

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第44回会合議事録

1. 日時 平成27年3月9日（月） 14:00～17:12

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（ピコキシストロビン）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）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、
林専門委員、平塚専門委員、藤本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

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、吉田技術参与、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 ピコキシストロビン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、少し時間は早いのですが、おそろいいただきましたので、ただいまから第44回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、本日の議題は、農薬ピコキシストロビンの食品健康影響評価についてでございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開でございます。

事務局より、資料の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 ピコキシストロビン農薬評価書（案）。

資料3 論点整理ペーパー

となっております。

資料については以上でございますが、不足等ございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○上路座長

よろしいでしょうか。

続きまして、事務局のほうから、食品安全委員会における調査審議方法等についてということで、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。

○上路座長

提出いただきました確認書につきまして、先生方、相違はございませんでしょうか。

（首肯する委員あり）

○上路座長

それでは、ピコキシストロビンの食品健康影響評価について、始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局のほうから説明をいただきたいと思います。お願いします。

○賀登係長

ピコキシストロビンについて御説明させていただきます。

ピコキシストロビンはストロビルリン系殺菌剤として、電子伝達系を阻害することによ

って細胞の呼吸障害を引き起こし、殺菌作用を示すと考えられております。

今回、農薬取締法に基づきます農薬登録申請とインポートトレランス設定の要請に関しまして、厚生労働省のほうから意見聴取がされております。

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

では、内容について御説明させていただきます。

評価書、資料2の4ページからお願いいたします。審議の経緯につきましては、2015年1月20日に親委員会のほうで要請事項説明がされております。

6ページの要約につきましては、全体の評価結果を踏まえて修正させていただきたいと思っております。

7ページの31行目、開発の経緯です。先ほど申し上げましたように、ストロビルリン系の殺菌剤でございます。

28行目の構造式のような構造の剤でございます。

9ページの12行目から、動物体内運命試験の(1)ラット①でございます。各投与群の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ございます。血漿中濃度及び血球中濃度は二峰性の推移を示したことから、腸肝循環の可能性が示唆されました。腸肝循環の肝の漢字について、平塚先生から御修正いただいております。

9ページの31行目、(2)ラット②の①分布の試験でございます。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でございます。

10ページに移りまして、蓄積性は低いものと考えられております。

3～4行目にかけて、平塚先生から御修正いただいております。こちらの修正につきましては、抄録のc-28～29ページに数値が少し混在しておりまして、それをもとに御説明させていただきます。

c-28～29でございます。投与120時間後の残留放射能濃度ですけれども、29ページの一番下の総計という数字と、28ページの表M-2-1の下から2行目の数字、同格の数字が2つございます。29ページの数字につきましては、各組織臓器の和を企業関係者が計算したものでありまして、28ページの数字につきましては各組織臓器をホモジナイズして測定した測定値になります。最初にこちらの評価書では29ページの数値を書いていたのですけれども、平塚先生からは28ページの数値、測定値に基づく数値について修正いただいているという形でございます。

10ページの11行目から②排泄でございます。投与120時間における尿及び糞中排泄率は表3に示されているとおりです。

投与120時間で尿に21.3～41.0%TAR、糞中に40.0～59.0%TARが排泄されました。排泄パターンに性差及び投与量の違いによる顕著な差は認められませんでした。

11ページの4行目から（3）ラット③の試験でございます。

11行目、①分布でございます。投与120時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表4に示されているとおりでございます。蓄積性はこちらでも低いものと考えられました。残留放射能の分布に性別、投与量及び投与方法の違いによる顕著な差は認められませんでした。

12ページの4行目から②排泄でございます。投与120時間における尿及び糞中排泄率は表5に示されているとおりでございます。投与後120時間で91%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄されました。

14行目、（4）ラット④の試験でございます。

①吸収率としまして、投与後48時間の尿及び胆汁中放射能から推定した吸収率は、少なくとも雄で73.4%、雌で68.8%でありました。

21行目②代謝（尿及び胆汁）でございます。投与48時間後における尿及び胆汁中の代謝物は表6に示されているとおりでございます。

13ページ、尿及び胆汁中の未変化のピコキシストロビンとは認められませんでした。尿中では代謝物又は代謝物の抱合体、胆汁中でも代謝物と代謝物の抱合体が認められました。

13ページの13行目から、③代謝（尿及び糞）でございます。投与120時間における尿及び糞中の代謝物は表7に示されているとおりでございます。尿中では未変化のピコキシストロビンは認められず、代謝物とその抱合体が認められました。また、糞中では未変化のピコキシストロビンのほか、代謝物と抱合体が認められております。

14ページの4行目以降におきましては、主要代謝経路を示されております。こちらの表現ぶりにつきまして、平塚先生から御修正をいただいております。

11行目の④排泄でございます。

12行目から a. 尿及び糞中排泄でございます。投与72時間及び120時間における尿及び糞中排泄率は表8に示されているとおりでありまして、主に糞中に排泄されました。

15ページの4行目、 b. 胆汁中排泄でございます。投与後48時間における尿、糞及び胆汁中排泄率は表9に示されているとおりでございます。投与放射能の胆汁中排泄は速やかであり、投与後48時間で45.0～71.8%TARが胆汁中に排泄されました。尿中排泄率は雄では2.0～4.5%TAR、雌では16.9～23.8%TARであり、性差が認められました。

12～16行目、抱合体の代謝物（Vg）の生成経路につきまして、先ほどの代謝経路と同様に平塚先生から修正をいただいております。

16ページの1行目から、（5）ラットにおける全身オートラジオグラフィー及び排泄の試験でございます。全身オートラジオグラフィーでは残留放射能の大半が消化管内容物として存在し、次いで肝臓及び腎臓に認められました。その他の組織の残留放射能は低かったものでございます。投与後24時間の尿糞及び呼気中排泄率は、表10に示されているとおりでございます。

5～6行目にかけまして、全身オートラジオグラフィーの結果ですけれども、残留放射能

の大半が胃から直腸にかけての消化管内容物として存在しという表現をさせていただいているのですけれども、事前の親委員レクの際に、この胃から直腸にかけてのところが特定されているのかという御指摘をいただいております。その点につきましては、抄録のc-54を御覧いただいてよろしいでしょうか。

c-54～57ページまでオートラジオグラフィーの結果の写真が写っております。こちらの写真でGI tractのところのポイントになるかと思うのですが、その結果が胃のあたりを含むのかというような形で、投与24時間後の結果としては胃にいつまでも残っているというのは少し不自然なことではないかという形で親委員のほうから御指摘をいただきました。こちらの画像の結果をどのように判断されるかということなのですが、もし差し支えなければ、胃から直腸にかけてのというところの修飾語をとって、消化管内容物として存在しというような表現にしてはいかがかと考えておりますので、少し御確認をいただければと思います。

動物につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、前に戻っていただきまして、9ページから動物体内運命試験です。平塚先生から、9ページの腸肝循環の字を修正いただいたということと、10ページの3～4行目の数字を合わせてくださりました。これは先ほど事務局のほうから説明がありましたけれども、2つの表で数字の計算上、端数の差があって、どちらをとるかということだと思います。これはそれほど大きな問題でもないと思いますが、最後の食品健康影響評価もこの数字が出てきまして、そこは篠原先生のほうからも修正が出ていましたので、直していただいた数字を生かしたいと思います。

14ページの代謝について、直していただいたということと、15ページのところ。

16ページ、説明がありましたけれども、オートラジオグラフィーの6行目のところで、24時間後で、胃と特定できるか。むしろ消化管内容物というだけにしてはいかがかということでした。平塚先生、今の修正全部にかけまして、御異存はございませんでしょうか。

○平塚専門委員

特にありません。

○上路座長

篠原先生、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

お願いします。それと、清家先生にあらかじめ考えておいてほしいのですけれども、代謝のところでは14ページの7～8行目、15ページの13～14行目からの修正が入りました。この修正が植物代謝のところでは、これに相当するものが23ページの8～11行目、特に10～11

行目は動物と共通する代謝になっています。ここのところは多分修正が入ると思いますので、ここの文言の修正を今日の終わりまでに考えていてくださいということでございます。前が修正されたので、合わせなくてはいけないのではないかと思いますので、お願いします。

動物のほうはこれで終わりにしまして、植物のほうをお願いします。

○賀登係長

植物について御説明させていただきます。評価書は16ページの16行目からでございます。

トマトの試験であります。各試料中の残留放射能の分布は表11、代謝物濃度は表12に示されております。果実におけます残留放射能の主要成分は未変化のピコキシストロビンで、主要な代謝物はY及びZで、それぞれ7.5～27.5%TRR及び7.3～29.0%TRR認められました。

18ページの6行目から（2）なたねの試験でございます。

19ページに移っていただきまして、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表13に示されております。種子中における残留放射能の主要成分は未変化のピコキシストロビンで、ほかに代謝物Bが僅かに検出されました。

20ページの5行目、（3）だいの試験でございます。各試料中の総残留放射能及び代謝物は表14に示されているとおりでございます。茎の総残留放射能につきまして、清家先生から御修正をいただいております。失礼いたしました。

18行目、子実におけます総残留放射能の主要成分は代謝物Z及びZDでございまして、それぞれ21.3及び25.5%TRRが認められました。

21ページの8行目、（4）小麦①の試験でございます。試料中の総残留放射能及び代謝物は表15に示されてございます。代謝物としましては、穀粒でYが14.9%TRR認められました。

22ページの5行目、（5）小麦②の試験でございます。この試験につきまして、上路座長から表現ぶりにつきまして、修正をいただいております。実施していることは2点でございまして、代謝物ZBの同定とそのZBがラットにおいて検出されるかという、その2点の検討でございます。同定につきましては、TLC及びHPLCによって構造を明らかにされました。一方、代謝物ZBにつきましては、雌雄ラットの尿中にも僅かながら認められたという結果になっております。

22ページの5行目の（5）小麦②の後の括弧書きのところですが、未同定代謝物の同定という表現をしております。この点につきまして、親委員レクの際に「未同定代謝物の同定」に少し違和感があるということで、代謝物ZBの同定ではいかがでしょうかという形で御指摘を受けております。

22ページの23行目から、（6）りんごの試験でございます。こちらの試験方法の記載ぶりにつきましても、上路座長より御修正をいただいております。試料中の総残留放射能及び代謝物は表16に示されているとおりです。果実におけます主要成分は未変化のピコキシストロビンでした。

23ページの8行目からは代謝経路になる場所ですけれども、先ほど上路座長から清家専門委員のほうに確認の御依頼がされておりますので、ここでは省略させていただきます。

23ページの23行目、3. 土壌中運命試験でございます。

最初に（1）好氣的土壌中運命試験①でございます。推定半減期は表17に示されているとおりでございます。未変化のピコキシストロビンを経時的に減少し、処理119日後で5.3～11.0%TAR、処理364日後で3.4～4.3%TARとなりました。主要分解物としましては、C及びDが認められました。

24ページの9行目、（2）好氣的土壌中運命試験②でございます。推定半減期は表18に示されております。こちらでも主要分解物としましては、C及びDが認められました。

27行目、（3）好氣的土壌中運命試験③でございます。推定半減期は表19に示されてございます。こちらでは25ページの1行目ですけれども、主要分解物としましては、Cが最大で23.6%TAR認められました。

13行目、（4）土壌表面光分解試験でございます。未変化のピコキシストロビンは光照射で速やかに減少し、処理30日後には19.1～24.8%TARまで減少しました。推定半減期は北緯50℃夏季における太陽光下で7日、東京春季太陽光下で23日と算出されました。

30行目、（5）土壌吸脱着試験でございます。吸着係数及び脱着係数につきましては、表20に示されているとおりでございます。

26ページの5行目から【事務局より】ボックスを作成しておりまして、脱着係数につきまして、評価書案たたき台では報告書の値を採用しております。念のため御確認ください。

7行目から②土壌吸脱着試験でございます。吸着係数は11.1、有機炭素含有率により補正しました吸着係数は127でありました。

14行目から4. 水中運命試験でございます。

15行目から（1）加水分解試験でございます。50℃、pH 4並びにpH 7の緩衝液中及び25℃、pH 5、7、9の緩衝液中では分解されずにピコキシストロビンは安定でありました。

50℃pH 9の緩衝液中では主要分解物としまして、C及びEがそれぞれ32.1%、及び37.9%TAR認められました。推定半減期は360時間（15日間）と算出されました。

28行目から（2）水中光分解試験①でございます。

27ページに移っていただきまして、自然水及び緩衝液中でピコキシストロビンは光照射21日後には73.8及び47.1%TARまで減少しました。分解物としまして、主にD及びHが検出されました。推定半減期は表21に示されているとおりでございます。

16行目から（3）水中光分解試験②でございます。ピコキシストロビンは光照射30日後には36.7～40.7%TARまで減少いたしました。分解物として、主にB、D及びHが検出されました。この22～25行目につきまして、上路専門委員、清家専門委員から御指摘をいただいております。

数字の御指摘になりまして、31行目からのボックスで清家専門委員から、網掛け部分の文章をそのまま生かすなら、「光照射30日後」を入れてください。入れないのなら、9.1を

14.2にしてください。後者のほうが良いと思いますというコメントをいただいております。

この2つの数字ですけれども、分解物の最大値を記載するところで、光照射30日後という時点の最大値なのか、それまでの最大値なのかというところで結果が違ってきますけれども、30日後の1点を記載しているものではございませんでしたので、14.2という修正をさせていただければと考えております。

28ページの2行目から5. 土壌残留試験でございます。ピコキシストロビン並びに分解物B、C及びDを分析対象化合物としました土壌残留試験が実施されました。結果は22に示されているとおりです。

11行目から6. 作物残留試験でございます。国内におきまして、ピコキシストロビン並びに代謝物B、Y及びZを分析対象化合物としました作物残留試験が実施されました。結果は別紙3に示されているとおりでございます。ピコキシストロビンの最大残留値は、可食部では散布3日後に収穫したリーフレタス（茎葉）でありました。代謝物Bの最大残留値は、可食部では散布7日後に収穫しましたおうとう（果実）でありました。代謝物Yの最大残留値は、散布7日後に収穫したおうとう（果実）でございました。代謝物Zはいずれも定量限界未満でございました。

海外におけます作物残留試験も実施されておりまして、結果は別紙4に示されているとおりでございます。ピコキシストロビンの最大値は、可食部では大麦（穀粒）でございました。代謝物Cの最大残留値は、可食部ではなたね（種子）でございました。代謝物Dの最大残留値は、えんどうまめ（種子）でございました。代謝物Fの最大残留値は、可食部ではえんどうまめ（種子）でございました。

29ページの2～6行目につきまして、上路専門委員から修正いただいているのですが、この部分につきましては28ページの23～24行目のものと内容が重複しております。記載の編集過程でのミスでございました。大変失礼いたしました。ここのところは全て削除させていただければと思います。

29ページの9行目から（2）推定摂取量でございます。別紙3の作物残留試験成績に基づきまして、ピコキシストロビンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表23に示されております。

植物と環境については以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、16ページのトマトからです。私が指摘させていただいたところは直っておりますので、それで結構です。

清家先生のほうからコメントを出されたところはよろしいでしょうか。数字が直りますか。20ページと27ページですね。よろしいですか。

○清家専門委員

問題ありません。

○上路座長

では、環境あるいは植物のところはこれでいいということで、先ほどの今から。

○清家専門委員

これから宿題をします。

○上路座長

わかりました。お願いします。

それでは、よろしいでしょうか。29ページの一般薬理をお願いします。

○賀登係長

では、一般薬理から御説明させていただきます。29ページの19行目からお願いいたします。

一般状態のFOB法におきまして、2,000 mg/kg体重で死亡例が1例認められております。こちらにつきましては、評価書59ページの表53、ARfDの一覧表ですけれども、そちらへの記載が抜けておりましたので、追記しております。追記してよろしいか御確認をいただければと思います。

30ページの4行目から8. 急性毒性試験でございます。ラットを用いました急性毒性試験が実施され、結果は表25に示されているとおりでございます。

31ページの2行目から、代謝物を用いました急性毒性試験が実施されまして、結果は表26に示されているとおりでございます。

8行目から【事務局より】ボックスを作成しております。抄録におきまして、2つの吸入毒性試験が＜参考＞として記載されておりますけれども、試験条件がガイドラインに沿っておらず、結果に影響を及ぼした可能性があると考えましたので、評価書案には記載しておりません。

このことにつきまして、藤本専門委員から、ガイドラインと沿っていない試験条件であり解釈が困難ですので、評価書案には記載しないということによいと思います、というコメントをいただいております。また、浅野専門委員からもガイドラインが求める粒径を超えたエアロゾルでの試験のため、肺胞部までの吸入の影響がしっかりと評価できていない可能性あり。参考資料とすることに賛同いたしますとコメントをいただいております。

32ページの一番上から、相磯専門委員からコメントをいただいております。参考1の試験につきましては、農薬テストガイドラインでは、この粒径が1～4 μmが望ましい、又は実施可能な最小粒径とするとなっているので、参考1の試験は農薬テストガイドラインを逸脱していないようです、とのコメントをいただいております。また、明確な毒性兆候を認められていないというようなコメントもいただいております。この試験について、どのように扱えばよろしいかを御検討いただければと思います。

参考2の試験につきましては、農薬テストガイドラインで成獣を用いることとされているので、成獣の解釈にもよりますが、実験動物に使用する週齢としては低くないと思います、とのコメントをいただいております。また、ダスト濃度の変動がガイドラ

インの規定を大きく上回ると抄録中に書かれていますけれども、ダスト濃度の変動幅に関する規定の有無にかかわらず、ダスト濃度の変動幅が大きいので参考データ扱いに賛成ですとのコメントをいただいております。こちらにつきましても、どのように試験結果を扱えばよろしいか、御検討をいただければと思います。

32ページの2行目から（2）急性神経毒性試験（ラット）でございます。各投与群で認められました毒性所見は表27に示されているとおりでございます。本試験におきまして、200 mg/kg体重以上投与群の雌雄で体重及び摂餌量減少などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも200 mg/kg体重未満であると考えられました。急性神経毒性試験は認められませんでした。

32ページの表27の一番下の雌の部分で、覚醒低下を灰色でマークをしております。

33ページの2行目からのボックスの中で篠原専門委員から、この覚醒低下につきまして、抄録では有意な差になっているのかという御質問をいただいております。この点につきましては、1,000 ppm以上投与群の雌におきまして、覚醒増加の有意な低下が認められております。ここの表現ぶりや表現するかということにつきましても、御検討をいただければと思います。

33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でございます。ウサギの眼粘膜に対して刺激性、皮膚に対して極めて軽度な刺激性が認められました。皮膚感作性試験では陰性であったという結果になっております。

急性部分につきましては、以上になります。

○上路座長

最初に、一般薬理の29ページのFOB法で一番下のところですがけれども、最小作用量2,000を59ページの表53の一般薬理試験の単回経口投与により生ずると考える毒性影響等のところの一番上の段に追加をするということを確認してほしいという事務局からの提案でございました。これはこれでよろしいですね。59ページの表53の1行目、一般薬理の一般状態の死亡例1を入れるということは問題ございませんでしょうか。いろいろなことが後からエンドポイントで引っかかってくるものですから、ここは慎重にしておきたいと思えます。200が無毒性量、エンドポイントにしたいということです。

急性毒性試験ですが、事務局から、抄録のb-211～216の2つの急性吸入毒性が参考扱いになっているけれども、これでいいかどうかということで、藤本先生と浅野先生からはガイドラインから逸脱しているから、それは参考として記載する必要はないだろうということだったのですが、相磯先生からは、そうではないのではないかと。テストガイドラインからは逸脱していないようですが、ただし、ということで、明確な毒性兆候を認めないということなので、あえてこれを入れておく必要があるのかなと。参考1をそのまま、この表に書き込む必要はないのではないかと判断をするのですが、相磯先生はいかがでしょうか。

○相磯専門委員

私も結論から言えば、これは抄録にこの2つの試験を入れる必要はないと、1つだけで十分だと思います。ただ、これは企業関係者が抄録の中で、この2つの試験がガイドラインから逸脱していると言っているのですけれども、農薬のテストガイドラインをしてみる限りは、全くそれに抵触していないようです。この試験だけではなくて、今までいろいろな剤の吸入毒性試験、急性毒性試験があるのですが、全てと言っていいぐらい、粒径については非常に大きなものを使っています。これは実際に暴露するに当たって、これは粒径を1~4 μm にそろえるというのはほとんど不可能です。実際上は、それをそろえるというのは無理に近い要求です。だから、このガイドラインでも実施可能な最小粒径ということに抑えているのではないかと思います。

以上です。

○上路座長

そういうコメントがあったということを議事録に残しておくという程度でよろしいですね。現実にはこの試験はすごく難しいと思うので。

○相磯専門委員

もう一つ、参考2のほうですけれども、これは暴露したダストの粒径がかなり変動しています。これは暴露に担体を使わないで、担体の影響を除いて原体だけで暴露しています。それでかなりばらついてしまったということで、それは担体を使わないで実験をするという姿勢もある程度、評価されるのではないかと。ただ、やってみたら実際は非常に難しかったということだと思います。

○上路座長

抄録に参考として載せてあるけれども、それはそのままとして、抄録に採用しないという方向は問題ないということですね。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

専門の部分ではないのですけれども、抄録に書かれているわけですね。これは両方ともGLP試験ですね。それを企業関係者が、これは極端な話、このデータはいらないよと。だから、もしそこに恣意が入っていれば、それは難しいことになりますね。このへんのところも、私も内容的には、今、相磯先生が説明くださったようなことであまり問題はないのだと思うのですけれども、抄録に書かれている以上、何か反映させなくていいのかなというのが疑問です。

○上路座長

今まで事務局は、こういうのはどういう扱いをしましたか。ただし、抄録でも参考になっているのですね。

○林専門委員

だから、その抄録の参考というのが本当に客観的に見た参考なのか。今の場合は一応理由は書いてあるので、そうだろうとは思っているのですけれども、気に入らないデータだったか

ら、これは参考にしましたというようなことも可能性としてはゼロではないと思います。
この場合はどうかはわかりませんが。

○相磯専門委員

これは少なくとも参考1としているものについては、明確な毒性兆候がないと。これは企業関係者にとっては不利なデータではないと思います。だから、これは別に問題にする必要はないと思います。

○上路座長

参考2は。

○相磯専門委員

参考2は企業関係者が正直にダスト濃度の変動幅がかなり変動していると書いてきていますので、実験としては不安定だということで、あまり確実性がないデータということで、載せないほうがいいのではないかと私は判断します。

○林専門委員

それはもう十分わかっていて、その上での発言ですけれども、GLP試験でちゃんと抄録に載せられているデータが評価書のほうに一行も反映されていなくていいのかなということだけです。これまでもそういうことで通ってきたものがあるのであれば、これ以上とやかく言うものではないです。

○上路座長

事務局から何かありますか。

○堀部課長補佐

抄録にあっても評価書に書かないケースは、これまでもございました。内容を見て書くべきだということであれば、逆に企業関係者が参考資料としても書いたものもありますので、抄録イコール評価書ではそもそもないです。そこは御理解いただければと思います。

○林専門委員

それはもちろんそうだと思いますけれども、その場合にそれは全てGLPの試験だったでしょうか。

○堀部課長補佐

GLPかどうかはあくまでも試験の質を担保するものであって、評価に使えるかどうかは別問題だと思いますので、そこまでチェックした発言ではございません。ですから、そこはこの試験に関しても必要で書くべきだということであれば、企業関係者が参考だと言っているても書けばいい話ですが、今の御議論を伺っている限りにおいては、その必要はないと御判断をいただいたものと理解しておりますけれども、その理解で間違っていないでしょうか。

○上路座長

相磯先生からも参考資料の扱いについてのコメントが出ましたので、そういうことにしたいと思います。

覚醒増加というところで篠原先生から御意見がありましたけれども、これは了解を得ましたか。

○篠原専門委員

この抄録のほうにあったT-12-3という表の中が、私は理解に苦しんだのですけれども、覚醒低下と覚醒増加と項目として両方あって、有意差がついているのは覚醒増加のほうの低下だけだったのですが、一つ下のドーズも全く同じ数値にもかかわらず、そこはついていないとか、この表自体がよく理解できなくて、それでクエスチョンで書いたのです。

○横山課長補佐

もう少し補足で説明させていただきますと、この覚醒の低下、増加というのは、実は同じ観察項目で観察されているもので、覚醒の程度が**very low**、**low**、**normal**、**high**という4段階に分けて評価されていて、このうちの覚醒低下というところは**low**という所見が各投与群で何例あったかというのをまず表現しています。例えば雄のほうを御覧いただきますと、覚醒低下が**low**というのを認められた動物がコントロール群では2/12だったのに対して、一番上の2,000では9/12が出ました。これは雄のデータです。雌のほうはコントロール群から投与群まで特に大きな変化はなかったというようなデータです。

覚醒増加というところが、反応性が**high**だったところですね。**high**の動物が雌のほうがりわかりやすいですが、雌ではコントロール群で4例あったのに対して、投与群で全部0だったという結果です。雄のほうはコントロール群で0だったので、投与群で0でも全く有意差がつかないと。

先ほど先生がおっしゃった雌の2,000も1,000も200も全部0例なのに何で有意差がついたり、つかなかったりというところはすみません、報告書を見ても、そこはこれ以上はわからないのですけれども、そういうような一つの試験の結果のある反応性のところを切り出して書いたものなので、こういうふうにわかりにくくなってしまっていて、症状としては覚醒のレベルが低下しているというようなことを表すようなものではないかと思います。

念のため、覚醒の増加のところは抄録のb-31ページになりますが、さっき賀登から申し上げましたけれども、コントロール群は雌だけで4例出ていて、ほかで0例でありまして、これも影響とこのままとっておいてよろしいかどうかという点をもう一度御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○篠原専門委員

2項目トータルで評価ということは理解しました。

○上路座長

一般薬理から、33ページの9番の眼・皮膚感作性まで、ここまでよろしいでしょうか。

○三森委員

今の覚醒増加の低下はどうするのですか。表27のところは毒性ととられるのですか。

○上路座長

どうしようかなと迷ったのですが、赤池先生。

○赤池副座長

表のいわゆる0 mg、4/12という、雌のほうですね。ある種の増加が出ているわけですね。それが実際に実薬を投与した群では0になっているので、結果として有意差は出ているということで、この4/12というのは確かに数値としておかしいようにも思うのですね。ですから、ここは毒性評価として、とらなくても私はいいのかなと思いますが、ほかの先生方、このへんはいかがでしょうか。

○三森委員

意味がないのでしょうか。

○赤池副座長

恐らく実験の誤差のうちだろうと思います。

○上路座長

どうですか。毒性の先生方、雌の1,000 mgのところの値。

○藤本専門委員

私は正確なことはわからないのですが、今の説明を伺っていると、要するに覚醒レベルが高いものを数えたのと、低いものを数えて、それが出ているわけですね。そうするとコントロールがたまたまというか、高かったり、相対的なことなので、書いておいてもいいのかなという気もするのですけれども、どうでしょうか。

○赤池副座長

ただ、どうなのでしょうね。逆にそれがゼロになったのが本当にこの農薬のせいなのか、たまたま注射の仕方とか、いろいろなことによって変化が出たのかという場合に、覚醒レベルが高くなったというほうはわかるのですけれども、4/12がもともとあったというものが本当に0になったという効果なのかどうかというところが、私は非常に疑問に感じます。

○上路座長

先生、何か。

○山添委員

ここの機能計算で体温のところもコントロールが一番高いのですね。コントロールで活動的です。でも、外的条件はないわけです。それで一番高くて行動しているから、私はこれはたまたまこういう条件下で何が原因かはわからないけれども、動いたものでコントロール1群しかないから、結果が出てきてしまった可能性は否定できないと思います。

○横山課長補佐

事務局の不手際で申しわけありません。この抄録の記載ですけれども、4段階に分けて評価した内の2段階だけを切り出しているということと、観察も1日目、8日目、15日目と経時的にやっているみたいですので、このデータをコピーして御覧いただきながら結論をいただいたほうがよろしいかなと思います。こちらの準備をいたしますので、すみませんが、ほかの話題に移っていただければと思います。申しわけございません。

○上路座長

このところはペンディングにさせていただきます。

それでは、次の33ページの亜急性のほうに移ってください。

○賀登係長

それでは、33ページの13行目から10. 亜急性毒性試験につきまして御説明させていただきます。

まずは（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。本試験におきまして、1,250 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められました。

34ページの1行目から90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。各投与群で認められました毒性所見は表30に示されております。1,600 ppm以上投与群の雄及び800 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少及び肝細胞肥大が認められました。この体重増加抑制と摂餌量減少につきましては、それぞれ投与1日、2日以降で認められておりますけれども、こちらはARfDのエンドポイントとする必要がないかは御確認をお願いできればと思います。

34ページの17行目から（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。各投与群で認められました毒性所見は表32に示されているとおりでございます。500 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少などが認められております。

35ページの5行目からのボックスを御覧ください。事務局より、投与開始時に対する変化のデータは抄録中では認められませんでしたので、報告書を参照して作成しております。投与初期に体重減少が認められましたため、急性参照用量のエンドポイントとしましたけれども、摂餌量の減少も認められるため、扱いについて御検討をお願いしているところでございます。

藤本専門委員より、摂餌量が対照群の73～74%に減少しております。体重減少はその結果と考えられますので、ARfDエンドポイントとは採らないというコメントをいただいております。

浅野専門委員から、摂餌忌避の疑いが強いので、事務局案に同意いたしますとのコメントをいただいております。

相磯専門委員からは、忌避による可能性が大きいので急性参照用量のエンドポイントとはしませんとのコメント。さらに、本試験で取り上げた所見は投与による影響ではあるが、毒性所見ではないのではないか。無毒性量は変わるかもしれないので、要検討とのコメントをいただいております。本剤で目立った毒性兆候がなく、体重増加抑制と摂餌量の低下だけが認められた試験が少なからずあります。同様に評価書案でも毒性所見が全く認められない試験もいくつかあるので、毒性所見なしと判断しても不自然ではないと思いますとのコメントをいただいております。この扱いにつきまして、どのようにすればよろしいか、御検討をお願いいたします。

36ページの2行目から（4）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。3,500

ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められました。亜急性神経毒性試験は認められませんでした。

36ページの15行目と24行目から、ラットを用いました亜急性経皮毒性試験の①と②でございす。いずれにおきまして、検体投与による影響は認められなかったとしております。

37ページの2行目から、(2) 28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物Y)です。こちらはいずれの投与群におきまして、検体投与による影響は認められませんでした。

14行目から(8) 90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物F)を行っております。各投与群で認められました毒性所見は表36に示されているとおりでございます。180 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、600 ppm投与群の雌で肝及び腎絶対及び比重量の増加が認められました。

38ページの4行目からのボックスを御覧ください。雄の600 ppm投与群で認められております腎尿細管好塩基性変化はグレードの増加を毒性所見とするということについて、その記載につきまして賛成するということを浅野先生からコメントをいただいております。

相磯先生から、①企業関係者の見解とは異なりますけれども、雌の600 ppm投与群の肝と腎の重量増加を毒性所見とする事務局案を了承しますとのコメントをいただいております。②として、腎間質性単核細胞湿潤は統計学的に有意になる。③として、好塩基性尿細管は所見グレードの増加で統計学的に有意になるという形でコメントをいただいております。それによって表36の1つ目の統計学的有意差はないがという注釈につきまして、削除しましたとのコメントになっております。

亜急性については、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

まず、亜急性のほうだけ先にやっていきたいと思ひます。亜急性の①のところ、これは無毒性量が雌雄とも500 ppm。その次のマウスも無毒性量が雄は800、雌は200。イヌの無毒性量は雌雄とも250という値が出ています。特にイヌの体重減少ということと摂餌量減少について、これは忌避の疑いが強いので、毒性所見というよりもARfDのエンドポイントとしてはとらないという方向。これについて、藤本先生、浅野先生、相磯先生から、そういうコメントと理解をしてよろしいですね。それが1つです。

ここは、表32はこのままでいいのですね。ARfDのエンドポイントとしてはとらないけれども、毒性所見として残しておく。影響ありということなのでしょうけれども、毒性所見と言うのですか。相磯先生、何か。

○相磯専門委員

これが単純に忌避で餌を食べないというだけのものであるならば、毒性所見ではなくなります。そうすると、表32から体重減少、摂餌量減少も削除になると思ひます。この試験は特段、一般で言う毒性所見は表れていなくて、500 ppm群の雄雌でアルブミンとトータ

ルプロテインの減少が見られているだけです。そうすると、栄養不良ということも考えられる。それから、この試験だけではなくて、ほかの試験でもほとんど明確な毒性所見が出ていません。

もう一つ、34ページの90日間マウスの亜急性毒性試験ですけれども、この試験は農薬のテストガイドラインとしては血液学的検査と生化学的検査を行っていないので、ガイドラインから逸脱します。しかし、90日試験の規定では、基本的にラットを使うということになっていまして、ラットの試験がきちんとありますので、マウスとしては完全にガイドラインの試験項目は満たしていないけれども、肝細胞肥大が唯一の所見らしい所見で、ここだけです。これが出ているということで、これをあえて追加してやっているということで、参考データとしなくて、これを載せておいてもいいのではないかと。この剤では、この所見だけです。

○上路座長

全体としてそうだと思うのですけれども、今までも摂餌量が減って、それによって体重増加も抑えられて、それは摂餌忌避なのだと。多分そういうことが疑われるだろうということは今までもあったかと思うのですが、そのときに確かにARfDのエンドポイントにはとらないけれども、影響として表の中にそのような所見を書いて残していたのではありませんか。

○浅野専門委員

毒性所見から外すのには、私は反対です。逆に言うと摂餌忌避だけの問題と決めつけられる問題でもないですし、いずれにしても、これをここで全部外してしまえば、EFSAを初め、全ての結論とは全く異なってしまいます。摂餌量が減少するということ、体重も減少するということで、有意にDose dependencyが起こるということは、やはり毒性所見と判断して入れるべきだと思います。

ただし、ARfDの判断材料としては今までディスカッションをしたときに、初期、投与1日目ですね。この時点で摂餌量の減少が激しい。それで体重増加抑制が認められている、又は減少が認められているということについては、あえてとらないような傾向であったと思いますので、急性参照用量の対象としては外すけれども、毒性所見としてはしっかり残すというのがいいのではないかと思います。

○上路座長

藤本先生の御意見はいかがでしょうか。

○藤本専門委員

私も賛成です。

○上路座長

相磯先生はいかがでしょうか。

○相磯専門委員

私も異論はありません。恐らくそういう結論になると思っていました。

○上路座長

三森先生、どうぞ。

○三森委員

摂食忌避を評価する場合、食事効率を求めているわけですので、食事効率が対照群と変わらないということでしたら、餌を食べなかったから体重の伸びも悪いということで、それは毒性ではないと思うのです。しかし、これを見ると最高用量で食事効率が落ちていきます。例えば90日のラットですか、抄録のb-38を見ると、表のT-13-3のところが食事効率になっていますが、雌の1,250では84%ということで、やはり単なる接食忌避のみならず、それ以外の何か毒性が加わっているので食事効率が落ちているということだと思います。ですから、毒性がないととるのではなくて、このようなことも考慮しなければいけないのではないのでしょうか。

また、マウスも見てみましたが、b-45を見ていただくと、表T-14-3があります。そこに食事効率が載っていますが、雄雌ともに1,600 ppm以上で高度の食事効率の低下が見られておりますので、単なる餌を食べないから体重が落ちただけではないという判断をしなければいけないと思います。イヌは制限給餌ですから食事効率を求めるのは難しいかと思いますが、ラットとマウスはこのようなことが生じているということは認識したほうがよいと思います。

○上路座長

ありがとうございました。それでは、表32にかけられた所見を記載しておいて、あとはARfDのエンドポイントにはならないということになるかと思います。それが1つ。それと36ページの(4)のところで、相磯先生、これは10行目に1週以降と書いておられる一方、その上の体重増加抑制のところの0~7日以降、これは何か意味があったのですか。

○相磯専門委員

これは上の9行目も1週以降です。修正を忘れていました。0~7日というよりも1週以降としたほうがわかりやすいと思います。

○上路座長

今までも1週以降でしたか。

○横山課長補佐

投与の1週目からという意味には違いがなくて、今回は抄録に0~7日と具体的な記載があったので、そのように記載をさせていただいたのですけれども、意味するところは同じかなと思いますので、投与1週というほうがわかりやすいということであれば。

○上路座長

では、直していただくことにします。

○横山課長補佐

いずれにしても1週目、7日目まで体重測定をやっていけませんので、0~7日と書くことで、その間も測定しているように間違いをされると困るというような御懸念がもしあるようで

したら、むしろ1週目以降と書いたほうが正しいかもしれません。

○上路座長

わかりました。

その次は、38ページです。これは統計学的有意差があるかないか。検体投与の影響ととらえるかどうか。このところについて、事務局としては、企業関係者に対しての問いかけをしようではないかと先ほど言っていたのですけれども、相磯先生、38ページのボックスの意味を。

○相磯専門委員

これは恐らく統計的に有意になるだろうと思います。事務局に確認いただければ、そのほうがいいです。統計的に有意になるかどうかをもう一度。事務局ではなくて、企業関係者に。

○横山課長補佐

企業関係者のほうに確認する事項とするということによろしいですか。今日来ておりますので、後で問いかけをするということによろしいですか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

亜急性のところは大体全部そろったと思いますが、32ページの覚醒低下の説明です。事務局、お願いします。

○横山課長補佐

Table 13というほうが雄の結果で、一番下のAROUSALというマークをつけたところが結果になっていまして、very low、low、normal、high、それぞれの例数が書いてありまして、1日目のlowのところに#がついているのですけれども、この意味がお渡しした紙だけではわかりませんので補足しますと、#がCochran-Armitageのトレンドテストの結果です。0、0、0と続いていて、一番上のところにだけマークがついているのは、多分この列全体についているというか、傾向検定なので、という意味ではないかと思います。

あわせてFischerの検定もやっているように書いてありまして、それが有意差がある場合は*がついているはずですので、どうもこの試験ではFischerでは有意差はなかったということになるかと思います。

裏のほうがテーブル14で、こちらが雌のデータで、やはりCochran-Armitageの#ということになっています。

以上です。

○上路座長

そうすると、どうなのですか。

○堀部課長補佐

雌に2カ所ついているのが変ですね。トレンドであれば、コントロールのところか最高

用量のところか、どこかに1か所、全体のトレンドとして有意差があったと普段だと書いてあるのに、ここに2つマークがついていて、抄録も同じような整理になっていたのも、多分、篠原先生が混乱されたのは、3つ目も0なのにどうして、というところが混乱の大原因ではないかと思いますけれども、これが報告書なので、これ以上はすみませんが、何とも言えません。

○赤池副座長

やはり、変化なし、作用なしということではよろしいのではないですか。

○上路座長

作用なし。非常に見にくいデータですね。

○横山課長補佐

では、影響は雄の2,000 mg/kgの覚醒低下だけでよろしいですか。

○林専門委員

傾向検定だから、どこからという情報は入らないです。傾向があるかないかだけの話ですから、どこからというのとは言えない。

○横山課長補佐 そうしましたら、Fischerでどこにもついていないという情報がありますので、それで御判断いただければと思います。

○赤池副座長

そうすると、雄もなしということですね。

○上路座長

そうすると、雄の2,000も消えてしまうし、雌の1,000も消えるということですね。毒性が明確でないですね。では、それは消してください。どこにも書いていないですよ。

今のところは亜急性まで行きました。慢性のところまでやって、ひと休みをしたいのですけれども、事務局、いいですか。

○堀部課長補佐

今日は企業関係者が来ておりますので、ひととおり遺伝毒性まで最後まで見ていただいてから休憩をとっていただくほうが。でないと休憩が二度になってしまうので、恐縮でございますが。

○上路座長

わかりました。

○横山課長補佐

亜急性のマウスのところで説明し忘れがあったということですので、申しわけありませんが、戻らせてください。

○賀登係長

何度も申しわけございません。34ページの1行目の90日間亜急性毒性試験のマウスでございます。こちらは事前にボックスなどを作っておらず、申しわけないのですけれども、体重増加抑制が投与2日以降、摂餌量減少が投与1日で認められております。こちらについ

てARfDのエンドポイントとする必要がないか御確認をお願いしたいと思っています。

○上路座長

これは浅野先生、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

体重増加抑制がいずれにしても2日目以降ですね。単回では出ていないということですね。ですから、いらないのではないかと思います。

○上路座長

前のラットと同じような忌避反応とか、どうなのですか。

○赤池副座長

1日目では出ていないから。

○上路座長

いらないということですね。

○三森委員

この90日のマウスですが、先ほど相磯先生が血液生化学検査をしていないのでガイドラインに合っていないと言っていましたが、これはどうするのか結論を何か出しましたか。

○横山課長補佐

先ほどの相磯先生の御意見では、毒性のプロファイルが確認できるので、参考にするまでもない、しなくてもいいという御意見だったのですけれども、逆に毒性のプロファイルが見られるので参考資料としてはここに記載をしておいて、ADIなどの設定にこの数字は使わないという判断もあるかと思います。通例は検査項目を全て満たしていないときは参考資料としていただくことが多いので、その点も踏まえて、もう一度御確認をいただければと思います。

○上路座長

相磯先生、今のような御説明ですけれども、よろしいでしょうか。

○相磯専門委員

それは厳格な運用をしますと、例えばこれは要約の6ページの10行目、11行目に、この剤の毒性として肝臓の肝細胞肥大がマウスだけです。あとは十二指腸腺の過形成といったものがあるのですが、これが消えてしまいますね。企業関係者が善意というか追加でこれを行っているものですから、十分そのラットのほうではガイドラインを満たしている。

マウスのほうはさらに追加で、よく言えば善意で、これはガイドラインの要求項目からは少し足りないけれども、実験をわざわざやっているということで、これは残しておいてもいいのかなと。厳格に引用すれば、事務局のおっしゃるように参考データでもいいと思いますけれども、そのへんのところを皆さんに議論していただければと思っています。

○横山課長補佐

ちなみに追加で少し補足させていただくと、マウスの所見として長期の試験で小葉中心性肝細胞肥大が出ていますので、亜急性の試験を仮に参考にしても、肝臓への影響は見れ

ているのかなと素人的に思いました。

○相磯専門委員

わかりました。

○上路座長

そうすると、要約のところが変更になりますか。

○堀部課長補佐

変わらないです。同じような所見が長期のところに出ているので、変えなくても、この90日だけを参考扱いにすれば、それだけで。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。34ページのマウスの亜急性は参考資料とすること、その理由を下に記載するというところでよろしいですね。

○相磯専門委員

これは報告書を見て、英文の報告書と日本語の報告書で、両方とも方法と結果に記載がないので、やっていないという判断をしていますけれども、企業関係者に確認する必要はないですか。

○上路座長

はい。

それでは、大分時間的に押していますが、38ページの慢性毒性のほうからお願いします。

○賀登係長

11. 慢性毒性及び発がん性試験について御説明させていただきます。38ページの6行目からになります。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。500 ppm投与群の雄で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少、同投与群の雌でるい瘦などが認められています。

39ページの1行目からボックスになります。こちらでも先ほどと同様に投与初期に体重減少が認められましたけれども、それをARfDのエンドポイントとするか御確認をお願いしたところでございます。

藤本専門委員から、摂餌量が低下していて、体重減少はその結果と考えられるのでARfDのエンドポイントにはとらない。浅野専門委員からも、摂餌量減少の影響と考えられますとコメントをいただいております。

また、相磯専門委員から、血液、臓器重量、病理組織学的検査で明らかな毒性兆候が認められていないことから、摂餌量減少による体重減少の可能性が大きいというコメントをいただいております。毒性所見なしとすることはあるかというような点につきましても、先ほどと同様かと考えております。

39ページの3行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①でございます。こちらはWistarラットを使ったものでございます。いずれの投与群におきましても、検体投与による影響は認められず、発がん性は認められなかったとしております。

15行目の相磯専門委員からのコメントになります。40ページに続きます②の併合試験の投与量と結果が重複するので、この試験の削除を検討というコメントを頂戴しております。どのように扱えばよろしいか、御検討をいただければと思います。

40ページの1行目から（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②でございます。こちらはSDラットを用いた試験でございます。各投与群で認められた所見は表40、精巣間細胞腫及び過形成の発生頻度は表41に示されております。3,500 ppm投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が有意に増加いたしました。

19行目の事務局ボックスでございます。3,500ppm投与群の雌の子宮頸部の線維筋性過形成及び子宮内膜の嚢胞性過形成の発生頻度が増加しておりますけれども、抄録では背景値の範囲内とされていることから、評価書でも毒性影響としませんでした。この点につきまして、藤本専門委員から、その背景値の範囲内で影響しないという論理を受け入れますとのコメントを頂戴しており、浅野先生、相磯先生から了解しましたとコメントをいただいております。

41ページの頭から、相磯専門委員からコメントを頂戴しております。①ですけれども、こちらで認められた体重増加抑制や摂餌量減少は毒性影響か、忌避によるものかといったコメントを頂戴しております。②としまして、この試験は2011年報告のGLP試験にもかかわらず、生存率が低いという点につきまして、また、死因に関する考察が認められなかったということについてコメントを頂戴しております。

表40で取り上げた所見についてとしまして、雄の3,500 ppm投与群で精巣重量、絶対重量と比重量の増加をとっておりますけれども、3,500 ppm群の精巣重量と50 ppm投与群の製造重量がほぼ同じ値となっていることから、用量相関性がないので3,500 ppm投与群の雄での精巣重量の増加を毒性所見としないことを検討するというようなコメントを頂戴しております。

6行目からのボックスにおきまして、3,500 ppm群の精巣肝細胞腫はFischer直接確率検定で有意差がつくはずと企業関係者に要求という相磯先生からのコメントを頂戴しております。

41ページの8行目から（4）18か月間発がん性試験（マウス）①でございます。

42ページに移りまして、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ませんでした。800ppm投与群の雄で体重増加抑制、同投与群の雌で体重増加抑制及び胃の炎症及びびらんが認められました。発がん性は認められませんでした。

9行目から（5）18か月間発がん性試験（マウス）②でございます。各投与群で認められた毒性所見は表44に示されているところです。

42ページの18～34行目について、藤本先生、相磯先生、浅野先生から修正案をいただいておりますけれども、少し見解が異なっております。具体的には44ページのボックスを御覧いただければと思います。

44ページの冒頭部分【事務局より】としまして、②の部分をまず先に御説明させていた

できます。雄の肝細胞腫瘍並びに胆肝細胞腫瘍動物数に傾向検定で有意差が認められましたが、Fischer検定では有意差が認められず、抄録では試験終了時の高い生存率に起因するものとされており、検体投与の影響としませんでしたと記載させていただきました。

この点につきまして、藤本先生から、この試験終了時の生存率に起因して見かけの発生頻度増加が起こったと考えてよいと思います。したがって、傾向検定やFischerの直接確率検定結果について記載するよりも、生存率で補正した検定で、有意差なしとのみ記載するのがよいではないかとコメントをいただいております。

一方、相磯先生から、ボックスの下の②と③ですけれども、肝臓腫瘍につきまして、事務局の判断に賛成です。通常、傾向検定での評価はしないので、傾向検定に関する記述を削除。また、雄4,800ppmでの肝細胞腺腫については χ^2 乗検定で有意差なしですので、統計的に有意な腫瘍発生の増加がないことだけを記載すればいいと思います、とのコメントを頂戴しております。

42ページに戻っていただきまして、藤本先生からは19～24行目の記載ぶりについて、一部削除というような御修正案をいただいております。浅野先生と相磯先生からは、27～32行目のように全体を削除するという形。さらに相磯先生からは、33行目の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と、その一文を修文いただいている次第でございます。どのような記載ぶりにすればよろしいか、御検討をいただければと思っております。

43ページの1行目から、本試験におきましては2,400 ppm以上投与群の雄で十二指腸粘膜過形成及び粘液腺拡張、4,800 ppm投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大などが認められました。発がん性は認められませんでした、としております。

10行目からのボックスで、相磯先生からコメントを頂戴しております。表44の注釈を修正しました、とあります。

雄の十二指腸粘膜過形成は傾向検定の有意な増加ですので、注釈のように2,400では有意ではないが、4,800なら有意に増加しているというようなものではありません。粘液腺の拡張は微妙ですが、十二指腸粘膜過形成と粘液腺の拡張所見とも2,400 ppm以上で所見グレードが増強されていると判断しています。各群で粘膜過形成の合計は χ^2 乗検定では有意差なしとなります、というコメントとともに注釈部分について、所見グレードの増強からという考え方の追記をいただいております。所見グレードの部分の所見につきましては、片仮名でなく漢字にすべきところでした。大変申しわけございません。

さらに44ページの【事務局より】ボックスの①について御説明させていただきます。4,800 ppm投与群の雄で混合型変異肝細胞巢の発現頻度に傾向検定で有意差が認められましたが、Fischer検定及び生存率で補正した検定で有意差が認められなかったことから、検体投与の影響とはしませんでした。

この点につきまして、44ページのボックスの一番下の相磯専門委員とのコメントのところの①の部分ですけれども、混合型変異肝細胞数の発生につきましては、 χ^2 乗検定で有

意差がつくようです。**Fischer**の直接確率検定の確認が必要とのコメントを相磯先生から頂戴しております。

慢性毒性につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、38ページ、イヌの慢性毒性について、先ほど亜急性のところにも出ていましたけれども、摂餌量減少と体重増加抑制については投与の影響と考えられるけれども、**ARfD**のエンドポイントとしてはとらないという考え方でよろしいかと思います。毒性の先生方、それでよろしいですね。

その次のラットの2年間慢性のところでは、相磯先生から、ラット①の試験と②の試験は同じような試験なので、重複するので、削除してはいかがかということですが、**Wistar**とSDラット、ラットの種類が違うということです。残しておくことに何か問題がありますか。削除したほうが良いという強い御意見がありましたら。

○相磯専門委員

①の試験が99年のGLP試験です。これは恐らくイギリスでやられている試験です。②の試験とはラットの系統が違うのですが、この試験の生存率が。

○横山課長補佐

生存率はb-71ページにあります。

○相磯専門委員

抄録のb-71の表を見ていただきますと、雄雌ともに対照群と50 ppm群、雄では200 ppm群の生存率がかなり悪いです。

この試験ではほとんど毒性所見はないのですが、この試験の最高用量が次のラットの②の試験の無毒性量よりも低い用量で実施されているので、結果としてはラットの②の試験の中に含まれてしまうという結果になると思います。ただ、今、座長から御説明がありましたように、ラットの系統が2つの試験で違うという点で、残すか残さないかという、議論すべきところがあると思います。

この試験の生存率は悪いのですが、動物の死亡は雄雌ともに各群ほとんど同じように推移しまして、投与の影響でこういうふうな生存率が悪くなったものではなくて、雄では慢性腎症、雌では下垂体腺腫による死亡が増加したと考察されています。

○上路座長

残しておいてもいいと御判断されるのでしょうか。どうしても削ったほうが良いですか。

○相磯専門委員

残しておいてもいいですし、削るという意見が出てくれば、削ってもいいと思います。

○上路座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。浅野先生。

○浅野専門委員

私は残しておいていいと思います。これは①の試験は毒性量が出なかったものですね。したがって、ラットの種類も違いますけれども、続けて②を行って、今度は毒性用量も確認できたということで、こういう報告書はいくつもあると思いますので、載せてよろしいかと思います。

○上路座長

39ページと40ページのラットの併合試験は、2つ並べるということにしたいと思います。

40ページの子宮頸部の件については、先生方皆さんから了解ということだと思います。

41ページの相磯先生から出ています毒性所見に関する問いかけですけれども、下のほうから行きますと、6行目の3,500 ppmのFischer検定の結果については企業関係者に尋ねるということでいかがですか。

○相磯専門委員

今どこの話をされていますか。41ページですか。

○上路座長

41ページの6行目です。

○相磯専門委員

よろしくお願いします。

○上路座長

それと、その上のところで①、下の行の表40で取り上げた3,500の精巣絶対重量と比重量の関係。これは用量反応性がないので、相関性がないので、比重量増加を毒性所見とする必要はないのではないかという御意見でございますけれども、これはどこにありますか。

○相磯専門委員

抄録のb-97ページを御覧いただきたいと思います。ここにこの試験で変化があった臓器重量が載っています。精巣で変化があったのは中間と殺群だけで最終と殺群には変化がないとされています。中間と殺の精巣のところを見てみますと、50 ppmと3,500 ppmが非常に近い値になっています。これをもって精巣重量に毒性変化があったとするかどうかというところを検討する必要があると思います。

○上路座長

浅野先生、データとして非常に少ないデータなのですからね。

○浅野専門委員

これは毒性を疑わせるような病理所見もないですね。相磯先生の御指摘のように、データとしてはほとんど変わらないところで有意差がついていますので、精巣の重量に関しては毒性所見から外すことに賛成したいと思います。

○上路座長

精巣間細胞腫、これは残すのですね。

○相磯専門委員

毒性所見も過形成が増えているのかな。違いましたか。病理所見がないと言いましたけ

れども、増えていますね。

○浅野専門委員

確認ですけれども、精巣絶対及び比重量の両方とも増加しているのですね。それに対応するであろう病理所見があるのであれば、毒性所見として載せていると思いますので、逆になってしまいますけれども、それにあわせて、これはあえて削る必要もないと考えます。

○上路座長

そのときは用量反応性がなくても、そういうことは言えるのですか。

○浅野専門委員

例えば用量反応性のところは、重量としては絶対的に微妙ですね。対応する病理所見が高いところで出ていますので、これは有意差がついている範囲ですので、載せておいても問題はないと考えます。つまり、病理所見があって重量が絶対比重ともに有意差があって上がっている用量。ここを所見としてとるとすればいいのではないかと思います。

○上路座長

藤本先生、残すということでよろしいですか。

○藤本専門委員

ほかもそうですけれども、この試験は最終的な生存率が低いところがあって、なかなか最終と殺時のデータがどういうふうに理解をしたらいかがが難しいところがありますので、中間と殺はきちんとしたのは下データだけなのですかね。切迫とかを含んでいないデータですね。どうなのでしょう。

いずれにせよ、今、浅野先生がおっしゃった方向でいいと思います。最終的に病理所見が、これは最終で出ているので一対一の対応に多分なっていないとは思いますが、中間と殺の時点での重量増加が精巣間細胞腫を反映している可能性はあると思いますので、とるということでいいのではないかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

では、それは残しておく。それと今おっしゃられた生存率が低いという御指摘。これに対して、相磯先生も生存率が低いということですから、これについては何か。結果だけで求めることは。

○相磯専門委員

これは生存率は低いのですけれども、ほとんど各群が同じような動きで生存率が落ちているのです。だから、投与の影響によって、それほど問題にするようなものではなさそうなのですが、企業関係者のほうで、あるいはもとの報告書に全くその死因に関する考察がされていないということがありますので、これは死因だけは尋ねておく必要があるかと思えます。

この対照群での生存率が悪いということで、使ったラットのロットが通常と変わっているものかどうかは気になりますので、恐らくはそういうこともないと思いますけれども、

一応死因についての考察を企業関係者に聞いてみたいと思っています。この試験は病理のピアレビューをしていますので、病理のデータとしては信用できると思います。

○上路座長

生存率に関して疑問になったというところで、必ずしも明快な回答が企業関係者から出るとは思えないのですけれども、そういう一応の問いかけをお願いしたいということ。

先生、どうぞ。

○三森委員

これは使っているのがSprague Dawleyラットですから、もともと下垂体腫瘍と腎臓障害がありますので、無処理対照群は非常に飼料効率がよくて、たくさん食べていますから自然発生病変が起こりやすいです。ですから、生存率が25%割りそうなことは今まで沢山あったと思います。しかし、最高用量や中間用量が25%を割ってきて評価ができないという意味合いではないですので、対照群の状態がこのようなものであったのだろうということです。一方、最高用量はむしろ餌を食べない、体重が伸びないことから、むしろ健康的にはよい生活をしてきたということでしょうね。ですから、生存率がよかったということで、これ以上のデータ要求をしても仕方がないと思います。

○相磯専門委員

わかりました。恐らく今、三森先生からお話があったように、1つ前の①の試験でも慢性腎症が減っているということで、生存率がいいというコメントが書いてありましたので、この試験も同じようなことだと。餌が減っているために生存率が少し伸びたと思います。

○上路座長

それでは、御了解いただいたとして、42ページのマウスの②のほうの試験でございます。こここのところの統計検定の書き方についてでございます。相磯先生、藤本先生、浅野先生から、傾向検定の有意差、あるいはFischer直接確率検定、こういうところは特段に記載する必要はなかろうということ。あとは藤本先生からは、その後の生存率の補正。ここらへんの21～24行目は残してもいいだろうという御判断。相磯先生、浅野先生は全部消してしまえということなのですから、落とすどころをどこにいたしましょうか。

○相磯専門委員

これは今まで、こういう生存率の補正をしたという記述を評価文章の中に書いていたかどうか。恐らくないのではないかと思います。従来に記載方法に倣ってみてはどうかと私は思います。

○上路座長

そうすると、16行目の表44に示されている。それで33行目の1行がぼんと入って、次のページの「本試験において」という流れになるわけですね。

浅野先生の御意見は。

○浅野専門委員

自分もここは全部消してしまったので、相磯先生と同じ意見です。今までこういう記載

はしていなかったのではないかと思いますけれども、これは細かいところまで言った上で、さらに発がん性なしという結論に持っていく必要があるかどうかというところですけども。

○上路座長

藤本先生はいかがですか。

○藤本専門委員

基本的には検定で差がなかったということだと思うので、私はその検定方法が正確にはわからないのですが、生存率を抑制した検定というので有意差が認められなかったので、影響をしませんでしたということかと思うのですけれども、有意差がなかったということについて、何も書かなくていいのかなというところだけです。別にそれ以外は特にあまりそういう説明的なことは、むしろ確かにないほうがいいのかなという気がしてきましたが、これはどうなのでしょう。話としては、結局は統計的な有意差がなかったので、とらないという非常に素直かなと思うのですけれども、この抄録どおりであれば、生存率を補正した検定とあるものですから、そこに引きずられて、そういう書き方を残したというあたりです。

○上路座長

先生、どうぞ。

○三森委員

評価書案の44ページのボックスの中の表です。肝細胞腫瘍の発生頻度のところを見ると、全動物のところではCochran-Armitageの傾向検定で有意差がついたことは事実ですね。これは書かなければいけないのではないのでしょうか。これを全部消してしまうと、評価書からは何もなかったということになります。このようなことが生じたけれども、生存率が2,400の雄から高かったため、その後にPeto検定などを行ったところ、有意差がつかなかった。発がんはないと専門調査会も認識したという文章があったほうがよいと思います。そうしないと、幹事会で、これはどういう議論だったのでしょうかという質問が出た場合文章に残して、当専門調査会としてはこのように評価したということを書いておいたほうがよいと思います。いかがでしょうか。

○上路座長

ありがとうございます。

○相磯専門委員

先生、調査会で傾向検定をそれほど重視していましたでしょうか。

○三森委員

ほかの調査会でも傾向検定で有意差がついたけれども、Fischerの直接確率計算法では有意差がつかないということで否定したという記載は今までもやっております。

○相磯専門委員

そうすると、今回のこの件についても、傾向検定で4,800 ppm群で肝臓腫瘍の発生に有

意な増加が見られたけれども、Fischerの直接確率検定で有意差が見られなかったというような意味の記載になるということですね。

○三森委員

はい。事務局案で提示された内容で、今までとは矛盾はないと思います。

○相磯専門委員

ただ、その場合、例えば生存率で補正したPoly-3及びPeto検定で有意差が見られなかったというような記載を残しますか。これはいらないですか。

○三森委員

企業関係者がつけてきているので、普通はFischerの直接確率で有意差がつかなかったら、そこでおしまいですが、今回は最高用量群で生存率がよいですね。そのことに対しての説明ということで企業関係者は出しているのではないかと思います。

○林専門委員

今、行われているがん原性試験で一番標準的な統計学的な評価手法というのは、やはりこのPetoとFischerを組み合わせるものが一番一般的だと考えています。そのPetoはここに書いてあるようにきちんと生存率で補正した傾向検定です。逆にCochran-Armitageはそれを全然補正していないので、単に数だけで見てしまっていますので、そのへんはこういうふうに生存率がかなりばらけてくる場合には、少し気をつけないといけないのかなと思います。したがって、最終的な今の事務局案で少し回りくどいというか、詳しい書き方がしてありますけれども、これでいいのではないかと思います。

○上路座長

いろいろな検定をやって、こちらはだめだけれども、こちらで認められた。総合的に見て、こうなるのですよという結論に持っていけばという流れで、これが書かれているという判断であれば、事務局案が一番正確かと考えます。19～24行目までは、それを使わせていただくということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、43ページの相磯先生からのボックスは。

○相磯専門委員

これは表44の脚注ですけれども、2,400 ppm群から小腸の十二指腸粘膜の過形成と粘液腺の拡張といったものが増加になっていますが、これは傾向検定での話なので、傾向検定ではある群から増加したという結果にはなりません。そこでこのデータを見ますと、43ページのボックス内に報告書の抄録のデータを入れておきましたけれども、雄マウスの十二指腸の過形成が2,400 ppm群と4,800 ppm群で軽度としたものが2,400 ppm群で2例、中等度としたものが3例。4,800 ppm群で軽度が4例、中等度が2例、重度が3例。これは明らかに所見のグレードが増強されていますので、2,400から所見グレードの増加と私は判断します。

粘液腺の拡張ですけれども、2,400 ppm群で軽度が4例、中等度が1例。4,800 ppm群で軽度が5例、中等度が2例。これも600 ppmよりも下の濃度に比べて所見グレードが増加し

ていますので、この両所見については2,400 ppm群以上で所見グレードの増加にしておいてはいかがでしょうかという提案です。

○上路座長

相磯先生から修文していただいた8行目、9行目、ここのところにつながるわけですね。

○相磯専門委員

そうです。これは片仮名ではなくて漢字です。失礼いたしました。私の間違いです。

○上路座長

わかりました。

44ページのボックスの中、これは先ほどいろいろな検定をしていただいたものの中身だと判断します。

これで慢毒/併合試験はよろしいでしょうか。

それでは、45ページの繁殖のところをお願いします。

○賀登係長

それでは、45ページの1行目から12. 生殖発生毒性試験について御説明させていただきます。時間も押しているので、スピードを上げて説明させていただきます。

10行目のF₁世代の雌でと書いていたところは、篠原先生と堀本先生から御指摘いただきておりまして、こちらは雄の記載でございました。大変失礼いたしました。それによって無毒性量などについても修正しております。

児動物につきまして、46ページのボックスの上のほうです。750 ppm投与群のところではF₁世代では94～95%と変化しておりまして、F₂世代では89～91%と影響が大きくなっている点が考慮できておりませんでしたので、事務局のほうで修正しております。この点について堀本先生から御了承いただいております。

46ページの2行目から（2）2世代繁殖試験（ラット）②の試験でございます。

47ページのボックスを御覧ください。こちらは堀本先生から抄録と評価書の内容の相違点について説明願いますというコメントをいただいております。論点としましては親動物の1,000 ppm以上投与群のF₁世代の雌で体重の低値が認められたと抄録中にされているところ、事務局としましては2,500 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制などが認められたとしております。この点につきましては、生育2週間以降は体重に有意な増加が認められず、一時的な変化であって、僅かな変化でないかと考えられましたので、そのようにしました。そういったことについて、堀本先生から了解しましたとコメントを頂戴しております。

47ページの3行目から（3）発生毒性試験（ラット）でございます。こちらは100 mg/kg 体重投与群の母動物におきまして、下痢などの影響が認められておりまして、胎児ではいずれの投与群におきましても検体投与による影響は認められませんでした。催奇形性は認められなかったとしております。

母動物に認められました体重増加抑制、摂餌量減少につきましては、ARfDのエンドポイントとしてとっております。その点につきましても、堀本先生から御了承いただいております。

ります。

14行目の【事務局より】ボックスですけれども、胎児におきまして、第5胸骨分節位置異常及び第3頸椎椎体中心未骨化が認められました。この点についてJMPRでも背景値を僅かに超えるとされているのですが、抄録でほかの胎児骨格に顕著な変化が認められなかったことから検体投与の影響としなかったとしておりまして、評価書でも毒性所見とはしませんでした。堀本先生からもその点について御了承いただいております。

48ページの1行目から（4）発生毒性試験（ウサギ）でございます。本試験におきまして、100 mg/kg体重/日投与群の母動物で排糞量減少などが妊娠8日目以降に認められております。また、胎児では、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったとしております。催奇形性は認められなかったとされております。こちらの母動物で認められました排糞量減少、下痢兆候につきましても、ARfDのエンドポイントとするということで、堀本先生から御了承いただいておりますので、御紹介させていただきます。

繁殖毒性については、以上になります。

○横山課長補佐

福井先生からの御意見を評価書に記載がなかったので、福井先生からは事務局案で特に問題はありませんといったコメントをいただいております。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

繁殖試験はラット、ウサギでやられておりますけれども、いずれも堀本先生のほうからは了解いたしましたということで来ております。何かお気づきの点はございますでしょうか。あとからARfDのエンドポイントのところでもめるかもしれませんが、一応ここでは意見がないということにしておきたいと思います。

それでは、13. 遺伝毒性試験のほうをお願いします。

○賀登係長

それでは、48ページの16行目から13. 遺伝毒性試験について御説明させていただきます。

結果は表48に示されているとおりでございます。マウスリンフォーマTK試験におきまして、+S9で有意な突然変異頻度の増加が認められました。しかし、ラット肝細胞を用いましたUDS試験を含むその他の試験において陰性であったことから、ピコキシストロビンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。この考察部分につきまして、若栗先生から修文をいただいております。

また、49ページの3行目からボックスを作成しておりますけれども、MLAで陽性であったことから同じエンドポイントのUDS試験での陰性結果に言及する方がよいかと思いますというコメントを若栗先生から頂戴しております。

代謝物を用いました遺伝毒性試験の結果につきましては、結果は表49に示されており、全て陰性でございました。

遺伝毒性については、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、コメントをお願いします。

○若栗専門委員

マウスリンフォーマのほうで一部陽性が出ておりますが、抄録のb-191ページをざっと御覧いただくと、T-29-2という表において、S9-のほうでは1回目では有意差がついており、2回目の再現性が認められない。S9+のほうでは1回目と2回目と両方とも有意差がついていて、再現性が認められるという結果です。また、溶媒対照のところの数値を比較していただくと、S9-とS9+と4回数字があり、0.9～3.2とかなり動いております。

報告書のほうを確認しましたところ、背景データが0.8～6.0くらいが背景データということなので、それと数値とを加味しますとS9+のほうの再現性のある陽性が確かにクライテリア的には陽性ですが、積極的に陽性とするような陽性ではないということと、同じエンドポイントのラット肝細胞を用いましたUDS試験で陰性となっておりますので、最終的な判断としましては、この剤においては生体にとって問題となる遺伝毒性はないというような結論としてございます。代謝物関係につきましては、事務局のほうから御提示いただいた内容でよいかと思います。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

林先生、お願いします。

○林専門委員

これで結構です。

○上路座長

ありがとうございました。

全体、遺伝毒性まで示しましたけれども、今までお気づきの点はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次のその他のところをお願いします。

○賀登係長

50ページの4行目から14. その他の試験でございます。

(1) 28日間免疫毒性試験(ラット)が行われております。体重増加抑制等が認められております。しかしながら、51ページですけれども、本試験条件下で免疫毒性は認められませんでした。

51ページの8行目から(2) 28日間免疫毒性試験(マウス)が実施されておまして、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでした。本試験条件下で免疫毒性は認められなかったとしております。

以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

藤本先生、ここはよろしいでしょうか。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

それでは、オーケーということでございます。これで終わりましたけれども、10分ほどお休みをとっていいですか。

それでは、10分お休みをしてください。お願いします。

○横山課長補佐

では、お休みの後の質問ですけれども、統計検定に関する御質問が3点ということですのでよろしいでしょうか。相磯先生、御質問くださいますか。

○相磯専門委員

3つです。わかりました。

○横山課長補佐

お願いします。

(休 憩)

○横山課長補佐

本日は企業関係者として、日本農薬株式会社の方に御出席をいただいております。よろしくお願いいたします。

それでは、今日は一般毒性の試験につきまして、統計検定に関する御質問がございます。相磯先生からお願いいたします。

○相磯専門委員

よろしくお願いいたします。統計検定について、3点ほどお伺いしたいと思っています。

抄録の若いページのほうからですけれども、2年間慢性毒性/発がん性試験のラットのもので、抄録のb-99ページの表T-20-11という精巢に認められた腫瘍と非腫瘍性病変の発生頻度の表がございます。ここで肝細胞腫について検定をかけた結果がその前の98ページにあります。Fischerの直接確率検定では有意差がないことになっています。Cochran-Armitageでしか有意差がないのですけれども、これが本当にFischerで有意差がつくかどうか、もう一度確認をとりたいと思っています。

2点目ですけれども、18か月の発がん性のマウスの試験です。これの非腫瘍性病変の検定で、抄録のb-139ページを見ていただきますと、T-23-8、非腫瘍性病変の発生頻度という表で肝臓、雄の混合型変異肝細胞巣。この表ではCochran-Armitageの傾向検定だけが有

意差がついていまして、Fischer直接確率検定では有意差がついていない。これについてもFischerの検定結果をもう一度確認したいということです。

最後、90日間の亜急性毒性試験で代謝物Fについてのラットの試験の話です。抄録のb-245ページ、これが腎臓の所見ですけれども、T-41-11、病理組織学的所見の発生頻度として腎臓に間質性の単核細胞浸潤についてFischer検定で有意差があるかどうかをもう一度確認したい。

もう一つ、同じ表の中で腎臓の好塩基性尿細管につきましては、所見が軽微と軽度のものがありまして、軽度と軽微を合わせると、雄の0、60、180、600ppm、各群それぞれ発生頻度には差がないのですけれども、対照群と600ppm群の間で軽度のものについてFischerで有意差がつくかどうかを確認したい。

以上、3試験の検定の確認をお願いしたいと思っています。よろしくお願いします。

○企業関係者

では、私のほうから、お答えさせていただきます。

まず、ラットの2年間併合試験の肝細胞腫に関してですけれども、当該試験の腫瘍発生頻度に関するFischerの直接確率検定は両側検定で実施されております。3,500 ppm群の精巢間細胞腫のp値は再度申請者のほうで確認いたしまして、0.0625ということになり、有意差は認められておりません。

同じく2点目、マウスの発がん性試験の混合型変異肝細胞巣についてですけれども、この試験の病理組織学的所見の発生頻度に関するFischerの直接確率検定も同じく両側検定で実施されております。4,800 ppm群の雄の混合型変異肝細胞巣のp値は0.0614ということになり、有意差はないということになります。

3点目、代謝物Fの90日試験の腎臓の病理所見に関してですけれども、程度も含めたWilcoxonの順位和検定の結果になりますが、雄の最高用量群の600 ppm群において両所見、単核細胞浸潤並びに好塩基性尿細管ともに有意差が認められておりまして、単核細胞浸潤では0.0013、好塩基性尿細管ではp値が0.0011ということで両所見ともに有意差があるという結果になっております。

以上です。

○相磯専門委員

ありがとうございます。それでは、最後にお示しいただいた腎臓については両方とも有意差があると。その前の2つについては両側検定でなさっていますが、片側ではどうでしょうか。

○企業関係者

まず、ラットの間細胞腫についてですけれども、上側の片側検定の場合、p値は0.00313ということになって、有意差ありということになります。マウスの混合型変異肝細胞巣につきましても、上側の片側検定ですとp値は0.0341ということになって有意差ありということになります。

○相磯専門委員

ありがとうございました。

○横山課長補佐

片側、両側のどちらを採用するかということについて、何か確認しておくことはありますか。大丈夫ですか。

○相磯専門委員

それでは、片側をとらずに両側検定を採用された根拠をお示しいただければと思います。

○企業関係者

報告書で両側検定が採用されておりまして、抄録ではそのまま示させていただいております。

○相磯専門委員

すると、オリジナル報告書のラボの見解ですね。

○企業関係者

そうです。

○佐藤委員

仮説の置き方だと思うのです。これは多分増える方向に考えるのが普通なので、両側をするというのは統計的には考え方としてはおかしいのだと思います。

○相磯専門委員

その点については、私もこれは片側でしっかりと見ていくべきだと思います。御社のほうで両側をとられているというのは、そういうことで抄録を作られたというのは理解しました。

○横山課長補佐

ほかにございますか。

○堀部課長補佐

逆に、今の先生方からの御指摘に対して、企業関係者の方から何かもう一声言っておきたいこととかがあれば。

○企業関係者

特にはございません。

○横山課長補佐

よろしいですか。

それでは、企業関係者の方、ありがとうございました。以上で終了となります。

(企業関係者退室)

○上路座長

企業関係者に来ていただいても、企業関係者もこれだけかという感じがしたのではない

かと思います。

これからが厄介なのですが、植物のほうからやりましょうか。先ほどの植物代謝のところの主要代謝経路について見直してくださいというお願いをしておきました。これは清家先生に直していただいたのですけれども、結局、食品健康影響評価のところのいろいろな代謝物で何が出てくるのか。その代謝物の生成を明確に示していただいたということになります。御確認ください。

○山添委員

どこを見たらいいですか。

○上路座長

23ページの8～11行目です。

○堀部課長補佐

23ページの8行目からの4行をそっくり置き換えです。

○上路座長

先ほど平塚先生から修正が入っていて、エーテル結合というところをベンジルエーテルという書き方をされていまして、そこのところを入れていただいたということだと思います。Vという化合物、ZDの生成、ここを明確化したということだと思います。多分大丈夫だと思います。代謝マップの抄録の何ページでしたか。

○清家専門委員

c-79ページが一番わかりやすいかと思います。

○上路座長

平塚先生、これでいかがですか。

○平塚専門委員

まだフォローができていないです。

○山添委員

ベンジルエーテルのところに関係するのは、結局、15ページの平塚先生の修文のところになるのかなと。そこから来ているわけですね。それとあわせることによって。

○上路座長

そうです。同じ代謝ですからね。

○山添委員

そうなのですが、ここの文章にちゃんと書いてくれているのですが、ここでベンジルエーテルの結合が開裂に伴って生成した脱ベンジル体のVGというのが出ていますね。これの検出量が増加したとおっしゃっていますね。それが胆管カニューレを入れたものと普通の動物での差だということでもいいわけですね。

○平塚専門委員

はい。

○山添委員

このベンジルエーテルの開裂のところですけども、先ほど平塚先生と相談したのですが、動物では非常にできにくい。こういうフェニル基、アリル基の結合が切れるということは植物では起きる。グルタチオントランスフェラーゼが起きるのですけれども、動物では起きにくい反応です。気になって、この文章をよく見たら、ちゃんと平塚先生が書いてくれているのですが、結局、胆汁に入って消化管に出て腸肝循環で回収された代謝物の側に多いということですね。

○平塚専門委員

そうです。

○山添委員

ということは、この反応は腸内細菌が切っているのです。だから、できていいのですけれども、体内でできるのですけれども、そのところで腸内細菌が切っているのであって、肝臓とかのいわゆる本体、動物側が切っているのではない可能性のほうが大きい。それなら私も理由は納得できるなと思いました。

○上路座長

先生のお話ですと、植物と動物でそのところは違うのだと。

○山添委員

植物はグルタチオントランスフェラーゼが高くて、こういうエーテルを切ることができるということが、植物のほうが強いという珍しい代謝反応です。それはできていい。同じ代謝物も生体内の腸内細菌を含むとすれば、生体で代謝ができるから暴露も既に行っている。それで問題はないという判断で最終的な判断はいいのですけれども、これを我々の体自身でやっているかどうかについては、可能性は低いと思います。それだけを認識しておけばいいと思います。ただ、我々も暴露されているということは問題ない。

○上路座長

むしろ平塚先生のほうに、また元に戻ってしまったような感じが。

○山添委員

先生はきちんと腸肝循環の影響で出ているのだろうということを示唆されて、その先は恐らく腸内細菌が切っているのだろうという記述で、実際に実験がないので書けないので、それでいいと思いますけれども、我々がどう理解をしておくかというときに、そういうことですね。

○上路座長

ありがとうございます。ということで結論していただいて、動物のほうと植物のほうをある程度の統一をとりながら修正をさせていただいたということで、これでオーケーしたいと思います。清家先生、ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のほうに。

○横山課長補佐

その前に、企業関係者の方に検定について説明していただいたので、その結果を評価書

にどう反映したらよろしいですか。37ページの表36ですけれども、こちらは両方とも有意差があったということです、特に何もマークなしでよろしいですか。

○相磯専門委員

この600 ppmの好塩基性尿細管、これはグレードの増加です。発生数の増加ではなくて、全体では非常に小さいものまで含めると有意差がなくなってしまいますけれども。

○横山課長補佐

グレートの増加を加味した統計検定の結果、有意であったという説明だったと思います。

○相磯専門委員

では、それで結構です。

○横山課長補佐

次が、40ページの(3)の併合試験に関しまして、表自体は41ページの表41になります。精巣間細胞腫ですけれども、こちらは片側でやると有意差がつくのですが、両側ではつかないということですが、こちらはいかがいたしましょうか。

○相磯専門委員

片側で有意差がつくほうで載せるべきだと思います。3,500 ppm群の精巣肝細胞腫はFischerの直接確率検定と何か星がつくのですね。あとはCochran-Armitage、Peto、全てつくということになります。

○横山課長補佐

念のためですが、結論の40ページの10行目、精巣間細胞腫の発生頻度が有意に増加した。こちらはこのままでよろしいですね。

○相磯専門委員

いいです。

○横山課長補佐

続きまして、44ページの混合型変異肝細胞巣につきましても、片側ですと有意差がつくという説明でしたが、こちらは所見の扱いについて御指示いただければと思います。

○相磯専門委員

4,800 ppm群のどこでしたか。

○堀部課長補佐

b-139ページでしょうか。表のT-23-8。

○相磯専門委員

これは4,800 ppm群の雄で混合型変異肝細胞巣がFischer検定で有意。片側を採用します。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

○上路座長

これで整理ができましたか。

それでは、食品健康影響評価をお願いします。

○賀登係長

それでは、食品健康影響評価について御説明させていただきます。52ページの2行目からお願いいたします。

動物体内運命試験の結果、ラットにおいて体内吸収率は投与後48時間で、少なくとも雄で73.4%、雌で68.8%と算出されました。主に胆汁を経由して糞中に排泄されました。蓄積性は低いものと考えられております。

植物体内運命試験の結果、代謝物Y、Z及びZDが10%TRRを超えて認められております。

各種毒性試験の結果から、ピコキシストロビン投与による影響は主に体重、肝臓及び十二指腸に認められておりまして、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験では、精巣において間細胞腺腫の発生頻度が増加しましたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、評価に当たって閾値を設定することが可能であると考えられました。

暴露評価対象物質ですが、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、Y、Z及びZDが認められました。ZDはY及びZの前駆体であり、Y又はZに変換されることが考えられるが、代謝物Y及びZはいずれもほとんどの作物残留試験において定量限界以下であること、また、代謝物Yは急性毒性試験及び亜急性毒性試験の結果から毒性が弱いと考えられることから、農作物中の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定いたしました。

各試験における無毒性量などは表52、単回経口投与などにより惹起されると考えられる毒性影響などは表53にそれぞれ示されております。

ADIにつきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4.6 mg/kg体重/日であったことを根拠としまして、安全係数100で除しました0.046 mg/kg体重/日をADIと設定しました。

ARfDにつきましては、事務局案ではイヌを用いた1年間慢性毒性試験の結果をもとにしていたのですが、先ほどの議論の中でこちらのほうはARfDのエンドポイントとする必要はないという結論になったかと思いますので、そのところを次にどの値をとるかというところを御議論いただければと思います。

以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価です。まず、動物のところはこれでよろしいでしょうか。平塚先生、篠原先生。

○平塚専門委員

はい。

○上路座長

その次に植物のところ。これは修正がございませんけれども、これでよろしいですか。

その次に、毒性のところ、26行目からです。毒性試験結果から主に体重増加抑制、肝臓、

肝細胞肥大、十二指腸に認められたということ。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったということ。もう一つ、30～32行のところの慢毒/発がん性併合試験のところ。ここの表現についてはいかがでしょうか。

相磯先生、よろしいでしょうか。

○相磯専門委員

よろしいと思います。

○上路座長

抜け、間違いはございませんか。

浅野先生はこれでよろしいでしょうか。

○浅野専門委員

結構です。

○上路座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

異存はありません。

○上路座長

33行目からの暴露評価物質の設定、これはこれでよろしいでしょうか。清家先生、いいですか。

○清家専門委員

はい。

○上路座長

その次に、ADIの設定です。表の53ということで、56ページ以降、56、57、58として、表52を見てください。この値で事務局はイヌの1年間慢性毒性試験の体重増加抑制ですか。雌の4.6をとっていますけれども、これでよろしいかどうか御確認ください。

38ページのところです。無毒性量は雌雄とも150、雄4.8、雌4.6という値。これでございます。最高用量のところに毒性所見が出たというところですが、毒性の先生方、これでよろしいですか。

○横山課長補佐

ちなみに90日と1年ですけれども、用量が入れ子になっていまして、58ページをもう一度御覧いただければと思います。念のためですが、議事に残していただければと思います。

イヌの90日の試験ですと、雌ですと4.3、8.5、16.9、1年ですと4.6の上が15.7で、90日の数字が無毒性量として、ちょうど4.6より上にはとれているのですけれども、事務局案としましては短いほうの試験の上でとれているということで、一応、1年のほうの試験で数字を御提案申し上げたのですけれども、JMPRではoverall NOAELということで、この90日のほうを採用しております。事務局の提案させていただいたような考え方で大丈夫かと

うかという点を念のため、御議論を残していただければと思います。お願いいたします。

○上路座長

EFSAは。

○横山課長補佐

EFSAもEPAも小さいほうでとっています。1年のほうでとっています。JMPRだけ90日です。

○浅野専門委員

53ページは間違っていますね。JMPRは1年間ではなくて90日ですね。

○堀部課長補佐

1年と90日でコンバインです。両方を考慮して8.5をとってということです。JMPRのところですけども、根拠の期間が1年間だけではなくて、90日と1年間と両方です。すみません。

○浅野専門委員

今、横山さんのほうから説明がありましたけれども、より長期のほうでしっかりとれている無毒性量を採用して、4.6という事務局案に賛同したいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

浅野先生からそのような御提案がありました。事務局案でいいという御提案です。それでよろしいですか。イヌの1年間慢性毒性試験の雌の4.6ということで、無毒性量に安全係数100で除して0.046ということになります。

その次の単回のデータです。どれをとるか御議論いただきたいのですが、59ページの表53です。ここのところを説明していただけないか。

○賀登係長

御説明させていただきます。ARfDのエンドポイントのところですけども、59ページになります。まず、ラットを用いた一般薬理試験のところでは、無毒性量が雌の200というのが1点ございます。急性神経毒性試験のものが、無毒性量が得られていないという形になりまして、ページで言いますと、評価書の32ページになります。こちらの無毒性量は200 mg/kg体重未満という形に現在なっております。EPAはこちらの結果を安全係数1,000で割ってARfDの設定をしております。

発生毒性試験のところでは、無毒性量が30ということになっております。ウサギを用いた発生毒性試験では、無毒性量が25という形になっております。ウサギのところのエンドポイントは排糞量減少及び下痢兆候ということになります。

以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

投与量と毒性所見を見て、これがエンドポイントとして一番的確なのではないかという

ことをこれから御議論いただきたいと思います。どうしましょう。神経毒性だったら、200ですけれども、無毒性量がとれていないので、これを1,000で除すかどうかはわからない。無毒性量がとれていないということなのですから、1,000で割るのか、もう少し値を小さくするのか検討しなくてはいけないのですが、もし1,000で割ったとした場合にも20だということで、発生毒性試験、次のラットの発生毒性試験の30、ウサギの発生毒性試験の25とほぼ同じ数字になります。そういうことを念頭に置きながら、いかがでしょうか。

○赤池副座長

これはあくまでも個人というか、今ここで伺ってということですが、まずラットの急性神経毒性試験ですが、これはいわゆる無毒性量がとれていないということで、ほかに参照すべき数字がなければ当然これでいかないといけませんが、ただいま御説明がありましたように、ラットの発生毒性試験、ウサギの発生毒性試験のほうでエンドポイントとして一応今までの審議で数字をとることにしておりますので、その点ではまず消去法から考えますと急性神経毒性試験の200 mgという数字は省いていいのではないかと考えます。

そうすると、残りがラットの発生毒性試験の母動物の30 mg、ウサギの発生毒性試験の母動物の25 mgという、この2つの比較になるのではないかと考えます。その場合にこれはなかなか難しい議論で数字もほとんど一緒ですので、極端な言い方をすると、どちらでもいいというか、どちらともとりにくいというか、そういったところがありますが、1つはラットのほうが数字が無毒性量として高いということで、症状としても下痢と体重増加抑制はウサギの排糞量の減少、下痢兆候よりも症状としてはしっかりとした症状であるということを考えますと、ラットの発生毒性試験の30 mg/kgというものをARfDの根拠として考えたかどうかと考えます。1つの案ということで、ほかの先生方の御意見も伺いたいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、浅野先生。

○浅野専門委員

これはさっきラットの発生毒性とウサギの発生毒性の単回投与のディスカッションをしましたか。ここは後からという話ではなかったですか。

○上路座長

発生毒性の先生がいらっしゃらないし、発生毒性の先生がオーケーされたものですから、そのまま行ってしまったのです。

○浅野専門委員

30と25は単回でも下痢、ここに書かれている所見が起こり得るという判定でいいわけですね。急性神経毒性試験のほうで200でしっかりとした所見が出て、しかも、これはもちろん単回ですので、単回の影響として出てくる。無毒性量とはとれていませんので、最高用量で死亡例が出ていますから、係数をかけるとしても2とか3とか、そういう数字ではなく

て、ちゃんと10以上の係数はかけないといけないと思います。

そうすると、20 mg/kgが急性毒性用量になると思いますが、無毒性量がとれていないということに関して言うと、先ほど伺った御意見は納得するのですが、どちらが低い数字かというところですか。そういう議論をしていいのですかね。例えば1,000倍で0.02になるわけですか。つまりEPAが採用しているのと全く同じ数字になるのですけれども、ここで見て体重増加抑制というのがラットの急性神経毒性と発生毒性、これで合うとしたら30か、1,000で割ったら20か。このどちらかになるのかなと思います。

○上路座長

相磯先生の御意見は。

○相磯専門委員

これは悩ましいところで、無毒性量がとれていない急性毒性試験は、その安全域をどのくらいとっていいのかというのがはっきりしないという点を考えると、赤池先生のラットの発生毒性試験の30あたりが比較的根拠がしっかりしている。ラットの急性毒性試験の症状と発生毒性試験の症状もほとんど同じですし、ウサギの症状ともかぶっているということで、30にしておいたほうが無難かなという感じを抱くという程度ですので、もう何とも。

○上路座長

もう本当にここらへんだねということはわかります。

藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

議論が出尽くしたような感もあるのですが、赤池先生はさっきおっしゃったウサギのほうは、これはとらないというのはウサギだからというわけではなくて、むしろ症状があまり明確ではないという意味ですね。

○赤池副座長

ラットのほうが明確だということです。

○藤本専門委員

明確ではなくても25のほうが少し低いところだから、とろうかなという感じもするのですけれども、どうなのでしょう。

○赤池副座長

ただ、無毒性量として考えたときは、むしろ高いほうをとったほうがよくないですか。最小の毒性量でしたら低いほうですけれども。

○藤本専門委員

了解です。では、30でどうかと思います。

○上路座長

林先生。

○林専門委員

これはどれをとっても大体同じくらいの値になりますね。LOAELで追加の安全係数10

としたら20だし、EPAが言っているのもやはり20だし、25、30というところで、本当にどれをとっても構わないと思うのですけれども、私は最初の赤池先生の御説明に納得しましたので、それでいくのがいいのかなと思います。

○上路座長

平塚先生、いかがでしょうか。

○平塚専門委員

毒性の先生方のお話をお伺いして、30かなと思いました。

○上路座長

篠原先生。

○篠原専門委員

私も30でいいかなと思います。

○上路座長

清家先生、いかがですか。

○清家専門委員

正直、値ごろ感が持てないので、毒性のところはどうしても仕方がないのですが、多分一番御意見の多いところが一番いいのかなという気がします。

○上路座長

若栗先生。

○若栗専門委員

毒性の専門の先生方の御意見で十分だと考えております。

○上路座長

ありがとうございます。今のところ、ラットの発生毒性試験で30という値でしょうか。何か異論ありますか。

○横山課長補佐

異論は全くございません。評価書づくりの詰めのところでは1つどうしても教えていただきたいのですけれども、ラットの毒性試験を比較して急性神経毒性試験の200の1/10とラットの発生毒性試験ですね。両方ともラットで30あたりはいい感じという御議論を、このへんで収まるということでしたら、一方、ウサギのほうが高いNOAELなので、これをとらなかったという理由をもしかしたら、どこか評価書案に残す必要があるのかなと思ひまして、そこについて少し御意見をいただければと思ひまして、かき混ぜて申しわけないのですけれども、お願いします。

○上路座長

赤池先生、御説明をお願いできますか。

○赤池副座長

NOAELの場合には低いほうをとらないといけないのですか。

○堀部課長補佐

一般的に評価の場合にはlowest NOAELで決めてきたという経緯があるので、数字だけを見ると、lowest NOAELだとウサギが実は低い値になってしまう。結果的にはlowest NOAELをとらなかったことにストーリーとしてになってしまうので、どうしたものかと考えあぐねております。

○赤池副座長

私は勘違いをしていましたので、申しわけありません。ただ、症状としてはラットの症状のほうが毒性としてはしっかりしているということ。30と25、極端だと先ほどからのお話も出ていますけれども、ほとんど一緒であるということですね。ですから、30と25の比較というよりは、これはほぼ同じ値であると考えて、根拠となる症状がラットのほうがしっかりしている。むしろ、そちらのほうでラットの発生毒性試験を採用したと。その結果が30であると。そういったことで根拠にはならないのでしょうか。

○横山課長補佐

今、伺ったお話を事務的にまとめると、認められた症状等を総合的に勘案して30が妥当だと考えたというところで、その間に少し急性神経毒性試験では無毒性が得られなかったがとか、少し工夫して作ってみますので添削を、またメールでお送りさせていただきますので、先生方の御意見はそういったところでよろしいということであれば、そのように作文を工夫してみます。

○上路座長

三森先生、ここらへんでいかがでしょうか。

○三森委員

lowest NOAELがウサギの発生毒性ですので、これをとらないという理由づけはしっかりしておかないといけないと思います。そこが明文化されていれば、専門調査会としては、それも考慮した上での30をとりましたということで納得してくれるのではないかと思います。

○上路座長

でも、その症状はすごくしっかりしたものです。

○三森委員

排糞量が減少するなど下痢兆候ですので、大した変化ではないですね。

○浅野専門委員

しかも、これは認められた日数が初日からというのは限定できないですね。それだったら、エンドポイント自体からウサギを外すというほうが。

○堀部課長補佐

報告書にデータがありそうですので、今、確認をしております。

○上路座長

先生、何か。

○山添委員

単純に一番議論を避けるには、先ほど御説明があったようにEPAの値をとったら、誰もクレームはつけられないです。

○堀部課長補佐

先生が今、誰もクレームはおっしゃったのですけれども、混ぜ返して恐縮ですが、申請者からはクレームがつく可能性があります。もう一つは、パブコメで、なぜ安全係数10までとらなければいけなかったのかということは議論される可能性があります。というのは、農薬専門調査会は普段はLOAELからADIを決めるときには安全係数3を適用する場合が多いので、そうすると追加係数10を適用するというのは、所見を考慮してとかなってしまっているので、そのへんの説明がさらに必要なと思います。そちらをとられるのであれば、それを議論していただく必要があるかと思います。

○山添委員

今の議論は蒸し返しで、ほかに25と30があるので、それが不明確で、それを明確にしたければ、それより下に持っていくよりしようがなくて、そうするとLOAELから持っていきこうとすれば、下げる数値としては10をとらざるを得ない。それがEPAの理屈だと思います。

○堀部課長補佐

EPAは一般的にはLOAELのときは10をとるとというのがデフォルトなので。

もう一つ強調したいのは、ここは日本の評価なので、EPAをとるのがいいというのは避けていただきたいです。

○浅野専門委員

今の件に関して言えば、その10倍の用量では死亡例が出ています。単回で死亡例が出ているということはかなり重篤な毒性ということなので、そこは2とか3とかいう数字ではなくて、きちんと10倍、無毒性量がとれていない。その10倍の用量では死亡例が出ている。そういう理屈にならないですか。

○堀部課長補佐

そこがきっちり議論していただけるのであれば、先生方がおっしゃるとおりの議論があるのですけれども、EPAと同じだからではなくて、今の死亡例がちゃんと出ているというところを強調していただきたかったのです。ありがとうございます。

○浅野専門委員

先ほどはそれを強調したつもりです。その後にEPAがやはり同じ意見ですよという、逆ですね。

○堀部課長補佐

すみません。

○上路座長

どうになりましたか。

○横山課長補佐

念のため、ウサギの報告を申し上げますが、個体別にいろいろで確かに投与の次の日か

ら下痢が出ているとか、糞量が少ないというのが出ている個体もあれば、投与10日間くらいして出始める個体もいるというような、全部そろってということではもちろんないけれども、出ているものもいるというような情報でございます。

○堀部課長補佐

今の先生方の御議論を伺いながら、ウサギの報告も終わったところで、こんな感じかなと思ったのを提案させていただくと、3本の試験、ラットの急性神経毒性試験とラットの発生毒性試験とウサギの発生毒性試験の無毒性量あるいは最小毒性量を総合的に勘案して、というような形にして、ラットの急性神経毒性試験においては2,000 mg/kg投与群で死亡例が出ていることから、LOAELに追加の安全係数10を適用するのが妥当だと考えたので、ラットのacute neurotoxのLOAEL 200を根拠として安全係数1,000で除して0.2というのが何となく先生方の議論の収まるところかなと。ウサギも論点にしなくていいし、発生ではなくてneuroでというのと、死亡も考慮してという、この前、幹事会で言われたこともクリアしているような感じがしたので、ものすごい折衷案ですけども、そんな感じかなと思ったのですが。

そうすると一番低いところに落ちてしまうのは落ちてしまうのですが、そんな感じかなと思います。

○上路座長

一番厳しいところに落ちてしまったような気がするのですが、よろしいですか。ウサギの発生毒性試験の25は本当にエンドポイントになるのかどうか、ちょっと何となく気持ちが悪いです。

○三森委員

発生毒性の御専門の先生がいらっしゃらないので、その方たちがこれで納得して、ARfDの根拠だと私たちはそうとしか読めなかったものですので、そこから議論がなくなってしまったのですね。本来はウサギの毒性を本当にとってよいかどうかは、かなり疑問が残りますね。でも、そのような不確実要素があるのであれば、やはり急性神経毒性で200がLOAEL、これから10倍多くとってARfDという方法が一つのやり方でしょう。不確実要素がある限りは、それでいったほうがよいのではないかと思います。

○上路座長

死んでいるというのが嫌ですね。

林先生、どうですか。

○林専門委員

もういいです。

○上路座長

今、議論されたようなことで、単回経口投与の53ページの7行目以降の文章を少し作り直していただきまして、結局、急性神経毒性試験200を根拠として、それに安全係数1,000で除して0.2ということになるかと思います。ということでADIとARfDを決定したという

ことになります。よろしいでしょうか。

○賀登係長

何度も申しわけございません。食品健康影響評価の前半の記載、52ページの10～11行目を御覧ください。先ほどの説明のときに漏らしてしまいました。平塚先生から御修文いただいているのですけれども、尿及び胆汁中の主な代謝物はL、T並びにという形で、LとTを特出しして、ほかの代謝物又はこれらの抱合体であったという御修文をいただいているところです。このL、T、Eのところについては、ほかのC、Dなどと同格で記載していたのですが、この御修文の趣旨について御説明いただければと思います。

○平塚専門委員

私が確認したところ、これらの抱合体として検出はされていなかったものを前に出したということで、より正確に書いたということです。

○賀登係長

そこなのですけれども、これの代謝物は複数あって、抱合体のところも複数ありまして、すごく複雑なマトリックスになっておりまして、そこを日本語でシンプルに表現するために、抱合体の前に「又は」という形をつけておりますので、「又は」のときにはそれがなくても代謝物のL、Tに対する抱合体がなくても成立するという日本語。

○堀部課長補佐

すみません、行政文書上のルールとか日本人のとかではなくて、役人のよくあるパターンです。先生が間違えているとか、そういうことを申し上げたかったわけではございません。

○平塚専門委員

わかりました。支障のないようにしていただければ。

○賀登係長

失礼いたしました。ありがとうございます。

○上路座長

全体を通しまして、何か御質問、残った課題はございますでしょうか。なければ、修正分のところはもう一度確認をさせていただくということにさせていただきたいと思います。

それでは、これでこの剤については審議が終わったということになります。今後の進め方について、事務局のほうから御説明ください。

○横山課長補佐

今日審議を終えていただきましたので、評価書案を整えまして、もう一度メールでお送りさせていただきますので、修正等をどうぞよろしくお願いいたします。

本剤については以上で、続きまして、開催日程について、お知らせさせていただきます。本部会につきましては、次回は4月24日金曜日、幹事会につきましては3月12日木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。

○上路座長

本日はやっこの剤が決まりました。今年度最後の審議になりましたけれども、無事に終わったということで、御協力に感謝いたします。本当にありがとうございました。