

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第59回会合議事録

1. 日時 平成28年11月14日（月） 14:00～17:18

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（2,4-D、フロメトキン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、太田専門委員、
加藤専門委員、川口専門委員、久野専門委員、篠原専門委員、高橋専門委員、
中塚専門委員、増村専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

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、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、鈴木技術参与

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 2,4-D農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フロメトキン農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて

机上配布資料1 フロメトキンのラット及びマウスにおける卵胞数まとめ（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

お時間となりましたので、ただいまから第59回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は評価第三部会の専門委員の先生方13名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2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2,4-D、フロメトキ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、よろしくをお願いいたします。

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 2,4-D農薬評価書（案）、

資料3 フロメトキン農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

資料5 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて、こちらは先月の幹事会で肝肥大のガイダンスを御承認いただきましたので、この内容について報告させていただきます。

本日は机上配布資料が4点ございます。1点目がA3の大きい紙でフロメトキンの卵胞数の影響がどの用量で出たかを御確認いただくための資料です。

机上配布資料2は、主に代田先生と塚原先生からいただきましたコメントを机上配布とさせていただきます。

机上配布資料3は、2,4-Dの生殖発生毒性の部分について、先生方から週末にコメントを頂戴いたしまして、その内容をこちらにまとめております。

机上配布資料4は、フロメトキンです。わかりにくくて申しわけございません。こちらの資料は2年間発がん性試験の修正案をお示しさせていただきます。また、該当の部分になりましたら、内容について御説明させていただきます。

資料については以上でございます。不足等又は御不明な点等がございましたら、今日は資料も多いですので、随時、事務局までお申しつけいただければと思います。

○西川座長

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

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について報告を申し上げます。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

ありがとうございます。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、各農薬の評価を審議する前に、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて、事務局より報告をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料5をお願いいたします。先ほど申し上げましたとおり、こちらは先月10月31日の第141回幹事会において、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについてまとめられましたので、御報告を申し上げます。

本資料につきましては、初めに書いてありますとおり、肝肥大が生体の適応性変化であるか毒性影響であるかについて、各部会で一貫性をもった判断を行うため、現時点での考え方を整理したものでございます。

1 ページに1. 背景。また2. 肝肥大とはにつきましては、形態学的変化、機能的変化、それぞれについて述べられてございます。

2 ページの3. 食品健康影響評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方といたしましては、1) 原則といたしまして、外的因子への応答として、生体の恒常性を維持するために肝細胞の機能が亢進することが肝細胞肥大であることから、生体の恒常性が維持されている限りにおいて、肝肥大は適応性変化であり、毒性影響とはしない。限界を超え、生体の恒常性が破綻した肝肥大は、生体にとって悪影響が生じていると考える。肝肥大については総合的に判断するといった記載になってございます。

2) 各論では、(1) 毒性影響ととらえるべき変化といたしまして、①～⑤にそれぞれ記載してございます。

①肝細胞肥大のタイプといたしましては、門脈周囲性に肝細胞肥大が認められた場合、光学顕微鏡ですり硝子状や微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大ではなく、風船様の大型肝細胞や水腫性変性が認められる場合、電子顕微鏡下において、sERやマイクロボディ増

生以外の細胞内小器官の変化を主とする肝細胞肥大が観察された場合に毒性影響である可能性を考慮すべきであるといった記載になってございます。

3 ページにお移りいただきまして、②肝細胞の変性及び壊死（単細胞壊死を含む）並びにそれらに対する炎症性反応指標に変化が認められる場合といたしましては、形態学的には肝細胞の変性及び壊死並びにそれらに対する炎症性反応、血液生化学的にはアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、また、アルカリフォスファターゼの増加などについて、肝細胞障害の指標となり得るといった記載になってございます。

③胆道系の変化を伴う場合につきましては、病理組織学的には胆管もしくは胆道系組織の変性壊死、炎症反応、胆管過形成等、血液生化学的にはビリルビン、γ-グルタミルトランスペプチターゼの増加等として認められるといった記載になってございます。

④脂質代謝系の変化を伴う場合としては、肝細胞内の脂肪蓄積を示す所見、また、血液生化学的検査項目として、中性脂肪又はコレステロールの増加といったものについての変化を毒性影響とするといった記載になってございます。

4 ページにお移りいただきまして、⑤肝肥大が色素沈着等を伴う場合につきましては、単球食細胞系の細胞質内の褐色色素沈着等の病理組織学的変化が肝肥大とともに認められる場合があるといった記載になってございます。

(2) 適応性変化と判断すべき肝肥大について記載されてございます。「なお」の後の部分ですけれども、核内受容体及び核内転写因子の関与が示唆され、活性化が認められる場合には、適応性反応であることを示唆する根拠の1つとなり得る。複数の酵素を経時的に検索することは、それぞれの化学物質のタンパク質誘導の特徴を把握するために有用である。ただし、必須要件ではなく、この変化のみを用いて判断を行うことはできないなどといった記載になってございます。

3) 留意すべき点としまして、(1)～(5)までの記載になってございます。

(1) といたしまして、高用量投与群では肝障害が認められた場合であっても、低用量投与群において肝細胞の変性壊死や炎症性変化等の病理組織学的変化及び肝毒性を示す血液生化学的指標の変化を伴わない場合は、低用量投与群で生じた肝肥大は適応性変化であると判断するといった記載になってございます。

(2) では一過性の肝肥大について記載してございます。

(3) 肝重量との関連として、5 ページの上から2～6行目にかけては、肝重量の増加をどう判断するか。その後のなお書きの部分では、肝重量の増加を毒性影響とすべきかどうかについての記載になってございまして、こちらは先ほど申し上げました、2)の(1)で示す、変化が認められないものでの肝重量の増加については、それらのみでは毒性所見としないといった記載になってございます。

(4) では、血液生化学的検査結果について記載されておりまして、原則として、統計学的有意差が認められた場合、毒性影響と判断する。ただし、エキスパートジャッジにより判断することもあるといった記載になってございます。

(5) 甲状腺の変化を伴う場合につきましては、二次的な甲状腺刺激ホルモンの増加及び甲状腺ろ胞上皮肥大/過形成である場合は、肝臓のみならず、下垂体及び甲状腺機能の異常として全身に及んだものと考えられるため、その試験において認められた肝肥大が毒性影響であるか慎重に判断する必要があるといったような記載になってございます。

参考としまして、異物応答性の核内受容体及び核内転写因子の変化について記載しております。さらに参考文献を記載してございます。

報告は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明について御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。ないようですので、次に進みたいと思います。

次はフロメトキンから先でよろしいですね。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

農薬フロメトキン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、御説明いたします。資料3をお願いいたします。

資料3の3ページでございます。審議の経緯ですけれども、2015年2月26日に第42回農薬専門調査会評価第四部会で御審議いただいたものでございまして、前回御審議いただいた際に、この剤は原始卵胞に影響のある剤ではないかということで御議論いただきました。その際に無毒性量はとれているけれども、どの段階から原始卵胞に影響を及ぼすのか、より詳細に検討をしたほうがいいということで追加資料の要求がなされたものでございます。それを受けまして、2016年9月12日に追加資料を受理いたしまして、本日に至ってございます。

6ページ、要約部分につきましては、後ほどの審議の結果に伴いまして、こちらのほうを御修正させていただきます。

8ページ、構造式は6. に示すような構造式となっております。

本剤につきましては、日本化薬と明治製菓によりまして開発されたキノリン骨格を有する殺虫剤でございまして、ミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより殺虫作用を示すと考えられてございます。今回、新規の剤となっております。

それでは、9ページの1. 動物体内運命試験でございます。こちらは既に審議済のところではございますが、玉井専門参考人より、より詳細な御説明とそれに伴ったコメントをいただきましたので、御紹介させていただきます。

9ページのボックス部分でございます。低用量と高用量で動態が変動する、いわゆる非

線形性動態を示す、やや複雑な化合物です。吸収率は低用量のほうが高用量より高い。一方、血漿中濃度AUC無限大で見ると、雄では低用量で18.8 hr・μg/g、高用量で422 hr・μg/gと22倍に上がっています。投与量が10倍に対して、その2倍以上の上昇率です。以上より、本剤は吸収率が高用量では低用量の約6割と低いにもかかわらず、血漿中濃度が投与量の上昇率以上に高くなることが特徴となります。代謝物の割合や回収率は、168時間時点では両投与間で大差はありません。また、血中濃度の半減期も両投与量で大きな差はありません。

この特徴的な動態にコメントが必要ではないかと思いました。これが高投与量時の毒性発現とも関連する可能性があります。本非線形性の原因は明確ではありませんが、特徴全体から、原因は吸収や代謝過程ではなく、排泄速度に投与量依存性があると判断されます。48時間と168時間の尿・糞排泄率が168時間では両投与量間でほぼ一致した回収率です。しかし、48時間では尿・糞とも低用量のほうが高い回収率になっています。特に雌では排泄率が高用量で60%程度まで低下しています。この差は24時間での投与量間で回収率での比較はさらに大きくなります。その差が糞中で最も大きくなっています。胆管カニューレを施した試験の結果にも、この差があらわれています。

以上の結果の解釈に基づいての考察としまして、本剤とその代謝物は主に胆汁中に排泄され、その過程に飽和があり、そのために高投与量では排泄が遅延し、血中濃度が高くなる可能性があると考えられます。ということに基づきまして、コメントを10ページのほうのボックスでいただいております。

以上より評価書について、以下のコメントです。

1) 血漿中濃度が非線形的に増大することについて、11ページの2～3行目に追記してくださいということで、こちらは11ページの2～3行目に追記している状況でございます。

10ページの2)といたしまして、表4に24時間の結果を加える。これにより投与量間での排泄速度の差が明確になる。高用量では排泄が遅延が見られ、これは主に胆汁中排泄の飽和に起因し、そのために血中濃度の非線形的な増大が見られるものと考えられるというような一文を評価書案に入れる。それに伴い「排泄は速やかで、」という表現は削除する。

このことにつきまして、14ページの排泄の試験で、先ほどの玉井先生からのコメントに基づき、9～10行目を追記してございまして、8行目の「排泄は速やかで、」は削除してございます。また、表4に投与後24時間の結果を追記してございます。

14ページの一番下の23～24行目に先ほどの玉井先生のコメントを受けまして、篠原先生から、こちらの「速やかに」も削除したほうがよろしいということでコメントをいただきましたので、あわせて修正いたしました。

申しわけございません、10ページにお戻りください。3)といたしまして、吸収率についてはそのままで結構と判断します。

もう一点確認ですということで、ケージ洗浄液は吸収されたものに含まないでよかったですでしょうかということで、現在、11ページの11行目の吸収率ですけれども、表5は3桁に

丸めた値で記載しているのですが、こちらのほうで算出し直してございます。

こちらにつきまして、吸収率の修正を10ページのボックスの下に【篠原専門委員コメント】としていただいているのですけれども、こちらの吸収率の数値は、篠原先生は恐らく抄録を御計算いただいたものでございまして、事務局としては表5の値で計算してございますので、御確認をいただけましたら幸いです。

10ページの【篠原専門委員コメント】の②につきましては、先ほどの排泄の「速やかに」を削除というところでございます。

10ページのボックス下の【加藤専門委員コメント】といたしまして、フロメトキンの動物代謝に関して、玉井先生のコメント以外には特にございません。玉井先生の御指摘どおり、恐らく胆汁中への排泄過程に飽和があると考えるのが妥当だと思います。ということでコメントをいただいております。

以上で動物試験は終了いたします。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、9ページの12行目からのボックスに玉井先生から、非線形の血漿中濃度の上昇があることについて記載したほうがよいということで、11ページの2～3行目と14ページの9～10行目にその旨を記載しております。もう一つは、ケージ洗液について、11ページの9行目にそれを追記するという修正がなされておりました、篠原先生、加藤先生もそれでよいという御意見かと思っておりますけれども、よろしいですか。

○篠原専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは特になかったでしたか。篠原先生から幾つか「速やかに」の削除等のコメントをいただいております、そのとおりに修正されているかと思っております。よろしいですね。

次に、植物体内運命試験から作物残留試験まで説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、15ページの2. 植物体内運命試験でございます。與語先生よりコメントはございませんということでコメントをいただいております。

16ページの表7をお願いいたします。吉田先生より、その他の値といたしまして、前回は抱合体を含めた値で計算してございましたので、こちらはその他の値ということで御修正をいただいております。ありがとうございます。

そのほか、植物の試験及び環境の試験につきましては全て審議済みで、作物残留試験までコメントをいただいております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

16ページの表7に吉田先生から数値の修正を御指摘いただいて、そのとおりに修正されているということです。ありがとうございました。

続いて、一般薬理試験から刺激性・感作性のところまで説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、23ページの7. 一般薬理試験でございます。こちら審議済となっております。最近の評価書の記載ぶりに従いまして、所見の認められた日にち等を一部追記している状況でございます。

25ページの8. 急性毒性試験をお願いいたします。こちら審議済でございます。経口試験で所見の認められた投与時間を追記してございます。そのほか、特にコメント等はいただいてございません。

○西川座長

ありがとうございます。

急性参照用量の設定に必要なために、症状の発現時期・時間が追記されているということですね。特に御質問はないと思いますので、続きまして、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、26ページの10. 亜急性毒性試験でございます。亜急性毒性試験から慢性毒性試験、また、生殖の試験にかけまして、先ほど申し上げましたとおり、卵巣の原始卵胞に影響が出たということでございましたので、前回追加資料要求事項として卵胞数を数え直してくださいという要求事項が出されました。そちらの回答が出まして、それをまとめたものが今回お配りしています机上配布資料1というA3の大きめの紙になります。こちらに卵胞数のまとめを記載させていただきました。こちらを御覧ください。

こちらの表を御説明いたしますと、上の段がラットの試験、下の段がマウスの試験でございます。ラットの28日間亜急性試験ですけれども、こちらは連続切片を観察いたしまして、小型、中型、大型卵胞数がそれぞれ計測されておりまして、有意差が見られて減少している用量が黄色のセルで塗りつぶしたところでございます。こちらは300 ppm投与群で有意をもって減少している状況でございます。その下が90日間亜急性毒性試験で、120 ppmで有意をもって減少。続きまして、2年間の発がん性も小型卵胞が180 ppmで有意をもって減少。2世代繁殖試験におきましては、親世代、F₁世代ともに100 ppmで有意差をもって減少している状況でございます。右側のところには、それに伴って見られました病理所見を記載してございます。

下のマウスの試験ですけれども、28日間亜急性毒性試験では250 ppm群で有意をもって減少してございます。90日間亜急性毒性試験のほうでは125 ppm投与群で有意をもって減少しているような状況でございます。この表を見比べながら評価書を御覧いただければと思います。

評価書の26ページをお願いいたします。(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)ですけれども、前回までに参考資料ということで御審議済でございましたが、今回新たに卵巣に関しまして組織病理学的検査が実施されておりましたので、卵巣毒性は評価可能ではないかということで、事務局修正といたしまして、そちらを本文に記載させていただきました。

また、その下の表24ですけれども、600 ppm投与群に卵胞数減少を記載していたのですが、長野先生より御修正いただきまして、表で認められている300 ppm投与群の減少で、卵胞数の小型、中型、大型減少ということで御修正をいただいております。

27ページの(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。こちらにつきましても、先ほどの机上配布資料1では、120 ppm投与群で有意差をもって減少してございますので、12~13行目に120 ppm以上投与群の雌で小型卵胞数減少、無毒性量は雄で120 ppm、雌で60 ppmであると考えられたということで御修正をいただいております。

28ページの表26につきましても、120 ppm以上投与群の雌のところにも小型卵胞数減少ということで所見を移してございます。

28ページの下【追加資料要求事項1】としましては、先ほど説明いたしましたので省略させていただきます。

28ページのボックスの【追加資料要求事項1】の2ポツ目としまして、「黄体の欠如が認められたメカニズムを考察すること」ということにつきましては、評価書の30ページに申請者からの回答といたしまして、「卵巣委縮が認められた高用量では卵胞数が有意に減少していたことから、各試験の高用量でみられた黄体数の減少(黄体の欠如)は、大型の胞状卵胞の減少により排卵数が減少したことが原因と考えられた」ということで回答をいただいている状況でございます。

この回答を受けまして、前回回答を御確認いただいた際に、山手先生、長野先生から受け入れてもよいと思いますということです。

長野先生からは、卵胞数の減少について小型卵胞数から減少が起きている。卵巣重量と原始卵胞の関係につきまして、ラット及びマウスの90日の試験では卵巣重量の低下が認められない用量でも小型卵胞の統計学的に有意な減少がある。ラットの2年間発がん性試験及び2世代繁殖試験でも、卵巣重量に変化が認められない用量で統計学的に有意差はないが減少している。また、黄体欠如のメカニズムにつきましては、回答のようなものが主原因だと思います。以上のことから、ラット、マウスのそれぞれの無毒性量が1段下がると考えますということで御意見をいただいております。

30ページの下【追加資料要求事項2】といたしまして、ラットにおける試験で肥大が認められた下垂体細胞につきまして、肥大細胞の特定を行うことということで追加要求事項が出されておりました。

回答といたしまして、下垂体に明らかな好塩基性細胞肥大が観察される各試験3例の下垂体の組織標本について、HE染色によって組織変化を確認するとともに黄体形成ホルモン(LE)に対する抗体を用いて免疫染色を施した結果、抗体に陽性を示し、LH産生型細

胞であることが特定されたといったような回答が得られております。

そのことにつきまして、山手先生、代田先生から、受け入れてもよいと思います。代田先生からは、卵巣ホルモンが低下してネガティブフィードバックが減弱したため、下垂体前葉で性腺刺激ホルモン産生が亢進したのでしょうかということと回答をいただいております。

31ページの(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。こちらにつきまして先ほどのラットと同様に、卵巣毒性につきまして評価可能と判断したということで本文中に記載させていただいております。また、表28といたしまして、250 ppmの投与群に卵胞数の小型、中型、大型の減少、125 ppm群に卵巣比重量減少ということで追記をしている状況でございます。

(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。こちらにつきましても、125 ppm以上投与群の雌で小型卵胞数減少が認められてございましたので、雄で無毒性量は125 ppm、雌で50 ppmであると考えられたということに修正されてございます。

33ページの表30の125 ppm以上投与群のところに小型卵胞数減少を追記している状況でございます。無毒性量は雌のほうで50 ppmとなっております。

33ページの(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらは表31をお願いいたします。先ほど御説明がございましたとおり、肝肥大のガイダンスがこのたび決定されましたので、表31の雌の5 mg/kg体重/日投与群で認められました肝肥大及び比重量増加は有意差が認められてございません。また、病理組織学的所見も認められてございません。これにつきまして、どのように取り扱うか御確認下さい。

以上で亜急性毒性まで説明を終了いたします。

○西川座長 ありがとうございます。

それでは、26ページのラットの28日試験からです。これは全臓器の病理組織検査が実施されていないために参考資料としていますが、卵巣については病理組織検査を実施しているので、卵巣の毒性は評価可能と判断したということです。先ほどの机上配布資料1を御覧になれば、全体が理解しやすいと思いますけれども、結局、当初、卵胞の減少としか記載がなかったところ、それよりも下の用量でどうかということを確認したところ、やはり多くの試験で下の用量まで卵胞数の減少が認められたということで、その結果に沿って表と本文が修正されております。例えば、26ページの表24では、卵胞数の減少が600 ppmであったところが300 ppm以上に下がっている。以下、同じような記載になっております。

28ページの1行目のボックスの2ポツに、「黄体の欠如が認められたメカニズムを考察すること」という要求事項を出したところ、30ページの2ポツのところにありますように、要するに卵胞の減少によって黄体が欠如したところが主な原因であるという回答が出ておりました。皆さんがそれで御了解いただいているところですので、これはこれで受け入れたいと思います。

30ページの下の方に下垂体の肥大が認められている部分について、免疫組織化学を行

って、その肥大性細胞を特定してくださいという要求を出したところ、LHで染色した結果、陽性であったというところから、LH産生型作用であることが特定されたという回答が返されております。山手先生、代田先生は了解しますということです。

あとは先ほど事務局から説明していただいた大きな表に基づいて修正がなされているということでありまして、それ以外のところでは33ページの表31、5 mg/kg体重/日の雌の群で認められた肝の絶対重量及び比重量の増加は、これは有意差はないけれども、以前の審議では毒性と判断したところですが、今日の部会の冒頭で事務局から説明があったように、今後は肝肥大、肝重量増加についても新しい目で見直していくということですので、そういう判断基準からいけば、この所見は削除でもよいかと思います、いかがでしょうか。よいですか。

では、表31から肝絶対及び比重量の増加は削除にしたいと思います。あとはよろしいですか。

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、評価書の33ページ、慢性毒性試験をお願いいたします。

(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)の試験ですけれども、こちらは審議済で特段コメントはいただいてございません。

34ページの(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)です。こちら審議済となつてございまして、下の表34の雄で認められています肝絶対及び比重量増加につきましても、先ほどの肝肥大ガイドランスに伴いまして、今回、特段有意差は認められてございまして、伴った病理組織学的所見等も認められてございまして、削除可能かどうか御審議をいただければと思います。

35ページの(3) 2年間発がん性試験(ラット)でございます。こちらは17~21行目につきまして、要求事項に対する回答により検討することとされてございました。こちらの要求事項といたしまして、36ページの【追加資料要求事項3】といたしまして、「卵巣腫瘍の発生メカニズムに関して：原体及び代謝物のエストロゲン受容体親和性に関する知見があれば示すこと」。

回答といたしまして、原体及び代謝物はキノリン骨格を持つ剤であることから、キノリンと卵巣委縮の関連性について調査した結果、ある種のキノリン加工物及びその代謝物にはエストロゲンレセプターとの結合能を持つものがあり、これらは抗エストロゲン活性を示す場合もあるとの報告が見出されました。しかし、これらの剤に関する文献には原始卵胞をはじめ卵胞に影響を及ぼすような作用は報告されていなかった。

フロメトキンの代謝物であるM1及びM5について、それぞれの化学構造から関連毒性情報の検索を実施した結果、これらの化合物の一部の構造について、類縁化合物についての情報が得られたが、ともにエストロゲン活性に及ぼす影響についてのアラートは報告されていなかった。

キノリン骨格を持つ化合物とは構造の異なるエポキシド化合物において卵巣毒性を示すとの報告があり、特にエポキシド化合物のうちVCDにおいて、原始卵胞あるいは小型の卵胞に抑制作用を示す作用が報告されている。キノリン化合物は動物体内で代謝を受け、エポキシド化合物が生成される場合もあることが報告されているが、本剤のラットの代謝試験では、エポキシド化合物の生成は確認されていないとの回答でございます。

山添先生、代田先生から、それぞれ回答を了承しますということで、代田先生からは、卵巣毒性物質として知られている化学物質と代謝物の化学構造を比較していただき、ありがとうございましたとコメントをいただいております。

35ページにお戻りください。今のを受けまして、ラットの発がん性の代謝のメカニズムにつきまして、先ほど親委員の先生から、机上配布資料4としてお手元にお配りしているかと思うのですが、こちらの机上配布資料4をお願いいたします。

卵巣腫瘍のメカニズムとしまして、先ほどの代田先生のコメントにもあったとおり、ネガティブフィードバック機構が働いているということを追記したような文案で修正してはどうかと御意見をいただいております、修文案を作成してみました。14行目から、「この卵巣における性索間質由来の腫瘍増加の機序としては、卵巣の萎縮によりネガティブフィードバック機構が働き、性索間質が下垂体からの性腺刺激ホルモンの持続的な刺激を受けたことによる二次的影響である可能性が考えられた」ということで現在修文をしている状況でございます。こちらの修文案につきまして、御検討をいただけましたら幸いです。

37ページの(4)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。こちらにつきましては、特に修正等はございませんで、コメントもいただいております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

33ページからです。34ページのイヌの1年間試験、表34に肝の絶対及び比重量の増加、これも有意差はないということですね。単に肝の毒性を疑うような生化学的、病理学的所見もないことから、先ほどと同様に削除ということにしたいと思いますが、よろしいですか。ありがとうございます。

35ページ、ラットの発がん性試験ですが、ここに机上配布資料4ということで修正案が出ておまして、確かにこれはネガティブフィードバックによって二次的に発生した可能性が高いという、そこははっきりしたほうがよいと思いますので、この机上配布資料4の修正は妥当だと思いますけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

31ページに代田先生の回答でネガティブフィードバックという言葉は出ているのですが、減弱していると書いてあるので何か逆のような気がしたので、机上配布資料4の修正案のほうがより妥当かと思っております。

36ページの11行目からのボックスに山添先生から、卵巣腫瘍の発生メカニズムについて、原体及び代謝物のエストロゲン受容体親和性に関する知見があればということで、それな

りに詳しく調べてあると思いますが、ただ、特定できるような原因はわからないということなのですね。山添先生、何かございますか。

○山添委員

実は、なぜこんな質問をしたかというのは、抄録のIX-17に代謝物の構造が表になって、集団になっているところがあります。実はこの物質はキノリンのNのところの水酸化をされて、胆汁中にはN水酸化体がグルクロン酸抱合されたものがメジャーに排泄されます。すなわちN水酸化をされているということです。そういうことがあるものですから、このN水酸化体というのは一応リアクティブなインターミディエイトの範疇に入りますので、そのことが関係がないのかどうかを一応考察してくださいということでお願いをしたという経緯になります。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、この回答を了承するということにしたいと思います。これで審議すべきところは終わりですね。

どうぞ。

○吉田委員

若干、卵巣毒性のところ、私は考えが違います。先生方が黄体の消失は卵胞が減ったからとおっしゃったのですけれども、恐らくこれは違うだろうと思っていて、恐らく黄体の消失は性周期が止まったから。例えば、放射線などで卵胞数が激減しても性周期が回っている限りは黄体はできますので、最終的には卵胞数が減ってしまって、性周期が止まったので黄体がなくなったのだろうと思います。

今回、LHを染めてもらっていますが、LHが高分泌状態なのではなくて、一般的にはFSHが高状態だと卵巣腫瘍というので、同じ細胞からFSHとLHは下垂体から出ます。FSHはラットでは染められるいい抗体がないので、そういうことかなと思いました。あくまでインフォメーションとしてです。

○西川座長

LHしか染色していないけれども、実際にはFSHのほうが増加しているのではないかということですね。ただし、いい抗体がないので染色はしなかったということですね。それから、卵胞の減少の次の段階に性サイクルの低下を加えれば、よりわかりやすいということですね。ありがとうございました。

それでは、続けて、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、38ページの(1)2世代繁殖試験(ラット)でございます。

39ページの表42です。親世代の雌のところ、卵胞減少ということで前回記載していたところですが、こちらは小型卵胞数の減少ということが今回わかりましたので、上の卵胞減少は消し忘れてございまして、こちらを削除していただければと思います。下の小型卵胞数減少が追加となってございます。

F₁世代のほうで雌のところですが、こちらも同様に卵胞減少を削除いたしまして、下のほうに小型卵胞数減少ということで記載しているのですが、今回、連続切片で小型、中型、大型が減少していることがわかりましたので、卵胞数（小型、中型、大型）減少ということで修正していただければと思います。

申しわけございません。38ページにお戻りください。こちらは先ほどの結果を受けまして、38ページの20行目でけれども、P及びF₁雌では小型卵胞数減少が認められており、着床数及び産児数の減少は小型卵胞数減少を反映した変化であるということで修正をさせていただきます。

39ページの8～9行目にかけて、100 ppm投与群で着床数及び産児数減少ということで、代田先生から御修正いただいております。コメントといたしましては、妊娠期間は僅かな短縮ですので、より重大な影響のほうに変更いたしました。そのほかにつきましては事務局修文に同意いたしますということでコメントをいただいております。

39ページの19行目の（2）発性毒性試験（ラット）でございます。こちらは審議済で特段コメントはいただいております。

40ページの（3）発生毒性試験（ウサギ）でございます。こちらは審議済でございますが、ADIの設定根拠試験となっている試験でございます。

26行目に【事務局より】といたしまして、1.2 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で1例の死亡が認められ、無毒性量0.8 mg/kg体重/日がADIの設定根拠となっておりますが、1例のみの死亡で他の症例が認められていない（死因不明）であったことから御確認をくださいということで事務局よりお願いしていたものでございまして、1.2 mg/kg体重/日投与群のところでは、妊娠26日目に1例、2 mgのところでは妊娠27日目に3例、妊娠28日目に1例の死亡（原因不明）が認められてございます。また、用量設定試験におきましても、2 mg/kg体重/日投与群のところでは2/8例に軟便が認められたあと、2例とも死亡が認められているといったような状況でございます。

こちらにつきまして、中塚先生からは「死因不明ですが、用量設定試験を含め、用量相関的に死亡率が上昇しています。1.2 mg/kg体重/日投与群における死亡も検体投与の影響と考えてよいと思います」。

高橋先生からは、1.2 mg/kg体重/日投与群1例の死因は不明ですが、検体の影響と考えます。4例が死亡した2 mg/kg体重/日投与群においても死因が特定されておらず、影響は体重増加量（-4 g）、摂餌量（対照群：174g、2 mg/kg群：122 g）のみです。一方、全ての死亡例は「気管内の泡沫液及び腹腔内の脂肪組織の軟化が観察された」と同じ症状ですので、用量反応と考えて検体投与の影響とするのが妥当と考えます。

塚原先生からは、抄録の結果を見ると、死亡した動物全てにおいて「気管内の泡沫液及び腹腔内の脂肪組織の軟化が観察された」とあります。この剖検結果から、全ての動物が同一症状を起こして死亡したと推察します。死亡例数も用量との相関性がみられているので、1.2 mg/kg bw/dayの死亡も検体投与の影響であると考えます。

また、先ほど親委員の先生から、こちらの死亡につきまして、1.2のところですが、死亡の時期が2 mg/kg体重/日投与群のものよりも早いということについて、2 mg/kg体重/日投与群のほうが最初に死んでもおかしくないのではないかとということと、誤投与の影響等は考えなくても大丈夫でしょうかということでコメントをいただいておりますので、あわせて、こちらでも御審議をお願いしたいと考えてございます。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

38ページからですね。生殖発生毒性試験についても、先ほどの表を踏まえて修正がなされております。

39ページの8～9行目、これは無毒性量の根拠とした所見ですが、より重篤性が高いということで、着床数及び産児数の減少に変更するという代田先生の御意見を踏まえて修正がなされております。中塚先生、これはよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

39ページの表42ですが、ここで親世代もF₁世代もそうですけれども、卵胞数減少とだけ書いてあるのですが、先ほどの表を踏まえますと、親のほうは卵胞数減少で、これは小型だけではなくて、中型、大型も減少しているということで、その旨を追記する。F₁については小型卵胞数減少のみということでよろしいですか。

○小牟田専門職

すみません、逆でございます、親のほうは小型卵胞数減少で、F₁のほうは。

○西川座長

そういうことでした。御修正をお願いいたします。

40ページ、ウサギの発生毒性試験ですが、16行目に母動物で1.2mg/kg体重/日の群で死亡が認められている。これを毒性とするかどうかの意見を皆さんに聞いたところ、3名の専門委員から、この死亡も検体投与の影響と考えたほうがよいということです。したがって、事務局の当初の提案どおり、これを影響としてADIの根拠としたいと思いますが、よろしいですか。ありがとうございました。では、この1例の死亡も毒性影響ということにしたいと思います。

次は遺伝毒性試験ですが、これは審議済で特にコメントはいただけていません。ですから、特になければ、飛ばすことにしたいと思います。

その他の試験について、説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、14. その他の試験でございます。

43ページの(1)の試験につきましては審議済でございますので、特段コメントをいたしておりません。申しわけございません。1点だけ、山手先生から、43ページの18行目に誤記の修正をいただいております。

44ページの(2) 卵巣毒性メカニズム試験が、今回追加された試験でございます。

44ページの18行目のボックスで、長野先生から、網かけ部分の11行目は、「小型卵胞(原始卵胞)の段階から影響があった」と記載してよいということでコメントをいただいております。

代田先生から①といたしまして、9行目、卵胞の大中小は主観的な表現ですので、ここでは定義を明記して下さい。吉田緑委員の論文を引用して分類されています。

②といたしまして、卵胞は発育を開始すると発育と退行以外の経路をたどる事はありません。小型卵胞の顕著な減少をみると、中型以上の卵胞が減少して小型卵胞が代償性に動員されて減少したとは考えられません。したがって、フロメトキンが小型卵胞を標的としているのは間違いのない事実です。中型以上の卵胞にも同様の影響を及ぼしているのかどうかはこの検索では明らかではありません。下垂体に肥大した好塩基細胞(去勢細胞)が観察されている試験では、血中性腺刺激ホルモン濃度が上昇し、中型以上の卵胞は発育が刺激されているものと思われます。卵胞発育は一方通行で「発育サイクル」はないので、これも含めて文章を修正しましたということで、13~15行目に「卵胞は逆行することなく発育することから、小型卵胞の傷害が考えられる。それ以降の発育ステージの卵胞数減少が小型卵胞減少による二次的变化であるかどうかは明らかにはならなかった」ということで修文をいただいております。

45ページ、先ほどの代田先生の①のコメントにつきまして、こちらは吉田先生の論文を拝見いたしまして、そちらにつきましてはPedersenの論文を引用しているということでございましたので、そちらの表を現在、事務局ボックス内に載せているような状況でございます。こちらの表を使ったということがわかるように、44ページの各ステージのところに脚注番号をつけて、脚注のほうに引用先の論文を記載しているような状況でございます。

46ページ、②マウス及びラットにおける卵巣の小型卵胞数の計測でございます。100 ppm以上投与群において小型卵胞数減少が認められたということ、マウスの18か月間試験を除く4試験で認められているということで、修正をしております。御確認ください。

46ページの21行目、③ラットでみられた下垂体好塩基細胞肥大の免疫組織学的検査でございます。27行目のLH産生型細胞が確認されたということにつきまして、先ほどもコメントがございましたが、FSHも産生している可能性があるので性腺刺激ホルモン産生細胞のほうに修正しましたということで、代田先生から御修文をいただいている状況でございます。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

まずは44ページの卵巣毒性メカニズム試験について、18行目からのボックスに長野先生からのコメントがありますけれども、これは次の代田先生のコメントに含まれると考えてよろしいですね。

①は卵胞の大中小の定義について、脚注に記載したところです。Pedersen and Petersは1968年で非常に古いのですが、これはもっと新しいのはないですか。吉田先生。

○吉田委員

これがゴールドスタンダードです。これは実際にマウスの分類なのですが、ほぼラットにも適用しているということで、西川先生にも共同著者になっていただいた2009年の私の論文は、これをラットにも適用しようということなので、あれでしたら、2つ揃えていただければ、両方をカバーできると思います。

○西川座長

古くても重要な論文であるということがわかりました。ありがとうございます。

44ページの18行目からのボックスの②は、要するにこの剤が小型卵胞を標的としているということを少しはっきり記載するというので、13～15行目に追記がなされたということです。

46ページですが、28行目に当初はLHで染色しただけなので、LH産生型細胞と書いてあったのですが、先ほどの吉田先生の説明にもあったように、実はどちらかと言うとFSHのほうが重要であるというところから、それをあわせて性腺刺激ホルモンという記載に改めるという代田先生のコメントを受けての修正でございます。あとはよろしかったですか。

○吉田委員

44ページの卵巣のメカニズムに関する代田先生の御修文案で、小型卵胞につきましては、私も全くアグリーなのですが、先ほどの事務局から配布してくれたA3の大きな紙を見ますと、28日のラットのところを御覧ください。300 ppmでは明らかに減っているということで、小型卵胞がターゲットだということは明らかです。

ただ、生殖発生等で小型卵胞の一番センシティブなときは、生まれて5日あるいは離乳するあたりは非常にセンシティブなのですが、特にF₂で増強していないということをお思いますと、例えば、放射線やアルキル化剤と同様のメカニズムはあまり考えにくいと思うのですが、私が気にしておりますのは、中型、大型もほとんど数がないくらい減っているのです。実を言うと、中型から大型に行くのに約4週間かかるだろうというのが、以前、ICHで共同研究をしたときの結果です。となりますと、これは28日間の試験ですから、恐らくメカニズムはわかりませんが、この剤はメカニズムがものすごく興味はあるのですが、小型だけでなく中型あるいは大型も何らかの傷害を受けている可能性はあるのではないかと私には思ったのですが、先生方の御意見を承れば、私も大変ありがたいなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

小型卵胞だけではなくて、中型、大型にも影響しているのではないかという御意見でしたけれども、中塚先生はいかがでしょう。

○中塚専門委員

そのとおりで、ただ、不明なので追加をやってくれたらよかったですと思います。

○西川座長

そうすると、44ページの13～15行目の修正案は変える必要はないですか。これを読む限り、小型卵胞にスポットが当たっているような感じですけども。

○吉田委員

このような案はいかがでしょう。16行目まではそのまま、明らかにならず、中型及び大型卵胞への影響も否定できなかったというような文言をつけ加えるのはいかがでしょう。

○西川座長

私はいいのですけれども、中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

それで結構だと思います。

○西川座長

それでは、16行目の後に少し追記ということにしたいと思います。ありがとうございます。

では、次に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、Ⅲ．食品健康影響評価をお願いいたします。

17ページの6行目の吸収率ですけども、先ほどのところで数字のほうがやや変わりましたので、50%のところを50.2%、高用量投与群の29.6%のところを29.8%に修正をお願いいたします。

22行目の繁殖試験のところにつきまして、こちらも小型卵胞数減少ということで、代田先生から追記をいただいております。

23行目といたしまして、「妊娠期間の短縮、着床数及び産児数の減少等が認められた」ということで、中塚先生から初回審議時の際に御修正いただいております。

続きまして、ARfDに関するところでございます。こちらは案①といたしまして、前回御審議いただいた際には、発生毒性試験のウサギの試験がエンドポイントで御提案させていただいたのですけれども、前回の御審議の際にウサギの体重につきましてはばらつきが多い、ラットのほうがいいということで御意見がございまして、こちらはラットの発生毒性試験の5.0 mg/kg体重/日の無毒性量を根拠にARfDを設定しているのを案①で、無毒性量の5につきましては、一般薬理試験につきましても同じ数値でございましたので、あわせて追加をさせていただきました。

このことにつきまして、48ページの下ボックスのところ、初回審議時に中塚先生、

代田先生から、先ほど申し上げたとおり、ラットのほうがよいということでコメントをいただいております。

49ページ、案②といたしまして、今回新たにフロメトキン投与による小型卵胞への影響がラット及びマウスの試験において認められましたが、そのメカニズムを明らかにする試験が行われていないため、単回投与による影響を否定できないと考えまして、卵巣毒性に対する毒性影響を総合的に検討し、ラットを用いた2世代繁殖試験における小型卵胞への影響の無毒性量を根拠にARfDのエンドポイントをラットの繁殖試験の4.45を根拠に設定する案を御提案してございます。

このことに関しまして、48ページの1行目からの案②ですけれども、「フロメトキン投与による小型卵胞への影響が認められており、そのメカニズムが明らかにされていないことから、本剤の単回投与による原始卵胞への影響を否定できないと判断し、卵巣毒性に対する影響に対する無毒性量を総合的に検討した結果、ラット2世代繁殖試験における無毒性量4.45 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.044 mg/kg体重を急性参照用量と設定した」ということで、本文を記載している状況でございます。

そのことにつきまして、49ページのボックスの中で、山手先生から、事務局よりの記載に同意し、案②を支持しますが、当日ご議論願います。審議項目は一任します。

中塚先生から、本剤の反復投与により、各ステージにある卵胞数が減少しています。卵巣毒性のメカニズムは不明ですが、小型卵胞への影響に起因していると考えるのが自然なので、これをARfDのエンドポイントにしても良いと思います。2世代繁殖試験における小型卵胞への影響の無毒性量(F₁雄)を根拠とするという事務局案②に同意します。また、要約のほうもあわせて修正してください。

代田先生からは、単回投与で原始卵胞数を減少させる化学物質があります。フロメトキンによる卵胞数減少のメカニズムが分かれば、ARfDの設定根拠にする必要はなくなるかもしれませんが、現在のデータですと、設定根拠にしてもよいと考えます。

4行目からのボックスとしまして、長野先生から、ARfD案①に賛成します（理由：卵胞への影響はいずれも反復投与により観察された所見であり単回投与の影響とすることは無理があると思います。一般薬理試験と発生毒性試験の個々の所見はいずれも不確実な所見のように思いますが、安全サイドからみてARfD案①に賛成しました。）。

川口先生からは、食品健康影響評価、特にARfDについては生殖発生毒性試験の評価が重要であり、当日、専門の先生方のご意見を拝聴し、審議できればと存じます。

久野先生からは、着床、産児数減少は小型卵胞減少の影響であり、フロメトキン単回投与の影響を否定しきれないという意見に賛成しますが、従来ルールに則れば案①が支持されるのではないのでしょうか。難しい問題だと思います。

あわせて、本日お配りしております1枚紙の机上配布資料2をお願いいたします。こちらは追加で【事務局より】といたしまして、単回の影響を考えた場合に、現在は繁殖試験のほうを御提案させていただいているのですけれども、より短い28日間の試験で考えた場

合はどうかということ、追加で御質問をさせていただきました。

代田先生から追加のコメントといたしまして、お尋ねの件ですが、より短期間の試験では同じ用量で小型卵胞数に有意差がみられなくなっているの、2世代繁殖試験での有意差は、反復暴露の影響も加味されている、という考え方ででしょうか。ただ、28日投与毒性試験での100 ppm投与群の小型卵胞数は対照群の20%減になっている点が気にかかっています。以下が私の見解です。「原始卵胞数の減少は不可逆的な影響であり、生殖寿命に影響を及ぼすので注意が必要です。最終的なARfDを、投与期間より小型卵胞数減少に焦点をあてて設定したとしても女性限定の設定で4.45 mg/kg体重/日になります。全体の集団における無毒性量は、一般薬理試験における無毒性量5 mg/kg体重になりますので、大差ないためどちらを採用しても女性に対する急性影響は回避できるものと考えられます。」。

また、追加コメント2といたしまして、対象は高齢者を除く女性と考えられますので、小型卵胞数減少を指標としても一般集団とすることでよいでしょう。28日投与試験の100 ppm投与群での減少に有意差が認められていないので、100 ppm投与群でみられた小型卵胞数減少を急性影響の可能性があると強く主張はできません。しかし、小型卵胞は日齢の進行に伴い減少し、その数が少なくなってくると減少の速度を増すという報告もありますので、急性影響として初めに受けたダメージの程度によって、有意差が出るまで減少するのに要する時間が変わって、繁殖試験では100 ppm投与群で顕著な減少が認められたとも考察できます。メカニズムが明らかにされていないので、スペキュレーションです。卵胞数減少に関して、①暴露後短時間の内に有意差が認められた用量の比較から、ARfDは一般薬理試験結果から5 mg/kg体重とすることでも、②卵胞数減少という急性影響でも生じ得る有害事象の無毒性量である4.45 mg/kg体重とすることでも、結果的にはほとんど同じになりますので、①②いずれの選択でも同意いたします。

その裏側をお願いいたします。塚原先生からのコメントといたしまして、小型卵胞への影響が単回で起こり得る可能性は否定できないので、ARfDのエンドポイントに選定すること（案2）に賛同します。他の先生方の意見を拝見しても、どちらを採用するのが適切であるかどうか難しい判断であると思います。当日審議に出席できないこと大変心苦しい限りですが、当日の審議がとても重要であり、その時の判断を尊重致します。

長野先生からは、ラット2世代繁殖試験と28日間亜急性毒性試験を比較した場合は、ARfDの設定のための試験としては、28日間亜急性毒性試験の無毒性量のほうが妥当性があると思いますということでコメントをいただいております。

こちらはARfDのエンドポイントとして、卵巣毒性のどの期間を採用することになるのか。また、普通の一般薬理試験やラットの発生毒性試験をエンドポイントとするのかについて御議論をいただけましたら幸いです。

以上です。

○西川座長

47ページからです。一部数字の修正がありました。そのほかは、22行目に小型卵胞数減

少という所見を追記したということです。これは初回審議時です。

問題は、ADIについては前回設定したとおりで特に変更の御意見はなかったのですが、急性参照用量をどうするかということです。2つの案が出ておりまして、1つは、案②のほうからいきますけれども、ラットの2世代繁殖試験における小型卵胞への影響を単回投与の影響とするかどうかにかかっているかと思います。

49ページの3行目からのボックスにありますように、3名の先生からは、それでよいという御意見が出ております。その下の4行目、長野先生からは、それではなくて、28日間反復投与試験を重視したほうがよいということです。あと2名の先生は難しいという御意見です。

まず、それでよいという御意見の代表といたしますか、きょう御出席している中塚先生に追加説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

私は基本的に生殖発生毒性試験で、体重とかは別ですよ。母動物の体重とかはあくまでそのデータがない限り、急性参照用量のエンドポイントにするのが難しいのはわかるのですけれども、生殖発生毒性の本当の繁殖とか胎児の異常をエンドポイントとする場合、そういう変化は基本的には単回投与で起こるものばかりだと思っています。ですから、小型卵胞への影響も単回で起こり得るはずですよ。それを示す根拠はないのですけれども、単回投与で起こり得る変化であることを考えると、エンドポイントにしてもいいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

卵胞への影響があるのは、みんな反復投与試験ですよ。そういう意味で、確かに1回投与でも起きるかもしれないけれども、そのときの用量は、今、出ている用量かどうかはわからない。そういう意味で、急性参照用量の設定のためのエンドポイントとしては適切ではないのではないかと思います。

○中塚専門委員

意見が違うのですけれども、反復投与で出なければ、単回投与でも出ないのがあると思うので、それを急性参照用量にするのは、反復投与のデータを持ってきてもいいのではないかと思います。変化としては単回でも起こり得る変化なのですけれども、それに対する無毒性量は単回投与のデータでなくても、反復投与の無毒性量を持ってくれば、それを単回投与しても影響は出ないだろうという考えです。

○長野座長代理

ただ、例えば、今の期間で考えたときには、28日間亜急性試験での出ている用量は300 ppmで21 mg/kgです。ところが90日にすると、より低い8.48に変わってきます。したがっ

て、1回だったら、どこからと言うと、それはもっともっと上になるかもしれないということです。したがって、エンドポイントとして卵巣への影響の用量を使っていいのかなというのが私の疑問でした。

○西川座長

非常に難しいのですが、ほとんどの試験で反復投与で卵巣への影響がみられているということだけでも、繁殖試験で単回影響として生じる可能性があるとして生殖発生毒性の専門家はおっしゃっています。であれば、私はそこは尊重すべきかなと思います。

○長野座長代理

わかりました。

○西川座長

よろしいですか。

○中塚専門委員

個人的にはそう思うのですが、ちょっとつらいのは、混餌投与なのです。混餌投与で本当の単回投与に置きかえられるかという、本当は個人的には難しいとは思いますが、やはりこれは危険性を考えたほうがいいと思うので、単回投与でも起こり得ると。

○西川座長

しかも、案①とほとんど数値的には違いがないところから、根拠として完全に否定できないのであれば、これを採用するという方向で行ったらいかがでしょうか。

ありがとうございます。一応、決着がついたようです。案②を採用するというのでいきたいと思います。

あとは特に積み残しはないですか。

○中塚専門委員

すみません、案②はいいのですが、繁殖ではなくて、28日にするかというアイデアもあるということではないですか。

○西川座長

私がさっき説明を間違えまして、案①は薬理試験かラットの発生毒性試験ですので、28日試験を採用することはあり得ません。

○長野座長代理

今、議論していたのは、卵巣への影響をエンドポイントにするかどうかということですよ。2つ目の問題は、卵巣への影響のときにどの試験を使うかという問題です。それに関しては、この原案では2世代繁殖試験ですが、私はより短い試験のほうが急性参照用量の用量を決めるためにはいいのではないかと思います。

○西川座長

それは決着済みですから、したがって、繁殖試験での無毒性量をARfDの設定根拠にしたいと思います。

○中塚専門委員

1点だけコメントで、休日留守にしていたので返事をしていないのですが、長野先生の言われる28日はわからないこともないのですが、生殖発生をやっている人間から言うと系統が違うのです。Fischerに対して、生殖発生毒性はWistarを使っているのです。Fischerは代田先生の案ですけれども、余り繁殖には向かない動物なので、そこでの無毒性量よりも鋭敏なWistarをとったほうが良いと思うので、それで2世代のほうが良いのではないかということです。

○西川座長

よろしいですか。ほかになれば。

○横山課長補佐

先生、1点だけ。もう既に先生方から御了解をいただいているのですが、案②にした場合に対象のポピュレーションなのですが、女性ということで、この影響が出るのは必ずしも妊娠期間中とかではなくて、非常に幼いときとか、そういったときに起きた場合にもとに戻らないということです。女性全般ということで考えますと、今、ポピュレーションを一般と妊婦または妊娠の可能性のある女性になりますので、どちらかと言うと一般のほうが該当するのではないかという案ですが、それでよろしいか、念のため御確認をお願いします。

○西川座長

代田先生も一般でよいということなので、そのようにしたいと思いますが、違う意見があれば、お願いいたします。一般の集団に対しての急性参照用量ということでよろしいですね。

○中塚専門委員

47ページの22行目の「妊娠期間の短縮」は削除です。

○小牟田専門職

削除します。

○西川座長

よろしくをお願いします。

本日の審議を踏まえまして、フロメトキンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である0.8 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.008 mg/kg体重/日とし、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験における無毒性量である4.45 mg/kg体重/日を100で除して0.044 mg/kg体重、これは「/日」は要らないですね。

○小牟田専門職

すみません、「/日」を削除いたします。

○西川座長

0.044mg/kg体重とすることで農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろし

いでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

今日は少し修正がありました。基本的には事前に御確認いただいていた範囲かと思えます。これはもう一度、先生方にお送りして御確認いただいたほうがよろしいですか。

○西川座長

確認する必要はありますでしょうか。特に大きな修正はないと思えますので、事務局にお任せしてよいと思えます。

○横山課長補佐

それでは、事務局でまとめて幹事会に進めさせていただきます。その過程で何かございましたら、座長に御相談させてください。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いします。

それでは、次の剤ですけれども、次に進んでよろしいですか。

それでは、農薬2,4-D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。

○濱砂課長補佐

資料2をお願いいたします。2,4-D評価書案についてです。

5ページ、審議の経緯です。こちらは飼料中の残留基準値及びインポートトレランスの設定に係る評価依頼を以前より受けており、平成25年7月10日に旧評価第四部会で御審議いただきまして、その際、追加要求事項が出ました。今回、回答が出てきたこと、また、追加で綿実のインポートトレランス設定、さとうきびへの適用拡大についてもそれぞれ出てきております。

綿実のインポートトレランスのデータの中で代謝物Cが一定程度認められておりまして、これに関する試験等を新たに追加要求を出すということで、前回10月17日の評価第三部会において御審議されたものです。今回そちらについての回答も出てきましたので、あわせて御検討をお願いするものでございます。

14ページ、2,4-Dは23行目に示すとおり、フェノキシ系の除草剤でございまして、オーキシシン作用により植物の分裂組織を異常に活性化させるものと考えられてございます。

15ページ以降、Ⅱ．安全性に係る試験の概要についてです。

今回追加した試験の中で、2,4-Dの各種試験の中でコリン塩のものがありましたので、

11行目に追加してございます。

15行目から1. 動物体内運命試験についてです。全般的に、玉井先生、篠原先生、加藤先生から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。

ラット①の試験での吸収における血中濃度推移について、追加資料要求事項1が出ております。16ページの3行目下のボックスを御覧ください。血漿中の $T_{1/2}$ について、高用量より低用量で値が大きいとされているけれども、ほかの文献等では大差がみられないということもありましたので、再確認の上、必要に応じて修正することという要求でございました。

こちらの回答ですが、低用量のものにつきましては、 β 相のデータを算出して、高用量のものについては α 相の半減期をそれぞれ算出していたということで、低用量のものにつきまして改めて確認をした結果、 α 相の値が新たに算出されまして、ほかの用量と比べて大きな違いはなかったということでした。

玉井先生から御了解をいただいております。追加のコメントとしましては、低濃度で半減期が長くなる原因の一つとして、タンパク結合率が高くなり、消失が遅れること。もう一点は、低用量のほうが感度が高く測定できるといったコメントもいただいております。

こちらの回答を受けまして、上の表1の中で、低用量、高用量、それぞれ各 α 相、 β 相がわかるような形で表のほうを追記してございます。

以降、記載の整備等を行ってございますが、その他の部分について、コメント等はございません。

動物体内運命試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

15ページにコリン塩という追加がありますけれども、それ以外は16ページの3行目からのボックスにある資料要求と、それに対する回答についてです。血中濃度の推移を確認した上で必要に応じて修正することという要求事項に対して、要するに表1に低用量における α 相と β 相を分けて記載したということです。そのことについて、玉井先生からは修正案で結構ですということですので、表1についてはこのような修正にしたいと思います。動物代謝の先生、よろしいですね。ありがとうございます。

次は、植物から一般薬理試験の前まで説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

24ページより2. 植物体内運命試験についてです。こちらは追加要求で出てきました組換え体植物を用いました試験について、(4)～(7)まで追記してございます。

26ページ、水稻の試験です。12行目に吉田先生より、玄米への移行性は低かった旨を追記いただいております。19行目下のコメントにありますとおり、デンプン画分への放射能の取り込みが述べられているので、それに先立って可食部である玄米への移行が少ない

ことに言及すべきというお考えのもとで御追記いただいたものでございます。

27ページ、10～11行目にかけて、同旨で吉田先生より御修文をいただいております。

28ページ、小麦を用いました試験でして、表16の中の数値について、吉田先生より御修正いただいております。

29ページ、小麦にEHエステルを用いたものですが、注釈の内容について、吉田先生より御修文をいただいております。

30ページの14行目より、こちらは新たに提出された、組換え体のだいをを用いました植物体内運命試験についてです。15行目で品種不明と事務局案でしてはありますが、與語先生より、イベント416系統が品種になる前の親系統になりますということで削除でよいとのコメントをいただきまして、削除してございます。

本試験の結果につきましては、表20に示されているとおりでございまして、2,4-Dの代謝物C及びその糖抱合体が主に認められておまして、青刈り茎葉及び乾草において、代謝物Cの糖抱合体が10%TRRを超えて認められたというものでございます。

31ページの3行目から、組換え体のとうもろこしを用いました試験でございまして、こちらにつきましても、與語先生より同じ旨で品種不明は削除でよいとのコメントをいただいております。6行目につきましては、記載整備をいただいております。

本試験の結果につきましては、表21に示しているとおりでございまして、いずれの試料においても代謝物Cの糖抱合体が10%TRRを超えて認められたという結果になってございます。

32ページの2行目からは、とうもろこし②の試験でございまして、こちらも4行目、5行目を同旨で御修正をいただいております。本試験結果は表22に示されましたとおりでございまして、青刈り茎葉及び試料における主要成分としては、2,4-D、代謝物C及びその糖抱合体でございまして、いずれの試料においても代謝物Cの糖抱合体が10%TRRを超えて認められたという結果になってございます。

32ページの18行目から、わたを用いました試験につきまして、20行目は同じように御修正をいただいております。こちらの代謝物につきましては表23に示されたとおりでございまして、主要成分として2,4-D及び代謝物Cの抱合体でございまして、いずれの試料においても代謝物Cの抱合体が10%TRRを超えて認められたという記載になってございます。

33ページの9行目からは、植物における主要代謝経路についてでございます。9～12行目の記載につきまして、吉田先生より、小麦の試験において代謝物GのほうがFとHの生成量よりも多いということで御修文をいただいております。

與語先生からは、こちらの記載ぶりについて、水耕栽培における根部処理をどうするかで表現が変わっていると思います。土耕栽培だけ取り上げるのであれば、麦のデータしかないので、このままでよいとのコメントをいただいております。どのような記載ぶりがよいか御検討をいただければと思います。よろしく願いいたします。

3. 土壌中運命試験につきまして、新たな資料等は提出されてございませんが、35ページをお願いいたします。嫌氣的土壌中運命試験の中でアルファルファ粉末の添加をしたことにつきまして、吉田先生より、その添加の意味がわかるようにしましたということで御修文をいただいております。表26につきましては、表の数値の修正をいただいております。

水中運命試験、土壌残留試験につきましては、新たな提出データもなく、コメントはいただいております。

38ページ、6. 作物等残留試験につきまして、15～19行目にかけて、提出された内容について記載してございます。海外において、わたを用いて2,4-D及び代謝物Cを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されておりました、結果は別紙5に示されておりましたとおり、わた種子における2,4-D及び代謝物Cの最大残留値は0.084及び0.188 mg/kgであったという結果になってございます。

こちらの最大残留値につきまして、吉田先生よりコメントをいただいております、0.228 mg/kgが収穫適期の試料ではないけれども、得られているというコメントをいただいております。こちらですけれども、収穫適期等がわからない場合は全体のうち最大のものをとっているのですが、わかるものについては基本的に適期のものから最大残留値を選んでいくということですので、御確認をいただければと思います。

植物、環境については以上です。よろしくをお願いいたします。

○西川座長 ありがとうございます。

26ページの19行目からのボックスに吉田先生から、玄米に言及すべきということですが、同じようなコメントが27ページの11行目にもあります。追加説明をしていただけますか。

○吉田専門委員

可食部がコメでデンプンですので、そこへの移行性が少ないということは一言言っておいたほうがいいのではないかと考えて、その後に記述があるので、その前提として。

○西川座長

わかりました。よろしいですね。ありがとうございます。

28ページの表16に数字の修正を吉田先生からいただいております。ありがとうございます。

29ページの脚注も吉田先生の修正です。ありがとうございます。

30ページについては、だいたいの試験です。これは品種不明と書いてあるのが、実はイベント416系統がこの品種に相当するということですので、品種不明を削除ということですが、

同じような修正が31ページの5行目にもなされております。

細かい記載整備が幾つかありますが、33ページ、ここは少し意見がわかれたところでしょうか。15行目からのボックスにありますように、吉田先生からは修正案が出ておりました、與語先生は少し違う考えで、このままでもよいのではないかとということですが、まず與語先生から御意見を申し上げます。

○與語座長代理

水耕栽培をした場合に随分吸収される状況が違おうと思ったものですから、そうするとこれまでに正確には覚えていないのですが、土耕栽培をしたときの普通の土壌処理のときは入れるのですけれども、水耕栽培は特殊な条件かなと思いました。もしもそうなら、ここに書きましたように、私が見た感じは麦しかなかったと思うので、もとの文章でいいのかなというのが私の意見です。

○西川座長

それでは、吉田先生、お願いします。

○吉田専門委員

これまではそういう状況ではどうなのか事務局に御確認いただきたいのですが、水耕栽培は普通しないようなもので水耕栽培で試験が行われている場合は、その試験の結果は、特に取り上げないというようなことになっているのでしょうか。

○濱砂課長補佐

水耕栽培でしかないような場合は水耕栽培の結果も書いたりするので、土壌とか一般的なものがあれば、そちらをまずは見てということになるかと思います。

○吉田専門委員

それならばそれで、小麦は普通、水耕栽培をしていないので、いいのではないかと思います。

○西川座長

そうすると、この修正をもとに戻すということによろしいですか。ありがとうございます。

35ページ、これは1～4行目にかけて、記載整備に属するような修正ですが、吉田先生からいただいております。ありがとうございます。表26にも数値の修正が吉田先生から出ております。

38ページの6. 作物等残留試験につきまして、21行目からのボックスに吉田先生から収穫適期の試料ではないが、0.228という形があるけれども、これはどのように扱ったらいいかということですね。先ほど事務局から説明がありましたように、最大残留値について収穫適期のデータがある場合は、それを記載してきたということですので、その点は吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

了解いたしました。これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理試験から刺激性・感作性まで説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

40ページより、7. 一般薬理試験です。NOAEL等は審議済でございますが、最近の記

載にあわせて一部修正して反映してございます。

ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記及び急性毒性試験については毒性所見で用語の統一等を行ってございます。

2行目から一般薬理試験についてです。こちらは表32に一番上でございます、マウスの一般状態ですと100 mg/kg体重で異常歩行、歩行失調とかが認められておりまして、ARfDのエンドポイントとしてございます。ウサギの一般状態における異常歩行、自発運動の低下、体温上昇につきましてもARfDのエンドポイントとしてございます。

41ページの表33の2,4-Dの急性毒性試験の結果の概要ですが、ラットやマウスでLD₅₀が400～550程度ということの値となってございまして、ラットでありますと雄の250 mg/kg体重以上、雌ですと197 mg/kg体重以上で、こちらは西川先生より修正をいただいておりますが、活動低下等の所見が認められてございます。マウスでも雌雄200 mg/kg体重以上で同様に活動低下、歩行異常といった所見が認められてございます。ラットもマウスもともに250程度から死亡例が認められているものでございます。

46ページの4行目より、ラットを用いました急性神経毒性試験についてです。9行目からありますとおり、75 mg/kg体重投与群の雌で、軽度ではあるが異常歩行が認められた所見につきまして、ARfDの設定を考える上で改めて毒性影響とすべきかどうか、念のため御確認をいただいているものでございます。

こちらの所見を毒性ととるかどうかについて、先生方にコメントをいただいております。47ページの上のボックスになりますが、山手先生、川口先生、久野先生、高橋先生からは、こちらを毒性所見とするという御見解で、長野先生からは、雌の75mg/kgの異常歩行は、軽度であること及び1/10例であることを理由にして、採用しないほうが良いと思っておりますとのコメントをいただいております。こちらの所見を毒性ととるかどうか、御検討をお願いできればと思います。

47ページの2行目からの、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましては、今回追加のデータ等はございません。

以上です。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。

一般薬理試験と急性毒性試験については、主に症状の発現時期等を追記して、一部語句の修正をしたということで、大きな点はないと思います。

問題は46ページのラットの急性神経毒性試験について、75 mg/kg体重群の雌の10匹中1匹に認められた軽度の異常歩行を毒性と判断するかどうかについて、47ページのボックスにありますように、4名の先生方から、それでよいという御意見が出ています。長野先生からは、そうではないほうがよいという御意見が出ておりますので、とりあえず、長野先生から追加説明をお願いします。

○長野座長代理

私が、この75 mgの異常歩行を毒性所見としないほうがいいと思った理由は、ラットの1年間の慢性神経毒性試験が行われておりまして、それはこの評価書ですと65ページですが、そのデータを見ますと一番高い150 mg/kgを1年間投与しても神経症状が記載されていないです。それを考えると、1回で75 mgが出たとすれば、何で1年行っても何も出ないのか不思議だなということで、この75 mgの1例はクエッションマークを振ったほうがいいのではないかとということから来まして、その理由としては、もしも消すならば、軽度であるということと1/10例ということを経由にすればいいのではないかとというのが私の意見です。

○西川座長

でも、先ほどと同じような議論になると思うのですけれども、より長期の試験で観察されなかったことから、急性というか単回投与で起こり得ないということは言えないような気がしますけれども、いかがでしょうか。

高橋先生はどうですか。

○高橋専門委員

私は確かに長野先生がおっしゃられるとおりでと思うのですが、短期間でみられたほうの症状をとったほうが、私はいいかなと思いました。実際にどういう症状かを見にいったのですけれども、あまり情報はなく、ただ弱い影響だったというだけなので、それからどのくらいシビアなのかは読み取れなかったのですけれども、影響があるととったほうが、急性ということをとったほうがいいと私は考えました。あと、慢性のときはその見方が違うということはないですか。観察の仕方等、そういうのはないですか。

○長野座長代理

そこはよくわかりませんが、神経毒性試験と銘打っているからには、やはりそうした症状についてはちゃんと観察したのではないかと思います。かつ1群雄雌15匹で行っていますので、これだけ15匹の1年間で、その回数からして1回も出ないというのは不思議だなと思っております。

○吉田委員

若干情報ですけれども、同じラボで同じ年にやっています。

○高橋専門委員

ありがとうございます。

○西川座長

急性神経毒性試験だから、その試験の検査項目を重視して観察している可能性は十分あると思いますけれども、川口先生はいかがでしょう。

○川口専門委員

長野先生のおっしゃることももっともだと思うのですが、長期の65ページのほうは150 mgの最高用量でも、そういう神経症状は全くみられていないです。その辺が悩ましいとこ

ろではあります。ただ、この神経毒性試験と銘を打ってあった試験で短期間に出ているものであるということと考えたら、一応毒性所見として、とっておいたほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

事前にコメントをいただいたとおりですが、積極的に否定するものではないので、これを影響とすることにはしたいと思いますが、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、次に亜急性毒性試験について、説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

48ページの2行目、10. 亜急性毒性試験についてです。

11行目、ラット②の試験の90日間亜急性毒性試験で、こちらは要求事項の2つ目としまして、49ページの2行目下のボックスにございます。細胞充実の低下は骨髄で認められた所見でございますが、原本を確認の上、どういった所見か用語の修正を適切に行うことという要求でございました。

回答は、細胞数減少に修正するというものでございまして、それを踏まえて事務局のほうで修正してございます。

こちらの所見名につきまして、山手先生、川口先生、長野先生、久野先生から、細胞数減少でよいと思います。また、西川先生からは、細胞密度減少といったほうがより一般的になると思いますというコメントをいただいておりますので、どのような所見名がよろしいか御検討をお願いできればと思います。

西川先生から、こちらは表37の中のT₃、トリヨードサイロニンでありますとかサイロキシンの減少につきまして、通常の検査項目ではないので本文中に移動させるか要検討というコメントをいただいておりますので、どのような扱いにしたらよいか御検討をお願いできればと思います。

50ページの2行目より③の試験でございまして、要求事項3といたしまして、50ページの12行目下のボックスを御覧ください。こちらの試験はJMPRの評価書に記載されておりました試験で腎尿細管の病変がございまして、こちらについてはどのような所見であるかということ、以降のほかの試験でも同様ですけれども、具体的に説明することといったものでございました。

回答としましては、入手困難であって詳細はわからないといったものでございまして、山手先生からは受け入れますとのコメントをいただいております。

表38の中で50ページの9行目下のボックスですが、西川先生より、表38の中の100 mg/kg体重以上投与群のT₄の変化について、減少でしょうか。減少であれば、下の用量でも既に記載がありますという御指摘をいただいております。こちらはJMPRの評価書を確認いたしましたが、雌ですと60で減少という記載はあったのですが、100以上につきましては、ほかのALTやAST、ALPなどととも“altered thyroxine levels”となっていました。どのようにすればよろしいか御確認をいただければと思います。

51ページ、(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット、DEA塩)でございます。追加資料要求事項5といたしまして、150 mg/kg体重/日以上での両側性網膜変性について、どのような所見であるか要求が出ておまして、こちらも回答におきましては、詳細は確認できなかったため、それ以上のものができなかったというものでございました。

山手先生からは、重篤な所見で、その病変の本質の発生機序が気になります。部会で一応可能性のある機序(意見があれば結構です)を議論いただき、結果的には、それ以上の考察は求めませんとのコメントをいただいております。

(5)の試験につきましても、両側性網膜変性について要求が出ておまして、同じような回答等になってございます。

(6)以降ですが、眼及び甲状腺の病理組織学的変化でありますとか肝臓及び腎臓の病理組織学的変化、(7)でも同様の所見、(8)の試験においても同じような要求が出ておまして、いずれも同じような回答が出てございます。(9)につきましても同様でございます。

57ページ、(13) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②でして、要求事項4といたしまして、58ページの3行目下のボックスを御覧ください。肝臓の所見、血管周囲性慢性活動性炎症について病理用語を確認の上、必要に応じて適切に修正することという要求でございました。

こちらの回答を踏まえまして、事務局案として、血管周囲に認めた活性化した慢性炎症という形で修文いたしました。

山手先生から、この表現で良いかと思えます。

川口先生からも、了解しました。

久野先生からは、事務局案でよいと思えますが、前例があれば元の表現でも構いません。

長野先生からは、「血管周囲性慢性活動性炎症」のままでよいと思えます。

西川先生からは、もとのもので、さらに括弧書きで原文を併記したほうがよいというコメントをいただいておりますので、どのような所見名がよいか御検討をお願いできればと思えます。

亜急性毒性試験については以上です。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。

それでは、48ページからです。49ページの2行目からのボックスに、当初の所見が細胞充実低下という何かわからない所見名があったので、念のため確認をしたら、“HYpocellularity”ということで、通常これは細胞密度減少という用語にするのがヒトでは一般的なのですが、回答としては細胞数減少という提案が出ておまして、できれば細胞密度減少にしたいと思うのですが、よろしいですか。ありがとうございます。

それから、表37以降にT₃、T₄の減少とあるのですが、これを毒性所見として表に入れるかどうか。多分、後の試験でも出てきていると思うのですがけれども、T₄とか甲状腺ホルモ

ンの変動だけでは毒性としないというところもあったので、あわせて議論をしたいと思います。

50ページの表38、これはやはり変だと思ったのはT₄の変化ですね。変化というのは増加したか減少したかのどちらかですけれども、恐らくメカニズムとして減少しているような気がするのです。そうすると、その下の60 mg/kgの群のT₄はこれを生かして、100のところは削除すべきかなと思いますし、もう一つ問題なのは、ALT、AST、ALP及びT₄の変化は一体増えているのか減っているのか、どちらかがわからないので、どうしましょかね。多分、ALT、AST、ALPは増加している。しかし、T₄は減少していると考えるのが普通かなと思うのですが、それを確認する手だてがないということですね。どうしましょかね。

○吉田委員

西川先生、これがたった一つのラットの試験だと何とか思うのですが、これは評価書評価でJMPRのこれしかないので、ただ、所見から言っても、なかなか削れそうにもない所見なので、今、先生がおっしゃったことは多分EUですと、甲状腺ホルモンにつきましては、T₃、T₄の減少というのが書いてあるのもあるので、恐らく先生がおっしゃったとおりでと思うのですが、これ以上は多分ここは触れないのかなと。恐らく評価書評価のこれは、いつも何度も出てきますけれども、限界かもしれません。

○西川座長

わかりました。致し方ないので、一応このままということにしたいと思います。よろしいですね。あまりすっきりはしないのですけれども、そのようにしたいと思います。

次は51ページ、これ以降の試験でも本日御欠席の山手先生から、両側性網膜変性について、もう少し考察してもらえないかということだったのですが、それ以上は考察ができないという回答がありましたので、やむなくそれを了承するという山手先生の御意見です。以降、同じようなコメントがずっとありまして、あとは病理組織学的変化としか書いていないので、一体どんな病変があったのかくらいは本当は知りたいところなのですが、それについても、それ以上の詳しいことはわからないということですので、やむを得ないということにしたいと思います。

58ページ、3行目からのボックスに肝臓の組織所見として、血管周囲性慢性活動性炎症と書いてあったのですが、慢性活動性肝炎というのはヒトでは非常に特異的な病変であって、何か紛らわしいので、もとの英語は何ですかということを確認したかったのです。そうしたら、これは結構、英語に忠実に訳してありまして、そういう意味からはもとの日本語で問題ないと思います。この回答は、むしろだらだらと長いだけで、内容的には全く変わっていないので、用語としてはもとのままにして、私の提案としては、それに英語を併記するというのでよいのかなと思います。

川口先生はそれでよろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○西川座長

長野先生はいかがですか。

○長野座長代理 この活動性炎症というのは通常用語ですから、先生のおっしゃるように、括弧書きで英語を加えればよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。以上ですね。

それでは、続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

60ページより、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。

62ページ、ラットの併合試験の②の試験につきましては追加資料要求事項5としまして、報告書、抄録等が出されておりましたので、こちらについては回答が出てきております。網膜変性の重篤化についての病理発生について考察することとしまして、回答としましては、発生機序については加齢や光によって誘発される網膜変性と組織学的に区別ができなかったこと。併合試験において1年間の試験では認められなかったこと。雄ラットを含め、雌雄ともに対照群を含む全ての用量群において網膜変性が認められたことから、加齢や光によって誘発される網膜萎縮に対して、高用量の2,4-Dの長期暴露が重篤化を誘発したものと推察するとの回答でございました。

山手先生より、回答の内容を受け入れます。特段評価書への追加は不要と思われますとコメントをいただいております。

64～65ページにかけましての【事務局より】のボックスですけれども、雄及び雌で認められた体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントとしないということにつきまして、山手先生、川口先生、長野先生、高橋先生、久野先生より御了解をいただいております。

66ページの22行目より、マウスの発がん性試験の②の試験でございまして、こちらは要求事項6が出たものでございます。67ページの12行目下のボックスを御覧ください。抄録において、「雄において強い毒性が認められたため試験を中止し・・・」とあるが、そちらの詳細を記載することという要求でございました。

回答としましては、150 mg/kg体重/日以上投与群の雄で体重増加量の減少が認められ、特に300ですと投与量は過大と判断され、投与419日で試験が中止されるというものでございました。

山手先生より、「体重増加量の大幅な減少」を評価書の該当する箇所に加えてよいと思っております。コメントをいただいております。コメントを受けまして、66ページの26～28行目にかけて、追加試験で実施されました(7)の試験ですと68ページの1～2行目にかけて、それぞれ修文を行っております。

慢性毒性、発がん性試験については以上です。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

イヌ、ラット、特にラット②の試験ですね。64ページのボックスに山手先生から、亜急性毒性試験でもあったように網膜変性について考察をしてほしいということで、64ページのボックスの真ん中あたりにアルビノラットにおける加齢や光によって誘発される網膜変性と組織学的に区別ができないということから、それらによって誘発される網膜萎縮が本剤の長期暴露によって重篤化したものではないかという推察がなされております。山手先生はそれを了承しますということです。

64ページの一番下から65ページにかけて、体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントにしなくてよいかということについて、5名の先生方からそれでよいということです、そのように取り扱いたいと思います。

66ページと67ページにマウスの②の試験、③の試験があるのですが、その2つの試験で試験が当初予定していた期間よりも早く終了していることについて、その理由を聞いたところ、体重増加減少があったので中止したという回答を受けて、その旨を66ページの26～27、68ページの1～2行目に追記したというところです。

特に大きな問題はないと思いますので、続いて、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

12. 生殖発生毒性試験についてです。こちらは週末にコメント等をいただいております、机上配布資料3をお願いいたします。

机上配布資料3の1ページの2行目からの(1)2世代繁殖試験(ラット)についてです。こちらは要求事項7といたしまして、2ページの3行目の下を御覧ください。こちらの病理組織学的所見の中で、①皮質尿細管細胞質好酸性増加、②限局性髓質尿細管核密度増加につきまして、原本を確認の上、必要に応じて適切に修正することというものでございました。

原文を踏まえまして事務局で修正案を作成いたしました。西川先生からは原文を御覧になられた上で、①皮質尿細管変性・好酸化、②限局性髓質尿細管変性くらいでよいと思います。あるいは、もとのままとし、英文を脚注等に付記するのでも構いませんというコメントをいただいております。

中塚先生からは事務局の修正案につきまして、「近位」、「遠位」の限定は難しいと思います(特に「遠位」)。病理の先生方のご意見をお聞きしたいと思いますとのコメントをいただいております。

川口先生からは、①「好酸化」に違和感があります。好酸性(染色性)が増加するという意味で、「好酸変化」ではいかがでしょうか。当日審議でお願いします。②「髓質における尿細管の萎縮・変性」でしょうか。当日審議でお願いしますとのコメントをいただいております。

長野先生からは、「限局性尿細管変性」のほうが良いと思いますとのコメントが。

代田先生、塚原先生からは、ご判断に委ねさせていただきます、特にコメントありませんとのコメントをいただいております。どのような所見名がいいかを御検討をお願いできればと思います。

3ページの1行目下のボックスです。本試験における80 mg/kg体重/日投与群での親動物雌での体重増加抑制について、こちらは増加量の値を見た上でARfDのエンドポイントとしないという事務局案につきまして、中塚先生からは、基本的にはエンドポイントとするのは難しいと思います。しかし、高用量群では20%以上の増加抑制ですので、わずかな変異とは思いません。翌週に体重増加が見られるキャッチアップ様変化を考えると、投与初期の影響があったと考えるほうがよいと思います。一般毒性が御専門の先生方と代田先生、塚原先生の御意見を伺えればと思いますとのコメントをいただいております。

塚原先生からは、1週間後の影響なのでエンドポイントにしないことに同意したいと思っています。ただ、中塚先生のコメントにも一理あると思います。しかし、影響が軽微であり、0～1週の間データがない以上、エンドポイントとするのは難しい。当日審議に委ねますとのコメントでございます。

代田先生からは、投与1～2週が増加していることを考慮すると、1週間目の測定時点では既に増加に転じている。ただ、証明できず、ARfDのエンドポイントとするまでには至らないと考えます。ほかの変化がありましたら、それとあわせて御議論ください。

川口先生、長野先生からはエンドポイントとしないということで同意しますとのコメントをいただいておりますので、こちらをARfDのエンドポイントとするかどうか、御検討をお願いできればと思います。

4ページの2行目からは、(2) 拡張1世代繁殖試験(ラット)についてです。こちらはEPAの評価書にあったものを追記したものでございます。各投与群で認められた毒性所見については表69に示されてございまして、発達神経毒性試験及び発達免疫毒性試験では、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったという結果でございます。

本試験において、P世代では800 ppm投与群の雄、またF₁世代では雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量につきましてはP世代の雄で300 ppm、雌で600 ppm、F₁世代ですと雌雄とも300 ppmであり、繁殖能に対する影響等は認められなかったという結果になってございます。

中塚先生からは、試験実施日につきまして、EPAの文書の中で実施日が場所によって異なっているということで確認をお願いします。確認が難しい場合は特に記載する必要はないと思いますということで、こちらはそれ以上の詳細な情報はございませんので、削除をさせていただきます。表中の中の腎近位尿細管細胞変性については、所見名について御修正をいただいております。

代田先生からは、表のF₁世代で雄と雌それぞれ別々に評価しているのが分けたほうがよいということで、こちらは分けてございます。

また、EPAの評価での甲状腺における所見として、4ページの9～10行目のところで追記をいただいております。ただ、EPAの評価書ですと適応と評価していて、そちらの根拠についてはどこかに示されていますでしょうかという御質問をいただいているのですが、こちらにつきましてはこれ以上の情報がなくて、評価書では2,4-Dが腎排泄されるけれども、排泄の飽和によって血漿中の濃度が増加することによって毒性影響につながるという記載まではあったのですが、甲状腺に関する理由については特段見当たりませんでした。

代田先生からは、これを踏まえまして、血中濃度変化の後に病理組織学的変化が認められないことなどを記載してはいかがでしょうかとコメントをいただいております。先ほどの各毒性試験の表の中と同様に、こちらについてもどのような記載がよいか御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いたします。

先生、この後はラットの発生毒性試験ですが、本数が非常に多いのですが、続けてもよろしいでしょうか。

○西川座長

中断すると、かえってわかりにくくなる場所もありますので、続けて説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

わかりました。5ページの3行目より(3)発生毒性試験(ラット)についてです。8行目、9行目につきまして、胎児で認められた所見について、代田先生より追記をいただいております。

6ページの2行目下のボックスですけれども、骨格変異についてARfDのエンドポイントとするということにつきまして、中塚先生からは、骨格変異についてはどの群から発現頻度が増えたのか不明です。また、母動物の毒性が認められない用量で低体重もあるので、こちらでもエンドポイントになるのでは、というコメントをいただいております。

こちらは記載しておりませんが、事務局からの補足としましては、低体重についてはこれまでほかの剤等でも発育遅延で単回投与では出ないと御判断をいただいているので、事務局案では記載しなかったのですけれども、御検討をいただければと思います。よろしくお願いたします。

代田先生からは、別々の対照群を置いて行われた試験なので、それをあわせた頻度などで根拠とする必要はないと思います。

塚原先生からは、追加の部分でございすけれども、骨格変異に対する有意な影響がみられた用量は不明あるいは実験群の作製に問題があるのであれば、ARfDのエンドポイントにすることは難しいと考えますというコメントをいただいております。

4行目からの(4)の試験でございす。こちらは【事務局より】のボックスがございまして、胎児の骨格変異の増加について、ARfDのエンドポイントとしないということについて、塚原先生、代田先生、中塚先生から御同意をいただいております。

中塚先生からは、母動物への体重増加抑制もARfDのエンドポイントになるのではとい

う御指摘をいただいておりますが、下の【事務局より】でございますが、妊娠6～10日での体重増加量は対照群7gに対して75 mg/kg体重/日投与群で4g、6～15日ですと対照群19gについて75 mg/kg体重/日投与群では15gといったもので、いずれも統計学的有意差は認められないという結果でございます。こちらの所見をARfDのエンドポイントとするかどうか御検討をお願いできればと思います。

(5)の試験におきましては、【事務局より】として2つございまして、8ページをお願いいたします。①の母動物で認められた体重増加抑制について、一番上の用量でエンドポイントとするということにつきまして、中塚先生から、75からエンドポイントにすればよいのではないかとコメントをいただいております。これにつきまして、塚原先生、代田先生からも75からエンドポイントとしてよいとコメントをいただいております。川口先生からは、事務局からの問いに対して同意しますとのコメントをいただいております。②の胎児の骨格変異の増加について、ARfDのエンドポイントにしないということについて、3名の先生より御了解をいただいております。

(6)発生毒性試験(ラット、DMA塩)につきまして、こちらも【事務局より】のボックスが9ページの4行目下でございます。①50 mg/kg体重/日以上投与群の母動物の体重増加抑制について、100で自発運動低下や運動失調があるため、100をエンドポイントとするというものにつきまして、中塚先生から、こちらは50からでも認められるのではないかと。ほかの塩類での試験結果から、そう判断してよいと思いますとのコメント。

塚原先生から、本試験における投与初期の変化は不明なので、エンドポイントとして採用しないほうがよいかもしれません。最終判断は当日の審議に委ねますとのコメントをいただいております。

代田先生からは、投与期間全体を通じての値ですので、エンドポイントとしないほうがよい。この試験で根拠となるデータが得られていない限り、急性影響とすることは難しいとのコメントをいただいております。

②でございますが、100 mg/kg体重/日の胎児の骨格変異の増加についてARfDのエンドポイントとしないことについて、各先生より御了解をいただいております。

10ページ、(7)の試験でございます。190 mg/kg体重の母動物の体重増加抑制について、摂餌量減少とあわせてARfDのエンドポイントとすることで、中塚先生より御了解をいただいております。代田先生からはエンドポイントにしなくてもよいのではないかと。

塚原先生からも、投与初期での変化がわからなければ、エンドポイントにするのは難しいと思いますということで、こちらはJMPRの評価書で投与初期の影響はありませんでした。それを受けて、塚原先生から、とらなくてもよいと思いますが、当日審議に委ねますとのコメントを追加でいただいております。

川口先生からは、エンドポイントとするということでコメントをいただいております。

(8)の試験におきましては、11ページの10行目下のボックスですが、母動物の最高用量での死亡、四肢硬直及び流涎等について、ARfDのエンドポイントとするということで、

中塚先生、代田先生、塚原先生から御了解をいただいております。

胎児での骨格変異の増加が100 mg/kg以上で認められていますが、ARfDのエンドポイントとすることについて、中塚先生、塚原先生から同意しますといただいておりますが、代田先生からはもう一個上の用量の320での奇形をとるべきではないか。確かに母毒性より低い用量で増加しているけれども、単回投与で生じるかどうかのポイントだと思います。結論は当日の御議論に委ねますとのコメントをいただいております。

(9)の試験につきましては、180 mg/kgでの体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとするということで、各先生より御了解をいただいております。

胎児の骨化遅延をARfDのエンドポイントとしないことについても各先生より御了解をいただいております。

(10)のラットの発生毒性試験の最後の試験でございますが、こちらについては事務局より2つございまして、①母動物での毒性所見について、体重増加抑制について運動失調や自発運動低下も含めてARfDのエンドポイントとすることについて、中塚先生、塚原先生からは御了解をいただいております。

代田先生からは、体重増加抑制のみを採用すればよいということでコメントをいただいております。症状については単回投与の影響かもしれませんが、それ以上のデータがありませんので、エンドポイントにはできないのではないのでしょうか。

川口先生からは、ARfDのエンドポイントとすることで同意しますとのコメントをいただいております。

②胎児の骨化遅延につきまして、ARfDのエンドポイントとしないということで、各先生より御了解をいただいております。

このままウサギも続けてよろしいでしょうか。

○西川座長

続けてください。

○濱砂課長補佐

ありがとうございます。ウサギの発生毒性試験につきまして、(12)の試験でございます。

15ページの11行目下のボックスを御覧ください。①母動物の体重増加抑制につきまして、30から認められていますが、その1個上の60で死亡、流産が認められていますので、60をエンドポイントとすることにつきまして、中塚先生からは、死亡や流産が単回投与の影響であるとするには無理があります。ARfDのエンドポイントとするにはデータが不足していますとのコメント。

塚原先生からも、ARfDのエンドポイントとして採用することは難しい。

代田先生からは、エンドポイントとするのは反対とのコメントをいただいております。

②胎児の骨格変異の増加につきましては、エンドポイントとしないということで各先生より御了解をいただいております。

(13) 以降ですけれども、こちらは母動物での自発運動量減少、筋緊張等の臨床症状について、ARfDのエンドポイントとするという事務局案につきまして、中塚先生、代田先生、塚原先生から、こちらは根拠となるデータがないということで、難しい、もしくは反対ということで各先生よりコメントをいただいております。

(14)～(17)のそれぞれの母動物での所見についても同様に単回投与としないということで、各先生よりコメントをいただいております。

生殖発生毒性については以上です。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、机上配布資料3に従って審議すればいいですね。

1 ページ、ラットの2世代繁殖試験について。また用語の問題ですけれども、組織所見で髄質とか皮質が出てくるということは奇異な感じがしたので、もとの英語を確認したところ、これも先ほどと同じで、とりあえずは英語に忠実には訳していると思います。したがって、2 ページの一番下にありますように、皮質と髄質を活かすとしたら、皮質尿細管変性・好酸化、限局性髄質尿細管変性くらいでよいかと思います。いかがですか。よろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

3 ページ、この試験における高用量群における親動物雌の体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントとしないことについて、中塚先生からはエンドポイントとするのは難しい。塚原先生からは事務局案に同意する。代田先生も同じで、川口先生と長野先生も事務局案でよいということですが、中塚先生は一般毒性の専門委員の意見を含めて議論したほうがよいということですので、中塚先生、追加で。

○中塚専門委員

一般毒性でもエンドポイントとはしないという形みたいですので、F₀の変化ですから、他の先生方の意見に従います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、皆さん、この所見を急性参照用量のエンドポイントとしないということで一致しましたので、そのようにしたいと思います。

机上配布資料3の4ページの9～10行目に代田先生の修文がありまして、甲状腺ホルモン及びTSHの上昇を追記したということですが、これについては5ページの1行目からのボックスの【代田専門委員コメント】。

○濱砂課長補佐

②のところで、EPAはこの用量での甲状腺毒性を認めているので、御追記いただいたものですが、EPAの評価書だと、こちらを適応性変化としています。さらに一番下のコメントの追加部分で、適応性変化のことに病理解剖学的変化は認められていないといった追記をしてもいいのではないかとコメントをいただいております。

○西川座長

なるほど。EPAは甲状腺ホルモン、TSHの変化は適応と評価しているけれども、代田先生は、それでも甲状腺に組織変化がないということを書いたらどうかということなのか。

○濱砂課長補佐

はい。

○西川座長

書く必要はありますか。先ほどの亜急性毒性試験におけるT₃、T₄をどうするかとも関連するわけですが、明らかな毒性ではないとは思いますが、どうしましょう。とりあえず、中塚先生から御意見をお願いします。

○中塚専門委員

私はこのレポートを見られなかったのですが、5ページの代田先生の②で、EPAでこの用量で甲状腺毒性を認めている形ではないですよ。EPAは認めていないですよ。私もこれは毒性とは全然思わないし、この実験の目的は親の甲状腺を見るのではなくて、本来であれば、子供の免疫を見ようというのが目的で、それには変化がないわけですよ。F₁はあるか。何かそれと、これは一般毒性でもT₃、T₄が減少して、TSHでははかっていると思えますけれども、変化は見られていますよね。一般毒性と同じ扱いで、一般毒性はどうするのですか。これは表に入れるのですか。

○西川座長

それは一般毒性を含めて、ここで議論をするということにしたのですよ。したがって、T₃、T₄は他の評価書ではどういう扱いをしていましたか。

○横山課長補佐

かつちりしたルールのようなものはないのですが、過去の評価書の中で甲状腺に用量を問わず影響があるようなときに、甲状腺で影響が出ている下の用量から出たときでも、それは甲状腺に影響があり得るので毒性所見の表に入れると判断していただいたものと、審議の過程で一切、基質的な変化がないので、そのT₃、T₄の変化自体を毒性学的な意義がないものとして、本文中にこういった減少が認められたけれども、毒性学的な意義はないと考えられたとまとめていただいたようなものが、とりあえず2例ございました。もしかしたら、もっと違うまとめ方をしたものがあるかもしれないのですがございます。

○西川座長

ルールはあってないようなものですが、できるだけ、これまでの取扱いに準じて対応すべきかと思います。そうすると、T₃、T₄が表の中にあってもいいということですか。そういうことですね。問題は机上配布資料3の4ページの代田先生の御提案のこれを書くかどうか。EPAは、これは影響ではあるけれども、毒性とは判断していない。適応であると。

○吉田委員

一般論、JMPRの考えは毒性とします。でも、そのときは例えば、病理の変化があるかないかとかで、多分そこはエキスパートジャッジになってくると思うのですけれども、基本的にTSHが上がっているということは、先ほど肝肥大のところでもあったのですが、生体の恒常性ということは恐らく超しているだろうと考えます。ここは医薬品とは違う考え方をするというように確認しました。ただ、T₃、T₄の下がりについては、甲状腺の影響なのか、肝臓からさっさと出ていってしまっているのか、肝臓の影響だから、これは毒性としないかというのは非常に微妙なところかもしれません。ただ、今回は病理組織学的変化はないので、先生方の御判断だと思います。

○西川座長

この4ページの9～10行目にかけては、EPAも毒性とは判断していないことだし、ここは削除ということにしたいと思いますが、よろしいですか。ありがとうございます。

それに関連して、先ほどの亜急性毒性試験等で認められたT₃、T₄については、他の評価書で記載してきたということもあるので、それはそのまま残すということによろしいですね。問題はT₄の変化というのがあって、何かわけのわからない、上がっているのか下がっているのか。恐らく下がっていると思います。だから、そのあたりは何かもう少し詳細がわかるといいかなと思うのですけれども、無理ですよ。

○横山課長補佐

詳細はわかりませんが、JMPRの評価書の書き方ですけれども、“altered”と書いてあって、ALPとつなげて甲状腺ホルモンまで書いてあったので、そちらは上がって、甲状腺は下がったから、まとめて“altered”と書いたのかなと。推測の域ですけれども。

○西川座長

それは恐らくそう思います。はっきり言って、それをまとめてはいけませんよ。そうしてあるのであれば、しょうがないです。なるべく直さないということで、先ほどの亜急性毒性試験の表については一応そのままということにしたいと思います。

次が6ページでしょうか。ラット①の試験で、これは50 mg/kg以上の胎児の骨格変異をARfDのエンドポイントとするということについて、代田先生、塚原先生からはエンドポイントとする根拠はない、難しいという御意見が出ておまして、中塚先生は少し違うのですか。中塚先生、追加説明をお願いします。

○中塚専門委員

各先生方と違うデータを見ているのか、同じデータを見られているのかはわかりませんが、要するにサマリーの短い文章だけのものですよ。個別のデータとかは全くないわけですよ。とすると、同じものを見られているので、骨格変異をエンドポイントにするというのはいいのですけれども、それにするには無毒性量が私にはわからないのです。書いていないのです。抄録の書き方を見るとハイドーズだけなので、低体重は下ですけれども、ほかの異常についてはもっと用量が上がるのではないかと。そうすると低体重

をエンドポイントとして一番下の用量を無毒性量とするという形なら、私も加えても結構です。骨格変異だけではなくて、浮腫と骨化の遅延ですよ。変異だけにこだわる必要は全然ないので、それも入れる。というのが3人の考えを足した結果ということではないかと思えます。

ですから、低体重を入れて、骨格変異だけをエンドポイントにするのではなくて、低体重その他もろもろの変化を急性参照用量のエンドポイントとして、無毒性量はこれこれという書き方。最初、事務局は骨格変異だけを言われていたわけですよ。それにはできない。

○西川座長

その当初の事務局からの質問は、骨格変異を急性参照用量のエンドポイントとすることはどうかということについて、3名の専門家の方は、それは難しい。ただし、中塚先生の御意見では、低体重はエンドポイントになるということですね。これについては、ほかの2名の方の意見は反映されていないということですね。

○中塚専門委員

代田先生も骨格変異だけとするというか、やっているのは全ての異常、骨格変異の総出現頻度ですよ。要するにここで問題としている腰肋と波状肋骨についてだけのデータはないわけです。有意差も含めて。どれくらい増えているかもわからないという形なので、エンドポイントにはできないのが代田先生のコメントですよ。

○西川座長

これだけを見ても、あとのお二人は低体重についてはどのようなお考えかというのがわからないです。

○横山課長補佐

すみません、骨格変異についてだけお伺いしたので、低体重についての御意見はありません。ただ、心配なのが低体重は一般的に発育の遅延と考えられることが多いということをよく御意見としていただいている、むしろ低体重を伴う骨化遅延とか、そういった所見が出たときに全て急性参照用量の影響と考えないというような御意見をよく伺うものですから、その関連かなと思っていたのですけれども、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

私も低体重は本当に単回で出るかというのは、あまり自信はない。出るのですけれども、日によって、例えば初期なら出ないと思うので、普通は一般に低体重をとるのがかなり難しいと思えます。ただ、ここで述べられている骨格変異をとるというのは絶対にできないですよということです。

○西川座長

事務局からの質問というのは、骨格変異を追記したということですが、急性参照用量のエンドポイントについて、そもそもは前回の審議で低体重等とされていたのですよね。したがって、本来この低体重については前回の審議で終わっているから、了解されて

いるということですか。ただ、発育遅延に伴うということであれば、エンドポイントにしてこなかったことが多いわけですから、それは代田先生も御了解いただいているのですよね。

○中塚専門委員

低体重をとらないのであれば、この実験から急性参照用量のエンドポイントとするのは難しいと思います。言えない。

○西川座長

これは審議済であって、当然、代田先生も前回の審議に加わっていたはずですから、そういうふうなお考えかなと思いますが、でも、これを事務局はエンドポイントにしているのですよね。

○横山課長補佐

はい。母動物で何も毒性がなかったのも、その点から影響としました。ただ、中塚先生のお話を伺って、低体重とこれらの変異がセットなのかとお伺いしたので、低体重はそもそも発育遅延の疑いがあるとよく御意見を伺うのですけれども、と御確認をさせていただきました。ですので、母動物の認められない用量でのこれらの変化、母動物で影響がないということ念のため、念頭に置いていただいた上で、もうとらなくていいかどうかというところで御判断いただければと思うのですけれども。

○西川座長

母動物で影響のない用量で、このような所見があったということですが、いかがですか。

○中塚専門委員

母動物の影響の認められない用量で見られたものは、基本的にはエンドポイントとするということですよ。私は個人的には反対で、みられていてもとると言うほうですので、全然それをエンドポイントとすることは皆さんが同意されていると思います。

○西川座長

でも、そういうふうに読めないですよ。

○中塚専門委員

低体重を含めて、母動物の影響のみ認められない用量でみられているので、それらをエンドポイントとしようということですよ。

○横山課長補佐

当初、事務局のほうはそう思って、そのような案を出したのですけれども、ほかの先生方からは、このようなセットで出ているものについては、セットで出ているのを御確認いただいた上でとらなくてもいいとおっしゃっています。混乱させてすみません。

○中塚専門委員

骨格変異もとらなくていいということですか。

○横山課長補佐

はい。

○中塚専門委員

そもそも私はとれないということだったので、とりたかったら低体重を入れなさいと。そうしたら、急性参照用量のエンドポイントとなる所見はこの試験からはない。

○西川座長

恐らくお二人はそういうふうにおっしゃっていると思います。では、そのようにしたいと思います。

○吉田委員

今回は本当に評価書評価なので、もとに戻れなくて、以前にもう審議されたというところもありますし、今回の御判断でいいと思うのですが、評価書評価で、かつ、JMPRはJMPRでずっと書いてあるのですが、JMPRが評価したのは1990年代の後半なので非常に古いということもありますから、各国で比較的新しく評価をしたのはEPAとEFSAということもありますから、むしろそのあたりのほうが情報源としては確実かもしれません。JMPRは非常に古い評価となっていますし、ARfDもかなり古い評価となっています。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に行きたいと思います。6ページの13行目のボックスはラット②の試験で、これも一番高い用量の胎児における骨格変異をARfDのエンドポイントとしないことについて、2名の専門委員はそれでよいと。中塚先生は。

○濱砂課長補佐

中塚先生も骨格変異では御了解いただいているのですけれども、その下のところで母動物の体重増加抑制がエンドポイントになるのでは、という御指摘をいただいております。

○西川座長

なるほど。それに対して事務局から、体重の変化はこの程度です。しかも、統計学的有意差はないということですが、中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

有意差がなければ、結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

7ページの一番下の行からのボックスに、これはラット発生毒性試験のDEA塩の試験ですが、母動物の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとすることについて、川口先生を含めて4名の専門委員から、それでよいということです。

②胎児の骨格変異について、エンドポイントとしないことについて、3名の専門委員から、それでよいという回答が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

9ページ、ラット発生毒性試験のDMA塩の試験ですが、これも50 mg/kg投与群の母動物における体重増加抑制について、100 mg/kg体重/日での所見をARfDのエンドポイント

とすることについて、中塚先生からは50の体重増加抑制もエンドポイントとなり得る。塚原先生は、これは投与初期の変化は不明であるので、エンドポイントと採用しないほうがよい。代田先生もエンドポイントとしないほうがよいということです。

中塚先生は意見が少しちがって、むしろ低い用量の体重増加抑制もエンドポイントになり得るということですが、中塚先生、追加説明をお願いします。

○中塚専門委員

すみません、質問のポイントとなるのは50での体重増加抑制ですか。

○濱砂課長補佐

事務局案では、50から認められているけれども、100のときに自発運動低下や運動失調もあるので、100でとってはいかがかという事務局案につきまして、中塚先生が体重は50から認められているので、そちらをとってもいいのではないかというコメントをいただいております。

○中塚専門委員

代田先生は、投与期間全体を通じての値。

○濱砂課長補佐

代田先生は、体重増加抑制についてはとらなくてよいという。

○中塚専門委員

ただ、そうすると体重増加抑制については100もとられないということですね。

○濱砂課長補佐

そういうことだと思います。

○中塚専門委員

わかりました。そうであれば、確かに単回で何とかというのは難しいかもわからないので、体重増加抑制については結構です。ですから、一般症状の変化の100だけをエンドポイントとするということですね。

○西川座長

そうしますと、皆さんの意見が一致したということでしょうか。

○濱砂課長補佐

代田先生は、自発運動の低下や運動失調についてもとらなくてよいのではないかという御意見でございます。

○中塚専門委員

何ですか。

○濱砂課長補佐

単回の影響の可能性はあるけれども、反復投与しないと現れないこともあり、この試験だとこれ以上のデータがないので難しいというコメントでございました。

○中塚専門委員

難しいですね。確かに根拠はないです。これは塩ですよ。ですから、他の塩のものを持ってくるわけにいかないということですよ。ほかの塩のものをつじつまは合いますか。代田先生は全て同じ理論でおっしゃっていますか。ほかの塩の一般状態。

○濱砂課長補佐

代田先生は、自発運動の低下とか運動失調については全部とらないというお立場の御意見でございました。

○吉田委員

中塚先生、頭を悩ませて大変恐縮だと思っています。ただ、今回は100であったとしても、ARfDはもっと低いところですので、何回も言うように今回は評価書評価なので、わからないというところはわからないままに行くしかありません。あとはエキスパートジャッジということになるのですけれども。

○中塚専門委員

私はそれはわかっていたのですけれども、ここについて、するかしないかという判断を迫られているような気がしたので、確かにウサギは反対していると思うので、それと同じ理論からいくと、これだけのデータで判断するのは難しいということで、エンドポイントとしないということで。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、3名の専門委員の方、皆さんがエンドポイントとしないことに同意されたということにします。

9ページの②について、胎児の骨格変異の増加をエンドポイントとしないことについて、3名の専門委員の方から、それでよいという回答が出ております。

10ページ、ラットの発生毒性試験、IPA塩の試験です。190 mg/kg体重/日の高用量群の母動物における体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントとしないことについて、3名の専門委員からそれでよいという回答が出ています。

○濱砂課長補佐

こちらは、代田先生はエンドポイントとしなくてよい。塚原先生も初期のころの変化がわからないようだったら、とるのは難しいというコメントでございます。

○西川座長

なるほど。

○中塚専門委員

私もとらなくて結構です。皆さんは反対ということですよ。

○西川座長

そういうことですね。中塚先生もそれで。

○中塚専門委員

はい。川口先生もそうですよね。

○川口専門委員

はっきりしていないようでしたら、とれないと思います。

○西川座長

4名の専門委員から、エンドポイントとしないことで合意していただいたということです。

次は11ページのもう一個、TIPA塩の試験で、母動物における死亡、四肢硬直、流涎、これを急性参照用量のエンドポイントとすることに、中塚先生はオーケー、代田先生もオーケーということですね。塚原先生もそれでよいということですので、そのようにしたいと思います。

12ページのボックスの②について、胎児の骨格変異、波状肋骨の増加について、ARfDのエンドポイントとすることについて、2名の専門委員の方はそれでよいということですが、代田先生はちょっと違って、エンドポイントはその奇形をとるべきだろうと。そうすると用量が1段階上がるということになります。この点について、結論は部会の議論に委ねるということですが、中塚先生、この点について御意見をお願いします。

○中塚専門委員

代田先生の変異が単回投与で生じ得るかどうかなどというのは、確実に生じます。1回投与で起こる変化です。ただ、波状肋骨というのは大した変化ではないです。ヒトでは起きないし、治りますし。ただ、母動物毒性が認められない用量で骨格変異が出たら、それをエンドポイントにするというのがルールですね。とすると、やはりこれは単回投与で出ますから。それとも、重篤な異常しかとらないということですか。

○吉田委員

ARfDはルールにはなっていません。これはエキスパートジャッジです。特に今回のように詳細がない場合はエキスパートジャッジです。

○西川座長

中塚先生のおっしゃるように単回投与でも起こり得るということで、しかも母毒性よりも低い用量で増加していますよね。したがって、これはルール上はエンドポイントにしてもよいと思いますけれども、よろしいですね。

次が12ページのBEHエステルの子ラットの発生毒性試験です。これについて、母動物の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとすることについて、3名の専門委員から、それでよいという回答が出ております。

13ページの②について、胎児の骨化遅延については、ARfDのエンドポイントとしないことについて、3名の専門委員から、それでよいという回答が出ています。

13ページの14行目のボックスに、これはラットのEHエステルの子ラットの発生毒性試験ですが、母動物の体重増加抑制を運動失調、自発運動の低下を含めて、ARfDのエンドポイントとすることについて、中塚先生と塚原先生からはそれでよいという回答ですが、代田先生は急性影響が明らかな体重増加抑制のみでよいでしょうということですので。川口先生は事務局

案でよいということです。

したがって、代田先生は少し違うのですが、中塚先生、代田先生の御意見についてコメントは何かありますか。

○中塚専門委員

このラットの各種塩の急性参照用量のエンドポイントとするかしないかというのは、担保するデータがはっきりしない限りはとらないという話ではないですか。そうすると、代田先生の意見で、ラットの塩類については、明らかな症状ですし、単回投与で出る可能性はありますけれども、この実験で本当に初日に出ているかという根拠はないので、エンドポイントとしないというのがこれまでの経緯からいくと、そうなるべきではないですか。

○西川座長

そうしますと、代田先生のおっしゃるように、体重増加抑制のみをエンドポイントとするということになりますか。

○中塚専門委員

体重増加抑制も根拠とするデータはないのですよね。

○濱砂課長補佐

妊娠6～9日とJMPRの評価書には書いてあったので、それを見て恐らく初期という御判断をされたのだと思います。

○西川座長

よろしいでしょうか。川口先生は今の点について、どうですか。

○川口専門委員

代田先生の案に同意します。

○西川座長

そうすると、ARfDのエンドポイントとしては体重増加抑制のみとするということですね。中塚先生はいいですか。

○中塚専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

14ページのボックスの②胎児の骨化遅延について、ARfDのエンドポイントとしないことについて、3名の専門委員から、それでよいという回答が出ております。

15ページ、これはウサギのDEA塩の発生毒性試験です。11行目からのボックス①母動物の体重増加抑制について、死亡等が認められる60 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとすることについて、中塚先生、代田先生、3名とも、これは難しい、不足している、反対だということですから、エンドポイントにはしないことにしたいと思います。

②胎児の骨格変異の増加についてARfDのエンドポイントとしないことについて、3名の専門委員から、それでよいという回答が出ております。

16ページ、ウサギのDMA塩の発生毒性試験です。12行目からのボックスに母動物の自発運動量減少等について、これをARfDのエンドポイントにすることについて、3名の専門委員から、難しい、反対だ、エンドポイントとしない考えに賛同するというので、これはエンドポイントにしないことにします。

17ページ、ウサギのIPA塩の発生毒性試験ですが、母動物の死亡、筋緊張等について、ARfDのエンドポイントとすることについて、データが不足、反対、エンドポイントとしない考えに賛同する。皆さんが反対ですので、エンドポイントとはしないということにします。

17ページの14行目からのボックスで、ウサギがTIPA塩の発生毒性試験です。先ほどと同じような所見ですね。母動物の死亡、筋緊張等について、ARfDのエンドポイントとすることについて、データ不足、反対等、先ほどと同じコメントが出ておりました。塚原先生だけが追加で、可能性は否定できません。しかし、結論としてはエンドポイントとしない考えに賛同しますということですから、皆さんがエンドポイントとしないことに賛成されているようです。

18ページ、ウサギのBEHエステルの発生毒性試験ですが、これも同じ所見です。母動物における死亡と筋緊張について、皆さんが全く同じ意見で、3名の専門委員から、エンドポイントとするにはデータが不足している、反対だということですので、エンドポイントにはしないことにします。

最後のウサギのEHエステルの発生毒性試験ですが、これは母動物の死亡と瀕死状態等について、これも全く皆さん同じで、中塚先生、代田先生、塚原先生がARfDのエンドポイントにしないほうがよいというお考えですので、そのようにしたいと思います。

以上で生殖発生毒性試験は終わりましたけれども、もう時間ですよ。

○横山課長補佐

先生、いかがでしょう。食品健康影響評価は次回にして、きょうは遺伝毒性の先生がお揃いですし、追加のコメントがないといただいていることもありますので、一言いただいて、そこまでということ。

○西川座長

せっかく出席されていますので、一言ずつ何かありましたら、お願いいたします。

特に何も無いということでもよろしいですか。最初から出席されていて非常に申しわけないと思いますけれども、遺伝毒性については特に修正はないということですので、そのようにしたいと思います。

それでは、食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

91ページ、Ⅲ．食品健康影響評価についてです。

3～8行目の部分につきまして、2,4-Dについては塩類、エステル類の試験もありますが、2,4-Dの試験と同等または同質であるということ、2,4-Dを対象として食品健康影響

評価を行ったという記載になってございます。

こちらについて、前はADIの設定について、このような記載にすると御判断をいただいておりますが、ARfDの設定についてもこのような記載でよいかお願いしておりまして、長野先生、久野先生から、このままでよいとコメントをいただいております。

17行目以降、10%TRRを超える代謝物について整理を行ってございます。

91ページの28行目から、国外での作物残留試験の結果について追記してございます。

92ページの11行目から、暴露評価対象物質ですが、11行目の「畜産動物を用いた動物体内運命試験の」は誤りですので削除をお願いいたします。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、C（糖抱合体を含む）が認められまして、ラットでは認められず、毒性に関する情報は不明であるということから、農産物中の暴露評価対象物質については2,4-D及び代謝物C、畜産物については2,4-Dという案にしております。

こちらにつきまして、吉田先生からは、この解釈で問題はないと思います。動物代謝の先生方の御意見も伺いたいと思いますとコメントをいただいております。

奥語先生からは、代謝物Cの抱合体が10%TRRを超えて検出されるのは、とうもろこしとだいずでは飼料になる部位ですので、農産物中の暴露評価対象にはなりません。一方、わたについては油として利用する場合があるということで、この結論になるかと思っておりますというコメントをいただいております。畜産物についても親化合物だけでよいと判断しますとのコメントをいただいております。

2,4-Dを用いた無毒性量については表78、単回投与により惹起されると考えられる毒性影響は表79にそれぞれ示されてございます。

ADIに関する記述ですが、92～93ページにかけて、マウスの90日間亜急性毒性試験について無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で指示された2年間発がん性試験において無毒性量は得られていることから、マウスの無毒性量を0.98 mg/kg体重/日とする案になってございます。

これに関連しまして、長野先生からは、マウスを用いた発がん性試験を根拠とするには無理があると思います。イヌの慢性毒性試験でありますとかラットの併合試験等から無毒性量を1 mg/kg体重/日とするのが妥当だと思います。西川先生からも、長野先生からのコメントに同意しますとのコメントをいただいております。

これに関連しまして、マウスの無毒性量がとられなかったものにつきましては、56ページを御覧ください。56ページのマウスの90日間亜急性毒性試験が2本されておりまして、①に関しましてNOAELがとれず、②の試験ではNOAELが15でとれた結果になってございます。最近の評価書ですと総合評価することありますので、こちらはどのように判断すればよいか、御検討をお願いできればと思います。参考までにJMPRでは、こちらはマウスの90日間については、最終的に15のNOAELと判断されているようでございます。

104ページの表79をお願いいたします。こちらはARfDに関連してですけれども、先ほど

の御審議の中でラットの急性神経毒性試験の雌の75 mg/kg体重での所見を毒性ととるということでしたので、こちらは雌の15をNOAELとして、安全係数100で除した0.15 mg/kg体重を急性参照用量とする案になってございます。

以降の表等で先ほどの御議論の中で一部、所見等の見直しでありますとか削除のものがありましたので、そちらのほうはあわせて整理したいと思っております。

食品健康影響評価については以上です。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、91ページの8行目からのボックスに、ARfDの設定についてもADIと同様の記載で問題ないかということについて、長野先生と久野先生から、それでよいという意見が出ております。よろしいですね。

22～23行目にかけて、遺伝子組換え作物において主要代謝物は代謝物Cであること、10%TRRを超えていることを追記したということです。

91ページの28行目からは、最大残留値等の記載が追記されているということです。

92ページについては、11～14行目にかけて、植物体内運命試験等の結果、暴露評価対象物質については、農産物は2,4-D及び代謝物C、畜産物については2,4-Dのみと設定するということです。

あとは細かいところで、結論として、まずADIにつきましては、当初の事務局案ではマウスの発がん性試験に基づいて設定するということだったのですが、93ページの10行目からのボックスに長野先生から、マウスの発がん性試験は血液生化学検査が実施されていないこともあって少し無理があるのではないかと。イヌの1年間慢性毒性試験、ラットの2年間の併合試験、それから、このマウスの発がん性試験を根拠にして、無毒性量を1 mg/kg体重/日とするのがよいのではないかと御意見が出ていまして、これについては私も同意するというのですが、長野先生、追加説明はありますか。

○長野座長代理

今このマウスで0.98とかラットで0.99というのは、結局、分析した値がそうなったというだけなので、もうちょっとおおらかに1 mgのほうがいいのではないかと思いました。

○西川座長

今の点について、何か御意見はございますか。0.98も1もほとんど同じなのですけれども、根拠とする試験を記載する場合に、マウスの発がん性試験だけでよいかという疑問かと思えます。もし反対意見がなければ、3つの試験を総合的にADIの設定にしたいと思いますけれども、よろしいですか。

○吉田委員

先ほど事務局からの説明があったのですが、今回は同じ系統のマウスの試験で、確かにnon-GLPとGLPがありました。ちょうどGLPの施行あたりを挟んでいるので、質としてはそう変わらないとしますと、JMPRあるいはEFSAはマウスの最初の試験でみら

れた5を毒性量としてはとっていません。例えば、発がん性試験も同じ系統で2年、BCF₁でやっておりますので、ある意味では、今ですと本当に0.98でいいのだろうか。本当の発がんのNOAELはもう少し高いところにあるというようにも考えられます。そういった場合は長野先生の御提案のように、私はイヌの1年はリーズナブルなのではないかというようにも思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

それはJM_{PR}と同じということになりますよね。それはいいと思いますし、ラットの併合試験も同じ値になるということですから、むしろマウスを外して、その2つということでもいいですか。では、その2つ、イヌとラットの試験は無毒性量が同じですから、それを根拠にしてADIを設定するというにしたいと思います。

もう一つがAR_{FD}ですが、93ページに記載のあるように、ラットの急性神経毒性試験における無毒性量15を根拠にしてAR_{FD}を設定することでよろしいでしょうか。反対はないですか。反対意見がないようですので、急性参照用量については事務局案のとおりしたいと思います。

○濱砂課長補佐

先ほどのマウスの発がん性試験ですが、これまで0.98と最小のものがある中で、ほかのものをとるという例は思いつきませんので、これは総合的に評価して、といった書きぶりでもよろしいでしょうか。

○西川座長

マウスの試験はどうしますか。外しますか。長野先生の最初の疑問は、血液生化学検査をしていないということですし。

○横山課長補佐

吉田先生からさっきお話しいただいたとおり、ほかの試験では5 mgで無毒性量がとれているので、マウスの試験だけ総合的に見ると、どうも5あたりに無毒性量があるという総合評価を行えばいいのかと、事務局内で話しておりましたけれども、すみません。

○西川座長

なるほど、わかりました。マウスの試験を総合的に判断して無毒性量は5くらいになるということなので、ADIの設定には使わない。したがって、イヌとラットの試験をADIの設定根拠にするということにしたいと思います。ありがとうございました。

全体を通して何かありますでしょうか。どうぞ。

○山添委員

今回は非常に特殊なことだと思うのですが、代謝物Cというのが遺伝子組換えの作物だけで出てくる。そのことについて、その安全性について、どこで議論するのも問題なのですが、何も記述しなくていいのかどうかということはどうなのでしょう。

○西川座長

この農薬できちんとした議論を残すかどうかということですか。

○山添委員

と言いますのは、結局、遺伝子組換えの作物も実際の生活の中に入ってきています。そうすると、我々が代謝物Cを喫食する可能性もあり得るのですけれども、それは通常の作物では出てこないという特殊なことで、従来は議論する必要がなかったと思うのですが、新たにこういうことが出てきているということなのです。まず第1点目は、そのことをこの中に記載すべきなのか。記載するとすれば、誰が提出するか、資料の問題も出てくるのですけれども、その辺のところを含めて、どう取り扱ったらいいのか、少し先生方の御意見を。

○西川座長

結局これは農薬だけの部会で決められないことだと思いますので、できれば親委員会でそのあたりを議論していただくのがよろしいかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○吉田委員

私の毒性評価としての懸念は、もし代謝物Cがそれだけ出てきていて、動物体にはないものであれば、やはり毒性データが最低でも遺伝毒性と急性毒性と、あとは可能であれば28日くらいは出してほしいというのが私の希望です。少なくとも遺伝毒性と急性毒性は欲しい。というのは、遺伝毒性と急性毒性の結果によっては、ARfDあるいはそのマージンをどのくらいとるかということにも関わってきますので、今回のこういうケースに対しては、やはり食品安全委員会としても考えていかなければいけないと思いました。

○西川座長

全く同感ですので、親委員会で決めていただければ一番いいかなと思います。それ以上のことはちょっと難しいかなと。よろしいでしょうか。

結論に行きますけれども、本日の審議を踏まえまして、2,4-DのADIにつきましては、イヌの1年間慢性毒性試験及びラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量1 mg/kg体重/日を100で除して0.01 mg/kg体重/日としたいと思います。

ARfDにつきましては、ラットの急性神経毒性試験における無毒性量15 mg/kg体重を100で除して0.15 mg/kg体重とすることで、農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

この剤につきましては、修正も随分多うございましたので、修正したものをもう一度メールでお送りさせていただきます。御確認をお願いいたします。

○西川座長

よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

続きまして、日程です。本部会につきましては、次回は12月14日水曜日、幹事会は11月30日水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

その他、何かございますでしょうか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上