

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第50回会合議事録

1. 日時 平成28年1月20日（木） 14:00～16:33

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（ニテンピラム）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、中塚専門委員、本多専門委員、
森田専門委員、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）

関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、吉田技術参与、
小牟田専門職、賀登係長、齋藤係長、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 ニテンピラム農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 ニテンピラムの確認事項への回答（非公表）

机上配布資料2 ラット併合試験報告書抜粋①（非公表）

机上配布資料3 ラット併合試験報告書抜粋②（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第50回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方7名が御出席の予定でございます。

専門参考人として、豊田先生にも御出席いただいております。

與語先生ですけれども、30分ほど遅れて御到着と御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬ニテンピラム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 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 ニテンピラム農薬評価書（案）

資料3 論点整理ペーパー

机上配布資料は3点ございます。1つ目が、確認事項への回答。

机上配布資料2が、ラットの併合試験の体重の値のテーブル。

机上配布資料3が、そのグラフです。見やすいものになっているかと思います。それらを御用意しております。

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、事務局までお申し付けいただければと思います。

○西川座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

先生方、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、農薬ニテンピラムの食品健康影響評価について、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。

評価書の3ページ、審議の経緯からお願いいたします。審議の経緯でございますが、1995年11月28日に初回農薬登録されまして、2005年11月29日に残留農薬基準告示がなされたものでございます。また、適用拡大(たまねぎ)に関しまして、2015年10月20日の食品安全委員会で要請事項説明がなされたものでございます。

7ページ、開発の経緯でございます。ニテンピラムはネオニコチノイド系の殺虫剤でございます。シナプス後膜のアセチルコリン受容体への作用による興奮伝達の遮断により、殺虫効果を示すものと考えられてございます。海外での登録はなされておられません。構造式は6.にお示ししてあるとおりでございます。

8ページの1. 動物体内運命試験(ラット)でございます。

12行目から①血中濃度推移でございます。

19行目に、顕著な雌雄差は認められなかった。血中濃度推移は全血中濃度推移とほぼ同じ傾向を示したとなつてございます。結果は表1に示してあるとおりでございます。

9ページ、5行目から②吸収率でございます。

7行目、投与後48時間における吸収率は少なくとも75.4%と算出されてございます。

12行目、(2)分布でございます。こちらは12行目から、反復投与群では T_{max} 付近での残留放射能度は胃及び腎臓で比較的高値であり、単回投与群とほぼ同様の残留放射能濃度分布を示してございます。

24行目からとしまして、高用量単回投与群では雌雄とも最終投与7日後に全血の残留放射能濃度を上回る臓器及び組織はなかったとされてございます。結果は表2に示してございまして、こちらは加藤先生と玉井先生からいくつか組織のほうを御追記いただいている状況でございます。御確認をいただきましたら幸いです。

10ページ、5行目から(3)代謝の試験でございます。

こちらは13行目から、尿及び糞中には未変化のニテンピラムのほか、代謝物B、C、E、F、G、Jがいずれも3%未満検出されてございます。

11ページの1行目から、未変化のニテンピラムは尿中で多く認められてございます。

6行目からとしまして、その他の組織における放射性成分の大部分は未変化のニテンピラムであり、投与4時間後で68.3~83.9%TRR認められてございます。

11ページの11行目、加藤先生から、10ページにある雌雄の5匹が確認できませんでしたということでコメントをいただいていた。こちらは報告書を確認しまして、報告書には、抄録の360ページに記載してあります尿糞排泄試験の5匹というもののプール尿とプール糞を用いたサンプルを使ったということが記載されていたので、そこから雌雄5匹といったような確認をしております。

表3でございます。こちらは加藤先生から、代謝物Fは0.1%未満ということで御追記をいただいております。

12ページ、ラットの代謝経路のまとめといたしまして、5行目から、①ニテンピラムの脱水及び還元反応によるシアノ体Cの生成、Cの加水分解によるイミノ酢酸体E、メチルウレア体F及びシュウ酸アミド体Jの生成、Eの脱炭酸によるホルムアミジン体Gの生成、②ニトロケテンアミナルとニトリルオキシドの反応による4-ニトロイソキサゾール環の生成、すなわちニテンピラムの二量化による代謝物Bの生成。

本多先生から、代謝物Bが分解するとCとJが生成するので、後の植物代謝のまとめにあるのと同じように、こちらにも追記してはどうですかということでコメントをいただいております。こちらは現在、本多先生のコメントに従い、代謝物Bの生成とその後の分解によるC及びJの生成ということで追記させていただいたところでございますが、先日、親委員の先生から、生成という言葉が2回続くので、代謝物Bの生成とC及びJへの分解という記載にしてはどうかということで御提案いただいたところでございましたので、紹介をさせていただきます。

12ページの15行目①尿及び糞中排泄の試験でございます。

21行目、いずれの投与群においても、投与後1日以内に90%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄されているという結果でございます。

13ページの12行目、②胆汁中排泄の試験でございます。

こちらの結果は14ページの表7に示してございまして、投与後48時間の尿及び糞中排泄率を表7に示してございます。主に尿中に排泄されており、標識体による違いは認められてございません。

以上で動物体内運命試験は終わります。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、最初が9ページの表2で、加藤先生と玉井先生から追記と一部、数値の修正のコメントが出ておりまして、そのように直っていると思います。ありがとうございました。

次が、11ページの11行目からのボックスに加藤先生から、これは代謝のところですが、動物の数が5匹であるかどうか確認できなかったということですが、事務局から抄録を確認したところ、雌雄5匹と書いてあったということですのですけれども、加藤先生、よろしいでしょうか。

○加藤専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

表3の尿及び糞中の主要代謝物についても加藤先生から追記のコメントが出ておりまして、そのように直っているかと思います。

12ページの10行目に本多先生のコメントがありましたが、事務局からは10行目の修文として、代謝物Bの生成とその後のC及びJへの分解という文章にさらに少し修正した案が示されましたけれども、本多先生、いかがでしょうか。

○本多専門委員

今、言っていたほうが多分いいと思いますので、私の案よりもこちらのほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのように直したいと思います。

あとは特にないですね。そうすると、植物代謝に行きたいと思うのですが、與語先生はまだですが、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

與語先生に御確認をいただくところが多うございますので、もし可能であれば、急毒のほうを。

○西川座長

では、植物代謝と環境は飛ばして、毒性のほうに行きたいと思います。一般薬理から亜急性毒性の前まで説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、7. 一般薬理試験は32ページからでございます。表が33ページからになっておりますので、33ページをお願いいたします。

33ページの一番上の表でございますが、ICRマウスで経口試験の一般症状の試験がされてございます。1,000 mg/kg体重で死亡例が5例出ておりまして、300 mg/kg体重以上でグルーミング回数減少、弛緩した体姿勢、四肢緊張度の低下といったような症状が認められております。1,000 mg/kg体重で疼痛反応性の低下というところのコメント①がございまして、35ページをお願いいたします。

豊田先生から御修正案をいただいております、こちらを確認しましたところ、抄録には御指摘のとおり記載されていたのですが、タブレットのほうを御確認いただきたいのですが、10の一般薬理試験の報告書を御覧ください。10のT-3、タブレットの下の番号で言いますと29がT-3ページに当たります。T-3ページの上から3パラ目に疼痛反応の低下と反応性の低下がございまして、こちらでは投与15～60分後に反応性の低下、疼痛反応の低下が投与15～30分後ということで、-0.2という値が記載されている状況でございます。報告書の記載のほうがよろしいのか、抄録の記載のほうがよろしいのか御確認をいただ

ればと思います。

続きまして、33ページにお戻りください。ウサギの経口の試験でございます。こちらは3,000 mg/kg体重で死亡例が全例出ているような状況でございます。1,000 mg/kg体重以上で自発運動低下、体温低下等が認められております。先ほど、長野座長代理のほうから呼吸数の増加も1,000 mg/kg体重で認められておりますということで御指摘をいただきましたので、こちらのほうに所見を加えさせていただければと思います。

3,000 mg/kg体重で皮膚反射の消失ということで、コメント②としまして、豊田先生から疼痛反応の低下を削除していただいて、文言の修正をいただいております。皮膚反応の消失なのですが、報告書を確認しまして、skin reflexという言葉になっておりましたので、皮膚反射の消失ということで修正をしている状況でございます。

コメントの③としまして、呼吸数の減少又は増加ということで御修正をいただいている状況でございます。御確認いただければ幸いです。

先ほどのマウスとウサギの試験がいずれも投与初期ということでございまして、ARfDのエンドポイントとして後ろの表に所見をあげている状況でございます。

35ページの8. 急性毒性試験をお願いいたします。表29の最初にラットの経口の試験でございますけれども、こちらでは雌雄の1,250 mg/kg体重以上で死亡例が出てございまして、同じく1,250 mg/kg体重以上の雌雄で痙攣、よろめき歩行、自発運動低下等が認められてございます。マウスの経口の試験でございますけれども、こちらが雄の650 mg/kg体重以上で死亡例、雌は850以上で死亡例となっております。500以上の雌雄で自発運動の低下が認められている状況でございます。

36ページの(2) 急性毒性試験(ラット、マウス)[原体混在物及び代謝物]をお願いいたします。原体混在物、代謝物で試験が実施されてございまして、比較的LD₅₀の値も高いような値となっておりますが、37ページのKが291と287ということで低い値です。こちらのKにつきましては、加水分解試験でのみ認められている分解物となっております。また、HとIが植物でのみ認められているものとなっております。

39ページの一番上のところにある原体混在物3の所見についてです。こちらは腹臥位というのが520でのみ認められておりますということで長野先生から御指摘をいただいております。こちら報告書を確認しましたところ、520 mg/kg体重の雄でのみ腹臥位が認められておりましたので、修正いたしました。

39ページの9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作試験でございます。ウサギの眼粘膜に対して軽度な刺激性、皮膚に対して刺激性は認められなかったとされてございます。モルモットの皮膚感作性は陰性でございました。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、32ページの一般薬理試験からです。表28の中で、これは34ページの5行目のボッ

クスに豊田先生から3つコメントが出ております。マウスの試験で疼痛反応の低下、反応性低下というのが300ではなくて、1,000の所見ではないかというコメントでしたが、長野先生、これはこの修正でよろしかったでしょうか。

○長野座長代理

合っていると思います。

○西川座長

ありがとうございます。

2つ目が、ウサギの試験で疼痛反応の低下ではなくて、皮膚反射の消失が正しいので、そのように直したということです。ありがとうございます。

ウサギの試験で呼吸数の減少又は増加と修正するという事で、この所見は3,000 mg/kg体重での所見ですが、実は1,000の群でも呼吸数の増加があったという長野先生の御意見があったのですけれども、長野先生、補足をお願いできますか。

○長野座長代理

報告書の中の218ページの最後の段にウサギの一般症状に対して影響の文章がありまして、下から2行目に1,000 mgでは投与30分より呼吸数の増加ということが書いてありますので、追加しました。

○西川座長

よろしいですね。豊田先生、いいですか。

○豊田専門参考人

コメント①のほうなのですが、今、マウスの一般症状で疼痛反応の低下と反応性の低下を1,000 mg/kg体重以上としたのですが、先ほどタブレットで参照していただいたデータですと300のほうでも疼痛反応の低下と反応性の低下という記載があることの確認がとれましたので、もとの記載でよいのではないのでしょうか。

○長野座長代理

確かに表はそうなっているのです。ただ、CD版の報告書の中の要約というページがありまして、1ページ目です。そこでは豊田先生が指摘されたように、300には書いていなくて、1,000 mgだけになっています。私は、申請者のほうは300 mg/kg体重での値は軽度なので採用しなかったと考えました。したがって、先生の修正のほうが私は正しいと理解しました。

○豊田専門参考人

スコアのほうも加味して、申請者のほうで判断しているという考えですね。わかりました。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、豊田先生の修正案のとおりにしたいと思います。

ウサギの試験の1,000 mgの群で呼吸数の増加があるということで、この追記もよろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

急性毒性試験では、35ページの表29、経口のマウスの試験で痙攣を追加したということです。長野先生、ありがとうございます。

あとはほとんどないのですが、39ページの表30の最後のほうですね。原体混在物3のラットの試験で、腹臥位が見られた群が雄の400ではなくて520 mg/kg体重であるということです。その旨を修正したということです。ありがとうございます。

次は植物に戻ったほうがよろしいでしょうか。では、植物代謝について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、14ページからが2. 植物体内運命試験となっております。

14ページの12行目から①葉面処理による吸収及び移行性の試験でございます。

19行目から、処理14日後には処理部位に65.8% TAR、処理部位より上方に24.1% TAR認められてございます。未変化のニテンピラムは処理葉身部において速やかに減少し、主要成分として代謝物E及びGがそれぞれ10%以上認められてございます。それ以外の代謝物については10% TRR未満でございます。

15ページの8行目、②根部浸漬処理による吸収及び移行性の試験でございます。こちらは與語先生から「根部」という言葉を御追記いただいている状況でございます。

12行目、処理24時間後の放射能濃度は根部から葉への移行性が認められているという結果になってございます。

16行目、③葉面処理による玄米への移行性及び代謝の試験でございます。

こちらは16ページの3行目からとしまして、処理48日後の玄米及び処理葉身においては、未変化のニテンピラムは認められず、玄米においては代謝物J、処理葉身においては代謝物B、E、G及びJがそれぞれ10% TRRを超えて認められてございます。

16ページの10行目からとしまして、與語先生から、抄録の表から脚注を追記しましたということで、濃度につきましてニテンピラムの換算濃度の脚注を御追記いただいているところでございますが、評価書の8ページにお戻りいただければと思います。

8ページの6行目に、非放射能からニテンピラムの濃度に換算した値として示したということで、初めに断り書きをしまして、脚注に記載はしていないという状況で現在、評価書をまとめている状況でございます。改めて脚注への記載が必要かどうか御確認をいただければと思います。

16ページにお戻りください。15行目、④土壌混和处理による玄米への移行性及び代謝でございます。

21行目、土壌処理した放射能のほとんどは土壌中で認められ、植物体への移行は僅かでございます。

17ページの7行目（2）なす①の試験でございます。

10行目、葉面処理による吸収及び移行性の試験でございます。こちらは葉の表面にニテンピラムを処理しまして、処理14日後が16行目からでございますが、残留放射能は葉表

面に44.5%TAR、葉内部に43.7%TARでございました。未変化のニテンピラムは速やかに消失し、21日後には検出されてございません。

19行目、主要代謝物はE及びGとなっております。

18ページ、②葉面処理による可食部への移行性が試験されてございます。可食部に近接した葉の表面にニテンピラムを処理してございまして、12行目から、処理14日後の処理葉には88.2%TARの放射能が残留し、14行目から、処理部から非処理部への顕著な移行は認められていないといったような状況でございます。

15行目から、処理14日後の果実では未変化のニテンピラム及び複数の代謝物が認められたが、いずれも0.01 mg/kg未満でございました。処理葉の主要代謝物はE、G及びJとなっております。

19行目、本多先生からコメントをいただいております、7行目に書いてあります完熟期という記載につきまして、なすは結実から14日目ですと収穫できるかもしれませんが、まだ完熟しておりませんということで、削除をしていただいております。御確認ください。

19ページの5行目から③植穴処理による果実への移行性試験がなされてございます。こちらは処理方法の記載ぶりにつきまして、本多先生と與語先生からそれぞれ修文案をいただいている状況でございまして、どちらの修文案がよろしいか御確認をいただきましたら幸いです。

20行目、與語先生からのコメントといたしまして、ADIやARfDの設定には直接関係ませんが、CD内の報告書によると直径9 cm、深さ8 cmの凹部をつくって、その底部にニテンピラム粒剤を処理しています。そうすると、ここでの処理部が深さ5 cmより上ということが理解できませんでしたということで、こちらは間違いがないかどうか申請者に御確認くださいということでございましたので、申請者に確認しましたところ、机上配布資料1としまして、御用意させていただいております。

机上配布資料1を御用意ください。机上配布資料1の1枚おめくりいただきまして、2ページ目でございます。こちらの絵を使って御説明させていただきます。ニテンピラムを処理した部位といたしましては、土壌の表面から深さ8 cmのところから9 cm幅で処理してございます。実際に試料として用いた部分といたしましては、こちらの処理した部分を中心に高さが5 cm、幅が11 cmで試料を採取したといったような形になってございます。御確認ください。

それでは、評価書に戻ります。20ページの3行目から、処理35日において果実へ移行した放射能は0.2%TARでございました。処理部から非処理部への顕著な移行は認められてございません。主な成分は未変化のニテンピラム及び代謝物P、E、F及びGであり、ほかに複数の代謝物が認められてございます。

12行目、與語先生からの御意見といたしまして、12行目の①でございますけれども、本文中の5行目に「及び土壌画分」と初めは記載をしていたのですが、こちらを入れてしま

うと残留放射能が13.5%**TAR**になってしまいますということで、こちらは確かにそうでございますので、現在は削除している状況でございます。

②といたしまして、果実中では、代謝物**B**、**E**、**F**、**G**は僅かな違いですので、代謝物**B**、**E**、**F**、**G**としてはいかがでしょうかということで、現在コメントをいただいているところでございます。こちらはその下の13行目の【事務局より】といたしまして、申請者のほうに果実の%**TRR**の値について計算してくださいということでお願いしておりまして、こちらは結果が返ってまいりました。21ページに記載しています表5の値となっております。こちらで御確認いただきたいのですが、代謝物の**E**と**G**が表の**PE-7**と**PE-10**に当たります。こちらが10%**TRR**を超えているような状況でございます、こちらに合わせて表15を修正している状況でございます。

20ページにお戻りください。ここで10%**TRR**以上の代謝物が現在判明している状況ですので、事務局案の修文といたしまして、先ほどの與語先生のコメントも取り入れた文言として、主な成分として未変化のニテンピラム並びに代謝物**E**及び**G**がそれぞれ9.9%**TRR**、11.1%**TRR**及び13.6%**TRR**認められ、ほかに代謝物**B**、**F**等複数の代謝物が認められたといったような修文案を御提案させていただければと思います。

続きまして、22ページの3行目、(3) なす②をお願いいたします。こちらは果実表面の中央部にニテンピラムを処理してございます。

11行目から、処理14日後の処理果実には99.3%**TAR**の放射能が残留し、果実以外の部位への移行は小さいと推察されてございます。主要代謝物として、**E**、**G**及び**J**が認められてございます。

20行目、本多先生からの御意見といたしまして、17行目の**J**のところについてですが、処理3日後の値であることを記載したほうがよいのでは、ということで御意見をいただいております。こちらは表17から読み取れない数値になっておりますので、記載を追加している状況でございます。

23ページ、7行目からの(4) りんご①の試験でございます。

11行目から①葉面処理による吸収及び移行性の試験がされてございます。葉の表面中央部にニテンピラムを処理いたしまして、17行目からでございますけれども、大部分が処理葉表面に残留してございます。処理葉表面における未変化のニテンピラムは処理1日後に55.5%**TAR**から処理14日後に13.2%**TAR**に減少しております。主要代謝物として**E**及び**G**が認められてございます。

24ページの8行目②葉面処理による可食部への移行性試験が実施されております。可食部に近接した葉の表面にニテンピラムを処理しておりまして、15行目、処理14日後の葉には99.8%**TAR**の放射能が残留し、処理部から非処理部への顕著な移行は認められなかったとされてございます。

19行目からとしまして、処理葉の主要成分として未変化のニテンピラム、代謝物**E**及び**G**が認められてございます。

25ページ、(5) りんご②をお願いいたします。こちらは果実の表面中央部周囲にニテンピラムを処理してございます。

13行目、処理14日後の処理果実には92.2%TARが残留しております。果実上部及び果実下部への移行性は僅かでございます。

16行目、未変化のニテンピラムは処理1日後に36.8%TARから処理14日後に5.8%TARに減少しております。主な成分はニテンピラムで、主要代謝物として、E及びJ、Gが認められてございます。

6行目に與語先生から、品種のいぬりんごに10年生ということで御追記いただいております。ありがとうございます。

26ページの8行目、植物の代謝のまとめとなっております。植物における主要代謝経路はニテンピラムの脱水及び還元反応による代謝物Cの生成、その後の加水分解によるEの生成、Eの脱炭酸によるGの生成又はJの生成、Cからの加水分解によるFの生成、その後の脱メチル化によるHの生成又はCからの加水分解によるIの生成とその後のJの生成並びにニテンピラムの二量化によるBの生成とその後のC及びJへの分解であると考えられたということで、こちらは先ほどの動物代謝と同じように本多先生から御意見をいただいているところでございます。

27ページの6行目、3. 土壤中運命試験でございます。

(1) 好氣的及び嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施されてございます。

20行目、こちらは主要分解物として、C及びFが認められてございます。

23行目、ニテンピラムの好氣的及び嫌氣的湛水土壤中における半減期はいずれも1日以内と推定されてございます。

本文中の12行目になるのですが、與語先生から二酸化炭素を除去した窒素と書いていた部分につきまして、窒素には二酸化炭素は入っていないということで削除をいただいているところでございます。ありがとうございます。

28ページの2行目、(2) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験でございます。

7～8行目の二酸化炭素に記載につきまして、先ほどと同様に削除ということになってございます。

16～17行目、19～20行目につきまして、軽埴土で10.3～11.1%TAR、砂壤土①で14.3～16.8%TAR及び砂壤土②で11.1～10.7%TAR認められたということにつきまして、本多先生から、データが2つしかないのでは波線ではなく、及びでつないではどうでしょうかと修正案をいただいております。

與語先生から、こちらは「～」で結んだ形で砂壤土②の数値が10.7と11.1、こちらは低いほうから記載していただいているという状況でございます。どちらの記載がよろしいか御確認いただけましたら幸いです。

25行目から、主要分解物として、軽埴土では分解物Eが最大6.3%TAR、砂壤土②では分解物Cが最大8.5%TAR認められ、ほかに複数の分解物が認められたが、いずれも10%TAR

未満でございました。砂壤土①では分解物C及びEが10%TAR以上認められてございます。

29ページの9行目、(3) 土壌吸着試験①でございます。

14行目、いずれの土壌においても比較的速やかに吸着されてございます。結果は表23のとおりでございます。

21行目、(4) 土壌吸着試験②でございます。

25行目、ニテンピラムは高～中程度の移動性を示すと考えられてございます。結果は表24のとおりでございます。

30ページの5行目から4. 水中運命試験が実施されております。

(1) 加水分解試験でございます。

11行目、推定半減期は表25に示されているとおりでございます。

15行目、分解物Kは経時的に増加し、30週後のpH3.0、5.0及び7.0緩衝液並びに蒸留水中では10%TAR未満、pH 9.0では77.9%TAR、自然水中では18.7%TARとなつてございます。

18行目から、ニテンピラムは酸性及び中性領域では比較的安定であるが、塩基性では半減期69日で分解され、主要分解経路はニトロエテニル基β位炭素における加水分解による分解物Kの生成と考えられてございます。

15行目に、與語先生から「30週後の」ということで追記いただいております。ありがとうございます。

30ページの25行目から(2) 水中光分解試験が実施されてございます。こちらは26行目に滅菌水であることを與語先生から御修正いただいております。

31ページの13行目、推定半減期は表26のとおりとなつてございます。

14行目、ニテンピラムは暗条件下では比較的安定でございましたが、光照射により分解が促進すると考えられております。

16行目からとしまして、ニテンピラムの水中光分解経路はニトロエテニル基のC=C二重結合酸化反応による分解物Dの生成とその後の酸化反応によるEの生成及びEの脱炭酸反応によるGの生成と考えられてございます。

31ページの23行目、5. 土壌残留試験でございます。推定半減期は表27に示されているとおりでございます。

32ページの4行目、6. 作物残留試験でございます。

7行目、ニテンピラム、代謝物E+G及びJの最大残留値はそれぞれ、ぶどう(果実)の1.1 mg/kg、みかん(果皮)の5.11 mg/kg及び水稻(稲わら)の0.20 mg/kgでございました。代謝物Jの可食部における最大残留値は、茶の0.20 mg/kgとなつてございます。

以上で終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

15ページの8行目、タイトルに「根部」という追記を與語先生からいただいております。

ありがとうございます。

19行目、「穂軸」を後のほうに移動させたということですが、與語先生、補足をお願いしますか。

○與語専門委員

私、最初の穂軸を見落としたかもしれないです。表10を上から順番に見て行って、非処理葉身・葉鞘の後にあったものですから、最初の穂軸を見落としたので、どちらでも結構です。

○西川座長

そうすると、修正しなくてもよいということですか。

○與語専門委員

しなくてもいいです。

○西川座長

では、もとに戻すということにしたいと思います。

16ページの10行目のボックスに表に関する脚注ですが、ニテンピラムの換算濃度という脚注をつけたほうがよいのではないかという御意見だったのですが、事務局の説明では、8ページの6行目にニテンピラムの濃度に換算した値として示したとありますので、脚注はなくても、ということだったのですが、與語先生はいかがですか。

○與語専門委員

結論を言いますと、脚注を全て削除してもいいのですが、実を言うと抄録のほうに、換算したということが書いてある表と書いていない表とが混在していて、気になったものですから書いただけで、換算されているという前提であれば、必要ないのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、脚注は追加しないということにしたいと思います。

18ページの7行目、なすの試験ですが、19行目の本多先生の御意見のとおり、完熟期とは言えないということなので、「完熟期」という言葉を削除することしたいと思います。ありがとうございました。これは與語先生からも同じコメントが出ております。

19ページ、これもなすの試験です。8～10行目にかけての本多先生の修文案と、12～13行目にかけての與語先生の修文案が出ておりまして、内容的には同じようにも見えるのですが、どうでしょうか。

○本多専門委員

與語先生の修文案のほうがいいと思いますので、そちらでお願いします。

○西川座長

では、與語先生の案を採用することしたいと思います。ありがとうございます。

19ページの16行目に與語先生の修文案があって、20行目のボックスに、その深さ 5 cmということがよくわからないということで申請者に問い合わせたところ、先ほどの机上配

布資料1に図が出ておりまして、これを見れば何とかわかるような気がしますけれども、與語先生はいかがですか。

○與語専門委員

先ほどの修文でポットの底部とあったのですけれども、処理したのは底部ではないですね。なおかつ、この文章からは、うまく深めに5 cmをとったというのは読み取れないです。そこはそんなに重要ではないので、外した私の案がいいと思います。

○西川座長

16～17行目にかけて、直径とか深さに関する情報は必要ないということで、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。

20ページの5行目に與語先生から「及び土壌画分」という、これは削除をしたほうがよいという御意見で、そのとおりにしたいと思います。

8～9行目にかけて、これは代謝物に関することですが、與語先生から修文案がありました。申請者に確認したところ、表の差し替えがあつて、それが21ページの表5としてあるところですが、それを見ると10%TRRを超えるのが代謝物EとGで、その他に複数の代謝物があったという、内容的にはそのような修正案にしたいという事務局の説明だったのですが、與語先生はいかがでしょう。

○與語専門委員

事務局の修正案でよいと思います。

○西川座長

完全にメモでできなかったもので、先ほど読み上げられたとおりに修正をお願いしたいと思います。ありがとうございます。

22ページ、これはなす②の試験で、4行目に品種名を與語先生から追記という御提案がありましたので、そのとおりにしたいと思います。

17行目、本多先生から、処理3日後ということが表17からは読み取れないので、ここは明記したほうがよいという御意見で、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

25ページのりんご②の試験、6行目ですが、これも與語先生から品種の追記の御提案がありました。ありがとうございます。

27ページの2行目、本多先生からの御意見を踏まえて、C及びJという記載にするという修正案があったのですが、事務局が先ほど読み上げられたところでは、その後のC及びJへの分解であると更に修正されました。そういう修正案にしたいと思うのですが、本多先生はいかがでしょう。

○本多専門委員

最初の動物と同じような案だと思うので、事務局案のほうがよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

27ページ、土壌の試験です。12行目の「二酸化炭素を除去した」。これは窒素ガスには二酸化炭素は含まれていないので削除です。

28ページの7～8行目も同様です。

16～17行目の本多先生の修文案と、19～20行目の與語先生の修正案が出ておりまして、これはよく似ていて、どこがどう違うのかがよくわからないのですけれども、これもお二人で、できれば決めていただければと思います。

○本多専門委員

「及び」というふうに書かせていただいたのは、まさにデータが2つなので「～」でくくる必要はないのではないかということで単純に言ったのですけれども、従来からそのようにされているということであれば、別に「～」でくくってもいいです。この「～」のほうが普通の書き方であることは事実なので、與語先生の修文案で別に構わないと思います。

○西川座長

事務局的には、他の評価書との整合性から言って、どちらもありということなのでしょうか。

○與語専門委員

今、本多先生がおっしゃったような形でいくと、どちらでもいいと思うのですが、もしもこの場合、好氣的及び嫌氣的というのが違う2つの条件ということになって、それに合った数値がここで示されるとなると、本多先生のほうが正確かなと思います。

○西川座長

それでは、本多先生の修文案を採用したいと思います。ありがとうございました。

30ページ、水中運命試験ですが、15行目に與語先生から「30週後の」という追記をいただきました。

26行目、水中光分解試験ですが、蒸留水、自然水ともに滅菌であるので、「滅菌」を追記するという事です。

以上ですが、何か飛ばしたところがなければ、既に一般薬理から刺激性及び感作性は終わっておりますので、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

それでは、39ページをお願いいたします。17行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)の試験が行われております。

40ページの4行目から、本試験において10,000 ppm以上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。

12行目、【事務局より】のボックスといたしまして、20,000 ppm投与群の雌雄で投与1週に体重増加抑制が認められましたが、投与1週から摂餌量減少が認められたため、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、山手先生、長野先生、豊田先生から同意しますと御意見をいただいております。

14行目、(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

41ページの17行目の【事務局より】でございます。表34の12,000 ppm投与群の雌雄で見られた努力性呼吸は発現例数が少ないものの生存動物、瀕死動物とも見られた所見であることから、被験物質投与による影響としましたということにつきまして、山手先生、長野先生、豊田先生から、現在の記載でよいですということで御意見をいただいているところでございます。

41ページの本文中におきまして、3行目、本試験における3,000 ppm以上投与群の雌雄でネフローゼ及び尿細管変性(腎炎併発を含む)が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,500 ppmであると考えられたと現在は記載しているところでございます。

42ページの1行目のボックスをお願いいたします。こちらは長野先生より、腎臓の所見をもとに無毒性量を設定することの可否について検討したほうがよいと思いますということで、1)～5)まで理由を記載していただきました。

1) 試験実施施設の診断者とピアレビューの診断者が合意した結果のほうを雌雄用量別に分けて記載していただいている状況となっております。

2) ピアレビュー報告書ではネフローゼと雄12,000 ppmの腎臓所見は病因が異なると考えられている。病変の分布がネフローゼは帯状、雄12,000 ppmの腎所見は放射状となっております。ただし、雄の12,000 ppmの腎所見も毒性所見である可能性は否定できないとも記載している。

3) いずれの腎所見も発生例数が少なく統計学的有意差が認められない。

4) マウスの18カ月試験では、3,000 ppmの投与で腎臓への影響が認められない。

5) ネフローゼという用語は毒性病理が一般的に使用されていないため、脚注が必要だと思うということで御意見をいただいている状況でございます。

また、豊田先生から同じく、雌で認められたのはネフローゼのみのようです。ピアレビュー報告書からはネフローゼと腎炎が別の病態であることが示唆されます。ネフローゼは雄で用量依存性を欠くことから、無毒性量の基準とすることには疑問がありますといただいております。

西川先生から、ネフローゼについて、申請者に御確認をお願いいたします。ヒトのネフローゼ(症候群)は、尿タンパク、低タンパク血症及び浮腫を臨床的特徴とする腎疾患であり、腎糸球体からのタンパクの漏出がその本態です。腎臓の病理組織検査について、ピアレビューがなされていますが、その詳細が記載されていません。ネフローゼと診断した組織所見の内容について、また、尿検査及び血液生化学的検査で異常所見のないこのケースをネフローゼとすることのぜひについて、確認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。こちらはネフローゼにつきまして、申請者にいたしましたところ、机上配布資料1を御用意ください。

机上配布資料1の3ページからが、ネフローゼについての申請者からの回答になります。回答といたしまして、ヒトのネフローゼは本試験のネフローゼとは病態が異なると考えら

れます。また、そのプリントの真ん中へんからですけれども、毒性病理学分野における組織学的所見”Nephrosis”については、明確な定義がなく、その用いられ方に十分な注意を払う必要があるのはご指摘のとおりですということでございます。

また、本試験においては、1993年にピアレビューが実施されておりまして、その試験で試験担当病理学者とピアレビュー病理学者の間で毒性病理学におけるNephrosisという用語について、明確な定義が確立されていないことで同意しています。その際、それぞれの病理学者がNephrosisとして用いた定義が以下のようになりますということで、それぞれ試験担当の病理学者とピアレビューを実施した病理学者の所見の定義を記載していただいている状況でございます。

4 ページ、こちらは表の説明になります。表の一番左端が動物番号、続いて、3 群、4 群と書いてあるところでは、3 群が3,000 ppm投与群、4 群が6,000 ppm投与群、5 群が12,000 ppm投与群となっております。試験実施の所見とピアレビューの所見、あとは両方で合意したような所見といったような並びになってございます。

4 ページの下の方から、ご指摘のとおり、尿検査及び血液生化学的検査で異常所見のない状態で「ネフローゼ」という用語を用いており、「ヒトのネフローゼ病態」とは異なります。しかしながら、本試験報告書において病理所見の定義を明確にしていることから、腎毒性については適切に評価されたものと考えますということで回答をいただいている状況です。こちらは腎臓の所見をどのように取り扱えばよろしいか、御議論をいただければと思います。

評価書にお戻りください。42ページの3行目から（3）28日間亜急性毒性試験（イヌ）が実施されております。

43ページ、こちらは表35を御確認いただきたいのですが、まず、450と225の投与群が初めの2日間のみ投与されたものでございます。こちらは2日間でイヌが瀕死状態になったために、3日目に1日休薬期間を置いております。休薬期間後、投与4日目から25 mg/kgと12.5 mg/kgで再投与し始めております。112と50の投与群につきましては、投与初日からとなっている状況でございます。

16行目の【事務局より】のボックスといたしまして、1 群雌雄各 2 匹で指示されている試験ですけれども、血液生化学的検査、組織病理学的検査が実施されておらず、試験としての無毒性量を得ることが困難ではないかと考えられたため、参考資料としてございます。一方、50 mg/kg体重以上投与群で瞬膜弛緩が認められ、112 mg/kg体重/日以上以上の投与量で投与初期に運動失調、痙攣等の一般状態の変化が認められたため、ARfDのエンドポイント検討に当たり、これらの所見の取り扱いを含めて、どのように取り扱えばよろしいか御検討くださいということに対しまして、山手先生から、44ページの上の方でございます。検査項目が欠落しているので参考資料となりますが、投与初期の臨床所見はARfD設定のためには評価できると思います。そのような文章記載にしてはどうでしょうかということを受けまして、43ページの3行目から、本試験では病理組織学的検査が実施されていない

ことから、食品安全委員会では参考資料として取り扱ったが、一般状態の観察結果については急性参照用量の設定に利用可能と判断したといったような事務局案を現在提示させていただいている状況でございます。

44ページにお戻りください。長野先生より、1) ADI設定のための無毒性量を得る試験としては不十分と思います。

2) ARfDのエンドポイント検討について。①225 mgと450 mgの投与群の所見につきましては、エンドポイントとして採用してよいと思います。②112の雌雄の活動低下、瞳孔散大、雌の運動失調、痙攣につきましては、投与1週に観察されているので、この試験におけるARfDの無毒性量を50 mgとできる可能性があると思います。ただし、データが週単位ですので、最初に発生が確認された日を確認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。

③1年間慢性毒性試験のイヌでは、最高用量の60でも一般状態に影響が認められていないことから、90日と1年の総合評価として、イヌにおけるARfDの無毒性量を60としたほうが整合性がとれる。

④瞬膜弛緩については、225と450の2回の投与で認められていないことから、ARfDのエンドポイントから除外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。

ボックスの下のほう、豊田先生からいただいている御意見といたしまして、参考資料とする判断に同意しますが、ARfDのエンドポイントにはなり得ると思います。112の雌雄で認められた活動低下等の観察時期は確認が必要だと思います。瞬膜弛緩は1年の試験では認められておらず、ARfDのエンドポイントとして採用する必要はないと考えます。50 mg/kg以上になっていますが、瞬膜弛緩の所見自体は12.5、25 mg/kg群でも雌雄ともに認められており、申請者は単独の毒性所見とは捉えていないように思われますということで御意見をいただいております。

こちらのボックスの真ん中に【事務局より】として、申請者に長野先生と豊田先生の112で見られた所見について、いつからですかということで問い合わせをしましたところ、回答が来ております。実施期間から生データを取り寄せる必要があり、時間を要することが想定されます。ARfDを提案する際、当該データについて議論しましたが、112 mg/kg体重/日で認められた影響については以下のとおり単回投与による影響と考えました。2日間で用量を変更した225及び450 mg/kg体重/日群においては、投与2日までの短期間に痙攣等が認められていることから、112 mg/kg体重/日群においても投与開始の短期間で同様な症状が発現したものと考えられるということで、112は投与初期の影響ですと申請者は回答をしてきております。

瞬膜弛緩についてです。こちらは先に進んでしまうのですが、45ページをお願いいたします。1年の慢性の試験について、16行目のボックス内で山手先生より、50 mg/kgの瞬膜弛緩の程度とその毒性学的な意義をどのように捉えるか、申請者に聞く必要があると思い

ますということで御意見をいただいております。瞬膜弛緩について申請者から回答を得ておりますので、御紹介いたします。

ボックスの下の(申請者より)と書いてあるところで、28日間亜急性毒性試験において、50 mg/kg体重/日投与群における瞬膜弛緩の程度は僅かであり、以下のことから被験物質投与との関連性は極めて低いと考えておりますとされています。

理由として、本剤における1年間投与試験では、最高投与群の60 mgにおいても瞬膜弛緩は認められなかった。瞬膜は交感神経によって支配されているため、被験物質投与による神経系への影響は考えられるが、縮瞳など同作用によって生じると考えられる変化は認められていない。一般薬理試験においても交換神経遮断あるいは抑制を明確に示唆する一貫した作用は認められていない。本試験の225及び450の投与群では、明らかな神経症状が認められたにもかかわらず、この間に瞬膜弛緩は認められていない。46ページのボックス上のほうでございます。発現の程度は、いずれの投与群においてもslightであり、高用量ほどその程度が強いなどの用量反応性は認められておらず、また、その発現時期についても高用量でより早期から発現あるいは長期間認められるなど用量に対応した傾向は認められなかったということで回答をいただいております。

こちらは瞬膜弛緩もあわせまして、28日間のイヌの試験について、どのように判断したらよろしいか御議論をいただければと思います。

以上で亜急性を終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

最初が39ページのラットの90日試験についてです。

40ページの12行目のボックスに、20,000 ppm、最高用量の雌雄で投与1週に観察された体重増加抑制について、摂餌量の減少を伴っていることからARfDのエンドポイントにできなかったということについて、3名の専門委員から、それでよいという御意見が出ております。

マウスの90日試験について、41ページに表34として毒性所見がまとめられております。まず1つが17行目からのボックスで、12,000 ppm最高用量群の雌雄で見られた努力性呼吸は発現例数が少ないのですが、生存動物、瀕死動物ともに観察された所見であるから、被験物質投与による影響としたという事務局の判断に対して、3名の専門委員から、それでよいという御意見が出ております。したがって、これは表に残すということにしたいと思います。

問題はマウスに認められた腎臓の所見について幾つかコメントが出ておりまして、マウスのより長期の試験、ラット、マウスで腎臓に対する影響は何も認められていないので、これを本当に毒性とするかどうかを含めて議論する必要があるかと思います。長野先生、補足説明をお願いできますか。

○長野座長代理

今、西川先生から説明がありましたように、このマウスで見られた腎臓の変化が、まず用語としてもよくわからない。発生数も大変少ない。ピアレビューをやっているけれども、オリジナルの方とピアレビューの診断とはどうも異なるというような問題点。さらに大きな問題は長期試験をやると、最低の3,000 ppmでは2年間投与しても腎臓への変化は出ていない。普通、腎臓の変化は短期間で出る場合には、だんだん期間を長くすると加齢性変化が出てまいりますので、増強されるというのが普通です。したがって、どうも疑問があるので、これについて検討したほうがいいと思います。

○西川座長

この腎所見を毒性とするかどうかについて疑問があるという御意見かと思います。豊田先生御意見をお願いします。

○豊田専門参考人

同じくなのですけれども、ネフローゼの所見は合意された所見によれば、雄では中用量の3,000で3例、6,000で1例ということで用量依存性を伴っていないということと、雌雄ともに非常に軽度な病変であることから、果たして本当に毒性ととっていいのかというところに疑問があります。

また、申請者はネフローゼと腎炎の所見をあわせてインシデンスで判断していると思うのですが、ネフローゼから腎炎に移行したという根拠があればいいのですが、ピアレビューの所見からはそれぞれ別の病態であるような書き方がなされておまして、これは単純にあわせてとるのが妥当であるかどうかというところも若干疑問を感じたところです。

○西川座長

感触としては、腎の所見はあまり毒性と考えないほうがよいという御意見ですか。

○豊田専門参考人

そうです。ネフローゼを毒性ととるのは、ちょっと問題があるのではないかと思います。

○吉田委員

よろしいですか。

○西川座長

ちょっと待ってください。私の意見も言わせていただきます。ネフローゼというのはヒトでは腎糸球体からのタンパクの漏出があって、したがって、低タンパク血症と浮腫を主な症状とする症候群ですけれども、それとこの病変は全く違うわけです。糸球体に対する変化が記載されていません。もう一つ、同じ種類のマウスであってもネフローゼ症候群のモデルマウスはあります。ICGN。したがって、同じマウスで違った病変を同じ所見としてとるのは、やはり問題があるのかなと思います。

一応、申請者にも確認をして、ピアレビューの結果がこうであったということはありますが、やはりピアレビュー自体が古いです。1997年ですか。今さらこれを蒸し返しても仕方がないような気がしますけれども、一つ心配なのは、これが一人歩きをしてしまう可能性がなきにしもあらずという気がしていますので、そのへんは気になっているところで

す。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

西川先生に言われてしまったのですけれども、先生方がそうお考えなのは。

ただ、一見、表を見ますと最高用量は、リーサルドーズでございますけれども、増えているように見えること。そして、この物質の排泄経路が腎臓もあるということを考えますと、やはりこれはとらなかったということをできれば文章中に書き入れていただくということで、この調査会の判断としてクリアーになるのではないかと思いますので、どうかよろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。そうすると、この腎の所見を採用しないこともありだけれども、その旨を記載するということですね。どうしましょう。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私は、方向としては毒性所見としてとらないという方向かと思いました。ただ、一抹の不安があるのは、雌のトップドーズの2匹ですが、これは机上配布資料1の4ページ目にピアレビューの所見と最終の所見が書いてありまして、その中の雌の5群の2匹、合意所見としては軽度になっていて、英語としてはマイルドですよね。その前は全部トレースでほとんど省いていいかと思うのですが、この2匹だけが程度がやや高めになっています。そういう意味で、ひょっとしたら、これが所見かなというような気はしています。

CD版の報告書に写真が出てきておりまして、それを見ますと、雌の変化は先ほど西川先生がおっしゃったように、糸球体の変化ではなくて尿細管の変化、ネフローゼとは違うのですけれども、どうも混濁腫脹のような変化が出ておりまして、それも変化がどうなるのだということを考えると、やはりある程度、高用量になると何らかの変化があったのかなという気がします。ただ、特異的な変化ではないように思います。

○西川座長

ありがとうございます。全てを削除するのではなくて、高い用量ですね。どの群でしたか。

○長野座長代理

ただ、それだけ残すというのは論理的に合わないと思いました。やはり全体で見たときにはそっくりとらないと、程度が高いからとった場合には、下のほうも低いけれども、あったというような判断になってしまいます。そういう意味では、あったとしても高用量では何か変化があるかもしれないけれども、あくまでも高用量で毒性所見としなかったというようなことを残せばいいような気がします。

○西川座長

ありがとうございます。

豊田先生はネフローゼと腎炎はどうも別物ではないかという御意見だったのですけれども、削除するかどうかについて、それを踏まえて御意見ををお願いします。

○豊田専門参考人

ピアレビュー報告書からは、腎炎とネフローゼに関してはdissimilarであると記載がありますし、病変の分布も異なっているということです。ネフローゼについては毒性とは少なくともとらないということで、そういう所見が見られたという記載は残していいと思うのですけれども、単純に腎炎が6,000 ppmで雄2例に認められたということを毒性ととるかどうかというところではないかと思いました。

○西川座長

腎炎というのは6,000 ppmの雄で、12,000はどうでしたか。

○豊田専門参考人

失礼しました。12,000で2例に認められています。

○西川座長

6,000 ppm以上で少数例ですが、腎炎の所見があったと。それを本文に記載して、表はどうでしょうか。

○豊田専門参考人

表34からは、ネフローゼというのは削除してもいいと思いますけれども、腎臓の所見の表とピアレビューの結果ということで、その記載を残しておくという形ではいかがでしょうか。

○西川座長

腎炎を削除ということでよろしいですか。

○豊田専門参考人

削除でもいいと思います。

○西川座長

そうしましたら、大体意見が一致して、腎臓の所見、腎炎もネフローゼも毒性とは言えないので削除ということで、それを毒性としなかった理由について、本文中に追記することにしたと思います。1つの理由は、より長期の18か月の試験では腎臓への影響が全く見られないということと、あとは何か書いたほうがいいことがあれば、長野先生、お願いします。

○長野座長代理

例数が少ないということだと思います。

○西川座長

では、その2つを追記することにしたと思います。よろしいですか。

○堀部課長補佐

先ほど西川先生から、この診断にネフローゼという所見名を使うのはあまり適切ではないという御指摘があったのですけれども、本文中に恐らく診断名としてネフローゼ及び腎

炎みたいな形で出て来ざるを得ないのかなと思ったのですが、そのところに関して、例えば、ピアレビュアーが説明をつけてきたような何らか説明をつけて、誤解をさせないほうがよろしいですか。

○西川座長

そのほうがいいと思います。一般的に言われているネフローゼと違うということを明らかにする意味でも、脚注かどこかにその旨を追記すればいいのではないですか。

○長野座長代理

できればピアレビュアーが今回書いてきた所見がありますね。それをそのまま脚注に入れてはどうでしょうか。少し長いのですが、そのほうが間違いないように思いました。

○西川座長

私もそれがいいと思います。

それでは、次がイヌの試験です。42ページからですが、表は43ページにあります。

43ページの15行目のボックスに長野先生から、運動失調、痙攣は投与4週であるということなので表を修正したと事務局の説明がありました。

16行目のボックスで、この試験は動物の数が雌雄2匹ずつで数が少ないということもあって、参考資料とし、ADI設定の根拠にはしないということを皆さんが合意されています。ただし、ARfDの設定については皆さんから設定可能だという御意見が出ておりますので、そのような取り扱いにしたいと思います。

瞬膜の弛緩が50 mg/kg体重/日以上で認められていることについて、要するに専門委員の意見としては、これはいろいろな理由はあるのですが、ARfDのエンドポイントからは除外したほうがよいと、採用する必要はないという御意見が出ておりますので、とりあえず、そのような方向でまとめたいと思います。

瞬膜弛緩についてはこれから審議するところですが、45ページ以降に申請者からの詳細なデータも出ておりまして、申請者も被験物質との関連性は極めて低いという結論になっておりますので、少なくとも急性参照用量のエンドポイントからは除外して考えるべきかと思います。

あと何かありましたか。亜急性毒性試験で何か議論を忘れているところがもしあれば、お願いします。

○吉田委員

43ページのこの試験の取り扱いの事務局案ですが、この文言がわかりにくいと私は思っておりまして、食品安全委員会としては参考資料として取り扱ったが、ARfDの設定に使う場合は少なくとも参考資料ではないので、「ADIの」というようなことを入れていただけるとありがたいと思ったのが1点。

しつこくて恐縮なのですが、今回、瞬膜を取り扱わなかった件も簡単な要約を文章中なりに書いていただいたほうが、やはりこの剤は高用量になりますと、どうしても神経毒性

ということが気になってまいりますので、記載していただけると大変わかりやすくありがたいと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。瞬膜弛緩を採用しなかった理由は明確になっていますので、その旨を追記すればいいと思います。最初の提案は、43ページの山手先生のコメントを踏まえて、事務局が作成した案ですが、やはり吉田先生のおっしゃったようにお願いします。

ほかになれば、続けて、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

それでは、45ページ、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されております。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらは雌雄とも最高用量の60 mg/kg体重/日で影響は認められておりませんので、こちらが無毒性量となっております。

こちらは【事務局より】といたしまして、16行目からですけれども、イヌの90日間亜急性毒性試験が実施されておりますが、亜急性毒性を含めて評価可能かどうか御検討ください。なお、血液学的検査、血液生化学的検査は亜急性毒性試験の試験期間に当たる1及び3か月を含む投与1、3、6、12カ月に実施しています。

山手先生からは、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の53.7 mg/kg体重がNOAELとして出ていますので、このイヌの試験の1年間の慢性毒性試験の60 mg/kgで影響が出ていないことは受け入れてもよいかと思っておりますということで御意見をいただいております。先ほどの瞬膜弛緩については省略させていただきます。

45ページの10行目、こちらは先ほど亜急性のところ長野先生から御意見をいただきましたイヌの1年間と28日の亜急性試験で総合評価をしてはどうかということを受けまして、10行目から28日間亜急性毒性試験(イヌ)においては112の雌雄で活動低下、嘔吐、流涎及び瞳孔散大等が認められ、本試験における無毒性量は50であったが、1年間慢性毒性試験と総合評価し、単回投与等により生じる可能性のある毒性影響の無毒性量を60と判断したといったようなことを追記した状態でございます。

こちらの追記場所について、1年間慢性毒性試験よりも28日の亜急性の後のほうがよいのではという御意見もございました。また、もしこの慢性毒性試験の後に記載するのであれば、項目を立てたほうがわかりやすいといったような御意見もいただいているところでございます。

46ページ、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)が実施されております。こちらでは腫瘍性病変は認められてございません。

11行目、9,000 ppm投与群の雄及び3,000 ppm以上投与群の雌で投与1週以降に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で3,000、雌で1,000であると考えられましたと記載していることにつきまして、47ページをお願いいたします。

【事務局より】といたしまして、9,000 ppm投与群の死亡め切迫と殺動物で下垂体過形成、3,000 ppm投与群の雌の最終と殺群で下垂体腺腫の有意な増加が認められましたが、

下垂体過形成については他の検査時期では有意差が認められていなかったこと、下垂体腺腫については9,000 ppm投与群では有意差が認められず、発生率では用量相関性がないと考えられたことから、毒性所見とはしませんでしたということにつきまして、山手先生、長野先生、豊田先生から同意しますといったような御意見をいただいております。

46ページにお戻りいただきまして、こちらは現在、雌の3,000 ppm投与群で体重増加抑制が認められているところでございますが、こちらの体重増加抑制について、散発的な発生なのが気になるということで親委員の先生から御指摘をいただいているところでございます。こちらはADIの設定根拠になる試験でございますので、本日、机上配布資料2と机上配布資料3で個体別の平均体重の報告書を御用意いたしました。

一覧表をおめくりいただきまして、93と書いてあるところでございます。こちらが雌の平均体重の結果となっております。左側に投与の週が書いております。3,000 ppmは右から2番目の枠のところで、数字の右肩に1と書いてありますのが5%未満の有意差ということになっております。右肩の1の数字がついている週を抜粋しますと、2週目、3週目、5週目、6週目、7週目、8週目、12週目、14週目、また、裏をおめくりいただきまして、82週目、90週目、92週目、102週目で有意差がついている状況でございます。

こちらの数値をグラフ化したものが机上配布資料3でございまして、雌のほうは90ページ、裏のほうになっております。こちらが雌の体重をグラフ化したものとなっております。こちらの体重抑制の影響について、どのように考えたらよいか御判断をいただければと思います。

47ページの3行目、(3) 18か月発がん性試験(マウス)が実施されております。

10行目、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ず、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量3,000 ppmで発がん性は認められなかったとされてございます。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

45ページのイヌの1年間の試験についてですが、この評価書では90日のイヌの試験が実施されていないけれども、慢性毒性試験をもって亜急性毒性を評価可能かどうかについて事務局から質問が出ておりまして、それに対して長野先生はADI設定ができると思うということです。

これについて、豊田先生はいかがですか。

○豊田専門参考人

すみません、コメントをしておりますでしたけれども、この判断に同意いたします。

○西川座長

恐らくそれに反対される専門委員はいないと思うのですが、結論として45ページの10～14行目の追記の部分をこの位置に置くか、あるいはもっと短期の28日間のイヌの試験に持っていくか、いろいろと提案があったのですが、位置的にはどこがよろしいでしょうか。

長野先生、お願いします。

○長野座長代理

43ページの3～5行目の間に「急性参照用量の設定に利用可能と判断した」という文章があるので、その下のほうがつながりがいいような気がします。

○西川座長

43ページになりますか。そうですね。そこでもいいと思います。

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門参考人

私も長野先生と同じく、28日の試験を所見ととるということなので、28日のほうに移したほうがよいのではないかと思います。

○西川座長

意見が一致しましたので、そこに移動するということにしたいと思います。よろしくお願いします。

46ページのラットの慢性毒性/発がん性併合試験についてです。

47ページの1行目のボックスに、下垂体腺腫をどうするかということですが、1つは、過形成については他の検査時期で有意差がなかったということ。一番高い用量の群で有意差がなかったということ等から、毒性所見としなかったということについて、3名の専門委員から、それでよいという御意見が出ております。したがって、下垂体の腫瘍性変化については記載していないということにしたいと思います。

事務局から説明していただいたのが、体重増加抑制ですね。雌の3,000 ppm群での体重増加抑制を毒性とするかどうかについてですが、長野先生、御意見をお願いいたします。

○長野座長代理

この3,000 ppmのデータですけれども、確かに有意差はあるけれども、散発的で継続しているわけではない。図を見ると、先ほどの机上配布資料3の裏のページにあるように、この中で星印が一番上の9,000 ppmで、ここはもう完全に毒性がある。次の3,000 ppmですけれども、78週より手前のあたりでは、ほとんど上のコントロールと同じような推移をしていて、その後だけ下がってくるという不可思議な流れをしているわけです。一般的にこういうときには長期で加齢性の変化等、あるいは慢性毒性が出たときに出るタイプであるけれども、先ほどのように下垂体の所見にしろ、コントロールと投与群の間に差はないということで、大変わかりづらいのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門参考人

途中の週齢で差がなくなっているというのが非常に不思議なところなのですけれども、投与開始してから16週目くらいと80週以降ではグラフでもわかる程度の差はあって、有意差も出ている部分がありますので、これはとらざるを得ないのではないかと思います。

た。

○西川座長

ありがとうございます。

下垂体の腫瘍性病変の影響も恐らくあるかと思うのですが、そのあたりは何か事務局で確認されていますか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

私も、少なくとも初期は数%なので、これはとれない。後半なのですが、今回、高用量が下垂体の過形成が増えたのは、腺腫に至らなかったのも、体重増加抑制があるので、というところだと思います。ただ、確かに78週からほぼ横ばいなのですが、長野先生も御存知のとおり、このあたりになるといろいろな自然発生病変も出てきて、慢性腎症あるいは下垂体腫瘍が出ると体重は増えませんが、後半に明らかな毒性所見がない場合の体重増加抑制をどう見るかというのは大変難しいと思います。

有意差があるのは抄録で見ると継続してあるように見えて、私も最初は納得したのですが、ここについているのは2つか3つだけです。ということは、対照群も含めて非常にばらついている状態だということを先生方に御判断いただければいいのかなと思います。ほかにほとんど所見がないのにもかかわらず、高用量は明らかなのですけれども、ここについては26週くらいから下がってくれたら、これはとるというのは明確なのですが、本当に自然発生がぼろぼろ出るような時期だけ、かつ有意差はほとんどないという状況を先生方に御判断いただければと思います。

○西川座長

ものすごく難しいのですけれども、確かに下垂体の病変の影響は大きいと思うのですが、それ以外の要因を排除できるかという、そうもいかないのも、安全サイドに立った判断をしてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田委員

これ以外だと、次がイヌの1年です。ほとんど用量が変わらないということがありますので、個人的にはかなり投与による変化の可能性は低いかなと思うのですが、実際の値を決めるということでは、あまり差が出てこないのかもしれないというようには思っております。

○西川座長

ということで、明確に原因は追求できないけれども、毒性ととるということでよろしいですね。

○吉田委員

ただ、投与1週以降にということではないので、そこは少し正確な言い方を、9,000は投与初期からだけでも、3,000は後半というような書き方をさせていただくとわかるのかなと思いますので、よろしくお願いいたします。

○西川座長

そうですね。投与1週以降と言うと誤解が生じますので、後半に増加抑制があったという、その旨を書けばいいですね。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。

これで慢性毒性/発がん性は終わりだと思います。

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

それでは、47ページの16行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)が実施されております。

48ページの3行目から、本試験において親動物雌雄とも6,000 ppm以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物では20,000 ppm投与群で出生時低体重及び哺育期間の体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物で1,000、児動物で6,000、16行目としまして、繁殖能に対する無毒性量として20,000 ppm投与群で着床数減少及び出世児数の減少が認められたので、6,000 ppmと記載しているところでございます。

こちらの記載に関しまして、49ページをお願いいたします。中塚先生からのコメントといたしまして、最初に③といたしまして、こちらは表39の児動物のF₁世代の20,000 ppm投与群のところで認められています出生児数減少に関しまして、統計的有意差はありません。有意差がなくても検体投与の影響とするのに異論はありませんが、そうであれば、下の児動物の体重に関しても出生時低体重を加えるべきだと思いますということと、①といたしまして、出生時低体重も検体投与の影響だと思いますということで、48ページにお戻りください。

こちらは表39の児動物の20,000 ppm、F₁世代の所見のところに有意差がありませんという脚注と出生時低体重を書き加えている状態です。また、それに伴いまして、5行目に出生時低体重の所見を書き加えてございます。

5行目の出生時低体重の所見に関しまして、代田先生から、20,000 ppm投与群に離乳までの全期間にわたるといったような違う言葉に置きかえた修正案が御提案されている状況でございます。

15行目の中塚先生から、雌を削除していただいている件につきまして、49ページをお願いいたします。2行目、中塚先生のコメントの②でございます。こちらは確かに雌での観察項目ですが、雄と交配しての結果です。着床数減少の原因が雌雄どちらにあるか不明ですので、雌に限定せず削除する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。こちらは削除している状態でございます。

49ページの3行目の【事務局より】といたしまして、F₁世代の対照群の受胎率、妊娠率及び出産母動物数がP世代の対照群に比べて低く、20,000 ppm投与群では受胎率及び妊娠率に有意差をもって増加が認められる結果となっておりますということで、こちらについて評価可能か御検討くださいということで、中塚先生より、F₁世代の対照群の成績が悪す

ぎますが、試験当時のラットではよく見られた変化で、検体投与群の成績のほうがむしろ正常ですので、原体投与の影響ではありません。問題ありません。また、代田先生も、影響とする必要はないと思いますということで御意見をいただいている状況でございます。

49ページの5行目、(2) 発生毒性試験（ラット）でございます。

9行目、300 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、800 mg/kg体重/日投与群の胎児で低体重が認められましたので、無毒性量は母動物で90日、胎児で300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行目からの【事務局より】といたしまして、300 mg/kg体重/日以上投与群の母動物が妊娠6～9日の体重の増加抑制が認められましたが、対照群+10 gに対して300 mg/kg体重投与群5 g。また、800 mg/kg体重投与群+3 gと僅かな変化ではない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つきまして、中塚先生より、僅かな変化とは思いますが、投与開始翌日の体重が測定されていないのと、投与継続により、さらに体重増加抑制があるようですので、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。代田先生もその判断に賛成ですということで、50ページに御意見をいただいております。

50ページの2行目、(3) 発生毒性試験（ウサギ）でございます。

6行目、250 mg/kg体重/日投与群の母動物で投与期間中の糞便減少、体重減少及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は母動物で80、胎児で最高用量の250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。

13行目、中塚先生より、一般状態の変化として糞便減少が投与期間中に観察されていきました。表がないので本文に加筆しておきましたということで、6行目に投与期間中の糞便減少を加筆してございます。

14行目の【事務局より】といたしまして、①250 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～8日に体重減少が認められ、僅かな変化ではないかと考えられましたので、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということ。

②胎児の仙骨前椎骨数と骨盤非対称について、抄録ではいずれも検体投与の影響とされていますが、腹当たりの統計検定で有意差がなく用量相関もないと考えられることから、影響としませんでした。

このことにつきまして、中塚先生より、体重につきまして、僅かな変化であり、また、投与継続により対照群との差が大きくなっているようですので、ARfDのエンドポイントとしないという事務局の判断に同意します。ただ、報告書のほうには母動物の体重を毎日記録したと記載してあるのにデータは隔日でしか提示されていません。ARfDのエンドポイントとする、しないの判断には影響しないと思いますが、どこが間違っているのか気になります。申請者へ確認をお願いできないでしょうかということと、②の胎児の仙骨のところにつきましては、事務局の判断に同意しますと御意見をいただいているところでござ

います。

母動物の体重のことにつきまして、申請者に確認しましたところ、申請者より回答がございましたので、御紹介をさせていただきます。50ページの下のほうに（申請者より）としまして、ニテンピラムのウサギを用いた催奇形性試験において、母動物の体重測定データが毎日測定されたと記載されている試験方法と隔日ごとに統計処理されている結果については以下のように考えますということで、51ページをお願いいたします。

体重測定は毎日実施しましたが、データ解析は隔日で処理し、報告書には解析に用いたデータのみを記載したものと考えられます。隔日でのデータ処理については、被験物質投与期間は3日間隔で処理されており、これは現行のガイドラインにも準拠していることから、試験当時（1994年）に実施機関の判断で解析に用いなかったデータを報告書に記載されなかったものと推察されます。

また、各群の隔日間の体重変動を見ると、申しわけございません、こちらは申請者のほうから生のデータで変動の幅を計算したものが提出されておりまして、それはタブレットのほうに入っておりますので、御紹介させていただきます。タブレットの御用意をお願いいたします。

こちらのタブレットの一番最初に収録しています、0. ニテンピラム催奇形性試験、ウサギ、母動物体重と書いてあるものを御覧ください。1枚目、これは報告書に記載されています隔日ごとのデータを抜粋したものでございまして、青い部分が投与期間となっております。こちらをおめくりいただいて、2枚目の下のほうで、変動の幅を赤いところで記しているところがございます。四角で囲ってあるところが、抄録の51ページに書いてあります数値となっております。こちらによりますと、各群の隔日間の体重変動を見ると、対照群で0.01～0.7 kg、低用量群で0～0.6 kg、中用量群で0～0.3 kg及び高用量群で0.01～0.07 kgといずれの群においても1日ごとの変動が僅かであることが推察されますので、このことも報告書に掲載されなかった要因と思われますということで、添付資料を御提出いただいております。

代田先生からは、事務局の判断で結構ですということで、①、②とも御同意いただいている状況でございます。

以上で終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、最初が47ページのラットの繁殖試験について、49ページの2行目のボックスに中塚先生から、出生児低体重も検体投与の影響だと思いますということで、それを48ページの5行目に追記するという御意見です。同じような内容を7行目に代田先生からも御提案いただいております。中塚先生の修正案を採用したいと思うのですが、代田先生の御意見を見て、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

代田先生は、離乳までの全期間と書かれると、例えば出生時の体重のことも言われているのかなという感じもするのですけれども、私が言いたかったのは表のほうです。表で出生時低体重というのが第2世代のほうに書いていなかったのも、これは統計の有無だけだったので、同じ変化であるなら、これに書いておいたほうがいいということで本文も修正しただけですので、テーブルさえ直っていれば、本文はどちらでも構わないです。私のほうにしましょうか。

○西川座長

そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

49ページの中塚先生のコメントの②は、着床数の減少について雌雄どちらか不明であるので、雌に限定しないほうがいいということなので、それを48ページの15行目、雌というところを削除するということです。

出生児数の減少については有意差がないので、これも加えるべきという御意見ですね。したがって、表39は既にあるのですが、統計学的有意差がないということを脚注に記載するということですね。ありがとうございます。

49ページの3行目からのボックスには、F₁世代の対照群の受胎率、妊娠率及び出産母動物数がP世代の対照群と比べて低い。20,000 ppm投与群で、したがって、こういうことがあって受胎率及び妊娠率に有意な増加が認められる結果になっているけれども、どのように扱ったらよいかということについて、中塚先生からは、成績自体はよくないけれども、試験当時ではよく見られたことでもあって、検体投与の影響ではないということで、問題ないということです。代田先生も特に影響とする必要はないということなので、そのように扱いたいと思います。

中塚先生、何か補足はございますか。

○中塚専門委員

特に。全然影響ではないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

中塚先生に評価ができるかということをお伺いしたいです。私の少ない経験というか、繁殖試験をしていた時期もありますが、普通、ラットはそんなに難しくないと思うのですが、このように2世代目で低いものだけでも、GLP試験でもあることだし、評価が可能だということを先生から、むしろお伺いしたいというのが事務局の質問の真意だと思います。

○中塚専門委員

事務局はそういう意味ですか。

○横山課長補佐

回りくどくてすみません。2つの要素があって、1つは今、吉田先生がおっしゃったとおり、F₁だけ受胎率とかが非常に低くなっていますので、こんなデータを使ってもいいですかということと、あわせて、そのせいで結局投与群の受胎率とかが高くなってしまっていますけれども、どう解釈したらよろしいですか、あわせて教えていただければということです。すみません。

○中塚専門委員

これはあくまで2世代目の対照群の問題です。対照群が50数%で、考えられない数字です。投与群は90何%で普通の数字です。ですから、影響は絶対にはないです。ただし、実験系として対照群はこんなものを用いていいのか。その当時はよくあったのです。特にF₂に出てくるとかF₁に出てくるとかはあるので、これはしょうがない。そのお陰でIGSをつくったわけです。これだけの問題ではなかったですけども、ほかの問題がありましたが、一つはこれです。妊娠率が極端に悪い。日本の成績がよかったので、日本の動物を持って行ってIGSをつくったわけですから、その当時としては、これはどうしようもない。評価は十分できますので、検体投与の影響を見逃していることは絶対にはないですから。

○西川座長

よろしいですか。

○吉田委員

はい。その中塚先生のコメントが伺いたかったということです。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、49ページのラットの発生毒性試験について、300 mg/kg体重/日以上の子動物の妊娠6～9日の体重増加抑制があったけれども、これは僅かな変化であるので、ARfDのエンドポイントにしなくていいかという事務局の質問に対して、中塚先生、代田先生からは、それでよいという答えが出ております。

50ページ、ウサギの発生毒性試験について、6行目、一般状態の変化として糞便減少が観察されています。表がないので、それを本文に加筆してはどうかという中塚先生の御意見です。今、申し上げたのは13行目のボックスですが、それを踏まえて6行目に追記したということです。これは特にそのとおりだと思いますので、この修正でいきたいと思います。

50ページの14行目からのボックスで、これは250 mg/kg体重/日で最高用量群ですが、母動物における体重減少について、これをARfDのエンドポイントにしないということについて、中塚先生、51ページに代田先生もその判断でよいという御意見です。

50ページの14行目のボックスの【事務局より】で②ですが、胎児の仙骨前椎骨数と骨盤非対称について影響としないということではどうかということですが、中塚先生、代田先生から、その判断でよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

あとはよろしかったでしょうか。中塚先生、生殖発生毒性のところでは何かございますか。

○中塚専門委員

事務局の判断には全部同意しているのですけれども、要するにウサギの発生毒性試験で、発生毒性の評価としては申請者のコメントはオーケーなのです。隔日で体重を求めても全然構わないですし、異論は全然ないのですけれども、それと私が指摘をしたのはARfDの問題です。

ですから、発生毒性の評価ではなくて、ARfDの根拠とすべきかどうか、エンドポイントとすべきかどうかというところにせつかく毎日データを測定しているのに、申請者から試験実施者に問い合わせで体重を求めて、ずっと出してくれれば、それで片づくところをしないというのがかちんと来るのです。

○西川座長

母動物の体重の記録ですね。毎日記録しているということになっていたけれども、データとしては隔日ごとにしか書いていないので、という確認ですね。申請者からはデータは毎日とっているけれども、解析は隔日に行っていたので、こうなっていたということですが、いかがですか。

○中塚専門委員

それに対してガイドラインに従ったなんてお答えだからかちんと来るのです。そんなことを聞いているのではなくて、ARfDの判断は発生毒性の判断とは別の問題なので、生データを問い合わせただけでないかというお尋ねを拒否されたわけです。

○横山課長補佐

かちんと来られた気持ちは重々承知で、私が聞き取った理由ですが、実は委託のラボがアメリカにあるのですけれども、会社の組織自体の経営が変わったのか、組織が変わったのか、どちらかと言っていたのですが、GLPですしデータは必ずどこかに保管しているのですが、保管場所がアクセスしにくい状況にあって、相当前に御質問をいただいたのですけれども、仮に聞いたとしても、少なくともこの部会には間に合いそうもないし、その手続ですとか、いろいろな問題で相当時間がかかるのですということで、では、もうしょうがないので何かコメントを書いてくださいと私のほうで、結果として、先生に不快な思いをさせる回答になってしまったのですけれども、そういうふうなやり取りをした上で、今こういう回答になっておりまして、事情としては入手できないことはないのですが、非常に入手しにくいということです。

○中塚専門委員

私もそれをお聞きして、しょうがないなと思っているので、こういう書き方ではなくて、データ入手が極めて困難なので、という書き方にしてくれたら、納得できるのです。これではけんかを売っていますよね。ガイドライン上は問題ないとおっしゃり、新しいデータを作って来られて、データを見たら肝心の投与初期のことを触れずに後ろのほうばかりで、この回答自体が不誠実だと思っているのです。回答が、データは入手困難で、差が僅かなので、というのであれば、全然オーケーです。

○横山課長補佐

事務局のハンドリングが悪うございました。申しわけございません。その旨を申請者のほうに。極めて困難であるということであれば、だけれども、こういった言いわけはだめだよとお伝えするということによろしいでしょうか。

○中塚専門委員

これをそのまま記録で残していただくと、このデータに基づいて承認をしたという感じになるので、今あるデータだけで判断して、ARfDのエンドポイントとはしないという形でお願いします。

○西川座長

少なくとも議事録には残りますので、大丈夫だと思います。

それでは、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、51ページの2行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

3行目、ニテンピラムの細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター胚由来細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されております。結果は全て陰性でございました。結果は表40のとおりとなっております。

52ページの3行目、ニテンピラムの代謝物C、F、J、H、I、E、G及びK、原体混在物1、2、3、4を用いて試験が実施されております。こちらも表41にありますとおり、結果は全て陰性となっております。

51ページの1行目のボックスですけれども、森田先生から、遺伝毒性関連部分について確認いたしました。記載内容に問題点などは認められず、コメントはありません。佐々木先生から、担当の遺伝毒性関連部分に関して確認いたしました。記載内容に問題点などの特段のコメントはありませんということで御意見をいただいております。

以上でございます。

○西川座長

森田先生、本日御欠席の佐々木先生から、特にコメントはないということですが、森田先生、よろしいですか。

○森田専門委員

適切に試験が実施されておまして、いずれも明確にネガティブということですので、コメントは特にありません。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、55ページ、Ⅲ. 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、経口投与されたニテンピラムの吸収率は投与48時間

で少なくとも75.4%と算出されてございます。単回経口投与1日後で90%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄されてございます。尿及び糞中の主要成分は未変化のニテンピラムで、尿中で81.7～86.8%TAR、糞中で0.1～0.3%TAR認められてございます。代謝物としてB、C、E、F、G及びJが同定されておりますが、いずれも3%未満となっております。

こちらは5行目の単回投与後1日で90%TAR以上がというところの記載につきまして、9行目、加藤先生からですけれども、同じく単回経口投与した表7では、投与1日で尿中排泄率が70.5%TARです。胆汁中排泄も2.5%TARであり、それほど排泄されていません。胆管カニュレーションあり、なしでこれだけ変わるのには理由がわかりません。したがって、単回投与1日で90%TAR以上を73%TARとしてはどうでしょうかということで御意見をいただいております。

これを受けまして、玉井先生から、胆汁中排泄試験との齟齬ですとのことで、胆汁中排泄試験は加藤先生のおっしゃるように、体外排泄を評価した13ページの表5の試験とは、やや異なる結果が出ています。ただし、食品健康影響評価では、体外への排泄がどの程度の速さで生じるかがポイントと思います。表7は、胆汁中排泄がどの程度かを評価するのが主目的ですので、整理的な排泄の速さに関しては胆汁回収をしていない試験に基づいて行うほうがよいように思います。

例えば、胆管カニュレによって胆汁の腸管内への移行がなくなり、溶解性が変わるなど、生理的ではない状況になっており、吸収が変わるなどの可能性もありますので、結論としては、表5に基づいた記載でよろしいのではと思いますということで、御意見をいただいている状況でございます。

11行目、植物体内運命試験の結果でございます。残留放射能の主要成分として未変化のニテンピラムのほか、代謝物B、E、G及びJが10%TRRを超えて認められてございます。こちらは代謝物が10%TRRを超えて認められたということで、申請者のほうからの回答の記載をもって確定して記載してございます。

14行目、ニテンピラム、代謝物E、G及びJを分析対象化合物とした作物残留試験の結果で、ニテンピラム、代謝物E+G及びJの最大残留値はそれぞれ、ぶどうの1.1、みかんの5.11、水稻の0.22 mg/kgでございました。代謝物Jの可食部における最大残留値は、茶の0.20でございました。

18行目、各種毒性試験結果から、ニテンピラム投与による影響は主に体重増加抑制。先ほどの御議論で瞬膜弛緩とネフローゼは削除になるかと思いますが、御確認いただければと思います。

56ページの2行目、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められてございません。

3行目、ラットを用いた繁殖試験において、着床数減少及び出生児数減少が認められてございます。

4行目、暴露対象評価物質といたしまして、ニテンピラムのみと設定してございます。

こちらは代謝物の記載については先ほどの植物のところと同様となっております。

8行目、各種無毒性量等は表42、単回投与における影響は表43に記載してございます。

10行目、各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年間慢性毒性/発がん性併合試験の53.7 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0.53 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定したということで、現在記載してございます。

ARfDにつきましては、先ほどの御議論の結果により、案②のほうで、21行目から、また、ニテンピラムの単回投与等により生ずる可能性のある無毒性量に対する最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性において得られた60 mg/kg体重であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.6 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定してございます。

57ページにつきましては、案②を記載することになるかと思います。

58ページの表42をお願いいたします。マウスのところでございますけれども、こちらがネフローゼの腎臓の所見のところは全てとれまして、先ほどの御議論の結果ですと、41ページになるかと思うのですが、これは12,000 ppm投与群の所見を記載して、無毒性量は雌雄ともに6,000 ppmの雄が987で、雌が1,210になるかと思います。

59ページ、こちらはウサギの試験のところですが、中塚先生より御修正いただいております。

単回投与の表43についてですが、こちらは61ページをお願いいたします。こちらがイヌの試験を追加した形の表になります。

62ページ、豊田先生より、マウスの急性毒性試験の所見は自発運動低下のみではないでしようかということで、こちらは確かにそうございましたので、修正いたしました。

申しわけございません。一番最後の84ページをお願いいたします。本多先生より、作物残留試験の茶のところの下にアンダーラインがついていたのですが、これは何か意味があるのでしょうかということで、これは消し忘れでございますので、何も意味はございません。削除しております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

55ページの5行目、加藤先生から90% TAR以上が尿及び糞中に排泄されというところは、73% TAR以上にしたいほうがよいのではないかという御意見が出ておりました。それを受けて、玉井先生から説明がありまして、結論として原文のままでよいのではないかという御意見ですが、加藤先生いかがですか。

○加藤専門委員

玉井先生と話し合いまして、結論としては90%という値でよいだろうと判断します。ただ、胆管カニュレーションをしたというので少し値が違っているというのは認識した上で、

トータルとしてはこの排泄は90%以上ということによろしいと判断しています。

○西川座長

ありがとうございます。

55ページの19行目、主な影響として、イヌの瞬膜弛緩とマウスのネフローゼを含めた腎臓の病変、これを削除ということになります。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

56ページ、ARfDの設定についてですが、20行目からの案②を採用して、イヌの1年間の慢性毒性試験における無毒性量が単回投与の影響の最小値になるので、これを設定根拠にするということですが、よろしいでしょうか。

○長野座長代理

文章ですけれども、今、2つの試験の総合評価ですね。この文章ですと1年間の慢性毒性試験のデータだけから持ってきているように思えたので、例えば、イヌを用いた28日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験ということにはしていなかったでしょうか。

○西川座長

その1年間の試験だけではなくて、28日間試験を総合的に評価してということですね。そこは書いたほうがいいかなと思います。事務局よろしいですか。

○横山課長補佐

御指摘の趣旨はそのとおりだと思うのですが、もしそのように書くのであれば、食品健康影響評価で最小の無毒性量は28日のこれこれだったけれども、長期の試験で60の無毒性量が得られているので、総合評価として、これらの所見の無毒性量を60とした。したがって、60を根拠にみたいな流れをそのような場合はここに全部書くようにして、2つの試験の総合評価で簡単に本文中に総合評価が書けるような場合は、今回御用意したような案にしていたので、そのようにしたのですが、前者のようにしないとわかりにくいという御指摘だと思いますので、本文中の記載から構成を見直すということによろしいでしょうか。

○西川座長

それでいいと思います。食品健康影響評価のところでわかるような記載にして、各試験についてはもう少し簡略化してもいいような気がします。

○横山課長補佐

各試験のところで座りが悪くて、どこに書こうかなと悩んでいたところを食品健康影響評価に移して、整理させていただきたいと思います。

○西川座長

そうですね。それがすっきりすると思います。ありがとうございます。

○長野座長代理

あと、先ほどの座りの悪い文章で、45ページの10行目からの文章ですけれども、雌雄で活動低下、嘔吐、流涎及び瞳孔散大となっていますが、嘔吐と流涎は切ったほうがいいと

思います。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

58ページの表42のマウスの試験で、腎臓の病変を毒性としなかったことから、それを踏まえた修正が入るということです。

59ページのウサギの発生毒性試験、これは先ほど議論をした中塚先生の御意見を取り入れるということですね。

あとはよろしいでしょうか。61ページには、単回投与により生ずる可能性のある毒性影響がまとめられておりまして、ここにはイヌの28日間と1年間の両方を併記してあって、総合的に60をNOAELとしたということです。

62ページ、豊田先生から、マウスの急性毒性試験における自発運動低下についてはいいけれども、その他は必要ないということで削除をした。

最後に84ページ、本多先生から、アンダーラインの意味がわからないのでということで、これは単なる間違いということでアンダーラインをとったということです。どうもありがとうございました。

以上で議論は尽きたかと思いますが、何か全体を通してございましたら、お願いいたします。

○中塚専門委員

門外漢なのですが、座りの悪い45ページの28日間は、要するにADIの設定に対しては参考資料とするわけですね。11行目にある本試験における無毒性量というのが言葉的に難しいのではないかと思いますので。嘔吐、流涎を外しますね。活動低下及び瞳孔散大等が認められ、これらの変化に対する無毒性量は50 mg/kg体重/日。

それとすみません、コメントではなくて質問です。ADIよりもARfDのほうが低いわけですか。そうでもないか。

○長野座長代理

ぎりぎりです。

○西川座長

よろしいですか。そうしたら、45ページの今の部分、そこを修正するという事でお願いしたいと思います。

○與語専門委員

1点だけ、本当に細かいところで申しわけありません。先ほどの本多先生が御指摘になった84ページのお茶のところですが、本文から全部、「あら茶」が漢字の「荒茶」になっています。

○横山課長補佐

漢字に直しておきます。

○與語専門委員

それと同じところでいくと、74ページもそうなので、お願いします。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのように修正をお願いいたします。

ほかはよろしかったでしょうか。

○吉田委員

議事録に残ると思うので、先生方や事務局のせいでも何でもないので、今回、ネオニコチノイドということで出してくるのだし、食品安全委員会では初めての評価であって、急性参照用量を設定し始めたということも御存知なのに、急性神経毒性試験さえ提出してこないということは、個人的には少しデータが。

これは事務局のせいでもないし、先生方のせいでもないのですが、きっと申請者の方がこの議事録を御覧になるということを信じて、やはり神経毒性に関して、ある程度の試験は出してくていただきたいというのが私の切なる願いです。そのほうが先生方にも御苦勞をかけないと思いますし、この剤のプロファイルを思うと、出してくていただきたかったというのが私の希望です。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

急性参照用量を設定するのに、急性神経毒性試験が必須となっていないことが問題なのですね。必須になっていますか。

○吉田委員

必須ではないです。

○西川座長

ないですね。そこが多分問題かなと思います。

○吉田委員

でも、先生、神経毒性の可能性がある場合はこう進むというのはあるわけなので、反復投与毒性は非常に弱いところにあるということはわかるのですが、今回、ARfDがほぼ同じようなところに来ているということは、特にイヌで感受性が高いということもございますし、同じようなところに来ているので、やはり何らかのデータは示していただきたかったというのが、議事録に残るということで申し上げました。

○西川座長

議事録には確実に残ると思いますので、どうもありがとうございました。

ほかはよろしいですか。ないようですので、本日の審議を踏まえまして、まず、一日摂取許容量ですが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である53.7 mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.53 mg/kg体重/日とし、急性参照用量につきまし

ては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である60 mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.6 mg/kg体重と設定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が、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、ADI、ARfDは決定しましたが、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

本日の評価書ですけれども、修正箇所がたくさんございましたので、修正案を作成いたしまして、メールで送付させていただきます。御確認のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

それでは、その他、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

日程です。次回は2月24日水曜日を予定しております。次回が本年度最後になるかと思えます。幹事会につきましては、2月8日月曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

ほかに何かございますか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。