

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第47回会合議事録

1. 日時 平成27年7月24日（金） 14:00～16:11

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、納屋副座長、太田専門委員、小野専門委員、田村専門委員、中島専門委員、永田専門委員、中山専門委員、八田専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

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、進藤技術参与、河野技術参与、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3-1 フルオピコリド及びジクロベニルの共通代謝物（2, 6-ジクロロベンズアミド）について

資料3-2 フルオピコリド評価書（第2版）（答申版）

資料3-3 ジクロベニル評価書（答申版）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 ビシクロピロン農薬評価書（案）（抜粋）（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、時間になりましたので、ただいまから第47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、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、お願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方11名に御出席いただく予定です。中山先生については5分ほど遅れるという連絡が入りました。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その報告をさせていただきます。このたび新たに委員に就任いたしました吉田委員でございます。

○吉田委員

7月から参りました吉田です。引き続き、どうぞよろしくをお願いいたします。

○横山課長補佐

また、ほかに本日は欠席でございますが、佐藤委員、山添委員、石井委員、村田委員が再任です。委員長には佐藤委員、委員長代理には山添委員が就任しております。また、新たに堀口委員が委員に就任しております。

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、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、よろしく申し上げます。

それでは、事務局より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として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、チフェンスルフロンメチル農薬評価書（案）。

資料3-1としまして、フルオピコリドとジクロベニルの共通代謝物についての説明資料。

資料3-2として、フルオピコリドの評価済みの評価書。

資料3-3が、ジクロベニルの評価済みの評価書を御用意しております。

資料4といたしまして、論点整理ペーパー。

資料5として、ビスクロピロンの農薬評価書の抜粋です。この点につきまして、幹事会で審議がございまして、こちらの内容について報告させていただきたいと考えております。紙でお配りしている資料については以上でございます。

また、机上に今日はタブレットを御用意しております、こちらにチフェンスルフロン

メチルの報告書を入れております。使い方につきましては、後ほど説明させていただきたいと思います。

資料につきまし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、資料はよろしいでしょうか。

それでは、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」に基づいて必要となる、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、本日の議事に関します先生方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、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

先ほども事務局から御説明がありましたけれども、本日から資料の一部をタブレットで見るといいますので、事務局のほうから操作方法について御説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

では、評価書案の御説明の前に、新たに用意させていただきましたタブレットについて簡単に説明をさせていただきます。食品安全委員会では今年度よりタブレットを利用したペーパーレス会議の実施に取り組むこととなり、試行的ではありますが、まずは試験報告書等の資料をタブレットにて御覧いただくことにいたしました。

今の状態ではネットワークへの接続はできず、一台一台が独立した形になっておりますが、今後はシステムを導入して会議室内のタブレットを全て連動させて、同じ画面を見ることができるようにするなどの利便性向上にも取り組んでいく予定でございます。本日御使用いただきまして、使い勝手等、御意見がございましたら、会議の後でも結構ですので、お聞かせいただければと思います。

では、御存じの先生方もいらっしゃると思いますが、タブレットの取り扱い方法を簡単に説明させていただきます。

既にタブレットの電源が入っておりますので、下にある丸いボタンを押していただくと、画面が表示されます。画論を指で左から右になぞっていただきますと、ロックが解除されます。画面の右下に*iBooks*というオレンジ色のアイコンがございますので、それを押していただきますと、今回の剤の報告書が一とお入りしております。

画面の一番上に全てのブックという青い文字があつて、その下にタイトルという部分が今は青くなっていると思うのですが、問題はございませんでしょうか。そうしますと、番号順に報告書が表示されるような設定になっております。報告書を御覧いただくときは、該当の報告書のタイトルをタッチしていただくと報告書が開くようになっております。

ページ数が多いものの場合ですけれども、例えば画面を下から上になぞっていただいて、一番下に毒-22という報告書があると思うのですが、そのタイトルを触っていただくと94ページが中にごございます。では、何ページをとという場合に、1枚ずつめくっていくと大変なのですけれども、一番下の列に小さなページがたくさん並んでいる列があると思うのですが、ページ番号の下です。そこをタッチすると大体の場所が表示されるようになっていきます。適宜使っていただければと思います。大丈夫でしょうか。

報告書で別なものを見るような場合には、まず一旦閉じていただくのですけれども、画面を指でつまむようにしていただくか、あるいは画面左上に書いてあるライブラリという文字を押していただくと、元の画面に戻るようになっております。

何か御不明な点はございますでしょうか。もし使っていただいている最中、何か問題などがございましたら、会議途中でも御遠慮なく事務局までお声がけください。よろしく願いいたします。

説明は以上です。

○三枝座長

ありがとうございました。

多分、私以外の先生方はみんなよく理解したと思いますので、よろしく願いいたします。

それでは、チフェンスルフロンメチルの審議に入りたいと思います。今日は審議済みの部分が多いので、コメントのところを中心に説明していただきたいと思います。

それでは、齋藤さん、よろしく願いします。

○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。

資料の3ページ、審議の経緯でございますけれども、2013年1月に厚生労働大臣から暫定基準及びインポートトレランス設定の要請に関しまして、評価依頼がなされたものでございます。2013年4月に評価第三部会におきまして御審議をいただきまして、ADIを設定いただいております。審議後、確認事項が出されておきまして、今般そちらの回答に合わせま

して、ARfDにつきましても御検討をお願いいただくものでございます。

7ページ、構造式でございますけれども、27行目の6にお示ししたとおりのものでございます。

9行目の科学名でございます。

12行目、和名につきまして、英名と異なっていたということから申請者に確認をいたしまして、下線部のところを追記させていただいております。

8ページの開発の経緯でございます。本剤はスルホニルウレア系の除草剤でございます。植物の細胞分裂に必要な分岐鎖アミノ酸の生合成に関与するアセトラクテート合成酵素の活性を阻害することによりまして、除草効果を示すと考えられているものでございます。

9ページ、動物体内運命試験でございます。

20行目、吸収につきましては既に審議済みでございます。

10ページの10行目、分布でございます。こちらは審議済みでございますけれども、本文中、16行目、19行目、また表3に関しまして、消化管に関する記述、内容物を含むと確認できたものにつきましては、記載整備のため削除させていただいております。

関連するコメントでございますけれども、12ページをお願いいたします。【事務局より】におきまして、一部の試験群、試験群Ⅲにつきましては内容物を含むか不明であったということから記述を残しておりました。中島先生、永田先生から、内容物が含まれていると思われるので削除しましたとコメントをいただきまして、11ページの表中右下2つでございますけれども、消化管は削除をいただいております。

12ページの5行目から、代謝でございます。こちらは審議後の確認事項が出されておりました。コメントが14ページでございます。確認事項といたしまして、代謝物の分布率の表につきまして、「TLC上の放射能の分布率」と記載されていたことに関しまして、「%TARで記載すること」というコメントが出されておりました。

回答の要約でございますけれども、報告書に記載はなかったということですが、申請者が%TARを算出したものが今回提出されております。報告書に書かれておりました代謝物の分布割合につきまして、未同定の代謝物の割合について記載がなかったということで、それを除外して割合を求めたと推察されるので、%TARは概略の値という旨の回答がなされております。こちらの回答を受けまして、13ページの表4を修正させていただいております。

また、試料の採取時間に関しましても、回答に伴いまして一部修正がされておりますので、そちらのほうも反映をさせていただいております。

永田先生からは回答を了承しますというコメントを頂戴しております。

15ページの2行目から、尿及び糞中排泄試験でございます。こちらは確認事項が出されてございました。

16ページの3行目下のボックスでございます。2,000 mg体重投与群におきまして、尿及

び糞中の排泄率が試験によって大きく異なるということにつきまして、原因を考察することとコメントがなされておりました。回答の要約でございますけれども、試験期間実施年または供試動物の供給元の違い等による吸収能の差など、種々の原因が考えられたということでございますが、原因の特定には至らなかったということでございます。

永田先生からは、ブリーダーが異なるということなので、このような違いはあり得るかもしれないというコメントを頂戴しております。

記載整備の関係で15ページの7行目と8行目でございますけれども、8行目、投与48時間後まで85%TAR以上が排泄されたと当初は記載しておりましたが、一部の試験群が85%に満たないということから見直しをさせていただきまして、修正をさせていただいております。

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。

永田先生、この回答も含めて、コメントをお願いいたします。

○永田専門委員

データがある程度限られた中ということもありまして、メーカーのほうの回答もそれなりのきちんとしたものが示されていますので、私はこれで結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、一部修正していただきましたけれども、そのほかに何かございますでしょうか。

○中島専門委員

ほかには特にコメントはありません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験のほうに進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○齋藤係長

それでは、16ページ、5行目をお願いいたします。植物体内運命試験でございますけれども、中山先生より、全体を通しまして、特に意見はありませんとコメントをいただいております。

7行目から、小麦を用いまして試験が実施されておまして、こちらは審議済みでございますけれども、17ページに記載整備をさせていただいております。

3～4行目にかけてまして、主要な代謝物の追記をさせていただいております。

5～8行目にかけてまして、作物の代謝経路を記載しておりましたけれども、最後にまとめて記載が可能ではないかということで、こちらの各作物における記載につきましては、削除させていただいております。

18ページの6行目から、とうもろこしを用いた試験でございます。こちらにつきましても同様の修正をさせていただいております。

19ページの6行目から、だいずを用いました1つ目の試験でございます。こちらにつきましても先ほどと同様の趣旨で修正をさせていただいております。

21ページ、だいずを用いました2つ目の試験でございますけれども、こちらは審議後の確認事項が出されておりました。

22ページの11行目、ボックスでございますけれども、田村先生から処理0日の植物体中の代謝物[L]の残留放射能につきまして、処理7日後の値と比べると高値であるということについて、その理由を説明することというコメントが出されておりました。

回答の要約でございますけれども、処理7日後の植物体試料中の代謝物[L]が検出されなかった理由は不明ということですが、洗浄液中の放射能とあわせると、7日後は0日より僅かな増加が見られたという旨の回答がなされております。

田村先生からは回答に対するコメントといたしまして、代謝物[L]は増加傾向があるということと、これ以上の回答を求めるのは難しいと判断しましたという回答をいただいております。

記載整備といたしまして、21ページの17行目につきまして、代謝物の追記をさせていただいているということと、22ページの5～10行目につきましては削除をさせていただきまして、植物全体としまして、23ページの2～7行目にかけて、植物全体の推定代謝経路を記載させていただきました。

こちらに関しまして、8行目、ボックス内でございますけれども、田村先生から、取りまとめのとおりで結構ですというコメントを頂戴しております。

11行目から、好氣的土壤中運命試験でございます。

23ページの19行目から、分解物につきまして追記をさせていただいております。

田村先生から、ありがとうございますというコメントを頂戴しております。

以降、審議済みが続いております。

27ページの14行目、精製水及び自然水中光分解試験が実施されております。

17行目でございますけれども、照射した波長の範囲につきまして、修正させていただきます。

33行目の修正につきましても、同様でございます。

28ページの18行目、土壌残留試験が実施されておまして、こちらは確認事項が出されておりました。

26行目のボックス内でございます。洪積土、砂壤土におきまして、親化合物及び代謝物の合計の推定半減期が、ほ場試験と容器内試験で大きく異なる理由を説明することというコメントがなされておりました。

回答の要約でございますけれども、29ページを御覧いただければと思います。ほ場試験におきまして、処理直後から濃度が低かったことによると考えられたということですが、

温度、光などの試験条件が低濃度の主な原因ではないと考えるというような回答がなされております。

田村先生からは回答に対するコメントといたしまして、結局原因は解明できないという回答内容ですが、これ以上の回答を求めるのは難しいと判断しましたとコメントをいただいております。

2行目から、作物残留試験が実施されております。

10行目の【事務局より】でございますけれども、インポートトレランス設定に用いる海外作物残留試験が追加提出されましたので、そちらは別紙4のほうに追記をさせていただきました。

田村先生からは、了解いたしましたというコメントをいただいております。

代謝関係につきましては、以上になります。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

申請者からの回答も含めて、また、事務局からの修文も含めて、田村先生、よろしくお願ひします。

○田村専門委員

今、事務局からの御説明のとおりで結構です。特にございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生、特にコメントはないということですのでけれども、よろしいでしょうか。

○中山専門委員

はい。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、一般薬理以降に進んでいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○齋藤係長

それでは、毒性試験分野に移らせていただきます。先に今回のたたき台でARfDの設定根拠としているところを御説明させていただければと思います。

資料が飛びますけれども、48ページをお願いいたします。単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響といたしまして、ラットとマウスの経口投与によります急性毒性試験を挙げているところでございます。こちらの両試験につきまして、NOAELが得られておりませんが、無毒性量はカットオフ値以上ではないかと考えまして、設定の必要はなしとして作成をしているところでございます。

29ページにお戻りいただきまして、一般薬理試験でございます。こちらは全体を通しまして、三枝先生から担当部分にコメント・異議はないというコメントを頂戴いたしております。

表13の一般薬理試験のICRマウスを用いました一般状態の試験でございます。こちらは結果の概要に記載がございますとおり、1,000 mg体重以上投与群で毛づくろい回数減少、呼吸数増加、受動性の低下等が認められておりまして、無作用量としましては300 mgという結果となっております。

こちらの試験に関しまして、30ページの一番下の【事務局より】でございますけれども、1,000 mg体重以上投与群で種々の影響が認められているということですが、本剤の投与により主に認められた影響は、主に体重増加抑制であったということございまして、強い毒性影響が認められていないこと。また、こちらの一般薬理試験の一般状態の試験につきましては、雄のみを用いた試験であることから、ARfDのエンドポイントとしてございません。

義澤先生、高木先生からは了解ですというコメントをいただいております。

小野先生から、3,000 mg体重投与群におきまして、投与60分後までに2/12例死亡しており、こちらをARfDのエンドポイントとするべきと考えますというコメントをいただいております。ただ、カットオフ値以上なので設定の必要はないという結論は同じです、ということでございます。

1点御検討をお願いしたいのが、1,000 mg投与群におきまして認められた所見をどのように取り扱ったらよろしいか、御教示をいただければと思います。

8行目から、急性毒性試験の実施がされております。先ほど御説明を申し上げましたとおり、ラット、マウスの経口投与試験をARfDのエンドポイントの根拠試験として挙げているというものでございます。

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。

今のところで小野先生のほうからコメントをいただきましたけれども、3,000 mg/kgで死んでおりますが、急性毒性では5,000で死んでいないということもあって、このへんはいかがでしょうか。

○小野専門委員

実験による差はあると思うのですが、こちらの薬理の試験は雄だけというものもありますが、ただ、3,000での死亡は60分以内に2例と報告書に書いてありましたので、この3,000 mgで見られた所見ですね。反応性の低下だとか、体温低下、眼瞼下垂あたりは急性毒性試験で見られた自発運動の減少とかと同様の所見だと思われるので、ここは急性影響ではないかなという捉え方を私はしたということです。1,000をとれというのではなくて、3,000をとったほうがいいのではないかとということです。

○三枝座長

ありがとうございます。

もう一点は、今、事務局からお話がありましたけれども、1,000 mg/kgで毛づくろいの

回数が減ったとか、呼吸数が増えたという症状が出ているということに関しては、義澤先生はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

確かに症状は出ています。影響だと思います。

○三枝座長

500のカットオフ値との比較ということではなかなか難しいかもしれませんが、300で症状は出ていなくて、1,000で出ているということで、これをARfDの対象とするべきかどうかということはいかがでしょう。

○義澤専門委員

難しいところですが、1,000はいいのではないかと。3,000は確かに先生がおっしゃるとおりだと思います。

○三枝座長

小野先生はこの点はいかがですか。

○小野専門委員

私も3,000に関しては、例えばその後のロータロッドの試験とか傾斜板の試験でも3,000で死亡例が出ています。1,000ではそちらは特に、観察項目が違うので一概には言えないですけれども、特に影響は見られていませんので、1,000で見られた所見は呼吸数増加とか、3,000とか、急性の5,000で見られた所見とはちょっと違う所見ですので、こちらは1,000の所見は毒性影響というよりも、影響ではあるのですけれども、毒性影響とまでは言わなくていいのではないかと。3,000で見られた所見に関しては、これはやはり急性の毒性影響と考えるべきだろうと考えています。

○三枝座長

ありがとうございます。

後でまた議論すると思いますけれども、この段階では300というのはARfDの根拠にするには相当でないというようなところで、これはまた後で議論をしたいと思いますので、よろしく願います。

それでは、亜急性毒性試験のほうをお願いします。

○齋藤係長

資料の32ページをお願いいたします。亜急性毒性試験でございます。

3行目から、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験でございます。

15行目、表16に体重増加抑制が認められておりまして、投与0～1週以降に認められているということから、【事務局より】で補足をさせていただいております。7,500 ppmでは比較的大きな差があると思われましたけれども、時間の経過とともに差が大きくなっているということから、単回投与の影響というよりは反復投与の影響と考えてARfDのエンドポイントとはしてございません。

先生方から、了解です、というような回答をいただいております。

33ページの8行目、イヌを用いました試験でございます。

16行目、7,500 ppm投与群につきまして、体重増加抑制が投与0～13週、統計学的有意差がないものですが、認められております。

20行目下のボックスでございますけれども、投与1週目の体重変化としましては、対照群と大差がないと考えられましたため、ARfDのエンドポイントとしてございません。

先生方から、了解しました、というような回答をいただいております。

亜急性毒性につきましては以上になります。

○三枝座長

今までのところでは、事務局の提案を先生方は了解されていますので、結構だと思います。

慢性試験のほうに進んでください。

○齋藤係長

34ページをお願いいたします。2行目から、イヌを用いました1年間慢性毒性試験が実施されております。

9行目、7,500 ppm投与群の雄で体重増加抑制が投与0～26週以降で認められておりますので、12行目下の【事務局より】でございますけれども、補足をしております。1週目の体重変化につきまして、対照群と同等ということでございましたので、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

先生方から、了解しました、というような回答をいただいております。

14行目から、ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。結果が35ページに記載をさせていただいております。

表21の500 ppm以上投与群におきまして、雄、体重増加が投与0～1週以降認められておまして、【事務局より】で補足をさせていただいております。程度が僅かと考えられたということから、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

先生方より、了解しました、という回答をいただいております。

9行目から、マウスを用いました18カ月発がん性試験が実施されておまして、こちらの試験は確認事項が出されておりました。

36ページ、投与344～351日における体重変化が対照群を含めた全ての群で一過性に著しく減少しておまして、試験結果に与える影響について考察すること、というようなコメントが出されておりました。

回答の要約でございますけれども、351日の次の測定時期におきましては、その程度が回復したということ。報告書では摂餌量の減少に起因すると記載されていたということですが、摂餌量の減少に関する考察はなかったということでございます。試験結果に影響を与えるかどうかを検討したところ、体重が回復していること等から、結果には影響しなかったと考えられたという回答がなされております。

【事務局より】におきまして、前回の議論を補足させていただいております。試験実施

上のアクシデントとして給水トラブル等の比較的軽微なものが推測されるが、仮に発がん性の評価を覆すような原因であることが判明した場合などは回答の内容によりまして、取り扱いを再度検討するとされていたものでございます。

こちらの回答に関しまして、先生方から、原因は特定されたとは思いませんが、これ以上の情報がないのであれば、致し方ないということと、発がん性は評価できるというようなコメントをいただいております。

また、こちらの試験は36ページの1行目に続くボックスでございますけれども、雄の7,500 ppm投与群におきまして、投与0～1週以降に体重増加抑制が認められたということから御検討をお願いしておりました。程度が僅かであったことから、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

先生方より、了解です、という回答をいただいております。

慢性毒性/発がん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。

この部分につきましても先生方から、回答は納得できるというような回答を得られていますが、最初の審議に加わっていただかなかった義澤先生、これはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、この部分では先生方から特に異議はありませんので、生殖発生毒性に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○齋藤係長

それでは、36ページの3行目から、生殖発生毒性試験でございます。

八田先生から、全体を通しまして追加のコメントはございません、とコメントを頂戴いたしております。

37ページ、繁殖試験につきましては既に審議済みでございます。

23行目のラットを用いました発生毒性試験でございます。

25行目から、交尾を確認した日が妊娠1日でありましたので、そちらがわかるように事務局にて修正をさせていただいております。

28行目、母動物におきまして、800 mg投与群におきまして、投与24時間後に体重増加抑制が認められております。

このことに関しまして、38ページ、【事務局より】を記載させていただいております。

①でございますけれども、投与開始24時間の体重増加量は対照群4.1 gに対しまして、800 mg投与群では1.7 gということでした。統計学的有意差が認められず、抑制の程度が僅か

と考えましたので、ARfDのエンドポイントとはしてございませんでした。

納屋先生からでございますが、通常であれば、この程度の変化はARfDの根拠にしないのでしようが、妊娠7日以降は毎日体重測定をした上で申請者自身がこの変化を検体の影響と認めていることから、これはARfDのエンドポイントと考えるべきでしょう。部会で議論をしたいと考えます、というコメントをいただいております、こちらは御議論の結果によりましては、200 mg投与群がARfDに関するNOAELとなる可能性があるということでございます。

また、納屋先生のコメントの中ほどですけれども、原著に関するコメントをいただいておりますので、タブレットを使って補足の説明をさせていただければと思います。タブレットをお手元に御準備いただければと思います。こちらは上から見ていただきまして、抜粋という括弧でくくっております毒-16、ラット催奇形性というファイルを御参照いただければと思います。

こちらは先生から御指摘いただいた体重に関する記述を抜粋したファイルでございます、こちらにおきまして、体重増加抑制に関しまして、PDFの2枚目のページですけれども、eのところ、maternal body weight gainのところでございますが、中ほどに800 mg投与群で統計学的有意差がないが抑制が認められたということで、実数値としまして4.1 g vs 1.8 gという記述がございます。こちらに対応する表がどこにあるのかといったことが御趣旨だったと思います。

1ページ、スライドしていただきまして、報告書のページ番号としては76と示されているものでございます。こちらは対照群の体重値の測定結果でございます。測定日ですけれども、妊娠1日、妊娠7日以降は1日以降に測定しているというものでございます。こちらの7日の平均のところ、238.6と記載がございまして、その次の8日のところが242.7ということで、こちらを引きますと対照群の増加量、1日で4.1 gというのはこちらの数値から算出したのではないかと考えられます。

もう1ページ、右にスライドいただきまして、こちらは85ページと記載されているものですが、こちらは800 mgの結果でございます。7日と8日の平均値を引き算していただきましてと1.7 gということですので、こちらの値からとったのではないかと推察しております。

もう1ページおめくりいただきますと、体重の変化量として示されておりますが、こちらですと間隔が7～9日ということになっておりますので、これ以外に該当するような数値は見つけられなかったということでございます。補足の説明は以上になります。

それでは、評価書案にお戻りいただきまして、38ページをお願いいたします。【事務局より】の②といたしまして、200 mg投与群の雄の胎児数減少（性比の変化）が認められておまして、こちらに関しましては母動物への影響は認められない用量であったということですが、単回投与によって生じる影響とは考えがたいと考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

納屋先生より、了解です、という回答をいただいております。

③といたしまして、EPAでは腎乳頭が小さい胎児の発生頻度増加を根拠に13～49歳の女性に対するARfDを設定しておりますが、単回投与で生じるとは考えにくく、conservativeなエンドポイントであるとされております。評価書案たたき台としましては、母動物で体重増加抑制が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してございません。このことに関しまして、納屋先生から了解しました、という回答をいただいております。

5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。

13行目下の【事務局より】でございますけれども、妊娠7～9日に直交多項式（用量相関性）で有意な体重減少が認められておまして、増加量につきましては対照群4gに対しまして、650mg投与群で-36gでございました。投与初期に体重減少が認められておりますけれども、対照群におきまして、妊娠15～17日の結果でございますが、-11.1gと体重の変動は認められていること。また、Dunnettの検定では有意差が認められなかったことを勘案しまして、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

納屋先生からのコメントでございますけれども、原著を確認したところ、この試験では3日ごとの体重測定ですが、妊娠7～9日における体重推移から650mgで単回投与の影響があるように思いますというコメントをいただいております。こちらはARfDの単回投与による影響となりますと、ARfDのNOAELにつきましては、先ほどのラットと同様に200mgという値が出てくるということになります。

生殖発生毒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。

納屋先生にコメントをいただきたいのですけれども、今日のキーマンになるであろうと思われまので、よろしく申し上げます。

○納屋副座長

ラットの発生毒性試験は予備試験で最初にやられていて、300mgと600mgの2用量でやっていて、その両方とも影響はないから、本試験の最高用量を800としたということで、本試験の最高用量に根拠がないのです。その結果、最高用量の初回投与だけで体重増加抑制があるよね、という形です。なので、もうちょっと予備試験を丁寧にやっていたら、800を最高用量にする根拠がもうちょっとあったら、その根拠がなく、えいやで800を選んでやって何も出なかったから、苦し紛れに最初の初回投与の影響があるから、これをその最大耐量と考えてよね、という実験結果なのです。

通常であれば、この程度の変化というのは、私は急性参照用量のエンドポイントにはしないのですけれども、この試験はそういう不誠実な用量設定の結果、こういう結果が出て最高用量の妥当性を言おうとしているから、それだったら、やはりここはとらなければね、ということです。この試験についてはそうです。

それから、ウサギのほうは毎日体重測定をしているわけではないのですが、最初の3日

分の変化を見ると、母動物の体重増加抑制があるよねということで、単回投与による急性影響と見るとすれば、ウサギもラットも発生毒性試験の最高用量はARfDの根拠になりますね、ということです。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

私は、事務局の根拠がいっぱい書いてあるのにだまされたという言葉はよくないのですが、非常によく調べてあるなと思って感心して、そのとおりでございますと申し上げたのですが、ラットの①のほうは納屋先生さすがといたしますか、よく細かく見られたなと感心したのですが、納屋先生のコメントのところで①の下から3行目で、毎日体重測定をしていますので、急性参照用量ということを考えるときは妥当なやり方ですね。それ自身で差を申請者が認めておるといふところは大事なところかもしれないけれど、だったら認めてあげたらいいのではないかと。それは逆に少し意地の悪い感じのやり方なのかもしれないのですが、向こうがそう提案してきて、それを認めろと言うのであれば、それは別に積極的にこれを科学的に意味がないデータであると言って棄却する理由はないと思います。なので、ここに関しては、それはそれで採用してもいいのかなという気がしました。ただ、ここは私は気がつきませんでしたので、納屋先生の主張に従ってということです。

ウサギのほうですけれども、ここは微妙で、減っているところで、例えばグラフなどで書いてみても、ぼんと落ちてくるころなのだろうと思うのですが、検定をどう捉えるかですけれども、納屋先生はいかがですか。有意差が出ていなくて採用すべきなのかということで、いつもめめますね。その解釈だけだと思います。

○納屋副座長

ウサギのほうの最高用量の体重増加量の変動に関しては、統計学的な有意差がないというのを根拠にして、それはそれでいいかなと。だから、こちらはエンドポイントにしなくてもいいのかなと思います。生物学的な意味があるかもしれないけれども、いずれにしても、この化合物はいろいろな試験で見て、最高用量での体重増加抑制の程度は非常に弱いので、余り問題にならない。ウサギの発生毒性試験は根拠から外してもいいのかなと思います。

ただ、ラットは外してしまうと、これは現行のガイドラインから言うと、最高用量でも出ていないから、試験をやり直しておいでということになってしまうので、申請者もそれはお困りでしょうから、こちらのほうはARfDの根拠にすればいいのではないかとということです。

対照群4.1で最高用量が1.7 gで有意差がないよと言っていますね。本文も御紹介いただ

きましたけれども、その根拠がどこにも書いていない。一生懸命、Appendixのデータから探して、こうではないかと事務局が汗をかき必要は本当はないのです。そういうことはきちんと報告書の中に入っていて、統計結果も出ていなければいけないのです。それが統計の結果も出さずに、こういう数字も事務局が汗をかかなければ見つからないようなやり方で本文中に書いてくるということ自体がけしからぬことです。

私もそうではなかろうかなとは思っていたのですけれども、やはりそうだったねということで、これは議事録に残りますから、資料が公開されたときには、しっかりと申請者の方は反省してほしいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生も納屋先生も、この200をARfDの根拠にしてはいかがかということですが、小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

同意いたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生はいかがでしょう。

○義澤専門委員

おっしゃるとおりです。

○三枝座長

八田先生、よろしく申し上げます。

○八田専門委員

結局また統計の話に戻ってしまうのですが、ラットのほうも結局は何か有意差があるのかないのかがよくわかりませんが、こちらを採用するときには統計学的な扱いについて、これとウサギのほうと実際は同じですね。こちらだけを採用するとき、何か根拠はこの中で言うておこななくてもいいものですか。申請者が毒性だと言って、認めてくれと言っているのを認めますというのが一つだと思いますけれども。

○三枝座長

吉田先生、お願いします。

○吉田委員

今、統計のことになっていますが、これはウサギの体重について統計をかけているのか、ウサギの体重増加量について統計をかけているのか、どちらなのか。と申しますのは、今、納屋先生が御指摘なのは増加量のところですね。

○三枝座長

事務局、わかりますか。

○横山課長補佐

今、抄録に載っているのが抄録の8の148ページで、変化量についてはやってあることがすぐにわかりまして、それを基づいて記載したのですけれども、報告書のMaterial & Methodのところを見ると、Body weightについても統計処理がしてあるという記載があるみたいですので、その点はすみません、少し確認させてください。

○吉田委員

最後まで申し上げなくてすみません。せっかくタブレットがあるので、タブレットを使ってウサギのところを見ていましたら、18ページ、ウサギの催奇形性試験、Table 4ですね。Body Weight Change。これはweight gainの差ですね。そうなりますと、私は納屋先生の御説明をすごく納得して聞いていて、やはりこの7~9は1回がたっと下がっているように見えるなと思っていたので、ラットの催奇形性試験はけしからぬかもしれないですけども、全体のプロファイルとしては弱い体重増加抑制がある剤のように見受けたので、これはどうなのかなと思って拝見をしておりました。

○納屋副座長

吉田先生、どうもありがとうございます。この表から見ると、7から9にかけては650 mgは-36 gで有意差ありということになっていきますので、統計学的な有意差ありはもう全部とりあえずファーストスクリーニングとしては取り上げようということになりますから、ここも根拠の一つにしていいいのかなど。私はさっき有意差がなければ仕方がないということをお申しましたけれども、有意差があったので、こちらと一緒にしたらいいですね。そのほうがいいと思ひまして、先ほどの発言を訂正させていただきたいと思ひます。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、ラットの試験もウサギの試験も200 mg/kgがARfDの対象になるということで考えたいと思ひます。それでよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のほうに進んでいただけますか。

○齋藤係長

それでは、資料の39ページをお願いいたします。

2行目から、遺伝毒性試験でございます。

太田先生から、追加コメントはありません。

増村先生から、遺伝毒性については審議済みであり、本剤は遺伝毒性なしと判断します。追加のコメントはありません、とコメントをいただいております。

遺伝毒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。

全ての試験が陰性で、両先生も特にコメントがないということなので、ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思ひます。よろしくお願ひします。

○齋藤係長

資料の41ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

7行目から、動物代謝のところでございます。本文中との整合性を再度確認いたしまして、事務局にて修正をさせていただいております。

10行目から、尿及び糞中の代謝物につきまして、記載が重複していたということで、中島先生にまとめていただくよう修正をいただいております。

13行目から、植物体内運命試験の結果でございます。10%TRRを超える代謝物としまして、B、E、F、H等、種々認められております。

15行目から、削除をしている部分がございますけれども、こちらにつきましては当初、植物のみに認められた代謝物につきまして、可食部では僅かという旨を記載していたものでございます。暴露評価対象物質のガイダンスを再度確認いたしまして、飼料用として利用される部位も検討対象とされているということから、今般、41ページの23～27行目にかけて、修正案を作成させていただきましたので、こちらのほうを御検討いただけないかと考えております。

23行目からの修正案でございます。植物のみに10%TRRを超えて検出されました代謝物H、J、K、Mのうち、代謝物Jにつきましては大麦を用いた作物残留試験で定量限界未満でございました。代謝物H、K、Mにつきましては【事務局より】で補足をさせていただいております。

こちらの3つの代謝物につきましては、作物残留試験の結果がございませんが、代謝物HとKにつきましては、植物体内運命試験における残留量が0.01 mg/kg以下であること。代謝物Mにつきましては、だいずを用いた植物体内運命試験におきまして、最大0.0237 mg/kg認められておりますが、こちらの試験の処理量につきましては、ほ場使用量を上回る量で実施されているということから、残留量は僅かではないかと考えまして、そのように取りまとめをさせていただいております。また、代謝物Mは*o*-脱メチルトリアジンアミンでございますが、ラットで検出されていないものの、チフェンスルフロンメチルの*o*-脱メチル体（代謝物C）が認められていることから、ラットにおきましても代謝物Cのスルホニルウレアの開裂によりまして、代謝物Mが生成する可能性はないか、先生方へ御検討をお願いしておりました。

26行目のまた以降の親化合物の急性毒性は弱いということも補足として追記をさせていただいているところでございます。

中島先生からのコメントでございます。Mの生成につきまして、可能性はあると思いませんという回答をいただいております。抄録IX-10の表中でJとMに動物と記載されているのは間違いでしょうかとコメントをいただいております。こちらの抄録の記載でございますけれども、代謝物一覧表といたしまして、申請者のほうで取りまとめている資料となっております。代謝のマップ等が出てこないということから、再度申請者に確認をいたしましたところ、IX-10の記載につきましては誤記であったという回答がなされております。

42ページ、田村先生からのコメントでございます。代謝物HとKにつきまして、残留量が0.01 mg/kg以下という記述に関しまして、代謝物の残留量はそれを超えているのではないかというコメントをいただいております。再度、評価書を見直してみましたところ、HとKに関しましては恐れ入りますが、トウモロコシのKの0.0105 mg/kgと思われます。先生の御意図と異なっておりましたら、御教示をいただければと考えております。

また、田村先生から対応案といたしまして、可食部で検出限界値未満としてはいかがでしょうか、という御助言をいただいております。こちらにつきましても恐れ入りますが、先ほどの修正案につきまして、御検討をお願いできないかと考えているところでございます。

2つ目の代謝物Mにつきまして、動物体内運命試験との関係で処理するのであれば、代謝物Lからの脱メチル化も考えられるということ。また、代謝物Mにつきましては速やかに抱合化されるのでしょうか。この点は動物代謝の先生方の御意見に従いますというコメントをいただいております。

括弧書きとしまして、ほかのスルホニルウレア系除草剤の動物体内運命試験で同化合物が検出されているとよいのですが、というコメントをいただいております。幾つか参照してみた限りではございますが、合致するものはなかったという結果でございます。

以上、暴露評価対象物質の書きぶりにつきまして、御検討をお願いいたします。

急性参照用量につきましては、48ページのエンドポイントを取りまとめた表がございませけれども、こちらに先ほどの御議論の結果、ラットの発生毒性試験、ウサギの発生毒性試験を追記させていただくということと、マウスを用いました薬理試験から一般症状を追記させていただきまして、薬理試験に関しましてはLOAELが3,000、NOAELが1,000ということで追記をさせていただきたいと思っております。

一番小さい値といたしましては、ラット及びウサギのNOAELの200ということになりまして、安全係数100で差し支えないようですと、ARfDが2となるということでございます。

食品健康影響評価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。

植物体内運命試験の結果を含めて、田村先生から御懸念が出されましたけれども、これはいかがでしょうか。

○田村専門委員

ここにコメントさせていただいているように、実際に使うのは界面活性剤と一緒に使いますので、残留量についてはむしろ界面活性剤を使ったデータで数値を確認なさったほうがいいのではないですかという1つ、コメントです。そうすると超えているものがあるのではないですかという趣旨だったと思っております。あるのですよね。あったような気がしたので書いたのですが。

○横山課長補佐

HとKなのですけれども、0.0105だったので0.01以下にしてしまいました。すみません。その0.01近傍またはそれ以下と解釈をしてもいいのではないかと、事務局のほうでは考えさせていただきました。

○田村専門委員

いつも事務局の方が苦勞なさって書いていらっしゃるので申しわけないのですが、そのとおりで結構です。

○三枝座長

田村先生から御提案の、残留量が検出限界未満という表現は使ってもよろしいですか。

○田村専門委員

これは検出限界未満ではないのだと思います。検出限界未満で数字を入れたらいかがでしょうということ御提案させていただいたのですが、先ほどおっしゃったようにトウモロコシに関しては可食部だけではないですね。だいたいだったらよかったですけれども、トウモロコシも入っているので難しいかなということ。

それと検出限界値が記載されていなかったかなと。アメリカのほうに載っていたのかなと思いますけれども、いずれにしても可食部という表現では、今回は逃げられないということ。すみません、その点に関しては間違いです。

○三枝座長

そうしますと、事務局のこの表現ではいかがでしょうか。

○田村専門委員

この定量限界未満と書くのであれば、定量限界値を入れなければいけないですね。場合によっては作物残留試験の場合は0.02 mg/kgという、たしかそういう数字があったのだと思います。全てが0.01ではなかったのではなかったですかね。

○三枝座長

ボックスの3行目のところですか。0.023。

○田村専門委員

事務局の御提案だと定量限界未満と書いてあるので、そうであれば、数値を明記したほうがいいのではないですかというのが、私は数字を入れてくださいと書いているのですが、ここにはやはり幾らだという数字を入れたほうがいいのではないですかというコメントです。

○横山課長補佐

今、定量限界の御意見をいただいたのは、Jの件ですね。評価書の41ページの25行目の「定量限界未満であり」というところは、代謝物Jは大麦を用いた作物残留試験で定量限界未満でありということなので、代謝物Jは国内の作残でだけ定量しておりまして、定量限界0.01となっておりますので、その数字を入れてよろしいですか。

○三枝座長

田村先生、それでよろしいですか。

○田村専門委員

はい。その次、残留放射能は僅かであったという、これも数字が必要だろうなと思います。

○三枝座長

そうですね。具体的な数字があったほうが説得力は。

○田村専門委員

科学的な根拠は常に要求していますので、こういうところはやはり数字を入れていたほうがいいのではないのでしょうかということです。

○横山課長補佐

代謝物H、K、Mなのですけれども、今、残留量で問題になっているのが、Mですと0.02いくつと大きな数字があって、それは除外してはだめでしょうという御意見をいただいていたと思います。ただ、Mにつきましては動物の代謝経路から推定できるかどうかという点でもし落とせるならば、ということなので、まず議論を分けてみますと代謝物HとKについては残留量が最大ですと0.0105ぐらいなのですけれども、実数字をここに入れるということによろしいですか。

○田村専門委員

そうですね。もしくは0.012 mg/kg未満と表現できるのであれば。

○横山課長補佐

以下くらいですか。

○田村専門委員

よろしいと思います。でも、先ほどの0.02は、それが界面活性剤を用いた際の値だったのですね。

○横山課長補佐

それはMですね。

○田村専門委員

それはこれに入ってこないのです、超えるのですね。界面活性剤は通常使うので、その数字のほうを使ったほうがいいのではないのですかというのが、私のコメントです。

○横山課長補佐

多分、Mは残留量から落とせないのです、別の議論をすると。

HとKについては残留量が0.01以下で僅かということによろしいという御意見をいただいたということで、続きまして、Mについて御議論をいただければと思いますが、Mの残留量は僅かではないよと。

○田村専門委員

超えているということですね。今、ふるいにかけている0.01 mg/kgを超えていると。

○横山課長補佐

動物の代謝物としてはMというのは出てこないのですけれども、代謝経路、パスウェイ

から推定してよろしいものかどうかというところを御意見いただければと思います。

○田村専門委員

永田先生のコメントをいただきたいと書きました。

ただ、もう一つは、この系統はスルホニルウレア系統の除草剤として、トリアジンのメトキシ基というのはよく使われている置換基ですので、この部会ではない別の部会でスルホニルウレア系の除草剤の評価をなさっていたのであれば、そこの代謝マップで出ていないのでしょうか、というのが私のコメントでした。

系統の化合物はあるのですね。これがついているのはたくさんあるはずです。よく代謝を受けるのは、このトリアジンのクロルがついているのは、だいたいでグルタチオン抱合とかをされたりするとか、そういう代謝経路が植物でもあるのですが、メトキシ基が直接抜けるというのは余り見たことがないですが、それで御教示くださいということでした。

○三枝座長

先ほどからの流れで、動物代謝の先生のほうに話が振られてきましたけれども、可能性としてはMが動物の中で生じる可能性はいかがでしょうか。

○永田専門委員

一番適任者が今日は欠席されていますので、私なりの考えで言わせていただきます。評価書のIXとXに代謝の構造が載っているのですが、ここから見ると、B、Cは一応動物ではあると書いてありますし、これは恐らく行くのではないかと思います。これを介してMはできるということはある得ると思います。ただ、動物内でできたとしても、そもそもこのBの量が非常に少ないので、恐らく検出限界以下ということだろうと思います。

ところがもう一つのLからMに行くか、あるいはグルクナイドを受けるか、抱合を受けるか。構造的に見て、このトリアジンは行かないような気が私はするのですけれども、先生はどうですか。

○中島専門委員

B-グルクロニダーゼで処置して変わらなかったという記載があったので、グルクロン酸抱合と硫酸抱合は多分ないだろうと思うのですけれども、グルタチオン抱合の検討はされていないので、行くかもしれないという気がします。Unknownの代謝物が幾つか認められているので、それがMから介した抱合体か、Mかもしれませぬけれども、それができていた可能性はあるかと思います。

○三枝座長

どうしたらいいのでしょうか。

○永田専門委員

私はそのところは、何をどう議論すればいいかというのを理解していないのですけれども。

○堀部課長補佐

今、問題になっているのは、代謝物Mというのが今の状況だと植物にしか出なくて、動

物と共通代謝物でも落とせず、残留量もちょっと高めなので落とせない事態に陥っています。Mが何らかの形で動物でも出るのではないかと推察できれば、動物との共通代謝物という理屈で落とせそうなので、そこを言っていていかどうかというのが論点です。

○永田専門委員

先ほどもお話ししたように、あっても非常に少ない可能性があると思います。毒性を議論するのであれば、これは別個に考えるべきかなと私は思います。

○三枝座長

中島先生はいかがですか。

○中島専門委員

量の程度が推察できないのですけれども、Mは動物でできている可能性はあると考えるので、私は落としてもいいのかなと思っていたのですけれども。

○三枝座長

そこで永田先生、もう一言いかがでしょうか。

○永田専門委員

最終的に何が問題になるかということ、結局はMの植物体内での生成量が多いと。これがとれたときの毒性評価が問題になると思います。ある程度の量があれば、要するに確認されていれば、それで落とせるということになると思うのですけれども、可能性はあると思うのですが、アルキンはかなり量が低いので、あっても現状では今のデータではそれを落とすということは難しいので、別個にとったほうがいいのではないかと私は思います。

○三枝座長

そうすると、対象としたほうがよろしいということですか。

○永田専門委員

そうですね。

○三枝座長

そこで田村先生に戻ってきますけれども、いかがでしょうか。

○田村専門委員

私は先ほどから申し上げていますように、客観的にこれは0.02 mg/kgの残留量があるので、先ほど落とした量、0.01 mg/kgよりも、2倍というのはオーバーですけれども、超えているので、残ってくる。植物では確認されていて、動物では確認されていないという、ただ、その事実を申し上げただけで、そうすると暴露評価対象物質に入ってくるのではないということなのです。

○三枝座長

事務局、お願いします。

○堀部課長補佐

そこで今度は登場人物が変わる質問をさせていただきます。暴露評価対象物質の選定に当たっては、その先で代謝物の毒性がどうですかという質問、あるいは親化合物の毒性か

らいて、この代謝物の毒性を気にする必要があるでしょうかというところにフェーズが変わってきます。そちらは合わせ技で暴露評価対象物質を決めることになっているので、すみません、毒性の先生方が油断されていたような気がするのですが、今度は毒性の先生方、どうお考えでしょうかという質問を事務局としてはさせていただきます。

○三枝座長

振られてきましたけれども、義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

ちょっと待ってください。

○堀部課長補佐

ちなみに親のLD₅₀は5,000を超えているということで、親は少なくともLD₅₀は低毒性、LD₅₀から見ると低毒性だろうとは言えます。そこまでは言えるのですが、代謝物の試験がないのだからわかるかという御意見はわかっているのですが、でも、決めなければいけないとしたら、どう見られますかというのが素朴な疑問です。

○三枝座長

一言で言って、何ら評価する根拠がないのですね。吉田先生、ここでお助けの声を。

○吉田委員

ただ、何を対象とするかというのは非常に重要なポイントになると思うので。抄録の出来もあまりということになると、この経路が本当にそこまで考えて作られたのか。本当に(6)～(7)の経路は植物体だけなのかというようなことも含めて、もしその経路があれば、これは動物にも、と思うのですが、先ほど中島先生が、私は可能性としてとおっしゃったのは、こちらのほうになるのですか。上から下、横。ごめんなさい、私は代謝の専門家でないので、代謝マップのMが(7)です。

○横山課長補佐

IXの107ページに代謝マップになっていまして、もしそちらを御覧いただけるようでしたら、横に行くというのはその線のことだと思うのですが、IX-107で多分、吉田先生の御質問は、チフェンスルフロンメチルのAでございまして、そこからCに行つてMに行くのか、Aから切れてLに行つて、LからMに行くのかということで、どちらかなという御質問だったかと思います。

○中島専門委員

両方あると思います。どちらも行き得ると思います。

○吉田委員

動物の体の中で。

○三枝座長

永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

はっきりデータがないので私もわかりませんが、私の感覚では、恐らくLからM

は余り行かないと思います。上からは行くと思います。

○吉田委員

もし確かにエビデンスとしては、データとしては捉えられていないけれども、この代謝マップとしてはPとSしか書いていないけれども、エキスパートが可能性としてはあるとなると、この暴露評価対象物質の考え方は全く変わってくるということになるわけですね。

このADI値は確かにそんなに高いものではないですけれども、毒性のプロファイルとしては、このものはそんなに強くない。確かにARfDも設定しましたがけれども、その根拠としては、これはもう絶対に決めないといけない。ARfDの値としても、2ですから非常に高い値には来ているというようなプロファイルだと思うので、それらを込み込みに考えて、この剤について評価対象物質を分けて、さらに代謝物Mについて分けたら、このものの毒性はどうだったかということが今は情報が全然ないということになりますから。

でもこれが動物体内でできるのであれば、そのような懸念はなくなるということで、中島先生お一人に負担をかけるつもりはございませんけれども、可能性があるという御発言は非常に重要なのではないかと、専門外ですけれども、今そう思って拝見していました。

○田村専門委員

毒性の素人なのですが、実は今、話題になっているMというのはトリアジンのアミンなので、むしろスルホニルウレア系の化合物の毒性よりはトリアジン系の除草剤とか、名前は忘れましたがけれども、メラミンとか、ああいうトリアジンのアミンを持った化合物、そういうものの毒性のほうに近いのではないかと私は思うのですが、むしろ化学品として、トリアジンのアミン系の化合物の毒性のデータがあると、我々は少し参考になるのではないかと考えます。

○三枝座長

事務局、そちらのほうの情報はすぐには出ないですよ。

○横山課長補佐

今、見えています。

○堀部課長補佐

田村先生、もう一つ、全く別な観点で、植物のほうで質問を差し上げてもいいですか。このMが一番検出されている植物体内運命試験、ホットを使った試験で代謝物Mというのが0.023だと、さっきから御指摘いただいている数字です。そのときの親化合物というか、放射能全体は0.1なのですね。これは放射能で引っかけているので、作残よりは代謝物も高い値で検出されている可能性があると思います。国内で行われただいたいの試験がないので、単純には比較できないのですけれども、だいたいの作残の試験、海外で行われたものだと定量限界は0.05で、それよりも小さい数字でしか出てきません。

このあたりは要するにホットとコールドの試験条件と代謝物の出方とかを含めて考えたときに、このMが相当量出ていると見るべきなのかどうかという点も一つもしかしたらかぎになるかなと思ったので、21ページのデータと例えば63ページのデータなどを見比べて

いただいたときに、Mがフラグをどうしても立てなければいけない化合物として当たってくるかどうか。63ページ、64ページの試験は当然、実施用の場面での試験ですので、こちらは実施用の使い方に合致したような使い方ではないかと思えますけれども、全体を考えたら、植物から見て、どんなふうに見るべきなのかというところがもしかしたら一つあるのかなと思うのですが。

○田村専門委員

今の御質問はコールドとホットの実験で違いがあるということですか。ホットを使っている実験のほうが濃度が濃く出て、コールド、作残の実験は少ないという。ホットのほうがより高濃度に出るのではないかということですか。それは同じだと思います。

○横山課長補佐

今の堀部の話は、結局、植物代謝試験で親に対して最高で2割くらいMは出ているのですね。その比の関係を考えて、だいたいの試験はたしか海外でしかなかったと言っていたと思うのですが、だいたいの試験は海外でしなくて、その海外の試験で親しかはかっていないのですが、親で定量限界未満という値だったと思います。その2割程度を出たとして、そんなに問題となる量でしょうかという御質問であったかなと思うのですが、そこらへんの親の測定値が出ているというところから推定していただいて、Mが問題となる量ですかという点ですね。

以前、別の剤なのですけれども、ここまで三段論法であったかは記憶がないのですが、その作物残留試験の結果からMの残留値は僅かだと考えられるので、というような形で御議論をいただいた剤もあったかと思えますので、そのような観点でもう一度お考えをいただければと思います。

○田村専門委員

それはまさしく今おっしゃったように、親の残留量が少ないから代謝物も少ないでしょうという論法ですね。それは当たり前のことです。それはそうです。ただし、我々が評価するのは、ここに出ている評価書をもとにですね。数字は出ているので、それを今おっしゃったように実際の作残試験での親の量と比べて割合が同じだとすれば、ホットを使ったときの代謝物と親との割合、その比がコールドの作残の実験でも同じだとすれば、それを外挿して作残試験で親はこれだけなので、代謝物Mはもっと少ないでしょうというのはおっしゃるとおりです。そういうふうなことは考えられると思います。でも、私たちはそこまで推測して代謝物Mを棄却するようなことをするのでしょうかということだけですね。

時間をとって本当に恐縮ですけれども、私としてはこの評価書が出てきている事実を申し上げているだけであって、後は御議論いただきたい。一番重要なポイントは、私は代謝かなということで、言葉は悪いですけれども、先生に振ったという形です。代謝されるのであれば、ハッピーかなと。

○三枝座長

ありがとうございます。

先ほどからの御議論で代謝の先生方も意見が分かれているみたいで、考える根拠の試験というものがはっきりしないので、どちらとも言えないと思うのですが、先ほど吉田先生からサジェスチョンをいただいたように、確かに0.02以上あるという事実を記載して、それでこの現在そのもの、代謝物の毒性はわからないけれども、現在そのものがかなり毒性が低いということを考えてみれば、Mはそれほど考慮するに当たらないのではないかと表現はいかがですか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

先生方の御意見はわかるのですが、もし動物の体で出ないのであれば、我々は毒性試験の結果からこの代謝物の情報を知りようがないという結果になってしまいます。でも、代謝の経路というのはいろいろなステップがあって、全ての代謝のところを捉えられていないというのは、それは素人でも結果を見れば、アニマルと書いてあっても、それを必ずしもここに書いてあるわけではないので、さっと通ってしまつて次のものになったり、というのが多いということぐらいは何となく想像がつくのですが、その論法はなかなか使えないだろうと私は思います。

ただ、私は、また植物代謝の話になって恐縮ですが、田村先生に教えていただきたいのですが、19ページと21ページにだいたいの試験が日本ではないかもしれない、Miamiというだいたいで2回行われているのですが、1つではMが出て、1つではMは出ていない、こういうことはよくあるのですか。そこがわからなくて、両方ともMがかなりの量でも出ているならば、植物では必ず出るなどというのは素人でも理解しやすいのですが、どうも上の部分を読む限り、かなり条件が同じだし、実験も同じような年なのですが。

○横山課長補佐

標識体が違います。

○吉田委員

標識体が違う。1つはthiで、1つはtri、そこが違う。

もしどうしても膠着なら、申請者の方に、この経路は本当にアニマルでは出ないかというのを聞くのは今からだと難しいですか。

あとは苦肉の策なのですが、Mを入れる場合と入れない場合の2つを使って幹事会に上げる。幹事会のときは永田先生が見えていると思うので、先生方の意見が分かれたということから、そういう結論というのでも導けるのかなとは思いますが。毒性側としては低毒性だね、ということしか。催奇もないし、発がんもないし、神経毒性もないし、もちろん遺伝毒性もないという剤というくくりにはなるのですが、ということで、三枝先生に返します。

○三枝座長

永田先生、引きずって幹事会まで持って行っていただけますか。

○永田専門委員

それまでに勉強しておきます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今、吉田先生から御提案がありましたけれども、2つの書きぶりで幹事に任せるというのも一つの手かもしれません。

○横山課長補佐

山添先生は午前中に少し御意見を伺う時間があったのですが、動物でも出るのはないかとおっしゃっていたという事実だけをお伝えします。

○永田専門委員

だから、量を増やして、これだけ代謝にしたら行くと思います。可能性はあると思います。でも、検出されていないからね。問題はそこでしょう。検出されていないものは、結局その中に込みで毒性評価できるかということ、できないというのが私の意見です。されないというわけではないと私も思いますけれども、問題はそこだと思います。

○小野専門委員

このMは動物の体内ではすぐに抱合なりをされて、どんどん排泄されてしまうとか、そういうことはありますか。

○永田専門委員

さっき中島先生も話したように、少なくとも加水分解したときに出てこないの、そんなにいけないと思います。私はさっきも言ったように、これも経験的で根拠はないのですが、このトリアジン系は構造的に余り抱合には行かないと思います。

○横山課長補佐

要すれば、代謝経路としては出る可能性があるけれども、検出されていないということは、ラットの体内で多分少ししか出ていないだろうから、毒性を見られているという込み込み理論は無理だよということですね。それはこの場の議論としてはよろしいですか。

○三枝座長

それで私はいいと思います。

○永田専門委員

結果的に今言ったMの毒性をどこかで調べてくるのが一番早いと思います。トリアゾール系の毒性を幾つか見てみれば、ある程度の予測はつくのではないかと思います。

○田村専門委員

先ほども申し上げましたけれども、アミンが2つついたものとか、アンメリンだったかな。鶏の目に盲目症を引き起こすのも実はトリアゾール系の化合物で、この-NH₂とかアミンがついたり、-OHがついたのがあるのです。

○堀部課長補佐

御参考までに、今、メラミンのMSDSのシートをとってきたのですが、メラミンは御存じのとおり、トリアゾールの環に3つのアミンがついた形をしておりますが、この

もののラットのLD₅₀は3,100とかいうような数字でして、急性毒性だけを考えると弱毒です。ただ、ものが同じでないので、それを一緒に議論はできないだろうというのは理解できます。

では、このものに関して、そういうデータがあるかと言われると、それはなかなか難しい。どんぴしゃのもののLD₅₀のデータを持ってこられないというと、実験する以外にはもう手がなかなという気がしますので、そこはなかなか難しいのかなというのが率直な印象です。

○横山課長補佐

この代謝物についての毒性情報はわからないということですので、次は量の問題かと思えます。また量の問題に戻るのですけれども、植物代謝の御専門の先生は、量が僅かとは言えないという御見解ということとなりますと、これは暴露評価対象物質に入れるものとなるのかなと感じたのですけれども、いかがでしょうか。

○三枝座長

私個人としては、おっしゃるとおりで、10%以上認められていて、実量もそれほど少なくないということは、暴露評価対象物質にしなければいけない。ただ、それがどんなものかという情報がないので、そこをどうクリアしたらいいかです。先ほどの堀部さんのお話からすると、構造的にはそれほど急性毒性は強くないかもしれない。ただ、それは何とも言えないので、例えば今までの例で、暴露評価対象物質にしなければいけないのだけでも、その情報がないという場合はどう処理されていたのですか。

○横山課長補佐

毒性の情報がなく、相当量の残留があるという場合は、毒性のデータもわからないので、それは量から判断して暴露評価対象物質にするということだと思えます。ただ、繰り返しのようですが、ガイダンスでは親の毒性が弱いものについて、そこまで深く考慮しなくてもいいでしょうということと、三段論法の推定ですけれども、親との割合から考えて作残データの限られた知見から考えても、そんなに量は多くはならないのではないかというような考えをいただいて、暴露評価対象物質から落としたような例はあります。ただ、これはもうエキスパートの判断ですので、今のお話ですと、量の観点からは少ないとは言えないということだったかと思えます。

○小野専門委員

質問をいいですか。親の毒性が弱い場合はある程度、植物特異的なものができていても評価対象物質にしないような話と、今そのように聞いたのですけれども、それは親と似ているように似ていまいが、何か基準とかがあるのですか。今回は親の毒性自体は弱いわけですよ。親と似ているかということ、親とは違いますね。トリアジンアミン系なので、構造からして、そんなに毒性は強くないかなという気はするのだけれども、多分今まで農薬の評価で構造からの推定でどうのこうのという評価の仕方はしていないと思います。やはり実データがあつての評価で、毒性の側から言うと、この親物質の構造を見て、この親物質の

毒性試験の結果で仮に入っていれば、それは一緒に込み込みだけでも、入っていないと。入ってなくて構造も違う、トリアジンアミンの毒性について何か言えるかという、言えないです。

でも、今のお話を聞くと、親の毒性が弱かったら、そんなに目くじらは立てないみたいなルールがもしあるのであれば、それはそれで適用できるのかどうかはよくわかりませんが、それはそれで適用したのか。

○横山課長補佐

私も乱暴な御説明を申し上げたのですけれども、そういったようなものもあるのですが、確かに非常に顔が違うと。構造がとても違って推定できないというものは個別の判断ではないかなと思います。もちろんガイダンスにもそこまで強く書いてあるものではございません。

○永田専門委員

今話を私も聞いていて、これは構造がかなり切れて小さくなっているのがもしあれば、むしろ問題になるのではないかと。大きい形の一部が変わっているのなら、それは言えるかなと思いますけれども、ここまで分解したものはわかりません。

○三枝座長

なかなか結論が出ないので、例えばMは対象とすると。ただし、毒性のプロファイルがよくわからないので、今後検討するとかいうのはだめですか。メーカーのほうに検討してください、かな。無理ですかね。

○横山課長補佐

多分難しいと思います。

○三枝座長

そうすると、親化合物についてはADIは出ていても、このMに対しては全くわからないので、何とも言えないということになってしまいます。

○横山課長補佐

その場合は毒性のプロファイルがわからないので、暴露評価対象物質にしました。というので、暴露評価対象物質として入れて、申請者なりリスク評価機関がデータをそろえて落としてほしいという場合には再検討、また新たに評価依頼してもらって、という方法もなくはないのかなと思います。

○三枝座長

もしそれができれば、一番サイエンティフィックな解決法だとは思いますが、可能ですか。可能であれば、そうしていただければ一番いいと思います。

○納屋副座長

事務局にお尋ねしますが、これは食品安全委員会ができる前に、既に1992年に初回農薬登録がされていて、そのときは代謝物Mは対象外でADIが決まっているのですね。そうやってずっと今まで日本で流通してきているのですね。今回、Mを入れたときにどん

な混乱が生じると思いますか。

○横山課長補佐

まず、厚生労働省が基準値を策定する際にMを考慮するかどうかというのが大きくなると思います。厚労省は食安委が作った評価書でどのくらい出るかとか、そういうのを確認して、また彼らなりの考えで規制対象は何にするかということで決めます。残留量とか違う切り口で見ますので、彼らは別の判断をします。なので直接、法的に世の中で食品が急に回ることがなくなってしまって大混乱するとか、そういうのが急に起きるということではないと思います。

ただ、Mという今のところは申請者も想定していなかったものについて、暴露評価の対象にするのだよというメッセージが出たときに、では、Mの毒性はどうしたらいいのかなとか、そういったリスク管理機関のほうで、今後データをどうしたらいいかなと考えないといけないというような点は出てくるかと思いますが、国民生活に大きな混乱が急に出るといったようなことではないと思います。

○納屋副座長

そうすると、A案、B案をつけて、Mを対象物質にする案としない案を出して、幹事会でもう一回そこで御判断いただくと。それまでには永田先生にもお勉強していただくという案で収めるぐらいしかないのではないのでしょうか。これ以上時間をかけても結論は出ないと思いますけれども、いかがですか。

○三枝座長

ありがとうございます。

今の納屋先生の御提案に従いたいと思いますけれども、田村先生、いかがでしょうか。

○田村専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、永田先生、お勉強のほうをよろしくお願いいたします。

○永田専門委員

コメントをお送りします。

○三枝座長

事務局、そういうことでよろしく申し上げます。

それで積み残しになってしまいましたけれども、ARfDのほうは先ほど齋藤さんから説明していただきましたが、発生毒性試験のラットとウサギを根拠にして。何かありますか。

○八田専門委員

実はずっと気になってデータを全部もう一回見直していたのですが、会議に参加してなくて申しわけなかったのですが、やはりこれはおかしいのではないかなという気が実はちょっとし始めまして、申しわけございません。

確認をしたいことがありまして、まず1つは1つ目のラットのほうで、iPadが非常に役に立ちまして、ラットのほうですと毒-16の12ページにこの文章が出てきます。12ページのeです。この文章をよく読んでみますと、要はこれは言っていることは、24時間以内のところでのドーズのカーブに有意差があるというか、有意にDose dependentであるということと言っているだけであって、特定の用量で有意差があるということは、この文章からは言えないのです。Decrease mean body weight gainですね。個別のところでは有意差は多分なかったと思いますけれども、Dose relatedな減少が認められて、それは有意に乗っているということを行っているわけです。そのデータを探してみますと、ないのですかね。それが私の1つ目の確認です。

実際にここに関連するデータが88ページにたくさん出てくるのですが、88ページにWeight gainに関してずっと続くのですが、例えば88ページのもので0 mgですね。コントロールの1~6日の最初の1週間での値が書いてあって、24時間の値は出てこないですね。ここで出てこないということは恐らく表示されているものはないのではないかなと思うのですが、いかがですか。

例えば1~6の1週間分だけで見ると、0 mgのときがカラムの一番下のmeanで28.2という数字があったとして、2ページ先の30 mgのところに行ってみますと、89ページの1~6のところの一番下の25でちょっと減っている。さらに2ページめくって290ですね。200ですと25.8、さらに1ページ行くと、800のところを見てみますと23.8で、1週間のレベルで見るとほとんど変わらないということです。

実データとしてはこれしかないです。1週間では体重の増加量にはほとんど変化がなくて、24時間以内の値しかないのですが、24時間以内の値しかなくて、それはどこにもない上に、この申請者の論法は24時間にドーズを振っていくと、コントロールから800に向かって減少するということが言いたいのだと思います。それはそれでいいのです。ですけれども、それはDose responseを言っているだけであって、最高用量が有意に毒性を示していることを言うことはできません。どこに線が引けるかということを見る検定ではないのです。

ただ、Dose responseが要は用量が増えていくに従って、反応性をもって減少してくるというか、増加しないというか、という減少が出ているということであるので、毒性としては体重の増加抑制があると先ほども議論であったとおりであると思うのですが、量の設定をするためのデータとしては採用できないような気がするのです。なぜ最高用量だけをとるのですかという話で、もう一つ前でもいいのではないのですかという、そういうことが言えるわけです。

要は、これはアナログでずっと落ちてくるカーブを、モデルを出しているわけですので、今この部会でやっているような線引きを引くような作業をするために使うデータとしてはそぐわないということです。

私が実はしつこく見ていたのは、この後、たたき台の文章を書かれるときに、有意差が

あったからという記述を書いてしまうと、それは誤りであるということになると思います。同じことがウサギのほうでも言えまして、ウサギのほうはもっと実はばらついていて、ウサギの催奇形性は毒-17の12ページに記述が出てきます。12ページのeです。これもやはり同じような感じですよ。

ただ、こちらのほうがまだ恐らくいいかなという気がするのですが、eの本文の3行目に、**Loss of borderline significance**で $P=0.07$ になっています。**Dose dependent**を示した。これは何を表しているのか、いま一つわからなくて、要は用量相関のモデルが有意に乗っているということを言いたいのか、それとも個別のところでは判定したときに最高用量が少ない。これは最高用量は650のときに-36か何かで、0のときは4.0で、最高用量との差がすごくあるところなので、そこをあらわしているのかなとも思ったりして見ていたのですが、これはどちらを出しているかがわからない。

○吉田委員

よろしいでしょうか。先生のおっしゃることはありがたいのですが、報告書の本文の記述を見て我々は判断するのではなくて、我々の見るのはデータです。有意をもって650を変化とできるかどうか、できないと先生は考えられるのかどうかというところをお聞きしたいと思います。

○八田専門委員

変化は、これでは私は言えないと思います。科学的な根拠はない。ラットの場合は、650で変化があるのであれば、200は何で外せるのかという話になってくるわけです。

○吉田委員

私が伺ったのはウサギです。

○八田専門委員

ウサギのデータは実データを見てみますと、テーブルの74~80のところに出ています。74~80のところを見てみますと、結局、私とそのテキストを見たら、このデータからは何もとれないから、それを申し上げたのですが、74~80のところを見ていただきますと、例えば74ページは0 mgです。このセットは7~9のところは4です。このテキストに書いてあるとおり、gainが4であると。

2ページめくります。そして、量が増えて7~9の30 mgのところは20で増えています。ですから、薬剤を投与していくとgainがコントロールよりも30で増える。2ページめくって、200のとき、7~9では11.7で、また少し下がってくるのですが、コントロールよりも高いです。さらに2ページめくって、650のときに7~9で-36と、どんと下がります。なので、これを見た限りでは、恐らく650の7~9は毒性があると判定してもいいのではないかと思います。ウサギに関してはですね。

ただ、これが用量相関性があるからということを使うと、このデータはものすごくばらついていて、コントロールが実際は650の最高用量の次に数字が低いです。

○吉田委員

そういうことはよくあるのではないですか。

○八田専門委員

よくあっていいと思うのですけれども、それを用量相関性をもって一番下を削るというのはおかしいと思います。Dose responseである用量だけを削るというのは絶対におかしいです。線が引けるものではないですから、モデルを出しているだけです。ただ、そこで出てきている実際の数字を見たときに650が下がっているというのは、これは毒性としてとっていいと私は思います。ただ、ラットのところに対しては慎重になるべきではないかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○納屋副座長

繰り返しになるので余り議論を蒸し返したくないのですけれども、ラットは本来はとるべきではないけれども、用量設定がうまくなくて800で毒性がないから、無理やり彼らはここを毒性だと言ってしまっているから、ここはとりましょうという話をしたのです。

今、先生が個別のデータを御覧になられて、ラットの800は毒性があるように思えないというお話は、先ほどもう済ませているのです。済ませているので、ADIのところとか急性参照用量の結論まで出してしまった後でもう一回やりましょうよという話になったので、これはルール違反だと私は思います。

それから、ウサギも今、見直して、ウサギはいいでしょうという話をされたのですが、ウサギもラットも両方ともとりましょうという話をしてしまっているのです。それをもう一度蒸し返すというのは、これは大人のルールではないと思います。

○八田専門委員

わかりました。結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

座長の不手際で時間ばかりとってしまいましたけれども、今ありましたようにARfDに戻りますと、先ほどの議論でもありましたけれども、今、納屋先生がおっしゃってくれたように、申請者が言っていることと明らかにウサギの場合は体重が減っているということで、体重に対するNOAELは200 mg/kgということがあります。それは薬理試験のほうの300に比べても低いので、これをARfDの根拠にして、100で除した2 mg/kg、これを本剤のARfDに設定したいと思えますけれども、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

クロニックのほうは変更なしということでよろしいでしょうか。それと繰り返しになりますけれども、暴露評価対象物質に関する表記は2種類ということで、幹事会に結論を委

ねると。永田先生にはコメントを出していただくということで、それで幹事会の結論を待ちたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。事務局、よろしいですか。

それでは、今後の進め方と言っても幹事会に委ねることになりましたけれども、よろしくお願ひします。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書を整えまして、幹事会にこういうふうに掲げかけるというような案ですね。どういう議論があったかというところをまとめますので、そちらの内容の御確認をいただいて、もしそのときにお気づきの点とか情報とかがあれば、またおっしゃっていただければと思います。メールベースでお願ひできればと思います。よろしくお願ひいたします。

○三枝座長

今日は時間制限があるということなのですからけれども、次に進んでいただけますか。

○横山課長補佐

それでは、引き続き、資料3-1をお願ひいたします。手短かに説明させていただければと思います。

実は今日の審議剤の1つになっているのですけれども、フルオピコリドの適用拡大に関連いたしまして評価依頼が来ていますので、評価書の準備をしているのですけれども、その中に代謝物の記載がございまして、御検討をいただくに当たって、そちらを少し御検討いただけないかなと思っている点がございまして、その点についての御相談です。

資料3-1の1枚紙を見ていただきますと、フルオピコリドとジクロベニルの共通代謝物として、2,6-ジクロロベンズアミド、BAMというものがございまして、こちらはそれぞれの剤の代謝物として評価されております。フルオピコリドについては暴露評価対象物質に含めた上でADIも設定されているというもので、一方ジクロベニルについてはその残留量ですとか、そういったものを確認いただいた上で暴露評価対象物質ともされていないというものでございます。

BAMにつきまして、データソースは1つなのですが、入手の状況などからフルオピコリドについて試験が提出されていないけれども、ジクロベニルについては提出されていたというような提出状況の違いがございまして、そうしましたときに海外評価書に基づいて評価書を作成するというようなこともあり、若干フルオピコリドとジクロベニルの評価書の中の記載ぶりが異なっているような部分がございました。今回、フルオピコリドの御審議をいただくに当たり、できれば内容をもう一度見直して、きれいにできればなというのが今日の御相談です。

今回、フルオピコリドの審議をいただくに当たりまして、ジクロベニルのほうで既に御覧いただいていた報告書ですね。申請者に内容の確認を求めたいということもありまして、フルオピコリドのほうの申請者が持っていなかった報告書について、申請者に入手してもらいました。報告書に基づいて各試験の内容について御覧いただけるような状況が整いま

したので、各試験について、フルオピコリドの評価の折に代謝物BAMの試験について部分的に見直しをいただければと思っているところでございます。

具体的にどのような点に違いが出ているかと申しますと、一番わかりやすいのが8～9ページですね。こちらを御覧いただきますと、8ページから始まるのですが、ウサギの発生毒性試験です。こちらにつきましては、フルオピコリドの評価書でのBAMの記載内容が向かってページの左側で、右側がジクロベニルでの記載ぶりになっております。フルオピコリドは第2版になるのですが、前回の審議時には報告書も抄録も入手されておりませんで、海外評価書に基づいて、この内容を評価いただいていた。

一方、ジクロベニルですが、抄録にも記載があり、報告書も御覧いただいた上で右側ですね。こちらのような評価をいただいて、結果として胎児の所見をとる、とらないという違いが出てきていると。ただ、右側の評価については報告書まで見ていただいているので、今回もう一度確認いただきながら、ジクロベニルの記載に沿って修正してもよろしいかというような点を御確認いただきたいなというようなのがあるということ。

もう一点は、イヌの2年の試験がございまして、6ページを御覧いただきますと、同じ試験でももちろん投与量が同じですが、表49、表42というのがありますが、検体摂取量が違ったものになっております。これは左側のフルオピコリドの評価の際には、海外評価書を参照して海外評価書に載っていた摂取量を記載して、このようになっているのですが、右側のほうは申請者のほうが算出した摂取量があったということで、このような違いが出ているものでございます。もし可能であれば、このような点を整理させていただきたいというのが事務局からの御提案です。

評価書としては、フルオピコリドの評価書の中で整理をしたいと考えております。今回新たに4試験、報告書が入手できていますが、抄録は作成されておりません。評価書自体は前回までに御覧いただいております、もし事務局のほうでジクロベニルとの平仄の関係から、こういうところを直したいのだというところがありましたら、なぜ直したいか、報告書にこう書いてあるからというところを少し明記するような形で【事務局より】を作って、ポイントで見いただければいいような形なるべくお手間がかからないようには工夫したいと思うのですが、そのような形で、できれば報告書で御確認いただければと考えているところでございます。

もう一点、摂取量の違いですね。こちらですが、報告書を見たところ、報告書を見ても書いていなくて、ジクロベニルのほうは申請者が算出したというような数字もありました。こういったものについては今回新たにフルオピコリドのほうの申請者に確認させるかどうかですね。この点だけ、今日は御意見をいただければと思うのですが、このような形でフルオピコリドの評価の際に見直しをお願いしてよろしいかどうかという点と、あと進め方ですね。御意見をいただければと思います。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、横山さんのほうから御説明がありましたけれども、前回は評価書評価であって細かいデータがなかったのだけれども、新たに可能な限りデータがある場合はそれを見直したらどうかという御提案と、今、御説明がありましたけれども、摂取量の量が同じ試験にもかわらず、違っているということも含めて、申請者のほうにしっかりと問い合わせることなのですけれども、私個人としてはそのように進めていただければと思いますが、先生方はいかがでしょう。

先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、事務局の御提案のとおり、再度審議するときはできるだけ生データというか、試験成績にのっとって評価書を作成するということと、申請者のほうにきちんとデータを準備するように要求していただければと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

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。

引き続き、資料5を説明させていただきます。よろしいでしょうか。

資料5をお願いいたします。こちらはビシクロピロンで、評価第三部会で御審議いただいた剤でございます。今月の幹事会で審議されまして、今日も白熱した御議論をいただいたのですが、暴露評価対象物質について議論されまして、修正がございました。ですので、その議論の内容について御報告させていただきたいと思っております。

具体的には、この抜粋の下のほうのページを御覧いただくと50ページになるのですが、こちらの8行目を御覧いただきますと、農産物の暴露評価対象物質について部会で設定いただいていたのですが、畜産物の暴露評価対象物質も設定できるのではないかと御議論をいただいて、設定いただきました。その議論の内容なのですが、幹事会の際の専門委員の意見をこのまま残して記載させていただいたのですが、そもそもこのビシクロピロンにつきましては、ニワトリの残留試験がないことから、畜産物に対する暴露評価対象物質は設定していただきませんでした。

運用といたしまして、家畜の代謝試験なのですが、一般的にはヤギとニワトリ、残留試験なのですが、ウシとニワトリというふうに反すう動物とニワトリ、こちらのデータがそろっているときに設定していただきましょうと御検討をいただいて、そのような運用に沿った形で御判断いただいたもので、幹事会でもその判断については問題ないということだったので、さらに一歩踏み込んでデータをもう少し詳細に見てみると、ニワトリの残留データがないということが問題だったので、実際にニワトリの代謝試験では問題となるような代謝物がなかったというような事実も考えあわせると、ケース・

バイ・ケースの判断になるのですが、この剤の場合には畜産物の暴露評価対象物質を設定してもよいのではないかという御提案があって、幹事会で御審議いただいて修正がなされたものです。

それに合わせて3行目、畜産物の暴露評価対象物質を設定するというので、畜産物に関する代謝物ですね。こちらの記載が追加されたというものでございます。その議論とともに、要すればどういったルールで設定すればいいのかというところが明確になっていないということがありますので、暴露評価対象物質設定のためのガイダンスですね。こちらをわかりやすく修正しなければいけないというような御指示をいただいているところで、そちらのほうの修正もあわせてなされるということになりました。この旨、報告させていただきたいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今の御報告でどなたか御意見はございますでしょうか。これからの審議の上でガイダンスに明記していただければ、皆さんがそれに従うと思いますので、よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、日程です。本部会につきましては、次回は8月24日月曜日を予定しております。幹事会につきましては、8月19日水曜日の開催を予定しております。

以上になります。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方から何かございますでしょうか。

ないようですので、これで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。