

# 食品安全委員会農薬第四専門調査会

## 第17回会合議事録

1. 日時 令和4年6月23日（木） 13:59～15:29

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（フルミオキサジン）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）

小野座長、佐藤座長代理、太田専門委員、楠原専門委員、小林専門委員、  
杉原専門委員、永田専門委員、中山専門委員、納屋専門委員、藤井専門委員、  
安井専門委員

（専門参考人）

高木専門参考人、本多専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、  
糸井専門官、中井専門官、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、  
町野専門職、宮木係員、吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 フルミオキサジン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フルミオキサジン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

ただいまから第17回農薬第四専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

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、Web会議システムを利用して行います。

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、農薬第四専門調査会の専門委員11名、専門参考人2名に御参加いただく予定でございます。〇〇におかれましては30分程度遅れて参加されると御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フルミオキサジン）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、よろしくお願いいたします。

それでは、まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

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、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又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、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、フルミオキサジン農薬評価書案。

資料2として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料を2点御用意しております。

机上配布資料1が評価書の記載に関するコメント。

机上配布資料2が確認事項に対する回答となっております。

資料に不足等がございましたらお申し付けいただきたいのですが、資料はよろしいですか。

なお、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、注意事項を3点お伝えします。

1点目、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、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、御発言時でございますが、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。映像機能が機能しないような場合には、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

次に、事務局又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、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、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。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能などを使用して事務局まで状況を御連絡ください。又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、注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○ ○○

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（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。

○ ○○

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。

以上です。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

（「同意」の意思表示あり）

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、農薬（フルミオキサジン）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

フルミオキサジンは除草剤で、りんご、ぶどう等に使用します。

今回、実えんどうへの適用拡大申請及びコーヒー豆へのインポートトレランス設定の要請がなされています。

評価資料につきましては事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の先生方から様々な御意見を事前に

いただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

それでは、お手元に資料1、フルミオキサジン農薬評価書案を御用意ください。

表紙の【事務局より】を御覧いただければと思いますが、今回は追加された試験の御確認及び急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。

今回追加された試験は【事務局より】ボックスの下の部分に記載のとおりでございます。作物残留試験、吸入ばく露による発生毒性試験のほか、メカニズム試験が7本提出されております。

そうしましたら、審議の経緯に参ります。4ページをお願いいたします。

この剤は2000年に初回農薬登録された剤でございます、今回は第2版の審議をお願いいたします。

2版関連につきましては5ページにかけて記載しておりまして、本年5月31日に要請事項説明のあった剤でございます。

続きまして12ページ、評価対象農薬の概要をお願いいたします。

今回、評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づきまして、物理的・化学的性状を追記しております。

〇〇より了解しましたといただいております。

本剤は除草剤でございます、化学名、分子式等は記載のとおりとなっております。

13ページをお願いいたします。

5行目から追加した物理的・化学的性状の部分でございます。

7行目からは開発の経緯でございます。本剤は住友化学株式会社により開発された*N*-フェニルフタルイミド系除草剤でございます、Protoxを阻害することにより植物を枯死させるということが確認されている剤でございます。

こちら、〇〇より修正のコメントをいただいた部分がございます、別紙2の検査値等略称の部分でございます。別紙2にはプロトポルフィリンIXの略称といたしましてProto-IXと記載がございますが、10行目を御覧いただきますと、プロトポルフィリンIXの略称としてProto-IXと書いてございました。こちら、別紙2の記載が正しいことを確認いたしましたので、10行目の部分をプロトポルフィリンIXと修正をいたしました。

続きまして14ページ、試験の概要に参ります。

14ページ9行目からの【事務局より】ボックスでございますが、今回、土壌中動態試験につきましては新たに追加された試験成績はございません。

〇〇より、特に意見はありませんでしたのでお伝えいたします。

また、〇〇より、修正意見はありませんと頂戴しております。

17ページ16行目からの【事務局より】ボックスでございます。水中動態試験につきましても、今回新たに追加された試験成績はございません。

〇〇より、修正意見はありませんと頂戴しております。

続きまして、20ページをお願いいたします。

17行目の【事務局より】でございますが、土壌残留試験について今回新たに追加された試験成績はございません。

〇〇より、修正意見はありませんと頂戴しております。

続きまして、21ページをお願いいたします。

13行目から、植物、家畜等における代謝及び残留試験を記載してございます。

〇〇より、特に意見はありません。また、〇〇より、植物等代謝、残留試験について修正意見はありませんと頂戴しております。

23ページ23行目、作物残留試験をお願いいたします。今回、国内では実えんどう、海外ではコーヒー豆の試験が提出されまして、また、ベにばないんげん及びばれいしょにつきまして抄録に記載されていたため、別紙3及び別紙4に追記いたしました。

別紙4につきまして事務局より修正がございまして。87ページでございます。

87ページの別紙4でございますが、作物残留試験の海外で実施された結果について記載しております。元の事務局案では、作物名につきましてコーヒーノキと記載してございましたが、こちらはこれまでの評価書を確認いたしまして、コーヒー豆と修正させていただきました。

それでは、戻っていただきまして、25ページをお願いいたします。

1行目から推定摂取量でございます。今回追記した部分でございますけれども、作物残留試験の分析値におきまして、いずれの資料においてもフルミオキサジンは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算出しませんでした。

以上、ここまでにつきまして御議論をお願いいたします。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

今回から評価書の記載順等が若干変わっておりますが、内容としては特に大きく変わらないと思います。まず初めに、13ページです。物理的・化学的性状が追加になっていますが、特にコメントはいただいておりますが、今後はこれが追加になるということでありませぬ。

それから、開発の経緯の欄にProto-IXの元がプロトポルフィリノーゲンと書いてあったので、僕は別紙の略称表のほうにコメントを入れたのですが、プロトポルフィリンIXという別紙のほうに書いてあったものが正しいということですので、13ページのほうを修正いただきました。これでよろしいかと思っております。ありがとうございました。

それから、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験については新しい試験は追加されていない。植物代謝試験も新しい試験は追加されていないということで、先生方からも特にコメントはいただいておりますが、先生方、何かコメントをございましたらこの場でお願ひいたします。よろしいでしょうか。特にないですか。

特にないということですので、従来どおりとさせていただきます。

作物残留試験について一部試験が追加されて、87ページの別紙4の記載、今、事務局から説明ありましたように、コーヒーノキというのはコーヒー豆と書くのが通常であるということで修正いただきました。

これはこれでよろしいのですよね。〇〇はいらっしゃいますか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

特に問題はないですか。

〇 〇〇

植物名をコーヒー豆と言うのは少し違和感がないわけではないのですが、今までそうされていたということであれば、コーヒーと書くと飲み物なのだから、コーヒー豆かコーヒーノキなのだろうなと思いますけれども、意味が分かればいいかなと思いますので、これでいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですね。

〇 〇〇

同じでいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、家畜代謝については特に新しい知見は追加されていないということで、推定摂取量についてはいずれの試料においても定量限界未満であったことから算出していないと今回追記されていますが、こちら先生方から特にコメントはいただいていません。

ということで、ここまでのところは事務局案でよろしいかと思うのですが、先生方、よろしいでしょうか。

特に追加の御意見はないようですので、ここまでのところは事務局案でよろしいということにさせていただきます。

それでは、引き続き説明をお願いいたします。

〇 〇〇

事務局でございます。

それでは、25ページの5行目から動物体内動態試験でございます。

〇〇より、代謝動態部分の追加試験等はありませんでした。第2版でもあり、追加コメント等はありません。

また、〇〇より、今回は特にコメント等はありませんと頂戴しております。

32ページから急性毒性試験等でございます。

32ページ3行目の【事務局より】ボックスでございますが、まず①として、今回、ARfDの設定に関連した毒性所見の発現時期、用量等の追記を行いました。

また、②に今回追加された試験につきまして列挙してございます。

こちらにつきまして、〇〇より了解しましたといただいております。

③につきましては、ADI設定根拠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きまして、最小毒性量で肝肥大の所見が認められなかったことから、今回、肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行いませんでした。

こちらにつきましても、〇〇より同意しますといただいております。

32ページ5行目からの急性毒性試験（経口投与）でございますけれども、表16につきまして、表題に経口投与と事務局のほうで追加させていただきました。

32ページ13行目からは一般薬理試験でございます。結果につきましては表17に記載のとおりとなっております。

34ページ5行目からの【事務局より】ボックスでARfDのエンドポイントについてお伺いしております。

①でございますが、マウス（一般状態及び自発運動量）の試験におきまして自発運動量の減少が認められておりまして、こちらをARfDのエンドポイントとするという案としております。

また、②でございますけれども、ラット（尿量、尿中電解質）の試験におきまして、尿量減少、尿中ナトリウム及びカリウム増加が認められましたが、こちらは雄のみで実施されておりまして、毒性学的意義が不明と考えたことから、ARfDのエンドポイントとしないという案としております。また、マウスのペントバルビタール睡眠の試験において認められました睡眠の延長、マウス（鎮痛作用）の試験において認められました苦悶反応の抑制につきましてもARfDのエンドポイントとしないという案とさせていただきます。先生方に御意見を伺ったところでございます。

こちらにつきまして、〇〇より、①②ともに事務局案に同意いたします。

〇〇より、いずれも事務局案に同意します。

〇〇より、事務局判断に同意いたします。

〇〇より、①②とも事務局案に同意しますとコメントを頂戴しております。

短いですが、ここままで御議論いただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、動物の体内動態試験の部分について、こちらも今回は特に追加の試験等は提出されていないということで、〇〇、〇〇から特にコメントはございませんという意見をいただいておりますが、今、何か追加でございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。

32ページから毒性関係です。こちらも基本的な追加の試験はないですけれども、評価

書の記載がちょっと変わったので、経口投与とそれ以外の投与経路を分けて記載するという修正がされています。32ページに経口投与と記載されています。

発生毒性等は、今説明がなかった部分に追加はありますが、今説明いただいた範囲では追加はないということで、さらに、ADIの設定根拠になっている試験で肝肥大は認められていないので、肝肥大ガイダンスに沿った見直しはしないということについて、僕しか回答していないのですけれども、先生方は御同意いただいたものと思います。

34ページの下【事務局より】ボックスです。一般薬理試験でみられた所見のうち、マウスで認められた自発運動量の減少についてはARfDのエンドポイントとしましたということに関して、先生方はいずれも同意いただいています。認められたのは5,000 mg/kgという非常に高い用量ですが、一方で、こちら5,000 mg/kgと高い用量ですが、ラットで認められた尿中電解質の変化と、マウスのペントバルビタール睡眠において認められた変化についてはARfDのエンドポイントとしないということで、こちら先生方は御同意いただいています。

先ほど説明いただいた範囲に関してはそんな感じですが、先生方、追加で何かコメント等はございますか。よろしいですか。

では、特にないようですので、先の説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、続けさせていただきます。

35ページ2行目からは亜急性毒性試験でございます。

3行目からラットの90日間亜急性毒性試験でございまして、こちら、○○よりコメントをいただいた部分がございまして、御紹介いたします。

机上配布資料1をお手元に御準備ください。

35ページの11行目から14行目にかけて、死亡動物1例を含む3,000 ppm投与群の雌3例において認められた所見を記載しております。こちらについて、表に記載されていない所見があります。投与の影響ということであれば記載すべきとコメントを頂戴いたしました。

こちらにつきましては、前版で御審議いただいた部分でもございますので、次回以降の修正とさせていただきますと思います。

評価書に戻っていただきまして、35ページ、表19でございましてけれども、こちらは所見の認められた時期について追記いたしました。

続きまして、36ページ2行目からはラット90日間亜急性試験②でございます。

こちらにつきましても、37ページの表21のほうに毒性所見の認められた時期につきまして追記いたしております。

この表21につきましても○○よりコメントいただいた部分がございまして、こちら机上配布資料1を併せて御覧いただければと思いますが、3,000 ppm投与群雄で認められました肝比重量増加につきまして1,000 ppm投与群から認められていますということ



でコメントを頂戴しております。

こちらにつきましても次回以降の版で検討する内容といたしまして、申し送り事項とさせていただきますと思います。

37ページ4行目の下の【事務局より】ボックスでございます。3,000 ppm投与群の雌雄で投与0～1週で認められました体重の変化量につきましてお伺いしているものでございます。こちら、統計学的に有意な低値が認められておりますが、有意差はないものの、摂餌量でも減少傾向が認められておまして、こちらについて摂餌忌避によるものと考えまして、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただきます。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意のコメントを頂戴しております。

続きまして、37ページ6行目からはイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。

こちらについては、軟便の認められました日を表22のほうに記載しております。

38ページ6行目からのマウスの28日間亜急性毒性試験につきましては追記した部分はありませんで、先生方からも御意見は頂戴しておりません。

38ページ19行目からはイヌの1年間慢性毒性試験でございます。

こちらは、表24のほうに毒性所見の認められた時期について追記しております。

39ページ2行目の【事務局より】ボックスでございますが、1,000 mg/kg体重/日投与群で認められました軟便につきまして、ARfDのエンドポイントとするかどうかにつきましてお伺いしておりました。

〇〇より、事務局案に同意します。

〇〇より、同じく同意しますとのコメントを頂戴しております。

〇〇からは、10、100 mg/kg体重/日投与群に関しては、投与前から出ている個体のももあり、明らかな用量相関もみられませんので、事務局判断に同意いたしますといただいております。

40ページ2行目からはラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございますが、こちらについて追記はございません。

また、21行目からマウスの18か月間発がん性試験でございますが、こちらについても追記した部分はありません。

41ページ18行目からは神経毒性試験でございます。こちらにつきましても先生方から特段御意見はいただいている状況でございます。

ここまで一度御議論いただいてよろしいでしょうか。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

それでは、35ページの90日間亜急性毒性試験（ラット）①から始めたいと思いますが、こちらは35ページの11行目からの「死亡動物1例を含む」という文章に色々所見が書いてあるのが表に記載されていなかったもので、コメントを出させていただきましたが、死亡

動物を含む特異な3例について記載しているものようですので、記載の仕方については、次回、再評価のときには考えてもらったほうがいいのかという気がしますが、今回は修正なしということでよろしいかと思えます。

先生方、よろしいですか。

先に進みたいと思いますが、36ページの90日間亜急性毒性試験（ラット）②です。こちらの所見のうち、雄の肝比重量増加については、抄録を見させてもらおうと、1,000 ppm、1つ下の用量から有意差があるようだったので、コメントさせていただきましたが、こちらでも次回検討いただくということでよろしいかと思えます。

こちらについて、事務局より体重増加抑制をARfDのエンドポイントとするかしないかということで、しませんでしたと事務局からコメントがありまして、摂餌量の減少が認められているということもありまして、先生方からはいずれもARfDのエンドポイントとはしなくてよろしいのではないかというコメントをいただきました。

よろしいかと思えますが、先生方、よろしいですか。何か追加でコメントがございましたら。特に大丈夫でしょうか。

その次、（3）90日間急性毒性試験（イヌ）、（4）28日間のマウスの試験については、特にコメント等はいただいております。

先に進まして、38ページからの1年間の慢性毒性試験（イヌ）ですが、こちらの最高用量1,000 mg/kgで認められた軟便について、投与1週目から認められているということで、ARfDのエンドポイントとするかしないかということで、事務局案としてはエンドポイントとしませんでしたということについて、ほかの用量でも軟便は1週目から散見されてということもありまして、先生方はいずれも事務局案に御同意いただいております。ということで、ARfDのエンドポイントとしないということでよろしいかと思えますが、こちらでも特に追加の御意見等はございませんよね。よろしいですか。

よろしいようですので、それ以降の試験、（2）2年間の慢性毒性/発がん性併合試験、18か月間のマウスの発がん性試験、神経毒性試験については、特に追記された部分もございませんし、先生方からもコメント等はいただいておりますが、今、もし何かあれば挙手いただきたいのですけれども、特によろしいでしょうか。

特に追加のコメント等はございませんようですので、ここまでの部分は現在の事務局案のとおりということで御同意いただいたということにさせていただきます。

では、先に進みたいと思います。生殖発生毒性の部分です。説明をお願いいたします。

○ ○○

承知いたしました。

42ページ12行目からは生殖発生毒性試験でございます。

13行目のラットの2世代繁殖試験につきましては、今回追記した部分はありませんで、コメントも頂戴していません。

また、43ページ12行目でございますが、ラットの発生毒性試験でございます。

こちら、44ページ14行目からの【事務局より】を御覧いただければと思います。

10 mg/kg体重/日以上投与群で認められた心室中隔欠損を主とする心疾患の異常につきまして、メカニズム試験において心室中隔欠損が単回経口投与で認められていること、また、これが母動物において検体投与の影響が認められていない用量であることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとするということで御提案しておりました。

また、30 mg/kg体重/日投与群で認められた胚・胎児死亡率の増加、腹当たり平均生存胎児数の減少、体重の低値、また、肩甲骨弯曲及び波状肋骨につきましても、単回投与により起こり得る影響と考えまして、先生方にお伺いしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案を支持する、同意するというコメントを頂戴しております。

続きまして、44ページ16行目からはウサギの発生毒性試験でございます。こちらは体重減少と摂餌量減少が認められておまして、ARfDのエンドポイントとするか否かについて先生方にお伺いしておりました。

45ページの4行目からの【事務局より】ボックスを御覧ください。

①につきましては、母動物で認められた体重増加抑制についてお伺いしておまして、こちらはARfDのエンドポイントとするということでお伺いしておりました。

また、②の摂餌量減少につきましては、こちらにつきましてもARfDのエンドポイントとするということで御検討いただいております。

〇〇より、①につきまして、同意いたします。表の数値を見てもそれら一連の減少をARfDのエンドポイントと考えていいと思います。また、②につきましては、同意いたします。①と同様、一連の減少がみられることが理由ですといただいております。

〇〇、〇〇から、いずれも事務案に同意します、支持しますとのコメントを頂戴しております。

遺伝毒性試験も続けさせていただきます。

今回、遺伝毒性試験に新たに追加された部分はありませんで、〇〇より、遺伝毒性部分に関しては追加データがないので、コメント等はありません。

また、〇〇より、特段コメントや修正点はありませんと頂戴しております。

ここまで一度御議論いただいでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験です。

2世代繁殖試験に関しては、特に先生方からコメントはいただいております。事務局からも特に質問もございません。

43ページの(2)発生毒性試験(ラット)の試験に関しましては、10 mg/kgで認められた心室中隔欠損と30 mg/kgで認められた胎児の死亡率等の所見について、ARfDのエ

ンドポイントとしましたということについて、先生方からいずれも御同意を得られていますので、ARfDのエンドポイントということでもよろしいかと思えます。

それから、次の(3)の発生毒性試験(ウサギ)ですが、こちらは用量が高いですが、3,000 mg/kgで認められた母動物の体重減少及び摂餌量減少の所見について、ARfDのエンドポイントとしましたという事務局からの説明について、先生方、いずれも御同意いただいております。ということで、ARfDのエンドポイントと考えてよろしいのかと思えますが、先生方、何か追加でコメント等はございますか。よろしいですか。

では、この部分についてはよろしいかと思えます。

遺伝毒性試験に関しては、特に追加の試験もございませんですし、先生方からも特にコメントはございませんということでありました。

先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

ということで、事務局案のとおりとさせていただきたいと思えます。

では、先に進みたいと思えます。今までだともっと前のほうにあった部分、独立した部分ですね。経皮投与や吸入ばく露など、経口以外の投与経路の試験についてです。説明をお願いいたします。

○ ○○

承知いたしました。

47ページ4行目からは経皮投与、吸入ばく露等の試験でございます。

5行目からは急性毒性試験(経皮投与及び吸入ばく露)でございますけれども、表33の表題につきまして、網かけ部分、経皮投与及び吸入ばく露という追記をさせていただいております。

48ページ4行目からは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験、また、12行目からはラットの21日間亜急性経皮毒性試験、22行目からは経皮投与による発生毒性試験でございます。こちらについては前版からの記載のとおりでございます。

49ページ4行目から、今回追加されました吸入ばく露による発生毒性試験でございます。こちらは吸入ばく露において発生毒性試験が実施されておりまして、結果といたしましては表35に記載のとおりとなっております。こちらは経口投与で認められた所見と同様の所見が認められているという結果でございました。

お戻りいただきまして、49ページの表34でございますけれども、フルミオキサジンの血中薬物動態学的パラメータにつきまして、吸入ばく露と経口投与で実施して比較した表でございます。

こちらにつきまして、○○よりコメントを頂戴しております。コメントといたしましては、50ページ一番上の部分を御覧いただければと思えます。

該当の試験を御紹介いたしますと、まず1つ目、評価書案25ページをお願いいたします。評価書案25ページの表10でございますけれども、C<sub>max</sub>につきまして、低用量1 mg/kg体重投与群ではC<sub>max</sub>が0.255、0.213 µg/g、また、高用量100 mg/kg体重投与群

では5.53、4.71 µg/gという結果でございました。

また、もう一つ同時に御覧いただきたい試験がございまして、29ページでございまして、今回、妊娠ラットにおきましても血液及び血漿中放射能濃度について検査されておりました、29ページの2行目からの記載にございますが、血液中の最大濃度といたしまして、最終投与6時間後に最大8.27 µg/mL、また、血漿中におきましては、最終投与8時間後に最大4.49 µg/mLというC<sub>max</sub>であったと記載されております。

先ほど御紹介しました2試験と併せまして、今回の49ページの(5)の試験を御覧いただきまして、〇〇のコメントを読み上げますが、上記資料からすると、C<sub>max</sub>は数µg/mLの結果と比較して、こちらの経口投与試験ではC<sub>max</sub>が随分低い値となっております。数字は抄録の資料どおりであることは確認しました。定量方法の違いによるものでしょうか。PBPKモデル解析ではこの値が再現できるよう設計されていますとコメントをいただいております。

このC<sub>max</sub>の値の違いにつきまして、リスク管理機関から回答を得ております。こちらは机上配布資料2でございまして。

回答でございまして、まず、催奇形性試験、資料No.8と書いてございまして、49ページの試験でございましてけれども、こちらは非標識体のフルミオキサジンを用いて実施したものであり、30 mg/kg/日で投与された母動物のC<sub>max</sub>は血漿中のフルミオキサジンそのものを定量したものです。一方、薬物動態試験では、<sup>14</sup>Cを標識したフルミオキサジンを投与して動態パラメータを算出しております。すなわち、資料I-5、ラットの体内動態試験に記載のC<sub>max</sub>及び資料I-12、こちらは妊娠ラットの体内動態試験に記載のC<sub>max</sub>はフルミオキサジンのみではなく、代謝物を含めた濃度を示しており、上記催奇形性試験のC<sub>max</sub>と比較して高い値となっておりますという回答でございました。

こちら、関連する抄録のページは机上配布資料2の2ページ以降に抜粋しております。

まず2ページでございましてけれども、49ページに記載の表34の表でございまして。

続きまして、3ページはラットの動物体内動態試験の血中濃度推移についての記載のページでございまして。C<sub>max</sub>、低用量、高用量の値につきまして、評価書に記載のとおりの数値を記載してございまして。

また、4ページ、5ページにつきましては代謝物同定・定量の試験結果でございまして。

まず、4ページは低用量の結果となっております、血液のT<sub>max</sub>、こちらは雄も雌も4時間後でございまして、こちらを見ていただきますと、フルミオキサジンは値としてはかなり小さくなってございまして、速やかに代謝されたものと考えられます。

5ページにつきましては高用量の結果でございまして。血液は、雄では16時間後、雌では8時間後にT<sub>max</sub>となっております、そちらの数値を見ていただければと思っておりますが、高用量におきましてもフルミオキサジンは速やかに代謝されておりました。

また、6ページをお願いいたします。

6ページ、7ページは妊娠ラットの結果を抜粋してございまして。

6 ページは妊娠ラットの結果でございまして、四角囲みの部分は評価書案に記載の数値でございまして。

7 ページにつきましては代謝物の試験結果でございまして、7 回投与後 7 時間の時点で、フルミオキサジンの濃度といたしましてはかなり小さな値となっていることが読み取れるかと思えます。

以上のとおり、リスク管理機関より考察が提出されております。

ここまでにつきまして御議論をお願いいたします。

○ ○○

説明ありがとうございました。

それでは、47 ページからの経皮投与、吸入ばく露等の試験についてですが、(1)、(2)、(3)、(4) までについては、特に先生方からコメントはいただいております。

今回、(5) の発生毒性試験に吸入ばく露で行われたラットの発生毒性試験が追加されていますが、この試験で血中薬物動態パラメータの測定、血中濃度の測定が行われているということで、こちらについて、○○から、前のほうで行われている試験と比較して、濃度、 $C_{max}$  が大分低い値となっているのはなぜですかという質問がされていて、今、事務局から説明があったとおり、机上配布資料 2 のとおりのことのようにですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

多分そうではないかなと思っておりましたので、いただいた資料で結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

実際にはかなり代謝されているものということで、動態試験のほうは代謝物も含めた濃度だったということです。

ということで、認められた所見そのものについては先生方から特にコメントはいただいておりますので、よろしいかと思えます。先生方から何か追加でございましてでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、よろしいかと思えますので、先に進みたいと思えます。

その他の試験ですが、この欄については非常にたくさんメカニズム解析のための試験がされていて、今回、一部追加試験なども提出されております。

事務局から説明をお願いいたします。

○ ○○

承知いたしました。

では、50 ページ 12 行目からはその他の試験でございまして。

まず、13 行目のラットの貧血発現検討試験につきましては、51 ページの 21 行目からの

【事務局より】ボックスを御覧ください。

こちらは3,000 ppm以上投与群でRBC、Hb等の減少が認められておりますが、投与開始2日後の検査では認められていないということから、ARfDのエンドポイントとしないという案とさせていただきます。〇〇、〇〇、〇〇より同意のコメントを頂戴しております。

続きまして、23行目から（2）貧血発現種間比較試験でございます。

こちらにつきましては、52ページの10行目からの【事務局より】ボックスを御覧ください。

ラット3,000 ppm投与群で投与開始1週に認められましたRBC、Hb、Htの減少、また網状赤血球数、赤芽球数等の増加につきまして、投与開始後1週の結果であることから、ARfD設定のエンドポイントとしないという案とさせていただきます。〇〇、〇〇、〇〇より同意のコメントを頂戴しております。

続きまして、55ページをお願いいたします。

55ページの7行目でございますけれども、＜種差についてのまとめ＞という項目がございます。

机上配布資料1を御覧いただければと思います。

こちらの＜種差についてのまとめ＞という表題につきまして、〇〇より、種差についてのまとめというのであれば、ウサギとラット以外の動物種に関しても記載すべきといただいております。

こちらにつきましては、次回以降の版において検討する項目とさせていただきたいと思っておりますので、よろしくをお願いいたします。

続きまして、55ページ27行目から今回追加されましたフルミオキサジン及び代謝物のProtox阻害試験（*in vitro*）でございます。

こちらにつきましては、〇〇よりコメントを頂戴しております。コメントは56ページの1行目から記載してございます。こちらは（10）の試験と（11）の試験で似たような試験が実施されているのですけれども、34行目、35行目に（11）の結果がありますけれども、この単位についてのコメントでございます。

〇〇より、（10）ではnmol/Lで表記されている。単位をいずれかにそろえて表記してはいかがでしょうかといただきました。

元の事務局案では $\mu\text{mol/L}$ で記載しておりましたが、単位をそろえる目的でnmol/Lと修正いたしました。

56ページ3行目からはラットの発生毒性臨界期検索試験でございます。

こちらにつきましては、15行目の【事務局より】を御覧ください。

400 mg/kg体重投与群で認められた胚・胎児死亡、胎児低体重及び心室中隔欠損につきまして、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfD設定のエンドポイントといたしました。

〇〇より、ARfD設定のエンドポイントとすることに同意いたします。

また、〇〇より、ラット発生毒性試験の30 mg/kg体重が、母体毒性がない用量にもかかわらず、胎児に心室中隔欠損などが発現したことが根拠であると考えますといただいております。

〇〇より、ARfD設定のエンドポイントとすることに同意いたします。なお、(12)、(13)、(14)の試験ですが、1用量(胎児への影響が確実な高用量を設定している)なので、81ページの表45-2、こちらは単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等の表になりますが、こちらで「無毒性量」や「最小毒性量で認められた」という表記が少し気になりますが、先例に従いますとコメントを頂戴いたしました。

こちらにつきましては、ほかの評価書も確認いたしまして、同様に1用量で実施された試験がある場合でも、無毒性量や最小毒性量で認められたという表記をしておりまして、前例に従いまして、今回は修正しないということをお願いできればと考えております。

続きまして、17行目からはラット及びウサギの発生毒性病理組織検討試験でございます。

こちらにつきましては、57ページ11行目からの【事務局より】ボックスを御覧ください。

こちらにつきましても、ラットの1,000 mg/kg体重投与群で認められた胚死亡につきまして、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfD設定のエンドポイントとする案とさせていただきます。

〇〇、〇〇、〇〇より御同意のコメントをいただいております。

続きまして、57ページ13行目からラットの発生毒性発現メカニズム試験でございます。

事務局よりお伺いしているのは58ページの7行目からの【事務局より】ボックスでございます。

400 mg/kg体重投与群で認められた胚・胎児死亡につきまして、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfD設定のエンドポイントといたしました。

〇〇、〇〇、〇〇より同意いたしますとのコメントを頂戴しております。

58ページ9行目からは胎児貧血誘発性検討試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

こちら、事務局より修正したい点が2点ございまして、1点目は16行目の所見の部分でございます。現在、「15 mg/kg体重/日以上投与群で胚・胎児に鉄沈着赤芽球率増加が」と書いてございますが、表37を御覧いただければと思いますけれども、認められているのは胚においてのみでございますので、「胎児」という表記を削除する修正をさせていただきたいと思っております。当日の修正となり大変申し訳ありませんが、よろしくお願いたします。

また、修正の2点目でございますけれども、表37、ページといたしましては59ページの一番上の部分でございますが、胎児の部分につきまして妊娠19日と記載してございましたが、こちらは妊娠20日の誤りでございましたので、20日に修正させていただきたいと



思います。

また、こちらの試験につきまして事務局からお伺いしているのが59ページの2行目からの【事務局より】ボックスでございます。

30 mg/kg体重投与群の胎児に認められた心室中隔欠損につきまして、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfD設定のエンドポイントといたしました。

1行目、心室中隔欠損の漢字を誤ってございましたので、〇〇より修正いただいております。

ARfDのエンドポイントとすることにつきましては、〇〇、〇〇、〇〇より御同意のコメントを頂戴しております。

59ページの3行目の下の部分の【事務局より】ボックスを御覧いただければと思いますけれども、表37の15 mg/kg体重/日以上投与の胎児の所見につきまして、網かけ部、〇〇よりコメントをいただいております。15 mg/kg体重/日投与群における心室中隔欠損の発現頻度4.5%は10.(2)の10 mg/kg群の発現頻度4.2%とほぼ同じなので、有意な差ではないが、10.(2)での判断と同様に影響としてもよいと思いますとコメントをいただいております。

こちら、下に【事務局より】で具体的な数値を書いております。

まず1つ目の表でございますが、今回の試験で認められた心室中隔欠損の割合を記載してございます。

また、表としては60ページにかかる形になってしまっていますが、10.(2)において認められたパーセンテージ、心室中隔欠損の割合、あと、背景値を一番右に記載してございます。

この試験におきましては、有意差が認められたものが30 mg/kg体重/日以上投与群ということでしたが、10.(2)におきましては、10 mgの結果が背景値の2.6%より高い4.2%認められたということで、こちらは10 mgの所見を毒性所見と取ったということでございます。

今回の59ページに記載の胎児貧血性誘発検討試験におきましては、背景値のデータが報告書にございませんで、有意差が認められたもののみ毒性影響として表に記載させていただいております。こちらについて御検討いただければと思います。

続きまして、60ページ15行目の(17)、27行目の(18)、61ページの(19)、(20)、(21)につきましては今回追加された試験でございます。

こちら、試験といたしましては、ヒト由来の細胞あるいはラット由来の細胞を用いまして、Proto-IXの蓄積、細胞増殖、ヘム合成に対する影響を調べた試験となっております。

(17)で用いられたのがヒトの赤血球細胞でございますが、Proto-IXの蓄積が認められ、細胞増殖及びヘム合成に対する影響はなかったという結果でございます。

(18)につきましては、ラットの赤血球系細胞を用いまして試験が実施されておりました。Proto-IXの蓄積が認められまして、また、ヘム合成が阻害されたという結果でござ

ございました。こちらにつきましても、細胞増殖については影響は認められなかったという結果でございました。

(19)、(20)、(21)の試験につきましては、フルミオキサジンと胎児貧血を誘発するとして知られているDHAを用いまして、これらの影響を比較するという試験でございます。フルミオキサジンの結果は(16)、(17)、(18)と同様でございます。

DHAに対する影響につきましては、ヒトの細胞、ラットの細胞を用いた両方の試験におきましてProto-IXの蓄積は認められず、ヘム合成の低下、細胞増殖阻害が認められたという結果でございました。

今回追加されました試験は以上となっております。

65ページをお願いいたします。

65ページ21行目から<胎児奇形の発生機序のまとめ>ということで、まとめの文章を記載しているところでございます。

こちら、事務局よりお問い合わせさせていただきましたのは、メカニズム試験が今回新たに提出されましたので、これらの内容から、こちらの22行目からの記載を見直す必要があるのかということで御検討いただいております。

〇〇からは、メカニズムの解明までには及んでいないようですので、試験が提出されたものの上記のままの記述でよろしいのではないのでしょうかといただいております。

〇〇からは、この記載でよいと考えますといただいております。

〇〇からは、今回新たに提出された試験の結果から、メカニズムの解明に至る進展はないように思いますと頂戴しております。

そのほか、コメントを頂戴した部分につきまして2点御紹介させていただきたいと思っております。

67ページを御覧ください。あわせて、机上配布資料1も御準備いただければと思っております。

67ページの1行目でございますけれども、妊娠ヒトの生理学的薬物動態モデルが開発されたという一文がございます。

こちらについて、〇〇より、高クリアランス化合物の場合、肝臓を一つのコンパートメントモデルで記述すると、肝アベイラビリティを過大評価することになる。また、*in vivo*と*in vitro*の補外係数が5になっているのはそのため？ といただいております。

また、68ページの1行目でございますけれども、1,000 mg/kg体重における吸収率(12%)とございます。この記載につきましては、ラットの吸収率(12%)とする修正案をいただいております。こちらにつきましては、②において異なるのは外挿したFaからラットの吸収率を使ったかなので、動物種を追記しましたと〇〇よりいただいております。

67ページの1行目と68ページの1行目の記載につきましては、次回以降の版で修正することとして申し送りたいと思っております。

メカニズム試験については以上でございます。御検討よろしくをお願いいたします。

○ ○○

説明ありがとうございました。

それでは、コメント若しくは事務局からの質問があった部分を中心に見ていきたいと思  
います。

まず初めに、(1)と(2)の貧血の試験ですが、こちらはいずれも事務局よりARfD  
のエンドポイントとはしませんでしたということに対して、先生方からよろしいのではな  
いかと御同意いただいております。投与1日とは断定できないというものですので、よろ  
しいかと思います。

少し飛びまして、(3)から(10)までについては、特に新しいものはございません。  
先生方からはコメントをいただけていませんが、僕のほうから、55ページの7行目から  
の<種差についてのまとめ>ということで、ここにウサギとラットのことしか書いていな  
かったので、イヌだとかサルだとか、試験自体が色々な試験で色々な動物種のものでされ  
ているので、「種差について」と書くなればほかの動物種も書いてくださいというコメント  
を出したのですが、先ほど説明があったように次回の申し送り事項ということでよろしい  
のではないかと思います。ほかの動物種を書くというか、このタイトル自体を単なる種  
差ではなくてラットとウサギの胎児影響の種差とか、それぐらい変えてもいい気はしたの  
ですけれども、よろしいかと思います。

(11)の試験です。こちらについて、(10)の試験と同じような試験で追加された試  
験で、単位の記載を合わせたほうがいいのではないかと○○から御指摘いただきまして、  
(10)に合わせた記載になっております。

○○、これでよろしいですね。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。では、このような形でよろしいかと思います。

(12)の試験から(13)、(14)の3つの試験について、ラットの胎児への影響につ  
いてARfDのエンドポイントとしましたと事務局からありまして、先生方はいずれもエン  
ドポイントとするということでもよろしいと御同意いただいております。

これらについて何か追加でコメント等がある先生がいたらお願いします。よろしいで  
すか。

ありがとうございます。では、これらの試験で認められた影響についてはARfDのエ  
ンドポイントとするということにさせていただきます。

それから、(15)の試験です。胎児貧血誘発性検討試験となっておりますが、これにつ  
いて、先ほど事務局から説明がありましたように、2か所ほど事務局から修正がありまし  
て、16行目の「胎児」という記載を削除、それから、表37の妊娠19日となっていたのが  
20日であったということで修正がありました。

30 mg/kgの胎児で認められた心室中隔欠損に関して、ARfDのエンドポイントとしたということについては、先生方いずれも御同意いただいております。

さらに、15 mg/kgにおいても、心室中隔欠損が有意差はないものの、59ページの下側に表がついています。4.5%、110分の5例認められているということで、これについては10.(2)の試験で認められている例数、パーセンテージとほぼ同等なので、影響としてもよいのではないかと〇〇からコメントをいただいておりますが、〇〇、追加の説明をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

私は、ここに書いてあるとおり、どちらの試験も用量に相関して発生頻度が増加しているようにみえましたので、メカニズム試験で検査項目が限られていて、心臓のみ検査している試験なので、NOAELの設定とかはしていないので、どういうふうに毒性を判断するのかはお任せしたいと思います。

以上です。

〇 〇〇

これは、ほかの先生方はどうですか。

〇〇、何か御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の御提案に私は同意いたします。60ページの一番上の表に背景値が出ておりまして、これが0~2.6%だった。こちらの検討試験においても、やはり15ミリは超えておりますよね。最初のきちんとしたラットの発生毒性試験で4.2%で、有意ではないけれども、影響としたということと同じ取扱いをするほうが適切だろうと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

報告書を見たときには気づかなかったのですが、お二人の先生の話聞いて、背景データがないということですが、やはりパーセンテージ的にも、例数もある程度ありますので、毒性所見として考えていいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、先生方いずれも、この15 mg/kgの110分の5例、4.5%は毒性影響とするべき

でしょうということですので、今、表37の中でマークが入っていますけれども、15 mg/kgの胎児のところは心室中隔欠損という形で、ARfDのエンドポイントは先ほど30で認められたとなっていました、この15がARfDのエンドポイントとなるということだと思います。

先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

では、事務局、そのようにお願いいたします。

続きまして、(16)以降は*in vitro*の試験です。ヘム合成及び細胞増殖への影響について、(17)から(21)までの試験が5本追加されています。ヒトの細胞を使ったり、ラットの細胞を使ったりという形で試験がされて、おおよそラットのほうが影響が出やすいのですよというようなことを証明したいという形で試験がされているものと思います。先生方からは特にコメント等はいただいております。

ずっと行きまして、65ページまで追加のメカニズム試験、もともとあったメカニズム試験もありますが、これらを基に<胎児奇形の発生機序のまとめ>という部分が、検証が不十分な点もあり、メカニズムの解明に至らなかったというのがもともとの記載ですが、これについて記載の見直しをしたほうがいいのかということについて、先生方からいずれもやはり解明には至っていないということで、記載の修正等は要らないのではないかと考えています。

先生方、よろしいですか。残念ながら、メカニズムを完全に説明するところまでは至っていないというような感じですかね。

ありがとうございます。

ということで、評価書自体の記載は今のままとしたいと思います。

その先、66ページからの(28)、67ページの(29)は生理学的薬物動態モデルの開発の試験の記載がありますが、67ページの1行目と68ページの1行目の部分について〇〇からいただいたコメントが机上配布資料1のほうにございますが、これらについては、次回、再評価の際に御検討いただくということで申し送りということですが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

ということです。

ということで、免疫毒性試験はまだ説明いただけていないのですが、それ以外の試験については、これで今、1つ、心室中隔欠損は用量変更ですが、それ以外は事務局案に御同意いただきました。

ということで、先の説明をお願いいたします。食品健康影響評価の部分を説明いただけて結構だと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

承知いたしました。

では、68ページの28日間免疫毒性試験につきましては、先生方からコメントは頂戴しておりません。

69ページ、食品健康影響評価でございます。

3行目から5行目につきまして、今回提出された試験の情報を追記いたしました。

その他、修正した点は語句の修正などがございます。

36行目から37行目にかけて、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等につきまして、表45に記載いたしました。

表45を御確認いただければと思います。

80ページのほうが表45-1でございまして、こちらは一般の集団に対するエンドポイントを記載してございます。

また、表45-2でございまして、こちらは妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する表でございます。

こちら、事務局から修正した点がございまして、発生毒性臨界期検索試験、発生毒性病理組織検討試験、発生毒性発現メカニズム試験につきまして、一番右の欄でございまして、それぞれ最小毒性量を記載してございましたが、こちらは無毒性量が設定できなかったということでバーにさせていただきたいと思っております。

もともとの事務局案でございまして、81ページの5行目の部分、最小毒性量は設定できなかったということで記載してございまして、こちら、○○より、表中にないようですとコメントを頂戴しておりました。こちらにつきましては、「無毒性量は設定できなかった」と修正させていただきたいと思っております。当日の修正となり恐縮でございしますが、よろしくお願いいたします。

また、先ほど御議論いただきました、ラットの胎児貧血誘発性検討試験につきましても、現在15と数字が入っておりますけれども、こちらもバーにさせていただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

続きまして、また事務局から修正させていただきたい点がございまして、72ページのEFSAの評価結果でございます。

EFSA（2020年）のARfDの結果でございまして、元の案では妊婦又は妊娠している可能性のある女性ということで記載してございましたが、こちらは人口の全体に対する値ということで誤記でございしますので、削除の修正をさせていただきたいと思っております。

お戻りいただきまして、70ページをお願いいたします。

7行目からARfDの設定に関する記載でございます。フルミオキサジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響につきまして、ラットを用いた発生毒性試験（経口投与）の無毒性量3 mg/kg体重/日が最小でございまして、認められた所見が母動物に毒性影響が認められない用量における胎児の心室中隔欠損等であったことから、妊婦又は妊

娠している可能性のある女性に対するARfDといたしまして、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重と設定。

また、13行目から一般の集団に対してでございますけれども、こちらは無毒性量のうち、最小値がウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量1,000 mg/kg体重/日でしたので、カットオフ値以上ということでARfDは設定する必要がないと判断したと記載してございます。

こちらにつきまして事務局よりお伺いしております、16行目の下の【事務局より】ボックスをお願いいたします。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきまして、ラットを用いた発生毒性試験において認められた胎児の心室中隔欠損等の心疾患系の異常をエンドポイントとして、安全係数を100とする案としてございます。こちら、メカニズム試験も実施されておりますので、ヒトへの外挿性等を勘案して追加の安全係数が必要かどうかということで御検討いただいております。

〇〇より、事務局案の安全係数100でよろしいと思いますが、その他の懸念要因を見落としていないかも含め、委員の先生方の御意見もいただければと思いますといただいております。

〇〇からは、追加の係数は必要ないと考えますが、座長の御判断に従いますといただいております。

〇〇のコメントでございますが、個人的に最も気になる点は、ラットのみですが、母動物に影響のない用量で胎児に奇形がみられることです。メカニズムが十分に分かっていないので、ヒトに外挿可能か、又は重篤かの判断はとても難しいですといただいております。

〇〇からは、食品健康影響評価について修正意見はありませんといただいております。

こちらにつきまして御検討いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

その他の試験の一番最後についておりました28日間免疫毒性試験については以前からあったもので、特にコメントはいただいておりますので、よろしいかと思います。

食品健康影響評価の部分ですが、69ページから70ページの6行目までのADIの記載については、用語の修正だとか、「第2版の改訂に当たっては」といった文章の追加がございましたが、基本的に前版と同じで、先生方からも特にコメントはいただいております。

今日、特に議論していただきたいのは、ARfDの設定について、この剤は親動物というか普通の動物については急性毒性はあまり強いものではなくて、一般の集団については設定は必要ないのではないかと。一方で、発生毒性試験で母動物に影響が認められない用量で、先ほどもありましたが、心室中隔欠損等が認められているということで、こちらが妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対してのARfDの根拠になるのではないかとという事務局案になっています。

このこと自体はよろしいですか。一般向けのARfDは設定しなくていいのではないかと  
いう部分は、毒性関係の先生方、御同意いただけますか。

ありがとうございます。

妊娠している人たちへのARfDについて母動物で影響が認められない用量での影響につ  
いて追加の安全係数が必要かどうかという質問が事務局からございまして、先生方はいず  
れもなくともよろしいのではないですかという回答だと思いますが、コメントをいただき  
たいと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

普通に考えたらというか、100のままでいいのではないかというのは基本的な考えなの  
ですけれども、何か重大な点を見逃していたりするとそうでもないのかなというちょっと  
した懸念があって、そういった心配をここには書いたのですが、基本的には事務局の安全  
係数100でいいという考えです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは単回投与でも当然生じ得るVSDですから、妊婦さんあるいは妊娠している可能  
性のある人たちに対するARfDとして設けるべきです。

なおかつ、親動物の無毒性量が、これは本試験で言いますと、30 mg/kg体重で、胎児  
に対する無毒性量が3ミリと10分の1なのです。通常ですと親動物に何らかの影響が出る  
ような用量が分かっていて、その用量か、あるいはそれ以上で胎児に影響が出るという場  
合にはリスク管理がしやすいのですが、この剤についてはそういうことではなくて、親動  
物に影響が出る用量よりも10分の1の用量から出るようなことになっているということ  
で、通常の方法でいくと妊婦対象のARfDを設けなくてはいけないということになりま  
す。出てきている内容も単回投与で十分発現し得る所見であります。

ただし、追加の係数が必要かどうかということになっては考えなければいけません。と  
いうのは、これまでも安全係数の考え方として、種差による10倍の10と、それから、個  
体差を勘案した10を合わせて安全係数100を設けるということで、これは世界中のリスク  
機関が合意している考え方でありまして、さらにそこに追加の係数をかける場合には何か特  
殊なファクターが必要になりますが、この剤の場合を考えると、特殊なファクターがある  
のか、そんな懸念があるのかということを考えてときに、あまり見当たらないのです。で  
すから、私は追加のケースは必要ないと考えておりますけれども、ただ、これは生殖発生  
毒性しか知らない専門家としての考え方ですので、広く毒性全般あるいは薬物代謝の先生



方の御意見を聞きながら総合的に決めていくのがよろしいのではなかろうかと思いますが、生殖の専門家としては不要と考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

直接関係ないかもしれないのですが、49ページの12の（5）は吸入ばく露による発生毒性試験が行われていまして、そこでは一般的に発生毒性試験では検査していない母動物の血液学的検査を実施していきまして、網状赤血球数の増加を毒性と取って、NOAELが胎児と同じ量になっています。

私の予測なのですが、ほかの通常の発生毒性試験でも母動物に貧血の症状があるのではないかと思います。今回は血液学的検査はしていないので、母動物には影響のない用量となっていますが、貧血の可能性を考えると、追加の安全係数は必要ないのかなと思っていますところでは。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですが、一般毒性の先生方、もし何かコメントがございましたらと思うのですが、いかがですか。

○○。

○○○

○○です。

生殖毒性の先生方の御説明を聞いて納得できました。私のほうから追加は特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

私もこれまでの議論を聞いていると、特に追加の安全係数は必要ないと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

僕も特に追加は要らないのではないかなと。

あと、発生毒性試験の無毒性量は3 mg/kgですが、先ほどちょっと議論があったように、

10 mg/kgでの心室中隔欠損の発生率というのは有意差があるものではなくて、背景値は超えているとはいえ、非常に低い値だったと僕は感じましたので、今の通常の安全係数100で十分に安全を確保できるのではないかと僕自身は思いました。

先生方、それ以外の部分も色々含めて、御同意いただけますでしょうか。

(「同意」の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、御同意いただきましたので、ARfDに関しての安全係数は通常の100ということで、追加の安全係数は必要なしということにさせていただきたいと思います。

大体一通りですね。

81ページの表45-2については先ほど事務局から何点か修正がありましたが、先生方、よろしいですね。特に追加のコメントはございませんよね。

○ ○○

事務局です。

結論いただいた後で申し訳ないのですが、表45-2なのですが、先ほどの試験のところの御判断で胎児貧血誘発性検討試験の最小用量の15でも心室中隔欠損があるということで、無毒性量が設定できていないという状態になるのですが、心室中隔欠損に関する無毒性量としては、発生毒性試験の10では出ているけれども、3で無毒性量が取れているということで、3ということで問題ないことだけ念のため御確認いただいてもよろしいですか。

○ ○○

そういうことで、先生方、よろしいでしょうか。

(「同意」の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。先生方は御同意です。ほぼ再現性のある結果だと思いますから、3で無毒性量が取れたものと判断されます。

ということで、結論させていただきたいと思いますが、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

では、ないようですので、本日の審議を踏まえ、フルミオキサジ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年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1.8 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI.018 mg/kg体重/日。

また、一般の集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量、又は最小毒性量のうちの最小値はカットオフ値である500 mg/kg体重以上であったことから、設定する必要がない。一方で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量3 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD0.03 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した。

それでは、今後の進め方について事務局から説明をお願いいたします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

評価書案ですけれども、事務局のほうで修正をさせていただくということで、先生方にもう一度お送りする必要はございますか。

○ ○○

大きな変更はなかったので、先ほどのその他の試験の表の修正も議論のとおり修正いただければよろしいかと思えます。

○ ○○

承知しました。

それでは、事務局のほうで修正しまして、何かございましたら座長に御相談させていただければと思えます。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、修正の上、食品安全委員会に報告する予定となっております。よろしくをお願いいたします。

○ ○○

では、その他ですが、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、日程でございます。

本調査会につきましては、次回は8月31日水曜日となります。本日、本剤の御審議を終えていただきましたので、次回、8月4日も御予定いただいていたところでございますが、8月4日はお休みさせていただきます。次回は8月31日水曜日となりますので、ど

うぞよろしく願いいたします。事務局からは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

先生方から何かございますでしょうか。特によろしいですか。

円滑な御議論に御協力いただきましたので、次回8月4日はお休みということですので、さらに次回の8月31日によろしく願いいたします。

それでは、本日の調査会はこれにて終了とさせていただきます。ありがとうございました。

以上