

食品安全委員会 農薬専門調査会

幹事会 第68回会合議事録

1. 日時 平成22年11月29日(月) 9:30~11:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(フルトリアホール及びフルフェナセット)の食品健康影響評価について
調査審議する評価部会の指定について
- (2) 農薬(フルオピコリド)の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

納屋座長、林副座長、上路専門委員、小澤専門委員、三枝専門委員、松本専門委員、
吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、根目沢技術参与、工藤係長、藤井係長

5. 配布資料

- 資料1 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制(平成22年6月農薬
専門調査会決定)
- 資料2 フルオピコリド農薬評価書(案)
- 資料3 食品健康影響評価における暴露評価対象物質の考え方~当面の
方針~
- 資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件
- 資料5 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方(案)
- 資料6 食品安全委員会での審議等の状況

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第 68 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

先生方にはお忙しい中、御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は幹事会に所属する専門委員の先生方 7 名に御出席いただいております。林先生と吉田先生は遅れるということです。

食品安全委員会からは 3 名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を納屋座長にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

おはようございます。それでは、議事を始めさせていただきます。

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公開で行いますので、よろしくお願いたします。

最初に事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員の名簿になります。

資料 1「論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制(平成 22 年 6 月農薬専門調査会決定)」。

資料 2「フルオピコリド農薬評価書(案)」。

資料 3「食品健康影響評価における暴露評価対象物質の考え方～当面の方針～」。

資料 4「評価部会から幹事会に検討を依頼された案件」。

資料 5「農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方(案)」。

資料 6「食品安全委員会での審議等の状況」。

これらは近日中にホームページに掲載されます。

また、評価部会に審議をお願いする 2 剤、フルトリアホールとフルフェナセットにつきましては、本日は審議を行いませんので、評価書(案)は別ファイルとして先生方の机の上に配付しております。

配付資料の不足はございませんでしょうか。ございましたら事務局までお申し出ください。

○ 納屋座長

ありがとうございます。資料の過不足はございませんでしょうか。ないようでしたら、議事に入りたいと思います。親委員の先生方にも御指導をよろしく賜りますようお願い申し上げます。

それでは、評価部会で審議をお願いする 2 剤につきまして、これらの剤の特徴を踏まえつつ、評価部会に審議をお願いしたいと思いますので、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料1の3ページをお願いいたします。フルトリアホールの概要が掲載してございます。先生方の机の上には現在の評価書（案）が配付されております。ねずみ色のドッジファイルです。また、先生方の机上配布で1枚紙ですが、今後の幹事会は評価部会の開催予定の1枚紙がございましたので、それを御覧になりつつお願いいたします。

まずフルトリアホールの概要です。資料1の3ページに基づく御説明申し上げます。暫定基準値とインポートトレランス設定に基づきまして、諮問を受けております。トリアゾール系の化学構造式をした殺菌剤ということです。評価書を作成する上で気づいた点ですが、動物体内運命試験ではフルトリアホールは速やかに代謝されております。

胆汁排泄が主要な代謝経路でありました。植物体内運命試験が大麦、小麦、菜種、てんさい、りんごで実施されておりました、

主要放射性成分はフルトリアホールということでした。毒性試験におきましては、フルトリアホールの影響は主に肝臓に認められております。検体投与に関連した腫瘍の発生は認められておりません。

ラットの発生毒性試験の高用量群で骨格奇形などが認められております。

遺伝毒性試験はすべて陰性という結果でした。

事務局の方では4番に基づきまして、評価第三部会に審議をお願いしたいと思っております。フルトリアホールにつきましては、申請者の方から出されました資料にかなり不備がございましたので、基になる資料の改訂を要求しているところです。その関係で、今日の幹事会で評価部会への審議をお願いされても、すぐに評価部会で審議ができるというものではございません。そのことを念頭をお願いいたします。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。以上、事務局から御説明いただきましたが、何か御意見、御質問はございませんでしょうか。三枝先生、第三部会にという御希望があるようですが、いかがでございますでしょうか。

○ 三枝専門委員

よろしいと思いますので、お受けしたいと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、どうもありがとうございます。第三部会の座長がお引き受けいただけるということでございますので、資料がそろい次第ということをお願いしたいと思います。

それでは、次の剤につきまして、よろしくをお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

次はフルフェナセットです。資料1を御覧ください。フルフェナセットの概要が掲載してございます。暫定基準値設定とインポートトレランス設定の申請を受けました諮問になります。酸アミド系の構造式を有します除草剤です。

この剤につきましては、真ん中の上ほどの「事務局より」に書いてございますが、2008

年に一度評価が行われておりますが、そのときは海外のリスク評価機関が作成した評価書しかございませんでした。今回インポートトレランス申請に基づきまして、かなりの試験が追加されておりますので、評価書（案）を新たに用意したところです。

真ん中以降、事務局において気づきの点をまとめてございます。動物体内運命試験におきましてはフルフェナセットは速やかに吸収され、吸収率は60%以上でした。投与された放射能は速やかに排泄されております。

2番ですが、植物体内運命試験におきまして、残留放射能中に親化合物のフルフェナセットは認められておりません。

小麦の穀粒中にWが65%TRR、だいたいの茎葉中にP5が66%TRRというふうに代謝物がかなりの量が残っております。

3番ですが、植物体内運命試験に広く残留が認められました代謝物WとP5につきましては、ラットと畜産動物で体内同定運命試験が実施されております。ラットにおきましてはW及びP5の吸収率は30及び85%程度。いずれも代謝を受けにくかったということでした。畜産動物においてもWは同様に代謝されずにそのまま排泄ということでした。ヤギではP5は代謝され、組織中に0という代謝物が認められております。

4番ですが、各種毒性試験の結果からターゲットとなる影響と臓器は、肝臓、甲状腺ホルモン、血液、眼ということでした。さまざまなメカニズム試験が実施されておきまして、肝臓及び甲状腺への影響は薬物代謝酵素の誘導による甲状腺ホルモンの代謝の活性化による適応反応と考察されております。

5番です。ラットを用いた神経毒性試験が実施されておきまして、自発運動能及び移動有働能の増加が認められております。小脳延髄及び脊髄における軸索膨張が増加し、米国では神経毒性があると考察されております。

6番ですが、イヌを用いた慢性毒性試験におきまして、高用量投与群で神経行動学的検査、脳、心臓、腎臓等に影響が認められております。メカニズム試験の結果、グルタチオンの枯渇により、代謝物0が飽和し酸化ストレスが増大したことにより生じた毒性であると考察されております。代謝物0は血液の関門を通過し、脳への分布が認められております。

7番ですが、マウスを用いた発がん性試験で雄の最低用量群で白内障増加が認められております。このため、無毒性量が設定できておりません。

8番です。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性、遺伝毒性は認められておりません。

5番で米国の評価書では神経毒性があるというようなことが書いてございましたので、評価第一部会を審議を受ける部会と予定しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。以上、事務局より御説明いただきました。中に御質問等

はございませんでしょうか。どうぞ。

○ 小澤専門委員

代謝物について幾つか書かれていますけれども、3番の「米国では0及びその抱合体の毒性が懸念されている」とありますね。6番では、この0はグルタチオン抱合されると読むのですか。グルタチオン抱合をされて、例えばメルカプツール酸になって消えるというパスウェイを経るのだけれども、代謝物0の量が多いとか、そういうことがあってグルタチオンが枯渇するから問題が出てくるんだと読めばいいのでしょうか。わかる範囲で結構です。

○ 佐藤課長補佐

米国の評価書には、グルタチオンの枯渇ということだけしか書いていなかったもので、その前の作用機序については不明です。

○ 小澤専門委員

結構です。ありがとうございました。

○ 上路専門委員

代謝物0というのが一体どんな構造式なのかわかりかねるんですけども、0の毒性評価とか、そういうものはされているのでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

資料1の6番に書いてございますが、これは2つの試験をミックスして書いてございます。実際に評価書の方を御覧になっていただきたいのですが、評価書(案)の56ページをお願いいたします。12番、代謝物を用いてイヌの55日間連続皮下投与毒性試験が実施されております。これで0の毒性について考察されております。

○ 小澤専門委員

このたたき台だけからでは難しいところですけども、0は少なくともこの構造から見ると、これはグルタチオン抱合体ではなくて、むしろMとかそちらの方ですね。メルカプツール酸は検出されているとは書いていないですけども、アセチルシステイン抱合体は恐らくグルタチオンの一つの先のパスウェイだろうと思うので、何らかのパスウェイで0は代謝されるということで、グルタチオンが使われることも確かだろうと思うので、恐らくその関連で0の排泄が飽和するということがあるのでしょうか。ありがとうございました。

○ 納屋座長

小澤先生、どうもありがとうございます。これは小澤先生が代謝物のことをいろいろと懸念されていらっしゃると思いますので、事務局で上路先生の部会でという御提案をいただいておりますが、小澤先生のところで見えていただいた方がいいのではないかと個人的には感じた次第ですが、いかがでしょうか。

○ 小澤専門委員

ただ、神経毒性が懸念されるので、やはり第一部会に見ていただいた方がよろしいので

はないでしょうか。

○ 上路専門委員

評価第一と第二の綱引きみたいなことで何だか申し訳ないですけども、評価書（案）56 ページのデータで、急性毒性とかそういうものはないですか。この 0 を実際に暴露評価の対象物質にするのかどうかという判定基準を示せるようなデータを探していただきたいとか、そんな気がいたしますけれども、あるのでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

評価書（案）33 ページに急性毒性試験の 0 がございます。表 17 の上段になります。

○ 上路専門委員

かなり強いですね。大体想像が付きましたので、わかりました。

○ 小澤専門委員

そういうこともありますから、これは上路先生にお願いした方がよろしいのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

上路先生の部会がふさわしいというコメントをいただきましたが、上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

うちの部会でお引き受けしてもよろしいかと思えます。了承します。

○ 納屋座長

ありがとうございます。上路先生の部会で御担当いただけるということでございます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事（2）に移ります。一度、食品安全委員会におきまして評価が終わっている剤につきましては、適用作物の拡大などに伴う評価を依頼されることがございます。次の剤はそれに当たります。事務局より御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 2 のフルオピコリド第 2 版の農薬評価書（案）と資料 1 の 1～2 ページを御覧ください。

資料 1 の 1～2 ページに概要が掲載してございます。フルオピコリドにつきましては、第 2 版ということで 1 回審議が終わっております。今回は適用拡大、インポートトレランス設定の要請を受けまして、第 2 版の評価書を作成いたしました。

一番上の右側に「評価書に追加した資料」というところがございますが、原体は親化合物を用いた遺伝毒性試験のほかに、代謝物 M1 と M2 の各種試験が枠の下に 3 つ書いてございますが、こういった試験が今回提出されております。これに基づきまして、資料 2 を御説明いたします。

資料 2 の 7 ページを御覧ください。要約がございます。12～13 行目にターゲットの臓器の後に主な毒性所見を記載しております。これは 1 版目のときには、まだその部分の記述

がなかったということです。

28 行目以下に代謝物 M1 につきまして、毒性試験が追加されて、そのことにつきまして、JMPR の資料と申請者の方が提出した資料ですが、そこで無毒性量の取り方が違いますので、両論併記で書いてございます。これは後ほど M1 の毒性について御議論をいただいた後に、最終的に食品健康影響評価の部分を固めまして、それを受けて要約の部分を直す予定です。

9 ページの 6 に構造式がございます。この剤につきましては殺菌剤ということで、作用機序は解明されておられません。今回幾つかの作物についての適用拡大申請、インポートトランス申請がされております。

10 ページ「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」をとりまとめております。9～13 行目につきましては、代謝物 M1 と M2 の標識体についての追記でございます。15 行目でございますように、納屋先生の方から評価書評価の書き方を参考にとということで、評価に用いた資料について追記を 2～3 行目にしております。

17 行目以降、動物体内運命試験の項目です。第 1 版のときのものを現在の評価書の書き方に併せまして、整理しております。1 版で記載が抜けておりました反復経口投与試験が 1 つございましたので、その結果も併せて記載しております。追加になった試験を中心に御説明申し上げます。

11 ページの 9 行目、親化合物の吸収率を記載しております。吸収率につきましては、標識体ごとに雄、雌について表 2 にまとめてございます。

13 ページの 7 行目「b. 反復経口投与」が第 1 版目で抜けていたということで、今回追記してございます。フルオピコリド低用量で反復経口投与する試験が実施されております。主要組織における残留放射能濃度といたしましては、雌雄ともに肝臓、腎臓、血液で比較的放射能濃度が高かったという結果が得られております。

14 ページの表 5 の下半分くらいにマーカーがされておまして、データが追加されておりますが、これは後ほど出てくる試験の結果を追加したものです。

16 ページ。これも第 1 版目で抜けておりました反復経口投与試験の排泄について、追加したものです。主要排泄経路は糞中ということでした。

17 ページ以降、代謝物 M1 と M2 の動物体内運命試験を追加したものでございます。

17 ページの 3 行目「(2) 代謝物 M1」の単回投与の低用量の試験でございます。主要排泄経路は尿中ということでした。排泄速度は緩やかということで、尿中排泄の 95% が完了するのに 96 時間要しております。投与 144 時間後の主要組織における残留放射能濃度につきましては、表 10 に記載されております。腎臓、肝臓で比較的放射能濃度が高かったという結果が得られております。

尿及び糞中の主要成分として、未変化の M1 が認められております。主要代謝物といたしまして、USLD/6 が尿中に認められております。

18 ページ。代謝物 M1 の単回投与の高用量群の試験でございます。主要排泄経路は先ほどと同じように尿中です。排泄速度も緩やかということでした。投与 168 時間後の主要組

織における残留放射能濃度につきましては表 12 にございまして、皮膚及び被毛、腎臓、肝臓に放射能濃度が比較的高かったという結果でした。尿及び糞中の主要成分は未変化体の M1 でした。そのほかに USHD/9 が尿中に認められております。

19 ページ。反復投与の低用量群の試験でございます。11 行目にございますが、主要排泄経路は雌雄ともに尿中ということでした。当与終了 6 日後の主要組織における残留放射能濃度は表 14 にまとめられてございまして、皮膚及び被毛に比較的残留放射能濃度が残っております。尿及び糞中の主要成分は未変化体の M1 ということでした。ほかに尿中に主要代謝物の URLD/9 が認められております。

20 ページの 4 行目以降に、単回投与と反復投与の結果から、組織への蓄積についての考察を書いてございまして、9 行目以降になります。M1 につきましては組織に滞留しないと考察されております。

16 行目以降が「(3) 代謝物 M2」の動物体内運命試験になります。単回投与をしております。20 行目にございまして、排泄は速やかであったということでした。吸収率は雌雄とも 80% 以上。高い尿中排泄率が得られております。放射能の組織残存率は 28 行目にございまして、雌雄ともに 0.2~0.2% TAR と低かったということです。尿及び糞中の主要成分は M2 ということでした。

21 ページ「2. 植物体内運命試験」になります。ここにつきましては、作物残留試験以外に追加された試験はございませんでしたが、上路先生から幾つかコメントをいただいております。

21 ページの「(1) ばれいしょ」の試験につきまして、24 行目以降の 3 行、残留放射能についての記述について、追加の意見をいただいております。

23 ページ。ぶどうの植物体内運命試験の結果についてですが、親化合物と代謝物についての残留放射能について、上路先生から追加のコメントをいただいております。

24 ページ「(3) レタス」です。この試験につきましても 18 行目以降に上路先生からの修文をいただいております。文中に反映しております。

26 行目以降、グレーでマーカーした部分ですが、第 1 版までは作物ごとに代謝経路の記載があったのですが、植物はすべて共通しているということで、今回は一番最後のレタスのところにまとめて記載しております。

25 ページの 12 行目以降「3. 土壌中運命試験」でございます。ここの部分につきましては、追加された試験はございません。先生方からのコメントもございませんでした。

27 ページの 8 行目「4. 水中運命試験」です。ここの部分につきましても、追加された試験とコメントはございませんでした。

28 ページの 24 行目「6. 作物等残留試験」です。今回、適用拡大申請された作物とインポートトレランス申請された作物がかなりございまして、それについて作物残留試験が提出されております。それにつきましては、評価書の後ろの方の別紙にまとめてございまして、国内については別紙 3、インポートトレランス申請の作物残留試験については別紙 4 とい

うことで、大幅に追加してございます。

29 ページの 13 行目を御覧ください。それらの作物残留試験の結果から、フルオピコリドの最高値ということで、ほうれんそうの 17 mg/kg でした。M2 についてもほうれんそうで、それぞれ M1 は 0.40、M2 は 0.24 mg/kg という値が得られております。

31 ページ以降、毒性試験の報告になります。

31～32 ページ「9. 急性毒性試験」のところですが、32 ページの表 31 の代謝物 M1 の 2 つ目、グレーのマーカ一部分が追加になってございます。LD₅₀につきましては、雄の方が 1,470 mg/kg 体重、雌の方が 2,330 mg/kg 体重という値です。観察された症状は右側の欄の中に掲載してございます。

33 ページ以降「11. 亜急性毒性試験」になります。親化合物につきましては、追加された試験はございませんでした。

34 ページの表 33。毒性所見をまとめた表ですが、三枝先生の方から病理所見の修正意見をいただいております。見え消しで反映してございます。

35 ページの 4～5 行目の文中に書いてある記述ですが、表 36 の毒性所見の部分とダブってしまうということで、これを削除してはどうかという意見を事前に投げかけておりました。表 36 の 1,400 ppm 以上の雄の一番上と雌の一番上の体重増加抑制部分です。吉田先生からは、表 36 の方でよろしいのではないかとという御意見をいただいております。

36 ページ「(4) 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」が追加されております。1967 年に実施された試験です。JMPR と EPA の資料を中心に記載しております。Wistar ラットに混餌で投与いたしまして、90 日間毒性試験が実施されております。毒性所見につきましては、表 38 にまとめてございます。この試験では 10 行目にございますように、2,300 ppm 投与群の雌でも統計学的有意差はないが TP 増加が認められており、検体投与の影響と考えられた。また、2,300 ppm 投与群の雄で血液凝固時間短縮が見られたが、ここで三枝先生からコメントをいただいております。用量反応に相関性がないことから毒性所見としなかったと考察をまとめてございます。

本試験につきましては、600 ppm 以上投与群の雌雄ともに毒性所見が認められておりますので、無毒性量はその下の 180 ppm を設定してございます。表 37 で三枝先生から毒性と取らない方がいいのではないかとという意見を踏まえて、削除した所見がございます。

37 ページの 3 行目「(5) 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」になります。匹数など詳細は不明ですが、イヌについて試験が行われております。この試験につきましては、無毒性量が 300 ppm であると設定されております。三枝先生の方からボックスの下にございますように、EPA の方では受理していないという扱いになっております。EPA の方を見ますと寄生虫の感染があったため、この試験は非受理扱いになっております。この評価書では、この試験についての扱いをどうするか御議論をいただければと思います。

37 ページの 19 行目「(6) 代謝物 M2 の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)」です。この試験におきましては、毒性所見は認められていなかったということで、最高用量の 20,000

ppmが無毒性量として設定されております。

38 ページ「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の項目になります。親化合物について追加された試験はありません。

38 ページの 14～15 行目で三枝先生の方から、比重量だけでは毒性と取らないのではないかとということで、一部修正を受けております。

39 ページの 22 行目。雌で生殖器周辺の黄色着色が認められたという所見がございました。西川先生からコメントをいただいておりますが、本日は御欠席ということで、詳細なコメントはいただけませんでした。事務局の方で調べたところ、40 ページにわたってのボックスの中に書いてございますように、本所見に対する考察といたしまして「黄色着色の原因は確認出来なかった。尿検査からは生殖器周囲の変色の原因と思われる尿の外観に投与による影響は認められなかった」とされているということでした。

41 ページ。マウスの 18 か月間発がん試験のところで、表 45 で肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生頻度の表がございます。雄の 3,200 ppm 投与群の数について、西川先生から 14 行目にコメントをいただいております。

41 ページの 23 行目以降、今回追加になった代謝物の毒性試験です。「(4) 代謝物 M1 の 2 年間発がん性試験 (ラット) ①」が実施されております。SD ラットに混餌で投与いたしまして、実施されております。この試験については、9 行目にごございますように、無毒性量は雌雄で 180 ppm と設定されております。この試験で肝臓に肝がんが認められたということで、(5) の②の試験になりますが、再評価が実施されております。

この試験につきましては、43 ページに表 47 と表 48 で結果をまとめてございます。表 47 の雄の 100 ppm 投与群の好酸性細胞巢の 17 に有意差マークがありますが、これの所見につきまして、JMPR と EPA の方で判断が異なっておりますので、そこを御議論いただければと思います。

JMPR の方は雄の 100 ppm の 17 を毒性所見と取っております。ただし、18 行目にごございますように、三枝先生から「Marginally: 適当な訳語は無いでしょうか」とあるのですが、「わずかながら」と JMPR では記載されておりました。EPA では雄の 500 ppm の 21 と雌の 180 ppm の 16 という数字を取って、無毒性量を設定しております。EPA、JMPR 両方の判断が異なるのですが、いずれにしても親化合物だと無毒性量は低くなるという結果になっております。

44 ページの 14 行目「(6) 代謝物 M1 の 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」になります。イヌ 4 匹を用いて混餌で試験が実施されております。本試験につきましては、無毒性量は 180 ppm と設定されております。

45 ページ以降「13. 生殖発生毒性試験」の項目になります。ここでは追加になった親化合物の試験はございませんでした。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」につきまして、46 ページで毒性所見の表をまとめてございますが、第 1 版のものと今回の抄録を見たところ、誤記、記入漏れがあったため、

その部分を修正いたしました。納屋先生からその理由をコメントいただいております、46 ページの上に 3 つの所見について書いてございます。

47 ページの 16 行目「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」です。22 行目の 1 行は毒性所見の部分の記述ですが、第 1 版で抜けておりましたので、今回追加してございます。

47 ページの 30 行目「(4) 代謝物 M1 の 3 世代繁殖試験 (ラット)」です。今回はこれが提出されております。ラットを用いました 3 世代毒性試験が行われております。EPA と JMPR の指標を基に書いてございますが、無毒性量の取り方が違いましたので、JMPR の方も 48 ページの 12 行目以降に記載されております。評価書につきましては、EPA を基に作成しております。

納屋先生からは、EPA の方が詳細であるということで、EPA の方がいいのではないかとこの意見をいただいております。それに基づきますと、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の 180 ppm が設定されております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

48 ページの 21 行目「(5) 代謝物 M1 の発生毒性試験 (ウサギ)」になります。

49 ページに観察された所見と考察が書いてございます。胎児の方で 8~9 行目にございますが、頭頂間骨の分離と肺中葉無形成が認められたということです。認められた頻度につきまして、10~18 行目に書いてございます。得られた背景データも詳細に書いてございます。

11 行目に、頭頂間骨の分離について奇形とみなす報告があると EPA の方に書いてございましたが、納屋先生からはその根拠になった論文を御覧いただきまして、削除した方がいいのではないかとこのコメントをいただいております。また、EPA の方が詳細な情報が書いてございますが、EPA の判断の方がいいのではないかと納屋先生から意見をいただいております。EPA の方を基にいたしますと、無毒性量につきましては、母動物、胎児ともに 30 mg/kg 体重/日であると考えられております。

50 ページ「14. 遺伝毒性試験」の項目です。親化合物につきまして、追加になった試験をグレーでマーカーしております。表 53 の復帰突然変異試験の 2 つ目、3 つ目、4 つ目、5 つ目、遺伝子突然変異試験の 51 ページの染色体異常試験の 2 つ目、小核試験の 2 つ目、3 つ目が追加になっております。これらの追加になった試験につきましては、50 ページの復帰突然変異試験の 2 つ目、注釈付きで要請のものがございましたが、ここは陰性という結果でした。

51~52 ページに代謝物 M1 と M2 で追加になった遺伝毒性試験を書いてございます。M1、M2 ともに追加になった試験はすべて陰性という結果でした。

52 ページ以降、メカニズム試験になりますが、今回追加になった試験はございませんでした。

55~56 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」の部分になります。ここの説明の前に後ろの各種毒性試験をまとめた表の変更部分を御説明いたします。

57 ページは親化合物についての無毒性量及び最小毒性量ということです。58 ページは今回、代謝物 M1 の試験が追加になっておりますので、それについて新たに表をつくり直しております。

55 ページ。第 1 版と比べて追加になった部分はグレーのところです。アンダーライン部分は先生からいただいたコメントを反映したものです。16～18 行目は代謝物 M1 の動物体内運命試験の結果を 2 行追加してございます。

21～22 行目について見ると、先生の方から代謝物 M1 と M2 の残留放射能の植物体内運命試験を追加されております。

27～28 行目、34 行目までは作物残留試験の結果が書いてございます。フルオピコリドで親化合物と代謝物の話がございまして、作物残留試験の結果を詳細に書いてございます。

35 行目以降、各種毒性試験の結果から投与による、臓器の後に主な毒性所見を追加してございます。肝臓、腎臓、骨ということでした。

56 ページ。今回、親化合物のフルオピコリドにつきましては、遺伝毒性試験以外に追加になった毒性試験はございませんでしたので、56 ページの 3～13 行目までは変更しておりません。代謝物 M1 の試験について追加がありますので、親化合物と同じように毒性所見の影響によるターゲットの臓器と所見、肝臓（肝細胞空胞化）などを書いてございます。

以上のことから、17 行目にございまして、農産物中の暴露評価対象物質のフルオピコリドと代謝物 M1 と設定してございます。

59 ページ。親化合物につきましては、第 1 版で決定された ADI に影響を及ぼす試験結果はございませんでしたので、ADI につきましては 0.079 mg/kg 体重/日のままでございます。今回 M1 につきましては、長期の毒性試験がございましたので、事務局の方で ADI の値を案を書いてございます。M1 につきましては、JMPR、EPA では親化合物フルオピコリドと M1 は別々に ADI を設定してございます。

ただし、無毒性量の取り方が違いますので、JMPR ですとラットを用いた 2 年間発がん性試験を無毒性量にいたしますと、それが一番小さくなるので、M1 の ADI は 0.02 mg/kg 体重/日になります。EPA に基づく場合、13 行目ですが、この場合はイヌの長期試験の結果の無毒性量が 4.5 が一番小さくなりますので、それを基に 0.045 mg/kg 体重/日という値が ADI の（案）になります。

60 ページがボックスでございまして、M1 の ADI 設定状況につきましては、海外の情報を書いてございます。JMPR と EPA は先ほど申し上げたように別別の ADI がございます。

西川先生から M1 の毒性は、親化合物の毒性プロフィールとそれほど差がないという意見をいただいております。吉田先生は代謝物 M1 の ADI については EPA を支持しますという意見をいただいております。

長くなりましたが、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それでは、最初から確認をしたいと思います。7 ペー

ジの要約は一番最後に振り返ればいいですね。最後の結論にここを合わせていただくということで、先に進めたいと思います。代謝物のデータが追加をされたということではございますが、そのデータは海外の評価資料であって、いわゆるサマリーです。評価書評価のような形にならざるを得なかったということです。

10 ページの 3 行の記述の確認をさせていただきたいと思います。「代謝物 M1 の一部の試験については JMPR 及び米国が行った評価を基にした。」と書いてございまして、これは一部で正確なんですね。ある程度のものは詳しいデータもあるということで、そうでないものが一部あるということがここに記載されているということによろしゅうございますね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。一部は報告書レベルまで情報があるものがございましたので、一部を付けてございます。

○ 納屋座長

そういう書きぶりで修正をしていただいておりますが、委員の先生方は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。

植物体内運命につきましては、上路先生から事前にコメントをいただいております。何か補足の説明がございましたら、よろしくお願いたします。

○ 上路専門委員

代謝物 M1 を取ってくるということになりますと、植物の中でどれくらい生成されるのかを明確にどこかに示しておかなければいけないということで、生成量を示したということで、21 ページ以降に必要なところを加えていきました。以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。上路先生のコメントを反映した形で修正ができていて、これでよろしゅうございますでしょうか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 納屋座長

動物体内運命のところにつきましては、小澤先生、何か補足の説明はございませんでしょうか。

○ 小澤専門委員

よく書いていただいていると思います。M1 の生成量についてもきちんと書いていただいていますし、問題はないと思います。

○ 納屋座長

それでは、急性毒性以降の毒性データの確認に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

34 ページの表 33 では、三枝先生から御指摘いただいて、ここを訂正していただいておりますが、食品健康影響評価の毒性のまとめのところはこの修正がまだ盛り込まれていな

い部分がありますので、これに変えるのであれば、合わせていただくことが必要だと思います。どうぞよろしく願いいたします。

35 ページにボックスのところでは吉田先生から、体重の件についてコメントをいただいております。事務局が対応の案をここに書いてくださっていますが、内容を御確認いただきまして、コメントをいただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

これで結構だと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。36 ページのボックスの中の三枝先生のコメントです。「臨床的に意義のある所見」という記載ではなくて、「用量・反応に相関性がない」と変えよということ。三枝先生にお尋ねしたいのですが、中間用量とか低用量だったらごもっともな御指摘ですが、最高用量でこういうことを書くのは気になったものですから、その辺りのところの補足の説明がありましたら、よろしく願いいたします。

○ 三枝専門委員

特に深い意味はないですけれども、「臨床的に意義のある所見」という漠然とした表現があります。何を言っているかわからない。評価書を見ますと用量反応性の相関がないということも書いてあったので、そちらの方がわかりやすいのではないかと、ただそれだけです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。松本先生、そういう背景だそうですが、何か御意見はございませんでしょうか。

○ 松本専門委員

特にございません。これは1割ほどの凝固時間の短縮ということで、なかなか説明をするのは難しいですし、今の三枝先生の話で結構だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、三枝先生の御指摘のとおりのでこは修正をしていただくということでお願いいたします。

37 ページの「(5) 代謝物 M1 の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。事務局から御説明いただきましたように、寄生虫が見られたということで、EPA ではアクセプトしなかったというデータであることを御説明いただきました。そういうことを理由に参考データという形でここに記載するというのも可能ではありますが、その取扱いにつきまして、御議論いただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

今、御指摘のあったように、EPA では unacceptable というをはっきりしているの、納屋座長がおっしゃったように、この取扱いは参考データくらいでいいのではないかと

うのが私の考えですけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

三枝先生、ありがとうございます。吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

1点伺いたいのですが、これは JMPR では審議していませんね。

○ 佐藤課長補佐

JMPR は文章の中にこの試験も書いてあります。

○ 吉田専門委員

この M1 のイヌは、最後の evaluation のところに入っていますか。

○ 佐藤課長補佐

入っています。

○ 吉田専門委員

一番気になるのが寄生虫ということよりも、ラットも寄生虫はおりますので、どの程度の寄生虫か、そういうことがわからないということ。あとは系統等がわからないというのは、イヌのデータとしては非常に不足だと思うので、私も入れるとしたら参考資料かなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

今のお話のとおり、参考資料とすればいいと思います。今までも例えばイヌで肺に寄生虫のあるデータが幾つかあったように記憶しています。ですから、ネグレクトしてしまうのはどうかと思いました。

○ 納屋座長

以上のように、どの先生方も参考データでよろしいのではないかというお考えのようです。そこでこの試験につきましては、参考データであるということを明記したいと思います。よろしく願いいたします。

○ 廣瀬委員

参考データはよろしいですけれども、理由を書いておいていただかないと後で説明が困りますので、よろしく願いします。

○ 納屋座長

廣瀬先生、どうもありがとうございます。それでは、EPA がこのような形で受理していないということを書いた上で、したがって食品安全委員会としては、このデータは参考資料としたという注釈を付けていただく方が、後日第三者が御覧になられたときにその理由がはっきりしていいと思いますので、そのようにしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。では、そのようにいたしたいと思います。

38 ページです。三枝先生から雄の肝重量は毒性所見ではないという御指摘がございます。

表 40 の中で 1,000 mg/kg 体重/日から、この所見を削除するということによろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

今までのいきさつからして、比重量だけでは取らないということもあります。もう一つは統計的に有意でないし、組織学的な裏づけもないということで、ここでは取らない方がいいと私は考えました。

○ 納屋座長

ほかの先生方もそれによろしゅうございますでしょうか。御異存ないようですので、ここはそのようにさせていただきます。

39 ページの 22 行目。雌の生殖器周囲の着色は毒性なのかという御指摘です。例えば被験物質、検体の色とか代謝物の色とか、そんなものではないかというような御指摘だろうと思います。

西川先生は今日はお見えになられていないですが、「毒性ですか」と書いてございますが、これは毒性ではないのではないかという御指摘だと思います。本人に確認しなくてもそうだろうとは思いますが、ほかの先生方はいかがでしょうか。これを外してしまえばという御提案だろうと思いますが、いかがでしょうか。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

今、先生がおっしゃったように、これは尿が黄色くなって付いているのかどうかという意味かなということで、私は具体的にはどんなものかを問い合わせて、回答を得られますかという質問を出したのですけれども、この尿の外観は尿の色ということですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 三枝専門委員

それに影響がないというので、ますますわからなくなりました。その辺は何か御意見はありますか。

○ 吉田専門委員

最初の部会であるところで、ここをどういうように判断したかということが、この当時の議事録を見れば書いてあるかもしれないですけれども、腎臓は親化合物の一つのターゲットです。ですから、90 日では雌で 1,400 ppm、慢毒の 2,500 ppm と 750 ppm で尿量の増加、尿比重の減少というような所見が 1 個出ております。ただ、雄の方が腎臓への影響が強いのですけれども、必ずしも雌でも腎臓への影響を否定でき切れないということから、部会は残されたのかなというようにも思うのです。

これだけでは毒性とはしづらいと思いますけれども、これは 750 ppm と 2,500 ppm も全部取ってしまいますかと。でも、90 日は 1,400 ppm で尿量が 90 日では増加していましたね。再現性が慢毒では取れなかったのでしょうかということになるので、慎重に扱うべき

だと思います

○ 三枝専門委員

自分もうっかりしていたのですけれども、36 ページの表 38 に私が指摘したことがあるのですが、BUN が雌で増加しているという、この表の中に入っていたのですけれども、これが評価書の中では BUN が増えているとは言っていなかったように思います。雄でも病理所見がないということがあるので、この辺を実は確かめたかったのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

事務局の方でオリジナルの資料を御確認いただいて、お答えがいただければと思います。39 ページの方ですが、こちらは 2007 年に総合第一部会で御審議いただいておりまして、いい加減な記憶ですが、西川先生は多分そこの部会にいらっしゃったかと思います。その当時は今、吉田先生がおっしゃったように、腎臓に対する影響はあるかもしれないということで残していたのかもしれない。ところが、その経緯をすっかり忘れて、今ぱっと見ると外してもいいのではないかと思われたのかなという気もしないではないですが、議事録にその辺りのところがありましたら、いかがでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

前回の部会では、そこまで詳細に議論はされていませんでした。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。40 ページのボックスで今、事務局が御確認いただいた内容を見ると、尿検査では異常がない。例えば尿検査で色の変化とかがあるようであれば、被毛の着色とかも説明ができるかもしれない。しかしながら、尿検査で検体の影響はありませんということになりますと、残しておいた方がいいという考えにもなりますね。吉田先生がおっしゃるように、残しておいた方がいいのではないかという御見解もありますし、代謝物の方で BUN の辺りのことも今、御確認をいただいておりますので、しばらくここは時間を置いて、事務局で確認していただきましょうか。

○ 三枝専門委員

EPA の 56 ページの第 3 番目のパラグラフのところで、下から 4 行目「in the absence of histopathological」のところですが、そういう病理変化がなかったということが記載されていると思います。「urea concentration」はトキシコロジカルに significant ではないと判断したというような表現もあります。これは EPA の判断です。

すみません。私が混乱を招いてしまったのですけれども、親化合物と代謝物で話がずれていたもので、今の話は撤回します。

○ 納屋座長

話を整理させていただきます。親化合物の 40 ページの表 42 の 750 ppm の雄で、生殖器周囲の着色を毒性影響として取らないのであれば、今回新たに無毒性量が変わって 1 つ上に行くということになります。そうしますか、どうですかという御判断をまずここで考

えていただければということです。

今、三枝先生から御説明がありましたように、代謝物と切り離して、別々にきちんと解析しましょうというお話ですので、まずは親化合物の 40 ページのデータ、3 年前の農薬専門調査会で決定した無毒性量を今回我々が変更するかどうかという判断になります。吉田先生の御見解としては、標的臓器の 1 つである腎臓のことを考えると、むやみやたらにこれを変更するのは慎重に考えなければならないということをおっしゃっていらっしゃいます。確かにそうですが、ここを積極的に変える理由がないとすれば、事務局の調査によっても、ここの説明は毒性ではないと否定できるほどの積極的な説明はできないということであれば、ここはこのままにしておいてもいいのかなとも思うのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

私もそう思います。この黄色という色自体が、今ここで想像してもわかりません。私も経験があるのですけれども、大量投与したときに尿の色が黄色から褐色系に変わるんです。それは毒性影響かどうかは、そこまでメカニズムを追求できない部分があります。

ただ、この実験者はこれを所見として書いて、それが今まで議論の中でずっと残ってきたわけなので、ここで急にというのはどうかなと。吉田先生の案に私は賛成です。残しておけばどうでしょうかと思います。

○ 納屋座長

松本先生、ありがとうございます。基本的には部会の判断を尊重するということがございますので、ここでは雌の所見はそのまま残しておいて、無毒性量をあえて変える必要はないと思いますが、それによろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

中途半端な回答ですみませんでした。西川先生からこういう御質問が出ていますけれども、西川先生も第一部会で御検討くださっていましたので、十分御了承いただいていると思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、ここは無毒性量の変更はなしで、文章の記載もこのままということにさせていただきます。代謝物の方のデータの確認ですが、表 38 の 2300 ppm の雌での BUN の増加をどう取り扱うかということですが、ここの説明をもう一度三枝先生、お願いできますでしょうか。

○ 三枝専門委員

ちょっと勘違いしましたけれども、この代謝物の場合に EPA の 56 ページに、これは取らないという表現がはっきりあるので、表から削除した方がいいのではないかというのが私の意見です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ですから、ここは先ほど凝固時間の短縮を削除しました

が、それと同様に BUN も削除しようという御提案でございます。吉田先生、松本先生、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。では、表から削除ということでお願いいたします。

○ 廣瀬委員

表 42 に戻りますけれども、2,500 ppm の発がん性試験群の一番上に、皮膚腫瘍の増加がありますが、これは肉眼所見であって、表の中にはそれを裏づけるような病理所見がないんです。腫瘍なのか、ほかの原因なのか全くわからないので、これを入れておくのか削除するのか。その辺を考えた方がいいのではないかという気がします。

○ 納屋座長

廣瀬先生、ありがとうございます。吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

これは削除した方がいいと思います。

○ 納屋座長

上路先生、削除させていただきますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 吉田専門委員

総腫瘍数も増加していませんでしたね。ですから、勿論削除していいと思います。

○ 納屋座長

腫瘍を懸念させるような結果は得られていないということなので、表からも削除するという御提案でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

41 ページの西川先生のコメントがございしますが、有意差がなくなるのではないかという御意見ですが、これにつきましてはどのようにいたしましょうか。事務局から何かお考えはありますか。

○ 佐藤課長補佐

部会の審議を尊重したかと思いますが、西川先生がいなくて申し訳ないのですけれども。

○ 吉田専門委員

41 ページにつきましては、肝細胞腺腫につきましては有意差が 2 つ星でもって上がっているわけですから、少なくともアデノーマは増えているだろうということです。これはたしか CYP2B10 経由で mediate な変化だというようにモード・オブ・アクションとしても JM PR では話し合いがされていることで、私もこのメカニズムとしてはそういうものだろうと思っておりますので、これを否定する必要はないと思います。雄についても雌についても同様に最高投与群で上がっているということですのでよろしいのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。西川先生の御指摘は両方を合わせると有意差がなくなるのではないか確認をしてくださいというだけのことだったのででしょうか。それ

が評価書の中に結果が書いてあれば、その結果をお伝えするだけでいいのか。あるいはそのことを踏まえて有意差がなかったのであれば、なかったということを書いた方がいいのかということではないですか。では、これはどのようにいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

私はこのままでよろしいのではないかと思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方もそれでよろしゅうございますか。ここはそのままということにさせていただきます。

42 ページの確認をさせていただきます。動物数なのか切片数なのかという御指摘があって、追加の標本をつくり直したようだという回答ですが、吉田先生、ここに関しまして、補足の説明をお願いいたします。

○ 吉田専門委員

43 ページの表 47 です。その前に一度行われたものは、最終計画殺の動物しか計測していなかったで、非常に動物数が少ない。恐縮ですが、西川先生は勘違いをしておられるのかなと思っておりまして、事務局によりますとワックスブロックからの再剥切をされたようなので、数も若干変わってきたのかなと思っております。

ただ、1 群 35 匹で行っておりますので、今のガイドラインに即したのではなく、臓器が真っ黒になってしまったのか、検索動物数の肝臓数だと思いますけれども、肝臓数が 35 に満たない群が幾つかあり、その肝は真っ黒になってしまったのかなと思っております。その数字がこの検索動物数として表れているのだと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今の御説明を伺いますと、表はこのままでよろしいということですね。評価も可能だと。non-GLP と書いていますが、non-GLP でも EPA はアクセプトするということでしょうか。

○ 吉田専門委員

古いデータで評価をしなくてはいけないということ。あとはこれがメタボライトですから、この M1 の全部の試験数を合わせても、マウスもないし、それはバッテリーには不足しています。それでも一応提出されたデータとしては、評価ができるということではないかと思えますし、この M1 の発がん性まであるので、もし私も可能であれば、食安委でもこれは評価したいなど。EPA は EPA の考えだし、うちはうちの考えだと思いますけれども、EPA はそういう考えで評価したのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。non-GLP であっても、あるいは 1 群の匹数が 50 例ではないかもしれないけれども、重要なデータだから、これは評価資料として取扱いたいという吉田先生の御見解です。ほかの先生方、それで御同意いただけるようであれば、参考データではなくて評価資料ということにしたいと思えますが、よろしゅうございますか。あり

がとうございます。

43 ページの三枝先生の「Marginally」に関しましては、対応ができたということによろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

「わずかながら」有意であったというのがどうも引っかかるのですけれども、いい訳語はないでしょうか。

○ 納屋座長

事務局にお尋ねしますが、JMPR のこの記載は外すんですね。42 ページの 16～25 行の言葉だけ残って、43 ページの 10～16 行は後日削除ということになりますか。そうすると、「わずかながら」という言葉も消えていくということによろしゅうございますでしょうか。JMPR ではこういうふうの評価をしましたということを幹事会用につくっていただいたということによろしゅうございますか。

○ 佐藤課長補佐

そうなります。

○ 納屋座長

ですから、EPA の評価の内容と JMPR の評価を両方併記していただいたということでございまして、EPA の評価を採用することになれば、こちらは消えるということになるかと思えます。

○ 三枝専門委員

これは吉田先生も指摘されていますけれども、表 47 の 100 ppm の好酸性細胞巢の取扱いが一番問題となるので、そうしますと JMPR と EPA の見解の違いということで、これは結構どちらにしようか判断しなければいけないことだと思います。

○ 納屋座長

JMPR の判断を支持するのであれば、わずかながらという言葉も無視できなくなるということですね。ここはどうでしょうかというのは皆様方に御判断をいただく必要がありますので、どうぞよろしく願いいたします。

今、事務局から御説明いただきました。統計学的な有意差 P 値が 0.05 ではなくて 0.04 幾つかで、これを 0.05 にするかどうかという判断だけで、有意差としてあったと見るか見ないか。JMPR も EPA も両方ともこれは有意だと判断して増加したという決定をしたということのようです。そういうふうな微妙な P 値だったから Marginally という言葉が付いたのだらうという御説明でした。わずかながらというのはそういう意味だと御解釈いただいて、あとは EPA の全体的な判断を支持するのか、JMPR の判断を支持するのかということで、我々としてはどのような判断をするかということをお議論いただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 吉田専門委員

私は EPA の判断を支持したいと思います。すなわち、雄は無毒性量は 180 ppm のところ

で切る。雌は無毒性量は 100 ppm で切るというところにしたいと思います。確かに JMPR はかなりデータが、去年の剤ですけれども、恐らく有意差が付いているということと、申請者からのデータで 100 ppm 以上にみたいなことが書いてあったので、それをそのままアクセプトしてしまったのだとは思いますが、これは明らかに用量相関性がないという EPA のデータを取って、評価書にも用量相関性がないので、この 100 ppm は取らないということを書き込んで EPA を支持したいとされたらどうでしょうか。

あと表 47 の訳ですが、確かに「巢」と「域」と分かれていますのではありますが、これはわかりにくいので、そのまま「限局性」とか「細胞領域」とか、何か適切な表現をした方がよろしいかと思えます。「巢」が広がったものを「域」として 2 つに分けられたのだと思えますけれども、もしこれを足したとすると、ますます雄の 100 ppm は有意差がないということになりますので、私は EPA 案を支持したいと思えます。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。三枝先生はいかがでしょう。

○ 三枝専門委員

吉田先生の御説明でいいと思えます。

○ 納屋座長

松本先生はいかがでしょう。

○ 松本専門委員

それで結構です。2 年間の発がん性については群間の隔たりが非常に小さいので、安全側を取れば雄の 100 ppm を取りたいわけですけれども、そういう意味で雄の 100 ppm か 180 ppm 辺りとデータを見るのだらうなと個人的に思いました。それが雌で 180 ppm が取れているので、この辺の結果が妥当なところだと私も思いました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。毒性の先生方は EPA の判断が妥当であろうということですので、ここでは EPA の判断を支持するということにしたいと思えますが、よろしゅうございますか。

44 ページのボックスの中の吉田先生のコメントについても、今、御説明をいただいたとおりでございます。

ここまでのところで何かほかにございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、生殖のところの確認に入ります。46 ページの表につきましては、今回、資料を準備していただくときに間違いに気が付いたので訂正をしてくださった箇所が 3 箇所ございました。その訂正理由につきましては、それぞれごもっともなことだと思えますので、それはこのように訂正していただければと思います。

47 ページのウサギの試験につきましても、剖検所見を追加していただいたということですが、追加していただくことに異存はございませんので、結構かと思えます。

48 ページのボックスの中に事務局からお尋ねいただきましたことに対しては、EPA の資

料の方がより正確であるというコメントをさせていただいております。JMPRは必ずしも生殖の専門家ではない方がお書きになられたのかなど。胎児という言葉をお使いいただくということは、それで推測できました。

JMPRの記述内容そのものも非常に簡略といいますか短くて、そちらを確認するよりもEPAの詳細な記述の方がより説得力があるかなと思いました。

代謝物の試験ですが、ここは一部EPAの見解はちょっと誤解があるよということをお示しさせていただいております。胎児の頭部の骨格観察のところ、ラットではもしかしたら重要な所見かもしれないねということが括弧つきでEPAの資料の中に書いてございますが、それはラットに関してのことでありまして、ウサギの胎児ではそういう議論は全く原著ではしていないということでございます。ウサギとラットでは胎児の骨格の頭の形も微妙に異なっておりますし、そういったことから、この所見はウサギでとやかく云う必要はないと考えまして、そこの記述は落としていただくようお願いしたところでございます。

生殖試験に関しましては以上のおりでございます。御質問がございましたら、どうぞよろしくお願いいたします。ないようでございますので、それでは遺伝毒性のところの確認をさせていただきます。遺伝毒性は代謝物だけではなく、親化合物につきましても試験が追加をされたという御説明をいただきました。追加された試験の中には、幾つか陽性を示すようなものがありましたが、それぞれ中に説明がしてあるということでよろしゅうございますでしょうか。

代謝物については、今回は新たにデータを追加していただいたということでよろしゅうございますね。林先生、追加の説明をよろしくお願いいたします。

○ 林副座長

特に追加の説明はないですけれども、気になると言えば気になるのは、Amesで陽性というデータが出てきたということですが、これは全く再現性のないデータと見ていいと思いますので、ここの事務局案どおりで結構かと思えます。

○ 納屋座長

林先生、どうもありがとうございます。50ページの7～8行にかけて「同じ菌株を用いた他の復帰突然変異試験はすべて陰性の結果が得られた」のところにも、再現性に関しての言葉を追加した方がよろしゅうございますでしょうか。

○ 林副座長

そうですね。何か再現性という文言が入っていた方がいいかもわかりません。単に「陽性の結果が報告されているが、再現性のないものであった」というような書き方でいいと思います。

○ 納屋座長

それでは、そのように修文をお願いいたします。

その他の試験につきましては特に追加はないようですので、改めて議論をする必要はないと思いますが、よろしゅうございますか。ここまでを通じて、漏れとか言い忘れたこと

がありましたら、どうぞお願いいたします。

ないようでしたら、食品健康影響評価の確認をさせていただきたいと思います。代謝物を評価対象物質に加えるという提案がされております。ここについてはいかがでしょうか。上路先生と小澤先生に見解を伺いたいと思います。

○ 上路専門委員

私の方から付け加えたのは、作物の中で10%以上を超えるという一つの目安がありますので、それがわかるようなことということで、その文章を書き込んだということにしました。

○ 小澤専門委員

おっしゃるとおりだと思います。

○ 納屋座長

そういうことであれば、代謝物を評価対象物質として加えるということによろしゅうございますね。ほかの先生方もそれでよろしゅうございますか。

それでは、それぞれ別々にADIを求めるという案が出ておりますが、この点につきましても、それでよろしゅうございますか。小泉先生、よろしくお願いいたします。

○ 小泉委員長

食品健康影響評価の55ページの29行目からの6行くらいです。これは健康影響評価のところに記述する必要があるのかどうか、私は疑問に思います。これはほうれんそうで、しかも海外のデータであります。日本の作物残留試験が行われておりますが、これはすべて定量限界以下であったという記述があります。どうしても記述するのであれば、M1のNOAEL 4.5 mg/kg 体重/日とどういう関係があつて、その意味からここへ加えた方がいいのであれば、私は納得できるのですが。しかも、これは既に29ページにきっちり書かれていますので、健康影響評価として必要な理由を教えていただければと思います。要約のところにはほとんど土壌運命などが書かれていないことも考えますと、そういうふうに思います。

○ 納屋座長

小泉先生、どうもありがとうございます。上路先生、何か説明していただけますでしょうか。

○ 上路専門委員

海外のデータを付け加えるかどうかということですか。

○ 納屋座長

55ページの29～34行は、ここには必要ないのではないかと。ここにあるのであれば、あることをきちんと補足説明した方がいいというコメントをいただきました。外してしまっても構いませんか。

○ 上路専門委員

外してもわかりますか。今までの経験から行きますと、植物体内運命試験で10%を超え

ていて、なおかつ作物残留試験で相当量以上検出されるということが確認されて、そういうデータを基にして暴露評価対象物質というものを決めてきた経緯がありました。その意味で確かに国内では作物残留試験で代謝物は検出されていませんけれども、非常に低いのですが、海外であったので、この値を書いてくださったということだと思います。

そういうことになりますと、今の小泉先生の御指摘がこの評価書の書き方がくどいというのであれば、前にも書いてありますので、本文の方で見ただければわかるということであれば、あえて入れる必要もないかなという気はします。

ただ、体内運命試験があつて残留試験があつて、それで認められて、やっとな暴露評価対象物質になるんだという経緯が今までずっと来ていましたので、その意味で書き加えたということだと思います。

○ 林副座長

これは確かに難しいというか、今まさにこの評価対象物質についてどういうふうにするかと議論しているところです。もし国内のデータだけを見るなら、ここに残留が検出されなかったと書かれているにもかかわらず、その M1 を評価対象物質に入れるというロジックが少し崩れるのかなという気もします。こういうふうに海外のデータではあるけれども、きちんと残っているという場合もあるので、この M1 を評価対象物質としますという流れの方がいいのかなと私は読んでいました。

これをもし消してしまったら、その M1 を評価対象物質にする根拠として、どういうふうにしらばいいのかというところではないかと思っています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 小泉委員長

この網掛け部分の行われた対象物がほうれんそうです。今回の適用拡大の対象植物にほうれんそうが入っているのであれば、私はある意味で意味があるかなという気もするんです。適用拡大があつたら、また諮問が来ますので、そのときにもう一度考えてもいいのかなと思います。

○ 佐藤課長補佐

適用拡大ではないですけども、インポートトレランス申請でほうれんそうの申請があります。米国産ほうれんそうということで。

○ 上路専門委員

これは確かに食品安全委員会としてはあまり関係ないのかもしれませんが、厚生労働省側が残留基準値を定めるときの考え方だと思います。

○ 小泉委員長

この残留試験は本来、食品の残留あるいは農薬の使用基準のときにとっても重要なデータだと思いますが、健康影響評価のときにはどれほど重要なかなと思います。要約のところにもほとんどそういう所見が書かれていないので、中身として残すことはとても重要だと思います。

いますけれども。

○ 納屋座長

この書き方を変えて、M1 を対象物質にしなければならない理由が、21～22 行に上路先生に追加していただいた言葉だけで十分であれば削除してもいいですし、もうちょっと補足が必要であれば、29～34 行に関してはもう少し工夫をするということがあるかと思いますが、上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

小泉先生がおっしゃられました、健康影響評価としてこの作物残留というものをあまり重要視しなくてもいいのではないかという御発言をいただきましたけれども、食品安全委員会として暴露評価物質を決めていくときに、その暴露とハザードの両方をきちんと見ていく、暴露評価対象物質を選定するのが食品安全委員会での専決事項であるという幹事会での決定事項もありました。ということになると、その暴露評価対象物質にするという理由が明確にどこかに示しておくということが必要なのかなと思いますので、確かに 29～34 行までの書き方については、もう少し簡略できればという方向でいかがでしょうか。

○ 納屋座長

ほかの先生方、それでよろしゅうございますか。案は上路先生と事務局の間で練っていただくという形で、ここは引き取らせていただいてよろしいでしょうか。では、そのようにさせていただきます。

それ以外にありませんか。吉田先生から 56 ページにコメントをいただいておりますが、これはこのままでよろしゅうございますか。ADI の確認に入ってもよろしいでしょうか。

座長の不手際で時間配分を考えておりませんで、後が押しております。

○ 廣瀬委員

56 ページの一番上です。繁殖能に対する影響はなかったと書かれていますが、催奇形性があったかどうかについて触れられていないんです。47 ページの発生毒性試験の (2) を見ますと、母体毒性量で催奇形性が発現すると考えられたと書いてありますので、何らかの記載は必要ではないかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません。第 1 版のときに抜けていたということで、今回その旨を追加いたします。事務局の方で案をつくって、納屋先生に御確認ということをお願いいたします。

○ 納屋座長

そのようにさせていただきます。廣瀬先生、どうも御指摘をありがとうございました。

それ以外でほかにございませんでしょうか。それであれば、ADI の確認をしたいと思えます。親化合物につきましては、前版からの変更はございません。代謝物に関しましては、EPA の案と JMPR の案の 2 つがあるということですが、どちらを採用いたしましょうか。

吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

恐らくこの一番低いところは発がん性試験のところだと思うので、私は EPA でいいと思いますが、イヌで 4.5 mg/kg 体重/日ですね。発がん性試験のところを 180 ppm と取ると 4.1 mg/kg 体重/日になりませんか。

58 ページの 2 年間発がん性試験、代謝物 M1 のところですが、JMPR は雌を取って 0、2.7、4.1、8.6、21.3 mg/kg 体重/日とありますけれども、雌の 100 ppm が無毒性量だと 4.1 mg/kg 体重/日になりませんか。御確認ください。

○ 佐藤課長補佐

すみません。ラットの雌で 100 ppm の 4.1 mg/kg 体重/日がある場合は最小になります。

○ 吉田専門委員

大きな違いではないので、ある意味ではそれは事務局が御提示されたイヌの慢性毒性でも、その ADI はサポートされていると考えられると思いますけれども、一番低いということだけにこだわるならば、ラットの発がん性試験になると思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

基本的には吉田先生の意見に賛成です。ただ、ラットの発がん性試験でどうしてここに EPA は気づかなかっただろうかというのが不思議です。

○ 吉田専門委員

恐らく EPA の計算は 4.7 mg/kg 体重/日です。計算の仕方が違うのだと思います。そういう意味では、イヌでもはっきり言って、どちらでもという非常に近い値ですので。

○ 三枝専門委員

わかりました。吉田先生の御意見でいいと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、ありがとうございます。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

それでよろしいと思います。

○ 納屋座長

そうしますと、EPA の判断でよろしいということですね。今ここに事務局で御提案いただいた 4.5 mg/kg 体重/日という数字でもいいということですか。

○ 吉田専門委員

それは先生方の御意見だと思うのですが、発がん性試験では、この計算では 4.1 mg/kg 体重/日が一番低いですから、私はあえて EPA にする必要はなくて、資料があるわけですから 4.1 mg/kg 体重/日でもいいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

ラットの 2 年間の試験の 4.1 mg/kg 体重/日を根拠とするということですか。

○ 吉田専門委員

そうです。

○ 納屋座長

ADIの根拠にして安全係数100で除すと0.41 mg/kg 体重/日ということになりますが、それをこの幹事会の決定とさせていただきます。よろしゅうございますか。

では、事務局はその訂正をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

M1のラットで腺腫が見られていますので、今までのほかの評価書の書き方と同じように、閾値が設定できる云々という文言を食品健康影響評価のところに追加したらと思うのですが、事前に抜けていました。

○ 納屋座長

それでは、そのようにしていただいて、修正していただくということでよろしく願いいたします。

○ 林副座長

今の場合、私も内容的には全く異論はないですけれども、JMPRではなくてEPAの結論を支持したという根拠というか、それはどこかに書いておく必要はないですか。先ほどからの議論では、EPAの方がJMPRよりも非常に詳細に検討をしているというような発言もありましたし、これは見る人は両方とも見るわけですね。

○ 吉田専門委員

弁解ではないんですけれども、JMPRは本当に今まだ出ているのはサマリーだけで、その後はモノグラフという形で詳細なレポートを出すのですが、その作業が恐らく遅れていて公開されていないので、それを出すわけにはいかないということになって、まだ作成中なのだと思います。ですから、我々が手に入る資料としては、ごく簡単なサマリーしか入らないということだけだと思います。

あともう一点、今までどこを支持したかと書いてきましたか。もし書いてきたならば、それに従ってというように思います。

○ 佐藤課長補佐

明確に支持したという書き方はしていないんですけれども、例えば豪州とアメリカで判断が違った場合には、何々という考察をしている豪州の方がこういう理由だから、その判断を何々したというような書き方はあります。

○ 吉田専門委員

そういたしましたら、少なくともラットのM1のところはどうなんでしょうか。

○ 高橋評価専門官

M1は、JMPRの方はまだサマリーしか出ていないんですけれども、これはメーカーから出された資料に基づいて、裏づけになる報告書も出てきております。それぞれの機関で評価が微妙に違っていたので、評価書の方を3つ併記させていただいていますけれども、大元はいわゆるいつもの抄録ベースのもので、例えば検体摂取量などは今までですと、そこで

扱ってきているというような状況です。

○ 林副座長

では、そもそも JMPR の方はサマリーだけしかないし、今回は評価の対象としていないというようなニュアンスもあるわけですね。それと要するに EPA の方の評価材料と我々独自の評価材料で評価したという認識でいいわけですね。

○ 納屋座長

あまり補足説明にはなりません、生殖のところを見た限りでは、JMPR の記載はほんの 2 行くらいしかないような簡略なもので、一方で EPA はかなり詳しく書いてありました。ほかのところ全般がそうかどうかはわかりませんが、もしそうであれば、今、林先生がお感じになられたように、JMPR の資料も参考にはしているけれども、より詳細なデータは EPA の方であったということになるかと思えます。吉田先生、違いますか。

○ 吉田専門委員

今回その JMPR のサマリーと JMPR に提出されたドシエが出ているわけですから、それを合わせると、ほぼ EPA の資料と同じようなデータになりますから、それをコンバインして我々は評価したと私は思っていました。それでどちらを選ぶかは我々の判断ですけれども、特に JMPR を外す必要というのはないのではないですか。JMPR が評価した資料の一つがメーカーから出ているということで、どうなのでしょう。これからは同じようなことが出ると、JMPR はかなり前のものでなければモノグラフは出てこないと思えます。

○ 林副座長

確かに今ここではそれでいいと思えますが、あまり深く突っ込むつもりはないですけれども、今後は評価書評価などの場合に、いろいろな評価で最終的な評価が割れたときに、我々が取った評価はどういう理由でそれを取ったのかをある程度明確にしておかないといけないのかなと。今日はたまたまこの案の中には併記されているわけなので、ひょっとしたらプラス α の状況があるので偶然なのかも知れないけれども、EPA と同じ値になりましたということに関する何か説明があった方が後々に見やすいのかなという気がただけですので、このままでも結構です。

○ 小泉委員長

教えていただきたいのですが、4.1 mg/kg 体重/日と書いてありますけれども、42 ページの 10 行目を見ますと無毒性量は雄が 5.7 mg/kg 体重/日で雌が 8.6 mg/kg 体重/日と書いてありますが、これと 4.1 mg/kg 体重/日は合わないのではないのでしょうか。

○ 吉田専門委員

これは今から変更になると思えます。

○ 小泉委員長

JMPR の無毒性量はもっと高いのではないですか。

○ 吉田専門委員

JMPR は低かったんです。

○ 小泉委員長

ここの文章では 5.7 mg/kg 体重/日と書いています。42 ページの 9 行目からです。

○ 吉田専門委員

(4) と (5) を組み合わせて一つの資料となっています。(4) で作成した標本を基にして、もう一回再評価をした結果が (5) に記載されているわけです。

○ 小泉委員長

そこに 4.1 mg/kg 体重/日という値が文章で書かれているところはどこでしょうか。

○ 吉田専門委員

ですから、先ほど審議したばかりなので、恐らく 44 ページのところを修正していただくことになると思います。事務局、それでよろしいですか。

○ 高橋評価専門官

2 本の試験を合わせて、何らかの形で最終的な総合的な無毒性量が幾つになるかという文章を入れる必要があるかと思います。

○ 吉田専門委員

ですから、(4) のところで結論づけることなく、(4) と (5) でセットで評価しているということがわかるようにされた方が私もいいと思います。

○ 三枝専門委員

折衷案ですけれども、林先生の御指摘も踏まえて、先ほどこのデータを見ながら、好酸性の病巣は同様なものを言っているのではないかという判断から、こういうふうにしたという表現を加えたらいかがでしょうか。

○ 納屋座長

三枝先生、ありがとうございます。とてもいいアドバイスをいただきましたので、そのようにして、我々としてはラットの試験から ADI を決定したのだとすれば、我々の独自評価がきちんと出ると思いますので、そのようにさせていただきます。

それでは、4.1 mg/kg 体重/日が根拠となって ADI を設定するというにしたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。この剤に関しましては、以上で審議を打ち切らせていただきます。

すみません。座長の不手際で残り 5 分を切ってしまいましたので、その他の議題に移りますが、小澤先生に御判断をいただかなければならない事項に限って討議をさせていただこうと思います。お手元の資料 4 の ADME 等に関するところに関しまして、確認をしたいと思います。まず 1 の (1) の AUC の記載ということがございます。AUC を評価書に記載すべきかどうか。部会では AUC があつたら、それを記載してほしいという要望がございました。ここにつきまして、前回先送りにしましたので、是非とも今月は結論を出したいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 小澤専門委員

これはもともと私の参加しております部会から検討を依頼した案件だと思います。これ

は御依頼する事項がはっきりしていますので、是非 AUC のデータが得られている場合には書いていただきたいと思います。ほかに併せて、 T_{max} 、 C_{max} は最高血中濃度になる時時間と最高血中濃度ということですが、これがあれば貴重な情報になりますので、併せて記載していただければと思っております。

○ 納屋座長

ということですが、ほかの先生方、異論は特にはないとは思いますが、よろしゅうございますか。では、この事案に関しましては、決定ということでお願いいたします。

2 番ですが、血液中放射能濃度推移のタイトル変更を希望されておりますが、これについてはいかがでしょうか。

○ 小澤専門委員

こちらは血中濃度推移ということで随分長いことやってきたということと、抄録がある場合には詳細なデータが出ていて、動物体内運命試験をよく見ていた経緯もあって、直さなくてもいいのではないかと最初は思ったのですけれども、確かに評価書になって出てきたものだけを御覧になった方は、確かにこれは血中濃度推移ではないので、直していただくという御意見でいいのではないかと思います。

ただし、表題ですが、動力的パラメータはちょっとどうかなと思ひまして、こういうものは薬物動態学的パラメータという立派な言葉があるので、それでどうだろうか。ちょっと私が落としてしまいましたが、先ほどの項で消失速度に関する情報というところは、消失速度定数あるいは消失半減期でもいいのですけれども、そういうものも含めて薬物動態学的パラメータと言うので、それでいいのではないかとということで統一していただきたいところではありますけれども、ほかの部会にも薬物動態学を非常に深く研究しておられる先生方がいらっしゃいますので、併せて意見を聞いていただければと思います。

○ 納屋座長

小澤先生のお考えでは、薬物動態学的パラメータとすればいいのではないかとということです、幹事会でえいやと決めてしまっていていいのではないのでしょうか。

○ 小澤専門委員

それでよければ、私はそれが一番いいと思います。

○ 納屋座長

今後ほかの部会にもこれを御連絡して、評価書はそういう書き方に今から変更するということにしたいと思ひますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 三枝専門委員

実は私たちの部会でこれが出て、最初に薬物動態という言葉があるので、それにしたいという意見もありました。ところが農薬は薬物ではないねと。そこで薬物動態という言葉がそれになじまないのではないかとということで苦労されて、提案があったんです。ですから、この薬物なしで、動態的パラメータの方がよろしいのではないかとと思ひますが、いかがでしょうか。

○ 小澤専門委員

わかりました。折衷案ですけれども、それならそれで。

○ 吉田専門委員

薬物とないと、何だかわからないですね。

○ 納屋座長

薬物がないと何の動態かわからないと吉田先生が今おっしゃったので、薬物があってもいいのではないかという御意見もございます。農薬を薬物と考えてはいけないこともないとは思いますが。

○ 小澤専門委員

この分野の歴史的な経緯としましては、いわゆる生体外異物の動態で、生体外異物の中に薬物も含まれるねということで、もう薬物動態学的パラメータという言葉が定着していると思うんです。そういう観点からすると、薬物動態学的パラメータが一番なじむのではないかと私は思うんですけれども、部会の先生方から強い意見があればと思ったのですが、幹事会の複数の先生方から、薬物動態学的パラメータでないと何のことだかわからないとおっしゃるのであれば、やはり幹事会でそれを押し通すということで。

英語で言えば Xenobiotics という非常に便利な言葉があります。それを日本語でうまい言い方がなかなか見つからないので、生体外異物と言ってしまうと医薬品の代謝という薬事の方の先生方の御意見もあるんです。非常に難しくて悩むのですけれども、薬物動態学的パラメータという言葉が全部をひっくるめたという意味で、一番なじみがあって、一番使われるということなので、できればそれでやっていただきたいということで、三枝先生にはうまく部会の先生にお伝えいただければと思います。よろしくお願ひします。

○ 納屋座長

ということで、当初の提案どおり、薬物動態学的パラメータにさせていただきます。どうぞよろしくお願ひします。

座長の不手際です。それ以外の議事は本日はもう行いません。時間が押しておりますので、以上で今日の部会を終わりたいと思います。ほかに何かありませんでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

会議の日程だけお伝えいたします。次回の幹事会は 12 月 15 日の午後になります。ほかの評価部会は、今日の午後に評価第二部会。12 月 6 日に評価第四部会。12 月 14 日に評価第三部会。12 月 22 日に評価第一部会が予定されております。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、これもちまして、本日の議事をすべて終了いたします。どうもありがとうございました。閉会いたします。お世話様になりました。