

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第53回会合議事録

1. 日時 平成28年6月8日(水) 14:00~16:56

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(ピラクロストロビン、ファモキサドン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、八田専門委員、本間専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員

(専門参考人)

永田専門参考人、松本専門参考人

(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、小牟田専門職、高嶺専門職、海上技術参与、進藤技術参与、岩船係長、諧係長、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 ピラクロストロビン農薬評価書(案)(非公表)
- 資料3 ファモキサドン農薬評価書(案)(非公表)
- 資料4 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二部会を開催いたします。

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、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方12名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

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。本日の議題は農薬ピラクロストロビン、ファモキサドンの食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡しましたがけれども、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○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 ピラクロストロビン農薬評価書（案）、

資料3 ファモキサドン農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

本日、吉田委員からピラクロストロビンに関連しまして、参考文献を1報いただきまして、お手元のタブレットに入れております。ピラクロストロビンはストロビルリン系の殺菌剤なのですが、同じ系のオリサストロビンです。この剤の毒性のプロファイルについて、十二指腸に影響が出るという点が共通しておりまして、今日は急性参照用量をお決めいただくに当たり、少し御考慮いただくような点もあるということで御提供いただいたものでございます。

資料ですけれども、八田先生は当初、御欠席と御連絡をいただいていたのですが、御都合をつけてくださいまして御出席いただきましたので、公表する議事次第や座席表には八田先生のお名前を記載したもので公表させていただきます。

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

ありがとうございます。先生方、資料は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。

○三枝座長

ありがとうございます。先生方、確認していただきましたでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思います。まず最初に、ピラクロストロビンの審議をしたいと思います。

それでは、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、資料2をお願いいたします。ピラクロストロビンでございます。今回は適用拡大に係る評価依頼に関しまして、第4版の評価をお願いいたします。また、併せまして、急性参照用量の設定についても御検討をお願いいたします。

12ページ、6. 構造式をお示ししてございます。ピラクロストロビンは先ほども説明させていただきましたが、ストロビルリン系の殺菌剤でございます。ミトコンドリア内のチトクローム電子伝達系阻害による呼吸阻害により、殺菌活性を示すと考えられている剤でございます。

14ページ、動物体内運命試験でございます。動物体内運命試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございません。新たな資料、こちらはJMPRの評価書なのですが、こちらを参考にヤギとニワトリにおける体内運命試験を追記して、最近の評価書のまとめ方に従いまして、一部記載を修正しております。

ラットの動物体内運命試験でございます。14ページの19～20行目にかけて、永田先生から、低用量及び高用量の投与群において、 $T_{max}$ がいずれも雄で8.0時間、雌で0.5時間となり、大きな性差が認められ、腸肝循環によるものと考えられたと追記をいただいております。

25行目からのボックスでございますが、永田先生から、雌雄共に4時間まで血中濃度は低下しており、その後増加していることから、 $T_{max}$ の大きな性差は腸肝循環のためと思われるかと御意見をいただいております。

15ページ、杉原先生から $T_{max}$ の性差に関する記載は永田専門参考人の腸肝循環のコメントに賛同します。胆汁排泄試験で12～18時間でピークが現れていることより、腸内細菌代謝物の吸収や体内代謝物の胆汁排泄なども関連があるかもしれませんとコメントをいただいております。

本日お休みでいらっしゃいますが、中島美紀先生から、明らかな腸肝循環が見えますと、下のほうにグラフを作っていただいております。雌は最初の吸収がよく、血漿中濃度が雄よりも高い。その一方で、腸肝循環における再吸収が遅く、血漿中の濃度の上がりが弱いという性差があります。14ページに記載しております表1ですけれども、こちらのパラメーターが雌雄において異なるフェーズを比較しているので、今のままでは誤解を招きそうですとコメントをいただいております。こちらの腸肝循環と性差につきまして、大きな性差があるか、個体差なのかという点について御議論をお願いしたいと思います。

18ページ、こちらは代謝の試験になりますが、3行目の下のボックス、永田先生から、17ページの表3の網かけ部分、上の50/5という網かけ部分はどのような意味でしょうかというお問い合わせをいただいております。こちらにつきましては標識体を14日間、50 mg/kg体重/日の用量で反復投与した後に、15日目に標識体のピラクロストロピンを5 mg/kg体重で単回投与したという意味で記載をさせていただきます。

②といたしまして、同じ表なのですけれども、網かけ部分で「#」が2つあるところのM44とM45という代謝物ですが、こちらが胆汁中に検出されておられませんとコメントをいただいております。この2つの代謝物が胆汁中に検出されないという理由につきまして、事務局で報告書等を調べてみましたが、報告書には記載がなく、過去の審議でも特段議論はされておませんでした。

次に、5行目からの④排泄でございます。

19ページの6行目に杉原先生から御修文をいただいております。

12行目の表4につきましては、中島美紀先生から表中の数字の修正をいただいております。

14行目からの胆汁中排泄の表5につきましても、中島美紀先生から数値の御修正をいただいております。

20ページからは今回追記しました(2)ヤギの試験でございます。こちらはJMPRの評価書ですけれども、お手元にお配りしております海外評価書のタブ番号6番という資料になります。

2行目から①分布でございます。7行目、永田先生のコメントに基づき、と殺した時間につきまして、最終投与23時間後と追記をさせていただきます。こちらは11行目からですが、標識体及び投与量の違いにかかわらず、残留放射能濃度は肝臓で最も高く、乳汁及び筋肉では0.4 µg/g未満でございました。

17行目から②代謝でございます。主要成分は標識体投与量及び組織の違いにかかわらず、未変化のピラクロストロピンでございました。10%TRRを超える代謝物といたしまして、M04、05、07、51、67が認められております。

21ページの6行目から③排泄でございます。

こちらは10行目の下のボックスでございますが、永田先生から、こちらの排泄率は最終投与何時間後でしょうかというお問い合わせをいただいております。JMPRの評価書ですが、

表の表題に最終投与23時間後にと殺という記載がございました。同じページなのですがけれども、こちらに臓器と組織とともに尿及び糞のTARの記載があることから、臓器、組織ともに分析されたと考えられますが、具体的な試料採取時間というものが記載されてございませんので、先ほど御紹介しました評価書案の19ページですけれども、そちらに最終と殺23時間後と追記させていただいております。

22ページの2行目から(3)ニワトリの試験でございます。

①分布でございますが、標識体の違いにかかわらず、残留放射能濃度は肝臓で最も高く、卵と筋肉では0.04 µg/g未満でございました。

15行目から②代謝の試験でございます。杉原先生からコメントをいただいております。15行目ですけれども、「乳汁」と書いておまして、ニワトリですので乳汁はなくて「卵」に修正させていただきます。大変失礼いたしました。

18行目からでございますが、未変化のピラクロストロピンは肝臓では認められず、脂肪と卵で認められております。10%TRRを超える代謝物としまして、M32、M07、M64が検出されております。

23ページの3行目から③排泄でございます。投与放射能の86.6～93.3%TARが尿及び糞中に排泄されております。

6行目の下に、永田先生から最終投与何時間後の排泄率でしょうかというコメントを頂戴しておりますが、ニワトリにつきましてはJMPRの評価書に記載がございませんでした。

動物体内運命試験まで以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

順番にやっていきたいと思えます。まず一番最初、15ページの中島先生が作ってくれた、このばらつきとかはわかりますか。グラフのばらつきがもしわかればと思えます。

○横山課長補佐

お手元のタブレットの画面を御覧いただきまして、ラットの血漿中濃度の値のページが出ていますでしょうか。左にタブが1個出ていると思うのですがけれども、そこを触っていただけますか。こちらが少しばらついている50 mg/kgのほうのデータで、動物4匹の値が並んでおります。少し横に見ていただきますと若干ばらついているように、特に24時間あたりのデータですと、倍半分くらいの値もあるという結果になっております。

○三枝座長

このデータを踏まえて、永田先生はいかがでしょうか。

○永田専門参考人

雌のほうがばらつきは大きいのですね。個体が4しかないということで、このデータだけでは本当に差があるかどうかは言えないと思えます。吸収に関しては胆汁に受動拡散であれば、あまり雌雄の差はないと私は思います。そういうことから考えると吸収等に関しては、私はこのばらつきから判断して、差はないと思っております。

○三枝座長

ありがとうございます。

杉原先生はいかがでしょう。

○杉原専門委員

中島先生がきれいに書き直してくださったグラフから見ますと、腸肝循環のような一旦下がって、また上がるというような傾向が見られておりますので、そのあたりを書き加えていく必要があるのではないかと思います。

○三枝座長

そうすると、永田先生、今、性差はあまりないのではないかという御意見でしたけれども。

○永田専門参考人

吸収に関しては単純に腸管での吸収は差がないと思うのですが、代謝産物に差は出てきますから、結局、腸肝循環で戻ってくるものには差が出てきてもおかしくないと思います。基本的には、私はこれを何で問題にしたかというのと、雌雄の差であまりにも  $T_{max}$  が大き過ぎる。ここが前回議論されたのかというのが1点と、これだけ大きいのは何か理由があるということで、腸肝循環でたまたま雌の場合は上がるには上がるのだけれども、最初の測定したものを超えなくて、雄の場合はたまたまそれを超してしまったから、こういう値になってしまったということが最終的な結果であると思います。この中に、どういう原因でこうなったかというところは書くべきと私は思いました。

○三枝座長

表現を大分変えなければいけないと思うのですが、これは事務局のほうで対応していただけますか。

○横山課長補佐

永田先生と相談します。

○永田専門参考人

入れてもらった19行目のところに、 $T_{max}$ がいずれも8.0時間と0.5時間という差は大きな差が要するに腸肝循環によるものだと、これでいいと思います。これ以上、詳しく書けば書けますけれども、これで説明できますので、この内容で、私はいいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

杉原先生はそれでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

毒性のほうにあまり雌雄差というものがないようでしたら、それでいいかと思います。

○三枝座長

毒性のほうでは、後になりますけれども、それほど雌雄差はないと判断します。ありがとうございます。

そのほかのことも含めて、永田先生、全体的にいかがでしょうか。

○永田専門参考人

4版ということで一応かなりの議論はされていると思いますが、1点、先ほどの表3と、もう一つ出てくる50/5ですね。これは脚注か何かにその説明を入れたほうがいいと思います。そうでないと、この中でこの理由は読めませんから、それを入れていただければいいと思います。

代謝産物でコメントをした点は、私も調べましたけれども、ほかにデータがないので、ここで議論をして、こういう話があったというのを議事録に残していただくだけで私はいいいと思います。

あとは時間等を見ましたけれども、できるだけ、と殺した時間がわからないと、動態ですから時間ごとに濃度が変わっていきますので、そこが一つの重要なところかなと思います。コメントをさせていただきました。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。時間は事務局で入れてくれましたけれども、この書きぶりでもよろしいですか。

○永田専門参考人

結構です。ないものは仕方がないです。

○三枝座長

ありがとうございます。

杉原先生、全体で何かございますか。

○杉原専門委員

これで結構でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、お願いします。

○山添委員

永田先生の疑問に答えておきますが、表3で糞中にしか代謝物がなくて、なぜ胆汁中になのかという。Metaboliteがありましたね。45と44。推測ですが、これは腸内細菌でできた代謝物だと思います。

○永田専門参考人

私もそのように考えて化合物の構造を見たら、水酸基がついているのです。

○山添委員

水酸基はとれているでしょう。O-メトキシが。

○永田専門参考人

これはベンゼン環に水酸基がついたものです。

○山添委員

ベンゼン環はいいのですけれども、オキシムのところのOメチルが飛んだ代謝物だと思います。多分切れてしまっていて、腸内細菌で切れてしまえば、胆汁中にはもともとなくて排泄された後にできてしまうので、それだと説明がついてしまうと思います。

○永田専門参考人

私の考えでは、ベンゼン環についている水酸基は恐らく腸内細菌より、体内でのP450に酸化されたというほうが確率が高いと思います。この44、45です。この代謝パスウェイを見ると、切れるのはいいのですが。

○山添委員

44、45はメトキシのところは飛んでいますよね。アミンに結合した。

○永田専門参考人

それはいいのですけれども、そうではなくて、さらに45になるためには、このフェノール環の塩素がついている隣が酸化されていますよね。これはP450が行くと思うのです。腸内細菌は行かないと思います。

○山添委員

それはそうだと思います。

○永田専門参考人

これがないから、おかしいと言っているのです。

○山添委員

そちら側を気にしているわけですね。

○永田専門参考人

これが結局、糞で出てくるのだけれども、胆汁の中に入って出てこない。恐らくClで加水分解していると思いますので、抱合体があれば、必ずこれが出てくると思います、というのが私の意見です。

○山添委員

なるほど。

○永田専門参考人

結果的には、一応こういう議論をしたということ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、植物のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○高嶺専門職

それでは、23ページ8行目から、2. 植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございません。最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正しておりますので、先生方からコメントをいただいていない部分は説明を省略させていただきたいと思っております。

27ページ、7行目ですが、ピラゾール環又はクロロフェニル環と、こちらは腰岡先生のコメントに基づきまして追記をさせていただいております。

11行目からのボックスでございますが、腰岡先生から、ピラゾール環へのグルコシル化とありますが、ピラゾール環あるいはクロロフェニル環へのグルコシル化がベターと思われますとのコメントに基づき、7行目に追記をさせていただいております。

もう一つですが、9～10行目にかけて、シキミ酸経路を経由したトリプトファン生成とありますが、実際のところが理解できませんとコメントを頂戴しております。

中山先生からも、トリプトファンは可食部でTRRが10%を超えている化合物であることからやはり気になりますとコメントをいただいております。ストロビン骨格に近い構造を持つ別の化合物である可能性もあるように感じられます。構造決定に関するデータがあれば確認したいですとコメントを頂戴いたしましたので、報告書の該当ページを事前にお送りしまして御確認いただきました。内容を整理していただきまして、メールを頂戴いたしました。こちらは長くなりますけれども、内容を御紹介させていただきたいと思っております。

まず、報告書の内容を整理いただいたものではございますけれども、 $^{14}\text{C}$ で標識したピラクロストロビンの代謝物として放射活性のある分画を見出し、そこに含まれる代謝物をM72とした。M72が含まれる分画をLC/MS/MSで分析したところ、内因性の非標識体のトリプトファンが検出された。この同じピークの中にトリプトファンのフラグメントイオンの分子量よりも10分子量の多いフラグメントを持つ化合物を検出した。これを $^{14}\text{C}$ で標識したピラクロストロビンに由来するトリプトファンと同定した。

$^{14}\text{C}$ で標識したピラクロストロビンに由来するトリプトファンと考えられる化合物ですが、非常に微量のようで、MS/MSスペクトルのフラグメントパターンもトリプトファンと一致しているか判定が難しいように思います。たまたま内因性のトリプトファンと同じリテンションタイムで溶出された化合物である可能性もあるように思われます。この化合物ですが、可食部に10%TRRを超える量で存在する化合物であること、トリプトファンの存在は通常の代謝からは想定が困難であることを考えますと、この化合物の同定にはもう少し慎重になる必要があるように感じられますと御意見を頂戴しております。

13行目から3. 土壤中運命試験でございます。土壤中運命試験から土壤残留試験までは追加されたデータはなく、記載整備のみを行わせていただいております。ですので、説明につきましては33ページの1行目まで省略をさせていただきたいと思っております。

33ページの3行目から6. 作物等残留試験です。こちらは今回、適用拡大に基づきまして、幾つか作物残留試験が追加の提出をされております。

9～10行目までに記載がございますが、ピラクロストロビンの最大残留値は最終散布7日後に収穫したお茶の18.3 mg/kg、代謝物M07の最大残留値は最終散布7日後に収穫したりんご（果実）の0.055 mg/kgでございました。

17行目から（2）畜産物残留試験（泌乳牛）になります。泌乳牛について試験が行われました。

26行目からでございます。ピラクロストロビン及びその水酸化代謝物の合計の最大残留値は、肝臓における2.48 µg/gでございました。

30行目から(3) 推定摂取量について記載しております。こちらは新たに提出されました作物も含めまして、推定摂取量の再計算を行っております。結果が表16に記載しております。

残留試験までは以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

大きな問題を含んでいると思いますけれども、中山先生、トリプトファンができる可能性は高いのでしょうか。

○中山専門委員

ほとんどないのではないかと実は思っています、不自然な代謝ではないかなど。やはり何か誤認しているのではなかろうかという気がどうしてもして、それで気になったところです。

○三枝座長

ありがとうございます。

腰岡先生からも理解に苦しむというコメントをいただいていますけれども、先生、一言お願いします。

○腰岡専門委員

そのとおりです。こういう代謝で、しかもシキミ酸経路と書いているから、どうやってそういう代謝物が出てくるのかが気になったのです。

○山添委員

シキミ酸はC6-C3なので全然行かないことはなくて、先にアルカロイド生合成の経路の一部は入る可能性はあるはずですが、濃度的に希釈のことを腰岡先生は心配しているのだと思います。そんなに濃いはずはないと。トリプトファンができれば、ほとんどのものは使われてしまうはずなので、それがそんなにたくさん残るといえるのは理解しがたいという御意見なのだろうと思います。

ここでトリプトファンを代謝物として書く必要があるのかどうか。要するにそんなマイナーな可能性のものは、未同定の代謝物としてトリプトファンと同分画のところにも放射能が検出されているという程度でいいのかどうか。そのへんを先生方で判断されるのも一つの方法かなと思います。

○三枝座長

中山先生、いかがですか。

○中山専門委員

そうですね。やはり可食部にあるということで、何だか構造はわかっていないと不安ですし、これを後の暴露評価対象物質にするかどうかという判断にもなってくるので、ここ

は構造をもう少しきちんと決めていただいたほうがいいのではないかと思います。

○横山課長補佐

少しだけ補足させていただいてもよろしいですか。今、先生から、可食部で出ているので、きちんとしておいたほうが、というような御意見をいただきました。実際の可食部でどの程度出ているかという点ですけれども、小麦の子実で0.1 mg/kg、ばれいしょですと、もうちょっと少なくても0.014であったと思います。小麦のほうは抄録の代謝の60ページにデータがございます。それによりますと、0.101 mg/kgくらいで、ばれいしょが代謝の48ページで0.014 mg/kgというような結果になっております。いずれも茎葉部では出ていないというような結果になっているかと思えます。

もう少し御覧いただきたいのが、コールドで実施された作物残留試験です。こちらを御覧いただきますと、小麦は気になる量が出ているのですけれども、小麦については今回、農薬の使用は想定されていないということと、ほかの茎葉部ですね。そのデータを見ますと、そんなに何ppmというほどになるような量ではなくて、10%TRR以上出ているのは確かなのですけれども、そんなに心配しないといけない量なのかという点も含めて、少し御覧いただければと思った次第ですが、いかがでしょうか。

○腰岡専門委員

確かに中山先生が言われるように、代謝物は、アイトープとしては比率が結構高いのですけれども、ものとしては小麦で0.1 mg以下で、ばれいしょはもう一桁低い値だから、量的にはそんなに問題することもないのかなとは思いますが、ものがはっきりわかっていないところは不安です。山添先生のおっしゃられるように今までもわからないもので明確にしなかったものもあるので、それはそれでもいいのですけれども。

○山添委員

私もわからないのですけれども、トリプトファンと同じような分画に流出してくるということは、ほぼ同等の物理的特性を持っていると理解をすると、水溶性は結構あるのではないかと。そうすると、そういう物質を食べることによって取り込まれて吸収がどうなるかとか、そういうことを考えた上で、未知のものだけでも、その可能性もあるけれども、どう判断するのかというのも考え方だろうと思います。

逆にアミノ酸だと吸収されてしまうので、違うものだとすれば、通常の場合、この極性のものは吸収されません。アミノ酸の場合はアミノ酸に特異的なトランスポーターで吸収されてから我々の体に入るので、そのへんのところはどちらを主張したほうがいいかというのは難しいところがありますけれども、先生方の御意見をお伺いすると、どう見てもトリプトファンとは考えにくい。そうした場合、異物だと考えた場合にこのような極性のものの吸収があるのかどうかとか、そういうものを含んだ上で判断をするというのも考え方かなと思います。

○三枝座長

方向性が示されたような気がしますけれども、今までの議論では絶対量はそれほど多く

ないので心配しなくていいだろうという量だということと、もう一つは、今の山添先生のお話だと、そんなに吸収される可能性はないのではないかと御示唆をいただいたのですけれども、その点、腰岡先生はいかがでしょう。

○腰岡専門委員

はっきり言って、その点はわかりません。でも、アミノ酸みたいなものができるというのはちょっと思えないので、異物のほうが理解しやすいかもわかりません。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生はいかがですか。

○中山専門委員

少量という基準は0.1 mg/kgでしたか。0.01を超えると何かそれなりにあるという判断ではなかったでしたか。

○横山課長補佐

明確にはされていないのですけれども、ポジティブリスト制度で、基準値を打っていないものは0.01という一律基準が適用されるので、おおまかな目安として使うときに0.01という数字は伺っております。今、申し上げたのは、小麦のほうは0.14と出ているのですけれども、まず小麦は農薬の使用として想定されていないということを御説明させていただきました。それと、作残のほうのデータから、茎葉では出ていないという点を御説明させていただきました。ばれいしょの塊茎では0.014ということで、レベルとしては。

○中山専門委員

何か規則どおりにやると微妙なところで引っかかってしまうところもあるので、そのへんは確かに難しい。いろいろな意味で非常にボーダーですね。

○三枝座長

今、目安として、事務局が0.01と示してくれましたけれども、いかがでしょうか。トリプトファンは出てこない可能性のほうが高いと先生方がもしジャッジされるのであれば、この書きぶりを少し変えたほうが良いような気もするのですけれども、それも含めて、中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員

書きぶりを変えるというのは必要だと思います。あとは暴露評価の対象にするかどうかというところが悩ましいところかとは思いますが。腰岡先生とも話して、また後ほど。

○三枝座長

ありがとうございます。それでは、お二方で議論していただいて、その間に次に進みたいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、一般薬理以降をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、7. 一般薬理試験について御説明させていただきます。

34ページ、表17に一般薬理試験の概要を記載してございます。マウスで最大作用量が5,000 mg/kg体重、ラットで2,000 mg/kg体重で影響が見られております。

36ページの(1)急性毒性試験でございます。こちらは表18に原体の急性毒性試験について記載がございますが、経口試験につきまして、ラット、マウスともLD<sub>50</sub>が5,000 mg/kg体重を超えておりまして、毒性は比較的弱い剤であると考えられます。

37ページ、6行目から(2)急性神経毒性試験でございます。

18行目からのボックスで【事務局より】といたしまして、最近の評価書の記載ぶりに合わせまして、一般毒性も含めた無毒性量に記載を修正しておりますとコメントをさせていただきました。先生方からは御同意いただいております。

後につきましては、先生方から特段意見をいただいております。皮膚感作性試験までは特に何もございませんので、こちらまでは以上とさせていただきます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今のところでは特に問題はないと思いますけれども、高木先生は何かございますか。

○高木専門委員

特にありません。

○三枝座長

松本先生はいかがでしょう

○松本専門参考人

ありません。

○三枝座長

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

ありません。

○三枝座長

美谷島先生はいかがでしょう。

○美谷島専門委員

ありません。

○三枝座長

それでは、次に進んでください。よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

1点、申しわけございません。34ページの表17の1本目のマウスの試験です。結果の概要を御覧いただきまして、雌で躯体筋緊張の低下という所見がございますが、親委員の先生から躯体の筋緊張はわかりにくいのでは、という御指摘をいただきました。報告書を確認しましたら、報告書自体は日本語で「躯体」とあったのですけれども、括弧書きで“body tone”とありまして、全体的なことなのかなと思うのですが、躯体というのをわざわざ書く

必要がもしかしたらないのかなと思ったので、念のため御確認をお願いしたいのですけれども。すみません。

○三枝座長

body toneというのは、私はあまりなじみがないのですけれども、美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

あまり用語としてなじみがなくて、各種骨格筋が緊張状態になると思うのですが、特に特定の筋というわけではないので、普通に骨格筋というような表現でもいいのかなと思います。躯体筋という言い方はあまりなじみがないです。

○三枝座長

そうしたら、「躯体」を削除するのでいかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、「躯体」を除いてください。

○高嶺専門職

それでは、続きまして、10. 亜急性毒性試験を説明させていただきます。

38ページから(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

39ページの1行目の下のボックスで、三枝先生から組織変化を伴わない絶対あるいは比重量のみの増減の場合、こちらは表の中で網かけをしてございますが、こちらは記載しないルールでは、と御意見を頂戴しております。

3行目(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。表22につきましては、義澤先生、美谷島先生のコメントに基づき修正を入れさせていただいております。

こちらの網かけ部分も先ほど三枝先生からコメントを頂戴いたしました絶対あるいは比重量のみの増減の場合は記載しないルールでは、ということで入れさせていただいております。

41ページの1行目から【事務局より】のボックスがございます。投与7日に見られました体重減少につきまして、雄で1,000 ppm以上投与群、雌で1,500 ppm投与群の変化をARfDのエンドポイントとしました。このことについて御検討をお願いしていたものでございます。先生方からエンドポイントについて御同意をいただいております。

別に義澤先生から、抄録では体重増加に伴う二次的变化として腸間膜リンパ節のアポトーシス小体の増加と腺胃のびらん/潰瘍が記載されております。胸腺萎縮もその可能性が高いと思いました。この表22に腸間膜リンパ節や胸腺を記載するならば、雄の1,500 ppm、雌500 ppm以上に前胃の変化を明記してはどうですかとコメントをいただいております。こちらは義澤先生にいただきましたコメントに基づきまして、腺胃びらん/潰瘍を追記してございます。

40ページの表22を御覧いただきたいのですが、こちらはもともと雄の1,500 ppm投与群と雌の500 ppm投与群以上のところに胃びらん/潰瘍と書いておまして、肉眼所見のため事務局削除と入れさせていただいていたのですけれども、ここは再度確認しましたところ、

ここは肉眼所見ではなくて、病理組織学的所見でございまして、事務局が誤って削除していたものでございます。大変申しわけございませんでした。

こちらにつきましては、抄録で確認したところ、腺胃びらん/潰瘍のことでしたので、ここは胃びらん/潰瘍を削除させていただいて、義澤先生の御指摘どおり、腺胃びらん/潰瘍を追記させていただいております。

美谷島先生からも、1,500 ppm投与群の雄における胃びらん/潰瘍の削除について、こちらは削除しなくてもいいのでは、とコメントをいただいております。

500 ppm以上投与群の雄における十二指腸壁肥厚の削除について、こちらは十二指腸の組織学的変化と関連するものと思われそうですが、削除してもオーケーですかと問いかけをいただいております。500 ppm以上投与群の雌における腸間膜リンパ節アポトーシス小体につきましては、御意見のとおり、増加という言葉を追記させていただいております。

42ページの2行目から(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

43ページに2行目から【事務局より】といたしまして、ボックスがございます。雌雄で認められた下痢につきまして、1週目から継続的に認められているため、ARfDのエンドポイントといたしました。この点について御検討をお願いしておりました。

もう一つですが、雌の450 ppm投与群で認められましたグルコースの減少なのですけれども、こちらは第1版の審議時に検体投与による影響とされていたのですが、第2版で表にする際に記載から落ちてしまっておりましたので、今回追記したものです。この点について御確認をお願いしておりました。先生方からは御同意いただいております。

義澤先生からはまた別に、表24の中の十二指腸粘膜肥厚を十二指腸粘膜過形成に変更してはいかがでしょうか。抄録の文章中に記載されておりますし、ラット、マウスと所見名を統一する意味もあります、と御意見をいただいております。報告書の原文のほうを確認いたしましたところ、イヌ、ラット、マウスにつきまして、この該当する所見名はこちらで原文のとおりを書いております。イヌ、ラット、マウスにつきまして、それぞれ違う用語が当てはめられておまして、こちらを粘膜過形成と統一して記載していいものか御検討をいただきたいと思っております。

美谷島先生から、450 ppm投与群の雌雄における十二指腸粘膜肥厚は肉眼所見です。削除するときとしないときの差は、と問いかけをいただいております。こちらの所見でございますが、こちらは肉眼所見ではなく病理組織学的所見として取られておりますので、そのまま記載させていただいております。

続きまして、(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。こちらは特にコメントをいただいております。所見が見られました時期を追記させていただいております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初は、特に大きな問題はないと思います。私のコメントは規則的に変えなくてもいいという程度のことですけれども、新しい書きぶりというのだったら、なくてもいいのではないかという意見ですが、高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

私も三枝先生の御意見に同意します。

○三枝座長

ありがとうございます。

松本先生はいかがですか。

○松本専門参考人

それでよろしいと思います。

○三枝座長

小野先生は。

○小野座長代理

私もそれでよろしいと思います。

○三枝座長

美谷島先生はいかがですか。

○美谷島専門委員

先生の記載方法でよろしいかと思われま。

○三枝座長

義澤先生は。

○義澤専門委員

これまでのルールどおり。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、事務局、手間ですけれども、網かけの部分は削除してください。

○横山課長補佐

念のため、絶対重量に有意差がついていたりしないかを確認してということよろしいですか。

○三枝座長

はい。あとはそれぞれ先生方からコメントをいただいて直っていますけれども、1つの問題は、義澤先生が御指摘の十二指腸粘膜肥厚か過形成か。事務局で記載されているのを見ると、やはり過形成のほうがいいのではないかと。

○義澤専門委員

これは同時期に試験を実施しており、同じ所見を違う所見名で確定してしまったということだと思います。イヌの報告書を見ていたら、本文中の説明で“hyperplastic aspect in the epithelial cells”、つまり「過形成と同じです」という記載があります。評価書として

は同じ所見名を使ったほうが統一性があると思います。

○三枝座長

ですから、この“hypertrophy”は誤りですよ。

○義澤専門委員

イヌの毒性試験の場合は、粘膜の過形成も含めて厚くなっているから、病理所見名としてもhypertrophyで取り上げるという場合もあります。組織学的にはhyperplasiaです。

○美谷島専門委員

やはり経験的に、肉眼的にも肥厚していて、組織でも肥厚していると同様の用語をあてがうときがあって、その場合はhypertrophyでも意味としてはhyperplasiaというようなことはまにあるので、そういう意味では、質的には組織学的な変化は一緒だと考えております。そういう意味からすると、義澤先生の御提案の過形成というほうで統一することについては、全く異論はございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方はいかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。では、これは十二指腸粘膜の過形成という言葉で統一していただきたいと思います。

あと、美谷島先生から御指摘のあった腸間膜リンパ節のアポトーシス小体の増加ということで、これでよろしいでしょうか。

○美谷島専門委員

よろしいです。

○三枝座長

ありがとうございます。今までのところで、先生方は何かありますか。

ないようですので、慢性毒性試験のほうに進んでください。

○高嶺専門職

45ページ、5行目から（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。

19行目の下のボックスでございますが、事務局から、投与1週以降に見られました下痢についてARfDのエンドポイントとしました、ということで御検討をお願いしていたものでございます。先生方から御同意をいただいております。

46ページの2行目から（2）2年間慢性毒性試験（ラット）でございます。この試験と次の試験がADIの設定根拠の試験となっております。

18行目の下のボックスでございますが、義澤先生から「独り言です」ということで、精巣上体無精子症は精巣での精子形態状態の低下を表す変化と考えられます。これらの6例の精細管萎縮あるいは精細管変性の程度がどうであったのか気になりますとコメントをいただいております。

こちら、200 ppmの投与群の雄におきまして、精巣上体の無精子症が見られました6例におけます精細管の変化を表にしております。表が次のページとまたがってしまって、

見にくくて大変申しわけございません。精細管変性は精巣上体の無精子症が見られました全ての個体6例で認められておまして、精細管萎縮につきましては無精子症が認められました6例のうち2例でしか認められておりません。この精細管変性でございますが、こちらは加齢性の変化でございます、病変が重度になると精細管の萎縮となりますが、精細管の変性と萎縮を合わせた加齢性の病変の発生が各用量間で有意差がなかったため、第1版の審議時には投与の影響とはされておられません。

47ページの2行目から(3)2年間発がん性試験(ラット)でございます。

48ページの6行目の下のボックスでございますが、義澤先生から、囊腺腫の漢字と平仮名のどちらかに表記を統一してくださいと御指摘をいただきました。こちらは漢字のほうに統一をさせていただいております。

48ページの8行目から(4)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。

49ページの12行目の下のほうのボックスで【事務局より】といたしまして、投与7日以降に見られました体重増加抑制でございますが、変化の程度が僅かと考えられましたことから、ARfDのエンドポイントとはしておりません、ということで御検討をお願いしていたものでございます。先生方からは御同意いただいております。

慢性毒性/発がん性試験までは以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

特に問題点はないと思いますけれども、義澤先生の独り言のついでにこの表を見ていただきたいと思います。要するにこれは推測するに、び漫性の精細管萎縮であって無精子症になったのではないかということだと思いますけれども、事務局に伺いたいのは、精子数減少と無精子症と、これは何か意味があるのでしょうか。

○吉田委員

報告書を見ますと、**oligospermia**と**aspermia**なので、精巣上体の中の精子が減少したのはオリゴとしていて、きっとヒトの臨床用語だと思うのですが、そういうような表現をされています。多分、すっからかんに無精子症。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、このデータを御覧になっていかがでしょうか。

○義澤専門委員

申請者の判断で仕方がないと思います。ただ、一般には精巣への影響を疑います。何で精巣上体だけないのだろうと。ちょっとグレードが気になって、コメントをしました。

○吉田委員

そういたしましたら、46ページの12行目ですけれども、LOAELのエンドポイントですが、無精子症は毒性ですか。毒性でないならば、これは消さないといけないのではないですか。繁殖毒性でも特に精巣毒性は出ていないし、90日でも出ていないので、これはあえ

て入れないほうがいいのではないかと、今、見ていたのですが、いかがでしょうか。

○三枝座長

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

吉田先生の言われたとおりだと思います。これはあえて入れる必要はないような気がします。

○三枝座長

ほかの先生方はいかがでしょうか。無精子症を削除でよろしいでしょうか。

松本先生はいかがですか。

○松本専門参考人

わからないので、お任せします。

○三枝座長

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

もとのデータは77ページでよろしいのでしたか。

○横山課長補佐

毒-77ページに所見はございます。

○高木専門委員

精細管変性は低用量から見られているのですが、用量依存性がないですね。無精子症はここには書いていないので、不明ですけれども。

○義澤専門委員

すみません。これは私の質問が悪かったのかもしれませんが、例えば、**25 ppm**とか**75 ppm**の精細管変性のグレードが上の投与量の**200 ppm**よりも低かった場合は、当然、精巣上体にも変化が出にくくなりますので、そこを確認しなければいけないような気がします。

○吉田委員

精細管の変性でグレードの高いものを精細管の萎縮と病理学的には言うのですが、もし本当に精巣上体の無精子症が投与により起きるのであれば、必ず精巣の変化を伴っていないと、もとがないから精巣上体は反映しているというだけなので、もしそういうことがないのであれば、確かに義澤先生のおっしゃるように、不思議だなと思う点はありますけれども、精巣上体の変化はあくまで精巣の変化を反映しているものと考えれば、これは投与による影響は、少なくとも、2年間ですから精巣が萎縮することはあるかもしれませんが、投与による増加はないと見るのが通常ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○三枝座長

吉田先生に伺いたいのですが、記憶は多分薄れていると思いますが、これは先生の部会で審議されていますね。そのときはどんなディスカッションをされたのでしょうか。

○吉田委員

はっきりと覚えていないのですが、少なくとも今はそう思います。ここが残ってしまったのはなぜかというのは非常に申しわけないのですが、少なくとも精巢の変化はとっていないので、ということです。

○三枝座長

事務局、記録があれば。

○横山課長補佐

お手元のタブレットで左側のタブのところを触っていただくと、ラットの精巢の変化ですね。グレードというお話もありましたので、グレードでこれはいずれかの変化が出た動物、これは番号ではなくて、例数ですね。それぞれの用量で出たものをまとめておりました、この議論をしたときの評価では、どうも精細管変性がひどくなって精細管萎縮になっていると。それで両方をあわせてというか、別々にではなくて、両方の所見をあわせて考えて評価したところ、どうも影響ととるようなものではないと判断をされたような議事録が残っております。実際に萎縮ですけども、コントロール群でも何例か出ているような変化でもあり、そういった議論がなされておりました。

○三枝座長

そうであれば、むしろこの無精子症という言葉が残っているほうがおかしかったわけですか。今、事務局から当時の議論の様子も話されましたので、義澤先生、これは削除でよろしいですね。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ほかの先生はよろしいですか。美谷島先生、どうぞ。

○美谷島専門委員

これを拝見して、まとめていただいたデータをよく見ると、例えば片方にしか出ていない片側性のデータで、用量相関の意味からすると全くとれないということからすると、ここに残しておく必要はないのではないか。つまり、記載する必要はないのではないかと感じました。

○三枝座長

ありがとうございます。ほかの先生方はいかがでしょう。よろしいですか。

では、義澤先生も御納得いただけたようですから、削除ということでお願いします。

今までの慢性のところでは毒性の先生方、ほかにございますか。ないようです。

そうしたら、生殖毒性のほうに入ってください。

○高嶺専門職

大変失礼いたしました。今まで一般毒性について御審議をいただいておりますが、松本先生より、一般毒性に関する事務局案に特に意見はありませんというコメントを頂戴しておりました。大変申しわけございませんでした。

49ページの14行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)が行われております。

50ページの表35につきまして、所見が認められた時期を追記させていただいております。同じく、50ページの16行目から(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。

51ページの6行目の下に【事務局】のボックスがございます。こちらは50 mg/kg体重/日投与群の母動物で見られました体重増加抑制でございますが、対照群に対する変化が僅かと考えられましたことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした、ということで御検討をお願いしていたものでございます。納屋先生、八田先生からは御同意いただきました。

この体重増加抑制に関するARfDの件でございますが、中島裕司先生から、対照群1.8 gの増加に対して2.2 gの増加が僅かである根拠は何でしょうかと御意見をいただいております。こちらにつきましては、ラットの体重が約250 g前後でございますが、こちらに対しまして、6 gの差であることを考慮しております。

中島裕司先生からも一つでございますが、農薬の急性参照用量における基本的考え方におきまして、骨格変異及び内臓変異は単回投与で起こり得る毒性影響と判断してARfDのエンドポイントに選定するとありますが、今回、50 mg/kg投与群で認められました内臓変異、骨格変異につきましては、エンドポイントとしなくてよろしいのでしょうかと問いかけをいただいております。こちらにつきましては、胎児に認められました内臓変異、骨格変異でございますが、こちらは母動物で体重増加抑制等が認められました用量と同じでございますので、ARfDのエンドポイントとはしておりません。御検討をお願いしたいと思っております。

8行目から(3) 発生毒性試験①(ウサギ)でございます。

52ページの4行目から【事務局より】というボックスでございまして、10 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められました体重減少と胎児の着床後の胚死亡率増加につきまして、ARfDのエンドポイントといたしました。JMPRでは、母動物の体重変化については、消化管の局所影響または投与液の逆流等による味覚の異常と考えられております。この点について御検討をお願いしておりました。

納屋先生からは、5 mg/kg以上の影響をARfDの対象とすることも可能ですが、追加試験の結果とあわせると、10 mg/kg以上の影響をエンドポイントにされた事務局の判断は適切であると考えますと、コメントをいただいております。

八田先生からは、事務局の判断に同意しますとコメントをいただいております。

中島裕司先生からは、ARfDのエンドポイントについては異存ありませんと頂戴しております。JMPRの評価書に書かれておりました体重変化の原因ですね。消化管の局所影響ですとか投与液の逆流等、味覚の異常、こちらについては確認されたのでしょうか。この記述は推測の羅列のように思いますがよろしいのでしょうかとコメントをいただいております。

こちらにつきまして確認をいたしましたところ、報告書の原文のほうには記載がありませんでした。また、JMPRの評価書、こちらはお配りしております評価書のタブ番号1の報告書になりますが、こちらにもこれ以上の詳細な記載はございませんでした。

6行目から(4)発生毒性試験②(ウサギ)、こちらが今回追加された試験でございます。

10行目からでございますが、母動物で5 mg/kg体重/日投与群で妊娠7～9日に有意な体重増加抑制、妊娠7～17日に有意な摂餌量減少が認められておりますが、これらの影響は妊娠7～8日における摂餌量の減少を除きまして、背景データの範囲内でありましたことから、検体投与による影響ではないと考えられております。胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められませんでした。これらのことから、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも最高用量であります5 mg/kg体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

この試験につきまして、納屋先生からコメントをいただいております。この試験は2001年に終了しているものですが、日本での申請時、第1版が2003年に御審議をいただいております。この時点でもう既に存在しているデータということから、申請時に含まれているべきでした。第2版、第3版の申請時にも追加されていなかった理由を申請者に確認してくださいとコメントをいただきましたので、申請者のほうに確認をさせていただきました。回答は以下に書いてありまして、御紹介をさせていただきます。

2001年に実施されましたウサギの発生毒性試験②ですけれども、①の試験の補足試験として実施されたものでございます。OECDなどのガイドラインに定められる項目を全て行っているわけではなくて、母動物のNOAELのみを確認するために実施されております。しかし、海外の評価におきまして、ウサギの発生毒性試験の①及び今回追加提出されました②につきまして、単回投与によって生じる可能性のある毒性影響のNOAELを評価する上で重要視された試験であることがわかったということで、今回、食品安全委員会でピラクロストロビンのARfD評価が行われるに当たり、より詳細な状況を提供するために提出しましたと回答が来ております。

発生毒性試験までは以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

まず最初に納屋先生から、遅れた理由についての回答はいかがでしょうか。

○納屋座長代理

納得しておりません。2003年にJMPRに申請したときには、このウサギ②というのは一緒に入っているのです。それを含めて、JMPRは評価書の中にこの②を紹介しています。日本にだけ出していない。2001年に出す機会があったにもかかわらず、知らん顔をしている。これは議事録に残るようにはっきり言っています。2003年、2008年、2011年、2015年と何度も出す機会があったのに、最後に2015年に初めて出してきたのは、日本ではこれまで急性参照用量を打っていないから、このウサギの②はなくても大丈夫だと思って

いたわけですが、ところが、ウサギ①だけで急性参照用量を打たれると5 mg以下にもなりかねない。慌てて出てきたというのが本音ではないかと思えます。独り言です。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと全体的には、八田先生も納屋先生も事務局案に御同意されていますけれども、八田先生は何かございますでしょうか。

○八田専門委員

私はこのとおりで結構だと思います。先ほどの納屋先生の深読みというか推測というか、感心いたしました。

○三枝座長

どうもありがとうございます。今日は中島裕司先生が御欠席なので、事務局の回答を中島先生に御連絡していただきたいと思えます。よろしくお願いします。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思えます。よろしくお願いします。

○高嶺専門職

53ページから13. 遺伝毒性試験でございます。

54ページの11行目の下のボックスからでございますが、本間先生から、代謝物の遺伝毒性試験の結果の表が少し見にくいです。代謝物ごとに試験を独立させて記載してはどうかと思えますとコメントをいただいております。

根岸先生から、遺伝毒性について評価書案の判断に問題はないと思えます。また、評価書の表の表記に対して、本間先生の御提案に賛成いたしますとコメントをいただいております。また、表37でございますが、代謝物とされている被験物質はM76を除きまして、土壌中あるいは水中での分解物とされているもののようですが、代謝物の表記でよろしいでしょうかとコメントをいただいております。

55ページに新しく整理しました表を載せてございます。本間先生の御意見に従いまして、表の枠組みを代謝物及び分解物ごとに独立させて修正をさせていただきます。根岸先生の御意見に従いまして、分解物でありますものは代謝物を分解物に修正しております。こちらはお二人の先生のコメントに基づきまして、55ページの2行目からの表に修正させていただきます。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

本間先生、この書きぶりでいかがでしょうか。よろしいですか。

○本間専門委員

はい。

○三枝座長

根岸先生はいかがでしょうか。

○根岸専門委員

結構です。今、気がついたのですけれども、本文の54ページの3行目には代謝物だけになっているので、そこも書きかえていただいたほうがいいのではないかと思います。よろしくをお願いします。

○高嶺専門職

修正させていただきます。申しわけございません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。先生方の御指示に従って書きかえていただければと思います。

それでは、その他の試験をお願いします。これは書きぶりを変えただけですかね。

そうしたら、食品健康影響評価に入る前に、先ほど腰岡先生と中山先生にお願いしておきました代謝物の書きぶりとかはいかがでしょうか。

○腰岡専門委員

27ページですけれども、主な代謝経路は8行目の「グルコシル化による代謝物M68の生成であると考えられた」で、その後ろのトリプトファンというのは分析データを見ても本当かなと思われるので、そこは消してしまってもいいのではないかと思います。ただ、%TRRにして、じゃがいもで二十何パーセント出るのですけれども、それは量的には非常に微量であるということで、無視はできないのだけれども、考えなくていいと判断しました。

○三枝座長

エキスパートジャッジが出ましたので、それに従いたいと思います。どうもありがとうございます。

○横山課長補佐

71ページの代謝物一覧のところM72ですけれども、想定にしますか、それとも未同定。本文中にほかにM72というのが出てくるところがありまして、何らか書きぶりを変えたほうがいいと思うのですけれども、バーにしておきますか。

○腰岡専門委員

未同定でいいのではないかな。

○中山専門委員

61ページの最後のまとめのところも、トリプトファンという言葉は消してしまうほうが正しいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。今、中山先生からも御指摘がありましたけれども、健康影響評価の中でその文章を考えていきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

それでは、健康影響評価をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、60ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。今回、最近の評価書の記載に合わせまして、記載整備をさせていただいております。追加したところを中心に御説明をさせていただきます。

16行目から、畜産動物を用いました動物体内運命試験の結果、10%TRRを超えて認められた代謝物といたしまして、M04、M05、M07、M51、M67、M32、M64が認められています。

28行目、ピラクロストロビン及びその水酸化代謝物を分析対象とした畜産物残留試験の結果、最大残留値は泌乳牛の肝臓で認められました2.48 µg/gでございました。

各種毒性試験の結果から、ピラクロストロビン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)及び十二指腸(粘膜肥厚/過形成)に認められています。

61ページ、17行目から植物体内運命試験におきまして、先ほどの先生方の御議論を踏まえまして、代謝物M07が10%TRRを超えて認められた。代謝物M07はラットにおいても認められていることから、農産物中の暴露評価対象物質をピラクロストロビン(親化合物)のみと設定した。こういった文章でよろしいかどうか御確認をお願いいたします。

23行目からADIのことが記載されておりますが、こちらは前版までと変わりません。

27行目から、ピラクロストロビンの単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小量は、ウサギを用いました発生毒性試験の5 mg/kg体重/日であったことから、この試験を根拠といたしまして、安全係数を100で除しました0.05 mg/kg体重を急性参照用量と設定してございます。

食品健康影響評価は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、事務局から61ページのところで、M72については削除の提案がありましたけれども、腰岡先生、中山先生、いかがですか。先ほどの話からだど、未同定であって絶対量が少ないからということだったのですけれども、それを反映させたほうがいいような気が私はしますけれども、先生方はいかがでしょうか。

○腰岡専門委員

私もそう思います。

○中山専門委員

同感です。M72が10%TRRを超えているというのは、事実として書いておいていいと思います。先ほど三枝先生がおっしゃったように、M72は微量なので、ということを入れておけば、よいのかなと思いました。

○三枝座長

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

承知しました。

○堀部課長補佐

1点だけすみません。60ページの31行目ですけれども、先ほど十二指腸の粘膜肥厚を過形成にという御議論があったので、ここも「肥厚」を消してしまって問題ないですね。

○三枝座長

結構です。食品健康影響評価について、先生方、どなたか御意見はございますか。お願いします。

○小野座長代理

今の話と同じですけれども、61ページの3行目も「十二指腸壁肥厚及び粘膜過形成」となっています。ここも過形成だけでいいのではないですか。

○三枝座長

ありがとうございます。ほかにはございませんでしょうか。

そうしますと、本日の議論を含めまして、暴露評価対象物質としては原体のみということと、ADIにつきましてはもう審議済みですので、これは変わらない。ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の5 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.05 mg/kg体重をARfDとするということにしたいと思います。先生方はよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。事務局から。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書を整えまして、先生方のお手元にもう一度メールでお送りさせていただきます。御確認のほど、よろしく願いいたします。

○三枝座長

これで1剤目は終わりましたけれども、休憩を入れますか。

では、あの時計で3時半まで休憩にしたいと思います。よろしく願いいたします。

(休 憩)

○三枝座長

それでは、時間になりましたので、次の剤の審議に入りたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、2剤目のファモキサドン、資料3をお手元をお願いいたします。

まず、審議の経緯でございます。3ページをお願いいたします。2000年4月に初回農薬

登録されたもので、2013年4月1日に初版が答申されております。2016年3月に食品安全委員会で適用拡大として作物残留試験のブロッコリーを追加で申請があったものでございます。

7ページ、要約に関しましては、後の食品健康影響評価に合わせまして修正いたします。

8ページ、構造式は24行目の6ポツのとおりでございます。

開発の経緯ですが、オキサゾリジンジオン系殺菌剤で、植物病原菌のミトコンドリア内の電子伝達系を阻害することにより、殺菌効果を示すと考えられてございます。

10ページ、本剤は2版目でございますので、先生方からコメントをいただいた部分、また、追加された試験成績及びARfDに関連する部分を中心に御説明をさせていただければと考えております。最近の記載ぶりに合わせまして、一部見え消しで事務局のほうで修正を行っております。

10ページ、28行目b. 吸収率でございます。

11ページの5行目、6行目にかけて、中島先生から、より具体的な表現で修文をいただいたいところがございます。「R/S比は概ね1に近く、顕著な立体選択性は認められなかったことから、R体及びS体はほぼ同様に吸収されると考えられた」としてございます。

10行目②分布の試験でございます。表2を御覧ください。こちらは12ページの4行目のボックスの中に【事務局より】といたしまして、表2の「消化管」は内容物を含むため削除しましたと記載しております。このことにつきまして、永田先生、杉原先生、中島先生から了解しましたとコメントをいただいております。

13ページの2行目③代謝の試験でございます。こちらは29行目のボックス中に中島先生から、いつものように表でまとめていただいて、要点のみ文章にしたほうがわかりやすいと思いますとコメントをいただいております。今回は重版でございますので、特段表の作成は行っておりませんで、代謝物のそれぞれの後に%TRRを記載した形としております。

30行目のボックス、杉原先生より、網かけ部分の記載について、流れがわかりにくいので書き換えてみました、ということで、25～28行目の網かけ部分につきまして、杉原先生より修文案として、ラットにおけるファモキサドンの主要代謝経路はベンゼン環の水酸化による代謝物B及びEの生成で、オキサゾリジンジオン環の開裂も認められたといただいております。

また、「フェニルヒドラジン部分を含む代謝物」というとKやGなども含みそうな気がしますが、主旨としてはフェニルヒドラジンやp-ヒドロキシフェニルヒドラジンおよびその抱合体などを意味するものと思われましてということで、28行目の後半の部分を削除してもよいと思いますということでコメントをいただいております。

また、中島先生から、杉原専門委員のコメントに賛同しますと御意見をいただいております。

2行目、④排泄の試験でございます。こちらは21行目のボックス【事務局より】としま

して、組織中の残留放射能を追記しましたということで、こちらは表3のところに組織の値を現在追記しているのですが、前版まででは合計の値が一番下に書いてあるのですが、その値が合わなかったため、今回、組織の値を追記させていただいた形としております。

このことにつきまして、永田先生より組織とは何を指すのか、杉原先生より組織残留値だとわかるような記載がよいかと思います、ということで、こちらは表3につきましては、抄録IX-14ページに記載の表9に基づき値を入れておりまして、今回はその記載に合わせまして、組織を追記しております。

また、組織は抄録IX-16ページの表17に記載された組織中放射能の合計のカーカスを抜いた値と一致しておりまして、先ほど親委員の先生から、こちらの記載ぶりについて、組織・臓器としてはどうかということで御意見をいただいているところでございます。

15ページ、b. 胆汁中排泄試験です。

7行目に中島先生から修文をいただいております、8行目に永田先生から、腸肝循環が認められたということで追記をいただいております。

15ページの14行目、イヌの①吸収の試験でございます。こちらは20行目に永田先生から記載整備をいただいております。

16ページ、イヌの③代謝の試験でございます。

17ページの16行目の一番下のボックスに【事務局より】といたしまして、赤血球、血漿、肝臓、脂肪中及び糞中の代謝物の残留放射能の%TRRや時間につきまして、報告書のほうを参照して、今回、本文中に追記しています。②としまして、糞中の代謝物については、マススペクトロメトリーにより代謝物C、D及びEが確認されていますが、定量値は記載されていませんでしたということにつきまして、永田先生、杉原先生、中島先生から御了解をいただいているところでございます。

また、11行目のボックスといたしまして、永田先生より、9行目の波線部分の体内循環という用語につきまして、腸肝循環ではないかといただいております。こちらは報告書を確認いたしまして、原文では“some degree of recycling”と記載されておりました。抄録のほうでは、こちらを体内循環といった形で記載してございました。

このことにつきまして、中島先生から網かけ部分について、二項的吸収プロフィールが認められているのは3匹中1匹のみで、速度論的パラメーターはその1匹のデータを削除して算出されていることも考えると、この文章は削除してもよいかもしれません。代謝物Cには明らかな二項性は認められていませんということで御意見をいただいております、こちらは9～11行目を削除してはいかがかと考えております。

18ページの10行目（3）ヤギ①の試験でございます。ヤギ①の試験につきましては、今回新たに提出された試験となっております。

22行目の永田先生からいただきましたコメントにつきまして、18～19行目の波線部分について、最終投与何時間後に測定したのかということでいただいております、こちらは15～17行目にかけて、乳汁は1日2回、糞及び尿は24時間毎に採取され、動物は最終

投与22時間後にと殺され、臓器及び組織が採取されたといった試料採取方法の詳細について追記をいたしました。19行目に、最終投与後22時間にということで時間のほうを追記させていただきました。

29行目に中島先生から数値の修正をいただいております。ありがとうございます。

本試験、ヤギの試験の結果としまして、乳汁及び臓器組織中の主要成分は未変化のファモキサドンで、肝臓中に代謝物としてBが0.015認められているといったような状況でございます。

19ページ、8行目（4）ヤギ②の試験でございます。こちらの試験は前版までの評価でJMPRの評価をもとに記載されていたものでございまして、今回、報告書が提出されましたので、新たに詳しい数値の情報等を追記した形で記載させていただいております。

37行目に中島先生からのコメントに基づき修正している部分がございます。20ページに中島先生からのコメントといたしまして、網かけ部分について:表現を統一するならば、ここもベンゼン環の水酸化、としてもいいと思いますということで、35行目のフェノキシフェニル環又はフェニルアミノ環の水酸化という用語をベンゼン環の水酸化という用語に修正させていただいております。

20ページの1行目のボックス【事務局より】といたしまして、抄録V-16ページの表1とV-17ページの表3の乳汁の放射能濃度と標識体の整合性が取れていませんが、報告書を確認し、抄録V-16ページの表1は標識体名が逆になっていましたということにつきまして、永田先生、杉原先生、中島先生から御了解をいただいているところでございます。

20ページ、3行目（3）ニワトリの試験でございます。こちら前版まではJMPRをもとに評価書のほうに記載しておりました。今回新たに報告書が提出されましたので、より詳しい記載に修正させていただいております。

24行目のボックスといたしまして、中島先生から、22～23行目にかけての網かけ部分について、抄録とニュアンスが違うので、以下でいかがでしょうかということで修正案をいただいております。排泄物中のR/S比は被験物質と同じであったことより立体選択的な代謝は起こらなかったことが示されたといただいております。

21ページ、13行目のボックスといたしまして、中島先生から、6～7行目にかけた網かけ部分①につきまして、本評価書の19ページではヒドラジン結合の開裂になっています。どちらかに統一したほうがよいですということで、ヒドラジン結合の開裂と修正させていただきました。

杉原先生より、網かけ部分②、10行目のところですがけれども、こちらについて、どの代謝物を示すのか不明ですと御意見をいただいております。こちらは報告書のほうを確認いたしまして、代謝物CがDの抱合体であるとの記載がございましたので、代謝物Cの生成と考えられたということで修正をさせていただいております。

以上で動物体内運命試験を終了いたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

いろいろ修文をいただいていますけれども、まず、杉原先生から伺いたいのですが、修文の仕方とか全体で何かございますでしょうか。

○杉原専門委員

きれいに直していただけて、よいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、全般についてコメントをいただけますか。

○永田専門参考人

修文に関しては、今お話があった内容でよろしいかと思いますが、全体的に受けた印象は、吸収があまりよくない。半分くらいは入れ方で残るといふのがあるのですけれども、尿中、糞中も含めまして、未同定のものが多い。だから、ちょっと収支が合わないというところがあって、そこが少し問題なのかなと思いました。

あとはラベル体の標識の部位によって吸収がかなり違ってきているというところは一つ問題があって、先ほどから恐らくディテクションできなかったと思うのですけれども、ヒドラジン体ですね。これが場合によっては毒性を出している可能性がある。そのへんを含んで毒性のほうも議論をされたほうがいいのかと思います。

あとは2版なので、私も実はこの数値を見るのが大変だったのですけれども、仕方ないだろうと思いました。できれば、ぜひ表にしていれば、ありがたいと思いました。

○三枝座長

そのへんは事務局で検討していただければと思います。あと1点、17ページの永田先生からの御質問で体内循環、腸肝循環、これは。

○永田専門参考人

これは実は生データを見ると、中島先生が書かれているように、1個体が非常に投与してから数時間後に急にまた血中濃度が上がっているのです。ほかの2個体も若干、腸肝循環のような感じがあるのですが、データの的に3匹ということで、1つが非常にデータを引っ張っているということがありますので、私もこれは削除してもいいのかなと思いました。そちらのほうの内容的にスムーズといえますか、すっきりするという印象を受けております。

○三枝座長

ありがとうございます。そうしますと、今、先生がおっしゃったのは17ページの9行目以降ですね。9～11行を全部削除してよろしいですか。網かけのところだけ削除ですか。

○永田専門参考人

そうですね。私もそれを見まして、若干あるかという傾向があるのですけれども、2個体ですね。それほどではなかったもので、これは削除でいいと思います。

○三枝座長

それでは、網かけの部分削除ということで、事務局、お願いします。

○堀部課長補佐

網かけだけ削除してしまうと、10行目の「これらの4成分」が何を指すのかがわからなくなるので、9行目の頭を生かして「血漿中の未変化のファモキサドン並びに代謝物B、C及びKの放射能は」と飛ばないといけないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、お願いします。

○山添委員

杉原先生、13ページに修文してくださったのですけれども、10ページの表1のところを見るとわかるのですが、先ほど永田先生の話にもあったように、左右の両方の芳香環がラベルされているのですけれども、それによって最高血中濃度、 $C_{max}$ を見ていただきますと、この時点で既に10倍以上違うのです、吸収が上がった時点で。

ということは、かなりのものが吸収の段階で切れてしまっているということですね。主要な代謝経路はという文章が水酸化でありとなってしまうのですけれども、実はその前にもうほとんど加水分解をされていて、残りが水酸化されてしまっているということですね。だから、上と下の順序を変えられたほうがいいのかと思います。

○杉原専門委員

そうしたら、このオキサゾリジンジオン環の開裂が見られ、その後。

○山添委員

オキサゾリジンジオン環の開裂が起きて、吸収された未変化体は酸化によって代謝されるというような形でいいのではないかと思います。

○三枝座長

先生、よろしいですか。

○永田専門参考人

言わないでおこうと思ったのですけれども、そこまで出ましたから言います。

○三枝座長

ぜひ言ってください。

○永田専門参考人

8ページを見てください。ここに構造が書いてあります。ラベル体の位置がpopと書いてあるのは、このベンゼン環の2つついている真ん中です。pheが反対のところで、11ページの動態のパラメーターを見たときに、フェノール環のほうが吸収が非常にいいです。ということは、これは腸管でかなり加水分解して、先ほどから出てくるアゾール基なり、そのもののがかなり吸収して、反対側はあまり吸収されていないというような結果です。ところが、先ほどちょっと触れたのですけれども、ヒドラジンの持っているものはかなりどこかに行ってしまう。姿が出てこないというところに少し問題があるなと思いま

す。ヒドラジンの場合は毒性がかなりありますので、そこらへんは少し注意をしないといけないかなと思いました。

#### ○三枝座長

ありがとうございます。これは後で毒性のプロファイルを見ながら、もう一度考えたいと思います。今までのところはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、植物のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

#### ○小牟田専門職

それでは、21ページ、2. 植物体内運命試験でございます。

23ページの3行目から腰岡先生より、表7について、表中の処理後日数が0、37、51となっていますが、この試験のみ散布直後を試験1日目としています（他の試験では、散布直後を試験0日目としている）。ということは、試験37日目、51日目はそれぞれ、処理御日数36日、50日になるのではないのでしょうか、ということ。

こちらは【事務局より】といたしまして、散布日につきまして、平成23年8月10日の幹事会の決定事項に従いまして、1回目散布直後を処理0日として整理をし直して、後の植物試験の記載を全部修正させていただきました。

ぶどうの試験では、特段のコメントをいただいております。

トマトの試験でも同様でございます。

25ページ、5行目（4）小麦の試験でございます。こちらは29行目からの【事務局より】といたしまして、残留放射能の成分について茎葉及びわらの情報が評価書に記載されておりましたので、今回追記等を行っております。

26ページの表10の試験でございますが、こちらは前版までの評価におきまして、抽出性の%TRRと抽出残渣の%TRRの値が100%を超えていたような値となっておりましたので、こちらは再度、抄録のほうを見直しまして、数値のほうを修正させていただいております。

環境のほうでは特段コメントをいただいておりますので、省略させていただきます。

30ページの5行目6. 作物残留試験です。今回ブロッコリーの試験が追加されておりますが、最大残留値は前版と同様でございます。可食部では散布1日後に収穫されたミニトマトの1.39となっております。海外では散布8日後に採取されたホップの46.9 mg/kgでございます。

16行目（2）畜産物残留試験でございます。

28行目に【事務局より】といたしまして、抄録に動物当たりの投与量は記載されていませんでしたが、報告書の178ページの個別別の投与量が記載されておりましたので、そちらのほうを追記させていただいております。

26行目、予想負荷量投与における最大残留値は1.0 µg/g（脂肪）でございます。

31ページ、2行目（4）推定摂取量を第2版でございますので計算いたしまして、75ページに推定摂取量を計算した表がございまして、そちらを表16として記載しているところ

でございます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

23ページの腰岡先生の御質問に対しての事務局の回答で、先生は何かございますか。

○腰岡専門委員

特にありません。了解しました。

○三枝座長

あとは中山先生も特に問題ないというコメントをいただいていますので、植物全体でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、一般薬理以降に進みたいと思います。

○小牟田専門職

続きまして、31ページ7. 一般薬理試験をお願いいたします。

31ページの20行目、表17でございますが、こちらは経口のマウスの試験で500 mg/kgと1,500 mg/kgのところでは軽度の軟便が2例認められておりますが、5,000 mg/kgのところでは影響なしとなってございまして、特段、ARfDのエンドポイントとはしてございません。

32ページ、4行目8. 急性毒性試験でございます。こちらは経口のラット、マウスの試験で死亡例及び症状は出てございませんで、LD<sub>50</sub>はともに5,000超となっております。

33ページ、3行目(2) 急性神経毒性試験といたしまして、6行目からですけれども、2,000 mg/kg体重投与群の雄で体重増加抑制が投与1～2日、また、摂餌量低下も投与初期に認められてございます。

8行目から、同じく2,000 mg/kg体重投与群の雄で投与1日目に眼瞼閉鎖が有意に増加してございます。こちらのほうをARfDのエンドポイントとしてございます。

眼・皮膚に対する感作性試験につきましては、特段コメントをいただいております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までのところでは特に問題はないと思いますけれども、先生方はいかがででしょうか。よろしいですか。お願いします。

○納屋座長代理

私の守備範囲外ですけれども、急性参照用量に関連しますので意見を述べたいと思います。今、小牟田さんが御説明くださった薬理試験で最小無作用量が500となっていて、でも、最高用量で何もないから、ここは毒性と判断しなかったということでした。もしそうであれば、ここは最大無作用量を5,000としておいて、結果の概要のところはこうなるけれども、下に注釈をつけて最高用量で影響がないから毒性としなかったとするというやり方もありますでしょうし、それを一切やめてしまって最大無作用量5,000、最小無作用量

を横棒という形もあると思うのですが、いずれにしても何らかのそのような対応が必要ではないかなと思ひまして、提案させていただきました。

○三枝座長

ありがとうございます。座長が気づかなくて申しわけございません。5,000で影響がない。ところが500で出たということなのですからけれども、これが偶発的なものかどうかはわからないですが、一応、1,500、5,000ではないということでしたら、今、納屋先生の御指摘のように最大無作用量は5,000で、何かわからないけれども、こういう現象があったと脚注か何かにしたと思いますけれども、先生方はいかがでしょう。よろしいですか。

ありがとうございます。では、そのように修正していただけますか。お願いします。

それでは、亜急性毒性試験のほうに進んでください。

○小牟田専門職

続きまして、10. 亜急性毒性試験でございます。

34ページ、90日のラットの試験でございます。こちらは3～4行目にかけて肝臓の細胞増殖活性及び各投与群の雌雄各5匹を用いて肝臓の総P450活性及びβ-酸化活性が測定されたと現在記載してございまして、9行目からその結果といたしまして、β-酸化活性は、800及び1,600 ppm投与群の雌雄及び200 ppm投与群の雌で有意な上昇が認められたと現在記載してございます。

こちらは先ほど親委員の先生から、P450についての結果も記載したほうがよいのでは、という御意見をいただきまして、こちらの最後のほうにP450活性に影響は認められなかったといった一文を追記させていただければと思います。御検討をよろしく願いいたします。

34ページの15行目、表20のところにつきまして、雄の800 ppm投与群の有意差のついていない体重増加抑制のところにつきまして、三枝先生から要検討、また、雌の200 ppm以上の同じく体重増加抑制のところにつきまして、三枝先生から要検討とコメントをいただいております。

先ほど三枝先生にお伺いしたところ、こちらは表中の記載がごちゃごちゃしているので、脚注のほうに移してはどうかといった御意見をいただきまして、脚注のほうに移すか、または体重増加抑制をARfDのエンドポイントとして、今回、特段関係ないというような御意見でございましたら、こちらのほうを全部削除するような形かどちらかで整理させていただければと考えています。よろしく願いいたします。

35ページ(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。こちらは現在、特段、ARfDのエンドポイントとなるような所見は認められてございません。

36ページの4行目(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

37ページ、4行目の【事務局より】といたしまして、①雌雄とも1,000 ppm投与初期に体重減少が認められましたが、摂餌量も減少しているためARfDのエンドポイントとしませんでした、②1,000/600 ppm投与群の雌雄において、軟便が雄では投与1時間後に1例、

雌では投与2日後に1例認められましたが、投与6週以降に軟便の発現例が増加することから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、義澤先生、高木先生、小野先生、松本先生、三枝先生、美谷島先生から御了解いただいているところでございます。

また、高木先生から雌雄最高用量のハインツ小体の有意な増加はARfDのエンドポイントとして検討すべきものと考えます、松本先生から、こちらは後の食品健康影響評価のところコメントをいただいた部分でございますが、ARfD設定に関わる判断材料が少ない中で、イヌ亜急性のハインツ小体出現の影響について再考する必要があると考えますということです。ハインツ小体のことについて御意見をいただいております、少し事務局のほうでハインツ小体の情報を補足させていただければと思います。

まず、イヌの300 ppm投与群で認められたハインツ小体につきまして、こちらは血液の採取は5週目と12週目で行われておりました、雄の5週目のほうでは1/4例はハインツ小体が認められており、その程度といたしましては、平均で0.0%となっております。雌の5週目では1/4例で0.1%となっております。続きまして、12週目のほうでは、雄のほうで1/4例で0.0%。雌で2/4例で0.1%となっております。

最高投与群のほうでは、5週目の雄で4/4で全て認められておりました、8%となっております。雌のほうでも4/4で全て認められておりました、13.6%となっております。12週目につきましては、同じく4/4例で3.1%、雌も4/4例で9%となっておりますので、御紹介させていただきます。

2行目から(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)につきましては、特段御意見をいただいております。

以上で亜急性を終了いたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、事務局から御説明がありましたけれども、表20の書き方で私は脚注でいいのではないかと思ったのですが、先生方に意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。

○小野座長代理

表20は見にくいので、もともと脚注に有意差はないが検討投与の影響と考えられたという文章があるので、それとあわせる形で脚注に落として記載でよろしいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。ほかの先生方はいかがでしょうか。

35ページに2,000 ppm投与があるのですけれども、これは1,600の間違いだと思います。

○小牟田専門職

申しわけございません。修正いたします。

○三枝座長

もう一点は、この1週間の体重減少をARfDの対象とするかどうかということも後ほど

議論したいと思いますので、これは1週ごとにしかはかっていないですよ。

もう一点、ハインツ小体のことで高木先生、松本先生から御指摘があったのですけれども、これは今、事務局から説明がありました。5週と12週でしか見ていないということがあります。ただ、ハインツ小体云々を考えた場合には、調べればあったのではないかなというようにも想像はされますけれども、松本先生、その点はいかがでしょう。

○松本専門参考人

核心の部分の話ですか。ここでしゃべりにくいのですけれども、今、事務局から御説明のあったCDのデータの資料がありまして、ハインツ小体についてですが、雄で5週齢のときに8%、雌は13%で、このハインツ小体の増加というのは非常に明確な増加という認識でいいと思います。もちろん5週齢で見られたわけですね。その5週間をどう見るかという見方が大事だと私は思います。

例えばですけれども、私は古い人間なので急性毒性試験を幾つも担当した覚えがありまして、LD<sub>50</sub>の値を求める試験をしますと、大体の化学物質はLD<sub>50</sub>の半量、1/2にしますと死亡がなくなります。それを2倍にすると、ほとんどが死んでしまいます。つまり何を言いたいかといいますと、用量を4倍変えますと、かなりの毒性影響というものが現れる。変わってしまうということをまず一つ申し上げたいです。

詳しくはラットでも調べていませんけれども、どうやらハインツ小体が出て、溶血性の貧血が起きます。溶血性の貧血はもちろん反復投与で溶血性の貧血が起こるのですけれども、イヌの場合は赤血球数で17~18%の減少が生じています。ですから、溶血性貧血も割合しつかりした変化がある。

そのときに、ここからが蛇足ですけれども、イヌの最高用量群というのは投与量が23 mg/kgです。それを仮に20倍しますと460 mgということになって、つまりカットオフの数値に近いところを想定したときに、20倍以上の用量になってしまう。その20倍の用量というのはどうやら5週間というのは35回投与したということですので、そのへんを考えると、どうもその500 mg/kgというような大量で1回投与すると、ハインツ小体が出てこないとは言えないのではないかと。急性毒性の一般論の考え方からして、私はそこが心配になりました。

ハインツ小体だけではないのですけれども、先にこれを言えばよかったのですが、単回投与による影響だけを調べていきますと、これはないですね。事務局案のように設定できません、でいいと思うのですけれども、急性参照用量の設定をするときに気をつけないといけないのは、参考にできるデータは非常に少ない場合があるのだけれども、それでも何とか参照用量を設定しなくていいのか、したほうがいいのかの判断をして、そこで必要ならやったほうがいいのかというのが基本的な考え方だと思います。そういうところからすると、ハインツ小体というのは500 mg/kgというような用量を考えたときに出てこない、生じないということは否定できないのではないかと私は考えました。

もう一つは、イヌの亜急性試験の用量設定根拠試験をされたときに、最高用量群を最初

は1,000 ppmに設定するのですが、その2倍量の2,000 ppmを投与したときに筋緊張性の痙攣が見られて、とてもそういう量は与えられないという結果もあります。

そうやって考えると、これは仮定の話ですけれども、イヌでハインツ小体が出た量の20倍とか25倍、そういう量を考えたときに、危険なのではないかと考えて、そのへんが再考する必要がないですかということを書いた根拠ということですが、そういうことでよろしいですか。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生も御懸念を示されていますけれども、同じような考え方でしょうか。それとも別の観点からでしょうか。

○高木専門委員

同じ考え方です。

○吉田委員

松本先生に1回確認したいのですが、今回もしARfDを設定するとして、松本先生の御懸念は、赤血球に対する影響ですか。それとも、2週間の投与で痙攣が出ているという、その症状に対してのものでしょうか。エンドポイントはどことして考えるかということです。

○松本専門参考人

考えたほうがいいのかというときには、神経症状も一緒に出したほうがいいのかということでも出しましたが、私はハインツ小体のほうしかわかりませんので、データとしては神経症状のほうはワンドーズですので、ちょっとよくわからない。匹数も少ないでしょうし、わかりにくい。私はハインツ小体のほうで考えればいいのかと考えています。

○吉田委員

ということは、単回投与で、カットオフ値以下で溶血性貧血に結びつくような変化が出る可能性が否定できないということですね。ありがとうございます。

○三枝座長

今、吉田先生にまとめていただきましたけれども、義澤先生、美谷島先生、今の松本先生の御説明に対して何かコメントはございますか。

○義澤専門委員

単回投与の実際のデータがないですね。そこで、それを根拠にARfDということにしても構わないのかどうかはわからないのですが、御説明は理論的にはよくわかるのですが、どうなのでしょう。

○三枝座長

これはデータがないとしか言いようがないのです。ただ、今、松本先生が御説明になったように、カットオフ値未満で影響が出る可能性はかなりあるのではないかと御説明

すごく私は納得したのですけれども、美谷島先生はいかがですか。

○美谷島専門委員

暴露量ベースでいくと、もちろん可能性は否定できないと思うのですけれども、ただ、こういうところにきっちりそういうことを表現していいものかどうかというのは、私自身は考えがそこまで及ばなかったのですが、少なくともほかの急性毒性試験を見る限りにおいて、何ら影響がないというところから、そこまで言及し得るのかなというのも正直感じております。

○三枝座長

小野先生はいかがでしょう。

○小野座長代理

ハイツ小体自体は単回でも出る可能性があると言われたら、それを否定する根拠はないですし、その一方で今回5週の検査で、もしハイツ小体が出たら、それは単回でも出るという話にするのであれば、マウスの試験でも認められているので、そちらもとらなければいけなくなってしまうので、どちらも根拠がないときにそれをとるべきかどうかというのはちょっと。ただ、実際には松本先生が懸念するように、カットオフ値の500 mg/kgまで何も急性影響はないと言い切れるかということ、そこまでは言えないというのは確かにそう思います。なので、今、悩んでいたのですけれども、ほかにエンドポイントが確かにないわけですから。

○三枝座長

山添先生。

○山添委員

先ほど永田先生が気にしていた窒素を含んだ部分の物質ですけれども、要は吸収の前のときに一部は加水分解をされて、恐らくヒドラジンないしはアニリンの誘導体が入ってきて、それが血液毒性と関連している可能性が高いというシナリオを考えることはできます。その際に、もしそれが正しいとした場合に、では、イヌがセンシティブでどうして出ているかということ、イヌは*N*-アセチレーションの活性が遺伝的に欠損しています。

したがって、もしもそういうものができて吸収されるとすると、血液の中で当然のことながら、血球とヘムとの反応性、あるいはほかの毒性が出る可能性が高い。それに対してラットとかは恐らくアセチレーションの活性があるために吸収の段階でアセチル化されてしまえば、一応、不活性化されるということになります。

では、実際に代謝物として見つかっているかということになると、実は微妙で、私もよくわからないのですけれども、資料IX-21ページを開けていただけますか。図4で代謝のパスウェイがあります。そのところで、下の一番左側のところにBY-759 (I) と書いてあるものがあると思います。これはパラアミノフェノールの*O*-アセチレート体です。これはどういうふうに同定しているか、私はよくわからないのですが、一般には*N*-アセチレーションのほうが先に進行するはずで、結局、アセトアミノフェンですね。逆にすると、これ

の同定がどこまできちんとされているかはわからないのですが、いずれにせよ、ここであることは、この切れた部分の端っこで、少なくともアニリン誘導体はできている可能性があることを示唆しているのだと思うのです。生体内から、尿中からとられていますから。

そうすると、一部は血液毒性の概念は代謝物に由来をしている可能性があるのではないかと。そういうことを含んだ上で、これの毒性を、種差とヒトへの外挿性を先生方のほうで判断していただければいい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。今、種差という話が出てきましたけれども、私はこれを拝見したときに、イヌとタマネギの関係を想起しました。というのは、イヌはタマネギを食べると貧血になります。ひょっとしたら同じようなことがイヌで起きて、種差ということでイヌ特異的なものでラットでは出ていないというか、その考慮もしなければいけないなということは考えたのですけれども、どうぞ。

○小野座長代理

代謝の先生に聞きたいのですけれども、その種差のことがあるのかないのかはわからないのですが、この剤は珍しくイヌの代謝の試験がしてあります。文章ではラットと同様であったと書いてあった気がしたのですが、実際にその種差がこの代謝の試験から見えているのですか。

○三枝座長

永田先生。

○永田専門参考人

先ほど山添先生が言ったのは、次の慢性のときにイヌの話が出るから私が言おうかと思ったのですが、山添先生が話をすればと思って出させなかったのですけれども、もう一度見てほしいのですが、動態のパラメーターのところですよ。10ページ。これは先ほど言いましたけれども、フェノール環の要するに右側のところにラベルされたものの全血のAUCは非常に高いですね。その血漿の差の値と、その隣のpopの差を考えると500くらいの値が恐らく今、言ったアニリンか、その化合物だと思います。そこが血液にかなり親和性がある、イヌの場合はさっき言ったようにアセチル酵素が欠損していますから、もろに効いて毒性は出ているのだらうというのは、私もそう思っています。

あとは何でしたか。飛んでしまいました。

○山添委員

ちなみにイヌの代謝の話。

○杉原専門委員

ラットの場合が先ほど永田先生がおっしゃられたように、フェニルヒドラジンになるほうの環をやったほうが全血のほう、血球のほうにくっついているものが多いので、なかなか血中濃度が下がっていかないという傾向が見られるのですけれども、評価書案の11ページの一番上のところにラットでの吸収率が出ているのですが、それが両方の放射能のラベ

ル体でありあまり変わらないのです。フェニルのほうが36.9~37.7で、真ん中のほうが37.3~41.3という値であり吸収はなくて、そんなに変わらないのですけれども、切れたほうが赤血球にひっついて、なかなか出ていかないというのがラットの出ている傾向です。

イヌのほうですけれども、16ページの9行目のところに吸収率が書いてあって、非常にイヌの場合は吸収が悪いです。4.27%という感じで吸収が悪いのですけれども、16ページの25行目のあたりに単回投与2時間後に赤血球に未変化体のファモキサドンと書いてありますが、血球に結構よくくっついているものがあるということで、あまり入っていないくて微量なのですけれども、やはり山添先生が言われたようにイヌで*N*-アセチルトランスフェラーゼの活性がほとんどないということで、毒性が強く出ているのではないかということが考えられるのではないかと思います。

○永田専門参考人

すみません、思い出しました。代謝のパターンは同じかもしれないのですけれども、さっき言ったのですが、代謝の収支が少ないです。要するに未同定の分がかなりある。先ほど言ったように未同定の分は恐らく血球であると思うのですが、そういうところにくっついて、それで結局、抽出できなくて残ってしまっているのではないかと思うのです。恐らく動物との差でイヌの一番大きな原因は、今、言った*N*-アセチルトランスフェラーゼの活性がないということが一番可能性があると思います。

○三枝座長

松本先生に伺いたいのですけれども、こういうものはくっついたときに溶血というのはすぐに起きると考えていいのですか。

○松本専門参考人

ハイツ小体というのはヘモグロビンの変性というかタンパクなので、それが難しいのは大きさが違うのですね。小さかったり大きかったりするのです。大きいともちろん脾臓でトラップされると思いますし、それが溶血性貧血になるのだと思います。もう一つは、赤血球は寿命があって、年寄りという言い方は科学的ではないですけれども、できてから古い日数のたった赤血球というのはもちろん壊れやすいし、そういうもののトータルとして赤血球が壊れるということになると思います。ですから、ハイツ小体が13%というのをどう考えるかというのは、なかなか難しいです。大きさもあるし。ただ、貧血が十数%まで行っているので、血液の状態としてはかなりよくないなというのが私の印象です。

○吉田委員

毒性として溶血性貧血があるというのは明らかなのですけれども、問題はARfDのエンドポイントをどこに持ってくるかということで、ここは単回で起きないぞというのを探していくというのも一つの手であるとは思いますが、恐らくJMPRはその方法だし、EFSAは恐らくハイツ小体というところで落としていった。起きるといふほうから攻めていったのだと思うのですけれども、恐らくイヌをやったのは溶血性貧血のことというよりは、むしろ眼のことがあって、動態あるいは組織中の分布を測っているのだろうとも思いますの

で、そのあたりを先生方に難しい御判断をいただきますけれども、どちらで攻めるかという考え方もあるかなという事で御提示いたしました。

○三枝座長

なかなか判断が難しいと思いますけれども、ずばり松本先生に伺いたいのは、多分早くからあったであろうということは想像できますか。このハインツ小体はかなり早い時期から出ていたのではないかという予測は可能でしょうか。

○松本専門参考人

先ほど御批判もいただきましたけれども、出てもおかしくないというのが私の判断ですが、では、どれくらい出るかと言われても、それはわからなくて、言葉としては非常にいい加減ですけれども、そういう影響が否定できないと考えたというのが私の判断で、否定できないというのでは毒性とは言えないと言われれば、証拠がないわけですので、それはそのとおりだと思います。

○三枝座長

考え方としては、高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

マウスの90日間試験でハインツ小体が用量の高めなところで出ているので、種差はあるかないかではなくて、強い弱いというような違いで、この剤に関してはそういう印象があります。眼の所見をエンドポイントとするかどうかについては、眼については恐らく毎日観察していて、初日に24時間出るとなれば記録されていると思いますので、眼についてはARfDのエンドポイントとしなくてもいいと考えます。ハインツ小体については24時間暴露で起きないという保障はないので、私としては安全サイドに立って、とったほうがいいのかという意見です。

○三枝座長

今、高木先生がおっしゃったように、証拠はないですけれども、懸念はあるというところで、これを判断しなければいけないかと思うのですが、山添先生、お願いします。

○山添委員

もう一つだけ参考に。たたき台の16ページのところでビーグル犬での代謝物のプロフィールが一応出ています。先ほど永田先生がおっしゃったように全体をカバーできていませんが、そこで出てくる代謝物は全て窒素の部分壊れていない代謝物です。ということは、少なくともアニリンが出ていないところの部分として検出はされているということです。ただ、残りの部分は何だと言われたら、わからないのですけれども、明らかに検出できるほどの量としての代謝物としての窒素部分の部分が出ていない。血球及び血漿中には出ていないということは出ています。

これが15 mg単回のときには、それにリンクするような代謝物は検出できていないということで、それでも、くっついてしまっているから血球あるいは血漿中から検出されないと言ってしまうと、わかりませんが、通常の場合、代謝物として検出できていてい

いのではないかと。通常でヘモグロビンのアダクトに全部完全にくっつくわけではないので、そのときの量的な問題で、当然高い投与量を投与すれば、1回で出るかもわからないけれども、この用量では少なくとも出ていないと判断をしたほうが素直かなという気がします。

○三枝座長

ありがとうございます。どうぞ。

○小野座長代理

今の話もありましたし、イヌは非常に吸収率が少ないと。見ると赤血球の $T_{1/2}$ が非常に長いです。単回でというよりも、 $T_{1/2}$ が159時間とかだから、反復していくと、どんどん赤血球にくっついていくということです。そういうことを考えると単回では出ないのかなと。反復すると $T_{1/2}$ が159だから、こういうふうに蓄積してしまうわけで、そういう意味からすると、今、5週目で見られているハインツ小体をARfDの根拠にしてしまうのはやり過ぎかなと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

という御意見ですけれども、義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

溶解性貧血が見られるような毒性試験において、ハインツ小体が出るような化合物は経験がありますが、単回試験では経験がありません。個人的にはイヌの毒性試験ではハインツ小体がしばしば見られるように感じています。

○三枝座長

ありがとうございます。

美谷島先生はいかがでしょう。

○美谷島専門委員

私も血液毒性用の化合物をこれまで医薬品の開発で経験してきたのですが、やはりイヌは感受性が高く、ハインツ小体という所見はよく経験するのですけれども、単回投与で死ぬほど高い用量を打てばわからないですが、通常毒性範囲の用量の中で、ハインツ小体までの形成というところまで行ったのを見た経験がなくて、エビデンスベースでいくと、そこまで言及するのは難しいのかなと感じています。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今までの議論を総合的に判断して、松本先生、高木先生の御懸念もよくわかるのですけれども、エビデンスがないというのが一番の問題なのですが、いろいろ考えると恐らく単回では出ないのではないかと結論にしたいと思いますが、先生方はいかがでしょう。すごく心配なのです。というのは、松本先生がおっしゃったように、では、カットオフ値の500が許されるかどうかとなると、これは全く別問題でして、ただデータ

がないというだけで、何かこのへんを放っておくわけにはいかないのだけれども、この数字をARfDの根拠にするのもなかなか難しいと思います。

それでは、一旦ここで議論を止めまして、また後で食品健康影響評価のところでもやりたいと思いますので、慢性毒性のほうに進んでいただけますか。

○小牟田専門職

それでは、慢性毒性試験でございます。38ページの18行目から、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されてございます。

39ページ、14行目のボックスといたしまして、義澤先生より「独り言です。白内障発生の動物種差の原因・メカニズムに関して、メーカーはどのように考えられているのでしょうか。」ということで御意見をいただいております。こちらは事務局のほうで、白内障発生の動物種差の原因・メカニズムに関して調べてみたのですが、前版の評価では、特に議論は行われていないようでした。

続きまして、(2) 1年間慢性毒性試験(サル)では、特にコメントをいただいけません。

40ページ、(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)においても特段のコメントをいただいけません。

40ページの22行目(4) 18か月間発がん性試験(マウス)及び41ページの14行目(5) 18か月間発がん性試験(マウス高用量追加試験)におきましても、特段コメントをいただいけません。

以上で慢性試験を終了いたします。

○三枝座長

慢性試験については特に問題はないようですけれども、先生方はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、生殖毒性のほうに進んでください。

○小牟田専門職

42ページの6行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

43ページ、4行目【事務局より】といたしまして800 ppm投与群の雄で下痢が認められており、発現時期が不明ですが、下痢を発現した動物数は2/30例(発現数:4回)であったことから、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということに関しまして、納屋先生、八田先生、福井先生から特段意見はいただいております、事務局の判断を支持しますということでございます。

43ページの6行目(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。

44ページのボックス【事務局より】といたしまして500及び1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠7~9日に体重減少が認められましたが、対照群で+4.6 gの変化に対して-1.0 gと僅かな変化と考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしませませんでしたということに関しまして、納屋先生、八田先生、福井先生から同意いただいております。

また、中島先生から上半期（妊娠7～9日）の体重増加はコントロールで4.6 g、125 mg投与では1.9 g、250mg投与では1.3 gです。一方、500 mg、1,000 mg投与では1 gの体重減少になっており、 $p < 0.05$ が付いています。この変化は化合物投与による悪影響と考えなくて良いのでしょうかということで御意見をいただいております。

こちらは【事務局より】といたしまして、妊娠7～9日で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少は前版までの評価において毒性影響と判断され、本試験の無毒性量の設定根拠になっております。体重の測定は妊娠7日からは3日間隔で行われており、妊娠9日に測定された体重の減少は1.0gであったことからARfDのエンドポイントとしませんでしたということで回答させていただいております。

（3）発生毒性試験（ウサギ）については、特段コメントをいただいております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方から特に異論はないようですけれども、総合的に納屋先生いかがでしょうか。

○納屋座長代理

事前にコメントをさせていただいたとおりでございまして、事務局のこの御判断は適切かと考えています。中島先生のコメントに関しては事務局から伝えていただくべき事項かなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生は何かございますか。

○八田専門委員

特にございません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。

○小牟田専門職

44ページ、14行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

45ページ、9行目としまして、根岸先生からファモキサドンの海外評価資料JMPR③には*in vivo*遺伝毒性試験としてラットの骨髄細胞を使用した小核試験が記載されています。評価書にこの試験を入れる必要はないでしょうかということで御意見をいただきまして、表35の小核試験のところにSDラットの試験を入れさせていただきました。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

根岸先生、この修正でよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

海外の評価書に陰性のデータが1つありましたので、それも入れたほうがいいかなと思いました。入れるかどうかというのは私の判断ではないのですけれども、今までも入れてあったような気がしましたので、提案しました。もし入れていただくとすれば、本文のほうもマウスとラットを用いたというような書き方も入れてもらわないといけないかなと思います。本間先生の御意見も伺いたいと思います。

○本間専門委員

いや、いいです。

○三枝座長

事務局、根岸先生からのコメントを反映した文章と表ということでお願いします。

それでは、その他の試験をお願いします。

○小牟田専門職

14. その他の試験でございます。

46ページ、9行目から義澤先生より、独り言です。なぜ、ヒトだけ角膜上皮細胞なんだろうかと、当時はヒトの水晶体上皮細胞は売っていなかったんでしょうね。いまは発売されています。というコメントをいただいておまして、こちらは報告書を確認しましたが、ヒトの角膜上皮細胞を選択した理由の記載はございませんでした。

11行目(2)28日間免疫毒性試験(ラット)及び47ページ(3)28日間免疫毒性試験(マウス)と、その下の(4)赤血球に及ぼす影響試験(ラット)につきましては、特段コメントをいただいてございません。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

特に先生方からコメントはないようです。それでは食品健康影響評価に入りたいのですが、先ほどの議論をもう一度思い浮かべながら討論したいと思いますので、よろしくお願いします。

○吉田委員

先生、もう一言お節介なのですが、イヌを使うか使わないかというところが一番のポイントであろうかと。もう一つは、カットオフ値以下でヒトに外挿可能な毒性が出得るかかどうかという、この2つのポイントを先生方に考えていただきたいということでございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、小牟田さん、お願いします。

○小牟田専門職

それでは、48ページⅢ. 食品健康影響評価でございます。

代謝の記載につきましては、先ほどの本文の修正に合わせて記載整備をさせていただきます。

ました。26行目、27行目からといたしまして、畜産物の残留試験の結果を記載してございます。こちらは9.0 mg/kg飼料相当投与群におけるファモキサドンの最大残留値は脂肪組織で1.0 µg/gであったということで記載させていただきました。

49ページ、1行目からといたしまして、畜産物を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物B及びDが10%TRRを超えて検出されたが、ラットでも検出されていることから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露対象評価物質をファモキサドン、親化合物のみと設定させていただいているところでございます。

単回投与に関連する影響を表39、各試験の無毒性量等を表38にまとめさせていただいているところでございます。

単回投与による影響につきまして、29行目から【事務局より】といたしましてボックスを作成しております。50ページの上のほうをお願いいたします。本剤投与の影響として貧血、血液学的パラメーターの変化が認められていますが、赤血球に及ぼす影響試験において、61.6 mg/kg体重/日投与では、投与16日では影響が認められず、投与30日以降に影響が認められているため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。ご検討下さいということにつきまして、高木先生よりラットについては同意できますが、イヌに当てはまる保障はないと考えています、小野先生より、ARfDのエンドポイントとしないことで良いと思います、松本先生より61.6 mg/kgでは単回投与による影響は無い、という意味で、この件は了解ですということと、また、先ほどのイヌの試験のことをコメントいただいております。

美谷島先生より貧血関連所見の扱いに関しまして事務局案に同意いたしますということで御意見をいただいております、こちらの61.6という値はJMPRのほうの無毒性量、ARfD設定根拠の無毒性量ということになってございます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

ADIについては全く問題ないのですけれども、イヌで見られたハインツ小体の出現をどう評価するかということで、先ほど来、議論がありますけれども、イヌとヒトは違うのだというのが一つあります。ただし、松本先生から御説明があったように、その懸念は必ずしも払拭できないという観点もあります。カットオフ値に近い用量をもし人間が口にしたときに、その影響は全くないと言い切れるかどうかというところもデータはありません。

ですから、まず、イヌとヒトは違うのだからというところについて結論を出したいと思っておりますけれども、松本先生はいかがですか。

○松本専門参考人

例えばですけれども、メトヘモグロビンの評価などもラットはもちろん抗酸化作用といえますか、還元力が強いから、統計学的有意差があれば、それを指標にしましょうという判断が一つあるけれども、イヌは恐らく4%だったと思いますが、4%を超えないと有意だ

とは考えないという、そのARfDの判断もあって、イヌはもちろん感受性が高いということとは私も十分わかっているつもりですけれども、そのへんのことをどう評価するか、どう考えるかということで、この委員会といいますか、このメンバーでお決めになったらいいと思います。

○三枝座長

という御意見です。あとはとにかく急性影響のデータがないというところで、なかなか懸念はあるけれども、決め手にはならないというところだと思います。持っているデータからすると、カットオフ値以上であるからARfDの設定は必要ないということになりますけれども、先ほど来の議論の中でどうしても引っかかるというところがあるので、これは一つの提案ですが、ARfDは決められないというか、今、持っているデータではカットオフ値以上であるので設定はしないけれども、懸念は捨て切れないというような一文を残したらと思うのですが、いかがでしょうか。

高木先生はいかがですか。

○高木専門委員

その考え方はリーズナブルなものだと思います。蒸し返す感じなのですが、ハインツ小体出現に着目しているのですが、やはり先ほど松本先生がおっしゃられたように、低用量で見られたものがもっとドーズを上げたときに短時間で見られるのではないかという可能性が一つあって、それは例えば、表24の筋の緊張性攣縮というものがあって、これは非常に強い毒性と考えられます。

しかし、それはこの用量では投与4週以降で見られたということで、ARfDのエンドポイントとしないということで、それはそうなのですが、もし500 mg/kgまで上げたときに本当にそういった症状が24時間暴露で出ないかという、それも必ずしも言えないような気がします。またそれが先ほどの代謝と絡んでいるかどうかということもはっきりしないので、私としては、まだ短期暴露でハインツ小体が発生するリスクが存在し得るのではないかという、私の個人的な意見です。

○三枝座長

無茶ぶりだとは思いますが、佐藤先生、何か御意見をいただけますでしょうか。

○佐藤委員長

三枝先生の顔を見なければよかったな。

基本的にはARfDをどう考えるかという問題のような気もするのですが、今まで議論を伺っていた範囲ですと、むしろ繰り返し投与のときに赤血球にたまってハインツ小体ができるというようなお話だったと私は理解しました。

単回投与でかなり大量に投与された場合にもそういうことが起こるのかもしれませんが、それがその500 mgというカットオフ値かどうかというのは、どう考えるかという問題なのだろうと思うのですが、たとえハインツ小体ができたとしても、一挙にこういう溶血が進んで貧血になって何かが起こるのかというと、多分そうではないのだろうと思

ますので、座長のおっしゃるのように、本当はARfDを決める必要があるのだけれども、そういうデータがないからできないのだというような意味合いで残すのではなくて、こういった所見を見れば、ARfDを決めなくてもいいのではないかというようなことで、私はいいのかなと思っていたのです。

○三枝座長

ありがとうございます。結論が出たようです。

○佐藤委員長

議論をしてください。

○三枝座長

先生のおっしゃるのはかなり明快な話だと思いますし、今、手持ちのデータではARfDを決める根拠となるようなデータが実はない。これは先ほど来から議論をしています。ただ、個人的にはすごく心配であるのですけれども、データベースに考えた場合には、この剤に関してはARfDを決めなくてもいいのではないかという結論にしたいと思いますが、先生方はいかがでしょうか。どうぞ。

○納屋座長代理

すみません、今の座長のお言葉の確認ですが、ARfDは設定の必要はなしとするのか、設定しないとするのか、そこが随分と違うので、そこをはっきりしていただければと思います。

○三枝座長

正直に言うと、設定できない。

○納屋座長代理

すみません。天に向かって、つばを吐いてみようかなと思いますが、単回投与でハインツ小体が生じる可能性は、完全には否定できない。でも、実験事実はないわけです。そういう中で、我々は科学に基づいてリスク評価をするわけですから、より安全サイドに立ったというのは大嫌いな言葉でして、きちんと責任を持って判断すべきだと、個人的には思います。したがって、ここにあるデータからは設定の必要はないという、今までのルールどおりにやるべきだということを私は強く主張したいと思います。

○姫田事務局長

今、納屋先生からもおっしゃっていただいたように、これは企業申請ものなので、設定できないのであれば、企業に追加要求する必要が出てきます。ですから、今、納屋先生がおっしゃったように、設定の必要なしということでないと結論を出すのは難しいのかなと思うのと、これはすごくいい加減な話ですが、ADIが思いっきり低い数字なので、ARfDが設定の必要なしになったとしても、多分MRLは変わらないのではないかと想像します。三枝先生の御懸念はあまりないのではないかと思います。これは私のいい加減な推測ですが。

○三枝座長

どうぞ。

○吉田委員

イヌの2週間の試験の概要がJMPRの報告書に出ていて、250を最初に投与したら、そこではなかったから、1,000で上がったということから見ると、例えば、激しいメトヘモグロビン血症等が出れば、何らかの変化が出たと思うと、単回では250は恐らく起きなかった可能性は高いだろうというようなことは言えるのではないかと思います。

ただ、2週間の報告書というのは、これには出ていないです。あるけれども、日本にはつけてこなかった。議事録に残るので申し上げたいのですけれども、実を言うと、ちゃんとP450の分子種がはかってあることはJMPRには出ている。でも、日本には、そのデータはついてきていない。やはり、あるデータは出していただきたいというのは最後につけ加えたいと思います。

イヌの2週間でARfDを設定したことは、今まで何回かあると思います。私はあるデータからつけていただきたいとお願いするしかないのですけれども、農薬というのは企業申請ものがほぼですから、あるものは出していただきたい。それがあれば、もう少しきちんとした値にできたかもしれないなというようには思います。先生方の御判断は、私としては支持したいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、結論としまして、審議材料のデータからは、ARfDは設定する必要はないという結論にしたいと思います。御不満もあるかもしれませんが、この部会の結論としたいと思いますので、よろしくお願いします。

以上で審議は終わりますけれども、事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。評価書を整えまして、また、お手元にお送りさせていただきます。御確認のほど、お願いいたします。

日程でございます。次回は7月4日月曜日を予定しております。幹事会は6月22日水曜日の予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

先生方から何かございますか。

歯切れの悪い会で申しわけございませんでしたけれども、今日は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。

以上