

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第9回会合議事録

1. 日時 令和3年4月12日（月） 14:00～16:37

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

(1) 農薬（ピラフルフェンエチル、フルフェノクスロン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

平林座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、中島専門委員、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、渡邊専門委員

(専門参考人)

増村専門参考人、義澤専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、中井専門官、糸井専門官、原田係長、藤井専門職、町野専門職、高橋専門職、宮木係員、柳澤技術参与、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 ピラフルフェンエチル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フルフェノクスロン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方（令和3年2月22日農薬第一専門調査会決定）

資料6 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和3年3

月18日農薬第一専門調査会決定)

資料7 食品安全委員会での審議等の状況

参考資料1 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

参考資料2 令和3年度食品安全委員会運営計画

机上配布資料 ピラフルフェンエチル参考資料(非公表)

机上配布資料 フルフェノクスロン参考資料(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9回農薬第三専門調査会を開催いたします。先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、Web会議システムを利用して御参加いただく形で行います。

本日は農薬第三専門調査会の専門委員の先生方9名、専門参考人の先生方3名に御出席いただく予定です。古武先生は急用のため、御欠席との御連絡を先ほどいただきました。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

まず、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

4月1日付で課長補佐の永川、係長の塩澤、専門職の瀬島が異動いたしまして、後任といたしまして、専門官の糸井、係長の原田、専門職の高橋、係員の宮木、また、今、別の用務で出席が遅れておりますが、課長補佐の栗山が着任しております。

一人ずつ一言御挨拶させていただきます。

○糸井専門官

糸井と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

○高橋専門職

高橋でございます。よろしくお願ひいたします。

○宮木係員

お世話になります。宮木と申します。今後ともよろしくお願ひいたします。

○原田係長

原田と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

○横山課長補佐

栗山につきましては、ここに到着いたしましたらまた御挨拶させていただきます。

以上、異動しております者でございます。よろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行は平林座長代理にお願いしたいと思います。

○平林座長代理

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ピラフルフェンエチル、フルフェノクスロン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお祈いします。

事務局より資料確認をお祈いします。

○横山課長補佐

ただいま、座長代理から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については漏らすことのないようお祈いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、資料2として、ピラフルフェンエチル農薬評価書（案）、資料3として、フルフェノクスロン農薬評価書（案）、資料4として、論点整理ペーパー、資料5として、残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方、

資料6として、残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて、

資料7として、食品安全委員会での審議等の状況、

参考資料1として、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書、

参考資料2として、令和3年度食品安全委員会運営計画。

また、机上配布資料につきましては、3点お送りしています。

まず、机上配布資料1が、ピラフルフェンエチルの参考資料、

机上配布資料2、3がフルフェノクスロンの参考資料になります。

資料については以上でございます。不足等がございましたらお申し付けいただけますか。よろしいですか。

1点御説明が漏れていた点がございまして、すみません。本日は松本座長が御欠席のため、平林先生に進行をお願いしております。

また、八田先生ですが、体調不良ということで今御連絡が入りまして、御欠席となります。

以上になります。

また、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時の内容でございますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただくことができ

ます。次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始していただいて、発言の最後に「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフとしていただければと思います。

3点目、接続不良時でございますが、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまいました場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン、オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡ください。予期せずに切断されてしまった場合には再度入室をお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○平林座長代理

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、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

本日の議事について確認書を確認しましたところ、農薬ピラフルフェンエチルに関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に若栗専門委員が該当しており、若栗専門委員から確認書が提出されています。また、それ以外については、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○平林座長代理

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。

ありがとうございます。

そうしますと、同委員会決定2の（5）では2の（1）に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、若栗専門委員はピラフルフェンエチルの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

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

○近藤評価第一課長

事務局、近藤でございます。

今年度最初の農薬第三専門調査会ということでございますので、令和3年度の食品安全委員会運営計画について簡単に御説明させていただきます。

参考資料2をお手元に御準備ください。

令和3年度食品安全委員会運営計画でございます。

1枚おめくりいただきまして、1ページ目に審議の経緯がございます。2月4日の企画

等専門調査会で御審議いただいた後、国民からの意見・情報の募集を行い、3月31日に食品安全委員会で決定をしております。

2ページ目から重点事項等について記載がございますので、農薬に関係する点を中心に御説明をさせていただきます。

2ページ目の「(1) 事業運営方針」でございますが、これまでに引き続きまして食品安全基本法に定める基本理念、施策策定に係る基本の方針、並びに食品安全基本法に規定する基本的事項に基づきまして、国民の健康の保護を最優先に委員会の業務改善を進めていくというものでございますので、引き続き御協力をよろしくお願いいたします。

続きまして、「(2) 重点事項」でございます。①として食品健康影響評価の着実な実施、次のページに参りまして、②としてリスクコミュニケーションの戦略的な実施、③として研究・調査事業の活用、④として海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化といったものを定めております。

このうち、①の食品健康影響評価の着実な実施の中では、2ページ目の下のほうになりますが、bとして農薬再評価に係る食品健康影響評価の実施といったものを記載しております。農薬取締法により再評価を受ける農薬が公示されたということもございまして、再評価要請がなされた場合には昨年度までの準備作業を踏まえた評価指針等に基づき評価を開始するとしております。

また、3ページの②のリスクコミュニケーションの戦略的实施に関しましては、この後7ページ目に第6として具体的に詳細な記載がございますが、この中で農薬を今年度は重点テーマとして取り上げておりますので、リスクコミュニケーションの戦略的な実施についても進めていきたいと考えております。

3ページ目の「第2 委員会の運営全般」、次の4ページ目の「第3 食品健康影響評価の実施」の中では、例えば4ページ目の1の(2)企業からの申請に基づくものにつきましては、標準処理期間内に評価を通知できるよう、計画的な調査審議を行うこととしております。

また、その下、(3)いわゆるポジティブリスト対象品目の食品健康影響評価につきましても、計画的な調査審議を行うこととしております。

そのほか、4ページ以降に詳細な記載がございますので、お時間のあるときに御覧いただければと思います。今年度もこのような運営計画に基づき実施してまいりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

説明は以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

この件に関しまして、御質問等はありませんでしょうか。

特にないようですので、そうしますと、議題のほうに入りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

山手先生。

○山手専門委員

ちょっとお聞きするのですけれども、この再評価の件ですけれども、これは要するに農水省が再評価をする資料をメーカーに依頼して提出するような資料になるのでしょうか。ポジティブリストが始まって色々農薬は再評価されていると思うのですけれども、この再評価を受けるべきという農薬、これは元の告示を見れば分かるのですけれども、ちょっと教えてもらえませんか。簡単で結構です。

○平林座長代理

お願いします。

○近藤評価第一課長

事務局から御説明をさせていただきます。

農薬取締法の中で再評価を受ける農薬というのは、ここの2ページ目にも書いてあるとおり、農薬の名前で告示をされることとなります。告示をされますと、こういった資料を提出してくださいというのがやはり農取法の中で定められておりまして、それは基本的には農薬登録のときに用いられるのと同じようなデータセットが求められておりますので、そういったデータを提出して、農水省のほうに再評価の申請を行うといった制度になっております。

○山手専門委員

ということは、1960、70、80年代前半の古い農薬などももう一度データセットがメーカーには依頼されるということですか。

○横山課長補佐

事務局でございます。

データセットに関しましては、現在の最新のガイドラインに沿ったものということではございますが、必ずしも全てのデータをやり直すというような意味ではございませんで、評価が可能なセットを出してもらおうということで、剤の特性に合わせて、今の目で見ても毒性評価ができるパッケージというものを検討して、提出されることになるかと思っております。

○山手専門委員

今の基準に照らし合わせながら、古いけれども評価できますよ、あるいはできない場合はどうですよというような見方でいいのですね。

○横山課長補佐

そうです。

○山手専門委員

分かりました。どうもありがとうございました。

○平林座長代理

ありがとうございました。

ほかにございませんでしょうか。

そうしましたら、議題（１）ピラフルフェンエチルの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

本件につきましては、冒頭に申し上げましたとおり、若栗専門委員は調査審議には参加いたしません。

それでは、経緯も含め、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○中井専門官

事務局、中井でございます。よろしくお願いいたします。

お手元に資料２のピラフルフェンエチル農薬評価書（第３版）について御準備をお願いいたします。

表紙にボックスがございます、そちらを御覧ください。

今回は農薬取締法に基づく適用拡大（オクラ、ししとう等）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。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。

３ページをお願いいたします。

審議の経緯について御説明いたします。３ページ下の６行目からが今回の第３版関係になります。４ページのほうに参りまして、2021年２月に厚生労働省より要請事項説明がございまして、本日御審議をいただくこととなっております。

評価対象農薬の概要について御説明いたします。８ページをお願いいたします。

本剤は除草剤でございまして、分子量、分子式、構造式は記載のとおりでございます。

開発の経緯のところでございますけれども、ピラフルフェンエチルはピラゾール系除草剤でございまして、一年生広葉雑草に対する防除効果を有します。クロロフィル生合成経路中のProtoxを阻害し、植物を枯死させることが確認されております。

では、10ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。

まず、動物体内運命試験についてでございますけれども、今回新たに追加された試験成績はございません。小澤先生より特段のコメントはありませんと頂戴しております。また、コメント締切り後に頂戴したため、評価書案には記載できませんでしたが、古武先生より特段のコメントはない旨頂戴しております。

10ページの下の方、表１に関しまして、中島先生より修正の御指摘をいただいております。11ページのほうになってしまうのですが、AUCの値に関しまして記載誤りがございましたので、その点御指摘いただいております。ありがとうございます。

それから、12ページの17行目からラットの代謝経路についてまとめを記載してございますが、机上配布資料１をお手元に御用意いただければと思います。こちらに関しまして、中島先生より文章の修文をいただいております。

次に、植物体内運命試験のほうに参りたいと思います。13ページをお願いいたします。

植物体内運命試験につきましても、今回新たに追加された試験成績はございません。渡邊先生よりコメントはございませんと頂戴しております。

16ページからが環境の試験の部分になります。土壌中運命試験、18ページの水中運命試験、同じく18ページ25行目の土壌残留試験につきまして、今回新たに追加された試験成績はございません。

19ページをお願いいたします。作物等残留試験について記載してございます。今回国内作物残留試験にオクラ及びししとうが追加されましたので、別紙3に追記しております。いずれも定量限界未満でございました。ですので、9行目以降、作物残留試験の本文につきましては、これまでの作物残留試験の結果も全て定量限界未満ということでございまして、本文の記載に変更はございません。それから、18行目から推定摂取量の項目立てをさせていただいておりますが、こちらにつきましても変更はございません。

作物等残留試験までは以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

ここまでは追加の試験はオクラの一部追加された試験以外はなく、また、本文に修正はないということでございました。中島先生からの表の訂正は直していただきましたけれども、御修文の案をいただいた12ページの17～18行目の件は、机上配布資料のほうに記載がございます。これは次回この版を見直す際に訂正するというにさせていただければと思っておりますが、中島先生、それでよろしゅうございますでしょうか。

○中島専門委員

はい。結構です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

そうしましたら、ほかに特に御意見がないようでしたら、事務局には次を続けていただきたいと思えます。

○中井専門官

事務局でございます。

それでは、20ページの毒性試験部分について御説明いたします。

20ページ上の【事務局より】のボックスを御覧ください。毒性試験につきましても、新たに追加された試験成績はございません、ADIは設定済みですが、今回ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。

ADI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きまして、最小毒性量で肝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ダンスに沿った見直しは行いませんでした。この件につきまして、久野先生より了解しましたとコメントを頂戴しております。

一般薬理試験についてでございますけれども、表9に見られた所見の詳細、それから、発生時期について記載しております。この件に関しまして、ARfDの検討をお願いしてございまして、21ページの【事務局より】のボックスを御覧ください。ウサギを用いた一般

状態観察及び呼吸・循環器に対する作用において、1,250 mg/kg体重以上で自発運動低下、心拍数低下等の影響が認められますが、雄のみ3例で実施された試験であり、自発運動低下及び四肢伸張の程度は軽微で、心拍数低下及び心電図への影響は1例のみで認められた影響であったため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

また、1,250 mg/kg体重で認められたウサギ1例の死亡につきましては、この後に出てまいりますウサギの発生毒性試験で剤の刺激による二次的影響の可能性が考えられましたので、本試験においてもARfDのエンドポイントとしませんでした。

この件に関しまして、松本先生、平林先生、久野先生、義澤先生より同意、賛成のコメントを頂戴しております。

次に急性毒性試験でございます。急性毒性試験に関しましては、原体での試験、それから、23ページから原体混在物及び代謝物の試験について記載してございますが、原体のほうにつきまして毒性の発生時期などを追記しております。

22ページの【事務局より】を御覧いただければと思います。所見が見られていますICRマウスを用いた急性経口毒性試験において、5,000 mg/kg体重投与群雄で自発運動低下及び胸腺萎縮がそれぞれ1例ずつ、2,000 mg/kg体重以上投与群雄で被毛粗剛が認められておりますが、以下の理由からARfDのエンドポイントとしませんでした。

まず、自発運動低下及び胸腺萎縮はいずれも1例のみで認められておまして、胸腺への影響は長期投与試験で認められてございません。それから、被毛に対する影響ですが、検体投与群でのみ4～5例程度それぞれ認められてございますけれども、ほかの毒性影響を伴っていないことから毒性学的意義が不明確と考えております。なお、検体投与群で下痢、軟便が認められておりますが、こちらは検体投与の影響ではないとの考察がされております。

こちらのエンドポイントの設定に関しまして、松本先生、平林先生、久野先生、山手先生、義澤先生より同意、賛成のコメントを頂戴しております。

続きまして、亜急性毒性試験のほうも続けさせていただければと思います。

24ページからが亜急性毒性試験でございます。混餌投与試験につきましては、最近の評価書の記載に合わせて平均検体摂取量を追記しております。平林先生より承知しましたとコメントを頂戴してございます。

まず、24ページ10行目のラットの90日間の亜急性毒性試験でございますが、体重増加抑制が投与1週以降に見られてございます。この件に関しまして、ARfDのエンドポイントの検討をお願いしておりました。25ページの【事務局より】のボックスを御覧ください。15,000 ppm投与群雌雄で投与1週以降に認められた体重増加抑制につきまして、投与0～1週の増加抑制の程度が雄では大きいと考えられますが、雄の投与1週の摂餌量が対照群に対して15,000 ppm投与群では減少しておまして、摂餌忌避による可能性があると考えまして、ARfDのエンドポイントにしませんでした。

この件に関しまして、松本先生、平林先生、久野先生、山手先生、義澤先生より同意、

賛成のコメントを頂戴してございます。

続きまして、25ページの4行目から90日間の亜急性毒性試験（イヌ）に関してございますが、こちらは1点誤記がありましたので、事務局にて修正をさせていただいております。

それから、26ページに参りまして、25行目に2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）について記載してございます。こちらは所見の発生時期の追記と記載整備をさせていただいております。

続きまして、18か月のマウスの発がん性試験のほうも御説明させていただければと思います。

27ページの表15に見られた所見を記載してございますが、肉眼所見の削除を行っております。

こちらに関しまして、肝細胞に星細胞の所見が見られておりますけれども、机上配布資料1を御覧いただければと思います。机上配布資料1の2行目に義澤先生よりコメントを頂戴しております、「星細胞」と書いてあるところを「クッパー細胞」と記載してはどうでしょうかという御提案をいただいております。

長期毒性試験につきましては以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

では、ちょっとお戻りいただきまして、20ページ、一般薬理試験からでございます。ARfDのことがありますので、結果の概要の追記をしていただいておりますが、【事務局より】のボックスにありますとおり、ARfDのエンドポイントにはしなくてよいだろうということで御同意をいただいているところです。山手先生もよろしゅうございますでしょうか。

○平林座長代理

山手先生、同意ですね。

そうしましたら、その次、急性毒性試験でございます。これにつきましても、ICRマウスを用いた急性経口毒性試験において所見がありましたが、いずれもARfDのエンドポイントとしないということで、その扱いについて松本先生、久野先生、山手先生、義澤先生より御同意をいただいております。

何か追加のコメント等ございますか。

特にないようでしたら、よろしゅうございますでしょうか。

そうすると、亜急性毒性試験につきましても、ここで投与1週後に認められた体重増加抑制については摂餌忌避の可能性があるということで、こちらもARfDのエンドポイントにしないという案でございます。こちらにつきましても先生方から御同意をいただいておりますが、何か追加の御意見はありますか。

義澤先生、何かありますか。

○義澤専門参考人

義澤です。

特に意見はございません。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

その次、亜急性試験でございます。これについても誤記を直ただけでございますね。

それから、引き続きまして慢性毒性試験を御紹介いただいておりますが、こちらについても肉眼所見のため事務局削除などが行われているほか、義澤先生のほうから星細胞をクッパーに直してはどうかという御提案をいただいております。これは（４）でも「星（クッパー）細胞」と書かれているところがございます。これにつきましては机上配布資料1にあります。改訂の際に修正するというご意向をお願いしたいと思います。義澤先生、よろしゅうございますか。

○義澤専門参考人

用語の統一のことだけですので、この対応で結構でございます。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

そうしますと、ここまでかなり駆け足でしたが、一般薬理から亜急性毒性、それから、慢性、発がん性試験まで一通り見直したところではございますが、何か言い忘れたことやコメントなどは特にごございませんでしょうか。

ないようでしたら、では、生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、生殖発生毒性試験について御説明させていただきます。

28ページからがラットの2世代繁殖試験でございます。こちらにつきましては、29ページの表18に所見が記載されてございますが、所見の発生時期の追記、肉眼所見の削除、また、誤記につきましても削除を行っております。

29ページの（２）からがラットの発生毒性試験でございますが、こちらについては特にごございません。

それから、30ページの（３）がウサギの発生毒性試験でございます。こちらにつきまして、所見の発生時期や詳細について記載をしてございます。

こちらにつきまして、ARfDのエンドポイントの検討をお願いしておりました。30ページ下の【事務局より】のボックスを御覧ください。

まず1点目でございますが、母動物において60 mg/kg体重/日投与群で15例中3例、150 mg/kg体重/日投与群で15例中5例死亡が認められてございますが、摂餌量の減少、排糞量の減少、胃腸管の障害を伴っておりまして、剤の刺激による二次的影響の可能性を考え、

ARfDのエンドポイントとしませんでした。また、用量設定試験においても同様の症状を伴った死亡が認められております。こちらにつきまして御検討をお願いしておりました。栗形先生より事務局案で結構です。それから、山本先生よりARfDのエンドポイントとしなくてよいと思います。八田先生より事務局案に同意しますとのコメントを頂戴しております。

それから、2点目でございますが、EFSAのほうでは本試験の60及び150 mg/kg体重/日投与群で認められた着床後胚損失率の増加を根拠に本試験のNOAELを20 mg/kg体重/日とし、マウス90日間反復投与毒性試験のNOAELを20 mg/kg体重/日にしているのとともに、ARfDの設定根拠としております。

着床後胚損失率につきましては、31ページの一番下に表を記載してございまして、前版までの審議で毒性所見とされておりませんが、有意差はないものの、高用量投与群で背景データを超えて認められるため、念のため扱いについて御確認くださいとお願いしておりました。この点に関しまして、栗形先生より、報告書を確認しました。母動物が死亡する用量で生存した母動物で一部吸収胚・死亡胎児数が対照群と比較して多かったことは、母動物の状態が悪かった結果の二次的影響と考えます。早期吸収胚の数が多くなっていることから、投与開始直後に胚が死亡したと考えられますが、ARfDの対象になるかは推察の域を超えることができないと考えますと頂戴しております。

山本先生からは、32ページのほうにコメントを記載させていただいてございまして、着床後に胚の損失が見られた母体は、対照群及び20 mg/kg体重/日投与群で15例中10例、60 mg/kg体重/日投与群で10例中7例、150 mg/kg体重/日投与群で6例中4例と損失が見られた母体数に変わりはありません。また、150 mg/kg体重/日投与群において損失率が高くなったのは、一例の高値が反映されたものと思われまます。また、母動物の死亡が増えていることから毒性も強いと思われまますことから、一回の投与で着床後の胚損失が誘導されるかについては不明でありまして、ARfDのエンドポイントとできないと考えますと頂戴しております。

八田先生からいただいたコメントにつきましてはその下に記載してございまして、着床後胚損失率の増加は母動物への影響による二次的な所見と判断いたしました。したがって、ARfDの設定根拠としないほうがよいと考えますと頂戴しております。

この試験のARfDのエンドポイントに関しまして御検討いただければと思います。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験の表18の星細胞につきましては、先ほどと同じ扱いで改訂のときに統一していただくという方針でお願いいたします。

それから、(3)のウサギの試験ですが、ここで死亡があったり、着床後胚損失率が増加するというようなことからARfDの根拠になるかどうかということをお審議いただい

おりまして、栗形先生、山本先生、八田先生からそれぞれそれには当たらないだろうという御意見を頂戴したところではございますが、先生方、追加のコメント等ございますでしょうか。

山本先生は首を振っていますが、栗形先生、お願いします。

○栗形専門委員

栗形です。

事務局に御説明していただいたとおりなのですが、150 mgで母動物が死んでおります。死んでいる、すごく毒性が強いところで生き残った腹数というのが、対照群が15例に対して、150 mgは6例しかおりません。すなわち、15引く6ですから相当の数、9腹が不妊であったり、あるいは早期吸収胚、死亡であったりということになっております。残った6例を確認いたしますと、6例中それぞれ胚致死作用が認められているのですけれども、山本先生の記載にございますように、各群均等に吸収胚が見られること、そして、繰り返しになりますが、150 mgでは1例非常に高い、12個着床があって8つ吸収胚があるという、その1例が若干数字を引っ張っているという現状ですので、全体から考えますと、これは母動物による二次的な影響による吸収胚の増加と考えます。

あと、ARfDの設定にするかどうかですけれども、やはりワンショットで起きたかどうかの証拠がございませんので、初期のほうで死んでいるということは言及できると思いますが、ARfDの設定にするまでの根拠には少ないと栗形は考えました。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございました。

お願いします。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局からよろしいでしょうか。

事前にお伺いできていなかったのですが、着床後胚損失なのですが、今、母動物毒性による二次的な影響と御解説いただいたのですけれども、評価書のほうでは二次的な影響も毒性所見に入れている場合がございます。初版のときはこちらの所見、毒性所見とはされていないのですけれども、今回きめ細かく御覧いただいた結果、急性参照用量の御議論に関連して、今、急性参照用量のエンドポイントにはしなくていいという御意見はいただいたところなのですが、今回きめ細かく御覧いただいて、仮にこちらは毒性所見としておいたほうがよいという御意見でしたら、評価書に追記しておいてはいかがかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○平林座長代理

先生方、いかがでしょうか。

では、栗形先生、お願いします。

○栗形専門委員

葉形です。

迷うところなのですけれども、やはりウサギの盲腸、虫垂の構造的なことから考えるとこういうことはあり得るので、記載してもいいとも思うのですが、再現性があるかどうかは若干迷うところでは。

山本先生、いかがでしょうか。

○平林座長代理

山本先生、お願いします。

○山本専門委員

山本でございます。

葉形先生の御意見とほぼ同じであって、毒性があるかどうかなかなか悩ましいところではありますが、詳しく見ると毒性と書くのは少しはばかれるというか、はっきりクリアなデータにはなっていないので、それは記載しなくてもいいと私個人では思っております。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございました。

事務局はそれでよろしゅうございますか。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

それでは、記載しないということで承りました。

○平林座長代理

ちなみにですけれども、EFSAは着床後胚損失率を採用しているということでございますが、それについては特にここで御議論いただかなくてもよろしゅうございますか。

○横山課長補佐

今、先生方からこの所見について専門的な観点からどうかということをお聞きいただきましたので、議事に残りますので大丈夫かと思っております。

○平林座長代理

分かりました。ありがとうございます。

先生方もそれでよろしゅうございますね。

では、発生毒性試験はここまでということで、次に遺伝毒性試験の説明をお願いしたいと思います。

○中井専門官

事務局でございます。

では、32ページ2行目の遺伝毒性試験からお願いいたします。

遺伝毒性試験に関しましては特に追加されたデータはございませんが、増村先生よりコメントはありませんと頂戴してございます。

評価書案につきましては、誤記と思われる部分があったので、記載整備をさせて

いただいております。

その他の試験のほうに行ってもよろしいでしょうか。

○平林座長代理

結構です。

○中井専門官

では、続きまして34ページ、その他の試験のほうを御覧いただければと思います。

こちらにつきましても、肉眼所見の削除などの記載整備と所見の発現時期、それから誤記がございましたので、記載整備を行わせていただいております。

こちらの34ページの(2)ラットにおける肝脂質過酸化、β酸化能、カタラーゼ活性及び8-OH-dG生成に及ぼす影響、それから、35ページの(3)のマウス肝における薬物代謝酵素活性につきまして、中島先生のほうから御意見を頂戴してございます。

机上配布資料1を御覧いただければと思います。

上から4行目からこちらの14のその他の試験に関する部分とそれの検査値の用語に関する部分でございまして、検査値の略称、タイトル等につきましてコメントを頂戴しております。机上配布資料1にまとめさせていただきましたが、一部検査値の略称について誤記がございましたので、ほかの評価書も確認しまして、記載整備として事務局にて対応させていただければと思います。御指摘ありがとうございます。

その他の試験につきましては以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしましたら、まず遺伝毒性試験でございます。特段追加もなく変更もなく、一部誤記等修正があるということだそうですが、増村先生、追加のコメント等がありますか。

○平林座長代理

増村先生、同意ですね。承知しました。

それから、その他試験につきましても特に追加等はなく、薬物代謝酵素等の記載について、中島先生から御指摘いただきましたのは記載の修正をしていただくという今の説明でございましたが、それでよろしゅうございますか。

○平林座長代理

中島先生、同意ですね。

先生方、ほかに何か言い残したことなどはありませんか。

そうしましたら、食品健康影響評価のほうに移りたいかと思っております。お願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、最後の食品健康影響評価のところをお願いいたします。39ページでございます。

39ページの3行目から4行目にかけて、それから、13行目から15行目、18行目、30行目から33行目にかけてまして修正を入れさせていただいておりますが、こちらは最近の書き

ぶりに沿って修正をさせていただいております。

40ページ2行目から今回御検討いただいているARfDに関する記載になります。2行目からですが、「また、ピラフルフェンエチルの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ことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がない」としたいと思いますが、よろしいでしょうか。御確認いただければと思います。

以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

先生方、今のお話で特に御意見はないでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、ARfDを設定する必要はないということで特に変更はないということになろうかと思いますが、事務局、それでよろしゅうございますか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございます。大丈夫です。

○平林座長代理

そうしますと、本日の審議を踏まえて、ピラフルフェンエチルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じで、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である17.2 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.17 mg/kg体重/日。それから、急性参照用量（ARfD）につきましては、ピラフルフェンエチルの単回経口投与等による生ずる可能性がある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量は設定する必要がないとしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしましたら、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

御審議ありがとうございました。

そうしましたら、評価書案を整えまして、食品安全委員会のほうに進めさせていただきたいと思います。今回事前に御確認いただいた内容からの大きな変更はないかと思うので、評価書案につきましては事務局のほうで整えさせていただきたいと考えております。よろしく願いいたします。

○平林座長代理

それでは、そのようをお願いいたします。

そうすると、次の剤の審議に移っていいですか。

○横山課長補佐

お願いいたします。

○平林座長代理

では、ここからは若栗専門委員には審議に御参加いただきたいと思います。

○横山課長補佐

事務局のほうから御参加いただくよう今御連絡しているところでございます。続けていただければと思います。

○平林座長代理

それでは、農薬フルフェノクスロンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。

フルフェノクスロン第4版でございます。

まず表紙を御覧いただければと思いますが、今回は適用拡大と畜産物に係る基準値設定依頼に関して評価をお願いするものです。追加された試験の確認、急性参照用量の設定を中心に御審議をお願いできればと思います。

今回追加された試験成績でございますが、ヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験、作物残留試験、ウシ及びニワトリを用いた畜産物残留試験が提出されております。

10ページをお願いいたします。

このものでございますが、28行目にあります構造式のものでございまして、ベンゾフェニル尿素系の殺虫剤です。その作用機構はキチン質の合成阻害によるものと考えられております。

12ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要でございますが、まず動物体内運命試験でございます。【事務局より】であらかじめ御説明させていただいておりますが、今回は動物体内運命試験としましてはヤギとニワトリの試験が追加されております。また、*in vitro*の代謝試験、1の(5)になりますが、こちらは初版の審議の際に確認事項の回答として提出されていた試験でございまして、審議済みでございますが、評価書に追記されておりませんでしたので、この機会に記載させていただきました。

小澤先生から特段のコメントはない旨御連絡いただいております。また、古武先生につきましても、特段にコメントはないですという御連絡をいただいております。

12ページの14行目から動物体内運命試験でございまして、ラットの①の試験に関連いたしまして、28行目からの分布の試験になります。13ページをおめぐりいただきますと、表1のとおり結果が記載されております。この内容につきまして、低用量単回投与群の結果と高用量単回投与群の結果が逆に記載されておりましたので、誤記でございますので修正させていただきました。また、消化管の胃腸管につきましては、内容物を含む値となって

おりましたので、最近の評価書の記載方法に合わせて削除させていただいております。中島先生から確認した旨コメントをいただいております。

続きまして、15ページ19行目からラット②の試験でして、審議済みの試験ではございますが、16ページ表3につきまして、やはり胃腸管、内容物を含むものについて削除の対応をしております。中島先生に御確認いただいた旨コメントをいただいております。

18ページの22行目から *in vitro* の試験がございます。これに関連しまして、19ページ3行目からの(5)の試験、先ほど御説明申し上げたとおり、提出されていた試験の記載がございませんでしたので、今回追記させていただいております。中島先生から、17行目からのボックスにありますとおり、アッセイでは酵素源を活性化しているわけではなくて、活性があるというだけということで記載の適正化を図っていただいております。10行目から11行目の記載、先生のコメントに基づき修正させていただいております。

続きまして、20ページの17行目からヤギの試験と、おめくりいただいて21ページからニワトリの試験①、23ページにニワトリの試験②が今回提出されております。

20ページの17行目からのヤギの試験ですけれども、21ページに結果の表がございますが、これは各臓器、組織への分布の結果でございます。代謝物につきましては検出されておらず、主な成分としては未変化のフルフェノクスロンが認められたというような結果になっております。

21ページの10行目から(8)ニワトリ①の試験でございます。こちらの試験、結果は22ページの表10のとおりでございます。主な残留成分としましてはフルフェノクスロンでございますが、代謝物としまして尿素体、アニリン体が認められておまして、尿素体が10%TRRを超えて肝臓、腎臓で認められているというものでございます。

一方、この試験、21ページの12行目にありますとおり、10 mg/kg飼料相当で試験が実施されておりますが、予想飼料負荷量は0.016 mg/kgということで、想定される飼料中濃度に比べますと非常に高い濃度で実施されている試験でございます。後ほど尿素体につきましては食品健康影響評価の部分でばく露評価対象物質にするかどうか御議論いただきたいと考えておりますので、残留値についても確認をお願いできればと思います。

22ページの13行目から【事務局より】であらかじめ御説明させていただいておりますが、筋肉中の代謝物でございますが、抄録ではアニリン体が検出されたという記載となっておりますが、報告書を確認して尿素体のほうに記載させていただいております。中島先生から御確認いただいた旨のコメントをいただいております。

23ページの6行目から(9)ニワトリ②の試験、こちら追加された試験でございますが、結果は表12のとおりでして、やはり尿素体が卵と肝臓で10%TRRを超えて認められております。この試験も、23ページの8行目にありますとおり、投与量が14.0 mg/kg飼料相当でございますが、先ほど申し上げましたとおり、予想飼料最大負荷量が0.016ということで非常に高い用量での試験となっております。御確認いただければと思います。

24ページをお願いいたします。9行目から植物体内運命試験でございます。植物体内運

命試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございません。

一部、最近の評価書の記載ぶりに合わせて修正させていただいた部分がございます、26ページをお願いいたします。1行目からの(4)のぶどうの試験ですけれども、10%TRRを超えて認められる代謝物が何か分かるように記載する必要があるかと思ひまして、確認しましたところ、13行目から14行目の記載は適切でなかったため修正させていただいております。10%TRRを超えて確認されたものとしましては4種類あったのですが、いずれも未同定の代謝物であったということ、あと、残留濃度が0.005 mg/kg未満であったという内容を追記させていただいております。

19行目からは植物の代謝に関連しましてまとめて記載をさせていただいているところとして、それに合わせた記載としております。

26ページの21行目から土壌残留試験ですが、今回新たに追加されたデータはございません。

ただ、27ページ2行目から3行目の主要分解経路ですけれども、ラットの代謝の記載に合わせて修正させていただいております。記載整備でございます。

また、28ページの35行目をお願いします。(7)の非標識フルフェノクスロンを用いた植物への移行試験でございます。こちら、渡邊先生から29ページの10行目のおりコメントをいただいております、29ページですと6行目を御覧いただければと思うのですが、「二十日大根」と漢字で使用作物名を記載しておりますが、作物残留試験では平仮名で記載されておまして、記載に統一感がないという御指摘をいただいております。これにつきましては、二十日大根は平仮名が農水省のほうの作物名としてガイドライン等で用いている名称の記載になりますので、平仮名に修正させていただきました。作物残留試験と統一を図りました。

一方、大豆の漢字と平仮名なのですけれども、こちらにつきましては、作物残留試験は作物名ということで平仮名で「だいず」と使わせていただいております。一方、87ページを御覧いただければと思うのですけれども、推定摂取量を今回再計算して記載している表でございますが、こちらでは漢字で「大豆」と使っております。この理由ですけれども、この表は食品としての名称を使っております、厚生労働省の農作物等の食品分類表の分類に合わせた記載となっております。例えば大豆ですと大豆と大豆油とか加工品も入れていくような形で、作物そのものとは違う定義となっておりますので、この点については異なる記載となっているものがございます。

続きまして、29ページにお戻りいただきまして、22行目から水中運命試験でございます。こちらは今回追加されたデータはございません。

30ページの33行目、土壌残留試験も追加データはございません。

31ページの8行目から作物残留等残留試験という項目がございます。今回、作物残留試験につきましては、しゅんぎく、たまねぎ、にら、オクラのデータが追加されてございます。その結果でございますが、新たに追加されたデータからは最大残留値の変更はなかつ

たのですけれども、既に評価書に記載されていたてんさいの葉が最大の値でございまして、最近の評価書では食べない部分と可食部両方の最大残留値を記載しておりますので、その記載ぶりに合わせて追記をさせていただいております。

また、19行目の(2)からの畜産物残留試験、ウシとニワトリでございしますが、こちらは今回追加されたデータでございまして。こちらの試験も農薬の投与量になりますけれども、31ページの22行目から記載がありますとおり、最低の用量でも1.75 mg/kg飼料相当というものになっておりまして、予想飼料負荷量より高い濃度の飼料を用いているというものでございまして。

また、32ページの13行目からニワトリの試験でございまして、こちらでも予想飼料最大負荷量0.016に対して、15行目からございまして、1 mg、3 mg、10 mgの飼料を用いた試験が実施されております。結果でございまして、21行目から卵黄の残留量がございまして、1 mg/kgの場合、フルフェノクスロンは3.09 µg/g残留するといった結果が出ております。

33ページの(4)推定摂取量についても再計算させていただいた値を記載させていただいております。

動物体内運命試験から残留まで以上になります。よろしくお願いたします。

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしましたら、12ページにお戻りいただきまして、動物体内運命試験から見直していきたいと思っております。ここについては、最近の評価に従って記載を直しているところ等ございまして、小澤先生、特に追加のコメントは大丈夫ですか。お願いします。

○小澤専門委員

この剤は随分昔から評価に上がっている剤だと思うのですが、コメントはないなど言っておきながら、ちょっと気がついたのですけれども、13ページの表1は、投与72時間後と試験29日ですから、これは必ずしも合わないかも分からないのですが、高用量投与群と低用量投与群の組織中の残留放射能濃度がそんなに大きく変わらないというのが気になりました。

次いで、15ページの表2ですけれども、ここも3.5と350という100倍の投与量の開きがあるにもかかわらず、AUCが一番いいと思うのですが、ばく露量は3.5が雄で25.4、雌で62.5とあるのに対して、350 mg/kg投与群ではほとんどレンジとしてそのレンジでしかないということで、これがちょっと気になります。後ほどラットにおける長期投与の毒性試験などがあるのですけれども、その辺の長期の毒性試験の投与量とこの体内動態の試験等の用量を比較して、ちょっとどうなのかなという気がしています。

つまり、体内運命試験からいっても全く線形性が見られなくて、どこでこんな非線形性、吸収が悪くなっているというのも一つあると思うのですけれども、そうだとすると毒性試験のところ、吸収が悪いのだから350 mg/kg投与では投与量の大部分が吸収されずに

消化管から排泄されているということだけでは説明がつかないところがあるような気がしています。ですので、長期の毒性試験のところに行ったときに、少しそういったことも頭に置きながら考えていただければいいのかなと思いました。

以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

中島先生は何かフォローはありますか。

○中島専門委員

私もAUCを見ていて、高用量になっても全然入っていないので吸収されていないというのは見ていました。それぐらいです。

○平林座長代理

ありがとうございます。

そうしましたら、毒性試験のときにそれを気をつけて見るということによろしゅうございますか。

それで、記載を直していただいている、中島先生からは御確認をいただいている、それから、19ページのラット、マウスの*in vitro*の代謝試験につきましては、中島先生の御提案に従って修文がされています。

中島先生、これによろしゅうございますか。

中島先生、同意ですね。

ありがとうございます。

それから、ヤギの試験とニワトリの試験がそれぞれ追加されていて、尿素体が少し多いということで、後でばく露評価対象にするかどうかというところを御検討いただければと思っております。

それから、植物体内運命試験以降は、事務局の記載ぶりの修正はあるものの、特には修文はなく、そして、28ページの「二十日大根」の記載ですね。渡邊先生、この事務局からの説明でいかがでしょうか。

渡邊先生、同意ですね。御同意いただきましたので、ここの「二十日大根」は平仮名に直していただくということでございます。

それから、土壌残留試験も終わって、そこまでですかね。再計算もされていて、それから、作物残留試験についても終わっている。

先生方、ここまでで何か御追加はございませんでしょうか。

特にならなければ、事務局、説明を続けていただけますか。

○横山課長補佐

そうしましたら、33ページをお願いいたします。

毒性のパートになります。12行目からの【事務局より】に記載させていただいておりますが、毒性試験については今回追加されたデータはございません。今回急性参照用量を設

定いただきますので、それに関連した毒性所見の発生時期や用量等の追記を行っております。また、ADIの設定根拠のイヌの1年間の試験成績において、最小毒性量で肝臓の所見のほかの所見も認められていますので、肝肥大のガイダンスに沿った見直しはADIに影響しないということで行っておりません。久野先生からは肝肥大のガイダンスに沿った見直しをしていないという点について御了解いただいております。平林先生からも発生時期など追加した点、肝肥大ガイダンスに沿った見直しを行わなかったという点について確認いただいております。

33ページの13行目から一般薬理の試験でございます。急性参照用量の設定に関連する試験結果といたしましては、経口の試験がございまして、一般症状ほかの試験がございまして、一般症状、マウス、ウサギの試験、協調運動、自発運動などございまして、これらにつきましては3,000 mg/kg体重でも作用なしという結果になっております。

34ページの5つ目の試験、自発脳波でございますが、ラットの試験です。0から250、1,000と投与量を増加しながら行った試験ですが、こちらでは筋電図活動を伴う覚醒状態の短縮等の作用が認められたとされておりますが、前版までの判断で毒性を示す異常脳波は認められなかったというような記載でもございましたので、今回急性参照用量のエンドポイントとはしない案としてでございます。御確認いただければと思います。

34ページのその下では、消化器系の試験、経口若しくは十二指腸内投与のものがございまして、いずれも3,000でも作用なしという結果となっております。

おめぐりいただいて、35ページ、腎機能、血液でも作用なしという結果でございます。

35ページの4行目から急性毒性試験でございます。表16に結果の概要がございまして、LD₅₀に関しましては経口ですとラット、マウスとも3,000超というような結果となっております。2つ目のラットの試験ですと、3,000 mg/kgの投与で歩行異常や死亡が認められたり、マウスですと5,000 mg/kgで立毛など若干の症状が認められておりますが、極めて高い用量での影響となります。

36ページ、表17でございますが、こちらは代謝物の結果になります。机上配布資料3といたしまして、修正させていただいたものをお送りさせていただいております。

机上配布資料3を御覧いただければと思います。

現在の評価書の記載ですと、どの用量でこういった症状が認められているか確認できない状態になっておりました。一方、尿素体につきましては、親化合物より毒性が強そうであること、あと、ニワトリの試験で10%TRRを超えて認められていることもございまして、食品健康影響評価のところでは露評価対象物質にするかどうか御検討いただきたいこともございまして、どの用量でこういった症状が認められたかというような点を追記した評価書案を御用意させていただきました。

これを御覧いただきますと、111 mg/kg体重以上で腹臥位などの影響が認められるのと、雌ですと200 mg/kg体重以上、雄ですと360 mg/kg体重以上で死亡例も認められるといった結果となっております。裏になります。アニリン体の結果も若干詳しく記載させて

いただきました。こちらはLD₅₀が雄で1,937といった値、雌ですと3,000近いLD₅₀となっております。高用量になりますと症状や死亡が出てくるというような内容となっております。御確認いただければと思います。

37ページの3行目、刺激性、感作性については特段修正はございません。

急性まで以上になります。お願いいたします。

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしましたら、一般薬理と急性毒性について、先生方から特に追加の御意見等ありませんでしょうか。

山手先生は特に御意見なしですね。

義澤先生もいいですか。

では、急性毒性試験につきましては、今御指摘のありました尿素体については原体よりもかなり毒性が強いところをお含みおきいただいて、次の亜急性毒性試験の結果にいきたいと思います。

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

37ページをお願いいたします。

9行目から亜急性毒性試験でございます。この剤ですけれども、主な毒性は体重増加抑制と貧血などが認められるものとなっております。

37ページの(1)のラットの90日間の試験ですけれども、メトヘモグロビンの増加につきまして毒性学的意義は少ないといった記載が23行目から27行目にございまして、この点につきまして平林先生から記載に関しましてコメントをいただいております。

机上配布資料2を御覧いただければと思うのですけれども、一番上のコメントになります。この増加に関しまして、メトヘモグロビン濃度はいずれも測定に使用した機器の誤差範囲であったというような点を補足しておいてはいかがかというコメントをいただいたところがございます。この点につきましては、次回の改訂の際に修正するという方向でいかがかと考えているところがございます。御確認いただければと思います。

続きまして、38ページの6行目からのマウスの試験については、体重増加抑制が認められておりまして、39ページ3行目からの【事務局より】であらかじめ御確認をお願いしておりまして、対照群の増加の程度と比べまして、体重増加抑制の程度は僅かではないかと考えまして、ARfDのエンドポイントとしなかったということでお伺いさせていただきました。先生方から御同意の御意見をいただいております。

続きまして、39ページ5行目、(3)のイヌの90日間の試験でございます。結果、表23のとおりでございまして、スルフヘモグロビン、メトヘモグロビンの増加が認められているといったものでございます。

40ページの7行目を御覧いただければと思います。【事務局より】でございますが、ま

ず1点目、①でございますが、体重増加抑制につきましては僅かな変化と考えまして、ARfDのエンドポイントとしなかったと問いかけをさせていただいております。この点につきましては先生方から同意しますというコメントをいただいております。

②につきまして、雄におけるメトヘモグロビンの増加時期ですけれども、抄録と報告書の記載内容が異なっておりまして、報告書の記載内容に沿って記載したという点を御説明させていただきます。

また、③でございますが、500 ppm以上投与群の雌雄でメトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加が認められておりまして、メトヘモグロビンは50,000 ppm投与群雄で初回測定時に当たります投与2週から有意な増加が認められておりますが、以下にあります試験で単回投与後の増加が認められないというような結果が得られていると考えられましたので、ARfDのエンドポイントとしない案としております。具体的には、スルフヘモグロビンにつきましては投与9週以降に増加しておりまして、メトヘモグロビンが投与2週から増加しているということで御検討いただいたものになります。

イヌを用いた急性経口毒性試験の5,000 mg/kg体重の用量とイヌを用いた1年間慢性毒性試験の予備試験は、1,000と5,000 mg/kg体重のカプセル経口投与の投与1回目の後のデータがありまして、41ページに記載させていただいておりますが、時間を追った測定がされております。この結果を見ましたところ、増加していないのではないかとおられましたので、急性参照用量のエンドポイントとしない案で御提案させていただいているところでございます。

先生方からは事務局案でよいという御意見をいただいているところでございます。松本先生からEvelyn & Malloy法による確認が重要だと思いますというコメントをいただいております。確認しましたところ、イヌを用いた急性経口毒性試験のほうはその方法で測定がされたということが明記されておりました。1年間慢性毒性の予備試験につきましては確認が取れていない状況でございます。内容について御確認いただければと思います。

イヌの1年間の試験も関連しますので御説明させていただいてもよろしいですか。

42ページの17行目、(1)のイヌの1年間の試験でございます。こちらにつきましても表26にありますとおり、メトヘモグロビンとスルフヘモグロビンの増加が認められております。この試験では投与5週から測定をしておりまして、この試験ですとメトヘモグロビンは雌雄とも50,000 ppm投与群で初回の測定時の投与5週から増加、スルフヘモグロビンは500 ppm以上投与群の雌で投与5週以降に増加が認められているところでございます。スルフヘモグロビンにつきましては、先ほど御覧いただきました(3)のイヌの亜急性毒性試験では投与初期からの増加はなく、投与9週から増加しているというような情報もございましたので、こちらは急性参照用量のエンドポイントとして検討しなくてもよいものと考えました。また、メトヘモグロビンに関しましては、先ほど御紹介しました2つの試験の結果がございましたので、こちらにつきましても急性参照用量のエンドポイントとしない案としていただいております。

また、43ページの表26の記載ですけれども、50,000 ppm投与群の雌の白血球数につきまして減少しておりませんで、赤血球数からの誤記であろうと考えられましたので修正しているところがございます。先生方からは御同意のコメントをいただいているところがございます。

一旦ここまででよろしいですか。マウスとラットの長期の試験も御説明してしまってよろしいですか。

○平林座長代理

続けてください。

○横山課長補佐

そうしましたら、43ページの一番下から44ページのラットの2年間の慢性毒性試験ですが、こちらにつきましては投与初期からの変化はございませんでした。

44ページの17行目からのラットの2年間発がん性試験でございますが、おめくりいただきまして、体重増加抑制が投与初期からございましたが、僅かな変化であろうと考えまして、急性参照用量のエンドポイントとしないという案とさせていただいております。先生方から御同意のコメントをいただいております。

また、45ページの11行目からマウスの2年間発がん性試験①でございます。こちらにつきましても、【事務局より】、47ページの一番下になりますけれども、体重増加抑制が投与1週から認められておりますが、変化の程度が僅かと考えまして、ARfDのエンドポイントとしなかったという旨、御確認をお願いしております。先生方から同意しますとのコメントをいただいているところがございます。

一般毒性につきましては以上でございます。よろしくお願いたします。

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしますと、最初が亜急性毒性試験ですが、37ページの23行目のところの私の提案ですが、ここにつきましては、メトヘモグロビンの増加が認められたけれども実際には増加は無いと判断された、その理由がちょっと足りないかなと思われましたので、追加の修正案をさせていただいたところがございます。ここで使われた機器というのが、かなり微量なところまで数値は出るのですけれども、誤差範囲が大きいというようなことで、その誤差範囲内の数値であったということです。先ほど松本先生からもコメントがありましたが、Evelyn & Malloy法という測定法できちんと測定しないとメトヘモグロビンの濃度の測定が正確には行われないうようなことでございまして、ここでもそういったことで特異的に測定したところ、増加が認められなかったという結論になっているということでございます。改訂のときに直していただくということで結構でございます。

それから、90日間の亜急性毒性、イヌの試験につきましては、投与量が少し間違っていたというようなことで試験期間を変えたりというような修文がされているということでございます。この試験につきましても、ARfDのエンドポイントとするかどうかというよう

な質問がありましたが、いずれの先生方からもARfDのエンドポイントにしなくてよいという御意見でございました。

1つ飛ばしましたね。亜急性のマウスのおときも同じようにお問い合わせがありましたけれども、これは体重増加抑制のほうでしたが、これにつきましてもARfDのエンドポイントとしなかったということで、それについても御同意をいただいております。

先生方、特に追加の御意見はありますか。

義澤先生、山手先生は大丈夫ということですね。いいですか。

事務局、何かありますか。

○横山課長補佐

事務局から1点説明が漏れてしまった部分がございます、平林先生から少し触れていただいたのですが、39ページの5行目からのイヌの試験でございますが、脚注の記載でございますが、5,000 ppm投与群において投与開始後2週間の飼料調製濃度に誤りがあることが確認できました。そのため、誤りが分かった時点から更に13週間試験が実施されておまして、誤りがなかった500 ppmと50,000 ppmは15週間投与がされている試験でありましたので、今回念のため脚注に記載させていただきました。

また、「誤りがあったことから」と記載しておりますけれども、より具体的に申し上げますと、5,000 ppmでは投与2週間は設定濃度より低い濃度で飼料が調製されてしまっていましたので、その点が分かるようにさらに脚注の記載を修正させていただければと思います。

説明が漏れておまして申し訳ございませんでした。

○平林座長代理

ありがとうございました。では、それは脚注の修正をお願いいたします。

そうしますと、ラットが終わって、イヌが終わって、それから、亜急性のところはそれではよろしゅうございますか。そうすると、次は慢性毒性試験ですが、これにつきましても、まず42ページ、イヌの試験につきましても、誤記があったのは直していただくというようなことで、それから、ARfDのメトヘモグロビンとスルフヘモグロビンの増加につきましても、ARfDのエンドポイントとしなかったということで、これにつきましても先生方皆様から御同意を得ております。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

その次、2年間の発がん性試験のラットについても、これは体重増加抑制ですが、これにつきましてもARfDのエンドポイントとしなかったというところで皆様から御同意をいただいております。

それから、最後が2年間発がん試験、マウスの毒性所見でございますが、これにつきましても体重増加抑制が少し認められたものの、変化は僅かというようなことから、ARfDのエンドポイントとしなかったということで、これにつきましても先生方から皆さん御同意をいただいております。

山手先生、お願いします。

○山手専門委員

事前にコメントしておかなかったのですけれども、46ページのマウスの2年間発がん性試験がありますよね。表のところですが、50,000 ppmのところには脾臓の多核性マクロファージという表現があるのですが、恐らくこの剤は貧血があるので、これはマクロファージではなくて巨核球だと思うのです。確認する術はないのですけれども、議事録としては残しておいたほうがいいかなと思ひまして、多分これは細胞を間違っただけの見解を取っているのではないかと思います。

義澤先生、いかがでしょうか。

以上です。

○平林座長代理

髓外造血ということですよ。

○山手専門委員

そういうことです。

○平林座長代理

義澤先生、よろしゅうございますか。

○義澤専門参考人

義澤です。

私もこれは変だなと思ったのですけれども、多分巨核球だろうと思うのですが、オリジナルの用語のままにせざるを得ないかなと思って何もコメントしていません。

○山手専門委員

もし同意が得られるのであれば、久野先生もおられるのですけれども、この評価書の中では巨核球にしておいたほうが無難かなと思います。ちょっと御議論ください。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

久野です。

やはり髓外造血だと思いますので、山手先生の意見に同意いたします。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

事務局、どうしましょうか。

○横山課長補佐

これにつきましては確認が必要なものというような御意見であったかとも思いますので、

できれば次回改訂のときに確認する事項として机上配布資料に追記しておくという
ことではいかがかと考えておりますが、いかがでしょうか。

○平林座長代理

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

それで結構です。ありがとうございます。

○平林座長代理

ありがとうございます。確かにここにいきなり書くわけにもいかないということで、
確認事項ということにさせていただければと思います。よろしく申し上げます。

ほかに何か御追加は。

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

平林先生、2剤お疲れさまでございます。

御提案なのですけれども、実を申しますと、メトヘモグロビンのことは単回でも起き得
るということでARfDのガイダンスにも記載があるのです。しかし、41ページに記載があ
るように、どうもこの剤においては単回では起きていないということが明らかなのです。
でも、こういったエビデンスをちゃんと評価書に書き込んでおかないと、どうしてそうい
うふうに考えたかということが、メトヘモグロビン血症を起こす剤というのは過去数剤ご
ざいましたので、提案としましては、できればイヌの急性毒性のこのデータと1年のデー
タを評価書のどちらかに書き込んでいただければ、もし同じような剤が次回出てきた場
合も、このように見ればいいのだなということが分かると思うのです。そうでないと、文
章だけだとエンドポイントにしなかったとだけではやはり分かりにくいかなと思ひまし
て、できればここまで表ができていますものから、それを記載していただきたいというの
が私からの提案といえますか、先生方、いかがかなと思ひまして申し上げました。

以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございます。

確かにこの表、あったほうが後で御覧いただくのにいいかなと思うのですが、先生方、
いかがでしょうか。

義澤先生。

○義澤専門参考人

義澤です。

吉田先生が言われたように、この表があったほうがどのようにして判断したかというの
が分かりやすいと思ひますので、賛成いたします。

ただ、これはそれぞれの試験よりも別途違う項目で記載したほうがいいのですよね。そ
のほうが分かりやすいと思ひました。

○平林座長代理

ありがとうございました。確かに毒性所見ではないということで、別枠にしたほうがいいということですね。分かりました。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

同意いたします。

ただ、単回投与の試験はどこにするかという、もし載せるとしたら、そのほかの試験のところに入れて、その辺りでARfDの考察が入れられるのかなと思うのですけれども、提案です。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

久野先生はいかがでしょう。

○久野専門委員

久野です。

載せることには賛成です。場所は事務局にお任せいたしたいと思います。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

確かに毒性所見ではないので、ここにそのまま載せるのもいかがなものかという御意見はもっともだと思いますし、事務局のほうで少し御検討いただくということでいかがでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

今考えた範囲ですと、この90日間の亜急性毒性試験の項にメトヘモグロビンの変化に関する結果ということで追記をさせていただいて、イヌの試験の本文中に、メトヘモグロビンは50,000 ppm投与群では投与2週以降に増加が認められたが、こういった試験結果から単回投与では増加しないものと考えられたので、急性参照用量のエンドポイントとしなかったというような文章を加えることでいかがかなと思って伺っていたのですけれども、いかがでしょうか。

○平林座長代理

文章だけだとちょっと分かりにくいので表も入れたらどうかというのが緑先生からの御提案だったと思うのです。

○横山課長補佐

もちろん表も置いてです。

○平林座長代理

それだったらよろしいかと思いますが、ほかの先生方、いかがですか。

義澤先生も同意、久野先生も同意して下さったので、皆さん御同意いただいたと思いますので、そのようにお願いできますでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、生殖発生毒性試験の前まで終わったかと思いますが、挙手ですね。まず義澤先生から、その後小澤先生。

○義澤専門参考人

義澤です。

用語の問題だけです。43ページの表26なのですが、肝細胞空洞化と記載されているのですけれども、何だか変な用語かなと思いました。

抄録のほうを見ますと、肝脂肪性空胞化と記載されていますので、オリジナルの表現のほうがいいかなと思った次第です。

コメントです。以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

空洞化ではなくて空胞化ですよ。

○義澤専門参考人

空胞化です。

○平林座長代理

そうですね。これは直していただいたらいいかと思いますが、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

そうしましたら、小澤先生。

○小澤専門委員

ありがとうございます。

私は、先ほど私から申し上げました体内運命試験における用量相関性のことに絡んで、毒性試験の用量との関連でちょっとだけ指摘をさせていただきたいと思います。

体内運命試験のラットのデータでは、15ページの表2が一番いいと思うのですけれども、これによると3.5 mg/kg体重、もちろん単回経口投与なのだと思いますけれども、これですとAUCが雄から雌まで25と62.5、単位はここに書かれているhour掛けるμg/mLという単位です。それに対して350 mg/kg体重ですと21.3から24.1ということで、非常にラフですけれども、オーダーとしてはほぼ同じか、下手すると高用量のほうが体内ばく露レベルが低くなってしまっているということで全く用量相関性がなくて、動態の言葉で言えば飽和と言っていいのかな。線形性が全くないという状況です。

それに対して、44ページの2年間慢性毒性試験（ラット）の平均摂餌量、表27を御覧いただくと、50 ppmの用量で約2.2~2.8。2 mg/kg体重/日ですね。それに対して、500ですと22まではね上がってしまうのですが、ラットの体内運命試験で低用量だったところは3.5 mg/kg体重/日だったので、ほぼ50よりちょっと高いところになっていたわけです。そ

れに対して、体内運命試験での高用量は350 mg/kg体重/日でございますので、5,000をちょっと超えるところであります。

そうして直下の表28を御覧いただくと、500以下では全く毒性所見がなしで、5,000以上ですとこれだけの所見が出ているのですけれども、体内ばく露レベルでいうとほとんど同じであるということで、薬物体内動態の観点からいうと、体内ばく露量の用量比と毒性試験の所見がどうも合わないんだよなということで、ちょっと変だと思ったのです。これはもうこれ以上どうにもならないかとは思うのですけれども、毒性の先生方、どうしたらいいでしょうというのが動態の委員からの問題提起でございます。

以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございます。

どうでしょうか。

○横山課長補佐

事務局です。

2年間の試験は混餌で実施されておりまして、動態の試験は強制経口投与でして、その辺、若干かもしれないのですけれども、何か差が出てくるようなことはございませんでしょうか。

○小澤専門委員

ありがとうございます。

それは非常になるほどですね。そういうことでスルーするかということなのですから、それにしてもはちょっとという気がしますし、どうですかね。体内運命試験はどうやって投与しているのだろうか。ガベージかな。

○義澤専門参考人

懸濁液をガベージしています。

○小澤専門委員

ということは、かなりのスピードでぱーっと体内に入っていくのだとは思いますが、どうもそれにしてもはねという気がするのですが、どうしようもないですかねというのが正直なところです。

以上です。

○平林座長代理

確かに混餌ですとかなりの時間をかけてじわじわと通っていくのに対して、急に飲んで、毒性もありますし、さっさと抜けてしまったということであれば、ある程度の説明がもしかしてつけられないかしらと思うのですが、いかがでしょうか。

○小澤専門委員

そうするしかないように思います。

○平林座長代理

ありがとうございます。

ほかに追加の御意見等ございませんか。

義澤先生。

○義澤専門参考人

今、この試験の農薬抄録の血液学的検査のところ、毒の62とか毒の63というのを見ていたのですが、5,000も50,000もあまり変わらないような変化でした。これはコメントです。ほとんど変わらないと思いました。

○平林座長代理

今のは単回のお話ですか。

○義澤専門参考人

今のはラットの2年間の試験です。毒の62と毒の63です。

○平林座長代理

そうすると、今のお話は5,000と50,000が変わらないというお話ですよ。

緑先生。

○吉田（緑）委員

小澤先生、ありがとうございます。次回の方にぜひ動態、色々なことも含めて御議論いただければと思うのですが、1点、この剤、毒性試験がかなり高い用量で、多分リミットドーズが高い用量で行われているということもあるので、恐らくちゃんと血中濃度を測ったらそんなにメトヘモグロビン血症などは出ないのだろうなというようなこともございますので、次回、その辺りを先生方で活発に御議論いただければありがたいと思います。

以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございます。

小澤先生。

○小澤専門委員

確かに先ほど義澤先生がおっしゃられたように、混餌投与でも全然結果に用量相関性がみられなくなっているということですが、そんなに昔の剤ではなければですが、混餌投与のときの血中濃度推移を調べるぐらいは言いたいことなのではございますけれども、もはやそういうわけにもいかないでしょうから、私もちょっと考えます。ありがとうございました。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございました。

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

確認だけなのですけれども、今回はこの剤、急性参照用量の設定を中心に御議論をお願いしたいところなのですが、まず今御議論いただいた内容は急性参照用量の設定に関連して今回何か明確にさせていただかないといけない点はあるかという点。もし今回の急性参照用量に関しては問題ないということでしたら、次回以降再評価などで審議がありますときは、こういった代謝の結果も踏まえて毒性試験について評価することが必要ではないかというような御意見をいただいた旨、机上配布資料に記載しておくということでいかがかと思っただけだったので、この点、御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○平林座長代理

ありがとうございます。

多分急性参照用量については変更はなしで、この剤は設定する必要はないということで御同意いただいていると思います。今の小澤先生の御発言は、事務局からの御提案のとおり、再審議のときに混餌投与なりなんんりのときの体内動態がどうなっているかといったことの再評価を含めて御検討いただきたいということで、それを机上配布資料に残していただくということかと思いますが、小澤先生、それでよろしゅうございますか。

小澤先生、同意ですね。

先生方、ほかによろしゅうございますか。

そうしたら、生殖発生毒性試験のほうの説明をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、48ページの16行目以降になります。

2世代繁殖につきましては49ページに結果の記載がございますが、特段投与初期の影響というものはございませんでした。

49ページの18行目からラットの発生毒性試験でございますが、こちらにつきましても特段この試験で影響は認められておりませんでした。

26行目からの【事務局より】でございますが、JMPRの評価書に発生毒性試験、哺育5日まで観察された試験がありますけれども、今回のこの評価に影響はないかと考えまして、追加しなかったということでお伺いさせていただきまして、先生方から御了解いただいているところでございます。

50ページのウサギの試験につきましても、最高用量まで影響がないというような結果でございました。

以上でございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験についてはARfDの設定に値するような試験結果はなかったということで御同意をいただいたということかと思いますが、先生方、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

では、遺伝毒性試験のほうをお願いします。

○横山課長補佐

50ページの12行目からでございます。

まず原体の結果が表37のとおりでございます。一部陽性の結果が得られておりますが、総合的にフルフェノクスロンは生体において特段問題となるような遺伝毒性は発現しないものと考えられたとおまとめいただいている部分でございます。

52ページの1行目から代謝物等の結果でございますが、こちらの本文の6行目から7行目と表38の記載につきまして、若栗先生と増村先生から御意見をいただいております、審議済みのところでもございましたので、机上配布資料2のほうにコメントを記載させていただきます。

すみません。机上配布資料の記載の1点目は原体の試験に関するものでございまして、まず51ページの一番下の表のDNA合成のRDS試験というものがございまして、こちらはその他の試験に含めるべきものという御意見をいただいております、ほかの評価書も確認いたしましたところ、その他の試験に整理している剤もございましたので、次回改訂の際に確認したいと考えている内容でございます。

また、52ページの代謝物等の結果でございますが、机上配布資料の2ページ目を御覧いただければと思うのですが、アニリン体の結果でございますが、現行の評価書の記載は疑陽性となっておりますが、この点について御意見をいただいております、TA100のほうでは用量依存性のある最大2倍を超える復帰変異コロニーの増加があつて、ほかの株でも最大1.5倍程度の増加があるので、陽性が妥当と考えますというような御意見。若栗先生から弱陽性という記載ではないかというような御意見をいただいているところでございます。

この試験に関しまして、52ページの6行目から7行目にありますとおり、溶媒対照の2.0倍ということで、こちらは平均値から算出した値かと思うのですが、前版までの審議の中でこういった増加については捉えた上で、疑陽性というような判断をいただいているところでございますが、今回の先生方の御意見なのですけれども、前版までの判断よりもうちょっと重大に考えるべきというような御意見であるのか、若しくはこういった2倍を超えるようなケースにつきまして、疑陽性という記載よりは弱陽性とか陽性といった記載ぶりのほうがいいといった記載ぶりに関するものであるのか、その点、少し御解説を頂戴できればと思うのですが、お願いできますでしょうか。

○平林座長代理

ありがとうございました。

若栗先生と増村先生、御意見をお願いできますか。

若栗先生、お願いします。

○若栗専門委員

若栗です。

頂いたたき台のほうでは疑陽性ということになっていたのですけれども、これはこのまま読みますと陽性かもしれない、疑わしいということなのですが、抄録のほうを確認しましたところ、この試験は2回やられておりまして、2回とも再現性をもって用量依存的に最大のところで2倍程度の変異コロニーの増加が認められておりますので、疑わしいよりももう少し強いと考えます。ただ、抄録のほうで弱い陽性という記載がございましたので、弱陽性という記載で書かせていただいております。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしますと、書きぶりとして疑陽性はおかしいので、弱陽性ないし陽性にすべきということは承ったと思いますが、この所見を人に対する特段の影響があるかないかといったところの判断として、そこを変えるほどの必要性があるかどうかという点につきましてはいかがでしょうか。

若栗先生。

○若栗専門委員

確かに文言の問題ではあるのですけれども、疑陽性というのはやはり「かもしれない」、「疑わしい」ということなのです。この試験の結果としましては、反応として弱いですが、陽性の反応は出ていますと捉えましたので、もう少し強い書き方にはなりますけれども、そちらのほうが良い記載ではないかと考えております。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

増村先生。

○増村専門参考人

増村です。

判定については若栗先生のおっしゃるとおりで、かもしれないの疑いではないと思います。これは陽性です。ただ、弱陽性と書くか陽性と書くかは議論だと思います。

こちらは代謝物及び混在物ですので、試験のデータセットは全部そろっておりませんが、この特定の代謝物について遺伝毒性の懸念があるかないという判断はこの評価書ではせず事実を書くことにとどめるのが通例だと思います。

弱陽性か陽性かですけれども、オリジナルのレポートは”weak positive”と書いてあります。あと、EPAのほうも”weak positive”という記載になっていますので、個人的には、じゃあどこまでがweakなんだというところはちょっと疑問もあるのですが、オリジナルの報告書の文言を採用するということであれば、弱陽性という表記になるのも一理あるかなと考えております。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしますと、次回の改訂のときにこのところを御検討いただくということでよろしゅうございますか。それとも、ここをどうしても直したほうがいいということですか。

増村先生。

○増村専門参考人

机上配布資料2のような形で、次回の議論のときに生かしてもらえばいいかなと思います。

○平林座長代理

ありがとうございます。

若栗先生、いかがでしょうか。

同意ですね。

事務局、それでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

では、説明を続けていただきたいと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書にお戻りいただきまして、52ページの15行目からはその他の試験でございます。マウスの肝薬物代謝酵素に関する試験などが実施されておりますが、今回この中で特段投与初期に認められている影響というものはございませんでした。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

先生方、特に御追加はございませんでしょうか。

ないようでしたら、食品健康影響評価をお願いします。

○横山課長補佐

54ページをお願いいたします。

まず22行目から24行目ですが、今回追加された畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果を追記させていただいております。可食部の主要成分は未変化のフルフェノクスロンでしたが、10%TRRを超える代謝物として尿素体が認められた旨を記載させていただきました。御確認ください。

また、29行目から33行目につきましては残留試験、分析対象化合物はフルフェノクスロン親化合物のみなのですが、その結果を追記させていただきました。主に親化合物は脂肪で認められるというようなものでございます。

55ページの7行目から、今回家畜の試験、畜産動物の結果が追加になりましたので、ばく露評価対象物質に関連する記載を修正いたしました。植物体内運命試験と畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として尿素体が認められたが、尿素体はラットでも検出される代謝物であるという理由を記載いたしまして、畜産物を今回追加

で設定いただくのですけれども、こちらのばく露評価対象物質は親化合物のみというよう
な案で御提案させていただきました。

1点追加で御検討いただければと思うのですけれども、尿素体につきまして、毒性のパー
ートで御確認いただきましたとおり、親化合物に比べて毒性の強いものであるということ
で、ラットで認められたというだけでは理由として大丈夫かなとちょっと不安になりまし
て、提案といたしまして、可食部における残留値が低かったというような記載をここに追
加してもよいかという点について追加で御検討いただけないかと考えます。データといた
しましては、先ほど代謝のところ、21ページから家畜の試験がございますが、ヤギのほう
では代謝物は検出されておらず、尿素体が10%TRRを超えたのはニワトリになりま
す。①の試験では用量は大変高いのですけれども、肝臓、腎臓で認められまして、24ペ
ージの試験ですと卵でも10%TRRを超えるというようなものです。0.095ぐらいの値で出てお
ります。肝臓でも認められております。

残留試験でございますが、こちらはニワトリで10%TRRを超えておりましたので、ニワ
トリのほうを御覧いただければと思うのですけれども、こちらは先ほど親化合物のみと御
説明しましたが、失礼しました。尿素体も分析されているのですが、肝臓のみの結果とな
っておりまして、結果を御覧いただきますと、84ページが親化合物のデータで、次のペ
ージに肝臓ですけれども尿素体の結果が載っております。こちら最低用量は1 mg/kgで予
想飼料負荷量より高い用量で実施されています。そういった結果でして、主な残留物とし
ましては、あくまで親化合物でして、その10%程度かそれ以下の尿素体が認められると
いうものになっております。

卵黄につきましては、先ほど卵でも10%TRRを超えて認められておりまして、それにつ
きましては尿素体が測定されておりませんのでどの程度かは分からないのですけれども、
84ページの親化合物のデータを見ますと、卵黄のほうで親化合物は残留が多くて、3 µg/g
ぐらい残留しております。代謝のほうの結果に戻っていただきますと、23ページから24ペ
ージですけれども、主な残留成分につきましては親化合物で10%超程度が尿素体として検
出されるというようなものになっております。これらの結果を御覧いただきまして、食品
健康影響評価について残留量についての記載をしてもよろしいものかどうか御意見を賜れ
ればと思いますので、よろしく願いいたします。

また、55ページに戻っていただきまして、11行目以降ADIとARfDに関する記載でござ
います。まず、13行目からはADIの設定に関しましては今回変更のない案で御提案してい
るところでございますが、イヌの90日間の亜急性毒性試験で無毒性量が設定されておらず
で、最近の評価書の記載ぶりですとこういった試験がある場合に補足の記載をしており
、具体的には1年間の試験で無毒性量が得られているというような記載をしているところ
でございますが、今回審議済みのところではございますが、追記をさせていただきました。

また、20行目から急性参照用量に関する記載でございますが、最小毒性量の最小値です

けれども、急性毒性試験の3,000 mg/kg体重ということで急性参照用量は設定する必要がないという記載ぶりにさせていただきました。具体的には60ページの表40を御覧いただければと思うのですが、ラットとマウスの急性毒性試験の高用量、投与用量が1用量だけですので、無毒性量は得られていないところではございますが、認められた影響は非常に高用量ということもございまして、カットオフ値以上であろうという記載とさせていただいているところでございます。

評価書の記載内容については以上でございます。御検討をよろしくお願いいたします。

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしますと、尿素体の残留の扱いでございますが、ラットでも認められた代謝物であるということに加えて、残留量も少ないということをご記載したいというのが事務局案でございます。その点、先生方、いかがでしょうか。

お願いします。

○渡邊専門委員

渡邊です。

例えば残留量を書いたとしても、その残留量が高いのか低いのかというのは数字だけだとあまり判断できないのかなという印象は受けかねないかなと私は思っているのです。一つの案としてはいいかなと思うのですが、

先ほど畜産物の残留試験のところでも事務局から御説明がありましたけれども、予想飼料負荷量と比べてもかなり高いところで試験をしているというのが一つの理由づけになるのではないかなと思ったのですが、そういう書きぶりはどうなのですか。要するに、予想飼料最大負荷量に比べるとかなり高いところで試験をしているから、結果的には確かに尿素体が検出されたのだけれども、実際のもの比べると、実際はもっと低いところで見べきことなので特段問題はないんじゃないのかなという書きぶりで対応するというのはできないのでしょうか。

○横山課長補佐

過去の記載ぶりですと、予想飼料最大負荷量における残留値は低いと考えられたことからというような記載ぶりはございます。

○渡邊専門委員

高いところで試験をしていますよね。

○横山課長補佐

高いところで試験をしているということも予想飼料最大負荷量における残留値は低いというのに含まれるかと思うのですが、いかがですか。

○渡邊専門委員

だから、今、事務局がおっしゃったような書きぶりを書いておくのが一手なのかなと。多分、先ほど申し上げたように実際の濃度を数値として出すのは一つだと思うのですけれど

ども、数値を見たときにそれが高いのか低いのかというのは、比較する判断基準がないのでちょっとどうかなと私は思いました。

○平林座長代理

ありがとうございます。

そうしますと、事務局の今の御提案どおりで、ほかに御意見はありませんでしょうか。

小澤先生、中島先生、よろしゅうございますか。

○小澤専門委員

小澤ですけれども、渡邊先生がおっしゃられた数値のみで高いか低いかを判断しかねるというのは全く私もそう思います。

事務局がおっしゃられたような案を示していただいて、そこで考えればいいのかなと思っています。

以上です。

○平林座長代理

ありがとうございます。

中島先生から御同意いただきましたので、では、事務局のほうで案を作っていただいて、先生方に御確認いただくということでお願いしたいと思います。

○横山課長補佐

念のため、残留値が多いか少ないかの目安として、これまで先生方にいただいていた御意見としましては、やはり0.01 mg/kgですね。一律基準の境目になる値ですけれども、そこが目安と。そのものの毒性の強さによってはケース・バイ・ケース、例えば遺伝毒性があるといったものについて適用できるかは分かりませんが、一般的な目安としてはそういった数字をおっしゃっていただくことがございます。

念のため補足させていただきます。

○平林座長代理

ありがとうございます。

そうしましたら、そこの記載はそうやって直していただくというところで、それから、無毒性量が得られていなかった試験については、さらに長期の試験で無毒性量が得られているという追記をされたと。この点についてもよろしゅうございますか。

よろしゅうございますかね。

そうしますと、ARfDの設定をする必要がないという判断基準の記載ぶりでございますが、5,000あるいは3,000ということからしてカットオフ値以上であろうということで設定する必要がないという書きぶりになってございますが、それについてもよろしゅうございますでしょうか。

特段御意見はないようですので、そうしますと、ARfDにつきましては設定の必要がないということと、ADIについては変更がないということで、ほかに何か言い残したこと、追加の御議論はございませんか。

特にならなければ、そうしますと、本日の審議を踏まえまして、フルフェノクスロンの許容一日摂取量につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である3.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.037 mg/kg体重/日。それから、急性参照用量につきましては、フルフェノクスロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量のうち、最小値はラットを用いた亜急性毒性試験の3,000 mg/kg体重であり、カットオフ値500 mg/kg体重以上であったことから、急性参照用量は設定する必要がないとしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○平林座長代理

ありがとうございました。

そうしましたら、適宜修正あるいは御提案いただいたとおりに評価書を直していただき、御確認いただくということでよろしくお願ひいたします。

今後の進め方につきましては、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございます。

そうしましたら、評価書案を修正いたしまして、もう一度先生方にメールでお送りさせていただきますので、御確認のほど、よろしくお願ひいたします。

○平林座長代理

それでは、そのようにお願ひいたします。

そうすると、議論としてはその他のほうにいきますよね。

では、その他について事務局からお願いします。

○栗山課長補佐

今日、急な別件が入りまして、遅れての参加となり恐縮でございます。4月に永川補佐の後任として参りました栗山と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

では、早速ですが、指針の改定について御紹介させていただければと思います。

まず、2月22日の農薬第一専門調査会で「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方」、それから、3月18日の農薬第一専門調査会で「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」というものがそれぞれ決定されまして、先週4月6日の食品安全委員会におきまして当該決定が報告されるとともに、残留農薬に関する食品健康影響評価指針の参考に当たる関係資料に追加するという形でこの指針が一部改定されましたので御報告いたします。

まず、追加された各文書につきまして概要を御紹介させていただきます。

資料5のほうを御覧ください。

こちらは残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方となっております。これは指針の第6の2（3）におきまして、毒性評価結果の共通的な解釈が必要となる考え方等については、農薬第一専門調査会において定めるとされているものに対応するものになります。

資料のほう、まず1ポツの「はじめに」に記載されておりますとおり、毒性試験の解釈について一貫性を持った判断を行うため、これまでの残留農薬に関する評価経験のほか、海外評価機関における評価基準等も考慮して、有害影響の判断に関する基本的考え方を整理したものとなっております。

内容としましては、基本的な考え方と手法、各種検査項目の各論から成り立っております。

2ポツに有害影響の判断に至る基本的考え方と手法をまとめております。被験動物における有害影響の判断を行う場合に、それぞれの毒性試験結果を段階的に評価する手法の一つとして、毒性試験結果の判断に係る体系的アプローチを挙げておりまして、4ページにそのアプローチのフローを図でお示ししております。体系的アプローチは、まず投与群で得られたデータを対照群のデータと比較して差があるか否かを判断しまして、差があると判断した場合、その差がばく露評価対象物質の投与に関連する影響か否かの判断を行います。次に、投与に関連する影響と判断した場合、その影響がばく露評価対象物質の投与により生じた有害影響とみなすことができるか否かというものを判断します。

次のページ、2.2では統計学的解析についてもまとめております。適切な統計学的手法を用いて統計学的有意差が用量相関性を持って認められ、かつ、ばく露評価対象物質を投与した動物にとって有害であると判断した変化を有害影響と判断すると記載しておりまして、留意点につきましてもまとめています。

続きまして、2.3では背景データの利用についての基本的考え方をまとめております。背景データは比較対象となる毒性試験と同じ施設で実施された試験の対照群の値等を集計した試験施設の背景データ、また、公表文献などに基づく背景データがあり、試験施設の背景データについての利用が好ましい要件についても記載しております。

また、（2）では背景データの評価への利用に当たっての基本的考え方と留意点をまとめておりまして、評価に当たっては当該試験の対照群との比較を最も優先することなどについて記載しております。

続きまして、2.4有害影響の判断に当たり留意が必要な例といたしまして、（1）の適応性変化、（2）一過性の変化、（3）軽度な変化、（4）他の有害影響に伴う二次的な影響、（5）回復性のある変化についてそれぞれまとめております。この中で、特に適応性変化のところにつきましては、既存の「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」の内容を一部盛り込みまして、肝肥大の専門調査会決定文書の本体を本文書の後ろのほうに別紙として統合しております。こちらについては統合しているということで内容面の変更はございません。

それから、3ポツからは各種検査項目の解釈についての内容となります。なお、コリンエステラーゼ活性阻害に関する調査会決定、「残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて」については、参照するものとして記載をしております。

まず、3.1は血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査についての基本的な考え方をまとめておきまして、各検査に共通するものとして試験動物の週齢、測定手法などで値が変動すること、また、評価において重要な点は1項目だけでなく関連する項目が同じ方向の変化を示しているかを見極めることと記載しております。

それから、(2)から(4)の各検査項目につきましては、それぞれ有害影響と判断するケース、判断しないケース、また、判断に当たっての留意点を中心に取りまとめております。

3.2では体重、摂餌量及び臓器重量についての基本的な考え方についてまとめております。

(1)の体重の評価においては、体重の実測値のみでなく、前回の体重測定値と比較した増加量である体重増加量の評価も重要であり、摂餌量と併せて評価を行うことが重要と記載しております。

(2)の摂餌量については、その評価がばく露評価対象物質の摂取による変化か偶発的な変化は前後の摂餌量や一般状態等の変化から判断する必要があり、その評価の際に留意すべき点についても挙げられています。

(3)の臓器重量につきましては、絶対重量及び比重量の双方を考察して判断すること、体重の抑制の影響を受けやすい臓器と受けにくい臓器があること、増加に毒性学的意義の高い臓器、減少に毒性学的意義の高い臓器があること、病理肉眼的変化及び組織学的変化を考慮することは重要であることについて記載しています。また、臓器重量変化の解釈と加齢に伴う臓器重量変化についての留意点というものについてもまとめております。

以上、農薬の食品健康影響評価に関する御審議につきましては、指針と農薬第一専門調査会で決定されたこれらの考え方を踏まえて評価することが基本とされておりますことから、これから引き続き農薬の評価を行う際には、指針の関係資料と位置づけられましたこれらの文書を踏まえて、ケース・バイ・ケースの判断も含めて評価をいただきますようにどうぞよろしくお願いいたします。

続きまして、資料6を御覧ください。

資料6は残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについてとなります。

まず1ポツの目的ですけれども、こちらは残留農薬の食品健康影響評価での公表文献の取扱いに関する基本的な考え方、手順等を明確化することにより、公表文献の使用に関する一貫性及び透明性の確保に資することを目的として作成されたものです。指針において公表文献はリスク管理機関から提出されて、当該評価を行う専門調査会が使用可能と判断されたもののみを用いるとされていることから、それを具体化したものという位置づけになっております。リスク管理機関から検討対象となる文献を提出する際の基準や整理の仕

方、農薬の専門調査会において評価への使用可能性を検討する際の留意事項、評価書への記載などについて定めている文書となります。

それから、別紙として疫学研究結果の取扱いについても記載させていただいております。事務局の御報告としましては以上となります。どうもありがとうございました。

○平林座長代理

ありがとうございました。

今の件について何か御質問、御意見等ございますでしょうか。

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

基本的な指針をまとめていただいてどうもありがとうございます。

関係ないといえば関係ないような話なのですが、例えば12ページにありますALT、ASTの動きに関しては、基本的には肝障害と関連する話になると思うのですが、以前私がそちらの食品安全の研究費を得て研究したデータで、肝臓のクッパー細胞を枯渇させると肝の酵素値が2倍3倍に上がることはあるのです。さらに、クッパー細胞をリボソームなどで活性化するとALT、ASTが逆に下がる。以前、農薬ではALT、ASTが下がる場合はそんなに大した変化ではないだろうというのが基本でしたけれども、薬剤によって、肝細胞には影響を与えないのですが、クッパー細胞に影響を与えるような剤があれば、逆にALT、ASTは下がることのあるというデータを提示しているのです。

それに関連して、以前まとめられた肝細胞肥大の取扱いなのですが、これの22ページですかね。肝細胞の変性及び壊死というところにもALT、ASTの意義が書いてあるのですが、これは基本的には肝細胞の腫大ということに基づいた記載なので、必要がないといえば必要ないのかもしれませんが、やはりALT、ASTの増減においては肝臓のクッパー細胞の状態によって変化するというのもデータとして以前支援していただいた研究成果としてはあるのですが、実際に”Toxicologic Pathology”と”Experimental and Toxicologic Pathology”にその内容は報告しているのですが、もし今後検討されることがあれば、後で事務局宛てにその私の論文をお送りしますので、今後参考にさせていただければより毒性評価が緻密化できるのかなと思います。

以上です。ありがとうございます。

○平林座長代理

ありがとうございました。

○栗山課長補佐

いただいた御意見も参考に今後取扱いを検討させていただきます。

○山手専門委員

論文を送らせていただきますので、また御検討願えればというところです。ありがとうございます。

○平林座長代理

引き続き、まだ審議の状況とかありますよね。

○横山課長補佐

そうしましたら、資料7をお願いいたします。

食品安全委員会での審議等の状況について御説明させていただきます。

資料7の1番にございますリスク管理機関から意見聴取でございますが、こちらの4剤についてございました。

また、2番の3剤につきまして、国民からの意見・情報の募集を実施しているところでございます。

3番の4剤につきましては、リスク管理機関に結果を通知させていただいたところでございます。先生方、ありがとうございました。

以上になります。

○平林座長代理

ありがとうございました。

以上でよろしゅうございますか。

そのほか、事務局から何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程について御説明いたします。

本調査会につきましては、次回は6月30日水曜日の開催を予定しております。5月17日につきましても日程をいただいていたところですが、そちらについては開催せず、次回は6月30日になりますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

以上になります。

○平林座長代理

以上でよろしゅうございますか。

そのほか、事務局からもございませんか。

そうしましたら、本日の会議を終了させていただきます。

長時間ありがとうございました。お疲れさまでした。

以上