

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第55回会合議事録

1. 日時 平成28年6月24日（金） 14:00～16:18

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（オキシテトラサイクリン、フルトラニル）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）

浅野座長、堀本座長代理、相磯専門委員、小澤専門委員、桑形専門委員、
佐藤専門委員、清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、森田専門委員、
山本専門委員

（食品安全委員会）

吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、
進藤技術参与、岩船係長、諧係長、高嶺専門職、小牟田専門職、小田嶋係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン動物
用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フルトラニル農薬評価書（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 オキシテトラサイクリン報告書抜粋

机上配布資料2 フルトラニル報告書抜粋

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一部会を開催いたします。

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

本日は評価第一部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

食品安全委員会から1名の委員が出席でございます。

また、人事異動がございまして、6月17日付で事務局長の姫田が退職いたしました。後任として川島が着任しております。本日、別の公務のため少し遅れて出席する予定でございます。参りましたら、また御挨拶をさせていただきます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬オキシテトラサイクリンとフルトラニルの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料の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 オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリンの評価書（案）、

資料3 フルトラニル評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー。

また、机上配布資料が3点ございまして、

机上配布資料1-1と1-2がオキシテトラサイクリンの報告書の抜粋になります。

机上配布資料2が、フルトラニルの報告書の抜粋となります。

資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

川島が着きましたので、一言御挨拶をさせていただきます。

○川島事務局長

遅れて申しわけございません。6月17日付で前任の姫田から事務局長を拝命することになりました川島でございます。

先生方には大変お世話になるかと思っておりますけれども、ぜひよろしくお願いいたします。

○浅野座長

では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づ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報告を申し上げます。

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。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違ございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、農薬 オキシテトラサイクリンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて、まず事務局より説明をいただけますでしょうか。

○濱砂専門官

それでは、資料2をお願いいたします。動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書のオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリンについてです。

7ページ、こちらは審議の経緯ですが、2012年ですが、第1版のときに肥料・飼料等専門調査会で先に御審議いただきまして、その後、農薬専門調査会のほうでリレー審議を行ったという剤でございます。

14ページ、3つの成分のうち、オキシテトラサイクリンにつきましては農薬として用途がございまして、15ページの11行目に構造式を示してございます。こちらはテトラサイクリン系のものでして、グラム陽性及び陰性菌、マイコプラズマなど広範囲に抗菌作用を示すことがわかっております。

7行目ですけれども、今回は農薬取締法に基づくトマト及びブロッコリーの適用拡大申請に伴って審議をいただくものです。また、ARfDの設定についてもあわせて御審議のほうをお願いいたします。

16ページの10行目から、Ⅱ．安全性に係る知見の概要になります。

15行目からの1．薬物動態試験についてですが、こちらは今回新たに追加されたデータはございません。平塚先生、小澤先生より、特にコメント等はありませんとコメントをいただいております。

32ページの18行目から2．残留試験でして、今回、作物残留試験について成績のほうを追記しております。

53ページの25行目から、こちらは作物残留試験について記載しておりまして、今回新たに追記されました試験結果をもとに、オキシテトラサイクリンの最大残留値としましては

最終散布21日後に収穫したもも（果皮）の0.12 mg/kg、また、可食部における最大残留値は最終散布 7 日後に収穫したトマト（果実）の0.10 mg/kgであったと修正のほうを行っております。

4 行目からは、こちらは推定摂取量について記載のほうを行っております。本多先生、清家先生から特段コメントはありませんとコメントをいただいております。

54ページの13行目から、こちらは3. 遺伝毒性試験についてです。オキシテトラサイクリンの遺伝毒性試験結果については表20のほうに記載がございます。

13行目の上のボックスのほうに記載しておりますが、森田先生からは、CHL V79細胞と記載されてはいますが、こちらはチャイニーズハムスターの肺由来細胞ではありますけれども、通常、CHLとの略称は使いません。削除のほうが望ましく思いますということで削除のほうをいただいております。

マウスの小核試験につきましては、投与経路が記載されておりましたので、森田先生より追記のほうをいただいております。

林先生からは、森田先生と同意見ですとのコメントをいただいております。

若栗先生より、*Bacillus subtilis*の試験についてはDNA修復試験であったということで、表の中の記載場所を修正いただいております。なお、こちらの報告書につきましては、机上配布資料 1 - 1 のほうでお配りしております。さらに若栗先生からは、こちらは表の中で一部試験を実施された年が2か所入っていたのですけれども、こちらはデータの的には問題ないようですので、ほかの問題がないようであれば、全て削除で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。こちらは削除を行っております。

遺伝毒性試験までは以上です。

○浅野座長

先ほど御説明のありました薬物動態試験、残留試験につきましては先生方から御意見、コメントがなかったようなのですけれども、このまま進めてもよろしいでしょうか。

遺伝毒性試験に関しましては修文等のコメントをいただいておりますけれども、これに追加して何か御意見等はございますでしょうか。

○森田専門委員

特に私からはありません。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいですか。ありがとうございます。

○濱砂専門官

58ページから4. 急性毒性試験です。こちら今回新たに追加されたデータはございません。ただ、ARfDの検討等に当たって症状や発現時期を追記しております。赤池先生から、全般的に特段のコメントはありませんとコメントをいただいております。

表23につきまして、こちらはマウス及びラットにおけるオキシテトラサイクリンのLD₅₀の表となります。こちらの網かけの部分につきましては、抄録に記載があった試験でござ

いまして、こちらは投与量と観察された症状を追記しております。ほかの試験については海外評価書のほうに記載がされており、詳細はわかりませんでした。

表の中で一番下、ラットの吸入試験につきまして、こちらは豊田先生より単位の修正をいただいております。

8～12行目にかけて、こちらはマウスやラットの経口投与で見られた発現用量等について追記しております。報告書は机上配布資料1－2にお配りしております。この中には佐藤先生から、マウスの急性毒性試験ですが、報告書の表中の中には間代性痙攣の記載が表の中にはあるけれども、本文中では記載がなかったということで、気になりましたが、本質的には問題がありませんと御回答をいただいております。

浅野先生、相磯先生からは了承しましたというコメントをいただいております。

マウスとラットでそれぞれ最小毒性量は得られておりませんが、それぞれARfDのエンドポイントとして記載のほうをしてございます。

60ページの3行目から5．亜急性毒性試験についてです。

5行目からの①90日間亜急性毒性試験（マウス）についてですが、9～11行目にかけてですが、50,000 ppm以上投与群で自発運動の低下、死亡が認められておりまして、12行目からになります。10,000 ppm投与群での体重の増加抑制、50,000 ppm投与群の初期での体重減少、体重増加抑制、これらについてはそれぞれ摂餌忌避によるものとされているものがありますので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、浅野先生、藤本先生、佐藤先生、相磯先生、豊田先生より御了解をいただいております。

61ページの2行目から、こちらは②13週間亜急性毒性試験（マウス）についてです。

7行目の部分につきまして、こちらは体重に投与に起因する影響は見られなかったと記載しているのですが、9行目におきまして、体重は25,000 ppm以上投与群で3～15%減少したということで、豊田先生より7行目の記載を削除いただいております。

61ページの13行目から③3か月間亜急性毒性試験（ラット）についてです。

体重増加抑制が認められた用量について、2行目では100,000 ppmとなっていたのですが、改めて抄録報告書を確認したところ、こちらは1%群でしたので値を10,000 ppmと修文しております。浅野先生、藤本先生、相磯先生、豊田先生より御了解をいただきました。

1行目に戻りますけれども、100,000 ppm投与群で自発運動の低下及び死亡が認められておりますが、こちらは摂餌忌避が認められていますので、ARfDのエンドポイントとしないということで、こちらにつきましても浅野先生、藤本先生、相磯先生、豊田先生より御了解をいただいております。

50,000 ppm投与群の体重増加抑制についてもARfDのエンドポイントとしないことで、浅野先生、藤本先生、相磯先生、豊田先生より御了解をいただいております。

70ページ、ラットの併合試験についてですが、こちらはJECFAの評価書に記載されていたものでございます。

10行目、本試験において雄の副腎で良性の褐色細胞腫が用量依存的に増加しておりますが、対照群の生存率が低いため、この発生数の増加は意義のあるものとは考えられなかったという記載につきまして、相磯先生より、この記載だと本試験は対照群の生存率が低いため、発がん性試験としては意味がないと受けとられるのではないのでしょうかとコメントをいただいております。

こちらにつきましては、ピンクの冊子になりますけれども、お配りしました海外評価資料の5番のタブの17ページをお願いいたします。17ページの一番下の段落の上から4行目の後半、**dose related increase**ですけれども、こちらの一文をもとに評価書のほうに訳したものを記載しているかと思われますので、御確認をお願いいたします。

慢性毒性については以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、急性毒性から振り返ってみます。58ページの8行目からの追記、その他、事務局からの記載で症状を追加したということ。これについては問題ないと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

60ページの【事務局より】の100,000 ppm投与群の死亡について、これはARfDのエンドポイントとしない。これは摂餌忌避によるものということで皆さんから御了解を得ていると思います。50,000 ppmに関しての体重減少、10,000 ppmの体重増加抑制についても、やはり摂餌忌避ということに関連して、ARfDのエンドポイントとしないということで皆さんは御了解を得ておりますので、これでよろしいですね。

62ページ、これに関して体重増加抑制が非常に少ない。3～4週ということ。評価書を修正したという点ですね。この点につきましても、皆さんが確認して、了承しております。

100,000 ppm投与群の自発運動の低下と死亡についても、摂餌忌避というのは餌を食べていないという状況ですので、皆さんに御同意いただいたように摂餌忌避ということでARfDのエンドポイントとしないということで進めていきたいと思います。50,000 ppmの記載についても同様ですね。

70ページ、103週間慢性毒性/発がん性併合試験の中で、相磯先生から御指摘いただきました、副腎の褐色細胞腫が用量依存的に増加したところの考察が10～12行目に述べてあります。ここで対照群の生存率が低いため、この発生数の増加は意義があるものと考えられなかったという記載につきまして、発がん性試験としての意味がないと受けとれるのではないかという御指摘を相磯先生からいただきましたけれども、これは先ほどの英文の文章と同様の記載になっておりますので、このまま残したいと思っておりますけれども、いかがでしょうか。相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

対照群の生存率が低いという記載はありますか。

○濱砂専門官

海外評価資料の5の17ページの下から6行目です。becauseから始まる場所ですけれども、“because a survival rate of male as is control group was low”と記載がございました。

○相磯専門委員

なるほど、そうになっていますね。これは対照群の生存率が低いために発がん性は意義があるものと考えないというふうにしてしまうと、どんなに高用量群で腫瘍が発生しても全て否定されてしまう。この試験が発がん性試験として意味のあるものかどうかはわからなくなってくるというような危惧があるのではないかと。本当だったら、これは参考データとすべきではないかという意見が出てきてもおかしくはないかと思います。

この試験で、ここにある出典、NTPのテクニカルレポート315、1987年のもの、これはアブストラクトしか見ていませんけれども、生存率がコントロール雄22/50で40%、高用量群38/50で76%です。NTPの判断はequivocal、不確実という判断です。雌の下垂体腫瘍についても不確実、equivocalという判断になっています。

○浅野座長

この部分を修文として、何か適切なものがもしありましたら。

○相磯専門委員

そこまで考えてきていませんでした。すみません。

○浅野座長

対照群の生存率が低いという、この部分がいらないですね。

○相磯専門委員

そこだけ外せばいいのではないかと。不確実とか、あるいははっきりしなかったとか、そのくらいでいいのではないかと私は思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

2年間のFischerを見た方はよくわかるのですが、恐らくこの褐色細胞腫は多分50%を越すようなものですね。最近は何れもF344で出ないですけれども、特に広範囲に出てくるというので、本当だと何%とか、きっちりしたものがあればいいのかもしれないですが、単純に考えると、どういう理由かはわかりませんが、生存率が若干低いと、こういうように腫瘍の発生頻度に影響するというのはよくありますよね。下垂体もそうだし、マンマリーもそうだし、非腫瘍性の慢性腎症もそうなので、そういうことも考えて、ほかの試験もございまして、最終的には、これはオキシテトラサイクリンなので、こういった生物学的というよりも微生物の影響を非常に重要と考えなければいけないというものですけれども、NTPのequivocalという、それはNTPの判断であって、先生方は先生方の判断で、equivocalというのは、NTPはハザードIDなので、そこをもう少しきちんと御評価いただ

いたほうがいいのかと思います。

ただ、私が言うべきかどうかはわかりませんが、この表紙を見ていただくとわかるように、これはリレー審議剤ということもありますので、このへんも少し御配慮いただけるとありがたいかなと思います。

○横山課長補佐

今、吉田委員から御説明がありましたとおり、この剤については肥料・飼料等専門調査会のほうでまず審議されたものでございます。さらにこの評価書案というのは海外評価書に基づく評価がなされたものでして、海外の評価機関がどのように評価しているかという知見をまずまとめて、その評価に対して調査会として受け入れることが可能だと判断したので、このように書かれたものと思われまいます。ですので、その点を御考慮いただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、御説明がありましたように、結局、JMPRの報告書にもしっかりと記載されているので、この部分は残して、このままの文章でいきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

追加でコメントですけれども、生存率が低いと言っても25%を切っていないくて、発がん性試験としては成り立っていて評価されているのですから、これでいいと思います。

○相磯専門委員

私もそう思っています。ただ、ここの文章だけを見ると、ものすごく生存率が低いのかなと。数字がないものですから、ちょっと疑問に思っただけです。だから、これをどうしてくれというわけではなくて、つぶやきだということです。

○浅野座長

わかりました。生存率が低過ぎて試験が成立しない場合には、このまま残せる状態ではないと思いますので、成立しているという前提で、この記載は残すということでよろしくをお願いします。

そのほか、今までの生殖毒性試験の前までで追加のコメントはございますでしょうか。そうしましら、事務局のほうから続けてをお願いします。

○濱砂専門官

74ページの21行目から7．生殖発生毒性試験です。こちらにつきましても、今回新たに追加提出されたデータはございませんでした。

堀本先生からですけれども、こちらは生殖発生毒性試験の中の個別試験名が生殖発生毒性試験、生殖毒性試験、発生毒性試験等、試験デザインに関係なく種々混合されて用いられていますが、もとの報告書等の試験名を採用しているからでしょうかという御質問をいただいております。こちらは評価書の内容を見ましたところ、恐らく胎児に関する所見を調べているものは発生毒性試験で、さらに児動物まで調べているものは生殖毒性試験と

して整理されているようです。

23行目からのマウスの試験ですけれども、29行目で繁殖成績に関するものも記載がありましたので、恐らく、ここでは生殖発生毒性試験として整理されたのではないかと考えております。すみませんが、念のために御確認をお願いいたします。

76ページの31行目から、⑦発生毒性試験（ラット②）でございます。こちらは全投与群の胎児で認められた胚吸収の増加についてですけれども、JECFAに記載のあった試験で詳細は不明でして、妊娠の1～21日で投与されているもので、6日目からではないということ。また、ほかのラットを用いた発生毒性試験では、全投与群の胎児で認められた胚吸収の増加が認められていないことから、ARfDのエンドポイントとしないという事務局の考えに対して、藤本先生、桑形先生、山本先生から御了解をいただいております。

堀本先生からは、胚吸収の増加と投与期間が異なることをエンドポイントにしない根拠に含めるのは適切でないかもしれないとコメントをいただいております。

77ページの2行目から、⑧発生毒性試験（ラット③）でございます。6行目からありますとおり、母動物で死亡率の増加、8行目にありますとおり、呼吸困難でありますとか被毛粗剛が認められておりますが、こちもJECFAの評価書に記載があるものでして、詳細は不明でして、急性毒性試験等の試験でこれらの症状が認められておりませんので、ARfDのエンドポイントとしましませんでしたという事務局からのお伺いに対して、藤本先生、桑形先生、山本先生より御了解をいただいております。

80ページから8. その他の試験です。こちらにも新たに提出された試験はございません。
○浅野座長

ちょっと一度切ります。生殖発生毒性試験では、専門委員の先生方からコメントをいただいておりますので、まず、74ページの堀本先生のコメントのところから御説明をお願いします。

○堀本座長代理

試験名ですけれども、これは今さらいじることないと思いますが、多分マウスだけが例外のタイトルがついているのかなというだけで、ほかのところは今、言われた説明で原則になっているのかなというところなので、マウスの②と③のタイトルだけがあれだなというところです。

○浅野座長

続いて、77ページの事務局の提案に関しまして、堀本先生以外からは異存ないという形で、堀本先生から御意見を申し上げます。

○堀本座長代理

投与期間が妊娠1日から投与しているというだけで、普通は6日からで、そこで胎児死亡率が増えるということは考えにくいので、その違いでこういう結果の違いが出ているとかいうのは、何かちょっとこだわっただけの話なので、むしろ再現性がないというか、もっと高用量でもそんなに出ていないというのだけを根拠に絞ったほうがいいのかという

うだけでございます。

○浅野座長

よろしいでしょうか。そうしましたら、次の事務局の提案に関しては全ての先生方が御賛同いただいていますので、そのほかに生殖発生毒性試験につきまして、御意見がある先生はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

続けて、その他の試験のところを事務局よりお願いします。

○濱砂専門官

80ページから8. その他の試験です。こちらにつきましても今回新たに追加されたデータはございませんでした。

81ページの18行目(6)骨への影響に関する試験で、JECFAの評価書に記載のあったものでして、投与されているオキシテトラサイクリンの種類を豊田先生より、塩酸オキシテトラサイクリンと修文いただきまして、さらに投与量につきましても修文をいただいております。

29行目から(7)その他の薬理試験の中で、82ページの表28、オキシテトラサイクリンを用いました一般薬理試験の概要が記載されておりますが、表の中の試験の種類の平滑筋の対象部位の一番下、モルモットの腸管となっていましたけれども、こちらは正しくは子宮でして、豊田先生より修正をいただいております。さらに脚注のところで「及び」の送り仮名が抜けておりまして、こちらも豊田先生より修正をいただいております。失礼いたしました。

その他の試験については以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

この部分は修文をいただいたところが適切に修復されているかというところがメインだと思いますけれども、これ以外に先生方から御意見はありますでしょうか。大丈夫ですか。

続けて、御説明をお願いします。

○濱砂専門官

83ページから9. ヒトにおける知見に関するものでして、こちら今回新たに追加されたものはございませんでした、特段コメント等もいただいております。

85ページから10. 微生物学的影響に関する試験に関して記載されておりまして、90ページをお願いいたします。ヒトへの投与試験についてありまして、こちらはADIの設定根拠となった試験でございます。

32行目からですけれども、ヒトの腸内細菌について調べられているものです。先ほど親委員の先生より、32行目の腸内細菌総数ですけれども、こちらはJECFAの評価書を確認したところ、腸内細菌の内容が *Enterobacteriaceae* という腸内細菌の種類について調べられているということがわかっておりまして、そちらを記載したほうがいいということで御指摘をいただいております。こちらは海外評価資料の5のタブで見ますと、16ページの一番

上から3行目の真ん中にございますEが大文字のところですが、*Enterobacteriaceae*とありますので、腸内細菌と総数の間に括弧をつけて、こちらのほうを記載してもいいかどうか、念のため、御確認をお願いいたします。

それに関しまして調べられておまして、こちらは1日2回、オキシテトラサイクリンを7日間、20、2,000 mg/ヒト/日で実施された試験のほうでございまして、91ページを御覧ください。

3行目からですが、20 mg/ヒト/日投与群におきまして、オキシテトラサイクリンの感受性腸内細菌が排除されなかった場合、大部分のオキシテトラサイクリン感受性嫌気性菌は消失するということで、影響を及ぼすということが示唆されたので、NOAELとして2 mg/ヒト/日という値となっております。

こちらのNOAELをもとにオキシテトラサイクリンに関するADIが設定されているのですが、96ページをお願いいたします。12行目の下のボックスですが、本試験で複数回の投与の結果ではございますが、単回投与で生ずる可能性も否定できないと考えられたため、ARfDのエンドポイントとしたという事務局からのお伺いにつきまして、浅野先生、藤本先生、佐藤先生、豊田先生より御了解をいただいております。

ヒトへの微生物学的影響については以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、御説明いただいたヒトでの知見です。90ページの32行目、腸内細菌総数とありますが、細菌と総数の間に*Enterobacteriaceae*を括弧づけで挿入するということに関しまして、御異論はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。では、これをつけ加えてください。これで菌の種類もはっきりします。

結局この試験では、最小用量、NOAELが2 mg/ヒト/日です。今のヒトの知見に関しまして、御意見のある先生はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

では、最後のところをお願いいたします。

○濱砂専門官

それでは、食品健康影響評価についてです。こちらは96ページをお願いいたします。

6行目から今回、5. 急性参照用量（ARfD）の設定についての記載を行っておりまして、103ページの表33をお願いいたします。単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、まとめてございます。表のタイトルで「オキシテトラサイクリンの」が抜けておりましたので、こちら追記したいと思っているのですが、御確認をお願いいたします。

単回経口投与等による生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち、最小値はヒトボランティアの腸内細菌叢に対する製剤学的影響試験で得られた2 mg/ヒト/日（0.03 mg/kg体重/日）であったことから、これを根拠として0.03 mg/kg体重をOTCのARfDと設定したと記載をしてございます。

親委員の先生より、先ほど申し上げました表33の表について、今回、ARfDの設定に当たる表なのですが、この位置が見づらいので98ページの表32の前に持ってきてはどうかとコメントをいただいております。すみませんが、御検討をお願いいたします。

98ページ、表32ですが、こちらはJECFAにおける各種試験の無毒性量の比較をしている表でございまして、この中でラットの13週間亜急性毒性試験で見られました肝臓の小葉中心性脂肪変性の部分について、豊田先生より修文をいただいております。ありがとうございました。

食品健康影響評価については以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

これはADIの設定に関しては以前のもので問題ないと思いますけれども、103ページの表で、投与量としては、ヒトのところでは2、20、2,000 mg/ヒト/日ですが、その右側の0.03はmg/kg体重になりますね。この単位がどこかに記載できているといいのですが、つまずき「/ヒト」から「/体重」に変わっていますよね。それは本文のほうでは最後にしっかりと「(体重)」と書いてあるので、0.03のカラムにでも入れておいていただけるとわかりやすいと思います。

急性参照用量につきましては、ヒトでの試験結果が最小用量になりますので、これについて御異論はありませんでしょうか。大丈夫ですね。あとはこの記載場所ですが、今回、ARfDを設定するということにつきまして、新たに表33が追加されました。表32が、もう既にJECFAでまとめてある表というのが、こちらのADI設定の話に結合するということで、親委員の先生から、表33を前に持ってきたほうがよろしいのではないですかという御提案をいただきました。これについて御意見をいただきたいと思います。書きぶりとか、記載のまとめ方、整理整頓の仕方につきまして、御意見をいただけますでしょうか。

堀本先生、いかがでしょうか。

○堀本座長代理

追加の分の5．急性参照用量（ARfD）の設定についてと表33が恐らくセットになるので、多分ここを離すと見にくいという御指摘だと思うのですが、むしろ5の文章の部分を後ろに持ってきて、表とくっつけたほうが見やすいのかなと。表32を前にして、後に5を持ってきたらどうかなと思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の御提案はいかがでしょうか。96ページの5を切り離して、ADIについての記載の後にすぐに表32を持ってきた後に、最後のページとして5．急性参照用量（ARfD）の設定についてと表をあわせて1ページにするという御提案ですが、いかがでしょうか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

いろいろな考え方があると思うのですけれども、我々が一番見慣れているような形にまとめ上げてしまっているのではないかと思います。今までもADIがあって、ARfDがあって、表としてはそれぞれのまとめ表が並んでいるということで、ARfDに関しては文章と表は今までもかなり離れていたもので、そのへんはそんなに気にすることはないのではないかと思います。

○吉田委員

先生方が何も御懸念がないのならいいのですけれども、表32のタイトルがJECFAにおけるという表なので、という御提案なだけで、読む方が混乱をされないのなら、私はもとのままでも十分御理解できるのかなと思ったので、そこだけでございます。タイトルが間違っていたりするわけではないです。

○浅野座長

いかがでしょうか。ほかの評価書に関しましてもADIとARfDが追加された上でここにある、今回の場合は特異的なのが表32がJECFAで評価している部分での表になっていますので、そこが特異的なのですけれども、評価書としてのまとめとして、林先生がおっしゃるように従来どおりの順番でまとめたほうが見やすいという場合と、今回、ARfDを食品安全委員会の専門調査会のほうで評価したということで、切り離してまとめておくという両方の考え方があると思いますけれども、先生方からもうちょっと意見をよろしいでしょうか。

小澤先生はいかがですか。

○小澤専門委員

林先生のおっしゃられるように、見慣れているような書き方でいいのではないですかね。個人的なことを言って申しわけないのですけれども、私は医薬品を見る機会も多いので、今、テトラサイクリンの添付文書を見ているのですけれども、例えばNOAELとかそういうことは書いていませんけれども、用法・用量のところはやはりヒトベースですので、そういう考え方もありますし、要するに林先生の御意見に賛同です。

○浅野座長

ほかの先生はいかがでしょう。特にありませんか。林先生の御意見のほうがよくそうですか。見方として林先生のおっしゃるような、この順番という形なのですから、吉田先生はよろしいでしょうか。

○吉田委員

皆さんが混乱されないのならば。

○浅野座長

では、この形で、先ほど議論したところを修正するという形でよろしいですか。

○濱砂専門官

先生、1点だけ確認をお願いします。

安全係数についてですけれども、95ページを御覧ください。ADIの設定に関しまして、95ページの21行目の終わりからですが、ヒトの2 mg/ヒトから0.03 mg/kg体重/日ですけれども、こちらは個体差がほとんど見られていないことなどから、安全係数を適用する必要はないと判断されて、ADIに関しては安全係数をつけずにそのままの値を持っているものです。ARfDの設定に当たってもこれで問題はないか、念のため御確認をお願いいたします。

○浅野座長

今、御指摘があったところは、安全係数に関しては、個人的に必要なと思いますけれども、皆さんはいかがでしょう。異論はありますでしょうか。ないですか。

そうしましたら、このままでお願いいたします。

ほかに大丈夫ですか。これでまとめてよろしいですか。事務局、よろしいですか。

本日の審議を踏まえて、オキシテトラサイクリンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する生態学的影響試験から得られた無毒性量が0.03 mg/kg体重/日を根拠として、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリ及びテトラサイクリンのグループADIとして、0.03 mg/kg体重/日。

さらに急性参照用量（ARfD）につきましては、ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する生態学的影響試験から得られた無毒性量が0.03 mg/kg体重/日を根拠として、0.03 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）

○浅野座長

ありがとうございました。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございました。そうしましたら、評価書案を事務局のほうで整えさせていただきます。この剤については今のところは特段、先生方に再度もう一度見ていただくような内容がなかったかなと思うのですけれども、事務局のほうで整えてよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

○浅野座長

次に行ってよろしいですか。それでは、農薬フルトラニルの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めまして、事務局より御説明をいただけますでしょうか。

○高嶺専門職

それでは、資料3をお願いいたします。フルトラニルでございます。今回は畑わさび、ししとう等の適用拡大に係りまして、第2版の評価をお願いいたします。急性参照用量の設定についても御検討をあわせてお願いいたします。今回は作物残留試験のほか、表紙に書かれておりますが、いくつか毒性試験が追加で提出をされております。

13ページ、26行目6. 構造式を示してございます。こちらはアミド系の殺菌剤となっております。

14ページ、1. 動物体内運命試験でございます。ラットにつきましては、今回新たに追加されたデータはございませんが、新たに海外評価書を参考にいたしまして、ヤギとニワトリにおける体内運命試験を追記いたしまして、あわせまして最近の評価書のまとめ方に従いまして、一部の記載を修正させていただいております。

動物体内運命試験でございますが、小澤先生からコメントを頂戴しております。評価書に反映させることができませんで、申しわけございませんでした。こちらで読ませていただきます。

あくまでも試験なので、水性、油性媒体両者が載っていることに問題はありません。ただし、試験の上で体内動態にこれだけの差があるのを拝見すると、実際の使用に際してはどうかは関心がありますとコメントを頂戴しております。このフルトラニルの剤の実際の使用につきましてですが、実際に作物に使用するときには1,000倍ですとか2,000倍ですとか、それくらいの水で希釈しまして、作物にまいて使うという使い方をいたします。それくらい水で薄めまして、ヒトの口に入るということになりまして、その段階では油性、水性の違いについては余り影響はないのかなと考えてはおります。

16ページ、平塚先生から、フルトラニルにつきまして、31行目、38行目「遊離体のフルトラニル」という言葉を「未変化のフルトラニル」と御修正をいただいております。

18ページ、12行目から(2)ヤギの試験でございます。こちらは今回追記をさせていただきました。残留放射能でございますが、肝臓に最も多く認められております。未変化のフルトラニルですが、こちらはいずれの試料にも認められませんが、代謝物Dの抱合体、Hとその抱合体、Eの抱合体が認められております。

32行目から(3)ニワトリの試験でございます。こちらも今回追記をさせていただいております。残留放射能でございますが、肝臓に最も多く認められております。未変化のフルトラニルですが、いずれの試料にも認められておりません。ほかに代謝物Dの硫酸又はグルクロン酸抱合体が認められております。

ヤギとニワトリにおけます主要代謝経路は、イソプロポキシ基の水酸化等による代謝物Dの生成であると考えられました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験につきましてのコメントは、まず小澤先生からいただきました油性媒体、水性媒体のところですね。今の事務局からの御説明でよろしいですか。

○小澤専門委員

結構です。使うときも水性で散布をすとか、水で薄めてとか、そういうことなのですね。わかりました。それなら油性でどうのこうのということは絶対にはないと思うので、問題はないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

17ページの平塚先生の御指摘も御修正が終わっていますので、動物に関しましては、そのほかにコメントはございますでしょうか。

○小澤専門委員

例えば、16ページの31行目、38行目は見え消しで直していただいていますけれども、ほかにも幾つかありますね。そこをお気づきであれば、全然構いませんけれども。多分、抱合体と並べて、未変化体と言うのですけれども、確かに遊離体と言う人もいなくはないのです。ただ、やはり遊離体とは最近は言わないので、未変化体がいいと思います。

以上です。

○高嶺専門職

どうもありがとうございました。

○浅野座長

大丈夫ですか。遊離体の部分を全て未変化体に、17ページとかにまだ残っていますね。修文をお願いします。

○高嶺専門職

修正させていただきます。

○浅野座長

それ以外は大丈夫でしょうか。

では、続いて、植物のほうをお願いします。

○高嶺専門職

それでは、2. 植物体内運命試験でございます。こちらにつきましては、新たに追加されたデータはございません。

20ページの14行目の下でございますが、ボックスで【事務局より】といたしまして、抄録の記載でございますが、本文中に「玄米中にM-3 (HIP、D)」と記載されていたのですが、別のページではHIPは代謝物Bと記載されておりましたので、こちらについて申請者に確認をしておりました。結果といたしましては間違いでございまして、HIPはBであるとの回答を得ております。評価書の記載には変更はございません。

22ページ、こちらと同じく【事務局より】といたしまして、10行目の下のほうからボッ

クスで記載させていただいております。こちら抄録の記載なのですが、表の値と本文の値の数字に整合性がとれていないということで確認をしておりました。こちらは本文の数値が試料の燃焼で得られた値でございまして、表のほうは抽出によって得られた値で数値が異なっておりました。評価書につきましては、抽出による合計値のほうを記載させていただいております。

3. 土壌中運命試験でございます。土壌中運命試験と水中運命試験、土壌残留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ので、説明は省略をさせていただきたいと思います。

25ページ、6. 作物等残留試験でございます。こちらは今回、適用拡大がございましたので、試験が追加されております。フルトラニルの最大残留値なのですが、最終散布の30日後に収穫をしました稲わらにかけます17.0 mg/kgでございました。可食部における最大残留値なのですが、こちらの値が今回提出された試験に基づきまして変わっております。最終散布30日後に収穫しました畑わさびにおける4.41 mg/kgとなっております。

こちらは本多先生からコメントをいただいております。ページが飛んで大変恐縮なのですが、63ページの別紙3をお願いいたします。別紙3という表題の下にボックスを作っております。本多先生から、作物残留試験の結果の表で複数の試験結果を1つに合わせて記載されている箇所が見受けられます。作物残留試験結果は結局のところ、最大値で評価するわけですので、これでも問題はないと思いますので、そういった方針であれば、このままで結構かと思います。ここ2年ほどの評価書では、このようにまとめたものを拝見していないような気がしていますとコメントをいただいております。

この本多先生の御意見に関連しまして、清家先生から、表へのまとめ方の問題と判断いたしますので、事務局に一任しますとコメントをいただいております。こちらの剤ですが、重版でございますので、そのままとさせていただきたく存じます。

○横山課長補佐

ちょっとだけ補足させてください。古い評価書ですと、試験施設とか分析結果がたくさんあるときに、最大残留値がわからなくはないように、なるべくコンパクトにという考え方でまとめてきていました。ただ、最近はお場間のばらつきなどもわかったほうがいいのですかね。だんだんそのままのデータを書くようになってきているのですけれども、以前の評価書では両方の書き方をさせていただいてまして、今回の場合は重版ということもありますし、先生方からも絶対にこれで評価できないわけではないという御意見もいただいていることもありまして、事務局としては、このままの様式を使わせていただきたいと思います。御確認をいただければと思います。よろしくお願いします。

○高嶺専門職

失礼いたしました。続きまして、25ページの31行目から、(4) 畜産物残留試験（泌乳牛）が今回追記されております。

26ページの6行目からですが、残留量に関しましては低用量と中間用量群の乳汁と脱脂

乳中では、いずれも定量限界未満でありましたが、中間用量群の乳脂肪中に残留が認められています。最高用量群におきましては、乳汁中、乳脂肪中、脱脂乳中に認められています。筋肉の中には、いずれの投与群においても残留は認められておりません。

腎臓及び脂肪中には残留が認められましたが、7日間の休薬期間を設けておりまして、この休薬期間後には、いずれも定量限界未満となっております。肝臓中でも残留は認められておりまして、こちらにつきましては休薬期間後におきましても残留が認められています。

16行目から、(5) 畜産物残留試験（産卵鶏）でございます。

24行目からでございますが、卵、筋肉及び皮膚中では、いずれの投与群におきましても残留量は定量限界未満でございました。肝臓では残留が見られておりましたが、7日間の休薬期間後には定量限界未満となっております。

29行目からは推定摂取量を今回追記させていただいております。今回追加された試験結果を含めまして、推定摂取量の計算を行いました。結果のほうは表3に示してございます。

推定摂取量までは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

御指摘いただいたのは最後の表の部分だけだと思うのですが、清家先生から御了承いただきましたように、本多先生もそういうことだったらオーケーということですので、この書式に関しては特に問題はないですか。

○清家専門委員

問題はないと思います。

○浅野座長

そのほか、本文中の記載につきましては幾つか修文されておりますけれども、この内容につきまして、清家先生はいかがでしょう。

○清家専門委員

今までの書きぶりに合わせるという点が特にポイントかなと思うのですが、特に代謝物の書きぶりのところなのですが、最近の文書は最後に植物の代謝試験の最後に一括してまとめるという方針が大体とられていまして、その形になっているので、中身も全然問題ないと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

ほかの先生方から御意見は大丈夫でしょうか。

そうしましたら、説明を継続して、お願いします。

○高嶺専門職

それでは、毒性の部分に進ませていただきます。27ページの4行目の下のボックスでございますが、本剤につきましてはADIを既に設定させていただいております。今回は一部の

試験が追加提出されたため、追記させていただいております。また、今回、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発現時期、用量等を追記させていただいております。

赤池先生から、神経毒性にかかわる内容を中心に確認しました。修正等の特段のコメントはありませんとコメントをいただいております。

平林先生からも、追加のコメントはありませんとコメントをいただいております。

6行目から、7. 一般薬理試験でございます。中枢神経系の一般状態につきましては、3,000 mg/kg体重の投与群で影響が認められておりません。こちらの経口投与群につきましては、溶媒でオリーブ油が使われております。

27ページの表の一番下の腎臓の尿排泄の試験でございますが、こちらは1,000 mg/kg体重群で尿量の低下が認められております。こちらの所見でございますが、ほかの試験で尿量への影響が認められておりませんので、ARfDのエンドポイントとはしておりません。御確認をお願いいたします。

28ページの8. 急性毒性試験でございます。こちらで一部追加された試験がございます。表のほうはマーカー等を引いていなくて見にくくて大変申しわけございません。追加された試験について御説明をさせていただきます。

28ページの上から3つ目のWistarラットの2009年の試験でございます。こちらにつきましては、LD₅₀が2,000を超えておりまして、症状及び死亡例は認められておりません。

29ページ、経皮試験の2つ目の試験のWistarラット、こちらでも2009年の試験でございます。こちらにつきましてもLD₅₀は雌雄で2,000を超えております。症状及び死亡例は認められておりません。

30ページ、こちらは吸入試験、SDラットを用いた2012年の試験でございます。こちらにつきましてはLC₅₀が2.15 mg/Lを超えておりまして、こちらにつきましても症状及び死亡例は認められておりません。

追加された試験ですけれども、表6にも追加された試験がございます。代謝物及び原体混在物でございますが、代謝物Dのすぐ下にございます原体混在物②の1987年の試験でございます。こちらがLD₅₀は雌で1,040となっております。

31ページの試験、原体混在物③、④、⑤、⑥、32ページの原体混在物⑧、こちらにつきましても、全て今回追加で提出された試験でございます。

28ページ、経口の試験でございますが、こちらが一番上のFischerラットの試験、2番目のSDラットの試験、4番目のICRマウスの試験、こちらをARfDの検討の試験とさせていただいております。LD₅₀はいずれも10,000を超えております。鎮静や自発運動低下などの症状が見られておりまして、こちらは1970年代後半から1980年代前半にかけて行われた古い試験でございますが、これらの症状の発現用量の記載がございませんでした。したがって、発現用量といたしましては一番低い最低用量のほうを書かせていただいております。5,120 mg/kg体重となっております。

32ページ、3行目から(2)急性神経毒性試験でございます。こちらが今回追加された

試験でございます。

6行目からになりますが、いずれの投与群におきましても検体投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量は雌雄とも最高用量の2,000 mg/kg体重であると考えられました。急性神経毒性は認められておりません。

9行目の下のボックスでございますが、【事務局より】といたしまして、投与当日でございますが、2,000 mg/kg体重投与群の雄で全運動量の増加、同じ投与群の雌で移動運動量の減少が認められておりますが、雄におきましては用量相関性が認められておらず、雌においても、ほかの時間間隔において明確な用量相関が認められていないということから、検体投与の影響とはしませんでしたと、お伺いをさせていただきました。

浅野先生、藤本先生、相磯先生、佐藤先生、豊田先生から御了承をいただいております。

11行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございますが、こちらは新たに追加された試験はございません。

皮膚感作性試験までは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

一般薬理、急性毒性試験で、今、御説明のあったように、特に問題となるところはなさそうなのですが、この部分で御意見のある先生はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

では、ところどころ修文されておりますけれども、このとおりで進めてください。次をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、10. 亜急性毒性試験でございます。

33ページの20行目からの（2）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。

34ページの表10につきまして、6行目の下のボックスで、山本先生から御意見をいただいております。5,000 ppm投与群の雌の体重増加抑制は統計学的に有意となっておりますが、それは記載しないのでしょうか。また、雌雄とも体重増加抑制が投与3日以降と記載されておりますが、添付の資料を拝見すると、雄はともかく雌の体重増加はそうでもないように感じますとコメントを頂戴しております。

【事務局より】といたしまして、こちらは前回の審議時の議事録を確認いたしました。5,000 ppm投与群の雌の体重増加抑制について、特段の議論はなされておらず、50,000 ppm投与群の雌雄の体重増加抑制のみ検体投与の影響とされておりましたが、山本先生の御指摘のとおり、5,000 ppm投与群の雌の全投与期間を通じた体重増加量に有意差が認められております。こちらの扱いについて御検討をいただければと思います。雌雄とも程度に差があるのですが、体重の変化が認められました。最初の測定日が3日目だったということもありまして、表のほうに投与3日以降と記載をさせていただいております。

机上配布資料2といたしまして、体重と体重増加量についての報告書の該当ページを先生方のお手元にお配りさせていただいております。こちらについて御検討をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

35ページ、5行目から(4)13週間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。こちらは今回追加された試験です。いずれの投与群におきましても検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられました。亜急性神経毒性は認められませんでした。

【事務局より】といたしまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌におきまして、投与13週に統計学的に有意な後肢握力の低下が認められましたが、背景データの範囲内でありましたので、検体投与の影響とはしませんでしたと、お伺いをしておりました。浅野先生、藤本先生、相磯先生、佐藤先生、豊田先生から御了承をいただいております。

36ページの2行目からの(5)28日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)でございます。今回追加された試験でございます。いずれの投与群におきましても、検体投与の影響は認められませんでした。無毒性量は最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられました。亜急性遅発性神経毒性は認められませんでした。

12行目から(6)21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)でございます。

27行目の下のボックスでございます。相磯先生から本文の副腎の重量につきまして、単位を「mg」に修正してください。もう一つ、「つぶやきです：背景データの極端に低いもの(体重、副腎重量ともに最高値のほぼ半分)を採用して大丈夫？(データが極端に低い個体を採用していいか?)」というコメントをいただいております。

単位につきましては、21行目でございますが、修正をさせていただきました。

背景データにつきましては、報告書を確認いたしました。個別及び平均データはなく、最小値から最大値の範囲のみそのまま記載されております。

37ページ(7)28日間亜急性経口投与毒性試験(原体混在物①、ラット)でございます。今回追加された試験です。15,000 ppm投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも3,000 ppmであると考えられました。

こちらは16行目の下のボックスでございますが、相磯先生から御意見をいただいております。雄の15,000 ppm群のAlbの増加を毒性影響としないのですか。抄録では肝臓への影響と捉えています。対照群比で106%と増加の程度は大きくありませんが、統計学的に有意でありまして、用量相関もありますとコメントをいただいております。こちらのAlbの扱いについて御検討をお願いいたします。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

亜急性毒性につきまして、いくつか御指摘がありましたので、見ていきたいと思っております。34ページの四角の中、山本先生から御指摘がありまして、体重増加抑制の件につきまして、

データを見ながら。これは机上配布資料2ですね。

○横山課長補佐

御指摘いただいているのが雌なので、机上配布資料の裏面を御覧いただければと思います。投与群が1F、2F、3F、4Fとありまして、今、御指摘いただいているのが3Fの5,000 mg/kg、こちらは御覧いただくと5,000に有意差があつて、その上の用量ですと有意差はないのですけれども、数字は落ちていて、どうも500と5,000の間に何か線があるのでは、という御指摘かと思われます。

○浅野座長

山本先生、この御指摘につきまして、よろしいですか。

○山本専門委員

いつもあら探しですみません。グラフはついているのですけれども、すごく低いので、これだけはっきりしているのに書かれていない理由は何かなという素朴な疑問なので、皆さんがどう思われるかによって、この記載はこのままでもいいかもしれないし、意外とちゃんと体重が増加していないことについてはコメントをしなくてもいいのかなと、ちょっと疑問に思っております。

○浅野座長

ありがとうございます。

表面の雄を見ても、前回の評価では、最高用量は有意差がないけれども、14.3というのが、ほかの3群と比べると下がっていると判断をされたと思います。それからすると、今、山本先生が御指摘のように、裏面の雌のほうも2番目のドーズ、5,000 ppm、ここから線が引けるのではないかという御指摘ですね。その御意見について、毒性の先生方はいかがでしょう。

佐藤先生はいかがでしょう。

○佐藤専門委員

雌は下がっているように見えますね。

○浅野座長

相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

恐らく雌の中間用量の5,000は用量相関がないから、多分とらなかったのではないかとと思うのですけれども、これは実際のデータを見ると最高用量群よりも低いですね。上を体重減少があるととるならば、その下の5,000もとらざるを得ないと思います。

○浅野座長

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

私も同じで、今このデータを拝見しますと、一貫して低いデータですので、やはりとらざるを得ないのではないかと思います。

○浅野座長

お願いします。

○林専門委員

専門でないのですけれども、まず、これは重版ものであって、一度は評価をされているということがやはり前提で、その部分については議事録を事務局のほうで確認していただいて、特に大きな議論はなかったというようなこと。そのときに何が起こっていたのかはよくわかりませんが、今のこの雌のほうにしてもドーズレスポンスが確認できないというようなことから、前の評価をされたときには飛ばされたというか、重要視されなかったのではないだろうかと思います。したがって、今のこのままでもいいのかなと考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

悩ましいのですけれども、お願いします。

○山本専門委員

表10の下に注意書きがあります。統計学的に有意差は認められないけれども、体重増加抑制があったと50,000 ppmに書いてあるにもかかわらず、統計学的に有意差があった体重増加抑制があった5,000 ppmを書かないのはどうしてかなというのが基本的な疑問なので、それでも前にそういうふうに判断をされて、そこにも書きましたように、ほかにところに何も影響が出ていないのでいらないとおっしゃっているのかなと。でもな、というのがちょっと、すみません。

○浅野座長

どうぞ。

○相磯専門委員

この体重減少は高用量群を見ても、対照群と比べてせいぜい1 gちょっとの本当にマイナーな変化です。1日餌をあげるのを忘れたら、このくらいの変化はすぐに出てきてしまいます。そのくらいのもので、ここで上の群を前回の審議で毒性影響としているということは、その下の群もどうなのかと。

○佐藤専門委員

逆に言うと、もし修正が許されるのであれば、雌の体重増加抑制を書かなくてもいいのではないと思うぐらいです。そうすると、毒性は肝臓の重量増加が上で出ているので、余りいじらなくていいのかなという意見です。

○吉田委員

この剤は非常に毒性が弱いのですね。ですから、非常にどれも投与量が高くて、これは50,000というのは多分、低栄養状態になるくらいにいっぱい混ぜないと、こんな用量にはならないので、公比も10ということですので、このあたりを考えていただいて。前回の評価はちょっと年代が古いので、これはどうしてもというのなら外してもらうことも。なる

べく触らないというのがベストなのですけども、どうしてもこれはとれないよねという
ようなものは、今の基準にさせていただいてもいいのかなと思います。少なくとも、これは
非常に高用量で全体を見ると、毒性のあまり強い剤ではないということです。

○浅野座長

前回の審議の中で、この体重の議論は確認できないのですよね。そう考えますと微妙な
のですけれども、林先生のおっしゃるように、これは前のを尊重してというときに、では、
どうだったのかなというのが説明できないのです。

○林専門委員

問題にもならないような変化だったと前の方は考えられたのではないですか。今、相磯
先生もおっしゃったように、これは絶対値的に見ても非常に小さいです。だから、このへ
んで統計的な有意差がつく、つかないというのは、そのばらつき具合で偶然にぼんとい
たり、とにかく20回やったら1回つくようなプロトコールでやっていますので、そこまで
厳密に言わなくてもいいのではないかと。まして、これはドーズレスポンスがはっきりし
ないというようなことも含めると、もうこの文章のままでもいいし、逆にここの脚注をと
ってもいいくらいだと思います。これはこのままでもいいのではないかと思います。

○浅野座長

わかりました。肝臓の変化とかも加味して総合的に判断して、体重増加抑制というのは
最高用量だけで、これは検体の影響としたという前回の判断を支持して、このまま残す
という形で、山本先生もよろしいですか。

○山本専門委員

コメントはなしです。

○浅野座長

この会としてはこのまま進みたいと思いますが、ほかの先生方はよろしいですか。では、
これで進めてください。

続いて、36ページの副腎の重量についてです。相磯先生から、つぶやきで御指摘があり
ましたところがあるのですけれども、背景データというのは最小値か最大値のみの範囲で
記載されているところで、このような表記になったということなののですけれども、相磯先
生はいかがでしょう。

○相磯専門委員

本当にそれでいいのかというところです。確かにこれは最大値、最小値ということはわ
かるのですけれども、抄録のb-57を見ていただきますと、この真ん中に副腎の重量とその
ときの体重が出ています。よろしいでしょうか。この試験の体重、対照群が383～431 gの
範囲の動物を使っております。それに対して背景値が225～405 gだと。これは背景値の最
大体重の半分の動物が背景動物としてとられています。肝臓の組織変化などだと臓器の大
きさは小さいけれども、組織構築とか肝細胞は正常範囲という判断ができるのですが、臓
器重量の場合はこんなに小さな動物の臓器重量を背景値として採用していいのかどうか。

この1匹だけがものすごく外れ値だったという場合も考えられるのではないのでしょうかという素朴な疑問です。

○浅野座長

これは議事録等も確認できないですね。この部分はADIにも関係がないので、このまま行きたいのですが、よろしいでしょうか。

○吉田委員

相磯先生のおっしゃることは本当にもっともなのですが、試験が古いこと、御勘弁いただけるなら、経皮でこれは経皮吸収がないのでということで、相磯先生のおっしゃることはごもっともです。

○相磯専門委員

わかります。吉田先生の助け舟はありがたく思っています。私もこれで収めるしかないと思っています。この当時の試験は多分、体重の真ん中のそろっているところを投与群に使って、その両側の下の外れ値のところをとっておいて、背景動物として使ったのではないかという想像もしているのですけれども、この当時の試験として、しょうがないのかなと思います。

○浅野座長

それでは、記載どおりとしたいと思います。

37ページの(7)28日間亜急性神経毒性試験(原体混在物①、ラット)で、15,000 ppmのAlbの上昇は、一番高用量で有意差がついているのですけれども、この部分に関しまして、相磯先生から毒性の所見としてこれを入れるべきではないかという御指摘がありましたけれども、毒性の先生方はいかがでしょう。

○相磯専門委員

これは抄録の中に申請者が毒性影響として考えているのです。

○浅野座長

毒性の先生方はいかがですか。これは抄録のb-185だと思います。血液生化学的検査のアルブミンの雄の15,000 ppmで、106で有意に上昇しているということ。肝臓の重量変化とほかの変化もあるということで、毒性所見として加えるべきと個人的には考えるのですけれども、先生方はいかがでしょう。

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

低下ではなくて上昇というところが気になるのですけれども、その場合、このA/G比の増加もあわせてとらなくていいのかというのがあります。投与の影響ではあるかもしれないのですけれども、毒性影響としては程度が小さいということもありますので、このままでもいいのかなと思いました。

○吉田委員

これは投与の影響ではあるけれども、恐らく肝臓が大きくなると合成が上がりますよね。

それなのかなという。あと、A/G比は引き算のことなので、今回グロブリンは動いていませんけれども、ということなのかなと思って拝見していました。

○浅野座長

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

皆さんがディスカッションなさっているとおりだと思いますけれども、入れなくてもいいのではないかと考えています。肝臓の重量が変化していますよということで。あとは要旨のほうを読むと、b-186の一番上です。ALT、Alb及びA/Gの有意な増加並びにTGの減少が認められた。これらの変化はいずれも肝臓への影響を示唆する変化でありと、ここにくっっているので、もういいのかなと。組織にも異常がなかったということです。

○浅野座長

それでは、事務局案どおりで、相磯先生はよろしいですか。

○相磯専門委員

値が低いので、私もそれでいいと思っています。議論したことが重要だと思っています。

○浅野座長

では、37ページの記載はこのままで進めていきたいと思います。

では、慢性毒性試験について、お願いします。

○高嶺専門職

それでは、37ページの20行目から（1）2年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。

38ページの表15でございますが、浅野先生から、1,250 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められました十二指腸、空腸及び回腸の充血について、肉眼所見が記述された経緯がわかりましたら、当日教えてくださいと御意見をいただいております。こちらの件につきまして、前回の議事録を確認いたしました。特に議論はなされておりました。こちらですが、関連すると思われる病理所見が認められていないので、前回の評価書どおり記載したままとさせていただいてはおりますが、扱いについて御検討をお願いいたします。

また、山本先生から、雄で嘔吐のサインがあったのは、投与後438日ではありませんでしょうかと御意見をいただいております。御指摘のとおりでございましたので、そのほか認められた所見について、発現時期を表のほうに追記させていただいております。

5行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらの試験はADIの設定根拠となっている試験でございます。

39ページ、表17でございますが、1行目の下のボックスで浅野先生から、10,000 ppm投与群の雌で認められた腎症（早期化）の（早期化）について、毒性所見に残す意味がありますか。EPAの毒性所見にも腎臓のコメントはありませんとコメントをいただいております。この御意見に従いまして、（早期化）という言葉は削除させていただいております。

また、雄の2,000 ppm以上投与群で認められております脾細胞成分減少でございますが、親委員の先生から、この所見についてはとらなくてもいいのではないのでしょうかという御

意見をいただいております。この点について御検討をいただきたいと思います。

3行目から(3)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。一番下のボックスで、浅野先生から、90日ではより高用量で3日以降に増加抑制というコメントをいただいております。先ほど御検討をいただきました90日のマウスの試験でございますが、最高用量50,000 ppmで雌雄とも増加抑制ということになっております。

慢性毒性/発がん性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初の2年間のイヌの38ページの所見ですけれども、山本先生から御指摘がありましたように、発現時期が修正されたということで、これはよろしいでしょうか。

私が指摘したのですが、これは既に議論がなされた内容ですけれども、剖検所見が書かれていることで、これでよろしいのかを確認したかったのですが、これはもうそのまま、ほかの所見がないので書いたということですか。

○横山課長補佐

最近は肉眼所見のみだけの場合は、病理のほうで確定になるので、例えば、腫大とかが認められても結局細かく病理で切ってみて、何もないと書かないとか、そういうふうフレキシビリティを持たせて、なるべく肉眼所見だけだと書かないという方向なのですが、この場合は関連する病理も何もなく、事務局のほうでは過去に影響と判断されたものを消していいものかどうかはわからなかったで、そのままにしている次第です。御指摘を受けて議事録も見たのですけれども、何か特段の議論もなかったのと説明させていただいたものです。どうしたらよろしいか御確認をいただければと思います。

○浅野座長

一応、嘔吐というのが消化器症状としては出ていますので、以前に充血をとったというのをそのまま残してもいいのかもしれないですけれども、これに関する病理変化とか血液変化がないと、今のような評価書の書きぶりですと、これはなくなるのではないかと思います。よろしいですけれども、先生方はどうでしょうか。お願いします。

○林専門委員

確かに今の書き方だと、このへんは消えるのですけれども、実際にマクロの所見を消しはじめたのはそんなに古くはないのです。昔はかなりマクロだけの所見もとって表中に記載をしていたというようなこともありますので、これも重版で、その前の評価書のときには、やはりその時代のやり方にのっとって、こういうふうに書かれたのだと理解しています。このへんに新しい所見がまた出てきたりしたようなときには、今の新しい書式で修正をかけていけばいいのではないかと個人的には思います。

○浅野座長

わかりました。そうしましたら、この評価書に関しましてはこのまま残すということで、毒性の先生方はよろしいですか。

○佐藤専門委員

直さないのが多分ベストだと思いますけれども、個人的にはこの所見は何だったのだろうと、ものすごく気になります。

○浅野座長

気にして、次回からはそういった関連をつけて毒性を評価したいと思います。今回はこのまま、お願いします。

○吉田委員

充血だけですとマクロかミクロかはわかりませんので、これは何だという意見が幹事会でも出てくる可能性があるし、3か所も充血があるなら、どこか1か所くらいで病理所見は見つかってもいいので、それがないということは病理の先生もいっぱいいらっしゃるから、消せるというならば、ここでクリーンにしておかれるというのも一つかなと思いますけれども、先生方の御判断で。

○浅野座長

本件について、先生方はいかがでしょう。残っていると、病理からすると、どうしても気持ちが悪いのではないかと思うのですけれども、豊田先生はいかがでしょう。

○豊田専門委員

非常に悩ましいところですが、抄録の68ページの表を見ますと、頻度は低いのですが、高用量群だけで認められていて、ほかの群では対照群、低用量、中用量を含めて、全てゼロという所見が得られています。これを見ながら重版ということも考えると、残してもいいのかなというほうに傾きつつあったのですけれども、おっしゃるように本当に何か病変としての充血があって、組織で何もないというのも考えにくいと思いますので、御判断にお任せしますということで、すみません。

○浅野座長

お願いします。

○林専門委員

私も別にこだわっているわけではなくて、これは1,250 mg/kgという非常に高用量の試験ですので、何が起こっても別におかしくないです。そういう意味では、このへんのところは、消してもらうのには一切異論はないです。ただ、先ほど事務局もおっしゃったけれども、昔とっていたものを消すだけの根拠があれば消して、今風のテーブルにきれいにするというのが一番なのでしょうけれども、そのへんはエキスパートジャッジというか、これは座長が決めていただいてもいいのではないですか。

○浅野座長

わかりました。1個下の用量で嘔吐、流涎、そのへんの消化器症状に起因したような変化もありますので、重版ということもありますので、今回は残すということでよろしいですか。ここは残して、幹事会でもコメントを求められたら話をしますので、よろしくお願いします。

39ページですけれども、これは「腎症（早期化）」ということで、報告書から腎症が中間と殺のときに例数が多かったということで、この部分が所見として挙げられているのですけれども、この点については皆さんの意見を聞きたいなと思ひまして、結局、最終的には腎症に差はなかったと思います。何ページでしたか。

○横山課長補佐

b-78ページです。腎臓が表1の一番下のほうにありまして、腎症ですね。雌のほうは今、御指摘がありまして、12か月ですと最高用量で有意差があつて、24か月の最終計画殺ですと有意差がなくなるというものです。

○浅野座長

これで腎症の早期化というので所見をとつて、雌のほうの8例で有意差がついている部分ですね。この所見としては、腎症として残す必要がないのかなと個人的には考えたのですけれども、先生方はいかがでしょう。

もう一度見ますと、b-78の腎症というところで、12か月後の計画殺、雄のほうは変化がないのですけれども、雌のほうで最高用量の10,000 ppmで8例で有意差が出ている。結局、最終的に24か月の計画殺では、対照群のほうが多いくらい。もともとこれは週齢が高くなれば出てくる所見ですので、その部分を12か月後のと殺8例で有意差がついたということで、雌のほうは「腎症（早期化）」としているのですけれども、この所見そのものが必要ないのではないかという考え方なのですが、いかがでしょう。

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

今、重量のほうも確認したのですけれども、重量にも変化がないので、最終的に全然差もなく、対照群のほうが多いので、いらないかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

小澤先生、今回の主要排泄経路は尿ですよ。

○小澤専門委員

そうです。

○吉田委員

ということと、これはSDということなので、非常に慢性腎症の出やすい系統ではあるので、確かに浅野先生のおっしゃることもあります。一方、慢性腎症が雄は非常に出やすく、雌のほうが軽いというので、それが12か月でというのは、24か月ではマスクされてしまうという可能性はいいのかなというところです。ただ、その当時、頻度だけで、程度がそんなに変わらないのなら、いいのかもしれないという考えもできるかもしれません。

○佐藤専門委員

低いのは、24か月のほうは全例で出ていない。

○浅野座長

上がっているから残したほうがいいのか。この場合、注目すべきところは、早期に有意差が出ているということで、もし残すとしたら、このまま「腎症（早期化）」ということになりますね。最終的な腎症というのは例数が変わらないものですから、有意差がついているのは12か月の段階でのと殺です。これは最終報告書自体もこのように被験物質との関連を明記して、腎症の早期化という話を所見で入れているのですけれども、これは相磯先生、どうお考えになりますか。

○相磯専門委員

これはもうリレー審議ということで、違いますか。

○横山課長補佐

重版です。

○相磯専門委員

重版ですか。難しいですね。ただ、早期化と言うと、この言葉なのですけれども、後ろまでずっと引きずって、それがだんだん重くなってくるというイメージがあります。この言葉は例えば、12か月で終わってしまったというような意味合いの修飾語に修正できればいいのかなと思います。

○浅野座長

そうすると、「(早期化)」をなくして、12か月で増えているから最高用量で腎症という。

○相磯専門委員

2年ではないわけですよ。12か月だけの増加ですよ。

○浅野座長

そうしましたら、腎症（12か月時）とか腎症（12か月後と殺時）。

○相磯専門委員

あるいは脚注にその旨を記載しておくとかですね。

○浅野座長

それでよろしいですか。

○吉田委員

先生方の御判断だとは思いますが、79ページの3か月の計画殺の腎臓で再生尿細管がありますね。これは慢性腎症の初期病変だけれども、今、見つけてしまったので、さっきと逆さまのことを言うようですが、ここで雌は増えていないということはありますので、浅野先生のほうが正しいということもあるかもしれません。佐藤先生もおっしゃっていたので、すみません、混乱させたかもしれないですが、それらを総合的に御判断いただければありがたいと思います。玉虫色でごめんなさい。

○浅野座長

では、提案させていただきます。腎臓に関しては所見がいろいろ出てくるといいますけ

れども、最終的にこの腎症として診断しているb-78と、最終報告書でもきちんと彼らも述べているところで、12か月後には有意な差があると、ここで認められていますので、早期化というよりも脚注に12か月後のと殺で有意な増加という形で書いていただくということによろしいでしょうか。それで結論をお願いいたします。

○相磯専門委員

すみません、あとは親委員の先生からあった事項です。

○浅野座長

2,000 ppm以上のところで、脾細胞成分減少がとられています。雌のほうでは脾細胞増生ということで、どちらも雌の2,000 ppmと雄の2,000 ppmで、現状これがADIの設定根拠になっている試験です。今は雄の脾細胞成分減少を毒性所見としてとられていますので、雄の8.7 mgというのがADIの設定根拠のNOAELになっています。

もしこの所見に関しまして、毒性作用かどうかということをごくもう一度吟味して、これはADIにかかわってきますので、このへんをお話しさせていただきたいと思うのですが、脾細胞成分減少の所見につきまして、程度とか内容に合わせて、現状は毒性としていますけれども、毒性の先生方はいかに考えられますでしょうか。コメントをお願いします。

佐藤先生から、よろしくお願いします。

○佐藤専門委員

これは結論に直結するところなので、いじりたくないというのが正直なところだとは思いますが、今、相磯先生とも離していたのですが、このハイパーセブラリティーは何の成分が下がっているのかがよくわからないというのはあって、病理の人が見ると、点々がつくのは正直なところなんです。もう少し読ませてください。

○堀部課長補佐

佐藤先生、すみません。今日はタブレットの数が足りなくて、先生方のお手元に報告書がなくて大変恐縮です。今、何の細胞かということで、明確に何の細胞かということは書いていないのですが、この所見のところに「細胞成分の減少（萎縮）」と書いてあります。減少というと何となく数とか量が減っているようなイメージがあるのですが、萎縮ということから、もしかしたら何かその成分が推測できるのかなと思って。それ以上は何か特定されているわけではないのですが、萎縮という言葉が一緒についているということだけは報告書に書いてあったので、追加で申し上げておきます。

○佐藤専門委員

フレキラーとかはついてますか。

○堀部課長補佐

日本語なので、すみませんが、それ以上は何もわかりません。

○吉田委員

浅野先生、先生方に見ていただいている間に、私がそもそもADI設定根拠をもう一度確

認しようと思っていて、佐藤先生と同じで、もし本当に萎縮があれば、重量が確実に減りますし、細網細胞の増殖と減少は全く逆さまの減少なので、それは切り分けて考えないと、別のものと考えないといけないと思います。そもそも雌のコントロールには4があります。

JMPRでは死亡動物と死亡動物でないというので頻度が記載されているのですけれども、それを見ますと、雌の10,000はどうも死亡動物には増えていて、トータルすると増えているのですが、少なくとも雄についてははっきりしないというのが、JMPRのラットのテーブルがありまして、105ページです。

○堀部課長補佐

グレーの紙ファイルのタブ7番。一番最初のタブのところの上のほうにページ数が書いてあるのですが、105ページのTABLE 12です。

○吉田委員

Terminal Sacrificeとあって頻度が書いてある。下のほうに死亡個体、死亡動物で分かれていて、確かに今、事務局から話があったように、Atrophyということで括弧くくりなのですけれども、ますますAtrophyと書かれてもわからないのですが、これらを足しますと、対照群の雄は7で、問題の2,000 ppmは11で、10,000 ppmは12ということで、あまり有意差があるようにも思えないし、そもそも脾臓の重量の低下とか何らかに関連する変化を伴っていれば、それは変化とすべきだと私も思ったのですが、何というのが、もし先生方に御検討をいただけたらありがたいなと思っている次第です。

○相磯専門委員

発がん性試験をやっていてよく経験するのは、例えば、2年もやりますと、いろいろなところに腫瘍が出てきて、それで動物が消耗すると脾臓が極端に小さくなってくる。ろ胞の萎縮と脊髄の赤血球の量も小さくなってくる。こういったものを言っているのかもしれませんが。細かく見ていくのだったら、個体表で動物の例えば、大きな腫瘍で死んでいるものがあるかどうか。この所見がリンクしているかどうかを確認していけば、はっきりすると思いますけれども、2年の実験結果ですから、どうしてもここで入れておかなければいけないようなものでもなさそうだなという感覚はあります。

○浅野座長

林先生、どうぞ。

○林専門委員

また専門外なのですけれども、確かに重版もので、ADIを変えてはいけないということではないと思っています。でも、その変えてもいいというのは、新しいデータが出てきて、その新しいデータが非常にリライアブルであって、古いものと違うような場合。そういう場合には、重版ものであっても、そのときの部会の判断は尊重されると思うのですけれども、これはもし今ここで変えたら、これは新しいデータではないのですよね。では、その当時の委員の評価は何だったのかというような評価をされてしまいます。そのときの皆さんも今みたいに部会に出て、それなりに一生懸命に御覧になったのだと思います。それを

ひっくり返すだけの何かエビデンスがあれば、私も賛成しますが、そういうエビデンスがない限りは、評価書全体をよくしていくという方向性はよいのですが、結論を変えるのはいかがかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかにコメントはありますか。

○相磯専門委員

今の林先生の御意見はごもっともだと思います。ただ、表17に載せている脾細胞成分の減少というと、これは何なのかと誤解を招くというか、わけがわからない。そうすると先ほどから出ているAtrophyというような脾臓の萎縮だとか、そのくらいの用語にしておいたほうがいいのかなと思いますけれども、どうでしょうか。

○浅野座長

ほかに意見はありますか。結局この脾細胞成分減少ということについて、内容を気にすると、どういう毒性影響なのか、内容がよくわからないですね。ただし、総合的な毒性の現れとして、病理所見で細胞成分減少と萎縮がついていましたね。萎縮というのが、林先生のおっしゃるように全く新しいデータが出ているわけではないので、先人がとった毒性所見について全く否定できるというものではないような気がします。つまり、今この所見を除けるかという、毒性所見ではないと完全に否定し切れる要素もないような気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

変えない方向に1票で、重量のデータを見ました。b-75の3か月のところのデータを見ると、絶対重量が雄のほうでかなり下がっているの、何かあったのだろうということで、残すということでいいのではないかと、今、思いました。

○浅野座長

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

私も最終的には、結論としては残す方向でいいのではないかと思います。細胞成分減少という言い方は確かにわからないのですけれども、細胞を特定せずに細網細胞だけが、構造だけが残っているような状況ということを見たままに所見をとっているというような解釈であれば、許容できるのではないかと。単に萎縮としてしまうと、逆に今度はろ胞萎縮ですとか、そういった方向にまた引きずられてしまうので、現状に従うという形で、このままでもよいのではないかと思います。

○浅野座長

では、最終的に結論として、脾細胞成分減少は残したいと思うのですけれども、これが正しい所見名ですか。「萎縮」と書いてありますか。そうすれば、全体の細胞が減っているような変化というのがわかりやすくなると思うのです。

○横山課長補佐

「減少（萎縮）」です。

○浅野座長

だったら、萎縮まで入れたほうがわかりやすいと思います。

○横山課長補佐

「(萎縮)」を入れるということですね。

○浅野座長

本当は萎縮のほうがいいのですけれども、書きぶりはどうでしょうか。今は「(萎縮)」になっていますね。

○佐藤専門委員

逆に、どこだろうと思ってしまいます。

○浅野座長

わかりました。そうしましたら、従来書いてあるこの書きぶりどおりでよろしいですか。これをお願いしたいと思います。

（３）18か月発がん性試験（マウス）のところは、ARfDに関連して、この発がん性試験は関係ないということで書かせていただきました。90日というのは、より高用量で3日目から発現しているということで、このコメントを書かせていただいたので、余り気にしないで進めてください。

それでは、慢性毒性試験に関しましては、それをお願いします。

○高嶺専門職

続きまして、12. 生殖発生毒性試験に移らせていただきます。

40ページをお願いいたします。桑形先生、堀本先生から、特にコメントはありませんと御意見を頂戴しております。

41ページ、28行目（４）発生毒性試験（ウサギ）①の2012年の試験で、今回追加された試験でございます。結果でございますが、母動物及び胎児とも、いずれの投与群においても検体投与による影響が認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも最高用量であります1,000 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

発生毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

発生毒性試験につきまして、コメントは大丈夫ですか。

続いて、遺伝毒性試験について、お願いします。

○高嶺専門職

それでは、42ページの15行目から13. 遺伝毒性試験でございます。こちらの試験は一部追加された試験がございます。まずは本文でございますが、森田先生、若栗先生、林先生

からコメントをいただきまして、修正をさせていただいております。

28行目の下のボックスでございますが、森田先生から「油性媒体と水性媒体では吸収等に大きな違いがあるようです。暴露の適切性の評価のためにも、*in vivo*試験における媒体を記載することには意味があると考えます。また、*in vitro* CAのCHL細胞における陽性的反応は、6時間処理後6時間での標本作製という一般的ではないプロトコールにおけるものです。一般的な6時間処理後18時間での標本作製では明確に陰性でした。そのことを示すために、*in vitro*試験での処理時間を追記してみました」ということで、表22のほうで御修正をいただいております。

林先生から「これまでマウスでもラットでも、『げっ歯類を用いる小核試験』を使ってきたように思うのですが確認をお願いします。また、実施した試験に『優性致死試験』が抜けているようですが」と御意見をいただいております。

43ページ、御指摘いただきました小核試験でございますが、ここ数年の最近の評価書を確認させていただきました。最近ここ数年の評価書では動物種を記載している場合がどうやら多いようでございまして、今回の評価書にもマウスと入れさせていただいております。また、御指摘のとおり、優性致死試験につきまして抜けておりましたので、本文のほうに追記をさせていただいております。

表22でございますが、原体の試験でございます。こちらは今回追加された試験の御説明をさせていただきます。*in vivo*試験の優性致死試験、2002年の試験でございます。こちらの結果は陰性でございました。一番下の小核試験、2012年の試験でございます。こちらにつきましても陰性でございました。こちらの表は森田先生と若栗先生に脚注も含めまして御修正をいただいております。結果は全て陰性でございます。

44ページ、代謝物及び原体混在物の試験でございます。表23に、こちらも追加された試験について御説明させていただきます。表の中の原体混在物③、④、⑤、⑥、⑧につきまして、今回提出された試験でございます。結果は全て陰性でございました。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験に関しましては、42ページから先生方に修文をいただいたり、加筆いただいたりしておりますけれども、この内容につきまして、遺伝毒性の先生方はいかがでしょう。追加で修正はありますか。

○森田専門委員

ありません。これで結構だと思います。

○浅野座長

よろしいですか。

○林専門委員

全く問題ないです。今まで重版ものを直すなど言ってきた割には、たくさん書き直した

なというところがあるのですけれども、新しい試験が入ったということもあって、というのが言いわけです。内容的には全く問題ありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、続いて御説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、続けさせていただきます。45ページ、14. その他の試験、こちらは今回全て追加された試験でございます。本文につきまして、豊田先生、藤本先生から御修正をいただいております。

(1) アンドロゲン受容体結合アッセイ (*in vitro*)、(2) アンドロゲン受容体結合アッセイ (*in vitro*)、(3) アロマターゼ阻害試験 (*in vitro*)、(4) エストロゲン受容体結合アッセイ (*in vitro*)、(5) エストロゲン受容体を介した転写活性化レポータージーンアッセイ (*in vitro*)、(6) ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験 (*in vitro*)、47ページ、(7) Hershberger試験 (ラット) のアンドロゲン作用と抗アンドロゲン作用、(8) 内分泌かく乱物質発達期影響スクリーニング試験 (ラット)、(9) 子宮肥大試験 (卵巣摘出ラット)、ここまで全て結果は陰性でございました。

(1) アンドロゲン受容体結合アッセイ (*in vitro*) の12行目の下のボックスでございますが、豊田先生から、これは全ての試験でございますが、網かけを入れていただいております。こちらにつきまして、「重要なことではないのですが、陽性/陰性対照の結果の書きぶりがまちまちなのが気になります」という御意見をいただいております。

親委員の先生からも、結果は全て陰性でございまして、表にまとめてはどうかと御意見をいただいております。

この(1)～(9)までの試験でございますが、EPAの内分泌かく乱物質のスクリーニングバッテリー試験でございまして、48ページの18行目から表にまとめるという案を作成させていただいております。48～49ページにかけまして、(1)～(9)までの試験を表にまとめてございます。こちらのほうは、表にするか文章のままにするかといった、まとめ方について御検討をお願いしたいと思います。

49ページの5行目、(10) 28日間T細胞依存性抗体産生試験 (ラット) でございます。こちらですが、フルトラニルにT細胞依存性の抗体産生能に対する影響は認められませんでした。

その他の試験については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

内分泌かく乱作用ということでパッケージの要求があったということですね。これは表でまとめるのが非常に見やすいと思うのですけれども、この表があると、もう文章はいらないということになりますか。

○横山課長補佐

もともと御意見をいただいたのは、そういうふうに合わせて文章はなくしてはどうかということで、どうしたらいいか、先生方にお決めいただければと思います。

○浅野座長

この表にまとめると一目瞭然ですし、内容としてもこのほうがすっきりとまとまってよいと思いますが、先生方はいかがでしょう。

○豊田専門委員

コメントにつきましては、少しわかりにくいかなと感じていた（１）と（３）について修正をいただきましたので、それについては問題ないと思います。最終的に表にまとめてしまう形のほうが一番わかりやすいかなとは確かに思います。抄録を見ても申請者の書いているのは、特にこれは内分泌かく乱が疑われたわけではなく、生産量が多かったからということで指示されたというものですので、一個一個書くよりも一目瞭然の表のほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

ほかの先生もよろしいですか。では、最後のまとめの表で一覧として、お示してください。

次をよろしくお願いいたします。

○小澤専門委員

すみません。細かいことで申しわけないのですが、48ページの表の上の19～27行目の前書きは残るのですか。20行目の「ヒトCYP19画分ミクロソーム」というのは変なので、多分、発現しているミクロソーム画分ということだと思うので、ミクロソーム画分でいいと思います。お願いします。

○浅野座長

ありがとうございました。

○横山課長補佐

先生、1つだけすみません。49ページで表の続きですけれども、*in vivo*の試験で下から2つ目の試験、内分泌かく乱物質発達期影響スクリーニング試験で、右のカラムで「SDラット（離乳仔）」という記載があるのですが、藤本先生から「仔」はこの字を使いなさいと御指示があったのですが、この機会にどの字を使うのがいいか、御意見をいただけないかと思ひまして。

○浅野座長

この点につきましては、桑形先生、お願いします。

○桑形専門委員

獣医とか臨床の先生方は「仔」を使うのですが、私も大学を出て毒性に入ると、入った当時は「仔」だったのですが、最近は毒性のネズミ、実験動物でも「児」になっているようですので、もちろん学会に行くと獣医の先生あるいは臨床の先生方が発表のときはいまだに、そこの統一はとれていませんが、私の理解では毒性学のほうは「児」と理解

しています。

○山本専門委員

発生の教員なので。獣医ですと「仔」という字を使います。獣医は「仔」という字に統一しましょうと。でも、毒性に来ると「児」という形になるので、私には違和感があるのですけれども、それはそれで、この「仔」は今余り使わないという傾向にあると思います。

○浅野座長

そうしましたら、そこの部分を「児」で合わせて、その部分は藤本先生にそういうお話をお願いいたします。

そうしましたら、食品健康影響評価をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、51ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。新たに御審議いただいた内容を中心に御説明をさせていただきます。

18行目、¹⁴Cで標識したフルトラニルの畜産物を用いました体内運命試験の結果、代謝物D及びEの抱合体が10%TRRを超えて認められております。

31行目、フルトラニルを分析対象化合物といたしました作物残留試験の結果、可食部におけるフルトラニルの最大残留値は畑わさびの4.41 mg/kgでありました。

35行目、フルトラニル及び2-トリフルオロメチル安息香酸の構造を有する代謝物を分析対象としました畜産物残留試験の結果、最大残留値は泌乳牛で7.8 µg/g（肝臓）及び産卵鶏で0.20 µg/g（肝臓）でございました。

52ページ、2行目からでございますが、植物体内運命試験及び畜産物を用いました体内運命試験におきまして、代謝物D及び抱合体並びにEの抱合体がそれぞれ10%TRRを超えて認められております。代謝物D及びEにつきましては、ラットにおいても認められておりますので、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフルトラニル（親化合物のみ）と設定しております。

各試験で得られました無毒性量が表25、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表26に示されてございます。

表25でございますが、豊田先生から御修正をいただいております。飛んで申しわけございませんが、59ページをお願いいたします。ボックスがございまして、豊田先生からの御意見でございます。EPAの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の肝臓絶対及び比重量増加につきまして、海外評価資料の参照8でございますが、お示ししたページのTABLE 1のほうでは“decreased”となっておりますが、別のTABLEでは“increased”となっております、こちらが合っていると思いますと御意見をいただいております。この豊田先生の御意見に基づきまして、評価書54～55ページにかけまして、EPAの所見を修正させていただいております。

52ページにお戻りいただけますでしょうか。13行目からでございますが、フルトラニル

の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量のうちの最小値は、ラット及びマウスを用いました急性毒性試験で得られました5,120 mg/kg体重でありまして、こちらはカットオフ値（500 mg/kg体重）以上でございましたので、急性参照用量は設定する必要がないと判断いたしました。

食品健康影響評価は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

最後の表25に豊田先生から御修文をいただいたEPAの所見で、これは増加に変わるのですね。ここが直っていますが、これでよろしいでしょうか。

○豊田専門委員

細かいことなのですが、54ページの表の直していただいたカラムの2つ左のカラムで、脾臓細胞成分減少の成分の「分」の字を追加するのも一緒に書いておいたので、細かいところで恐縮ですが、そこもよろしくお願いします。

○浅野座長

ありがとうございました。事務局、よろしいですか。

そのほか、ARfDの設定に関する内容に関しまして、御意見、御提案はありますでしょうか。大丈夫でしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえて、フルトラニルの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である8.7 mg/kg体重/日を安全係数100で除した、ADIは0.087 mg/kg体重/日、これは以前から変わりません。

さらに急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量がカットオフ値以上であったことから、ARfDの設定は必要なしと、このように決定いたします。この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けれども、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、事務局、お願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。それでは、この剤は表を追記したりしておりますので、もう一度きれいに整えて、お手元に。やめたほうがいいですか。

○林専門委員

座長だけでいいです。

○横山課長補佐

では、座長預かりということで、事務局で取りまとめて、何か心配な点があったら先生方にお伺いするということで。藤本先生には別途、御連絡をするということでまとめさせていただきます。ありがとうございました。

座長、すみません。ちょっとだけお時間をいただいてもよろしいですか。蒸し返すようで申しわけないのですが、オキシテトラサイクリンですが、資料2で、先ほど急性参照用量の設定に係る御議論の中で安全係数はいらないと御議論をいただいたのですが、実は評価書の96ページを御覧いただきますと、安全係数がいらないということについて何も言及しておりませんで、96ページの6～12行目の記載の中にそのような記載がなく、初めて御覧になった方が疑問に思われるのかなと心配になりまして、その点は追記の可否について御確認をいただきたいと思います。

もし仮に追記するとしたら、12行目「ARfDを設定した」の後に、「安全係数についてはADI設定と同様の考え方に基づき、適用する必要はないと判断された」というような一文でいかがかと思うのですが、御審議をいただければと思います。

○浅野座長

そうですね。ADIの設定のところでその理由が書かれているわけですので、今の書きぶりでよろしいかと思えますけれども、御異論のある先生はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

では、そのように追記をお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

そうしましたら、日程に移らせていただいてよろしいでしょうか。次回につきましては、8月1日月曜日、幹事会は7月13日水曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上