのは、暴露評価対象物
質の選定のためのデータを出していただいたものだと思って、私はありがたく見せていた
いただいたのであって、これは何も残しておく必要はないのではないかと思いますけれども、
いかがでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、「代謝物H29は」という文章のところに「(参照55)」と入れるぐらいでいい
ですか。

○上路座長

はい。

全体としまして、よろしいでしょうか。

それでは、取りまとめといたしまして、本日の議論を踏まえまして、ADIは前から決定
されていましたが、マウスの18か月間発がん性試験の結果をもとにしまして、無毒
性量0.9、安全係数100で除してADIは0.009という値でございます。

ARfDは一般のヒトについては設定する必要はないということと、妊婦または妊娠して
いる可能性のある女性に対しては、ラットの発生毒性試験の無毒性量5 mgを根拠にして安
全係数100で割って0.05にしたいということでございます。それでいいですか。

○堀本専門委員

安全係数が100でいいのかというところが引っかかったので。

先ほど言ったように、41ページの豪州のほうは発生毒性で300かけています。ただ、私
自身は100でいいのではないかという気はします。これはほかの剤でこの阻害剤を見ると、
ウサギは全くなくてラットは感受性が高くて、ヒトはその間くらいというのがほかのデー
タであるので、これも考えるとラットがかなり感受性が高く出ている用量でとっているの
で、ヒトでいけば安全係数は100で十分ではないかなとは、私自身は考えます。

○上路座長

なぜ豪州が300なのか。ほかのJMPRとかは100でやっているのになぜなのでしょう
ね。

○山原専門職

該当ページが皆様にお配りしております海外評価資料の5番のタグをつけております。11ページの一番下のパラグラフが該当部分の記載でございます。

○堀本専門委員

黄色いファイルの一番後ろの5番のタグの11ページだそうです。Potential developmental concerns as it is considered that's the potential developmental effect may be cause by single exposure.と書いてあるだけなので、何が起きているかは全くわかりません。

○山添委員

私もよくわからないのですが、結局ヘムの合成の要求性というものが多分生まれた後と前後とかその前とでかなり違うと思います。通常、げっ歯類はヘムの合成が生まれた直後に急激に要求性が高まっていくというのが普通です。ウサギもそうです。ウサギも生後に急激に出てきます。ヒトの場合は若干胎児からあります。

ただ、代謝回転の速度から言うと、げっ歯類のほうが圧倒的に早い。だから、逆に言うと増加の影響もげっ歯類のほうが出やすいというバランスなので、どういうバランスでこれが効いてくるかというのは必ずしも明解ではないのですが、ヒトのほうがげっ歯類よりもセンシティブであるということは今まではないと思いますので、特にそのエクストラの数値を設けなければいけないというのは、私は余り考えなくていいのではないかと思います。

○堀部課長補佐

オーストラリアの評価書の10ページの上のほうに、適切なextra safety factorの選び方についてはこういうポイントでエキスパートジャッジをしましたと言って3つボツがついていて、コンカレントコントロールと比較すると胎児体重が統計学的に有意に減っていることと、中用量と高用量の不完全な骨化遅延ですかね。これが有意に増加していることと、肩甲骨の所見があって、これらを考えて総合的にエキスパートジャッジだというようなことが書いてあります。

ちなみに種差の話はその前のページに少し書いてあって、with regardというところで始まるのですが、こちらを見ると、どうもin vitroのアッセイでプロトポルフィリンオキシダーゼの阻害に関しての肝臓での試験があるみたいなのですが、これだと種差の違いはかなり大きいと。ヒトとウサギに比べてげっ歯類だけが単独のグループで、ヒトとウサギはグループが違うと言っています。

ただ、howeverで始まる最後の文章で、サフルフェナシルが起こす骨格奇形に関するモード・オブ・アクションについての研究がやられていないので追加の安全係数をつけて、その追加の安全係数はこういう考え方でエキスパートジャッジをしたというのがストーリーのようですので、種差はあるのだと思いますが、はっきりしていないから仕方がないという感じだと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

堀本先生のお考え、あるいは山添先生からの御意見を参考にさせていただいて、安全係数をあえて300にする必要はないのではないかと判断されましたので、100ということで、100で除した値、0.05ですか。この値で決めたいと思います。それでよろしいですね。

○横山課長補佐

もう一点、すみません。評価書の記載ぶりなのですけれども、35ページの35行目から主な所見についてまとめていただいています、この剤はProtox阻害剤なので主な所見としては小球性低色素性貧血で、主にということで貧血から始まっているのですけれども、若干もしかしたら貧血の二次的な影響ではないかと思われるようなものについては、36ページの1行目から別に整理するような形で整理させていただいたのですけれども、この文章はこれでよいかという点、実は少し冗長のような気もしなくはないので、もし主な所見が貧血だけであれば、もうちょっと絞り込んだ記載ぶりというのものもあるかと思うのですけれども、このへんはどのようにまとめていいかを念のため、もう一度御議論をいただいてもよろしいでしょうか。

○上路座長

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

そうですね。【事務局より】のところを回答したのが、貧血というのがメインの所見ですので、ほかの付随した所見は削るというところで前半は進んでいると思います。Protox阻害剤の場合には当然ここらへんが出てきますので、これは書いても書かなくてもいいとは思いますが、最近の書きぶりに合わせればいいのではないかと思います。今は丁寧に書かれています、貧血は貧血にまとめられているということですね。それが冗長だということですか。

○堀部課長補佐

関連の所見がだらだら続き過ぎると、ちょっと長いのではないかという指摘を食らいかねないということなので、例えば、主な所見は貧血で、貧血とその関連する所見が認められていて、Protox阻害剤によるものだと考えられたと、35ページの36行目あたりから36ページの1～2行目あたりまでをひとつおもいに飛ばしてしまうというのも一つの手かなという御提案もあり得るのかなというぐらいの話なので、どこまでプロフィールを絞り込むかというのはすごく難しいのですけれども。

○浅野専門委員

これは全部切っていいと思います。貧血で大丈夫だと思います。

○上路座長

ありがとうございました。

随分修文が多いかもしれませんが、直していただいて、それを一度、先生方に修

正した文章を見ていただくということでもよろしいかと思います。それでよろしいですね。

それでは、最後に議題（３）に食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方がございます。事務局から説明をしてください。

○堀部課長補佐

今の剤は座長の御指示のとおり修正した評価書を再度御確認いただければと思います。

時間が来ておりますので、簡単にやらせていただきます。資料５を御覧ください。暴露評価対象物質に関して、本日も少し御議論いただいたところと関連するのですが、先般、幹事会におきまして、畜産物の暴露評価対象物質の決め方について少しだけガイダンスが変更になりましたので、その点を御紹介させていただければと思っています。

これまでは家畜の代謝試験としてヤギとニワトリ、すなわち反すう動物と家きん、家畜残留試験としてウシとニワトリ、こちらの反すうと家きんという、４つの試験がそろっている場合に畜産物中の暴露評価対象物質の決定をしていただいていたものでございます。

先般、幹事会であったのですが、ニワトリにおいて代謝試験をやった結果、10%TRRを超える代謝物がなかったという場合に、10%TRRを超える代謝物がなければ、残留試験の分析対象化合物は親化合物だけになるので、そもそも絶対量として10%TRRを超える代謝物がなければ、暴露評価対象物質のフラグが立たないような状況の中で、家畜の残留試験がないからといって暴露評価対象物質を決めないというのは、ちょっとリーズナブルではないよねという御議論がありました。

議論していただいた結果は３ページの上の④に記載してあるとおりです。文章で御紹介したほうが簡単だと思うので、こちらを御紹介しますけれども、④の冒頭は今、申し上げたように、畜産物中の暴露評価対象物質を検討するのは、原則としては家畜体内運命試験２種、ヤギとニワトリの試験、畜産物残留試験２種、これもウシとニワトリの試験の４つの試験がそろっている場合には、原則として暴露評価対象物質を検討する。

ただし以下が今回追加されたところでございますが、家畜体内運命試験、代謝の試験が２本やられていて、10%TRRを超える代謝物が存在しない。要するにフラグの立つ代謝物がないか、あるいは代謝物の残留濃度がホットの結果を見たら低い場合においては、それぞれ対応する動物種。ですから、反すう動物に10%を超える代謝物がなければ反すう動物の、家きんで10%を超えるものがなければ家きんの残留試験がなくても、畜産物中の暴露評価対象物質の検討を行うことができる。すなわち、ヤギで10%TRRを超えるものがないか、濃度的にすごく低いものしかない場合には、ウシの残留試験はなくても検討ができる。ニワトリも同じことです。ニワトリでフラグの立つ代謝物がなければ、ニワトリの残留試験は要らないと。ですので、極端な場合、ヤギにもニワトリにも10%TRRを超える代謝物がなければ、家畜残留試験が一本もなかったとしても畜産物中の暴露評価対象物質を検討することができる、ということです。ただ、必ず決めなければいけないではなくて、検討してもいいよねというふうに規定を改正されました。

先般、幹事会でこの議論が行われ、このような取り扱いに決まったものでございます。

事務局で評価書を書くときに、このような取り扱いをした場合には本日も少しボックスでフラグを立てさせていただいておりますが、このような取り扱いによって畜産物中の暴露評価対象物質を決めたいという御提案をさせていただきますので、先生方に御覧いただいて、御意見をいただければと思います。

事務局からは以上です。

○上路座長

ありがとうございました。

家畜のほうの検討が十分に進んでいなくて、ここ1年、2年入っていたものですから、えっという感じだったので、今度ガイドラインにきちんと入れていただいたということでございます。今後の暴露評価対象物質の検討のときに、これを使ってください。

それでは、そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程です。本部会につきましては、次回は10月29日木曜日を予定しております。幹事会は9月11日、今週で申しわけございませんが、金曜日をお願いいたします。どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○上路座長

ほかにございませんか。なければ、今日は2剤を決定いたしました。本当にありがとうございました。