

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第5回会合議事録

1. 日時 令和2年9月4日（金） 14:00～16:24

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（シハロトリン、フラザスルフロン）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）

浅野座長、平塚座長代理、赤池専門委員、稲見専門委員、篠原専門委員、  
清家専門委員、田中専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、  
藤本専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

堀本専門参考人

（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、入江評価調整官、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

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 シハロトリン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フラザスルフロン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 食品安全委員会での審議等の状況

資料6 残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する  
農薬の取扱いについて（令和2年5月20日 農薬第一専門調査会決定）

机上配布資料 シハロトリン参考資料（非公表）

## 6. 議事内容

### ○横山課長補佐

ただいまから第5回農薬第二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、ウェブ会議システムを利用して参加いただく形で行います。ウェブ会議システムを利用した専門調査会へ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ろうかと存じますが、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、農薬第二専門調査会の専門委員の先生方12名、専門参考人として堀本先生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、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

### ○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（シハロトリン、フラザスルフロン）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、よろしくお願い致します。

事務局より、資料確認をお願いします。

### ○横山課長補佐

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、農薬専門調査会専門委員等名簿のほか、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としてシハロトリン農薬評価書（案）、

資料3としてフラザスルフロン農薬評価書（案）、

資料4として論点整理ペーパー、

資料5として食品安全委員会での審議等の状況、

資料6として残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて。こちらは農薬第一専門調査会で取りまとめいただきましたので、その内容につきまして御説明させていただきます。

また、机上配布資料を2点御用意しております。

1点目はシハロトリンの参考資料になります。

2点目がフラザスルフロンの奇形に関する参考資料となります。

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、挙手などをしていただいて、お知らせいただければと思います。

なお、本日はウェブ会議形式で行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1つ目でございます。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いたします。また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言されないときにはオフにさせていただくようお願いいたします。こちらは対面の会議と同様になります。

2つ目ですが、御発言をいただく際は、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、Webexの挙手機能を使用して挙手いただければと思います。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していただき、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発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフするという形で御対応をお願いいたします。

3つ目ですが、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になってしまった場合、カメラ表示を切ることによって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、議論の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、ウェブ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。

○浅野座長

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。

○浅野座長

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。

それでは農薬（シハロトリン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○福地専門官

よろしくお願いたします。資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）シハロトリンでございます。

前回、その他の試験まで御審議をいただきまして、本日、食品健康影響評価について御審議をお願いいたします。

5ページをお願いいたします。＜審議の経緯＞でございますけれども、2012年に厚生労働大臣から残留基準設定、また、農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に関連して評価要請があったものでございます。

10ページをお願いいたします。本剤の概要でございますけれども、構造式は29行目のとおりでして、ピレスロイド系の殺虫剤でございます。

11ページをお願いいたします。本剤ですけれども、米国、EU等では、シハロトリンの有効成分である2種の異性体対のうち1種の異性体対のみを有するラムダ-シハロトリンとして登録されていますが、国内では登録されておりません。

12ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。

17行目から動物体内運命試験でございます。こちらは審議済みでございます、篠原先生から特段のコメントはない旨、頂戴しております。

植物体内運命試験を続けてよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○福地専門官

それでは、31ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございますけれども、前回、有効成分のシハロトリンはシス体でございますけれども、光異性化によってトランス体を生成する点について、先生方から重要な点としてコメントを頂戴しております。

ばく露評価対象物質の設定に関わることから、トランス体の生成量について、確認事項として前回いただきました。こちらは回答が提出されまして、それについて御説明させていただきます。

31ページの29行目からキャベツのシハロトリンの試験でございますけれども、33ページのボックスの中をお願いいたします。シハロトリン処理後の葉中のトランス-シハロトリンの生成量についての確認事項がございまして、詳細は机上配布資料1にお示ししておりますけれども、こちらのボックスの表1を御覧いただきますと、1回処理6週間後の葉でトランス体が18.1%TRR、8回処理1週間後の外葉で4.3%TRRのトランス体が認められたという結果でございます。

これについて、ページをお戻りいただきまして、32ページの表30の20行目以降にトランス-シハロトリンの生成量について追記を行っております。

1回処理6週後の葉では10%TRRを超えてトランス体が認められたという結果でございます。こちらの記載について、野村先生、清家先生から御了解をいただいております。

34ページの21行目からラムダ-シハロトリンを用いた小麦の試験でございます。こちらにつきましても同様にトランス体の生成量について確認を行っております。

35ページと36ページをお願いいたします。36ページの表を御覧いただきますと、穀粒についてトランス体が7.8%TRR～8.8%TRR認められたという結果でございます。

こちらについて、35ページの表33の注、10行目から生成量について追記を行っております。こちらの記載につきましても、野村先生、清家先生から御了解をいただいております。

43ページ、作物等残留試験でございます。清家先生からばく露評価対象物質に係るコメントとして頂戴しておりますが、作物残留試験及び畜産物残留試験でシハロトリンとトランス体が一括して分析されていることから、それぞれの試験、また、別紙についてもトランス体が含まれている旨を追記する必要があるのではないかとコメントを頂戴しております。

こちらについて、43ページの22行目以降、作物残留試験、畜産物残留試験につきましても、該当部分にトランス体を含む旨を追記しております。

別紙ですけれども、106ページ以降、作物残留試験、畜産物残留試験について、残留値の部分にトランス体を含む旨を注で追記を行っております。

作物等残留試験までは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初に動物体内運命試験ですけれども、この部分に関しましては平塚先生、篠原先生から追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

○篠原専門委員

ありません。

○平塚座長代理

ありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、植物体内運命試験なのですけれども、32ページの表30です。先ほど事務局から御説明いただきましたように、野村先生、清家先生からの御指摘によって申請者のほうに確認がされております。

32ページの表30の脚注にその内容に関しまして記載がございますけれども、この記載に関しまして、清家先生、いかがでしょうか。

○清家専門委員

新たな記載のほうで、ここは特に問題ないと思います。

○浅野座長

野村先生、いかがですか。

○野村専門委員

野村です。この追記で問題ございません。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、続けて35ページです。表33の後の【事務局より】のコメント、やり取りの内容を反映させたものが脚注に記されています。

ここも大丈夫ですか。オーケーですか。

ありがとうございます。

ページが進んで、今度はかなりトランス体がありますので、43ページ以降のラムダ・シハロトリンの後に、必要に応じて（トランス体を含む。）というのを記されております。

これに関しましては106ページ以降にも同様に、この表の脚注のところに記載されております。この記載について御確認いただいでよろしいでしょうか。大丈夫ですか。

清家先生、野村先生、いかがですか。

○清家専門委員

清家です。問題ないと思います。

○野村専門委員

野村です。清家先生の御指摘のとおりなのですが、言葉の使い方だと思のですが、（トランス体を含む。）としてしまうと、分析して必ずここに存在しているということを示しているデータに基づいているという意味になってしまうのかと思うのです。この言葉をはっきりと書いていいのかどうかというのが判断しかねるところなのです。トランス体を含む可能性があるというのは間違いのないと思うのですが、「含む」と書いていいのかどうかというところです。

実際に残留試験をやっているときは、別に光異性化試験を行った後に与えたシハロトリンではないので、シス体だけを与えたという試験なのですね。しかし、結果として、（トランス体を含む。）ということを書いてしまうことに少し違和感があるのです。

トランス体を含んでいることは間違いのないと思うのですが、言葉の使い方だと思います。

以上です。

○浅野座長

清家先生、今の点につきましていかがでしょう。

○清家専門委員

私のほうは事前に資料を拝見して、コメント返しのところで、こちらのほうは野村先生の言われる可能性がある旨は確かに私のほうで書きまして、まさに野村先生の言われる部分も想定した部分というか、絶対トランス体が含まれるかどうか判断がつかないので、可

能性があるというところでコメントとして返したのですけれども、ここは今までの評価書の作り方の部分に合わせたほうが良いような気がしていて、その旨で、例えば、ここは全部、可能性があるという形で書いたときに、今までの評価書との整合性とかは、事務局さん、大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、御提案なのですけれども、こちらの本文に「含む」とまで書いてしまうと、必ず分析で捉えているようにとられかねないという御意見かと思しますので、本文中の括弧の記載は一旦削除して、例えば家畜でしたら108ページの別紙のほうの脚注で処理したらよろしいかと思っております。トランス体は分けて分析されておらず、分析値は各異性体の合計、総和となるというような説明をこちらのみにつけてはいかがかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

すなわち、本文中の（トランス体を含む。）を全部除いて、最後の表の中の脚注に、今の事務局からの提案の文章を加えるという対応でいかがでしょうか。

野村先生、御同意ですか。

清家先生、いかがですか。

ありがとうございます。そうしましたら、ただいまの事務局の御提案のとおりの変更で進めていきたいと思っております。

そのほか、植物体内運命試験のところでは追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、次へ進んでいただけてよろしいですか。

○福地専門官

46ページの16行目から一般薬理試験でございます。一般薬理試験からその他の試験まで審議済みでございます。毒性、生殖毒性、遺伝毒性の先生方から特段のコメントは頂戴しておりません。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

毒性の部分は前回審議した内容になりますので、それに追加して、毒性の先生方から何かコメント等がありますでしょうか。

よろしいですか。

それでは、事務局のほうで、また前に進めてください。

○福地専門官

77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。

5行目から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す。6行目、13行目から15行目にかけて、平塚先生より御修文をいただいております。

16行目から、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果を記載しております。

22行目から、植物体内運命試験の結果を記載しておりまして、トランス-シハロトリンについて、10%TRRを超えて認められた旨を今回追記しております。

28行目から、作物残留試験の結果を記載しております。

29行目の（トランス体を含む。）という箇所については、先ほどの御審議を受けまして、削除させていただければと思います。

33行目から、畜産物残留試験の結果を記載しております。こちら34行目以降、トランス体を含む旨は削除とさせていただきます。

78ページの11行目から、各種毒性試験の結果を記載しておりまして、シハロトリン、またはラムダ-シハロトリン投与による影響として、主に神経系及び体重に認められたとの記載案としております。

申し訳ありません。78ページの14行目ですけれども「遺伝毒性は認められなかった」のところですが、発達神経毒性が抜けておりまして「発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった」との記載とさせていただきます。御確認をお願いいたします。

16行目からですけれども、シハロトリン及びラムダ-シハロトリンの試験の比較から、生体内での動態については排泄、分布、代謝パターンは同様であると考えられたこと、毒性についてはプロファイルの同等性が示されたことから、ラムダ-シハロトリンにおいて、発がん性試験、繁殖試験、発生毒性試験に関する情報が不足しているが、ラムダ-シハロトリンの発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性はシハロトリンと同様に認められないと考えられたとの記載案としております。

23行目からばく露評価対象物質に関する記載でございます。10%TRRを超える代謝物として、植物ではC及びトランス-シハロトリン、畜産動物ではC、E、H、J、Mが認められております。

79ページの【事務局より】のボックスの中をお願いいたします。【事務局より（前回審議時）】ですけれども、トランス体以外の代謝物について御検討をお願いしておりました。10%TRRを超える代謝物としてC、E、H、J、Mが認められておりますが、いずれもラットで認められる点、また、代謝物Cの急性毒性は弱く、遺伝毒性試験の結果は陰性であること。残留試験ですけれども、投与量によっては親よりも多く認められる代謝物がありますが、全体として残留濃度はそれほど高くなく、急性毒性と遺伝毒性について確認されているので、これらの代謝物についてはばく露評価対象物質に含めないとして、清家先生から御同意をいただいております。

今回、トランス-シハロトリンに関する扱いについて追記をしておりまして、その下の【事務局より（今回）】のところでございますけれども、まず、ラットにおいてトランス-シハロトリンが認められるかどうかにつきまして、ラットを用いた動物体内運命試験では、トランス体と区別して分析されていないため情報がございませんが、トランス-シハロトリンは動物体内運命試験及び水中光分解試験で認められまして、光異性化によって生成されると考えられていること、ヤギの試験で認められた代謝物Dはトランス体ですけれども、サ

ンプル調製中に微量に生成したトランス-シハロトリンから生成した可能性があるとの考察がされておりまして、トランス-シハロトリンは動物体内では生成しないと考えられるため、「ラットにおいて認められず」との記載案としております。

トランス-シハロトリンをばく露評価対象物質に含めるかどうかにつきまして、ボックスの中の記載が間違っておりまして申し訳ございません。ばく露評価対象物質に含めない案として<案1>、含める案として<案2>を作成しております。

いずれの案につきましても、トランス-シハロトリンはラットで認められないこと、植物体内運命試験における残留値はシハロトリンに比べて低いこと、急性毒性試験、28日間亜急性毒性試験の結果から、シハロトリンに比べて毒性は弱いと考えられ、復帰突然変異試験の結果は陰性であることについて記載をしております。

<案1>と<案2>の違いでございますけれども、<案2>の79ページの8行目以降で「作物残留試験及び畜産物残留試験においてシハロトリン及びトランス-シハロトリンが一括して分析されていることを総合的に勘案し」という記載案としまして、トランス体もばく露評価対象物質に含める案としております。

これにつきまして、野村先生、清家先生から<案2>がよいとのコメントを頂戴しております。

野村先生から、自然環境下では必ずトランス体が生成しているはずであること、光異性化なので条件によってトランス体の生成量は変わってくる旨のコメントを頂戴しております。

<案2>のばく露評価対象物質の記載ですけれども、9行目の後半からですが、「農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をシハロトリン（異性体の含量、ラムダ-シハロトリンを含む。）」という記載案としております。

こちらの「異性体の含量」という記載ですけれども、親委員の先生から「含量」という言い方が適切ではないのではないかとコメントを頂戴しております。こちらは設定いただくのがばく露評価対象物質になりまして、「含量」という言い方をしますと、量という概念が出てしまうということもございます。こちらの記載ですが「異性体の総和」という形ではいかがかと考えております。

「異性体の総和」としますと、その中にラムダ-シハロトリンも含まれますので、「ラムダ-シハロトリンを含む」という記載は削除しまして、「シハロトリン（異性体の総和）」ではいかがかと考えております。御確認をお願いいたします。

野村先生から、トランス体の毒性試験について、生殖発生データのデータはありませんが、その点について御意見をお願いいたしますとコメントを頂戴しております。

80ページの2行目からADI、ARfDに関する記載でございます。

まず、ADIですけれども、シハロトリン及びラムダ-シハロトリンの各試験で得られた無毒性量について、表74が87ページ以降になりますけれども、無毒性量のうち最小値は、ラムダ-シハロトリンのイヌを用いた1年間慢性毒性試験、また、前回、ラットの3世代繁殖

試験につきまして無毒性量を1段下げると御判断をいただきましたので、シハロトリンのラットを用いた3世代繁殖試験も設定根拠の一つとする案にしまして、0.5 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0.005 mg/kg体重/日とする案としております。

9行目からARfDに関する記載でございます。

単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は93ページの表75に示しております。

ARfDの設定につきまして、81ページの【事務局より】のボックスの中をお願いいたします。ラムダ-シハロトリンのイヌを用いた1年間慢性毒性試験で、無毒性量0.5、シハロトリンのイヌを用いた26週間亜急性毒性試験で無毒性量2.5が得られております。

最小毒性量で認められた所見はいずれも神経症状でして、シハロトリンとラムダ-シハロトリンの毒性の強さは同程度と考えられることから、総合評価する案としまして、26週間の無毒性量2.5、1年間の慢性毒性試験の最小毒性量3.5の値が近いこと、1年間慢性毒性試験の3.5の投与群で、投与1週で認められた運動失調の程度が、軽度ではあるものの発生頻度が高いことを考慮しまして、より低い1年間慢性毒性試験の無毒性量0.5 mg/kg体重/日を設定根拠とする案といたしました。この点について、先生方から御同意をいただいております。

82ページの18行目から、海外評価機関の評価結果について記載しております。

JMPRの評価結果ですけれども、83ページをお願いいたします。ADI、ARfDとも安全係数25が使われております。この点について、理由を4行目から6行目について、前回、記載が抜けておりましたので追記を行っております。

ラムダ-シハロトリンは速やかに吸収、排泄されること、神経毒性は可逆性でありC<sub>max</sub>に依存することから、AUCと比較してC<sub>max</sub>の変動が少ないことを考慮して、安全係数が下げられております。

この考え方について、本調査会では採用しなくてよろしいか、念のため御確認いただければと思います。

食品健康影響評価について、以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、77ページに戻っていただきまして、最初の文章の内容に関しましては平塚先生から御修文をいただいております。

修正案につきまして、平塚先生、いかがですか。大丈夫でしょうか。

○平塚座長代理

平塚です。特にありません。これで結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、先ほど議論がありました（トランス体を含む。）というところは本文中では削るということで、その前の22行目から23行目の事務局修文、「トランス-シハロトリンが10%TRRを超えて認められた」というのも変更しています。この部分は先生方、修正案に関しましてはよろしいでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、次に進めたいと思います。

野村先生、お願いします。

○野村専門委員

野村です。今の修文のところと関係ないというか、修文が必要なところがありまして、3行目の「シハロトリンを構成する2種の異性体のうち、1種のラムダ-シハロトリン」は、ほかの本文のほうでもそのように前回修正が入っているので、ここだけ修正が抜けています。

私が修正したはずだと思ったのですが、ここは修正が必要です。

○浅野座長

分かりました。

事務局、よろしいですか。

○福地専門官

はい。申し訳ありません。ありがとうございます。

○浅野座長

3行目の修正をお願いいたします。「2種の異性体のうち、1種」ですね。

そうしましたら、次に78ページの14行目、「主に神経系（運動失調等）及び体重（増加抑制）が認められた。発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。」ということで、「発達神経毒性」が抜けていたので追記になっています。

その後に25行目からの修文です。代謝物の内容になりますけれども、ここはよろしいですか。

清家先生、よろしいですか。

ありがとうございます。野村先生も御同意いただいています。

次に進みたいと思います。今度は<案1>と<案2>に入っていきます。

78ページの<案1>と79ページの<案2>という2種類ありますけれども、野村先生、清家先生が<案2>がよろしいのではないかということで、ここは異論がないのですけれども、選択に関しては<案2>でよろしいですか。

ありがとうございます。

先ほど事務局からありました、親委員の先生から御指摘を受けた79ページの10行目です。「異性体の含量」というのを「異性体の総和」ではいかがでしょうかという話ですけれども、そうすると「ラムダ-シハロトリンを含む」というのが抜けてきます。その部分については清家先生、いかがですか。

○清家専門委員

はい。先ほど事務局の言った「総和」のほうが確かに正しいと思いますので「総和」でいいかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。「総和」にして「ラムダ-シハロトリンを含む」を除くという形で、野村先生もよろしいですか。

ありがとうございます。

次が80ページになります。5行目です。ADIの設定の根拠のところ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びシハロトリンのラットを用いた3世代繁殖試験、この後半が設定根拠に加わります。いずれも無毒性量が0.5 mg/kg体重/日ですね。この文では、安全係数で100で除した値がADIとなります。

81ページです。ARfDの考え方に関しましては、設定の考え方です。先ほど事務局から御説明いただいたものに対して、先生方から御同意を得られています。

ADIとARfDの設定はこのままでよろしいですか。もし御意見がありましたら。

御同意いただけましたね。

藤本先生も大丈夫ですか。

ありがとうございます。

83ページになります。JMPRの安全係数を下げるという珍しいパターンですけれども、83ページの4行目に安全係数25にした設定根拠が書かれています。これについて、我々のこの評価書（案）に関しては従来どおり100にしておりますけれども、何か御意見はありますでしょうか。

積極的に挙手をいただければと思います。

これを見ると、「神経毒性は速やかな可逆性であり」と、日本で言うと、この食品安全委員会の評価書（案）の議論の中ではあまりこういうディスカッションはなかったと思うので、個人的には100で、我々のADI及びARfDの設定に関してはよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。

赤池先生、お願いします。

○赤池専門委員

赤池です。私も浅野先生の御意見に賛成です。

確かにJMPRでこういった議論をされたということは理解できないことはないのですが、私たちこちらの委員会では、今まで特にそういった動態までは考慮しないで安全係数を考えていたと思います。

もちろん、下げてはいけないということではないかもしれませんが、必ずしも考慮しなければいけないということではないと思いますので、今までの経緯、ほかの剤との関係を考えたら、安全係数は変えずに、10掛ける10のままでよろしいのではないかと思います。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

この剤については、急性毒性のLD<sub>50</sub>値はそんなに安全な数字ではないわけですし、このまま行きたいと思えますけれども、先生方、御意見はいかがでしょうか。

同意をいただいたのですけれども、吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

これは単に皆様方への情報です。

JMPRは20年かけてChemical-Specific Adjustment Factorsということで、kineticsとdynamicsを掛け合わせるという議論を20年来してこの結論に至ったというので、もし御興味のある先生は、ぜひ関連のレファレンスを見ていただければありがたいと思います。

20年ぐらいディスカッションをした結果ということでございます。今、さらに更新をしているということです。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

吉田先生、質問していいですか。

毒性の内容が、例えば臓器の変性とかそのようなものだったらいいのですけれども、神経毒性がある中で、速やかだからというのがちょっと気になったのですけれども、こういうのも安全性には十分担保できるという考えの下、この考察がなされているのでしょうか。

○吉田（緑）委員

吉田です。むしろ毒性病理の私にお尋ねになりますかということなのです。

典型的な例はカーバメートです。非常に速やかに排泄されるということがありますと、それもこの間のカルボスルファンの先生方はよく覚えていらっしゃると思うのですけれども、そういう場合は必ず熱心な議論をして決めてきたようです。

私は最初、苦勞いたしましたけれども、その場合は動態あるいはPKとPDが非常にキーとなって、その専門家がディスカッションしているということです。神経毒性かどうかというよりも、動態がどうかということのようでございます。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、この食品健康影響評価の部分の記載に関しまして、追加でコメントのある先生方はいらっしゃるでしょうか。

野村先生、お願いします。

○野村専門委員

野村です。コメントに残したのですが、一応もう一度発言しておきます。

トランス体が植物試験と環境試験でできているので、トランス体の安全性試験をどこま

でしっかりしているかというところをもう一度、毒性の専門家の先生方にお尋ねしたいのです。生殖発生についてはトランス体はやっていない。そのデータがないのですけれども、それに関してはほかの遺伝試験、突然変異の試験も陰性だし、急性試験も大丈夫だということで、発生試験まではやる必要はないという認識でよろしいでしょうか。

こちらは植物のほうでできているので毒性は大丈夫かという、その専門的な判断は私にはできませんので、トランス体ができているという情報を基に毒性の先生方に御意見をいただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

毒性で出てくる内容とか質とか用量の比較で、全ての試験を行うという必要性はないと考えるのですけれども、生殖発生の試験に関して、堀本先生、いかがですか。どのようなお考えですか。

○堀本専門参考人

堀本です。生殖まではやらなくても、疑わしいような所見も特に無いので、あえてする必要はないかと思えます。

以上です。

○浅野座長

ほかの先生方も同じような意見だと思いますけれども、追加でコメントのある先生はいますか。大丈夫でしょうか。

皆さん、同意していただいていますね。

野村先生、いかがですか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、ほかに追加のコメント等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、シハロトリン及びラムダ-シハロトリンの許容一日摂取量、ADIにつきましては、ラムダ-シハロトリンのイヌを用いた1年間慢性毒性試験及びシハロトリンのラットを用いた3世代繁殖試験の無毒性量である0.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIが0.005 mg/kg体重/日。また、シハロトリン及びラムダ-シハロトリンの急性参照用量、ARfDにつきましても、ラムダ-シハロトリンのイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である0.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD 0.005 mg/kg体重/日としたいと思えます。

これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。同意をいただいています。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○福地専門官

1点確認させていただければと思うのですけれども、作物等残留試験のところ、（トランス体を含む。）という記載を削除しまして、別紙のほうの脚注で整理させていただ

ればと思うのですけれども、こちらは特に確認送付はせずに、事務局のほうで処理をさせていただく形でよろしいでしょうか。

○浅野座長

いかがですか。

清家先生、野村先生、豊田先生は同意されていますので、事務局にてよろしく申し上げます。

○福地専門官

承知しました。ありがとうございます。

○浅野座長

そのほか、事務局からありますでしょうか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございます。

そうしましたら、本剤につきましては事務局のほうで修正させていただきます。

本剤は動物用医薬品としての用途もございますので、この後、動物用医薬品専門調査会で審議をした上で、食品安全委員会に報告するという予定でございます。

動物用医薬品専門調査会での審議の結果、もし何か先生方に御相談すべきようなことがございましたら、また御相談させていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

それでは、もう一つの剤の審議に進んでよろしいですね。

農薬フラザスルフロン<sup>®</sup>の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

資料3のフラザスルフロンをお願いしたいと思います。

先ほど資料の説明の際に、机上配布資料2もございまして説明を申し上げたのですが、本日の午前中にメールで先生方にお送りさせていただいております。お手元に届いておりますでしょうか。念のため確認させていただく次第なのですけれども、届いていない先生がいらっしゃいましたら「挙手」のカードを上げていただけますでしょうか。

大丈夫そうですね。ありがとうございます。

資料3のフラザスルフロンをお願いいたします。

まず、経緯でございますが、4ページをお願いいたします。このものですけれども、2009年に残留基準の見直しに関連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

2010年に当時の評価第一部会で御審議いただきまして、その際に追加要求事項が出されて、その回答が2020年6月に提出されて、先月8月5日に本調査会で御審議いただいたものでございます。

前回に引き続き、御審議をお願いしたいと思います。

まず、本剤の概要を御覧いただければと思うのですが、15ページをお願いいたします。26行目にありますとおりの構造式で、スルホニルウレア系の除草剤です。イネ科、カヤツリグサ科の雑草等に効果を示すものでございます。

17ページから安全性に係る試験の概要でございますが、前回、食品健康影響評価の前まで御審議いただいているところでございます。動物体内運命試験につきましては審議済みでございます、先生方から追加のコメントはないと御意見をいただいております。

25ページの植物体内運命試験、環境の試験がございますが、清家先生から特段のコメントはございませんとコメントをいただいております。この部分について、野村先生からも特段のコメントはいただいております。

33ページの残留の試験まで、特段御意見をいただいているところがございます。

33ページの23行目から毒性のパートになりますが、一般薬理試験、急性毒性試験は審議済みでございます。

34ページの表19に急性毒性試験の結果がございますが、LD<sub>50</sub>は親化合物で大きいものになっております。5,000超というものでございます。

36ページの6行目から急性神経毒性試験がございます、審議済みでございますが、こちらは今、ARfDのエンドポイントとして御提案させていただいているものでして、雄の無毒性量が50で、その上の用量の1,000で自発運動量の減少が認められるというものでございます。少し用量の幅が大きいこともございまして、後ほど急性参照用量の御議論をいただくときに、その点についても御確認いただきたいと考えております。

亜急性毒性試験ですけれども、前回審議していただいております、審議済みではございますが、前回御指示を受けて、事務局で一部追記した部分がございますので御説明させていただきます。

45ページの表35、マウスの発がん性試験の毒性所見の表になります。表35の脚注に、こちらの試験では肝重量の増加と肝細胞肥大が認められておまして、この試験自体では肝毒性を示唆するような所見はないのですけれども、6週間の亜急性毒性試験のほうでコレステロールの増加が認められているので、それを考慮して毒性所見とするという御判断をいただきまして、この脚注をつけさせていただいたところがございます。

念のためなのですが、45ページの表35ですと雌雄とも肝臓の所見が認められております一方で、38ページを御確認いただければと思うのですが、6週間の亜急性毒性試験（マウス）の雄の5,000 ppm以上投与群でコレステロールの増加が認められまして、これをもって先ほどのマウスの長期の試験の雌雄とも毒性とするという御判断をいただいたのですけれども、38ページの表24を御覧いただきますと、雌のほうでは特に何ら毒性所見が認められてございません。雄のほうでコレステロール増加が認められたことをもって、45ページの発がん性試験の雌雄とも毒性所見とするという形でまとめさせていただいておりますが、このような記載でよろしいか、念のため御確認いただければと思います。

長期の試験はここまでですが、一旦ここまでお願いしてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

まず、代謝のところです。動物体内運命試験と植物体内運命試験です。特段新たなコメントはないのですけれども、追加のコメントは代謝の先生方、大丈夫でしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、毒性の部分も前回審議済みで、先ほど事務局及び御確認の依頼があったのが45ページ、18か月の発がん性試験のマウスです。この部分は一応、肝臓の重量比と肝細胞肥大しか認められていないということで、前回の審議のときにも、これが6週間のマウスの雄でコレステロールの増加があったので、毒性と判断しました。この18か月は雌雄で認められているのですけれども、特段性差がはっきりあるような毒性変化ではないので、この事務局案の注に書いてあるとおり、両方、今回この18か月で認められている所見についても毒性と判断しようということでもよろしかったと思いますけれども、この注に関して特に修正等がありますでしょうか。

これで御同意いただけるかどうか、毒性の先生方、御判断をお願いします。

同意していただけますか。大丈夫ですか。ありがとうございました。

それでは、そこまで追加のコメントはありますか。大丈夫ですか。

続けて事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

45ページの24行目から生殖発生毒性試験でございます。

2世代繁殖試験につきましては審議済みでございます、今回、特段御意見はいただいておりません。

46ページの18行目から、発生毒性試験①というものがございまして、Wistar-Imamichiを用いた試験でございますが、47ページにありますとおり、300 mg/kg体重/日以上 of 投与群で心室中隔欠損が胎児に認められております。

一方、47ページの13行目からの②の試験では、SDラットを用いて別の試験施設で試験が実施されているのですけれども、こちらでは心室中隔欠損は全く発生していないという結果でございました。

これらを踏まえまして、心室中隔欠損について前回御議論をいただきまして、そんなに生命に危機を及ぼすような重篤な影響ではないのではないかという御議論をいただきまして、こちらを文章でおまとめいただいております。どうかという御意見をいただきまして、文章を記載したものをお送りした次第です。

47ページの31行目から記載していたのですけれども、生殖発生毒性試験の全体のまとめになるような形で、ウサギの後に移すようにという御指示がありましたので、49ページに記載を移しております。

先生方からいろいろ御意見をいただきまして、先生方の御意見を踏まえた形になっていないかと思うのですけれども、事務局のほうで一旦、机上配布資料2の内容で修文の案

のたたき台を作成いたしましてお送りさせていただいております。

このたたき台につきまして、生殖発生毒性試験の先生方に昨日のうちにお送りさせていただきましたところ、早速御確認いただきましてコメントを頂戴しておりますので、その内容について御説明させていただきます。

机上配布資料2ですけれども、24行目からの【事務局より】にありますとおり、まず、5～15行目のパラグラフに関しましては、もともと堀本先生からいただいていた文案に沿って記載をさせていただいていたのですけれども、その内容について、中塚先生からいただいた御意見、用語の修正などをさせていただいたということです。

16行目からのパラグラフにはまとめの内容が記載されているのですけれども、そちらに中塚先生からの御修文案の中から、ラットを用いた②の発生毒性試験では心室中隔欠損は認められなかったことを理由として追記したということです。

22行目から23行目の網かけのところ。「ウサギの発生毒性試験では催奇形性は認められなかった」と最後に記載したのですけれども、先生方からいただいた御意見では、心室中隔欠損について重篤な所見ではないとまとめていただくに当たりまして、ウサギでも催奇形性は認められなかったことを理由として加えていただいていたのですけれども、前回の御審議で、ラットとウサギは種が違うので、どちらかで認められていないからといって認められないというわけではないという御議論をいただいたこともありまして、ラットの心室中隔欠損について御判断いただく理由の中に含めるのはいかがかと勝手に思いまして、別の記載とさせていただいたものでございますが、これらに関して、先生方から2ページのとおり御意見をいただいております。

田中先生からは、今の22行目から23行目の網かけの部分について、最後にまた「ウサギの発生毒性試験では催奇形性は認められなかった」と記載するだけでは意味がないので、記載しないか、または、もともとあったとおり、この試験も考慮して心室中隔欠損についての判断をしたという文章になるようにすべきという御意見です。

堀本先生からは、1ページにお戻りいただくと、7行目ほか、膜性部心室中隔欠損という形で、中塚先生から「膜性部」という御追記をいただきましたが、それに関するコメントとしまして、あえて膜性部を堀本先生は記載しなかった。その理由としましては、本剤を用いたWistarの試験では、心室中隔欠損が膜性部なのか筋性部なのかが不明であったので記載しなかったという御説明をいただいております。

中塚先生からいただいていたコメントの中で「小変異」という言葉を使われていたのですけれども、この用語については、心室中隔欠損については、**malformation**という分類で定着していることを考慮して、農薬の評価では「小変異」という用語を使用していないことから、この使用を避けたという御意見です。

また、机上配布資料2の修正案に関しまして、結論を重篤な所見ではないとするのであれば、背景データに関する記載、子宮内胎児発育遅延との関連性に関する記載は削除してもよいのではないかと御意見です。評価書内での記載をシンプルなものにするのであ

れば、そういったことも一案でしょうという御意見です。

22行目から23行目のウサギの記載につきましては、田中先生のコメントを支持しますという御意見です。

中塚先生からは、1ページ目の9行目から10行目の記載です。妊娠動物への摂餌制限により子宮内胎児発育遅延が心室中隔の発達に影響を及ぼさないとする報告を記載していただいているのですけれども、こちらについて削除したほうがよいのではないかという御意見です。

14行目から15行目の記載につきまして、削除したほうがよいという御意見なのですが、心室中隔欠損は生後の発育や生存性に影響するので、削除でよいのではないかと。

11行目の「生後に自然閉鎖すること」という記載をしていたのですが、「自然閉鎖することがある」というふうに修文すべきという御意見をいただいております。

③のところでは、17行目から18行目のところは「異常所見」という記載を「心血管系の異常」と修正したほうがよいという御意見です。

18行目から21行目につきまして、ラットの②の試験で発生が認められなかったことにつきまして記載を追記したのですが、その点を追記したのはいいけれども、施設が変われば異常とは判定されない程度の軽度な所見であった可能性や、他のラット試験で用いた用量の関係、例えば、ラットの発生毒性試験と2世代繁殖試験の用量の関係、こういったものを丁寧に記載しないと、理解し難い文章になっているのではないかと御意見です。

記載を簡潔にするのであれば、3行目から4行目の300及び1,000 mg/kg体重/日投与群という記載も削除してしまってもよいのではないかと御意見をいただきました。

5番目につきましては、ウサギの記載につきまして、このような記載をしてもあまり意味がないのではないかと御意見をいただいたところでございます。

文案について、どのように記載したらよろしいか御議論をお願いできればと思います。

この部分だけ特に御議論いただいてもよろしいでしょうか。お願いいたします。

○浅野座長

生殖の先生方、一生懸命見ていただいてありがとうございます。

できるだけ簡潔に、それでいて的を射たものにしたいと思いますので、よろしくお願ひします。

事務局が出された最終の案に対しては、皆さん、特に中塚先生からたくさんの御意見があるので、それをどのようにして反映したらいいのかというところなのですから、これは堀本先生、進めていただいてよろしいですか。

○堀本専門参考人

これはコメントにもあるのですけれども、そんなに大きな隔たりはないのだと思います。中塚先生の意見も本当にもっともなところを指摘されていますし、できればシンプルにしたい。私の原案はあれもこれもとりあえず、まず入れて作ってみた案ですので、そこから削ればいいのかと思っています。シンプルにする分には結構です。

私のコメントは、あくまでも自然に閉鎖するものもあるし、生存率だとか発育に影響がないという報告もありますということ引用して、今回の場合はこの剤の催奇形性という意味での重篤な所見ではないという形でまとめたいと思って、ウサギのデータもそれをサポートするために引用していると理解してもらえばいいのかと思います。

ですから、心室中隔欠損だけの話でとどめるのであれば、ウサギのデータのことを言う必要はない。「異なる動物種」を入れているのは、あくまでもこの剤の催奇形性という意味合いでの中隔欠損という所見自体が催奇形性をひどく疑うような所見ではないという意味合いです。

これはどういう形でまとめるかというだけの話かと思っていますけれども、心室中隔欠損だけに絞り込んでいくのであれば、ラットの後のところに入れてしまえば、ラットだけの心室中隔欠損というコメントに収めることもできるし、大きな意味での催奇形性の剤という意味で言えば、最後のところに入れる。その辺の絞り方かと思っています。

以上です。

○浅野座長

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

僕もそんな大きな問題とは全然思っていなくて、最終的に机上配布資料で、事務局のほうから昨日配布されたのですけれども、今朝になって初めて見たので、ちょっと遅くなって事務局に御迷惑をかけたのですけれども、机上配布資料2の1ページですね。最終的に、この赤で書いてあるのは僕のコメントだと思うのですけれども、それを多分、事務局はそのまま採用してくれているようなので、僕としてはこの短くなったもので結構です。

僕が言いたかったのは、最初もそうなのですけれども、今回の事務局案で修正した一番大きな点は、ここで議論しているのは、心室中隔欠損が奇形ではないということを言いたいわけではなくて、今回、発生毒性試験①で見られた所見が大した変化ではないということと言いたいわけですね。ですから、それに対して、文献の内容が書かれているところで、心室中隔欠損そのものが膜性部、筋性部関係なしに自然修復するのだということを書かれると、そもそも奇形にはならないわけなので、催奇形性の議論云々にもならないので、あくまで心室中隔欠損で自然消失する、すなわち大した変化ではないというのは、あくまで今回のラットの1番目の試験で見られた所見についてということのはっきりしたほうがいいということで、自然閉鎖することがあるとか、異常ではなくて、ほかに心血管系の異常がないとか、それを書いたわけです。

要するに、一般的に奇形として見られている心室中隔欠損ではないというのが前回の議論の結果だと思うので、今回の事務局の机上配布資料2で、赤を含めて書かれているのであれば、このままでいってくれば大きな議論にならないのではないかと思います。

堀本先生のほうから、発生毒性試験①の実験では膜性部だとか筋性部だとか分からないということで、膜性部を外されたということなのですから、僕が最初に膜性部を加え

たのは、最初の案で、評価書（案）の49ページの9行目に、まず、心室中隔欠損とはどういうものかという説明に「心室中隔の膜性部又は筋性部に欠損孔が生じている状態であるが」と書いてあって、それ以降のところには膜性部、筋性部、何も関係なしに書いてあるので、それで事実だと思えるのですけれども、自然修復するのは膜性部の変化だけです。筋性部の変化は、心室中隔欠損の成立というか形成の経緯を考えると、大きさは分かりませんけれども、筋性部にある中隔欠損が生後修復するというのは僕には考えられないということで、膜性部というのははっきりしたほうが良いということと、もう一つ、発生毒性試験①の最終報告書に書いてあるのですけれども、試験実施機関で、この報告書を書いたようなところに日本の雑誌に投稿しているのですけれども、Wistar-Imamichiで見られる心室中隔欠損、すなわち、試験実施機関で観察しているタイプの心室中隔欠損は生後修復すると報告しているのです。ですから、あくまで膜性部の変化を見ているはずなのです。

その頻度を見ても、前回堀本先生から指摘がありましたけれども、最大10%とか11%も、例えば、11%なので10例の胎児を調べたら、そのうちの1例は心室中隔欠損を持っているという形なので、その報告書にも書いてあるのですけれども、試験実施機関でもそれを奇形とはとっていないわけです。

そういうことなので、僕は「小変異」という言葉を使ってしまったのですけれども、小変異にはこだわらないです。そういう言葉を農薬では使っていないくて一般的ではないので、使わないのは全然構わないのですけれども、要するに、試験実施機関でその当時に観察された心室中隔欠損は大きなものではなかったということですね。これは前回の話ですけれども、そういう形なので、そのことを明確に書くためにはという形で前回修正案を書いたわけです。それが長いということで、今回の事務局で原案に近い形に持っていつているのですけれども、今回の赤で示したものだけ直していただければ、私の意図はこれで十分通じると思います。

ウサギの発生毒性試験については書いても書かなくてもいいのですけれども、前回ウサギで、1種の動物種で認められたのが、もう一種でなかったのが奇形性はないとは言えないと言ったのは私だったと思うのですけれども、そういう意味で、本来は書きたくなかった。ラットの発生毒性試験①で見られた所見の重篤さに対しては、ウサギの試験の結果というのは全然関係ないので、本来は書かないほうが良いと思って今回そう書いたのですけれども、前回、私の修正案でこれを書いたのは、せっかく前にああ言ったのに、それでもまだ書いてきているということで、苦労しながら加えたのですけれども、本来は私はウサギについては、ラットで見られた今回の心室中隔欠損の重篤性に関しては全然関係がないということで、削除したほうが良いと思います。それで、総合評価ではなくてラットの後ろに書く。あくまで奇形性の評価ではなくて、ラットの発生毒性試験①で見られた所見について、重篤さは奇形と言えるほどのものではないと考えたということを入れたいので、ラットの後に戻したほうが良いと思います。

以上です。

○浅野座長

まとめてほしかったのですが、田中先生も内容については全然オーケーだと思うのですが、ウサギのことを書かずにラットの中でまとめるという意見に賛成という意見でした。

田中先生、いかがですか。

○田中専門委員

田中です。前回の議論で、これは重篤な変化と見ないということはもう決まっていたので、内容的には、それがすっきりしていれば、あまり僕としては意見はなかったのですが、今話を聞いていると、中塚先生が修正された机上配布資料2の赤で書いてあるところは中塚先生の言われるように従って、あとはウサギの発生毒性試験のことを取って、ラットの後に入れるか、これを根拠に加えて総合に入れるかだけだと思うので、そこからいけば、僕はもうこれは取ってしまって、中塚先生の赤のところだけ修正して、ラットの後ろに入れればよいかと思います。それがいいのではないかと思います。

以上です。

○浅野座長

簡潔にありがとうございます。

結局、ラットの内容で認められた所見ですから、ウサギでは全然催奇形性は認められていないという結果ですから、ラットの後はこの内容をつけるという今の案でいかがですか。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、そういう形で、ラットでまとめるなら別にそれでいいと思います。

もう一点補足しておく、先ほど中塚先生が言われたのは、自然に閉鎖するのは膜性部の中隔欠損だと思込んでいるのかもしれないですが、小児のほうの臨床のテキストを見ると、むしろ筋性部の中隔欠損は生後1年以内に閉鎖するということをもう書かれているので、それで膜性部だけと思込んでいた部分は、私もその部分はあったのですが、今回いろいろ調べてみると、ヒトの臨床ではむしろ筋性部のほうが書かれたりするので、あまりそういう意味では膜性部だけという形で決め込むと危ないかとは思っています。

その辺のところは慎重に言葉を使えばいいのかと思います。

○浅野座長

ということは、今の堀本先生の御意見、机上配布資料の7行目ですか。膜性部を取り除く。

○堀本専門参考人

そのほうが無難かと。それが抜けていても、あくまでも文献的には多分膜性部のところを見ているのでいいと思うのですが、今回のものが先ほど言ったように、中塚先生が言われたものが試験実施機関の文献に基づくとと言っても、報告書の中には何も書いていないので、あくまでも全て推定になってしまうのです。そういう意味では、推定で決めて

しまわないほうがいいのか。あくまでも事実に基づいて、分かっている報告書の中でのことで収めたほうがいいのかと思っています。

もう一点、施設の背景データのことに関しては、中塚先生が言われることは分かるのですけれども、普通の人はずっと読んだときに、この背景データが意味するところは、ここまで読み込めないと思うのです。むしろ何でこの背景データはばらつきがあるのか。むしろこういうばらつきがあるのだったら、これは薬物投与によるものではない、検体投与によるものではない可能性が高いというニュアンスで言うのであれば、これは入っていても意味があるのかと思うのですけれども、多分専門家でないと、これを読み込んで、中塚先生が言われるような背景のところには結びつかないのかと思っています。読んだときに理解できるようにということで、むしろこれも外したほうがいいのかと思ってコメントをしました。

○浅野座長

堀本先生がおっしゃるのは何行目ですか。

○堀本専門参考人

5行目、6行目のところです。

○浅野座長

「施設間でのバラツキが大きい。」までですね。

○堀本専門参考人

そのところが、今回、あくまでもこれは検体投与によるものだという形で結論づけているのに、ばらつきが大きいというところです。多分結びつかないのではないかと思っているのです。

○浅野座長

そうすると、5行目の「心室中隔欠損は」から「施設間でのバラツキが大きい。」までを削除ということですか。

○堀本専門参考人

私はそのほうが多分、読んだときに理解しやすいのかと思ったのです。

○浅野座長

そうすると、文章として、ラットでは心室中隔欠損は妊娠末期とか、そのようにつなげれば。

○堀本専門参考人

そのほうが、ずっとつながって読んでいくと理解されやすいのかと思います。

○浅野座長

分かりました。

その後の文章は、赤字で直した形でそのまま進めてよろしいですか。

○堀本専門参考人

中塚先生の言うとおりでと思います。私も同じ意見なので。

○浅野座長

最後の網かけのウサギの発生毒性試験のところは除いて。

○堀本専門参考人

それも外して、ラットだけのところにフォーカスした形で取りまとめて。多分そのほうが読んだときに理解されやすいのかと思います。

○浅野座長

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

かなり同意できる話だと思うのですが、堀本先生のおっしゃることに反論ではないですけども、先ほども言いましたように、僕も膜性部をこれだけくどくど書けという意識はないのですけれども、これはあくまで前回僕が書いたものです。それは先ほども言いましたように、最初に膜性部と筋性部が書いてあるので、そのことについて後ろで全然触れていない。文献で言われている、あるいは、ラットの発生毒性試験で心室中隔欠損を一般的な方法というか、この実験で用いられている西村法の方法からいくと、膜性部の変化を見ているわけです。ですから、筋性部のことは言わなくていいと思うので、實際上、最初の文章も消されているようなので、膜性部というのは確かに僕も取ったほうがいいと思います。くどくど言う必要はない。

なぜかという、堀本先生がおっしゃったように、筋性部のほうこそ修復されると言われていて、確かに臨床でそういう報告はあるのかも分からないですけども、要するに、僕が言いたいのは、膜性部、筋性部という話ではなくて、大きいものは残る。小さいもの、あるいは穴が本当は空いていなくて少々へこんでいるものでも押せば血が出てきますから、そこで中隔が欠損しているととられるような変化は自然に修復するという意味なのです。我々が普段見ているのは膜性部の所見なので膜性部を入れただけなので、今回は膜性部については取ったほうがいいと思います。

ですから、膜性部を取ってしまえというのは、堀本先生の意見に従いたいと思います。筋性部のほうがヒトの臨床で多いというのは僕には考えられないです。心室中隔の発生の経過から考えて、まず、筋性部から中隔が閉鎖して行って、上の膜性部のところが最後に閉鎖するわけなのです。ですから、筋性部で既に開いていたものが、膜性部ができてからまた閉じるというのはちょっと僕には考えられないですけども、臨床データを調べられているのであれば、膜性部は今回、絶対取ったほうがいいと思います。

もう一つのバックグラウンドというのが、そもそもバックグラウンドを入れるというのは僕の話ではないのですけれども、背景データで言いたいのは、ばらつきがあるということと、実施施設もすぐばらつきしているというのもあるのですけれども、特に施設間でのばらつきが大きいと言うためにはバックグラウンドを書かないと、施設間のばらつきが大きいという根拠を示せないと思うのです。

今回の話の肝は、施設間の差が今回の①で認められ、②で認められなかった。要するに

判定基準が違ふ。それと、観察方法が違ふという形なので、施設間の違ふというのを下のほうでもまだ残していますけれども、そのことを言うには、施設間でのばらつきというのを書いているのがバックグラウンドなので、バックグラウンドを消してしまふというのはあれなので、確かに私が堀本さんといっしょにやった文献と、江馬先生の文献があるので、江馬先生のだけ残しておいて、1個だけ何か残しておいたほうが良いような気がしています。

以上です。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、我々の論文を文献に入れたのは、実際、Imamichiでやっている試験がちょうどこの時期ということなので、これも入れてはいます。

むしろ背景データのばらつきが大きいというのは、それで再現性がないという意味合いで使うのであれば、多分理解されるのかと思うのです。ところが、重篤ではないという意味合いでばらつきが大きいところを使ってしまうと、専門家ではない人たちが読んだときに混乱するのかと。むしろ、これはばらつきが大きいので、特に検体による影響ではないですという結論に持って行くのであれば理解しやすいのかと思って。中塚先生が言われるような理解が、読んで理解されないのではないかとこのところで私は削除したほうが良いのではないかと考えているだけです。専門外の先生が読んだときにさっと理解できるか。その意味合いが入っていておかしくなければ別に問題ないと思うのです。我々は分かり過ぎていたので、逆にさっと読んだときに、最終的には重篤ではないというところへの持っていき方で理解されれば問題ない。

私は特にこだわってはいないです。むしろ混乱を招かないほうが良いかと思っているだけです。

以上です。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局から1つ御質問させていただいてよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○横山課長補佐

今の机上配布資料をまとめたときに考えた点なのですけれども、ばらつきが大きくて、中塚先生の修文案でもいただいていますけれども、試験施設によっては異常所見とはみなされない程度のものでから重篤ではないと思ったというところを染み出したほうが良いのかとまず思いました。

そのことを記載するためには、5行目から6行目の観察方法ですとか、そういった要因で施設間でのばらつきが多いというのが書かれていることが前提で、18行目から20行目に、中塚先生からいただいた、②のほうでは出ていないからというのをそのまま簡単に入れさせていただいたのですけれども、もしも一番冒頭の観察方法などでばらつきが大きいとい

うところを今回削除されるのであれば、結論のところの文章に、中塚先生が修文案でくださったように、試験施設ですとか観察方法の違いによっては異常所見とはみなされない程度のような補足を入れないと、読み手に分からないのかと思ったのですけれども、そこはいかがでしょうか。

○浅野座長

事務局のおっしゃるとおりだと思うのですけれども、そもそも実施施設間でばらつきが大きいというのはいろいろな毒性試験であると思うのですけれども、プロトコルとか判定基準を用いる試験で、ある程度どこの施設でやっても共通して同じような評価ができると考えていいのですね。

そのような中で、やはりあるということになると、この5行目、6行目という前提は、事務局からのコメントにもあったように、これは抜けないのではないかという印象を今、受けました。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、気をつけなければいけないのは、中塚先生が言われているのは全部推定なのです。今回の中隔欠損がばらつきが出る程度のものだったと、それを裏づける証拠は何もないのです。そういう意味では、そこまで入れてしまうと、それはオーバーエスティメートになるのではないかという心配があるので。あくまでも事実だけ、分かることだけに絞って書いたほうがいいのかとは思っています。

中塚先生が言われていることは私も同意しますが、今回の事実の中からはそれに対して客観的に裏づけるものが何もないので、あえて避けたところがあります。

以上です。

○浅野座長

ですから、個人的な感じ方としては、この変化というのが毒性として重篤ではないという判断を下す上で、施設が違うからというよりも、毒性の試験の質を見て、性質、中身を見て判断するという、今、堀本先生がおっしゃったようなところをクローズアップするのが重要なのではないかと思うのです。

そういう考えからすると、先ほどの5行目、6行目というのを、これは確証のあるものではないので削るとすると、先ほど事務局からコメントがあった18行目、19行目の書き方も変わってきますね。

○堀本専門参考人

ただ、事務局がさっき説明されたことはあくまでも推定になってしまうのかと思うのです。

今回、あくまでも報告書に出ているのが例数しかないのです、そういう意味で、これを軽度なものと決めつける根拠がないという意味では、さらっと言って、あくまでもこういう生存例がない事実の積み重ねを最後のところで言っていて、だからという形で収めておけばいい、むしろ余分なことを書き過ぎないほうがいいのかとは思っています。

○浅野座長

それに対して中塚先生はまだ御意見がありますね。

提案なのですけれども、きりがないので、これはもう一度この文章を作り上げてからディスカッションしませんか。

伺っていると収まらなくなりそうなので。

○中塚専門委員

中塚です。一言だけ。

これは私のデスクトップを共有はできないのですね。

何を見せたいかという、ラット発生毒性試験①の最終報告書です。

堀本先生もそういうのを書いていないとかおっしゃったのですけれども、試験の最終報告書にWistar-Imamichiは自然発生頻度が高い、11%ということと、生後なくなる、消失することが知られている所見であるというのを書いてあるわけです。

英語のほうが読みやすかったのですけれども、日本語にも最終的には催奇形性を示唆する所見ではないと報告書に書いてあるわけです。そうすると、確かに僕の推論、想像ではあるのですけれども、試験実施施設の報告書に書かれていることは評価書（案）にも使っていないのではないかと、それに近いことは、要するに、Wistar-Imamichiを使った試験実施施設ではその当時、自然消失するタイプの心室中隔欠損がほかの系統よりも、あるいは、ほかの施設よりも高頻度で認められたというのが、最終報告書のディスカッションに書かれていることなので、それは採用してもいいのではないかと。それを用いて重篤な所見ではないということが一番言いたいわけなので、そうであれば、施設間でのばらつきというのちょっと残しておいたほうがいい。

ちょっとまとまりがなかったですけれども、以上です。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、浅野先生が言われるように時間がかかるので、これは別途相談します。

ほかの文献では系統差がないという文献もあるので、あまり1つだけのことで取り上げてしまうのはまずいということもあるので、その辺はちょっと調整して最終文案を作ります。

○吉田（緑）委員

熱心な御議論をありがとうございます。また、文案を作っていただけるということで、ありがたいと思っています。

できれば、別の文章にされるのではなくて、上書きタイプでディスカッションをmaturationしていただくと、事務局もありがたいと思います。

ただ、吉田から2つコメントがあります。

1つは、これはEPAの報告書にも書いてあるのですけれども、本剤のpoint of departure、すなわちADIの設定根拠になるので、大体この100分の1なのです。ということは、low dose

がpoint of departureだということも書いてありますし、この心室中隔欠損があったことはEFSAの基準で書いてあります。

しかし、特に取り上げてここに関してコメントは出していないというのが、各国の報告書はこういうスタイルになっているということです。なので、先ほど中塚先生が、文章を短くするために用量は要らないのではないかとおっしゃったのですけれども、ぜひ用量だけは残しておいていただきたい。

これは先ほど堀本先生が何回も、分かっている読者ばかりではないからということで、どのような用量であったかということは毒性評価にとってはとても重要なので、用量だけはぜひ残していただきたいと思います。

お互いに別の文章からスタートするのではなくて、できれば今の事務局案を基に直していただきたいということと、各国の評価では非常に高い用量で起きているのではないかということを書いてあるということでございます。

よろしく願いいたします。以上です。

○浅野座長

よろしいですか。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、了解です。分かりました。

最終案としてはそんなに時間はかからないと思います。

○浅野座長

中塚先生、手が挙がっていました。

○中塚専門委員

僕も時間がかからないのはそうだと思います。すぐ終わると思うのですけれども、吉田先生が言われたのは、僕が用量を消せと言ったのではなくて、発生毒性①だけで用量が書いてあったので、要するに、否定した実験も同じ用量を使っているとか、あるいは、産児の生存性に影響がなかった繁殖試験では、1番目で心室中隔欠損が認められた最小用量、最低用量の倍の用量を投与しても生存性に影響がなかったということなので、要するに、1つのところだけに用量を書いて、ほかのところの用量を書かないというのがちょっと中途半端なので、書くなら両方、書かないなら両方書かないという形にしろということで、決して用量は重要性がないので消せという意味では全然ないので、どちらかというとも僕も、極量投与しているということですね。リミットドーズを投与してやっとなって出てくる変化で、同じ極量投与をしても、ほかの施設は出ていないですということを僕の修正案では書いていたつもりなのです。

ですから、吉田先生の言われる、中塚が用量は無視しろというのは完全な誤解だと思います。

以上です。

○浅野座長

分かりました。

今後の進め方は事務局のほうから。

○横山課長補佐

御議論ありがとうございます。

それでは、文案は堀本先生、中塚先生、田中先生でおまとめいただくということでお願いいたします。

方向性といたしましては、ラットの試験で奇形は認められなかったとまでは言わないということでもよろしいですか。

先生方の御意見を伺っていましたら、ウサギのことはここでは触れずに、ラットの後ろで、ラットで認められた心室中隔欠損についてということで、この所見は本剤投与の場合の、この試験の心室中隔欠損は重篤なものではなかったというおまとめをいただくということでいかがかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

そうしますと、ADI、ARfDの御判断に関係はなく、文案をきれいにさせていただくという方向かと思えますが、よろしければ修文案の作成をお願いできればと思います。

お願いいたします。

○浅野座長

続けて事務局のほうから御説明をお願いします。

○横山課長補佐

51ページの遺伝毒性につきましては前回審議を終えていただいております、今回追加の御意見はいただいております。

57ページをお願いいたします。その他の試験でございますが、本剤は剤の毒性プロファイルといたしまして腎臓に影響が出るものでございます。前回の御審議で御覧いただいておりますが、ラットで腎臓に影響が出るのですけれども、イヌでも出るのですが、雌雄とも出ていることもありまして、こちらは $\alpha_{2u}$ グロブリン腎症だけによるものではないのではという御議論をいただいたところでございます。

一方、57ページの8行目からの試験では $\alpha_{2u}$ グロブリン免疫染色陽性という結果も出ていることもありまして、雄の結果ではありますけれども、この調査会では $\alpha_{2u}$ 腎症ではないと判断したことを、何か御判断を記載しておいていただくべきではないかという御意見がありまして、23行目からの文章を今回追記させていただいております。

親委員の先生からこの文案について御意見をいただきまして、58ページの2行目からの記載で、ラットにおける腎障害発現機序は $\alpha_{2u}$ グロブリン沈着の増加とは関連していないというふうに事務局のほうで文案を作ってしまったのですけれども、こちらの試験で免疫染色陽性になっていることもありますし、関連していないと断じるというよりは、この $\alpha_{2u}$ グロブリン腎症以外の機序として存在するという書きぶりにはどうかという御意見をいただいたところでございます。

具体的に申し上げますと、「ラットにおける腎障害発現は $\alpha_{2u}$ グロブリン腎症以外の機

序も存在すると考えられた」という文案でいかがかと思うのですけれども、御確認いただければと思います。

ここまでお願いしてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、遺伝毒性の部分は追加のコメントをいただいていませんけれども、ほかに大丈夫でしょうか。

森田先生、稲見先生、大丈夫ですか。

○森田専門委員

森田です。特にコメントはありません。

○浅野座長

稲見先生にも御同意いただいています。

次はその他の試験のほうに進ませていただきます。

今、御指摘がありましたように、57ページの部分です。これは前回もディスカッションして、 $\alpha_{2u}$ グロブリン沈着腎症ではなくて慢性腎症という結論になりましたけれども、その1個前に $\alpha_{2u}$ グロブリン免疫染色の試験をやっていて、陽性を示した。これは雄だけしかやっていませんけれども、先ほど事務局から御提案ありましたように、58ページの文面で $\alpha_{2u}$ グロブリン沈着以外の機序も腎障害の機序として存在する可能性が考えられたといった修文に変えていきたいと思っておりますけれども、毒性の先生方、いかがですか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

豊田です。御指摘いただいたとおり、雄のほうは慢性腎症も長期の試験で強く出ていますので、全く関連していないわけではなくて、病変の増強に関与するという可能性はありますので、御修正いただいたとおり、グロブリン腎症以外の機序が関連していると書き直したほうがよいと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

藤本先生もその辺、よろしいですか。

○藤本専門委員

藤本です。おっしゃるとおりかと思うのですけれども、試験結果とそこの話について、今、豊田先生からお話しいただいたような、少し説明的なことがあったほうがいいのかと思いました。試験の結果としては陽性を示したということが書いてあるだけなので、そこは説明的なことがあったほうがいいのかと思っております。

○浅野座長

具体的にはどのような感じですか。

その前の試験で $\alpha_{2u}$ グロブリン腎症の沈着というのも関連しているという結論になっていますね。それを加えてという感じですか。

ですから、それをまとめたものが。

○藤本専門委員

そうですね。そういうことになると、やはり要らないのかな。

それ以外の機序も考えられるという結論を書くのでしたね。

○浅野座長

はい。そういうふうに書きます。

○藤本専門委員

余計なことは言わないで、そのほうがいいかもしれません。同意です。

○浅野座長

または、一般毒性のほうで認められている内容も書き加えるということになりますけれども、これで分かると思います。

○藤本専門委員

そうですね。それをまたここで持ってくるというのは、この試験自体が何の実験かということにもなってしまいますね。

余計なことでした。失礼しました。

以上です。

○浅野座長

事務局案どおりで進めたいと思います。

ほかに御意見、コメント等ありますでしょうか。

最後の食品健康影響評価をお願いします。

○横山課長補佐

60ページをお願いいたします。

6行目からはラットの動物体内運命試験の結果の記載です。吸収率は81.1%とよいもので、主に尿中に排泄されております。代謝物はC、D、Fが認められております。

11行目からは植物体内運命試験の結果で、可食部で10%TRRを超える代謝物としましてはD、F、Kです。Kは抱合体も含みます。それとWが認められております。野村先生からFも抱合体を含むと追記をいただきまして、10%以上認められることを確認しまして、追記させていただいております。

15行目からですけれども、作物残留試験の結果、D、K、Fとアルファベット順になっておりませんで、野村先生に御修正をいただきました。ありがとうございます。

18行目から主な毒性所見ですけれども、肝臓の炎症細胞浸潤がイヌで認められております。ほかに各種動物で重量増加等がありました。

腎臓が慢性腎症；ラットとさせていただいております。

骨格筋はイヌで萎縮変性が認められておりまして、こちらを記載しておりますが、イヌ

だけに認められた変化でもありますので、こちらは記載してよろしいか御確認をお願いできればと思います。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったというものです。

22行目からは発生毒性に関する記載ですけれども、記載案としましては、ラットを用いた発生毒性試験において、心室中隔欠損が認められたが、重篤な所見ではないと考えられたということでしょうか。先ほどのところの結論をここに記載して、さらにここでは、ウサギでは催奇形性は認められなかったという記載をしてはいかがかと思うのですけれども、御検討いただければと思います。

61ページの2行目から、ばく露評価対象物質に関する記載です。10%TRRを超えた代謝物のうち、D、F、Kはラットで認められて残留量も少ないものであるということ、代謝物Wについては、ラットでは認められないけれども、可食部での残留値が低いということを経由といたしまして、ばく露評価対象物質は親化合物のみという御提案をさせていただきまして、その点につきましては先生方から御了解いただいているところでございます。

清家先生からは、Wの残留値が低いことについて確認しましたというコメントと、D、Kについても定量限界未満であったということに記載しておいたらよいのではないかとコメントをいただきました。

野村先生からは、2行目から3行目の網かけのところ、前のページの植物体内運命試験の結果のところと全く同じような記載で、リダントなので、記載を整理してはいかがかという御意見をいただいたところでございます。

こちらなのですけれども、ばく露評価対象物質のガイダンスなどでも例文の例示をしていただいているのですが、この部分だけを見て、通例は10%TRRを超える代謝物が何かというところをまず書いて、それについての説明をするという構成で記載をさせていただいているところでございまして、この点についてはこのままにさせていただけないかと考えているところでございます。御検討いただければと思います。

ADIと急性参照用量でございます。まず、ADIにつきましては、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量1.31を根拠として、100で除した0.013を御提案する案としております。

また、急性参照用量につきましては、69ページを御覧いただければと思うのですけれども、こちらに「単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等」ということで、先生方に御議論いただいたものをピックアップしております。

急性神経毒性試験ですけれども、先ほども御説明しましたが、雄の1,000 mg/kg体重/日で自発運動量減少がありまして、無毒性量50 mg/kg体重/日となっております。こちらが最小の無毒性量となっております。

ほかには、発生毒性試験の母動物では高用量1,000で投与初期に体重の変化などありまして、単回投与による影響の無毒性量としては300、心室中隔欠損が300から増えていると

ということで、胎児のほうの無毒性量としては100 mg/kg体重/日ということで御議論いただいております。

この中で一番小さな数字の50を根拠に設定する案としておりますが、50から1,000までの用量の間隔が大きいこともありますので、50を取って設定してよろしいかどうかという点を御議論いただければと思います。

事務局から以上でございます。お願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、60ページの「F（抱合体を含む）」というところ、それから、アルファベット順に並べていただく。その辺は野村先生に修正していただいています。

各種毒性試験の結果について、要約ですけれども、イヌの骨格筋の萎縮・変性を入れるか否かということです。イヌと書いてあるので、イヌで認められた変化ということで入れていいかと思うのですけれども、どうですか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

豊田です。

そうですね。確認したら、イヌの90日試験で高用量群だけに認められている所見なのです。慢性毒性のほうでは出ていないということで、肝臓のほうが敏感な指標としてより低い用量で出ていますので、ここに載せなくても確かにいいのかと思いました。

以上です。

○浅野座長

分かりました。

それでは、主要な病変としては除いてもいいかという御意見ですね。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

そういたしますと、肝臓の所見というのは90日のラットの高用量でしか認められていないのです。むしろラットでは腎毒性が強く出るということになりますと、肝毒性はイヌとマウスだけ、腎毒性は種としてはイヌという書き方をさせていただくかなのですが、私は残しておいてもいいのかと思いますのは、肝臓や腎臓というのは排泄経路だったり代謝器官なのですけれども、骨格筋の変化というのはそこから一旦変化が起きないと起きない毒性なので、私は毒性のプロファイルとしてはありかと思うのです。しかし、それは先生方の御議論に任せます。

ここだけ見るといつものパターンだなとしか分からないのですが、イヌでも炎症が強いのですね。毒性プロファイルが種によって違うのかと、私はこの剤にはそういう印象を持っておりましたので、いかがでしょうか。

○浅野座長

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

豊田です。おっしゃるとおり、普段、通常見られる毒性というわけでは決してなくて、横紋筋融解症の可能性も最初の議論で疑われていたところですので、残すことに全く異論はないのですけれども、これまでの記載どおりで、その選択の仕方どおりでよろしいかと思えます。

以上です。

○浅野座長

先ほども藤本先生が言っていたので。

藤本先生、いかがですか。

特に残すことに問題ないですね。

○藤本専門委員

藤本です。残すことで結構かと思えます。

ただ、この文章が「及びに」となっているのはいいのかなと思っただけなのです。

○浅野座長

といいますと。

○藤本専門委員

今の22行目ですけれども「及び骨格筋（萎縮・変性、イヌ）及びに認められた」というのは、これは単に日本語がおかしいだけでしょうか。

骨格筋に認められたということですね。

○浅野座長

そうです。肝臓、腎臓及び骨格筋に認められたということで、つまり、日本語的におかしくはないと思います。

○藤本専門委員

肝臓、腎臓、及び骨格筋に認められたということになりますね。結構です。

以上です。

○浅野座長

この所見は記載するということでよろしいですか。

その次のラットを用いた発生毒性試験は心室中隔欠損のことですね。

ここは中塚先生がおっしゃるように、これで置き換えてあまり問題はないということを書き込むことですね。

堀本先生、よろしいですか。

○堀本専門参考人

堀本です。先ほど事務局のほうから提案された書き方で問題ないと思います。

○浅野座長

ここは事務局のほうからよろしいですか。  
それから、ウサギではというのがあります。  
事務局案をもう一度お願いできますか。

○横山課長補佐

ラットを用いた発生毒性試験において、心室中隔欠損が認められたが、重篤な所見ではないと考えられた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

○浅野座長

以上です。

今の修文案でよろしいですか。

ありがとうございます。それで進めていきたいと思います。

次は61ページです。ここは清家先生と野村先生のコメントに基づいて、事務局の修文が書かれています。

この部分について、まずは大丈夫ですか。追加のコメントはありますか。

ありがとうございます。

先ほど野村先生の【事務局より】のコメントについて、事務局からこのような記載にしてくれという話がありましたけれども、そこも大丈夫ですね。

ありがとうございます。

そのほか、ありますでしょうか。

63ページの発がん性併合試験は1.31というのを無毒性量に加えているのですけれども、1を超えているのですが、これは。

○横山課長補佐

無毒性量はこの桁まで記載したものが報告書で確認できましたので、1.31と記載しましたが、ADIは有効数字3桁目は切り捨てということでいつも整理していただいています。

○浅野座長

そうですね。1行目が1.3のまま。これも変わるということですか。

○横山課長補佐

1行目は1.31です。申し訳ございません。

○浅野座長

そうですね。1.31に変わるということですね。

それから、ARfDの設定根拠について、これはちょっとお話をしておかないといけないのですけれども、69ページを見ていただけますか。

「単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響等」というのがまとめてありますけれども、急性神経毒性試験が50から1,000と用量が飛んでいます。ただ、ここは自発運動量減少ということで無毒性量50になっていますけれども、発生毒性試験のところは次の用量で、胎児が300で認められたのが心室中隔欠損ですね。この剤として単回経口投与、ARfDを考慮する上で50でよいかどうかということにつきまして、御意見をいただけますでしょうか。

うか。

試験を並べて純粋に無毒性量ということで一番低いのは、急性神経毒性試験の50です。ただ、この試験の中で次の用量が1,000ということで、その辺は、50でいいかどうかということですか。

御意見はいかがでしょう。

赤池先生、お願いします。

○赤池専門委員

赤池です。自信を持っているわけではありませんけれども、結論としては、私は50をとらざるを得ないのかと思います。

その理由としましては、確かにこの間は飛んでいますけれども、これはもう実験がないのでどうしようもないということです。もう一つは、発生毒性試験で、確かに胎児で100、母動物で300という数字は出ていますが、これは妊娠動物での実験ということになりますので、普通の動物実験と大分性質が異なるということになります。

そうすると、例えば、急性神経毒性で50 mg/kgという数字が出ているものに対して、下の発生毒性試験を根拠に、100とした場合に、急性神経毒性で本当に100では出なかったかどうかということをしかりと根拠づけることは難しいのではないかと考えまして、絶対そうでなければいけないかどうかというのは微妙なところがありますが、私は50をとらざるを得ないのかと考えます。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

ほかの先生方、いかがですか。同意されますか。

ありがとうございます。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

文句を言っているのではなくて同意なのですけれども、生殖発生毒性で心室中隔欠損ですね。今日議論しているように、今回見られた所見は奇形ではない、要するに重篤な変化ではないという意見は全員同意されていると思うので、そうであれば、ARfDのエンドポイントにはならないのではないですか。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかに御意見のある先生はいらっしゃいますか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ARfDの考え方です。

ARfDは重篤だから取るわけではないということは、先生方は理解していただいている

と思っておりますが、単回投与で起き得るかどうかというポイントだけでございます。重篤性ではございません。

あと1点、私も赤池先生の御意見を伺いながら、単回の急性神経毒性試験の試験設計をもっとちゃんと考えてきてほしいです。上の用量は公比が2で、間が20というのは、試験設計としてももう少し適切な試験設計をしていただきたいと私は個人的に思っています。

以上です。

○横山課長補佐

少し事務局から補足をさせていただいてよろしいでしょうか。

所見が重篤か重篤ではないかという件につきまして、中塚先生が提起されたのは、体重などで程度がわずかだからとらないというときがありまして、そういう程度によって判断しているではないかという御意見があるかと思えます。

○浅野座長

中塚先生から手が挙がっているのです。

○中塚専門委員

サポートはありがたいのですが、そうではなくて、ARfDで最初に食品安全委員会で投稿されていますね。そこで重篤性について全然考慮しないなど書いていないと思うのと、いわゆる骨格変異の、今回見られているような14肋骨という、要するに奇形ではなくて、胎児の生命に関係ないような修復される変異はエンドポイントとしないというのを、その代田先生らが書かれた文献に載っているのではないですか。

ですから、重篤性を考慮しないというのは、僕は初めて聞きました。

○横山課長補佐

補足しますと、農薬の急性参照用量の設定における基本的考え方は、調査会決定にいただいた白い表紙の冊子に入っていますけれども、お手元にお持ちでいらっしゃいますでしょうか。

○浅野座長

横山さん、ガイドラインですか。そうではなくて。

○横山課長補佐

農薬テストガイドラインという白い冊子の286ページです。左側か右側の端に通しの番号がついていますが、286ページが基本的考え方の発生毒性試験の部分についてになります。

骨格変異、内臓変異は単回投与で起こり得る毒性影響と判断してエンドポイントに選定すると書いていただいていることもありまして、変異であっても、単回で出れば、それは毒性影響であれば取っていただくということと理解しております。

ただ、骨化遅延のように、だんだん投与の積み重ねによって起きるようなものは、多分単回で出ないでしょうからエンドポイントにしないといった解説はありますけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

僕は骨格変異と言ったのが、確かに書いてあることとは矛盾するようなのですけれども、要するに骨化遅延であれば、それは治る。骨化遅延も単回投与で起こります。

ただ、それが重篤かというのは、治るということから重篤ではないということで、ARfDのエンドポイントにしなかったという形だったと理解していたのです。

ですから、本当に重篤性を考えずに言うのであれば、先ほど横山さんが言われたように、以前は体重増加抑制、減少はもうとらない場合がありますね。そういうのは重篤性を考えてということと言われたと思うので、重篤性は考慮しないというのは本当に初めて聞きました。

○横山課長補佐

基本的には、その所見を毒性所見ととるかどうかというところでお考えいただくのが分かりやすいと思います。

今回の件でも、心室中隔欠損は毒性所見ととっていただいていますね。

○中塚専門委員

いえ、本来の自然修復しない、自然に閉鎖しない心室中隔欠損は明らかにエンドポイントとなると思います。

今回言っているのは、放っておいても自然修復する。要するに、重篤性が低いという結論になりましたけれども、治る変化でしょう。体重にも影響しない。この試験のことを言っているのではなくて、一般的には産ませても体重成長とかほかの成長とか生存率に影響しないということで、毒性ではないというのは確かに言い切れないかも分からないですけれども、一般的な話ではなくて、今回のデータはエンドポイントとなり得る毒性ではないと理解しています。

○横山課長補佐

吉田委員から挙手です。

○吉田（緑）委員

私は発生のことを言っているのではなくて、その1ページ前のARfD設定に当たる基本の方針ということで申し上げたのです。

ですから、ものすごく重篤な毒性が出るようなものでも、それではないですということで、ここの3の(3)に書いたことを、重篤な毒性影響で、反復投与は違いますということを上げただけです。言葉足らずだったことは訂正いたします。

以上です。

○浅野座長

よろしいですか。

中塚先生、いつも体重に関して決めるときに、毒性がどうかという判断をした後の話な

ので、毒性と判断したときにはARfDの根拠にはなると思うのです。先ほど中塚先生がおっしゃったのは、軽度だから毒性と判断しないという例だと思うのです。

また機会があればお話ししましょう。

いずれにしても、本剤の場合、先ほど赤池先生がコメントしてくれたように、50の次は1,000という、試験系のデザインに関してはいろいろあるところですが、しっかりと毒性がないと判断できるのが50。これはARfDの設定根拠としたいと思います。

ですから、事務局、これをさらに追記するのですね。63ページの根拠のところです。

今、ARfDの設定根拠が健康影響評価には書いていないですね。

書いてあるのですか。

○横山課長補佐

今、先生が御覧いただいた63ページの1行目から3行目のあたりは前回審議時のもので、全部書き直して61ページの10行目からになります。

失礼いたしました。

○浅野座長

先ほどの1.31もありましたね。そのとおり進めたいと思います。

ARfD、ADIに関しましてはよろしいでしょうか。

それでは、先ほど話がありました生殖発生のところのコメントにつきましては、生殖の先生方で最終案を作っていただくということでよろしくお願いします。

そうすると、この審議を踏まえたADIとARfDのことにコメントしてよろしいですか。

本日の審議を踏まえまして、フラザスルフロンの許容一日摂取量、ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1.31 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI0.013 mg/kg体重/日、また、フラザスルフロンの急性参照用量、ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である50 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD0.5 mg/kg体重/日としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。

今後の進め方につきまして、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

事務局のほうでは、御審議いただいた内容で評価書案を整えます。生殖発生毒性の先生方から心室中隔欠損の部分の記載をいただきましたら、それをはめ込んで先生方にもう一度メールでお送りしたいと思いますので、よろしく願いいたします。修文案をお待ちしております。

修文案を御確認いただきまして問題ないようでしたら、食品安全委員会に報告させていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか、先生方から何かありますでしょうか。

それでは、次は事務局、どうしますか。

○横山課長補佐

そうしましたら、食品安全委員会での審議等の状況を説明させていただきます。

資料5をお願いいたします。1枚紙です。

国民からの意見・情報の募集ですが、今はチエンカルバゾンメチルとカスガマイシンの2剤について募集しているところでございます。

また、リスク管理機関への通知ですが、5剤につきまして9月1日に通知しております。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか、事務局よりありますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、コリンエステラーゼの内容について御説明させていただきます。

○永川課長補佐

資料6の「残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて」でございます。

こちらは、平成20年11月に旧農薬専門調査会幹事会で審議いただきました後に、平成21年3月に食品安全委員会で審議いただきました「コリンエステラーゼ阻害作用を有する安全性評価の在り方について」が改定されたものでございまして、そちらにつきまして、昨年、旧農薬専門調査会評価第一部会だったかと存じますけれども、そこで審議されましたカルボフラン、カルボスルファン、ベンフラカルブを初めとするコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の審議において議論いただきました内容、そして、JMPR、EPA、EFSA等の海外評価機関におけるガイダンスなどを踏まえ、赤池先生に主に御相談させていただきつつ作成しました改定案について、本年の5月20日に農薬第一専門調査会で審議いただき、農薬第一専門調査会決定とされましたものです。

こちらについては、6月16日の食品安全委員会において当該決定が報告されるとともに、残留農薬に関する食品健康影響評価指針の関係資料8を更新する形で、当該指針が一部改訂されておりますので、併せて御報告いたします。

こちらの資料6のポイントでございますが、3ページ目の「3. 食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ活性阻害の取扱い」の「(1) 基本的考え方」の内容におきまして、コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の毒性評価においては、AChE活性阻害の明確な指標となる脳及び赤血球の試験結果を評価対象項目として、血漿ChE活性阻害データについては毒性影響の指標として採用しない。こちらの考え方には変更ございませんが、

2パラ、3パラの部分でございます。こちらは、平成20年度版は統計学的有意差があることを前提に、20%以上のAChE活性阻害を毒性影響とすることとしておりましたが、先ほど申し上げましたけれども、昨年のカルボフラン等の評価経験と、海外評価機関におけるガイダンスなどを踏まえ、3パラになりますけれども、「ただし、評価に当たっては、コリン作動性所見の有無、AChE活性測定（試料採取）時期、データの用量相関性等についても留意することとし、統計学的有意差を伴うAChE活性阻害（20%以上）が認められない場合であっても、上記の留意事項のほか、利用可能なすべての試験成績も考慮して、毒性影響か否かを総合的に判断する」との記載としております。

この判断に当たっての留意事項としまして、3の（2）以降でございますけれども、コリン作動性所見との関連、AChE活性阻害測定のための試料の採取時間、赤血球AChE活性測定法の課題、ベースライン値の取扱い、成熟動物と幼若動物に対する感受性、脳試料の取扱いに留意して詳細を追記することとしております。

こちらは今回の改定のポイントとなります。農薬の食品健康影響評価に関する審議は指針及び農薬第一専門調査会で決定した考え方を踏まえて評価することが基本とされておりますことから、コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価の際には、指針の関係資料につけられましたこちらの文章を踏まえ、ケース・バイ・ケースの判断も含めて評価いただきますよう、どうぞよろしく願いいたします。

事務局からの報告は以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

今、御説明いただいた件に関しまして、御質問、御意見等がありますでしょうか。

比較的大事な作用メカニズムの剤でありますけれども、よろしいですか。

それでは、今後はこちらを踏まえて評価するというので、よろしく願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

本調査会につきましては、次回は10月9日、金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。

○浅野座長

以上でよろしいでしょうか。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上