

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第40回会合議事録

1. 日時 平成26年12月1日（月） 14:00～16:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（フルオキサストロビン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、長野副座長、井上専門委員、加藤専門委員、佐々木専門委員、
玉井専門委員、中塚専門委員、本多専門委員、森田専門委員、山手専門委員、
與語専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、海上技術参与、賀登係長、齊藤係長、木村専門職、小牟田専門職

5. 配布資料

- | | |
|---------|-------------------------|
| 資料1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料2 | フルオキサストロビン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料1 | 確認事項に対する回答資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第40回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席されております。

また、玉井専門委員ですが、今日は御都合により、16時半ごろ御退席の御予定と伺っております。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フルオキサストロビン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、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いたします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 フルオキサストロビン農薬評価書（案）。

資料3 論点整理ペーパー。

机上配布資料1といたしまして、2世代繁殖試験の確認事項に対する回答資料を御用意させていただいております。

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、事務局までお申しつけください。

○西川座長

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」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

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。

○西川座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

相違なしと判断いたします。

それでは、農薬（フルオキサストロビン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、資料2をお願いいたします。農薬評価書フルオキサストロビンでございます。

4ページ、審議の経緯が記載されております。本剤につきましては、インポートトレランスの設定ということで、いちご及びばれいしょにつきまして要請があったものでございまして、2014年9月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受け、今回御審議いただくものでございます。

6ページ、要約でございますが、中塚先生からコメントをいただいております。こちらは食品健康影響評価の御審議後に修正いたします。

7ページ、32行目、6. 構造式でございますが、このとおり構造式が示されております。この構造式の化合物につきましては、異性体としてE体とZ体が存在しますが、本剤フルオキサストロビンにつきましては、E体のものということになります。後ほど御説明させていただければと思いますが、植物体内等でE体からZ体への変換が見られております。

8ページ、7. 開発の経緯でございます。本剤はストロビルリン系の殺菌剤でございます。国内では農薬登録をされておらず、海外では米国、カナダ、EU、豪州等で登録されているものでございます。

9ページ、1. 動物体内運命試験でございます。

12行目から（1）ラット①吸収でございます。

a. 血中濃度推移につきましては、各投与群の薬物動態学的パラメータが表1に示されております。

27行目からb. 吸収率でございます。

10ページの2行目からボックスがございまして、加藤先生からいただいたコメントでございまして、消化管の値が入っているのではないかとコメントをいただいております。これにつきましては、【事務局より】①で、消化管を含めたカーカスの値を加えて算出しておりましたので、御指摘のとおり修正いたしております。

これにあわせまして、15ページの3行目からb. 胆汁中排泄がございまして、表6ですけれども、組織・カーカスと書いているところにつきましては、消化管を除いた値ということで記載させていただければと思います。

10ページにお戻りください。加藤先生からのコメント②で玉井先生とのコメントとも関連しますが、96.0%は24時間までの値だと思いますので、区別されたほうが良いのではないのでしょうかということでございます。

こちらは玉井先生のコメントが後ほどございますが、それともあわせて御検討いただければと思いますけれども、【事務局より】②ですが、投与後24又は30時間との記載で御検討をいただければと思います。

4行目から②分布でございます。

5行目から a. 体内分布でございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されております。

13行目から結果がございます。肝臓、消化管及び腎臓で放射能濃度が高かった。残留放射能の分布パターンには性別、用量、標識化合物の違いによる顕著な差は認められませんでした。

11ページの3行目からボックスがございます。加藤先生からいただいたコメントでございます。抄録の356ページに、消化管、カーカス、消化管以外のカーカスと記載しておりまして、こちらにつきまして、分布試験の投与時放射能の濃度ということでそれぞれ記載されているのですが、この違いがわからないということでございました。

申請者に確認しましたところ、抄録におきまして、消化管以外のカーカスとされているものは、報告書原文ではbody without GITとされておりまして、消化管を除いた臓器や組織の合計という形になっております。カーカスにつきましては、臓器・組織を除いた残渣の値ということでございましたので、評価書たたき台案についてもカーカスにおける残留放射能濃度としては、消化管以外のカーカスの値ではなくて、カーカスの値を記載しております。御確認をいただければと思います。

ここを細かく御説明いたしますと、抄録の356ページをお願いできますでしょうか。こちらが加藤先生からいただいた御指摘でございます。表6-1に記載されているところでございます。表6-1の下3行が二重線を引かれまして、消化管、消化管以外のカーカスとなっております。

申請者の回答でございますけれども、消化管以外のカーカスというのが臓器全部を含めたものということでございます。こちらは濃度で記載をされておりますので、単純に足し合わせてもこの値にはならないのですが、報告書で%TARの値がございまして、これに基づきますと、各組織の残留放射能濃度を足し合わせたものがbody without GITとされているところの消化管以外のカーカスになっておりまして、わかりにくくて大変恐縮でございますが、御確認をお願いできればと思います。

では、評価書にお戻りください。11ページの5行目から b. オートラジオグラフィの結果がございまして、これにつきましても、結果が表3に示されております。

12ページの1行目、いずれの標識化合物においても肝臓、膀胱、褐色脂肪及び腎臓で放射能濃度が高く、残留放射能の体内分布に性別及び標識化合物の違いによる顕著な差は認められなかったということでございます。

13行目から③代謝でございます。

13ページ、結果が表4に示されております。加藤先生からいただいたコメントが14ページのボックスでございます。[met-¹⁴C]の試料採取時間につきましては、こちらは抄録の550ページ、一番後ろのまとめのところに整理されていたところを用いたのですが、そこに記載されている数字を記載したものでございます。

反復投与群の雌の糞における未同定15.8は17.6ではないかということで、御確認くださいということでございました。先生の御指摘のとおりでございましたので、訂正いたしました。大変失礼いたしました。

13行目から④排泄でございます。

14行目、a. 尿及び糞中排泄でございます。放射能排泄率が表5に示されておりまして、いずれの標識体におきましても、大部分は投与後24時間に糞中に排泄され、投与後48時間の尿糞中の排泄率は83.7～106% TARであったということでございました。

15ページ、3行目からb. 胆汁中排泄でございます。こちらは表6の下に14行目から玉井先生のコメントがございます。先ほどの加藤先生の吸収率に関するコメントでもあったところでございますけれども、8行目の網かけ部分ですが、投与後30時間までにとなっている。この試験につきましては表6を見ていただければと思います。メトキシとクロルの両標識体で最終時間が異なっていることを踏まえまして、玉井先生からの御提案としましては、投与後24～30時間までにとしてはどうかということでございます。

その下、【事務局より】でございますが、「24～」としますと、その間も含まれるような形になってしまうので、投与後24又は30時間という案を考えております。御検討をいただければと思います。

動物体内運命につきましては、以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、9ページの29～30行目にかけて、数値の訂正がございます。これは加藤先生のコメントを受けているということですが、加藤先生、お願いします。

○加藤専門委員

吸収率のところに消化管の値が入っているかもしれないということで、そういうコメントをさせていただきました。事務局の訂正で結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

その次は11ページの3行目からのボックスで、これも加藤先生から消化管、カーカス、消化管以外のカーカスという項目があって、その関係がよくわからないということで、それに対して事務局から説明がありましたが、加藤先生、よろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

13ページの表4にも加藤先生の修正が出ておりまして、これはそのとおり修正したという事務局の説明がありました。

もう一つは、14ページの5行目からのボックスですが、試料採取時間が見つけれなか

ったということで、抄録の550ページに記載があるということですが、加藤先生、よろしいですか。

○加藤専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

15ページの胆汁中排泄について、測定が24時間と30時間の2つのパターンで行われているので、事務局の提案では投与後24又は30時間という記載ではどうかということですが、玉井先生、いかがですか。

○玉井専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

以上で動物代謝については終了ですが、何かございますか。

○玉井専門委員

確認をよろしいですか。細かいことですが、10ページの吸収率のところでは、消化管は入れるべきではないと思いますが、355ページのデータを見ていると消化管以外のカーカスも引いたことになっているのですか。通常、消化管以外のカーカスは吸収したと計算したと思うので、今すぐ計算はできないのですが、消化管以外のカーカスは吸収としたほうがいいのではないのでしょうか。

○西川座長

事務局。

○横山課長補佐

消化管を抜いた形で、カーカスとか組織は入れて計算するように整理ということでしょうか。

○玉井専門委員

消化管はよくわからないので、吸収分だと思いますので、消化管以外のカーカスは通常吸収として今まで計算していたと思いますので、そのように計算していただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのように取り扱いたいと思います。

続きまして、植物代謝と環境のほうを含めて、説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、15ページの16行目から2. 植物体内運命試験でございます。

(1) 春小麦①でございます。

16ページに表7ということで、主要代謝物が示されております。この試験につきまして

は、表7を御覧いただければと思いますが、可食部、穀粒におきましては、親化合物の異性体でございますZ体が11.8%ということで、10%TRRを超えて認められておりますが、ほかの代謝物はいずれも10%TRR未満ということになります。

與語先生のコメントが18行目でございます。表7の代謝物につきまして、%TRRが0.5以上のものをリストしたことを脚注に明記してはいかがでしょうか？ということで、表7の下に記載しております。以下の植物体内運命試験につきましても、同様に記載をさせていただきます。

20行目から（2）春小麦②でございます。

17ページに（3）春小麦③もございますが、いずれにつきましても（1）と同様の傾向でございます、穀粒でZ体が認められております。

18ページの6行目からが（4）らっかせい①でございます。主要代謝物は表10に示されております。

25行目から、與語先生からコメントをいただいております。①としてBBCHのFull name等を別紙2に記載することということで、こちらは評価書の60ページの検査値と略称のところで、過去の記載事例等を踏まえて、このように記載いたしました。御確認をいただければと思います。

19ページに與語先生からのコメントの続きでございます。②で乾燥葉部におけるE/Z体について御修正いただいております、18ページの15行からのところですが、このとおりに御修正いただいております。結果としましては、10%TRRを超えるものは認められなかったということでございます。

19ページの2行目からの（5）らっかせい②でございます。こちら（4）と同様に與語先生からE/Z比について修正をいただいております、結果につきましても表11に示されているとおりでございますが、（4）と同様の傾向という形になっております。

23行目からが（6）トマト①、20ページに（7）トマト②がございます。いずれにつきましても、19ページの29行目、主要残留物はフルオキサストロビンで、Z体への変換はわずかであったということで、代謝物M34等がわずかに認められております。

20ページの（7）トマト②につきましても、同様の結果になっております。

15行目からが植物における主要代謝経路が整理されております。

17行目、⑤でございますが、23行目に本多先生からいただいたコメントをボックスに記載しております。エーテル複合体の示す意味がわからないということで、親分子の開裂でいいのではないかという形でいただいております。

與語先生からも、本多専門委員の提案通りでよいと思いますといただいております。

25行目からが3．土壤中運命試験になります。（1）好氣的土壤中運命試験①でございます。

31行目、主要分解物としてM48でございます、21ページの1行目、推定半減期は26.8日と考えられたということでございます。

4行目ですが、(2) 好氣的土壤中運命試験②でございます。

20行目にボックスが記載されてありますが、與語先生からのコメントでございます。

5行目の網かけの部分で「シルト」でございますが、ここだけ土壤分類用語ではなくて、土壤の構成要素となっているということで、「シルト質壤土」ではないかという形で御指摘をいただいております。抄録報告書にシルトと記載されていたところでございますけれども、御検討いただければと思います。

結果につきましては、表12に示されておりました、17行目ですが、推定半減期は壤質砂土で319日、シルトで12.1日及びシルト質壤土で47.1日と考えられたということです。

22ページ、4行目からですが、(3) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験でございます。

與語先生から6～7行目で御修文をいただいております。この試験につきましては、12行目、主要分解物としてはM48E及びM40でございます、推定半減期は195日と考えられたということでございます。

19行目、(4) 土壤表面光分解試験です。

推定半減期は23ページの表13に示されております。主要分解物はZ体ということでございます。

表13の下に本多先生からのコメントでございます。表13の一番右の自然太陽光と書かれているところでございますが、東京と書かれているが、これはこれでよいということですねといただいております。本多先生のコメントに基づきまして、自然太陽光のところは北緯35度（東京）という形で修正いたしております。

10行目からが(5) 土壤吸脱着試験です。Freundlichの吸着係数及び脱着係数は表14に示されております。

20行目からのボックスですが、與語先生からのコメントで、網かけ部分の「シルト」につきましても、同様にコメントをいただいております。

22行目、(6) 土壤吸着試験でございます。

結果が24ページに記載されておまして、1行目からですが、Freundlichの吸着係数は29.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数は542ということでございました。

5行目からが4. 水中運命試験になります。

(1) 加水分解試験でございます。結果としましては、半減期は1年以上と推定されたということでございます。

15行目から(2) 水中光分解試験①でございます。この試験につきましては、20行目以降で結果が整理されておりますが、両標識体とも主要分解物はZ体やM36等ということでございます。

25ページに、この試験につきましのボックスが記載されております。本多先生、與語先生からいただいた修文についてのコメントでございます。半減期につきまして、抄録に従って、平均値を記載することということ。

また、與語先生から、修文の指摘とあわせてコメントをいただいております、24ペー

ジの30行目以降が與語先生、本多先生からいただきました御修文でございます。

この試験につきましては、35行目で、本多先生から平均値をいただいたところでございますが、半減期が平均4.1日と推定されたということで、自然太陽光換算で41.4日ということとございました。

25ページの2行目から（3）水中光分解試験②でございます。この試験も（2）と同様に8行目以降に結果を整理されておりますが、Z体やM36等が分解物として認められたということです。

28行目からボックス、本多先生のコメントでございます。こちらにつきましては、本文18行目から本多先生に修正をいただいております、それにあわせてコメントをいただいたものでございます。

與語先生のコメントがその下でございますが、①は4行目につきまして修正いただいたところで、添加量について修正いただいたものです。26ページにボックスの続きがありますが、試験期間の最後の96時間後の添加量というのは理解できないということです。

②につきまして、25ページの18行目で、こちらは本多先生から修文をいただいたところについてのコメントでございます。

この試験から得られた半減期につきましては、23行目に記載されているとおりでございます。

26ページの2行目から5．土壤残留試験でございます。推定半減期は表15に示されているとおりでございます。

12行目から6．作物残留試験でございます。フルオキサストロビン、Z体並びにフルオキサストロビン及びZ体の合計の最大残留値につきまして、それぞれ散布当日に収穫されました、いちご（果実）におけます0.934 mg/kg、0.0520 mg/kg及び0.984 mg/kgということとございました。

植物、環境は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、15ページからです。主に記載整備が與語先生から幾つか出ておりまして、特に問題はないかと思います。

18ページの25行目からのボックスで、BBCHのFull nameを別紙2に記載するというところで、それを記載したということですが、與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

E/Zの比についての修正もいただいております、そのように修正されていると思います。あとは幾つかの記載整備がありまして、少し飛びまして、21ページの20行目からのボ

ックスで、與語先生から「シルト」という用語ではなくて、「シルト質壤土」ではないかという御意見が出ております。與語先生、補足をお願いできますか。

○與語専門委員

私ももう一回ちゃんと調べたいのですけれども、土壌の分類の一つがシルトなのですね。粘土とかシルトとかあるので、これは構成成分しか書いていないので、もともとが間違っている可能性があります。ただ、これはサイズごとの含量が書いてあるかを戻って調べて、どれに相当するか調べてお知らせするのもよろしいでしょうか。

○西川座長

お願いします。21ページの5行目の文章を読みますと、「シルト（ドイツ）及びシルト質壤土」という言葉が出てきますが、最初の「シルト」を「シルト質壤土」に変えると同じ言葉が続くような気がしますけれども、これは問題ないですか。

○與語専門委員

そのときはどうしたらいいですか。「シルト質壤土（ドイツ）」としてしまうのか、通常の書き方にしてもらえばいいとは思いますが。

○西川座長

では、與語先生に検討していただくことにしたいと思います。

事務局それでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

また記載整備がありまして、23ページの8行目からのボックスに、北緯35度で、抄録では東京と書かれているというコメントが本多先生から出ておりまして、「北緯35度（東京）」にするという事務局の御説明があったのですが、本多先生、いかがですか。

○本多専門委員

実際にどういうふうにやっているのか、私は正確に知らないのですが、この抄録には東京と書かれていて、いただいた案は北緯35度という案だったと思います。農薬のテストガイドラインには、北緯35度（東京）に換算することというようなものがあったので、同じことを書いてあるのだらうなと思ったので、このようなコメントをさせていただきました。通常、書かれている書き方で、抄録に東京と書いてあるから、こういうふうに書くのが一番いいのかもしれないです。

○西川座長

そのとおりでよろしいですね。ありがとうございます。

25ページの冒頭のボックスを受けて、24ページの31行目から修正が出ておりますが、本多先生、與語先生、この修正で問題はありませんか。

○與語専門委員

私のほうは問題ありません。

○西川座長

ありがとうございます。

25ページの28行目からのボックスを受けて、25ページの19行目から修正がなされております。與語先生から28行目からのボックスの①のコメントの後半部分で試験期間の最後の96時間後の添加量というのは理解できないということですが、これは補足をお願いできますか。

○與語専門委員

通常、これは試験をするときの最初の投下量ですね。25ページの4行目からですが、となるように添加しとあります。これはトータルで96時間、試験をしているわけですから、その96時間後に添加したというのはおかしいということで、これは全部消しても話は通じるかなと思って、それでコメントをさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

このコメントを受けて、既に修正がなされているということですね。

本多先生からもコメントが出ていて、その御指摘のとおりになっているかと思いますが、よろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、毒性のほうに行きたいと思います。一般薬理から刺激性・感作性試験まで説明をお願いします。

○丸野専門官

それでは、26ページの21行目から7. 一般薬理試験でございます。

表16に結果が整理されておりました、27ページに続いていますけれども、中枢神経系、呼吸器系、循環器系、いずれも影響なしと結果が報告されております。

4行目から8. 急性毒性試験でございます。

表17に結果が示されておりました、LD₅₀がございますが、井上先生から13行目にボックスがございます、LD₅₀について指摘ございました。こちらにつきまして、評価書に記載されている値が2,500ということで、これで表17を整理いたしました、先ほど座長、副座長に御確認をいただきまして、御意見をいただきました。

これは最高用量が2,000ということで、一方で毒性等級法に基づいてLD₅₀が2,500になっているということですので、脚注で試験当時のガイドラインに従ってLD₅₀がこのとおりに得られた旨の脚注をつけたほうがいいのではないかと御意見をいただきましたので、御紹介いたします。御検討をいただければと思います。

28ページの2行目からが（2）急性毒性試験（ラット）でございます。この試験につきましては、6行目、いずれの投与群におきましても検体投与による影響は認められず、急性神経毒性は認められなかったということでございます。

11行目、9．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。

14行目、ウサギの眼粘膜において軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかったということ。

17行目ですが、皮膚感作性は陰性であったということでございます。

急性毒性は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

ここでは1つだけですね。27ページの表17、急性毒性試験の表ですが、経口投与の試験でのLD₅₀が2,000ではなくて、抄録どおり2,500にすべきではないかという井上先生のコメントを受けてのことです。

事務局の説明がありましたように、この当時のガイドライン上は2,500と書くのがよいかと思いました。ただし、その後、ガイドラインが改定されておりまして、そのガイドラインに従えば2,000とするのが適当ではないかと考えております。

井上先生、それでいいですか。

○井上専門委員

結構です。

○西川座長

では、今後のこともありますので、そのような取り扱い方をしていきたいと思います。

続きまして、亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、28ページの20行目からが10．亜急性毒性試験になります。

（1）4週間亜急性毒性試験（ラット）①でございます。毒性所見が29ページの表19に示されております。

表の下、10行目からですが、長野先生からのコメントがボックスに記載されております。前立腺小型化につきまして、精嚢小型化と同様にFisher検定で有意だと思いますとコメントをいただいております。このことについて申請者に確認しましたところ、前立腺についても統計学的に有意という回答がありましたので、表を修正しております。

30ページ、ボックスにコメントが記載されております。

長野先生からのコメントが一番上でございます。31ページに（2）4週間亜急性毒性試験（ラット）②が続きますが、この（1）と（2）におきまして、同じ施設で行った週齢以外の試験条件が全く同じ試験であるにもかかわらず、毒性所見が異なっているということでコメントをいただいたものでございます。

①は、毒性所見が異なる理由について、申請者に確認をしたほうがいいということ。

②は、週齢が原因と考えられるならば、試験開始時の週齢として（１）は雄4週齢、雌5週齢、（２）は雄5～6週齢、雌6～7週齢を記載したほうがよいのではないかと考えています。

山手先生からのコメントがその下にございます。この試験で雄に比べて雌の変化が軽度であることは、少し議論をする必要があるかもしれないということでございます。

井上先生からいただきましたコメントがその下にございますが、①につきまして、雄の10,000 ppm投与群の精囊及び前立腺小型化につきまして、病理学的には萎縮とするのがよいと思いますという形でいただいております。

②で、の肝グリコーゲン減少につきまして、有意差がついているということで、この変化につきましても投与の直接影響ではなく、体重増加抑制による全身状態の悪化を示していると思いますとコメントをいただいております。

③につきましては、2,500 ppm以上の精巢、精巢上体、精囊及び前立腺の変化は、投与物質の直接影響ではなくて、体重増加抑制による二次的な変化だと思っておりますとコメントをいただいております。②の試験より若齢の動物を用いたため、生殖器への体重増加抑制や雄性生殖器への影響が大きくなったことが考えられるということです。

④につきましては、雄2,500 ppm以上投与群の甲状腺における濾胞上皮細胞の扁平化につきましても、体重増加抑制による二次的な変化ということでございます。

その下の【事務局より】でございますが、長野先生から御指摘をいただきました点につきまして、申請者に確認いたしましたところ、以下の回答が得られました。なお、資料作成後に申請者から一部、文言の修正等がございまして、口頭で恐縮ですけれども、あわせて御説明させていただければと思います。

その下に文章の記載がございまして、2段落目、申請者から追記の申し出があったところですが、この副腎皮質細胞の空胞化は、一般に対照群にも見られる変化という旨の追記ということです。

また、その下の行、精囊及び前立腺の小型化につきましては、体重増加量の減少に関連するもの。肝臓のグリコーゲン減少につきましては、これも事後で申請者から修正依頼が来たものですが、これも体重増加量減少によるものと考察するということです。ハーダー腺のポルフィリン量増加、甲状腺濾胞上皮の扁平化につきましては、生物学的に誤差の範囲であると考えられるという形でございます。

これにつきましては、先ほど親委員の先生からいただいたコメントがございまして、それを御紹介させていただければと思います。精巢と精巢上体の所見につきまして、片側か両側か、どちらなのかと指摘がありました。こちらにつきましては報告書を確認したところ、片側、両側とも区別されずに、あわせて所見として整理しておりました。

また、座長、副座長から先ほどいただいたコメントで、有意差が認められていないものは記載する必要はないのではないかとという形のコメントをいただいておりますので、こち

らにつきましても御検討をいただければと思います。

31ページ、(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)②でございます。毒性所見は表21に示されております。

井上先生からのコメントが20行目からでございます。摂餌量減少が観察されたタイムポイントを記載すべきだということではございますが、こちらは雌の10,000 ppmのところですが、体重増加抑制のところも抜けてございまして、失礼いたしました。

こちらは7日後という形で当初は記載していたのですけれども、先ほど座長、副座長に御相談をしたところ、投与1週間後のような形で、7日ではなくて1週間にしたほうがいいのではないかとということでございました。

22行目から(3) 13週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

32ページ、5行目から【事務局より】で記載しておりますが、免疫毒性試験群の平均検体摂取量につきまして、申請者から報告されましたので、表22に追記しております。

毒性所見は表23に記載されております。

33ページ、表の下3行目から、長野先生のコメントと井上先生のコメントをボックスで記載しております。

長野先生からのコメントでございますが、カルシウム増加を雌の2,000 ppm以上で考慮したほうがよいということで、その真上の表に長野先生案ということで記載をさせていただいております。これに基づくならば、雌のNOAELが250 ppmに下がるということになりまして、32ページの13行目から、長野先生のコメントに基づいた修正案という形で、雌のNOAELを下げる旨の修正をしております。こちらは御確認をいただければと思います。

33ページにお戻りください。井上先生からのコメントが3行目からのボックスにございますが、①雌16,000 ppm投与群の赤血球減少につきましては、軽微な減少であり、投与終了時に他の赤血球関連パラメータに有意差はないということ。

②のほうですが、雄8,000 ppmの尿潜血反応陽性につきましては、雌雄とも本変化には対照群との有意差は見られず、尿路系への影響を示唆するための記載かと思いますが、削除してよいと思うということで、①、②ともに削除とコメントをいただいております。

5行目、(4) 13週間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

毒性所見は34ページの表25に記載されております。

4行目からボックスがございまして、【事務局より】で先生方に事前に御確認をお願いしていたところでございますが、肝臓の変化につきまして、報告書でCentrilobular hypertrophy and cytoplasmic changeと記載されていまして、それも踏まえまして、所見名を小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞質変化として御確認いただいたものでございます。

長野先生、山手先生から、事務局案で問題ないとコメントをいただいておりますが、井上先生からのコメントはその下でございますが、事務局案どおり、あるいは変性という記載でどうかという形でコメントをいただいております。

5行目から、2つ目のボックスです。井上先生からのコメントでございます。

①雄7,000 ppm投与群の赤血球、ヘモグロビン減少には有意差はあるものの、軽微な減少なので削除してもよいということで、議論の結果、記載を残す場合は、雌についても検討すべきではないかという形でいただいております。

こちらは87ページに血液学的パラメータが記載されております。雄につきましては、赤血球、ヘモグロビン減少が表にございますが、雄でとるのならば、雌についても検討すべきではないかということで、雌のほうの数値も御確認いただければと思います。赤血球につきましては、雌では最高用量で有意差はございません。ヘモグロビンにつきましては、最高用量で減少の有意差がついておりますので、記載すべきかどうか。あるいは全体を削除すべきかどうかにつきましても御検討をいただければと思います。

②ですが、雌7,000 ppm投与群の肝細胞水腫性変性（1例、軽度）について、1例だけの発生ですが、肝臓への影響を示唆するため、記載してはどうかとコメントをいただいております。

③雄7,000 ppm投与群の腎絶対及び比重量につきましては、血清生化学検査、病理組織学的検査で所見が見られていないので、削除してはどうかというコメントをいただいております。

7行目からが（5）13週間亜急性毒性試験（イヌ）①でございます。

35ページ、毒性所見が表27に示されております。

36ページにボックスがございます。長野先生からのコメントで、1つ目のボックスでございます。800 ppm以上投与群の雌のTPの減少につきましては、アルブミン減少と同様に最高用量にすることという形で御指摘いただいております。

井上先生からのコメントでございます。①ですが、摂餌量減少（投与1日以降）ですけれども、この表現だと試験期間を通して摂餌量が減少していたようにとらえられるということで、投与後1～8日、1～12日のように、投与早期に限った表記にしてくださいとコメントいただいております。

②として、雌が3,000/2,500 ppm投与群のヘモグロビン、ヘマトクリット減少につきましては、軽微な減少で持続されなかったということで、削除してもいいのではないかと。

③ですが、雌雄800 ppm以上投与群のALP増加は、同様に肝細胞障害を示唆する所見が得られなかったもので、削除してよいのではないかとということでございます。

④雌雄800 ppm以上投与群の肝細胞肥大は、抄録に泡沫状という記載がございまして、肝細胞肥大（泡沫状）としてはどうかという形でいただいております。

その下の【事務局より】ですが、最高用量群の雌雄で投与1及び2週に体重減少が認められておりますが、摂餌量減少が投与1日後から認められているため、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。

このことにつきまして、長野先生、山手先生、井上先生から了承という形で御回答をいただいております。

3行目からが（6）13週間亜急性毒性試験（イヌ）②でございます。こちらは2用量で実施された試験のため、参考資料ということでございます。37ページ、この試験につきましては、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められませんでした。

7行目からが（7）13週間亜急性神経毒性試験（ラット）ということで、結果が15行目以降です。最高用量の雌雄で体重増加抑制が認められ、亜急性神経毒性は認められなかったということでございます。

21行目からが（8）28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。いずれの投与群でも検体投与による影響は認められませんでした。

亜急性は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、28ページからです。4週間のラットの試験についていくつかのコメントが出ております。

1つは、29ページの10行目からのボックスにある、精嚢小型化とともに前立腺についても同様の所見があるのではないかとという長野先生のコメントに対して、申請者に確認したところ、前立腺についても小型化あるいは萎縮の有意な変化があったということです。したがって、表の中では精嚢及び前立腺として、その小型化について、30ページのボックスですが、井上先生から萎縮とするのがよいのではないかとということで、私も萎縮のほうがより適切かなと考えます。よろしいですか。

○井上専門委員

私から萎縮という言葉は提案したのですが、その後に出た申請者からの言葉で形態学的には正常でありとありまして、もしかしたら成長不全みたいな形で組織学的には精細管には変化はないのだけれども、全体が小さいという可能性があるかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

結論はどちらですか。小型化でよければ、小型化でもいいと思います。

○山手専門委員

農薬抄録の241ページの下には、精巣のアポトーシス小体があったとか、精子残渣が認められたとかいう言葉がありますので、精子の形成が十分できていないと。そういう意味では組織学的に正常とは言えないと思いますが、間違いなく体重減少による萎縮という所見を反映していると思いますので、萎縮でいいかなと思います。

○西川座長

萎縮でよろしいですね。ありがとうございます。

コメントで大きなところは、ラット①の試験とラット②の試験、同じ施設で年代は少し違うのですが、同じ4週間試験で認められた所見がかなり違うということで、長野先生からコメントをいただいております。それに対して申請者から、いくつかの所見について

は、要するに生物学的な誤差の範囲の中にある所見であるという回答が出ております。

これについてはどのように扱ったらいいかということですが、事務局から少し説明していただいたように、多くの所見は精巢を含めて、体重増加抑制を伴う変化である可能性が高いと思いますので、1つのやり方として、統計学的に有意差のないものは削除していくというやり方はあるかと思いますが、そのあたりについてはいかがですか。長野先生。

○長野副座長

今回の①と②を見ますと、データがかなり違う。ただし、行っている施設は同じですし、方法も同じです。違うところは動物の週齢が、①は4週齢から始めているけれども、②は5～6週齢ということで、①は普通の実験に比べますと、あまりにも早過ぎる週齢で始めている試験だと思います。

私は申請者から週齢について回答があるかと思ったのですが、そういう回答はなくて、ちょっと困ったなという状態ですが、体重への影響を見てみましても、①の雄は最終が80%くらいまで落ちている。ところが②は途中で一時下がりますけれども、最終では有意差がないという変化です。そうしますと、今、井上先生から指摘があったように、体重への影響が反映している可能性が強そうな気がします。

ですから、座長から話がありましたように、できるだけ簡素化したほうがいいかなと思いついて、有意差のないものは書かずに、有意差のあるデータだけ客観的に載せるという方法がいいかなと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの長野先生の御意見に対してはいかがですか。山手先生、お願いします。

○山手専門委員

この2つの試験、特に①の試験では、私のコメントで、雄ではさまざまな組織変化があらわれていて、雌では出ていないと。その回答として申請者から、体重増加抑制があったことを反映した内臓の所見ですということが書かれていますので、そう考えると雌の所見が①では、ほとんど組織所見がなかったということは、それを反映しているのかなと思います。

一方、②のほうでは、雌のほうでも体重増加抑制が出ていますので、雄の10,000 ppmですか。それが雌でも②のほうでは、スタートした週齢は違いますが、それが同じようにならわれているのかなと思います。そういう意味では、有意差のある所見のみをセレクトするというには異論はありません。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、表19からいくつかの所見が削除ということになりますが、事務局で確認の上、無毒性量の変化にもかかわりますので、一番下の500 ppm以上の雄で見られた副腎皮質細胞の空胞化も有意差がないのですけれども。

○丸野専門官

これは2,500 ppmで有意差がございますので、1つ上に上がるという形にさせていただければと思います。そうなりますとNOAELが雄のほうで500 ppmということで修正させていただきたいと思います。

○西川座長

副腎の変化を上2,500 ppm以上に持っていくということ。そのほかいくつかの所見も削除となりますが、甲状腺の扁平化は。

○丸野専門官

最高用量のみで有意差がございますので、こちらにも上に行きます。

○西川座長

上に行くのですね。精細管基底部アポトーシス小体は。

○丸野専門官

こちらは最高用量にも有意差はございません。

○西川座長

あとは一番高い用量だけですので、適宜必要に応じて削除ということになるかと思います。

井上先生から、肝グリコーゲン減少とか直接影響ではないということで、これは直接影響ではないから削除というようなコメントですか。

○井上専門委員

体重増加抑制に伴う二次的な影響だと思いましたが、削除してもいいと思いました。

○西川座長

二次的な影響であっても、おおものの毒性に関係が深いようなものは記載するようにしておりますので、あえて削除をする必要はないかと思います。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

そうですね。確かに体重減少を反映した所見で、有意差がないものは削除。ただし、有意差があるものは残しておくのが、私はいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは全て済みになったと思いますので、続けます。

31ページのラット4週間試験②について、表21の中に所見の見られたタイムポイントを記載したほうがよいという井上先生の御意見ですが、補足をお願いいたします。

○井上専門委員

私のコメントで抄録のページが書いてあって、73となっていますけれども、間違いで248です。その248ページを見てみますと、雌の最高用量の摂餌量減少は投与後3日だけで見られたということなので、そのワンタイムポイントのみの摂餌量の減少は、私自身は削って

もいいと思っているのですが、あるいは掲載するのであれば、そのワнтаイムポイントだけだったということを明記するべきかと思っております。

○西川座長

今のは、抄録の248ページの一番上ですか。

○井上専門委員

真ん中です。

○西川座長

摂餌量ですね。これ1個しか書いていない。わかりました。

長野先生、御意見をお願いします。

○長野副座長

確かに一時的なので、切ってしまうというのも十分あると思います。賛成です。

○西川座長

よろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

事務局、大丈夫ですか。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

お願いします。

32ページの表22、これはラットの13週間試験ですが、免疫毒性群における平均検体摂取量が追記されているということです。申請者に確認した結果、追記したということです。

表23がラット13週間試験のまとめの表ですが、これに対して幾つかのコメントが出ておまして、まず、長野先生から雌の2,000 ppm以上におけるカルシウムの増加を考慮したほうがよいということですが、長野先生。

○長野副座長

抄録の76ページの表の下から2段目にカルシウムのデータが出ております。雄ですと10,000 ppmと8,000 ppmともに、投与4週、投与終了時ともに有意な増加があります。雌のほうですけれども、2,000 ppmで投与終了時に有意な増加がありまして、16,000と投与終了時ともに増えております。したがって、雌のほうも2,000 ppmから記載したほうがよいと思いました。

○西川座長

2,000 ppmでもわずかですけれども、確かに有意に増加しているようですので、そのようにしたいと思いますけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

33ページの3行目からのボックスの井上先生のコメントで、1つは雌の16,000 ppm、最高用量群における赤血球の減少は先ほど同様の理由で、軽微で他の赤血球関連パラメータに差がないので、毒性影響としないほうがよいという御意見です。

これについてはいかがでしょうか。同様のコメントが他の試験でも出ておりますが、通

常、最高用量群における変化であるので、軽い変化とはいえ、有意な変化は削除しない方向で評価しておりますけれども、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

まず、基本的に有意差があれば、とるというのが基本だと思います。その上で、有意差のないものにつきましても、関連のあるというデータ、あるいは抄録上、申請者が影響としているものは基本的に入れたらどうでしょう。

今回の潜血の影響ですけれども、抄録の表を見ますと発生数が変わっていないです。抄録の78ページの表の一番上ですが、潜血反応はコントロールが3週で1、終了時で2、8,000 ppmも3週で1、投与終了時が2です。井上先生がおっしゃるように差がないように見えます。ただし、申請者の文章では、発生数あるいは程度の増加ということが書いてありますので、多分程度が増加しているのかなと私も思いました。したがって、膀胱への影響がありますし、記載したほうが適当かと判断しました。

○西川座長

赤血球の減少だけではなくて、尿潜血反応の陽性を込みで議論すべきかと思いました。長野先生、ありがとうございます。したがって、まず、尿潜血反応が意味のある変化であるとしたら、それに関連して貧血が起こる可能性もあるわけなので、そういう意味からも赤血球の減少は有意な変化であろうと考えますけれども、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

それとあわせて、78ページを見ますと、有意差はないですけれども、最高の8,000 ppmの試験終了時に雄2例、雌3例、ここにも所見が残っているということになっていますので、より重篤であるという理解ができると思います。残したほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この2つの所見は残す方向にしたいと思うのですが、井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

先生方の御意見に同意します。今の試験について、赤血球だけということでは言っているのですが、例えば、言い過ぎになってしまうかもしれませんが、血色素量とかヘマトクリットが、投与終了時ではないのですが、投与4週あるいは5週のところで下がっています。これについては言及しなくても大丈夫でしょうか。

○西川座長

雌では投与4、5週でヘモグロビンが低下していますね。ヘマトクリットは雌で最高用量の投与4、5週で下がっています。関連すると言えば、関連するのですが、いかがでしょうか。

○長野副座長

これは最初の4週と5週にあって、投与終了時に消えてしまいますので、これはとらない

ほうがいいと私は思いました。

○西川座長

私もそう思いますけれども、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

確かにこういう血液、血液生化学的なパラメータというのは、経時的に見れば一過性であったり、非常に軽微であったり、とるのはなかなか難しいのですけれども、そういう意味では雌の16,000 ppmの赤血球は4、5週の投与終了時もどちらも下がっているのは確かですね。その一方で、ヘモグロビンは継続性というか、持続性がない。ただ、この2つは同時に動いているパラメータであるということを考えれば、申請者もとっていませんし、とらなくてもいいかなと思います。非常に難しいところは確かです。

○西川座長

皆さんの御意見を総合しますと、とらないほうがよいということですので、そのようにしたいと思います。

次は、マウスの13週間試験で、33ページ以降で、表25にまとめの表があります。ここでは肝臓の変化についての所見名について、当初は肝細胞質変化という事務局の提案があったのですが、原語を確認したところ、cytoplasmic changeとありますので、妥当な用語かと思います。

それについて、長野先生、山手先生から、それでよいというコメントが出ておまして、井上先生からも提案のとおりでよいかもしれないという御意見が出ておりますので、肝細胞質変化という用語でいきたいと思います。

34ページの5行目からの井上先生のコメントで、これも同じで赤血球及びヘモグロビンの減少に関するもので、軽微であるから削除をしてはどうかということですが、これも同様でいいですね。先ほどと同じように、軽微であっても最高用量群における有意な変化であるということから、あえて削除せずにこのまま残すということにしたいと思います。

○井上専門委員

今の赤血球については同意ですけれども、雌のほうで今度は赤血球には有意差がないのですが、ヘモグロビンとヘマトクリットは有意差があります。

○西川座長

何ページですか。

○井上専門委員

抄録の87ページです。今度はさっきと逆で、ヘモグロビンとヘマトクリットが有意に下がっているというのが雌で見られているのですが、これについてはどうしますか。

○西川座長

ヘモグロビンですね。雌では赤血球の減少はないけれども、それに関連するパラメータとしてヘモグロビンの減少があるのではないかということですが、いかがでしょうか。長野先生。

○長野副座長

87ページの表を見ますと、今、井上先生がおっしゃったように、ヘモグロビンは450 ppmの最低用量から下がっている。ヘマトクリットは1,800 ppmまで下がっているということで、有意差が出ておりますので、切る理由はないですね。そういう意味では、ヘモグロビンが一番下まで、ヘマトクリットが1,800 ppmとなるのかと思います。

○西川座長

そうしますと、一番低い用量からヘモグロビンの減少をとるということになりますけれども。

○長野副座長

なかなか苦しいのですが、そういう意味では井上先生がおっしゃるみたいに、雄を含めて切ってしまったほうが話は簡単ですが、素直に見ると、なかなか切りづらいのかなと思います。用量との関連性ですが、確かに1,800と7,000の差がありますね。そこでほとんど差がないということから、用量相関性が少ないという判断をするかどうかです。

○西川座長

結構難しいのですが、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

先ほどの議論の中で、一過性でしたけれども、赤血球の数が減少して、ただし、ヘモグロビンには変化がないという議論をしたのですが、そういう関連からしますと、確かに井上先生が言われたように雌のヘモグロビンの450以上は用量相関性で減少していると。それと関連して見るならば、赤血球数は減少していませんが、ヘマトクリットが1,800と7,000で下がっている。そのパラメータの相互の関連、2つ以上のパラメータが動いているという意味では、雌の1,800以上のヘマトクリットとヘモグロビンは採用できるかなと思います。雄の7,000の赤血球数の減少とヘモグロビンの減少、そういう意味では2つのパラメータが関連しているという意味では、強い毒性とある程度は言えるかと思います。

○西川座長

そうしますと、雌におけるヘモグロビンの減少については、1,800 ppm以上のところに記載するということですか。

○山手専門委員

その場合は、ヘマトクリットも下がっているということも含めて、両項目を入れたほうがいいかなと思います。

○西川座長

今の御意見について、井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

この部会のルールに従って言うなら、山手先生の御意見が妥当かと思いますが、それでいいと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

事務局、フォローできていますか。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

あとは34ページの5行目の井上先生のコメントの②について、雌7,000 ppm群の1例だけに見られた肝細胞水腫性変性を追記してはどうかということですが、これは井上先生、補足をお願いします。

○井上専門委員

10例中1例だけの变化ではあるのですが、正直、小葉中心性肝細胞肥大とか、肝重量の増加だけであれば、毒性ではないというのが個人的な意見です。ただ、今回は雄に小葉中心性肝細胞肥大という食品安全委員会でとる所見があつて、それにもしかしたら関連するかもしれない変化が雌の1例で出ているので、記載してはいかがかという提案です。

○西川座長

1例だけですし、軽度の変化ということでもありますので、表25の中に入れるのは少しまずいかなという気がしますけれども、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

抄録のほうにかなり長く申請者は書いてきてはいるのですが、雄のほうで肝臓への変化が多いにもかかわらず、そうした変化がなくて、雌だけにあって1例だけの変化ということでは、座長のおっしゃるように、入れないほうが私も適切だと思います。

○西川座長

山手先生、いいですか。

○山手専門委員

これは今、井上先生が小葉中心性肝細胞肥大あるいは肝細胞の細胞質変化というのに関連すると言われたのですが、90ページの中ごろにある説明を見ると、この水腫性変化はあくまでも細胞1個単位、あるいは小集団の肝細胞に軽度の水腫性変化が見られた。細胞質は空胞化をしていたというような記載になっていますので、そういう意味では本態が違ふと思います。そういう意味では、1例で有意差がないということでは、採用しなくてもいいと私は思います。

○西川座長

そのようにしたいと思います。

その下の③ですが、腎臓の絶対重量、比重量の増加については、確かに生化学的検査でも病理検査でも明らかな所見はないのですが、一応ルール上、絶対重量、相対重量が変動した場合には毒性と考えるということ。それと、やはりこの剤では腎臓への影響を考慮する必要があるという観点から、この所見は残したいと思いますが、よろしいですね。井上先生、いいですか。

○井上専門委員

ルールに従ってということであれば、残していいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

続きまして、35ページのイヌの試験についても同様の所見が出ておりまして、雌の最高用量群におけるヘモグロビンとヘマトクリットの変化。これも同様の理由で削除してよいという井上先生のコメントが出ておりますが、これは最高用量群に見られた変化で、用量相関性は検討できないという観点から、有意な変化でもあるようですから残したいと思いますが、よろしいですね。

○井上専門委員

はい。

○西川座長

あとは順番からいきますと、長野先生から、総タンパクの減少はアルブミンの減少と同様に、最高用量の群の所見として加えたほうが整合性がとれるということですが、これは長野先生。

○長野副座長

抄録の96ページの表に出ております。雄のほうはアルブミンだけが29週以降、最高用量で下がっていて、一時的に800 ppmで1週だけ下がっているところがあります。雌のほうは総タンパク、アルブミンともほぼ同じ傾向で、2,500 ppmは継続的に下がっていて、800 ppmは一時的という変化なので、両方の整合性をあわせると2,500のみで雄はアルブミン、雌は総タンパクとアルブミンの両者が下がっているという読み方でいいと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。それでよろしいかと思しますので、特に反対がなければ、そのように進めたいと思います。

順番が前後しますが、アルカリホスファターゼの増加、これは雄雌とも800 ppm以上で認められていることになっていますが、これは削除したほうがよいという井上先生の御意見ですが、補足をお願いします。

○井上専門委員

こちらにコメントをさせていただいたように、数値としては大きかったようですが、肝障害パラメータが動いていないということと、病理組織学的に肝細胞障害を示すような所見が見られなかったということを根拠に、あとは申請者のコメントでヒストリカルコントロールを超えているが二次的影響の可能性とかが書いてありましたが、毒性変化ととらなくていいかなと思いました。

○西川座長

背景データを超えているけれども、直接影響ではないから二次的影響である。したがって、削除という御意見ですか。先ほど言いましたように、二次的な影響であっても重要な

ものは表に盛り込むことにしておりますので、そういう観点からはやはり残すべきかと思いますが、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

96ページ、これを見る限りは、私はイヌの試験で数値的には2倍近く、あるいは2倍以上になっていますので、残しておくほうがいいと思います。恐らく肝臓の何らかの毒性変化は肝細胞肥大とかありますので、それを反映しているということは言えると思います。

○西川座長

長野先生。

○長野副座長

私も800 ppm以上で採用したほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、36ページの冒頭のボックスの井上先生の④ですが、肝細胞肥大について、抄録を見ると泡沫状という記載があって、特徴的な所見ではないかという理由から、所見として「肝細胞肥大（泡沫状）」としてはどうかという御提案が出ています。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

肝細胞肥大があって、私は泡沫状だったらば、腫脹、**Swelling**というような所見だと思います。表を見ますと、肝細胞肥大という用語しか使っておりませんので、そのまま抄録の用語を使っておけばいいように思いました。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

もし泡沫状という言葉を残すのでしたら、意義をある程度、議論しておかないといけませんと思いますけれども、井上先生、何か意義として強調すべきことがあれば、この専門調査会で残さないといけないと思います。

○井上専門委員

どういうタイプの肝細胞肥大だったかを示してはいかがかなということで、この提案をさせていただいたのですが、たたき台の35ページの7行目から、さまざまな薬物代謝酵素の増加があったということで、このような変化が恐らくこの泡沫状につながる変化なのかと思って見ました。もちろん用語として肝細胞肥大だけで十分というのでも構わないと思いますけれども、どういうことが起きたかを示唆してはいかがでしょうかというような提案です。

○山手専門委員

今の所見は102ページの上の表を反映しているのですね。申請者の泡沫状という言葉に疑問に感じるのは、その下に対照群と100で、精巣上体で空胞化という言葉も使っていま

す。そういう意味では、特別微細な変化をとったのかもしれませんが、申請者の抄録がもしオープンになれば、空胞化と泡沫化の区別を私たちも明確には説明しにくいということも含めれば、削除しておいて、肥大という言葉进行全面に出すのが適切かと思います。

○西川座長

私も皆さんの意見と同じで、泡沫状と書いてしまうと意義を明確にしないといけなくなるので、抄録を拝見した限りでは、所見として、これを加えるべきということを強調しているわけではないので、泡沫状というのは紛らわしいので、あえて書かないほうがよいかと思います。そのようにしたいと思います。

あとは36ページの井上先生の①です。これも先ほどと同じように摂餌量の減少についてですが、補足をお願いできますか。

○井上専門委員

今のたたき台のままの表現ですと、投与後1日からずっと試験期間を通して摂餌量が減っていたととられてしまうような勘違いをされる場合があると思いますので、どのタイミングで摂餌量が減っていたかを明記するべきではないかということでコメントをさせていただきました。

○西川座長

観察されたタイミングを具体的に書いたほうがわかりやすいということですね。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野副座長

摂餌量のデータは92～93ページに書いてありまして、かなり散発的にばらばらと出ていて、特に初期ですね。そういう意味では井上先生がおっしゃったように、最初の忌避の影響が出ているのかなという気がします。そういう意味では、私もこれは摂餌量の変化はとらなくてもよいように思いますので、賛成いたします。

○西川座長

摂餌量の減少そのものを削除するということですね。

○長野副座長

そうです。

○西川座長

井上先生の御意見はそれでよかったですか。

○井上専門委員

摂餌量を残すけれども、どのタイミングで減っていたかを明記ということです。

○西川座長

また別の意見かと思います。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

イヌの場合は個体レベルで見えていきますので、減少した期間を書いておくというのがベ

ストかと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。長野先生、よろしいですね。

○長野副座長

了解しました。

○西川座長

36ページの1行目からのボックスに、この試験で認められた体重減少について、急性参照用量のエンドポイントとしなかったという事務局の考え方に対して、長野先生、山手先生、井上先生から、それでよいという回答が出ておりますので、一応そのようにしたいと思います。

あとは特に御意見をいただいております。今、進行していて一つ気がついたのは、29ページのラット4週間①の試験で、これは雌で何もなくて、最後に100 ppm以上で中性脂肪の減少があるのですが、これはあまりないパターンですね。この中性脂肪の減少が本当に毒性かどうかということについて議論をしておいたほうがよいかと思いますが、これは抄録では何ページですか。

○横山課長補佐

239ページです。

○西川座長

確かにこれは表を見る限り、そう判断せざるを得ないところがあると思いますが、これについて何か御意見をいただければと思います。

○山手専門委員

先ほど、雌で所見が随分少ないなということも含めて、このTGの減少はどれだけ意義があるのかはわからないのですが、この表を見る限りでは採用しておかないといけないうのかなということと、長期の試験でTGが下がっている試験があります。これも含めると脂質系、ミトコンドリアの何かそういうエネルギー代謝にかかわるような作用があると書いてあるので、脂質代謝に若干影響が出たのかなと思ったのですが、わかりません。

○西川座長

先ほど、雄の所見で同様の試験条件で実施された2つの試験であるにもかかわらず、かなり違いがあるということですが、このTGは②の試験でも認められていないですね。これはかなり大きな違いがあるような気がするのですが、いかがでしょうか。

データを見る限りはあまりないということで、先走って考えると最終的なADIのエンドポイントは別にあるということから考えても、あまり議論をしても仕方がないかなと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

このデータから見ると、消しようがないデータです。TGですから下がったのですが、体

重が下がってくれたのかということと全然下がっていない。かえって摂餌量が増えて、体重も上がっております。対照群のデータ自体が普段より上がっていたか何かしたような気はします。本当は絶対値等はヒストリカルコントロールのデータ値から比べるべきデータかと思っています。

○西川座長

あまり時間をかけて議論しても、恐らく明確な決着には至らないと思いますので、とにかく議論があったということだけを議事録に残していただければ、よいかなと思います。

続きまして、慢性毒性/発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○井上専門委員

ごめんなさい。たたき台の29ページの4行目に「TGの増加」となっているので、それだけ訂正をお願いします。

○西川座長

表19はTGの減少ではなくて、増加ということですか。

○山手専門委員

この2行目の記載が間違っています。

○西川座長

わかりました。

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、37ページの30行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。38ページの表31に毒性所見が整理されております。

16行目からでございますが、井上先生からのコメントでございます。雌雄1,200 ppm投与群の腎皮質色素沈着は毒性所見としてとらなくてよいと思いますということで、雌雄とも有意差がないこと、腎障害を示す血清生化学的検査値や尿検査値の変化がないこと。ごく軽度～軽度な変化だからということを経由して理由に挙げていただいております。

18行目からが（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

39ページの表33-1に毒性所見が整理されております。

まず、ここで事務局の修正ミスがございまして、12,500 ppm投与群の雌の肝絶対及び比重量増加を長野先生からのコメントとして削除と書いておりますが、こちらは事務局の間違いでございました。長野先生からのコメントを勘違いしまして、こちらはもとのとおりに残すということで長野先生に御確認をいただいております。大変失礼いたしました。

40ページの1行目からボックスがございまして、山手先生からのコメントでございます。5,000 ppm投与群の雄、12,500 ppm投与群の雌の腸管膜リンパ節肥満細胞数増加につきましては、一般的ではない所見ということで、毒性学的な意義については一応議論しておくべきということでございます。

井上先生からのコメントが、雄の5,000 ppm以上投与群のTG減少は一時的な変化なので、記載しなくてよいと思いますという形でいただいております。

表33-2に下に、7行目からですが、長野先生からのコメントでございます。①が雌の12,500 ppm肝絶対及び比重量増加は1年間慢性毒性試験群から見られた変化ということで、表33-2に追記いただいております。

②のほうで、雌2,500 ppmの尿pH上昇は79週で見られた変化ということで、同様に表33-2を修正いただいております。

③につきましては、無機リンと無機リン酸が混在しているという御指摘でございまして、こちらにつきましては無機リンに統一とさせていただければと思います。

8行目から【事務局より】ボックスで、先生方に事前に御確認をいただいたところでございます。子宮腺癌の発生率が41ページの表で整理されておりますが、子宮腺癌の発生率が12,500 ppmで有意に認められております。これにつきましては、試験の実施施設において、ほぼ同時期に実施された、ほかの2年間毒性試験での対照群の値等も考慮すると、検体投与の影響ではないとのことでしたので、本案につきましても影響としない形で記載しております。なお、EPAやEFSAでも同様に判断をしているところでございまして、この解釈につきましても検討いただいていたものでございます。

長野先生、山手先生、井上先生から、影響としないことで同意といただいておりますが、山手先生からはラットでこれだけ効率で用量相関があるということで、一応議論はしておくべきではないかとコメントをいただいております。

先ほど、事前に親委員の先生方から一言コメントをいただきましたので、これにつきましても御紹介させていただければと思います。親委員の先生方から、子宮の前がん病変はあるのかと御指摘がありました。こちらにつきましては報告書を確認しましたところ、子宮のglandular hyperplasiaがコントロールで1例、最高用量で6例、傾向検定では有意差があるという結果でございましたが、群間では差がないという結果でございました。

この試験につきましては、39ページの本文にございますけれども、事務局案としましては、発がん性は認められなかったということで案を記載しております。御検討をいただければと思います。

41ページの2行目からが（3）18か月発がん性試験（マウス）でございます。表35に所見が記載されております。

42ページの1行目から、井上先生からいただいたコメントでございます。肝細胞肥大につきまして、主に門脈周囲性に生じているので、門脈周囲性/小葉中心性としたほうがよいということ。

②で、雌4,200 ppm投与群に「好酸性化」について、肝細胞肥大に伴って見られた所見なので記載すべきということで、表35の修正をいただいているところでございます。

この試験につきましては、41ページの本文13行目ですが、発がん性は認められなかったということでございます。

慢性毒性は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、38ページのイヌの1年間の試験について、雌雄ともに認められた腎皮質の色素沈着について、井上先生から削除したほうがよいという御意見が出ておりまして、補足説明をお願いできますか。

○井上専門委員

私のコメントはこちらに示したとおりですけれども、げっ歯類では先ほどから示されていたとおり、腎臓にダメージということで所見がそれぞれありましたけれども、この1年のイヌに関しましては、この色素沈着というのは見られたものの、雌雄に有意差もなく、ほかの腎障害を示すようなパラメータの変化がないということと、その変化がごく軽度～軽度な変化だったという記載がありましたので、イヌについては削除してもいいのではないかと考えました。

○西川座長

これはイヌですから、有意差については絶対的な判断ができないと思います。ただ、血液生化学検査や尿検査で変化がないということで、変化そのものが軽度であるということから削除しては、という御意見だったかと思いますが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

データとしては抄録の132ページに出ていますが、雄ではコントロールが2に対して最高用量で3例ですから、差がないです。雌のほうはコントロールがゼロに対して最高用量が3ということで、確かにやや多めですけれども、井上先生と同様に削除してもいいかなと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

私は採用すべき所見ではないかなと逆に思っています。多分これは雌のほうの3例に引っかけられて、雄も見ると対照群2例、雄3例で差はないけれども、という形で採用されたと思います。

ただ、この色素沈着の本体がヘモジデリンなのか、あるいは消耗色素、リポフスチンのようなものなのか。そこがはっきりわからないというのが判断の難しいところですが、もしリポフスチンのようなものであれば、それは雄の体重増加抑制ということを反映した、いわゆる消耗色素も十分考えられるかなと思います。

ほかの試験では赤血球系のパラメータが下がっている、貧血傾向がある。イヌではそれは出ていませんが、ひょっとしたら潜在的なものがあって、それを反映したヘモジデリンの沈着ということも否定できないのではないかな。そういうことを考えると、最高用量群で

統計学的な有意差は、イヌでは当然できませんので、評価はできないというのもありますけれども、申請者が記載していますが、原因がはっきりしないけれども、軽微であったが、残した。こちらの意見のほうが、除くという意見よりも積極的ではないかという気がします。残した方が私はいいと思います。

○西川座長

意見が分かれて非常に難しいのですけれども、私も所見の発生機序みたいところがよくわからないところがあるので、わからないものを単純に削除するという方向ではなくて、できるだけ残すという方向でいきたいと思います。よろしいですね。

○長野副座長

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、ラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験についてです。順番に行きますと、40ページの1行目、山手先生から、腸管膜リンパ節肥満細胞数増加があるので、一般的な所見でないことから、一応その議論が必要だということです。山手先生、補足説明をお願いします。

○山手専門委員

通常、毒性試験ではお目にかからない所見だということで、議論をすべきかなという気がいたしました。ただ、抄録の147ページに、申請者もやはり気になった所見だと思えますが、何らかの肥満細胞数の増加が生体の異物に対する局所リンパ節の反応とか、いろいろ記載してあります。また、免疫反応に関連する可能性もあるのではないかと書いてありますが、正直よくわかりません。これは報告書のADIの設定にも関係はないと思いますけれども、ほかの先生方の御意見があれば、お聞きしたいという程度で結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

よくわからないのですけれども、データは何ページでしたか。

○堀部課長補佐

全動物のデータで、160ページになります。下から3行目です。

○長野副座長

確かに最高用量群で雄雌ともに有意に増加しておりますね。しかし、ほかに情報がなくて、よくわからないので、とりあえず所見として、この毒性所見には載せておくけれども、よくわからなかったということしか、しょうがない気がします。

○西川座長

一応、抄録にもそれらしい考察があるようですので、詳細は不明ですが、とりあえずこ

れ以上追記しても仕方がないというところから、ここで議論は打ち切りたいと思います。よろしいですか。

○山手専門委員

問題ありません。

○西川座長

ありがとうございます。

40ページの冒頭のボックスの井上先生から、TGの減少は一時的な変化なので記載しなくてよいとあります。これも説明をお願いできますか。

○井上専門委員

抄録の142ページの表を見ますと、雄の5,000 ppmのTGは27週だけで下がっているということなので、試験終了時には下がっていなかったことを考えますと、別に取りなくてもいい所見かなと思っております。

○西川座長

そのとおりかと思えます。したがって、表33-1からはTGの削除は削除ということで、これでよいかと思えます。

○山手専門委員

1点いいでしょうか。多分このTGの減少は、27週で一過性と言え一過性。検査したポイントが少ないのですが、これは先ほどの雌のTGとラットの33-2の5,000 ppmのTGの減少。多分ここに基づいて申請者も残しているのではないかと思います。それを考えると、一過性であるからということでは、削除する理由としては難しいと思います。そういう意味では、理由はわかりませんが、残しておくのがいいのかなと私は思います。

○西川座長

ただ、一時的な変化と言っても52週ではなくて、27週ですね。

○山手専門委員

それだったら、27週と入れておいていただいても構いませんが、御判断はお任せします。

○西川座長

TG減少（27週）ということですね。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野副座長

27週だけであまりにも一時的過ぎますね。142ページのデータを見ますと、そのほかは全く変化がなくて、雌のほうは500では79週で上がっているデータがあります。54%はかなり低いのですが、そこだけデータを残すのはちょっときつような気がします。

○西川座長

先ほどの14週の試験では、TGの減少は雌ですね。今回は雄なので削除の方向でどうでしょうか。

○長野副座長

わかりました。削除でも結構だと思います。次の試験でも、TGは逆に反映できるかなと思います。そういう考え方でもいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、40ページの7行目からのボックスで、肝の絶対及び比重量増加を表33-2に追記して、同時に表33-1にも追記するという、これは長野先生の御意見かと思います。事務局で誤って33-1のところを削除してしまったということで、これは復活するということで、長野先生、よろしいですね。

○長野副座長

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

その下の②、尿のpHの上昇について。これについては長野先生、説明をお願いしますか。

○長野副座長

データは149ページになります。2,500 ppmのデータは79週以降増加していますので、1年間の試験では12,500 ppmだけに記載するというのが正しいと考えました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでよいかと思いますが、つまり、表33-2からは尿のpHの上昇は削除ということですか。

○長野副座長

12,500 ppmだけということです。

○西川座長

どちらの表ですか。

○長野副座長

表33-2のほうです。

○西川座長

今の御意見のとおり修正されていますね。

○長野副座長

修正されております。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○井上専門委員

今のpHですけれども、またタイムポイントを記載してはいかがでしょうか。

○西川座長

79週ですね。これは本来、33-2ではなくて、33-1ですか。

○堀部課長補佐

33-1は2,500に記載をしておりますので、そこに79という記載を、ということでしょうか。

○西川座長

そういうことですね。

○長野副座長

表33-1のほうですか。

○西川座長

両方を見ているのですが、今、表33-1について。

○長野副座長

33-1は、2,500 ppmは確かに79週だけですね。そういう意味では、79週と書く手はあります。

○西川座長

33-1については、この2,500 ppm以上の雌のところに尿pH上昇(79週)というんですね。したがって、表33-2は52週のデータですので、尿のpH上昇は削除となります。よろしいですか。

○堀部課長補佐

先ほどの長野先生の御意見だと、33-2は1段上がって12,500で、33-1は2,500という御意見だったかと思ったのですけれども。

○長野副座長

私の意見はそうです。ただし、途中のたしか1年目のところでは、データとしては変化がないのでという御意見だと、確かに切ってしまうという選択肢もあります。

○西川座長

だから、33-2から削除でいいですね。

それでは、次にその下の③、無機リンと無機リン酸。これは通常、無機リンで問題ないと思いますので、そのように統一したいと思います、よろしいですね。

41ページの子宮腺癌について、背景データの範囲内であるので、有意な腫瘍の増加とは判断しないということについて、長野先生、山手先生、井上先生から、それでよいという御意見が出ております。ただし、山手先生からは、一応これについては議論をしておくべきというコメントがついておりますので、山手先生、何かありますか。

○山手専門委員

ラットの子宮腺癌というのは長期試験でも、特にFischerラットとかWistarとかでも、それほど多くはないと思いますので、この24%というのは結構高いですね。それが随分気になったということと、先ほど事務局のほうから、前がん病変と言うと語弊がありますが、

過形成性の変化のことも説明がありましたので、それには用量相関性がないということもありましたので、基本的にはその範囲で議論できたかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

最後にマウスの試験がありまして、これについて、42ページの1行目のボックスに井上先生から肝細胞肥大について2つコメントが出ております。①は、門脈周囲性にも生じているので、それを追記したほうがよいということ。さらに、好酸性化という所見を追記してはどうかということです。井上先生、これについての補足説明をお願いします。

○井上専門委員

肝細胞肥大に関しては、抄録の175ページに申請者の説明があって、非腫瘍性病変の項目の2行目から、肝細胞肥大は主に門脈周囲性に認められ、多くの場合、細胞質の好酸性を伴っていたとありまして、肝細胞肥大が門脈周囲性に最初見られるというのは、いつもの薬物代謝酵素による中心性のものとはまた違うタイプのものなので、それを考慮して、中心性にも認められたということですが、主には門脈周囲性であるということから、門脈周囲性を頭に持って行って、いつもの肝細胞肥大とは違うよという示唆をしたほうがいいのかと思いました。好酸性化というのは、先ほどの泡沫状と同じような考え方なので、特に削除しても構いません。

○西川座長

好酸性化については先ほどの泡沫状と同じような意味から、細かく書く意義についてはよくわからないということがあるので、あえて記載しないということで、井上先生もそれでよいというお考えと理解しました。

もう一つは、肝細胞肥大について、門脈周囲性ということが抄録に書いてあるので、それを明記したほうがよいという御意見です。長野先生、いかがですか。

○長野副座長

データとしては抄録の177ページに全動物のデータが出ておりまして、肝細胞肥大、門脈周囲性、小葉中心性ということで、それを引っくり返して書くことはありませんので、今、井上先生が指摘されたように、門脈周囲性/小葉中心性肝細胞肥大でいいと思います。あと、好酸性化についても所見をとってありまして、所見として表に入っておりますので、好酸性化という所見が入っていいと思います。

○西川座長

長野先生は、好酸性化についても追記してよいということですね。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

腫大の場所を書くということは、井上先生の提案でよいかと思います。好酸性化というのは、先ほど泡沫状をあえて書かないほうがいいのかと言ったのは、その対照群で空胞化という所見をとっていましたので、それと本当に極めて、類似はしませんけれど

も、非常に間違える所見なのでというこで、私は除いたほうがいいと思います。ここは括弧づけで好酸性化というのは、肥大の場合はいろいろな意味合いもあるかなと、説明もできるかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、当初の井上先生の御指摘のとおりにしたいと思います。門脈周囲性/小葉中心性肝細胞肥大。好酸性化は括弧にするか、点かどちらかですけれども、括弧でいいですか。

○山手専門委員

括弧で。

○長野副座長

表に所見として入っておりますので、このままカンマでつなげたほうがいいと私は思います。

○西川座長

細かいことですので、どちらかにしていきたいと思います。肥大イコール好酸性化ではなくて、所見として別個に扱われているので、カンマということにしたいと思います。ありがとうございます。

○山手専門委員

確認なのですが、たたき台の40ページで表33-2、ラットの1年間の所見をまとめたところの5,000 ppmの雄のTGの減少というのは、33-1のTGの減少と同じ所見を持ってきたということですね。ということは、これもとるということですね。

○堀部課長補佐

はい。

○山手専門委員

雄では一過性なので採用しないということですね。わかりました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、生殖発生毒性試験について、説明をお願いします。

○横山課長補佐

座長、すみません。進め方なのですが、この剤についてはその他試験が47ページからございまして、一般毒性試験の補足であるということと、中にはリン酸とカルシウムの吸収排泄に関する影響試験というのがありますが、今日は玉井先生が早めにお帰りになるということでしたので、進め方について御検討いただければと思います。

○西川座長

それでは、玉井先生が早めに御退席されるということですので、先にその他試験について議論をしたいと思います。

○丸野専門官

では、簡潔に御説明させていただければと思います。

47ページの4行目からが14. その他の試験です。

(1) 異性体比が異なる原体の毒性比較試験(ラット)でございます。この試験につきましては16行目にございますが、検体の異性体比により毒性に差は認められなかったということでございます。

48ページの4行目から(2) 9週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

10行目から、この試験の目的としましては、雄の泌尿器系に対するフルオキサストロビンの影響が週齢及び性別に関係している可能性があるため、投与開始時の週齢を10~12週齢としたというものでございまして、22行目以降に試験の結果が記載されておりますが、膀胱炎症、腎盂等の所見につきましては、本試験では認められなかったという旨の記載等がございます。

なお、先ほど親委員の先生から、この試験につきましては考察が不明瞭とコメントをいただいておりますので、あわせて御紹介いたします。

49ページ、8行目から(3) オルトリン酸及び塩化カルシウムの吸収及び排泄に対する影響試験(ラット)でございます。

49ページの20行目から結果が記載されております。消化管からのオルトリン酸の吸収が抑制されたことによって血清カルシウム/無機リン比を一定に保つために、尿中へのオルトリン酸排泄量が減少し、塩化カルシウム排泄量が増加したものであるということでございます。

50ページの11行目から(4) 2週間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

18行目に結果が記載のとおりで、薬物代謝酵素等の増加が認められた旨でございまして、26行目以降が全体のまとめになります。消化管内において局地的に作用して無機リンの吸収を抑制、カルシウム排泄増加を誘引して泌尿器系の病理組織学的変化をもたらすものと考えられた。また、カルシウムの尿中排泄により骨中カルシウム減少が引き起こされるものということでございます。

3行目からが(5) 5週間免疫毒性試験(マウス)でございます。この試験につきましては、本試験条件下で免疫毒性が認められなかったということでございます。

その他の試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明について、玉井先生、何かコメントはございますか。

○玉井専門委員

まだ十分把握できていません。すみません。

○西川座長

ポイントは消化管からのリンの吸収が抑制されたために、それに対してカルシウムの排泄増加が引き起こされ、泌尿器系に病理組織学的変化をもたらされたものであろうということだと思っておりますが、そういうことでよろしいでしょうか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

玉井先生、この49ページの(3)で、カルシウム排泄の増加の説明をするために、尿中pHも上がっているということで、リン酸の投与とカルシウムのラベル体の投与で実験をしているのですけれども、少し解釈がはっきりしないところがあります。

もう一つの問題点は、排泄の実験で、雄でシュウ酸が尿中にたくさん出ていますね。そのことは抄録の252ページを見てももらえればいいのですが、上のテーブルにカルシウム、シュウ酸というのがあって、高用量のところでシュウ酸の排泄がすごく増えています。実際に排泄とか毒性の指標のデータでも、シュウ酸カルシウムがすごく出ていましたね。では、この評価書では何も言っていないのですが、このシュウ酸はどこに由来したのかと考えなければいけないです。

要するにこの化合物自身のジオキサンのところの環が開裂すれば、シュウ酸はできてくるわけですね。一番右側の環。ジオキサンのところが開裂して、Oのところから両方酸化すればシュウ酸になってしまうわけです。実際に代謝経路として、そのところで途中まで行った経路の代謝物が見つっているし、あります。

雄のほうでこのシュウ酸に行く代謝の経路がある程度あれば、実は別にカルシウムとリン酸の競合ではなくて、代謝のパスウェイのためにシュウ酸ができてきて、それがキレートとなって血中カルシウムを持ち出して排泄するから、結局シュウ酸カルシウムが出ていくというふうに説明をすれば、説明ができなくもない。

そうすると、腸管での吸収の問題ではなくて、単に代謝経路のシフトで、この申請書では代謝に性差はないと言っていますけれども、ラベル体のないところの性差はわからないので、実際は説明がつかないわけです。どちらかというと、ジオキサンの環のところの端が切れてしまって、できてきたシュウ酸で説明してはどうでしょうかということです。

○玉井専門委員

先生のコメントはわかりましたけれども、どうやって判断をしたらいいのか、はつきりわかりません。

○山添委員

逆に言うと、このラベル体での実験で何かの解釈がきちんと説明がつくのか。別にこれでつかなくてもよくて、私もスペキュレーションですから、今みたいにそういう考え方も考えられるよということで、これできちんと説明できるのかを玉井先生から御意見をいただければと思います。

○玉井専門委員

今はつきり覚えていないのですが、リン酸とカルシウムは密接にかかわっていますので。

○山添委員

リン酸からいえば、上皮小体からのレギュレーションがかかるし、カルシウムからいえば、ビタミンB₃のところは血中のカルシウムコントロールに働いていると思います。

○玉井専門委員

これも間違っているとは言えないと思うので。

○山添委員

間違っていると言っていないです。これで完全に説明できているのかどうかということです。

○玉井専門委員

これはもうわからないですね。判断できないです。もし許されるなら、先生のコメントを加えられたらいかがですか。

○山添委員

私はスペキュレーションで言っているので、お二人で考えてくださいということです。

○玉井専門委員

ちょっと考えます。

○西川座長

その他試験におけるいろいろな試験から、申請者の言っていることも、もっともな点もあるけれども、それ以外にもメカニズムは考えられるということだと思います。

○山添委員

必ずしも明確になっていないということです。

○西川座長

したがって、これもあまり深く追究してもしょうがないかなと思うのですが、玉井先生、加藤先生、御相談の上、何か御意見がございましたら、お願いいたします。

○玉井専門委員

考えさせてください。

○西川座長

よろしくお願いします。

それでは、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、42ページの3行目12. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験（ラット）でございます。

これにつきましては12行目からボックスがございますが、世代ごとの平均検体摂取量が申請者より報告されましたので、追記しております。また、それにあわせて無毒性量についても修正いたしておりますので、御確認をいただければと思います。

17行目、43ページの表37に所見は整理されておりますが、7行目から代田先生のコメントでございます。EUでは脾臓と胸腺の病理組織学的検査を要求しているようです。回答は提出されているのでしょうかとコメントをいただいております。

脾臓につきましては、実際のところ要求はなかったということで代田先生に御確認をいただきましたが、申請者に胸腺について確認を求めたところでございますが、回答がその

下の【事務局】にございます。

F₂児動物1,000 ppmにて認められた胸腺重量対体重比の有意な減少に関して考察を提出しているということで、最終的には、当該試験NOAELより詳細に検討するため、F₂児動物の病理組織学的結果を追加提出しているということでございました。また、F₂児動物の1,000 ppmの胸腺は正常であり、対照群と比較し、いずれの形態学的な差も認められず、視覚的にはサイズの減少も認められなかったということで、EUにおきましても1,000 ppmではなく10,000 ppmの所見として整理されております。なお、病理データにつきまして、申請者より追加で提出がございまして、それを確認いたしましても1,000 ppm投与群の胸腺については病理所見なしという状態でございます。

代田先生からのコメントがその下にございますが、1,000 ppm投与群の児動物のF₂雌のみに於いて胸腺の比重量に有意差が認められているものの、絶対重量には差がなく、最高用量においても病理組織学的に影響はないとEFSAで判断されていることを踏まえると、事務局案のとおりで、胸腺重量の減少につきましては最高用量のみの所見でいいのではないかとコメントをいただいております。

中塚先生からもコメントをいただいております。これにつきましては事務局案でよいという形で御確認いただいておりますことを申し添えます。

本文2行目ですけれども、繁殖能に対する影響は認められなかったということでございます。

9行目から（2）発生毒性試験（ラット）でございます。

44ページの4行目から、本試験の最高用量で、母動物で肝絶対及び比重量増加。胎児では検体投与の影響は認められなかったということで、催奇形性は認められなかったということでございます。

10行目から（3）発生毒性試験（ウサギ）でございます。毒性所見につきましては、表38に整理されております。

26行目からボックスがございます。【事務局より】で御確認をお願いしていたのですが、母動物で妊娠6～9日に体重減少が認められたが、摂餌量減少も認められたため、ARfD設定のエンドポイントとしなかったことについて御検討をお願いしたものでございます。

中塚先生からのコメントの①でございます。摂餌量減少を伴う体重減少がどうしてARfD設定のエンドポイントとならないのかが理解できないということ、また、400 mg/kg体重/日群の母動物で認められました耳介温低下、こちらは代田先生から表38に記載のとおり、耳介の冷感と修文をいただいておりますけれども、これにつきまして、投与初日及び2日に観察と最終報告書に記載されているということで、これもARfDの設定の根拠になる可能性はあるのではないかとという形でいただいております。

45ページ、代田先生のコメントを先に御説明させていただきます。①体重に反映されない摂餌量減少の評価について確認してほしいということで、母動物の体重減少には有意差は認められていないということで、ARfDの設定で有意差のない体重減少を指標とするの

は適切ではないのではないかと考えるということでございます。体重減少を伴わない摂餌量減少は毒性と判断しないとの方針に変更がなければ、これは指標にならないと考えられるということのコメントでございます。

②耳介温度の低下は先ほど御説明しましたが、原文はtouch to coldなので「冷感」とするということで修文をいただきました。このことにつきまして、妊娠母動物で急性で生じる変化かどうかということでございますが、3例に5回見られ、投与開始後の妊娠7日に認められているのは2例ということで、急性影響の可能性はあるものの、主観的な所見で、投与回数を経て見られた動物もいることを考慮すると、これをARfDの設定根拠とするのは難しいのではないのでしょうかとコメントをいただいております。

前後しまして恐縮ですが、中塚先生からの①に相当するところの代田先生のコメントということで御紹介させていただきました。

中塚先生のコメントの②確認をお願いしたいということで、抄録の誤記を御指摘いただいております。こちらについては申請者に伝えたいと思います。

③催奇形性についての結論はこれでよいと思うが、側脳室の拡張が高用量群で認められているということで、表に注釈ということで、著しい母動物毒性が見られた1腹からの2胎児のみの発現と文章をいただいておりますので、そのとおりにしております。

代田先生のコメントの③です。胎児の無毒性量ですが、軽度とはいえ側脳室拡張を変異に分類しているのは疑問であるものの、有意差もなく1腹に限定した2例の発生を胎児毒性とは言いがたいという形でコメントをいただいております。

本文につきましては、44ページの18行目にございます。催奇形性は認められなかったということでございます。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○西川座長

それでは、42ページからで、まずはラットの繁殖試験について、平均検体摂取量が申請者からの情報に基づいて追記されたということです。

43ページに代田先生のコメントが7行目からあります。コメントでは、EUにおいて脾臓と胸腺の組織学的検査を要求しているようですが、回答は提出されているのかということについて、申請者から回答があったということで、脾臓について組織検査はしていなくて、胸腺について組織検査を実施した結果、正常、特に異常はないという回答があつて、形態学的な違いもなかったというようなことです。

したがって、代田先生の回答についてのコメントとしては、絶対重量に差もないし、組織変化もないので、事務局案のとおり、胸腺重量の減少については最高用量のみの所見でよいという御意見が出ております。それに対して、中塚先生もそれでよいというお考えであることを事務局から説明いただきました。

特にそれで問題はないと思いますので、中塚先生、よろしいですね。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

ラットの発生毒性試験については、コメントをいただいております。

ウサギの発生毒性試験について、中塚先生、代田先生からコメントが出ております。

44ページの26行目からのボックスの【事務局より】で、母動物で妊娠6～9日に体重減少が認められたが、摂餌量減少も認められたため、急性参照用量のエンドポイントとはしなかった。これについて御検討くださいという投げかけがありました。

中塚先生からは、その摂餌量減少を伴う体重減少をどうして急性参照用量のエンドポイントにしないのかということについて、①でコメントが出ております。それと同時に耳介温の低下についても急性参照用量のエンドポイントの可能性があるのでないかということです。

先に、それを受けての代田先生のコメントを御紹介しますと、要するに体重に反映されない摂餌量減少については、急性参照用量の指標とするのは適切ではないということ。耳介温の低下についても急性参照用量の設定根拠とするのは難しいのではないかという御意見が出ております。

以上を踏まえて、中塚先生、補足説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

13週のイヌで同じようなコメントがありましたね。ただ、その説明も摂餌量減少が認められたので、体重減少はエンドポイントとしないと。その理由が私には理解できないので、理由を教えていただければ。

○横山課長補佐

あくまで事務局の素人の理解ですけれども、まず、一般毒性のほうは混餌の試験で実施されていたので、あるいは忌避などもあるかもしれないので、先生方に御確認をお願いしたというところです。

○中塚専門委員

イヌの一般毒性は13週も混餌でしたか。忌避により毒性ととらないというのはわかるのですけれども。

○横山課長補佐

このウサギの試験は強制経口投与なのですが、ウサギという特殊な動物だと、特殊というか、強制経口の刺激などで餌の食べが悪くなって、体重がどんと落ちたかと思うと、非常に毒性が出る可能性もあるというようなこともうかがったことがあったので、念のため、これをエンドポイントにしてしまうというよりは御検討をいただきたいなと考えた次第です。

○中塚専門委員

これが投与初期には、どっと落ちるのですけれども、あとは回復しますね。混餌ではな

いですが、その薬の苦味というか、それによる摂餌量減少ではないのではないかと、
いう感じがするのが一つ。そうであれば、体重が落ちているわけですから、食欲がなくな
っているわけですから、何でエンドポイントにしないのかなというのがわからないです。

代田先生は、体重減少を伴わない摂餌量減少はとらないと。それは私もわかります。そ
うすると、代田先生の言われている、統計学的有意差がないからエンドポイントとはしな
いというのは理由にはならないのではないかと。もしそれを統計学的有意差がないのでと
らないというのであれば、そもそも体重減少を毒性所見とすべきでもない、毒性ではない
ということですね。毒性と表でとっているのであれば、何でエンドポイントとしないのか
というのがわからないので、どなたかクリアに御説明願いたいということです。

○西川座長

今、事務局から説明があったとおりで、摂餌量が減ったから体重も減ったということは、
中塚先生もおっしゃっているように、餌がまずいから食べなかった。したがって、摂餌量
も体重も減った。それが毒性とは言いがたいという観点からだと思います。

○中塚専門委員

その考え方はわかります。ただ、この実験は投与を続けていると餌を食べ出すわけです。
体重も回復するわけです。そうすると餌ではなくて、強制経口投与ですし、普通の毒性と
とらえるべきではないかなという感じがこの実験にはします。

イヌの場合は週に1回しか測っていないので、それが単回で起こるかどうかはわからな
い。それは確かにそうだと思います。ウサギの場合は毎日測っていますね。表には6~9の
みしか出していないですが、個別のデータが最終報告書にあったので見たところ、2日目
でも落ちているような気がするので、可能性はあるというか、単回投与の影響ではないか
と。

○三森委員

中塚先生にお伺いします。妊娠6日からの母動物の体重減少ですが、これに有意差はつ
いていますか。

○中塚専門委員

有意差はついていないです。

○三森委員

そのところを代田先生はおっしゃっているのだと思います。有意差がついた減少であ
れば、急性参照用量の根拠とせざるを得ないのかもしれませんが。そこがポイントだと思
います。

○中塚専門委員

代田先生は多分それをおっしゃっていると思います。ただ、統計学的有意差がなくても、
毒性ととるのか、とらないのかという形になると、とっているわけですね。

○西川座長

そうですね。中塚先生のおっしゃるとおりで、これを毒性と考えるのであれば。何を言

おうとしたんだっけ。

○堀部課長補佐

毒性と考えるのであれば、これは急性参照用量のエンドポイントになり得るけれども、有意差がつかないがそもそも毒性でないのだったら、それで話は終わりですよねということかなと思いました。

○西川座長

それを言おうと思いました。

○堀部課長補佐

補足しますと、事務局が作っているのはあくまでもたたき台なので、事務局は素人として、こんな感じですかねと御提案をしたものだということは先ほど御説明したとおりです。先生方のエキスパートジャッジで、この体重は要らないよとか、餌は要らないよと言っていただければ、そこは先生方の御判断ですので、よろしくお願いしますというのが事務局の本音です。

○西川座長

代田先生も有意差があるかないかというのは結構気にされているようですので、三森先生の御意見も考慮すれば、これは毒性と見なければいいということですね。したがって、表中から削除するという方向でいきたいと思います。ありがとうございました。

45ページの2つ目のポイントで、耳介温度の低下ということで、1つは、これは原文に従えば、耳介の冷感という所見に変えてはどうかという代田先生の御提案ですが、これは中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

所見の名前を変えるのは全然問題ありません。

○西川座長

次に、その所見を急性参照用量の設定根拠とするのは難しいというのが代田先生のお考えですが、これについてはいかがでしょうか。中塚先生。

○中塚専門委員

私は、最終報告書を含めてですけれども、最初にテキストだけを読みました。そうすると、そのときは耳の冷感と書いていましたが、冷感投与を始めて初日と2日に見られたと書いてありました。後ろのほうは書いていなかったのです。個別データを見たところ、私も初日と2日に出ているのは確認したのですが、後ろで出ているのは見逃しました。

もちろん単回投与では出ているのですよ。出ているのですけれども、もし後ろで出ているのであれば、エンドポイントとしない理由はまだわからないわけではないので。ただ、ひょっとして申請者あるいは最終報告書の試験責任者が後ろのものは所見ととるべきものではなくて、対照群でも見られるものだ。投与翌日あるいは2日目に見られたのは重篤度があるかもわからないですが、検体投与の影響だとして置けるのであれば、やはり検体投与による一般状態の変化が単回投与後に出ているわけですから、本当に簡単に無視して

いいのかなというのが心配です。

○西川座長

わかりました。代田先生の説明はわかるけれども、やはり初期に見られた変化は単回投与の影響を必ずしも否定できるものではないというような御意見かと思います。本来、代田先生が御出席されて議論するのがいいのですが、何か事務局のほうで補足説明をいただければいいのですが。

○横山課長補佐

耳介の冷感がどのようなタイミングで出ているか、今、報告書に戻っているのですけれども、時間がかかりそうです。

○中塚専門委員

本文は投与初日と2日というのは書いてありました。ただ、個別のincidenceを載せているところがあったので、そこで確認して、後ろでも対照群は出ていなくて、投与群だけでとっているのであれば、代田先生のおっしゃるのもわかります。

○西川座長

では、確認していただくとして、次に進めたいと思います。

次が、45ページの中塚先生のコメントの②で、数値に誤記があるということで、これは事務局が伝えるという説明があったので、これでよろしいかと思います。

○中塚専門委員

抄録なので、訂正はお任せします。

○堀部課長補佐

伝えます。

○西川座長

それから、③の側脳室軽度拡張について、これに注釈を追記したほうがよいという御意見があって、これも44ページの表38の脚注に追記がなされておりますので、これは御指示どおりの修正かと思います。

代田先生の③ですが、側脳室拡張を変異に分類しているのは疑問であり、有意差もなく、1腹に限定した2例の発生を胎児毒性とは言いがたい。この意味がよくわからないのですが、要するにこれは。

○中塚専門委員

これは恐らく、催奇形性なしという事務局の判断に同意しますということだと思います。

○西川座長

特に質問をされているわけではないですね。わかりました。では、特に問題はないとして扱いたいと思います。

それでは、耳介の冷感については確認していただいているところですので、次に進んでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、45ページの遺伝毒性をお願いします。結果については表39のとおりでございまして、全て陰性の結果となっております。

47ページに森田先生からのコメントをいただいております。特に記載の修正について、コメントをいただいたところでございます。*in vivo*の試験の対照群について、今回は用量ゼロということで記載してしまったのですが、こちらは記載しないということで従前より整理させていただいておりますので、今回も削除をさせていただきました。御確認をいただければと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、47ページに森田先生から3点ほどコメントが出ておりまして、③の点については、そのとおり削除したということです。

あと2つについて、補足説明をお願いできますか。

○森田専門委員

基本的に記載の内容だけですので、このとおりに修正していただいておりますので、結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

佐々木先生、何かございますか。

○佐々木専門委員

森田先生の御意見に全く同意ですけれども、今、評価書を見ていて気がついたのですが、遺伝子突然変異試験のところに*Hprt*遺伝子と書いてあります。これはこれでいいのですが、なぜHだけが太文字なのでしょうか。何か意図はありますか。

○森田専門委員

抄録を見ると、全部太文字ですが、げっ歯類はアルファベットの最初が太文字で、これはチャイニーズハムスターなので、これでいいかと思います。

○佐々木専門委員

抄録がそうだったので、ひょっとして、これは間違われたのかなと思ったのですが、そういうことであれば、問題ないと思います。

○西川座長

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、その他試験は一応終了しましたので、食品健康影響評価に行く前に先ほどの確認事項がありましたが、今、紹介いただけますか。

○丸野専門官

申しわけございません。先ほど御検討いただいております発生毒性のウサギですけれども、耳介の冷感につきまして、報告書の個別別表を確認してわかる範囲で3例というこ

とで、1例が妊娠17～26日、もう一例が7～17日、最後が12日ということで、これ以上のデータはありませんでした。

○西川座長

そうすると、比較的初期ではないということですね。

○中塚専門委員

末期というか、後ろの方でも出るということですか。

○堀部課長補佐

7日に出ているのは1/22例だけで、次が12日に出て、3例目は17日に出ているということです。

○中塚専門委員

結構です。ですから、エンドポイントとしないのは全然いいのです。ただ、先ほどの結論で、体重減少が毒性か毒性でないかというところで、何か毒性でないという形に行ってしまったような気がするのですが、そうすると側脳室拡張が母動物毒性のないところから出るという形になってしまうので、私はこの体重減少は、有意差はないが、毒性として検体投与の影響としてとっておかないと著しい母毒性が見られないところで奇形が出ていることになるので、エンドポイントというのを取り下げますから、毒性としては置いておいてください。

○西川座長

そのようにしたいと思います。ただ、代田先生がそれでいいかどうかは確認をお願いできればと思います。

○堀部課長補佐

はい。

○長野副座長

たしか1腹だけの变化ですね。普通そういうときは検定をしたら全く出てきませんでしょう。そういう意味で体重と同じように、側脳室の軽度拡張自体も毒性としないでもいいという考え方があるのではないのでしょうか。

○中塚専門委員

ただ、それは内臓検査だけです。変異で分類性を出すんです。奇形では水頭症が1腹から出ています。外形でも出ています。申請者もそうですけれども、この申請者はどちらかというとポジにとられているので、もちろん最終報告書もコメントをしているわけです。催奇形性ではないけれども、母動物毒性が著しいと胎児にも影響が若干出ますので、そういう変化が見られたと。必ずしも催奇形性を示唆する所見ではないというのは、私はアグリします。

大抵の発生毒性試験で、今まで問題になった水頭症もそうですし、横隔膜ヘルニアもそうですけれども、認められるのは数例です。統計学的有意差はない。ですから、今回1例だからといって削除してしまうと、これまでの剤の議論は何だったのだという形になって

しまうので、これは残しておいて、1腹なので、という形のほうが普通かなと思います。

○西川座長

45ページの③のコメントの中に、有意差もなく、1腹に限定した2例の発生であるので、胎児毒性とは言いがたいということですね。これを表から削除してしまうか、あるいは残すかということになると思います。代田先生のこの判断が読み切れないです。

○中塚専門委員

恐らくこの代田先生の手書かれているのも、この拡張をとってしまうと、代田先生の御意見とは違うような気がします。

○西川座長

ですから、やはり代田先生に確認をいただくことになると思います。この所見を表中に残すかどうか。少なくとも催奇形性があるとはもちろん言えないのですが、所見として残すかどうかです。これだけで最終的な結論には影響はないので、とりあえず確認をしていただきたいと思います。

○堀部課長補佐

代田先生のコメントを読む限りは、これは抜いてもいいとおっしゃっているのではないのでしょうか。

○西川座長

読み切れますか。削除してもよいとは、私は読めないです。

○堀部課長補佐

わかりました。もう一度確認をさせていただいた上で整理します。

○西川座長

おおむね理解できるけれども、削除でよいですかと最終確認をしていただきたいと思います。

○堀部課長補佐

わかりました。

○西川座長

一応、各試験についての議論は終わりましたので、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません、今、帰りがけに玉井先生から御伝言をいただきまして、加藤先生とその他試験のところを御相談いただきまして、書きぶりについては加藤先生から伺いました。

○西川座長

よろしくお願いします。

○加藤専門委員

49ページに書かれているリンとカルシウムの話ですけれども、この考察は否定できるものではないので、それはこのままでいいと思います。それと同時に、シュウ酸カルシウム

として排泄されているものも多いということもありまして、シュウ酸は何由来のものかと考えますと、やはりフルオキサストロビンの代謝物に由来するのではないかということとは否定できないだろうと。これが増えているから、カルシウムの排泄が変わっているということも否定はできないと思いますので、そのように代謝物の可能性もあるということを追記すればよろしいのではないのでしょうかという話になりました。

○西川座長

ありがとうございます。

これはどういう進め方をすればよろしいですか。この部会でそういう意見があったことを申請者に伝えるということですか。

○堀部課長補佐

部会でそのようにディスカッションをされて、それをお認めいただけるのであれば、評価書としてはそのまま先生方の御提案を記載して、申請者には機会があれば、そういう考察もあったよということをお伝えするという事で、お認めいただけるようであれば、そのようにさせていただきます。

○西川座長

その他試験の最後にその旨を追記すると。

○堀部課長補佐

51ページの最後のほうが座りがいいかもしれません。収まりを見て検討させてください。

○西川座長

では、そのようにお願いいたします。

では、最後の食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、52ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。

4行目から、動物代謝でございます。動物体内運命試験の結果、ラットで経口投与された本剤の投与後30時間までという記載につきましては、こちらは24又は30という形で本文とあわせて修文させていただければと思いますが、86.9～96.0%と算出されたということ。また、排泄率の数字も本文にあわせて修正いたします。

投与後48時間の尿及び糞中排泄率は雌雄とも83.7～106%TAR、投与後30時間の胆汁排泄率は77.3～87.4%であり、主に胆汁を介して糞中に排泄されたということでございます。臓器及び組織中残留放射能濃度は、T_{max}付近では肝臓及び膀胱で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への蓄積性は認められなかったということで、尿、糞、胆汁中の主要成分はM12、17、25、30、48及び78であったということでございます。

続きまして、植物ですが、53ページのボックスで與語先生からのコメントでございます。52ページの13行目春小麦及びらっかせいにおいてと網かけをしているところですが、これについては削除ではないかとコメントをいただいております。こちらは文章のつながりがおかしくなりますし、らっかせいでは可食部でZ体は認められておりませんので、與語先

生の御意見どおり、削除させていただければと思います。

結果としましては、フルオキサストロビン、Z体は春小麦の穀粒で最大15.9%TRR認められた。可食部で10%TRRを超える代謝物は認められなかったということでございます。

16行目から、海外においてフルオキサストロビン及びZ体を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルオキサストロビン、Z体並びにフルオキサストロビン及びZ体の合計の最大残留値は、いちご（果実）において0.934、0.0520及び0.984 mg/kgでございました。

20行目から、各種毒性試験結果におきましては、フルオキサストロビン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び泌尿器系（腎盂及び尿道結石等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったということでございました。

24行目、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてZ体が認められ、これはラットにおいては認められなかったことから、農産物中の暴露評価対象物質はフルオキサストロビン（Z体を含む）と設定しております。

各試験における無毒性量等は表47ということで、55ページ以降に整理されておりますが、本文28行目からでございますけれども、マウスを用いた13週間亜急性毒性試験の雄及びラットを用いた4週間亜急性毒性試験の雌に無毒性量が設定できなかったが、より低用量かつ長期間行われた試験におきましては無毒性量が得られておりまして、マウス及びラットにおける無毒性量は得られていると考えられたということでございます。

33ページ、ADIになります。食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠としまして安全係数100で除した0.015 mg/kg 体重/日をADIと設定したということでございます。

37ページから、ARfDにつきましては、先生方に御検討をいただきましたところ、案として、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量を設定する必要はないと判断したということでございます。

最後になりますが、58ページをお願いいたします。こちらは別紙1で本多先生から化合物名について御確認をいただきまして、59ページの一番下にボックスがございます。先生にこのとおり御確認をいただきまして、適宜御修正等をいただきましたので、御報告いたします。

食品健康影響評価は以上になります。

○西川座長

52ページの12～13行目で、これは與語先生のコメントを受けて一部文言を削除ということです。よろしいですね。

○與語専門委員

よろしいです。

○西川座長

あとはあまりコメントをいただいておりますので、53ページの上のボックスに中塚先生からのコメントで、これは先ほどの耳介の冷感と体重減少についてのことから、議論済みということにしたいと思います。

略語ですが、59ページの一番下のボックスに本多先生からのコメントを受けて修正がなされているということです。本多先生、よろしいですね。

○本多専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

全体を通して何か御意見、御質問はございますか。どうぞ。

○與語専門委員

このZ体は植物体だけで見られたということと、先ほどのその他の試験で、毒性が原体と光学異性体とZ体ではあまり変わらないということがあるのですが、それは普段はあまり食品健康影響評価のところに記載はしないですね。

○西川座長

どうでしたか。これまでどおりの書きぶりにしていきたいと思いますが、事務局、お答えいただけますか。

○横山課長補佐

今回はラットで認められなかったというところで書かせていただいております。

○與語専門委員

そちらのほう理由が大きいという理解でよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

よろしいでしょうか。どうぞ。

○井上専門委員

ラットの4週間試験で、使った動物の週齢が違ったということを明記するかどうかはどうなりましたか。1点だけ確認させてください。

○西川座長

結構削除した所見もあって、あまりそれを改めて強調する必要はないと思いますので、そこはいらないかなと思います。

ほかはよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

1つだけ。私のコメントではないですけども、代田先生のほうから、ウサギの試験で、中間用量での摂餌量減少は統計学的に有意差となっていて、それはそのまま残されていますね。代田先生は、体重減少を伴わない摂餌量減少はとらないのではないかというルール

があると。それはどうされるわけですか。

○横山課長補佐

中塚先生の御了解が得られるようでしたら、体重と同じ一番上の用量で整理させていただければと思います。

○中塚専門委員

一番上になりますね。そうすると、中間用量の摂餌量減少だけというのは削除するということですね。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、結論に行きたいと思います。本日の議論を踏まえて、フルオキサストロビン
のADIにつきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である1.5
mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.015 mg/kg 体重/日といたします。

急性参照用量につきましては、単回経口投与等によって生ずる可能性のある毒性影響は
認められなかったことから、設定は必要なしとしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

今日御議論をいただいた内容を反映いたしまして、もう一度、先生方に御確認をいた
きたいと思います。メールでお送りさせていただきますので、お願いいたします。

○西川座長

その他、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

1つ、フルアジホップについて進捗状況を報告させていただきます。前回の部会の中で、
その他でやはり御報告をさせていただいて以降、生殖発生毒性の先生方、中塚先生と代田
先生に随分内容を御確認いただきまして、先生方の御意見をある程度おまとめいただいた
段階でございます。申請者から提出されている資料で不明な部分もございますので、最終
的に部会で御覧いただく前に、事務局のほうで資料の整備について申請者に指示している
ところがございますので、なるべく短期間で御用意をして、先生方に部会で御議論をいた
だきたいと考えているところがございます。

2点ほど、中塚先生と代田先生で御議論いただく中で、一般毒性の先生と代謝の先生に

も御意見をいただきたいとおっしゃっている部分がございますので、その点を部会の前にあらかじめ明確にして先生方に資料をお送りして、部会当日に御議論いただくというような形で進めさせていただきたいと考えているところでございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

よろしくお願いします。

続いて、開催日程等について、お願いいたします。

○横山課長補佐

本部会につきましては、今日が本年最後の部会でした。1年間どうもありがとうございました。次回は2月2日月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

また、幹事会につきましては、12月3日水曜日、間隔が短くて申しわけございませんが、どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○西川座長

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。お忙しいところ、お集まりいただきまして、ありがとうございました。