

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第77回会合議事録

1. 日時 平成30年11月16日（金） 14:00～16:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（フルアジナム）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）

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、腰岡専門委員、  
佐藤専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、  
藤井専門委員、安井専門委員

（食品安全委員会）

川西委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、  
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、  
沖山技術参与

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 フルアジナム農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フルアジナム参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第77回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方12名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（フルアジナム）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。

まず初めに、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、フルアジナム農薬評価書（案）、

資料3、論点整理ペーパー、

資料については以上を御用意しております。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

先生方、資料はありましたでしょうか。

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。

○小野座長

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は、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

それでは農薬（フルアジナム）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。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

まず、5ページをお願いいたします。これまでの経緯ですけれども、今回は第2版の審議をいただくものとなっております、本年10月10日に厚生労働大臣から、基準値の設定に係る食品健康影響評価について要請を受けております。

ページをめくっていただきまして、12ページをお願いいたします。

このものになりますが、殺菌剤として、一般名、化学名、分子式、分子量、構造式について、こちらに記載しているとおりとなっております。

開発の経緯の部分ですけれども、*N*-フェニルピリジナミン骨格を有する殺菌剤として、胞子の発芽ですとか付着器形成の阻害をすることによって殺菌活性を示すとされております。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録の申請として、たまねぎ、ごぼうの適用拡大が申請されておりました、あわせてインポートトレランス申請として、ブルーベリー、クランベリーなどの申請がなされているというものになります。

14ページから、安全性に係る試験の概要です。

9行目から動物体内運命試験になっております。こちら、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等はございません。最近の評価書のまとめ方に従って、記載を一部修正しております。

1つ目は、24行目からのb. 血中濃度推移②という試験になりますが、こちらにつきまして、永田先生よりコメントをいただいております、3行目の部分に「AUCは性別及び投与量による差が認められなかった」と記載していたところですが、AUCについて雌雄間で有意差があるか分かりませんが、かなり数値は異なっていますということで、これを修正したほうがよいということで、3行目の後半から「AUCは投与量依存的に増加していた」ということで修正をいたしております。

続きまして、15ページの14行目からの②分布の部分になりますけれども、こちらは20行目、25行目に「胃」、「小腸」と記載していたところですが、こちらは消化管の内容物を含む結果であったため、事務局より削除させていただいております。

続きまして、16ページの13行目から、こちらの表3の中も同じですけれども、消化管の結果が記載されておりましたが、こちら今記載方法に合わせて、内容物を含むものとして削除いたします。

16ページの15行目からのb. 反復投与の試験についても同様に、消化管の内容物を含む結果が記載されておりましたので、こちらについても削除しております。

続きまして、17ページの1行目から③代謝の試験になっております。こちらは14行目から主要代謝経路について記載をしておりましたが、次の試験の項目と重複しておりましたため、こちらを削除する案としております。

次の項の38行目からの代謝経路につきまして、こちらは18ページの3行目から永田先生

に追記をいただいております。「また、フルアジナムは腸内細菌によって還元を受けることが示唆された」という追記をいただいております。

その下のボックスで、後ほど御説明いたしますが、杉原先生より、植物の代謝経路が修正されましたということで、用語について、ラットの代謝経路も合わせた方が良いかと思いましたが、間違っているわけではないので修正しておりませんということでコメントをいただいております。

続きまして、6行目から排泄の試験になっております。

こちらは、7行目からのaという試験と、19行目からのbともに尿及び糞中排泄の試験になっておりますが、1つ目のaの試験について永田先生からコメントをいただいております。本試験について、これは2匹からのデータですし、次の試験もありますので、参考資料としたほうが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。御検討ください。

20ページの3行目から、畜産動物の試験の結果として、1つ目にヤギの試験を記載しております。こちらは、既に前回までで御審議いただいている部分となりますが、19行目以降の代謝物の記載について、今回、各代謝物の%TRRを追記しております。その中で、一部網掛けの部分になりますが、杉原先生より、数字に間違いがありましたので修正いたしましたということでコメントをいただいております。

あわせて、二重線部分になるのですけれども、こちらを確認いたしましたところ、Eの硫酸抱合体の試験の結果になるのですけれども、硫酸抱合体以外のEの抱合体を含めた数字になっておりましたので、こちらは二重線の部分、硫酸抱合体のみの試験結果として修正をいたしております。

続きまして、21ページのニワトリの試験になります。こちらにつきましても、網掛けの部分になりますが、杉原先生より修正をいただいております。畜産物につきましては、可食部でD、E、Eの抱合体、Gが10%TRR以上検出されているという結果になっております。

動物までは以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

幾つかコメントをいただいているようですので、順番に行きたいと思います。

まず初めに、15ページ目の永田先生のコメントで、雌雄でかなり値が異なっていますということですが、これは表2からそう読めるのですか。永田先生、説明をお願いします。

○永田専門委員

私は1も書いたつもりなのですが、1と2を比較すると、1のほうが数値的には、ある程度、差があるのではないかと。有意差等もこれはわかりませんので、そこははっきり書かないほうが良いというコメントです。

あとの投与量依存的というふうにしたのは、このパラメーターのAUCを見ていただくと、大体100倍になってもAUCは100倍になっているというところから投与量依存的と

言うほうが正確に捉えられるかなと思ひまして、こういう修正をいたしました。

結局的に言いますと、これはほとんど飽和状態に入っているというふうに考えていいのではないかと思います。

以上です

○小野座長

ありがとうございます。

杉原先生もこれでよろしいですか。

○杉原専門委員

はい。結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

続いて18ページ目で、永田先生からは追記をいただいています。

それから、杉原先生からは間違っているわけではないので修正しておりませんということですが、永田先生、ここも説明をお願いします。

○永田専門委員

ここに書いた腸内細菌によって還元を受けるというのは、実は中に書いてあって、これをずっと見てみると、特にラットとマウスでは尿中、糞中から原体（未変化体）が検出されないというふうに書いてあるのです。血中あるいは組織の代謝物も含めたデータがないので何とも言えませんが、このとき見たときは、ひょっとしたらニトロ基はほとんど腸内細菌で還元されて、還元されたものが吸収されるかなと思ってよく見ると、こういう表記がありました。

ところが、ニワトリでは未変化体が実は検出されていますので、ある程度吸収はされているかもしれないですけども、基本的にかんがりの部分が腸内細菌で還元されたものが吸収されていると言うほうが正確なところかなというふうに感じましたので、一応、この文章を入れさせていただきました。重要なポイントだと思います。

○小野座長

杉原先生、この案でよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。基本的にはそれで結構でございます。

吸収率がそんなににもよくないのですけれども、恐らくアミノ基になったほうが吸収されやすいかな。ニトロのほうがされやすいですか。

○永田専門委員

いや、ニトロなのですよ。私もニトロだろうと思ったのですが、これ全体を見ると、先ほど言いましたように、還元されたもののほうが吸収されやすいのかなというふうな印象を受けました。

○小野座長

ありがとうございました。

それから、同じく18ページ目の排泄の尿中・糞中排泄①の試験。これについては、②の試験もありますし、1群2匹なので参考資料としたらどうかという意見ですが、これはどうでしょうか。

○永田専門委員

いや、これは私の意見で、皆様方が賛同されるかどうかなのです。

○小野座長

杉原先生はどうお考えでしょうか。

○杉原専門委員

次の②の試験もありますので、参考でもいいかと思います。

○小野座長

bの試験も確かにあるのですけれども、aの試験は標識体が2種類あって、bの試験は1種類だけみたいなのですが、その辺はどうですか。

○永田専門委員

今までいろいろな剤でみてきたところで、1つはGLP、非GLPということもあるし、検体が2検体であるというところが、今までは実験がある試験に関しては、比較的、参考資料というふうな流れがあったと思うので、そこにある意味では合わせたということでありまうけれども、今、おっしゃったように、ラベル体が違うところがあるというのであれば、それは評価可能かと思いますので、その辺のところを皆さんで御判断いただければいいと思います。

○杉原専門委員

2番のほうもあまり数値的には変わらないので、そのままでいいかとも思います。

○小野座長

事務局に確認ですが、通常はこういう場合、どうしてきたかとか、何かあれば教えてください。

○横山課長補佐

ルールというのはないのですけれども、匹数が少なく、科学的なエビデンスとしてあまり高くないときは、個別の試験で判断していただいています。

ただ、今回、その下に試験があるから要らないという理由ではなくて、標識体の種類が違いますので、そういう理由ではなくて、この試験についてジャッジしていただいて、それを議事に残していただければと思います。

○小野座長

非GLPですが、試験自体が信用できないということではないですね。

では、第2版でもありますし、ここはこのままということよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。

○小野座長

では、ここはこのままということにさせていただきます。

それから、畜産動物のヤギの試験、新たに追加されたニワトリの試験ですか。たくさん数字が入れてありますが、杉原先生、この辺は特によろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。すごく細かい数字で読み取るのが大変だったと思います。直していただいたので結構でございます。

○小野座長

永田先生もこれはよろしいですか。

○永田専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、引き続き、植物体内運命試験のほうの説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

植物体内運命試験について、今回新たに追加されたデータ等はございません。こちらについても、最近の評価書のまとめ方に従って記載を追記しております。

具体的に申し上げますと、各作物の最後の部分に代謝経路を記載しておりますが、こちらは一番最後の26ページの一番下の37行目からの部分に記載をしております。こちらについて、腰岡先生、中山先生からコメントをいただいております。

代謝経路ですけれども、1つ目がフェニル基2位又は6位のニトロ基の還元による代謝物C及びDの生成。

2つ目が、フェニル基3位の「脱ハロゲン化」というものは消していただきまして、塩素原子の水酸基置換による代謝物Bの生成。

3つ目として、フェニル基2位のニトロ基の水酸基置換による代謝物Nの生成。

4つ目として、こちらは二重線の部分が中山先生から御修文いただいている部分になりますが、「代謝物Dへのシステインによるフェニル基3位の塩素原子の置換とそれに続くアミノ基のグリコシル基の置換による代謝物Kの生成及び⑤ピリジン環3位のトリフルオロメチル基の酸化による代謝物Fの生成と推定された」としております。こちらはそのまま記載しておりますが、後ほど、こちらの記載で合っていますか、御教示していただけるとありがたいと思います。

27ページの8行目から環境の試験といたしまして土壌中運命試験から記載しておりますが、こちらの環境の試験につきましても、今回、新たに追加データ等はございません。

30ページに進んでいただきまして、5行目から作物等残留試験といたしまして、まず今回、追加の申請によりまして作物残留試験が追加されております。そちらで一部修正をいたしております。

結果につきましては、後ろの別紙3の1に示しておりますが、まず、国内につきましては特に変更等はございません。

海外につきましては、これまでとうがらしを最大残留としておりましたが、ブルーベリーに変更になりまして、さらに代謝物Kについても今回の分析対象とされておりましたので、そちらの記載を追記しております。

20行目から畜産物残留試験です。こちらが今回追加された試験でして、泌乳牛で行われております。こちらにつきまして、次の31ページの3行目から杉原先生に御修文いただいております。飼料相当投与「区」としておりましたが、こちらを「群」というふうに修正をいただいております。

結果につきましては、後ろの89ページになりますが、別紙4として記載しております。こちらにつきましても、杉原先生より一部用語の修正をいただいております。

試験の結果といたしましては、フルアジナムについては全ての試料で定量限界未満で、代謝物DとEの最大残留量として、それぞれ腹部脂肪に最大の残留値が出ているという結果になっております。

10行目からのボックスになりますが、杉原先生からコメントをいただいております。脚注3が30ページの一番下のところから31ページの下の部分にございまして、こちらについて、31ページの波線の部分を「及びその3倍、10倍を設定した」に変更したほうがよいのではということで御指摘をいただいております。

今回、このように最大飼料負荷量と比較して高かった、というふうに記載している理由といたしまして、飼料として利用される作物におけるフルアジナムの残留値を考慮した場合、乳牛における最大飼料負荷量は本試験の最小投与量より低いと考えられることから、この記載としております。

12行目から推定摂取量です。また、後ろのほうになりますが、92ページの別紙5に推定摂取量の試算の詳細を記載しておりますが、こちらについて、採用した数値に誤りがございましたので、腰岡先生よりその点を御指摘いただきまして、数値の修正と再計算をいたしております。その結果ですが、31ページの表9に記載をしております。

残留試験までは以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験に関しましては、27ページの代謝経路の部分で腰岡先生と中山先生に修文いただいておりますが、腰岡先生はこれでよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。いいと思います。

○小野座長

中山先生もこちらで。

○中山専門委員



はい。大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございます。

アミノ基のグリコシル基の置換というのはこれで合っていますか。

○中山専門委員

そうですね。これは代謝が、この構造どおりだとするととても複雑なのですけれども、結局、このシステインのNH<sub>2</sub>がグルコシル基に全く変わっているのです、この表現でいいのではないかなと私は思っているのです。

○小野座長

専門の先生がそれであれば結構です。ありがとうございます。

それから、土壤中運命試験、水中運命試験等についてはコメントはいただいております。

畜産物残留試験の脚注の部分について、杉原先生より「比較して高かった」を「及び3倍、10倍に設定した」に変更したほうがよいのではというコメントですが、先生、これは。

○杉原専門委員

そのような事務局のほうの記載でこれまでやっていらっしゃるのでしたら、結構でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それであれば、今回は事務局のこの記載ということで。

これはページが30ページから31ページに脚注が流れているのは何とかならないですか。

○横山課長補佐

直します。すみませんでした。

○小野座長

それから、推定摂取量について、腰岡先生より修正、御確認をとということで、事務局より修正いただいておりますが、こちらについてもよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

はい。結構です。

それで、さっきの指摘されたところですが、27ページの3行目が「アミノ基のグリコシル基の置換による」となっていて「の」で重なりがあるので「アミノ基のグリコシル基置換による」にしておいたほうが良いと思います。

○小野座長

では、事務局、アミノ基のグリコシル基置換というふうに修正をお願いします。

毒性の前の部分はこれで終了したと思います。

それでは、一般薬理試験の部分から説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

評価書32ページをお願いいたします。

上から2つ目のボックスになりますが、【事務局より】としまして、毒性についてはADI設定済みですが、最近の記載に合わせて一部修正しているということと、ARfDを設定いただくに当たり、毒性所見の発生時期、用量等を追記しましたという御説明をさせていただいております。

あと、ADIの設定根拠であるイヌの1年間の慢性毒性試験の最小毒性量で、肝臓の所見は認められておりませんので、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは今回の評価書では行っておりません。

こちらについて、小野先生からいづれも了承しましたということでコメントをいただいております。

32ページの2行目から一般薬理試験になります。

こちらはマウス、ラット、ウサギで行われておりまして、今回は特に修正等を行っておりません。

ページをめくっていただきまして、33ページの3行目から急性毒性試験となっております。

まず、表11が原体で行われております試験になっておりまして、用量、発生時期等を追記させていただいております。原体は、LD<sub>50</sub>で大体5,000程度というものになっております。

あと、次のページの吸入毒性の部分になりますが、脚注aといたしまして、4時間暴露ということで暴露時間を追記いたしております。

ページをめくっていただきまして、35ページの表12は代謝物と原体混在物で行われている急性毒性試験になります。

代謝物B、Cの試験についてですが、初版で動物の種類の記載に誤りがありましたので、修正をいたしております。

その下の8行目から(2)急性神経毒性試験です。

こちらにつきまして、19行目から事務局よりボックスを設けておりまして、まず1つ目ですが、今回提出された抄録の記載がこれまでの版と修正されておりまして、これまでの版では神経学的検査の結果のみ記載されておりまして、そちらの神経学的検査は特に所見が出ておりませんでして、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量2,000としていたのですが、今回、提出されて修正されたものと、有意差の認められた状態観察項目というものが追記されておりまして、こちらは初版の審議で評価資料として抄録を参照しているのですけれども、これらの変化が認められたことが前回の審議では確認されておりません。

そのため、15行目から修正案といたしまして、この試験の1,000 mg/kg体重の投与群の雌雄で軟便が出たことと、同じ投与群の雌で運動の低下がみられたということで、無毒性量は雌雄とも50 mg/kg体重であると考えられたというふうに記載を修正する案として御

提案いたしております。こちらの扱いについて、後ほど御検討いただければと思います。

そちらにつきまして、佐藤先生、小野先生、高木先生、美谷島先生より、同意いたしますというコメントをいただいております。美谷島先生より、1,000 mg/kg体重の投与群の雌雄における軟便と雌における運動の低下は毒性と捉えてよいと思いますということと「運動能の低下は、同用量の雄でも低下傾向があるようにみえましたが、そもそも用量依存もなく毒性として取り上げるのは雌のみということで同意します」ということでコメントをいただいております。

この試験につきまして、事務局よりもう一つ、2つ目といたしまして、こちらの修正案を御了承いただける場合ということで、無毒性量が50 mg/kg体重になるため、こちらをARfDのエンドポイントとしますという案を御提案しております。こちらにつきましても、先生方から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。

36ページの2行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験になりまして、こちらは特に修正等はありません。

急性試験については以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

急性毒性試験、それから、眼・皮膚刺激性、感作性まで説明いただきました。

事務局から（２）の急性毒性試験について、前回の評価の際には詳しいデータはなかったのですか。抄録の記載が前回から修正されたということで、今回、1,000 mg/kg体重で認められた軟便、運動能の低下について、毒性とするべきか、ARfDのエンドポイントとするべきかといった確認がされまして、先生方はいずれも同意ということですが、特にコメントはよろしいでしょうか。

では、皆さん同意ということで、そこまでのところで、ほかに特にコメントはいただいているのですが、何か追加でコメントがある先生がいましたら。

よろしいですか。

先生、どうぞ。

○納屋座長代理

9番のことを言っているのですか。

○小野座長

刺激性ですか。いいですよ。

○納屋座長代理

すみません。守備外なのですけれども、ちょっと気になったので、事務局にお尋ねします。

9の皮膚感作性試験成績で、表13がありますね。これは整合性がとれていないように思ったので、整理しなくていいのですかという質問なのです。2番目からは陽性だとか陰性と書いてあるけれども、一番上だけ弱い皮膚感作性と書いてあって、何となく表現方法が違

うので、統一されるのがいいのではないかと、余計なこととは思いましたが、ちょっと申し上げてみました。

以上です。

○横山課長補佐

確認しますが、例えば弱い陽性ですか。

○小野座長

感作性試験概要と書いてあるので陽性と書けばきっと感作性があったとわかると思うので弱い皮膚感作性とわざわざ書かなくても、そこは陽性（軽度）みたいな感じでいいのではないですか。

ありがとうございます。では、事務局のほうで御検討ください。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

続きまして、亜急性毒性試験から先の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

37ページの1行目から亜急性毒性試験です。

（1）の試験につきましては、所見の発現した時期を追記しております。

38ページの18行目から、こちらは（4）90日間亜急性神経毒性試験がラットで行われております。こちらにつきまして、事務局よりボックスを設けておりまして、混餌投与試験における投与初期に認められた体重増加抑制なのですけれども、こちらは混餌で行われておりますので、摂餌量減少を伴っておりまして、摂餌忌避の可能性もあることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで記載しております。

同じくこの試験とあわせて、次の（5）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）②の試験と、後ろのほうになりますけれども11. 慢性毒性試験の（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験がラットで行われております。こちらについても同様に、摂餌忌避の可能性が考えられる体重増加抑制が認められましたので、同様にARfDのエンドポイントとしませんでしたという案について御提案いたしております。こちらにつきまして、先生方から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。

あとの亜急性毒性試験につきましては投与時期の追記のみとなっております、特にコメント等はいただいております。

亜急性毒性試験は以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

亜急性毒性試験、慢性毒性試験に関しては、ARfDの参考のための発現時期の追記がされている以外は特に変更はないです。

いずれも体重増加抑制は認められていますが、幾つかの試験で摂餌量減少を伴っている

ために、急性参照用量のエンドポイントとはしませんでしたという事務局からの提案に、いずれの先生方も同意ということでよろしいでしょうか。

亜急性毒性、慢性毒性の部分を通して、特にコメント等はありませんか。よろしいですか。

先生方に同意をいただきましたので、先に進みたいと思います。

慢性はまだ終わっていないのですか。

○一ノ瀬専門職

はい。

○小野座長

すみません。では、慢性の部分をお願いします。

○一ノ瀬専門職

慢性試験は40ページの7行目からございます。11. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

8行目からの1年間慢性毒性試験はイヌで行われておりまして、こちらについて事務局よりボックスを設けております。

1つ目ですが、50 mg/kg体重/日投与群で流涎が認められておりますが、こちらは報告書では投与後1～4時間というふうに記載をされておりまして、実際の日数ですとか、そういう記載はありませんでした。

詳細を調べたところ、雄は投与2週間からの発現ということで、雌については投与1週間であったのですが、発現数は対照群と同じ1例だったということで、今回はARfDのエンドポイントとしない案として御提案しております。こちらにつきまして、次のページになりますが、先生方から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。

あと、2つ目の事務局からになりますけれども、50 mg/kg体重/日投与群の雄と10 mg/kg体重/日投与群の雌で見られた鼻乾につきまして、こちらも投与1週間以降に認められているのですが、発現が散発的と考えられたため、ARfDのエンドポイントとしない案としております。こちらにつきましても、先生方から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。

慢性毒性試験は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

失礼しました。併合試験の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないとまとめたので、終わったかと思ってしまいました。

慢性毒性試験の部分に追加で、イヌの1年間の試験で流涎及び鼻乾が認められていますが、発現が散発的であるといったことや、発現時期が必ずしも投与1回目というわけではないということで、ARfDのエンドポイントとはしないという事務局案について、いずれの先生方も御同意ということでよろしいでしょうか。

ほかは特に新たに追加された部分等はありませんが、全体を通して特にコメントはござ

いませんでしょうか。

それでは、慢性毒性試験の部分は御同意いただきましたので、生殖発生毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

#### ○一ノ瀬専門職

生殖発生毒性試験は、45ページの5行目からお願いいたします。

まず1つ目、2世代繁殖試験がラットで行われていますが、こちらにつきまして、藤井先生よりコメントをいただいております。下にボックスを設けさせていただきました。

1つ目ですけれども、15行目にございます網掛けの部分につきまして、摂餌量減少とありまして、こちらは児動物の結果というふうに記載していたのですけれども、親動物の所見ではないでしょうかというコメントをいただきまして、確認し、13行目に記載を追記しまして、15行目の児動物としての記載は削除する案とさせていただきました。

2つ目です。本文20行目の部分になりますが、繁殖能に対する影響は認められなかったという記載をしておりますが、そちらにつきまして確認ですけれども、500 ppm投与群でF<sub>1</sub>親動物の着床数の減少ですとか、F<sub>2</sub>児動物で同腹数の減少等が認められていますが、前回の審議でも、影響しないと判断されたのでしょうかというコメントをいただきまして、議事録等を確認しましたところ、初版の評価のときに、米国及びカナダの評価でこの試験の500 ppm投与群で着床数の減少が認められたことを根拠に、繁殖毒性に対する無毒性量を100 ppmというふうに設定されておりますが、そのことについて御確認いただきまして、現在の判断とされております。

続きまして、46ページの2行目から発生毒性試験、こちらはラットで行われている試験になります。

こちらは、まず46ページの下ボックスから御説明させていただきますが、【事務局より】としまして、①として、こちらについても、今回、抄録の記載が修正されておりました。修正前は軽度減少のみ記載されていたのですけれども、250 mg/kg体重/日の投与群で有意差が認められているため、修正案を作成しております。

そちらの修正案ですが、46ページの9行目からの記載になっております。

初版の審議の際、評価資料として抄録を参照されておりました、データが確認されておられませんので、こちらについて、再度、御確認をお願いしているところです。

こちらにつきまして、納屋先生、八田先生から了承しましたということで、納屋先生からも適切ですというコメントをいただいております。

藤井先生からコメントを記入しましたということでいただいております、その藤井先生からのコメントは46ページの中ほど、13行目からのボックスになるのですけれども、こちらは3ついただいております。

まず1つ目ですが、波線部分が本文にも修正部分にもございますけれども、こちらは泌尿生殖器の汚染の、発生時期不明という記載につきましては、抄録と原著のほうで投与期

間中という記載がありますということでコメントをいただいております。

こちらにつきましては、この所見自体は14匹で認められているのですが、報告書でも症状が発現し始めた時期が不明ということでありまして、今回、こちらについては発生時期不明ということで記載しております。

藤井先生からいただいている2つ目と3つ目のコメントは同じ趣旨になりますが、2つ目のコメントは二重線の部分になりまして妊娠6～8日以降というふうに記載しているところなのですが、妊娠6～8日とあわせて9～11日もありますというコメントをいただいております。12日以降は対照群とほぼ同じ値ということです。

3つ目につきましては、こちらは破線の部分になりますが妊娠6～15日以降と記載しておりますが、こちらにつきましても「6～15日及び6～20日の累積増加量（妊娠16～20日は対照群より高値です）」ということでコメントをいただいております。

こちらの2、3につきましては、ARfDの設定のために追記した部分となりまして、投与初期の発現時期がわかるように、投与初期の部分のみ追記しているというものになります。

下のボックスに戻っていただきまして、次の47ページの事務局からの②になりますが、こちらは50 mg/kg体重/日投与群で妊娠6～15日、投与初期に体重増加抑制が認められています。

こちらにつきましては、対照群と比較して僅かな変化であったということで、ARfDのエンドポイントとしない案を御提案させていただいております。

③につきましても250 mg/kg体重/日の投与群の母動物の摂餌量減少とありますが、こちらの摂餌量減少を毒性とする場合は、妊娠6～8日から減少が認められていますが、この間の摂餌量は対照群17 gに対して13 g」と、体重の変化につきましても確認したところ、僅かと考えられることから、ARfDのエンドポイントとしない案として御提案させていただいております。

こちらにつきましては、納屋先生より事務局の判断を支持しますということ、藤井先生からも妊娠6～7日の摂餌量がどの程度減少したかは不明なので、②の体重変化における判断でよいと思いますというコメントをいただいております。八田先生からも同意ということでコメントをいただいております。

47ページの2行目から（3）のラットで行われている試験になります。こちらにつきまして、次のページに藤井先生よりコメントをいただいております。

まず1つ目ですが、47ページの7行目に補正体重及び補正体重増加量と波線で記載しておりますが、こちらについては妊娠子宮重量にも有意な低値がみられていますということでコメントをいただいております。

続きまして2つ目ですが、47ページ7行目の後半の一番後ろの二重線部分になりますが試験終了時というふうに記載をしていたところになりますが、こちらは47ページの下の方に脚注があるので、時期の記載は必要ないと思いますということで御提案いただいております。

ります。こちらは試験終了時という記載につきましては、脚注の記載から時期がわかるため、記載を削除する案とさせていただきます。

48ページの下の方の2つ目のボックスになりますが、こちらは事務局より御提案をいたしております。

まず、50 mg/kg体重/日の投与群で、投与初期に体重増加抑制と摂餌量減少が認められていることについて、こちらは50 mg/kg体重/日については体重変化は僅かなので、ARfDのエンドポイントとはしなかったということとあわせて、300 mg/kg体重/日につきましては、こちらは体重変化は大きいと考えまして、-7 gで、こちらをARfDのエンドポイントとする案とさせていただきます。

こちらにつきまして、先生方からコメントをいただきまして、納屋先生より事務局の判断を支持します、八田先生も同意しますといただいております。

藤井先生より確認をいただいております、50 mg/kg体重/日の低値について、統計学的に有意な差がついていますが、僅かな変化としてARfDの対象に含めないのでしょうかということでコメントをいただいております、こちらの50 mg/kg体重/日の妊娠につきましては、妊娠6～20日の体重増加量について、統計学的有意差ということで抄録にも示してありましたが、こちらは今回、投与初期である妊娠6～7日の体重増加量に基づいて御確認をお願いしているところとなっております。

先に進みまして、48ページの6行目から、ウサギで行われております（4）発生毒性試験で、こちらは1つ目の試験になっております。

こちらはページをめくっていただきまして、次のページに事務局よりボックスを設けております。

まず1つ目ですが、12 mg/kg体重/日の投与群で、妊娠6～8日に体重増加抑制が認められております。こちらにつきましては、確認しましたところ、投与初期の変化が僅かであったということで、ARfDのエンドポイントとはしない案としております。

2つ目になりますが、こちらにつきまして、4 mg/kg体重/日で認められておりますが、着床後胚死亡率が増加しております。こちらにつきまして、母動物で摂餌量減少等の毒性影響が認められていますが、体重に変化がなく、2例であるものの流産も認められているため、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとして御提案させていただきます。

追加にはなりますが、EPAでは全胚吸収、胎児の骨格異常のNOAELで7 mg/kg体重/日、EFSAでもdevelopmental NOAELとして7 mg/kg体重/日としております。

カナダにつきましては、母動物の摂餌量減少、肝臓の病理学的変化のNOAELを4 mg/kg体重/日として、それぞれを根拠に、カナダについてはこちらにさらに安全係数として3を追加しておりますが、ARfDのエンドポイントとしております。

こちらにつきまして、まず1つ目のARfDのエンドポイントとしない案につきまして、納屋先生、藤井先生、八田先生から、支持しますということでコメントをいただいております。



ます。

2 つ目につきまして、こちらも納屋先生から事務局の判断を支持しますということとあわせて、初版の審議の際に4 mg/kg体重の着床後死亡率25.9%（有意差なし）を検体の影響と判断して、NOAELを2 mg/kg体重としております。その際には、12 mg/kg体重での骨格検査では骨格異常ありとはしていませんでした。

あと、原著を今回確認しましたが、骨格異常と判断する根拠はありませんでした。もしかしたら、EPAは胸骨分節癒合に影響と考えたのかもしれませんが、いずれにしても、さきの審議結果を変更する必要はないと考えますということで、追加でコメントをいただいております。

②につきまして、藤井先生、八田先生からも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。藤井先生からは、そこからさらに、前の48ページの12行目の網掛けの摂餌量減少という部分になりますが、こちらにつきまして7 mg/kg体重/日以上投与群でという記載が必要かと思っております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確認したところ、摂餌量減少につきまして、7 mg/kg体重/日以上で有意差がついているというものになるのですけれども、その記載の修正につきまして「7 mg/kg体重/日」を「摂餌量減少」の前に置きますと、その後ろの肝細胞肥大ですとか肺の所見につきましても加えて「7 mg/kg体重/日」を記載したほうがいいのかどうなのか。この点について、後ほど御教示いただければと思います。

先に進みまして、50ページの9行目から発達神経毒性試験で、こちらはラットで実施されているものになります。

評価書に記載の誤りが1つございまして、15行目の藤井専門委員コメントに基づきという四角囲いの前の部分で網掛け部分というふうに記載しておりますが、こちらを修正して網掛け部分ではなく二重線部分ということで御確認ください。

まず、この試験、18行目からのボックスになりますが、10 mg/kg体重/日投与群で、投与初期に体重増加抑制が認められております。こちらは対照群と比較して、結果は変化が僅かというふうに考えまして、こちらについてARfDのエンドポイントとしない案として御提案させていただきました。

こちらにつきまして、納屋先生、藤井先生、八田先生から同意いたします、支持しますということでコメントをいただいております。先ほど御説明しました二重線の部分につきまして、藤井先生よりコメントをいただいております。こちらの記載につきまして、50 mg/kg体重/日は妊娠6～14日と6～20日、10 mg/kg体重/日につきましては妊娠6～14日で、哺育期以降は有意差はないようですということ。

あと、児動物で50 mg/kg体重/日は全観察期間、10 mg/kg体重/日は哺育7日まで有意な低値が認められていますということでコメントをいただいております。こちらはちょっと見えにくいのですけれども、14行目の50 mg/kg体重/日の所見の発現日数のところに妊娠6～14日以降ということで「以降」の部分を追記させていただきました。

発生毒性試験までは以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ちょっと細かいコメントをそれぞれいただいているようですので、1つずつ見ていきたいと思います。

まず初めに、45ページの(1) 2世代繁殖試験(ラット)で行われたものですが、藤井先生から、摂餌量の減少については、親動物の所見ではないでしょうかということで、こちらは親動物の所見であるということで事務局から修正いただいておりますので、これによろしいかと思います。

②の500 ppm投与群でF<sub>1</sub>親動物の着床数の減少、並びにF<sub>2</sub>児動物云々という部分は、前回の審議では、事務局からの回答にございますように、米国、カナダでは毒性と捉えているようですが、現在の判断とされたということですのでけれども、藤井先生、コメントをいただければと思います。

○藤井専門委員

500 ppmの毒性量での変化というか、影響であるということで、前回の御判断ということとで了承いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

では、御了承いただきましたので、今の文章でよろしいかと思います。

お願いします。

○納屋座長代理

2世代繁殖試験の繁殖能に対する影響が海外ではあったというふうに判断して、前回、ここで判断していないのは何かというお尋ねがありましたので、9年前にどうも、私がみているようです。そのときのおぼろげなる記憶なのですが、御説明をさせていただきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○小野座長

お願いします。

○納屋座長代理

では、恐れ入りますが、農薬抄録の307ページ。これは多分、9年前と同じ内容だろうと思っていますが、もしそうでなかったら今からの説明は変なことになりますけれども、そうだと仮定します。

だから、このとき、私が担当していたはずなので、2009年の確認第一部会の第27回で、インポートトレランスで評価をしたときのことだろうと思うのです。

それで、この500で、右側の欄です。親がF<sub>1</sub>、児動物がF<sub>2</sub>で、着床痕数が500 ppm、12.2で有意差がついている。このときの対象が15.3で、これは明らかに差はあるのです。そして、子供の数が500 pmでは10.8で、やはり有意差がついている。これに対して、対照群は

14.0。

なぜ、これを影響としていなかったのかという、ここの判断なのですが、着床痕数がもともと少なかったから、子供の数も少ない。着床後の生存の指数も、対照群が89に対して500 ppmが88ということで、影響がないというふうに当時は判断したのだろうと思うのです。おわかりいただけますでしょうか。

だから、親がF<sub>1</sub>になったときに、排卵した数がたまたま500 ppmは少なかった。排卵数が少ないから着床も少なかった。だから、生まれてきた子供も少なかったのだという解釈をここではしたのです。

ということで、当時の部会では、ここは繁殖に対する影響ではないと判断をして、外国の評価とは異なる判断になったということだった。何となくこういうふうに思い出しております。

御参考になればと思って、説明させていただきました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

藤井先生、何かコメントがございましたらお願いします。

○藤井専門委員

すみません。1つよろしいですか。

このデータの原著のほうを見たのですが、背景データが書いてありまして、着床数は背景データに入っておりまして、問題はないかと思います。

○小野座長

ありがとうございました。

ということですので、背景データの範囲内でもあるということで、このとおりにさせていただきますと思います。

それでは、先に進みます。

(2) 発生毒性試験(ラット)の①のほうで、これも藤井先生から、まず括弧内の波線部分の発生時期不明となっている部分ですか。原著では投与期間中との記載がありますということで、これは事務局からの説明では、この症状は結局、ARfDの参考のために、発現し始めた時期がそれぞれ書かれているということで、事務局が書いたのは、この泌尿生殖器の汚染について、発現し始めた時期がわからないという意味ですね。

ということなのですが、藤井先生、どうでしょうか。

○藤井専門委員

私がちょっと理解できておりませんで、ARfDのための記載だということではなくて、細かい記載なのかなというふうにしましたので、以下、全部細かいのはお許しをいただきたいと思うのですが、この一般状態の変化については、原著を見ましたけれども、個体別表が見当たりませんでしたので、不明ということだと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですので、ここはそのままということで。

それから、②、③の部分です。こちら、藤井先生はどこに有意差があるかを記載していただきましたが、評価書はARfDの参考にするためという形で、それぞれの症状が認められて、最初のところだけ書いているというようなつくりになっているので、細かいところまでは書かずに、今の事務局案の程度でよろしいかなと思うのです。

○藤井専門委員

よろしいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、抄録の修正を踏まえた修正案のほうでよろしいかと思います。

今の試験は、一番下のほうです。46ページの22行目に藤井先生から修文をいただいています。これは納屋先生、これでよろしいですか。

○納屋座長代理

「唇」を削除ですね。

○小野座長

それで「口蓋」にする。

○納屋座長代理

唇が変形したのは多分、口蓋が変形したからとなっているのでしょうね。御指摘のとおりで結構だと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、藤井先生の修文のとおりという形にさせていただきます。

事務局から摂餌量のデータが追加されて、体重増加について、それから、摂餌量について、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという事務局からの提案で、納屋先生、藤井先生、それから、八田先生、いずれの先生方も、事務局の提案で了解いたしましたということですのでよろしいでしょうか。追加のコメント等があれば。

藤井先生、よろしいですか。

○藤井専門委員

はい。結構でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、この評価に関しましては、事務局の提案どおり、ARfDのエンドポイントとはしないという形にさせていただきます。

それから、次に（３）発生毒性試験（ラット）②のものですが、こちらも藤井先生から

コメントをいただきまして、まず最初に、補正体重増加量の部分について、妊娠子宮重量にも有意な低値がみられていますということですが、藤井先生、これも記載したほうがいいですか。

○藤井専門委員

補正体重も補正体重増加量も妊娠子宮重量も全て低値になっている。補正体重を出す理由が、胎児だけ小さくなっている場合もあるということで、両方とも低下していることは言ったほうがいいと思うのです。

○小野座長

では、追記する形でよろしいですか。ここに並べて記載でいいですね。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

では、事務局のほうで。

順番とかはありますか。

○藤井専門委員

抄録に書いてある順番が。

○小野座長

では、妊娠子宮重量・補正体重及び補正体重増加量という形ですか。

納屋先生もそれでよろしいですか。

○納屋座長代理

いや、あまり補正体重は今まで書いてきていなかったもので、普通に体重だとか体重増加量だけにして、補正のことは言わないほうがいい。入れているから変なことになるのですよ。最近の評価書の書き方に合わせて、補正のところは削除したほうがいいと思います。

○小野座長

そうしたら、体重と妊娠子宮重量だけ書いておきますか。

○納屋座長代理

子宮重量も要らないと思います。

○小野座長

それも要らない。

○納屋座長代理

「親動物では」と書くと、子宮重量のことを書くと、胎児のことも含めて判断するので、今まで書いてきていないのですよ。ですから、親動物に関してこうだったというときには、基本的には症状発現があったかないかとか、体重がどうだったかとか、摂餌量がどうだったとか、その程度に大体とどめているのです。

特段、何か子宮重量について書かなければいけないような、特記すべきようなことがあれば、またそれは別項に書けばいいと思うのですけれども、今回の場合には一般的なこと

で済むはずなので、わざわざ子宮重量ですとか補正体重ですとかをあえて書く必要はないです。書くことによって、むしろ解釈が複雑になって、説明がアンクリアになると考えます。

○小野座長

ありがとうございます。

恐らく今、ここを見ていて思ったのですけれども、普通の体重と体重増加量に関しては、その次の文章のところに「50 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少」という文章があるので、それで300のところの補正体重だけ特出しして書いたのだと思うのです。

だから、その場合は300の記載はなしで、300の云々かんぬんというのはなしにして「母動物では50 mg/kg体重/日以上で」というところからスタートということで、藤井先生もそれでよろしいですか。

○藤井専門委員

はい。いいと思います。

○小野座長

では、そのような形で整理していただければと思います。

それから、藤井先生からのコメントの②の部分です。これは「脚注があるので、時期の記載は」というのは、ここの部分は削除になるので、それこそなしということにしたいと思います。

あと、事務局から、300での所見についてはARfDのエンドポイントとしましたということに関しては、納屋先生、八田先生、それから、藤井先生から、とりあえずは御同意いただいているということで、藤井先生から、50 mg/kg体重/日の低値にも統計学的有意差がついていますがという質問がございしますが、これは事務局からの回答のとおり、50 mg/kg体重/日での体重については、6～20日の増加量を見た場合は有意差がついていますが、6～7日の初期のところだけみた場合は差がないので、ここでARfDのエンドポイントという形のために、そこはとらないという説明になっています。

藤井先生、これでよろしいですか。

○藤井専門委員

恐れ入りますが、6～7日も有意差がついていると思うのですが、どうでしょうか。見間違いかどうか。原データのレポートの、T-4.2Aの59ページです。

○濱砂課長補佐

073\_T-4.2Aの、403枚ありまして、その59かと思います。

○横山課長補佐

すみません。このボックスの一番下の【事務局より】に誤りがありまして、申しわけございません。

そもそも事務局が思ったのは、このボックスの一番上にありますとおり、その程度を見

ると、対照群に比べた変化量が大きくないので50はよくて、程度をみて、対照群で+4 gのところを、50 mgでは±0、300ですと-7 gとなっていて、そこを見たのですけれども、その点について御確認いただければと思います。

○吉田（緑）委員

すみません。本剤は非常に強い眼刺激性があるのです。ということは、ローカルエフェクトがある剤というようなことも織り込んで、強制経口の場合とそうでない場合でARfDのことを少し先生方に勘案していただけるとありがたいと思っています。

○藤井専門委員

私の質問は、統計学的な有意な差がついているときにどう考えるのかをお聞きしていたのですが、程度のことで言えば、程度は僅かという判断で構わないと思います。

○小野座長

ありがとうございます。私の説明が悪かったかもしれないですね。

6～7日も有意差はあるのですけれども、50のほうでは、その程度をみると大きくはないということで、今、吉田先生のほうからも少しコメントがありましたけれども、本剤は感作性、刺激性ともに非常に強い剤であるという部分も含めて、恐らく300のほうは影響だろうという形で、そちらをARfDのエンドポイントとするという形で先生方、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○納屋座長代理

藤井先生に御説明をしなければいけないかと思っています。

この急性参照用量の対照試験が、ラット、ウサギの発生毒性試験であることが結構多いのです。というのは、投与開始から毎日体重を測っているのは、このぐらいの試験しかないのです。ラットやイヌの亜急性毒性試験は1週間に1回しか体重を測りませんから、その間で体重変化とかというのは、1回投与して次の日にどうかということがみられないのです。

片や発生毒性試験は、毎日体重を測れというふうにガイドラインで規定していますので、大体、この試験がかなりの根拠試験になってきます。

事務局の方々は、これまでは妊娠6～7日の初期変化のときに有意差があれば、大体いつも拾ってくださっているのです。そこを私が、この程度は無視しようねと言ってエキスパートジャッジで否定していることが多いのです。特に皮膚刺激性ですとか眼刺激性があるような剤については、そちらの物理的な影響があるから、薬剤の影響ではないこともあるねということで、今までさんざんと事務局に汗をかいていただいております。

そういうこともあって、先ほど横山さんからおっしゃったように、50のほうは程度が僅かだから、これはしませんでしたという判断をしていただくように現在はなったのです。お互いが今、学習中なのです。そういう背景があるということを御説明申し上げます。

○藤井専門委員

どうもありがとうございました。

○小野座長

納屋先生、説明ありがとうございました。

統計学的有意差ももちろん目安にはなりますが、最終的にはエキスパートジャッジということで、先生方、よろしくお願いいたします。

では、この（３）の試験に関しては、事務局の提案どおり、300をARfDのエンドポイントということにしたいと思います。

それから、先に進みます。（４）発生毒性試験のウサギのものですが、事務局からの前に藤井先生から網かけ部分、48ページの12行目の摂餌量減少は7 mg/kg体重/日からではないかということで、今の書いてある場所だと4 mg/kg体重/日からのように見えてしまうということだと思うのですが、そういうことでよろしいですか。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

その摂餌量減少の後ろの肝細胞肥大だとか胸腔内液体貯留だとか、この辺は4 mg/kg体重/日からのままでいいのですか。そちらも7 mg/kg体重/日ですか。

○藤井専門委員

4 mg/kg体重/日でも1例発生していますので、ここはどこで切るかだと思います。

○横山課長補佐

抄録ですと326ページになっていまして、一度御判断いただいたところかとは思いますが、念のために藤井先生からの御質問にお答えしますと、326ページにありますとおり、まず摂餌量につきましては、御指摘いただいたとおり、有意差があるものが7 mg/kg体重/日以上になっております。

ただ、肝臓の肝細胞肥大につきましては、有意差があるのが7 mg/kg体重/日からなので、すけれども、4 mg/kg体重/日でも対照群0に対して3例出ておりましたり、腹腔内液体貯留が4 mg/kg体重/日でも2例出ている。

感染症のほうは、以前、抄録の本文のほうに書いてあったのですが、やはり4 mg/kg体重/日で2例、7 mg/kg体重/日で2例、12 mg/kg体重/日で1例というようなこともありまして、ここはちょっと線を引きにくいところかなと思います。

今回、藤井先生が気になられたのが摂餌量減少ということでしたら、重版でもありますし、摂餌量減少のところだけみていただくというやり方もあるかと思いますが、御確認をお願いします。

○小野座長

ということで、納屋先生、どうでしょうか。

○納屋座長代理

摂餌量が7 mg/kg体重/日から減っているというのは追加記載していいと思いますが、そ



うすると肝細胞肥大も7からで合うし、肺に感染というのも7からあるねと言えないことでもないので、大体合うのではないですか。「7 mg/kg体重/日以上で」というふうに「摂餌量減少」の前に入れば、それでそんなに過去の評価と変わることはないような気がします。が、いかがでしょうか。

○小野座長

藤井先生もそれでよろしいですか。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

それでは、記載の順番ですけれども、母動物では12で云々かんぬん、4で云々かんぬんとなっていますので「体重増加抑制」の後ろに「7 mg/kg体重/日で摂餌量減少」とその他のものを並べて、その後ろに「4 mg/kg体重/日で」という順番にしたいと思いますけれども、先生方、それでいいですか。

○納屋座長代理

お任せします。

○小野座長

藤井先生もよろしいですか。

○藤井専門委員

はい。

○小野座長

では、事務局のほうで摂餌量減少から並べてある所見をセットで7 mg/kg体重/日以上ということにして、12 mg/kg体重/日の体重増加抑制の後ろに持っていくというような形で整理をしていただければと思います。よろしくお願いします。

事務局からで、①、②で、①は、12 mg/kg体重/日の体重増加抑制についてはARfDのエンドポイントとはしませんでした。

それから、4 mg/kg体重/日で認められた着床後の胚死亡率の増加についてはARfDのエンドポイントとしましたということですが、納屋先生、藤井先生、八田先生、いずれの先生方も御同意いただいたということで、納屋先生は前回審議の際の状況をコメントでいただいていますけれども、説明をいただけるとありがたいです。よろしくお願いします。

○納屋座長代理

これも9年前のことなので、いいかげんな記憶なのですが、多分、事務局案は、25.9は最初は言っていなかったような気がするのだけれども、私が1人でここは影響だと言って無毒性量を下げたような気がするのです。それで結局、下げて無毒性量が2になってしまったような気がするのです。よその国の評価と違うのはここだろうと思います。

よその国は多分、12 mg/kg体重/日の着床後胚死亡率20.0%を根拠にして、その下から無毒性だとか何やかんややってという、developmental何とかが必要だということとをどこか

の国がやった。でも、私はもっと厳しいところで、4も影響だとしてしまったので、当然、この試験の無毒性量は2に下がっている。

EPAが気にしている骨格異常というのはよくわからなかったので、もしかしたらこんなかもしれませんねということを、つぶやきとしてこのコメントにつけたという程度です。

いずれにしましても、2 mg/kg体重/日を無毒性量というふうに、世界で一番厳しい判断をしておりますので、特にこれは悪影響を及ぼすものではないと確信しております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、何かコメント、追加がありましたら、よろしくお願いいたします。

○藤井専門委員

私も、実は7 mg/kg体重/日の着床後胚死亡率がちょっと低くなっていますけれども、これは4 mg/kg体重/日を影響にとって構わないと思います。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、4 mg/kg体重/日を影響とするという事務局案どおりとしたいと思います。

先に進みたいと思います。

(5) 発生毒性試験（ウサギ）については、特にコメントはいただいております。

(6) 発達神経毒性試験、ラットのものですが、こちらは10 mg/kg体重/日以上 of 投与群で体重増加抑制が認められていますが、これは程度が僅かであったことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということで、いずれの先生方も御同意いただいております。

それから、藤井先生から二重下線部について、これは期間の部分ですけれども、これは先ほどと同じで、事務局ではどちらかというと、投与初期の急性参照用量の参考になるよという形で引っ張ってきていますが、藤井先生のコメントをもとに6～14日以降としたということですので、これでよろしいですか。

○藤井専門委員

すみません。これは先ほどと一緒に、私が間違った解釈をしていたので、今の記載のままでよいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、これで御同意いただいたということで、今の記載でよろしいかと思います。

では、生殖発生毒性の部分は終了いたしましたので、遺伝毒性試験の部分。

お願いします。

○佐藤専門委員

すみません。横から茶々を入れるようで申しわけないのですが（４）の試験のライン13に、「肝細胞肥大、肺に感染又は胸腔内液体貯留」と書いてありますが、テーブルのほうを見ますと、これは胸水貯留であって、肺のほうは肺水腫です。報告書を見ますと、炎症細胞等々を伴わない肺水腫であるということが書いてあるので、感染は多分間違いではないかと思うのです。

肝細胞肥大に伴って、４群と５群と言いますから、７と12ではかなり付随的な組織変化が出ているというようなことがレポートのサマリーのほうに書いてあったので、用語はちょっと見直したほうがいいと思います。具体的には「肺の水腫」あるいは「胸水貯留」と修正したほうがよいと思います。

○小野座長

今、抄録しか見ていないですが、そちらの表にも「肺水腫」「胸水貯留」と書いてありますので「肺の感染」は、今の先生のコメントをもとに「肺水腫」、それから「胸腔内液体貯留」も「胸水貯留」とするのがよろしいかと思しますので、そのように修正をお願いします。

先生、お願いします。

○納屋座長代理

すみません。「胸水貯留」だと4 mg/kg体重/日からになるので、今、7 mg/kg体重/日以上でこういう変化があったというふうにしているので、ちょっとまた整理が必要になってきますから、その辺は事務局にお任せします。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

これは今見ると、肺水腫も胸水貯留も肝細胞肥大も有意差はないですが、4 mg/kg体重/日からというのが多分、前回の判断だったのだと思うので、先ほど7にと言いましたが、摂餌量減少だけを7にして、用語は変えるにしても、それ以外は今の位置でということにしたいと思います。よろしくお願いします。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

それでは、遺伝毒性試験の部分について説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

50ページの20行目から遺伝毒性試験です。

こちらは今回、一部試験が追加されておりまして、追加された部分といたしましては52ページの表33の代謝物の試験になりますが、ページをめくっていただきまして、代謝物Bの小核試験、52ページの一番下の試験で、こちらが今回追加された試験となっております。

こちらを踏まえまして、先生方からコメントをいただいております、まず、51ページの本文中3行目です。こちらは太田先生より修正いただいております「細菌に対しては高濃度」と書いていたところを「低濃度域で生育阻害がみられた」ということで修正をいただいております。こちらとあわせまして、次の52ページの1行目にある表32の脚注についても「高濃度」を「低濃度」という形で修正をいただいております。

続きまして、表33を御覧いただきますと、53ページの一番下のところになりますが、原体混在物の復帰突然変異試験で陽性が出ております。

こちらにつきまして、太田先生より考察をいただいております、こちらは原体混在物6で陽性の結果が出ていることについて、太田先生に、初回審議の際の議事録を確認しましたということで、まず、原体での試験で混在物込みの試験なので、原体での試験結果をもって評価可能ですということで、原則論について異論はありませんということ。

あわせて、この混在物6の構造から、サルモネラ菌に対して特異的な代謝を経由して強い陽性になっているのではないかと。

あと、UDS試験とかで陰性の結果が出ているので、フォローアップ可能ですという考察をいただいております。

あわせて、安井先生からもコメントをいただいております、追加された代謝物Bのマウス小核試験に関して、適切に試験が行われているので、特に追加コメントはありませんということ。

混在物6のAmes試験陽性に関しても、先日、議事録について確認いただき、十分な議論が既になされているので、特にコメントはありませんということでございます。

遺伝毒性については以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

今回、代謝物Bの小核試験が追加されたということで、この剤は原体混在物6というのがAmesが陽性なのですか。

太田先生、コメントをいただけたらお願いします。

○太田専門委員

審議済みのところを蒸し返すようなことを書いてしまったのですが、なぜこうなったかといいますと、表32の復帰突然変異試験の右の結果のところ「陰性」の後にアステリスクがついていますね。これは脚注で、もとは初版の場合には高濃度域において生育阻害が認められたと書いてあったのです。普通、高濃度域における生育阻害はあえて書くほどのことはないのです、これは何だろうと思ったのです。

そうしたら、混在物でAmes陽性があった。でも、原体のほうで高濃度までやっていて、だから大丈夫ですよという議論かなと思って見ていたら、実は復帰突然変異試験が高濃度までできなかった。非常に低い濃度でも生育阻害ができていて、そうすると、十分に混在物の混入も込みでやったということが担保できないのではないかと。それはちゃんと議論さ

れたのかというところがちょっと不思議に思ったので、議事録を確認した次第です。

部会のほうでも、その後の幹事会のほうでも、この点は強い抗菌性があるということをちゃんと承知していて、その上で培養細胞のほうで陰性であった。それから、培養細胞の遺伝子突然変異試験で陰性であったということと、*in vivo*でもDNAの損傷を示すようなものはなかったという原体のデータで評価可能ではないかということは議論されておりました。

それでも、代謝物にAmes陽性があるのはちょっと気持ち悪いということなのですが、その構造を見ると、サルモネラ菌で特異的に働いたのではないか。そんなところまで踏み込んで議論されておりましたので、その議論に対して特に異存はありませんので、了承しますということであります。

そうしますと、表33のほうの脚注にも同じように「高濃度域で生育阻害が認められた」。何でまたここに書くのだろうと思ったのですけれども、これは恐らく原体のほうの強い生育阻害は、代謝物とか混在物が原因ではないことをあえて示したいのかなと推定しましたので、このまま残しておけばいいかなと思っております。

そういうことで、前回審議済みのところについては追加のコメントは特にございませぬ。今回追加された代謝物Bの小核試験ですけれども、これも特に問題ないと思っております。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生、特に問題ないというコメントでしたが、何かありましたらお願いします。

○安井専門委員

太田先生がおっしゃっているとおり、私も大体似たような考えを持ってしまして、前回の初版のほうでも十分に議論されているようですので、特にコメントはないのですけれども、今回追加された資料が30年前のもので、初版のころに既に存在していたのに、どうしてこれが今ごろ出てくるのか、事務局から理由をお聞きしたいなと思います。

○小野座長

これは事務局、何かわかりますか。

○横山課長補佐

すみません。ちょっと抄録などを今から見てみます。わかり次第、わかるかわからないかを御報告します。

○太田専門委員

私からの推論なのですけれども、1989年に小核試験を2つ、BDF1マウスでやっております。これは全部同じ研究所でやっております。それで、試験期間が2か月の違いだけなのです。

なぜ、この2か月違いで2つもやったかというのは、データを見ると、最初に書いているほうは、最高用量で思いがけない死亡例が出てしまって、匹数が少し足りない、不十分だと。それで多分、スポンサーのほうがもっとしっかりやれということでやり直したので

はないか。

それで、2 か月遅れのレポートがあったのですけれども、全部同じ89年なので、多分、2 つも存在すると思っていなくて、1 個だけ提出したのかなと想像しております。

○小野座長

ありがとうございます。

もし、事務局で何かわかりましたらお願いします。

それでは、そちらは特に評価には影響ないと思いますので、とりあえず先に進みたいと思います。

その他の試験で、追加の試験がかなり多くされていますが、説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

その他の試験です。

今回追加された部分になりますが、ページをめくっていただきまして、59ページの10行目から（5）（6）といたしまして、両方ともマウスで実施されております28日間免疫毒性試験です。

こちらにつきまして（6）に佐藤専門委員よりコメントをいただいております、30行目の「又は減少傾向が認められた」という部分について「又は減少傾向」を削除する修文をいただいております。

その他の試験は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

この部分は、佐藤専門委員より「減少傾向」を削除ということでよろしいですね。

ほかは先生方からコメントをいただいているのですが、よろしいでしょうか。

これは59ページの脚注がまた前のページから流れてきてしまっているのですけれども、これも修正しておいていただければと思いますが、いいですか。

○一ノ瀬専門職

はい。

○小野座長

では、食品健康影響評価の部分の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

食品健康影響評価です。61ページをお願いいたします。

今回、作物残留試験（たまねぎ、ブルーベリー等）、畜産物残留試験とあわせて免疫毒性試験、マウスで実施されたものが成績として新たに提出されております。

8行目の一番最後の消化管という部分ですが、先ほどの体内運命試験ともあわせて杉原先生より修文いただいております、内容物を含んだ数値であったため消去されますということでいただいております、削除する案とさせていただきます。

11行目から、今回、畜産動物の体内運命試験について、特に追加等はされておられません

が、可食部における10%TRRを超えた代謝物として、D、E、Eの抱合体及びGが認められたということ。あと、ニワトリにおいて可食部でDが認められたことを追記いたしております。

23行目から作物残留試験の結果になりますが、今回、国内の試験で変更はございません。海外の部分で、今回はフルアジナムとあわせて代謝物Kを分析対象とした試験成績が出ておりまして、そちらの試験成績では最大の残留値というものが修正になりまして、ブルーベリーでフルアジナムだと3.0、代謝物Kが0.96認められたという結果を記載しております。

28行目から畜産動物の残留試験の結果を記載しておりまして、フルアジナム並びに代謝物D及びEを分析対象とした分析の結果、フルアジナムは全ての試料で定量限界未満、代謝物D及びEの最大残留値はそれぞれ0.108で、こちらは腹部脂肪で出ております。Eについても0.193と、こちらについても腹部脂肪で出ております結果を記載しております。

32行目から、各種毒性試験の結果から、フルアジナムによる影響は、主に肝臓、血液に認められたとしております。こちらは現在の記載の形に合わせて修正を行っております。

その下、小野先生よりコメントをいただいております。免疫抑制については記載しないのでしょうかということでコメントをいただいております。

次のページに行きまして、62ページの1行目から、繁殖能に対する影響、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかったということで修正しております。

3行目からの記載で、ラットの甲状腺腫瘍についてのメカニズム試験の結果を3行目から7行目にかけて記載しておりますが、こちらは14. その他の試験のまとめに記載があるため、こちらについては事務局より削除する案とさせていただきます。

その下、21行目は今回、暴露評価対象物質について記載をしておりますが、植物体内運命試験と畜産物を用いた体内運命試験の結果で10%TRRを超えたものとして、植物ではC及びK、畜産物の可食部ではD、E、Eの抱合体及びGが認められたとしております。

K以外のC、D、E、Eの抱合体とGについては、ラットにおける代謝物に含まれておりまして、代謝物Kについてはラットでは認められないものの、急性経口毒性が弱く、復帰突然変異試験でも陰性ということで、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルアジナム（親化合物のみ）と設定する案としております。

こちらにつきまして、事前にお送りした分にもなりますが、事務局よりボックスを設けておりまして、畜産物残留試験は今回反すう動物（ウシ）のみの試験が提出されております。家きんの試験が提出されておられません。ただ、申請作物のうち、ニワトリの飼料の用に用いられる作物が小麦のみでして、提出された小麦の作物残留試験はいずれも定量限界未満でした。

それとあわせて、ニワトリを用いた動物体内運命試験で、10%TRRを超えて認められた代謝物Dがラットでも認められることから、今回提出されたウシのデータのみで畜産物中の暴露評価対象物質を設定する案としております。こちらについて御検討ください。

29行目から、今回、単回経口投与によって惹起されると考えられる毒性影響として、後

ろの表39に追記しております。

それ以降はADIに関する記載となりますが、こちらは33行目の網掛け部分の「ラットを用いた2年間慢性毒性試験においては1.9 mg/kg体重/日の用量で毒性は認められておらず」という記載のことについて、小野先生より、この試験の無毒性量は、雄で3.9 mg/kg体重/日、雌で2.4 mg/kg体重/日ですが、なぜここでは1.9 mg/kg体重/日を記載しているのでしょうかということでコメントをいただいております。

その下、10行目からになりますが、ARfDの記載になります。

フルアジナムの単回経口投与に生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値として、ウサギを用いた発生毒性試験①の2 mg/kg体重/日であり、認められた所見は胎児における着床後胚死亡率の増加であったことから、こちらについて、妊婦また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）として、これを根拠に安全係数100で除した0.02 mg/kg体重と設定する案としております。

また、一般の集団に関しては2つございまして、ラットを用いた急性神経毒性試験と、発生毒性試験②で50 mg/kg体重/日を根拠といたしまして、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重をARfDと設定する案としております。

あと、追加で事務局から御確認いただきたい部分がございまして、ページをめくっていただきまして、55ページの23行目からになるのですが、こちらはその他の試験の（3）といたしまして、マウスを用いた2年間発がん性試験で認められた中枢神経系白質空胞化について、そのメカニズムを検討する試験がこれ以下になされております。

その結果といたしまして、58ページにまとめがございまして、この①～⑨の試験の結果、中枢神経系白質空胞化を誘発するものはフルアジナムではなくて原体混在物5が原因であることが示唆されておまして、こちらは中枢神経系白質空胞化が認められたイヌの1年間慢性毒性試験、マウスを用いた2年間の発がん性試験、あとはマウスの2年間発がん性試験、この3つの試験から総合的に判断すると、この白質空胞化に対する最小毒性量としてイヌの慢性毒性試験の10 mg/kg体重/日であり、これらの試験に用いられたフルアジナムに含まれる原体混在物5の含有量0.2%であったことを考慮して、原体混在物の白質空胞化に対する無毒性量は0.02 mg/kg体重/日であると考えられたというまとめがなされております。

こちらを踏まえまして、食品健康影響評価に戻っていただきまして、63ページになるのですが、ここの5行目からADIの記載に追加して「なお、このADIは原体混在物5について、規格で規定された範囲内で管理されることを前提として設定されるものである」という文言が記載されております。実際に、この記載をARfDまで含めた記載とすべきかどうか。こちらについて、あわせて御審議いただければと思います。

ちょっと追加で説明いたしますが、まず56ページの③で単回経口投与が2.5で行われておまして、白質空胞化の程度が3～10週齢の間で若干増加した。それ以降ではほとんど変化が認められなかったとしております。



あわせて、57ページの14行目からの⑥の試験になりますが、こちらは3日間の反復強制経口投与が実施されておりまして、0と2.0で投与されておりますが、こちらは2.0で脳の白質空胞化がラット、マウス、イヌの全動物で見られており、こちらについて、実際に2.0で、NOAELはとれていないというものになっております。こちらについてもあわせて御検討いただきたいと思います。

あと、後ろのほうになりますが、67ページの表38に「各試験における無毒性量等」として表を設けておりますが、こちらは今回、EFSAでの評価結果を追記しておりますが、この前の64ページの参考としてEFSAの試験結果を追記しておりまして、こちらは表38にはEFSAの結果は記載していなかったのですけれども、こちらは小野先生より、EFSAの評価は入れないのでしょうかということでコメントをいただきまして、こちらはEFSAの評価結果を記載する案としております。

食品健康影響評価は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ちょっと順番に行きたいと思います。

まずはじめに、動物代謝関係の記載の部分です。

杉原先生、何かコメントがありましたらお願いします。食品健康影響評価の動物代謝の関係の部分です。

○杉原専門委員

別にございません。

○小野座長

永田先生もよろしいですか。

○永田専門委員

結構です。

○小野座長

植物代謝の部分、それから、暴露評価対象物質の部分です。この辺は、腰岡先生、何かコメントはございますか。

○腰岡専門委員

特にありません。

○小野座長

中山先生は。

○中山専門委員

大丈夫です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、そのあたりは事務局案どおりということにしたいと思います。

それから、私から免疫毒性試験というものが最近提出されることが多いですが、この剤はたまたま抑制が認められて、いつもは特に影響はない場合が多かったように記憶しているのですけれども、こういうときは記載は後ろにしたほうがいいのかどうかというのを、したほうがいいのかということではなくて、先生方の意見を聞きたいと思ったのでコメントを出させてもらいましたけれども、佐藤先生、どう思いますか。

○佐藤専門委員

IgM抗体産生細胞の減少が明らかに二次試験で出ているので、書いてもいいとは思いますが、事務局的ほうは今までどうやって対応していたのでしょうか。

○横山課長補佐

この結果から、このものが免疫系に対して影響があるかどうかというところについて、何らかお考えをおまとめいただけるような場合に書いた例があったように思います。このパラメーターの変動だけでは、事務局的ほうでは文案が思いつかなかったのもので、ぜひ御教示いただきたいと思うのです。

○小野座長

高木先生、何か御意見があれば。

○高木専門委員

冒頭のところに免疫毒性試験が提出されたとあるので、ここはつけたほうがよいとは思いますが、過去の書きぶりとの整合性もあるし、それから、食品健康影響評価にもし絡まないのだったら、あえて入れなくてもよいかなと考えています。

それから、免疫毒性があるということなのですが、これがほかの毒性試験でどこで絡んでくるかがもう一つわからなかったのもので、果たして入れたほうがいいのかどうかは私も今はわかっておりません。

以上です。

○小野座長

美谷島先生は。

○美谷島座長代理

私は、この免疫毒性のパラメーターは、確かに抗体産生細胞が減っているというのはわかりますけれども、これまでのげっ歯類の試験を見ても、脾臓の重量が減ったとか、リンパ系の組織に何か影響があったという様な所見は一つも上がってきていないので、やり直された免疫毒性試験が2つありますけれども、出ている用量も1,000 ppmと結構高いところの変化であるので、あえてここで健康影響評価のところに記載するまでもないかなと私は思っています。

○小野座長

ありがとうございます。

私も書いておきながら、書くべきだという意味ではなくて、これが免疫毒性と言っているかどうかもちっと悩ましくて、わざと免疫抑制と書きましたけれども、あえて後ろに

書かなくてもというような意見であったと思いますので、今回は記載はしないということにしたいと思います。

それから、これも私がコメントを出したのですけれども、ADIの設定は前回の記載のままになっていますが、そのところで、無毒性量の最小値は、ラットを用いた併合試験の0.38であったが、当該試験の最小毒性量は3.82で、その後ろに書いてあるのが「ラットを用いた2年間慢性毒性試験においては1.9 mg/kg体重/日の用量で毒性は認められておらず、2世代繁殖の無毒性量は1.49」となっていて、文章は間違いではないのですけれども、ラットを用いた2年間慢性毒性試験は無毒性量は得られていて、雄だと3.9、雌だと2.4という値が得られていますけれども、何でここで1.9を特出ししたのかなと思ったので、ここは事務局、どういうことですか。

○横山課長補佐

この記載につきましては、雄のほうの無毒性量0.38が最小であったので、そのほかの試験の雄の結果などを見つつ、用量設定の差を考慮して記載したものだと思うのですけれども、もう一度、内容を確認いただきますと、評価書案の41ページを御覧いただけますでしょうか。

こちらの41ページの2行目からの試験が併合試験で、最小の無毒性量は0.38、雄で得られた試験なのですけれども、次の42ページの表22にありますとおり、100 ppmの雄で軽度の貧血がありまして、これが100 ppmの所見で、このために無毒性量は0.38となっています。

続いて、同じ42ページの7行目からの慢性毒性試験ですけれども、用量設定が、50の次が100で、100は共通していまして、おめくりいただきまして、上のほうに結果があるのですけれども、雄の100では影響がないのです。同じ用量で影響がなくて、雌では100で出ているということで、無毒性量としては雄で3.9がとれているのですけれども、前の試験と同じ用量で、100 ppmで前の試験は影響が出ていて、この試験では出ていないということで、用量上、挟み込めないで、雄に着目すると、1.9を出さざるを得なかったのかと考えました。

ただ、小野先生の御疑問にもうちょっと文章の修正でお答えするとしたら、もし最近の記載ぶりでしたら、この2試験を比べまして、1試験目の併合試験では100 ppm、3.82がLOAELであったけれども、次の慢性毒性試験では、100 ppmでは影響が認められていなくて、一方、併合試験のほうで認められたのが軽度な貧血なので、それを考えると、1本目の試験の雄の無毒性量が3.82近傍ぐらいではなかったかという1文を入れた上で、さらに2世代繁殖試験の無毒性量1.49がとれているので、ラットについては無毒性量1.49ではないかというような文章もあるかと思ひまして、御確認、御検討いただければと思います。

○小野座長

詳しい説明をありがとうございました。

別に不満があるわけではなくて、ほかの試験は無毒性量が書いてあるのに、これだけ何

だか不思議に思ったのでコメントしただけですので、先生方が今のままで特にいいのではないかということであれば、2版ですので今のままにしたいと思いますけれども、どうでしょうか。

美谷島先生、何かコメントをいただければ。

○美谷島座長代理

今の御説明でよくわかりましたので、ここの1.49の意味は非常に納得できるので、このままでいいかなと思いました。

○小野座長

佐藤先生は。

○佐藤専門委員

同じく。

○小野座長

高木先生は。

○高木専門委員

同じです。

○小野座長

先生方は今のままで特に問題ないだろうということですので、今、事務局から御提案はいただきましたけれども、今回は修正しないでそのままとしたいと思います。

それから、単回投与試験の部分。ここのARfDの記載自体は多分、先生方はこれで御納得いただけると思いますが、何か反対意見とかはございますか。

発生毒性試験①の2 mg/kg体重/日について、胎児の着床後胚死亡率の増加について、これを妊娠している可能性のある女性に対するARfD、それから、一般の集団に対してはラットの急性神経毒性試験、発生毒性試験②の50 mg/kg体重/日を根拠としてということですが、この部分はよろしいですか。

藤井先生、よろしいですか。

○藤井専門委員

いいと思います。

○小野座長

高木先生は。

○高木専門委員

結構です。

○小野座長

佐藤先生は。

○佐藤専門委員

はい。

○小野座長

納屋先生もどうですか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

美谷島先生は

○美谷島座長代理

結構です。

○小野座長

それで、事務局から検討していただきたいと言われたのは、今の63ページの5行目を見ると、ADIを設定した際に「原体混在物5について、規格で規定された範囲内で管理されることを前提として設定されるものである」という記載が今、ADIだけになっていますが、これもARfDもかぶせて、両方について「規格で設定された範囲内で管理されることを前提とする」という形にするべきかどうかを検討してほしいということですね。

○横山課長補佐

はい。

それで、試験の用量と混在の関係がわかる表のようなものをつくりましたので、お配りさせていただいてもよろしいでしょうか。

(資料配布)

○横山課長補佐

まず、ADIにつきましては、イヌの試験ですけれども、NOAELは1 mg/kg体重/日がとれていまして、原体混在物5の含有量が0.2%ということですので、仮にその量を混在していたとして、フルアジナム原体の量に換算しますと10になるということで、無毒性量とのマージンが10になります。

一方、急性の影響につきましては、先ほど一ノ瀬から御説明したとおり、57ページの試験で、2 mg/kg体重/日投与で、ラット、マウス、イヌで白質空胞化が認められたということがございますので、この用量は2.0ですね。その試験は原体混在物5をそのまま投与していますので、用量としては2.0という用量で影響が出ているということで、LOAELになっています。

一方、今回設定いただきます急性参照用量ですけれども、NOAEL50を根拠に設定いただくということで御議論いただいたものですが、原体混在物の量で比べますと、フルアジナム原体50の中に0.2%で含まれるといたしますと、原体換算にいたしますとフルアジナム原体(②)のところにありますとおり、1,000相当になりますので、この50と1,000を比べますと、そのマージンが20倍というようなことになっておりまして、こういった状態でございますけれども、今回設定いただく急性参照用量の値で、この規格で規定された範囲内

のこの原体を使う限りは大丈夫と御判断いただいてよろしいものかどうか、御確認をお願いできればと思います。

○小野座長

ということですが、御理解いただけましたでしょうか。

先生方、何かコメントがありましたら。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ARfDの件なので、一言。

恐らく、58ページに第1版でまとめていただいた無毒性量0.02というのは、これが単回で起き得る量なのかどうかということなのですが、恐らくこれは長期ばかりなので、反復投与によって起きる空胞化の無毒性量だろうということを今回、ARfDに関しては若干追記をいただく必要があるのか。

まとめで使っているのが全部、長期ばかりですね。58ページの⑩の試験の記載、先生方は御覧いただいたと思うのですが、ここで原体混在物の無毒性量ということで記載がありますね。これがもしこのままであると、少なくとも一般の人に対する急性参照用量が50ということを設定してしまうと、NOAELがとれていない可能性があるのではないかと懸念が出てくる。

言っている意味がわかりますか。わからないですか。ごめんなさい。

今回示したのはLOAELだけなのです。だから、まず大脳の変化は単回投与で、非常に高用量で出る。ただ、この試験は用量が振っていないので、どの用量ならば単回投与で出ないかという証拠がないのです。

ところが、妊娠の可能性のある女性に関しては、0.02というARfDを今回設定していただきましたので、これはADIに対しては2倍にしかならないので、恐らく妊娠している可能性のある女性に対してはプロテクティブな値であろうというように考えられます。

ここまではよろしいですか。

問題は、一般の集団に対する50という値が、この混在物に対してもプロテクティブであるかどうかということを先生方に御判断いただくということで、多分、事務局は資料をつくってくれたと思います。

その場合に、1版目はADIしか考えませんでしたから、どこが無毒性量かということで先生方に計算していただいたところ、0.02ならば原体混在物が入っても恐らく問題はないだろうというように計算していただいたわけですね。これは0.2%ですから。

ところが、50という一般の集団に対するNOAELに対して0.2%を掛けると、恐らくこの値よりも上がってしまう可能性がある。というのは、これは反復投与だからです。

なので、ここに対して、この反復投与に対する無毒性量を追記していただけるかどうか1点。58ページの30行目です。ここは「無毒性量」と書いてありますけれども、この上の文章から読むと、恐らく反復投与に対する無毒性量であろうと私は読めたのですが、こ

れに対して御賛同いただけるかどうか。

もう一つは、今回設定していただいたほとんどの試験が急性神経毒性試験で、これは脳の病理組織も見ているわけですね。それで何もないということが担保されているということを書き込んでいただく。

ただ、脳の空胞化が非常に反復投与によって低い。この単回投与による脳の変化のNOAELがとれていないので、ちゃんと規格は守ってくださいということはARfDについても書き込む必要があるのではないかと私は思うのですが、先生方のその点に対する御議論をしていただければありがたいと思います。Impurityの単回投与に対してです。

○小野座長

多分、今、2点あったと思うのですが、58ページの記載の⑩まとめの一番下の行の「無毒性量は0.02 mg/kg体重/日であると考えられた」のところが、原体混在物5の反復投与による中枢神経系白質空胞化に対するとすればいいですね。

○吉田（緑）委員

でないとロジックではなくなるかも。

○小野座長

それは明らかですね。慢性毒性試験の結果から引っ張っているわけですから、そこは多分、先生方は特に、ここに「反復投与による」と入れても反対する人はいないですね。よろしいですか。

では、とりあえず58ページのところは「反復投与による」というものを入れていただくということで、ARfDについても「規格で規定された範囲内で管理されることを前提」は、仮に毒性がなくても、規格で設定されている範囲で管理されることを前提に評価をしているものだと私は思っているのです。

そのために規格があるわけですから、そういう理解はあるのですが、あえて特に、この剤の場合は原体混在物5が非常に毒性学的にキーになっているということで、もとの評価書案ではARfDの設定をしておりませんので、今回、ARfDの設定をするに当たって、ADIと同様に、ARfDについても規格で規定された範囲内で管理されることを前提として設定されるのは、これは特に反対する先生もいないですね。

どうぞ。

○納屋座長代理

確認ですが、ARfDについても、5行のところにこの文章が入るのですね。

○小野座長

ついてもというか、ここに「ADI及びARfDは」とすればいいですね。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長

ということで、5～6行目のところを「なお、このADI及びARfDは」という文章にして、

一番下に落としたらどうですか。ADIの設定があつて、一番最後のところに「なお、このADI及びARfDは」という形の整理にしたらわかりやすいのではないかと思うのですけれども、先生方、それでよろしいですか。

事務局もそれでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

では、そのような形にさせていただきたいと思います。

全体を通して、先生方、追加で何かコメント等があれば。ないですか。

それでは、本日の審議を踏まえ、フルアジナムの一日摂取許容量（ADI）につきまして、以前の結論と同じですが、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重/日。

また、一般の集団に対する急性参照用量（ARfD）については、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験②の無毒性量である50 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.5 mg/kg体重。

妊娠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、ウサギを用いた発生毒性試験①の無毒性量2 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.02 mg/kg体重ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長

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

御審議ありがとうございました。

評価書案ですけれども、大きな修正は特になかったように思いますが、もう一度、メールでお送りしたほうがよろしいでしょうか。それとも、事務局のほうで修正をしてもよろしいものでしょうか。

○小野座長

恐らく、再確認が必要なところはないように記憶していますので、事務局のほうで修正して、もしも確認が必要な部分があった場合は確認をしていただくということをお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

本部会につきましては、次回は12月7日金曜日、幹事会は12月12日水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

ありがとうございます。

先生方、ほかに何かございますか。

ございませんでしたら、本日の審議はこれで終了、会議は終わりにさせていただきたい  
と思います。ありがとうございました。

以上