

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第67回会合議事録

1. 日時 平成29年8月10日（木） 13:59～16:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（クロルメコート）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、久野専門委員、篠原専門委員、中塚専門委員、増村専門委員、
吉田専門委員

（専門参考人）

玉井専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、高嶺専門職、
星川専門職、吉田技術参与

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 | クロルメコート農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料4 | 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について |
| 机上配布資料 | クロルメコート参考資料 |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第67回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

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

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方11名、専門参考人として玉井先生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（クロルメコート）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 クロルメコート農薬評価書（案）（非公表）、

資料3 論点整理ペーパー（非公表）、

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について、

こちらは御報告をさせていただきたいと思います。

また、机上配布資料は2点ございまして、1つ目が確認事項に対する回答で、右上に机上配布資料とあるのですが、こちらを机上配布資料1とします。また、机上配布資料2といたしまして、生殖発生毒性部分の抜粋版を御用意しております。生殖発生毒性パートでは、机上配布資料2に基づき御説明させていただきたいと考えています。

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

○西川座長

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

○西川座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（クロルメコート）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。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。

まず経緯ですが、4ページをお願いします。2013年6月に暫定基準の設定に関連して、厚生労働大臣から評価依頼がございまして、2017年5月に今度は適用拡大に関連いたしまして評価依頼があったものでございます。

8ページをお願いいたします。このものは植物成長調整剤でございます。有効成分のところですがクロルメコートクロリドとさせていただいてまして、その点について與語先生から御質問をいただいております、「クロルメコート、chlormequat」としなかったのは、塩素塩に限定した評価という理解でしょうか。クロルメコートもISO名にはあるということで御質問をいただきました。

この評価書内では、毒性試験も全てクロリドのほうで実施されていることと、ほかの塩があるわけではなくて、全て塩素塩だけということもありまして、評価対象を塩素塩と考えてまとめたものでございます。こういった整理でよろしいか、御確認いただければと思います。

また、8ページの下のほう、25行目を御覧いただきますと、構造式はこのようなもので、おめくりください。このものは植物成長調整剤で、植物体内においてジベレリン生合成過程の初期の段階にあるゲラニルゲラニル二リン酸の生合成を抑え、ジベレリンの生合成を阻害することにより、成長を抑制すると考えられているものでございます。

先ほどのクロルメコートのところはそれでよろしかったでしょうか。続けてよろしいでしょうか。

○西川座長

では、念のため確認だけして進めたいと思います。

先ほどの名称ですけれども、事務局から説明がありましたが、與語先生、よろしいですか。

○與語座長代理

はい。事務局の説明どおりで結構です。

○西川座長

それでは、次に進めてください。

○横山課長補佐

失礼いたしました。10ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。

まず、9行目のところのボックスで、【事務局より】でお問い合わせさせていただいているのですけれども、評価書に記載したもの以外にも抄録に3試験の記載がございましたが、動物数が少ないですとか、詳細が不明といった理由で評価書案には記載しなかったということで、このことについて御確認をいただきました。先生方からは、その扱いでよいとコメントをいただいております。

10ページの11行目からがラットの試験でございます。まずa. 血中濃度推移でございますけれども、パラメーターについては表1のとおりで、経口投与による $T_{1/2}$ は、血漿に比べて全血で長いというものでございます。

表1ですけれども、左側に経口のデータ、一番右のカラムが静脈内のデータになりまして、おめくりください。こちらを御覧いただきますと、 $T_{1/2}$ の値が静脈内投与よりも経口投与のほうが長くなっておりまして、その点につきまして、玉井先生からコメントをいただいております。11ページの2行目からのボックス内でございますが、 $T_{1/2}$ が静注で短いことについての説明を求めたいというものです。

②につきましては、評価書内の表中の数字には出てこないのですけれども、抄録の血漿中の濃度推移の表の中の数字の件で、桁が違うのではないかと御指摘いただきまして、まず、抄録の数字につきましては、報告書を確認しましたところ、玉井先生の御指摘のとおり誤っておりまして、抄録の間違いについては申請者のほうに伝えさせていただきます。

また、半減期の違いにつきましては、机上配布資料1に回答が出ておりまして、3ページ目をお願いできればと思うのですけれども、回答といたしまして、有効成分の再循環がまず示唆されましたということと、静脈内投与では分布と排泄へのシフトが経口投与よりも早いこと。あと、経口投与につきましては、より長い吸収と、それに続く分布及び排泄が認められること、再循環から新しい吸収・分布・排泄が引き起こされること。

あと、計算のモデルなのですけれども、今回は静脈内投与の結果を経口投与と比べるために、2コンパートメントモデルを使ったことも要因ではないかと説明がなされています。御確認をお願いできればと思います。

11ページの4行目からb. 吸収率でございます。低用量投与群で81.6%、高用量群で95.2%と算出されております。

11行目から②分布でございます。腎臓、肝臓、胃腸管、心臓で比較的高値の残留が認められております。結果については表2のとおりでございます。

12ページの表の下の【事務局より】のところに、胃腸管で比較的高い残留が認められておりまして、内容物を含むかどうかを確認いたしておりまして、内容物は含まない値ということが確認できましたので、表などの記載は今のままにさせていただければと考えています。

また、【事務局より】の2つ目のところは、情報までということなのですが、オートラジオグラフィーにおいて唾液腺で分布が認められているのに、表2の中に唾液腺が出てこないで、念のため確認したのですが、組織採取がされていなかったという御説明です。

13ページの2行目から、また分布の情報がありまして、これにつきましては、全身オートラジオグラフィーの結果で、先ほどの通常の分布の結果に加えて、唾液腺の情報もあるといったものでございます。

13ページの13行目からは③代謝でございまして、結果は表3のとおりですが、未変化のクロルメコートのほか、代謝物Bが認められております。

13ページの21～22行目の検出限界のところの表記についてと、表3の数字の表記について、15ページにコメントを加藤先生、篠原先生からいただいております。まず、検出限界というときに「<0.05」と数字を書く場合と「ND」という場合があります。こちらは整理できないのかという御指摘がまずございました。これにつきましては、確かに「<0.05」でまとめられるのですが、基本的にこれまで報告書の記載に沿って、NDは検出せずということで整理がされている場合には書き分けている例がありまして、それに沿った書きぶりとなっております。また、胆汁中の量、%TRRを計算した値を記載していたのですが、TARとしましては検出限界未満ということで、その数字を具体的に記載することで修正させていただいております。

また、表の脚注に雄1匹のデータという説明がありまして、先生方から、抄録では1匹ではなくて2匹という情報があると御指摘をいただきました。これについて、もう一度、報告書で確認しましたところ、同じ動物のデータのように思われましたので、1匹のままの記載とさせていただいております。御確認いただければと思います。

16ページをお願いいたします。④排泄でございまして、結果については表5のとおりでございまして、主に尿中に排泄されたというデータが出ております。

17ページの3行目からはb. 胆汁中排泄でございまして、表6のとおり、胆汁中への排泄量はそれほど多くないという結果でございまして。

17ページの13行目からは数字です。抄録の値に記載ミスがあって、報告書の値を確認して評価書は作ったという説明でございまして。

17ページの15行目からは、イヌの試験でございまして、まず、18行目から①吸収でございまして。投与の2～3時間後に最高濃度に達したという結果が出ておりまして、血清中の濃度推移については表7のとおりでございまして。表7の中のLODというところについては、具体的な数字を記載する修正としております。

また、篠原先生からコメントをいただいております。0.5時間の0.4のところはbという検出限界未満の値が出た場合は、その値を0.1として平均値を算出したという脚注をつける部分について御指摘をいただいております。0.5時間の0.4という数字も0.1という数字も事務局よりに記載させていただいたのですが、いずれも0.1未満という数字を含ん

だものについて計算したものということで、両方の数字に脚注をつけさせていただいています。御確認いただければと思います。

12行目から②分布でございます。結果については、おめくりいただいて、19ページの表8のとおりでございます。こちらの表につきましても、先生方の御指摘を踏まえて修正しています。

また、9行目からのボックスの中の、篠原先生のコメントの②ですけれども、検出限界値で平均値などを算出すると、高く見積もることになるので、検出限界値の2分の1で見積もってはどういうコメントがあると思いますけれども、こちらは基本的にはLODの値を用いて通常は計算している例が多いことと、報告書の計算に沿っておりますので、御確認いただければと思います。

あと、19ページの11行目から③尿及び糞中排泄でございます。結果については表9のとおりでございます。

また、20ページの2行目から家畜の代謝の試験で、ウシ、ヤギ、ニワトリについて記載させていただいております。これにつきまして、いずれも可食部における代謝物の情報が不足しているか、またはJMPRの評価書から持ってきている部分もありまして、不明というものもありましたので、参考資料として記載させていただいております。その点について御意見を伺っていたのですけれども、與語先生から、ヤギとニワトリについては、登録のための試験成績があるようだということと、少なくともニワトリは表のデータがJMPRの評価書に記載されているので、参考資料にしなくてもよいと御意見をいただきました。ニワトリにつきましても、やはりJMPRのデータは、各組織の残留データのみで、代謝物の情報はわからなかったのですけれども、扱いについて御意見をいただければと思います。

内容としましては、20ページの2行目からのウシの試験、表10のとおり、乳汁と尿中での濃度が測られた試験でございます。

21ページの3行目から、(4)のヤギの試験につきましても、こちらも残留濃度と分布が調べられた試験となっております。尿中では、未変換のクロルメコートのみが認められたという情報がございました。

21ページの17行目以降のボックスになりますけれども、加藤先生から、21ページの8行目の胃腸管内容物の記載につきまして、これまでの評価書では記載していなかったと思いますと御指摘をいただきました。ラットの分布の試験で、組織中の濃度を見るときに、内容物があると書かないようにしていたのですけれども、この試験では排泄物中の分布も含めて記載していますので、ヤギの記載では含めさせていただいていますが、そのような整理でよろしいか御確認いただければと思います。

動物については以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず10ページからです。9行目からのボックスに、抄録にある3つの試験に

ついて、使用動物数が少ない、詳細が不明であるなどのことから、評価書案には記載していなかったことについて、3名の先生方からそれでよいという回答が出ております。ありがとうございました。

11ページのラットの血中濃度推移に関する試験データですが、11ページの2行目からのボックスに、玉井先生から、半減期の値について、経口投与と静注で5～10倍の差があって、静注で短い。その説明について確認してほしいというコメントが出ておりました。

先ほど事務局から説明がありましたように、机上配布資料1の3ページ目に、申請者からの回答が出ておりました。まず、この回答を御覧になっていかがでしょうか。

○玉井専門参考人

どうもありがとうございました。

ちょっと回答がわかりにくいところがあって、多分、経口投与の場合、吸収を含むので遅くなるのかなということだと思います。また、最初にある再循環は意味がわかりませんが、これは腸肝循環のことを言おうとしているのですか。さっきのデータで見ると、胆汁中排泄が0.39%～0.66%ですから、再循環がそこに反映されるとは考えにくいので、いろいろ答えを考えてみた感じはするのですが、基本的には10倍も半減期に下がることは疑問を持たざるを得ないのです。

あと、これは2コンパートメント解析でやったなど書いているのですが、この場合はより正しく排泄過程が消失は出るはずですが、だから、本当にちゃんと測っていれば、もっと半減期の値は近くてもいい気はします。全体としては、本当は消失過程までを十分に測っていないのが多分、1つの原因で、もう一つは投与量が結構違うので、消失過程に何か飽和過程があって、それが飽和していると、ちょっと遅めに出ることがあるかもしれません。これは自分でデータをプロットして見ているのですが、多分そういうことだろうと思うので、本質的にはあまり意味がないと判断できます。ただ、この答えは不十分なので、もう一回勉強してくださいという形でお願いできればと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

回答自体は十分納得できるものではないが、一応、可能性については考察し得るということですのでよろしいですね。ありがとうございます。

それから、11ページの2行目のボックスで、玉井先生からのコメント②については、抄録の数値の確認で、御指摘どおり数値が違っていたということでした。ありがとうございます。

12ページの一番下のボックスは分布の試験ですが、表2の中の胃腸管について、内容物は含まれないことを確認したということです。分布①の試験で唾液腺については組織採取をしていなかったということです。

13ページの③代謝ですが、22行目にある、胆汁中の検出限界以下のところを正確に未満

に直したということ。あと、表3等にその検出限界に関する記載を整備したところです。

15ページの6行目からのボックスに、加藤先生、篠原先生から検出限界の記載に関するコメントが出ておりまして、それを踏まえて修正がなされていると思います。お二人の②について、脚注に雄1匹のデータとあるのですが、それを確認してほしいというコメントがあったのですが、やはり1匹で間違いなかったという説明でしたが、加藤先生、よろしいでしょうか。

○加藤専門委員

はい、結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、次が18ページのイヌの試験で、表7についても検出限界未満に関する修正がありまして、18ページの10行目のボックスですが、その中の篠原先生の②のコメントで、bについて、反復経口投与が0.1のところにもつけるべきだということで、ついているかと思っています。

表7、表8も同じですが、検出限界未満の場合の見積もりの出し方ですが、より正確に、例えば、表7については、検出限界未満の場合は0.1として平均値を算出した。表8については0.05として平均値を算出したことを追記したということです。これについては、篠原先生に御確認いただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

そういう習慣なのはわかりましたので、了解いたしました。

○西川座長

ありがとうございました。

次が20ページ。1行目からのボックスに、事務局から、ウシ、ヤギ、ニワトリに関する試験は可食部における代謝物の情報が不足あるいは不明であったために参考資料としたことについて、加藤先生、篠原先生からはそれでよいという回答が出ております。ただし、與語先生からは、ヤギとニワトリは参考資料でよいけれども、ニワトリについては表のデータもあるので、参考資料にしなくてもよいのではないかという御意見が出ておりましたが、事務局からは、残留に関する値はあったけれども、代謝物に関するデータはないので、参考資料でどうかという説明があったのですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語座長代理

私の確認不足でして、事務局の説明で結構です。

○西川座長

そうしますと、ニワトリも含めて参考資料ということでよろしいですね。

○與語座長代理

はい。

○西川座長

次が21ページと17行目からのボックスで、加藤先生から、これまでは胃腸管内容物の放射能濃度を記載していなかったのではないかという確認のコメントが出ておりまして、それに対して22ページに【事務局より】ということで、分布試験では胃腸管内容物は記載しなかったけれども、排泄試験については記載してきた例があったという説明があったのですが、加藤先生、よろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございました。それで一応、動物のほうは終わりです。

次に2. 植物体内運命試験から、環境も含めて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

22ページをお願いいたします。まず、14行目からの【事務局より】ですけれども、こちらについても、評価書案に記載しなかった試験が抄録にあって、大麦とキクに関するもので、論文の引用で詳細は不明であるということ。このものは麦に使うのですけれども、1990年に新しく実施された春小麦の試験もありますので、これらの文献の引用のものについては記載しなかったことについて御確認をいただいたものでございます。吉田先生、與語先生から、記載しない方向でよいと御意見をいただいております。

23ページをお願いいたします。代謝物といたしましては、クロルメコートのほかにCが認められたという結果でございます。ただ、10%TRRを超えるものはなかったということでございます。

23ページの9行目ですけれども、吉田先生から代謝経路の記載ぶりの修正をいただいております、「結合する」を「取り込まれる」に修正をいただきました。「結合せず」となると、化学変化を起こさずそのままのものがくつつく印象を受けるため、より正確に表現するということでいただいたものです。與語先生からも御同意のコメントをいただいております。

24ページの10行目からが土壌の試験で、まず11行目からの試験は、12行目ほか修正しておりますが、土性について與語先生から御指摘をいただきまして、修正しております。

25ページをお願いいたします。1行目にありますとおり、推定半減期は21.2～33.8日と算出されております。

表13が結果の表となっているのですけれども、84日目の抽出性放射能の値について、與語先生から修正をいただいております。抄録に表が2つありまして、どちらからとるかで数字が変わるのですけれども、今回、表13と表15は同じような整理をしてある表から数字を取り出しております、そうすると23.9のほうになるのですけれども、どちらを採用したほうがよろしいか、念のため御確認いただければと思います。

26ページの5行目からの(2)の試験です。推定半減期は10.2～36.5日と推定されているものでございます。

28ページをお願いいたします。（3）土壌吸着試験でございます。土壌吸着係数につきましては表17のとおりです。あまり吸着しないものでございます。

13行目から、4．水中運命試験でございます。加水分解試験が（1）でございます。加水分解は25℃ではほとんど分解しないと考えられておりまして、推定半減期は1年と計算されております。

（2）水中光分解試験でございます。おめくりいただきまして、やはり推定半減期は1年以上と算出されております。

29ページの9行目から5．土壌残留試験で、結果が表18のとおり、半減期が15～18日ぐらいという結果でございます。

19行目から（1）作物残留試験でございます。小麦（玄麦）の7.0 mg/kgが最大残留値となっております。

29ページの26行目から（2）畜産物残留試験でございます。與語先生から、抄録21ページの家畜残留試験を記載しなかった理由を教えてくださいということで、これはウシの試験になりまして、代謝の項目に入れていたウシの試験がこの試験に該当しまして、分布などがわかるような試験だったので、そちらに入れております。扱いについて御検討いただければと思います。

30ページをお願いいたします。ウシとニワトリの残留の試験がそれぞれ提出されております。JMPRから記載しております。ニワトリの試験の15行目については記載ミスがございまして、與語先生の指摘に基づき修正しております。

残留は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

22ページからですね。14行目からのボックスで大麦、キクの試験については、要するに、詳細が不明であるので評価書案には記載しなかったということについて、吉田先生、與語先生からそれでよいという回答が出ています。ありがとうございました。

23ページの春小麦の試験ですけれども、9行目は結合するよりは取り込まれるという記載のほうがよいという吉田先生の御指摘を受けて、與語先生もそれに同意するということですので、ここは取り込まれるに修正したいと思います。ありがとうございました。

24ページの（1）好氣的土壌中運命試験①について、ここに與語先生から幾つかの修正案が出ておりまして、それを踏まえて事務局で少し記載整理を含めた修正がなされたということです。與語先生、どうもありがとうございました。

25ページの表13については、数値の細かい確認でしたが、一番上の壤質砂土（ドイツ）の抽出性放射能の値が23.8なのか23.9なのかというところだったのですが、與語先生はいかがでしょうか。

○與語座長代理

事務局が記載したところに戻していただいて結構です。

○西川座長

そうすると、23.9ということになりますか。

○與語座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございます。そのようにしたいと思います。

あとは、少し飛んで29ページ26行目の（２）畜産物残留試験について、これも與語先生から、抄録の21ページにある家畜残留試験を記載しなかった理由についての確認です。事務局からは、これは代謝物の項に記載したからということだったのですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語座長代理

見落としておりました。事務局の説明どおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

あと、30ページの15行目に、與語先生から腎臓ではなくて脂肪ではないかという確認のコメントが出ておまして、脂肪であったことが確認できたので、そのとおり修正したということでした。與語先生、どうもありがとうございました。

○與語座長代理

一つだけよろしいですか。

○西川座長

どうぞ。

○與語座長代理

今、気づいたのですけれども、24ページの14行目の乾土の後の括弧は1,500ではないか確認だけしてもらいたいことと、同じように、26ページの8行目の乾土の後も、もしかしたら1,500ではないか確認していただければと思います。お願いします。

○西川座長

確認をお願いします。ありがとうございました。

それでは7．一般薬理試験から10．亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

30ページをお願いいたします。23行目から7．一般薬理試験でございます。結果は表19のとおりですけれども、*in vivo*の試験はいずれも静脈内投与で実施されております。最初のマウスの試験ですと散瞳、流涎及び呼吸数減少などが認められております。

おめくりいただいて、31ページの中ごろから下ぐらいになりますが、マウスの腸管輸送能では、輸送能抑制傾向といった結果が出ております。

31ページの4行目から8．急性毒性試験でございます。まず、表20のとおり、LD₅₀が算出されておまして、500前後の値でございます。

32ページの一番上のほうの観察された症状のところで、「身悶え」は原語が“writhing”になっておりまして「苦悶」と西川先生に御修正いただいております。

34ページをお願いいたします。この毒性試験を通してなのですけれども、34ページの表の脚注のところの1)に「原液を使用」と記載しました。原液を水に溶解して、所定濃度に調製したものを原液として、評価書上は整理しております。

また、その投与量は、原液ですと60%ぐらいになっているのですけれども、評価書の中の投与量は有効成分濃度として調製されているという旨が抄録に記載がありましたので、有効成分当たりの濃度で全て記載しております。

この【事務局より】が35ページにかけてございまして、35ページを御覧いただきますと、なぜ原液と原体の試験が混在しているかという点について、念のため確認をいたしました。机上配布資料1に回答が来ております。1ページ目を御覧いただければと思うのですけれども、有効成分の供給形態を固体から液体に変更したということで、その液体がこの評価書で書いている原液に当たるというもので、原体を水で薄めて原液としているもので、有効成分自体は変わりがないという説明がされております。

それと抄録のほうに、抄録上記載されている投与量の濃度については、有効成分当たりに換算したものであるという説明もありましたので、当評価書のほうでは念のため、原液と原体は使ったものがわかるように記載分けはしておりますが、両方とも評価に使えるものとして整理させていただいております。御確認いただければと思います。

35ページにお戻りいただきまして、2行目から(2)急性神経毒性試験でございます。表21のとおり、300 mg/kgでは、自発運動低下ほか筋攣縮などの影響が認められておりますが、100 mg/kgは毒性所見なしという形で案を作成しております。

36ページの上のほうから【事務局より】でお問い合わせさせていただいております、一般状態の観察項目の被毛の汚れと、自発運動の減少、それと総運動距離の減少が別途測定されているのですけれども、これらでは100 mgと30 mgでも所見が出ている動物がいたのですが、その発現動物数ですとか程度などを見まして、毒性所見としない案としております。その点につきまして、先生方から御同意という御意見をいただいております。

36ページの2行目からは、刺激性、感作性の試験でございます。眼粘膜について軽度の刺激性、皮膚に対しては極めて弱い刺激性、皮膚感作性については、BuehlerとMaximization法の両方とも陰性という結果でございました。

急性は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

最初が32ページで、表20の中の所見についてですけれども身悶えというのは毒性所見としてはあまり適切でないということで、もだえるというよりは、もがくという訳がいいと思いましたので苦悶にしました。よろしいですね。ありがとうございます。

それから、34ページが一番下の行からのボックスで、先ほど説明がありましたように、

原体のほかに原液について、きっちり定義した上で試験に処したことを明記したということです。それについて、4名の専門委員あるいは参考人から、それでよいという回答が出ております。ありがとうございました。

36ページの冒頭のボックスは、その前の35ページのラットの急性神経毒性試験に関することですけれども、3用量で実施しているのですが、その中間用量の100 mg/kg体重の雌で認められた自発運動の減少及び同じ投与群の雄における総運動距離の減少、これらについては、所見の程度が低いあるいは発現動物が少ないことから毒性所見としていなかったが、それでよいかという事務局からの問いかけに対して、5名の専門家の方から、それでよいという回答が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

続きまして10. 亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

36ページをお願いいたします。11行目からになります。

まず、ボックスで事務局からまた御意見を伺っておりまして、JMPRに記載のあった資料です。29日間亜急性毒性試験と28日間亜急性毒性試験があったのですけれども、より高用量まで実施されている90日の試験が抄録に収載されていることもございまして、記載しなかったことについてお伺いさせていただきました。先生方からは、それでよいという御意見をいただいております。

37ページをお願いいたします。2行目の(1)の試験、イヌの28日の試験になります。こちらは1年間の長期の試験の用量設定試験として実施された試験で、2匹で実施された試験ですけれども、表23にありますとおり、種々の毒性が捉えられておりまして、毒性のプロファイルについては把握可能ではないかと考えましたので、評価資料としてここに記載しました。ただ、2匹のデータということもありまして、無毒性量は設定できないという案を作らせていただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

なお、この試験では、表23のとおり、404 ppm以上の雌雄で流涎。その上の用量の1,000 ppm以上ですと、雄ですと歩行異常、両性で下痢。その上ですと、高足歩行ですとか、そういったものが出てくるという結果になっております。

37ページの一番下からボックスがありまして、①が試験の扱いについてのものです。②でございまして、ChE活性が測定されておりまして、投与3日に赤血球ChE活性が対照群に対して23.9%阻害されるという結果だったので、一過性だったということもありまして、毒性所見としない案といたしました。

これらにつきまして、おおむね御同意いただいておりますのですけれども、川口先生から、①の試験の扱いについて、106日間の試験があつて、例数が少ないので参考資料として整理しているのですけれども、ここと整理の矛盾がないようにするという御指摘をいただきました。

106日の試験というのが41ページにございまして、6行目の(5)の試験です。2匹で最高用量が180 ppmで実施された試験で、検体投与に影響なしというものだったので、参

考資料としていたのですけれども、その理由が動物が少ないだけだと、先ほどの試験との扱いに矛盾が出るかと思いますので、例えば、投与量が低かったことも理由として追記してはどうかと思うのですけれども、御確認いただければと思います。

38ページにお戻りいただきまして、【事務局より】のボックスの下のほうのものにつきまして、先ほどの106日の試験がおおむね3か月の試験なののですけれども、やはり2例の試験で参考資料という整理をしたこともございまして、非げっ歯類を用いた90日の試験で、きちんとしたものがないということで、扱いについてお伺いしたものでございます。ただ、1年の試験で、投与13週を含めて経時的に各種検査が実施されていることもありまして、この1年の試験とその他の参考資料で評価していただけるかをお伺いした次第なののですけれども、山手先生から1年間の試験でカバーできると思いますということで、その理由としては、肝臓での継続的な投与期間が長くなると強くなるような変化といったものがないということなので、よろしいと思うけれども、一応、議論してくださいという御意見をいただきました。

また、この28日の試験で出た流涎に関連いたしまして、1年のイヌの試験がありますけれども、後ほどそちらを御覧いただいてから、またこの所見について御覧いただければと考えております。

次の試験に行かせていただきます。39ページの(2)、ラットの90日の①の試験でございます。結果は表25のとおり、無毒性量は雄で900 ppm、雌で2,700 ppmというまとめとさせていただきます。

20行目から(3)の試験です。このものについては、血液生化学的検査の項目、臓器重量測定の対象臓器が少なかったということで、参考資料として記載させていただいております。40ページの4～5行目の記載で肝比重量増加、腎比重量増加を所見の案として記載させていただいております。これについて8行目以降のボックス内でお伺いしております。比重量の増加について、絶対重量のデータが報告書に記載がなかったので、致し方なくこれだけ毒性所見として書いたというお伺いなののですけれども、おおむね御了解の御意見をいただいているのですが、川口先生からは血液変化ですとか病理変化を伴っていないので、毒性として書いてしまってよいのでしょうかということで、体重増加抑制も出ているので、見かけの比重量の増加の可能性がありますという御指摘です。御検討いただければと思います。

また、40ページの10行目から、マウスの90日の試験でございます。17行目からありますとおり検体投与の影響は認められなかったというまとめをさせていただきました。

おめくりいただいて、41ページの【事務局より】にありますとおり、体重の変化についてお伺いいたしております。

抄録の毒37ページをお願いいたします。毒37の下の方の表1に体重の結果がございまして、402 ppmも含めて90%台ぐらいまで有意差を持って変化しているデータがあるので、すけれども、用量相関性もよくわからないのと、継続性も一貫性がないと思いましたので、

いずれも毒性影響としない案としております。その扱いでよろしいか、御確認いただければと思います。

41ページの6行目の(5)の試験が先ほど御紹介した試験で、参考資料としたものでございます。

13行目の(6)の試験が、ラットの亜急性神経毒性試験でございます。表28のとおり、3,600/4,200 ppmのほうでは、種々の影響が出るという結果になっております。亜急性神経毒性は認められなかったというまとめにしてみましたのですけれども、歩行異常などが出ておりまして、申しわけございませんが、神経毒性なしという結果でよいか御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

それと、表の中の所見ですけれども運動失調という所見につきまして、“ataxia”というものだったということで、歩行失調ではないかという御意見をいただいております。御確認ください。

42ページの15行目からのボックスの中に、種々の所見についてお伺いしております。①が眼球突出、被毛の汚れについて、抄録の説明がございまして高用量群と異なり眼分泌物や下痢様便を伴うものではなかったとされていることもありまして、毒性所見としなかったということ。

②の総合運動距離につきましては、開始前にも有意な現象が認められるということ、雌のほうでは散発的な発現であったので、毒性所見としなかったもの。

③の眼科学的検査につきましては、雌の角膜混濁の有意な増加に関しまして、この系統のラットの生物学的変動に関連した変化という説明があつて、対照群でも認められたこともあり、毒性所見としなかったもの。

④につきましては、体重増加抑制が投与5日以降にあったのですけれども、週に2回の測定ということと、投与5日の実体重には有意差がなかったということで、ARfDのエンドポイントにしなかった点についてお伺いさせていただいております。

42ページの一番下から43ページに、先生方の御意見をいただいております。了解という御意見をいただいております。

43ページの2行目から、ウサギの亜急性経皮の試験でございます。皮膚に紅斑が若干認められたぐらいで、ほかの検査項目に影響はなかったというものでございます。JMPRから記載したものでございます。

12行目は、ウサギの経皮試験でございまして、投与期間がテストガイドラインに即しておらず、14日の試験ということもありまして、参考資料として記載させていただきました。

生存動物のほうでは、16～17行目にありますとおり、流涎とか筋細動などが認められた結果でございます。

亜急性は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、36ページの11行目からが10. 亜急性毒性試験ですが、そのすぐ下に【事務局より】ということで、29日間のラットの亜急性毒性試験と、28日間のラットの亜急性毒性試験。これらはあるのですが、高用量まで実施された90日間の亜急性毒性試験というきちんとした試験があるので、前の2つについては評価書に記載しなかったことについて、5名の専門委員あるいは専門参考人の方々からそれでよいという回答が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

37ページのイヌの28日間亜急性毒性試験について、1群雌雄各2匹ということで、匹数の関係から無毒性量は設定できないけれども、結構色々な毒性所見が出ていて、毒性のプロファイルは把握可能であるという取扱いをするということです。これについては、後で急性参照用量の設定にも関与しますので、また後で議論したいと思います。

その前に、37ページの一番下、19行目からのボックスに、まず90日間のイヌの亜急性毒性試験を実施していないことから、28日間の試験を記載したことについては、4名の方からそれでよいという回答が出ておまして、本日御欠席の川口先生からは、それはよいとしても、その後に出てくる106日間のイヌの亜急性毒性試験も参考資料にしているのですが、矛盾しない記載をすべきであるということで、まず41ページのイヌの106日間亜急性毒性試験についてですが、これについては脚注にありますように、動物数が少ないことから。要するに、川口先生がおっしゃるのは、動物数が少ないことについては、28日間のイヌの試験も同じである。しかし、これは参考資料としていないことで、参考資料にしたかどうかの判断がわかる記載が必要だということだと思います。

したがって、まず106日間の試験については、結果として検体投与の影響はなかったということなので、要するに、用量が十分でなかった可能性が高いわけです。したがって、脚注には動物数が少なく、用量も低いことからみたいな理由にしたほうがよいと思うのですが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

ということで、まずこの28日間のイヌの亜急性毒性試験を評価書案に参考資料としてでなく、評価資料として記載することについては、皆さんの合意をいただいたことになります。

それから、38ページの【事務局より】の②については、ChE活性について、1,200 ppm投与群の雌でChEの活性阻害があったのですが、一過性であることから毒性としないことについては、5名の方々からそれでよいという回答が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。ありがとうございました。

38ページの2つ目のボックスに、90日のイヌの試験は実施していないのですが、それで非げっ歯類についての試験が評価可能であるかどうかについて、事務局から確認の問いかけが出ております。それに対しては、4名の専門家の方から評価可能という意見が出ておまして、本日御欠席の山手先生からは、念のため議論が必要だということなのですが、継続的な変化、肝臓における変化等もないことから、基本的には事務局案に同意するという御意見ですので、これも一応、皆さんに合意いただいたことにいたします。ありがとう

ございました。

あとは、39ページからのラットの90日試験。これは参考資料ですけれども、40ページの4～5行目に、所見としては雄の体重増加抑制と肝比重量増加、雌の腎比重量増加があったのですが、詳細なデータ、特に絶対重量のデータがないため、これを毒性所見として記載してよいかについて、4名の専門家の方々からはそれでよいという回答だったのですが、川口先生からは、どうもこの肝臓の比重量増加は、体重増加抑制に伴う見かけの増加ではないかという御意見が出ておりまして、確かにその可能性もあるわけなので、1つの提案としては、4行目の体重増加抑制が認められたとして、肝比重量及び腎比重量の増加は削除したほうが、より正確な記載ではないかと思うのですが、御意見をお願いいたします。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

この報告書を見ましても、実重量のデータ等を記載しておりません。したがって、今、西川先生がおっしゃったように、この肝比重量増加とか、腎比重量増加というのは書かないほうが適切と思いました。

○西川座長

それでは、所見としては体重増加抑制だけを残して、肝臓、腎臓の比重量増加については削除としたいと思います。ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田委員

その御判断で私も賛同します。表20を御覧いただきますと、若干投与量が違いますよね。

○西川座長

どこのですか。

○吉田委員

今、御議論いただいたのはかなり低い用量で、上のきちんとした、もう少し新しい亜急性毒性試験でそのようなことが認められないこともあわせてお考えいただけると、ここが毒性ではないという御判断はよろしいのではないかと思います。

○西川座長

表20というのはどこですか。

○吉田委員

表25です。

○西川座長

25ですね。したがって、比重量増加については削除でよろしいということですね。ありがとうございました。

次に、40ページの一番下の行に、数値の修正が久野先生から御指摘いただいております、そのように修正されているかと思います。どうもありがとうございました。

41ページの4行目からのボックスで、これはマウスの90日間亜急性毒性試験についてで

すが、雄の体重変化が散発的な低値を示したということで、実際には用量相関性がないということで毒性所見としなくてよいかについて、2名の方からはそれでよい。もう一人の方からは、用量相関性がないことは確認したが、念のため、当日議論してほしいということ。もう一人については、用量相関性はないけれども、検体投与の影響は否定できないというコメントが出ておりまして、まずこれについてデータを確認したいのですが。

○横山課長補佐

毒37ページをお願いいたします。

○西川座長

すみません、さっきの説明の中でもう既に確認しました。

それで、これを見ますと、一番高い用量の体重増加抑制が10%未満で、それほどでもないこともあって、私としてはこれは積極的に毒性とすべきではないと思うのですが、長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

おっしゃるとおり、毒37ページのデータを見ますと、一番高い4,212 ppmが一番変化が弱いということで、用量相関性がないと思います。

○西川座長

したがって、これは事務局案どおり、毒性としないことにしたいと思うのですが、よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。

42ページの、まず表28の運動失調について、久野先生から歩行失調ではないかということでした。事務局より原文を確認したところ、“ataxia”ということでしたが、久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

失礼いたしました。運動失調で結構です。

○西川座長

運動失調ですよ。ありがとうございました。

それから、42ページの15行目からのボックスに、【事務局より】ということで4点、確認の問いかけが出ておりまして、詳細は既に事務局から説明していただいております。この4点については、皆さんがそれでよいという回答になっておりますので、そのように進めたいと思います。

ただ、問題は、この試験の最後の結論で、運動失調、歩行異常等がみられているけれども、結論として、現在の記載では亜急性神経毒性は認められなかった。これでよいかについて御意見をいただきたいと思います。長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

やはり否定してしまうのはまずいですね。普通はどういう記載でしたか。

○横山課長補佐

神経毒性があるときは何も書かないで、試験としての無毒性量をお示しするにとどめるものだったと思います。特段にその症状が激しいときに、主な所見を食品健康影響評価に書くときに取り上げていただくことがあるのですけれども、そこまで特異的でないときは何も書かないという扱いをしていただいております。

○長野座長代理

では、今、おっしゃるとおりすると、ここの部分は書かないということですね。

○西川座長

そうしますと、42ページの9行目の最後の亜急性神経毒性は認められなかったの部分だけを削除ということになりますね。では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

これで亜急性毒性試験で議論すべきところは終了したかと思いますが、よろしいですね。

それでは11. 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。

○横山課長補佐

44ページをお願いいたします。上のほうのボックスの【事務局より】で、抄録に参考資料として記載されている試験がありまして、ラット、マウス、イヌを用いた比較的長期の試験があったのですけれども、今のガイドラインに照らしてみますと、則しているものではなかったことと、新たに実施された試験もあったということで、評価書案に記載しなかったことについてお伺いさせていただきまして、先生方から御了解のコメントをいただいているところでございます。

44ページの3行目から、イヌの1年の試験でございます。所見が表30のとおりでございます。

まず、44ページで御確認いただけるのが、1,000 ppmですと死亡が出て、その死亡動物では下痢とか流涎、よろめき歩行などが出ているものでございます。

おめくりいただきまして、一番上の所見ですけれども、1,000 ppmの所見で嘔吐を記載していたのですが、これについては長野先生から、死亡動物で認められたもので、その前のページの死亡動物の所見の中に入っていて重複するので削除といただいております。

300 ppmの雌の嘔吐については、1例だけだったということで削除の御意見をいただいております。

また、脚注にありますとおり、脚注bは流涎の時期についての記載で、雌の流涎についての脚注で、300 ppmでは1～35週に認められておりまして、1,000 ppmでは1～53週ということで、追記して明確化しております。

45ページの4行目からのボックス中で、まず1つ目に、この300 ppmで認められた下痢と流涎、投与1週目から測定を集計が1週間ごとなので、何日目で認められたかという情報は得られなかったのですけれども、1週目で認められたものということで、急性参照用量のエンドポイントとする案として御提案したことをお伺いさせていただいております。

山手先生からは、1週間で出ている、JMPRで急性参照用量の設定根拠としていること

もありまして、事務局案に同意という御意見をいただきました。

長野先生からは、急性参照用量のエンドポイントに関して、ウサギの眼粘膜刺激性が認められていることから、下痢と流涎は消化管への検体の刺激刺激性の可能性もあるという御指摘をいただいています。しかしということで、JMPRとEFSAも、これらの所見を急性参照用量のエンドポイントに採用しているので、エンドポイントにすることについては同意という御意見です。その下の御意見については、表中の所見の修正をしております。

久野先生、高橋先生からも御同意で、川口先生からは当日審議でお願いしますという御意見です。

この試験ですと、300 ppmで影響が認められまして、150 ppmが無毒性量となっております。

44ページの表29の検体摂取量を見ていただきますと、影響が出ていない用量が5 mg/kgで、影響が出ている用量が10 mg/kg以上となっております。

また、ちょっとお戻りいただきまして、37ページの亜急性毒性試験になりますが、こちらは2匹の試験ということで先ほど御議論いただいたものですが、404 ppmで流涎が投与3日から出ておりまして、この用量の関係が270 ppmで影響が出ていないのですが、これが9 mg/kgに相当して、404 ppmの影響が出ているところが13 mg/kgに相当するということもありまして、親委員の先生から、28日のイヌの試験は2匹の試験なのだけでも、この1年の試験と総合的に見ると、1年で認められた種々の所見の無毒性量は、28日の試験のほうで見てもよいのではないかという御意見をいただいたところでございます。

これらの試験をあわせて御確認をお願いできればと思います。お願いいたします。

45ページにお戻りいただきまして、6行目からラットの18か月の試験でございます。慢性毒性試験で、結果は表32のとおりでございまして、体重増加抑制と摂餌量減少が認められております。

この体重増加抑制につきまして、46ページの12行目からのボックスですが、投与1週から認められたものなのですが、混餌投与で摂餌量減少も認められているもので、急性参照用量のエンドポイントにしないことで御同意をいただいているものでございます。

46ページの14行目から、マウスの慢性毒性、発がん性試験になります。47ページを御覧いただきまして発生頻度の増加した腫瘍性病変はなしという記載をさせていただいております。

所見といたしましては、6行目から記載がありますとおり、雌で卵管発達不全、子宮内膜過形成が認められておりまして、それを根拠に無毒性量を記載させていただいております。

12行目からの【事務局より】でございますが、やはり体重増加抑制についてお伺いしておりまして、用量相関性がないので検体投与による影響としなかったということでお伺いしております。

検体投与の影響と考えたほうがよいという御意見を高橋先生からもいただいております。抄録を御確認いただければと思うのですけれども、毒61ページをお願いいたします。表2になりますが、上のほうにあるのが主試験群、下のほうがサテライト群でまとめられておりまして、いずれも有意な変化がざっと出てはいるのですけれども、用量相関性は乏しいように思いましたが、どのように扱ったらよろしいか、御検討をいただければと思います。

続きまして、47ページの14行目からお願いいたします。今度はラットの2年間の発がん性試験でございます。48ページに行っていただきまして、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったというまとめをさせていただいております。また、脳と赤血球のChE活性についても、影響はなかったという結果でございます。

体重増加抑制が投与1週から認められておりまして、12行目からのボックス内で、急性参照用量のエンドポイントにしなくてよいと御確認いただいたものでございます。

長期については以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

44ページからです。1行目からのボックスに、抄録に参考資料として記載されているラット、マウス、イヌの試験はガイドラインに準じていない。しかも、新しいGLP対応の試験が実施されているということから、評価書案に記載しなかったことについて、5名の方々からそれでよいという回答が出ていますので、そのように取り扱いと思います。

それから、イヌの試験について、45ページの4行目からのボックスで【事務局より】ということで、真ん中の用量の群ですが、300 ppmで認められた雌雄の流涎あるいは雌における下痢について、対照群で認められなかったこともあって、急性参照用量のエンドポイントとしたが、それでよいかについてです。その前に、長野先生から、1,000 ppmにおける雄の嘔吐については、実は死亡動物であるので、死亡例のところに書くべきであるということ。雌の嘔吐については、300 ppmについては1例だけということなので、削除してもよいということ。したがって、このコメントを受けて表の修正がなされております。

先ほどの300 ppm以上における雌雄の流涎、雄の下痢を急性参照用量のエンドポイントとすることについて、山手先生からはそれでよいということ。長野先生からは、検体そのものの刺激性による可能性があるけれども、JMPR等で採用していることもあって、エンドポイントとしてもよいというお答え。久野先生、高橋先生からもそれでよいという御意見が出ておりまして、川口先生からは、当日審議をお願いしたいということですので、皆さんそれでよいという回答で出ておりますので、そのような取り扱いをしたいと思います。

どうぞ。

○吉田委員

確かにあるのですけれども、最後を見ていただきますと、JMPRの評価は1997年や1999

年といって、このARfDはまずJMPRがガイダンスを出す前なのです。ですから、本当に初期の初期のJMPRの評価である。その後に、比較的最近、保守的なEFSAが0.9という約倍の量を置き、アメリカ、カナダがかなり最近していますけれども、また別の値なので、JMPRが非常にARfDのデベロッピングな時期かもしれないことは、先生方は少し考えていただいてもいいと思っております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

したがって、JMPRが採用しているかというのは、あくまでも参考として取り扱うべきだということは、もちろんそうだと思います。それを置いておいても、この所見については急性参照用量でよいのではないかというお答えがほぼ全員ですので、一応、そのように取り扱いたいのですが、よろしいですか。

○吉田委員

これは本当に参考の参考ですけれども、今回、イヌのカイネティックスのデータが出ていて、これが同じ10 mg/kgで、カプセルで投与しているのですけれども、臨床症状だけにとってあるのです。臨床症状のデータだと、単回でも4週間でもカプセル投与では臨床症状はなかったという表現だけがあります。でも、これはそのための試験ではないので、それ以上の情報は得られませんが、報告書にはそう記載されてありますので、御覧ください。

○西川座長

いろいろな状況は考慮すべきだと思うのですけれども、所見としてはやはりこれは急性参照用量のエンドポイントになり得ると私は判断しますが、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私は、下痢と流涎が刺激性なのか、あるいは神経作用なのかがいまだにわからなくて、もしも神経作用ならば、このイヌの試験を採用すべきですし、もしも刺激性ならば、EPAが言うように、もう一つ上も存在するのか。あるいは28日間のイヌの試験で、1,000 ppmの33 mg/kgで歩行異常が出ているのですよね。すると、そこがエンドポイントになるのかということで、いまだに私は迷っております。

○西川座長

できるだけ、今日中に片をつけたいと思うのですけれども、久野先生、伺っていいですか。

○久野専門委員

9 mg/kgという28日間のデータでもいいかなとは思ったのですけれども、これまで2匹という少ない数で無毒性量は設定していない点を加味しますと、5 mg/kgに落ち着くのかなと考えております。

○西川座長

1年間のイヌの試験の成績に基づいて、5 mg/kgが妥当であるという御意見ですね。
どうぞ。

○吉田委員

先生方に考えていただきたいのは、別にこの5 mg/kgの用量が毒性所見ではないと私は申し上げているのではなくて、24時間以内の単回投与で起き得るかどうかを先生方にはぜひ考えていただきたい。ですから、長野先生のお悩みは多分、もっともなところなのだと私は考えております。

○西川座長

ですから、可能性はありますけれども、完全に否定できないのであれば、とりあえず所見として急性参照用量のエンドポイントになる前提で私は判断すべきだと思います。そうではない可能性ももちろんありますが、否定できないのであれば、安全サイドに立つと言ってはいけないのでしょうかけれども、より安全面を見て対応すべきと私は思います。

○吉田委員

そうであれば、ぜひ最後の総合評価のところでその旨をきちんと説明していただければと思います。そうしないと、次に新しいデータが出たときに、先生方がすごく悩まれて、これは単回である可能性を否定できなかったからという一言があると、先生方は悩まれたのだなというのがわかると思いますので、よろしくお願いいたします。

○西川座長

もちろんそれを書くのは問題ないと思うのですが、考え方として、9 mg/kgと10 mg/kgは1しか変わらないですね。慢性のイヌの試験で無毒性量を考えた値と、28日間で無毒性量と考えるレベルが1しか変わらないならば、あまり厳密に考察するまでもない気がしますけれども、いかがですか。

ということで、ただいまの点については、イヌの慢性毒性試験における所見を急性参照用量のエンドポイントにした理由について少し追記することにしたと思います。ありがとうございました。

残りが46ページのラットの18か月間慢性毒性試験については、一番高い用量で認められた体重増加抑制について、摂餌量減少も伴っていたことから、急性参照用量のエンドポイントにしないでよいかということについて、5名の方々からそれでよいという回答が出ております。

次がマウスの試験で、47ページ12行目からのボックスに、これも体重増加抑制について、用量相関性が明確でないことから、検体投与の影響にしないでよいかについて、4名の方からはそれでよいということですが、本日御欠席の高橋先生からは、検体投与の影響も考え得るのではないかということでした。先ほど実際にデータを見ていただいて、やはり用量相関性がはっきりしないことは確かだと思いますし、したがって、あえて検体投与の影響とするまでもないと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私も用量相関性がないと思います。

○西川座長

したがって、検体投与の影響と考えなくてもよいということですね。
どうぞ。

○吉田委員

今、47ページの6行目ですけれども卵管発達不全は普通はどちらかというと形成不全なので、18か月でこの所見はない。あと“Tubular Down Growth”で「卵管発達不全」は意識ですよ。私は何か別のもう少しまともな文言を先生方にできれば考えていただければと思います。

○西川座長

この“Down Growth”自体が専門用語ではないですよ。これを使うことがそもそも間違っていると思うのです。

多分、今までこういうあまり専門用語ではない用語を使っていた場合には、とりあえず日本語を書いて、括弧で原文を書くということで、そういう意味では今までのやり方と同じだと思うのですけれども、より適切な言葉があれば、それに修正したいと思います。それに時間をとられるのはもったいないので、考えていただきながら進めたいと思います。

次が48ページのラットの試験です。高い用量における体重増加抑制については、摂餌量減少が伴っている。これは言いましたね。だから、それで皆さん御留意されていますのでオーケーですね。

それでは、次に移りたいと思いますが、次は12. 生殖発生毒性試験について、結構な修正の御提案が出ておりますので、とりあえず生殖毒性と発生毒性で切って、生殖毒性までお願いします。

○横山課長補佐

それでは、この部分は机上配布資料2で御説明させていただきます。お手元にご覧ですか。そうしましたら、机上配布資料2の1ページからとなります。

まず、【事務局より】で試験の扱いについてお伺いしております、【事務局より】の①です。抄録に参考資料として記載されていた試験について、特に投与時期などがガイドラインに則していないと思い、試験目的がわからないものがあったので、評価書案に記載しなかったことと、②はJMPRに記載のあったウサギの試験で、これは比較的新しい試験であったのですけれども、抄録に収載されている試験があったことと、体重増加抑制のみだったこともあって記載しなかったのですけれども、これについて中塚先生からは全部記載したほうがよいという御意見をいただいております。

それで、一旦記載をしたもので、もう一度、中塚先生と代田先生に事前にざっと御覧いただきまして、その際に可否も含めて御確認をいただきまして、代田先生から、1ページのボックスの中の下から2つ目のコメントをいただきまして、JMPRでの評価について御考察いただいております、ウサギの（9）が、机上配布資料2の11ページの（9）の試験

ですけれども、1979年のウサギ②の試験で、これはJMPRにしか載っていない試験で、無毒性量も設定されていて、JMPRが評価可能としている試験で、こちらについては、1ページ目に戻っていただいて“A full report of a well-conducted study”とありますと言われているのですが、(6)、(11)のマウス、ハムスターの試験については、有意差の検証ができないですとか、詳細がないという記載もありますということで、代田先生としては、文献は論文としての価値はあると思うけれども、評価資料としては詳細の情報が不足していると感じましたということで、仮にこうした試験について記述する際には、食品健康影響評価における参考資料としてどのような価値があるのかを議論する必要があるのではないですかというコメントをいただきました。

中塚先生からは、詳細不明の参考資料の意味合いを含めて、会議で議論したいと御意見をいただいたものでございます。

今のところの事務局の案としましては、代田先生から、JMPRが“well-conducted study”とした試験だけ評価資料にして、あとは参考資料にする案で記載していますが、後ほどまたそのパートに行ったときに御議論いただければと思います。

では、まず繁殖の試験で、1ページの3行目から始まるものです。(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

1ページの4行目、原液と原体の扱いについて、代田先生から修正をいただいております。おめくりいただいて、修正の理由としましては、やはり原体を希釈して使っているのだから原体でしょうという御指摘なのですけれども、こちらは一般毒性和同じように扱うということでよろしければ、そのように代田先生に御相談したいと思います。

2ページに記載がありまして、所見については3ページの表36になっております。まず、所見につきまして、網かけのところを御確認いただいております。受精率は雄の受胎率になるかと思しますので受胎率に修正ということで御了解をいただいております。あと、900 ppmの雌の体重は削除の御意見をいただいております。児動物の所見についても、より適切な記載の修正をいただいております。

また、2ページの本文の記載でございますが、中塚先生、代田先生から共通で、12行目と20行目に該当するのですけれども、発達障害という言葉は適切ではないということで、中塚先生から発育遅延、もしくは代田先生からは身体的分化及び行動発達の遅延と修正をいただいております。また、代田先生からは、この無毒性量の記載のところの文章を全体的に、親動物・児動物の無毒性量と、3ページの2行目からになりますが、繁殖能に対する無毒性量をもうちょっとコンパクトに整理していただいております。

【事務局より】につきましては、3ページの11行目からは、先ほどの受胎率とか受精率の整理についてのボックスで、4ページまでずっと続いていまして、代田先生からは了解、4ページの上のほうのボックスの一番下ですけれども、中塚先生からも了解といただいておりますが、記載方法については会議で最終的に議論ということでございます。

また、4ページの2つ目のボックスは、発達障害についての御意見をいただいております。

して、そちらは既に2ページの本文中に修正案をいただいているところでございます。

その次の、代田先生からいただいている、5ページのボックスの2つ目のパラグラフの【代田専門委員より】というところで、表36の900 ppmの体重増加抑制について御意見をいただいております。報告書を確認いただいて、哺育0～21日の増加量は確かに対照群と比べて低くなっているが、そこまでの傾向を見ると対照群と変わらなくて、妊娠20日の体重も対照群と同様で、出産日の体重がたまたま重かったことが原因ではないかということで、毒性影響にしないでいいというコメントをいただいておりますが、最終判断は中塚先生に委ねますというものです。御確認いただければと思います。

5ページのボックスの④につきまして、雌のF₁の哺育前及び哺育期間中の血清クレアチニン濃度の有意な低下について、一般毒性の先生方に御確認をお願いしたいということで、抄録の毒151ページを御覧いただければと思うのですが、表5が真ん中のほうにありまして、141日と152日があつて、クレアチニンがそれぞれ最高用量で91.9%、87.1%となっているものでして、これの扱いについて御確認いただければと思います。

⑤は記載の修正に関するものです。

5ページの2行目から、3世代の試験でございます。まず、9行目からの表37の検体摂取量につきましては、おめくりいただいて、3行目からのとおり修正いたしました。

それと、6ページの7行目にありますとおり、精巣に巨細胞が認められたということで、7ページの上のほうのボックスを御覧いただければと思うのですが、中塚先生から、毒性学的な意義と背景データを確認してくださいと御指示をいただきました。

机上配布資料1の回答資料を御覧いただければと思うのですが、回答が参りまして、机上配布資料1の2ページ目をお願いします。回答ですが、古いデータでもありまして、背景データは得られなかったということ。精巣巨大細胞は、セルトリ細胞による精細胞（精母細胞）間の細胞骨格架橋が障害されたり、生殖細胞が変性した結果生じ、精細管の変性や萎縮に関連してみられるという説明はあるのですけれども、対照群の雄1例においても重度の萎縮が観察されており、毒性学的な意義については不明という回答が出てきております。

これを受けまして、机上配布資料2に戻っていただきまして、中塚先生から7ページにありますとおり背景データがないので、検体投与との関連は不明ということだと思いますという御意見をいただきまして、6ページの10行目からのとおり、評価書の記載案をいただきました。この病理組織学的検査がF₃の児動物でしか実施されていないので、その点も含めた修正案ということでいただきました。御確認いただければと思います。

まず、繁殖についてお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

机上配布資料2について見ていきたいと思います。

まず、冒頭のボックスに【事務局より】ということで、抄録に参考資料として記載のあ

るマウス、ラット、ウサギ及びハムスターを用いた試験は、ガイドラインに則していないこと。それから、試験目的が明確でないことから評価書案に記載しなかった。それでよいかについて、代田先生からはそれでよいという回答が出ておりましたが、中塚先生からは、基本的に全て記載したほうがよいという回答が得られました。

さらに、中塚先生のコメントを受けて、評価書案に記載したところ、代田先生からは、ウサギの試験についてはJMPRでも“well-conducted study”ということで、採用してもいいけれども、その他の試験は詳細な情報が不足している等の理由で要らないのではないかと回答が出ておりました。

中塚先生、御意見をお願いいたします。

○中塚専門委員

私の参考資料として記載すべきかの判断の一つは、例えば、より高用量の試験をGLPで繰り返しているなどというのであれば、参考資料としなくてもいいと思うのです。ただし、ここで記載されているもののうちに、要するに、胎児毒性がみられている所見があるわけです。なぜかという、すごく大量に、母親が死ぬような用量を使って胎児奇形が出ている形なので、まして単回投与でそれが出ているという、確かにガイドラインとは違うのですけれども、ガイドラインはどちらかというと、ネガティブデータが出たときに、ガイドラインに準拠していないとおかしいですと言うためであって、ガイドラインより短い投与期間で奇形を出しているのであれば、これを参考資料として出さないと、後で事実の隠蔽ではないかと言われるのが嫌なので、私は書くべきだと思います。

そのときに、少なくともその実験については書くべきだと思うのですけれども、取捨選択がややこしいので、どうせなら急性毒性とか一般薬理もそうですけれども、あるものは全て出す形のほうが、この剤についてはいいのではないかと。要するに、陽性所見が得られているものを参考資料としても出さない形であるとよくないというので、最終的には代田先生も、確かにウサギは書く余地がありますということですから、ほかの特にポジティブに出たマウスとハムスターの試験については、評価資料としては詳細な情報が不足していることを書いて、参考資料として挙げることは賛成していただけているのかなと考えています。

私は昨日の夜に帰ってきて見ただけなので、ここの追加していただいた書き方が事実かもわからないですけれども、要するに、評価していないですね。例えば、胎児奇形、口蓋裂がみられたで終わっている、それだと確かに代田先生が言われるように、詳細な情報というか、評価を書いてあげないと、このまま行かせると確かに私も問題が多いとは思っている、後で書き方を事務局とやって、できたら一般薬理試験とか急性毒性試験のように、参考資料だけをまとめて一覧表にして、そこに全体として、例えば、母動物の毒性で、死亡がみられているのだけれども体重を量っていないとか、その用量で初めて奇形が出ているとか、データの問題点を付記しながら、あとは一覧表で終わらせる形が一番いいのではないかと思います。

それで、私がコメントした順序ですけれども、ハムスターはげっ歯類ですよね。ラット、マウスを持ってきて、ウサギを持ってきて、ハムスターを持ってくるのはちょっとわからないし、発生毒性試験でくぐりにされていますけれども、中には繁殖毒性もあり、ラットの繁殖毒性の参考資料とされているものも3世代であると思うので、それを含めて書き方全体の順序を、アイデアがあるので後で事務局と相談できればと考えています。

○西川座長

まず、参考資料とするやり方もあると思うのですけれども、評価が必要だというのはどういふことですか。これは正式な評価資料にはしないことが、参考資料とする意味だと思ふのですが。

○中塚専門委員

いや、参考資料であっても、無毒性量の評価ではないですけれども、みられた所見の意味合いを書いておかないといけないということで、例えば、机上配布資料2の9ページの(6)のマウスの実験で胎児では25,000 ppm投与群で口蓋裂、10,000 ppm投与群で肋骨及び脊椎の奇形が認められたで終わる書き方だと、書いてはいないですけれども、催奇形性ありという評価ですよ。胎児に奇形はみられているのですけれども、その動物毒性がみられているとか、あるいは動物毒性に対する評価がなされていない実験だとか、そういうものを入れておかないとわからない。

○西川座長

結局、きちんとした信頼性に足る試験であれば、そこまで書いてもいいと思うのです。ただ、そこまでの詳細なデータがわからないので、代田先生はこれは評価書に書かないほうがよいという御意見だと思うのです。あえて採用して、しかも催奇形性がありましたみたいなことは、試験の条件から考えて、多分、そこまで言い切れないと思うのですが、いかがですか。

○中塚専門委員

GLPでされている試験より高用量を使われているので。

○西川座長

これは1964年、65年の古い試験で、もちろん非GLPです。したがって、試験の条件を保証する根拠も確認できないのです。そういう試験は基本的に正式な評価の資料として使わないほうがいいと思います。

○中塚専門委員

参考資料としてもですか。

○西川座長

参考資料として記載するのであれば、結果だけを書く。あとの考察とか評価はもちろんできないということになると思います。

○中塚専門委員

そういう意味で、例えば、評価なしで結果だけを書くのであったとしても、参考資料と

して書くというのであれば、私もそれで結構かと思いますが。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

今、中塚先生がおっしゃるのは、例えば、無毒性の毒性量などがもしデータからわかるのであれば、それだけは一言入れておいていただくというのは、私は非常にインフォーマティブではないかと思うので、参考資料にするということであれば、それは中塚先生に何を書き加えればいいのかを考えていただいて、先に西川先生に進めていただくのはいかがかと思います。

○西川座長

代田先生のコメントでは、参考資料とするとしても、どのような価値があるのかを議論すべきだと言っているのです。中塚先生は、試験条件は確認できないけれども、一応、何らかの奇形があった事実は重要だということですよ。だから、そこは議論しましたので、参考資料として記載することはいいとして、今の記載でいいかどうかについては、さらに中塚先生に御検討いただきたいと思います。よろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。

次が、机上配布資料2の1ページ目の4行目に、ラットの繁殖試験があるのですが、原液、原体については、先ほど一般毒性で説明していただいたとおりで、これはそのルールにのっとって繁殖試験、発生毒性試験についても同じように記載していきたいと思います。

それから、2ページ目に中塚先生と代田先生のお二人の修文案が出ておりまして、12行目の発達障害を、中塚先生は発育遅延、代田先生は20行目の身体的分化及び行動発達の遅延という違った言い回しをしているのですが、中塚先生、このあたりの説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

代田先生のほうが丁寧な書き方で、どちらかというと抄録から持ってこられているということですね。ですから、代田先生のほうがいいと思います。

○西川座長

そうですか。今の言葉遣いについてはそれでいいとして、あとの細かい修正も代田先生の修文案ではなされていますが。

○中塚専門委員

代田先生のコメントは、発達障害については私と同じコメントなので全然いいのですが、要するに、900 ppmでの授乳期間中の親動物の体重増加抑制があったかなかったかですね。私もデータを見て、まずこれは抄録にはなかったのです。ただ、私はこの評価書案を見たときに、ファイナルレポートを見たときに、テーブルからいくとクリアなドーズレスポンスがあって、統計学的に有意差がある形なので、事務局案でいいと思っていたのです。代田先生の最終的な追加コメントは、確かに統計学的有意差があって何とかだ

ったと思うのですけれども、分娩日の体重がこの分だけ重たい。だから、その後の体重増加量が少なくなって、統計学的にも有意差があったので、体重増加量に統計学的有意差はあるけれども、初期値が違うので、そのせいではないか。判断を中塚先生にお任せしますというのがなかなかつらいのですけれども、ただ、この期間が授乳期間中なのです。授乳期間中は分娩時の体重は初期値に左右されてしまうので、代田先生の考えでいいと思います。

ということは、代田先生の修文でいいのですけれども、代田先生のでは、例えば、 F_1 の無毒性量が一部抜けているところがあるので、それをちゃんと加えていただければ、代田先生の修文案で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した。なかなか答えが難しいことをお願いしました。

それでは、代田先生の修文案を採用するという事でよろしいですね。

ありがとうございました。

次が、3 ページに移って表36、この試験の毒性所見ですが、まず用語で受精率を受胎率に統一したということです。それから、表36の真ん中あたりにある900 ppm以上の親世代の雌における体重増加抑制は、これは所見から外すということで代田先生からコメントをいただいたかと思うのですが、中塚先生はそれでよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

受精率を受胎率に直すということなので、基本的にはオーケーです。ただ、私が言いたいのは、例えば、親動物ですけれども、雄と雌に分けて書かれているのはしょうがないと思うのです。症状や一般状態の変化が雌しかみられていないとか、それはしょうがないですけれども、それ以外の部分は共通ですよ。特に、受胎率の低下を雄にも雌にも書くと、要するに、このパラメーターの指標となる数値は妊娠動物数なのです。ということで、同じ所見を見ているので、この妊娠動物数が少なくなったのが、この表からいくと雄の影響で受胎率が下がり、雌の投与の影響で受胎率が下がったと読めるのですけれども、どちらかというと、これは代田先生も同じことを書かれていますけれども、これは恐らく雄への影響です。雌への影響はないのです。

そうすると、こういう書き方よりも、児動物のほうで書かれているように、雄と雌の区別をなくして、受胎率の低下を1行で書くほうがいい。どちらかというと、この実験で見られている所見を正しく記載するとしたら、雄と雌の区別をなくしたほうがいいと思うのです。ただ、今まではこういう書き方をしているので、1つでまとめることにならないのであれば、この書き方でいいと思います。

特に、親が F_1 で、子が F_2 、右のほうの表ですけれども、雄も雌も全く一緒ですよ。それをわざわざ雄と雌に分けて書くのが、このままだと雌に投与すると受胎率が低下したのだととられていないかが気になって、私は表のアレンジをしたほうがいいと思っていますけれども、これでも間違いではないということです。

○西川座長

ありがとうございます。

これまでの評価書の書きぶりに合わせるしかないと思いますので、そのあたりを事務局でも、これまでの評価書を参考にして、どうしたらいいかを決めていただければと思います。

よろしいですね。雄と雌の両方にあるのはおかしいという御意見ですよね。

○中塚専門委員

今までと違う書き方でも事務局はいいのですか。

○西川座長

これまではどのような記載をしてきたのでしょうか。

○横山課長補佐

基本的には、繁殖でどちらが原因かわからないときは、両方書いていたのかなというのと、今回のどちらのせいかわからないのはおっしゃるとおりなのですが、算出の仕方が、雌を妊娠することができた雄の数と、妊娠した雌の数で若干分母が違ったりするので、それはその式で認められたほうに書くという認識だったので、今回は結果的には両方に書いてしまうのかなというのが事務局なりの考えです。

○中塚専門委員

雌に投与したときに、その雌の受胎率が低下しますというのと、雌の影響だとみんなが思わないですか。気にしているのはそれだけなのです。この実験からはそれが言えないので、雄と雌の両方に投与したときに、投与群同士の雄と雌を交配して、妊娠率が下がっているのが結果なので、雄と雌でそれぞれ実験をやれば書き加えたほうがいいのですけれども、そうではない実験のときに、これは雄と雌の同時投与でこういう変化という形なので、雄と雌に分けないほうがいいと思います。

○横山課長補佐

わかりました。エキスパートジャッジで分けないほうがよいということであれば、それに沿った記載ぶりを工夫します。

○西川座長

よろしくお願いします。

それから、先ほど申し上げたように、表36の中から体重増加抑制（哺育0～21日）を削除という代田先生からのコメントが、5ページの冒頭のボックス、2つ目の段落に書いてあります。

それで最終判断は中塚先生に委ねますとありますので、中塚先生にこれについては御意見をいただきたいと思います。中塚先生、お願いします。

○濱砂課長補佐

先ほど、初めの体重増加抑制で御確認いただきましたので、900 ppmはとらないと御判断をいただきました。

○西川座長

それで中塚先生もオーケーですね。ありがとうございます。

それから、5ページのボックスの④の血清クレアチニン濃度の有意な低下は、一般毒性からみれば毒性とは考えませんが、これは子供のことから、そのあたり詳しい方がおられましたらお願いします。同じですね。

したがって、クレアチニンの低下は影響かもしれないですが、毒性とは普通は考えませんので、これは毒性ととらないことにいたします。

あとは、腹当たりについては、そのように修正されているかと思います。

次が、ラットの3世代の繁殖試験について、表の書きかえを中塚先生からいただいておまして、6ページの表37に新しい表が記載されております。

この試験で認められた所見として、300 ppm以上の投与群のF₃の児動物における精巢の巨細胞について、7ページの冒頭のボックスですけれども、代田先生、中塚先生からコメントが出ておまして、特に中塚先生からは毒性学的意義と背景データがあれば提示していただきたいというコメントが出ておまして、それに対して申請者からの回答が出ております。それが先ほどの机上配布資料1の2ページに記載されております。この回答を御覧になって、中塚先生から、背景データがないので投与との関連は不明という御意見をいただいております。中塚先生、追加説明をお願いできますか。

○中塚専門委員

要するに、発生頻度が高いと個人的には思うのですが、背景データで否定していただければよかったのですが、否定できないので、巨細胞は検体投与の可能性を否定できないという形で残すのがいいのですが、先ほど座長のほうから、参考資料なので、参考資料については淡々と結果を述べて、評価は書かないとのことで、私の直したものは評価を入れてしまったのでどうしようかと今、考えています。

ただ、少なくとも事務局案の方法のところで、第1世代、第2世代は病理組織学的検査をせず、第3世代だけ病理組織学的検査を実施したという方法論を入れるのも、何か不親切な気がします。それならば書かなくてもいいというか、何のために書いているのかを書くほうが私はいいと思うのです。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

生殖系をしばらくやりましたので、代田先生のおっしゃるとおり、私は中塚先生の御修文案でいいと思うのです。ただ、このF₃の児動物が何週齢だったかを書かないと、性成熟までは巨細胞はいっぱい出ますので。

○中塚専門委員

これは、離乳後9週なので、13かもわからないです。

○吉田委員

では、13週齢だけはマチュアーですね。

では、そこで何週齢というのを記載していただければ、もうそれ以上はわからないと言う。ただ、高用量でやった、きちんとした2世代試験のデータはありませんし、これは参考資料となりますから、結果は結果なのということになると思います。

○西川座長

6 ページに、代田先生の短い修文案があります。それから、10行目以降に中塚先生の修正案がありますけれども、これはどちらがよろしいでしょうか。中塚先生に決めていただければと思います。

○中塚専門委員

最後のほうが聞こえませんでした。

○西川座長

6 ページの6 行目からと、10行目からに代田先生と中塚先生の修文案がありますけれども、どちらを採用すべきか、御意見をお願いいたします。

○横山課長補佐

中塚先生が御自分の案ということで御提案されているものと、代田先生もF₃の精巢の巨細胞は否定されていないので。

○西川座長

私の修文案でとおっしゃられてもよろしいのですよ。

○中塚専門委員

ただ、代田先生の修文と私の修文は時期が違うわけでしょう。代田先生は向こうからの回答の前ですよ。要するに精巢巨細胞を精巢に巨細胞に変えた。代田先生はこれだけの修正ですよ。

○西川座長

そういう経緯からいっても、中塚先生の修文案を採用したいと思います。よろしいですね。

ありがとうございました。

次がまだ残っていますね。発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、机上配布資料2の7 ページをお願いします。

(3) のラットの発生毒性試験でございます。所見は表38のとおりで、まず所見について、母動物の180 mg/kgで「体攣縮」を「全身性攣縮」に修正していただいています。「腹膜癒着」は、後で御紹介しますが、削除の御意見をいただいています。

180 mg/kgでは、自発運動の低下、振戦などが妊娠6日から投与で、妊娠6日以降に認められております。

90 mg/kgでは、流産も妊娠7日以降にあるのですが、これは1例だけの変化でございます。

体重増加抑制は、次のページの脚注になるのですけれども、180 mg/kgでは妊娠7～8日以降で認められて、90 mg/kgでは妊娠6～9及び6～12日と、初期ですぐ認められるものではないというもので、8ページを御覧ください。【事務局より】の中で、①が一般状態について今、申し上げた状況で、180 mg/kgはすぐ出るけれども、90 mg/kgでは流産が妊娠7日に1例だけだったという点。②につきましては体重で、180 mg/kgは妊娠7～8日に認められていて、90 mg/kgでは6～7、7～8、8～9日に有意差はなかったということで、いずれも180 mg/kgだけエンドポイントにして、90 mg/kgは急性参照用量のエンドポイントにしなかったということでお問い合わせしました。

中塚先生と代田先生は、①の一般状態についてはそれでよいということで、中塚先生からは、データも確認いただいて、②については事務局案でよい。代田先生は、体重については妊娠6日から投与していて、妊娠7～8日でしか変化がないので、24時間以内の反応には該当しないのではないかとということで、体重については同意しないという御意見です。

8ページ目の4行目以降については、先ほどの表38について御説明した修正についての御説明です。

8ページの6行目からは追記した試験で、これは後で中塚先生と御相談させていただいて、記載ぶりを修正いたします。

10ページをお願いいたします。5行目からウサギの試験で、まず17行目からの中塚先生のコメントですけれども、本文の8～10行目についての記載整備の御意見で、御指示を踏まえ修正しております。

また、18行目からの【事務局より】は、最高用量の35 mg/kgの体重増加抑制についてのお問い合わせです。当初、報告書に記載されていた体重と摂餌量の情報ですが、死亡動物を除いて集計されていたので、含めたものを求めました。その結果は、机上配布資料1の4ページ以降になりまして、具体的には7ページを御覧いただきますと、妊娠7～8日の変化量について有意差はあるのですけれども、対照群、group 0で、増加量が0.02 kgに対して、最高用量で0.03 kgの減少ということで、50 gの差となっております。

もう一度、机上配布資料2の11ページに戻っていただきまして、僅かな変化のため、急性参照用量のエンドポイントにしないでよいということで、代田先生と中塚先生に御意見をいただいています。

11ページの(9)は、JMPRから記載した評価資料にしてもよい資料かと御議論いただいたものですが、5行目を御覧いただくと、その試験でも、母動物で12 mg/kgで体重増加抑制がありますが、これについてはJMPRの評価書では発生時期不明という情報でございました。

以上になります。

○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2の7ページからです。表38に、ラットの発生毒性試験で認め

られた毒性所見のまとめの表について、言葉の修正が2～3か所あります。

8 ページについて【事務局より】ということで、180 mg/kg体重/日投与群における、①については、一般状態の変化、2つ目については、妊娠7～8日以降の有意な体重増加抑制について、これらを急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいかについて、①については、お二人から同意しますという回答が出ております。②の体重増加抑制については、まず中塚先生から、それでよいと思うけれども、念のため、本日の会議の場で確認したいということです。一方、代田先生については、初回投与による体重増加抑制はないので、24時間以内の反応に該当しないのではないかとのお考えが出ています。

まず、中塚先生から、データを見た上でどのように判断されるか、お考えをお願いいたします。

○中塚専門委員

事務局案に同意するということで、代田先生も同じことをおっしゃっているのでしょう。エンドポイントとはしないということですよね。妊娠6～7日の体重増加量に有意差がないので、エンドポイントとしてふさわしくないということで、事務局と同じ案ですよね。

○横山課長補佐

代田先生は、この文章を読む限りは、一番上の用量も24時間以内に認められたわけではないので、体重はエンドポイントではないとおっしゃっているように読めますが。

○中塚専門委員

いやいや、初回投与に体重増加抑制が妊娠6～7日の変化ですよ。そこに統計学的有意差がないので、要するに、6～7日の24時間以内の反応に該当しない、反応ではないということですよね。ですから、事務局と同じことをおっしゃっているのです。

○西川座長

事務局の問いかけは。

○中塚専門委員

エンドポイントとはしませんでしたということですよね。

○西川座長

90 mg/kg体重/日投与群における体重増加抑制で、これを有意差がないからエンドポイントとしない。一方、180 mg/kgの分についてはエンドポイントとする。それでよいということです。

○中塚専門委員

そうですか、ごめんなさい。勘違いしていました。代田先生は、6～7日の180 mg/kgはエンドポイントとはしないということですよね。私も基本的にはそうです。私が言っているのは90 mg/kgのことだけだったのです。すみません。そのデータはどこでしたか。抄録にはないのですよね。DVDしかないということですよね。

○濱砂課長補佐

タブレットの左上が点灯していたら、そちらを押していただければと思います。Table 4

となっている、ページ43というものです。こちらの6～7日の変化量ですけれども、対照群がプラス3.3に対して、180 mg/kgですとプラス0.6ということで有意差は出ていないもので、7～8日だと有意差が出ているものです。

○中塚専門委員

そうですね。有意差はないのですね。180 mg/kgはない。私は勘違いして、90 mg/kgのことしか意識がなかったのので、私のコメントは無視して、今、改めて最高用量の問題となるのは、対照群がプラス3.3に対して、3.0、2.2、0.6ですね。これはウサギですね。

○濱砂課長補佐

ラットです。

○中塚専門委員

ラットですか。わかりました。私は、これは統計学的有意差はないというのが原則だと思うのですが、個人的には、ラットのこの数字は統計学的有意差がなくても意味のある数字だと思います。

だから、事務局は妊娠7～8日に有意差があるからというのですが、そうではなくて、6～7日の値を見るべきというのは、代田先生と私も一緒なのです。7～8日を見てもしょうがない。6～7日の増加量を見て、3.3に対して用量相関で下がっていて、0.6で有意差はないのですが、これに意味があるか、変化がないかということ、個人的にはラットなので、これは有意差がないけれども意味がある気がします。だから、180 mg/kgは体重もARfDのエンドポイントとなり得ると私は思います。代田先生は、統計学的有意差がないのでならないということで、意見が違ってしましますが。

○横山課長補佐

一般症状のほうは、今のところお二人とも御意見は分かれていないので、急性参照用量の設定に関して、まず一般症状でとるということでここで御了解をいただけるのであれば、体重については今、中塚先生からそういう御意見をいただいたということで、改めて代田先生に部会後に御意見をいただくということでいかがですか。

○西川座長

そうですね。エンドポイントが1つになるか2つになるかということだと思います。少なくとも一般状態についてはそれでいいという御意見をいただいておりますので、体重増加抑制についてはお二人でもう少し議論していただくことにしたいと思います。

次の(4)～(7)については、参考資料として追加するということです。

(8)については、これはウサギの発生毒性試験ですが、まず18行目からのボックスに、35 mg/kgが一番高い用量ですけれども、その分の体重について、ARfDのエンドポイントとしなかったけれども、これでよいかということですね。それについて、中塚先生から再集計と追加の統計検定をお願いしたいということ。代田先生からも似たようなコメントですけれども、要するに、再集計しても体重の増加量に大きな変化がなければ事務局案に同意するということでした。

それで、11ページの【事務局より】というところで、再集計の結果が提出されて、結局、35 mg/kgの分の妊娠7～8日の体重増加量に有意差があった。ただし、対照群に比べて僅かな変化であった。したがって、こういうことからARfDのエンドポイントとしなくてよいという確認がなされましたが、それについては代田先生、中塚先生からそれでよいという御意見が出ております。ありがとうございました。

生殖発生毒性は以上でしたか。何か議論を忘れているところがあればお願いいたします。

それでは、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書のほうの資料2にお戻りいただきまして、59ページをお願いいたします。まず、やはり試験の扱いで、JMPRに記載されている資料につきまして、いずれも詳細は不明で、陰性の結果ということもありまして、特段に評価書には追記していないものを御確認いただきました。書かなくてよいということです。

あと、結果については表39のとおりで、先生方から記載の修正をいただいています。ありがとうございました。いずれも結果は陰性で、遺伝毒性なしという結果でおまとめいただいております。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

これも同様で、JMPRに記載がある試験の中で、詳細不明なものを評価書に記載しなかったことについて、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。

その他、表の数字とか細かい脚注などに修正をいただいておりますので、そのようになっているかと思えます。

遺伝毒性試験について、何か追加のコメントがあればお願いいたします。どうぞ。

○増村専門委員

今、事務局から御説明がありましたとおり、全ての試験が陰性ですので、遺伝毒性については問題ないと思います。

1つだけ、私のコメントで、61ページの2行目の原液のところに濃度をつけるかどうかについては、先ほど説明がありましたので、ほかの一般毒性等にならないまして原液とだけ書くということだと思います。

○西川座長

このパーセントを削除することになります。ありがとうございました。

それでは、続けて14. その他の試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

61ページの14. (1)です。まず、ムスカリン受容体に対する親和性試験ということで、結果が表40のとおりでございまして、結果として13～14行目にありますとおり、ムスカリン受容体に対する結合は認められるものの、その親和性は極めて低く、また各サブタイプ

に対する選択肢はないものと考えられたという記載としております。

その下の20行目から、今度はニコチン受容体に対する影響が検討されておりまして、結果といたしまして骨格筋のニコチン受容体に対して刺激作用を有すると考えられたという記載としております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

この部分については、特にコメントはいただいておりますが、何かお気づきの点があればお願いいたします。どうぞ。

○吉田委員

今回の毒性のMoAを考える上で、この2つは重要な試験だと思うのですが、特に(2)、61ページの下の部分なのですが、報告書を読みますと“Partial Agonist”と書いてあるのです。でも、これだとただ受容体に対して刺激作用があるとしか書いていないのです。Partial Agonistと単なる刺激作用は違うと思いますのでパーシャルアゴニストに変えていただくとともに、28行目のアセチルコリンと同様なのですが、アセチルコリンの濃度が書いていないので、10 μ Mだと思うので御確認いただき、アセチルコリンの濃度を書きませんと、100倍違うというのはかなり違うと思いますので、よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

27行目のアセチルコリンの後に濃度を書くということと、29行目を単なる刺激作用ではなくてパーシャルアゴニストと。

○吉田委員

違いますよね。

○西川座長

それをより明確に書くということですね。よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

そのほかはよろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田委員

大変申しわけないのですが、マウスの発がん性試験に戻ってください。

確認をいたしました。吉田の意見としては、もし体重をとらないのであれば、マウスは雌雄とも最高用量まで毒性なしになってしまうと思いました。

抄録の78ページを御覧ください。毒78です。長野先生にぜひ御意見を賜りたいところなのですが、まずこの卵管発達不全ですけれども、誤訳です。これは卵巢のところに書いてあって、卵管とは一言も報告書にも何も書いていないのに、なぜ卵管という言葉が出てくるのか。恐らくこれは、御提案としては卵巢上皮管状下方増殖である。だから、ある意味で今だったら“Hyperplasia”と言うのだと思うのですけれども、卵巢というのはtubular

adenomaがマウスの場合は出ますので、ラットに比べて上皮が結構潜り込みやすいのです。なので、この“Tubular”は管状と訳すべきであって、何を間違えたか“Oviduct”と間違えているのはびっくりしたのですが、卵巣上皮の管状下方増殖であろうと思います。

したがって、その下にある卵管増殖につきましても、これは“Tubular Proliferation”なので、これは恐らく卵巣上皮の管状の過形成であろうと思いますが、まず、その下のいずれも全く有意差のない変化をとっているのです。

なので、まず子宮から行きますけれども、子宮の内膜過形成は対照群から37、42、48、48につきましても、非常にエイジングチェンジなのです。これがもし有意差があればまだしも、有意差がないので、まず子宮の内膜過形成は投与による影響ではないと考えられるのではないかと思います。

次に、卵巣上皮の管状下方増殖ですけれども、これにつきましても14、14、22、27と増えているように思うのですが、対照群にも14ある変化ですし、有意差があれば、私もこれに対してはあまり言わないのですけれども有意差がないものとあえて書いてあるものをとっている。そして、スタディーディレクターは、一生懸命資料の説明はしているのですけれども、何らこれが毒性だということがどこにも書いていない。スタディーディレクターは認識もしていないものなのです。

なので、私はこの2つの所見については、あえて毒性としなくてもいいのではないかな。そうすると、全部消えてしまったというのが私のこの表を見ての感想です。

以上です。

○西川座長

まず、子宮内膜過形成からいきますと、確かにコントロールでも結構出ていますよね。

○吉田委員

マウスは特に非常にそうなのです。

○西川座長

まず、この点について、長野先生の御意見をお願いします。

○長野座長代理

今、おっしゃるとおり有意差がないですね。そういう意味では、とらないほうが正解だと私も思います。

○西川座長

では、それは削除ということです。

次に、卵管の発達不全は、卵管ではなくて形態学的な管状という所見であるということですが、これについても長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私もそう訳すべきだと思います。すなわち、管状下方増殖ですか。

○西川座長

そういう内容があるのですか。私もよく知らないですが。

○長野座長代理

よくわかりませんが、がん原性試験ですよ。そこでやはり発達不全というのはおかしいと思います。

○吉田委員

現在ですと、恐らく“**Tubular Hyperplasia**”あるいは“**Stroma**”と括弧で入れるときもありますけれども、そのような変化で、マウスではエイジングで多分、100%近くどこかの箇所には出ている変化だと思います。

○西川座長

これは結構大きなデータ修正になると思うのです。抄録にも明記されていて、申請者もそう思っているのです。それがそうではないということになれば、これはすぐに結論は出なくなると思うのです。確かに卵管という臓器はないのですけれども、まとめて卵巣の中に書いてしまっている可能性もあると思うのです。

○吉田委員

絶対にないです。

卵管であれば“**Duct**”と書くべきです。**Tubular**は卵管ではないですよ。

○西川座長

いやいや、**Tubular**という表現が混乱しているのです。例えば、腎臓の尿細管の過形成、あるいは“**Tubular Hyperplasia**”と“**Tubule Hyperplasia**”の2通りがあるのです。したがって、形態なのか部位なのかが、混乱しているのでそれは難しいのです。

○吉田委員

私は一応、卵巣の専門家ということなので申し上げますけれども、“**Tubular Stroma**”あるいは“**Tubular Hyperplasia**”というのは、ごく昔から卵巣のマウスのエイジングチェンジとして使われてきた変化です。英文報告書では**Tubular**は、卵巣の項目中に入っておりますし、レポートが間違えていないのであれば、恐らく申請者と訳した方が大きく捉え間違えているとしか思えないです。そうでなければ“**Tubular Proliferation**”というのは考えにくい。

○西川座長

いや、考えにくいのですけれども、例えば、さっき言った腎臓の尿細管はどうですか。両方使っていますよ。私は**Tubular**が間違っていると思うのです。“**Tubule Hyperplasia**”が本当だと思うのです。

○吉田委員

卵巣に関しては、卵管という言い方は絶対しないと思います。

○西川座長

いや、議事録に残りますからそれはいいのですけれども、他の臓器では2通りの使い方をしているので、ひょっとしたらそういうルールを知らない人が勝手に命名した可能性もあるわけです。したがって、これはもう申請者にどちらか本当かを確認しないとどうしよう

もないです。

それでいいですか。さもないとラットの所見が全くなくなるのか、あるのか、これは結論がつかないですよ。

○吉田委員

でも、恐らくADIには関係がありませんので、引き続き聞いていただいてということになりませんか。

○西川座長

ADIまで行ってもいいのですけれども、今の点は今日の確認事項になりますので、多分、もう一回部会でやらないといけないかなと思います。

では、今のマウスの長期試験については、少し申請者に確認していただくことにして、ADI等の設定には大きな影響はないと思いますので、続けて審議を進めたいと思います。どこでしたか。その他は終わったのですよね。

○横山課長補佐

その他は終わりました。次はⅢ．食品健康影響評価です。

○西川座長

では、お願いします。

○横山課長補佐

62ページをお願いいたします。上のほうから吸収率の記載で、81.6%が少なくとも認められたというものです。排泄は主に尿中で、腎臓や肝臓などに認められる。対象物は、クロルメコートのほかはBのみ認められているというものです。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超えるものはなかったというものです。

17行目からになりますけれども、主な毒性が体重増加抑制、神経系の振戦、流涎などをピックアップしてみました。あと、発がん性、催奇形性、遺伝毒性は認められなかった。

参考資料に記載することとされた所見で、胎児の奇形がありましたけれども、評価資料とされているものでは奇形がなかったということで、この記載にしております。

20行目からは、先生方の御意見を踏まえまして、2世代繁殖試験について受胎率の低下、産児数の減少等が認められたと修正しました。

24行目からは、暴露評価対象物質に関してで、10%TRRを超えるものがなかったもので、農産物中の暴露評価対象物質をクロルメコートと設定という案にしました。畜産物を対象としないことについて、與語先生からコメントをいただいておりますが、動物代謝の試験は全て参考資料と御判断いただきましたのと、そもそも代謝物の情報がわからないので、設定しない案としているものでございます。

ADIについてですけれども、63ページにございますが、もう一度、66ページからの表を御覧いただきますと、今、ADIの根拠としているのが、イヌの1年間の5になりますが、69ページのウサギの試験で、母動物が20 mg/kgで死亡がありまして、無毒性量が5ということで、ADIの設定根拠がイヌのほか、ウサギも入ってまいります。申しわけございません

でした。

それと、記載ぶりについて71ページに先生方からコメントをいただいておりますが、本文の修正などを踏まえて、後で事務局で見直します。

急性参照用量につきましては、72ページを御覧いただければと思います。今、ピックアップしているものがありますが、ラットの発生毒性試験の母動物の体重増加抑制は要確認。ウサギは要らないということで削除です。イヌは今、長期の5だけ記載していますが、先ほど、28日の扱いについて御議論もあったということで、28日の試験は2例の試験ですが、これをどのように扱うかを食品健康影響評価のところでもう一度、御議論いただくことにさせていただいておりますので、念のため確認をお願いできればと思います。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

修正自体はあまり多くなくて、62ページの20～21行目に代田先生、中塚先生から修正の御提案があります。この記載について、中塚先生はこれでよろしいですか。

中塚先生の御修文案ですので、問題ないかと思うのですけれども、先ほど、受胎率等について議論があったので、改めてこれでよいかの確認です。

○中塚専門委員

これで結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次に、27行目からのボックスに暴露評価対象物質について、與語先生から御質問があったのですが、これについて事務局からの説明がありましたけれども、與語先生、いかがですか。

○與語座長代理

事務局の説明で了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、71ページの表についてコメントがありますが、まず網かけ部分はどこでしたか。

○横山課長補佐

ここは後で、事務局のほうで確認します。

○西川座長

ちょっと議論があったので、それを踏まえて修正をお願いいたします。

一部、確認すべきことが残りましたが、評価としては一応、できたかなと思います。全体を通して、何か御意見がございましたらお願いいたします。

○中塚専門委員

細かいことでいいですか。

○西川座長

どうぞ。

○中塚専門委員

さっき忘れていたのですけれども、31ページの急性毒性試験の表20の概要の「原体又は原体）は正しいのですか。

○瀧砂課長補佐

「原体又は原液」でした。失礼しました。

○中塚専門委員

そうですね。

○西川座長

原体又は原液ですね。ありがとうございました。

そのほかはよろしいでしょうか。

なければ、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、クロルメコートの一日摂取許容量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験と、ウサギの発生毒性試験の無毒性量である5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日とし、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○西川座長

ありがとうございました。

ADI、ARfDは決定いたしました。本日の審議を踏まえ、幾つか抄録修正の要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理していただいていますので、後で確認したいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

マウスの発がんのところを申請者に確認ということですので、回答が来ましたら、基本的にはもう一度、部会で御確認をいただく方向で、回答の内容については、あらかじめ座長に相談させていただきます。

○西川座長

先ほど、次の部会と言ってしまったのですが、回答次第だと思うのです。そうでなければ一応、ADI、ARfDは決まっていますので、回答次第でもう一度開くかどうかは判断したいと思います。よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

もしできれば、程度なども調べていただけるとありがたいですね。

○西川座長

そういうデータがあればそうですね。申請者に確認するときに、程度についても確認をお願いいたします。ありがとうございます。

○横山課長補佐

そうしましたら、まずは評価書案の確認をしつつ、評価書案の今日議論をいただいた部分を整えまして、もう一度、先生方にお送りさせていただきます。中塚先生には参考資料となる試験の記載ぶりについて御相談させていただきたいと思います。

○西川座長

中塚先生、よろしくお願いいたします。

それでは、続いての議題をお願いします。

○横山課長補佐

資料4をお願いします。評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてということで、免疫毒性における評価書の記載ぶりについて、評価部会のほうから検討が依頼されました。

具体的には、一般毒性の所見などが認められたときに、その無毒性量も記載していたのですけれども、免疫毒性の試験項目が少ないこともありまして、記載をどのようにしたらよいかの検討がなされました。

結果といたしまして、やはり検査項目が少ないので、一般毒性、免疫毒性とも無毒性量は基本的には記載しないで、認められた所見を用量とともに記載していくことになりました。免疫毒性の有無を判断するには、所見の内容や程度に基づくエキスパートジャッジが必要であることに留意しつつ御評価いただいて、場合によっては記載ぶりについてエキスパートジャッジで御検討いただくというのですが、免疫毒性に対する影響が認められない場合には、その旨を明記してもよいということで御議論いただきました。

記載例といたしましては、免疫毒性に対する影響が認められない場合と認められる場合で、これは単なる記載例なのですけれども、免疫毒性がない場合はそのことを書くことと、体重増加抑制などの影響が認められた場合は、その影響を用量とともにきちんと書く。

一番下の記載になりますと、免疫毒性に関連する所見が出た場合は、もちろんそういったものも用量とともに記載していく形でまずは御議論いただいたということで、御報告申し上げます。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの報告について、何か御意見、御質問はございますか。特にはないようですね。
それでは、事務局は続けて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、今後の開催日程です。

本部会については、次回は9月8日の金曜日、幹事会は8月24日の木曜日を予定しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

○西川座長

それでは、ほかにないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

暑い中、お集まりいただきまして、どうもありがとうございました。

以上