

# 食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 第16回会合議事録

1. 日時 令和4年5月25日（月） 14:00～15:25

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（フルトラニル）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)

本間座長、美谷島座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、  
久米専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、古濱専門委員、  
與語専門委員

(専門参考人)

代田専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、  
糸井専門官、中井専門官、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、  
町野専門職、宮木係員、大林技術参与

5. 配布資料

- |        |                     |
|--------|---------------------|
| 資料1    | フルトラニル農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料2    | 論点整理ペーパー（非公表）       |
| 机上配布資料 | フルトラニル参考資料（非公表）     |

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第16回農薬第五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いたしましたように、本日の会議につきましてはWeb会議システムを利用して行います。

なお、内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしく願いいたします。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員11名、専門参考人、〇〇に御出席いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フルトラニル）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、よろしく願いします。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま座長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願いいたします。

資料ですが、お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、フルトラニル農薬評価書（案）、資料2として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を3点御用意しております。机上配布資料1が重版の評価書に関連したコメントとして、紙媒体で一度お送りしたのですが、昨日メールで差し替え分を送付させていただいております。電子媒体のみのお送りになって申し訳ないのですが、本日は昨日メールでお送りしたほうを御覧いただければと思います。また、机上配布資料2はラット1か月間亜急性毒性試験についての参考資料、机上配布資料3は昨日〇〇から遺伝毒性のパートの記載案をお送りいただきまして、そちらを御用意させていただいております。机上配布資料3につきましても昨日メールでお送りさせていただいた電子媒体のみとなっております。机上配布資料1と3は大丈夫でしょうか。

そうしましたら、資料はよろしいですね。

本日はWeb会議形式で行いますので、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、マイクは発言されな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、御発言いただく際の注意でございますが、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。万が一映像機能が機能していない場合は、ソフトウェアの挙手機能を御利用いただくことも可能です。

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、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始していただき、発言の最後には「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクオフとする御対応をお願いいたします。

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った場合、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。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、チャット機能を使用して状況を御連絡いただくか、また、再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

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。

○ ○○

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の報告をお願いいたします。

○ ○○

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。

以上です。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、農薬（フルトラニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて事務局より説明してください。

○ ○○

それでは、資料1をお願いいたします。フルトラニル（第3版）でございます。表紙に【事務局より】で記載させていただきましたが、今回は、ADI、ARfDは設定済みでして、追加された試験について記載のとおりでございます。こちらの追加された試験を中心に御説明させていただきます。これらの試験の結果が食品健康影響評価に影響を及ぼすかどうかを中心に御議論をお願いできればと思います。

まず、5ページをお願いいたします。経緯でございます。中ほどの第3版関係のところを御覧ください。2022年4月に適用拡大並びに畜産物への基準値設定依頼に関連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

13ページをお願いいたします。このものですけれども、6. のとおりの構造のものでございます。アミド系の殺菌剤で、ミトコンドリア内の電子伝達系に作用し、殺菌活性を示

すとされているものでございます。本評価書につきましては、評価書の標準的な記載項目及び記載順序、こちらは農薬第一専門調査会で審議いただいた内容のとおり修正をさせていただきます。

13ページの32行目からの7. 物理的・化学的性状は、今回追記させていただきました。

15ページをお願いいたします。各種試験の結果になります。新しい記載様式に沿って記載を修正してございます。まず、土壌中動態試験でございます。修正後の部分を御覧いただければと思います。追加された試験ですけれども、16ページの3行目、(2)の試験を御覧ください。好氣的土壌中動態試験②になります。結果は表2のとおりで、認められた分解物としまして、分解物B、Cなどが認められております。推定半減期は528から535日と推定されております。

続きまして、12行目からの(3)の試験は記載の整備をした試験でございますが、〇〇から、17ページのとおりコメントを頂戴しておりまして、表3の試験条件の部分の乾土当たりの処理量が、左から3番目の列の処理量に修正させていただきますが、こちらの内容と重複しているということで御指摘いただきまして、試験条件のほうの記載を修正させていただきました。

また、17ページの8行目から(4)の試験につきましては、今回追加された試験でして、結果は表4のとおり、分解物としましてはD、E、Fなどが認められておりまして、推定半減期につきましては248～2,310日と算出されております。

(5)の試験は記載整備をしたものです。

18ページ、7行目から水中動態試験になります。

(1)については記載の修正のみです。

(2)の試験は今回一部追加されておりまして、おめくりいただきまして、表7の一番下の行の試験が追加されております。分解物としましてJ、Kが認められ、東京の春季自然太陽光換算値の推定半減期は1,110日となっております。

21行目につきましては、〇〇のコメントを踏まえて追記しております。また、表7の一番上の行、こちらの標識体の部分も修正させていただきます。

22行目の下のボックス【事務局より】でお問い合わせさせていただいておりますが、今回一番下、3つ目の試験が追加されまして、上の2つの試験については、今回提出された抄録には記載されておりましたが、審議済みの試験ということで記載はそのまま残させていただいたという御説明をさせていただきます。了解の御意見を頂戴しているところでございます。

20ページを御覧ください。2行目、土壌残留試験でございます。こちらは実施年などを〇〇に御修正いただきました。ありがとうございます。

続きまして、21ページ、4行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験になります。【事務局より】に追加された試験を記載させていただきました。その他にも前回の審議時までにJMPRの評価書に基づいて御評価いただいたものについて、今回試験成績が提出さ

れたものにつきましては、新たに得られた情報などを追記させていただいております。

21ページの4行目からの稲の試験になります。こちらは前回までに審議いただいていた試験ですけれども、〇〇からコメントを頂戴しておりまして、机上配布資料1に記載させていただきました。机上配布資料を御覧いただければと思います。評価書で申し上げますと、22ページの3行目のところ、未変化のフルトラニルの値です。こちらの御修正のコメントを頂戴しましたので、次回以降の評価書修正の際の申し送り事項とさせていただければと考えております。

22ページの18行目から、こちらについてはやはり審議済みの試験になりまして、36行目の下のほうに〇〇からのコメントが記載されておりまして、こちらは23ページの1行目からの③の試験についてのコメントになります。今回新しく追加された試験ですけれども、こちらにヘクター当たり処理量も併記したほうがよいという御意見をいただきまして、追記をさせていただいております。御確認いただければと思います。

こちらの試験で認められた主な代謝物ですけれども、代謝物D、グルコース抱合体を含むものですが、こちらとJとKが10%TRRを超えて認められております。

結果については、表9、表10のとおりでございますが、24ページの10行目からの表10の脚注が、25ページに記載がございますけれども、〇〇から御修正をいただいております。

25ページの18行目のキャベツの試験を御覧ください。こちらにつきましても、先ほどの稲の試験と同様に、〇〇から処理量についての修正の御意見をいただき、修正してございます。

また、結果でございますが、主要成分としては、未変化のフルトラニルが認められておりまして、代謝物としましては、代謝物Dのグルコース抱合体が10%TRRを超えて認められております。表11につきまして、〇〇から、フルトラニルの結球部の収穫期の値を修正いただいております。ありがとうございました。

28ページ、19行目からばれいしょ②の試験、こちらは今回追加された試験になりまして、結果といたしましては、主要成分は未変化のフルトラニルでして、代謝物としまして代謝物D、グルコース抱合体を含むものです。こちらとJとKが10%TRRを超えて認められております。

29ページを御覧ください。上のほう、〇〇から、未同定の代謝物が多いのという御指摘をいただきまして、表13の下のほう、未同定代謝物の記載をさせていただきました。10%TRRを超えるような残留があるのですけれども、可食部においては残留値が0.01 mg/kg未満というような結果になっております。御確認いただければと思います。

30ページの22行目からになります。今回追加された試験の内容を踏まえまして、植物における主要代謝経路を少し修正させていただいたところですが、〇〇から網かけ部と二重下線部で御意見をいただいております、御意見に沿った修正をしております。また、26行目の開裂という記載ですけれども、今まで分解で統一していませんでしたかという御意見をいただきまして、他の評価書でも開裂という表現が使われていることを確認い

たしましたので、現状ではそのままの記載とさせていただきます。御確認いただければと思います。

31ページをお願いいたします。作物残留試験でございます。今回追加された試験です。別紙のほうに追記いたしまして、最大残留値の記載などを見直しております。

32ページから家畜代謝試験になります。ヤギ①の試験につきましては、前版までに評価いただいていた試験ですけれども、JMPRの評価書に基づいて評価されていたものでして、今回追加された試験成績に基づいて追加の情報などを記載してございます。

この試験ですけれども、33ページの下の方の【事務局より】を御覧いただければと思うのですが、若干、分析組織と放射性残留物の分析にガイドラインに即していない部分があるということで、扱いについて参考資料とすべきかお伺いしていたところです。参考資料で構わないというような御意見をいただきましたので、32ページの表題の部分、2行目のところ、参考資料という記載をいたしまして、脚注の部分に参考資料とした理由としまして、放射性残留物の分析対象組織がガイドラインに即していないから参考資料としたというふうに記載させていただきました。御確認いただければと思います。

34ページの②のヤギ②の試験が今回追加されまして、主要成分としては未変化のフルトラニルのほか、代謝物Dのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体が10%TRRを超えて認められております。この試験ですけれども、〇〇から肝臓の値と、おめくりいただきまして脚注の3行目、画分の記載に誤りがありまして、コメントに沿って修正させていただきます。

35ページの8行目からヤギ③の試験ですけれども、今回追加されまして、各臓器中の主要成分としましては、未変化のフルトラニルのほか、代謝物D、抱合体を含むもの、また代謝物E、こちらも抱合体を含むものですが、10%TRRを超えて認められております。〇〇から、35ページの18行目の乳汁の記載を全乳に修正、また、4行目の代謝物と7行目の修正をいただいております。ありがとうございました。

37ページ、6行目、ニワトリの試験になります。こちらは前版までにJMPR評価書に沿って御評価いただいたものでして、今回追記などしてございます。追記部分につきましては、〇〇から12行目「が採取された」の「が」を追記いただきました。すみません。ありがとうございました。

続いて、39ページの⑤のニワトリ②の試験です。今回追加された試験です。可食部の主要成分としましては、未変化のフルトラニルのほか、代謝物Jが10%TRRを超えて認められております。

〇〇から25行目の記載、硫酸抱合体につきましては検出されていないということでコメントいただきまして、修正させていただきました。

また、40ページの9行目からは家畜の主要代謝経路の記載につきましては、今回追加された情報に基づき追記をしております。〇〇から12行目の安息香酸環という記載はあまり適切でないという御指摘をいただきまして、修正させていただきます。

畜産物の残留試験です。こちらにも新たに追加された情報に沿って修正などしてございまして、41ページのウシ②の試験が追加されております。30行目「Jが」というところを修正いただきました。ありがとうございます。

また、42ページの16行目のとおり、〇〇から御指摘いただいております。まず8行目、最終投与6日後のところは3日ではないかという御指摘をいただきまして、すみません、そもそもの別紙4-②が元の情報になるのですけれども、122ページです。こちらに誤りがありまして、乳汁のDの抱合体の値のところでは31日、3日後のところ、NDという情報が間違えておりまして、〇〇に御指摘いただいております。修正をさせていただきますが、そういったこともございまして、42ページの8行目の記載は元の記載で合っていたということで、そのままにさせていただきます。御確認いただければと思います。

あと、14行目から15行目の記載につきましては、確認の上、修正させていただきました。ありがとうございます。

42ページの下の方から【事務局より】がありまして、次のページを御覧いただければと思うのですけれども、保存安定性に関する試験結果があったけれども、記載しなかったというふうにお聞かせさせていただきました。抄録のページに誤りがありまして申し訳ございませんでした。

43ページの2行目からニワトリ①の試験になりまして、こちらにも追加の情報に基づき修正させていただいたのですけれども、4行目のところです。飼料相当量の値に間違いがあったということと、5行目、各群4羽ではなくて12羽というところに誤りがありまして、〇〇、〇〇の御指摘を踏まえ、修正させていただきました。ありがとうございます。

43ページの18行目、ニワトリ②の試験です。こちらは追加された試験でして、こちらにも10行目、〇〇、〇〇に御修正いただいております。

44ページの(5)の値には修正はございません。

また、(6)推定摂取量については、今回追加された情報に基づき、別紙6、130ページを修正させていただきます。130ページのほうを御覧いただいてもよろしいでしょうか。こちらは追加された試験ですとか、試験条件の変更又は分析値、新たな分析のデータが提出されたものについて修正させていただきます。〇〇から波線の部分、レタスの値の誤りを御指摘いただきまして、修正いたしました。また、こんにゃくいもにつきまして、事務局のほうで修正をさせていただきます。また、大豆の値ですけれども、131ページを御覧ください。〇〇から、条件に合わない試験結果ではないですかという御指摘をいただいたのですけれども、大豆については他に利用できる、登録の範囲内に合っているデータがなく、このデータを使わせていただきましたので、その旨が分かりますように131ページの脚注の上から5つ目のポツのような記載を追記させていただきます。この値、合計値が修正になりましたので、45ページにお戻りいただきまして、表21の値を修正させていただきます。御確認いただければと思います。

少し長くなって申し訳ございませんが、残留まで以上になります。よろしく願いいた

します。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、前に戻って、主として新たに追加した試験を中心に確認したいと思います。

15ページからになりますが、最初の部分はほとんど記載整備で、16ページが新たに追加された試験として好氣的土壤中動態試験があります。こちらに関しても○○のほうから、17ページ、表の記載について重複するというので、こういった形で事務局が修正した次第です。○○、ありがとうございます。

その後、17ページの(4)の好氣的/嫌氣的湛水土壤中動態試験、こちらに関しては特にコメントはなく、18ページ一番下から水中光分解試験、これも新たな試験ですけれども、こちらに関しては19ページ、○○、○○のほうから修文、修正いただきました。ありがとうございます。こちらも特に問題ないと考えております。

20ページからの土壤残留試験に関しては記載整備ということで、それ以降も記載整備で、22ページに○○からのコメントがありましたけれども、これは評価書を新しくするとき直すことにしましたので、後で御確認していただければと思います。

それ以降、22ページ一番下、○○からコメントがありまして、次の稲のほうですけれども、こちらは新しく今回追加された試験なので、○○のコメントに従ってこのように記載しましたけれども、数字については、○○、これで問題ないですね。

○ ○○

○○です。水中はこのとおりで間違いありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、表10の脚注に○○から指摘がありました。ありがとうございます。

次に、5番目のキャベツの試験です。今回新たに追加された試験で、これも○○から先ほどと同じような修文がありましたけれども、○○、こちら問題ないですね。

○ ○○

○○です。これも問題ありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

どんどん行って、26ページ、表11ですけれども、これに関しては○○から修正いただきました。ありがとうございます。

あと追加された試験としては、28ページ、⑦のばれいしょです。これは今回追加された試験です。こちらに関しては、ページを開いていただいて、表13に○○からの御指摘で未同定の代謝物について記載させていただきました。○○、こちらよろしいですね。

○ ○○

○○です。この修正で結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それと、次に関してはらっかせい、こちらは記載整備ですが、30ページ下のボックスです。1点、○○のほうから、以前「分解」という言葉で統一したように記憶していますということですがけれども、事務局のほうから、これまで「開裂」も使っているということですがけれども、これに関しては○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。すみません。私の記憶違いなので、事務局の最初に書いてあった「開裂」のままです。

併せて、その上の25行目のところで水酸化等のところを事務局が正確にGというのを追記していただいて、この修正で結構です。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。

あと、ページを開いていただいて（2）作物残留試験、こちらは記載整備です。内容に関しては、○○、○○とも、確認しましたということです。

32ページも同じように家畜代謝試験で、こちらのほうのヤギに関しては、事務局から参考資料でよろしいかどうかということについて、○○、○○から、こちらは参考資料にするということで了承を得ました。参考資料でいきたいと思います。

事務局の説明がなかったのですが、参考資料ですから、この次に出るヤギの試験の後、最後に持ってくるということですのでよろしいですね。ありがとうございます。では、そういうふうに後で並びを変えてください。

あと、34ページのヤギの試験、これは新たに追加された試験ですがけれども、こちらに関しては表15、○○からコメントをいただいて、数値を修正いたしました。○○、こちらの修正でよろしいですね。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。脚注も特に問題ないと思います。

35ページ、ヤギ③の試験です。こちらに関しても○○からの指摘で全乳という形、あと他に幾つか代謝物等の修正があります。

ページを開いていただいて、37ページ、ニワトリの試験です。こちらも記載整備ということで、○○のほうから字の間違いの修文をいただきました。

特にあとは記載整備ということですが。

39ページ、追加された試験としてニワトリ②の試験です。こちらに関しては〇〇から修文いただきました。

あと、同じように40ページの11行目から12行目、安息香酸環というのは削除したほうが良いということで、事務局のほうで削除していただいております。

41ページ、畜産物残留試験、こちらウシ①の記載整備、②に関しては今回追加された試験ということですが。こちらに関して〇〇から御指摘がありました。さっき事務局から説明がありまして、6日後ということで、後ろの122ページの記載が間違っているということでしたけれども、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇からも一部修文いただきました。ありがとうございます。

次が、43ページも記載整備。〇〇のほうから指摘されて修文しましたね。

43ページの下から18行目、ニワトリ②の試験、これは今回追加された試験です。こちらに関しては、44ページの10行目、〇〇、〇〇から修文をいただいております。

ページを開いていただいて、最後です。45ページ、表21の推定摂取量について、〇〇から数字について間違いの指摘がされましたが、そちらに関しては、先ほど事務局から130ページの別紙6の推定摂取量についての説明があったと思います。131ページ、下のボックスに【事務局より】のことに、〇〇から回答がありますけれども、〇〇はこの事務局の回答については御了承していただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ここまでが推定摂取量ですけれども、次に動物体内動態試験のほうに移ります。

〇 〇〇

45ページをお願いいたします。

〇 〇〇

すみません。挙手したのですが、細かい確認なのですが、机上配布資料1に4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験、22ページの14行目に修正が必要だということで〇〇が出ているのですが、何回見ても分からなかったのですが、これは3行目の間違いではないでしょうか。

〇 〇〇

新たに配布された最新版のほうを見てください。

○ ○○

分かりました。古いのを見ていたのですね。すみません。

○ ○○

よろしいですね。よろしければ、事務局のほう、続けてください。

○ ○○

45ページ、15行目からの動物体内動態試験になります。こちらにつきましては、追加されたデータは後のほうにごさいまして、46ページの12行目からの油性媒体を用いた試験の分布の情報ですけれども、オートラジオグラフィーの情報が前回審議までの抄録にも記載があったのですけれども、こういった情報がございましたので、今回追加をさせていただきました。記載の内容ですが、25行目からの「投与6時間後には小腸及び大腸での放射活性が高くなり」というところです。小腸の追記と、高くなりという26行目の記載を○○、○○に御修正いただきました。ありがとうございます。

48ページの12行目、13行目につきましては、今回追加された試験がありましたので、ラットの代謝経路として後ろのほうにまとめて記載をさせていただきました。

おめくりいただいて、49ページのb. 水性媒体の試験につきまして、机上配布資料1にコメントを記載させていただきました。○○から、評価書の49ページの25行目の記載です。高用量投与により吸収の飽和が起きたことという記載につきましては、吸収というより溶解度が飽和に達したと推定されますと御指摘をいただいております。

また、同じページの次の行です。評価書ですと49ページの26行目の記載、反復投与によりフルトラニルの代謝が誘導されたことが示唆されたという記載につきまして、○○、○○からそれぞれ支持する結果がないという御指摘をいただいているところでございます。こちらにつきましては、机上配布資料にまとめて申し送り事項とさせていただければと思います。

49ページの38行目から(2)の試験ですけれども、今回追加された試験になります。50ページを御覧いただきまして、尿中の主要成分としましては、代謝物Dの硫酸又はグルクロン酸抱合体が認められておりまして、その他に代謝物E、Hの抱合体を含むもの、並びにC、D、G、J、Kが認められております。Hについてはその上の行と重複しておりまして、○○に御修正いただきました。ありがとうございます。

こちらにつきましては、尿中に49.7%TARから54.3%TAR排泄されるというものになっております。

50ページの21行目からの(3)の肝ミクロソームを用いた代謝試験、*in vitro*の試験ですけれども、こちらも今回追加されまして、内容につきまして、まず、26行目の試験条件のところ、○○、○○に御修正いただきました。また、31行目で「いずれの処理区においても」と記載しましたが、ミクロソームにつきまして、ラット、マウス、ウサギ、ビーグル、ヒトを使っておりまして、いずれのミクロソームを用いてもというふうに御修正をい

ただきました。

結果としましては、ヒトに特異的な代謝物は認められなかったというような記載をさせていただきます。

結果ですけれども、51ページ、表23、24のとおりでございます。こちらの処理標識体の記載につきまして、〇〇の御指摘に基づきまして、表中の一番上の行に条件として記載させていただきました。御確認いただければと思います。

また、52ページの7行目から12行目です。こちらは〇〇の御指摘、家畜のところと同様に、安息香酸環というところを修正させていただきました。ありがとうございます。

ラットの代謝については以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございました。こちらも記載整備が主だと思います。何人かの先生に修文いただきました。ありがとうございます。

新しい試験としては、49ページ、ラットの試験です。こちらについても〇〇のほうから修文されています。

50ページについて、肝ミクロソームを用いた代謝試験です。こちらも追加された試験で、〇〇、〇〇のほうから修文されています。

同じように、表23、24についても修正があって、最後、52ページの7行目からの文章についても〇〇から先ほど同様に安息香酸環というところ。

特に他にないようでしたら、ここまで終わりますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、毒性のほうからお願いします。

〇 〇〇

53ページをお願いいたします。一般毒性につきましては、今回追加された試験はございません。急性参照用量も設定済みでして、本剤の急性毒性につきましては、表25のとおり、原体につきましてLD<sub>50</sub>、経口ですと2,000超という結果が出ております。観察された症状、鎮静の記載につきまして、〇〇、〇〇から、沈むほうの沈静という御指摘をいただいております。机上配布資料1におまとめさせていただきます。

同様の沈静についての御指摘でございますが、経皮投与の急性毒性試験、あと食品健康影響評価の記載がございまして、いずれも机上配布資料に記載させていただきます。

また、54ページの8行目からになります。亜急性試験に関する【事務局より】でございます。抄録に1か月間の亜急性経口毒性試験の記載がございまして、前回審議の折に既に抄録には記載されていたのですけれども、記載されていなかった試験ということで、今回確認いたしまして、扱いについて御検討をお願いしたものです。

1977年の試験であるということで、1986年にGLP準拠の試験があるので、今回記載していないということで扱いについて御検討いただいたものでございます。〇〇からは、試験条件等に問題がなければ記載をとという意見、他には記載しなくてもよいのではないかと

う御意見と、〇〇からは、基本的には記載しないでよいと思いますということと、記載する場合には、90日試験の用量設定根拠として参考資料扱いとするような情報になると思いますという御意見をいただいております。

【事務局より】にも記載いたしました。机上配布資料2に記載する場合の案を作成させていただきました。机上配布資料2を御覧いただいてもよろしいでしょうか。なお、細かく御確認いただける場合に備えて、報告書を当日資料の評価書などとともに紙媒体でお送りさせていただいておりますので、御覧いただければと思いますが、机上配布資料2の内容で案を記載させていただいております。

この試験でございますけれども、評価書のほうの【事務局より】にも記載させていただいたのですが、病理組織学的検査が50,000と10,000 ppmの投与群と対照群で実施されているということで、肝臓の影響につきましては、10,000 ppmでも認められているのですが、2,000 ppmでは検査をしていないというものです。

また、検査項目ですけれども、血液生化学的検査につきましては、ALT、AST、LDH、コリンエステラーゼ、総蛋白、血糖、尿素窒素と、肝臓と腎臓を中心にした検査項目になっております。また、臓器重量ですが、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣のみ測定がされているという結果でして、記載するかどうか、その場合の内容も含めて御検討いただければと思います。

続きまして、評価書にお戻りいただければと思いますが、一般毒性に関しては、57ページから長期の試験、こちらは審議済みで発がん性なしとなっております、59ページ、神経毒性試験の記載がありまして、神経毒性なしという結果となっております。

そうしましたら、一般毒性までお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。一般毒性に関しては、今、事務局から説明があった亜急性毒性試験を記載するかどうかということで、机上配布資料2を見ていただくと分かりますように、1977年とかなり古い試験ですけれども、〇〇以外の先生に関しては特に記載する必要はないのではないかとということです。〇〇のほうから御意見いただきたいのですが、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。GLP以外の試験でも、評価に絶え得るものであれば用いるという原則があったかと思っておりますので、コメントしました。内容を拝見しますと、肺炎が結構な数出ておりますし、組織学的検査も十分にされていないということが分かりましたので、これはあえて記載しなくてもよいのかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

他の先生からは既に記載の必要はないという意見ですけれども、こちらは記載しないと

いうことでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは、こちらの机上配布資料2の亜急性毒性試験については、記載しない方向でいきたいと思います。

それ以外については、特に新しい試験はないので、議論する部分はないかと思いたすけれども、続けていってください。お願いします。

○ ○○

そうしましたら、60ページの7行目から生殖発生毒性試験になります。このパートも追加された試験成績はございませんでして、繁殖能に対する影響は認められなかった。催奇形性は認められないという御評価をいただいているものでございます。

62ページの17行目から遺伝毒性試験です。原体の試験につきましては追加された試験はございません。ただ、試験名を最近の記載ぶりに合わせて修正させていただきました。

また、表40ですけれども、おめくりいただいて63ページ、表の後半になるのですけれども、*in vivo*の記載が抜けておりました、○○に御追記いただきました。ありがとうございました。申し訳ございません。

ここまで、お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験は特になしということで、遺伝毒性試験のほうで少し記載の整備をいただきまして、ありがとうございます。ただ、62ページの20行目、括弧してリンフォーマTK試験になっていますけれども、その後でマウスリンフォーマTK試験になっていますが、マウスが多分抜けているのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ ○○

確認して修正いたします。申し訳ございません。

○ ○○

○○のほうから特に他に何かコメントはありますでしょうか。

○ ○○

○○です。特にコメントございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続けてください。

○ ○○

63ページの6行目から、経皮と吸入ばく露等の試験のまとめになります。今回追加された試験はございませんで、ただ、表41の一番下の吸入試験のところ、○○から御意見をいただきまして、御意見につきましては机上配布資料に記載させていただいたのですけれども、吸入試験の条件を記載すべきという御意見をいただきました。御意見としましては、

ダストの粒子径も記載するよという御意見であったのですけれども、評価書64ページの脚注eを御覧いただければと思うのですが、何時間ばく露かということとダストであることを追記させていただきました。こちらにつきましては、最近の評価書で少なくともばく露時間と何をばく露したのかについては記載するというので記載させていただいておりました、今回、重版ということで追記が漏れておりましたので、この内容の記載とさせていただきます。御確認いただければと思います。

それと、すみません。今、机上配布資料を見まして御説明が漏れていたものがありましたので、一般毒性のところのコメントを頂戴しているのですけれども、御紹介させていただきます。机上配布資料の2ページ目です。慢性毒性試験の病理の用語について、〇〇から、肝空胞変性というところ、より正しい所見名で肝細胞の空胞変性が正しいということと、小葉周辺性肝細胞脂肪空胞化につきましては、肝細胞の空胞変性（脂肪変性疑い）のほうがいいのではないかと御指摘をいただきまして、こちら申し送り事項とさせていただきます。すみませんでした。

評価書にお戻りいただきまして、64ページの7行目から眼・皮膚刺激性と皮膚感作性試験、あと65ページの経皮毒性試験、特に追加などございませんでした。

13. その他の試験ですけれども、内分泌かく乱物質スクリーニング試験がございまして、こちら前回評価済みのものですが、表42の記載につきまして、〇〇から御意見をいただいております、机上配布資料1に記載をさせていただきました。前立腺抽出液、子宮抽出液の記載が適当ではなくて、前立腺サイトゾル、子宮サイトゾルといった記載のほうがよろしいという御指摘を頂戴しているところでございます。

また、66ページの7行目からの28日間T-細胞依存性抗体産生能試験は特に修正等ございませんで、67ページの21行目（3）の試験です。光毒性試験、哺乳類培養細胞を用いたものですが、今回追加されまして、本試験条件下においてフルトラニルは光毒性を誘発しないと考えられたという記載とさせていただきます。御確認いただければと思います。

ここまでお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、63ページから経皮投与、吸入ばく露等試験のところ、今、事務局から、表41の脚注に〇〇からのコメントに基づき修正したということで、この記載ですけれども、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。結構でございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あと、机上配布資料に記載された記載の整備については、再評価のときに直すということで、特にここでは触れませんので、よろしくお願いいたします。

追加された試験としては、最後の哺乳類培養細胞を用いた光毒性試験ということですが、特にコメントなしということです。

それでは、67ページ、下からの代謝物及び原体混在物のところをお願いします。

○ ○○

67ページの32行目、急性毒性試験で、68ページの表44を御覧いただければと思いますが、代謝物JとKの結果が今回追加されました。JにつきましてはLD<sub>50</sub>が300から2,000 mg/kg体重、Kにつきましては2,000超という結果です。Jについては2,000の投与群では死亡例があるというような結果となっております。

続いて、70ページ、4行目から亜急性毒性試験で、代謝物Jの試験が追加されました。結果、所見については表46のとおりですが、こちらは雄の腎臓に所見がありまして、70ページの14行目から21行目にまとめさせていただいたのですが、免疫組織化学的染色によってα<sub>2u</sub>-グロブリンに関連した所見というような確認がされておりましたことから、50 ppm以上投与群で認められた雄の変化につきましては、本文中に記載をいたしまして、α<sub>2u</sub>-グロブリン腎症は雄ラットに特有の病変であると考えられており、これらの変化はヒトに対する毒性学的意義は低いというまとめとさせていただき、表46には所見としては記載しないというまとめの案としております。

○○から、16行目の腎の記載を修正いただきました。

71ページを御覧ください。【事務局より】で伺わせていただいた点が2点ございまして、2点目は今の腎臓についての扱いで、御同意いただいているところでございます。①につきまして、800 ppm以上投与群の雄で精巣重量の増加がありまして、関連する病理組織学的変化がなかったため毒性学的意義が低いというふうに抄録のほうで考察がされており、評価書案でも毒性所見として記載をしていないのですけれども、扱いについてお伺いさせておりました。

○○から、最高用量なので毒性としてもというような御意見をいただいております。○ ○他の先生方からは、特に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が、扱いについて御指示いただければと思います。

亜急性まで以上になります。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。こちらにも新たに追加された試験としては、代謝物Jと代謝物Kの経口の急性毒性試験、亜急性毒性試験、Jのほうに関しては、70ページの16行目、○○から修文がされています。

あと、71ページのボックスの中です。800 ppm投与群でみられた精巣重量増加については、毒性と取るか取らないかということですが、○○のほうでは、最高用量なので取ってもよろしいのではないかと。他の先生は事務局案どおり取らなくても構わないので

はないかということですが、〇〇、御意見ございますか。

○ 〇〇

まず最初に、70ページの16行目の修正は、尿細管の変化が出ているのですけれども、なぜか2番目に腎がついていて、最初についていなかったのも、これは最初につけるべきであろうということで、最初の尿細管に腎をくっつけました。

2つ目の点、精巣重量が雄の一番高い用量群で認められたということで、これは化審法などのルールでは一番高い用量でみられた所見であるし、それを安全サイドに立って毒性と取るというルールがあるのですけれども、1つ気になるのは、組織学的変化がないから毒性ではないと言い切るのは、何らかの変化があって重量が増えているわけですから、その辺りは否定する根拠としては確定的に物を言わないほうがいいと思ったのですが、他の試験を見ても精巣に影響がありそうな可能性は低いと思いますので、基本的にどちらでもいいのですけれども、これはなくてもいいと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、この部分に関しては他の先生は事務局案に同意されていますので、毒性として取らないということで進めたいと思います。ありがとうございます。

それでは、ここまでで、次に遺伝毒性試験ですね。

○ 〇〇

72ページの10行目から遺伝毒性試験でございまして、今回、74ページの表49をまず御覧いただければと思うのですけれども。

○ 〇〇

新しいほうを見えていますか。

○ 〇〇

では、新しいほうを御覧いただきます。机上配布資料3をお願いいたします。机上配布資料3に基づき御説明申し上げます。

表49のとおり、代謝物Jと代謝物Kの試験が追加されました。代謝物Jにつきましては、全て*in vitro*の試験ですけれども、陰性の結果となっております。代謝物K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きますと、マウスリンフォーマTK試験①と記載した1つ目の試験は陽性の結果でして、遺伝子突然変異試験との記載は削除が必要ですが、2つ目のマウスリンフォーマTK試験②は陰性の結果かと思ひまして、事務局のほうでまず案を記載しまして、先生方に御検討をお願いしていたものです。

記載につきまして、もともと脚注のほうの記載を事務局がたくさん書き過ぎたこともありまして、記載ぶりについて〇〇から御意見いただきまして、修正などをしていたところなのですけれども、昨日、〇〇のほうから新たな記載案ということで記載を整理していただいたものをお送りいただきまして、こちらの机上配布資料がその内容になっております。

今回の結果といたしましては、マウスリンフォーマTK試験、陽性の結果が出ているということで、どのように扱ったらよろしいかというところで御審議をお願いできればと思います。

〇〇からは、②のほう、判定としては陰性だけれども、内容を見ると陽性の傾向が出ているので、①と②は同様の傾向が出ているので、マウスリンフォーマTKにつきましては陽性と考えるべきという御意見をいただき、整理をいただいたところでございます。

本文の記載につきましては、11行目から16行目のとおり、①で陽性の結果が得られて、②でもその傾向が認められたということ。あと、*vitro*の小核試験でも陽性の結果が得られておりまして、その点を記載いただきました。一方、*vivo*の小核試験では陰性であったこと、復帰突然変異試験の結果も陰性であったことから、代謝物Kに生体において問題となる遺伝毒性はないという記載をいただいたところでございますが、内容について御確認をお願いできればと思います。

なお、代謝物Kにつきましては、後ほど食品健康影響評価のところでは御意見を頂戴したいと考えている代謝物になるのですけれども、先に79ページを御覧いただければ分かりやすいかと思います。評価書の79ページ、食品健康影響評価の17行目から10%TRRを超える代謝物の記載がございますけれども、植物のほうで10%TRRを超える代謝物となっておりまして、遺伝毒性について問題となるかならないかという点、そちらも含めて御議論いただければと思います。お願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。こちらの遺伝毒性に関しては、昨日、事務局と私のほうで書きぶりを整理しまして、1番は、前の評価書を見ると分かりますように、脚注がものすごく複雑になっているので整理したほうがいいのではないかと。基本的に脚注に関しては陽性である場合、若しくは陰性であっても何らかの説明が必要である場合、それ以外の場合ということで4点に限らせていただきました。今回、陽性が出ているものは、説明がありましたようにマウスリンフォーマTK試験①、こちらに関しては-S9（24時間処理）で強い細胞毒性が認められる1,050 mg/mL以上の処理群で遺伝子突然変異の誘発性が認められた。突然変異コロニー数の増加は小コロニーで高かった。こちらは抄録、報告書のほうは陽性です。

一方、②は、抄録のほうは陰性なのですけれども、結果を見る限り、①の結果と同じように-S9（24時間処理）で用量依存的かつ陰性対照の2倍を超える遺伝子突然変異誘発性が認められたということで、古いOECDのガイドラインに従うと、これは陽性の判定です。マウスリンフォーマ試験はすごく疑陽性が多いので、最近のガイドラインではなるべく陽性にならないような形の判定方法を取っています。ただ、やはりそれ単独だとそれで判定してもいいのですけれども、2つ試験があって、一方が明らかに陽性で、もう一方が判定では陰性であってもそれなりの同じような形の陽性傾向が見られれば、それは科学的に陽性と判断すべきではないかということで、脚注bにさせていただいて、陰性ではありますけ

れども、今言った理由で陽性傾向があるという形にしております。

ただ、陽性に関してはもう一つ、ヒトのリンパ球を使った小核試験においても陽性が出ていますので、そちらに関しては、哺乳類の培養細胞を使った遺伝毒性試験では陽性が出ている。ただ、一方、*in vivo*の小核試験、あとはAmes試験のほうでは明らかな陰性です。これまでの例に従って、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えたと結論させていただきました。

〇〇のほうから何か他にコメントがあれば、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

〇〇です。他にコメントはありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

他の先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

今、座長がおっしゃったように、代謝物Kに生体において問題となる毒性、遺伝毒性はないと考えられたという記載をするということでしたか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

代謝物についてはあまりそういうことは書いてこなかったと思うのですが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ちょっとその辺は事務局のほうから説明をお願いいたします。

〇 〇〇

先ほど少し触れさせていただいたのですけれども、Kにつきましては、植物のほうで10%TRRを超えて認められておりまして、ヒトがばく露する代謝物になりますので、問題がない場合はいいと思うのですけれども、今回は陽性の結果も出ていますので、問題ないかどうかということは可能な限り明確にさせていただきたいということで御議論をお願いしたいところでございます。

〇 〇〇

今までたくさんの評価書が作成されてきたのですけれども、扱いとしては同じようなことになるのでしょうか。過去に前例があるかどうかを確認したい。

〇 〇〇

特に最近では国際的に代謝物の評価がきめ細くなる傾向がございますので、そちらも念頭において、なるべく情報を、そのせいもありまして種々の毒性試験が提出されるようにな

ってきておりました、提出された場合はできるだけ御覧いただき、評価書にも記載していただくという方向でお願いしているところです。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○ ○○

私も打合せのときに同じように事務局から解説を受けました。ありがとうございます。それでは、次に、食品健康影響評価のほうを。

○ ○○

78ページをお願いいたします。今回追加された情報につきまして追記をさせていただいております。7行目からは植物代謝試験の結果として、認められた代謝物JとKを追記しております。

また、12行目から作物残留試験の結果でございますが、最大残留値の修正をしております。

26行目から畜産動物を用いた家畜代謝の結果ですけれども、新たに認められた代謝物の情報を追記しております。主な成分ですけれども、未変化のフルトラニルのほか、代謝物Dの抱合体、Eについては抱合体を含むもの、Jが10%TRRを超えて認められております。家畜でも10%TRRは超えないものの、Kも認められているといったものです。

30行目からは家畜の残留試験の結果でございますが、最大残留値などを修正させていただいております。

79ページをお願いいたします。5行目からラットの動物体内動態試験でございます。

12行目のところ、認められた代謝物です。C、E、Hの抱合体を含むものを追記させていただいております。他にラットで認められる代謝物としましては、D、F、G、I、J、Kが認められております。

14行目からの主な毒性については、修正はございません。

17行目からばく露評価対象物質の選定に関する記載の部分です。17行目から植物代謝試験と畜産動物を用いた家畜代謝試験の結果、植物では代謝物Dの抱合体を含むもの、Eの抱合体JとK、家畜では代謝物Dの抱合体、Eの抱合体を含むものとJがそれぞれ10%TRRを超えて認められております。

D、E、J、Kはいずれもラットにおいて認められています。一方、代謝物Jですけれども、今回毒性試験が追加されまして、親化合物よりも毒性が強い可能性が考えられたがという記載案としております。作物残留試験における残留値は親化合物よりも低く、畜産物残留試験の予想飼料最大負荷量では、肝臓を除き定量限界未満であったというような記載をしております。

ばく露評価対象物質としましては、農産物、畜産物、魚介類ともフルトラニル、親のみという記載案でございますが、【事務局より】であらかじめお伺いさせていただきました。10%TRRを超えた代謝物、抱合体を含むものが実際に認められているのですけれども、代謝物DとE

とJとK、こちらはいずれもラットで認められるということで、それに沿った17行目からの記載案としているのですけれども、畜産物では親化合物がほとんど残留してなくて、主に代謝物として残留しているということがございますのと、JMPR、EPA、EFSAでは、畜産物についてはリスクアセスメントのための残留の定義、これがばく露評価対象物質に相当するものなのですけれども、フルトラニルと代謝物が含量で測定されているのですが、2-トリフルオロメチル安息香酸、これはKですね、こちらに分解した上で分析がされていて、こちらに変換される代謝物を一括して残留の定義としているということもございましたので、扱いについて、親化合物だけでいいものかどうかということで伺わせていただいた次第です。

〇〇から、代謝物Kは遺伝毒性は陰性であり、先ほど問題はないと御判断いただいたのですけれども、作物の可食部における残留の観点からも1 mg/kg未満、あと急性毒性が2,000 mg/kg体重超であることから判断して、親だけでいいと考えられますという御意見をいただきました。

JMPRなどの海外評価機関が代謝物Kをばく露評価対象物質に含めたのは、単に畜産物で主に代謝物として残留することだけが理由でしょうかというふうに御意見を頂戴したところでございます。

今、御説明を申し上げたとおり、海外ではKだけということではなくて、様々な代謝物をKに変換して代謝物を一括して分析しているということで、分析法ですとか家畜での残留の程度を踏まえて、ばく露評価対象物質にしているというような記載がございました。

今回は残留試験なのですけれども、120ページ以降を御覧いただければと思うのですが、これまでは120ページにまずウシ①の記載があるのですが、こちらについてはフルトラニルと代謝物をKに変換して測定された含量ということで試験結果が提出されていたのですけれども、今回122ページのウシ②の試験ですとか、ニワトリにつきましても、127ページの②の試験、このように別々に測定して測定値が出ていることもございますので、こういった値も御覧いただいて御検討いただければと思います。お願いいたします。

また、〇〇から親化合物のみとすることに同意という御意見、〇〇からも、フルトラニルのみで問題ないという御意見を頂戴しているところでございます。

ADIとARfDについては、今回は前版の記載のままとなっております。

お願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ただいま事務局から説明がありましたけれども、ばく露対象物質とフルトラニル、親化合物のみとすることに関しては特に他の先生も御意見はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

食品健康影響評価の記載に関して、何か他に御意見はよろしいですか。ありがとうございます。

