

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第57回会合議事録

1. 日時 平成28年9月30日（金） 13:59～16:43

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（EPN、ジノテフラン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

浅野座長、平塚座長代理、相磯専門委員、佐藤専門委員、清家専門委員、
豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、本多専門委員、森田専門委員、
山本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、高嶺専門職、小牟田専門職、河野技術参与、磯技術参与、岩船係長、
諧係長、小田嶋係員

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 EPN農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 EPN反復投与試験ChE活性阻害一覧表（非公表）

机上配布資料2 ジノテフラン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第57回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

内閣府におきまして5月1日より、9月いっぱいまでクールビズを実施しております。御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方12名に御出席いただく予定です。本多先生は5分ほど遅れて到着されるということです。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

また、事務局長の川島ですけれども、少し遅れて出席させていただく予定でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬EPN、ジノテフランの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡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 EPN農薬評価書（案）、

資料3 ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

机上配布資料を2点用意しております。

1点目、机上配布資料1が、EPNの反復投与試験におけるコリンエステラーゼ活性の阻害の状況をまとめたものでございます。

机上配布資料2がジノテフランの参考資料で、報告書の抜粋等となっております。

資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○浅野座長

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」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申し上げます。

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。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、農薬EPNの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

どうぞよろしくお願いいたします。

資料2をお願いいたします。農薬EPNでございます。この剤につきましては、今回新たに提出された試験はございません。今回、急性参照用量の設定につきまして、第2版の御検討をお願いいたします。

4ページ、審議の経緯でございます。この剤の前版ですが、部会で御審議いただいたのは2008年となっております。今回は第2版の御審議をお願いいたしますが、2016年、本年の5月10日に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がなされたものでございます。

8ページ、23行目にEPNの構造式を示してございます。この剤は有機リン系の殺虫剤でございまして、作用機構はアセチリコリンエステラーゼ活性の阻害と考えられております。

9ページ、1. 動物体内運命試験でございます。以降、新たに提出された試験はございませんので、先生方からいただいたコメントを中心に御説明をさせていただきたいと思っております。追加されたデータはないのですが、評価書の書きぶりにつきましては、最近のまとめ方に従って修正をさせていただいております。動物体内運命試験全般で小澤先生から特段の意見はありませんとコメントをいただいております。

10ページ、16行目の下のボックスで平塚先生から、10ページに記載のございます(2)分布、①体内分布(i)の試験につきまして、この試験で使用されている標識化合物について御質問をいただいております。

御質問の1といたしまして、バッチ1、バッチ2のいずれの標識化合物を使用したのか。2といたしまして、このバッチ1とバッチ2につきましては、比放射能と放射化学純度に違いがございまして、バッチ1のほうがどちらも低いものとなっております。そちらの低いほうを使用している場合には、その理由と分布試験結果への影響について教えてくださいとコメントをいただいております。

まず、事務局で報告書等を確認いたしました。試験でどのバッチを使用したかということについては確認ができませんでしたので、申請者のほうに確認をさせていただきました。申請者も報告書から確認したようですが、やはりどちらのバッチをどの試験に使用しているかについては記載がなかったということで、確認ができなかったという答えがまいるっております。確認はできなかったのですが、いずれのバッチにつきましても、非

標識体のEPNにより希釈したものを投与試料として使用しておりますので、最終的な比放射能につきましては、各投与量に応じて適切に設定されたものを使用したものと推察しますと。放射化学的純度につきましては、いずれも97%以上の高純度のものを使用しておりますので、試験結果への影響はないものと考えておりますとの回答を得ております。平塚先生からは、この答えを御了承いただいております。

11ページの2行目から②体内分布（ii）でございます。平塚先生から本文と表3について御修正をいただいております。

12ページ、16行目の下、平塚先生から農薬抄録の23ページに代謝経路があるのですけれども、こちらの図の中のPNP sulfateの硫酸基の構造について御指摘をいただきました。この硫酸基の構造の記載が修正されまして、抄録のほうにも反映済みでございます。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験に関しましてのコメントとしまして、平塚先生よりいただいておりますけれども、10ページ、11ページの申請者への質問または回答に関しては大丈夫ですか。

○平塚座長代理

結構です。

○浅野座長

12～13ページ、こちらのほうも平塚先生に御了解いただいております。14ページもほかの先生方からもコメントはありませんので、続いて、植物体内運命試験へお願いします。

○高嶺専門職

それでは、続きまして、2. 植物体内運命試験に進ませていただきます。

植物体内運命試験については今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い一部記載を修正しております。また、植物は複数あるのですけれども、これらの主な代謝経路をまとめて（5）ねぎの最後に記載をしております。

植物、環境、作物残留まで含めまして、本多先生、清家先生から特段のコメントはありませんと頂戴しております。

大分ページが飛びますが、22ページの3行目の下、【事務局より】というボックスで、食品摂取量のデータが更新されましたので、推定摂取量を再計算し、表12を更新させていただきます。

作物残留試験まで以上でございます。

○浅野座長

作物残留試験までに関しましては、記載整備ということで新しいデータはないのですけれども、清家先生、本多先生、大丈夫ですか。

○清家専門委員

私のほうからは特段御意見はありません。

○浅野座長

本多先生は大丈夫ですか。

○本多専門委員

私もございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、続きをお願いします。

○高嶺専門職

それでは、23ページ、毒性分野にまいります。毒性分野につきましても今回新たに追加されたデータはないのですが、最近の評価書のまとめ方に従いまして、一部の記載を修正させていただいております。今回、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量などを追記させていただいております。赤池先生から薬理、神経毒性関連で追加、修正等のコメントはありませんと御意見をいただいております。

3行目の7. 一般薬理試験でございます。表13に一般薬理試験の概要をまとめてございますが、マウスの一般症状で最大無作用量が3となっております。

25ページから8. 急性毒性試験でございます。表14に原体と代謝物Dの試験の結果がまとめられております。原体のLD₅₀につきましては、ラットの雌で24、マウスの雌で59.4となっております。代謝物Dにつきましては、雌雄とも2,000を超えております。この表14でございますが、経皮毒性の試験につきまして、豊田先生から表の修正、追記をいただいております。

26ページ、(2) 急性神経毒性試験(ラット)でございます。こちらの試験を事務局案のARfDの設定根拠の試験とさせていただいております。

27ページ、この試験ですが、最低用量の雌雄で立毛及び低活動が認められておりますので、最小毒性量の2 mg/kg体重を用いましてARfD案を作成いたしました。この試験は脳及び赤血球のコリンエステラーゼが測定されておられませんので、その点も含めまして、食品健康影響評価のところで後ほど御検討をお願いいたします。

5行目の下に、相磯先生から御意見をいただいております。ARfDのエンドポイントの所見につきまして、「立毛及び低活動」とするよりも「体温低下と低活動」又は「低血圧と低活動」とするほうがよいと思いますと御意見をいただいております。相磯先生に挙げていただきました所見でございますが、こちらは体温低下、蒼白というのは最高用量の10 mg/kg体重で認められた所見でありまして、最小毒性量の2 mg/kg体重で認められた所見をエンドポイントとして記載させていただいております。御確認をお願いいたします。

急性毒性試験については以上でございます。

○浅野座長 ありがとうございます。

一般薬理と急性毒性試験に関しましては、表の記載の整備又は発現した時期等の記載、用量の記載を加えていただきました。豊田先生からは26ページに修文をいただいております。

すので、この部分は問題ないと思います。

26～27ページ、急性神経毒性試験の所見につきまして、事務局からは最小毒性量2 mgで認められた所見をエンドポイントと記載されていますけれども、相磯先生から御意見がありました。

○相磯専門委員

すみません、私の読み間違いです。申しわけありません。

○浅野座長

では、事務局案どおりとさせていただきます。先ほど事務局の御説明がありましたように、急性参照用量に関しましては、無毒性量がとれていないこの試験に関しまして急性参照用量が設定されて、3というディスカッションをしなければいけない係数がかけられておりますので、これは最後に食品健康影響評価のときにはほかの試験も見比べて、コリンエステラーゼ活性阻害、この辺も含めて御議論をいただきたいと思いますので、後半に回したいと思います。

続いてお願いします。

○高嶺専門職

28ページから10. 亜急性毒性試験でございます。

まず（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）です。28ページの30行目からの表16の記載につきまして、体重増加抑制という記載を豊田先生に御追記いただいております。

29ページの1行目の下のボックスで【事務局より】といたしまして、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害は投与の4、7及び14週後、脳のコリンエステラーゼ活性阻害は投与の14週後の測定結果でしたので、いずれもARfDのエンドポイントとしなかったという点について御検討をお願いしておりました。佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生、平林先生から御了承いただいております。

同じく29ページの3行目から（2）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。一番下の【事務局より】というボックスですが、30ページにまたがりまして書かせていただいております。

まず1点目でございますが、コリンエステラーゼ活性についての本文の記載、29ページの11～13行目なのですが、記載が適切ではなかったもので、抄録、報告書を確認して、その結果で修正しております。

2点目でございますが、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が投与14週の測定結果でありましたので、ARfDのエンドポイントとしておりません。

以上、2点について御検討をお願いしておりましたものでございます。佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生、平林先生から御了承をいただいております。

30ページ、2行目から（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。表18につきましても、豊田先生からヘマトクリットの記載の修正をいただいております。雌ではなく、雄のほうで減少が認められております。ありがとうございます。

31ページ、2行目の下のボックスです。【事務局より】といたしまして、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害は、それぞれ脳が投与13週、赤血球が投与4、7及び13週の測定結果でありましたので、いずれもARfDのエンドポイントとはしておりません。この点について御検討をお願いしておりました。佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生、平林先生から御了承いただいております。

亜急性毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

亜急性毒性試験につきまして、特にコリンエステラーゼ活性阻害に関する記述に関しまして、事務局より提案いただいておりますけれども、全ての先生が御異論ありませんので、このまま進めたいと思います。

30ページの表18に関しましては、豊田先生に修文をいただいて、雌ではなくて雄のほうにヘマトクリットの減少がみられたということで修正をいただいておりますので、そのほかに何か特別御意見のある先生方はいらっしゃいますか。大丈夫ですか。

そうしましたら、続いてお願いします。

○高嶺専門職

34ページをお願いします。

○吉田委員

すみません、32ページの90日間亜急性ですけれども、これはコリンエステラーゼを測っていませんね。それなら、そのことを追加する必要もあるし、その後に、これは有機リン剤なので、遅発性神経毒性は単回でありましたね。そのことについて、28日間で無毒性量が書いてあるけれども、これについても遅発性神経毒性はあったかないかという記載を追記してください。

以上です。

○横山課長補佐

33ページの遅発性神経毒性試験のほうの御指摘についてですけれども、こちらは表21を御覧いただきますと、6.3 mg/kgのほうで運動失調とかが出ています。こちらの用量で遅発性神経毒性を有すると考えるということでよろしいでしょうか。

○吉田委員

単回の場合は非常に明確なのですけれども、反復の場合、遅発性神経毒性の判断基準はどうしていましたか。

○横山課長補佐

すみません、特に明確なものはないです。今、この剤の中の書きぶりを見ておりまして、27ページに、これは単回投与の結果がございまして、ここでは遅発性神経毒性を有すると考えられたというような形で記載がありましたので、本試験において遅発性神経毒性は認められたというようなことを（7）の先ほどの28日のほうの最後を書くような形、同じよ

うにするとしたら、そのような形でよろしいですか。

○吉田委員

私はわからないので伺ったので、ただ、このタイトルが遅発性神経毒性試験なので、遅発性神経毒性があったかないかということを急性毒性のときは書いていますよね。そうならば、事務局で引き取らせてもらって、それによってADIやARfDが変わったりするということはないと思いますので、ここについての結論を書き込んで、後で先生方にお知らせするという案を提示したいと思いますが、いかがですか。

○横山課長補佐

わかりました。評価書の記載のまとめ方に従うとすると、何かがなかったというときは明確になかったと書くのですが、あったときはあった症状を記載していくというような形でまとめていて、この認められた症状のうち、これが特段に遅発性神経毒性を疑うものであったという結論は、今回は微妙で難しいということであれば、なかったとは言わないということで、このままの記載というのがこれまでの記載を踏襲したものということになるのですけれども。

○堀部課長補佐

急性のほう書き過ぎていて、ルールどおりに行くと、急性のほうであったと書いているのは書き過ぎ感があるというのが今までの整理だったのです。今回はどうするかではなくて、今までの整理を御解説しているだけです。ただ、この剤に関しては急性のところでは遅発性神経毒性があったと書いてあるので、今、横山が御提案したように、28日のところにも、あったと書きましようかということです。あったと書くことに関しては調査会で合意をいただいた上で、どう書くかは事務局としてはできるのですけれども、あった、なかったの判断まで事務局に預けられても困るので、そこだけはお願いしますということは申し上げざるを得ません。

同じことが90日のほうでも、やはり遅発性運動失調という所見が出ていますので、両方ともどうするかということに関しては、この場で御議論をいただいて、書きぶりはお任せいただいても後からでもいいのですけれども、あった、なかった、書く、書かないの判断だけはこちらでしていただければと思います。お願いします。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

今のような議論というのはこれだけではなくて、ひょっとしたら幹事会マターではないですか。これも重版ものですよね。今までこれで通ってきているので、そこでこういうまとめ方を変えていくのであれば、それはそれでも構わないのですけれども、それはこの第一部会だけの話ではなくて、ほかの部会にも共通して言えることなので、幹事会マターではないかという気がしたのです。

○吉田委員

まさしくそうなのです。版を重ねても本当に一部だけしか触っていないくて、本当にその内容が適切だったかということはなるべく触らないできたのですが、例えば、これが神経毒性のないような剤であれば、何もこんなことは申し上げないのですが、今回は単回で遅発性神経毒性が出ておりますので、かつ、28日のニトワリの試験も出ているので、これはADIには触りませんが、この記載ぶりは最初に食安委が立ち上がったところに1回審議したままで、あとはずっと触らずにきたのですが、せっかくの機会なので、もしできれば、ここで審議をしていただいて、幹事会なりに上げていただくなりをしていただけると、より読み手にわかりやすい評価書になるかなと思いましたので、申し上げました。

○堀部課長補佐

ですので、書き方に関して、どう整理するかを幹事会に上げることは問題ないのですが、この部会として、ここに遅発性神経毒性がある、なしを、そこまで幹事会の判断に委ねるのか。それとも、この剤でどう見たのかはまずここで決めておいていただいて、書き方だけ幹事会で議論するのか。そのどちらかだけは、ここで御議論をいただきたいです。お願いします。

○浅野座長

わかりました。27ページの急性のほうでも遅発性の運動神経毒性を有する。また、剤の特性としましても、33ページの所見を見ますと、判断としては遅発性神経毒性症状ということで病理組織学的な変化もありますので、この内容としては28日間亜急性遅発性神経毒性試験において、遅発性の神経毒性があったと考えてよろしいと思いますが、毒性の先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

では、これを書き加えて、幹事会に提案したいと思います。

○林専門委員

すみません。23ページに赤池専門参考人より「薬理、試験毒性関連で追加、修正等のコメントはありません」という専門家の意見が入っています。だから、それは赤池先生にも確認いただく必要はあるのではないですか。

○浅野座長

そうですね。赤池先生の確認というのは。

○堀部課長補佐

もちろん終わってから御報告することは可能なので、部会としての議論で、そういうふうになりましたということを御報告するのは全然問題ない。ですので、必要ないですかと言われれば、必要であればやりますということなので、おっしゃっていただければ、そこは事務局としては労を惜しむつもりは全くございません。

すみません、同じように90日も見ていただければと思います。90日は遅発性神経毒性に関しても同じようなことが起こっておりますので、お願いします。

○浅野座長

90日も全く同じだと思いますので、これもつけ加えたいと思います。以前も欠席された

委員の方には、決定内容に関して御確認しているということがありますので、今回も赤池先生に部会のほうでお話をした内容について御報告をお願いしたいと思います。

亜急性毒性試験に関しましては、ほかはよろしいですか。そうしましたら、慢性毒性試験についてお願いします。

○高嶺専門職

では、34ページ、4行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) 6か月間慢性毒性試験(ラット)が5行目から記載されてございます。表24でございますが、こちらの雌雄の臓器重量につきまして、親委員の先生から御意見をいただいております。絶対重量のほうが増加しております、一方、比重量が増加しているというものがあるのですけれども、こちらは体重増加抑制の影響によるもので、記載を整理したほうがいいのかという御意見をいただいております。この記載について御確認をお願いしたいと思います。

35ページ、1行目の下のボックスで【事務局より】といたしまして、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害は雄では投与1か月、雌では投与2か月以降、脳のコリンエステラーゼ活性阻害は投与6か月の測定結果でありましたので、いずれもARfDのエンドポイントとはしていないという点について御検討をお願いしておりました。佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生、平林先生から御了承いただいております。

35ページの3行目から(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

36ページの4行目の下【事務局より】というボックスで、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害は投与26及び52週の測定結果でありますことから、ARfDのエンドポイントとはしていないという点について御検討をお願いしておりました。佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生、平林先生から御了承いただいております。

36ページ、6行目から(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらがADIの設定根拠の試験となっております。

37ページ、表26でございますが、豊田先生から御修正をいただいております。

7行目の下【事務局より】というボックスで、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害の最初の測定は投与26週、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が投与105週の測定ということで、いずれもARfDのエンドポイントとはしなかったという点について御検討をお願いしておりました。佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生、平林先生から御了承いただいております。

9行目から(4) 18か月間発がん性試験(マウス)でございます。

38ページの11行目からのボックスでございますが、1点目、こちらでもコリンエステラーゼ活性阻害につきまして、本文38ページの5～8行目の記載が適切ではなかったので修正をさせていただきました。

2点目といたしまして、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害は投与53及び79週、脳のコリンエステラーゼ活性阻害が投与79週の測定結果でしたので、いずれもARfDのエンド

ポイントとはいたしませんでした。

以上、2点について御検討をお願いしておりました。佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生、平林先生から御了承いただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

慢性毒性試験全てに関しまして、コリンエステラーゼ活性阻害の測定ポイントが1回目かどうかは不明で、ARfDのエンドポイントとしないということを全ての先生方に御了解いただいておりますので、そのとおりに進めたいと思います。

34ページ、慢性毒性試験のラットの臓器重量の記載の点ですね。脳の絶対重量が減少して比重量が増加している。これは体重増加抑制の影響で出てきた数値の変化だと思いますけれども、この記載に関しましては削除をしたほうがいいのではないかという先ほどのお話がありましたが、毒性の先生方はいかがでしょう。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

通常であれば、多分体重増加抑制の影響ということで削除でいいと思いますけれども、脳のコリンエステラーゼ活性阻害があったり、神経毒性のある物質であるということですので、むしろ残してあったのが、その懸念というか可能性を考えたのかなとも思っていたのですが、そういった所見が脳にないということであれば、削除でよいと思うのですが、前版で残された理由というのも考え合わせると、残してもよいのかなともむしろ思ったのですが、いかがでしょう。

○浅野座長

ありがとうございます。

脳以外でも精巢の絶対重量、比重量、これらの増減が逆転したりしているのですけれども、6か月の試験に関しては病理所見も病理変化も見ているわけですね。その上での判断だと思うのですけれども、これはいかがでしょう。

相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

これは難しいところですが、豊田先生が今おっしゃられたように、脳のコリンエステラーゼ活性阻害等があるということもありまして、これは最初の審議のときに、こういったものはかなり討議されているのではないかと思います。そこで簡単にこれを削除していいと判断していいものかどうかは悩みます。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

多分その当時は20%の脳のコリンエステラーゼ活性阻害とかはまだ決めていない時期だ

ったかもしれないかなと思うので曖昧ですが、ただ、今回はARfDということではあるのですけれども、今までのほかの部会ルールで明らかにこれは消しておいたほうがいいなというものは、せっかく先生方から御覧になったときはクリーンにしておいていただける部分があれば、より見やすい評価書になるなという願いが一つと、これは御参考のために、確かに遅発性神経毒性でニワトリは非常にセンシティブなので軸索の変性等が出ますけれども、コリンエステラーゼ阻害剤で脳に形態的な変化は出ません。これは覚えておいていただきたいと思います。

○浅野座長

お願いします。

○佐藤専門委員

この表の中で、脳重量比で測られている臓器の所見が書かれています。この所見を残すのであれば、脳が絶対重量で低くて体重比で上がっているという情報も必要だと思います。もし脳を削除するのであれば、こちらの脳重量比も少し考えたほうがいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ただ、先生方の御意見だと、確実に消していいという理由が見つからないような気がします。でも、例えば、コリンエステラーゼの変化に関しましても、神経障害ということであれば、絶対重量が減少して比重量が増加するという現象が起こることは考えにくいと思います。どちらかパラレルに変化するのではないかと思うのですけれども、どうしましょう。残しますか。

○豊田専門委員

もし前版の議論の際に、ここが触れられていて、それで慎重にとるという意味で、ほかの臓器の重量の変化も含めて残してあるということではなかったのであれば、おっしゃるとおり病理組織学的変化もないということで、削除してもよいと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

前回の部会のときは、赤池専門委員が専門家として入っておられて、この辺のところはじっくり見ておられると思うので、議論はかなりされたとは思いますが、議事録でも確認しない限り、よくわかりません。

○堀部課長補佐

今、事務局で議事録を見ております。

○浅野座長

ありましたか。ないですか。

○横山課長補佐

特に取り上げて、一つ一つの所見について議論をするということは、議事録には残って

おりません。

○浅野座長

どうぞ。

○佐藤専門委員

一般的に脳重量は実重量がほとんど変化しにくいと思うのですが、それが有意に減少するということは何かあったということなののでしょうか。これは理解しにくいのですが。

○横山課長補佐

すぐ御覧いただけるのが抄録の情報で、抄録は見やすいのでⅧ-56をまず御覧いただいてもよろしいですか。EPNのⅧ-56ページです。残念ながら対照群に対するパーセントですが、この表の中の脳の絶対のところをまず御覧いただきますと、26週では5%ほど下がっているのですが、これは回復期間終了後ですね。すみません。上の26週というのが投与終了時で、下の30週は回復期間終了後のデータです。なので、26週のところを御覧いただくと5%程度。それに対する相対ですが、それは比較的118%とか123%になっているのですが、脳の変化自体はそんなに大きな変化ではないというのは御確認いただけたと思います。

○吉田委員

先生、このときに一緒に御覧いただきたいのが最終体重なのですが、雌は同じ用量で全滅しています。ですから、リミテッド・ドーズを超えているので、その下でも雌は約20%以上の体重減少で、雄もこれは長い試験には使えないような用量と普通は判断する用量なのかなと。かなり動物は激しい体重増加抑制を起こしている。

○佐藤専門委員

もう一ついいですか。脳重量は大体変化しないので、体重減少が起こったときには、脳重量比で割るのが指標になるというのは皆さんの共通の認識だと思うのですが、この試験は開始後1週間から体重増加抑制がかかっているので、成長途中にある脳が割と体重減少という影響を受けている可能性は十分あるかなと思います。コメントです。

○浅野座長

ということは、この所見から消してもいいのではないかとということですか。

○佐藤専門委員

ただ、そういう背景はあるのだけれども、脳重量で他の臓器を評価している以上は、こういう状況であったのだという証拠を残すためにも残したほうが、体重比では下がっているのだけれども、比重量では上がっています。そういう条件で出していますということで、載せてもいいのかなと思います。

○浅野座長

これはもう以前の専門調査会でも議論された内容だと思いますので、この所見を今ここで削るとするのは非常に難しいような気がするのですが、ここは残して進めていくというので

よろしいでしょうか。

では、そのようにお願いいたします。

ほかの長期の試験に関しましては、豊田先生に修文いただいた37ページの赤血球とヘモグロビンの減少ですね。これが雌だということ。38ページの5～8行目までの修文に関しましては御異論はありませんか。大丈夫ですか。

そうしましたら、慢性毒性試験に関しましてはこの案で進めたいと思いますので、次をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、39ページから12. 生殖発生毒性試験でございます。

22行目から(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。40ページの6行目の下のボックスで【事務局より】といたしまして、2.4 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められました一般症状ですけれども、こちらは妊娠12日以降の所見でありましたので、ARfDのエンドポイントとはいたしませんでしたという点について御検討をお願いしておりました。山本先生、桑形先生から御了承いただいております。

8行目から(3) 発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらは21行目からの表30につきまして、堀本先生の御意見に基づきまして、記載ぶりを修正させていただいております。詳細につきましては41ページを御覧いただきたいのですが、ボックスの真ん中、堀本先生から表30の記載について御意見をいただいております。

死亡例につきまして、ARfDを考慮するのであれば、発現時期を明記したほうがよいのでしょうかということが1点。死亡例についての2点目は、表30に記載するのであれば、6 mg/kg体重/日以上のカラムに死亡(2例)を記載することは再考する必要があるのではないのでしょうかという御意見をいただいております。

また、同じ表の摂餌量減少につきましては、妊娠の0～29日ではなく、可能でしたら投与開始後からのほうがよいように思いますと御意見をいただきました。

同じく、表30の体重増加抑制につきまして、妊娠0日からではなく、妊娠7日からとしたほうがよいと思いますと御意見をいただきました。

【事務局より】といたしまして、まず、死亡についてですが、9 mg/kg体重/日投与群の死亡及び切迫と殺の記載を削除いたしました。6 mg/kg体重/日以上のカラムに死亡のみを記載いたしまして、死亡が認められた例数と時期を表の脚注に記載させていただきました。

2点目の摂餌量でございますが、投与開始後、摂餌量に有意差が認められた測定期間を脚注のほうに取り出して記載させていただきました。

3つ目、体重増加抑制ですが、妊娠7日以降、体重増加量に有意差が認められた測定期間について脚注に記載をしております。この案については堀本先生に御確認をいただきまして、御了承いただいております。

ボックスの上のほうに戻りまして、【事務局より】といたしまして、9 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた不活発、振戦等の臨床症状ですが、妊娠10日以降に発現していま

す。また、3 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制につきましても、最初の測定が妊娠9日でありまして、その時点で統計学的に有意な抑制は認められておりません。この2つについて、ARfDのエンドポイントとはしておりませんとして御検討をお願いしておりましたが、山本先生、桑形先生から御了承いただいております。

5行目から(4)発達神経毒性試験(ラット)でございます。

42ページの一番上に【事務局より】というボックスがございます。4.0 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められました振戦及び体重増加抑制ですが、いずれも投与開始直後に発現したものではありませんでしたので、ARfDのエンドポイントとはいたしませんでした。この点について御検討をお願いしておりました。佐藤先生、山本先生、桑形先生から御了承いただいております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験は、39ページは幾つか修文されております。40ページの事務局のARfDのエンドポイントとしなかった点に関しましては、先生方から問題ないという御意見をいただいております。40ページの表30の記載の仕方につきまして、堀本先生より御意見をいただいているところを事務局のほうで修正いただいたもの。これは堀本先生に御了解いただいた内容ですよね。

この辺の記載に関しまして、山本先生はいかがでしょう。大丈夫でしょうか。

○山本専門委員

事務局案のほうがいいのではないかと思います。15匹のうちにこれだけのものが死んでいる。もちろん今までの順当にいくと、その下のところで死亡例があったから、もう上はそのままだということですが、相当ひどい。これが直接的にいろいろなポイントを決めることにはならないものではありますが、私はこの表を最初に見せていただいたときに、すごい量だなと思ったのです。それがなくなってもいいのかもしれないけれども、あることは書いたほうがいいのではないかと私は思っております。

○浅野座長

ありがとうございます。

先生、例数をきちんと書くという意味では、欄外に書いてありますので、それで御了解いただけますでしょうか。確かに先生がおっしゃるように、高用量でたくさん死んでいるというのは表の中にあったほうがわかりやすいのですけれども、まとめ方として統一させるという意味でよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

今度はARfDのエンドポイントに関しましての事務局よりの提案に関しましては、山本先生、桑形先生、堀本先生から御了解をいただいておりますし、その他、発達神経毒性試験の事務局の問いに関しましても、全ての先生方に御了解をいただいておりますので、続いて、遺伝毒性試験をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、42ページの2行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

1行目の下のボックスで、林先生から「遺伝毒性の表現を正確にしました。評価には関係ありませんので、今後の参考にして頂くだけでも結構です。その他はコメント等ありません」という御意見をいただきまして、同じページの8行目と11行目に御修文をいただいております。森田先生、若栗先生からはコメントはありませんといただいております。

遺伝毒性試験については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験につきまして、担当の先生方より問題ない旨、御了解をいただいておりますけれども、追加で林先生、若栗先生、森田先生、何かありますでしょうか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

そうしましたら、その他の試験に進んでください。

○高嶺専門職

43ページの3行目から14. その他の試験でございます。

44ページの21行目、(3) 解毒試験(ラット)①がでございます。こちらの29行目の最後のほうでございますが、「これはPAMの毒性によるものと考えられた」という記載につきまして、親委員の先生から、毒性の後ろに「亢進作用」と追加して、「PAMの毒性亢進作用によるものと考えられた」してはいかがかと御意見をいただいております。御確認をお願いしたいと思います。

45ページの(4) 解毒試験(ラット)②でございます。11行目に豊田先生から御修文をいただいております。

その他の試験については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

その他の試験、44ページの解毒試験①の29行目に「PAMの毒性によるものと考えられた」を「PAMの毒性亢進作用」と加えるという御意見をいただきました。これはPAMの毒性ではいけませんよね。これは山添先生ですか。

○山添委員

プラリドキシムは結局、解毒剤で使っていますよね。これは本当にPAMの毒性かどうかというのは作用機序から言うと、よくわからない。恐らく同じ状態のところに行って、恐らく一部は可逆的にくっついていてと思うのですけれども、それが毒性になるかどうかは

わからないのですが、結果的に作用は毒作用になっているので、本体なのかどうかははっきりしないのではないかと。結果としては毒性を亢進していることには違いはないですけれども、PAM自身に単独で毒性というふうに認めるかどうかです。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の御意見に対して、毒性の先生方はいかがですか。山添先生の御提案のように「PAMの毒性亢進作用による」という修文に関しまして、これを加えることでよろしいですか。

相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

おっしゃることはよくわかります。PAMの毒性亢進作用としたときに、この文章だけを読んで、それを理解できるかどうかなのですけれども、そこが気になります。

○山添委員

もう一つの手は、PAM投与の影響であると書くと、もっとぼやけるのですけれども、そのほうがいいなら、そちらのほうがいいかもしれません。

○浅野座長

いかがでしょうか。

○平林専門委員

多分そのほうがよろしいかと思います。

○浅野座長

林先生。

○林専門委員

このまま毒性に影響を変えれば、いいのではないですか。

○浅野座長

わかりました。そうしましたら、「PAMの影響によるものと考えられた」という修文で御異論がなさそうですので、そのように変更してください。

45ページには豊田先生から修文をいただいて、それが修正されていますので、その他、お気づきの点はありますでしょうか。大丈夫ですか。

最後のところをお願いします。

○高嶺専門職

それでは、47ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。こちらは主に最近の記載に合わせた記載整備をさせていただきました。

24行目から「植物体内運命試験の結果、10%TRR以上認められた代謝物はC及びDであったが、これらはラットにおいても認められたことから」と暴露評価対象物のところに記載を追加しております。

33行目から急性参照用量についての記載でございます。「また、EPNの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラ

ットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量2 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数300（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：3）で除した0.0066 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定した」と追記させていただいております。

48ページ、2行目の下に【事務局より】というボックスで、安全係数について御検討をお願いしておりました。急性神経毒性試験の最小毒性量で認められております症状ですが、立毛及び低活動というもので、重篤な変化ではないと考えられることが1点。また、この試験ではコリンエステラーゼ活性が測定されておりましたが、反復投与で実施された試験におけます4週間でのコリンエステラーゼ活性阻害の状況を参考に、種差10、個体差10に3を追加しまして300とする案を記載させていただいております。

机上配布資料1を御覧いただけますでしょうか。こちらに反復投与試験のコリンエステラーゼ活性阻害の状況について、まとめております。これを御覧いただきますと、投与4週における赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が認められない用量が大体0.3～1 mg/kg体重ということで、急性神経毒性試験はコリンエステラーゼ活性を測定していないのですが、このあたりにコリンエステラーゼ活性阻害があるのではないかと推定いたしまして、追加の安全係数を3として提案をさせていただいております。これが事務局案でございます。佐藤先生、豊田先生、浅野先生、平林先生からは御同意をいただいております。

親委員の先生からは2つ案をいただいております。まず、この急性神経毒性試験を根拠とするならば、この6か月の慢性毒性試験のラットのほうを御覧いただきたいのですが、雄の1か月のみなのですが、コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。この急性神経毒性試験はコリンエステラーゼ活性が測定されておりましたが、これらを考慮しますと安全係数3では小さ過ぎて、10として安全係数を1,000にしてARfDを0.002 mg/kg体重とする案を1つ目として御提案いただきました。

もう1つの案でございますが、反復投与試験で一番早い測定時期が投与4週ではございますけれども、ちゃんとコリンエステラーゼ活性を測定しておりますので、こちらでARfDを考えてはいかかかと御意見をいただきました。投与4週のデータがある試験でございますが、その中で赤血球のコリンエステラーゼ活性に対するNOAELが一番小さいのが表の一番上にございますラットの90日間亜急性毒性試験でございます。25 ppmで認められておりますので、その下の用量5 ppmで雄の0.30、こちらが一番小さい値になります。こちらを根拠としますと、ARfDは安全係数を100としまして、0.003 mg/kg体重となりまして、今、事務局が提案させていただいている値のおよそ半分くらいになります。

この3つの案につきまして、御検討をお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず食品健康影響評価の修文につきましては、御意見のある先生方はいらっしゃいますでしょうか。その中でもARfDに関する記載ですけれども、今、事務局から御説明がありましたように、現在では、急性神経毒性試験で無毒性量はとれていないのですけれども、最小毒性量の2 mg/kg体重、これに対して追加係数3を追加して安全係数300という御提案をいただいています。それに対しまして、親委員の先生から御意見をいただいた2つの案のうち、しっかりと数値が出ている、しかもNOAELが出ているというところで判断しますと、90日間亜急性毒性試験は0.3、この部分でコリンエステラーゼ活性阻害がないというところ。この部分で追加係数のない係数で割りますと、0.003ということでARfDが提案できるのですけれども、この辺も踏まえて、毒性の先生方はいかがでしょうか。

今、実際にとられている急性神経毒性試験は、所見が曖昧な所見です。立毛と低活動ということになります。それできちんと数字が出ているのは、この剤に関しては全ての試験に関しまして、コリンエステラーゼの活性阻害ということで毒性の評価もしっかり出されておりますので、これに統一してはどうかと今は考えているのですけれども、御意見をお願いします。

では、林先生。

○林専門委員

専門外なのですが、やはりこのARfDというのは投与の翌日というか、単回投与の影響で評価すべきもので、何十日、何百日たったところの値でもって考えるものではないと思います。そうすれば、今回は残念ながら、そのデータがないので、コリンエステラーゼの阻害はエンドポイントにできない。そうすると今の事務局案どおり、もしくはこれが非常に軽微な影響だということであれば、逆にこれで安全係数なしでもいいのかなと。100だけでもいいのかなと。でも、ここの事務局案どおりで、私は賛成いたします。

○浅野座長

ラットの90日間の亜急性に関しましては、測定したのは4週が一番早いのですよね。今、林先生がおっしゃる内容のとおりですけれども、ほかの先生はいかがでしょう。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

非常に難しいと思いますが、林先生がおっしゃられたとおり、急性期の参照用量を考えた場合には、急性症状で見るのが一番いいかなと思っています。コリンエステラーゼ阻害は確かにあるのですけれども、それは単回でどの程度阻害して、今回出てきた症状、立毛、低活動とかに関与しているかは全くわからないのですが、事務局案に私は賛成です。

○浅野座長

ほかの毒性の先生方も同じような意見ですか。お願いします。

○吉田委員

林先生に真っ向反論するようで恐縮ですが、まず剤のプロファイルを考えるべきです。今回これがコリンエステラーゼ阻害剤、かつ、有機リン剤でなければ、カーバメートであ

れば、あえて申し上げない。JMPRから帰ってきて積極的になっておりますけれども、カーバメートと有機リンの違いを考えた場合に神経とのレセプターのバインディングの強さが違うのですよね、平塚先生。1回くっついたら離れないというのが有機リンの特徴です。

もう一つは、今回コリンエステラーゼが見られている用量で症状が出ているかということを見ていただきたい。症状は出ておりませんよね。症状が出ているということは、コリンエステラーゼの阻害が確実に起きている可能性がある。20%というのはかなり安全側というか、かなり上に見積もった値であり、50%以上阻害されないと実際は毒性として本当の悪影響はないのではないかとはいわれていますが、そういう状態である。

きれいな表を作っていただきましたが、見ると、恐らくコリンエステラーゼに関する、いわゆる無毒性量は0.6くらいから1、2くらいのところにあるのだろうなというのは見えます。これはLOAELであって、このLOAELというのは最小毒性量ですけれども、これはドーズのセッティングであって、これより低い量には出ないかといったら、どこかでは出ないのですけれども、そのすぐ下ではその半分量で出ないかということは誰もわからないということになっています。ということから、私は事務局案の0.6というところを見ますと、ぎりぎりのところにあるのではないかという懸念。有機リン剤ということ考えた場合に、このコリンエステラーゼの阻害が本当に3で起き得ないかということがあるかということが一つ。

そして、4週間という御提案を私はしたのですが、その面で嫌なのは、今、林先生がおっしゃったように、反復ということもありますけれども、混餌であるということ。本来は単回の強制経口が望ましいのを混餌でしたことによって、そこで何か余計なファクターがかかってしまうということもあります。

もう一つは、神経毒性で有機リンなのだからコリンエステラーゼをどこかで単回で、測ってきていただきたかった。それもしていない。でも、1995年ですよ。十分測れるようなGLP試験でも測ってきていない。これは先生方にそういう負荷をおかけするのは本当に忍びないです。これで、急性神経毒性でコリンエステラーゼを測ってきてもらえていたら、何ら問題はない。なので、私はむしろこの0.6というのはぎりぎりということから、思い切って10。

そうでなければ、では、幾つにするかということもあるのですけれども、そうすると、安全係数に対するガイダンスはなくて、先日の幹事会でも座長から何かそういった安全係数の考え方は必要ですねと伺ったばかりなので、そうなったら思い切って、明らかに影響のない90日ということを御提案したのです。90日がふさわしくない面がいっぱいあることは重々承知ですが、いろいろなことをこみこみで剤のプロファイル等を考えてというのが私の御提案です。

でも、これは私の御提案なので、先生方がどういう値をこの専門調査会としてとられるかというのは、先生方の御判断になると思います。

○佐藤専門委員

平塚先生に御教示をお願いしたいのですけれども、コリンエステラーゼ作用で有機リン系だとエージングを起こして、かなり危ないという認識なのですが、これは赤血球も中枢も1回阻害すると、そのままずっとエージングで阻害が残るのでしょうか。

○平塚座長代理

例えば、サリンなどでエージングというのがよく検討されていると思いますけれども、コリンエステラーゼの活性中心のセリンの水酸基に対するカルバメートと有機リン酸系によるエステル結合の強さという観点からすると、カルバメートのほうは加水分解を徐々に受けるのですが、有機リンのほうでは受けないというようなことで、一般的には理解されています。エージングの影響は構造に依存してくるので一概には言えないと思うのですけれども、先ほど言いました剤の特徴というのは阻害の持続性ということを考えると、極めて重要なと思います。

○佐藤専門委員

ありがとうございます。そうすると、90日の試験で出てきている阻害というのは、初期のころから多分ずっと起こってきたのか。それとも積み上げて出てきたのかという予測はつきますでしょうか。

○平塚座長代理

この酵素自身、私は検討したことがないのでわからないのですが、当然、タンパク質ですから合成と分解のターンオーバーがありますので、そういった点もやはり加味しなければいけない。最初に阻害された酵素の分解とともに一方で、新たにコリンエステラーゼの生合成も起きていて、したがって、血中の有機リン剤の濃度と酵素タンパク質のターンオーバーとのバランスということで阻害が発現しているのだらうなと思います。雑ばくな答えになって申しわけ有りませんでした。

○佐藤専門委員

ありがとうございます。

○林専門委員

先ほどの吉田先生の御発言に対して2点あります。1点は、この食品安全委員会はエビデンスベースで考えていかないといけないと思います。確かにプロファイルからの推測はできるとは思いますけれども、エビデンスがない限り、エビデンスのあるところで評価していくというのを我々は考えないといけないスタンスだと思います。

もう一つは、このプロファイルがわかっているのだから、そういうデータは当然出してくるよという、それもわからないではないのですけれども、そういうペナルティックなところを我々の評価の議論に持ち込むべきではないと考えます。

したがって、先ほどと同じですけれども、事務局案でいくのが、今、我々が持っているエビデンスをベースにすれば、これしかないのではないかと。3というのは、これはかなりよく使われている安全係数で、確かにこれはLOAELですから、10というのは当然出てきて構わないのですけれども、その重篤度によって2~10くらいまであるのですが、3、

要するにルート10に近い値は割とよく使われる。今までも使ってきた数字ではないかと思しますので、この事務局案を私は推したいと思います。

○吉田委員

1点だけ、林先生に。

エビデンスベースは私も重々わかっています。ただ、今回の一番センシティブなエンドポイントがコリンエステラーゼの阻害です。これはどなたもわかっています。それで判断していないというウィークポイントをどう説明するかということは評価書に書き込むべきではないかというように思います。いかがでしょうか。

○林専門委員

それが、その3の中に含まれていると私は思います。先ほども言ったように、これは立毛だとか低活動というようなことです。それは重篤度からいけば、かなり低いものだと思います。先ほどもちょっと言ったのですけれども、これは別に考慮しなくてもいいのではないかなというようにあるのですが、やはり今の吉田先生のような考え方というか、そのプロファイルのことも内々で考慮をすれば、3の中に含まれるのではないかと思います。これはデータがないのだから仕方がないし、本当にそれが必要なのだったら、これはもう申請者に試験を要求するより仕方がないです。エビデンスをつかまない限り、ここで幾ら議論をしても、そのエビデンスが出てくるわけではないのだから、その辺のところは要求するか、今のデータで判断するか、どちらかではないかと思います。

○相磯専門委員

1つ確認したいのですけれども、食品安全委員会はエビデンスベースというのは間違いないと。ARfDを判定する上で、どうしても急性一日のデータが必要だというのならば、データがないところで議論をしているのではなくて、たった一日で済む試験ですから、申請者にこれを要求することはできないのですか。そのデータを待ってから結論を出したらどうでしょうか。林先生からお話を伺ったので、林先生も申請者に要求するという。

○林専門委員

私は、そうは言っていません。それがどちらかしかないですねというのだけれども、これはガイドラインで規定されたものがされていないのであれば、それは追加してくださいということは可能かも知れないのですけれども、これは一応、申請のガイドラインにのったデータですよ。だから、その辺のところは今から申請者にお願いベースでもお願いするというのは、難しいのかなとは思いますが。その辺は事務局のほうで、その辺の可能性というのはお聞きするより仕方がないのかもわかりませんが、私はもう無理ではないかと思います。

○吉田委員

先ほどラットの90日混餌だと言ったのですけれども、イヌの4週間はカプセルです。比較的単回に近いというのもあります。先生方がまず亜急性でエンドポイントをいろいろと探していただくという中の御提案なのですから、これは強制なら余計よかったのです

けれども、カプセルというので混餌よりもましかもというのはございます。これだと影響がないのが1.0です。

○浅野座長

今までの経緯、コリンエステラーゼ阻害で測定しているということに関して、これは4週より早いものがないのですよね。単回でという証拠は実際にはないわけですが、4週目のデータで急性参照用量を決定したというのではないのですよね。

○横山課長補佐

今のところは具体的な例としては、そういった判断をしていただいた例はありません。

○浅野座長

今、我々が見られるデータで、単回で影響が出ているのはこの急性神経毒性試験で、イヌのカプセルで、これは強制のようなものですが、1 mgでは出ていないということ。その上の3 mgの4週目ですね。3 mgでは阻害が有意に出ているということを考えあわせると、今、現存している急性神経毒性試験の所見でARfDを考えるべきではないかと考えるのですけれども、いかがでしょうか。あとは係数を3にするのか、10にするのか、その辺の議論をしていきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田委員

エビデンスベースなので、この出ている変化が神経毒性ととるかどうかというところもあると思います。それがコリナージックか、もうこれは単に毒性として見ようと。何か投与による影響として見るのであるかということも議論をすべきではあると思います。

○浅野座長

今、出ている所見が立毛と低活動ですね。これが2 mgで認められているというところを神経毒性と判断するかどうか。毒性の先生方はいかがでしょうか。

○山添委員

多分、立毛とか自発運動のところは、余り選択的な薬理作用に基づくかどうかというのは判断できないですね。そうすると、これを神経毒性と直接結びつけるのは、実際には難しいと思います。

○浅野座長

そうですね。おっしゃるとおりだと思います。ただ、2 mgという、かなり低い用量で認められている変化なので考えなくてはいけなかなというところもあるのですけれども、その状況で係数3を追加するというのは、これでよろしいかどうか。またはコリンエステラーゼということを考えて、その阻害を4週目で見えるのか。その辺のところも含めて、もう一度、御意見はいかがでしょうか。

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

今、非常に活発な議論が交わされた後なので、総合して判断しますと、ARfDということで、これまでの前例に従いまして、この単回投与での急性神経毒性試験での2

mgを基準に考えるのが、今回は妥当なのではないかと考えます。これを毒性ととるかどうかというのは、確かに皆さんが同じように微妙だなと思っていると思うのですが、赤池先生から、ここについてはコメントがなかったということです。この立毛と低活動を神経毒性ととるということには赤池先生も同意されているのではないかとということで、それであって、やはり重篤ではない変化であるということも事実だと思いますので、それに追加の安全係数3を加えることも妥当ではないかというふうに当初は考えて同意させていただいたのですが、今の議論をまとめて考えて、やはりそれが妥当なのかなと考えました。

○浅野座長

すごく結論が出にくくなっていると思いますけれども、今、提案いただいている案として、3を追加した係数で除したものが0.0066です。例えば、4週目でみられていなかったラットの90日間亜急性毒性試験の測定結果で、これを仮にNOAELとして0.3とした場合に、ここで開きが2倍くらいということで、追加係数3をコリンエステラーゼの阻害活性も考慮するという意味で5。はっきり言って決められないですよ。

お願いします。

○山本専門委員

毒性の専門家ではない私ではございますが、先ほどからお聞きして、いろいろと考えさせていただいて、ARfDについても随分勉強したところから考えると、事務局案が妥当かと私は思います。

○浅野座長

では、追加の係数は3で、300で除する。最終的には、ARfDは今の事務局案が妥当でないかという御意見が多いのですけれども、それでよろしいですか。この会としては最終的に事務局案どおりとしたいと思いますが、よろしいですか。追加の御意見はありませんか。では、それで進めます。

本日の審議を踏まえまして、EPNの一日許容摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.14 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.0014 mg/kg体重/日。

急性参照用量につきましては活発な御意見をいただきましたけれども、ラットを用いました急性神経毒性試験の最小毒性量である2 mg/kg体重を安全係数300、種差10、個体差10、最小毒性量を用いたことによる追加係数3で除した0.0066 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。これでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

○横山課長補佐

本剤につきましては、きょう御欠席の先生もいらっしゃいますし、修正したものについて、もう一度メールでお送りさせていただいて、御確認いただくこととさせていただければと思います。

ちょうど半分くらい時間がたったところですが、休憩はいかがいたしますか。

○浅野座長

では、10分くらいお願いします。

○横山課長補佐

では、30分から開始でお願いします。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、先生方がお集まりのようですので、続きまして、農薬ジノテフランの食品健康影響評価につきまして、審議を始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より説明いただきますようお願いいたします。

○濱砂専門官

それでは、資料3をお願いいたします。ジノテフランは今回が第6版となります。今回は適用拡大に係る残留基準設定について、2016年7月に厚生労働大臣より食品健康影響評価の要請を受けております。

今回新たに提出された試験としまして、畜産動物を用いた動物体内運命試験、作物残留試験、畜産物残留試験が出ておりまして、追加してございます。また、海外評価書に記載のあった植物体内運命試験、こちらは後作物を用いたもの。また、免疫毒性試験につきまして、追記を行ってございます。これらの追記の御確認及び急性参照用量の設定の御検討をお願いしているものでございます。

なお、評価書の記載様式が変わった部分等につきましては、記載整備の上、反映してございます。

14ページ、ジノテフランの構造式は26行目に示しますとおり、テトラヒドロフリルメチル基を有するネオニコチノイド系の殺虫剤でございます。ニコチン性アセチルコリンレセプターに対する結合親和性は低いにもかかわらず、電気生理学的にはアゴニスト作用を示す特徴を有してございます。

16ページ以降Ⅱ．安全性に係る試験の概要についてです。

1．動物体内運命試験ですが、こちらは先ほど申し上げました畜産動物の試験について追記をしたほか、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正してございます。小澤先生より、新たに提出された試験であるヤギ、ニワトリの体内運命試験について、特段気になる点はありませんとのコメントをいただいております。

13行目以降、記載につきまして、先ほど申し上げましたとおり、一部記載の修正を行ってございます。

17ページの16行目の吸収率の部分につきましては、カーカスという記載がございましたが、吸収率を求めるもととなった胆汁中排泄試験では臓器を採取していないことから、「動物体」へと修正しておりまして、胆汁中排泄試験内にその旨を脚注で入れてございます。

18ページの表3、主な組織中の残留放射能濃度につきましては、胃内容物について、事務局のほうで削除してございます。

19ページの3行目、こちらは代謝経路の記載の最後の参照の部分で平塚先生より、括弧の全角、半角の御指摘をいただいております。大変申しわけございませんでした。

23ページ、平塚先生より農薬抄録の631ページの推定代謝経路図中の代謝物につきまして、まず構造式の誤りの御指摘をいただいております。また、446-DOとPHPの各代謝物、代謝物のDN-DOとDN-2-OHが抄録の代謝経路図の中で、両矢印で記載された理由とその蓋然性を御教示くださいとコメントをいただきました。

こちらにつきまして、回答をいただいております。それぞれ446-DOとPHP、DN-DOとDN-2-OH間では酸化反応と環化反応、その逆で開環反応、還元反応といったようなものがアルコールデヒドロゲナーゼで関与しまして、これらの反応が行われるということが知られているとのコメントがあり、蓋然性もあると考えられているというコメントがございました。御確認をお願いいたします。

23ページの7行目からの排泄の部分につきましては、数字を最新の評価書に従いまして記載してございまして、本文も同様に修正してございます。

26ページ、12行目からの*in vitro*代謝試験におきまして、14行目、19行目、それぞれ平塚先生より記載の修正をいただいております。

26ページの25行目からは、今回追加されました、ヤギを用いました動物体内運命試験についてです。組織中の残留放射能濃度は表9、乳汁中の残留放射能濃度は表10、試料中の代謝物は表11にそれぞれ示した結果でございました。組織及び乳汁中の主な成分は未変化のジノテフランで、代謝物としまして、UF、FNGが10%TRRを超えて認められました。最終投与後5日には、尿中へ61.5%TAR、糞中へ19.5%TARが排泄されまして、主な成分としましては、尿では未変化のジノテフラン、糞中では代謝物DNであったという結果でございました。

28ページの1行目から、こちらはニワトリを用いました動物体内運命試験です。こちらは当初いただいた抄録ですと、記載中の代謝物名が報告書の記載と異なっていたため、申請者のほうに確認を行っておりまして、申請者から報告書に沿って抄録の修正がありまして、きょうお配りしている抄録はそちらが差し替わったものでございます。小澤先生からは、こちらは報告書に準拠していただいているならば特段の問題はないと思いますとのコメントをいただいております。

組織中の残留放射能濃度は表10、卵中の残留放射能濃度は表13、試料中の代謝物は表14

にそれぞれ示してございます。卵及び組織中において未変化のジノテフランが認められたほかに、代謝物FNG、PHP-COOHが10%TRRを超えて認められたという結果でございました。最終投与後4～5時間で81.8%TARが排泄され、排泄物中の主な成分は未変化のジノテフラン及び代謝物446-OH+COOHといった結果でございました。

動物体内運命試験につきましては以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験に関しまして、修文が幾つかなされております。小澤先生からは特段問題はないという御回答をいただいておりますけれども、内容に関しまして、平塚先生はいかがですか。

○平塚座長代理

回答を読ませていただきました。抄録の631ページの全体の構造のところ、両平衡矢印について、今回の回答の中で想定中間体ということも含めて、その蓋然性について御説明いただいたので、一応納得をさせていただきました。

それから、ニワトリでしたでしょうか。PHP-COOHの構造について間違っていた記載の点についても修正をいただいたのですが、631ページを開けていただきたいのですが、新しく差し替えていただいた表の代謝物の中で、これは前回からも実は同じ構造式が書いてあって、私は気がつかなかったのですが、申請者のほうに御確認をいただければと思いますが、BCDNでアスタリスクがついている申請者注というのがついている構造式で、これはもう見ておわかりのように、NCH₃のところのプロトンが1個抜けているのは構造式が間違っていますので、修正していただきたいということ。

これは記述方法についてですが、両平衡矢印と今ごらんいただいているかと思うのですが、BCDNとその上のDN-2-OHとの間、こういった矢印が混在しているのですが、本来この両鍵矢印は両者が共鳴構造関係である時に使われます。ものの、今回申請者の回答書にもありますように、両平衡矢印は相互変換といった意味で使っているということで、できれば整合のある書き方をしていただきたいと思います。

それ以外については特にありません。以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、次に植物体内運命試験をお願いします。

○濱砂専門官

29ページの7行目から2. 植物体内運命試験についてです。こちらは先ほど初めに申し上げましたとおり、JMPRの評価書に記載のあった後作物の試験結果を追記してございまして。また、最近の評価書のまとめ方に従いまして、10%TRRを超える代謝物について、各試験において追記等を行いました。

46ページ、12行目から、後作物の植物体内運命試験についてです。こちらは後作物とし

て、かぶ、レタス、小麦、ソルガムが使用されてございます。

15行目の部分につきまして、本多先生より「移植し」という文言について、かぶや小麦やソルガムは普通は播種します。また、原文のほうはplantedになっていますので、「植え」と書いたほうがよいとコメントをいただきまして、修正を行ってございます。

その結果ですけれども、散布30日後の移植区での濃度の一番下のところですが、こちらは清家先生より、かぶのルートの部分なので、こちらの値を記載するほうがよいということで、0.024～1.33 mg/kgと修正をいただいております。散布120日後での移植区では0.003～0.035 mg/kgであったという結果でございました。

また、残留放射能中の成分としましては、未変化のジノテフランのほかに10%TRRを超える代謝物としまして、MNG、PHP、UF、BCDN及びDNが認められたという結果でございました。

土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験につきまして、今回、特段追加されたデータ等はございません。

62ページ、4行目から6行目、作物等残留試験についてです。こちらにつきましては、初めに申しあげました作物残留試験及び畜産物残留試験について追記を行ってございます。小澤先生より、ヤギ、ニワトリの残留試験について、特段気になる点はありませんとのコメントをいただきましてございます。

5行目からの作物残留試験についてです。こちらにつきましては、結果は別紙3に示しておりまして、今回追加された作物残留試験についても追記いたしました。107ページを御覧ください。今回追記いたしました、さとうきびですけれども、本多先生、清家先生より、こちらの使用量につきまして、使用された剤の種類が液剤、粒剤、さらに液剤を用いて、また粒剤を使うという流れでしたので、使用量の部分で修正してございます。御確認をお願いいたします。

本文にお戻りいただきまして、62ページの作物残留試験ですが、こちらはデータの追加に伴って最大残留値等の変更はございません。

63ページ、6行目から畜産物残留試験についてです。こちらは泌乳牛を用いました試験でございまして、結果は別紙5-①に示されてございます。乳汁ではジノテフラン、代謝物DN、UFの最大残留値はそれぞれ0.032、0.013及び0.261 µg/gという結果でございました。合量の最大残留値としましては、0.292 µg/gというものでございました。

臓器及び組織中ではジノテフランはいずれも検出限界未満でして、代謝物DN及びUNFの最大残留値は順に0.039 µg/g、0.290 µg/g、合量ですと0.331 µg/gという結果でございました。

同ページの30行目からは、産卵鶏を用いました畜産物残留試験でございまして、こちらの結果は別紙5-②に示してございます。ジノテフランの最大残留値は卵で0.021 µg/g、臓器及び組織中でいずれも定量限界未満であったという結果でございました。

64ページの4行目からの推定摂取量は、今回追加提出されました作物残留試験及び畜産

物残留試験の分析結果を用いてデータの修正を行ってございます。

植物、環境については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

本多先生、清家先生からいただいた修文案に関しては、数値等の修正に関しましては反映されていると思います。追加でコメントはございませんでしょうか。

○清家専門委員

追加のコメント等はありません。

○本多専門委員

私もございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、小澤先生からのコメントも問題ありませんので、続いて毒性の項目に入ってもらっていいですか。

○濱砂専門官

64ページの16行目より、7. 一般薬理試験についてです。以降の試験につきましては、今回、ARfDの設定を決めていただくに当たりまして、毒性所見の発生時期用量等の追記を行ってございます。

赤池先生より、薬理、神経毒性関連で追加、修正等のコメントはありませんとのコメントをいただいております。

表46、一般薬理試験につきましては、64ページの一番下にありますマウスですと850 mg/kg体重以上投与群で自発運動低下、次の自発運動量として、こちらは2,000 mg/kg体重で顕著な自発運動量減少がありまして、ARfDのエンドポイントとして記載をしてございます。

その3つ下、ICRマウスを用いました鎮痛作用のところですが、こちらは投与経路について、豊田先生より、検体は強制経口投与していると御指摘をいただきまして、経口のほうに修正してございます。

その下の体温、こちらはラットを用いました試験での体温につきまして、850 mg/kg体重投与群の体温低下をエンドポイントとして記載してございます。

65ページの一番下、こちらはラットの瞳孔径につきましては、1,300 mg/kg体重以上での縮瞳について記載してございます。

66ページに移りまして、一番上のラットを用いました摘出輸精管収縮につきまして、豊田先生より、動物数の修正をいただいております。大変申しわけございませんでした。

66ページの5行目からは、8. 急性毒性試験についてです。

67ページの表47につきまして、ラット、マウスともLD₅₀は2,000～3,000弱程度のものがございます。こちらは各所見で認められましたエンドポイントについて、ARfDのエンド

ポイントとして追記してございます。

表48、急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）につきまして、一番下の混在物③のところで一部、所見名に抜けがありましたので、追記してございます。

本表のMG、上から6つ目にありますが、こちらはマウスでLD₅₀は680ということで、ジノテフランよりもLD₅₀の値は小さいのですが、こちらはラットでも認められるものでございまして、植物でも多くは認められないといったものでございます。

69ページ、5行目から急性神経毒性試験についてです。

10行目は記載整備を行ってございます。

14行目下の【事務局より】ボックスですけれども、1,500 mg/kg体重投与群の雌雄で投与初期に自発運動量減少が認められておりますが、初版の審議の際に、こちらは神経毒性とするには疑わしく、限界用量を超えた用量で認められたものでしたので、毒性所見としないということで御判断をされております。今回の急性参照用量の設定に当たって、投与の影響としなくてよいか念のため御検討をお願いしているものでございます。

佐藤先生、豊田先生、平林先生からは、初版審議時の判断に同意しますということでコメントをいただいております。

相磯先生からは、急性神経毒性試験の限界用量は2,000mg/kg体重/日相当ではなかったのでしょうか。ARfDの設定に関しては、1,500での変化については評価する必要はないと考えますとのコメントをいただいております。

浅野先生からは、神経毒性としなかったのは同意しますが、毒性所見としなかった結論に疑問が残ります。

藤本先生からは、こちらは急性参照用量設定のエンドポイントとしては、高用量での影響であるものをとってもよいように思います。しかし、そもそも毒性影響としないと判断しているので矛盾してしまいますがというコメントをいただいております。

こちらの該当部分は抄録の241ページにございます。こちらの所見をどのように取り扱えばよいか、御検討をお願いしたいと思います。

70ページの2行目の9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験は特段修正等を行ってございません。

以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

一般毒性試験に関しましては、発現時間を加えていただいたところです。それと、豊田先生から修文をいただいて、それが修正されております。

急性毒性試験に関しましても同様で、その次、69ページの急性神経毒性試験が抄録の241ページに結果の概略が記載されています。この中で、これは6版目ですから、議論されていて、1,500というのが神経毒性と判断されなかったというのはいいのですけれども、影響がなかったというのが適切かどうかということでコメントをさせていただいたのですが、

高い用量ということ、既に何回も議論されているところということで、このまま進めるかどうかというところにつきまして、毒性の先生方から御意見をお願いしたいと思います。

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

私は特段修正する必要はないと思っています。

○浅野座長

相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

これは病理でも体重でも摂餌量でも変化がないので、今まで審議されているということもありまして、特段影響とする必要はないと思います。

○浅野座長

豊田先生もよろしいですか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

平林先生もよろしいですか。

○平林専門委員

はい。

○浅野座長

では、事務局案どおりに、この部分は修正せずに進めていきたいと思っています。

○吉田委員

特に1つ下だとしても、カットオフ以上なので関係ないのですが、今まで審議いただいた中で、これは急性神経毒性ということで急性の神経毒性があるかどうかということをエンドポイントに見ていただいております。今般、ARfDということで単回投与による影響ということで御判断、この認められた無毒性量を一段下げて、ただし、神経毒性はないみたいな記載にされたケースは幾つかあります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そういったことを考えると、厳密に言うとも1,500で影響が出ているというところは毒性ととれないところでもあるのですけれども、毒性の先生方からNOAELもカットオフ値よりもかなり高いところということで、このまま進めるということによろしいでしょうか。ありがとうございます。

○山添委員

表記の問題ですけれども、66ページの薬理試験の一番最後のところに「受容体」というのがあります。その右端の文章の意味ですけれども、これは読んで意味がわかりますか。おわかりになればいいのですけれども、もとの資料を見て意味がわかったのですが、要

するにそれぞれの状態のアゴニストに対するこの薬物の影響が抑制系に働くか、亢進するかを書いているのですが、これだけだと、この薬物の作用なのかと一見とられてしまいます。後で記載の整備だけをお願いします。

○浅野座長

それでは、今の部分は「アゴニストに対する」という記載を加えたほうがいいと思いますので、整備をお願いしたいと思います。

では、続けて、次の試験をお願いします。

○濱砂専門官

70ページ、8行目より「10. 亜急性毒性試験」についてです。

9行目からの(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)につきましては、17行目の「検体の忌避によると考えられる飼料」の書き出しについて、雌の全投与群で認められていたもので、記載の修正を行ってございます。

71ページの表の中の雌の50,000 ppm投与群での副腎の重量の減少ですけれども、こちらは報告書で確認したところ、絶対重量でしたので、そちらを修正してよいか御確認をいただいております。佐藤先生、相磯先生、豊田先生、藤本先生、浅野先生、平林先生より、御了解をいただいております。

亜急性毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

70ページ、雄は25,000 ppm以上ですね。では、修文どおりで進めていきたいと思います。

あとはコメントがありませんので、追加コメントはありますか。毒性の先生方はよろしいでしょうか。

ないようですので、続いて、慢性毒性試験をお願いいたします。

○濱砂専門官

73ページ、17行目より「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」についてです。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)につきまして、こちらはADIの設定根拠となっている試験でございます。

74ページの表56の中の雌の3,200 ppm以上投与群での卵巣及び子宮比重量の増加につきまして、こちらは初版の審議におきましては検体投与の影響であると判断されてございますが、最近の記載方法等に従いまして、比重量増加のみで病理組織学的変化を伴わないため、削除してよいか御検討をお願いしているものでございます。

こちらは、相磯先生、豊田先生、藤本先生、浅野先生、平林先生より、削除で御了解をいただいております。

74ページの8行目より、ラットの併合試験についてです。

75ページの21行目から、甲状腺C細胞過形成、腺腫、癌に関する記載についてですが、認められた例数については表59に記載してございます。【事務局より】といたしまして、

報告書を確認いたしましたところ、C細胞腺腫及び癌とC細胞過形成で検査された動物数は異なっておりましたので、修正してよいか御確認をお願いしていたものでございます。

藤本先生からは、了解しました。

佐藤先生からは、腫瘍性変化における統計処理の検査動物数とTable 46の表が一致しておりません。こちらは通常、検査数は非腫瘍性変化も腫瘍性変化も同じになると思いますということで、検査動物数はもとのままでよいと思いますとのコメントをいただいております。

豊田先生からも同様のコメントをいただいております。対照群の最高用量の10匹減る理由は回復群の差かもしれませんが、腫瘍の統計時のみ除外する理由はあるでしょうかとのコメントもいただいております。

平林先生からも、佐藤先生の御指摘のとおりでよいと思いますとのコメントをいただいております。

77ページにお移りいただきまして、相磯先生からは、こちらは第6版の審議ですので今さらとは思いますが、C細胞腺腫に関係した記述と表59の削除を検討してくださいとのコメントをいただいております。その理由としまして、発がん性は発がん性試験群だけで評価すべきということで、各60匹又はそれより1匹や2匹少なくなります。そちらのほうで改めて相磯先生よりまとめていただきまして、その結果、有意差は認められていないので削除してよいのではないかとこのコメントをいただいております。

浅野先生からは統計処理の結果も再考が必要とのコメントをいただいております。

今日お配りしました机上配布資料2をお願いいたします。事務局の修正の部分は通し番号の9ページの上にありますC-Cell Adenomaですとか、C-Cell Carcinomaなどの例数と、次にございます96ページの雌の例数をもとに記載してございます。

先ほど、佐藤先生などから御指摘いただいた部分につきましては、通し番号の13ページ、14ページにかけてのTable 46の中で例数がありまして、こちらのままでよいのではないかとこのコメントでございます。こちらのほうも御覧いただきながら、御検討をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

本文にお戻りいただきまして、75ページの12行目以降、子宮内膜間質ポリープと肉眼的所見の子宮腫瘍に対応する部分です。こちらは事務局で「子宮腫瘍に対応すると考えられる」というのは肉眼的所見の記載だったので、深く考えずに削除する案を作成してしまったのですけれども、こちらの部分につきましては、相磯先生より77ページの1行目の下のボックスでコメントをいただいております。

事務局の修文案で削除すると統計学的に意義がない子宮内膜間質ポリープを記述する動機がなくなるとということで、子宮腫瘍の増加は認められたが、組織学的に対応する所見の増加はなかったとするか、肉学所見と子宮内膜間質ポリープの両方の記述を削除するかの選択になるとこのコメントをいただいております。肉眼所見、子宮内膜間質ポリープにつきましても、先ほどと同様に発がん性試験群でのまとめた表を御提案いただいております。

す。

浅野先生からは、この文章を残す必要はないと思いますが、第6版ということで、そのままだでもオーケーということでコメントをいただいております。本文中の17行目、18行目に浅野先生からの修正案もいただいております。こちらの記載はどのようにすればよいか、御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

78ページの2行目からは(3) 18か月間発がん性試験(マウス)についてです。

11行目からの段落につきまして、こちらも子宮腫瘍に関する記述を肉学所見のため、記載を削除する案にしております。こちらは相磯先生から削除してもオーケーというコメントをいただいております。

以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、イヌの試験の74ページの表の変更につきましては皆さんが同様の御意見ですので、削除ということで進めていきたいと思います。

74ページ、2年間慢性毒性試験、発がん性併合試験、ラットです。これに関して、甲状腺のC細胞過形成、腺腫及びがん発生数の部分に関して、まずお話をいただきたいと思う理ののですけれども、この部分は以前載っていたTable 46、佐藤先生、豊田先生、平林先生からも御意見がありますように、46に戻すということではよろしいのではないのでしょうか。いかがですか。

これは自然発生性の頻度も高い部分でもありますので、長期投与だけにまとめていただいた相磯先生の修正結果もありますけれども、ここは結論的には恐らく発がん性なしとなりますので、これに関してはあえて計算し直さずにTable 46に戻すということで提案したいのですが、いかがでしょうか。691ページのTable 46に関しては、今、事務局のほうからいただいている13~14ページでよろしいですか。

○相磯専門委員

1つだけコメントさせてください。このTable 46の691ページの雄雌、1群と5群、対照群と最高用量群、これは発がん性の試験群の60匹と、26週と52週と78週のそれぞれ10匹ずつを解剖している合計40匹が加算されています。農薬のように非常に発がん性が弱くて、腫瘍ができにくい、腫瘍を誘発しにくいものにつきましては、52週でもまず腫瘍の誘発はありません。78週においてもなかなか腫瘍が出てくるのは難しい。これはお米で例えると、60%の白米に40%の雑穀を混ぜた状態で検定をかけている。この状態でいいのかどうかというところです。本来これは一緒に検定をかけてはいけないというものです。

○吉田委員

今、浅野先生がさらっと、これには発がん性がないかもしれませんからおっしゃったのですが、先生方にこのC-Cellの増殖性病変について、発がん性が投与によって、増えていないですねということだけをまず御確認いただくのはどうでしょうか。それには、私は

この抄録の289ページがお勧めです。289ページから始まって、C-Cellの過形成は出ていないけれども、どこだろう。何ページでしたか。

○濱砂専門官

299ページです。

○吉田委員

299ページ、ありがとうございます。これ見ると、これだったら、相磯先生の御不安も少し和らぐのではないかと思いますのですが、全動物で期間は26週、33週、52週、78週と出てくるので、これをまず見ていただいて、今回、C-Cell Carcinomaはふえていないのですよね。Adenoma、Hyperplasiaも増えていないので、C-Cell Adenoma、C細胞腺腫、Benignにつきまして、先生方はこれをどう見るかをまず御判断いただいて、あとは書きぶりを御判断いただくのがいいのではないのでしょうか。

○浅野座長

299ページ、300ページ、ここに期間を通してのそれぞれの観察期間終了時の甲状腺に関する腫瘍の例数が出ています。これをよく御覧いただきまして、C細胞腺腫、C細胞癌は出ていませんけれども、これの発がん性の有無につきましての共通のコメントを得たいと思います。どなたか御意見はありますでしょうか。

○相磯専門委員

これについては、もう発がん性はないと思っています。たまたまこの表46のn数の母数がふえたために、恐らくは統計の検定がシビアに出てしまった。要するに検出されやすくなったために、ここでC細胞腺腫の増加が恐らくぎりぎりのところで出てしまったのではないかとと思っています。これを発がん性の60匹ベースでやるとn数が下がって、検出力が下がって、それで発がん性はなし。

今、私のほうで発がん性の60匹で、コメントを返したときはカイ二乗しかできなかったのですけれども、Fischerの直接確率検定をやると、p値は0.053、ぎりぎりで発がん性なしです。本剤が一番最初に審議された部会で、過敏に検定が反応してしまったC細胞腺腫の増加をどう評価するが議論されて、影響なしという文章を書き込まれたと想像します。これは相当苦労されたのではないかとと思っています。

○浅野座長

結局この文章を相磯先生が全部削っていますけれども、これは削ったほうがいいとお考えですか。

○相磯専門委員

本当だったら、ないほうがすっきりする。発がん性を認められなかったと。でも、初回審議を尊重して。結局これは発がん性はなし、ADIも変わらないということです、その辺のところを皆さんはどう考えるかと。

○浅野座長

それで今、相磯先生が計算し直していただいた長期投与群だけでの発がん性の検定もあ

るのですけれども、この部分は結局、結論は変わりませんので、以前の版のまま進めていきたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。内容的には、この当時は全ての動物を検定したのだと思います。Table 46と表59の相違ということに関しましては、事務局としてはどうお考えですか。

○横山課長補佐

報告書のTable 46が、事務局がいじったりする前のもともとのものと同じはずなので、もとに戻すということで、戻ります。

○浅野座長

それでよろしいですか。

○相磯専門委員

本当だったら、修正できるときは修正しておいたほうがいいのですけれども、いいです。

○浅野座長

ここは結局、結論としては発がん性を認められないものに関して、いつまでも議論をしてもしょうがないと思いますので、重版を重ねています、ここの部分は一応懸案だったということで議事録に残りますので、そのまま進めてください。

もう一個、子宮内膜間質ポリープについてです。これは結局、本当は全部削っても構わないところですね。ただ、子宮腫瘍に対応すると考えられるというのがなくなった場合に、子宮内膜間質ポリープのことを取り沙汰する必要はあるのでしょうか。もし必要でなければ、これは全部削ってしまいたいのですけれども、いかがでしょうか。毒性の先生方、この部分は削ってよろしいですか。

では、20,000 ppm投与群の雌で見られたという、この子宮内膜間質ポリープについては削除ということでお願いいたします。

18か月間発がん性マウスに関しましては、以前残っていました肉眼的な所見を取り除いたということですね。そのほかに毒性の先生方、御意見はありますでしょうか。大丈夫ですか。

○吉田委員

1点だけマイナーです。75ページの29行目ですけれども、肺に転移性癌の増加だと思うので、「増加」だけを入れていただいてよろしいですか。

○浅野座長

では、ここに「肺に転移性癌の増加が認められた」と加えてください。

では、次の項目について、お願いします。

○濱砂専門官

79ページ、6行目より12. 生殖発生毒性試験についてです。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)①でございます。80ページの1行目以降の【事務局より】のボックスを御覧ください。F₂世代の児動物の胸腺重量につきまして、報告書を確認したところ、F₁世代と同様に絶対重量の減少が認められたため、追記しました。また、雄

では2,000 ppm投与群でも認められていますが、こちらは脾臓にも影響が見られる20,000ppmのみでよいか御検討をお願いしてございました。

2つ目といたしまして、F₁及びF₂世代の児動物体重について、出生時では対照群との差がなく、生後4日から認められましたので、体重増加抑制に修正してよいか、あわせて御確認をお願いしておりまして、こちらは桑形先生、堀本先生から御了解をいただいております。

80ページの3行目からは(2) 2世代繁殖試験(ラット)②でございます。本文中に神経系及び精巣機能での影響も検討されておりましたので、追記をしております。

表65を御覧ください。こちらは親動物20,000ppm投与群のP世代の雄ですね。これは体重増加抑制の部分で統計学的有意差はないが、投与の影響を判断したということで脚注を入れてございますが、こちらは山本先生より、資料と抄録には増加抑制傾向と記載されています。あえてこのような記載にするのはなぜですかとのコメントをいただいております。

こちらは基本的に統計学的有意差があるものについて表の中に記載しておりまして、有意差が認められないけれども、毒性所見として判断する場合は脚注として、このような記載でほかの剤等でも行っておりますので、こちらでよろしいか、念のため御確認をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

本試験でも14行目下のボックスですが、こちらでも児動物での体重につきましては、出生時には対照群と差がなく、生後14日から認められましたので、体重増加抑制に修正してよいか御確認をいただきまして、各先生より御了解をいただいております。

82ページの2行目より(3) 2世代繁殖試験(ラット)③でございます。こちらにつきましても、83ページの1行目の下に【事務局より】ボックスとしまして、こちらでも同様にF₁及びF₂世代の児動物の体重について、体重増加抑制に修正してよいか御確認をいただきまして、各先生より御了解をいただいております。

山本先生より、本試験ではF₂の雌雄とも胸腺絶対重量が減少していますが、記載しないのでしょうか。1本目の試験では追加していますとのコメントをいただいております。桑形先生、堀本先生からも追記でいいと思いますとのコメントをいただいております。表に追記をしておりますので、御確認をお願いいたします。

83ページの4行目から(4) 発生毒性試験(ラット)についてです。母動物で認められた体重増加抑制と摂餌量減少の認められた時期の記載につきまして、山本先生より修正をいただいております。体重増加抑制についてですけれども、こちらは妊娠11日目の体重が妊娠6日目と比較して有意に減少していますから、妊娠6～11日ではないでしょうか。摂餌量減少は妊娠7～10日ではないでしょうかというコメントをいただいております。

こちらのデータにつきまして、タブレットをごらんください。左上の部分が光っているかと思います。今、Table 2-1、body weight gain in pregrant ratsで、こちらはよろしいでしょうか。14と報告書のページ番号も入っているところでございます。こちらは6日か

らの増加量のものですが、11のところで最高用量で体重増加抑制が認められますので、先生の御指摘どおり、妊娠6～11日に修正させていただければと思います。

また、摂餌量減少につきまして、Table 3-1が画面に出てございますでしょうか。food consumption in pregrant ratsのところでした、各妊娠期間の間隔6～7とか7～8とありますが、それでの摂餌量のデータでございまして、妊娠6～7、7～8、9～10ということで対照群に比べて有意に低下しているといったものでございます。こちらの記載ですが、ほかの評価書等の記載と同様に考えますと、妊娠6～7日以降という形で修正させていただきたいのですが、念のため、御確認をよろしくお願いいたします。

評価書にお戻りいただきまして、84ページの2行目から(5)発生毒性試験(ウサギ)①でございます。本文中、肉眼所見の部分につきましては削除してございます。母動物の最高用量投与群にみられた自発運動低下、振戦等につきまして、妊娠6日の投与後で認められているということで、ARfDのエンドポイントとすることで各先生から御了解をいただいております。

84ページの17行目からの(6)発生毒性試験(ウサギ)②につきまして、85ページの2行目下のボックスです。まず、母動物の体重につきまして、有意に減少したので、本文中を体重減少と修正すること。

②としまして、同投与群での母動物の体重減少及び摂餌量減少は対照群との差が僅かだったので、ARfDのエンドポイントとしないこと。

③としまして、すみません、こちらは呼吸促進の誤りでしたが、母動物でみられた呼吸促進について、ARfDのエンドポイントという案にしておりますが、妊娠6日及び7日のみですので、どう取り扱ったらいいか御検討をお願いしてございました。

桑形先生、堀本先生から、①～③について御了解をいただいております。山本先生からも、こちらは早めに症状が消えたとしても認めてよいのではないのでしょうかということ御了解をいただきまして、エンドポイントとしてございます。

念のため御確認をお願いしたいのですが、こちらは発生毒性試験の①の試験では、ARfDに関して、NOAELは125でLOAELが300、②の試験では、ARfDのエンドポイントとしてのNOAELは175で、LOAELが500といった結果になってございます。事務局で特に事前に記載はしてありませんでしたが、こちらは試験が行われた実施年度が、①ですと1991年で、②が2013年と離れていて、使われているウサギの種も違いますので、総合評価をする必要はないかなということで、特段記載をしてございませんでしたが、総合評価をしなくて大丈夫か、念のために御確認をいただければと思います。

85ページの4行目から(7)発達神経毒性試験(ラット)です。体重増加抑制の認められた期間を記載するに当たって、記載の整備を行ってございます。

生殖発生毒性については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、発生毒性の部分、79ページから幾つか修文をされて、80ページの事務局からの御提案に関しましては、特に問題がなかったと思います。

81ページ、体重増加抑制の記載に関しまして、これは山本先生から御質問が挙がっていますが、先ほどの事務局の御説明でよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○浅野座長

それでは、欄外に、統計学的有意差はないが、投与への影響と判断したというところを記載する。このパターンで進めていきたいと思います。

その下の20,000 ppmにおける児動物の体重についての部分ですけれども、これも全ての先生から御了解をいただいております。

82ページの表67、その前に修文があって、表67ですね。この部分で83ページになります。胸腺の絶対重量の減少が前の表では書いてあったのが、ここではないという御指摘があって、追記されています。この辺も問題はないかと思います。

84ページ、山本先生からの御指摘で、まずは妊娠6～11というところは修正されていますね。摂餌量減少の部分が6～7日以降という形になりましたので、これで進めさせていただきます。

84ページの修文に関して、ARfDのエンドポイントとしたことに関しまして、全ての先生から御了解をいただいております。

ウサギの①、②とあります。これが最後に事務局からお話があったように、NOAELを総合して判断すべきかどうかというところで、これは試験時期がかなり離れている試験です。ウサギの種類も違いますので、事務局案どおり、それぞれで判断して無毒性量を決定したいと思いますけれども、もし御意見があったら、お知らせください。大丈夫ですか。

85ページ、このARfDのエンドポイントとするかしないかの点につきましても、事務局案どおりで進めてよろしいという先生方の御意見ですので、このまま進めていきたいと思っています。

発達神経毒性試験に関しまして若干修文がありますけれども、その他のコメントはなさそうです。山本先生、追加で何かコメントはありますか。

○山本専門委員

特にございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

○吉田委員

山本先生に御同意いただければですけれども、繁殖毒性の80ページの(2)2世代繁殖試験(ラット)②ですが、ここに「神経系及び精巣機能」とつけ加えてくださったのですが、機能というといかにもファンクションの試験だけと思って、見たらステージアナリシ

スもしているのです。御提案なのですが、抄録のままだと、テストステロン測定、精子検査、精巣毒性学的検査、報告書もこうなっています。これだと意味がわからないので、「精巣の形態学的解析」と括弧して入れていただけると、何の精巣機能だったかなというのが読む方にわかるのではないかと思います、山本先生のお考えを。

○山本専門委員

問題ないと思います。

○吉田委員

ありがとうございます。

○浅野座長

それでは、80ページの「生殖機能（形態学的解析）」をつけ加えていただけますでしょうか。

そうしましたら、生殖関係の試験に関しましては終わりましたので、遺伝毒性のところをよろしくお願いします。

○濱砂専門官

86ページより13. 遺伝毒性試験についてです。こちらは新たに追加されたデータ等はありません。

85ページの最後の部分からになりますが、林先生、森田先生より、コメント等はありませんとのコメントをいただいております。

88ページ、表71の原体混在物を用いました遺伝毒性試験の概要の中の原体混在物③の上の復帰突然変異試験、TA102の株を用いていないということで、若栗先生より削除の修文をいただいております。申しわけございませんでした。

遺伝毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

若栗先生からいただいた修文が修正されております。追加のコメントは先生方からありますでしょうか。

○林専門委員

文言だけで、これまでの評価書との統一ですけれども、染色体異常試験のところで「直接法」というのがこれには出てくるのですが、最近は「-S9」という表記を使っていたのではないかと思います、いかがでしょうか。昔、直接法という言葉も使われていたのですけれども、最近は+S9とか-S9ということで、中身としては-S9のことなので、最近食安委では-S9を使っていたのではないかと思いますので、文言の修正だけです。中身は関係ないです。

○浅野座長

表69の中ですね。

○林専門委員

86ページ、88ページ、89ページに3カ所あります。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、直接法を－S9に、最近の表記に整えるということで事務局はよろしく願います。

そのほかに追加で遺伝毒性の先生方からはありませんか。ありがとうございます。

それでは、その他の試験の説明をお願いします。

○濱砂専門官

89ページ、3行目より14. その他の試験についてです。こちらはJMPRの評価書に記載のございましたラット及びマウスを用いました28日間の免疫毒性試験について記載してございます。

4行目からのラットの試験ですけれども、8行目で豊田先生より、陽性対照として投与したシクロホスファミドは1日だけですので、「/日」を削除ということでコメントをいただいております。

本試験において、こちらも豊田先生より修文をいただいております。最高用量投与群の雄で体重増加抑制、雌雄で摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも5,600 ppmという結果でございました。免疫毒性は認められなかったという結果になってございます。

8行目から（2）28日間免疫毒性試験（マウス）につきまして、こちらも豊田先生からJMPRの評価書では、雄の最高用量の試験群では、最終体重の有意な低値に基づいて、NOAELを雄ですと2,800 ppmにしているということで御指摘をいただいております。JMPRの評価書を改めて確認した上で修正を行ってございます。こちらにおきましても、免疫毒性は認められなかったという結果になってございます。

免疫毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

豊田先生、御指摘をありがとうございます。修文はこれでよろしいでしょうか。

○豊田専門委員

問題ないと思います。

○浅野座長

それでは、ほかに先生方から御意見、御質問等がありますでしょうか。

ないようですので、最後に食品健康影響評価について、お願いします。

○濱砂専門官

91ページよりⅢ. 食品健康影響評価についてです。こちらは最近の評価書のまとめ方に従いまして、記載の整備を行ってございます。

5行目からは、ラットを用いました動物体内運命試験の記載整備を行ってございます。

14行目からは、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果を記載してございます。

17行目からは、植物体内運命試験の結果につきまして、10%TRRを超える代謝物について記載をしてございます。

38行目からは、畜産物残留試験の結果を今回は追記してございます。

92ページの10行目からですけれども、こちらは新たに免疫毒性が認められなかったということで追記をしてございます。

暴露評価対象物質につきましては、34行目からとしまして、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、446-DO（抱合体を含む）、BCDN、DN、MG、MNG、PHP（抱合体を含む）及びUFが認められ、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、UF、FNG及びPHP-COOHが認められた。これらの代謝物はPHP-COOHを除き、いずれもラットで検出され、代謝物446-DO、BCDN、DN、PHP及びUFの急性経口毒性はジノテフランより弱く、遺伝毒性の結果はいずれも陰性であったこと、PHP-COOHは残留量がわずかであると考えられるということから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジノテフラン（親化合物のみ）と設定したという案にしてございます。

単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響は101ページの表75に記載してございます。こちらは表の中でマウスの一般薬理試験のNOAELの値を豊田先生より修正いただいております。申しわけございませんでした。また、ラットの急性毒性試験のほうですけれども、雌雄で1,000と記載してございますが、こちらはバーですので、バーに修正して、表をそろえたいと思います。申しわけございません。

先ほどウサギの発生毒性試験の総合評価を行わなくてよいと御判断いただきましたので、NOAELとしましては最小値がウサギの発生毒性試験の①で得られました125mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した1.2mg/kg体重を急性参照用量と設定したということになるかと思います。

食品健康影響評価については以上です。

また、103ページをお願いいたします。こちらは原体混在物名のところで森田先生より、一部、原体混在物の使用した略称が誤っているとの御指摘をいただきました。申しわけございませんでした。

食品健康影響評価等については以上です。よろしくをお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

幾つか修文を先生方からいただいて、直されております。その後、食品健康影響評価につきまして、かなり書きぶりが直されているのですが、修正が多いのですけれども、これを御覧になりまして、最終的にはADIは変わらず、ARfDが先ほどのウサギの発生毒性試験①の125mg/kg体重/日を根拠に設定されておりますが、この部分に関しまして、御意見等はございますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、ジノテフランの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である22 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.22 mg/kg体重/日。

急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験①の無毒性量である125mg/kg体重/日を安全係数100で除した1.2mg/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。

これでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、これで事務局のほうでよろしいですか。

○横山課長補佐

御審議いただいたところで、1点おわびをすみません。今回、評価書を作成するに当たって、海外評価書を参照しておりまして、今回は一部、国内で提出されていない資料でも海外評価書に記載のあったものについては追記するというようなことをしております。その際に1試験、記載をしていなかったものを御指摘を受けて気づきまして、具体的にはJMPRの評価書の中に記載がありますので、見ていただいた方がよろしいかと思っておりますので、お手数ですが、お手元のJMPRの資料、タブの167の資料の240ページです。乳汁への移行性試験ですけれども、こちらが記載されておりました。

もう一つ、174ページの下の段落の「In a special study in」というところで始まる幼若ラットを使った試験が結構詳しく記載があるのですけれども、評価書案のほうはほんの数行で特段問題なかったというような書きぶりしかなくて、具体的には評価書案は26ページの6行目です。

ここに数行あるだけで、既に審議をいただいているような普通のラットのADMEのデータであれば、いっぱい情報があるので、必ずしも追加しないという御判断の場合もあるかと思うのですけれども、今回は異なるステージのものを使ったものであることもあり、少なくとも乳汁移行性に関するものと、今御覧いただいているもので、少し情報を追記するというような点で、部会が終わった後で申しわけないのですけれども、追記させていただいて、メールベースで御確認いただき、もしも問題が特段ないようでしたら、このまま幹事会に進めていただくというような手順で御確認をいただけないかと思うのですけれども、大変おわびなののですけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

今の事務局の御提案につきまして、担当の先生は大丈夫でしょうか。メールベースで。

○横山課長補佐

そうしましたら、その中で何か新たな、この剤のプロファイルが浮かび上がってくるとか何かございましたら、また改めて審議をいただくという御判断をいただくということで、まずはメールベースで御覧いただくということでお願い申し上げます。

○堀部課長補佐

先生、すみません。1点、審議が終わった後で恐縮ですが、しかも事務局が持ち出すような話ではないのですが、今、JMPRの評価書を御覧いただいていたと思うので、もう一度御覧いただきたいのですけれども、先ほど開けていただいた240ページの1ページ前の239ページです。

免疫毒性試験のラットの試験ですけれども、評価書上、先ほど豊田先生から、Table 52を御覧いただきながら御検討いただくといいかと思うのですが、雄では14,000 ppmで体重増加抑制、body weight gain days 1-29で2つのアスタリスクがついていて、雌では変化がないということになっております。摂餌量に関してですが、その下にfood consumptionとあって、JMPRでは有意差はついていないのだけれども、雌雄ともに摂餌量減少をとっています。

なぜそんなことを持ち出したかという、まず雌に関してですが、体重増加抑制がないところでラットで摂餌量減少だけになるので、普段の農薬専門調査会の判断基準だと体重増加抑制と摂餌量減少がセットのところで、摂餌量をとるときには毒性影響としていることから、今までの取り扱いと若干外れてしまうと。ただし、免疫毒性試験だから、それもとるのだという判断もあり得ると思ったので、まず雌に関して14,000 ppmの摂餌量減少だけというのを毒性所見ととるのかどうか。

さらに、そもそも摂餌量減少に関しては雌雄ともに有意差がないのです。JMPRはこれを毒性ととっていますが、本調査会においてもその判断でよろしいかどうかという2点について、今ごろ事務局が申し上げることではないのですが、念のために御意見を賜ればと思いまして、すみません。

○浅野座長

では、今の点につきまして、有意差がない変化ですよ。これはこの評価書案どおりで、とらなくてもいいのではないかと思います、いかがでしょうか。とったほうがいいのかという先生方はいらっしゃいますか。JMPRのほうはとっているということです。

○吉田委員

その御判断でよろしいと思うのですけれども、JMPRの名誉のために。JMPRは全てもとデータまで戻って、個別データまで戻って、それぞれ判断しているということですから、有意差はないということも確かですから、この部会の判断は判断で私はよろしいかと思います。

○豊田専門委員

この記載を直したのは、JMPRでの評価と食い違う記述がラットとマウスで両方ありましたので、JMPRの判断のベースに直したというのが一つあります。ですので、摂餌量減

少が有意でないものをとらないというのは、それは全く反対はいたしませんので、その結論で問題ないと思います。個人的にはマウスのほうも実は体重減少はあるのですけれども、90日試験で認められたNOAELよりも大分低いところで減少しているというのがあって、これもどうかなと個人的には思っていたのですが、この試験ではこうだったということで、マウスのほうでは雄の体重減少をとるというふうに個人的には考えていました。

○浅野座長

ほかの先生方はいかがでしょう。大丈夫ですか。

では、評価書案どおりでよろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

今の御判断だと、ラットの免疫毒性試験に関して、評価書の90ページの2行目が雄の体重増加抑制だけが残って、餌は雌雄ともに毒性ととらないということだと思いますので、無毒性量に関しても、雄は5,600 ppmで、雌は最高用量の14,000という形になる。うちの調査会としては、そういう御判断になるのではないかと思います。

○浅野座長

それでいいですね。

○豊田専門委員

その判断でよろしいと思います。

○浅野座長

それでお願いします。ほかはよろしいですか。

では、今後の進め方について、お願いいたします。

○横山課長補佐

修正、追記をしたものをもう一度、先生方にメールベースでお送りして、御確認をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきまして、次回は10月26日水曜日、幹事会については10月31日月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますか。

ございませんでしたら、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。

以上