

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第48回会合議事録

1. 日時 平成27年10月5日（月） 14:00～16:54

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（ホセチル）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、長野座長代理、加藤専門委員、佐々木専門委員、中塚専門委員、
本多専門委員、森田専門委員、山手専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

豊田専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（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、
濱砂専門官、磯技術参与、山原専門職、賀登係長、齊藤係長、小牟田専門職、
小田嶋係員、楠井係員

5. 配布資料

- | | |
|-----|--------------------|
| 資料1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料2 | ホセチル農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料4 | 農薬専門調査会の運営体制に関する事項 |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第48回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

なお、内閣府におきましては随分涼しいのですけれども、まだクールビズを実施しております。御理解、御協力のほどお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方9名が御出席予定です。

佐々木先生と中塚先生は遅れて来られる御予定になっています。

専門委員をお願いしていました井上先生なのですけれども、9月30日をもって御退任されましたので、御報告させていただきます。

また、本日より本部会の専門参考人として、豊田専門参考人にも御出席いただくことになりましたので、御紹介させていただきます。

先生、一言お願いします。

○豊田専門参考人

今日から専門参考人として会議に参加させていただきます、国立医薬品食品衛生研究所病理部の豊田武士と申します。自らも勉強させていただきながらになるのですけれども、リスク評価の場で一助を担えたらと考えておりますので、今後ともよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

よろしくお願いいたします。

食品安全委員会からは3名が出席でございます。

また、食品安全委員会の体制整備について、高崎評価調整官より御報告させていただきます。少しお時間をいただきます。

○高崎評価調整官

それでは、右肩に参考「食品安全委員会の体制整備について」とある1枚紙を御覧御覧ください。

2点御報告させていただきます。

1点目は、事務局の体制整備についてです。

近年、技術革新の中で、*in silico*手法を初めとする新たなリスク評価手法の導入に向かまして、ハザード横断的、あるいは組織横断的に検討する必要性が高まっておる状況から、また、再生医療を用いた食品の評価法の企画・立案機能の強化、さらには、食品中のアレルギーなど、新たなハザードに対応したリスク評価への社会的要請も強くなってございます。

こうした状況に対応するために、本年4月、評価技術企画室が設置されました。この評価技術企画室について、このたび10月1日付で専任のスタッフも配置されるなど、その機能が拡充され、本格的に業務を始動することとなりましたので、御報告させていただきます。あわせて、専門委員の先生方には御指導、御支援お願いいたします。

なお、私はこのたび技術企画推進室長として、技術的にこの室の業務全体の取りまとめを行うこととなりました。どうぞよろしくお願いいたします。

2点目は、ワーキンググループの位置づけの整理とその設置についてでございます。こ

の紙の裏面を御覧ください。

食品安全委員会では、これまでの既存の専門調査会の範囲を超えた特定分野に関する審議を行う場合には、必要に応じて、専門調査会の下にワーキンググループを設置し、分野ごとに高い専門性を有する先生方により、審議を行ってまいりました。

一方で、審議内容の専門性、複雑性がますます高まる中、より一層適切かつ迅速な評価が必要となってきたとございます。これを踏まえまして、ワーキンググループでの審議結果を重視することが必要となっておりますため、既存の専門調査会の範囲を超えた分野に関するワーキンググループにつきましては、原則として食品安全委員会の直下に設置することとし、専門調査会と同等の位置づけとすることといたしました。

これに伴いまして、下の表中の※印にある3つのワーキング、すなわち、栄養成分関連添加物ワーキング、加熱時に生じるアクリルアミドワーキング、薬剤耐性菌に関するワーキングにつきましては、食品安全委員会の下に設置されることとなりますので、あわせて御報告いたします。

以上でございます。

○横山課長補佐

続きまして、事務局の人事異動がございまして、御報告させていただきます。

10月1日付で専門官の濱砂と係員の楠井が着任しております。一言、御挨拶させていただきます。

○濱砂専門官

濱砂と申します。よろしくお願いいたします。

○楠井係員

楠井と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

先ほど佐々木先生と中塚先生が遅れられると申し上げたのですけれども、佐々木先生は3時くらい、中塚先生は2時40分から3時の間くらいに御到着されるということです。御報告させていただきます。

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、農薬ホセチルの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧

資料２としてホセチル農薬評価書（案）

資料３として論点整理ペーパー

資料４として農薬専門調査会の運営体制に関する事項の資料をつけさせていただいております。

資料４は、先ほどの高崎の説明とはまた別に農薬専門調査会の中の座長、副座長と言っていたものを、座長、座長代理という変更があったことについてでございます。幹事会で審議されたものについては報告させていただきます。

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

○西川座長

続きまして、「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

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、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬ホセチル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。

○小牟田専門職

それでは、御説明させていただきます。

お手元に資料２と書いてありますホセチル評価書（案）のたたき台を御用意ください。

まずは審議の経緯から御説明いたします。３ページをお願いいたします。

1983年3月29日に、初回農薬登録されたものでございます。その後、2010年11月12日に要請事項説明がございまして、本日御審議いただくものとなっております。

６ページの要約につきましては、後ほどの食品健康影響評価の後にあわせて修正をいた

します。

前後しますが8ページの開発の経緯から説明したいと思います。

ホセチルは、ローヌ・プラーン社によって開発された有機リン系の殺菌剤でございます。孢子の発芽抑制による病原菌への植物体への侵入を阻害するとともに、植物の細胞壁を強化するなど、植物の抵抗性を強化することによって、効果が出ると考えられてございます。また、海外では米国、EU、豪州等において登録されている剤でございます。

また、本剤につきましては、ポジティブリスト制度に伴う暫定基準値が設定されてございます。こちらは與語先生より、病原菌への直接的作用と植物の抵抗力強化の2つの作用を考えると、句点の位置が違いますということで、句点の位置を修正させていただきました。

7ページ、こちらは剤の英名の部分につきまして、與語先生より、ホセチルとホセチルアルミニウムは、IUPACやCASの名前、CAS番号も違います。ここでは、ホセチルアルミニウムのISOの字訳としての「ホセチル」を対象とすることでよいですねということでコメントをいただいております。こちら抄録のほうも一部IUPAC名のほうに記載の誤りがございましたので、修正し抄録の差しかえを行ってございます。與語先生のお考えとおり、ISOの字訳としてのホセチルということで問題ございません。

続きまして、9ページ、動物体内運命試験をお願いいたします。

13行目、1.の動物体内運命試験としまして、ラット1本目の原体の試験が行われてございます。

①吸収としまして、玉井先生より、以下の試験方法の記載をお願いしますということでSDラット、投与量、投与した標識体の種類、いずれも②の分布と同じですということで、②の試験の低用量及び高用量群のということがわかるように追記いたしました。

こちら、単回投与168時間の吸収率は、81.8～87.8%となっております。

また、10ページ、加藤先生より吸収率の値について御確認をお願いしますということでコメントをいただいております。こちらは11ページの表2を御覧いただきたいのですが、こちらの0～168時間のところの尿と呼気、ケージ洗浄液と、組織とカーカス、こちらを足した値となっております。高用量群の値のほうで81.8～87.8%ということで算出させていただきました。

続きまして、10ページ2行目②の分布の試験でございます。

こちらは投与168時間後の主要臓器及び組織における残留放射能度は表1に示されてございます。腎脂肪、副腎、腎臓で比較的高く、雌雄で同様の傾向でございました。

こちら、加藤先生より抄録のページを御修正いただきました。ありがとうございます。

13行目、③代謝でございます。

投与24時間の尿中放射能には、未変化の¹⁴Cホセチルが85.7～96.7%TRR認められたほかに同定された成分はなかったとされてございます。

続きまして、20行目④排泄でございます。

23行目の投与168時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表2に示されてございます。投与168時間の排泄率は83.7～86.9%、こちら「TAR」が抜けておりましたので、御追記いただければと思います。

11ページ、2行目糞中への排泄は僅かということで、排泄パターンは雌雄同様でございました。

11ページ7行目の【事務局より】といたしまして、合計値につきまして、抄録の値と異なっている部分がありますが、評価書案の表の中で数値が合うように整理してございます。

また、表1の呼気1と呼気2の違いについてということなのですけれども、こちら表2に「呼気」として記載してあります部分につきまして、抄録では、「呼気1」と「呼気2」と記載してございまして、評価書中の呼気はこの呼気1と呼気2の合計した値を記載してございます。

こちら呼気1と呼気2の違いは何でしょうかということで玉井先生からコメントをいただいております。申請者に確認いたしましたところ、11ページ下のほうに申請者の回答として掲載させていただいたのですけれども、呼気の採取には、吸収溶液、こちらモノエタノールアミンとエタンジオールを含むトラップを2個連続して接続しております、呼気1と呼気2はそれぞれのトラップの測定値ということでございました。

また、抄録のほうのエタンジオールのところがエタノールと誤って記載されておりましたので、こちらエタンジオールに修正され、差しかえられてございます。

続きまして、12ページの2行目、ラット②の原体の試験でございます。

①血中濃度推移、薬物動態学的パラメータは表3に示されてございます。薬物動態学的パラメータの $T_{1/2}$ の時間としまして、雄で124時間、雌で81時間という記載になっておまして、先ほどの11ページの表2で0～24時間後の排泄率の合計値といたしましては、71.2%、71.9%と比較的高い値となっておりますので、 $T_{1/2}$ の値が少し長いのではないかとということで、先ほど親委員の先生方からコメントをいただいているところでございます。

また、11行目、玉井先生より C_{max} 、AUCの単位を確認してくださいということで、報告書で確認しましたところ $\mu\text{g/mL}$ で整理されておりましたので、修正いたしました。

○横山課長補佐

補足させていただきます。表3の $T_{1/2}$ について、ちょっと長いのではないかと御指摘を受けたことについてなのですが、評価書に消失半減期ということで、消失段階のものということで β 相と記載しております。本来であれば α 相を組織分布の相として上がっていくところを α 相として、組織から出ていくところを β 相、さらにその後 γ 相として整理をするとこういったことはなくなるのだけれども、最近の算出ソフトなどを使うと、第1相、第2相と計算した場合に、この第2相目として γ 相を算出されるようなケースもほかの評価の場合もよくありまして、今回はその点、申請者のほうに伝えるにとどめて、再度算出させるとか、そういったところまでは必要ないのではないかと御意見をいただいたものでございます。

○小牟田専門職

それでは、評価書12ページ、②分布でございます。

投与168時間後の主要臓器及び組織における残量放射能は表4に示されてございます。

18行目としまして、脂肪、副腎及び腎臓で比較的高く認められてございます。

続きまして、13ページ、3行目③代謝でございます。

投与後72時間の尿中放射能における主な成分は¹⁴Cホセチルでございました。また、投与後24時間の尿試料からエタノールが認められてございます。ほかに同定された成分はなかったとなっております。

また、9行目から主要組織には同定された成分はございませんでした。

糞中の有機溶媒抽出画分には未同定の高極性成分が、水溶性放射能中には未変化の¹⁴Cホセチルが認められてございます。

続きまして、15行目④排泄でございます。

投与168時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表5に示されてございます。

こちら、排泄率は95.8～98.6%TARでございました。また、21行目としまして、糞中への排泄は僅か僅かで、排泄パターンは雌雄同様でございます。

続きまして、14ページ2行目に加藤先生よりコメントをいただいております。表5、表6につきまして、試料が「エタノール」「二酸化炭素」となっていますが、呼気中のエタノールおよび二酸化炭素を測定したわけですから、呼気（エタノール）、呼気（二酸化炭素）と書いたほうがいいと思いますということで、こちら、表5、表6のほうも修正させていただきました。ありがとうございました。

続きまして、4行目ラットの3本目、原体の試験でございます。

【事務局より】といたしまして、使用動物数は、少なくとも3匹のようですが、明確な記載はなく、試験条件についても詳細が不明なため、参考資料としてございます。

8行目、結果につきましては、排泄率は表6に、最終投与24時間後の主要臓器及び組織における残留放射能は表7に示してございます。

10行目としまして、投与放射能は主に二酸化炭素として呼気へ排泄され、次いで尿への排泄が多く、糞への排泄は僅か僅かでございました。

最終投与24時間後の組織中に検出された残留放射能は僅か僅かでございまして、尿中には未変化のホセチル及び亜リン酸が、糞中には痕跡程度の未変化のホセチル及び亜リン酸が認められてございます。

15ページ、こちらのボックス中に加藤先生より最終投与24時間の尿と糞なのでしょうか。抄録に明確に書かれていないので、正しいかどうかわかりませんでしたということで一度コメントをいただいたのですが、その後報告書を御覧いただきまして、資料24によると、総投与量に対する値ですので、尿や糞は24時間までの累積の値だと思いますということでコメントをいただいております。

また、表の6と8に関して、投与後24時間、72時間の値ではなく累計のものであることを

記載したほうがわかりやすいと思いましたがということで御意見をいただいております。

表6と表8に関してなのですが、農薬の評価書では通常投与〇時間までの累計値のほうを投与後〇時間と記載して表記しておりますので、表6と表8に関しても投与後〇時間といった形でまとめてございます。

続きまして、動物体内運命試験のまとめのところでございますが、7行目からラットを用いたホセチルの動物体内運命試験の結果、投与されたホセチルはエタノールと亜リン酸に分解され、エタノールは二酸化炭素となり呼気から排泄されと考えられてございます。

続きまして、16ページ（4）ラットの代謝物についての試験でございます。

こちらも詳細については不明な点が多いため、参考資料として扱ってございます。結果は、排泄率は表8に、72時間後の主要臓器及び組織における残留放射能は表9に示されてございます。

7行目としまして、投与された亜リン酸は主に尿中に排泄されてございます。最終投与72時間後の生体内の残留放射能は僅か僅かでございました。

尿中の残留成分は未変化の亜リン酸、糞中の抽出画分中の主要な成分は未変化の亜リン酸でございました。ほかにリン酸塩が認められてございます。最終投与72時間の組織中残留放射能中に同定された成分はなかったとされてございます。

16ページの16行目に加藤先生より御意見をいただいておりますが、先ほどの御意見と同様の御意見でございますので、省略させていただきます。

以上で、動物体内運命試験の説明を終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

7、8ページに與語先生からの御指摘で記載整備ですが、修正がなされております。

9ページ、動物体内運命試験のラット①（原体）の試験ですが、16行目に玉井先生のコメントに従って追記がされております。

10ページの一番上のボックスに、加藤先生から吸収率の数値についてのコメントが出ておりまして、事務局からは有効数字3桁で記載しているので、表2の数値に基づいてこのように記載したということですが、加藤先生、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。

10ページですが、細かい誤記等の修正を加藤先生からいただいております。

11ページ、これは本日御欠席の玉井先生からのコメントですが、7行目からのボックスで呼気1、呼気2の違いは何でしょうかということで、事務局から御説明していただいたとおりですが、加藤先生、事務局の説明について何か補足はございますか。

○加藤専門委員

特にありません。第1トラップ、第2トラップということで、大丈夫だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次が12ページ、ラット②の試験で、表3の $T_{1/2}$ の値について、少し値が大き過ぎるのではないかというコメントがあったということで、その理由について事務局から β 相のみではなくて、 γ 相の部分の記載もあったりしているということなので、特にこれは再度申請者に確認を求めないということだったのですが、これについて何かございますか。よろしいですか。

○横山課長補佐

もう一度報告書を確認しましたところ、消失相といって計算していて、24～168のところを事務局が勝手に β と書いてあるので、 β を（消失相）に直してもよろしいでしょうか。

○西川座長

再度の事務局の修正案ですが、 β を消失相に変えていいかということですが、加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

消失相でよろしいかと思います。ただ、確かに γ のほうだろうとは思いますが。プロットを見ていないので何とも言えないのですけれども、ここを2段階としていっているところの全体をとっているような気がするのです。全体をまとめて（消失相）と書いてしまうと、それはそれでいいのかという気もしなくもないのですけれども、消失相には変わりないと思いますが、多分後半のほうだと思います。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいですか。

では、この β を（消失相）に変えたいと思います。ありがとうございました。

12ページの11行目からのボックスに玉井先生から単位の修正の御意見がありました。そのように修正されていると思います。

14ページ、2行目からのボックスで加藤先生からエタノールと二酸化炭素について、呼気中のデータなので、呼気ということを前に出して括弧でエタノールあるいは二酸化炭素という記載に修正したところです。

次が15ページでしたか。これも加藤先生から2行目のボックスですけれども、表の6と8について、これは24時間と72時間の値ではなくて累積のものであるので、その旨を記載したほうがわかりやすいということだったのですが、事務局より通常このような評価書にある書き方をしているということでしたが、加藤先生、よろしいですか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

以上で動物代謝は終了かと思えますけれども、何かお気づきの点があればお願いいたします。

ないようですので、植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

植物体内運命試験、17ページ、5行目からでございます。

○西川座長

すみません。環境も含めてお願いします。

○小牟田専門職

はい。よろしくお願いします。

まず、6行目（1）でぶどうの試験が、ポット植えのぶどうを用いて行われてございます。こちら、オートラジオグラフィーが実施されてございます。

14行目としまして、網かけの部分で処理葉の上方及び下方への移行性が認められたと記載されていることにつきまして、27行目のボックスに本多先生から網かけ部分の記載について、ここはこのような書き方ではいかがでしょうか。もとの記述ですと、この後のオートラジオグラフィーの結果と矛盾するようになりますということで、オートラジオグラフィーの結果が茎頂方向への移行が示されたということで記載しておりますので、こちらと矛盾するということでございまして、與語先生の修文案が16行目から、「残留放射能は主に処理葉（表面洗浄液及び浸漬液）に分布し、他の部位への移行は限られていたものの、処理葉の上方及び下方への分布も認められた。主に未変化のホセチルや亜リン酸が認められた」。

また、20行目から本多先生の修文案としまして、「標識ホセチル由来の放射能は、処理葉の上方及び下方からも検出された。残留放射能は処理葉の表面洗浄液及び浸漬液に分布し、主に未変化のホセチルが認められた」ということでいただいております。どちらの修文案がよろしいか、御検討いただければと思います。

18ページ、6行目（2）トマトの試験でございます。

結果は、表11に示されてございます。12行目から残留放射能の分布は表面洗浄液では経時的に減少し、果汁及び個体抽出画分では増加してございます。残留放射能中に未変化のホセチル、エタノール及びグルコースが認められたとなっております。

8行目に本多先生から「果実の」ということで、19ページで、この記載はあったほうがよいと思いますということで、御意見をいただいております。また、與語先生から「の分布は」ということにつきまして、洗浄液において2回目処理で濃度が一旦増加するため、%TRRの結果を念頭にしましたということで、「の分布は」ということを追記させていただきましたので「濃度」のほうを事務局で削除いたしてございます。

続きまして、19ページ、本多先生より表11の合計の数値につきまして、0.387という数字は、元の数字を四捨五入すると0.388ではないでしょうかということで、数値の確認の

コメントをいただいております。こちら、抄録の数値を合計しますと0.388になるのですが、評価書中では有効数字3桁で記載しております。こちらを合計した数値では、0.387となっております。こちらは評価書中で齟齬のないように記載している形でございます。

7行目（3）りんごの試験でございます。

13行目からとしまして、果実中の総残留放射能代謝物は表12、葉の総残留放射能及び代謝物は表13に示されてございまして、果実における残留放射能の大部分は表面洗浄液中に認められたが、14日目まで経時的に減少し、果皮及び果肉では経時的に増加してございます。洗浄液では主に未変化のホセチル、果皮や果肉ではエタノールで、果汁ではグルコースが認められてございます。葉では経時的に表面洗浄液の残留放射能は減少し、葉組織では増加してございます。大部分が未変化のホセチルで、葉組織ではエタノールとなっております。

本多先生より、波下線部について、この記載はおかしいのではないのでしょうかということで、用量の記載がおかしくなっておりますので削除いたしました。

また、與語先生より、網かけ部分につきまして、21日目では違う傾向でしたということで、14日目までということがわかるように御追記いただいております。

また、表の処理日数につきまして、與語先生、本多先生からそれぞれ数値を追記していただいた形で御修正いただいております。第1回処理の日数と第2回処理後の日数がわかりやすいように事務局で第2回処理を括弧書きで併記いたしました。表11、12、13について同様の修正となっております。御確認いただきたいと存じます。

続きまして、21ページ、6行目のボックスで、本多先生より表12脚注b及び表13脚注aにつきまして、この抽出条件は加水分解を回避できる条件のようですので、加水分解という記載は間違いではないかと思っておりますということで、21ページの1行目に與語先生の修文案としまして「アセトニトリル/水（1:1、pH 3.0）で抽出後の抽出画分について代謝物の分析を実施した」。

また、3行目より本多先生の修文案としまして「アセトニトリル/水（1:1）pH 3.0による抽出画分について代謝物の分析を実施した」ということで修文案をいただいております。どちらの修文案にするか御検討いただきたく存じます。

21ページの14行目（4）かんきつの試験でございます。

こちら、処理時期及び試料採取時期は表14に示されてございます。放射能分布を調べた結果、果皮及びパルプに高い残留放射能が認められてございます。

総残留放射能及び代謝物は表15に示されてございます。

また、残留放射能中の主な成分は未変化のホセチル及びグルコースでございました。

22ページ、植物におけるホセチルの主要代謝経路は、エトキシ基の加水分解によりエタノール、亜リン酸が生成し、さらにグルコース等の植物成分中に取り込まれると考えられてございます。

続きまして、14行目、土壤中運命試験でございます。

(1) 好氣的土壤中運命試験が実施されてございます。

砂壤土及び埴壤土のいずれにおいても抽出画分中の残留放射能は経時的に減少し、揮発性物質中の残留放射能は経時的に増加してございます。抽出画分中のホセチルの減少は速やかで、砂壤土では処理3時間後には検出されなかったということになってございます。

23ページ、3行目から、ホセチルの推定半減期は、砂壤土で約20分、埴壤土で約1.5時間でございます。

また、エタノールの土壤中運命を検討する目的で好氣的土壤中運命試験が実施されてございます。

こちら7行目より、残留放射能中にはエタノール及びCO₂が認められ、CO₂は経時的に増加し、ほかにホセチル処理土壌と同様と考えられる未同定分解物が最大で約5% TAR 検出されてございます。

また、12行目、本多先生からといたしまして、埴壤土では16時間でも検出されていますということにつきまして、前の22ページで本多先生から「砂壤土では処理3時間後には検出されなかった」ということで、埴壤土と砂壤土が違いますということで砂壤土を追記していただいております。

続きまして、23ページ、14行目 (2) 好氣的土壤中運命試験でございます。

こちら「詳細不明」と書いておりましたところを「土性不明」ということで、與語先生から御修正いただいております。

19行目としまして、¹⁴Cホセチル処理区では、揮発性物質は経時的に増加してございます。また、CO₂であると考えられてございます。¹⁴Cホセチル処理区の水抽出性放射能中には未変化のホセチルが認められたが、12℃または20℃で、それぞれ処理8日または4日後以降は検出されなかったとなっております。

25行目、³²Pホセチル処理区の水抽出性放射能中には、未変化のホセチル及び亜リン酸が認められてございます。

続きまして、24ページ、水中運命試験をお願いいたします。

(1) 加水分解試験が実施されております。

6行目としまして、いずれのpHにおいてもホセチルの分解は認められてございません。

9行目 (2) 水中光分解試験でございます。

14行目としまして、推定半減期は表16に示されてございます。

ホセチルは、処理直後の101% TAR から光照射7日後には純水中で30.2% TAR、自然水中で50.3% TAR に減少してございます。分解物としてリン酸エチル、エタノール及び酢酸が経時的に増加してございます。

24ページ、5番目の土壌残留試験でございます。

結果は表17に示されてございます。

25ページの6番、作物残留試験でございます。

ホセチル及び亜リン酸の合計の最大値は、散布3日後に収穫したきゅうりの80.1 mg/kg

でございました。結果は64ページの別紙3に示されてございまして、本多先生からコメントをいただいております。

データが4桁のものがありますが、よろしいでしょうかということと、0がそのまま記載されているものとされていないものがございましてということで、統一されたほうがよいかなと思いますということで、こちら、有効数字3桁、0は抄録に合わせた形で修正いたしました。大変申しわけございませんでした。

また、2ポツ目といたしまして、わさびはデータが全くないわけですが、記載の必要はございますかということにつきまして、評価書の79ページにわさびの記載がございまして、わさびにつきましては、ホセチルと亜リン酸の数値の合計のみのデータとなっておりまして、こちらを記載しているといった形でございます。

また、與語先生より、本多先生の御指摘を修正してくださいということで、修正いたしております。

以上で終了します。

○西川座長

ありがとうございます。

まず17ページ、ぶどうの試験です。

14行目から20行目のところに残留放射能の処理葉における記載について、與語先生と本多先生からよく似ているのですが、修文案が出ております。ざっと見、非常によく似ていてどちらでもいい気がするのですが、與語先生と本多先生に決めていただければと思います。

○本多専門委員

先ほどもちょっと御相談させていただいて、與語先生が修文してくださった文章のほうでいいのではないかという話になりました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、與語先生の修文案を採用したいと思います。

24行目から25行目については與語先生からの記載整備を採用したいと思います。ありがとうございます。

あと本多先生、與語先生からいくつかの主に記載整備のコメントが出ておりまして、そのようになっているかと思います。

19ページの表11について、5行目からのボックスですが、本多先生からこの赤字の部分ですけれども、四捨五入すると0.388ではないかということですが、事務局の説明では有効数字3桁で記載してあるので、0.387で間違いはないということですが、本多先生いかがですか。

○本多専門委員

多分この意味は、要するに、この表で足し算をして0.3873になるからということですが

ね。私が言ったのは、もともとの抄録は0.387いくつかの大きな値だったなら8という意味でこういう意見を述べたと思うので、それは従前どおりやられている方法でいいかと思えますので、こうされているということでしたら、これで。

○西川座長

ありがとうございます。

19ページにりんごの試験ですが、與語先生からいくつかの削除あるいは追記のコメントが出ておりまして、そのようになっているかと思えます。

與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

修正どおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

20ページの表12、これはりんごの試験ですが、脚注の部分について、本多先生から加水分解という記載は間違いではないかというコメントが出ておりまして、それを受けて、これも與語先生と本多先生、ほとんど同じ文章かと思うのですが、2案が出ております。

これについて與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

これに関しては今、相談しまして、本多先生の案がいいということで、よろしくお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、本多先生の修正案を採用するということにしたいと思います。

あとは細かい追記、修正等がなされておりますけれども、主に與語先生からですね。

與語先生、きちんと修正がなされていきますか。

○與語専門委員

事務局はしっかり修正されていると思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ちょっとはしょってしまいましたが、特に積み残しはないと思いますが、何かございましたらお願いいたします。

與語専門委員、どうぞ。

○與語専門委員

20ページの一番上なのですが、網かけで「14日目まで」というのですが、いろいろともう一回見てみたのですが、これは削除でいいのではないかと思うのです。

○西川座長

すみません。飛ばしました。事務局もこの部分を削除するということでした。

○與語専門委員

それでよいのではないかと思います。

○西川座長

1行目の「14日目まで」のところですね。

○與語専門委員

はい。

○西川座長

削除したいと思います。ありがとうございました。

○與語専門委員

よろしくお願いいたします。

○西川座長

続きまして、毒性に入ります。

亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

一般薬理試験でございます。

25ページ、10行目から、マウス、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施されてございます。結果は表18に示されてございます。

マウスの腹腔内投与において、一般状態の一般薬理試験が実施されておりまして、31.25 mg/kg体重で低体温、500 mg/kg体重投与群で死亡が1例認められております。そのほかは影響なしとなっております。

26ページ、急性毒性試験をお願いいたします。

急性毒性試験はホセチルのラット、マウス、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた試験が実施されておりまして、結果は表19に示されてございます。

古い試験が多く詳細が不明な部分も多いのですが、経口の試験をARfDのエンドポイントとしてございますので、ちょっと見にくくて申しわけないのですが、61ページの表42と見比べながら御説明させていただきます。61ページも御覧ください。

ラットの1本目の試験でございますけれども、雌雄で腹臥位、用量不明となっております。また、13,182 mgの投与群の雄及び17,136 mg/kg投与群の雌で、下痢が認められてございまして、13,182 mg/kg投与群の雌雄で異常歩行が認められております。こちらが61ページのエンドポイントの所見としてとってございまして、また、用量不明の部分がございましたので、最低用量から影響と考えまして、無毒性量はとれていないといった状況になってございます。

続きまして、ラットの2本目の試験でございます。

こちら、雄で6,300で死亡例、雌で4,200で死亡例、また、死亡例の個体につきまして、鎮静、衰弱及び呼吸困難が認められてございます。死亡例の認められた雄の4,200、雌の2,800をそれぞれエンドポイントということでとってございます。

続きまして、ラットの3本目の試験でございます。

雄10,000で死亡例、雌6,700で死亡例が認められてございまして、27ページ、鎮静、呼吸困難及び平伏の死亡例が認められたものにつきましては、用量、発現時期不明でございましたので、こちらも無毒性量がとれていない状態でございます。

続きまして、ラットの4本目の試験でございます。

こちら、7,080で雄で喘鳴、全ての群で主に立毛、活動性低下、体温低下等が認められてございます。こちらも同様に無毒性量は設定されていない状況でございます。

続きまして、マウスの試験でございます。

マウスでは不活発及び腹臥位が用量不明で認められておりまして、こちらも無毒性量がとれておりません。

また、マウスの2本目の試験でございますが、鎮静、呼吸困難及び平伏が用量不明で認められておりまして、こちらは61ページのマウスの2本目に無毒性量1,350、3,000と記載しておるのですが、こちらも用量不明でしたので、一に修正していただきますよう、お願いいたします。

また、27ページのウサギの試験でございます。

ウサギの試験につきましては、2匹のみの試験でございましたので、現在はエンドポイントの表には記載しておりませんが、記載したほうがよろしいか御検討いただければと思います。

また、その下のモルモットの試験でございますが、こちらも鎮静、呼吸困難及び平伏が用量不明で認められてございまして、後ろの表、また同様に2,000と書いているのですが、こちらも無毒性量はとれておりませんので、バーに修正していただければと思います。

また、そのほかに急性毒性試験としまして、経皮の試験、腹腔内の試験と皮下試験、吸入試験等実施されてございます。

続きまして、30ページ、表20としまして、急性毒性試験の代謝物、亜リン酸及び亜リン酸塩を用いた試験が実施されてございます。

ラットの経口試験におきまして、LD₅₀は2,850～5,500の間、また亜リン酸のマウスの経口試験といたしまして、LD₅₀は約1,600～約2,500の間ということになってございます。

続きまして、31ページ4行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験が実施されてございます。

ウサギの眼粘膜に対して、僅かな刺激性が認められてございます。皮膚に対して刺激性は認められてございません。また、皮膚感作性試験は陰性でございました。

こちら【事務局より】といたしまして、眼の刺激性について、報告書の記載から「僅かな刺激性」としましたということにつきまして、長野先生から同意します。AOIが最大でも13.9であることを確認しましたとコメントをいただいております。山手先生からも、これでいいと思いますということで、御意見をいただいております。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、25ページの一般薬理試験からです。薬理試験については経口投与の試験はないということ、急性毒性試験については、非常に古い非GLPの試験で、投与量も非常に大きいものが多いということです。そのいくつかを61ページの急性参照用量のエンドポイントの候補として表にしたということです。その中で、61ページですけれども、マウスの2つ目の試験、モルモットの試験における無毒性量は、実際には不明であるのでーに直すということでした。

一つ確認したいのが、27ページのウサギの試験、雌雄各2匹の試験ですが、これは通常ARfDのエンドポイントにしないのでいいと思うのですが、何か御意見がありましたら、お願いいたします。よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。

あとは特にコメントをいただいていませんので、31ページの眼の刺激性試験について、EFSAの評価書には”a severe irritant”と書いてあったのですが、報告書を見ると”slightly irritant”あるいは”very slightly irritant”ということですので、僅かな刺激性にするという事務局案に対して、長野先生、山手先生からそれでよいという御意見が出ております。

ほかによろしいでしょうか。

ないようですので、亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

31ページ、14行目からラット1本目の90日間亜急性毒性試験が実施されてございます。

32ページ、4行目としまして、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められてございませんので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量の20,000 ppmと考えられてございます。

8行目【事務局より】といたしまして、一般状態の変化が認められた時期について、記載が報告書で確認できませんでしたが、途中死亡例の20,000 ppm投与群の雄2例に認められた（冷感等）は、死亡前（投与8及び22日）に認められていることから、ARfDのエンドポイントにはならないことを確認しましたということにつきまして、山手先生より了解ですと御意見をいただいております。

11行目、90日間亜急性毒性試験（ラット）の2本目の試験でございます。

結果は表23に示されてございます。

脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性は認められてございません。

20行目としましては、本試験において、30,000 ppm投与群の雄で膀胱移行上皮過形成等が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったもので、無毒性量は雄で6,000 ppm、雌で本試験の最高用量30,000 ppmであると考えられてございます。

33ページ、1行目の豊田先生からのコメントといたしまして、腎・膀胱の病変に関連した肉眼所見として、雄の高用量群に認められた腎・膀胱結石について記載してはいかがでしょうか。後の発がん性試験の結果とも関連がありそうですということで、コメントをい

ただいております。通常は肉眼所見を表中には記載しておりませんが、どのように取り扱えばよろしいか、御検討いただければと思います。

続きまして、表23の30,000 ppmの腎盂のう胞状拡張ということで、山手先生より所見の御修正をいただいております。ありがとうございます。

6行目、90日間亜急性毒性試験（ラット）3本目の試験でございます。

13行目から、雌雄とも対照群を含む全ての群で脾臓での髄外造血が認められ、25,000 ppm投与群では統計学的有意差は認められないものの重度の髄外造血の発生例数が増加する傾向があったが、血液検査で関連するような変動がなかったことから、検体投与による毒性影響である可能性は低いと考えられてございます。

17行目、1つ修正いただきたいのですけれども赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の阻害は認められなかったと修正して、脳のコリンエステラーゼ活性の測定がされた記載がございましたので、後の文のほうを削除願います。

続きまして、19行目からとしまして、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められてございませんので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量の25,000 ppmと考えられてございます。

25行目から（4）90日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験でございます。

34ページ、6行目としまして、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害は認められてございません。

また、50,000 ppm投与群の雌雄で血中カリウム減少が認められたので、本試験の無毒性量は雌雄とも10,000 ppmであると考えられてございます。カリウム減少につきまして、血中か尿中かわかりませんでしたので、事務局で「血中」ということで追記させていただきました。

34ページ、13行目（5）21日間の亜急性吸入毒性試験（ラット）の試験が実施されてございます。

こちら、19行目から10 mg/m³以上暴露群の雌雄で、喉頭の上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 mg/m³未満であると考えられてございます。

23行目、長野先生からのコメントといたしまして粉じんの暴露であることを記載したほうがよいと思いますということにつきまして、脚注にその旨、追記させていただきました。

また、喉頭についての漢字の記載についても、修正いただいております。ありがとうございます。

続きまして、35ページ、表26の所見の漢字の誤記につきまして、長野先生、山手先生、豊田先生からそれぞれ御修正いただいております。ありがとうございました。

2行目の山手先生からのコメントといたしまして、1,000 mg/m³暴露群の遊離血液という所見につきまして、出血のことですかということでコメントをいただいております、報告書のほうに詳しい記載等はなかったのですが、該当部分の記載を抜粋したものを掲載させていただきました。

まず、雄6例について記載していた部分につきましては”Free blood in some alveoli(possibly post-mortem change)”となっております。また、雌3例につきましては”Free blood, serous fluid and a fibrinous material filling many alveoli”となっております。御検討いただければと思います。

また、先ほど親委員の先生からは「肺胞内出血」ではどうかということで御意見をいただきましたので、御紹介させていただきます。

続きまして、35ページ4行目（6）21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）の試験が実施されてございます。

検体投与による一般毒性については認められてございません。

36ページ、3行目から投与局所における局所刺激作用につきましては、全ての投与群で紅斑、浮腫等が認められたが、380及び750 mg/kg体重/日投与群では、投与3週までに回復してございます。病理組織学的検査では750 mg/kg体重/日以上投与群に棘細胞増生、過角化及び炎症細胞の浸潤が認められてございます。

本試験において、全身に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,500 mg/kg体重/日、投与局所に対する無毒性量は380 mg/kg体重/日未満であると考えられてございます。

続きまして、36ページ、14行目から90日間の亜急性の代謝物、ラットの試験が実施されてございます。

こちら、亜リン酸一ナトリウムの試験となっております。餌に何も添加しない対照群と塩化ナトリウムを添加した対照群の2つの対照群が設けられておりまして、豊田先生から何も添加しない対照群のほうを絶対対照群としてはどうかということで御修正いただいております。

また、23行目といたしまして、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性は測定されなかったといった記載につきまして、先ほど親委員の先生から、代謝物に関しまして、この記載が必要かどうか検討したほうがよいと思いますということでコメントをいただいております。

また、28行目からといたしまして、本試験において25,000 ppm投与群の雌雄で軟便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも5,000 ppmであると考えられてございます。

以上で亜急性、終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、31ページからですが、32ページの8行目からのボックスに、ラットの90日試験①で認められた一般状態の変化について、その症状冷感等については、死亡前投与8日及び22日に認められているので、急性参照用量のエンドポイントにはならないということを確認したということで、山手先生から了解ということで、これは特に問題はないと思います。

33ページ、1行目からのボックスに、これはラット②の試験になりますけれども、雄の高用量群に腎・膀胱結石についての記載を追記してはどうかという意見が豊田先生から出

ています。

豊田先生、補足説明をお願いします。

○豊田専門参考人

この後非遺伝毒性物質による膀胱発がんがあるということが示されていますので、非遺伝毒性物質で膀胱発がんがあるといったときには、結石があったかないかというのがモードオブアクションにも非常に重要だと思いますので、13週の試験でも過形成があつて、結石の形成もあるということで関連ある所見として記載してはどうかと提案させていただいたのですけれども、肉眼所見は記載しないというのが通常で余り例外もないということであれば、それはよいのではないかと思います。

○西川座長

肉眼所見を全く記載していないというわけではなくて、結石のような場合は記載してもいいと思うのですが、問題はその発生頻度はどのくらいだったかだと思うのです。それを抄録を踏まえて説明していただけますか。

○横山課長補佐

抄録には具体的な発生数がなくて、報告書で今、確認しましたところ、原体20というファイルの51ページからになるのですけれども、Kidneyのほうなのですが、最高用量で雄で2例、雌で1例、膀胱は雄で5例、雌で0例かと思います。御確認ください。

○西川座長

そんなに高い頻度ではないということによろしいですか。

○横山課長補佐

検査に用いた匹数が5例ですので、腎臓ですと腎臓雄30,000 ppm2/5例、雌1/5例、膀胱30,000 ppm、雄5/5例、雌0/5例です。

○西川座長

対照群は0ということによろしいのですか。

○横山課長補佐

そうです。

○西川座長

そうすると、結構それなりに発生頻度もあるということですね。

○山手専門委員

30,000 ppmの雄に肉眼所見として膀胱結石を入れるというのは、私も賛成します。

○西川座長

長野先生、よろしいですか。

○長野座長代理

そう思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

よろしいでしょうか。この試験で恐らくそのようなことができるのは、かなりの代謝物、リンが尿中に出るということで、例えば余り記載がありませんけれども（2）non-GLP、ラットの90日ではかなり酸性尿もありますので、そういったことも記載されるのはいかがでしょうか。今、別のページを見ていたら、酸性尿というところがどうも出てきているようなのです。

ちなみに抄録で申し上げますと、私はたまたま間違えてそこを開いてしまってあらと思ったのですけれども、毒-42の尿検査結果というところを見ますと、pH 6以下というのが30,000 ppmというところなのですが、ここに酸性尿は入っていましたか。入っていれば私のチェック漏れかもしれないのですけれども、もしあるようならば、それをいたしますと確かに膀胱結石ができてというのが話としてわかりやすいのかと思うのですが、先生方に御確認いただけますか。最初から申し上げずにすみません。

○西川座長

そもそも酸性尿の記載がないのはどうしてですか。

○横山課長補佐

すみません。落ちておりました。毒-42が雄のデータで毒-43が雌のデータで、いずれもpH 6より低いというのが10/10例、コントロール群は1/101例から2例です。

○西川座長

そうしますと、一番高い用量の雌雄に酸性尿を追記するという事でよろしいですね。42ページの文章の中にもその旨がちらっと書いてありますので、加えたほうがよいかと思えます。ありがとうございました。

そうすると、この試験の雌のNOAELが変わってくるということでしょうか。

○山手専門委員

そうですね。

○西川座長

そうすると、雌雄ともに6,000 ppmがNOAELということですね。ありがとうございます。長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

あと、今の尿検査なのですけれども、潜血が雄のトップドーズでかなり多いですね。そうすると、同じように書いておいたほうがいいのではないのでしょうか。ただし、雌は出ていない。

○西川座長

そのとおりだと思います。尿の所見で雄の一番高い用量で潜血が増加していると思いますので、それもあわせて追記していただきたいと思います。

33ページ、今の試験の表23で山手先生からの御意見ですが、腎洞ではなくて腎盂という

のがより一般的ですから、腎盂という用語に変えたいと思います。

33ページ、ラット③の試験について、これは先ほど事務局から説明がありましたように17行目、脳のコリンエステラーゼ活性の測定は実際に実施されていて阻害がなかったということなので、赤血球コリンエステラーゼ活性及び脳コリンエステラーゼ活性の阻害は認められなかった。くどいので、34ページの6行にあるような表現に統一したいと思います。

34ページ、記載整備等、19行目に咽頭ではなくて喉頭、これは全く別の部位ですので喉頭に。これは長野先生に確認していただいたのですね。

○長野座長代理

はい。間違いありません。

○西川座長

ありがとうございます。

34ページの脚注のところに粉じん暴露であることを記載するということです。これも長野先生のコメントに基づくものです。

35ページ、ラットの吸入の毒性試験についてですが、表の中で「肺胞における遊離血液」というのは何かまどろっこしいような表現なので、2行目のボックスに事務局が調べたところ、英文ではこのように書かれているということで、雄については死後変化の可能性があるということ、雌については繊維素の析出も伴っているものがあるというところで、なかなかこれは難しいのですが、いっそのこと「肺胞内出血」にしてはどうかという御意見もあったかと思います。いかがですか。

山手先生、どうですか。

○山手専門委員

「遊離血液」という言葉は余り耳慣れませんし、ましてや吸入毒性ですので、死後変化というよりも死亡するような個体で起こり得る所見ではないかと思いますので「肺胞内出血」でいいと思います。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

英語ですと“Free blood”になっていて“possibly post-mortem change”ということなので人工的かもしれないという記載があります。そうしますと、出血はきついかに思いまして、先ほど西川先生が「肺胞腔内の赤血球」という表現を言われていたので、それがいいかと思います。

○西川座長

そういうことを言ったのですけれども、ただ、これは赤血球ということではなくてbloodですね。血液と書いてあるので、悩ましいといえは悩ましいですね。雌ではどうも繊維素の析出も伴っているようなこともありますので、雄もそれにひっくるめて考えると、やはり出血でいいのかという気はしますね。

○長野座長代理

わかりました。

○西川座長

だから肺胞内出血ということで統一したいと思います。ありがとうございました。

あとは、表26における細かい修正を長野先生、山手先生、豊田先生からいただいております。ありがとうございます。

それから、36ページにラット、代謝物の90日試験について、これは17行目ですが、餌に何も添加しない対照群、これを絶対対照群とするのは余り聞いたことがないのですが、豊田先生、説明をお願いします。

○豊田専門参考人

これは24行目に「飲水量が絶対対照群と比べて」という記載がありましたので、もともとそういう意図で使い分けていたのではないかと推察してそこに加えたものです。

○横山課長補佐

すみません。絶対対照群は余り使わないかと思って、上だけ直して下を直し忘れてしまって、差し支えなければ対照群にさせていただきたいと思います。

○西川座長

あるいは無処置対照群ではないですか。そのほうが多分いいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

それから、事務局が議論して欲しいとおっしゃったのは、36ページの26行目ですか。この軟便あるいは下痢について記載する必要があるかないかということだったのでしょうか。もう一度事務局から説明をお願いします。

○小牟田専門職

36ページの雌雄で軟便が認められたということに対しましてとは別に、先ほどの御説明では、23行目の脳及び赤血球のChE活性が測定されなかったという記載につきまして、代謝物までわざわざ記載する必要があるのかということでコメントをいただいたものでございます。

○横山課長補佐

これは影響が出ているような試験もない中で、わざわざ書かなくてもいいのではないかという御意見です。

○西川座長

ありがとうございました。完全に勘違いしていました。

23行目の部分ですね。これを代謝物についても書く必要があるかどうかということで、確かに削除するのが一番手っ取り早いと思うのですが、いかがでしょうか。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

どちらでもいいような気がしますけれども、あるとコリンエステラーゼに影響を与える薬剤なのかというイメージも残るのかと思いますが、代謝物ですので、なくてもいいかもしれません。

○西川座長

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門参考人

私もなくてもいいのかと思いますけれども、あつて困るものかという気もしています。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

今、ついていけなかったのですけれども、何ページでしたか。

○西川座長

36ページの23行目、ラット、代謝物の90日試験で、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性が測定されなかったということをあえて書く必要があるかどうかということです。

○長野座長代理

代謝物ですし、亜リン酸ですから、なくてもいいとは思いますが。

○西川座長

では、おおむね必要ないという方向になりますので、これは削除ということにしたいと思います。ありがとうございます。よろしいでしょうか。

続きまして、慢性毒性・発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

慢性毒性試験及び発がん性試験、37ページ3行目から、2年間慢性毒性試験（イヌ）の試験が実施されてございます。

10行目、毒性所見は表29に示されてございます。脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害は認められてございません。

本試験において、20,000 ppm以上投与群の雄で精巣の精細管変性が認められ、雌ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められてございません。無毒性量は雄で10,000 ppm、雌で最高用量の40,000 ppmであると考えられてございます。

こちら、20行目【事務局より】といたしまして、20,000 ppm以上投与群で認められた精巣の精細管変性につきまして、有意差はありませんが発生例数が増加していたため、影響としましたということにつきまして、長野先生より、精巣と精巣上体の病理組織変化を投与の影響とするに同意します、山手先生より、イヌの場合、自然発生でこのような所見が見られることがあります、明確に削除する理由がなく、他の試験で精巣の所見があるので、採用するのがよいと思いますと御意見をいただいております。

また、②尿検査で認められた20,000 ppm以上投与群の酸性尿に影響としていないことにつきまして、長野先生より20,000 ppm以上投与群の酸性尿は投与による影響を否定できないと思いますが、毒性所見としなくてよいと思います。理由としまして、pHの低値は雌雄とも多くの検査時期で見られるため、投与の影響と考えたほうが妥当だと思います。しかし、投与初期から酸性尿はみられるが2年間の投与に関連した病理組織が認められないことを考慮すると投与による影響である可能性はあるが、毒性所見としなくてよいと判断してよいと思いますと。

また、山手先生からは、了解です、ということでコメントをいただいております。

続きまして、38ページ3行目（2）2年間発がん性試験（ラット）の試験でございます。こちら、ADIの設定根拠試験となっております。

9行目といたしまして、豊田先生より平均検体摂取量の値の数値が報告書では348ですということでコメントをいただいております、確認しましたところ348でございましたので、修正いたしました。ありがとうございました。

続きまして、12行目としまして、毒性所見は表31、雄の副腎及び膀胱で認められた過形成及び腫瘍の発生頻度は表32に示されてございます。

39ページ、6行目の長野先生よりといたしまして、精巣の多発性動脈炎は投与による影響かどうか検討したほうがよいと思います。30,000 ppm群の発生例数は対照群より少なく、投与による影響としないほうがよいと思いますということで、雄の8,000 ppm以上投与群の精巣の多発性動脈炎の有意差がないが投与の影響としたということにつきましてのコメントをいただいております。

また、11行目【事務局より】のボックス、①1年後の病理組織学的検査が実施されておりますが、血液生化学的検査等は実施されております。本試験から慢性的な影響につきましても把握可能としてよいか御検討くださいということにつきまして、長野先生から慢性的な影響についても把握可能だと思いますということ。また、山手先生から採用してもよいと思いますが、その場合には理由を記載しておく必要はないでしょうかと御意見をいただいております。

また、②30,000 ppmの雌雄で認められた脳のスポンジ様変性につきまして、用量相関性が明確ではありませんが、毒性所見としましたということにつきまして、長野先生から事務局案に同意しますといただきまして、山手先生から、この所見については議論が必要だと思います。発生部位、どの細胞かなどということでコメントをいただいております、こちらは事務局で、40ページの下ボックスのほうに、申請者に2点を確認してございます。

まず、脳のスポンジ様変性の発生部位と細胞に関して、最高用量でのスポンジ様変性の報告書と抄録の数値の整合性について確認したところ、申請者のほうから細胞の詳細については確認できませんでしたということと、脳のスポンジ様変性の発生部位に関しまして、各雌雄別に動物番号を整理していただきました。また、動物番号の左側に※がついているものにつきましては、同じ動物で異なる所見が重複して見られた個体番号を示してござい

ます。

こちら雌雄の脳のスポンジ様という所見をまとめた表が42ページになります。

表としまして（1）－1という死亡及び切迫と殺の段階で認められた所見がまとめられてございまして、こちら雄の30,000 ppm投与群では8例、雌の30,000 ppm投与群でも同じく8例、また、最終と殺で認められた所見がその下にまとめられてございまして、こちらは30,000 ppm投与群で2例、雌では30,000 ppm投与群で0例ということになってございます。

また、最終的に全動物としてまとめられた表が、雄で30,000 ppm投与群で10例で有意差がつき、雌が30,000 ppm投与群で8例で有意差がついていないような状況となつてございまして、途中と殺では多い例数が認められておりますが、最終と殺ではほとんど認められていないといった状況になってございます。

また、42ページ下にこの表を御確認いただきまして、長野先生よりコメントをいただいております。1）小脳での発生が目立つようです。脳は組織標本を作製する過程で人工的に空胞ができることがあります。特に小脳の白質には人工的な空胞がしばしば観察されます。また、対照群でも脳のスポンジ様変性が記録されています。これらのことから、ホセチルにおける脳のスポンジ様変性は人工産物の可能性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。43ページに組織写真の提出がお願いできればということでコメントをいただいておりますが、こちら申請者に確認しましたところ、写真の入手はできないということでございました。

また、そのことを受けまして、長野先生から、写真の入手ができないということ、いたし方ありません。脳のスポンジ様変性は病変の本態は不明であるが、有意差のある用量は投与による影響という評価になると思いますということで、御意見をいただいております。

39ページ、続きまして、③と④の【事務局より】といたしまして、膀胱と副腎につきまして、ピアレビューの結果を掲載しております。ピアレビューの結果を掲載していることにつきまして、先ほど親委員の先生から38ページの本文中の6行目に副腎と膀胱についてはピアレビューを実施した旨の記載を追記してはどうかという御意見をいただきましたので、御紹介させていただきます。

また、③の長野先生より、事務局案といたしまして、ピアレビューの結果に同意しますということで、また、山手先生よりもこれでよいと思いますということで御意見をいただいております。

続きまして、表32、こちら膀胱の移行性上皮腫瘍の良性と悪性についてですけれども、こちら有意差のマークをつける位置が逆転しておりまして、記載ミスでございます。大変申しわけございませんでした。

こちら、40ページの中段、長野先生より、30,000 ppm群の移行上皮腫瘍の良性と悪性の有意差の印を入れかえました、西川先生より、長野先生の御指摘どおり、膀胱移行上皮腫

瘍の発生頻度は、良性でなく悪性が有意に増加しているので、本文の（良性）は削除してください。要約及び食品健康影響評価の当該箇所も同様です。

また、豊田先生より、他の先生方の御指摘に同じといただいております。また、豊田先生は本文中の（良性）を（悪性）に置きかえましたが、単に削除でもよいと思いますということで御意見をいただいております。また、同じく豊田先生より、膀胱の発がん機序を考察する上で重要な所見と思われますので、先ほどと同様に肉眼所見として認められた結石・石灰沈着の増加についても記載してはいかがでしょうかということで、御意見をいただいております。

また、それを受けまして、38ページ、14行目からといたしまして30,000 ppm投与群の雄で膀胱の移行上皮腫瘍、こちら（良性）を削除した形で（悪性）を記載するかどうか御検討いただきたく存じます。有意な増加が認められてございます。

また、雄の副腎につきまして、こちら最初は有意差が認められていたのですが、ピアレビューの結果、有意差が認められないといった状況でございましたので雄の副腎で有意差が認められなかったのかという文を追記してはどうかと先ほどの親委員の先生方から意見をいただいております。有意差が認められなかったのか、良性褐色細胞腫のピアレビューが実施された結果、副腎髄質の過形成及び良性褐色細胞腫の発生に統計学的有意差は認められなかったことから、検体投与によるものではないと考えられてございます。

また、19行目の8,000 ppm以上投与群の雄で膀胱の炎症等、30,000 ppm投与群の雌で水腎等が認められたので、無毒性量は雄で2,000 ppm、雌で8,000 ppmであると考えられてございます。

39ページの表32の副腎の過形成についても表に記載するかどうか御検討いただきたく存じます。

43ページの4行目（3）2年間発がん性試験（マウス）の試験が実施されてございます。

12行目から、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量30,000 ppmであると考えられてございます。発がん性は認められてございません。

17行目【事務局より】といたしまして、30,000 ppm投与群の体重増加抑制は僅かで、雄では投与65週、雌では25及び80週で有意差が認められたのみであったため、たたき台では影響としませんでしたということにつきまして、長野先生からは、事務局案に同意します、山手先生からは、了解です。一応文章に記載しておく方法もあるかと思いますが、部会で審議してくださいということで御意見をいただいております。

続きまして、3行目（4）27か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）が代謝物亜リン酸一ナトリウムで実施されてございます。

15行目から、本試験において、32,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも8,000 ppmであると考えられてございます。発がん性は認められてございません。

45ページ【事務局より】といたしまして①32,000 ppm投与群の雄で生存率が22%とガイドラインで示されている25%を下回っていますが、評価資料としてよろしいか、御検討くださいということにつきまして、長野先生より、よいと思いますとして、理由としましては、試験105週の時点での生存率は雌雄の各群ともほぼ50%が確保されているため。

また、山手先生からは、一連の検査はされており、採用可と判断しますと御意見をいただいております。

また、②32,000 ppm投与群の雄で観察された軟便につきまして、報告書で投与の影響とされていたため、影響としましたということにつきまして、長野先生、山手先生から、同意します、了解ですということで御意見をいただいております。

また、32,000 ppm投与群の雄で認められた慢性腎炎につきましては、試験機関の背景データの範囲内であり、検体投与の影響ではないと報告書ではされておりましたので、たたき台でも影響としませんでした。

なお、報告書内に背景データの記載がございましたので、申請者に確認したところ、申請者からも本試験を1981年に報告した試験施設は既に閉鎖されており、背景データは得られませんでしたということで御回答いただいております。しかしながら、本試験の責任者は長期試験において通常認められる発生頻度と考え検体投与に関連しないと結論しており、ラットではいずれの系統でも加齢とともに増強してくる自然発生の病変とされている所見でもあることから申請者は慢性腎炎は検体投与に関する影響のものとは考えられませんとコメントをされているところでございますが、こちら、どのように取り扱うか御検討いただければと思います。

以上で慢性毒性は終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず37ページのイヌの2年間試験についてです。ここでは20行目からのボックスで、まず1つが精巣及び精巣上体の組織変化、これを影響としたけれども、それでよいかという事務局からの問いかけに対して、長野先生、山手先生からはそれでよいというお答えが出ております。

2つ目として、2,000 ppm以上の群における酸性尿について、これは影響としなかったという事務局の考え方に対して、長野先生は影響の可能性はもちろん否定できないが、毒性とまではしなくてよいということ、山手先生は事務局案で了解ですというお考えが出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

38ページ、ラットの2年間の発がん性試験について、まず表30の平均検体摂取量について豊田先生から数値の誤りを指摘いただきまして、そのように修正しているところです。

膀胱腫瘍については少し後でやるつもりですので、39ページの表31について、11行目からのボックスで【事務局より】ということで4点の問いかけがあります。①について、1年後の組織検査が実施されていないけれども、生化学的検査値については影響として把握

可能であるかどうかを検討してほしいということで、長野先生、山手先生からはそれよいというお答えが出ております。

②について、脳のスポンジ様変性、これは表31の雄、雌ともに一番高い用量で認められているのですが、この詳細について申請者に確認したということで、残念ながら古い試験でもあって、写真までは見ることはできなかったのですが、40ページから42ページにかけてその詳細なデータが表として提出されております。

42ページの下の方の全動物に関するまとめでは、雄については確かに高い用量30,000 ppmで有意な増加がありますけれども、雌については有意差はないということです、取り扱いとしては単純に表からは雌の脳のスポンジ様変性という所見を削除するのがいいのかと思いますが、この病変については、長野先生からこの病変そのものが対照群でも認められていて、要するにアーチファクトとして出てくる可能性がある、余り重きを置く必要はないのではないかという御意見が出ておりますけれども、とはいえ、有意な増加であった雄については所見は残したほうがよいと思いますが、まず、長野先生いかがですか。

○長野座長代理

今、西川先生がおっしゃったように、どういう変化か本当はわからないのですが、有意差が出ておりますので所見としてとったほうがよいということで、雄の30,000 ppmだけに所見を入れるということに同意します。

○西川座長

ありがとうございます。

よろしいですね。ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

1点御確認いただきたいのは、この変化が最終投与では全く増えていなくて、keとfdだけに増えているのです。今、確認しましたら、そのうちの結構な数は”found dead”でしたので、特に”autolysis”という名称は個体としては見られなかったのですが、もしこれが本当に、例えばいくつかの薬剤でこういった変化が、Periaxonal spaceのVacuolationというのは誘発することが知られておりますけれども、もしこれが本当に神経毒性によるもので、この物質によるプライマリーであるならば、ターミナルでもう少し増えてほしいというのはあるのですが、その点も踏まえて先生方、これを毒性とされるかどうかをそこだけ御確認をいただきたいのです。

○西川座長

長野先生、どうぞ。

○長野座長代理

おっしゃるとおり、これはほとんどが特にトップドーズは死亡例です。そういう意味では、私は多分これは違うと思います。しかし、もうこのデータを切るわけにはいかないと

いっただけの理由だけで評価に記載したほうがいいと思っております。

○西川座長

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

私も先生方の意見と全く同じです。ただ、薬剤によっては本当に神経細胞体であったり、軸索であったり、あるいはオリゴの髄鞘であったり、影響を与える薬物があるので、そういう部位も含めて、どういう細胞に影響があるのかというのは、知りたいということでコメントをさせていただきました。

私もこれ自身ほかの動物にはこういう変化は出ていませんので、それほど重要視する所見ではないと思っています。ただ、有意差がついたという面では、否定する理由も明確には言えませんので、残しておくほうがいいのかという判断です。

○西川座長

私も同じで、恐らくこれはアーティフィシャルな変化だと思うのですが、それを否定するだけの根拠、つまり写真等も確認できませんので、やむなくみたいなところがあります。

○吉田委員

もし可能であれば今、西川座長がおっしゃったような旨をその可能性を否定できないという言い方にさせていただきますと。よく食品安全委員会の専門調査会では一般状態の変化をエンドポイントとしておりますが、今回はそういたしますと、神経毒性物質というクライテリアに入りかねませんが、それは恐らく先生方の意図するところとは少し違ってしまおうと思いますので、これについてはその可能性もあるが、有意差もあるし、その詳細が不明なためと記載していただけますと、その後何かのときで、もう抄録はその後見られなくなりますから、ありがたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

それもよくわかるのですが、これは非常に高い用量での変化であって、それで神経毒性があるかないかというのは、実はいろいろな所見で判断が難しいのです。したがって、ここはあえてそこまで書く必要はないかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○山手専門委員

私も議事録として残しておいていただければ、その範囲でいいのかと思っているのです。

○西川座長

とりあえず、そのように進めたいと思います。

そうすると、39ページの11行目からのボックスの③、40ページの④については、副腎と膀胱についてピアレビューをした結果を記載したということで、この点については、長野先生、山手先生からそれでよいというお答えをもらっております。

○横山課長補佐

すみません。こちらの腫瘍性病変について先ほど小牟田からピアレビューを実施した旨、記載すると説明させていただいたのですけれども、実は副腎、膀胱ともピアレビューの前

と後で出方が変わっておりまして、具体的には抄録の毒－72ページを御覧いただきたいのですが、上半分に表がございまして、まず副腎が上のほうです。初回診断結果、ピアレビュー前ですと良性の褐色細胞腫に有意差がついていて、ピアレビュー後はついていない。膀胱ですが、初回の診断結果ですと、良性についていて、悪性についていない。ただ、ピアレビュー後は逆になっているというように判断が変わっておりますので、ピアレビューが実施されたということだけではなくて、本文中に「ピアレビューが実施されて、その結果に基づき判断した」という文章を1文入れていただくのも選択肢としてあるのかと考えました。

そのときに、副腎については有意差のあるなしが変わったということなのですが、膀胱については良性と悪性のどちらの有意差があるかが変わったということで、ちょっと文章がややこしくなるのですが、そこらへんをどこまで詳しく書いたらよいか、もし御意見をいただければと思います。

また、膀胱については、良性と悪性を書き分けないのであれば、そんなに長々とした文章にもならないのかと思うのですが、その点を含めて御議論いただければと思います。

○西川座長

今、御指摘の点は当然必要かと思しますので、その前に皆さんの御意見を伺いたと思いますけれども、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

副腎の褐色細胞の件は過形成、細胞腫、悪性の褐色細胞腫です。ここクライテリアがピアレビューによって変わったというところで、総合的に判断すれば褐色細胞腫、内分泌系の腫瘍ですので、過形成、腺腫、悪性になることはめったにないと私は理解していますけれども、そういうものの流れとして見ればピアレビューの所見というほうがクライテリアも含めてしっかり見られているのではないかと思います。そういう意味では、褐色細胞腫についてはピアレビューをやったという一言を入れたほうがいいのかと思います。

○西川座長

それは既に38ページの16行目からに書いてありますので、それはいいと思うのです。膀胱のほうです。

○山手専門委員

膀胱のほうも恐らく豊田先生が言われているように結石があつて、それによる刺激による過形成、良性から悪性のものもあつたという一連の流れで読み取れば、良性、悪性のクライテリアがピアレビューによって変わっているということの範囲かと私は思いますので、ひっくるめて膀胱の腫瘍という形でのまとめ方、評価の仕方をしてもいいと思います。

○西川座長

それを膀胱についても追記したほうがいいのかということですね。

○山手専門委員

はい。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

多分これはピアレビューの前と後と違ってはいますが、膀胱の腫瘍も良性、悪性の区別はなかなか人によって個人差があります。そういう意味で、単にピアレビューした方と最初の診断をした方とのクライテリアが違っていただけだと思うのです。そうしますと副腎と同じようなことかなと思いますので、膀胱についてもピアレビューを行ったという記載をしておいたほうがいいと思います。

○西川座長

その際、良性、悪性は分ける必要はなくてということによろしいでしょうか。

○長野座長代理

場合によっては、そういう事情なので書かないほうがいいのかと思います。

○西川座長

より簡略化した形で追記するということですね。ありがとうございます。

あとは、細かいことですが、39ページの表31の精巣の多発性動脈炎、これは影響としないほうがよいのではないかと長野先生の御意見ですが、抄録を踏まえて説明をお願いします。

○長野座長代理

抄録の毒-77ページに全動物の所見が入っておりまして、その真ん中よりやや下のところに精巣の多発性動脈炎があります。このところで17例、その後、14、29といって30,000 ppmは逆に11例で下がっていて、用量相関性がないのでこれは投与による影響と考えるほうがいいと考えました。

○西川座長

ありがとうございます。

確かに用量相関性がないので削除ということにしたいのですが、よろしいですか。

そのようにしたいと思います。

先ほどの副腎の腫瘍、表32ですがけれども、ピアレビューの後では悪性のものが0で、したがって、良性の褐色細胞腫と過形成しかないのですが、良性と過形成を合計して表にする必要があるのかなという気がします。むしろ、副腎については全部削除でもいいかという気がしますけれども、いかがですか。

○山手専門委員

副腎はそのほうがいいと思います。

○西川座長

では、この表32から副腎のデータは削除ということにしたいと思います。

40ページの上からのボックス、豊田先生から先ほども議論になった膀胱の発がん機序を

考察する上で、結石等の記載をしたほうがよいということですが、この試験については、結石はどうだったのですか。

○豊田専門参考人

これは毒－70ページに肉眼所見の表があると思うのですがけれども、結石、石灰沈着については雄、雌ともに7例ずつで有意差がついているということですので、これについても記載したほうがよいのではないかと思います。

○西川座長

確かに高い用量だけで見られますが、頻度としてはそんなに多くないですね。7/81例ずつということですね。

○豊田専門参考人

総腫瘍数も21例ですので、25%程度ですので、これぐらいではおかしくないと思います。

○西川座長

多分、これは事務局でマクロ所見を全部削除ということで、こういうことになったと思うのですが、結石というのは組織であらわれない所見ですので、できるだけ毒性所見として採用する方向でまとめていただければと思います。

○堀部課長補佐

1点、抄録の毒－78ページを御覧いただきたいのですが、今、座長から顕微鏡では結石の所見はとれないとおっしゃっていただいたところをひっくり返すような所見名が出てきていて、病理の所見だと結石が1例に減ってしまっているの、一体この結石はどこへ行ってしまったのだろうと私は不思議に思っていたのです。

○西川座長

これは膀胱の腔内にある結石を普通は全部は見られないです。それなので、数が減っているということだと思います。

○堀部課長補佐

そうすると、結石に関しては肉眼の所見も結構重要視したほうがよいという御示唆があったという理解でよろしいですか。

○西川座長

そう思います。

○堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○西川座長

今度はマウスです。43ページ、マウスの発がん性試験で、一番高い用量の30,000 ppmでの体重増加抑制が僅かであるので、影響としなかったという事務局案に対して、長野先生、山手先生からはそれでよいというお答えが得られております。

44ページ、ラットにおける代謝物の慢性毒性/発がん性併合試験について、45ページに事務局から3点の問いかけがありまして、1つは生存率が22%、厳密にガイドラインの規定

上では25%となっていますので、それよりも低いのではないかということですが、長野先生からは2年間の時点で雌雄とも50%確保されているのでよいのではないかということで、山手先生からも採用してよいというお答えが出ております。

2番目の軟便についても、これは影響としたということですね。それについて長野先生、山手先生からはそれでよいというお答えが出ておりました。

3点目、慢性腎炎について、これは背景データの範囲内であるから影響としなかったということについて申請者に確認したところ、結論としては背景データは得られなかったということでこれをどうするかですが、申請者としては加齢とともに出てくる自然発生性の病変であるということを踏まえて、検体投与に関連するものとは考えていないということです。このあたり、記載を追加するかどうかにもかかわりますけれども、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

慢性腎症ということで、ラットの加齢性変化としては一般的ですけれども、場合によっては剤によってはそれを加速したり、あるいは抑制するような影響もある、そういう剤もあると思います。

今回のホセチルが膀胱結石を起こす特徴があることを考えれば、ひょっとすると腎臓に尿がうっ滞して慢性腎症を加速するようなこともゼロではないのかという印象もあります。そういう意味では、背景データがないというのもつらいところですが、それを病理発生から考えると、これを雌の一番多いところですか。影響がそのような逆流性の腎症というのですか。その影響で、慢性腎症が加速されているということも。

○西川座長

これは雄ですね。

○山手専門委員

雄ですか。

○横山課長補佐

すみません。【事務局より】が間違えておりまして、雄と雌で出ております。

具体的には、抄録の毒-154(1)ページというところから御覧いただければと思うのですが、毒-154(1)ページにあるのが中間と殺群でして、こちら、雄の最高用量で有意差がございます。

毒-156ページに最終と殺群がありますが、こちらは腎臓、上から4つ目のところにあるのですが、今度は雌の最高用量で有意差がありまして、毒-157ページ、腎臓で全動物ですが、雌だけで有意差という結果になっております。すみませんでした。

○山手専門委員

雄は途中ということですが、雌の最終あたりの最高投与群、トータルですね。全動物のあたりは先ほどのような理由で説明できるのかと思って、記載しておいたほうがいいのかという気がいたしました。

○西川座長

ありがとうございます。雌ですね。

○山手専門委員

雄は中間になりますね。先ほどの毒－154ページ(1)のところ。

○西川座長

そこだけです。

○山手専門委員

先ほどの毒－154ページ(1)にある、これは途中殺ですね。そうですね。これをどうするかというところはあるかもしれませんが、雌に関しては記載するのがいいのかと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

これは代謝物の試験なので、結石とは離して考えてもいいのでしょうかけれども、有意差があるものは採用するという原則に従って残すということだと思います。

○西川座長

残すというよりも、追記するということですね。

○長野座長代理

そうです。

○西川座長

よろしいですね。

豊田先生、いかがですか。

では、雌については「慢性腎炎」を追記する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。

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。

○小牟田専門職

生殖発生毒性試験、46ページ（1）といたしまして、3世代の繁殖試験が、ラットで実施されております。こちら、11行目から毒性所見は表37に示されてございます。

46ページ、下のボックスで中塚先生より、CFYラットにつきまして、SDラットでいいのでは、これまでCFYで統一しているのなら無視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、普段はSDラットと記載しておりますので修正いたしました。

続きまして、47ページ、こちら中塚先生と代田先生より死亡率増加としていることにつきまして死亡だけでよいと思います。また、検体投与に関連した死亡は、雄動物だけではないですか。表37の記載と矛盾しています。御確認ください。

また、代田先生より雌動物の死亡率について、用量反応性は乏しいので、影響から除外

しました。このため雌動物での無毒性量が上がりましたということです。

また、中塚先生より、同腹児の記載について間違いではないですが「同腹児」は削除したほうが読みやすいと思いますということで、コメントをいただいてございまして、本文の46ページ、12行目から、本試験において親動物では24,000 ppm投与群の雄で死亡等が認められたため、無毒性量は雄で12,000 ppm、雌では検体投与に関連した影響は認められなかったため、本試験の最高用量24,000 ppmと考えられたと修正させていただいてございます。

また、19行目から児動物では12,000 ppm投与群で生存児体重増加抑制等が認められたので、23行目、無毒性量は雌雄で6,000 ppmであると考えられてございます。

繁殖能に対する影響は認められてございません。

また、胎児ではいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められてられてございません。

47ページ、一番下のボックスで中塚先生より、脚注^aにつきまして、膀胱に限った検査ではありません。「膀胱の」は削除すべきですということで、脚注^aの「膀胱の」を削除いたしました。

続きまして、48ページ【事務局より】ボックスといたしまして、雄のF_{1b}で死亡例が認められた後、死亡例の膀胱の病理検査及び試験7週時に対照群と24,000 ppm投与群のF_{1b}雄10例の尿検査が実施されましたということにつきまして、中塚先生より、了解です。ただし、死亡動物の剖検で変化の見られた全臓器について病理組織学的検査を実施しています。その結果、膀胱と腎臓に検体投与の影響が見られたと理解していますということで、御意見をいただいております。

48ページ（2）発生毒性試験のラットの試験でございます。

こちら、同じくCFYをSDラットということで修正いたしました。

毒性所見は表38に示されてございます。

9行目から、本試験において、4,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で死亡等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも1,000 mg/kg体重/日であると考えられてございます。催奇形性は認められてございません。

14行目から、中塚先生より、体重増加抑制により、重篤な死亡について記載すべきです。死亡及び体重増加抑制あるいは死亡等に修正したほうがよいと思いますということで、こちらは死亡等に修正いたしました。

また、2ポツ目といたしまして（腹及び胎児当たり）誤解を招く恐れがあるので、括弧内の説明は削除したほうがよいと思います。それと、骨格変異を有する胎児の出現頻度が統計学的に有意に増加していますので低体重等にしてみましたということで、御意見をいただいております。

また、49ページ【事務局より】の①死亡は妊娠9日以降で認められたためARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、中塚先生から急性経口毒性試験成績

から判断すると、単回投与の影響と考えられます。用量がカットオフ値を超えているので、最終的にはARfDは設定しないという考えには同意しますが、高用量群での死亡は、ARfDのエンドポイントになり得ると考えます。

また、代田先生からは、事務局の判断を了承しますということで御意見をいただいております。こちらはARfDのエンドポイントになり得るとなった場合は、最後のまとめの表に追記するかどうかあわせて御検討いただきたく存じます。

また②4,000 mg/kg体重/日投与群で妊娠6～10日に体重増加抑制が認められていますが、対照群が23 gの増加だったのに対し、3 gの増加とその差は僅かと考えられたため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということに対しまして、中塚先生から23 gと3 gは僅かな差とは思いません。しかし、妊娠7日の体重測定をしていないので、ARfDのエンドポイントとするにはデータが不足しています。ARfDのエンドポイントとはしないという事務局の判断に同意しますと御意見をいただいております。

また、49ページ中ごろのボックス、代田先生よりコメントをいただいております。EPAで骨化遅延が認められたといった結果に対しまして頭頂骨等の骨の縮小は骨化遅延の所見だと考えられますが、有意差はあるのでしょうか。有意差が認められるのであれば胎児の所見に追記をお願いしますということで、こちら【事務局より】といたしまして骨の縮小について、申請者に再度有意差の有無を確認いたしましたところ、申請者から個別の所見につきましては、Fisher検定は実施されておりましたが、該当する所見の骨の縮小（頭頂骨・頭頂間骨・後頭骨）についてFisher検定をしたところ、4,000 mg/kg体重/日投与群で有意であり、また、腹数で検定しても同様に有意でございましたので抄録の117ページの脚注にその旨、追記いたしましたということで、申請者から御説明をいただいております。

また、こちらの説明を受けまして、表38に骨化遅延を現在追記している形になってございます。

○横山課長補佐

今のラットの試験について、少し補足させてください。

頭頂骨ですとか頭蓋骨の骨化遅延について、Fisherの胎児数に対する検定で有意差があったので、所見として含めてよろしいですかと代田先生に御連絡させていただきました。そのときに御説明していたのが胎児当たりのものだったので、腹当たりの検定をやるのが評価にとっては重要な情報なのだけれども、やらせることはできますかという御意見があったのですが、先週の末になってしまって間に合わなかったもので、どうしたらよろしいですかと御相談しておりました。

その結果、リッターユニットを考慮した検定がやられていないのは大変遺憾で、申請者にはちゃんと伝えてくださいという御意見をいただきまして、その上で今、やられている検定で有意差があるのなら影響とするということにせざるを得ないという御意見、ただし、中塚先生が例数を御覧になって、有意差はあってもこれは影響としなくてもよいという御

判断をくださるのであれば、影響としなくてよいという中塚先生の御判断に従いますという御意見もいただいているものです。

ちなみに、代田先生にもお伝えしたのですけれども、腹当たりの発生数では検定はやっていないのですが、腹数で検定はしてあって、だめなのは承知しております。一応5例と、1例だけでがばっと出たわけではなくて散らばっている感があるというのは、御紹介させていただければと思います。

もう一つ、代田先生から所見について御意見をいただいていた、中塚先生から「骨格変異（胸骨分節異常）」というものをいただいております、こちらについては念のため確認してくださいと、御欠席なのでお伺いしましたところ「骨格変異増加（胸骨分節異常）」としたほうがわかりやすいのではないですかという御意見をいただいたのですけれども、増加したりしている所見をそのまま「骨格変異」とか「骨化遅延」などと記載していることもあるので、特別な専門の先生に見ていただいて違和感があるということの中塚先生がお感じになるかどうか、その点についても御確認いただければと思います。よろしくお願いします。

続いて、ウサギに行かせていただきます。

○小牟田専門職

続きまして、49ページ下の発生毒性試験（ウサギ）の1本目の試験でございます。

50ページ、3行目から、本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児とも検体投与に関連した影響は認められなかったもので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量300 mg/kg体重/日であると考えられてございます。催奇形性は認められてございません。

こちらは、代田先生より親動物に何ら異常が認められない用量で催奇形性が評価されています。1,000 mg/kg体重/日まで投与した用量設定試験において、500 mg/kg体重/日以上で用量で体重増加抑制などが見られていることを記載しておくと思いますということで、用量設定試験につきましては、50ページ下にあります脚注に記載してございますので、こちらに追記する形で整理いたしました。御確認ください。

続きまして、10行目（4）発生毒性試験（ウサギ）②の試験でございます。

14行目から、本試験において、250 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかったもので、無毒性量は母動物で125 mg/kg体重/日投与、胎児で本試験の最高用量500 mg/kg体重/日であると考えられてございます。催奇形性は認められてございません。

以上で、発生毒性まで終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、46ページのラットの繁殖試験について、中塚先生、代田先生からコメントをいただきまして、それを踏まえて修正がなされております。

内容についてですが、まず47ページ、一番上のボックスで死亡について雌雄で死亡率の増加とあるのですが、検体投与に関連した死亡は雄動物だけではないのかという中塚先生のコメントが出ておりまして、代田先生も同様に、雌については用量反応性が乏しいので影響から除外した。したがって、その関係で無毒性量が雌の親動物では上がったということです。その旨が46ページに記載されております。

あとは、47ページの中塚先生の2つ目のコメントですが同腹児は間違いではないかということで、この同腹児を46ページの19行目、表の37もそうですね。全部削除したということです。

46ページの一番下のところ、中塚先生からラットの系統について、これは単純にSDラットでいいのではないかという御意見が出ておりまして、そのように修正したということです。

47ページ、一番下の7行目からのボックスで、表37の脚注、組織学的検査は膀胱だけではないということなので、この膀胱のというところを削除したということです。

48ページ、これも繁殖試験の続きですけれども、24,000 ppm投与群と対照群で尿検査は実施されたということについて、中塚先生から、これは関係ないのか。

○堀部課長補佐

先ほどの膀胱の削除の続きのコメントだと思います。

○西川座長

特にこれは問題ないですね。

48ページ、ラットの発生毒性試験について、これは14行目からにある中塚先生のコメントですが、無毒性量を決めた毒性所見として、より重篤な死亡について記載したほうがよいということで、体重増加抑制ではなくて死亡等にしたということです。

10行目から11行目にかけて、腹及び胎児当たりというのは、誤解される恐れがあるので、削除してはどうかと。

それに関連して全体として低体重等にしたということです。特に異論はないと思いますので、そのようにしたいと思います。

中塚先生、何か補足がありましたら、お願いします。

○中塚専門委員

特にコメントはなくて、書いたとおりなのですが、多分、わかりにくいかもしれないと思って、48ページの2つ目のポツですが、腹当たり及び胎児当たりの後で話が出てきますが、統計の方法と勘違いされそうなのですが、実際はこれは統計の方法ではなくて、胎児を個別に測るのではなくて、丸ごと測っているのですね。だから、それは胎児数によって変わるので全然意味がないので、これは腹当たりを絶対取ったほうがいいと思います。

あとは修正されていますので、コメントはありません。

○西川座長

ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

私の勘違いかもしれないのですが、腹ごとで普通は測って、それを平均してということですね。全部ざっくりではないはずです。ですから、別に同腹をとることを私はいいのです。

○横山課長補佐

両方出ているからという御判断だと思うのです。

○西川座長

よろしいですか。

○吉田委員

もう一点ですが死亡だけではわかりにくいので、**25%**ですので死亡率の増加と書かれていたほうが、単に死亡だと全児死亡してしまったのか、有意差がないということですから、多分**25%**なので統計処理をしていないのかもしれないのですが、**25%**死んだら普通は有意差がつかますね。私は死亡率の増加と記載していただいたほうがよいのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

全然問題ないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

48ページの9行目死亡等をより詳細に死亡率の増加等にするということですね。ありがとうございます。

○堀部課長補佐

48ページではなくて、47ページの表37の中の話ですね。今、議論しているところがごちゃごちゃになったので、今、議論していたのは、ラットの発生毒性試験の死亡の話で、これは死亡の例数が増えたものであって、今、吉田先生からおっしゃられた死亡率の増加について言及しているのは、47ページの繁殖試験の結果ですので、今、話をしている試験が主語が違ってしまっていたような感じがしましたので。すみません。

○西川座長

私も混乱したのですが、それでよろしいですか。

○中塚専門委員

事務局の最初案に戻すということでしょう。増加で結構です。

○西川座長

わかりました。46ページの13行目、これを死亡率の増加に戻すということですね。ありがとうございます。

48ページのラットの発生毒性試験について、これは表38の修正があります。その内容について見ていきますが、まず49ページの【事務局より】という問いかけの1点目が、死亡

は妊娠9日以降で認められたので、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということについて、中塚先生からは、それでよいけれども、高用量群の死亡は急性参照用量のエンドポイントになり得るということです。したがって、そうであれば、表42にその旨を追記するかどうかということになるかと思います。

代田先生は事務局案でよいということです。中塚先生、補足説明をお願いしますか。

○中塚専門委員

急性参照用量のエンドポイントになるかどうかという形で、死亡が妊娠9日以降であるので外したというのはナンセンスな話で、単回投与して、遅延死が起こるというのは当然の話なのです、2、3日後とか。ですから、これを理由にこの死亡は単回投与の影響ではないとは全く言えないです。それと、急性毒性試験の用量と変わらないですね。4 g/kgですよ。ですから、これを急性参照用量のエンドポイントにしなかったら何をするのだという感じがするので、これは私は理解できません。

○西川座長

そうすると、この結果も表42に加えるべきということですね。今の点について、いかがでしょうか。非常に高い用量ですので、どちらでもいいという気はしますが、何か御意見はございますか。なければ、中塚先生の御意見を優先したいと思います。

では、そのようにしたいと思います。

49ページの【事務局より】②について、4,000 mg/kgの投与群の体重増加抑制、この抑制の程度が対照群23 gの増加に対して3 gと非常に小さいので、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということについて、これについては中塚先生も御同意していただいていると理解してよろしいですね。ありがとうございました。

49ページの1行目からのボックスで、代田先生から、頭頂骨等の骨の縮小、これは骨化遅延の所見と考えられるので、有意差があるかどうか確認してほしいということです。申請者より改めてFisher検定をしたところ、有意差があったということで、ただし、その検定の仕方が腹当たりの検定をしていないということに代田先生はこだわっておられますけれども、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

基本的に常識論として、腹当たりの検定をしないといけないのです。ですから、Fisherにする意味がわからないのです。骨格変異のほうは申請者ではなくて、施設で検定をやっていて、Wilcoxonを使っているのです。ですから、何でそれをしないのかわからないし、Fisherの検定で有意差云々というのは、前の剤でもありましたね。フッ素による胎児の骨化亢進で、あれがFisherで腹と胎児単位両方とも有意差があったと。検定法がWilcoxonではなかったと思うのですが、Steel検定かな。それをやって、腹当たりの検定をやって有意差がなくなったというので、代田先生も私もフッ素の影響は胎児にはないということだったのです。

ですから、その反対で、今回Fisherで有意差があったから影響としましょうという代

田先生の御意見かもしれませんが、私は認められない。これもWilcoxonあるいはほかの検定でもいいですけども、Fisher以外の検定で統計学的有意差があるかないかのをやらしてもらわないと判断ができないということが一つ。ただ、もう聞くわけにはいかないというのであれば、しょうがないので有意差があったとして認めます。そうすると、骨化遅延があったということになりますが、これは、低体重があるので、有意差があろうがなかろうが骨化遅延があって当然の話なので、全然こだわらないのですけれども。ただ、統計だけは、Fisherで済ますとそのまま納得したという形になってしまうので、これは申請者にできたらWilcoxonの検定をやりなさいという形で。

○西川座長

これはFisherで有意差があると言っているのですね。それで、ノンパラメトリックのWilcoxonにしろ、Mann-Whitneyにしろ、それで有意差がなければ、そちらを優先することですね。そのあたり、結構取り扱いが難しいと思うのですが、とりあえずはこの結果を評価書に反映させてもいいけれども、できれば申請者にWilcoxonで検定をしてもらいたいと、そういう御要望ですね。取扱いは結構難しいですね。

○中塚専門委員

最初、代田先生がこれを統計はどうなっているのですかという質問をされたわけですね。それでFisherで返ってきて、それに対して代田先生は、最初Fisherはだめだとおっしゃられたということでしょう。それで、再度確認して、しょうがないのでFisherでも有意差があったということなので認めましょうということですね。ですから、代田先生もFisherを認めているというわけではないと思うのです。前の剤の経験があって、Fisherで認めたら、前の剤はどうなるのですかという話になって、ですから、私はこれは結果として残しておくのはいいのですけれども、Fisherでは統計手法としてはだめ。

それというのは、申請者の回答も「個別の所見についてFisher検定は実施されておられません」という、そもそもFisherにする考え自体が違うというのを申請者にお伝えいただきたいということです。

○西川座長

代田先生は中塚先生の判断にお任せしますというコメントを出していますので、尊重せざるを得ないですが、困りましたね。

○吉田委員

中塚先生の御判断で、もうこれで書くというのなら書くということで入れられたらいかがですか。

○中塚専門委員

有意差がなくても書いていいということですよ。表はこのまま代田先生の追加された修正にされて、正しい統計はやらしてもらおう。

○西川座長

やっても評価に意味がなければ、やらせる必要はないでしょう。

○姫田事務局長

むしろ、そういうことを指導的に伝えるということでもいいということですか。

○中塚専門委員

指導的に伝えてください。

○横山課長補佐

すみません。しっかり伝えますし、今後統計検定をやるようにという御指示をいただいたものについて、今回事務局から腹当たり必須ですと言っていなかったのが問題の発端かと思います。当然腹当たりでやってくださいということは、今後きちんと伝えることで、審議が滞らないように努力いたします。

○西川座長

この発生毒性試験のガイドラインはじっくり見たことはないのですが、腹当たりの検定というのは必須なのですか。

○中塚専門委員

農薬では書いていないです。

○西川座長

だからやってこないのではないですか。

○中塚専門委員

そうなのですけれども、ただ、医薬品の場合は明確に書かれています。

○横山課長補佐

あと、幹事会で検定の扱いを御議論いただいたときに、教科書にも載っているようなことなので、今後そうやる必要があるということは一度御議論いただきまして、今後ガイドラインとか、農水に何かリスク管理機関がつくっているガイドラインなのですけれども、そのあたりにそういうことを伝えるような機会があればと承っております。

○西川座長

幹事会の納屋先生は必要だとおっしゃっているのですね。

○横山課長補佐

おっしゃっています。

○西川座長

だったら幹事会で議論して、それが必要だからガイドラインを変える方向が必要ですし、そのガイドラインが改定される前においてもそれが必要だということを。

○堀部課長補佐

業界団体の説明会のときに、これは腹当たり当然ですと説明したことがあるのですが、なかなかうまく伝わっていないということがあのような気がしますので、もう一度きちんと伝えるような方向をリスク管理機関とも話をしてきちんと考えたいと思います。何度も同じことを御指摘されているのは私もよくわかっていてというのはあるのですが、今回は伝え方の部分で十分でなかったというのも、教科書的に書いてあるので

といって油断したらだめだったということなので、少し油断のないようにしたいと思います。すみません。

○西川座長

よろしくお願いします。

あと、50ページですか。これは49ページのウサギの①の発生毒性試験ですけれども、何も影響はないということを書くだけではなくて、いろいろ設定試験において500 mg/kgの用量で、体重増加抑制などが見られたということを書いたほうがよいということで、それを受けて、50ページの脚注にその旨を記載したということです。

次が、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

50ページ、遺伝毒性試験でございます。

ホセチルの細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞由来を用いた*in vitro*染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施されてございます。

こちら、佐々木先生より、全て陰性ということで、コメントはありません。森田先生の加筆部分についても同意しますということで御意見をいただいております、また、森田先生からは表の中の修正で処理時間等を追記していただいております。

52ページの代謝物/分解物の遺伝毒性試験でございますが、亜リン酸及びリン酸のそれぞれナトリウム塩及びカリウム塩を用いた、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されたということで、森田先生から塩を用いたことを追記していただいております。結果は全て陰性でございます。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

森田先生から、いくつか主に記載整備かと思えますけれども、補足説明をお願いできますか。

○森田専門委員

基本的に陰性ですので、どういった処理であったかというのをきちんと書いておかないと、処理の内容が不十分であったがための陰性にとられると困りますので、きちんと処理の内容を書いていただいたということです。

記載整備に関連するのですが、52ページの表40のところの亜リン酸ナトリウムという形で書いているのですが、たまたま今日2ページにあります目次を見ますと、例えば8行とか14行のところに亜リン酸一ナトリウムという記載があつて、23行目の遺伝毒性については亜リン酸ナトリウムと「一」が抜けています。「一」ナトリウムという表記を入れるかどうか、抄録に従うと特に書いていないのでこのままでいいということであればこのままでも結構ですが、記載整備で統一する必要があるれば統一してくださいということで

す。

○西川座長

ありがとうございます。

今、フォローできなかったのですけれども、何ページのどこですか。

○森田専門委員

目次に該当する2ページなのですけれども、8行目のところ、亜急性毒性試験の（7）90日間の代謝物のところは亜リン酸一ナトリウムという記載があって、14行目の11番の（4）では、そこでも亜リン酸一ナトリウムとまとめていて、それぞれ該当するページも亜リン酸一ナトリウムという形で記載されているのですが、この遺伝毒性試験の代謝物のところだけは亜リン酸ナトリウムと記載されていますので、統一するかどうかということです。

○横山課長補佐

統一いたします。

○西川座長

よろしくお願いします。

結果は全部陰性で、特に問題ないかと思います。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

53ページ、食品健康影響評価でございます。

3行目、動物体内運命試験の結果、投与168時間の尿、糞及び呼気中の排泄率は、83.7～98.6%、大部分が投与24時間後に排泄されており、主に呼気及び尿中へと排泄され、糞中への排出は僅かでございます。

また、7行目、植物体内運命試験の結果、未変化のホセチルほか代謝物として亜リン酸及びエタノールが認められてございます。エタノールは可食部において10%TRRを超えて認められてございます。

続きまして、10行目、作物残留試験の結果、ホセチル及び亜リン酸の合計の最大残留値は散布3日後に収穫した、きゅうりの80.1 mg/kgでございました。

13行目、各種毒性試験結果から、ホセチル投与による影響は、主に膀胱で、所見としまして、長野先生から炎症を追記してはいかがでしょうかということで、一番最後のボックスのところに膀胱の炎症は、ADIの設定根拠となる試験において、NOAELのエンドポイントとして記載しているので追記したほうがよいと思いますということで、御意見をいただいております。また移行性上皮過形成：雄ラットを記載しております。及び精巣、こちら精巣上体の上体を豊田先生から削除いただいております。精細管変性：イヌに認められてございます。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められてございません。

17行目から、ラットを用いた2年間発がん性試験において、雄の膀胱で移行性上皮腫瘍、こちら西川先生から（良性）を削除いただいております。増加が認められたが、閾値を設定することは可能であると考えられてございます。

21行目から、植物体内運命試験の結果、亜リン酸は可食部において10%TRRを超えて認められなかったが、作物残留試験において親化合物であるホセチルよりも高い残留が認められたことから、農作物中の暴露対象評価物質をホセチル及び亜リン酸として設定したということで、與語先生から53ページの下の方のボックスから54ページにかけまして、暴露評価対象評価物質について、この場合ADIの設定はホセチルで行い、MRLの設定においてホセチルと亜リン酸の含量値を用いるという理解でよろしいでしょうか。ほかにも例があったように、別途単独でADIを設定するのでしょうか。EFSAでは、殺菌剤ホスホン酸カリウム＝亜リン酸カリウムでADIの設定がありますということで御意見をいただいてございまして、評価書では亜リン酸とホセチルの合計ということで、暴露対象評価物質を作物残留試験において親化合物であるホセチルよりも高い残留値が認められたことからということで、設定してございます。

27行目から、各種試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた2年間発がん性試験の88 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0.88 mg/kg体重/日をADIと設定してございます。

また、31行目からホセチルの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は得られなかったが、反復投与試験の結果等から総合的に判断して、ARfDの設定は必要ないと判断してございます。

こちら、ARfDの設定に関しまして、カットオフ値以上であると考えられたのでということを追記してはどうかということで、先ほど親委員の先生から御意見をいただいております。

以上で終了いたします。

○西川座長

最後の部分、聞き取れなかったのですけれども、どういうことですか。

○小牟田専門職

申しわけございません。ARfDの設定の1文に関しまして、現在は「総合的に判断して、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ない」と記載してございますが、先ほど親委員の先生から「カットオフ値以上であると考えられたので」という1文を追記してはどうかということで御意見をいただいております。

○横山課長補佐

32行目の「総合的に判断して」の後ろに「カットオフ値以上であると考えられたので」を挿入してもよろしいかという御検討のお願いです。通例、エンドポイントが全くなかったか、カットオフ値以上のときに設定しないということで、通常ですとどちらに該当するかということで評価書を記載していただいている、もし判断いただけるのであれば「カットオフ値以上であると考えられたので」という判断基準を若干記載いただいたほうがわかりやすくなるかというのが趣旨でございます。お願いいたします。

○西川座長

わかりました。ありがとうございます。

余り修正はないのですが、まず13行目に各種毒性試験の影響として、主に膀胱、それに「炎症」を加えるということで、一番下のボックスに長野先生から、これはNOAELのエンドポイントになっているので、書いたほうが良いということです。

長野先生、補足ございますか。

○長野座長代理

評価書ですと、38ページの19行目に「雄で膀胱の炎症等」ということで、これをエンドポイントにして、88 mg/kgと設定しておりますので、書いたほうが良いと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

特に反対意見はないと思います。

14行目に精細管の変性、これは当然精巣ですから「精巣上体」の「上体」を削除することで豊田先生からいただいております。

17行目、雄の膀胱の移行上皮腫瘍、これは当初、良性腫瘍が有意に増えたということだったのですが、実は悪性腫瘍のほうが有意に増えていたということで、私は単純に（良性）を消してしまえばいいのかと思ったのですが、その後、18行目に豊田先生から（悪性）をつけたほうがよいということ、先ほどの説明では（悪性）はなくてもいいかということだったのですが、豊田先生、もう一度お願いします。

○豊田専門参考人

先ほどの議論と同じで削除でよいと思います。

○西川座長

（悪性）を書く必要もないということですね。

○豊田専門参考人

そうです。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

あと、細かい修文があって、最後に32行目、急性参照用量のところですが「ホセチルの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は得られなかったが、反復投与試験の結果等から総合的に判断して、カットオフ値以上と考えられたので、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断した」という、少し言葉を足すということだったのですが、よろしいですね。ありがとうございます。

それでほぼ終了ですが、次が53ページの下ボックスの、與語先生からADIの設定はホセチルで行って、MRLの設定でホセチルと亜リン酸の合わせた値を用いるという理解でよいということでしたが、與語先生、補足説明をお願いできますか。

○與語専門委員

この代謝は非常に単純で、動物も植物もホセチルから亜リン酸になっていくという代謝

経路があるのですけれども、亜リン酸の塩が有効成分であったりすることもEFSAなどであったりしたので、2つの情報があつたときに、今回例えば実際はホセチルのアルミニウムなのですが、当然ホセチルそのものと亜リン酸というのが動物でも植物でも変化していくのですが、私自身は含量値で理解していいと思っているのですけれども、今回どういう理解をしていいのか。よくあるのが、例えば最終的な代謝物として共通の代謝物があるものがあつて、それで評価しましょうというものがあつたりとか、いろいろなケースがあつたので、今回の場合はどういう理解になるのかと思ったということです。

○西川座長

事務局、お答えいただけますか。

○横山課長補佐

今回の評価書のまとめですけれども、ホセチルで評価依頼をもらってしまして、亜リン酸はあくまでもホセチルの代謝物として評価書を作成しておりまして、さらにMRLの設定は私どもの評価書の結果を見て、厚労省がリスク管理措置を考えるのですが、こちら暫定基準がございまして、現状ですと、ホセチルと亜リン酸を含めたもので暫定基準は打たれているようです。

ADIをホセチルと代謝物、分けて設定するかという観点について、暴露評価対象物質の検討の際に、毒性の懸念がある代謝物については別途ADIを設定するというのもあるのですけれども、試験で得られているエンドポイントの数字を比べてみると、毒性については親でADIが設定されていれば代謝物もカバーできるのかなと考えたので、このような整理をしているものでございます。御意見があれば、お願いいたします。

○西川座長

よろしいですか。

○與語専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

今回の暴露対象物質がホセチルと亜リン酸を含むということで、今、ADIをホセチルとあわせて設定していただいたということになるのですけれども、議事録に残るので評価書には反映させる必要はないのですが、この代謝物の亜リン酸については若干LD₅₀が低いところがありますけれども、ARfDの必要はないですね。私はないと思うので、その議論をされたということだけ残していただくとありがたいです。

○西川座長

そのように理解していますけれども、何かほかに違った意見があれば、お願いします。
ないようです。ありがとうございました。

よろしいですか。

○横山課長補佐

事務局内で指摘がございまして、53ページの31行目から「無毒性量は得られなかったが」という記載をしているのですけれども、もう一度61ページの表42の表を御覧いただければと思います。こちら、ラットにつきまして、発生毒性試験で先ほど4,000で死亡かあったので、1,000で無毒性量がとれていて、仮にラットで総合評価ができるのであれば、ラットについては1,000で無毒性量がとれていると考えてもよいかどうかという点がまず1点。

マウス、モルモットについてはいずれも無毒性量がとれていないのですけれども、先ほどの食品健康影響評価だと全く全然とれていないみたいなので、その点を何か具体的に記載する必要はないかという点でございまして。後になってしまって申しわけございません。

○西川座長

確かにそうですね。全く単回投与に対する無毒性量が得られなかったわけではなくて、先ほどの中塚先生が指摘されたようなラットの発生毒性試験において4,000で死亡例があったので、1,000を無毒性量とするという考え方が成り立つのですが、それでよいということです。

吉田委員、どうぞ。

○吉田委員

中塚先生の御指摘はすごく重要で、1,000では何も出ておりませんし、急毒で一番事務局が御懸念だったのは臨床症状の点だと思うのですけれども、1,000で出ていないというのは、すごくいいポイントをついていただいたと思います。強制経口ですし、私はここでとれていると判断してもよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

よろしいですか。

長野座長代理、どうぞ。

○長野座長代理

表42の中では、マウスで1,350 mg/kgで症状が出ています。すると、1,000とは近いですね。先ほどの発生毒性では、死亡がエンドポイントになってしまっておりまして、臨床症状自体が本当に入っているのかと私は思うのです。そういう意味では、死亡をエンドポイントとしたときの1,000というのは、ちょっときついような気がします。

○中塚専門委員

ただ、1,000では毒性、一般症状の変化もないので、無毒性量ではあると思うのです。症状の変化が出ているのはあくまで死亡動物だけに出ているので、そうすると4,000と1,000の間は開いていますけれども、1,000が何もないというのは事実だと思うのです。

○長野座長代理

わかりました。

○西川座長

ほか、よろしいですか。

○中塚専門委員

ただ、書き方の問題で、これはあくまで妊娠動物なので、断定的には書けないと思うのです。

○吉田委員

ただ、ARfDの考え方といたしまして、より妊娠可能な女性にはプロテクタブルな考え方をいたしますので、むしろ妊娠動物でも症状が出ない、そして、死亡動物についてはむしろ急性毒性でそれ以上ということが得られていますから、また、症状を見ますと胃拡張等なのでかなり大量投与しているのではないかと、変な言い方で胃がだぼだぼになる可能性もありますので、少なくとも24時間単回投与においては死亡の出る確率というのは、余り高くないのではないかと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○西川座長

長野先生はそれでいいかということ。逆ですか。

○長野座長代理

オーケーです。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

私もいいと思います。

○西川座長

では、今のラットの発生毒性試験における数値を1,000、単回投与の可能性のある毒性影響としたいと、そのために少し31行目から修文が必要ですね。それは事務局でお願いするとして、内容的にはそれを加えるということにしたいと思います。

これで議論は尽きたと思うのですが、先ほど冒頭に説明があったように、64ページから本多先生と一部、與語先生にも主に数値等の修正をいただいております。どうもありがとうございました。

わさびについてのデータも追記されているということです。

全体を通して何かございますか。

○中塚専門委員

1つだけ、48ページの話題になっているラットの発生毒性試験で、代田先生が私の「骨格変異」を入れたものに「増加」、私は入れられても結構です。

○横山課長補佐

「増加」がないと何か全くわからないということなのか、横並びでそういった所見が増加している場合にはその所見名だけ書いているという今の整理でそろえてしまっても問題のないようなものかという感覚的なものとしては、よろしいですか。

○中塚専門委員

私はそういう意識で「変異」だけ書いたのですけれども「増加」を入れても全然私は結構ですが、ほかのは「低体重」とか「遅延」とか、どちらの影響かというのを書いているので、変異が減少するというのはないこともないと思うので「増加」を入れておいたほうが正しいことは正しいです。繁殖試験ですけれども「死亡率の増加」というのを入れましたね。あれも、死亡率の減少というのは普通ないので「死亡」でいいかと思うのですけれども「増加」を入れたので、こちらも「変異の増加」を入れても全然私としてはオーケーです。

○西川座長

専門外ですけれども、変異そのものは毒性所見ですね。したがって「増加」を書かなくても意味が通じるような気はするのですが、いいですか。他の食品は全部そういう取り扱いをしていると思うのです。

○山手専門委員

ついてないです。「率」があった場合には、増加減少というのがありますけれども、所見の場合はそのままです。

○横山課長補佐

では、ほかとそろえます。すみません。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

なければ、本日の審議を踏まえまして、ホセチルの一日摂取許容量ADIにつきましては、ラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である88 mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.88 mg/kg体重/日とし、また、急性参照用量ARfDにつきましては、設定の必要なしとすることを農薬専門調査会の審議結果（案）としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○西川座長

ありがとうございました。

ADI、ARfDは決定しましたが、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書（案）は随分直しがございますので、修正した上でもう一度メールで送付させていただきます。御確認のほどよろしくお願いいたします。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

今後の進め方はもう終わったのですね。

では、議題2に移りたいと思います。「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」について、事務局より報告をお願いいたします。

○堀部課長補佐

資料4でございます。

先ほど、資料確認の際に内容を御説明したので、特にさらに御説明する必要もないかと思いますが、農薬専門調査会におきましては、座長の脇で座長をお支えいただく方のことをなぜか慣例的に副座長という名前がついていました。ほかの部会ですとか、食品安全委員会親委員会のほうでは副座長ではなくて、座長代理という言葉が使われていて、何でうちだけ違うのだろうと私がわけがわからないと言ったので、変えましょうと幹事会に御提案をしまして、お認めをいただきました。よって、座長代理ということで、今日の座席表も「座長代理」と直させていただいております。単なる名称の変更だけでございますので、審議評価に影響のあるものではございません。

事務局からは以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

特に御意見等はないと思いますので、その他、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

今後の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11月12日木曜日、幹事会は10月22日木曜日の開催を予定しております。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ほかには何かございますか。

ないようでしたら、本日の会議を終了したいと思います。ありがとうございました。