

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第41回会合議事録

1. 日時 平成27年2月2日(月) 14:00～16:52

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(トリアファモン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

西川座長、長野副座長、井上専門委員、加藤専門委員、中塚専門委員、
佐々木専門委員、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)

佐藤委員、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、河野技術参与、賀登係長、齊藤係長、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 トリアファモン農薬評価書(案)(非公表)
- 資料3 論点整理ペーパー(非公表)
- 机上配布資料1 確認事項に対する回答資料(非公表)
- 机上配布資料2 代田専門委員コメント(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、少し早いですが、お揃いいただきましたので、ただいまから第41回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方9名に御出席いただく予定です。與語先生が

御都合で遅れて16時以降に御出席いただける予定です。仮にそれ以上遅れる場合、御欠席の可能性も少しあると御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは3名の委員の先生が御出席でございます。

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（トリアファモン）の食品健康影響評価についてです。

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

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 トリアファモン農薬評価書（案）

資料3 論点整理ペーパー

また、今日は机上配布資料を2点御用意しております。

机上配布資料1が、ウサギの催奇形性試験で認められた半椎に関する確認事項に対する回答。

机上配布資料2ですが、代田先生からの御意見部分をこちらにまとめさせていただいております。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつ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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

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。

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

相違なしと判断いたします。

それでは、農薬(トリアファモン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○木村専門職

それでは、資料2、農薬トリアファモンの評価書案をお願いいたします。

こちらは3ページの審議の経緯にあるように、インポートトレランス設定の要請(米)がなされ、2014年10月、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価についての要請があったものとなります。

5ページ、要約部分につきましては、中塚先生からコメントをいただいておりますが、本文等で御紹介させていただきます。また、要約につきましても、食品健康影響評価の修正に合わせて修正させていただきます。

6ページ、このトリアファモンという剤につきましては、28行目の6. 構造式にあるようなスルホンアニリド系の水稲用除草剤でありまして、作用機構は分枝アミノ酸の生合成を行う主酵素であるALSの阻害というものとなっております。トリアファモン未変化体はALSを阻害しないが、植物体内で生じた活性本体がALSを強く阻害することで、既存のALS阻害型除草剤と同様に生育停止、黄化、濃緑化、壊死等の症状を雑草に引き起こすと考えられております。海外では、韓国において農薬登録がなされており、先ほどのとおり、今回2014年10月にインポートトレランス設定の要請がなされたものでございます。

8ページ、II. 安全性に係る試験の概要としまして、11行目から1. 動物体内運命試験、(1) ラット①の試験となります。

21行目から、①吸収、a. 血中濃度推移の結果となります。血漿中薬物動態学的パラメータにつきましては、次のページの表2に示されているとおりにとなっております。低用量投与群に比べて高用量投与群において、雌雄とも T_{max} の遅延及び C_{max} の低値が認められ、AUCは用量比以上に増加した。両投与群とも雄の C_{max} 及びAUCは雌に比べて高い値であったという結果となっております。

4行目ボックス、玉井先生からですが、 C_{max} の高値が認められたという表現につきましては、投与量補正をすると低値になるということで、低値ということで修正してくださいというコメントをいただいております。

また、その下に考察がなされておりますが、高用量では消化管内での溶解度の問題で溶出に時間を要し、 T_{max} が遅れ、それと連動して C_{max} が低下気味になると思われま。AUCがなぜ上昇するかは難しいところですが、血中濃度の増大によって代謝(消失)過程に飽和があるのかと想像されますというコメントをいただいております。

9ページの8行目、吸収率となります。単回投与後72時間の尿中排泄及びカーカス中放

射能の合計値から、トリアファモンの吸収率は少なくとも低用量投与群で80.3%、高用量投与群で79.4%であると考えられたとしております。

14行目から②分布の試験となります。主要臓器及び組織中残留放射能濃度は表3に示されているとおりととなっております。残留放射能は、低用量群の血漿、肺、腎臓、肝臓、胃腸管等で僅かに認められたとしております。こちらはすみません、元案ですと等が入っており、そのほかの臓器及び組織は定量限界未満ということで、等に何が含まれるかが明確でないものの、そのほかとしてしまっていることでわかりにくい文章となっていましたので、事務局のほうで修正をさせていただいております。こちらでよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

10ページの4行目から③代謝の試験となります。尿、糞及び胆汁中代謝物は表4に、血漿中代謝物は表5に示されているとおりととなっております。10%TAR以上の代謝物として、M5、M6及びM8が認められました。血漿中では、雌では代謝物M1が最も多く認められ、雄では代謝物M6が最も多く認められております。

11ページの9行目から、玉井先生にコメントをいただいております。ラット（雄）では代謝物M1が出ませんが、植物代謝物ではM1が多量に検出されます。M1を被験化合物とするかどうかの問題かもしれませんが、雌では血漿中にはM1が高く検出されており、組織中では検出されないものの、組織中では早い変換を受けることを考慮し、M1としての試験は必要ない、現状の案でよろしいということでコメントをいただいております。

ちなみにM1につきましては、ラットの雄ではそんなに多く認められてはいないものの、尿、糞、胆汁等で僅かながら認められているというような結果となっております。

11ページの11行目から④尿、糞及び胆汁中排泄となります。結果は表6に示されているとおりで、投与放射能は雌雄ともに主に尿中に排泄されたとなっております。

12ページの3行目から（2）ラット②の試験となります。

8行目から①吸収、血中濃度推移ですが、結果は表7に示されているとおりで、ラット①と同じように、雄の血漿中濃度は雌に比べ、高濃度で推移したという結果となっております。

16行目から、吸収率です。経口投与後、72時間の尿中及びカーカス中放射能の合計値から、トリアファモンの吸収率は少なくとも76.9%であると考えられたとしております。

21行目から②分布の試験となります。経口投与後72時間の主要臓器及び組織中残留放射能濃度は表8に示されているとおりで、雌雄とも肝臓中の残留放射能濃度が最も高く、雌に比べ雄で高かったという結果となっております。

13ページの7行目から③代謝の試験となります。結果は表9に示されているとおりで、10%TARを超える主要代謝物としてはラット①と同じく、M5、M6、M8となっております。

14行目からトリアファモンの主要代謝経路についての記載をしておりますが、17行目のボックスの加藤先生からのコメントで、「経路」については「反応」のほうが正しいというようなコメントをいただいております。以下、泌乳ヤギや産卵鶏の記載も同様ということ

でコメントをいただいております。こちらはこれまで通常、主要代謝経路としてまとめておりますが、このような記載ぶりでは適切でないという御指摘だと思いますが、どのような記載ぶりを取り扱えばよろしいか、御教示いただければと思います。

14ページの4行目から④排泄の試験となります。結果は表10に示されているとおりで、ラットの①と同じように、雌雄とも投与放射能は主に尿中に排泄されたという結果となっております。

11行目から(3)ラット③の試験となります。

18行目から①分布の試験です。結果は表11に示されているとおりで、肝臓及び腎臓で高い結果となっております。こちらは事務局の修正で、肝臓と腎臓を2つ並べて「最も」という表現は適切でないので、「最も」を削除させていただいております。同じような修正を15ページのほうもさせていただいております。

15ページの②尿、糞及び呼気中排泄の試験となります。放射能の大部分はラット①、②の試験と同じく尿中に排泄されており、投与後48時間の呼気中排泄は雄で0.01% TAR、雌では定量限界未満でありました。

9行目から(4)ラット④の試験となります。

15行目から①分布の試験です。結果は表12に示されているとおりとなっております、肝臓及び腎臓で高いという結果となっております。

16ページの7行目から②尿、糞及び呼気中排泄の試験となります。投与後168時間で放射能の大部分は尿中に排泄、こちらはラット①～③の試験と同じような結果となっております。

投与後48時間の呼気中排泄は、雄で0.20～0.34% TAR、雌で0.19～0.35% TARという結果となりました。

17ページの1行目から(5)ラット⑤の試験となります。こちら(5)、(6)、(7)の試験、ラット、マウス、イヌの試験ですが、長期の試験で用いた動物の血漿を使った試験となります。ラットの試験につきましては、ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験の血漿中のトリアファモン並びに代謝物M1、M5、M6の濃度が測定されております。結果は表13に示されているとおり、未変化のトリアファモンは全ての投与群で定量限界未満、代謝物M1、M5、M6の濃度は用量に伴って増加し、雄に比べて雌で僅かに高値を示したという結果です。

17行目から、加藤先生からのコメントで、網かけ部はgではなくLではないでしょうかと、以下、マウス、イヌも同様ということでコメントをいただいております。こちらは先生の御指摘どおり、mg/mLと修正しております。御確認をお願いいたします。

19行目から(6)マウスの試験となります。こちらはマウス18か月間発がん性試験の血漿中のトリアファモン並びに代謝物M1、M5、M6の濃度が測定され、結果は表14に示されております。未変化のトリアファモン及び代謝物M1はいずれも定量限界未満。代謝物M5及びM6の濃度は用量に伴って増加し、78週での5,000 ppm投与群を除いて、こちらは加藤

先生から修正をいただいておりますが、雄に比べて雌で高値を示したという結果になりました。

下のボックスで加藤先生からですが、78週時点の5,000 ppm投与群ではM5は雌雄で差がないということで、先ほどの追記をいただいております。

18ページの14行目から（7）イヌの試験となります。こちらはイヌの1年間慢性毒性試験の血漿中を用いて測定された試験となっており、結果は表15に示されております。未変化のトリアファモン及び代謝物M1はいずれも定量限界未満、代謝物M5が800 ppm投与群、代謝物M6が全ての投与群で認められました。本文中、加藤先生から修正をいただいておりますが、平均濃度は測定時期で顕著な差は認められなかったが、M6は雄に比べて、雌で高値を示したという結果となっております。

19ページの1行目から、加藤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。800 ppm投与群のM6については、雌では雄に比べて1～4時間で約2倍高いということで、顕著な差が認められたと言い切っているのかが疑問ということで、正確に雄に比べて雌では高値を示したと書いたほうが良いということで修正をいただいております。

19ページの8行目から（8）畜産動物（泌乳ヤギ①）となります。

20ページの1行目から①放射能分布の結果が示されておまして、結果は表16に示されているとおり、肝臓、腎臓がほかに比べて若干高いというような結果となっております。

11行目から②代謝の試験となっております。結果は表17に示されているとおりで、10%TRRを超えて認められた代謝物としてはM1、M3、M6、M7、M8、M11となっております。

21ページの5行目から（9）畜産動物（泌乳ヤギ②）となります。

15行目から①放射能分布ですが、結果は表18に示されているとおり、先ほどのヤギの①の試験と同じく、肝臓、腎臓で高いというような結果となっております。

22ページの4行目から②代謝の試験となりますが、結果は表19のとおり、ヤギ①と同じようにM1、M3、M6、M7、M8、M11が10%TRRを超えて認められております。

22ページの21行目から（10）畜産動物（産卵鶏①）の試験となります。

23ページの5行目から①放射能分布となりますが、結果は表20に示されているとおり、ヤギと同じく、肝臓、腎臓で高いというような結果となっております。

14行目から②代謝の試験となります。結果は表21に示されているとおり、10%TRRを超えて認められた代謝物としては、M1、M6、M8となっております。

24ページの2行目から（11）畜産動物（産卵鶏②）となります。

11行目から①放射能分布となります。結果は表22に示されているとおり、ヤギや先ほどの産卵鶏①の試験と同じように、肝臓、腎臓で高いというような結果となっております。

20行目から②代謝の試験となります。結果は表23に示されているとおり、10%TRRを超えて認められるものとしては、M1、M6、M7、M8、先ほどの①の試験に加え、M7が10%TRRを超えて認められております。

動物代謝は以上となります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、順番に見ていきたいと思います。最初が9ページのラット①の試験について、玉井先生から、 C_{max} の当初「高値」と書いてあるのは、実は「低値」ではないかというコメントが出ておまして、そのように修正がなされたということです。これはよろしいかと思います。

18行目、これも記載整備が事務局からなされておまして、これも説明いただいたとおりがかと思います。

11ページ、これは代謝のところですね。玉井先生から、ラットの雄で代謝物M1が出ていないという御指摘があったのですが、事務局の説明では、少ないけれども検出されているということです。ここは特に修正を加えずに進めたいと思います。

13ページ、これはラット②の代謝の部分ですが、14行目に主要代謝経路という言い回しについて、加藤先生から「反応」のほうがよいのではないかというコメントが出ております。加藤先生、補足をお願いできますか。

○加藤専門委員

経路というと一連の流れを指しているような感じがしたので、反応のほうがいいのかなと思いましたがけれども、従来、「経路」で進んでいるのだったら、「経路」で結構です。

○西川座長

それでは、従来どおり、「経路」という言葉でいきたいと思います。ありがとうございます。

14ページ以降に記載整備がいくつか出ておまして、これは説明いただいたとおりがかと思います。

17ページ、ラット⑤の試験で表13、濃度の単位が不適切ではないかというコメントが加藤先生から出ておまして、加藤先生のコメントに従って単位を修正したということです。加藤先生、これでよろしいですか。

○加藤専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

18ページですが、これはマウスの試験で、やはり加藤先生から、78週時点で5,000 ppm投与群でM5は雌雄で差がないので、正確に記載をすべきというコメントが出ておまして、18ページの2行目から78週での5,000 ppm投与群を除いてという文言を追記したということです。これもそのとおりがかと思います。

18ページのイヌの試験についても、加藤先生からコメントが出ておまして、これもいただいたコメントに従って修正が加えられたということです。これも特に問題はないかと

思います。

あとは特に動物代謝ではコメントをいただいていたかと思うのですが、全体を通して、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

1点、すみません。18ページの2～3行目で78週での5,000 ppm投与群を除いてという記載なのですが、差がないのがM5だけですので、その点がわかるように2行目の頭から、代謝物M5及びM6の濃度は用量に伴って増加し、78週での5,000 ppm投与群の代謝物M5を除いてとM5だけを除けばいいように修正をさせていただきます。

○西川座長

加藤先生、そのように修正して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。

それでは、続きまして、植物、環境、作残まで含めて説明をお願いいたします。

○木村専門職

それでは、25ページの8行目から2. 植物体内運命試験、9行目から(1) 水稻①の試験となります。

11行目、12行目、與語先生から「水面」を「湛水」ということで修正をいただいております。

各試料における総残留放射能は表24、各試料中の代謝物は表25に示されております。結果としましては、玄米を含め、全ての試料中で代謝物M1が40%TRRを超えて認められました。その後、本多先生、與語先生から修正をいただいておりますが、茎葉中及びわらにおいて、代謝物M2が10%TRRを超えて認められたという結果となっております。

26行目からのボックス、與語先生の方は先ほど紹介したように、「湛水」と修正させていただきます。

本多先生の方から、M4についての記載があるのですが、抄録にはM4の検出に関する記述がありますが、データには記述がないということで、どちらが正しいのでしょうかというコメントをいただいております。

26ページの一番上ですが、報告書を確認したところ、溢泌液中代謝物の分析は定性分析のみで定量分析が行われていないということで、定量データへの記載がなく、文章のみの記載となっていると思われましてということで、【事務局より】をつけさせていただきました。御確認をお願いいたします。

表24の注釈のところに與語先生から記載整備をいただいております。

26ページの8行目から(2) 水稻②の試験となります。こちらも10行目、11行目に同じく與語先生から修正をいただいております。

各試料における総残留放射能は表26、各試料中の代謝物は表27に示されているとおりとなっております。茎葉及びわらでは代謝物M1が最も多く、ほかにM2「等」と與語先生に追記いただいておりますが、M2等が検出されております。玄米では代謝物M20が最も多く検出され、そのほか、M1が認められております。

11行目のボックスで「等」を入れた理由について、與語先生からM20やM4も検出されていることからということでコメントをいただいております。また、表中も修正いただいております。

28ページの3行目から、水稻におけるトリアファモンの代謝経路を書いておりますが、本多先生、與語先生から、安息香酸そのものではないため、「安息香酸体」と書いたほうが良いということで修正いただいております。

9行目から3. 土壌中運命試験となります。

10行目から(1)好氣的湛水土壌中運命試験①となります。本文中、與語先生からの修正、記載整備をいただいております。

トリアファモンは処理後速やかに分解し、10%TAR以上を占める主要分解物としてはM1、M8、M14というものが認められております。

トリアファモンの推定半減期は、水において5.3日、土壌を含めた系全体において5.1日でありました。

29ページの5行目から(2)好氣的湛水土壌中運命試験②となります。こちらも本文中、與語先生から記載整備をいただいております。

トリアファモンは処理後速やかに分解し、分解物としてはM1、M8、M10、M14が検出されております。トリアファモンの推定半減期は水において6.2日、土壌も含めた系全体において6.0日でありました。

12行目から、トリアファモン好氣的湛水土壌中における分解経路を示しておりますが、本多先生、與語先生のほうから記載整備、修正をいただいております。

31ページの5行目から(3)好氣的土壌中運命試験①となります。こちらも與語先生から修正をいただいております。好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表30に示されているとおりとなっております。トリアファモンの分解は速やかであり、推定半減期は1日未満、主要分解物としてM1、M7、M8、M9、M10、M16が認められております。

17～21行目まで、本多先生から削除いただいております。(3)とこの後に出てくる(4)の試験はラベル位置の違うひとまとまりの代謝実験と考えていいということで、考察は(4)のほうにまとめてということで、削除をいただいております。

33ページの6行目から(4)好氣的土壌中運命試験②となります。こちらは同じく與語先生から修正をいただいております。

結果は表31に示されているとおりで、トリアファモンの分解は速やかであり、推定半減期は1日未満、主要分解物としてM1、M7、M8、M9、M10、M16が認められております。

16行目、與語先生から、ほかに、M4及びM15が認められたと追記いただいておりますが、

事務局で確認をしたところ、抄録、報告書にはM4とM15が認められたというような記載を見つけることができませんでした。こちらについてはどのように記載すればいいかというコメントをいただければと思います。

18行目から、トリアファモンの好氣的土壤中における分解経路の記載があります。本多先生から、(3)のほうの考察をあわせてこちらにするということで、参照番号の追加が必要だということでコメントをいただいております。

25行目、與語先生から、分解経路のM14とM15、網かけの部分ですが、(3)の試験とはラベル位置の違いだけなので、このままの事務局提案の表現のほうがよいということでコメントをいただいております。

35ページの5行目から(5) 土壤吸着試験となります。

6行目①土壤吸着試験となります。こちらは1行目の火山灰土・砂壤土の「土」が重なってしまうという理由だとは思われますが、與語先生から修正をいただいております。以下も同様の修正をいただいておりますが、これまでこの火山灰土というものと砂壤土というものは土壤の性質が違うものだということで、情報があるものについてはそれぞれ土をつけて併記したほうがよいということで、少し前ですが、以前にそのような判断をいただいておりますので、これまでどおりの記載でよろしいか、または修正したほうがよろしいか、コメントをいただければと思います。

10行目から、Freundlichの吸着係数は、それぞれ4.26及び3.92、有機炭素含有率により補正した吸着係数はそれぞれ99.0及び187であったという結果となっております。

15行目から②土壤吸着試験となります。Freundlichの吸着係数は1.72～4.71、有機炭素含有率により補正した吸着係数は85.8～105、脱着係数は3.74～9.79、有機炭素含有率により補正した脱着係数は187～223となっております。

24行目から③土壤吸着試験（分解物M1）となります。Freundlichの吸着係数は0.886～1.23、有機炭素含有率により補正した吸着係数は20.6～76.6という結果となりました。

36ページから4. 水中運命試験、2行目から(1)加水分解試験①となります。結果は表32に示されているとおりで、主要分解物はM7、トリアファモンの推定半減期は表33に示されているとおりという結果となりました。

37ページの8行目から(2)加水分解試験②となります。結果は表34に示されているとおり、こちら①の試験と同じく、主要分解物はM7という結果となりました。トリアファモンの推定半減期は表35のとおりとなっております。

38ページの8行目から(3)水中光分解試験①となります。推定半減期は15.8日、東京春の太陽光換算で117日と算出されております。

39ページの1行目から(4)水中光分解試験②となります。推定半減期は14.8日、東京春の太陽光換算で108日と算出されております。

15行目から(5)水中光分解試験③となります。結果は表36に示されているとおりで、主要分解物としてはM17等が認められております。推定半減期は1.7日、東京春の太陽光換

算で12.6日と算出されております。

40ページの7行目から(6)水中光分解試験④となります。結果は表37に示されているとおりで、③の試験と同じく、主要分解物はM17等が認められております。推定半減期は1.9日、東京春の太陽光換算で14.2日と算出されております。

41ページの8行目から(7)加水分解試験(分解物M1)となります。各試験溶液における分解物M1の経時的推移は表38、分解物M1の推定半減期は表39に示されているとおりとなっております。

42ページの3行目から、本多先生からコメントをいただいております。試験は非放射性物質で実施しているということで、%TARという表記は正しくないのではないかとコメントをいただいております。とりあえず残存量%という修正を試みましたが、ということでコメントをいただきました。與語先生からも同じように単位を再考してください。例えば「処理量に対する割合(%)」ではどうでしょうかということでコメントをいただきました。

御指摘のとおり、TARというものは処理放射能に対する割合ですので、処理した量ということで、処理量に対する割合等のような修正のほうがよいとは思いますが。どのような修正がよいか、コメントをいただければと思います。

42ページの7行目から(8)水中光分解試験(分解物M1)となります。

こちら13行目、同じくTARは不適切な気がするということで、本多先生からコメントをいただいております。また、與語先生からも単位を再考してください。処理量に対して何%のような記載のほうがよいのではないかとコメントをいただいております。

19行目から5. 土壌残留試験の結果となります。

43ページの1行目からですが、本多先生から元の表現では、誤解を招く恐れがあると思い、修正しましたということで修正をいただいております。こちらは試験としましては、トリアファモンと分解物のM1、M14、M17、M18を分析対象化合物として行われた試験で、実際に検出されたものがトリアファモンと分解物のM1で、表40の下のb)の注釈にもあるとおり、M14、M17、M18は定量限界値又は定量限界未満だったということで、これまでは通常このような書きぶりとしていたのですが、どのような書きぶりがよろしいか、コメントをいただければと思います。

43ページの14行目から6. 作物残留試験となります。国内において水稻を用いてトリアファモン並びに代謝物M1及びM2を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、結果は別紙3に示されているとおりで、トリアファモンについては全て定量限界未満、代謝物M1の最大残留値は粳米の0.02 mg/kg、ほかは全て定量限界未満であったとしております。

海外においては、トリアファモン、代謝物M1、M2、M20については、いずれにおいても定量限界未満であったという結果となっております。全て定量限界未満であったということで、推定摂取量は算出されなかったとしております。

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、25ページの水稲①の試験について、與語先生から記載整備をいただいております。本多先生からも20～22行目にかけて修正をいただいております。適切に修正されていると思います。

23行目に「及びM4」について、26行目からの本多先生のコメントにありますように、検出に関する記述がないということで、事務局からは定量的なデータはないというお答えがあったのですが、本多先生、このあたりについて御意見をお願いします。

○本多専門委員

私の読み込み不足だったような気がします。確かに事務局のおっしゃるとおり、表にはないのですけれども、文章には書いてあるので、元のままでよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、23行目については、修正なしということでいきたいと思います。

與語先生からいくつか記載整備の御意見が出ておりました、一応そのとおりに修正がなされていると思います。

28ページ、水稲②の試験で安息香酸という言葉に対して、安息香酸体のほうがよいという御意見が本多先生、與語先生から出ておりました、そのとおりに修正されていると思います。

與語先生から主に記載整備の御意見がいくつか出ておりました、30ページには本多先生からの記載整備の御意見も出ております。そのとおりに直っているかと思います。

31ページについても、これは好氣的土壤中運命試験①ですが、與語先生からいくつかの記載整備の御意見が出ておりました、一応そのとおりに修正されているかと思います。

21行目に本多先生から、これは考察の部分なので、次の②の試験とあわせて記載したほうがわかりやすいということで、そのように修正がなされております。

33ページの好氣的土壤中運命試験②の試験ですが、與語先生の記載整備のほかに、16行目にこれも與語先生のコメントですが、ほかに、M4及びM15が認められたという短い文章を追記してはどうかという御意見が出ております。

これについて、本多先生はいかがでしょうか。事務局では、その記載が抄録では確認できなかったということです。

○本多専門委員

この(4)の試験に関しては、私はここはいじっていないのですがすけれども、今も見ていたのですが確認できないので、もしかすると(3)のほうとごっちゃになったかなと思いますが、御本人がいらっしゃらないので。

○西川座長

そうですね。與語先生は4時以降にお見えになるということですので、この点は念のため、確認をしたいと思います。

20行目と21行目の網かけの部分について、與語先生は事務局案でよいという考えですが、この点については本多先生、いかがでしょうか。

○本多専門委員

(3)をどのように直したか、ちゃんと記憶していないのですけれども、(3)のところを削除して、(3)、(4)をまとめて書くと、M4とかM15の記載が必要になると思います。別々に(3)と(4)を記載すると、ここの部分は要らないということをお話されているのではないかと思います。

○西川座長

その点について、與語先生は考察を両方の試験に分けて記載すべきとお考えなのでしょうか。25行目からのボックスの中の一番下の行にこのままの事務局提案の表現の方がよいと考えるという「このまま」というのは、どの段階の表現なのでしょうか。

○横山課長補佐

事務局としましては、(3)と(4)は分けたままというふうにとっておりましたが、申しわけございませんが、與語先生に確認の上、整理させていただいてもよろしいですか。

○西川座長

わかりました。では、書き分けるか、まとめるかについては、與語先生に最終確認をした上で、どのように修正するかを決めたいと思います。

次が35ページからの土壌吸脱着試験について、與語先生から7行以降に火山灰土、沖積土の「土」をとったほうがよいのではないかと御意見が出ておりましたが、事務局の御説明では、以前議論してあったのですが、その結果として、この部分には「土」を書いておくという説明だったと思います。

本多先生、いかがでしょうか。

○本多専門委員

私の意見としては、事務局のお考えというか、今までどおり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。

それでは、これについても、できれば與語先生に確認の上、確定をしたいと思います。

少し飛びまして、42ページ、加水分解試験、分解物M1についての試験です。表38に%TARという記載があるのですが、これは非放射性物質を使用しているので不適切ではないかということで、本多先生から、とりあえず「残留量%」というような表現はどうかということ。與語先生からは「処理量に対する割合(%)」という御意見が出ておりますが、現段階で本多先生、いかがでしょうか。

○本多専門委員

ちょうどメーカーの抄録を見ると、メーカーの抄録には処理量に対する%と書かれています。私が提案した残存量という表現よりは、長いですが、メーカーの処理量に対する%というほうが、ちょうど100を超えているものもありますので、よりよいかなと思いました。割合%の割合はなくてもいいように気はします。

○西川座長

與語先生は「処理量に対する割合 (%)」とあるのですが、割合はなくてもという御意見なので、これについても與語先生が見えられた後に確認をしたいと思います。大きな点ではありませんので、とりあえず、そのようなことで進めたいと思います。

ほぼ同じようなことですが、42ページに分解物M1の水中光分解試験について、13行目でTARを削除、14行目以降を削除して、與語先生は、処理量に対しての%を書いたらどうかということですが、本多先生はいかがですか。

○本多専門委員

正確に書くなら、確かに光照射区で処理量に対して107%、暗対照区で117%と書いたほうがよりよいと思います。

○西川座長

では、與語先生の御意見を採用することにしたいと思います。ありがとうございます。

43ページの土壌残留試験についてですが、これは43ページの1行目に本多先生から若干の修正案が出ておりますが、事務局からは表40の脚注にありますように、M14、M17、M18は定量限界値又は定量限界未満であったことから、当初の記載にしたということですが、事務局の説明を受けて、本多先生はどのようにお考えですか。

○本多専門委員

私はこの試験を実際にトリアファモンとトリアファモン+ジヒドロ体の分解試験をやったと認識をしたのですが、分析値が出ているだけで、これは違うのですね。

○横山課長補佐

ここの部分の記載ですが、何を対象に分析をしたかというので、分析対象はと書かせていただいているので、処理したものではなくて、処理した結果、何を分析したかで記載させていただいております。

○本多専門委員

私の間違いでした。元のままで結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。一般薬理試験から亜急性毒性試験まで説明をお願いいたします。

○木村専門職

それでは、43ページの28行目から7. 一般薬理試験となります。結果は表41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。

44ページの4行目から8. 急性毒性試験となります。原体の結果については表42に示されているとおり、全て症状及び死亡例なしという結果となりました。

12行目から、代謝物のラットを用いた急性経口毒性試験が実施されておりまして、結果は表43に示されておりまして。表中、井上先生から修正をいただいております。剖検所見に関する記載につきましては、死亡例に認められたということで、最後に記載するというところで順番の入れ替え、また、死亡例に呼吸困難後死亡が認められたということで修正をいただいております。肺への誤投与の可能性があるかもしれないということでコメントをいただいております。

45ページの3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。眼刺激性においては結膜発赤が認められ、皮膚刺激性においては軽度の紅斑又は痂皮形成というものが認められましたが、ともに回復したという結果となっております。皮膚感作性試験については、陰性という結果となっております。

45ページの12行目から10. 亜急性毒性試験となります。

(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)となります。結果は表45に示されているとおり、7,000 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたという結果となりました。

46ページの12行目から(2) 28日間亜急性毒性試験(マウス)となります。こちらは下の脚注にあるとおり、主に肝臓への影響を検討することを目的に実施された試験で、病理組織学的検査が一部の動物の肝臓についてのみ実施されている等、ガイドラインを充足していないということで参考資料としております。結果としましては、7,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたとなっております。

47ページの1行目から(3) 90日亜急性毒性試験(ラット)となります。結果は表48に示されているとおりで、1,100 ppm以上投与群の雄で甲状腺び漫性ろ胞細胞肥大及びコロイド変化、雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められました。

21行目から、長野先生からのコメントで、雌の5,000 ppm群の甲状腺コロイド変化は1例に見られるだけです。雄の250 ppm群にも1例の発生があるが採用していないということで、投与による影響としていいか検討をしたほうがいいということでコメントをいただいております。

47ページの23行目から(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)となります。結果につきましては、次のページの表50に示されておりまして。最小用量の800 ppm以上投与群の雌雄でび漫性肝細胞肥大等が認められたという結果となりました。

表50、井上先生のほうから、肝細胞肥大が800 ppm以上の雌雄で認められていますが、抄録のほうで肝細胞肥大が肝小葉全体に観察されたと書いてあるので、び漫性としたほうがいいというコメントと、800 ppm以上の雌で用量依存性はないが、肝細胞壊死は雌にも記載したほうがいいということで、表のほうに修正をいただいております。

急性、亜急性毒性は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、一般薬理は特にコメントはなくて、影響はないということ。

急性毒性試験についても非常にLD₅₀が高くて、毒性も低い剤であるということです。

代謝物の急性経口毒性試験については表43にありまして、45ページに井上先生からいくつかの修正案が出ております。剖検所見における肺の所見については上のほうに移動して、死亡例について呼吸困難後という症状を追加するということです。

これは特に問題ないと思いますけれども、最後の肺への誤投与の可能性があるというのは、これは恐らく誰でもそう思うのですが、これまでそういう記載はしてこなかったということがあるのですが、井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

コメントをしたとおり、誤投与の可能性があるので、もしそれが誤投与であれば、この死亡ですとか呼吸困難等の症状は投与物質の影響ではないと思いますので、誤投与の可能性が高いのであれば、この一連の変化はこの表から抜いてもいいのではないかと考えております。いかがでしょうか。

○西川座長

繰り返しですけれども、これまで可能性の段階であれば、書いてこなかったということがあるのですが、事務局、どうですか。

○横山課長補佐

座長が御説明いただいたとおりで、ちなみに報告書も見ってみました。この死亡が何によるものか、死因等がないかと思ひまして確認をしたのですけれども、誤投与によるものというような記載がなかったので、これ以上の情報が得られない状態でございます。

○西川座長

ということで、記載についてはこれまでどおりの記載ぶりにしたいと思います。この所見から見れば、誤投与の可能性とわかる人は察しがつくと思いますので、これまでどおりの記載にしたいと思います。

次が、ラット、マウスの亜急性試験があつて、47ページにラットの90日試験があります。コメントが1つ、長野先生から出ておりまして、雌の高用量群で認められた甲状腺コロイド変化、これは1例だけであつて、採用していかどうか検討すべきということですが、長野先生、抄録を踏まえて説明をしていただけますか。

○長野副座長

承知しました。抄録の毒-27ページの表11に、このコロイド変化の結果が出ております。表の一番下が甲状腺コロイド変化です。雄のほうは0、1、4、3例ということで、1,100 ppm以上についてコロイド変化をとっています。それに対して雌のほうは一番高い用量で5,000 ppmの1例だけしか出ておりません。したがひまして、私は雄の250 ppmをとっていないのでしたら、雌の5,000 ppmの1例についてもとらないほうがよいのではないかと

思っております。

○西川座長

雄の250 ppmでとっていないので、雌の5,000 ppmと同様に1例見られた所見をとるべきではないということですね。もっともなお考えかと思いますが、いかがでしょうか。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

長野先生のお考えに同意します。

○西川座長

ほかによろしいですか。なければ、雌の甲状腺コロイド変化は削除ということにしたいと思います。

どうぞ。

○井上専門委員

1つ修正をお願いしたいのですけれども、46ページの表45、これは28日間の試験だと思っていますので、表のタイトルを28日にしていただきたいと思っています。

もう一点、この後、ラットとマウスに尿の着色が出てくるのですが、事前のコメントではしていないのですが、これは可能性としてのお話になってしまいますが、もしかしたら尿中の代謝物によって着色して、色のついた尿が体についているのではないかと。つまり毒性ではない可能性があると思いますけれども、その辺は代謝の先生と毒性の先生の御意見を伺いたいと思います。

○西川座長

恐らくそうだと思うのですが、まず、代謝の加藤先生、いかがでしょうか。代謝物は色があるものでしょうか。

○加藤専門委員

あるものはあると思いますけれども、ちょっとわかりません。

○西川座長

この着色だけで毒性とは言い切れないのではないかと御意見ですが、これもとりあえずは採用してきた経緯があると思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

今までも代謝物による着色あるいは汚れの例があったのですけれども、多くは採用してきたと思います。そういう意味では、残しておいていいのではないのでしょうか。

○西川座長

ということで、恐らく明確な毒性とは言えないと思うのですが、これまでの取り扱いをそのまま採用したいと思います。

○中塚専門委員

すみません、門外漢ですけれども、代謝物の色は書いていないのですが、本体が黄色ではないですか。

○横山課長補佐

原体の色調は抄録の3ページに情報がございますが、有効成分自体は白色です。

○中塚専門委員

白色ですか。黄色いのを何か見ましたよ。生殖にも出てくるのですよ。すみません、それなら結構です。

○西川座長

恐らく黄色であれば、代謝物の可能性があると思うのですが、そこまでは確認できませんので、これまでどおり、このような変化は毒性と判断したいと思います。

次が、48ページにイヌの90日試験について、10行目、井上先生から、単に肝細胞肥大ではなくて、これは小葉全体というような表現が抄録にあるので、び慢性肝細胞肥大としてはどうかという御意見が出ておりました。それは妥当な意見かと思いますが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

確かに文章の中に肝細胞全体が肥大しているという表現がありますので、いいと思います。

○西川座長

それでは、び慢性をつけるということにしたいと思います。

表50の800 ppm、雌の肝細胞壊死という御意見があったのですが、これは抄録を踏まえて補足説明をしていただけますか。井上先生。

○井上専門委員

抄録の毒-36ページの表7ですけれども、雌の肝細胞壊死巣というのが低用量から1例ずつ認められています。用量依存性がないので、これを毒性とするかというのは悩んだのですけれども、4例中各群で1例と有意差はないものの、投与群で認められた変化で肝細胞壊死というのは結構シビアな変化かなと思ったので、毒性としてとってはいかがかと思っておりますが、先生方の御意見をお聞かせください。

○西川座長

念のための御意見かと受け止めましたけれども、長野先生、いかがでしょうか。

○長野副座長

これは発生数が雄の場合には、肝細胞の壊死巣という表現で対照群から0、0、0、2ということで、それに対して雌のほうは0、1、1、1という発生です。その下に肝臓の単細胞壊死という項目が別にあるので、それとあわせると雄のほうは0、1、0、3になってきて、雌のほうは0、1、3、1という数字になってまいります。そうしますと、雄のほうはとってもいいのかなと思うのですが、雌のほうはあまりにも用量との対応性が少ないので、きついかないと判断しました。

○西川座長

用量相関性がはっきりせずに、程度の軽い単細胞壊死を含めると、さらに雌については

用量相関性がはっきりしないということで、雌の肝細胞壊死は採用しないほうがよいという御意見ですが、井上先生、いいですか。

○井上専門委員

それでよろしいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

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。

○木村専門職

それでは、49ページの1行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験。

まず、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)となります。結果は表52に示されているとおりで、300 ppm以上投与群の雌雄でAlb減少等が認められております。

表中、井上先生から、雌の300 ppm群の比重量を記載するのであれば、雄の800 ppm群の比重量もとるべきではないかということでコメントをいただいております。

また、午前中に親委員にレクをしたときに三森先生から肝細胞のグリコーゲン蓄積減少というものをどの用量から毒性ととるかについては、議論をしたほうがいいのではないかというコメントをいただいております。

19行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)。こちらは原案ではADIの設定根拠としている試験となります。各投与群で認められた毒性所見は表54、肝臓における腫瘍性病変の発現頻度は表55に示されております。

表54-1、井上先生からいくつか修正をいただいております。1,500 ppmの雄の体重増加抑制につきましては、1年目、2年目とも一時的な体重増加抑制が認められたものの、解剖時には有意差はなく、僅かな低値だということで、削除でよいと。紅涙については有意差がないので、削除をしてもよいと思いますとコメントをいただいております。こちらは1年では有意差がついている所見かと思われま。

雌の1,500 ppm投与群については、T.Chol増加について、24か月目は有意差がないので削除をしてもよいということでコメントをいただいております。こちら1年では有意差がついているものだと思います。

表のまとめ方として、54-2に1年間のものを記載させていただいておりますが、基本的に2年間のほうは1年の試験にある所見プラス加齢性変化等で何が増えたかというものを見られるようにという考えで整理しているものですので、この削除というのは1年のほうもあわせて削除なのか、もし2年目で消えてしまうような所見であれば、括弧して、1年のみのような記載が必要かどうかについてもコメントをいただければと思います。

51ページの5行目に長野先生からコメントをいただいておりますが、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大というものが250 ppm以上の雄の認められておりますが、250 ppmと1,500 ppm群の各1例に見られるだけということで、投与による影響としてよいか検討をしたほうがよいということでコメントをいただいております。

9行目からのボックスですが、井上先生から肝細胞腺腫について、同動物実験施設の同系統ラットに発生した肝細胞腺腫の**historical control data**を超える発生頻度であったことを追記してくださいというコメントがありまして、本文中、前のページの4～6行目に事務局で追記しております。

長野先生から、雄の肝細胞腺腫を投与による影響とするかどうかについて議論をしたほうがいいということで、抄録では背景データの範囲を超えているということを理由に投与の影響と判断している一方、対照群との間に統計学的に有意差がないということで影響としないという、両方の選択肢があるということです。

長野先生の意見としましては、2群間の検定で有意差がない場合は、傾向検定を行い、判断するのが本来の方法ではあるものの、この試験の場合はそれが実施されていなくても、雄に影響とする妥当性があるということで、その理由として52ページの1)～3)まで記載しております。1)としては、肝細胞腺腫の前腫瘍性病変と考えられる好酸性変異肝細胞巢の発生増加が認められること。2)として、雌にも肝細胞腺腫の発生増加がみられること。3)として有効な背景データの上限の発生率を超えているということで、長野先生としては雄も影響としていいのではないかとということでコメントをいただいております。

②として、無毒性量のエンドポイントについては、本試験で250 ppm以上で唯一有意差のある小葉中心性肝細胞肥大を取り上げたほうがいいというコメントをいただいております。こちらは本文中を修正しております。

また、山手先生から肝細胞腺腫に関する抄録の考察の部分について、2点コメントをいただいております。1つ目として、発生メカニズムの部分について、甲状腺ろ胞細胞肥大に関する考察を加えると、その病理発生がわかりやすいということ。2つ目として、結論としてヒトとの関連性は低いという結論はわかりづらいということで、ヒトには外挿できないという結論のほうがいいのではないかとということで、こちらはコメントだけですけれども、いただいております。

50ページに戻っていただいて、原案の結果としては、本試験において250 ppm投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppm、雄で1.96 mg/kg体重/日、雌で2.81 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。先ほど長野先生からのコメントで、肝細胞腺腫の雄に影響ととるか、とらないかで、4～6行目の記載の修正が必要かもしれないと思います。

52ページの2行目から(3)18か月間発がん性試験(マウス)となります。結果は表57に示されているとおりとなっております。

表中に井上先生からいくつか修正をいただいております。まず、5,000 ppm投与群の雄についてですが、鎮静と衰弱は有意な変化なので、脚注は有意差がない変化につけて下さいというコメントをいただいております。こちらは事務局の確認不足でしたので、修正させていただきました。死亡動物数について、死亡動物数(死亡例+切迫と殺例)の増加を追加したほうがいいということでコメントをいただいております。

5,000 ppmの雌については、体重増加抑制が雄と同様、試験期間を通した有意な平均体重の低値及び1～78週体重増加量の有意な低値ということで、投与1週以降としたほうが良いということで、長野先生も最終週まで体重増加抑制があるように思いますということでコメントをいただいております。

2行目からのボックス【事務局より】で、500 ppm投与群の雌で見られた腎重量について、絶対重量及び比重量とも有意差をもって減少しているが、比重量については用量相関性がないため、毒性所見としなかったということについては、山手先生、井上先生、長野先生から同意ということでコメントをいただいております。

本文に戻っていただいて、52ページ、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。本試験においては5,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたという結果となっております。

慢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。

それでは、まず、49ページのイヌの1年間試験についてです。表52で井上先生からのコメントで、雌の300 ppm群での肝比重量の増加を記載するのであれば、雄の800 ppm群での肝比重量の増加も記載したほうがよいのではないかという御意見が出ました。抄録を踏まえて補足をお願いいたします。

○井上専門委員

抄録の毒-48ページの表6に、肝重量のデータの平均値が載っております。事務局案では、雌300 ppmで肝比重量、体重比が106としているのを記載しているのですけれども、今回全て有意差はないのですが、106というレベルで載せるのであれば、雄の800 ppmの103というレベルでも載せてもいいのではないかと考えています。恐らく有意ではないけれども、軽度な増加が肝細胞肥大にも関連していると思いますので、御提案をしてみました。

○西川座長

3%の増加をどうするかということですが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

まず、雌のほうですけれども、一番高い800 ppmは実重量が119、体重比が127で、これは文句なく両方とも増えていると思います。雌の300 ppmが実重量が106、体重比は108ということで、これもぎりぎりかなと。問題になるのが雄のほうですけれども、実重量が112、体重比が103ですね。私は103と言いますと、もしも100を下回った場合には、実重量の変化も体重の変化だけと見ていい変化だと思います。そう思ったときには、やはりここで実重量の112だけを採用したほうが、データをわかりやすくすると私は思います。

○西川座長

比重量を採用しないというのは何ですか。すみません。

○長野副座長

実重量の112だけを採用したほうがいいと私は思います。

○西川座長

ですから、比重量の3%の増加を採用しない根拠というのは。

○長野副座長

採用しないほうがわかりやすいなと思います。

○西川座長

その根拠は何ですか。増加量が低いとか。

○長野副座長

これが今100%の場合には、あるいは100%を切った場合には、この変化というのは、実重量の増加というのは、あくまでも体重の変化に依存しただけであって、実重量自体もとるべき変化ではないと思います。そうしますと、103%という増加はぎりぎりいっぱいのところ、すなわち112が肝臓の実重量の増加ということと言えるためのぎりぎりのデータと私は思いました。

○西川座長

要するに103で3%の増加というのは、あまりにも増加量が少ないということですね。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、そのようにしたいと思います。

この表52の中で、先ほど事務局から説明がありましたように、肝細胞のグリコーゲンの蓄積減少について議論をしてほしいということがあったのですが、毒-49ページの表7でデータが出ています。これについて、原案でいかどうかということに関して御意見をいただきたいと思うのですが、とりあえず井上先生、いいですか。

○井上専門委員

私は最初、このグリコーゲン蓄積減少というのが、もしかしたら投与によって肝細胞肥大が起きて好酸性が起きているから、元々あったグリコーゲンが減っているように見えているのかなと思って、こちらをもう一回見直してみますと、グリコーゲンの蓄積減少は対照群にもみられているけれども、投与量の増加に伴って減っている。そうすると好酸性化に伴った変化なのかなと思いますが、毒性とするかというのは、そういう意味で二次的変化のように思いますので、なくしてもいいかもしれません。

○西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

その肝細胞肥大による影響か、あるいは単に栄養状態が悪いせいかというような変化なので、いずれにしても二次的あるいは非特異的な変化なので、毒性所見としないほうがいいと私も思います。

○西川座長

私もお二人と同じような意見で、積極的に毒性とするような所見ではないと考えますけれども、三森先生、いかがですか。

○三森委員

グリコーゲンの減少とのことですが、この表から見ると減少という言葉は使えないですね。程度が、軽微から重度が投与によって減っているだけでして、毒性学的な意義はないので、外してよいと私も思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この表から肝細胞グリコーゲンの蓄積減少は削除ということにしたいと思えます。

ラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験についてです。50ページに井上先生、長野先生からいくつかコメントが出ておりまして、まず大きなところからいきますと、肝細胞腺腫の取り扱いについてです。51ページの表55、肝臓の腫瘍性病変の発生頻度が書いてありまして、この表から雌の高用量群における腺腫の発生増加を記載しているということですが、長野先生から、雄の最高用量群の肝細胞腺腫の発生頻度について、統計学的有意差はないけれども、当該施設の背景データを超えているということと、用量相関性が伺えるということから、雄についても肝細胞腺腫の増加は書いたほうがよいという御意見です。

長野先生、何か補足はございますか。

○長野副座長

今、西川先生がおっしゃったとおりで、これは発生数が対照群から0、2、2、4という発生です。

○西川座長

何ページですか。

○長野副座長

評価書の毒-51ページに書いてあります。毒-51ページの表55ですね。雄のほうは0、2、2、4ということで、統計検定上は0群と4群の間には有意差がないと。私のほうでは、傾向検定をしたらという話を書いたのですが、CDの報告書の中を探しておりましたら傾向検定のデータもありました。それでは、このPoly-Kテストをやっておりまして、有意ではないという結果が書いてありました。

そうしますと、本来はとらないほうがよいという方向に行くのですが、この場合には肝細胞腺腫の前腫瘍性病変であります好酸性変異細胞巢の発生増加がある、あるいは雌のほうでは有意な肝細胞腺腫の発生増加がある。あるいは背景データと比べた場合、その上限を超えているというデータがあります。特にこの背景データに関しましては、同一の繁殖施設で生産された動物でありまして、かつ同じ施設でのデータで、かつ過去10年間でのほぼ同じ条件、すなわち2年間の試験での50か60匹の混餌試験でその発生率の上限を超えておりますので、やはり投与による影響と見たほうがよいと思いました。

○西川座長

抄録でも雌雄とも肝細胞腺腫の発生増加があると記載されております。井上先生については、雌の発生頻度の増加について背景データの記載を加えたらどうかという御意見だったのですが、雄についてを含めて、コメントをお願いします。

○井上専門委員

雄については正直に申しまして、有意差もないので、発がん性については特に気にしていなかったのですが、**historical control**のほうも実は比べていないです。ただ、私の考えとしては、有意差があって、かつ**historical control data**をより上回っているものを発がん性とするというのが一番シンプルなのかなと思っているので、もうちょっと考えさせていただきたいと思います。

○西川座長

私の意見としては、抄録でも雌雄とも肝細胞腺腫の増加が見られたとありますので、あえて雄を除外する理由はないと思いますので、とりあえず雌雄とも、ということにしたいと思います。井上先生、また何か違う考えが思いつきましたら、いつでも発言してください。

○井上専門委員

変異肝細胞巣が雄でも最高用量で増えているということも、長野先生の御意見の根拠になっているということによろしいですか。

○西川座長

そのとおりですね。

○井上専門委員

では、それとあわせて考えるのであれば、同意いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、雌雄とも肝細胞腺腫の増加がみられたということで、その記載ぶりにつきましてはどうするかですが、腫瘍性病変として**1,500 ppm**群の雌雄で肝細胞腺腫の増加ないし増加傾向が認められたが、発現頻度は当該施設の背景データ〇〇を超える値であった、みたいな記載になるかと思います。事務局で考えていただければと思います。

50ページの8行目に、**NOAEL**の根拠として、好酸性変異肝細胞巣を記載してあったのですが、これは小葉中心性肝細胞肥大のほうの方がより適切であろうという長野先生の御意見が出ております。長野先生、説明をお願いします。

○長野副座長

明らかに好酸性変異肝細胞巣も増えているとは思いますが、統計的に有意ではないので、できれば統計的に有意な所見である小葉中心性肝細胞肥大のほうがいいと私は思いました。

○西川座長

私もそれでよいかと思えます。肝細胞腺腫が増えているので、その前駆病変としての好酸性変異肝細胞巣をここであえて記載するまでもないような気がします。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

NOAELの根拠に肝細胞肥大とするのはいいと思えますけれども、表に関しては有意差の好酸性変異肝細胞巣の有意差がついているドーズで、雌雄はそれぞれ違うようですが、結果に従って書いたほうがいいと思えます。

○西川座長

小葉中心性肝細胞肥大でよいということですか。

○井上専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

50ページの表54-1でいくつかの所見について井上先生から、1年間の試験では認められているが、2年間の試験としてまとめた表54-1では削除したほうがよいという所見がいくつかあったということですが、事務局の説明にありましたように、表54-1というのは51ページの表54-2に加齢性の変化等を追記するというような作表をしておりますので、1年間で認められた所見をあえて削除というのは、これまでにしてこなかったことだと思いますので、記載はこのままにしたいと思えますが、井上先生はいかがですか。

○井上専門委員

以前にもそのルールを伺っていたと思うのですがけれども、忘れて素直に書いてしまったのですが、そういうルールがあっても、できれば事実即して書いたほうがいいかなと思っているので、先ほど事務局の御説明にあったように、例えばこの2年間の表の中で、括弧して、1年のみ認められたみたいな記載を加えてはいかがかと思えますが、どうでしょうか。

○西川座長

はっきり言って、それは反対です。つまり、例えばCholの増加について、1年で有意な増加があったにもかかわらず、2年後の試験でないから追記するということですが、2年間の試験の血液の検査は当然、生存例だけで、そこからさらに選んだ動物での評価ですので、1年後の試験データ、動物の取り扱いとは違うわけです。したがって、2年後のデータを優先する理由はあまりないような気がします。そのあたりは繰り返し申し上げているところですが、理解をしていただければと思えます。

○井上専門委員

ルールに従ってということであれば、それに従います。

○西川座長

よろしく申し上げます。

それから、あとは表54-1、54-2の両方ですが、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大について、長野先生からコメントが出ていますね。補足説明をお願いします。

○長野副座長

承知しました。まず、表54-2、すなわち1年間のデータですけれども、これは抄録の毒-63ページの表14の一番下が、甲状腺のろ胞細胞肥大のデータです。そうしますと、出ているのは雄の250 ppmと1,500 ppmそれぞれ1例だけです。したがって、その1例だけでは、やはり毒性所見とするのはきついかないと私は考えております。

○西川座長

表54-1、54-2、同様ですけれども、250 ppm群で認められた甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大について、1,500 ppmでも同様ですが、雄については1例ずつであるので、単純に削除という御意見かと思えます。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

私も長野先生の御意見に賛成です。それに伴ってといいますか、もしこの甲状腺の変化、250 ppmの雄を消すと、好酸性変異肝細胞巣が250 ppmで残るのですけれども、抄録の毒-63ページの表14を見たときに、好酸性変異肝細胞巣で1年目で有意差があるのは1,500 ppm群だけになります。これを250 ppmのまま残すか、あるいは1,500 ppmに記載するかということも考えたほうがいいと思えますけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

雄の好酸性変異肝細胞巣について、1年の慢性毒性群では一番高い用量だけ、全動物についても一番高い用量だけですか。それでいいですか。

○井上専門委員

この1年間の雄の表で、好酸性変異肝細胞巣が有意差のあるドーズだけということにすると、250 ppmからは毒性所見なしになると思えます。

○西川座長

そのとおりですね。慢性毒性群も全動物についても明らかに有意差がついているのは一番高い用量だけのように見えますが、長野先生はいかがですか。

○長野副座長

確かに表14からすると、1年間の時点では増えていないという考え方があります。どうでしょうね。これはなかなか難しいところで、報告書レベルで書くのであれば、統計的有意差だけの群で1,500 ppmというのが一般的ではあるのですけれども、ただ、雄の250 ppmを切っていいかと言われると、なかなか難しい。

あとは2年間の表54-1のほうもデータは毒-65ページに書いてありまして、雄のほうでコントロールから21、20、30、43という数字で、30は250 ppmは有意差がないのですけれども、現在採用しているところです。まさに52週と同じような傾向になっているのですね。そうしますと、とるならば、雄の250 ppmはとれるだろうし、有意差だけという考え方で

やれば、1,500 ppmだけになるし、これはどちらの選択肢もあって、私はどちらでもいいです。

○西川座長

なかなか難しいですけども、確かに250 ppm群の雄では傾向も見られるようですが、井上先生、どうですか。

○井上専門委員

私の考え方は、有意差がある変化を基本にしたいと思っていて、先ほど腫瘍に関して議論がありましたけれども、雄は1,500 ppmで腫瘍が増えたとするということもあって、判断条件として、そのドーズで好酸性変異肝細胞巢が増えたというお話もしたと思いますので、雄については1年目も2年目も1,500 ppmで好酸性変異肝細胞巢の有意な増加でよろしいのではないかと考えておりますが、いかがでしょうか。

○西川座長

あくまでも統計学的な有意差を重視して、この原案にあるような有意差はないけれども、影響と考えたというところはやはりまずいということになりますね。なかなか理屈では決められないところがあると思うのですが、三森先生、お願いします。

○三森委員

これは前腫瘍性病変で自然発生的にも発生してくるということもありますので、52週でコントロールがゼロであれば、長野先生がおっしゃるような形でとったらよいと思います。毒63ページの表14を見ると、変異肝細胞巢が4例出ているわけですので、これと比較をして明らかに有意差がついたところからとるというように、井上先生がおっしゃったところで落ち着けるのではと私は思います。

○西川座長

ありがとうございます。

長野先生、よろしいですか。

○長野副座長

承知しました。

○西川座長

そうしますと、表54-1、54-2ともそうですが、好酸性変異肝細胞巢につきましては、1段上の1,500 ppmに移すということにしたいと思います。ありがとうございました。

あとはこの併合試験について、山手先生から52ページにコメントが出ておりまして、「肝細胞腺腫にヒトとの関連性は低い」という言い回しに少し違和感があるというところで、「肝細胞腺腫の発生機序はヒトには外挿できないと考える」というほうがよいのではないかという御意見が出ておりまして、これはどの部分に関連するのでしょうか。

○木村専門職

抄録の前についている別添資料のオレンジのタブだと思われます。

○西川座長

そうしますと、これは抄録の問題であって。

○木村専門職

評価書に対してではなく、申請者の考察に対する単なるコメントということです。

○西川座長

では、これは評価書の修正とは関係ないので、御意見を承りましたということで終わりたいと思います。

○横山課長補佐

先生、今の併合試験で申しわけございません。フォローできていない部分が1つございまして、54-2の250 ppmの雄の甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大は削除いただいたのですけれども、54-1の250 ppmの扱いをどのようにしたらよろしいか、伺ってもよろしいでしょうか。

○西川座長

54-2は甲状腺の変化を削除ということで、54-1についてはどうかという事務局からの確認のコメントですが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

データは抄録の毒-66ページの表15-2の一番下のところに、ろ胞細胞肥大、び慢性とありまして、雄のほうはコントロールのほうから、1、1、2、6例というデータです。そうしますと、今、事務局から御指摘がありましたように、250 ppmはともにつけられないなど。有意差がないけれども、つけたとしても1,500 ppmだけということで、雌のほうも1、0、1、4なので、つけても雌雄とも1,500 ppmだけというほうがまずいいのではないかと思います。

○西川座長

そういう御意見で表54-1については甲状腺のび慢性ろ胞細胞肥大は1,500 ppmの雄については移動して、そうすると雌については。

○長野副座長

雌は現状が1,500 ppmだけをとっております。

○西川座長

それでよかったですか。さっきの打ち合わせでは削除というような話があったような気がしますが、違いましたか。

長野先生の御説明で納得しましたので、雌についてもろ胞細胞肥大は残すということになるかと思います。ありがとうございます。

あとはマウスの試験ですね。52ページからですが、表57について、井上先生から53ページに御指摘がありまして、雄の所見のうち、鎮静と衰弱は有意な変化なので、それは別に書くべきだということで、これは確かにそのとおりだと思いますので、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

死亡動物数についても増加したということを追記したいと思います。

雌について、体重増加抑制が1～78週を通じて認められたということであるので、これ

は長野先生も同様のコメントを出していますが、雌の体重増加抑制については雄と同様に、投与1週以降という修正をしたいと思います。ありがとうございました。

53ページの2行目からのボックスに関して、腎重量に関することについては3名の委員の方から事務局案でよいという御意見が出ておりますので、特に議論をする必要はないかと思えます。

それでは、続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○木村専門職

生殖発生毒性試験ですけれども、代田先生からのコメントを配布している机上配布資料2のほうを使って説明をさせていただければと思います。机上配布資料2をお願いいたします。

1 ページ目から12. 生殖発生毒性試験、まず、(1) 2世代繁殖試験(ラット)となります。各試験で認められた毒性所見は表59に示されているとおりととなっております。

2 ページの3行目からのボックスで、中塚先生から妊娠期間の中央値の増加ということについて、中央値という言葉は不要ということと、増加ではなく延長のほうがよいということで、こちらは事務局で修正させていただきました。

用語の問題で②として、ろ胞細胞はろ胞上皮細胞、コロイドはろ胞コロイドのほうが正しい用語かと思いますが、病理の先生方の判断にお任せしますというコメントをいただいております。

最初に【代田専門委員より】のコメントをお願いしたいのですが、その他のところで、尿による被毛の汚れ、先ほども議論があったと思うのですが、90日の試験でオレンジ色という記載があるということで、代謝産物が着色した尿が付着して汚れととられているなら、毒性変化とする必要はないということでコメントをいただいております。表中も修正いただいております。

妊娠期間の中央値の増加について、妊娠23あるいは24日に分娩した動物が全体の半数を占めていたものの、対照群でも妊娠26日に分娩した動物がいるということで、平均値では有意差が認められず、中央値に有意差が認められたものと考えられるということですが、着床が正常でも妊娠23日に分娩する動物はいるということで、妊娠24日以降に分娩した動物の頻度から判断したほうがよいとは思いますが、抄録や報告書のほうにデータがなくて判断できなかったということで、中央値で評価をした事例があるのでしたら、繁殖能への影響との判断で結構だということでコメントをいただいております。

生児出生率と4日生存率については対照群との間に有意差はないが、背景値と比較して影響としているということで、値そのものは特に問題となるような低値ではなく、背景値を下回っている用量があるということで、毒性と判断しなくてもよいということでコメントをいただいております、表中も修正いただいております。

現時点の結論としましては、本試験において、親動物ではF₁世代500 ppm以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞肥大等、児動物につきましてはF₂世代2,500 ppm投与群の雌雄の生

児出生率及び4日生存率低下、こちらを代田先生のコメントではとらないということになっています。繁殖能に対する影響につきましても、雄ではいずれの投与群においても影響は認められず、2,500 ppm投与群のF₁雌で妊娠期間延長が認められたとしておりますが、こちらの扱いについても御検討いただければと思います。

机上配布資料2の3ページの2行目から(2)発生毒性試験(ラット)となります。こちらは原案としては100 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で小葉中心性肝細胞肥大、胎児では検体投与の影響なしということで、催奇形性なしと記載させていただいております。

18行目から【事務局より】ボックスで、600 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～8日に摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められており、有意差のない軽度の増加抑制のため、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということに対し、中塚先生からは、有意差がなくても検体投与の影響と判断するのであれば、エンドポイントにすべきだと。ただ、ARfDについては専門家ではないので、ほかの先生方の最終判断にお任せしますというコメントをいただいております。代田先生からは同意しますというコメントをいただいております。

②として、600 mg/kg体重/日投与群の胎児において、変異所見というものが認められ、腹毎の発生率には有意差が認められなかったため、毒性所見としなかったということに対しては、中塚先生、代田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。

3ページの20行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)となります。原案としましては、いずれの投与群においても検体投与の影響なし、催奇形性なしとしているのですが、4ページの8行目からの【事務局より】ボックスで、本試験は骨格検査において、腰の部分の半椎等の奇形や第13胸肋骨等の異常というものがみられており、抄録では偶発的という記載になっており、事務局の作成のたたき台においても投与の影響とはしておりません。

このことに対し、中塚先生から、腰椎の半椎については高用量群のそれぞれ別腹から胎児2例に観察されており、偶発的なものとする根拠について、より詳細な説明を申請者に求めてくださいというコメントをいただきました。高用量群において対照群の胎児では観察されていない胸椎奇形も見られていますし、高用量群において中軸骨格奇形を有する胎児は3例いると。ほかの異常について、異常の部分については偶発的なものとする意見には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。

代田先生からも、低用量及び中用量群では胸椎の半椎が1例ずつ認められているということで、胸椎の半椎の背景値と中軸骨格全体の半椎の背景値を聞いてください。また、骨格奇形全体の集計もつけていただくとありがたいということでコメントをいただきました。こちらについては机上配布資料1で配布させていただいております。こちらは申請者から来た回答となります。

申請者の結論としましては、本試験で見られた胸の半椎、腰の半椎、胸と腰の半椎の合計というもので、胸の半椎の背景データは、試験実施施設では最高1.1%、本試験が0.5%ということで収まっている、腰の部分の半椎については、試験実施施設の背景データは0.5%、

本試験は1.1%ということで、こちらは超えている、胸+腰の半椎の背景データについては、試験実施施設は1.5%、本試験では0.6%ということで、腰の部分だけ試験実施施設の背景データは超えているということです。

文献による半椎の背景データを集めたものが表2にあるように考察がされておりまして、胸部分、腰部分を含めて、文献による背景データの中では、特に先ほど背景データに収まらなかった胸の部分ですけれども、文献で精査された試験実施では最高2%ということで、本試験成績の1.1%もこちらに収まっているということで、申請者の見解としては偶発的に認められたものであり、投与に関連していないものと考えということで考察がなされておりまして。

こちらは代田先生からは、この資料を見た上でのコメントとして、偶発的変化との判断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。

生殖発生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、53ページからのラットの繁殖試験についてです。54ページの9行目に「妊娠期間（中央値）の増加」という記載について、中塚先生からは、「妊娠期間の延長」という言い方のほうがわかりやすいのではないかという御意見が出ております。代田先生からも御意見が出ておりますが、中央値という言い方はあまり一般的ではないので、総合的に中塚先生の御意見を採用したいと思います。中塚先生、御意見をお願いします。

○中塚専門委員

妊娠期間はどのような求め方をしてもいいのですけれども、特に中央値と書く必要はないし、反対に意味がわかりにくいと思います。普通は平均値です。

○西川座長

それでは、中塚先生の御意見を採用したいと思います。

54ページの18行目からのボックスの②について、これは用語の問題ですけれども、机上配布資料2の2ページに、中塚先生から甲状腺の所見についての用語の確認があります。ろ胞細胞はろ胞上皮細胞、コロイドはろ胞コロイドというほうがより適切ではないかという御意見で、私もそう思いますが、慣例的にろ胞上皮細胞、ろ胞細胞というような言い方をしてきた経緯があります。

○中塚専門委員

結構です。ただ、46ページの一般毒性でろ胞上皮細胞と書いているので、先ほど90日を28日に修正した点で、そちらも外しておいてください。

○西川座長

用語の使い方は結構まちまちでして、違う表記をしていることが結構あります。本来その評価書の中だけは統一すべきかと思いますが、そのあたりについて御意見をいただきたいと思っております。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

やはり一つの評価書の中では、統一したほうがいいと思います。ろ胞細胞もろ胞上皮細胞も両方使って、私もどちらかなと迷っておりまして、三森先生、これは新しい教科書はどうなっていましたでしょうか。

○三森委員

見ていないのでわかりませんが、普通はろ胞上皮です。今まで慣例的にろ胞細胞という形で皆さんが使っていらっしゃるので、簡単なほうでよいと思います。それほど大きな問題ではないと思います。

○西川座長

本質的な問題ではないと思うのですが、読みやすさからいったら、一つの評価書の中では同じ使い方をしたほうがいいと思いますので、ろ胞細胞でよろしいですか。そのような記載にしたいと思います。

コロイドについても甲状腺コロイドで十分にわかることですので、長野先生、それでよろしいですね。

○長野副座長

承知しました。

○西川座長

では、この評価書については、そのように統一したいと思います。

机上配布資料2の2ページ目に代田先生から、先ほど一般毒性でも問題になった、尿による被毛の汚れですが、これを毒性とする必要がないので削除したらどうかという御意見が出ておりますが、先ほど毒性に入れましたね。ですから、できれば入れる方向になるかと思うのですが、その点について、井上先生、御意見をお願いします。

○井上専門委員

私も代田先生と同じで、先ほど申し上げたように、毒性ではないから載せなくていいと思っているのですが、ルールということですので、載せると。

○西川座長

山添先生、どうぞ。

○山添委員

抄録の代謝-9に構造式が出ているので、構造式を見ていただいたほうがいいのかと思うのですが、ずっと構造式が表になっているところです。代謝-9の右側のページで、そのところにM12、M13という化合物があります。この両方のどちらかはわからないのですが、いわゆるアニリンの構造にパラアミノフェノールが代謝物で、これがラットの高い用量のあたりでは10%程度出て、尿中と糞中に出ています。

これはいわゆるアニリンブラックというものの酸化されるとできるものなので、恐らくこの物質由来のものがダイマーみたいな形になって着色をしている。だから、排泄される

までは多分このものの形で排泄をされて、出たところで酸化をされて、色がついている可能性のほうが多くて、アニリンブラックというのは色素なのでとれないので、それで着色で残っている可能性が一番大き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。

そうすると、代謝物による影響の可能性が高いのですが、それを毒性とするかどうかについては、先ほど井上先生からは、一般毒性でも毒性としたから、そうであれば、この場合も毒性とすべきだという御意見ですが、一般毒性のところも毒性としないという考え方が逆にあるかと思うのですが、どうでしょうか。どちらでもよろしいかと思うのですが、この剤だけではなくて、他の剤については、この所見は毒性と通常とっていましたね。

○横山課長補佐

被験物質の影響が明らかと御判断いただいた場合は、とっていない場合があったかと思えます。

○西川座長

そうですか。であれば、この場合はとらなくてもいいような気がします。そうしますと、一般毒性についてもとらないということになりますけれども、よろしいですか。では、そのようにしたいと思えます。

机上配布資料2の3ページで、ラットの発生毒性試験。まず、18行目から【事務局より】のところで、600 ppm群の母動物における妊娠6～8日に観察された摂餌量減少を伴う体重増加抑制について、これを急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかについて、中塚先生からはエンドポイントの可能性があるという御意見が出ております。それに対して、代田先生からは事務局案、すなわちエンドポイントとはしないという意見に同意するということです。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

私は自分で書いておいて、今、見直すと、これは600 mg/kg体重はカットオフ値以上です。500 mg/kg体重です。ですから、代田先生は恐らくそれを見て、無視されているのではないですか。

○横山課長補佐

カットオフ値は無毒性量が500 mg/kg体重以上だとカットオフ値になるのですけれども、これですと600 mg/kg体重が影響で100 mg/kg体重で無毒性量なので、カットオフではないです。

○中塚専門委員

この肝重量の変化があるから、無毒性量ではないということですか。

○横山課長補佐

今、急性参照用量のカットオフ値の御意見かと思うのですけれども、急性参照用量のエ

ンドポイントになり得るものとしては、肝重量とかは1回の投与では減ったり増えたりしないのかなと思われるので、今、ポイントとなるのは体重増加抑制と、入れるとしても摂餌量の変化くらいかなというところで、まず御議論をいただいでいて、急性参照用量のカットオフ値ですけれども、無毒性量が500 mg/kg体重以上ですと設定の必要はないということで、今は600 mg/kg体重で影響があるかないかという御議論なので、カットオフ値の話とは関係なくなります。

○中塚専門委員

それを毒性ととるのでしたらね。毒性ととらないのであったら結構ですけれども、これを急性参照用量にしてもいいのですが、そうしたら上の書き方が変わりますね。

○西川座長

ですから、そもそもこの体重増加抑制、妊娠6～8日の所見を毒性とするかどうかについて、まず御意見をいただかないといけません。【事務局より】のコメントは、毒性ととらないというようなニュアンスなのではないでしょうか。したがって、ARfDのエンドポイントとならないと読むべきですか。

○横山課長補佐

元々事務局が提案したのは、体重増加抑制は僅かですけれども、6～8日の間では抄録でも影響ととっておりましたので、体重増加抑制は一応影響とした上で、増加抑制のレベルですし、3日間の間で起きているものでもあるし、僅かな変化なので、急性参照用量のエンドポイントとするほどではないのではないかと思います、というのが案です。

ただ、先生方が疑問をお持ちのとおり、体重のデータが毒-116ページにございますので、少しこちらをご覧ください、本剤の影響とすべきかどうかを御議論いただければと思います。すみません。

○西川座長

それでは、そもそもこの体重増加抑制が毒性に当たるかどうかについて、御意見をいただきたいと思います。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

これは抄録にも書いてあるのですけれども、57%の減少でしたか。ちょっと忘れちゃったけれども、4.3に対して1.4で、半分以下です。とすれば、私は申請者とか試験責任者、SDの方の判断をサポートしたいと思います。毒性です。

○西川座長

抄録の何ページでしたか。

○中塚専門委員

毒-116ページです。

○西川座長

データを見た上で、やはり毒性としたほうがよいという御意見だと思いますので、この

体重増加抑制については記載をそのままにするとして、次に、この所見を急性参照用量のエンドポイントにするかどうかについて。これについて代田先生はエンドポイントにしないほうがよいという御意見ですが、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

先ほど6～8日ということでも3日間とおっしゃいましたけれども、投与した次の日のその次の日、翌々日です。普通は初回投与でがくんと落ちて、その後キャッチアップをしてというのはわかるのですけれども、初日に投与して2日目は全然落ちていなくて、3日目に落ちているというのは普通は考えられないので、これはあくまで可能性ですけれども、データはないですが、初回投与で起こる体重増加抑制ととったほうが素直だと思います。

○西川座長

という御意見なのですが、どうぞ。

○井上専門委員

摂餌量を見てみると、妊娠6～8日目の600 mg/kg体重群で有意な摂餌量の減少が見られています。これを忌避なのか、あるいは投与物質の影響で食べていないのかというところを判断しなければいけないのだと思います。

○横山課長補佐

強制経口投与なので、忌避ではないかなと。

○西川座長

どうぞ。

○長野副座長

確かに増加量は減っているのですね。しかし、これには統計学的有意差はないですね。すると、これを採用した場合には、例えば毒性としたけれども、急性参照用量としては採用しなかったというのは論理的に合わないと思います。やはりそのところは論理を合わせないといけないので、統計的に有意差もないのに採用して、かつ、それを急性参照用量にしたとしたら、よくわからないデータをもとに急性参照用量を決めたということになってしまうと思います。したがって、私は、ここはとらないほうが正しいと思います。つまり毒性ともしないし、急性参照用量のデータともしないということです。

○中塚専門委員

摂餌量の統計学的有意差は。

○長野副座長

やはり、ある程度はストレスがあったのだと思います。しかし、そのストレスがあって、それを毒性とできるかというのは、それはきついと私は思います。やはり味とかいろいろなものがあったと思います。

○中塚専門委員

私もこだわりませんので、結構です。ただ、摂餌量の抑制は毒性ととられるわけですか。それとも、摂餌量の抑制も毒性ととられないということですか。

○西川座長

長野先生、どうですか。

○長野副座長

私はそれがヒトに外挿できるかどうかということ考えたときに、それは実際的に摂取した場合に起こり得ないと思います。味とかいうものはですね。もしも起こったとしたら、それは味がおかしいので食べないという現象なので、例えば100倍の安全率をかけたとか、そういう世界とは全く違うと私は思います。したがって、味というような忌避は毒性ととらないというのが私の持論です。

○西川座長

そうすると、摂餌量の減少も毒性ととらないということですか。

○長野副座長

そうです。

○西川座長

どうぞ。

○中塚専門委員

結論はそうなくても私はいいのですけれども、そうすると、ラットの発生毒性もウサギの発生毒性も母動物毒性量を投与していないということになりますね。そうすると、これで催奇形性について十分評価するデータと言えるのかということ、その疑問がついてきてしまいます。ウサギだけなら、まだいいのですけれども、両方の動物種ともガイドラインで言われている十分な毒性量を投与していないということになると。

○堀部課長補佐

ラットは肝臓と言いたかったのと、ラット、ウサギとも一応予備試験がやられていて、予備試験の用量に沿って、特にウサギは75 mg/kg体重/日で体重とか糞便減少とかがあったので、そこを最高用量で振っているの、それ自体はガイドライン上は予備試験をやった結果を踏まえて用量を振ってある。結果的に何も出なかつただけというふうにはとれるので、ガイドライン上の逸脱ではないとは思いますがけれども。

○中塚専門委員

逸脱ではないですよ。考え方も私はいくつかのやり方はわかるのですけれども、結果として毒性が出ていない用量での評価と。本実験はですね。予備実験はいいのです。ラットもそういう結果になると果たして十分に評価したかということ、していない。したがって、催奇形性についてはわからないという結論になってしまう結論もあります。

それとも予備実験で言えば、ラットでは800 mg/kg体重/日では同じように体重が減っています。もし予備実験のデータを採用するとすると、明らかな毒性量である800 mg/kg体重/日では統計学的有意差がわかりませんが、体重増加抑制が同じように見られているわけです。そうすると、こちらが600 mg/kg体重/日をとらないというのは、何か都合のいいデータだけをとっているような気がするの、統一されたとり方をされたほうがいい

のではないかと思います。

○堀部課長補佐

過去にあったのでは、予備試験が成立している場合で、本試験で何も出なかったもので、しようがないねということで評価をしていただいたのは相当数あるかとは思いますが、ラットの予備試験で体重がどうなっていたか、抄録の用量設定試験に軽度という修飾語がついているので、データがあるかどうかは確認をしますけれども、800 mg/kg体重/日でも軽度だったのは間違いがないと思うので、そこは少しだけ強調させてください。御判断は先生方をお願いしたいと思っております。

○中塚専門委員

ただ、それに統計学的有意差があるかどうか。

○堀部課長補佐

それは報告書を見て、nが少ないと先生がおっしゃったとおりで、有意差がつかない可能性は高いとは思いますが、統計処理ができていない可能性があるのも、あるいはやっていないかもしれないので、そこは報告書を確認させてください。

○西川座長

それでは、とりあえず確認をしていただいて、その結果を踏まえて議論をしたいと思えます。

○堀部課長補佐

ラットの予備試験の結果ですけれども、6～8日で対照群7.1 gに対して800 mg投与群で4.4 gの体重増加量で、統計学的有意差はないと記載をされています。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、机上配布資料2の6～7行目にかけてですが、この部分は600 mg/kg体重/日の投与群で、先ほどの肛門生殖器部の汚れは削除、体重増加抑制及び摂餌量減少も削除ということでよろしいでしょうか。

そうすると、残るのが肝重量の増加と、100 mg/kg体重/日以上で認められた小葉中心性肝細胞肥大ということになります。よろしいでしょうか。

それでは、次に、3ページのウサギの発生毒性試験についてです。4ページにありますように、一番高い用量の75 mg/kg体重/日の群で認められた腰部の半椎と第13胸肋骨及び第2仙椎部下肢体付着の発生について、御意見を聞いています。

すみません、1個飛ばしました。3ページの18行目の【事務局より】の②について、変異の所見があったけれども、これを毒性所見としなかったことについて、中塚先生及び代田先生からはそれでよいという御意見が出ております。

それから、今の点ですが、腰部の半椎等については偶発的かどうかはデータを見ないと判断できないということで、それを受けて机上配布資料の回答が申請者より出ております。先に行きますと、代田先生は追加資料を確認した結果、偶発的変化という判断でよいとい

う御意見です。

中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

私も最終判断はこれでいいと思います。私がコメントを出したのは、抄録もそうなのですが、腰椎の変異が背景データを下回っている。過去に1例しかないわけですからね。これが2腹から2例出ているわけですから、背景データを逸脱しているが、ほかの異常がなかったので、投与の関係はないと。そのやり方をやめて、腰椎の半椎だけではなくて、胸椎も含めて、対照群の尾椎は別にして、あれはよくある変化なので、要する中軸骨格の3例が過去3例出ているということで、私も認めていいと思います。

ただし、このデータは今日初めて見たのですけれども、対照群で胸椎に2例出ているのですが、この実験はハイドーズも1例だけれども、1腹です。要するに過去十何年間かやって、1実験の1腹の胎児しか出ていない以上、投与と関係はすると。それよりは頻度が低いということですね。腰椎を含めると、トータル的にも今回のほうが頻度は高いです。とすると厳しいけれども、この説明なら納得するということ。

ただ、申請者にお伝え願いたいのは、今日いただいた資料の腰椎と胸椎を先ほどの説明では正しい数字を言われていましたが、ちょっと間違っていますよね。腰椎と胸椎の頻度が逆転しています。やはり文献的にフランスでやられた実験に対して、日本の国内企業のバックグラウンドを使うということはルール違反です。まして相手が企業であり生殖発生試験をしない企業であれば、しょうがないと思うのですけれども、これは委託試験所でしよう。だから、自分のところのデータだけで、どんと勝負すべきです。それで3例が出ているのですから。

申請者にお伝え願いたいのは、江馬先生のバックグラウンド。こういうのを背景データに使うというのは今後やめていただきたいというのだけ、お伝えください。

○横山課長補佐

基本は同じラボの同じ時期を含めて何年間かのものを使うというのは申請者も承知していると思うのですけれども、やむにやまれず、いろいろなデータを。

○中塚専門委員

3例が出ているというのが出てきましたからね。私も3例で勝負をしてくれたらいいです。

○横山課長補佐

伝えます。

○西川座長

どこまで伝えていただけるかはともかく、内容については伝えていただきたいと思います。

○横山課長補佐

2世代繁殖で1点だけ御確認をお願いします。机上配布資料の2ページ目になりますが、

F₂世代の児動物の生児生存率を代田先生は削除という御意見ですけれども、削除でよろしいかどうか御確認をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。生児出生率と4日生存率の低下を削除という代田先生の御意見ですが、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

これは有意差がないですね。今までの議論から行くと削除と判断されるということですよ。代田先生はこの数字は大したことないと。確かに大したことはないです。ただ、1割くらいです。例えば子供が10匹いたら、1匹死にますということです。数的にはすごい変化ではないのですけれども、案外数字がまとまっていて、特にF₁の子供、F₁では出ずにF₂で出ています。

代田先生がよく言われるのは、F₁でなくてF₂で出てくるのは考えたほうがいいですよということです。有意差はないけれども、この数字を見て一番下がっていますね。代田先生の言われる、ほかの群でも下がっているというのが、私はどの数字かがわからない。対照群より下がっているのは、ほかの群にはなかったですか。その意味がどの数字を言われているのかがわからないです。他に背景値を下回っている用量があるというのは、どの用量のことを言われているのか、私にはわかりません。

○堀部課長補佐

恐らくですけれども、推測にすぎないので恐縮ですが、データは毒-111ページに数字が入っていて、生児出生率の背景データが96.7~100というのが出ているので、それだと例えば、F₁の95.6、100 ppmですね。これが96.7を下回っているというのと、F₂もコントロールが96.5でやや低いかなという感じです。4日生存率に関しては確かに91.2以外に背景データである95.4~99.7を下回るものは見当たらないですけれども、生児出生率はその点かなと思われまます。すみません、推測です。

○中塚専門委員

ただ、私がこれを変化ととると言ったら、また一対一の勝負になるので結論がつかないので、代田先生に従います。とすると、繁殖試験も催奇形性試験もラット、ウサギとも全て変化なしということになります。

○堀部課長補佐

繁殖は親動物に一応変化がありませんか。

○中塚専門委員

妊娠動物でしょう。

○堀部課長補佐

繁殖なので雄も雌も投与させてからmatingをする試験では、親動物に影響が出ているので、これは一応投与による変化は、親が育ったF₁世代、1産目の子供が育った親にも影響が出ているので、この試験自体は問題ないと判断して。

今までも児動物に何も出ないのは結構ありますので、こちらはウサギよりは軽傷かなと思います。

○中塚専門委員

有意差がないということで同意します。そうすると妊娠期間はどうか。代田先生も中央値での有意差で、平均値には有意差がないと。対照群の26日というのは異常ですが、それ以外は異常ではないのではないかと。個別データがついていなかったですけれども。そうすると、妊娠期間は投与による影響なのですかというのが反対に出ないのかなと。

○堀部課長補佐

私が先生に申し上げるのも恐縮なのですが、先生方の御判断にお任せいたします。先生方の御判断でそこをどうするかというのは、確かに代田先生はとらないという感じのコメントですね。先生も違和感が。

○中塚専門委員

これは申請者に聞いていただけませんか。個別で何日目に生んでいるのか。あるいは観察方法も含めてです。いつ分娩したのかというデータがあるはずですよ。

○西川座長

できれば、再度、申請者に聞くということは控えたいと思います。ここで結論が出れば一番いいかと思います。

○堀部課長補佐

報告書レベルまでは調べてもらったのですが、そこには個別のデータはついていないので、本当に生データに当たってもらう必要があって、座長がおっしゃるように相当時間がかかる可能性もありますし、そもそもない可能性もあるので。

○中塚専門委員

これは2012年の試験ですよ。

○堀部課長補佐

生データであるかないかを調べるだけでも大騒ぎになる可能性があるんで、もし決めていただけるのだったら、ここで決めていただきたいというのが事務局の本音ですよ。

○中塚専門委員

それなら、このとおりで、妊娠期間の延長はとって、F₂の出生率とか死亡率はとらない。

○西川座長

よろしいでしょうか。それでは、そのように取り扱いたいと思います。

○中塚専門委員

しつこいようですが、ラットの発生毒性は予備実験も毒性が出ていないという評価ですよ。本実験も出ていない。そうすると評価できているのですかと。

○堀部課長補佐

予備実験でも母動物には影響が出ていますね。

○中塚専門委員

とっているのですけれども、有意差がないです。

○堀部課長補佐

これも肝重量がありますので、ルール上の話で恐縮ですけれども、用量の設定に関しては、ガイドラインの正確な表現を御紹介したほうが良いと思うのですが、ガイドライン上は最高用量の設定に関しては母動物又は胎児に何らかの毒性影響が認められる用量とあるので、別に繁殖能に対する影響が見えていなくて、肝重量に影響が出ていても、それでガイドライン上は試験が成立しているということだけ申し上げます。どう御判断いただくかは別ですけれども、規定には合った試験がなされています。予備試験で見られていて、それで設定された試験ですので、これまでも農薬専門調査会では、試験の質を御判断いただいていたかと認識しております。

○中塚専門委員

ただ、肝重量の増加は、生殖発生毒性では普通はエンドポイントにはしないです。

○堀部課長補佐

ですが、ここでは何らかの毒性影響と書いてあって、生殖の毒性影響とは書いていないので、ここはガイドラインの議論としては成立しているということかと思えます。

○中塚専門委員

了解しました。

○西川座長

一応ガイドラインに準拠した試験であるということで御了解いただきたいと思えます。

それでは、生殖発生はこれで終わりです、続きまして、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

それでは、評価書に戻っていただきまして、56ページの12行目から13. 遺伝毒性試験となります。こちらは本文中、森田先生のほうから、UDS試験については*in vivo*又は*in vivo/in vitro*に修正してくださいということでコメントをいただいております。事務局案の*in vitro/in vivo*は間違いですということで、表の中にもコメントをいただいております。

結果としましては表60にあるとおり、全て陰性という結果となっております。表中、森田先生からいくつか記載整備をいただいております。

代謝物の遺伝毒性試験の結果が58ページの表61に示されておまして、全て陰性という結果となっております。

57ページの下の11行目のボックスですが、森田先生、佐々木先生から、M10を試験した理由についてコメントがありました。こちらは申請者に問い合わせ、回答が58ページ上のボックスにあります。今回、M10というものは好氣的湛水土壤中運命試験において10%を超えて検出されたということで、通常10%を超える量を検出されたものについては、土壌残留試験の分析対象とすることが求められておりますが、毒性が弱い場合には、その対象から除外できるという規定があるということで、毒性の情報を得るために急性毒性試

験と変異原性試験を実施したということでコメントをいただいております。恐らくM8も同様の理由で実施したものと思われます。

土壌残留試験では、M10を超えて検出されたM14を分析対象としていますが、M14の最大残留量が低かったということで、M10もそれほど多くないのではないかというような推察をしております。

遺伝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、56ページからです。*in vitro*、*in vivo*に関する修正案が森田先生から出ております。何か補足はございますか。

○森田専門委員

この試験は*in vivo*で投与した後に、その投与された動物からの肝臓を持ってきて、*in vitro*でUDSの誘発があるかないかを見るという、*in vivo*から*in vitro*に持ってくる試験ということで、昔は*in vitro/in vivo*というふうにスラッシュをつけていたのですが、OECDガイドライン等々によりますと、最近は単純に*in vivo*試験と言っているというのが現状のところでは。

従来から評価書のほうでは*in vivo/in vitro*、あるいは*in vitro/in vivo*かもしれませんが、併記するのであれば、*in vivo/in vitro*と書いてくださればと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。そうすると、これまでの評価書の記載ぶりでは、*in vivo/in vitro*ということだったと思いますけれども、事務局、よろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

もう一つが、57ページの一番下の11行目にありますように、森田先生、佐々木先生から、なぜM10のAmes試験をやったのかということについて、申請者から回答が出ておりまして、事務局から説明をいただいたとおりですが、森田先生、佐々木先生、いかがですか。

○森田専門委員

了解は了解ですけれども、M8はたしか作物中か動物の代謝にあったのではないのでしょうか。M10だけが名がなくて、土壌中に入ったから、土壌中だけで見つかったものを何で試験するのかなという単純な疑問が湧いただけです。

○西川座長

佐々木先生、いかがですか。

○佐々木専門委員

私も全く同じ疑問でした。何か裏の情報でもあったのかなと思ったのですが、特にそういうのはないのですね。

○西川座長

それはないと理解しています。

○佐々木専門委員

わかりました。では、了解いたします。ほかのところも全て森田先生に同意いたします。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいですか。

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。

○木村専門職

それでは、59ページ、Ⅲ. 食品健康影響評価となります。

4行目から、ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですが、吸収率は少なくとも低用量で76.9%、高用量で79.4%。すみません、こちらは事務局のほうで読み間違えておりましたので、ラットの2本目の試験を高用量ということで誤解しておりましたので、ラット①、②の試験を見て修正させていただきました。御確認をお願いいたします。

C_{max}及びAUCは、雌に比べて雄で高かった。投与放射能の大部分は尿中に排泄され、主要代謝物としてM5、M6及びM8が認められたとしております。

8行目から、泌乳ヤギ及び産卵鶏を用いた畜産動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは乳汁及び可食部に代謝物M1、M3、M6、M7、M8及びM11が10%TRRを超えて認められた。産卵鶏では可食部にM1、M6、M7及びM8が、卵でM1及びM6が10%TRRを超えて認められた。

13行目から、水稻を用いた植物体内運命試験の結果、茎葉、わら及び粃米に比べ、玄米への残留放射能は僅かであった。茎葉及びわらではM1及びM2が主要代謝物として認められ、玄米中ではM1及びM20が認められたとしております。

17行目から、国内における水稻の作物残留試験の結果、トリアファモンは玄米、稲わら及び粃米のいずれにおいても定量限界未滿。代謝物M1の最大残留値は粃米の0.02 mg/kgであり、ほかは全て定量限界未滿であった。

海外におけるトリアファモン並びに代謝物M1、M2及びM20を分析対象化合物とした水稻の作物残留試験の結果、全て定量限界未滿だったという結果となっております。

24行目から、各種毒性試験結果からトリアファモン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大、コロイド変化等：ラット）に認められております。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腺腫の発生頻度は増加したが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。ラットを用いた2世代繁殖試験において、妊娠期間の延長が認められた。こちらは中塚先生のコメントに従い、修正しております。

32行目から、暴露評価対象物質ですが、10%TRRを超える代謝物として、M1、M2及びM20が認められましたが、M1はラットにおいても検出される代謝物であること。M2及びM20は作物残留試験において定量限界未滿であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をトリアファモン（親化合物のみ）と設定しました。

各試験における無毒性量等は表62に示されており、本文中にコメントをいくつかいただいておりますが、こちらは本文の修正に合わせて適切に修正させていただきます。

37行目から、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験において雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より低用量かつ長期で実施された、イヌを用いた1年間慢性毒性試験において無毒性量が得られております。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.96 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0.019 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定しました。

また、トリアファモンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量は設定する必要がないと判断しました。

8行目からボックスで、山手先生から、肝細胞腺腫の記載はこれでよい。與語先生から、暴露評価対象物質では事務局案でよいというコメントをいただいております。中塚先生のコメントにつきましては、先ほど検討したとおりとなります。

食品健康影響評価は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

その前に、與語先生にいくつか念のため確認することがありましたので、よろしく願いします。

まず、33ページの好氣的土壤中運命試験②ですが、16行目にほかに、M4及びM15が認められたという一文の追記の御提案があったのですが、事務局では、どうもこの文章が確認できなかったということですのですけれども、抄録でどこかに書いていましたか。

○與語専門委員

確認させてもらってよろしいでしょうか。

○西川座長

それでは、お願いいたします。もし勘違いでしたら、このまま削除ということになります。

もう一点が、35ページ、これは非常に細かいことですが、例えば7行目に火山灰土、沖積土ですか。この「土」を削除という御意見ですが、以前にこの点について議論をしたことがあって、この「土」を残すということで一応決まっているようです。したがって、以前に決めた約束どおりにこのまま残したいと思っておりますので、よろしいですか。

○與語専門委員

それは結構です。

○横山課長補佐

先生、すみません。もう一点、與語先生に確認いただいてもよろしいですか。33ページの18～22行のまとめですけれども、本多先生から(3)の試験と(4)の試験は標識体が違うだけなので、まとめてしまっただけという御意見ですけれども、これはまとめて

しまつてよいものか、別々に残したほうがよいのか、御意見をいただければと思います。

○與語専門委員

これに関しましては、本多先生の御意見でいいかと思います。特にこの標識体の違いで何か大きく代謝が違ふとか見えてくるわけではないので、本多先生の言うとおりでよいと思います。

○西川座長

それでは、本多先生の御意見を採用して、①と②の試験をまとめた考察としたいと思います。そうしますと、さらに修正が必要になる可能性があるということで、33ページの20行目と21行目の網かけの部分ですが、これはどのようにしたらよろしいでしょうか。

○與語専門委員

まず、私が「ほかに」というのに関しては、見ると特にそちらのほうにはないのです。前のところにあつて、それを私は一緒になつて考えていたみたいなので、「ほかに」の部分は削除で結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

○與語専門委員

この部分に関して、一緒にするのであれば、M4とM15の網かけのところが入ってくると思います。

○西川座長

本多先生の御提案のとおりということですね。ありがとうございます。

42ページの3行目からのボックスで、実は41ページの表38に関することですが、非放射性物質で実施しているので、%TARは不適切。本多先生からは「残存量%」、與語先生からは「処理量に対する割合 (%)」ということで、先ほど本多先生からは「処理量に対する%」というようなことでもよいのかなという御意見があつたのですが、與語先生はいかがでしょう。

○與語専門委員

私の書いた表現は抄録にあつた表現をそのまま持ってきたものですので、本多先生の御提案でも結構かと思います。先生は「処理量に対する%」。

○横山課長補佐

事務局が今ごろすみません。與語先生の御提案いただいた「処理量に対する割合 (%)」が通常の記載ぶりになります。というのは、まず何かというのを書いて、括弧の中はその単位が%ですということで、割合と%が両方ないと説明がしにくいので、せつかく本多先生に御提案いただいたのですが、できれば併記のような「割合 (%)」にさせていただけないかと思ひまして、御検討をお願いします。

○西川座長

それでは、與語先生の御提案のとおりにしたいと思います。

それに関連するのですが、42ページの17行目で、「処理量に対して107%」という言い方がよいのではないかと御意見ですが、本多先生はそれでよろしかったでしょうか。

○本多専門委員

それで結構です。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

以上、與語先生に確認をしたかった点の全てです。

○與語専門委員

1点だけ確認してよろしいでしょうか。ずっと前になってしまいますが、7ページで気になったことが1つだけありました。1行目に作用機構は分岐アミノ酸の生合成とありますが、私は分岐鎖アミノ酸と「鎖」をつけるのですけれども、これは別に分岐アミノ酸でも一般的に使うものなのですか。

○西川座長

いかがでしょうか。私にはわかりません。

○山添委員

直鎖に対して、分岐鎖ですね。後で調べて確認したほうが。

○横山課長補佐

ほかの評価書で「鎖」と使っていたような気がしますので、確認します。

○西川座長

念のため、確認をお願いします。

○與語専門委員

よろしくをお願いします。

○西川座長

ありがとうございました。

そうしますと結論ですが、食品健康影響評価については、もう既に本日議論をいただいた点を踏まえた記載ぶりになっておりますので、よろしいかと思いますが、全体を通して何かございましたら、お願いいたします。

さらなる御意見はないと判断いたしますが、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。まず、ADIについてですが、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験から求められた無毒性量1.96 mg/kg体重/日を安全係数100で除して0.019 mg/kg体重/日としたいと思います。よろしいでしょうか。

一方、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響が認められなかったことから、設定の必要はなしとしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

今日御審議いただいた部分の評価書を修正しまして、もう一度、先生方にメールでお送りさせていただきますので、内容の御確認をよろしくお願いいたします。

○西川座長

事務局から、その他についてお願いいたします。

○横山課長補佐

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2月26日木曜日、幹事会につきましては2月16日月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

お忙しい中、御参集いただきまして、ありがとうございました。