

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第10回会合議事録

1. 日時 令和3年9月8日（水） 14:00～16:37

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（フロラスラム）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

本間座長、代田座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、久米専門委員、
高橋専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、根岸専門委員、美谷島専門委員

（専門参考人）

川口専門参考人、與語専門参考人

（食品安全委員会）

山本委員長、浅野委員、脇委員

（事務局）

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

5. 配布資料

資料1 フロラスラム農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フロラスラム参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第10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。

開催通知で御連絡いたしましたとおり、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。

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、お願いいたします。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員10名、専門参考人２名に御出席いただいております。

食品安全委員会から３名の委員が出席でございます。

まず、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

７月１日付で３名の委員が新たに就任されました。

このたび、委員長に就任されました山本委員長でございます。

○山本委員長

皆さん、こんにちは。７月１日付で委員長に就任いたしました山本茂貴です。

ふだんは微生物・ウイルスとかプリオン専門調査会のほうを担当しておりますので、農薬の調査会の皆さんとはほとんどお目にかかったことはございませんが、これから農薬の再評価等、色々審議が続くと思います。皆さんの活発な御議論、よろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

続きまして、委員長代理には浅野委員、協委員、本日は出席されておりませんが川西委員が着任されました。

新たに委員に就任されました浅野委員でございます。

○浅野委員

皆さん、こんにちは。浅野哲と申します。

10年以上農薬の専門調査会の専門委員をさせていただきましたので、半分以上の先生方には大分ずっとお世話になっています。西川先生、御無沙汰しております。

引き続き農薬のほうの担当をさせていただきます。今後ともまた議論していただいて、農薬の評価にまた関わらせていただきますので、よろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

続きまして、新任の協委員でございます。

○協委員

先生方、こんにちは。７月１日付で食品安全委員会委員に就任いたしました脇と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

私自身は新開発食品専門調査会に属しておりまして、本間先生にはその折々、お世話になっておりました。

この農薬については、私自身は内科の臨床医でございましたので、新しいことばかりで、先生方の御議論を踏まえてしっかり勉強していきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

そのほか、本日は出席されておきませんが、新たに松永委員が就任され、香西委員、吉田充委員が再任されております。

続きまして、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

事務局長であった小川が異動いたしまして、7月1日付で後任として鋤柄が着任しております。

○鋤柄事務局長

事務局の鋤柄でございます。

先生方には引き続きになりますが、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、鋤柄の後任の事務局次長として中が着任しております。

○中事務局次長

皆さん、初めまして。7月より次長に就任しております。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、評価調整官であった入江が異動いたしまして、7月1日付で高山が着任しております。

○高山評価調整官

高山でございます。Webでの参加で失礼いたします。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、農薬の担当ですが、8月1日付で藤井が専門官に昇任しております。今後ともよろしくお願いいたします。

○藤井専門官

事務局の藤井でございます。引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いいたします。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フロラスラム）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

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、フロラスラム農薬評価書（案）、
資料２として、論点整理ペーパー、
机上配布資料といたしまして、参考資料を４点御用意しております。

- １点目が会陰部の汚れに関する資料、
- ２点目が回答資料、
- ３点目が発生毒性試験に関する資料、
- ４点目が宇田川専門委員からいただいたコメントについての資料になります。

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ればと思います。大丈夫でしょうか。

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

１点目ですが、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、マイクは発言者の音質向上のため、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赤い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、マイクをオンにさせていただいて、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き、御発言の最後以上ですとおっしゃっていただいて、マイクをオフとする形で御対応をお願いいたします。

また、３点目、接続不良時につきましては、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。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況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事務局まで御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合には、再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○本間座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いします。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたと

ころ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、農薬フロラスラムについて、経緯も含めて事務局より説明してください。

○中井専門官

事務局でございます。本日はどうぞよろしくお願いいたします。

お手元に資料1を御用意いただければと思います。

フロラスラムについての評価書案でございます。今回初版でございます。

除草剤で芝に使用するもので、今回インポートトレランス設定の申請がなされております。

評価資料につきましては事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の先生方から様々な御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

では、資料1の評価書案の3ページを御覧いただければと思います。

審議の経緯について御紹介いたします。この剤は2000年に初回農薬登録が芝でなされまして、2005年に暫定基準が設定されております。その後、2017年にこの基準について一括削除ということで厚生労働省より要請事項説明がなされておりました。2021年になりまして、小麦、大麦等のインポートトレランス設定の要請がございまして、7月に厚生労働省から要請事項説明、本日、農薬第五専門調査会で御審議いただくこととなっております。

続きまして、6ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。

構造式などは記載のとおりでございます。

開発の経緯のところですが、この剤はトリアゾロピリミジン環を有する除草剤ということで、アミノ酸合成に関与するアセト乳酸合成酵素活性を阻害することにより、細胞分裂を攪乱させ、植物を枯死されると考えられていると記載してございます。

7ページはインポートトレランス申請に関わる内容、初回農薬登録などについて記載してございます。

続きまして、安全性に係る試験の概要でございます。8ページをお願いいたします。

まず、動物体内運命試験でございます。血中濃度推移から記載してございますが、表1に記載のパラメーターのとおり、 T_{max} が0.5から1時間程度で C_{max} に達し、投与168時間後には定量限界以下となったと記載してございます。

続きまして9ページ、吸収率のところは少なくとも89.7%と算出と記載してございます。

分布に関しまして8行目以降に記載してございます。

1点、玉井専門委員よりコメントを頂戴いたしまして、19行目下のコメントボックスを御覧いただければと思います。反復投与については、前に出た血中濃度推移試験の結果を利用しているのではないのでしょうか。確認くださいということでコメントを頂戴しております。事務局で確認しまして、ほかの評価書と記載をそろえて修正をさせていただいております。

続きまして、代謝の試験でございます。こちらに関しては記載のとおりとなっておりますが、加藤専門委員より記載整備の修正をいただいた点、17行目に記載してございます。

それから、この試験の結果は11ページの表3にまとめてございます。表3について一部誤記がございましたので、事務局において修正をさせていただきました。

続きまして、排泄でございます。排泄は10行目以降に記載してございますが、主に尿中に排泄されたとしてございまして、17行目のところ、加藤専門委員よりコメントを頂戴してございます。網かけ部のところは投与後48時間の記載であって、投与24時間だと数値が異なるのではないのでしょうかということで頂戴してございます。尿中のところ、投与24時間と書いてございまして、いただいたコメントに基づきまして糞中の値も投与24時間で修正をさせていただきました。

続きまして、12ページをお願いいたします。

排泄の試験の結果をまとめているのが表4になります。こちらに関して、加藤専門委員よりコメントを頂戴しております。表4の合計値のところ、計算すると数値が異なりますということで御指摘をいただきました。事務局において報告書も含めて確認いたしまして、合計値を修正させていただいております。

また、糞中の0～168時間の反復経口投与の雌雄の値が報告書と抄録で異なっておりますので、報告書の数字に修正させていただきました。

あわせて、更に確認したところ、今回評価書案に記載できていなくて大変申し訳ないのですが、この反復経口投与をした雌雄の数値につきまして、糞の0～24、24～48時間の数値以外は5匹ではなく4匹の平均値であったということです。その旨、注釈で追記をさせていただきたいと考えております。具体的には、反復経口投与の雌雄の尿のサンプル、糞の0～168時間のサンプルの数値、ケージ洗浄液、カーカス、合計値、以上が4匹の平均値ということで注釈をつけさせていただきたいと考えております。御確認いただければと思います。

胆汁中排泄につきましては、12ページ4行目に記載のとおりでございます。特段御意見は頂戴してございません。

続きまして、ヤギの試験でございます。13ページの5行目以降になります。こちら、本文の記載に関しまして加藤専門委員より2点コメントを頂戴してございます。まず9行目のところですが、臓器及び組織の試料採取時間についてコメントを頂戴いたしました。報告書にて確認いたしまして、修正をさせていただいております。

それから、同じ13ページの21行目に代謝物について分析されなかった理由を記載していたのですけれども、この点につきましても、加藤専門委員より糞中の理由について確認ができなかったということで、報告書を確認いたしましたところ、誤りでありましたので、理由について記載を削除するという修正をさせていただいております。

14ページのこのヤギの試験の結果を表6としてまとめてございます。先ほどいただいた加藤専門委員からの修正に基づきまして、試料採取時期について一部修正を行っております。また、[tpy-¹⁴C]フロラスラムの腎臓の%**TAR**の数値について、加藤専門委員より御確認をいただきました。この点は報告書に基づいて記載をさせていただいております。

続きまして、ニワトリの試験でございます。ニワトリの試験は14ページの9行目以降に記載してございます。

ニワトリの試験に関しましては、特段コメント等は頂戴してございません。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、修正のあった部分を中心に確認したいと思います。

まずは9ページの10行目からです。玉井先生のコメントに基づいて事務局のほうで修文した案ですけれども、玉井先生、こちらの修文案でいかがでしょうか。

○玉井専門委員

これで結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

10ページ17行目の加藤先生からの修文、こちらもありありがとうございました。これも記載整備ということです。

あとは、11ページを開いていただいて、表3の修正です。

あと、④の排泄も加藤先生のコメントに基づいて修文したということですのでけれども、加藤先生、よろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

あと、先ほど表4の注釈の説明があったのですけれども、これは後で事務局のほうで新しいものを送ってきたら我々が確認するというところでよろしいですね。注釈というのはどこでしたか。

○中井専門官

事務局でございます。

注釈につきましては、表4の反復経口投与の雌雄の検査値につきまして、4匹の平均値であったということで注釈としてつけたいと考えております。

○本間座長

だから、これは後でつけてくれるのですよね。今はまだついていないのですよね。

○中井専門官

すみません。今はついておりません。

○本間座長

だから、後で確認すればいいということですよね。分かりました。ありがとうございます。

次に行って、13ページです。ヤギの試験についても、9行目、加藤先生のコメントに基づき修文ということですが、加藤先生、こちらはよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

同じく21行目も加藤先生からの修文でお願いしましたね。

表6の修正に関しても、加藤先生、これでよろしいですか。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

あと、表6に関しては事務局からの説明がありましたけれども、これに対しても問題ないでしょうか。

○加藤専門委員

大丈夫です。

○本間座長

ありがとうございます。

これで動物体内運命試験は全部ですね。

それでは、次に16ページから植物体内運命試験をお願いします。

○中井専門官

よろしくお願いいたします。

16ページ1行目よりお願いいたします。植物体内運命試験は小麦で実施されております。

まず、與語専門参考人より、本文の3行目から5行目にかけて修正をいただいております。

続きまして、12行目のところ、処理放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出画分中に認められたとしておりましたが、乾専門委員より抽出残渣のほうに多いのではないかとコメントをいただきまして、修正をさせていただいております。

続きまして、表8につきましてお願いいたします。23行目以降でございます。乾専門委員よりコメントを頂戴しておりまして、この表8の中でNDと記載してあった部分は、報

告書では横棒で記載しておりまして、記載を統一したほうがいいのではないかというコメントを頂戴しております。それに基づきまして修正をしたのですが、再度確認いたしましたところ、このNDと書いてある部分につきましては、分析を行ったけれども不検出となった部分というところがございますので、元の記載のとおりとさせていただきたいと考えております。御確認をよろしくお願いいたします。

それから、もう一点、表8の網かけで示した部分について、30日という記載ではないかとコメントを頂戴いたしました。こちらのほうは報告書の数字を記載してございます。御確認いただければと思います。

続きまして、土壌中運命試験でございます。18ページの2行目からになります。乾専門委員より修正をいただいております。15行目でございます。

それから、21行目以降の残留に関しまして、乾専門委員、與語専門参考人より濃度の追記、修正をいただいております。

また、26行目からはフロラスラムの半減期について記載してございまして、こちら、乾専門委員、與語専門参考人より修正をいただいております。この波線部につきまして、與語専門参考人よりコメントを頂戴してございまして、19ページの6行目下のコメントボックスを御覧いただければと思いますけれども、報告書に2つテーブルがあり、Table19のほうを利用するとこの本文の記載になります。Table20のほうでは全く異なる値になりますということでコメントを頂戴いたしました。解析方法の違いにより数字が異なるものと思いますが、今の記載は抄録から記載してございます。どのように評価書案に記載したらいいか御教示いただければと考えております。

続きまして、土壌吸着試験につきましては、8行目以降に記載してございます。乾専門委員より修正をいただいております。

続きまして、水中運命試験でございます。加水分解試験につきましては、17行目以降に記載してございまして、32行目のところ、事務局で修正をさせていただいております。

続きまして、20ページに水中光分解試験を3つ記載してございました。pHの値につきまして、(3)と(4)の試験に関しまして與語専門参考人より修正をいただいております。また、32行目ですが、気温につきまして追記をする修正もいただいております。

続きまして、21ページの8行目をお願いいたします。土壌残留試験につきましては、特段コメントは頂戴してございません。

続きまして、20行目の6番、作物残留試験でございます。今回、インポートトレランス申請が行われておりまして、海外における残留試験が提出されてございます。その内容を21行目以降に記載してございます。與語専門参考人より、スクリーニング的に利用されたイムノアッセイのデータも最大残留値として取り扱うのでしょうか。GC-MSのデータだけだと結果が変わると思いますとコメントをいただいております。

分析結果につきましては別紙3、54ページを御覧いただければと思います。評価書案でお送りした作物残留試験成績の最大残留値のところ、当初イムノアッセイの分析値でお送

りしておりました。お寄せいただいたコメントを受けまして、確認したところ、イムノアッセイの分析値のうち、定量限界以上検出されたものにつきましては、GC/MSDで再分析されたとありましたので、この再分析された部分につきましては、修正履歴にてGC/MSDの値に修正をさせていただきました。この結果、最大残留値が変わりまして、また評価書案の21ページに戻っていただければと思いますが、24行目から25行目にかけてフロラスラムの最大残留値を散布10日のライ麦（青刈り茎葉）に変更させていただいております。このような修正でよろしいか御確認いただければと思います。

植物と環境、作物残留試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、16ページに戻っていただいて、最初の小麦のほうからですが、與語先生から3行目からの修文、ありがとうございました。

その後、11行目は乾先生から修文いただいています。こちらもよろしいかと思います。

17ページ下のボックスですが、乾先生からNDと横棒を整理してはということですが、さっき事務局からの説明で、こちらはNo Detectと試験しないという区別があるということですが、乾先生、前のほうに戻すということではよろしいでしょうか。

○乾専門委員

承知いたしました。

○本間座長

ありがとうございます。

2番目の28日ということも、今、事務局から説明がありましたけれども、これは28日でよろしいですか。

○乾専門委員

了解いたしました。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、18ページの土壌運命試験ですが、こちらのほうも15行目、22行目、26行目に乾先生、與語先生から修文をいただいております。ありがとうございます。

同じくページを開いていただいて、こちらのほうも1行目、10行目に修文をいただいております。

あと、32行目のほうは事務局からの修文です。

20ページ15行目は與語先生からの修文です。ありがとうございます。

同じく20ページ、31行目も與語先生からの修文です。ありがとうございます。

ページを進んでいただいて、今説明がありました21ページ下のボックスですが、こちらは別紙3のほうの説明がありましたけれども、GC/MSDで再分析したものの結果をここに記載するというので、24行目、25行目はこのように修文しましたが、與語

先生、こちらでよろしいでしょうか。

○與語専門参考人

與語です。

この事務局の修正どおりで結構だと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

これで植物のほうはおしまいで、次に22ページからの一般薬理試験をお願いします。

○與語専門参考人

本間座長、よろしいでしょうか。

先ほど19ページの6行目で私が半減期のことを言ったのですけれども、今、報告書までうまく戻っていないのですけれども、もしも事務局との相談で任せていただけるのであれば、多分先ほど事務局が言ったように計算の方法の違いなので、それをどこか括弧か何かでつけてこれにしてみたいになればいいかなとは思っているのですけれども、乾先生、いかがでしょうか。

○乾専門委員

そのほうが分かりやすいのではないかなと思います。

○與語専門参考人

では、報告書はまだ詳しく見ていないので見て、そのところをどう修正するかまた相談させていただいてもよろしいでしょうか。

○本間座長

修正というのは、大きな修正ではないですね。注か何かをつけるということですね。

○與語専門参考人

括弧をつけるとかそのぐらいだと。

○本間座長

分かりました。では、よろしくお願いします。

○與語専門参考人

以上です。

○本間座長

ほかによろしいでしょうか。

特になければ、22ページから一般薬理試験をお願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、一般薬理試験からお願いいたします。22ページ3行目よりになります。

一般薬理試験につきまして、表10に結果の概要をまとめてございます。幾つか試験はあるのですけれども、経口投与の試験につきましては、結果の概要のところは影響なしとい

うことでまとめさせていただいております。

続きまして、急性毒性試験でございます。23ページからになります。

表11に試験の結果をまとめてございます。ラットとマウスで経口投与で行われた試験のところが上の2つの行になります。

事務局から2点先生方にお伺いをしておりました。

まず1点目、ラットとマウスで会陰部の汚れが認められたため毒性所見といたしました。が、毒性学的な意義が不明と考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。毒性所見とすべきかも含めて扱いについて御検討くださいということをお願いしておりました。

24ページに先生方からいただいたコメントを記載してございます。

美谷島専門委員より、毒性学的な意義が明確でなく、ここでは関連する変化も認められないことから毒性所見とはしないでよいと考えます。しかし、反復投与試験でも同変化は認められており、記載は残しておいたほうがよいように思いました。また、エンドポイントとしないことに同意しますといただいております。

久米専門委員からは、会陰部の汚れが被験物質による直接の結果でなく、尿中物質による二次的な所見だとした場合に毒性所見とするかは議論が必要かと思えますと頂戴しております。

高橋専門委員からは、会陰部の汚れは各試験で共通にみられているので、検体投与の影響と考えられます。90日間の試験では腎毒性が示されていますので、毒性と捉えてもよいと考えますといただいております。

川口専門参考人からは、本剤は速やかに尿中に排泄されます。ラットにおける90日間亜急性毒性試験でも会陰部の汚れはみられており、検体の影響と思われます。毒性学的意義が不明なのは代謝の先生方の考察を加味した議論が必要と思われますと頂戴しております。

会陰部の汚れにつきましては、先生方からいただいたコメントにもありますように、ほかの試験でもみられておりますので、机上配布資料1にて各試験でみられた例数、発現時期をまとめたものを御用意いたしました。御検討いただく際に御参考いただければと思います。

また、24ページのコメントボックスの一番上の行を御覧いただければと思いますが、会陰部の汚れにつきまして報告書に記述がございました。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の報告書では、原因不明、一つの可能性として尿のpHの低下又は尿中代謝物が原因と考えられるとされていますと記載してございます。御参考いただければと思います。

2点目にお伺いしていた点といたしましては、ラットで流涎も認められてございました。この点につきまして、ラットを用いた急性神経毒性試験では認められていないことから、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。

先生方からは、事務局案に御同意をいただいております。

続きまして、代謝物Bの急性経口毒性試験につきましては、6行目の表12に結果をまとめてございます。

続きまして、急性神経毒性試験について、9行目以降にまとめてございます。みられた所見は25ページの表13にまとめております。事務局から記載整備の修正を入れさせていただきました。

この表13に関しまして、西川専門委員よりコメントを頂戴しております。18行目下のコメントボックスを御覧いただければと思います。表13の脚注について、死亡はラット及びウサギの発生毒性試験の母動物においてより低い用量群でみられており、本試験における死亡例を投与の影響ではないとした根拠を記載すべきですと頂戴いたしました。

この点につきまして、申請者に確認をしております。机上配布資料2を御覧いただければと思います。

机上配布資料2の1ページを御覧ください。

ラット急性神経毒性試験でみられた死亡について、本試験結果に基づく根拠を示すように依頼しておりました。その回答につきましては、1ページの回答の1パラ目を御覧いただければと思いますが、本試験でみられた雄1例の死亡について詳細な情報の有無を確認したところ、試験報告書中に原因不明の死亡と記載されており、試験責任者が偶発的な死亡と判断して試験から除外したため、当該動物についての記録がなく、それ以上の詳細な情報については確認することは難しいと考えられましたとされています。

また、表の下のパラグラフのところでございますが、予備試験においては2,000 mg/kg体重を投与された動物において、投与後8時間までの間に異常を発現した動物は認められませんでした。最後のパラグラフですが、予備試験と本試験で用いた計13匹、雌雄計26匹において認められた症状は、限られた数における一過性の軽微な変化にとどまっており、投与2日目の雄動物の死亡は被験物質投与に関連しない偶発的な死亡と判断することは科学的に妥当であると考えますというコメントが寄せられております。

この机上配布資料2、それから、報告書の記載に基づきまして、評価書案25ページの脚注のところ、12行目から15行目にかけて事務局で修正を入れさせていただいております。この点に関しまして御検討いただければと思います。

また、川口専門参考人より、表13の網かけ部の自発運動量の減少傾向というところにつきまして、検体投与の影響とする根拠が分かりませんとコメントをお寄せいただきました。この点に関しましては、次の事務局からお伺いしている点と関連しますので、そちらで併せて御検討いただければと思います。

事務局から御検討をお願いしておりました点は、19行目下のコメントボックスに2点まとめさせていただきました。

まず1点目ですが、2,000 mg/kg体重投与群の雄で認められた活動性低下及び音刺激に対する反応性低下について、有意差が認められることから、投与日に自発運動量の減少傾

向がみられることも踏まえ、毒性所見としました。一方で、認められた変化の程度は小さいと考え、急性神経毒性はなしとしました。この3つの所見、まとめて毒性所見といたしましたが、それぞれ扱いについて御検討いただければと考えております。

この①に関しましては、先生方からコメントをお寄せいただいております。26ページの下半分のところにまとめさせていただきました。

西川専門委員からは、軽度ですが有意な変化であり、一応議論すべきですといただいております。

また、美谷島専門委員からは、急性神経毒性はなしとの判断でよいと思いますといただきました。

久米専門委員からは、今回の活動レベル並びに音刺激に対する反応について、有意差はあるが程度が少ないため、急性神経毒性なしということで同意いたします。ただ、今回の検定に関してはZ検定を用いているようですが、例数が十分でないように思いますので、信頼性が低いと考えますと頂戴してございます。

例数につきましては、試験報告書において確認をしております。

続きまして、高橋専門委員からいただいたコメントを27ページに記載してございます。高橋専門委員から事務局案に同意しますといただきました。

また、川口専門参考人からは、被験物質の影響は否定できず、ARfDのエンドポイントは○、急性神経毒性は不明、事務局案に同意しますというコメントをお寄せいただいております。

2点目に事務局からお伺いしていた点としまして、26ページの②を御覧いただければと思いますが、こちらの試験におきましても会陰部の汚れが認められましたので毒性所見としましたが、用量相関性が明確でなく、関連する病理変化等も認められないことから、毒性学的意義は不明と考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらについても御検討をお願いしておりました。

美谷島専門委員からは、毒性学的な意義が明確でなく、関連する変化は認められないことから、エンドポイントとしないことに同意します。しかし、ほかの試験の状況も含め判断すべきと考えますと頂戴しております。

また、久米専門委員からは、急性毒性試験と同様、二次的な所見かどうかによって議論が必要かと思っておりますといただいております。

高橋専門委員からは、会陰部の汚れを毒性学的は不明とするのは難しいように思います。投与用量相関性は明確ではありませんが、2,000 mg/kg体重と1,000 mg/kg体重は非常に高い投与用量における試験ですので、ばく露量が線形でない可能性でない可能性もありますといただいております。

川口専門参考人からは、一般状態は毎日2回観察しています。投与当日に会陰部の汚れは観察されていませんが、2日目に観察されており、急性毒性試験、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験でもみられる所見です。当日議論をお願いしますといただいております。

急性毒性試験につきましては以上でございます。

続きまして、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

代田専門委員、美谷島専門委員からは記載整備の修正をいただきました。6行目のところに記載してございます。

急性毒性試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

ここは少し議論が必要かと思います。

22ページ目の一般薬理試験に関しては特にありませんが、23ページからの急性毒性試験、ラット、マウスです。こちらに関しては、事務局から23ページのボックスです。会陰部の汚れです。ほかでもこういった症状はみられることですが、こちらをARfDのエンドポイントとするかどうかということについて、事務局のほうからの問いに関しては、議論が必要という先生は、皆さんそうですね。

意見のなかった西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

西川です。

会陰部の汚れというのはほかの試験でもありますが、この所見そのものは動物が何か気持ちが悪くというようなことだと思うのですが、少なくとも重篤な毒性ではないと思います。ただし、影響ではあるので、表11を見ますと、別に毒性所見ではなくて観察された症状がありますので、そういう意味からも、ここでは残したほうがよいと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

ほかの先生、御意見はいかがでしょうか。毒性としては残すけれども、ARfDのエンドポイントとはしないということで、皆さんよろしいでしょうか。

○西川専門委員

いいと思います。

○本間座長

ありがとうございます。では、そういうことにいたします。

2番目の流涎に関してはARfDのエンドポイントとしないということで全員の先生が同意していると思いますので、これもよろしいですね。ありがとうございます。

次に、24ページの下からの急性神経毒性試験です。こちらに関しても、25ページ18行目のボックスですが、西川先生のほうからの意見に関して、先ほど事務局のほうから机上配布資料に基づいて説明があったのに対して、表13のような脚注に変更しましたが、こちらについて、西川先生はこちらでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

西川です。

死亡例があったので、解剖でもして、何か所見があったのかなと思ったのですが、要するに全く何もないということなのですね。だから、本当はよく分からないのですが、この試験における死亡が投与に起因するとはまず考えられないので、いいかなと思いました。これはこの回答でオーケーです。

○本間座長

では、こちらでよろしいですね。ありがとうございます。

次の西川先生からの質問に関しては、19行目からのボックスで少し議論したいと思いますが、すけれども、まず最初に、事務局から2,000 mg以下の投与群の雄で投与6時間後にみられた活動性低下と音刺激、自発運動量の減少傾向についての神経急性毒性の扱いですけれども、こちらは西川先生のほうでは議論すべきということです。ほかの先生は事務局案に同意するということですが、西川先生、こちらに関しても御意見をいただけますでしょうか。

○西川専門委員

確かに数値を見ると軽度な影響でありますけれども、有意差があるということで議論が必要かと思いました。でも、皆さん毒性としなくてもいいということですので、同意します。

○本間座長

ありがとうございます。

2番目も会陰部の汚れですけれども、こちらも先ほどと同じ扱いでよろしいでしょうか。つまり、残すけれどもARfDの根拠としないということで、何か御意見のある先生がいましたらよろしくをお願いします。

お願いします。

○西川専門委員

これは表13に書いてあるとおり、毒性所見であるかどうかを判断すべきことになると思うのですが、後から出てくる腎臓の変化絡みの所見であるので、毒性として残してもよいと思いますが、ARfDのエンドポイントとしなくてもよいということには同意します。

○本間座長

ありがとうございます。

ほかの先生も今の御意見でよろしいでしょうか。よろしいですね。ありがとうございます。

○横山課長補佐

先生、恐れ入ります。事務局ですけれどもよろしいですか。

表13には所見として残すが、ARfDのエンドポイントとはしなくてよろしいということで今御判断いただいたかと思うのですが、所見は残ってしまいますので、表にARfDのエンドポイントにはしなかったという脚注を記載したほうが分かりやすいかと思うので

すが、その場合の理由なのですけれども、毒性学的な意義が低いとか少ないとかと書いてもよろしいのか、それとも、軽度な変化というような何かもうちょっと違う言い方がよろしいのか、その辺、御指示いただけるとありがたいのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

私はあまり違いがよく分からないのですが、ほかの毒性の先生、何か御意見をいただければと思います。

神経毒性ということで、久米先生、いかがですか。

○久米専門委員

私は、剤そのものの自体の影響というよりは、恐らく尿などの影響で起こることであるという記載がどこかにあったと思います。その際に、腎臓の影響というところで記載しておくという事はいいと思うのですが、物質自体の影響は考えづらいので、神経毒性とは違い、毒性学的な意義としては低いと思っております。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

では、ほかの先生方、注釈のほうに毒性学的な意義は低いといった記載でよろしいでしょうか。

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

結論的にはそれでいいと思うのですけれども、関連する腎の所見を伴っていないことからという記載も含めると分かりやすいかなと思いました。

○本間座長

ありがとうございました。

高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員

高橋です。

表13はタイトルが神経毒性となっているので、神経毒性としての意義は低いというようなフォーカスをしたほうがいいように思うのです。

○横山課長補佐

事務局です。

この試験自体は急性神経毒性試験なのですけれども、例えば体重の変化とかといった普通の一般毒性の場合も所見があれば記載している表ですので、すみません。

○高橋専門委員

そうですか。

○本間座長

ありがとうございます。

今、西川先生から意見がありましたが、文章としてはどう使いますか。

○西川専門委員

所見自体が軽微であることの一つの理由として、関連する腎の所見を伴っていないことからみたいには書いてはどうかと。

○本間座長

分かりました。

それでは、関連する腎臓の所見を伴っていないことから、毒性学的な意義は低いといった形の注釈でよろしいでしょうか。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。ありがとうございます。

○本間座長

ありがとうございます。では、そのようにお願いいたします。

今の注釈は表11には入れなくても構わないですか。

○横山課長補佐

表11も同様に入れさせていただきたいと思います。

○本間座長

では、そのようにしてお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○本間座長

それでこの問題は解決して、次は27ページの眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作試験でいいのですよね。こちらに関しては、事務局案に対して皆さんのほうではエンドポイントとしないということでオーケーをいただきましたので、問題はないかと思います。ありがとうございます。

それでは、次に27ページ9行目からの亜急性毒性試験をお願いします。

○中井専門官

それでは、8行目下のボックスのところからお願いいたします。

混餌で行われた試験に関しましては、いつものように摂餌忌避の可能性が考えられる場合はARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。先生方から御同意をいただいております。

それでは、ラット90日間の試験からお願いいたします。27ページ10行目以降でございす。

表14に関しまして、事務局のほうで記載整備の追記をさせていただいております。

先生方にこちらの試験に関して確認をお願いしていた点につきましては、29ページのコメントボックスを御覧いただければと思います。

4点御確認をお願いしておりました。

まず1点目ですが、最高用量の1,000 mg/kg体重/日の雄で認められたTP及びTG減少について、農薬抄録では体重減少による二次的変化とされていますが、評価書案では毒性所見としています。

この点に関しましては、美谷島専門委員、久米専門委員、高橋専門委員より、毒性所見とすることでよいというコメントを頂戴いたしました。美谷島専門委員からは、高用量で認められた変化であり、二次的な変化以外の可能性も推察されることから毒性所見としておいてよいと考えます（特にTP）ということで頂戴してございます。

川口専門参考人からは、TPに有意差はありますが、軽度の減少で、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験ではみられていません。また、TP、TGは背景値を逸脱する低値でしょうか。毒性学的意義は不明と思われます。当日審議でお願いしますといただいております。

なお、背景値につきましては、報告書を確認しましたが、記載はございませんでした。

続きまして、2点目といたしまして、同じく最高用量の1,000 mg/kg体重の雄、それから、500 mg/kg体重以上の雌において、臓器重量、特に脳、心臓、肝臓、精巣の重量変化が認められましたが、最終体重減少の二次的影響とされており、当該臓器に病理組織学的所見が認められていないことから、毒性所見としないという案で作成してございます。

美谷島専門委員、久米専門委員、川口専門参考人から、事務局案に同意ということでコメントを頂戴してございます。

続きまして、3点目でございます。500 mg/kg体重以上で認められた尿のpHにつきまして、腎臓に変化が認められることから毒性所見としました。この点に関しましては、先生方から御同意をいただいております。

美谷島専門委員からは、集合管の変化を毒性学的な影響とするのであれば、こちらも毒性所見として残しておいてよいと考えますといただいております。

4点目といたしまして、腎集合管細胞肥大が認められましたが、軽微な病変と軽度の病変もみられるということで毒性所見としました。この点につきまして、先生方から御同意をいただいております。

美谷島専門委員からは、中間用量以上で認められた変化であり、ほかの動物種でも同質の変化が発現していることから、毒性学的な意義は低いと思われますが、毒性所見としておいたほうがよいと考えますといただいております。

続きまして、マウスの90日間の試験でございます。みられた所見を30ページの本文に記載してございます。本文4行目から5行目のところで、病理組織学的検査において腎集合管細胞肥大が認められたが、生理的変化であると考えられたという案にしてございました。こちらは抄録を基に記載しましたが、11行目下のコメントボックスを御覧いただければと思います。いずれの投与群においても重篤度が全て軽微であったことから、生理的変化とされておりまして、この評価書案につきまして検討をお願いしておりました。

西川専門委員からは、腎集合管細胞肥大はラット、マウス及びイヌに共通してみられる本剤に特徴的な影響と考えられることから、ヒトで生ずる可能性について申請者に見解を求めてもよい気がしますと頂戴してございます。

申請者にこの点につきまして確認をしましたので、御紹介いたします。机上配布資料2の3ページを御覧いただければと思います。

ヒトで生ずる可能性についてどのように考えているかということで回答をお願いしたところ、回答の2パラ目でございますけれども、ヒトにおいても同様の反応が生じる可能性は否定できませんが、腎集合管細胞肥大が認められた程度はvery slightあるいはslightであり、ほかの腎機能の指標の変化を伴っていないことから、生理的な適応の範囲内であると考えられますという回答でした。

また、最後のパラグラフですが、ヒトへのばく露の可能性は極めて低く、ヒトにおいて腎集合管細胞肥大が生じる可能性はないと判断しますということでございます。

この最後のパラグラフのところに、本剤の登録は日本芝と西洋芝に限られており、食用作物への適用がないとありますけれども、今回、インポートトレランス申請ということで麦に適用がございまして、基準値が打たれる予定でございますので、その点、補足いたします。

評価書案の30ページに戻りまして、専門委員の先生からいただいたコメントを御紹介いたします。

美谷島専門委員からは、マウス2年間発がん性試験でも同用量で認められている変化であり、それらを毒性学的影響とするのであれば、こちらも影響としなければならないと思いますといただいています。

高橋専門委員からは、投与群に全てみられる変化であるので、被験物質による影響は明らかで、毒性所見ではないと否定するのは難しいように思いますといただいています。

川口専門参考人からは、毒性所見を否定する根拠がないので、毒性所見と思われます。当日審議でお願いしますといただいております。

続きまして、31ページをお願いいたします。

90日間の亜急性のイヌの試験でございます。こちら、9行目から11行目にかけて50 mg/kg体重以上の投与群の雌雄で認められた腎髄質外層内帯上皮細胞肥大を根拠に無毒性量を5 mg/kg体重/日とする案で作成してございます。特段のコメントは頂戴してございません。

また、22行目からは28日間亜急性経皮毒性試験について記載してございます。こちら、軽微な紅斑、浮腫が認められ、それを基に無毒性量と設定する案で記載してございますが、特段のコメントはいただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、27ページに戻っていただいて、8行目のボックスに関しては私が最初に間違えました。こちらのボックスはこの後の反復投与試験に関する事務局からの問いでした。こちらに関しては先ほど説明しましたように、皆さん同意するという事でオーケーです。

あとは、29ページの1行目からのボックスです。事務局より4点ありました。

最初に関しては、1,000 mg/kg体重以上の雄でみられたTP及びTGの減少についてですけれども、こちらは毒性所見としたということで、美谷島先生、久米先生、高橋先生からはオーケーをいただいています。

川口先生からは、毒性学的意義は不明と思います。当日審議でお願いしますということですが、川口先生、御意見をまずお願いできますでしょうか。

○川口専門参考人

川口です。

さきに事務局からありましたように、今回、背景値がよく分かっていないということで、背景値の比較はできないということと、ほかの先生方が毒性と考えていらっしゃるということで、僕自身そこまで根拠を持って否定することはできないので、毒性とするで結構です。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

西川先生もよろしいですか。

○西川専門委員

はい。毒性でいいと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

2番目に関しては、臓器重量の変化です。こちらに関しては毒性所見としない。

3番目に関しては、尿のpHの低下です。こちらは毒性所見とする。

そして、4番目の雌雄でみられた腎集合管細胞肥大に関しては毒性所見とするということで、全ての先生から事務局案に同意するという事ですけれども、何か御意見のある先生はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。ありがとうございました。

それでは、こちらはよろしいということで、29ページ3行目からの90日間の亜急性毒性試験のマウスですけれども、こちらに関しては30ページ11行目、事務局より1,000 mg/kg以上の雄で認められた腎集合管細胞肥大について、こちらを毒性所見としないという事務局案ですが、これに関して西川先生のほうから申請者に見解を求めてもよいのではないかとということで、先ほど事務局のほうから机上配布資料2の(2)について説明があったところです。こちらに関しては、ほとんどの先生から毒性所見とすべきという意見ですが、御意見のある先生はいらっしゃいますでしょうか。

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

西川です。

回答ですが、机上配布資料2の3ページです。ここに特徴的な腎臓の変化が来ているのですが、発生機序についてはほとんど何も説明がなかったので、それを含めて聞いてみようと思ったのですけれども、そうすると、最初の第1段落に電顕による観察でみられたような介在細胞におけるミトコンドリアの増加が生じている。確認なののですけれども、これは本剤を投与したときの変化を見たのですか。

○中井専門官

こちらの記載は、抄録にも記載があったかと思いますが、このフロラスラムに関して回答をもらったものであります。

○西川専門委員

そうですが、この所見というのは、その剤を投与した動物でみられた変化なのでしょうか。

○横山課長補佐

電顕の観察もされていて、投与によって生じた影響を確認したものと理解しているのですけれども、こういった御説明でよろしいですか。

○西川専門委員

であれば、これはその他の試験に少しでも触れておいたほうが、メカニズムとして理解しやすいのではないかと考えたのですが、いかがなのでしょう。さもないと、全く発現機序が分からないということになってしまうのですよね。事実、ヘルスカナダの評価書を見ると、原因は分からない。それで終わっているのです。

○本間座長

西川先生、ここに残すよりもその他の試験に移したほうが良いということですか。それとも、ここにも残してその他の試験でも触れるということですか。

○西川専門委員

いえ、残しておいたほうが良いというのは、回答の、今申し上げた第1段落目の電顕の所見です。こういうものがあれば、発現機序もある程度推定しやすいのではないかと考えたのですが、どこまでそれをきちんとやった試験であるかも分からないので、その辺りを踏まえて判断していただきたいと思います。

○本間座長

いずれにせよ、これはほかの先生が全て毒性所見としたほうが良いということであれば、ここに表を加えて、先ほどの記載を変えなくてはいけませんので。

○横山課長補佐

事務局です。

西川先生の御意見は、電子顕微鏡の観察で主細胞に隣接する介在細胞において管腔側の細胞質のミトコンドリアの増加が認められたというようなことをちゃんと書いておいたほ

うがいいということによろしいですか。

○西川専門委員

はい。ちゃんとした試験であればそうだと思いますし、今、更に申し上げたかったのは、最近、介在細胞に関する新しい論文が幾つか出ているのです。酸、塩基のバランスとか電解質のコントロールをしている細胞のようで、そういう意味からいくと、この集合管の細胞肥大というのはある意味適応ではあるのです。ただし、それが度を超えてしまうと毒性になってしまうということだと思ふのです。その辺りはきちんと議論はしていただきたいと思ふます。

○本間座長

ほかの先生、いかがでしょうか。

與語先生、お願いします。

○與語専門参考人

與語です。

毒性のことは分からないのですが、この剤はpHが低くなってくると急激に水溶解度が低下するという特徴のある化学物質だということだけお伝えしておきます。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

毒性の先生、ほかにいかがでしょうか。

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

川口です。

2年間のラットの試験でも電顕がやられていますね。同じような所見がみられています。なので、西川先生の意見を採用して、この両方の試験について電顕の所見まで記載したほうがいいと思ふます。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

美谷島先生、お願いします。

○美谷島専門委員

美谷島です。

今、西川先生、川口先生がおっしゃいましたけれども、やはりこの変化は尿検査のpHの変化とマッチして、適応反応の範疇ではあると思ふのです。ミトコンドリアが肥大するというのはこの情報から明らかになりましたけれども、変性や壊死などの障害性変化というのには至っていないので、そういう意味からすると、適応性変化の範疇なのですからけれども、そういった所見があると、よりメカニズム的なことも推察できますので、電顕でやった試

験のところには記載したほうがいいと思っています。

一方、ずっと気になっていたのは、例えば農薬抄録の48ページのラットの2年間の発がん性試験のときに、実はFischer 344ラットで予備試験をやったという情報が書いてあって、これは評価書には載っていない情報なのですが、例えばFischerラットに2週間しっかり1,000 mg/kg体重/日投与すると、尿細管上皮の変性とか壊死が出るという情報が書いてあって、それで用量設定をしましたということなので、もうちょっと用量を上げるとちゃんとした腎毒性が出る物質なのかもしれません。そういった意味で、適応反応でも一応残したほうがいいのかなと想定いたしました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

先ほどの與語先生からいただいた情報は、pHが低下すると溶けなくなるということですが、それは大変重要な情報かなと思います。ただ、代謝されたもの出ていくのか、原体が出ていくのか。これは代謝物のpHがどうなるか分からないのですけれども、集合管というか出ていった後にpHが低下して溶けにくくなってきて腎臓への影響というのは当然考えられるので、腎臓への影響はある。あとは、量にもよると思いますので、この情報は書いておいたほうがいいと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

試験が長くなればなるほど、それ以外の腎臓の所見も出てきます。例えばラットの2年間の試験ですと腎乳頭の壊死まで来るのです。だから、これは高い用量であれば確実に毒性だと思います。低い用量をどうするかですが、問題は、本剤が尿中にほとんど未変化体で出てくるというような記載もあったかと思うのです。というようなことを考えると、発生機序はそこまではよく分かっていないというようなことがあるので、できれば低い用量の軽い変化であっても現段階では毒性と考えるべきではないかと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

事務局のほう、今の御意見を聞いて、修文と、あと表も作りますか。今のこの会議の間にできますか。

○横山課長補佐

文案を今から御相談してもよろしいですか。

○本間座長

はい。

○横山課長補佐

文案ですけれども、回答の1パラ目にある内容を抜粋して、介在細胞において管腔側細胞質のミトコンドリアが増加したために生じたものであり、血中pH及びイオン濃度の恒常性を維持するための適応反応の結果として生じたものと考えられたが、そのメカニズムが明確ではないので、毒性影響と判断したみたいな、そこら辺まで書くのか、もうちょっとみられた影響だけ、事実だけ書いておくのかというところ、御教示いただいてもよろしいでしょうか。

○本間座長

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

多分、記載としては事実にとどめるべきだと思うのですけれども、やはり実際どのようなメカニズム、未変化体がそのまま影響しているのかどうかもよく分からないというようなこともありますので、発現のメカニズムはよく分からないというところだと思うのです。これはヘルスカナダの評価書にも全くそのように書いてあるので、それをうまく使ってもいいかなと思います。

以上です。

○本間座長

では、文章はどうしますか。これは特にARfDやADIの根拠とはならないとは思いますが、文案を書いてもらって後で確認するということでよろしいですか。

○横山課長補佐

事務局です。

では、ヘルスカナダの内容も確認した上で、調査会后、案文をお送りさせていただきますので、それで御確認いただくことでお願いしたいと思います。

○本間座長

毒性の先生、それでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、これは後で事務局からメールで送られてきた評価書案を見ていただいて、それで同意していただくと。それにまたコメントをいただいとということにしますので、特に最終的なものに影響は与えないと思いますので、このまま進めさせていただきます。

次に、31ページ目のイヌの試験と28日間のラットの試験は特に何もないということで、それでは、32ページの慢性毒性試験からお願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、慢性毒性試験、まず1年間のイヌの試験をお願いいたします。32ページ6行目からになります。

今回、ADIの設定根拠としている試験でございます。認められた所見を表20にまとめてございます。

川口専門参考人からコメントをお寄せいただきまして、副腎皮質網状帯及び束状帯細胞空胞化につきまして、参考までに発生例を加筆しましたといただいております。

こちらなのですが、腎集合管細胞肥大に事務局のほうで例数と程度を記載してしまったのですが、例数が毒性判断に必要ということでなければ、事務局で記載したほうは消し忘れてございまして、こちらの例数につきましては削除ということでよろしいか御確認いただければと思います。

続きまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。33ページの2行目からになります。認められた所見は34ページにまとめてございます。上の表を御覧いただければと思います。この表の125 mg/kg体重/日の雌の所見のところで、会陰部の汚れ、尿のpH低下、腎集合管細胞肥大を記載してございました。この点に関しまして、事務局から先生方に御確認をお願いしておりました。腎集合管細胞肥大の重篤度は軽微、また、会陰部の汚れ、尿のpHの低下も含め、影響は軽微ということで、抄録のほうで生理学的応答とされておりましたので、毒性所見とするかどうか御確認をお願いしておりました。

コメントを35ページのコメントボックスに記載してございますが、美谷島先生からは、いずれも毒性学的な意義は低いと考えますが、ラットの試験を通してみられている変化であり、一応毒性所見として残しておいたほうがよいと思います。この試験だけ外すというのであれば、その基準を明確にしなければならないと考えますといただいております。

また、高橋専門委員からは、被験物質による影響であり、尿のpH低下は生理学的応答かもしれませんが、それ以外は毒性と考えられます。

川口専門参考人からは、腎集合管細胞肥大、会陰部の汚れ、尿のpH低下、いずれも被験物質の影響と思われますといただいております。

続きまして、2年間発がん性試験（マウス）でございます。認められた所見は36ページの上のほうにまとめてございます。

事務局から2点御確認をお願いしておりました。

まず1点目、最高用量の1,000 mg/kg体重/日の雄でT.Chol及びTGの減少、小葉中心性肝細胞染色性変化が認められ、毒性所見といたしましたが、扱いについて御検討をお願いしております。抄録においては体重減少、及びその二次的影響である肝臓重量減少と関連していつて投与の影響とされているところでございました。

美谷島専門委員からは、同意しますといただいております。

高橋専門委員からは、体重減少による二次的影響と考えられますが、程度によってはカ

ヘキシアと捉えることもできますといただいています。

また、川口専門参考人からは、T.Chol、TGは背景値を逸脱する低値でしょうか。毒性学的意義を審議したほうがよいと思われますといただいています。

こちら背景値について確認いたしました、報告書中に記載はございませんでした。

続きまして、2点目といたしまして、500 mg/kg体重/日の雌雄で腎集合管細胞肥大の有意な増加が認められたため、毒性所見とする案で記載してございました。いずれも程度は軽微ということでした。

この点につきましては、美谷島専門委員より、ほかの試験でも毒性所見とするのであれば、ここも残しておいたほうがよいと考えます。

高橋専門委員からは、腎臓への影響は共通しているので、毒性と考えてよいと思います。

川口専門参考人からは、腎集合管細胞肥大、被験物質の投与の影響と思われますといただいております。

続きまして、1年間慢性神経毒性試験でございます。認められた所見は37ページにまとめてございます。

37ページの表26を御覧ください。こちらにつきましては、会陰部の汚れが認められてございましたので毒性所見としましたが、この試験では腎臓の病理組織学的検査が行われておらず、ほかに関連する所見もございませんでした。扱いについて御検討くださいとさせていただきます。

西川専門委員からは、無毒性量を求める試験ではないので、その他の試験に移動させることも考慮すべきですといただいております。

美谷島専門委員からは、毒性影響とする。

久米専門委員からは、検討が必要。

高橋専門委員からは、毒性所見とするということといただいております。

また、38ページに川口専門参考人からいただいておりますが、会陰部の汚れはほかの試験でもみられておりますので、被験物質投与の影響と思われますと記載させていただいております。

この部分に関しましては、これまで御検討いただいた結果を踏まえまして、会陰部の汚れについて注釈を記載するというので、毒性と記載すべきなのかと思いますが、その点について御確認をいただければと思います。

慢性毒性試験につきましては以上となります。よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、32ページに戻っていただいて、まずは1年間の慢性毒性試験（イヌ）ですけれども、こちらはADIの根拠となる試験です。

表20について、川口先生から修正の意見がありましたけれども、これは、最終的には記載しないということですね。よろしいですか。

(川口専門参考人より同意の意思表示あり)

○本間座長

川口先生、ありがとうございます。では、そういうことにいたします。

2番目の2年間の慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)に関しては、35ページの上からのボックスに書いてあります。腎集合管細胞肥大、また、会陰部の汚れ、尿pHの低下で毒性所見としたということですから、美谷島先生、高橋先生、川口先生、これは事務局案に同意するという事でよろしいですね。ありがとうございました。

西川先生もよろしいですね。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、さっき事務局のほうでありました会陰部の汚れの扱いについてですけれども、この部分の表についても先ほどの注釈をつけるということでもよろしいでしょうか。よろしいですね。ありがとうございます。

後でまた出てきますけれども、会陰部の汚れについてはそういった扱いにしたいと思います。

事務局、よろしいですね。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

先ほどの会陰部の汚れのところは、単回で生じたものについてARfDのエンドポイントにしなかったという説明でして、この試験ですと反復投与で生じていますので、こちらの試験では脚注は必要ないかと考えております。

○本間座長

そうですか。

毒性の先生、よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○本間座長

分かりました。では、ここに関しては特に注釈は要らないということにします。

次に、35ページの2年間の発がん性試験、マウスの試験ですけれども、こちらに関しては36ページの3行目からのボックスです。最初の事務局からの意見としては、T.CholとTGの減少、小葉中心性肝細胞染色性変化に関して毒性とするという点に関しては、ほとんど

の先生は問題ないということですが、川口先生は審議したほうがいいということですが、御意見をいただけますでしょうか。

○川口専門参考人

川口です。

事務局の説明を聞き、T.Chol、TGについては否定する根拠がありませんので、ほかの先生方と同様、毒性にするということで結構です。

○本間座長

ありがとうございました。

2番目の雌雄での腎集合管細胞肥大の有意な増加に関して、毒性所見とするということに関しては、全ての先生が同意するということです。ありがとうございました。

西川先生もよろしいですね。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

先ほど西川先生の御提案で電頭の見所という話題がありましたが、この2年間のマウスのところでも記載整備をするということでよろしいでしょうか。

以上です。

○本間座長

でも、これは同じ試験ですか。ここの試験でそういったデータが何かあったのですか。

○川口専門参考人

腎臓の集合管細胞肥大のところの電頭所見が、マウスについては前回の亜急性試験とこの慢性試験でみられたと思うのですけれども、亜急性試験だけではなくて両方とも記載したほうがいいのかなと。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局です。

書き方なのですが、各所見のところに脚注で電頭の観察結果を描くのか、長期の反復投与の試験の最後あたりにげっ歯類で認められた腎集合管細胞肥大についてとまとめて書くようなイメージか、どちらがよろしいですか。

○川口専門参考人

まとめて書いたほうがいいような気がしますけれども、西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

どちらでもいいのですが、まとめたほうが読みやすいかなと思います。

以上です。

○本間座長

事務局、まとめるというのは、どこにまとめるということでしたか。

○西川専門委員

だから、亜急性と慢性と両方あるのですよね。

○川口専門参考人

そうです。

○西川専門委員

だから、例えばその他の試験にまとめてしまうという手もあるかなとは思いました。

以上です。

○本間座長

その他の試験ではないですね。

○横山課長補佐

事務局の提案なのですが、色々まとめ方はあると思うのですけれども、その他の試験に書くとなると、独立した試験のほうが事務局としては書きやすい部分もありまして。

○川口専門参考人

まとめるのが複雑になるのであれば、それぞれの試験に記載整備でいかがでしょうか。

○横山課長補佐

マウスの発がん性試験の後に記載してみるということで一旦御覧いただいてもよろしいですか。所見自体はラットの2世代繁殖試験でもみられるものではあるのですけれども、長期の試験でより明確に出ていることもあるので、そこで一回説明するということがかと思うのですが、もちろん文章の内容によるのですけれども、先ほど事務局で考えますということにしていたのですが、電頭の見解がミトコンドリアが増加した介在細胞においてミトコンドリアが増加したものという事実だけ記載するのであれば、脚注でどんどんつけていくことでそんなに大変ではないと思うのですけれども、アシドーシスが起きて、それでイオン濃度の恒常性を維持するための適応反応の結果、起きたようなものだと思うというところまで書くとなると、各試験に書いていくのはリダンダントになるので、どこかにまとめたほうがいいのかと思うのですが、どちらがよろしいかだけ決めていただいてもよろしいですか。

○本間座長

脚注にするか、どこかにまとめるか、どうでしょうか。

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

せっくなので、與語先生がお話ししてくださった内容も反映して、どこかに文章に残したほうがいいのか気になります。と、どこかにまとめてになるのでしょうか。

以上です。

○本間座長

まとめるとなると、マウスの2年間の発がん性試験ということですね。

○川口専門参考人

多分そうですね。

○本間座長

西川先生、書きぶりの問題ですけれども、いかがですか。

○西川専門委員

書きぶりの問題ですので、お任せします。

○本間座長

ほかの先生、よろしいですか。

では、先ほどの件はこの部分に記載するということで、事務局のほう、文案をお願いいたしたいと思いますが、よろしいですか。

○横山課長補佐

それでは、一旦作成してみますので、それを御覧になってまた御意見をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○本間座長

よろしくお願いいたします。

マウスまで終わったのですね。次は36ページのラットの部分ですね。

○中井専門官

西川先生が挙手されていました。

○本間座長

西川先生。

○西川専門委員

今のところです。これをその他の試験に移動させるかどうかについてです。だから、その後でいいです。

○本間座長

よろしいですか。でも、その他の試験に入れたほうが先生としてははっきりするということですか。

○西川専門委員

組織検査を含めて十分なほかの検査をやっていないと思われるので、こういうのを無毒性量の設定とする根拠の試験にしてはいけないと思います。結果として下から2番目の用量で何か所見が出ているので、無毒性量としても構わないかと思うのですが、原則としてはやはりまずいかなと思いました。

○本間座長

今のはどの試験のことを言っているのですか。ラットの試験ですか。マウスの試験ですか。

○西川専門委員

(4) のラットです。

○本間座長

分かりました。先生の意見の無毒性量を求める試験ではないのでといったことに対する意見ですね。

○西川専門委員

そうです。

○本間座長

分かりました。

ほかの先生、今の意見はどうでしょうか。

○横山課長補佐

事務局ですけれども、よろしいですか。

西川専門委員の御意見は、普通の臓器の病理を切っていないとか、慢性毒性試験で検査しているような項目を充足していないので、長期の試験と同じように記載しておくのはいかがなものかという御意見でよろしいですか。

○西川専門委員

そうです。

○横山課長補佐

この試験自体は併合試験の中の10匹だけ使ってやった試験で、ちょっとイレギュラーではあるのですが、神経毒性自体は、この試験はEPAのガイダンスに沿ってやったようなのですが、OECDのガイダンスであっても神経に関する臓器しか切らないというようなプロトコルにそもそもなっていて、急性神経毒性試験ですとか、農薬の評価書でよく出てくるのは亜急性神経試験ですけれども、それらも一般的な臓器を切ったり、一般毒性と同じように血液生化学検査をやったりはしていないのですが、通常、普通の一般毒性と並べて記載しているようなこともありますので、特に差し支えなければこのままここに置かせていただいてはどうかと考えているところなのですけれども。

○西川専門委員

先ほど申し上げたように、これは結果オーライで、無毒性量は変わらないと思うのです。だけれども、組織の検査とか、これは恐らく神経に特化した試験なので、血液とか尿などは調べていないのではないですか。であれば、ここに記載をとどめるにしても、無毒性量の記載だけ削除してもいいかなと思います。

○本間座長

川口先生、先ほど御意見があるようでしたけれども。

○川口専門参考人

ちょっと待ってください。農薬抄録を見て、検査がどの程度やられているかというのを今確認中です。8の38ページでいいですか。

○中井専門官

事務局です。よろしいでしょうか。

この1年間慢性神経毒性試験で行われていなかった試験をざっと確認したところ、血液の検査、それから、生化学の検査は行われておりません。また、尿検査もなし。眼の検査もなし。それから、臓器重量の測定がないというところでもございました。病理の組織学的検査につきましても、中枢神経系、末梢神経系のみというところでもございます。

該当ページは8の38～42でございます。

以上です。

○本間座長

川口先生、どうですか。

○川口専門参考人

慢性神経毒性試験というタイトルで通常の慢性試験のところに試験が入っているというのはあまり見たことがないような気がするのですけれども、そういう意味でもその他にしたほうが整理はしやすいのではないのでしょうか。

以上です。

○本間座長

久米先生、神経毒性ということですがいかがですか。

○久米専門委員

久米です。

いわゆる神経病理組織学的な検査という意味では影響はないというところでの結果としては、意味があると思います。ただ、無毒性量とするのはどうかと考えています。

以上です。

○本間座長

西川先生としては、その他の試験に移すか、ここに残したとしても無毒性量の記載は不要だといった意見ですね。

○西川専門委員

そうです。

○本間座長

事務局、あまり重要ではないような気もするのですけれども、どちらのほうが。

○横山課長補佐

あまり事務局は粘るつもりはないのですけれども、亜急性神経毒性試験が出てきた場合は、神経毒性試験のガイドラインを充足している場合は、肝臓とか腎臓のような一般の臓器を切っていなかったり、尿検査や血液生化学的検査をしていなくても、そのガイドラインの範囲で試験が実施されれば、試験としてはこの一般毒性の並びで入れていることもありますので、事務局としては、横並びとしてはここに入れていただきたいという意見でして、1年をあまり見たことがないと川口専門参考人がおっしゃったのは、1年までやって

いる例がないからで、ただ、過去にこの場所にNOAELを記載した上で記載している例があることは確認しております。いかがでしょうか。

○本間座長

無毒性量を削除するということですか。

○横山課長補佐

この試験としましては無毒性量は求めているので、事務局としては記載させていただければとは思っているのですけれども、もしどうしてもこの程度の検査項目で毒性量を今回は記載したくないということでしたら、神経毒性試験の扱いについては今後の検討課題にさせていただきたいのですが、本試験については併合試験のサテライト群として実施された試験ですので、併合試験のところにこの情報を付加的に記載するという案もあるかと思えます。

○本間座長

代田先生。

○代田専門委員

事務局の御発言の途中で申し訳ありません。

生殖発生毒性試験の例を提供すればよろしいかと思いますが、生殖発生毒性試験も特殊毒性試験として細かい病理組織学的な検査、血液生化学検査が行われていないケースがほとんどだと思います。そういった中で無毒性量を算出していますので、私はこの試験も無毒性量をこの名称の試験で行われてガイドラインに従って行われた試験であれば、無毒性量を入れてもよろしいのではないかなと感じております。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

事務局で確認した内容がありましたので、補足させてください。

本試験はEPAのガイドラインに沿ってとさっき申し上げたのですが、OECDのガイドラインにも沿っていることを今確認いたしましたので、試験としては特に問題ないのかなと思いますので、その点、補足させていただきます。

○本間座長

分かりました。

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

堂々巡りでもう嫌なのですけれども、そもそもこれは、2年間の併合試験とほぼ同時期に行われた、同じ系統のラットを用いた試験ですよ。その中で既に1年間慢性毒性試験のデータも記載があるので、こちらのほうがはるかに情報としては重要なかなと思います。

神経毒性試験については、神経毒性があるかないかだけなので、その辺りは取扱いをき

ちんとすればいいかなと思います。

○横山課長補佐

事務局です。

そうしましたら、今回は（２）の２年間の慢性毒性/発がん性併合試験のサテライト群として試験が実施されていますので、そちらの記載と併せて神経の検査もされたというようなことを付記して、神経毒性は認められなかったという記載はそちらのほうに書いて、（４）の試験としては削除するというような方向でいかがでしょうか。

○本間座長

よろしいですか。では、その辺が妥協策ということで。

この記載に関してはまたお任せしてよろしいですね。

○横山課長補佐

こちらも修正したものを調査会后お送りしますので、御確認をお願いできればと思います。

○本間座長

こちらもADIの設定の根拠には関係ないということですよ。

○横山課長補佐

関係ありません。

○本間座長

では、よろしくお願いします。

会陰部の汚れに関してもさっきと同じ扱いでよろしいと思いますけれども、それは修正案を見てからまた考えることにします。

では、ここまでで慢性毒性試験は終了ですけれども、どうしましょうか。２時間たちましたが、少し休憩しますか。

○横山課長補佐

座長の御判断でお願いいたします。

○本間座長

では、４時から始めたいと思います。よろしいですか。では、ちょっと休憩して、よろしくお願いします。

（休 憩）

○本間座長

それでは、再開したいと思います。

では、38ページの生殖発生毒性試験からお願いします。

○中井専門官

よろしくお願いします。

それでは、まず2世代繁殖試験のラットからお願いいたします。38ページ3行目からでございます。認められた所見を表27にまとめてございます。

代田専門委員より幾つか追記をいただいております。順に御紹介いたします。

38ページ18行目下のコメントボックスに記載してございますが、まず網かけしている摂餌量減少の部分につきまして、対照群との間に有意差がなければ影響とするだけの差ではなさそうです。統計解析は可能ではありませんかということでコメントをお寄せいただいております。

統計解析は可能かどうか確認をしたのですけれども、現在、確認中ということで回答がありました。

続きまして、体重増加抑制につきまして、妊娠0～21日の体重増加量に有意差がみられたので追記しましたということで、追記をいただいております。

それから、500 mg/kg体重/日の親F₁の雌の所見で産児数減少を追記いただいております。コメント自体は39ページの上に記載してございますが、出産生児数が有意に低下して、背景値の下限付近の値になっています。死産児数に差はないので、産児数が軽度に減っていると考えられますということでいただいております。

この試験に関しまして、事務局から4点御確認をお願いしておりました。その件につきましては、39ページの2行目下のコメントボックスに入れています。

まず1点目、一番上の用量の親動物の雄で赤色尿がみられました。膀胱腔内に尿円柱/出血が認められており、腎臓病変の二次的影響と考察されているため、評価書案でいずれの所見も毒性所見とする案で記載してございます。

代田専門委員、宇田川専門委員からはこの案に御同意をいただいております。代田専門委員からは、Fischerラットを用いたほかの反復投与試験では赤色尿はみられていないようですが、SDラットを用いた本試験の予備試験では500 mg/kg体重/日以上投与群の雄に赤色尿がみられていると記載されています。少数ですが毒性所見とする案に同意しますとコメントをいただいております。

川口専門参考人からは、毒性試験ではみられていない所見であり、偶発所見の可能性も考えられますとコメントをお寄せいただいております。

続きまして、2点目といたしまして、精巣及び精巣上体比重量増加が体重減少の二次的影響とされていましたが、当該臓器に病理組織学的所見がないことから、評価書案では毒性所見としないということで記載しておりました。

代田専門委員と宇田川専門委員からは、同意ということでコメントをお寄せいただいております。

川口専門参考人からは、毒性所見と思われますとコメントをお寄せいただきました。

3点目といたしまして、軽微ではございますが、腎集合管細胞肥大が認められておりましたので、毒性所見とする案で記載しております。

代田専門委員、宇田川専門委員、川口専門参考人から、毒性所見とするでよいということ

とでいただいております。

4点目といたしまして、一番上の投与量の児動物に体重増加抑制が認められましたが、母動物の摂餌量が減少したためで一過性の変化と考えられたと考察されていることから、毒性所見としませんでしたということで御確認をお願いしておりました。

代田専門委員より、哺育期間中の摂餌量と児動物体重を個別にみると、両者の関連性が必ずしも明確ではないので、この考察には同意できませんが、一過性の軽度な変化で離乳までに回復するので、影響としないとの判断に同意しますといただいております。

宇田川専門委員からも事務局案に同意ということといただいております。

続きまして、発生毒性試験のラットについて、4行目以降に記載してございます。

40ページに認められた所見をまとめてございます。表28でございます。代田専門委員より修正をいただいております。

まず1点目ですが、死亡がみられておりますので、その匹数を記載しておりましたが、投与の影響と思われるものを表に残し、誤投与の可能性が考えられるものについては脚注に移すという修正をいただいておりますので、そちらを記載してございます。死亡理由についてこれまで記載していましたでしょうかといただいておりますが、これまで記載しているケースもあり、今回、誤投与が理由ということもありますので、そのまま記載させていただければと考えております。

それから、一番上の投与量の母動物で会陰部の汚れがこちらの試験でも認められましたので、記載をいただいております。

こちらは統計検定がされていなかったようですので、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられたという記号を更につけさせていただきたいと考えております。

また、会陰部の汚れが認められたのが妊娠10日以降ということでしたので、ARfDのエンドポイントとしないということによろしいか御確認いただければと思います。

このラットの試験につきましては、事務局から2点確認をお願いしておりました。机上配布資料4を御覧いただければと思います。先生方には昨日の1時頃にメールにて送信させていただいております。本日御欠席の宇田川専門委員よりいただいたコメントを追加したものですので、そちらで説明させていただければと思います。

事務局から御確認をお願いしていた点として2点ありまして、まず1点目は、胎児において平均体重が有意に減少していましたが、背景データの範囲内ということで毒性所見とらなかった部分がございます。

こちらにつきまして、代田専門委員からは影響としないとする判断に同意しますということといただいております。

宇田川専門委員からは、背景データの範囲にはおさまっていますが、親の体重と妊娠中の体重増加量、摂餌量に変化がないにもかかわらず、胎児の体重は有意に減少しているということで、データの確認をしたいというコメントをお寄せいただきました。

机上配布資料3、報告書の抜粋でございますが、こちらをお送りしたところ、更にコメ

ントを頂戴いたしまして、250 mg/kg体重/日の胎児ではlitterごとの平均体重が背景データの範囲内ということ、それから、一番上の用量の750 mg/kg体重/日投与群の胎児の体重減少は母親の食餌摂取量の減少の影響を受けていると考えられるということで、毒性所見としないとする事務局案に同意というコメントをいただいております。

また、2点目に確認をお願いしました点としましては、体重増加抑制が母動物で認められておりました。こちら、摂餌量減少も認められておりますが、体重減少が認められておりませんので、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。

代田専門委員より、妊娠9日の体重に有意差がみられますが、軽度で投与を開始して3日後の体重なので、エンドポイントの対象としないとの判断に同意します。死亡動物のうち、投与の影響と考えられるのは妊娠9日の死亡ですが、前日までの一般状態に異常は認められていないので、エンドポイントの対象としなくてもよいと考えますといただいております。

宇田川専門委員からは、事務局案に同意ということでコメントをいただいております。

続きまして、発生毒性試験のウサギでございます。41ページの2行目から記載しております。

こちら、抄録に基づいて記載をしたのですが、最高用量で検体投与に関連した毒性影響が認められなかったということで、ガイドラインを充足していなかったため、影響が認められた用量設定試験の結果を12行目から記載する案で作成してございます。

この扱いについて先生方に確認をお願いしておりまして、代田専門委員、宇田川専門委員から追記に御同意をいただいております。

発生毒性試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、38ページの(1)2世代繁殖試験(ラット)ですが、こちらに関しては38ページ18行目のボックス、代田先生から統計解析に関しては可能ではありませんかということですが、これは今、確認中ということですので、しょうがないですね。

あと、表27のほうに関しては代田先生から記載整備をいただきました。ありがとうございました。

代田先生、この記載の内容でよろしいですか。

○代田専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、ページを進んでいただいて、2行目からのボックスです。事務局から4点質問がありまして、最初の赤色尿に関しては代田先生、宇田川先生ともこれは毒性所見としたということですが、川口先生から、これは偶発的な可能性ということですが、代

田先生から予備試験ではみられたということですのでけれども、川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

僕のこの①の意図は、膀胱腔内尿円柱とは何だということなのです。聞きなれない所見で、組織像が想像できなかったもので、もし代田先生とかで御経験があるのだったら教えていただきたいです。

○本間座長

代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

膀胱腔内というのはどういうふうに見えるものなののでしょうか。私は経験はございません。私としては赤色尿についてコメントをいたしました。今、手元に報告書がないのですが、比較的詳細な13週間の混餌投与試験がラットを使って行われていますので、同様の変化があったのかどうか、そこを確認しておく必要があるかと思います。報告書の前段のところにこの結果が出ていまして、抄録のほうにはなかったように思ったのですが、いかがでしたでしょうか。事務局、教えてください。

○横山課長補佐

2世代繁殖試験の予備試験として実施されたラットの90日間の試験ですけれども、予備試験ということで報告書の提出は受けておりません。いかがいたしましょうか。

○代田専門委員

報告書の一部に組み込まれて結果が出ていました。

○本間座長

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

川口です。

僕が所見を探したところ、英文の記載は四角に書いてあるとおり、“hemorrhagic casts in the lumens of urinary bladder”となっているのですけれども、これが全く想像できない所見で、普通の腎臓の中にみられる尿円柱なら分かるのですが、まずこれが不可解な所見だということです。赤色尿については毒性としてとっていいと思うのですけれども、この不可解な所見をどうしたものかと。これを事務局のほうで膀胱腔内の尿円柱のという所見にしているのですか。そんなものがあるのかということです。

以上です。

○本間座長

毒性のほかの先生、何か御見解をお願いできますか。

西川先生、いかがですか。

○西川専門委員

西川です。

まず膀胱腔内に円柱があるという、このcastという使い方が間違っていると思うのです。

何らかの出血が膀胱腔内にあったということだと思うのです。それは想像ですので、それ以上のことは言えません。

以上です。

○本間座長

訳すとしても、この訳で問題ないのですよね。でも、何かがよく分からないということですね。

○西川専門委員

いえ、訳も尿円柱/出血は英語をそのまま反映しているわけではないですよ。だから、そこは実態がよく分かりません。

○本間座長

事務局、何か適当な訳はありますか。

○横山課長補佐

訳がよく分からないときは言語を括弧で書くという記載法がありますが、いかがでしょうか。

○川口専門参考人

それでもいいと思うのですけれども、まずhemorrhagic castという毒性用語はないような気がするのですけれども、無理して訳すならそうなるのかな。ちょっと分かりません。

○西川専門委員

だから、元の言葉が怪しげなので、括弧づけで元の言語を追記するというやり方で。

○川口専門参考人

赤色尿については毒性で異論はありません。

○本間座長

分かりました。

では、事務局、この表の中の日本語の後に括弧づけで英語の原文のワードを入れるということはどうですか。それとも、ほかに毒性の先生に聞いてみますか。

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

川口先生の御指摘のように、この原語は病理用語としては難しい、あまり見たことがない所見なので、この言語にhemorrhagic cast、膀胱腔内にあるということなので、これは恐らく想像するに、蛋白円柱のようなもので膀胱腔内に落ちてきたのかなとも考えられるのですけれども、hemorrhagicとありますので、原語を加えた上で出血性円柱とか、そのような訳を加えるのはいかがでしょうか。

○本間座長

出血性円柱にして括弧で原文を入れるということですか。どうでしょうか。よろしいですか。

○川口専門参考人

そのほうが訳は間違っていないと捉えられると思います。

○本間座長

分かりました。

では、事務局、そのように修正をお願いします。

これで赤色尿に関しては記載としては毒性所見とするということで問題ないと思います。

②の精巣及び精巣上皮の比重量増加ですけれども、こちらに関しては。

川口先生、どうぞ。

○川口専門参考人

本間先生、僕の②の意見は誤植です。間違いです。無視してください。

○本間座長

分かりました。では、こちらに関しては全ての先生が御同意いただいたということです。

③の腎集合管細胞肥大、④の児動物の体重増加抑制に関しても、3名の先生から事務局案に同意したということですけれども、よろしいですね。ほかの先生方、特に御意見がなければ。ありがとうございます。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局ですけれどもよろしいですか。

代田専門委員からコメントをいただきました摂餌量の統計検定についてなのですが、コメントを頂戴してからの期間が統計検定を実施するには足りなくて、今、実施できていない状況なのですが、これから実施を求めたほうがよろしいですか。御確認をお願いします。

○本間座長

代田先生。

○代田専門委員

書くほどの低下かな、差かなと思ったので、統計解析は、個別の値もきちんと報告書に載っていましたので、きつとしかるべき方がなされれば結果が出るものだと理解して、このようなお願いをいたしました。解析をして差がなければ、この文言はとってもいいのかなと思います。差があればもちろん入れていただいて。だから、やっていただいたほうが明確になると思います。

○本間座長

では、継続してお願いするということでよろしいですね。

○代田専門委員

はい。

○横山課長補佐

承知いたしました。

そうしましたら、こちらは用量が下がるということはあまり想定しなくてよろしいでしょうか。統計検定を実施した結果を代田専門委員と宇田川専門委員に御確認いただいて、

所見がなくなる程度の変更でしたら、修正の上進めさせていただくような形で、もし何かADIに係ってくるのですとか、そういったことがありましたら再度調査会で御審議いただくというような扱いでよろしいでしょうか。

○本間座長

よろしいですか。

○代田専門委員

座長の御判断だと思うのですけれども。

○本間座長

そのようにお願いいたしたいと思います。では、よろしくお願いします。

それでは、39ページ4行目の発生毒性試験（ラット）です。こちらに関しては、40ページ15行目からのボックスで、代田先生から表28の記載に関して御意見をいただきました。表の中と、こちらの脚注の部分です。これに関しては、代田先生、これでよろしいでしょうか。

○代田専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございました。

会陰部の汚れに関しても、これまでどおりということでもよろしいですね。

○代田専門委員

そのようにお願いいたします。

○本間座長

あと、40ページ16行目からの【事務局より】のボックスですけれども、こちらに関しては2点あります。最初の点が平均体重の減少を毒性所見としないということで、こちらに関しては、代田先生からは同意するというので、宇田川先生からは実際の資料の請求ということで、机上配布資料4から見ていただいた結果、毒性所見としないといった御意見をいただいております。

宇田川先生、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

今日は御欠席です。

○本間座長

すみません。

御意見をいただいて、同意するという事ですよね。

2番目は、750 mg/kg体重/日で認められた、母動物でみられた体重増加抑制ですね。こちらに関しても両先生から問題ないということで、エンドポイントとしないという意見です。ありがとうございます。

それと、41ページ、発生毒性試験のほうですけれども、こちらは事務局のほうから説明

がありましたように、12行目以降の追記の部分に関してです。こちらに関しても代田先生、宇田川先生から事務局案に同意するという意見をいただいています。

以上ですけれども、代田先生、ほかに御意見はありますでしょうか。

○代田専門委員

ございません。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、42ページ、遺伝毒性試験をお願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、42ページ1行目下のコメントボックスを御覧ください。根岸専門委員より、評価書案の遺伝毒性の項目について、特段のコメントはありません。ただ、農薬抄録について記載(数値)に幾つか不備があるようです。確認していただいたほうがいいかと思います。評価書は毒性試験成績に即して記載されているので、評価に問題はないと考えますといただいています。

本間座長からは、特にコメントはありませんといただいています。

○本間座長

ありがとうございました。

私のほうから特に大きなコメントはありません。

根岸先生、何か御意見がありましたらお願いします。

○根岸専門委員

根岸です。

毒性試験の結果そのものに問題はないと考えます。ただ、コメントに書きましたように、農薬抄録の中の数字に納得いかない数字とかが記載されていたので、確認していただいたらいいかと思います。もし必要であれば、私が見たところを事務局に御連絡したいと思いますが、いかがでしょうか。

○本間座長

まだ事務局のほうにその訂正箇所は伝えていないということですね。

○根岸専門委員

はい。まだお知らせしていません。

○本間座長

それでは、後で私も含めて言ってください。

○根岸専門委員

分かりました。

○本間座長

よろしくお願いします。

それでは、その他の試験をお願いします。

○中井専門官

承知いたしました。

先ほど遺伝毒性試験のところ、事務局の説明が漏れておりましたので、補足させていただきます。

○本間座長

そうですね。修文案ですね。

○中井専門官

失礼いたしました。

記載整備ですけれども、42ページの本文のところで行っております。

また、表に関しましては、処理時間や標本作成までの時間を明確化するために、幾つか追記や修正を行っております。

それでは、続きまして、その他の試験のところの御説明をさせていただければと思います。

28日間免疫毒性試験がラットで行われております。44ページ4行目からになります。

この点に関しましては、認められた所見、それから、免疫毒性は認められなかった旨、記載しております。特段コメントは頂戴しておりません。

○本間座長

特にコメントがないようですので、よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、46ページ、食品健康影響評価をお願いします。

○中井専門官

食品健康影響評価のところを御説明いたします。

まず、4行目からラットを用いた動物体内運命試験の結果を記載してございます。修正が漏れておまして大変失礼いたしました。7行目、加藤専門委員より糞中の排泄率の記載について修正いただいておりますので、本文の修正と合わせて、7行目の糞中のところは3.22%TARから14.9%TARが排泄されたという記載に修正させていただければと思います。

認められた代謝物は、尿中でCとD、糞中でCと記載してございます。

10行目からは畜産動物の体内運命試験の結果を記載してございます。10%TRRを超える代謝物は認められなかったとしております。

続きまして、13行目からは植物体内運命試験の結果を記載してございます。代謝物としましてはCグルコース抱合体及びLが10%TRRを超えて認められたとしております。

16行目からは作物残留試験の結果を記載してございます。こちらは本文の修正と合わせて修正をさせていただいております。

與語専門参考人よりいただいたコメントは、作物残留試験のところと同様でございました。

21行目からは、認められた毒性影響について記載してございます。神経毒性のところを網かけしておりますが、こちら、急性神経毒性試験につきましてなしということ、慢性神経毒性試験につきましても慢性神経毒性はなしということでしたので、網かけをとる形で進めさせていただければと考えております。

25行目からは、ばく露評価対象物質に関する記載でございます。植物体内運命試験の結果から、代謝物10%TRRを超えるものとしてCグルコース抱合体及びLが認められ、代謝物Cはラットにおいても認められていること、代謝物Lはラットでは認められていないが、植物体内運命試験の結果から、本剤の推奨使用量を使用した場合、残留値は僅かとなると考えられたと記載してございます。

以上から、ばく露評価対象物質をフロラスラム（親化合物のみ）という案で記載してございます。

続きまして、ADI、ARfDに関する記載につきましては、34行目以降に記載してございます。

ADIに関しまして、無毒性量のうち一番小さい値のものがイヌを用いた1年間慢性毒性試験の4.9 mg/kg体重/日ということでしたため、安全係数100で除した0.049 mg/kg体重/日をADIと設定する案で記載しております。

また、単回で生ずる可能性のある毒性影響に関しましては、51ページの表33にまとめてございます。今回、ARfDのエンドポイントについて御検討いただきました結果、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等につきましては、急性毒性試験や急性神経毒性試験の結果のみとなりましたので、そちらを記載してございます。一番小さい無毒性量が1,000ということですので、カットオフ値以上でARfDの設定は必要なしという案で記載してございます。

それから、参考となりますが、48ページ、カナダの状況について追記をしてございます。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価ですけれども、大きな訂正はないかと思います。

7行目、加藤先生から指摘された部分を変更したということと、18行目、與語先生から指摘されたGC-MSのデータだけだと変わるということで、こういった数字の変更です。

23行目、神経毒性は先ほどの急性神経毒性の審議の結果となりということですのでけれども、こちらは毒性の先生、久米先生、よろしいですか。

（同意の意思表示あり）

○本間座長

ありがとうございます。

ほかに修正部分はありませんけれども、食品健康影響評価につきまして、先生方、何か御意見がありましたらよろしくお願いします。よろしいですか。

ありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえて、フロラスラムの許容一日摂取量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量4.9 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.049 mg/kg体重/日。また、急性参照用量につきましては、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小量はラットを用いた急性神経毒性における1,000 mg/kg体重であり、カットオフ値500 mg/kg体重以上であることから、ARfDの設定は必要なしとするしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

ありがとうございました。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございます。

お時間が押しているところ、申し訳ないのですが、評価書の記載ぶりについて1点御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

23ページなのですが、急性毒性試験の表11、Fischerラットを用いた試験で1,000 mg/kg体重で会陰部の汚れのほか、流涎も認められております。こちらにつきましてはARfDのエンドポイントとしなくてよいと御判断いただいております、こちらでも会陰部の汚れと同様に、脚注にARfDのエンドポイントとしなかった旨を記載したほうが分かりやすいかと思ひまして、こちらの理由としましては、急性神経毒性試験のほうでは認められていないのでということで御議論いただいたところなのですが、そのような理由でよろしいか御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

○本間座長

ありがとうございます。

毒性の先生、よろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○本間座長

ありがとうございます。流涎のほうもつけるということですね。事務局のほう、同意しました。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

そうしましたら、評価書案は修正がありますので、修正したものをもう一度メールでお送りさせていただきます。

また、代田専門委員からのコメントのとおり、摂餌量減少の統計検定を求めますので、そちらの結果が出ましたら、また別途になるかと思いますが、御担当の先生方に御確認をお願いしたいと思います。

事務局からは以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

今回、結構修正がありますので、後でまた案が出てきたときに、確認のほう、皆さんにお願いいたします。

ほかに事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

食品安全委員会及び専門調査会での審議等の状況について御報告させてください。

いつもこの時間をいただきまして、農薬専門調査会での審議状況一覧と、食品安全委員会での審議等の状況ということで、前回の調査会から今回の調査会の間の食品安全委員会での審議の状況を報告させていただいたところなのですけれども、9月の初めに先生方にメールで情報提供をさせていただきましたとおり、今後はこれらの資料を統一しまして、ホームページに掲載した段階で先生方にメールで御連絡させていただくことにさせていただきました。どうぞよろしくお願いいたします。

よろしければ、日程のほうをお願いいたします。

○本間座長

続けてお願いします。

○横山課長補佐

次の調査会ですけれども、11月15日月曜日をお願いいたします。10月15日金曜日の御予定もいただいていたところなのですけれども、本日、本剤につきまして審議を終えていただきましたので、10月はお休みで、次は11月の開催とさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

以上になります。

○本間座長

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。事務局のほう、ほかに何もないうでしたら、本日の会議をこれで終了させていただきます。

どうも皆様、長い間ありがとうございました。

以上