

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第49回会合議事録

1. 日時 平成27年9月30日（水） 14:00～17:03

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（チフェンスルフロンメチル、フルオピコリド）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）

三枝座長、納屋座長代理、小野専門委員、田村専門委員、高木専門委員、
中島専門委員、中山専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（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、
河野技術参与、進藤技術参与、山原専門職、齋藤係長、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 チフェンスルフロンメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フルオピコリド農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方

資料6 農薬専門調査会の運営体制に関する事項

参考資料 ジクロベニル評価書（答申版）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第49回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

なお、内閣府におきましては、もうかなり涼しくなってきましたはありますが、クールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方9名に御出席いただく予定です。中山先生はただいまお向かいいただいています、30分ほど遅れられるという御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席です。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は農薬チフェンスルフロンメチルとフルオピコリドの食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡いたしましたけれども、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いします。

それでは、事務局から資料の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 チフェンスルフロンメチル農薬評価書（案）。

資料3 フルオピコリド農薬評価書（案）。

資料4 論点整理ペーパー。

資料5 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方。

資料6 農薬専門調査会の運営体制に関する事項。

資料5と6につきましては、幹事会で御議論いただいた内容につきまして、後ほど御紹介させていただきます。

また、参考資料といたしまして、ジクロベニル評価書をつけ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いただければと思います。

○三枝座長

先生方、よろしいでしょうか。よろしいようです。

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等についてに基づき、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。

○三枝座長

先生方、確認書に相違はないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、中山先生が遅れるということなのですけれども、代謝物Mの話がありますので、まず、フルオピコリドのほうから入りたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、資料3のフルオピコリドをお願いいたします。

5ページ、第3版としまして、2015年1月に適用拡大申請がございまして、2015年3月に食品安全委員会のほうで要請事項説明がされております。

12ページ、フルオピコリドにつきましては、28行目にございます構造式の殺菌剤でございまして、作用機序は解明に至っておりません。今回、農薬取締法に基づきます適用拡大申請に伴って新たに提出されました試験、また、ARfD設定について御審議をお願いいたします。

農薬ジクロベニルとの共通代謝物であります代謝物M1につきまして、前版審議までに海外評価書の記載に基づいて評価された試験につきまして、報告書が提出されておりますので、評価書の記載を一部修正しております。こちらについても御確認をお願いします。また、一部海外評価書に基づきまして、追記した試験がございますので、これらにつきまして御審議をお願いいたします。

続きまして、14ページの頭からお願いいたします。Ⅱ．安全性に係る試験の概要でございます。以降につきましては、コメントをいただいた箇所を中心に御説明させていただければと考えております。

14ページの13行目から1．動物体内運命試験でございます。

(4)としまして、畜産物について、JMPRに評価書に記載がございましたので追記しております。ほかに事務局のほうで修正した点が幾つかございます。

14ページの32行目の表1でございます。

15ページに移っていただきまして、表中にAUCのデータが記載されておりますので、追記をしております。永田先生から、了解しましたとのコメントをいただいております。

15ページの4行目から、吸収率に関しまして、参照の記載と抄録のページ番号につきまして、中島先生から御修正をいただいております。大変失礼いたしました。

16ページの8行目から、表3につきまして、分布の試験ですけれども、胃及び腸につきましては、内容物を含むデータでございましたので、削除しております。永田先生から、その修正に関する支持のコメントをいただいております。

17ページの18行目から③代謝でございます。

30行目にシステイン抱合という言葉を書いたところをシステイン抱合体という形で永田先生から修正をいただいております。

20ページの14行目からc. 胆汁中排泄試験でございます。

この試験につきまして、20行目に結果として一部の腸肝循環が示唆されたという旨を永田先生から追記いただいております。御確認をお願いいたします。

21ページの3行目から（2）代謝物M1に関する試験でございます。

20行目からの表10につきましても、結果は胃及び腸の内容物を含むデータであったため、削除しております。永田先生から、了解しましたとのコメントを頂戴しております。

22ページの3～10行目にかけて、代謝経路の記載ぶりにつきまして、中島先生から御修正をいただいております。修正内容としましては、USLD/6がフェニル環の水酸化並びに塩素原子のグルタチオンによる置換を経由したシステイン抱合体への変換及びそれに続くN-アセチル化により生成されたメルカプツール酸抱合体と考えられた。また、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体も認められたという形の修正になっております。

この修正に関しまして、23ページの4～12行目に関しまして、同様の御修正をいただいております。

24ページの10行目からのボックスでございます。24ページの8～10行目に関してですけれども、二重線の部分のようなシンプルな表現でよければ、先ほど御紹介しました22、23ページの修正部分につきましては削除で可能であるか。あるいは初出のみ残すかというようなコメントをいただいております。

19行目の波線部ですけれども、水酸基が先に入るか後に入るかで2経路あるというのは、22ページ、23ページでも同様だと思いますので、ここだけ特筆する必要があるのでしょうかというコメントを頂戴しております。御確認をお願いいたします。

前後してしまって申し訳ございませんけれども、22ページの26行目からの表10、23ページの3行目からの表14に関しまして、内容物が含まれる試験でしたので、そのデータは削除しております。その点について、永田先生から御了承をいただいております。

25ページの26行目、こちらがJMPRの評価書を参照しまして、今回追記しました畜産動物の試験でございます。

27行目から①乳牛の試験でございます。結果としましては、10%TRRを超えて検出された代謝物は腎臓で認められたM55のみでございました。このM55につきましては、ラットで認められた代謝物でございます。

27ページの6行目から②産卵鶏を用いました畜産動物の試験でございます。結果としましては、10%TRRを超えて検出された主要代謝物としまして、肝臓でM1、皮膚及び脂肪で

M3、卵白、皮膚、脂肪でM53、卵白、卵黄、皮膚及び脂肪でM5、卵白及び卵黄でM36が認められております。M53につきましては、ラットで認められていない代謝物でございます。食品健康影響評価のところの先取りになってしまいますけれども、M53の残留試験がございませんので、畜産物の暴露対象物質につきましては、設定しない案とさせていただきます。御確認をお願いいたします。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

まず最初に中島先生に伺いたいのですが、この代謝経路を細かく書くのか、先生も御指摘のように簡単に済みますか、どちらがよろしいでしょうか。

○中島専門委員

グルタチオン抱合を介してシステイン抱合体になってメルカプツール酸になるのは複雑な経路と書いてあったのですが、複雑でもなくて普通のことなので、シンプルでいいと思います。

○三枝座長

先生に修文していただいたような書きぶりによろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

そのほか、全体的に何かございますでしょうか。田村先生、お願いします。

○田村専門委員

構造式の確認で教えていただきたいのですが、代謝の105ページのUSLD/6と代謝の119ページのURLD/9、13、16というのは同じというか、6をさらに分けて番号をつけたという理解でよろしいのでしょうか。

○山添委員

田村先生、すみません。6と何番でしたか。

○田村専門委員

私が見方が悪いかもしれませんが、6と119ページです。構造式が同じように見えるのですが、ただ、これは水酸基の位置でさらに分けて番号をつけたという理解でよろしいのでしょうか。その確認だけです。

○三枝座長

お願いします。

○中島専門委員

私は同じものだと思っていました、それがどこで検出されたかで、その名前のつけ方が違うだけで、同じだと思っていたので、その文章の表記も全部同じように変えたらいいの

ではないかと思って修文していたのですけれども、これが違っていると、また問題になります。

○横山課長補佐

今から報告書などを見て確認いたしますが、中島先生に御説明いただいたとおりで、クロマトで出てくる位置が同じもので、水酸基の位置によってクロマトの位置が違ったりするのかなと思うのですけれども、今、確認できていないので、すみませんが確認させてください。

○田村専門委員

試験で番号を変えているだけの様な気がしてならないのですけれども。

○堀部課長補佐

違わないかどうか、報告書をもう一度念のために、すみません。

○三枝座長

それでは、事務局に調べていただいている間に、中島先生、動物代謝全体で何かコメントはございますか。

○中島専門委員

追加では特にありません。説明していただいたとおりで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、事務局で今、調べてもらっていますので、その答えは後ほどということで、田村先生、よろしいですか。

○田村専門委員

はい。

○三枝座長

それでは、植物のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、植物体内運命試験について御説明させていただきます。評価書の29ページをお願いいたします。

1行目からの事務局ボックスでございますけれども、後作物の試験につきまして、JMPR評価書に記載がございましたので、追記をしております。中山先生から植物に対しまして、特に意見はございませんというコメントを頂戴しております。

33ページの10行目から、後作物の試験でございます。裸地土壌にフルオピコリドを処理し、PBI、前作収穫後期間でございますけれども、29、133及び365で、レタス、はつかだいこん及び小麦を植えつけ、植物体内運命試験が実施されております。後作物試料中の総残留放射能は表32、後作物試料中の代謝物は表32及び表33に示しております。フェニル標識体の処理後の後作物試料中には未変化のフルオピコリドのほか、代謝物M1、M3及びM49が10%TRRを超えて認められております。ピリジン標識体の処理後では、未変化のフルオ

ピコリドのほか、代謝物**M2**、**M50**及び**M52**が10%TRRを超えて認められております。

田村先生からコメントを頂戴しておりまして、そこらは35ページの2行目からのボックスになります。田村先生から、親化合物の半減期も長く、その代謝物**M1**、**M2**も残留し、後作物に吸収されていると考えられる。親化合物は安定で主に土壌表面に残留し、代謝物は土壌から作物が吸収するものと海外評価書に考察があります。したがって、後作物へも土壌中に残留している代謝物が吸い上げられていることが推察されますとのコメントを頂戴しております。

植物につきましては以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、追加の試験も含めてコメントをいただけますか。

○田村専門委員

整理していただいたとおりで、特にございません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

○賀登係長

続きまして、土壌中運命試験を説明させていただきます。

35ページの4行目からお願いいたします。土壌中及び水中運命試験につきましては、追加データはございません。

田村先生から、38ページにコメントを頂戴しております。好氣的土壌運命試験の半減期、こちらは36ページの6行目からの表34に記載されております。こちらの半減期と38ページの16行目からの表35におきます半減期が顕著に異なるのは土性の違いによるものか。特に**M1**の推定半減期が容器内とほ場で著しく異なる理由が何かというコメントを頂戴しております。

こちらは審議済みの内容なのですけれども、過去の審議でこの点につきまして特段の議論はございませんでしたので、御紹介させていただきます。

38ページの20行目から、作物等残留試験について御説明させていただきます。今回、作物残留試験の一部が追加提出されておりますので、別紙3に追記をしております。また、結果を踏まえまして、最大残留値の記載を修正するとともに、推定摂取量を再計算しております。後作物残留試験の②、畜産物残留試験（乳牛）につきまして、JMPRの評価書に記載がございましたので、追記をしております。

39ページの19行目の見え消し部分と、39ページの31行目からの記載が、JMPRの評価書をもとにしまして追記した試験の結果です。

作物残留試験の結果については、39ページの1～4行目のところで見え消しにしておりますけれども、最大残留値の結果を踏まえまして、修正をしております。

39ページの14行目から、後作物残留試験、追加したものでございますけれども、19行目

から海外における試験の結果を記載しております。

結果につきましては、別紙の6-1及び6-2に示されております。フルオピコリド並びに代謝物M1、M2、M49、M50の最大残留値につきましては、それぞれ0.12 mg/kg、0.07 mg/kg、0.02 mg/kg、0.09 mg/kg、0.08 mg/kgでございました。

39ページの31行目から(3)畜産物残留試験(乳牛)でございます。こちらにつきまして、脂肪、肝臓及び腎臓では、5.7 mg/kg試験投与群において、フルオピコリドの代謝物M1、M2の残留がいずれも定量限界未満でございました。筋肉につきましても、フルオピコリド、代謝物M1及びM2の残留はいずれも定量限界未満であったという結果になっております。

40ページの16行目から(4)推定摂取量の記載でございまして、こちらにつきまして、最新の作物残留試験の結果を踏まえまして、修正をしております。

環境と作物等残留につきまして、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

田村先生から38ページのボックスの中の御質問がありますけれども、大分前の審議では特に議論はなかったようです。

○田村専門委員

これは今回、特に評価済みということだったのですが、後作物のデータが追加されたということで、先ほど35ページでも植物が土壌中にあるものを吸い上げているようだという考察もありましたので、そうであると後作物は土壌から代謝物のM1を吸収していると考えられるために、このところのデータの違いがより気になったということでコメントをさせていただきました。

○三枝座長

先生の質問に答える根拠はないようなのですけれども、よろしいですか。多分、先生がおっしゃるとおりだと思います。

○横山課長補佐

少し補足させていただきますと、代謝試験ですと完全な遮光状態で試験をすると思うのですけれども、土壌残留試験は遮光するようというような規定がないので、室内の場合は確かに日光は当たらないのですけれども、土性も違う上に、そういった試験条件も違うということがまずあるかと思います。また、容器とほ場ですと、容器内はその中にできているものを全部拾えるのですけれども、ほ場ですと浸透して、どこかに代謝物が行ってしまったりすると、それが拾えなかったりして、少し残留量の減衰などに違いが出たりします。容器内の試験ですと容器内でしか試験をしていないので、親化合物とか代謝物の全ての量をとれるのですけれども、ほ場の試験ですと本当のほ場に散布してやりますので、例えば極性の高い化合物などですと、水に乗って、どこかに行ってしまったりすると、ある定点で土をとりますので物がとれないとか。

○田村専門委員

違うと思います。私もやったことがあるのですが、詳しくは覚えていないのですが、ライシメーターについてもコンクリートのボックスのようなものでちゃんと出てくるリーチングですね。溶脱してくるものは必ずコレクトするようになっています。底から集めて。

○横山課長補佐

ライシメーターはそうですね。

○田村専門委員

容器内試験でもそうではないですか。

○横山課長補佐

容器内は全部集められます。畑地ですとライシメーターみたいに全部集められないのかなと思います。今、素人がこうではないかなと思っただけで、もちろんそれだけではないのですけれども、完全な野外状態でやっているものと室内のものでは、一般的に違いが出るということで、現在のガイドラインですと容器内試験はもう求められていないというような判断がされているのも、それが一因ではないかなと思うのですが、もともとどのくらいの差までが許容できるかというのは、素人なので本当にわからないのですけれども、若干もともと条件が違うので、差が出るのではないかなというようなものかなと思いましたので、すみません、少しだけ。

○三枝座長

それでは、先生、進めさせていただいてよろしいですか。

○田村専門委員

1点だけですけれども、39ページの22行目でしょうか。サスポエマルジョン剤に調整した、を調製に直しておいてください。気がつかなくて申し訳ありません。

○賀登係長

ありがとうございます。

○三枝座長

それでは、訂正をお願いします。

中山先生がいらしたのですけれども、いらして急にで申し訳ないのですが、フルオピコリドのところで、先生からは特に特段のコメントはないということでしたが、よろしいでしょうか。

○中山専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

わかりましたか。どうぞ。

○堀部課長補佐

申請者のほうに確認をとりました。結論から言いますと、基本的な構造骨格は同じであ

ると。ただし、分析上、例えば水酸基が、119ページのほうだと3つに分けてあるのは、水酸基がどこの位置についているかまでは、-OHが環から出ている構造になっていると思うのですけれども、そこが明確にはできなかったのも、そう書いていただけですけれども、メーカーとしては105ページに書いてあるものと119ページに書いてあるものは同じものだと理解をしていますという回答だったので、同じものと見てくださいということです。

そういうことなので、先ほど中島先生がおっしゃったように、同じものであれば、多分経路は大丈夫だろうということで問題はないのかなと考えます。

○三枝座長

田村先生、いかがでしょうか。

○田村専門委員

私が言っているわけではないかもしれませんが、ピーク番号と書いてあるので、もしくは代謝物番号と書いてあるので、ということは分析したときにピークが違っているのだろうなと思ったりもしたのです。

○横山課長補佐

多分ピーク番号は試験ごとにつけていて、低用量の試験のときには、代謝物番号ではないので、ピーク番号なので、そこは整理の仕方だと思うのですけれども、それぞれの試験で低用量のものはLという字を入れたり、高用量のものはHという字を入れたりして、各試験ではそういう区別をしているのかなと思います。ただ、構造としては同じものと推定しているということだと思います。

○田村専門委員

定量しているのではないかなと。定量しているので、今のような御指摘で同じものだったら、量的、まとめて量を105ページと同じように出すのかなと思ったのです。もし水酸基の位置が違って、このピーク番号と書いてあったので、ピークが分かれているのであれば、山が3つとかになっていて1つではなくて、それぞれを少しピーク波形処理とかして出しているのかなと思ったのです。ただ、それだけで、同じものなのではないでしょうか。

○堀部課長補佐

繰り返してすみません。同じものだそうです。

○三枝座長

山添先生、一言いただけますか。

○山添委員

多分、当初は不完全な分離なので、まとめて同じマスナンバーを全部トータルでとっていて、後で分離をしたから分けたと、好意的に見れば、分析条件の改良で分かれるようになったのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、よろしいですか。

○田村専門委員

はい。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、一般薬理以降に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、評価書の41ページをお願いいたします。7. 一般薬理試験でございます。

表37のところで、一般状態や自発運動につきましては影響なしという形で、最大無作用量は2,000という形になっております。

下から2つ目のカラムのところで、腎機能ですけれども、最小作用量が600という形で、600以上で尿量減少の傾向などが認められております。こちらについて、単回の影響の可能性もあるのではないかと親委員の先生から御指摘をいただいております。

続いて、8. 急性毒性試験でございます。42ページの表38につきましては、原体の試験でございます。LD₅₀が5,000超という形で、一方、代謝物に関しましては42ページの表39でございますけれども、代謝物M1について雌で500という形で、親化合物に対して比較的強い毒性が認められたということになります。

この代謝物M1の一番上のカラムのところでですけれども、雌雄ともに2,000で死亡例が認められておりますが、LD₅₀が雄では2,000、雌では500となっております。このところにつきまして、2,000で雌では全例で死亡が認められておりましたので、LD₅₀が500となっております。雄のほうでは合計で2/6匹が2,000 mg/kg体重投与群で死亡が認められておりましたので、LD₅₀については2,000というような形で算出されたものでございます。この試験で300 mg/kg体重以上で運動性低下や協調運動失調性歩行などが認められております。こちらにつきまして、ARfDのエンドポイントとして挙げております。

43ページの表中の一番上のカラムでございます。マウスの試験でございますけれども、こちらはJMPRの評価書に記載がございましたので、追記をしております。156及び312 mg/kg体重の後に消瘦、歩行異常と記載しているのですけれども、この消瘦につきまして、修正をお願いできればと思います。大変失礼しました。原著を確認したところ、subdueという記載がございまして、消瘦でなく沈静といった表現が適切かと思われまします。もしそれで間違いなければ、御修正をさせていただければと思っております。御検討をお願いいたします。

続いて、43ページの3行目から（2）急性神経毒性試験（ラット）でございます。2,000 mg/kg体重投与群の雌雄で投与6時間後に体温低下が認められております。この点をまずARfDの設定根拠としておりますけれども、海外評価機関ではARfDのエンドポイントとはしていない形になります。

この点につきまして、2,000で毒性が見られて、次の無毒性量が100になるという形で、公比が20離れているという試験でございます。公比が20であるということから、無毒性量

が過小に設定されている可能性があるのではないかということを親委員の先生方から御指摘いただいておりますので、御紹介させていただきます。

43ページの10行目の②の事務局ボックスですけれども、2,000の投与群の雌雄で体温低下が認められたということと、予備試験の500の投与群で振戦等が認められております。初版審議の際に、この振戦につきまして、神経毒性によるものではないかという議論がなされていたのですけれども、用量相関性がなく再現性が認められないことから、基本的に神経毒性ととらなくてよいと判断された過去の経緯がございました。ですので、本文中に明らかな神経毒性はないという形で追記をしております。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から了解したというコメントを頂戴しております。

急性毒性につきましては以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

親化合物に比べてM1がかなり毒性が強いという傾向がこれでとれると思いますけれども、事務局からの御提案に対しては、先生方それぞれが了解ということによろしいかと思えます。今、急性神経毒性の100と2,000で公比が高いという話がありましたけれども、これは申請者が決めたことであって、特に私らが言うことではないと思いますが、先生方はいかがでしょうか。

○小野専門委員

公比が高いのは、私も実は気にはなったのですけれども、神経毒性とはしていませんが、予備試験のほうで500で振戦が認められたという記載がありましたので、そのへんも加味して、500では何らかの影響があるのかなということで、100で妥当かと判断しました。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかの先生はいかがですか。よろしいですか。ありがとうございます。

お願いします。

○納屋座長代理

専門外のところで口を挟んで恐縮ですが、毒性の先生方にお尋ねしたいのです。急性毒性試験でM1のラットの経口投与を2つやってあって、1つのほうは雌で500というLD₅₀が出ていて、もう一つは2,300と出ていて、余りにも違います。500のほうを見ると投与量が2,000 mg/kgと300 mg/kgという2つでやっていて、2つの用量でLD₅₀を求めた値を信用していいのでしょうか。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

値としての信頼性は低いと思います。ただ、2,000は全例死亡で、300では死亡していないので、その間にLD₅₀があるということがわかるという試験だと思います。近年、動物愛

護の関係もあってLDを求める試験もステップでやるようになっていまして、そういう意味では、この試験はなしにするとかというよりも、インフォメーションとしてはこんな感じも致し方ないのかなと考えます。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

○三枝座長

ほかの先生方はよろしいですか。そういう意味では、2番目で結構振って調べていますので、これが妥当なところだと思います。

○納屋座長代理

座長のその意見をお伺いしたかったのです。できれば最初のほうの試験は参考データの扱いのほうがいいのかなと。500と2,000がそれぞれ一人歩きをするような気がしたので、つぶやきとして申し上げました。大きな意味はございません。

○三枝座長

ありがとうございます。重要な御指摘だと思いますので、先生方、いかがでしょうか。最初のを参考でもいいと私は思いますけれども、高木先生、その点はいかがですか。

○高木専門委員

私としては、もしOECDのガイドラインに従って実施されているのなら、それはやはり正規のデータとして取り扱うほうがいいのではないかと思います。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

それで結構だと思います。もう一つ、独り言ですけれども、これはM1は神経毒性がありますね。ちょっと気になりました。明らかに神経毒性が出ているような気がします。

○三枝座長

どうぞ。

○吉田委員

多分、小野先生のほうが御存じだと思うのですが、昨今は3Rで、今、納屋先生も御懸念であった、ざっくりとしたLD₅₀なので、むしろ概略の致死量みたいな表現のほうに、これからするということにならざるを得ないものが山ほど出てきてしまうので、そのへんもあわせて今後書きぶりについて検討していただければと思っております。

○三枝座長

その点の一部会で決めることではなくて、幹事会あるいは親委員会のほうから御提案いただければと思いますけれども、小野先生から御指摘がありましたように、動物愛護という意味では、むしろ予備試験をして、しっかりした試験をしろというのが基本ですから、それが結果的にリィダクションになるということですから、そういう意味では、これは合っていないですね。そういう取り扱いはまた別の次元の話ですので、今、吉田先生の提案

されたことは親委員会なり、あるいは幹事会のほうで話していただければと思います。事務局は大変ですけども、原案を作るとか、あるいは相談していただければ、いくらでも話に乗りますから、その点はよろしくお願いします。

○横山課長補佐

現状ですと、毒性等級法ですとか、固定用量法でやった場合に動物数も半端ですし、このような不可解な結果が出ることもあるので、必ず試験のところに毒性等級法による評価と最近記載していたのですけれども、このものは重版で記載が漏れておりましたので、まずはそれを追記させていただいてよろしいでしょうか。すみませんでした。

○三枝座長

そのようにお願いします。

それでは、皮膚刺激以降の亜急性毒性試験をお願いします。

○賀登係長

それでは、44ページの2行目から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。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められたということと、皮膚感作性試験が実施された結果としては陰性だったという結果になっております。

9行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

最初に（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）が実施されております。

45ページの7行目からのボックスを御覧ください。【事務局より】の①でございますけれども、腎尿管上皮細胞硝子滴等が認められておりますけれども、免疫染色によりα_{2u}-グロブリンの確認がされておりました。以降のラットの試験につきましても同様でございます。

②としまして、体重及び摂餌量の測定は週に1回行われておりまして、投与1週以降で体重増加抑制が認められましたけれども、同時期に摂餌量減少が認められましたので、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。この2点につきまして御確認をお願いしたところ、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から了解しましたとのコメントを頂戴しております。

46ページの2行目から（2）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらにつきまして、JMPRの評価書を参照しまして、今回追記した試験でございます。

結果につきましては、表43に示されているとおりでございます。3,200 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも320 ppmであると考えられました。

19行目からの事務局ボックスを御覧ください。今回認められました体重増加抑制につきましては、時期が記載されていませんでしたので、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から了解しましたとのコメントを頂戴しております。

47ページの2行目から、（3）90日間亜急性毒性試験（マウス）です。こちらにつきまし

てもJMPRの評価書を参照しまして、今回追記した試験でございます。結果につきましては、表45に記載されております。800 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性/び慢性肝細胞肥大などが認められましたので、無毒性量は雌雄ともに200 ppmであると考えられました。

19行目からの事務局ボックスをお願いいたします。①としまして、3,200 ppm投与群の雌雄で体重減少が認められましたので、ARfDのエンドポイントとしました。②としまして、200 ppm以上投与群でT.Cholの減少が認められておりますけれども、減少であるということと、雌では用量相関性が認められないことから、投与の影響とはしませんでした。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生から御了承というコメントを頂戴しております。

高木先生から、①につきましては了解しましたとのコメントを頂戴しており、②につきましてはT.Cholの減少は毒性であって、少なくとも雄では毒性影響が認められたと判断いたしますとのコメントを頂戴しております。毒性影響とすべきか御審議をお願いいたします。

48ページの2行目から（4）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

13行目の事務局ボックスでございますけれども、観察されました毒性所見は雌雄とも肝絶対及び比重量の増加のみで、本文中に記載されておりましたので、毒性所見の表を削除しております。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から御了解いただいております。

49ページの2行目から（5）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

22行目からの事務局ボックスでございますけれども、体重測定は週1回行われておりまして、1,400 ppm及び10,000 ppm投与群とも投与開始から13週までの累積体重の増加量に抑制が認められておりますが、累積体重の増加抑制でございますので、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から御了解いただいております。

50ページの2行目から（6）90日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物M1）でございます。

13行目からのボックスでございますけれども、小野先生から、11～13行目の網かけ部分の記載につきましては、残しておいてもいいのではないかとコメントを頂戴しております。中身としましては、2,300 ppm投与群の雌雄で血液凝固時間の短縮が認められたけれども、用量相関性がなかったことから毒性影響とはしなかったという考察部分についてでございます。この記載を残すかどうか御検討をお願いいたします。

51ページの2行目からの事務局ボックスをお願いいたします。体重及び摂餌量につきましては、週1回、筋緊張に対する影響に関しましては、投与4日、21日、91日、92日に測定されております。筋緊張の低下は2,300 ppm投与群の雌雄で全ての観測時点で認められております。また、600 ppm投与群では雄で投与4日目のみ、雌では投与91日目にのみ統計学的有意差が認められておりますので、雌雄とも2,300 ppmをARfDのエンドポイントとしました。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から御賛成いた

だいております。

義澤先生から、この筋緊張の低下について原因が神経毒性ではないかという御指摘を頂戴しています。また、2,300 ppmの雌雄で血中尿素窒素の増加の影響が認められておりますけれども、それを毒性所見と取り上げていないことに対する理由の御照会をいただいております。

血中尿素窒素の増加につきましては、第2版審議時に関連する病理所見などが認められないことなどから、毒性所見としないことと評価されたものでございます。取り扱いについて御検討をお願いいたします。

51ページの4行目から（7）90日間亜急性毒性試験（イヌ・代謝物M1）でございます。

52ページの6行目からの事務局ボックスをお願いいたします。52ページの2～4行目の本文を削除しておりますけれども、海外評価書に基づいて評価された試験で、今回報告書が提出された試験でございまして、使用動物や回虫の寄生などの情報が明らかになりましたので、海外評価書を参照したというような旨の記載を削除しております。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生から御了承いただいております。

52ページの8行目の（8）28日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物M2）につきましては、平均検体摂取量を追記しております。

52ページの20行目から（9）28日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物M49）でございます。こちらにつきまして、JMPRの評価書を参照して追加した試験でございます。

結果につきましては、53ページをお願いします。表53に示されているとおりでございまして、20,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制などが認められたので、無毒性量は雌雄とも2,000 ppmであると考えられました。

53ページの10行目からのボックスでございまして、義澤先生、小野先生、高木先生から、毒性所見の英語の表記は不要だと思ふというコメントを頂戴しております。

54ページの1行目から（10）28日間亜急性毒性試験（ラット・代謝物M50）でございます。こちらでもJMPRの評価書を参照したものでございます。結果につきましては、表55に示されているとおりでございまして、20,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも2,000 ppmであると考えられました。この結果につきましても、英語の表記は不要であるというコメントを義澤先生、小野先生、高木先生から頂戴しております。

亜急性につきましては以上になります。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

事務局の御提案に対して、ほとんど先生方から異議はないということなのですが、1点、（3）のマウスの亜急性毒性試験です。200 ppm以上でT.Cholの減少が認められて、4人のうち3人の方は毒性としなくていいということなのですが、高木先生、この減少が毒性であるという、これはどう考えたらよろしいでしょうか。

○高木専門委員

コレステロールの減少については、コレステロールそのものは重要な生体物質なので、それが減少するということは生体にとって大きな意義があるということで、ALT、ASTの減少とは全然意味が違うと考えます。雌のほうはドーズレスポンスはないのですけれども、JMPRの評価書の284ページを見ると。

○横山課長補佐

タブですと92です。

○堀部課長補佐

紙の報告書、ブルーのファイルの上から2つ目、92の284ページのTable6ですね。

○高木専門委員

Table6を見ると、800と3,200 ppmの雄ではコントロールの半分程度まで下がっているということがあります。JMPRもその同じページの下から2番目の段落のところで、やはりこれを毒性影響ととして50 ppmをNOAELと判断しているとあります。私もこれはやはり毒性ととったほうがいいのではないかという意見です。

以上です。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

コレステロールの減少について、雌雄差が出ているのはなぜかなということが一つ不思議なところと、通常、増加の場合はかなり生体への影響はあると理解していますが、減少の場合はなかなか影響ととりにくいと思います。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

この試験は最高用量で体重減少が来ていますので、コレステロールとアルブミンが下がってくるのは栄養が足りないというのも反映しているのは確かにそうだと思うのですけれども、私はこのデータを見たときに、これは有意差があるのかどうかはわからなかったもので、マークもついていないし、本文のほうも有意差があるものに関してはP値が書いてあるのですが、コレステロールとかのほうはドーズ・ディペンデントに下がったとは書いてあるけれども、有意だったかどうかは書いていなかったもので、毒性影響として捉えるほどのものではないのではないかと判断した次第です。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

200のところは微妙なところなので、そこはあえてとらなくてもいいのかなとは思いますが、ただ、コレステロールそのものはステロイドホルモンのもとになるような重要な物質

なので、その減少の意義は必ずしも小さくないと私は考えております。

○三枝座長

お願いします。

○納屋座長代理

59ページに18か月のマウスの発がん性試験が出ていて、この中で1年時点で雌雄各群10匹を中間と殺して血液検査をしているのですが、その農薬抄録の該当部分を見ると残念なことに、コレステロールを測っていない。ここで測ってあると毒性だったかどうかはよりはっきりするのですが、ALP等は測ってありますが、コレステロールは測っていないので。非常に言いづらいのですが、もしも毒性研究者が3か月のデータで何らかの危惧を感じたら、12か月のときにも測ってくれていたような気もしないではない。

これは性善説に立っていますが、逆に考えると何か後ろめたいから測らなかったのかなともとれるし、両方の解釈ができますが、いずれにしても12か月ではそんなにこれを危惧するような所見は出ていなかったのかなということは判断していいのかなと思ひまして、よけいな口を挟んでみました。

○三枝座長

ありがとうございます。

私がこんなことを言ってはいけないのでしょうけれども、このデータを見ると、とてもドーズ・ディペンデントな変化だとは思えないというのが私の印象です。雄の場合でも。もう一点は、コントロールの値がちょっと高いのではないかということも感じましたので、これは高木先生、いかがでしょうか。御意見は議事録に残りますけれども、ここは毒性としないということでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。御納得とはいかないでしょうけれども、よろしくお願いします。

今までのところでは特に問題はなく、あと53ページ、54ページのところで、この英語表記は要らないだろうという、割とはっきりしていますので、これは皆さんが共通の意見だと思います。

亜急性毒性をいろいろやっていますけれども、先生方、ほかにございますでしょうか。

○義澤専門委員

ちょっと確認したいのですが、前回の議論の中でM1の神経毒性については何か話題になりましたか。これは神経毒性だと思うのですが、議論をしているかどうか。

○三枝座長

先生の御懸念はわかるのですが、多分していないと思います。もう一点は、データとして神経毒性を裏づけするような病理所見がないというのも話題に上がらなかった一つではないかと思っています。

○義澤専門委員

症状は明らかに出ています。わかりました。

○吉田委員

ただ、M1の長期で出ていませんよね。用量が低いですが、トップドーズがミドルドーズと同じようなところで何も症状は出ていない。

○義澤専門委員

化合物によっては、投与初期のほうに神経毒性は出やすいという化合物もあります。

○吉田委員

ただ、雌は90日ですよ。3か月たってから出ている。

○義澤専門委員

90日で筋緊張でしたか。

○吉田委員

もし本当に神経毒性が雌にもあるならば、再現性をもって2年間で同じような用量で、さらに長期ですから、同じような時期から出るということは考えられませんか。

○義澤専門委員

急性のときのマウスの状況はどうですか。

○吉田委員

種差がありますから、同じように考えることはなかなか難しいというようには思うのですが、まず、このラットについてということ、用量は90日のほうが高いので、あとM1があるのは2年だと思いますので、そのあたりを含めて先生方に御議論いただければ。推測をしていただくしかないと思います。

○義澤専門委員

わかりました。急性毒性試験のラットで協調運動の失調性歩行とか、痙攣とか、縮瞳とかいろいろ出ているので、ちょっと気になっただけです。

○吉田委員

リーサルドーズではないですか。

○義澤専門委員

違います。300から出ていますから、リーサルドーズではありません。

○吉田委員

Acute Neurotoxでは出ていないですね。

○義澤専門委員

神経毒性を示す化合物であることだと思います。

○三枝座長

この点についてはデータもそれほどないので、このへんで打ち止めたいと思います。どうもありがとうございます。

それでは、慢性毒性のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、慢性毒性について御説明させていただきます。評価書の55ページからお願いいたします。(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

6～7行目にかけまして、一過性の変化で用量相関性もないため、事務局のほうで削除しております。

9～11行目の記載につきまして、肉眼所見の記載でございましたので、事務局のほうで削除しております。

17行目からの事務局ボックスを御覧ください。体重増加抑制につきまして、52週までの累積対象増加量のみには抑制が認められましたので、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から御了承をいただいております。

55ページの19行目から(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。

56ページの6～8行目にかけての記載につきまして、最近の評価書の記載ぶりに合わせまして、事務局で削除しております。

9～14行目につきましては、明確な用量相関性のない変化の記載でございましたので、事務局のほうで削除しております。

26行目からの事務局ボックスを御覧ください。次のページになりますけれども、表40につきましては最近の表のまとめ方に沿いまして、表57-1、57-2にまとめております。その際に肉眼所見については削除しております。義澤先生、三枝先生、小野先生から御了承いただいているのですけれども、3人の先生方から、57-2の1年間の結果については57-1と重複するので不要であるというコメントを頂戴しております。

58ページの4行目からの事務局ボックスを御覧ください。体重増加抑制につきまして、雌雄とも投与1週以降に認められておりますけれども、同時期に摂餌量減少も認められましたので、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。この点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から御了解いただいております。

59ページの2行目から(3) 18か月間発がん性試験(マウス)をお願いいたします。この試験では肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したという結果になっております。それに関連した試験がその他試験で実施されております。後ほど御紹介させていただきます。

13～14行目に関する記載につきましては、最近の評価書の記載ぶりに合わせまして、事務局で削除しております。

60ページの3行目から事務局ボックスをお願いいたします。体重増加抑制ですけれども、投与2週目から認められたことと、同時期に摂餌量減少も認められることから、ARfDのエンドポイントとはしておりません。その点について義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から御了承をいただいております。

60ページの5行目から(4) 2年間発がん性試験(ラット・代謝物M1)でございます。

12～15行目の網かけ部分の記載ですけれども、62ページの2行目からの事務局ボックス

を作成しておりますが、事務局よりの②としまして、平成26年にジクロベニルの評価の際に報告書を基にしまして、この網かけ部分について評価をいただきました。その際に削除するということになりましたので、削除をしております。

また、61ページの17行目から、表62を追記するという形でジクロベニルのときに結論が出ましたので、そちらに合わせて今回フルオピコリドでも同様の修正をしております。

少し戻っていただきまして、61ページの15行目のボックスを御覧ください。12～13行目にかけます網かけ部分ですけれども、同様の内容が60ページの下の本文外の注釈として記載されておまして、脚注か本文のどちらかの片方の記載で十分でないかということをお小野先生から御指摘いただいております。本文を削除してよろしいか御確認をお願いいたします。

本試験につきましては、60ページの10行目から表61の平均摂取量ですけれども、こちらにつきまして申請者が算出した値が新たに提出されましたので、そちらに合わせて修正をしております。

62ページの4行目から（5）2年間慢性毒性試験（イヌ・代謝物M1）でございます。

11行目からの事務局ボックスの①としまして、体重増加抑制に関しまして、投与2週から測定されているのですけれども、投与2週に雄では有意差がなく、雌では有意差がありますが、差が僅かと考えられたのでARfDのエンドポイントとはしませんでした。

②としまして、平均検体摂取量ですけれども、前版評価書でコンバージョンテーブルの換算係数を用いて算出された値は記載しておりましたが、申請者から給餌量及び体重に基づいて算出した値が新たに提出されましたので、それに合わせて修正をしております。ジクロベニルの評価書中の同試験の検体摂取量と一致しておりませんが、63ページのボックスの上段部分に記載しております算出方法で求めたものでありまして、その算出方法に問題ないと考えられたため、提出された値を採用しております。これらの点につきまして、義澤先生、三枝先生、小野先生、高木先生から御了解いただいております。

小野先生から、この摂取量につきまして、申請者の算出値で結構ですけれども、この値を採用した場合にはM1のADIの値も修正が必要という形で御指摘をいただいております。後ろのページで修正しておりますので、後ほど御確認をお願いいたします。

慢性毒性につきましては以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局の御提案に対して、毒性の先生方から特段のことはないのですけれども、今、御説明がありましたように、60ページに脚注があるので、61ページの12～13行についてはどちらかでよいということで、私は小野先生の御提案のように12～13行を削除したと思うのですけれども、先生方いかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

申請者から新たに計算をし直して検体摂取量が訂正されましたので、それを反映することでは、小野先生の御指摘のとおりだと思いますので、それを事務局が反映してく

ださいましたので、それに従いたいと思います。

慢性毒性で先生方から何かございますか。

○小野専門委員

1点、何かコメントしたようなしないような気がするのです。58ページの表57-1の750 ppm以上の雄の所見の欄です。腎臓の重量が肝臓及び腎比重量増加というところと、腎絶対重量増加と分かれていますので、これは腎臓の絶対及び比重量増加というのと肝臓の比重量増加に組み替えたほうがいいのではないかと思いますのです。

○三枝座長

御指摘のとおりだと思いますので、事務局、修正をお願いします。

ほかにございませんでしょうか。ないようですから、生殖のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、64ページ12. 生殖発生毒性試験でございます。

最初に（1）2世代繁殖試験（ラット）が実施されております。結果としましては、65ページの表中に記載しておりますけれども、雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が投与1週以降、雌でも体重増加抑制が投与2週以降、摂餌量減少は投与1週以降に認められております。

65ページの2行目から、ラットを用いました発生毒性試験でございます。

66ページの事務局ボックスをお願いいたします。①としまして、報告書では膣垢中に精子を見つめられた日を妊娠1日としておりますけれども、本評価書では妊娠0日として修正をしております。この点につきまして、納屋先生、八田先生から了承しましたとコメントを頂戴しております。

【事務局より】の②としまして、700 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められました骨格異常をARfDのエンドポイントとするということについて御照会したところ、納屋先生から母動物に対する投与初期の急性暴露は認められませんので、700を妊娠6～19日に反復投与した結果として種々の骨格遅延などが認められていますけれども、いずれも反復投与による影響と判断するのが妥当でしょうとコメントを頂戴しております。

また、八田先生から骨格は反復投与後に検査したものであるもので、ARfDのエンドポイントとすべきでないと考えますとのコメントを頂戴しております。

【事務局より】の③としまして、700 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められました体重増加抑制ですけれども、投与開始3日後から認められましたけれども、その程度は僅かであることからARfDのエンドポイントとはしておりませんでした。その点につきまして、納屋先生、八田先生から御了承をいただいております。

65ページに戻っていただきまして、15～17行目の記載につきまして、事務局のほうで表現ぶりを最近の評価書に合わせて修正をして御提案させていただきました。母体毒性の認められる700 mg/kg体重/日において、胎児における骨格異常の発生頻度が増加したという

修正しております。この点につきまして、納屋先生から、ここの記載は全て不要ではないかとのコメントを頂戴しております。記載についてどうすべきか御検討をお願いいたします。

続いて、66ページの2行目から（3）発生毒性試験（ウサギ）でございます。本試験につきましては、母動物のうち3例が妊娠30日以降で死亡しております。また、体重増加抑制につきましては妊娠26～29日、摂餌量減少が妊娠23～29日で認められたという結果になっております。

66ページの16行目から（4）3世代繁殖試験（ラット・代謝物M1）が実施されております。

67ページの10行目から事務局ボックスをお願いいたします。本試験につきまして、今回、報告書が提出されました。児動物で影響が認められなかったということにつきまして、本文の67ページの3～4行目にかけての網かけ部分ですけれども、米国の判断を引用した記載だったのですが、リッターサイズや哺育率などの内容を報告書で確認できましたので、記載を整理いたしました。この点につきまして御確認をお願いしたところ、納屋先生から了解です。八田先生から了解しましたとのコメントを頂戴しております。

納屋先生から追加のコメントとしまして、1971年に実施されたnon-GLPの試験で、最高用量で親動物に毒性徴候が認められないということで、通常であれば参考資料になるけれども、親化合物のデータを比較できる観点で評価資料とされたのですねというコメントを頂戴しております。

続いて、67ページの12行目から（5）発生毒性試験（ウサギ・代謝物M1）でございます。

14～16行目の段落の記載を削除するというコメントを納屋先生からいただいたと記載しておりますけれども、こちらは誤りでございましたので、もとのままという形でお願いいたします。

68ページの26行目からの事務局ボックスを御覧ください。第2版の評価時には、こちらの試験は海外評価書を用いて評価された試験ですけれども、ジクロベニルの評価書では報告書を用いて評価を実施された試験でございます。今回、ジクロベニルの評価時に提出されたものと同じ報告書が提出されましたので、本文や毒性所見の表をジクロベニルの表と合わせております。母動物の体重につきましては、妊娠7～13日に減少が認められました。その変化は僅かだったのですけれども、摂餌量も減少していることからARfDのエンドポイントとするという形で御提案させていただきました。

その点につきまして、69ページの事務局ボックスの中ですけれども、納屋先生から②につきまして、7日ごとの測定なので単回投与による影響を確認することができないというコメント。また、八田先生から反復投与の影響を見ていると考えるのが妥当ということで、ARfDのエンドポイントとすべきではないというコメントを頂戴しております。

69ページのボックス内の③としまして、【事務局より】で胎児におけます頭頂間骨の分

離及び肺中葉無形成につきまして、ジクロベニルの評価書の記載に合わせて修正をしております。ただし、こちらの所見につきましては、JMPR及びEPAでは、これらの所見を根拠としてARfDを設定しておりましたので、念のため御確認をお願いしたところ、納屋先生から③について反復投与した結果であって、単回投与による影響を確認することができないというコメントを頂戴しております。

また、八田先生から、いずれも反復投与後の検査ですので、ARfDのエンドポイントとすべきでないというコメントを頂戴しております。JMPRの評価結果との違いを本文中に記載する必要があるか、恐縮ですけれども、御検討をお願いいたします。

また、事務局のミスで申し訳ないのですが、表69の表題のところでは代謝物Eと記載しておりましたところについて、納屋先生から御指摘をいただきましたけれども、こちらはM1の間違いでした。修正しております。申し訳ございませんでした。

発生毒性につきましては以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、総合的に納屋先生、お願いします。

○納屋座長代理

基本的には以前審議した内容で、ただし、その生殖試験が急性参照用量の対象試験になり得るということなので、そういう観点からの見直しを行いました。65ページの(2)のラットの発生毒性試験は、15～17行は私が変えたのではなくて、事務局でこのように変えられたのですよね。

通常ですけれども、生殖試験は奇形があったよとは書かないのです。なかったよというのは書くけれども、あったよとは書かないので、もともと書いてあったところを消したということですよね。この書きぶりについては特に問題ないし、より自然になったかなと思っています。

○堀部課長補佐

事務局の修文が、ということですか。

○納屋座長代理

これでいいと思います。確認しますね。口で言いますよ。母体毒性の認められる700 mg/kg体重/日において、胎児における骨格異常の発生頻度が増加したと淡々と事実だけを書く。これが一番いいと思います。

○堀部課長補佐

先生、ここで1点確認させていただいてもいいですか。9行目からの「また、骨格検査では」というところを先生に修文いただいているのですが、9行目の最後から10行目にかけてが、骨格異常が上昇とかかかってしまっているのですよね。9行目の最後。骨格異常は上昇ではなくて、骨格異常の頻度は上昇で、所見だったら増加かなと思ったのですけれども、頻度が上昇か、骨格異常が増加か、どちらの単語を使うほうがいいですか。細かくてすみ

ません。

○納屋座長代理

頻度のほうがいいですね。下と合わせるということですね。下との不整合が出てきていますので、下をもとに上を修正してください。

○堀部課長補佐

わかりました。

○納屋座長代理 それから、67ページの（５）の17～24行とか、次のページに関しての削除というのは、私が削除しろと言ったのではなくて、事務局で削除したということですよ。私としては別にそこに対して異論があるわけではありません。

68ページの15行からが、要するにJMPRとかの資料をもとに書いたのではなくて、きちんとしたもとデータをもとに事務局でお作りになられた文章ですね。

○横山課長補佐

ここはジクロベニルを御評価いただく際に報告書まで御覧いただいて御判断いただいた内容がございましたので、それをそのまま持ってきたというものです。

○納屋座長代理

前回のジクロベニルの審議のときの文章がそのまま入ってきていると。とても適切な用語に変わっていると思います。ただし、これらの試験は急性参照用量の対象試験にはなっていたけれども、候補にはなっているけれども、根拠にはなっていないという見解をお返ししたということです。

○三枝座長

先ほど事務局のほうから、JMPRと一致していないことについてコメントをしたほうがいいのかどうかということがありましたけれども、それはいかがでしょうか。

○納屋座長代理

JMPRが急性参照用量のエンドポイントとして選んだということを紹介した上で、我々はそれを採用しなかったということを書いたほうがいいのかどうかということですね。書いたほうがわかりやすいというのであれば、書いていただいて構いません。

○横山課長補佐

JMPRとかEPAでは、この胎児で認められました頭頂間骨の分離ですとか、肺中葉無形成が胎児であったので、それを根拠に急性参照用量を設定しているのだけれども、本調査会では影響と判断されなかったというような内容になるかと思います。

○納屋座長代理

単回投与による影響とは判断しなかったとしていただいたらいいと思います。あくまでも反復投与の結果であると我々は考えているということです。

○横山課長補佐

この試験は、この調査会の評価書では影響ととっていないので。

○納屋座長代理

ウサギの肺中葉無形成ですね。あそこだけですか。

○横山課長補佐

肺中葉と頭頂間骨の分離です。

○納屋座長代理

別の剤の評価のときに、そういうふうにしたということですか。

○横山課長補佐

これらについて、海外、JMPRですとかEPAでは、これらの変化を根拠に急性参照用量を設定しているのだけれども、農薬専門調査会の評価では影響ととっていただいていないということです。

○納屋座長代理

ジクロベニルの評価のときに、化合物の影響ではないとしているのですか。

○横山課長補佐

そうです。

○納屋座長代理

このフルオピコリドの評価書の中のM1は、ジクロベニルそのもののものなのだけれども、ということですか。

○横山課長補佐

違います。すみません。

○堀部課長補佐

2つの評価書を比べて御覧いただければと思います。今日は参考資料としてジクロベニルの評価書をお配りしておりますが、37～38ページに代謝物Eのウサギの発生毒性試験があると思います。ジクロベニルでいうところの代謝物Eというものと、フルオピコリドの代謝物M1というものが同じものになります。

このフルオピコリドの今回加筆した部分というのは、ジクロベニルの37ページ、38ページの部分をそのままコピー・アンド・ペーストしましたというのが、まず評価書のつくりです。今、御説明していたのは、それで御覧いただくと、ジクロベニルの38ページの表46とフルオピコリドの68ページの表69は同じものなのですが、いずれも頭頂間骨ですとか肺中葉無形成は毒性ともっていません。海外はそれを毒性ととり、かつ、単回の影響としているのだけれども、専門調査会としては毒性ともっていませんので、そもそも毒性になっていないからアキュートのエンドポイントにもなりませんね、ということを書けばいいでしょうかという御相談をしたというのが御質問の趣旨です。

○納屋座長代理

わかりました。ウサギのM1、67ページの（5）のところで何か書くか、あるいは食品健康影響評価のところで何かを書くか、どちらかの選択になりますが、そもそも毒性がないと判断をしたのだったら、後ろで書くのはナンセンスですよ。書くとしたら、ここで書くのでしょうかね。あったほうがいいという事務局の何となく願望があるのであれば、書

けばということですね。

○横山課長補佐

事務局の願望かもしれないのですけれども、最近、幹事会で聞かれたりするので、海外と違うときに書いておいたほうがわかりやすいのではないかと言われたので、これもかなと思ったという次第なのですけれども、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

よくわかりました。そういうことであれば、67ページの中に今のようなことを。

○吉田委員

申し訳ありませんが、そもそも毒性ととらなかったことに関して本文中に書き込むのは、何か不思議な気はちょっとしますね。ですから、幹事会のときに口頭で御説明いただくというのではいかがでしょうか。もしこれをエンドポイントとしてとって、かつ、これを急性影響としないというのは理屈としてわかるのですけれども、そうしたら全部毒性としなかったものを、この中に本来書き込むことになってしまいますので、この部会の幹事会に出るメンバーの先生から御説明いただくということで今回はいかがでしょうか。それで幹事会の決定でというときは、また加筆いただくということをこの部会で一応御了承いただければ。そうでないと、これからもたびたびこういうことが起きてくるのではないかと私には思います。ということが1点。

納屋先生にお伺いしたいのですが、M1は結構、げっ歯類だと親より毒性が強いというようにも、低い用量から毒性が出るのですけれども、ウサギだと、ほぼ同じ用量で結構強いウサギの発生毒性が出ますね。これはウサギの発生毒性に関してはメタボライトも親も同じような毒性の質及び量、というように考えてもよろしいですか。これは私の考えが合っているかどうかを納屋先生にお聞きしたかったので、ラットに比べてウサギは強いので、あれと思って、ウサギですけれどもね。

○納屋座長代理

ウサギの代謝のデータがないので、ウサギでも親動物を投与したときにM1ができていくかどうかということは全くわかりません。でも、もしM1に100%変換されていたとしても、親と同じくらいの毒性がウサギでは出ている。投与量から見る限り、そんな感じです。しかも奇形はないですよという判断をしています。非常にもどかしいです。ウサギの代謝のデータがあると面白いのかもしれませんが、なかなかやっていただけないのです。

○吉田委員

ありがとうございます。

○三枝座長

今、議論にもありましたけれども、そもそも毒性がないものを文章立てして述べる必要はないと私は思いますけれども、納屋先生はいかがでしょう。

○納屋座長代理

座長の御判断が私は一番いいと思いますので、もし幹事会でまたそういうことを一言書

いたらということがあるとするば、書いておけば、というくらいにしておいて、部会に一回フィードバックするということも必要ないし、そのまま粛々と進めていただければいいかと思いますが、いかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。そのように進めさせていただきたいと思いますが、先生方はいかがでしょう。よろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

どうぞ。

○小野専門委員

記載の件なのですが、例えば今の生殖のものだと、(4)と(5)の試験では、後ろに四角い括弧で何年GLPとか何年non-GLPと書いてあるけれども、ほかの試験は書いていないですね。

○堀部課長補佐

この後公開されるときには、この情報は削除してしまいます。今回御覧いただくのに参考のために一部追記をしたということなので、整理が悪くて申し訳ありません。

○三枝座長

それでは、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、評価書案の69ページの2行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

70ページの3行目から、事務局ボックスをお願いいたします。Ames試験におきまして陽性の結果が認められておりまして、JMPR②の301ページで記載されているのですが、農薬抄録では結晶析出を生じる濃度において+S9でのみ陽性とされておりましたので、そのように評価書中に記載をしております。御確認をお願いしたところ、太田先生、増村先生から御了承をいただいた旨のコメントを頂戴しております。

71ページ、72ページをお願いいたします。表71の代謝物を用いました遺伝毒性試験の結果につきまして、代謝物M1を使った小核試験を追記しております。

72ページの3行目からの事務局ボックスをお願いいたします。①としまして、代謝物M1を用いましたマウスを小核試験につきまして、JMPRの評価書に基づいて追記をしたということ。

②としまして、EPAでは、この試験の予備試験におきまして、100 mg/kg体重の単回投与で一般状態の変化(嗜眠)が認められましたので、それを根拠にARfDのエンドポイントしております。用量設定試験のための予備試験で詳細は不明でありましたので、こちらとしては根拠とはしておりませんでした。その点につきまして、太田先生、増村先生から、通常ARfDの評価対象とはしていないと思いますということと、了解しましたというコメントを頂戴しております。

遺伝毒性までは以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、太田先生から特段のコメントはないのですけれども、増村先生、総合的にコメントをいただけますか。

○増村専門委員

一とおりの議論はもう終わっていて、今回は71ページのM1の小核試験が1個追加されている点について確認を求められているところだと思います。その追加された試験で先ほど事務局から説明がありましたように、用量設定試験のときの所見の扱いについて一つ確認があったのですけれども、報告書を読みましても1行、予備検討でこういうことがあったと書いてあるだけで、何で起こったとか、一般状態の表も全くついておりませんので、これは事務局の取り扱いでいいのではないかと思います。

すみません。これは追加ですけれども、71ページの本文7行目、「試験結果は、表71に示されているとおり、全て陰性であった」と書いてあるのですが、72ページのM49の染色体異常試験があるので、ここは書きぶりを考えなければいけないかなと思います。結構この陽性も微妙なものですし、小核試験が陰性ですから。ちなみにこのデータは全部もとの海外評価書からの書き写しなので、総合の判定には影響はないと思いますけれども、全て陰性であったと書いてしまうとどうかというだけです。

以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

今、御指摘のあったように、72ページで陽性というのがありますので、この書きぶりを修正してください。よろしくお願いします。

それでは、その他の試験をお願いします。

○賀登係長

それでは、72ページの5行目から14. その他の試験でございます。

6行目から（1）肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）が実施されております。こちらはマウスの発がん性試験で間細胞腺腫が認められまして、その発生機序を検討するために実施されたものです。

結果としましては、8～10行目に記載されておりますけれども、肝細胞増殖が誘発されたが一過性であって、28日投与後に増殖は認められなかったこと。また、本剤投与によりフェノバルビタールと類似の薬物代謝酵素を誘導することが示されたとなっております。

73ページの15行目から（2）フェノバルビタール及びクロフィブリン酸投与による肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）が実施されております。

結果としましては28行目から、フェノバルビタールは肝細胞肥大、CYP、BROD及びPROD活性を誘発する強力な誘発剤であったということと、クロフィブリン酸は肝細胞肥大、ラウリン酸水酸化酵素活性を誘発する強力な誘発剤であったという結果になっており

ます。

74ページの18行目から、永田先生からコメントを頂戴しておりまして、その他試験の（１）の試験の対象として（２）が同時に実施されているものだったら、（１）の試験結果と一緒に記載すべきであり、そうでない単独の試験結果であったら参考資料にするか削除してもいいのではないかというコメントを頂戴しております。

（１）と（２）につきましては、別に実施された試験でございました。親委員の先生からも永田先生と同様の指摘をいただいております。結果としましては、陽性対象として実施された本質的なものであったことから、（１）の本文中にこのフェノバルビタールとクロフィブリン酸投与による誘導試験が実施されたということと、その結果を記載してはいいかがかと考えております。御検討をお願いしたいと思います。

○横山課長補佐

すみません。具体的になのですが、73ページの3行目から試験の条件の記載がございます。ここは検体投与のところなのですが、その6行目に続いて、同様の条件でフェノバルビタール及びクロフィブリン酸を投与して試験が実施されたと続けまして、別の試験ですが、そのように併記しまして、結論のところなのですが、結局クロフィブリン酸型ではなくてフェノバルビタール型だったという結論が導かれているものかと思われますので、9行目のところですが、また、本剤投与の影響はクロフィブリン酸より、むしろフェノバルビタール投与による影響と類似と考えられたという結論にして2つの試験をまとめて、（２）の記載は全体的に削除の方向でいいかという案を提案させていただきます。

そのときに、表73の結果がなくなってしまうと、どうやってフェノバルビタール型だと判断をしたのかわからなくなってしまうということでしたら、表73だけ（２）の試験からは残して、表72の次につけるというような方法もあるかと思うのですが、どのようにまとめたらよろしいか、御意見をいただければと思います。

○賀登係長

その他の試験につきましては以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

1つ確認なのですが、これは審議済みですね。永田先生のほうから御提案で、まとめるか削除するかということなのですが、中島先生はいかがですか。

○中島専門委員

対象として行われた実験であることは明らかなので、まとめていいと思います。

○三枝座長

今、事務局から提案がありましたけれども、そのようなまとめ方でよろしいでしょうか。

○中島専門委員

はい。フェノバルビタール型とクロフィブリン酸型は違うので、御提案のとおりでわか

ると思います。

○横山課長補佐

表73は特になくてもわかるということでよろしいですか。

○中島専門委員

結局、ラウリン酸の酵素が上がっていないということで、わかります。

○三枝座長

どうもありがとうございます。では、そのように修正していただくようにお願いします。

○山添委員

文言だけですが、クロフィブリン酸とは言わないですね。

○中島専門委員

クロフィブラートです。

○三枝座長

ということですので、修文をお願いします。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、76ページからⅢ．食品健康影響評価の記載につきまして、御説明させていただきます。修正点を中心に御説明させていただきます。

9～14行目につきましては、最近の記載に合わせて記載ぶりを修正しております。

18～22行目につきましては、追加しました乳牛及び産卵鶏の動物体内運命試験の結果を追記しております。

27～29行目にかけましては、追加しました後作物の植物体内運命試験の結果を追記しております。

29～31行目につきましては、最近の記載ぶりに合わせて修正をしております。

32～38行目につきましては、今回追加されました作物残留試験の結果を踏まえて、最大残留値などの修正をさせていただいております。

77ページの2～11行目につきましては、今回追加しました後作物の残留試験、畜産物の残留試験の結果を追記しております。

13行目におきまして、フルオピコリドの投与による主な影響としまして、骨を所見として挙げていたのですが、三枝先生から削除いただいております。御確認をお願いいたします。

20～27行目につきましては、最近の記載に合わせて修正をさせていただいております。

32～34行目ですけれども、こちらにつきましては先ほど話がありましたジクロベニルの評価結果に引っ張られる形になりますけれども、頭頂間骨の分離や肺中葉無形成の発現につきましては毒性所見にしないということでしたので、削除をしております。

納屋先生からコメントを頂戴しておりまして、削除した理由は何ですかということだったので、今、説明しましたようなジクロベニルの評価書の記載に合わせた修正

という形になっております。御確認をお願いいたします。

78ページの2行目から、暴露評価対象物質の選定につきまして修正をしております。

4行目からですけれども、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としまして、M1、M2、M3、M49、M50及びM52が認められ、このうち代謝物M49、M50、M52はラットにおいて認められませんでしたけれども、代謝物M49及びM50は毒性が弱く、問題となる遺伝毒性が認められなかった。代謝物M52は後作物残留試験における分析対象とはされておりませんでした。未変化のフルオピコリドの残留量から残留量は僅かであると考えられた。一方、代謝物M1につきましては、ラットにおいても認められましたが、毒性試験において得られた無毒性量の値がフルオピコリドよりも低いことから、農作物中の暴露評価対象物質をフルオピコリド及び代謝物M1と設定しております。

11行目からの事務局ボックスですけれども、家畜を用いました体内運命試験が乳牛と産卵鶏で実施されております。畜産物残留試験は産卵鶏で実施されておらず、産卵鶏でラットで認められなかった代謝物M53が10%TRRを超えて認められましたが、残留試験が実施されておりませんでしたので、畜産物の暴露評価対象物質は選定しない案とさせていただきます。御確認をお願いいたします。

続いて、ADIとARfDの設定ですけれども、79ページと80ページを御覧いただければと思います。親化合物フルオピコリドのADIにつきましては変更がなく、新たに設定するARfDにつきましては、ラットの急性神経毒性試験を根拠としました1 mg/kg体重を案として御提案しております。

代謝物M1に関しましては80ページの15行目からですけれども、ADIにつきましては、検体摂取量の修正に合わせてADIの値を修正しております。また、ARfDにつきましては当初、御確認をお願いした際には発生毒性試験のウサギを使った試験結果のNOAELを根拠としておりましたけれども、そちらはARfDの根拠にしないという今回の審議の結果でしたので、亜急性毒性試験のラットを用いましたNOAELを根拠としてARfDの設定を御提案しております。その点につきましては、89ページに一覧表がございますので、こちらをもとに御検討をお願いできればと考えております。

80ページの18行目から、高木先生から、代謝物M1の構造式を評価書中のどこかに記載しておくことを提案致します（読者に分かりやすくするため）というコメントを頂戴しております。

通常、代謝物につきましては、代謝物の化学物質名を一覧表として記載しております。90ページの別紙1に記載しております。化学名として記載しております。従来、化学構造までは記載しておりません。取り扱いをどのようにすればよろしいか、御検討をお願いいたします。

以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

追加試験を含めて修文していただきましたけれども、その中で何かございますでしょうか。

田村先生、この修文でいかがですか。

○田村専門委員

特に異論はないのですが、これだけ畜産物について試験をしていて暴露評価対象物質が設定されないという、それは今度は管理するリスクマネジメントのときはどうなるのですか。

○横山課長補佐

今回、私どもが確認できるデータに沿ってということでの御提案で、管理措置については、データは必要に応じて、もしどうしてもこれを管理したいということであれば、データを積んでもらうのかと思うのですけれども、最近の幹事会で今日資料として御用意しているのですが、食安委としての扱いとしましては幹事会で最近整理していただきまして、資料5になるのですけれども、動態の試験と残留の試験が基本的にそろった場合に検討しましょうということなのですが、一部代謝の試験だけでも設定できる場合には設定しましょうという形で御議論をいただいたもので、今回はそれに沿って判断をいただいてはどうかということで御提案をさせていただいたものでございます。

代謝だけを見ると量が多いのですけれども、実際に残留の試験をやってみたら残留量がそれほどでもないということもあり得るかと思しますので、そこらへんの知見を十分得てから判断すべきものではないかと考えたものでございます。リスク管理については私のほうでは御説明できないのですけれども、データがそろえばということで御説明させていただきます。

○田村専門委員

ありがとうございます。

○三枝座長

ただいま御説明がありましたけれども、暴露評価対象物質としては親化合物とM1ということで、M1のほうが本体よりも毒性が強いということがありますので、ADIとしてはフルオピコリドの場合にはマウスの発がん性試験を根拠としまして、そのNOAELである7.9 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.079 mg/kg体重/日。ARfDに関しましては、ラットの急性神経毒性試験の強制経口投与のNOAELの100 mg/kg体重/日を根拠として、100で除した1 mg/kg体重。

代謝部M1に関しましては、計算のし直しで数値が変わりましたが、ADIとしましてはイヌの2年間の試験を根拠にしまして、NOAELが6.69 mg/kg体重/日を100で除した0.066 mg/kg体重/日。ARfDにつきましてはラットの亜急性毒性のNOAELである49 mg/kg体重/日を100で除した0.49 mg/kg体重としたいと思います。

以上の結論ですけれども、先生方から何かございますでしょうか。

このM1のARfDはどうかですね。

○納屋座長代理

毒性が強いというのと、ちょっと表現がいいのかなと思いますけれどもね。つぶやきです。

○三枝座長

急性のほうではNOAELがとれていないのですね。

○田村専門委員

横山さん、もう一回教えてもらえますか。今回の試験は資料5の3ページの④の原則として、2種類の動物をやっていると理解していいわけですか。

○横山課長補佐

代謝については2種類やっていますが、残留試験が1種類だけです。

○田村専門委員

でも、10%を超える代謝物はニワトリで出ているのですね。だから、対象物質として、これを入れなければいけないということではないのですか。

○横山課長補佐

逆ですね。

○田村専門委員

出ていなかったら、対象とすることではないですか。

○堀部課長補佐

残念ながら我が国では、まだ家畜代謝試験に関して、ようやくガイドラインができたところです。なので、出されない可能性は多々あるのです。そのときには今のところ、入れることも判断できないし、落とすことも判断できないので、それは検討しない。家畜に関して試験が出てきたら判断をして、入れるのか入れないのかを判断するのですけれども、今の段階では判断するには材料が足りないので、畜産物に関しては設定できないというのが今の状況です。入れてしまえばコンサバティブにはなるかもしれませんが、恐らくそれをしてしまうと逆にそのものに関して、どんなものなのかがわからないままにずっとスルーされる恐れもありますので、リスク評価としては余り適切なやり方ではないかもしれません。

管理の側は、うちの評価書で10%を超えるものとして、こんな代謝物がありますよという事実は伝わりますので、モニタリングの段階で分析の可能性ですとか、そういうことを考えて、できるものであれば、もしかしたらモニタリングされるかもしれませんし、あるいは家畜の残留試験をなさるかもしれませんし、そこはうちがフラグを立てた形で、一応その暴露評価対象物質としては設定しなくても10%を超えるものですよというフラグは立てて返りますので、その後にリスク管理機関のほうで御検討いただくものではないかと思っています。

もうこれ以上の評価ができないので、それが今の限界ではないかと考えます。

○田村専門委員

ありがとうございます。

○三枝座長

義澤先生、先ほどM1の神経毒性という話がありましたけれども。

○義澤専門委員

これは以前に審議済みなので。ちょっと気になっただけです。

○三枝座長

ARfDの観点からなのですけれども、手持ちのデータでは、マウスの場合に156 mgで歩行異常が出たりという、NOAELは得られていないのですね。気になるのは、このARfDの根拠になっているのが亜急性毒性試験で、これが本当に単回投与の影響なのかどうかというのも一つありますし、根拠としましては、事務局で出してくれていたのが4日後でしたか。筋緊張への影響が投与4日、21日と調べていて、4日のところであったと。ですから、もっと早くに調べたらどうかという懸念はあるのですけれども。

○吉田委員

ARfD設定の考え方として、急毒というのはARfDを設定しなければいけない化合物かどうかなということには結びつくのですけれども、急毒というのは見る項目も非常に限られていますし、納屋先生がおっしゃたように、昔は結構用量を細かく振って見ていましたけれども、最近は大まかになってきていたり、必ずしもSwissマウスというからには、そう新しいものではないですか。

○堀部課長補佐

1981年です。

○吉田委員

最悪の場合は急性毒性からということはもちろんあるのでしょうけれども、できれば、もう少しほかの堅牢性のあるものから持ってきていただくというほうが、やはり望ましいのかなというのがARfDの根拠の考え方としてはありますので、その点を加味しながら御判断いただくというのと、神経毒性については確かに反復だとM1は出にくいのですけれども、必ずしも神経毒性試験が行われているわけではないので、それ以上のことはわからないということはあるとは思います。

この反復投与毒性試験から神経毒性が明らかだよねということはあるような、ないような、1個目のICRでは出ておりませんので、わからないということもあるのですけれども、そのあたりも加味して御判断をいただくといいのかなと思います。

○三枝座長

私の意図は神経毒性に限らず、例えば43ページのSwissマウスの急性毒性試験で156から振っていて、156で影響が出ているので、こういうデータのほうが亜急性毒性の4日間のものよりはもっと重みがあるのではないかという考え方です。ただし、根拠は不十分なので、ARfDの考え方として単回で出てくるものは156以下で出るのではないかという懸念があるということです。ですから、このARfDに何かコンサバティブな結果であって、将来的

には検討しなければいけないとか、そういう言葉をつけるべきかどうかというのも実は先生方に伺いたいです。

○吉田委員

コンサバティブというのは、今回つける値がコンサバだということですか。

○三枝座長

手持ちの現在のデータではこれが妥当かもしれないけれども、将来的にもしデータが追加されたら検討をしてもいいのではないかという意味でのコンサバティブということです。

○吉田委員

そういう場合はむしろコンサバというよりも、今回はこれでつけざるを得なかったけれども、より単回で行われた試験があるのがいいですね、ということを議事録に残していただくとか、そういうことではないかと思います。今回その緊張性というのを4日でとらざるを得ないのであれば、それはある意味ではコンサバではないのかもしれないというようにも思うのです。

○三枝座長

私が言っているのは、暫定的な意味でというコンサバティブということです。

○佐藤委員長

三枝先生のおっしゃることもよくわかるのですが、あるデータでやって、新たなものが出てくれば、やはりやり直すというのがリスク評価の根本的な姿勢なので、よほどのことがない限り、そういうことは書かなくてもいいのではないかと私は思います。リスク評価書を読む人たちもそう思って読んでくれないと困るのですけれども、そうでないと、こちらのほうが要求することがどんどん増えてしまうことにもなりますし。

○三枝座長

承知しました。

○堀部課長補佐

議事録に残りましたので。すみません。

○三枝座長

この剤についてはこのへんで打ち切りたいと思いますけれども。

○小野専門委員

1点いいですか。88ページの表76ですけれども、ウサギの発生毒性試験のところでは胎児の頭頂間骨の分離と書いてありますが、これは毒性ととらないとさっきなつたと思ったので、修正したほうがよろしいかと思います。

○三枝座長

御指摘をありがとうございます。

○横山課長補佐

あと2点ございまして、1つは高木先生からいただいていた御意見で、80ページの18行目ですけれども、M1の構造式を記載しておくということで御提案をいただいたのですが、高

木先生の御意見はADIまで設定したのだからということかとは思うのですが、代謝物の構造については別紙に化学名を書いて全部まとめているという慣例に従って、まとめさせていただいている次第ですので、御確認をいただきたいという点。

もう一点ですが、御説明が漏れていたのですが、親化合物の一般薬理試験、評価書の41ページの表37です。一般薬理の腎機能のところの評価で、尿量の減少傾向などが認められておりまして、それが600で認められていて、無作用量が200というものです。腎機能しか調べていなかったのも、事務局としてはエンドポイントにしなかったのですが、事前の御説明の際に山添先生から、もしかしたら本剤の薬理作用で出ている所見かもしれないので、エンドポイントとしなくていいか、念のため確認してもらえないかという御意見をいただいております。そうしますと、評価書案ですと87ページの表75、こちらに無毒性量200ということで入れてもよろしいかどうか。

すみません、以上2点について御説明が漏れておりました。御検討をお願いいたします。

○三枝座長

では、簡単なほうから、200を入れるのは別に構わないですね。結果的に100になりますので、それは全然構わないと思います。

もう一点は、高木先生のほうからM1の構造式を入れたほうが良いという御提案ですが、今、事務局から説明がありましたが、代謝物については別表の中で述べていますが、それでは不足でしょうか。高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

私のように名前からすぐに構造が思いつかない人に対するサービスという意味で、あったほうが良いのではないかと考えた次第です。

○横山課長補佐

そうしましたら、少しでもわかりやすくなるように、80ページのADIの設定のところですが、代謝物M1とそのままだ記号で書いているのですが、括弧してジクロロベンズアミドと追記するのはいかがでしょうか。

○三枝座長

という御提案ですが、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

お任せします。

○三枝座長

御承諾を得ましたので、そのようにお願いいたします。

ほかにございませんでしょうか。

○田村専門委員

1つだけですけれども、先ほどの代謝物のM53というのは、旗を立てたという話でしたが、そうすると抄録の代謝の53の全体のマップにも、M53が入っていないですね。

○横山課長補佐

これは申請者が申請者の提出したデータのサマリーとして抄録は作っていますので、抄録のほうには入れられないものです。

○田村専門委員

修正をお願いするということはしなくてもいいということですね。

○横山課長補佐

私どもの評価書に記載がございますので、そちらを見ていただくということになります。

○三枝座長

ほかにございますか。

次の剤に移る前に休憩はよろしいですか。

では、あの時計で20分に再開したいと思います。5分休憩したいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○三枝座長

時間になりましたので、チフェンスルフロンメチルに前々回、対象物質をどれにするかということで、本体だけにするか、Mも加えるべきかというところで結論が出なかったのですけれども、事務局のほうでいろいろ調べていただきまして、データが追加されましたので、それも含めて説明をお願いいたします。

○齋藤係長

それでは、資料2、チフェンスルフロンメチルをお願いいたします。

早速でございますが、こちらの評価書の38ページのⅢ. 食品健康影響評価の29行目の【事務局より】のボックスをお願いいたします。7月の部会で御審議をいただきまして、暴露評価対象物質につきまして、代謝物Mを含める案と含めない案の2案を併記しまして、幹事に報告することとされたところでございますけれども、部会の審議の際、代謝物Mの毒性に関する情報が得られないかとの御意見をいただきましたため、再度、海外での評価状況を確認したところ、EFSAにおきまして、2015年7月に新たにCONCLUSION OF PEER REVIEWが公表されておりまして、代謝物Mに関するデータというものはございませんでしたが、それに類似するとされておりまして代謝物L等につきまして、代謝物の急性毒性試験及び遺伝毒性試験の結果の記載がございましたので、評価書案に追記をいたしまして、今回御検討いただくものでございます。

先に構造につきまして、簡単に説明させていただきたいと思いますので、抄録のIX-107ページを御参照いただければと思います。こちらは代謝マップでございまして、親化合物のAがございますけれども、そこから左下に矢印が伸びておりまして、トリアジンアミンとございます。こちらが代謝物Lでございます。

こちらのOの位置、メチル化されておりますけれども、Lから右に矢印が伸びておりまし

て、脱メチル-トリアジンアミンとございますけれども、こちらはOの位置のメチルがとれたものでございまして、脱メチル-トリアジルアミンと記載がございまして、こちらが代謝物Mでございます。

同じ位置のメチルがとれたものとしましては、Mの上の脱メチル体というものがございまして、こちらがチフェンスルフロンメチルから同じ位置のメチル基が脱離しました代謝物として、ラットで認められているというものでございます。前回代謝物Mにつきまして、植物で10%TRR以上認められておりますけれども、ラットで検出されていないということで御検討をいただいたものになります。

Lに関しましてはラットで検出されておりますので、このMにつきまして、動物でも検出される可能性がないか御検討をいただきましたけれども、試験の結果としましては検出されていないというレベルでございまして、そういったしますと、親化合物を含めた相対としての評価は難しいのではないかという御意見をいただきました。

また、こちらは代謝物Mでございますけれども、Aからスルホニルウレアが開裂してりまして、親化合物と構造が異なっているということから、親化合物の急性毒性が弱いという情報がありますけれども、Mも同様に毒性が弱いとは判断できないのではないかといったような御意見をいただいたものでございます。

それでは、評価書にお戻りいただければと思います。今回、EFSAの評価書をもとに追記させていただいた毒性試験の概要を簡単に説明させていただきます。評価書の28ページをお願いいたします。表15、こちらは新たに追記をさせていただいたものでございまして、Lに関する情報につきましては、一番下に記載がございまして、ラットを用いた結果におきまして、雄で2,000以上でございますが、雌で約1,000という結果でございます。また、同じページに原体の結果がございまして、そちらが表14に記載させていただいておりますけれども、こちらはラットにおきまして、親化合物は5,000以上といったような結果でございました。

ページが飛びますけれども、遺伝毒性のところを説明させていただきます。35ページをお願いいたします。今回新たにB、E、F、I、J、L等についての結果を記載させていただいております。Mと類似する化合物であります代謝物Lの結果につきましては、37ページに記載をさせていただいたとおりでございます。37ページの中ほどの結果でございますけれども、遺伝子突然変異試験で-S9で擬陽性の結果というような情報がございました。

評価書の39ページをお願いいたします。ボックスの2といたしまして、EFSAの米国の評価におけます暴露評価対象物質について記載をさせていただいております。米国におきましては、チフェンスルフロンメチルのみとされておりますけれども、EFSAにおきまして、飼料作物につきましてはチフェンスルフロン酸とチフェンスルフロンメチルの合計と代謝物L、ほかの農産物中におきましてはチフェンスルフロンメチルと代謝物Lとされております。代謝物Lにつきましては、Genotoxic Potentialが除外できないため、毒性プロファイルが十分に判明するため暫定的に設定するとされております。また、代謝物Mにつき

ましては、構造が代謝物Lと似ているということから、同様に遺伝毒性に関して言及がなされております。

先生からからのコメントでございますけれども、納屋先生から、案①の親化合物のみがいいと考えますが、動物代謝の先生の見解を伺った後に最終判断したいという御意見。

義澤先生からは、構造が類似していても毒性や代謝が異なることはあると思いますということで、動物代謝の先生の御意見を伺いたいという御意見。

小野先生からは、現在、案を2つ示しておりますけれども、38ページの案①の波線部におきまして、代謝物Mが僅かとする記載案をしておりますけれども、前回、代謝物Mが僅かであるとは判断できないという結論と矛盾するという御意見をいただいております。

中山先生からのコメントでございますけれども、動物体内運命試験で検出されていないということと、植物体内運命試験において10%TRRを超えて認められておりまして、だいたにおきまして、0.01 mg/kg以上であるということ。類縁体Lに遺伝毒性の可能性があるということを検討すると、暴露評価対象物質とすることでよいという御意見をいただいております。

田村先生からは、前回のコメントと同様に動物代謝の先生の御意見に従いますといただいております。

中島先生からのコメントでございますけれども、動物代謝の試験におきまして、10%を超えまして、RU3という未同定の代謝物が検出されている試験がございます。代謝物CとLが生成しているということから、代謝経路といたしまして、Mが生成し得るということから、Mの生成の可能性は否定し切れないだろうというお考えのもと、7月の会議では可能性があると御発言いただいたということでございます。

ほかの試験におきまして、代謝物Mの標品を用いて代謝物の同定が試みられていたにもかかわらず、代謝物Mが検出されていなかったこと。また、別の試験におきまして、RU3の未同定成分に相当するような生成率の高い代謝物は認められておらず、また、RU3が代謝物Mである保証もないといったようなこと。類似化合物であるLのLD₅₀が親化合物より小さく、遺伝毒性の可能性が示されていることなどを考えて、案2の暴露評価対象物質にMを含めるという案に賛同するに至りましたというコメントをいただいております。

永田先生からは、代謝物Mに関して中島先生のお考えを支持しますというコメントをいただいております。

高木先生からのコメントでございますが、こちらは代謝物Mの構造式を評価書中のどこかに記載することを御提案いただいておりますが、先ほど恐れ入りますが、フルオピコリドで御審議をいただきましたので、同様の扱いとさせていただければと思います。

親委員の先生からでございますが、代謝物LとMが類縁体とされておりますけれども、そこまで言えないのではないかといたした御意見と、本剤、親化合物の水溶性でございますが、log Poで申し上げますと、pH 7で-1.65、pH 9で-2.10といった情報がございまして、水溶性が高いということから、代謝物MやCの水溶性も高いと推察されるため吸収されに

くく、吸収されたとしても排泄されるのではないか。そのため、Mの懸念はないののではないかと御意見をいただいております。

また、記載が前後いたしますけれども、遺伝毒性に関しましては、34ページに太田先生から御判断をいただいております、34ページの3行目下のボックス内を御覧いただければと思います。

【太田専門委員より】のところでございますが、代謝活性化なしの条件下で遺伝子突然変異試験で疑陽性の結果が散見されますが、細菌を用いた復帰突然変異試験で全く変異原性が認められておりませんので、DNAとの反応性は考えがたく、遺伝毒性はないと判断しますということ。

また、*in vitro*染色体異常試験で陽性のものは*in vivo*小核試験で陰性ですので、これも問題ありませんとコメントをいただいております、35ページの10～11行目でございますけれども、いずれも生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断されたと御追記をいただいたものでございます。

御判断をいただいておりますが、1点ほど記載ぶりにつきまして御検討をお願いしたい点がございます。34ページの【事務局より】で記載をさせていただいておりますけれども、代謝物につきましては、テストガイドラインで求められている試験項目が揃っているかを考慮いたしまして、遺伝毒性に関する判断をこれまで記載させていただいておりますので、今回、太田先生に御判断をいただいておりますけれども、各代謝物について詳細に記載した場合の記載案として、35ページに具体的に記載をさせていただきました。

その記載案でございますけれども、代謝物B、E、F及びJにつきましては、結果は全て陰性であったという結果のみの記載とさせていただいております。代謝物I及びLにつきましては、疑陽性または陽性の結果がございましたので、具体的に書き出させていただいております。

申し訳ございませんが、復帰突然変異試験及び小核試験において陰性の結果であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものというようにまとめて記載をしていたところでございますが、おのこの対応する試験を記載させていただければと思ひまして、こちらの記載案に修正をさせていただければと思ひます。具体的には、復帰突然変異試験の前に代謝物I及びLにおける遺伝子突然変異試験の疑陽性については、復帰突然変異試験で陰性の結果であったということと、小核試験の前に代謝物Iにおける染色体異常試験の陽性についてはという文言を追記をさせていただければと思ひます。

一とお読み上げさせていただきます。【事務局より】の記載案の3行目でございますが、代謝活性下系非存在下で認められたと、こちらで文を一度切らせていただきまして、代謝物I及びLにおける遺伝子突然変異試験の疑陽性については復帰突然変異試験で陰性の結果であったこと。代謝物Iにおける染色体異常試験の陽性については小核試験において陰性の結果であったことから、いずれも生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというような記載案を御検討いただければと思ひます。

最後に御報告になりますけれども、評価書案を修正させていただいた点といたしまして、42ページをお願いいたします。今回新たに公表されましたEFSAの評価資料におきまして、ARfDが変更されております。前回まで、41ページの2001年の結果におきましては、ARfDの設定の必要なしとされていたものでございますけれども、今回はラットの発生毒性試験に基づく2 mg/kg体重と設定されておりましたので、そちらは資料のほうを反映させていただいております。

説明は以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

幾つか問題点がありますので、順番に議論したいと思います。まず最初に中島先生からコメントをいただきまして、動物の中ではMはできないだろうというコメントをいただきました。永田先生からも中島先生からのお考えを支持しますということで、その点について中島先生に伺いたいのですけれども、Mは動物の中では、まずできないだろうということによろしいですか。

○中島専門委員

7月の時点では代謝物CとLができていることから、できないとは言い切れないと思っていましたが、データをいろいろと見てみると、代謝物Mに相当するものがなさそうということが見えてきたので、できても、とても少ないであろうと思います。

質問があるのですけれども、代謝物Lか、その類似化合物の動物体内動態試験はないですね。

○横山課長補佐

はい。

○中島専門委員

LとMの違いがメトキシと水酸基だけの違いで、その違いだけで毒性が同じかどうかはわかりませんし、Mのほうがより極性が高いですし、もともと極性が高いことを考えれば、体内にとどまりにくいであろうと考えられます。とすると、とても判断に悩むのですけれども、親のもともとの極性が高いものでも吸収率が70、80あったというデータを考えれば、Mもどうかなと思うのですけれども、山添先生、どうですか。とても極性は高く、体内にはとどまらないだろうと思いますが、悩みます。

○三枝座長

山添先生のお話を伺う前にちょっとまとめたいのですけれども、今のお話からすると、Mは多分できないだろうと。できたとしても体内にとどまることは余りないだろうという、そういう考え方でよろしいですか。

○中島専門委員

そう思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生のお答えをいただく前に、増村先生に伺いたいのですけれども、このLとMが類似しているということで、Lに遺伝毒性があるかどうかということについて、太田先生のコメントからでは、まず心配ないだろうということですが、増村先生、この点はいかがでしょうか。

○増村専門委員

Lについてですけれども、評価書の37ページの代謝物Lのところに試験リストがあるのですが、これは全部、海外評価書からのものだと思いますが、*in vitro*の遺伝子突然変異試験、2試験で-S9で擬陽性という結果になっています。原文というか、もとの報告書ですとequivocal resultということで、実験したラボの判断基準としては陽性ではないのだけれども、そのラボの判断基準がどの程度信頼できるかというところも踏まえて、一応統計学的に数字が出ているので、最終的には陰性にはしないでequivocalという判定ということだと思います。

疑陽性の場合、通常、陰性寄りとは言わないですけれども、陽性にはとらないというのが一つ。あと、太田先生の意図を想像するに、全ての疑陽性が出ている試験は-S9なので、もしこれが陽性の懸念があるのであれば、例えばDNA直接反応性があるものとして想像されるのだけれども、Amesテストは複数試験で全部陰性です。そういう懸念もAmesのほうからは否定できるのではないかとということも考慮されていると思うので、私は全部見たときに陰性及びequivocalのデータしかなくて、陽性のデータがないので、遺伝毒性はないという判断をしてもいいのではないかと考えています。

○三枝座長

ありがとうございます。

次に量的な問題で田村先生と中山先生に伺いたいのですけれども、だいの試験で20ページの表10のところで先生が御指摘になったのは、7日で9.8%で0.038ですか。30日で15.1%で0.0205。このへんが挙げたと思うのですけれども、これは確かに残っているのですが、100日のところで検出されていないというのは、このだいを例えば、ヒトが食べる場合などを考えた場合に、ほとんど残っていないと考えてもいいのか。そのへんを伺いたいです。要するに暴露というか、散布した後の日数と考え合わせると大分減ってくるのではないかとというようなことを、この表を見ながら考えたのですけれども、いかがでしょうか。

○中山専門委員

このだいの茎葉は動物の飼料にしたりとか、そういうことはあるのですか。

○姫田事務局長

まずしないです。とうもろこしだとホールクロップで全部食べてしまいますけれども、だいはしないと思います。だいで使うのは本体と、だいの殻、油をとった、だいのかす。ひょっとしたら、だいの茎葉ではなくて、殻ですね。それは可能性としてはあ

ります。

○三枝座長

これが僅かか、僅かでないかというところですけども。

○中山専門委員

17ページの表8にも、とうもろこしでMで30日とか出ているのですけれども、多分これは微量なのですよ。TRRは値としては高いけれども、絶対量としてはそんなに高くないというか、非常に微妙。類縁体Lに遺伝毒性の可能性があるというのは、私はかなり気になったのですけれども、今のお話だとそんなになさそうだと。確かにそうなってくると、今のお話を聞いていて、そんなに気にしなくてもいいのかなと思直したところではあります。

○田村専門委員

今の御質問からすると、可食部という言葉を使っているのではないかと思います。可食部にどのくらい残留するかというものです。少なくとも、だいたひに関してはそんなに残っていない。とうもろこしに関してはパーセントということと言うと残ってはいますけれども、絶対量からすると測定できたのかなという気がするぐらい微量ですが、検出限界値以下ではないかなという気もするぐらい少ないということです。

○中山専門委員

試料の量が多かったかもしれないですね。

○田村専門委員

サンプル量の濃縮率が高かったのかもしれない。量的には残っている場所としては、実験データとしては可食部にはそんなに残っていない。とうもろこしだと可食部に残っている可能性もあるのですが、絶対量は非常に少ないです。％TRRで出すと大きいということです。化合物から言うと、LとMは随分違うと私は思います。なぜかと言うと、-OHになっているので水素結合のほう格段に変わってきていますから、先ほどこれは増村先生からDNAに直接作用するということだったのですが、水素結合のことを考えると、素人ですけども、よりDNA、水素結合はしやすくなっているのがMかなと思います。

ただし、OHはついているので、体内でコンジュゲートされるということを考えると、もしかしたらMのほうが早いかもしれませんが、それは素人なので、よくわかりません。ということで、LとMに関しての同等性に関しては、水素結合の仕方は全く違って来るだろうなと私は思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

そこで山添先生に伺いたいのですけれども、今のLとMの関係はいかがでしょうか。

○山添委員

動物体内の代謝物の排泄のデータを見ていくと、資料Ⅸの20と21ページを御覧いただきたいのですけれども、ここに唯一その脱メチル体に関するものの代謝のデータがあるのが、

このIXの20と21です。そこでCという化合物がございます。それは21のほうを見ていただくと一番下の右のほうにあって、もとの化合物が脱メチル化された代謝物がCと呼んでいます。そこでメトキシのところは飛んでいる代謝物があるのです。

この代謝物がどういうふうに出されているかというのを見ると、少量の投与のときには全く検出されていません。それで2,000 mgという高い投与量のときに初めて検出されていて、これは上下で上が尿、下が糞ですが、そのCとLのところを見ていただくとわかりますが、LとCはいずれも低いパーセンテージで出てくることがあります。低い投与量で出てこないということは、一番考えられる原因としては、これは吸収された後に肝臓等の生体組織が代謝したのではなくて、実は腸内細菌が代謝をして出てきているために、こういうふうなパターンをつくっている可能性の場合が一番確率的には高いということになります。

同様のことを考えると、実際にはLが入ったとしても脱メチル化をして、Mができるという確率は、極性も下がっていますから、つまり水溶性に行っていますから、さらに確率的には脱メチル化の確率が通常の場合は下がると思います。そうすると仮にLが入ってもMに生体の中でのなるといえることはないので、Mはできていないということと一致するわけです。動物の体内でできてこないということになります。

もう一つ、植物のデータ等を見ていくと、実際のところのデータを見ると、土壌の中でよくこのMができています。逆に言うと、土壌に分解されたMを植物が吸収して、それをためている可能性も考えなくてはならないということになります。そうすると、代謝のパターンとしては、もとの化合物から切れて分解をして、植物の体内でできているという可能性も確率的には少ないのではないかとこのように思います。

そうすると、その吸収率にもよるのですが、植物としてもたくさん吸収することは、分解された後ですので、少ないだろうということが一つある。ただ、実際に検出されていますので、植物を食べた場合の可食部を摂った場合に、微量のものが我々の体内に入る可能性はあることはあると思います。

ただ、恐らく先ほど田村先生もおっしゃったように、水酸基があるとグルクロン酸抱合等の抱合を受ける可能性があるとするれば、仮に入ったとしても速やかに出ていくだろう。もともと極性が高いという可能性から考えると、仮に入ったとしても蓄積する可能性は非常に低いと考えます。もともと入ってくる量が少ないということですね。そうすると、そのものが組織等にとどまったり、あるいは何らかの作用をするだけの量ができるかどうかを我々が判断をすればいいのではないかと。生理作用を持つ量が我々の体に入るかどうかを考えればいいのではないかと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

各専門の先生方から御意見を賜りまして、まとめますと、親化合物が入ったときに代謝物Mは、動物の体内では、まずできないだろうというのが一つあります。植物のほうで、

いわゆる可食部というところを考えたときに、そこからヒトあるいは動物のほうに入ってくる量はごく僅かであろうということも想像されます。遺伝毒性が懸念されるというふうに指摘されていましたがLという、これは動物のほうでもできるのですけれども、それについての遺伝毒性はまず心配ないであろうとコメントをいただきました。

そういうことを考えますと、このチフェンスルフロンメチルを農薬として考えて、私たちの暴露ということを考えれば、親化合物だけを暴露評価対象物質としてもいいのではないかと考えますが、先生方はいかがでしょうか。

中島先生は何かありますか。

○中島専門委員

結構です。

○三枝座長

田村先生はいかがでしょう。

○田村専門委員

私は中島先生に同意します。動物代謝の先生の御意見にと書いていましたけれども、今の山添先生の御指摘に納得いたしましたので、賛同いたします。

○三枝座長

中山先生はいかがですか。

○中山専門委員

私も山添先生の御意見に賛同します。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私はそもそも親化合物だけでいいのではないかと考えていたのだけれども、事務局から送られてきた案にコメントを書きましたが、案というか、この評価の書き方ですね。前回、Mは僅かであるとは言えないという結論になってしまったから、それは僅かであると言えないのであれば、それは暴露評価対象でしょうと。そこが今、山添先生が言っているように、実験のデータとしては僅かであると言えないとしても、体内に入ってくる量としては僅かであると言えるのかどうかという部分はどうかという。Lの結果からMの毒性を必ずしも推測はできないと思うのですけれども、遺伝毒性の先生方に遺伝毒性に関してはないだろうという結果だと判断していただいているので、そういう意味では、そんなに大きくは変わらないかなとは思いますが。

一番はMがどれくらい体内に入ってくる可能性があるかですね。だいたいの試験は、私はわからないのですけれども、植物体と書いてあるのは豆のところではないのですね。

○田村専門委員

訂正しておきますけれども、20ページを見ていただくと、斜線は残留成分の同定は実施

されなかったということですね。なかった、ではないのです。

○小野専門委員

残留量が少ないから。

○田村専門委員

だろうということです。NDではない。悩ましいところです。

○堀部課長補佐

1行目の注のところと4行目を合わせ読みしていただくと、小野先生が今おっしゃったように、残留量が少ないから同定ができなかったと。三段論法で申し訳ないですけども。

○田村専門委員

そこだけは訂正しておきます。

○三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生はいかがですか。

○納屋座長代理

私はMを外すという御提案に賛成です。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

私もMを外すということでいいと思います。

○三枝座長

義澤先生はいかがでしょう。

○義澤専門委員

それで結構です。

○三枝座長

増村先生、それでよろしいでしょうか。

○増村専門委員

2点コメントをさせてください。まず遺伝毒性について、Mのデータはありませんので、Lからの類推についてのコメントはできません。それが1点。

あと、35ページに事務局からの記載案でいただいたものについて、先ほど記載案のさらに表現の修正について読み上げていただきましたけれども、読み上げていただいた案で結構だと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、先生方、Mを入れないということで御同意いただいたようですので、38ページの案①を採用するということをお願いいたします。よろしいですか。

そのほかにADIとかARfDについては前回議論したとおりのままでよろしいと思いますので、事務局のほうで文章をまとめていただければと思います。

これで、今日の審議は終わりでよろしいですか。

○横山課長補佐

剤の審議は以上です。ありがとうございました。

フルオピコリドなのですけれども、かなりいろいろ修正、御議論をいただいた部分がありますので、こちらについてはもう一度メールでお送りして御確認をいただいてもよろしいでしょうか。チフェンスルフロンメチルのほうは、今日御了解いただいたので、事務局で整えて幹事会に上げるということでもよろしいでしょうか。

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございました。

○堀部課長補佐

あとは資料5と6だけなのですけれども、先ほど5はちらっと審議の際に御説明させていただきましたように、畜産物の暴露評価対象物質に関する考え方を少し幹事会で整理していただきましたので、そちらを御参考までに配らせていただきました。

資料6ですけれども、これはさらに形式的な話です。農薬専門調査会はこれまで座長のサポートをしていただく方の立場を副座長と呼んでいたのですけれども、他部会との並びが余りにも悪く、他部会はみんな座長代理と言っているのに、なぜか農薬専門調査会だけは副座長だったという歴史的に何か深い背景があるようでしたが、担当の補佐として余りにも気持ちが悪かったので、幹事会で直させてくださいとお願いをして、ついこの間から副座長ではなく座長代理という呼称を使わせていただくことにさせていただきました。

事務局からは以上です。あと日程だけです。

○横山課長補佐

日程です。本部会につきましては、次回は11月6日金曜日、幹事会につきましては、10月22日木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。

議事は以上になります。

○三枝座長

どうぞ。

○高木専門委員

すみません、1点だけ蒸し返してよろしいですか。先ほどのMの変異原性に関するのですが、よく化審法とかだとコンピュータで変異原性の有無を*in silico*でやっているのですが、そういったことを導入するというのも一つではないかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。事務局、よろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

多分、私の右に座っている方が考えていると思います。

○高崎評価調整官

振られましたので簡単に申し上げますと、評価技術企画室というのが10月1日から始動いたします。そこではQSARとか*in silico*手法を評価に活用する方法を検討してまいりますので、いただいた御意見は今後検討してまいりたいと思います。ありがとうございます。

○三枝座長

以上で本日の審議を終わりたいと思いますけれども、先生方から何かございますでしょうか。どうぞ。

○増村専門委員

すみません。つけ足しのつけ足しで、今の*in silico*絡みですけれども、既に今回のEFSAの資料の代謝物のデータの中に*in silico*でデータが出ているものについては、遺伝毒性のパートの中に含まれております。こちらの評価書のほうには一応入っていないですけれども。

○三枝座長

どうもありがとうございます。事務局、ますます大変かもしれませんが、よろしく願いいたします。

それでは、本日の専門調査会はこれで終わりたいと思います。どうもありがとうございました。