食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第77回会合議事録

1. 日時 平成30年11月5日（月） 13:59～15:30

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（フラメトピル）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）

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、久野専門委員、中島専門委員、
本多専門委員、増村専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、渡邊専門委員
（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、宮崎係長、
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、清水技術参与

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 フラメトピル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フラメトピル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第77回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方10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、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬フラメトピルの食品健康影響評価についてです。

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行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料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として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、フラメトピル農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を3点御用意しておりまして、急性毒性試験または薬理試験の症状の発現時期などを御確認いただくために御用意した資料でございます。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○松本座長

資料のほうはよろしいでしょうか。

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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」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

本日の議事に関す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御報告申し上げます。

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。

○松本座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

それでは農薬（フラメトピル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○町野専門職

資料2を御覧いただければと思います。農薬評価書フラメトピル（第2版）の案でございます。

今回、適用拡大に伴いまして評価をお願いするものでございます。今回新たに提出されております試験、作物残留試験でございますけれども、そちらの御確認と、急性参照用量の設定がまだです。そちらについての御検討をお願いするものでございます。

審議の経緯でございます。ページをおめくりいただきまして、3ページをお願いいたします。第1版につきましては、2011年11月に答申しておりまして、今回、第2版関係ということで、2018年8月に食品健康影響評価について要請があったものでございます。

続きまして、8ページをお願いいたします。対象農薬の概要でございます。フラメトピルは殺菌剤でございます。構造式としましては32行目に記載しております。フラメトピルですけれども、カルボキシアミド系の殺菌剤でございます。作用機作としましては呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられております。今回、適用拡大としまして、ばれいしょ及びねぎがなされております。

続きまして、10ページから安全性に係る試験の概要でございます。

まず、12行目から動物体内運命試験でございます。今回、動物体内運命試験につきましては、新たに追加されたデータはございませんけれども、最近の評価書のまとめ方に従いまして一部修正しております。

小澤先生から、特段のコメントはありませんということでコメントをいただいております。

修正箇所ですけれども、具体的に申し上げますと、11ページを御覧ください。3行目からのところ、吸収率の記載を修正しております。最近のまとめ方に従いまして、吸収率の計算、胆汁及び尿中排泄率の合計からという形で計算をし直しております。

また、同じページの29行目のところ、中島先生から修文のコメントをいただいております。記載ぶりについて修正をいただいております。

続きまして、12ページを御覧ください。9行目からのところ、フラメトピルのラット体内における主要代謝経路のところを修正しております。具体的には、代謝経路に沿いましてどんな反応によって、どんな代謝物が生成されるかという具体的なところがわかるように記載を修正しております。

続きまして、13ページをお願いいたします。7行目のところ、胆汁中排泄の結果のところですが、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されるということで修正しております。

また、同じページの13行目からマウスの試験ですけれども、そちらの32行目のところ、代謝のところ、中島先生のほうから記載ぶりについて修正をいただいております。

動物体内運命試験については以上になります。

○松本座長

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ように、この剤は今回、第2版の審議ということで、特に動物体内運命試験については追加データがないということで、最近の評価書のまとめ方に従って文章を整理していただいています。

それで、小澤先生からは特にコメント等はございませんということですが、今、御説明ありましたように、11ページの29～30行目に中島先生から文章を修正いただきました。

これはこれでよろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、途中、記載ぶりの修正がありますけれども、これも特に御意見はないということで、同じように13ページの下の方、32～33行目に中島先生から御修正いただきました。

これも文章は結構ということでよろしいでしょうか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございました。

以上なのですが、動物体内運命試験について、何か中島先生、御追加等はございますでしょうか。特によろしいでしょうか。

○中島専門委員

いえ、特にありません。

○松本座長

ありがとうございます。

ということで、特に今、修正いただいたところだけの修正で問題ないようですので、次の植物体内運命試験のほうの説明をお願いいたします。

○町野専門職

14ページ28行目からになります。植物体内運命試験でございます。こちら、植物体内運命試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございません。

渡邊先生のほうからは、事務局案に賛同しますということでコメントをいただいております。

ページをおめくりいただきまして、18ページをお願いいたします。17行目から土壌中運命試験でございます。こちらも今回新たに追加されたデータはございませんけれども、最近のまとめ方に従って一部修正しております。

渡邊先生からは、事務局案に賛同しますということでコメントをいただいております。

修正箇所ですけれども、具体的に申しまして、19ページをお願いいたします。24行目か

らのところ、嫌氣的土壤中運命試験を記載しております。こちらの試験ですけれども、フラメトピルと分解物C、分解物Jをそれぞれ被験物質としまして試験が行われておりまして、こちらにプレインキュベーションの条件というものをそれぞれ追記しております。御確認いただければと思います。

続きまして、ページをおめくりいただきまして、21ページをお願いいたします。21行目のところ、土壤吸着試験でございます。こちらの修正ですけれども、ボックスに記載しておりまして、報告書のほうで土性分類が記載されておりましたので、その報告書の記載に合わせまして本文のほう、22行目から24行目のところを修正しております。御確認いただければと思います。

続きまして、22ページ23行目でございます。水中運命試験でございます。こちらも今回追加されたデータ等はございません。

続きまして、ページをおめくりいただきまして、23ページ11行目のところ、土壤残留試験でございますけれども、こちらも追加されたデータ等はございません。

続いて、24ページのところ、作物残留試験でございます。今回、ばれいしょとねぎの試験が追加されております。そちらに合わせまして評価書案を修正しております。

今回追加されたねぎの試験におきまして、フラメトピルの最大残留値と代謝物Cの最大残留値が変更になっておりまして、24ページの7行目のところにそのように修正しております。

また、作物残留試験につきまして、先生方からコメントをいただいております。14行目からのボックスを御覧いただければと思います。

まず、渡邊先生からですけれども、作物残留試験につきまして、フラメトピルと代謝物Cのほかに代謝物Jを分析対象として実施されておりますということで御意見をいただきました。そちら、抄録のほうには水稻とてんさいのほうで代謝物Jも測ってございましたので、そちら、抄録にデータが載ってございましたので、そちらの結果、追記しております。

また、最大残留値の記載ですけれども、10行目のところから記載しておりまして、登録または申請された方法における最大の残留値としまして、稲わらの0.18、また、可食部では定量限界未満と記載しております。

また、作物残留試験の結果をまとめております。別紙3のほうの代謝物Jのほうを修正しております。別紙3は55ページからになります。55ページからの別紙3を御覧いただければと思いますが、代謝物Jの欄を設けまして、そちら、値を記載しております。御確認いただければと思います。

また、あわせまして60ページを御覧いただきたいと思います。こちら、先生方から表についてコメントをいただいております。まず、ボックスの下のほうですけれども、本多先生から値の修正についてコメントをいただいております。具体的にはページをお戻りいただきまして、59ページを御覧いただければと思います。社内分析機関の代謝物Cのところ、値の網かけ部分になっているところですが、こちらを修正しております。御

確認いただければと思います。

また、渡邊先生のほうから、別紙3につきまして、抄録のデータと比較して一部データのそごがありますということでコメントをいただいております。こちらは申しわけありません。事務局のほうで説明不足ですけれども、60ページの4行目のところに表の脚注がございまして、そちらで代謝物につきましては換算係数を用いてフラメトピルに換算した値を別紙3に記載しております。ただ、抄録のほうは換算する前の値が記載されておりました、こちらは0.95を掛けた値を今回、別紙3のほうに記載しておりますので、御確認いただければと思います。

ページをお戻りいただきまして、本文のほう、24ページにお戻りいただければと思います。14行目からのところの先生方のコメントですけれども、渡邊先生の②のところ、代謝物Cの最大残留値のところですので、そちらも換算値を掛けていただければと思いますので、御確認いただければと思います。

また、換算値につきまして、本多先生のほうからもコメントをいただいております。本多先生からは、代謝物Cは脚注のとおり、フラメトピルに換算した値で記載されているということですが、本文中にも換算値であるということの特記記載しないということによかったでしょうかと御質問いただいております。

こちらは【事務局より】としまして、代謝物の残留値は別紙3の脚注に示しまして、本文では記載していないところがございます。御確認いただければと思います。

作物残留試験については以上でございまして、続きまして16行目からのところ、後作物残留試験でございます。

こちらは渡邊先生のほうから御修文いただいております。同じように代謝物Jにつきまして、分析対象化合物として抄録に参考データとして載っているということでコメントがございまして、そちら、代謝物Jも記載するように修正しております。

ページをおめぐりいただきまして、25ページ2行目から乳汁移行試験でございます。

こちらにつきまして、結果のところ、9行目のところ、渡邊先生から修文いただいております、フラメトピル並びに代謝物C及びJについても乳汁へ移行し、蓄積することはないと考えられたというふうに修文しております。

続きまして、20行目を御覧いただければと思います。今回、推定摂取量の計算を追記しております。結果としましては表10に記載しております。

また、別紙4としまして詳細を記載しております、61ページを御覧いただければと思います。61ページにつきましても今回追記しております。

こちらは8行目からのところ、本多先生からコメントをいただいております、この別紙4につきまして、農水産物名のところ、「米（玄米をいう）」という記載はこれで良いでしょうかということでコメントをいただいております、今回のように残留値を玄米でとっている場合、このように書いているということでよいでしょうかということでコメントをいただいております。こちらは、記載につきましては厚生労働省の資料に倣って記載

しております。また、稲の作物残留試験の分析部位ですけれども、玄米とされておりまして、摂取量も玄米で計算しているところがございます。御確認いただければと思います。

毒性試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

14ページの植物体内運命試験から御報告いただきました。これも特に追加データはありませんので、指摘された部分について確認させていただきたいと思います。

まず、最初に19ページの26行目、39行目にインキュベーションの条件を追記したということですが、これは特に問題ないと思います。

20ページの12行目も同じでございます。

次に、21ページの22行目から24行目に記載整備をしていただきました。この辺も特に御意見はありませんでした。

それで、特に追加されたものではなくて、23ページの22行目、一番下ですけれども、今回はばれいしょとねぎの作物残留試験成績が提出されましたということで、24ページの作物残留試験につきまして、まず渡邊先生から11行目、12行目に御修文いただきましたが、これはこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。結構でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、渡邊先生からボックスのコメントですけれども、代謝物のCとJについて、水稻で検出されていますということなのですから、先ほど御説明がありました55ページの表のところですが、これはこれでよろしいでしょうか。

これについては、これでよろしいですか。

○渡邊専門委員

これで結構でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

それと、代謝物Cについて、0.86 mg/kgではないでしょうかという御指摘があつて、これも先ほど御説明いただいた60ページなのですから、換算値のことに触れて御説明がありました、この点も特によろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。こちら事務局的説明で承知いたしました。

○松本座長

ありがとうございます。

それで、次は本多先生から代謝物Cの点について換算値である、御説明いただいたので

すけれども、これもこれでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。大丈夫と思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それと、追加された作物残留試験についての記載ぶりで、今の御確認で問題ないでしょうか。よろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、次に後作物の残留試験についてですけれども、渡邊先生から、25ページの上ですが、代謝物Jについての御指摘がありまして、これも今、御説明いただきましたように、24ページの20行から22行にかけて修文をいただきました。

渡邊先生、これでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。乳汁移行試験を含めて、これで結構と思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、次の推定摂取量が今回新しくなりました。この点について、61ページに推定摂取量の表がありますけれども、ここに本多先生から御指摘いただいて、玄米ということで計算していますという御説明があったかと思いますが、この点もよろしいでしょうか。

○本多専門委員

ちょっと確認なのですけれども、要するに、ここに「玄米をいう」と、あえて「米（玄米）」と書いていない理由は「米（玄米）」と書くと逆に誤解を招くからという意味なのでしょうか。

普通「米（玄米）」でいいのかなと思って、何で「をいう」というのが書いてあるのかなとちょっと思って、こういうふうに質問させていただきただけなのですけれども、逆に「米（玄米）」と書くと、何となく米と玄米を含んでいるというふうに認識されてしまうからこういうふうに書いてあるというふうに、実はそういうふうな質問なのですけれども、特に単純に書き方だけの問題なのですけれども。

○横山課長補佐

はい。そのようにお考えいただいて結構だと思います。

農水産物名としては米ということで、その説明ということですので、このように記載させていただきます。

○松本座長

よろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○渡邊専門委員

推定摂取量のところなのですけれども、今回、ねぎとばれいしょの試験が追加されたということで、作残試験の結果が別紙3に書かれているのですけれども、この61ページの推定摂取量の別紙4の表を見ていると、追加されたねぎに関しては載っかっているのですけれども、ばれいしょについては全て定量限界未満だったということで、そのような場合は、この推定摂取量の計算というのはいらないのですか。

○町野専門職

今回追加されましたばれいしょの試験なのですけれども、57ページに記載しております。今回、使用量が申請されている使用量よりも高い値でして、そのような場合、申請された方法と異なるということで、推定摂取量のほうに追加しないということでまとめていまして、なので、今回は記載していないということなのですけれども。

○渡邊専門委員

それは一応、何か暗黙のルールみたいなものがあるのですか。もちろん、この残留結果を見ると定量限界未満なので、仮にこれを何か推定摂取量の計算ではめ込んでも、恐らくADI占有率は80%を超えることはないとは思うのですけれども、ただ今回、ねぎとばれいしょが新しく申請されたということで、ここにはない何か変だなという、ちょっと違和感を感じたので、そういう質問をさせていただいたのです。

○横山課長補佐

暗黙の了解ということではなくて、そのように整理をさせていただいているもので、例えば60ページの3行目に脚注を記載させていただいているのですけれども、適用外のものについては印をつけて、最大残留値を選ぶときにも、このaがついている適用外のものからは選ばないというふうにしていまして、実際のところは基準値を設定するとか、そういうときに、定量限界未満ということもありますので、もしかしたら、厚労省のほうではこのデータを使うかもしれないのですけれども、評価書では通例のルールに沿って適用の範囲を確認いたしまして、このように整理いたしました。

○渡邊専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○松本座長

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、25ページの推定摂取量のところまでで何か落としたりしたところがないでしょうか。それから、新たに御指摘いただく点などないということでもよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○本多専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、一般薬理試験のほうの説明をお願いいたします。

○町野専門職

25ページから29行目のところで、こちらから毒性試験でございます。

まず【事務局より】といたしまして、今回、ARfDの設定に伴いまして、毒性所見の発生時期や用量等を追記しております。

また、こちらはADI設定根拠でありますラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験につきまして、最小毒性量で肝細胞肥大が認められておりますけれども、ほかの所見も認められるということでも、各試験においての肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行っておりませんでした。

こちらにつきまして、松本先生、久野先生、平林先生から、了解しましたとコメントをいただいております。

26ページ1行目から一般薬理試験でございます。結果につきましては、表11にまとめております。こちらは結果の概要のところ、みられた症状につきまして、時期でありましたり、用量について記載しているところがございます。御確認いただければと思います。

続きまして、28ページ5行目からのところ、急性毒性試験でございます。今回、こちらにつきましても、結果につきましては表12に記載してございまして、観察された症状につきまして、発現用量でしたり、時期について追記しております。

まず、ラットの経口のところなのですけれども、30 mg/kg体重以上のところで、雄で自発運動量低下ということで認められております。

こちらは、発現時期につきまして、義澤先生のほうからコメントをいただきまして、こちらは時期がわかるように30 mg/kg体重以上でみられたところの発現時期、まとめて記載しております。波線部分でございます。御確認いただければと思います。

また、ページをおめぐりいただきまして、2行目からのところに【事務局より】とボックスを設けております。今回、本来、急性毒性試験につきまして、LD₅₀を求めるための試験でして、ARfDの設定に用いるのは適切ではないというふうに考えておりましたけれども、今、御説明しました30 mg/kg体重投与群の雄で自発運動量低下が5分の2例で認められてございまして、そちらはARfDのエンドポイントとしてございました。

ただ一方で、混餌の試験のほうでLD₅₀に近い用量でも症状がないということについても

御意見がございまして、そちらもあわせて御検討いただければと思っております。

いただいたコメントについて御説明いたします。

まず、山手先生、久野先生、平林先生からは、エンドポイントとする案に同意しますということでコメントをいただいております。

また、義澤先生からも、エンドポイントになり得ると思いますというコメントをいただいまして、亜急性毒性試験では、より高用量でも自発運動量の低下は観察されていないということなのですけれども、こちらは、急性毒性と亜急性毒性の一般状態の観察時間の違いでしたり、 C_{max} 依存性の症状などの違いがあるかもしれませんというコメントをいただいております。

また、松本先生からは、急性毒性試験で、雌雄ともに550 mg/kg体重で死亡が確認されているということで、ARfDを設定する必要があります。急性毒性試験の一群の匹数はいずれも5匹ということですが、この試験以外に設定根拠となる適切な試験がなければ、急性毒性試験の結果を用いることになると思います。なお、30 mg/kg体重の自発運動量の低下のみの所見については、当日、議論していただきたいと思っておりますということでコメントをいただいております。

こちらはマウスの急性毒性試験の一般状態の結果ですけれども、机上配布資料1として御準備しております。

机上配布資料1の1ページを御覧いただければと思っておりますけれども、今、ポイントになっておりますラットの雄の結果が記載してあります。30 mg/kg体重を見ますと、そちらは自発運動量減少が2時間から1日の間に2例みられている。その下、300 mg/kg体重のところですが、そちらも自発運動量低下等がみられていまして、ほかの所見もみられているような状況でございます。御確認いただければと思っております。

資料2にお戻りいただきまして、急性毒性試験につきましては以上になります。

○松本座長

ありがとうございます。

今日の一つの大きな目標の急性参照用量の設定ということで、この一般薬理試験、それから、急性毒性試験のところが必要になるかと思っております。

それで、今、御説明いただきましたけれども、一般薬理試験をみますと、100 mg/kg体重以上で、マウスに自発運動の減少が認められるというところが一つあります。

それから、急性毒性試験では、致死量はラットで550 mg/kg体重以上、それから、マウスで500 mg/kg体重以上であり、500 mg/kg前後のところでは死亡が認められますので、急性参照用量を設定しなければいけないという剤になるかと思っております。

それで【事務局より】の、29ページですけれども、急性毒性試験はLD₅₀を求めるための試験だけれども、ARfDの設定を考えなければいけないのではないかという問いかけと、もう一つはラットの30 mg/kg体重投与で、これは雌はないのですけれども、雄で自発運動の低下が5分の2例で認められた。そういうところから、これを急性参照用量のエンドポ

イントにしましたということで、山手先生初め皆さんから、事務局の案でいいですというお返事がありました。

まず、義澤先生からの御指摘の点について、少し補足して説明していただけると。

○義澤座長代理

症状の時間、発現の件ですか。

○松本座長

はい。

○義澤座長代理

事務局の方に追記していただいたとおりでいいと思います。投与してからどれぐらい出てきたかというのがポイントになると思いますので、このようなコメントをしました。

それで、私のコメントはちょっと間違えていまして、これは30 mg/kgは初日2時間から4時間です。この表の記載は30 mg/kg体重以上と書いていますので、事務局の記載のとおりで結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございました。記載については、事務局の原案のとおりでいいですということです。

それで、急性参照用量についてなのですけれども、私のほうからは30 mg/kgで認められた自発運動の低下、今、御説明しましたけれども、雌ではなくて雄の5分の2例だけという所見が果たして急性参照用量の根拠にしているのかどうかという点が気になりまして、議論していただければというふうに書きました。

この点、せっかく触れたので、1点だけ確認させていただきますと、机上配布資料の1番の最初の一般症状の観察というところを見ていただきたいのですが、このページは雄なのですけれども、300 mg/kg体重というところを見ていただくと、自発運動量の減少以外に、例えば腹臥とか、失調性の歩行とか、呼吸が不規則だとかという、バラエティーに富むといえますか、いろんな症状がみえているのですけれども、30 mg/kg体重は自発運動の減少だけが2例でみられている。そういう状況なのです。

その点が私の指摘の30 mg/kg体重の自発運動の低下のみの所見を根拠にできるかどうかということなのですけれども、この点については亜急性、発生の試験とか含めてARfDの審議をしたいと思っておりますけれども、これでよろしいですか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

そういうことで、急性の説明は以上とさせていただきますけれども、ここはよろしいですか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

それでは、次に亜急性のほうの説明をしていただけますでしょうか。

○町野専門職

亜急性毒性試験でございます。まず、30ページの13行目からのボックスを御覧いただければと思います。こちらは混餌投与試験における初期投与試験に認められた体重増加抑制についてですけれども、摂餌量減少を伴っている場合には摂餌忌避の可能性が考えられるということで、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

こちらにつきまして、いずれの先生からも了承のコメントをいただいております。

ページをおめくりいただきまして、31ページからが急性毒性試験の概要になります。こちらは症状につきまして、発現時期等ですとかを記載しております。具体的には、まず(1)の90日間亜急性毒性試験のラットにつきましては、表15のところ、3,000 ppm以上のところで体重増加抑制と摂餌量減少のところ、時期を追加してございます。

それから、32ページ18行目のところ、亜急性毒性試験のイヌでございます。こちらはカプセル経口で実施した試験でございます。結果が次のページの1行目からのところ、表18に記載しております。こちらにつきましても、雌でみられております体重増加抑制、摂餌量減少につきまして、時期を追加しております。また、食餌効率減少については、表から削除しております。

こちらについて、【事務局より】といたしまして、50 mg/kg体重/日の投与群の雌で認められた体重増加抑制につきまして、投与1週での変化量としまして、対照群と投与群で差が僅かと考えられたため、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

こちらにつきましても、いずれの先生方からも、ARfDのエンドポイントとしないことに御同意いただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

急性参照用量に関しては、今、御説明がありましたラットの亜急性、それから、慢性発がん性、そして2世代繁殖試験の体重増加抑制がみられた部分については、摂餌量減少を伴っているので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで先生方から御了解が得られています。

それで、この亜急性試験ですけれども、主な症状は肝臓への影響で、重量増加や組織変化、それから、貧血などがラットとかマウス、それから、イヌで認められているということでございます。神経症状とかは認められなかったということでございます。

亜急性について、何か先生方、御追加等がありますでしょうか。よろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○義澤座長代理

結構です。

○松本座長

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験をお願いします。

○町野専門職

33ページ6行目から、慢性毒性試験及び発がん性併合試験でございます。こちらにつきましても、結果につきまして、発現時期等を追加してございます。

まず、下の1年間慢性毒性試験、イヌの試験でございますけれども、表19、次のページの1行目でございます。表19につきまして、5 mg/kg体重/日のところ、体重増加抑制のところを追記しております。

それから、その下の2年間慢性毒性/発がん性試験につきましても、結果につきまして、その下、表21に記載してございまして、ページをおめくりいただきまして、35ページのところ、2,000 ppm以上のところの雄のところでしたり、1,000 ppm以上の雌のところ、体重増加抑制、摂餌量減少のところ、発現時期について記載しております。御確認いただければと思います。

慢性毒性試験につきましては以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

先ほど亜急性のところ慢性も含めて話をしてしまいましたけれども、今、御説明いただきましたように、イヌの1年、それから、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験、それから、マウスの発がん性試験につきまして、特に先生方からコメント等はございませんので、これでよろしいでしょうか。

特に御意見ないようですので、生殖発生毒性試験のほうをお願いします。

○町野専門職

36ページから2行目、生殖発生毒性試験でございます。

まず、その下、(1)としまして、2世代繁殖試験、ラットの①の試験でございます。結果としましては21行目からの表25に記載しております。こちらの結果につきまして、一部修正しております。

ページをおめくりいただきまして、2行目からの【事務局より】で説明してございますが、1,000 ppm以上投与群の親動物(P世代)の雄の体重増加抑制及び摂餌量減少につきまして、抄録、報告書を確認しまして、統計学的有意に減少している3,000 ppm投与群の毒性所見に表のほうを修正しております。

こちらにつきまして、先生方から、事務局の記載でよいということでコメントをいただいております。

続きまして、その下、2世代繁殖試験②でございます。こちらは結果としまして表27に記載してございまして、そちらは体重増加抑制、摂餌量減少のみられた時期につきまして記載しております。

続きまして、39ページを御覧いただければと思います。2行目のところから発生毒性試験、ラットの試験でございます。こちらにつきましても、発現時期、6行目からのところに記載しております。

また、【事務局より】といたしまして、こちらは60 mg/kg体重/日以上 of 投与群の母動物で体重増加抑制が認められておりまして、そちらは妊娠6～9日の変化量について、対照群と比較しまして、200 mg/kg体重/日の投与群のところ、僅かですけれども、減少がみられておりましたので、そちらをARfDのエンドポイントとする案としております。また、200 mg/kg体重/日の投与群の胎児で内臓変異の増加が認められておりますので、こちらもARfDのエンドポイントとする案としておりました。

こちらにつきまして、先生方からコメントをいただいております。

まず、山本先生からコメントをいただいております。まず、体重増加抑制につきましては6～9日の変化でありまして、妊娠6日にのみ投与して体重増加が抑制されるとは明言できな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、内臓変異につきましては臨界期があるということで、今回、有意に増加している胸腺頸部遺残について考えると、胸腺原基が咽頭嚢に発生して移動を開始するのが胎齢11～12日ごろでありますということで、妊娠6日に単回投与して起きると考えるのは少し無理かと思っておりますということでコメントをいただいております。

こちらについてなのですが、内臓変異についてですが、臨界期の暴露によって単回でも生じる可能性があるのかなと思ひまして、事務局ではARfDのエンドポイントとする案としておりました。ただ、こちらにつきまして、後の桑形先生からも、この変異について、大きくばらつくもので、ARfDの対象とする必要はないという御意見もありますので、そちらについてもあわせて御意見をいただければと思っております。

続いて、桑形先生からなのですが、まず母動物体重の件なのですが、こちらはARfDの対象とする必要はないということでコメントをいただいております。まず理由としましては、6～9日の3日間の体重推移からの判断ということ。また、200 mg/kg体重投与群では認められている体重増加抑制ですけれども、1例で顕著な変化が認められておりまして、症状も幾つか同じ個体で認められているということです。なので、ほかの21例では同じような傾向がみられていないということと、あと、別の1例では妊娠期間を通して体重増加抑制が認められていることとして、単回投与による変化というよりも連続投与による変化のほうが強いと考えましたというコメントをいただいております。

また、胎児の内臓変異につきましては、自然発生性にも高頻度にみられる変異ということとして、このように大きくばらつくような変化については、ARfDの対象にする必要はないと考えますとコメントをいただいております。

松本先生からは、ARfDのエンドポイントとすることでよいと思ひますとコメントをいただいております。御確認いただければと思ひます。

続きまして、その下の2行目からの発生毒性試験、ウサギの試験でございます。こちらについても、6行目からのところ、体重増加抑制、摂餌量減少について、認められた発現時期について追記しております。

こちらについても、ARfDに関しまして、18行目からのボックスでコメントを伺っておりました。100 mg/kg体重/日の投与群の母動物で認められている体重増加抑制につきまして、対照群と投与群との間で差が僅かと考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしないという案にしておりました。

こちらは、先生方からは御同意の御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験につきまして、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

36ページからの生殖発生毒性ですが、今日は桑形先生が御欠席ですので、山本先生によりしくお願いいたします。

まず1点は、37ページのボックス内ですけれども、修正がありますけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。確認しました。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、【事務局より】の1,000 ppm以上投与群の親、P世代の体重増加抑制は、それを修正しましたということですね。

○山本専門委員

そうです。

○松本座長

ごめんなさい。

それで、次の2世代試験ですけれども、これは特にコメントなしということよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

発生毒性試験、39ページですけれども、【事務局より】の60 mg/kg体重/日以上の投与群の母動物で認められた体重増加抑制についてというところなのですけれども、この点について、山本先生、今の御説明でよろしいでしょうか。追加等がございましたら、よろしくお願ひします。

○山本専門委員

特にありません。母動物の体重抑制について、いつも私が言っていることなので、今回

は桑形先生も同じようにおっしゃっていただいているので、ARfDのエンドポイントに、まず体重抑制とはならない。

それから、内臓変異につきましては、私が書いてあることが絶対正しいので、器官発生については胎齢6日で、もしたった1日で効くのであれば、もっといっぱい変化が出ます。なので、胸腺遺残、胸腺がこちら辺にできたのは、ずっと下まで移動するときはこちら辺に残ってしまうというのは随分後で起きることなので、もちろん、早い時期にそれが影響するかもしれませんが、やはり影響の出方も違うし、体重が減少しただけでは出る影響ではないので、これを長い期間投与して出ていることは間違いがないですけれども、妊娠6日に投与したから出る異常とは発生学的に考えられませんということです。

○松本座長

ありがとうございました。

桑形先生からの御意見も結果的には同じということですので、それで私は、この内臓変異という点と体重増加抑制は割合はっきりしているのかなと思ったので、事務局案ということに書きましたけれども、今、御説明のように、御専門の先生お二人がARfDの根拠にはならないということですので、そのお考えのとおりで私はいいいと思いますけれども、毒性の先生方、特によろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

山本先生にもう一度お伺いしたいのですけれども、このポイントというのは、別に子供にどうこう効いているのではなくて、単回投与で一般毒性を多分、事務局はもう一点として聞いていて、単回投与で、この体重増加抑制は投与によって起き得るかどうかということについてはいかがでしょうか。

○山本専門委員

それはいつものとおりで、類推しなくてはいけないので、私は類推できないと思っているので、やはりデータがあって、初めてそれが出てくると。

○吉田（緑）委員

それはデータがないからできないということだけですね。

○山本専門委員

はい。そういう、いつものことです。

それで、胸腺の遺残があるのは体重減少が起きたからこそできるものではない。

○吉田（緑）委員

いや、私はそういうことを聞いているのではなくて、一般毒性かどうかというところで、多分、松本先生もそういうポイントでお答えだったのかなと思ったのです。

○松本座長

そういうふう感じたということしかお答えできないのですけれども、御専門の先生の御判断のとおりにさせていただこうかなと思います。

それから、40ページに【事務局より】ということで、100 mg/kg。発生毒性の件ですけれども、エンドポイントとしませんでしたということで、これは皆さん、事務局案で了解しましたということです。

今の2世代繁殖試験とか発生毒性試験で、山本先生、何か御追加等がありますか。

○山本専門委員

特にありません。

○松本座長

これでよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○横山課長補佐

先生、すみません。1つ、評価書の記載ぶりで、追加で御検討をお願いしたいのです。

○町野専門職

38ページを御覧いただければと思うのですが、14行目からのところで、こちらは2世代繁殖試験の総合評価が記載されておりまして、今回2つ試験が(1)(2)と提出されております。そちらについてまとめている記載なのですが、20行目からのところ、児動物の記載がございます。そちらは、児動物については、2世代繁殖試験、12の(1)の100 ppm投与群でみられた体重増加抑制は対照群の高値に関連した偶発的なものと考えられることからというふうに記載されているのですが、こちらはもし単独で、12の(1)の試験の中で判断できるということであれば、こちらは12の(1)の記載のほうにまとめてもよいのかなということのほうの方がわかりやすいのかなというのもありまして、もし残すということでありましたら、12の(2)の試験では体重増加抑制が認められなかった旨を追記したほうがわかりやすいのかなと思ひまして、そちらについて、ちょっと御意見をいただければと思います。

○松本座長

山本先生、どうしましょうか。

○山本専門委員

私、これを読ませていただいて、ここに書いてあるのだとちょっと思ったので、そういうふうになさったほうがわかりやすいのではないかと思うのですが、どうでしょうか。

1と2がここにまとまってありますね。ここにまとまってあるのだというのが私の読んだ印象だったので、今、おっしゃっているのは、1のところきちんとまず書くということです、そのほうがいいのではないかと私は思います。

○松本座長

では、2を除いて、1のところを書くということですね。

○横山課長補佐

それでは(1)の試験のところ、100 ppmの児動物で認められた体重増加抑制につい

ては、対照群の値が高値だったことによって有意差がついたもので、検体投与の影響とは考えられなかったという旨を書いて、表の中ですとかNOAELについては100ということで整理させていただいてよろしいでしょうか。

○山本専門委員

いいと思います。

○松本座長

では、そのようによろしく願いいたします。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、遺伝毒性試験のほうをお願いいたします。

○町野専門職

41ページを御覧いただければと思います。2行目からのところで、遺伝毒性試験でございます。

今回、増村先生、若栗先生からは、コメントはございませんということで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、結果については表28にまとめておりました、1点だけ記載を追記しております。*in vivo*の小核の試験のところ、5)としまして脚注に記載しております、みられた毒性症状について記載しております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

今の小核試験のところの追加については、増村先生、若栗先生、よろしいでしょうか。

○増村専門委員

はい。追加していただいた後に確認したのですけれども、追加していただいてよかったですと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

若栗先生は。

○若栗専門委員

追加していただいて、コメント等はございません。

○松本座長

ありがとうございました。

何か、それ以外で御追加等はございますか。よろしいでしょうか。

○増村専門委員

はい。

○若栗専門委員

結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験をお願いします。

○町野専門職

43ページ3行目から、その他の試験でございます。こちらは修正としましては、14行目のところと25行目のところで「肉眼所見の」と記載されておりまして、そちらは事務局のほうで削除しております。

そのほか、修正等はございません。

○松本座長

ありがとうございました。

これは記載整備ということで、肉眼所見を除いたということですから、特にないと思えますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、一応全部、最初から修正等をしていただきましたけれども、ここで何か御追加などはございますか。特にないということによろしいでしょうか。

そうしますと、まず急性参照用量の設定というところに移ればよろしいでしょうか。

51ページの表をまず御覧いただければいいと思うのですけれども、この表で修正するところはできましたですか。

○山本専門委員

発生毒性試験をとらないといけない。

○松本座長

発生毒性試験は、これはなくなるのですか。

○町野専門職

ラットの発生毒性試験につきましては、とらないということで、削除を。

○松本座長

所見がないということですね。わかりました。

それで、発生毒性試験を直してということで、急性毒性試験を除いては100 mg/kgということになるので、結局、急性毒性試験のところの審議になるかというふうに思います。

もう一度戻っていただきたいのですけれども、1つは亜急性のところでも申し上げましたが、反復投与では神経系への影響はラット、マウス、ともになさそうだとということがありました。

それと、一番の点は30 mg/kg体重で認められた自発運動の減少をエンドポイントにするかどうか。そういうところではないかと思えます。

それで、一般薬理試験、27ページの一番上を見ていただいたらいいのですけれども、マウスでは自発運動の減少は100 mg/kg体重以上であるということ。

○横山課長補佐

先生、前のページにも一般状態があります。

○松本座長

それと、ICRマウス。これは300 mg/kg体重ですか。300 mg/kg体重以上で、雌雄ともに自発運動の低下、警戒性・耳介反射の低下、失調性歩行。割合はっきりした症状が300 mg/kg体重以上でマウスはあるというところ。

それと、急性毒性試験のところでは、先ほど触れましたけれども、ラットの30 mg/kg体重以上の雄で自発運動の低下がみられる。

この辺、先生方、どうお考えになるのでしょうかという点なのですけれども。

○平林座長代理

代謝の先生に教えていただきたいのですが、30 mg/kg体重以上でペントバルビタールナトリウムによる睡眠の延長という所見がございます。この剤、肝臓に障害があるようなので、それによって延長したというふうに、つまり神経毒性とは関係ないというふうに考えられるかどうかというところを、もしおわかりになりましたらお願いしたいのですが。

○横山課長補佐

ちょっと補足になるか、以前の御審議の中で、ペントバルビタールナトリウムを投与してから本剤を投与するような形で行われている試験で、肝酵素誘導があるような剤ですと、その肝酵素誘導が起きることで、このものを投与することで肝酵素のほうを使われてしまうので、このペントバルビタールナトリウムの代謝が遅れて、睡眠が延長する場合がありますのではないかというような御議論を以前伺ったことがありましたので、そういう観点からの御質問かと思うのですけれども、いかがでしょうか。

マウスの酵素誘導に関する試験は43ページでございます。

○吉田（緑）委員

すみません。事務局に1点伺いたいのですけれども、この睡眠時間については、今回のフラメトピルだけでなく、ペントバルビタールも打っているのですね。

○横山課長補佐

はい。

○吉田（緑）委員

なので、だから、2つ投与しているということですね。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

なかなか、急に質問されたので、お答えが大変だと思うのですけれども。

○吉田（緑）委員

松本先生にも伺いたいのですけれども、今回、急毒をよく見ると、ドーズスペーシングが30と300の間でぼんと空いていて、そこから小刻みになっていますね。それはラットもマウスも同じで、そこに少し先生方、よく注目していただいているのはいかがかなと思

ってしまして、さっきから松本座長が何回もおっしゃっている、どのあたりから出ているのかなと思うと、やはり100とか、そのあたりはどうも出るだろう。

確かにイヌでも2週間の予備試験だと50あたりは自発運動も出ていますし、ただ、肝臓は肝障害と言われるほど激しい変化というような剤ではどうもなくて、混餌だと約1,000 mg/kgぐらいまで投与しても死亡も神経症状も混餌では出ないというようにさっき座長がおっしゃったと思うので、そのあたりを込み込みで見て、ドーズスペーシングがよくない。ここで150 mg/kgでもあればまだよくわかったのかもしれないですけども、ないというようなことや、そのあたりを剤のプロファイルとかを先生方には総合的に、ちょっと遠巻きに見ていただきながら、本当にどのあたりで単回が起きて、単回なら起きるのだろうということを御判断いただければありがたいなというように思っています。

○松本座長

なかなか難しい御意見をいただきましたけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤座長代理

急性毒性の試験をラット、マウスで比較したときに、ほぼプロファイルは一緒であり、LD₅₀値もほぼ一緒だと思いますので、感受性が違うとは思いません。ラットの30 mg/kgというのは、私は当初明らかな影響と思いましたが、ちょっと疑うような感じがしています。

マウスの例えば自発運動量を測定した薬理試験では、自発運動測定器を用いて実施しています。それでは100 mg/kgで影響があるということなので、100 mg/kgぐらいが明らかな影響が出てくる投与量という感じがしました。

いかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生、いかがですか。

○平林座長代理

確かに悩ましいなと思まして、急に質問したのは、これが神経毒性でないというふうに判断できれば安心して、これはいいんじゃないというふうに言えるかなということ考えた次第でございまして、確かに100ぐらいでは出る。それで、発生毒性試験なんかでも200では出ていないというようなこともございましたし、そうするとやはり、この30で出た所見というのは少し読み込み過ぎかなというふうには考えております。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生、いかがでしょうか。

○久野専門委員

一般薬理試験で一般状態の変化があって、自発運動低下がこの一般薬理試験でも、急性毒性試験でも見られて、しかもドーズディペンデンシーがあること考えますと、この剤は

一般状態を悪くするということが明らかです。どこでエンドポイントをとるかということが難しい剤だと思うのですが、追加資料でもマウスの自発運動量は100と30の間に大きな差があることが示されています。ここでは、5分の2匹というラットの毒性をとるか、とらないかということでしたが、非常に難しいところです。ぱっと見たときは、5分の2だから、とっていいかなと考えてしまったのですが、厳密には際どいところなので、よく考えるべきだと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

中島先生、何かございますか。

○中島専門委員

代謝酵素の誘導で、例えばBRODが誘導されているのは、ペントバルビタールの代謝が亢進することと繋がるので、確かに酵素誘導で代謝が早まってということは推察できると思うのですが、その剤とペントバルビタールの投与のタイミングが今、どうなっているか、ちょっとわからないので、即答はできないのですが、酵素誘導で関係がありそうだなというのは見えます。

曖昧ですみません。

○松本座長

ありがとうございました。

今の御回答と先生方の御意見をいただいたのですが、山本先生、何かありますか。

○山本専門委員

ちょっと専門外なので、すみません。

○松本座長

わかりました。

これはなかなか難しいのですが、今、毒性の先生方、専門の先生方からお話を聞いて、雄の5分の2で、雌は5分の5で30 mg/kgでは出ていないのですね。なので、その辺を考えて、30 mg/kg体重で認められた自発運動量の減少はエンドポイントとしないということによろしいでしょうか。

親委員の先生方で何か御追加あるいは御意見はあるでしょうか。

なければ、よろしければ、事務局案はARfDのNOAELを10 mg/kgとしていましたけれども、その根拠となった30 mg/kg体重を急性参照用量のエンドポイントとはしない。つまり、100 mg/kg体重ですか。300でしたか。

○義澤座長代理

ラットは300です。

○松本座長

300 mg/kg体重をLOAELとして、30 mg/kg体重をNOAELにするということにしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、急性参照用量については30 mg/kg体重を適用するというところでよろしく願いします。

ということで、食品健康影響評価に進めばよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

では、事務局、お願いいたします。

○中島専門委員

すみません。先ほどのを訂正させていただいてよろしいですか。

○松本座長

はい。

○中島専門委員

ペントバルビタールによる睡眠の延長ですね。なので、酵素誘導だと反対かなと思いついて、酵素誘導されて代謝が早まったら睡眠時間が短くなるので、反対ですね。

なので、ちょっと考えてみますと、構造の中にピラゾールがあるので、逆にCYPを、代謝酵素を阻害する可能性があるのですが、どちらかといえば、ペントバルビタールの代謝を阻害して、作用が長くなったというほうが説明ができるので、ちょっと酵素誘導とは反対かなと思いついて、すみません、訂正させてください。

○松本座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

中島先生、ありがとうございます。

私が申し上げたかったのは、以前でもやはり薬理試験の中で、薬理試験は薬理作用を見るので、結構綿密なエンドポイントで設定している中で、その剤だけではなくて、例えばプラスアルファのものをとった場合は、これはARfDのエンドポイントとしては使いにくいというようなことをほかの部会で御判断いただいたことがあったものですから、そのように申し上げたということでございます。

○松本座長

ありがとうございました。

ということで、結論には影響しないので、発現の部分は変えていただくということでよろしくお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価をお願いします。

○町野専門職

45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。

こちらは、まず本多先生からは、記載について特にコメントはありませんということで御意見をいただいております。

今回修正しているところとしましては、まず6行目でございます。こちらはラットを用いた動物体内運命試験の結果を記載しておりまして、吸収率のところの記載でしたり、主に認められる代謝物についての記載を新たに修正して、最近のまとめ方に従いまして修正しております。御確認いただければと思います。

また、19行目からが植物体内運命試験の結果でございます。こちらにつきましても、主な代謝物としまして、10%TRRを超えて認められたものとして、まとめ方を修正しております。C及びJが10%TRRを超えて認められたというふうに修正しております。

また、25行目からですけれども、こちらは作物残留試験の結果について記載しております。先ほど御議論いただいたところ、御確認いただいたところを含めまして修正しております。

それから、次のページ、46ページに移っていただきまして、4行目からのところ、こちらは暴露評価対象物質に関しましての記載でございます。こちらにつきましても、選定した理由について記載するように修正しております。具体的には6行目からの記載でございます。10%TRRを超える代謝物としてC及びJが認められております。こちらの代謝物につきましては、急性毒性試験と復帰突然変異試験が実施されておりまして、いずれも代謝物につきましても、親化合物よりも弱い急性毒性と、復帰突然変異試験が陰性ということでして、それを踏まえまして、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフラメトピル（親化合物のみ）と設定したという記載にしております。

こちらにつきまして、渡邊先生のほうから記載の通り、事務局案に賛同致しますということでコメントをいただいております。

それから、それ以降、ARfDについての記載について、11行目のところと17行目からのところに記載しております。先ほどARfDにつきまして御議論いただきまして、エンドポイントについて変わっております。無毒性量のうち最小値としましては、ラットを用いた急性毒性試験の10 mg/kg体重ではなくて、30 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重を急性参照用量と設定したという案でどうか、御確認いただければと思います。

ページをおめくりいただきまして、47ページのところ、山手先生からコメントをいただいております。あわせて御紹介いたします。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

今、御説明いただいたとおりで、特に本多先生からはコメントはございませんということで、渡邊先生から、この結果でしょうか。試験結果のところのコメントを反映してくださいということで数値が直っているかと思うのですが、この点、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

あとは事務局案に賛成ということですので、特に御意見がないということで、ADIはそのままということ。それと、急性参照用量についてですけれども、10 mg/kgを30 mg/kgとして、0.1 mg/kgを0.3 mg/kg。これをARfDと設定したということです。

その下のARfDに関する数値も同じように0.3 mg/kgと30 mg/kgということに変更になります。

あと、先ほどの議論のところに出てきましたけれども、51ページの表32の単回投与試験等により生ずる可能性のある毒性影響等というところで発生毒性試験の部分を削除することになるかと思えます。

○平林座長代理

用量が。

○松本座長

用量を1つ上げる。

ラットの急性毒性試験のエンドポイントのところですが、雄で10、雌で30というところは、雄で30。

○平林座長代理

雌雄で30です。

○松本座長

雌雄で30ですか。

○義澤座長代理

雌雄で30です。

○松本座長

雌雄で30ですね。ありがとうございます。

ということに変更になります。

以上で食品健康影響評価と急性参照用量の変更にかかわる修正はよろしいでしょうか。何かほかにありますでしょうか。

これでいいですか。

○横山課長補佐

よろしいでしょうか。

急性毒性試験のほうの用量を1個上げていただいたことにつきまして、28ページのこの表12を見ますと、30でも影響が出ているように見えるのですけれども、その30をエンドポイントにせず、300をエンドポイントとしたことがわかるように、この表12の脚注に、30はエンドポイントとしなかったという旨、記載をする必要はないかどうかと思ひまして、

御確認いただけますでしょうか。

○松本座長

今のように説明を加えるか、あるいは影響としないのなら削除してしまったらいけないのでしょうか。削除というか、**300 mg/kg**として、これは削除するというのが、そっちのほうですっきりするように私は思うのですけれども、毒性の先生方、どうでしょうか。

○義澤座長代理

そのほうがクリアになります。はっきりします。

○松本座長

エンドポイントにしなかったのだから、それをまた残すのも変なので、よろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。そういうふうにさせていただきます。

ほかに何かお気づきのところはありますか。

○町野専門職

申しわけありません。1点御確認させていただいてもよろしいでしょうか。

○松本座長

はい。

○町野専門職

51ページの表32を御覧いただければと思うのですけれども、今の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響等をまとめた表でございます。今、エンドポイントとしまして、急性毒性試験、ラットの雌雄**30 mg/kg**ということで御議論いただいたかと思うのですけれども、マウスのほうの一般薬理試験（自発運動量）のところも**30 mg/kg**がございまして、こちらもARfDのエンドポイントとするということでまとめてしまうというものか、御確認いただければと思います。

○松本座長

これは、マウスの結果の表はここにありますか。

○横山課長補佐

27ページの薬理の試験の。

○義澤座長代理

ここですね。

○松本座長

いや、これのもとになるデータはありますか。ちょっと例数がわからないので。

○義澤座長代理

例数がどうなのかが気になります。

○町野専門職

机上配布資料2を御覧いただければと思います。右下のほうに、別に手書きでページ数を書いてございまして、そちら、11ページからマウスの自発運動量についてのデータを御用意しております。

11ページのところがまとめたグラフでございまして、次のページからが個別別の表となっております。

○松本座長

3例中3例に自発運動の減少が出ていますね。あと、痛覚反応とか、いろんな所見があるので、でも、これは。

○義澤座長代理

これは1,000 mg/kgですね。もっと前ではないですか。

100 mg/kgではいかがでしょうか。

○松本座長

これは30ではないですね。100もないですね。300だけですね。

○義澤座長代理

これは間違っているのではないですか。

○松本座長

今、確認したところ、300 mg/kg体重では変化が出ていますけれども、100 mg/kgでは出ていないです。

○横山課長補佐

それは評価書で26ページの試験ですね。27ページの一番上の自発運動量が100で出ているという試験もあります。

○町野専門職

机上配布資料で言いますと、机上配布資料の2でして、こちらはマウスの薬理試験なのですけれども、今、評価書の27ページに記載しているデータにつきましては、11ページからマウスの自発運動量を測定している試験のデータを用意しています。今、グラフが11ページにあるかと思うのですけれども、見ますと、100 mg/kg体重では有意差はみられていまして、30のほうではないというような結果でございまして。

○松本座長

資料の確認なのですけれども、ラットの試験の結果は、自発運動量等の行動に関する結果は、この数値しかないのですね。なので、5例中2例にみられたという、こういう数字しかないのです。

それに対して、今のマウスの試験は自発運動量をきっちりカウントしているデータですね。ですから、先ほど私、御説明しなかったのですけれども、行動の異常とかをもし調べるのであれば、いろんな握力とか開脚幅とか運動量とか驚愕反応とか、いろんな反応を見て、測定して判断すべきだと思うのです。その点について、このマウスの試験は、ちゃんと言葉は変ですけれども、機械で使って測定をして、それで有意差検定にかけてい

る部分というのがあると思うのです。

だから、そうすると、マウスの自発運動量の低下というのは100 mg/kg体重で認められて、30 mg/kg体重が無影響量だったというふうに判断しても、それは齟齬がないのではないかと私は思うのですけれども。

○吉田（緑）委員

私も今、先生が、急にこんなことを言ったらいけないのかもしれないのですが、イヌで2例ですけれども、予備試験をされていて、2例でやった予備試験では投与1日目以降に自発運動量が低下し、あと、そのトップドーズの150と500は途中切迫と殺しているのです。ですから、少なくとも150は恐らく完全に単回投与で起き得る毒性量である。

その下が、イヌは50ですので、比較的近い値にラットの薬理試験も置かれているかなというように私は見ておりましたけれども、イヌ自体はむしろ松本先生のほうが詳しい。

○松本座長

行動のことはちょっと私はわかりませんけれども、今、吉田委員のおっしゃったイヌのプレの試験とか、いろいろなものを見て、やはり影響があるのは100 mg/kgのオーダーの前後で、50以下に、30 mg/kgのところは影響としてはそうはっきりしないという言い方は変ですけれども、気にしなくていいのかなというふうには私も考えていますけれども、そういうことで、行動異常に関するところですが、マウスの試験とラットの試験ではデータに違いがあるというところそのまま書いておけばよろしいのではないかなというふうに思います。

ということで、よろしいでしょうか。

ほかによろしいでしょうか。

以上で、ADIとARfDのことをお話しすればいいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえ、フラメトピルの一日摂取許容量（ADI）につきまして、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.7 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.007 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、これはマウスとラットとなるのですか。

○横山課長補佐

ラットの急性毒性試験とマウスを用いた一般薬理試験です。

○松本座長

そうですね。ラットを用いた急性毒性試験とマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である30 mg/kg体重を安全係数100で除した0.3 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、評価書案、今日御審議いただいた内容を踏まえて修正いたしまして、いかがいたしましょうか。事務局のほうで修正し、もう一度メールでお送りしたほうがよろしいですか。

○松本座長

いいということなので、全部お任せしてよろしいでしょうか。

何かありましたら、ぜひよろしく願いいたします。

○横山課長補佐

はい。御相談させてください。

そうしましたら、日程でございます。

次回、本部会につきましては、12月17日月曜日、幹事会でございますが、11月9日金曜日と12月12日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上