

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第51回会合議事録

1. 日時 平成28年3月7日（月） 14:00～17:20

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（テブフェノジド、トリフルミゾール）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）

松本座長代理、川口専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、杉原専門委員、
根岸専門委員、細川専門委員、本間専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、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、
濱砂専門官、海上技術参与、河野技術参与、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、
山原専門職、小田嶋係員、楠井係員

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 トブフェノジド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 トリフルミゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第51回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

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。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を松本座長代理にお願いしたいと思います。

○松本座長代理

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬テブフェノジド、トリフルミ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、よろしくお願いします。

事務局より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 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 テブフェノジド農薬評価書（案）、

資料3 トリフルミゾール農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

机上配付資料として、細川先生から週末の間にいただいていたコメントを別資料として用意させていただきました。

A3の紙ですけれども、こちらはテブフェノジドで認められた血液の変化ですが、どの用量で認められたものかを表にしております。御審議で使っていただくかどうかはわかりませんが、念のため作成させていただいたものです。今日は松本先生から、これらの血液パラメーターの変化について、あらかじめ資料をいただいております、プロジェクターで御覧いただけるようになっております。よろしくお願いいたします。

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、事務局までお申し付けいただければと思います。

○松本座長代理

よろしいでしょうか。

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

○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。

○松本座長代理

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長代理

それでは、農薬(テブフェノジド)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○小田嶋係員

それでは、説明を始めさせていただきます。

テブフェノジドの評価書(案)の7ページを御覧ください。6に構造式があります。テブフェノジドはベンゾイルヒドラジド系の殺虫剤で、昆虫の脱皮を促進するエクダイソンの作用を示し、鱗翅目昆虫の異常脱皮を促すことにより殺虫効果をあらわすものとなっております。今回、適用拡大について要請がなされております。

8ページ、動物体内運命試験です。今回新たに追加されたデータはありませんが、一部記載を整備したほか、幾つか先生方からコメントをいただいております。

8ページの23～29行目にかけてですが、杉原先生よりコメントをいただいております。こちらは血中放射能濃度推移に関してですけれども、ブチル基を標識したテブフェノジドの高用量投与群の雌で二峰性の推移を示したと記載をしておりましたが、杉原先生より、ブチル基を標識したテブフェノジド高用量の二峰性は雌のみの僅かな現象なので、それより *tert*-ブチル基の脱離を示唆するパラメーターを記入しました、といただいております。

9ページ、分布の試験ですが、32行目に杉原先生より修正をいただいております。こちらは血中放射能濃度の推移の試験です。ブチル基を標識したテブフェノジド投与群では、投与168時間後に血球移行性が示唆されたということで、血球に移行と修正をいただいております。

13ページ、胆汁中排泄の試験ですが、21行目、22行目に杉原先生より修正をいただいております。ラットに投与されたテブフェノジドの約40%が吸収され、その一部が腸肝循環を経て尿に排泄されたと書いてありますが、脱離 *tert*-ブチル基部分だけの胆汁排泄を見ている可能性も考えられ、腸肝循環は明確には認められないので削除をしました、といただいております。

動物体内運命試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

事務局より記載の整備をしていただいたというところと、2～3か所の御指摘があるので確認をさせていただきます。

8ページの29行目、杉原先生からコメントをいただきましたけれども、これはよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

修正させていただいたのにさらに修正なのですからけれども、8ページの29行目の *tert*-ブチ

ル基が基本骨格から切断され、長時間にわたってというところですが、この *tert*-ブチル基が基本骨格から切断されているという明確な確証がありませんので、この部分をできれば、先ほど細川先生とも御相談をさせていただいたのですけれども、この部分を「*tert*-ブチル基を含む代謝物が長時間にわたって血中に検出されるものと考えられた」と修文できればいいかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。事務局、よろしいですか。「*tert*-ブチル基を含む代謝物が長時間にわたって」とされるということです。

細川先生、どうぞ。

○細川専門委員

これはもう今さら聞けないと思うのですが、いろいろな代謝のところを見ると、代謝マップの中に *tert*-ブチル基だけが外れたものが載っていないです。だけれども、*tert*-ブチル基を含むものが血球に長時間いるので、本当は申請者が代謝物をちゃんと同定しないといけないのではないかと思います。それが多分その後のメトヘモグロビン血症を引き起こす代謝物にもなると思うのですが、これだとならないのです。存在していないのに、その部分が残っているというのがやはりおかしいなと。これは申請者にはもう聞けないのですか。必ず代謝物があるはずですよ。それを同定していないことがこれの最大の欠点だし、そのことによって、その後のメトヘモグロビン血症を起こす代謝物がそちらのほうから来たのではないかと想像できるので、できれば聞いてほしいなという気がします。

○松本座長代理

どうでしょうか。

○横山課長補佐

今回は重版の審議で、この部分は既に審議が終わっています。ただし、急性参照用量の設定に当たって、その情報がないと設定できないというようなものでしたら、もしかしたら聞けるかもしれませんが、毒性の部分の御審議を踏まえて、最後に御判断をいただいてもよろしいですか。

○松本座長代理

わかりました。では、一応ペンディングにさせていただいて、先に進めさせていただきます。

次が9ページの32行目、下のほうですけれども、ここは杉原先生、よろしいでしょうか。

○杉原専門委員

血中移行性が示唆されますので、血球に結合というよりは、血球に移行ということで修文させていただきました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

細川先生、特にここはよろしいですか。

○細川専門委員

はい。

○松本座長代理

それでは、次が13ページの22行目です。ここも杉原先生、御追加がありましたら、お願いします。13ページの一番下です。

○杉原専門委員

これで修文させていただければと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。ほかによろしいでしょうか。次に行ってよろしいでしょうか。

そうしましたら、植物体内運命のほうをお願いします。

○小田嶋係員

植物体内運命試験は14ページの21行目からでございます。今回新たに追加されたデータはありません。一部記載整備をしておりますが、特に先生方からは御意見はいただいております。

○松本座長代理

ありがとうございます。

特にないので、腰岡先生、よろしいですか。

○腰岡専門委員

はい。

○松本座長代理

そうしましたら、土壌のほうでしょうか。

○小田嶋係員

17ページの17行目から、土壌中運命試験になっております。

17ページの26行目、27行目から、吉田充先生より記載整備をいただいております、そのとおりに修正しております。

18ページの2行目から、好氣的湛水土壌中運命試験ですが、吉田先生からは好氣的湛水土壌中運命試験とあるが、この試験条件は好氣的と言えるのか、という御質問をいただいております。これに関して報告書を確認しましたところ、試験がmoistened air (CO₂ free)の通気下で行われており、不活性気体の通気下で行われたものではないことを確認しました。農薬テストガイドラインでは、このような条件で実施した試験を好氣的湛水土壌中動態試験としているようですので、評価書案でもそれに基づいた試験名としました。

こちらについて、吉田充先生には事前に確認をしたところ、それでは通気を行いながらのインキュベートであることを本文中に明確に書いたほうがよいというように御指摘をいただきましたので、こちらは評価書への反映が間に合わなかったのですが、18ページの6行目、水10 mLを加えの後に、CO₂を含まない湿潤空気を通気しながら25℃の暗所で最長366日間インキュベートして、というようにさせていただければと思います。

同じく18ページの14行目、15行目には、吉田充先生より記載整備をしていただいております。

水中運命試験が19ページの9行目からでございますが、今回新たに追加されたデータはなく、一部記載整備をしておりますが、先生方からも御意見はいただいております。

19ページの32行目からは、土壌残留試験になっています。こちらは今回特段修正もしておらず、先生方からも御意見はいただいております。

20ページの7行目から、作物等残留試験です。

作物残留試験については今回一部試験が追加されておりますが、最大残留値については変化がなく、最終散布14日後に収穫した茶（荒茶）の17.4 mg/kgということになっております。

21ページの4行目に、今回、推定摂取量の追記をしております。この結果が別紙4にまとめられているのですが、64ページ、最後から2枚目です。64ページに推定摂取量の表を記載しております、こちらに腰岡先生と吉田先生より修正をいただいております、そのとおりに修正しております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、17ページに戻っていただいて、下のほうの網かけ部分を御指摘に従って修正をしましたということですが、吉田充先生は今日御欠席なので、腰岡先生、ここは修正ということでしょうか。

○腰岡専門委員

結構です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

次が18ページの14行目から下の指摘のところですが、今、事務局から御説明がありましたように、ガイドラインといいますか、今までこういうふうにしてきたということ踏まえて、こう直しましたということなのですが、これも腰岡先生に聞くのもあれですが、よろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。

○松本座長代理

ここは2点あって、もう一点は未同定分解物のところを修正しましたと。これは修正したということなので、これもこれでよろしいですか。

修正に当たって一つ言いそびれました。18ページの6行目に今、説明があったのですが、水10 mLを加え、CO₂を含まない云々という1行を入れるという御説明があったのですが、ここはいかがでしょうか。

○腰岡専門委員

これも決まっている方法だから、あえて入れなくてもいいのではないかと思います。

○松本座長代理

では、追加の指摘といいますか、修正をしていただいたのですけれども、もとに戻すということでしょうか。

○腰岡専門委員

どちらがいいのですかね。新たな委員がまた疑問を持つかも知れないのだけれども、そういう方法をもう既に取り入れているのであれば、あえて書く必要もないかなと思います。

○横山課長補佐

あえて嫌気性にするときは、どうやって嫌気性を確認するかはきちんと書いてくださいと言われているのですけれども、こういった好気条件のときに通気したというのは通常は書いていないです。今回、特に御指摘があったので、それではと思って御提案をさせていただいたのですけれども、通常どおりでよろしいということであれば、書かないということで対応させていただければと思います。

○腰岡専門委員

通常どおりでいいと思います。

○松本座長代理

では、通常どおりでいいという御意見をいただいたので、そういうふうにもとに戻してください。お願いします。

あとは書きぶりの修正があって、21ページの推定摂取量のところですが、今、御説明がありましたが、64ページに腰岡先生、吉田先生からコメントをいただいて、これをもとに表10を修正したということですね。ここは腰岡先生、よろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

結構です。

○松本座長代理

そうしますと、動物、植物、一部は宿題がありますけれども、改めての追加とかはもうよろしいでしょうか。

それでは、一般薬理のほうへ進んでください。

○小田嶋係員

21ページの15行目から、一般薬理試験になっております。表11に一般薬理試験の概要をまとめておりますが、親委員の先生より御指摘をいただいておりまして、表11の一番上の段、中枢神経系の一般状態の試験で、一番右の欄の結果の概要の25 mg/kg体重以上の症状の1つで、認知力低下とございます。これは報告書では、**alertness、visual placing、stereotypy、passivity**の低下となっておりましたので、反応性の低下とまとめてしまってもよいのではないかと御意見をいただいております。

川口先生からコメントをいただいております、中枢神経系の一般状態で認められた症状の発生時期は不明ということですが、こちらは静脈内投与の試験となっております、通常ARfDの根拠とはしておりませんので、特に発生時期などは記載しておりませんでした。

次に急性毒性試験ですが、22ページの3行目からになります。概要としまして、経口投与では5,000 mg/kg体重の投与でも症状や死亡例はないということ。また、貧血やそれを示唆するような症状も見られていないということになっております。代謝物と原体混在物の試験が表13になりますが、こちらは表の一番下にあります原体混在物①というのが若干強い毒性が見られるのですが、含有量は0.5%未満となっております。

次に24ページの14行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですが、こちらについては今回、特に記載整備もなく、コメントもいただいております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

今、御説明をいただいたとおりで、21ページの一般薬理試験の1番目の試験です。結果の概要のところに認知力低下という言葉があって、評価書にはそう書いてあるのですがけれども、確かに認知力が云々ということは言えるのかなというのは、吉田先生の御指摘のとおりだと思いますけれども、結局、中を見ると運動性が低下するとか、運動失調とか反射の抑制があるとか、どちらかと言うと、行動の抑制があるような所見なので、反応性の低下というようにするか、あるいはむしろ認知力低下という言葉がなくてもいいのかなという気がしたのですが、そのへんは川口先生と桑形先生、よろしくお願いします。

○川口専門委員

松本先生の言うとおり、運動性抑制とか運動失調でカバーできていると思うので、削除をしていいのではないかと思います。

○桑形専門委員

削除していいと思うのですが、英語でオリジナルにstereotypyがどうしたこうしたという、常同性になると常同性が低下というのはフォローできなかったのですが、オリジナルは。

○小田嶋係員

報告書のテブ毒A32というファイルのPDFの枚数にして33枚目になります。33/85です。33枚目のTable 1-3-1です。

○桑形専門委員

awarenessのところでalertnessとvisual placingがノーマルスコアよりも落ちているということなので、反応性の低下でいいと思います。

○松本座長代理

ほかにどなたか御意見はありますか。ここは反応性の低下にさせていただくということ

でよろしいでしょうか。

ありがとうございました。では、そういうふうにさせていただきます。

次が22ページの表の下です。これは川口先生、先ほど、投与がivなのでよろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

特に御指摘はないのですけれども、今、事務局の報告では、この急性毒性の原体の5,000 mg/kg体重、代謝物の5,000 mg/kg体重で明らかな症状は見られていないという結果になっています。このへんも大事なところかもしれません。

もう一つは、急性神経毒性の話はまだやっていなかった。感作性はやりましたね。

○横山課長補佐

説明が飛んでしまったみたいで、すみません。最高用量の2,000でも何も出ていないという結果ですね。

○松本座長代理

そうですね。ですので、急性神経毒性は2,000 mg/kg体重の最高用量で特に神経毒性は認められなかったという結果でした。それと皮膚、感作性はなかったという、24ページの19行目までの御説明でしたが、ここままで何か御意見はありますか。よろしいですか。

それでは、次に亜急性に行くのですけれども、先に説明するのですでしたか。実はきのうの夕方ばたばたと家につくったので、ろくなグラフではないのですけれども、この剤の大事な点でメトヘモグロビンとかハインツ小体という症状が出てきて、この後、評価があるのですけれども、それをどういうふうに見ればいいのかという一般論のスライドをつくってききました。

この剤はメトヘモグロビンとハインツ小体が観察されるのですけれども、一般論です。メトヘモグロビンができるというのは、つまり赤血球の中に、赤血球はもともと還元能を持っているのですけれども、そこに今回のような酸化を起こすような農薬が吸収されたときにメトヘモグロビンが赤血球の中でできるのですが、それは還元力で戻されるのです。メトヘモグロビンができたので、そのまま悪くなっていくというのではなくて、細胞はそれを還元して、元に戻そうとする力を持っています。そこが1つ、大事なところだと思います。

それと、イヌがこの剤で強い変化が出ると思うのですけれども、イヌのことでもうちょっと、ここにはない余計な話をしますと、イヌの赤血球の寿命はおおよそ90~100日くらいです。ヒトは120日ですけれども、ちょっと短い。それをわかりやすくするために赤血球を100日とすると一番説明がしやすいです。例えば100日とすると、1日にどういうことが赤血球の中で起こっているかという、1日に1%が壊れて、1%が新生しているというこ

とになります。それは寿命が100日なのでということです。1/100ずつ入れかわる。

そこを考えるとときに、ヒトの人口をあらわすピラミッドを想像してくれたらいいのですが、つまり生まれ立ての赤血球からだんだん何日、何日と歳をとった赤血球になって、100日目の赤血球が一番上にあって、それが壊れる。メトヘモグロビンのようなものが影響したときには、年寄りのほうがやられやすいです。子供のほうはすごくエネルギーを持っているし、還元力が強いので、一般論として、子供は壊れなくなる。

そういうことも覚えておいていただいた上で、このグラフなのですけれども、低用量ですと、ここに書いたのですが、この剤の原体は2～3時間後くらいが T_{max} ということで、ただ、代謝物には12時間後くらいが最高値になっている代謝のデータがあるのですけれども、一般論で言うと、2時間、3時間なので、経口投与をすると大体6時間後くらいに一番高くなります。用量が低いと明くる日には落ちてしまって、また暴露を受けて戻って、こういうことを繰り返します。それに対して用量が高いと、上に上がって戻り切らないで次の投与になって、つまり、あるところまでメトヘモグロビンがずっと増える。これは連続投与の話ですけれども、こういう経路になっています。

次にハインツ小体はというと、暴露を受けて、すぐにでなく、2日目から3日目のあたりにハインツ小体が出る。これは変性ヘモグロビンなので脾臓とか肝臓のマクロファージが、これの大きいものができるのと貪食して食べてしまう。それがヘモジデリン沈着のようになるのだと思いますけれども、ちょっと後で出てくる。

今回の試験で最後に出てくる赤血球評価試験というのがあって、1回暴露で影響を見ているのですけれども、24時間目に見てみたら、ここが本当にわかっているのだろうかということや、24時間後の次が8日目に見ているのですけれども、そこで見てもハインツ小体は見られるのだろうかというような、私の心配はそこにあるのですけれども、そういうことで本当はどれくらいメトヘモグロビンが投与で上がるのだろうか、あるいはハインツ小体が1回でどれくらい出てくるのだろうかということを押さえておかないと、最後の評価は難しいのかなと思いました。それがここです。こんなところなのですが、よろしいでしょうか。

今回は急性参照用量といいますか、急性の毒性を見ようという話なのですけれども、慢性試験の結果も考慮しながら評価するのがいいのではないのでしょうかと考えています。ということで、次に亜急性試験のほうをお願いします。

○小田嶋係員

24ページの21行目から、亜急性毒性試験の結果となっております。

まず、ラットの試験の結果ですが、25ページの表15に記載されております。【事務局より】といたしまして、2,000 ppm投与群の雌雄で投与開始後4週間の総摂餌量が有意に減少していましたので、毒性所見として追記しております。川口先生、佐藤先生、松本先生、山本先生、4名の先生方から御了解をいただいております。

次に、マウスの90日間亜急性毒性試験です。26ページの2行目からでございます。表16

に山本先生より修正をいただいております、20 ppmの雄の摂取量は3.37のピリオドがカンマになっておりましたので、修正をいただいております。

26ページの16行目からは、マウスの亜急性毒性試験で認められた毒性所見ですが、松本先生より所見名の修正を1点いただいております。

200 ppm投与群の雄のアルブミンの減少とグロブリンの増加について、2,000 ppm以上投与群では有意差がなく、データも下記のとおり用量相関性がないと思われます。こちらは審議済みなのですが、これらの所見を削除してもよいか御検討ください、としておしまして、4名の先生方から削除でよいと思いますといただいております。

次に、イヌの試験でございます。28ページの表19に所見がまとめられております。

【事務局より】といたしまして、肝の沈着色素はプルシアン・ブルー染色でヘモジデリンであることが確認されましたので、所見に追記をいたしました。川口先生と佐藤先生には御了承いただいておりますが、こちらは先ほど親委員の先生に、プルシアン・ブルーでの染色で陽性であったとしても、ヘモジデリン以外の要因でそうなった可能性というのでも排除できないので、プルシアン・ブルーでの染色でヘモジデリンであることを確認という脚注の2つ目について、鉄染色で陽性と事実ベースで記載をしてはどうかと御意見をいただいたところなので、御検討をいただければと思います。

こちらの試験に関して、山本先生より2点コメントをいただいております。①総摂餌量は計算されたのですか。生データを拝見しましたが、総摂餌量の記載はありませんでした。②5,000ppm投与群の雄の体重は確かに体重増加抑制されている様子ですが、統計学的に有意差がないので、少し違和感を覚えます。無毒性量の決定には直接関係ないので、良いのかもしれませんが、といただいております。

①に関しましては、総摂餌量は計算されておられませんので、削除しております。②に関しましては、体重については報告書と抄録に記載があるのと、また、前版の審議時にも、マウスではなくてラットですけれども、ラットにおいて体重の変化は僅かであるが、剤の作用機序とその毒性がほかの動物でも見られるということを考えあわせて、毒性所見として記載する、というように議論が行われておりましたので、それも踏まえて追記をしています。

次にラットの21日間亜急性経皮毒性試験ですけれども、こちらは前版の第1版の審議時に海外評価書に基づいて記載をされていたところですが、今回新たに抄録にも追記をされていたため、内容を再確認しました。その結果、製剤に関する記載を修正しております。

亜急性毒性に関しては以上です。

○横山課長補佐

すみません。今のところですが、29ページの(4)の試験、製剤に関する記載は削除したつもりだったのですが、29ページの4行目です。フロアブル製剤で用量が0、62.5、250及び1,000というところですが、これが製剤に関するところですので、ここは削除させていただきます。原体に関する記載だけ残すということで、御了解いただけるようでし

たら、そのように修正したいと思います。御確認をお願いします。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、亜急性ですけれども、実質的には25ページからで、これは字句の修正だけですし、総摂餌量の減少について、これは了解しますということですが、川口先生、いいですか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

26ページに山本先生からコンマの修正があつて、これは直していただきました。

表17、これも審議済みですけれども、分葉核球ではちょっとわからないので、私から「好中球」を入れさせていただきました。特に問題はないと思います。所見の直しがあつて、27ページに事務局よりということがあつて、アルブミン、グロブリンは削除ということで皆さんからオーケーという意見をいただいていますけれども、川口先生、よろしいですね。

○川口専門委員

大丈夫です。

○松本座長代理

ここにもプルシアン・ブルーがありますが、これはいいのですか。

○横山課長補佐

失礼いたしました。この脚注もです。ただ、こちらについては、肝臓、脾臓、腎臓ですので、いずれも同じように考えてよいものかどうかという点をすみませんが、お願いします。

○松本座長代理

先ほど事務局から28ページについて、吉田先生から御指摘があつたのだと思いますけれども、鉄染色で陽性であることを確認したというか、それだけにするというので、それで私もいいと思うのですけれども、そのことを今の27ページも同じようにするというのでしょうか。

○吉田委員

実を言うと、最近、いろいろ染色をすると、鉄も染まるけれども、シュモールも染まるしということをよく経験するものですから、ヘモジデリンと断定しないほうがいいのかというのを最近思うようになっていきます。こういう書き方を今までしてきたのですけれども、事実ベースで、というほうがいいのかというように思います。

○松本座長代理

川口先生、よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。では、事務局の修正のようによろしくをお願いします。

次は、28ページの一番下に山本先生から総摂餌量のことと、体重増加抑制のことがあって、総摂餌量については今、事務局から御説明がありましたように、計算していないので削除をしましたという、これはこれでよろしいかと思います。

もう一つ、体重に関するコメントなのですが、多分、今、御説明があったように議論があって、それをもとにこういうふうにしたということで、審議済ということで対応をさせていただこうと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。御意見があれば、述べてください。

もう一つは、(4)の亜急性経皮毒性試験のところで、製剤にかかわる部分を削除しましたということですが、4行目の有効成分含量から、次の5行目の括弧の真ん中あたりまでを削除するという御説明がありましたけれども、ここはこれでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

そのようにさせていただきますと、それが御了承ということであれば、まず製剤の部分を消させていただいて、経皮試験としてですけれども、用量が1用量、原体ですと0と1,000の投与量が1用量になってしまいますので、すみません、参考資料になってしまうかと思います。そのように修正してもよろしいか、追加で御確認をいただけないでしょうか。

○松本座長代理

今、御説明のとおり、1,000 mg/kg体重しか用量としてはないということですね。そういうこともあって参考資料2ということですが、私は問題ないと思いますが、よろしいですか。

○川口専門委員

よろしいと思います。

○松本座長代理

では、そういうふうに参加ということをお願いします。

亜急性で何か残したところはないでしょうか。よろしければ、慢性のほうへお願いします。

○小田嶋係員

29ページの12行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、イヌの1年間の試験ですが、30ページの表21に所見がまとめられております。【事務局より】としまして、雄のMCHCの減少は250 ppm以上の雄で見られておりますが、有意差が認められたのがこの250 ppmのみで、変化の程度も僅かなため、削除をしてよいか御検討ください、としておりまして、3人の先生から御了承をいただいております。

次に、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、31ページの表23に所見がまとめられております。

【事務局より】といたしまして、①1,000 ppm投与群雌のHtについて、有意差が認められたのは2,000 ppm投与群のみでしたので、修正しました。②1,000 ppm投与群の雌でMetHbの有意な増加が認められたため、修正しました。以上、ご検討ください、としております。

川口先生からは、①について了解しました。②は当日審議でお願いします。

佐藤先生からは、①了解しました。②は、報告書の原文では、雌雄のメトヘモグロビン増加は毒性として扱っていないということと、この変動は機器の偶発的な変動で薬物に関連した明らかな変化はないと判断して、雌雄とも削除でよいと思います。

松本先生からは、①について了解しました。②は、一時期の変化で弱い、無処置の地の範囲内で、毒性となりません、といただいております。

マウスの18か月間の発がん性試験の結果が32ページの2行目からですが、こちらについては特にコメントはいただいております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

29ページからですけれども、30ページに【事務局より】があって、MCHCについてということで、これは先生方もよいと思いますということで、削除ということで私もいいと思います。

ここで大事なのは、イヌが比較的メトヘモグロビン関係の影響がよく出るのですけれども、イヌでは52.7 mg/kg、最高用量群でメトヘモグロビンの有意な増加があって、その下の8.7 mg/kg、250 ppmのところではハインツ小体の出現率がディテクトできるということです。このへんをどう考えるかというのが一つ大事なポイントになるかと思っておりますけれども、一つ考えられるのは、先ほど御説明したメトヘモグロビンは高くなって、戻って、高くなってということを繰り返しながら変化がだんだん顕著になっていくという点と、もう一つ、ハインツ小体はある程度、蓄積していく可能性もあるという気もいたします。そういう結果かなと私は思いました。

ラットの試験ですけれども、31ページでヘマトクリットについて、これは有意差があるので、書いていただいたということと、もう一つ、メトヘモグロビンが1,000 ppmで見られているのですけれども、これをどう扱うかということで、佐藤先生は毒性としなくていいのではないかと。私もディスクの細かな表を見たのですけれども、コントロールとか低用量群の変化の範囲内だったと思うので、それは毒性にしなくていいのではないかとコメントをさせていただきました。川口先生はいかがでしょう。御意見はありますか。

○川口専門委員

佐藤先生のコメントの機器の不具合みたいな記載は、iPadで見られるのですか。

○松本座長代理

私の記憶では、何とかではなかったら有意差があったけれども、こちらではなかったとい

う記載があったと思います。

○川口専門委員

測定機器の影響などがあったということですね。わかりました。それも含めて、毒性としなくていいのではないのでしょうか。

○松本座長代理

先ほど1点触れ忘れたのですけれども、メトヘモグロビンの測定方法は幾つもありまして、簡単に言うと簡易法と非常にきっちりした測定方法とあって、簡易法だとかなりばらつくのです。ですから、測定法によって、そのメトヘモグロビンの値は変わるというのは頭の隅に入れておかれたほうがいいかと思います。小さいことですが、追加させていただきました。

そうしましたら、マウスは特に指摘がないということで、慢性の試験で、川口先生、これでよろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございました。

親委員の先生方もよろしいですか。

○吉田委員

すみません。これは重版物なのですが、メトヘモグロビンというのは今回のものの毒性のプロファイル及びARfDの設定に重要なポイントだと思いますが、今まで初版で書いていた、例えば表23を消すに当たり、脚注などに書く必要がありますか。それとも、ここで議事録に残るから、先生方に御確認をいただいたということで大丈夫ですか。

○松本座長代理

議事録が残っているということで議論をしたということが残るので、私もそれでよろしいかと思います。事務局はよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、このへんの話はもう一度戻るかもしれませんが、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○小田嶋係員

32ページの21行目から、生殖発生毒性試験となっております。

まず、ラットの2世代繁殖試験の①といたしまして、33ページの表27に毒性所見の記載がございます。

こちらについては、桑形先生より、非出産率は分娩しない妊娠動物の割合を指すということを追記してくださいと御指摘をいただいております、そのように追記しております。

山本先生から①2,000 ppm投与群、雄の網かけ部分を加えました。②2,000 ppm投与群F₁雄の体重は投与後3～5週、7～週以降減少していますが、0～155週での体重増加は変化していません。③親Pの場合は体重と摂餌量の変化を詳細に記載されていますが、親F₁の

場合の体重の摂餌量は簡単な記載であります、この違いは理由があるのでしょうか、と
いただいております。

こちらについては、①は体重増加抑制は0～10週で有意差がありますので、そのように
訂正をしております。また、2,000 ppm投与群の投与5週の体重は、対照群に比べては低
値ですが、同じ投与群の前週の体重の値と比べると増加をしていますので、体重減少とす
るかどうか御検討ください。

②として、F₁雄の体重は報告書と抄録と、前版でもこのように記載をして、特に御意見
はいただいておりますので、その評価結果に基づいて記載をしております。

③については、親Pの場合は単回経口投与によって生じる可能性のある変化があるため、
発現時期を記載し、ARfDの参考となるようにしておりますが、F₁の場合はARfDに直接関
係しませんので、従来どおりの記載としておりました。

34ページの5行目から、2世代繁殖試験（ラット）②の試験です。こちらは、前項のラ
ットの①の試験の最高用量の2,000 ppmで繁殖毒性に関係する所見である非出産率の増加、
出産時死亡率増加等が見られておりまして、この所見の再現性をとるために実施された試
験という位置づけになっております。最高用量は同じく2,000 ppmと設定しておりますが、
この②の試験では2,000 ppmにしても繁殖毒性に関連する所見は見られませんでした。

こちらについて、35ページの表29に毒性所見がまとめられておりますが、桑形先生より
コメントをいただいております、体重増加抑制の発現期間がいつなのかを記載したほう
がよいと思いますということで、2,000 ppm投与群の親動物の雌雄のほうですけれども、
網かけ部分のように訂正をしております。

山本先生からコメントをいただいております、2,000 ppm投与群P親動物雌の体重増加
抑制は、体重減少ではないのかといただいております。こちらに関しては9週目から対照
群に比べて有意に低い体重となっておりますが、全週齢では増加しています。

ラットとウサギについて発生毒性試験が行われておりますが、特にコメントはいただい
ておりません。

2世代繁殖試験のラットの①と②ですが、御説明いたしましたとおり、①の試験では
2,000 ppmで繁殖毒性に関連する所見が認められておりますが、②では認められておりま
せん。この剤に繁殖毒性があるかどうかについて、前版の審議時は、②では再現性がなか
ったということで、繁殖毒性なしと記載をされておりましたが、今回、事務局のほうで、
①で認められたことから記載を見直しております。こちらについては食品健康影響評価で
繁殖能に対する影響と書くかどうかで、また御議論をいただきたいと思います。

発生毒性試験に関しては以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

32ページの下からで、33ページに表に関する指摘があります。まず、桑形先生から妊娠
動物の割合を示していることを追加してくださいということで、脚注に追加されています

が、これでよろしいでしょうか。

○桑形専門委員

はい。

○松本座長代理

山本先生から幾つか御指摘があつて、①の網かけ部分は御指摘のとおり修正しましたということですが、今日は山本先生がいらっしゃらないので、桑形先生、これはよろしいでしょうか。

○桑形専門委員

これは（１）と（２）ともに同じように事務局のほうで直していただいているのですが、単純に投与期間はいつなのかなというのがわかりやすくしたほうがいいだろうということで、コメントをしました。今の案では交配前生育期間の投与開始10週とありますけれども、この２世代繁殖は投与開始して10週目に交配をするというのがオリジナルのガイドラインなので、単純に投与開始後、10週間の間に体重増加抑制があったのだということだけで十分ではないかと思います。

私が注釈を入れてくださいと言ったのは、再現性はないのですが、非出産率という用語から、この母動物が妊娠をしていて生まなかったのか、あるいは妊娠していなくて生まなかったのかというのがわかるように、妊娠していたのに生まなかったというのは重大なことなので、そこは明確にしたほうがいいかなと思って追記をお願いしました。

山本先生のコメントですが、報告書どおりにいけば、体重増加抑制もあつて、どこかのポイントで体重減少があるという山本先生の御指摘どおりだと思うのですが、この剤の毒性はどちらを記載することで、この剤の体重増加抑制があるということがわかるかということを考慮すればいいと思うので、事務局案でいいかなと私は考えています。

○松本座長代理

今、御説明いただいたとおりで、前版までの評価結果に基づいて対応しましたということも含めてですか。

○桑形専門委員

具体的に申し上げますと、山本先生の投与５週の体重については、記載は不要と考えました。②も事務局案のとおりで、前版の評価結果について特に細かく記載をする必要はないと思いますし、③についても事務局の対応でよいと考えています。

○松本座長代理

ありがとうございました。ということは、①の網かけ部分のところは元に戻すということですか。

○桑形専門委員

網かけ部分のところに「投与開始後」を追記していただくという形です。

○松本座長代理

投与開始後と追記するということよろしいですか。あとの②、③の指摘は、ここに書

いてある事務局の返事どおりということで、このままでいいということでございます。

それでは、次に35ページの下に桑形先生からコメントをいただいている、これは対応をいただいているということですのでよろしいでしょうか。

○桑形専門委員

こちら「交配前生育期間の」を削除していただいて、単純に投与開始後10週間の総増加量について体重増加抑制があったということですのでよろしいかと思います。

○松本座長代理

わかりました。ありがとうございました。山本先生からのコメントは、増加抑制ということで問題ないと私も思います。

ここで1点ですけれども、今、事務局も触れていただいたのですが、2世代繁殖試験が33ページ、34ページの①、②と2つ行われていて、①の最初の試験では妊娠期間の延長とか、出産時の死亡率の増加とか、繁殖にかかわる変化が見られたのですけれども、②のほうでは、一般所見の変化くらいしかありません。このへんの取り扱いについて、若干議論をしなければいけないと思います。

それはどういうことかと言いますと、42ページの食品健康影響評価のところの29行目、30行目に、2世代繁殖試験において出生児数とか生存児数の減少が認められたという、これは新たに追加をしていただいたのですけれども、②の取り扱いによってはここをどうするかという点があるので、このへんは桑形先生、何かお考えはありますか。

○桑形専門委員

この2試験を実施している年数が1992年ということで、若干(2)のほうが行われているのだと思いますが、最初の(1)はアメリカでGLP対応、(2)は日本でGLP対応で、いずれも1992年、ほぼ同時に行われているということを考えると、私は安易に再現性がないと言ってはいけないうように感じています。追記していただいたように、弱いかもしれないけれども、あるのではないかと考えるのが、このデータではないかと思います。

日本語だけを読むとすごく生殖毒性が出ているように思うのですけれども、頻度としては17匹の妊娠動物のうち、2匹が生まなかった。あるいは妊娠期間の延長も1日弱だとすると、そんなに強い生殖毒性ではないのだと思うのですけれども、あえて再現性がないからと言って書かないというよりも、ほぼ同時にGLPで日本とアメリカでやられているので、事実を書くということで残したほうがいいのかと御提案をさせていただきます。

○吉田委員

繁殖毒性をちょっとかじった人間として、桑形先生の意見に私は賛同します。この用量は貧血もあるような用量ですから、何らかのそういったことがセカンダリーにあってもいいですし、あえて再現性がないというのは難しいのかなというがあるので、桑形先生のコメントを私は支持します。

○松本座長代理

ありがとうございました。

では、そのように進めさせていただきます。発生毒性まででほかになにかございますか。
よろしければ、遺伝毒性をお願いします。

○小田嶋係員

37ページの8行目から、遺伝毒性試験となっております。こちらについて、本間先生からは特にコメントはいただいております。根岸先生からは3点の誤記の訂正をいただいております、確認の上、そのように訂正しております。ありがとうございました。

○松本座長代理

まず、修正の部分ですけれども、根岸先生から御意見をいただいて、これでよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

直していただいたので、これでいいです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

本間先生、全体に見て、何かここで御追加の御意見はございますか。

○本間専門委員

特にないです。*in vivo*で染色体異常試験が小核の代わりにやられていますけれども、もしかするとハインツ小体が小核と区別がつかないということがたまにあるので、そういったことをしたのかなと、さっき話を聞いて。

○松本座長代理

ありがとうございました。特段の意見ではなくて、これでいいということで了解しました。

○根岸専門委員

1つ追加でよろしいでしょうか。評価書ではないのですけれども、これは間違いではないかと思いますが、抄録の毒A129ページの表1-2です。S9存在下と書いてあるのですが、表の中がマイナスになっているので、訂正をしてもらったほうがよろしいのではないかと思います。評価書とは関係ないことなのですからけれども。

○松本座長代理

ありがとうございます。

次に、その他の試験をお願いします。

○小田嶋係員

39ページの5行目から、その他の試験となっております。

6行目から(1)として、28日間免疫毒性試験がラットで行われております。こちらは今回新しく追加された試験ですが、結果として、本条件下において免疫毒性は認められなかったとなっております。

次に40ページの8行目から、マウスの28日間の免疫毒性試験ですが、こちらも今回新し

く追加されておりまして、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという結果になっております。

40ページの28行目からは、イヌを用いた急性赤血球評価試験となっております、これも今回新しく追加されたものでございますが、こちらは最高用量の89.4 mg/kg体重/日の投与においても投与後15日間いずれの投与群にも一般状態、体重、血液学的検査及び血清T.Bil値に対する影響は認められなかったので、この試験の無毒性量は89.4 mg/kg体重であるとしておりますが、この値を今回この評価書案ではARfDの設定根拠にしております。

41ページの1行目、イヌを用いた血液毒性回復性試験ですが、こちらは前版の抄録には記載があったのですが、評価書に記載がされておりましたので、今回新たに追記をした試験となっております。1,500 ppmの混餌で6週間投与しておりまして、その結果、赤血球やヘモジデリンの減少並びに網状赤血球及びメトヘモグロビンの増加が認められておりますが、これらの影響は投与中止後、4週間以内に回復すると考えられたという結果になっております。

11行目からは、ウサギを用いた*in vitro*溶血性試験で、代謝物のC、E、G、H、Nを用いておりますが、いずれの濃度でも溶血を引き起こさなかったという結果になっております。

その他の試験に関しては以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

その他の試験では、免疫毒性試験がマウスとラットで行われていて、若干の変化というか、数値が動いたようにですが、特段、免疫毒性を示す所見は得られなかったという結果だと思います。

(3)に急性赤血球評価試験がイヌで行われていて、実はJMPRはこれを根拠に急性参照用量を設定しています。このイヌの試験ですが、この試験の目的が原文を見てみたら、実はこの前に、5.1 mg/kgの脾臓の重量などの増加を根拠にして急性参照用量を設定していたのです。

そういうことがあって、かなり低いところの設定をしていました。それを受けて、急性参照用量をリファインメントするために、この試験を計画したということが目的に書いてありました。今、御説明があったように、貧血があるかということと、メトヘモグロビンとハインツ小体を一つのマーカーにして、89 mgという結構大量に投与して試験をされています。

ただ、これは混餌で9時間と書いていますけれども、中に4時間くらいで食べたことを確認したとは書いていましたが、そういう混餌でやって、先ほど私は触れたのですが、データとしてあるのは、24時間後と4日後と15日目の検査結果があって、そこではいずれも貧血のメトヘモグロビンもハインツ小体も上昇しなかったという結果だったのです。

結果はそういうものだと思うのですが、先ほど私がお話をさせていただいたように、この場合は結構高い用量を投与しているので、影響がなかったということ言うには、

ここではこの程度だったとか、途中の何かが変化の一番見やすいところのものがイヌなので、採血するくらい簡単だから、もっとデータがないのかなという気も個人的にはしているのですが、とりあえずイヌの追加の試験をやってみたけれども、何らメトヘモグロビンに関連するような影響はなかったという結果だったということだと思います。これはまた後で先生方から御意見をいただければと思います。

(4) のイヌの回復試験ですけれども、6週間の連続投与をして、貧血とメトヘモグロビンの増加はもちろん見られるのですけれども、休薬すると、2週間目にはまだ1匹の個体でメトヘモグロビンが高いというものが残っていたようですが、4週まで見ると回復していたという結果ということでした。この試験を追加するということを事務局から確認していただいたのですけれども、これは大事なことなので、私も掲載しておけばどうかと思います。

*in vitro*の実験でウサギの血液を使ってインキュベートする溶血試験がされていて、これで影響がなかった。これも関連するので追加しておけばどうかと思います。

川口先生、佐藤先生からも御了解を得ていますけれども、その他の試験のことで川口先生、何か御意見、コメントはございますか。

○川口専門委員

あとで、これをもう一度検討するのですよね。

○松本座長代理

もう一回、急性参照用量をどうするかという話になると思いますけれども、ここはよろしいですか。桑形先生はよろしいですか。

○桑形専門委員

はい。

○松本座長代理

そうしますと、一応、全部御説明をいただいたので、急性参照用量の設定ということになります。さっき戻りますと言ったのはどこでしたか。

○横山課長補佐

代謝物の特定が十分ではないのではないかという。

○松本座長代理

どうでしょうかね。8ページの下のほうのことでしょうか。

○堀部課長補佐

8ページの29行目です。

○松本座長代理

この代謝物についてはどうでしょうか。

○細川専門委員

これは2007年に評価をしています。そのときに見逃してしまったのかなと、残念だなと思うのですけれども、ここでもしこの代謝物を見つけていれば、さっきの赤血球の試験も

その代謝物を入れれば、また違った結果が出ていたかもしれないという気はしないではないです。これはもうしょうがないのかな。

○松本座長代理

どうぞ。

○山添委員

細川先生のおっしゃるとおりだと思いますのですけれども、1回目のときに見逃してしまっているのだと思います。ただ、この血中濃度の推移のデータだけでは判別には使えないのですが、この物質はどういう形で体内に吸収されているかということを考えたときに、先生方はどう思われるかはわかりませんが、未変化体のまま吸収されているのか、あるいは消化管のところでアミドが加水分解をされて、加水分解をされた真ん中の *tert*-ブチルヒドラジンが吸収されているのか、そのへんのところが釈然としないのです。

ただ、明らかに血中濃度は真ん中のブチルのほうが高く、しかも、消失も遅いということを見ると、体内でメインに存在しているのは *tert*-ブチルヒドラジンが存在していて、それもほとんどが血球に存在をしているというパターンだろうと思うのです。

そのことは、この抄録のデータから見ると矛盾はしないし、申請者の資料を見ると、炭酸ガスの放出がないので両側鎖は切れていないと書いていますが、そんなことはあり得ないので、それは明らかな解釈のミスだと思いますので、多分切れた形でも吸収されるのではないかと思います。

ただ、大量に投与しても逆に言うと、吸収されない。未変化体で吸収されないのです、逆に言うと、大量投与しても実際には血中濃度は上がらない。メトヘモグロビンとかに関係する代謝物は上がってこないのです、その意味で毒性はそれほど強くないのだらうと考えたほうがいいのではないかと思います。

○松本座長代理

細川先生、何か御追加はありますか。

○細川専門委員

そのとおりだと思います。今、山添先生が言ったとおりだと思いますが、見逃したのが残念だなというのが一つだけあります。これだけ違っていたら、ちょっと見てほしかったなというのがあります。

○松本座長代理

今、山添先生に御解説いただいた部分というのは、もちろん議事録に残っていますし。

○山添委員

ついでに言うと、では、代謝物をつかまえられるかと言うと、恐らくこれはヒドラジンなので窒素になって飛んでしまうので、代謝物もつかまらないと思います。*tert*-ブチル基も記載をさっと読んでいくと、一部、気化、炭酸ガスではなくて、気体のものとして放射能が飛んでくるという記載があるので、これは *tert*-ブチル基のところに由来する放射能が気体になって出ているのだと思います。その解釈でいいのではないかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

○杉原専門委員

今、山添先生がおっしゃってくださったように、例えば12ページの表3に代謝物の検出したパーセンテージが書いてあるのですけれども、血中濃度に比して代謝物を検出している量が低いので、切れていないものも吸収されているのかもしれないが、先生のおっしゃるように、切れたものが吸収されたというのが考えられることだと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

代謝の先生方の一致した意見ですので、*tert*-ブチルフェノールが赤血球に入って、いたずらをする可能性はもちろんあるし、大事な代謝物ですけれども、毒性というところからすると、そう大きな影響は持たないようだという事。

○山添委員

先生、*tert*-ブチルヒドラジンです。それでメトヘモグロビン。

○松本座長代理

ありがとうございました。それでよろしいでしょうか。では、ここの部分は解決したということで、食品健康影響評価をよろしくお願いします。

○小田嶋係員

42ページから、食品健康影響評価になります。

27行目に繁殖能に対する影響は認められなかったとありますが、これは削除ということで、そのように修正をしたいと思います。

ADIにつきましては42ページの35行目から議論がありますが、これは前回と変わりなく、ラットを用いた2世代繁殖試験②の無毒性量1.62 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.016 mg/kg体重/日をADIとしております。

また、43ページの7行目からはARfDについての記載でございます。

こちらについて、川口先生からは、ARfDについては当日審議でお願いします。

松本先生からは、MetHb、ハインツ小体についてはイヌの感受性が高いと思います。この剤で明らかなMetHb等の貧血所見や、脾重量増加が見られるのは、マウス、ラットを含めて200 mg/kg体重/日前後からです。200未満で認められる、血液所見等が、単回（1日暴露）の投与で生じるかどうかの判断が、ARfDの設定に重要です。また、その他の試験の（3）イヌ急性赤血球評価試験（2002年）の結果を受けて、JMPRが2003年にARfDを変更したように見受けま、といただいております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

食品健康影響評価の書きぶりは今までの御意見に沿って適正に直されていると思います。

42ページの29行目に先ほど桑形先生をはじめ御意見をいただきましたけれども、2世代繁殖試験の児動物に対する影響をここに残すということで、私もいいかと思います。ここままでよろしいでしょうか。

○桑形専門委員

42ページの29行目の追記ですけれども、あまり書き過ぎてもいけないのですが、F₁世代、F₂世代ともに認められている非出産率の増加というのは入れておいたほうがよいかと思います。

○松本座長代理

今のはよろしいでしょうか。細かい点だと思うのですが、食品健康影響評価にその程度まで書いていましたか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長代理

では、今の御意見を追記していただくことでよろしくをお願いします。

そうしますと、ADIまでですけれども、ADIを含めて何か御追加等、気になることはございますか。

○吉田委員

大変細かいところですが、この剤の一番のプロファイルは貧血なので、体重よりも貧血を先に書き出すというのはいかがですか。

○松本座長代理

今のはよろしいですか。よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

ADIの設定のところで、42ページの35行目からラットの繁殖試験①、②の両方の試験を総合評価して無毒性量を導いているのですが、その記載ぶりの中で、細かい点なのですが、38～39行目に両試験の最高用量群（2,000 ppm）では、毒性影響は再現されているのとありまして、書き過ぎかなと思ひまして、この文がなくても総合評価できるのかなと思ったので、削除をしてもよろしいか御確認をいただけませんか。

○松本座長代理

今の御指摘は38行目の「両試験の」からですか。どこまで削除するのですか。

○横山課長補佐

「真の無毒性量は25 ppmと150 ppmの間にあると考えられる」まで削除をしても日本語が通ると思います。まず、35～38行目までで用量設定の差について述べていて、そこから40行目「このことから」まで飛んでしまっただ大丈夫だと思うのですが、38行目の「最小毒性量は200ppmであった。このことから、食品安全委員会農薬専門調査会は」と。

○松本座長代理

わかりました。今の御説明でよろしいでしょうか。私は理解できましたけれども、よろ

しいですか。では、そのようにお願いします。

次が急性参照用量になるのですけれども、私のコメントで43ページの一番下ですけれども、3行目に「マウス、ラットを含めて」というのは、つまり、イヌ、マウス、ラットの試験の中でメトヘモグロビンなどの変化と貧血や脾臓の重量が明らかに見られるのは200 mg/kg前後からと書いたのですが、例えばメトヘモグロビンの場合は急性参照用量の設定のときに、イヌは4%を超えるというのが一つの基準だと思います。ですから、1%が2%になったとか、その程度のことで急性参照用量の判断として所見にはならないというようなことを含めて200 mg/kg体重/日と表現をしてありますので、慢性影響で100 mgとか50 mgで貧血を承知した上で、ということを追加させていただきます。

そうしますと、結局、追加になったイヌの赤血球評価試験、40ページのところですが、この書き方ではこれが根拠になって急性参照用量にしようということです。ただ、今、見てきましたとおり、急性試験、薬理試験を含めて眺めてきて、急性参照用量の設定の根拠になる所見がなかったように思うのですけれども、所見がなくて、いわゆるLOAELのない試験でこれを使うというところをどうするかという問題が一つ残っているのですが、このへんはどうしましょうか。

○吉田委員

先生方のリマインドのために、以前行った溶血性貧血があったジフルベンズロンという農薬で、やはりメトヘモグロビン血症とか褐色色素沈着とかが出てきたのですが、確か第二評価部会で審議した剤だと思いますが、それではこの影響は確かに毒性ではあるけれども、これは単回投与によって起きないということを判断したケースもあります。

○松本座長代理

という御意見が今ありましたけれども、実は私はさっきあのグラフで、単回投与で多分メトヘモグロビンが上がるであろう、これは混餌なので非常に難しいのですけれども、例えば、10時間後とかそういうときのデータが隠れているのです。出てきていないです。24時間目に測って、上がっていないと言っているのですけれども、それは本当に大丈夫なのだろうかという話。

もう一つは、本当にメトヘモグロビンが上昇していて、ハインツ小体がもし形成されていたと仮定すると、また3日目か4日目に採血をすれば、そんなものは見られたのに、どうしてそのデータがなくて、8日目のデータなのだろうか。おいしいところ取りという言い方をすると不真面目だと言われそうですけれども、出てこないところを見たデータは変化がありませんでしたという結果になっているので、そうすると80 mgというような大量投与をしたときに恐らくメトヘモグロビンが上がっているのではないのかなと、私は実は想像をしたのです。

想像するだけの話で終わってしまえば、それで終わりですし、そうすると念のために事務局が出している数字を資料がないから、オーバーエスティメートになるかもしれないけれども、この委員会での根拠にしてもいいのかなと私は勝手に思っているのですが、その

へんはいかがでしょうか。

○山添委員

さっき私は *tert*-ブチル基の部分がついたヒドラジンの部分が恐らく毒性とかかわっているのではないかと。その血中濃度のことですが、この評価書の9ページに表1があります。そここのところに3 mgの投与当たりのデータを見ていただければいいと思うのですが、左側の側鎖、右側の側鎖、*but*と書いてあるのが真ん中の部分のブチルの今の問題のところです。そこで半減期が明らかに違うのを見ていただけると思うのですが、雄だと36、雌だと25にブチルでなっていますね。そうすると一旦入ったものは血中からなかなか消えにくいということです。ということは、一旦入ってしまったものは24時間後に消失しているとは考えにくい。結果的にメトヘモグロビンとか、いろいろなハイツ小体とかの原因になっていくものは、恐らく血球の中に蓄積をされていって、その結果として出てくると考えたほうが、より自然なのかなという気がしますけれども、御参考に。

○細川専門委員

つけ加えて、この $T_{1/2}$ から蓄積率という考え方があって、24時間に1回投与して半減期が36時間だとすると、多分、蓄積率が3倍。この蓄積率が3倍ということは、 C_{max} の3倍の高さまで達する可能性があるということで、もう一つ、250だと4倍くらいですかね。蓄積率4倍くらいになりますので、 C_{max} の4倍くらいの濃度まではずっとたまっていくという考え方がありますので、参考までに。

○松本座長代理

ということは、また話を元に戻すのですが、24時間でのデータとか8日後のデータというのは、ある程度は反映していると考えます。

○山添委員

素直に読めば、そうです。

○吉田委員

どのように考えられるかというのは、この部会の先生方の御判断なのですが、いずれにしろ影響が出ている量が捉えられていればいいのですが、捉えられていないので、どちらにしろ、この試験の後にこの部会としてはどう判断したかということの判断を追加していただくことと、みんな悩んでいると思うのは、EFSAは急性参照用量は2010年ですから、かなり後に評価をしていますけれども、多分この試験も見ていると思いますが、設定の必要はなしとしているし、EPAが微妙なのですが、EPAも必要がないとしていて、EPAは微妙な年代だからわかりませんが、少なくともEFSAは先生が悩まれたのと同じようなところで悩まれていたのではないかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

私は何となくすっきりしたのですが、どのようにしましょうか。今の薬物動態の話はわかった上で話をするのですが、もし変化があったとしても、先ほど私が言っ

た、イヌで一つの基準のメトヘモグロビンが4%という数字があるのですが、それには達しないだろうなということは、気にはなるけれども、それ以上考えるのはどうか。それ以上考えるのはおかしいと言ってはいけませんけれども、影響はないのかもしれませんがね、という気がするのです。

これは皆さんに聞いたほうがいいと思うので、杉原先生、代謝の御専門の立場で結構なのですけれども、今までの流れでもうよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

細川先生と山添先生が御解説いただいたので、承諾しております。

○松本座長代理

細川先生もよろしいですか。

○細川専門委員

はい。

○松本座長代理

腰岡先生も話の流れでよろしいですか。

○腰岡専門委員

はい。

○松本座長代理

川口先生はどうでしょうか。よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

桑形先生はよろしいですか。

○桑形専門委員

いいです。

○松本座長代理

根岸先生と本間先生にもお聞きしたいのですけれども、よろしいですか。

○根岸専門委員

意見はないです。

○松本座長代理

ということは、急性参照用量の設定にかかわる試験はなかったということでよろしいのではと思いますけれども、それでよろしいですか。皆さんに御同意いただいたので、そういうふうにさせていただこうと思いますけれども、これは設定の必要がないということでもよろしいですかね。あとは何か記載とか、そういうことで、お気づきの点はありますか。ADIのほうに行ってよろしいですか。

ありがとうございました。今のとおりですので、本日の審議を踏まえ、テブフェノジドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2世代繁

殖試験②の無毒性量である1.6 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ADIを0.016 mg/kg体重/日といたします。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、設定の必要がない。

○横山課長補佐

単回投与等による影響は認められなかったため、のほうでよろしいですか。

○吉田委員

そのセンテンスだけでは不足ではないですか。

○松本座長代理

急性参照用量を設定する根拠となる所見は得られなかったということですか。

○吉田委員

今、申し上げたのは、食品健康影響評価のところはシンプルな書き方でいいかもしれないのですけれども、まず松本先生がおっしゃった4%ということもありますし、動態のこともあるし、どこかにそういうことを書かないと、メトヘモグロビン血症が単回で起き得る影響でもあるわけなので、今回それが見られていなければいいですが、見られているわけですから。

それを前回のときは、評価書中に盛り込まれていましたので、何かの形でそれは説明をして、何でこれを使わなかったということをここに書き込んでおいたほうが、議事録には残っていますけれども、次の方が見たときにそれが次に、メトヘモグロビン血症が起きる剤というのは結構ございますから、私は何らかの形で評価書のどこかに記載をしておいたほうがいいのではないかとということを先生方に御推奨したいです。

○松本座長代理

大事な点だと思うのですけれども、もし書くとすると、評価試験のところのほうを書きやすいかもしれません。結論としては設定の必要はないとさせていただいて、40ページの一番下に今、吉田委員から御指摘のあったような、こういうことから毒性影響としなかったというか、そういう文面を代謝とメトヘモグロビンあたりのことを書き込むということにしましょうか。それでよろしいですか。

○横山課長補佐

この試験だけから書くのは難しいような気がしまして。この試験ですと89.4 mg/kgまで認められていないという情報しかないので、反復投与試験でメトヘモグロビンの増加とかが認められているけれども、その程度がそんなに単回投与で貧血を生じさせる程度のものではないと思ったことと動態から考えて、というところを書いた上で書いたほうが根拠になるのかなと思ったのですけれども。

○松本座長代理

それはどこに書きますか。

○横山課長補佐

そうすると、なじむところがないので、食品健康影響評価になってしまうのですけれど

も。

○松本座長代理

今の話を聞いていて、さっき説明するのを忘れました。メトヘモグロビンの場合は反復投与だと、もちろん溶血性貧血で貧血が一つの評価の材料になりますけれども、急性参照用量なのでメトヘモグロビン血症というか、低酸素になるというところが、貧血はもう絶対に起こらないですね。メトヘモグロビンが10%、20%となったときに酸素供給ができなくなりますよというところが急性参照用量なので、そういう意味からさっきのイヌで4%という線が出てくるということだけ追加させていただいて、文章は要点はわかっているので、43ページの7行目からのところですけども、ここに何か文章を挟むということでしょうか。それでよろしければ、文章は宿題ということにさせていただいて、ここに入れるということに収められるかと。

○吉田委員

事務局が提案した、例えば40ページのイヌの試験の後に段落を変えて、メトヘモグロビンと単回投与による、この結果とこれを受けて、こう考えたというのも記載ぶりとしてはあるかと思います。そうすると食品健康影響評価はシンプルで、なかったということもできますし、どちらでもいいと思うのですけれども、前の評価書のときは食品健康影響評価でないところにパラグラフを何とかの関係という小さなタイトルをつけて書き込んでいました。

○堀部課長補佐

あのときは毒性試験の冒頭で判断基準という形で示して、全てこの基準でやったという書き方になっているので、今回のものともちょっと違うなと悩んでいました。

○吉田委員

そうしたら、食品健康影響評価のところになるべくシンプルに書くようになるのではないですか。

○山添委員

1つのポイントは、この薬物には吸収の飽和が見られて、投与量を上げても吸収率は増加しない、非常に上がりにくいということ。しかも、その吸収は未変化体でいく場合も僅かには吸収をされるかもしれないけれども、大半は吸収前にアミド結合がエステラーゼで切れて、ブチルヒドラジンの部分がゆっくりと吸収され、ただ、吸収されたものはゆっくりと消失する。こういうような動態の毒性から考えると、単回で血液に対する影響が出るとは考えにくいということくらいではないかと思います。

○松本座長代理

今、山添先生から御解説があつて、動態の部分を書いて、事実、イヌのこの試験でもメトヘモグロビンに対する影響は認められていないことからとか、そういうことでいいのかなと思います。事務局でまだ何かあれですか。収まりが悪いですか。

○横山課長補佐

考えていたのですけれども、案文がひねり出せなくてすみません。

○堀部課長補佐

案文がある程度まとまってくれば、ここは収まりがいいとかいうのがある程度の推測できるのですけれども、今、何を書こうかということで混乱をしていると、ここがいいのではないかという収まりのいい場所もなかなか思いつかなくて、個人的にはぐるぐる回っていました。

○腰岡専門委員

多分、ブチルヒドラジンが出たという科学的根拠はどこにもないから、そこは非常にネックになっているのですね。

○山添委員

結局、*tert*-ブチル基の放射能のデータはあるのですけれども、細川先生が冒頭におっしゃったように、物として一切検出していないので、そのところが今回の評価書で一番難しいところです。ただ、ヒドラジンの部分が考えられるのは、メトヘモグロビンとしては一番考えやすいし、その動態からのパターンも合っているということで、恐らくそういう可能性が高いというくらいまでしか言えないと思います。

○横山課長補佐

今、過去の例を調べたところ、ジフルベンズロンという吉田先生に御紹介をいただいた剤があるのですけれども、その剤はこの剤によって生じる貧血は単回投与によって生じるとは考えられないのでというのを一言、食品健康影響評価に書いて収めています。ちなみにそういう感じです。

○松本座長代理

でも、メトヘモグロビンを書きたいですね。問題となるメトヘモグロビンの増加及び貧血は認められなかったことから、というような文章はどうでしょうか。

○吉田委員

メトヘモグロビンだけでいいのではないですか。

○松本座長代理

だけでいいかもしれないです。

○横山課長補佐

そうしましたら、各種試験結果から本剤投与により認められたメトヘモグロビン血症は単回投与により生ずるとは考えがたいと判断した。本剤の単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

○松本座長代理

いいと思います。私はそれでわかりましたけれども、その文章をもう一度送っていただいて、確認させていただくということでいいですか。

○堀部課長補佐

今から書いてきます。

○松本座長代理

それでは、これはどうしたらいいですか。ちょっと休めますか。

○横山課長補佐

お疲れですよ。大丈夫ですか。

○松本座長代理

では、今、書いていただいて、それを読み上げて終わりというスタイルにしておいて、次に行くということで。

○横山課長補佐

もしお手洗いとか、そういうのがあったら、適宜お立ちいただいてということでよろしいですか。

○松本座長代理

わかりました。では、次の剤に進みます。

それでは、次は農薬（トリフルミゾール）の食品健康影響評価についてです。経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○濱砂専門官

それでは、お手元に資料3をお願いいたします。トリフルミゾール、今回は第2版です。

4ページ、4行目からですが、こちらは今回、農薬の適用拡大、セロリに対する適用拡大について、2月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けているものです。

10ページ6．構造式にありますとおり、本剤はイミダゾール系の殺菌剤となっております。

12ページの9行目から、動物体内運命試験です。こちらはラットについての試験は特段新たなデータはございません。

13ページの表2につきまして、こちらは内容物を含む記載については削除を行っております。

14ページの9行目から、こちらはラットにおける主要代謝経路についてコメントをいただいております。お手元の机上配布資料1を御覧ください。

机上配布資料1の9行目、10行目、ラットにおける主要代謝経路について、24行目下のボックスですが、杉原先生より、こちらについてはもう少し記載を具体的にできないかと思いますが、というコメントをいただいております。小澤先生からは14目以降の修文を御提案いただいて、事務局のほうで一部追記しております。細川先生からは20～23行目の記載について修文をいただいております。これらについて、どのような記載がいいか、御検討のほうをお願いしたいと思います。

また、細川先生からは、記載を行った場合、こちらは代謝物について、もう少し詳しく後ろのページに入れる必要がありますとコメントをいただいております。机上配布資料

の裏面を御覧ください。こちらは表3の部分で尿及び糞中の主要代謝物の表がありますが、こちらは3行目、4行目に注釈として、認められた代謝物を全て列挙しておりますので、こちらの記載でよいか御確認のほうをお願いいたします。

資料3にお戻りいただきまして、15ページの15行目から、こちらはJMPRに記載されていた泌乳ヤギの試験です。本試験は泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験が実施されております。こちらは乳汁中の放射能は初回投与後24時間以内に定常状態に達したものであります。また、組織中放射能は全体的に低く、最も高い肝臓で11.3 µg/gという結果でした。いずれの試料においても未変化のトリフルミゾールは認められず、10%を超える代謝物として、肝臓では[2]、[15]、乳汁中では[5]、[15]、[16]、[19]が10%TRRを超えて認められたというものでした。

16ページの2行目からは、こちらにもJMPRに記載のあった産卵鶏を用いた動物体内運命試験について記載しております。こちらは7行目からですが、投与放射能の大部分が投与開始後5日で排泄されました。また、組織中放射能濃度は脂肪、筋肉に比べて、肝臓及び腎臓で高かったという結果でした。卵中の主要成分としては未変化のトリフルミゾールのほか、代謝物として[2]及び[6]/[7]が10%TRRを超えて認められたという結果でした。

動物体内運命試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

最初から行きますと、13ページに事務局が表の書きぶりを直していただきました。

14ページに杉原先生と小澤先生からコメントがありまして、今、御説明があったように机上配布資料1で文案を書いていたのですけれども、細川先生に小澤先生の後で見ていただいたのですか。

○細川専門委員

小澤先生のは後ろが先になっていたのも、普通は上から行くだろうということで、ちょっと書き直してみました。

○松本座長代理

わかりました。そういうふうに細川先生が修正していただいたということで、杉原先生、これでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

振ってしまいまして、どうも申しわけございません。

○濱砂専門官

1点だけですけれども、細川先生から御修文をいただいた20行目の後半の「イソプロピル側鎖」となっているのですが、本化合物はイソプロピル基がなく、直鎖になっていますので、このところはどうか御検討をお願いします。

○細川専門委員

側鎖でいいです。

○松本座長代理

今のところは側鎖にするということですか。

○細川専門委員

はい。

○松本座長代理

ということで、14ページの修文はそれでよろしいでしょうか。

そうしますと、15ページに行って、脚注は机上配布資料の後ろの部分でしたか。これを修正して、こちらに反映したということでしょうか。あと、ヤギと産卵鶏のことが新しく追加されたのですが、特にコメントはないようですが、追加等がありますか。よろしいですか。

○杉原専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、動物体内運命のほうはこれでいいということで、次に行かせていただきます。植物のほうへお願いします。

○濱砂専門官

16ページ、20行目から植物体内運命試験です。

まず（１）きゅうりの試験です。こちらは31行目葉面処理Aではの後、植物体全体でというふうに吉田先生より修文をいただいております。確認をしたところ、修文のとおりでした。失礼いたしました。

17ページの11行目（２）なしの試験ですが、こちらは20行目の部分で吉田先生より「葉全体」のところを「処理葉、非処理葉及び果実の合計」と修文をいただいております、事務局で確認をしたところ、修文のとおりでした。大変失礼いたしました。

18ページの５行目からの（３）りんごの植物体内運命試験については、11行目の部分で吉田先生より、処理葉は処理葉と非処理葉の合計放射能ではないかというコメントをいただきまして、事務局で確認をした上で、「処理葉及び処理非処理葉における残留放射能の合計の半減期は」と記載の修正をしております。御確認のほうをお願いいたします。

19ページの２行目から、こちらはJMPRに記載のあったぶどうを用いた植物体内運命試験について記載しております。本試験において、葉面処理では大部分が表面洗浄液に認められまして、葉の主要成分は未変化のトリフルミゾールでした。また、主要代謝物として、代謝物[11]が認められたという結果になっております。

果実処理では、こちらにも残留放射能の大部分が表面洗浄液に認められ、主要成分として未変化のトリフルミゾールであったという結果になっております。

21行目からは、こちらにもJMPRに記載のありました後作物を用いた植物体内運命試験です。本試験において主要代謝物については表８に示されているとおりです。本試験におい

て10%TRR及び0.01 mg/kgを超えて検出された代謝物として、[20]、[22]、[23]、[24]及び[25]が認められたという結果になっていました。

JMPRの評価書の部分で、20ページの4行目の下のボックスを御覧ください。吉田先生より、こちらは代謝物[23]と[24]についての記述がJMPRのFigure 5に一致したのですが、そのJMPRのTable 36での化合物名が異なるようです。Table 36の間違いとみなしてよいのでしょうかというコメントをいただきました。

事務局でJMPRの評価書を確認した結果、64ページを御覧ください。別紙1として各代謝物を記載していますが、こちらは確認をしたところ、代謝物の[23]はJMPRの評価書でXXIII、代謝物[24]はJMPRの評価書で代謝物XXVでして、それぞれ化学名を修正しております。

吉田先生に改めて御確認をいただいたところ、追加でコメントをいただいております、こちらの代謝物XXIIIの化学名を[13]のグルコース抱合体に修正をお願いしますとのコメントをいただいております。

それにあわせて、本文の19ページの31行目「このうち」からの文章ですが、こちらの修文についてコメントをいただきまして、具体的には、このうち、代謝物[23]は代謝物[13]のグルコース抱合体というふうにコメントをいただいております。代謝物[25]以降は修正のほうは特にございません。修正で問題ないか御確認のほうをお願いいたします。

20ページの6行目からの土壌中運命試験、その後の水中運命試験、土壌残留試験についてはそれぞれ修正等もなく、コメントもいただいております。

23ページの25行目から、作物等残留試験です。こちらは26行目からの作物残留試験では、今回追加されたデータに基づきまして、まず、トリフルミゾールの最大残留値はももの果皮における25.4 mg/kgという結果になっております。可食部における最大残留値は、最終散布1日後に収穫したセロリで認められた7.22 mg/kgであったと修文をしております。

24ページの6行目から、こちらはJMPRに記載のあった後作物残留試験について記載しております。本試験において、トリフルミゾール及びアニリン含有の代謝物を含量として測定した結果、小麦青刈りで最大0.20 mg/kg、小麦干し草で最大0.14 mg/kg、小麦わらで0.14 mg/kg、こちらは吉田先生より数値の修正をいただいております。それが認められた以外は、この3つ以外は全て0.01 mg/kg未満もしくは0.01 mg/kgを僅かに上回る程度であったという結果になっております。

21行目からは、こちらにもJMPRに記載のあった畜産物残留試験について記載しております。乳牛を用いた知見でして、結果は別紙4に記載のとおりです。乳汁中における最大残留値としましては、低用量では0.02 µg/mL未満、高用量で最大0.11 µg/mLであったという結果になっております。

組織中におきましては、肝臓で最大残留値が認められ、それぞれ0.50 µg/g及び4.6 µg/gという結果でした。また、代謝物[3]についても測定されていますが、肝臓及び腎臓では検出されておられません。

25ページの11行目から、推定摂取量について今回追記しております。91ページ、92ページを御覧ください。別紙5の推定摂取量の表に関しまして、吉田先生、腰岡先生より、それぞれ御指摘をいただいております。

92ページの27行目下のボックスですが、こちらは腰岡先生からその他のきく科野菜については、フキの値を用いた。その他のうり科野菜については、にがうり及びズッキーニのうち、残留値の高いにがうりの値を用いた。を追記したら、いかがでしょうか？というコメントをいただいております。

ふきについては、そのとおりに記載しております。ズッキーニについてですけれども、こちらはかぼちゃのほうでズッキーニを含んでいますので、その旨がわかるように修文しております。

吉田先生からは、実えんどうの摂取量が抜けているということと、パセリとうめの別表5を削除するというコメントをいただきまして、それぞれ修文を行っております。

それらの結果、最終的に推定摂取量の値が修正になりまして、本文中の25ページの19行目、表12に関しても修正を行っております。

植物、環境については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

植物のほうは16ページからということですが、吉田先生はいらっしゃいませんが、16ページの31行目の字句の修正、17ページの20行目の文言の修正、18ページの11行目の修正、それぞれ事務局に対応をしていただきまして、そのとおり直っているかと思います。腰岡先生、ここは特に問題はございませんでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。気がつきませんでした。

○松本座長代理

それでは、19ページに進めさせていただいて、ぶどうと後作物が今回追加になっていて、ぶどうは特に御指摘がありませんでした。後作物のところでJMPRの内容を見ながら、今、御説明をいただきましたけれども、1つは64ページの別表1の表の中でローマ数字の修正と、[23]を[13]のグルコース抱合体と直しましたということです。

それに伴って、19ページに戻りますけれども、31行目に、このうち代謝物[23]は代謝物[13]のグルコース抱合体となるという吉田先生からの御指摘を受けて、こういうふうになっていますが、ここも腰岡先生、これでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

その後、少し飛んで23ページから作物残留試験の話になって、吉田先生からJMPRの表

を出されて御指摘があつて、これは15行目を0.14と修正していただきました。その手前の1行目からのところも、これはどういう御指摘だったのでしょうか。

○濱砂専門官

作残試験について追加のデータがあつたので、それに伴って事務局で修正をしております。

○松本座長代理

ありがとうございます。特段このへんは大きな問題がなくて、25ページは92ページの別表5で、腰岡先生、吉田先生から御意見をいただいて、事務局で追記していただいているようですが、92ページの御指摘についてはこれでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

その修正と、表12の吉田先生からの指摘を踏まえて、摂取量の変更をしたということですので、ここも特段よろしいですか。

○腰岡専門委員

結構です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

早足で来ましたが、どうぞ。

○山添委員

腰岡先生、24ページの12行目と29行目に「アニリン含有の代謝物」と書いてあるのですが、この言葉はこれでいいですか。要はアニリン構造を持つというのは、アニリンそのものではないですよね。これだとアニリン含有の代謝物となってしまうので、意味がちよつと違うのかなと。アニリン骨格を持つか、アニリン構造を持つか、よろしく願いします。

○腰岡専門委員

アニリン骨格を持つ代謝物。

○松本座長代理

それでは、24ページの12行目の一番後ろですけれども、「アニリン骨格を持つ代謝物」というふうにお願いします。ありがとうございました。

ほかに何かお気づきの点、御追加はありますか。よろしいですか。

特にないようですので、一般薬理のほうへ進んでいただければでしょうか。

○濱砂専門官

25ページ、22行目から一般薬理試験です。この後に試験につきまして、毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

一般薬理試験について今回追加のデータ等はございませんが、26ページのボックスの右端の上から6つ目、表の中ですけれども、こちらは皮質脳波をはかった試験で見られた結果の概要で、今は「高電圧の大徐波、紡錘波の出現」となっているのですが、先ほど親委員の先生より、高電圧のというのが表現として適切ではないのではないかとコメントをいただきまして、高電位のにするとか、あとはこの所見としてはそもそも、この高電圧のという記載を取り扱うかどうかということについて、御検討のほうをお願いしたいと思います。

27ページの6行目から急性毒性試験でして、こちらについても追加のデータ等はございません。表14のほうを御覧いただきますと、ラットについてはLD₅₀がおおよそ700程度、もう一つの試験では1,060～1,780という値になっておりまして、それぞれ雌雄の500 mg/kg体重以上で死亡例が認められている結果となっております。また、マウスについてはLD₅₀が510～560となっております、こちらは417 mg/kg体重以上で死亡例となっております。これらの3つの試験の最小投与量でそれぞれ自発運動減少でありますとか、歩行失調等が見られていますので、ARfDのエンドポイントとなっております。

29ページの2行目から、急性神経毒性試験についてです。こちらは表16に所見の表が記載されておりまして、雌の100 mg/kg以上で対応低下が一番下で15日目となっておりますが、こちらは新たに確認をしたところ、1日目でしたので修正をしております、各先生より確認しましたとのコメントをいただいております。

松本先生より、雄の400 mg/kgでの体温低下について、こちらは統計処理がされ有意ですとのコメントもいただいておりますので、修正を行っております。

事務局から追加の修正ですけれども、雄の400 mg/kgの活動性低下について、こちらは抄録を改めて確認したところ、1日目でしたので、1日目のほうに修正をさせていただければと思っております。

さらにその下のポツの4つ目ですが、こちらは歩行、移動度及び正向反射の増加（1日目）となっておりますが、抄録を改めて確認したところ、これらに対する障害が増えているということを確認しましたので、歩行、移動度及び正向反射の低下と修文をさせていただければと思っております。こちらは雌の200 mg/kgの一番下の3つ目のところについても同様です。

○横山課長補佐

今のところですけれども、歩行、移動度及び正向反射の異常増加をお願いします。元資料の記載に沿って、異常の増加とさせていただきます。

○濱砂専門官

また、本試験におきまして、100 mg/kg以上の雌雄で活動性低下等が認められていますので、これらをARfDのエンドポイントとしております。

31ページの1行目から、こちらは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですが、こちらについては特段の修正等はございません。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

一般薬理ですけれども、今、御説明がありましたように、26ページの真ん中あたりの自然脳波のところですが、結果の概要の一番右側に高電圧の大徐波とあって、これはどうかという御意見だったということなのですが、これは大徐波だけにしてしまうということではよろしいでしょうか。

○川口専門委員

いいと思います。

○松本座長代理

では、そういうことで、高電圧の部分を削除するということをお願いします。

次は記載整備をしていただいたところで、この剤はLD₅₀が715、ラットということで、急性参照用量を設定しなければいけないし、先ほど事務局から御説明がありましたけれども、一番低い用量でも何らかの行動に対する影響が見られるという御説明がありました。

修文を先に行きますと、急性神経毒性の部分ですけれども、30ページで表16の400 mg/kgの4段目が8日ではなくて1日目ということで修正がありました。有意差の件は私も確認をしましたので、それでよろしいかと思います。

今の表の200 mg/kgの雌ですけれども、一番下を行動、移動度及び正向反射の異常の増加としてください。

○堀部課長補佐

先生、同じ記載が400の雄にもありますので、ここも直させてください。

○松本座長代理

そうですね。2か所、雄の400と雌と200をそういうふうに修正するということでした。

【事務局より】のところで体温低下について修正したのでという網かけ部分がありますけれども、ここは了解しましたということで特段の意見はありませんでしたけれども、どうもこの剤では活動性の低下ということが急性影響としてある。

ただ、病理所見を見ているわけではないので、このへんをどうするかということと、30ページの上の2行目で急性神経毒性試験のことですけれども、明らかな急性神経毒性は認められなかったという、ここをどういうふうにしますか、という点なのですが、神経症状といいますか、正向反射の低下とか、いろいろな所見があるので、明らかな急性神経毒性は認められなかったという、この表現で特段問題がないかという点ですけれども、川口先生、何か御意見はありますか。

○川口専門委員

この後に、ARfDに関するようなことは見られたということを書くということですか。急性神経毒性は見られなかったけれども、単回の影響が見られるような変化はあったということですか。

○横山課長補佐

こちらは午前中に親委員の先生から御指摘を受けたところですが、今回は多分、最後まで御議論をいただかないといけないのですが、この認められた症状をもとに急性参照用量を設定いただくということで、これが神経毒性によるものなのか、一般毒性によるものなのか、又はどちらとも判別がつかないものなのか、そこらへんは御議論をしておいていただいたほうがよろしいのではないですかと。

ちなみに、この神経毒性試験については前回の評価第二部会で御審議をいただいております、その際の御議論といたしましては、情動行動が少し見られたりというのもあって、神経症状であるということを完全に否定はできないけれども、表16を御覧いただきますとおり、雄ですと400、雌ですと200mg/kgで死亡が出ていて、症状が出ている用量と死亡が出ている用量がかなり近いということもあって、ここはなかなか判断が難しいのではないかと御議論をいただきました。

幹事会にも意見を確認しております、この剤については薬理作用によって、これらの症状が出ている可能性も否定できないということで、完全に神経毒性ではないとは言えないけれども、一般状態の変化による可能性もあるということで、なかなか判断は難しいという審議をいただいたものでございます。その点を御確認いただければという御趣旨であったと理解をしております。

○松本座長代理

ありがとうございました。

今特段の意見がございますか。なければ、先に行って、もう一遍ここに戻るほうがよろしいのかなと思います。これはペンディングとして残しておきますので、次に行かせていただきます。

皮膚感作とか刺激性はごく弱い皮膚感作性が認められたという結果でした。ここまでは特段問題ないかと思しますので、亜急性をお願いします。

○濱砂専門官

31ページ、10行目から亜急性毒性試験です。

1つ目、ラットの亜急性毒性試験ですが、表18に記載しております雌の2,000 ppm投与群のALPの減少について、減少のため事務局のほうで削除の案をしております、松本先生より、削除の件は了解しましたとのコメントをいただいております。また、雌雄の2,000 ppm投与群で認められました体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないことについて、川口先生、佐藤先生、松本先生から了解しましたとのコメントをいただいております。

32ページの2行目からのマウスの90日間亜急性毒性です。こちらの表20で雌雄の2,000 ppm投与群で体重増加抑制が認められております。雄で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないことについて、川口先生、佐藤先生、松本先生より、了解しましたとのコメントをいただいております。

山本先生からは、雌の体重については体重増加抑制で減少傾向との記載は不要と思います
すとコメントをいただいております。

33ページの2行目からは、ラットの90日間亜急性神経毒性試験です。こちらは表22に記載
しております雌の2,000 ppm投与群の投与1週以降で認められた体重増加抑制について、
ARfDのエンドポイントとしないことについて、川口先生、佐藤先生、松本先生より、了
解します。松本先生からは、体重と摂餌量を確認したところ、忌避の可能性があるとのコ
メントもいただいております。

また、山本先生からは、本試験において体重増加抑制は13週間まとめて比較しており、
こちらは投与1週以降、体重が有意に軽いということは言えると思いますということでコ
メントをいただいております。

この記載について、ほかの評価書でも、このように整理していますので、これままでい
けたらと思っております。御確認をお願いいたします。

亜急性神経毒性については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

31ページからですけれども、ALPの減少は非常に程度が弱いので、削除ということで私
も問題はないかと思えます。

32ページの【事務局より】で、山本先生から若干意見をいただいているのですけれども、
以前からのものと同じ、体重の減少とか増加抑制の話だと思えますし、この段にあまり関
係ないように私は思うので、これはこれで事務局の問いかけにはオーケーということでよ
ろしいかと思えます。

33ページの体重増加抑制、急性参照用量のエンドポイントにするかしないかという点で
すけれども、先生方からも意見をいただいていますように、摂餌量減少を伴っていて、こ
れはしなくていいのではないかと思いますけれども、このへんの2点について、川口先生、
何か御追加はありますか。

○川口専門委員

事務局案のとおりで、エンドポイントではないと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、亜急性はそのほかに御指摘はないのですけれども、川口先生、何か改めて追
加はございますか。

○川口専門委員

大丈夫です。ありません。

○松本座長代理

それでは、特段問題ないということで、慢性のほうへお願いします。

○濱砂専門官

それでは、35ページの10行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験です。

イヌの1年間慢性毒性試験では、特段修正等はありません。

36ページの1行目からラットの併合試験で、こちらはADIの設定根拠試験となっている試験です。

2行目、3行目は、事務局で記載整備を行っております。

表28の1,600 ppm投与群の雌雄で認められました体重増加抑制について、こちらは投与0～26週以降と記載しております。佐藤先生より違和感ありとコメントをいただいておりますが、ほかの評価書でも同様の記載ぶりになっておりますので、この記載ぶりで認めていただければと思っております。

雌の400 ppm以上の投与群でのALP低下につきまして、事務局案では削除としておりましたが、37ページの上のボックスに記載しておりますとおり、松本先生から原因が説明できないのですが、1,600 ppmでは50%以上の低下で、やや気になっています。出来れば1,600ppmの「ALP低下」を残したいと思えますとのコメントをいただいております。記載を残すかどうか御検討のほうをお願いいたします。

37ページの2行目から、こちらはマウスの2年間発がん性試験についてです。雌の1,600 ppm投与群で投与1週以降に認められた体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントにしないということにつきまして、川口先生、佐藤先生、松本先生よりコメントをいただいております。山本先生からは事務局ボックスの雄との記載について、1,600投与群の雌ではありませんかと指摘をいただいております。失礼いたしました。

慢性毒性、発がん性試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

35ページからです。イヌの試験では特に指摘がありませんでした。ラットの試験で書きぶりを変えていただいて、実は36ページの表28で0～26週以降とは違和感があると佐藤先生から御指摘があったのですけれども、評価書のルールというか、今までこうしているそうなので、このとおりさせていただこうかなと思います。

ALPの低下なのですけれども、大したことではないのですが、1,600に限っては1/3くらいにこれは低下しているのです。なぜかと言われると、ここにも書いて説明ができればいいのですけれども、気になるので1,600の最高用量のALP低下だけを残したらどうかなと思ったのですが、川口先生。

○川口専門委員

抄録を確認して、先生のおっしゃるとおり、26、50、70、120全てで低下が認められていますので、1,600だけとるのでいいかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。援護射撃をいただいたので、1,600の雌のALPを残していただこうと思います。

38ページの【事務局より】であるのですけれども、体重増加抑制について急性参照用量のポイントとするかということですが、それはしないということで私もよろしいかと思います。山本先生の御指摘の雌というのは、直していただいたということによろしいですね。

亜急性、慢性と見てきて、先ほど問題になった神経症状ですけれども、90日のラットで33ページの表22ですが、全般的に覚醒上昇とか保定時反応性低下とか、このへんはありますけれども、これ以外には神経症状といたしますか、所見はなかったということになるかと思います。組織変化もなかったということによろしいでしょうか。

意見がなければ、生殖発生毒性のほうに進んでください。

○濱砂専門官

38ページの2行目から生殖発生毒性試験です。

39ページの6行目からの初版で一部参考資料となっております1世代繁殖試験の40ページの7行目の下のボックスですが、こちらは山本先生より、上の表34の体重増加抑制の部分について、体重減少と体重増加抑制は結果として同じとは思いますが、本試験では体重を比較していますが、体重増加は比較していません。とは言え、これまでの慣習であれば従いますとのコメントをいただいております、こちらはこれまで体重増加抑制と記載していますので、このままでお認めいただければと思っております。

41ページの11行目から、こちらはラットの1つ目の発性毒性試験です。認められた毒性所見は表37になります。

42ページの2行目、下の【事務局より】からのボックスで、全部で3点、事前に御検討をお願いしております。

まず1つ目ですが、こちらは母動物の35 mg/kg以上で記載のありました生存胎児数減少及び死亡胚胎児増加について、ほかの試験の中では死亡胚胎児増加については児動物の所見として整理されていますので、念のため御確認をいただいたものでした。

川口先生からは当日審議でお願いしますとのコメントをいただいております。

桑形先生からは母動物の影響でもありますが、(6)発性毒性試験(ラット)②とあわせて胎児所見に入れてくださいということで、記載の修正もいただいております。

山本先生からは児動物の所見にまとめていただければ、とコメントをいただいております。御確認のほうをお願いいたします。

次のボックスですが、母動物の35 mg/kg以上投与群で認められました体重増加抑制について、こちらはARfDのエンドポイントにしないということにつきまして、川口先生、桑形先生、松本先生、山本先生より、了解しますとのコメントをいただいております。

さらに③としまして、こちらは生存胎児数の減少、死亡胚胎児の増加、母動物の胎盤重量の増加について、こちらは母動物で体重増加抑制が認められる用量での変化であること。また、その他の試験の中で胎盤機能不全が妊娠後期から起きているということから、ARfDのエンドポイントにしないということについて御検討をいただきまして、川口先生、桑形

先生より同意します。松本先生からは生殖発生のご専門の先生方にお任せします、山本先生よりも御賛同のコメントをいただいております。

43ページの10行目から、こちらはラットを用いた2つ目の発性毒性試験です。こちらについて、母動物の35 mg/kg投与群で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないことについて、川口先生、桑形先生、山本先生より同意しますとのコメントをいただいております。

本試験の母動物の胎盤重量増加、胎児の死亡胚胎児増加について、こちらはARfDのエンドポイントとしないことについて、川口先生より当日審議でお願いします、桑形先生、山本先生より賛同しますとのコメントをいただいております。

44ページの15行目から記載がありますウサギの発性毒性試験につきまして、こちらは母動物の200 mg/kg投与群で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないことについて、川口先生、桑形先生、山本先生より同意しますとコメントをいただいております。山本先生からは体重減少ではないかというコメントもありますが、こちらはこれまでに倣って体重増加抑制の記載でいきたいと考えております。

②としまして、こちらは胎児の24時間生存率低下、母動物の胎盤重量減少が200 mg/kgで認められていますが、これについてARfDのエンドポイントとしないことについて、川口先生より当日審議でお願いしますとのコメントをいただいております。桑形先生、山本先生からは賛同のコメントをいただいております。

発生毒性試験等については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

38ページからになります。実はEPAは妊娠の可能性のある女性に対して別にARfDの設定していることもありまして、そのへんのことも含めて御議論をいただければと思います。

38ページからですけれども、特に急性参照用量の設定にかかわるところを中心に見ていただければいいのですが、40ページの中ほどに山本先生から御指摘がありますけれども、これは今までの慣例ということで、このままにさせていただこうと思います。

41ページの表37に関連して、桑形先生から修正をいただいておりますけれども、まずはこれをお願いできますでしょうか。

○桑形専門委員

事務局のほうから、生存胎児数減少、死亡胚胎児数増加をほかの試験とあわせて胎児の影響にしてもいいですかということに対して、まとめてくださって結構ですとコメントをしました。親だけの影響、子だけの影響と分け切れないのですけれども、ほかの試験とあわせて、胎児の所見とあわせていいとコメントをしました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

順序が逆になってしまったのですが、【事務局より】のところで35 mg/kg以上の生存胎

児数減少という話と、もう一つはラットの②の発生毒性試験で認められた死亡胚胎児の増加というところを整理してくれたということについて、川口先生、この当日という御意見どういふことでしょうか。

○川口専門委員

桑形先生の意見で問題ないと思います。

○松本座長代理

よろしいですか。ありがとうございました。

山本先生のまとめていただければというのは、これはこれで対応しているということでもいいのですか。

○桑形専門委員

多分、胎児のほうに入れてくださいというコメントだと思います。

○松本座長代理

わかりました。ありがとうございました。では、特段ここは問題ないということでしょうか。

それから、【事務局より】のもう一つですけれども、35 mgの体重増加抑制と、もう一つは35 mgの生存胎児数の減少とか死亡胎児数の増加というところで急性参照用量のエンドポイントにしませんでしたということですが、この点について、川口先生、桑形先生から同意しますということですが、桑形先生から何か御追加はありますか。

○桑形専門委員

ありません。

○松本座長代理

川口先生もよろしいですか。

○川口専門委員

ありません。

○吉田委員

先生方へのリマインドですが、この剤はアロマターゼのインヒビターなのです。そういうことがあって、きっとEPAは気にしているのだろうということが、それが単回で起きないということを先生方に御確認いただきたいということですが、オーケーということはアロマターゼのインヒビションというのは単回で起き得ないということでしょうか。

○松本座長代理

桑形先生、どうでしょうか。これは難しいですね。

○川口専門委員

ここに書いてあるのは、アロマターゼ・インヒビターを促すような所見ではないと思われます。

○細川専門委員

この剤そのものが菌の中のP450を阻害することが作用機序です。当然、P450は阻害します。作用機序がもともと、P450阻害が作用機序なので。イミダゾールの窒素のところがP450に。

○松本座長代理

胎盤重量あたりのところですね。胎盤機能不全、このへんをどう判断するか。

○細川専門委員

後ろでいくと、49ページにエストラジオールの量が減っているという記載があります。有意ではない。軽度ですね。酵素誘導も起こします。酵素阻害も起こすけれども、酵素誘導も起こすという剤です。

○吉田委員

よろしいですか。先生方への御参考で、私はこれが例えば、エストロゲンそのものであれば、川口先生の御専門ですが、多分単回投与によって気にしなければいけないことがいっぱいあると思いますが、アロマターゼ・インヒビターは医薬品でも乳がんの予防薬などで使ったりするものもあると思いますけれども、イミダゾール系のですね。こういうものは、恐らく複数回投与ではないかなというように思います。繰り返し投与によって、その毒性というのは強まります。ものすごい大量を投与したときにはあるのかもしれないのですけれども、今回、繁殖毒性である一定量は高く、できないですね。そのあたりの量との比較なのですが、私としては、恐らくこういったものは繰り返し投与によって酵素の阻害も誘導も、特に酵素の阻害は強まるのではないかと思うのですけれども、そのあたりのホルモンのことは川口先生がお詳しいので。

○川口専門委員

49ページとかを見ると、確かに特にエストラジオール、エストロゲンはあまり上がっていないので、これくらいの上がり方では影響はしないと思います。もっと10倍、100倍のオーダーでないと影響しないと、過去の実験の経験から思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

桑形先生、何か御追加はありますか。

○桑形専門委員

ワンショットで起きるかという吉田先生からの質問に対しては、確かに大量投与をすると、ある時期に胎盤重量の機能低下とか死亡胚が起こるだろうとは思いますが、やはりこのドーズと今、川口先生がおっしゃられたエストラジオールがあまり上がっていないことと、吉田先生からのコメントで普通は複数回で起こるだろうというのは、私もすごく思うので、この発生毒性試験（4）についての35 mgで認められている所見については、ワンショットで起こる可能性は低いのではないかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。ワンショットでは起きないのではないかとということで、ほか

に何か御意見はありますか。なければ今の議論を踏まえて、急性参照用量のエンドポイントにはしないということで、前に進めようと思います。

43ページもまた同じ用量ですけれども、35 mg/kgで認められた体重増加抑制の話と胎盤増加重量の話です。用量は同じですので、今のことを踏まえて、エンドポイントとしないということでよろしいでしょうか。

44ページの【事務局より】で200 mg/kgで認められた体重増加抑制についてエンドポイントとしないというところと、200 mg/kgで認められた胎児の生存率の低下。胎盤重量はいいとして、この2点について、桑形先生は事務局案に賛同しますということなのですから、何か御追加はありますでしょうか。

○桑形専門委員

同じようにアロマトラーゼ・インヒビターのことを考えなければいけないのですけれども、私はワンショットでは起きないかなと思ったのですが、科学的な根拠が見つけれられていないです。

○松本座長代理

御専門の方のジャッジは、それはそれでいいと思うのですけれども。

○桑形専門委員

200でワンショットで起きるかですけれども、ワンショットでは起きないと思います。やはり母動物にも影響が出ているドーズということもあるので、急性参照用量のエンドポイントとしないということで提案したいと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。エンドポイントとしなくてもいいのではないかとということですが、この点について何か御意見はありますか。よろしいですか。御専門の先生の御判断を尊重したいと思います。

山本先生からありますけれども、これは体重のことかと思うので、次に遺伝毒性に行っていたでしょうか。

○濱砂専門官

それでは、45ページの13行目から遺伝毒性試験です。本間先生より遺伝毒性に関し特にコメントありませんとコメントをいただいております。

表41で原体の遺伝毒性試験の概要が載っておりまして、網かけの部分について、こちらは根岸先生より記載の整備をいただいております。

4行目下のボックスに記載しておりますとおり、根岸先生より、JMPRの資料には、抄録並びに評価書に記載されていない試験の結果が記載されていますので、御検討くださいとコメントをいただきまして、事務局のほうで確認しまして、こちらは*in vitro*の遺伝子突然変異試験と*in vivo*の染色体異常試験について追記をしておりますので、御確認をお願いいたします。

47ページの表42の部分につきまして、6行目の注釈の部分で、根岸先生より追記のコメ

ントをいただいております。

説明が悪くなりましたが、表41の修正にあわせまして、45ページの14～18行目までの文章も事務局のほうで修正案を作成しております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

根岸先生からの御指摘ですけれども、ここは御解説をいただけますか。

○根岸専門委員

表の中の網かけの部分ですが、処理6時間後に細胞採取という、処理が何時間かというのが不明瞭だったと思いましたので、内容を見まして、6時間処理と24時間処理と48時間処理という、それだけでいいのではないかと思って、そういうふうに修正をさせていただきました。

JMPRの資料を見ましたら、載っていない試験があったので、これは載せるべきかどうか、私は判断ができませんでしたので、事務局のほうにお任せしました。いずれも陰性なので問題はないのですけれども、資料とされるのでしたら入れていただくのでもいいかと思っています。

代謝物のほうについては、データを見たら、代謝物については高濃度で菌の生育阻害が全部出ていましたので、注釈をつけたほうがよろしいかと思って入れました。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

今、御説明いただいたとおりなのですが、本間先生、今の点はこれでよろしいでしょうか。

○本間専門委員

特に問題ないです。*in vivo*はチャイニーズハムスターを使っているのですね。大丈夫です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

今、確認がありました、JMPRの資料を掲載するという点はこれでよろしいですか。

○横山課長補佐

基本的には、暫定基準が設定されている剤などは海外評価書から情報を見つけたら書くというもので、ただ、詳細がわからないとか、試験結果の妥当性がよくわからないという場合に省略していただくような場合はもちろんあります。

○松本座長代理

ありがとうございました。掲載することは特に問題ないけれども、先生方で内容が確認できているということの理解でよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

一応、濃度範囲もはっきりしているので、このとおりでいいのかなと思います。

○松本座長代理

試験の内容は十分ということで、JMPRの資料を掲載するということにさせていただきます。

私は気がつかなかったかもしれないのですが、45ページに根岸先生から、チャイニーズハムスターの件の指摘をいただいたのですが、これも直ったということでよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

この文章自身は私は直していないのですが、JMPRの結果を入れたので、ここを追加したということだと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性について、本間先生も全体的によろしいでしょうか。

○本間専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、その他の試験をお願いします。

○濱砂専門官

47ページの8行目から、その他の試験です。

50ページの12行目、(6)として、ラットの肝薬物代謝酵素誘導試験について、こちらはJMPRに記載のあった試験です。本試験におきまして、トリフルミゾール投与群の雌雄で統計学的に有意な肝絶対及び比重量の増加並びにチトクローム450の増加が認められたという結果になっております。また、各種酵素活性の影響は表46に記載しております。本試験において肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたこと。また、トリフルミゾールはフェノバルビタールと類似の酵素誘導を示すことが考えられたという記載になっております。

51ページの4行目から、こちらはマウスの28日間免疫毒性試験について、こちらもJMPRに記載のあった試験を記載しております。

13行目ですが、本試験において2,000 ppm投与群において体重増加抑制が認められ、抗SRBCの免疫グロブリンMの減少が認められた結果となっております。NK細胞活性に対する影響は認められませんでした。

16行目からですが、本試験において、一般毒性及び免疫毒性に対する無毒性量は200 ppmであると考えられたという結果になっております。本試験において、ほかの試験のプロファイルから、この16行目からの記載ぶりが適切か、御議論をいただければと思います。

その他の試験については以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

特段の御指摘はなかったのですが、51ページの（7）免疫毒性試験で認められたIgMの減少をどうするかという点なのですけれども、これは吉田先生、何かコメントはございますか。

○吉田委員

私が申し上げたのは、このJMPRのモノグラフを読むと、この剤は免疫系に対してsuppressiveということになりますね。ただ、下がっているのはB cell系だけで、そのほかのプロファイルからも、確か弱い感作性があったということはありましたけれども、むしろそれは反対のほうなので、御提案としてはJMPRではこういうように記載をされているというところで止めてしまって。

先に行くと食品健康影響評価にも同じ文言が記載されていますが、そうなってくると、この専門調査会としては、この剤についてはJMPRの資料をもとに免疫毒性があったというように判断したということになりますね。

ただ、免疫毒性は最近いろいろなところからガイダンスが出ておりますが、やはりトータルで見るべきだろうということがどこのガイダンスにも、FDAのガイダンスはじめ、示されておりますので、そう思いますと、この結果だけで免疫毒性ありというように、この専門調査会として書き込んでいいのかどうかだけは、今回新しく記載された資料ですので、先生方に御判断をいただければと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

私もこの45%に減少したというのはかなり大きな変化だとは思うのですが、今、吉田先生が言われたように、ほかのものは何も動いていなくて、全体的にはごく弱い変化が認められたというような認識を私は実は持っているのですが、このへんは何か、川口先生から御意見はありますか。

○川口専門委員

ほかのこれまでの試験を見ても、積極的に免疫毒性があるような血液の動きとかはそんなにないような気がするのですが、これだけで言い切るのはちょっと難しいかもしれません。

○松本座長代理

なので、IgMの減少が認められた。しかし、NK細胞の影響はなかったということで、明らかな免疫毒性とは考えられなかったというような文言を足したらいけないのでしょうか。

○川口専門委員

53ページの17行目のことですか。

○松本座長代理

そうです。今、川口先生が言われたのは食品健康影響評価で、53ページの17～18行目に

免疫毒性でIgMの減少が認められたとはっきり書いてあるのですけれども、これをどうするかということですね。

○川口専門委員

そうです。これは単に結果の記載だけだと思いますけれども、ここでとどめるのか、書かないのかということです。

○松本座長代理

私は、この変化は免疫抑制の影響としては非常に弱いものだと思うので、(7)の試験のところでIgMが減少したと、これはもう事実でいいと思います。だけれども、ほかの何とかを含めて、明らかな免疫毒性を示す影響は認められなかったというように書いてしまったら、ここに書いたらだめなのかなと。

○吉田委員

私も松本座長代理のおっしゃることのほうがリーズナブルかなと思います。その場合、16行目と17行目の書きぶりをどうするかですけれども、一般毒性についてはいいのかもしれないのですが、免疫毒性のところはこの文章からは消して、今、松本先生がおっしゃったことを記載するということになりますか。

○松本座長代理

これは無毒性量を書かないといけないですかね。明らかな免疫毒性は認められず、無毒性量は2,000 ppmと考えられた。

○吉田委員

ただ、JMPRの資料だけなのですよ。それ以上はなかなかわからない。ただ、ガイドライン試験であることも確かです。OECDのテストガイドラインにありますよね。28日間の試験はあると思います。

○堀部課長補佐

OECDにはないと思います。

○吉田委員

ありませんでしたか。EPAだけでしたか。でも、比較的一般的によく行われている試験ですよ。むしろ、そういたしましたら、今、松本先生がおっしゃったように、16～17行目をこのかわりに書き込んでもよろしいのかもしれないです。これは免疫毒性を見る試験だとしたら。やはり事務局的にはNOAELを書いたほうがいいですか。

○横山課長補佐

こちらはあくまで案ですので、御承知のとおり、JMPRの評価に沿って書いていまして、詳細に報告書までデータを御覧いただいているわけではないので、この試験からの御判断にも限界があるかと思いますので、整理の方法としては2とおриあると思います。

1つは、JMPRを参照しているということで、15行目までの事実だけを書いてフルストップですね。IgMが減少したということとNK細胞活性に対する影響は認めなかったで終わり。先生方が全体を御覧になって御判断をする限り、この剤に免疫毒性はあまり問題ない

ということであれば、わざわざ食品健康影響評価にも書き出さないというのが1つ。

もう一つが、17行目のであると考えられたというところは、JMPRではこのように判断されている。一方、この剤のプロファイルなどの全体を考慮すると、本剤に免疫毒性を示唆するような毒性は認められなかったと考えたというのを農薬専門調査会の判断として書き足すという、大まかに言うと2とおりのまとめ方があるのかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。でも、これはIgMが減少したで切ってしまうと、ちょっと説明不足かなと私は思うので、後で提案をいただいた、JMPRはこう判断したけれども、食品安全委員会ではほかの試験結果等を考えあわせて、免疫毒性を示唆するものではないと考えたとか、それはいけないですか。

○吉田委員

前のパターンの場合は参考資料扱いになりますか。

○堀部課長補佐

その他試験なので、そもそも参考資料にしなくても無毒性量を書かなければ、参考と同じ扱いなので、参考資料と前みたいに書き出す必要はないと思っています。ただ、素人の素朴な疑問ですけれども、JMPRの評価書を読むと、免疫系に関連するようなファクターとして、ここの試験で見られていると書かれているのは、脾臓と胸腺の重量とIgMとNK細胞だけです。これで逆に免疫毒性の有無を論じていいのでしょうか。

ほかのプロファイルとの関連というのはわかるのですが、ほかの免疫に関連するようなものは逆に何も見ていないようにも見えるので、農薬専門調査会として免疫毒性の有無をこの情報から逆に判断ができるのかなというのが、よくわからないなと思ったので。それであれば、例えば胸腺重量には変化がなくて、IgMはちょっと減ったようで、NK細胞に影響はなかったというのは事実として、JMPRはそうやって書いていて、というところでまで止めてしまうのも一つの手なのかなと思って、そこはわかりません。すみません。

○松本座長代理

そうですね。それもあります。

○吉田委員

JMPRは最後のテンプレートのところで、Immunotoxicityがあって、そこはありで、NOAELを書いているということです。ただ、さっき川口先生もおっしゃったように、全体のプロファイルを見て赤血球が下がっていたり、脾臓が小さくなっていたり、長い試験で感染が起きやすくなっていたりというようなことはないですよ。全体のプロファイルから見てということはある程度、一般毒性の所見からも拾えることかもしれません。

○松本座長代理

ということは、IgMが減少したけれども、NK細胞活性の影響は認められなかった、そこで止めてしまうのがいいのかもしれませんね。これだけしかないのも、その後にいろいろと言わないほうがいいのかもしれません。

○堀部課長補佐

先ほど座長代理が、免疫毒性はあったとしても弱いのだとおっしゃったことをもう少し補足するとするならば、脾臓と胸腺という免疫の系にかかわるような臓器の重量に変化はないとは書いてあるので、そこを一言書き足すと、さらに弱まるかもしれないと思ったのですけれども、書かなくてもいいかもしれないなとも思っています。

○松本座長代理

書かないで、今、話題が出ましたけれども、最後の食品健康影響評価でも触れないで、結果だけ書いておく。その程度の変化だったということではいかがでしょうか。よろしいですか。よろしかったら、そうさせていただきます。

○川口専門委員

いいと思います。51ページの16行目からは削除ですね。

○松本座長代理

はい。そうすると、その他試験はそれでよろしいでしょうか。時間を過ぎてしまって、ごめんなさい。御都合の悪い人はいますか。あと10分ほど。

○腰岡専門委員

次の会議が。

○松本座長代理

すみません。では、食品健康影響評価の植物のところの御確認をお願いします。先に植物をやってください。

○濱砂専門官

52ページの食品健康影響評価です。

16～19行の部分で、吉田先生よりりんご果実で最大11.1%TRR認められたとあるが、これは前の部分には見当たりませんということで、事務局で改めて確認をしまして、りんご（葉）で最大19%TAR、ぶどう（葉）で最大11.1%TRR認められたと修文をしております。

20行目から、後作物の植物体内運命試験の結果を記載しております。

24行目から、こちらは吉田先生より、前の部分との記載ということで、セルリーの7.22 mg/kg及び茶という形で修文をいただいております。

26行目から、こちらは海外における後作物残留試験の結果を記載しておりまして、28行目の0.134のところを0.14と吉田先生より修文をいただいております。

吉田先生から、こちらはセロリとセルリーという表現がそれぞれ混在しているのですが、これも御質問をいただいております。こちらは推定摂取量では厚生労働省の審議会の資料でセロリとなっているので、そちらではセロリとして、ほかではセルリーとしているという形になっております。

53ページの30行目からですが、本剤、31行目の下からの【事務局より】のボックスですが、こちらは家畜残留試験は乳牛しか実施されていないのですけれども、畜産動物を用いた動物体内運命試験で10%TRRを超えて認められた代謝物が全てラットと共通であったた

め、畜産物中の暴露評価対象物質としてトリフルミゾールという形で新たに設定しております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

吉田先生からコメントをいただいているのですけれども、これはもう反映したということでしょうか。腰岡先生、何かお気づきのところがありますか。

○腰岡専門委員

さっき指摘があったアニリン含有代謝物が5か所ほど出てくるので、それはアニリン骨格を有する、か、あるいは持つ、かに直してください。

○松本座長代理

これは先ほど御指摘いただいたものですね。

○腰岡専門委員

そうです。

○松本座長代理

全てアニリン骨格という記載に直していただくということで、ほかにはよろしいですか。ありがとうございました。急に振ってしまいまして、すみません。

そうしますと、植物が終わったので、これはどうしたらいいですか。30ページに戻ればよろしいでしょうか。全体の毒性を見てきて、30ページの2行目明らかな急性神経毒性は認められなかったの記載ですが、病理所見とかも影響がなかなかないので、明らかなものはなかったというのは、これはもうちょっと詳しく書いたほうが、もうこのままでいいということでしょうか。

○川口専門委員

言い過ぎだということですか。

○松本座長代理

明らかなという表現でいいですか。

○吉田委員

言い出しっぺなので、すみません。特にここに文言をとということではなくて、この文言でよろしいですねということを御確認いただければということです。

○松本座長代理

わかりました。すみません。例えば、急性では病理の所見は見えていないわけなので、わからないから、この25 mg/kgがまず無毒性量と考えられて、明らかな神経毒性は認められなかったということで、このとおりで終わるということでしょうか。

○川口専門委員

結構です。

○松本座長代理

そうすると、急性参照用量に行ってしまっているのかな。食品健康影響評価ですか。お願いします。

○濱砂専門官

54ページの2行目からです。こちらは単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響については、62ページにございます表49に示されております。トリフルミゾールの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響について、無毒性量のうち、最小値はラットを用いた急性神経毒性の25 mg/kg体重であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.25 mg/kg体重をARfDと設定したと記載しております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

確認ですが、53ページの17～18行目の免疫毒性に関する記載は削除するということよろしいですね。あとは特段、御指摘がなくて、急性参照用量については急性神経毒性の試験を根拠にするということで、特段、御意見はないでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、54ページの一番下ですけれども、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はラットを用いた急性神経毒性の25 mg/kg体重であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.25 mg/kg体重を急性参照用量とするということで、食品健康影響評価のところよろしいですか。

よろしければ、ここで特段、御意見がなければ、まず、トリフルミゾールを終わらせたほうがよろしいですね。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長代理

それでは、ありがとうございました。

本日の審議を踏まえ、トリフルミゾールの一日常容摂取量（ADI）につきましては、以前の結果と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量である4.6 mg/kg体重/日を安全係数300、種差10、個体差10、最小毒性量を用いたことによる追加の係数3で除しまして、ADIを0.015 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である25 mg/kg体重を安全係数100で除しまして、ARfDを0.25 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長代理

では、そうさせていただきます。ありがとうございました。

先ほどのテブフェノジドの残った部分です。今お配りいただいた資料の食品健康影響評価の21行目で、血液の影響が主だということで順番を変えていただいて、テブフェノジド投与による影響は主に血液（溶血性貧血、メトヘモグロビン血症等）及び体重（増加抑制）に認められたということと2世代繁殖試験において、非出産率増加並びに平均出生児数及び平均生存児数の減少が認められたと書くというところで、これは桑形先生、よろしいですか。

○桑形専門委員

はい。

○松本座長代理

それで結局、33行目、これらから、食品安全委員会農薬専門調査会は、25 ppmが2世代繁殖試験の無毒性量に相当すると判断し、この25 ppm（1.6 mg/kg体重/日）の用量が各試験の無毒性量の最小値であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.016 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。また、テブフェノジド投与により認められたメトヘモグロビン血症は単回投与により生ずるとは考え難いと判断した。したがって、テブフェノジドの単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。それで、ARfDは「設定不要」と一番下の行を直したということですね。

これはしたがってはいますか。したがってとあって毒性影響は認められなかったためというのは、言葉だけですけれども、こういう感じですか。

○堀部課長補佐

お任せします。あってもなくてもいい感じではあって、何回か読み直して、したがって、と入っただけなので、ないほうがしっくりくるということであれば、こだわりは全然ありません。

○松本座長代理

私はないほうが好きなので、いいですか。食品健康影響評価をざっと直していただいたのですが、これでよろしいでしょうか。何かありますか。超過して申しわけありません。

○細川専門委員

「また」の後に「各種試験により」とか、何か足りないような気がします。2行目の「また」とその間に「各種試験により」とか「総合的に判断して」とか何もなくて、ここで結論が出るのも何か嫌だなという感じがいたします。

○松本座長代理

確かにそうですね。「総合的に判断して」というような言葉があったほうが、急にここに入ってしまうと何も考えないでやったのかなと。

○細川専門委員

何か入らないと嫌だなと。

○堀部課長補佐

各種試験と言うと何を見たかがわからないので、後段で出てきた「総合的に」という言葉をこの文章のどこかに入れられればいいかなと思ったのですが、どこに入れるのが一番いいかは後で読んで考えたいと思いますが、いかがでしょうか。

○松本座長代理

「総合的に」を入れるということでよろしいでしょうか。

○細川専門委員

判断の根拠がないとね。

○松本座長代理

今、川口先生から、一番下にARfDは設定不要とありますが、設定する必要はないでしたか。

○川口専門委員

設定の必要はなし。

○松本座長代理

設定の必要はなしと書いているのではないかということです。言葉尻のことだけです。

○堀部課長補佐

ほかの評価書を確認して適切に直します。すみません。

○松本座長代理

お願いします。今、評価書を読んだので、この最後のところを読まなければいけないですか。

○横山課長補佐

読んでいただいたので、もう大丈夫です。

○松本座長代理

わかりました。もたつきまして、申しわけありません。今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

テブフェノジドにつきましては、最大の難関の部分クリアしていただいたのと、トリフルミゾールは今回大きな論点の変更がなかったということで、評価書案なのですが、いかがでしょうか。事務局のほうで修正をさせていただいて、特に悩むところがあれば、そのまま幹事会に進めさせていただくというのはいかがでしょうか。

○松本座長代理

そのようにお願いします。

○横山課長補佐

それでは、日程です。幹事会ですが、3月24日木曜日の開催を予定しています。よろしくお願いいたします。本部会ですが、年度内につきましては今回が最後です。来年度の日程につきましては、追って先生方と御相談させていただきたいと考えております。

また、今回改選がございまして、2年の任期を終了いただきます。細川先生ですが、任期満了で今回の部会で最後になります。どうもありがとうございました。

先生方、2年間どうもありがとうございました。

○松本座長代理

ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

時間が延びまして、大変申しわけございませんでした。半年間、ありがとうございました。

本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上