

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第60回会合議事録

1. 日時 平成29年1月18日（水） 14:00～16:27

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（プロシミドン、メタフルミゾン）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）

三枝座長、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、
高木専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、八田専門委員、
福井専門委員、本間専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員、山本委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
諧係長、岩船係長、小田嶋係員、小牟田専門職、高嶺専門職、吉田技術参与

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 プロシミドン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 メタフルミゾン農薬評価書（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 プロシミドン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第60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12名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは4名の委員が出席でございます。

議事に入ります前に、先般、食品安全委員会委員の改選がございましたので、御報告をさせていただきます。このたび、熊谷委員が御退任されまして、新たに山本委員が就任されました。

○山本委員

皆さん、こんにちは。1月7日付で委員に就任いたしました山本でございます。

私は、食品安全委員会発足当初からプリオン専門調査会の専門委員として、ずっとかわってきたのですが、このたび親委員会のほうの委員ということで、担当は微生物、ウイルス、自然毒といったところとプリオンが担当になるかと思いますが、農薬のほうは少し勉強しながら、皆さんの議論を参考にさせていただきたいと思います。どうぞよろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

山本委員はこの後、御都合により御退席の予定でございます。よろしくお願いいたします。

続けさせていただきます。本日は三枝座長の御都合により、以後の進行を納屋座長代理にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○納屋座長代理

御指名でございますので、司会を担当させていただきます。何せ司会を辞めてから随分とブランクがございますので、うまいこと進行できるかどうか自信はございませんが、どうぞ御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

それでは、議事を進めます。本日の議題は農薬（プロシミドン、メタフルミゾン）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、よろしくお願い申し上げます。

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として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてプロシミドン農薬評価書（案）、

資料3としてメタフルミゾン農薬評価書（案）、

資料4として論点整理ペーパー、

机上配布資料1といたしまして、プロシミドンの参考資料を御用意しております。

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

○納屋座長代理

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）」に基づいて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

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。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

提出いただいた確認書について、相違はございませんですね。

（「はい」と声あり）

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、議題（1）農薬（プロシミドン）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、事務局より説明をお願いいたします。

○諧係長

プロシミドンにつきまして、資料2をお願いいたします。こちらは第2版の農薬評価書でございまして、今回はブッキーニへの適用拡大に伴いまして、評価をお願いさせていただくものでございます。また、ARfDの設定がまだございませんので、ARfDの設定を併せてお願いするものでございます。また、今回追加された試験といたしましては、急性神経毒性試験のラットでございます。

4ページ、審議の経緯でございます。昨年10月11日に厚生労働大臣から要請が来てございます。

11ページの27行目に6．構造式が示されてございます。

30行目から7．開発の経緯でございます。こちらはジカルボキシイミド系の殺菌剤でございまして、菌糸の伸長育成を阻害すると考えられてございます。

13ページからⅡ．安全性に係る試験の概要でございます。こちらは先生からいただいたコメントを中心に御説明させていただければと思います。

9行目から1．動物体内運命試験でございます。

その上に【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

されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正いたしました。また、主要代謝経路について、ラット②及びラット及びマウスにおける代謝比較試験の結果をまとめてラット及びマウスにおける代謝比較試験の後に記載をしました。ご検討くださいとボックスをつけさせていただいてございます。

15ページ、こちらはラットの代謝でございます。中島美紀先生から、代謝経路の説明はマウスとまとめて後ろに移行したこともあり、この段落だけ、波線部のような代謝物の説明を入れるのはおかしいです。HやJのような代謝物は上の段落でも出てきていますのでというコメントと、Gのところでございますけれども、GはDの開環体ではないので、ここに入るのはおかしいですとコメントをいただいております。

杉原先生から、中島委員のご意見に賛同いたします。ここでは、組織残留代謝物の列記でよいと思います。また、p.62以降の代謝経路説明に関しても中島委員に賛同致しますとコメントをいただいております。こちらのコメントを踏まえまして、14～17行目に代謝物を列挙するような形で修文をさせていただいております。御確認をお願いいたします。

永田専門参考人から、主要代謝経路は、事務局案ではマウスと共に記載されていましたが、初めに出てきたところに記載する方が良くと考え、元に戻しました。ただし、マウスについてはラットと同様としましたとコメントをいただいております。18～22行目まで永田先生から御修正をいただいております。

また、こちらに関連いたしまして、18ページをお願いいたします。18ページの22～29行目のところも同様に永田先生からコメントをいただいております。同様の御修正をいただいております。

21ページをお願いいたします。21ページ、22ページにわたりまして、事務局より当初、後ろのまとめということで御提案させていただいておりましたけれども、永田先生のほうから御修文をいただいております。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、確認しなければいけないのは15ページからでよろしいですか。15ページでは、中島先生と杉原先生からの御指摘をいただいて、事務局から14～17行までのところを修正したということでございますが、ここに関しまして、杉原先生はいかがでしょう。よろしゅうございますか。

○杉原専門委員

代謝物に関しては結構でございます。代謝経路の位置につきましては、永田先生のほうに。

○納屋座長代理

ということでございますので、続きは永田先生、よろしくをお願いいたします。

○永田専門参考人

ここに書いてあるように、基本的に前あったものをむしろ、もとに戻しただけです。代謝が書いてあるのであれば、そのパスウェイは最初に書いて、その認識で先に進めるほうが理解しやすいと私は考えまして、もとに戻させてもらいました。最後のところのマウスに関しては同じことを書いてあるわけですから、同様であるという言葉で結構かと思いました。

ただ、今お話があった15ページの修文を戻したのと同じラットなのですが、18ページに書いてある内容と若干違うのです。何が違うかというと、フェニル基4位に水酸化及びグルクロン酸抱合化が起こったというのは、もとを見ても、前のほうはここしか入っていないです。そこだけコピーをしてつけたという形で、後ろの実験では確かに代謝マップには、このフェノール体とグルクロン酸抱合体が出ているということで、統一しようかなと思ったのですが、そう書いてありますので、そのまま残すということで私は提案しました。

あと、植物のほうと若干パスウェイが違うのではないかという話がありましたけれども、抄録の646ページに全体の代謝経路が書いてあります。このところはパスウェイが要するにメチル基が酸化されて、下にこのパスウェイが行くに従って、カルボン酸になる。酸化ですね。それが1つのパスウェイで、もう一方のパスウェイとしては、右のほうに行きます。開裂して、ここにある環状イミドの開環というのはこちらになるわけで、このところの文章を一旦生成し、一方、環状イミドの開環というふうの一つ言葉を入れていただいたほうがわかりやすいかなと思います。

このマップにはアミド結合の開裂がないのですね。これで結構だと思います。今、言いました環状イミドの前に一言、一方、「環状イミドの開環とそれに続くアミド結合の開裂であった」という言葉を挿入していただければ、パスウェイは要するに酸化型と開裂型の違うパスウェイがあるよということで、そちらのほうのわかりやすいのではないかと思いますので、それを御提案したいと思います。

○横山課長補佐

少し先に飛ぶのですが、植物の御担当の腰岡先生から、環状イミドの開環のところについて、アミド結合の開裂と記載すれば大丈夫ではないかというような御意見を25ページにいただいていることもありまして、ここは動物は動物、植物は植物でまとめればよいのか、ここで御意見を伺えればと思いましたので、割り込ませていただきました。お願いします。

○山添委員

結論から言うと、15ページの21～22行目の文章ですが、これだとわかりにくいので、多分2人の間で認識が違うのだと思うのですが、環状イミドの開環というのは2人とも一致していらっしゃると思うのです。それに続くアミドの開裂というのが要するに2つ、アミドのボンドがあって、残りのアミドの開裂ということになっているのだと思うのです。だから、ここに残りのアミド結合の開裂と書けば、お二人とも納得していただけるのではないかと思います。違いますか。いいですね。

○永田専門参考人

はい。ついでに18ページの戻したところです。今のところはそれでいいと思うのですが、その後にフェニル基4位の水酸化及びグルクロン酸抱合化とあるのは、これはむしろカルボン酸誘導体の生成及び、そこに続けて、こちらを書いていたほうが正確だと思います。一方、今、言ったような文章に訂正していただくのがよろしいかと思います。わかりますか。

○山添委員

ややこしいことを言って、ごめんなさい。

○納屋座長代理

永田先生に文章で書いてもらって、食品健康影響評価に行くまでにもう一度確認していただくというのがいいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○永田専門参考人

送るときに気がつけばよかったのですけれども、すみません。後で訂正させていただきます。

○納屋座長代理

確認しますが、22ページまでの動物体内運命試験については、以上でよろしゅうございますね。

以降の説明をお願いいたします。

○諧係長

22ページの15行目から2. 植物体内運命試験でございます。

25ページのところは先ほど少し御紹介させていただきましたけれども、腰岡先生から、環状イミドの開環はアミド結合の開裂に起因しているためということで、13行目のところを御修文いただいてございまして、こちらから30ページまで5か所ほど、26ページ、27ページ、29ページ、30ページのところを御修正いただいております。

31ページの16行目、腰岡先生から、別紙に推定摂取量の表がありませんが、よろしいのでしょうかとコメントをいただいております。

こちらは【事務局より】とつけさせていただいております。本剤は、暫定基準が設定されていることから、評価結果を通知後に、厚生労働省より暴露量を報告することとなっており、推定摂取量の算出は行わず、「Ⅲ. 食品健康影響評価」の末尾の「暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする」という記載を最初は削除で提案をさせていただいておりますけれども、そちらは誤りでございまして、削除しないということでさせていただければと思っております。

作物残留試験までは以上でございます。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

腰岡先生、よろしくお願いいたします。

○腰岡専門委員

代謝に関しては同じですので、先生に直していただいたら、それでいいと思います。すみませんが、お願いいたします。

○山添委員

腰岡先生の文で。

○腰岡専門委員

推定摂取量は了解しました。

○納屋座長代理

それでは、ここでは腰岡先生の修文案のままということでよろしくをお願いいたします。

ここまでで積み残しがなければ、一般薬理以降に進みたいと思います。よろしゅうございますか。では、お願いいたします。

○諧係長

32ページから、7. 一般薬理試験でございます。

31ページのところに【事務局より】ボックスで、毒性については、ADIは決定済みですが、今回ARfDを設定いただくにあたり、毒性所見の発生時期、用量等を追記しましたということで、小野先生から御了解をいただいております。

32ページ、7. 一般薬理試験でございます。マウスでは最小作用量が100ということになってございまして、ウサギでは最大無作用量が2,500でございます。

33ページから8. 急性毒性試験でございます。急性毒性の結果としましては、LD₅₀が5,000を超えるなど、あまり大きくないかと思われまます。

36ページの4行目から、(2) 急性神経毒性試験(ラット)の試験でございます。こちらは今回追加をされた試験でございます。認められた所見は表25にございまして、200 mg/kg体重投与群の雌雄いずれにおいても、検体投与に関連した神経病理学的所見は認められてございません。無毒性量は雌雄ともに30 mg/kg体重であると考えられてございます。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については、特に追記等はございません。

こちらまでは以上でございます。

○納屋座長代理

ここまでにつきましては、事前にいただいたコメント等からは特に皆様方は問題ないようでございますが、それでよければ、先に進みます。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、お願いします。

○諧係長

38ページから10. 亜急性毒性試験でございます。

【事務局より】ということで、本剤は重版で、ADI設定根拠となるラットを用いた発生毒性試験②で肝臓の所見がなかったことから、各試験における肝臓の所見について肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行いませんでしたとコメントをさせていただいておりまして、各先生から御了解をいただいております。

39ページの5行目から、(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②でございます。義澤先生から、「肝実質凝固壊死」を「肝細胞壊死」に変更してはどうでしょうかとコメントをいただいております。これに伴いまして、19行目の表29につきまして、修正をさせていただきます。

40ページの23行目、(6) 6カ月亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

41ページの上【事務局より】ボックスをつけさせていただいております。500 mg/kg体重/日投与群の雌雄で高頻度の嘔吐及び雌で高頻度の下痢が認められましたが、発現時期が不明であり、1年間慢性毒性試験(イヌ)及び2年間慢性毒性試験(イヌ)ではこれらの所見が認められなかったことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。ご検討くださいとコメントをつけさせていただいております。各先生より御了解をいただいております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

○納屋座長代理

義澤先生から39ページで用語の変更の提案が出ておりますが、ほかの先生方は御異存なければ、これでよろしゅうございますか。義澤先生、それでよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○納屋座長代理

ほかの先生方も御同意くださいましたので、用語の修正ということにしたいと思います。続きまして、慢性毒性以降の説明をお願いいたします。

○諧係長

41ページの10行目から、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

43ページの8行目、(4) 2年間発がん性試験(ラット)でございます。44ページに【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております。2,000 ppm投与群雌雄について、投与1週以降に統計学的に有意な体重増加抑制が認められました。摂餌量は毒性所見とはされていないものの、投与1週に雌では有意に減少しており、雄では有意差は認められないものの減少傾向が認められることから、ARfD設定のエンドポイントとしませんでした。ご検討くださいとさせていただいております。各先生より御了解をいただいております。

7行目、(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)でございます。45ページの22行目に義澤先生から、独り言です。雌の「肝好酸性細胞巢」は「肝変異細胞巢(好酸性)」ですかとコメントをいただいております。このコメントに伴いまして、45ページの14行目の表40のところで修正をさせていただきます。

慢性毒性試験までは以上でございます。

○納屋座長代理

このところに関しましても、義澤先生から用語の修正の御提案が出ておりますが、毒

性の専門の先生方、御同意をいただけますか。

ありがとうございます。これ以上の議論は特になさそうなので、次に進みます。お願いします。

○諧係長

46ページの23行目から、12. 生殖発生毒性試験でございます。

24行目、(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

48ページに【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいています。P世代の750 ppm投与群雄で、投与1週以降に体重増加抑制が認められていますが混餌投与で摂取量も減少しているため、ARfD設定のエンドポイントとしませんでした。ご検討くださいとコメントをさせていただいておりまして、納屋先生、八田先生から同意しますといただいております。

中島裕司先生からは、(5)の試験(発生毒性試験(ラット)②)で750 ppmより低濃度で設定しているのでコメントありませんとコメントをいただいております。

49ページの15行目、(3) 3世代繁殖試験(ラット)でございます。こちらは50ページの真ん中ほど、3行目のところに納屋先生から、3世代試験を実施した施設にこの当時GLP的に問題がありました。試験委託者としてこの試験の信頼性をどのように担保したのか、確認してください。ウサギ発生毒性試験①も同一施設での試験ですとコメントをいただいております。こちらは申請者のほうに確認をしてございまして、その回答が返ってきてございます。

机上配布資料1をお願いいたします。申請者より回答がございまして、当該試験成績の信頼性に関しては、当該試験機関より生データを入手し、監査した結果、本試験報告書の結論を変えるような間違いや食い違い等はなく、本試験報告書が有効であることを確認している。このことは昭和54年に農林水産省農薬検査所長に報告していると回答が来てございます。また、その報告したものにつきまして、それ以降に別添として一緒に提出をされてございます。

○横山課長補佐

少し補足させていただきます。IBTLデータの件につきましては、この剤は今回、御審議いただくのは第2版で、第1版の御審議のときに幹事会で同様の御確認をいただいていた経緯がありまして、今回は申請者からの回答をもらっているのですが、第1版のときはリスク管理機関のほうから回答をもらってまして、その捏造が発覚した時代に農水省で農薬登録の際に、そういった試験が出てきているものについては、その当時に収集可能な野帳などの生データを収集して、収集可能なデータの範囲で、その試験自体が捏造されていないかということを確認したということをやったそうです。

現在の抄録に収載されている試験というのは、そういった農水省の確認の結果、捏造されていないであろうと判断できたものだけが載っていて、そのときに判断し切れなかったか、捏造が疑われるものがあったかどうかは報告を受けていないのですが、そういったものは

抄録に載せないということをやったと。評価を一応やったということで、そういったことを農水省から回答をもらっておりまして、それではどういうふうに、これからIBTLのデータを扱いましょうかという点について議論をいただきました。抄録に載っているデータというのは農水省がそのように確認していることもあるので、まずは評価の俎上にも載せないということとはしない。一旦俎上に載せていただいた上で、データの中身を御覧いただいて、もし疑義が生じるとか、そういった場合に評価に使うかどうかの最終判断は農薬専門調査会でしていただくというようなことで御審議をいただいた経緯がございます。

この剤につきましては、そういったことを確認していただいた上で、ガイドラインに即していないとか、使用動物数の制限とかの、信頼性ではない観点から参考資料とされ、評価書には記載したというような経緯がございますので、念のため、補足させていただきます。今回のこのデータを、このまま評価書に記載するかどうかという点については、重版ではありますけれども、御議論をよろしくお願いいたします。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

重版なので、何度も何度もこの問題が繰り返して問題提起をされると思うのです。そのたびに同じことを繰り返してもあまり生産的ではありません。もし許されるのであれば、2世代繁殖試験というデータがあって、そちらのほうがかちんとしているということもあるので、この3世代繁殖試験は評価書の中から削除する。そうすれば、不要な議論を繰り返すこともなくなるのではないかと考えて、提案をさせていただきたいと思います。

同じことがウサギのもう一つの試験がこの施設で行われておりまして、それも最高用量までやってあるのだけれども、毒性が出ていないという、予備試験みたいな扱いにもなるので、その2つについては重版だから、本当は触ってはいけないのでしょうけれども、IBTLに限っては必要がなければ、外しておいたほうが、今後さらに審議をする機会において、不要な議論をしなくて済むのではないかと考えて提案をしたいと思います。御議論をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○三枝座長

いずれも参考資料ですから、あえて残す必要はないと思います。ですから、今、納屋先生がおっしゃったように、無用な時間を浪費するよりは、この際、この参考資料を除いたほうがすっきりするのではないかと、私も賛成です。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

GLP試験の経験のございます義澤先生、御意見を伺いたいと思います。いかがですか。

○義澤専門委員

納屋先生も言われたように、これはあくまで参考なので、なくても評価できるのだったら、外したほうがすっきりするような気がします。

○納屋座長代理

義澤先生、どうもありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょうか。外してしまったほうがすっきりしていいのではないかと思うのですけれども、高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

私も外したほうがいいと思います。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

吉田先生も外してもいいですよ。

○吉田委員

IBTLというラボの名前だけは、農薬を評価する方たちはしっかり覚えていただきたい。これがGLP制度のきっかけとなったということです。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

御異論はないようですので、3世代繁殖試験、(6)ウサギ①、いずれも参考資料として出ておりますが、これは評価書からは削除するということにしたいと思います。どうぞよろしくお願いします。

○諧係長

続けて説明をさせていただきます。50ページの18行目から、(5)発生毒性試験(ラット)②でございます。ARfDのエンドポイントとなっている試験でございます。

51ページの表48でございますけれども、母動物の125 mg/kg体重/日以上のところは、事務局より「毛づくろい」ということで修正をさせていただいてございます。

52ページ、【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいてございます。

①125 mg/kg体重/日以上投与群の母動物において、妊娠8日以降に統計学的に有意な体重増加抑制及び摂餌量減少が認められましたが、妊娠7日には有意差がなく、妊娠8日で、対照群の3.6 g増加に対して、125 mg/kg体重/日投与群では3.9 gの減少、500 mg/kg体重/日では4.0 gの減少と僅かな変化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とコメントさせていただきまして、各先生から御了解をいただいているところでございます。

②の肛門外尿道口間距離について、初版の審議で12.5 mg/kg体重/日以上投与群の毒性所見とされていることからARfDのエンドポイントとさせていただきましたけれども、申請者の書いている安全性の考察のところでは、12.5 mg/kg体重/日投与群では平均値は対照群の範囲内であり、自然分娩群では125 mg/kg体重/日以上の用量で有意に差が認められている。同投与群以上で尿道下裂が認められることから無毒性量を12.5 mg/kg体重/日と考えるという説明が新たに記載をされておりますので、念のため御検討をお願いしますということでコメントをさせていただきました。

納屋先生からは、原著報告書中で試験責任者が12.5 mg/kg体重/日以上を影響と判断して

いることから、胎児の観察においては12.5 mg/kg体重/日以上に影響ありと判断しますとコメントをいただいております。

八田先生、中島先生からは御了解をいただいているところでございます。

53ページの（6）発生毒性試験（ウサギ）①につきましては、先ほど御議論いただきまして、削除とさせていただければと思います。

発生毒性試験までは以上でございます。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

ラットの発生毒性試験②で、肛門外尿道口間距離、AGDの短縮は最終報告書では12.5から影響だと書いてございます。このたび申請者の方が、これは正常範囲内、コントロールの値の範囲内だから毒性所見としないというのが来ているようなのですが、許さないよというのが答えなのですけれども、生殖の先生方はいかがでしょう。変えますか。それとも、このままでよろしゅうございますでしょうか。

福井先生はいかがでしょう。

○福井専門委員

いいと思います。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

八田先生もこのままでよろしゅうございますか。

○八田専門委員

はい。

○納屋座長代理

ほかの生殖の先生方も判断に変更はないということでございますので、ここはこのままということを確認いたしました。

どうぞ。

○吉田委員

専門家の先生にここはずっとお伺いしたいなと思っていて、有意差がついているのは生まれてからではなくて、生まれる前の検査だけで、生まれてからは1段上がっているのですけれども、こういうことはよくあるのですか。

○納屋座長代理

よくあるかどうかということでは、よくあるかもしれません。最終的には2世代繁殖試験のような形で、ここでするのです。強制経口投与をしたところで器官形成期に投与しておいて、妊娠末期に帝王切開するのではなくて、全部子供を生ませてみて、大きく育てていって、大人になるまで、生殖能力に影響があるのかないのかというところまできちんと確認をしてみれば、もしかしたら、この12.5 mg/kg体重/日は毒性影響ではない可能性は出てくるでしょう。

ただし、この実験系の中では、ここを毒性ではないとする結論は出せないだろうと。必要なことがもっともあって、フォローアップをきっちりなさって、その結果、たまたま胎児の観察のときにAGDの短縮があったけれども、それは雄や雌の性分化あるいは性成熟に全然影響しなかったのだということまで確認をしない限りは、やはりこの時点をもって大丈夫だよなとかいうことはできないというのが私の考え方です。

○吉田委員

3週間までしか見ていないのが不十分だということですね。3週間まで見た感じではどうも明らかで、ノギスで測りますよね。ほんの少しのところは、私もよく雄か雌かを生まれて分けたという経験もあって、結構微妙なものもあるなと思いつつ、いつも雄雌を分けているのですけれども、生後だと125 mg/kg体重/日というのがあれで、次に生ませているものに関しては、例えば、2世代の繁殖試験で同じような、ちょっと高めがありますけれども、そこではその用量というのは影響がない。繁殖試験はずっと食べさせ続けていますよね。

そうすると、繁殖試験で出ているのは750 ppmというようなことになっていて、いつもこのところがわからないなと思っているのですけれども、繁殖性については750 ppmは毒性があるけれども、その下はないだろうというのは、試験が別々だからわからないというところでわからないということになるのですか。21日まででは不足で、この器官形成期だけに投与したのを本来だと、例えば、雄だと10週でちゃんと交配させて、雌だとちゃんと生まれるまでというふうに見ないと、この点はわからないということでしょうか。

○納屋座長代理

おっしゃるとおりだと思います。医薬品の世界におきましては、ICHで検討が行われまして、いわゆるラットのセグメント数試験がどんどん変わって、スタディCか何かに医薬品の世界では変わりましたよね。あの一番まずかった例がここにも現れているような気がするのです。昔のセグメント数というのは、ラットの場合、1群、3分の2の子供は妊娠末期に帝王切開をして、残りの3分の1の10例については生ませて、生後の発育をずっと見るという試験がありまして、そうすると器官形成期に暴露された薬剤の影響によって生後の発達はどこまで影響するのかということもフォローアップできていたのですが、残念ながら農薬にはそういう概念は全然なくて、2世代繁殖試験と発生毒性試験という2つの試験しかないで、その綱渡しができないのですけれども、そういったことをきっちりおやりいただければ、だから、このラットの12.5 mg/kg体重/日は毒性ではないのだよということをやっていたいただければ、我々も再度考慮する余地はあったと思います。ということでよろしゅうございますか。

それでは、遺伝毒性の項に進んでください。

○横山課長補佐

今のところで、案では急性参照用量のエンドポイントにしているのですけれども、単回で出るかどうかという点についてもコメントをいただければと思います。

○納屋座長代理

単回投与で出る可能性は十分あるのです。ただし、いつも私は言っていますけれども、これが単回で出たという証拠はどこにもないです。いつも私は同じことを聞かれるたびに申し上げて、これ以上のことは、私としては何も申し上げられない。前回も眼のものでありましたよね。単回で出るかもしれないという判断を皆さんがしたではありませんか。

○横山課長補佐

このものについては、出得る可能性について否定できないという御意見と拝聴したのですけれども、ということによろしいですか。

○納屋座長代理

これまでのほかの剤の審議のときの基本的な考え方に合わせますと、そうならざるを得ないと思います。私の個人的な見解とは別です。今までの農薬専門調査会としては、そういうふうに来ていたと思っています。

○諧係長

53ページの25行目から13. 遺伝毒性試験でございます。本間先生からは、特にありませんとコメントをいただいております。

54ページの表のところでございますけれども、根岸先生から、表49内のSCE試験の処理濃度がモル濃度表示でしたので修正しました。ご確認くださいとコメントをいただいております。表49内のSCE試験の処理濃度・投与量のところでございますけれども、御修正をいただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

根岸先生、御指摘のとおり修正をされていると思いますが、よろしゅうございますか。

○根岸専門委員

はい。こういう書き方をするはずだったと思いましたので、修正しました。計算間違いがなければ、それでよいと思います。

○納屋座長代理

本間先生はいかがでしょう。よろしゅうございますか。

○本間専門委員

はい。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、次に進みます。

○諧係長

55ページの5行目から、14. その他の試験でございます。

2つほど先にコメントを紹介させていただければと思います。78ページの一番上のところ

ろでございますけれども、杉原先生から、これ以降に『「C+H/I」水酸化体』や『水酸化体（C+H/I）』、『水酸化体』という記載が混在しているので、どれかに統一した方がわかりやすいと思いますとコメントをいただいております、【事務局より】ということで、水酸化体（C及びH/I）で統一いたしました。ご検討くださいということでコメントさせていただきます。

こちらはその他の試験全般にわたって修正をさせていただいておりますので、御確認をいただければと考えてございます。

次に、87ページの上のボックスでございます。杉原先生からカルボン酸体につきましても同様の御意見をいただいております、「水酸化体」同様に「カルボン酸体」も記載を揃えると良いかと思っておりますとコメントをいただいております。

【事務局より】ということで、「カルボン酸」につきましても、「カルボン酸体（D、G及びJ/K）」で統一いたしましたということでコメントをさせていただいております、こちらにもその他の試験全般にわたって修正をさせていただいております。

お戻りいただきまして、62ページをお願いいたします。25行目に杉原先生からコメントをいただいております、重要な点ではないのでそのままでも結構ですが、代謝物を投与した実験で「代謝物C」、「未変化のC」が文中に混在をしているので、代謝物を取った方がすっきりするかと思いますとコメントをいただいております。

62ページの22～23行目や63ページの8～12行目、64ページの4～7行目を御修正いただいております。

63ページの23行目の「HCl」を中島美紀先生から御修正いただいております。

64ページの15行目でございます。杉原先生から、抄録p372では「示唆された」になっており、体内での変換か、抽出時の変換か、あるいは一部酵素が関与している可能性もあるかもしれないので、「明らかになった」より「考えられた」にしてみましたということで御修文をいただいております。

65ページの7～9行目は、中島美紀先生から、網かけ部分につきまして、21頁の代謝経路の説明と一致していないので、どちらかに統一してはいかがでしょうかとコメントをいただいております、21ページの代謝経路の説明をこちらに記載させていただきました。御確認をお願いいたします。

66ページも中島美紀先生から同趣旨のコメントをいただいております。ここも表現の統一ということで、イミド環の開環とそれらのグルクロン酸抱合化並びに、CからDの形成とイミド環の開裂という順番となるように、文章を整えていただけますでしょうか。21頁では、それに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成、云々となっておりますとコメントをいただいております、20～25行目を21ページに合わせて修正をさせていただきました。

77ページの16行目、中島美紀先生からコメントをいただいております、プロシミドンは代謝物ではないので、胎児で主に検出されたのは、くらいでしょうかということで、16行目のところを御修正いただいております。

80ページの7行目、中島美紀先生から、表91で代謝物Cを投与したデータにおいて $C_{\max}$ やAUCが、表88より小さくなるのは何故でしょうか。C+H/Iであれば、Cのみの値より大きくなるはずではとコメントをいただいております。杉原先生から、中島委員のご質問ですが、表88はC+H/Iだけでなく、放射活性全体での数値なので高い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。

84ページの10行目の表98でございます。杉原先生から、酵素活性の単位のところを御修正いただいております。

84ページの34行目でございますけれども、中島美紀先生から御修文をいただいております。

その他の試験につきましては以上でございます。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

その他の試験はほとんどが薬物動態に関するもので、杉原先生や中島先生から修正をいただいております。杉原先生、コメントをお願いいたします。

○杉原専門委員

たくさんの修正をどうもありがとうございました。大丈夫だと思います。

○納屋座長代理

永田先生、ほかに何かコメントとかございましたら。

○永田専門参考人

私は正直ちょっと見落としておりました。今、指摘されて修正されたところはこれで結構だと思います。ただ、66ページの下の記事で、先ほどの話と合わせるために、ここは私がもう一度修文して、合わせていただきたいと思います。

○納屋座長代理

よろしくお願いいたします。ここまで一応審議は終わりましたが、積み残し等はないですね。よろしゅうございますか。

先ほど事務局から説明いただきました中で、中島先生から77ページのボックスの中でコメントがありますが、「胎児で主に検出されたのは、くらい」というのは、何か想像できますか。どなたかおわかりになる方がいらっしゃいましたら。おわかりにならないようだったら、進みますけれども。

○杉原専門委員

お母さんのほうに投与したのがそのもののプロシミドンなので、代謝物というのがそこにくっ付くというのは違和感があるという御意見だと思います。

○納屋座長代理

そうすると、御指摘ではなくて、コメントということでよろしゅうございますか。どうもありがとうございます。

では、ここまでは一応審議が済んだということで、食品健康影響評価の項に入ります。

よろしくお願いします。

すみません、司会が慣れないもので、いろいろと不手際がございます。お許してください。80ページの7行目、中島先生と杉原先生のディスカッションがございますが、これはこれで、杉原先生の回答で解決済みと考えてよろしゅうございますか。

○杉原専門委員

いかがでしょうか。代謝物を投与したりとか、かなり複雑なことを行っているの、理解が難しいかと思うのですが。

○永田専門参考人

基本的に同じ実験ではないので、これもほかの剤もあって多少違ってくると。基本的に大幅に違わなければいいと思うのですが、125 mg/kg体重で見てもらうと、AUCが倍まで行っていないですね。特にC_{max}とか、ここら辺は実験のやったレベルがかなりずれることがありますので、これは私としてはもう仕方がないのかなという判断で、先ほど話を聞きました。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

別々の実験だったら、こういうこともあり得るというコメントをいただきましたので、問題は解決したのではないかと考えます。

食品健康影響評価をお願いします。

○諧係長

88ページ、Ⅲ．食品健康影響評価のところでございます。

4行目と8行目を事務局より、一部修正させていただいてございます。

89ページの3行目からでございますけれども、ARfDの設定につきまして、記載を追加させていただいております。ラットを用いた発生毒性試験②の3.5 mg/kg体重/日を設定根拠といたしまして、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量は安全係数100で除した0.03 mg/kg体重と設定させていただき、また、一般の集団に対してはラットを用いた急性毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である30 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重をARfDと設定したという案文とさせていただいてございます。

99ページ、100ページのところでございますけれども、単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等ということでまとめさせていただいてございます。

以上になります。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

この部分に関しまして、コメント等がございましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

コメント等がないようでございますので、事務局案どおりということにさせていただきます。

たいと思います。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

本日の審議を踏まえ、プロシミドン的一天摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である3.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.035 mg/kg体重/日。また、一般の集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である30 mg/kg体重を安全係数100で除した0.3 mg/kg体重。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である3.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.035 mg/kg体重と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。よろしゅうございますね。

（「はい」と声あり）

○納屋座長代理

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の説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

代謝経路の修正については永田先生から修文案をいただけるとのことですので、ほかの修正はあまり大幅ではないので、事務局のほうで修正して幹事会に進めるということでしょうか。

○納屋座長代理

それでよろしゅうございますね。

（「はい」と声あり）

○納屋座長代理

皆様方の御同意をいただきましたので、そのように進めてください。お願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。それと評価書の記載で1点だけ。評価書にお戻りいただきまして、91ページの6行目になるのですが、一番下のところでフランスの評価結果があるのですが、EFSAにおけるピアレビューが終了していないものなのですが、いろいろな判断をしている国があるということで、参考までにここに記載をさせていただいたのですが、EUの評価として終了しているものはその上の欄のものなので、今回この暫定的なフランスのものは公表する評価書からは削除してもよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

私は個人的には、あまりにもEUと値が10倍くらい違うので、載せておくほうが混乱を

生じるので、削除すべきだと思いますが、ほかの先生方もそれでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○納屋座長代理

御同意いただきましたので、削除ということでお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。この剤についてはそのように進めさせていただきます。

○納屋座長代理

それでは、次の剤について入りますが、よろしゅうございますか。

それでは、農薬メタフルミゾンの食品健康影響評価について、議事を始めます。経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、資料3をお手元をお願いいたします。メタフルミゾン第4版でございますけれども、今回新たに提出された試験及びARfDの設定につきまして、御検討をお願いいたします。前回評価以降、評価書の記載様式が変わった部分につきましては、記載整備の上、反映しております。また、海外評価書に記載のあった試験についても追記してございます。

それでは、審議の経緯でございます。3ページをお願いいたします。まず、第1版の初版の審議でございますが、2006年9月6日に第4回農薬専門調査会総合評価第一部会で御審議いただいているものでございます。その後、第2版は幹事会から、第3版は親委員会からで、今回は第4版ということでございます。2016年11月14日付で残留農薬基準の変更につきまして、評価要請が厚労省よりございました。

10ページ、要約部分をお願いいたします。こちらにつきましては、後の食品健康影響評価にあわせまして修正いたします。

11ページ、12ページをお願いいたします。12ページの6. 構造式にございますような剤でして、7. 開発の経緯でございますけれども、メタフルミゾンは、1989年に日本農薬株式会社により開発されたトリフルオロメトキシフェニル環を有する殺虫剤でございます。昆虫の神経細胞のNa⁺チャンネルに作用し、神経系での情報伝達を阻害するものと考えられてございます。

13ページの9行目【事務局より】のボックスといたしまして、動物体内運命試験につきましては、ラットにおける経口投与試験、クレモフォールを添加したものとクレモフォールを添加していないもの及び混餌投与とクレモフォールを添加していない経口投与の比較試験の3本が追加されてございます。また、JMPRの評価書に、ヤギ及びニトワリにおける体内運命試験が記載されてございましたので、こちらを追記しました。

それでは、追記した部分及びコメントをいただいた部分を中心に御説明をさせていただきます。

17ページの13行目、中島先生からです。こちらはラットの代謝のまとめの部分の記載につきまして、抱合されているものと、代謝物がそれぞれ対応するように、順番を整えていただけますでしょうかということで、こちらは対比するような形で修正をいたしました。

18ページの23行目に中島先生から記載整備をいただいております。

21ページの7行目、(2)ラット②の試験といたしまして、こちらが今回追加された試験でございます。バイオアベイラビリティの差を検討することを目的として、経口投与のクレモフォルを添加したものの試験が実施されてございます。結果は表8に示されたとおりでございまして、投与168時間後の吸収率は33.4%となっております。

22行目から②の試験としまして、経口投与試験のクレモフォルを添加していないものが実施されてございます。こちらの結果は表9に示されたとおりでございまして、投与後168時間の吸収率は16.8%となっております。

22ページの5行目、③の試験といたしまして、混餌投与と経口投与、こちらはクレモフォルを添加していないものの比較試験が実施されてございまして、結果は表10に示されてございます。投与後168時間の吸収率は混餌投与で23%、経口投与で10.8%とおおよそ混餌のほうが2倍程度高い吸収率となっております。7行目と9行目のところに給餌の条件につきまして、「2日間絶食後」と「2時間給餌後」ということで、杉原先生から御修文をいただいております。

23ページの1行目、杉原先生からコメントをいただいております。クレモフォルを添加しておらず、餌に含有される油脂分などによる吸収上昇影響を調べた試験だと思えますということで、先ほどの試験のタイトルは記載にミスがございまして、こちらはクレモフォルの非添加の試験ということで修正させていただきました。ありがとうございます。

23ページの3行目から、(3)ヤギの試験でございます。こちらがJMPRのほうに記載がございましたので、今回追記いたしました。結果は表11に示されているとおりでございまして、投与放射能は主に糞中に排泄されてございます。

19行目からといたしまして、組織中の主要成分は未変化のメタフルミゾンであり、脂肪中に最も高い割合で認められてございます。また、肝臓で代謝物X及びYがそれぞれ10%TRR以上を認められてございまして、代謝物Xにつきましては、ラットの代謝中間体として存在してございまして、YにつきましてはXのグルタミン抱合体となっております。

代謝経路のまとめの記載につきまして、32行目に中島先生から、17頁ではトリフルオロメトキシフェニル環になっています。そちらに統一してはいかがでしょうかということで、26行目の「トリフルオロメトキシアニリン環」を「トリフルオロメトキシフェニル環」ということで記載のほうを統一いたしました。

25行目、26行目に永田先生から記載整備で御修文をいただいております。

24ページの7行目、(4)ニワトリの試験でございます。こちらでもJMPRのほうから追記いたしました。12行目としまして、結果は表12に示されてございます。

25ページの3～4行目の記載としまして、卵及び組織中の主要成分は未変化のメタフルミゾンであり、脂肪中に最も高い割合で認められてございます。肝臓で代謝物ABが17.9%TRR認められてございます。代謝物ABにつきましては、表12の脚注bのところを御覧いただきたいのですが、抽出残渣を酢酸中、150℃条件下で超音波処理し加水分解して得られたようなものとなってございます。

以上で動物までの説明を終了いたします。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

事前にいただいたコメントに対して修文ができておるようですが、杉原先生、コメントをお願いいたします。

○杉原専門委員

直していただいたので、これで大丈夫だと思います。補足をしますと、これはすごく溶けにくいので吸収されにくい剤です。クレモフォールというのは界面活性剤で、それを溶媒に混ぜて溶かした状態でどれくらい吸収率が上がるのかというのを調べたのが21ページ、22ページの実験になっていまして、その界面活性剤を1%入れて溶かすと吸収率が倍くらい高まっているけれども、それでも30%くらいです。22ページの混餌投与のほうは、餌などには油脂分が入っていて、それで吸収が高まるのではないかというのを強制経口投与との差で見た試験になりまして、ここでも混餌にしますと倍くらいの吸収率になりますけれども、23%ということで、非常に入りにくい薬剤です。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

永田先生、何かほかにコメントはございませんか。

○永田専門参考人

今の御説明で結構です。ほかの修文も結構だと思います。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

実は、食品健康影響評価のところでは混餌投与と強制経口投与で吸収率が違うので、追加の係数が必要ではなかろうかということが提案されていて、一部のリスク評価機関では、追加の係数がかけてあるようです。その根拠が22ページの③のデータであるならば、ここで杉原先生や永田先生にお尋ねをしたいのですが、混餌投与の2日前に絶食していることで吸収率が上がっていると私は思うのですが、こういうことをしないで餌を普通に与えておけば、吸収率は両方とも同じくらいになるのではないかと素人は思ってしまいますけれども、そのあたりはいかがでしょうか。お答えは食品健康影響評価のころまで結構ですから、考えておいていただければと思います。

どうぞ。

○吉田委員

私もそのところは気になりまして、少しデータを拝見したところ、2日絶食というのはかなりきつい状況だと私も思います。非常に苦労して実験をされたと思うのですけれども、あくまで先生方の御参考のためなのですけれども、2日間絶食して混餌投与の場合は6g食べているのですが、通常の餌を与えた後に強制経口したときは餌の摂取量の記載がないのです。ひょっとしたら、その記載がないものですから、この剤は非常に強い忌避がございますので、本当にどうなのかなというのは、このデータ自体は毒性の面から見ると無理があるかなというように毒性の立場からは拝見しておりましたので、先生方への御参考までに。

○納屋座長代理

吉田先生、どうありがとうございます。最後の総合討論のところでしっかりとその辺のところを議論できればと思います。

動物体内運命試験につきましては、とりあえずこれでよろしいということで、植物のほうに移ってください。

○小牟田専門職

それでは、植物のほうに移りたいと思います。

25ページの2. 植物体内運命試験です。植物体内運命試験では、代謝物Dがキャベツ、トマト、ワタでそれぞれ10%TRR以上が認められてございまして、今回、特に先生方から追加のコメントですとか記載整備等はいただいております。また、環境の試験についても同様でございます。

30ページの12行目、6. 作物等残留試験でございます。こちらは【事務局より】といたしまして、JMPRの評価書のほうに泌乳牛及び産卵鶏における畜産物残留試験が記載されてございましたので、こちらにも評価書案のほうに追記いたしました。

13行目の(1) 作物残留試験ですけれども、値のほうを若干修正しておりますが、こちらは31ページの上のほうのボックスで、作物残留試験につきましては使用適用範囲を再度確認いたしまして、最大残留値の修正を行ってございます。

31ページの10行目から、(3) 畜産物残留試験でございます。こちらはJMPRのほうから追記いたしました。結果は80ページの別紙5に示されてございます。20行目からとしまして、乳製品におけるメタフルミゾンの最大残留値は、16.5 mg/kg飼料相当投与群におけるクリーム中の0.883 µg/gでございました。また、組織におけるメタフルミゾンの最大残留値は16.5 mg/kg飼料相当投与群における脂肪の0.864 µg/gでございました。

29行目から、②産卵鶏の試験でございます。結果は別紙6に示されてございます。35行目からといたしまして、卵におけるメタフルミゾンの最大残留値は1.0 mg/kg飼料相当投与群で、0.909 µg/gでございました。また、組織におけるメタフルミゾンの最大残留値は1.0 mg/kg飼料相当投与群におきまして、脂肪の3.49 µg/gでございました。

32ページの12行目から、(5) 推定摂取量でございます。こちらは作物残留及び畜産物残留の結果に基づきまして、改めて算出し直してございます。結果は別紙7及び表14に示

されているとおりでございます。

32ページの27行目、腰岡先生から、別紙7の推定摂取量の作物残留値につきまして、表中の作物残留値は農薬抄録の値と一致していますが、別紙3作物残留試験からは読むことができません。別紙3の表示についてご検討くださいということで、こちらは83ページをおめくりください。83ページの下の方に【事務局より】としてコメントをさせていただいております。別紙7の残留値につきましては、別紙3のメタフルミゾンとメタフルミゾン及び代謝物Dの平均の最大値を合計した値を記載してございまして、一部こちらの残留値の中に検出限界未満もあわせて合計した値がございましたので、そちらのほうもあわせて修正いたしてございます。

具体的な例を申し上げますと、例えば、78ページのうめですと、メタフルミゾンのE異性体の平均値の最高がうめで1.96となっておりまして、メタフルミゾンのZ異性体の平均値の最高が1.49、代謝物Dの平均値の最高が0.04といったような数字で、これらを3つ足した値が82ページの別紙7の推定摂取量の下から5パラ目のうめのところの3.49といったような残留値になってございます。

以上、植物まで終了いたします。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生、御指摘のところの修正はいかがでしょうか。

○腰岡専門委員

私の表の見方が悪かったのかもしれないですけども、わかりました。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

中山先生、何かコメントはよろしいですか。

○中山専門委員

特にはありません。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、33ページの一般薬理以降に入りたいと思います。お願いします。

○小牟田専門職

それでは、毒性の部分につきまして、御説明をいたします。

32ページの28行目の【事務局より】といたしまして、①毒性部分については、ADIは設定済みですが、今回ARfDを設定いただくにあたり、毒性所見の発生時期、用量等を追記しました。②本剤は重版で、ADI設定根拠となるイヌを用いた1年間慢性毒性試験で肝臓の所見がなかったことから、各試験における肝臓の所見について肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行いませんでしたということに対しまして、各先生方から御了解をいただいている状況でございます。

33ページ7. 一般薬理試験でございます。

34ページの3行目の【事務局より】といたしまして、腸管輸送能試験の2,000 mg/kg体重で影響が認められましたが、同用量のマウスの一般状態試験で影響もなく、ラットで急性毒性が弱いことから、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、各先生方から御了解を得ている状況でございます。

急性毒性試験は用量を記載してございまして、LD₅₀は5,000以上といったような状況でございます。

35ページ、急性神経毒性試験につきましては、特段コメント等をいただいております。

36ページ、9. 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も、特段コメント等はいただけていない状況でございます。

以上で終了いたします。

○納屋座長代理

ここまでのところで皆様方から事前にいただいたコメントでは、特に問題ないということでございますが、それでよろしゅうございますか。何か補足の追加コメント等がございましたらお願いいたします。よろしいですか。

ということでございますので、先に進んでください。

○小牟田専門職

それでは、亜急性毒性試験のほうに移ります。36ページの11行目から【事務局より】といたしまして、JMPR①評価書のほうに以下の①～⑥までの試験がございました。①～⑥の試験につきましては、本試験の用量設定試験又は予備試験となっておりまして、①～②は混餌投与で、⑥は強制経口投与で行われておりまして、こちらの混餌の試験では強い摂取忌避が認められてございましたので、本試験では亜急性毒性、慢性毒性試験、全て強制経口で試験が行われているような状況でございます。

⑥以外の2007年に行われた試験は1998～1999年に行われた非GLP試験が委託先で終了いたしましたので、その試験のファイナライズされた時期が2007年ということで現在記載しておりますが、実際のこちらの予備試験自体は本試験が2002～2004年の間に行われておりますので、それより前に行われている試験ということになってございます。

このことにつきまして、三枝先生から、どのような試験をどのようにリバイスしたか説明してくださいということでコメントをいただいております。今、申し上げたとおりでございます。

また、義澤先生、小野先生、松本先生、高木先生、美谷島先生から、こちらの予備試験について評価書に記載したほうがよろしいですかといった事務局よりの問い合わせにつきまして、記載しなくてよい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。

37ページの10. 亜急性毒性試験でございます。

38ページの（２）90日間亜急性毒性試験（イヌ）につきましては、各所見の認められた投与日を追記しているような状況でございまして、いずれも投与の後期のほうから毒性が認められているような状況でございます。

39ページの（３）28日間亜急性毒性試験（イヌ）及び（４）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）ですけれども、こちらの表20につきましては、三枝先生から1か所、投与の認められた週を記載整備していただいております。

40ページの（５）90日間亜急性毒性試験（ラット、Z異性体）でございます。こちらにつきましても特段コメントをいただいておりますので、省略いたします。

41ページの（６）90日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物C）でございます。こちらにつきましても特段コメント等をいただいておりますので、省略させていただきます。

以上です。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それ以外で特にコメント等がございましたら、お願いいたします。よろしゅうございますか。どうぞ。

○吉田委員

先ほど事務局から説明があったのですが、今回、我々の認識しているこの剤は非常に忌避が強かったというのがあるのですが、評価書を見る限り、それが残らないので、何か脚注なりでいかがでしょうか。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

36ページに①～⑤まで予備試験をやって、忌避があるということがはっきりしているので、どこかに忌避があるから強制経口投与をやらざるを得なかったのだということを書いたほうがいいと思うのです。御同意いただけるのであれば、亜急性毒性試験の冒頭に書くか、あるいはどこかの脚注に書くのほうがいいと思うのですけれども、先例に倣ったら、どこに書くのほうがいいと思いますか。

○横山課長補佐

今ちょっと悩んでいまして、長期までなので、事務局で検討させていただいてよろしいですか。本文に書いてすわりがよいかどうか考えた後で、難しそうでしたら、脚注に落とすということで工夫をしてみます。ありがとうございます。

○納屋座長代理

よろしくお願いします。

それでは、慢性毒性試験以降をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、慢性毒性試験のほうに移ります。42ページの2行目から、（１）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。こちらは表23につきましては、43ページをお願いいたしま

す。事務局のほうで最高投与群の流涎及び一般状態の悪化を削除した形で先生方に御提案させていただいたのですが、そのことにつきまして、先生方からもう一度、報告書のほうをよく見てほしいということで御意見をいただいております、報告書を事務局で再確認いたしました。

報告書訳文の67ページに記載のございましたのは、雌雄を含めた動物の所見でございます、原文を確認いたしましたところ、流涎につきましては30 mg/kg体重/日以上投与群の雌にのみ記載されてございました。

また、一般状態の悪化につきましては、原文で“reduced general condition”となっておりまして、高用量投与群の雌雄各2例で認められてございました。したがって、高用量投与群の雌で認められました「全身状態の悪化」というのは、雄の記載と合わせまして、「一般状態の悪化」という形で記載整備をいたしました。

42ページにお戻りいただきたいのですが、こちらの高用量投与群の雄では「流涎」を削除して、「一般状態の悪化」を再度記載しているような状況で、雌につきましては「全身状態の悪化」を「一般状態の悪化」といった形に修正させていただきました。御確認いただければ幸いです。

44ページの2行目、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。こちらにつきましては特段コメント等をいただいておりますので、省略させていただきます。

45ページの1行目、(3) 18か月間発がん性試験（マウス）でございます。こちらも特段コメントをいただいておりますので、省略させていただきます。

以上です。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

イヌの1年間慢性毒性試験の症状のところ、事務局からは流涎と一般状態の悪化を削除するという提案がございましたが、委員の先生方からは残すという意見が多いようでございまして、結局、残るとなると、どのような形になるかというのを御提示いただいたということですね。ですから、今ここに出ているものが皆様方の御意見を反映した上で書いたものということでございますが、ここについてはこれでよろしゅうございますか。

どうもありがとうございます。では、(1)については、修正された修正後の形です。

それ以外で何かコメント等がございましたら、お願いいたします。

ないようですので、先に進みます。生殖をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、生殖の試験でございます。45ページの21行目から、(1) 2世代繁殖試験（ラット）でございます。

47ページの2行目のボックスにつきまして、【事務局より】といたしまして、P₁雌で全身状態の悪化が認められましたが、投与1週では1/25例での発現だったため、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、納屋先生、八田先生からは、エンドポイントとしないことに同意しますということでコメントをいただいております。

中島裕司先生からは、本化合物は75 mg/kg体重/日投与群で雌に全身状態の悪化が認められ、さらに同様の症状が50 mg/kg体重/日投与で認められています。この影響が急性暴露で起こるか否かですが、抄録b151の体重変化の記述に全投与期間にわたって有意な低値を示した。体重増加量も有意に低下したとあります（増加すべき体重増加が認められないのは全身状態の悪化を反映しているものと考えます）。よってこの剤は妊娠ラットにおいては50 mg/kg体重/日の急性暴露で毒性影響を示すものと考えARfDを設定すべきと考えました。ご検討くださいということでコメントをいただいております。

こちらは【事務局より】といたしまして、本試験につきましては、1回目の交配の0～18週に75 mg/kg体重/日で投与を行いまして、親動物雌に全身状態の悪化等の所見が認められましたことから、2回目の交配が19～36週目になるのですけれども、そちらでは50 mg/kg体重/日に投与量を落として試験がされております。

全身状態の悪化等の状況は以下のとおりとなっておりまして、1回目の交配（0～18週に投与）を行ったP₁世代の雌の体重変化につきましては、投与0～1週で対照群+22.6 gに対しまして、75 mg/kg体重/日投与群では+17.1 gで体重増加抑制及び対照群14.6 gに対しまして75 mg/kg体重/日投与群では13.9 gで摂餌量の減少が認められているような状況でございます。

また、同投与群の全身状態の悪化、原文では“poor general state”となっておりまして、こちらでは投与0及び投与1週で0/25及び1/25匹に認められている状況でありまして、2回目の交配が19～36週で行われているのですけれども、P₂世代の雌につきましては投与0～1週で対照群が+5.0 gに対しまして、投与群のほうが+1.4 gで体重増加抑制。対照群17.7 gに対しまして、投与群のほうが16.8 gで摂餌量減少が認められておりまして、投与0及び1週で4/25及び3/25匹に全身状態の悪化が認められているような状況でございます。こちらにつきまして、エンドポイントとするかどうかについて御検討をよろしくお願いいたします。

47ページの4行目、（2）発生毒性試験（ラット）でございます。

48ページの11行目のボックスとしまして、妊娠6～8日で対照群が6.7 g増加に対し、120 mg/kg体重投与群では3.1 g増加で、増加量には有意差が認められますが、妊娠8日の体重測定値では有意差は認められず、僅かな変化と考えられたため、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、納屋先生、八田先生からは、同意しますということでコメントをいただいております。中島先生からは、コメントありませんということで頂戴しております。

48ページの13行目、（3）発生毒性試験（ウサギ）の試験でございます。

49ページの16行目から【事務局より】といたしまして、本試験で認められた胎児の毒性は母動物毒性の認められた用量での発育不全であったため、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。また、EPAでは、300 mg/kg体重/日投与群における、同腹胎児の発生率に有意差のみられた鎖骨下動脈欠損、こちらは発生率3.1%となっていることを根拠にARfDを設定しているような状況でございます。

このことにつきまして、納屋先生、八田先生から、ARfDのエンドポイントとしないことに同意しますということでコメントをいただいております。

中島先生からは、内臓の異常について300 mg/kg体重/日投与で鎖骨下動脈欠損が背景値の7.75倍に上昇していますが記載がありませんので記載してください。鎖骨下動脈欠損が300 mg/kg体重/日投与で有意に増加した（背景値の7.75倍）。「なお胎児毒性は、母動物の状況の悪化に伴う変化であり、検体投与の直接作用によるものではないと考えられた。」と記載されていますが、個体によって検体投与の影響も否定できないので削除すべきと考えます。また「催奇形性は認められなかった。」も削除。大動脈弓のリモデリング（発生における形態形成過程）は時間の単位で進みます。したがって鎖骨下動脈異常は催奇形性物質の単回投与で誘発することが可能です。逆に投与のタイミングが1時間ずれただけで誘発されません。また発生した鎖骨下動脈欠損は成長過程で修復されません。したがってEPAの判断に賛成しますということで御意見をいただいております。

こちらは【事務局より】といたしまして、初回の審議の際に確認事項が出されてございまして、偶発性としている所見につきまして、理由を考察することということで、こちらは申請者のほうから、胆嚢欠損、鎖骨下動脈欠損、腰椎欠損、胸骨分節の不完全骨化につきましては、本試験機関で観察される自然発生奇形でございまして、いずれも対照群の背景データと同程度であり、用量相関性を示さなかったとの回答がございました。

また、300 mg/kg体重/日投与群の同腹胎児の鎖骨下動脈欠損、こちらは発生率3.1%で有意差がついている分につきましては、胎児当たりでは背景値のほうは0.4%でございますけれども、同腹児当たりでは2.5%となつてございまして、こちらの胎児当たりで比べた場合は中島先生の7.75倍といった結果になるのですけれども、同腹児当たり同士で比べますと0.6%の差ということになってございます。

49ページの12～13行目の網かけ部分の記載とARfDのエンドポイントとするかどうかについて、御検討いただけましたら幸いです。

以上でございます。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

いろいろと中島先生からコメントをいただいておりますので、一つ一つ皆様方と確認を進めていきたいと思っております。

まずは2世代繁殖試験で急性参照用量のエンドポイントとするのかしないのかということで、八田先生と私、福井先生も御意見はないということを事前にいただいていたよな。漏れているのではないかなと思うのですが。

○福井専門委員

していません。

○納屋座長代理

あれは前回の剤でしたか。どうも失礼しました。

まずは福井先生、今の事務局の回答を踏まえた上で、いかがでしょうか。

○福井専門委員

中島先生がおっしゃるのは全てもっともだと私は思います。最初はここを見落としていたかも知れませんが。

○納屋座長代理

福井先生としては、これは急性参照用量のエンドポイントにしたほうが良いという御意見でいらっしゃいますか。

○福井専門委員

この事実関係は全て同意できますけれども、EPAのところは今はまだ保留です。

○納屋座長代理

今は47ページのところで、2世代繁殖試験のP₁雌で全身状態の悪化。これを事務局案としては急性参照用量のエンドポイントにはしないというところです。

○福井専門委員

49ページのほうは、納屋先生、八田先生と同じです。

○納屋座長代理

ウサギの発生毒性試験のコメントを今いただいたので、こちらを片づけますが、まず基本的には総合第一部会でこの結論を出されていて、新たな事実も何も出ていないので、急性参照用量を見直すために、いつ発現したかというポイントに限って再調査をされた結果だけです。変更があるとすれば、そこだけ。鎖骨下動脈そのものの異常が検体の影響であるから、「検体投与の直接作用によるものではないと考えられた。」を削除という御提案ですが、最初に部会で評価されたエキスパートジャッジを尊重すべきと私は考えております。ここはそれでよろしゅうございますか。

八田先生はいかがでしょう。

○八田専門委員

削除といいますか、中島先生の考察はあり得る話なのだろうなとは思いますが。ただ、判断ができないですね。正しいか正しくないかという判断ができないので、私はこの書き方で、鎖骨下動脈に関してはいいのではないかと思います。頻度の考察をしてきていて、これはこれで受け入れられる考察だと思いますので、鎖骨下動脈に関して考察はもっともなのだと思いますけれども、リスクの評価というか、そういうものの文章としては、今の状態でいいのではないかと思います。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

ウサギの発生毒性試験に関しまして、中島先生はコメントをなさいましたが、ここに関

しましては、従来の判断どおり、エキスパートジャッジを尊重する。鎖骨下動脈の所見に関しましては、最初の部会で審議をなさった自然発生の範囲内の所見であるということ覆すほどの新しい根拠はどこにも出てきていないということにさせていただきます。

ラットの発生毒性試験については、福井先生、特に事務局からの問い合わせに関しましても御同意いただけますでしょうか。

○福井専門委員

はい。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

最初の2世代繁殖試験に戻りたいと思います。ここはP₁の雌で全身状態の悪化が認められたけれども、投与1週では25例中1例しかなかったので、エンドポイントにしないよというのが事務局の判断です。それに対しまして、八田先生と私は事務局判断でいいですよといったしましたが、中島先生は、それは違うのではないかとコメントをいただいております。私としましては、事務局から、また丁寧に根拠を47ページのボックス中に列記していただいております。私としましては、事務局の御説明は非常に客観的で、説明は理解できると思っております。

福井先生、この事務局の回答を御覧いただいて、どのように判断したらよいか、お考えを伺えればと思います。

○福井専門委員

これでよろしいかと思います。

○納屋座長代理

ということでございますので、中島先生には、その旨をお伝えいただくということでよろしいかと思います。

生殖試験まで一応終わりということで、遺伝毒性について審議をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、遺伝毒性試験をお願いいたします。

50ページの2行目から13. 遺伝毒性試験でございますが、15行目から本間先生より、-S9での陽性反応が、+S9での陰性結果によってディスカウントされるという論理はありませんということで、本間先生から本文を御修正いただいております。

51ページをお願いいたします。こちらは代謝物の試験のところにつきまして、13行目からとしまして、本間先生より、代謝物の試験結果に対する考察は不要と考えますということで、こちらは通常、代謝物につきましても、データセットが揃っている場合には御評価いただいているところでございますので、結果が記載されているものと考えています。また、染色体異常試験の-S9の試験は不成立と考えますということでコメントをいただいておりますので、こちらの記載についてはどのようにすればよいか、御検討をよろしくお願いいたします。

52ページ、【事務局より】といたしまして、JMPRのほうで分解物ACを用いた遺伝毒性試験の記載があったのですけれども、分解物ACはJMPRに記載の土壤中運命試験で認められた分解物でございまして、全て陰性でしたので、追記をいたしませんでした。

以上でございます。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

本間先生、コメントをお願いいたします。

○本間専門委員

前もお話をしたかもしれませんが、+S9の系は代謝活性化であって代謝解毒系ではありませんので、代謝によって毒性が軽減されたというのは、この系ではあまり考えるべきではありません。S9を入れることによって毒性や染色体異常が減るという原因の中には、S9を加えることによって、S9中のタンパク質が化学物質を吸着して、実質の有効濃度が減るというようなことがよくあります。この試験を見る限り、どうもそれに近いような影響なので、そうなってくると、完全に実験上の人為的問題であって、あまり科学的なことを論じる意味がないので、こういった表現にさせていただきました。

代謝物Cに関しても、ちょっと見た限り、52ページの染色体異常試験を見ると、①に-S9は0.25～1.00と書いてあります。次が1.00～10.0と書いてあって+S9です。つまり-S9の方が試験濃度が低くなっています。実はよく見ると、予備試験と本試験の毒性の出方が全然違って、本試験はあまり毒性の出る用量まで行っていませんので、ガイドライン上は試験は成立していません。これで結果を判断するのは難しいと判断します。しかし、結果は結果ですので、考察はせず、こういった形にさせていただきました。

○納屋座長代理

本間先生にお尋ねしたいのですが、表28の代謝物Cの52ページの染色体異常試験の陽性になっているところは、陽性は陽性でよろしいですね。

○本間専門委員

陽性は代謝活性化のほうだけですが、代謝非活性化のほうでは陰性である保証はありません。

○納屋座長代理

そうすると、この表はこのままでよろしいですか。

○本間専門委員

この表はこのままでいいと思いますけれども、私だったら、やり直させます。ただ、これを陰性に出したら、やり直させますけれども、陽性に出していますから、特に結果としては問題ありません。しかし、-S9の系は成立していないかもしれないと思います。

○納屋座長代理

ありがとうございます。代謝物Cについては、評価の結論を出すことは不適切ということですね。

○本間専門委員

陽性であることは間違いありません。

○納屋座長代理

確認ですが、文章の51ページの9～11行は削除したほうがいいのかということでよろしいですね。

○横山課長補佐

代謝物の考え方なのですが、農薬のテストガイドラインで最低限のパッケージとして求めている3試験は揃っていて、そのときは判断できるのであれば、御判断をいただきましょうということまでしてきています。ただ、Amesだけをしてきた等、判断できないというときは事実のみ書くということで整理していただいています。

○本間専門委員

では、この場合は問題ありませんので、復活させましょう。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○納屋座長代理

根岸先生、ほかに何かコメントはございませんか。

○根岸専門委員

本間先生のコメントには異存ありません。ただ、私はメールでお尋ねしたと思うのですが、JMPR②の試験の中に*Hprt*遺伝子を使った遺伝子突然変異の試験結果が出ていて、いずれも陰性ですが、V79細胞を使った。

○横山課長補佐

それが52ページの【事務局より】のところで、根岸先生のコメントが抜けてしまって、お答えだけになってしまったのですけれども、土壌中の代謝物で作物など。

○根岸専門委員

土壌中ではなくて原体だと思うのですが、②の391ページのtable25を御確認いただきたいです。それは今ここで述べられている試験が出ているのですが、1つ、*in vitro*の“gene mutation”、チャイニーズハムスターV79細胞を使ったものが入っていると思うのですが、代謝物Cについても406ページの3つ目のパラグラフですけれども、文章中に書かれていて、先ほど言われたのは407ページのものだと思うのです。ネガティブだけれども、きちんとドーズも書いてあるので、記載していただいたほうがいいのかという提案をお送りしたのですが。

○横山課長補佐

まず、原体のほうが391ページのチャイニーズハムスターのジーンミューテーションの試験。こちらは詳細がわかるので、条件までわかるので、陰性だけれども、追記することですね。承知しました。

○根岸専門委員

それから、代謝物Cの部分については406ページです。文章中ですが、3段落目の最初のところに書いてあるのが相当すると思います。

○横山課長補佐

すみません。そちらも詳細がわかるということで、追記いたします。申しわけございませんでした。

○根岸専門委員

判断には全然問題ないですけれども、追加していただけたらと思います。

○横山課長補佐

はい。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

それでは、そこは追加をしていただきますようお願いいたします。ここまでのところで皆様方に異存がなければ、食品健康影響評価に入りたいと思います。特に経口、混餌の吸収率のところをもう一度御議論いただきたいと思います。どうぞよろしくお願いします。

○小牟田専門職

それでは、Ⅲ．食品健康影響評価のほうに移ります。

53ページの12～18行目につきまして、動物体内運命試験の追加になった部分を追記してございます。【事務局より】といたしまして、泌乳ヤギ及び産卵鶏で認められた代謝物ABは、酢酸中、150℃の条件下で検出されたことから、食品健康影響評価には記載しませんでしたということにつきまして、杉原先生から御了解いただいております。

25～29行目の作物残留試験につきましては、値を修正してございます。

30～32行目といたしまして、畜産物残留試験を追記している状況でございます。

54ページの9～10行目につきまして、先ほどの代謝物Cにつきましての遺伝毒性試験の結果の部分です。先ほど、こちらは復活するということでございましたので、こちらを復活するようにいたします。

12～18行目につきまして、暴露評価対象物質の記載でございます。こちらは【事務局より】といたしまして、代謝物Dはラットで認められていますが、前版までの評価で暴露評価対象物質とされており、比較的高い残留が認められていることから、そのままの案としました。ご検討くださいということにつきまして、中山先生から、農産物の暴露評価対象物質をメタフルミゾンと代謝物Dとする、とあります。一方で代謝物DについてADIとARfDは設定されていません。これについては問題ないのでしょうか。ただし代謝物Dは動物試験において検出されていることから、私としては暴露評価対象物質とする必要はないように考えています。

三枝先生からは、対象物質とした根拠の議論を紹介してくださいということで、前版までの審議におきまして、代謝物Dにつきましては比較的高い残留が認められていることから、暴露評価対象物質として判断されてございました。農薬の食品健康影響評価における

暴露評価対象物質に関する考え方では、まずは代謝物を暴露評価対象物質に設定するかを検討し、毒性に懸念が生じる場合に代謝物の毒性の程度を考慮しADI、ARfDを設定することとされております。本剤につきまして、代謝物Dの毒性データはございませんでした。また、ラットにおいて検出されていることから、代謝物のADI及びARfDは設定しない案としてございます。

こちらは農薬テストガイドラインのほうにフローチャートがございまして、304ページをお願いいたします。白い冊子の304ページのところでステップ1、ステップ2、ステップ3といった段階に分かれてございまして、ステップ1のところで残留量がみられるということで、暴露評価対象物質にする。ステップ2のところでは動物にみられていることから、ADI、ARfDは設定しないといったような御判断が前回までになされていたということでございます。

55ページの6行目の【事務局より】といたしまして、ADIの設定根拠が今回はイヌのカプセル経口投与によるものですけれども、こちらが今回新たに追加されたラットでの動物体内運命試験で混餌では強制経口投与に比べて吸収率が2.13倍高い結果が得られています。このことについて、EFSAやEPAでは吸収率の差を考慮しまして、ADI及びARfDに対して追加の安全係数をかけているような状況でございます。

このことに対しまして、小野先生からは、イヌについても同様のことが言えるのであれば安全係数3を追加したほうが良いと思います。ところで、吸収率についてですが、評価書案P.14の試験では、「低用量投与群で2.7%~7.3%、高用量投与群で0.8%~1.9%であった。」と記載されています。今回追加された試験結果の「混餌投与群で23.0%、経口投与群で10.8%」と大きく違うように思うのですが、こんなものなのか代謝の先生に聞いてみたいということですと御意見をいただいております。

EPAのほうの安全係数の記載部分につきましては、海外評価書、緑の冊子のタグの72のEPA②をお願いいたします。右上のページが66797といったページになります。EPA②の66797のページで、一番左のパラグラフの下から6行目のところで安全係数のことを記載してございます。御確認ください。

このことにつきまして、今回、通常、イヌのカプセル経口投与でADIが設定されている試験は幾つかございますけれども、吸収率を考慮して、今まで安全係数をかけた事例はございません。また、安全係数の必要性につきまして、御参考までに58ページのラットのところですが、こちらはラットで吸収の試験の比較が行われておりましたので、ラットの無毒性量を見てみますと、2年間慢性毒性では30 mg/kg体重/日、2世代繁殖では20 mg/kg体重/日程度となっておりまして、こちらに仮に安全係数をかけたような状況で割りますと、イヌの無毒性量と近いような値となると思いますので、あわせて御紹介させていただければと思います。

以上でございます。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

それでは、暴露評価対象物質に代謝物を含めるかどうかということにつきまして、先ほどの事務局の説明では、暴露評価対象物質に関する取り扱いの基本的な考え方が出た後で、きちんとこういうふうに決まったという説明だったということですか。そうではないですよ。

○横山課長補佐

今の現行の農産物では、代謝物Dも含めるというのは、基本的な考え方が決まる前の審議での判断です。

○納屋座長代理

ですから、最新の考え方に従えば、代謝物Dは外してもいいのではないかということにもなるかとは思いますが、ここは丸ごと暴露評価対象物質を何にするかということは幹事会に任せるという選択肢も一つあると思います。そういうふうにしてもよろしいかということを経験の先生方にまずお諮りして、幹事会で決めてもいいよということであれば、ここはそのままにしておいて、あとは追加の係数が要るか要らないかということで議論を進めたいと思いますが、いかがでしょうか。

○中山専門委員

暴露評価対象物質にしてしまうと、毒性試験はやらなければいけない。でも、そのデータがない。

○横山課長補佐

暴露評価対象物質にしたからといって、ADIとか急性参照用量を必ず決めていただくということではありません。

○中山専門委員

でも、毒性試験はやらなければいけない。28ページだと、必ずやらなければいけないのだと思うのです。これで毒性に影響がなければ、まあいいという話で、だから、ここで代謝物Dをそれにしてしまうと、ややこしくならないかなというのが私の懸念です。

○横山課長補佐

今の御質問に関しましては、農薬専門調査会で暴露評価対象物質を決めていただくに当たっては、提出されているデータの範囲でまずは御検討いただくということで、どうしてもこの毒性がわからないと判断できないであるとか、そういった場合に限って実施を求めるといような形で、このガイダンスができたときに御検討をいただいたものでございます。ちなみにですけれども、この代謝物Dというのはラットで認められておりますので、ラットで原体の毒性試験が実施されておりますので、その試験をやっているに当たって、その代謝物Dも込み込みで、この毒性試験の結果が出ていてと考えていただくことが可能ではないかと思っておりますので、そういった観点で特段に代謝物D自体の毒性データが提出されていないのだと思われます。

○中山専門委員

そういうふうに理解をするのですね。

○三枝座長

上路先生のワーキンググループで、動物代謝試験で認められたものは暴露評価対象物質にしないという話があると思いますので、その辺も含めて、納屋先生の御提案のように幹事会で、上路先生のワーキンググループの勧告に従って決めたいかがでしょうか。

○横山課長補佐

今回は論点が2つあると思います。まずは新しいガイダンスですと、ラットで認められたものについてはフローチャートで別のところに行くのですけれども、ガイダンスの中で留意点というところで、残留量も考慮するということがあります。残留量の考慮に関しては、まさにエキスパートジャッジの部分で、初版で量が多いので入れようという議論をいただいたこともあるので、これは重版ということもありますので、そういったところがポイントになったということで幹事会に上げるというような、今の御議論の内容はどのような考えでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

部会で新しいガイダンスに合わせて除くと思ったのですが、残留量をどうするのかという判断になると、ちょっと大変かもしれないので、その部分に関しては幹事会で決めてよねという附帯事項をつけて、上げてはどうですか。代謝物Dを含むか含まなかったかというのは、後で幹事会の決定をお知らせする。ただ、どうしてもだめ、ここで決めようよということになりますと、時間がかかるかなと思いますが、いかがでしょうか。任せていただけませんか。

○中山専門委員

お任せいたします。

○納屋座長代理

対象物質としてDを含むかどうかということに関しましては、幹事会で決めていただくというまとめ方にしたいと思います。

次は、安全係数3が必要かどうか。通常、米国、EPAはデフォルトで3をかけておりますのは、2005年に法律改正をいたしまして、発達神経毒性データがなければ、デフォルトで3をかけるよと、ずっとやってきているのです。ところが今回はその発達神経毒性試験のデータがあるのかないのかは知りませんが、そういうことに触れずに吸収率の問題で3をかけたと書いてあるということでしたので、先ほどの代謝のところのデータで、2日間絶食させたような実験データで本当に2倍違うとか、2コンマ何倍違うというところを根拠にしているのかどうかというところがポイントだろうと思いますので、ぜひとも代謝の先生方のお知恵を拝借したいと思います。

○杉原専門委員

14ページのほうで吸収率が出されていて、低用量で2.7～7.3%、高用量で0.8～1.9%というのと、先ほどの2日間絶食の後の混餌投与と経口投与の違いというところですけども、

もともと14ページのほうは低用量で30 mg/kg投与量と、高用量が1,000 mgです。すごい投与量ですけれども、混餌投与の実験をしたときは多分食べなかったのだと思うのですけれども、0.76 mg/kgで食べたのに合わせて、強制経口投与も0.73 mg/kgで行っていて、非常に投与量が低いので、それで吸収率が高く出たのだと思います。

ですので、比較するのでしたら、混餌投与と経口投与で、混餌のほうが吸収はよくなっているというのは、実験的には考えられると思います。

○納屋座長代理

御説明をいただきましたが、どうしていいものやらと。

○永田専門参考人

はっきり言って、わかりません。今、言われたように、投与量が低いと。ADIとかARfDに対照の量は大体10 mgですね。この剤は非常に吸収が悪いというのは先ほどからお話があったところですが、用量が上がるほど、大体その傾向があって、下がるほど吸収はいいのです。

もう一点、実際に実験に使った状況は非常にまずいというか、実際の毒性の状況と違う条件下で行われているので、恐らく絶食することによって、混餌をやったときに、これは溶けにくいので、溶けるのは食品中もあるかもしれないですけれども、胆汁酸とかそちらの影響が多いと思います。両方とも2日間絶食して、混餌投与はそのまま2時間与えて、経口投与の場合は食事を先に2時間絶食したもので、それに後で与えたというのは、実験のモデルとしては仕方がないのかもしれないけれども、先ほどの実際の毒性を見る状況とは違うということで、その状況があるので、このデータから、これが影響したかどうかははっきり言えないと思います。言いかえれば、わざわざこの実験を持ってきて、吸収をこれだけ言うには、不適格な実験だと私は判断します。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

お願いします。

○山添委員

この薬剤の背景を理解した上で3倍の係数が要るかどうかを考えなければいけないのだと思うのですけれども、先ほど、お二人から説明がありましたように、吸収率は数パーセントで非常に低いです。ただし、この薬物は一旦吸収されると体外に出ていきません。それが非常に特徴的で、排泄に1週間かかっています。どこにたまるのか、入ったものが残るのかと言ったら、ほとんどが脂肪です。脂肪はどのような形で存在しているかという未変化体です。だから、代謝を受けたものがたまっているわけではなくて、未変化体として生体の中にたまっています。

ところが、評価書の14ページを見ていただくとわかるのですが、ラベル体が2か所ありますが、13～14ページで離れてしまっているのですけれども、その表を見ていただきますと、右と左で投与量は、いずれもラベル体ではっきりわかるのですが、右側のほうが $T_{1/2}$

が圧倒的に長いです。左側のほうが短いです。

違いがあるということは、脂肪組織では未変化体であるのに半減期が相当違うということとは、一旦たまった後、その脂肪組織から循環器系に薬物が出てきた後に切られているということです。切られているために何らかの作用を示している。切られている場所を見ると、ヒドラジンが切れています。実際に毒性のデータを見ていくと、血液の作用と胆道系のパラメータがALPとグロクロン酸とかが動いています。そういうところを見ると、グルタチオンの消費が、非常にたまって高い用量になると、ある程度出てくる。ただし、末梢の組織からの遊離、つまり脂肪組織からの遊離がゆっくりとしか出ないので、毒性は強く出ない。

吸収に関して言えば、恐らくこれは吸収が細胞内を通るというよりも、細胞間隙を通るパラセラールートで入っているの、イヌのほうが入りやすくて、イヌの毒性が出る用量が1桁低い。先ほど投与量が低いときに吸収率が高いというデータがありましたけれども、それはいわゆるパラセラールートで細胞間隙を通過するのにリミットがありますけれども、低い用量では通りますので、低い用量では吸収率が上がっているということを考えます。

何が言いたいかというと、これは組織に一旦たまって、たまった後、体循環に戻ってきて毒性を起こしているの、単回では起きない。そうすると、単回投与量は、毒性には直接結びつかないです。ということは、別に混餌であろうと何であろうと、結局は組織に一回たまって、ある程度たまってきたものから毒性が出ていると見たほうがプロファイルとしてはいいと思います。

○納屋座長代理

どうぞ。

○吉田委員

私が先生方に今回の新しいデータをもとに考えていただきたいのは、今回はARfDの設定根拠はイヌですよ。動物体内運命試験のデータはラットですよ。今までイヌというのは確かに餌に混ぜて投与したものもありますけれども、ラットのようにいつも自由に食べるわけではなくて、イヌというのは一定の量をがばっと食べさせてというのですけれども、今回のように非常に忌避の強い剤ですと、毒性が出る前にイヌがもともと食べないというようなことが起きていて、本来の毒性が見えないということで、カプセル投与というのはリーズナブルですし、イヌにおいてカプセル投与というのは非常に汎用されている投与方法だということを考えあわせると、例えば、こういうデータでイヌで決めるのだったら、いつもはこういうデータがないということを考えて、追加の安全係数をかけなくてはいけないようなことも起きるのではないかとというのは、非常に懸念としてはあるのです。カプセル投与はイヌでは非常に共通しているのです。

EFSA等も追加をかけているのですけれども、ADIに対してかけているのは、吸収率のことプラス、今、山添委員がおっしゃったような、今回は蓄積するような剤ではないかと

というような、その追加の安全係数の考え方がいいのか悪いのかは別として、そのような考え方でありますけれども、私個人としては、私たちは随分、イヌの試験からADIをいっぱい決めてきましたけれども、その多くがカプセル投与ということを考えあわせると、私は追加の係数は、本当に今回追加されたデータから必要なのだろうかというのは非常に疑問には思っております。

以上です。

○三枝座長

私はちょっと違った観点なのですが、山添先生のお話と代謝の先生のお話を聞いていて、要するに10%入るか、20%入るか、そんな感じです。吸収率は2倍、3倍というのは、実際的にはあまり意味のないことで、100 mgのうち10 mg入るのか、20 mg入るのか。この毒性から考えると、吸収率から考えると、あまり入ってこない。だから、吸収率が2倍になるとか3倍になるというのはほとんど意味がないような話なので、私はその動物種云々よりもっと前に、追加係数は不要だと思います。

○納屋座長代理

いろいろと御意見をいただきました。私自身も最初に申し上げましたように、2日間絶食したような実験データを根拠に吸収率を本当に云々していいのかという思いが非常にあったものですから、あえて最初から方向性を決めそうな、決めたいような言い方をしてしまいましたが、今の皆様方の御議論を伺っていると、安全係数は既に100がかかっているのです。吸収率もその100の中で吸収できるのではないかという思いもありまして、追加の係数は不要ではないかなと私自身は思いますが、ここの先生方の中で追加の係数をかけたほうがいいのかという方がいらっしゃるようでしたら、ぜひとも御意見を賜りたいと思います。お願いいたします。

追加の係数が必要だとおっしゃる方がいらっしゃらないと判断いたしました。したがって、安全係数100で十分であると考えたいと思います。よろしくお願いいたします。事務局案どおりに、皆様方に御承認いただいたことにしたいと思います。よろしゅうございますね。

ありがとうございます。

○横山課長補佐

先ほどの摂餌忌避のところの記載について、案文の御確認をお願いしてもよろしいですか。今お手元に配ります。

本文のほうに追記する案を作ってみました。評価書ですと、37ページの10. 亜急性毒性試験の始まる前に置いてみてはどうかという案でございます。御確認をお願いします。

○納屋座長代理

事務局から早々にきちんといい案文が出てまいりました。御提案のとおりになりたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○納屋座長代理

御同意いただきましたので、そのようにお願いいたします。

本日の審議を踏まえ、メタフルミゾンの一日摂取許容量 (ADI) につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量である 12 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重/日を設定すること。そして、急性参照用量につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfD の設定は必要なしということにいたしました。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方についての説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

本剤につきましては、遺伝毒性の JMPR の評価書に記載のあるものについての追記がございますのと、暴露評価対象物質の検討を幹事会に依頼するという件がありますので、その論点の部分を評価書に追記いたしまして、もう一度、メールで先生方に御確認をお願いしたいと思います。ありがとうございました。

○納屋座長代理

遺伝毒性のところは遺伝毒性の専門の先生方だけのメールでいいですね。

○横山課長補佐

では、暴露評価対象物質のほうはいかがいたしましょうか。それも評価書に論点を書き込んだものを作るので、先生方に一斉に。

○納屋座長代理

承知いたしました。どうぞよろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません。暴露評価対象物質のところは記載した部分を抜粋してお送りさせていただきます。遺伝毒性の部分は遺伝毒性の先生に別途御覧いただくようにいたします。ありがとうございました。

それでは、日程でございます。今後の開催日程ですが、本部会につきましては、次回は 2 月 20 日月曜日、幹事会は 1 月 25 日水曜日を予定しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

ほかに何かございますか。

○高木専門委員

すみません、1つだけ。58ページの表29の一番下のイヌのところの備考です。実際には、イヌの60/40/30と30のところで切迫と殺が行われております。それは重要な所見なので、ぜひ入れていただきたいということです。

以上です。

○横山課長補佐

恐れ入ります。備考のところですが、最小毒性量で認められた影響を記載させていただいておりますので。

○高木専門委員

30で雌は少なくとも、切迫と殺を2匹されています。

○横山課長補佐

確認いたします。確認の上、修正いたします。

○高木専門委員

43ページです。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

では、ほかに特になくでしたら、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