

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第55回会合議事録

1. 日時 平成28年6月10日（金） 13:58～16:32

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（フェンピラザミン、ボスカリド）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）

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、加藤専門委員、
川口専門委員、久野専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、塚原専門委員、
中塚専門委員、増村専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

玉井専門参考人、山手専門参考人

（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、高嶺専門職、小牟田専門職、岩船係長、諧係長、
小田嶋係員、河野技術参与

5. 配布資料

- | | |
|----------|-----------------------|
| 資料 1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料 2 | フェンピラザミン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 3 | ボスカリド農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 1 | フェンピラザミンの回答書（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第55回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

なお、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、評価第三部会の専門委員の先生方13名に御出席いただく予定です。

また、玉井先生と山手先生には専門参考人として御出席いただいております。

代田先生と吉田充先生におかれましては、少し遅れての御出席を御予定されております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬フェンピラザミン、ボスカリドの食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 フェンピラザミン農薬評価書（案）、

資料3 ボスカリド農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

机上配付資料1 フェンピラザミンの回答書、

を用意させていただきました。

資料につきましては以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○西川座長

続きまして、「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事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

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報告申し上げます。

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。

○西川座長

先生方、御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)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬フェンピラザミンの食品健康影響評価について、経緯も含め事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

それでは、資料2をお願いいたします。

今回、フェンピラザミン第2版の審議をお願いいたします。

こちらは今年3月に農薬登録申請の適用拡大、すいか、メロン等とレタス、ラズベリー等のインポートトレランス設定に係る評価依頼です。これらの作物残留試験について各成績が提出されております。また、急性参照用量についてもあわせて御検討をお願いいたします。

8ページ、こちら要約については食品健康影響評価の内容に合わせて最終的に修正したいと考えております。

9ページ、28行目に構造式を記載しております。こちらピラゾリノン系の殺菌剤でして、エルゴステロール生合成経路の阻害による作用と考えられております。

11ページ、11行目から動物体内運命試験です。こちらについてはEPAの評価書にありましたヤギ、また、EFSAの評価書にございましたニワトリの試験について、それぞれ追記を行っております。

12行目のラットの試験につきまして、22行目で $T_{1/2}$ は低用量群に比べ高用量群でおよそ6倍遅延したという記載になっております。こちらについて加藤先生より、こちらは表1の薬物動態学的パラメーターの中で言う分布相の $T_{1/2}$ のことを指しているのでしょうかというコメントをいただいております。こちら分布相に関する記載ですので、事務局の修文としまして $T_{1/2}$ の後ろに（分布相）と記載しましたが、この記載ぶりでよいか御確認のほうをお願いいたします。

12ページの表2の分布の表ですけれども、こちらは消化管内容物について最近の記載ぶりに合わせて削除を行っております。

13ページ9～10行目につきましても、それに合わせた修文を行っております。

14ページの表3につきましても、同様に消化管内容物について削除を行っております。

16ページの④排泄につきましても、こちら11～12行目につきまして主に尿中に排泄されたということで記載整理を行っております。

16ページの19行目から、こちらEPAの評価書に記載のありましたヤギの動物体内運命試

験についてです。こちらの結果ですが、4行目にありますとおり残留放射能濃度は肝臓及び腎臓に高く認められたという結果になっております。また、認められた代謝物ですが、筋肉においては代謝物B、代謝物Dが10%TRRを超えて、また、肝臓においても代謝物B及びDが認められております。また、腎臓においては代謝物B、代謝物D、これはいずれも抱合体を含みますが、これが10%TRRを超えて認められております。

9行目、筋肉中に認められた代謝物Dの値につきまして、篠原先生、加藤先生、玉井先生、與語先生より修正をいただいております。

13行目、肝臓での代謝物Dのグルクロン酸抱合体が認められたことについて、篠原先生、加藤先生より修正をいただいております。

17行目、腎臓で認められたほかの複数の代謝物のTRRの値につきまして、こちら玉井先生よりEPAの評価書では7%とあります。この値と対応させた値なら7%としたほうがいいですというコメントをいただいております、記載の修正をしております。

22行目からは、EFSAの評価書で記載のありましたニワトリの動物体内運命試験についてです。

26行目以降ですが、未変化体のフェンピラザミンは脂肪中に高い割合で認められ、ほかの試料中ではほとんど検出されませんでした。代謝物としては卵白に代謝物B、卵黄、筋肉及び肝臓中に代謝物Dがそれぞれ認められたという結果になっております。

動物体内運命試験については以上です。

○西川座長

それでは、これは第2版ですので、急性参照用量の設定、追加試験、さらにコメントをいただいた点を中心に見ていきたいと思います。

まず最初は11ページの22行目に $T_{1/2}$ について27行目のボックス、加藤先生からこれは分布相を指しているのですかということで、それを受けて（分布相）という記載にしたかどうかという事務局の提案ですけれども、加藤先生いかがですか。

○加藤専門委員

はい、結構です。

○西川座長

こういう記載は今までしてきたのでしょうか。

○横山課長補佐

例えば22行目、今（分布相）と記載しているのですけれども、「分布相における $T_{1/2}$ は」と書いてもいいですか。

○西川座長

これまではどのような記載ぶりだったのでしょうか。

○横山課長補佐

あまり何相におけるというのはなくて。

○西川座長

ではどちらかにしたいと思いますので、玉井先生いかがですか。

○玉井専門参考人

これは第2版なのでコメントをしなかったのですが、分布相の $T_{1/2}$ はあまり意味がないので、この文自身を削除してもいいかなと。消失相なら意味があると思うのですが、もし変えてもよろしければそうしていただいたほうがいいと思います。

○西川座長

加藤先生、よろしいですか。

○加藤専門委員

はい。分布相はあまり書く必要はないかなと思ったのですが、第2版ということなので消すのもどうかと。

○西川座長

では、なしということで。ありがとうございました。

あとは12ページからの表2、表3については腸管の内容物を表中から削除する。13ページの9行目についても同様ということです。

16ページの排泄については、11行目から12行目にかけて、これは現行の書きぶりに直したというところで記載整理しています。

17ページ9行目に数値の修正を4名の専門委員、専門参考人の方々からいただいております。そのように直っていると思います。

13行目、代謝物の記号が違っていたということで、BからDに変更するということです。

17行目は10%TRR未満という記載であったのが、これはEPAの評価書では7%という数値が明記されていたので、それに変更してはどうかという玉井先生の御意見にしたがって、そのように修正されました。特に問題はないかと思います。どうもありがとうございます。

以上ですね。では続けて植物体内運命試験から作物等残留試験まで説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

17ページの31行目から植物体内運命試験です。

こちらにつきましては21ページ(4)、こちらEPAの評価書に記載がありました後作物植物体内運命試験について追記しております。本試験では小麦、レタス、にんじんを用いて試験が実施されまして、後作物中の成分としましては未変化のフェンピラザミンのほかに10%TRRを超える代謝物としてC及びHが認められたという結果になっております。

21ページの19行目以降、土壌中運命試験、また、水中運命試験、土壌残留試験につきまして新しい試験等の追記はございません。

24ページの加水分解試験の結果について7行目ですが、こちらフェンピラザミンのpH9における50℃での30時間後の値について、吉田先生より3.3～9.5%TARと修正をいただいております。

25ページの12行目から作物等残留試験についてです。

14行目からの国内の結果ですが、新しく追加されたデータに基づきまして、別紙3にも追記を行っております。フェンピラザミン及び代謝物Bの残留値につきまして、こちらフェンピラザミンにつきましては今回追加されたデータを基に、最終散布3日後に収穫したもも（果皮）の23.8 mg/kgが最大の値となっております。

また、20行目からですが、こちら可食部においてはフェンピラザミンの最大残留値は、最終散布1日後に収穫した温州みかん（果皮）の6.58 mg/kgであったという結果になっております。

24行目からは海外における作物残留試験につきまして記載しておりまして、結果は別紙4に示しております。フェンピラザミンの最大残留値は、最終散布当日に収穫したキャンベリーの2.86 mg/kgであったという結果になっております。

26ページの2行目から後作物残留試験についてですが、こちら今回EPAの評価書の中に海外における試験がありましたので、追記を行っております。こちらレタス、トマト、大麦及びにんじんを後作物残留試験が実施されておりまして、フェンピラザミン及び代謝物Cは、いずれも定量限界未満であったという結果になっております。

18行目からは推定摂取量になりますが、こちら今回の作物残留試験のデータが追加されておりますので、それに伴いまして表18に示しておりますとおり、推定摂取量の値を修正しております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

植物代謝については特にコメントはいただいております。

環境については24ページの7行目に吉田専門委員から数値の訂正の御意見が出ておりますので、そのように修正されていると思います。

作物等残留試験についても事務局の修正のみで、特に御意見はいただいておりますけれども、よろしいでしょうか。

○與語座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして一般薬理試験から刺激性、感作性のところまで説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

26ページ28行目から一般薬理試験です。毒性試験等についてADIは決定済ですが、ARfDを設定いただくに当たって毒性所見の発生時期でありますとか、用量等の追記を行っております。

まず一般薬理試験につきまして今回追加されたデータはございません。

表19に記載のありますとおり、こちら血圧、心拍数及び呼吸につきましては、いずれも2,000 mg/kg体重で特段作用はなかったという結果になっております。

27ページの5行目から急性毒性試験です。こちらにも新たに追加された試験がございます。

表20にあります急性毒性試験の概要ですが、こちらフェンピラザミンにつきましてLD₅₀は2,000超、また、代謝物BにつきましてLD₅₀は500超という結果になっております。

13行目からは急性神経毒性試験についてです。28ページ23行目のボックスを御覧ください。こちら雄の400 mg/kg体重以上投与群の投与当日に自発運動量の減少。こちら総移動距離及び立ち上がり回数の減少がみられております。また、雌の2,000 mg/kg体重の投与当日に、こちらにも立ち上がり回数の減少がそれぞれ有意に認められておりまして、こちら初版審議で毒性所見とされていないのですが、念のため御検討をいただいているものです。

こちらにつきまして各先生よりコメントをいただいております、長野先生からは、こちらは軽度な影響ですが、ARfDのエンドポイントにしたほうがよいと思います。理由としましては、まず1つ目にほかの剤でも自発運動量の減少をARfDのエンドポイントにしている。2つ目としまして、雄では2,000 mg/kg体重で体重増加の抑制があり、特に雄に何らかの影響があったと考えたほうがよい。3つ目としましては、EPAとEFSAでは自発運動量減少を毒性所見として採用しているというコメントをいただいております。

久野先生からは、フェンピラザミンの急性神経毒性につきましてEPAでは非特異的反応と推察しています。2次的な反応を含めて毒性とするのであれば、ARfDのエンドポイントとしてもよいかもしれませんとコメントをいただいております。

山手先生からは、こちら初版の審議ではどのような理由で自発運動量の減少を毒性としなかったかをもう一度議論しておく必要があると思います。急性投与による毒性と関連しない一過性の所見ならば、ARfDの評価対象にしくなくてもよいと思います。当日審議願いますとコメントをいただいております。

西川先生からは、こちらラットで観察された自発運動量減少は見落としていた可能性があり、議論の余地があります。抄録では「生物学的変動の範囲内の変化」であることから、検体投与に関連するものではないと考察していますが、その根拠を示すことが可能かについて御確認をお願いします。EPAではこの試験のNOAELを80 mg/kgとしてARfDを設定していますとコメントをいただいております。

高橋先生からは、こちら雄の400 mg/kgの投与日の総移動距離及び立ち上がり回数減少はARfDのエンドポイントとして採用したほうがよいと存じますとのコメントをいただいております。理由としましては、用量反応性が認められること。生データを経時的に比較すると対照群と同様に移動している場合もあるので、一般状態悪化により動けないのではない。3つ目としまして、立ち上がりと中央滞在時間は、移動距離低下に伴って低下している。以上からオープンフィールドについては不安傾向等による中枢影響により、自発運動の低下が生じていることが示唆されます。ただし、プレテストを実施しているため、新

規場面における不安反応評価に影響している可能性を考慮する必要がありますとのコメントをいただいております。

川口先生からは、立ち上がり回数の軽度な減少は明らかな検体の影響と判定するのは困難で、生物学的変動の範囲内の可能性が高いと判断されます。よって毒性所見としないほうがよいと思いますが、ARfDに関連します。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。

また、こちら山手先生から質問がありました過去の初版での審議についてなのですが、こちら初版のときには評価書も「生物学的変動の範囲内の変化」ということで申請者等の考察が特についていませんでしたので、それ以上の議論がされていませんでした。

机上配布資料1を御覧ください。こちら西川先生からのコメントにありますとおり、生物学的変動の範囲内の変化の根拠を可能であれば示すことということにつきまして、申請者より回答をいただいております。こちらについて、まず申請者から報告書においても同様に「生物学的変動の範囲内」であり、「検体等の投与に関連しない」と報告されています。

今回、ARfDのことを申請者のほうで検討するに当たって、こちら過去の背景値を入手したところ、いずれの所見も背景値の平均を下回ることが確認された。背景値の最小値を上回る変化もあるものの、対照群と比較として統計学的有意差があり用量相関性も認められることから、申請者としては投与の影響と判断したと回答をいただいております。

また、この所見を考えるに当たって親委員の先生から御指摘いただいております、30ページを御覧ください。こちら亜急性毒性試験のラットの90日間亜急性毒性試験ですが、こちら混餌投与による試験が行われておりまして、1,000 ppm、64～68ぐらいのところで無毒性量が得られている。

また、32ページの2行目になりますが、こちら混餌投与で行われていますが、こちらの亜急性神経毒性試験においては、同様に1,200 ppm、87～100ぐらいで無毒性量が得られておりまして、こちらでは一般症状とか機能観察総合検査などについて検体投与による影響は認められなかったということもあわせて御検討をお願いできればと思っています。

また、さらにこれに関連したのですが、親委員の先生よりこちらのフェンピラザミンの構造式を見たときに、9ページの28行目にお戻りいただきまして、この構造式を見たときに右下の部分にアシルチオールが代謝によって出てきた場合に、極端に高い投与量で投与したときに、仮にこれが切断されると影響が出る可能性もなくはないというコメントをいただいております。これらについてあわせて御議論のほうお願いいたします。

ボックスの中でもう一個、こちら高橋先生からのコメントの括弧書きのところで、抄録の中で肉眼的病理検査の記載「生食液で固定してと殺し」は奇妙な表現ですというコメントをいただいております、こちらタブレットの左上にタグが出ていると思いますのでクリックをお願いします。こちら原著のほうになっておりまして、下から4行目以降、この部分でsacrificed by perfusion/fixation with 1 ml of 50 IU heparin hold by 0.9% sodium buffer the solutionとなっていますので、御確認のほうをお願いいたします。

評価書にお戻りいただきまして29ページ2行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきまして、こちらについては今回、追加のデータ等はございません。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

ここでは主にラットの急性神経毒性試験について、議論をすることになるかと思います。この試験の28ページの23行目からの事務局よりのボックスで、雄の400 mg/kg体重以上の投与群で投与当日に認められた自発運動量の減少。これを急性参照用量のエンドポイントにするかどうかについて議論をしたいと思います。そのボックスの下の方に皆さんの意見が出ておりまして、多くはこれはやはり毒性として急性参照用量のエンドポイントにしてもよいという意見が多いかと思うのですが、一番詳細にコメントしてくれた高橋専門委員、補足説明をお願いします。

○高橋専門委員

これはオープンフィールドでの観察結果で、実際の生データが77ページからになるのですけれども。

○濱砂専門官

タブレットの左上、77ページになっているかと思うしますので、よろしくお願いします。

○高橋専門委員

このところにそれぞれのデータが書かれています。ざっと見ますとこちらのほうでもコメントさせていただいたのですが、まず動けないのか、動かないのかというところを判断しようと思ひまして、コントロールと比較しますと動きが悪いところもあるのですが、特にbin 2、6、7、8のあたり、有意差のついているあたりなのですが、コントロールと同じように動いているところもありますので、一般状態の悪化で動けなくなっている状態ではないという判断ができます。立ち上がりと中央滞在時間を見ますと移動距離に伴って低下しています。わかりやすいのがbin 5になると思います。77ページに移動距離があって、binのセンタータイムは次に続いてbin 5になります。

これは1つ訂正がありまして、新規場面の「規」は「奇」です。つまりオープンフィールドに置いたときに、新しい、そういうものを新奇場面と言うのですけれども、ラットは基本的に好奇心があるというか、新しい場面に置いたときにはまず探索行動をしようとするわけですが、その好奇心よりも不安傾向のほうが上回ってしまった場合にすくんでしまうというか、動けなくなってしまうというところが判断できますので、これは動けないのではなくて不安傾向等に、これだけでははっきりわかりませんが、中枢影響が出て自発運動が低下しているように見えるのではないかと判断しました。

ただ、1つ懸念点としましては、これは全くの新奇場面ではなくてプレテストをしていますので、ある程度ラットはもしかしたらその環境を覚えているかもしれません。そういう影響は考えなければならないのですが、これから見られることは恐らく中枢には何か

影響があったと私は判断できると考えました。

後半になってから動きが悪くなってきているのですが、それはコントロールもありまして、それは探索が終わって言ってみれば飽きてきているという状況で動かなくなってきたというところですよ。そのように判断しました。

○西川座長

ありがとうございます。

この試験の内容を十分吟味した上で、これは毒性と考えるべきという御意見だと思います。あと、そうではないという御意見として、まず山手先生、これは議論していく必要があるということで、何か補足はございますか。

○山手専門参考人

私が指摘したのは、自発運動量の減少という点に限って意見を述べたのですけれども、その当時は生物学的変動の範囲内ということで、それほど重要視しなかったのだと思います。ただ、ほかの先生方の御指摘も含めてこの自発運動量ですけれども、何らかの影響があるということはリスクを重んじれば急性参照用量の対象の症状としてもいいのかなと今思っています。

そのほか今、御説明いただいた立ち上がりとか総移動の点は、机上配付資料で配られているように申請者のほうも影響ありということで理解していいのですね。事務局に確認です。

○濱砂専門官

はい、そうだと思います。

○山手専門参考人

わかりました。同意いたします。

○西川座長

あと、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

机上配付資料1と高橋先生の説明で、やはり毒性とすべきなのかなと意見が変わったのですけれども、あとプラスで90日の亜急性ラットのところで最高用量が196とか200台なのですが、それでも神経症状が見られていないのですけれども、急性神経毒性では400とかなり大量に与えているので、これで神経毒性が見られて90日では投与量も少ないので見られなかったのかなと。それも踏まえて400では毒性としたほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この試験についての考え方は皆さん一致したと思います。

あと構造から神経の影響が出てもおかしくないという御意見があったのですが、それとも一致すると思います。

亜急性毒性試験との関連で見る必要があるということでしたが、急性試験と亜急性試験は別物なので参考にはなるとは思うのですが、急性神経毒性試験の評価を変えるまでもないと思うのですが、何か補足がございましたらお願いします。

○吉田委員

私が申し上げたいのは事務局とは違ひまして、最後の毒性の一覧表を御覧いただくと、この剤のプロファイルというのが肝臓が腫れる、それに伴って甲状腺というものもありますけれども、そういうことと、私は動態の専門家ではないのですが、組織分布を見ますと、中枢にはいっていないのです。24時間以内には60%排泄というようなことも。本当に神経毒性がこの剤はあるのだろうかということが1点と、この剤のプロファイルとしてARfDを打たなければいけないような懸念のある剤なのかなという観点で考えた場合に、実際、今の値を置いていただくとADIとARfDは約3倍しかないのです。非常に近い値なのですが、本当にそういう懸念のある剤なのかなというのが最初に私の中の疑問としてあったことが1点と、申請者の意見は申請者の意見なのですが、拝見すると比較的背景値の対照群が高い値にいずれもあるなというのもありましたので、そういうことをあわせ持って考えますと、2,000に何か影響があるということは体重も落ちていますし、あるのかもしれないのですが、この400はどうなのだろうというのが私の疑問としてありまして、一度先生方にもその点を見ていただければと思って申し上げたということです。

○西川座長

ありがとうございます。

結論として急性神経毒性試験そのものを評価した場合でも、やはり400における影響は毒性と考えるべきという意見で一致しておりますし、申請者もそれでよいという見解を示しておりますので、一応この部会としてはそのように評価したいと思います。ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

すみません、1点だけ。自発運動量減少をとるということでしたので、28ページの本文の書きぶり、こちら14行目以降を22行目にかけて、それに伴って修文しましたので念のため御確認をお願いいたします。

○西川座長

そうなっていますね。ありがとうございます。

では続けてください。

○濱砂専門官

30ページから亜急性毒性試験についてです。

こちらにつきましては、(2)はEPAの評価書にありましたマウスの90日間亜急性毒性試験について追記をしております。こちらについては系統及び動物数は不明でしたので、参考資料という形で記載をしております。

本試験において4,000 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制、Bil、TP及びAlb減少並びにA/G比の低下が認められたという結果になっております。Creの減少について後のラットの併合試験の中で西川先生より、有害影響とは考えられないので削除というコメントをいただいております、それに合わせてこちらでも削除を行っております。念のため御確認をお願いいたします。

31ページの4行目から、こちらはイヌの90日間亜急性毒性試験についてです。表24の中で雄の150 mg/kg体重/日投与群での腹水貯留について、こちら事務局のほうで削除を行ってしまったのですが、西川先生よりこちら組織検査で確認できていないので残しておいたほうがいいのかとコメントをいただいております。戻そうかと思っているのですが、念のため御確認のほうをお願いいたします。

また、この試験において50 mg/kg投与群の雄の1例及び150 mg/kg投与群の雄2例で体重減少または体重増加抑制が認められていますが、こちら体重減少量が僅かでしたので、ARfDのエンドポイントとしないということについて長野先生、久野先生、山手先生、高橋先生、川口先生より御了解をいただいております。

32ページ、2行目からのラットの90日間亜急性毒性試験について、こちら3,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められていますが、最初の測定時点で認められていないのでARfDのエンドポイントとしないということについて長野先生、久野先生、山手先生、高橋先生、川口先生より御了解をいただいております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初が30ページのマウスの90日試験、これは参考資料ですが、25行目にCre減少とあって、影響かもしれないけれども、毒性とは言えないということで削除をお願いしたのですが、よろしいですね。特に反対の御意見がなければそのようにしたいと思います。

31ページ、これはイヌの90日試験ですが、表24の中で腹水貯留、これを肉眼所見であるから削除と事務局から提案があったのですが、これは腹水があったかどうかというのは組織検査では確認できないので元に戻してくださいということをお願いしました。よろしいですね。

31ページの15行目からのボックスで、イヌの試験における特に50 mg/kg体重/日の体重減少または体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントにしなくてよいかという事務局の問いかけに対して、5名の専門委員の皆さんからそれでよいという回答が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

32ページ、ラットの90日間亜急性神経毒性試験ですが、これも一番高い用量の体重増加抑制について、急性参照用量のエンドポイントにしなくてよいかという事務局の問いかけに対して、5名の専門委員の皆さんからそれでよいという御回答ですので、そのようにしたいと思います。

あとは特になかったかと思いますが、続いて慢性毒性/発がん性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

33ページ10行目から慢性毒性試験及び発がん性試験です。今回新たに追加したデータはございません。

23行目からのラットの併合試験について、こちら認められた所見は表27に記載しておりまして、先ほど申し上げましたとおり、本試験の中での雌雄の2,400 ppm投与群で認められましたCreの減少について、西川先生より削除のコメントをいただいております。なお、本試験はADIの設定根拠になっている試験です。

慢性毒性試験、発がん性試験については以上です。

○西川座長

34ページのラットの併合試験について、これも先ほどと同様にCre減少は明らかな有害影響とは考えにくいので削除というコメントをしました。そもそもこれは腎臓を標的とするものではないし、増加ではなくて減少であるということから削除としたいと思います。よろしいですね。

続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いします。

○濱砂専門官

35ページ20行目から生殖発生毒性試験です。生殖発生毒性試験につきましても、新たな追加のデータはございません。

21行目からのラットの2世代繁殖試験において、こちら認められた毒性所見は表31に記載しております。その中で甲状腺大型化、こちら親動物及び児動物で認められていますが、こちらについて事務局より肉眼所見のため削除を行っていたのですが、代田先生よりコメントをいただいております。37ページの4行目の下のボックスです。①としては親動物に対する削除ですが、こちらについては重量を測定しているので大小のみの所見の削除に賛成ですとコメントをいただいております。児動物での削除については甲状腺重量を測定していないので、肉眼所見でも取り上げるほうがよいと考えます。こちら抄録を改めて確認しましたところ、甲状腺重量も測定しておらず、また、F₁の児動物については病理組織学的検査も行われていませぬのでもとに戻そうかと思うのですが、御確認のほうお願いいたします。

5行目の下のボックスですが、こちらP世代の親動物の雌雄で認められた3,000 ppm投与群での体重増加抑制について、こちら変化の程度が僅かであって、また、雌では摂餌量低下も認められていることからARfDのエンドポイントとしないということについて、代田先生、中塚先生、塚原先生、川口先生より御了解をいただいております。

37ページ7行目からのラットの発生毒性試験についてです。こちらにつきましては38ページの1行目、こちら胎児の500 mg/kg体重/日投与群で認められた低体重に関連する記載について、代田先生より遅延しているかどうかはこの試験ではわかりません。発育抑制に

当たると考えられますが、記載する理由がなさそうなので削除しましたということで、発育遅延を示すという文言の削除をいただいております。

また、38ページ14行目の下のボックスですが、こちら500 mg/kg体重/日投与群で認められた胎児の各所見について、母動物で体重増加抑制等の毒性が認められる用量での所見のため、ARfDのエンドポイントとしないということについて代田先生、中塚先生、塚原先生、川口先生より御了解をいただいております。

39ページの1行目から、こちらウサギの発生毒性試験についてです。まず5行目から7行目について、こちら50 mg/kg体重/日以上で認められた母動物の摂餌量減少と流産について、代田先生より記載の整理をいただいております。

また、体重減少が50 mg/kg体重/日投与群以上で認められたという記載になっていたのですが、最近の評価書の記載ぶりに合わせまして50 mg/kg体重/日投与群では体重増加抑制、また、90 mg/kg体重/日投与群においては体重減少というように事務局のほうで修文をしております。念のため御確認のほうをお願いいたします。

12行目のところで、こちら胎児で本試験の最高用量のということで代田先生より修文いただいたのですが、こちらの評価書の記載ですと最高用量のときは最高用量いくつという形で「の」を入れておりませんので、もとのままでいきたいと思うのですが、御確認のほうをお願いいたします。

また、こちらに記載しておりませんが、本試験でのまず体重増加抑制や減少については投与初期で認められていないので、ARfDのエンドポイントとしなくていいのではないかと考えているのですが、念のため御検討のほうをお願いいたします。

生殖発生毒性試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず35ページからのラットの2世代繁殖試験について、36ページの表31は甲状腺の大型化について、これは肉眼所見であるし、組織学的所見も記載されているので削除ということによいということです。

37ページは児動物についてですが、同じような甲状腺大型化についてですが、これは代田先生から重量を測定していないので肉眼所見で取り上げるほうがよいということで、これは削除を取り消したいと思うのですが、代田先生、何か御意見ございますか。

○代田専門委員

重量を測定していれば、きっと記載があると思うのですが、それが無いので影響があったということをここに残しておいてもよろしいのではないかと伺いました。

○西川座長

よろしいですね。児動物については甲状腺の大型化を残すということにしたいと思いま

す。

それから、37ページの5行目からのボックスで、これはP世代の親動物の雌雄における3,000 ppm投与群における体重増加抑制ですが、これを変化の程度が僅かであるので急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいかという事務局からの問いかけに対して、4名の専門委員の方々からそれでよいという回答が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

38ページのラットの発生毒性試験について、1行目に胎児で発育遅延を示す体重の有意な低値という記載に対して、10行目からの代田先生の御意見で、発育遅延しているかどうか分からないので、発育遅延を示すということはあえて記載しないほうがよいという御意見でしたので、削除することにしたいと思います。ありがとうございました。

14行目からのボックスで、ラットの発生毒性試験で認められた500 mg/kg体重/日投与群における胎児の所見について、いくつかの所見が出ておりますが、母動物で体重増加抑制等の毒性が認められる用量で認められた所見であることから、急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいかということについて、4名の専門委員の方々からそれでよいという回答が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

39ページ、ウサギの発生毒性試験について6行目の網かけのところ、代田先生から修正案が出ておりまして、そのように直っているかと思います。代田先生、これでよろしいですね。

○代田専門委員

修文のとおりでいいのですが、先ほど最後にお話がありました「最高用量の」という12行目のところですが、従来の記載に合わせていただくことで構いませんので、「の」を削除してください。

○西川座長

ありがとうございます。現在の記載ぶりに合わせて「の」はあえて加えないことにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。何もないですね。特に事務局から何かなければ。

○横山課長補佐

念のためということで、今のウサギの発生毒性試験で体重の変化と流産があるのですけれども、投与のごく初期というわけではないのでエンドポイントにしなくてもよろしいでしょうかということで。

○西川座長

そうでした。ウサギの試験で認められたこのような所見を急性参照用量のエンドポイントとしないことでよいかということについて、御意見ををお願いいたします。

○代田専門委員

そのお考えで結構です。

○中塚専門委員

単回投与の影響だとする根拠はないです。

○塚原専門委員

私も同意見です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きましてその他の試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

遺伝毒性試験ですが、追加のデータはなくて、増村先生、太田先生、石井先生から特段のコメントはないというコメントをいただいております。

40ページの10行目からその他の試験でして、42ページ1行目（3）はEPAに記載のございましたラットを用いました28日間免疫毒性試験について追記をしております。本試験につきまして、こちらSRBCに対する液性免疫反応を測定した結果、いずれの投与群においても影響は認められませんでした。また、4,000 ppm投与群で体重減少、体重増加抑制、肝及び脾絶対及び比重量増加並びに胸腺絶対重量減少が認められ、無毒性量は1,500 ppmであるという結果になっております。

本試験条件下では、免疫毒性は認められなかったというふうに記載しております。

その他試験については以上です。

○西川座長

免疫毒性試験が追加されていますけれども、それを含めて特にコメントはいただいておりますが、何かございましたらお願いいたします。

ないようですので、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

43ページから食品健康影響評価です。

3行目、こちらは今回提出された試験について追記を行っております。また、7行目、主に尿中に排泄されたということで記載の整備を行っております。

12～15行目は、先ほど申し上げました畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果について記載しております。

18行目からは後作物での植物体内運命試験の結果を記載しております。こちらにつきまして代謝物Hの最大の%TRRの数値について吉田先生、與語先生より修正をいただいております。

22行目から、作物残留試験の結果について新しく出てきたデータを基に修正を行っております。また、海外の作物残留試験結果についても追記を行っております。後作物残留試験についても追記を行っております。

32行目、こちら免疫毒性は認められなかったということで追記を行っております。

38行目からは暴露評価対象物質の記載についてですが、植物体内運命試験の結果、

10%TRRを超える主要代謝物としてB、C、Hが認められたが、代謝物Bはラットにおいても検出され、代謝物Cは海外における後作物残留試験において全て定量限界未満であり、代謝物Hは後作物の一部でのみ認められたということから、農産物の暴露評価対象物質をフェンピラザミン親化合物のみと記載をしております。御確認のほうお願いいたします。

44ページの5行目から、こちら単回投与により惹起されると考えられる毒性影響等を表38に記載しております。

49ページの表38を御覧ください。先ほどの御議論の結果、ラットの急性神経毒性試験における自発運動の減少をエンドポイントにするというふうに御審議いただきましたので、9行目以降の案②で記載をしております。念のため御確認をお願いいたします。

お戻りいただきまして44ページの15行目以降ですが、こちらARfDの設定については25行目以降、フェンピラザミンの単回経口投与等により生ずる可能性が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試験が80 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0.8 mg/kg体重を急性参照用量と設定したと記載しております。

29行目下のボックス、長野先生、西川先生、高橋先生より、先ほどのラットの急性神経毒性試験の内容をとるかどうかという部分でコメントをいただいております。

以上です。

○西川座長

追加試験等を考慮して追記がされているところです。

43ページの20行目に%TRRの数値の修正が吉田専門委員と與語先生からいただきまして、適切に修正されていると思います。與語先生、よろしいですね。

○與語座長代理

はい、結構です。

○西川座長

あとは主なところは暴露評価対象物質を親化合物のみと設定するという点について、與語先生いかがですか。

○與語座長代理

今の事務局の説明と記載で大丈夫だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

主なところは既に議論が済んでいるかと思います。ということで結論に行きたいと思いますが、まずADIにつきましては変更なし。急性参照用量につきましては、ラットの急性神経毒性試験で得られた無毒性量80 mg/kg体重を安全係数100で除して、0.8 mg/kg体重とすることにしたいと思います。

今後の進め方について事務局からお願いします。

○横山課長補佐

それでは、評価書案を整えまして先生のお手元にメールでお送りさせていただきます。
御確認のほどよろしくお願いいたします。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、続きまして2つ目の剤について審議をしたいと思います。

○堀部課長補佐

先生、5分ぐらい休憩をいただいてもよいでしょうか。3時までいかがでしょう。座席がえをしたいのでお願いします。

○西川座長

わかりました。

(休 憩)

○西川座長

それでは、再開したいと思います。

農薬ボスカリドの食品健康影響評価について、経緯も含め事務局より説明をお願いいたします。

○岩船係長

資料3、ボスカリドになります。よろしくお願いいたします。

本剤は適用拡大、キウイフルーツ、茶に係る評価依頼に関して第5版の評価をお願いするものです。また、ARfDの設定について御検討をお願いいたします。

3ページからが審議の経緯になります。初版が2003年になりまして、その後、適用拡大やインポートトレランス申請などがございまして、4ページの下から5行目になりますが、今回第5版関係となっており、昨年11月にキウイフルーツ、茶の適用拡大の基準設定依頼がなされております。

10ページ、要約に関しましては、食品健康影響評価の修正に合わせて修正いたします。

11ページ、6に構造式が記載されておりました、本剤はアニリド系の殺菌剤でございまして、ミトコンドリア内膜のコハク酸脱水素酵素系複合体の電子伝達を阻害するという作用機序と考えられております。

13ページ1行目、安全性に係る試験の概要ということで、7行目に代謝物、分解物、原体混在物の略称ということで別紙1に示されておりました、こちら55ページとなっております。55～56ページに表が記載されておりました、56ページの下ボックスに與語先生から代謝物U、これは55ページの下から6段目になります。また、代謝物EEというものが55ページの下から2段目になりますが、こちらの化学名について修正しましたということでコメントをいただいております。それに基づいて修正を行いました。御確認をお願いします。

13ページにお戻りください。8行目に事務局よりということで、動物体内運命試験については今回新たに追加されたデータはございませんが、JMPRの評価書にヤギ及びニワトリにおける体内運命試験が記載されていたため、評価書に追記するとともに最近の評価書のまとめ方に従って一部記載を修正いたしました。

9行目の動物体内運命試験のラットになります。こちらは表1に動態学的パラメーターが記載されておりまして、 T_{max} はいずれの投与群においても8時間ぐらいと比較的ゆっくりであることがわかっています。

14ページは分布になります。分布におきましては甲状腺、肝臓、骨髄などで比較的多く分布していることがわかっております。

表2につきましてですが、最近の記載ぶりに従いまして、及び腸管内容物を事務局として削除を行いました。

15ページ、こちらは代謝になりますが、尿、糞、胆汁で主要代謝物としてA、B、Cなどが検出されておりまして、肝臓、腎臓、血漿でもB、Cは認められていますが、微量であることがわかっております。

16ページの1～4行目になります。こちらはラットにおける主な代謝経路につきまして、ビフェニル基の水酸化による代謝物B若しくはグルタチオン抱合による代謝物Qの生成またはピリジン環クロール基とグルタチオンのチオール基との置換による代謝物Oの生成であると推察されたということで修正を行っております。

17ページの表4になります。こちらの表4の代謝物ですが、50 ppm投与群の雄のところの腎臓についてですが、こちら抄録を確認したところ、前版の評価書での代謝物の表記にいくつか誤りがございましたので、こういったものを修正いたしました。御確認いただければと思います。

18ページ、13行目（2）ヤギの動物体内運命試験になります。こちらはJMPRの評価書に記載されていた内容を追記しております。肝臓に比較的多く分布しておりまして、主要代謝物B、Cが各組織で10%TRR以上認められておりまして、そのほかの代謝物としてはDDが肝臓で認められておりました。

20～22行目の網かけ部分になりますが、こちら加藤先生から記載整備についてのコメントをいただきまして、19ページの2行目のボックスになります。筋肉ではボスカリドと代謝物Bが同程度でありますので、主要成分は筋肉では未変化体のボスカリド及び代謝物B、脂肪ではボスカリドと分けて書いたほうがいいのではということで、脂肪と筋肉を分けて記載させていただきました。

戻りまして18ページの30行目になりますが、こちら参照番号が間違っていると篠原先生からコメントをいただきまして、事務局で修正をいたしております。

19ページの4行目、ニワトリの動物体内運命試験になります。ヤギ同様、肝臓に多く分布しておりまして、主要代謝物は卵でB、C、10%TRR以上検出されておりまして、そのほか代謝物は肝臓でTとBB、CCというものが10%TRR以上で検出されております。こちら

JMPRの評価書に記載されていた内容になっております。

17行目ですが、こちらも参照番号が間違っているとのコメントを篠原先生からいただきましたので、参照番号について修正させていただきました。

動物体内運命試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

まず14ページの表2、これも先ほどの剤と同じように消化管の内容物については削除と認定しております。

16ページ、これは代謝に関することです。この修正というのは事務局の修正ということですね。

○横山課長補佐

はい。どのような代謝物が生成したか明確でなかったので、追記させていただきました。

○西川座長

よろしいですね。

17ページの表4について、これは肝臓、腎臓中の代謝物についてですが、代謝物の記号が間違っていたということですね。それを修正したということです。

18ページから今回、追加された試験としてヤギとニワトリの試験があります。JMPRの記載に従って追記したということですが、18ページの20行目からの文章で、これは加藤先生から筋肉と脂肪は分けて書いたほうがわかりやすいということで、そのように修正してあるかと思います。加藤先生、どうもありがとうございました。

あとは18ページの30行目と19ページの17行目、参照番号が違っていたのでそれを修正したということです。これは篠原専門委員のコメントに基づいて修正されたものです。ありがとうございました。

どうぞ。

○玉井専門参考人

今、気がついてすみませんけれども、18ページのbの胆汁中排泄というところの6行目に「胆汁、尿及びカーカス中排泄率」と書いてあるのですけれども、カーカス中排泄率というのはちょっと変なので、今、気がついたのですけれども、分けた形で残存量というかそういう形になると思うので。

○西川座長

胆汁、尿は排泄率でいいけれども、カーカスは残存量ですか。

○堀部課長補佐

パーセンテージなので率ですか。それとも量でいいですか。何となく言葉としては残存量のほうがすわりがよいとは思うのですけれども。

○玉井専門参考人

量のほうがいいですね。

○堀部課長補佐

わかりました。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、植物から作物等残留試験まで説明をお願いいたします。

○岩船係長

19ページの22行目から植物体内運命試験になります。

その上に事務局よりということで、植物体内運命試験については今回、新たに追加されたデータはございませんが、最近の評価書のまとめ方に従って一部記載を修正しております。また、植物における主な代謝経路をまとめて（3）のぶどうの後に記載させていただいております。

20ページになります。こちら（1）いんげんまめの植物体内運命試験ですが、7行目の代謝物のR、前回まではQと記載していたものですが、こちらは抄録を確認したところ記載が間違っておりましたので、修正させていただいております。

続いて同じく20ページの36行目からになります。植物における主な代謝経路についての記載ですが、こちらについて吉田先生と與語先生からコメントをいただいております。おめくりいただいて21ページの2行目になります。吉田先生から抄録の代謝物67ページの図3の糖抱合体はフェニル環が水酸化されたものについてしか記述がありませんが、代謝物65ページ及び代謝物67ページには、水酸基はフェニル環またはピリジン環のいずれかに結合していたとあり、どちらかの環が水酸化されたのかは同定されていません。ピリジン環が水酸化されたものの、糖抱合体の存在の可能性もあると思いますので、「のビフェニル基」は削除するのがよいと思いますというコメントをいただいております。また、與語先生からも吉田先生からのコメントに同意しますということをお願いしており、コメントに基づいて修正させていただきました。御確認ください。

続いて21ページ4行目、土壌中運命試験になります。こちらの（1）につきましては、19行目と20行目の分解物の記号が間違っておりましたので、修正させていただいております。

23行目の嫌氣的土壌中運命試験になります。こちらページをめくっていただいて22ページになりまして、2行目の網かけの部分につきまして吉田先生からコメントをいただいております。この網かけの部分は1 mg ai/kg処理群の実験結果に基づいたものですので、30 mg ai/kg処理群の結果を分けて記述するのがよいと思いますということで、その下の4～5行目に30 mg ai/kg処理群の記載をすることといたしました。御確認いただければと思います。

また、②としまして親化合物から塩素がとれたHというのは5行目に記載されておるのですが、Hは分解物と呼べると思いますが、水酸化物は分解物とは呼ばずに代謝物とみなすべきではないでしょうかというコメントもいただきました。

與語先生からは、最近の評価書では動植物では代謝物、環境中では分解物で表現を統一してきたように思いますということで、最近の記載に従いまして分解物という記載にさせていただきました。御確認いただければと思います。

24ページ（4）の水中光分解試験になります。こちらの10行目と12行目の代謝物の記載が間違っておりましたので、こちらについても修正を行いました。

24ページ24行目、作物残留試験でございます。こちらは今回、一部追加された茶とキウイフルーツの試験結果をもとに記載を変更しております。結果は別紙3に示されておまして、ボスカリドの残留値につきましては茶、荒茶で46.9 mg/kgとなっております。

その下ですが、海外の試験結果の記載ぶりにつきまして吉田先生から修正に関するコメントをいただいております、6行目の網かけ部分「可食部における」というものを大麦のわらでは22.7 mg/kgの分析値がありますので、「可食部における」というものを追記したほうがいいのかということで、それに基づいて追記させていただきました。御確認いただければと思います。

続いて12行目、畜産物残留試験についてです。こちらにもJMPRの評価書に記載されていた内容を追記しております。こちら泌乳牛を用いましてボスカリド及び代謝物Bを分析対象とした畜産物残留試験が実施されております。ボスカリド及び代謝物Bの合計は、乳汁及び各組織で検出されております。

26～28行目におきまして、消失試験群の記載内容となっております。こちらにつきましては、その下の30行目のボックスですが、玉井先生から修正のコメントをいただいております、8日後、速やかに定量限界未満となったとありますが、速やかな根拠がわかりません。28日間投与し、その後、通常食で36日目にと殺して測定しています。8日後に測定して定量限界以下なので速やかと言えるのでしょうか。結果をそのまま投与終了後8日には定量限界未満となったとしたほうがいいのかと思いますというコメントをいただきまして、投与終了8日後には定量限界未満となったと修正させていただきました。

続いて26ページの2行目、推定摂取量となります。こちら作残の追加試験分を考慮して再計算した結果が9行目の表8となっております。こちらにつきましては吉田先生からコメントをいただいております、72ページから73ページにかけまして別紙6としまして推定摂取量の表となっておりますが、73ページの下ボックスに吉田先生からコメントとしまして、先ほど審議いただいたフェンピラザミンの推定摂取量の算出の表を見ると、温州みかんの果皮は「その他のスパイス」に分類されて計上されているので、統一したほうがいいのかということで、今回みかんの皮はそのほかのスパイスに分類しまして推定摂取量を再計算させていただきました。

本文戻っていただきまして、推定摂取量までで以上となります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず最初20ページの7行目と9行目に代謝物の記号の修正がしてあります。

37行目に、これは要するにビフェニル基の水酸化とは必ずしも言えないのでという21ページの2行目からの吉田先生のコメントを受けて修正がなされております。吉田先生、何か補足説明をお願いできますか。

○吉田専門委員

来たばかりで慌てていますけれども、抄録を見ると特に水酸化の位置が記されていなかったと思うので、このようなコメントにして水酸化の位置は不特定ということで記述したほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

與語先生もそれでよいというお考えが出ておりますので、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

21ページ、これは環境のほうですが、19行目から20行目にかけて記号の訂正等の修正がなされております。

22行目、これは嫌氣的土壤中運命試験ですが、12行目からのボックスで吉田先生から①のところですが、1 mgと30 mgのところ、これは分けて記載したほうがわかりやすいということで1行目から5行目にかけて修正がなされておりますけれども、吉田先生、何か追加で説明をお願いできますか。

○吉田専門委員

特にございません。

○西川座長

そのようになっているということですね。

あと、分解物か代謝物かということなのですが、12行目のボックスの下のほうに與語先生の御意見が出ておりますけれども、最近の評価書では動植物では代謝物、環境中では分解物という記載を分けてしているので、それで統一してきたことからそのようにしたいということですが、吉田先生いかがですか。

○吉田専門委員

私は化学が専門なので、化学的な視点から見ると水酸化を受けたものというのは分解物とは言いがたいところがあって、微生物が生きていて、それで代謝をされるならば代謝物とみなすのがいいのではないかと思います。代謝物にしたかどうかという提案をしたのですけれども、この委員会の中でのルールがあればそれを尊重したいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、これまでどおりの書き分けでいきたいと思います。ありがとうございました。

○吉田専門委員

これまでどおりだということは、代謝物ということになるのでしょうか。

○西川座長

分解物です。

○山添委員

先生いいですか。この脱クロールの減少なのですけれども、グルタチオンが1回入って、グルタチオン抱合体になってクロールがまず飛んで、それに硫黄のところにもう一分子のグルタチオンが入ると実は抜ける代謝が植物にはあるのです。ほ乳類では片一方の途中までしかいかなないのでグルタチオンで残るのですけれども、植物は実はSSを切ってしまう反応はあることはあるので、でもどちらから来たかは実はわからないのです。正直なことを言うと。だから代謝物/分解物と書いておくほうが安全という意味では安全です。

○西川座長

今後の課題ということで検討していくことでいかがでしょうか。これまでは環境は分解物という記載ぶりをしてきましたので、そのようにしたいと思えますけれども、與語先生いかがですか。

○與語座長代理

この辺のところは議論するといろいろあるので、今後の課題ということでよろしく願いしたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、24ページの10行目と12行目も分解物の記号の訂正があります。

作物残留試験について、25ページの10行目から吉田先生からのコメントで、これは25ページの6行目に「可食部における」という言葉を追記したほうがよいということですが、これについて説明をお願いしますか。

○吉田専門委員

大麦のわらのほうで22.7という値が出ていますので、それが最高値になるのですが、セロリの19.7というのが可食部における最大残留値ということで、「可食部における」を入れたほうがよいということです。

○西川座長

わかりました。よろしいでしょうか。與語先生いかがですか。

○與語座長代理

吉田先生の説明で結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

25ページ、これは畜産物残留試験で牛の試験ですけれども、これもJMPRの記載内容をそのまま持ってきたということです。ただし27行目に消失試験群における記載が速やかになると言えるかどうかという玉井先生のコメントが出ておりまして、確かに速やかには言えないので、その言葉「速やかに」を削除するということでしたけれども、玉井先生それでよかったですか。

○玉井専門参考人

それで結構です。

もう一点よろしいですか。また気がついたことがあって、これは事務局の方に確認してほしいのですが、今の25行目の0.51 µg/gという値なのですが、JMPRの277ページ、Table 83にこれは基づいていると思います。tissueのliverというところに来ていると思うのですが、4.5 ppmグループというところの真ん中あたりに0.51という値があります。これに由来した値ということでもいいですね。ところが、これを見てみるとその右側に0.057という平均値があって、計算していくと0.51は異常に高いなと思っていたのですが、よく見ると平均値として考えると0.051が正しいのではないかととれるのです。そうすると、この値の0.51という評価書の値は間違っているかもしれないので、この場合にはその右側の0.182という18 ppmの値に行くかもしれないので、確認していただく必要があるかなと思います。

○西川座長

それでは、とりあえず確認をお願いするということで、先に進みたいと思います。

○岩船係長

続いて26ページの12行目、一般薬理試験となります。17行目に一般薬理試験の結果が表9に示されておりまして、27ページにまたがって記載されております。中枢神経を初めといたしまして、経口投与による影響としまして最大無作用量は5,000 mg/kgということで大きな値となっております。

27ページの3行目のボックスにつきまして、西川先生と高橋先生から特段コメントはございませんということでコメントをいただいております。

27ページ4行目の急性毒性試験になります。表10に急性毒性試験の概要が示されておりまして、こちらも次のページ、28ページまで記載されております。経口若しくは経皮投与でのLD₅₀というのは2,000 mg/kg体重以上ということで大きい値となっております、急性毒性としては弱いということがわかっております。

網かけの部分につきまして、長野先生からコメントをいただいております。吸入の症状についてのところですが、コメントが3行目のボックスですが、異常音というのは呼吸音または異常呼吸音ではないかと思っておりますということで、呼吸音ということで修正させていただきました。

9行目には代謝物Tの急性毒性試験概要を記載しておりまして、こちらの表の中の症状において投与量を追記したほうが良いということで、久野先生よりコメントをいただいております。

28ページ13行目、急性毒性試験のラットになります。こちらは主に記載整備を行っておりまして、17行目の2,000 mg/kg体重投与群の雌での立毛というものを今回ARfDのエンドポイントとしております。

急性毒性試験までは以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

特にはコメントいただいていませんけれども、まず28ページの表10の中で異常音というのは変なので、もとの言葉をたどっていくとrespiratory soundsということなので、呼吸音に修正したいと思います。ただ、呼吸音が聞こえること自体は確かに異常なので、異常呼吸音でもいいような気がしますけれども、長野先生いかがですか。

○長野座長代理

よくわからないのですが、原文に従えばrespiratory soundsなので呼吸音で正しいと思いますが、確かにおかしいですね。そういう意味で異常呼吸音のほうがいいのかもしれません。

○西川座長

原文に従って呼吸音ということにしたいと思います。ありがとうございました。

それから、表11は久野先生から投与量の記載が必要であるということで、それを追記したということです。ありがとうございました。

あとは記載整備だけですね。よろしいでしょうか。特になければ先に進みたいと思います。

○山手専門参考人

呼吸音にこだわるわけではありませんけれども、その前に呼吸の不整・緩徐と載っているので、取っておいたほうがいいのではないですか。異常呼吸音で使わないのでしたら呼吸音はなくてもいいと思います。それだけのコメントです。

○西川座長

そういう意味からいくと呼吸の異常音というつながりもあるですね。

○山手専門参考人

あると思います。座長に任せます。

○西川座長

これは元の異常音ではだめですか。

○長野座長代理

そう思います。実際的に異常音だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、これは元に戻すことにしたいと思います。呼吸の不整・緩徐、異常音としたいと思います。ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○岩船係長

29ページの10行目になります。亜急性毒性試験としまして、まず(1)90日間亜急性毒性試験のラットになります。こちら25行目に結果である毒性所見の表が表13としまして記載されております。こちらの中の15,000 ppm投与群の肝絶対重量というところなのですが、

2の脚注ということで体重比重量を比重量ということを下に記載されておるのですが、こちら3ポツ目の甲状腺絶対及び比重量のところに脚注をつけるということでしたので、修正させていただきます。大変申しわけございません。

30ページになります。その表の下に今回、脚注としまして追記させていただいたのですが、こちらにつきまして川口先生より2行目にコメントをいただいております、統計学的検定を行っていないが、検体投与による影響について確認しましたというコメントをいただいております。

30ページの4行目、90日間亜急性毒性試験のマウスでございます。こちら18行目に毒性所見の表が表15として記載されておるのですが、その脚注が19行目に追記いたしまして、こちらについても川口先生から確認しましたというコメントをいただいております。

31ページの90日間亜急性毒性試験のイヌになります。こちらは2,500 ppm以上投与群の雌雄で淡褐色便などが認められ、無毒性量は雌雄とも250 ppmであると考えられております。

そして表17が14行目にごさしまして、こちら毒性所見の表になります。まずこちらの中の25,000 ppm投与群の雄のところの3つ目の血中塩素減少というものを当初記載しておったのですが、久野先生からコメントをいただきまして、こちら表20の33ページまで飛ぶのですが、そちらの11行目のボックスの中の下から4行目、久野先生からの★印のコメントとしまして、表20のクロールは表17では塩素になっているので、どちらかに統一してはいかがかということで、31ページに戻りまして血中クロール減少という表現に統一させていただきました。

31ページの17行目のボックスですが、事務局よりということで、25,000 ppm投与群において軟便が投与0週から雌雄とも認められましたが、軟便は3週目から5週目に回復ということで、当該用量では下痢が認められなかったこともあり、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。御検討くださいということに對しまして、長野先生、久野先生、山手先生、川口先生から御同意をいただいております。

また、川口先生からのコメントで①としまして、25,000 ppm投与群の雄の体重増加抑制は削除でよいのですが、イキではという御意見をいただきまして、その下の事務局よりというところで、この御意見に對しまして報告書を確認いたしましたところ、25,000 ppm投与群の雄では投与2週まで体重減少が見られましたが、投与3週以降は対照群と同程度の体重増加が認められていますので、体重増加抑制を削除いたしましたということにしました。御確認いただければと思います。

32ページ2行目の(4)90日間亜急性毒性試験のラットでございます。こちらについては軽微な記載整備のみを行っただけでございます。

亜急性毒性試験までは以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

まず29ページのラットのラットの90日試験について、表13、脚注を示す番号が絶対重量ではなくて比重量のところにつけないといけないので、その点を修正するという事です。

30ページの表13と表15について病理組織学的所見については検定を行っていないが、投与の影響と判断した。その旨を脚注に追記した。

31ページ、イヌの90日試験ですが、まず淡褐色の軟便が認められたということですがけれども、これについて急性参照用量のエンドポイントとしないという事務局の判断に対して、4名の専門委員からそれでよいという御意見が出ております。

もう一つは、一番高い用量の25,000 ppm群の雄における体重増加抑制を削除するという事務局の御提案に対して、川口先生、これは削除しなくてもよいのではないかという御意見があったのですが、事務局の説明にあったように投与2週までは体重減少が見られたが、3週以降は対照群と同程度の体重増加が認められている。したがって、体重増加抑制は削除したということですが、川口先生よろしいですか。

○川口専門委員

はい、確認しました。

○西川座長

ありがとうございます。

あと一つは、表17における血中の塩素の減少。これは確かに他の試験ではクロールと書いていたりしているので、どちらかに統一すればいいのですが、クロールに統一するという事です。これは久野先生に御指摘いただいたところです。よろしいですね。ありがとうございます。

あとは32ページのラットの亜急性神経毒性試験について、11行目に亜急性神経毒性は認められなかった。亜急性を追記することになります。

ほかになれば慢性毒性。

○吉田委員

よろしいでしょうか。軟便についてなのですが、先生から全部御同意いただいたのでこの結論だと思うのですが、これをARfDにできなかったということについて議事録に残りますので、今後もし同じようなものが出てきたものもあるので、どなたか代表してこういう理由なのでというのを、特に病理組織学でも出ていないのですが、下痢でなく軟便はとらないというのがこの専門調査会での判断となるのですか。

○西川座長

私はそう思います。下痢と軟便の見分けも非常に難しいと思うのですが、そこは決めるしかないかなと思います。

では、慢性毒性/発がん性について説明をお願いします。

○岩船係長

32ページ15行目でございます。慢性毒性試験及び発がん性試験で、1年間慢性毒性試験のイヌでございます。結果は次のページめくっていただいて33ページになります。2,000

ppm投与群の雄で甲状腺絶対及び比重量増加など、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも800 ppmであると考えられましたということで、その下、8行目に表20としまして毒性所見を記載しております。

こちら先ほど申し上げましたが、20,000 ppmの投与群の雄、雌の血中クロール減少という表記につきましては、クロールで統一させていただいております。また、20,000 ppm投与群の雌の3ポツ目、ALT減少というところについては、減少のため事務局削除ということでさせていただきました。このALT減少の事務局削除につきましては、その表の下11行目のボックスの中で、長野先生のコメントの★で表20のALT減少のための事務局削除に同意しますとコメントをいただいております。

同じく11行目のボックス、事務局よりということで、①2,000 ppm投与群で投与1週及び2週に体重減少が認められましたが、程度が僅かと考えられたことからARfDのエンドポイントとしませんでした。②としまして20,000 ppm投与群で淡褐色軟便が投与0週から雌雄とも認められましたが、下痢にまでは至っておらずARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということに関しまして、①、②いずれにおいても長野先生、山手先生、久野先生、川口先生より御同意いただいております。

34ページ2行目の2年間慢性毒性試験のラットになります。こちらについては記載整備と追記を行っておりまして、毒性所見を示した19行目の表22の下に脚注を追記しましたが、こちらについても川口先生から確認しましたというコメントをいただいております。

35ページの2年間発がん性試験のラットになります。こちらは毒性所見を示している28行目の表24についての記載整備、また、本文の12行目から17行目について記載整備、修正を行っております。こちらの詳細につきましては次のページの36ページの3行目のボックス、事務局よりというところに記載しております。

まず①としまして、表24から腫瘍性病変、甲状腺について削除しました。また、2,500 ppm投与群の雄の甲状腺重量は、絶対及び相対とも有意差が認められたため修正しました。

②としまして甲状腺への影響。これは先ほど申し上げました前のページの35ページの12行目から17行目、網かけで見え消し部分となっている部分ですが、こちらについては記載整備の上、そのほかの試験である14の(3)、これはページ飛びまして43ページの31行目から44ページの6行目になります。こちらに移動させていただきましたということに対しまして、長野先生、久野先生、山手先生、川口先生から御同意を得ております。

また、その下の表25のタイトルなのですが、甲状腺ろ胞細胞で認められた腫瘍性病変となっておりますが、こちら甲状腺ろ胞細胞で認められた腫瘍性及び増殖性病変と修正させていただきますので、申しわけございませんが、そのように対応させていただきます。

そして、その表25の下に有意差について記載されている「Fisherの直接確立計算法」というところの漢字が間違っておりますので、こちらについても修正させていただきます。申しわけございませんでした。

36ページの8行目、18か月間発がん性試験のマウスになります。こちらについては37

ページの3行目に追記を行ったのみでございます。慢性毒性試験、発がん性試験は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず32ページからのイヌの慢性毒性試験について33ページの11行目からのボックス、事務局よりというところで2つ課題を挙げておりまして、1つは2,000 ppm群における体重減少。これを急性参照用量のエンドポイントとしないことについて、それでよいかというお伺いですが、これについては4名の専門委員の方々皆さんそれでよいということです。

もう一つ、②としてこれも先ほどと似ていますが、淡褐色の軟便が一番高い20,000 ppm群で認められているが、これも急性参照用量のエンドポイントとしないことについてよいかという確認について、4名の専門委員の方々皆さんそれでよいという御意見ですので、そのようにしたいと思います。

この試験についてはもう一つ表20、ALTの減少。これは減少なので削除するという事務局の提案に対して、長野先生からそれでよいという御意見が出ております。

34ページ、ラットの慢性毒性試験、5～6行目に追記がなされております。試験を途中で中止した。これは重要なことですので必要だと思います。

表22の脚注に先ほどは組織所見でしたが、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。その旨を脚注に追記した。

35ページ、ラットの発がん性試験ですが、これも4～5行目に試験を中止した経緯について略述してあります。

12～17行目は甲状腺への影響に関するメカニズムですので、これはその他の試験の43行目の一番下の行に移動したということです。このラットの発がん性試験について表24ですが、36ページの3行目からのボックスに、ここにも2つ事務局よりということで質問が出ておりまして、まず腫瘍性病変は別の表にすることになっていきますので、甲状腺のろ胞腺腫については表25に移動させる。したがって、表24からはその所見を削除すること。それについては皆さんそれでよいということです。

2つ目については、先ほど申し上げましたように12行目から17行目にかけての記載はその他の試験のところに移動させる。この2点について4名の専門委員からそれでよいというお考えが出ておりますので、そのようにしたいと思います。

36ページの表25、これは甲状腺ろ胞細胞における腫瘍性病変についてですが、これは腫瘍だけではなくて肥大とか過形成もあるので、先ほど事務局の説明では腫瘍性及び増殖性病変というタイトルに直すということだったのですが、それでよろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

○吉田委員

すみません、肥大は増殖ではないのですか。

○西川座長

そうするとまたややこしいので、本来、肥大なんていうものは表から削除したいのです。

○吉田委員

削除されたいかがですか。

○西川座長

削除するか、腫瘍性病変に戻すかです。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

表24に入っていますので、なくてもいいですね。わざわざ二重に記載する必要もないかなと思います。例数が大事かどうかですけれども。

○西川座長

肥大を表25から削除して、それを表24に持ってくるということ。

○長野座長代理

そういうことですか。表24にはないという意味ですか。そうですね。ただ、例えば肝細胞肥大は入っていますね。それでしたら今、肥大自体は増殖性ではないという意見があれば表25から切ってしまうと、表24に移せば問題はなくなると思います。

○西川座長

私は直観的にそう思うのですけれども、山手先生、いかがですか。

○山手専門参考人

甲状腺のろ胞肥大と過形成は表24に入っているわけですね。そうしたら腫瘍性病変はそれほど特段取り上げる必要がなければ、除いてもいいのではないのでしょうか。

○西川座長

表24に残っているのですね。そうすればわざわざ表25に重複して書く必要はないですね。

○山手専門参考人

腫瘍性病変だけ残すのでしたら残してもらっていいのですけれども、なくてもいいかなと思います。

○西川座長

表25から肥大と過形成は削除にしたほうがすっきりするだろうと思います。ありがとうございます。

マウスの試験については特にコメントはいただいていませんけれども、何か慢性毒性/発がん性のところでお気づきの点があればお願いいたします。ないようですので、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○岩船係長

37ページ12行目、生殖発生毒性試験の(1)としまして2世代繁殖試験のラットになります。毒性所見の表は表29、38ページの17行目に記載されております。こちらの児動物10,000 ppmの親F₁、児動物F₂の雌のところ、網かけ部分、低体重、生存率低下というところ

ろにつきまして、表の下19行目、代田先生からコメントをいただいております。1,000 ppm以上の児動物への影響は乳児を介しているのではないかと思います。出産前は体重が低値を示していたにもかかわらず、それが哺育期間中にキャッチアップしています。同じ変化が発達神経毒性試験でも認められております。ヤギの乳汁中には代謝物BとCが検出されています。脂肪への移行など動物代謝の先生の御意見をいただけるとありがたいですというコメントをいただいております。

また、この表29の下、18行目に脚注を追記しまして、その追記につきまして39ページのボックスの中に川口先生から確認しましたというコメントをいただいております。

続いて2行目の(2)の発生毒性試験のラットについては、特段の追記はございません。

11行目の発生毒性試験のウサギでございます。こちら本試験においては母動物では1,000 mg/kg投与群で早産、体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少。300 mg/kg体重以上投与群で流産が認められ、胎児や投与に関連した毒性所見は認められなかったので無毒性量は母動物で100 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられるということになっておりますので、こちらの22行目の事務局よりということでボックスの中になりますが、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠7～9日に体重減少が見られましたが、対照群-3.1gに対し、1,000 mg/kg体重/日投与群-22.9 gで程度が僅かと考えられ、個体間のばらつきも見られたためARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということに對しまして、代田先生、中塚先生、塚原先生、川口先生からコメントをいただいております。中塚先生、川口先生からはエンドポイントとしないということで同意を得ております。代田先生と塚原先生からは、体重変化に有意差があるのでエンドポイントとしてはよいのではないかとコメントをいただいております。

40ページ(4)の発達神経毒性試験のラットでございます。こちらについては特段追記はございませんが、3行目の妊娠の日数について軽微な修正を行っております。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

まず37ページからのラットの2世代繁殖試験について、38ページの表29に児動物に低体重とか生存値のデータ等が見られています。そのことについて38ページの19行目からのボックスに、代田先生から乳児を介しているかどうか議論をしたほうがよいという御意見が出ておりますけれども、代田先生、補足をお願いしますか。

○代田専門委員

御説明をさせていただきます。

抄録を見ましたところ、抄録の97ページが児動物になっておりまして、94ページが親動物の体重ですかね。10,000 ppmあるいはF₂ですと1,000 ppm入っておりますけれども、無毒性量が求められているということで、無毒性量に係る問題ではないのですけれども、このデータを見ますと哺育中だけ子供の体重が落ちているのです。親動物のほうはそれでは

どうかというと、むしろ体重が増えているという現象がありまして、同じようなことが発達神経毒性でも認められているということなものですから、少し乳汁に原体あるいは代謝物が移行して、それが子供に対して何らかの影響を及ぼしているのではないかということがこのデータから見えたものですから、そういう可能性があるのかどうか、代謝の専門の先生にコメントをしていただくとよろしいかなと。ハザードという面でちょっとお聞きしたいと思いました。

○西川座長

そういうことですか。わかりました。

では代謝の先生に御意見を伺いたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○玉井専門参考人

乳汁中に行くかどうかデータを見つけられないのですけれども、乳汁中ですよ。

○代田専門委員

そうです。乳汁中です。ラットの場合は非妊娠動物で動物代謝がやられているので乳汁のデータがないのです。ヤギですとか畜産動物のほうでは乳汁移行のことが記載されていますが。

○西川座長

その可能性はあるけれども、もちろん断定はできないということになるかと思いますが。毒性の評価には関係しないですか。

○代田専門委員

数値の問題というか、無毒性量を設定する上ではきちんと無毒性量が出ていますので問題はないと思いますが、割と今までのいろいろな剤を見せていただいて、こういった哺育期間中だけ子供の体重が減少するというようなものはあまり多くなかったものですから、伺ってみました。

○西川座長

どうぞ。

○山添委員

完全なスペキュレーションですが、代謝物は多分ラットでも乳汁中に出ていると思います。恐らく代謝物はパラアミノフェノールの誘導体で、片一方つながっているのですけれども、恐らく生体の中でキノンイミンになっていると思うのです。そのためにグルタチオンの消費が上がってリサイクルされて、それで肝機能が上がってくるまでの間は発達する過程のところでGSHは低いので、そのためにGSHは消費が多くて、そのために発育が遅れていて、上がってくる20日以降になってくると消えてくる。

○西川座長

ありがとうございます。

代田先生よろしいですか。

○代田専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○中塚専門委員

一般的に乳汁中のほうが血中レベルより高いというのが一般的ではないですか。どちらかというところと蓄積していくような気がするのです。

○代田専門委員

私は専門ではないので代謝の先生に伺ったほうがいいと思うのですが、いかがでしょうか。

○玉井専門参考人

そういう一般論は多分ないと思いますので、それは剤によって変わってくると思います。代謝物は結構乳汁中に出ているような感じですので、そういう考察は可能かなと思っていますけれども、それ以上のことはなかなか言えません。

○西川座長

貴重な御意見ありがとうございました。

それでは、続けて見ていきたいと思います。39ページのウサギの発生毒性試験です。これについて22行目からの事務局よりのボックスに1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物に認められた妊娠7日から9日における体重減少。これはその減少程度が僅かであるので、事務局としては急性参照用量のエンドポイントとしない。それでよいかという問いかけに対して、これは少し意見が分かれていまして、代田先生はエンドポイントでもよい。中塚先生はエンドポイントとしなくてよい。塚原先生はエンドポイントと考慮してもよいのではないかと。川口先生はエンドポイントとしないことに合意しますということで、4名の専門委員の意見が分かれています。したがって、それぞれの専門委員の御意見を聞きたいと思うのですが、順番からいくと代田先生、御意見をお願いします。

○代田専門委員

2つのポイントがあるかと思うのですが、1つは平均値の差を大きいと考えるかどうかというところが1点と、対照群に大きなばらつきが認められていましたので、そういったばらつきの中で見えた変化をどう捉えるかというようなところがポイントになるかと思っています。

私としましては、後者を重視してとってはどうかということを意見として述べました。押しなべますと22あたりになるかもしれませんが、低いものもありますし、高いものもあるということでこの値になっているのだろう。ただ、対照群のほうはかなり変動が激しかった。そういうデータになっておりました。

○西川座長

中塚先生いかがですか。

○中塚専門委員

書いたとおりで、この値、対照群との違いというのは毒性学的にあまり意味がある変化ではないというのは変わらないのですが、抄録の毒105を見ると体重の変化プラス

強制経口投与した後の妊娠7～8日にかけての摂餌量。これもきれいに用量相関的で最高用量が有意に下がっているということで、体重の変化は僅かだと思うのです。これは2日間のデータですので摂餌量の影響からいくと、やはり検体投与の影響はあった。体重だけを見ると毒性学的にないのではないかと思っていたのですけれども、摂餌量が30%ぐらい減っていますので、そうするとやはりARfDのエンドポイントとしてなるのではないかと思います。

○西川座長

既にいただいた御意見とは少し変わるということですね。

塚原先生、いかがですか。

○塚原専門委員

私もデータを拝見したのですけれども、確かに値の差はすごく軽微でありまして、確かにばらつきはあったのですが、それであったとしても統計解析をしたときに有意差があるということ。それから、先ほど中塚先生おっしゃられましたけれども、抄録の毒105にあるように摂餌量が検体投与の初期から影響が出ていますので、そういうことを加味しまして採用してもいいのではないかと考えた次第です。

○西川座長

ありがとうございます。

最後に川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

今の中塚先生の説明を聞いて、先生の意見に同意します。

○西川座長

そうすると、4名の専門委員の方々皆さんがエンドポイントにしてもよいということになるかと思います。ちなみにこれは体重ですから一般毒性の専門の方々にも意見を聞きたいと思うのですが、山手先生いかがですか。

○山手専門参考人

確かに妊娠の期間ずっと摂餌量が減っていますので、その影響を受けたと考えるにしては減り方は少ないかなと思いますけれども、毒性として見ておいたほうが私はいいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

この22.9という、これがどの程度毒性的に意味があるかという問題なのですから、海外の資料、評価を見るとJMPR、米国、EUとも採用していないのです。事務局の方にお伺いしたいのですけれども、この3つの機関はこのデータを使っているのでしょうか。もしも使っているならば、採用しないという方向も十分あると思います。

○西川座長

他機関で使っているかどうか確認していただけますか。

○横山課長補佐

まずJMPRは評価しておりますし、体重増加抑制も摂餌量減少も影響をとっています。EPAは今、確認中なのですが、同じ試験を見ておりまして、無毒性量も同じ用量となっているようです。

○長野座長代理

JMPRは影響としてとっているけれども、急性参照用量としては設定の必要はなしになっている。

○堀部課長補佐

そうです。なので影響とはとるけれども、急性の影響、単回の影響とはとっていないという状況です。

○西川座長

他機関の評価はあくまでも参考にとどめたいと思うのですが、同じ試験の同じ所見を見て急性参照用量のエンドポイントとするかどうか。その判断が違っているかと思しますので、できるだけ慎重に評価したいと思いますが、あとは確認している最中ですが、高橋先生いかがですか。

○高橋専門委員

先生方おっしゃられているように、摂餌量も減っていますし、明らかにこれは検体の影響ととれると思いますが、ただ、ARfDのエンドポイントとしてはどうかな。そういうところまでの影響ととらなくてもいいのではないかと考えます。毒性影響であることは確かだと思います。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

オフレコなのですが、今回影響が見られたのは1,000ですね。その下が300で、JMPRは確かにカットオフ値として500とは言っていますけれども、見られたのは1,000だから十分高いよねというのは結構この行間にあります。そういった場合は、これが例えば500で出ている、100だったらとるけれども、1,000だもんねというようなものがあるのかもしれない。

○西川座長

なるほど。その影響としてはとるけれども、1,000で見られた影響なので、その影響そのものも要するに僅かであるしみたい、そういうお考えなのでしょうね。

ということであまり厳しくはとっていないような感じなのですが、中塚先生いかがですか。今までの議論を聞いて。

○中塚専門委員

先ほど言いましたように、私個人的にはウサギの体重ですから、ラットではないので、毎日食べる量でこれぐらいの変化がありますので、毒性ととるのはきついのですが、ただ、私は摂餌量にこれぐらいの差があるというのはかなり影響が多いと思います。ヒトが例えば80 gの肉を食べるのに50 gしか食べないのは意味があると思うので、摂餌量の変化を毒性として捉えていいのではないかと考えて意見を書きました。

事務局の質問にあったのは体重だけだったので、これはという感じだったので、データを見直してみても意見を交わしていただく。摂餌量も毒性のエンドポイントと見ていいのではないかとということです。

○吉田委員

私は中塚先生の意見に賛成です。JMPRはかなり十何年もやってきて、そういった取扱いをすることはあるのですが、食品安全委員会は食品安全委員会なものですから。申しわけないですが、300という高い値ということはあるので、毒性か毒性でないかとおっしゃられれば、この急激な摂餌量の変化というのをエンドポイントとせざるを得ないということになるのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。非常に難しい判断なのですが、一応、急性参照用量のエンドポイントにするという方向に傾きつつありますので、ではどうしてもそれはおかしいという御意見があればお願いしたいと思います。

特にないようですので、したがって1,000で認められた母動物の体重減少は急性参照用量のエンドポイントにするということにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、続いて遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○岩船係長

続きまして遺伝毒性試験になりますが、41ページの1行目からになります。こちらにつきましては太田先生、石井先生、増村先生からコメントをいただきまして、40ページの一番下の25行目にコメントを記載しております。太田先生、石井先生、増村先生から、追加された代謝物、原体混在物に対して陰性で問題ないとのコメントをいただいております。

続いて41ページの10行目の下に事務局よりということでボックスには、原体混在物8の結果が評価書に記載されていなかったため、表32に追記いたしました。表32は41ページの17行目の一番下から続いて、42ページの1行目までにまたがって記載されております。

○横山課長補佐

すみません、今の41ページの表31の一番下の小核試験なのですが、骨髄細胞を使ったということが書いていないので、追記いたします。

○岩船係長

申しわけございません。

遺伝毒性試験は以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験については40ページの25行目からのボックスにありますように、3名の専門委員から特に追加はないということです。

○増村専門委員

すみません、今ちょっと気づいたのですが、今の小核試験のところで投与量の単位が抜けていますので、mg/kgの追加をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

もう一点申しわけございません。41ページの12行目から14行目の結果の書き方なのですが、代謝物と混在物はAmes試験しか実施されておりませんで、いわゆるパッケージである染色体異常試験の*in vitro*の試験と小核試験の*in vivo*の試験がありませんので、こういった場合は事実のみの記載で「陰性であった」まででとめるというような記載にしております、そのように修正させてください。

○西川座長

わかりました。41ページの13行目ですね。「陰性であった。」にして、それ以降は削除ということです。よろしいですね。ありがとうございます。

41ページの12行目の「土壌由来の」とあるのですが、これは代謝物か分解物かということで、先ほどからの議論では分解物になるような気もするのですが、與語先生いかがですか。

○與語座長代理

事前に見たときに、これがほかのところでも代謝があるというか、このTが出てくるという話だったので、見ても土壌しか出てこないみたいなのですが、そういう場合は分解物とするのですか。

○横山課長補佐

確認しましたところヤギでも見つかっているので、動物及び土壌ということで代謝物としてよろしいでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

そのほかよろしいでしょうか。ないようでしたらその他の試験について説明をお願いいたします。

○岩船係長

その他の試験については、42ページの3行目からになります。まず(1)ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験につきましてですが、こちらにつきましては記載整備を行っているのみでございます。また、16行目、17行目のそれぞれエトキシレゾルフィンとペントキシレゾルフィンですが、15行目に既に出ておりますので、略号に修正するという形にさ

せていただきたいと思います。申しわけございませんでした。

42ページの22行目（2）ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①につきましてですが、4行目に血中という言葉を追記させていただいております。

15行目の（3）ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験の②につきまして、こちらについても17行目に血中、甲状腺ホルモンという言葉を追記しており、25行目に肝絶対重量増加という言葉を追記しております。

43ページの31行目から44ページの6行目につきましては、先ほどの追記部分についてこちらに移動させていただいております。

44ページの（4）ラットを用いた免疫毒性試験につきましては、12行目から15行目に条件などを追記しておりまして、また、21行目から24行目に関しまして、結果のまとめの記載について追記しております。

その他の試験については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

この部分は記載整備と一部ラットの発がん性試験に記載のあった箇所を転記したということです。特にコメントはいただいておりますが、何かありましたらお願いします。

ないようですので、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○岩船係長

45ページ1行目、食品健康影響評価になります。

今回追記した内容について主に説明させていただきます。畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果について12～14行目に記載しておりまして、また、19～22行目に関しましては、今回提出された茶とキウイフルーツの作残試験の結果を反映させた結果を記載しておりまして、最大残留値は荒茶の46.9 mg/kgであるということを記載しております。

また、その後の21行目、海外での最大残留値に関する記載におきましては、24行目の下のボックスにおきまして吉田先生から、大麦のわらでは22.7 mg/kgの分析値がありますのでということで、可食部におけるという追記をさせていただいております。

22～23行目におきましては、畜産物残留試験の結果について追記させていただいております。

○横山課長補佐

23行目の数字は先ほど確認するようにと御指示のあったところですので、確認の上、必要に応じて修正いたします。

○岩船係長

27行目につきましては、免疫毒性という文言を追記させていただいております。

33～35行目におきましては暴露評価対象物質の記載となっております、植物体内運命試験の結果、代謝物Rが10%TRRを超えて検出されたが、ラットでも検出されていることから、農産物中の暴露評価対象物質をボスカリド（親化合物のみ）とさせていただきますし

た。

46ページになります。先ほどのARfDのエンドポイントに関する審議結果を踏まえまして、今回は案②としまして、こちらの内容につきましては54ページの案②の表の内容になります。ウサギ発生毒性試験の母動物の300 mg/kgをエンドポイントとしましたということになります。

ページ戻っていただいて46ページの10行目、案②ということで、また、ボスカリドの単回経口投与などにより生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験で得られた母動物の300 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した3 mg/kg体重をARfDと設定しましたというふうに記載させていただきました。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

ほとんどコメントはいただいておりませんが、1つだけ、45ページの24行目に吉田先生から可食部における、これは先ほども出てきたところですが、それを追記することですね。ありがとうございました。

あとは急性参照用量については、46ページの10行目にある案②にすることで皆さんの御同意が得られたものと理解しております。

忘れたところがあるのですが、1つは55ページの略称について與語先生からクエスチョンマークを2に修正いただいたところが2カ所あるというのと、73ページのみかんの果皮についてはその他のスパイスに分類されて計上しているということで、吉田先生の御意見を受けて73ページの表の一番下に記載があるということですが、これについて與語先生、何か御意見はございますか。

○與語座長代理

このままでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは特に議論の積み残しはなかったかと思いますが、全体を通して何かお気づきの点があればお願いいたします。

○吉田委員

非常にマイナーな点なのですが、ボスカリドの34ページです。2年と、35ページの2年間発がん性のところなのですが、「なお」というところで顕著な体重増加抑制。「顕著な」だけは両方とも消していただいてよろしいでしょうか。10%程度でしたので、よろしくお願いいたします。

○西川座長

今、御指摘いただいたのは34ページの5行目ですね。

○吉田委員

34ページの5行目と6行目。

○西川座長

それと35ページの4行目ですね。顕著なというのはそれほどでもないので削除ということにしたいと思います。ありがとうございました。

よろしかったでしょうか。ないようでしたら、まずADIにつきましては変更なし。急性参照用量につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である300 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した3 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案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)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

この剤につきましても評価書案を整えまして、メールで送付させていただきます。御確認のほどお願いいたします。

続きまして、日程でございます。

本部会につきましては、次回は7月28日木曜日を予定しております。

幹事会につきましては、6月22日、水曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

ほかには何かございますでしょうか。ないようでしたら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