

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第4回会合議事録

1. 日時 令和2年8月31日（月） 14:00～16:51

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

（1）農薬（トルフェンピラド、フェンキノトリオン、フルオキサストロビン）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）

松本座長、平林座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、栞形専門委員、古武専門委員、中島専門委員、山手専門委員、山本専門委員、渡邊専門委員

（専門参考人）

八田専門参考人、増村専門参考人、義澤専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、中井専門官、塩澤係長、小倉係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、河野技術参与、吉田技術参与、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 トルフェンピラド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フェンキノトリオン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 フルオキサストロビン農薬評価書（案）（非公表）

資料5 論点整理ペーパー（非公表）

資料6 食品安全委員会での審議等の状況

机上配布資料 トルフェンピラド参考資料（非公表）

机上配布資料 フェンキノトリオン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○福地専門官

定刻となりましたので、ただいまから第4回農薬第三専門調査会を開催いたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延の防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について（令和2年4月9日食品安全委員会決定）」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

Web会議システムを利用した専門調査会の出席につきましては、まだ経験が浅いところではございますので、事務局に不慣れな部分も多く、議事進行に支障が生じる場合もあるかと存じますが、何とぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、内閣府において、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解のほどよろしくお願いいたします。

本日は農薬第三専門調査会の専門委員10名、専門参考人3名に御出席いただいております。食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

人事異動について御報告いたします。8月3日付で中井専門官が着任しております。

○中井専門官

中井と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○福地専門官

どうぞよろしくお願いいたします。

以降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（トルフェンピラド、フェンキノトリオン、フルオキサストロビン）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、よろしくお願いします。

事務局より資料確認をお願いします。

○福地専門官

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密または企業の知的財産については漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、トルフェンピラド農薬評価書（案）。

資料3として、フェンキノトリオン農薬評価書（案）。

資料4として、フルオキサストロビン農薬評価書（案）。

資料5として、論点整理ペーパー。

資料6として、食品安全委員会での審議等の状況。

また、机上配布資料でございますけれども、1－①から1－⑤としてトルフェンピラド参考資料。

机上配布資料1－⑤でございますけれども、本日事務局からお送りさせていただいております。お手数ですが御確認をお願いいたします。

机上配布資料2として、フェンキノトリオン参考資料。

机上配布資料3として、フルオキサストロビン参考資料。

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ください。

なお、本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1つ目です。こちらは常時の内容となりますが、カメラは基本的にオンにさせていただきますよう、お願いします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただくようお願いいたします。対面の会議と同様でございます。

2つ目は発言時の内容となりますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。

万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただきます。なお、途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は一度退室いただきまして、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

次に、事務局または座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言をしていただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフとする形で御対応願います。

3つ目は接続不良時の内容となりますが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況となってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくとオン、オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡ください。

予期せず切断されてしまった場合には、再度入室をお試しいただくよう、お願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○松本座長

よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（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。

○福地専門官

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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（トルフェンピラド）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。

○塩澤係長

お手元に資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）トルフェンピラド（第4版）でございます。

4ページから審議の経緯でございます。

5ページの3行目から、今回の第4版関係についてでございます。今回は農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされており、8月4日に要請事項説明がなされたものでございます。今回追加された試験といたしましては、肝ミクロソームを用いた代謝試験、植物体内運命試験、作物残留試験、ウサギの発生毒性試験、代謝物/分解物の急性毒性試験等が提出されまして、追加された試験と、本剤はまだ急性参照用量の設定をいただいていないことから、ARfDの設定について御審議をお願いするものでございます。

9ページをお願いいたします。要約でございますが、全体を御覧いただいた後、食品健康影響評価の御確認と併せて修正をさせていただきたく存じます。

10ページをお願いいたします。本剤の概要でございます。トルフェンピラドでございますが、ピラゾール環を有する殺虫剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式は10ページに記載のとおりでございます。

作用機構といたしましては、主にミトコンドリアにおける電子伝達系の阻害によるものと考えられております。

12ページの安全性に係る試験の概要をお願いいたします。

10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いては、新たに肝ミクロソームを用いた代謝試験、*in vitro*が追加されましたので、追記をいたしております。

小澤先生より、特段の意見はありませんとコメントを頂戴しております。

13ページをお願いいたします。19行目からの表2、14ページの4行目からの表3につきまして、報告書を確認いたしまして、注として、消化管は内容物を除く旨を今回追記させていただきます。

15ページをお願いいたします。17行目からの④ 排泄、尿及び糞中排泄につきまして、24行目、25行目をお願いいたします。前回までは、「主要排泄経路は糞中であつた」という記載につきまして、今回、「主に糞中に排泄された」と記載を修正しております。

同様に16ページの胆汁中排泄につきましても、8行目から9行目にかけて同様に、「放射能は主に胆汁中に排泄されることが示された」と修正をしてございます。

17ページをお願いいたします。35行目からの(5)肝ミクロソームを用いた代謝試験が今回追加された試験でございます。

18ページの1行目から3行目にかけて、中島先生より、終濃度がトルフェンピラド標識体であることが分かるよう御修文をいただいております。

また、古武先生からも同様に、網かけ部分について、終濃度なのは10又は50 μM のピラゾール標識体トルフェンピラドでしょうか。そうでしたら「...0.2 μM P450当量に終濃度10又は50 μM の[pyr- ^{14}C]トルフェンピラドを添加し」となりますがとの御指摘を頂戴してございます。ありがとうございます。

18ページの2行目の50 μM ということで二重下線を引かせていただいた部分につきまして、中島先生より、抄録の記載が間違っていましたということで、報告書を御確認いただきまして、1 mLの反応系に50 μmol 添加では最終濃度が50 mMです。CDで確認したところ、最終濃度は50 μM でした。通常 μM オーダーですので、妥当ですということで、御確認をいただいております。ありがとうございます。

本試験の結果といたしましては、表6に記載してございます。8行目から、主な代謝物といたしましては、PT-CA、OH-PT、OH-PT-OH、OH-PT-CA、CO-PT-OH等でございます。ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。また、ラット肝ミクロソーム代謝はラット体内運命試験における第一相代謝と同様であったことから、マウス、ウサギ、イヌ、ヒトにおけるトルフェンピラドの代謝様式はラットにおける動物体内運命試験の代謝と質的に同様であると推察されたとさせていただいております。

動物体内運命試験につきまして、御説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

動物代謝ですけれども、今、御説明のありましたように、17ページの肝ミクロソームを用いた代謝試験が今回追加されています。

このことについて今、御紹介いただきましたけれども、18ページの1行目から3行目にかけて、中島先生、古武先生から御指摘いただきまして、修文していただいております。

中島先生、古武先生、この部分はよろしいでしょうか。

○中島専門委員

はい。結構です。

○松本座長

古武先生もよろしいですかね。

○古武専門委員

私もCDを確認しましたところ、50 μ Mでしたので、中島先生の修正で正しいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

小澤先生も特によろしいでしょうか。

○小澤専門委員

はい。問題ございません。ありがとうございました。

○松本座長

ありがとうございます。

あとは小さな修正があっただけですけれども、代謝の先生方、何かほかに御追加などございますか。よろしいですか。

よろしければ、次に進ませていただこうと思います。植物代謝のほうをお願いできるでしょうか。

○塩澤係長 よろしく願いいたします。

19ページをお願いいたします。7行目から植物体内運命試験でございます。

6行目の【事務局より】をお願いいたします。植物体内運命試験につきましては、今回、なす②の試験、ラディッシュ及びリーフレタスの3つの試験が新たに提出されましたので追記してございます。

また、植物体内におけるトルフェンピラドの代謝経路につきまして、前版まで各試験の最後の部分にそれぞれ記載がございましたが、今回、最後のリーフレタスの後にまとめて記載するよう変更してございます。

20ページの17行目から、なす②の試験をお願いいたします。今回追加された試験でございます。結果は20ページの下の方の表8と、21ページの4行目からの表9に記載してございます。

主要な成分といたしましては、未変化のトルフェンピラドでございまして、そのほかに代謝物PT-CA、OH-PT、PAM等が認められましたが、いずれも10%TRR未満という結果でございました。

23ページをお願いいたします。25行目から（5）ラディッシュの試験でございます。こちらでも今回追加された試験でございます。

御移動いただきまして、まず、24ページの7行目下の「事務局より」をお願いいたします。本試験は総残留放射能濃度につきまして、抄録には燃焼法で分析した値も記載されておりましたが、評価書内で統一するよう抽出画分と抽出残渣の合計の値を記載する案とさせていただきます点、渡邊先生より御了解いただいた旨、コメントを頂戴してございます。

結果といたしましては、24ページの3行目からの表10に記載のとおりでございます。茎葉部における主要成分は未変化のトルフェンピラドであったという結果でございます。

また、根部における主要成分として、未変化のトルフェンピラドのほか、10%TRRを超える代謝物としてPT-CAが認められたという結果となっております。

24ページの9行目からのリーフレタスの試験をお願いいたします。こちらでも今回追加された試験でございます。

結果は25ページの表11に記載のとおりでございます。茎葉部に認められた主要成分はいずれの標識体においても未変化のトルフェンピラドであったという結果とさせていただきます。

25ページの10行目から15行目、植物におけるトルフェンピラドの代謝経路のまとめでございます。

恐れ入りますが、午前中にメールでお送りしました机上配布資料1-⑤を御覧いただけますでしょうか。事前にお送りしております紙の資料に含まれておりませんので、お手数ですがメールの添付ファイルをお開きください。もしお開きいただけない場合も読み上げさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

こちらは植物代謝経路のまとめでございますが、今回追加された試験と前版までに御審議いただいた試験の多くで、主な残留成分は親化合物の未変化のトルフェンピラドとなっております。親委員の佐藤委員長より、そのことが分かるように適切な記載をしてはいかかとの御指摘を頂戴いたしまして、事務局で修正案を作成いたしました。

もともとの記載が、机上配布資料1-⑤の4行目でございます。冒頭の部分、下線を引かせていただいておりますが、「植物におけるトルフェンピラドの主要代謝経路は、」とさせていただきます部分でございます。この部分を修正後といたしまして、12～13行目の下線部分の「植物体内運命試験における主要な成分は未変化のトルフェンピラドであり、代謝経路は、」ということで、もともと記載をしておりました①から④の代謝経路を記載させていただくよう修正をさせていただくことでいかがかと考えてございます。

当日の御検討のお願いとなり、誠に恐れ入りますが、御検討をお願いいたします。

植物体内運命試験は以上でございます。このまま説明を続けさせていただいてもよろしいでしょうか。

○松本座長

はい。

○塩澤係長

恐れ入れます。

評価書（案）にお戻りいただきまして、25ページ17行目からの土壌中運命試験、26ページの28行目からの水中運命試験、27ページの19行目からの土壌残留試験につきましては、今回追加されたデータはございません。

28ページの1行目から、作物等残留試験をお願いいたします。

27ページが一番下の【事務局より】を御覧ください。作物残留試験につきましては、今回、やまのいも、カリフラワー、たまねぎ、らっきょう、しょくようほおずきのデータが

新たに追加されましたので、72ページの別紙3に追記させていただいております。

今回提出された抄録におきまして、前版の評価書に記載されていたリーフレタスですとかサラダ菜、トマト等の試験が削除されていたほか、だいこん、かぶ等のデータが新たに追記されておりましたので、別紙3の記載を見直しております。

本文につきましては、28ページの11行目から12行目、前回評価時以降にかぶの使用方法が変更となっておりますため、可食部におけるトルフェンピラドの最大残留値は、もともとかぶ（葉部）の19.7としていた部分を、今回見直しまして、荒茶の13.9という値に修正しております。

28ページの19行目から推定摂取量でございますが、今回、再計算した結果が79ページの別紙4となりますが、表13の数値を見直してございます。

作物等残留試験までは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。19ページの植物体内運命試験から御説明いただきました。

今回、なすが追加されていますけれども、この点については特にコメントはございませんでした。

23ページからですけれども、ラディッシュ、リーフレタスが追加されています。

今、御説明がありましたけれども、24ページの7行目の【事務局より】のボックスです。評価書内で統一するよう、抽出画分と抽出残渣の合計の量を記載しましたということで、ほかの報告書と同じ扱いにしましたということです。

この点については渡邊先生より、了解しましたとお返事をいただいております。

渡邊先生、何か御追加はございますでしょうか。

○渡邊専門委員

特にはございません。

○松本座長

ありがとうございます。

次に25ページですけれども、リーフレタスの記載につきまして、10行目からのところですが、別紙で御説明いただきましたが、植物体内運命試験における主要な成分、未変化体の云々ということで変更させていただきますということでした。

ここの点について、渡邊先生、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。先ほど御説明していただきましたように、今回、植物代謝のほうで供試した作物は、いずれも主要な成分が親化合物であるということで、机上配布資料1－⑤に示されているような修正後の文案で結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次が27ページが一番下、28行目ですけれども、今回新たに追加されました試験について

別紙3に追記しましたということと、トルフェンピラドの最大残留値を見直しましたということ、それと、推定摂取量を再計算しましたということです。

作物残留試験が新しく追加されていますけれども、この点は渡邊先生、特に御追加はございませんけれども、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。

非常に単純なことなのですからけれども、摂取量が以前より随分減少していますが、これはどういうことなのでしょう。

○塩澤係長

御説明せず申し訳ありません。

前版で評価いただいて以降に、農薬の登録内容が複数の作物で大きく変更となっているようでして、残留量が少なくなる方向に農薬の使用方法が変更されたことが摂取量が減った主な原因となっております。

○松本座長

ありがとうございました。よく分かりました。

特に植物のほうで、何か御追加はございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、一般薬理試験のほうをお願いいたします。

○塩澤係長

29ページをお願いいたします。まず、上の【事務局より】のボックスをお願いいたします。

①といたしまして、毒性試験について、今回ARfDを設定いただくに当たりまして、関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記を行いましたこと、また、今回発生毒性試験（ウサギ）、急性毒性試験（ラット、代謝物/分解物）、28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物）、染色体異常試験（代謝物）が新たに提出されましたので追記をさせていただいたこと。

②といたしまして、ADIの設定根拠試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、最小毒性量で肝比重量増加が認められていますが、同用量で腎比重量増加及び腎尿細管上皮の硝子滴が認められておりますことから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行わなかった旨を記載してございます。

松本先生、久野先生、平林先生、義澤先生より、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

2行目から一般薬理試験でございます。

まず、31ページの3行目下の【事務局より】を御覧ください。

29ページからの表14につきまして、一般状態の試験で認められた意識低下等、自発運動

量の試験で認められた自発運動量減少、正常体温の試験で認められた体温低下については、いずれも片性のみの結果であること、自発運動量減少については各測定時間の値のばらつきが大きいと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしておりました。

松本先生からは、用いた用量は、致死量またはそれに近い用量が多いこともあり、ARfDのエンドポイントとしないことでいいと思いますとのコメントです。

また、久野先生、山手先生、平林先生、義澤先生より、ARfDのエンドポイントとしない案に賛成いたしますと、御同意いただく旨のコメントを頂戴しております。

32ページをお願いいたします。2行目から急性毒性試験でございます。

結果は11行目からの表15に記載のとおりでございます。

34ページの6行目から代謝物/分解物の急性毒性試験でございます。

結果は35ページからの表16に記載させていただいてございます。今回追加された試験といたしましては、36ページの表の一番下と、その1つ上の2つの試験でございまして、分解物PT(A)-4OHと、その下の代謝物PAMの2つの試験が提出されてございます。

分解物PT(A)-4OHに関しまして、LD₅₀は2,000超、代謝物PAMに関しましてはLD₅₀が300～2,000という結果となっております。

代謝物PAMが観察された症状の記載でございます。2,000 mg/kg体重で「死亡例」としてございました箇所は、松本先生より、全例死亡したということが重要だと思いますというコメントを頂戴いたしまして「全例死亡」という形に修正させていただいてございます。御確認をお願いいたします。

7行目からの急性神経毒性試験、また、37ページをおめくりいただきまして、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性につきましては、特段追加やコメントを頂戴しておりません。

急性毒性試験の前までの御説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

29ページからですけれども、一般薬理試験について【事務局より】というボックスは31ページの下にあります。

自発運動の減少が見られているのですけれども、体温低下については、自発運動量の減少を含めて、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、先生方からいずれも、それでよいですというお返事でした。

これはこれでよろしいでしょうか。

次が36ページですけれども、急性毒性試験で今回一部追加された試験がありまして、PAMの急性毒性について、最高用量群で死亡例とだけあったのですけれども、3例全例が死亡したということが大事だと思ひまして、このように修正させていただきました。

よろしいでしょうか。

急性神経毒性も御説明いただきましたか。

○塩澤係長

はい。特にコメント等は頂戴してございません。

○松本座長

体重増加抑制のことがありましたけれども、ARfDのエンドポイントにしないということで先生方から御了解を得ています。

短期毒性についてはそこまでですけれども、追加はよろしいでしょうか。

次に亜急性のほうをお願いいたします。

○塩澤係長

そうしましたら、37ページをお願いいたします。

10行目から亜急性毒性試験でございます。

まず初めに、9行目の下の【事務局より】をお願いいたします。

混餌で行われた反復投与試験における投与初期に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められる場合には摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしない案とし、御検討をお願いしておりまして、松本先生、久野先生、山手先生、平林先生、義澤先生より御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

11行目の90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

38ページの11行目からの表19をお願いいたします。160 ppm投与群の雄の「肝暗褐色化」、一番下のポツの「ハーダー腺分泌亢進」の後の「及び褐色化」という部分、また、同投与群の雌の一番下のポツ、「ハーダー腺の褐色化」につきまして、肉眼所見のため記載を削除する案とさせていただいております。

39ページをお願いいたします。13行目から28日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。まず、25行目下の【事務局より】を御覧ください。

本試験は90日間亜急性毒性試験（イヌ）①の用量設定試験として実施された試験でございます。動物数はガイドラインを満たしておりませんが、GLPで実施されていること、また、試験項目はおおむねガイドラインを充足しており、投与期間中毎日、投与前、投与1時間後、3時間後に一般状態の観察が行われていることから、今回、参考資料として記載を追加する案とさせていただきました。本試験はJMPRのARfD設定根拠試験の一つとなっております。

扱いについて御検討をお願いしておりまして、松本先生から、例数は少ないが、投与1週から雄5 mg/kg体重/日投与群では2例中2例、雄10 mg/kg体重/日投与群、雌5 mg/kg体重/日、雌10 mg/kg体重/日ではともに2例中1例で、嘔吐、軟便等が投与初期に認められたこと、1 mg/kg体重/日投与群でも嘔吐、軟便が観察されたが、通常ビーグルで観察される頻度であったとしています。イヌの嘔吐、軟便は毒性影響としては弱い症状で判断は難しいが、次の亜急性試験でも同用量で嘔吐等が見られているので、ARfDの根拠としてもいいかもしれませんとのコメントです。

久野先生から、参考資料とする案でいいと思いますが、イヌの亜急性、慢性試験でも同様の傾向が見られますので、評価資料としてもいいかもしれませんとのコメントです。

山手先生、平林先生、義澤先生より、事務局案で御同意いただける旨のコメントをいただいております。扱いについて御検討をお願いいたします。

また、松本先生より御指摘いただきましたとおり、イヌの嘔吐、軟便等につきまして、亜急性の試験、慢性毒性の試験においても同様に認められておりますことから、各試験における嘔吐と軟便の発生時期、頻度を並べて御覧いただけるように、机上配布資料1-①としてA3の資料で表にまとめさせていただいております。また、机上配布資料1-②として、各報告書の一般状態の表を抜粋してまとめさせていただいておりますので、御検討の際に御活用いただけましたらと思います。

本試験の結果でございます。お戻りいただきまして、39ページの16行目から、5 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐が投与1日より継続して認められた。また、10 mg/kg体重/日投与群の雌、5 mg/kg体重/日以上投与群の雄で、軟便、粘液便、水様便が認められました。

20行目から、10 mg/kg体重/日投与群の雄1例において、体重減少、摂餌量減少、BUN、Cre及び尿蛋白の増加が認められ、病理学的検査では、肝細胞質の好酸性増加、腎遠位尿細管上皮の腫大及び集合管上皮の空胞化が認められたとさせていただいております。

続けさせていただきまして、40ページの2行目から、90日間亜急性毒性試験（イヌ）①の試験をお願いいたします。

こちら11行目下の【事務局より】ということで、2点御検討をお願いしておりました。

1点目でございますが、5 mg/kg体重/日投与群の雌雄で投与1週から認められた嘔吐について、10 mg/kg体重/日投与群では雄で4例中1例、雌で4例中4例認められ、同一個体で連続して認められることから、ARfDのエンドポイントとする案として御検討をお願いしておりましたが、一方でウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験において、本剤で眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められていることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

②でございます。雄で認められた軟便及び粘液便につきまして、投与1週に認められた個体数が5 mg/kg体重/日投与群では軟便が4例中2例、粘液便が4例中1例。10 mg/kg体重/日投与群では軟便が4例中1例のみであることから、ARfDのエンドポイントとしない。

また、10 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた軟便につきましては、投与1週で認められた個体が4例1例でございます。また、同一個体で連続して認められないことから、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただきました。

JMPRの評価ですけれども、イヌの各試験で認められた嘔吐等が消化管刺激による二次的な影響である可能性は低い、いずれの試験においてもそのような影響についての報告はないためとされておりまして、ARfDのエンドポイントとなっております。御検討をお願いいたします。

ページをおめくりいただきまして、事前に御確認をお願いしておりました先生方のコメントを42ページの前半に記載させていただいてございます。

松本先生より、①の嘔吐につきまして、急性毒性の雌雄差を考慮してエンドポイントとすることでいいのではないのでしょうかとのコメントです。

②の軟便、粘液便につきまして、ARfDのエンドポイントとしないでもいいと思いますとのコメントです。

久野先生より、①、②とも事務局案に同意いたしますとのコメントです。

山手先生から、①の嘔吐につきまして、刺激性によるか否かの判断は難しい気がします。毒性作用の可能性として採用し、ARfDの根拠としておくほうがいい気がしますというコメントです。

②につきまして、この解釈に同意しますとのコメントです。

平林先生、義澤先生は、①、②で事務局案に同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

義澤先生より、【事務局より】のボックスの最後の部分でございます。嘔吐、軟便、粘液便の発生が、被験物質の刺激性に由来するかどうかは判断が難しいです。眼及び皮膚の軽度の刺激性がありますが、毒性試験において粘膜刺激性を示唆するような肉眼病理所見が観察されていません。積極的に嘔吐、軟便、粘液便の発生が、被験物質の刺激性に由来するとは断言できないと思いますとのコメントを頂戴してございます。御検討をお願いいたします。

続きまして、42ページの2行目から90日間亜急性毒性試験（イヌ）②でございます。

本試験につきましても、まず、【事務局より】を御覧いただきたいと思うのですけれども、43ページの12行目の下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。

本試験につきまして、まず、4点事前に御検討をお願いしております。

まず、1点目といたしましては、前版では10 mg/kg体重/日投与群において毒性所見が認められているため、無毒性量を設定いただきませんでしたでしたが、最近の評価書のまとめ方に従いまして、今回、毒性量について追記をさせていただきました。

具体的には、42ページの13行目、14行目でございます。本試験において10 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、軟便等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg体重/日未満と考えられたとさせていただきます。

43ページの10行目から11行目、イヌの90日の①の試験と②の試験の総合評価といたしまして、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg体重/日であると考えられたと追記をさせていただく案としてございます。

②といたしまして、10 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められました嘔吐についてでございます。10 mg/kg体重/日投与群で投与1週で認められたのが雄で4例中3例、雌で4例中4例でございます。同一個体で連続して認められることから、本試験、こちらについてARfDのエンドポイントとする案とさせていただきます。

③といたしまして、30 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められました軟便につきまして、投与1週で認められたのは雄で4例中1例、雌で4例中3例認められまして、また、同一個体で連続して認められることから、ARfDのエンドポイントとする案とさせていただきます。

④といたしまして、100 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められました粘液便につきまして、投与1週に4例中2例で認められたものの、同一個体で連続して認められないことから、ARfDのエンドポイントとしない案として御提案させていただいております。

先生方から頂戴したコメントですが、ページを御移動いただきまして申し訳ございません。45ページに記載をさせていただいてございます。ページの上のほうになります。松本先生より、①、②、③、④については事務局案でいいと思います。なお、④の粘液便につきまして、投与量（連投による致死量であること）から、エンドポイントを考慮しないということも理由でしょうかとコメントを頂戴しております。

久野先生、山手先生、平林先生、義澤先生より、①から④はいずれも御了解、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。御検討をお願いいたします。

46ページをお願いいたします。14行目から28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物PCA）の試験でございます。本試験は今回追加された試験でございます。

結果は47ページの表25に記載しておりまして、本試験において1,000 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも200 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。

9行目下の【事務局より】をお願いいたします。表25中の1,000 mg/kg体重/日の雌雄で認められましたA/G比の増加について、松本先生より御指摘を頂戴してございます。A/G比の増加のみでは蛋白系の変化が見えにくいです。体重増加抑制があるので、T-Proの軽度の低下があったのでしょうか。A/G比は、 $\text{Alb}/(\text{T-Pro} - \text{Alb})$ で計算されます。実際に測定したT-ProとAlbに有意な変化がないので、A/G比の変動をもって毒性評価するのは過大評価ではと、気になりますということでコメントを頂戴しております。

机上配布資料の1－④をお願いいたします。報告書のテーブルを抜粋して御用意させていただきます。

下に2ページ、4ページとページ番号を付させていただいております部分、雄と雌のそれぞれについてT-Pro、Alb、A/G比の値が記載されておりますので、御確認をお願いいたします。

御指摘のとおり、T-Pro、Albに有意な減少が認められておりませんで、恐れ入りますが、扱いについて御検討をお願いできればと考えております。

亜急性毒性試験までの御説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

亜急性毒性試験ですけれども、今回はARfDをどうするかという点が重要なものですの

で、大事になってくるかと思います。

今、御説明いただいたとおりでして、まず、38ページですけれども、表19の中の所見につきまして、肉眼所見ということで削除しましたということです。これは記載整備でよろしいかと思います。

39ページの28日間亜急性毒性試験のイヌですけれども、この試験を参考資料とするかどうかということについて、事務局より問いかけがありました。

参考資料とするという点については、先生方、皆さんオーケーということでした。

私は余計なことを書きましたけれども、この試験を含めて、イヌの嘔吐がARfDの設定に関わるものですから、ここの28日間の亜急性試験のイヌの所見について、気がついたことを書かせていただきました。

この後、嘔吐の話が出てくると思いますけれども、結局、非常に弱い嘔吐というのはイヌでよく見られるので、私は個人的にはあまり急性参照用量の設定根拠にしないほうがいいと思っているのですけれども、中を見ていきますと、実験者の方、報告書をまとめる方が、刺激があるかもしれないけれども、嘔吐があったことは重要な点だということを所見を見た人の立場で書いていましたので、ARfDの根拠にしてもいいかということ、書きました。

次は（４）の90日間亜急性毒性試験ですけれども、これについても5 mg/kg体重/日以上嘔吐をどのように判断するかということです。

2点目は、これも軟便とか粘液便があるのですけれども、これをどう評価するかということの問いかけがありました。1番の嘔吐はエンドポイントとします。2番はエンドポイントとしませんでしたということです。

今、御説明があったとおりでして、先生方からは、いずれも事務局案で結構です、了解しましたというお返事でした。

次の42ページの2行目からのイヌの亜急性試験ですけれども、これについて②から、10 mg/kg体重/日の嘔吐についてエンドポイントとしたということです。30 mg/kg体重/日も軟便についてはエンドポイントとしなかった。100 mg/kg体重/日の粘液便についてもエンドポイントとしませんでした。つまり、10 mg/kg体重/日の嘔吐のみをエンドポイントとしましたという事務局の説明がありまして、先生方からはいずれも事務局案で結構ですということで、この試験でも10 mg/kg体重/日の嘔吐をエンドポイントにしましたということです。

46ページの14行目から、今回追加された試験ということですが、余計なことを書いてしまいましたが、A/G比だけの増減というのはなかなか毒性にはならないのではないかという気がして、こう書きました。これは新しい試験なので、先生方にお尋ねしたいと思ったのですけれども、有意差があったのだからA/G比の増加を残しておけとお考えか、あるいは、削ってもいいのではないかというお考えか、毒性の先生方で御意見をいただければありがたいです。先生方の御意見を聞いて決めようかと思います。

山手先生、いかがでしょうか。

○山手専門委員

今のA/G比のところの御質問ですか。

○松本座長

そうです。

○山手専門委員

分かりました。

これは確かにT-ProとかAlbの変化をもってA/G比の低下を判断するのがいいとは思いますが、資料を見ていただくと、A/G比だけに限って言えば用量相関性があるし、積極的に取るのをやめましょうというのも僕はちょっと抵抗があると思うので、判断が難しいところです。

僕は、A/G比の減少は一応残しておいたほうがいいという意見です。

○松本座長

ありがとうございます。

せっくなので、久野先生、いかがでしょうか。

○久野専門委員

意味があるかどうかという問題で、これだけでは実際分からないですね。

非常に高い濃度なので、2,000で死亡例が出ていたと思うのですが、1,000 mgというのは結構高い濃度なので、代謝にいろいろな影響を与えるとは思いますが、外す理由がないということで残しておくということでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生、いかがでしょう。

○平林座長代理

確かに比率だけですので、いかがなものかとも思います。

一方で、積極的に外す理由もないというのも、そうかと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、最高用量の1,000 mgということですので、これはこのまま残しておくことにします。それでよろしいでしょうかね。

特になければそうさせていただきます。

○山手専門委員

すみません。私は表現を間違えていました。A/G比の増加ですね。

○松本座長

そうです。

○山手専門委員

雌雄ともありますし、用量相関性があるので、言い直しますけれども、積極的に取らないという理由はないので、残しておいて。

すみません。低下と言ってしまいました。増加です。

○松本座長

分かりました。それでは、このままということにさせていただきます。

亜急性はARfDの設定で、なかなか大事な部分があるのですが、10 mg/kg体重/日の嘔吐をエンドポイントにするということですが、その辺を含めてほかに何かコメントはありますか。よろしいですか。

よろしければ、次の慢性のほうをお願いします。

○塩澤係長 続きまして、47ページの12行目から慢性毒性試験及び発がん性試験をお願いいたします。

まず、(1)の1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちら事前にも事務局よりお伺いをしておりまして、48ページの2行目下の【事務局より】を御覧いただきますようお願いいたします。

3点御検討をお願いしておりまして、まず、1点目の47ページの22行目からの表26の記載でございます。雌で認められました嘔吐、軟便について、これまで20/10 mg/kg体重/日投与群で検討して記載しておりましたが、発生頻度を改めて見直しましたところ、5 mg/kg体重/日投与群においても発生頻度が増加していると考えられましたことから、5 mg/kg体重/日投与群の毒性所見とするよう修正をさせていただいております。

2点目でございますが、本試験も5 mg/kg体重/日以上で雌雄で投与1週から嘔吐が認められまして、5 mg/kg体重/日においては同一個体で連続して認められたのは、雄4例中1例のみであったのに対し、20/10 mg/kg体重/日投与群においては、投与1週の発生頻度が高く、雄で4例中1例、雌で4例中2例で連続して認められていることから、ARfDのエンドポイントとする案とさせていただきました。

③といたしまして、今度は雌で認められた軟便でございますけれども、5 mg/kg体重/日投与群においては投与1週に認められたのが4例中3例であったものの、同一個体で連続して認められないのに対し、20/10 mg/kg体重/日投与群においては投与1週に4例中2例で認められ、また、同一個体で連続して認められたことから、ARfDのエンドポイントとする案とさせていただいております。

先生方から頂戴したコメントにつきまして、49ページのページの中ほどに記載をさせていただいております。

松本先生より、この試験では用量に依存して嘔吐、軟便が認められる傾向があるので、いずれも事務局案でいいと思いますとのコメントです。

久野先生より、①について毒性所見とする案に賛成いたしますとのコメントです。また、②、③ともARfDのエンドポイントとする案に賛成いたしますとのコメントです。

山手先生、平林先生、義澤先生より、①から③につきまして事務局案に御同意いただける旨のコメントを頂戴してございます。御検討をお願いいたします。

49ページの2行目から「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」をお願いいたします。

50ページの8行目からの表28を御覧ください。40 ppm以上投与群の雄で認められました腎近位尿細管上皮の硝子滴につきまして、報告書を確認いたしまして、 α_{2u} -グロブリンの免疫染色は陰性であったとの注を追記させていただいてございます。

同投与群の雌において認められました「ハーダー腺の褐色化」につきまして、肉眼所見のため、削除する案とさせていただいてございます。

慢性毒性試験及び発がん性試験についての御説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

まず、イヌの慢性試験ですけれども、48ページのボックスの【事務局より】に3点ありまして、雌で認められた嘔吐、軟便について、5 mg/kg体重/日以上を毒性所見としたということ。②と③は用量が同じで似ているのですけれども、嘔吐と、③は軟便ですけれども、20/10 mg/kg体重/日で認められた嘔吐と軟便はいずれもARfDのエンドポイントとしましたということです。

この点について、いずれの先生方からも事務局の案で結構ですということでございました。

イヌの試験について何か御追加はございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、次はラットの発がん試験ですけれども、今、御説明がありましたが、ハーダー腺については肉眼所見で削除しましたということです。

近位尿細管の病変については、 α_{2u} -グロブリンの免疫染色が陰性であった旨を脚注に追加しましたという点でございました。

あとは特にございませんでしたが、慢性及び発がん性で何か御意見はあるでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしいようですので、次に生殖発生毒性試験をお願いします。

○塩澤係長

51ページをお願いいたします。10行目から生殖発生毒性試験でございます。まず、2世代繁殖試験をお願いいたします。

52ページの表31をお願いいたします。1.5 mg/kg体重/日以上の子動物の雌で認められております体重増加抑制の注につきまして、表の下に追加をさせていただいたのですけれども、栗形先生から、3 mg/kg体重/日投与群では、交配前投与10週間の投与期間のうち、21日以降から認められたということで、網かけ部分の御修文を頂戴してございます。ありがとうございます。

続けさせていただきます。52ページの9行目下の【事務局より】をお願いいたします。

こちらの試験につきましても2点御検討をお願いしておりまして、まず、1点目といたしまして、P世代の親動物で難産による死亡、妊娠期間の延長、分娩異常、出産率低下が、また、F₁児動物で出産生存児の減少が認められています。抄録ではこれらの所見について、死亡例及び全出産児死亡例で観察され、病理組織学的検査において全身性の悪化を示唆する所見（胸腺及び脾臓の萎縮、腺胃のびらん又は腫瘍、副腎皮質束状帯の肥大等）が認められており、顕著な摂餌量減少による低栄養状態に加えて、娩出時の過度の出血と衰弱が原因となり、分娩異常、死亡あるいは全出産児死亡が生じたものと考察されておりましたことから、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただいております点、栗形先生より、事務局案に御同意いただける旨のコメントを頂戴してございます。

②といたしまして、3 mg/kg体重/日投与群のF₂児動物で認められた小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化につきまして、こちらは一般状態と剖検時に認められていますが、病理組織学的検査において空腸及び回腸に異常は認められていないことから、削除する案とさせていただきました。

1.5 mg/kg体重/日以上投与群のF₁児動物は、1.5 mg/kg体重/日に関しては雄の1例、3 mg/kg体重/日につきましては雄9例、雌2例で認められておりまして、こちらについても腹腔内黒色化が一般状態で認められておりまして、病理組織学的検査は実施されていせんが、離乳時の剖検では異常が認められていないことから、削除をする案とさせていただきました点を、栗形先生より、削除でよいです、1.5 mg/kg体重/日投与群のF₁で黒色化が認められたのは雄ではないかとの御指摘をいただきまして、事務局で御指摘のとおりと確認させていただいております。

その下の免疫毒性検討試験でも3 mg/kg体重/日投与群で黒色化が観察されておりまして、この変化には再現性がある。「ラットにおける胎盤通過性及び乳汁中移行性試験」から乳汁移行が確認されている。

繁殖試験では、腹腔内黒色化は生後2～8日に観察されているが、4日以降は回復傾向を示し、離乳時期剖検では異常なし。乳汁移行による影響と考えられるが、所見を示したF₂児の空腸・回腸の病理組織所見は異常なしということで、腸への影響ではなく、胆汁かということでコメントをいただいております。

そもそも毛がないから外側からの観察が可能であったこと。

こうした所見の取り扱いについて、毒性の先生方にも御意見をいただければと思います。ここまで報告書に記載されない場合もあると思いますとのコメントを頂戴してございます。

山本先生から、腹腔内黒色化につきまして、事務局の意見に同意しますということでコメントを頂戴してございます。御検討をお願いいたします。

ページをお戻りいただきまして、本試験の結果でございますが、51ページの26行目から52ページの3行目にかけて、今回、記載を見直させていただいております。

具体的には本試験の無毒性量の記載で、一般毒性と繁殖能に対する影響と分けた記載となっておりますので、今回分けるように変更させていただいております。

先ほど【事務局より】でお伺いした腹腔内黒色化を削除ということによろしいようでしたら、それを踏まえまして、30行目からの記載でございますけれども、一般毒性に対する無毒性量は親動物では雄で1.5 mg/kg体重/日、雌で0.75 mg/kg体重/日、児動物では雄で0.75 mg/kg体重/日、雌で1.5 mg/kg体重/日であると考えられたとさせていただき、3 mg/kg体重/日投与群で妊娠期間延長等が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は1.5 mg/kg体重/日であると考えられたとさせていただく案としてございます。御検討をお願いいたします。

53ページの（２）の２行目からです。「（２）２世代繁殖試験一次世代免疫毒性検討試験（ラット）」をお願いいたします。

10行目から12行目にかけての網かけ部分です。栗形先生にコメントを頂戴してございます。繁殖毒性試験において小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化は削除。毒性とはしないとしました。

本試験での記載は、毒性とはしないが、認められた変化として記載するかどうかは当日の審議にて確定されるのですが、現時点では削除を提案しますとのコメントを頂戴してございます。あらかじめ事務局からお伺いすべきでしたのに、申し訳ございません。報告書を確認いたしまして、こちらの腹腔内黒色化、生後１～４日の一般状態、生後４日の剖検時に認められておりまして、病理組織学的検査は実施されておりませんが、離乳時の剖検では認められないということを確認してございます。扱いについて御検討をお願いいたします。

54ページの５行目からの発生毒性試験（ラット）をお願いいたします。

19行目の【事務局より】を御覧ください。本試験の3 mg/kg体重/日投与群の母動物において、投与開始日（妊娠６日）から次の測定点（妊娠９日）までの体重増加量が対照群と比べて統計学的に有意に低いことから、摂餌量減少とともにARfDのエンドポイントとする案として御検討をお願いしておりました。

栗形先生より、事務局案で結構ですとのコメントを頂戴しております。

山本先生より、妊娠７日目の体重が測定されていないので、ためらいはありますが、総合的に判断してARfDのエンドポイントとすることに賛同いたしますとのコメントを頂戴しております。

審議当日の御検討のお願いとなり、誠に恐縮でございますが、本試験の投与初期に認められたこれらの変化は、本剤の刺激によるのか、念のため御確認をお願いしたく、あらかじめお伺いすべきでしたのに申し訳ございません。御検討をお願いいたします。

55ページの16行目をお願いいたします。発生毒性試験（ウサギ）②の試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

まず、17行目の脚注につきまして、栗形先生より御指摘を頂戴してございます。

55ページの一番下の注の部分でございます。これまでに人工授精か交尾させるかの記載をしていたのであれば、①の試験についても手技の記載が必要です。いずれの場合も、特

別なことではないので記載は不要と考えます。記載するのであれば、交配後にマウント行動が2回観察された雌を妊娠0日として起算したとするのが適切ですとのコメントを頂戴してございます。55ページの下の方注を削除させていただきました。御指摘ありがとうございます。

本試験の結果といたしましては、55ページの表32の記載のとおりでございます。本試験において3 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、胎児では6 mg/kg体重/日投与群の雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量が母動物で1 mg/kg体重/日、胎児で3 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとする案にさせていただきます。

56ページの2行目下の【事務局より】をお願いいたします。本試験についても2点御検討をお願いしております。まず、1点目の3 mg/kg体重/日以上の母動物で認められました糞便量減少につきまして、3 mg/kg体重/日投与群においては、妊娠8日で認められたのは22例中2例のみ、6 mg/kg体重/日投与群においては、妊娠9日に最大で22例中12例で認められましたものの、妊娠7日に認められたのは22例中4例のみであったことから、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただきます。

また、2点目といたしまして、3 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制でございますけれども、妊娠6～7日の変化量が対照群で+20g、3 mg/kg体重/日投与群で-20g、6 mg/kg体重/日投与群で-60gとわずかな変化であることから、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただきます。

こちらは栗形先生から、①、②とも事務局案で結構ですとのコメントです。

山本先生より、①の糞便量減少につきまして、3 mg/kg体重/日と6 mg/kg体重/日投与群では妊娠7日以降摂餌量が大きく減少していますので、その結果と思われます。したがって、ARfDのエンドポイントとはならないと思いますとのコメントです。

②の体重増加抑制につきまして、事務局のお考えに賛成ですとのコメントを頂戴してございます。

八田先生より、①、②ともに事務局の判断に同意しますとのコメントを頂戴してございます。御検討をお願いいたします。

生殖発生毒性試験までの御説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験ですけれども、まず、(1)のラットの2世代繁殖試験につきまして、52ページの表の中ですが、肉眼所見を削除しましたということです。それと、脚注に栗形先生から修文いただきました。ありがとうございます。これは特に追加はよろしいですね。

【事務局より】というボックスがありますけれども、P世代の親動物で、難産による死亡、妊娠期間延長、分娩異常、出産率低下が認められていますけれども、低栄養の状態だったとか、分娩時のことがあって、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということ

です。これについては、栗形先生と山本先生からは事務局案で結構ですということですが、これはこれでよろしいですね。

もう一点は、児動物で見られた小腸の暗緑色内容物貯留と、それによる腹腔内の黒色化ということですが、病理検査で異常がないので削除しましたという点です。

この点については栗形先生、山本先生ともに、それで結構ですということですが、免疫毒性を含めまして、所見の取扱いについて毒性の先生方の意見があればということなので、特に病理の先生方からコメントをいただければ一番いいかと思うのですが、義澤先生、どうでしょうか。

○義澤専門参考人

義澤です。緑色がたまって黒く見えるというのはあまり見たことがないので、この緑色のが何かというと、栗形先生が言うように、可能性としては胆汁の可能性があると思います。ただ、これを所見としてはとらないほうがよいように思うのです。あえて挙げる必要はないように思います。

病理検査も異常なしということですね。

○松本座長

そうです。

山手先生、いかがでしょうか。

○山手専門委員

山手ですが、要するに、この児動物は体重とかが減少しているのです。それを考えると、全身の栄養状態が悪いということを考えれば、消化管の胆汁の分泌に何らかの影響があったのかと思います。

僕も義澤先生の御意見と同じで、恐らく胆汁であろうと。それを採用するかということに関しては、僕は体重減少と関連する胆汁の影響かと思いますが、毒性として肉眼所見は取らなくてもいいと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生、どうでしょう。

○久野専門委員

形態異常とか機能障害とかに関係がないならば、削除でいいかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

栗形先生、山本先生、今の御意見について、よろしいですね。ありがとうございます。

○八田専門参考人

八田です。

私はここは削除でということで書いておったつもりなのですが、漏れていたよう

でして、申し訳ございません。しばらく漏れたのが続くようなのですけれども、いずれも私は同意するという事で結構なのですが、削除されるということでいいと思うのですけれども、文章として、削除するからいいのか。小腸の中に内容物がたまっていて、腹腔内が黒色化するというのが解剖学的には何となく違和感がある。腹膜腔に物がたまったわけでもないですし、腹隙にたまったわけでもないからということではないでしょうか。

そのところは栗形先生、何か御意見はありますか。

○松本座長

栗形先生、どうですか。

○栗形専門委員

栗形です。報告書から、肉眼所見では黒く見える。多分それはお腹を開けると小腸が黒緑に見えるということで、外表から見ると黒く見えると読み取れました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

腹腔内ではなくて、腸内がということですね。ありがとうございました。

そうということで、今の点については病理所見もないので、結論としては削除するという事でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

今のお話は54ページの3行目にある栗形先生からの点についても触れたということですのでよろしいのでしょうか。

もしそれでよろしければ、53ページの11行目、12行目に網掛けになった部分があるのですけれども、これもこれでよろしいという理解でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次が54ページの19行目からの【事務局より】ということで、3 mg/kg体重/日の母動物において、体重増加が対照群に比べて有意に低いという点をARfDのエンドポイントとしましたという点について、栗形先生、山本先生から、同意しますということですから、八田先生含めて何か。

○八田専門参考人

はい。同意します。

○松本座長

先ほど同意ですとお聞きしたのですが、御追加等がございましたらと思いました。特にここはよろしいですか。

それでは、次に発生毒性です。

○福地専門官

松本先生、申し訳ございません。今の【事務局より】のところなのですけれども、毒性試験のほうでイヌの嘔吐、軟便はARfDのエンドポイントとするというところで御判断い

ただきまして、こちらの発生毒性試験の体重増加抑制等についても刺激の可能性かどうかというところについて、念のため御確認をいただけますでしょうか。

○松本座長

この剤は、最初に説明がありましたけれども、刺激性が若干あるということで、今の事務局のことについて、どなたかどうでしょうか。

栗形先生、どうぞ。

○栗形専門委員

栗形です。フォローできなかったのですが、発生毒性のラットの試験においての事象でよろしいですか。

○松本座長

はい。

○福地専門官

そうです。

○栗形専門委員

その体重増加抑制と摂餌量減少が刺激性によるものなのではないか。

○松本座長

そうです。

○栗形専門委員

生データを見ないと答えられないのですが、山本先生、どうお感じですか。刺激性かもしれないし、刺激性だけではないかもしれないしという印象なのですが、いかがでしょうか。

○山本専門委員

山本です。慢性毒性試験のときには、これはどういうふうに扱っていたか。同じにすればいいのだと思うのですが、刺激性ではあるけれども、体重減少はそれなりに認めるというふうに、たしか先ほど見解があったのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○松本座長

義澤先生、どうぞ。

○義澤専門参考人

義澤です。被験物質の刺激性に関しては、イヌの嘔吐、便異常のところでは議論があったと思うのですが、いずれも刺激性によるものとは判断できないという考え方になりました。

この試験で統一して考えるならば、このラットの変化も刺激性ではないと判断したほうがよいように思います。ただ、このラットの試験は強制経口投与です。ほかのラットの毒性試験は混餌投与です。そこが違うところでして、強制経口投与は嘔吐しやすいのかな。どうなのだろう。よく分からないのですが、これは私の意見です。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

全体的に見ると、刺激性のことを考えなければ、これは事務局の説明でよいのでは。

○八田専門参考人

申し訳ありません。八田です。

義澤先生もおっしゃったのですけれども、嘔吐と便の症状が刺激との関係で議論されていたわけですし、それはないというか、見ないことにするということだったと思うのですけれども、そもそもこのラットのところで嘔吐とか便に関するデータというのが上がってきていないのではないですか。

ですから、何ををもって刺激性ということをご議論するかという話になってしまうかと思うのです。関わってくるのは体重増加抑制だろうと思うのです。ですから、そこはあえて刺激性の話を持ってきて関係があるかないかということをごむしろ議論すべきではないと私は思いました。

○松本座長

ありがとうございます。

確かに今、八田先生がおっしゃったとおりで、ラットの場合は、例えば嘔吐はほとんどありませんし、便の状態が悪いということは出てきていないわけですので、切り離して考えるということもできる。切り離して考えると、結局エンドポイントにするということに流れていくのかと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

○山本専門委員

山本です。今の八田先生の御意見でよろしいと思います。

○松本座長

それでは、今の議論が残っていますので、それを残しておいていただいて、ここではこう判断しましたというふうにさせていただこうと思います。

何か御追加はありますか。よろしいですか。

よろしければ、次にウサギの発生毒性は特になくて、55ページの(5)の発生毒性はウサギで、今回追加された試験ですけれども、まず一つは、3 mg/kg体重/日以上母動物で見られた糞便量の減少をエンドポイントとしなかったという点。もう一点は、同じ3 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重増加抑制について、これもエンドポイントとしませんでしたということについて、栗形先生、山本先生、八田先生から、その判断で結構ですということでした。

ここは何か、特に追加はよろしいでしょうか。

そのボックスの下に、栗形先生から、55ページの脚注部分ですけれども、特別な説明はないので削除してはどうかということです。これは先ほど事務局から詳しく御説明いただいて、これもこのままといいますか、栗形先生のコメントのとおり削除すること

でよろしいでしょうか。

それで、51ページの2世代繁殖試験、ラットですけれども、先ほどこの試験の全体の意見をいただきましたが、特に異論ございませんでしたので、26行目から下の赤字で修正していただいた部分はそのままということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。そういうことで、生殖発生毒性試験については以上になります。何か御追加はございますか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験のほうをお願いいたします。

○塩澤係長

56ページの4行目から遺伝毒性試験をお願いいたします。

原体の遺伝毒性試験結果の概要で、57ページの中ほどの染色体異常試験の結果の部分をお願いいたします。

本試験は今回追加されたものではございませんが、今回、事務局で処理時間と培養時間の追記をさせていただきまして、そちらについて増村先生より処理濃度・投与量に詳しく記載するよう御修文をいただいております。

また、一番右の結果の部分につきまして、もともと前回までの記載が「-S9で陽性」となっていた部分に、若栗先生、増村先生より注として追記いただくよう御指摘を頂戴いたしまして、表の下の方の注のaとして、「-S9条件の24時間及び48時間処理群で数値的異常の誘発が認められた。」として追記をさせていただいております。御検討をお願いいたします。

代謝物の遺伝毒性試験でございますが、結果が58ページの10行目からの表34で記載をさせていただいております。こちらは今回、一部追加された試験がございまして、59ページの一番下のPCAという代謝物の試験でございます。

結果といたしましては陰性という結果でございました。

処理濃度・投与量の欄につきまして、その上のPT-CA、OH-PTの試験を含めまして、若栗先生、増村先生より御修文案を頂戴してございます。

こちらの記載でございますけれども、処理濃度の記載、PT-CA、OH-PTの試験がゼロから最高濃度の範囲での記載、また、処理系列も全てまとめた記載となっております。今回事務局で追記をさせていただきましたPCAの試験につきましても同様に、このPT-CAとOH-PTに倣うような形で追記をさせていただいてまいりました。

増村先生の御修文案につきましては、処理系列ごとに濃度範囲も含めて御指摘いただいております。

若栗先生からは、60ページの2行目下の【事務局より】にも、頂戴したコメントを記載させていただいておりますとおり、事務局の記載案を踏まえた形で御修文いただいております。

ただ、後ほど机上配布で御紹介させていただければと思うのですが、若栗先生からは*in vitro*の遺伝毒性試験の記載、処理濃度の記載が試験ごとにばらばらで、あまり適切

ではないので、記載をそろえたほうがいいとの御指摘も頂戴しているところでございます。

最近の評価書を確認いたしましたところ、処理系列ごとに分けた記載としているものが多いので、よろしければ増村先生の御修文案とさせていただくことでいかがかと考えてございます。御確認をお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験ですけれども、まず、57ページの表33です。書式が古いところがあったので、事務局で修正しましたということです。

それに加えて、若栗先生、増村先生からコメントをいただいて、修文しましたということです。

まず、このボックスの中ですけれども、増村先生、これでよろしいでしょうか。

○増村専門参考人

増村です。表33についてですけれども、私のほうで直した中に、ちょっと直し足りないところが1個あったので、追加をお願いします。

染色体異常試験ですけれども、右から2番目のカラムの処理濃度・投与量の下から4行目に「8.6 µg/mL (－S9:48時間培養)」というところがあるのですが「48時間培養」を「48時間処理」にしてください。これは周りと統一ということで直していただいたほうがいいと思います。それ以外は修文いただいている案でいいと思います。

一番右のカラムの陽性のところですが、これは脚注のほうに条件を別書きしていただくという今回の対応でよろしいかと思います。

表33、表34については以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

染色体異常試験の中の一つの「培養」というのが残っていますけれども、これを「処理」にしてくださいということと、脚注はこれで結構ですということでした。

処理時間は特にこれでよろしいですかね。

○増村専門参考人

これだけ細かく書くかどうかは、先ほどの若栗先生のコメントにもあったとおり、あまり統一されていない気がして、少なくともこの評価書内では細かく書くようにまとめてあったので書き出したということです。

○松本座長

ありがとうございます。

もう一点は、今回追加された試験のあるところで、59ページに、ここも増村先生と若栗先生から修文をいただいています。

今回追加された試験のところに網かけがあるのですけれども、この辺は大丈夫でしょうか。

○増村専門参考人

増村です。表34についても、若栗先生の修文案は事務局から御説明があったとおり、濃度範囲を結構丸めて、まとめて書く整理で、私のほうは表33に合わせまして、系列ごとに濃度範囲を細かく書き出すという形で統一しています。ですので、先ほど事務局からも御提案がありましたとおり、この評価書内については私の修文案の細かく書き出す形で統一するというふうにするというのではないかと考えます。

もう一個だけ。今回追加された試験のPCAです。59ページの右から2番目のカラムの下、私の修文案のところなのですが、濃度の単位がmg/mLで書いてしまっているの、 $\mu\text{g/mL}$ に直していただければと思います。

以上です。

○松本座長

mg/mLを $\mu\text{g/mL}$ にするということですね。ありがとうございます。

それで特によろしいでしょうか。

よろしければ、その他試験をやりますか。特になかったですけれども、重版ものだからいいですか。

事務局、どうでしょう。

○福地専門官

その他の試験については、特段コメントを頂戴しておりませんので、よろしければ。

○松本座長

ないということによろしいですかね。

先生方、よろしいですかね。よろしければ食品健康影響評価にいきたいと思いますけれども、今までのところで何か御追加、漏れたところがあればよろしくお願いします。

よろしいでしょうか。

よろしければ、食品健康影響評価をお願いいたします。

○塩澤係長

63ページから食品健康影響評価でございます。

変更点といたしまして、8行目、10行目、11行目につきまして、消化管に関する記述ですとか、排泄経路に関する記述は本文と合わせて修正をさせていただいております。

また、20行目から21行目の植物体内運命試験の部分でございますけれども、今回追加された試験結果を反映するように、ラディッシュの根部におけるPT-CAの%TRRですとかの記載整備をさせていただいております。

23行目から29行目の作物残留試験の部分につきましては、可食部におけるトルフェンピラドの最大残留値を本文に合わせまして13.9に修正させていただいております。

32行目をお願いいたします。前回まで神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったと記載されておりました部分につきまして、【事務局より】として1点お伺いをさせていただいております。

この繁殖能に対する影響につきまして、初版の審議時の議事録を確認いたしましたところ、2世代繁殖試験（ラット）において妊娠期間の延長が認められることから、繁殖能に対する影響が認められなかった旨は記載しないこととして御議論をいただいていた。

第3版を御審議いただいた際に、要約及び食品健康影響評価中に繁殖能に対する影響は認められなかった旨の記載は追加されておりましたので、今回、記載を削除する案として御検討をお願いしておりまして、栗形先生より、事務局案で結構ですとのコメントを、山本先生より、初版と同様の記載とすることになるのでしょうか、それであれば賛成ですとのコメントを頂戴しております。扱いについて御確認をお願いいたします。

こちらの記載を削除することによりよろしいようでしたら、2世代繁殖試験において妊娠期間の延長等が認められた旨、この部分に追記させていただくことによりよろしいか、併せて御検討をお願いできればと考えてございます。

64ページの2行目、3行目の部分でございます。今回追加された植物代謝試験の結果も踏まえまして、トルフェンピラドの植物体内運命試験の結果、可食部において10%TRRを超える代謝物としてPT-CAが認められたと追記させていただいておりますほか、このPT-CAはラットにおいて認められている代謝物であることを追記させていただいております。

6行目から7行目の農産物のばく露評価対象物質でございますが、トルフェンピラド（親化合物のみ）ということで、前版から修正等はございません。

13行目からのADIに関する記載でございますが、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.56 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.0056 mg/kg体重/日を許容一日摂取量として設定したということです。ADIにつきましては前版の記載のままとしております。

17行目からARfDに関する記載を追記させていただいております。トルフェンピラドの単回経口投与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値でございます。

表38を69ページにまとめさせていただいております。ラットを用いた発生毒性試験の1 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.01 mg/kg体重を急性参照用量と設定したとさせていただき記載案としてございます。

食品健康影響評価につきまして、御説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今の御説明のとおりで、健康影響評価については新しい試験が提出されたということと、若干修文がありますけれども、動物代謝のほうで特段健康影響評価の記載についてはコメント等はないということによりよろしいでしょうか。

そうしましたら、渡邊先生、その次の植物代謝についてはいかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○松本座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

毒性の部分ですけれども、先ほど事務局から繁殖能に対する影響についての若干の説明がありましたけれども、ここに書いてある事務局案でよいということで、何か追加するところはあるでしょうか。よろしいでしょうか。

事務局案でいいということでしょうか。

○山本専門委員

初版と同様の記載ではなくて、追記するということでしたね。それでいいと思います。

○福地専門官

事務局ですけれども、初版ではこの繁殖能に対する影響が入っていなかったのですけれども、第3版のときに繁殖能に対する影響は認められなかったという文言が入ってしまいまして、それを今回また削除したということです。

○松本座長

それを削除したということですね。

ですから、原文のとおりということですね。

○福地専門官

はい。そうです。

○松本座長

ありがとうございます。

そういうことでよろしいですね。

○福地専門官

松本先生、もう一点申し訳ございません。

初版のほうに戻らせていただきまして、33行目の下にラットを用いた2世代繁殖試験において、妊娠期間の延長等が認められた旨を追記するという形でよろしいでしょうか。

○松本座長

理由を書いて、影響がなかったということを消すということですね。

○福地専門官

はい。

○松本座長

分かりました。

そういうことでよろしいですね。ありがとうございます。

ほかに何かよろしいですか。

よろしければ、今は結論のところですが、ADIは変わらずで、2年間慢性発がん性の結果から0.56 mg/kg体重/日を使って0.0056にするという話と、もう一つは、今回のま

とめなければいけないARfDですけれども、69ページにまとめていただけていますが、発生毒性試験で見られた無毒性量の1 mg/kg体重/日を用いるということが書かれていますけれども、これでよろしいでしょうか。

そうしましたら、今までのことを全て含めまして、何か御追加はありますか。よろしいですか。

特にないようですので、結論にさせていただこうと思います。

本日の審議を踏まえ、トルフェンピラドの許容一日摂取量、ADIにつきましては、以前の結果と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である0.56 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIイコール0.0056 mg/kg体重/日。また、急性参照用量、ARfDにつきましては、ラットを用いた発生毒性試験における無毒性量である1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfDイコール0.01 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)

ありがとうございます。皆さんから合意をいただきました。

ADI、ARfDは決定いたしました。本日の審議を踏まえ、若干の修正があると思いますけれども、事務局で処理してもらいますので確認したいと思います。

今後の進め方について、事務局より御説明願います。

○福地専門官

御審議ありがとうございました。

評価書（案）ですけれども、事務局で修正いたしまして、確認送付のほうは特段よろしいでしょうか。

○松本座長

よろしいでしょうか。特に大きな問題はなかったと思います。

それでは、よろしいということをお願いします。

○福地専門官

承知しました。

評価書（案）を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

机上配布資料1－①の御説明だけさせていただいてもよろしいでしょうか。

○松本座長

はい。

○塩澤係長

机上配布資料1－①をお願いいたします。

今回、第4版ということで、ARfDの設定と、追加された試験を中心に御議論いただき

まして、それ以外のパートについて御指摘いただいたものをこちらにまとめさせていただいてございます。中島先生、渡邊先生より、記載整備に関する御意見ですとか、環境関係の代謝経路の記載があまり適切でないといった御意見を渡邊先生より頂戴してございます。

2 ページに御移動いただきまして、若栗先生より、先ほど少し御説明いただきました表中の *in vitro* の試験の処理濃度の記載がばらばらなので、統一したほうがよいといった御指摘ですとか、記載整備の御意見を頂戴してございます。

こちらの御指摘につきましては、本剤は再評価もでございますので、次回の評価書作成の際には事務局で内容の確認等をさせていただきたいと考えてございます。

御説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。それでは、そのようにお願いいたします。

今、4 時の 1 分ほど前なのですけれども、5 分ぐらい休憩しますか。

○福地専門官

はい。

○松本座長

それでは、4 時 5 分からということで、ちょっと休憩をさせていただきます。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○松本座長

それでは、始めさせていただきます。

農薬フェンキノトリオン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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○福地専門官

資料 3 をお願いいたします。農薬評価書（案）のフェンキノトリオン（第 2 版）でございます。

3 ページの＜審議の経緯＞をお願いいたします。第 2 版関係でございますけれども、今回、移植水稻の適用拡大に係る基準値設定依頼、また、畜産物への基準値設定に関連して評価要請がなされております。

本剤ですけれども、ADI、ARfD が設定済みでございますして、今回追加された試験を御確認いただくとともに、ばく露評価対象物質の設定を中心に御審議をお願いいたします。

8 ページをお願いいたします。本件の概要でございます。構造式は 28 行目のとおりでございますして、トリケトン系の除草剤でございます。4-HPPDase の阻害により除草効果を示すと考えられているものでございます。

9 ページをお願いいたします。12 行目から動物体内運命試験でございますして、今回、ヤ

ギとニワトリの試験が追加されています。

小澤先生、古武先生より、特段意見はない旨頂戴しております。

15ページをお願いいたします。ヤギの試験でございます。結果は表6から表8のとおりでございます、10%TRRを超えるものとして、代謝物Bが肝臓で認められております。また、代謝物Hが認められておりますが、抽出操作工程における酸処理により生成したと考えられたとの記載案としております。

17ページをお願いいたします。ニワトリの試験でございます。結果は表9から表11のとおりでございます、代謝物Bが10%TRRを超えて認められております。代謝物Hも10%を超えて認められておりますが、こちらも抽出操作工程における酸処理により生成したと考えられたとの記載案としております。

19ページの15行目のボックスをお願いいたします。【事務局より】でございますけれども、今回、ヤギとニワトリの試験で代謝物Hが認められております。こちらは報告書においては、アセトニトリル/水抽出後の残渣を徹底抽出した際にのみ認められておりまして、酸処理により生成したとの考察が記載されていることから、食品健康影響評価において10%TRRを超えるものとして記載しない案としておりました。中島先生より御了解をいただいております。

ただ、この代謝物Hですけれども、ラットにおいては徹底抽出をしない場合においても認められておりますので、扱いについて御確認をお願いしたいと考えております。

動物体内運命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した。

動物体内運命試験については、ヤギとニワトリの新しい試験が追加されたということですので、今、御説明がありましたように、小澤先生、古武先生からは特にコメントはございませんということでした。

中島先生も、追加の試験については特に意見がないということによろしいでしょうか。

ありがとうございました。

今、事務局から19ページの御説明をいただきましたが、ボックスの中ですけれども、ヤギとニワトリで認められた代謝物Hについて、結果的には健康影響評価において10%TRRを超えるものとして記載はしませんでしたということですので、この点について、中島先生から、賛同しますという御意見をいただきました。

小澤先生と古武先生は特によろしいでしょうか。

分かりました。特にないようですので、評価書のままということにさせていただきます。

細かい点ですけれども、47ページの別紙1です。中島先生からスペルミスを修正いただきました。ありがとうございました。

そうということで、この剤は排泄が非常に速やかで、糞中に排泄されるという剤だということだと思えます。

動物代謝については、特に先生方、よろしいですか。

よろしいようですので、次をお願いいたします。

○福地専門官

19ページから植物体内運命試験、また、続く環境の影響の試験に関しましては、特段先生方からコメントを頂戴しておりません。

25ページの4行目、作物等残留試験からお願いいたします。今回、水稻を用いた作物残留試験、また、新たに畜産物残留試験が提出されております。

5行目、作物残留試験でございますけれども、50ページの別紙3に結果を追記しております。最大残留値に変更はございませんでした。

15行目から畜産物残留試験でございます、ウシの結果が追加されております。

結果は53ページの別紙4のとおりでございます。フェンキノトリオンと代謝物Bを分析対象化合物としておりまして、最大残留値はいずれも肝臓で認められたという結果でございます。

28行目から推定摂取量でございます、26ページの表19に追記しております。

作物等残留試験までは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験からですけれども、作物残留試験で2件追加がありました。特に御修正、御意見はございませんでした。

渡邊先生、特に御追加はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、また後で健康影響評価のところの考察があると思いますけれども、そこでもよろしくをお願いいたします。

次に一般薬理試験のほうをお願いします。

○福地専門官

7行目から毒性の試験でございます、毒性試験については今回追加されたデータはございません。毒性の先生方、また、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、その他の試験まで先生方からコメントは頂戴しておりません。

よろしければ食品健康影響評価の御説明をさせていただいてよろしいでしょうか。

○松本座長

一応確認だけさせてください。

一般薬理試験から急性、亜急性、慢性、発がん性の部分で特段追加の御意見はないということでもよろしいでしょうか。

発生毒性についてはいかがでしょうか。ないということでもよろしいでしょうか。

遺伝毒性についてはいかがでしょうか。

ありがとうございます。先生方から特になんもないということです、食品健康影響評価の

ほうをお願いいたします。

○福地専門官

42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。

12行目から畜産動物を用いた体内運命試験の結果を記載しております。

23行目から畜産物残留試験の結果を記載しております。

34行目からばく露評価対象物質について記載しております。

43ページの【事務局より】をお願いいたします。今回、ニワトリを用いた畜産物残留試験は実施されておりませんが、ドシエにおきまして、予想飼料最大負荷量で推定される残留値が0.01 mg/kg未満であるとされておりまして、代謝物の残留値は低いと考えられることから、畜産物のばく露評価対象物質は設定可能と考えました。渡邊先生、義澤先生から御了解をいただいております。

お戻りいただきまして、ばく露評価対象物質に関する記載ですけれども、34行目からになります。畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超えるものとして畜産動物Bが認められております。

こちらはラットで検出される代謝物であったことから、畜産物中のばく露評価対象物質をフェンキノトリオン（親化合物のみ）と設定する案としております。

食品健康影響評価については以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

食品健康影響評価については今、御説明していただいたとおりで、評価対象も変わりませんということでしたけれども、43ページのボックスで、ニワトリを用いた試験で、結論的には畜産物のばく露評価対象物質は設定可能と考えましたということについて、渡邊先生から設定できると思いますということで、何か御追加はございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、特にばく露評価対象物質等についても変更がないということですが、まとめて何か追加意見等がございましたらよろしくお願いします。

なければ、ARfDとADIについて進めようと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、この試験は毒性の関係を含めてほとんど追加がございませんでしたので、ばく露評価対象物質もこれまでと同じということですので、まとめをさせていただきますと思います。

本日の審議を踏まえ、フェンキノトリオンの許容一日摂取量、ADIにつきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2世代繁殖試験における無毒性量である0.166 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI0.0016 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましても以前の結論と同じ、単回経口投与等に生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量は、ラットの急性毒性試験で得られた2,000 mg/kg体重であり、カットオフ値500 mg/kg体重以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとしたいと思

いますが、先生方、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、事務局より説明願います。

○福地専門官

御審議ありがとうございました。

評価書(案)を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思います。

机上配布資料2を御説明させていただいてよろしいでしょうか。

○松本座長

はい。

○福地専門官

机上配布資料2をお願いいたします。本剤の審議済みの部分に関しまして、先生方から頂戴したコメントについて記載させていただいております。

山手先生から、ラットの角膜炎の発生機序について、また、マウスの胆嚢結石の発現機序についてコメントを頂戴しております。また、山本先生から2世代繁殖試験の所見の取扱いについてコメントを頂戴しております。こちらは、次回改訂の際に事務局のほうで確認をさせていただきたいと考えております。

○松本座長

義澤先生、どうぞ。

○義澤専門参考人

この剤は第1回で以前、私も審議させていただきました。その際に角膜炎と角膜腫瘍と胆嚢結石のメカニズムについても議論させていただいて、ある程度まとめられていると思います。

以上です。

○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、事務局より御説明願えますか。よろしいですか。

○福地専門官

はい。評価書(案)を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。

○松本座長

ありがとうございます。それでは、そのようをお願いいたします。

事務局、引き続いて次の剤についてよろしいですか。

それでは、引き続きまして、農薬フルオキサストロビン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、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○福地専門官

資料4をお願いいたします。農薬評価書（案）フルオキサストロビン（第2版）でございます。

4ページをお願いいたします。4行目から第2版関係ですけれども、今回は小麦、大麦等のインポートトレランス設定の要請、また、りんご、なし等の適用拡大申請に係る基準値設定に関連して評価要請がなされております。

本剤につきまして、ADI、ARfDは設定済みでございまして、追加された試験について御確認いただくとともに、畜産物のばく露評価対象物質を中心に御審議をお願いいたします。

7ページをお願いいたします。本剤の概要でございすけれども、構造式は32行目のとおりでございまして、ストロビルリン系の殺虫剤でございす。ミトコンドリア内のチトクロームbc₁複合体のQ_o部位に結合することによって電子伝達系を阻害し、菌の呼吸を阻害するものと考えられているものでございす。

9ページをお願いいたします。11行目から動物体内運命試験でございまして、今回、ヤギとニワトリの試験結果が追加されております。小澤先生、古武先生から特段コメントがない旨を頂戴しております。

12ページをお願いいたします。6行目からラットの代謝の試験でございまして、表4でございすけれども、14ページの【事務局より】をお願いいたします。表4につきましては、前版では3%TAR以上認められた代謝物のみ記載されておりましたが、幾つかの代謝物についてはヤギまたはニワトリの試験で10%TRRを超えて認められておまして、ばく露評価対象物質に係る記載と関連するため、同定されている全ての代謝物について追記をいたしました。

中島先生より、御了解をいただいております。

16ページをお願いいたします。3行目からヤギの試験でございす。結果は表7から表9のとおりでございす。10%TRRを超えるものとして、代謝物M02、M14、M55、M62、M80、M89が認められたという結果でございす。

18ページの【事務局より】ですけれども、こちらにつきましては、①が代謝物M66について、②がM02の異性体の記載についてですけれども、いずれも報告書を基に記載する案としておまして、中島先生から御了解をいただいております。

19ページの2行目からニワトリの試験でございす。結果は表10から表11のとおりでございす。10%TRRを超える代謝物としまして、M55、M82、M91が認められたとの結果でございす。

21ページをお願いいたします。6行目の【事務局より】でございすけれども、代謝物M24の記載について、報告書を基に記載しておまして、中島先生から御了解をいただいております。

動物体内運命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した。

動物体内運命試験については、畜産動物のヤギとニワトリの結果が提出されたということで今、事務局より御説明をいただきました。

特段のコメントはなかったのですが、1つ、14ページの6行目の表について、同定されている全ての代謝物を追記しましたということで、中島先生から、承知しましたという返事をいただいています。

16ページに追加されたヤギの試験がありまして、ヤギの試験については、18ページの11行目、一番下から19ページにかけてボックスがありまして、M66についてそのまま記載しましたという点が一つです。

もう一つは、代謝物について、報告書に基づいて記載しましたということで、これも中島先生から、承知しましたということです。

次のニワトリの試験につきましては、21ページに、肝臓中の代謝物についてM22としましたということで、中島先生から、承知しましたというお返事をいただいています。

以上なのですが、小澤先生、古武先生、何か御追加はございますか。特によろしいでしょうか。

ありがとうございます。特にないようですので、次に進めさせていただこうと思います。

植物体内運命試験からお願いします。

○福地専門官

21ページの8行目から植物体内運命試験でございます。

今回新たに追加されたデータはございませんで、先生方からコメントは頂戴しておりません。

30ページをお願いいたします。水/底質系における運命試験について、今回追記をしております。

こちらの試験ですけれども、31ページの3行目のボックスの中です。本試験は抄録に記載されておりまして、前版の評価書には記載されておりませんでした。評価資料とすることかどうかについて特段の議論はなされておりませんで、今回、追記する案といたしました。

渡邊先生から、最終的な評価結果に影響するとは考え難いので、特段問題ないと思いますとコメントを頂戴しております。

結果でございますけれども、水中、また、底質中でZ体が認められておりまして、水中におけるフルオキサストロビン、Z体との含量の推定半減期は、31ページの表20に記載のとおりでございます。

31ページの15行目から作物等残留試験でございます。

作物残留試験でございますけれども、今回、国内また海外の試験が一部追加されております。結果は65ページの別紙3からのとおりでございます。

国内の試験ですけれども、32ページの1行目から、最大残留値ですが、非可食部のりんごで認められております。また、可食部では、ぶどうにおいて認められたとの結果でございます。

海外の試験は6行目からでございます。最大残留値ですけれども、フルオキサストロビン、Z体との含量についてはいちごで、また、Z体の最大残留値についてはなたねで認められております。

17行目のボックスの中ですけれども、海外における試験について、前版では平均値で記載されておりましたので、今回、最高値に修正しております。

19行目から畜産物残留試験、ウシの試験が追加されております。

結果は76ページからの別紙5のとおりでございます。フルオキサストロビン、Z体、代謝物M55を分析対象化合物として実施されております。

結果については記載のとおりとなっております。

33ページをお願いいたします。1行目から、推定摂取量について、今回追記をしております。

作物等残留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した。

植物体内運命試験からということですが、特に大きな追加があつて、30ページからの水/底質系における運命試験が今回追加されています。評価書資料とするかどうかということですが、渡邊先生から追加といいますか、資料としても特段問題はないと思いますということでした。

先生、何か追加はございますか。よろしいですか。

それから、これも追加された試験ですけれども、作物残留試験の部分が追加されていて、今、御説明があつたとおりですが、可食部にZ体が認められたという内容でした。ここも特に修正などございませんでしたが、全体を通して作物残留試験等で御追加、コメントとかはございますか。渡邊先生、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、この評価書でよいということですので、次は一般薬理試験、毒性のほうへお願いいたします。

○福地専門官

33ページの15行目から毒性試験でございます。

【事務局より】ですけれども、ADIの設定根拠であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量で肝肥大が認められていますが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化を伴っていることから、肝肥大ガイダンスに基づく見直しは行っておりません、先生方から御了解をいただいております。

急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験から生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験まで、先生方から特段のコメントは頂戴しておりません。

その他の試験ですけれども、51ページをお願いいたします。1点、事務局より確認をさせていただいております。抄録のほうにアカゲザルの静脈内及び経皮投与した際の排泄率、排泄経路に関する予備検討試験が記載されております。前版では評価資料とするかどうかについて議論がなされておりましたが、静脈内または経皮投与による試験であることから、評価書（案）に記載しない案としております。先生方から御了解をいただいております。

お願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

一般薬理試験のところからですけれども、事務局よりADIの設定根拠であるイヌを用いた1年間の慢性試験の最小毒性量で肝肥大が認められているのですけれども、肝毒性を示唆する血液生化学パラメータの変化を伴っている。肝肥大ガイダンスに基づく見直しは行いませんでしたということについて、義澤先生、平林先生、久野先生、山手先生から、事務局案でオーケーですというお返事をいただいております。

毒性の先生方、まず、急性、亜急性、慢性、発がん性について何か御追加はございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。特にないようです。

生殖発生毒性試験についても特段追加等はございませんけれども、先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

遺伝毒性についても特に新しい試験はありませんでしたが、増村先生、追加等コメントは。

ありがとうございます。コメント等はございませんということです。

その他試験について、先ほど事務局から51ページ、最後ですけれども、サルを用いた試験があるのですが、静脈投与あるいは経皮投与ということから評価書（案）に記載しませんでしたということで、義澤先生、平林先生から、同意しましたという御意見です。

ほかの先生方、それでよろしいですか。

ありがとうございます。この評価書（案）で結構ですということでした。

事務局、よろしければ食品健康影響評価をお願いします。

○福地専門官

52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。

12行目から畜産動物を用いた体内運命試験の結果を記載しております。

19行目から国内における作物残留試験の結果を記載しております。

23行目から海外における作物残留試験の結果を記載しております。

28行目から畜産物残留試験の結果を記載しております。

35行目からばく露評価対象物質に関する記載案でございます。53ページのボックスの

中をお願いいたします。畜産物中のばく露評価対象物質について、3点御検討をお願いしておりました。

1点目ですけれども、ニワトリを用いた畜産物残留試験が本剤で実施されておきませんが、EFSAの評価書において家きんについて推定摂取量が0.1 mg/kg diet以下であるためMRLは提案されておきませんで、代謝物の残留値は低いと考えられることから、ばく露評価対象物質は設定可能と考えました。

2点目ですけれども、ラットで認められていない代謝物が3つございまして、こちらについて整理をいたしました。

M14について、ラットで認められるM45の中間代謝物と考えられること。

M80について、10%TRRを超えて認められたのはヤギの肝臓のみであること。

M82について、高極性の化合物と考えられることから、いずれもばく露評価対象物質に含めない案といたしました。

3点目ですけれども、M55についてはラットで認められておりますが、畜産物残留試験で予想飼料最大負荷量で親化合物よりも残留量が多い場合があることから、ばく露評価対象物質に含める案といたしました。

渡邊先生、義澤先生から事務局案に御同意をいただいております。

食品健康影響評価について、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明いただきましたように、この剤は代謝物がたくさん認められています。その点について、53ページのボックスに3点問いかけがありまして、1番目はニワトリを用いた畜産物残留試験は行われていないけれども、推定摂取量が0.1 mg/kg diet以下であるため、MRLは提案されていないので、ニワトリへの代謝物の残留値は低いと考えられることから、畜産物中のばく露評価対象物質は設定可能と考えましたという点について、渡邊先生から同意しましたということですので、動物代謝の先生方も含めて、皆さんよろしいですかね。特によろしいですか。

ありがとうございます。

2番目が、ラットで認められない代謝物、M14、M80、M82について。

M14については、ラットで認められるM45の中間代謝物と考えられる。

M80については、10%TRRを超えて認められたのは、ヤギの肝臓のみであった。

M82については、高極性の化合物と考えられた。こういう理由から、ばく露評価対象物質には含めないことにしましたということです。これもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

3番目がM55について、ラットで認められているけれども、予想飼料最大負荷量で親化合物よりも残留量が多い場合があることから、ばく露評価対象物質に含める案としました。これも特によろしいでしょうか。

ということで、ADIの設定に至る健康影響評価の部分ですけれども、何か御追加等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

小澤先生、どうぞ。

○小澤専門委員

今のばく露評価対象物質の考え方について、渡邊先生に御教示いただきたいと思います。

M55なのですが、畜産物残留試験における予想飼料最大負荷量で親化合物よりも残留量が多いと書いてあります。

今回、新しい試験として、ヤギとニワトリの試験もあると思うのですが、代謝物の生成量ということだけから言えば、M55というのはヤギ、ニワトリでかなり生成量が親化合物よりも多いと思うのですが、予想飼料最大負荷量というのが私はイメージができていないのでこういう愚かな質問になってしまうのですが、この点をちょっと教えていただければ幸いです。

以上です。

○松本座長

渡邊先生、よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

事務局のほうから説明していただけると。

○松本座長

事務局、どうでしょうか。

○福地専門官

代謝物M55につきまして、ヤギとニワトリの試験で10%TRRを超えて認められております。

実際の残留量がどうかというところについて、10%TRRを超えていても、非常に残留量が少なければ、ばく露評価対象物質に設定しないと御判断いただく場合もあるのですが、今回は10%TRRを超えていまして、さらに残留試験で、予想飼料最大負荷量で、実際に家畜が食べる飼料中の濃度で考えた場合にも、親化合物より多く残留が認められましたので、ばく露評価対象物質に含める案として御提案をさせていただいたところです。

○松本座長

ありがとうございます。

小澤先生、よろしいですか。

○小澤専門委員

はい。

ということは、ニワトリの試験ですね。今、評価書のたたき台の20ページを見せていただいているのですが、表11のフルオキサストロビンの残留量が%TRRでいろいろ並んでいますが、脂肪は違いますが卵、肝臓、筋肉においては、M55の%TRRが高くなっているということなのです。予想飼料最大負荷量というのは、この試験、つまり、ニワトリ

の試験は予想飼料最大負荷量に達していないと考えるということですか。

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

御説明いたします。

今、小澤先生はニワトリの体内運命試験のほうを御覧になっていますね。

○小澤専門委員

そのとおりです。

○横山課長補佐

体内運命試験につきましては、若干厳しい用量というか、高い用量で試験を実施していることが多いです。他方、基本的には、実際の使用方法で農薬を使用したときに、どのぐらい飼料作物に農薬が残留するかという実質の残留量を考慮して、家畜の残留試験が実施されます。

今回はウシしか提出されていないのですけれども、32ページの20行目からある泌乳牛の試験、こういった残留試験が別途実施されるのですけれども、今回の場合、ウシですと予想飼料負荷量が飼料当たり6 mg/kgという濃度のものが想定されるということで、ウシにつきましてはこの投与量での残留値を見て評価していただくということになります。

一方、ニワトリなののですけれども、先ほど福地のほうから説明していたと思うのですが、ニワトリに用いる飼料にはほとんどこのものは残らないということで、先ほど先生が御覧になりました、代謝試験は非常に過剰な投与量で実施されていますが、飼料にはほとんど残らないということで、今回、残留試験も実施されていない。ニワトリに残る可能性が低いということで、残留試験も実施されていないということになりますので、今回はウシの試験で御判断いただくということになります。

○小澤専門委員

なるほど。分かりました。

本剤を用いる実態を考慮したという理解でよろしいですか。

○横山課長補佐

事務局からはそういった趣旨で御説明させていただきました。

○小澤専門委員

分かりました。どうもありがとうございました。

以上です。

○松本座長

どうもありがとうございました。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

特にないようですので、まとめをさせていただきます。

本日の審議を踏まえ、フルオキサストロビンの許容一日摂取量、ADIにつきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた一年間慢性毒性試験における無毒性量である1.5 mg/kg

体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI0.015 mg/kg体重/日。また、急性参照用量、ARfDにつきましても、以前の結論と同じ、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、ARfDの設定は必要なし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す。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明願います。

○福地専門官

御審議ありがとうございました。

評価書（案）を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。

恐れ入りますが、机上配布資料3の御説明をさせていただければと思います。

本剤の審議済みの部分につきましていただいたコメントについて記載させていただいております。

渡邊先生から植物体内運命試験の主要代謝経路の書きぶりについて、松本先生からラットの亜急性毒性試験の所見の扱いについて、山本先生から2世代繁殖試験の肝重量の扱いについてコメントを頂戴しております。こちらは、次回改訂の際に事務局のほうで確認をさせていただければと思います。

ありがとうございました。

○松本座長

今の御報告に対して、よろしいでしょうか。

それでは、そのようにお願いします。

事務局にお返しします。その他をお願いします。

○福地専門官

資料6をお願いいたします。食品安全委員会での審議等の状況について御報告させていただきます。

リスク管理機関からの意見聴取ですけれども、御覧の6剤について意見聴取を行いました。

国民からの意見・情報の募集ですけれども、1剤について現在募集を行っております。

続きまして、リスク管理機関への通知ですけれども、御覧の2剤について評価結果をお返ししております。

以上でございます。

○松本座長

以上、事務局から説明がありましたが、何か御意見、御質問はございませんでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、続いて事務局より説明をお願いします。

○福地専門官

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は10月5日、月曜日の開催を予定しております。

○松本座長

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。よろしいですか。

○福地専門官

はい。ございません。

○松本座長

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。先生方、どうもありがとうございました。

以上