

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 27 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年6月13日（木） 14：00～17：25

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（フェニトロチオン、キノクラミン）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）

西川座長、長野副座長、川口専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、
根本専門委員、森田専門委員、山手専門委員、與語専門委員、赤池専門委員

（専門参考人）

中塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
河野技術参与、進藤技術参与、南係長、木村専門職、丸野専門職、齊藤係長、
大田係員

5. 配布資料

- 資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料 2 フェニトロチオン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 キノクラミン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 27 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日はお足元の悪い中、御出席いただきまましてありがとうございます。

内閣府におきましては、5 月 1 日よりクールビズということで、軽装での業務を実施し

ております。御理解、御協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生 9 名に御出席いただいております。また、本日の審議に際しまして、コリンエステラーゼの関係がございますので、評価第一部会の赤池先生にも御出席いただいております。加えて、専門参考人として中塚先生にも御出席いただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が御出席でございます。

冒頭でございますが、人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。6 月 10 日付でございますが、農薬班、また 1 人増強していただきまして、丸野専門職が着任しております。後ろにおりますので、御紹介いたします。

○ 丸野専門職

評価専門職を拝命いたしました丸野と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を西川先生、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（フェニトロチオン、キノクラミン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして昨日現在での農薬専門調査会の審議状況の一覧、資料 2 は本日御審議いただきます農薬評価書「フェニトロチオン（案）」、資料 3 は同じく農薬評価書「キノクラミン（案）」、資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

なお、農薬専門調査会は通例 1 回の調査会で 1 剤の御審議をお願いしているところでございますが、本日、両剤ともコメント返しのため、2 剤の評価書を御用意させていただきました。あらかじめ御了承ください。

事務局から以上でございます。

○ 西川座長

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」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。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します先生方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

げます。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただいております確認書をあらかじめ事務局で確認させていただきましたが、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先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 西川座長

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「フェニトロチオン」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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山課長補佐

資料 2 に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですが、評価書（案）の資料 2 の 4 ページを御覧いただければと思います。本剤につきましては、2010 年 9 月、魚介類の基準値の設定につきまして、厚生労働大臣から評価の要請がございました。その後、2011 年 11 月に本部会で 1 回目の審議をいただきました。その際に ADI を設定いただいたのですけれども、確認事項が何点か出されてきて、その確認事項の確認をしてから幹事会にというふうに御審議いただいたところで。その回答が出てくる間に、2012 年ですけれども、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準値設定に関する評価依頼がまた厚生労働省からございまして、その後、2012 年 3 月には農林水産省大臣から、飼料中の基準値設定に関する評価依頼がありました。その後、2013 年 5 月に要求事項に対する回答が出てまいりましたので、今日の御審議をお願いする次第でございます。

ですので、今回は要求事項に対する回答を御確認いただきますとともに、2012 年に追加の評価要請がされた際に追加提出された資料がございます。具体的には、海外評価資料と、あと動物薬にも本剤は使われますので、動物薬の承認申請に関する資料も追加されてきて、評価書案に入っていなかったものについては、今回追記させていただいておりますので、そちらの御確認もお願いしたいと思います。

中身について説明させていただきます。

まず、10 ページをちらっと御覧いただきまして、こちらは有機リン剤でございます。

動物体内運命試験でございます。こちらは審議済みの部分でございますが、分布で 12 ページから 13 ページの表、こちら、根本先生から数字の御修正をいただいております。

ほかにも数字の修正などいただいているところがございますので、御説明させていただきながら進めさせていただければと思います。

まずは 14 ページの表 3 を、反復経口投与の雄の尿の数字を修正いただいております。

ずっと飛びまして、17 ページ 6 行目、マウスの系統、Swiss マウスとわかっておりま

すので、「系統不明」というのを削除いただきました。

また、18 ページ、6 行目から 8 行目にかけて結論のところも記載の修正をいただいております。

18 ページの 12 行目からの試験は、前回御審議の際には簡単に記載をしていたのですが、今回、JMPR の評価書が追加提出されたことによりまして、そこで少し詳しい情報がとれましたので、修正と追記をさせていただいております。ヤギの試験で、乳汁中では最大 0.012 µg/g 検出されたというような結果です。主要代謝物としては代謝物 C、K などが認められております。こちら先生に修文いただいております。

おめくりいただいて、19 ページです。こちら JMPR の評価書に記載のあったものを追記させていただいております。

まず、ニワトリとウズラの試験で、カプセル経口投与で試験が実施されております。主要代謝物としましては、まずニワトリなのですが、排泄物でも卵でも、G 及び Gb が代謝物として認められております。ウズラのほうでは、排泄物中の主要代謝物として G、Gb など認められているという結果です。

また、19 ページから酵素に対する影響ということで、(3) と (4) というふうに、こちら JMPR の評価書から書いたものでございます。こちらは、まず (3) のほうは、261 mg/kg の投与で肝臓及び精巣のシトクロム P450 活性の低下が生じて、結果として血清テストステロンの濃度が正常の 25% に減少したが、5 日後までに回復したというもの。

(4) のほうですが、こちらは 14.5 mg/kg の投与で血漿コルチコステロン及びグルコース濃度がそれぞれ 2.5 倍及び 30% となって、2 週間後までに副腎重量が 1.35 倍に増加したけれども、一過性の変化であったというようなものでございます。

こちら、先ほど山添先生から御意見をいただきまして、この代謝の畜産物の後ろに書くのはとても据わりが悪いということで、その他試験、後ろのほうに 14 として、通常、メカニズム試験などが出てきたときに記載する場所があるのですが、そちらに移してはどうかという御意見をいただいたところでして、そちらのほうも並びもよろしいかと思っておりますので、移動させていただければと考えているところでございます。御確認いただければと思います。

一旦ここで切って。

○ 西川座長

そうですね。最後のところで、19 ページ、20 ページの (3)、(4) をその他の試験に持ってくるということですね。わかりました。

それでは、動物体内運命試験について、追加試験を含めて幾つかコメントをいただいております。根本先生、玉井先生、修正は適切になされていますでしょうか。

○ 根本専門委員

1 か所だけ。13 ページの表の中の反復投与のところで、肝臓の訂正值が 0.0033 ですね。

○ 西川座長

肝臓のところですね。0.0033 ですね。ありがとうございます。

ほかに、よろしいでしょうか。

どうぞ、玉井先生。

○ 玉井専門委員

すみません、ちょっとあらかじめ連絡をしなかったのですが、マイナーなことなのではけれども、11 ページの表 1 なのではけれども、本当にマイナーですみませんけれども、表 1 の一番下の AUC の「h」は「hr」のほうがいいでしょうということと、実はこれ、抄録見ると、単位が $\mu\text{g/g}$ というのと $\mu\text{g/mL}$ というの、2 つあるのですよね。だからこれは、基本的には同じなのではけれども、抄録がおかしいのか、あるいはこれ、場合によっては単位を 2 つ書いておくべきではないかと。それは同じことが、16 ページの表 5 でも同じようなことがありますので。いかがでしょうね。

○ 横山課長補佐

抄録の記載を確認して、表に反映するようにいたします。

○ 玉井専門委員

お願いします。

○ 西川座長

そのようにお願いします。

ほかにはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは続きまして、植物体内運命試験から一般薬理試験の前までお願いします。

○ 横山課長補佐

植物体内運命試験につきましても審議済みなのですが、一部、與語先生から確認事項をいただいております。事務局のほうから確認した結果を【事務局より】で記載させていただいているところでございます。簡単に御説明させていただき、その点を御確認いただきながら御覧いただければと思います。

まず、水稻の試験ですけれども、代謝物の修正をしたのと、参照番号を修正しました。あと、20 ページの 28 行目からですけれども、植物の代謝経路、主要代謝経路については、まとめられる場合にはまとめて 1 つの記載にするようにというふうに幹事会のほうでいつも御意見をいただきますので、一番後ろにまとめさせていただきました。

次に、21 ページのトマトの試験になりますけれども、こちらも参照番号の修正などしております。あと、こちらの網かけの部分につきましては、【事務局より】で説明させていただいております。御確認いただければと思います。

23 ページのぶどうの試験です。こちらにつきまして、網かけのところの 25.9%という数字の出どころなのではけれども、安全性の考察にはこの数字がございまして、抄録の本文にはこの数字そのものはなかったのですけれども、表に出てくる 2 つの数字を事務局で合計して出させていただきました。

24 ページの 13 行目から 16 行目に、植物代謝のまとめとして代謝経路を記載させてい

ただきました。

続いて、環境中の土壌中運命試験になります。

25 ページの好氣的土壌ですが、この未知極性化合物は、抄録中の「その他」に該当するものでございます。あと、参照番号も修正しております。

26 ページの (2)、土壌表面における光分解というのは、前回審議時の抄録から記載があったのですが、評価書には記載されていなかった試験でございまして、今回追記させていただきました。内容としましては、半減期が 1 日で、光照射による主要分解物が G という結果になっております。書きぶりについて、與語先生に御修正いただいております。

水中運命試験ですけれども、28 ページに修正をいただいております。

28 ページの 19 行目からの水中光分解試験①ですけれども、こちらの投与濃度が抄録で少しわかりにくくなっておりまして、確認をしました。蒸留水だけ 1 mg/L と 10 mg/L で試験をされていて、ほかの緩衝液については全て 10 mg/L で試験されていることが確認できましたので、そのように修正をさせていただきました。

あと、この試験ですけれども、29 ページ、與語先生に 8 行目の網かけのところ、3%以上の値があるということで御指摘いただきまして、「4%」に修正しております。

29 ページの表 17 ですけれども、先ほど御説明させていただいたとおり、この表に出てきている数値自体は全て投与量が 10 mg/L の数字ということが確認できましたので、脚注を修正させていただいております。

30 ページになりますが、こちらでも與語先生からの御指摘を踏まえて、数字のほうを再計算して、表 18 を修正させていただいております。

31 ページにまいりまして、土壌残留試験は審議済みで、特にございません。

作物残留試験も特にございません。

あと、乳汁移行試験としまして、20 行目の網かけの試験が追加されました。これは、飼料の評価依頼に際して追加提出された試験成績になります。こちらは、ホルスタイン乳牛に混餌投与された試験でございます。いずれの飼料からもフェニトロチオンが検出されなかったという結果になっております。

32 ページの 28 行目から、こちらでも畜産物残留試験、JMPR の評価書から拾ったものです。この試験は、牧草地にフェニトロチオンを散布して、そこに放牧したという試験になっております。散布 1 日後の筋肉ですとか脂肪中には残留が認められているのですが、7 日後には 0.001 µg/g 未満となったという結果でございまして、用量を上げた 0.375 でも同様の結果が得られております。

33 ページのウシの試験も、牧草地にフェニトロチオンを散布して放牧して実施された試験でございます。こちらでも、肉及び脂肪中の残留量が 0.01 µg/g という結果になっております。

すみません、13 行目の「mg/g」というのが脂肪中の量ですね。ちょっと桁が違うよう

な感じがしますので、今確認します。

あと、8 行目の「ウシ」という記載ですけれども、「calves」という原文になっておりますので、これは「子ウシ」が正しいですかね。修正させていただければと思います。

16 行目から、泌乳牛の試験です。こちらは乳汁中に代謝物 C が 0.001~0.005 µg/g 認められたという結果になっております。尿・糞中の主要代謝物も C という結果です。

32 行目からも泌乳牛の試験になります。これは混餌投与で実施されております。クリーム中でフェニトロチオンと代謝物 C がそれぞれ 0.01 及び 0.04 µg/g 認められたという結果になっております。

12 行目からの試験でも、フェニトロチオンと代謝物 C が乳汁中に認められております。

19 行目からの試験も混餌で実施されておまして、代謝物 C が乳汁中、尿中、糞中にそれぞれ認められ、量が確認されているという試験です。

ニワトリの試験が 28 行目からになります。こちらでは、代謝物 B ですかパラニトロクレゾールの残留量が定量されておまして、定量限界以下、卵のほうでは残留は認められなかったという結果になっております。

35 ページになります。(4) の魚介類の最大推定残留量、(5) の推定摂取量は審議済みとなっています。

ここまで、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

畜産物残留試験の追加を含めて、與語先生から幾つかコメントが出ております。修正は適切になされていますでしょうか。與語先生、お願いします。

○ 與語専門委員

全て適切に修正されていると思います。

それで、コメントは 2 つだけで、一つは、先ほどおっしゃっていた植物の代謝経路を最後にまとめたというのは、これは水稻とトマトとぶどうあるのですが、いずれも同じような代謝経路ですので、まとめることは一向に構わないと思います。

1 つ質問なのですが、23 ページの一番下のほうの事務局からの説明がある、抄録の 559 ページにある表で、アセトニトリル抽出液とメタノール抽出液ということなのですが、この一番上にある NMC 抱合体の 1 というのが、同じ抱合体というふうに捉えて合算したという理解でよろしいですかね。

○ 横山課長補佐

はい、そうです。

○ 與語専門委員

そういう理解であれば、それで結構です。

ほかは適切に修文されておると思いますし、先ほど単位のこと等あったみたいなので、そこだけは後で御確認、お願いをします。

○ 堀部課長補佐

「mg/kg」ですので、「μg/g」、「m」ではなくて「μ」です。すみません、直します。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは続きまして、一般薬理から刺激性・感作性についてはほとんどコメントがないので、若干の微修正ですね、41 ページにのみですので、亜急性毒性試験について説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

では、43 ページのラットの 6 カ月の試験からお願いします。

こちらは、44 ページに要求事項の内容が書いてございまして、体重についての抄録と報告書の記載に整合がとれていないということで、確認をしました。確認の結果、この雌の 150 ppm で体重増加抑制が認められたという点が確認できました。ですので、この表 27 については修正がないということで整理させていただいております。御確認ください。

44 ページの 4 行目からの網かけの試験です。こちらは JMPR に記載のあった試験結果を記載しました。

脚注に理由を記載しましたとおり、投与期間中に各群 4 匹ずつをと殺して試験を実施しているというようなプロトコルで、一般的なものと違うということ、雄だけの試験ということですので、参考資料として記載させていただきました。

45 ページをおめくりいただきまして、最低用量の 2.5 mg/kg 体重/day でも、脳コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

45 ページの 2 行目からの試験も、同様に通常のプロトコルでない試験なのですが、JMPR のほうの評価書に記載がございましたので、追記させていただきました。こちらは、評価書の記載で、32 ppm 以上で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が 20% 以上認められているという数字が確認できましたので、NOAEL の設定にも関係のないということもありまして、確認できたままの数字を記載させていただいております。

46 ページの 11 行目からの (5) の試験です。これは動物用医薬品の資料から追記したものでございます、経皮投与で実施された試験です。最高用量の 500 mg/kg に関しましては、投与期間は 9 日間で実施されております。500 mg/kg の投与群では、嗜眠ですとか軟便、下痢、肛門性器部分の汚れが認められております。全身状態の悪化が認められたので、投与開始 10 日後までに全ての動物がと殺されております。また、250 mg/kg 体重/day 以上の投与群の雌雄で赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量として、雌雄とも 50 mg/kg というふうにまとめさせていただいております。

46 ページの (6) は吸入の試験です。

おめくりいただきまして 47 ページ、この所見の表なのですが、雌の 0.062 mg/L のところの肝細胞空胞変性について、統計学的検定を行うことという要求事項でし

た。

抄録を御覧いただいたほうがわかりやすいと思うのですが、厚いほうの抄録、229 ページになります。上のほうに表がございまして、これが所見になります。右のほうに雌と書いてあるのですが、対照群が 10 例に対して所見が 0。溶媒対照が 9 例の動物に対して 3 例出ています。15 で 2 例、62 で 7 例で、この有意差というのが対照群に対するもので、溶媒対照についてはつかなかったという回答が出ております。この所見の扱いについて、このまま記載しておいてよろしいものか、御確認いただければと思います。

47 ページの (7) については特にございませんでした。

48 ページ、亜急性神経毒性試験ですが、こちらは最近の記載ぶりに合わせまして、「亜急性神経毒性に対する無毒性量」という記載整備をさせていただきました。12 行目ですね。

そして、所見についてなのですが、17 行目からのボックスの中ですが、確認事項がございまして、抄録中の握力の低下についての記載で、前肢握力か後肢握力か、ちょっとわからないというのがあって確認したところ、前後肢握力の低下があるということが確認できました。雌の 200 ppm、こちらの記載はそのままとなります。

48 ページの下から、(9) の試験は特にございません。

49 ページをおめくりいただいて、(10)、(11) の代謝物の試験についても特にございませんでした。

亜急性は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それではまず、順番にいきます。43 ページの 6 カ月のラットの試験について、川口先生から資料要求事項が出ていまして、回答は、問題がないということになっています。川口先生、補足ありますか。

○ 川口専門委員

いえ、特にありません。

○ 西川座長

それから、44 ページの、これは追加試験ですが、特にコメントは出ていないようですが、この腎カルボキシエステラーゼというのは、これはあまり聞いたことはないのですが、どのような意味があるのでしょうか。すみません、単純な疑問ですので、もしわかれば、後で教えていただければと思います。

それから、45 ページの (3) ラットの 90 日試験ですが、これは参考資料としています。その理由は、雄だけを用いているとかという理由からです。これについては、雄ですけれども、一番低い用量の 32 ppm から赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害があるということで、これはこれでいいと思うのですが、長野先生からは同意するという意見が出ております。

川口先生は、何か補足ございますか。

○ 川口専門委員

海外評価資料の、何もタイトルがついていないファイルのところの 12 ページに……

○ 横山課長補佐

タブ 78 の試験ですね。タブ 78 の JMPR の評価書でよろしいでしょうか。

○ 川口専門委員

45 ページ 10 行目のコメントのところですが、そうです、78 ですね。テーブル 3 があるのですけれども、その上のほうの記載ぶりを見てみると、最後の段落の 3 行目なのですけれども、Activity was inhibited by >20% at doses ≥ 63 ppm となっているのですが、テーブルでは 32 ppm という記載なのですよね。これは多分、上のほうの文章が間違っているのかなと。そこだけです。

○ 堀部課長補佐

多分、本文中は 20% のところに等号がついていないのですね。不等号で 20% を超えているという意味で、表は 20% ジャストなので、多分イコールをつけずに書き分けたのではないかと思います。農薬専門調査会は 20% 以上で影響ととるのでイコールもつくのですけれども、ここは多分、等号がついているのとついていないのとでわざわざ書き分けているのではないのでしょうか。

○ 川口専門委員

細かいところで、わかりました。納得しました。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけいいですか。その表 29 の中なのですけれども、すみません、500 ppm と 250 ppm 以上のところに筋の攣縮と流涙がダブっておりますので、250 以上、両方の群で出ておりますので、500 の筋の攣縮と流涙を削除させてください。

○ 西川座長

ありがとうございます。そのようにお願いします。

1 つ確認したいのですけれども、これは、用量は ppm で書いてあるのですが、mg/kg に換算する必要はなかったですか。

○ 堀部課長補佐

評価書中では ppm 表記だけになっていて、mg/kg の換算になっていないのですね。もしもこれ必要であれば、コンバージョンテーブルから算出することは可能ではございますが、参考資料なので、どこまでやるかと思って、事務局はあえてそこまでの作業を行わなかったのですが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

はい、わかりました。低い用量でも結構、他の試験に比べると高いほうですよ。

○ 堀部課長補佐

そうですね。念のために確認いたしますけれども、そんな ADI に影響するような低い

用量にはならないと思います。

○ 西川座長

そうですね、わかりました。

次に、(4)のウサギの6カ月試験は、特に審議済みでコメントもないわけで、飛ばします。

それから、(5)のウサギの経皮試験について、これは追加された試験です。特にコメントは出ておりませんので、御意見なければ、これも事務局案のとおりとしたいと思います。いかがですか。

よろしいですね。

それでは、(6)の28日間のラット吸入試験について。これは、47ページで肝細胞の空胞変性について、私のほうから資料要求事項を出したということになっていますけれども、結論として、雌では対照群に対して有意差を認めたが、溶媒対照群とは有意差がなかったということで、長野先生、この点について、いかがですか。

○ 長野副座長

先ほどの説明の中の資料の、この抄録の229ページのデータですが、雌のほうにつきましては、溶媒対照群が9分の3で、62 mg 群が10分の7ということで、有意差が溶媒対照群との間にありません。溶媒としてはケロシンとキシレンの混合溶媒を使っていますので、有意差がないということで、影響なしと考えていいと思っております。

○ 西川座長

今の御説明は、一番高い用量についてということなのでしょうか。

○ 長野副座長

そうです。

○ 西川座長

ちょっと待ってください。そうか、3と7で有意差がないということですね。

○ 長野副座長

そうです。

○ 西川座長

わかりました。したがって、無処置対照群よりも溶媒対照群との比較がより重要であるという観点からすれば、この所見は有意なものではないという取り扱いをしたいと思いますが、いかがでしょうか。いいですか。

では、この表28の肝細胞空胞変性というのは削除ということでお願いします。

それから、(7)について。これは記載整備だけですから飛ばします。

(8)90日間の亜急性神経毒性試験についてです。これは川口先生から指摘があって、回答では、そのとおりに修正したということです。よろしいですね。

それからあとは、(9)から(11)までの試験については特にコメントがついておりませんので、特に御意見等なければ、審議済みでもありますし、このままとさせていただきます。

ます。

それでは続きまして、慢性毒性試験、発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほどの 32 mg が換算したらどれぐらいになるかということなのですが、ラットの週齢がわからないので、換算係数としてオールドラットの数字を使うべきなのか、ヤングラットの数字を使うべきなのかという議論は残りますけれども、シビアな係数をとるオールドラットで計算をしても 1.6 mg でした。

○ 西川座長

先ほどの 43 ページにある (1) で 30 ppm というのがありますので、それに近い数字だと、2 前後であると思われるので、特に換算は必要ないかなと。

○ 堀部課長補佐

はい。換算でも 1.6 mg でするので、かなり高いところだということは確認できました。すみません。

○ 西川座長

それでは、慢性毒性/発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

50 ページから、お願いします。

11 の (1) の試験です。こちらは、前回御審議時に試験の詳細が不明であることから、参考資料とされた試験です。参考資料ですので、15 行目、16 行目の無毒性量についての記載を今回削除させていただきました。

次のイヌの試験については、審議済みですが、(3) の試験と少し関係してきます。投与用量が 30、100、200 ppm となりまして、51 ページ御覧いただければと思うのですが、けれども、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が 100 で認められておりますが、30 では認められていないという結果が得られております。

51 ページの (3) のイヌの 1 年の試験です。こちらは、前回御審議いただいた際に、雄のコリンエステラーゼ活性阻害、赤血球についてなのですが、50 ppm で影響ありと判断いただきまして、雄については無毒性量 10 ppm で 0.33 mg/kg、雌は 50 ppm でも影響なしで、無毒性量は 1.59 と判断いただいたものです。今のところ、この 0.33 というのが一番小さな NOAEL になっておりまして、前回審議時に ADI の設定根拠とされた数字がこの値になります。

この値について少し整理がなされまして、全体的に今回の回答、要求事項の回答で、ラットの併合試験のコリンエステラーゼ活性阻害に対して統計検定が実施されるなど、少し整理がされました。少し説明させていただければと思うのですが、こちらの水色の薄い「フェニトロチオンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について」を御覧いただくとわかりやすいかと思うのですが、それと、この薄いファイルの一番後ろの「別添」と書いてある青いタブのところですね。こちらに、イヌのフェニトロチオンの ADI

についてという説明なのですけれども、イヌに対する影響についてという説明がついてきております。1 枚目が要約的なもので、2 枚目、3 枚目、4 枚目に少し詳しい情報が載っています。

それとあと、抄録のほうも御参照いただければと思うのですが、抄録の該当ページが 315 ページになります。

まず、抄録の 315 ページの表を御覧いただければと思うのですけれども、雄の赤血球のコリンエステラーゼ 50 ppm の欄を御覧いただきますと、投与 8 週に 65%で、その後 70%台が続いて、投与終了時の 52 週で 81%で、8 週、26 週、39 週に有意な低下ということで、有意差がついております。この統計検定ですとかパーセントというのが対照群に対する数字と対照群に対する統計検定ということで出されておまして、20%以上の阻害で有意差のある影響ということで、前回御審議の際に、この 50 ppm の雄は影響と判断していただきました。

一方、今回出てきた薄い水色の回答書のファイルのほうなのですけれども、フェニトロチオンの ADI についての 3 ページ目に、これが、出ているのが実数字なのですけれども、イヌですので、プレの値が測定してあったということで、プレの値に対してどのくらいの阻害があったかという説明がされております。

今の表 1 が実際の数字なのですが、1 枚おめくりいただきまして表 2、こちらがプレの値に対して何%の阻害であるかということと、有意差検定の結果が出ております。雄の 50 ppm ですと、8 週目、84 という数字がプレの数字に対する阻害率です。有意差のある、有意差はつくけれども 20%以内の変化であった、という結果が出ておまして、括弧中の数字は対照群に対する数字ですね。77 は対照群に対する数字という説明がされております。

このように、イヌですので、対照群だけではなくてプレの値との比較もしてみたところ、20%以内の変化であったということで、50 ppm で見られた変化というのは、極めて程度としては小さいものだというような説明がされています。

それとさらに、先ほど 2 年の用量を少し御説明させていただきましたが、表 3 として表 2 の下に小さい表がついているのがイヌの 2 年の試験の結果でして、これは対照群に対するパーセントで算出されているものなのですけれども、今、30 ppm ですね、この表 3 ですと 30 ppm では阻害が認められなくて、100 ppm では認められているという結果になっております。

先ほど御説明したイヌのほうなのですけれども、50 でわずかな変化となりますと、この 30 と 100 の間に入るような用量でわずかな変化で、上げると出て、下げると出ないというような説明ができるのではないかというような説明が、この部分になされているところでございます。このイヌのコリンエステラーゼ活性阻害の所見の扱いについて御審議いただければと思います。

続きまして、52 ページになります。

(4) の試験については特にございません。

(5) の試験、こちらはオーストラリアの評価書に記載のあったカニクイザルの試験を追記しました。オーストラリアの評価書には記載があったのですが、JMPR にはないというような試験になっております。1 群 7 匹で試験が実施されておまして、強制経口投与で 2 年間の試験になります。この試験ですと、2 mg/kg 体重/day 投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性阻害、20%以上のものが 2 mg で認められていたもので、無毒性量は 0.5 mg/kg 体重/day というふうにまとめさせていただいております。

53 ページになりますけれども、すみません、これは後ろの、長野先生からの御指摘なのですが、後ろの無毒性量一覧のところにこのサルの試験が入っていないという御指摘で、追記をさせていただきます。すみませんでした。

53 ページの 2 行目からの試験です。今度はラットの併合試験になります。これにつきましても、この試験につきましては、前回の御審議いただいた際に、雌の 10 ppm なので、ここでも脳のコリンエステラーゼ活性阻害 22%認められるということで、ここを影響と御判断いただきまして、NOAEL は雌で 10 ppm 未満というふうに今されているところがございます。ただ、この試験につきましては、コリンエステラーゼ活性阻害の数値に対して統計検定が実施されておられませんので、確認のため、それを求めようということで、その回答が返ってきております。

具体的な結果につきましては抄録の 245 ページを御覧いただければと思いますが、まず、脳のコリンエステラーゼ活性阻害、雌につきまして 10 ppm を御覧いただきますと、52 週で 78%ということで、22%の阻害で有意差あり、104 週は阻害がなくて有意差もないという結果で、52 週では出ているけれども 104 週では出ていなくて、かつ 22%の阻害と、程度としては小さい。いつもの 20%とって、20%を基準にしているということを考えると、そんなに大きくない程度での低下が認められております。

一方、赤血球なのですが、こちらは雄の 10 ppm を御覧いただきますと、52 週のところで 74%、26%の阻害で有意差ありとなっております。赤血球については、経時的にもうちょっと細かく測定されておまして、前後を見ましても、52 週のワンポイントだけで 20%以上で有意差のある阻害が認められているということで、この 10 ppm の扱いについて、回答の統計検定の結果を踏まえて御確認いただければと思います。

あと、この試験につきましては、体重増加抑制について、前回審議のときに有意差が報告書でどうなっているか確認するようにという指摘がございまして、確認しましたところ、54 ページの 3 行目の下のほうのボックスになりますけれども、雄の 30 ppm の体重増加抑制には有意差がないということで、表の 39 の記載としましては、最高用量のみの記載とさせていただきます。また、摂餌量低下が今 30 ppm に残っているのですが、げっ歯類ですと体重増加抑制の認められる用量でまとめようというような、最近まとめ方をさせていただいておりますので、ここ、30 ppm のままでよろしいか、100 に修正してよろしいか、御確認いただければと思います。

○ 堀部課長補佐

雌は体重増加抑制が、100 も含めて報告書上有意差がついていないので、雌は、体重増加抑制、摂餌量とも、この表から抹消してしまいたい。

雄は、体重は 100 で有意差がついていて、摂餌量は 30 で有意差がついているのですけれども、調査会のルールに従って、体重増加抑制とセットで摂餌量の変化のあった 100 にドーズを上げたいということです。

ちょっと説明が錯綜してすみません。

○ 西川座長

はい、わかりました。

○ 横山課長補佐

それと、いつもお願いしているのですが、併合試験のときに、53 ページの表 39-1 と 39-2 がございませけれども、今回は、御審議の結果によっては同じような表が 2 枚になりますけれども、当面の扱いということで、このまま 2 枚置いておいてよろしいかどうか、念のため御確認いただければと思います。

同様に、55 ページからのマウスの試験につきましても、表 41-2、41-2 の 2 枚用意しておりますので、こちらもどのように扱ったらよろしいか、御確認いただければと思います。表 41-1 と 41-2 では、雄の血液生化学的検査の結果、こちらが若干異なっております。

57 ページにまいりまして、最後のマウスの発がん性試験ですが、こちらは特に議論いただく点はないかと思います。

長期については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、50 ページからですが、(1) のラットの 92 週間の慢性毒性試験については、参考資料であるので、無毒性量に関する記載は削除ということでもいいと思います。

それから、(2) には特にコメントはなくて、既に審議済みとなっていますので、これも事務局案のとおりとしたいと思います。

それから、51 ページの (3)、イヌの慢性毒性試験ですが、これについては少し議論をしていただきたいと思います。要するに、最高用量の 50 ppm 群での赤血球コリンエステラーゼの活性阻害を毒性とするかどうかについてですが、内容については事務局から説明のあったとおりです。

赤池先生、御意見、お願いします。

○ 赤池専門委員

ちょっと難しい判断になろうかと思います。ですから、私としても意見述べさせていただきませけれども、ぜひ先生方にもお伺いいただきたいと思います。

と申しますのは、先ほど御説明もありましたように、アセチルコリンエステラーゼをどう見るかということに関して、要するに、コントロールをどこにとるかということになっ

てまいりますので、これは、いわゆるアセチルコリンエステラーゼの活性云々というよりも、どのようなデータ処理を適正と判断するかということになりますので、少し一般的なお話になるのではないかと思います。

少し整理させていただきますと、先ほどの御説明で、該当するデータが農薬抄録の 315 ページの表になるということでもよろしかったですね。特にこちらのほうで問題になりますのは、赤血球のコリンエステラーゼで、雄の最高用量である 50 ppm で、こちらのデータだけで見ますと、第 13 週、それから 26 週、39 週、3 点で、今までこの委員会で、有意な変化ありと、毒性所見としてみなしていた、いわゆる有意差を持って 20%以上の変化とすることが当てはまる状態になっておりまして、しかも、恐らく 1 か所ぐらいでしたらまたまの変化と言えらると思うのですが、これだけで見ますと 3 点である。その間の 17 週から 26 週までも、有意差はないですけれども、80%以下になっているということ。20%以上の変化がありますので、このとり方をそのまますれば、毒性と見るということになると思います。

ただ、回答のほうで出てきています、これはイヌのデータであるということもあって、プレを見ているということで、プレのほうから見ると逆に、これも先ほど説明があったとおりですが、これまでの基準から見て、毒性所見とみなすという点は非常に減ってきてしまって、基本的には毒性とみなさなくてよくなるということになってまいります。

ですから、極端な言い方をすると、コリンエステラーゼ云々の解釈というよりも、そのどちらを適正と見るか。つまり、対照群としてとられていたものに対する比較という従来の見方でいくのか、申請者が改めて主張しているように、イヌであるという特性から、プレという値を採用することも可能性がとれると思いますけれども。確かに、プレの値が結構ばらついてますね。ですから、そういったことも配慮して、プレをコントロールとして、後の変化を見るか、どちらかということ、ちょっと皆さんで御判断いただいたほうがいいかなというふうに思います。

これはですから、アセチルコリンエステラーゼの専門家というよりも、専門家としてはそういったことしか申し上げられません。個人的には、イヌのデータであるということ、少数例ですし、プレがきちっとあって、しかもそのプレがかなりばらついているということを経験した場合には、申請者が主張しているように、少し特殊なケースにはなりすけれども、プレの値をコントロールとすることも可能ではないかというふうに思います。ただ、もしその場合、それが適当かどうか分かりませんが、場合によっては何か注釈のようなもので、そういったような少し特殊な処理をしたということを入れるということも一つの方法かもしれません。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。どちらでもとれるということですが、イヌの試験でもあり、投与前値をコントロールとすることも非常に意義が大きいということの御説明だった

と思います。

あと、1 つ前の 2 年間のイヌの試験があるのですが、これを見ますと、30 ではコリンエステラーゼの活性阻害はないようですので、こういうこともあわせると、50 は確かに微妙なところかなという気はします。御意見をお願いします。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今回の場合、プレの値を見ますと、対照群よりも投与群のほうが低いという数字になっていると思います。もしもイヌで週齢によりアセチルコリンエステラーゼの差がないというふうに仮定した場合でしたらば、特に 4 例ということを考えますと、前値との比較というのは妥当だなというふうに私は思っております。

○ 西川座長

ありがとうございます。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

その前に、なぜこれ申請者があえてまたこういう評価を出してきたのかというのがわからないのですけれども。この 50 ppm のところを申請者としてはとってほしくないという意向があったのか。そこを明確にしないと、これ、議論が成り立たないような気がするのですけれども。ちょっとそこを教えてくださいませんか、なぜ出してきたのかということ。

○ 堀部課長補佐

先ほどから御覧いただいております薄いほうの青い紙のすぐ後ろ、1 枚目に総論がというふうに御説明を申し上げましたが、ここの 1 段落目の最後のパラグラフですね。もう申請者の意向は明白ございまして、その段落の一番後ろ、改めて御検討いただきたくと書いてございますので、申請者の側としましては、プレ値との比較ということも見て欲しいということが出てきたのだらうと。抄録の処理方法としては、対照群との比較で相対値で出すということで、作り方が指定されているので、1 回目の評価のときにはそのとおりに処理してきたものと思われまますけれども、ほかにも情報がありますということで出してきたものと思います。

○ 山手専門委員

わかりました。より豊富な情報をいただいたという理解をさせていただければ、私も、イヌですから、個体レベルなので、投与前と比較するということも問題ないと思いますので、50 ppm は毒性ととらなくてもいいかなと思います。雄ですね。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

赤池先生がおっしゃられた方法、プレとの比較を採用するかしないかというところだと

思うのですけれども、1つ確認なのですけれども、その前の2年間慢性毒性試験、イヌ、(2)、これでプレと比較をしているのですかね。でなければ、そっちはプレと比較せずに、こっち……

○ 横山課長補佐

報告書を見る限りでは、プレ値をとっていないみたいなのですね。

○ 川口専門委員

そこはそれでいいのでしょうかね。片方はプレと比較して、片方はプレとは比較せずというのは、よろしいのですかね。

○ 堀部課長補佐

両方の試験を統合してオーバーオールで NOAEL をつけるという処理をするのだと、確かに比較方法が違うというのは適切ではないということになるかもしれないのですけれども、1本ずつの試験について、適切な評価方法としてこれを採用したということであれば。

先ほど、赤池先生からも注釈か何かが必要かもしれませんという御指摘がありましたが、この場合には、例えば対照群がばらついてたこともあって、プレ値と比較したらこうだったということは、科学的に説明がつけばいいのではないかと考えます。そこも先生方の御判断だと思います。

○ 川口専門委員

そこが疑問に思ったところだったので。

○ 西川座長

通常は2年間の試験のように、必ずしもプレ値をとっていないことが多いのですが、この1年間の試験ではプレ値もあって、より詳細な解析をすると結果は少し違うということなので、一応それを採用したいと思いますが、いかがでしょうか。

よろしいですね。したがって、この(3)のイヌの慢性毒性試験については、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であるということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、その際に、先ほど赤池先生がおっしゃったように、対照群と比べると 20%以上になるけれども、投与前値と比較した結果、有意差が認められないと判断して毒性とは判断しなかったというようなことを、この上のところに入れたほうがいいですか。

○ 赤池専門委員

ええ、その旨をどこかに、脚注あたりに記載していただければと思います。

○ 堀部課長補佐

評価書の 17 行目の結論が入る直前のところに本文で記載をしたほうがいいと思いますので、本文で記載をしたいと思います。

それと、先ほど赤池先生から、プレ値を使うことというのがイレギュラーな評価かもしれないというお話があったのですが、先般、幹事会にかかった別の剤でも、イヌの血液の

データについて、やはり投与前値があったことから、投与前値と比較した評価もやっておりますので、あながちイレギュラーな評価ではないと思います。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 赤池専門委員

ここで議論することではないのかもしれませんが、そうすると、例えばイヌのこういった少数例での慢性毒性のような場合に、プレ値があれば、そちらを優先したほうがいいと考えるのですかね。そのへんはどうなのでしょう。

○ 西川座長

そこまで一般化していいかどうかというのは、パラメータにもよると思うのですが。

何か、三森先生、お願いします。

○ 三森先生

やはり毒性試験ですので、コンカレントコントロールというのはどうしても毒性試験上は必要になりますので、まず、第一義的にはコンカレントコントロールとの比較だと思いますが、最近の、もうほとんどイヌの毒性試験の場合にはプレ値を必ずとってやりますので、個体差がかなりばらつきがあるということで、やはりセカンドチョイスとしては、投与前開始前の値との比較というのは重要になるかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございました。

それでは、次に進みたいと思います。52 ページのイヌの試験、(4) のイヌの慢性毒性試験については、審議済みで、コメントありませんので、このままとします。

それから、(5) のサルの 2 年間の試験。これが追加試験ですが、これを追加試験として評価書に記載していいかどうかということについてですが、これについては長野先生からコメントが出ておりますので、ちょっと補足をお願いします。

○ 長野副座長

サルの試験は、1 群 7 匹を使っております、2 年間試験をやっております。そういう意味では、かなり貴重なデータだと思いましたので、本来評価したほうがいいと思います。

ただし、申請者からの抄録の中にはこの試験が含まれていないのですね。豪州でデータは使っているのですけれども、豪州の報告書を読みますと、申請者からの、そのスポンサーの試験であるということが書いてありますので、何でこの資料の中に入っていないのか、不思議なところであります。

○ 西川座長

そのあたり、事務局で何か説明いただけますか。

○ 堀部課長補佐

申しわけございません、詳細は把握できておりませんで、入ってこなかったということしか申し上げられません。

ただ、推測で物を言うのは不適切だと思いますけれども、もし推測を許されるのであれば、実施年が 1978 年であって、非 GLP の試験で、かつ、サル の試験でございますので、我が国のガイドライン上、求められた試験ではなかったことから、あえて掲載はしなかったということなのかもしれません。

ただ、オーストラリアの当局に対してなぜこれを出したかというのも正直なところわかりませんので、ちょっとそれ以上の御説明は私には不可能でございます。申しわけありません。

○ 西川座長

これを採用すれば、最後の表 54 にも追記するということになります。しかも、無毒性量が 0.5 mg/kg でするので、一番小さい NOAEL の一つになるということでしょうか。

特にこの試験は不適切であるというような御意見があれば、お願いいたします。

もしないようでしたら、事務局案のとおり、この試験も評価書に加えて、総合的に評価をしたいと思います。よろしいですね。

ありがとうございます。

それでは、次に 53 ページのラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験についてです。これについても、コリンエステラーゼ活性、特に雌の一番低い用量、10 ppm の群で認められた脳のコリンエステラーゼ活性阻害をどのように判断するかについてです。

赤池先生、御意見をお願いします。

○ 赤池専門委員

これにつきましては、農薬抄録の 245 ページの表でよろしいですね。こちらの雌のデータですけれども、これはもう見て一目瞭然ですけれども、52 週で出ていますけれども 104 週では出ていないということで、最終値では有意差がないということ。それからもう一つは、いわゆる対照群ですね。0 ppm の場合に、実測値が書かれているのでわかりやすいのですけれども、これ、実測値ですよ。52 週で 1.57 幾つが 104 週では 1.21 幾つということで、この値が、104 週ということですから 2 年弱ということで、もしかしたら若干加齢性の変化が加わっているのかもしれませんが、ただ、いずれにしても対照群で 1.2 ぐらい、1.21 幾つですか。その値よりは、52 週の 10 ppm の値というのは 1.226 ですから、実数としても高いということがありますので、80%をわずかに切るということで、この時点だけを見れば毒性影響と見ざるを得ないですけれども、今の 2 つの要素、つまり、その後の時点で有位差がなく全く抑制がないということと、対照群でそれよりも低値のデータがあるという 2 つの点から考えますと、毒性影響と取る必要はないというふうに考えます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

事務局、フォローできましたでしょうか。

では、そういう 2 つのことを理由にして、10 ppm の雌の群で認められた、一過性とい

いますか、脳のコリンエステラーゼ活性阻害については毒性ととらないということにいたします。そうしますと、この試験については雌雄とも無毒性量が 10 ppm ということになります。

○ 横山課長補佐

先生、すみません、前回の御審議のときに影響ととっていただいていたわけではないのですが、雄の 10 ppm の 52 週でも 74% で有意差がある。ワンポイントですが、変化がありまして、念のため、こちらの扱いも御確認いただけますと。

○ 西川座長

今度は雄のほうで、10 ppm 群で 52 週、ワンポイントだけコリンエステラーゼの活性が赤血球において低下しているということですが、赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

こういうふうに経時的にとられている場合にワンポイントだけというのは、今までも毒性影響とはとらなかったと思いますので、これは毒性影響なしで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、コリンエステラーゼについてはかたがついたと思います。

あと、先ほど事務局から説明がありましたように、摂餌量低下は、雌では 100 ppm 群だけにするということでしたか。

○ 横山課長補佐

体重増加抑制、100 でもございませぬので、摂餌量低下はいつも体重増加抑制と一緒にとっているのです、その観点から、書かなくてもいいでしょうかという確認です。摂餌量低下。

○ 西川座長

一番高い用量の 100 ppm では体重増加抑制があります。ないのですか。

○ 横山課長補佐

私の説明が間違いで、100 でもないという。

○ 西川座長

では、雄はどうだったでしょうか。

○ 横山課長補佐

雄は 100 だけ認められております。

○ 西川座長

ちょっと確認しますけれども、雌では体重増加抑制も摂餌量も一切削除、それから、雄では 100 ppm 群だけ体重増加抑制と摂餌量低下を残すと、そういうことですね。わかりました。

それでは、次にいきたいと思います。55 ページの (7) マウスの試験、それから (8) の、これもマウスの発がん性試験ですが、これは、ほとんどコメントはありませんので、

特になければ事務局案のとおりとしたいと思います。審議済みでもありますことから。よろしいですね。

それでは続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

57 ページ、お願いいたします。1 つ目の 2 世代繁殖試験については、審議済みで、特段ございません。

58 ページの 12 行目からの 1 世代繁殖試験についてもございません。

59 ページ、(3) の 3 世代の繁殖試験につきまして、前回御審議の際に、世代により用量設定が異なる試験であったということを理由に参考資料としていただいております、21 行目から 25 行目の無毒性量についての記載と、あと、参考資料ということで、繁殖能に対する影響の判断も、通常は参考資料のときはできないと判断いただくことが多いかと思ひまして、案として、全て削除の案をお示しさせていただきましたが、このような扱いでよろしいか、御確認をお願いいたします。

あと、60 ページになりまして、(4) は審議済みで、(5) に要求事項がございました。

おめくりいただきまして、13 肋骨片側完全と片側痕跡状、こちら、表 50 に記載があつて、今見え消しになっているものなのですけれども、検体投与の影響としない理由について考察が出されました。明確な用量相関性がなくて、投与の影響と考えられなかったという説明です。あと、両側性の所見の 13 肋骨痕跡状も対照群を含む各群で認められていたということで、統計学的有意差がなかったということも含めまして、これらの影響が偶発的なものという説明がなされました。

この説明を受けて、表 50 については削除させていただいた次第なのですが、代田先生からは「了解しました。」という御意見をいただいております、中塚先生から、了解だけでもということで、背景データとの比較をしていなかったことについて御指摘をいただいているところです。

61 ページのマウスの試験については、これは誤記について確認が終了しております。

62 ページです。ウサギの発生毒性試験で、この動物数について、流早産を除いた観察動物数について抄録の修正がなされております。

2 つ目の要求事項としまして、10 mg/kg で認められた 1 例の死亡について、検体投与による影響かどうかの考察が出てまいりました。これについては回答がありまして、これは検体投与の影響と考えられなかったという説明が出てきております。

③については、観察腹数が少ないことに加えて、着床数もやや少ないということで、催奇形性評価が可能であるかどうかについて見解が出されました。回答としましては、試験当時のガイドラインに沿って実施がされたということ、あと、用量設定試験なども実施して、一番上の用量では、この母動物の死んでしまった数ですとか、早流産が多くて、母動物数が 7 腹と少なくなってしまうけれども、10 mg のほうでは十分な腹数がとれているので評価可能ではないかという考えが示されておまして、こちらについては御了解の

御意見をいただいているところでございます。

63 ページですが、網かけの試験、こちらはオーストラリアに記載のあったものを追記させていただきました。こちらは、低い用量で、0.3 と 1.0 mg/kg の 2 用量でしか試験が実施されておりませんでしたので、それを理由に参考資料ということで記載させていただいておりますが、この扱い、記載の要否も含めて、御確認いただければと思います。

まず、7 行目になりますが、中塚先生から、この上のほうの記載、「各群とも妊娠率が比較的 low、対照群で」という記載ですけれども、妊娠率の低下、これは発生毒性試験ということでもありまして、投与の影響でないということと、そもそも催奇形性試験の評価項目でないの、この 2 行は要らないのではないかと御意見です。

次に、9 行目からの御意見ですけれども、すみません、流産の数を、評価書を読み間違えておりまして、申しわけございません。修文案をいただいております、御確認いただき、この四角の中の「流産 1 例が認められたが、いずれも検体投与との関連性は不明である。」という修文案をいただいております。

あと、コメントとしまして、13 行目からの下のほうのコメントで、中塚先生から、コーンオイル、既に得られている評価書の (7) の試験とちょっと結果の出具合が違うというのは、【事務局より】で書かせていただいたことを受けていただいたコメントで、コーンオイルの懸濁投与液と、この試験はカプセルということで、違いもありますねというコメントです。古い試験ということもあって、参考資料としての扱いでよいと思いますという御意見をいただいております。

代田先生からは、参考資料で了解という御意見をいただいております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 57 ページからですが、(1) のラットの繁殖試験、58 ページのラットの 1 世代繁殖試験については、審議済みで、特にコメントをいただいておりますので、このままとさせていただきたいと思います。

それから、59 ページの (3) のラットの 3 世代繁殖試験について、参考資料としたことから、無毒性量の記載、それから繁殖能に対する影響に関する記載については削除ということですが、代田先生、よろしかったですか。

○ 代田専門委員

繁殖能に対する影響がないということは、データを見ていただいても歴然としておりますので、書いても書かなくても、どちらでもそのことは伝わるかなというふうに思います。いつもどおりの書き方でよろしいのでは。参考資料としての書き方を踏襲することによろしいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

中塚先生、いかがですか。

○ 中塚専門参考人

ええ、全く同意です。

○ 西川座長

では、「繁殖能に対する影響は認められなかった。」は残すことにしたいと思いますが、よろしいですか。

○ 代田専門委員

いつもは、参考資料の場合は、これを入れるということ。

○ 堀部課長補佐

エンドポイントに関して、NOAEL は参考資料の場合には記載しないというところまでは固まっているのですけれども、繁殖能に対する評価とか、例えば発がん性に対する評価に関してはケース・バイ・ケースで判断をいただいていて、今まで繁殖試験の参考資料の場合には、基本的には繁殖能に対する影響に関しても記載はしていないケースがほとんどだと思いますが、この場合にしたほうが良いということであれば、それは先生方の御判断だと思っております。

○ 代田専門委員

表の表記で十分ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

はい、わかりました。では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、60 ページの(4)のラットの発生毒性試験は、審議済みで、特にコメントありませんので、このままとしたいと思います。

それから、次の(5)のラットの発生毒性試験について、認められた 13 肋骨片側完全、片側痕跡状という所見について、申請者の回答は、偶発的なものであるということで、中塚先生、代田先生から、それで了解という御意見をいただいております。よろしいですね。ありがとうございます。

それから、61 ページのマウスの発生毒性試験について、これは抄録の誤記の修正ですね。

○ 横山課長補佐

はい。

○ 西川座長

わかりました。これは評価書とは直接関係ないので飛ばします。

それから次に、62 ページのウサギの(7)発生毒性試験についてですが、資料要求事項として、代田先生から 3 つ出されております。それについて、中塚先生からは全て了解という御意見をいただいておりますが、代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

死因に関する考察、これでよろしいと思います。その他の点についても、回答を了承い

たしたいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、次に 63 ページの (8) のウサギの発生毒性試験について。これは参考資料としております。今回追加された試験であります、その理由として、2 用量で実施された試験であるためということになっております。

中塚先生から幾つかコメントが出ておりますが、補足説明をお願いできますか。

○ 中塚専門参考人

特に補足、読んでいただければ、そのとおりなのですけれども。これ、事務局としても妊娠率の低下というのを外すということですよ。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 中塚専門参考人

僕も参考資料で問題ないと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

代田先生も参考資料でよいということですが。

○ 代田専門委員

はい、そのとおりです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは続きまして、遺伝毒性試験についてですが、これは審議済みなのですが、森田先生から幾つか修正が出ておりますので、事務局からとりあえず説明をお願いできますか。

○ 横山課長補佐

森田先生から評価書（案）の記載の不備について御指摘をいただきまして、申しわけございませんでした。確認して、御指示に従って修正をしております。御確認をいただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

森田先生、修正は適切になされていますでしょうか。

○ 森田専門委員

ええ、そうですね。63 ページの下から 3 行目のところにある「マウス初代培養細胞」というふうにしたのですけれども、それについて事務局のほうから、その由来は必要でしょうかというコメントをいただいているのですけれども、特にその記載の前にある「ラット肝細胞を用いた UDS 試験」とかという記載がありますので、ここは「マウス胚細胞」、「培養細胞」ではなくて「胚」、エンブリオですね。「胚細胞」ということでシン

ブルに書いたので、いいかなと思います。

それとあと、試験の項目のどこに置くかなのですけれども、いわゆるラットの UDS 試験ですね。これは *in vitro* ではなくて *in vivo/in vitro* の系なのですけれども、それを表では、*in vivo* 試験の前にわざわざ *in vivo/in vitro* という項を設けて、その中に置いてあるのですけれども、基本的には *in vivo* 試験でいいかと思うのですね。*in vivo* で投与して、そのラットの肝臓を持ってきて *in vitro* で評価しているという系なのですけれども、今までの食品安全委員会の評価書、どのような形で表をつくっていたのか、教えていただければ。

○ 堀部課長補佐

以前は事務局も *in vitro* に入れたり *in vivo* に入れたりしていたのですが、幹事会メンバーの遺伝毒性の先生から、*in vitro/in vivo* と併記すべきだという強い御主張がございましたので、最近はこのようにさせていただいております。

○ 森田専門委員

わかりました。それはそれで了解です。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 西川座長

そのほか、よろしかったですか。

○ 森田専門委員

はい、大丈夫です。*in vivo/in vitro* 試験ですから、これで問題ありません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 前田評価調査官

事務局から 1 点確認させていただいてよろしいでしょうか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 前田評価調査官

すみません。もう御審議済みのところですが、65 ページの真ん中あたりの UDS 試験の結果が「不定期 DNA 合成の若干の増加を誘発」ということで記載がございます。64 ページの 12 行目のところだと「弱い陽性が報告」となっておりますが、こちら、もしできましたら、表記を統一していただけると非常にありがたいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

森田先生、どちらがよろしいでしょうか。

○ 森田専門委員

すみません、ちょっと見ておきますので。確認するので。

○ 西川座長

ええ、わかりましたら、またお願いします。

それでは、その他の試験について説明をお願いしたいのですが、審議済みでコメントはほとんどないので、これは省略したいと思います。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

動物体内運命試験の結果ですけれども、体内吸収率が少なくとも 86.0%と算出されております。投与後 168 時間後に 95%TAR 以上が尿糞中に排泄されていて、蓄積傾向は認められておりませんでした。主要排泄経路は尿中です。尿中の主要代謝物は Gb、Ga、遊離の G、脱メチル体 E、Gb が認められております。

ヤギの主要代謝物ですけれども、C で、ほかに K、Ca が認められております。乳汁中……すみません、こちら、前回審議いただいておりますので、読み上げはしないで、変更したところなどを御説明……。

○ 西川座長

はい、そこだけお願いします。

○ 横山課長補佐

すみませんでした。

まず、19 行目、與語先生から網かけ部分の数値の根拠の御指摘がございまして、もう一度確認し直しまして、すみません、計算し直して、網かけの数字のように修正させていただいております。

それと今回、71 ページ、72 ページに JMPR の情報として少し古い情報が載っておりましたので、新しいものにしました。2007 年に評価がなされておりました、ADI が 0.06 で、無毒性量 0.6 に基づいて設定されておりました、それが overall NOAEL ということで設定されておりました。

72 ページに少し説明を記載させていただいております、ラットの併合の試験、評価書（案）ですと 53 ページで、先ほど御審議いただいて、NOAEL、0.49 としていただいた試験ですけれども、その NOAEL を丸めて 0.5 としています。JMPR は 0.5 としている試験ですね。それと、ラットを用いた 4 カ月亜急性毒性試験の NOAEL の 0.6、あと、3 カ月の眼毒性試験、これは、この評価書ではその他の試験の、68 ページのその他の試験としてまとめている試験なのですけれども、この試験の無毒性量の 0.57、これらを総合的に判断して、脳コリンエステラーゼ活性阻害に着目して総合的に判断して、0.6 というような判断もなされておりましたので、情報として追記させていただいております。

今回の御審議ですけれども、前回、ADI の設定根拠と判断いただきました 0.33 ですけれども、今回の御審議で、イヌの NOAEL は、2 年の 0.98 が一番小さい値になります。さらに今回、53 ページの併合試験、こちら 10 ppm、影響をとらないと御判断いただきましたので、NOAEL は、雄の 0.49 が最も小さい NOAEL となります。

念のため確認を。73 ページの 2 年間併合の、今 0.62 未満とあるのが、先ほど 0.62 と御判断いただきまして、79 ページのイヌの試験、この 0.33 というのが 1.57 と御判断いただきました。サルが 0.5 という数字だったので、これを確認しますと、最小の値が 0.49、ラット 2 年の併合試験の 0.49 となります。NOAEL がとれておりますので、安全係数は 100 となるかと思います。御確認をいただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

御説明いただいたとおりですが、1 つ、與語先生から網かけ部分の数値の根拠ということで、事務局から少し長い説明があるのですが、與語先生、これでいかがでしょうか。

○ 與語専門委員

説明を聞いてよくわかりましたので、これで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

あとは、一番低い無毒性量がラットの慢性毒性/発がん性併合試験における 0.49 ということですので、結論までいってしまっているのかな、ADI は 0.0049 mg/kg 体重/day ということでいたします。よろしいでしょうか。

あと、森田先生に確認していただいていることがありましたけれども。

○ 森田専門委員

今の *in vitro* の UDS 試験の結果のところを確認しましたところ、弱いながらも陽性の反応が再現性を持って得られておりましたので、一覧表、63 ページの表の記載は、結果のところは、単純に「弱い陽性」という形でいいかと思います。

○ 西川座長

65 ページの表 51 の UDS 試験の記載を、「若干の」ではなくて「弱い増加」ということで修正するということですね。

○ 森田専門委員

65 ページの真ん中あたりにあります「不定期 DNA 合成の増加を誘発」を、はい、そこを「弱い陽性」に。

○ 西川座長

「弱い」に直すのですね、はい。

○ 堀部課長補佐

全部、3 行全部削除して、文章を「弱い陽性」という言葉だけに入れかえたらいいですか。

○ 森田専門委員

それでいいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

どうもありがとうございました。ADI は決定しましたが、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。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に 1 点だけ、すみません。71 ページの 9 行目から 13 行目が、先ほど NOAEL に上げていただいたので、9 行目から 13 行目までがいなくなりますので、そこを削除させてください。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。ちょっと前回までの ADI と変わっておりますので、全体的な整合性を含めて整理していただければと思います。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 西川座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

全体に、今、先生がおっしゃったように内容は変わっておりますので、再度事務局できれいにさせていただいて、先生方に一度メールでお送りして内容を確認させていただいた後、幹事会に報告させていただければと思っておりますが、それでよろしいでしょうか。

○ 西川座長

はい、そのようにお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

よろしくをお願いいたします。

○ 西川座長

休憩したほうがいいですかね。

○ 堀部課長補佐

お任せします。

○ 西川座長

予想以上に時間がかかっているということもあって、できれば続けてやってしまいたいと思いますので、すみません。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、よろしくをお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、次の剤ですね。

○ 横山課長補佐

資料 3 をお願いします。

○ 堀部課長補佐

コリンエステラーゼ関係の審議を終わりましたので、赤池先生にはご退席いただきます。どうもありがとうございました。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 3 の 3 ページをお願いします。まず経緯ですけれども、前回、2011 年 10 月に 1 回目の御審議をいただきまして、追加資料要求事項が出されまして、その回答が出されましたので、今回御審議いただくものです。

まず、動物体内運命試験ですが、ラットの試験で 8 ページになります。5 行目の 82.6 という数字ですけれども、抄録の記載に少し齟齬がありましたので、確認をさせていただいております。

あと、8 ページの下の方の表 2 ですね。おめくりいただいて、9 ページの 300 mg/kg の投与群のところ、雄のデータですけれども、カーカスの数字がおかしいという御指摘をいただいて修正しております。

あと、10 ページです。こちら、追加資料要求事項で、「β-グルコシダーゼ」を「β-グルクロニダーゼ」に抄録が修正されています。また、表 3 の 300 mg/kg の投与群の雄の尿の代謝物の記載順を修正させていただいております。

11 ページにまいりまして、胆汁中排泄試験で、腸肝循環に関する記載なのですが、21 行目から 22 行目のところ、こちら、前回の御審議でいただいた御意見をそのまま記載していて、きちんと文章の整理ができておりませんでして、すみませんでした。根本先生から、その上の 17 行目からの記載と重複するという御指摘をいただきまして、少しなじませて修正をしてみました。御確認いただければと思います。

動物は、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

この部分も多くは審議済みとなっているのですが、根本先生と玉井先生のほうから幾つか資料要求事項等が出ていますので、修正が適切かどうかについて御意見をお願いいたします。

根本先生からお願いします。

○ 根本専門委員

結構でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

玉井先生、いかがですか。

○ 玉井専門委員

それで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは続きまして、植物体内運命試験から一般薬理試験の前まで、説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

こちらは、植物は特にございませんでした。

土壌中運命試験の 14 ページになります。表 8 ですけれども、腐植質の「植」の記載について、今、評価書に書いてある記載で正しいということが確認できましたので、そのままの記載となります。

15 ページになります。14 行目の「2%TAR」としていた部分ですけれども、正しくは「0.5%」ということが確認できまして、修正させていただいております。

説明は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、與語先生から少しコメント等が出ていますので、與語先生、御意見をお願いします。

○ 與語専門委員

事務局の修正どおりで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、次は一般薬理から刺激性・感作性試験までですが、これも回答を踏まえた修正がなされておりますので、説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

まず、薬理になります。

表 14 ですけれども、一般症状の結果の概要ですけれども、抄録の毒性所見の用語の見直しが全体的になされまして、修正のあったものについて、その内容を踏まえて修正させていただいております。

21 ページをおめくりいただきまして、摘出回腸の試験なのですけれども、単独で被験物質を処理した場合には影響がなかったということで、「単独作用なし」ということを御確認いただいております。

あと、すみません、全体についてなのですけれども、今回の要求事項は主に用語の修正、全体的に、どの用語と指定せずに全体的に見直すことということと、病理など統計検定が実施されていなかったものについて、追加で統計検定が実施されておまして、それに基づいて全体的に見直している部分がございます。

また、要求事項、1 つの要求事項について複数の先生方から、先生方に御確認をお願いしている場合で、基本的に先生方からは回答案については了解をいただいております。その場合には、特に御意見としてここには記載していなくて、こうしたらいいというような特別な御意見をいただいたものについて記載させていただいておりますが、御回答は全て

の先生方からいただいておりますので、申し添えさせていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

表 14 と表 15 に関する用語の適正化が主なところですので、よろしいかと思うのですが、
けれども、特に御意見ございますでしょうか。

よろしいですね。この修正案のとおりといたします。

それでは続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

こちら、具体的に試験についての確認としましては 25 ページの (1) からになります。

要求事項の 8 といたしまして、雄の 1,000 ppm の A/G 比について、具体的な数字などが示されました。あと、説明として、有意差がないという説明がありまして、数字が示されております。この変化については、検体投与と関係のない偶発的な変化というような考察も出されておりました、削除をした案で、案とさせていただきます。

また、長野先生から、所見につきまして、「腎上皮硝子滴変性」を「腎尿細管硝子滴変性」、「腎の混濁腫脹」を「腎尿細管混濁腫脹」という御意見をいただいております、それをこの 200 ppm の雌雄の所見に反映、すみません、反映したことがわかりにくくなっておりますが、反映させていただきます。

26 ページからのラットの②の試験になります。おめくりいただきまして表 19 の——すみません、まず、追加資料要求事項 9 としまして、10 行目からになります。

腎細胞浸潤と脳神経膠質についてですけれども、用語について、まず、「神経膠症」というふうに修正をしました。

また、所見として、いずれも 1 例の所見ということで、毒性学的意義の乏しい変化という説明も出てきておりました、この回答を受けて、所見として、この表には追記はしてございません。

また、前回御審議いただいたときに、表 19 の雄の 1,500 ppm の（分節核、あるいは分葉核）のところにはてなマークをいただいております、原語を見ますと、この括弧の中に当たる部分として「Multilobular nucleus」という語が当たっているようですので、どのような記載がよろしいか、御確認いただければと思います。お願いいたします。

28 ページの (3) の試験になります。こちらは、要求事項としましては 29 ページの 3 行目からになります。

体重増加抑制が、本剤の食味が悪いことに伴う摂餌量減少の影響という説明があって、このことについて追加で説明が出ております。投与初期にぐっと減るということもあって、食味が悪いことに伴うものですよというような説明がなされました。

あと、HDW なのですけれども、これは増加なのですけれども、矢印の向きがおかしかったということで、増加であるということで抄録が修正されて、長野先生から、これは評

評価書に今入っていないのですけれども、変更は必要ありませんという御意見をいただいております。

あと、雌の胸腺重量、表の 50 ppm になりますけれども、低下がございまして、これの背景データを示すことということでありましたが、回答としては、背景データが示されていて、30 ページの中ほどの「③について」というところにありますけれども、95%の範囲が 0.155~0.436 で、今回の 50 ppm、こちらが 0.162~0.273 ということで、その範囲には入っているという説明がありましたが、長野先生から、平均以下の値であるということと、絶対重量と比重量、両方動いているということで、影響ととったほうがよろしいという御意見をいただいております。

あと、④として、自発運動の抑制と過剰活動というもののなのですけれども、どのような測定項目で認められたものか不確かで、評価書には採用しないほうがいいですという御意見を長野先生からいただいているところでございます。

また、29 ページの 2 行目からのボックスに、少し用語の確認ということで記載させていただいております。

まず、28 ページの雌の「脊髄」という記載が、雌のアンダーバーのあるところ、「赤脾髄」というふうに、抄録の記載に合わせて修正させていただいております。

また、この所見で、前回審議で疑問という御意見をいただいたものについて、原語を確認させていただいたものを、この箱の中の【事務局より】に追記させていただきました。

「絶対網状赤血球」というものなのですが、これは「absolute」ということで、先ほどちょっと長野先生と御相談させていただいたときにいただいた御意見を御紹介させていただきますと、これは「網状赤血球数」でどうですかという御意見をいただきました。次の「脾色素範囲の拡大」は「脾色素沈着増加」でどうかと、限局性腎炎は、このままでしょうがないですねという御意見をいただきました。また、「腎ヒアリン小滴範囲の拡大」は「腎尿細管硝子滴変性」でいかがですかと。それと、「腎色素発現率増加」は「腎色素沈着増加」、「総骨髓造血細胞」は「赤血球系造血細胞」でどうですかといただいたところでございます。御確認をお願いできればと思います。

この試験は以上になります。今のところ、50 ppm の雌で体重増加抑制と胸腺絶対重量、比重量低下がございしますので、雌は NOAEL が 50 ppm 未満という整理とさせていただいております。

すみません、31 ページにいただいている御意見が続いておりまして、申しわけございませんでした。胸腺の絶対重量については採用すべきという御意見を、雌ですね。雌はとって、雄はとらないという御意見をいただいているところでございます。

31 ページからのマウスになります。これも要求事項ですね。

まず、血液学的検査は、正常値の変動範囲という説明があった一方で、背景データが示されていないので、求めたのですけれども、ないですという答えでした。ただし、その所見についてどう考えるか、考察が出てまいりまして、好中球以外の変化には明確な用

量相関性がないということで、それ以外については検体投与の影響ではないという考察が出ております。

2 つ目に肺胞中隔肥厚ですけれども、これは有意差がなかったという説明があります。評価書（案）では削除の案とさせていただきました。

脳重量、雄の 50 ppm から全ての群で増加しているのですけれども、こちらも用量相関性がないということと、雌は逆の低下傾向が認められることも含めて説明がなされまして、案としては今、削除の案とさせていただいております。

長野先生から御意見をいただいています、好中球については残したほうがよいというものの、肺胞中隔肥厚は影響と考えないほうがよいという御意見、脳の重量については削除というふうにいただいております。

(5) のマウスの試験にまいります。

RBC の増加について、ほかの試験の貧血の所見との関係を含めて考察することというものだったのですけれども、抄録の記載が誤っていたということで、赤血球数には変化がなかったというような回答が出てまいりました。

さらに、抄録の記載整備で、脾のヘモジデリン沈着、1 例で認められたものなのですが、偶発的な変化と考えるというような説明がございましたので、それを受けて、案としては削除の案をつくらせていただいたのですけれども、山手先生から、今、雌の御説明でしたが、雄の 1,000 ppm で 3 例出ているのと両方あわせて考えるべきという御意見をいただいているところでございます。この所見の扱いについて、御確認いただければと思います。長野先生からは、1 例なので削除でいいでしょうという御意見をいただいております。

34 ページの 2 行目からの (6) の試験です。

こちらは、統計検定が実施されまして、有意差のなかったものに、いつもの脚注にありますが、統計学的有意差はなかったときのマークをつけさせていただきました。

それで、要求事項としましては、膀胱動脈炎の毒性学的意義について考察がなされまして、代謝物の排出による局所毒性あるいは刺激性を示唆するものというような説明がございました。所見はそのままにしております。

次に、胆管増生について、これは例数の確認がなされました。修正をしております。雌 1 例ですね。ちなみに、雄は 3 例、30 mg/kg で認められております。

あと、雌の高用量の肉眼所見については 3 つ削除させていただきましたが、このような扱いでよろしいか、御確認をお願いいたします。

ラットの、次に 35 ページの 4 行目です。経皮の試験です。こちらは、36 ページになりますが、総ビリルビンとグルコースの増加について、毒性学的意義の確認がございました。よく確認したところ、用量相関はあるけれども、その群間の Dunnett の検定では有意差がつかなかったということで、毒性学的意義を見いだすことは困難という説明がございました。この説明に基づきまして、35 ページの記載を、影響ではないということで、

削除で修正させていただきました。

説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

亜急性毒性試験と慢性毒性/発がん性試験については、特に用語が明らかに不適切なものを使用していたので、山のようなコメントが出てしまったわけです。それに対して回答が迅速に来なかったというのは仕方がないところかと思いますので、内容について了承できるかどうかをポイントに御意見いただければと思います。

まず、25 ページのラットの 90 日試験については、A/G 比の低下傾向があるけれども、これは有意差がないので削除ということでよろしいですね。山手先生、川口先生から了解の御返事をいただいていますけれども、よろしいですね。

それから、26 ページの (2) のラットの亜急性試験について、これについても用語絡みの追加資料の要求が出ていまして、実際問題、「腎細胞浸潤」とか「脳の神経膠質」なんてわけのわからない所見は、結果的に有意なものではないので削除するという事で、評価書には出てこないということになります。

あと、表 19 で (分節核、あるいは分葉核) というのがありますが、これはこのほうが妥当かと思いますが、よろしいですね。

それから、28 ページの (3) のラットの亜急性毒性試験について、29 ページの追加資料要求の 10 番として、4 項目が指摘されております。それで、そのそれぞれについて、長野先生、川口先生、山手先生から御意見をいただいておりますけれども、この表 21 の修正でよろしいでしょうか。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

この用語というのではなくて、入るか入らないかという意味で。

○ 西川座長

ええ、それを含めて。

○ 長野副座長

用語については、表 21 の中の「脾色素範囲の拡大」等については、先ほどのような案で書いていただければと思います。

そのほか、入る入らないという点についてはオーケーだと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

先ほど事務局から読み上げていただいた 29 ページの真ん中のボックスの下の方の部分で、事務局より長野先生の修正案を読み上げていただきましたけれども、おおむねそれでよろしいかと思いますが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

非常にわかりづらい用語が使われていましたけれども、先ほどの長野先生が提案された修正案でいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 山手専門委員

あわせて、胸腺のところもこれでいいのではないかと思いますけれども。50 ppm の雌の胸腺絶対重量、比重量ですね。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 三森委員

座長、1 点いいですか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 三森委員

28 ページの表 21 ですが、今の長野先生の修正の用語でよろしいのですが、800 ppm のところの雄と雌、両方にあるのですけれども、雄の 6 ポツ目のところに「赤脾髄中造血細胞の増加」とありますが、これはやはりおかしいですね。これは赤脾髄の髄外造血亢進という意味だと思うのですが、これは修正されていないですね。

○ 西川座長

そうですね。そのように修正するのが妥当かと思いますが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

脾臓の髄外造血亢進でよろしいと思います。

○ 西川座長

事務局、よろしいでしょうか。

では、ありがとうございました。そのように修正を加えたいと思います。

それから、31 ページのマウスの 90 日試験について、ここでも幾つか追加資料の要求が出ていますけれども、ポイントは、血液学的検査検査についての正常範囲がわからないので、背景データを示してくださいということでした。

それで、長野先生からは、好中球の増加は明確な変化と思えないということで、しかしながら表 23 には残したほうがいいと。このあたり、ちょっと補足をしていただけますか。

○ 長野副座長

32 ページです。今の、この枠の中の回答の①のところ、
「好中球以外の変化には明確な」云々ということで、申請者のほうから「投与の影響を否定できない。」という文章がありました。そういう意味で、その意見を尊重して、影響としたほうが良いという意見であります。

○ 西川座長

よろしいですか。山手先生、いいですか。

○ 山手専門委員

いいです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、2 つ目が肺胞中隔の肥厚ですが、これは有意差、統計学的有意差がないので、毒性でないという回答があつて、長野先生からは、有意差がないことを確認したので削除でよいという御意見が出ております。よろしいですね。

それから、最後が臓器重量の変化、特に脳重量の変化について、いろいろ理由はあるのですが、削除でよいという長野先生の御意見が出ております。

川口先生、よろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。

続きまして、33 ページのマウスの 90 日試験についてです。これについては、脾臓のヘモジデリン沈着、雌の 1 例に見られた所見についてですが、これを表に残すかどうかについて、山手先生は雄でも見られているので残してはどうかという御意見、長野先生は 1 例であるので削除してもよいという御意見ですが、ちょっとこのあたりについて、お二人から御意見ををお願いします。

○ 山手専門委員

基本的には、有意差がないので、僕は削除してもいいかなと思うのですが、もしその場合でしたら、議論の対象が雌だけではなくて、雄の 3 例も有意差がないので削除してもいいと思います。

ただし、脾臓のヘモジデリン沈着というのは、ほかの試験においては明らかに毒性としてあるので、多分、申請者というか、この試験を行った方もそこらへんを意識して採用されたのではないかと思います。

ただ、この試験においては赤血球系への影響はないということを回答に書いてありますので、もし取るのであれば、雄の 3 例、雌の 3 例、有意差がないということで、取るほうが統一性がとれるかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今の先生の見解に賛成です。

○ 西川座長

そうしますと、雌の 1 例については表に残すということに。

○ 山手専門委員

いやいや。

○ 西川座長

逆、すみません。

○ 山手専門委員

雌も雄も取る。取るって、削除ということです。

○ 西川座長

すみません、勘違いしました。

○ 山手専門委員

ただ、議事録としては、やはり脾のヘモジデリン沈着というのはほかの試験であるということだけ残りますので、それでいいかなと思います。

○ 西川座長

どうも、勘違いしました。

○ 堀部課長補佐

すみません、事務局から 1 点確認させてください。今、雄のほうも削除という御意見いただいたのですが、実は雄は脾臓の重量が増えているのですね。雌は重量変化がなくて、そのへんとの関連を申請者は気にしているようではございますが、重量は重量変化で、ヘモジデリンについては有意差がついていないので削除というのも一つの御判断だとは思いますが、どう解釈したらいいかだけ。これも議事録に残してという話だと思うのですが、でも。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

削除でいいと思います。ヘモジデリンの沈着が影響を与えている可能性も否定はしませんけれども、整合性という意味、統一性という意味では、雄も雌も、この場合は取ると。ただし、ほかの試験では影響として残っているということを議論しておきたいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

賛成です。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

続きまして、34 ページのイヌの 90 日試験について。これについては、肉眼所見を削除したという修正が入っておりまして、この事務局の修正について、山手先生、よろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

結構です、この修正で。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生も同意されておりますので。

○ 長野副座長

はい、オーケーです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、35 ページのラットの 28 日間試験について、これは事務局から記載整備がありますけれども、よろしいですね。

特に御異論ないようですので、この事務局修正案のとおりといたします。

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

36 ページからお願いいたします。(1) の試験については特にございませんでした。

(2) の試験、37 ページをお願いいたします。こちらは、まず、本文中の 11 行目から 13 行目の腫瘍性病変についてなのですが、統計検定が実施されて、例数はこのような出方をしていますが、有意差はなかったということです。ただ、この膀胱移行上皮乳頭腫については 46 ページのラットの発がん性試験でも認められておりまして、雌で有意差が出ているというような結果になっております。こちらの所見、有意差はないのですが、このまま置いておいていいかという点だけ御確認いただければと思います。

続きまして、要求事項を説明させていただきます。39 ページに要求事項についての説明がありまして、雌雄に見られた膀胱漿膜オレンジ化というものなのですが、こちらは、やはり膀胱漿膜オレンジ化であるという説明がございました。ただ、肉眼所見ということもあって、残したほうがよろしいかどうかの御確認をいただいたのですが、やはりこれは病理で出ていない所見なので、残したほうがいいというような御意見をいただいております。

あと、腎上皮過形成につきましては、こちらは既に別のところで用語の修正を長野先生からいただいていた、38 ページになりますけれども、「腎盂上皮過形成」と「膀胱移行上皮過形成」というふうに修正させていただいております。

それと、表 31 なのですが、最高用量の 676 ppm で「体毛の黄赤色化」というのが表に残っているのですが、回答の中で、これは被験物質、24 ページの——すみません、行ったり来たりで申しわけありません——追加資料要求事項 7 のところで、被毛や尿の着色については、被験物質または代謝物の色に起因するもので、毒性影響では

ないというような回答も出てきておりまして、その回答を踏まえますと、削除かと考えられるのですけれども、削除してもよろしいかどうかを御確認お願いいたします。

こちらは統計検定の結果ですとか用語の使い方を踏まえまして整理を、38 ページに戻りますと、表 31 は、52 ppm は所見なしとなります。あわせて本文の記載も整理させていただいているところでございます。

また、40 ページの (3) の試験です。こちらは、肺炎による死亡例が認められているので、参考資料とした試験でございます。

要求事項は、その点も踏まえて、餌の形状ですとか、25 ppm だけと殺時期を早めた理由の説明が出されています。混餌で試験が実施されたということと、特に 25 ppm で死亡率が高かったなので、その群だけ 86 週にと殺したというような回答が出てきています。この回答を踏まえて、この試験、参考資料の扱いでよろしいか、今回御確認いただくということにされておりました。

また、先ほど三森先生から御指摘がございまして、途中死亡例について病理組織学的検査が実施されていないことも、この試験の取り扱いを御検討いただくときに考慮、お願いしますということで御意見をいただきました。お願いいたします。

41 ページの試験、イヌの 2 年間の試験です。こちらは、追加資料要求事項が 42 ページになります。

肝門脈周囲線維化についての毒性学的な意義が説明されました。回答が出ておりますが、43 ページにいきますと、「胆管増生が初期投与から中期に存在した肝細胞壊死に対する二次的な変化である可能性も否定できなかった。」というような説明がされたところです。山手先生、長野先生から、投与による影響を否定できないので、現在の評価書（案）、残しておくということでよろしいという御意見をいただいております。

また、すみません、42 ページにお戻りいただきまして、【事務局より】で伺わせていただいておりますが、表 33 の雄の 1,000 ppm で肺限局性単核炎症細胞巣がございまして、これは、この文章にも記載させていただきましたが、1,000 ppm で 52 週で 1 例、104 週 2 例認められているのですが、対照群でも 52 週に 1 例、104 週に 3 例あるということで、扱いについて御確認をいただければと思います。また、そのような雄の対照群で出ているような所見なのですが、雌でも所見ととっておりまして、こちらの扱いについても御確認いただければという問いかけをさせていただいております。すみません、問いかけは雄について問いかけさせていただいて、採用しなくてよいといただいております。雌も同じようなものがありまして、雌の対照群では出ていないのですけれども、念のため御確認をお願いできればと思います。すみませんでした。

胸腺の微小嚢胞についても、雄ですね、これも対照群で認められているということで、毒性学的意義が不明で不採用という御意見をいただいているところでございます。

次、43 ページ、ラットの 2 年の発がん試験です。

こちらは、要求事項としましては、この試験で特別に確認した点が 45 ページの④です

ね。上皮小体過形成、肺動脈石灰沈着の毒性学的意義が確認されました。こちらは、毒性学的に意義は乏しいというような説明がされております。ただ、所見についてはそのまま置いてございますので、扱いについて御確認いただければと思います。

それと、この試験について、この資料をお送りする時点で、事務局、気づくことができなかったのですが、先ほど三森先生から御指摘をいただきまして、この試験、発がん性試験ですので、ガイドラインには沿っているのですけれども、病理組織学的検査、全ての用量の全動物で実施されているわけではなくて、高用量群で影響が認められている臓器について、下の用量でも全動物で病理学的検査をしているのですが、そのほかのものについては、全動物について検査しているわけではないという御指摘をいただきました。全動物で検査が行われたのが、肺、肝、腎、膀胱、肉眼的異常部位というふうに抄録に記載がございまして、その点も含めて、この試験の扱いについて検討をお願いできればと思います。

下顎リンパ節の反応性過形成についていただいている御意見ですけれども、4 ppm 以上でも雌の 52 ppm で有意差があつて、上の用量で雌では有意差がなかったということで、46 ページのボックスの中ですけれども、山手先生からは、毒性学的に重要性はないということ、不採用でもいいと思いますという意見と、またあるいは、病変の意義を申請者に聞くことは可能でしょうかという御意見をいただいております。あと、長野先生からは、676 について検定すると有意差がつくかもしれないというような御意見です。

あと、腫瘍性病変についても、表 36 になりますが、統計検定が追加で実施されておまして、群間で雌の全動物、有意差が最高用量でつくという結果が出ましたので、追記しております。

ラットについては以上です。

続きまして、46 ページのマウスの発がん性試験です。要求事項は 19 番になります。48 ページです。

悪性リンパ腫の発現率の背景データが示されました。長野先生から御意見をいただいまして、本剤で認められている 11 例から 12 例というのがやや背景データの上限値は超えているけれども、用量相関性がないということで、その点を踏まえて本文中の記載、47 ページの 8 行目になりますけれども、「悪性リンパ腫の発現率が有意に増加した。しかし、投与用量との対応が明らかでないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。」という修文案をいただいているところです。

あと、副腎褐色萎縮についての説明がありまして、報告書のほうで「brown atrophy」という記載があったということで、残念ながら詳細は不明ですというような説明となっています。長野先生から、「副腎褐色萎縮」という記載でどうですかと御意見をいただいたところです。

マウスの、49 ページの表 39、こちらに悪性リンパ腫の発生状況と群間の有意差の追記をさせていただいております。3 ppm と 300 ppm の雌の動物で有意差があるけれども、30 ではないという結果になっております。御確認をお願いいたします。

長期については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

最初の 36 ページ、(1) のラットの 2 年間の慢毒については、特にコメントは出ておりませんが、よろしいですか。

それから、(2) のラットの 2 年間慢性毒性試験について、言葉についての修正があったりして、さらに、そのとり方についても若干変更する可能性があるということです。

長野先生、御意見をお願いします。

○ 長野副座長

記載の仕方として問題になったのは、乳頭、尿路上皮の過形成についてだと思います。当初、膀胱の移行上皮の過形成あるいは腎盂上皮の過形成、まとめていいかと思ったのですが、その後の表 35 のほうを見ますと分けていますので、それに沿って分けたほうがいいかなと思いました。

それとあと、腎盂・腎乳頭上皮の過形成という用語なのですが、表 35 でも同じような用語が出てきて、そちらでは腎乳頭という言葉は出ていないのですが、表に沿って腎盂・腎乳頭上皮という、過形成という言葉が今回の回答の中で出てきておりますので、それに沿ったほうがいいかなと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。用語についてはそれでよろしいかと思うのですが、雌の 52 ppm の群で認められた同様の所見ですが、尿路系上皮過形成、これは採用しなくてもいいということなのですが、ちょっとその理由について説明、長野先生、お願いできますか。

○ 長野副座長

これ、表では、何ページでしたか、これは。

○ 堀部課長補佐

雄が毒-121 ですね。雌は毒-126 だと思います。

○ 長野副座長

まず、雄のほうの毒-121 ページですね。上のほうの腎臓の中の上からちょうど真ん中へのあたりに、腎盂・腎乳頭上皮過形成という項があります。対照群が 2、1、1 という合計 4 匹です。その次に、52 ppm が 4、1、1 で、6 匹で有意差がありません。676 ppm が 78、104 週が有意差が出ておりまして、全部で合計で 19 例出ております。676 ppm は統計的有意差もありますので影響としたほうがいいと思います。ただし、52 ppm は統計的有意差がありませんので、影響からは外したほうがいいというふうに思いました。

○ 堀部課長補佐

雄の膀胱の所見は毒-124 ページの一番下です。

これも多分同じですね。上皮過形成に関しては、676 のところは有意差、上向きの矢

印がたくさんついていますが、それ以下のところは上向きの矢印がないので、676で切りましょうということだと思うのですが。

○ 長野副座長

はい、そうです。

○ 堀部課長補佐

雌の腎臓に関しては、これは 126 ページの、これも下のほうですけども、上向きの矢印が御覧いただけるところで、これも同じことだということですよ。

○ 長野副座長

はい、そうです。

膀胱は 129 ページですね。

○ 堀部課長補佐

膀胱はそうですね、すみません。一番下ですね、はい。

○ 長野副座長

やはり 129 ページは雌のほうですけども、一番下の膀胱につきましては、676 ppm で有意差がついておりますが、52 ppm ではないので、676 だけだと思います。その上の尿道につきましては 676 まで有意差がないので、変化があるのは膀胱の移行上皮過形成ということです。

○ 西川座長

非常にわかりやすい説明だったと思います。そのようにしたいと思います。

それから、あと幾つか修正案が出ていまして、一つは、膀胱漿膜のオレンジ化は実は粘膜ではないかということですけども、原文には「serosa」と書いてあるので、漿膜であると。ただ、色は漿膜につくのでしょうかけれども、膀胱粘膜に過形成とか起こっているところを見ると、膀胱の粘膜にもそういう何らかの刺激がないと本当はおかしいと思うのですが、そこまでは追求する必要はないかと思います。原文のとおり、漿膜のままにしたいと思います。

あとは何だったかな。

○ 三森委員

座長、よろしいでしょうか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 三森委員

その膀胱漿膜はもう仕方ないと思うのですが、「オレンジ化」という言葉は、「橙色化」としたほうがよいと思います。

○ 西川座長

そうですね、だいたい色ですね、はい。では、そのようにしたいと思います。

反復投与毒性の最初のところで、マクロの着色というか、被験物質による着色はとらな

いということだったので、表 31 の体毛の黄赤色化、これは削除ですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

では、そのようにお願いします。

ほかになれば、次にいきたいと思います。40 ページのラットの 2 年間慢性毒性試験についてです。これは、肺炎による死亡例が対照群を含めて多数認められているので、参考資料とするということです。さっき事務局の説明では、この試験について、途中死亡例の検索がなされていないのでとかということだったのですかね。参考資料ですから、よろしいかと思います。

それから、次に 41 ページのイヌの 2 年間慢性毒性試験について。

これについても幾つかコメントが出ていまして、まず、42 ページの 2 行目からの【事務局より】というところで、肺の限局性単核炎症細胞巣について、これは、山手先生、長野先生から、影響としなくてもよいという御意見が出ています。

それから、胸腺の微小嚢胞について、対照群で 2 例認められているということ等考えて、山手先生、長野先生から、同様に影響としないほうがよいという御意見が出ておりますので、これは削除ということにしたいと思います。

川口先生、よろしいですね。

○ 堀部課長補佐

先生、関連なのですけれども、先ほど御説明申し上げましたが、雌の同じ肺限局性単核炎症細胞巣に関しても、これも 1,000 ppm では最終と殺で 3 例出ているのですが、対照群でも同時期に 1 例、毒-142 ページに数字があるのですけれども、出ていまして、雄を消していただくとすると、この整合性が問題になってきますので、御検討いただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。雄の肺の炎症巣を消したけれども、雌では残っているので、その整合性をとる必要があるかどうかということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

雄の場合でも、104 週では対照群 3 に対して 1,000 で 2 例ですから、これも削除です。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生、雌です。142 ページの肺の上から 2 つ目で、これもやはり 52 週では対照群と最高用量群ともに 1 例ずつ。それから、104 週のところでは対照群で 1 例、

1,000 ppm 投与群で 3 例出ております。同じような状況なのですから、これ、どうしましょう。

○ 長野副座長

確かに増えていますが、この程度は自然発生すると考えてよろしいのではないかと思います。削除だと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 西川座長

特に反対意見なければ、そのようにしたいと思います。

それから、42 ページの肝門脈周囲線維化についてですが、山手先生からは、胆道系への影響が伺えるので残したほうがよいと。長野先生も、影響を否定できないので残して、この評価書の案でよいということになっております。

川口先生、よろしいですか。

では、そのように取り扱いたいと思います。

あと、何か忘れていないところないですかね。

○ 堀部課長補佐

大丈夫です。

○ 西川座長

大丈夫ですね。では、次に 43 ページの (5)、ラットの 2 年間の発がん性試験について。これは、幾つか表の修正がありまして。

順番にいきますと、44 ページの 5 行目に長野先生のコメントがあって、脾の腺房萎縮は、対照群との間に差がないから、最高用量の 676 ppm のみ残したほうがよいということで、これはいいですね。長野先生、修正は確認されたということですね。

○ 三森委員

すみません。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 三森委員

その 52 ppm ですが、表の毒-163 ページを見ていただくと、52 ppm は 50 例中 29 例しか組織学的検査をしていないです。ですから、50 匹全て検索した上での統計的な検定ではないですので、これは不十分と思うのです。

同じく表 35 の 52 ppm の所見ですが、雌のほうですけれども、下顎リンパ節の反応性過形成、これも 676 ppm 群は全例検査しているのですが、52 ppm 群は 22 例しか検査していないです。したがって、全例検査していない形での検索ということになりますので、不十分ということになります。

○ 堀部課長補佐

これは、52 ppm では肉眼的に異常部位のみ検査になっているので、除外されている動物では、その部位に肉眼的な異常もないものということなのですが、それでも病理を見て判断すべきでしょうか。

○ 三森委員

組織で見なければわかりません。

○ 西川座長

通常は、高用量群で組織変化があった場合には、その下の用量群も全例見るということになっていますので、そういう意味からは少し不十分かなという気はしますが、これは 2 年間のがん原性試験であって、ほぼ同時期に実施された慢性毒性試験が (2) にあります。したがって、これを総合して判断できないかという気もしますが、いかがですか。

○ 三森委員

座長、よろしいでしょうか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 三森委員

43 ページの (5) の 2 年間発がん性試験ですが、中用量と低用量については、標的と考えられる肺と肝臓と腎臓と膀胱、それに異常部位は全例見ているのです。それ以外は見えていないわけです。次のページの表 35 を見ると、52 ppm 以上のところで病変が出ているのは、肺動脈石灰化が出ているのです。その下も、これは全例見ているわけですので、一応閾値はとれていると思うのです。雌のほうも、52 ppm で腎盂の上皮過形成は、全例見えていますので、一応は見られているのですが、全ての臓器は見えていないというところをどう考えるかということだと思います。

○ 西川座長

そうですね。全例見えていないのは、あと胃の慢性炎症というのはあるのですが、ただこれは、雄 30 例中 2 例、雌 38 例中 2 例で、統計学的には有意ではないような変化と思います。

あと、検索すべき臓器でやっていないのは、どこになるのでしょうか。

○ 三森委員

脾臓の腺房萎縮、それが出てきますが、あと、雄の 676 ppm で下顎リンパ節の反応性過形成が出ているのですが、これは全例見えていないということです。52 ppm 以下の用量では。そこをどう考えるかということだと思います。

○ 西川座長

脾臓の腺房萎縮については、先ほどの (2) のラットの慢性毒性試験、38 ページに表 31 としてありますけれども、ここでも脾腺房萎縮は削除されていますね。ですから、何かこれ、理由があって削除したのだと思うのですが。

○ 堀部課長補佐

これは、先ほど御議論いただいた、有意差がつかないので削除になっております。

○ 西川座長

だから、こういうところから見ても、用量は全く、たまたまかどうかわからないですけども、同じですし、ある程度慢性毒性試験で担保はされているような気もしますが、いかがですか。

○ 三森委員

ほかの農薬の評価でも、総合的に評価するという形で NOAEL を出してきていることがありますので、そのへんも考慮しながらやらざるを得ないというように思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

あとは顎下リンパ節の反応性過形成だと思うのですが、何かいいアイデアはないですかね。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

そうですね、1991 年に同じ内容の試験が併合して多分されているのだと思いますけれども、これを両方、(2) のほうは成立するということで見れば、こちらのほうの (5)、ここは一応 (2) で見ている主要な臓器は評価されていると思います。

その中で、下顎リンパ節の反応性過形成というものは、リンパ節ですので、どちらかというと二次的な変化として病変があらわれますので、特段これを毒性としてとるような所見ではないのかなと。ただ、そのリンパ節の周辺にある病変が何かと言われると、そこはつかみ切れませんが、特段、私自身は、上げる必要ないのかなという印象を持っています。そういう意味では、これは削除でもいいのではないかと考えています。

ただ、(5) のほうの試験は乳頭上皮の腫瘍が出ていますので、発がん性という意味では、このポイントでは評価できると。ですから、幾つか観察した臓器に限られているということに記載して、(5) ですが、評価できると私は思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。慢性毒性試験については (2) の試験でやられているし、発がん性試験については標的となるような臓器は全て見ているということ。それ以外にリンパ節の反応性過形成があったということですが、山手先生の御意見では、このリンパ節の反応性過形成は全て削除でよいという。

○ 山手専門委員

はい。

○ 西川座長

なるほど。

○ 山手専門委員

してもいいかなと私は思います。きちっとした検査がなされていないということを踏まえると。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

毒-168 ページの一番上に下顎リンパ節の数値が書いてあります。それから、その 3 行目が反応性過形成なのですが、雄の 676 ppm は最終的に 50 分の 13 で有意差は出ています。ただし、4 ppm のほうを見ても、26 例検査して 7 例ですから、ほぼ 676 ppm と変わらない数値だと思います。一方、52 ppm は増えていないということで、数字も 26 分の 6 で、ほとんど同じような数字です。したがって、量反応関係はあまりはっきりしないということで、削除してもいいというふうに思いました。

○ 西川座長

三森先生の御意見は、真ん中の 2 つのというか、中・低用量の群の検査が全例でないで、その評価が難しいのではないということだと思うのですよね。そのあたりはいかがですか。

○ 長野副座長

確かに数は少ないですけども、比率からしてみるとあまり差がないということで、量反応関係はないということはわかるなというふうに思います。

○ 西川座長

多分、リンパ節ですと、マクロで腫れていれば当然見るということがプロトコールには書いてあると思いますので、それをしていないということについては、肉眼的には腫れていなかったというふうに理解もできるかと思います。

したがって、雌だけに認められている——雄でもあるな、高用量では——ので、毒性学的意義についてもあまり明確ではないとうようなところから、これ以上の追求は難しいかなと思いますが、三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

対照群にも出る変化ですので、発生頻度ですごく高いわけではないですので、最高用量でもですね。ですから、そのようなことから、削除ということでよいのではないかと思います。

○ 山手専門委員

もう 1 点いいでしょうか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 山手専門委員

リンパ節という意味で、この試験全体を見ると、結構リンパ節を丁寧に何か見ている様子が伺えるのです。例えば大動脈周囲リンパ節とか、それ以外にも何か幾つかリンパ節を

丁寧に見ているなというのが伺えます。

先ほど言いましたように、リンパ節は二次的な変化を反映した所見が出ますので、そういう面では、この過形成、これは多分、想像すれば、周囲の炎症性の変化があれば出てくる変化だと思います。ただ、それを伺わせる皮膚の病変とかありませんので、もしリンパ節固有の変化があるとすれば、やはりリンパ球の増殖とか、あるいはリンパ腫のような前がん病変、そういうものが全体的にあれば考えるべきだと思うのですけれども、この所見は、今、三森先生が言われましたように自然発生としてある程度出ますので、削除して、この試験は評価できるという。限られた臓器を見ましたよということを書いて、評価できるという判断でいいと思うのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。確認ですけれども、雄雌とも顎下リンパ節の過形成は削除ということによろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

あと、マウスについては、やはり幾つかの修正案が出ていまして、ポイントについては、48 ページにありますように、統計処理していないので、それをやってほしいという要望と、それから、悪性リンパ腫が出ているので、背景データを提出するということ。それから、副腎の褐色萎縮は長野先生の御提案のとおり、「brown atrophy」を「褐色萎縮」にしたということですね。それはそれでよろしいかと思います。

このあたりは全て了承いただいたものと理解してよろしいでしょうか。長野先生、山手先生、いかがですか。

○ 長野副座長

はい。

○ 山手専門委員

了解です。

○ 西川座長

川口先生もよろしいですね。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。

○ 西川座長

はい、どうぞ。

○ 三森委員

これもやはりひっかかっているのです。抄録の毒-175 ページを見ていただくと、一番下のパラグラフに、どこの組織を病理組織学的検査したかというのが載っているのですが、やはり先ほどのラットと同じで、最高用量とコントロールは全例なののですけれども、低用量と中用量群は肺、肝臓、腎臓、膀胱、尿管、尿道、これは 100%全例評価していますが、それ以外は見ていないです。ですから、それも先ほどの御議論と同じように、明確に記載

した上での評価という形でいかにざるを得ないと思います。

○ 西川座長

はい、そうですね。それを記載することは必要だと思いますが、したがって、それを理由に……。

○ 三森委員

発がん性は、評価できますね。

○ 西川座長

できますよね。標的臓器を……。

○ 三森委員

最高用量で全部見ているので、問題ないと思います。

その NOAEL を出すときに 30 ppm ですか。表 38 の 30 ppm 以上のところで、雌で副腎の褐色萎縮が出ているのですが、どういうわけか、副腎は全例見ているのです。肝臓、腎臓以外に、副腎は全投与群全て見ているという。ちょっとプロトコール見ないとわからないのですが、これは増加しているようですね。58 例中 48 例まで検索しているようですので、評価はできないことはないのですが、そのへんを少し御議論いただきたいと思います。

○ 西川座長

不思議ですね。副腎という小さな臓器で、全例に近く評価するのは難しい臓器なのですけれども。よくやっているなという気はするのですけれども、肝心なほかのところは不十分であるというようなところで。

今、三森先生がおっしゃったことを評価書に盛り込んだ上で、発がん性については評価できるので、最終的に発がん性は認められなかったということによろしいかと思います。ありがとうございました。

あとは、何か積み残しはなかったですかね。

○ 堀部課長補佐

大丈夫だと思います。

○ 西川座長

大丈夫ですね。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけ事務局から確認です。今のマウスの試験なのですけれども、悪性リンパ腫の発現数に関して、用量相関性がないので検体投与の影響と指定されないという御判断をいただいたのですが、評価書 47 ページ 7 行目から 9 行目の記載ですとか、49 ページ表 39 というのを果たして記載しておく必要があるかどうか。こういう検体投与の影響ではないものに関して幹事会で表を消されたりとかということがあるので、どのようにしたらいいかということ。確かに背景データを若干上回っているので、書いておく価値はあると思うのですけれども、そういう理解でよろしいですか。

○ 西川座長

表 39 を残すかどうかということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

このあたりは、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

表 39 があったほうが、数字としてはわかりますよね。ただ、きっとその数字が出ていて、今その背景データの話は切ってしまいましたから、今度は逆に背景データについて聞かれてくるような気はしますね。

○ 西川座長

いっそのこと、やはり表はないほうがよろしいですか。

○ 山手専門委員

いいでしょうか。もし表をなくすことになれば、数を書かないといけなくなるのですよね、文章中に。私、幹事会でどういう議論になるのかわかりませんが、これはやはり表は残しておいて、それで文言として影響は考えられなかったという、この部会としては、それで進めたほうがいいような気がいたしますけれども。

○ 西川座長

そのほうが確実かと思えますけれども。ほかに御意見なければ、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それで、もう 5 時なのですが、まだやってよろしいのですよね。

○ 堀部課長補佐

先生方にお任せいたします。

○ 西川座長

御都合のある委員の先生方もおられるかと思しますので、その方は退席されて結構ですので、できれば切りのいいところまでやりたいので、続いて、生殖発生毒性についても説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

49 ページをお願いします。こちらは、追加資料要求事項としては、統計処理が可能なものは統計処理をするということで、結果については表中に反映しております。例えば、体重増加抑制に統計有意差がなかったということで、マークを追記しております。

御意見といたしまして、中塚先生から、49 ページの 14 行目からの記載になりますけれ

ども、肺灰色小嚢胞なのですけれども、こちらについて、F₂ の児動物にも同数見られているので、文章を修正するか、検体投与に関連しないのであれば、この文章自体削除ということで御意見をいただいております。どのように対応したらよろしいか、御確認いただければと思います。

それと、50 ページの中塚先生からの御意見ですけれども、F₁ 世代の妊娠率の低下についてです。仮にあるという判断であれば、繁殖能に対する影響は認められなかったという、今の本文中の記載ぶりと矛盾するということで、児動物で生存産児数の低下が認められていることもあわせて御意見いただいているところで、この扱いについて御議論いただければと思います。

それと、中塚先生から、この発生毒性試験の記載ぶりについて、御意見、御確認をいただいています。ラットでは全ての試験について所見の表が書いてあるのですけれども、ウサギでは書いてあるものとなないものがあるので、この扱いはどのようになっていますかという御確認をいただいています。これは、所見の数ですとか、全ての世代、すみません、親と児動物にどのくらい出ているのかというので、表にしたほうがわかりやすいか、本文中に記載するだけでも把握できる量なのかによって、書き分けさせていただいています。もし文章だけでわかりにくいものがあれば、御指摘いただければ表を起こします。

50 ページからの発生毒性試験のラットになります。

こちらは、追加資料要求事項が 51 ページになりますけれども、脾の腫大の所見について、例数が確認できまして、それに沿って所見の場所を移動させていただいております。

あと、②の無名動脈欠損についてなのですけれども、これは、児動物の 75 mg で 4 例であったということが確認されました。ただ、回答に出てきているのですけれども、4 例のうち 3 例は同腹のものということで、ほかのラット、ウサギの試験で出ていないということで、検体投与とは直接関連のない偶発的な変化というふうに説明がありまして、それを踏まえて、一旦この表 42 からは削除させていただいているところでございます。

中塚先生、代田先生から了解いただいているのですが、一方、60 ページになりますが、この無毒性量の表の中で、EU のほうは、無名動脈欠損をエンドポイントの根拠という記載が評価書にございましたので、この記載を見る限りでは、EU のほうでは影響ととっているようです。中塚先生から、何の影響としているのですかという疑問についてですけれども、どうもとっているようだというお答えをさせていただきます。

また、60 ページの表の続きですけれども、発生毒性②というのがあって、これから水腎症についても御説明申し上げるのですけれども、やはり EFSA のほうの評価では水腎症もエンドポイントとして入れているようですので、御覧いただいたついでに説明させていただきます。

お戻りいただきまして、51 ページ、無名動脈欠損は削除でよろしいか、御確認いただければと思います。その際に、51 ページの本文の 3 行目ですけれども、今、「催奇形性は認められなかった。」という案文を記載しておりますが、この扱いとともに御確認いた

だければと思います。

また、52 ページの (3) の資料、こちらは水腎症について確認がなされたのですが、こちら、この例数の発生具合からして、自然発生的な変化という回答が得られまして、評価書の案としては、削除で案をつくらせていただいております。

すみません、この試験に関しましては、催奇形性の判断、記載がありませんで、水腎症の判断とともに、この判断、なかったと判断してもよろしいかどうか、御確認をお願いできればと思います。

53 ページのウサギの試験になります。

これは、胎児体重、骨化遅延に対しての有意差の有無について確認しました。有意差はないという回答ですが、こちらは、有意差はないけれども検体投与の影響で増加しているものという御判断をいただいたということで、評価書（案）はそのままになっています。また、骨化遅延ということで、催奇形性は認められなかったという記載はそのままにさせていただきます。

中塚先生から、53 ページの中ほどですが、胎児体重ですね。低体重、有意差がないということなのですが、やはりこちらにも影響として残すかどうかという点、御確認いただければと思います。

53 ページから、ウサギの (5) の試験になります。

体重増加量につきまして、体重増加量の追記がございまして、部分的に、この用量、母動物の 17.5、有意差も見られるような変化でして、このままの記載にしております。

あと、腎盂拡張については、やはり軽度な発現率の増加について、偶発的で毒性学的意義がないと考えられるという回答でしたので、この表には追記などはしてございません。

また、大泉門長型と前頭骨骨化不全、これの有意な増加についてですが、こちらは背景データの範囲内で、いずれも偶発的な発生という説明がありまして、これも所見の表には追記してございません。

説明は以上になります。お願いいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

49 ページからです。代田先生、中塚先生から幾つかのコメントが出ておりますが、修正は適切になされていますでしょうか。御意見を申し上げます。

代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

修正に関しては、これでよろしいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

中塚先生はいかがですか。

○ 中塚専門参考人

前回のコメントに対する回答に対して修正されたことは、全てオーケーだと思います。

○ 西川座長

それ以外に何かございますか。

○ 中塚専門参考人

ええ。49 ページ、僕、コメントさせていただいている、この網かけの部分ですね。500 ppm、これ、抄録見ても、25 でも出ていると書いてあるので、これは事実と違うので書き直しをお願いするか、それと、先ほどの剤と同じですけれども、これは、評価対象とするほどの変化ではないと思うのですよね。繁殖試験で、子どもの病理組織の検査をしたものなのであまり意味がない。それと、投与との関連性はないと考察されているので、評価書に書くほどのものでもないのではないかないうのがコメントです。

○ 西川座長

むしろ 14 行目からの文章を……。

○ 中塚専門参考人

16 行目は削除。

○ 西川座長

削除したほうがよろしいという御意見ですね。

○ 中塚専門参考人

ええ。

○ 西川座長

代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

私も削除の意見に賛成です。毒性としての評価対象ではないと。こういう条件であったというところの記載ではありますけれども、毒性の評価というところとしては直接関係がないのと、この対照動物がもうこの時点で終わりの、離乳時、試験の最後に解剖した時点での結果ですので、それ以上の関連性もないと思いますから、これで、削除ということでよろしいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

あと、50 ページのラットの発生毒性試験、(2)の試験ですけれども。

○ 中塚専門参考人

すみません、50 ページの、先ほどの病理組織変化はいいのですけれども、妊娠率の低下ですね。これ、一番大きなターゲットなのに、どうしてこのまま残っているのか。これ、ミスではないですか。抄録でも、検体投与の影響とはとっていないのですよね。どうしてとられたのかがわからない。

○ 横山課長補佐

それは消し忘れです。

- 西川座長
事務局、いいですか。
- 堀部課長補佐
申しわけありません。抄録が改訂されたときに事務局のほうで削除し忘れているということでございます。妊娠率低下に関しては有意差がついておりません。
- 中塚専門参考人
つていなかった。
- 堀部課長補佐
毒-199 ページ、御覧いただきたいと思うのですけれども。
- 代田専門委員
ついていない。
- 中塚専門参考人
ああ、そうか。80%ですよ。そうですね。そうです、はい。
- 堀部課長補佐
80%ではあるのですが、有意差のマークついておりませんので、この数字を御覧いただいた上で影響ととらないという御判断をいただけるのであれば、削除という取り扱いにさせていただきます。
- 西川座長
よろしいですか。
- 中塚専門参考人
ええ、取らないといけません。取らないというのは削除……。
- 西川座長
削除しないといけません。はい、ありがとうございます。
- 堀部課長補佐
削除しないといけません、はい、すみません。取るが、混乱しますので、申しわけありません。
- 西川座長
それでは、あとは 51 ページの無名動脈……。
- 堀部課長補佐
すみません、もう 1 個。生存児数も削除でよろしいですか、先生。こちらも有意差はついておりません。
- 西川座長
表 41 ですね。
- 堀部課長補佐
はい。児動物の網がけです。これもよろしいですね、削除させてください。
- 中塚専門参考人

ええ。でないと、本当に繁殖能の判断と矛盾してしまうので。

○ 堀部課長補佐

では、削除させていただきます。すみません。

○ 西川座長

そのようにお願いします。

それから、51 ページの無名動脈欠損ですが、EU のほうで所見としてとっているのですが、これを毒性とせずに、「催奇形性は認められなかった。」という結論になっているのが大丈夫かということなのですが、いかがですか。

○ 中塚専門参考人

ええ、これはもう大丈夫ですよ。

○ 西川座長

代田先生もよろしいですね。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。この点については変更なしとします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 中塚専門参考人

すみません、ただ 1 点、回答で、51 ページの四角の枠の真ん中で、③の理由が、ウサギを用いた試験では見られていない。これは何か理由にならないので。ウサギにはないのですよ、もともと。ですから、これを理由にというのはちょっと。そういう意見が出たというのだけ控えていただければ。

○ 堀部課長補佐

申請者側にはお伝えさせていただきます。抄録の改訂等、何かを求めるものではないですけれども、そういう御意見がありましたということはお伝えさせていただきます。ありがとうございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかにございますか。もしもないようでしたら、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

すみません、52 ページの (3) のラットで発生毒性試験の水腎症を削除いただきまして、催奇形性の判断はなしと記載させていただいてもよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それから、もう一つなのですけれども、53 ページのウサギ①の試験で、中塚先生の御指摘にあるように、有意差がつかない低体重と骨化遅延、両方とも 7 行目の記載に残したほうがよろしいかどうかだけ。

○ 中塚専門委員

大したコメントではないのですけれども、低体重ってありましたか。有意差もなかったのですか、これ。すみません。

○ 堀部課長補佐

胎児体重ですので、毒-213 ページ、御覧いただくといいのですけれども、胎児の一番上に胎児体重ございますが、やや対照群に対しては低いのですけれども、本当に微々たるものでして。本当に微々と言うのかどうかは、2 g 以内ぐらいの差のものなののですけれども、これをとるべきかどうか。書く分には別に問題はないのですけれども、書くかどうかという点、御検討いただければと思ひまして。

○ 中塚専門参考人

いや、書かなくて結構です。

○ 堀部課長補佐

わかりました。では、骨化遅延だけにさせていただきます。ありがとうございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

こちら森田先生からの御指摘をいただいて修正をしております。

まず、54 ページの本文の修正をしたのと、あと、55 ページの 5 行目、「生体にとって問題となる」のところで、食品健康影響評価、要約では「生体にとって」と記載があって、ここがなかった理由なのですけれども、前回の御審議の折に、この染色体異常試験の陽性の度合いなのですけれども、非常に軽度なもので、「生体にとって」と書かずとも、キノクラミンには問題となる遺伝毒性はないというような書きぶりがないのではないかというような御指示を受けて、ここだけ修正して、ほかの部分の修正していなかったという事務局の不手際でした。ただ、書きぶりとして、前回の御審議での御判断どおり、「キノクラミンには問題となる遺伝毒性はない」という記載でよろしいか、やはり「生体にとって」と入れたほうがよろしいか、御確認をいただければと思います。

○ 西川座長

森田先生、いかがですか。

○ 森田専門委員

はい、わかりました。今の「生体にとって」という用語はなくて結構です。ここからも削っていただいて結構ですし、最初と最後のところからも削ってください。

それとあと、書きぶりの件ですけれども、54 ページの 10 行目のところで、今の「ラット *in vivo/in vitro* 肝 UDS 試験」というふうに書いてあるのですけれども、ここは、前の表現と同じように、「ラットを用いた *in vivo/in vitro* 肝 UDS 試験」で、その後に「並びにマウスを用いた小核試験」というふうに、ちょっと文章を整備していただいて。

あと、ここも同じように、いわゆる *in vivo/in vitro* の UDS 試験がなされているのですけれども、そこのところが今のところ、表中には *in vitro* のくくりになっているので、ここを整理してください。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

すみません、それと、記載ぶりについて説明をしていない部分がありました。今の UDS 試験の記載なのですけれども、まず、匹数のところで「3+2、あるいは 2+3」ということで、抄録にそのように記載がありまして、実際、どのように試験をやったか確認したのですけれども、投与自体は 2+3 もしくは 3+2 でやったのですけれども、肝細胞自体は 3 匹から採取して評価がなされたということで、したがって、1 群雄 3 匹というふうに修正させていただいてもよろしいでしょうか。

○ 森田専門委員

はい、結構です。

○ 横山課長補佐

それと、ラットの SD ラットという記載なのですけれども、抄録に Crl:CDBR 系とございまして、チャールズリバーの CD というのは商品名というふうに認識しておりまして、その場合、系統となる SD ラットといつも記載させていただいていて、今回もそのように記載させていただいている次第で、御確認をお願いできればと。

○ 森田専門委員

はい、了解です。

○ 西川座長

ほかにはよろしかったでしょうか。

一通り試験については審議が終わって、議論はおおむね尽きたと思いますので、食品健康影響評価にいてよろしいですかね。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。お願いします。よければ。

○ 西川座長

では、大きな ADI にかかわるような変更はないですね。ですから、あまり時間は残っていないのですけれども、お願いいたします。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、今日御議論いただいた内容で修正が生じた部分などを中心に説明させていただきます。

まず、すみません、57 ページの 17 行目の下のところなのですが、魚介類に対する評価の基準設定に対する評価依頼なのですが、魚介類に対する最大推定残留量の記載が漏れておりまして、追記させてください。申しわけございません。

続きまして、19 行目の「生体にとって問題となる遺伝毒性」のところの「生体にとって」は削除させてください。

それと、24 行目、暴露評価対象物質ですが、「農産物中」とございますが、「農産物及び魚介類」に修正をさせていただきます。暴露評価対象物質につきましては、與語先生から親のみでよいという御意見をいただいているところなのですが、御確認をいただければと思います。

ADI に関してですが、エンドポイントについては、修正のあった部分については反映をしております、最小の NOAEL となるのは、59 ページ、御議論いただいた発がん性試験なのですが、こちらが一番小さい NOAEL で、雄の 0.21 が最小となります。これが設定根拠となりまして、58 ページのように ADI の提案をさせていただいております。

また、すみません、行ったり来たりで、57 ページですが、ラットの 90 日の亜急性毒性試験で無毒性量が求められておりませんでしたので、29 行目からになりますが、より長期の試験で無毒性量が得られているので、そちらをという記載をさせていただいております。御確認お願いいたします。

○ 西川座長

一番小さい無毒性量がラットの 2 年間の発がん性試験における 0.21 mg/kg であるので、それを 100 で割って 0.0021 とするという御提案です。幾つか無毒性量の変更等もありましたので、慎重に判断したいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、後ろの 58 ページの表 46 の中は、先生方からいただいた意見でエンドポイントが上がっているところに関しては、見え消しの形で全て修正をさせていただいておりますので、今生きている数字を並べていただくと、エンドポイントは全て御審議の結果を見越して、事務局は先回りして数字を入れておりますので、御確認いただければと思います。

○ 西川座長

本日の審議結果を踏まえて、表はもう修正済みということですね。わかりました。そういうことを念頭に置いて見ていただくと、やはり 2 年間のラットのがん原性試験の雄における 0.21 が一番小さいというふうに思いますが、よろしいですかね。

○ 堀部課長補佐

すみません、代田先生から、ラットの発生毒性試験の②のところの胎児、NOAEL では

なくて LOAEL にしていただいているので、食品健康影響評価の 29 行目以降のところに同じ記載が必要になります。すみません、修正します。

○ 西川座長

60 ページの一番下のところですね。

○ 堀部課長補佐

はい。鼻骨の骨化遅延が最低用量まで出ているので、それで「未満」を追記していただいたのに、57 ページの本文のほうで NOAEL に、LOAEL で推定とかを何もしておりませんでした。これも発生毒性試験ですので、投与期間短いのと、長期で低い用量までやられているので、今の 90 日と同じ理屈で包含できるものと考えます。同じ文章を記載させていただきます。すみません。

○ 西川座長

はい、それは必要だと思います。

そうしますと、特に、確認しましたので、間違いはないと思いますので、結論を申し上げます。本日の審議を踏まえ、キノクラミンの ADI につきましては、ラットを用いた 2 年間がん原性試験における無毒性量である 0.21 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除しまして、0.0021 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○ 森田専門委員

すみません、1 点だけ。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 森田専門委員

63 ページの表のですね……。

○ 堀部課長補佐

すみません、ADI は間違っています。

○ 森田専門委員

そこは今言ったのでしたっけ。

○ 堀部課長補佐

いや、申し上げておりませんが、直します。

○ 西川座長

ちなみに、何ですか、63 ページの。

○ 森田専門委員

ADI の数値が 0.00057。

○ 堀部課長補佐

すみません、違う数字が入っておりました。

○ 西川座長

そうですか。では、修正をお願いします。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 西川座長

それで、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。

○ 堀部課長補佐

随分たくさん直さなければいけないところがございますので、こちらもきれいにした形で、念のために先生方に御確認をいただいた上で幹事会への報告という形をとらせていただければと思います。

本剤の関係、以上でございます。

○ 西川座長

それは、確認はメールですということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

わかりました。

○ 山添委員

西川先生、ちょっといいですか。

○ 西川座長

はい、どうぞ、山添先生。

○ 山添委員

根本先生、64 ページの略号表のところ、先生が直してくださっているやつの、一番最後のページ、それのところの K と L のところに「グルクロニジル」と書いてあるのですけれども、これ、「グルクロノシル」でいいですかね。

○ 根本専門委員

ああ、「シル」ですね。

○ 山添委員

すみません。「ノシル」。

○ 西川座長

何ページでしたか。

○ 堀部課長補佐

64 ページの別紙 1 の K と L の名称の中なのですけれども、両方ともに、「グルクロニジル」というところが計 3 か所出てまいります。

○ 西川座長

わかりました。では、そのように修正をお願いいたします。

○ 山添委員

4 か所ね。J にもあるから。

○ 堀部課長補佐

J、K、L ですね。そうすると 5 か所です。J に 2 か所あります。

○ 西川座長

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。

○ 堀部課長補佐

次回の開催日程について御案内を差し上げたいと思いますが、よろしいでしょうか。本部会、次回の開催は 7 月 10 日水曜日でございます。少し間がなくて恐縮でございますが、どうぞよろしくお願いいたします。幹事会につきましては 6 月 27 日木曜日を予定しております。今日明日、評価書が届くと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 西川座長

ほかには何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。長時間にわたり、ありがとうございました。