

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第80回会合議事録

1. 日時 平成31年3月8日（金） 13:59～16:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（フロルピラウキシフェンベンジル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

浅野座長、平塚座長代理、堀本座長代理、石井専門委員、篠原専門委員、
清家専門委員、森田専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）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、
吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フロルピラウキシフェンベンジル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 トルクロホスメチル農薬評価書（案）（抜粋）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フロルピラウキシフェンベンジル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第80回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方7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名の委員が出席の予定でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フロルピラウキシフェンベンジル）の食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、フロルピラウキシフェンベンジル農薬評価書（案）、

資料3として、トルクロホスメチル農薬評価書（案）【抜粋】、こちらは先日、幹事会で一部記載の追記がございまして、その内容について御報告させていただきます。

資料4といたしまして、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料といたしまして、事前にいただいていた御質問等につきましての回答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。

○浅野座長

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。

○浅野座長

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）

○浅野座長

それでは、農薬フロルピラウキシフェンベンジルの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○町野専門職

よろしくお願いいたします。資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）フロルピラウキシフェンベンジルでございます。

まず審議の経緯でございます。3ページをお願いいたします。こちら昨年11月に厚生労働省から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。

続きまして農薬の概要ですけれども、6ページをお願いいたします。今回、除草剤でございます。構造式に関しましては28行目に記載しております。

開発の経緯ですけれども、7ページにアリルピコリン酸系の除草剤ということにして、作用機序としましては植物ホルモンであるオーキシシンに類似した作用を示すというものでして、そちらで植物ホルモンの作用を攪乱しまして成育を妨げることにより、除草効果を発揮するものと考えられているものでございます。

今回、農薬登録申請は新規で移植水稻の申請があったものでございます。

8ページ、試験の概要でございます。

まず動物体内運命試験から御説明いたします。

14行目からラットの試験でございます。まず吸収でございます。血中濃度推移でございますが、8ページ下の表1に結果をまとめてございます。こちら血漿及び赤血球中の放射能濃度、投与後約2時間で最大に達するような結果とされております。

9ページ、吸収率でございます。こちら吸収率を計算しますと、低用量投与群では少なくとも36.4%、高用量投与群では少なくとも8.26%という結果でございました。

7行目から分布の結果でございます。結果は表2に記載しておりまして、比較的高い組織といたしまして膀胱、血漿、腎臓というようところで認められております。

また、反復投与による結果につきましても、10ページの4行目からの分布②でまとめておりまして、結果は表3に記載しております。投与168時間後で残っている臓器としましては、皮膚などに比較的高く残っているという結果でございます。

ページおめぐりいただきまして11ページ2行目から代謝の試験でございます。尿及び糞中の主要代謝物としまして、11～12ページにまたがっております表4に記載しております。まず尿につきましては親化合物のフロルピラウキシフェンベンジルは検出されておらず、主要代謝物としましてAが認められております。また、糞中には主な成分としまして未変化のフロルピラウキシフェンベンジル、代謝物A、Cが認められたという結果でございます。

11ページの9行目から主要代謝経路を記載しておりますが、12行目のところ、代謝物A、Bのグルクロン酸抱合化による代謝物D及びEの生成というふうに記載しておりましたが、こちらグルクロン酸抱合化につきまして平塚先生、篠原先生からコメントをいただいております。こちら代謝物Eの構造として、代謝物Bのグルクロン酸抱合体として概要中にも記載してあるところでございますが、代謝物Bと糖の結合位置は正しいでしょうかということとコメントをいただいております。こちらは代謝物Eについて確認しましたところ、報

告書に記載された構造式は誤っていたということとして、正しくは後ほど畜産物の代謝試験で出てきます代謝物Nと同一の構造式との回答がありまして、代謝物Nの構造はそのボックスの中に記載しておりますとおりでございます。そのような回答をいただきましたので、評価書案中も代謝物Eと記載していたところ、代謝物Nというふうに整理し直しております。御確認いただければと思います。

続きまして、12ページ4行目から排泄の試験でございます。投与後168時間における尿及び糞中の排泄率を表5に記載しておりまして、排泄としましては尿及び糞中に雄で92.0%TAR以上、雌で89.3%TAR以上が排泄され、主に糞中に排泄されているという結果でございます。

13ページ、ヤギの代謝試験でございます。こちら結果は表6、表7に記載しておりまして、まず表6の結果でございますが、尿中の残留放射能、いずれの採取時期においても0.01%TAR未満という結果でございます。臓器組織中においても残留放射能は肝臓と腎臓で最大0.016%TAR、それから、0.0031%TARがそれぞれ認められるのみでして、ほかの組織では0.001%TAR未満という結果でございます。こちら肝臓と腎臓で代謝物について分析をしておりまして、結果が表7にございますが、10%TARを超える代謝物としまして代謝物A、B、Lがそれぞれ認められております。

13ページの17行目からのところにヤギの主要代謝経路が記載しておりまして、18行目のところ、代謝物Kのところ、平塚先生、篠原先生から御指摘をいただいております。こちら報告書の中にも記載のない代謝物を記載しております。こちら平塚先生からも削除で御修文をいただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、14ページ7行目からニワトリの試験でございます。結果としましては13行目からのところに記載しておりまして、投与放射能90%TARが排泄物中に排泄されるということとして、卵、組織中への残留はいずれも0.01 µg/g未満と僅かだったという結果でございます。そのような結果でございますので、代謝物分析は行われていないという結果でございます。

動物体内運命試験まで以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら8ページに戻っていただきまして、まずラットの血中濃度の推移です。ここは特にコメントはいただいております。

11ページの6行目と12行目、これがEがNに変更されています。それから、その構造について平塚先生、篠原先生からコメントをいただいております。ここの部分に関しては構造の修正案でよろしいですか。

そして、12ページも表中がNに変わっております。

13ページのヤギの試験、18行目の部分がKが消されておりますが、これは記述がないということで削除でよろしいですね。

そのほか追加、又は今の議論に対するコメントとかありますでしょうか。お願いします。

○篠原専門委員

10ページの表3のところの投与量300 mg/kg体重の雌の皮膚が0.040という数字が入っているのですが、いただいた資料の表で脾臓の値ではないだろうかと書き込んで送った記憶があるのですけれども、私の見間違いだったでしょうか。

○浅野座長

事務局のほうで御確認いただけますか。

それでは、御確認いただいている間に、それ以外のところで追加コメントは大丈夫ですか。

○町野専門職

それでは、15ページをお願いいたします。7行目から植物体内運命試験でございます。今回、水稻で試験が実施されておりまして、処理方法は3種類の処理方法で実施されております。田面水処理、湛水下、乾田茎葉処理で実施されております。結果も処理ごとに分けて表8として記載しております。

まず処理ごとに少し出てくる代謝物が異なりまして、まず田面水処理ですけれども、こちら10%TRRを超える代謝物としまして代謝物Aが認められております。それから湛水下、乾田茎葉処理につきましては、10%TRRを超える代謝物としまして代謝物B、Hが認められております。

18ページ8行目から土壌中運命試験でございまして、(1)としまして好氣的湛水土壌中運命試験でございます。出てくる分解物としましては、主に分解物A、B、Cが認められるという結果でございまして、19ページ19行目に主要分解経路を記載しております。それから、表9ですけれども、フロルピラウキシフェンベンジル及び分解物の推定半減期は記載のとおりでございます。

29行目から(2)としまして、水/底質系における好氣的湛水土壌中運命試験でございます。こちら分解物としましては、主にA、B、C、Hが認められております。主要分解経路につきましては20ページの17行目から記載しております。また、表10としましてフロルピラウキシフェンベンジル、分解物の推定半減期を記載しております。

続きまして(3)好氣的土壌中運命試験、20ページの27行目でございます。5種類の土壌を使いまして実施しております。主な分解物としましては、A、B、C、Oが認められております。こちら表11としましてフロルピラウキシフェンベンジル及び分解物の推定半減期を記載しております。

26行目から水/底質系における嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。こちら分解物としまして主にA、B、C、H、それから、Kが認められております。分解経路としましては22ページの14行目から記載しておりまして、表12としましてフロルピラウキシフェンベンジル、それから、分解物の推定半減期を記載しております。

続きまして、25行目から(5)としまして好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございま

す。こちらで見られた分解物としましてはA、Bが認められております。

23ページの表13に、フロルピラウキシフェンベンジルと分解物の推定半減期を記載しております。

(6) といたしまして土壌表面光分解試験でございます。こちら主な分解物としましてA、F、Hが認められておりまして、分解経路としまして30行目から記載しております。また、表14としましてフロルピラウキシフェンベンジルの推定半減期を記載しております。

24ページの7行目から(7)土壌吸脱着試験でございます、6種の土壌で実施しております。結果としましては表15にまとめております。

続いて18行目、土壌吸着試験、分解物A、B、Cを用いて実施した試験でございます、結果としては表16に記載のとおりでございます。

25ページ4行目から水中運命試験でございます。こちら(1)としまして加水分解試験の結果でございます。主な分解物としましてはA、Kが認められておりまして、表17にフロルピラウキシフェンベンジルの推定半減期をまとめております。こちらの表につきまして、清家先生から脚注に「安定なため算出できなかった」等説明を加えたほうがよいのではということでコメントをいただいております、そちらコメントに基づきまして脚注に「安定なため算出されず」ということで追記しております。御確認いただければと思います。

続きまして、26ページ2行目から水中光分解試験でございます。推定半減期は表18にまとめてございます。

20行目から土壌残留試験でございます、推定半減期はページをおめくりいただきまして表19にまとめております。

27ページの5行目から作物等残留試験でございます、まず作物残留試験でございます。水稻を用いて実施しておりまして、分析対象化合物としてフロルピラウキシフェンベンジル、代謝物A、Bを用いて実施しております。結果としましては、いずれの分析対象化合物につきましても、最大値としましては稲わらで認められております。可食部の玄米ではいずれの分析対象化合物においても定量限界未満という結果でございます。

17行目から畜産物残留試験でございます。泌乳牛を用いた試験でございます、こちらの試験、脚注に記載しておりますとおりなのですが、本試験における用量につきまして、作物残留試験から得られた残留濃度を用いて予想された飼料最大負荷量を計算しているのですけれども、そちらと比較すると本試験の用量はいずれも高い用量であったということでございます。

そのようなことございまして、残留としましては一番低い2.5 mg/kg飼料の投与群でも、いずれの可食部における残留につきましては定量限界未満という結果でございます。そのような結果でございましたので、28ページ9行目、推定摂取量のところに記載しておりますが、可食部でいずれも定量限界未満という結果でございましたので、推定摂取量は計算しなかったという記載にしております。

作物残留試験まで以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

植物体内運命試験の内容に関しまして、コメントをいただいているものが一部、表中の「ー」に関する脚注の表記ですね。これは清家先生からいただいております。これを加えてありますけれども、そのほか清家先生からコメントありますでしょうか。

○清家専門委員

この剤はドシエの残留の32ページの代謝マップをあけていただけますか。この代謝マップの一番上が親化合物で、カルボキシル基のところが切れてAとHができる。続いてBができるという流れなのですが、オーキシンの除草剤の特徴として、大抵の場合カルボキシル基があって左側に環構造、ピリジン環を持つような形になっていまして、恐らく私が見ている限り代謝物AでもしかしたらBもかなというところがあって、いわゆる除草活性を持つのかなというふうに思ったのですが、もしも事務局のほうで何かその辺で情報はありますか。特にはないですか。なければ別にいいのですが、要は恐らくAというところが除草活性を持っている。つまり親からAが変わって、Aの段階で除草活性を持たせたいので、ある程度、残留してしまうという流れとっていただけたらいいかと。この剤の特徴としてはそういう形かなと思っていますところ。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

環境中に残留するという意味ですね。

○清家専門委員

環境のほう、土壌、水とかいう試験もあるのでありますが、いわゆる環境になると結構半減期が早いので速やかに壊れるのですが、植物体内での動きとしてはAとかBが残ってしまうとっていただきたいと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、先ほどの件いかがですか。

○横山課長補佐

先ほどの点ですが、10ページの表3、御指摘いただいた単回投与の300 mg/kg体重の雌の皮膚ですね。こちらは皮膚ではなくて脾臓で0.040、皮膚は定量限界未満でしたので削除となります。大変申しわけございませんでした。

○濱砂課長補佐

すみません、それに関連して上の12行目のところ、「低用量投与群では血漿及び皮膚で」の後、高用量投与群では今「皮膚及び肺」となっていまして、ここに脾臓を書いたほうがいいのかどうか。若しくは共通で肺だけにするか、そこら辺の書きぶりだけ御検討いただ

ければと思います。

○浅野座長

これはいかがですか。先ほどの件でいきますと皮膚ではないわけですね。

○瀧砂課長補佐

そうです。それで雄のほうは皮膚で0.025、肺で0.014でありまして、雌だと脾臓で0.040、肺で0.01なので、全部並べて書いたほうがいいか、そこら辺のところだけ御教示いただければと思います。

○浅野座長

代謝の先生いかがですか。

○篠原専門委員

普通、書くのが一番平和だと思います。

○浅野座長

皮膚を脾臓に変えてということですか。

○篠原専門委員

皮膚、脾臓、肺と並べてしまうかなという感じです。

○浅野座長

平塚先生、いかがですか。

○平塚座長代理

特に異論はありません。

○浅野座長

では、並べて記載ということをお願いします。

それと、この剤については蓄積性という点からすると、ないと考えてよろしいですか。ありがとうございます。

ほかの先生方、何かコメントありますでしょうか。よろしいですか。そうしたら、続けてお願いいたします。

○町野専門職

それでは、28ページ15行目からお願いいたします。毒性試験でございます。

まず赤池先生から、神経毒性に関連する内容を中心に確認しましたということで、特段のコメントはございませんといただいております。

まず一般薬理試験につきましては、参照した資料に記載がございませんでしたので、その旨、記載しております。

18行目から急性毒性試験の結果でございます。結果は表20に記載しておりまして、急性経口投与ですとLD₅₀が5,000 mg/kgを超えるような結果でございます。症状、死亡例とも認められなかったという結果でございます。

29ページ5行目から刺激性、感作性についての記載でございます。

まず刺激性につきましては、眼に対して投与後48時間まで結膜発赤が認められておりま

したが、投与72時間後には消失。皮膚に対しましては投与終了1時間後に紅斑が認められましたが、24時間後には消失したという結果でございます。感作性試験の結果につきましては、陽性であったという結果でございます。

急性毒性試験については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

急性毒性試験については、非常に毒性の弱い化合物で5,000 mg/kg投与しても症状が出ていないということですので、追加でコメントはないですね。

では、続けて反復投与をお願いします。

○町野専門職

29ページ、亜急性毒性試験でございます。

まず亜急性毒性試験に入る前に、今回、各反復投与毒性試験におきまして、各試験で血中及び尿中濃度について測定を行っております。そのような形でしたので、まず最初の29ページの13行目からのところに、反復投与試験におけるフロルピラウキシフェンベンジル及び代謝物Aの血中及び尿中濃度についてということでまとめを記載してはいかがかと思ひまして、他剤にならひまして結果のほうをまとめて記載させていただいております。このような書きぶりによろしいかも含めまして、御確認いただければと思ひております。

各試験のほうに移らせていただきます。23行目から90日間のラットの試験でございます。結果といたしましては、30ページの11行目から記載しておりまして、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったという結果でございます。

こちらの試験につきまして、31ページの一番上からのところ、【事務局より】でお伺ひしておりました。3点お伺ひしておりまして、まず1点目ですけれども、本試験は機能検査及び神経病理組織学的検査が実施されておりまして、亜急性毒性/神経毒性併合試験とする案としておりました。

2点目につきましては、100 mg/kg体重/日以上投与群の雌におきまして、病理組織学的検査におきまして腎髄質尿細管の鉍質沈着の程度に増加が認められておりますけれども、こちらの程度が低いということもありまして、毒性所見としない案としておりました。また、同投与群では尿pHの上昇についても認められておりますけれども、ほかに投与に関連した変化が認められないということがありまして、毒性影響としない案としておりました。

3点目としましては、100 mg/kg体重/日以上投与群の雄におきまして、ケトン体及びウロビリノーゲン濃度の増加が認められておりましたけれども、用量相関性がないこと、関連した血液学的パラメータの変化が認められないということで、毒性影響としない案としておりまして、こちらについて御確認をお願いしておりました。豊田先生、藤本先生、浅野先生から、いず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。

こちらの試験につきまして、神経毒性の併合試験ということがありまして、結果のほうを30ページの13行目から、亜急性毒性は認められなかったと記載しております。また、こ

これらの試験なのですけれども、29ページの28行目からのところに、免疫毒性についても検討している旨を記載しております。こちらありますので、もし免疫毒性についても判断いただけるということであれば、こちら30ページの14行目のところに記載するのはどうかと考えておまして、御検討いただければと思います。

続きまして、31ページ2行目から90日間の亜急性毒性試験、マウスの試験でございます。結果としましては32ページの4行目から記載しておまして、雄においてはいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったということですが、雌につきましては1,000 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められておりましたので、無毒性量は雄では最高用量の1,000 mg/kg体重/日、雌では300 mg/kg体重/日としております。

こちらの試験の扱いにつきまして御検討をお願いしておりました。本試験は機能検査、尿検査が実施されていないのですけれども、マウスの発がん性試験で実施されていないような血液学的検査ですとか血液生化学的検査は実施されているということもありまして、評価資料とする案としておりました。こちらにつきまして豊田先生、藤本先生、浅野先生からは、評価資料とすることに御同意の御意見をいただいております。

続きまして14行目から90日間のイヌの試験でございます。結果としましては33ページの8行目から記載しております。いずれの投与群においても毒性所見は認められず、無毒性量は最高用量の30,000 ppmであると考えられたという結果としております。表27につきまして、脚注のところ、豊田先生から御修正をいただいております。

13行目から28日間の亜急性の経皮毒性試験でございます。こちら結果としましては34ページからで、投与部位の皮膚に過形成等が認められたということですが、局所的な処理に関連した変化と考えられたとしておまして、全身に対する無毒性量としましては、最高用量の1,000 mg/kg体重/日としております。

亜急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、まず29ページの13行目に事務局に追記していただいております。これは各試験、薬物動態パラメータを剤の特徴として非線形性であることを加えていただいておりますので、その意味でもしっかりと最初にこのような反復投与毒性試験での剤の特徴を記載するというのは非常にわかりやすくなると思うのですが、いかがでしょうか。ほかの先生方。今日は毒性の先生は私しかいないのですけれども、これは非常にいいアイデアだと思いますので、これをつけ加えるということによろしいですか。特に異論はなさそうですね。

それから、各試験に入っていきます。まず29ページ、亜急性毒性試験、90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験ということで、それに加えて免疫毒性も評価しているということで、題名に免疫毒性試験と加えなくて大丈夫ですか。最後に記述するのがいいのかなと思うのですが、特にこの中で最終的な結論を言っていればいい。通常は免疫毒性は別にやって、

最後につけ加えていますけれども、これは評価していると考えて、結論だけでそう考えればいいですね。よろしいですか。免疫毒性は認められなかったというのを記載していたくということ。

○横山課長補佐

はい。それで表題はレポートどおりにさせていただいてよろしいのかなと思っていたのですが。

○浅野座長

免疫毒性を入れないということですよ。

○横山課長補佐

少し前例も見てみますが、そこまで書いたものはないように思いまして。

○浅野座長

そうですね。がっちり免疫毒性に特化したものではないので、この試験の中で免疫毒性を評価したよということが最初を書いてあって、結論として認められなかったというのは全く問題ないと思いますので、前例がなかったら、このままの形で進めていただければと思います。

それから、31ページは事務局の質問に対して全ての先生方から了解しましたということになります。

マウスの試験の【事務局より】のボックスが32ページ12行目にあります。このマウスの試験、機能検査と尿検査がないのですけれども、実施されている項目、内容につきましてはいしかりと血液検査ができていうこと。これも含めて評価するには非常にいい資料ではないかということで、全ての先生方、評価資料とする案に同意しております。

33ページは脚注のところ。豊田先生に修正いただいております。

ほかに先生方から亜急性毒性試験で追加するようなコメント等ございますでしょうか。

それでは、慢性毒性試験に行ってください。

○町野専門職

34ページをお願いいたします。14行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

1つ上のところでボックスを設けておりまして、事前にお伺いしてございました。今回、イヌを用いた1年間慢性毒性試験とラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、最高用量で毒性所見が認められておりません。ですけれども、いずれの用量設定についても90日間亜急性毒性試験の血中濃度のデータを根拠としておりまして、主要代謝物であるAの全身暴露量が非線形になることを考慮して設定したとされております。藤本先生から、それで了承しますということでコメントをいただいております。こちら用量設定につきまして御確認いただければと思います。

続きまして、各試験のところですが、15行目から1年間のイヌの試験でございまして、結果としましては36ページの4行目から記載しております。いずれも毒性所見は認められなかったという結果でございまして、無毒性量は最高用量9,000 ppmであると考え

られたと記載しております。

また、表30の脚注につきまして豊田先生から御修正をいただいております。

続けて9行目からのところ、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験、ラットでございます。結果としましては、ページおめくりいただいて5行目からのところに記載しておりまして、こちらでも毒性所見は認められなかったという結果でして、無毒性量は本試験の最高用量300 mg/kg体重/日であると考えられたという結果で、発がん性は認められなかったと記載しております。

豊田先生から、その上の表31につきまして脚注のところ御修正をいただいております。また、本試験につきまして発がん性のところ、9行目からの【事務局より】でお伺いしておりまして、300 mg/kg体重/日投与群の雄で片側性の精巣間細胞腺腫の発現頻度が有意に増加しておりましたが、両側性の発現頻度に有意差は認められなかったこと、それから、前癌病変と考えられる所見も有意な増加が認められなかったことから、検体投与による影響としない案としておりました。

まず精巣の腫瘍性病変の発生頻度につきましては、38ページの上からのところに表でまとめております。全動物の片側性の間細胞腺腫で有意差が認められておりますが、それ以外は認められていないという結果でございます。また、間細胞の過形成の発生頻度につきましては、その下にまとめておりまして、こちらも有意な増加は認められておりません。

豊田先生、藤本先生、浅野先生から、いずれも検体投与の影響としない案に同意しますということでコメントをいただいております。

続きまして2行目から18か月間発がん性試験、マウスの試験でございます。こちらの結果としましては39ページの下12行目のところ、こちらでもいずれの投与群でも毒性所見は認められないという結果でございまして、無毒性量、本試験の最高用量と考えられたとしております。発がん性は認められておりません。なかったという結果でございます。こちらの試験、雄と雌の最高用量で投与量が異なっているのですけれども、こちら用量設定につきましては、マウスを用いた90日間の亜急性毒性試験の結果で体重への影響が認められたということから、本試験では雌の最高用量800 mg/kg体重/日と設定したとされております。こちらにつきましては藤本先生から、了承しますということでコメントをいただいております。

慢性毒性及び発がん性試験まで以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

まず34ページの最初の【事務局より】ですけれども、返答し忘れまして。まさにこのとおりでよろしいと思います。

血中濃度のデータから用量設定したというのは、各試験に書く必要はないのですよね。今までそういう例は特にないですよね。

○横山課長補佐

用量設定については、できれば脚注でも構わないのですけれども、どこかにこういった理由で、こういった用量設定がされたと記載していただいたほうがよろしいかと思います。というのは、最高用量でも何も出ていないので、用量不足ではないかという意見も出かねませんので。

○浅野座長

今それが記載していないですよ。それを記載したほうが、後々資料を見た人もはっきりとわかると思いますので、変則的な最高用量の設定をしておりますので、その記述を加えていただきたいと思います。お願いします。

それから、修文に関しましては豊田先生の御指摘のとおりでよろしいと思います。

37ページの精巣の間細胞腺腫のお話ですけれども、38ページの表を見てもわかりますように、この剤によって引き起こされた変化が用量依存的に出ているとはあまり考えられない。そういうことから検体投与の影響としない判断に全ての先生が同意されていると思いますので、これは事務局案どおりに進めていきたいと思います。

○吉田（緑）委員

お願いなのですが、今回、精巣間細胞腫のことで、これは全て統計的な変化もなければいいのですけれども、片側でもあるので、ここについては37ページの【事務局より】というような中から文章を少し抜粋して、こういう理由により専門調査会としては投与の影響とはみなさなかったということを記載していただけるとありがたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○浅野座長

御指摘ありがとうございます。そうですね。全動物で有意差が片側性というところ出ていますので、これを毒性所見としなかったというコメントを本文中に起こすということでもよろしく願いいたします。

あとは40ページ、最高用量が雌雄で異なることについてのところです。これも用量設定の話ですね。ではそれで先ほどと同じように設定根拠を記述していただければと思います。

そのほか慢性毒性試験に関しましての記述にコメント等ありますでしょうか。よろしいですか。

○森田専門委員

今のところで、精巣間細胞腺腫をテキストに記載すること自体はもちろんいいと思うのですが、表のようなテーブルの情報は載せないでテキストだけで対応ということですか。

○浅野座長

はい。基本的には文章だけでよろしいかと思うのですけれども。

○横山課長補佐

「発生頻度が有意に増加したが」という文章のところに、発生頻度を入れるような形にして記載してはいかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。では、頻度を入れるということで、あと判断を記載するという
ことをお願いいたします。

ほかにありますでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、生殖発生毒性試験のところの御説明をお願いします。

○町野専門職

40ページ6行目からお願いいたします。生殖発生毒性試験でございます。

こちら福井先生から、特段コメント等ございませんといただいております。

まず7行目からのところ、2世代繁殖試験でございまして、こちら結果といたしまして
は次のページおめくりいただきまして41ページ9行目から記載しておりまして、親動物、
児動物ともいずれの投与群でも毒性所見は認められておりませんで、最高用量が無毒性量
となっております。繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

こちら【事務局より】といたしまして、まず42ページ2行目からのところに3点お伺い
しておりました。

まず1点目としましては、最高用量においても毒性が認められていないというところな
のですけれども、用量設定につきましてはラットを用いた混餌投与による生殖発生毒性ス
クリーニング試験が実施されておりまして、そちらの血中濃度のデータを用いて主要代謝
物であるAが非線形になることを考慮して、最高用量を300と設定したとされておりました。

2つ目としまして、300 mg/kg体重/日投与群の親世代の雌で散発的に有意な体重増加抑
制、摂餌量減少が認められておりましたが、試験期間を通じた有意差は認められておりま
せん、次の世代でも認められなかったということで、毒性所見としていない案としてお
りました。

3点目としまして、300 mg/kg体重/日投与群のF₁世代の雌で腎絶対及び比重量の増加が
認められましたが、増加の程度が軽度と考えられましたので、投与に関連した病理組織学
的变化も認められなかったことから、毒性影響としない案としておりました。

以上、3点をお伺いしておりまして、中塚先生、堀本先生からいずれも御同意の御意見
をいただいております。また、③につきましては、中塚先生から41ページの5～7行目の
ところ、本文に記載しておりましたけれども、F₁世代の雌にのみ認められたごく軽度な変
化ですので、記載する必要もないのではないかとということでコメントをいただいております。

こちらいずれも有意差を持った変化でしたので、本文中に記載していたところもござい
ますけれども、こちら記載について御確認をいただければと思います。

中塚先生から、その上のボックスなのですけれども、表35、36の投与群につきまして、
これまでのようなppm表示はできないのですかと御質問をいただいております、こちら
の試験ですけれども、検体摂取量の目標値をmg/kg体重/日で定めておりまして、それを達
成できるように一定期間ごとに飼料中の濃度調整をしております、飼料中濃度によって
変わるということでして、評価書案でも目標値を記載しました。御確認いただければと思

います。

続きまして、発生毒性試験でございますけれども、今回、発生毒性はラットとウサギの試験につきまして混餌投与で実施されておりました、そちら42ページの下のボックスで御説明させていただきます。通常、発生毒性試験につきましては強制経口投与で実施されているのですが、今回、混餌投与で実施されているということで、十分な暴露量が得られていたかを含めて試験の妥当性について事前に確認をしております、そちら回答につきましては机上配布資料として詳細はお配りしております。

まず混餌投与で実施した理由としましては、残留農薬の毒性を評価する上で適切な投与方法だという考えのもとで実施したということで、また、試験結果も含めた考察ですと、動物体内運命試験、それから、各反復投与毒性試験で測定した全血中濃度の結果を見ますと、被験物質の吸収が高用量では飽和していると考えられるということ、それから、発生毒性試験において母動物及び胎児の血中に定量可能なレベルの代謝物Aが検出されているということで、混餌投与においても適切な暴露が担保されているとの回答でございます。なのですけれども、強制経口投与が実施された動物体内運命試験の結果の C_{max} を見ますと、混餌投与で実施した試験の血中濃度の親化合物と代謝物の合計値を比較しますと、同程度の投与量で見ても混餌投与に比べて強制経口投与のほうが2～3倍ほど高くなるような傾向があるようで、そちらこのような混餌による試験であっても催奇形性について評価可能か御検討をお願いしておりました。

中塚先生からコメントをいただいております、一般的には C_{max} が高いほうが胎児異常を誘発しやすいと思いますが、 C_{max} よりも暴露時間に依存して催奇形性を惹起する化合物も経験していますということで、回答中の母動物及び胎児の血中に定量可能なレベルの代謝物Aが認められていることというのは妥当性の根拠にはならないと思いますが、本剤の催奇形性については混餌投与でも問題ないと思いますとコメントをいただいております。

また、血中濃度の話がございましたので、動物代謝の御担当の先生にもコメントをいただいております。まず平塚先生からは、本被験物質投与量に対する C_{max} 又はAUCが、吸収や代謝の飽和などによって非線形になっているということが試験結果から示されているということでして、発生毒性の発現が一般的に C_{max} に依存するのであれば、吸収がより改善された強制経口投与で行うことが望ましいと考えますとコメントをいただいております。また、篠原先生からも、対応する投与量における強制経口と混餌投与で2倍以上の差があること、それから、発生毒性の発現に一般的に C_{max} に依存することを考えあわせると、ガイドラインに示されているように強制経口投与で実施されることがふさわしいと思いますといただいております、福井先生からは、篠原先生のコメントに同意しますといただいております。

堀本先生からは、本来 C_{max} の差を考慮すれば強制経口投与による発生毒性試験を要求することになると思いますが、この剤の場合、トキシコキネティクスデータ、ラット及びウサギの混餌の発生毒性試験のデータで毒性が認められていないこと、それから、ほかの毒

性試験のデータの結果なども勘案すると、強制経口投与による試験を追加しても新たな所見が得られるとは考えがたく、十分な用量で実施されたこの試験で評価は可能と判断しましたとコメントをいただいております。

中塚先生からも再度コメントをいただいております、本剤の催奇形性については混餌でも問題ないと思いますということで、あくまでガイドラインであって化合物のプロファイルに応じて柔軟に対応すべきではといただいております。また、ガイドライン自体にも「原則として」とありますので、問題ないのではないかと。当日の部会の判断にお任せしますが、個人的には強制経口投与の追加を求める必要はないと思いますとコメントをいただいております。

このようなコメントをいただいております、血中濃度のところを含めまして少し御議論をお願いできればと思っております。

各試験の結果でございますが、43ページの2行目から発生毒性試験、ラットの試験でございます。こちら結果としましては44ページの3行目から記載しております、いずれも毒性所見は認められなかったということで、無毒性量は最高用量14,000 ppmであると考えられたと記載しております。催奇形性は認められなかったという結果でございます。

続きまして9行目からのところ、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらの結果としましても、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったということでして、無毒性量は最高用量の27,000 ppmであると考えられたと記載しております。催奇形性は認められなかったという結果でございます。

こちらの試験につきまして、最高用量で認められました着床後の損失率の高値ですけれども、統計学的有意差はなく、母動物1例の結果に起因すると考えられたことから毒性所見としない案としておりまして、中塚先生、堀本先生から御同意の御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験につきまして、以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、40ページの最初の2世代繁殖試験に関しまして41ページ、中塚先生からコメントをいただいております。そのもとになるのが42ページの【事務局より】ということになりますけれども、事務局からの質問に関しましては特に、生殖発生の先生方からは、いずれも事務局案に同意するというお答えをいただいております。

それから、41ページの5行目なのですが、親動物における腎臓の絶対重量及び比重量の増加というのは、基本的に中塚先生、書かなくてもいいのではないかと書いてあるのですが、両方合わせて上がった場合は毒性所見というふうに一般毒性でもしていますので、これを書いた上で毒性所見とは考えなかったというふうに、このまま残すということで考えているのですが、よろしいでしょうか。これに対して異論は特にないですか。

それから、ppm表示のところ、3行目です。ここのところは事務局案どおりでよろしい

かと思います。ここは特に大丈夫ですね。

その後の42ページの下です。今度は強制経口投与ではなくて混餌投与で実施されているというところ。この点につきまして先生方から御意見が寄せられていますので、どうでしょうか。ここはまず堀本先生、お願いします。

○堀本座長代理

私がここに書いたように、代謝の先生方は強制経口でやるべきだと言われているのですが、原則ではそうでしょうが、このデータを見たときに、あえて用量を上げて、そんなに新たな所見は出ないのではないかと私は判断していますので、この混餌の試験で十分催奇形性の評価はできているのではないかと考えています。ただ、44ページのウサギの後ろのところで、この発生毒性試験は混餌投与でやられているけれども、こういう根拠で催奇形性はないと判断しましたというコメントを入れておくのがいいのかなと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

今、堀本先生から一般毒性も含めて総合的な判断としてお答えいただきましたが、平塚先生いかがでしょうか。

○平塚座長代理

私は毒性の専門家ではありませんので、あくまでも血中濃度をTKという試験を使って測定したエビデンスと、強制経口投与で得られたエビデンスと、その両者を比較した場合に、回答にも書かせていただきましたが、発生毒性の発現が一般的に C_{max} に依存するのであればという点に立ち返ったときに、やはり高い濃度でという、そういったことでこういう形で回答させていただきました。したがって、中塚先生あるいは堀本先生が記載されているような内容というのは、私も同意できると思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

篠原先生、いかがでしょうか。

○篠原専門委員

私も同じ意味で、そういう前提だと強制の結果で数字を考えなければいけないだろうという意見ではありますけれども、例えば混餌でここまで何も起こらないということは、もしかしたら C_{max} はもう少し低いかもしれないけれども、起こらないということで判定すればいいのかなと考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

このガイドラインも原則としてということで、完全に強制経口投与したら暴露されるのでしょうかけれども、結局この剤の特徴として吸収という点も考えあわせると、混餌でこの用量まで設定して行われた内容で十分に催奇形性につきましては、児動物の影響につきましては評価できるという観点から、あえて経口投与毒性試験を追加要求することも考え

られないと思いますので、専門の先生方の判断により十分に評価できているという形にしたいと思います。

ただし、そこで先ほど堀本先生からコメントいただきましたように、発生毒性試験としてのまとめとして、しっかりと混餌投与でやってもこれは評価しましたよ、評価できましたよというコメントを最後に追記するというのが必要ではないかということでしたので、それを追加で記載するということですね。そういった方向で生殖発生毒性試験というものを評価書をまとめるということですのでよろしいでしょうか。事務局もそれでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

考え方なのですが、まずこの試験で代謝物の血中の暴露が確認されていることと、この用量ですと用量を上げてても用量比に比例して血中濃度がこれ以上、上がらないと考えられることから、十分な暴露が得られていると考えられるので、特に投与方法としては問題ない。

○堀本座長代理

実際にやっているものが1,000 mg/kg体重/日という、普通ガイドラインではこれ以上やる必要はないですよという用量、C_{max}とか関係なく投与する量として毒性が出ない場合は1,000 mg/kg体重/日以上やらなくてもいいですよとガイドライン上ありますし、基本的な考え方として、そういう意味ではその部分に関しては混餌でもクリアしている。その状況で何も出ていないということも加味していいのではないかと思います。この試験の場合は、かなりその部分がやられているのかなと。

○吉田（緑）委員

あと、今回は胎児とか子供への血中濃度が乳汁もちゃんと測っています。あと、OECDのテストガイドラインというのは血中濃度がちゃんと、ある意味、医薬品ではそうなのかもしれませんが、我々は残留農薬の評価なので、そこは大きく違うかなと。摂取量がちゃんとわかっているればそれと比較することはできるのですが、十分高い用量と先生方が判断できるプラス、どのぐらい胎児に行くのか、今までこういうデータは出てなかったですよ。

○堀本座長代理

むしろしっかりデータが出ているほうだと思います。

あと聞いたかったのですが、先ほど清家先生が言われたように、この剤が代謝物Aになって作用するというか、そういうことを考えてデザインをされているので、代謝物Aが基準になる形で飽和でという考え方でよろしいですか。

○清家専門委員

正確に言いますと、親化合物自体も除草活性があるかどうか、ちょっとデータもないので判断つきかねるのですが、ただ、Aは構造上ほぼ間違いないだろうと思ってます。カルボキシル基を持って、ピリジン環を持っていて、そういう構造はオーキシンの

除草剤の特徴で、さらに前提で全体的に代謝物Aのデータが多くてという形なのかなと思いました。

○堀本座長代理

代謝物Aが非常に異なった形で用量設定されているのでわからなかったのですが、今の清家先生の説明で納得できたと思っています。ありがとうございます。

○浅野座長

ほかよろしいですか。お願いします。

○吉田（緑）委員

あらかじめ気づけばよかったのですがけれども、44ページのウサギの発生毒性の試験は2用量で行われていますね。これは限度試験なのでそのことは追加しておかなくてよろしいですか。

○浅野座長

そうですね。

○堀本座長代理

そのワンドーズでしかやっていないということですね。そのマックスのところでは十分高用量でということは、まとめの中に一言、入れておけばいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。最初にまとめの話をしてしまったので、総合的に最後にまとめをつけたほうがよろしいですね。発生毒性云々を書いた後、繁殖のところに書いてしまうのではなくて。

○堀本座長代理

というよりも、多分ここの評価のまとめのところで入れてしまえばいいのかなと思います。十分評価できましたという形になるので、そこで完結させておいたほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

では、（１）の最初の２世代繁殖試験の中の最後に、今、堀本先生がおっしゃられた十分に担保されているという内容。この文面につきましてはまた事務局と堀本先生で確定していただければと思いますので、よろしいですか。

そうしたら43ページの発生毒性試験に進めていきたいと思います。こちらのラットの発生毒性試験とあわせてウサギのほう、先ほど吉田先生から御指摘いただきましたワンドーズしかやっていないことの内容につきまして、これは両方同じ意味合いですよね。だからこれは記載することになるのか。その意味合いを記載するという事でよろしいですか。ラットとウサギの発生毒性試験は1用量でしかやっていないということにつきまして、先ほどの吉田先生の御指摘のところなのですが、それはあわせて1つコメントを書いていますと。

それから、44ページの最後、事務局のところに関しましては中塚先生、堀本先生から事

務局案に同意するという内容が記載されておりますので、その方向で進めたいと思います。

そのほか生殖発生毒性試験につきまして、コメント等ある先生いらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。事務局も大丈夫ですか。

では次、遺伝毒性試験のところの御説明をお願いします。

○町野専門職

それでは、45ページ2行目からお願いいたします。遺伝毒性試験でございます。

結果はその下、表41に示されているとおりでございます。全て陰性となっております。表41につきまして森田先生、石井先生からコメントをいただいております。46ページの12行目からのボックスに記載しております。マウスの小核試験につきましては、まずは28日間混餌投与試験の1項目として実施されということで森田先生からいただいております。試験17日目に採取した血液を用いて小核を有する網状赤血球の頻度を評価しています。なお、脚注のbは不要ですということでコメントをいただいております。そちらに合わせまして、森田先生から表のところ修正をいただいております。また、石井先生からも森田先生の御指摘のとおりで表41、脚注bを削除することに賛成します。その他、遺伝毒性試験について問題となる点はありませんとコメントをいただいております。

遺伝毒性試験につきまして以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験、詳細に森田先生からコメントをいただいておりますけれども、森田先生、ここの御説明をお願いします。

○森田専門委員

小核試験は、マウスの28日間混餌投与試験という大きい試験の枠の中での1項目として実施されておまして、17日目に血液をとって、その末梢血の網状赤血球での評価という形でされています。混餌というのはそれほど一般的ではないのですが、なされないわけでもありませんし、投与量も1,000 mg/kgを目標にしてやっておりますので、限量用いっばいということですので、問題ないと考えています。

ただ、私のコメントでTK測定で定量限界未満だけれども、ADMEで骨髄暴露があったと書いたのですが、これは実際ラットでしたので正確ではなかったです。

それと今までの試験で代謝物Aとかの濃度の測定というのが記載されてきていることもありますので、bは削除くださいというふうにはコメントしているのですが、やはりbは残していただいて、ただ、bの脚注の「1,000 mg/kg体重投与群における」という、そこからでいいかと思います。最初の2行のところは削除いただいて、「1,000 mg/kg体重」以降をbとして残していただければいいかなと思います。コメントが不適切で申しわけありませんでした。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、表中の記載はオーケーで、欄外、陰性の b を残して 1,000 mg/kg 体重以前の文章を消すという形で。

○森田専門委員

はい、そうです。

○浅野座長

ありがとうございます。

石井先生、いかがでしょうか。

○石井専門委員

そうですね。私も代謝物Aの話を聞いていて、森田先生おっしゃったとおり残したほうがいいのかと思っていたところです。

あと、投与濃度に関しましては先ほどから話が出ていますけれども、特にこのICRマウスだと 1,000 mg/kg は雌だと体重増加抑制が出ている用量ですので、そういう意味では十分投与量としては足りているだろうと考えています。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、ここの部分に関しましてコメント等大丈夫でしょうか。

そうしましたら、先ほどありましたように脚注の部分を若干訂正して残すということによろしいですか。ありがとうございました。

そうしましたら、最後に食品健康影響評価のところの説明をお願いします。

○町野専門職

47ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

まず4行目から、動物体内運命試験の結果を記載しております。9行目のところ、本文中での記載とあわせまして、代謝物EのところをNに修正しております。

12行目から畜産物の試験の結果でございまして、主な主要成分としまして代謝物A、B、Lが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

15行目から水稻を用いた植物体内運命試験の結果でございまして、10%TRRを超える代謝物としましてA、B、Hが認められたと記載しております。

25行目から各種毒性試験の結果を記載しております。投与による影響としましては主に体重増加抑制がマウスに認められたと記載しております。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったと記載しております。

また、28行目からのところ、暴露評価対象物質についての記載でございます。10%TRRを超える代謝物としましては、植物では家畜の飼料として供される部位においてA、B、H、畜産動物では可食部においてA、B、Lが認められております。代謝物A及びBにつきましては、ラットにおいて認められておりますが、植物及び畜産動物を用いた体内運命試験において、フロルピラウキシフェンベンジルよりも残留値が高い又は同程度であったこと、それから、代謝物H、Lにつきましては、ラットにおいて認められておりませんが、いずれも

可食部における残留量は僅かであり、代謝物H、Lの極性は高いと考えられることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフロルピラウキシフェンベンジル並びに代謝物A及びBと設定したと記載しております。

48ページの上のところ、暴露評価対象物質について事前にお伺いしておりました。今回、畜産物についても設定する案としておりましたが、今回、畜産物の残留試験のニワトリの試験が提出されておられません。ですけれども、作物残留試験の結果から推定されるニワトリへの予想飼料最大負荷量というのが、今回提出されておりますニワトリを用いた動物体内運命試験の結果よりも低い用量でありまして、高い用量で実施した動物体内運命試験におきましても、卵及び組織中の残留放射能の濃度がいずれも0.01 µg/g未満であることから、家禽の可食部での残留は少ないと考えまして、畜産物の暴露評価対象物質を決定する案としておりました。

清家先生からは、事務局案で問題ない旨コメントをいただいております。また、暴露評価対象物質の設定についても御同意の御意見をいただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、ADI、ARfDにつきまして、まず各試験における無毒性量について50ページをお願いいたします。表42に記載しております。こちら申しわけございません。一部誤記がございまして、御説明させていただきます。

まずラットの発生毒性試験の投与量につきまして、今、0と1,400 ppmとなっておりますが、こちら14,000 ppmの誤りでございました。申しわけございません。また、一番下のウサギの発生毒性試験につきまして、0と27,000と書いてありますが、後ろにppmの単位が抜けておりました。申しわけございません。こちら修正させていただければと思います。

こちら各試験における無毒性量につきましては、一番低いものとしましては51ページのイヌの試験、1年間の試験でございまして、こちらの雄で認められております240が一番低い無毒性量となっております。こちらを安全係数100で除した2.4 mg/kg体重/日をADIの設定とする案としておりました。ですけれども、こちらにつきまして48ページの11行目から事務局よりでお伺いしておまして、こちらの試験については90日間のイヌの試験で血中濃度のデータを用いまして、高用量では非線形になることを踏まえまして用量設定をしておりましたので、扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちらにつきまして豊田先生からは、イヌの1年間の慢性毒性試験の無毒性量240を設定根拠とする案に同意しますといただいております。また、浅野先生からも実際に長期間暴露した試験結果に基づいた結論なので、イヌの長期試験のNOAELをもとにしたADIの設定でよいと考えますといただいております。こちら血中濃度の結果ですとか、先ほど蓄積性の御意見もあったかと思うのですけれども、そちらも含めまして少し御議論をお願いできればと思っております。よろしくをお願いいたします。

また、急性参照用量につきましては48ページの7行目から記載しておまして、単回投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったため、設定する必要がないと

する案としております。

食品健康影響評価につきまして、以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

食品健康影響評価につきまして、まずは48ページの【事務局より】とありますように、畜産物の暴露評価対象物質、この設定案につきまして清家先生から御意見をいただいております。同意するという案なのですが、清家先生、簡単にコメントをお願いします。

○清家専門委員

こちらのほう書いているのですけれども、基本的には稲わらが一番問題になってくる。一方、提出される資料、特に家畜に関するところ、通常は動物体内運命試験2例、ヤギとかニワトリとかいう形で、実際の残留試験も2例必要だというのが前提なのですけれども、今回、家禽の残留の試験結果がないというようなところでどうしようという話なのですが、こういう事例は過去にもあったような記憶もあって、資料のテストガイドラインの319ページのところに、そういうケースの扱いが決められていて、319ページの上の④のところ。今、御説明したところが基本的には2種、2種必要だと。ただ、そろっていない場合も評価ができる、検討ができる。その2の（イ）に該当するという判断をしました。

つまり（イ）のほうはニワトリのほうの試験、畜産物残留試験は行われていませんが、家畜体内運命試験が行われておりまして、卵とかには代謝物は存在しない。残留も低いというところに該当するのではないかと判断して、このコメントを載せさせてもらいました。ということで、暴露評価はできるということです。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、ここは事務局案どおりでよろしいですね。

○清家専門委員

大丈夫ですよ。

○浅野座長

ありがとうございます。

もう一つ、事務局案、ADIの設定に関してなのですが、これが50ページに表42で各試験における無毒性量の比較を載せていただいています。51ページのイヌの1年間慢性毒性試験、90日間亜急性毒性試験というところで、イヌの1年間は最高用量で毒性がない。最高用量の設定の根拠として90日間で高用量で毒性が出なかったのということ、また、非線形ということもあってこのような設定になっています。

1ページ戻っていただいて50ページのほう、これもラット、マウスそれぞれ見ますと、ラットのほうでも90日間、1,000を超えるところで毒性所見がなくて、2年間では血中濃度が上がらないという観点から最高用量そのものが抑えられているということです。

だから無毒性量が当然低くなるのですけれども、基本的に1,000まで反復投与でも毒性がないと判断できるのではないかと思います。

マウスが90日間の1,010、一番高用量で雌で体重増加抑制と摂餌量減少というここですね。唯一見られている毒性所見として捉えられているのがここにあります。18か月間発がん性試験では803、ここまで、雄では1,000なのですけれども、同じ先ほど影響が出た1,010でも雌で影響が出ているので、雌で比較すると803で影響は出ていないということを考えあわせて、最終的にどういうADIの設定根拠にするかということになると思います。

また、51ページのイヌに戻っていきますと、240、243はあくまでここが最高の設定用量なので、これ以上、1年間では評価していない。ただし、90日間では1,000を超える無毒性量がとられているということです。それを踏まえた上での回答があったのですけれども、一応、非線形性が保たれていないということもありますが、蓄積性がないということも含めて判断すると、イヌで考えますと90日間の亜急性で1,000 mg/kg体重/日を超える用量で毒性がないという判断で、イヌに関しては無毒性量をとっていいのかなというふうにも考えてはいたのです。

1 ページめくってマウスでは、やはり1,010であるので803、こちらを最高の毒性が出ない用量としてのADIの設定根拠とするのがいいのかなと今、思っているのですけれども、今日は毒性の先生方いらっしゃるなので、吉田先生いかがですか。

○吉田（緑）委員

そうなのです。ADIは置いていただくことになると思うのですけれども、このように無毒性量が最高用量であるときということをどう考えるか。これが例えば今回のように血中濃度のデータがなければ、それ以上わからないのでいつものようにということになるのかも、そこまでは影響は出なかった。でも、今回のように胎児も含めて詳細な血中濃度データあるいは代謝物に出たときに、まず長期と短期は蓄積性と今、浅野先生がおっしゃったようなこともありますし、あとは非線形性のこと等を思って先生方のお知恵を絞って、どこまでならこの剤は影響がないと言えるのかなということを考えていただければいいというのが私のお願いでございます。コメントになっていませんけれども。

○浅野座長

そうですね。体内動態の観点からも御意見をいただきたいのですが、平塚先生、いかがでしょうか。

○平塚座長代理

今、吉田先生と浅野先生がおっしゃったところによるのですけれども、濃度を上げていっても血中濃度はある一定以上、上がらない。そうしたら評価基準である毒性という側面から見て、実際にあるこの数値のどこが適切なのかという見方をさせていただくしかないのかなと私自身は思います。蓄積性はない。そして、高濃度では非線形性である。その2つと毒性、どこだったら毒性が出ない最高の濃度なのかという、そこはえいやと決めていただくしかないのかなと思います。

○浅野座長

それは動物種、ラット、マウス、イヌ関係なく同じように考えて大丈夫でしょうか。

○平塚座長代理

もちろん種差というのは当然出てくると思うのですけれども、ただ、実際にとられているTKデータというのを背景に考えてということで、考えることができるのかなと。つまり濃度と毒性。

○浅野座長

ありがとうございます。

堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

普通、暴露のデータがなければ悩むことはないのですが、暴露のデータがあるので、例えば、300 mg/kg体重/日を1,000に上げたら3倍量を担保できているかという、担保できていないのだと思うのです。ADIは300を1,000に上げて暴露的にいけば恐らくほとんど変わっていないとなると、本当に3倍担保できたのか、暴露ベースで考えると頭打ちになるところの用量が実際にヒトに入ったときのことを考えたら、そこでしか担保できていないのかなというのが私としてはひっかかっています。1,000 mg/kg体重/日にしたから1,000 mg/kg体重/日の用量の部分で担保できているか、そこしか上がっていないから1,000 mg/kg体重/日投与してもそれ以上は入らないという考えなのか、その辺が今回、暴露のデータが絡んできたときのADIの考え方を整理しないといけないなと、自分自身はすごく感じています。

○吉田（緑）委員

暴露というと暴露評価と勘違いされることが、これはインターナルエクスポージャーのことですね。血中濃度の上がりということで、推定摂取量のことではないですね。

○堀本座長代理

そうです。

○浅野座長

ありがとうございます。その辺を考えましても、結局そういった暴露という観点からしても、1,000でも300でも同じというふうに考えますと、例えばラットにしてもイヌにしても90日間で1,000 mg/kgというのが毒性が出ない用量として捉えられているわけなのです。だからそこを無毒性量として、この剤の投与量としての無毒性量としてもいいのかなと考えてきたのですけれども、先ほど事務局の問いかけには、実際に投与されたイヌの240というのを無毒性量に設定しているという今の案なのですけれども、これでいいのかなと思ったのですが、非常に珍しい剤の特徴があるのですけれども、暴露されて、暴露というのも投与してもその内容が上がらないところで、投与量としての無毒性量として考えて1,000を超えてもいいのかなと考えてはいるのです。

ただ、マウスのところで1,010では体重増加抑制が出ている。だからこれを毒性所見と

して捉えていますので、そうすると、その下、マックスの無毒性量としての投与量とすると803になりますね。これはよろしいですね。だから51ページのイヌだけでの判断というのはしかねるかなと。つまりイヌの無毒性量1,010というのをADIの設定根拠にするのではなくて、全ての動物種、同じように非線形性があって血中濃度がある程度以上、上がらないということを考えて、それを根拠に用量設定もしています。ただ、マウスは1,000までやっているのですよね。雄が1,000、雌が800ということで。そういうことを考えますと、マウスの803というのは逆にADIの設定根拠になるのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

まずは血中動態というのがこの剤の特徴として一般的な剤と違うことを考えても、得られた無毒性量というのが試験ごと、最高用量の設定で異なってきます。その中で長期、短期いずれにしても反復投与で90日以上やっていますので、その中で最高用量というのをとっていいのかなというところにつきましては、御同意していただけますでしょうか。大丈夫でしょうか。それで今回、認められた中で一番最高用量というのは、マウス90日で303という設定があるのですが、その後、18か月間で103まで無毒性なので、これをADIの設定根拠とするのが適切かなと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田（緑）委員

先生方にもう一度御確認いただきたいのは、今までLowest NOAELをとってきたということもあるのですが、3か月のマウスの変化がほぼ同じ、雌では90日が1,000なのですけれども、18か月で800までやっても再現性がないということが1つ。800では体重増加抑制あるいは摂餌量の低下、卵巣重量の低下というのがないということと、また、90日で見られた変化もこれが非常にシリアスな変化であれば、この800というのは1,000に近い用量でございしますので、御議論いただかなくてはいけないのかなと思っていたのですけれども、10%以内ぐらいの軽度な変化であることも、この用量差を支持するデータなのかなと思うのですが、そのようにお考えいただくことは可能なのでしょうか。

○浅野座長

そうすると1,000という数字、1,000 mg/kg、ADIの設定が必要なくなるかもしれない。

○吉田（緑）委員

いや、言葉足らずですみません。800で置けるというときに、90日では軽度だけれども、毒性が出ていると御判断いただいたわけですね。ですからその毒性が軽度であるということと、若干低いけれども、比較的近いところの用量でやった18か月でもそれを再現性がなかったら、これは所見としては所見としてとるのですけれども、ただ、必ずしも18か月で同じような傾向が800では出ていないということも今回、挟み込むというのは変な話なのですけれども、無毒性量のADIの設定根拠となる用量を選ぶときの一つのポイントとなるのかなと思うのですが、そういうお考えでよろしいですか。

○浅野座長

そうですね。1,000と800は非常に近いのですけれどもということだと思うのですが、実際

に18か月間投与して異常が認められていない。だからその上の800と200の差というのが微妙ですけども、ここではしっかりと毒性と判断しても所見がとれているということでもあります、そこは非常に微妙な変化で、軽度な変化ですので、800という数字を無毒性量としてとっても問題ないのかなと個人的には思っています。それで回答になりますか。

○吉田（緑）委員

そういたしましたらば、本日の最初に浅野先生が毒性が弱くてとおっしゃった、そういったことを例えば食品健康影響評価のいつも毒性の特性を書いていただくところに記載していただくというのも、読み手に今日先生方が御議論されたことがわかりやすくするために、御提案としては非常に毒性は弱く、マウスのこの試験を除き、最高用量まで毒性が認められなかったということを1行書き加えていただくことによって、読み手にはほとんど毒性が出なかったんだなということを御理解いただけるかとも思いますし、あとは非線形などのことをどう書き込むかというのは、また先生方のお考えだと思いますけれども、少なくとも毒性のプロファイルのことはいかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。そうしますと、今の御提案ですと47ページの毒性の全体のまとめのプロファイルのところにを入れるということですね。48ページのADIを設定するところではなくて、こちらに入れたほうがわかりやすいですか。

○吉田（緑）委員

NOAELのところはNOAELのところで書き込んでいただくのですが、全体の毒性プロファイルを書くこのパラのところにも、毒性が弱いということを書いていただくのはどうかなと私は思ったのですが、それは先生方のお考えで。

○浅野座長

私個人としては、そういうものをわかりやすくする。いきなり見た人がわかりやすいというのは大事なことです、必要最小限のところを記入するというのはいいのですが、昨今の感じから見ると形をそろえたりとか、余分なことを削ろうというところがありますね。そこが懸案なのですが。

○横山課長補佐

各種毒性試験の結果からというところの書きぶりで、過去にADIの設定根拠のNOAELが非常に大きな剤がありまして、そのような例に、もし沿うのであれば、前例に沿っているかと思います。

○浅野座長

それすごくいいと思うのですが、よろしいですね。では、そのように記載していただけますでしょうか。

そうすると、無毒性量のうち最小値というのが803ということでよろしいですか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

食品健康影響評価のところに、長期の試験ですと300近傍ぐらいまでの用量しかないのですけれども、長期のほうの結果を採用するというようなことを記載する必要があるかと思うのですが、90日のほうの結果を採用して、ラットとイヌのNOAELとして1,000近傍を採用する理由を説明する文章が必要かと思うのですけれども、そこを書くときのポイントといたしまして、例えばなのですが、35ページから36ページのイヌの試験の血中濃度測定の結果が表30にありまして、それを見ますと1,500 ppm、これは30～40ぐらいに相当する用量から、この試験の最高用量である9,000 ppmの間では線形性ではないものの、まだ用量を上げると血中濃度自体は血中濃度ですとか尿中の量又はAUCなどは上がってはいるのだけれども、一方、33ページの表27がありますが、こちらで300以上、10,000 ppmから30,000 ppmを見ると、この間では既に上がっていないからというような考え方をしてよろしいものかどうか。仮に長期の試験で9,000より上の濃度はないので、この上で飽和しているかどうかというのはこのデータだけでは見られないので、そこを丁寧に書く必要があるのかなと思うのですけれども、そこら辺少し御指示いただけますと幸いです。

○濱砂課長補佐

それに関連して、さっきの表30のところで投与13週のときに1,500 ppmで80ぐらいなのですが、52週まで来ると全血中のAUCは9,000 ppmで雄だと80ぐらいになっていて、吸収が低くなっているのか、どうデータを見ればいいのかというところがあって、そうしたらその先また上がっていくのではないかというような疑念があるのに対してどう答えたらいいかというのを見ていて、今の不安というか、ありまして、そのところをどう代謝で考えたらいいかというのもうまく説明が、本文に書くかどうかというのはまたあるのですけれども、そのところをどう見たらいいのかなというのがちょっと教えていただけたらと思っています。

○浅野座長

濱砂さんの質問に関しまして平塚先生、コメントお願いできますか。

○平塚座長代理

すみません、今ちょっとぼーっとしていたので、もう一度説明していただけますか。

○濱砂課長補佐

35ページ、36ページで表30がございまして、投与13週、26週、52週と全血中のAUCのデータがございまして、代謝物Aのデータを見ると投与13週だと1,500 ppm投与群で80弱ぐらいで、9,000 ppm投与群で200前後になっています。それが26週ぐらいのデータを見ると、一番上の用量の9,000 ppmが88～140ぐらいになっていて、さらに52週で見ると雄のほうは同じように80ぐらいまで落ちてきていて、落ちていると判断していいかというのもあると思うのですけれども、そうなっていて、13週のときの1,500 ppmぐらいの値が52週の9,000 ppmぐらいの値になっているので、この先も飽和していると御判断していいのか、そこがまた上がるからその先が読めるか、どこまで読めるかというのを、質問が出たときにどう答えたらいいかというのがよくわからなくて、事務局としてはその解釈の仕

方がわからなくて、そのお考えが何かあったら、何かあったときに答えられるのですが、要は色々な考え方があって、本質的に考えたときにそれに対してどう考えたらいいかかわらないので、ちょっと教えていただけたらなと思っています。

○平塚座長代理

にわかには正解というところまでわからないのですけれども、剤を投与することによって代謝酵素の変動というのも当然あるのだろうし、そういったもろもろの代謝物Aの血中濃度に影響を及ぼすようなファクターが動いているとしか、では何がと言われるときちんとした答えはできませんけれども、ただ、それと直接関係するかどうかかわからないのですが、代謝物Aはいわゆる原体からベンゾイルオキシ基が加水分解を受けたカルボン酸体ですね。それでこのものは例えば代謝物Bになったり、色々代謝が起きるわけで、その辺のバランスというのを考えたときに、今、御質問のあった代謝物Aの濃度の変化というのが起きているのかもしれませんが。

また、当然これは排泄されていきますから、排泄にかかわるようなファクターが変動しているのかもわからないという、答えには全くなっていないのですけれども、実際のところAUCですから体の中に吸収されてきた血中の中のトータル量を測っているのです、その出入りが投与13、26そして52で変動しているという、全く答えになっていないのですが、そういうようなことしか私は思い浮かばないのですが。どなたか名案があったら教えていただきたいのですが。

○吉田（緑）委員

先生に質問なのですけれども、確かに13週と26週で変化があるのですが、ほぼ26と52というのはステイブルというか、同じような感じでとまったというか、スピードがこれで一定化していると見てよろしいのでしょうか。血中濃度もAUCも大きな何倍もというところはほとんどないように素人目には見えるのですが、そのあたりを教えてくださいませんか。

○平塚座長代理

まさに数字の示すとおりだと思います。

○浅野座長

よくわからないのですが、これは結局、今おっしゃったように投与26週と52週で同じような数字を示しているのは、蓄積性がなくて入ったものがすんなり代謝されて出ていくということをあらわしているのではないですか。そのように見たのですが。

○平塚座長代理

24時間尿中の総量を比較していただくと、代謝物として尿排泄されてくるものとのバランスという見方ができると思うのです。したがって、13週のときの、ちょっと性差はあるのですけれども、24時間尿中総量というのと、出口になりますけれども、それから、26週のところの尿中総量、そして52週の尿中総量を考えると、その出口の部分について代謝されて排泄されていきますから、あまり蓄積性がなくて排泄もほぼほぼ26週と52週ですか。性差は認められていますけれども、ほぼパラレルになる。そのように思います。

○浅野座長

大丈夫ですか。今の質問で。

○瀧砂課長補佐

また何かあったときは相談させていただきます。

○平塚座長代理

すみません、ちょっと難しいです。わかりません。

○浅野座長

結局、最終的にどういう話になったのですか。

○横山課長補佐

食品健康影響評価のところに長期の結果ではなくて、より短い試験の結果を採用して、さらにより高い投与量の結果を採用する理由を記載する必要があるかと思ひまして、質問させていただいた次第なのですが、今、伺ったような血中濃度の飽和ですか。その観点から記載するという点でよろしいかという点です。

○浅野座長

ADIの設定根拠はマウスの18か月ですよね。

○横山課長補佐

最終的にはマウスの18か月を選ぶ場合に、その道筋としてイヌの240があるけれども、より高用量の1,000を選ぶのかとか、そういうものは一個一個書いていく必要があるかと思ひまして、伺った次第です。

○浅野座長

わかりました。そうしたら、それは先ほどの平塚先生のコメントにありましたようなまとめ方でよろしいですか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

作ってみます。

○浅野座長

では、それはまた確認していただくということでいいですか。

○平塚座長代理

ちゃんと答えになっているか。

○浅野座長

よろしいですか。ほかに御意見等ありますでしょうか。

もう一回確認なのですが、最後の事務局からの質問で、例えばイヌにしてみれば、実際に1年間の慢性毒性試験というのは、90日間亜急性毒性試験で1,000 mg/kg体重/日を超える用量を投与しても毒性所見はなかったということで、最高用量を押さえて設定しています。そのときにイヌの1年間慢性毒性試験でも異常は認められませんでした。その根拠というのがこの剤の動態的な特徴をもとにして決めていますので、結局、イヌに関しては1,000を超える90日間亜急性毒性試験を無毒性として、イヌに関する無毒性量とい

うのはこれで決められるということ。そのコメントとして血中動態から考えられる考察を加えたいということだと思うのです。それに対して平塚先生の先ほどのコメントを加えて事務局案を作成しているということでもよろしいでしょうか。ラットに関してもそうですね。では、それをお願いしたいと思います。

そのほか御意見ございますでしょうか。

○吉田（緑）委員

今回、毒性はないのに考え方が難しい剤で御審議いただいたのですが、これはやはりこれだけ綿密な血中濃度のデータがあったから、こういう御判断ができたということでもよろしいですね。議事録に残るので。

○浅野座長

まさにそのとおりだと思います。これは比較的最近の試験ですし、しっかりとやられていると思いますので、進めていきたいと思います。

そうしますと、ほかに御意見等よろしいですか。では、まとめたいと思います。よろしいですね。

本日の審議を踏まえまして、フロルピラウキシフェンベンジルの一日許容摂取量（ADI）につきまして、マウスを用いた18か月発がん性試験の無毒性量である803 mg/kg体重/日を安全係数100で除した8.03 mg/kg体重/日というのをADIの設定にしたいと思います。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったとしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

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します。

○横山課長補佐

御相談なのですが、せっかく今日議論していただきましたので、少し案文を御確認いただければと思ひまして、まず一番大きな催奇形性試験のところの大まかなラインを確認いただきたいのですが、よろしいでしょうか。口頭でとりあえずさっと読み上げます。

発生毒性試験（ラット及びウサギ）は混餌投与で実施されており、約1,000 mg/kg体重/日に相当する用量のみの限度試験として実施されているが、母動物及び胎児の血中濃度測定結果から、被験物質及び代謝物の体内暴露が確認されており、90日間亜急性毒性試験（ラット等）における血中濃度測定結果から、投与量と血中濃度の関係が比例しないと考えられた。このことから、本試験において十分な暴露量が得られていると考えられたことから、催奇形性の評価は可能と判断した。

というような文章で要らない要素とか、もっと書いたほうが良いという要素がございま

したら御教示ください。

○堀本座長代理

記載ぶりが混餌でできるというまとめにするのか、それともこの混餌で催奇形性はないと判断しましたというまとめにするのかというところは。

○横山課長補佐

この試験で評価可能。

○堀本座長代理

という形でまとめるということですね。

○横山課長補佐

それでどうかと思います。

○堀本座長代理

わかりました。

○浅野座長

ほかにコメント等ありますでしょうか。よろしいですか。事務局よろしいですか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。あと、腫瘍性病変のところですが、精巣間細胞腫を検体投与の影響としなかった部分の書きぶりなのですが、よろしいでしょうか。300 mg/kg体重/日投与群の雄で片側性の精巣間細胞腺腫の発現頻度（対照群2/50例）、300 mg/kg体重/日投与群10/50例の有意な増加が認められたが、片側性及び両側性の合計の発現頻度に増加は認められなかったこと。前癌病変と考えられる所見にも有意な増加は認められなかったことから、検体投与による影響と考えられなかったというような内容でよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい、いいと思います。ただ、合計のところの数字を入れていただくと、46と48なので差がないというのがはっきりわかると思うので、今、片側性で有意差があるところの数字だけ入っていますね。だからそこを入れていただくともっと文句なく進むと思いますので、お願いします。

○吉田（緑）委員

とてもマイナーなのですが、Fischerラットだからということを入れるのはいかがでしょうか。非常に好発で、ほぼ100%ですよね。

○浅野座長

では事務局よろしいですか。Fischerラットの項目を入れてほしいのですが。

○横山課長補佐

すみません、ばたばたして申しわけないのですが、今の精巣間細胞腫の考え方の中で1点、御確認いただきたいのですが、38ページを御覧いただきますと、ボックスの中に発生数がございまして、片側性では有意差があるが、両側性と両方の合計では増えなかったという文案を考えたのですが、合計のところは有意差検定をしておりますので、有

意差があったないという記載ではなくて、増えなかったという記載にしてはどうかと思うのですが、46と48なので念のため大丈夫か、御覧いただいた次第です。

○浅野座長

両側性でもいいと思うのです。両側はやっていますね。

○横山課長補佐

ほかの部会でつい最近議論された剤で、両側性では有意差がついていなくて、これでいいのかなと提案したところ、両側性と片側性の合計も見なければだめだという議論があった部会がありましたので、書いていただいたほうがよろしいかと思いましたので。申しわけございません。

○浅野座長

事務局案でよろしいかと思えます。お願いします。

ほかありますか。

○横山課長補佐

もう一点、1年間のイヌの慢性毒性試験、33ページの最高用量、本試験だけ見たときの最高用量の設定されている用量では何ら毒性が認められなかったので、用量設定根拠を記載するという事になったことに関して、脚注への記載をするということだったと思いますので、その文案を御確認ください。

90日間亜急性毒性試験の血中濃度の測定結果から、親化合物プラス代謝物Aの血中濃度が非線形になることを考慮して、本試験の用量が設定されたというような文案でいかがでしょうか。

○浅野座長

非線形になって、もう一言必要な気がするのです。非線形性になることによって投与量を上げる必要はないという言葉が必要なのかなと思ったのですが、いかがですか。非線形となり、必要最大。

○横山課長補佐

仮に投与量を上げたとしても暴露量に変わりはないと考えられたことからということでしょうか。

○浅野座長

はい。それでいいのかなと思います。よろしいですか。

○堀本座長代理

催奇形性のところで確認したいのですが、混餌で1用量しかやられていないということを一言入れていただいて、なおかつ、限量近くでその母体にも胎児にも何も影響がないということも入れておいていただければいいかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

今色々追記が多かったのですが、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

そこで御相談なのですが、なるべくこの場で全て終えたほうがよろしいかと思ひまして、調査会は一旦休憩とさせていただきます、その間にできる限り評価書をきれいにしてきたものを準備して、間に合えば少し文案をもう一度御覧いただいてはいかがでしょうか。

○浅野座長

先生方それでよろしいでしょうか。では、そのようにお願いします。

○横山課長補佐

それでは、1点、幹事会からの報告がございます。資料3をお願いいたします。トルクロホスメチルです。本部会で御審議いただいた剤なのですが、3月1日の幹事会で議論された際に若干記載を追記したほうが良いという意見があったものです。

具体的には1ページ開いていただいて長期の試験と3世代繁殖試験があるのですが、その最高用量でも何ら影響が認められなかったことから、用量設定の妥当性に関しまして脚注に記載していただきました。

具体的には1ページを御覧いただきますと、6か月の試験で1,000 ppm投与群の雌で臓器重量の高値が観察されたので、最高用量が1,000に設定されたという内容で記載していただのですが、実際にこの6か月の試験の臓器重量につきましては、評価の過程で評価の結果、高値はあるのですが、毒性影響ではないと御判断いただいて、評価書には特段に所見として出てこないの、これだけの記載では少しわかりにくいのではないかと、という指摘があったものです。そのため、最後の網かけの部分です。その他の試験結果も総合的に判断して、本試験における用量設定は妥当であると考えられたというような判断も含めて記載してはどうかということで修正されたものでございます。

3世代繁殖試験も同様でございまして、このように修正されましたことを報告させていただきます。よろしいでしょうか。

○浅野座長

よろしいですか。

○堀本座長代理

確認ですが、この文章だけ読んだときに、いきなり設定されて、最後妥当であると考えられたという記載で、妥当でないというところが理解できるのかなと。これを読んだだけで、妥当でないという部分のところが理解できるのか、がひっかかったんですが、そこは特に何も問題にならないですか。この脚注だけ見たときには設定をされたその他の試験も妥当と考えられたということで、妥当でないということがわかるのかなと疑問に思っただけですが。

○横山課長補佐

御指摘は「最高用量でも何ら影響が認められなかったが」というのも書かないとわからないという御指摘ですよね。

○堀本座長代理

妥当でないというのはわからないのかなと、ひっかかったのはそこだけです。

○横山課長補佐

ただ、そこは評価書を御審議いただく中での前提ということで、最小限というか簡素にいつも書いています。

○堀本座長代理

わかりました。こだわりはないです。

○浅野座長

ほかの先生方よろしいですか。了解しました。

10分間くらい休憩ですか。

(休 憩)

○濱砂課長補佐

調査会のほうにお戻りいただきまして、資料を4種類お配りしていますので、お手元に届き次第、御説明させていただければと思います。

(資料配布)

○横山課長補佐

すみません、ばたばたしまして。

まずお手元にお配りさせていただいた資料をお目通しいただければと思います。

34ページが用量設定についての脚注の記載。一番下の脚注4のところでは、90日間亜急性毒性試験の血中濃度の測定結果から、親化合物は認められず、代謝物Aの血中濃度が非線形になることから、より高い用量設定をしても体内の暴露量は増加しないと考えられたことから、本試験の用量設定は妥当と考えられる。

○浅野座長

よろしいですか。では、それでよろしいかと思います。

○横山課長補佐

続いて37ページをお願いします。4～9行目に腫瘍性病変に関する記載をしております。各所見の例数も加えた記載としておりますので、御確認をお願いいたします。

○浅野座長

数字がいっぱい入って煩雑になりましたけれども、すごいわかりやすくなったのではないかと思います。これでいいのではないかと思います。よろしいですか。では、これをお願いします。

○横山課長補佐

続きまして、ページ番号が1番になってしまいますが、発生毒性試験のまとめ。こちらはウサギの発生毒性試験の後に追記したいと考えている案になります。

先ほど堀本先生から御意見をいただいたとおり、7行目のところに「母動物及び児動物において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから」の一文を追記し、全体を整理しております。御確認をお願いします。大筋こんな感じでもう少し悩んでいただく必要があるようでしたら、全部まとめたものをもう一度メールでお送りしますので。

○堀本座長代理

そうしてください。

○横山課長補佐

そうしましたら、37ページの腫瘍性病変に一度お戻りいただいてよろしいでしょうか。今、意見が届きまして、37ページの5行目のところ、最後「両側性の発現頻度」と始まる前に「Fischerラットに好発の所見であり」というものを入れてはどうかという意見が届きましたが、いかがでしょうか。

○浅野座長

先ほどFischerラットというのを入れたほうがいいと話をしていましたので、賛同します。

○横山課長補佐

そうしましたら、食品健康影響評価で1枚紙の裏面になりますが、48ページをお願いいたします。3行目から少し長々と記載しておりますが、まず3行目の終わりのほうから、イヌの90日間の試験の血中濃度測定の結果において、被験物質等の吸収は飽和していることから、1年間慢性毒性試験においてより高用量を投与しても血中濃度は増加しないと考えられたこと、本剤に蓄積性はないと考えられたことから、イヌにおける無毒性量は90日間の最高用量1,010 mg/kg体重であると考えられたという記載。

9行目から、ラットにおいても同様に考えて、無毒性量は90日間の最高用量1,020であると考えられたということ。

14行目から、マウスでは90日間の1,010 mg/kg投与群で体重増加抑制と摂餌量減少が認められたが、軽度な変化で18か月間の発がん性試験において無毒性量108が得られているので、マウスにおける無毒性量が108であると考えられたこと。これらの中で最小の無毒性量がマウスのものなので、これを根拠としてという流れで記載してみました。御確認をお願いします。

○浅野座長

内容はすごくいいと思います。ただ、一番最初のところのパラグラフで「ことから」というのが続いて読みにくいので、そこをきれいにする。「蓄積がないと考えられた」で1回切ってしまったほうがいいかなと思います。「以上のことから」という文面で、内容としては特に問題ないと思います。

ほかの先生方よろしいですか。

○篠原専門委員

803ではなかったでしたっけ。

○浅野座長

数字ですか。

○篠原専門委員

はい。

○瀧砂課長補佐

803に修正します。

○川西委員

名案は浮かばないのだけれども、6 ページの4 行目、被験物質等の吸収が飽和しているということなのだけれども、データを見ると確かにAUCはあまり増えていないのだけれども、尿中総量というのが伸びている。伸びていると言っても頭打ちなのだけれども、でも増えているような感じなので、表現は工夫したほうがいいかなと。

○横山課長補佐

すみません、どう書いたらいいか御教示ください。お願いします。

○川西委員

そこが今ぱっと浮かばないので。ちょっとまた。

○佐藤委員長

頭打ちでいいのではないですか。

○川西委員

それがいいかもしれませんね。確かに出ているのだけれども、これをそのまま出すとパブリックコメントか何かでコメントが来そうだなと。頭打ちはとてもいいと思います。名案です。

○浅野座長

ほかにはないですか。大丈夫ですか。事務局のほうで今のところはよろしいですか。

○横山課長補佐

頭打ちでよろしいですか。今、定常状態はどうかと言っていたのですけれども、そこまで。ばくっと頭打ちがいいのですよね。頭打ちより、もしもいい言葉をひらめかれた先生方におかれましては、ぜひとも御連絡をお願いします。「頭打ちとなっており」ぐらいですか。

すみません、長時間ありがとうございました。少し記載を見直しつつ、評価書案を整えまして、もう一度、先生方にお送りさせていただきますので、御確認をお願いします。

お願いがもう一点ありまして、もし来週中に評価書案を固めることができるようでしたら、本年度中の幹事会に間に合うこともありまして、よろしければそのようなスケジュールで御確認をお願いできればと考えております。具体的には月曜日に先生方のお手元にお届けして、木曜日の午前中ぐらいをめどにコメントを頂戴できればと考えているところで

すけれども、よろしゅうございますか。

○浅野座長

それでよろしいですね。では、なるべく早くお願いいたします。

○横山課長補佐

申しわけございませんが、どうぞよろしくお願いいたします。

そうしましたら、日程についてお知らせいたします。次回は4月12日金曜日。幹事会につきましては3月29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。

○浅野座長

ありがとうございました。

そのほか御意見等がありますでしょうか。ございませんでしたら、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