

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第 36 回会合議事録

1．日時 平成 26 年 7 月 23 日（水） 14:00～17:27

2．場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3．議事

（ 1 ）農薬（キンクロラック）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、井上専門委員、加藤専門委員、佐々木専門委員、
玉井専門委員、中塚専門委員、本多専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、丸野専門官、
進藤技術参与、賀登係長、齋藤係長、木村専門職、小牟田専門職

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 キンクロラック農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

6．議事内容

横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 36 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

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

本日は、評価第四部会の専門委員 10 名の先生方に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席されております。

まず、人事異動について御報告いたします。

7月11日付で磯部評価第一課長が異動いたしまして、後任として、関野評価第一課長が着任いたしております。

関野評価第一課長

関野と申します。よろしく申し上げます。

横山課長補佐

また、7月15日付で前田上席評価調整官が異動いたしまして、後任として、高崎評価調整官が着任しております。

高崎評価調整官

高崎と申します。どうぞよろしく願います。

横山課長補佐

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬キンクロラックの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 キンクロラック農薬評価書(案)

資料3 論点整理ペーパー

を御用意しております。

不足等がございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

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。

横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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でした。

以上です。

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。

(「はい」と声あり)

西川座長

ありがとうございます。相違なしと判断いたします。

それでは、農薬キンクロラック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。

丸野専門官

それでは、資料2をお願いいたします。本日御審議いただきますキンクロラックでございます。

本剤につきましては、平成25年11月19日農薬専門調査会幹事会での決定事項に基づきまして、座長の御指示により企業関係者を招致し、質疑応答等の時間を設けることとしております。質疑応答は16時ごろから開始できればと思いますので、議事の進行につきまして、御理解、御協力のほど、よろしくをお願いいたします。

また、評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいております。

それでは、評価書を御説明いたします。

3ページ、審議の経緯が記載されております。

本剤につきましては、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、2013年11月11日に、なたねについてインポートトレランス設定の要請がされております。前回6月2日の評価第四部会には資料として提出されましたが、実質的な審議には入らずに確認事項だけ整理いただいたところでございます。

6ページ、要約になります。

6行目、與語先生からのコメントで、3行目の部分ですけれども、本剤の作用機序等については抄録と記載が異なるということで、抄録に沿って御修正いただいております。なお、【事務局より】に記載しておりますが、EPAの資料で本剤は、一般にオーキシンの様活性により除草効果を示すと考えられているが、ほかの作用メカニズムが関与しているとするデータがあるということで、シアン化物の蓄積がキンクロラックの除草効果の主要なメカニズムであると示唆されているというところでございます。

17行目からのコメントでいただいているところですが、中塚先生、代田先生につきましては、食品健康影響評価の御審議が終わってから適宜御修正をさせていただければと思っております。

8ページ、キンクロラックにつきましては、24行目から6.構造式で示すような構造の化合物になっております。

26 行目 7 . 開発の経緯がございますが、與語先生からのコメントに基づいて修正されたものでございます。キノロン・カルボン酸型の除草剤ということで、シアン化物の蓄積等による細胞壁の生合成阻害により除草効果を示すと考えられているということでございます。

また、米国及びカナダ等において登録されており、国内では農薬登録が失効しているということでございます。

10 ページ、こちらから . 安全性に係る試験の概要になります。

14 行目のボックスですが、本多専門委員よりいただいたコメントでございます。ピリジン をキノリンに修正するというので、 がキノリンのまま番号づけが同じという形で御意見をいただいております。先生の御指摘に基づきまして、評価書(案)は修正いたしております。

16 行目、1 . 動物体内運命試験でございます。

(1) ラットでございます。

11 ページ、 吸収ということで、 a . 血漿中濃度推移でございます。

22 行目、表 2 のとおり薬物動態学的パラメータが整理されておまして、投与群ごとに整理されておりますけれども、 T_{max} は 0.25 ~ 31 時間、 $T_{1/2}$ が 2.9 ~ 13 時間という形となっております。

12 ページのボックスの加藤先生からいただいているコメントで、数字の扱いについてですが、こちらについては評価書では、有効数字 3 桁にまとめるということになっております。

8 行目、 b . 吸収率です。

11 行目、低用量では少なくとも雄で 90.0%、雌で 95.9%、高用量では少なくとも雄で 95.0%、雌で 82.9%と算出されたということでございます。

15 行目、 分布でございます。

13 ページ、表 3 「主要臓器及び組織中の残留放射能濃度」が整理されております。投与 0.5 時間後につきましては、血漿、腎臓に分布するという形で、投与 72 時間後には残留はわずかという形になっています。

14 行目、 b . オートラジオグラフィーの結果です。

14 ページの 1 行目、オートラジオグラフィーにおきましても、組織中への放射能の蓄積がないものと考えられたということでございます。

6 行目から 代謝物同定・定量でございます。

13 行目、尿、胆汁、肝臓、腎臓及び血漿の試料からは未変化のキンクロラク及び代謝物 B が検出されたということでありまして、胆汁中の主要成分は代謝物 B ということで、この代謝物 B につきましては 18 行目でございますが、グルクロン酸抱合体ということでございます。

その下にボックスがございますが、尿及び胆汁中の代謝物につきましては、抄録の修正

に伴って表 4、表 5 を修正しております。15 ページに修正された表が記載されております。

16 ページの 4 行目、 排泄です。

8 行目、本剤投与後 24 時間以内に主に尿中に排泄されたということで、表 6 に尿及び糞中排泄率が整理されております。

17 ページのボックスですが、こちらに本多先生の修文のコメントをいただいております。その下のボックスですが、玉井先生から尿中排泄率についてコメントをいただいております。こちらにつきましては申請者に確認をして、抄録の修正に伴って、御指摘のとおり修正されたということでございます。

3 行目から b . 胆汁中排泄でございます。

14 行目の表 7、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率が表として整理されております。尿において大きな値が認められているということになっております。

16 行目、本剤はラット以外に家畜でも動物体内運命試験が実施されておりました、(2) ヤギ、(3) ニワトリとなります。

まず(2) ヤギですが、18 ページの 8 行目、肝臓、腎臓及び乳汁中では主要成分は未変化のキクロラックということで、代謝物としては代謝物 B が認められたということですが、10%TRR を超えるものではなかったということでございます。表 8 に乳汁と最終投与 6 時間後の臓器及び組織中残留放射能並びに代謝物が整理されております。

25 行目から(3) ニワトリでございます。

19 ページ、こちら先生方から修正のコメント等をいただいております。

12 行目のボックスですが、加藤先生からいただいた修正のコメントに基づきまして、修正いただいております。

6 行目、臓器及び組織中の主要成分は未変化のキクロラックということで、排泄物中に代謝物 B が認められたということですが、こちら 2.28%TRR ということでございます。

表 9 のほうに、臓器及び組織中残留放射能並びに代謝物が整理されておりますが、表につきましてもその下のボックスでございますが、加藤先生から修正コメントをいただいております。

20 ページ、(4) ラット(代謝物 C) 。この代謝物 C は後ほど出てきますが、植物において認められる代謝物ということで、キクロラックのカルボン酸の部分がエチルエステル化したものということでございます。この代謝物 C を用いまして、(4) (5) のとおり、動物体内運命試験が実施されております。

(4) の 7 行目ですが、代謝物 C の投与による試験におきましては、尿中の主要成分は未変化のキクロラックということです。また、代謝物 B が認められたという形になっております。

その下のボックスにつきましては、玉井先生から本文の修正の指示をいただいております。

15 行目、(5) ラット (代謝物 C) です。

21 行目からその試験の結果ですが、尿、糞及び胆汁中にキククロラック、糞から代謝物 C が同定された。胆汁で代謝物 D が同定されたという形になっております。

21 ページ、表 10、表 11 のとおり、代謝物又は排泄率が整理されておりました、加藤先生からいただいているコメントは 5 行目ですけれども、表 10 の胆汁の 600 mg/kg 体重投与群のキククロラックのほうですが、%TRR を修正いただいております。

動物につきましては、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、6 ページからですが、要約の部分については本文の修正に伴って同じコメントが出ているようですので、これは飛ばします。

8 ページの 7 . 開発の経緯で與語先生から修正案が出ております。與語先生、説明をお願いいたします。

與語専門委員

結論から言いますと、事務局の修正案どおりで結構です。理由は、EPA の書類を見ますと、EPA のところに明確に書いてあって、なおかつ、そのもとになるデータがピアレビューの論文だったりしまして、そこをもとに抄録のほうをまとめてあるということがありますので、そのまま結構だと思います。

西川座長

ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。ないようですので、次に進みます。

10 ページに本多先生から幾つかコメントが出ております。補足等をお願いいたします。

本多専門委員

特に補足することはないですけれども、ピリジン環で最初は番号をつけていただいていたのですが、キノリン環という形でそのまま番号をつけて別に問題なかろうと思ったので、あえてピリジン環と書く必要はないのではないかとコメントをさせていただきました。

西川座長

ありがとうございます。

本多先生の修正案でよろしいでしょうか。

加藤専門委員

はい。

西川座長

ありがとうございます。

続きまして、12 ページのところは加藤先生からコメントが出ておりますが、有効数字を 3 桁でまとめるということで問題ないと思います。

14 ページに、これは事務局からの修正案ですが、表 4、表 5 のあたりで事務局の修正案

に対して、何か御意見はございますか。ありがとうございます。

16 ページの排泄について、玉井先生、加藤先生、事務局、本多先生から細かい修正が出ていますが、御指示いただいたとおりに修正されていますでしょうか。ありがとうございます。

18 ページのニワトリの試験について加藤先生から、これは記載整備かと思いますが、補足がございましたら、お願いいたします。

加藤専門委員

特にないです。事務局の修正どおりで結構だと思います。

西川座長

ありがとうございます。

19 ページも加藤先生で、これも同じですね。

19 ページの表 9 について、加藤先生のコメントに対して、事務局から脚注に注釈を追記したということです。加藤先生、事務局の修正案について、これでよろしいでしょうか。

加藤専門委員

結構です。

西川座長

ありがとうございます。

20 ページのラットの代謝物 C の試験で、一部玉井先生から修正が出ておまして、これは玉井先生の御指摘のとおりだと思うのですが、1 つ確認したいのは、グルクロン酸抱合というのは臓器と言え、肝臓あたりでされていると考えればよろしいのでしょうか。毒性の発現の機序を考えると参考になると思いましたので、もしわかりましたら教えていただきたいと思います。

加藤専門委員

グルクロン酸抱合ですけれども、基本的には肝臓だと思います。ただ、小腸でも少し行く可能性はあると思います。

西川座長

ありがとうございます。肝臓、小腸の可能性もあるということです。

次が 21 ページの表 10 ですが、これは数値を確認の上、修正したということですが、これは加藤先生、説明をお願いできますでしょうか。

加藤専門委員

これは資料に基づいた代残試験ですけれども、代謝の 71 ページの試験と代謝の 63 ページの試験で同じ試験をされていたのですが、少し値が異なっておりまして、もともとが 0.75 だけでしたが、1.15 という値も出ているので、それも含めたほうがよいのではないかという意見です。

西川座長

ありがとうございます。

玉井先生、それでよろしいですか。

玉井専門委員

はい。

西川座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験で何かほかに御意見、コメント等がございましたら、お願いします。

玉井専門委員

マイナーなポイントですけれども、18ページの4行目の血中放射能濃度を表8に合わせて、あいまいなので全血中としてください。

西川座長

一番先頭に全をつけるということですね。

玉井専門委員

そうです。もう一点、19ページの表9ですが、表8では先ほど訂正がありましたように、 $\mu\text{g/g}$ を明確にしていますが、表9のほうも血漿中濃度は $\mu\text{g/mL}$ ですので、このところだけ脚注に単位を変えてください。

西川座長

血漿については $\mu\text{g/mL}$ となりますので、その点をわかるように事務局でお願いします。ありがとうございます。

ほかになければ、次に進みたいと思います。植物体内運命試験について、説明をお願いいたします。

丸野専門官

それでは、21ページ、2.植物体内運命試験でございます。

(1)なたねでございます。こちらは今回、インポートトレランス申請されている作物でございます。

なたねの試験でございますが、22ページの一番上にボックスがありますけれども、本多先生、與語先生から修文の御指摘ということで、本多先生から散布ではなく処理ではないかということで、與語先生からは実処理量を用いて修正することということで、21ページの11行目以降、修正いただいております。

本試験の結果につきましては、22ページの3行目から、種子において未変化のキククロラク及び代謝物Cがいずれも37.1%TRRということで10%TRRを超えて認められているということでございまして、8行目の表12のとおり試験結果は整理されております。

12行目から3.土壤中運命試験でございます。

この土壤中運命試験ですけれども、本剤は海外評価書をベースにして整理しているものですが、22ページの一番下から23ページにかけてのボックスですが、本多先生、與語先生からいただいているところで、EPAの資料をもとに作っているのですが、EPAのほうで個々の試験についてはAcceptableあるいはSupplementalとされているものが混在してお

りまして、この扱いをどうするかということでお2人の先生からいただいております。本評価書におきましては、EPAの資料をベースにして記載されているものは網羅的に整理したところですが、扱いについては先生方に御意見をいただければと思います。

22ページの(1)好氣的土壤中運命試験 につきましては、18行目から微量の分解物Tが認められたということです。推定半減期が1,140~9,130日ということで、網かけの部分が本多先生から Supplemental と指摘いただいたところですが、この Supplemental とされているところは土壌がちょっと違うという話で、貯蔵土壌に試験の4日前に採取された土壌を混合した土壌を用いてされたところということです。未変化のキंकロラックは42.4%TRR、推定半減期が130日という形で整理されていました。

23ページ、(2)好氣的土壤中運命試験 でございます。

5行目、壤質砂土及び埴土においては主に未変化のキंकロラックが認められ、7行目ですが、分解物U、Cが認められたというところでございます。

10行目、壤質砂土及び埴土の推定半減期ですが、391及び168日ということです。

13行目から(3)嫌氣的湛水土壤中運命試験 で、與語先生から修文をいただいております。本多先生からは、この試験は Supplemental というコメントをいただいております。

18行目、抽出放射能の100%TRRが未変化のキंकロラックであったということで、嫌氣的湛水土壤中の推定半減期が1年以上と考えられたということでございます。

22行目、(4)嫌氣的湛水土壤中運命試験 というところで、こちらも與語先生に修正いただいております。

30ページの一番下のボックスですが、本多先生から2,000についての数字の丸め方ということで、こちらも4桁目が四捨五入されているということで、24ページの【事務局より】で記載しております。

本試験の結果ですが、27行目、未変化のキंकロラックが90%TRR認められた。また、嫌氣的湛水土壤中の推定半減期が1,690及び2,260日であると考えられたということでございます。

24ページの2行目、(5)好氣的湛水土壤中運命試験 というところで、こちらも與語先生に修文をいただいております。また、本多先生から、この試験は Supplemental という形で整理いただいております。

9行目、シルト質埴土では、湛水条件でキंकロラックの分解はほとんど認められなかったということです。また、シルト質埴土では、湛水条件で推定半減期が4.7カ月、分解物としてTが認められたということでございます。また、CO₂の発生は認められなかったと與語先生から修文をいただいております。

19行目ですが、(6)好氣的湛水土壤中運命試験 です。こちらも與語先生から修文をいただいております。その下のボックスにつきましては、数字の扱いになっております。

23行目、主要成分は未変化のキंकロラックで93%TRR以上という形でございます。

28 行目の (7) 及び 25 ページの (8) ですけれども、土壌吸脱着試験が原体と分解物 T を用いて実施されております。

(7) が原体ですけれども、31 行目、Freundlich の吸脱着係数が 0.05 mL/g 未満 ~ 0.597 mL/g であり、有機炭素含有率で補正した吸着係数が 13 mL/g ~ 54 mL/g。また、脱着係数は 0.7 ~ 0.90 というところでございます。

4 行目から (8) 土壌吸脱着試験で、こちらは分解物 T を用いてされているものでございます。すみません、こちらは記載が漏れておりましたが、7 行目から、與語先生から修文をいただいているものでございます。

結果につきましては、7 行目から記載されているとおりで、Freundlich の吸着係数が 1.56 ~ 30.2、有機炭素含有率で補正した吸着係数が 860 ~ 2,080 という形で、脱着係数も 9 行目に記載されております。

4 . 水中運命試験でございますが、12 行目のところにボックスです。與語先生から Acceptable と Supplemental を区別するか？ということで、こちらのほうはどれが Supplemental かわかりにくいのですけれども、(3) が Supplemental ということで、大変失礼いたしました。(3) が Supplemental という扱いとして EPA で整理されているところでございます。

14 行目が (1) 加水分解試験です。

16 行目、いずれの pH の緩衝液においても主要成分は未変化のキंकロラックということです。

20 行目、滅菌緩衝液を用いた水中光分解試験ということで、主要成分は未変化のキंकロラック。

27 行目、非滅菌自然水を用いた水中光分解試験です。

30 行目、非滅菌河川水及び活性汚泥を含んだ水溶液におけるキंकロラック推定半減期がそれぞれ 5 日及び 10 日ということです。

33 行目から 5 . 土壌残留試験でございます。

26 ページの表 13 に整理されておりますが、その表の下にボックスがありますが、本多先生からのコメントで、ほ場試験 の春、冬の記述が逆ではないでしょうかということで修正いたしております。

ほ場試験 、推定半減期ですけれども、当初の事務局案で春季の処理が 10 日、冬季の処理が 126 日となっていたところ、EFED の計算では、10、40 で申請者の 8、126 の記述ではダメみたいな記述があるように思いますがということで、ほ場試験 のところで冬季の処理を 126 ではなくて 40 と修正いただいております。

その下ですが、與語先生からは同じところにつきまして、春季処理で 40、126、冬季処理につきましては、10 又は 8 といただいております、どのように記載すべきか御指導いただければと思います。

本多先生のコメントのボックスに戻りますが、ほ場試験の湛水 及び湛水 は

Supplemental だということでございます。

與語先生のコメントが 27 ページに続いてございますが、ほ場試験(湛水)ということで、戸外においた大きなコンテナを利用している。ほ場試験(湛水及び)では、土壌+表面水だが、湛水ほ場という表現でよいか? ということでコメントをいただいております。

2 行目から 6 . 作物等残留試験でございます。

(1) 作物残留試験につきましては、その下のボックスで本多先生からいただいておりますが、本文の 7 行目で、代謝物 C の最大残留値について、本来処理する 5 倍量処理でのデータを考慮すべきかということでコメントをいただいております、その下の【事務局より】で使用基準が 100 g ai/ha ということで、最大値である 0.24 mg/kg ということで修正しております。

與語先生からのコメントですが、代謝物 C の最大残留値は加工における子実の値ということですが、【事務局より】で子実は加工されていないと判断しまして、この値を記載しております。

10 行目から (2) 畜産物残留試験、(1) 乳牛における残留試験でございます。與語先生から御質問で、計算方法がわかりませんでしたといただいておりますが、【事務局より】で記載しておりますけれども、報告書の数値に基づきまして、計算されたものということでございます。

19 行目、最大残留量は腎臓において認められた 2.6 $\mu\text{g/g}$ ということでございました。

28 ページの 7 行目から ニワトリにおける残留試験で、こちらも與語先生から先ほどのボックスの同じ内容の御質問をいただいております。

本試験の結果につきましては、16 行目、最大残留値は砂のうにおける 1.21 mg/kg であったということでございます。

植物、環境は以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。

21 ページから、なたねの試験について、本多先生と與語先生から修正案が出ております。御指示のとおり修正されていますでしょうか。

與語専門委員

修正されております。

西川座長

続きまして、土壌中運命試験について、本多先生、與語先生から幾つかコメントが出ています。1 つ共通しているのは、EPA の報告書における Acceptable と Supplemental を区別すべきかどうかということの御質問が出ておりますが、本多先生、與語先生、補足説明をお願いできますか。

本多専門委員

単純にEPAの報告書を読んだときに、結果、Acceptableと書いてあるのとSupplementalと書いてあるものがあるので、同列に扱って何も表記せずにデータを並べるのはよくない。例えば、Supplementalについては全て削除するとかいうほうがいいのではないかということで、問題提起をさせていただいたわけですが、従前この会議で同じような例があって、同列に表記をしていたとか、そういうことがあるのならば、それでもいいのかもしれないなと思って質問をさせていただきました。

西川座長

與語先生、同じでしょうか。

與語専門委員

同様の意見です。

西川座長

そうしますと、これまでの取り扱いがどのようになっていたかを事務局に確認したほうがいいと思いますので、教えていただけますでしょうか。

横山課長補佐

基本的にこれは海外評価書だけが頼りの情報ですので、海外の当局で評価に用いたものについては、全部記載しているというのが従前の取り扱いになってございます。試験一つ一つについて、Supplementalとである理由が書いてあると思いますが、それを御覧になって、先生方はどうしてもこれを使うことは納得できないというものがございましたら、個別に削除するなりというのはあるかと思いますが、今お尋ねの従前の扱いという意味では、海外で評価に用いているものは全部、基本的には記載しているという扱いでございます。

西川座長

事務局では、これまでそのような取り扱いをしてきましたが、それでよろしいでしょうか。

與語専門委員

結構です。

西川座長

ありがとうございます。

あと幾つかの修正案が出ておりますが、25ページの水中運命試験までについて、御指摘は適切に盛り込まれていますでしょうか。

與語専門委員

1点だけよろしいでしょうか。26ページの表13ですが、本多専門委員が指摘されているところで、ほ場試験があります。一番上の2,800 g ai/haです。本多専門委員からの修正案で、上が春季で下が冬季になっていて、上が10日で下が40日となっていると思いますが、それでいいと思います。

西川座長

土壌残留試験に関する表 13 のほ場試験 の推定半減期のところで、與語先生の御意見では、本多先生の修正案に同意するという事ですね。ありがとうございます。

それでは、次に、作物等残留試験についても幾つか、本多先生、與語先生からコメント等が出ておりますが、御指摘いただいたとおりに修正されていますでしょうか。

本多専門委員

大丈夫です。

與語専門委員

少し戻って申しわけないのですが、表 13 です。よくよく見ていくと、例えば、ほ場試験（湛水）ですと、これはほ場試験と書いてありますが、実際は戸外の大きなコンテナを使った試験だったりするのですが、そこまで気を遣った修正をしてきたかどうかですが、それは一応戸外なので、ほ場試験に類似したということで、これまでもほ場と表現しているのだったら、このままでいいのですけれども、そこだけ気になりました。

西川座長

事務局、これまでの取り扱いはわかりますか。

横山課長補佐

間違えていたら御指摘いただきたいのですけれども、通常、評価書に記載している容器試験とほ場試験とありますが、容器試験はラボの中でやっている本当に小さい容器でやっているものを指して、それ以外は全部ほ場だと、ライシメーターとかも含めて全部ほ場かなと思っていたのですけれども、そうすると、屋外の巨大なコンテナということだと、ほ場なのかなと考えたところですが、いかがでしょうか。

與語専門委員

わかりました。では、いわゆるラボ試験と戸外試験というので2つを線で分けて、戸外であれば、ほ場という表現でいくということであれば、それで私はよいと思いますので、私もこれからそのように見ていくようにします。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、環境、作物等残留試験までのところで、ほかに何かございますか。

ないようですので、続きまして、慢性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

丸野専門官

29 ページの4行目から7 . 一般薬理試験です。薬理につきましては、本剤は参照した資料に記載はございませんでした。

7行目から8 . 急性毒性試験です。本剤、表 16 と表 17 に原体と代謝物 C につきまして、急性毒性試験の結果が整理されておりまして、このとおりの LD₅₀ が得られているということでございます。

30 ページの3行目から(2)急性神経毒性試験です。

13行目からボックスがあります。【事務局より】と記載しておりますが、雄の 150 mg/kg

体重投与群で投与当日と投与 14 日後に自発運動量減少が認められていますが、同投与群につきまして、投与前にも自発運動量が低下しているということで、毒性としませんでしたということで、所見の扱いについて御検討をお願いしたところでございます。

これにつきましては、長野先生、山手先生、井上先生から所見としないという形で合意という形でいただいております。急性神経毒性は認められなかったということでございます。

15 行目から 9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。皮膚において刺激性は認められず、眼粘膜において軽度刺激性が認められたということでございます。

31 ページ、皮膚感作性試験で感作性は陰性であったということでございます。

急性試験は以上でございます。

西川座長

亜急性も含めて、説明をお願いいたします。

丸野専門官

では、4 行目から 10 . 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) でございます。

20 行目からボックスがございます。井上先生から、雌雄とも Ht、Hb、MCH の減少は、有意差はあるものの 3 ~ 9% の軽度の低下なので、毒性所見としなくてよいと思いますとコメントをいただいております。こちらにつきまして、御検討をいただければと思います。

21 行目からですが、先般の部会で抄録確認事項として整理されたもののうちの一つでございます。長野先生からいただいたコメントで、慢性間質性腎炎 (又は巣状慢性間質性腎炎) について、報告書では "chronic interstitial nephritis" とされているが、どのような所見か説明することということでございました。

その下、申請者からの回答が記載されておりますが、報告書から該当部分をピックアップされたところで、90 日間亜急性毒性試験だと、"minimal to slight, focal or multifocal chronic interstitial infiltrates in the sense of an unspecific interstitial non purulent nephritis." ということです。また、4 週間の亜急性のイヌの試験等におきましても、同じように報告書から記載が整備されております。

32 ページのボックスの続きでございますが、申請者の回答の続きですけれども、INHAND の基準ではび漫性又は斑状の間質への単核細胞 (リンパ球、形質細胞、マクロファージなど) の分布を伴う一般的な炎症像ということでございました。

これにつきましては、長野先生からのコメントとしましては、単核細胞湿潤が限局性にみられる所見と理解しましたといただいております。

それに対して、山手先生からのコメントですが、こちらは回答書のほうで、特にげっ歯類では加齢や慢性進行性腎症に付随して発現することもよく知られていると記載があるのですが、イヌでは加齢性の慢性腎症は知られていないにもかかわらず、イヌでも非化膿性の間質性腎炎が認められているということで、ラットとイヌの間質性腎症の本質が同じか

否かを議論する必要があるということですのでいただいております。

先生としましては、その1行下ですが、本質的には同じものと考えますということでございます。

そこから、さらに2行下で、見にくくて申しわけないのですが、ラットの場合には加齢性の慢性腎症が早期に表れ促進されたのか否かを議論する必要があるということで、慢性腎症の初期像は糸球体に表れると思いますので、90日間のラットの試験や繁殖試験におきましても糸球体の病変の記載がないことから、加齢性の慢性腎症とは関連しない毒性変化ととらえるべきと判断しているということでございます。

山手先生からもこの点につきまして、調査会で加齢性慢性腎症と関連しない所見か否かを議論して、場合によっては再度問い合わせるかということでございます。再度の問い合わせに関しては調査会の判断に委ねますということでコメントをいただいております。

その下、井上先生からのコメントですが、山手先生からのコメントを受けまして、ラットとイヌは本質的には同じ非化膿性間質性腎炎だと思いますといただいております。

その下の段落ですけれども、回答書の和訳のほうで、巣状又はびまん性となっているところは、本来は巣状又は多巣性ではないかという形でいただいております。

申請者からの回答にあった、本所見がげっ歯類の加齢や進行性腎症に付随して発現することも知られているということにつきましては、一般的に言われていることについてコメントをただけかもしれないということでございます。

山手先生からの御提案のところですが、ラットとイヌの間質性腎炎の本質の違いの有無、加齢性慢性腎症との関連についての議論は、ラットとイヌにおける腎間質以外の病変（糸球体及び尿細管）の有無や程度の確認と、間質性腎炎に該当する病変の程度を確認する必要があると思いますという形でいただいております。

こちらについて、事前に申請者に確認をしていたのですが、本日は準備ができなかったという回答がありました。

本試験については、コメントをいただいているところは以上になります。

33ページの(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)になります。

16行目のボックスで、井上先生からいただいているところで、BUN増加について、データが存在するなら、腎病変(単核細胞、腎炎)の程度を教えてくださいといただいておりますが、恐縮ですけれども、報告書以外のデータはなかったというところでございます。

体重増加抑制につきましては、有意差があるが軽度(3~5%減)の散発的な体重変化をこの群の毒性変化、こちらは雌の4,000ppmの網かけのところですが、毒性変化としてよいか、他の先生方のご意見を伺いたいと思いますといただいております。

その下、山手先生からのコメントですが、他の試験の高用量群で同様の傾向があるということで、上記の表のとおりでいいのではないかといただいております。

その下のボックスですけれども、【事務局より】ですが、肝臓及び腎臓の絶対重量減少が

認められていることが抄録にありまして、申請者に確認しまして、比重量につきましても整理されたということで、34 ページのボックスの中に表 6 とありますが、そこで記載のとおり整理されております。

肝臓、腎臓ともに重量の変化につきまして整理されておりますが、腎臓の雄の 16,000 ppm 投与群で絶対、比ともに減少でございます。

長野先生からのコメントがその下にございますが、雄 16,000 ppm の腎臓以外は体重減少に対応した減少だと思いますとコメントをいただいております。

33 ページの本試験の結果ですが、10 行目から整理されております。雄の NOAEL は 4,000 ppm、雌のほうで NOAEL が得られておらず、4,000 ppm 未満ということでございました。

34 ページの 2 行目から (3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) でございます。

5 行目、先ほどのマウス の試験で無毒性量が得られなかったから、追加実施されたものということでございます。用量につきましては 1 用量ということで、毒性所見は認められなかったということでございます。

これにつきまして、35 ページの 2 行目から【事務局より】でボックスがございまして。本剤につきましては、この試験を含めまして、1 用量又は 2 用量で実施された試験が散見されるということで、これらにつきましては総合評価として事務局案をつくりましたが、これでよいかということで確認をお願いしていたところでございます。

長野先生、山手先生、井上先生から、同意という形でいただいております。山手先生からは、公比の関係で雌雄差が大きい点が気になりますというコメントもいただいております。

これに基づきまして、34 ページの (2) と (3) の総合評価が 14 行目からございまして、(2) (3) につきましては、用量設定が重複していないのですけれども、その点も含めて御意見をいただければと思いますが、総合評価としましては、14 行目から無毒性量が雄で 4,000 ppm、雌で 500 ppm ということでございました。

35 ページの 4 行目から (4) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) でございます。

36 ページに先生方のコメントがボックスに整理されてありまして、井上先生からのコメントで、摂餌量減少について、雌のみ又は雌雄両方とすべきでは？といただいております。

表 25 について、先生のコメントに基づきまして、雌の最高用量で摂餌量減少を入れておりますが、これにつきましては雄では体重増加抑制を伴っているのですが、雌は体重増加抑制を伴っておりませんので、このとおりの所見としてよいかということで、先生方に御検討をいただければと思います。

36 ページの 1 つの下のボックスですが、【事務局より】で、ALP の減少につきまして、APVMA で 9,000 ppm 以上投与群の ALP の減少を所見としているということですが、長野先生から ALP は採用しなくて良いと思いますということで、理由としては、減少であるため、慢性毒性試験で再現性がないということでいただいております。

3 行目から 3 つ目のボックスです。【事務局より】で としてこの試験につきましては、

雌雄は n=2 で実施されておりまして、その取り扱いについて御検討をお願いしたいところ
でございます。

長野先生と井上先生からは、参考資料のほうがいいのではないかとということで、山手先生からは、イヌの試験ですので、匹数が少なくとも、評価できると思いますということで
いただいています。

先ほど座長と御相談をしていたときに、参考資料とせずに毒性プロファイルの把握のため
ということで、参考にはしないけれども、NOAEL は判断できないと評価するというの
も一つ考えられるというコメントをいただいております。

の巢状尿細管拡張につきまして、間質性腎炎との関連ということで、尿細管が圧排さ
れたための所見ということが示唆されておりまして、案として毒性所見として
いたしました。

これにつきまして、長野先生からは、再現性がないので投与による影響ではないかとい
う形でいただいております。

山手先生、井上先生からは、影響と考えるということですが、山手先生からは、尿細管
障害から炎症の可能性もあるということで、独立した所見として記載してもよいのでは
ないかということ。また、ラットの 90 日間の試験でも先生からコメントがありましたが、
病変の本質は議論をしたほうがいいのではないかといい形でいただいています。

井上先生からは、圧迫が発生機序かはわかりませんが、尿細管拡張を影響としてよいと
思いますという形でいただいています。

37 ページ、(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) でございます。こちらは先生方
から特段のコメントはいただいております。

試験結果は 9 行目から記載されておりますが、いずれの投与群においても検体投与の影
響が認められなかったということで、無毒性量は本試験の最高用量、亜急性神経毒性は認
められなかったということでございます。

14 行目から (6) 90 日間亜急性毒性試験で、こちらは代謝物 C、植物で認められたも
のでございますが、この代謝物 C を用いて行われた試験でございます。

38 ページに先生方のコメント等が整理されております。

1 行目からその下のボックスですが、【事務局より】ということで、小葉間肝細胞につ
きまして、表 28 の雄で 2,000 ppm 以上、雌で 4,000 ppm 以上で網かけをされているところ
ですが、報告書で“hypertrophy, centrilobular to intermediate”と記載されているとい
うことございまして、長野先生からは小葉中間帯がよいということで、山手先生からも同
様の回答をいただいています。

井上先生から、小葉中心部～中間帯にかけての肝細胞肥大としたらいかがでしょうか
ということで、表のほうではスラッシュで区切っていたのですが、このようにいただ
いています。

の雌の 4,000 ppm 群の小葉間肝細胞肥大は、雄と同じ表現 (小葉中心性/小葉中間帯)
に揃えてくださいといただいております。こちらにつきましては、小葉中心性のほうは雌

2,000 ppm のほうで認められているということでございます。

井上先生からの御意見ですが、甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成につきましては、ホルモンや酵素の測定データはありませんが、抄録にあるように甲状腺と肝の変化について議論した方がよいと思いますとコメントをいただいております。

2つ目のボックスでございますが、【事務局より】で先生方に御意見をお願いしたところでございます。

無機リンの扱いにつきましては、用量増加に伴う変化ではなく、背景データの範囲内であるため影響としなかったということにつきまして、長野先生、山手先生からは同意という形でいただいております。

トータルコレステロールにつきましては、4,000 ppm で影響としたということについて、先生方から同意という形でいただいております。

3つ目のボックスです。こちらも先般部会後に申請者に確認をされたところでございます。三森先生から御意見をいただいたところございまして、腎核集積につきましては、どのような所見かということございまして。

【回答の概要】で、腎皮髄境界部尿細管上皮の核集積であるといいただいているのですが、先ほど親委員の先生方に御説明をしていたところ、これは集積ではなくて、集簇ではないかという形で御意見をいただいたところでございます。

山手先生からのコメントですが、nuclear crowding に続きまして、核濃縮あるいは軽度の微細空胞状で柵状にクロマチンが配列した核ということで、核集積ではなく核変性の増加だと思いますといただいております。壊死しつつある尿細管上皮やアポトーシスの上皮を反映していると思いますということでございます。

井上先生から、所見の組織写真を入手することは可能でしょうかということ、これにつきましては、申請者から、つい先ほど用意できたということで、申請者から質疑の際に御提示いただけるということございまして。

長野先生からは、このとおりの用語で同意するということでございます。

この試験の結果につきましては、37 ページの本文で整理されておりますが、無毒性量が雌雄も 2,000 ppm 未満ということで、こちらは原体を用いて同様に行われた試験よりも低い NOAEL になっております。

亜急性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、29 ページからですが、30 ページの急性神経毒性試験について、150 mg/kg 体重投与群の自発運動量減少について、事務局からこれを毒性としなかったことでよいかという照会がありました。それに対して、長野先生、山手先生、井上先生から、事務局案に同意するという御意見が出ておりますので、これは特に問題はないかと思います。

続きまして、31 ページの 90 日間のラットの亜急性毒性試験について。まず、井上先生

から高用量群の雌で認められた Ht、Hb 等の減少については、その程度が軽いので毒性所見としなくてもいいというコメントが出ております。井上先生、補足をお願いできますか。

井上専門委員

こちらに書いたとおりですけれども、有意差があっても非常に小さな変化であるので、特にとらなくてもいいのではないかというのが私の考えです。

西川座長

ほかの毒性専門の先生方、いかがですか。

長野先生、いかがですか。

長野副座長

確かにほかの試験では血液変化は出ていないので、余り再現性がないかと思えます。ただ、わざわざ切らなくてもいいかなと私は思いました。

西川座長

高い用量群での変化でもあり、程度は軽いかもしれないけれども、一応、統計学的に有意な変化であるところを踏まえて、最終結果にも大きな影響はないので、あえて削除しなくてもいいかと思えます。御了承ください。

次が、慢性間質性腎炎についての話で、その説明を受けたということで、長野先生からは所見としては単核細胞浸潤が限局性に見られた所見であると理解したということです。山手先生からは、それがラットの加齢に伴う慢性腎症と同じかどうかについて議論が必要だということで、その際には糸球体にも変化が来ているのが、その変化としてとらえる可能性があるということで、少なくとも議論が必要だということなのですが、この点について、まず井上先生はいかがですか。

井上専門委員

げっ歯類によく見られる慢性腎症との関係につきましては、私は下の長々としたコメントで申しわけなかったのですけれども、恐らく一般的に言われていることを申請者がコメントしただけであって、今回の例では特にそういう慢性腎症を示すような所見もありませんので、関係ない所見だと思っています。ですので、長野先生がおっしゃっているとおり、間質に単核細胞浸潤が限局的に見られる所見、それが単発性だったり多発性だったりしたということでよいと思います。

西川座長

長野先生、いかがですか。

長野副座長

井上先生のおっしゃるとおりで、しばしばみられる自然発生性の変化がたまたま多く見られたというように理解しました。

西川座長

糸球体の変化はどうかみたいなどころについては、恐らく、もしあれば既に所見として記載されていることかと思えますけれども、改めて確認することも必要ないかと思えます

ので、とりあえず病変としては理解できたということで、この形でまとめていきたいと思
います。

次に行きます。33 ページのマウスの 90 日間試験について、井上先生から腎病変の程度
を教えてください。そんなデータはないということで、仕方がないですね。

井上専門委員

これはほかの試験で腎臓への影響が考えられたので、この試験でどうかなと思って確認
をしました。

西川座長

残念ながらデータがないということです。

体重増加抑制については、これも程度が軽いので毒性としてよいか、ほかの専門委員の
意見を聞きたいということですが、今日はお休みの山手先生からは、体重増加抑制は他の
幾つかの試験でも同様に見られている変化であるので、毒性として採用してもよいという
判断です。

長野先生、いかがですか。

長野副座長

抄録の毒の 30 ページに体重の表が入っております。これを見ますと、雄は 8,000 ppm
は 56 日あたりから、16,000 ppm は 7 日から、雌のほうは確かにぱらぱらしていますが、
かなり継続的に初期から体重が有意に下がっておりますので、毒性所見として記載してよ
いと思いました。

西川座長

したがって、増加抑制の程度は軽いけれども、そういうような理由から、これは毒
性としたいと思えます。よろしいですね。

それでは、次に、肝臓と腎臓の臓器重量についての確認です。

34 ページに表があって、肝臓と腎臓の絶対相対重量の数値が出ております。これを見て、
長野先生からは、最高用量の腎臓の変化以外は体重の減少に対応するものであるという御
意見が出ております。これについて、井上先生、いかがですか。

井上専門委員

腎重量、肝重量についてですか。

西川座長

両方あわせてです。

井上専門委員

私も長野先生の御意見に同意します。腎臓については、雄の 16,000 ppm で絶対も相対
も両方下がっているということがありますので、これは投与の影響と考えて、それ以外は
体重減少によるものだと考えます。

西川座長

そうしますと、その所見を表 22 に追加するということですね。そのようにお願いま

す。

続きまして、34 ページのマウスの 90 日試験で、これは追加試験です。33 ページのマウスの試験で無毒性量が出せなかったということです。結果として、この と の試験をあわせて総合評価するという点について、長野先生、山手先生、井上先生から、いずれもそれでよいという御意見が出ております。

ただ、山手先生からは公比の関係で雌雄差が大きいと。この点について、事務局から説明いただけますか。

横山課長補佐

雌のほうは 33 ページの の試験で、4,000 でも毒性が認められておりますので、無毒性量が の試験に基づいて 130 になります。一方、雄のほうは 4,000 でも影響がないので、無毒性量は 4,000 ppm の 1,000 mg/kg となってしまうと、用量は の試験がかなり下のほうでやった結果、見かけ上、非常に雌雄差があるように見えるという御懸念ではないかと思えます。

西川座長

でも、やむを得ないですね。 の試験の用量が低過ぎたということだと思っておりますが、長野先生、今の点についてはいかがですか。

長野副座長

実験計画の問題でこうなってしまったというだけだと思います。確かに山手先生がおっしゃるように、 では公比 2 でやっていたけれども、追加した試験では最低用量の 1/8 にしたというところであってこうなってしまったという結果だと思います。

西川座長

追加試験の用量の設定が不適切だった可能性もありますけれども、この試験を採用せざるを得ないので、結論としては変わらないということになるかと思えます。

続きまして、35 ページの (4) イヌの 4 週間試験についてです。これについては幾つかコメントがありまして、表 25 の最高用量群の雌で認められた摂餌量減少について、井上先生からは、雌についても摂餌量減少を追記すべきという御意見だったのですが、先ほど事務局から説明がありましたように、この群では体重増加抑制を伴っていないので、あえて記載しなかったということですが、井上先生、それでよろしいですか。

井上専門委員

ちゃんとその理由があるのであれば、それでいいと思います。

西川座長

とりあえず、取り決めとして摂餌量減少と体重増加抑制の両方があった場合に所見としてとっていると思いますので、そのようにしていきたいと思えます。ありがとうございます。

続きまして、36 ページの 2 つ目のポツの ALP の減少ですが、これは減少であるし、より長期の慢性毒性試験で再現性がないという長野先生の御意見もありますから、これは毒

性としないほうがよいかと思います。よろしいですね。

次に、このイヌの試験について1つ問題なのが、動物の匹数が少ない。各群2匹ということなので、これを参考資料としたほうがよいという御意見と、参考とはせずに、ただし、無毒性量を明記することは避けたほうがよいという御意見が出ているかと思います。取り扱いとしては、これまでの教科書でも各群2匹でも参考資料としなかった例が、先ほど事務局からあったと聞いていますので、とりあえず、そういうような形でまとめたいと思いますが、長野先生、いかがですか。

長野副座長

承知しました。確かに2例ですけれども、この試験以外にイヌの亜急性試験がありますので、まず採用したらどうでしょうか。

西川座長

NOAELは出せないにしても、毒性のプロファイルの大まかなところは見て取れるかと思えますので、そのようにしたいと思います。

井上先生はいかがですか。

井上専門委員

教えていただきたいのですけれども、NOAELがとれないのであれば、参考資料にしてもいいのかなと思ったのですが、どうでしょうか。

西川座長

両方の考えがあると思います。

横山課長補佐

井上先生の御指摘のとおり、考え方としては、NOAELがとれないような試験であれば、参考資料という考え方もあります。一方、過去の事例として1つ御紹介させていただいたのが、同じように1群雌雄各2匹で実施された試験だったのですが、毒性所見としてどういものがとれているかというのは御判断いただけるという評価をいただきまして、こちらはまだ評価結果の答申はしていなくて、部会での判断の段階のものですが、評価資料として無毒性量は設定しない。評価書の本文中にそのような事項を記載して判断としたというものがあります。

雌雄各2匹で実施された試験のため、無毒性量は判断されなかったが、本剤投与による毒性プロファイルは本試験から把握可能と考えられることから、食品安全委員会農薬専門調査会は本試験を評価資料としたというふうに判断をきちんと記載いただいた上で、プロファイルは評価に使いましょうと。せっかくイヌで2匹でやった試験なのでというような御判断をいただいた例がございましたので、今回はどのように判断をしたらよろしいか、御議論をいただければと思った次第でございます。

西川座長

先生、よろしいですか。

井上専門委員

そのように脚注があれば、いいと思います。

西川座長

では、そのようにしたいと思います。

36 ページの 3 つ目のボックスの 巣状尿細管拡張について。これを要するに削除したほうがよいかということなのですが、恐らく間質性腎炎に伴う二次的な所見なのか、あるいは独立した所見であるか、どちらかだと思うのですが、長野先生、いかがですか。

長野副座長

私は、慢性間質性腎炎自体がどうも本当に投与による影響なのかという疑問があったので、こんなコメントをしたのですが、ただし、実際に所見自体が単なる単核細胞浸潤が局限して見られるという所見なので、所見としてとってもいいかなと現在は思っています。

あとは尿細管拡張も入れても入れなくてもどちらでも同じような気がしておりまして、抄録のほうにそのまま書いてありますので、同じように記載をしておけばいいのかなと今、思っております。

西川座長

ありがとうございます。表 25 の記載をそのまま残すという御意見です。

井上先生はいかがですか。

井上専門委員

私も尿細管拡張が間質性腎炎による直接影響かどうかは判断できなかったのですけれども、所見として確実に認められているものであるので、一緒に載せたほうがいいと思います。

西川座長

一次的か二次的かはともかく、所見として明らかなようですので、所見として残すということにしたいと思います。

山手先生からは、慢性腎症と関連しない毒性所見と考えているけれども、病変の本質については議論をしてほしいということで、これは先ほど既に済んだものと理解しておりますので、そのままにしたいと思います。

次が、(5) のラットの試験には特にコメントはなくて、(6) は代謝物 C のラットの 90 日試験です。用語の問題で、小葉間肝細胞肥大がよくわからないので確認していただいたところ、centrilobular to intermediateということなので、小葉中心性/中間帯という正式な用語に修正するという御意見でほぼ一致しているかと思えます。

井上先生、それでよろしいですか。

井上専門委員

小葉間というのが恐らく中間帯ということなので、中心性/中間帯でいいと思います。

西川座長

雌の場合は小葉中心性ではなくて、下の用量から小葉中心性肝細胞肥大があるので、これは別に分けておくということでもよろしいですね。

井上先生の、肝細胞があって、甲状腺にも肥大等があるので、ホルモン等のデータはないけれども、甲状腺と肝臓の関係について議論をしたほうがよいということですが、恐らく肝肥大の影響で甲状腺の過形成とかが起こっていると思うのですが、それ以上の議論は無理かと思えますので、可能性があるとしか言えませんが、何か追加でコメントはありますか。井上先生。

井上専門委員

一応、肝細胞肥大と甲状腺の変化が見られたときは、そういうのを考えたほうがいいのかというの頭に入れておかないといけないかと思ったので、場合によっては、これがげっ歯類の場合は毒性ととっても最後に総合評価をするときには削除というか、考慮に入れなくてもいい可能性はあると思いましたので、コメントをさせていただきました。

西川座長

残念ながら、そこまで議論できる十分なデータがありませんので、それ以上の議論はできないということになりますので、御了承ください。

38ページの2つ目のボックスの【事務局より】で、無機リンと総コレステロールについての質問がありますが、無機リンについては毒性としないということで、長野先生、山手先生から統一するというコメントが出ております。

コレステロールの増加についても、これは毒性とするということで、長野先生、山手先生から同意するという意見が出ております。したがって、これはそのままになるかと思えます。

38ページの一番下のボックスも用語の問題ですが、腎核集積という言葉がよくわからないということで確認をしていただいたのですが、nuclear crowding という用語に相当するということで、その部位は腎皮髄境界部尿細管上皮に認められた所見であって、その核集積ということが回答(案)として出ておりますけれども、これはそもそもの御質問をいただいた三森先生の御意見を伺いたいと思いますので、お願いいたします。

三森委員

38ページの下に載っている英語の表現からいくと、尿細管の核が柵状配列のような形で核が片方に寄ってしまったような、だんごが幾つか結合したような感じの変化かなと思った次第です。山手専門委員はクロマチンの凝集の話をされていますが、これは意味が違うと思います。今日申請者から写真を見せていただけるので、そこで大体話はわかると思います。

西川座長

そうですね。現段階でこの記載だけでは難しいかもしれませんが、核が密集しているというようなことかなと私は思ったのですが、核の密集とか密在という所見かなと思ったのですが、写真を見てから。

三森委員

抄録の毒の149ページを見ると、腎臓の所見が載っているのですが、見ていただけます

か。毒 149 の一番下のパラグラフが腎臓になっているのですが、その腎臓の 3 行目に核集積はという病変のことです。慢性腎症の前病変であるが、慢性腎症の罹患数及び程度に変動は見られなかったことから偶発的变化と考えられると申請者は考察しているのですが、慢性腎症の前駆病変にこのようなものは発生しないです。

148 ページに表 10 があります。その下に慢性腎症と尿細管上皮の核集積が載っていますが、パラレルではないと思います。核集積は明らかに用量が増加することによって病変の程度が上がってきていますが、慢性腎症はほとんど動いていないです。同じ動きをしているとはとれませんので、申請者が主張していることは納得できないです。いずれにしても、写真を見せていただければ、もう少し議論はできると思います。

西川座長

ありがとうございます。

今の点について、長野先生、いかがですか。

長野副座長

やはり写真を見てからということで。

西川座長

井上先生もそうですね。では、そのようにしたいと思います。

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。

丸野専門官

39 ページの 2 行目から 11 . 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) でございます。

40 ページにボックスがございます。長野先生からのコメントで、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCH につきまして、所見とすることについて再考したほうがいいという形でコメントをいただいております。

井上先生からその下ですが、 の雌雄 10,000 ppm のところのカルシウムについては軽度な減少であるということで、TG、Alb 減少は栄養状態を反映した変化と考えられ、投与の直接影響ではないと思いますということでございます。

のほうが雌雄 4,000 ppm、TP 減少につきまして、数%の減少ということで、毒性とした理由を教えてくださいということですが、その下の【事務局より】で記載をしております。有意差がある所見として記載したということでございまして、御検討いただければと思います。

先ほど、座長、副座長の先生方に御説明をしていたときですが、TP、TG、Alb については投与前値と比べたら差はないということで御指摘がございまして、そこを踏まえて所見とすることを御検討いただければと思います。カルシウムは投与前値と比べても下がったということでございました。

山手先生からは、長野先生、井上先生の意見には妥当性があるので、同意しますという形でございます。

3行目から(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらにつきましては追加試験として実施されたということで、9行目から、2用量で試験がされておりますが、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったということでございます。

14行目からですが、(1)のほうはNOAELが得られているのですが、追加試験ということでございまして、とあわせて総合評価という形でしております。こちらについても検討いただければと思います。

14行目から1年間慢性毒性試験及びの総合評価として、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたということでございます。

41ページ、(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

18行目からボックスがでございます。腫瘍性病変の扱いにつきまして、先生方に御検討をいただいております。

8,000 ppm投与群の雄で途中死亡・切迫と殺動物において、悪性リンパ腫の発生頻度が増加したということでございますが、全動物では対照群と明らかな差がないためということで、長野先生、山手先生、井上先生からは同意という形でいただいております。

抄録確認事項としまして、山手先生から背景データがあれば示すことということでございまして、42ページの表に背景データも含めて整理されております。悪性リンパ腫の途中死亡・切迫と殺動物では4/10ということで4例が認められておりますが、全動物ではこの4例がそのまま残って4/50ということで、背景データが0~25%ということで、全動物について言えば、背景データの範囲内に収まるということで、長野先生から背景データの範囲内であることを確認しましたということでございました。

12,000 ppm投与群の雌で下垂体前葉腺腫の増加が認められたということでございますが、腺癌との総数では対照群と明らかな差が認められなかったため、投与の影響としなかったということでございます。これにつきましては、長野先生、山手先生、井上先生からは同意という形でいただいております。

山手先生から背景データがあれば示すことということで、43ページの表にサテライト-1群の雌における下垂体前葉腺腫及び腺癌の発生頻度ということで整理されております。

背景データがその表の下ですが、下垂体前葉腺腫は36~92%と非常に大きな値になっておりまして、腺癌のほうは0~22%ということでございます。

その表の真ん中のあたりですが、下垂体前葉腺腫(24か月計画殺)では、14/14ということで、ここではコントロールに対して有意な差がついていますが、全動物で見た場合は、腺腫は表の下から2つ目ですけれども、有意な差はないということ。また、背景データが32~92%ということで、範囲には入るということです。この表から明確にわかるものではないのですが、腺腫/腺癌を合わせた総発生数につきましても、対照群と差はなかったということで抄録に記載されております。

これにつきまして、42ページ、山手先生から背景データから判断しても、影響なしで了解します、長野先生からは背景データの上限値が92%なので、背景データを参考にしない

ほうが良いと思いますということですので、御検討いただければと思います。

43 ページ、(4) 78 週間発がん性試験 (マウス) でございます。

こちらにつきましても 44 ページにボックスがございますが、腎臓と肝臓の絶対重量の減少が認められますが、体重増加抑制によるものとされているため、毒性としなかったということでございますが、これにつきましては、長野先生、山手先生、井上先生からは毒性としないことで同意という形でいただいております。

本試験の結果は 44 ページの 1 行目からですが、最低用量で体重増加抑制が認められたということで、無毒性量は 3 ppm 未満という形で NOAEL が得られていないということでございます。

(5) 78 週間発がん性試験 (マウス) です。本試験は 1 用量で実施されておりまして、16 行目から、その結果が記載されています。発がん性は認められなかったということで、これにつきましてもマウス、マウスとあわせまして、21 行目から総合評価という形にしておりますが、この試験につきましても用量が重複するところはございませんが、その点も踏まえまして、御検討をいただければと思います。

総合評価としましては、雌雄とも無毒性量 250 ppm ということでございます。発がん性は認められなかったということでございます。

慢性毒性/発がん性は以上でございます。

西川座長

それでは、39 ページのイヌの慢性毒性試験から行きます。

40 ページに幾つかの所見についてのコメントが出ておりまして、長野先生から、これはイヌの試験なので投与前値と比較した場合に貧血のパラメータとか、TG、Alb、TP などは毒性としなくてもよいという御意見が出ております。

一方、井上先生からは、カルシウムは継続的であるが軽度の減少であることと、栄養状態を反映した変化であるので、直接的な影響ではない。でも、二次的な影響も含めてよいということから考えれば、カルシウムは加えてもよいということかと思いますが、井上先生から補足があれば、お願いします。

井上専門委員

特に補足はありません。こちらに示したとおりです。

西川座長

そうすると、カルシウムの記載は残してもよいということでしょうか。

井上専門委員

継続的で軽度の減少で、特に有意ではないかと思っておりますので、消してもいいです。

西川座長

長野先生のコメントを考えると、カルシウムは残るという御意見だったかと思いますが、長野先生、いかがですか。

長野副座長

表に対照群との間の有意差が記載されておりますが、試験前値がありまして、その試験前値と比べてみますと、カルシウム以外は有意な変化が出ていません。カルシウムだけは対照群とも比べて有意差があるし、また前値に比べて有意な減少がありますので、これは残さざるを得ないのかなというのが私の意見です。

西川座長

投与前値と比べると、先ほど言いましたように、貧血のパラメータ、中性脂肪、アルブミン、総タンパク、いずれも削除ということになりますが、井上先生、それでいいですか。

横山課長補佐

事務局の勝手際で申しわけありません。井上先生は前値の数字を生で御覧いただいでいないので、休憩などを挟んだりしている間に事務局で、後で御確認いただけるように前値も含めたデータを机上に御用意できるようにいたしますので、この議論は少し後回しにさせていただくようお願いできますでしょうか。

西川座長

長野先生の説明が正しいとした場合に、井上先生はそれをアグリーすると理解しましたが、それは見ないと何とも。

堀部課長補佐

お休みの間に井上先生にデータを御覧いただいて、長野先生に御覧いただいたとおりだと思いますので、そこだけ御覧いただくようにしましょうか。机上配布にしなくても、データはここに来ておりますので。

西川座長

わかりました。そのようにしてください。これはNOAELが変わるので、早くやりたかったのですが、これは飛ばしますか。

横山課長補佐

腎臓の重量が残れば、NOAELは変わらないという判断です。

西川座長

雌は変わりますね。

横山課長補佐

はい。

西川座長

そこが気になるのですが、次に行きましょう。

40 ページのイヌの の試験は特にコメントはなしで、41 ページのラットの併合試験について。悪性リンパ腫が途中死亡・切迫と殺動物だけを見ると統計学的に有意に増えているのですが、背景データを考慮すると、その範囲内にあるので、悪性リンパ腫については記載しないということです。これは記載しないのか、あるいは事実を書いて背景データの範囲内であるから毒性とはしなかったというようなことにするのか。どちらでしょうか。

長野先生、悪性リンパ腫についての取り扱いについて、いかがですか。

長野副座長

悪性リンパ腫は全動物で有意差が出ていませんので、その時点で私は投与による影響ではないと考えていいです。

西川座長

今、聞きましたのは、悪性リンパ腫は途中死亡例・切迫と殺例だけを見ると統計学的に有意に増えていますが、前動物を見て背景データを考慮すると、その範囲内に入っているの、有意な増加ではないという記載をしたほうがいいのか。そのまま何も書かないほうがいいのか。どちらがいいのかというふうに今、お伺いしました。

長野副座長

私は、全動物で有意差がないので、書かなくていいような気がします。

西川座長

この点については、井上先生、いかがですか。

井上専門委員

私も全動物でないの、いいと思いますが、もしあれでしたら、今、先生がおっしゃったように、途中死亡・切迫と殺群ではこうだったがというような説明を加えたらいかがでしょうか。

西川座長

どちらがいいですか。丁寧に書くのであれば、記載した上で背景データの中にあるから有意な変化とはしなかったというようなことにすれば、いいかと思いますが、三森先生、どうぞ。

三森委員

総発生頻度で統計学的に有意差はついていませんので、そこで評価は終わりと思います。

西川座長

ありがとうございます。それでは、何も書かないということにしたいと思います。

続きまして、下垂体の前葉腺腫についても、これは12か月計画殺だけの最高用量群で統計学的に有意な増加が見られたということですが、これも同様に背景データの提出がありまして、それを見ると、その範囲内にあるということから、書かないということになりますけれども、長野先生からは1つ、この背景データが92%あるので、背景データをこの場合は参考にしないほうがよいのではないかという御意見が出ております。

長野先生、説明をお願いできますか。

長野副座長

やはり高率に発生する腫瘍、例えば下垂体の腺腫、精巣肝細胞腫瘍のようなものは、背景データと比較しますとみんな投与による影響ではなくなってしまいますので、背景データを参考にしないほうが私はいいと思っております。

西川座長

そうしますと、これも取り扱いとしては悪性リンパ腫と同じように、全動物では有意差がなかったので、最初から記載をしないという取り扱いでよろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。

43 ページのマウスの発がん性試験について、肝臓及び腎臓の絶対重量の減少が見られたけれども、体重増加抑制に伴うものであるということから毒性としなかったという事務局の案に対して、長野先生、山手先生、井上先生からは、それでよいというコメントが出ておりますので、そのとおりにしたいと思います。

あとは特にコメントがありませんので、今までのところで何か御質問、コメント等がなければ、次に行きたいと思います。休憩しなくていいですね。

横山課長補佐

企業関係者が入る前にほんの少し休憩をいただければと思いますので、ここは続けていただければと思います。

西川座長

井上先生が確認する時間は。

井上専門委員

先ほど審議中に確認させていただきましたが、雌のほうで TP については差がないということを確認しましたので、長野先生に同意します。

西川座長

ありがとうございます。そうしますと、長野先生の御意見に完全に同意するということがよろしいですね。

丸野専門官

その場合、NOAEL につきましては、40 ページの(1)の雄が 1,000 ppm で、雌が 4,000 ppm ですか。

西川座長

そういうことになると思います。

丸野専門官

総合評価につきましても、同じでよろしいですか。

西川座長

総合評価についても同様です。雌は 4,000 ppm になるかと思います。

丸野専門官

45 ページ、12 . 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2 世代繁殖試験(ラット)でございます。先生方からいただいたコメントをボックスで整理しております。

46 ページのボックスの 1 つ目、【事務局より】で P 世代で 12,000 ppm 投与群で認められた、出産児数の減少(腹当たり)について、抄録では検体投与に起因するものではないとされていましたが、評価書(案)では有意な変化ということで影響としておりました。

これにつきまして、中塚先生、代田先生ともにこちらは影響としないということでした
いております。

また、 児動物で認められた眼瞼開裂につきまして、報告書では”eye opening”とされて
おりましたが、中塚先生からは眼瞼開裂という用語で問題ないだろうという形でいただ
いております。

47 ページ、ボックスの続きですが、代田先生もそのとおりという形でいただいています。

2 つ目のボックスですが、中塚先生からのコメントで、哺育率については農薬抄録の記
載どおり書かれていますが、ガイドラインに従うならば離乳率だろうということで、修正
しましたということでございます。

また、その下ですが、耳介展開の発育遅延は体重増加抑制に伴う変化であると判断しま
すということで、児動物の主な影響につきまして、一般毒性学的変化としては体重増加抑
制としたほうがいいのではないかとということです。出産児数の減少につきましては、検体
投与の影響ではないとする当該 GLP 試験の試験責任者の判断に同意ということで、離乳
率の低下ということと、後ほど本文を御説明しますが、修正いただいています。

代田先生のコメントがその下でございます。1 つ目が「哺育率」を「離乳率」に修正す
ることは適切と考えますということで、この離乳率ですが、有意差が認められないので、
毒性とする必要がないということでございまして、こちらはたたき台をつくるに当たって
事務局としては、抄録のほうで有意ではないけれども、傾向という形にされていたので、
案として記載したところございまして、数字のほうは抄録の毒の 116 ページをお開きい
ただければと思います。

抄録では哺育率とされていますが、数字がございまして、毒の 116 ページの真ん中のちょ
っと下、生存率の下、4 日生存率、哺育率とあるところですが、このとおりの変化とい
うことで有意な差はございません。抄録も踏まえまして、本日は代田先生はいらっしゃっ
ていませんけれども、御検討をいただければと思っております。コメントを踏まえまして、
先生方からいただいた本文と表の修正を御説明いたします。

45 ページの本文でございますが、中塚先生と代田先生の案を併記という形にさせていた
だいております。上のほうが一般毒性のところでございますが、中塚先生からは児動物の
ほうで当初案として耳介展開とされていたところは、体重増加抑制という形でいただ
いております。代田先生はここにつきましては、特にコメントはございません。

27 行目以降、こちらは繁殖能の評価のところ、中塚先生からは離乳率の低下とい
うことといただいておりますが、46 ページの 1 行目から代田先生のコメントです。こちら
は離乳率の低下は影響とは考えられないのではないかとということで、繁殖能に対する影
響は認められなかったという形でいただいております。

表 36 でございますが、毒性所見ですけれども、修正いただいたところのまず 1 つ目が
児動物 12,000 ppm で腹当たりの出産児数の減少。これにつきましては、中塚先生、代田
先生ともに削除ということです。

2つ目が、耳介展開とされていたところ。こちらは代田先生から耳介開展ではないかという形でいただいております。その後の耳介開口ですが、これは先ほど親委員の先生に御説明をしましたところ、解剖学的な見地からということで耳介開口は外耳道ではないかと思うという形でコメントをいただいておりますので、先生方の御意見を伺えればという意見をいただいておりますことを御紹介いたします。

同じ投与群の児動物で離乳率低下のところは先ほど御説明したところ、代田先生も削除でいいのではないかとということでございました。

繁殖につきましては、以上でございます。

続きまして、47ページの(2)発生毒性試験(ラット)でございます。

13行目、中塚先生から修正をいただいております、こちらは事務局の確認不足で大変申しわけございませんでした。

48ページの表の下に代田先生からのコメントで、母動物の死亡を急性参照用量のエンドポイントとして選定するかどうかは、タイミングを確認して検討してくださいということで、こちらは食品健康影響評価で急性参照用量の検討の際に再度御説明させていただければと思います。

48ページ、(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。

18行目から、先生方からいただいたコメントを記載しております。中塚先生からは、体重増加抑制について、胎児の場合、低体重ということで御修正をいただいております。

49ページ、ボックスの続きですが、代田先生から「低体重」で結構ですということでいただいております。

次の項目ですが、全胚吸収及び早期吸収胚数増加についてということで、こちらは中塚先生からは、胎児毒性と考えるべきだという形でいただいております。

代田先生のコメントですが、全胚吸収と早期吸収胚数増加はまとめて胚死亡率増加と修正するというので、胎児の毒性として記載すべきではないかということでございます。死亡率は腹当たりで評価するほうが適切だということで、死亡数は着床数の影響を受けるので、割合で評価をするほうが適切であると考えているということでございます。

また、【代田専門委員より】の下から4行目からですが、胚死亡率増加につきましては、母体毒性が強く認められている群のみの変化なので、これは母体毒性の二次的な影響と見るほうがよいのではないかとということで、急性参照用量のエンドポイントの選定の際に、臨界期暴露に関連するものではないのではないかと考えるということでいただいております。急性参照用量に関しては、母動物で認められた死亡、一般状態の変化のタイミングを検討してくださいということでございました。

その下、子宮重量及び胎盤重量減少でございます。中塚先生からは子宮重量及び胎盤重量は母動物の項に記載するのは奇異に感じるということで、子宮重量減少は削除しては？という形でいただいております。

代田先生からのコメントでございますが、子宮重量につきましては、胎児数や胎児体重

の影響を受けるので、子宮重量の低下がそのまま毒性を意味するものではないということで、胎盤重量が減少しているの、これは毒性とする必要はないのではないかということでございます。

また、胎盤重量減少につきましては、母体と胎児の両方に由来しているの、これまでどおりの書き方ならば母体毒性ということでもいいのではないのかという形のコメントでございました。

48 ページ、先生方からいただいたコメントに基づきまして、表 38 に修正されております。母動物 600 mg/kg 体重/日投与群でございますが、全胚吸収、早期吸収胚数増加につきましては、胎児の所見という形で母動物の所見から消えております。子宮重量減少につきましては、中塚先生、代田先生のコメントに基づきまして、削除という形にしております。

胎盤重量減少につきましては、とりあえず一旦残しているのですが、中塚先生のコメントでしたら胎児のほうに行きますし、代田先生の案でしたら母動物になりますが、御検討をお願いできればと思っております

胎児の 600 mg/kg 体重/日投与群、その 1 つ右のところでございますが、こちらは中塚先生と代田先生の案ということで、中塚先生の案につきましては、全胚吸収、早期吸収胚数増加が母動物から胎児にされたということでございます。児動物については、低体重として体重増加抑制を削除されております。

代田先生のほうにつきましては、この全胚吸収と早期吸収胚数増加は体脂肪増加という形でまとめるという形で修正をいただいておりますので、どちらがよいか御検討をいただければと思っております。

49 ページにもう一つボックスがございまして、【事務局より】ですが、母動物の 600 mg/kg 体重/日投与群の死亡例は正確には 4 例ですが、そのうち 1 例は誤投与による死亡ということで、表中は 3 例としていることにつきましては、中塚先生、代田先生から同意という形でいただいております。

生殖発生毒性は以上でございます。

西川座長

それでは、45 ページのラットの 2 世代繁殖試験についてです。中塚先生、代田先生からそれぞれコメントが出ておまして、本文で言えば、45 ページの 2 案、それに伴って表 36 の修正案が出ております。今日は代田先生がお休みなので、お二人で議論する時間はないのですが、中塚先生、代田先生のコメントを御覧になって同意できる点がありましたら、お願いいたします。

中塚専門委員

ここで問題になっているのは離乳率、抄録で言えば哺育率ですけれども、それを変化ととるかどうか。確かに代田先生が言われるように、とってもいいし、とらなくてもいい、微妙な変化だと思います。ただ、どちらかという、これは申請者も EPA もとっているわ

けです。ですから、それをあえて有意差がないから外すというのは、そこまでやらなくてもいいのではないかと。

例えば、前の剤のように、催奇形性がないと言えないのに催奇形性がないと書くのは反対ですけども、これはどちらかというところと影響を広めにとっているわけなんです。であれば、そのままでもいいのではないかとというのが私の考えで、代田先生は有意差がないので削ったかどうかということだと思ってしまうので、私はどちらかというところと、抄録どおりに残しておいたほうがいいのではないかと。大した変化とは思いませんということだけです。

西川座長

データを見て、代田先生の御意見もごもっともかなという気もしますが、やはり中塚先生としては EPA でも毒性としてとっている所見であるので、できれば残したいという御意見ですね。

中塚専門委員

EPA もそうですし、試験報告書が変化をとっているところなので、軽い変化ですけども。であれば、変化としてはとったほうがいい。

西川座長

代田先生がお見えにならないので、これ以上の議論はできないと思います。

横山課長補佐

EPA のどこですか。

中塚専門委員

私も代田先生のコメントを見てから見たのですけれども、ごめんなさい、EPA ではなくて Federal Register の Possible Effect とか何か書いてあるところですね。on viability かな。離乳率という単語は使っていないのですけれども、要するに子供が死亡するということです。代田先生は統計学的有意差がないとおっしゃっているのですが、死亡数は有意差があります。

ですから、死亡数の反対が哺育率なので、多分有意差はないと思うのですが、ここで言っている哺育率は、有意差検定していないです。抄録の本文に書いてあるのですが、微妙な変化は哺育児死亡率が有意ではないけれどもということなので、離乳率そのものは有意差検定をやっていないのだと思います。同じ1つの事象に対して数字を出しているところなので、全てを有意差検定すると false positive が多いので、統計は少なめにやっていると思うので、今、問題にしている離乳率自体は有意差検定をやっていないです。

ただ、有意差はないとは思いますが、そういう有意ではないけれども、意味のある変化をとっているのが抄録であり、EPA というか、Federal Register がそうです。一番最後から2番目の参考1の71524 ページの真ん中の節の2番目のパラグラフの下から4行目、"Offspring Toxicity" というのがあって、そこに "possible marginal effect on pup viability" とあります。これの裏返しは離乳率のことです。marginal であるのはわかるのですが、変化をとっているわけなので、それを有意差がないからということだけで削って

しまうのはよくないのではないかと思います。

堀部課長補佐

EPA の判断としてそうだというのはあるのですけれども、先生がこの抄録の毒 166 ページの生存率とかのデータを御覧になったときにエキスパートとして、それを影響ととるべきとお考えかどうかということだと思います。海外の評価機関の評価結果あるいは申請者の言うことは言い分なので、恐縮でございますが、エキスパートとして、どういう御判断をいただくか、数字から見て先生の率直な御印象をお伺いできればと思います。

中塚専門委員

私はその背景データとかを知らないと、この数字は施設で変わるのですね。その数字がない限り、私はこれを変化として。

堀部課長補佐

生存率、死産児数は有意差検定がなされていると思いますが、有意差はついていないようです。生存児数が表 2 の上から 4 段目くらいにあります。総数でも腹当たりでも生存児の数も変わらないし、死産児数は総数ですと 4,000 のところで真ん中で上がっているような感じなので、これは Dose dependency ではなくて。

中塚専門委員

死産児数というのは、分娩観察というか、生後 0 日の値です。私が問題にしているのは生後 21 日の死亡率です。

堀部課長補佐

そもそも生存率は確かに有意差検定がなされていないのかもしれないのですが、このくらいの減少を影響ととるべきなのか、とらないかはいかがでしょうか。

中塚専門委員

生後 21 日の生存率のパーセントがありますね。私は個人的には、対照群の 95.8% に対して 89.6 というのは、有意差検定はやっていないでしょうけれども、なかったとしても、とってもいいかと思います。

堀部課長補佐

親 F₀、F₁ と世代間を超えていくと、生後 21 日の生存率は変わらなくなりますが。

中塚専門委員

F_{1b} は 2 回目の出産をしていないですけれども、その F₁ を産ませた F₂ の死亡率も同じように落ちていきますね。

堀部課長補佐

90.3 から 88.9 だと思いますけれども、このくらいでも下がっていると。

中塚専門委員

その 90.3 もかなり低い数字だと思うので、ここの施設の本当のバックグラウンドを知らないと、本当の判断はできないです。88.9 とか 89.6 は生存率としては、私の印象では低い。

堀部課長補佐

例えば、一般的に Wistar の生存率として、といった場合に低いという感じですか。

中塚専門委員

はい。SD もそうです。ただ、私もこれを本当の影響かというのは、余り自信がないです。私のよりどころは、この試験を実施した試験責任者が投与の影響をとっているのであれば、それをわざわざ否定することはないのが私の意見です。

西川座長

どうぞ。

三森委員

今日申請者がいらっしゃるので、そのへんの背景データのことも聞くことができるのではないかと思います。

堀部課長補佐

急には出ないと思いますが。

三森委員

いずれにしても、代田専門委員が今日はお休みですので、これについては双方でディスカッションしていただかないと先に進めないのではないかと思います。

西川座長

これ以上、議論は進められないような状況ですので、今の点についてはとりあえずペンディングにして、ほかのところを議論していきたいと思います。

46 ページの【事務局より】のボックスで、出産児数の減少については影響としないということで、中塚先生、代田先生から同意が得られております。

の眼瞼開裂については、お二人とも眼瞼開裂で問題ないという御意見です。

1 つ、45 ページの 22 行目に耳介開口について、事務局からこれは外耳道の変化ではないかという質問があったのですが、これについては中塚先生、いかがですか。

中塚専門委員

実際に見たのが外耳道なので、全然構わないと思います。

西川座長

外耳道の開口。

中塚専門委員

耳介よりは外耳道のほうが正しいです。

西川座長

45 ページの 14 行目に中塚先生の修正案では、そこも削除されているので、特に問題はないと思いますが、もし代田先生の修正案を採用するとしたら、ここは外耳道の変化であろうということで、これも代田先生に確認しないといけないですね。

横山課長補佐

確認送付しますので、そのときに何か御意見があれば。

西川座長

こういうコメントがあったので、外耳道の変化として修正していいかどうかは、代田先生に確認しないとイケないですね。

今のラットの繁殖試験については、とりあえずこれ以上は議論ができませんので、次にラットの発生毒性試験、47 ページについてです。これについては特に大きなコメントはないのですが、48 ページの代田先生のコメントとして、母動物の死亡を急性参照用量のエンドポイントとして選定するかについては、投与後どのタイミングで発現したかを確認して検討してくださいということです。これはどうでしょうか。事務局ですぐに確認できることですか。

丸野専門官

食品健康影響評価の急性参照用量の検討のところでも御説明できればと思っておりましたが、60 ページをお願いします。

60 ページの表 41 単回経口投与により生じる可能性のある毒性影響等ということで、その下のボックスでございますが、ラット発生毒性試験とウサギ発生毒性試験が記載されております。

で中塚先生からのコメントで、ラット発生毒性試験が 438 mg/kg 体重/日群で投与開始初期に死亡等の母動物毒性が見られ、無毒性量は 146 という形で、母動物の死亡についてコメントをいただいております。

代田先生からも母動物の死亡で急性参照用量のエンドポイントとして選定するかは、投与後どのタイミングで発現したかを確認して検討してくださいということで、その下の【事務局より】で記載していますが、母動物の死亡については最も早い個体で妊娠 13 日に認められたということで、体重増加抑制等につきましては、報告書ではともに妊娠 6~8 日という形でございます。

のウサギ発生毒性試験につきまして、中塚先生からのコメントでございますが、母動物毒性と胎児毒性の発現時期を確認しない限り、単回経口投与により生じる可能性のある毒性影響と判断できないという形でございますが、その下ですが、エンドポイントは全胚吸収ではなく、全胚吸収は対照群での 1 例に対し、高用量群でも 2 例ですという形で、全胚吸収はエンドポイントではなく、という形でされております。母動物における死亡、一般状態の悪化、流産等につきましてということでコメントをいただいております。

代田先生からのコメントがその下ですが、ウサギ発生毒性についてということで、「胚死亡率増加」は母体毒性が強く認められている群のみの変化なので、母体毒性の二次的な影響とみる方がよいのではないかと考えますということでございます。

61 ページ、急性参照用量のエンドポイントには選定できないと考えますということでございまして、母動物で認められた死亡、一般状態の変化が投与後どのタイミングで発現しているか確認して判断をお願い致しますといただいております。

【事務局より】でございますけれども、流産につきましては、妊娠 18 日に 1 例、21 日

にもう1例と記載ということで、一般状態につきましては排糞の減少が妊娠8日(12例)に認められているということでございます。”early resorptions”につきましては、所見としないという形でされておりましたが、この報告書に記載されていたということでございました。

以上でございます。

西川座長

急性参照用量のエンドポイントとして選定できるかどうかについて、事務局から説明をしていただきました。代田先生は、ラットについては投与のタイミングを確認した方がいい。ウサギの試験については、急性参照用量のエンドポイントとしては選定できないというようなコメントをされております。

今、事務局から説明いただいた内容を含めて、中塚先生、何か御意見はございますか。

中塚専門委員

私は、急性参照用量自体の考えとして生殖から持っていくというのは、どちらかというところと反対ですけれども、前回の説明を聞くと、生殖から持っていくてもいいかなという感じもしています。そこで、この実験を見ると、投与初期で、事務局で個別のデータを見ると、13日に死亡しているというのは投与開始が6日ですね。要するに初回投与で体重が減って、あるいはほかの変化が起こって死んだのが13日ということなので、実際上は本当に厳密にはわかりませんが、私は単回投与による影響として、可能性としては考えてもいいのではないかと思います。ウサギもです。

西川座長

ありがとうございます。

これについては代田先生に確認をしていただいておりますので、改めて確認をお願いしたいと思います。

48ページのウサギの発生毒性試験について、これも中塚先生と代田先生から幾つかのコメントが出ておまして、1つは先ほど議論したところもありますが、そのほかに胎盤重量の減少、これを母動物のところに書くのか。胎児のところに書くのかというところについて、これは中塚先生。

中塚専門委員

これは今までの書き方で結構です。私は胎盤重量は所見として書かなくてもいいという主義です。何で胎盤重量を量っているかというのを考えてくださいということです。これは子供に変化があったときに、ひょっとして胎盤にも影響があるかということなので、子供に影響があるので書いていいのですが、余り意味のある変化というか、母動物に書いても、胎児でも、どちらでも私は構いません。

西川座長

そうしますと、代田先生の御意見のとおり、母動物のところに記載をするということでよろしいですね。

あとは 49 ページの 2 つ目のボックスに、誤投与を除いた匹数で記載するということにお二人とも同意されているということです。

48 ページのウサギの試験で見られた母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少。これを急性参照用量のエンドポイントとしてよいかどうかについて、中塚先生からコメントはございますか。

中塚専門委員

代田先生の言われている、要するに母動物毒性の二次的影響で子供が死んでいるというのはわかります。母動物毒性によって流産が起こったことかな。ただ、二次的であれば、急性参照用量のエンドポイントとしないというのがわかりません。二次的であったとしても、死亡とか流産とかいう毒性があるのであれば、二次的影響であったとしても、それはエンドポイントととるべきではないかと私は思うので、これは代田先生とディスカッションをしないといけない。

西川座長

そうですね。今の点についても代田先生とは少し御意見が違うということですので、議論した上で最終的にどのようにするか決めていきたいと思います。

もう 4 時になってしまいました。これ以上やらないほうがいいですか。遺伝毒が済めば、一とおり。

堀部課長補佐

遺伝毒性だけ御覧いただければ。

西川座長

では、遺伝毒性について説明をお願いいたします。

丸野専門官

それでは、49 ページの 13 . 遺伝毒性試験でございます。森田先生、佐々木先生に御修文をいただいております。

50 ページに森田先生からのコメントがボックスで記載されておりますが、ヒトリンパ球の *in vitro* の染色体異常試験につきまして、現在の評価手法でやるギャップを含まないもので考えるならば、-S9 のみの影響だろうということで、下に森田先生から作表いただいております。これに従いまして、-S9 の最高用量で有意差がつくということでございます。細胞毒性につきまして、こちらにつきましては対照の 19 あるいは 29% の分裂指数ということで、強いという修飾語が必要というコメントをいただいております。これに基づきまして、50 ページの本文 3 行目から、代謝活性化系の有無にかかわらずというところは、非存在下の強い細胞毒性が認められた濃度でという形で修正いただいております。

4 行目、*in vivo* の小核試験を含むその他の試験結果で全て陰性であったということで、本剤につきましては、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

表 39 が 50 ~ 52 ページに整理されております。こちらにも森田先生、佐々木先生に御修文

をいただいております、51 ページの染色体異常試験、【事務局より】としておりますが、先ほど森田先生から -S9 でということでしたので、-S9 という形で修正しております。ほかは先生方の御指示のとおり修正しております。

以上でございます。

西川座長

それでは、森田先生、佐々木先生、御指摘のとおり修正されていますでしょうか。お願いいたします。

森田専門委員

この修正で特に問題ないと思います。あとはヒトリンパ球を使った染色体異常試験で陽性でしたので、種々の *in vivo* の染色体異常試験、小核試験がなされているのですが、そこでの条件をより詳細に書いたほうが、よりの確な *in vivo* での評価に使えると思いますので、標本作製時間とか投与経路とかを書いていただきました。

私からは以上です。

西川座長

チャイニーズハムスターを使った染色体異常試験についてですか。

森田専門委員

そうですね。51 ページの下から 2 つ目、3 つ目、一番下の UDS も含めてですが、投与量だけではなくて、投与後のサンプリングも適切に評価がなされているという意味合いで追記していただきました。

西川座長

それは全て陰性ですね。

森田専門委員

陰性ですけれども、*in vitro* で陽性知見がありますから、より詳しく適切な評価がされているということを示したほうが、この場合は特にいいだろうと判断いたしました。

西川座長

わかりました。佐々木先生はいかがですか。

佐々木専門委員

同じでございます。修正されておりますので、特に問題はないかと思えます。この表を見ていて気がついたのですけれども、本当にどうでもいようなところですが、違和感があったのですが、51 ページの上から 2 つ目のボックスで、遺伝子突然変異試験の真ん中のカラムでチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1 株) の下 *Hprt* 遺伝子座で H は小文字のほうがいいと思います。なぜかといいますと、これは習慣の問題ですけれども、大文字で書くとヒトの遺伝子になってしまうことがあります。これはチャイニーズハムスターですから、小文字のほうがベターだと思います。違和感を感じただけです。

西川座長

ありがとうございました。先頭の H を小文字にするということです。

そうしますと、とりあえず食品健康影響評価までについては、一部未消化のところはありますが、本日の議論すべき範囲としては終了したと思います。

あとはどのようにすればいいですか。

横山課長補佐

今日は企業関係者として、BASF ジャパン株式会社の方に出席いただきます。入室いただくまでの間、5分程度の休憩をいただいて、準備をさせていただきたいと思います。

今日御質問の予定をさせていただいている箇所といたしまして、ラットの90日の試験の代謝物Cの試験の腎核集積の写真を用意しているということですので、そちらをまず御覧いただければと思います。

あと、ラットの2世代繁殖試験の哺育率もしくは生存率の背景データについてでしょうか。申請者のほうは評価書(案)を持っておりませんので、この抄録の毒116ページの言葉で御質問をいただければと思います。この点は中塚先生。

中塚専門委員

これは聞いても申請者はわかりません。

横山課長補佐

今、調べさせておりますので、一応聞いてください。

横山課長補佐

どういった御趣旨でそういった御質問をされているかという点についても、もし企業関係者から質問があるようでしたら、御説明いただければと思います。そのような形でお願いできればと思います。

西川座長

そうしますと、確認するのは今の2点だけです。

5分休憩をとって、20分から再開したいと思います。

(休 憩)

西川座長

では、再開したいと思います。事務局からお願いします。

横山課長補佐

早速、質疑応答に移りたいと思います。本日はお越しいただき、ありがとうございます。

まず、毒性のほうからお願いできればと思います。ラットの90日亜急性毒性試験で代謝物を用いた試験です。抄録ですと毒の141～152ページにありました腎核集積という所見につきまして、写真を御用意いただいております。お手元にお配りしているかと思いますが、何か補足で説明する点があれば、お願いいたします。

企業関係者

補足として、事前にお配りした写真の御説明を少々させていただければと思います。お

配りした写真は今朝方、本国からリクエストをかけたものに対してリプライが来たという状況でして、いただいた御質問に完全に答えられるものかどうかはわかりませんが、部分的に限られた情報ではありますが、参考にさせていただければと思いますので、よろしくお願いたします。

まず、写真を撮像したものが、こちらはアーカイブの資料保管施設にもう既に入っているもので、写真が手元になかったもので、今回は病理スライドを取り寄せて、新たに写真を撮像しました。残念ながら、雄の最高用量群とコントロール群の写真しかありませんで、中用量、低用量の写真のデータがございませんけれども、それを踏まえた上で、これから御説明をさせていただきます。

1例、最高用量群の中で顕著に尿細管の腎の核集積が認められた No.31 の検体について、これから写真をお示ししますが、こちらは全体の腎臓の所見といたしましては、小さくて恐縮ですが、慢性腎症がグレード1で認められている個体です。加えまして、尿細管の腎の核集積がグレード3の一番高いグレードで認められている個体であります。

幾つか違いがわかるように、対照群と No.31 の雄の個体をこのように対照的にお示ししておりますが、No.8は何も尿細管には特に問題がないきれいな像になっておりまして、一方で No.31 の個体に関しましては、近位尿細管の上皮細胞のところにもこのようにいくつか矢印をお示ししていますが、各1カ所に通常こういった形で均等にと言いますか、きれいに single layer で周りを取り巻いている尿細管の上皮細胞が一部こういった形で間隔が詰まって集積しているような像でありますとか、あとは均一な single layer ではなくて、非常にこのあたりに名前のとおり、集積しているような像が見受けられておりまして、こちらを所見としてとっております。

続きまして、一応こちらの所見は抄録にも少々記載させていただいたとおり、通常のヘマトキシリン・エオジン染色のほかに KI67 という増殖マーカーの免疫染色と、KIM という腎障害マーカーの免疫染色を行っております。こちらの結果を見ていただきますと、こちらは核の染まりが薄いので見づらいので矢印でお示ししておりますが、この部分がヘマトキシリン・エオジンと同じく腎の核集積が認められた部位でして、そちらを見ていただきますと陰性の結果、要は増殖率に免疫染色の結果からは影響していないという知見が得られています。

申し遅れましたけれども、こちらは No.31、先ほどと同じ個体で、シェアは違いますが、同じ最高用量群の雄の一例を写真で撮ったものです。一方、KIM に関しては、こちらは腎の核集積が認められている細胞に関しては、核ではなくて細胞質が陽性反応を示しておりますので、こちらに関しては何らかの細胞レベルでは腎の障害があると考えています。

こちら抄録本文の記載内容から抜粋してきたものですが、こちらの1で雄の1例のみ、ヘマトキシリン・エオジンは中用量も含めて何例か検査をしておりますが、免疫染色までやったのはこちらの1例のみで、写真を今お示した次第です。こちらの所見に

関しては、KIM-1 が陽性であることから初期の細胞障害に関しては考えられますけれども、少なくとも増殖性ではない。増殖率の検証結果に関しては、コントロールに比べて増殖率が上がっているということはありませんでした。

一応、核集積は慢性腎症の前病変とも言われておりまして、こちらは表でお示ししたいと思います。

雄の個体に関してのみ、腎の尿細管の核集積の所見と慢性腎症をグレーディングを含めて、このように詳細に検査をしておりまして、尿細管上皮への核集積で見ますと、多少やはり少数では用量について明確な多様性は出ていないのですが、ただ、投与群が全群に出ているというのがあります。

グレードに関して見ると、多少、用量相関性があるようには見られるのですが、その先の慢性腎症という観点でこの所見をとらえますと、雄のどの個体でグレードを加味して、これらを見返してみましても、対照群と比較して有意な増加は見られないというような状況でございます。

加えまして、慢性腎症であります。こちらは先生方の前では本当に釈迦に説法のような話で恐縮ですが、げっ歯類に特有の所見でありまして、ヒトに外挿性は非常に低いものと考えております。ただ、対照群と比較して投与群の発現頻度は上がっておりますので、所見の発現頻度を上げるような効果はあるのではないかと考えられますけれども、最終的な結論としては、人への外挿性は低いであろうと考えております。

以上です。

西川座長

ありがとうございます。

それでは、専門委員の皆様から質疑をお願いいたします。

三森先生、どうぞ。

三森委員

今の説明で、この病理像の意味合いが理解できました。それで質問ですが、農薬抄録にはそれは出てくるのでしょうか。

企業関係者

こちらの記載も含めて、今、私から差し上げたような御説明がということでしょうか。

三森委員

毒の 148 ページを開けることができますか。

企業関係者

少々お待ちください。

堀部課長補佐

皆様、御確認いただけますかという意味ですけれども、大丈夫ですか。

企業関係者

確認しました。

三森委員

表 10 がありますね。その表の一番下に今の慢性腎症と尿細管上皮の核集積という病変がグレーディング分けされているわけですが、今の御説明ですと慢性腎症と関連がありそうだという感じですが、核集積のほうは 2,000 ppm、4,000 ppm、8,000 ppm と、投与濃度が上がるに従ってグレーディングは増加しています。ですから、慢性腎症とパラレルの動きはしていないととれるのですが、今の御説明ですと、慢性腎症が生じているので、それに伴う変化。しかし、投与によって、それが少しアクセレートしている可能性はあるという認識でよろしいですか。

そうすると、次のページの毒 149 の一番下のパラグラフに、腎臓の所見が記載されています。その 3 行目から、核集積は慢性腎症の前病変であるが、慢性腎症の罹患数及び程度には変動は認められなかったことから、偶発的な変化と考えられたと考察されています。ここは今の御説明とは矛盾してくるわけです。偶発的な変化ではないと私は理解しました。

企業関係者

そうですね。偶発的な変化というのは少々語弊があると思います。申しわけありません。

三森委員

そうすると、何らかの影響が一番下の 2,000 ppm から発現していたと理解してよろしいですか。

企業関係者

そうですね。発現はしてありましたけれども、その毒性学的な意義については、先ほど御説明させていただいたとおりと考えております。

三森委員

もう一点、今の核集積という病変ですが、慢性腎症、慢性糸球体腎症というラットの持病、特に雄によく発生してきますが、これの初期病変であるという文献はどこかに記載がありますか。

企業関係者

こちらは今、本国のほうから取り寄せている段階ではありますけれども、追ってお示しすることは可能だと思います。教科書的なところで恐縮ですが、参考になればと思って、一応こちらの文献から慢性の進行性腎症と核集積ということで幾つか所見をお示しさせていただきます。

これが一番いわゆるアーリーなプログレスネフロパシーの典型的な病理像ですけれども、こちらの塩基性尿細管などと一緒にやはりこういった核集積の所見は認められますし、これは自然発生的なもので引用しているものですが、ほかの像であっても同様にこういったところ、多少の塩基性の尿細管が見られるようなところで核集積であるとか、色素沈着が見られるような場合もありますが、こういった状態になっておりますので、慢性腎症と腎尿細管の核集積はこの後、追ってお示しする文献でもお示しできると思いますが、一定の相関があると言えるのではないかと考えております。

三森委員

今、お示しされているスライドは、尿細管の再生性の変化ですね。ですから、核集積とは別の変化になりますので、再生性の尿細管の前に尿細管が崩壊しているという像があるはずで、今回のこの核集積は、その前の病変ということだと思っておりますが、余り記載がないです。そのへんをお示しいただけたら幸いです。

以上です。

西川座長

ほかに何かございますか。

長野副座長

この所見は代謝物 C で見られているわけですが、親化合物のキंकロラック自体では、こうした変化は出ているのでしょうか。

企業関係者

こちらと同じく投与期間の等しいラットの 90 日の原体の試験を既に抄録に載せておりますので、そちらを御参照いただければと思いますが、こちらでは所見として全く同じ腎尿細管の核集積というような所見はとっておりません。慢性腎症に関しては一応所見としてはとっておりますが、こちら大きく対照群と変化のない状態であるというようなところでは。

長野副座長

要するに、今、見た代謝物 C であった所見は慢性腎症の所見は違うと私は思うのですが、それはほかのキंकロラック自体では出ていないわけですね。出ているのですか。

企業関係者

出ていないです。

長野副座長

ありがとうございました。

西川座長

ほかによろしいですか。

井上専門委員

今の病変についてですが、KIM が染まっていたということで、御社としては細胞障害性の変化と考えているということですか。

企業関係者

実際にヒトではよく使われているマーカーだと思いますけれども、げっ歯類に関してもある程度、ヒトと同様に腎臓の毒性を示唆するようなマーカーであることは知られておりますので、今のところ、細胞レベルでは障害性は否定できないというような考えです。

井上専門委員

それは炎症など、ほかの反応を伴わない細胞障害ということでお考えですか。

企業関係者

そうですね。その他の所見を見ていただいて、おわかりになるかと思いますが、一応その炎症像のような所見に関しては、この試験ではどの用量からも認められておりませんので、そういった観点では基質学的な影響を伴う障害かと言われると、そこまでのレベルではないのではないかと思います。

西川座長

1つ教えてほしいのですが、言葉の問題ですけれども、核集積、これは勉強不足でよく知りませんが、正式な用語でしたか。

企業関係者

原文といますか、原報告書では nuclear crowding をそのまま核集積ととられているような所見でして、この所見を日本語に訳して、こういった形にしたということです。一応、パソロジストのほうからは、nuclear crowding の訳に関しては日本語ということもありますので、いい、悪いというか、パソロジーの用語として適切かどうかは、ちょっとわからないです。

西川座長

どうぞ。

井上専門委員

皮髄境界部の尿細管ということですが、代謝との関連とかはお考えですか。

企業関係者

代謝との関連というのは、どういった御意図の御質問でしょうか。

井上専門委員

例えば、ここで代謝されたために、こういう変化が代謝物 C で特異的に現れたとか、そういうことです。

企業関係者

今のところ、この御質問の点に関しては、特に考えはありません。

西川座長

ほかによろしいでしょうか。

もしなければ、2つ目の質問事項について、事務局から説明をお願いいたします。

横山課長補佐

ラットの2世代繁殖試験ですが、抄録で申し上げますと、毒の116ページのデータについて質問がございました。毒の116ページに哺育率というパラメータを計算したものと、生存率、生後0日～生後21日までの値が出てございますが、これらについて、背景データをお持ちかどうか。最高用量でコントロール群に比べて若干低い数字が出ているのですが、これが通常的背景データの範囲内であるものかどうかということが判断できるような情報をお持ちかどうか、質問が出てございます。

企業関係者

残念ながら、今、我々が手元にある情報の中からは、御指摘いただいたヒストリカルコ

ントロールであるとかの情報は、今のところは持ち合わせておりません。ただし、弊社の自社施設で実施した試験ですので、そちらに直接問い合わせをして、後日お示しすることは、もしかしたら可能かもしれません。

西川座長

ほかによろしいですか。

中塚専門委員

それについて確認ですけれども、農薬抄録の毒の 113 ページに、児動物の生存率で 12,000 ppm 群において F_{1a} 及び F₂ 児動物の哺育児死亡率が有意ではないが、わずかに増加した。これは有意差検定はされていないという理解でいいわけですね。

企業関係者

会社に帰りましてから確認しますけれども、有意差は検定をしたけれども、僅かに増加していたということだと思っております。116 ページに有意差がやったかどうかということをも明記していないので、現在ははっきりしませんけれども、再確認をさせていただきます。

西川座長

よろしく願いいたします。

ほかになにかございますか。ないようですね。

それでは、どうもありがとうございました。質疑応答はここまでとさせていただきたいと思っております。企業関係者の皆様、本日は御出席いただきまして、ありがとうございました。

(企業関係者退室)

西川座長

それでは、引き続き、審議に移らせていただきます。皆さんから御意見はございますでしょうか。

三森委員

やはり写真を見せていただいて、集積という用語は病理学的にふさわしくないと思います。核の柵状配列像があったり、核がだんご状に連結しているような状態ですので、核の集簇と表現したほうがよいと思うのですが、いかがでしょうか。

西川座長

そのほうがより近いと思いますし、crowding という英語ですので、密在とか密集とか、そんなような感じかなと思いますが、いかがですか。

三森委員

これは慢性腎症の初期病変ですか。写真の 2 ページ目に KIM の免疫染色をしています。これは腎障害マーカーですから、やはり何らかの障害は起こっているということですので、これと慢性腎症を無理やり結合させる必然性はないと思います。

西川座長

まだ再生性の変化はないので、それよりも前のより初期の変化のような気がします。よろしいでしょうか。

井上先生、どうぞ。

井上専門委員

慢性腎症との絡みというのではないと思いますけれども、別にいちゃもんをつけるわけではないのですが、この KIM の免疫染色で核が密集しているところの細胞質がポジティブなわけではなさそうだなという印象を受けます。細胞質のスペースがあった、その外側が茶色くなっているところもあるので、どうなのかなと思います。

西川座長

そうですね。密集している細胞そのものではなくて、隣接した部分に染まっているようにも見えます。いずれにしても、何らかの腎障害を示唆する所見であろうとは思いますが。

山添先生、どうぞ。

山添委員

先ほど、井上先生がおっしゃったので、評価書の代謝の 74 ページを開けてください。すごく後ろのほうです。報告者リストの手前あたりで、代謝の 74 ページです。

これは先ほどのものと化合物と違って、メチルエステルの代謝は丸っきり違うみたいです。もとの化合物はグルクロン酸抱合だけするのですが、メチルエステルはここでアレンオキシドができて、グルタチオンが入って、チオカテコールをつくっていく経路になる。

それで、この分子量だとチオカテコールがグルタチオンの S が切れるんです。そうすると腸肝循環でぐるぐる回るタイプの化合物で、結局カテコールを腎臓に大量供給する。その酸化ストレスとか、いろいろなものを出す代謝物の分子量ぎりぎりくらいですけども、当てはまるので、井上先生、するどいなと。

西川座長

ありがとうございます。代謝物の毒性変化の発現機序として、説明ができそうな感じということですね。

ほかによろしいでしょうか。繁殖毒性については、今日中塚先生がお一人ですので、特に何か今の企業関係者との議論の中で気づかれた点等がありましたら、お願いいたします。

中塚専門委員

特にはないですけども、どうして薬物投与への影響ととったのかというのは、根拠を示してほしいというのが代田先生の御意見だと思います。

西川座長

自社で実施した試験でもあるので、データまでさかのぼれないこともないというようなことなので、できる限り、その背景データについての情報を教えていただければと思います。よろしいでしょうか。

堀部課長補佐

この剤はこの後、ADIの議論はできるでしょうか。

西川座長

食品健康影響評価のところを議論できるかということで、全体を通して、できそうか、できないか、どちらか御意見をいただければと思います。特に生殖発生毒性についてはペンディングのような状況ですので、無理ということになりますでしょうか。中塚先生。

中塚専門委員

ただ、ADIについては違う意見を持っているわけでないので、ADIの評価はできるのではないですか。

西川座長

所見のとり方が違って、生殖発生毒性の各試験の無毒性量については変更がないということですね。わかりました。

では、議論はできないこともないですね。ADI設定まで議論してよいという方向でよろしいでしょうか。

それでよいという皆さんの御意見かと承りましたので、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

丸野専門官

53 ページ、「 食品健康影響評価」でございます。

5 行目、¹⁴C で標識されたキクログラックのラットを用いた動物体内運命試験の結果では、投与後 0.25 ~ 31 時間で T_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 2.9 ~ 13.0 時間であったということでございます。体内吸収率が低用量では少なくとも 90.0%、高用量では少なくとも 82.9%。臓器及び組織への放射能分布は速やかで、組織中残留放射能濃度は血漿及び腎臓で比較的高く、体内からの消失は比較的速やかということで、主に尿中に排泄されるということでございます。尿、肝臓、腎臓及び血漿では主要成分は未変化のキクログラックで、代謝物として B が認められたということ。胆汁中の主要成分は代謝物 B であったということでございます。

13 行目、畜産物体内運命試験の結果としましては、組織中残留放射能濃度は腎臓で比較的高かったが、筋肉中残留は低く、乳汁及び卵への移行は僅かということで、組織中の主要成分は未変化のキクログラック。少量の代謝物 B も認められたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかったということです。

17 行目、植物体内運命試験の結果としましては、なたね種子中で未変化のキクログラック及び代謝物 C が主要成分として認められたということで、ほかの 10%TRR を超える代謝物は検出されなかったということでございます。

20 行目、作物残留試験の結果としましては、キクログラックの最大残留値は、なたね種子 0.86、代謝物 C につきましては、こちらは 1.0 となっておりますが、本文に従いまして、0.24 という形で修正させていただければと思います。大変失礼いたしました。代謝物 C の最大残留値はなたね子実で 0.24 mg/kg であったということでございます。

畜産物残留試験につきましては、泌乳牛において腎臓で最大 2.6 µg/g、産卵鶏で砂嚢で最大 1.21 µg/g ということでございます。

その下のところ、26 行目からにつきましては、繁殖のところでは中塚先生と代田先生の御意見を併記という形にしておりますが、中塚先生の案としましては 26 行目からで、繁殖試験においては離乳率の低下が認められたということでございます。

33 行目から代田先生の案としましては、37 行目、繁殖能に対する影響は認められなかったということで、その下のボックスに記載しておりますが、中塚先生と代田先生からのコメントでございます。

中塚先生から用量についてコメントがありましたら、54 ページのボックスの一番上の行です。毒性が認められた用量について、用量を記載してみましたということでいただいていた。

その下の【事務局より】でございますけれども、繁殖試験の試験結果には用量を記載する例がありますが、食品健康影響評価と要約につきましては用量を記載しておりませんので、所見のみとさせていただきます。

54 ページの 2 行目からが暴露対象物質の選定でございます。植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として代謝物 C が認められ、代謝物 C についてはラットには検出されなかったということで、代謝物 C の急性経口毒性はキンクロラックと同様だったが、90 日間亜急性毒性試験においては最小毒性量がキンクロラックより低値であったということでございます。

以上より、農産物中の暴露評価対象物質は、キンクロラック及び代謝物 C、畜産物中はキンクロラック（親化合物のみ）ということで案として記載しております。

各試験における無毒性量を表 40、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響等は表 41 でございます。

表 40 が 56 ページにあります。こちらに各試験の無毒性量等が記載されております。所見等は適宜、本日の議論を踏まえて修正させていただければと思っておりますが、54 ページの ADI につきましては、54 ページの 10 行目、イヌを用いた慢性毒性試験の 34.9 というのが最終値というところは、特に変化がなかったのかなと思っておりますが、これを根拠として安全係数 100 で除して 0.34 mg/kg 体重/日というのが ADI 案でございます。

14 行目からは ARfD でございまして、こちらは 60 ページの表 41 で、先ほど中塚先生と代田先生の御意見を御説明しましたが、これに加えてラットの急性神経毒性試験が表 41 の一番上のおりにございまして、雄の自発運動量減少、雌の歩行異常等につきまして、無毒性量が 150 という形でございます。

案としましては、54 ページの 14 行目、単回経口投与により生じる可能性のある毒性影響につきましては、急性神経毒性の 150 が一番低かったということでございまして、安全係数 100 で除した 1.5 mg/kg 体重が ARfD 案ということでございます。

以上でございます。

西川座長

ありがとうございます。53 ページの繁殖試験の記載については、中塚先生の案と代田先生の案が2つありますので、これはお二人で議論の上、統一していただきたいと思います。

あとは特になかったのですが、60 ページの急性参照用量の設定について、これは既に先ほど説明していただいたとおりです。それを踏まえて、結論として ADI と急性参照用量を設定するということになりますが、その前に何かありましたら、お願いいたします。

長野副座長

急性参照用量のときに発生毒性のウサギの試験ですが、これが 200 mg/kg まで体重増加抑制と摂餌量減少がありまして、これがいつ出ているかがよくわからないという点が1つ。

あと、これは統計学的有意差が出ていないのですが、本当に毒性としてとったほうがいいのかということ議論しておいたほうがいいと私は思います。

西川座長

ありがとうございます。

今のコメントは、48 ページのウサギの発生毒性試験について、表 38 の母動物の 200 mg/kg 体重で見られた体重増加抑制及び摂餌量減少についてです。これは脚注に書いてありますように、確かに統計学的有意差はないと書いてありますし、この所見が出たのが先ほど事務局から説明もありましたが、代田先生からは発現のタイミングが大事なので、確認をした上で、場合によっては急性参照用量のエンドポイントとして選定できない可能性もあるとコメントされています。

その点について、事務局から回答が出ておりまして、それが 61 ページの一番最後のほうに書いてありますが、これをもって急性参照用量の設定のエンドポイントとしていいかどうかについて、もし御判断できるのであれば、お願いしたいと思います。

堀部課長補佐

今、ウサギの体重について報告書を再度確認しております。長野先生のおっしゃるとおり、有意差がついておらず、抄録の毒の 123 ページからは数字が拾えませんが、申請者のステートメントだと体重増加量に関して毒の 121 ページの最後から、僅かに減少というのが一言書いてあるのですけれども、実データがあるはずですので、確認をさせていただいております。恐縮ですが、できれば ADI の御議論をしていただいている間に事務局で準備をさせて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。

それでは、急性参照用量はとりあえず確認をした後で、再度審議をしたいと思います。

ADI については恐らくおおむね問題はなかったかと思いますが、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量を根拠として、安全係数 100 を適用することになると思いますが、それでよろしいでしょうか。

長野副座長

イヌの試験でいいと思いますが、59ページの表40の1年間慢性毒性試験として雌雄のTP減少となっていますが、これは先ほどの修正を加えておいたほうがいいと思います。

堀部課長補佐

表自体は先ほどの御判断で、雌は少なくとも1段上がっておりまして、根拠もトータルプロテインはとらないという御判断をいただいたということですので、無毒性量と主たる所見については、この表全体を見直させていただきますので、その際に修正をさせていただきます。

西川座長

多少、無毒性量が変わったところがありますが、十分確認できていないのですが。

堀部課長補佐

ざっと確認をした結果、下がったものはないと思いますので、最低はイヌの1年であることは事務局のほうで確認をしております。

西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

玉井専門委員

わからないので質問したいのですが、今の段階では、さっき出た代謝物Cは何も考慮なくていいということですか。これは動物では出ないからいいということですか。

堀部課長補佐

暴露評価対象物質については、評価書の54ページの1行目からになりますけれども、代謝物Cについては先生の御指摘のとおり、動物では出ず、植物だけで出るということで、90日の試験で先ほども御説明しましたが、原体の試験に比べて低い用量まで影響が出るということでございますので、農産物中の暴露評価対象物質としては代謝物Cを含めなければならぬということが、まず1つです。

その上で、ADIを決める際に考慮するかどうかということに関しては、この試験が90日の試験であるということもありますので、なかなかその根拠としてはしづらいのかなという点をどのように御考慮いただくのかなという点かと思えます。

もう一つ、代謝物Cの量的な発生量を見ていただければと思いますが、代謝物Cに関しましては、なたねの種子中에서도0.176 mg/kgということで、全体の3割、比較的多いと言えば、多いのかもしれませんが、農薬が残留した食品を食べたときに実際に代謝物Cをどれくらい摂取するかということを考えれば、投与したものの全体の3割ですので、毒性の出ている量がほぼいいところに落ちるのかなと思って、ADIの設定のときには余り考慮の対象には致しておりませんが、90日であることも踏まえて、全体としてのADIでよいのかなと思ったのですが、そのあたりでもし何か御意見があれば、いただければと思います。

西川座長

いかがでしょうか。

玉井専門委員

結局、植物中というか、そこから出ている C の量は比較的少ないと。それプラス毒性から見ても、相殺されれば親化合物だけでいいという考えということですか。

堀部課長補佐

そのあたりでカバーできるかなと思っていたのですけれども、本来は暴露評価対象物質のガイダンスでいくと、親化合物と代謝物 C に関して急毒、LD₅₀ は 2,000 を超えておりますので、その時点で暴露評価対象物質から外してもいいくらいの物質ではあるのですが、毒性の 90 日のプロファイルを見ると、ちょっと無視はできないなということでフラグを立てておくというくらいの取り扱いがいいのかなと事務局としては考えたところです。

與語専門委員

今、事務局がおっしゃったみたいに、絶対量から言ったら少ないかなと思います。

西川座長

では、そのように取り扱いたいと思うのですが、そういうことを評価書に書く必要はないですね。

堀部課長補佐

議事録には残っているので、もしそれでよろしければ、議論はしていただいた上でということでもよろしいのか。あるいは特に評価書に書く必要があるのかという点で、御意見を伺えればと思います。

西川座長

議事録には議論の内容が残りますので大丈夫かと思いますが、よろしいですか。

長野副座長

128 mg/kg で変化が出ていますね。NOAEL が親化合物のほうで 34.9 ということで、1/10 とした場合には 12 で、より下のほうに行ってしまうと思います。それを考えると何らかちょっと評価書に記載をしておいたほうが良いように思います。

西川座長

その旨を記載したほうがよいという御意見です。ほかにございますか。

今まで同じようなケースは余りないと思いますが、どのようにしていたかというのはいかがでしょうか。

堀部課長補佐

1 つは、この試験の場合に LOAEL で NOAEL が取れない状況ですけれども、仮にこの試験の毒性の出方とかを考えていただいたときに、追加の安全係数をいくつとするのかがあると思います。一般的に農薬の評価ですと LOAEL になってしまう場合でも、所見の出方がよほど重篤だとかいう場合は別ですが、10 を使うことは比較的少なく、比較的、追加の安全係数として 3 を使っていただくケースが多いかと思います。

128 の 1/3 ですと 40 を超えるので、ぎりぎりでカバーできるのかなという感じですが、

むしろ代謝物 C の試験を御覧いただいて、追加の安全係数として 5 以上が必要だという議論になってしまうと、長野先生のおっしゃるとおり、確かにちょっと危ないのかなと。

仮に安全係数が 3 だとすれば、親化合物の NOAEL でカバーできています、みたいなことを書いているケースは何剤か私も記憶はあるのですが。所見から安全係数がどのくらい必要なのかというのは、すごく難しい議論なので、先生方に御意見を伺うのは恐縮ですが、そのあたりをどうとらえればいいのかというのが、事務局としては伺いたいところでございます。

三森委員

代謝物 C の腎毒性ですが、この 90 日試験を見た限りでは、不可逆性の変化ではありません。親化合物のキクロラックで 12,000 ppm までのラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施されていますが、腎障害が発現しているわけではないです。代謝物 C も含めた形で親化合物の慢性毒性試験を実施しているわけですから、それで十分です。

山添委員

含まれていない。植物しかないから、今回は問題なんです。

三森委員

ごめんなさい。そうですね。植物だけなんですね。でも、90 日の試験での変化が不可逆的な腎障害という形ではないですので、その先がわかりません。

西川座長

そうですね。病変そのものの発現メカニズムはわからないし、余り強い腎毒性でないような気もしますけれども、メカニズムはわからないし、その安全係数を考慮した場合に 3 か 5 かというのは、非常にまた微妙なところではあります。どうしましょうね。

堀部課長補佐

そうすると、残留量がどうかということというのは、1 つ大きなファクターになってくるのかなと思っていて、評価書の中で御覧いただいたのはホットのデータですが、65 ページ以降にはコールドの実際の作残のデータもありまして、その中でも一応、代謝物 C を測定している状況にはあるようです。

代謝物 C が 10%を超えたのは、ホットの試験だと種子となっていて、なたねの種子ですと最高値は 0.23 くらいだと思います。種子と子実の区別が今とっさに思い出せないのですが、恐らく子実のほうがより多くの部分を含んでいるのではないかと。なたねですので、さやがついていますので、種全体というようなことでとらえているのかなとは思いますが、子実だと少し高い値があります。

西川座長

與語先生、いかがですか。そういうところから特に代謝物 C について言及しなくてもいいかどうか、御意見をお願いします。

與語専門委員

非常に判断するのは難しいのですが、農薬専門調査会の関連資料の別紙 1 で暴露

評価対象物質に関する考え方が出ていますね。そのところで言ったときに、パーセントもあるのですが、残留量がどのくらいあるかというところがありまして、相当の残留量が見られるかというところがあって、それで見られれば、その後に代謝物等の毒性に懸念が生じるかを見ていくという流れになっています。

先ほど言いましたように、絶対量としては 1 ppm よりも低いというところですから、そういう意味では非常に少ないかなと思うので、そこで最初のところに残留量で見られるかということで切ってしまうという手もあるのですが、先ほど事務局からあったように、90 日間の慢性毒性やデータがあるので、そこが懸念されるということで少し今の議論をしているという状況ですので、そんなに重くとらえる必要はないと私は考えております。

西川座長

代謝物 C の垂急性毒性試験というのは、先ほど議論になった、ちょっと変わった腎障害というか腎毒性が出ているものですから、余り簡単に切って捨てるみたいなことはまずいかなと思いますので、その旨を記載するとして、何を書くかですね。残留量だけでは無理ですか。

堀部課長補佐

すみません、事務局と三森委員が立ち話をしている場合ではないのですが、先ほど申し上げたように安全係数をいくつでとらえるかということと、残留量がそんなに高くないことと、この代謝物 C の 90 日の試験から考えられる LOAEL なので、安全係数が仮に 3 だと仮定すると、親化合物の ADI の範囲内にはまりますという 2 つのポイントでまとめさせていただけるのであれば、何らかの作文はできるのかなと思いました。

ですので、C の毒性の所見の重みと残留の重みづけで、多分、残留だけでもなかなかいけないし、毒性だけでもなかなかカバーできないのだと思ったので、そのあたりでいかがでしょうか。

西川座長

非常にいい解決案というか、妥協案ですけれども、それでよろしいでしょうか。

長野副座長

1/3 を採用して、それで今の評価対象物質で入るというもので何かうまく作文ができれば、賛成いたします。

西川座長

ほかに反対の御意見がなければ、そのような方向で事務局で作文をお願いできればと思います。

そうしますと、ADI については先ほども申し上げましたように、イヌの 1 年間慢性毒性試験から得られた無毒性量 34.9 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して、0.34 mg/kg 体重/日としたいと思います。

急性参照用量について、先ほど確認していただくことがあったのですが。

横山課長補佐

ウサギの試験の 200 mg/kg 体重/日の投与群の母動物の体重についてよろしいですか。こちらは抄録にわずかな変化があったということで記載がございまして、実際の数字がなかったものですが、今、報告書を確認いたしますと、投与期間を通して妊娠 21 日まで有意差がございません。妊娠 21 日の時点でもコントロール群が 2,461 g に対して 2,422 g と 2 kg のもので 40 g くらいの低下ということで、数字としては若干落ちているけれども、ほとんど差はないというような状況です。こちらを毒性ととるかどうかが、再度御確認をという長野先生の御意見だったかと思いますが、いかがでしょうか。

西川座長

今の説明から長野先生、どのようにお考えですか。

長野副座長

2 kg で 40 g ということは 1/50 ですから、2%ですか。私は余り毒性としなくていいような気がします。

中塚専門委員

ただ、今の数字は妊娠 21 日での増加量ですね。投与翌日あるいは 2 日後かもわからないですが、それは落ちていないですか。

横山課長補佐

ちなみに妊娠 7 日の時点でコントロール群 2,380 に対して 2,376、全然落ちていないです。2 日後、妊娠 9 日で 2,392 に対して 2,373、これも 20 g くらいなので、どんと落ちるということはないと思います。

中塚専門委員

摂餌量は載っていますか。

横山課長補佐

7~19 のデータで、108.4 に対して 93.6。ちなみにもう一個上での 600 では、51 まで落ちています。もう一度言います。7~19 日でコントロール群 108 に対して 93.6 です。

中塚専門委員

投与直後。

横山課長補佐

7~19 というデータしかありません。

中塚専門委員

要するに急性影響を見たいというときに、全投与期間を見たってしょうがない。

堀部課長補佐

ただ、データがないので、それ以上はすみません。

中塚専門委員

データがないときの考えですけれども、例えば 600 mg の変化はすごい変化です。ここで見られている死亡を急性毒性のエンドポイントとすると、その実験でこういう急性毒性の変化が出る可能性があると考えたとき、その試験での無毒性量を根拠にするわけではな

いのですか。

堀部課長補佐

先生、論点を整理させてください。今、論点になっているのは、200 mg の体重と餌をどうとるかなので、そこを落とすか落とさないかの判断を最初にいただけますか。その後で600の影響がどうかというのは、次の話としてあると思います。餌に関しては残念ながら、7~19までのトータルしかないので、体重がほとんど減らないことと考え合わせていただいて、200をまずどう扱うかで、座長、いいですか。

中塚専門委員

ウサギの専門家として一言。ウサギは体重はほとんど当てにならないです。餌のほうが重要です。餌についてはデータがないということですね。体重は余り影響がないということですね。

堀部課長補佐

そうです。

西川座長

それで結論はどうになりましたか。

堀部課長補佐

そこを判断していただきたい。200をどうするかを御判断ください。

中塚専門委員

200はそのデータからいくと摂餌量がないので、体重から行くしかないのですが、症状はどうですか。投与翌日に脱糞数が減ったとかいうのはなかったですか。ハイドーズはあるのですけれども、200は一般状態で変化がないんですね。

堀部課長補佐

そうです。

中塚専門委員

それなら、やはり200は毒性がないのではないですか。

堀部課長補佐

わかりました。そうすると、西川先生、すみません。長野先生から御指摘いただいた200の体重、摂餌量が消えて、発生毒性試験の母毒性が1段上がって、無毒性量が母動物も胎児も200になるのだと思います。その先、中塚先生の御指摘は、流産とか死亡とかいう重篤な母動物自体が急性参照用量の設定根拠にならないのですかという御質問ですね。流産自体はなり得ると思います。

ただ、そこから先は少し先生方にも御覧いただきたいのですが、60ページの表41で行きますと、母動物の無毒性量が200になりまして、600で流産が出ているのですが、最小の単回での影響がそれよりも下の神経毒性の150で出てくるので、このウサギの先生方からいただいている流産を書いたほうがいいのかというのはそうだと思うので、そこは修正させていただいた上で、数字としてはそれよりも低いものがあるので、そこで急性参照用量の

値を設定するための根拠にはなるのではないかと考えているところですが、600 は確かにあると思います。単回でも、もしかしたら流産が起きるかもしれないということであれば、それは影響だと思しますので、今度は数字の大きさの勝負だと思えます。

西川座長

60 ページの表 41 の事務局案のとおりにするという方向になっていますけれども、よろしいでしょうか。

中塚専門委員

そうすると、表 38 の 200 mg の母動物の毒性はなしにするわけですね。

堀部課長補佐

先ほど御判断いただいたものと理解しております。

中塚専門委員

ただ、これは有意差に基づいているわけですね。

堀部課長補佐

200 には有意差はもともとついていなかったのを事務局が一足踏み込んで、毒性だと判断してしまいましたというのが事実なので、有意差はついておりません。

中塚専門委員

そうすると、最初のラットの離乳率と同じ話になってきます。有意差がないから毒性ではないととるか、私は試験責任者、その施設が毒性ととっているものを。

堀部課長補佐

ですので、離乳率に関してはもう一度、背景データをとることにしていますので、今の体重に関しては先生はエキスパートとして 200 でとっていただいたということなので、離乳率はもう一度データが出てきてからジャッジをいただきます。

西川座長

よろしいでしょうか。48 ページのウサギの試験、表 38 については、無毒性量は雌雄とも 600 以上ということになります。

60 ページの表 41 に基づいて急性参照用量を設定しますが、そうすると一番低い無毒性量がラットの急性神経毒性試験における雄の 150 ということになりますので、それを安全係数 100 で除して、1.5 mg/kg 体重ということにしたいと思えます。よろしいでしょうか。

一応、ADI と急性参照用量は決まったということになります。幾つか確認すべき事項が残っておりますけれども、それについては改めて部会で再審議をすることもないかと思えますので、対応については事務局から説明をお願いいたします。

横山課長補佐

それでは、中塚先生からいただいた御意見について、代田先生にまた御意見を確認するような形にします。その際に中塚先生から要求いただきました背景データの情報も含めて確認させていただいて、今、既に評価書（案）に記載されている情報のうち、どちらかとなるかと思えますので、それで修正させていただきます。

特段に先生方から部会に報告するようという御指示があった場合、こんな内容になりましたということで報告だけさせていただくということで対応させて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。そのように進めていただきたいと思います。

その他は何かございますか。

佐藤委員

単なる記載の間違いだと思うのですが、53 ページの 24 行目、「砂嚢に最大 1.24 mg/g」だけでも、これは多分、mg/kg だと思います。µg/g でもいいし、残留試験のほうは mg/kg になっています。

西川座長

ありがとうございます。では、そのように修正をお願いいたします。

與語先生、どうぞ。

與語専門委員

最初に言えばよかったのですが、要約の 3 行目に「キノロン・カルボン酸型」とありますが、調べてみたのですが、キノリン・カルボン酸型です。中ポツもつかない可能性があるので、事務局のほうと相談して、ここを直させていただきたいのが 1 点です。

あと、飛んで 66 ページの作物残留試験の数値が若干間違っているところが何カ所があったので、これは後で事務局のほうに報告します。

西川座長

それでは、與語先生からのコメントで、事務局対応をしていただきたいと思います。

次回の開催等については、事務局からお願いいたします。

横山課長補佐

本部会につきましては、次回は 8 月 18 日月曜日の開催を予定しております。お盆明けすぐになりますので、その分早く評価書をお送りするように、今、準備してございます。

幹事会につきましては、7 月 30 日水曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いたします。

以上です。

西川座長

ほかに何かございますか。

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。

お忙しいところをお集まりいただきまして、どうもありがとうございました。