

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第69回会合議事録

1. 日時 平成29年10月20日（金） 14:01～16:56

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（ジベレリン、スピノサド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(専門参考人)

赤池専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、
一ノ瀬専門職、小林専門職、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、清水技術参与、
進藤技術参与

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 ジベレリン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 スピノサド農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）
- 資料4 ジメテナミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料5 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 ジベレリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第69回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方11名、専門参考人として赤池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3名の委員が出席でございます。

冒頭でございますが、事務局の人事異動について御報告申し上げます。10月1日付で一ノ瀬専門職が着任しております。

○一ノ瀬専門職

10月1日付で着任いたしました一ノ瀬と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ジベレリン、スピノサド）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、よろしくお願い致します。

事務局より資料の確認をお願いします。

○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、ジベレリン農薬評価書（案）、

資料3、スピノサド農薬・動物用医薬品評価書（案）、

資料4、ジメテナミド評価書（案）、

資料5、論点整理ペーパー、

机上配布資料といたしまして、ジベレリンの評価書（案）の記載ぶりについて資料を配布させていただいております。

○濱砂課長補佐

2点ございまして、1点がリスク管理機関のほうにジベレリンのデータパッケージが全部そろっていないこと等に関する確認事項への回答が「机上配布資料（ジベレリン）」となっているものです。

机上配布資料2としまして、後ほど御議論をお願いできればと思っておりますが、ラットの肝細胞腫瘍のメカニズム試験のまとめの部分の記載案をお配りしております。

以上です。

○横山課長補佐

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。

○浅野座長

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

○横山課長補佐

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。

以上です。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、農薬ジベレリンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○高嶺専門職

資料2をお願いいたします。ジベレリンの農薬評価書(案)でございます。

3ページをお願いいたします。経緯について御説明を申し上げます。まず、この剤はポジティブリスト制度に伴います暫定基準が設定されておりまして、それに関する食品健康影響評価についての要請が2013年にまいりました。今回はセロリとばれいしょにつきまして、適用拡大に係る食品健康影響評価について要請が2017年1月に来たものでございます。申しわけございません。下から4つ目の「関係書類の接受」ですが受けた年が間違っておりまして、佐藤先生に御修正をいただいております。大変失礼いたしました。

6ページ、この剤の用途は1番に書いてありますとおり、植物成長調整剤でございます。5行目に有効成分の一般名を記載してございます。ジベレリンとなっておりますが、その中身といたしましては、ジベレリンA₃、A₁、A₄、A₇の混合物となっております。

10行目に化学名が記載してございまして、ジベレリンA₃とA₁のCAS名について本多先生から御修正をいただいております。

8ページを御覧いただきますと、18行目の下のボックス、本多先生からCASの名称の書き方が、A₃、A₁とA₄、A₇では違っているようですということで、A₄の書き方のほうに統一してはいかかと御意見をいただきまして、修正をいただいております。もともと記載しておりました事務局の案でございますが、抄録の記載のとおり記載して案を作成しております。できれば両方併記をするという形でさせていただければと思うのですが、そちら

は御確認をいただければと思います。「又は」という形で2つをつなげて書かせていただければと思っております。

9ページの6行目から構造式がございまして、こちらも本多先生から御修正をいただいております。立体の表記が不正確だったということで正しい構造式に書きかえていただきました。ありがとうございます。

11ページをお願いいたします。この剤の評価に当たりまして、事前にリスク管理機関に確認事項を2点出してございました。

1)といたしましては、農薬のテストガイドラインにおきまして要求されている試験成績のうち、提出されていないものがありますけれども、それにもかかわらず評価依頼をした理由ということです。具体的に申しますと、提出されていない試験といたしましては、植物代謝試験、イヌの90日の試験と1年間の試験、あとはマウスの発がん性試験、これらが提出されておられません。

2)といたしまして、有効成分（ジベレリンA₃、A₁、A₄及びA₇）と各種試験に用いられました原体の成分及び評価要請対象の各関係という2点について確認をしております。

まず、1)の点でございしますが、回答の①でございします。ジベレリンは多くの植物に内在しておりまして、植物を介しては食経験がこれまでにあるということで、いまだ健康被害に関する報告はないということ。

②といたしまして、急性毒性試験の結果を見ますと毒性は強くないということで、安全性は問題でないと考えるということ。こちらは今回、ラットとマウスで亜急性試験が実施されておりまして、ラットで慢性毒性/発がん性併合試験が実施されておりまして、先ほど御説明したとおり、イヌについては試験が行われていないのですけれども、90日間亜急性試験、1年間慢性毒性試験の文献の内容から動物種間差の懸念はないと考えられ、動物種を拡大して試験を実施する必要はないと考えるという答えが来ております。この②の回答の下から5行目から4行目にかけて、イヌにおける試験、この3か月の亜急性毒性試験というものが評価書の29ページに記載してございます。その次に12か月の慢性毒性試験というものはあらかじめ先生方にお送りしていなかったのですが、机上配布資料として今回準備しております。

机上配布資料（ジベレリン）、というものをお手元に御用意いただけますでしょうか。

○濱砂課長補佐

ここの部分は実際に慢性毒性試験のときに、こういったものも評価対象と言えるかどうか後ほど御議論をいただければと思います。

○高嶺専門職

大変失礼いたしました。それでは、そちらの机上配布資料は後ほど御紹介させていただきます。

③といたしまして、海外の評価状況を書いております。米国におきましては、ADIは設定不要とされておりまして、1999年以降は全ての作物で残留基準が撤廃されております。

EUでは利用可能なデータが限られておりますが、その中でラットの90日間の試験に基づきまして、ADIが0.68 mg/kg体重/日としております。その際ですけれども、亜急性のデータのみだったということで通常の安全係数100にさらに10をかけて安全係数1,000として設定をしております、ARfDは設定不要とされております。植物の内因性とジベレリンと農薬として使用されるジベレリンとの区別がつかないということで残留基準は設定されていないということです。

2) の①です。このジベレリン原体の有効成分ですけれども、ほとんどがジベレリンA₃となっております。その生物活性でございますが、A₃に比べまして、A₁、A₄、A₇は数分の一程度の活性しかないということで、A₃を主たる有効成分として評価対象とすべきと考えるということです。

②といたしまして、ジベレリンの製造方法ですね。こちらは各種毒性試験に用いたものは同じなので、各成分の原体中の割合は大きく変わらないものと考えてしております。

12ページにお移りいただきまして、ボックスは続いておりますけれども、真ん中のほうに【事務局より】といたしまして、こちらは先ほどの回答のとおり、ジベレリンの原体の有効成分のほとんどがA₃であると。その他の有効成分A₁、A₄、A₇はA₃よりも生物活性が低いということで、主たる有効成分ジベレリンA₃として評価する案を作成しまして、これでよいかと伺っておりました。先生方から御了解をいただいております。

2行目、7. 開発の経緯でございます。この剤はジバン環を有する植物成長調整剤でありまして、オーキシンの生合成やタンパク質合成等多くの生化学的過程を活性化し、細胞分裂及び伸長促進による茎葉の生長、果実肥大促進等の作用を示すと考えられているものでございます。

13ページにお移りいただきまして、こちらからII. 安全性に係る試験の概要でございます。

各種運命試験に使用されています放射性標識化合物について、表1にお示ししてございます。本多先生から御意見をいただいております、10行目の下のボックスでございます。標識位置がCAS命名法での位置番号のようなので、脚注に記載したほうがよいかもしれませんと御意見をいただきまして、aという上付き文字で「CAS命名法による位置番号」と書かせていただいております。このような下記ぶりでよいか御確認をいただけたらと思っております。

12行目から1. 動物体内運命試験でございます。

まず①血中濃度推移でございますが、結果は全血及び血漿中放射濃度は雌雄ともに投与0.75時間後にC_{max}に達し、速やかな消失を示すというものでございます。

14ページの3行目から②吸収率でございます。ジベレリンの経口投与後48時間における吸収率は16.0%と算出されております。

8行目から(1)分布でございます、まずa. 分布①の試験でございます。本文中の17行目に平塚先生から修文をいただいております。結果でございますけれども、単回投与

では雌雄ともに腸管を除きますと、肝臓、腎臓及び甲状腺で高かったということで高いのですけれども、速やかに排泄されております。反復投与群でも同様の残留放射能分布を示しておりまして、組織への蓄積性はないものと考えられております。

15ページの4行目からb. 分布②（全身オートラジオグラフィ）でございます。こちらの本文につきましても平塚先生から御修文をいただいております。消化管内容物に高濃度の残留放射能が検出されておりますが、主要臓器中にはほとんど認められていないということでございます。

14行目から（3）代謝でございます。尿及び糞中とも主成分といたしましては未変化のジベレリンが認められております。そのほかに代謝物といたしましては、B、C、Dが認められております。

16ページの4行目からラットにおける主要代謝経路でございます。こちらでも平塚先生から御修文をいただいております。まず1つ目の経路といたしましては、アシル部を含むラクトン環の協奏的な分子内転位反応による代謝物Bの生成、2つ目といたしまして、ラクトン環への水の付加及び脱水による代謝物Cの生成、3つ目といたしまして、ジベレリン並びに代謝物B及びCの脱水及び脱炭酸による代謝物Dの生成であると考えられたとしております。

9行目の下のボックスで平塚先生から御質問を頂戴いたしました。まず1つ目ですが、抄録中の代謝物CとDの構造が不適切ですと御指摘をいただいております。こちらは構造式が修正されまして、先生方のお手元には差しかえた抄録をお届けしております。御確認いただければと思います。

2つ目といたしまして、評価書の16ページの上の表4に書かれております糞中で検出されました代謝物BとCですけれども、1）消化管で吸収されなかったジベレリンA₃からB、Cが消化管内で生成した可能性はあるのか。2）ジベレリンA₃の加水分解試験の分解物として、B、Cが検出されていないかということについて御質問をいただいております。

まず、1)でございますが、消化管内で代謝物B及びCが生成した可能性につきましても、報告書を確認いたしました。経口投与されたジベレリンが胃及び腸管内に滞留中、あるいはその一部がラット体内に吸収されて体液を循環中に加水分解によって生成したと推察されたとの記載がございました。

2)の御質問でございますが、加水分解試験は評価書内では4の(1)の試験でございますが、こちらは報告書を確認しましたが、分解物についての検討はなされておりました。平塚先生からは事前に御了解いただいております。

16ページの11行目から（4）排泄でございます。

①尿及び糞中排泄でございます。17ページでございます。結果はいずれの投与群におきましても、主に糞中に排泄されたというものでございます。排泄は速やかでありまして、大部分が投与後24時間で排泄されております。

12行目から②胆汁中排泄でございます。胆汁中への排泄は8.5% TARでございまして、主

に糞中に排泄されたという結果になっております。

21行目の下のボックスに平塚先生から御質問を頂戴しております。糞中代謝物として同定されましたB及びCは、胆汁中で検出されたかどうかということでございますけれども、こちらは報告書を確認いたしました。胆汁中の代謝物についての検討はなされておりました。こちらにつきましても平塚先生に事前に御確認をいただきまして、御了解いただいております。

動物体内運命試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

最初のほうに戻って、6ページ、7ページの化合物の名前の部分です。本多先生に修正をしていただいたところプラス、これは事務局のものも併記するという形でよろしいですか。

○瀧砂課長補佐

お願いできればと思っております。

○浅野座長

本多先生、それでよろしいですか。

○本多専門委員

それでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて9ページ、10ページに関しましては、本多先生から正しい構造式をいただいております。これはよろしいですね。そして、13ページです。

○林専門委員

その前に11ページのところなのですけれども、今後もこういうふうなデータセットに欠損があるようなものでも、ここで評価していくのでしょうか。また、その目安はどういうふうになっているのか。それと、もう一つお伺いしたいのは、それは既定の事実であればいいのですけれども、厚生労働省のほうから資料を受けられたときに親委員会できちんとその辺を議論されたのかどうか。その3点について教えていただければと思います。

○浅野座長

今の点につきましては、事務局からお答えいただけますか。

○横山課長補佐

この剤は植物ホルモンとしても認められているとか、そういった点も考慮して、まずは農薬登録の際にデータパッケージが求められるのですが、そのときにある程度、農水省のほうでこういったパッケージで受けているような状況でございます。それを踏まえて、今あるデータはこれだけだということで評価依頼が来ておまして、こういったデータで最初にこういう回答が来ていますということで御紹介させていただいたのですが、おおむね

全体的に毒性も弱いというようなもの。弱いというのは部会の審議で判断をしていただくことなのですが、弱いと考えられるというような前提でパッケージを組んできたというものでございまして、こちらの調査会ではこういったデータパッケージで御評価いただくことができるかという点も評価の御判断の中に入れていただいで、御覧いただければと思います。まず、それが1点目、2点目です。

3点目は、申しわけございませんが、親委員会的时候にはまだそういった事務局のほうで十分な確認ができていなかったということもございまして、そういった議論のほうはなされていない状況でございます。

○林専門委員

では、今後はもしほかの新しい新規剤でもこういうふうな条件が満たされれば、ここで同様に審議をすると考えてよろしいのでしょうか。

○吉田評価第一課長

色々なケースがあると思いますが、恐らくケース・バイ・ケースで、あり得ると思っただいていいのではないかなと思います。もちろんリスク管理機関サイドには基本的にはできるだけデータを求めたいと思いますが、物の特質等々を勘案して評価できると思われるケースなどのいろいろな状況を勘案して、場合によってはこういったようなケースで総合的に御評価をお願いするというケースが今後もあり得るのではないかと思っております。

○林専門委員

了解いたしました。でも、評価の公平性を考えるに当たっては、やはり同じようなデータセットで評価をするというのが大前提だと思いますので、その辺のところは十分御配慮をいただきたいと思います。

○吉田評価第一課長

当然そのあたりも含めまして、総合的に事務局のほうも準備させていただきますし、それを踏まえて、先生方にまた御評価をいただきたいと思っております。ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

11ページの内容に関しまして、ここで使われて評価に値するかどうかも含めて、後ほど毒性試験の文献の情報もありますので、そのときにまたお話をしたいと思います。

13ページで放射性標識化合物のところですか。ここで本多先生からコメントをいただいております。脚注でCAS命名法により位置番号をつけるという点につきまして、先生方から御意見はありますでしょうか。この形でよろしいでしょうか。

次に動物体内運命試験のほうに入りたいと思います。動物体内運命試験に関しましては、平塚先生から幾つか修文をいただいております。事務局のほうでそれをあわせて修正していただいていると思いますが、あと16ページと17ページに平塚先生から質問があっ

たものに関しましては、事前に事務局から回答をしていただいて、平塚先生のほうから了解という意見をいただいています。平塚先生、追加して何かこの部分はありませんでしょうか。

○平塚座長代理

特にございません。

○浅野座長

ほかの先生から何か追加のコメントはありますか。よろしいですか。では、動物体内運命試験についてはこの方向で進みたいと思います。

続きまして、植物体内運命試験について説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、18ページをお願いします。1行目の下に【事務局より】といたしまして、植物体内運命試験について説明をさせていただいております。本剤はテストガイドラインにおける植物代謝試験成績の提出除外規定に該当するとして植物体内運命試験というものが実施されておられません。文献のみが提出されておまして、その中でも概要が示されたものについて参考資料とする案を作成しております。この扱いも含めて御検討をお願いしております。

清家先生からは、以前にもこんなような事例があつて参考資料として取り扱いましたので、今回も問題ないと思いますと御意見をいただいております。

3行目から(1) いんげんまめの試験でございます。こちらは結果といたしまして、未変化のジベレリンのほか、代謝物として、E、F、G及びジベレリン様物質のβ-グルコシドが認められたということでございます。

12行目から(2) きゅうりでございます。こちらの結果といたしましては、ジベレリンのβ-グルコシドと推定される代謝物が認められたということでございます。

19行目から(3) アカツメクサの試験でございます。こちらは試験条件について、本多先生から御修文をいただいております。そちらは本多先生が原本のデータを御確認いただきまして、御修正くださったものでございます。

19ページをお願いいたします。2行目につきましても本多先生から修文をいただいております。そのようにさせていただいております。結果といたしましては、正常型では生物活性を有する代謝物Cに類似した、こちらはフロリゲンに関係すると書いていたのですが、本多先生からは現在フロリゲンはジベレリンとは無関係であることがわかっているということで、削除してもよいのではないかと思いますと御意見をいただきまして、削除させていただいております。Cに類似した化合物が認められております。非開花遺伝子型では生物活性を示さない代謝物Dが認められております。

13行目から(4) アサガオの試験でございます。こちらはジベレリンとジベレリンの代謝物Eに¹⁴Cのラベルをつけたものを用いまして、試験が行われたものでございます。結果でございますが、代謝物¹⁴C-Eは芽生えの子葉に蓄積され、メチレン基のCをつけましたジ

ベレリンは胚軸先端に蓄積されたというものでございます。

23行目から植物の主な代謝経路についてまとめてございます。清家先生から御修文いただきました。植物体内において、ジベレリン基本骨格のジバン環の開裂は起こらず、加水分解を主経路として水溶性の高い代謝物及びグルコシドを生成すると考えられたとしております。

27行目から3. 土壌中運命試験でございまして、28行目から(1) 土壌吸着試験でございまして、31行目から結果が書いてございますが、こちらは数値の修正を本多先生と清家先生にいただいております。吸着係数は0.1~0.34、有機炭素含有率により補正しました吸着係数は0.0~27.8であったということでございます。

20ページの4行目から(1) 加水分解試験でございまして、こちらは推定半減期は14時間~18日となっております。

12行目から(2) 水中光分解試験でございまして、ジベレリンの推定半減期は自然水及び滅菌精製水でそれぞれ22時間及び1.7日でございました。

22行目から5. 土壌残留試験でございまして、こちらは結果が表8に示されておきまして、容器内試験におきまして、推定半減期が6~7日と計算されております。圃場試験については定量限界未満であったということで算出がされておきません。

21ページの4行目から6. 作物残留試験でございまして、こちらはジベレリンの最大残留値は散布7日後に収穫したセルリー(茎葉)で認められました1.11 mg/kgでございました。別紙3に作物残留試験の結果を記載してございますけれども、こちらは本多先生からタラノキの残留値の御修正をいただいております。

植物、環境関係は以上でございまして、よろしくお願いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

植物に関しての内容に関しましては、本多先生と清家先生から修文をいただいております。修文の内容につきまして、両先生方は問題ありませんでしょうか。アカツメクサに関しましては、本多先生が原文に当たっていただいておりますけれども、このような内容でよろしいでしょうか。追加のコメントはありますでしょうか。

○林専門委員

ちょっと教えていただきたいのですが、アサガオとかいうのは食用に供されるものなのでしょうか。

○横山課長補佐

食用ではございませんが、何か少しでも植物中の動態をつかむための情報ということで提示されているものでございます。

○林専門委員

参考資料ですから別にとやかく言うものではないのですが、そういうものも入っているということですね。アカツメクサなどは動物の飼料か何かにはなるのでしょうか。

○浅野座長

本多先生、追加コメントはありますか。

○本多専門委員

実はこのアカツメクサの修文は非常に迷ったのですけれども、原本にもちゃんとしたことが書かれていなくて、ここに書いてあるとおりですが、データから読むと、こうではないとおかしいよなということで書いてあるのですけれども、抄録も書かれていないので、多分大丈夫だとは思っています。

○浅野座長

清家先生、追加コメントはありますか。

○清家専門委員

特にありません。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、次に毒性の部分に進んでいってよろしいですか。

○高嶺専門職

それでは、21ページをお願いいたします。11行目の下、【事務局より】という大きなボックスがございます。

①といたしまして、抄録に載っておりました文献の扱いについてお伺いをさせていただきました。イヌの90日間の試験とマウスの発がん性試験でございますが、こちらはいずれも文献報告ですけれども、これらは試験としては実施されていないので少しでも情報を拾うということもありまして、参考資料として記載をしております。

②といたしまして、EFSA、EPAに記載されている詳細不明な試験です。こちらについては評価書案には記載しておりません。具体的な試験名といたしましては下に記載しておりますとおり、急性毒性試験から復帰突然変異試験まででございます。詳細不明ではあるのですが、イヌの90日間亜急性毒性試験につきましては、本剤はイヌを用いた試験が実施されていないということで参考資料として記載をさせていただきます。また、冒頭で説明をさせていただきましたジベレリンのA₃以外のA₄とA₇とA₁というものがあるのですけれども、それらのうちのA₄とA₇の混合物を用いましたラットの90日間亜急性試験というものがございましたので、そちらも参考資料として記載をさせていただきました。こちらの資料の扱いについては先生方から御了解をいただいております。

22ページをお願いいたします。毒性試験全般といたしまして、赤池先生から特段のコメントはありませんと御意見を頂戴してございます。

2行目から7. 一般薬理試験でございます。表9に結果を記載してございますが、いずれも影響がないという結果でございました。

23ページの4行目の下に【事務局より】としてお伺いさせていただいております。①といたしまして、脳波に関する試験というものが実施されていたのですけれども、動物種が

わからないということで記載はしておりません。②といたしまして、星印をつけました試験が表中に幾つかございますが、こちらはいずれも文献報告ですけれども、試験条件等が記載されておりますので、こちらの案に記載をしておりました。扱いについて御検討をお願いいたしますということでお願いしておりました。先生方からは御了承いただいております。

藤本先生からは②の文献報告の件につきましては、脚注で断った上で記載をしてもよいかもしれませんといただいております。今現在、表の脚注として「*：文献報告」と記載しておりますが、このような書きぶりでもよろしいか、もう一度御確認をいただければと思います。よろしく願いいたします。

24ページの2行目から(1)急性毒性試験の結果でございます。結果は表10に示されているとおりでございまして、LD₅₀は5,000を超えるというもので毒性は弱いものだと思います。上から3つ目のSDラットの試験でございますが、こちらは5,000 mg/kg体重の投与量で肛門周囲の汚れですとか軟便が認められておりまして、ARfDのエンドポイントとして案を作成してございます。

25ページでございます。表の一番下の吸入試験のほうに豊田先生から御修正をいただいております。存在しないhという上付き文字をつけておりましたが、こちらはeということでございます。

25ページの6行目の下【事務局】というボックスでございます。急性毒性試験としてジベレリン酸カリウムを用いた試験がラットとマウスで実施されておりましたが、カリウム塩による影響が認められると考えられることから、評価書案に記載しておりませんでしたということについて御意見を伺っておりましたが、先生方からそれでよいと御了解をいただいております。

8行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

25～26ページにかけて記載してございますが、眼粘膜に対して軽度の刺激性、皮膚刺激性は認められておりません。皮膚感作性試験につきましては陰性でございました。

急性毒性試験等はここまででございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

22ページ、23ページの中の文献報告という形で、試験条件の記載がしっかりあるものとして評価書案に載せて、文献報告という脚注にこのように示されていますけれども、これについては何かここを変えたほうがいいのか、そういう御意見はありますか。このまま行っても大丈夫ですよ。では、このまま進めていきたいと思っております。

24ページが急性毒性試験です。3番目の試験の5,000 mg/kg体重の部分で軟便が認められていますが、これが急性参照用量の参考の表に加えられています。いずれにしてもカットオフ値になると思います。

続いて、25ページの部分は豊田先生から修文をいただいている上付きの部分でhを削除

したということです。

感作性試験につきましては特にコメントはありませんけれども、追加で何か毒性の先生方からコメントはありますでしょうか。特にないですか。

では、亜急性毒性試験のほうをお願いします。

○高嶺専門職

26ページをお願いいたします。6行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)を記載してございます。50,000 ppm投与群及び10,000 ppm以上投与群の雌におきまして、肝比重量増加が認められておりますが、こちらは肝毒性を示唆する血液性科学的パラメータの変化、病理組織学的変化が認められておりませんので、適応性変化であると考えられたとしております。本試験の結果でございますけれども、50,000 ppm投与群の雌雄で軟便等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも10,000 ppmであると考えられたとしております。

26行目の(2) 15週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。おめくりいただきまして、結果でございますが、本試験におきましては軟便が認められております。

27ページの7行目から(3) 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は、結果ですけれども、30,000 ppm以上投与群の雌雄で軟便等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも10,000 ppmであると考えられたとしております。この30,000 ppm以上投与群で認められました軟便ですけれども、表15の脚注に上付きのaとして記載してございますが、100,000 ppm投与群では投与2日以降、30,000 ppm投与群では発現時期が不明ということで発現時期がわかっております100,000 ppmのほうをARfDのエンドポイントとして案を作成してございます。

表15中の網かけ部分、100,000 ppmの雌雄で認められております盲腸膨大という用語ですけれども、28ページの一番上のボックス、佐藤先生からラットの発がん性試験とそろえたほうがいいと思いますということで、ラットの発がん性試験は盲腸膨満と書かれておまして、佐藤先生は膨満のほうが好きですと書かれておられます。繁殖試験のほうでも同様の所見がございまして、そちらでも盲腸膨満として記載してございますので、どちらがよろしいか御確認をいただければと思います。よろしく願いいたします。

2つ目のボックスでございますけれども、【事務局より】といたしまして御意見を伺っております。まず①の試験でございますが、申しわけございませんでした。こちらは最初に100,000 ppmと書いておりましたが、豊田先生に修正をいただきまして、10,000 ppmでございます。こちらは浅野先生と藤本先生からも御指摘をいただいております。申しわけございませんでした。10,000 ppm投与群の雌で認められました赤血球の増加でございますが、抄録ではヘモグロビンの増加を伴っていないということで、毒性学的意義がないということで、評価書案でも毒性所見とはしておりません。

②でございますが、100,000 ppm投与群の雌雄で認められております盲腸膨大でございますが、こちらは肉眼所見でして、本試験では盲腸についての病理組織学的検査が実施さ

れていないということ。ラットを用いました慢性毒性/発がん性試験のほうでも共通して認められている所見でございますので、毒性所見とする案を作成してございます。

③といたしまして、100,000 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に認められた体重増加抑制ですけれども、こちらは摂餌量減少を伴うためARfDのエンドポイントとしておりませんということについて御意見を伺っておりました。

②と③につきましては、先生方、皆様から御了解をいただいております。

①につきましては、豊田先生、佐藤先生、藤本先生、平林先生、浅野先生から御了解をいただいております、相磯先生からは追加で御意見を頂戴してございます。

このボックスの一番下でございますが、1つ目のポツといたしまして、この赤血球の増加でございますが、消化管出血に伴う代替性の赤血球造血亢進を考えます。そうであれば二次的な変化なので毒性所見として取り上げる必要はありませんと御意見をいただいております。

2つ目のポツでございますけれども、100,000 ppm投与群の雌で軟便に血液様混合物が認められておまして、これによる赤血球造血亢進があったとしても、病理組織学的に認識できるほどのものではなかったと考えます。

3つ目でございますが、本試験の雄で認められていないということ。また、ほかの試験でも赤血球の増加がないということで、消化管出血に伴う変化である可能性がありますということです。

4つ目でございますが、申請者の考察には首肯できませんということで、10,000 ppm投与群以上で用量相関的に増加しているということで、慎重な考察が必要だと御意見をいただいております。

29ページでございます。2行目から(4)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらは抄録に載っているのですけれども、もとは文献でございます、参考資料として記載をしております。体重、尿検査、血液学的検査、肝臓、腎臓の機能検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査が実施されておりますが、いずれも影響は認められなかったという結果でございます。

10行目からの(5)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらはEPAの評価書に記載してあったものを記載したものでございます。こちらの結果でございますが、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制、摂餌効率低下、肝重量増加、胸腺及び副腎における肉眼的及び病理組織学的変化が認められたということでございます。こちらはEPAの評価書を確認しましたところ、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌と600 mg/kg体重/日投与群の雄では検体投与による影響が認められないという情報がありましたことから、こちらの情報について追記させていただけたらと思っておりますが、こちらの追記について御確認をいただければと思っております。

18行目から(6)21日間亜急性吸入毒性試験(ラット)でございます。

25行目、文章が一文字抜けているところがありまして、豊田先生に御修文をいただいております。

おります。この試験ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められておりません。

31行目から(7)90日間亜急性毒性試験(ラット、ジベレリンA₄+ジベレリンA₇混合物)でございます。こちらの結果は30ページの表17に記載しているとおりでございます。こちらの所見につきまして、先生方から御意見を頂戴しております。

15行目の下でございます。まず豊田先生から網かけ部分でございますけれども、雌雄の脳、雄の精巣比重量は体重増加抑制に起因する変化と推察しますという御意見。浅野先生からは比重量の変化のみで他の関連所見がない場合には一般的には毒性所見としていないと思っておりますが、海外評価書かつ参考資料ということで原文に従うという解釈ですかといただいております。こちらは海外評価書に書いておりましたので、そのまま記載したものでございますが、初見の採用、不採用については御検討をいただければ幸いです。

同じく浅野先生から31ページをお願いいたします。肉眼所見についても同様の御意見をいただいております。病理もあるので通常は未記載ですということをお願いいたします。

もう一点です。31ページの上から2個目のボックスです。【事務局より】といたしまして、二重下線部、表中の鼻部血様汚れという用語があるのですが、豊田先生からは鼻部血様痂皮、浅野先生からは鼻部赤色分泌物という修正案をいただいております。原語につきましては記載のとおりでございますが、本所見の記載について御検討をいただければと思います。佐藤先生からは表中の修正につきましては、豊田先生の修正に同意いたしますといただいております。ちなみにこの鼻についている赤い汚れにつきましては、過去の例を探してみましたところ、鼻部赤色分泌物ですとか鼻部赤色痂皮ですとか鼻部周辺血様物質付着ですとか、そういった記載例がございました。

亜急性毒性試験については以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初にラットの90日間亜急性毒性で、ここは特にコメントをいただいております。最高用量が50,000 ppmということで、この辺も用量はかなり高いのですけれども、10,000 ppm以下では毒性所見なしという結果が得られています。

続いて27ページの90日間のマウスのところで表中の肉眼所見ですけれども、同じような変化がこれもかなり投与量の高いところに出ている変化です。盲腸の膨満が適切かと思っておりますが、いかがでしょうか。膨満で統一したいと思いますので、お願いいたします。

それから、【事務局より】のところ。この10,000 ppmの赤血球増加ですが、これに関しては表15を見ますと30,000 ppm以上の雌で赤血球、ヘモグロビン、白血球の増加として、この所見が認められていて、その上の100,000 ppmで軟便に血液様物の混合ということで出血が示唆されるような内容が書かれています。この点につきまして、事務局案では10,000 ppm投与群の雌のRBCについて、赤血球数の増加については毒性所見としていない

というところですね。それがまず第1番目だと思います。これは毒性所見としなくてよいと考えていたのですけれども、毒性の先生方からコメントはいかがでしょうか。

○相磯専門委員

抄録の毒-20を見ていただきますと、この試験の血液検査の結果、赤血球数に関する表が載っています。雌の10,000 ppm以上で用量相関性に赤血球数が上がっています。これについては用量相関があるので少し慎重に考察したほうがいいのではないかと考えてみました。普通その軟便等がありますと、脱水による血液濃縮があつて赤血球数が増加するというのを考えて、抄録の前のページを見ていたら、飲水量が増加しているので脱水はそれほどないのかなと思ひ、雌に特徴的な軟便に血様物が混じるというところに着目すると、消化管に出血があるので、それによるものではないかと推察したのです。

今ここで抄録をもう一度見ますと、毒-20の表の中でヘマトクリット値が変わっていないということは、それほど血液濃縮がないか、どうかなという微妙なところで、この剤はラットもマウスも軟便等が出ていますので、やはり脱水による影響が出ているのかなと。特に雌のほうで消化管に血様物があるということで、雌のほうがマウスで少し強く影響が出たのではないかと。いずれにしても二次的な変化なので、この所見は特段採用する必要はないかと。この血様物についてですけれども、潜血反応等を確認していないのであまりはっきりしたことは言えないので、これについても出血によるものという形で脚注につける必要もないかなと。そこは避けておいたほうがいいと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

いずれにしても30,000 ppm以上に関連した所見がしっかりと認められているということもありまして、10,000 ppmのRBCの増加につきましては毒性所見ととらないとしたいと思ひますけれども、豊田先生はよろしいですか。

○豊田専門委員

今の相磯先生のお話を伺っても、やはり10,000 ppmではRBC単独の変化ですので、ここは軟便も出ていませんし、毒性とはとらない方向でいいと思ひます。

○浅野座長

それでは、事務局案どおりで進めさせていただきたいと思ひます。

○濱砂課長補佐

1点だけ事務局から、タイミングが悪くて申しわけないのですけれども、こちらは先ほど親委員の先生に御指摘をいただいてございまして、本試験は100,000 ppm投与群という10%というような非常に高用量での試験で行われておりまして、それ以外の30,000まででも既に3用量がございまして、この100,000 ppmを本当に評価として用いることが可能かどうかというところで、初めに申し上げられればよかったのですけれども、そちらのほうもあわせて御議論を念のためお願いできればと思ひております。

○浅野座長

いかがですか。10%というのはとんでもない量なのですね。しかも90日間連投しているわけなので、この剤の毒性プロファイルというよりも、たくさん食わしているから栄養不良も含めて、その初見として出ているようなところもありますよね。盲腸の膨満も含めてですけれども、これは100,000 ppmの部分を削除して30,000 ppmまでにするという御提案でしょうか。

○濱砂課長補佐

例えば試験としては100,000 ppmまで実施されている。理由で、量からして評価に用いなかったという方法もありますし、初めにそういった試験があったので参考にもなるかなということで事務局は書いていたところもあるのですけれども、そこをどう判断したらよいかということで御検討をお願いできればと思っております。

○浅野座長

どうぞ。

○相磯専門委員

ここでの評価というのは、NOAELを求めるところですよ。だから、100,000 ppmのところは実際にやったデータとして、ここに載せておいてもいい。ただ、そこは結局もっと下のほうで毒性が出る、出ない等で境目が出てきますから、これは評価には直接NOAELには影響しないということで、載せておいてもいいと思いますが、どうでしょうか。

○浅野座長

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

同じく、100,000 ppmというのは、今では多分5%程度だと思うので、今の試験だとやられないと思うのですけれども、このときの1972年の試験ではこの濃度で行われていたという情報ですので、載せておいてもいいのかなとは思いますが。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

申し上げたのは私なのですが、冒頭に林先生におっしゃられてしまったのですが、このようなバッテリーで見ていただいて非常に申しわけないのですが、私が申し上げたかったのは、100,000 ppmを最高用量として用量相関性とかいうようなことは言えないですよ。というようなことを先生方に、毒性のプロファイルを判断されるに当たり、用量相関性というのは毒性に非常に重要なポイントなのですから、そういう判断にはこの量は使えないですねということを先生方に申し上げたかったというのが私の意図です。

○浅野座長

そうしますと、この初見があったとしても毒性の判断というのはもうちょっと下の適切な用量で可能であるということで、あえて除かなくてもいいかなと考えますけれども、い

かがでしょうか。ほかの先生方も御同意いただけますでしょうか。では、評価書に関しましては、このまま記載ということをお願いいたします。

○相磯専門委員

やはりこの試験というのは、毒性プロファイルがしっかりとられるような適正な用量設定で実験をしてほしいなと思います。そこだけです。

○浅野座長

もちろんそうですね。この剤は毒性がかなり弱い。どういうプロファイルかというのが、かなり高いところで認められている内容なのかなと感じます。

29ページのイヌの試験では、今、1,000 mg/kg体重/日で認められた所見が書かれていますけれども、事務局の提案として先ほどありましたように初見が出なかったドーズですね。この下の雄で600 mg、雌では1,000 mg、これでは検体投与による影響は認められなかったという部分を追記するという案は追加してよろしいでしょうか。特に問題なさそうですね。では、これを追加してください。(6)の試験で豊田先生から修文をいただいています。

30ページの(7)90日間亜急性毒性試験(ラット、ジベレリンA₄+ジベレリンA₇混合物)の試験ですけれども、これが海外の記載で肉眼所見と比重量の増加。農薬専門調査会のルールとは異なることが書いてあったので違和感を覚えたのですけれども、こちらに合わせて記載を変更してよろしいということでしょうか。それで大丈夫ですよ。

○濱砂課長補佐

はい。

○浅野座長

ここは除きたいと思いますけれども、この試験だけ、豊田先生からも御指摘があるように、毒性学的にきちんと意味のあるようなものという以外に所見が出ていますので、ここは除きたいと思います。

それから、肉眼所見の中で鼻部の血様汚れのところ。これについてですけれども、恐らく鼻部から血液様の色をした分泌物が出て、それが固まったものだと思うのですが、どちらかと言うと、痂皮と言うとこすれてでき上がるというようなイメージがあったものですから、赤色分泌物という提案をさせていただいたのですが、豊田先生、ここはいかがでしょうか。

○豊田専門委員

これは“crust”という単語の意味から痂皮に近いのかなと思っています。ただ、出方としては先生のおっしゃったように分泌物からということだと思いますので、そちらの修正で問題ないと思います。

○浅野座長

よろしいですか。どちらも使われるみたいなのですが、表現として“crust”を使っていますが、これは固まった。もう一個あったのは血様物質付着とありますが、これも同じように分泌したものが表面上で固まったものかと思っていますので、鼻部赤色分泌物に統一

させていただいてよろしいですか。あとは着色尿でいいですよ。では、それをお願いいたします。

ネフロン単位の巢状消失のところを事務局のほうからもう一度お願いします。

○高嶺専門職

申しわけございません。説明を失念しておりまして、50,000 ppm又は25,000 ppmで認められております雄と雌で一番下のネフロン単位の巢状消失というものです。親委員の先生から、こちらはネフロン単位ということで「単位」が入ったほうが適切ではないかと御意見をいただいております。こちらの用語について御確認をお願いいたします。失礼いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。これは単位を加えたほうがいいですか。

○豊田専門委員

単位を加えたほうがよいと思います。

○浅野座長

相磯先生はそれでよろしいですか。

○相磯専門委員

いいと思います。

○浅野座長

では、ここはネフロン単位の巢状消失という形に修正をお願いいたします。腎臓に関しましては肉眼的病理変化という形で書いてあるのですが、病理所見がありますし、これも削除ということでよろしいですよ。ですから、重量のところは腎臓の比重量増加と病理所見。こういう形で記載の整備をお願いいたします。そのほかに亜急性毒性試験に関しましては、御意見、コメント等がありますでしょうか。

ビリルビン、アルフォスの減少とありますね。これは説明が事務局からなかったでしたか。減少に関しては毒性学的に意義はないので、つけていませんよね。これは雄と雌で違う形になっているのですけれども、逆転しているのですが、増加のほうは毒性所見として通常はとられていますけれども、コレステロールの減少は一般状態と並行して認められたものですので、これだけを残して、ビリルビンとアルフォスの減少を削るといえるのかはかがでしょうか。毒性の先生方はいかがですか。

○豊田専門委員

雄についてのほうですね。今、確認しましたが、確かに逆で下がっていますので、雄だけ削除でよいと思います。

○浅野座長

相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

それでいいと思います。

○浅野座長

それでは、毒性学的意義がない変化ですので、これについても雄のほうのコレステロールだけを残して、あとは削除をお願いいたします。

では、慢性毒性試験をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、31ページをお願いいたします。

2行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございまして、提出されているのがラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらの試験をADIの設定根拠として案を作成してございます。

腫瘍性病変でございますけれども、13行目から書いてありますとおり、30,000 ppm投与群の雄で肝細胞癌並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められた。こちらはこのように書いているのですけれども、32ページの表20を御覧いただきますと、最終と殺群の雌の30,000 ppm投与群で肝細胞腺腫と癌の合計に有意差がついておりまして、増加をしております。この評価書案を作成したときには全動物の雌では有意差がなかったので、腫瘍が増加したとは書いていなかったのですけれども、最終と殺群におきましては、このように有意差を持って増加しているのです、こちらも腫瘍が増加したとすべきか御確認をお願いできればと思います。よろしくをお願いいたします。

こちらの表20でございますけれども、33ページを先に御覧いただきますと、下のボックスで相磯先生からいただいております。まず1つ目といたしまして、発がん性試験でございます。n=50というのものは死亡切迫殺と最終と殺を合わせた数でございますが、こちらの数で集計と評価をすべきですといただいております。また、この全動物でございますけれども、90匹という数で行われておりますが、これらには中間と殺群の40匹が含まれているので、発がん性の表からは外してくださいと御意見をいただいております。相磯先生の御意見は50匹で集計したほうがよいといただいておりますが、こちらの再集計について、もう一つは全動物を表から削除することについて御検討をお願いできればと思います。

お戻りいただきまして、31ページでございますが、本試験におきましては、10,000 ppm投与群の雌雄で飲水量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも3,000 ppmであると考えられたとしております。

31ページから32ページにかけてまして、表19として2枚の表がついております。網かけ部分は先ほど佐藤先生からいただいた御意見ですけれども、こちらを先ほどの盲腸膨満で統一するという御意見をいただきましたので、このままとさせていただきます。よろしく思います。

33ページをお願いいたします。上のほうの大きなボックスでございます。【事務局より】といたしまして、①で10,000 ppm以上投与群の雄と30,000 ppm投与群の雌で認められましたGOT、GPT、ALP及びGGTにつきまして、こちらの減少なのですけれども、肝臓に病理所見が認められるので毒性所見として記載する案を作成しております。

②といたしまして、10,000 ppm投与群の最終と殺群の雌で好酸性肝細胞小増殖巣の発生

頻度増加が認められておりますが、抄録ではこちらは好塩基性の総発生頻度が有意に減少しておりまして、肝細胞腫瘍の発生には特に異常がなかったということで、毒性学的に意義のない変化としております。こちらを確認しましたところ、有意差がありまして、また、用量相関性もあるということで、評価書案では毒性所見とする案を作成してございます。こちらの②につきましては、先生方から御了解をいただいております。

①のGOTの減少につきましては、豊田先生、佐藤先生、相磯先生、平林先生からは御同意をいただいております。藤本先生からは、まずは統計解析の手法が適切であったかどうか疑問があるということ。GOT、GPTの低下については投与の影響ではあるけれども、毒性学的な意義がはっきりしないので初見としないほうがよいと御意見をいただいております。浅野先生からも病理所見との関連、毒性学的意義が不明なので削除が妥当ですと御意見をいただいております。

34ページの1行目から(2)18か月間発がん性試験(マウス)と書いてございます。こちらは脚注に記載してありますとおり、発がん性のスクリーニング試験として実施されておりまして、18か月間と書いてしまうと完全な試験と間違えてしまうという親委員からの御意見がございまして、18か月間を消してしまって、発がん性スクリーニング試験と表題を変えたらどうかという御意見をいただいております。こちらの表記について御確認をいただければと思います。この試験につきましては、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結論が記載されてございました。

こちらで先ほど冒頭で説明しかけました机上配布資料(ジベレリン)と書かれました机上配布資料を御覧いただきたいのですけれども、数字が打ってありますページの3ページを御覧いただきますと、イヌの試験の結果が記載されております。こちらは1年の試験ですけれども、まずこの試験は対照群が設定されていないという試験でございます。動物数は各群雌3匹でございまして、試験設計といたしましては①、②、③としておりますが、1年間を通して用量を投与したのは③の40 ppmだけでございます。①につきましては8 ppmを半年投与した後に何も投与をしない。投与をやめたというもの。②につきましては、20 ppmを半年間投与して、その後、400 ppmに上げて半年間投与したものであるということになっておりまして、こちらの試験は対照群がないということもあり、1年間投与したのも1群だけということで評価書案には記載していないのですけれども、こちらの試験の扱いについて御確認をいただければと思います。

また、お戻りいただきまして、その前の2ページでございます。ラットの慢性毒性試験というものが実施されております。こちらの試験も実験1と実験2というものがございまして、こちらでも1年間を通して投与したものが1群しかない。どちらも1群しかないというもので、実験1は数も雌雄5匹、4~6匹という数になっております。ラットにつきましては、GLPで実施されております慢性毒性/発がん性併合試験が評価書に記載してございますので、こちらを評価書に記載していなかったのですが、こちらの試験の扱いについても御検討をいただければと思います。

長期の試験は以上でございます。よろしくお願いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

今ちょうど机上配布資料を見ているので、これの扱いについて最初に話をしてしまいたいと思うのですが、これで何か評価できますか。例えばラットの試験はもうGLP試験がありますので、これは要らないと思いますけれども、いかがでしょうか。イヌの試験も結局、結果として見えているのは体重の表だけですね。

吉田先生、お願いします。

○吉田委員

今回、机上配布の分で上のB17を見ますと、これはビーグルではなくてモンゲレルで雌だけです。この前の試験を先ほど拝見していたのですが、肺炎で死んでいるし、90日で1年足らずでコントロールで5匹中4匹が死んで、それも共食いによって何が何だかわからないというのもあって、そういう報告書自体の質というのを先生方はそれでも評価可能とされるのかされないのかということをもまず御判断いただいて、評価可能だというならば、これを使う。評価がこれでは難しいというのならば、もう評価の俎上に上げる必要はないといよに評価のプロセスとしては思いますが、いかがでしょうか。

○浅野座長

そのとおりだと思います。毒性の先生はこれを見ていかがですか。評価に値するようなデータではないと判断できると個人的には思うのですが、相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

吉田先生の御意見に賛成です。この状態ではとても評価できないと思います。いかなる影響もみられなかったというのですが、何を見ていたのかというのがわからないのです。どういう項目で評価をしたのかというのが、ちょっとこれでは評価できないなと思います。

○浅野座長

豊田先生もよろしいですね。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

では、毒性の専門家の意見としては、これでは評価ができないということで資料に加えずに結構です。

では、戻っていきます。31ページの部分です。2年間のラット慢性毒性/発がん性併合試験です。この部分でまず表の中身からいきたいと思います。【事務局より】の10,000 ppm、30,000 ppmのGOT、GLP、ALP、GGTについての所見ですけれども、そもそも減少ですよ。これを毒性所見として挙げる必要はないのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。毒性の先生方からコメントをお願いします。

○豊田専門委員

確かにおっしゃるとおりで、基本的にはこうした酵素は低下の場合には毒性ととらないというのが一般的なのですが、共通して雌雄で出ておりということと、申請者のほうも慎重にしているというか、関連は不明だけれども、この場合は毒性と判断するというふうに判断していますので、それを尊重したといった形になっています。では、本当にこれがどういうメカニズムで関連しているのかと言われると、ちょっと答えがないというのが正直なところですので、判断は一任したいと思います。

○浅野座長

比重量が増加している。絶対重量は変化していないのですが、好酸性、好塩基性の細胞小増殖巣の増加という病理所見があるので、これに加えて重量の変化も加えていいと思うのです。投与の影響だと思いますが、NOAELには入らないのだと思うのですが、これは毒性という判断はできないと思います。私はこれは削りたいのですが、よろしいでしょうか。

相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

その御判断ももっともだと思います。ほかの調査会もこういう形で統一した見解で今後話を進めていくのでしょうか。

○浅野座長

基本的に幹事会などでは毒性学的に意義のわからない所見ですので、これについては必ず指摘されます。これを外す方向でいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。肝臓に関する生化学所見に関しまして、それしかないのですが、これを外してもらってよろしいでしょうか。

それと発がん性の部分ですね。腫瘍の部分。これは確かに厳密に数をそろえて検定しなければいけないのですが、腫瘍が発生した数を見ながらいいですか。

○瀧砂課長補佐

報告書のほうになりますので、タブレットをお願いできればと思います。ジベレリンですので、ジベ020_27.の後に1年間反復経口毒性発がん性試験というものがあまして、そちらをお開きいただきますと、全部で1,254枚あるのですが、その39です。下で言いますと25ページと出るので、病理組織学的検査(図5~8)というところでありまして、そこに104週のもの10例のものが右側にございまして、上から30,000 ppm投与群でありまして、それぞれ上2つ、3つ、肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺癌、腺腫と腺癌の合計といったものになります。

○浅野座長

今、相磯先生の御指摘のように、検定をする動物の切り口が異なっているという話ですよ。この検定をし直すという以前に、この表を見て判定可能かどうかというところを話したいと思うのですが、30,000 ppm投与群、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

30,000 ppm投与群の雄は肝細胞腺腫が4匹、これは104週ですね。それで肝細胞癌が4匹、腺腫と癌を合わせたものが8匹。雌には途中解剖例がないので発がん性試験群50匹中、肝細胞腺腫の数はこの104週の数と変わりません。ということは、ここの表の検定結果とほとんど同じ結果になると思います。肝細胞癌が30,000 ppmで雄で有意に増加する。肝細胞腺腫は恐らく雌のほうで4匹出ていますので、対照群が0ですから50匹中の4だとFischer検定で有意差がつくと思います。肝細胞腺腫プラス癌も雄雌ともに有意差がつくという結果になると思います。中間用量群は、10,000 ppm群は有意差がつかない。雄雌ともに腺腫も癌も両方コンバインもつかないと思います。

○浅野座長

そうでしたら、現在の資料で30,000 ppmで可能ですね。

○相磯専門委員

可能です。ただ、この表は絶対に癌が出るはずもない動物がほぼ40匹、雄雌ともに混ぜているので、水増しして評価されていると取られかねないので、これは外したほうがいいと思います。

○浅野座長

お願いします。

○吉田委員

私も相磯先生の意見に、13週は入れないですね。検定をやり直してもらおうというよりも、むしろこの表で見ると途中例を書き込むことによって、今の相磯先生の説明。

○相磯専門委員

私もそのつもりです。途中例を書き込んで合計50にして、数は大体それで出ますので、その数で検定をかけると、検定をかけてもすぐに出てきてしまうと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうでしたら、判断は変わらないですけども、表については作り直したほうがよろしいかというところです。

○濱砂課長補佐

こちらは後ほど遺伝毒性試験とかがありますので、最後に食品健康影響評価を出して御判断いただいて、その上でもし表の作成が追加で必要でしたら、追って申請者のほうにそちらのほうは確認する形もあるのかなと思いました。食品健康影響評価に要は影響を及ぼさないのであれば、最後まで御意見をいただければと思っております。

○横山課長補佐

腫瘍性の変化は多分もうこれで変わらないということで固めていただきまして、あとは表の整理をするかどうかなのですけども、今記載している表に10例の分を別途書くのではなくて、足し合わせて、さらに検定をさせるということですか。

○吉田委員

私が言ったのは、多分相磯先生と同じだと思うのですが、全動物のところを消してしまって、それではなくて、25ページの表の途中例のn数を入れたらいいわけですよ。

○相磯専門委員

はい。

○濱砂課長補佐

では、足した値の検定は不要ということでよろしいですか。

○浅野座長

要らないです。

○濱砂課長補佐

わかりました。誤解しておりました。失礼いたしました。

○浅野座長

そのほかに長期の試験で、34ページの1行目の(2)マウスの発がん性試験ですが、これは実際に18か月間のもではなくて、吉田先生から御指摘いただいたように、発がん性スクリーニング試験という実際の試験を反映する名前のほうが適切かと思いますが、これでよろしいでしょうか。

○林専門委員

スクリーニングというのはどういう意味合いですか。

○浅野座長

これは予備試験的なものですね。

○林専門委員

では、予備試験のほうがいいのではないですか。

○浅野座長

これは予備試験でもよろしいですね。発がん性予備試験(マウス)という形で表題を書きかえてください。

長期毒性に関しては、ほかに御意見はありますか。お願いします。

○吉田委員

話してばかりで恐縮ですが、今の予備試験において、34ページの6行目に「検体投与により発生頻度の増加した」云々と記載があるのですが、この試験においてはそうだったかもしれないのですが、御判断でよろしいのですね。これだけを読むとマウスでは腫瘍が増えなかったように思うのですが、これはnが18ですので、判断ができなかったというのも一つの選択肢としてあると思うのですが、こちらについては先生方に一度御確認をいただきたいと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

これは参考資料ですから、これまでのルールとして参考資料にはこういう評価は書いて

いなかったと思うので、これは消してしまえばいいのではないですか。

○浅野座長

では、そのルールに従って削除としたいと思います。判断はしないということですね。

○濱砂課長補佐

発がん性がどうかというのが最後の御判断で、出た内容は書いているので。

○相磯専門委員

結果は書かなければいけないのかなと思います。

○濱砂課長補佐

併合試験で、例えば先ほどのページですと発がん性は認められなかったというのが最後の発がん性の判断になりますので、そもそも腫瘍性病変は18匹でそもそも数が増えているのは判断できないということであれば、結果がそもそも評価できないということで削除いただくのもあるのかなと思っていたのです。

○浅野座長

(2)は全部削除ということですか。

○濱砂課長補佐

結果を評価できないようなことであれば、書かないというのも一つかなと、今、聞いて思っておりました。

○豊田専門委員

そうすると、マウスの長期毒性は何もなくなってしまうということになるのではないのでしょうか。

○濱砂課長補佐

そうなってしまいます。

○豊田専門委員

この発がん性は認められなかったというのが今までの評価になるので、そこは書かないことにして、今、書いてある「検体投与により発生頻度の増加した」というのは事実だけの記述ということで残してもいいのではないのでしょうか。それがないと実施されたで終わってしまうので、何も意味のない文章になってしまいます。

○吉田委員

こちらはGLPの試験かというのと、これは文献なのですよね。参考資料で文献データですよ。ある意味では長期、20近くおきますので、ガイドライン上は慢性毒性試験に近いような形なのかもしれないのですけれども、少しこの腫瘍性云々については「この試験においては」と入れるなりして、全体のマウスの発がん性試験のことではないのだよと。もし入れるならば、少し明確にさせていただいたほうが、読み手に誤解を与えないのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。参考資料ではございますが、最終の食品健康影響評価にも少し関係するようですので、よろしくお願ひしたいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

いずれにしても、かなり限定された内容の試験ですので、それを明らかにするような内容が前についたほうが良いと思います。イメージとして「本試験においては」というだけで大丈夫ですか。何かいいアイデアはありますか。各群18匹で動物数も少ない状況で、1ドーズですね。

○豊田専門委員

おっしゃるとおり、「本試験では」というのを最後の文章につけ加えるのと、参考資料の脚注のところに匹数の不足ですとか、ワンドーズで用量も群も少ないということも明記しておくという形で、かなり限定されたものであるということは書いておいたほうが良いと思います。

○浅野座長

それを脚注に今の豊田先生の御提案の内容を加える。さらに結論のところは「本試験においては」を加える。これでよろしいですか。それを加えてつけておかないと、この試験自体がなくなってしまいますよね。マウスの長期の試験がなくなるということですので、その形でいきたいと思いますが、よろしいですか。

ほかに追加でコメントはありますか。

○吉田委員

この試験につきましては、慢性毒性に関する記述はあるのですか。なければ、慢性毒性についての記述はないと記載しないと、何も投与による影響はなかったように見えますが、私は抄録した持ち合わせないので、もしこれで例えばほかの病理組織を調べていないので、長期毒性のエンドポイントに関して調べていないのであれば、私が今、申し上げたのは長期毒性のことを何か調べているのかなと思って申し上げてしまったのですが、そこは御確認をいただきまして、もしないのであれば、発がん性だけに絞った予備試験ということになりますので、よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

事務局のほうで内容を確認しますので、先にお進みいただけますか。すみません。

○浅野座長

それでは、生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、34ページをお願いいたします。

10行目から(1)2世代繁殖試験(ラット)でございます。この試験は30,000 ppm投与群の親動物の雄で肝比重量増加が認められております。本試験では血液生化学的検査及び肝臓の病理組織学的検査が実施されていないのですけれども、ラットの90日間亜急性毒性試験で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化や病理組織学的変化はみられなかったということで、肝比重量の増加については適応性変化であると考えられたという案を作成してございます。結果につきましては、親動物では30,000 ppm投与群の雌雄で軟便な

どが、児動物では30,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び盲腸膨満等が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも10,000 ppmであると考えられたとしております。繁殖能に対する影響は認められなかったということでございます。

35ページの3行目の下のボックスでございます。①といたしまして、先ほどの肝臓の比重量増加につきまして、血液生化学的検査、病理の検査が実施されていないのですけれども、ラットの90日間試験で認められた肝臓の重量増加を適応性変化としたことを考えまして、本試験におきましても適応性変化と考えまして、毒性所見とはしていませんということについて、お伺いしております。

②～⑤までですけれども、まず②は3,000 ppm以上投与群のF₁の親動物で認められました平均着床数減少。③の3,000 ppm以上投与群のF₂の児動物で認められました平均産児数減少。④のこちらも30,000 ppm投与群のPの親動物で認められました正常形態精子率減少。⑤といたしまして、30,000 ppm投与群のF₂の児動物で認められた性比の変動につきましては、背景データの範囲内であるなどの理由から、偶発的な変動としておりまして、評価書案でも毒性影響とはしておりません。これらについて先生方から御意見を伺っておりまして、御了承をいただいております。

山本先生から、③の平均産児数減少につきましては、着床数が減少傾向にあったので産児数も減少になるのは当然ですと御意見をいただいております。

桑形先生からは、そのほか表中の盲腸膨満につきましてですけれども、一般毒性試験での扱いに準じたいと考えておりますと御意見をいただいております。こちらは一般毒性で毒性所見と先ほど御判断いただきましたので、このまま表中に残すということでしょうか。御検討をいただければと思います。

36ページの2行目から(2)発生毒性試験(ラット)でございます。この試験でございますが、9行目の下のボックスで堀本先生から、この試験ですけれども、1用量しか設けていなくて、結果的に母動物、胎児ともに無毒性量となったので問題ないのでしょうか、今までこのような1用量しか設けていない試験デザインで実施された試験の場合、何らコメント等は記載していないのでしょうかとコメントをいただいております。

こちらの試験ですけれども、結果といたしましては母動物と胎児の両方で検体投与による影響は認められなかったもので、無毒性量は母動物及び胎児とも最高用量の1,000であると考えられたとしております。催奇形性は認められておりません。こちらの試験は予備試験が実施されておりまして、記載のとおり4用量で試験が実施されております。いずれの投与群におきましても、検体投与の影響が認められていないということから、本試験につきましては限度用量であります1,000 mg/kg体重/日投与群のみで実施されているものでございます。過去の例でこのような試験を調べてみましたところ、特に何もコメントは記載しないか、試験名に限度試験と追記しているものがございました。限度試験と追記している例といたしましては、この試験でいきますと発生毒性試験(ラット、限度試験)というような書きぶりが過去の例でございました。書きぶりについて御検討をいただければと思

います。

11行目からウサギの試験になります。申しわけございません。順番を逆転させていただきまして、38ページのウサギの2つ目の試験から御説明させていただければと思います。順番的にはこちらの試験が先に実施されたものでございまして、事務局の整理ミスでこちらを参考資料としてしまったのですけれども、堀本先生から、この試験を参考にしてしまうとウサギでの評価が成立しないのではないのでしょうか。ウサギの①、②の総合評価が必要なのではないのでしょうかということで、こちらの試験は評価資料として総合評価する修正案を作成してございます。

38ページの2行目、ウサギの②の試験です。こちらの試験は1用量でしか実施されていなくて、1,000 mgを投与してございます。母動物では、この用量で体重増加抑制ですとか摂餌量減少が認められております。胎児では検体投与の影響が認められていないということで、無毒性は母動物で1,000 mg/kg体重/日未満、胎児で1,000 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという結果になってございます。

この試験で1用量で実施したところ、母動物に影響が出てしまいましたので、前に戻っていただきまして、36ページの11行目のウサギの①の試験が実施されております。こちらの試験の目的といたしましては、母動物に対する無毒性量を調べるというもので行われた試験でございまして、胎児につきましては体重測定と外表検査のみが実施されている試験でございまして、母動物については先ほどの試験と同じく1,000 mg/kg体重/日投与群で軟便及び体重増加抑制等が認められておりましたので、母動物の無毒性量は300。胎児につきましては、完全な検査がなされていないので、無毒性量の記載はできないのかなと考えまして、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったという事実のみを記載する案を修正してございます。

37ページをお願いいたします。表23がありまして、毒性所見でございまして、表中に桑形先生と山本先生に御修正いただきまして、そのとおり反映させていただいております。脚注につきましては堀本先生から御指摘いただきまして、このマークは使われておりませんので削除してございます。

3行目の下のボックスの上のボックスでございまして、先ほどの胎児の検査につきましては、外表のみの検査ではないのでしょうかという御指摘をいただきまして、こちらの試験はウサギの②の試験で母動物に対する無毒性量は得られなかったということで実施された試験ということはこの試験の冒頭に書いたということを御説明させていただいております。

その次の下のボックスでございまして、【事務局より】といたしまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児の体重が有意に減少したということですのでけれども、こちらは背景データの範囲内であるのと、対照群の胎児の体重が背景データを超えているということで検体投与による影響とはしていないということがありまして、評価書案でも毒性影響とはしていないということについてお伺いしております。

②といたしまして、1,000 mg/kg体重/日の母動物で認められました軟便でございますが、そちらは妊娠9日に1例、10日に4例が認められておりました、反復投与の影響というのが考えられたということで、ARfDのエンドポイントとはしていないということについて御意見を伺っております。①、②とも先生方から御了承いただいております。

桑形先生から追加のコメントをいただいております、①の胎児の体重についてですけれども、この試験は腹単位で体重を測定しているということで、1,000 mg/kg体重/日投与群では1群当たりの胎児数が対照群と比べて多いということ。また、対照群において1匹しかいない腹があって、その胎児が60.2 gと大きかったということで、投与群の胎児の体重値が低値を示したと考えられる。

次のページに続きますけれども、また、ウサギの②の試験におきましては、性別ごとに体重が測定されておりました、そちらでは影響がないということで、それらも考えますと、ウサギの①の試験で観察された体重減少は毒性影響ではないと考えますと追加でコメントをいただいております。

このウサギの①と②の試験を合わせました総合評価の案を38ページの13行目から記載してございます。ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の総合評価といたしまして、無毒性量は母動物で300 mg/kg体重/日、こちらはウサギの①の試験で認められたものでございます。胎児は1,000 mg/kgであると考えられた。こちらはウサギの②の試験でございます。催奇形性は認められなかったという案を作成してございます。

こちらは最初に事務局で参考資料としてウサギの②の試験を書かせていただいておりますので、先に実施されたウサギの②を後に書いているのですけれども、試験の流れからいきますと、①と②を逆転して書いたほうがよりわかりやすいかなと思ひまして、こちらの①と②を反対に書いてもよろしいか、こちらについても御確認をいただければと思ひます。

発生毒性試験は以上でございます。よろしくお願ひいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

34ページから記載のあるラットの2世代繁殖試験です。これの中の事務局からの5つの項目に対する提案がありますけれども、これについては、先生方は問題ないということでもよろしいでしょうか。

では、ラットの次世代繁殖試験は問題ないということで、続いて36ページの(2)ですね。2行目の(2)発生毒性試験(ラット)。これはいきなり最高用量1,000 mg/kg体重/日ということで催奇形性を見ているのですけれども、これはその四角内に堀本先生の問い合わせから事務局にありましたように、限度試験と明記するかしないかということで、これは発生毒性試験(ラット、限度試験)と記載するというでもよろしいでしょうか。

○堀本座長代理

1 ドーズしかないので、私としては書いておいたほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

よろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○浅野座長

では、ここに限度試験と入れていただけますでしょうか。ラットに関してはこれでよろしいですね。

ウサギのほうは先ほど事務局から御説明がありましたように、38ページの(4)発生毒性試験(ウサギ)②が①となって、最初に行われている試験で、これも参考資料ではなくて、①と②を総合して判断するというので、これを前に持って行く。修文は堀本先生に加えていただいています。36ページの(3)発生毒性試験(ウサギ)①が②となるということですね。より試験同士をつなげやすいような形で堀本先生にコメントを入れていただいています。これについては堀本先生から追加のコメントはありますか。

○堀本座長代理

特にありません。事務局案でいいと思います。

○浅野座長

山本先生、これでよろしいですか。

○山本専門委員

結構です。

○浅野座長

それで、さらに最後に両方にまとめとして総合評価として、38ページの13行目から堀本先生にコメントを入れていただいていますので、生殖発生に関しましてはこのまとめ方でよろしいでしょうか。ありがとうございます。追加でほかの先生方からも御意見はありますか。ないですね。

では、遺伝毒性試験の説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、38ページをお願いいたします。18行目から13. 遺伝毒性試験でございます。遺伝毒性全体につきまして、林先生から小核試験の判定を含め、遺伝毒性に問題はないものと考えますと御意見をいただいております。

おめぐりいただきまして、結果が表24に記載してございます。結果は全て陰性でございましたので、ジベレリンに遺伝毒性はないものと考えられたとしております。表中と表の脚注について森田先生に御修正をいただいております。

40ページの5行目の下の【事務局より】でございます。表24の下から2つ目の*in vivo*の小核試験でございますけれども、こちらは5,000 mg/kg体重投与群の雌で投与24時間後に多染性赤血球の軽微な出現頻度の増加が認められております。試験報告書では、さらに2,000個の多染性赤血球を調べまして、その増加が統計学的又は生物学的意義がないとい

うことが確認されたので、染色体異常能はないと結論してございます。これに基づきまして、評価書案でも陰性とした案を作成いたしました。

森田先生、若栗先生から御了承をいただいております。遺伝毒性の冒頭で御紹介しましたとおり、林先生からも御了承をいただいております。

遺伝毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

大分お待たせした割には、先生方からコメントはすっきりとしたものをいただいているのですけれども、何か追加のコメントはありますでしょうか。森田先生はいかがですか。

○森田専門委員

ありません。

○浅野座長

林先生も大丈夫ですか。

○林専門委員

これで結構です。

○浅野座長

若栗先生はいかがですか。

○若栗専門委員

コメント等はございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、修文をいただきました事務局案で進めさせていただきたいと思います。

では、次にその他の試験のところをお願いいたします。

○高嶺専門職

41ページをお願いいたします。14. その他の試験でございます。3行目からラットの1つ目の肝細胞増殖活性試験が実施されております。こちらは本文中、豊田先生から修文をいただきまして、表25も佐藤先生と豊田先生から修正をいただいております。表25の一番右の投与群ですけれども、ゼロが1個多いので消していただければと思います。大変申しわけございませんでした。まとめといたしましては、いずれの投与群においても肝小葉周辺帯、中間帯及び中心帯のPCNA標識率に検体投与による影響は認められなかったとされております。

19行目から(2)肝細胞増殖活性試験②(ラット)でございます。こちらも文章中、豊田先生、浅野先生、佐藤先生から御修正をいただいております。申しわけございませんでした。表26につきましても豊田先生、佐藤先生、浅野先生から御修正をいただいております。こちらの試験のまとめといたしましては、ジベレリンは肝細胞に対して増殖亢進作用を有する可能性が示唆されたとしております。

42ページの16行目から（3）肝臓における発がんメカニズム試験（ラット）①でございます。こちらは2週間混餌で肝薬物代謝酵素及び細胞増殖活性が検討されたものでございます。P450の含量が軽度でありますけれども、有意に増加しておりますが、同投与群のP450のアイソザイムに特異的な発現が認められなかったということで、こちらの増加につきましては偶発的な初見と考えられたとしております。

おめくりいただきまして、この試験のまとめでございますが、ジベレリンのラットへの高用量投与によりまして、肝臓のギャップ結合タンパクCX32が肝小葉中心帯で減少することが示唆されたとしております。表27も佐藤先生に御修正をいただいております。

43ページの16行目から（4）肝臓における発がんメカニズム試験（ラット）②でございます。こちらの試験は肝細胞間のギャップ結合タンパクと細胞増殖活性が3日間混餌の試験デザインで実施されております。この試験のまとめでございますけれども、44ページの4行目からございまして、ジベレリンのラットへの高用量投与によって肝臓のギャップ結合タンパクCX32が肝小葉中心帯で減少し、投与初期において細胞増殖活性が亢進する可能性が示唆されたとしております。表28のタイトルを佐藤先生から御修正いただいております。

16行目から（5）肝臓における発がんメカニズム試験（ラット）③でございます。こちらは文章内に1群の数や平均検体摂取量を豊田先生から御修正いただいております。こちらの試験は反応の消長などを確認するために7日間実施されたものでございます。

おめくりいただきまして、まとめといたしまして、12行目に記載がございます。ジベレリンのラットへの高用量投与によりまして、肝臓のギャップ結合タンパクやCX32が肝小葉中心帯で減少し、それに伴い同部位の細胞増殖活性が亢進することが示唆されたとございます。その後続く文章ですけれども、最後のほうに「細胞増殖作用には閾値が存在することが確認された」という文章がございまして、親委員の先生からも閾値については遺伝毒性にも影響がなかったし、閾値ということを書かないほうがいいのではないかと御意見をいただきまして、「また」以降を削除させていただければと思っておりますが、ここについて御検討をいただければと思います。

また、この5つの発がんメカニズム試験のまとめといたしまして、親委員の先生からまとめの案をいただいております。机上配布資料2をお願いいたします。ラットの肝細胞腫瘍発生機序のまとめといたしまして、ラットの肝細胞腫瘍の発生機序に関する試験及び毒性試験の結果から、ラットで増加した肝細胞腫瘍発生機序は明らかにならなかったが、核内受容体を介したのではなく、持続的な肝細胞増殖活性亢進が発がん機序に関与している可能性が示唆されたという、この文章をその他の試験の最後、食品健康影響評価の前に入れてはどうかという御提案をいただいております。その他の試験については以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

その他の試験は報告書と抄録で間違っただけ記載された部分もありましたので、豊田先生、佐藤先生からも修正をいただいております。これに関しては問題ないと思いますが、よろしいですね。

最後のまとめの部分で、結局閾値が存在するのでしょうかけれども、100 ppmという今回この試験で行われた最低用量で、その上が3,000で、100 ppmというのがひとり歩きするのも危険な感じもしますし、最後に吉田先生からまとめていただいた発生機序のまとめという机上配布資料のこの文章を結論として、つけ加えるというのでいかがでしょうか。毒性の先生はいかがですか。

○豊田専門委員

100 ppm以下の閾値の話については削除でよいと思います。発生機序の文章なのですが、もっとシンプルに2行目の「肝細胞腫瘍発生機序は明らかにならなかったが」のところを肝細胞腫瘍発生機序には、3行目の持続的な肝細胞増殖活性亢進が関与しているとしてしまえばいかがでしょうか。特定のCYPが上がっていないということで核内受容体に関しても否定していると思うのですが、逆にこのままだと核内受容体に限定して否定しているみたいになってしまうので、今回検索したCYPに関してはもう上がっていないということではよろしいのではないかと思います。

○吉田委員

核内受容体というところは代謝の先生にこの文言でいいかどうかということは御確認をいただきましたのですが、なぜこの御提案を申し上げたかと言いますと、90日の試験ではラットもマウスも全く肝臓の影響が認められていないのです。なのに、いきなり24か月になったら同じ用量で腫瘍が雄も雌も出てきた。最初は肝臓の重量は90日で上がっていたので、あわよくばいつものパターンかなと思ったのですが、どうもそういった形態もなく、また、このメカニズム試験はGLPでこれだけ行われているのですけれども、どうしてかなと思って、発がん性を行って欲すればよかったですね。

この結果から見えてくることは、例えば持続的な細胞増殖活性はいわゆるサイトトキシックなのですよね。フェノバルビタールなどで見えるのはマイトジェニックですから、初期だけに本来は上がる。どうもそのパターンではないということがわかったのですが、ただ、ほかの肝障害性のマーカーは全く動いていないので、メカニズムはわからないと言わざるを得ないのかなと私は思ったので、これは先生方の御議論をしていただければいい点だと思います。ただ、それをしないと細胞増殖が上がったというのが、持続的に上がったことが重要で、その原因が一番問題なのですけれども、原因はわからないですね。原因に対するメカニズム試験もしていなければ、原因に対しては何らわからない。

ただ、薬物代謝酵素誘導という文言を私が入れるのを差し控えましたのは、現在、げっ歯類の肝腫瘍の発生に肝肥大というものはキーイベントではございませんので、薬物代謝酵素誘導にある肝肥大に対してはキーイベントなのですけれども、腫瘍に関しては肝肥大は必ずしもキーイベントではなくてアソシエートイベントということになっていますので、

核内受容体という言葉が今回、私は使ったのですが、この妥当性につきましては薬物代謝の先生なり、多分、山添先生になってしまうのかもしれないですが、これでよいのかどうかということは。

長くなって恐縮ですが、なぜそういうことを少し書き込む必要があるかなというのは、その後の食品健康影響評価に跳ねてくるからです。今回、冒頭から試験が不足していたり、非常に古かったので、これをどうするかということに関して毒性のプロファイルを見たところ、非常に毒性が弱いというのは短期からは読み取れたのに長期になったら、肝腫瘍ではございますけれども、あまり明らかなメカニズムはわからなくて、増えてきた。マウスはございませんね。では、マウスはどうなのだろうということもありますので、少しこのメカニズム試験の結果からの考察をしておいたほうが、次の食品健康影響評価というものを書くに当たり、情報を評価書内に書き込めるのかなと思ったのが、私が御提案した理由でございます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

核内受容体を介したのではなくて、酵素誘導ということですかね。それに関連したものではないというような内容で、毒性試験に関しても肝細胞肥大というものが認められてきていないですよ。そういうものを含めて、代謝の先生から御意見をいただいてよろしいですか。

○平塚座長代理

私は専門では実はないので適切な答えはできないと思いますので、吉田先生からもお名前が挙がりました山添先生にコメントをいただければと思います。

○山添委員

さっき豊田先生が簡略に指摘くださった文章で意味は最小限に通じているかなと思うのです。今回調べた代謝活性は全部で核内受容体を完全に網羅しているかと言うと、逆に言うとしていないところもあるので、あまり触らないほうがいいのか。そうすると、さっき豊田先生がおっしゃってくださったように「肝細胞腫瘍発生機序が明らかにならなかったが、持続的な肝細胞増殖活性亢進が関与している可能性が示唆された」でいいのではないかと思います。

○浅野座長

そうですね。先ほど豊田先生に簡略にさせていただいた部分で、核内受容体は今、山添先生からもお話があったように触れないとすると「肝細胞腫瘍発生機序には持続的な肝細胞増殖活性亢進が」と続く、簡略的にそういう文章ですね。

○豊田専門委員

当初の提案ではそのとおりですけれども、「明らかにならなかった」まで含めても構わないとは思いますが。ここで提案させていただいたのは、核内受容体という言葉がこのメカニ

ズム試験の中で使われていないですので、今、吉田先生がおっしゃられたような考察がないと読む人にとってはわかりにくいのかなと感じましたので、内容に関しては反対するところではないのですけれども、特定のアイソザイムしか調べていない中で実際にそうだと
は思うのですが、この文章としては言い過ぎているのかなと感じました。

○浅野座長

そうしましたら、吉田先生が作っていただいた文章のうち、2行目の「肝細胞腫瘍機序は明らかにならなかったが、持続的な」と続けた文章で、メカニズムに対するまとめとして、この閾値の部分を除いて、ここに入れかえていただければと思います。それでよろしいですね。どうもありがとうございました。

ほかにこの部分につきまして、追加コメントはありますか。大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。先ほどの34ページの18か月間発がん予備試験の内容はどういった検査項目がなされているか確認いたしましたところ、剖検がなされていて、主要臓器と肉眼で病変が認められた部分について組織学的検査が行われているという状況ですので、それがわかるように追記するというところでよろしいですか。

○浅野座長

そうしましたら、非腫瘍性の病変、変化を記載した上で、本試験においては検体投与によって発生頻度の増加に腫瘍性病変は認められなかった。さらに脚注では動物数が少ないということ等を明記する。そういった形でよろしいですね。

豊田先生、先ほど御提案いただいた内容でよろしいですか。

○豊田専門委員

その案でよいと思います。

○浅野座長

では、それをお願いしてよろしいですか。

では、食品健康影響評価をお願いします。

○高嶺専門職

46ページをお願いいたします。食品健康影響評価の上に【事務局より】として1つボックスを作成してございます。試験の不足に関しまして、御評価いただけるかどうかということをお尋ねしてございます。この剤ですけれども、冒頭御説明をしたとおり、イヌの90日試験、1年間試験、マウスの発がん性試験が実施されてございません。90日の試験につきましては、ラットとマウスで実施されておりまして、EPA評価書にありましたイヌの90日試験で認められた所見はこれらの結果と共通するものがありますので、種差はないと考えて評価可能とする案を作成してございました、ということについて御意見を伺っております。

先生方からは御了承をいただいております。森田先生から特に発がん性試験について御意見をいただいております。発がん性試験が実施されていないことにつきましては、遺

伝毒性に懸念がないので了承できると考えますといただいております。

それでは、食品健康影響評価でございます。先ほどの試験が足りないけれども、種差が認められないので、本剤の評価は可能であると判断したということをもとめて3～8行目にまとめてございます。

9行目からラットの動物体内運命試験の結果でございます。単回経口投与のジベレリンの吸収率でございますが、16.0%と算出されております。投与放射能の排泄は速やかで主に糞中に排泄されております。尿及び糞中の成分としましては、未変化のジベレリンのほか、代謝物B、C、Dが認められております。

植物体内運命試験の結果でございますが、加水分解による代謝物及びそのグルコシドが認められたと記載してございます。清家先生からグリコシドをグルコシドと御修正いただいております。ありがとうございます。

47ページの1行目、作物残留試験の結果でございます。最大残留値はセルリー（茎葉）で認められました1.11 mg/kgでございました。

各種毒性試験の結果から、ジベレリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、軟便、ラットでございますけれども、肝細胞小増殖巣などというものが認められております。

繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められておりますが、こちらの機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

これらの試験の結果から農産物中の暴露評価対象物質をジベレリン（親化合物のみ）と設定したとしております。

各試験におけます無毒性量は表31、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表32に記載してございます。

ADIでございますが、13行目から記載をしてございます。各試験で得られました無毒性量のうちの最小値はラットの併合試験の112 mg/kg体重/日でございました。これを根拠といたしまして、亜急性毒性試験に供した動物種はげっ歯類のみであったこと、慢性毒性試験、発がん性試験に供した動物種は1種であったことを考慮して、安全係数1,000、こちらは種差10、個体差10、亜急性毒性試験と長期の試験の動物種が不足しているということによる追加係数10で除した0.11 mg/kg体重/日をADIと設定したという案にしてございます。

ARfDにつきましては、マウスを用いた亜急性毒性試験の4,190 mg/kg体重/日が最小値でございますけれども、これはカットオフ値以上であることから、設定する必要がないと判断したとしております。

【事務局より】といたしまして、こちらは追加の係数につきましては、亜急性試験と慢性毒性、発がん性に供した動物種が不足しているということで、追加の係数は10でいかがでしょうかとお尋ねをしておりました。こちらの妥当性も含めて御検討をお願いしており

ましたが、先生方からは御了承いただいております。

親委員の先生からは、こちらのジベレリンでございますけれども、安全係数を追加する理由といたしまして、短期と長期の試験、こちらはラットにつきましては90日と長期の試験の両方がございまして、それらを見ますと毒性プロファイルがどうも違うようだという事を御指摘いただきまして、追加係数を入れる理由として、こういった理由も追記したほうがいいのではないかという御提案をいただいております。

48ページに行ってくださいまして、ADIといたしましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量であります112 mg/kg体重/日を根拠といたしまして、安全係数を1,000として0.11 mg/kg体重/日、ARfDは設定の必要なしという案を作成してございます。

食品健康影響評価については以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

食品健康影響評価に関して、清家先生から修文をいただいております。この部分はよろしいですね。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

追加で議論しなければいけないのは、安全係数が通常の100に加えて、試験が不足しているということも含めて、さらに10をかけ合わせた1,000となっています。さらに吉田先生から御提案いただいたラットの反復投与で長期のものと中間のもので毒性プロファイルが、これは肝臓の毒性の出方のところですね。長期で肝臓での影響が出ている。それを追記したほうがいいのかどうかというところ。それも含めてコメントをいただければと思うのですが、毒性の先生はいかがですか。

一応、通常追加係数を加えるに当たっての必要な条件は、今、記載の部分でもそろってはいるのですよね。これをもって3にするとか5にするとかいう議論ではないと思うのです。毒性のプロファイルというのが肝臓の部分ですよね。肝臓での増殖性変化の部分。最後に腫瘍が発生していますけれども、この部分だと思うのですが、こういったところを加える必要があるかどうかについて御意見をいただけますでしょうか。

○豊田専門委員

こういった追加係数の経験があまりないのでわからないのですが、過去にそういったプロファイルの違いというのを含めている例があるのであれば、追加係数にした理由の情報が多くて困ることはないと思うので、それは結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょう。林先生。

○林専門委員

プロファイルの違いというのを追加するのはいいのですけれども、どういう違いなのかというのがそれだけではわからないので、本当に違うのであれば、もう少し内容を書き込むというのが一つかと思います。

もう一つは、46ページの8行目のところで、要するに本剤はデータ不足だけれども、評価可能としたとここに書いてあるわけです。それで、その後はずっと進んでいったら最終的なADIのところには、安全係数をさらに10倍かけますよということになっているわけです。何か読んでいて少しその辺は違和感を覚えて、私ならこのさらに10倍をかけますよという安全係数のこの記載を前のページの8行目の「評価した」に続けて、そこでこういうふう処理したのだよというような書き方もありかなと考えました。何かそのほうが前では評価しますよと言いながら、後で評価するのだけれども、さらに10倍の安全係数というのはかなりの重さなので、流れが悪いのかなと思いました。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。今、林先生の御意見を伺って、まさにそのとおりのイメージを受けているのですけれども、10倍という係数、これは大きい係数なので、しかも評価しますよと言った後に書くというのも一つの手だと思います。今までそういう例は恐らくないですよ。最後に安全係数100というのに加えて何か理由をつけて、ただし、この場合には最初に言い切ってしまうので、評価はしますけれども、それについて安全係数をさらに不足の部分と毒性のプロファイルというのがやはり長期で、亜急性では認められなかったものが慢性で発現してきたというプロファイルの違いもあるのでいうのを、そういったところも含めて10にした理由をここで書いてしまうというのは、事務局的にはありですか。大丈夫ですか。ただ、流れとしては、林先生に御指摘いただいたものがすごくいいと思うのです。

○横山課長補佐

その部分にこういった観点での安全係数での追加を検討することにより、評価可能と判断したというような流れでよろしいですか。安全係数自体の書きぶりは下のほうで10ということ。

○浅野座長

いかがでしょうか。それでよろしいですか。

○林専門委員

それでいいと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございます。単純に試験が少ないというのにも加えて、これはどうですか。長期のものは、相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

普通、ラットとマウスで肝発がんを見るときに、ラットのほうが腫瘍の発生がしにくくて、マウスの特に雄は高率に発生してきます。そういった意味で今回は普通と違う。それ

で長期の発がん性あるいは慢性毒性試験がないということで、やはりそのプロファイルが捉えにくいのかなといったところもあるのではないかと思います。

○浅野座長

マウスで発がん性の評価がしっかりできていないというところが大きいですね。

○相磯専門委員

そうですね。でも、発がん性というのはどちらか1種類がプラスであれば、発がん性は動物実験でありですよ。これでラットがなければ、本当にこの剤は発がん性評価ができないということになりますけれども、動物はラットで出ているので、辛うじて発がん性についての評価はできると思います。

○浅野座長

そうしますと、10倍にしたという理由については、これに追記する必要はないと。追記する必要があると。

○相磯専門委員

ラットとマウスで、具体的にどう整理していいのか今は思い浮かばないのですけれども、要するに長期毒性でのプロファイルがとれていないのですかね。ラットで慢性まで長期の毒性が違うというところ。どうなのかな。

○浅野座長

さっきも言いましたように、ラットだけで見てみると、亜急性ではほとんど所見は出ていないのです。慢性毒性になって初めて肝臓での初見が出てくるというところですよ。それを書き込む必要があるかどうかというところだと思います。

○相磯専門委員

でも、そこに書き込まなければ、例えばデータセットが不足していて、かなり欠落していて、辛うじて評価ができるものについてはどうなのですかね。これは安全係数が自動的に10という形で今後は行くのでしょうか。何かほかに10という理由づけが要るような気がするのですけれども、それともデータセットが不足している場合は自動的に10という形で進んでいくのかなと。これが前例になるような気がするのです。

○吉田委員

今までLOAELをもとになぜか10まで追加してしまった係数もあり、一定の基準というのが必要なのですが、先ほど座長がおっしゃった90日までだとほとんど毒性のみられていないところというようなところを書き加えて、確かに毒性プロファイルがというだけではわかりにくいと思いますので、そこを一言加えていただくことによって、なぜ10かということはきちんと説明したほうがよいと思うのです。これはルールではなくて、それはケース・バイ・ケースでございますから、エキスパートジャッジなので、そこはしっかりその都度説明をしていただくというのが、私は一番よい方法ではないかなと思っております。

○浅野座長

文章というよりも書き込む内容に関しましては、長期の動物試験、発がん性試験は動物

種1種、慢性毒性試験もラットだけしかないということですね。そのラットにおいても亜急性毒性ではほとんどみられなかった毒性が長期でみられた。つまり長期での毒性のプロファイルがまだ不足しているというのも含めた内容で、安全係数10とするというような内容にしたいと思うのですけれども、短い文章でどうでしょうか。

○濱砂課長補佐

先ほど座長から御指摘のあった点ですが、ほかの各試験でも直すところがありますので、そこは事務局の案を先生方に御確認いただければと思います。

○浅野座長

それでは、長期の試験が足りなかったという内容につきましても、長期では変化が違うものがみられたということにつきましても書き加えるということで、食品健康影響評価を仕上げたいと思います。先ほど林先生から御指摘があったように、46ページの8行目の部分にも事務局から御提案のあったような、まず一言を加えるということで、その部分を含めて原案を作ってください、また検討するということがよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

どうもありがとうございます。そうしましたら、これはまとめに入れてよろしいのですね。

本日の審議を踏まえまして、ジベレリンの一日摂取許容量(ADI)につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である112 mg/kg体重/日を安全係数1,000、種差10、個体差10、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験の動物種の不足による追加係数10で除した0.11 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量(ARfD)につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量はカットオフ値以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとするをしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、修正項目が幾つかありますので、その部分を事務局に取りまとめていただいて、また確認していきたいと思います。

○濱砂課長補佐

ありがとうございました。一度休憩という形で御提案をさせていただければと思います。次の剤の資料について、机上にすぐにお配りしたいと思いますので、数分いただければと

思います。

○浅野座長

では、25分まででお願いいたします。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、続いて農薬（スピノサド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。スピノサドでございます。

こちらの経緯は5ページをお願いいたします。上のほうにあるのですが、2017年8月の本部会で御審議いただきまして、時間切れもありまして、継続審議とされたものでございます。今回は前回の続きで御審議いただければと思います。

まず12ページを少し御覧ください。この剤ですけれども、マクロライド系の殺虫剤ということで、殺虫の機構としてはGABA受容体の機能に影響するというものでございます。

評価書の57ページまで飛んでください。57ページの20行目からでございます（1）2世代繁殖試験（ラット）につきまして、前回の御審議で一部コメントを頂戴いたしまして、その点について確認をしていたものでございます。

具体的には58ページの表56をまず御覧ください。親動物の情報がありますけれども、100 mg/kgはこちらですと親動物の雌ですと死亡が出たり、膣出血とか難産が出るような用量でございます。

59ページをおめくりください。テーブルの続きがありまして、児動物の所見があるので、100 mg/kgで低体温ですとか産児数の低下とかがございまして、こういった児動物で低体温はほかの影響が出ていることに関して、GABAナジックな影響の可能性はないかというような御指摘がありました。仮にそういった薬理作用によって起きるのであれば、単回投与の影響も考慮しなければいけないのではないかという御趣旨で御指摘をいただいたものでございます。

その点につきまして、59ページの下半分のボックス内に回答が得られましたので、記載してございますが、内容といたしましては、この100 mg/kgは母動物で全身毒性が出るような用量でして、その全身状態の悪化による二次的な変化だという説明がなされました。これに対して御担当の桑形先生、山本先生、堀本先生から、回答についてはよいと御回答をいただきまして、さらに58ページにお戻りいただきまして、8～11行目に堀本先生からこういった母動物の全身状態の悪化に起因する二次的な影響と考えられたことがわかるように明記してはどうかということで修正案を御追記いただいたものでございます。

まず、この点の御確認をお願いしてよろしいでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございました。

御指摘に従って回答が得られた内容で、母動物の状態に影響するという結論に対して、堀本先生に追記していただいた内容に関しまして、何かこの点についてコメントのある先生はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。これでまとめたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

では、続けて、お願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、61ページからの遺伝毒性です。こちらはまだ審議しておりませんでしたので、御確認をお願いしたい部分でございます。61ページの5～6行目で「なお」から始まる復帰突然変異試験の用量設定の説明です。原体に微生物の混入が疑われたため、滅菌処理した検体を用いて実施されたというような試験ですね。滅菌処理した検体を用いたというような説明がありますが、これは本文中に書くまでもないということで、13行目からの脚注に移していただいております。表57の中の記載で試験条件などを御修正いただいております。

UDS試験でラットの細胞を使ったものにつきまして、処理濃度のところは事務局のほうで修正をしましたところ、これは62ページの【事務局より】のところを御覧いただければと思います。高い用量では細胞毒性が認められていて、一部の検査ができていないということで0.01～1,000 µg/mLという記載だったものを0.1～5.0に修正いたしましたところ、林先生から表中の記載はどこまで試験したかが重要なので、もとのままの表記でよいということ。ただ、そういったことがあったということがわかるように脚注に記載してはどうかということで御意見をいただきまして、61ページの表の脚注15～16行目にその内容を追記しております。こちらの投与量はもとに戻したほうがよろしいかどうか御確認をいただければと思います。

62ページのボックスの下半分で森田先生から御質問をいただきまして、Ames試験はこの評価書に書いてあるものに先立ちまして、1992年に実施されたものがあつたのですけれども、その情報はこの表に記載していない理由をお問い合わせいただきまして、その点につきましては事務局より記載をしておりますとおり、前回の審議の際に殺菌の混入により無効と判断がされて、表にも書かないというふうに議論をされたものでございます。

62ページの下の方は代謝物の結果でございます。今回、表の記載の修正をいただいております。

63ページをおめぐりいただきまして、若栗先生から抄録の記載に不備がある部分を御指摘いただきまして、こちらは申請者のほうに伝えさせていただきます。ありがとうございました。

遺伝毒性については以上になります。御確認をお願いします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

遺伝毒性は表の修正、脚注に文章を移す点等、先生方からさまざまいただいております。これに関しまして、追加のコメントはありますでしょうか。森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

適切に対応していただいていると思います。特にありません。

○浅野座長

ほかの先生方はいかがですか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

では、次のその他の試験に進んでいただけますか。

○横山課長補佐

63ページをお願いいたします。(1)の試験は前版までで御審議いただいた内容ですが、最近の評価書の記載ぶりに合わせまして、肉眼所見に関する記載は削除させていただきます。

65ページを御覧ください。10行目から記載のあります(3)28日間免疫毒性試験(マウス)ですけれども、今回追加された試験でございます。こちらは森田先生に記載整備をいただいているところでございます。結果といたしましては、本試験条件下ではスピノサドに免疫毒性は認められなかったという内容でございます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

この点は修文がされていて、65ページの免疫毒性試験は森田先生から修正をいただいています。森田先生、この修正に関しては大丈夫ですか。

○森田専門委員

陽性対照を試験に使ったことが書かれていますけれども、それに関する内容の記述がないので、要らないと思いました。

個人的に追加の質問なのですが、65ページの23行目で血清中の「SRBC特異的IgM濃度」に代え、「抗体」という言葉をIgMの前に持ってきた「SRBC特異的抗体IgM濃度」という案を提示させていただいていますが、この言葉でいいのかどうか。それとも、抗体という言葉もIgMの後ろに持ってきて、IgM抗体とするのがいいのか確認いただきたく思います。前回同じような試験がなされた剤では後ろのほうに記載された気がしたものですから、どちらがよりいいのかなと疑問に思った次第です。

○浅野座長

前例に従うのもいいと思うのですが、個人的には特異的抗体のIgMということで、今の記載が非常に合致していると思います。

○森田専門委員

そうですね。ありがとうございます。

○浅野座長

その辺も含めて事務局のほうで確認していただいて、この案でいいと思うのですけれども、お願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○浅野座長

ほかによろしいでしょうか。ほか追加のコメント等は。

○横山課長補佐

大丈夫です。

○浅野座長

では、食品健康影響評価をお願いいたします。

○横山課長補佐

食品健康影響評価でございます。前版までで御審議いただいている内容を若干、最近の記載ぶりに合わせて記載の整備などしております。

66ページですけれども、11行目から主な代謝物、ラットで認められた主な代謝物を少しきちんと書いたというのと、代謝経路は最近は書いていないということで省略させていただいたというようなもの。

19行目からは家畜の体内運命試験の結果がございませんでしたので、追記しております。

28行目からは残留の結果です。今回出されたものなども踏まえまして、記載の整理をしております。

清家先生から33行目の記載を修正いただいております。抜けていました。すみません、ありがとうございます。

67ページを御覧ください。18行目から暴露評価対象物質に関しまして、最近記載を具体的に選定の理由がわかるように記載しているということもありまして、こういった代謝物が認められて、こういった理由で暴露評価対象物質を今回は親化合物のみなのですけれども、そう設定したかということについて、少し追記させていただいております。

ADIにつきましては、前回審議から変更がございません。

急性参照用量につきましては、前回の御審議のときに御審議いただきまして、72ページを御覧いただければと思うのですけれども、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響ということで、このように御審議をいただきまして、先ほどの2世代繁殖試験の児動物につきましては、薬理作用ではないということで、この表には入れないということで御了解をいただいておりますので、なしで考えますと、カットオフ値以上となりまして、設定なしということになります。

68ページのとおり、急性参照用量の設定の必要はなしということで作成させていただいております。御確認をお願いします。

○浅野座長

ありがとうございます。

食品健康影響評価につきまして、御意見等がありますでしょうか。特にコメントはありませんか。この内容でよろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえまして、スピノサドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量であります2.4 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.024 mg/kg体重/日。

急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量、これはカットオフ値以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとするをしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、次に進んでよろしいですか。

○横山課長補佐

本剤につきましては、事務局のほうで整えまして、このまま幹事会のほうに進めさせていただいてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

お願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○浅野座長

それでは、その他の議事に移ります。

農薬ジメテナミドの評価書案の記載について、事務局より御説明ください。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。ジメテナミドでございます。

こちらは4ページを御覧ください。本剤は8月の本部会で御審議いただきまして、10月になってからの幹事会で審議いただきました。その際に一部の評価書の記載について修正をしてはどうかというような意見がございまして、部会のほうでその記載の修正について御確認をいただくこととされたものでございます。このものといたしましては、9ページに記載のあるとおりの構造の除草剤でございます。

10ページの内容です。動物体内運命試験、ラセミ体の結果でございます。10ページの表1を御覧いただければと思います。静脈内投与を実施しておりまして、10 mg/kgですが、おめくりいただきまして、真ん中のほうの結果になります。T_{max}が静脈内投与ですけれども、雄で72時間、雌で4時間というような結果になっております。この点につきまして、静脈内投与にしては長いのではないかとというような御指摘がございました。

この点につきましては、前回の8月の部会で御審議いただいた際にも御指摘がありまして、この剤のプロファイルを御確認いただきまして、本剤は血球のほうに移行するような性質があるということと、血中濃度推移のデータをその際に御確認いただいたのですけれども、だらだらだとあまり減衰していかないようなもので、この T_{max} がそのだらだらとした中で上がった部分の数字を採用すると、こういうものになったのではないかとということで、代謝の先生に御確認をいただきまして、10ページの25～28行目の記載の中で、特に27行目以降、 T_{max} は雄で72時間、雌で4時間となったが、これは本試験に特化した減少であり、血中濃度に考慮すべき精査はなかったというような御記載をいただいたのですけれども、この点はそれらの詳細情報を踏まえた上でないと、なかなかわかりにくい部分もあり、静脈内投与に関しては削除してはどうかというような御指摘があったものでございます。

この部分は小澤先生にあらかじめ御意見を頂戴しまして、11ページのボックス内にございますとおり、不明、ちょっとわかりにくいというようなことであれば、削除に同意しますということで御同意いただいたものでございます。まず、この点について御確認をいただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

10ページの網かけの部分を削除するという提案ですね。この部分に関しましては前回も議論になった部分ですけれども、これで平塚先生はいかがでしょうか。

○平塚座長代理

小澤先生の指摘にもありますように、私もこれで結構です。同意いたします。

○浅野座長

では、これは幹事会であった意見を取り入れるということでまとめてよろしいでしょうか。お願いします。

では、続けて、次をお願いします。

○横山課長補佐

52ページをお願いいたします。遺伝毒性の部分でございます。こちらも記載に関するものでございます。52ページはラセミ体に関する結果の記載でございまして、表53の内容で、53ページを御覧ください。UDS試験の一つがもともと陽性と判断をされていたのですけれども、ほかのよりも高用量で実施されている試験で陰性であるということもあって、このUDS試験としては陰性と判断してもよいというように前回8月の部会で御審議いただきまして、それに沿って記載の整理をしていただいたものでございます。

この試験は網かけの部分については判定不能としていただいた上で、53ページの脚注のところに判定不能としたこと。それと全体的に見たらUDS試験は陰性と判断できるといった内容を記載いただきまして、52ページの本文中、21行目からの部分ですね。こちらに一部陽性の結果が得られたが、より高濃度で実施したWistarラットの試験では陰性を示した

ことから、全ての試験で陰性と判断され、遺伝毒性はないと整理をいただいたのですけれども、ここは一部陽性という記載もございまして、後ろのほうでは判定不能というのがあったこともあって、まずはこの点の記載の整理が必要ではないかという御指摘があったものでございます。

続いて、もう一個、御説明してしまいますと、55ページのS体のほうの結果でございます。こちらにつきましては、表55の一番上のAmes試験です。TA100のみ・S9で陽性という結果だったのですけれども、これにつきましては、56ページの上のほうの網かけの脚注の部分にありますように、同一バッチ又はより高純度の原体を用いた試験で確認されていないので、総合的にこの復帰突然変異試験は陰性と判断されたというふうに整理をいただきまして、55ページの本文中の7行目からの記載につきましては、網かけの部分以外、全ての試験で陰性と判断されることから、遺伝毒性はないと整理をしていただいたものでございます。

この点について幹事会のほうで御指摘があったのは、全ての試験で陰性と判断しているのであれば、表の中の網かけの試験も書かなくてもいいのではないかという指摘がもともとはあったのですけれども、もちろんこれは部会で御審議いただいた内容をこういうふうに記載するという事で御説明していただいたところ、そうすると、この本文中の記載が先ほど見ていただいたラセミ体のほうにつきましては本文中に丁寧に判断の過程が書いてあったのに対して、こちらは書いていなかったということで、その点もあわせて整理をしていただいているかどうかというような御意見が出たものでございます。それを受けて今回御確認をいただきたいものでございます。

事務局のほうで55ページの7～9行目については、仮に本文中に少し追記をする場合の記載案ということで記載させていただきました。これにつきましては、林先生はどちらでも結構ですという御意見をいただいているのですけれども、若栗先生からは事務局が記載した案をもう少しコンパクトにしたような案で、復帰突然変異試験において一部陽性の結果が得られたが、総合的には陰性と判断されたというような記載にしてはどうかという御意見。

森田先生からは、そもそも本文に書くほどのことではないので脚注のみで整理して、脚注の記載をもう少しわかりやすくしてはどうかという御意見をいただいたところでございますが、どのような記載にしたらよろしいか御確認をいただければと思います。

新たに記載整備ということで52ページの16行目のところは森田先生から今回新たな記載整備をいただいているものでございます。御確認をお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初に52、53ページの判定不能の部分を本文中に盛り込んだ内容ですね。その前に森田先生に新たな修文で、ここはこれでよろしいですね。そして、判定不能というのが本文中に書かれて、表と整合性を取ったということになると思います。脚注の米印で書かれてい

る部分はこのまま存続させるということによろしいですか。

53ページまでの事務局案に関しましては、遺伝毒性の先生方から追加のコメントはありますでしょうか。特にないですか。大丈夫ですか。

○森田専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

次がS体です。55ページのほうが本文中に7～9行目の文章を入れるか、脚注に入れるか、またはその内容につきまして、若栗先生から御指摘があったように、もうちょっと簡単にするか。これはどれを選んでも同様の結果ということで判断できますよね。どれがよろしいですか。

○森田専門委員

本文中には若栗先生提案のコンパクト版を採用されたのでいいと思います。

○浅野座長

本文中に若栗先生のを加えて、脚注の米印はそのままつけるということですか。

○森田専門委員

はい。あったほうがいいと思います。

○浅野座長

林先生、若栗先生はこれでよろしいですか。

○林専門委員

発言を控えます。

○浅野座長

若栗先生はいかがでしょう。

○若栗専門委員

今、森田先生のおっしゃられたような内容のほうがいいかなとは考えております。

○浅野座長

わかりました。どうもありがとうございました。

これは内容に関しては幹事会でも審議されているので、書きぶりの整備ということをお指摘いただいたのだと思います。今、遺伝毒性の先生方からも御同意いただけましたので、今のような若栗先生の簡単版と脚注を使うということによろしいでしょうか。事務局のほうはよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○堀本座長代理

内容はいいのですが、アスタリスクをつける場所は53ページと両方だと思うのですが、55ページなのですが、脚注に書かれていることは最後に総合的に判断された記載

まで入ると、53ページのほうはアスタリスクをつけるのはUDS試験のところにつけたほうがいいのではないかなと思いますし、55ページのほうは復帰突然変異試験のほうにつけないといけないのかなと。アスタリスクをつけるところの位置が書いてある内容からすると、総合的なことまで書いてあると、そうかなと思ったのです。

○浅野座長

55ページのほうは一番上だけに対してつくのではないですか。56ページのアスタリスク。

○堀本座長代理

でも、脚注は「総合的に復帰突然変異試験は」と入るということですよ。そこまで書いてしまうと位置が変わってしまうなというのがあるので、そこはどちらかにするほうがいいのかなと思います。

○浅野座長

55、56ページのほうは本文中に若栗先生の文章を入れれば、脚注がなくてもいけるのですかね。これはどうですか。やはり詳細な説明をしたほうがいいですか。総合的に判断される場合は堀本先生のおっしゃるとおりのような感じもするのですけれども、確かに難しいですね。

○山添委員

森田先生、56ページのところで「総合的に」だけを削ってはいけないですか。

○森田専門委員

今の削るとおっしゃったのは本文ですか。

○山添委員

56ページの星印の2行目のところですがけれども、「総合的に」という言葉が紛らわしいので、その試験の中だけの判断にすればいいのですよね。そうすると「総合的に」だけを切っても文章は成り立ちますよね。その試験の中でほかは陰性なのだから。

○森田専門委員

特に「総合的に」はなくても、大丈夫です。

○林専門委員

この試験自身は陽性だから、陰性というのは総合的に判断しないと陰性にはならない。

○森田専門委員

この試験では陽性だけれども、復帰突然変異試験全体では陰性。

○横山課長補佐

今のAmesのところで復帰突然変異のところに星をつけるとすると、脚注を少し修正して、一部の試験でTA100のみ・S9で陽性の結果が得られたが、というふうに説明をつけて、という方法もあるかとは思いますが。

○堀本座長代理

ここは多分、専門の先生が書かれている内容が最後に、この試験にとどめているのか、それとも全部の総合評価をしているのかによって書き方が変わるのかどうか、そこを明確

にしていればいいのかなと思います。

○山添委員

本文に入っているのです。

○森田専門委員

今ついているアスタリスクの位置を試験項目の復帰突然変異試験のところに、横山さんがおっしゃられたようにして、それで追加の語句を脚注の言葉に足すことで説明可能だと思いますので、そちらにしてはどうでしょうか。

○浅野座長

53ページのほうに関しましても、そうですね。

○森田専門委員

同じように試験項目のほうにアスタリスクをつけて、多少脚注の言葉を必要であれば追記した形で、「総合的に」という言葉をとる。

○浅野座長

それでよろしいでしょうか。では、アスタリスクの位置を変えて、語句を追加して総合的に判断という形に修正していただきます。ほかに追加でコメントはありますでしょうか。大丈夫ですか。

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

評価書案を整えさせていただいて、森田先生に相談させていただいてもよろしいですか。お願いします。それで進めさせていただきたいと思います。幹事会のほうには、こういったことで御了解が得られたということで報告をさせていただきたいと考えております。

○浅野座長

それでは、そのようにお願いします。

以上でよろしいでしょうか。そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。本部会につきましては、次回は11月15日水曜日、幹事会は12月1日金曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上