

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

## 第53回会合議事録

1. 日時 平成28年3月2日（水） 15:00～16:22

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（エトキサゾール）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）

上路座長、赤池座長代理、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、林専門委員、平塚専門委員、福井専門委員、藤本専門委員、堀本専門委員、若栗専門委員

（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、濱砂専門官、鈴木技術参与、齋藤係長、賀登係長、小牟田専門職、山原専門職、小田嶋係員、楠井係員

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 エトキサゾール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第53回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方12名に御出席いただく予定です。浅野先生は10分ほど遅れて見え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名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

今回で任期が終わり、最後になります。頑張ってください。

本日の議題は、農薬エトキサゾールの食品健康影響評価についてでございます。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開です。よろしくお願いいたします。

事務局から、資料の確認等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 エトキサゾール農薬評価書案（案）、

資料3 論点整理ペーパー

を御用意しております。

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、事務局までお申し付けいただければと思います。

○上路座長

続きまして、事務局のほうから「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関しての報告をお願いします。

○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。

以上です。

○上路座長

今、事務局のほうからお話がありました。提出いただいた確認書については相違ございませんでしょうか。よろしいですね。

（「はい」と声あり）

○上路座長

それでは、農薬エトキサゾールの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願います。

○齋藤係長

それでは、資料2のエトキサゾールをお願いいたします。表紙に記載をさせていただい

ておりますとおり、今回、農薬取締法、農薬登録申請（適用拡大）に伴いまして、2016年2月に厚生労働大臣より評価依頼がなされまして、第4版の評価をお願いするものでございます。

今回追加されました試験といたしまして、作物残留試験、海外評価書に基づき新たに追記した試験といたしまして、ヤギを用いました家畜体内運命試験、泌乳牛を用いました家畜残留試験を追記しております。

資料の10ページの28行目、6に記載のと通りの構造式をしておりまして、オキサゾリン環を有する殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。作用機構はキチン生合成の阻害でございます。ハダニ類の卵に対する孵化阻止作用及び幼若虫に対する脱皮阻害作用を有すると考えられております。

12ページ、動物体内運命試験の結果でございます。ラット及び鶏を用いた試験につきましては評価済みでございますが、今回、一部記載を整備しております。JMPR資料に基づきまして、今回新たにヤギを用いました体内運命試験を追記させていただいております。

以降、先生方からいただいたコメントを中心に説明をさせていただきます。

13ページ、ラットを用いました試験の分布でございますが、16～17行にかけまして、消化管に関する記載は、内容物を含むということから削除をさせていただいております。

14ページ、平塚先生からのコメントといたしまして、こちらは農薬抄録について御指摘をいただいております。フェニル標識体高用量単回経口投与後の雄の脳の下垂体につきまして、放射能濃度が6時間後で32.1 µg認められているということに関しまして、数値に誤りはないかということと、数値に誤りがなければ、時間推移と性差について御質問をいただいております。

【事務局より】でございます。報告書を確認したところ、数値に誤りはありませんでした。報告書の値を抜粋して記載をしておりますけれども、雌の下垂体の6時間の値、雄の経時的値につきましても記載をさせていただいておりますが、近似する値ではないかと考えられること。小さい臓器ということもございますので、そういった点が関係しているのではないかと考えられました。御確認のほど、お願いいたします。

15ページ、排泄の結果でございます。

10～12行にかけまして、記載整備といたしまして、主に糞中に排泄されたと修正をさせていただきます。

16ページ、2行目から、ヤギを用いました試験、今回新たに追記をした試験でございます。

8行目から、分布でございます。結果につきましては、いずれの標識体投与群におきましても、胆汁に高濃度の残留放射能分布が見られたという結果でございました。フェニル環標識体におきましては腎臓及び肝臓、ジフルオロフェニル標識体におきましては肝臓で高いという結果でございました。

17行以降、代謝の結果でございます。糞及び胃腸管中の主要残留成分はエトキサゾール

でございました。尿中の主要代謝物につきましては、Met1、R10、R11といったような代謝物が認められております。

肝臓及び腎臓における代謝物につきましては、17ページを御参照ください。結果を表5として取りまとめております。

6行目下の平塚先生からのコメントでございますけれども、肝臓における代謝物として、Met4がジフルオロフェニル標識体投与群のみで検出されている理由について御質問をいただいております。Met4が2つの標識部位を含むということから、こちらの御指摘をいただいたと理解をしております。

こちらはJMPRの評価書を参照して記載をしております、ジフルオロフェニル標識体の処理方法、酸加水分解をして処理しているといったような記述があるのみでございます、それ以上の情報がないという状況でございます、その旨を御報告させていただきます。また、表5の結果でございますけれども、代謝物といたしまして、R20等、10%TRRを超えて認められておりますので、後ほど食品健康影響評価のところでは暴露評価対象物質につきまして、整理をさせていただきます。

5行目の脚注のaに関しまして、Met3の脚注になりますが、-15℃未満の保存でMet1に分解される不安定な成分と記載させていただいたところでございますけれども、-15℃の保存でというところが、これ以上、もととなる資料の確認ができないということがございまして、こちらの部分を削除させていただくか、若しくは凍結保存下でというような記載に修正をさせていただければと思います。御確認のほど、お願いいたします。

19ページ、こちらの表9に関しまして、平塚先生からのコメントは20ページに記載をさせていただきますけれども、表9の下から2つ目のその他の胸筋のところ、(10.8)と網かけで示している数値につきましては、誤植ではないかという御指摘をいただいております。こちらはニワトリの試験でございます、既に審議をいただいているところでございます。

【事務局より】に記載をさせていただきますとおり、JMPRの評価書には御指摘のとおり数値が記載をされておりましたが、本試験につきまして、動物用医薬品調査会にて審議がされておりました、報告書が提出されていたということから確認をしたところ、10.8%TRRとされておりましたので、その旨を御報告させていただきます。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

平塚先生からいくつかコメント等が出されております。それに対しまして、今、事務局のほうから御説明がありました。

最初に、14ページのところでフェニル標識体、脳下垂体での雄雌の量が違うのではないかと。これは本当にそうなのということと、性差があるのに対して理由をという平塚先生のコメントでございます。事務局のほうから今、御説明がありましたけれども、いかがでし

ようか。

○平塚専門委員

ありがとうございました。了解しました。

○上路座長

ここに事務局のほうから、10日間後に25.3以下とか、20.2以下とか、みんなそういう形なのですね。一番初めの雄の39.5だけ、どれだけNDとの差があるのかというのはわかりにくいところではあるのではないかと、抄録を見ていて思いました。これ以上はもうわからないということで、これでよろしいですね。ありがとうございました。

もう一つは17ページでございます。表5の上の表ですけれども、Met4の水酸化オキサゾリンがフェニル体のほうが出ていなくて、片方は0.021と32.8%TRRと出てきているけれども、なぜここだけが出るのかというような理由を示してくださいということですが、これはいかがでしょうか。

○平塚専門委員

いまだに私も、Met4というのが同一物質でフルオロ環とフェニル環を両方持っているわけですから、本来だと検出されていいのだらうなと思います。ただ、代謝物の分析に際してジフルオロ体はJMPRでは酸処理した後に中性化して分析というところがありますので、ただ、検出されているほうがジフルオロ体であるので、そのところは正直言って、私自身は十分に理解できていません。ただ、これ以上のことを申し上げても致し方ないので、了解しますということにさせていただければと思います。

○上路座長

あえて分析の方法を書かなくても構いませんか。標識の位置から見たら、本来は両方出しておかしくないのですよね。どうしますか。

○平塚専門委員

ただ、なぜその酸処理をするとジフルオロ体のほうだけが検出されるのかということについて、少なくとも私自身は十分に理解ができないので、私はこのままでもよろしいのかなと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

もう一つ、5行目のところにMet3が-15℃以下の保存でという保存条件が書いてあるのですけれども、ここのところをあえて書く必要があるかどうか。あるいは冷凍保存とか、いろいろな書き方があるのかもしれませんが、ここに対しては平塚先生、いかがでしょうか。

○平塚専門委員

このMet3がMet1になるのですよね。Met3の構造そのものが決定されていないと私は理解をしているのですが、ここはどうですか。それが冷凍保存をしているとMet1になったということなので、Met1そのものを記載すること自身がどういう意味があるのかなというのは、

個人的には思っています。つまり、代謝物の構造が同定されていないというものの数値をここに記載しておいて、それが冷凍保存しているとMet1に変わるのだという、非常にわかりづらいような表になっているなどという感想です。うまい答えにはなっていないのですが。

○上路座長

Met3というのが同定されていないのですよね。それがわからない。どうでしょう。

○横山課長補佐

未同定にするか、同定された代謝物の表ということで、表には記載しないというような整理もあるかと思います。

○上路座長

略称の別紙のところには構造が決まっていないので、Met3にしないで、未同定物質でもいいわけですよね。

○平塚専門委員

Met3というものが単一物質で、ただし、そのものの構造決定ができないということであるのであれば、それは単一物質ですから、それがMet1に変化していったというのはわかるのですが、その単一物質であるか、均一性というのがきちんと担保されているかどうかは、多分記載がされていなかったように思います。

○横山課長補佐

そうですね。unstable componentと書いてあるだけです。単一かどうかはわかりません。

○平塚専門委員

ですから、そういうものをMet3と特定することが非常に疑問に思っています。ただ、そのものを置いておくとMet1に変化するのですが、それがストイキオメトリックに行っているのか、あるいはたまたまMet1が分解物としてとれているのかというところについてのエビデンスが私自身はここに見当たらなかったもので、そういった意味でMet3をこういう形で残しておいていいかというのは、疑問として残ります。

○上路座長

山添先生、どうぞ。

○山添委員

さっきの件で、片一方しかラベルしたものがとれていないということなのですが、これは英文の代謝の表の53ページのところに、bile metaboliteのMet4の記載があります。バツが入っているから、これはいけないのかわからないけれども、パッドのほうで見ると53ページのところで、英文の代謝のパッドの一番上のものです。

○横山課長補佐

このタブレットの一番上、M01という報告書だそうです。

○山添委員

その53ページです。7-442。全ページにバツと入っているので、これはそういう意味

ではないと思うので、コンフィデンシャルだからというのだと思うのですが、チェックしたか。

このMet4のところなのですが、ここの英文の一番最後の行に、これがNOを含んだ5員環の4,5-dihydrooxazole moietyのところに入ると書いてあります。これはこの5員環のエナミンの加水分解のファーストステップです。もしこれが水酸化体だとすると、酸処理をすると切れて、フッ素の入った環のところはラベルの入ったものだけが単離をしていけば、そちら側だけになってしまいます。

○平塚専門委員

ただ、私も加水分解は、片割れのフェニルのほうはフェニルを標識しているわけですから、そちらも当然、標識で。

○山添委員

多分酸の部分のところは、こちらは切れるとカルボン酸になりますね。片一方の側はアルコールとアミンを持っているものになりますね。脂溶性の物質で。多分、片一方側の分だけでは酸か何かの処理をしてとっているから、それだけに出てきている。それだけをはかっているという意味だけではないです。

○平塚専門委員

先生のおっしゃるところはよくわかるのですが、**procedure**として、この7ですか。水酸化体をアイソレートして、アイソレートするのは放射能で追いかけてアイソレートをしていきますよね。それを酸処理して切って、もちろんそれはクロマトグラフィーでやっていますから、**Rf**値等々についてはほぼ同じ位置をとっていますので、そうすると片方がNDで、片方が酸処理をしたからと言っても、それは当然**chromatographic behavior**は変わってきますから、先生のおっしゃったように、ここの加水分解は起きるので、2つに分かれているというのは十分理解ができるのですが。

○山添委員

そのまま測れば、両方残っているはずですね。

○平塚専門委員

そうです。そこは十分説明がつかなかったの、あえてそこは申し上げなかったのです。

○山添委員

恐らく酸性にして、抽出して測っているのではないかと思います。

○平塚専門委員

それだったら、非常にわかります。

○上路座長

山添先生、もう一つ、冷凍保存でMet1に分解される不安定な成分と言っても、Met3というものの構造が決まっていなから、何もここのところを書く必要はないのではないかとこの考え方が出てきます。

○山添委員

はっきりしていないですね。同じページの一番上側が代謝物のMet3ですけれども、このところで要するにクロマトグラフィーで確認できなかったと書いてありますから、ミクスチャーのまま見ているので、構造は出せないのだろうと思います。

○上路座長

ということは、何も確定的に単一物質かどうかはわからないし、ここは記載しないでもいいと。削除するという御意見。

平塚先生はいかがですか。それで構いませんか。

○平塚専門委員

私はそれで構いません。

○上路座長

事務局はいいですか。

○横山課長補佐

はい。

○上路座長

あとは動物の20ページで表9の誤植、19ページの下から2番目の行に10.8、これが間違えではないですかという平塚先生の指摘ですけれども、これは確認したら、こうなっているというところでございます。平塚先生、それでオーケーですか。

○平塚専門委員

確認はしていただいたのでオーケーだと思うのですが、私は0.8とどこかで見ていて、今はにわかになんかここに出て来ないので、この中でチェックをしていたら、0.8というのが表の中にありまして、それでこういうふうに書かせていただいたのです。でも、御確認をいただいて間違いはないということであれば、それで結構です。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

動物代謝のところは、これで平塚先生からのコメントは全部終わったのですけれども、篠原先生、何かお気づきの点はございませんでしょうか。よろしいですか。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

ほかの先生方、動物のほうはいかがでしょう。よろしいでしょうか。

では、ここで動物は終わりということで、次に移ってください。

○齋藤係長

それでは、資料の20ページをお願いいたします。

2行目以降、植物体内運命試験につきましては評価済みでございまして、上路先生、清家先生から特段の意見はない旨のコメントをいただいております。

以降、土壌、水中につきましても同様でございます。



資料は飛びまして、27ページをお願いいたします。

13行目から、作物残留試験の結果でございます。今回追加されました試験に基づきまして、16～17行、エトキサゾールの最大残留値につきまして、きく（葉）の34.4 mg/kgに修正をさせていただいております。

20行目下、【事務局より】でございます。家畜残留試験につきましては、第3版までの動物用医薬品専門調査会で審議済みということですが、今回参照したJMPR資料に基づきまして、牛を用いた経口投与によります家畜残留試験を追記させていただいております。

28ページの14行目、こちらは今回追記した試験となっております。

結果でございますが、22行目、エトキサゾールの最大残留値につきましては、脂肪に認められた0.106 µg/g、代謝物Met1につきましては腎臓で認められた0.117 µg/g、代謝物R20につきましては肝臓中におきまして、いずれの投与群におきましても検出限界未満でございました。

30ページ、4行目の推定摂取量でございます。今回の追加試験の提出に伴いまして、推定摂取量の再試算をしております。

植物、環境につきましては以上でございます。

○上路座長

何もコメントが出ておりませんが、清家先生、よろしいですね。

○清家専門委員

はい。

○上路座長

では、次の一般薬理からお願いいたします。

○齋藤係長

30ページの17行目から、一般薬理試験でございます。

その上の【事務局より】でございますが、毒性につきまして、ADI設定済みでございますが、最近の評価書の記載にあわせまして、一部修正をしております。今回、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。

赤池先生、浅野先生から修正等のコメントはありませんという御意見をいただいております。

31ページ、一般薬理試験の結果の概要でございます。上から2つ目の一般状態、ウサギの結果でございますが、こちらは雄5匹の結果となっておりますけれども、5,000 mgの投与におきまして、影響がないという結果が得られております。

また、その1つ上、マウスの一般状態の結果でございますけれども、こちらは腹腔内の試験ということでございましたので、こちらは特段ARfDのエンドポイントとはしておりません。

32ページ、4行目から、急性毒性試験の結果でございます。結果は表20に記載がございますとおり、ラットとマウスの経口投与におきまして、投与量5,000 mgの投与におきまし

て、立毛等、種々の影響が認められておりますが、死亡例は認められなかったという結果でございます。こちらはARfDのエンドポイントとして挙げておりますけれども、こちらの記載ぶりにつきまして、親委員の先生からコメントをいただきましたので、後ほど食品健康影響評価のところでは御説明をさせていただきたいと考えております。

33ページ、原体混在物及び代謝物の急性経口毒性試験の概要の結果でございます。この中で代謝物R8のLD<sub>50</sub>値が小さいという結果がございますけれども、こちらは土壤中で10%TARを超えて認められているということでございまして、植物におきましては、りんごの葉などで認められておりますが、10%TRR未満という結果でございましたので、御報告させていただきます。

急性毒性につきましては以上でございます。

○上路座長

何もコメント等がついておりませんが、記載の整備をしていただいたということでございます。お気づきの点はございませんか。よろしいでしょうか。

それでは次をお願いします。

○齋藤係長

33ページの12行目から、ラットを用いました90日間亜急性毒性試験の結果でございます。

34ページの6～7行目につきまして、結論といたしまして、投与に関連した変化と考えていない記載につきまして、こちらは表中に記載をさせていただくということで本文を削除させていただいております。

8行目、比重量の脚注4に関しまして、林先生から、こちらの上付きの4は削除かといったようなコメントをいただいております。脚注4は比重量の脚注となっております、通常この位置に記載をしているものでございますけれども、記載ぶりにつきまして、御確認をいただければと考えております。

36ページの2行目から、イヌを用いました90日間亜急性毒性試験の結果でございます。結果につきましては表29に記載のとおりとなっております、今回、粘液便に関しまして、発生時期を追記しておりますけれども、投与7週以降の結果というものでございました。

37ページの2行目から、ラットを用いました28日間亜急性経皮毒性試験の結果でございます。

6～7行目につきまして、結果として影響としていない記述に関しましては、削除をさせていただきます。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。34ページの8行目、林先生からコメントがついていますが、先生いかがですか。

○林専門委員

私の見落としです。画面で見ていると、この4というのが見えなかったもので、これは一

体何だろうなと思っただけで、プリントアウトをされたのを見て納得しました。

○上路座長

では、これは前のままということで、亜急性試験の結果、コメント等、先生方からの御意見は出ておりませんが、お気づきの点はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、37ページの慢性毒性と発がん性試験をお願いします。

○齋藤係長

それでは、37ページの12行目、1年間慢性毒性試験、イヌの試験でございます。結果は表31に記載のとおりとなっております、粘液便に関しまして、症状の発現時期を追記しておりますけれども、投与10週以降に認められた所見ということでございました。

39ページの10行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの2本目の試験でございます。結果につきましては40ページの10行目、表36に記載のとおりとなります。こちらは雌の体重増加抑制及び摂餌量減少につきまして、発現時期は投与1週以降ということを追記しておりますけれども、摂餌量の減少を同時期に伴っているということでございました。また、5,000 ppm以上の消瘦につきまして、こちらは投与62週以降の所見でございました。

16行目から、マウスを用いました18か月間発がん性試験、1本目の試験でございます。

24行目、体重増加抑制の認められた時期を追記しておりますが、投与32週及び36週という結果でございました。

慢性/発がん性につきましては以上でございます。

○上路座長

ここも先生方から何のコメントも出されておりません。相磯先生、何かありませんか。

○相磯専門委員

ありません。これは動物用医薬品の調査会で十分審議をされていると思いますので、私どもから新たに追加するような意見はありませんでした。

○上路座長

浅野先生はいかがですか。

○浅野専門委員

私もありません。

○上路座長

藤本先生もよろしいですか。

○藤本専門委員

結構だと思います。

○上路座長

どうもありがとうございました。

41ページの生殖発生のところをお願いします。

○齋藤係長

41ページの25行目から、2世代繁殖試験の結果でございます。全体を通しまして、堀本先生、福井先生から特段のコメントはない旨、御連絡をいただいております。

42ページ、8～11行目にかけては、こちら最終的には毒性学的意義がないとしている記載ぶりにつきましては、今回削除をさせていただきます。

23行目から、ラットを用いました発生毒性試験の結果でございます。

27行目、摂餌量の減少ですが、今回こちらの影響が認められた時期は投与9～12日の結果ということでございました。

43ページ、ウサギを用いました発生毒性試験でございます。

こちらは14行目下、【事務局より】のボックスでございますけれども、骨格変異が13肋骨を伴う仙椎前椎骨数27に関しまして、母体毒性が認められる用量において認められたということで、こちらをARFDのエンドポイントとはしなかったということに記載させていただきます。

生殖発生毒性につきましては以上でございます。

○上路座長

堀本先生、福井先生、コメントはないというお返事ですけれども、よろしいですか。それと43ページの14行目に事務局からの確認が出ています。ここに対して、了承するのかどうか。

○堀本専門委員

気になったのが、コメントはないと出したのですが、発生毒性のラットのほうの試験で、これは前に審議されているのでしようけれども、これは餌だけが有意に下がってということで、餌と体重の両方でなければという最近の考え方もあるのですが、いろいろ調べてもらったりして、55ページでJMPRとか米国とか豪州とか、いろいろやっていて、母動物の毒性の取り方が若干ばらついているところがありまして、1,000 mgを毒性量ととるかからないかで分かれているところがあるのですが、体重のほうに有意差はないけれども、同じような形で減少傾向があるということで、この餌はあえて切ることもないだろうということで、そのままにしておいて、特にコメントはありませんという形で出しておきました。

ウサギのところに関しましても、なかなかウサギのものは前椎骨数のところに関しては非常にバリエーションがあつたりして、はっきりとした部分がわからない部分がありますが、母毒性で出ているようなので、特に問題ないという形でいいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

福井先生、よろしいですか。コメントをお願いします。

○福井専門委員

今、堀本先生がおっしゃったところで、特段コメントはございません。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、43ページの遺伝毒性をお願いいたします。

○齋藤係長

43ページの16行目から、遺伝毒性試験でございます。林先生から特段のコメントはない旨、御連絡をいただいております。

19行目のラット肝細胞の御追記と、23～24行目の*in vivo/in vitro* UDS試験及びを若栗先生から御追記いただいております。

遺伝毒性に関しましては以上でございます。

○上路座長

若栗先生のコメントが入ったのですけれども、お願いします。

○若栗専門委員

初めのラット肝細胞のところにつきましては、最近の評価書のほうで記載がされているようなので、使用した組織を特定しました。後ろのUDS試験のほうですが、陽性反応が出ておりますマウスリンフォーマ試験が遺伝子突然変異の試験なので、それに対応するDNA損傷試験のほうで陰性だったというのを文章中で記載しております。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

林先生、コメントは。

○林専門委員

ありません。今の若栗先生の修正で文章はすごくはっきりしたと思いますので、これでもいいのではないかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、46ページのその他の試験をお願いします。

○齋藤係長

その他の試験は今回、特段の追加等はありませんけれども、1点ほど、47ページをお願いいたします。肝薬物代謝酵素活性を測定している試験でございますけれども、先ほど親委員の先生から、8行目の結論部分でございますが、肝薬物代謝酵素活性と一くくりに記載をされているのですけれども、具体的に測定した酵素名を記載したほうがいいのではないかと御指摘をいただきましたので、46ページの35～36行目に測定した酵素を記載しておりますけれども、ECOD及びPROD活性には検体投与による影響は認められなかったと具体的に書き出すように修正をさせていただければと思います。

その他の試験につきましては以上でございます。

○上路座長

どうもありがとうございます。47ページの8行目に酵素の名前を46ページの前の最後の

ところの酵素名に追記するというごさいます。

その他の試験でお気づきの点はごさいますでしょうか。よろしいでしょうか。

全体を通しまして、食品健康影響評価の前まで、何か見落とし等はありませんでしょうか。どうぞ。

○平塚専門委員

私が見間違えて御足労をかけてしまったということが多かったのですが、実はさっきの10.8を確認したのですけれども、いただいている海外評価資料の1,142ページのTable6、32と右肩のほうに書いてありますTable6の表の中に、これを見て、合っていなかったのと言わせていただいたので、特にそれ以外の根拠はなかったもので、どこかにあったかなと思って。申しわけありません。

○横山課長補佐

JMPRの評価書は平塚先生の御指摘のとおり数字ですけれども、そのもととなった資料が入手できておりましたので、その資料に戻って確認したところ、10.8という、もともと評価書に書いてあった数字でしたので、補足させていただきます。

○上路座長

平塚先生、今の説明でよろしいですか。

○平塚専門委員

私はこれしか見ていないので、ここは違っていたから指摘をさせていただきました。

○横山課長補佐

動物薬のほうで使っていた資料で、今回、先生方のお手元にはお届けしなかったものでした。すみませんでした。既に動物薬のほうで前版までに審議が済んでいたものでしたので、お届けしていなかったもので、事務局のほうで確認いたしました。

○上路座長

ありがとうございます。

ほかにごさいますでしょうか。

それでは、最後の食品健康影響評価のところを御説明ください。たくさん赤が入っているので、ゆっくりやってください。

○齋藤係長

それでは、48ページをお願いいたします。食品健康影響評価でごさいます。

10～11行目にかけて、主に糞中に排泄されたというように最近の記載ぶりに合わせまして、修正をさせていただきます。

13行目以降、胆汁中の主要代謝物につきまして、追記をさせていただきます。その後、血漿中、肝臓中につきましても認められた代謝物を追記させていただきます。畜産動物、ヤギとニワトリを用いた結果につきましても、10%TRRを超えて検出された代謝物といたしまして、記載の整理をさせていただきます。

17行目下の【事務局より】で、先ほどのMet3につきまして、お伺いしておりますけれ

ども、表から削除ということになりましたので、こちらも特段、御検討をいただく必要はなくなりました。

19行目、こちらは最近の記載ぶりに合わせまして、修正をさせていただいております。

25行目、エトキサゾールの最大残留値につきましては、今回追加されました試験成績に基づきまして、きくの34.4に修正をさせていただいております。

28～30行目にかけては、先ほどの畜産動物のところでの記載のまとめに沿いまして、こちらは削除をさせていただきました。

32行目以降の記載でございますけれども、こちらは今回追記をさせていただきました経口投与による泌乳牛の結果に基づきまして、追記をさせていただいたものでございます。

49ページ、主に認められた影響に関しまして、5～6行目、網かけとしている前立腺（腺上皮萎縮：イヌ）に関しまして、藤本先生からコメントをいただいております。コメントにつきましては、29行目下のボックス内でございますけれども、歯のエナメル質形成異常を記載するのであれば、こちらに記載をしておいて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ので、こちらの記載ぶりにつきまして、御検討をお願いいたします。

9行目以降、暴露評価対象物質に関する記述でございますけれども、植物体内運命試験、畜産動物を用いました体内運命試験の結果、10%TRRを超えて複数の代謝物が認められております。代謝物R2などにつきましては、ラットにおいても検出される代謝物でございます。代謝物R20に関しましては、ヤギの肝臓で認められておりますけれども、泌乳牛を用いました家畜残留試験におきましては、検出限界未満でございました。代謝物DFBに関しましては、わたの種子で検出されておりますけれども、その残留量は僅かということでございました。

以上より、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をエトキサゾール（親化合物のみ）と設定をしております。

単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響に関しまして、こちらは表45、58ページに取りまとめております。単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響、ラットとマウスの経口投与による急性毒性試験のみとなっております。たたき台（案）といたしましては、カットオフ値以上で設定の必要なしということで整理をさせていただいております。

49ページの24行目以降の記載でございますが、エトキサゾールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響として、ラット、マウスを用いた急性経口毒性試験において5,000 mg体重投与により異常歩行等が認められ、無毒性量が得られなかったが、その他の試験の結果から総合的に判断をしてカットオフ値以上であると考えられることから、急性参照用量を設定する必要がないと判断したと記載をさせていただいているところでございます。

先ほど親委員の先生から、こちらの急性毒性試験は5,000 mgという投与量が非常に高い用量であるということから、無毒性量が得られなかったといったような、そのような文言

をあえてここで取り上げて食品健康影響評価に記載する必要もないのではないかというような御意見をいただきました。

1つの案といたしまして、その際に急性毒性試験のところで、5,000 mgで認められた症状につきましては、非常に高い用量で認められた影響であったということを記載して、食品健康影響評価のところではカットオフ値以上であると考えられることから、急性参照用量を設定する必要がないと判断したという記載のみでいいのではないかというような御助言をいただきました。その際、あわせて58ページの取りまとめの表に関しましても、削除でよいのではないかという御意見をいただいております。

こちらの食品健康影響評価の記載ぶりと、具体的なページで申し上げますと、32ページの急性毒性試験のところに書き込む、5,000 mgの用量で認められた影響については非常に高用量における変化であったといった旨を追記するというような案をいただいておりますので、こちらの記載ぶりにつきまして、御検討のほど、お願いいたします。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

確認しなくてはいけないことは3つあると思います。まず1つは、49ページの5～6行目に出た毒性の所見のところで、前立腺（腺上皮萎縮：イヌ）を追記したらいかがかという御提案がございました。これについては藤本先生のほうから、49ページの下のほうに書いてある歯のエナメル質形成異常を書くのだったら、前立腺のほうも書いたらいかがかという指摘でございます。

○藤本専門委員

どちらでもいいと言え、どちらでもいいようなことですが、エナメル質が最初の文章に書いてあって、これもかなり高濃度のところで、ラットでしか見られない毒性だったわけです。前立腺は逆にイヌでしか見えていない毒性だったのですけれども、比較的特徴的かなと思って、入れたらどうかという提案です。

○上路座長

ありがとうございます。

両方とも5,000 ppm投与ですね。毒性の先生方いかがですか。

○浅野専門委員

これはイヌでは2つの試験が両方とも前立腺異常が認められていますので、藤本先生の御提案どおりの記載でいいと思います。

○上路座長

相磯先生。

○相磯専門委員

このイヌの試験は、36ページの90日試験も慢性毒性試験も統計的に有意差がないです。イヌは実際に加齢に伴って、こういう前立腺の萎縮も出てくるので、このところは前の



動物医薬品のほうで十分審議された上での所見の取り上げ方になっているのではないかと思いますので、統計的に有意でないものをあえてここで入れる必要はないのかなと私は思います。ラットのエナメル質形成異常というのは、かなりはっきりとした変化だと思います。

○上路座長

前立腺のほうは、亜急性のほうも両方とも出ているけれども、統計的には有意差が認められていないと。

○相磯専門委員

それから、加齢性にも出てくる変化であると思います。そういった理由で、あえて取り上げる必要はないのかなと。

○上路座長

必要はないという相磯先生からの御意見ですけれども、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

90日のほうでも出ているので、加齢性というよりは薬剤の影響かなとは思いますが、有意差がないということは、イヌで匹数も少ないということで、おっしゃるとおりでございます。

○上路座長

浅野先生、最後に。

○浅野専門委員

ただ、毒性所見として挙げられているのですね。イヌの場合には数が少ないですから有意差はないところを毒性所見として2,000 ppm以上で挙げているので、先生方が外してもいいと言うのならいいのですけれども、毒性所見として挙げてもいいのかなと、まだ今は考えております。加齢性というのは、90日なので、そこは検体投与の影響と私は考えます。

○上路座長

最終的な食品健康影響評価の毒性所見の中には入れなくてもいいと。ただし、前のほうには表にちゃんと入っていますから、それは所見でいいと。

○相磯専門委員

その前の表に入れるということは、私は異存ないです。

○吉田委員

申しわけございません。今のイヌの1年というのは、農薬抄録の168ページですか。

○横山課長補佐

169ページです。下のほうに表があります。

○吉田委員

1例かつ重量には変化がないということですね。169ページの下組織所見のところですね。0001、右のほうに体重比がありますけれども、変化がない。かつ精巣には影響がないということですね。

○上路座長

ということは、入れなくてもいいと判断してよろしいですね。

○相磯専門委員

今の親委員の先生からの御意見は、毒性所見としても影響はないという御意見ですか。

○吉田委員

私はそう申し上げたのではなくて、これはリレー剤なのでなるべくこれまでの評価を尊重できればということなのですけれども、ただ、このような変化だということ。

○相磯専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○上路座長

せっかく御提案をいただきましたけれども、ここは歯（エナメル質形成異常：ラット）に認められたということにさせていただきたいと思います。

9行目からのいわゆる暴露評価対象物質の取り上げ方ですけれども、ここについて10%を超えたいくつかの代謝物が出ています。その中でラットで検出されたもの、あるいは実際の残留試験で検出されなかったとか、あるいはDFBという化合物だけがそれには該当しないのですが、わたの種子で検出されたのだけれども、非常に残留量が僅かだったということで、10%を超えた化合物が8つあるのですが、全て暴露評価対象物質にはしなくてもいいという判断で、親化合物のみというような形にまとめていただいています。

これについて、清家先生はいかがですか。

○清家専門委員

この9～14行目、その内容でよろしいかと思います。

○上路座長

私もこれでいいと思いますけれども、動物代謝の先生方はよろしいですか。ラットで見つけられているのが基準になって、ラットで見つかったものは外していくということが第一の基準です。よろしいですか。ありがとうございます。

最後の24行目からのARfDを設定する必要があるかないかということについてです。最終的に27～28行目で、急性参照用量を設定する必要がないと、いわゆる総合的に判断をしてカットオフ値以上だからARfDを設定する必要はないと判断すると。私は、これは問題はないと思うのですけれども、ここのところに持っていく24～26行目までの文言、これについて御検討をいただきたいと思います。

○林専門委員

食品健康影響評価というのは、この部分がスタンドアローンで読まれることも多いと思うので、ここに書かれている24行目からの説明文章もあって問題ないと私は思いましたし、実際にドラフトを読ませていただいたときも、これで違和感を覚えませんでしたので、このままでいいのではないかと思います。この場で急に削除と言われても、ちょっと困ったなという印象です。

○上路座長

すごく丁寧だなと思ったのですけれども。ほかの先生方はいかがでしょうか。急毒で非常に5,000からという高いところで、それらしき異常は認められているのだけれども、総合的に判断をしたらカットオフ値以上であるということ。

○浅野専門委員

このままでもいいと思いますけれども、先ほど事務局のほうから、親委員の先生からの御意見がありましたが、5,000という急毒に関しては無毒性量を求める試験ではないのです。ですから、ワンドーズでやっているものですから、これは削除して総合的に判断をして、というのが一番すっきりするのかなと考えます。

○上路座長

赤池先生、何か。

○赤池座長代理

難しいところですが、総合的にと言うと、別の根拠を出す必要があります。それが2,000になるのですか。それはよろしいのかな。5,000のデータも記載しないということで、各種試験の結果から総合的に判断をして、という書き方になるのでしょうか。書きぶりだけの問題です。すみません。どういうふうになりますでしょうか。

私は、削除しても差し支えないというところは賛成です。ただ、前段を全部切ってしまうと、もとの文章で行きますと、その他の試験の結果から総合的に判断したということから始まりますので、唐突かなと思ひまして、その書き方だけですけれども、これは事務局のほうで。単にその書き方の問題のことだけを考えて、今、判断を迷っています。普段はどういう書き方をここはしていますか。

○横山課長補佐

正直なところ、これまでのルールでは、いくら高い用量でも何か単回で認められたというところを考えると、単回で何かは出るというのはどうも確からしいということで、後ろの表に単回で出る影響ということでまとめた上で、5,000の1用量で出ているだけでカットオフ値が500ですので、そこまでの間が比較的10倍あって、5,000では死亡例も出ていない。反復投与試験は最高用量が500を超えるものもあるのですけれども、単回のものを出ていないと思われるというところを考えると、これまでの大体の前例を踏まえると、こんなものになるのではないかとということで、私がこの案を考えるときに考えていなかったのが、5,000というのは極めて高い用量で、ここまで急性参照用量の根拠として考える必要があるかどうかというところについては、考慮はできておりませんでしたので、書きぶりというところをどう考えたらよいかというところで御確認をいただくのかなと、今、思っております。その方向に沿って文章はつくらせていただければと思っております。

整理の方法としてはカットオフ値以上なので、という整理をするのか、急性参照用量のエンドポイントはなかったもので、5,000でしか認められなかったもので、これは急性参照用量のエンドポイントとして考慮する必要がないということをごどこかで別に整理した上で、

ここはエンドポイントがなかったのと整理するか、元の文か、どれかかなと思っており  
ました。

○赤池座長代理

御説明ありがとうございます。ですから、もともとの試験がいわゆる致死量を見るとい  
う試験であって、5,000 mgという非常に高い量1点のみで行われて、そこでは確かに認め  
られています。ですから、これを急性参照用量を見るとき指標にするかしないかという  
ポイントで、今のお話でもそうですけれども、その点を見る必要がないという考え方でよ  
ろしいか。それを見るかどうかというところで、この書きぶりが変わってくるということ  
で、それを見る必要がなければ、もともと書く必要がないので、そこの部分はないと。

ですから、対象となる変化はなかったということで、設定する必要はないと判断したと  
いう書き方になりますし、逆に500で単独でも出ているので、これを参考にすべきだとい  
うことであれば、もとの文章になる。そこの分かれ目だろうと思います。私は、個人的に  
は外してもいいのかなとは思いますが、これは毒性の先生方を初めとして、ほかの先生方  
の御意見に従いたいと思います。

○浅野専門委員

ここは「無毒性量を得られなかったが」という、この文章だけが余分なのではないかと  
思います。これを外して、5,000では歩行異常が認められたが、カットオフ値として考え  
る投与量が500 mg、ここではほかの試験は総合的に判断して異常はないという意味合いで、  
先ほど申し上げたように、この無毒性量を得られる試験ではないので、ここを外すのがい  
いのではないかと思います。

○林専門委員

今の御意見に賛同します。この部分だけを削るというのであれば、非常に文章としても  
読みやすくなると思います。

○上路座長

そうです。これがあるために非常に困惑しました。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

この物質は単純に5,000ということを書かなかったときに、書いてもそうなのですけれ  
ども、気をつけておかなければいけないのは、順番に投与量に比例して体内に薬物が入っ  
て、5,000までずっと血中濃度が上がっていくタイプの薬物と、この薬物はそうではなく  
て、実は吸収がないです。非常にノンリニアで上がっているので、腹腔内で投与すると結  
構低いところで出てしまっています。ですから、どういうふうに受け取られるか。

つまり、5,000までと書いたときには、それがリニアな感じで、もう何もないと考える  
のか。それとも何かのことをちゃんと書いておかなければいけないのか。そのへんのとこ  
ろが薬物ごとによって違うと思います。受け取る側は、それをどういうふうに受け取ら  
れるのかということによっても少し判断をいただければいいのかなと。私は書くことには何

ら異論は唱えません。別にそれはいいのですけれども、全てに同じように一律に適用できるものではないので、そのプロファイルを見ながら判断していただければと思います。

○赤池座長代理

山添先生の御意見は非常に参考になりまして、賛成でございます。そうすると、要するにこの5,000の実験を急性参照用量の対象にしないということ自体で、一つのメッセージになりますので、その上でここに最後の健康影響評価には記載しないという形をとれば、問題はなくて、逆に中途半端にこれを入れてしまうと、いろいろな読み方ができてしまって、逆によほどたくさん書かないと納得していただけない方が出てくるかなということ懸念されますので、そういう意味では、なるべくシンプルに省くということでもいいのかなと思います。

○上路座長

もう最初から、単回経口投与の試験をARfDのエンドポイントとして考えないということになるわけですかね。

○林専門委員

では、それをどこかに書いておかないといけないですね。

○赤池座長代理

ですから、それは中の本文のほうに理由も含めて書き込んだら、よろしいのではないのでしょうか。食品健康影響評価の最後のところに書くことは、ちょっと複雑になるように思います。

○浅野専門委員

私は、この「無毒性量は得られなかったが」がなければ、全てつじつまが合うのではないかと思います。5,000ではリニアでないにしろ、単回で異常が出ている。そのコメントがあった上で総合的に判断して、カットオフ値という500 mgの投与量では異常が出ていないということなので、この部分をさらにリニアな吸収がないということを書かなくても、事実として、ARfDを考える上では、この判断でやったということで、このままの文章でよろしいかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

毒性の先生方、それでよろしいでしょうか。

○堀本専門委員

ここはARfD設定のときに重要な情報は何なのかということだと思いますけれども、この場合はカットオフ値以上の場合は求める必要がないよということが一つの基準という考え方ですね。むしろ書かなければいけないのは、カットオフ値以上だということになる根拠を何か一つ挙げておいて、だから要するに設定しなかったのですよという記載のほうで大事で、単回でもものすごく高いところから出るような毒性の所見はどういうのが出るのかという情報が大事なのか、ここでカットオフ値を適用しなかったよということは、カット

オフ値の根拠はあくまでも総合的というだけでは何も情報を与えていなくて、その他の総合的に考えて、カットオフ値以上だと、設定しませんでしたという情報がなくていいのかなど。

ここで求められる情報は何なのかなというのは、非常に高い用量で歩行異常が出たというのは、そういう毒性所見が重要で、だから、これを載せなければいけないと言っているのか、というところでいくと、どうも違和感を覚えます。むしろカットオフ値以上なので設定しなかったという根拠が余りにも何も、ここを読んだときには。

○上路座長

簡単にカットオフ値というのは500という一つの数字があって、そういう基準で物を考えているから、私はあえて何も入れる必要はないかなと思って考えていたのですけれども、どうですか。

○浅野専門委員

最後のまとめの表で単回投与、経口投与により生じる可能性のある毒性影響等ということで、この5,000しか載せていないわけです。つまり、その前にあるADIを設定したときの表はもっと高い用量まで入ってきているわけですが、単回では異常が出ているのは、これしかないです。ですから、私は、この情報だけで十分いいのではないかと思います。つまり、最初の文章で「無毒性量は得られなかったが」を除けば、全て説明がつくのではないかと考えるのですけれども、いかがでしょうか。

○堀本専門委員

それだと、その他の試験結果から総合して判断したということは要らないということになってしまいませんか。そこが前提であって、カットオフ値以上だと判断したというところでしょう。その部分を一言か何か必要かなど。

○浅野専門委員

そうすると、かなり詳しくなってしまいます。例えば、マウスの1,600 mgは大丈夫だとか、そういう感じになってしまいます。

○堀本専門委員

ただ、例を挙げて総合的にというのではなくて、いきなり総合的にとなると、5,000が出てという、そこに違和感があっただけです。

○堀部課長補佐

議事録に残っているので、普段だといいいのかなと思っていて部分ではありまして、先ほど横山が説明をしたように、反復投与の試験においても投与初期の影響も出ていないし、ほかの試験で単回投与による影響っぽいものはないからということが、この「その他の試験から総合的に」というところには、実は裏としては隠れています。

浅野先生のおっしゃるように、すごく長くなってしまうことと、どこで線を引くかという折り合いの問題かもしれないのですけれども、例えば、どうしても修飾語をつけるとすれば、「その他の試験の結果から総合的に判断して」のところ、反復投与においても単回投

与による兆候は認められていないとか、何か書けるのか、書けないのか、そのあたりが妥協点というか、今の書くべきか、書かなくてもいいというところの妥協点になり得るのかなとは思いますが。

ただ、その他の総合的な判断は、先ほど説明したとおりで、議事録には残っているということも御考慮いただいて、どのくらい書くべきなのかというところが多分肝になってくるのかなと感じます。

○吉田委員

御参考までに。JMPRのケースはシンプルで、カットオフは使わないで、single dose exposureによって起き得る変化はないと判断したので、ARfDの設定は必要ないという表現になります。カットオフ値500というのはかなり幅をとっていて、本来はマックスに食べるだろうという量から、さらに5倍の幅をとるといって、どんなに食べてもこれだけは無理よねというので500ということでございます。

○上路座長

カットオフから考えれば、5,000というのは異常に高いと思ってしまいます。5 gですからね。

○堀部課長補佐

ただ、JMPRのケースと違って、食品安全委員会のガイドライン上はカットオフ値という判断基準の一つ持っているのは事実なので、そこは参考情報としつつ、判断はここでやっていただきたいです。事務局としては、お願いします。

○上路座長

さっき堀本先生が総合的に判断してという、違和感があるという部分ですけれども。

○堀本専門委員

先ほど説明があったので、そういうのを簡単に一言入れた上で、言えばいいのかなとは思っていただけなので、ぐだぐだ書く必要はないと思っています。

○上路座長

ありがとうございます。

林先生は。

○林専門委員

さっき最初にも言ったように、これはスタンドアローンで読まれることが多いので、この程度の情報だったら入っていたほうが読みやすいのかなと思います。私もその5,000で出た影響がどうのこうのという議論を今さらする必要もないし、するつもりも全くありませんけれども、あくまで食品安全委員会の評価はデータをベースにした評価ではあるので、こういう現象がこの用量で認められたというのは、それは事実としてあるので、それが入って、先ほど浅野先生からあったように、この「無毒性量は得られなかったが」というのは、これを消してしまうだけで、文章としては非常に言いたいことは言えているし、成り立っているのではないかと思います。

○上路座長

結論まで行ったような気がします。ほかに御異論、コメント等はございますでしょうか。

○藤本専門委員

1つだけ。今のところでスタンドアローンで読まれる可能性ということで、最初から気になっているのは、カットオフ値ということがここに出てきていますね。これがスタンドアローンには理解しづらいような、例えば、この後ろに括弧をして、500 mg/kgを入れるほうがいいのか、今までどうしていたのかなと思ったのです。

○横山課長補佐

すみません、記載漏れです。申しわけございません。

○藤本専門委員

わかりました。

○上路座長

58ページの表45は削除ということになるのですよね。これは残しておくわけですか。

○横山課長補佐

残ります。

○上路座長

わかりました。すみません、よけいなことを言いました。

大体終わったような気がします。これで食品健康影響評価でコメントが出ていたところは全部終わったと思いますけれども、全体を通しまして、何かありますでしょうか。

そうしますと、最後のまとめでございます。この評価書に対して、コメント等も残っておりませんから、これで決定ということにさせていただきたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、エトキサゾールの一日許容摂取量(ADI)につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量4.01、これを100で除した0.04という値でございます。急性参照用量につきましては、今たくさんいろいろな御議論をいただきましたけれども、設定しなくてもよいということであったと思います。これで、この部会の審議結果案として出したいと思います。よろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

先生、何か言い足りないことがあったら、この場でおっしゃっておいていただいたほうが良いような気がします。

○上路座長

残ったものは何かありますか。事務局のほうも。

○横山課長補佐

事務局は全然ないです。

○堀部課長補佐

今、何かあちこちでささやきが聞こえているので、大丈夫かなと。時間もあるし、事務局は不安になりました。



○上路座長

ありませんか。よろしいでしょうか。

○山添委員

時間があるのであれば。要はこの薬物のプロファイル、この評価書の資料からはなかなか読めないタイプの薬物なのです。この薬物はどういう動態をするか、私なりの解釈をすると、投与量が低いときはある程度、吸収をされますが、すぐに飽和が起きてしまうタイプのもので、多分、胆汁酸とかいろいろな問題で、溶けた分だけが吸収される薬物です。体内に入ったときには、*tert*-ブチル基のところの水酸化を受けて、カルボン酸体になります。そのことの結果的にフィブレート系のタイプになるので肝中心性の誘導が起きるのはフィブレート系、つまり、PPAR型になります。

だから、今回指標に使われているエトキシレゾルフィンとか、プロオキシドは誘導が観察されないけれども、肝中心性の肥大が起きる。その過程でゆっくりと真ん中の環の5員環のところは切れてきて、それで出てくる。フルオロカルボン酸になったり、一部が反応の過程でフッ素が外れてエナメル質の変化を起こすとか、そういうことで出ていくタイプの薬物です。ポテンシャルとしては、低い用量での作用はあるけれども、飽和で吸収がほとんど入らないので、そのために毒性が強くないということだろうと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

平塚先生、せっかくの機会ですから何か、どうぞ。

○平塚専門委員

まさにそうだなというような感じを受けました。勉強になりました。ありがとうございます。

○上路座長

堀本先生は何かありますか。

○堀本専門委員

ありません。

○上路座長

今日はすごくすんなり決まってしまったので、よろしいですか。

○林専門委員

平塚先生の代わりにあれですけれども、さっきからちょっと私ももやもやしているのは、先ほど先生がおっしゃった0.8と10.8という、あそこの数値のところ。もとに戻って値を確認されたということなのですから、そのもとの資料というのは本当に信頼に足る資料なのでしょうね。JMPRなどがさらにそれを修正して、ああいう値を出したということは、平塚先生の直感でも、どちらの値のほうが合っていそうだというのは、何かそれで引っかけたのかなと、私は逆に思っていたのですけれども、どうなのですか。

○平塚専門委員

勘というか、そこで引っかかっただけでして、特にサイエンティフィックな根拠はないです。

○上路座長

ただ、19ページの下の表ですけれども、検出の量からいくと10.8TRRくらいの値になりますね。それが妥当だなと。その前後を見ると、これくらいの値なのかなと思えるのですけれどもね。そんな感じがします。

○横山課長補佐

1999年に実施されたGLPのデータの結果のテーブルで確認しました。これ以上はちょっと。

○上路座長

ありがとうございます。

随分早いのですけれども、今日は抄録の修正事項等もございませんので、これで。

○吉田委員

1点、抄録の修正で、精巢のアナリシスをしているメカニズム試験があるのですけれども、精祖細胞の祖が粗末の粗になっていたのので、抄録の修正をお願いします。

○堀部課長補佐

抄録の修正はできませんので、申請者というか、メーカーに伝えます。

○吉田委員

議事録だけに。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、事務局、今後の進め方について御説明願います。

○横山課長補佐

評価書のほうは、今日は大きな修正はございませんでしたので、事務局のほうで修正させていただくということでもよろしいですか。修正の上、幹事会に進めさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

そうしましたら、日程になります。幹事会ですけれども、3月24日木曜日を予定しております。お忙しいなか、申しわけございませんが、よろしく願いいたします。

本部会につきましては、年度内も最後ですし、本年度末に改選がございますので、先生方の任期での開催も最後になります。上路座長、赤池座長代理のもとでの開催は最後になります。どうもありがとうございました。

○上路座長

本当に2年間、皆様の御協力のもとに何とか評価ができたと思っております。ありがとうございました。

本日の会議はこれで終わりになるということで、いろいろとお世話になりました。ありがとうございました。

以上