

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第43回会合議事録

1. 日時 平成27年4月15日（水） 14:00～17:05

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（ジフルベンズロン、フルオピラム、チアメトキサム）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）

吉田緑座長、松本副座長、川口専門委員、腰岡専門委員、杉原専門委員、
細川専門委員、根岸専門委員、吉田充専門委員

（食品安全委員会）

三森委員、山添委員、佐藤委員

（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、
進藤技術参与、鈴木技術参与、山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職、
小田嶋係員

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 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について

資料3 ジフルベンズロン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 フルオピラム農薬評価書（案）（非公表）

資料5 チアメトキサム農薬評価書（案）（非公表）

資料6 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、ただいまから第43回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が御出席です。

まず、事務局から4月1日付の人事異動について御紹介させていただきます。

専門官でした丸野と専門職の木村が異動になりまして、新しく専門職として山原と係員として小田嶋が着任しております。御紹介させていただきます。

○山原専門職

山原でございます。よろしくお願いいたします。

○小田嶋係員

小田嶋と申します。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、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○吉田（緑）座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（ジフルベンズロン、フルオピラム、チアメトキサム）の食品健康影響評価についてです。

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

まず、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として農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2として、農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について。

資料3として、ジフルベンズロン農薬評価書（案）

資料4として、フルオピラム農薬評価書（案）

資料5として、チアメトキサム農薬評価書（案）

資料6として、論点整理ペーパーを御用意しております。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○吉田（緑）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お願いいたします。

○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でした。

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方御提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、初めに農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等についての改正につきまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

審議に時間をかけていただきたいのであまり時間をとることはせず、簡潔に御説明申し上げます。

先ほど資料確認の際にも御紹介いたしました資料2を御覧いただければと思います。農薬専門調査会と幹事会の運営につきましては、平成24年7月の調査会決定といたしまして、資料2というものがございます。これまでは重版剤につきましては幹事会において一括して審議をしていただいたところがございますけれども、昨今、急性参照用量の設定というものが重版の際にも必要になってまいりまして、幹事会のワークロードが非常に大きくなっております。また、1回目はどうしても企業の機密事項に当たるかもしれないところを触っていただくこともあり、幹事会を非公開と公開と2度にわたってやっていただくということで、相当な負担になっておりました。

そこで、先般4月10日に開催されました幹事会におきまして、この運営等の規定が改正されまして、重版の剤、2度目以降の審議をいただく剤のうち、急性参照用量を設定する剤につきましては、幹事会ではなく各部会で審議をいただきまして、幹事会に報告するというのを御承認いただいたものでございます。

本日、御審議いただきますチアメトキサムとフルオピラムにつきましても、このルールにのっとりまして部会にて2度目の審議をお願いするものでございますが、説明の際にも担当から申し上げますけれども、あくまでも重版剤の審議ということで、既に審議をしていただいている審議済みのところに関しては、今回の評価書でも事務局からわかるような形で整理をさせていただいたと思いますけれども、基本的に明らかな事実誤認がない部分については、できるだけ前回の審議の結果を尊重いただきたい、今回は追加提出された試験成績と急性参照用量の設定に係る部分を中心に御覧いただきたいということでございます。もちろんほかのところは一切、手をつけるなど事務局から高らかに申し上げるつもりはございませんけれども、なるべく従前の審議結果は尊重していただき、御審議いただければと思っております。

以上、幹事会の決定の御紹介でございました。どうぞよろしくお願いいたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

それでは、ARfDの設定に特化してということですが、もともとこの抄録というのがADIの設定を目的として書かれているので、なかなかその中からARfDの根拠となるものを見つけるのは、事務局にしても我々にしてもあまり簡単にはいかない場合も多いのですが、先生方の御専門のお力を借りて、全員で審議を進めていきたいと思えます。よろしく願いいたします。

それでは、農薬ジフルベンズロンの食品健康影響評価について始めたいと思えます。経緯も含めまして事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料3に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですが、資料3の4ページをお願いいたします。この剤ですけれども、本評価第二部会で2013年に御審議いただきまして、その後、農薬専門調査会幹事会、また、動物用医薬品の用途もございますので、動物用医薬品専門調査会で審議されたものでございます。今般、親委員会などの準備をしていた状況ではございますけれども、御審議いただいたのが2013年ということで急性参照用量がまだ設定されていない剤になります。昨年6月から順次急性参照用量を設定していただいていることもございまして、この剤につきましては複数回の審議になってしまい大変お手数をおかけするのですが、今回、急性参照用量の御設定だけお願いしたいと考えているものでございます。

まず、剤のプロファイルですけれども、9ページをお願いいたします。既に御審議いただいているものではございますが、もう一度御紹介いたしますと、9ページのとおり本剤はベンゾイルフェニル尿素系の除草剤となっております。

11ページからが内容に係るものですが、動物代謝、植物代謝、環境に関して、いずれも既に御審議いただいております。先生方から特段、今回追加のコメントはないと御連絡いただいているものでございます。

急性参照用量を今回御設定いただきますので、少し急毒の値などについて御紹介させていただきます。

46ページ、表29は一般薬理試験の結果でございます。経口ではマウスで試験が実施されておりまして、一般症状の試験ですと3,000 mg/kgでも影響なしという結果が出ております。

47ページ、表30は経口のLD₅₀はラット、マウスとも8,100超と非常に高い数字になっております。また、ラットでは雄で2,800 mg/kgで死亡があるという状況になっております。

49ページから亜急性毒性試験などを含めた反復の結果になります。この剤の毒性のプロファイルですけれども、MetHb血症が出るという、血液に影響が出るものでございます。

所見などについてコメントをいただいておりますので、そちらを紹介させていただきます。

50ページの表35に「ハイツ小体」という記載がございます。10,000 ppmの雌雄です。

一方、おめくりいただきまして51ページ18行目「ハインツ小体の出現」と記載がございまして、川口先生から用語の統一をしたほうがいいのではないかというコメントをいただいております。評価書のまとめ方なのですけれども、病理のような場合には、発生した病理名をそのまま書いていることが多いのですが、血液生化学的検査のように上がったり下がったりというものについては、増加か減少というふうに記載させていただいております。その点を踏まえすと「ハインツ小体増加」というふうに記載させていただいてはどうかと思いますが、御意見いただければと思います。

そのほか53ページの22行目「統計学的に有意な」というところの「統計学的に」という記載ですけれども、ほかの部分で必ずしも「統計学的に」ということを書いているわけではないということで修正をいただいたのかと思います。

54ページの2行目、「脾類洞うっ血」の「類」を削除いただいております。確認いたします。

59ページに吉田先生からコメントをいただいております、58ページにお戻りいただきますと、MetHbとSulfHb、こちらはどの測定時期で認められたかというのを念のため今回、御審議にもし必要であればと思ひまして追記させていただいたのですけれども、特にあってもなくてもいい情報だということですので、審議後、特に必要ないということであれば削除させていただきたいと思いますが、御確認いただければと思います。

59ページの10行目も「統計学的に」というところを削除いただいております。

63ページの8行目も同様です。

64ページから生殖発生毒性試験になりますけれども、2世代繁殖試験、発生毒性試験とも単回投与によるエンドポイントと考えられるような所見は特になかったと思います。山本先生、桑形先生からも追加のコメントはないと御連絡いただいております。

68ページから遺伝毒性試験です。こちらにつきましては審議済みのところで、本間先生、根岸先生からコメントはありませんと御連絡をいただいているところでございます。毒性に関してはこのような内容になっております。よろしくお願いいたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

約2年半前に審議した剤ということになりまして、私なんかは記憶が大分薄れてしまっておりましたけれども、いろいろ代謝のことなど熱心に議論したというのを今、事務局からの説明で思い出してきました。遺伝毒性も絡めてという剤だったように思います。

まず、この剤のプロファイルの特徴がMetHb血症ということで、松本先生から御説明いただく前に、川口先生から用語の統一をしていただいた点については、私は御修正いただいた内容でよろしいのではないかと思います、特に先生方、御異論がないならば、先生が御修正いただいた内容と、ハインツ小体の増加という事務局の御説明で。

○川口専門委員

「ハインツ小体」と「ハインツ小体の出現」と2つ出ていたので、どちらかにしたほう

がいい。増加がどうかはわかりません。増加でいいですか。

○吉田（緑）座長

増加がいいと思います。もともと少しあるものが増えたということで統一をしたいと思いますが、松本先生、よろしいですか。

○松本副座長

結構です。

○吉田（緑）座長

では、川口先生の御修文の部分につきましては、この内容で統一したいと思います。

私が申し上げた、どちらでもいいですよというところは、その後で松本先生からもう一回リマインドの説明をしていただいた後で決めたいと思います。

今回なぜ松本先生にMetHb血症のことを御説明いただくかということ、急性参照用量を決定するに当たり、MetHbの出現というのは1つのエビデンスとなることがあると言われているものですから、ただ、物によっては繰り返し投与しないと明らかにMetHb血症が出なかったりするものですから、血液が御専門の先生にお話いただけるというのは第二部会の強みなので、松本先生、お願いします。

○松本副座長

手短に申し上げます。

今、座長が御説明になったように、MetHbの増加というのは急性参照用量の設定の根拠になり得るという前提でお話をさせていただきます。

この剤は今、御説明があったとおり、MetHbの上昇がラット、マウス、イヌで認められていまして、亜急性、慢性試験のかなり低用量からMetHbの上昇が認められるという特徴があります。

この増加がどういうことかということなのですけれども、急性参照用量の根拠ということで急性影響として明らかなものがあるかどうかということで、評価書の47ページを御覧いただいたらいいと思うのですが、そこに表30の急性毒性試験の概要というところがありまして、ここでは主にラットですけれども、ラットの経口で8,100 mg/kgとか、5,400 mg/kgとか、そういう用量が投与されて症状も何もないし、死亡例もないという結果が、一番上の経口aでは2,800で1例の死亡が、4,800と死亡がありますけれども、症状も何もないという報告がございます。

中のデータを少し復習して見てきたのですが、ラットではなかなか的確なデータが見つかりませんで、イヌの1年のデータを詳しく見てみたのですけれども、そうしましたら私のコメントとして書かせていただいたように、急性影響が確認できないのですが、イヌの慢性試験の250 mg/kgという一番高用量ですけれども、それを4週間暴露してもMetHbの増加が全く見られていなくて、その後で実はMetHbの増加が認められるというデータでございます。

そういうことから、要因といいますか原因ははっきり申せませんけれども、肝障害とか

そういう反復投与による影響がベースにあって、そういう全身状態の若干の悪化が伴ってMetHbの増加が生じたのではないかと考えた。そういうふうにはラットに比べて非常にMetHbの感受性が高いものから、変化として大きく出るものから、そのへんのことも考えまして急性参照用量の設定のMetHbは根拠にしないでいいのではないかと考えた。

以上、簡単ですけども。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

せっくなので、松本先生にこの部分はどう考えるかということがもし先生方からあれば、よろしいですか。ということは、むしろたたき台の58ページの表44、私はどちらでもと申し上げたのは、むしろ入れておいたほうがMetHbの増加というのがレイトイベントとか、かなり投与を繰り返してから出るということがわかります。これを削ってしまうといつから出たのかわからないということになるので、では川口先生が入れていただいたものをそのまま記載させていただくことにしたいと思います。

先生方、今の松本先生の御解説で御理解いただけたとなりますと、食品健康影響評価に行ってしまうのではないかと思います、いかがでしょうか。そうなりますと、関連する部分は75ページの部分になります。そのほかの部分につきましては先生方から特にないのですが、何か一言説明を加えなければなと思ってとりあえず文章を考えたのですが、むしろこれは急性毒性試験の結果からも、単回投与によって明らかにMetHb血症になった事実はないという書き方のほうがいいのでしょうか。松本先生、もしよろしければこの75ページの13行目と14行目につきまして、ふさわしい文言をもう少し練っていただけるとありがたいのですが、この加えたところはむしろMetHb血症は単回によって起こる可能性は全くないようなことを加えることになりませんか。いかがでしょうか。

○松本副座長

この結論のところは単回投与では起きないというふうに断定してしまうのはちょっと気になるので、例えば「単回投与では明らかなMetHb血症を生じるとは考えられなかった」とか、あるいは「問題となるMetHb血症は生じないと考えられた」とか、そんな感じにしたら弱過ぎますか。

○吉田（緑）座長

そもそもARfDの中に項目として入っているものですから、そこについて今回の毒性のプロファイルで一言入れておいたほうがいいと思って、では今、先生がおっしゃった13行目については「また、ジフルベンズロンの全体的な毒性プロファイルから、単回投与により明らかなMetHb血症が起きる可能性は低いことから」というようなことでしょうか。

○松本副座長

細かい文章は考えさせていただくとして、単回投与では恐らく起きないと考えられたので。

○吉田（緑）座長

起きる可能性は低いと考えられたことから、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響は認められない。繰り返しになってしまいますね。

○松本副座長

そうですね。単回投与という言葉が2回出てくるので。

○吉田（緑）座長

でも、どこかにMetHb血症のことも考慮して評価したよということを入れておいたほうがいいと思うので、では先生に文言を考えていただいている間に、数字のところを事務局から御説明いただいたらいいかと思うのですけれども。

○横山課長補佐

数字は、ADIは御審議済みで0.02ということで御判断いただいております。急性参照用量は今、御議論いただいたところ設定の必要なし。海外の評価状況ですけれども、EFSA、JMPRとも設定の必要なしで、JMPRのほうで考え方としてMetHb血症は急性影響である可能性があるが、全体的な毒性学的なプロファイルから急性参照用量の設定は不要という説明がございました。

数字等については以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

事務局の御提案としては、今回は単回投与によって起きる急性影響による毒性はないということから、急性参照用量の設定の必要はないだろうということだったのですが、先生方から御意見は。川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

ガイドラインの35ページに、いろいろ文言をこうしたらいいよというものが出て、それを見ながら考えているのですけれども、ARfDの設定について事務局案では足りないですか。

○吉田（緑）座長

先生、この剤はプロファイルから急性参照用量の設定は必要ないと判断できますか。

○川口専門委員

はい、必要ないと思います。

○吉田（緑）座長

文言は松本先生が今、頭を抱えていらっしゃいますので、先生方よろしいでしょうか。ありがとうございます。

根岸先生いかがですか。今回の剤は遺伝毒性のところでも非常に。

○根岸専門委員

全部遺伝毒性はないという判断をしておりますので、問題ありません。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、この部会としてはこの剤についてはARfDの設定は必要ないと判断したいと思います。13行目からのところは今、松本先生が考えてくださっていますので、一応このことを盛り込んだ形で文言をこの部分は修正するという事で、松本先生いかがでしょうか。

○松本副座長

例えばですけれども「また、ジフルベンズロンの全体的な毒性学的なプロファイルから、本剤投与によりMetHb血症が認められたが、単回投与により生じるとは考えがたく、このことから急性参照用量は設定する必要がないと判断した」というふうに言ってしまったらだめでしょうか。

○吉田（緑）座長

すっきりしていると思います。

○松本副座長

先ほどの説明では、単回投与が2回出てきてしまったので。

○吉田（緑）座長

2回出てきてしつこかったですね。では、もう一回復唱します。

「また、ジフルベンズロンの全体的な毒性学的なプロファイルから、本剤投与によりMetHb血症が認められたが、この変化は単回投与により生じるとは考えがたく、急性参照用量は設定する必要がないと判断した」。

いかがでしょうか。

○横山課長補佐

しつこくてすみません。今、MetHb血症について文案をいただいたのですけれども、「そのほかにも単回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」というのを盛り込んでもいいですか。

○吉田（緑）座長

そうなると、もう一回、最終的な事務局案を復唱していただいたほうがよいかもしれません。

○堀部課長補佐

それが単回投与がリダンダントになった理由だったので、困ったなと思っていたところなんです。

○山添委員

先ほど事務局が言っているとおりにリダンダントがあるので、全体は要らないと思うのです。「毒性学的なプロファイルからMetHb血症は反復投与によって生じると考えられた。本剤の単回投与によって生じる毒性影響は考えがたく、急性参照用量を設定する必要がないと判断した」。結局、本剤の投与というのは単回投与のことにかかったらいいわけですね。

○堀部課長補佐

先ほど松本先生が単回投与でないと言い切りたくないという御意見があったので、そこで文章を切るのは大丈夫なのかなと心配しました。

○松本副座長

代謝物でMetHb血症がかなり強く出ていまして、代謝のところには戻りませんけれども、単回投与でその後、時間単位でMetHbを測定したというデータがないわけなのです。そういうことから一般的に言いますと、吸収の早いものですと1時間から6時間ぐらいの間に、出て、全くはおさまってしまいませんけれども、ぐっとおさまるのです。元には戻りませんけれども、そういうことを想定といいますか、多分起きないのしょうけれども、単回では全く起きないと断定をするのは私は個人的に心苦しいところがあるのです。そういう意味で問題となる影響はないとか、明らかなMetHbの増加がないと考えられたのでというようなことをお話させていただいたのです。

○吉田（緑）座長

でも先生が最初に説明されたように、これは急性毒性試験ですけれども、初めて出た死亡が2,000を超えたような用量で出て、それで特に、もしこれで本当に単回投与でMetHb血症が起きるような剤であれば、こういう試験は結局、急性毒性試験を2週後に解剖するまでの間ずっと症状観察しますから、はかっているはずなんですけれども、少なくともこれで何らかMetHbが出たということがあらわれてもよさそうですね。そうでもないわけですか。

○松本副座長

そうですね。チアノーゼのようなものが観察されるのが当然だとは思いますが。

○吉田（緑）座長

もちろん急性毒性試験は設定根拠にはなりませんけれども、もし出るのであれば、ここでチアノーゼが出てよさそうですね。それが無いということは、やはりこれはむしろ反復投与によって出る。先生が最初御解説されたように、最もセンシティブティーが高いイヌで4週以降に出てくるということは、繰り返し暴露することによってということをやっているのではないかと思います。

○松本副座長

そうすると、元に戻したらいかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

では、文章が長いので今、山添先生がおっしゃったように1回切って、それでもう一回のほうが私はあまり文章が長くないほうが好きなので、個人的な好みですけれども、十分そのほうがよろしいのではないかと思います。事務局としても何か代案があったら。

○堀部課長補佐

極めて折衷案的に申し上げます。

最初の文章は、松本先生から御提案いただいたものを生かして、例えばですけれども「また、本剤投与によりMetHb血症が認められたが、食品安全委員会農薬専門調査会は、この変化は単回投与により生じる変化とは考えがたいと判断した。したがって、ジフルベンズ

ロンの単回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、ARfDは設定する必要がないと判断した。」。単回投与という言葉が1パラグラフに2回は出てこず、反復ではないとも言い切らずというような折衷案を御提案したかったのですが。

○吉田（緑）座長

今、事務局がおっしゃったのは、MetHbのことは最初の文章で解決済みなのです。なので、そのほかにも単回投与で起きることはありませんよということを言うということではなかったのですか。そうしたら「したがって」は要らないのかもしれない。

○堀部課長補佐

「したがって」はなくてもいいのかもしれないですね。文章上の話なので、そこに何かつなぐ言葉が要るかなと思って入れてみたというだけなので、そこは文章がおさまればいいと思うのです。

○吉田（緑）座長

私は「したがって」を省いたらというか、なければそれでよろしいのかなと思ったのです。最初にMetHbのことを言って、次にほかはないよと言って、だから設定は必要ないよと。先生方がいかがでしょうか。

○三森委員

75ページのボックスに松本先生からコメントがついていますね。イヌで慢毒4週間投与でも250 mg/kgという高用量でも出てこない。これは大事なのではないですか。これでも出てこないということは、イヌが一番感受性が高いわけでしょう。ですから、それでも出ないということは、単回投与では出る可能性は否定できるという文言を入れたほうが納得できるのではないですか。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、そのまま毒性学的なプロファイルでというようなまとめ方をしないで、例えば高感受性であるイヌでも認められずということを盛り込むのか。

○山添委員

症状観察でMetHbに関連するような症状を見ているかどうかということですね。

○吉田（緑）座長

見えますよね。

○松本副座長

少なくともイヌは見ているでしょうし、ラットは急性の実験で見ている。

○山添委員

毎日ですか。

○吉田（緑）座長

症状観察は毎日とガイドライン上あると。

○山添委員

いや、症状観察でMetHb血症であるかどうかわからないからと先ほどおっしゃったから、

そう言われればそうだけれどもと思ったのです。

○吉田（緑）座長

血液ははかっているですね。

○山添委員

はかっているのです。ただ、毒性学的なチアノーゼとかそういうものは出ていないと思うのです。松本先生がそれでいいとおっしゃればそれでいい。

○松本副座長

細かな話なのですが、チアノーゼが出るというのは10%以上にならないと出ないので、そのへんのこともあって例えば数%上がっていてもかなりの異常だと思いますが、肉眼的に外表を観察してもわからないということになってしまいますので。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、毒性プロファイルのところをもう少し細かく説明するとして、例えばラットの急性毒性で出ていない、あとはイヌの試験でも出ていないというようなことにおける毒性プロファイルから、というように組み込むというのはいかがでしょうか。

○三森委員

そのほうが読者も理解してくれるのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

事務局よろしいでしょうか。毒性プロファイルのところにラットの急性毒性試験及びイヌを用いた各種毒性試験の結果から、プロファイルの結果からですかね。すみません、言い出して詰まってしまいました。

これはいかがでしょうか。非常にシンプルに「ジフルベンズロンのラット急性毒性試験及びイヌの各種毒性試験の結果から」としたらだめですか。根拠がそこならば、そこに絞るのは難しいですか。松本先生、どうでしょうか。

○松本副座長

それでよろしければ、それで私はいいです。250という話が結果にもどこにも出てこないで、こういう話が残っているからそれでいいというのであれば、それで結構です。

○吉田（緑）座長

事務局いかがでしょうか。何かほかによい案があれば。具体的にも毒性試験名を書き込むことになりますが。

○堀部課長補佐

今、事務局で素人ながらに、先生方のほうが急性参照用量に関しては御検討を随分いただいたので、素人ながらに1つだけ投げかけさせていただくと、先ほどあったイヌの試験の最高用量が250で何も出ていないだけなので、素人ながらに数字だけ見ると250というのはカットオフ値を切ってしまっているんで、250の試験を引き合いに出して本当にいいものなのかどうかという点で事務局は心底悩んでしまったのです。この上に例えば500とかがあって何も出ていないという話だったら話はすごくすっきりしたなと思ったのですけれ

ども、250という数字がことさらに見える試験を特段出してしまうていいものかどうか、ちょっと悩んでしまったのですが、もちろん250で何も出ていなくて、多分その上でも出ないだろうことは何となくわかるのですが、試験としてはないので困ったなと思っていました。

○三森委員

亜急性のイヌがありましたね。それはもっとずっと下でもMetHbは起こっていないですか。どこでしたっけ。

○吉田（緑）座長

90日のイヌは160 ppmで6週からなのです。ですから少なくともここで見たいのは用量ではなくて、反復投与によってMetHb血症が出るというところなのです。

○三森委員

160 ppmというのは5.86 mg/kgですね。ですから反復投与すればこれぐらいでも出るということですね。

○吉田（緑）座長

そうです。でも反復投与しなければ出ない。

○三森委員

250を4週間投与しても出てこない。イヌが一番感受性が高いわけでしょう。ですから、それから考えれば単回投与での影響ではなさそうだというエキスパートジャッジになるのではないかと思います。そのへんを書かないと、やはり松本先生おっしゃるように経時的に見ていないから、本当に単回のデータがないわけです。ですから、そこについてはスペキュレーションになってしまうので、状況証拠を何か見せてやったほうがいいのかということなのです。

○吉田（緑）座長

ある意味では、試験の結果をここに盛り込むので、何々の試験結果からでもいいわけですね。ですから、最初に書きたいことは、単回投与によってMetHb血症は起きませんよということですね。次に書くのはそのほかの影響もないということだから、むしろ「ラットの急性毒性試験及びイヌの各種毒性試験の結果から」でよろしいのではないかと思います。それで単回投与によって起きないと判断したというのが結論です。特に私は問題ないと思うのです。

○三森委員

これだけ議論していることは議事録に載っているわけですので、ですからそこでこういうことも認識した上での反復投与では起こるけれども、単回では起こらないんだという議論をしたということは残るわけですので、それでどうでしょうか。

○吉田（緑）座長

私はよいと思うのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

私は申し上げたとおり、結構です。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、事務局、今回は**250**というところについて、問題視しているのは用量のことではなくて、単回か、そうではない反復かというところの点なので、少なくともジフルベンズロンで誘発される**MetHb血症**は、ラット及びイヌにおいてかなりの高用量まで投与しても単回で起き得ない。単回で起き得ないということが急性参照用量では非常に重要なので、私はこれでよろしいのではないかと思います。よろしいでしょうか。では、その部分を御修正いただくということで、この剤については**ARfD**の設定は不要したいと思います。事務局もし御質問があれば今のうちにぜひ。休憩時間でもいいですけども、この部会が開催されているうちにもう一度お尋ねください。

○堀部課長補佐

文章のつながりをきちんとしたいので、きれいなバージョンにしてみます。事務局のメモだとぐちゃぐちゃになってしまっていてわけがわからなくなっている可能性があるので、つながりをもう一度見た方がいいと思います。

○吉田（緑）座長

では、次の剤に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

実を申しますと、フルオピラムは新しい代謝のデータが出てきましたので、その前に今回、急性参照用量を集中して審議せよということなので、チアメトキサムから急性参照用量の設定の議論をしたいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、事務局、経緯も含めてよろしくお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、資料5、チアメトキサムをお願いいたします。

表紙の「事務局より」にも記載がございますけれども、今回はインポートトレランス申請に係る評価依頼が**2015年1月**になされまして、第3版の評価をお願いするものでございます。

本剤につきましては、既に評価結果を有しておりますが、**ARfD**の検討が必要であるため、今回新たに提出された試験、家畜残留試験、作物残留試験、免疫毒性試験、亜急性経皮毒性試験とあわせて御審議をお願いさせていただきます。

11ページ、こちらのチアメトキサムの構造式でございますけれども、6にお示ししたとおりの構造をしております、ネオニコチノイド系の殺虫剤でございます、作用部位はニコチン性アセチルコリン受容体でございます。

13ページ、動物体内運命試験、ラットを用いまして実施されております、14ページ4行目のボックスでございますけれども、「事務局より」で吸収率の算出にケージ洗浄液が含まれておりませんので、値を修正させていただきました。杉原先生から確認いたしましたと回答をいただいております。

6行目から続く分布の試験でございますけれども、18行目に吉田充先生からコメントを

頂戴しておりまして、 $\mu\text{g/g}$ は放射能濃度ではないので「肝臓における総残留放射能濃度から算出した残留量」という記載が適切ではないかということで、13行目で御修正をいただいているところでございます。

これまでの評価書の記載ぶりでございますけれども、13ページの5行目から6行目の冒頭の部分でございますが、放射能濃度については特に断りが無い場合は、比放射能からチアメトキサムに換算する値を示したという断り書きを記載させていただいているところでございまして、このような記載でお認めいただけるかどうか御検討をお願いいたします。

15ページをお願いいたします。こちら胆汁中排泄試験ですけれども、事務局のほうで一部追記をさせていただいております。具体的には16ページの表3でございますが、吸収率算出の根拠となる数値が評価書内に記載されておりましたので、追記をさせていただきまして、細川先生、杉原先生から確認いたしましたと回答をいただいております。

4行目のラットを用いました2本目の試験でございますけれども、小澤先生よりコメントを頂戴しておりまして、続く17ページをお願いいたします。血中濃度変化の総残留放射能の残留が不要ということと、単位が適切ではないのではないかと御指摘をいただいております。表4の「血中濃度変化」につきましては「総放射能濃度」と修正をさせていただきまして、単位も修正させていただいております。

また、表5の血中薬物動態学的パラメーターにつきましては、残留のほうを削除させていただく修正をさせていただいております。

7行目からマウスを用いた試験でございますけれども、こちらに関しましては小澤先生から同様のコメントを18ページにいただいております。それを踏まえまして表6、表7を同様に修正させていただいております。

26ページ、こちらニワトリを用いました家畜代謝試験でございます。12行目のボックスでございますけれども、杉原先生から既に審議済みの箇所とは思いますが、表19と表20、表21と表22の残留放射能濃度が異なっていることにつきましてお問い合わせをいただきました。報告書を確認したところ、代謝物の分析と残留放射能の測定は同じ試験で行われておりますが、組織中残留放射能については各個体について測定をしております。その平均値が記載されておりました。代謝物の分析につきましては、全動物の試料をプールして総残留放射能が測定されておりましたので、多少数値が異なったものになったのではないかと考えられます。

動物代謝については以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

先生方から丁寧に見ていただきまして、チアメトキサムはネオニコチノイド系ということで、ある農薬の親化合物ということになると思いますけれども、同じような毒性プロファイルなのかなと思って見ておりました。毒性としては主に摂餌量の低下と体重増加抑制が激しい。あと、神経毒性は出ないということです。

ということで、まず吉田充先生から14ページに文言について13行目、御修文いただいているのですが、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

私としては前も言ったのですけれども、今回もコメントをするかどうか考えたのですが、やはり何かすごく違和感があるのでコメントさせていただきました。総放射能濃度ではない単位を断り書きがあるとは言え、書くのは私としてはすごく違和感があります。食品安全委員会として科学的にきちんとした評価書をつくらなければいけないと思っていますので、これは修正したほうがいいのではないかと思いますので、もう一回提案させていただきます。

○吉田（緑）座長

細川先生、杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

確かに私も違和感はあるのですけれども、こういうふうに今までされてきているのかなということで何となく納得はしていたのですが、これには違和感があります。

○吉田（緑）座長

事務局としては、注釈をつけるということであまり文章が長くなったりすることは避けたいというお考えのようですけれども、細川先生、いかがですか。

○細川専門委員

今までずっとこれで来ましたか。あまり記憶にないのですが。あまり違和感なく来てしまったのかなと思って。すみません。

○吉田（緑）座長

腰岡先生、いかがですか。

○腰岡専門委員

実は私も委員になったときに、おかしいと言ったのですけれども、どこの部会も今までこのようにやっているから我慢してくれではないですが、このとおりにやりたいということで、それなら仕方がないねと納得したのです。けれども、確かに吉田先生言われるように単位としてはおかしい。私も大学ではRI主任者をやっているものですから、先生がこんな言い方でいいのかと言われても、何とも言い返せない、そういうことで一番最初に換算した値という文言を入れたのです。それで納得したのですが、やはり新しく入る人はおかしいと思うのです。だから今さら変えるのは難しいかもしれないのですけれども、もう一度検討してもらいたいと思います。

○横山課長補佐

すみません、素人なのでぜひとも助けていただきたいのは、評価書中、今日御修文いただいた部分のように、文章のところはとても直しやすいのですけれども、表中に出てきたりとか、表の表題になったりとか、コンパクトに書かせていただきたいような部分もございまして、先生方からは大変不評なのは重々承知なのですが、本剤の13ページの2行目か

ら7行目の文章は腰岡先生御着任いただいたときに文案を練っていただいて、これであれば100%まではいかないけれども、何とか表現できるのではないかとというところで御提案いただいたのですが、もし可能であれば一番最初の断り書きのところで何かきれいにできたら嬉しいなというのが切なる願いでして、その次にどうしたらいいかということで、本文中にもう一度、例えば脚注に何か書いてみるとか、そういうもので何かできないか、ぜひとも御教示いただけないかなと思ひましてお願いさせていただきたいのですけれども、いかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

総放射能濃度という言葉は大々的に押し出さなければいけないのか。要するに残留量なのです。残留量を何 $\mu\text{g/g}$ と言って、それを総放射能濃度から算出したということがわかるような注がどこかにあればいいのかなと。そちらのほうですっきりするような気がするのです。放射能残留量は放射能の単位でなければいけないので、物質としてのチアメトキサムとしての残留量ということで記載して、それは放射能濃度から算出できたものだという形にする。別にこの評価書を直す必要はなくて、これからそういう方向でいくのもどうかなと思うのですけれども、大きな変更になるので非常に事務的に負担が大きいということならしやうがない。しかし、こういう意見は新任の先生からは次々と出てくるでしょうから、そのたびごとに議論をしないといけない。分析化学をやっている人間からすると、単位が合わないというのは嫌なことです。そういう感覚はあります。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、できればこの剤は御勘弁いただいて、ただ、今、先生方の気持ちがあまりサイエンティストとして単位が合わないのはよくないということは、少しは私なりに理解したように思いますので、今後、今まで総残留放射能濃度ということで表とかにも使ってきてしまったと思うので、何か誤解を招かない文言あるいはもう少しコンパクトな言葉で、かつ注釈をつけることによって正しい表現になるというのをぜひ休み時間に御提案いただくか、次回までに御提案いただけると、次からきっと事務局はほかの部会のこともありますし、検討に入ってもらえるのかなと思うのですけれども、メールでもよろしいですか。事務局。

○横山課長補佐

もう一度だけお願いをさせていただきます。これから急性参照用量を設定しますと言っても一回重版で見ていただくようなものも含めると、なかなか全ての箇所を直し切るのも。なのでできるだけ先ほどお願いしたとおり、一番最初のところか1か所で修正できたら。すみません。

○吉田（緑）座長

むしろ例えばこのチアメトキサムだったら、13ページの2行目から8行目のところである程度定義ができるということにしたらいいのですね。ある意味では総放射能濃度というのはいつも使っているものと違う文言だ、違うことを示していることになるわけですね。

ということですね。

○横山課長補佐

多分、今の先生方の御提案は、総残留放射能濃度というふうに放射能を入れてしまうとわかりにくいということで、総残留濃度に直せばということだと思えるのですが、ホットを使った試験ということもあって、逆にそれを書いてきたという経緯もあるのではないかと思います。今「はい、直します」とはお答えできない部分でもございます。わざわざその点も含めて一番最初の断り書きのところで、総放射能濃度及び代謝物濃度はこうやって算出していますよと書いていただいた経緯なども考えますと、今、事務局ですぐに「はい、承知しました」となかなか言えないところなのです。

○吉田（緑）座長

まず先生方からいくつか、こういう表現はどうかというのを御提案いただくというのも1つの手ですね。新しくなる評価書から順次、今までのというか、これからというのも難しいのですか。でも、一応御提案いただただけいただくというのもいいのではないかと思います。腰岡先生が御提案いただいたことによって13ページの上の部分は少し前よりはよくなってきた。その前のものにはこういう記載はなかったわけですから、では吉田充先生、すみませんが、もし可能であれば13ページの最初の部分に当たるところの文言を修正するのが一番事務局的にはいいようなのですが、そのほかでもしすばらしいタームが見つかったら、それもぜひ事務局までお知らせください。

でも確かにいっぱいこうしてしまったというのは、最初にもう少しちゃんと考えなければいけなかったのでしょうね。関わった人間として。

続きまして、小澤先生からいくつか御修正をいただいているようですが、細川先生、この部分については特によろしいですか。ありがとうございます。そういたしましたら、小澤先生から直していただいた部分は修文をさせていただきます。

次に、26ページを御覧ください。杉原先生からコメントをいただきまして、事務局から説明があったと思うのですが、杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

了解いたしました。CDがうまく表示されなくて、問い合わせようかなと思ったのがぎりぎりだったので、その場では資料を見ておりませんでした。どうもありがとうございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そのほかは特に大きなところはないでしょうか。

では、引き続き事務局から御説明をお願いします。

○齊藤係長

27ページをお願いいたします。植物体内運命試験につきまして、こちら第2版までで評価済みでございまして、吉田充先生、腰岡先生から特にコメントはありませんと頂戴しております。

続く環境につきましても、特段のコメントは頂戴しておりません。

36ページ23行目、今回追加された試験成績としまして、海外で実施されましたたまねぎを用いました作物残留試験が提出されております。たまねぎを用いまして、チアメトキサム、代謝物Bを分析対象化合物としまして試験が実施されております。チアメトキサムの最大残留値は0.12 mg/kgでございました。代謝物Bにつきましては、全ての資料において定量限界未満でございました。

37ページ、家畜残留試験でございます。

26行目、ニワトリ②の試験が今回追加された試験でございます。チアメトキサム、代謝物B及びMを分析対象化合物として肝臓中における残留試験が実施されております。結果につきましては、チアメトキサムは検出されておらず、代謝物B及びMはいずれも0.01 µg/g 検出されたということでございます。

続く「事務局より」に記載がございますけれども、家畜残留試験等、追加提出されましたので、38ページの推定摂取量のところ、追加データを踏まえて修正させていただいております。

杉原先生から確認いたしました、検出にLC-MS/MSを用いたので感度が上がり、検出されたと考えられますとコメントを頂戴しております。

植物、環境につきましては以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

第2版ということで、植物体内運命試験については特に先生方からコメントをいただいていなくて、新しく提出されました36ページにあります作物等の残留試験につきましても特にコメントはいただいていないようですが、先生方この部分につきましてはよろしいでしょうか。もし何かございましたら。吉田充先生もよろしいですか。今回提出されたものをもとに、推定の摂取量に変更になったということです。

では、引き続きまして毒性の該当部分をよろしく願いいたします。

○齊藤係長

38ページをお願いいたします。

15行目ボックスにも記載がございますとおり、ARfDを御設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を網かけ部分で追記をさせていただいております。また、佐藤先生、松本先生、川口先生から、毒性試験成績を中心に確認しましたが、特にコメントはありませんとコメントを頂戴しております。

7行目から一般薬理試験が実施されておりました、結果につきましてはおめくりいただいた39ページでございますけれども、ラットとマウスの一般状態の観察として、雄5匹を用いまして試験が実施されておりました、500 mg/kg投与群以上で影響が認められてございます。

続く40ページからの急性毒性試験でございますけれども、表31に網かけをしてございま

すが、こちらの種々の症状が最低用量から認められたという結果でございました。

16行目から、ラットを用いました急性神経毒性試験が実施されております。

結果につきましては41ページをお願いいたします。こちら500 mg/kg体重以上投与群で正向反射への影響、自発運動量の減少等が認められておりますので、急性神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも100 mg/kg体重とされております。

表33でございますけれども、注釈のところで今回、網かけをしております、症状の発現時期を記載させていただきました。

また、表33の1,500 mg投与群につきまして、踏み出すまでの時間延長というものが雄の3ポツ目にございまして、こちらにつきまして親委員の先生からどのような原語であったかという御指示をいただきまして確認したところ、**latency to first step**と記載がされておりました、潜時延長でよいのではないかと御指示をいただきましたので、差し支えなければそのように修正させていただきたいと思っております。

急性毒性につきましては以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

薬理試験からですけれども、ラット、マウスともに、マウスで一般状態は250がNOAELということなので、この剤は若干500よりも低い用量から影響が出始めているのかなということです。急性毒性試験につきましても、若干ラットよりマウスのほうが毒性が強いのかもしれないのですけれども、LD₅₀はラットが1,500でマウスがその半分となっております。

急性神経毒性ですけれども、表33、41ページですが、100では影響は認められませんが、500でいろいろ出ているようです。表につきましては踏み出すまでの時間延長、そのまま訳してしまったというか、困って訳してしまったというのはよくわかるのですが、潜時時間延長と適切に直していただきましてありがとうございます。それを使いたいと思っております。

ということで刺激性はなかったけれども、感作性は若干あるかもということで、あまり明らかな特徴的な急性毒性というのは出ていないようです。神経毒性というよりも、よく見られるような症状なのかなという気がいたしております。

それでは、亜急性毒性試験についてお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料の42ページをお願いいたします。こちら90日間亜急性毒性試験、ラットを用いた試験の結果が表35にまとめられてございます。1,250 ppm以上で体重増加抑制等が認められておまして、そちらの発現時期を表下の脚注に網かけで記載をさせていただきました。投与3週以降、または投与2週以降に認められた影響ということですので、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

43ページにイヌを用いました90日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見が取りまとめられておまして、網かけのところ、体重減少につきましては投与2週以降に認められ

た影響ということですので、こちらにつきましても単回投与のエンドポイントとしては選定してございません。

19行目からラットを用いました亜急性神経毒性試験が実施されてございまして、結果につきましては44ページに記載させていただいております。本文中4行目から9行目にかけまして、最近の評価書の記載ぶりに合わせて修正をさせていただきまして、9行目に亜急性神経毒性は認められなかったと追記させていただいております。

13行目に、ラットを用いました28日間亜急性経皮毒性試験が実施されてございまして、今回こちらが追加された試験でございまして、表39でございすけれども、吉田緑先生から御修正をいただいております、そちらを反映させて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になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

41ページにお戻りください。事務局から今回、ARfDの設定に当たり、いつから例えば体重減少等が現れたかということについて追加させていただいております。44ページで私が訂正した部分は経皮毒性ですから、特にARfDとは関連はしないと思うのですが、体重増加抑制は4%でしたのでよろしいかと思います。

もう一つは、腎臓の近位尿細管の変化ですが、前回は何とか様変化となっていました、今回生データを拝見しましたら、これは腎の近位尿細管の硝子滴沈着、恐らく $\alpha 2u$ の可能性が高いと思いますが、そのような変化でしたので、最近のより使用されている文言に訂正したというだけですが、川口先生いかがでしょうか。

○川口専門委員

体重も尿細管の表記もこのままでいいかと思います。

○吉田（緑）座長

そのほかのラット、イヌあたりの毒性のところは特によろしいですか。

○川口専門委員

特にありません。

○吉田（緑）座長

松本先生も特に。

○松本副座長

はい。いいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと90日までのラット、イヌで一番低い用量から出てくるのが体重と餌なのかな。若干、腎臓等でも出ているようです。肝臓も肥大が起きていますけれども、あまり神経毒性は出てこないというのがわかると思うのですが。

では、長期の試験についてよろしくをお願いします。

○齊藤係長

それでは、45ページをお願いいたします。

24行目の表41に1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた所見を取りまとめてございます。こちらの750 ppm以上投与群の体重増加抑制につきましては、症状の発現時期、投与1週以降でございましたが、下の脚注a、bでございますけれども、雄につきましては統計学的有意差はないというものであったということ。雌につきましては、有意差が認められたのは投与6週以降というものでございました。そのため、ARfDのエンドポイントとしては選定してございません。

2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございますけれども、46ページの表43に体重増加抑制の認められた時期を追記させていただいております、投与3週以降の影響でございました。

マウスを用いました18か月間発がん性試験でございますけれども、結果につきましては48ページの表46にございます。こちらの体重増加抑制につきましては、投与7週以降という結果でございました。

長期毒性につきましては以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

これも事務局から御修正をいただいたということが主だと思いますけれども、立て続けにすみません。川口先生、この長期毒性については。

○川口専門委員

特に問題ないと思います。

○吉田（緑）座長

以前、審議した内容でということですね。この毒性のプロファイルとしては、イヌは体重減少でしょうか。若干、腎臓への影響はイヌでもありそうです。ラットは腎臓と肝臓ですね。神経毒性はないですね。マウスは肝臓で、肝腫瘍がトップドーズの2つで雌雄ともに出ているということぐらいだと思います。急性毒性にかかわるとすると、イヌの投与初期に見られた体重増加抑制をどう考えるかということになると思いますが、45ページ表41を御覧ください。事務局で投与1週以降と書いていただいたのですが、さらに詳細に有意差があったのは6週で1,500では3週だということで、1週以降となりますと急性の影響もあるのかなというように思ったのですが、はっきりしてくるのはどちらかと言うと反復投与なのかなという気がするのですが、先生方がいかがでしょうか。松本先生、この部分につきましていかがでしょうか。

○松本副座長

急性の影響を考えなくていいというか、慢性の影響ということでいいと思います。

○吉田（緑）座長

そういたしますと「有意差がないが」というところは、投与1週以降というのは消した

ほうがいいですか。

○松本副座長

消してはどうでしょうか。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

表41の下に注釈bというものがあるのですけれども、これはこことかかわっていないのですね。ここですね。でも雄の750の投与1週での表記が邪魔になるということですか。

○吉田（緑）座長

下と上を見ると750はaは毒性影響としたとしているのですけれども、bのところを見ると有意差はここだったよということが書いてあるということで、でも、この表からあまり投与初期の変化でないということは読み込めますかね。読み込めるのであれば残すという形でいきたいと思います。ただ、繰り返しますが、体重増加抑制がイヌで認められた変化はどうも単回で起きる変化ではないような変化だということで、これは設定根拠には挙げられないのかなと思います。

それでは、続いて生殖発生毒性をお願いします。

○齊藤係長

48ページをお願いいたします。生殖発生毒性試験、8行目から、2世代繁殖試験（ラット）の1本目の試験でございます。結果につきましては1ページおめくりいただきまして、49ページの表49に取りまとめてございます。

21行目の山本先生からのコメントで、2,500 ppm雄の記載について、体重増加抑制は投与期間中との記載がデータにあるということで御指摘をいただいております。

続く「事務局より」でございますけれども、報告書を確認したところ、投与1～8日にかけて僅かに低下したということでございましたので、表49の網かけのところでございますが、こちら修正をさせていただいております。

50ページの2行目から2世代繁殖試験、2本目の試験が実施されてございまして、13行目の病理組織学的所見ということで、25行目もあわせて山本先生から御修文をいただいております。

結果につきましては、51ページの表51をお願いできればと思います。こちらにつきましては雄で認められました体重増加抑制の発現時期を記載させていただきまして、投与2週以降という結果でございました。

8行目から、ラットを用いました発生毒性試験が実施されております。こちらにつきましては52ページの【事務局より】に、ARfDのエンドポイントにつきまして先生方へ御検討をお願いしておりました。200 mg投与群におきまして妊娠6～11日における体重増加量には有意な変化がみられておりますが、体重値には有意差が認められなかったということから、この用量につきましてはARfDのエンドポイントとせず、その上の750 mg投与群で認

められました体重減少と摂餌量減少等をエンドポイントとさせていただいております。

また、750 mg投与群における骨格変異につきましては、母動物の毒性影響の認められる用量での変化ということでしたので、ARfDのエンドポイントとはしてございませんでした。このことにつきまして吉田緑先生から、200 mg投与群については毎日測定している体重に有意差がないことから、単回投与による影響ではないと思います。750 mg投与群で観察された臨床症状は、単回投与による影響である可能性があると思いますというコメントを頂戴しております。桑形先生からも同様のコメントを頂戴しておりまして、750 mg投与群の胎児に認められました骨化遅延を主とした骨格変異は、単回投与により発現しないと考えていますとコメントをいただいております。山本先生からは、賛同いたしますと回答をいただいております。

52ページ9行目から、ウサギを用いました発生毒性試験が実施されております。こちらにつきまして53ページに【事務局より】ということで、ARfDのエンドポイントにつきまして御検討をお願いしておりました。50 mg投与群の妊娠7～19日における累積体重増加量の低値が統計学的有意差は認められませんが、こちらを根拠として無毒性量が設定されております。こちらは13日間の変化ということがございますので、これをARfDの検討に用いるのは適切ではないと考えましたので、150 mg投与群で認められました体重減少と摂餌量減少を、ARfDの検討の際のエンドポイントとさせていただきました。

吉田緑先生から、事務局案でよいと思いますとコメントを頂戴しております。50 mg投与群で観察された変化は単回投与による影響とするのは難しいということと、150 mg群での症状は投与後1週間経過しているので、単回投与というより反復投与による変化のように思いますとコメントをいただいております。桑形先生、山本先生からは、事務局案でよいと思いますとコメントを頂戴しております。

5行目の発達神経毒性試験（ラット）が実施されております。こちらにつきましても54ページ17行目【事務局より】でございますけれども、ARfDのエンドポイントにつきまして御検討をお願いしておりました。こちらの試験におきまして、児動物におきまして脳の形態測定値の低値が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしております。機能検査、神経系の病理組織学的検査において異常が認められないということから、第2版までの評価は発達神経毒性なしと評価されておりますが、母動物、児動物での体重増加抑制がみられていることから、脳の形態測定値の低値は体重増加抑制の2次的な影響と考えられるのか。または発達神経毒性に関連する所見と考えられるのかという点を含めて御検討をお願いしておりました。

中段の桑形先生からのコメントでございますけれども、資料を再考しましたが、やはりDNTはなしと考えるとコメントをいただいております。DNTありとするにはその根拠が乏しいのではないのでしょうか。行動機能に影響はなく、病理組織学的検査においても小脳発達の異常を示唆する変化は認められておりません。体重は一貫して低値で推移していることに起因した2次的な変化と考えるとコメントを頂戴しております。また、評価書(案)

中の追記修正につきましても、吉田緑先生の修正に特段の追加はないということでございます。1点ほど。9行目でございますけれども、機能検査の前に行動を追記する修正をいただいております。また、山本先生からはコメントが55ページにございますが「中心後裂」という用語につきましては「山頂前裂」にしたほうが適当ではないかとコメントいただいております。評価に関しましては吉田緑先生、桑形先生の御意見に賛同いたしますと頂戴しております。

54ページの吉田緑先生からのコメントでございますけれども、2つ目のポツでございますが、脳の形態測定結果を発達神経毒性の影響としないのであれば、体重低値は単回投与ではなく、妊娠中及び乳汁を介した反復投与による影響ですので、ARfD設定根拠にはならないと考えます。DNTありとするのであれば、これがARfDのエンドポイントとなるということですが、一貫した体重低値が明らかということですので、体重に対する2次的な影響が主と思い、その線上で記載しましたとコメントを頂戴しておりまして、本文中ですけれども、御修正をいただいております。

11行目からですけれども、形態計測の低値は発達神経毒性を示すものではなく、体重低値による2次的な影響の可能性が高いと考えられたというような御修正をいただいております。

生殖発生毒性につきましては以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

いくつかARfDの設定に関して考慮しなければいけない試験が出てきたのですが、残念なことに今日は生殖発生毒性の先生が両方ともお休みなので、残りの人間で頑張らなくてはいけないということなので、ぜひ先生方、御協力をお願いします。

まず、ラットの2世代繁殖試験の1本目ですが、49ページにありますけれども、桑形先生から修正をいただいて、事務局も修正いただいたということで、山本先生のコメントに対しては特にいいのですね。

○齊藤係長

申しわけございません。私の説明が不足しておりまして、表49の桑形先生からの御修正につきましては、親F₁動物の5つ目のポツの尿細管円柱の出現の「出現」の削除をいただいておりますということと、その下の尿細管硝子滴沈着増加の「増加」を削除いただいているものでございまして、山本先生のコメントに対しまして雄の網かけのところを事務局修正ということで修正をさせていただいております。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、投与初期に体重増加抑制が僅かだけでも、出ているというのが恐らく急性に関することになるのでしょうか。一番高い用量の2,500で出た投与開始の1日から8日の雄だけですね。P世代の親が一番そのことで、あとは恐らくこの剤の特徴で

ある体重減少あるいは体重増加抑制にかかわるものが多いように思うのですが、体重以外にあまり反復の影響は、まず繁殖毒性試験では1本目も2本目も出ていないようですが、川口先生、いかがですか。体重ぐらいですかね。

○川口専門委員

そうですね。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがでしょう。

○松本副座長

それでいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、表49は事務局の御修文と桑形先生の御修正の内容でフィックスしていただいて、2世代の2本目も事務局が修文していただいた内容でと思うのですけれども、最高用量の体重以外にはあまり急性影響にかかわるところはないようです。

次が51ページ、ラットの発生毒性です。これで私が若干直したのですが、申しわけありませんが、あまり体重増加量の低値とか文言が振れないほうがいいので、体重増加抑制に戻したいと思います。ここでは事務局では日数を入れていただいたことになりますね。日数を入れていただいて、桑形先生から最高用量の750で出ている変化、これは一過性の活動低下や立毛というのが投与初日以降に見えているのですけれども、これは単回投与でも起き得るかもということで毒性としてとっています。それ以外の変化は恐らく体重増加抑制による2次的なものとなると思います。

ただ、これは一応、単回投与の候補の表には入ることになると思いますが、よろしいですね。川口先生、いかがでしょうか。ここも最高用量の体重だけということで。

○川口専門委員

いいと思います。

○吉田（緑）座長

次がウサギです。これがひょっとしたらエンドポイントの1つになるかもという試験ですけれども、ウサギの投与ですと事務局で日にちを入れていただきますと、やはり体重減少が投与翌日から出ていて、一番高い150では恐らく流産というような関連する変化だと思われるのですけれども、出血が膈からあるというようなことで比較的毒性が強く出ているのかなと思います。ただ、これはすぐではなくて後ですが、最高用量ですね。川口先生、こちらについては、150で出た変化は単回で起き得るのですか。

○川口専門委員

ARfDに関連してということですか、はい。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

いいと思います。

○吉田（緑）座長

そのほかの先生いかがでしょうか。もし御質問があれば。

ウサギの試験は投与が7日から19日ですから、7日以降に起きた変化が単回投与によって起きる可能性があるのですけれども、症状のようなものは比較的すぐ起きてくると思うのですが、なかなかこういう膣からの出血というようなものはすぐ起きるとは限らなくて、大分個体が弱ってきて起きる変化が多いものですから、どちらかという体重減少という52ページの14行目にあるこの変化が一番強い変化なのかなと思います。どの試験でも体重減少とか体重増加抑制ばかりですね。神経毒性は出てこない。

次がいつも頭を悩ませる発達神経毒性試験、53ページです。これは抄録の表を見ながら先生方に考えていただいたほうがいいのかもしれない。

○堀部課長補佐

脳の計測のデータは304ページが12日で、305ページが63日です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。304ページと305ページです。2回、脳の形態計測が行われていて、小脳がまだ分化時期の生後12日と、分化し終わって成熟後の生後63日の2回に測定されています。

まず304ページ、今回いくつか有意差がついているのですけれども、明らかにこれは投与の影響でないところはいくつかありましたので、そこだけはまず削除してもよいのかなと思っています。

1点は生後63日、小脳が分化して40日ぐらいたった後の隆起の背側皮質の厚さですけれども、実を申しますと、これはかなりコントロールの値が正常範囲を越しているというのがありますので、こちらについては考えなくてもいいのではないかと思うのですが、川口先生ばかりに聞いてすみません。これについてはよろしいですね。

○川口専門委員

はい。桑形先生から説明があったとおりです。

○吉田（緑）座長

そのほかにもいくつか例えば小脳の分化時期の生後12日におきましていくつか影響があるのですけれども、まずその後の機能及び形態に全く影響が出ていないということと、かなり体重増加抑制がありますので、それに伴って生後については発育が抑制されているところもありますので、以前の評価で使いました発達神経毒性はこの剤ではないという判断を桑形先生にもう一度お示しいただいたということなのですが、いかがでしょうか。どうぞお願いします。

○川口専門委員

大体304ページ、305ページと評価書（案）を見合わせているのですけれども、特に問題

はないと思われます。

○吉田（緑）座長

私は皆様のたたき台になればと思って文章中に54ページですけれども、数字等も入れたのですが、数字は残しておいていいですか。それともややこしいから全部外してしまうということでも、いかがでしょうか。少し丁寧に書き込んだほうがいいのかと思ったものですから。特にアメリカは多分これを設定根拠としているので。三森先生、いかがでしょうか。

○三森委員

そうですね。EPAはこれをとっていますので、ですからそれを本専門調査会としては否定しているわけですので、この数値は入れておいて、今回のコンカレントコントロールの値が背景データよりも上限を超えていたというのはとても大事なことだと思うのです。これが根拠で否定しているわけですので、やはり数値を入れておいたほうがいいのではないかと私も思います。

○吉田（緑）座長

あと、そのほかの試験でも全く神経毒性を示唆するような所見というのはないのです。もし視床や小脳にあったら行動あるいはいろいろな機能検査でも影響が出てよさそうなのですけれども、ごさいませんので、この専門調査会としてはDNTはこの試験では認められなかったという前の判断を支持したいと思いますが、松本先生いかがですか。

○松本副座長

私もそれでいいと思います。

○吉田（緑）座長

EPAはやはり何でも入れているということになるのでしょうか。

そういたしましたらば、以前のDNTはなしという判断を支持したいということで、この内容でいきたいと思います。

山本先生から専門用語について御修正いただきましたので、この用語に直していただきたいと思います。ありがとうございます。

では、続いて遺伝毒性をよろしくお願いします。

○齊藤係長

55ページをお願いいたします。遺伝毒性試験でございますけれども、本間先生から特段のコメントはありませんと頂戴しております。根岸先生から、農薬抄録のページの記載がないと御指摘をいただきました。「事務局より」でございますけれども、今回、遺伝毒性試験につきましては審議済みということでございまして、追記の試験成績もなかったということから、こちらの評価書につきましてはページの記載をしなかったというものでございます。

遺伝毒性試験につきましては以上になります。

○吉田（緑）座長

今回は追記はないというか、根岸先生からこの剤については特に。

○根岸専門委員

遺伝毒性については問題ないということだと思います。ただ、ほかの評価書と比較したときに抄録のページがなかったので気になっただけで、コメントさせていただきました。特に必要を感じたわけではないのですけれども。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

遺伝毒性まで終わったので、その他の試験です。これは審議済みということによろしいですか。

○齊藤係長

1点、免疫毒性試験が追加されております。

○吉田（緑）座長

細川先生、よろしくお願いします。

○細川専門委員

56ページの肝酵素誘導試験の文言がぐちゃぐちゃで、21行目の「CYP濃度」が「CYP含量増加」、その1つ下の「エポキシドヒドラーゼ」が「エポキシドヒドロラーゼ」、その1つ下が「ラウリン酸11-ハイドロオキシラーゼ」ではなくて、上がヒドロラーゼだったらヒドロキシラーゼまたは水酸化活性または ω -1水酸化活性にしておいたほうがいいと思います。文言統一のために。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

もし先生、用語が違っているものがございましたら、57ページのマウスもグルタチオンというものがありますので、御指摘いただければありがたいと思います。結構CYPとかのところはいっぱい出てくるようですので。杉原先生もよろしくお願いいたします。

免疫毒性についてよろしくお願いします。

○齊藤係長

66ページをお願いいたします。

23行目からマウスを用いました28日間免疫毒性試験、今回追加された試験でございます。

結果でございますけれども、67ページに記載がございますとおり、検体投与による抗体反応の低下及びNKC活性の低下は認められなかったということでございます。4行目に、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

以上でございます。

○吉田（緑）座長

免疫毒性についてはマウスで認められないということで先生方よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そういたしますと、では早速68ページからの健康影響評価に進んでもよろしいですか。よろしく願いいたします。

○齊藤係長

68ページをお願いいたします。

19行目、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超えた代謝物としまして、今までBのみが記載されておりましたけれども、トウモロコシの飼葉におきまして代謝物Eが10%TRR以上認められてございました。本剤につきましては、畜産物に基準値があるということがございましたので、認められた代謝物をこちらに拾ってきて追記をさせていただいております。また、Eにつきましては検出量が少ないので、評価書上はラットで認められていないということになっておりますけれども、微量ながら認められているということが抄録上に記載がございますので、特段、暴露評価対象物質に追記はしてございません。

また、ARfDにつきましてはページ飛びますけれども、74ページをお願いいたします。こちら単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等を記載させていただいております。5行目の「事務局より」のボックスで、発達神経毒性試験の取り扱いにつきまして再度御検討をお願いしておりましたが、先ほど影響ととらないという御結論をいただきましたので、表64におきましても発達神経毒性試験につきましては削除させていただければと思います。

その次に小さい値となりますと、ウサギの発生毒性試験の母動物50になりまして、こちら上の用量で認められました体重減少、摂餌量減少等を根拠にしております。ARfDにつきまして再度御確認をお願いいただければと思います。

食品健康影響評価は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

先生方、74ページの表64をもう一度御確認ください。先ほど発達神経毒性で認められた影響、特に脳の形態計測におきましてみられた影響というのを単回投与、DNTではないというように評価いたしましたので、この試験がこの表から消えて、ラットの急性神経毒性、ラットの発生毒性試験、ウサギの発生毒性試験でみられた臨床症状が単回投与によるもの。臨床症状ではなくて体重増加抑制ですかね。ラットが臨床症状でしたね。ごめんなさい。ウサギの投与初日から認められた体重減少が単回による可能性があるということで、これを採用しますと単回投与によって起きる可能性のある一般毒性、子供への影響ではなくて一般毒性ということで、その無毒性量は50ということになります。この値が1回しか投与しない急性神経毒性で得られた100よりも低いので、こちらを採用することになるのかなと思うのですが、影響が出たのが150でNOAELが100ですから、値としてはかけ離れていないのかもしれないですけれども、先生方、御意見いかがでしょうか。

○川口専門委員

もう一度整理すると、ウサギの発生毒性試験の50か、評価書案の41ページの急性神経毒

性のラットの無毒性の100かということですかね。そういう場合はウサギになるのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

ラットの急性神経毒性で出る100というのは、自発運動の減少というのは明らかに単回投与で起きる変化なので、これは500では起きるだろうということですね。ですから100よりさらに下がったところに単回投与の可能性があるということです。この剤は500で出ているので比較的高い用量ですけれども、ARfDは設定しないといけない。

松本先生、いかがですか。

○松本副座長

結構です。

○吉田（緑）座長

本当にこの剤は体重の減少というのと摂餌量の減少がどの試験にも出てきてというのがあります。たしかそのほかのネオニコチノイドも比較的こういう毒性が多かったように記憶しているのですけれども、山添先生、この共通性というのは何かあるのでしょうか。

○山本委員

わかりませんけれども、ニコチン受容体に作用しますから、交感神経も副交感神経も要するに節のところに行くので、筋肉は緊張していますね。そういうことで多分、運動は抑制されていて食欲はわからないだろうと思います。多分そういうことが共通しているのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

神経筋接合部のところということですかね。催奇形性もなくということですね。ありがとうございます。

そういたしますと、単回投与で起き得る無毒性量として得られた一番低い無毒性量は、ウサギの発生毒性試験の母動物でみられた一般毒性の50ということになるのだと思います。

そうなりますと、69ページに戻るのかしら。事務局案では発達神経毒性をとられていたのですが、DNTはないということなので、EUがとった値と同じになりますか。70ページにありますけれども、EUが2006年に評価をしたウサギの発生毒性と同じ試験でUFは100で、ARfDは50を100で除して0.5ですね。ADIが0.018ですから30倍ぐらいの差ということになるのだと思います。

ちなみにEPAは先ほどのDNTをとって0.35、あまり値としては変わらないということにはなりますけれども、2010年のJMPRは急性神経毒性をとって1という一番高い値となりますが、倍ぐらいの違いでオーダーは変わらないということになります。あまり急性神経毒性の値として、単回投与で起きるARfDの設定値としてはあまり低い値でないのかもしれない。

では、69ページの部分については御修正を事務局よろしくお願いいたします。

チアメトキサムについては、ARfDの設定はウサギの発生毒性試験からの親動物の一般毒性から決めたということになります。事務局にこの剤はお返しします。

では、1回休憩をしたいと思います。3剤目が新しい試験が大分、特に代謝のところにかかわるようなものが提出されてきましたので、これは終わらなくても今日はせっかく代謝の先生方が来ていらっしゃるの、ここのところは十分に議論をしたいと思いますので、よろしくお願いします。

では10分間休憩をして、4時まで休憩をしたいと思います。

(休 憩)

○吉田（緑）座長

それでは、最後までいかないかもしれませんが、3剤目のフルオピラムを始めたいと思いますので、事務局よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料4に基づき説明させていただきます。

本剤についても適用拡大及びインポートトレランス申請に係る第2版の評価をお願いします。表紙に少し経緯を書かせていただいております。今回、追加された試験が畜産動物を用いた体内運命試験と、畜産物の残留試験、作物残留試験、後作物残留試験、メカニズム試験になります。

この剤の評価の経緯ですけれども、4ページを御覧いただきますと、先ほど御説明させていただきましたとおり適用拡大とインポートトレランス設定の要請が2015年1月に厚生労働省大臣からございまして、今回評価をいただくものでございます。

9ページ、本剤ですけれども、25行目にありますような構造でピリジルエチルアミド系の殺菌剤でございます。糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素阻害により、殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

本剤につきまして、まず11ページからになります。動物体内運命試験、ラットにつきましては既に審議済みの部分でございます。

18ページからのヤギとニワトリを用いた体内運命試験が今回追加されました。

5行目から泌乳ヤギを用いた試験です。標識体は2カ所でそれぞれ血漿中濃度推移が出されておりまして、それぞれ最大0.720 µg/g又は0.227 µg/gに達したというものでございます。吸収率は少なくとも53.2%と算出されております。

22行目からの分布ですけれども、肝臓で最も高い残留が認められております。

18ページの表5の乳汁の値につきまして、19ページにコメントをいただいております。乳汁の値なのですけれども、加重平均の値を評価書に書かせていただきました。そのことにつきまして細川先生から、加重平均の計算方法が不明なので、単純な算術平均でもよいと思うという御意見と、杉原先生から乳汁量が搾乳時において異なるので加重平均ではない

かというコメントと、乳汁量のデータは記載されていないでしょうかという御質問です。

「事務局より」の部分に乳汁量と計算方法を記載させていただいております。算術平均か加重平均どちらを記載したらよろしいか御意見をいただければと思います。

19ページ5行目から代謝でございます。

10行目、11行目に細川先生から、未変化体の割合で筋肉、脂肪、肝臓を御追記いただきました。代謝物といたしましては可食部で10%を超えるものといたしましてM21、M08異性体1、M17異性体2、M03、M07が認められております。

15行目からの代謝経路ですけれども、こちらも細川先生に御修正いただきまして「エチレン結合及び」というところを削除いただいたのと、グルクロン酸抱合、エチレン結合の水酸化と、それに続く水酸基の脱水、また、分子開裂及びグルクロン酸抱合であると考えられたと御修正いただいております。

20ページの代謝物のまとめの表ですけれども、杉原先生に御修正を一部いただいております。

21ページ、一番上の事務局ボックスですけれども、前の表6の中で抄録に情報がないものについては報告書に基づいて書きましたという御説明です。

2行目から排泄でして、データは表7のとおりになってございますが、主に尿中に排泄されているというデータでございます。

12行目からのボックスで、経時的な分析値の記載につきましては報告書を参照して記載しております。

22ページ2行目からニワトリの試験でございます。まず分布ですけれども、肝臓、卵巣、卵管内卵で高い値が認められております。

15行目から代謝でございます。可食部で10%TRRを超える代謝物といたしまして、M21、M03、M02、M07が認められております。

代謝経路につきまして、21行目から細川先生に御修正をいただいております。

23ページの表9につきまして、8行目、一番下になりますけれども「事務局より」で肝臓と卵の代謝物分析につきまして、酵素処理も実施されていたのですが、酵素処理のなされていない標識体もあったことから、通常抽出のものだけを記載させていただいたのですが、細川先生、杉原先生から記載したほうが抽出率も上昇するしということでコメントをいただきまして、追記させていただいております。御確認いただければと思います。

24ページ2行目から排泄でございます。最終投与24時間までに排泄物に放射能の82.7～94.7%TARが排泄されております。

動物については以上になります。お願いいたします。

○吉田（緑）座長

先生方見ていただいてありがとうございます。

まず細川先生から御修文をいただいておりますが、先生いかがでしょうか。

○細川専門委員

加重平均について、これで計算根拠がわかるのであれば加重平均でも構いませんし、どちらでもいいというか、通常どちらを使っているのですか。

○横山課長補佐

試験によってさまざまではあるのですが、毎日搾乳したミルクをプールして一括してはかって平均値を出して、またそれぞれのポイントではかって最大値、最小値を確認するという試験が多いように思いますので、その観点から事務局案では最初、加重平均値を書かせていただいたものでございます。

○細川専門委員

そうしたら加重平均でもいいと思います。値としてはそれほど変わらないのでどちらでもいいのですが、計算方法がわからなかったのが気持ちが悪いなと思っただけです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

18、19行目のところはそれで、次に代謝についても先生と杉原先生に直していただいているということですね。そちらにつきましては先生方、今19ページですね。違いましたっけ。

○細川専門委員

代謝の流れに沿って直しただけなので。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

杉原先生、何かもしコメントがありましたら。

○杉原専門委員

代謝の流れの説明になっているので、細川先生に修文いただいたのでよろしいかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、今回ニワトリで試験が追加されておりますけれども、ここについても細川先生が23ページに当たりますが、御修文いただいておりますが、細川先生、何かニワトリで異なることというのは。

○細川専門委員

特にタンパク分解酵素でこんなに違うのかなというのでびっくりしたのですが、一応、入れておいたほうがいいかなということで書いておきました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、動物と畜産動物の代謝のところは一応、先生方から御修文いただいたということで、続きまして植物体内運命試験についてよろしくお願いします。

○横山課長補佐

24ページから植物体内運命試験になります。

植物体内運命試験については今回、追加資料などございませんで、先生方から特段に御意見をいただいております。また、30ページから土壌中運命試験、33ページから水中運命試験になりますが、いずれも追加のデータ等ございません。

35ページ、作物等残留試験でございますが、作物残留試験、家畜残留試験、後作物残留試験が追加されました。また、それに伴いまして推定摂取量を再計算しております。

まず35ページの5行目から作物残留試験になります。一部の試験が追加されましたので、最大残留値を修正したところでございますが、すみません、先生方から誤りの御指摘をいただきまして、もう一度確認して修正させていただきました。申しわけございませんでした。

また、牛です。36ページ3行目、ウシの畜産物残留試験になります。こちらですけれども、まずいただいたコメントといたしましては、10行目から11行目、細川先生から定量限界として0.02 µg/gと一番大きい値を記載していたのですが、それぞれ代謝物によって定量限界が違うので記載を分けていただきました。ただ、まとめたほうがよいかもしれませんというコメントもいただいております。まとめてよろしいかどうか御確認いただければと思います。

この試験では0.1倍量から10倍量までのデータがございまして、1倍量までの投与量ですと残留量もそんなに高くないという結果が出ているかと思えます。

36ページの下の方にある「事務局より」は、記載に際して留意した点など御説明させていただきます。

37ページ、こちらはニワトリの試験でございます。やはり10倍量までの試験がございまして、各用量での残留がわかるものでございます。1倍量までですとそんなに残留量が高くないという結果かと思われます。

37ページの23行目ですけれども、後作物残留試験で、こちらの試験ではいずれの飼料でも親化合物のフルオピラムと代謝物M21いずれも定量限界未満という結果でございます。

31行目からの推定摂取量ですけれども、表19の数字について見直しております。

38ページの順番が逆になっていますが、10行目からが吉田先生からいただいたコメントで、推定摂取量の算出に当たりまして畜産物も定量限界値を入れて計算してしまったのですけれども、これまで作物で定量限界値については計算していなかったというやり方がございまして、今回の畜産物のやり方が間違えてございました。もう一度計算し直しまして修正しております。御確認いただければと思います。

御説明は以上になります。お願いいたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

35ページから今回追加された試験がありまして、先生方に御修正いただいておりますが、まず35ページの作物残留試験につきましては、吉田先生、適切に直っていますでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして36ページ、畜産物残留試験でウシでございますけれども、こちら先生方、特に問題はないでしょうか。細川先生から定量限界が代謝物により異なるのでというような、まとめたほうがいいかもしれません。

○堀部課長補佐

ここなのですが、今、細川先生から代謝物M21の定量限界を追記していただいているのですが、実はM21については最高値として0.25という数字が入っていて、ここの定量限界というのはM02+M03、9行目と照らし合わせて御覧いただくとフルオピラムの最大残留値が0.01、M21は0.25、M02+M03が定量限界で、その定量限界が0.02という意味で書いているので、M21の定量限界は特に特筆すべき必要がなければ事務局案どおりにさせていただければ。M02とM03が定量限界よりも低かったことだけを示したかったというのが事務局の文の趣旨なのですが、どうでしょうか。

○細川専門委員

このフルオピラムの0.01が気になったのでわざわざ書いたのです。要するに0.01と書いてあるのに、その下に定量限界0.02と書いてあるから、そこが嫌だなと思って、明確にしたほうがいいかなと思って書いただけです。

○堀部課長補佐

その対応関係がわかるように整理をすればいいということですね。わかりました。

○吉田（緑）座長

では、細川先生の今の御要望を受けて、事務局で文言の整理をお願いいたします。

続きまして37ページ、ニワトリの試験については特に先生方からコメントをいただいなくて、後作物の残留試験についても同様です。38ページの推定摂取量が妊婦のところは283か282に吉田充先生のコメントにも続いて修正をいただいています。吉田先生、この点については。

○吉田（充）専門委員

私のほうで再計算しているわけではないので、事務局できちんとやったださっていただければ大丈夫だと思います。

○吉田（緑）座長

重要なポイントなので、ありがとうございます。事務局で適切にということです。

次から薬理試験に入るのでございますけれども、ここからは急性参照用量というよりも、むしろ今回追加された結構肝臓の腫瘍と甲状腺の腫瘍に関するメカニズム試験がありますので、むしろこれは代謝の先生の御専門のところもありますので、ここを終わらせてからのほうがよろしいのではないかと思いますのですが、先生方いかがでしょうか。

今回追加された試験だけをピックアップしていきたいと思います。恐らく評価書の遺伝毒性の後、53ページからできるところまで審議していきたいと思いますので、事務局よろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

53ページをお願いいたします。

その他の試験として、今回追加された試験ですけれども、54ページの②の試験から追加されたものがございます。一部の試験が追加されておりまして、従前の記載に必要な部分を追記するなどしております。

まず53ページの5行目からの部分ですけれども、このメカニズム試験のどういったことが検討されたかというところですが、今回の追加された試験に合わせまして、吉田先生から特に肝臓腫瘍の発生にCARですとかPXRが関与している可能性が示唆されたので、追加で試験を実施したというような追記をいただいているところでございます。

54ページの②が今回追加された試験で、肝遺伝子発現ですとか薬物酵素誘導、細胞増殖活性に関する試験として実施されております。

55ページ以降に内容がございまして、結果は表47のとおりになります。CYPの記載につきまして川口先生から御指摘いただいて修正をしております。

表47の結果について、肝臓重量の増加ですとか肝細胞肥大、有糸分裂像の増加、細胞増殖の増加、PROD等の酵素の増加ですとか、CYP2B1等の遺伝子の発現増加などが認められております。本文中の22行目、こちら川口先生に御修正をいただいております。

60ページの③の試験も追加になった試験でございます。ラットとヒトのこれは肝細胞を用いた*in vitro*の試験でございます。結果は表48のとおりでございます。ヒト由来の肝細胞とラット肝細胞、フルオピラムの処理によってCAR及びPXRを活性化してCYP2A、CYP3Aを誘導すると考えられましたが、酵素誘導の程度はヒト由来肝細胞においてラット肝細胞より弱いと考えられました。また、ヒト由来細胞において複製DNA合成の増加は認められておりませんで、ヒト由来肝細胞の増殖を亢進させないことが示唆されたとされております。

61ページ、(2)のマウスの試験でございます。これも一部の試験が追加されたもので、先ほどのラットと同様に10行目から15行目、吉田先生から修文をいただいているものでございます。

18行目からの①の試験につきましても、記載の適正化を吉田先生からいただいているものでございます。

62ページ、こちらの8行目、9行目になりますけれども、今回、新規に追加されたMode of Actionの面から、8行目からの肝臓中のUDPGTについてはフルオピラム及びフェノバルビタールともに増加は認められなかったというふうに追加をいただいております。

64ページの④の試験は既に評価が終わっているものでございますが、4行目の甲状腺ホルモン不活性化という用語ですけれども、こちらで大丈夫かということで吉田先生からコメントをいただいております。代謝の先生に御確認いただければと思いますので、よろしくをお願いいたします。

追加されている試験といたしましては65ページの⑤になりまして、マウスを用いた甲状

腺ホルモンの測定試験が実施されております。強制経口投与で実施されておりますが、血漿中の T_4 は減少しまして、**TSH**に変化は認められておりませんでした。また、下垂体の *TSH b* の発現増加が認められております。

66ページの⑥の試験になります。こちらはマウスの試験ですが、下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン、肝薬物代謝酵素誘導の検討がなされております。

12行目は無処理飼料を基礎飼料と御修正いただきました。

結果は表55のとおりでございますが、**PROD**ですとか**BQ**活性の増加、血漿中 T_4 濃度の減少、肝重量増加、**UDPGT**活性の増加傾向、下垂体 *TSH b* の発現増加が認められております。

67ページの⑦になります。こちらは甲状腺ろ胞細胞増殖試験が実施されておまして、結果でございますが、甲状腺ろ胞細胞の増殖活性亢進が認められたという結果になっております。ただ、この活性亢進には回復性が認められたというものでございます。

⑧が**PXR**と**CAR**のノックアウトマウスを用いて甲状腺腫瘍の増加メカニズム試験が実施されております。文言の適正化について代謝の先生、お願いいたします。

68ページの19行目以降に結果の記載がございまして、佐藤先生、川口先生、細川先生から御修文の案をいただいております。

まず佐藤先生からいただいているコメントが、21行目からの肝臓重量の増加の程度ですけれども、ノックアウトマウスに比べると普通のワイルドマウスですと程度が10%以内と記載されていたのですが、軽度ということで御修正いただきました。

25行目以降の記載につきましては、川口先生、吉田先生から御修文をいただいておりますが、同様の部分につきまして69ページの4行目から、細川先生からは別に御修正をいただいております。吉田先生の御修文の趣旨といたしましては、Ⅱ相酵素、甲状腺への影響について少し修正いただいております。細川先生からは、この記載の修文をいただいたとともに、**CYP**などの酵素の記載なのですけれども、誘導されているのは遺伝子ではなくてたんぱく質なので、大文字にしてはどうかという御指摘をいただいているものでございます。

まとめですけれども、70ページにございますとおり、前回の御審議の際から記載されているものについて、今回の追記の内容に合わせて御修文いただいております。

吉田先生からまず御修文いただいておりますが、御修文の趣旨ですけれども、甲状腺への影響がⅡ相酵素が主でないと考えられたということで御修正いただいたもの。8行目ほか御修正いただいております。

また、事務局の修正ですけれども、15行目から17行目のところですが、**UDPGT**の結果が今回追加されましたので、不明な点も残されているというところについて、削除させていただいたものでございます。

細川先生からは、**UGT**が誘導されているので、そのことを主張してもよいのではないかとという観点で御修文をいただいております。

小澤先生から71ページにございますとおり、コメントをいただいております、細川先生のコメントに同意という点と、*TSH b*遺伝子がコードするたんぱく質はTSHのβサブユニットですねという御確認と、血中のTSHレベルでは変化が鋭敏に捉えられないということで、メッセンジャーRNAレベルをはかってきたのだと思います。科学の進歩に即応した資料が出たことでよかったと思いますというコメントをいただいております。

メカニズムにつきましては、肝薬物代謝酵素の発現の上昇に伴う甲状腺ホルモンのネガティブフィードバックの機序ではないかということで、コメントをいただいているものがございます。

以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

たくさんメカニズム試験が提供されたのですが、メカニズム試験のページ数が本体の評価よりもボリュームが多くて、まず座長として代謝の先生にお願いしたいのは、ここを次回までに事務局のお手伝いをいただいて、もう少しコンパクトに。

○細川専門委員

あと一つ、メッセンジャーをはかっているものが遺伝子ということでイタリック体になっているのですが、実際に測定しているのはメッセンジャーRNAなので、メッセンジャーRNAの場合はイタリック体ではありませんので、その訂正、本文がそうなのでこちらもそうになっていると思うのですが、メッセンジャー遺伝子という形で書かれると変な感じがしますので、薬物代謝酵素でメッセンジャーRNAだとイタリック体ではなくてなるということと、マウスとラットで小文字、大文字が違うというのは前々からですが、中身が2Aだ2Bだというのは全部チェックしていないので、実はちょっと昨日の夜、気がつきまして、最後のところだけ見ていて途中気がつかなくて、昨日の夜に気がついて、やばいなと思って今日見直したのですが、コンパクトにしないと、これは多過ぎますね。内容がそれほど影響しないわけではないですが、ネガティブなところがあって、そこをここまで書く必要があるかなということがありますので、次回、私は出席できませんので、それまでに直したいなと思います。

○吉田（緑）座長

私としましてもメカニズム試験は非常にこれから重要になってきて、ヒトの外挿性とか重要なのですが、多分我々専門委員はそのためにいるようなものもあるので、こういうメカニズム試験が出たときは、いかに要領よくコンパクトに内容をまとめていただけるかということに非常に我々の専門のところがそれぞれあると思いますので、ぜひ杉原先生、細川先生、そして小澤先生も含めて、こちらにつきましては結構大量のメカニズム試験ですが、このメカニズム試験から言えることはどんなことで、どんなことが言えなかったのかということを記載していただきますと、素人には大変ありがたいと思っていますので、次回までの宿題になりますが。事務局よろしいでしょうか。結構ばっさりまとめてい

ただいてもよろしいわけですね。今後メカニズム試験が追加されたときに事務局が次のような形で前回、先生がまとめたからこういうふうにできるねというものを示していただけるようなものと大変ありがたいと思いますので、ノックアウトマウスとかいろいろ使ったものもあるようですし、よろしくお願いいたします。

ということで、今回提出されたメカニズム試験をまとめると、どういったことが言えるのでしょうか。

○細川専門委員

ざっくりまとめると、種差が大きくて何とも言えないのですけれども、最後のマウスだけ見るとすごくいいような気がするのですが、マウスだけ見て結論を出してしまったのでラットの部分を見ていなかったのも、ラットではUGTがそれほど誘導されていませんので、ヒトでもあまり誘導されていない。マウスだけ引用して持ってくると歪んだ結果になりますので、これは私の最後の結論が歪んでいるかなと。マウスではというふうに限定しないと全体の流れが見えなくて、マウスだとちょうどUGTの誘導がかかっていて、それに応じて T_4 が減少して、ネガティブフィードバックでTSHが上がる。あたかも絵に描いたような、教科書のようなきれいなデータなのですけれども、そういうデータには大概わながありますので気をつけたほうがいいと思います。ラットでは起こっていない、ヒトでもあまりきれいな誘導がかかっていないので、マウスだけについてはこういうことが言えるけれども、マウスに限定しないといけないのかなという気はします。

腫瘍のほうとうまく合致していればいいのですが、私はちょっと見方が足りなくて申しわけないと思います。

○吉田（緑）座長

この前の試験で、長期の試験ではラットで腫瘍が増加しているのは肝臓。恐らくこれもCARだろうということを言いたいのだろう。いわゆるPBパターンと言いたいのだと思いますし、マウスの肝肥大が認められるのですけれども、腫瘍として増えているのはマウスは甲状腺なのです。だからそのあたりも含めて言い過ぎは避けなければいけないのですけれども、大胆に予想していただいてもいいのかもしれませんが、そのあたりは先生方にお任せしたいと思います。メカニズム試験が提出された場合、ここから言えることは何かということをまとめていただくのが多分、一番大切なことだと思うので、いわゆるMoAと言うのでしょうか、よろしくお願いいたします。というのでここは宿題になってしまいますので、あと30分弱あるので、急性影響のところを戻っておさらいしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、38ページをお願いいたします。毒性試験は追加された試験はございません。急性参照用量関連部分を御説明いたします。

38ページの表20が一般薬理試験の結果でございます。マウスの経口で一般状態が確認されておりまして、最小作用量が雄800、雌128という結果で、最大無作用量がその下の320、

51.2となっております。雄の800 mg/kgでは正向反射の低下ですとか、握力の低下が認められておりまして、雌では128 mg/kg体重以上で正向反射が認められております。雌雄各4匹の試験でございます。

39ページの表21になります。こちらは2,000 mg/kg超がLD₅₀の値となっております、症状及び死亡例もなしという結果になっております。

40ページの急性神経毒性試験でございます。こちらですけれども、表23のとおり、まず実施された本試験というか最初の試験では、125 mg/kgから2,000 mg/kgまで試験が実施されました。雌では125 mg/kgでも自発運動量ですとか移動運動量の減少が認められておりました。追加試験といたしまして25、50、100 mg/kgの用量で雌だけ試験が実施されまして、こちらでは100 mg/kgで自発運動量ですとか、移動運動量に有意差のあるような変化がなかったということで、前回までの審議では雌では100 mg/kgが無毒性量とされております。雄につきましては125 mg/kgで影響がなかったので、この用量が無毒性量と判断されております。

41ページに「事務局より」がございますが、今、説明させていただきましたとおり、前回までの初版での本試験の評価につきましては、100 mg/kgが無毒性量と御判断いただいているのですけれども、海外の評価書を見ますとJMPR、カナダ、EFSA、EPAともこの100は影響ととしておりまして、急性参照用量は無毒性量50を根拠として設定しておりますので、念のための御確認をお願いしたものでございます。

川口先生からは、当日審議でお願いしますという御意見と、松本先生から薬理試験のマウスでは雌の128 mg/kgで症状があったということと、このラットの試験ですけれども、125 mg/kgで影響があるということで、これらの結果を総合して判断したほうがよいと御意見をいただいております。

41ページの11行目から、ラットの亜急性の試験です。こちら42ページの表25のとおり、体重増加抑制が投与1週目から認められておりました。摂餌量低下につきましては投与29日から90日ということで、その情報を追記させていただきました。

43ページのイヌの試験ですけれども、表27のとおり雄の最高用量では体重減少がありまして、それと摂餌量低下が認められたというもの。雌も最高用量では体重減少と、その下の用量では体重増加抑制が認められております。摂餌量低下も5,000 ppm以上で認められているというものでございます。

13行目の90日のラットの亜急性神経毒性試験ですけれども、44ページの表29に体重増加抑制、摂餌量の発生時期を追記しております。

長期の試験が45ページからございまして、イヌの試験、ラットの試験、いずれも事務局のほうでは単回投与に関連するような所見が見出せませんでしたので、特に何か印などはつけてございません。48ページのマウスも同様です。

48ページ15行目から生殖発生毒性試験でございます。山本先生から特に御意見はないということですが、桑形先生の訂正については賛同と御意見をいただいております。

まず2世代繁殖試験になります。おめくりいただきまして結果が表41のとおりでして、この中に特に投与初期からという所見はございませんでした。

50ページの表42が発生毒性試験、ラットの試験の所見でございます。最初に事務局から先生方にお伺いさせていただいていた内容ですけれども、胎児の450 mg/kg投与群で胸椎体ダンベル状ですとか二分裂が認められていましたが、母動物に影響の認められている影響ですし、ほかに尿管蛇行ですとか尿管拡張もありましたけれども、こちらも体重低下がございまして、発育遅延に伴うものではないかと考えられまして、いずれも急性参照用量のエンドポイントには何も挙げていないということで御意見を伺っていたものでございます。

桑形先生から胸椎体ダンベル状につきまして、まず母動物毒性が観察されているものなので、急性参照用量のエンドポイントにしないというものでよいという御意見をいただきました。また、胸椎体の二分裂につきましては、記載ぶりなのですが、二分裂/正常という記載だったのですけれども、これは正常なものうちの二分裂の増加というもので、正常は要りませんということで削除いただきました。

体重増加抑制につきましては、150 mg/kg以上の母動物で認められたものですが、事前にお送りしていた資料で評価書の記載で6～18日と記載していたのですが、もう一度抄録を見直しまして6～8日でも変化が出ておりましたので、御確認をお願いできればと思います。

抄録の6-117ページを御覧いただければと思います。体重増加抑制の変化について上半分ぐらいに情報がありまして、6～8日で150 mg/kg以上で変化がございまして、150 mg/kgですと-0.4 g、増加量に対して450では増減なしという結果で有意差がついております。この点も含めまして単回投与と判断すべきものかどうかという点、御審議いただければと思います。

摂餌量低下につきましては、妊娠6～8日以降で低下が認められております。

50ページ17行目からはウサギの試験でございます。体重増加抑制もございましたが、いずれの測定ポイントでも有意差はなかったということで、急性参照用量のエンドポイントにはしなかったということで、桑形先生から問題ないというふうに御意見をいただいているところでございます。遺伝毒性につきましては根岸先生、本間先生から特にコメントはないと御意見をいただいております。

以上になります。お願いいたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

フルオピラムの毒性の部分をおさらいしていただいたのですが、その前にこれは評価したのが評価第二部会で3年前ぐらいだと思うのですけれども、実を申しますと、そのときにはADIだけを設定していて、薬理試験をADI設定に使うことはありませんでしたので、毒性の評価とか切り分けて、どんな薬理作用があるかということを見る参考に使っていたと

ということなので、今回比較的低い用量から薬理試験というのは1つ候補として上がってくるのですが、確かに薬理試験のところを次回までにもう一回、先生方に見ていただきたいというのは、128で変化が出ているというようになっているのですが、ページで言いますと6-134ページです。生体機能への影響ということで2009年、比較的新しい試験でGLP試験です。

その130の下を表なのですが、マウスで雌雄とも行っているのですが、雄は800までに影響が出ておりますが、320は影響が出ていないのですが、雌のみで124の正向反射の低下が1例なのです。次の320では3/4、800以上では4/4ということなので、以前の評価では128に1/4出たものを薬理作用はあるだろうということで判定したということです。なのでここには記載されておりますけれども、ですからこの値がまず毒性ととるかどうかなということを次回、もう一回考え直すところから始めないといけないのかなと思っています。薬理試験は薬理試験でこれは確かなのでしょうが、これを毒性とすべきかどうか。それによってこの薬理試験の用量というものを考えなくてもよくなりますので、もう一度先生方にはそれぞれ見ていただきたいというように思います。

もう一つは、候補として挙がってくるのがラットの発生毒性試験なのですが、これが恐らく今、事務局の御説明だと体重増加抑制というものがみられて150があつて、その下が30というような、公比がここで5になりますので、無毒性量は30ということになるのですが、妊娠状態ということはどう加味するのかなののですが、この間に単回投与の急性神経毒性が挟まれています。急性神経毒性では125は影響量で100は影響がないという用量になってきます。

この体重増加抑制ですが、90日のラット、42ページがたたき台になりますが、この体重増加抑制は1週以降認められているのですが、最高用量だけでこれが204 mg/kgなのです。混餌投与です。その下の1,000ではみられないということから、比較的体重増加抑制が同じ用量ぐらいからみられているだろうなということですが、このあたりを含めてラットの発生毒性試験で投与初期から認められた発生毒性をエンドポイントとしてとるのか、挟まれている単回をとるのかということが、多分そこを決めることによってARfDがどこかということになるのかなと思っています。

恐らくこの剤は急性毒性は非常に高く2,000以上なのですが、急性神経毒性の結果から恐らくARfDは設定しなくてはならない剤というふうに思いますので、まず薬理試験をどう考えるかということと、ラットの発生毒性試験の母動物の毒性と、急性神経毒性の結果をどう考え合わせるかということあたりが、急性参照用量を決める上でのポイントとなるのかなというように思っていますが、松本先生、何かもしコメントをいただけたら。先生方に次、考えていただくポイントをお示したほうがよろしいかなと。

○松本副座長

私がここに意見を書かせていただいた点で、私が個人的に考えたことを申し上げますと、今、吉田座長が御説明になったとおりで、例えば薬理試験の結果というのはあまり急性参

照用量に応用されないというか、ほとんど使われないということは私も重々承知しています。

もう一つは、急性神経毒性の試験結果の100 mg/kgで認められた自発運動量の減少というのは有意差がないということもわかった上でこれからお話するのですけれども、もう一つは、昔話をさせていただくと、今から35年以上前に私が毒性部で何本もLD₅₀の試験をさせられた覚えがあるのですが、当時は1群10匹で10群使って、雌雄で200匹使ってLD₅₀を出したのです。そのときにどういうふうに用量を設定したかということ、公比を1.2か1.25ぐらいで細かくとって、それでリッチフィールドか何かでLD₅₀を求めたという覚えがあるのです。

今、公比1.2、1.25という話をしましたけれども、結構公比の小さいものです。1.3を超えるとすごく実験しやすいのですけれども、1.2近くだと非常に苦労しました。というのは1用量変わっても死亡する動物がひっくり返ったりするのです。4例死んで、次のドースになって5例になるかということ、4だったり3だったりするという経験をよくしたのです。私が申し上げたいのは、ここに125 mgとか128 mgという数字を出したのは、実は100 mgをベースにすると公比が1.25ぐらいのところにあるので、この100と125、100と128 mgの違いというのは非常に数字的には違うけれども、反応としてはどうなのだろうということを、昔のことを実は思い出しました。

そういうことから話をこちらに戻しますけれども、100 mg/kgで見られた自発運動量の減少は有意差がありませんでしたということだけを判断するのでしたら、有意差がないから急性参照用量に採用しないという言い方もすばっとやってしまえばいいのですが、その横についてくる薬理試験ではありますけれども、128 mg/kgで1例何か症状があったとか、125 mg/kgで若干の影響があったというようなことというのは、一緒にして考えると何となく気持ちの悪い用量なのかなと私は考えましたということで、こういうことを書かせていただきました。なので先生方でこれはこう考えようという意見を出していただければいいのだと思いますけれども、そういう意味で心配だとは申しますが、私はどちらに転んでも構わない。無責任な言い方をすると、どちらでも転ぶなと思うのです。そのへんをどう皆さん考えるでしょうか。そういうことがEPA、EFSAなどの考えた根拠なのかなと、答えを先に出してから考えたという次第です。

○吉田（緑）座長

よろしくお願いします。

○三森委員

今お話があったように、急性神経毒性の100 mgで有意差がつかなかったから毒性ととらなかったということですが、JMPRもEPAもほとんどがその下の50をとっているという理由を知りたくて、資料を見たのですが、海外評価資料のJMPR、タグ5番の436ページなのですが、そこに今の急性神経毒性の追加試験というのとInitial Studyが載っていますが、一番左のところがFollow-up Studyと書いてある雌の試験、これが0、25、50、100

となっています。その100の値のPretreatmentとDay 0を比べると、motor activityとlocomotor activityのところを見ると確かに有意差はついていないのですが、Pretreatmentに比べればかなり落ちているのです。この値をJMPRはとっているわけです。100でも影響はあるんだととったと思うのですが、今までの急性参照用量の根拠とした場合に、確かに有意差がつけば当然だと思うのですが、このような場合をどうとるかというところだと思うのです。だからこのへんを御議論いただけたらと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

あと少しなのですが、もう一言だけ。今の三森先生からのコメントを受けて、前に評価したときは急性神経毒性があるかどうか。この自発運動が急性神経毒性ではないということに記載するためにこれを出したのですけれども、今回、見方を変えなければいけないということが起きてきたので、ある意味ではもう一回、例えば薬理試験の無作用量をきちんと判断する、急性神経毒性をもう一回評価するということをせざるを得ないのではないかと考えております。

ここからは吉田の個人コメントですけれども、むしろそのほうがラットの反復で行う試験を持ってくるよりも、明らかに単回を持ってきたほうが非常にすっきり評価ができるところもあると思うので、実際に薬理の試験、急性神経毒性、もう一つ、ラットの発生毒性試験での母動物の体重あたりをもう一回、先生方それぞれ抄録を御覧になって考えていただいて、次回、もう一回議論をしてから急性参照用量を決めていくのがよいのではないかと考えているのですが、三森先生、松本先生のお話は非常に価値があると思いますので、どうか先生方よろしくお願いします。全員で決めたいと思います。

ということで、今日は最後まで行きませんでしたけれども、これで事務局にお返しいたします。

○堀部課長補佐

ジフルベンズロンの先ほどの案文を御覧いただきたいのですが。

○吉田（緑）座長

事務局が修文案を考えてくださいましたので、これで私はよろしいのではないかと思います。

○堀部課長補佐

先生方の御議論を踏まえて、いろいろとああだこうだを書いてみたのですが、なかなかすっきりする文章がなく、結果的にこんな形に落ち着きました。

吉田先生からの御提案として、変なところに専門調査会という言葉は挟まずにストレートに言ってくださいという御要望があり、ラットとイヌを用いた試験で見ても、MetHbは単回では起き得ないだろうということが推測できることから、まずMetHb血症に焦点を当てて13行目から15行目のところを記載します。13行目、15行目というのは75ページの行を合わせただけの話です。

それ以外のものについてもなかったと書きたいということで、「したがって」というのはそういうつもりで書いてみたつもりだったのですけれども、「したがって」というのは何となくMetHbだけを言っているように読めるという御指摘がありましたので、ここに「また」なんて、「ほかに」という言葉でもよかったのですけれども、そういう接続語がないとぶつ切れになるのでこんな形にしてみたらどうかなというので書いてみました。おさまりがいかどうかもいまいちよくわからないのですけれども、たたき台としてあと1～2分御覧いただければと思います。

○吉田（緑）座長

先生方がいかがでしょうか。

改行はありますか。

○堀部課長補佐

あってもなくてもいいです。

○吉田（緑）座長

改行はなしでいいですね。改行はなしで。

そのほか、私はこれでよろしいかと思いますが、特に御意見がないようであれば、この事務局案で決定したいと思います。どうも事務局ありがとうございました。

○横山課長補佐

そうしましたら、ジフルベンズロンは食品健康影響評価をこのように修正して、あわせて要約も同様に修正させていただいて、ほかに大きな修正はなかったかと思いますので、あとは事務局のほうで修正して、幹事会に進めさせていただいてよろしいですか。

そして、今日チアメトキシサムの急性参照用量を設定いただいたのですけれども、この剤については若干修正がございましたので、もう一度メールでお送りしてもよろしいですか。

最後のフルオピラムですけれども、次回の部会で御審議いただけることで、また部会の前に評価書案を整えまして、今日までに御確認いただいた分は反映して、またお送りさせていただきます。

代謝の先生からメカニズム試験のところ、アイデアがあれば随時メールを頂戴いただければと思いますので、お願いいたします。

次回はもう一度抄録を御覧いただいてという座長のお言葉でしたので、抄録ですとか今回お送りしたこの剤についての資料一式をお送りさせていただいたほうがよろしいですか。

○吉田（緑）座長

そうですね。よろしくお願いします。農薬抄録と元データがありましたね。元データがせっかくあるので、送っていただくときにつけていただければありがたいと思います。

○横山課長補佐

はい。そのようにさせていただきます。

剤については以上になります。ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

1点、先生方にお願いなのですが、できればどなたか先生方お一人が直したら、そこに上書きしていただく形で一本化していただくと多分、事務局がいいかと思います。よろしくお願いします。

では、本日は途中で恐縮ですけれども、これで今日の専門調査会を終了させていただきたいと思います。

○横山課長補佐

次回ですけれども、5月18日月曜日を予定しております。幹事会は5月15日金曜日の予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○吉田（緑）座長

どうもありがとうございました。