

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第39回会合議事録

1. 日時 平成26年10月27日（月） 13:57～16:24

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（プロヘキサジオンカルシウム塩）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、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、山手専門委員、與語専門委員
（食品安全委員会）

山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、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、磯技術参与、鈴木技術参与、齊藤係長、賀登係長、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 | プロヘキサジオンカルシウム塩農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料4 | 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について |
| 机上配布資料1 | プロヘキサジオンカルシウム塩の確認事項への回答（非公表） |
| 机上配布資料2 | プロヘキサジオンカルシウム塩に関する参考資料（非公表） |
| 机上配布資料3 | その他 |

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻より少し早いですけれども、ただいまから第39回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

なお、10月いっぱい内閣府においてクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方10名が御出席予定です。佐々木先生は1時間ほど遅れていらっしゃる予定と伺っております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

また、局長の姫田は少し遅れて参りますので、よろしくお願いいたします。

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(プロヘキサジオンカルシウム塩)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。

○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のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 プロヘキサジオンカルシウム塩農薬評価書(案)。

資料3 論点整理ペーパー。

机上配布資料1 プロヘキサジオンカルシウム塩の確認事項に対する回答。

机上配布資料2は参考資料で、井上先生から御提供いただきました病理についての資料を添付させていただきました。

机上配布資料3といたしまして、フルアジホップの評価書(案)をつけさせていただきました。今日は御審議の予定はございませんで、その他の議題で少し今後の進め方について御説明、また御確認、御意見をいただければと考えているものでございます。

資料につきましては以上となります。不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

○西川座長

よろしいでしょうか。

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

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

相違ないものと判断いたします。

それでは、農薬（プロヘキサジオンカルシウム塩）の食品健康影響評価についてを始めたと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○木村専門職

それでは、資料2をお願いいたします。農薬評価書プロヘキサジオンカルシウム塩の御審議をお願いいたします。

まずは3ページの1行目から審議の経緯となります。こちらは1994年11月に初回農薬登録があったもので、2012年3月、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

6ページの要約につきましては、食品健康影響評価に合わせて修正させていただきます。

7ページ、こちらは6. 構造式にあるようなものでして、シクロヘキサジオン系の植物成長調整剤です。ジベレリンの生成阻害による活性ジベレリン量の低下により、伸長抑制がもたらされていると考えられております。我が国では先ほど御紹介しましたとおり、1994年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。海外では、米国、EU等で登録されております。

9ページ、安全性に係る試験の概要となります。

10行目、11行目ですが、前回、植物代謝、動物代謝の先生方から、先ほどお示した構造式のカルシウムがとれたものについて、代謝物/分解物【2】という扱いをしていたのですけれども、それについて違和感があるというようなコメントをいただきましたので、こちらに書いてあるとおり、なお以下に事務局修文案をつけております。解離型及び遊離酸のプロヘキサジオンを区別せず、プロヘキサジオンと表記したということで修正させていただいております。以後、【2】というものについては全てプロヘキサジオンということで修正させていただいております。この関連で前回いただいていた修文案の紹介は、今後割愛させていただきます。

これについては、加藤先生、與語先生、本多先生から、これも含めて特にコメントなしということで、コメントをいただいております。

それでは、13行目から1. 動物体内運命試験のラットの試験、①吸収、血中濃度推移の試験となります。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されているとおりで、高用量投与群では雄のほうが雌のほぼ2倍近い値を示したという結果となっております。

続きまして、10ページの2行目から、吸収率となります。低用量投与群の吸収率は少なくとも雄で84.3%、雌で63.4%と算出されております。

玉井先生から一部修正をいただいております、10行目からボックスに記載させていただいておりますが、高用量においては糞中排泄は50～60%と高いですということで、以下のような文章を入れたらいかがでしょうかということで修文をいただいております、事務局で一部体裁に関する改編を行って記載させていただいております。

12行目から、②分布の試験となります。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されているとおりとなっております。消化管を除き、雄では甲状腺、雌ではリンパ節で最高値が認められましたが、いずれも0.1 µg/g以下であり、体内蓄積性は認められなかったという結果となっております。

11ページの3行目からのボックスですが、【事務局より】で消化管の値が内容物を含むかどうかについては確認中ですということで、含むことが確認されましたので、表2に注釈をつけております。

玉井先生のほうから、含んだ場合は、その旨を注として記載すればOKです。ということでコメントをいただいております。

また、12ページの1行目、加藤先生からのコメントで、表2の血液や血漿の濃度の単位はどうなっているかということで、血液、血漿の濃度の単位はµg/mLでしたので、注2に注釈をつけております。

12ページの3行目から、③代謝の試験となります。尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物は表3に示されているとおりとなっております。尿及び糞中放射能の主要成分はプロヘキサジオンであり、ほかに尿中では代謝物【6】及び【7】、糞中では代謝物【3】が少量認められております。

13ページの1行目、玉井先生からのコメントのボックスです。代謝物【6】及び【7】については区別できるのでしょうかということでコメントをいただいております。

下のほうに【事務局より】から矢印ですが、ラットでは抄録IX-110ページの総括表に数値がありましたので、表3では区別することができたのですが、この後に出てくるヤギの試験ではそのような表があり、区別できなかったため、抱合体1、2のままの記載としております。御確認をお願いいたします。

13ページの3行目から、④排泄の試験となります。

a. 尿及び糞中排泄の試験です。投与後168時間における尿及び糞中排泄率は、表4に示されているとおりとなっております。低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に糞中、反復投与群では主に尿中で排泄されております。

14ページの11行目から、胆汁中排泄試験となります。投与後24時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されているとおりとなっており、胆汁中排泄率は僅かでありました。

22行目からヤギの1本目の試験となります。

15ページから、まず2行目の①吸収の試験、血中濃度推移の結果となります。吸収は速やかで血中濃度は投与3日目で定常状態に達したという結果になりました。

12行目から、吸収率の結果となります。体内吸収率は少なくとも低用量投与群で63.3%、高用量投与群で72.4%と算出されました。

18行目、分布の試験となります。各臓器及び組織における残留放射能濃度は表6に示されているとおりで、消化管を除き最も多く放射能が検出された臓器は腎臓でありました。

27行目、玉井先生からのコメントで、表6では消化管となっていますが、説明でははっきりと消化管内容物となっているということで、表を修正いただいております。

29行目、③代謝の試験となります。尿、糞及び胆汁中代謝物は表7、臓器及び組織中代謝物は表8に示されているとおりとなっております。こちらは先ほど紹介したように、プロヘキサジオンの抱合体1と2については、それぞれ区別が不明だということで、こちらは抱合体1、2と記載させていただいております。

16ページの15行目から、④排泄の試験となります。各投与群における累積排泄率は表9に示されているとおりで、投与放射能は主に尿中に排泄、乳汁への排泄はわずかでありました。

17ページの5行目から、ヤギの2本目の試験となります。

10行目から、①吸収の試験となります。体内吸収率は少なくとも76.3%と算出されております。

16行目から、②分布の試験となります。各臓器及び組織中放射能分布は表10に示されているとおりで、可食部では腎臓で最も多く、放射能が検出されております。

26行目から、③代謝の試験となっております。各試料中の代謝物は表11に示されているとおりとなっております。主要放射性成分としてプロヘキサジオン、そのほかに肝臓及び腎臓では代謝物【3】の関連化合物が認められたという結果となっております。

11行目からのボックス、本文中の2～3行目の網かけ部分ですが、本多先生から、この部分の記載が確認できなかったというコメントをいただいております。こちらは抄録の表の中から読み取って事務局で記載させていただいたものですが、抄録の本文中には記載がありませんので、削除させていただきました。

また、與語先生からプロヘキサジオンカルシウム塩の分析はプロヘキサジオンを分析して、後で換算すると思いますということでコメントをいただいております。

18ページの17行目から、④排泄の試験となります。尿、糞及び乳汁中排泄率は表12に示されているとおりとなっております。投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁への排泄はわずかでありました。

19ページの7行目から、ニワトリの試験となります。各試料における放射能分布は表13、各試料中の代謝物は表14に示されているとおりです。投与放射能の大部分が排泄物中に排泄されました。主要放射性成分はプロヘキサジオンでありました。腎臓ではほかに代謝物【4】も認められております。こちらは本文中、本多先生、與語先生からのコメントを踏まえて修文させていただいております。

コメントにつきましては20行目からのボックスで、まず、本多先生からは網かけ部分について、この記述も抄録では確認できないため、削除してもよいという意見をいただいております。また、與語先生から、明らかに抄録の記載に間違いがあるということで、「ほかに」ということで修文をいただいております。

21行目からのボックスは加藤先生からで、糞と書かずに排泄物と書いているのは何か理由があるのかというコメントをいただいております。こちらはニワトリでは尿と糞が混じって一緒に排泄されるということで、これまで排泄物として整理しております。

また、24～48時間、72～96時間のデータも追記する必要はありませんかというコメントをいただいておりますので、そちらも追記いたしました。

動物代謝試験は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず最初に事務局から説明がありましたように、これは13ページの本多先生、與語先生、加藤先生からのコメントに対応する形として、解離型及び遊離酸を区別できないということで、プロヘキサジオンと表記したということです。

あとはどちらかと言うと記載整備を含めた細かい修正になりますが、まず、10ページの6行目から玉井先生のコメントを受けて、高用量における部分を追記したということです。玉井先生、何かコメントはございますか。

○玉井専門委員

これで結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、11ページにも玉井先生からコメントが出ておりまして、消化管の値は内容物を含むということで、それを脚注に明記するということです。12ページは記載整備ですので飛ばしまして、13ページに代謝物【6】及び【7】について、両者を区別していない表記になっているけれども、ということで事務局から回答がありましたが、玉井先生、いかがですか。

○玉井専門委員

最後の表を見ていませんでしたけれども、これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

15ページの表6は玉井先生から先ほどと同様に、消化管内容物と書いたほうがよいということ。

○堀部課長補佐

先生、ここで一ついいですか。15ページの表6の関連です。15ページの23行目にまだ消化管を除きという記載が本文に残ってしまっています。ただ、文章を考えますと、最も放射能が多く検出された臓器は腎臓とあって、消化管内容物はそもそも臓器ではないので、例えば23行目の頭から「消化管を除き」を削除してしまったほうが文章としてはきれいなのかなと。「消化管内容物を除き」と書いてしまうと、かえっておかしなことになるかなと思ったので、この読点までを削除したらいかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

23行目の冒頭「消化管を除き」を削除してはどうかということです。玉井先生、いかがですか。

○玉井専門委員

そのほうがいいと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

16ページ以降も記載整備が続きまして、18ページは事務局からの修正案が出ております。山添先生、どうぞ。

○山添委員

タイトルが臓器組織における残留放射能濃度で、消化管内容物は臓器でも組織でもないもので、そのこのところの記載をとってしまったらいいのではないですか。

○西川座長

先生の御意見は、記載をとってしまおうという御意見です。玉井先生、いかがですか。確かに表6のタイトルとはちょっと違うような。

堀部さん、どうぞ。

○堀部課長補佐

2つのやり方があって、1つは山添先生の御提案のとおり、消化管内容物を記載から落とす方法と、もう一つは役人的な修文で恐縮ですが、例えばタイトルに各臓器及び組織等における「等」を1つ入れて、データを残す。極めて役人的な発言で申しわけありません。

○西川座長

データを残すという意味から、「等」をつけるということでよろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

今度は19ページですね。16～18行目にかけて修正案が出ております。これは本多先生と與語先生のコメントを受けてのことですが、本多先生、與語先生、何か補足はございます

か。

○與語専門委員

特にございません。

○西川座長

ありがとうございます。

20ページの表13には、加藤先生のコメントを受けて、事務局が追記したという部分です。動物代謝を含めて何かコメントがございましたら、お願いいたします。

ないようですので、続きまして、植物体内運命試験について、説明をお願いいたします。

○木村専門職

それでは、21ページの4行目から2. 植物体内運命試験となります。

まず、稲の1本目の試験となります。稲試料における放射能分布は表15、稲試料中の代謝物は表16に示されているとおりとなっております。

11行目、本文中、與語先生から修文をいただいております。

22ページの1行目からのボックスの【事務局より】ということで、表の数値を一部、本多先生から修正いただいているところですが、その他の部分の数値について、抄録自体が修正されましたので、その数値も含めて全て修正しております。その他については、有機層画分の未知代謝物、原点、その他及び水層、水層画分の未知代謝物、原点、その他及び水層を合計したものとして算出されているというように申請者のほうから説明されております。御確認をお願いいたします。

22ページの3行目から、稲の2本目の試験となります。

14行目、本多先生からのコメントで、稲1本に10 μ 処理したということがわかるようにということで、5～6行目にかけて修正をいただいております。こちらは稲幼苗における移行性について検討された試験となっており、移行性については根部、葉鞘基部、第3葉、第5葉、葉鞘の順になるものと推定されたという結果となっております。

23ページの1行目から、キャベツの試験となります。

4行目、與語先生から処理葉のところに第5葉ということで修正いただいております。キャベツ試料における放射能分布及び代謝物は表17に示されているとおりとなっており、残留放射能の主要成分はプロヘキサジオンであり、ほかの代謝物【3】、【4】及び【8】が少量検出されております。

17行目から、らっかせいの試験となります。こちらは本多先生から不要ということで、「単回」を削除という修正をいただいております。

らっかせい試料における放射能分布は表18、子実、さや及び茎葉中の代謝物は表19に示されております。残留放射能の主要成分はプロヘキサジオンであり、ほかに代謝物【3】、【4】及び【10】が検出されております。

表18について、本多先生から上下の記述とあわせて処理としたほうが良いということで修正をいただいております。

24ページの16行目から、りんごの試験となります。りんご果実における残留放射能濃度は表20、成熟果実中の代謝物は表21に示されているとおりとなっております。代謝物【14】については10%TRRを超えてはいるものの、各代謝物の濃度は0.05 µg/kg未満と非常に低い値となっております。

本文中、本多先生から、単純に羅列したほうがわかりやすいのではないかとということで修正をいただいております。

25ページの14行目から、代謝経路についての記述です。植物体における推定代謝経路はの後、本多先生から、抄録で記載されているような表現がよいのではないかとということで修正をいただいております。

19行目から3. 土壌中運命試験となります。

1 本目、好氣的土壌及び嫌氣的湛水土壌中運命試験となります。好氣的土壌における放射能分布は表22に示されているとおりとなっております。

26ページの6行目からのボックスですが、4～5行目の網かけ部分について、本多先生から、【2】は分解物と言えないと思うということで、記載及び表のほうも修正しております。與語先生からも、同意しますということでコメントをいただいております。

12行目から、好氣的湛水土壌中運命試験となります。好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表23に示されているとおりとなっております。こちらは本文中、與語先生、本多先生から修文をいただいております。

12行目からのボックスは本多先生からで、表23の脚注については記載の必要はないということで削除いただいております。

13行目から【事務局より】ボックスで、その他の数値について、本多先生、與語先生から御指摘いただいておりますが、こちらも抄録のほうで修正されたということで、数値も修正しております。その他については揮発性画分のその他、クロロホルム抽出画分の原点、その他及び水層、水溶性画分の未同定分解物、原点、その他及び水層を合計したものとして算出ということで、申請者より回答が来ております。

27ページの15行目から、土壌残渣の分画という試験となります。

17行目、與語先生から単位の修正をいただいております。

好氣的土壌及び好氣的湛水土壌における放射能分布は表24に示されているとおりの結果となっております。

28ページの8行目から、土壌吸着試験となります。各土壌における吸着係数は16.2～475、有機炭素含有率により補正した吸着係数は920～3,800でありました。

15行目から4. 水中運命試験、加水分解試験となります。20℃の緩衝液中における推定半減期はpH 4で200時間、pH 7で4,350時間、pH 9で1年以上と算出されております。

26行目から、加水分解試験の2本目の試験となります。22℃の滅菌緩衝液中における推定半減期はpH 5で5日未満、pH 7で21日、pH 9で89日と算出されております。分解物として【3】の存在が確認されております。

7行目から、水中光分解試験の1本目の試験となります。プロヘキサジオンカルシウム塩の滅菌自然水中における分解物の経時変化は表25に示されております。

14～15行目にかけて、本多先生から本文中、表中も修正をいただいております。

23行目から、水中光分解試験の2本目の試験となります。プロヘキサジオンカルシウム塩の滅菌緩衝液中における分解物の経時変化は表26に示されているとおりとなっております。

30ページの9行目から5. 土壌残留試験となります。結果は表27に示されているとおりで、推定半減期は6時間から2.2日というような結果となっております。

31ページの4行目から6. 作物等残留試験、まずは作物残留試験の結果となります。

7～8行目、事務局からで、定量についての追記をさせていただいております。御確認をお願いいたします。最大残留値はいちご（果実）の0.68 mg/kgでありました。

14行目から、畜産物残留試験となります。結果は別紙4に示されているとおりとなっており、畜産物における最大残留値は腎臓で認められ、プロヘキサジオンカルシウム塩で2.65 µg/g、代謝物【3】で0.331 µg/gでありました。

27行目から【事務局より】ボックスで、分析方法について申請者に確認中ですということで評価書は間に合わなかったのですが、先日申請者からの回答が得られまして、口頭で説明させていただきます。申請者の回答としては、メチル化操作によりプロヘキサジオン（遊離酸）のメチル化体を定量した後、その定量値を換算することでプロヘキサジオンカルシウム塩相当量を求めたというような回答をいただいております。こちらについても御確認をお願いします。

植物、環境は以上となります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、21ページからです。主に記載整備等を本多先生、與語先生からいただいております。

まず、確認しなくてはいけないのは、21～22ページの表16で数値の変更があります。これは抄録が修文されたために、その数値も修正されているということですが、これについては本多先生、よろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あとはずっと記載整備で、23ページの19行目、らっかせいの試験ですが、「単回」という語句を削除という御意見ですが、本多先生、補足をお願いできますか。

○本多専門委員

植物などに投与する場合には、単回とか、そういう表現は余りしないので、多分これは

削除していいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

24ページに與語先生からも、代謝物をプロヘキサジオンに修正するというコメントが出ておまして、これは問題ないかと思います。

あとは記載整備がずっと続きまして、25ページの5～6行目も記載整備に属するものだと思いますが、妥当な修正だと思います。

25ページの14～17にかけても同様の修正が本多先生から出されております。

26ページ、好氣的土壌及び湛水土壌中運命試験についてですが、4行目に削除のコメントが本多先生から出ています。與語先生も同意されるということで、特にこれで問題はないかと思います。あともずっと記載整備ですね。

27ページの表23も先ほどと同じように、抄録の修文があったために数値もあわせて修正したところです。本多先生、これについてもよろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

27ページ、土壌残渣の分画について、17行目に単位の修正が與語先生から出ています。

あとは細かい記載整備がずっと続きまして、31ページの作物残留試験で7～8行目にかけて事務局の追記があるのですが、與語先生、これは問題ないですか。

○與語専門委員

問題ありません。

○西川座長

ありがとうございます。

31ページの27行目からのボックスで、畜産物残留試験についての分析方法を申請者に確認したところ、説明のあった操作について問題はないでしょうか。

○與語専門委員

特に問題ないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

全体を通して、植物及び環境中の運命について、何かございますか。どうぞ。

○本多専門委員

見落としなのですけども、29ページの26行目のキセノンアークランプ、光強度：1,700 $\mu\text{E}/\text{m}^2/\text{s}$ ですが、要するに μE 単位時間当たり、単位面積当たり、通常は割る式を書かないときは、 m^2 の-2乗、 sec の-2、-1と書くのですが、後ろに割る式をもう一個スラッシュ、 m^2 の後にスラッシュのsとなっているところは、こういう書き方はそれを表したかなと思

って、今、気になったんです。

○西川座長

単位についての確認です。事務局で。

○本多専門委員

通常、割り算の式を入れないときは、 $\mu\text{E} \times \text{m}^2 \cdot 2\text{乗} \times \text{秒の} \cdot 1\text{乗}$ と書くのですが、後ろ側の割り算の式があるとまずいのではないかと思います。

○西川座長

割り算ではなくて、かけ算の形にという御意見かと思います。

○堀部課長補佐

過去の事例があるかどうか調べて、適切に対応させてください。すみません。

○西川座長

では、そのようにお願いいたします。ありがとうございました。

○山添委員

31ページの作物残留試験のところで、カルシウム塩の最大値になっているのですが、先ほどの話からすると、これは要するにカルシウム塩を本当に測っているわけではないですね。今回のところでカルシウム塩とその代謝物【3】を引っ張っていて、単にこれはプロヘキサジオン本体の定量という意味ではないのですか。

○與語専門委員

定量は本体です。

○山添委員

カルシウム塩の最大残留値という記載は、何も意味のないことではないですか。プロヘキサジオンの最大残留値になってしまうのではないですか。カルシウム塩とわざわざ書く必要があるのですか。

○横山課長補佐

山添先生の御懸念については理解できたつもりなのですが、抄録に記載されている、この残留値自体がもう一度カルシウム塩に換算し直したものであるということで定量しているので、評価書としてはその数字を使用したものを記載させていただいているところでございます。

○山添委員

ただ、文章を読むと、カルシウム塩の最大残留値は、と書いてしまうと意味が違ってきってしまうのではないかと。要するにカルシウム塩として残っていると読みとれますが、実際にはそうではないわけですね。カルシウム塩として表記したというだけのことですね。

○横山課長補佐

そうです。

○山添委員

ですから、意味はカルシウム塩としての最大残留値ではないですね。

○與語専門委員

似たようなものがいくつか、除草剤ではグリホサートとかグルホシネートとかありまして、そうすると塩はいろいろなタイプのものがあって、それぞれでこの残留のことをやっているとする、最後はこの塩で換算になると思いますが、そのことと、今、御指摘のあった、結局、何で残留しているかという、おっしゃるとおりイオンで残留していることになるので、これはどう表現をしてきたかは私も記憶にないです。

○山添委員

要はプロヘキサジオンカルシウム塩を適用した後のプロヘキサジオンの最大残留値は、という意味ですね。

○與語専門委員

そうですね。

○横山課長補佐

すみません、最大残留値（換算値）とか、換算値であることがわかるように修正するというのでいかがでしょうか。

○西川座長

例えば、カルシウム塩で換算したプロヘキサジオンの最大残留値は、ではだめですか。

○山添委員

それはオーケーです。

○西川座長

では、そのように修正をお願いします。ありがとうございました。

それでは、続きまして、毒性のほうに行きたいと思います。

○横山課長補佐

先生、すみません、今のことに少し関連するのかもしれないですけども、31ページの14行目からの畜産物残留試験についても、メチル化したプロヘキサジオンを測ってプロヘキサジオンカルシウム塩に換算して、というような結果かと思いますので、畜産物のほうについても作物残留と同様に記載整備するということによろしいでしょうか。

○西川座長

そのようにお願いいたします。

それでは、亜急性毒性の前まで説明をお願いいたします。

○木村専門職

31ページの29行目から7. 一般薬理試験となります。結果は表28に示されているとおり、全て影響なしという結果となっております。

32ページの6行目から8. 急性毒性試験となります。プロヘキサジオンカルシウム塩原体及びプロヘキサジオン（遊離酸）の急性毒性試験が実施されており、結果は表29に示されているとおりとなっております。表29、プロヘキサジオンカルシウム塩の吸入試験の観察された所見のところで、半眼を眼瞼下垂ということで山手先生から修正いただいております。

ます。

プロヘキサジオンの表について、3行目からのボックスにあるように、長野先生から、症状が発現した用量を記載する必要があるということで、事務局のほうで追記しております。御確認をお願いします。

急性毒性試験の表の整理ですが、プロヘキサジオンカルシウム塩とプロヘキサジオンを原体の扱いとして記載しており、その後、表30の代謝物のほうからは削除というような整理としております。この整理でよいかどうかについても確認をお願いいたします。

33ページの6行目、代謝物【3】及び【4】並びに原体混在物【15】及び【16】の急性経口毒性試験の結果となります。結果は表30に示されているとおりとなっております。

34ページから、急性神経毒性試験となります。いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったという結果となっており、急性神経毒性は認められなかったとさせていただきます。

35ページの4行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験となります。ウサギの眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対して刺激性は認められないという結果となっております。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験で陰性という結果となっております。

急性毒性は以上となります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、一般薬理試験ではコメントはいただいております。急性毒性試験では先ほどの被験物質の分類といいますか、区分の違いに伴う修正がありまして、あと細かいいくつかのコメントもいただいております。

山手先生から、半眼ではなくて眼瞼下垂ということですが、何か補足はございますか。

○山手専門委員

これで結構です。

○西川座長

眼瞼下垂のほうがより一般的な用語かと思います。

それから、長野先生から用量を追記したということですね。これも補足はございますか。

○長野副座長

これでオーケーです。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかにないようでしたら、亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○木村専門職

35ページの11行目から10. 亜急性毒性試験の結果となります。

12行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験となります。各投与群で認められた毒性所見は表32に示されているとおりとなっております。10,000 ppm以上投与群の雌雄で前胃扁

平上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmという結果となっております。

28行目から、イヌの90日間亜急性毒性試験となります。各投与群で認められた毒性所見は表33に示されているとおりとなっております。

12行目からボックスですが、長野先生から、2,000 mg/kg 体重/日の雄の腎皮質尿細管の好塩基性変化及び線維化は記載不要ということで、理由としては統計学的有意差が示されていないということでコメントをいただいております。

山手先生からも、好塩基性変化については所見を軽度とするが、毒性と考えるのであれば、程度がやや低い印象を受ける好塩基性変化及び拡張とすると統一性があるということでコメントをいただいております。また、400 mg/kgの雄は1例ですので、これは当日検討したいというコメントをいただいております。

井上先生からで、①として、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の好酸球数減少は投与2週間前変化なので除外してくださいというコメントをいただいております。

②として、こちらでも2,000の雄のコレステロール増加は、一部の動物の高値に引きずられた可能性があるということで、また、肝臓に関連すると思われる所見がないということで削除してもよいという意見をいただいております。

③として、400の雌のカリウム減少は、対照群及び同群の投与2週間前に比べて10%以内の僅かな減少ということで、毒性としなくてもよいというようにコメントをいただいております。これらについて、このように修正してよいか、ほかの先生の御意見も伺いたいということでコメントをいただいております。

現状、結果としましては、無毒性量は雄については80、雌ではカリウム減少を毒性ととるか、とらないかということで80となるか、400となるかということで議論をいただければと思います。

37ページの2行目から、ラットの96日間亜急性神経毒性試験となります。こちらについては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったという結果となっております。亜急性神経毒性は認められなかったとさせていただきます。

亜急性毒性試験は以上となります。

○西川座長

ありがとうございます。

亜急性毒性試験は、ラット、イヌで実施されておりました、コメントをいただいたのがイヌの試験についてのみです。

36ページの表33について議論をお願いしたいと思います。

12行目からのボックスですが、長野先生から、2,000の雄における腎皮質尿細管の好塩基性変化及び線維化は記載不要ではないかという御意見が出ております。長野先生、データを踏まえて説明をしていただけますか。

○長野副座長

この抄録のⅧ-43ページの病理組織学的検査の表の真ん中の腎臓の部分の上から1段目が腎皮質尿細管好塩基性変化拡張で、その次の行が線維化なのですが、2,000 ppm群の1例しか出ておりませんので、前の拡張と同じように統一して所見にしたらいいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

線維化は1例のみであって、記載しなくてもよいのではないかという御意見かと思います。

山手先生も同じようなコメントが出ておりますが、山手先生、何かございますか。

○山手専門委員

今、言われたとおりで、これで基本的には尿細管の好塩基性変化があって、恐らく一部拡張、少し進んだものが線維化になったのかなという見方をしたのですけれども、その下にも腎皮質尿細管の好塩基性変化と別に分けてとってありますので、所見をとるときにもう少し整理してもらったほうがわかりやすいのかなと本当は思ったのですが、この中でとるとすれば、2,000 mg/kg 体重/日の雌雄で腎皮質尿細管の好塩基性変化及び拡張は2/4例ですので、とってもいいかなと。ただ、線維化というのは少しこれに関連しているのかもしれませんが、長野先生が言われましたように、とらなくてもいいかなと思います。この好塩基性変化と拡張である程度、代表できるかと思います。ただ、400のところの1例をどうするかが悩ましいところだと思います。

○西川座長

雄の腎皮質尿細管の好塩基性変化及び拡張について、これを200の群にするか、400以上の群にするかという御議論で、400の群では1例しかないということ。そのあたりを議論してほしいという山手先生の御意見かと思います。

ほかに御意見はございますか。井上先生、どうぞ。

○井上専門委員

事前には特にコメントしなかったのですが、今のお二人の先生に同意して、好塩基性変化と拡張と線維化というところは程度の違いだと思いますので、まとめて2,000 mg群で所見とする。ただ、400のほうは今、考えています。

○西川座長

400は入れるか入れないか、そこが重要なところですが、雄の2,000でもあるし、とにかく腎臓に変化があるということは間違いないと思いますので、例えば、カリウム減少等を絡めると、400以上でとってもいいような気がしますけれども、いかがですか。

○山手専門委員

この腎臓の所見は項目としていくつか挙がっているのですが、この400のところの雄の皮質瘢痕が1例あります。もちろん所見を見ないといけないのですが、このあたりはひょっとすると、次の1年間の慢性のイヌにも尿細管の変化が出ていますので、どこを

とる、とらないという所見は非常に難しいのですが、トータルとしては皮質尿細管の好塩基性変化拡張という所見で、ほかのこういう瘢痕とか線維化も意識しながら、塩基性変化の拡張を代表させて、400の1例、2,000 ppmを雌雄のそれぞれ2例、これをとってもいいかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

私もそれを支持したいと思います。ほかによろしいですか。ありがとうございます。

それでは、雄については、400以上の腎臓の変化を毒性と判断するということにしたいと思います。

表33について、井上先生から3点ほどコメントが出ておりまして、まず、2,000の雄における好酸球の減少は除外したほうがよいということですが、これもデータを示して説明をお願いしますか。

○井上専門委員

VIII-38ページの下に血液学的検査が出ていますと思いますが、その表を見ますと、好酸球数の減少は確かに雄の2,000 mg群で出ているのですが、時期が投与2週間前なので、これは別に投与の影響ではないと思うので、削除をお願いしました。

○西川座長

よろしいですか。そういうことですので、Eos減少は削除ということにしたいと思います。

2点目が、2,000の雄におけるコレステロールの増加です。これも同じようにデータを示して説明をお願いしますか。

○井上専門委員

これは2,000の雄のコレステロール値です。

○西川座長

抄録の何ページですか。

○井上専門委員

データは39ページです。私が参考にしたのが申請者のコメントですが、それが40ページにあります。投与前の測定でも、この群では高い値を示すものがあったということなので、恐らく39ページのコレステロールの高値というのは、その投与前からの個体差を反映している可能性があるので、削除してはいかがですかというコメントです。

○西川座長

ありがとうございます。

余り明確ではないのですが、一応、用量相関性もあるような感じがします。このコレステロールについては、その発現機序はよくわからないのですが、念のために採用するという方向に行くという考えもあると思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

先ほどは採用しようかなと思ったのですが、申請者からの回答を見ますと、この中にコレステロールが高い個体があったというような書き方がありますので、そういう意味では申請者からの言い分を聞いてもいいのではないかと思いますので、井上先生の御意見のとおり、削除したらどうでしょうか。

○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

そうですね。イヌの試験は4例ですけれども、確かに群ごとの統計評価と投与前の個体レベルの評価が基本になると思います。この2例については確かに申請者の記述を信用するならば、投与前から高かったということです。雌にはそういう変化はないことを含めると、削除していいのかなと私は思います。

○西川座長

ありがとうございます。

確かに先ほど言いましたように、発現機序もよくわからないというところもあって、恐らく偶発的な変化であるような気もいたします。皆さんの御意見を尊重して、コレステロールの増加は削除ということにしたいと思います。

3点目は、400の雌におけるカリウムの減少。これについて、抄録に基づいて補足をお願いできますか。

○井上専門委員

39ページにデータが示されています。統計学的有意差は雌の400 mg群であるのですけれども、対照群あるいは同じ群の投与前の値に比べると10%以内の僅かな減少で、私は10%以内の変化は有意差があっても毒性学的に意義はないのではないかと考えているほうですので、これは要らないのではないかと考えております。

○西川座長

削除の根拠は10%未満であるということですが、これを見ますと一応、用量相関性もありますね。それと主な標的臓器が腎臓であるということを考慮すると、これは残してもいいような気がしますけれども、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

カリウムとかナトリウムは変動幅が大変少ないです。そういう意味で、今、西川先生がおっしゃったように、用量相関性もありますし、腎臓への影響があるということで、とったほうがいいと思います。

○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

井上先生が言われたような10%を判断基準とする根拠をこの調査会できちんとしておかないと、とる、とらないという判断が難しくなると思います。これは今、座長が言われたように、やはり用量相関性があるということと、経時的にも動くという流れで、雌雄にも同じような動きがあるということで、腎臓に組織所見があるということを含めると、カリウム、ナトリウムの変動は軽微であるけれども、重要だということを長野先生が言われましたので、そこらへんを含めると、とっておいたほうが無難ではないかと思います。

○西川座長

そのようにしたいと思いますが、よろしいですね。

○井上専門委員

一言だけ。腎臓への変化があるからということを先生方はおっしゃっているのですけれども、400 mg群には有意な腎臓の変化がないということがあるので、そこは違うかなと思っています。

○西川座長

わかりました。完全には納得していただけないようではございますけれども、皆さんの意見がそのようですので、400の雌のカリウムの減少は毒性として採用するというようにしたいと思います。

亜急性については、残りはないと思いますので、次に、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。

○木村専門職

それでは、37ページの15行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験となります。

16行目、イヌの1年間慢性毒性試験となります。こちらは原案では、ADI設定根拠となっている試験です。各投与群で認められた毒性所見は表35に示されているとおりとなっております。

38ページの5行目から、井上先生からのコメントをボックスにつけさせていただいております。①として、ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少について、投与後13及び26週時と記載すべき。対照群と有意差のない10%未満の値の減少を毒性とするかは、当日、先生方の御意見を伺いたいということでコメントをいただいております。

②として、尿電解質について、投与開始後13または39週時と記載すべきということでコメントをいただいております。

結果としましては、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎皮質尿細管の拡張、好塩基性変化、線維化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも20 mg/kg 体重/日であると考えられたとさせていただいております。

38ページの7行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験となります。結果は表37に示されたとおりとなっております。

39ページの10行目からのボックスをお願いいたします。まず、長野先生からのコメントとして、尿量と尿比重の変化について、一部の検査時期のみの有意差であり、変化の一貫

性がないということ。また、変化の程度が軽度であるということ。腎臓に組織学的変化は認められないということで、尿量、尿比重量の変化については全て削除ということでコメントをいただいております。

井上先生からのコメント③～⑤についても、基本的に尿量、尿比重量の変化については削除というようなコメントをいただいておりますが、表中20,000 ppm投与群の雄の尿量についてのみ、尿量増加ではなく減少ということで修正をいただいております。こちらは長野先生と若干意見が異なっている部分ですので、御確認をお願いいたします。

井上先生のコメントの①について、表37-1、20,000 ppm投与群の雌の前胃扁平上皮過形成について、104週及び全動物では20,000 ppm投与群の雌には見られていないことから削除ということでコメントをいただいております。こちらは作表の仕方についてですが、これまで2年間の表については52週で認められたもの全てを含めて、試験期間で認められた所見というものを記載しているというような記載方法にしております。もしわかりにくいというのであれば、(52週のみ)のような書き方もあるかと思いますが、そちらについても御検討をお願いいたします。

40ページのボックス⑥について、10,000 ppm以上投与群の雄の白血球数減少についてということで、こちらは生データを確認したいということで、生データを取り寄せて確認いただきました。

それについて、長野先生のコメントのところにあるように、WBCが顕著に高い動物について、WBCの原因になりそうな病理所見を洗い出してみましたということで長野先生に御検討いただき、異常値をデータから抜いて平均値を計算して、対照群が高くなっている変化である可能性があるというような考察をいただいております。結果的にはWBC低値は毒性所見としないほうが妥当ということで、長野先生から結論をいただいております。

井上先生から、それについては毒性所見ではないが、投与の影響の可能性があると考えるということで、結果的には毒性影響ではないに同意しますということでコメントをいただいております。

42ページの1行目【事務局より】ボックスで2つお問い合わせさせていただいております。まず、①について、胃における角化亢進の発生頻度に有意な増加が見られるのは20,000 ppmのみということで、そちらに影響としたということです。こちらについては、長野先生からは同意しますと。理由としては、10,000 ppmでは有意差が認められない。用量に相關した増加が認められないということで、同意するということで意見をいただいております。

また、井上先生から42ページのボックスの下の方ですけれども、同意しますが、52週は雌雄とも増加傾向、104週は雄のみの増加傾向ということで、何らかの説明が必要ではないでしょうかということでコメントをいただいております。こちら先ほどと同様、表の記載の仕方によるところも関係すると思いますので、御検討をお願いいたします。

42ページの【事務局より】ボックスの②としては、腫瘍性病変について、10,000 ppm

投与群の雌で甲状腺C細胞腺腫の発生頻度に有意差が認められましたが、用量相関性がなく、投与の影響としませんでしたということにつきましては、長野先生、山手先生、井上先生から同意しますということでコメントをいただいております。

42ページのボックスの中ほど、山手先生からのコメントで、②についての1行空いた下ですけれども、1つ目としては、前胃の所見は毒性変化だと思いますということで、扁平上皮過形成、角化亢進、基底細胞過形成は、独立した所見として処理するのではなく、単独で別個体にあらわれている所見なのか、1個体に重複してあらわれている所見なのかを一覧表としてまとめる必要がある。回復性がある所見なのかは重要な審議ポイントだということで、こちらについて①として申請者に事前に確認しております。

こちらの回答は43ページの1行目からのボックスの回答の要約①になります。こちらは申請者より発現状況を一覧表にまとめたものが提出されております。扁平上皮の増殖と角化が同時に起こっていると考えられる。hyperkeratosisの有無にかかわらず、扁平上皮の増殖性変化があったと考えられるとの考察がなされております。

こちらにつきまして、山手先生から回答に対するコメントとしては、2行目からのボックスの①で、一連の所見であるならば、統一した用語表現を検討し、重複を避けるような作表を望みますということでコメントをいただいております。

井上先生から①についてということで、角化亢進、扁平上皮細胞の増生、いずれの変化も高度ではなく、正常範囲内とともれるレベルのように思います。表に記載するなら、まとめて扁平上皮過形成にすればよいと思う。所見が重複しない個体については、各々の所見を挙げたほうがよいと思いますというコメントをいただいております。また、基底細胞の過形成については、本試験では角化亢進や扁平上皮過形成とは関連がないように思いますというコメントをいただいております、こちらは机上配布資料2で配ったものを御提示いただいて、解説をいただいております。

結論としては、本試験では投与の影響ではなく、加齢性変化が高用量群で偶発的に増加した可能性があるというようなことでコメントをいただいております。

42ページ、山手先生からのコメントで2つ目、胃の異所性組織とはどのような所見なのかということで、こちらは井上先生と西川先生も確認をお願いしますということで、そちらについての回答としては43ページの1行目からのボックスの②として、異所性組織の本態及び発生機序についてということで申請者から回答が来ておりまして、粘膜筋板の破壊を伴う腺胃粘膜の損傷が先行し、通常の粘膜再生に加えて粘膜の筋板破壊部から漿膜側に向かっても再生性過形成が起こったことが示唆されたという考察がされており、詳細については回答書の机上配布資料のほうに写真もつけられた上で考察されております。

こちらについて、山手先生からのコメントとしては、異所性という表現は細胞レベルの奇形や先天的な発生異常の用語であるということで、その表現は避けるべきだと。ラットでは胃底腺の嚢胞状過形成、あるいはラットの写真15の変化は胃底腺の粘膜筋下における増生（限局性）かと思えますということでコメントをいただいております。用語について

は再考が必要だということです。

なお、写真15とほかの写真の胃底腺の変化は異なる印象です。この所見は腫瘍性あるいは前腫瘍性変化でないとする考察がもう少し必要だということでコメントをいただいております。

44ページに②に対する井上先生からのコメントもいただいております。添付資料8の写真7～15が各々同種の変化であるか、議論が必要だと思います。写真7～9、恐らく13については1つのくくり。写真10、14は1つのくくり。写真11、12は1つのくくり。写真15については明らかにほかの写真とは異なるというコメントをいただいております。写真に示された全ての所見がマウスのadenomatous hyperplasiaと同質かは議論が必要だということでコメントをいただいております。

本文38ページに戻っていただいて、原案としては無毒性量は雌雄とも10,000 ppm、発がん性は認められなかったという案とさせていただきます。山手先生のコメントもあるかと思うので、発がん性についての記載もこれでよいかどうか御確認をお願いいたします。

44ページの2行目から、マウス2年間発がん性試験となります。各試験で認められた結果については表39に示されております。

45ページの3行目からのボックスで、まず1つ目は長野先生からのコメントを踏まえて、事務局のほうで主群と中間と殺群に分けて記載をしております。本文中44ページの3～4行目を修正させていただきます。

また、山手先生、西川先生、井上先生から、先ほどと同じように異所性組織について確認をするようにというコメントをいただいております。こちらは申請者の回答としては4行目からのボックスにあるとおり、ラットと同様に被験物質投与に起因する病変と考えられるということで回答をいただいております。

井上先生のコメントで、3行目からのボックスの一番下の②についてですけれども、膵臓外分泌腺空胞化について、対照群にも高頻度に発生している変化ということで、用量相関性もないので、削除していいと思うということでコメントをいただいております。

現状の結果としましては、無毒性量は雄で2,000 ppm、雌で20,000 ppm、発がん性は認められなかったとさせていただきます。

慢性毒性/発がん性は以上となります。

○西川座長

ありがとうございます。

その前に先ほどの亜急性毒性試験のところで修正を加えたほうがいい箇所がありますので、36ページの結論部分ですが、イヌの90日試験について、無毒性量は雌雄とも80ということになるかと思います。そのように修正をお願いします。

慢性毒性試験について、イヌの試験で38ページの表35で、投与後に見られた時期を記載すべきという井上先生からのコメントがあります。これについて、説明をお願いします。

○井上専門委員

105ページに血液検査の結果の表があるかと思います。こちらを見てみますと、ヘマトクリットとヘモグロビンについては検査時期が13週と26週なので、最終解剖時の値ではないということを書いたほうがいいと思いました。

○西川座長

確かにそうだと思います。これまで評価書（案）では、どのような記載方法をしていたのでしょうか。

○堀部課長補佐

書く必要があれば書くということで、特に問題はないと思うのですが、今、私が素朴な質問をしてしまって混乱させてしまったのですが、最終のときに何ら有意差がない変化だなということに今ごろ気づいたのですが、これは毒性所見としてとるべきかどうかという点は、とるのであれば、週数を書いておけばいいかなと感じます。

○西川座長

余りないケースかと思いますが、この場合、正確に観察された時期を書いたほうがいいかなと思います。

○堀部課長補佐

そうすると、雌も同じことが起こっていますので、雌も同じように追記させてください。

○西川座長

では、そのようにお願いします。

○井上専門委員

今のことに関連して、私のこちらに書いてあるコメントに、先ほど山手先生からもコメントがありましたけれども、私は10%未満のわずかな変化は毒性としなくてもいいと。

○西川座長

それは先ほども議論がありましたが、先生個人の考えであって、実際に評価に適用するためにはきちんとした議論が必要だと思いますので、強調してはだめだと思います。

○井上専門委員

それはさっきの堀部さんのコメントにも共通するのかなと思うのですが、例えば、この表で脚注に有意差がないが毒性影響と判断したというものも含んであったり、またはそういう検査時期のこともありますので、そのへんを総合的に考えるべきではないのでしょうか。

○西川座長

それはイヌの試験であるということも当然考えないといけないし、10%というのはあまり明確な判定基準にしないほうがいいと私は思います。

次に、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験について、ここにはいくつかのコメントが出ておりまして、まずは尿量の増加と尿比重の低下。これについては長野先生から削除すべきというコメントが出ています。長野先生、補足説明をお願いします。

○長野副座長

抄録の80ページの上のほうに尿検査のデータが出ております。これを見ますと、尿量の増加がありますのは、雄は52週だけ、雌は26週だけです。逆に104週では雄は尿量が減っています。一貫性がある変化とは考えられませんので、削除したほうがいいと思いました。比重に関しましては、26週と52週にわずかな低下がありますが、それぞれ1~2%の変化でありますので、これもとらなくていいと判断しました。

○西川座長

この作表ですけれども、表37-2は52週に中間と殺した群の成績であって、表37-1はそれに加えて2年後の発がん性試験で新たに観察された所見を追加していると理解しています。表37-2で尿量増加と尿比重増加がなければ、当然、表37-1に出てくるのは変だと思うのですが、井上先生も今の尿についていくつかのコメントを出していますので、説明をお願いしますか。

○井上専門委員

表の載せ方については、今、知ったのですけれども、コメントにつきましては、例えば、雄の20,000 ppmの尿比重はもし載せるのだったらデータを見てみると低下なので、尿比重低下にしていきたいと思います。有意差はあっても先ほど長野先生もおっしゃっていたと思うのですが、ほんの数パーセントの変化ですので、毒性としなくていいのではないかと考えました。

○西川座長

そうしますと、尿量増加と尿比重増加は削除ということによろしいですか。

あとは組織所見についてとその他があるのですが、まず、前胃の変化について、山手先生から恐らく関連のある変化であるので、まとめた所見として記載すべきではないかというコメントが出ておりました。事実、申請者に確認したところ、やはりそのようでありますので、山手先生の御意見を尊重したいと思えますけれども、山手先生、コメントをお願いします。

○山手専門委員

この被験物質は恐らくかなり強酸に傾くような物質だと実際に申請者も書いていますので、前胃と胃底腺の境界部のあたりに障害が起きて、それで過形成になったのかなと。ここに出てくる所見の一連の変化は、それが一つ一つの所見の丁寧にとられたという結果だと思いますので、できればまとめてもらったほうがいいのかなという気がいたします。

ただ、これは基底部の変化は一致しないのですね。私もこれは恐らく関連しているとは思いますが、所見としては一致していないということになっています。

○西川座長

関連してそうのですけれども、基底細胞の過形成は一致していないのですか。

○長野副座長

私が確認をしたのですけれども、扁平上皮の過形成がある動物では、基底細胞過形成を

っていいないです。ただ、写真を見ますと、ラットの胃の写真の5番あるいは6番にしる、これは扁平上皮の細胞の増生という変化でとっているのですが、この場合には組織のほうを見ますと基底細胞自体が増えていると思います。ただ、この動物の番号について個体データが来ているので見たのですけれども、基底細胞の過形成は所見としていません。したがって、多分とる基準として扁平上皮過形成がないけれども、基底細胞の増生だけをとったと理解しております。

○西川座長

そうしますと、前胃の所見として扁平上皮過形成あるいは増生のどちらかでよいということでしょうか。山手先生。

○山手専門委員

そうですね。多分、申請者もそこらへんはある程度理解して、関連していると思いがちでも、それぞれ別々にとったほうがとりやすいのかなということで、この所見が一個一個挙げられたのかなということも理解できないこともないので、ここの場でこれは関連する所見であるということを理解したということを含めて、一つ一つの所見を生かした形でも。見た目は悪いのですけれどもね。あるいはこれは申請者のほうにもう一度整理させることはできるのですか。

○長野副座長

この申請者の所見の記録の仕方ですけれども、これは通常のやり方だと思います。こういう場合、この例ですと角化亢進になるだけの動物、扁平上皮過形成だけの動物、その2つがある動物があると思います。そのときにないものまでもとれないし、言葉をどれにするかも選択できない場合には、扁平上皮過形成は過形成、角化亢進は角化亢進というふうにしてとるべきだと思います。その上で統計処理をするというのが普通の毒性試験のやり方だと思いますので、私はこの申請者のとり方を支持いたします。

○西川座長

所見のとり方は恐らくそのとおりだと思いますが、山手先生はそれは一連のものであるので、まとめられるものであれば、という御意見だと思います。

○山手専門委員

それと同時に、今、言われましたように、確かに一個一個の所見は理解して関連性があるということを議事録に残していただければ、申請者の所見を尊重するというのはあれですけれども、そのまま残してもいいかなと思います。

○西川座長

では、前胃の所見については個々の所見を残すことにしたいと思います。ありがとうございました。

もう一つが、腺胃粘膜下異所性組織。これは私もコメントを出したのですが、腺胃粘膜下異所性組織はヒトではほとんど脾臓とか副腎の組織ですから、異所性に何があったかがわかるような所見でないといけないと思います。予想していたとおり、恐らく胃の上皮が

粘膜下あるいは漿膜化まで貫入してシストをつくっているような状況。これはヒトではそんなにまれでなく見られる所見でありまして、深在性嚢胞症、英語名ではgastritis cystica profundaというような診断名を使います。

その診断はそうですが、発がんメカニズムは恐らくその前に何らかの潰瘍性の病変があって、その修復の際にそのように組織が迷入したということになっています。命名が異所性組織というだけではわけがわからないので、その詳細を確認したかったわけです。これについて詳細な回答が出てきていまして、想像どおりの組織が漿膜化に至るまで見られたということです。その発現のメカニズムも言われているとおり、何らかの粘膜の障害があって、その修復の際にそのようになったという回答が出ております。回答自体は受け入れられると思うのですが、この所見について何か御意見がございましたら、お願いします。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

この写真を拝見してコメントもしたのですが、今回挙げられた所見が全て同じ変化かどうかについて先生方に御意見を伺いたいと思いました。

○西川座長

私は当然同じ変化と考えるべきだと思います。

○長野副座長

今回の所見の中で、組織写真の7番の対照群の胃の異所性組織というのが十二指腸腺の部分にある変化だと思います。その下の9番も400 ppmですが、十二指腸腺の部分だと思います。それに対して次のページの10、11、12は違う場所に存在しておりまして、20,000 ppmです。次のページの写真13～15ですが、13番は中間用量の2,000 ppmですが、これもやはり十二指腸腺だなと思います。14と15はそれと違うということで、私は少なくとも2種類はあるような気がします。対照群と2,000 ppmあるいは400 ppmのものは、どうも20,000 ppmに見られているものとは違うように私は思いました。

○西川座長

いろいろな成り立ちを考えますと、表層の上皮が貫入をするか、あるいは1,000が貫入をするかの違いであって、メカニズムは一緒だと私は思います。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

井上先生のほうからFischerラットの文献を提示していただいて、これは生まれながらに粘膜下組織に腺組織が残ったような異所性という言葉で使われていますね。そういう可能性もあるかなということで、私も気になって検討したのですが、確かにその組織に似ている面もあるのですが、もしそうでなければ、ほかの亜急性であったり、慢性の12か月くらいの検査ポイントでも同じところを見ているので、そういう所見がとれるものならば、とれているはずではないかと思いました。

そういう意味では、先天的にある粘膜下での異所性の腺が間違えて所見をとられたというのではなくて、この剤が潰瘍を形成しやすいということを含めると、胃底腺の腺が何らかの形で刺激を受けて、もぐり込んでいったと。難しい点は私も書いたのですが、写真15が劇的な変化をしていますね。腺がもこもこ増えて、周囲に炎症、線維化まで起きていますので、それとそれ以外の写真は少し違うかなという印象を受けました。

ただ、用量相関という目で見ると、初期に何らかの粘膜障害があって、その腺がもぐり込んでいって嚢胞状となり、それがさらに高用量で、写真15になりますけれども、よりひどくなったのかなという見方もできるかなという印象を持っています。そういう意味では、一連の変化とみなさないことはないという印象です。

○西川座長

52週でなくて、2年後に出てきたという一つの恐らくの理由としては、1年のときにも何らかの嚢胞状の変化があったかもしれないですけども、それがシストの中にいろいろなものがたまって拡張して、こういうような変化になってきたということのほうが、私としては理解しやすいと思っています。これについては申請者の回答は受け入れられると思うのですが、用語については少し検討をしないといけないと思います。例えば、先ほど長野先生から腺胃粘膜下の異所性腺管という御提案があったのですが、このあたりについて、できれば申請者の関係者に後で確認をしたいと思います。よろしいでしょうか。

○山手専門委員

今日来られるのですか。

○西川座長

今日お見えになりますね。

○堀部課長補佐

はい。

○山手専門委員

わかりました。聞くことに同意します。

○西川座長

もう一つが、10,000 ppmで見られた雄の白血球減少ということで、個別データに当たっていただいて、長野先生に詳細な解析をしていただいたところです。その結論としては毒性影響ではないと。毒性影響ではないが、投与の影響かということですが、長野先生の結論では、これは対照群が見かけ上、白血球の値が増えていることから、見かけ上は減少しているように見えるということであれば、これは影響でもないような気がしますけれども、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

結論としては、104週でのラットの最高用量群では白血球数が多い動物が多くいたので、それによる見かけ上、すなわち平均値はほぼ3,000くらいの値で初期から推移しておりまして、正常値と言っていいと思います。ただ、井上先生が心配されるように、どの時期で

も対照群に比べて高用量群のほうが多いという現象がありまして、そういう意味で何らかの差が投与群と対照群にあったのかもしれないという気がします。しかし、結論としては、毒性所見としてはとらないということだと思いました。

○西川座長

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

長野先生とメールでディスカッションをさせていただいて、先生もおっしゃるとおり、結論は投与の影響ではあるが、毒性ではないというふうに考えました。

○西川座長

投与の影響であるという理由は何ですか。

○井上専門委員

それはやはり投与によって白血球の値が。

○西川座長

長野先生の解析では、対照群の白血球の値が上がっていると。いろいろな白血病とかの発生があつてですね。したがって、見かけ上、投与群で下がっているという結論です。

○井上専門委員

先ほど長野先生の御説明にもあつたかと思いますが、そういう高値を示す動物を抜いたときでも高用量群の値が低かったものがいたので、それについては影響の可能性があると考えています。

○西川座長

可能性は極めて低いと思います。そもそもこの2年後の成績として、白血球の減少そのものにほとんど意味がないと思います。つまり検査方法を考えると、生き残った動物の中からいくつかの動物をピックアップして対照群と比較しているわけです。したがって、どうしてもいろいろなファクターが関わってくるわけです。今回のように対照群で変動をしまえば、投与群でその影響は受けるわけなので、そういう非腫瘍性変化について2年間の試験で評価する際には、やはり注意しないといけないということは前から何度も申し上げていることです。そのあたりに気をつけて見ていただければと思います。

○井上専門委員

今の先生のコメントに対して個人的な意見を申し上げますけれども、評価書たたき台では群の相対値で示されていて、その考察として対照群にそのような高値を示す動物がいるからということだけの説明を最初に受けるのですけれども、やはりそれが評価書として確認するには、個体別まではいかなくても実測値があつたほうがそれを納得できると思いますので、もし将来的に御検討いただけるなら、そういう場合は実測値を最初から示していただくというのを提案させていただきます。

○西川座長

それが意味がないということを申し上げたつもりです。2年間の試験で血液検査をする

というのは、例えば白血病が増えたかもしれないというときに必要なことになるかもしれないです。ところが血液検査だけで変化があると言って、それを有意な変化と間違えるのは、骨髓に変化もないし、それだけでは無理ではないでしょうか。

時間がありませんので、次に行きます。

44ページのマウスの試験についても同じように腺胃粘膜の異所性組織があって、写真を見る限り、これも同じような所見かと思います。

確認するのを忘れたのですが、腺胃粘膜の異所性組織について、三森先生、何か御知見等があれば、教えていただきたいです。

○三森委員

マウスのほうでしょうか。

○西川座長

ラットとマウスの両方です。

○三森委員

ラットもマウスも、カルシウムが外れて、遊離酸になった状態だと相当酸性に傾くということですから、胃の粘膜刺激性はあったのだろーと思います。したがって、亜急性では見つかっていないのですが、投与初期に、潰瘍性の変化があったと思います。ということで、粘膜筋板が破けますから、そこから下のところに正常の腺胃組織が落ちてきた変化とみなせますので、ラット、マウスともに同じ変化と思うのです。マウスの変化に関して、**adenomatous hyperplasia**という用語を使っていますが、これは変化が全く違います。通常、ICRマウスに見られるものはもっと粘膜層が厚くなって、**papillomatous**になった増生性の変化ですが、これは見られていません。申請者は**adenomatous hyperplasia**と同じで、自然発生と同じと言っていますが、**pathogenesis**は違うと思います。命名を何とするかについては、今日はスポンサーの方がいらっしゃるので、その後で御議論いただけたらと思います。

○西川座長

ありがとうございます。ラット、マウスとも発生機序は恐らく同じであろうという御意見かと思います。

あと残っているのが膵臓の外分泌腺の空胞化ですか。これは削除してもよいかという井上先生の御意見があるのですが、補足説明をお願いいたします。

○井上専門委員

こちらに示したとおりですけれども、有意に発生増加をしているのですが、データは。

○堀部課長補佐

65ページ、全動物だと思います。

○井上専門委員

ありがとうございます。65ページの膵臓外分泌腺、こちらについては有意差がついている変化ではあるのですが、対照群でも結構な頻度で出ておりますので、しかもどの

群にも発生していますが、用量相関性がないので、これは投与に多少増えているけれども、雌雄と同じ変化でもないし、削除してもいいのではないかと考えています。

○西川座長

雌の40,000 ppmだけで有意差がついているということで、これは別にわざわざ削除しなくてもいいような気がしますけれども、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

わかりません。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

非常に悩ましい所見だと思います。雄では400、2,000で有意差がついているということ。しかし、一方で20,000、40,000ではないと。その一方で雌40,000の36ですね。これは有意差がついていますけれども、確かに対照群27に比べると有意差があるということで、その一方でこの剤は先ほど三森先生から御説明がありましたように、消化管関係に影響を与える可能性があるということを含めると、何らかの腭分泌液に対する影響とか、腭外分泌腺細胞に対する影響があったのかなと。いろいろ考えると、とるか、とらないかという話になるのですけれども、私はあえて言えば、この40,000の雌に関してはとっておいたほうがいいかなという印象は持っています。これは感覚としか言いようがないので、申しわけないです。

○西川座長

私も同じような考えですけれども、関連があるかどうかは非常に微妙なところであって、消化器という線からいけば、残してもいいような気がしますけれども、これは三森先生、いかがですか。

○三森委員

否定する理由がないと思います。ですから、これ以上は議論しても仕方がないと思います。最高用量ですから、雌の場合はとらざるを得ないのではないですか。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、多くの意見がこの腭臓の空胞化は採用するということですので、そのようにしたいと思います。結論には影響するものではありません。ほかによろしいですか。

ないようでしたら、続きまして、生殖発生毒性について説明をお願いいたします。

○木村専門職

それでは、45ページの6行目から12. 生殖発生毒性試験となります。

7行目、ラット2世代繁殖試験の結果となっております。各投与群で認められた毒性所見は表41に示されているとおりとなっております。結果として無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも500 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただいており

ます。

続きまして、47ページの3行目から、ラット発生毒性試験となります。こちらについては、いずれの投与群の母動物及び児動物にも検体投与の影響は認められなかったという結果となっております。催奇形性は認められませんでした。

13行目から、ウサギの発生毒性試験の1本目の試験となります。無毒性量は母動物で100 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量350 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとさせていただいております。

22行目から【事務局より】のボックスで、母動物の体重増加抑制について、対照群との差が僅かであったため影響としませんでしたということにしております。こちらについては後ほど、中塚先生からコメントをいただければと思います。

23行目から、中塚先生からのコメントで、摂餌量や体重に変化がないのに流産のみが認められたということについて、流産以外の変化がなかったのか。また、2例の流産を検体投与の影響と判断した理由を説明することということで申請者に事前に確認しております。申請者からの回答としては、被験物質投与による母動物の消化管影響に伴う摂餌量の減少に起因するものと考えられるという回答が得られております。

代田先生から試験全体についてですけれども、投与初期の体重変化は有意差のない変化ということなので、急性参照用量設定の根拠にはならないというコメントをいただいております。

48ページの2行目から、ウサギの発生毒性試験の2本目の試験となります。こちらは参考資料としております。各投与群で認められた毒性所見は表42に示されているとおりとなっております。

23行目から、中塚先生のコメントをボックスにつけさせていただいております。妊娠13日と24日で分割する意義と、それで何を言いたいのかを記載しないと意味がないということで、体重減少だけでよいということで表中を修正しております。

49ページの1行目から、ウサギの発生毒性試験の3本目の試験となります。こちらも参考資料となっております。

12行目からの【事務局より】ボックスで、母動物の体重減少について用量相関性が認められませんでしたので、毒性所見としなかったということに対し、中塚先生、代田先生から了解ということでコメントをいただいております。

参考資料にした理由としまして、死亡動物に肺の病変が認められたが、病理組織学的検査が行われていないこと。ゾンデの長さが非常に短いため、投与液が逆流して気管内に入り込む可能性も考えられたこと。死因を肺炎としているが、ほかに肺が標的となっている試験がないということで参考資料としたということで、御検討くださいと事務局よりコメントをつけさせていただいております。

中塚先生から、より具体的に理由を示したほうが良いということで、49ページの下ですが、より詳しくということで、中塚先生から修文をいただいております。

代田先生からは、参考資料ということに賛成で、事務局の御提案の追記を了承いたしますということでコメントをいただいております。

50ページの1行目から、中塚先生からのコメントで、ドーム状頭と水頭症について、検体投与の影響ではないという根拠について申請者に確認してくださいということで、こちらは申請者から回答が来まして、水頭症については背景データ範囲内であったものの、限られた母動物からの発生であること。当該試験より高い用量の投与では認められていないことから自然発生であると考えられるということで、回答をいただいております。

こちらについて代田先生からは、背景値を超える頻度ですが、別々の施設で行われた2つの試験で、この試験より高い用量を投与しても、これらの所見が認められていないことから、遺伝的要因によるとする考察を了承いたしますというコメントをいただいております。こちらについても中塚先生からのコメントをいただければと思います。

生殖発生毒性試験は以上となります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、45ページからです。最初の2つ、ラットの試験については特にコメントをいただいております。

ウサギの試験については、47ページの22行目から【事務局より】ということで、母動物の体重増加抑制について影響とはしなかったということですけれども、これについては中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

抄録を見てもデータはなかったのですけれども、事務局から後で送っていただいたデータを見ると、対照群とほとんど一緒という形で、投与の影響とは考えないのは同意します。

○西川座長

ありがとうございます。

23行目からのボックスで、中塚先生から、流産以外の変化があったかどうかという確認のコメントが出ておりまして、回答の要約がありますけれども、これについてはいかがでしょうか。

○中塚専門委員

回答がはっきりしない。2例の流産のうち、1例は体重減少と摂餌量、食べなかったということです。ですから、普通によく見られる流産です。もう一例は、他の毒性が全然見られない。用量はそうなのですから、毒性が全然ないところでぽろっと流産しているので、どうしてこれを投与の影響としたのかなというのがわからない。私はそれがわからなかったのですが、回答も1例はそうなので、消化管障害による可能性を否定できないとか、わけのわからないことを書いているので。ただ、これはどうしようもないです。ファイナルレポートを確認してもそうですから、申請者の御判断どおりでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

この試験については、代田先生は急性参照用量の対象外でよいと言っていますが、中塚先生もそれでよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

それはオーケーです。

○西川座長

48ページのウサギの発生毒性試験について、いくつかの記載整備があります。48ページの23行目からのボックスで中塚先生からコメントが出ておりまして、事務局から体重減少として、その期間を削除したということですが、これも修正ですね。中塚先生、この修正でよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

削除していただけるなら、それでいいです。

○西川座長

ありがとうございます。

49ページのウサギの発生毒性試験。

○中塚専門委員

すみません、48ページの一番下の行の脚注の投与方法及び検査不備があった。これも49ページの一番下みたいに直していただけるのですね。同じような実験です。

○西川座長

49ページの脚注と同じような修正を施したいと思います。

中塚先生、そのほかに生殖発生毒性については何かございますか。

○中塚専門委員

あります。私が一番気にしていたのは水頭症なのですが、1腹ですので、回答でオーケーです。

○西川座長

すみません、聞くのを忘れました。50ページの1行目からのボックスで、ドーム状頭、水頭症、これについては1腹に見られた変化だけであるので、影響としないということでもいいですね。代田先生もそのようにコメントを寄せておられます。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。

○木村専門職

50ページの4行目から13. 遺伝毒性試験となります。

結果は表43に示されているとおりとなっております。

51ページの1行目、森田先生からのコメントで、EPAの資料で*in vitro*遺伝子突然変異試験の知見が記載されていたということで、表中に追記させていただいております。表43の陽性が出た染色体異常試験、-S9で陽性が出たものについて、52ページの一番上に表が

見切れてしまっているのですけれども、「*：倍数体の誘発」ということで、森田先生から追記いただいております。

52ページの2行目から、ボックスで森田先生からのコメントとして、*in vitro*染色体異常試験での倍数体誘発を否定するためにも、種々の標本作製時期でいずれも陰性であったことを示すことが重要というコメントをいただいております。

佐々木先生から、倍数体があったことを表43の脚注に追記したほうがいいと思いますというコメントをいただいております。こちらは森田先生の追記でいいかどうかの確認をお願いいたします。

佐々木先生から、倍数性があるので遺伝毒性はあるかもしれない。ただ、DNAとの反応性はないと考えられるので、小核試験の陰性をもって倍数性の懸念も否定できるので、結論には影響しませんということでコメントをいただいております。

3行目からのボックスで【事務局より】でUDS試験について、抄録では*in vivo*試験と記載されていましたが、試験方法から*in vitro*試験としましたということについては、森田先生からオーケーですというコメントをいただいております。

結論としましては、50ページに戻っていただいて、13行目から記載されておりますが、*in vitro*染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の最高濃度で6時間処理した場合にのみ、倍数体細胞が有意に誘発されたが、*in vivo*染色体異常試験及び小核試験を含むほかの試験系では全て陰性であったことから、プロヘキサジオンカルシウム塩には、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結論としております。文章中、森田先生、佐々木先生から修文をいただいております。

52ページの5行目から、代謝物、原体混在物の試験結果となっております。結果は表44のとおり、全て陰性という結果となっております。

遺伝毒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、森田先生、佐々木先生からいくつかコメントをいただいているところですが、一つ確認したいのは52ページの一番上にある「*：倍数体の誘発」を表43に追記することですが、森田先生、佐々木先生、これでよろしいですか。

○佐々木専門委員

私はこれでいいと思います。

○森田専門委員

同じく結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとはEPAのデータを追加したとか、いろいろと細かい修正があるのですが、遺伝毒性の全体を通して何か御意見、コメントはございますか。

○佐々木専門委員

そこに書いたとおりでして、結論的には、仮に倍数性の異常があったとしても閾値はとれると思いますので、特に問題はないと思います。

○西川座長

生体において問題となる遺伝毒性はないという結論ですね。ありがとうございました。

それでは、続きまして、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

一つ御相談ですが、申請者が到着してございまして、先ほど異所性組織のところを御質問いただくというお話がございました。全て審議を終えていただいた後で文言の整理ということですので、その後で呼び込むのがよろしいですか。

○西川座長

微妙なところですが、あと約10分あるので、そうしましょう。

○木村専門職

それでは、54ページⅢ. 食品健康影響評価となります。こちらは本多先生から代謝物【2】の取り扱いについてコメントをいただいておりますが、こちらプロヘキサジオンとして記載しております。

5行目ですが、事務局のほうでプロヘキサジオンカルシウム塩は体内でプロヘキサジオンとなるため、プロヘキサジオンの試験成績も用いて評価を実施したと追記させていただいております。御確認をお願いいたします。

7行目から、動物体内運命試験の結果、ラットに低用量で経口投与された投与後24時間における体内吸収率は、少なくとも雄で84.3%、雌で63.4%と算出された。組織への分布及び消失は速やかで、体内蓄積性は認められなかった。低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に糞中に排泄された。胆汁中排泄率はわずかであった。尿及び糞中放射能の主要成分はプロヘキサジオン、ほかに尿中では代謝物【6】及び【7】、糞中では代謝物【3】が検出されたとさせていただいております。

15行目から、畜産動物（ヤギ及びニワトリ）の結果となります。プロヘキサジオンが最大で89.3%TRR（ヤギの脂肪）、代謝物【3】の関連化合物が最大で20.8%TRR（ヤギの腎臓）、代謝物【4】が最大で15.5%TRR（ニワトリの腎臓）に認められたとさせていただいております。

こちらは加藤先生のコメントが18行目からですが、【3】については関連化合物には1と2があるということで、合算の値と思われそうな気がするということで、1と明記したほうが良いというコメントをいただいております。こちらは関連化合物1としていいかどうか、確認をお願いいたします。

22行目から、植物体内運命試験の結果、可食部において10%TRRを超えて認められる代謝物は【14】（りんごの果実で11.8%TRR）のみでありました。こちらは與語先生から、説明をつけるのであれば、プロヘキサジオンカルシウム塩の遊離酸を除けばとなりますが、

未変化扱いにすれば単に削除でよいですということで、【2】についての記載を削除いただいております。

27行目から、作物残留試験の結果になります。最大残留値はいちごの0.68 mg/kgでありました。

29行目から、畜産物残留試験の結果となります。最大残留値は乳牛の腎臓で認められ、プロヘキサジオンカルシウム塩で2.65 µg/g、代謝物【3】で0.331 µg/gでありました。こちらは先ほどの修正にあわせて修文が必要かどうか御検討をお願いいたします。

32行目から、投与による影響は主に前胃（扁平上皮過形成等）及び腎臓（皮質尿細管拡張等：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとさせていただいております。

55ページの3行目から、暴露評価対象物質の記載となります。植物体内運命試験で10%TRRを超える代謝物として【14】が認められたものの、その残留濃度は低かった。また、プロヘキサジオンカルシウム塩は主に遊離酸であるプロヘキサジオンとして検出することから、農産物中の暴露評価対象物質をプロヘキサジオンカルシウム塩及びその遊離酸であるプロヘキサジオンと設定したとさせていただいております。

結果としまして、各試験で得られた無毒性量のうち最小量は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定した。

急性参照用量につきましては、プロヘキサジオンカルシウム塩の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、雄ラットで無毒性量は設定されなかったが、毒性兆候に大きな性差は認められなかったことから、雄の無毒性量は雌の無毒性量の近傍にあると考えられた。各試験で得られた無毒性量の最小値は、雌ラットを用いた急性毒性試験の910 mg/kg 体重であり、カットオフ値以上であったことから、急性参照用量を設定する必要がないと判断したとさせていただいております。

こちらは61ページの表46について、急性参照用量の際のいつもの表をつけておるのですが、こちらは冒頭説明したとおり、整理を変えまして、プロヘキサジオンカルシウム塩とプロヘキサジオンというものを表に入れております。

前回まではプロヘキサジオンカルシウム塩については特に関連の毒性所見なしという結果だったのですけれども、プロヘキサジオンとすることで、ラット、マウスの急性毒性試験で多少の所見等も出ておりますので、こちらは本文中にあるとおり、ラットの雄の1,183で影響、下痢、軟便が見られたのですが、雌において910では特に影響が見られなかったこと、雄と雌の毒性兆候が一緒だということで、本文中55ページの16～17行目に記載したような結論としてはどうかということで案をつけさせていただいております。御確認をお願いいたします。

以上になります。

○西川座長

それでは、確認すべき箇所として、まず、54ページの18行目の関連化合物 1 と明記したほうがよいという加藤先生のコメントですが、これは玉井先生、いかがですか。

○玉井専門委員

これは意味がわからないのですけれども、代謝物【3】がさらに抱合されたとか、そういうことですか。

○山添委員

これは加水分解をされて【3】に戻るというもののなのだけれども、加藤先生がおっしゃっている 1、2は何を意味するのかがよくわかりません。

○西川座長

これは事務局で確認できますか。

○山添委員

表には確かに 1、2 とあります。

○堀部課長補佐

18ページのヤギの 2 番の試験で、加水分解で【3】が生成する 2 種類の化合物を 1 と 2 と単に略称しているだけです。

○山添委員

プロヘキサジオンの次に、加水分解によって代謝物【3】を生成する物質がと、それだけでい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。では、そのように修正したいと思います。

あとは54ページの33行目から、主な所見として、前胃に扁平上皮過形成等、これだけでよろしいですか。腺胃にも一応変化はあったようですが、長野先生はいかがですか。

○長野副座長

やはり前胃と腺胃と両方にあったということで、胃で括弧して、前胃扁平上皮過形成と腺胃粘膜異所性云々というほうがいいと思います。

○西川座長

異所性腺管でいいですか。

三森先生、用語として何か適切なものがありますか。

○三森委員

異所性という用語は先天的な意味合いが入っています。一方、これは後天的な変化ですから、異所性という用語を何か別の用語に変えられませんか。あとでディスカッションしましょう。

○西川座長

用語については改めて確認したいと思います。

あとはよろしかったでしょうか。どうぞ。

○山添委員

54ページの11行目の真ん中に、高用量投与群では主に糞中に排泄されたとあるのですけれども、これは実際に吸収されていないから糞中に出ています。実際にこれは残留のときに余り意味がないので、低用量投与群では主に尿中に排泄されたで、高用量投与群では主に糞中にをとってしまったらいいと思いますけれども、いかがでしょうか。玉井先生。

○玉井専門委員

こういう表現は今までもずっとあって、私も吸収されていないせいだと思って、私もこれを始めたころは区別をしようと思っていたのですけれども、結果論として糞中に排泄されたのは事実なので、これはずっとこの表記でいいのかなと思ってきました。吸収されていないのは事実だと思います。私は今日最初のほうでコメントをしましたけれども、高用量では吸収が少ないということはそういうことで、高用量では糞中に排泄されたというのを残してもいいと思います。

○西川座長

一応そのようにしたいと思いますが、もし御議論があれば、また改めて、お願いしたいと思います。

それでは、企業関係者の方に入ってください、質疑をしたいと思います。

○堀部課長補佐

準備のために数分お休みをいただきたいのですけれども。

○西川座長

何分くらいですか。

○堀部課長補佐

数分で大丈夫だと思います。

○西川座長

では、3分くらい。

○堀部課長補佐

では、4時5分を過ぎたらということでお願いいたします。

(休 憩)

○西川座長

それでは、企業関係者への質疑を行いたいと思います。

確認したいのは1点だけです。ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で観察された腺胃の粘膜下異所性組織について、マウスの発がん性試験でも同様の所見が見られたということで、既に回答をいただいております。その回答自体については、発生機序等は理解できるものと思います。

ただ、用語の問題ですけれども、この腺胃粘膜下異所性組織という用語自体は、異所性にどんな組織があるかということが、まずわからないということ。それから、異所性とい

う言葉自体、組織奇形的なニュアンスがあって、どうも先天的な病変ではないかという考えもあります。したがって、この所見について、どのような用語が適切なものとお考えになっているのでしょうか。

○企業関係者

回答いたします。確かにおっしゃるとおりの感触を受けられる用語だとは思いますが、それにかえて何か、こちらからは特にどうしたらよいかというのはわかりません。

○西川座長

異所性の組織というと、どんな組織が異所性にあるかというのはまずわかりません。ですから、この用語は不適切だと思います。回答を拝見しますと、どうも胃の表層上皮とか、あるいは腺を含めた組織の深部にまで貫入しているというような所見かと思います。恐らくそれが発生するためには、その以前に何らかの潰瘍性の変化があって、その修復の過程でこのような所見が出てきたと理解していますけれども、それでよろしいですか。

○企業関係者

はい。

○西川座長

病理の御専門の方は、今、お見えになつていますか。もしいらっしゃらないようでしたら命名については多分難しいかなと思いますので、また改めてお答えいただければと思います。

今の所見について、2つ目の点は、1年後の検査ではなくて、2年後の検査で発生しています。1年のときに、この所見に類似した小さな病変は本当になかったのですか。それも多分、病理の専門家でないと答えにくいと思います。ただ、それがわからないと、その適切な用語にもつながらないと思いますので、御検討をいただければと思います。

専門委員の先生から何かございますか。

○企業関係者

すみません、報告書にあるとおりでして、1年のときに報告されていないものは見られていないということになります。

○西川座長

それはわかりました。あとは用語ですね。腺胃の粘膜下の異所性組織とは、普通は病理の専門家が見ると一体何だろうなと思います。そうならないような適切な用語を御検討いただければと思います。よろしいですか。

ほかにはないようでしたら、これで終わっていいですね。

○堀部課長補佐

今のところは例えば、仮に何か当てるとすると、何かアイデアは出るものなのでしょうか。先生方のほうから、もし何かございましたら。

○西川座長

この所見自体はヒトでもそんなに珍しくなくある所見です。したがって、そのときの所

見の診断名は深在性嚢胞というような記載をしています。ただ、これは嚢胞だけではなくて、腺組織の貫入もあるので、なかなかぴったりの言葉は難しいところがあります。とりあえず異所性の胃粘膜組織で脚注に、ヒトの深在性嚢胞に類似した所見であるというような書き方はできるかなと思います。

以上ですね。企業関係者の方、どうもありがとうございました。

(企業関係者退室)

○西川座長

では、再開してよろしいですか。

そうしますと、1つ残っているのが、腺胃で認められた所見の適切な用語ですが、先ほどの質疑の中で申し上げたようなことしか思い浮かばなかったのですが、何かアイデアはありますか。

○中塚専門委員

全然専門外なのですが、46ページに2世代繁殖試験で前胃の変化も腺胃の変化もたくさん起こっています。その中に腺の異形成という言葉があって、多分これはDysplasiaだと思うのですが、Dysplasiaではだめですか。よけいわからなくなってしまいましたか。

○西川座長

はっきり言って違うものだと思います。この腺異形成自体も変な用語でして、恐らくこれは上皮の異形成だと思います。腺上皮の異形成ならわかるのですが、細かいことは余り指摘しないので、そのようにしたいと思いますけれども。

○山手専門委員

今、言われた異形成は、Dysplasiaは前腫瘍性の変化としてイメージされる方もいて、必ずしも適切な表現ではないと思います。また、異所性も先天性の意味があるということで、メーカーのほうから回答されたところに再生性過形成という言葉が使われています。ということは深在性の再生性腺過形成みたいな。長いですが、少しイメージしやすくなるかなと思います。粘膜筋板の下にあると。再生というのは潰瘍あるいはびらんに対応するというので、ヒトの嚢胞性のものと同じであると。それに腺をつけて、腺過形成ということですね。深在性再生性腺過形成という言葉を使えるかなと思いました。

○西川座長

再生というのは気になるのですが、深在性、深くにあるということと、嚢胞と腺の増生を主体とした病変であるので、深在性の嚢胞及び腺過形成。腺ではないな。

○山手専門委員

腺嚢胞腺過形成。嚢性にとって、adenomatousまでは行きませんが、そういう腺も増えていますので、再生性という言葉は確かに抵抗がありますので、潜在性腺過形成で

もいいと思います。

○長野副座長

過形成はこの図を見ると、なかなか言いづらいと思います。例えば、腺胃粘膜下腺管出現というような、見たままの言葉はどうでしょうか。

○西川座長

見たままはそうですけれども、用語としては余りどうですかね。出現ですか。

○三森委員

これは最終報告書を変えることができないので、異所性組織という用語は表には残ってしまうのですね。脚注にその説明文を入れるという形で、適切なものがないので、申請者からの回答の文章を簡略化した説明文を脚注に入れるぐらいでどうでしょうか。病理の専門家がお手伝いしなければいけないと思いますけれども。

○西川座長

そうしますと、腺胃粘膜下異所性組織という用語は残して、そこに脚注をつける。それがいいかもしれないですね。脚注がないと多分何が何だかわからないですけれども、脚注があれば、それなりに理解できるかと思います。ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。玉井先生、どうぞ。

○玉井専門委員

全く関係ないことで、表記の問題ですけれども、62ページの別紙1で、今日最初に話のあった代謝物【2】を削除するという意味なのですけれども、この別紙1から【2】が完全に抜けるという意味ですか。代謝物【6】とか【16】のところに【2】が残っているので、これはどういう表記になるのかという確認です。

○横山課長補佐

申しわけありません。代謝物の整理として、代謝物【2】は全てプロヘキサジオンに置き換えさせていただきます。そうしますと代謝物【6】のところに【2】のグルクロン酸抱合体とあるのは誤りで、プロヘキサジオンのグルクロン酸抱合体と修正させていただきます。最後の【16】のところは原体混在物のナンバーですので、これはこのままです。

○玉井専門委員

代謝物としては【2】がなくて【3】から始まるということで、これは抄録とかと合わせるということですね。

○横山課長補佐

はい。

○玉井専門委員

もう一点、これも表記の問題ですけれども、50ページの8行目とか13行目の「卵巢皮質」で、これは皮質を入れるという意味ですか。

○佐々木専門委員

CHOという細胞は確かに卵巢由来ですけれども、卵巢皮質です。うちの学生によくCHO

を使わせていると完全に誤解されるのが、先生、これは原則にするのですかと言われることがあります。するわけないでしょうと。あくまで皮質の細胞で、卵巣ですけども、これは皮質です。だから、それを入れておいたほうがいいかなと思って、入れただけです。

○玉井専門委員

わかりました。次のページの表43のところも卵巣由来細胞とありますので、ここも皮質がいるということですね。

○佐々木専門委員

そうですね。見落としです。

○玉井専門委員

了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。要するに生殖細胞ではないということをわかるようにということですね。

○佐々木専門委員

そういうことです。あくまで体細胞です。これはよく誤解されることがあります。

○西川座長

ありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。

○横山課長補佐

先生、ちょっとついていけなくてすみません。先ほどの異所性組織ですけども、表の中にはそのまま記載して、脚注に説明を入れるということで、表層の上皮ですとか腺胃組織が貫入したものであるという説明で、ヒトで言うと深在性の嚢胞のようなものであるという説明を簡潔に記載してみて、先生方に御覧いただくということでよろしいですか。

○西川座長

それでいいと思います。

○横山課長補佐

そうしますと、申請者のほうに確認というのはいかがいたしますか。

○西川座長

適切な用語を検討してくださいと言いましたので、一応考えていただくとして、とりあえずこちらの対応としては、この表現をそのまま残して、脚注に説明するという形にしたいと思います。よろしいでしょうか。

そうしますと、結論に行きたいと思います。本日の審議を踏まえまして、ADIにつきましては、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量20 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重/日としたいと思います。一方、急性参照用量につきましては、55ページの15行目からありますように、カットオフ値以上であるということなので、設定の必要は

なしとしたいと思います。

今後の進め方について、事務局からお願いしたいと思います。

○横山課長補佐

まず、異所性組織のところを申請者に念のために確認しつつ、この評価書（案）についてはできる限り修正をして先生方にお送りさせていただきますので、御確認のほど、お願いいたします。

○西川座長

次の議題をお願いします。

○横山課長補佐

フルアジホップについて御説明させていただきます。机上配布資料3として御用意させていただきますものです。

この剤ですけれども、今年の6月の本部会で食品健康影響評価まで御審議いただいております。ARfDとADIのおおよその御検討までいただいたところですが、その際に中塚先生から頂戴した御意見と代田先生からいただいた御意見でちょっと違う部分がございます、事務局のほうですり合わせをさせていただくということでお預かりした状態になっていたものでございます。

一方、急性参照用量の設定に関する非常に重要なエンドポイントとなります、発生毒性試験の胎児の所見、水尿管ですとか尿管湾曲などにつきまして、腹当たりの統計検定が実施されておりませんでした。それにつきまして、新たに統計検定を実施したものについてリスク管理機関のほうから追加で提出されました。ちょうど生殖発生毒性の先生方の御意見の違うところをすり合わせなどしていただくところでございますので、その際に合わせて新たな情報、統計検定の結果を御覧いただいて、もう一度この評価書について御議論いただければと考えているところでございます。

もし可能でございましたら、次の部会までに評価書（案）を御覧いただきまして、できるだけ生殖発生御担当の先生方に御意見をすり合わせいただけるように事務局のほうで調整させていただきまして、できるだけ先生方が合意いただいたような状態で部会にかけさせていただいて、部会の御審議では急性参照用量をどのへんにおさめたらよいかという点に絞っていただいて、御議論をいただけるような形にできたらいいかと、今、考えているところでございます。御検討いただけますと幸いです。

○西川座長

できれば次回に議論をしたいということですので、御専門の中塚先生、代田先生にはよろしくお願いしたいと思います。お願いできますでしょうか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、その他、何かございますか。

○横山課長補佐

それでは、開催日程についてお知らせいたします。本部会につきましては、次回は12月1日月曜日の開催を予定しております。幹事会は11月5日水曜日の予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

ほかにないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

ありがとうございました。