

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第63回会合議事録

1. 日時 平成29年4月10日（月） 13:59～16:32

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（シアントラニリプロール、フルベンジアミド）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）

三枝座長、小野座長代理、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、本間専門委員、
美谷島専門委員

（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

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、諧係長、岩船係長、
高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、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 シアントラニリプロール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フルベンジアミド農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方

資料6 メタフルミゾン農薬評価書（案）

参考資料 平成29年度食品安全委員会運営計画

机上配布資料 1－1 シアントラニリプロール参考資料 1（非公表）

机上配付資料 1－2 シアントラニリプロール参考資料 2（非公表）

机上配付資料 2－1 フルベンジアミド参考資料 1（非公表）

机上配付資料 2－2 フルベンジアミド参考資料 2（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それではおそろいいただきましたので、ただいまから、第63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11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3名の委員が出席でございます。

最初に、人事異動について御報告申し上げます。3月31日と4月1日付けで、小牟田専門職及び小田嶋係員が異動いたしました。後任として専門職の山本と、星川が着任しております。

○山本専門職

山本でございます。よろしくお願いいたします。

○星川専門職

星川と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞ、よろしくお願いいたします。

また、本日このマイクセットなのですけれども、いつもと形などは違いますが、使い方は同じです。よろしくお願いいたします。

また、本日は三枝座長の御都合により、以後の進行を小野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。

○小野座長代理

先ほど事務局から紹介がありましたように、本日も座長のかわりに進行を務めさせていただきますと思います。

それでは、議事にしたがって進めたいと思います。本日の議題は農薬（シアントラニリプロール、フルベンジアミド）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 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 シアントラニリプロール農薬評価書（案）、

資料3 フルベンジアミド農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

資料5 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方、こちらは、先日の幹事会で一部改訂をいただきましたので、その内容を御報告申し上げます。

資料6 メタフルミゾン農薬評価書（案）、こちらは、暴露評価対象物質につきまして、幹事会で検討をいただきました。その結果について、報告させていただきます。

また、参考資料としまして、平成29年度食品安全委員会運営計画、こちらは後ほど、課長の関野から説明させていただきます。

机上配布資料、1-1と1-2の2点、シアントラニリプロールについて参考資料。

また、机上配布資料2-1と2-2の2点、フルベンジアミドについての参考資料を御用意しております。

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

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、資料のほうはありましたでしょうか。

続きまして、事務局より「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○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、御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。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長代理

次に、事務局から運営計画について説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○関野評価第一課長

それでは、私のほうから、少し内容をかいつまんで紹介したいと思います。

本日、新年度最初の部会でございまして、本年度もどうかよろしくお願いしたいと思います。

年度初めに毎年度慣例でございまして、この運営計画がさる3月28日の食品安全委員会で取りまとめられましたので、内容について少し紹介をさせていただくというものになります。

内容につきましては、2ページのところから始まりますので、そちらから御覧いただければと思います。

まず、第1として、重点事項を書いてございまして、例年どおり（1）事業運営方針のところに関しましては、大原則であります食品安全基本法に基づいて進めていくといったこととございます。

そのほか（2）重点事項のところでは、この部会の主たる守備範囲でございしますが、まず①として、評価というものを確実に実施するということのほか、②以降でございしますが、リスクコミュニケーションですとか、さらには研究・調査事業、そして④に行きまして、国際的な取り組み、そして⑤といたしまして、危機管理的な対応ということでの⑤緊急時対応の強化、このあたりを例年どおり、同じように柱としているというものでございます。

次に3ページの第2ということで、委員会の運営全般、それから、同じページの下のほうになりますが、第3ということで食品健康影響評価の実施というところがございます。まず第2の（3）のところになりますが、評価に関する専門調査会の開催ということについて書いてございます。

それから第3のところでは言いますと、1の（1）、リスク管理機関から評価を要請された案件についてという部分になりますが、こちらは、この部会とも関係が深いところでございますけれども、これまでの先生方の御尽力に改めて感謝をさせていただくとともに、また今年度も何卒御協力のほどをお願いしたいと考えているところでございます。

めくっていただきまして、第3の続きということになりますが、冒頭4行ほど書いてございますけれども、農薬の評価に関係が深い部分として標準処理期間が定められてございますので、こちら意識しながら、進捗管理について、十分考えさせていただきながら進めていきたいと思っております。

それから（3）のところでは、いわゆるポジティブリスト対象品目、こちらにつきましても、鋭意評価を行っていくこととあわせまして、厚生労働省との間で協議を重ねまして、場合によっては暫定基準からの削除も含めて検討していくといったことも取り組んでまいりたいと思っております。

評価ガイドラインの策定についても鋭意進めていきたいと考えております。

そのほか、5ページ以降に関しましては、第4として、評価の結果に基づく施策の実施

状況の監視ですとか、第5、研究・調査事業の推進といった形で項目が並んでおります。第5の5ページの一番下の4、5行に書いてございますけれども、毎年度、優先実施課題というものを設けまして、幅広く公募を行っているところでございます。その公募に当たりましては、できるだけ我々の公募に関する情報が先生方にも行き届くように、これからも考えていきたいと思っておりますが、加えて、実施すべき研究課題等がございましたら、そちらに関しましては御助言等いただければ幸いに思っております。

6ページのところは、研究に加えて2としてありますが、調査の推進ということで、さまざまな情報収集の関係も行っていくといったことも書かせていただいております。

そのほか、7ページ目以降は、第6としてのリスクコミュニケーション。

めくっていただきまして、第7、緊急の事態への対処が9ページのところでございます。

そして、第8が情報収集、整理、活用といった点、それから第9のところで国際協調の推進というものがあまして、10ページのところに、取りあえず現時点で我々のほうで予定しております国際会議等のスケジュールについて、紹介させていただいております。

最後、11ページになりますが、(4)海外への情報発信ということで、評価書の英訳ですとか、それから鋭意取り組んでおります英文ジャーナルであります『Food Safety』、こちらに関しても、これからも広く情報発信していく予定でございますので、また先生方にも御協力、関係していただくこともあろうかと思っておりますので、どうかお願いをしたいと思います。

以上、幾つかのお願いも含めまして、今年度の運営計画について紹介させていただきました。以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございました。

先生方、何か質問等はございませんでしょうか。

それでは、農薬（シアントラニリプロール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは資料2、シアントラニリプロールについて、説明申し上げます。

まず経緯でございますが、資料2の4ページをお願いいたします。

今回第2版の御審議をいただくものでございます。本年2月に厚生労働大臣から適用拡大に関連いたしまして、食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

追加されたデータといたしましては、適用拡大に関連いたしまして、作物残留試験のデータが追加されました。そのほか、JMPRに記載のあった試験について、一部追記をさせていただきます。

この物の構造ですけれども、9ページの28行目にあるとおりの構造となっておりまして、アントラニリックジアミド系の殺虫剤でございます。作用機序は昆虫の筋肉細胞内のカル

シウムチャンネルに作用して、カルシウムイオンを放出させ、筋収縮を起こすことにより、殺虫効果を示すと考えられているものでございます。今回、追加されたデータと、急性参照用量の設定、それとコメントをいただいた部分を中心に説明させていただきます。

まず、12ページの1. 動物体内運命試験でございます。杉原先生から9行目～11行目の記載につきまして、性差が認められたという旨、追記をいただきました。

15ページは、動物の代謝経路についての記載の部分でございますが、下線部、網かけ部、こちらは先生方からいただいた修文を反映してございます。御確認いただければと思います。

また、中島美紀先生から、抄録の代謝物Kの構造なのですが、ページによって記載が違うということで、NHとOHのところ、Hがあるなしで違うものがありました。確認いたしましたところ、NHとOHと全部Hがついているのが正しいということでございました。本日、お手元の抄録はまだ修正していないのですけれども、修正されるということでございます。永田先生からは、特段のコメントはありませんといただいております。

続きまして、2. 植物体内運命試験につきまして、23ページからになります。今回、追加データはございませんで、中山先生から特に意見なしと御連絡いただきました。環境についても特に追加データはありません。

35ページの7行目からの6. 作物等残留試験でございますが、今回、作物残留試験のデータが追加されまして、後ろの表に結果を追記いたしました。ただ、最大残留値については、今回の追加により修正はございませんでした。

36ページの8行目から(4) 畜産物残留試験(海外)、こちらはJMPRに記載がございましたので、追記いたしております。まず、9行目から①泌乳牛のデータでございます。親化合物と代謝物について分析がされておまして、結果は18行目以降のとおり、それぞれのものについての残留値が示されております。

また、36ページの27行目から②産卵鶏につきましても同様に分析の結果が示されております。

37ページをお願いします。

今回、作物残留試験が追加されましたので、推定摂取量を再計算しております。腰岡先生から、数字の間違いについて御指摘をいただきまして、修正をさせていただいております。また、37ページの下ボックスの中で、腰岡先生からいただいている御意見の4番ですが、推定摂取量の残留値についての確認ですということで、作物では平均値を、動物組織では最大値を採用するのが決まりでしょうかという御質問をいただいております。

作物残留試験につきましては、国内のデータが出ていまして、それが出ている場合に計算するようにしていますが、国内のデータは1つのサンプルについて、反復で分析していただきまして、その平均値を使って、さらにほ場が1個から複数の場合があるのですが、ほ場としては最大の数字を使っています。

一方、家畜については、1つのサンプルについて反復をやったようなデータはほとんど

ありませんで、そのサンプルについて、どれだけだという結果が出ていますので、ほ場で最大値を使うのと同じように、家畜ではそれぞれの試料の最大値を使うという形で、これまでやってきているかと思しますので、御確認いただければと思います。

さらに、申しわけございませんが、38ページの上のほうのボックスにありますとおり、畜産物の残留値につきまして、本化合物ですけれども、飼料として利用される作物にはほとんど残留がされないというような、大変低い値でして、それと家畜残留試験の設定用量を見比べましたところ、一番下の用量で推定摂取量を計算して差し支えないのではないかと考えられましたので、表26を再度計算させていただきまして、再計算後の数字で修正させていただいております。御確認いただければと思います。

残留までは以上になります。お願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思います。

まず初めに、動物代謝の部分、本日は中島美紀先生がお休みということですので、杉原先生、全体を通してコメントがありましたらお願いします。

○杉原専門委員

御修正いただきまして、ありがとうございます。これで結構でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

永田先生、特にコメントはないということですが。

○永田専門参考人

よろしいです。

○小野座長代理

それでは、引き続きまして植物代謝のほう。中山先生、コメントがないということですが。

○中山専門委員

特にありません。

○小野座長代理

腰岡先生は、最後の推定摂取量の計算も含めて、コメントをお願いします。

○腰岡専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、事務局、先をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら毒性でございます。

38ページの一般薬理から始まりますが、その前に38ページの1行目からの【事務局より】になります。

本剤、肝臓に影響が認められておりますが、イヌの1年の試験なのですけれども、そちらのADIの設定根拠となる所見なのですが、肝重量増加、ALPの増加を伴ってしまして、そのまま肝肥大ガイダンスに当てはめた場合も適応性変化にはならないと考えましたので、今回は重版ということもありまして、特段に全体を見直すということはありません。御確認をお願いいたします。

また、38ページの9行目からの表27、一般薬理でございまして、最大無作用量2,000ということで、この用量でも影響なしという結果が得られております。

39ページは8. 急性毒性試験でございます。

表28は原体の結果、表29が代謝物の結果となっております、いずれもLD₅₀が非常に大きい値となっております、急毒の弱い剤というものでございます。【事務局より】は39ページの下の方になりますけれども、急性毒性試験につきまして、JMPRの評価書に記載のあった試験につきまして、原体についてはより新しいラットの試験があるということ、あと、40ページの上の方に行きますけれども、分解物Rですとか、加熱処理分解物についてのデータもあったのですが、今回は、土壌固有の分解物であるRと、加熱処理分解物の2点につきましては、食品健康影響評価の対象にもともとなっていないということで追記いたしております。高木先生から御指摘のあった、原体のマウスの試験だけ表28に追記しております。

40ページの10行目から皮膚と感作性の試験で、こちらにもJMPRにLLNA法の結果があったのですけれども、普通のデータ要求で出されているMaximization法のデータで陰性という結果もございましたので、特段追記しておりません。

急毒については、以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

急性毒性試験に関しましては、高木先生のほうでマウスの急性経口毒性試験は追加したほうがよいということで、追加されておりますが、高木先生、これでよろしいでしょうか。

○高木専門委員

はい。

○小野座長代理

ほかの部分、いずれも先生方にはコメントを特にいただいてないですが、よろしいですか。

では、事務局、先の説明をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら41ページから10. 亜急性毒性試験でございます。

コメントをいただいているのが、42ページの(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)で

ございます。これは審議済みの試験でございますが、19行目のところ、網かけのところ、義澤先生から43ページ9行目のとおり、コメントをいただいております、42ページの網かけのところなのですけれども、副腎束状帯小型空胞化が増加しているのですけれども、19行目のとおり、機能的にも形態学的にも変化がないので影響としなかったという文章のくだりのところなのですけれども、本試験では、これらの検査をしていないので、それがわかるように文章を充足してはどうかというコメントです。

これを受けまして、42ページ18行目の最後のほう、副腎束状帯小型空胞化が増加したが、ラットにおける甲状腺及び副腎に対する影響試験〔14. (1)〕において、副腎に機能的な異常は認められず、細胞障害を示唆する形態学的変化がなかったこと、後述する2年間の試験では増加しなかったことから、別の試験で確認されていることがわかるように追記したいと思いますが、そのような修正でよろしいか、御確認いただければと思います。

44ページの2行目からの(4)のマウスの試験ですが、これも同様の御意見をいただいておりますので、先ほどのラットと同様に追記してよろしいか、御確認いただければと思います。

45ページも初版のときに審議済みの試験ですけれども、義澤先生からイヌの安全性薬理(循環器)への影響が知りたいところですねということで、こちらの一般毒性の症状などを御覧になってコメントをいただいているのですけれども、本剤については非常に急毒が弱い剤でして、一般薬理の循環器系の試験はラットでのみ実施されております。これ以上は仕方がないかと思いますが、御確認いただければと思います。

続きまして、47ページの(8)、(9)の試験につきましては、JMPRに記載がありましたので、追記しております。

(8)、2行目からの試験は、経皮の試験で、こちらは皮膚に紅斑などの症状が認められた用量が100以上で、いわゆるシステミックな一般毒性は、最高用量でも影響がなかったということで、無毒性量を分けるように記載しているのですが、小野先生からあわせて無毒性量は最高用量でよいという御修正をいただいております。

47ページの12行目(9)、代謝物Eですね。土壌とか植物で認められる代謝物ということで、今回追記しております。結果といたしましては、20行目からのとおり、TSHの増加傾向、あとT₄の減少などが認められておりますが、関連する臓器の重量の変化ですとか、組織学的変化が伴っていないので、JMPRでは毒性と判断しなかったというような内容をそのまま記載しております。

亜急性は以上になります。お願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

(2)のラットの試験、(4)のマウスの試験は、コメントいただいた義澤先生が今日お休みですが、副腎機能の検査は別の試験でされているので、機能的な異常は認められずというところに、その試験のことを記載してはどうかというコメントで、事務局案のとおり

りによろしいかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局案のとおりで、先ほど説明いただいたとおりでお願いします。

それから（５）のイヌの試験で、イヌの安全性薬理の影響が知りたいところですねというコメントですが、知りたいところですねというのは私も同意しますが、これ以上はどうにもならないので、勘弁していただくということにします。

追加された試験の（８）、経皮毒性の試験で、皮膚に対する無毒性量はもともと事務局で記載をいただいたのですが、ここは要らないのではないかと私は思うのですけれども、どうでしょうかね。あったほうがよろしいと思う先生は、特にいないですか。そうしましたら、削除ということで。

たしかJMPRのほうの原文も読ませていただきましたけれども、そちらでもこのような記載はされていませんので、なしということをお願いします。それから、（９）の28日間亜急性の試験、代謝物Eですが、こちらはだれもコメントをいただいていないので、御同意いただけたと思いますので、引き続き事務局のほうで慢性毒性試験及び発がん性試験の部分、説明をお願いいたします。

○吉田委員

先生すみません。

前回、１版のときに多分、松本先生も覚えていらっしゃればフォローしていただきたいのですが、この義澤先生のコメントに対してなのですが、これは幼若のイヌで、心臓のあたりにも出るのですけれども、スポンテニアスで出る動脈炎が出たのです。

普通は自然発生ということで、薬物で誘発されるというケースは今まで全くないのですけれども、なぜか、もう一回、１年でも出てしまって、イヌのソースがきちんとしたイヌだったかどうかということも、そのときは確か議論になったと思うのですが、毒性と捉えてということであり、安全性薬理云々にかかわるようなものではないということ、先生方へのインフォメーションとしてお伝えしたいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

○横山課長補佐

そうしましたら、47ページの下から慢性毒性試験でございます。

48ページの表43のイヌの試験ですけれども、小野先生からコメントを49ページにいただいております。雄の胆汁うっ滞は1,000 ppm投与群でも１例認められますというコメントをいただきました。

48ページにお戻りいただきまして、胆汁うっ滞は5,000 ppmでは雄３例、雌１例、1,000 ppmの雄で１例、雌では発生はないという状況です。1,000 ppmの雄と、5,000 ppmの雌で、１例ずつ影響がありまして、雄の１例は影響とせず、雌では影響としていただいております。

こちらは初版のときに丁寧に御議論いただきまして、やはり、１例ずつをどう扱うかと

いうところを御議論いただきました。その結果、もう一度48ページの5,000 ppmを御覧いただきますと、胆嚢粘膜過形成ですとか、ほかの所見がありますが、それとあわせてこの用量で影響としようということで、影響量のところは、どの用量を所見とするかお決めいただいたものでございますが、御確認いただければと思います。

また、本試験がADIの設定根拠となっております。49ページ一番下の200 ppmですけれども、雄で肝臓/胆嚢の絶対比重量、対脳重量比が増加していますが、先ほども御説明させていただきましたとおり、ALPの増加も認められるというもので、こちらは特に適応性変化とするというような判断はいらないのかなと考えましたので、このままにしておりますが、御確認いただければと思います。

また、49ページの9行目からのラットの併合試験でございます。こちらにつきましては50ページ【事務局より】に記載させていただいておりますが、投与1週以降に体重増加抑制が認められておりまして、摂餌量も減少はしていませんのですけれども、そのほかの90日の亜急性毒性試験なども見まして、こちらは急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいのではないかと考えましたので、そのようにしております。御確認ください。

51ページのマウスの試験につきましても、投与初期の体重への影響、急性参照用量のエンドポイントにしなかったというものでございます。御確認いただければと思います。

長期は以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

長期のところも、先生方は特にコメントはないようですが、私のほうから、(1)のイヌの試験で、胆汁うっ滞が1,000 ppm、雄でも1例と。以前の議論を知らなかったのも、コメントをさせていただきましたが、今の説明でよろしいかと思いますので、できれば脚注に、1,000 ppmの雄が1例認められているが、こういう理由でそこはとらなかったという記載をしていただきたいなと私は思いますので、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

そのようにいたします。

○小野座長代理

(2)、(3)の試験に関しましては、いずれも急性参照用量の根拠とはしなかったという事務局案に対して、先生方のいずれも御同意ということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、引き続きまして、生殖発生毒性の部分、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

52ページからお願いいたします。

こちらにつきましては、納屋先生、八田先生、福井先生からは特にコメントはありませんと御意見いただいております。

2世代繁殖試験につきまして、54ページを御覧いただければと思うのですが、中島裕司

先生から御意見をいただいております、1つ目のポツなのですけれども、2世代繁殖試験に関しまして、2,000 ppmでは体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、投与1～8日に認められているので、急性参照用量の設定根拠になりませんかということで、いただいております。

これにつきましては、混餌投与の試験で、摂餌量の減少とともに起きていますので、このものについては急性参照用量のエンドポイントとはしないという案にしております。御確認ください。

また、2つ目のポツですけれども、(2)の下にありますラットの発生毒性試験につきまして、投与開始直後2、3日の間に、摂餌量が有意に低い値を示したと記載され、抄録で体重減少もあるようですとコメントをいただいております。こちらは抄録を御確認いただければと思います。抄録シアントラニリプロールの8の159ページをお願いいたします。

○濱砂課長補佐

8の159ページです。

○横山課長補佐

8の159ページに、体重、摂餌量の情報があります。まず、体重ですけれども、上のほうに1日ごとの体重がありまして、対照群に対して97%ぐらいの抑制がございます。報告書も確認しましたが、減少まではしていないというものでございます。

また、摂餌量につきましては、6～8日で300ですと91、1,000ですと92という減少が認められております。いずれも変化の程度が僅かであると考えられまして、初版の審議のときに、そもそも体重も摂餌量も影響とされておりませんでしたので、特段事務局の案の段階で、急性参照用量の設定根拠とはしておりません。扱いについて御検討いただければと思います。

54ページの14行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)についてです。こちら55ページを御覧ください。事務局からは、流産についてと、一般状態の変化について、投与後すぐに起きたものでもないという状況でしたので、急性参照用量にしないという案で提案させていただきました。これに対して、中島裕司先生の②になるのですけれども、100 mg/kg体重投与群でとありますが、100以上だと思えます。「投与開始直後から摂餌量減少、体重減少がみられ、引き続き下痢等の一般状態の悪化が起こり、最終的に2匹の切迫と殺を行った」とあるので、急性参照用量の設定根拠になると思えますという御意見をいただきました。

これに関しまして、机上配付資料の1-1と1-2を御覧いただければと思います。机上配付資料の1-1が体重変化、机上配付資料の1-2が一般状態の変化の報告書の抜粋になります。

机上配付資料の1-1、1ページはコントロール群の変化になります。おめくりいただいて、下のほうに2ページと打ってあるもの、こちらが3fという群になっていますが、これが100 mg/kgになっておりまして、下線が引いてあるものが死亡のあった動物でございます。

ます。ウサギで、3 kgぐらいで20 gとか70 gですか。最初のほうはそういった変化で、あとはばらつきも結構見られているというような結果でございます。

体重だけ、まず御説明させていただきますと、5 ページ目を御覧いただきますと、250 mg/kg体重投与群です。こちらは下線の部分、3 匹死亡がありまして、こちらもばらつきが多いという結果でございます。ただ、死亡したものだけ、投与初期から体重が落ちているというような結果でもないように見えます。

続きまして、8 ページを御覧ください。こちらも2 匹の死亡がありまして、体重の変化を御確認いただければと思います。

続いて、机上配付資料の1－2を御覧ください。

1 ページ目が100 mg/kg体重投与群で、2 匹死亡例がありまして、301と305、投与初期の段階で、異常なしという結果で、数日投与してから下痢などが確かに出ているというような結果です。

おめくりいただいて、305は16日で、301は3 ページまで行きまして、24日で死亡というような結果でございます。

また、10ページをお願いします。4f、250 mg/kg体重投与群ですが、こちらは3 匹死亡がありまして、10ページにあるのが405のデータで、投与初期には影響なし。

おめくりいただいて、13ページになりますが、411番、413番がやはり死亡動物で、413は初期に影響なしで、411は影響があるのですが皮膚でこういった影響があるというもので、しばらく経ってから死亡しているというものです。

さらに19ページを御覧いただきまして、最高用量の結果が始まっております。最高用量は2 匹死亡がありまして、505、やはり投与初期は影響なしで、22ページに513のデータがありますが、やはり投与初期には影響がないというもので、こちらは急性参照用量にするべきものがあるかどうか、御審議いただければと思います。お願いいたします。

発生は以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日コメントを主にいただいた中島裕司先生はお休みということですが、ほかの先生はコメントがないということですが、中島裕司先生からいずれ1 番、2 番、3 番の試験で急性参照用量の根拠にはなり得ませんかというコメントに対して、納屋先生、御意見がありましたら、お願いいたします。

○納屋座長代理

今、事務局から丁寧な御説明をいただきましたとおり、連投によって何か影響があることは理解できるのですが、これが単回で起こり得る変化ではないと思いますので、中島先生にもそのようにお伝えいただければいいのではないかと、私個人的には思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

八田先生は、御意見ありましたら。

○八田専門委員

私も単回では多分、起きていないと思います。あと、下痢とかにしても、死亡動物の中の下痢を起こした割合で見ても、決して高くないですね。なので、原因がよくわからないのですけれども、それを根拠にという必要はない。言えないのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、お二方、これは急性参照用量の根拠にはなり得ないのではないかということです。今のコメントを中島裕司先生に事務局からお伝えいただくということで、急性参照用量の根拠にはしないということにしたいと思います。

それでは、引き続き遺伝毒性のところを説明をお願いします。

○横山課長補佐

55ページをお願いいたします。

今回JMPRに記載のあったデータの一部について追記させていただいております。原体ですと、56ページにあります表50、遺伝子突然変異試験、結果は陰性です。

こちらと57ページ、代謝物の表の中で、代謝物Eにつきまして、こちらは植物でも認められるということで、染色体異常試験と遺伝子突然変異試験を追記させていただきました。いずれも陰性の結果でございます。先生方からは特にコメントはありませんといただいております。

遺伝毒性は以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方からは、特にコメントはありませんということですが、本間先生、何か意見がありましたら。

○本間専門委員

いえ、特にはないです。

○小野座長代理

根岸先生。

○根岸専門委員

ありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

特にコメントはないということです。その先の説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

57ページから14. その他の試験でございます。今回、59、60ページに、代謝物の解析の結果がございましたので、追記しております。反復投与試験で用いた動物の血漿中のシアントラニリプロールと代謝物の分析結果がございましたので、参考資料としてその他の試験のところにまとめております。

以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

追加の部分については特に先生方からコメントはいただいていないのですが、何か。

納屋先生、お願いします。

○納屋座長代理

発言するのをやめておこうかとも思ったのですが、以前と同じことをもう一度ここで繰り返させていただきます。

これは初版の審議が2012年です。今回追加された資料が2009年～2011年にかけて行われた試験ばかりでございまして、しかも、申請者からのデータではございません。JMPRに記載してあったものを事務局の方々が気がついて、あえてここに追加されたのです。

以前にも同じようなことがあって、なぜ、うちのほうに出してこなかったのか、メーカーさんに確認しておいてくださいというふうにお願いしたことがありました。今回も同じようにメーカーさんに聞いてみてください。なぜ、食安委に出さなかったのかということ。

○横山課長補佐

今回は、事前に確認いたしました。

申請のときにリスク管理機関と相談して、農薬の登録に必要なパッケージについて相談したと。その中で農水の要求している試験であるとか、例えば代謝物についても、必要なものについて選別して、必要なものについて提出したということでした。

○吉田委員

ここは少し不規則発言ですが、これは私たちが要求していないからです。ちゃんとこういう試験が評価には必要ですよということが、本来は我々からきちんと何らかの形で申請者の人にわかるようにということを、これからはしていかなければいけないかなというように思っております。不規則発言でございました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ただいまの部分に、何か追加のコメント等がありましたら。ございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは事務局のほうから、食品健康影響評価の部分について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

62ページをお願いいたします。

今回、35行目から、家畜の残留の結果を追記しております。分析対象がシアントラニリプロールと代謝物B、C、D、I、J、K、Qということで、それぞれ最大値を示した値と臓器について追記しております。

また、63ページの9行目から、暴露評価対象物質に関しまして、今回、畜産物のデータがありましたので、前版まで農産物中だけのものが設定されていたのですが、畜産物も追加するという事で案を作らせていただきました。認められた代謝物、家畜の代謝試験で10%TRRを超える代謝物として、B、D、J、K、Qが認められているのですが、いずれもラットで認められているということで、暴露評価対象物質は親化合物のみと提案させていただいております。

また、急性参照用量につきまして、18行目以下と22行目のところに、設定の必要なしという案で記載してございます。御確認いただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

動物代謝の先生方と、植物代謝の先生方と、暴露評価対象物質についての記載、このような案でよろしいでしょうか。では、特にコメントはないようですので、事務局案どおりにさせていただきたいと思います。

それから、ADIの設定に関しましては、前版と同じ、急性参照用量に関しては、単回投与で起こり得る可能性のある毒性影響は認められなかったということで、設定の必要はないということで、先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうしましたら、本日の審議を踏まえ、シアントラニリプロールの一日摂取許容量につきましては、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0.96 mg/kg体重/日を安全係数100で除した、0.0096 mg/kg体重/日と。また、急性参照用量につきましては、単回経口投与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、設定の必要なしとするということにしたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたします。今回は結論に修正があるようなものではございませんでしたが、修正済みのものについては、もう一度御覧いただいたほうがよろしいですか。

○小野座長代理

先生方、どうでしょうか。特に大きな修正はないので、よろしいかとは思いますがね。それではよろしいと思います。

○横山課長補佐

では、何かございましたら、座長、座長代理に相談させていただきます。ありがとうございました。

○小野座長代理

それでは、そのようにお願いいたします。このまま続けてよろしいですか。

続きましては、農薬（フルベンジアミド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○諧係長

資料3をお願いいたします。フルベンジアミド（第5版）でございます。

こちらは、平成28年12月5日の部会におきまして、ARfDの設定に関して御審議をいただいたところでございます。

今回、ARfDのエンドポイントであるラットの児動物における眼の異常の発生のメカニズムに関する試験成績が提出をされましたので、ARfDにつきまして、見直しの要否も含めまして、改めて御検討をお願いするものでございます。

追加された試験につきましては、表題のところの今回追加された試験、ラットの3試験、メカニズム試験が出てきてございます。

5ページの第5版関係というところでございますけれども、2016年7月11日に、厚生労働省のほうから食品健康影響評価について要請がございました。その後、11月9日、12月5日、2回本部会で御審議をいただきまして、その後、追加資料が提出をされました。今回、第3回目の審議ということでございます。

12ページの30行目、構造式でございますが、こちらはヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤でございまして、カルシウムイオンチャンネルに作用し、体収縮症状をもたらして殺虫効果を示すと考えられてございます。

14ページ以降、Ⅱ．安全性に係る試験の概要でございますけれども、今回、追加された試験と、先生方のコメントを中心に御説明をさせていただければと思います。

46ページ31行目、（5）眼球異常を惹起する暴露時期の検討試験（ラット）、こちらは1つ目のメカニズム試験でございまして、ラットを用いまして、妊娠・哺育期と、妊娠期のみ、哺育のみの3つの群を分けておりまして、混餌で2,000 ppmを投与してございます。こちらの結果につきましては、表41に示されているとおりでございまして、表41を御覧いただきますと、妊娠期のみ投与された児動物については、眼球腫大が認められていないといった結果になってございます。この結果から、児動物でみられた眼球異常というのは、妊娠期間の投与では発生せず、出生後の乳汁経路での暴露により発生することが推察されたとなっております。

48ページ1行目から2つ目のメカニズム試験でございます。（6）生後眼球発達における病理組織学的変化に対する影響（ラット）というものでございます。

こちらの試験では、出産後から哺育14日までを混餌で2,000 ppm投与いたしまして、哺

育の7～14日の各日に3～4腹の児動物をと殺して、病理組織学的検査を行っているものでございます。結果といたしまして、眼球腫大ですとか、前眼部リング状赤色領域の増加、また、フォンタナ腔赤血球沈着等が、生後10日～14日の間に認められてございます。

こちらの結果から「児動物への検体の乳汁経路での暴露により自然発生性の眼房内出血の持続及び悪化が起こり、赤血球のフォンタナ腔への沈着及び虹彩角膜癒着が生じ、眼房水の排泄が阻害されて眼圧が上昇し、二次的影響として眼球腫大が発症することは推察された」ということになってございます。

26行目、3つ目のメカニズム試験でございます。眼球異常と血液凝固阻害との関連性のラットの試験でございます。

出産後から哺育10日又は14日のと殺時まで母動物に混餌で2,000 ppmを投与いたしまして、血液凝固阻害との関連性が検討されてございます。

大きく試験は2つに分かれまして、1つ目の試験は児動物の血液凝固能、線維素溶解活性及び肉眼的病理検査が行われております。試験②では、フルベンジアミドの投与群のほか、ビタミンKを単独又は併用で生後4日～13日の児動物に皮下投与する群を設けてございます。

試験①の血液凝固能及び線維素溶解活性は表42、また、試験②の児動物における血液凝固能及び眼球所見は表43に示されてございます。

試験①の児動物の雌雄でのPT及びAPTTの有意な延長並びにTTの有意な低下が認められてございまして、血液凝固因子活性の中で、ビタミンK依存性の第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ因子活性の有意な減少又は減少傾向が認められてございます。

また試験②につきましては、児動物ではフルベンジアミド投与群の雌雄でPT及びAPTTの有意な延長並びにTTの有意な低下が認められましたが、フルベンジアミド、ビタミンK₂投与群では、雌雄共に血液凝固能に変化は認められてございませんでした。6行目のところは、松本先生のほうから御修文をいただいております。

また、その下のところでございますけれども、18行目も、松本先生から御修文をいただいております。こちらの結果のまとめといたしまして、「ラットでは検体の乳汁経路の暴露によりビタミンK依存性の血液凝固能が低下し、自然発生性の眼房内出血が持続、悪化することにより眼房水の排出が阻害され、眼圧が上昇することにより眼球腫大が発症することが推察された」ということになってございます。

また、その上のボックスでございますけれども、高木先生のほうから「虹彩角膜癒着の程度の表があればより分かりやすいと思います」ということで、50ページの表43の病理所見のところでございますけれども、高木先生のコメントに基づきまして、眼房内出血とフォンタナ腔赤血球沈着と、虹彩角膜癒着のグレードのところを追加をさせていただいております。御確認をいただければと思っております。

また、51ページのところでございますが、7行目のところ、松本先生からコメントをいただいております。凝固系・線溶系検査で、PT、APTT、TT及び第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因

子を測定した結果、眼の病態にビタミンKが関与する点は了解しますとコメントをいただいております。

これら3試験の結果のまとめでございますけれども、「ラットの児動物の眼球異常は、妊娠期間の投与検体では発生せず、出生後の乳汁経由での暴露により発生すること、また、検体の乳汁経由での暴露により、ビタミンK依存性血液凝固能障害が起こり、自然発生性の眼房内出血の持続及び悪化により赤血球へのフォンタナ腔への沈着及び虹彩角膜癒着が生じ、眼房水の排出が障害され、眼圧が上昇することにより眼球腫大が発症することが推察された」ということになってございます。

その下のボックスでございますけれども、先生方に資料をお送りする前に、2点ほど申請者のほうに確認をしております。

1点目が、児動物が親動物の餌（フルベンジアミド含む）を摂餌している可能性がないか説明すること。

こちらにつきまして、回答が出てきてございまして、申請者の回答といたしましては、生後13、14日には眼球腫大が確認をされており、この時期の児動物は餌を摂取せず、乳だけを摂取していることから、乳汁を介した暴露影響だけでも腫大が起こることは明らかです。なお、児動物は生後18日後くらいまでは、ほとんど餌を食べない（胃内はミルクのみ）という文献がございます。

また、経皮暴露の可能性につきましては、代表製剤を用いたサルの*in vivo*の経皮吸収試験の吸収率が低いことですか、反復経皮投与毒性試験において毒性が認められていないことから、経皮暴露の可能性はほとんど無視できると考えますと回答が来ております。

照会事項の2つ目でございますけれども、各試験において認められた眼球腫大について、解剖時に眼球の大きさを測定しているのか説明すること。

こちらにつきましては、解剖時に摘出眼球の大きさを試行的に測定しましたが、データのばらつきが大きい等の理由から、当該試験でみられた眼球腫大を反映する傾向が窺えませんでしたので、測定データの提出は差し控えさせていただきます。また、眼球腫大は肉眼所見によって特定したことから、眼球腫大例の写真を提出させていただきます。この試験から、眼球腫大が発生しているのは明らかであるということで、回答が来てございまして、机上配布資料2-1を御覧いただければと思います。こちらは申請者から提出をされた写真でございます。審議の御参考にしていただければと思います。

こちらの回答につきまして、義澤先生からは、メーカー側の回答については了承です。私も0日齢～3週齢までの実験を実施していますが、2週齢くらいまでは新生児は餌を食べません。切歯萌出がこの時期くらい、臼歯萌出が4週齢くらいだったと思います。眼球腫大のメカニズム研究の妥当性については、了承します。このデータを最初から提示して頂ければよかったのにとおもいますとコメントをいただいております。

また、美谷島先生から、企業側の回答も確認しました。児動物の眼球の変化が乳汁経由で発現しているとの見解も納得しました。確かに哺育中の生後2ないし3週間まででした

ら児動物が餌を給餌する可能性は低いものと思われます。眼球の変化自体が生後14日までには出そろっていますので、変化は乳汁経由の暴露で生じたものと推察しますとコメントをいただいております。

このまま、食品健康影響評価のところを御説明させていただいてよろしいでしょうか。

○小野座長代理

お願いします。

○諧係長

ありがとうございます。

そうしましたら、54ページのところからⅢ．食品健康影響評価でございます。

おめくりいただきまして、25行目のところまで、こちらが前回の審議で御決定をいただいたものでございますけれども、26行目のところ、「乳汁経由の暴露のみで眼への影響が起きると考えられる場合」ということで、一つ案を作成させていただいております。

30行目、31行目のところでございますけれども、「出生後の乳汁を介した暴露により惹起されると考えられることから、無毒性量は親動物の雌での値を用いることが妥当と考えられた」という1文を入れさせていただいております。

65ページのARfDの表のところでございますけれども、乳汁経由での暴露のみで、眼への影響が起きると考えられる場合を作成させていただいております。前回は1世代繁殖試験のPの雄の12.9というものをARfDの設定根拠としてございましたけれども、今回、乳汁経由での暴露のみということであれば、全ての試験の雄の値が消えるという案で、今、作成をさせていただいております。

お戻りいただきまして、こちらを踏まえまして、55ページの34行目、37行目、38行目と修正をさせていただいております。これらから、ARfDの結果といたしまして、0.15 mg/kg 体重を妊婦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（ARfD）と設定し、また、一般の集団に対しては、フルベンジアミドの単回経口投与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、急性参照用量は設定する必要がないと判断したという案を今、提示させていただいております。

その下、【事務局より】というところで、繰り返しにはなりますけれども、今回提出された眼の異常のメカニズム試験で、出生後の乳汁を介した検体暴露での児動物の眼球異常が示唆されています。前回、御審議をいただいた際には、妊娠期、乳児期、幼児期のどの時期の暴露によるものかというのが特定できないとされ、ARfDの対象を一般の集団として、1世代繁殖試験の無毒性量のうちの小さい値である雄の12.9 mg/kg体重/日、ここを設定根拠とされました。今回追加された試験から、乳汁経由のみの暴露で眼の異常が発生すると考えられる場合は、対象は妊婦又は妊娠可能な女性とするのがより適切と考えられ、設定根拠は1世代繁殖試験における親動物雌の無毒性量の15.0 mg/kg体重/日と考えられます。その場合一般集団については、単回投与等により生ずる影響はないと考えられるため、設定不要になりますとボックスをつけさせていただいております。

納屋先生からは、対象集団については妊婦又は妊娠可能な女性でよいと考えますが、部会当日に皆様と審議したいと存じますとコメントいただいております。

八田先生からは、対象は妊娠又は妊娠可能な女性とする判断で良いと思います。また、一般の集団についてはARfD設定が不要ということについては了解しましたといただいております。

義澤先生からは、メーカーに確認して頂きたいことがあります。この変化に関して、ヒトへの外挿性をどのように考えるかです。前回の時に私が資料を示したように、硝子体動脈の退縮に関連する自然発生性の眼房出血が増悪化していると思われますので、ヒトの場合は妊娠期の曝露での危険性が高いと推定されます（退縮時期はラットが生後、ヒトは胎児期がメインです）。したがって、ARfDの対象は妊婦又は妊娠可能な女性とするのが適切だと考えますとコメントをいただいております。

義澤先生からその資料をいただいております。机上配付資料2-2で配付をさせていただきます。御参照いただければと思います。

美谷島先生からコメントをいただいております。乳汁経由の暴露により、血液凝固系の抑制が生じることに起因して、自然発生性の眼房内出血が増悪したのとの機序説明がありましたので、ARfDの対象を妊婦又は妊娠可能な女性とするのが妥当であると考えます」といただいております。

小野先生からは「乳汁経由の暴露のみで眼への影響が起きると考えられる場合」の案に同意しますとコメントをいただいております。

また、義澤先生からメーカーに確認していただきたいということがございまして、児動物に認められた眼球異常のヒトへの外挿性について説明することとということを問い合わせまして、申請者より回答が来てございます。

「ヒトはすでに開眼した状態で出生することから、その出生時の眼はラットに比べてより発達した状態と考えられ、水晶体血管膜は胎児期に概ね退行していると考えられる。フルベンジアミドによる眼球腫大は水晶体血管膜の退行時期における自然出血が血液凝固阻害作用によって増強されて生じることから、ヒトでの眼球腫大が生じる可能性の有無は、ヒト胎児でフルベンジアミドによる血液凝固阻害が生じるかどうか依存すると考える。各種実験の結果、胎児での血液凝固阻害を示唆するデータはなく、また児の血液凝固阻害は雌ラット特異的な代謝が関与する種特異的な毒性と考えられ、ヒト胎児での血液凝固阻害及びそれに伴う眼球腫大が生じる可能性は低いと考える」ということで、回答が来てございます。

こちらに関しまして、57ページの下のところでございますけれども、義澤先生からコメントをいただいております。メーカーからの回答ありがとうございます。回答内容についてはわかりやすく説明されていますが、フルベンジアミドの食品を介した妊婦への暴露で母体及び胎児の血液凝固能が抑制される可能性は否定できないと思います。したがって、胎児期の退縮中の水晶体血管膜からの出血が増強されて眼球腫大が発生する可能性も

否定できません。『乳汁経由での暴露のみで眼への影響が起きると考えられる場合』で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性について、ARfDは設定すればよいと考えますとコメントをいただいております。

そのほか、中島美紀先生、杉原先生、永田先生、中山先生、腰岡先生、三枝先生、福井先生、中島裕司先生、本間先生、根岸先生からコメントはありません、又は御同意をいただける旨、コメントをいただいております。

また、親委員の先生から御指摘がございまして、今回、ARfDを設定する必要があるかどうかという点につきまして、再度御検討をお願いしたいというコメントをいただいております。

というのも、19ページ、20ページを御覧いただいてよろしいでしょうか。薬物動態の試験のところでございます。

19ページの表6でございすけれども、こちらはフルベンジアミドを2 mgを投与したときの主要組織の残留放射能濃度でございすけれども、雄と雌を比較しますと、ラットの雌は脂肪組織ですとか肝臓等に、雄に比べてかなり残留性が認められている。

また、20ページの表8を御覧いただきますと、マウスの雄や雌、またはラットの雄に比べまして、雌で肝臓ですとか脂肪に非常に高い濃度で残っている。

40ページの2世代繁殖試験の眼球腫大の発生頻度についてでございすけれども、例えば表34の2,000 ppm以上のところに眼球腫大がございすけれども、例えばF₁の2,000 ppmですと、180例中の16例の眼球腫大が認められてございます。また、20,000 ppmのところでは143例中の3例、眼球腫大が認められてございます。また、その右のところ、F₂世代を見ていただきますと、F₂世代では眼球腫大が130例中の4例、その上、20,000 ppmでは157例中の5例。

42ページ表36の1世代の繁殖のラットでございすけれども、F₁の児動物のところでございます。こちらは、眼球腫大のところは毒性所見としてはとってございせんけれども、2,000 ppmでは191分の7例。20,000 ppmのところでは154例中の24例と、あまり数も多くないことから、ARfDを設定するというよりは、連続投与の結果出てしまった可能性もあるのではないかと御提案をいただいております。

説明は以上でございす。

○小野座長代理

ありがとうございます。

前回審議で、急性参照用量の根拠として採用した眼球腫大について、申請者よりメカニズムの試験が3試験ほど提出されたということで、眼球腫大の発生の原因も含めて、急性参照用量として設定すべきかどうかも含めて議論をしたいと思います。

まず初めに、本日お休みですが、義澤先生のコメントにあるとおり、このデータを最初から出していただければよかったのにとというのが、私の感想であります、そこは置いておいて、審議に入りたいと思います。

まず、言葉の部分で、（7）の試験ですね。49ページ、松本先生から修文をいただいています。松本先生、ここはこれでよろしいですか。

○松本専門参考人

すみませんが、私のミスで、お送りさせていただいたファイルが最終版でないままで送ってしまいました。少し修文の部分の訂正をさせていただきたいというのが一つと、少し時間がありそうなので、血液凝固の話を私なりに調べた部分があるので、御紹介してもいいでしょうか。御批判いただければと思います。

○小野座長代理

ぜひお願いします。

○松本専門参考人

まず、先生方も御承知のように、普通、凝固能を調べるときというのは、APTTとPTを調べるというのがごく普通だと思います。ただ、ビタミンKということに注目しますと、APTTを調べても、因子というIX番しかわかりませんし、PTは7番がわかるということで、結局この剤の試験に出てくる第X因子と第II因子は、トロンボテストをやらないとよくわからないというところがあるので、こういう、いつもないTT試験を測定したということです。それで、3試験とも影響が認められた。

それで、今、申し上げたのですけれども、ビタミンK依存性の凝固因子としてメジャーなのは第II、VII、IX、Xという因子になるのですけれども、これはボックスに結果が出ていますけれども、調べたら、いずれも統計学的に有意な低下があるか、あるいは低下傾向を示したという結果が得られたという点が一つ。

もう一つは、乳児にビタミンK₂を投与すると、眼の出血病変が回復と言いますか、回復像を示したというのが、今回の結果だと思います。つまり今回の剤の眼の病変には、新生児期のビタミンKの不足ということが考えられると思います。これはもう、先生方はわかりのところだと思います。

これをどう考えるかということを思っていたときに、ちょうど新生児と小児科の御専門の先生が見えたので、ちょっとお伺いしてみました。信大病院の話ですけれども、頭蓋内出血がヒトの新生児でまれにあるのだそうです。また、消化管の出血というのは比較的多くみられるので、頭蓋内で出血が起こると非常に大変なので、これも皆さん御承知だと思いますけれども、新生児の退院時、つまり、出産5日目～1週間後ぐらいだと思いますけれども、退院時と1か月健診のときに、K₂シロップをヒトで飲ませているというお話でした。

この辺は教科書的なことなのですけれども、では、出血がなぜ起きるのかということとその先生にお聞きしたのですけれども、まず1つは、これも文献で出ていますけれども、母乳の中にはビタミンKというのは非常に少ない。我々ワルファリンなどでよく例として聞くとするのですけれども、納豆にビタミンK₂が多いということがよく言われるのですが、あれは大豆というよりも、納豆菌が腸内微生物として働いて、K₂を合成する。そういう見

方からすると、母乳中のKは少ないし、新生児で腸内微生物というのは期待できないので、ビタミンKを積極的に合成する能力は備わっていない。それと、この先生が表現されたのは、赤ちゃんの血液というのはどろどろしていますねということが、私は非常に気になりました。つまり、いわゆる多血症の状態の子供が生まれてくるということになります。文献的に調べると、赤血球の大きさというのは、新生児のMCVは大人の120%ぐらい、2割ぐらい大きい。それをどろどろしていると言うわけです。

では、ラットはと言いますと、これは私がデータを持っているのですが、ラットの生まれた日のMCVというのは200%です。なぜ200%かと言いますと、骨髄の造血能がほとんど備わっていない状態で生まれるからなのです。

つまり、ラットの場合、胎児性の赤血球だけを持って生まれてくる。そうすると非常に大きな赤血球がたくさんあるという状態になるわけです。

今、申し上げましたように、胎児期から出生後、通常の赤血球に徐々に入れかわっているのですけれども、そういうどろどろしているという言葉は非常に非科学的ですけれども、多血症の状態というのは、生物にとって血液が固まりにくいほうがメリットがあるのではないかと、小児科の先生はおっしゃっていました。

つまり、ビタミンKのレベルだけで言いますと、ビタミンKのレベルが非常に低くて、異常、正常のぎりぎりの状態でヒトもネズミも生まれてきていて、そのために追加のビタミンKをやるわけですけれども、そういうことがあるので、肝への影響がもし弱くても、ビタミンKというのは肝臓で合成されますので、ビタミンK不足に陥る可能性が比較的高いのではないかと。この辺、スペキュレーションなのですけれども、そんなことが考えられませんかという話でした。

元へ戻すと、ビタミンKのレベルは、もともと新生児は低く、おっぱいからも追加できない。追加できないというか、たくさん含まれていないから、吸収しにくいし、腸内にも腸内フローラがしっかりしていないので、ビタミンKの合成能は低いから、そういうことで、割合ぎりぎりのところで生まれてきて、何らかの、母乳を介して農薬とかそういうものの影響がもしあったとすると、比較的そういう異常に陥りやすいと考えられないかなというのが私の、血液と凝固だけから見た話で、もちろん繁殖の御専門の先生方がいらっしゃるから追加していただいたらいいのですけれども、そう思いました。

それで、私の修文なのですけれども、1点目は、この結果はコントロールがあって、農薬の投与群があって、農薬とビタミンKを投与した群があって、農薬を投与すると眼の病変があった。それに対して、ビタミンKと農薬を同時に与えると、病変が減少したというか、元に戻ったということなので、この文章にある農薬とビタミンKの併用で回復したというのはちょっと短絡的ではないかという気がしました。つまり、同時にビタミンKを投与すると、それまで農薬の投与によって見られた眼の病変が回復したというか、なくなったと書くほうがより適切ではないかと思いました。それがその上の指摘のところ、もう一つ下にある「自然発生性」という言葉はスペキュレーション過ぎるので、これは元に戻した

ほうがよいと思いました。その辺、私もちゃんとした書類を送らなくて申しわけありませんでしたという訂正がてら、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

自然発生性というのは削除したほうがよいという意見ですか。

○松本専門参考人

私はそう思うのですけれどもね。こういう場で、そういう言葉を使っていいのかどうかというところが、私は自信がないので、元へ戻していただいたほうがいいのかなと、気持ち的にはそういう感じで起こったのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

もう一つ質問ですが、今の話だと、新生児ではヒトでもビタミンK不足の状態であるということで、同じようなメカニズムで、眼房の出血かどうかはわかりませんが、出血傾向に陥る可能性というのがあり得るということですか。

○松本専門参考人

というふうにお聞きしました。

もちろん、頻度はそんなに多くはないのですけれどもね。多くはないですけれども、特にヒトの場合、頭蓋内で起こると大変ですよねというお話をされていました。

○小野座長代理

ありがとうございました。

今の松本先生のお話も参考に議論できたらと思います。

ということで、先生方からあらかじめいただいたコメントだと、おおよそ先生方が、対象集団を妊婦又は妊娠可能な女性でよいと考えますというようなコメントだったと思いますが、親委員の先生方からは、この剤は雌ラットで特に脂肪に蓄積して、それが暴露されるということで、議論の点としては、一つは、前回は、餌からの暴露はあり得るのではないかとということで、対象集団を一般としましたが、今回出されたデータから、乳汁経路の暴露だけだろうということに関しては、先生方、どうでしょう。それでよいと考えますか。

八田先生。

○八田専門委員

私は乳汁経路でいいのではないかと考えています。それで、この血管の出血というか、消退していくというのは、発生学的にはすごくあちこちで起きていまして、心臓から出る大血管は全部そうです。それが胎生期には起きていないのです。起きているのが眼球のところだけというのが不思議だなと思っておりました。

今回出されたものを見て、私が想像していたのは、先ほど松本先生がおっしゃった新生児の脳出血で、30年前に国家試験のときに、第Ⅱ因子と、Ⅱ、Ⅸ、Ⅶ、Ⅹ、「ニクナット

ウがビタミンK」というふうに覚えるのですけれども、これは非常に有名でして、必ず聞かれる所なのですね。ビタミンKが足りないので補ってやらないとリスクが高いというのと、何となく一致している感じがするなと思っていました。

一般的に、それは妊娠中の問題ではないですね。なので、事務局の御提案のとおりでいいのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生は。

○美谷島専門委員

この変化自体が乳汁経由で出るというのは、補強試験も3つやられて、十分納得いたしました。今、話さなければいけないのは、単回投与の影響というか、ARfDのところですね。それは非常に難しいと思うのですけれども、安全側に立つと、例えば脂肪組織に1回でも投与して蓄積してしまうと、それがひいては影響が出る可能性は否定できないのかなというのが一つございますので、根拠となり得るのかどうかというのは弱いのですけれども安全側に立つと設定しておいてもいいのかなと個人的には思っております。

○小野座長代理

ありがとうございます。

納屋先生。

○納屋座長代理

乳汁を介して出るということは、皆様もう納得されていますので、議論はないと思います。あとは、単回で起こり得るのかどうか。

これは、私が最初に部会有的时候に、本当に単回で起きるのでしょうかと、メーカーさんに単回で起きるかどうかというデータを出してもらえないかなという話もしたような。今、思い出しました。いたしました。多分したのです。

今回メーカーさんからデータが出てこなかったですね。当然、急性参照用量を2011年に想定しているとは思えないので、準備はしていなかったのでしょうけれども、データがないから単回では起きないよというだけのデータがないのです。

美谷島先生がおっしゃるように、脂肪に入っていればそのうち乳汁から幾らでも来るわねと。1回投与しただけでも、それがたまっていけば、何日間それを飲ませ続ければ出るわねと言われると、それはそうよねとしか言えなくて、そうすると、本当にこれは連投でのデータを単回に想定するという無慈悲なことをしているのですが、そうせざるを得ないのかなというのは個人的に思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生、コメントをいただけると。

○三枝座長

脂肪組織に蓄積しているのではないかという話が出ていますけれども、このデータからしますと、妊娠期のみ投与した場合は、眼の症状が出ていないのです。ですから、これは単回で起きる可能性は否定できないと思うのです。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

乳汁経路で起きたらということに関しては同意いただけますね。

○三枝座長

はい。

○小野座長代理

高木先生、コメントいただけると。

○高木専門委員

私も乳汁経路で起きたということに同意します。それから、単回で起きるかどうかについては、そのデータがないということで、その設定に用いたほうがいいと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

全ての先生が、基本的には乳汁経路で起きることに関しては御同意いただけたと判断します。

それから、単回で起きるかどうかについては、脂肪組織に蓄積性があつたという部分が絡んでくるので、代謝の先生方の御意見もお聞きできると思うのですが、どうでしょうか、杉原先生。単回でも、毒性は専門ではないかもしれないですけれども、こういった体内動態のするもので、単回でも影響が起きうるものか。

○杉原専門委員

毒性のことはお任せにさせていただきたいのですけれども、確かに、雌のほうだけ脂肪に蓄積しているのは、代謝物Eへの代謝が行きにくいということで、ミルクの中には脂溶性のものが出てくるというので、ミルクの濃度などを調べてみると、多分、ラットの場合は高いのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

どうぞ。

○八田専門委員

乳汁の移行のことで教えていただきたいのですけれども、新生児が大量に1回に取り込んで、ミルクスポットの状態、ずっと1回取り込んだものを、単回なのですから、24時間連続投与の状態になっていますね。

だから、1回打ったからどうかという母体のそのことを考えるにとらわれ過ぎない過

ぎないほうがいいという意見と、脂肪からの移行ということに関しては、三枝先生がおっしゃったように、今のデータを見ると、明らかに乳汁から移行してきたもので誘発されているということははっきり出ていまして、初乳か成乳の1日目か2日目のところで入ってしまえば、十分出る可能性があるのだらうなと思うのですね。

そうすると、母体に1回投与したときに、乳汁中にどれぐらいの期間、含まれ続ける可能性があるのかというのが一番重要なポイントなのではないかと考えるのです。そうすると、半減期の問題と乳汁の移行の割合を考慮すれば、ある程度予想はできるのではないかと思うのです。いかがですかね。そういうことはわかりませんかね。

○小野座長代理

お願いします。

○永田専門参考人

代謝活性は、胎児、乳児は基本的に低いのです。恐らくこの剤の原体が連続投与でかなり蓄積するということは、もともとこの剤は脂質に対する親和性が高く、恐らく単回投与でもある程度の濃度は特に雌の場合、脂肪組織にあってもいいし、それを乳汁とともに与えたら、恐らく成獣のように代謝はいかないと思うので、場合によっては、これからは私のスペキュレーションですけれども、代謝が弱いことを考えると、比較的残っていてもおかしくないのではないかと思います。

○佐藤委員長

ちょっといいですか。今の八田先生の発言の関連で、事務局に質問なのだけれども、46、47ページに書いてある動物実験というのは、クロスフォスタリングしているのですか。親を取りかえているのですか。

○吉田委員

していません。

○佐藤委員長

では、妊娠中に投与したものが、投与をやめてもそのまま育てているわけね。そういうことでいいのですね。

○吉田委員

先生方に見ていただきたいのは、実を言うと、今、雌でというのは代謝のところに出ているのですけれども、*in vitro*の試験ですが、マウスとラットと比較したものがありますね。どこでしたか。

ラットとマウスの代謝のところに出ていて、その他の試験で、52ページです。代謝ですけれども、Fischerのラットの雄雌、ICR、ビーグル、ヒトで比較していて、それによりますと、ラットの雌以外は、同じような経路をしている。そして、マウスでは同じような眼の変化は出ていないという結果があるのですね。

もう一個、先生方に単回かどうかということで見えていただきたいということにつきましては、抄録の323ページの8、⑥の試験を見ていただきたいのですけれども、この試験で

は、出産後から14日まで混餌で投与しています。それで生まれてから7日、まだ眼が開いていない時期から14日、眼の開いた時期まで、毎日毎日3、4腹ずつの動物を屠殺して、肉眼と病理の検査をしているということです。この328ページの3の8の上にあるのがその結果なのですが、肉眼的に見て、これで合っていますかね。眼球の腫大等が出てくるというのは、10日なのです。眼が開いたころが出てくる。ということは、少なくとも9日間投与しているのですね。その間には病理を見ても、対照群と変化がないのです。

乳汁経由であることは明らかなのですが、もしこれが乳汁で出てきていたら、もっと病理の変化が前から出てきていてもいいですね。ところが、病理の変化が出てきだすのは投与1週間経ってということに関して、この眼の変化が何らかの血液凝固系を被験物質が動かした毒性であるということは明らかです。ただ、これが本当に単回かどうかということについては、代謝がラットの雌で遅いということも含めて、本当に単回で起き得るかどうかということをARFDでは判断をしていただきたい。可能であれば、例えば0～5日、5日～10日というような、もう少し投与時期の短い試験が行われていたら、もっとクリアになっていたと思うのですが、そういうものは実際に提出されてきていないのでわかりません。

ただ、これら全ての試験が反復投与でやられている。だから、いわゆるウサギやラットの催奇形性試験と同じですね。その中から急性参照用量を私たちは見つけてきたのですが、この眼の変化が単回投与で起き得る毒性変化かどうかということを、まず先生方にもう一度、考えていただければありがたいと思います。

あと、もう一つは、できれば安全側に立ってということはあまり踏み込まないでいただきたい。ここは先生方にエキスパートジャッジをしていただくところなのです。

以上です。

○小野座長代理

どうぞ。

○永田専門参考人

先ほど、ラットの場合、今、山添先生とお話したのですが、昔、山添先生はそのところの詳しい研究をされていて、実は、雄雌、幼児は変わりません。4週齢から雄のほうが代謝が非常に上がってくるというのは事実ですが、ラットの雄雌の幼児期はほとんど変わらないというふうに訂正させていただきます。

○小野座長代理

お願いします。

○山添委員

一つのポイントは、眼の異常が起きた原因となったビタミンKの変化について、どこの臓器が問題かということ、恐らく眼ではないのです。肝臓なのです。結局、ビタミンKの合成臓器なので。

そうすると、肝臓にどの程度の薬物がたまった場合に、ビタミンKの、実際にはビタミ

ンKは活性化を受けないといけないので、エポキシデーションを受けて、それでジヒドロ体になって、アクティブなものになって、凝固の作用を示すので、ビタミンKがあるということだけではなく、肝臓での活性化が必要なのです。だから、恐らくこの原因になっているだろうと考えられるわけです。

そうすると、先ほどの議論から言うと、肝臓に生まれた後にどの程度の薬物がたまっていくだろうか。それが1回でたまるのか、たまらないのかと言うと、基本的はこの薬物の動態を見てみると、単回投与したデータがこの評価書の392ページにあります。そのところのデータも見ていただくといいと思うのですが、雄と雌でかなり差がありますが、これはアダルトになるとこれだけ差が出てくるという、代謝が効いてくるのであるということだと思えるのですが、実際には母乳から入ってきて、消化管から入ってきて、薬物が門脈を通過して肝臓をすり抜けてどうなるかと言うと、基本的にはまず、一旦、これだけ脂溶性が高いと脂肪組織にたまります。脂肪組織から再分配が起きて、それで臓器に分布するというパターンが基本的です。代謝が促進されれば代謝によってどんどん下がっていくので、脂肪組織も下がってしまうし、全体に下がってくるだろうと考えられます。

ところが、幼児期の場合に、恐らく代謝の機能は、生産がなくても、それほど高くありませんから、恐らくたまったまま、基本的にはたまったままと考えていくことになると思います。そうすると、乳児期にたまってきたときに、肝臓にどれだけの濃度がたまったらビタミンKの活性について影響が出てくるのかということが、基本的に問題だと思うのですね。

このところで先ほどの議論になるのですが、雌だけで出ているというところを見ると、30倍ぐらい性差があるわけです。非常に高い濃度になったところの雌だけ、毒性が実際には出てきている。そうすると、かなりの濃度になるということが、ビタミンKの阻害には未変化体としてやはり必要なだろう。

そうすると、ミルクからの供給で肝臓の機能、もちろん濃度的には比例するという仮定ですが、そうした場合には、母乳からの部分で阻害をするのに十分な濃度に到達するかどうか。そのところの判断、それが単回で起き得るかどうかということの判断をこのところとする必要があるのではないかと思います。

恐らく、10日、14日目のところに出てくるということは、私としては基本的にはまず、脂肪組織にたまって、それがほぼ飽和してきたときに肝臓に戻ってきて、肝臓の機能を障害することによって、この作用が出てきている。しかも、全頭に出ているわけではなく、たまたまかなり高くて、それで肝臓のほうにかなりたまった個体について出てきていると考えたほうが素直ではある。これはあくまでもスペキュレーションですので、絶対ではないですが、そう考えるほうが素直かなと私は考えています。

○小野座長代理

お願いします。

○三枝座長

先ほど諸さんの説明で、最初の実験ではかなり頻度が低いということになってはいますが、このメカニズム試験ではかなり高率に出ていますね。それと先生がおっしゃった話はわかるのですが、私たちはどのくらいたまっているのかというデータは全くないので、それは評価しようがないと思います。

それと1点お聞きしたいのは、先ほども申し上げましたが、妊娠期間中にかなり連続的に長期投与しておいて、投与した分は母体の中で脂肪に蓄積されていると思うのです。ところが分娩後、餌を食べさせなかった場合には発症はとまっている。ということは、分娩後に食べた分が蓄積されずに血漿から母乳中にかなり行くのではないかという予想はできないですか。

確かに食べた分は肝臓と脂肪に蓄積しますが、全部が全部ではなくて、血漿にもかなりいると思うのです。その分がミルクの中に即移行するという可能性ですね。

○山添委員

この場合、濃度の問題ですので、全然行かないかということはないと思うのですが、ここにおける血漿中の濃度と、肝臓あるいは脂肪の濃度を比較すると、2桁ぐらいの差になっているわけですね。だから、ほとんど体内に入ったこの薬物の大半は、脂肪組織と肝臓にあると言ってもいいぐらいの感じの濃度でたまっていると思うのです。

そうすると、血漿にあるものの部分は、恐らく代謝によって短期間の間に処理をされてしまうので、そのために実際には餌を与えた続けないものについては問題毒性が出てこない可能性が高いし、逆に言うと、母体側に一部入ったとしても、母体も処理としてはゼロではないですので、そのときには処理が可能になっていきます。

というのは、CYPの3AとフェノバールのP450は、生後1日目から肝臓に発現します。ですので、全くゼロではなくて、本当に生まれた丸1日目に突然発現しますが、そういうことになっていますので、代謝のほうはゼロにはないと思うのです。

○佐藤委員長

三枝先生の疑問はあれではないですか、この47ページの実験のことを言っているのではないですか。

哺育期は、生まれた後で投与しているのですね。だから、即出るわけですね。母乳にね。

○三枝座長

妊娠期間だけだと出てこない。

○吉田委員

三枝先生がおっしゃりたいのは、これは生後の授乳期も含むイベントだということ。それは多分、みんな一致していることなのだというふうに思います。

○三枝座長

だから、それで単回投与の、要するに初乳群の影響を否定はできないのではないかと。積極的に否定する根拠にならないのではないかとというのが、私の考え方です。

○吉田委員

もし、初乳からだったら、何らかの病理まで2回ぐらい見ていますから、1週間ぐらいのところで変化が出てきてもいいのですけれども、いつも出る時期というのは同じような時期ですね。10日以降ですね。ということで、1日～10日目の繰り返しの投与が、何らかの眼の変化を誘発している可能性というのではないのか。

だから、ということがARfDと、どのジェネレーションかということにもかかわってくると思うのですけれども、なのではないかと思うのです。

○三枝座長

その点に関しては、眼の血管が退縮する時期と軌を一にしているということで、出血しやすい傾向はずっと持っていて、たまたまその時期に合わさって、結果として出血しているという考え方もできると思うのです。

○吉田委員

義澤先生は確かに、この図は出してくださいましたけれども、この硝子体動脈が云々ということは、一言も私たちはエビデンスとして持っていないわけです。これはスペキュレーションなので、私たちが見てわかることは、どうも出血が起きているだろうということです。この原因はビタミンKが恐らく何らかダイレクトに関係、そこだけですね。硝子体動脈というのは、催奇形性因果でも何ら眼の異常というのは出てきていないわけですね。となりますと、硝子体動脈はちょっと置いておくべきではないかと思うのです。硝子体動脈という言葉が、報告書にも何も出ていない状態において、硝子体動脈というのがトリガーだということを示すエビデンスというのがありますか。

○小野座長代理

硝子体動脈の部分は、置いておいたとしても、今回、所見としてみられているのは眼球腫大ですね。

これは発達過程の、要するに生殖発生のエンドポイントを、単回投与でないのに急性参照量の根拠としてとるもとの根拠は、ウインドーズがあって、例えば眼球腫大が起これるのはこの日1発でも起こらないかと言われたら、誰も否定する根拠はないのですね。先生が言われるように、確かに、試験は連投しています。でも、この起きている時期というのがいつも同じということは、起きる時期に1発投与した場合、起きないのかということのを誰も説明できていないですね。

○吉田委員

となりますと、これは対象になるのですけれども、対象はジェネラルポピュレーションになりますね。だって、妊娠期の暴露では起きていないわけですから。

○小野座長代理

それに対して、今回申請者から出されてきたデータは、乳汁経由の暴露しか、これらはしていないと。

○吉田委員

ARfDのそもそもの、なぜ妊娠及び妊娠している可能性があるか、これは催奇形性に対

する、胎児に対する対象なのです。生まれた子供ではないのです。ここは違います。ここは先生方、国際的にも、これは乳児ではないのです。これは胎児に対する影響として、これを設定しているだけなのです。ですから、妊娠している女性であって、授乳している女性ではないのです。解釈がそこは違うのです。

○小野座長代理

今の記載はそうなのですが、授乳している女性限定というのはあり得ないのですか。

○佐藤委員長

妊婦若しくは妊娠している可能性のある方に限定するというのは、多分、メチル水銀のときからのあれで、この言葉自身は、厚労が注意喚起したときに、私が提案して作ったフレーズです。

食安委で評価したときもこういう形でやって、では乳児はどうなのだという議論になったときに、その当時のデータでは、母乳にはメチル水銀はほとんど出ていないと考えられており、大量暴露の場合に無機水銀が出てくるだろうということで乳児は外して、ハイリスクグループは胎児だから、妊婦若しくは妊娠している可能性のある方としたわけなのです。

今回の場合かなり問題が複雑で、例えば、さっき議論していたみたいに、妊娠中に脂肪組織にたまって、それが授乳したときに胎児に移行して、そのときにたまたま硝子体動脈が消失する時期で、またビタミンKが不足していて出血しやすいときに起こるのだとすると、多分、妊婦さんも対象にしなければいけないだろうという感じはするのです。けど、この動物実験を見てみると、哺育期間中だけでの投与でも起こるのだから、それともまた話が違うのかなという感じもするのですね。

私の感じとしては、今までこのフレーズを使ってきたのは、どちらかと言うと経胎盤暴露で胎児に直接影響するような場合に使ってきたのだと思うのです。眼への影響がどの時期の暴露でどうなるかというのはどういう話なのかというのは、まだここで決めていただければいい話だと思うのです。妊婦若しくは妊娠の可能性のある方と使うときには、今まで経胎盤経由で直接胎児に何か起こすようなものに使ってきたのだということをお考えの上で、もし、違うように使うのだとしたら、少し修飾語を加えていただかないと今後、混乱するように思いますので、その辺の議論をきちんとしていただきたいと思います。

○小野座長代理

そのあたりも含めて、コメントのある先生がいらっしゃいましたら。

八田先生、何か。

○八田専門委員

今のお話を聞いて、大変勉強になったのですが、妊婦で、それもいいのですけれども、授乳期の女性という言葉をつけるのがいいのかなという気が一ついたしました。

それと、奇形は妊娠中の話とおっしゃられたのですが、我々発生学者の立場から

言うと、それは大間違いでして、特に齧歯類、マウスですと、生まれたとき、大体ヒトに外挿すると5か月ぐらいの赤ちゃんなのです。脳や眼とか。ですので、形態形成というのはそれからどんどん起こってくるわけです。なので、それを生後発生と私たちは呼ぶのですけれども、その生後発生が影響を受けて、例えば脳が小さくなったら、これはやはり異常なわけですね。ですから、そこを急性参照用量の対象外という、発生に関してと言って除外をするというのはちょっと私自身は、今、初めてお聞きしてびっくりしたのです。理解不足があるかもしれないのですけれどもね。

○吉田委員

私、ずっと発生時期のことを20年来研究してまいりましたので、私は医学の知識はございませんけれども、そのあたりのことは一応少しはやってきたかなと、内分泌攪乱物質を長い間扱ってきて、私の理解不足もあるかもしれませんけれどもね。

私が申し上げたいのは、この暴露が主に、子供側は置いておいて、お母さんの授乳経路で起きているということは、全員の先生方のアグリーなのですね。ただ、これが子供側から見ると、そういったウインドーズがあって、そこで単回投与でも起きるのではないかということの御懸念であるとすれば、これは例えば今までの催奇形性を念頭に置いた急性参照用量のワードを使うと誤解を与える可能性があるだろうということになりますと、これはやはり、今の委員長がおっしゃったような別の用語をつかっていただいて、注意喚起をするような方向のほうがいいのではないかというように思っています。

ただ、以前、一部の剤で、これはARfDではなく、ADIですけれども、P糖タンパクにかかわるようなもので、まだ子供のときはそれが十分に発達していなくて、新生児がすぐ死んでしまうということで、それをもとにたしかADIを設定したものがあったような記憶もあります。ただ、これをジェネラルポピュレーションに広げるのは、そうではないとしたら、実際はこれはリスク管理機関がどういう値にするかということは考えることでございますからと言って逃げるわけではないのですけれども、ただ、注意喚起は必要だとした場合は、ここで先生方にどういったものを対象としてということは、先生方に文言を御議論いただいて書いていただくのがよいのではないかというように思っております。

松本先生、ARfDを決められたお立場からもし、何か違った御意見があれば。

○松本専門参考人

今の御意見そのものだと思うのです。というのは、乳汁を介して乳児で起こり得るということを皆さんが認めるでしょうかということをも確認して、それだということのだったら、次に、今、タームをつくるという御意見がありましたけれども、それはごもつともですけれども、タームをこの部会で作るというよりも、今はとにかく妊婦及び新生児でしたか。妊娠の可能性のあるということだったので、その言葉を一応使っておいて、部会としては新生児だけなのだけれども、タームがその言葉しかないからそれを適用した。

私は結論的には、今後の問題を含んでいるということでまとめたらどうなのかなというのが、個人的な考えなのです。まずは、今ある区切り方で、急性参照用量を設定しておく、

だけど乳汁であることには変わりはない。

○小野座長代理

かえって、今ある言葉は、要するに、妊娠若しくは妊娠する可能性というふうにしてしまうと、今回の問題となっている授乳期は外れてしまうわけです。

○佐藤委員長

妊婦若しくは妊娠している可能性がある方というのは、汚染物質調査会で勝手に決めました。

○小野座長代理

どうぞ。

○三枝座長

佐藤先生から解説いただいてよく理解できたので、この部会としては、授乳中の婦人に対してという、仮にこの言葉を使いたいということで、幹事会に上げて、もんでいただくのがいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生、何かコメントが。

○高木専門委員

授乳期に暴露で起こるというのは確かなのです。ただ、授乳といっても、必ず母乳を与える場合だけではなくて、粉ミルクとかを与える場合があっても、例えば粉ミルクの中にフルベンジアミドが混入していた場合に、新生児、乳児にリスクが考えられますので、やはり乳児に対してのARfDというのも何かしら必要なような気がいたします。

○小野座長代理

乳児個体に対しての値ということですか。

今は、親動物への投与量はわかっていますが、乳汁中濃度がわかっていないので、乳児自体の暴露量というか、投与された量というのは実際わからないわけですね。代謝の先生方、わかりますか。そうすると、値としては決められないのではないかと思います、高木先生、どうですか。

○高木専門委員

確かに、値としては決められないと思いますが、現実には粉ミルクから暴露されるということを考えると、そこには何がしかのリスクが存在し得るという考えです。

○小野座長代理

納屋先生、どうですか。

○納屋座長代理

一般集団ということにしませんか。一般集団として急性参照用量を打つというのが一番、皆さん納得できるような解決策ではないかと思います。

○小野座長代理

今、そのような提案がございましたが、どうでしょうか。前回も同じような議論で、一般集団にしたような気がするのです。前回も、乳児期の暴露はもう一般集団みたいな扱いをこれまでしてきたような話を事務局からあって、一般集団にしたような気がするのです。

もう一度だけ確認します。一般集団という形でしたほうがよいと思うか、それとも乳児いわゆる授乳中という期間を新たに急性参照用量の設定期間として設けるような形が望ましいのか。

八田先生、どうでしょうか。

例えば、今後、この剤に限らず、やはり乳汁経由で影響を及ぼす剤というのはあり得ると思うのですね。だから、そういうことも考えたときに、そういう設定の仕方を作っておいたほうがいいのか、それとも、やはり一般集団なのかという、その辺も加味して御意見をいただけると。

○八田専門委員

悩ましいですね。

どうなのでしょう。個人的な意見というか、印象に近いのですけれども、これは生まれて非常に短い期間の形態形成、これは眼球の形態形成のイベントですので、クリティカル・ピリオドがそのタイミングでぽんとあったときに起きていると考えるのが、恐らく一番もっともらしいのだろうなと思います。

ただ、それを証明するものがどこにもない。ですので、言うとする、ある期間を設定して、その期間に該当するヒトと言うしかないという意見で進めていくと、授乳をする可能性のある女性ということですね。

粉ミルクから入ってくるという可能性もあるのですけれども、その可能性も含めて、乳児を持っている女性を対象にというのがいいのかなとは思いますが。ただ、それ以上決めて行く根拠というのがありませんので、では、一般でくくってしまったほうがいいのかもしいないということですね。たしか、前回の話がそんな感じだったと思います。

私は、もし狭められるのであれば狭めたほうが、将来的には建設的な議論が出てくるのかなという気はします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生、コメントありましたら。

○美谷島専門委員

ずっとお話を聞いている側になってしまったのですけれども、乳汁を介してこの辺から出ているということで、授乳期間中に、こういった変化が起こり得るという懸念は消えないと思うのです。あと、初乳だけで出るか、何日間かの積み重ねで出るかというのは、今、一つないのですけれども、初乳で出る可能性は否定できないかなというところも出てきたかなと思うのですね。というところからすると、せめてものエキスパートジャッジとすると、授乳期間中は危ないよということは明らかなので、そこに限定したほうがいいのかでは

ないかなと私は思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生は。

○松本専門参考人

八田先生の御説明が、私はすごく納得できたのです。

○小野座長代理

三枝先生はどうでしょう。

○三枝座長

私も、八田先生の考え方に賛成です。

○小野座長代理

高木先生は。

○高木専門委員

私は幅広くとるのであれば、一般に設定してしまっ、さらに将来的に何か絞り込めるようなデータが出されたときに、そのとき考えるというふうにするといいのではないかと思います。

○小野座長代理

ちょっと意見が分かれているかなという気がするのですが、今回のこの影響に関しては、授乳期の乳児の暴露以外では、懸念のある影響はないことは明らかなだと思います。

これまで、授乳期という設定の仕方で急性参照用量を設定してきていないですが、そこを含めた設定をしたいというのが、この調査会の意見ということにしてはどうかと思うのですけれども、どうでしょうか。

納屋先生、やはり、一般のほうがいいですか。

○納屋座長代理

構いません。従います。

○小野座長代理

では、前回の議論もあったように、授乳期という設定はない。そういう場合は一般集団だという、もし幹事会でそういうコメントが出るようであれば、一般集団という形になるかもしれませんが、調査会としては授乳期。

今までの、妊娠及び妊娠する可能性のある女性というのは入れるべきかどうか、追加でコメントをお願いします。

八田先生。

○八田専門委員

対象を赤ちゃんとするか、お母さんとするかというので、高木先生と立場が今、分かれましたのですね。両方ひっくるめるいい言葉を、納屋先生、何かないですか。授乳期に該当するお母さんと、新生児と言いますか、乳児というニュアンスかなとは思っています。

が。すみません。いい言葉が思いつきません。

○小野座長代理

どうぞ。

○吉田委員

先生方に申し上げるまでもないのですけれども、急性参照用量は何と比較するかといいますと、ある一定の時期に、ある一定のものを大量食いしてしまっただけで、それが例えば、コンポジットサンプリングをした場合に、若干飛び出してしまう可能性がある。それに対する予防なのです。ですから、何かが混入されたということに対して設定するわけではないのです。急性参照用量を比較するときは色々な作物の試験を見ながら、それが1種類のものが最大に残ったとして97パーセントかな。と、比較するというのが急性参照用量の比較なのです。

ですから、粉ミルクではなくて、粉ミルクのそれぞれの成分がどうかということになると思うので、そこはお母さん込みということで設定するということは今までないのではないかと思います。

対象というのは、胎児か妊娠している女性が何かのポピュレーションであって、両方をカバーするということはなかなかないのではないかと思います。

○三枝座長

新生児が自分でぱくぱく食べるわけではないので、そういう意味だったら、対象は母親ですね。ですから、先ほども申し上げましたけれども、授乳中のお母さんという縛りではないかでしょうか。

○小野座長代理

私もそれでよろしいのではないかと考えていますが、高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

授乳中の母親ということは賛成できます。先ほど、八田先生がおっしゃったように、ヒトと動物では発生ステージが異なるということを考慮すると、妊娠の女性も加えるべきかと思います。

○佐藤委員長

今の件なのですけれども、これはメーカーの回答なのかな。57ページの真ん中あたりに、3分の1ぐらいに、「ラットの眼球」から始まるところなのですけれども、基本的にヒトと同じであり、ヒトでも眼球発生過程で水晶体の血管膜云々かんぬんと。その後に、しかしながらラットよりもヒトの場合には成熟した状態で生まれて、水晶体血管膜の退縮は胎生期に完了しているというように書いてあるのです。八田先生、こういう理解でいいのですか。

○八田専門委員

はい。約半年ぐらい遅れているという。

○佐藤委員長

そうすると、これはビタミンKが不足して、出血傾向が増しているときにこういうこと

が起これると、多分起これるのではないかという推測ですよね。

そうすると、ヒトの場合には、生まれた後にビタミンKはあれするけれども、この水晶体の。

○八田専門委員

大体もうできてますね。

○佐藤委員長

できているので、起これないのではないですか。

○八田専門委員

妊娠中に起これる可能性があるというのが。

○佐藤委員長

そうすると、逆にむしろ妊娠中に起これる可能性を心配しなければいけないということになるのですか。

○八田専門委員

ステージを比較すると、そうなりますね。

○佐藤委員長

ただ、その場合には、ビタミンKというのは一般の人というのは不足している状態ではないわけですね。

○八田専門委員

いや、新生児は不足している状態。

○佐藤委員長

新生児はそうなのですから、胎児そのものは不足している可能性というのはあるのですか。

○八田専門委員

胎児はどうでしょうね。母体からの移行が。胎児の中で凝固というのはあまり起これないですね。

○佐藤委員長

起これないほうがいいのでしょうかね。

○八田専門委員

起これなくなっていて、生まれたところからぱっと凝固が始まるのですけれども、そこで起きないものですから。

ですから、私はむしろ、ヒトの場合は脳出血のリスクファクターなのだろうとこの剤を考えてはいるのです。ただ、どこにもそんな証拠はないですから、それは非常に重要で、妊娠中にはもしかしたら、今、ネズミの実験でも、大血管の発生を考えますと、妊娠中にすごいリアレンジが起これているのです。その都度出血があるのです。

ですけれども、ラットの実験でも起きていないようですので、妊娠中には恐らくビタミンKが原因でかかわって起これる出血を原因とするような異常というのは起これにくい状況

なのかなと理解しました。

むしろ、生まれた後のところで起きてくるとすると、ヒトであればさっき申し上げたビタミンK依存性の脳出血のリスクを増大させる可能性があるだろうし、その時期が、ラットだったら、ちょうど今、眼が見えているわけですがけれども、これをもうちょっと続けると、脳出血が起こるのかもしれないですね。見ていないのだろうと思いますけれども。

○吉田委員

見えています。繁殖毒性試験で、大人まで見えています。

○八田専門委員

一概に全部の臓器を比較はできないと思いますけれども、リスクとしてはそんな感じがします。ですから、実際に今、客観的なデータが出ているのは、生後に投与されたときだけしか出てきていない。そのタイミングで血管のところに変化が起きるようなイベントがあったとき、どうもそこに影響が出るという、そういう剤という解釈がいいのではないかと私は思います。回答になりましたかね。

○佐藤委員長

それがヒトに外挿性があるかどうかという話だと思うのです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

追加のコメントのある先生がいらっしゃいましたら。

では、授乳期だけでよろしいということにします。それとも妊娠期。

○八田専門委員

妊娠中を支持するデータがないですね。

○吉田委員

今、幹事会でと三枝先生がおっしゃって、もし幹事会でジェネラルポピュレーションとなった場合は、それは幹事会に出ている先生方にそこをどう盛り込むかというのをそこでまたディスカッションしていただくということをこの専門調査会からの要望として、先生方は挙げられなくてもよろしいですか。

もし、その場合は、例えばジェネラルポピュレーションとなってしまうと、そのところがなくなってなくなりますね。ただ、例えば食品健康影響評価のところではジェネラルポピュレーションにした場合は、ただしということを三枝先生方に何かお願いをするということとはよろしいですか。

○三枝座長

すみません。よく理解できなかったのですが、要するに、急性毒性試験とか、ほかの試験からARfDなんか決めなくていいというところがあると思うのです。

ただ、新生児ラットに対しては、これだけはっきりと影響があって、それが単回投与の影響かどうかを否定する根拠がないというのが考え方なので、だから、さっきの議論を聞いていると、ヒトに外挿できるかという話になってくると、そんなのは外挿できないよと

いう話になってくるのです。その辺の整理がやはり必要だと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○小野座長代理

私が答えていいのですかね。

眼球腫大自体は、今の議論を聞いていると、眼球の形質ができあがってくる時期がヒトと動物とはちょっと違うということで、同じフェノタイプにはならない可能性はもちろんあるのですが、先ほど、最初に松本先生がお話しいただいたように、乳児期でビタミンK依存症の出血が起こりやすい時期というのがあり、この剤は乳児期のその時期に暴露したときに、ビタミンK依存症の出血による何らかの影響のリスクファクターになり得ると、八田先生が言ったように、というふうに感じられるのですね。

それは何がヒトで起こるかというところまでは、動物実験しかないわけで、スペキュレーションしかないですけれども、それは乳児期にはリスクファクターになり得るのではないかと、このデータを見る限りは思われますので、私自身としては、逆に言えば乳児期以外は別にいいわけです。大人になって全然何でもないヒトは特に問題はない。急性参照用量の設定なんかいらないと思うのですね。なので、この剤に関しては、授乳期という特定で、急性参照用量を設定するというのが妥当なのではないかと私は感じたのですけれども、どうでしょうか。

○八田専門委員

ヒトの外挿という話で、大体8か月か9か月か、それぐらいで多分大体消えていくと思うのですけれども、ヒトで早産で生まれた場合、それは当然残って生まれてくるのですね。それを母乳で育てた場合は、完全に暴露する可能性というのがあります。ですから、それは授乳ですね。だから、それでいいのではないのかなと考えます。

○小野座長代理

先生方、さらに追加で何か意見がございましたら。

美谷島先生。

○美谷島専門委員

今、小野先生がおっしゃったとおりで、私はそれに同意いたします。

○小野座長代理

納屋先生もよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

従います。

○小野座長代理

ということですので、一応、急性参照用量に関しましては、事務局案の乳汁経路、暴露のみでの値でよろしいですね。その値で、この部会としましては、授乳期という記載がよいのかどうかかわからないですけれども、授乳期でいいですかね。授乳する可能性のある女性なのですかね。

○横山課長補佐

授乳しているお母さん。

○三枝座長

授乳中でしょう。

○小野座長代理

授乳中の。

○横山課長補佐

授乳中の女性ということで、おまとめいただいたので、もしも、もうちょっといい言葉があるようでしたら、事務局のほうで提案させていただきますが、お母さんのほうを対象ということで、この部会では御結論いただいたということでよろしいでしょうか。

○小野座長代理

それをお願いいたします。

○佐藤委員長

追加でいいですか。

メチル水銀の場合は、ハイリスクグループを胎児として、胎児が食べるわけがないから、お母さんを対象として決めますとやったので、ハイリスクグループは特定しておいたほうがよろしいのではないですかね。だから、ハイリスクグループを乳児、新生児ですか、八田先生。

○小野座長代理

新生児です。

先生方、よろしいでしょうか。ハイリスクグループはお母さんではなくて新生児ということですね。

○横山課長補佐

そこら辺は、例えば食品健康影響評価のところにこういう試験で新生児に影響が認められたのだというようなことがわかるように書くなり、ちょっと検討させていただいてよろしいですか。

それと、無毒性量は先ほど座長からおっしゃっていただきましたが、以前の御判断では、一般の集団ということで、雄の無毒性量を使っていましたが、1世代繁殖試験の雌の無毒性量、念のため65ページの一覧表になりますけれども、P雌が15.0、F₁雌が21.0ととれていますけれども、事務局のほうではコンサバに小さいほうの値で提案していますけれども、F₁雌を子供に授乳していないということです。なので、P雌の15.0でよろしいか、御確認を念のため、お願いします。

○小野座長代理

ただいま、事務局から説明がありましたように、今回、授乳期の女性を対象にするということで、P雌の15.0を急性参照用量の根拠とするということですが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

○吉田委員

長引かせて恐縮なのですが、どういう試験を追加したら、この懸念が取り去れるかということ、議事録に残りますので、万が一それを読んだ申請者の方が追加の試験を出してくるかもしれないので、少し先生方に御討議いただければありがたいと思います。

○小野座長代理

それでは、試験デザインについて何かサジェスションなどありましたら。

納屋先生、どうですか。

○納屋座長代理

先生から教えていただきまして、単回投与のサルの授乳期投与試験がいいのではないかというお話でしたけれどもね。

ただ、実施はすごく難しいです。サルを何例使うのかとか、子供を大体1匹しか産みませんので、せいぜいよく生んで2匹ですから、非常に実験は難しいと思いますが、サルの実験をおやりになられたらよろしいのではないかと思います。これは経済的な観念から、もうこれを打たれて結構ですというふうにお考えになられたら、サルの試験は1億ぐらいかかりますので、やらないのかなと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

○三枝座長

マーモセットを使えば、数匹出ますよ。

○納屋座長代理

コモンマーモセットで生殖試験ができるのが、今、日本国内にないのですね。海外も、以前はCovanceというところがやってはいたのですが、今はやっていない気がします。

もちろん、一般毒性試験でコモンマーモセットを使うのは、日本国内のある研究所でできるのですが、生殖試験となりますと、なかなか難しく、実用化されているところは非常に少ないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございました。

ほかに何か提案があれば。

どうぞ。

○山添委員

提案ではないですが、質問をしていいですか。

ワルファリンでもよく知られているように、血液凝固というのはラットはセンシティブなのですね。動物種の中でも非常に。今回のデータでも、アダルトのラットの1年でもプロトロンビンタイムとかは、ラットは延長するのです。だから、傾向は同じで、ただ、生まれたときには強い。だけど、イヌは逆の方向に動いている。

恐らくそうなってくると、ヒトはどうかと言ったときに、ラットだけの特有の現象である可能性はあるのです。だけど、もちろん、我々はヒトのデータがわからないから、今回はラットのデータを使って評価をするということでもいいですね。そういう考え方ですね、ということです。

○小野座長代理

そのとおりかと思います。

仮に、メカニズム的に、ヒトで起こりえないというようなデータが出せれば、それはそれで。

○山添委員

そういうことだと思います。議論になるのだと思います。

○小野座長代理

さっきのサルの試験に限らず、議論の対象になるのではないかと、私は考えます。

よろしいでしょうか。では、十分に議論が尽くされたと思いますので、本日の審議を踏まえ、フルベンジアミドの一日摂取許容量につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた発がん性試験の無毒性量である1.7 mg/kg体重/日を安全係数100で除した、0.017 mg/kg体重/日と。

急性参照用量につきましては、授乳中の女性という形ですか、ラットを用いた1世代繁殖試験の無毒性量である15 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.15 mg/kg体重。

一般の集団に対する急性参照用量については、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響はないということで、設定の必要はないとしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、評価書案を修正いたしまして、これはもう一度メールでお送りさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、議題(2)その他に入りたいと思います。農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方について、事務局より報告をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料5をお願いいたします。

「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」につきまして、平成25年に決定いただいたものでございますが、ほかの部会で御審議いただいた剤で、牧

草にしか適用がない農薬で、リスク管理機関から、基準値を反すう動物の肉や乳に設定したいということで、畜産物又は畜産動物に関する試験としては、家畜の体内運命試験と残留試験が、反すう動物のみ出されたといったものがございました。

これまで、畜産物中の暴露評価対象物質を検討するに当たっては、3ページの上から5行目の④のところでございますが、家畜体内運命試験2種、こちらは反すう動物と家きん、また、畜産物残留試験が2種、こちらも反すう動物と家きんがそろっている場合に検討する、また、それ以外の物としましては、ただしの後のローマ数字のi)で、家畜体内運命試験が2種類実施されており、10%TRRを超える代謝物は存在しない場合又は代謝物の残留濃度が低いといったものでございました。

先ほど申し上げましたとおり、今回の場合、その剤におきまして、家畜の体内運命試験と畜産物の残留試験が1本ずつしかなかったということですが、それでも畜産物中の暴露評価対象物質の検討を行うことができるというものとして、新たにローマ数字のii)のところで、文言を追記してございます。農薬の適用範囲が反すう動物または家きんのいずれかのみの飼料として使用される農作物であり、かつ、反すう動物または家きんを用いた体内運命試験が実施され、以下のいずれかを満たす場合として、畜産物残留試験が実施されている場合又は畜産物残留試験は実施されていないが、運命試験において10%TRRを超える代謝物が存在しない場合又は代謝物の残留が低い場合ということで、このような場合にも、畜産物の暴露評価対象物質の検討を行うことができるとして、修正されたものでございます。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ただいまの御報告に質問等ございましたら、よろしいでしょうか。

それでは、特に質問等はございませんようですので、メタフルミゾンについて、事務局より、報告をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、資料6をお願いします。

本剤につきましては、本年の1月の本部会で御審議いただいた剤でございます。

47ページをお願いいたします。暴露評価対象物質に代謝物Dを入れるかどうかという点について、御議論いただきまして、実は今回、第4版の御審議をいただいたのですけれども、こちらは前版のときから親化合物とともに暴露評価対象物質にされておりました。ただ、この代謝物Dにつきましては、ラットでも認められるということで、暴露評価対象物質から外してはどうかという御意見をいただきまして、重版の審議でもあったことから、幹事会でどうすべきかということについて、御審議いただいたものでございます。その結果を報告させていただきます。

幹事会で御審議いただいた結果、代謝物Dは、前版までの判断と同じ、暴露評価対象物

質にするということで御審議いただきました。理由といたしましては、代謝物Dですが、作物残留試験成績、この評価書の55ページ以降についておりますが、残留量を見ますと、親を超えるというほどではないものの、ppmオーダーで残っているものもあって、その残留量が比較的多いと判断できるということ。その点を考慮して、前版までの審議で、暴露評価対象物質とすると御議論いただいております、その結果を覆すだけのデータが今回出ているわけではないということですね。2点、ポイントとして、暴露評価対象物質にしようということで御議論いただいたものでございます。

報告は以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ただいまの報告について、質問等ございましたら、よろしいでしょうか。

それでは、以上をもちまして、本日の議論は終了です。

その他、事務局から何かございましたら、お願いいたします。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会につきましては、次回は5月15日月曜日、幹事会は4月21日金曜日の開催を予定しております。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、他に何かございませんでしょうか。

特にございませんようでしたら、本日の会議は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