

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第68回会合議事録

1. 日時 平成29年9月25日（月） 13:58～15:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（フェンピロキシメート）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、中島（美）専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、本間専門委員、義澤専門委員

（専門参考人）

松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、小林専門職、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フェンピロキシメート農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フェンピロキシメート参考資料（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68回農薬専門調査会評価第二

部会を開催いたします。

内閣府におきまして、もう結構涼しいのですけれども、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願いいたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方11名、専門参考人として松本先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が御出席でございます。

また、本日、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。

○小野座長代理

本日も座長代理の私が進行をさせていただきます。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（フェンピロキシメート）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 フェンピロキシメート農薬評価書（案）（非公表）、

資料3 論点整理ペーパー（非公表）。

また、机上配布資料は2点御用意しております。机上配布資料1、イヌの下痢、嘔吐の報告書の抜粋、机上配布資料2、義澤先生からいただいたコメントの部分のまま抜粋して御用意させていただきました。

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

先生方、不足等はありませんでしょうか。

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

○横山課長補佐

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

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、農薬（フェンピロキシメート）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。

○山本専門職

資料2をお願いいたします。

表紙に記載してございますが、今回は農薬登録申請、すもも及びネクタリンの適用拡大に係る評価依頼に関して第3版の評価をお願いするものでございます。

今回新たに提出された試験を追記いたしております。また、急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。

ラット亜急性の試験のところで、義澤先生から肝肥大ガイドランスに沿った見直しが必要かどうか確認をいただいておりますが、それについては3ポツで記載しておりまして、ADIの設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、LOAELで肝細胞肥大の所見が認められていないことから、各試験において肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行ってございません。

5ページ、今回第3版関係の経緯でございます。農林水産省からの適用拡大、すもも及びネクタリンの基準値設定依頼に伴いまして、厚生労働大臣から今年の7月21日付で食品健康影響評価について要請がございました。その後、9月ですけれども、かぼちゃのインポートトレランス設定の要請がございまして、追加資料についても今回記載いたしております。

9ページ、26行目に構造式を記載しております。剤の特徴ですけれども、29行目からの7. 開発の経緯に記載してありますとおり、ミトコンドリア電子伝達系の阻害により殺ダニ作用を示す剤でございます。

11ページ、IIから安全性に係る試験の概要でございます。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って、一部記載を修正しております。杉原先生から、了解しましたとのコメントをいただいております。

ラットの吸収が12行目からございまして、 T_{max} が低用量では7～12時間程度、高用量が30～100時間程度となっております。

吸収率については、事務局で一部修正いたしておりますが、胆汁中排泄試験の表に関しまして、永田先生よりコメントをいただいておりますので、そちらを後ほど御説明させていただきます。そちらと合わせたいと思っております。

分布につきましては、最近の記載に合わせて、消化管内容物に関する記載を削除いたしております。

15ページから代謝物に関してですが、こちらは特に記載の整備等はございません。

18ページ、排泄の試験でございます。こちらは事務局で、主な排泄経路がいずれの標識体、投与量、投与方法でも糞中であつたということが明確になるよう、最後にまとめて記載を整備しております。

19ページ、3行目から胆汁中排泄の試験でございます。16行目の下のボックスに永田専門参考人よりコメントをいただいております、表8の1.5 mg/kgの投与群のデータについては、雄しかなく、標識体が2種類あるうちの1種類のみということで、データの信頼性が低いこと、投与量があまり変わらないのに2 mg/kgの結果と大きく異なっていることを考え、2 mg/kg体重の結果で十分ではないかという御意見をいただいております。御検討をお願いいたします。

19ページ、18行目からヤギの試験です。こちらは事務局で、投与放射能に対する割合ということだったので、「TRR」の記載を「TAR」に表中、本文中、直しております。いただいたコメントですが、まず、杉原先生より20行目のボックスのところ、ヤギ1頭ずつの試験でしたので「処理区」というより、「投与体」とか「投与個体」というほうがいいのではないかという御意見をいただきまして、19ページの19行目のところを「雌1頭」と記載を修正したことと、あとは20ページの7行目から8行目にかけて、「処理区」という言葉を「投与個体」と修正いたしております。また、中島美紀先生より主語が明確になるよう御修正をいただいております、20ページの中ほど、網かけの部分を追記させていただきます。

動物体内については、以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに19ページの胆汁中排泄試験ですけれども、今日は永田先生がお休みですが、1.5 mgと2 mgのデータが記載されていまして、ここに記載してあるように、1.5 mgのデータは要らないのではないかというコメントをいただいておりますが、この辺は杉原先生、どうお考えでしょうか。

○杉原専門委員

2 mgのデータが雄雌でそろっていますし、両方の標識体をやられていますので、1.5はあえて要らないのではないかと思います。永田先生の御意見に同意いたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

中島美紀先生、いかがでしょうか。

○中島（美）専門委員

私はあまり意識してはいなかったのですけれども、指摘をされまして、1.5 mgのほうのデータが抄録の340ページにあります。それと、2 mg/kgが343ページにあって、1.5 mgのほうに3匹のデータなのですけれども、個別のデータがここではわからなくて、生データまで戻ればさらにいいと思うのですけれども、343ページのほうは6匹それぞれのばらつ

きもなくきちんとしたデータが出ているので、このことから2 mgのほうでも十分かなと思いました。

○吉田委員

先生、大変恐縮ですが、これは3版でございますし、両方ともGLPでございますし、再評価ではございませんので、そのあたりは先生方、御勘案していただきまして、コメントをいただくとありがたいと思います。間違っているのならば消していただいてもいいのですけれども。

以上です。

○小野座長代理

そういったコメントもございます。このデータとして信頼できないということであれば削除する形でいいのだと思うのですけれども、データ自体はこのデータでもし問題がないということであれば、記載はそのままという形にしたいと思います。先生方、どうでしょうか。

○瀧砂課長補佐

1点だけ。1つ目の試験のほうはGLPではないので、その事実関係だけは整理させていただきます。

○吉田委員

GLPではなかったのだ。ごめんなさい。

○瀧砂課長補佐

1.5 mgのほうはGLPではなくて、2 mgのほうはGLPということでした。

○小野座長代理

では、1.5のほうは削除ということにしたいと思います。

○吉田委員

いいのですか。

○小野座長代理

GLPのほうのきちんとしたデータが2のほうであるということであれば、こちらを信頼するべきであろうと。永田先生のコメントでは、投与量があまり変わらないのにデータとしてちょっと食い違っているという意見も出していますので、それに従うということにしたいと思います。

事務局、それで。

○納屋座長代理

基本的にはそれでいいと思うのですが、このガイドラインを見ると、OECDのテストガイドラインに従った実験方法でやってくださいと言っているんですね。n=1というのは、テストガイドラインに合っているのかどうかは、事務局で確認をされていますか。

○小野座長代理

これはnは3ですよ。

○納屋座長代理

nが1だから落とせという話ではなかったですか。

○小野座長代理

nが1というのはヤギの話です。

○納屋座長代理

ごめん。もっと先走った。

○小野座長代理

今の質問ですけれども、これはガイドライン的にはどうなのでしょう。

○濱砂課長補佐

確認しますので、時間をいただけますでしょうか。

○小野座長代理

では、それは確認ができたなら教えてください。

そのほかは細かい修文ですが、先生方、事務局案でよろしいですね。

それでは、とりあえず先の植物代謝の説明をお願いします。

○山本専門職

21ページの1行目からお願いいたします。植物体内運命試験については、今回新たにふだんそうの試験が提出されて、評価書案に追記しております。また、最近の評価書案のまとめ方に従って、一部代謝物について10%TRRを超えるものを記載するように整備をいたしました。

25ページ、きゅうりの試験ですけれども、こちらは26ページの19行目の部分ですが、腰岡先生から「茎部処理14日後には明瞭となり」とありますが、意味がわからないので、主語を明確にするように、「放射能の移行が」という部分を追記いただいております。

29ページ、今回追加されたふだんそうの試験です。こちら、腰岡先生より30ページの部分ですが、表18中の総残留量及び非抽出性の値が農薬抄録の値と異なっているという点を御指摘いただきました。また、農薬抄録に2つ表があったのですけれども、そちらの間でも抽出残渣と抽出の一部値に一致していない部分があるという御指摘をいただいております。農薬抄録については修正をされまして、それに合わせまして、表18についても記載を一部修正いたしております。総残留放射能につきましては、この表18中で足し合わせた値となるように記載をいたしております。

30ページから土壌中運命試験ですが、こちらは今回新たに追加されたデータはありません。

32ページから水中運命試験でございます。こちらにつきましては、33ページの水光分解試験の部分、23行目から腰岡先生よりコメントをいただいております。35行目の下のボックスの部分ですが、1つ目に33行目の記載「主な分解経路はBへの異性化及びオキシムエーテルの開裂」とありますが、オキシムエーテルの開裂物であるNの生成はそれほど多くはありません。「主な分解経路はBへの異性化」として、「オキシムエーテルの開裂」

の部分削除するか、「主な分解経路はBへの異性化及び *tert*-ブチルエステルの加水分解」としてはいかがでしょうかといただいております。

2つ目、農薬抄録の代謝マップに一部誤記があるということで御指摘をいただきまして、こちらは抄録が修正されております。

こちらの試験と次の試験の部分、参考資料となっていたのですが、理由を評価書中に事務局のほうで追記いたしております。

35ページから作物等残留試験です。こちらは新たにネクタリンの試験ときゅうりの作物残留試験が追加されております。記載については、きゅうりが海外の試験でしたので、本文中13行目から記載を追記いたしました。

19行目からは畜産物残留試験で、こちらは最近の記載に合わせて分析対象化合物を追記する修正を行っております。

36ページ、10行目から推定摂取量で、こちらは作物残留試験成績等をもとにして、今回、追記をいたしました。

植物の部分は以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに、29ページのふだんそうの試験について、腰岡先生から2点ほどコメントを出されておまして、事務局の説明のとおりですが、よろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。特に。

○小野座長代理

ありがとうございます。

続きまして、33ページの水光分解試験、こちらは参考資料ですが、記載のところですね。「オキシムエーテルの開裂」というところを削除ということになっておりますが、これも腰岡先生、よろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

このほうがいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それ以外、全体を通して腰岡先生、何かコメントがありましたら、お願いします。

○腰岡専門委員

特にはありません。

○小野座長代理

中山先生、全体を通してコメントがございましたら、お願いします。

○中山専門委員

特にはないです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○瀧砂課長補佐

先ほどの動物代謝のところ、よろしいでしょうか。ガイドライン等を確認しまして、ラットに関しましては1群4匹以上、ヤギに関しては、家畜代謝に関しては1頭となっていました。

○小野座長代理

ありがとうございました。

○納屋座長代理

ヤギ1頭はOKなのね。

○瀧砂課長補佐

ヤギは1頭以上でした。

○小野座長代理

先ほどの19ページに戻りまして、1.5 mg/kg体重の胆汁排泄の試験ですね。こちらは3匹、この本文には3匹と書いていないですね。6匹と書いてありますね。

○瀧砂課長補佐

すみません。事務局の記載ミスでした。3匹が正しいです。大変申しわけございません。

○小野座長代理

3匹はGLPでもなくて、ガイドライン的にも足りないということであれば、1.5は削除ということにしたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、先、お願いします。

○山本専門職

36ページから一般薬理試験でございます。【事務局より】で記載しておりますけれども、こちらの毒性試験については、今回5つの試験が追加されておりますので、追記しております。また、ADIは設定済みですが、最近の記載ぶりに合わせてARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

表23の一般薬理試験ですが、一番上の一般状態のところ、美谷島先生より、結果の概要のところの記載の整備を行っていただいております。また、ARfDの設定に関係いたしまして、経口の試験が3つです。一番上から、マウスが一般状態、マウスの自発運動、ウサギの体温の試験について、結果の概要のところにもみられた所見を追記しております。

39ページ、急性毒性試験でございます。親化合物については、表24に結果概要を記載しております。LD₅₀は500程度となっております。

40ページ、表25に代謝物と原体混在物の急性経口毒性試験の概要を記載しております。代謝物Bについては、LD₅₀が500程度、Mについては5,000超となっております。

41ページ、4行目からラットの急性神経毒性試験でございます。こちらは今回新たに追

加された試験です。みられた所見は表26に記載しております。【事務局より】といたしまして、42ページのボックスのところ、2点お問いかけさせていただいております。まず②のほうなのですが、自発運動量減少が認められておりましたが、振戦等の一般状態の変化や神経病理学的検査に影響が認められなかったことから「明らかな急性神経毒性は認められなかった」と記載しております。こちらについては、全ての先生方から御同意をいただいております。

①のほうですが、37.5 mg/kg投与群の雌雄で認められた体重及び摂餌量減少について、毒性所見とする案を御提示して御検討をお願いしておりました。三枝先生、松本先生、小野先生、高木先生、美谷島先生から、程度を考慮して毒性所見としないとの御意見をいただいております。義澤先生からは、37.5 mg/kgの所見もあってよいのではないかという御意見をいただいております。こちらから、義澤先生の御意見、机上配布資料2に記載がございます。1ページ目、一番下のところで、義澤先生から、SDラットでの軽度な脱水状態の診断は難しいです、Day1から連日観察されていますとのコメントをいただいております。

42ページ、4行目から単回経口投与毒性試験、イヌの今回追加された試験です。

43ページ、【事務局より】ボックスでお問いかけをしております。事務局の案といたしましては、発生例数等を考慮して、無毒性量を雌雄とも2 mg/kgとする案としておりました。三枝先生、小野先生、高木先生、美谷島先生から、雄の2 mg/kg体重投与群の液状便を考慮して、無毒性量を雄2未満、雌2とする御意見をいただいております。松本先生からは、投与2時間後の下痢等は、投与による影響でしょうかとのコメントをいただいております。義澤先生からは、事務局案に同意との御意見をいただいております。机上配布資料2の2ページから3ページにかけて、3ページの部分で、抄録の検体投与前について御指摘をいただいておりますけれども、検体投与前のデータにつきましては、机上配布資料1の1ページ目に御用意がございます。

44ページから、イヌの単回及び反復経口投与毒性試験、こちらも今回追加された試験です。こちらはイヌ雌雄各2匹に試験初日に2 mg、1週間あけて5 mg、さらに1週間あけて20 mg/kgで単回投与を行い、その後、8日間あけて反復経口投与毒性試験として、5 mg/kgで1日1回5日間反復投与するという試験を行っております。単回では2及び5 mg/kg投与後に影響はみられず、20 mg/kg投与後に影響が、全例に軟便又は下痢が認められております。反復経口投与では、5 mg/kgですが、全例で軟便及び下痢が認められております。

【事務局より】といたしまして、単回経口投与後の5 mgでは毒性所見がみられないものの、20 mg投与時と反復経口投与の5 mgの投与時に下痢が投与初期からみられているので、5 mgをARfDのエンドポイントとしましたということで、JMPRでは、反復経口投与でみられた下痢をLOAELとして、NOAELを2 mgとして本試験を根拠にARfDを0.02と設定しております。EFSAについても、本試験を根拠にARfDを0.02と設定しておりますということで、御検討をお願いしておりました。三枝先生、小野先生、高木先生、美谷島先生、義

澤先生から、JMPR、EFSAに同意ということで、LOAELを5 mg、NOAELを2 mgとする案に御同意いただいております。松本先生からは、45ページですけれども、投与2時間から3.5時間後に認められる軟便、下痢について、検体投与との関連の説明が難しいのではとの御意見をいただいております。

急性毒性については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

一般薬理、急性毒性試験については特にコメントいただいておりますので、41ページの急性神経毒性試験について議論していきたいと思っております。事務局より37.5 mgで認められた体重、摂餌量についてですが、義澤先生以外は毒性として取り上げなくてよいのではないかというコメントでしたが、義澤先生、こちらはいかがですか。

○義澤専門委員

もう一回じっくり見てみて、取り上げなくていいです。すみません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

事務局からもう一つ質問で、明らかな急性神経毒性は認められなかったことに関しては、全ての先生方が同意ということですので、この試験に関しては、150以上で体重、摂餌量の減少、37.5は無毒性量という形にしたいと思っております。

(3) イヌの単回経口投与毒性試験です。こちらは43ページに液状便、軟便、嘔吐の各群の発現の例数、発現した時間が記載されておまして、三枝先生と私、高木先生、美谷島先生、義澤先生は。

○義澤専門委員

アグリーです。

○小野座長代理

義澤先生は事務局案に賛成ということですね。

○義澤専門委員

はい。

○小野座長代理

事務局案では、雌雄とも2 mgを無毒性量ということにしてありましたが、雄の2 mgの21時間目とか24時間目で液状便というものが認められていて、この部分、単なる軟便ではなくて液状便となっていますので、これを5 mgと区分けするのは難しいのではないかが私の意見でもあるのですけれども、三枝先生、どうでしょうか。

○三枝座長

私も同様です。

○小野座長代理

松本先生からは、投与2時間後の下痢等は、嘔吐は除くが、投与による影響でしょうか

というコメントがありますが、先生、コメントをいただけたら、お願いします。

○松本専門参考人

この剤は、かなりの高用量ですけれども、ラットでも下痢、軟便が認められるのです。ですから、そういう作用はあるのだらうということはもちろん承知した上で、例えば、イヌにバリウムを飲ませますと、大腸に認めるのは5～6時間後なのです。ほかのことはわかりませんが、そういう一般論からすると、2時間後の下痢は、薬物に関係ないのではないのでしょうか。

つまり、何を言っているかといいますと、この机上配布資料のプレのところですね。プレのところ、2時間後とか6時間後に軟便がみられているのです。では、軟便はみられているけれども、液状便ではないということを多分皆さんおっしゃっているのだけれども、あまり差はないというのが私の捉え方で、つまりこの2 mg、5 mgというところの農薬の量では、恐らく下痢というか、ヒトへの外挿を考えたときに、そういう症状はヒトでは出ないのでないかと考えました。

ついでにみんなしゃべってしまいますと、イヌの下痢というのが、ひょっとすると、これはスペキュレーションですけれども、ヒトよりも強いかもしれなくて、ばかみたいな話をしているのですが、例えばイヌとヒトを同じだともし仮定すると、2 mgにしてもいいですけれども、そうすると、今度は100分の1するところで種差は要らないのではないですか。つまり、私はこの2 mgというものを20 mgと置きかえてみたのです。

だから、皆さんと全く意見が違うので、そんなものだめだと言われればそれまでの話で、それ以上、私は抵抗しませんけれども、2時間後に下痢をしたというところの何らかの理由を私が聞きたい、逆に教えてほしい。

○小野座長代理

松本先生、2時間後の話、ありがとうございます。21時間後とか24時間後のこの液状便はどう考えますか。

○松本専門参考人

それは起こったのだと思うのです。この表の2時間というところを除いて、これは薬物とは関係ないというようにして見ると、差はないのではないですかということなのです。

○小野座長代理

仮に2時間のところを無しにすると、投与量2の群、5の群に関しては、21時間後のところでLの数がわっと並びますね。たまたまかもしれないですが。それで、コントロールではゼロという形になりますが。

○松本専門参考人

それは、私は差はないのだらうなと思っている。

もう一つは、今回の理論でお話しするのはおかしいかもしれませんが、イヌの慢性試験、慢性のことを私はとやかく言うつもりはないです。イヌの慢性試験の下痢の症状をまとめた表があるのです。それと、亜急性のほうを見ると、亜急性のほうは激しいです

ね。APPENDIX 3Aというところに出てくる表です。ページは0096と書いてあります。

○瀧砂課長補佐

机上配布資料1ですと、8と書いてあるページです。

○松本専門参考人

この雌を見ていただきたいのですが、雌の10 mgと50 mg/kg、Fの3、Fの4の、いずれも一番下の動物なのですが、2515というものと2511という個体を見ると、これは50 mgでもほとんど下痢はしないのです。もちろんほかのものは下痢しているのですけれどもね。50 mgでもしない動物がいる。コントロールを見ると、これは亜急性、慢性関係なく、ある個体は週2回、3回ぐらいは下痢をしている。

そういうようにして見ると、そうはっきりした指標ではないというか、これはどう解釈するのだろうかというのが私の意見で、初めに戻しますけれども、下痢や軟便というのは一つの大きな症状なので、この用量ですよという話を皆さんされるのならば、それはそれで私はいいですけれども、このイヌの下痢というのは気をつけないと。液状という話もありましたが、私はほとんど差はないのではないかと思ったのと、もう一つは、ファイナルレポートの20ページに、どうも5 mg/kgでは、農薬でみられた“cortical eosinophilia”のレベルがミニマルだと。そういうところから、ストレスがあるのではないか。つまり、5 mgで認められた反応というのは、一般的なストレスの要因によるものではないかという書き方をしている部分があるのです。

○義澤専門委員

副腎ですね。

○松本専門参考人

そうです。これはもちろん実験した人の意見ですので、これをとる必要はないと思えますけれども、そういうことを全体に考えると、カプセルとかゾンデを入れて2時間後ぐらいに何も入っていないのに下痢をしたり嘔吐をしたりするのは、イヌに対してかなりのストレスがあって、それにももちろん個体差もあるし、そういうことから、これは慎重に判断したほうがいいのではないのでしょうかというのが私の意見です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうすると、今のお話を総合すると、2とか5で認められている下痢というのは影響と考
えなくていいというのが、先生の御意見と考えていいですか。

○松本専門参考人

そうだと、私は思うのですけれども。

○小野座長代理

義澤先生、どう考えますか。

○義澤専門委員

これはMC懸濁で、たしか1匹雄だったら700あったら、5 ml/kgですね。1匹当たり30 ml

のMCを飲ませるわけです。それに危険物質があった場合はある程度、局所的に吸収されてできるのか、刺激によっているのかわかりませんが、下痢を起こす、2時間後に下痢が出る可能性はあると思います。懸濁液ですから。だから、これは何らかの影響かなと思いました。実際にMC懸濁で今まで何回か試験をやったことがあるのですが、こういう剤というのもあったと思います。投与後3時間以内ぐらいはずっと観察しますので、それでしばらくしてから出てくるというのは経験があります。

それと、1年間の慢性毒性試験はたしかカプセルですね。カプセルだから、例えばイヌの場合はカプセルを飲ませた後にしばらくして嘔吐するものもいますので、それとの関連性などもよく考えなければいけないと思います。このデータを見る限りは、私は下痢は影響だと思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生はどのように考えますか。

○高木専門委員

3日以上についてははっきりしないところがあるのですけれども、軟便もあわせて見ると、明らかに用量依存的に匹数が増えているので、私としては、これも影響をとった方がいいのではないかと考えています。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生、もう一度お願いします。

○三枝座長

松本先生のお話は大変興味深く伺ったのですけれども、それを考えても、この数字というか、データを見ると用量依存性もあるようですし、高用量で出ないものもいますけれども、用量で出ているものもいたりするので、なかなか、松本先生のお話を伺っていると私はどちらにしたほうがいいのか迷うのですけれども、全体を見ると毒性ととっていいと私は判断しました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

これは松本先生も言っていましたが、ラットでも高用量になると下痢は認められるので、この剤の影響として、そういう腸管への影響があるのだということは、多分どの先生方も同意いただけると思うのですけれども、恐らくどの用量から影響とするかというところがなかなか難しい部分だと思いますが、最初の(3)の単回投与の試験に関して、これは雌に関しては、とったとしても最高用量だろうというのは松本先生以外は御同意いただいていると思うのですけれども、松本先生、これもとらないですか。

○松本専門参考人

途中でややこしい話をしたのですけれども、イヌはどう見ても感受性が非常に高いので、それを根拠にARfDを設定しようとしたときに、ほかの項目と同じように取り扱っていいのでしょうか。何かぐちゃぐちゃ言っていて申しわけないのですけれども、個人的にはその辺も考えて評価しないといけないのではないかと。

○小野座長代理

その場合は、今、この試験の評価をしたいと思っていて、最終的なARfDを、先生が言うのは、だから、これを影響としたとしても、イヌは非常にその部分は感受性が高いということはほかの先生も同意いただけると思うのです。もしかしたらUFの議論になるのかなと聞いていて思ったのですが、どうでしょうか。

○松本専門参考人

そういうことであれば、私は全体的にはこの結果は今の進め方で結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、まず雌については、5は影響が出ていたのだろうということにしたいと思います。雄について、2 mg/kg、21時間後に液状便が2で認められていますが、これについては、もともと三枝先生と私、高木先生、美谷島先生は、これは切り分けるのは難しいのではないかと書いておられますが、ここは義澤先生、どう考えますでしょうか。

○義澤専門委員

切り分けるのは本当に難しいと思います。

○小野座長代理

そういうことであれば、この試験で見る限り、この2は影響だろうということにしたいと思いますが、先生方、それでよろしいでしょうか。

そうしたら、この(3)の試験の評価としては、液状便をもとに、雄は無毒性量、2未満、雌は無毒性量、2ということにしたいと思います。

(4)の試験です。こちらは単回の試験をした後に、休薬期間を置いて反復の試験をするというデザインになっておりますが、単回の試験で2と5を投与したときには特に影響はなかったものが、休薬をした後に5 mg/kgを反復したところ、下痢、軟便又は液状便が認められたというものです。こちらについては、EFSA等の評価ではLOAELが5、NOAELが2となっているものについて、いずれの先生も同意、義澤先生も同意でしたか。

○義澤専門委員

はい。

○小野座長代理

そうですね。いずれの先生も同意ということで、この試験も松本先生、同じようなコメントをいただいておりますが、この試験の評価ということであれば、松本先生、これでよろしいでしょうか。

○松本専門参考人

いいです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

では、この試験に関しては、事務局案のままということにしたいと思います。

吉田委員、お願いします。

○吉田委員

議事録に残るので、私からのコメントなのですが、シングル投与の試験についてなのですが、せっかく新しくして出してくださったならば、血中濃度を測るとか、メタボライトを測るとか、ひょっとしたらイヌは違うメタボリズムかもしれないので、採血ができるわけですから、そういう試験も出してくださればより先生方を悩ませることなくクリアになったのではないかと、すごく残念です。(4)の試験は既に行われていましたけれども、(3)は新たにしてくださったわけですから、もう少し綿密な今の科学に合ったような形にしていただけると、もう少し情報が多かつたのではないかと残念で仕方がないなということがコメントです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

この試験はいずれも2006年となっていますけれども、追加でされたのですか。

○横山課長補佐

報告書の実施年を見ますと、反復の5日間ぐらいのものを行った後に、単回のものを行っているように見えます。反復のものはGLPで、単回のはNon-GLPです。

○三枝座長

実施したのは2006年でいいわけですね。

○横山課長補佐

先に2005年から2006年にかけて反復を行って、その後、2006年に単回を行っています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

○納屋座長代理

すみません。そこで不規則発言をさせていただきますけれども、第1版の審議のときに、この2006年のデータは提出する機会があったのです。2012年に追加資料受理というのがありますね、参照9から10。このときに出せばよかったのに、出してきていないね。

○吉田委員

急性参照用量はしていません。

○納屋座長代理

もちろん。だから、急性参照用量が数年前から始まったでしょう。今回慌ててインポートのときにこれをつけて出してきたとしか見えないです。

○小野座長代理

あるデータは基本必ず全て出すように、御指導のほどよろしくお願いいたします。

それでは、先に進みたいと思います。説明をお願いいたします。

○山本専門職

45ページ、22行目から亜急性毒性試験でございます。1つ目のラットの試験ですけれども、こちらにつきましては、机上配布資料2の4ページから5ページにかけて、義澤先生からコメントをいただいております。1つ目は、先ほど表紙で御説明させていただきましたが、肝細胞肥大の見直しに関して御確認をいただいております。2行目から血中のデータですけれども、RBC、Hb及びHt増加の毒性学的意義は何でしょうか。ほかの試験では脱水症状がみられているので、この試験でも同様のことがあったのかもしれませんかとのコメントをいただいております。

資料2、46ページ、12行目からイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。

47ページの【事務局より】ボックスで2点御検討をお願いしておりました。まず1つ目ですけれども、50 mg/kg投与群の雄及び10 mg/kg以上投与群の雌での下痢について、投与1週から3例から4例で継続的に認められることから、ARfDのエンドポイントとしましたということで、こちらについて、三枝先生、高木先生、美谷島先生、小野先生、義澤先生からは、同意との御意見をいただいております。松本先生からは、48ページの部分ですけれども、雌の2 mg/kg投与群と10 mg/kg投与群に差はないよう見えます。雌雄ともに50 mg/kgがエンドポイントではとコメントをいただいております。

2つ目としまして、10 mg/kg以上投与群の雌雄でみられた嘔吐について、主に投与1週のみで認められ、その後は散発的であり、継続的に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として、御検討をお願いしておりました。こちらについては、三枝先生、高木先生、美谷島先生、松本先生、義澤先生から同意との御意見をいただいております。小野先生からは、48ページですけれども、急性影響ですので、嘔吐もARfDのエンドポイントとしてもよいと思いますとのコメントをいただいております。

また、三枝先生からいただいたコメントの中ですけれども、まず、机上配布資料1の5ページを御覧いただきたいのですが、このTABLE 1Aについて、読み方について御質問をいただいております。こちらは1群4匹で1週間、7日間で全部で28日を分母として、その中で下痢が認められた日数を除して割合を出した表となっております。

あわせて、三枝先生から御質問をいただいていたのですが、前回の審議でどのような議論がなされたかということなのですけれども、評価書案の46ページのところの網かけで「2 mg/kg体重/日投与群における下痢は10及び50 mg/kg体重/日投与群のような顕著な所見ではなく」というのを初版の審議のときに記載していただいていたのですけれども、こちらについての議論がどのようなものだったという御質問でした。

47ページの中ほどの【事務局より】の1つ目のポツに記載しておりますが、2011年に御審議いただいた際には下痢の発現率が2 mg/kg投与群で20%程度、雄の50 mg/kg、雌の10

mg/kg以上投与群では50%以上であることを考慮して、50%を超える場合に所見とすることとされて、数値は教科書に記載せず、「顕著な」と記載することとされたものです。

机上配布資料2で、6ページ目、義澤先生からもコメントをいただいております。本剤では投与2時間での心拍数減少に加え、切迫屠殺では心房ブロックがみられています。また、一般薬理試験でも心電図異常が観察され、心臓毒性が特徴ですねとのコメントをいただいております。

48ページ、2行目から、ラットの90日間亜急性神経毒性試験、こちらも今回追加された試験です。こちらは亜急性神経毒性は認められなかったとの結論にしております。特段の御意見はいただいております。

亜急性毒性試験については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、(1)の試験から行きたいと思います。まず初めに義澤先生から肝肥大の見直しをしないのかということに関して、事務局から説明があったとおりでよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○小野座長代理

それから、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの増加は何を意味しているのか。これは独り言でしたか。

○義澤専門委員

独り言です。

○小野座長代理

それがありましたけれども、松本先生、何かコメントいただければと思います。

○松本専門参考人

ないです。

○小野座長代理

では、ないということですので、独り言ということですよ。

次の試験に移りたいと思います。90日のイヌの試験です。こちらは以前から提出されている試験ですが、事務局より50 mgの雄、10 mgの雌の下痢についてARfDのエンドポイントとしたということで、いずれの先生方も了解ですということで、三枝先生から前回の議論でどのような議論をされたのかといったコメントがありまして、今、事務局から説明がありましたように、机上配布資料の5ページの数値は、事務局から説明があったような計算がされているということですが、先生、何かコメントをいただけたら。

○三枝座長

説明でよくわかりました。といっても、実は御説明があったように「顕著な」という、これがどういう判断根拠でそうされたかということが聞きたかったのです。それで、今、

御説明がありましたけれども、この表はなぜこういう計算をしたのか理解できないですけれども、これを根拠にしてされたということで、もうそれ以上は結構です。

○小野座長代理

それから、松本先生から、雌の2 mgと10 mgは差がないように見えますということで、こちら今今の机上配布資料の5ページを見ると、差はないといえれば差はないですけれども、松本先生、この辺、コメントをいただけたら。

○松本専門参考人

先ほどの話と結局同じで、私はNOAELは30以上のところにあるのではないかと実は思っているものですから、これは差がないのではないですかと言っただけで、先ほどで一応話がついていると私は理解しています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

前回の審議でここに記載のとおりのような判断がされているということで、ここについては変更なしということにしたいと思います。

嘔吐に関して、事務局からは、一過性にみられた反応ですのでARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、私以外の先生方は同意しますということで、私だけ急性の反応があるのでとってもいいのではないかとコメントしましたが、反射的な反応だと思いますので、ここはこのコメント削除をお願いします。

(3)の試験については、今回追加された試験ですが、特に先生方からはコメントはいただいておりませんので、慢性毒性の試験に入りたいと思います。

説明をお願いいたします。

○山本専門職

49ページ、2行目から、イヌの1年間慢性毒性試験です。まず6行目ですが、三枝先生より、網かけ部分について、下痢が対照群を含め全群で認められているということで、「下痢が認められた」という部分を「下痢の増加が認められた」と修文をいただいております。

13行目の下のところの【事務局より】のボックスですけれども、5 mg/kg以上投与群の雌雄での下痢について、投与1週以降、全例で継続的に認められていることから、ARfDのエンドポイントとする案として御検討をお願いしておりました。三枝先生、小野先生、高木先生、美谷島先生、義澤先生からは御同意をいただいております。義澤先生からは、日ごとの個体別表がないことについて御指摘をいただいております。机上配布資料2の7ページです。松本先生からは、下痢が継続的にみられるということは、下痢をしやすい、感受性が高い個体があるということも考えられますとのコメントをいただいております。

49ページ、15行目からの(2)ラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験と、その次の50ページ、21行目からのマウスの発がん性試験につきましては、事務局のほうで所見がみられた時期等の追記をしておきまして、特段御意見はいただいております。

慢性毒性試験については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

(1) は再びイヌの試験ですが、こちらは5 mg以上の雌雄では、投与して以降、全例で継続的に下痢が認められたということで、急性参照用量のエンドポイントとすることに、三枝先生、私、高木先生、美谷島先生、義澤先生、いずれも同意ということで、松本先生は下痢をしやすい個体があることも考えられますというコメントですが、この場合、全例で認められているので、個体がいたというよりも影響と考えられると思うのですけれども、どうでしょうか。

○松本専門参考人

このことも含めて、先ほど私は御説明したように思うので、前に進んでいただいて結構です。

○小野座長代理

失礼いたしました。では、ここに関しては事務局案どおりとしたいと思います。

それ以外の慢性の試験については、特に先生方、コメントをいただいておりますので、生殖発生試験のほうに入りたいと思います。

事務局から説明をお願いします。

○山本専門職

51ページ、12行目からお願いいたします。生殖発生毒性試験全体につきまして、福井先生より特にコメントはありませんといただいております。

全体としましては、所見がみられた時期の追記や溶媒の追記等の記載整備を行っております。

52ページの16行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。53ページに【事務局より】のボックスをつけておまして、2.5 mg/kg以上投与群で妊娠6日から8日以降に有意な体重減少が認められていますが、変化量が-30g、-50gとそれぞれ僅かであったことから、ARfDのエンドポイントとはしない案として御検討をお願いしておりました。

納屋先生からは、事務局の判断を支持します。個体別成績表を見ると、対照群の個体においても、妊娠6日から8日の体重推移で-50g、-120gがあり、投与初期には投与による体重低下はよく観察される事象ですといただいております。

八田先生からも事務局案に同意の旨、コメントをいただいております。

中島裕司先生からは、体重増加抑制は本化合物の毒性所見として恒常的です。よって僅かであっても所見として採用し、2.5 mg/kgをARfDのエンドポイントとするべきと考えます。この場合には、ARfDがイヌの所見を根拠に算出したものよりも低くなりますとのコメントをいただいております。

また、机上配布資料2の最後の8ページをお願いしたいのですけれども、義澤先生から、ひだ状網膜は、いわゆる“Retinal dysplasia”だと思います。病理検査を行わなくても観察できるとは知りませんでした。この変化を発生毒性ではどう考えるのかを専門家の御意見

を伺わせてください。毒性所見でしょうか、組織奇形でしょうかといただいております。
生殖発生毒性試験については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

(3)のウサギの試験についてですね。事務局より2.5 mg/kgでみられた体重減少は、急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたということについて、納屋先生と八田先生は同意ですということですが、中島裕司先生からこれも影響とするべきだという意見が出されておりまして、本日中島裕司先生が御欠席ですので、納屋先生にコメントをいただけたらと思います。

○納屋座長代理

私は53ページの括弧の中の「事務局の判断を支持します」というところの中に、対照群の中でも-50 gですとか、-120 gというものがあるように、初回投与によって、投与というストレスによって、非特異的な反応として餌を食わなくなるということがありますということをお願いしたのです。だから、今回、事務局がああいうように判断されたところは、僅かだと判断されて毒性所見ではないということからエンドポイントにしなかったという根拠を私も支持した。この中の試験データから支持をしたということなので、ここの部分を中島先生に御理解いただくのが一番い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。

今の納屋先生の意見を中島先生に聞いてみていただいて、確認をお願いいたします。

義澤先生から、独り言ですが、専門家の意見を聞きたいということで、こちらも納屋先生、お願いします。

○納屋座長代理

ちょうど2時前にこの話を個人的に伺っていたものですから、ここのタブレットの中にある内臓所見のテーブルを確認いたしました。そうすると、これは義澤先生がおっしゃった“retinal dysplasia”ではなくて、“folded retina”。折りたたまれた、だから、こういうようにぐにゃぐにゃとなったという所見のようなのです。多分頭をちょん切ったのだと思うのですが、全部の胎児の3分の1については内臓異常となっていると書いてあります。頭をブアン液という固定液に固定して、それから剃刀の刃でスライスしていくのです。目のところを切っていくと、この眼球がどうなっているのかとかということを確認する際に、網膜が折り畳まれているようなぐにゃぐにゃと曲がっているということを実体顕微鏡で観察して、その所見をとったものがこのような日本語になっているのだらうと思います。

初版と2版は私は見ていません。よその部会で見ているので、この最終レポートの英語の所見名から推察すると、どうもそのようです。それであれば、実体顕微鏡で確認できます。

ここから不規則発言になりますけれども、ブアン液に固定して長い時間たつと、アーテ

イファクトでこういうことはよく起こり得ます。ただ、何か用量相関的に高用量では高くなっているの、薬剤の影響であったというようにせざるを得ないのでしょうと感じております。以上です。

○義澤専門委員

ありがとうございました。

一般に行われる検査なのですか。

○納屋座長代理

これはラットもマウスも、そういうようにブアン液で固定したら、長時間たてばそういうものは少なからず出てきます。ですからできるだけ早く検査をするということがポイントになっております。以上です。

○義澤専門委員

ありがとうございました。よくわかりました。

○小野座長代理

ありがとうございました。非常に勉強になりました。

それでは、遺伝毒性試験の部分に入りたいと思います。

事務局、説明をお願いいたします。

○山本専門職

53ページ、4行目から遺伝毒性試験でございます。表中、幾つか事務局で処理条件を明確にするよう記載整備を行いました。

54ページの9行目から11行目にかけて、本間先生より御修文をいただいております。

また、表40ですけれども、55ページの下から2つのカラムについて、根岸先生よりこちらも記載整備の御修文をいただいております。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本間先生、一部修文いただいておりますが、全体を通してコメントをいただければと思います。

○本間専門委員

修文したのと、あと「弱い」と書いてあったのですけれども、これは見ると3倍ぐらい増加していますので、通常の陽性ではないかと思えますし、この原体混在物はベンジルクロライドの類縁体です。ベンジルクロライドは遺伝毒性発がん性物質ですので、こういった変異原性を出すのは当然のことと考えます。

それに関係してちょっと気になったのは、その後「原体混在物⑥は構造的にグルタチオンと非酵素的に反応すると考えられ、植物体内で構造を維持したままヒトが摂取することは考えにくいことから、原体の生体における遺伝毒性に影響を与えるものではないと考えられた」というのは、これはこれで問題ない、よろしいですね。前回、そういった議

論で、この混在物の安全性は問題ないと考えたということで。

○小野座長代理

事務局、この部分は確認できますでしょうか。

○瀧砂課長補佐

確認します。

○本間専門委員

混在物なので特に大きな問題にはしませんけれども、その辺がちょっと気になっただけです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

根岸先生、全体を通してコメントをいただけたらと思います。

○根岸専門委員

私も理由は、今、本間先生が言われたところは気になったのですけれども、もう第3版なので、恐らく審議されてこうなっているのかなと思って納得をしました。表は、言葉をこのほうに替えたほうがいいかなと思ったので修正させてもらいました。以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、事務局で確認いただいている間にその他の試験の部分の説明をお願いいたします。

○山本専門職

55ページからその他の試験でございます。今回追加されたのが56ページ、30行目からのラットの28日間免疫毒性試験でございます。

こちらは32行目に小野先生より記載整備の御修文をいただいております。

こちらは57ページに記載しておりますけれども、みられた所見は体重増加抑制及び摂餌量減少傾向でございます。免疫毒性は本試験条件下において認められなかったというものでございます。

その他の試験については、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。

その他の試験に関しては、軽微な記載の修正をさせていただきましたが、特に先生方からコメントをいただいておりますので、先ほどの原体混在物⑥は問題がないというのは、確認できましたか。

○横山課長補佐

確認中です。申しわけございません。

○小野座長代理

先に進んでもよろしいのでしょうか。

○横山課長補佐

進めてください。

○小野座長代理

それでは、食品健康影響評価の部分について、議論していきたいと思います。

事務局、説明をお願いいたします。

○山本専門職

58ページ、食品健康影響評価でございます。まず10行目、事務局のほうで吸収率を記載しておりましたが、先ほど御議論いただきましたので、もとの2 mgの値に戻したいと思っております。

19行目から家畜の体内運命試験のところですが、10%TRRを超える代謝物が明確になるように、事務局のほうで修正を行っております。

30行目から先ほど御説明した海外のきゅうりの試験についての記載を追記しております。

38行目、先ほど御説明したその他の試験のところ、免疫毒性が追加になっておりましたので、こちらにも記載を追加しております。

59ページ、暴露評価対象物質についてですけれども、暴露評価対象物質自体につきましては、前版から引き続き、農作物についてはフェンピロキシメート、親化合物及び代謝物B、畜産物につきましては、フェンピロキシメート（親化合物のみ）という設定にしているのですが、理由の部分、理由の部分を明確化する修文をまず事務局のほうでしております。こちらにつきまして、中山先生と杉原先生から、さらに御修文をいただいております。

中山先生からのコメントにつきましてはボックスに記載してございまして、8行目から10行目の網かけ部分ですけれども、代謝物Bが動物、ラットの代謝物としても得られていますが、暴露評価対象物質とする理由の一つとして、水中光分解試験の結果、Bが親化合物の50%程度まで変換される可能性があるということを追記していただいております。杉原先生からは部位が明確になるような記載の整備をいただいております。

こちらのコメントに基づきまして、本文の6行目から10行目にかけての部分ですが、事務局からの御修文案を作成いたしております。ボックスの中、かぎ括弧で囲った部分ですけれども、順番を入れ替えたというのですが、「代謝物B、D、M及びVはラットで認められ、植物体内運命試験に用いた植物の主要代謝物はBであり、水中光分解試験の結果から、光照射によるフェンピロキシメートの異性化によって、50%程度までBに変換される可能性があること、Bの急性経口毒性はフェンピロキシメートと同等であること」で、そこから10行目の網かけの後につながるのですが、「代謝物G2は親化合物から代謝物Dへの中間体であること、代謝物G7は泌乳牛を用いた畜産物残留試験の結果から残留量が僅かであると考えられた」という修文案を作成しております。どのような修文がよいか、御検討いただければと思います。

18行目からADIの設定根拠のところですが、こちらは今般修正しておりません。

22行目から、ARfDの設定に関する記載でございます。現在の案としては、イヌを用いた単回経口投与毒性試験、単回及び反復経口投与毒性試験並びに90日間の亜急性毒性試験において無毒性量2が得られているということで、ARfDを安全係数100で除して、0.02という案にしておりますが、先ほど御議論いただきまして、単回経口投与の試験で、雄の無毒性量が2未満ということで御議論いただきましたので、それを踏まえて、こちら、どのように設定するのがよいか御検討いただければと思います。

○濱砂課長補佐

67ページを御覧いただきますと、単回投与の影響の表がございまして、先ほど申し上げましたとおり、イヌの単回経口投与毒性試験の「雌雄：2」となっていたところが、雄は2未満、雌は2と御判断いただいております。ほか、各試験にそれぞれ無毒性量はございますが、それらの中でどういようにARfDを設定したらよろしいか、御検討いただければと思います。

○山本専門職

60ページから、参考のところJMPR等のADI、ARfDの状況を記載しておりまして、61ページのところ、JMPRのARfDについて小野先生より御質問をいただいております。ARfDは2004年に0.01と設定されて、2007年の審議で新規提出資料というものが今回の評価書案で記載されている急性毒性試験の（4）の単回及び反復経口投与のイヌの試験ですけれども、こちらが提出されてございまして、0.02 mg/kg体重となっておりますという御説明を記載しております。

食品健康影響評価については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに59ページの8行目ぐらいに、植物体内運命試験の主要代謝物Bについての記載、中山先生から網かけ部分の追記がありましたが、事務局より記載を整備という形で、ボックス内のような形が提案されておりますが、先生、コメントをいただけましたら、お願いします。

○中山専門委員

言いたいことは記載されているのだと思います。ただ、文章がすごく長いので、これはもうちょっとならないかなと思うのですけれども、私もいい案がないので、これはこれでという気もしております。

○小野座長代理

ありがとうございます。

確かに長いのですけれども、切りようがないのではないかと感じがします。杉原先生からも若干修文がありますが、コメントをいただけましたら、お願いします。

○杉原専門委員

事務局のほうで中山先生のものも入れられた修文でよろしいかと思うので、それで来ま

すと、例えば11行目の最後のところは「残留量が僅かであること」でいいのではないかと思います。通りのいいように直して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。

内容的には御同意いただいていますので、事務局で据わりのいいように文章を考えていただければと思います。

それから、急性参照用量ですね。当初事務局案ではイヌを用いた各種の試験の総合評価として無毒性量2 mg/kg体重というものを評価に使っておりましたが、本日の議論で、単回経口投与の試験では雄が2未満という判断になりましたので、この部分について議論していきたいと思います。

まず初めに、松本先生から、その評価の基準となる値をどうするかとは別に、イヌは非常に消化管、下痢など、感受性が高い動物なので、通常安全係数100で除すところをもっと減らしてもいいのではないかという提案がありましたが、それについてどうお考えになるか、三枝先生、意見がありましたらお願いします。

○三枝座長

現象としては、皆さんよく御存じでしょうけれども、松本先生が考えられているようなことは非常によくわかるのですが、では、どうしたらいいと言われると、私個人としてはなかなかこれといった意見はありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

義澤先生、コメントをいただけたらと思います。

○義澤専門委員

経験上、イヌは下痢しやすい動物というのはよくわかりますが、それを考慮して評価したことがこれまであります。難しいですが、下痢をする場合に、まずその剤がどういうメカニズムでやっているか。そういう情報も必要だと思うのです。この場合は明らかになっていませんが、私もはっきり言えません。

○小野座長代理

高木先生、コメントをいただけたらと思います。

○高木専門委員

これまでの経過で下痢しやすいということはわかるのですけれども、それを安全係数に反映させていたかどうかというのはわからないところなので、私としては、ここでほかの単回投与、反復経口投与、ほかの慢性などの総合評価ということで2 mgをARfDのNOAELととってもいいのではないかと考えています。

○小野座長代理

高木先生は単回の個別の試験の評価は雄は2未満という、今日はそういう判定にしましたけれども、それであっても総合評価は2でいいという意見ですか。

○高木専門委員

程度としても、そこがものすごく強い毒性というわけではないので、オーバーオール、全体で見れば2 mgでいいのではないかと考えております。

○小野座長代理

義澤先生、お願いします。

○義澤専門委員

先ほどの2 mgがポジティブと言ったのは非GLPの試験ですが、次にGLPの試験で同じドーズをやって再現できていないわけです。ということは、この2 mgというのは本当にマージナルなドーズということが言えると思うのです。全体で考えたほうが良いような気がします。

○小野座長代理

三枝先生、お願いします。

○三枝座長

確かにマージナルだと思います。67ページのイヌの1年間の試験で雌雄1.5というものがありますから、この数字を活かしたらいいのではないかと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。

○小野座長代理

吉田先生、お願いします。

○吉田委員

先日、納屋先生からOECDのシングルドーズのテストガイドラインを見せていただいて、そのときに消化管への影響は局所なのか全身なのかということを見せていただいたのを思い出しまして、今回先生方は、これは局所ではなくて全身の影響としてこれを捉えるというような御議論を進めていただいていると思いますので、ぜひそのことはどこか食品健康影響評価のところに、イヌだから下痢したら何でもかんでも局所ではなくてされてしまう方がいないように、一言記載していただけるとありがたいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

最初に議論していた安全係数をどうするかという話がどこかにいなくなってしまった気がするのですけれども、通常、試験のデータが不十分だとかで安全係数を増やすということはあり得るのだけれども、減らすということはあまりされていないと思うのです。

○松本専門参考人

私もこれまで安全係数を出したのは、説明として非常にわかりやすいと思ってそういう話をしているので、今までになかったと思うのです。動物種差は無視できるとか、そういう考察はとても無理ですし、今までもしていないので、ただ、私は感覚的に10倍なくともいいのではないのと、そういう捉え方をしていますという話をしました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

恐らく、今の松本先生の意見には先生方はほぼ同意だと思いますが、安全係数を減らすという形は今後議論はしてもいいと思うのですけれども、今、ここでというのは早急かなと思いますので、今後の課題ということにしたいと思います。それでよろしいでしょうか。

根拠になる値としては、総合評価で2でいいのではないかとというのが高木先生の意見で、三枝先生からは慢性の試験で1.5という値が得られているので、それを活かしてもいいのではないかと。この2というのは本当にマージナルなところで、1.5も2も大して変わらないから1.5でいいのではないかとこの考え方もなくはないと思うのですけれども、そのあたりは義澤先生、どうでしょう。

○義澤専門委員

1.5という数字は確実に得られていますね。

○吉田委員

先生、何回も繰り返し申し上げますけれども、急性参照用量というのは単回投与してどうかということ、この剤は比較的、脂肪等への蓄積があるようですので、ひょっとしたら繰り返し投与によってというのはあるようですので、先生方には単回投与によってどうかということを考えていただければありがたいと思います。

○小野座長代理

これは慢性の試験でも投与初期から5では下痢症状が出ていますので、5は出るということと言えるのだと思うのです。1.5は確実に出ないというのも逆に言えます。2というのは、単回の試験がせつかくされているのでこれを活かすという形になると、2未満という形になってしまいますので、そうすると、2未満ということを考えるのであれば1.5なのかなということだとは思っているのですけれども、高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

1.5も2もあまり変わらないような気がしますので、ほかのEFSAなどもそういった対応をとっていますので、それと同じということで、私としては2でいいのではないかと。

○小野座長代理

恐らくEFSAなどは、ここに記載されている評価をしたときには1個目の単回投与の試験を評価していないのではないかとこの思うのですけれども、事務局、どうでしょうか。

○濱砂課長補佐

EFSAに関しましては、(4)の単回の反復経口の試験に関する記述というか、そういうものはあるのですけれども、単回のこの試験どうこうという記載は特にございませんでした。

○小野座長代理

ということで、どうでしょうか。

高木先生、お願いします。

○高木専門委員

どちらでも。

○小野座長代理

それでは、試験データとして採用して評価を行ったものが2未満という評価になりましたので、それを無視するわけにもいかないのかなという気もしますので、ここは総合評価として、1.5は確実に出ないということはデータとして得られていますので、根拠となる数値としては1.5という形にしたいと思いますが、先生方、それでよろしいでしょうか。

吉田先生、お願いします。

○吉田委員

その場合は、先ほど申し上げた、今回、全身影響の一環としてとったというだけではなく、今まで先生方のキーワードとして出てきた非常にマージナルであったということとか、イヌが下痢しやすい、そのあたりのこともぜひ書き込んでいただけますと後から読んだ方に非常にわかりやすいのではないかと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

○小野座長代理

そうですね。ですから、今の記載の中で、イヌを用いた単回試験云々かんぬんにおいて単に無毒性量だけ記載されていますけれども、通常書かないとは思うのですが、採用した所見、水様便と書くのですか、軟便ですか、そういった所見を根拠として、それを全身影響に基づくものと判断しというような記載をするという形でどうですか。

○吉田委員

先生にお任せします。

○小野座長代理

事務局のほうで、そういった形で記載案を作っていただくということにしてよろしいでしょうか。それで先生方に確認いただく形にしたいと思います。

安全係数に関しましては、イヌは感受性が高いので減らしてもいいのではないかという議論もありましたが、それは議事録に残すということにして、ここでの評価としては安全係数が通例どおり100を採用したいと思います。よろしいでしょうか。

先ほどの遺伝毒性の原体混在物⑥の件は、事務局、確認できましたか。

○横山課長補佐

初版のときに随分議論になりまして、当時の評価第二部会の議論の結果、こういった文章を書きおろしていただいたということで、書きおろした文章も部会の先生に見ていただいたという経緯が議事録などに残っておりました。物の構造から考えて、こういうグルタチオンとの反応、抱合ですか。グルタチオントランスフェラーゼがそれを抱合するというような。

○小野座長代理

非酵素的にはトランスフェラーゼが反応しないということですよ。

○横山課長補佐

そこも入っています。もともと不安定で非酵素的に反応するような性質が知られている

のでということで議論されています。

○本間専門委員

わかりました。納得しました。

○小野座長代理

よろしいですか。

○本間専門委員

植物の先生、どうですか。そんなに不自然ではないですか。

○小野座長代理

このままで。

○吉田委員

そういう意味で、この混在物込みで動物実験は行われているのですね。それで、発がん性はとりあえずないのですね。

○根岸専門委員

私も審議に参加していたらしいのですけれども、恐らく陽性が大腸菌のこの系で出ていて、同じような塩基対置換を検出するTA100では出ていないということもあって、毒性と考えずなくていいというようなこともあったのではないかという気がしますが、いかがでしょうか。

○小野座長代理

植物代謝の先生方は何かこのあたりのコメントなどはありますでしょうか。

では、初版の議論で十分議論されているということのようですので、先生方の中にこれはおかしいのではないかという意見がないようでありましたら、このままとしたいと思います。よろしいでしょうか。

根岸先生と本間先生もよろしいでしょうか。

○本間専門委員

一つのアイデアとしては、混在物とか代謝物に関しては安全性云々ということを書かなくてもよかったような気がするのですが、ここでは陰性であったということで削るという手も、もし本当にこれが確かな理由でなければ、それでも特に全体としては問題ないと思います。ここで、*in vivo*では染色体異常と*in vivo*小核試験で陰性であったということになりますからね。

○小野座長代理

事務局、どうでしょう。削っても。記載したほうがいい。

○納屋座長代理

削ったら叱られる。

○三枝座長

取りまとめた座長に確認してください。

○横山課長補佐

このグルタチオン群のどうのこうのというところが、多分とてもひっかかってくるころだと思えるのですが、残念ながらそれを参照している文献などがありません。多分こういう構造だし、あり得るのだろうということで議論しているのですが、そこがどうしてもひっかかるという議論になってきますと、また同じ議論の繰り返しになるのかなと思います。原体混在物で、そのものが入ったものでラットの試験もやっておりますし、そこら辺、今日もし御確認いただいた上でこの記載は不要と御判断いただくのであれば、重版ではありますけれども、そこは再度、とても重要な部分なので見直ししていただくということはあるかと思っております。

○小野座長代理

ということですが。

○吉田委員

先生、再評価であればここは重要な部分になるのですが、再評価でないで、今回ARfDの検討ということであれば、可能であればなるべく元の文を残していただくというのがありがたいです。繰り返しますが、原体混在物も込みで発がん性試験まで行われていて、発がん性もないですし、催奇形性もないということで、ぜひ再評価のときはきちんと見直しをいただいて正しい表現に直していただければと思いますが、いかがでしょうか。

○小野座長代理

そうであれば、ここの記載は明らかに間違いであれば削除したほうがいいと思うのですが、若干疑問が残るにしても明らかな間違いではないということであれば、今回はこのままにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、ここの記載はこのままとさせていただきたいと思っております。

全体を通して、追加でコメント等がある先生はいらっしゃいませんか。

それでは、本日の審議を踏まえ、フェンピロキシメート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2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.97 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.0097 mg/kg体重/日。また、急性参照用量につきましては、イヌを用いた単回経口毒性試験、単回及び反復経口投与毒性試験、90日間亜急性毒性試験、1年間慢性毒性試験の総合評価で得られた無毒性量1.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.015 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、事務局から今後の進め方について説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

御審議ありがとうございました。

先ほどの食品健康影響評価のところ、ARfDの最後の1.5ですね。これを持ってくるころの記載ぶりを中心に御確認をいただければと思います。ありがとうございました。

○小野座長代理

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

日程についてお知らせします。本部会につきましては、次回は10月23日月曜日、幹事会は10月12日木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

先生方、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、本日の会議はこれで終了させていただきます。

ありがとうございました。

以上