

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第72回会合議事録

1. 日時 平成30年2月26日（月） 14:03～17:21

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（テブフェンピラド、フルトリアホール）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）

三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、
高木専門委員、根岸専門委員、福井専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（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、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、進藤技術参与、
鈴木技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|-----------------------|
| 資料1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料2 | テブフェンピラド農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | フルトリアホール農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | フルトリアホール参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第72回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方10名、専門参考人の先生方2名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。

また、本日、三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。

○小野座長代理

それでは、本日も三枝座長に代わりまして、私が議事進行を務めさせていただきます。

本日の議題は、農薬（テブフェンピラド、フルトリアホール）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として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、テブフェンピラド農薬評価書（案）、

資料3として、フルトリアホール農薬評価書（案）、

資料4として、論点整理ペーパー、

机上配付資料といたしまして、フルトリアホールの参考資料、体重に関する資料を御用意しております。

資料については、以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長代理

先生方、資料はお手元にございましたでしょうか。

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

○横山課長補佐

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

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

○小野座長代理

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、農薬（テブフェンピラド）の食品健康影響評価について、始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○山本専門職

資料2をお願いいたします。

農薬評価書案、テブフェンピラド、初版のものでございます。

本剤につきましては、平成23年8月8日の旧評価第三部会で御審議いただき、その際に出された要求事項の回答が提出されたものでございます。

初回の審議時にADIは設定していただいていたございましたが、肝肥大のガイダンスが策定されましたので、関連する所見について見直しを行いました。

また、今回、新たにラットの急性経口毒性試験、肝薬物代謝酵素活性及びペルオキシゾーム増殖活性に及ぼす影響試験が提出されております。

また、急性参照用量の設定の御検討もあわせてお願いいたします。

8ページをお願いいたします。剤の概要でございます。構造式につきましては、28ページに記載のとおりでございます。本剤は、ピラゾール環を有する殺虫剤で、ミトコンドリア電子伝達系阻害による呼吸阻害により殺虫作用を示すと考えられているものでございます。

10ページをお願いいたします。10行目から、動物体内運命試験でございます。こちらはラットの試験ですが、吸収の結果が表1にございまして、全血中の薬物動態学的パラメーターの中の C_{max} 及びAUCは記載のとおりでございまして、雌よりも雄で高いという傾向がみられております。こちらにつきまして、11ページでございますけれども、要求事項1が出されておりました。排泄量及び組織中の放射能濃度は雌雄間で差がないけれども、 C_{max} が雌雄間で異なる理由について考察することというものでございました。

回答といたしましては、雌の尿中排泄率が雄より低く、糞中排泄率が雄より高いということ、胆汁排泄試験では、排泄パターンに雌雄差がないことから、胆汁を経由して消化管へ排泄された放射性代謝物の再吸収性が、雄ラットよりも雌ラットにおいて低いことが原因であると考えられたというものでございました。

永田先生からは、この回答提出時に、雄では腸肝循環が雌よりも高いということ、再吸収されたものの一部は尿中に排泄されるために、雌より尿中排泄率が高いと考えられる。この結果、AUCに大きな差が生じたと推測されますというコメントをいただいております。

また、今回、追加で、永田先生から、評価書案の表4と表5を比較して、胆管カニュー

レを挿入した実験結果では、胆汁への排泄が多く、尿中への排泄が極端に低下しており、雌雄ともに腸肝循環がかなり高いことがわかる。しかしながら、雌では硫酸抱合の代謝物KとGの生成が雄より多いために、この代謝産物が分解されず、小腸で再吸収されないため、雌のAUCが低いと考えられるとコメントをいただきました。

杉原先生からは、表3と表5から、雄は尿中代謝物としてNが雌より多く、胆汁排泄は雄のほうが雌より多い。胆汁へのKの排泄が、雌のほうが雄より多いということで、JからN及びFからIへの酸化反応が雄のほうが雌より高く、雄でNが多く生成されていると考えられる。Nに代謝されるまでの水酸化代謝物の生成が雄で高く腸肝循環するので、雄のAUCが高くなっているのではないかとも思うとコメントをいただいております。

次が分布の試験でございまして、結果は表2のとおりでございまして、消化管等でみられているものでございました。

12ページ、19行目から代謝の試験でございます。こちらは、尿及び糞中に未変化のテブフェンピラドは認められず、代謝物が認められております。12行目のところ、代謝経路につきまして「CONHCH₂」という記載をしておりましたが、杉原先生から「アミド結合」ということで、御修正をいただいております。

14ページから、排泄の試験でございます。15ページの表5ですけれども、肝臓における残存放射能の記載がございませんでしたので、表5に一部追記をいたしておりまして、永田先生から了解のコメントをいただいております。

15ページ、15行目から、*in vitro*の代謝試験でございます。こちらは、前回審議時から抄録に収載されていましたが、評価書案に記載されていなかったため、今回、追記したものでございます。本文につきまして、中島美紀先生、永田先生から御修文をいただいております。

中島美紀先生からは、8行目のボックスのところですが、実験の用量のところ、30 mgは代謝物検索用、定量用には1 mgと記載がありましたので、表6の結果を説明するには、用量1 mgのみでよいと思われましてコメントをいただきまして、修正をいただいております。

動物代謝までは、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、中島美紀先生は御欠席ということで、永田先生、全体を通してコメントがありましたら、よろしくお願いします。

○永田専門参考人

これは前に私がコメントした内容で、要求事項が回答の概要で出ていますが、下に書いたように、私も同じように考えております。

何で雌に比べて、雄で腸肝循環が高いかということ、このとき、詳細に見ていなかったところがあったのですが、ここで見ていただきたいのは、表4です。これを見ていただ

くと、尿中と糞中で、雌のほうが尿中に少なく、雄が高い。圧倒的に半分以上が糞中に出る剤でありますけれども、表5に移って、こちらを見ていただきたいのですが、カニュレーションした後の排泄を見ると、胆汁に半分以上きています。むしろ糞中より多くて、その結果、尿中の量が極端に減っています。ということは、かなり腸肝循環が高いということがわかります。結果的に胆汁の排泄量は変わらないのに、何でそこに差があるのかということになると思います。代謝物を見ると、かなり雌雄性が大きいというのが、腸肝循環する最大の原因であろうと思います。この差については、いろいろ見て思ったのですが、代謝物に硫酸抱合体が雌は非常に高い。これは糞中にかなり出ておりまして、硫酸抱合体になると、腸内細菌で分解はあまりされなくて、そのまま排泄されるのだろう。グルクロン酸であれば、分解されて再吸収があるというのは、皆さん御存知だと思いますけれども、硫酸抱合体が雌で多いということから、恐らくこの差は、雌に硫酸抱合体が多くて、それが糞中にかなり排泄するために差が出たのではないかと、私は推測いたしました。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

杉原先生、コメントをいただければと思います。

○杉原専門委員

推測ばかりになって申しわけないのですが、私は永田先生が言われたことに御賛同いたします。

あと、表5の胆汁排泄は、雄が雌よりも高いので、水酸化体みたいな代謝物の生成が雄のほうで少し高く、胆汁に多く排出されるというのが、積み重なれば雌雄差が出てくる原因にもなるのではないかと考えました。

○永田専門参考人

もう一点、追加いたします。表3の代謝物の各尿中、糞中、胆汁の表記があるのですが、これは尿中、糞中はカニュレーションしないで、そのまま出てきたものを測って、胆汁は、別途これだけ実験をした結果だろうと思います。その辺のことを加味して、先ほども申したように、硫酸抱合体が再吸収されない。基本的に化合物の吸収は、イオン化の強いものであればトランスポーターで入ってくることはかなりあると思うのですが、この剤はどうもそういう感じではないので、恐らく自動拡散だろうと判断しました。したがって、先ほど言いましたことが原因ではないかと、私は考えています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

追加のコメント等はございませんか。よろしいですか。ありがとうございます。

それ以外の部分は細かい修正等がありましたが、特に問題はないと思いますので、先に進んでください。

○山本専門職

16ページ、12行目から植物体内運命試験でございます。腰岡先生、中山先生より、特に気になる点はないと御意見をいただいております。

19ページをお願いいたします。最初の試験ですけれども、要求事項4が出されておりました、こちらは抄録中に分析手順、流れ図ですとか、フラクションの定義等の記載がなかったということを御指摘いただきまして、抄録が修正されております。要求事項6につきましても、抄録等の不備を御指摘いただきまして修正されたものでございます。

22ページをお願いいたします。ひめりんごの試験でございますけれども、こちらにつきましても、推定代謝経路図の中の図の整理等を御指摘いただきまして、修正されております。

25ページから水中運命試験でございます、2つ目の水中光分解試験、緩衝液の試験ですが、26ページの2行目から、照射区におけるテブフェンピラドの減衰の経緯について、今回、お送りするときに追記しております。また、暗所対照区の記載がございましたので、4行目、5行目の記載が照射区の記載であることがわかるように、一部追記をいたしました。

27ページをお願いいたします。作物残留試験を記載しておりまして、こちらは審議済みでございますが、結果として、国内では、テブフェンピラドの最大残留値が、散布30日後に収穫した温州みかんの果皮で認められた2.26 mg/kg、また、なす及びりんごでは、代謝物B、F及びこれらのグルコース抱合体についても残留試験が実施されておりますが、全て定量限界未満であったという結果でございました。

作物残留試験までは、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生から、特に気になる点はありませんということですが、よろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

要求事項についても、それでいいかと思えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日御欠席の中山先生からも、特にコメントをいただいておりますので、先に進んでください。

○山本専門職

27ページ、16行目から一般薬理試験でございます。

結果は、表17のとおりでございます。

28ページの表17、下から2つ目のウサギの体温に対する作用のところと、29ページの真ん中あたりに、消化器系の炭末輸送能、マウスの試験が実施されておりました、こちらに関しまして、29ページの下のところ、要求事項10が出されておりました。死亡例が出ている用量が最大無作用量だと抄録中に記載されておりました、これについて、御指摘いただ

いたものでございます。

30ページに回答を示しておりまして、無作用量の欄には、それぞれの試験項目において検査目的とした作用に対する無作用量を表示したという回答でございました。

三枝先生から、回答は了解しましたということで、脚注を併記するように御指摘いただきまして、表17の下のところ脚注を追記してございます。

脚注の追記に関しまして、先生方より御了解のコメントをいただいております。

30ページの下のところ、要求事項11ですけれども、一般薬理試験で日本白色種ウサギに経口投与した試験で、低用量、25 mg/kg以上で死亡例が出ていることから、急性毒性試験等に本ウサギを用いなかった理由を説明するようというものでしたが、回答としては、ガイドラインに基づいて、急性毒性試験の動物種、ラットとマウスを使用したという回答でございました。

先生方から、回答は了解したということで、コメントをいただきました。

31ページ、中ほどの事務局よりのボックスで、一般薬理試験の中のウサギを用いた一般状態の試験において、25 mg/kg以上投与群で行動異常等が認められましたが、雄のみで3匹のデータであることから、ARfDのエンドポイントとしないという案で御検討をお願いしておりました。先生方から、同意のコメントがございました。

松本先生から、ARfDのエンドポイントとはしないこと、また、動物種に関するガイドラインを満たしているという点は理解できるが、ウサギのLD₅₀が50 mg/kg以下で25 mg/kg以上で脳波に変化があるということは、注意は要すると思いますとコメントをいただきました。高木先生から、行動異常があるのでエンドポイントとしてよいのではとコメントをいただいております。

31ページ、3行目から急性毒性試験でございます。結果は、表18のとおりでして、LD₅₀が、最初の試験ですと、500～1,000程度、また、今回追加された試験をラットの2つ目に記載しておりますが、LD₅₀が50～300、マウスでは200程度というものでございました。

亜急性の前までは、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございました。

薬理試験について、要求事項10、要求事項11の回答が出されていますが、要求をした三枝先生、コメントをいただければと思います。

○三枝座長

松本先生も御指摘のように、この試験では、3匹中2匹が死んだり、上の用量では全例が死んだり、かなり毒性が強いにもかかわらず、ガイドラインに従っているからやなくていいのではないかと、これは非常に腹立たしいことでありまして、危ないものは、感受性の高いものでやってくださいというのが、私の意図だったのですけれども、ルールに従っているからいいだろうと言われると、非常に腹立たしく思います。

それはそれとして、ルールですからしょうがないのですけれども、事務局よりの問いに

対して、私も松本先生がおっしゃるようなところが一番気になったのですが、1つは、薬理試験をARfDの対象にしないということが、何となく暗黙の了解みたいになっていますので、私はエンドポイントとしないということに、了解すると回答しましたがけれども、この点は、もう少し先生方と議論したいと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

事務局よりのウサギを用いた試験をARfDのエンドポイントとしませませんでしたということについては、義澤先生、私、三枝先生、美谷島先生は、回答としては同意しますとなっています。

高木先生は、行動異常があるのでエンドポイントとしてよいのではないですかという回答ですが、コメントいただけますでしょうか。

○高木専門委員

単純に神経毒性が死亡ドーズに近い用量なので、瀕死状態によるものとの鑑別がなかなか難しいのですが、それでも、ほかの事例などを見ると、何となく神経毒性があるようなものをうかがわせるので、これは神経毒性としてエンドポイントとしてとっていいのではないかと考えました。

以上です。

○小野座長代理

その場合、どの用量をという感じでしょうか。

○高木専門委員

25では、行動異常、体性及び自律神経異常がみられているので、無影響量はその下の12.5になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生からは、エンドポイントとはしないことについては理解できるが、注意を要すると思いますということですが、コメントをいただけますでしょうか。

○松本専門参考人

薬理試験という範疇の捉え方といいますか、それももちろんあるのですが、致死量が非常に低いので、例えば納屋先生に頑張っていただいて、発生毒性のところのウサギの症状をきっちり評価するとか、そういう意味で頭の隅に置いて、全体のデータを見なければいけないという意味で書きました。一般毒性はウサギがなくて、ラットとイヌしかないので、今の発生毒性に注意するというあたりが、私の意見です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

これは私も気になったのですが、薬理試験は、日本白色種ウサギで、25 mg/kgで

3分の2例死亡という形で、発生毒性のほうは、ニュージーランドホワイトウサギを使って、40 mg/kgまで投与していますが1匹も死亡例は出ていない。このあたり、納屋先生どう考えますか。

○納屋座長代理

実験を計画された方が非常に賢かったのだろーと思います。もしもウサギの発生毒性試験を日本白色種ウサギを使ってやったら、無毒性量はもっと低いところになったのだろーと思います。ですから、急性参照用量の設定に当たっては、本当は一般薬理試験を用いないほうがいいというのが、持論なんですけれども、昨年、この部会で、私がそういうふうに言ったにもかかわらず、多くの皆様方が、ウサギの一般薬理のデータをもとに急性参照用量を設定された剤がありました。覚えていらっしゃると思います。ですから、同じ部会で同じ物差しで見るのだったら、やはり今回も一般薬理のウサギのデータを根拠に、急性参照用量とするということを、この部会がお決めになられてもいささかも不整合はないのではないかと思います。

○小野座長代理

どうぞ。

○吉田委員

1点、先生方、一言も溶媒のことをおっしゃらないのですけれども、その点はいかがでしょう。

○横山課長補佐

今、御指摘がありましたのは、29ページの脚注に溶媒を書いているのですけれども、薬理試験では、プロピレングリコールと10%ブドウ糖水溶液による乳化液を使っておりまして、発生毒性試験では、0.5%のトラガントゴム水溶液を使っているという結果になっております。

○小野座長代理

もう一点、気になったのが、薬理試験は雄でやっている。発生毒性試験はもちろん雌なのです。先ほど代謝のところ、雌雄で代謝物が違うとか、C_{max}が違う話がちょっと出ていたのですけれども、関係性はありそうですか。永田先生、いかがですか。

○永田専門参考人

あると言えば、あるのでしょうか。それ以上はわかりません。

○吉田委員

ラットはこれからやるかもしれませんが、急性神経毒性をしていて、少なくともラットは、死亡とかはウサギよりも高いところでみられている。ただ、この剤は、ARfDを決めていかなければいけない剤ということで、先生方には見ていただきたい。メーカーがどうか、そういうことではなくて、科学的な根拠に基づくARfDを決めていただきたいというのが、私のお願いです。

○小野座長代理

杉原先生ももしコメントがありましたら、お願いします。

○杉原専門委員

種が違うので、雌雄差がまた違ってくるかもしれませんので、はっきりしたことは言えません。

○小野座長代理

ありがとうございます。確かに種が違うので、何とも言えないかもしれません。

今までの話をもとにというか、それも加味した上で、美谷島先生、コメントがありましたら、お願いします。

○美谷島専門委員

ウサギの25 mg/kgなのですが、もちろん薬理試験で変化が出てはいますが、一番気になったのは、死亡ドーズなのです。なので、そういう用量をエンドポイントにしているのかと思ったのが、まず1つあります。なので、連投の試験の一般状態などでとれたらいいのではないかと考えておりました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

義澤先生もコメントがありましたら、お願いします。

○義澤専門委員

ウサギの25 mg/kgは死亡ドーズだということが、一番気になりました。それで神経毒性が云々と言っていいのかと思って、そこがまず疑問です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

限られた情報ですけれども、日本白色種ウサギ雄3例は、25 mg/kgで半数以上が死亡するという事は、明らかなのだろうということで、急性参照用量に関しましては、以降の試験の結果なども参考に、最終的にどうするかは、最後のほうで、もう一度、議論したいと思います。

そういうことで、先の説明をお願いいたします。

○山本専門職

34ページから、亜急性毒性試験でございます。

1つ目のラットの試験ですけれども、35ページをお願いいたします。結果が上のほうの表にございまして、事務局よりといたしまして、1点目、肝肥大のガイダンスに関するところですが、100 ppm以上投与群の肝絶対及び比重量増加、並びに400 ppm投与群雌の小葉中心性肝細胞肥大について、肝障害と関連すると考えられる血液生化学的検査値の変化がみられるので、毒性所見のままとしております。

2つ目として、10 ppm投与群で血液生化学的変化がみられておりまして、こちらは3～9%程度ということで、変化が僅かではないかということで、雄のリン増加、グロブリン減少、雌のTP増加、TG減少は、用量相関性がないということで毒性所見としないという案、

また、雄のPL増加、 β -グロブリンの減少、雌のアルブミン増加は、変化の程度が小さいということで、100 ppm以上を毒性所見とするということで、御検討をお願いしております。先生方から、いずれの点につきましても、御同意のコメントをいただいております。

その下に要求事項が出されておまして、こちらは、心臓及び腎臓で対体重比の増加が認められていたのですけれども、抄録中に体重の群間差を反映したものという記載がございまして、この記載の説明を求めるものでございました。

36ページに回答がございしますが、最終体重が400 ppm群の雌雄で有意に低下していたということで、こちらを反映して、心臓と腎臓で比重量が増加しているものだと考えるということでございました。

この回答を踏まえまして、事務局よりのところですが、心臓と腎臓では、絶対重量は100ppm投与群の雄でのみ有意に増加、比重量は100 ppm投与群の雄と400 ppm投与群の雌雄で有意に増加していましたが、本所見を削除する案として、御検討をお願いしておりました。こちらについて、先生方から御同意のコメントをいただいております。

その下、要求事項13ですが、血球等への影響は、循環器系への影響によるものと考えられるが、造血系への影響が生じていないかどうか考察することということでした。こちらについて、回答ですが、骨髓の塗抹標本検査が実施されていないため断定的なことは言えないということだったので、造血系組織に病理学的変化は観察されていないものの、骨髓に対して一次的または二次的作用があったことが示唆された。その作用は、雌雄で必ずしも同様ではないことが考えられたという考察でございました。先生方から御了解のコメントをいただいております。

要求事項14としまして、400 ppm投与群の雄でみられた尿pHの低下が、4週間の回復期間後もなぜ低下したままであるかということであったのですが、こちらは腎臓の病理組織学的変化はみられていないという試験でございまして、考察としましては、雄で投与が終了した回復期間中においても、尿中排泄があったためではないかという考察でございました。

三枝先生から、回答は納得いきませんが、評価にあたり重要でないもので、これ以上の要求は必要ありませんといただいております。

この回答を踏まえまして、本剤は、ラットにおける体内運命試験において、14日間反復投与後168時間で90%以上排泄されているということではあるのですけれども、本変化が95%から97%と軽度な変化でもありましたので、削除するという案で御意見をお伺いしておりました。先生方から、同意のコメントをいただいております。

38ページ、2行目からマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。結果は、表23のとおりです。

39ページに要求事項21が出されております。こちらは、投与期間中と回復期間中で、雄でALP及び中性脂肪、雌でA/G比が違う動き方をしているということを御指摘いただきまして、このような動きになる理由を考察するようにというものでございました。

回答としまして、中性脂肪については、体重増加抑制及び摂餌量の低下に伴う栄養学的な影響により、有意に変化しているものという回答でした。

また、A/G比につきましては、雌のA/G比は、アルブミン及びグロブリンに統計学的に有意な変化が見られなかったにもかかわらず、A/G比のみ有意な変化があったということで、偶発的な変化と考えるという考察でございました。

先生方から、回答について、御了解をいただいております。

回答を踏まえまして、41ページでございますが、事務局よりといたしまして、300 ppm投与群のTG増加、1,200 ppm投与群のTG減少、また、1,200 ppm投与群回復期後のTG増加を所見から削除するという事でお伺いしております、御了解のコメントをいただいております。

高木先生からは、本剤がペルオキシゾーム増殖作用を有することから、1,200 ppmのTG減少を削除するのは難しいのではと、コメントをいただいております。

2つ目の点ですけれども、300 ppm以上投与群の雄と1,200 ppm投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、300 ppm投与群の雄ではβ-グロブリンの減少が認められていますが、他のグロブリン値に有意差がないことから、適応性変化として、1,200 ppm投与群の雌雄では、ALPとA/G比の増加が認められていることから、毒性所見とするということでお伺いをしておりまして、先生方から、御了解のコメントをいただいております。

松本先生から、1,200 ppmのALPについては、毒性とすることでもいいと思いますが、A/G比は補助的指標なので、雌のように単独の変化は毒性としないほうがよいと思いますと、コメントをいただいております。

回答でも、雌のA/G比について、偶発的な変化という回答も出ておまして、本試験の本文の中、38ページ16行目に回復期間の雌でのA/G比低下について、また、39ページ、表のところですが、1,200 ppm、雌のA/G比増加について所見としておりますが、扱いについて御検討いただければと思っております。

41ページの10行目から、イヌの90日間亜急性毒性試験の2つ目の試験でございます。42ページ、要求事項15ということで、泡沫液の嘔吐と飼料の嘔吐は、分けて報告書や抄録で記載がございまして、その違いについて、御質問をいただいております。

回答といたしましては、本試験では、カプセル経口投与されているのですけれども、飼料を与えてから3時間後にカプセル経口投与したということで、検体の投与から間を置かずに、飼料が残っている状態で嘔吐したものが、飼料嘔吐としてみられたものであるという回答でございました。回答について、御了解のコメントをいただいております。

43ページですけれども、事務局よりといたしまして、回答を踏まえてみられた嘔吐を「飼料嘔吐」にしたということで、所見名を変えたのですが、先生方から、飼料嘔吐という用語はあまり使わないということを御指摘いただきまして、所見名は嘔吐としてよいのではないかですか、脚注に飼料を含むと記載してはどうかというコメントをいただいておりますので、記載方法について御検討いただければと思っております。

2つ目として、本剤が粘膜刺激性及びにおいがあるということ、また、回答から投与後短時間で嘔吐がみられたと説明されていることから、みられた嘔吐が局所刺激によるものと考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

3点目としまして、10 mg/kg体重/日以上でみられた下痢・軟便ですが、反復投与により影響が出ていると考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

4番目として、20 mg/kg体重/日以上で体重増加抑制がみられておりますが、投与初期に飼料嘔吐が多く認められている影響と考えて、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらについて御意見をお伺いしておりまして、先生方から御了解のコメントをいただいております。

44ページに記載しておりますが、20 mg/kg体重/日の雌で、卵巢絶対及び比重量減少が認められておりまして、前回審議時に所見とすることとされておりましたが、試験終了がイヌの生後9か月ごろということで、対照群及び中間用量の各1匹で卵巢重量が高値であることから、性成熟時期の差により偶発的に有意差が生じた可能性が考えられるということで、扱いについて、再度御検討をお願いしておりました。こちらについて、毒性所見としないでよいという御意見をいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、1つずついきたいと思います。

34ページの90日間亜急性毒性試験（ラット）に関して、100 ppm以上の肝臓の絶対比重量の増加に関しては、血液生化学検査等々がみられるので毒性所見にしましたということで、皆様、同意ということでよろしいでしょうか。

一方、10 ppmの投与群でみられた血液生化学検査値の変化については、今のところ相関性がないなどのことから毒性としないという事務局案に対して、これも皆様方は、同意ということで、この試験に関しては、前半では10 ppm以上で影響がみられたため、無毒性量10 ppm未満となっていたものですが、今回の案では、100 ppm以上で毒性が認められたので、無毒性量は10 ppmという形でよろしいでしょうか。皆さんに同意をいただきました。

心臓の絶対重量で、同じ試験の要求事項の12、13で、12は、心臓の絶対重量について、これも毒性とはしない、削除という案で、皆さんに同意をいただいております。

要求事項13、造血系への影響については、特に認められていないという回答に関して、いずれの先生方も同意をいただいたものだと思います。

要求事項14について、尿pHの低下が回復期間後も低下したままであるということについての考察、回答を得られています。

三枝先生からは、回答は納得いきませんがということで、ちょっとコメントをいただければと思います。

○三枝座長

特に言うことはないのですけれども、こういうストーリーはあり得ないのではないかと
思っただけです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかの先生方は同意ということで、了解を得ていますが、これ以上は考察もしようがない
ということですのでよろしいと思いますので、これで受け入れたいと思います。

38ページ、90日間亜急性毒性試験（マウス）ですが、こちらについては、要求事項21
ということで、1,200 ppm群の雄で、ALP、中性脂肪の増加、A/G比の低下が僅かながら
認められたとあるが、中性脂肪とA/G比の動向は、投与期間中と逆である云々ということ
について、回答をいちいち説明しませんが、このような回答を得られております。

いずれの先生方も同意いただいたものと思いますが、コメントのある先生方はいらっし
やいますでしょうか。特によろしいでしょうか。

41ページの【事務局より】ですが、要求事項の回答を踏まえて、300 ppm投与群のTG
増加、1,200 ppm投与群のTGの減少は削除、回復期後のTG増加について、本文で触れら
れていたものについても削除ということで、事務局から提案がありました。

高木先生より、本来ペルオキシゾーム増殖作用を有するというのが、今回、新たに提
出されたメカニズムの作用機序の試験で、それが示唆されておりますが、1,200 ppmのTG
減少は、削除は難しいのではというコメントをいただいておりますが、高木先生、コメン
トをいただけますか。

○高木専門委員

抄録の102ページのところで、雄と雌は、両方とも1,200 ppmで有意に減少していますし、
メカニズム試験で、ペルオキシゾーム増殖作用もわかっていますし、脂肪酸のβ酸化が亢
進していることを考えると、単純に体重減少だけでそれを削除するのはいかがなものかと
思って、そのまま残しておいたほうがいいのではないかと考えて、提案しました。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ペルオキシゾーム増殖作用のあるような剤を投与すると、TGの減少はみられますが、こ
れは毒性とするべきかどうかというあたりは、義澤先生、どうお考えですか。

○義澤専門委員

私は考えなくていいと思っているのですけれども、どうなのですか。

○小野座長代理

美谷島先生はどうお考えですか。

○美谷島専門委員

最高用量でTGが減少しているのですが、もう一つ下の用量だと増加しているというこ
とで、薬効ベースのメカニズムを考えた場合に、あまり変化が一定ではないというところも、

納得ができなかったもので、それであれば、栄養学的な変化に落とし込んだほうが解釈はできると思ったので、変化としなくてよいと考えました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

お願いします。

○山添委員

これを代謝からいうと、*tert*-ブチルが酸化されて、3分の1投与量のフィブラートができます。ですから、メカニズム的にいうと、PPARとなっていていいのです。ただし酵素誘導です。それを毒性にするかどうかの判断は別です。ラットでも中性脂肪は下がっていますし、このマウスでも最大用量で下がっているのは、差が出ていると思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そういうことで、恐らくそういうメカニズムなのは明らかだと思うのですが、これを毒性とするべきかどうかというのは、私自身はこれは毒性とするエンドポイントではないのではないかと思います。

○山添委員

そういうか、ヒトにある毒性かどうかで、判断をすればいいのではないかと思います。

○小野座長代理

三枝先生、どうお考えになりますか。

○三枝座長

今、御説明のあったとおりに、毒性としなくていいと思います

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生はどうですか。

○松本専門参考人

なかなか難しいのですが、関連する項目を見てもそう大きな変化はないので、毒性としないということで、私はいいと思うのです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生、どうでしょうか。ここの変化としてはあったのでしょうか、毒性とはしないということでしょうか。

○高木専門委員

ヒトとげっ歯類と違いますので、毒性としないということでいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、ここでは、TGの減少は、削除という形にしたいと思います。

松本先生から、41ページの事務局よりの②で、1,200 ppmのALPを毒性とするのがよろしいですが、A/G比に関して補助的指標なので、この場合、雌では単独でA/G比の増加がみられていますが、それ以外の変化はないので、毒性としないほうがよいとコメントをいただいています、松本先生、コメントをいただければと思います。

○松本専門参考人

ここに書いたのは、一般論として書きました。今まで評価書を見ていて、A/G比は何度も有意差がつくのです。ただ、皮肉なことに、この試験はグロブリンを測っているのです。そこがちょっとややこしいのです。

一般的にいいますと、グロブリンは測らないのです。測らないのに、トータルプロテインからアルブミンを引いて、グロブリンにして、その割り算をする。ですから、アルブミンとか測定値の単なる誤差が、2倍、3倍になって、A/Gにすると出てくるのです。だから、よく有意差がつくのです。

補助的と書いたのは、単なる比ですので、何が減少したから何が増えたからA/G比が変わったかという評価をする必要があります。ですから、アルブミンが明らかに減少したので、A/G比が下がりましたとか、どちらかはっきりした変化がある場合だけ、一緒にセットで、A/G比の変化をとればどうでしょうかというのが提案です。だから、結論的にいいますと、A/G単独ではとらないほうがいいのではないのでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

申請者からの要求事項21への回答も見ますと、1,200 ppmの雌では、アルブミン、グロブリンいずれも統計学的な有意差はない。軽微にアルブミンが増加した結果で、A/G比が増加したのではないかという回答になっています。

美谷島先生どうですか。削除でもよろしいですか。

○美谷島専門委員

私は、削除でよろしいと思いました。

○小野座長代理

義澤先生はどうですか。

○義澤専門委員

同じく削除です。

○小野座長代理

三枝先生はどうですか。

○三枝座長

削除でいいと思います。

○小野座長代理

高木先生はどちらですか。

○高木専門委員

削除で結構です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

それでは、1,200 ppmの雌のA/G比の増加については、削除ということで、事務局案でグレーにしてある表23の中のA/G比の増加、本文でも削除ということで、よろしいのではないかと思います。

次に進みたいと思います。

(3) 亜急性毒性試験(イヌ)に関しては、特にコメントはありませんので、(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)の②に進みたいと思います。

こちらは、嘔吐に関して、泡沫液の嘔吐なのか、飼料の嘔吐なのかということに関して、申請者からの回答は、飼料を含む嘔吐であったということが書いてありますが、これに関しては、いずれの先生方の回答は、了解ということです。

事務局で、表24中の記載を「飼料嘔吐」としていただきましたが、飼料嘔吐という用語は、普段あまり使いなれないような気をしましたが、義澤先生は違和感がありますとコメントいただいておりますが、コメントをいただければと思います。

○義澤専門委員

もし飼料をつけるのだったら、脚注につければいいだけの話で、一般に使わない用語だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

表中の記載は、単に嘔吐としていただいて、義澤先生のコメントのとおり、脚注で飼料を含むという記載にしていいただければと思います。

43ページの下側のボックスの事務局よりで、こちらの嘔吐については、局所刺激によるものである。それから、軟便、その他体重増加抑制、この試験に関して、いずれも急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたということについて、全ての先生方から御同意をいただいております。よろしいでしょうか。

そういうことで、これらについては、急性参照用量の指標とはしないことにします。

44ページの下側のボックスの事務局より、20 mg/kg体重/日の雌で卵巣絶対及び比重量減少というのは、もとの案に書いてあったものが、今回、事務局で、対照群1匹で卵巣重量の高値のものがいたということで、削除という提案があつて、いずれの先生方もこれには同意ということで、削除でよろしいですか。そういうことで、削除にしたいと思います。

45ページの(5) 亜急性経皮毒性試験(ウサギ)については、特にコメントをいただいておりますので、先に進んでください。

どうぞ。

○納屋座長代理

私の守備外なのですが、43ページのボックスの事務局の②に、本剤は、粘膜刺激性及び臭いがありと断定的に書いてあるのですけれども、この出典はどこなのでしょう。

例えば皮膚刺激性のところでは、刺激性がないといっています。そことの整合性があるのかどうかというのは、ちょっと気になるので、ウサギの発生毒性までに教えていただければ結構です。

○横山課長補佐

今、お話してもいいですか。

○納屋座長代理

はい。

○横山課長補佐

粘膜刺激性は、イヌの長期の試験で、慢性胃炎などがあったということです。

臭いについては、抄録の物理化学的性状の項目に、弱いハロゲン化臭という記載があったことで、事務局では、そのようなものかと考えて、記載したものです。

○納屋座長代理

イヌの慢性毒性のところでは、刺激性を確認させてください。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長代理

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験の説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

もう一つですが、今のところで、眼の刺激性は弱いのですけれども、眼粘膜に一応弱い刺激もありまして、それも含めて、そうではないかと考えたというものです。

○山本専門職

それでは、45ページの11行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

1つ目のイヌの試験でございます。こちらにつきましては、先ほどの亜急性のイヌの試験と同様に、飼料嘔吐という記載について、脚注に移させていただきたいと思います。

事務局よりの2番目のところですが、先ほどと同様ですが、嘔吐についてARfDのエンドポイントとしないということです。

3点目、下痢・軟便について、こちらの反復投与による影響が出ていると考えて、ARfDのエンドポイントとしないという案です。

4番目、体重増加抑制については、飼料嘔吐の影響と考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で先生方に御意見を伺っていました。

ARfDのエンドポイントとしないという点につきまして、先生方から御同意のコメントをいただいております。

先ほど90日の亜急性で、御説明をしそびれてしまいましたが、こちらの試験で申し上げますと、45ページの16行目のところで、本文につきましても、嘔吐のところでは、飼料を含

むということで、美谷島先生から、御修正をいただいております。

こちらにもイヌの試験ですけれども、みられた所見は表25にございまして、6 mg/kgのところ、雌雄とも慢性胃炎がみられております。

46ページの下ボックスですけれども、義澤先生から6 mg/kg以上の投与群の雌の各一例で、胃のびらんがみられているという御指摘をいただきまして、それが影響だと思えますということです。

慢性胃炎、びらんともに、被験物質の粘膜刺激性が原因だと思いますが、背景データにつきましても、びらんが0.6%、0.7%の頻度ですということで、コメントをいただいております。

46ページの3行目から、ラットの併合試験でございます。こちらにつきまして、みられた所見は表27-1、表27-2に非腫瘍性病変について、まとめておりました。48ページの下ボックスですけれども、義澤先生、三枝先生より、2つの表は内容がほぼ同じであり、表27-2は不要ではないかとのコメントをいただいております。前回の審議の際に、52週と104週の所見について、区別すべきという御意見をいただいております。表27-2を追記したのですが、扱いについて御検討をいただければと思っております。

この試験について出された要求事項ですけれども、49ページの5行目のところから、要求事項16ということで、肝結節の写真を提出することとございまして、写真はないとのことでしたが、原文の記載が確認されております。

三枝先生から、回答は了解しました。肝結節は肝細胞種を示す肉眼所見であることを指摘いただきまして、削除してくださいといただいておりますので、そのように削除しております。

49ページの6行目のところのボックスですが、尿pHの低下について、用量相関性及び投与期間との関係が明確でないと考えられたことから、毒性所見としない案としましたが、扱いについて御検討くださいとしております。

先生方から、僅かな変化であり毒性所見としなくてよいとの御意見と、また、小野先生から、残しておいてもよい気がします。300 ppm雌雄の尿量低下も影響としてよいと思えますといただいております。

表27-1の中で、尿pH低下を削除するところで、回答を踏まえ、事務局削除と書いてしまったのですが、その回答というのは、先ほど御説明したラットの亜急性毒性試験の中で、尿pH低下に関する回答が出ておりましたので、そのように記載したものでございますが、用量相関性等から削除してはどうかと、お伺いしていたものでございました。

49ページのところですが、2つ目の事務局よりとしまして、150 ppm以上投与群の雌で認められた肝細胞線種について、本文の中で、47ページの網かけ部分ですけれども、150 ppm投与群の雌でも肝細胞線種は有意に増加したが、300 ppm投与群では有意差はなかったということで、有意差について事実のみを記載するということで、前回の御審議の際に、まとめていただいております。ただ、用量相関性が明確でないことから、念のため、扱

いについて御検討をお願いしておりまして、先生方から、今のままの記載でよいと御意見をいただいているところです。

三枝先生から、背景データはありますかと御質問をいただいております、こちらは、雌雄とも、1985年から1988年のデータで、0%から8%ということで、報告書に記載がございました。

50ページの2行目から、マウスの発がん性試験でございます。こちら、出されております要求事項は、51ページの要求事項17でございまして、腺胃部異形成について、写真を提出することということで、写真が提出されております。また、腺胃部異形成について、要求事項18で背景データの提出をするよう求められておりました。背景データにつきまして、11試験で、発生頻度は、雄で17.3%から51%、雌で9.6%から21.2%であったとの回答でして、その旨を本文中にも追記しております。

52ページ、事務局からとして、これらの回答を踏まえまして、腺胃部異形成が背景データの範囲内ということで、用量相関性もみられなかったことから、検体投与の影響としないという案で御意見をお伺いしております、先生方から御同意のコメントをいただいております。

要求事項19として、血液学的変化について、背景データ内という記載が抄録にありまして、背景データについての詳細な情報を提示するようという御指摘をいただいております。

試験数は不明ということでしたが、動物数について追記されておまして、先生方から御了解のコメントをいただいております。

慢性試験については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

1つずついきたいと思います。

45ページの1年間慢性毒性試験（イヌ）です。

こちらは、飼料嘔吐については、先ほどと同様に嘔吐として、脚注に飼料を含むという形で、記載をいただいたと思います。

いずれの先生方も、コメントは先ほどと同じです。

義澤先生から、6 mg/kg体重/日以上 of 投与群の雌の各一例で、胃のびらんがあります。影響だと思いますとコメントをいただいておりますが、説明をお願いいたします。

○義澤専門委員

表に胃幽門部粘膜の肥厚という肉眼病変があるのですけれども、これに一致する病理変化として、びらんがあるとレポートに書かれていますので、肉眼の所見は削って、びらんを追記したほうがよいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

慢性胃炎もみられておりますし、今、確認したところ、抄録の124ページに、雌だけです、胃の幽門部で、びらんが6 mg/kgと20 mg/kgを各一例ずつ認められていますので、これは影響として記載したほうがよろしいと思います。

先生方、よろしいでしょうか。

そうということで、記載をお願いします。この試験は以上です。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)についてです。

表27-1と表27-2で、2年目の部分と1年目の部分で、認められた所見について、大きな違いはないということで、1つでよいのではないかという意見が、義澤先生、三枝先生からいただいておりますが、私もそう思います、それでよろしいでしょうか。

これは1つにまとめるということで、よろしく願いいたします。

○三枝座長

当時の座長として、一言申し上げると、こうしてくれと言ったのは、私かもしれないです。52週と最終的なものとで、著しい差があった場合には、表を分けてくださいというお願いをしたつもりだったのですけれども、今回、これを見ますと、内容はほぼ一致していますので、不要だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうということで、大きな違いがあるときは、分けて記載します。事務局案として、いつも分けておいていただいて、先生方に確認する段階で、一緒にしていいかどうかのコメントをいただくという形でよろしいと思います。

この試験に関しては、要求事項16として肝結節の写真を提出するということで、写真はないということで、肉眼所見のため削除ということです。

49ページの下側のボックスの事務局よりで、尿pHの低下について削除という案で、私だけ残しておいていいと書きましたけれども、尿pHの低下は多分検体のせいだと思いますが、削除でいいのですが、この試験で、300 ppmの雌雄の尿比重の増加がみられていますが、それと関連すると思うのですけれども、尿量が半分ぐらいに下がっている、尿比重の増加と尿量低下をあわせて書いておいていいのではないかと考えたのですが、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

確かに関連する所見と見れば、片方だけ残ってというのはね。

比重の低下は考えていなくて、単純にこの変化だけを見ると、当初は、削除でいいのかと考えておりました。

○小野座長代理

義澤先生はどうですか。

○義澤専門委員

今、言われたように、あわせて所見としてとられるのがいいと思います。

○小野座長代理

高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

尿量は確かに減っていますけれども、比重の増加というのはごく軽度なので、今、その辺はどうなのかと考えています。

○小野座長代理

比重の増加よりも尿量の低下が明確で、そういう意味でも、比重の増加だけよりも、尿量が半分ぐらいまで下がっているのです。原因はよくわからないのですけれども、書いておいていいのかということで、記載するというところでよろしいでしょうか。

尿pHの低下は削除していただいて結構です。比重の増加にあわせて、尿量の低下を記載しておいてください。特に最終的な判断に影響する部分ではないと思います。

49ページの下側のボックスの【事務局より】の②、150 ppm以上投与群の雌で認められた肝細胞線種について、いずれの先生方も、事実として認められたことを記載しておくという形で、よろしいのではないかとありますが、三枝先生、コメントをいただければと思います。

○三枝座長

前回も話題に上がったと思うのですけれども、そのときは、事実だけ記載すればいいのではないかとということで、皆さんの同意が得られたと記憶しています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生、コメントがありましたらどうぞ。

○松本専門参考人

特にありません。

○小野座長代理

ほかの先生もよろしいでしょうか。

ここは事実だけ記載します。

吉田先生どうぞ。

○吉田委員

評価の透明性という観点からなので、ほとんどの先生は、雌については用量相関性もないので、いいとおっしゃっていたと思うのですけれども、そういうふうに書いていただかないと、どちらだったのかは、これでわかりますか。もしほかの先生がわかるというのなら私はよいのですが、有意差は増加したが、300 ppmでは有意差はなかったのも、雌の肝腫瘍は投与の影響としてはとらなかったわけです。

そういうことは、書いていただいたほうがいいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○小野座長代理

義澤先生、どうでしょうか。

○義澤専門委員

網かけをしている文章のところで、150 ppm投与群の雌でも肝細胞腺腫は有意に増加したが、300 ppmは十分でなかった。この後に、何らか影響ではないという文章を入れればいいわけです。そうしたほうが、後々わかりやすいと思います。用量相関性が認められなかったという文言でもいいと思います。

○小野座長代理

美谷島先生、どうぞ。

○美谷島専門委員

頻度といい、用量相関性の観点といい、影響とはとらなかったということで、ここは、皆さんそういうコンセンサスだと思うので、記載しておいたほうがいいと思います。結論に影響とはとらなかったと、本文に入れたらいいと思います。

○小野座長代理

わかりました。

三枝先生もそれでよろしいでしょうか。

○三枝座長

はい。

○小野座長代理

それでは、今は単なる事実だけとして、150 ppmの雌でも、肝細胞腺腫は有意に増加したが、300 ppmでは有意差はなかったという形で終わっていますが、長くなってしまいすけれども、用量相関性云々も記載したほうがいいですか。

雌でも、150 ppm群で有意に増加したが、300 ppmでは有意差が認められず、用量相関性がないことから影響と考えられなかったという記載にさせていただけるということで、お願いします。

そういうことでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、そのような形で文章を作ってくださいということで、(3)の試験にいきたいと思います。18か月間発がん性試験（マウス）です。

500 ppm以上の雌で肝重量の増加が認められましたが、血液生化学的パラメーター、病理所見等がないので、適応性変化としたという形で、この試験については、要求事項の17、18あたりで、腺胃部異形成について要求事項を出されていますが、写真も出されていて、背景データ等々から検体投与の影響とはしませんでしたという事務局案について、いずれの先生方も御同意いただいていますので、これでよろしいですね。

そういうことで、検体投与の影響とはしないとしました。

血液生化学的変化については、背景データ内ということで、詳細な情報を提示するようにと要求事項は出されていますが、回答について、高木先生コメントをいただけましたら、お願いいたします。

○高木専門委員

数字が出されて、背景データ内ということなので、それでいいと思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。これで受け入れということですね。

そうということで、この試験に関しましては、回答は受け入れ可能ということで、今の事務局案のとおりでよろしいと思います。

慢性毒性試験はここまでですので、先の生殖発生毒性試験の部分です。

お願いします。

○納屋座長代理

恐縮ですが、イヌの1年の表のところで確認をお願いしたいと思います。6 mg/kgのところ、雄、雌ともに、嘔吐が入っているのです。これが投与2日とか、投与1日以降と書いているのですが、90日の試験が6 mg/kgでは何も出ていないことと不整合ではないということでしょうか。その確認だけです。

あたかも急性参照用量の根拠のために、わざわざ書き込んだような印象を受けるのですが、それでも嘔吐は刺激性によるもので、急性参照用量のエンドポイントにはしないと、ずっと言い続けていて、なおかつここで、1日とか2日を取り上げていいのですかという確認です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今、納屋先生が言われたのは、41ページの90日間亜急性毒性試験(イヌ)①です。6 mg/kgまでしか投与をしていない試験で、こちらは、嘔吐がみられていないということですが、そのあたり、今回、審議済みでしたので特に触れませんでした。義澤先生、何かコメントがありましたら、どうぞ。

○義澤専門委員

ちょっと待ってください。

○吉田委員

納屋先生、その間に、私のいつも局所刺激で、いわゆる血中濃度が上がった結果として、起きるものかどうかだけは、急性参照用量のエンドポイントにするかどうかということも、考え方の分かれ目なのですけれども、ここからは、口幅ったくなくなってしまうのですが、私たちは、繰り返し刺激物があって、それで出たラットの変化も取ってきてしまったのです。

これは、これから考え方をどうするかの整理になってしまっているのですけれども、慢性影響として、繰り返し投与によった炎症刺激であっても、慢性影響としてはとってきてしまっているということになってしまいます。急性参照用量で、全身の血中濃度が上がった結果というのは、切り分けていただければありがたいと思っています。

○納屋座長代理

おっしゃることは理解しているつもりです。ですから、表25の中の6 mg/kgで、慢性胃

炎は雄、雌が書いてありますけれども、そのことについて、とやかく言うつもりでは全くないのです。

私がここの表の中で問題にしているのは、比較的単回投与に近いような状態のときに、起こっている嘔吐で、投与2日目ですとか、1日以降と書いてある嘔吐も、この表の中にわざわざ残していいのですかと確認しているだけなのです。

これを残すと、あたかも急性参照用量の根拠にしなければいけないようになってしまうので、でも、色んなところの事務局のボックスの中の説明では、刺激によるものだからエンドポイントにしないということで、ずっと言っているのであれば、むしろここに載せるのは不都合ではないかということと言いたかったのです。90日間の試験で、6 mg/kgでは何もないとわざわざ言っておきながら、1年間の試験だと投与初日あたりに出てきていて、不整合と思わないのですかとやっているのです。

○横山課長補佐

6 mg/kgの不整合については、今、データも確認しているところなのですけれども、1日とか2日に出ていて、エンドポイントにしなかったことに対する疑問については、例えば脚注に刺激によるものと判断されたので、急性参照用量のエンドポイントにしなかったという説明を入れるとか、そういったことではいかがでしょうか。

○納屋座長代理

それであればいいと思います。こういうふうに見えているけれども、90日間の試験では出ていないし、刺激だと考えていて、エンドポイントとしないという説明をつけられたら、十分整合性はとれると思いますけれども、今のままだと、誤解しますということを言っているのです。

○横山課長補佐

それでは、そのようにしたいと思います。

○小野座長代理

嘔吐自体は、影響としては出ているので、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということを脚注に明記していただくことにしたいと思います。先ほどの飼料嘔吐を嘔吐と書きかえたときに、その飼料の部分を脚注に書くことと一緒に記載していただければと思います。それでよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

脚注がいいのか、本文中がいいのか、どちらがいいのでしょうか。

○三枝座長

今までテキストには、ARfDの対象にしたというのは、記載していなかったと思います。

○義澤専門委員

そういうことは、こちらがまだいいですか。

○三枝座長

最後のまとめのところで、表を分けて、事務局が準備してくれたのを参照して、ARfD

はこういう根拠でとっていたと思うので。わかりました。

○義澤専門委員

わかりました。

○小野座長代理

本文中に今まで記載していないですね。

○横山課長補佐

当初、とてもわかりにくいときに、本文にも記載したときはあるのですが、最近
は脚注でございます。

○小野座長代理

それでは、脚注に記載という形でお願いします。

先に進んでよろしいでしょうか。

それでは、53ページからで、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○山本専門職

53ページ、1行目から生殖発生毒性試験でございます。八田先生、福井先生から、コメント等はありませんとのコメントをいただいております。こちらの試験は、審議済みでございますが、ARfDの設定に関しまして、事務局より、何点お問い合わせさせていただいているものでございます。

54ページの発生毒性試験（ラット）1つ目の試験でございますが、みられた所見は、表33に記載してございます。こちらにつきまして、事務局から、1つ目といたしましては、150 mg/kg投与群でみられた後弯姿勢、振戦、体温低下について、投与初期で認められていることからARfDのエンドポイントとする案です。

2つ目として、体重増加抑制は、50 mg/kg以上の投与群の母動物で認められておりますが、こちらは程度から、150 mg/kg投与群で体重が減少していることと、摂餌量の変化が大きいということで、150 mg/kgのところをARfDのエンドポイントとする案です。

3つ目といたしまして、50 mg/kg以上投与群の母動物で、被毛の着色が妊娠6～7日に認められていますが、同じ投与初期に本所見に関連するほかの所見が認められていないということから、ARfDのエンドポイントとしないという案です。

軟便は、妊娠8～9日以降に認められているということで、ARfDのエンドポイントとしないという案で、御検討をお願いしておりました。

納屋先生から、いずれの点についても、御同意のコメントをいただいております。義澤先生からも、御了解のコメントをいただいております。

また、中島裕司先生から、2番目の体重の点につきまして、50 mg/kg投与群でも、体重増加抑制は投与初期で認められるので、50 mg/kgをエンドポイントとするのが適当と考えます。

3つ目の被毛の着色について、体重増加抑制が50 mg/kg投与群で投与初期に出現したので、この時点をエンドポイントに設定してはいかがかとコメントをいただいております。

ります。

発生毒性試験（ラット）の２つ目の試験ですけれども、こちらは、結果本文の９行目から記載がございまして、50 mg/kg以上で、体重増加抑制がみられているというものでございます。

ARfDの設定に関しまして、55ページ下のボックスのところで、50 mg/kg、90 mg/kgのいずれでも、体重は対照群プラス7 gに対して、4 g、3 gと増えていて、摂餌量減少についても程度は僅かと考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で、御検討をお願いしておりました。

納屋先生、義澤先生から、御了解のコメントをいただきました。

中島裕司先生からは、抄録の中に、投与初期に50 mg/kg以上で体重増加抑制がみられ、検体投与に起因した変化と考えられたとあります。実験実施者が記載しているように、有意差がなくても連続した毒性変化と考えますとのコメントをいただいております。

56ページ、発生毒性試験（ウサギ）でございます。

こちらにつきましても、ARfDの設定に関しまして、事務局よりお問い合わせさせていただきました。40 mg/kgで、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められておりまして、こちらは、体重増加量が減少していることもあり、また、摂餌量減少の程度が大きいと考えられることから、ARfDのエンドポイントとする案で御検討をお願いしておりまして、先生方から御了解のコメントをいただいております。

生殖発生毒性については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、御欠席の八田先生から、全体を通して、特にコメントはありません。

福井先生は事務局案に同意しますとの御意見をいただいております。

最初に（１）２世代繁殖試験に関しては、記載整備のみで、特にコメントはいただいております。

（２）発生毒性試験について、事務局より、150 mg/kgをARfDのエンドポイントとしたという事務局案で、50 mg/kg/体重/日以上でみられた被毛の着色に関しては、エンドポイントとしませんでしたという事務局からの問いかけに対して、義澤先生、納屋先生から、事務局案に同意ということです。

中島裕司先生から、50 mg/kg体重/日投与群でも、体重増加抑制は初期投与で認められているので、これをエンドポイントとしたほうがいい。被毛の着色についても、エンドポイントと設定してはいかがでしょうかというコメントをいただいておりますが、本日、御欠席ですが、この点、納屋先生どうでしょうか。

○納屋座長代理

私は、事務局の案に同意しましたので、同意してない中島先生の見解について説明するのは、ちょっと無理があるような気がします。座長にお任せいたします。

○小野座長代理

大変申しわけございません。

福井先生は、事務局案に同意ということですが、よろしいでしょうか。

○福井専門委員

はい。

○小野座長代理

そういうことで、ここはエンドポイントとしなくてよいということで、私は担当ではありませんが、そういうほかの先生方の御意見もありますので、中島裕司先生に、そのようなことであるということで、お伝えいただければと思います。

(3) 発生毒性試験の部分です。

本文は記載整備ということで、こちら、50 mg/kg体重/日以上で母動物で認められた体重増加抑制については、エンドポイントとしませんでしたということで、納屋先生、義澤先生からは、了解ですと回答をいただいています。

中島裕司先生からは、投与初期に50 mg/kg体重/日以上で、体重増加抑制がみられ、検体投与に起因した変化と考えられたとあります云々と書いてありますが、検体投与に起因した変化ではあるけれども、急性参照用量をエンドポイントとしなかったということだと思うので、検体投与の影響ではあると思うのですけれども、これも同じように、急性参照用量の影響とはしなかったということについて、ほかの先生方も、そのような意見であるということで、中島裕司先生にお伝えいただければと思います。

(4) ウサギの発生毒性試験に関して、こちらは、事務局より、40 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重増加抑制、摂餌量減少等々について、程度が大きいということで、急性参照用量のエンドポイントとしましたということで、いずれの先生方からも、御同意をいただいております。よろしいでしょうか。

そういうことで、追加で特にコメントはないようですので、遺伝毒性試験部分の説明をお願いいたします。

○山本専門職

56ページ、16行目から遺伝毒性試験でございます。

本間先生、根岸先生より、コメントはありませんと御回答をいただいております。

結果につきましては、表34に原体の結果、表35に代謝物及び原体混在物の結果がございますが、いずれの試験でも、陰性の結果が得られているものでございました。

失礼しました。原体は、染色体異常試験の-S9のところで、陽性はありましたけれども、より高用量まで実施した試験で陰性が得られていて、小核試験で陰性だったということから、生体において、問題な遺伝毒性がないとおまとめいただいたものでございます。

代謝物及び原体混在物の結果は、いずれも陰性であったというものでございました。

○小野座長代理

ありがとうございました。

根岸先生から、コメントはありませんと回答をいただいておりますが、よろしいでしょうか。

○根岸専門委員

今、事務局から説明していただいたように、一部の陽性の反応が出ていますけれども、前回の審議どおりで問題はないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

遺伝毒性に関しては、陰性ということで、先に進みたいと思います。

その他の試験について、（１）は審議済みですが、今回、（２）の試験が提出されたので、説明をお願いいたします。

○山本専門職

58ページから、その他の試験でございます。

追加されたのは、20行目からのラットの肝薬物代謝酵素活性及びペルオキシゾーム増殖活性に及ぼす影響試験でございます。

こちらは、表36に結果を記載しておりまして、本文中の7行目から、結果について、記載をしておりました。テブフェンピラドのラットにおける肝肥大及び肝細胞線種の発生には、CYP2Bを誘導する核内受容体CAR及びCYP1Aを誘導する核内転写因子AhR並びにペルオキシゾーム増殖活性を誘導する核内受容体PPAR α が関与している可能性が示唆されたと記載しております。

こちらにつきまして、中島美紀先生から、8行目のところで「核内」を削除する御修文をいただいております。

親委員の先生から、PPAR α の関与が主ではないかという御指摘のコメントもいただいております。

こちらについて、御検討をいただければと思っています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

中島美紀先生は、本日御欠席ですので、永田先生からコメントをいただけたらと思います。

○永田専門参考人

PPAR α が主に関与しているというのは、私もこれを見て、言われるのがそうだという納得を多少しているのです。

核内については、確かに間違いで、消していただければと思います。それはなぜかというと、P450の値が大体130%で、30%増えています。恐らくP450の含有は増えていると思うのですが、先ほどの1Aとか2Bに誘導されていて、この下のペルオキシゾームの活性がかなり上がります。だから、たかだか1.5倍、2倍ぐらいだったら、上のCARとか、AhRがかかわっているというのは、強く言えないのではないかというのが、私の見解です。

ただ、可能性と言われれば、否定できないと思います。そういうことです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

杉原先生、どうでしょうか。

○杉原専門委員

それでいいと思います。こういう誘導というのは、全体的に誘導されてくる傾向があって、特異性というのは、ぱしっとくるものではないので、今、言われたように、増加のところから見たら、PPAR α の関与が大きいと思います。

○永田専門参考人

もう一点なのですが、全体的にデータを見て、例えばPPAR α が関与しているのだったら、コントロールをつけるべきなのです。あるいはほかのものもそうなのですが、それが無いから、結果的にきちっと言えないと思います。

○吉田委員

永田先生にお伺いしたいのですが、そのときは、フェノバルとフィブラートあたりをポジコンでつけてもらうといいということですか。

○永田専門参考人

そういうふうになるのであれば、それが無いと言えないと思います。

先ほど杉原先生もおっしゃっていたように、P450が増えると、代謝活性は色んな基質を代謝しますから、ここら辺ぐらいの倍率は、恐らく上がった可能性があります。本当にかかわっている点であれば、きちっとそういう代表的なものを使って、その値を並べない限りは、きちっとしたことは言えないと思います。

○吉田委員

そうしましたならば、文言としては、59ページの8行目の「CYP2B」から、「AhR並びに」ぐらいまでを消して、ペルオキシゾーム云々が主であったという程度に直すということで、特に齟齬はありませんか。

○永田専門参考人

可能性と言われれば否定はできないのですが、はっきり言うと、消してもいいと思います。CARとAhRは消してしまって、主にPPAR α の関与が示唆されたというのなら、いいと思います。

○小野座長代理

先ほど代謝物がフィブラートになるといっておりましたが、コメントをいただけたらと思います。

○山添委員

結局、1個のメチルが酸化されて、3分の1がカルボン酸に変化していますので、結局、フィブラートの逆で、そちらの作用が強く現れて出てきたものだと思いますし、中性脂肪が下がっているというものも、ラットで出ていますし、そういう状況から見ると、ペルオ

キシゾームの増殖活性は上がっています。それに伴って、若干ほかの活性が変動したと見るほうが自然なような気がします。

○永田専門参考人

今、構造を見て思ったのですけれども、AhRのリガンドにはならないです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうしたら、現在はCARとか、AhRなどが書いていますが、恐らく明確なのは、PPAR α を介した作用はあるのだろう。それ以外は、副次的と言い方がいいかわからないのですけれども、ついで見たいな形なのかと聞き取れましたので、記載する核内受容体としては、PPAR α だけということで、よろしいでしょうか。

そのような形で、修文をいただければと思います。

それでは、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○山本専門職

60ページから、食品健康影響評価でございます。

こちらは、動物代謝の結果を4行目から、植物代謝の試験の結果を15行目から記載してございます。

24行目から、みられた毒性所見でございますが、影響は、主に体重増加抑制及び肝臓（重量増加）等に認められた。また、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において、問題となる遺伝毒性は認められなかったというもので、そういうふうにおまとめいただいております。

発がん性試験においては、ラットで肝細胞線種の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものと考えがたく、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、おまとめいただいております。

また、30行目のところから、暴露評価対象物質についてですが、可食部において、代謝物Fの抱合体が10%TRRを超えて検出されたが、作物残留試験において定量限界未満であり、代謝物Fの硫酸抱合体である代謝物Gが、ラットにおいて検出されていることから、暴露評価対象物質をテブフェンピラド（親化合物のみ）と設定していただいております。

今回ですが、37行目のところから、ADIの設定については、ラットを用いた90日間急性毒性試験の無毒性量0.69というのが最小でございましたが、より長期で実施された2年間の併合試験において、0.82という無毒性量が得られておりまして、こちらをラットにおける無毒性量とし、これを根拠として、安全係数100で除した0.008 mg/kg体重/日をADIと設定するという案で、御検討をお願いします。

こちらにつきましては、肝肥大ガイドランスに基づきまして、もともとは、最小毒性量として、2年間慢性毒性/発がん性試験において、0.12という値があったのですけれども、こちらでみられた所見は、肝臓の重量増加でございまして、肝肥大ガイドランスに基づいて、見直していただいて、無毒性量が設定されたものでございました。こちらを根拠として、

ADIを設定するという事で、御検討をお願いしておりました。

また、ARfDにつきましては、薬理のところ等を御確認いただければと思いますので、御審議をお願いできればと思います。

○横山課長補佐

少し補足しますと、急性参照用量は、66ページに案の段階ですけれども、単回投与による影響を一覧で作っております。この中で、今、一番小さい値は、ウサギの15なのですが、先ほど薬理試験のところ、死亡の無毒性量ですとか、行動異常が出ている用量などを御覧いただいて、もう少し下の用量でも影響があるのではないかという御議論をいただいたところですので、御検討のほど、お願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ただいま説明がありましたように、ADIについては、以前の案では、ラット2年間の試験の一番下の用量、0.21で肝重量の増加がみられているので、「未満」という形になっていましたが、肝肥大ガイダンスに基づく見直しで、今回、無毒性量が0.82ということになりましたので、それをもとに安全係数100で除した形で、これは、皆さん同意でよろしいですね。

問題になっているのは、急性参照用量のほうで、現在の事務局案では、ウサギの発生毒性試験で、母動物でみられた体重増加抑制と摂餌量減少、40 mg/kgでみられたということで、15 mg/kg体重/日をもとに、0.15という値が事務局案として示されていますが、先ほどの薬理試験、ページ数でいうと28ページで、死亡がみられている用量ということもありますし、雄の3匹だけということもありますが、25 mg/kg体重以上で行動異常、自律神経系の異常などがみられているので、もしこちらを採用する形になると、無作用量として、12.5ということです。

○横山課長補佐

さらにウサギですと、先ほど議論はなかったのですが、29ページの一番上の試験ですと、呼吸数が12.5でも出ておりまして、ウサギですとそのようになります。

○小野座長代理

そういうことで、呼吸数減少もエンドポイントとするということになると、さらに下がって、無作用量としては、6.25です。呼吸数減少というのは、どれくらい明確かとか、抄録のページなどはわかりますか。

○横山課長補佐

報告書を御覧いただいたほうが明確だと思います。タブレットを御覧ください。オレンジ色のノートが開いているみたいなアイコンを押していただきまして、ファイル一覧にいただくと、「テブ031_生体機能への影響」というファイルがございます。そちらをまず開けていただきまして、その後、ページとしましては、183分の45ページにございまして、そちらを御覧いただけますか。

○濱砂課長補佐

table 10となっているものです。

○横山課長補佐

報告書自体のページは、34ページのtable 10です。失礼いたしました。

○小野座長代理

これは横向きにならないのですか。

○横山課長補佐

ならないようです。

字が小さいのですが、25は途中から死亡が出ていまして、12.5は2時間後に有意差があるのですが、3匹の数字を御覧いただきますと、ちょっとばらつきがありまして、ものによっては、コントロール群の同じ時間のものよりも高い値を示している個体もあるという形で、数字としてはばらつきが大きいと思います。

○小野座長代理

これは有意差があるのですね。

○横山課長補佐

投与前に対するものなので、ついたのかもしれないです。

○小野座長代理

そうですね。

○横山課長補佐

ごめんなさい。間違えました。

○濱砂課長補佐

コントロールで、344番の個体はかなり呼吸数が高くて、二百数十ということで、2時間では有意差が出ているものです。

○吉田委員

これは2時間だけで見ると、コントロール 168 ± 62 です。違うのですか。

○小野座長代理

そうです。

○吉田委員

12.5、 163 ± 3 です。

○小野座長代理

有意差がついているのは、その下の括弧内の数字です。投与前を100とした値を各動物について求めて、それで検定すると有意差ということです。

○山添委員

抄録の222ページのところに、雄ウサギの呼吸抑制に対してジモホラミンで拮抗させている試験があります。222ページです。これで見えていくということは、結局、心臓に対するミトコンドリアNaの作用、もともとこの薬剤は、ミトコンドリアの阻害ですから、心臓

に対して、非常に高い用量でやればミトコンドリアに対して抑制がかかって、呼吸抑制がかかっていると見るほうが素直です。ドキサプラムなどで拮抗しています。

○吉田委員

問題は、6.25で起きているかどうかです。

○山添委員

機序としてはそうなのだけれども、評価のところの6.25をどう評価するかは、ここで見てもらうということです。

○吉田委員

毒性を見ていただくところでございますので、確かにメカニズムとしては、高い用量ですと、神経系ということも、この生体への影響の試験では書いてありますけれども、今回、ほとんどの毒性試験が、発生毒性試験を除き行われているというのは、ラットとイヌです。そうなってきたら、この試験は全部成り立たないのではないかということではないですね。もちろんUFをかけるときに、種差をかけてくるので、急性参照用量を設定するにあたり、そのあたりをどう御判断いただくかということになるのだと思います。これはウサギに対するARfDを決定するわけではないのです。

○山添委員

それは何でもそうなのだけれどもね。

○吉田委員

何でもそうなのです。

その前に、死んでしまっているのです。

○小野座長代理

12.5の2時間のところだけ、しかも、投与前を100とした値で有意差がついている。これは影響ととるか、とらないかだけ、聞きたいと思います。急性参照用量以前に、呼吸数への影響がここでみられていると判断するかどうかを聞きたいのですけれども、義澤先生、どうでしょうか。

○義澤専門委員

対照群を見ていて、プレ値が120～241まで幅があります。それに比べて、125のプレ値を見たら、大体200以上なのです。だから、もともと高い値は、すごく影響があるように見えると思ったのですけれども、その辺はどう思われますか。私は影響ととらないほうがいいように思います。

○小野座長代理

美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

私もテーブルを見せていただいて、データを見ると、影響はもちろんありますし、有意差もつくのはわかるのですが、もともと高いというのと、値自体がそんなに異常値ではないので、明らかな影響というか、急性参照用量のエンドポイントにするほどのインパクト

はないというのが、私の実感です。

○小野座長代理

三枝先生はどうでしょうか。

○三枝座長

データのばらつきもかなりありますし、個体差もかなりあるので、これはとらないほうがいいと思います。

○小野座長代理

松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門参考人

私も影響とはしないほうがいいのではないかと思うのですが、この先を言ってもいいですか。何らかの追加の係数みたいな、そういう方法はないのかという気がしました。

○小野座長代理

追加の係数ですか。

その前に、高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

コントロールと比較すると、有意差はないので、とらなくていいのではないかと考えています。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

呼吸数で見ると、25とか100は、例えば15分後でも50%とか、そういう程度になっているので、これぐらいにきたら影響だと思うのですが、12.5のこの数字は、有意差はついたのかもしれないですが、これで影響というのは違和感があるというのが、私の意見であります。

12.5の呼吸数減少は、影響ではないという形でよろしいでしょうか。急性参照用量とかではなくて、影響とするかしないかという話です。

そうすると、まず結果の概要として、この薬理試験の記載自体が、25以上で呼吸数減少という形になると思います。

次に急性参照用量はどうするかというところを議論したいと思うのですが、25以上では、ほかのエンドポイントも見ると、行動異常があったり、死亡はもちろんあるのですが、色々な作用が25以上で出ている。日本白色種ウサギ限定ですけれども、みられている。しかも、雄に限定ですけれども、みられている。現時点で、日本白色種ウサギとニュージーランドホワイトウサギとラットとイヌは、どれが一番ヒトに近いというのは、誰も判断できないと思うのですが、その辺を加味した上で、薬理試験ではありますけれども、これを急性参照用量の根拠としたほうがいいのかどうかというところについて、コメントをいただけたらと思います。

高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

私としては、先ほども申し上げたとおりです。とったほうがいいのではないかと考えています。

あとは、死亡もシビアな変化なので、死亡そのものも急性参照用量の根拠として、とるべきではないかと思います。死亡がシビアな変化ならば、それに対しての更なる追加の安全係数をかけるべきではないかという意見です。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生は、薬理試験でみられているさまざまな影響を急性参照用量のエンドポイントとして、さらに追加係数をという提案でしたが、義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

日本白色ウサギは、一般的によく使われる系統と考えてよろしいのですか。

○納屋座長代理

毒性試験でウサギを使うのは、今、発生毒性試験だけです。ウサギの発生毒性試験で、日本白色種を使う割合は50%弱ぐらいです。残りの50%プラスぐらいが、ニュージーランドホワイトです。この2つが、今、使われていて、日本白色種がどんどんと淘汰されつつあるような状況になります。というのは、海外に申請をされるときに、ニュージーランドホワイトというのと、よその政府機関の評価される方々は、イメージができるのですけれども、日本白色種というのは日本にしかないもので、FDAとか、EPAとか、EFSAとか、あぁいったところの方は、あまりなじみがないのです。そういったことがあって、外国での申請を考えて、皆さん、ニュージーランドホワイトに変更なさっていらっしゃるような傾向があります。ただし、今は、ほぼ半分ぐらいです。

○義澤専門委員

ありがとうございました。

怖いのは、致死量ということです。そう考えると、高木先生が言われたみたいに、追加係数という話にならないかと思ってしまいます。

○吉田委員

私は溶媒に対する知識がそんなにないので、1992年のこの試験では使っていらして、コーンオイルとCMCだとかなり違うというのは、今まで随分見てきたのですけれども、これはどうなのでしょう。

確かにニュージーランドホワイトと日本白色種の違いはあるといっても、40で1～2匹死んでもよさそうです。40を最高用量に持ってくるということは、予備試験でも死ななかったのです。予備試験を見ていないのですけれども、そういうことも考えると、私たちは、農薬の中毒のときのための急性参照用量ではなくて、食品を介してなので、ごくというこ

とはあり得ないのですが、どうなのだろうか。溶媒のことで、もしお詳しい先生がいたら、ぜひコメントをいただければと思っています。

○山添委員

先ほど言った222ページの続きで、225ページを見ていただくと、わかるのですけれども、溶媒対照を変えてやっています。そこにコーンオイルで、若干抑制がかかるけれどもという記載がありますけれども、作用は出るので、ウサギに対しては作用が強いと考えざるを得ないと思います。

○吉田委員

ウサギで強いんですね。

○納屋座長代理

補足にはなりませんけれども、ウサギの発生毒性試験が、連日、複数回反復投与されていますが、40 mgでは全く死亡が出ていないということもあるので、25で、日本白色種で、単回投与で死んだとしても、半分量は死んでいないし、しかも、皆さん、呼吸数の変化も毒性ではないと判断をされたのであれば、追加の係数は不要にすべきだと思います。

○小野座長代理

日本白色種ウサギが感受性が高いかどうかということは別として、死亡の原因としては、呼吸抑制、薬理的な作用に基づくものだと思うので、それが出ない用量であれば、逆に言えば、死なない、大丈夫ということになるのだと思います。

ということで、薬理試験をもしエンドポイントとするということであっても、全部見比べた感じでは、12.5であれば、そうした薬理作用は出ていませんので、追加の係数までは要らないのではないかなと思うのですけれども、三枝先生、どうでしょうか。

○三枝座長

それで結構だと思います。

今、私が考えていたのは、ほかの原因で死んでいるのではないかな。私らが普通経験する場合は、何で死んだのだろうかということは、一応調べるのです。調べていないので、どうしようもないと言われれば、そこまでののですけれども、幾らニュージーランドホワイトと日本白色種が違おうといっても、同じウサギであることには変わりないと思うので、ニュージーランドホワイトが40 mgで全く死んでいないということは、1つの根拠になるのではないかなと思います。個人的には、薬理試験のデータは、用いなくていいのではないかと考えます。

○小野座長代理

松本先生、どうでしょうか。

○松本専門参考人

先生方の今の話を聞いていて、あまり強く言うのはやめようという気になってきました。

○小野座長代理

美谷島先生、御意見をいただけたらと思います。

○美谷島専門委員

毒性試験をやっていると、媒体が違ったり、系統が違うと出方が違って、当然血中動態が変わっていることは、よく経験するのですけれども、そういった意味で、ジャパニーズホワイトで死んでしまって、ニュージーランドホワイトは生き残ったということがあると思います。なので、そういう要因があるので、薬理評価の試験でエンドポイントとするよりは、発生毒性試験の40のほうが、根拠としてしっかりしていると思っています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今の意見は、薬理試験の結果は急性参照用量のエンドポイントとはしないということですね。

○美谷島専門委員

しづらいという意見です。

○小野座長代理

義澤先生はどうですか。

○義澤専門委員

私も同じ意見です。ウサギの系統が一番気になると、先ほど溶媒で当然血中濃度が変わってきます。そういうデータがないので、使わないほうがいいような気がします。

○小野座長代理

わかりました。ありがとうございました。

高木先生もそれでよろしいですか。

○高木専門委員

皆さんの意見に従いますけれども、数値的には、ウサギのドーズの15 mgと変わらないというのが1つあります。

○小野座長代理

山添先生、どうぞ。

○山添委員

現にウサギのデータを消すわけにはいかない。だから、私は、先ほど小野さんが言ったように、明確に差のあるところの最小、最もセンシティブなマーカーの数値がここにあるということは否定はできないので、これにさらに掛けるとか、そういうことの必要性はないと思いますけれども、たまたまセンシティブな動物種に当たってしまったこの数値を、ただリバーシブルですし、そのところの数値をどう見るかということだけでいいのではないかと思います。

○小野座長代理

どうでしょうか。

媒体の差とか、系統の差とか、議論しても結論が出ない部分があって、ただ用量的には違いますけれども、薬理試験のところを見ると、マウスでも50以上では死亡例が出ていま

すし、剤の作用としてミトコンドリア呼吸鎖阻害なので、ある程度の用量を超えると、呼吸抑制とか麻痺などが出てきて、死亡にいくという感じがするので、この結果は、日本白色種の感受性が高いのか、媒体のせいかわからないですけれども、そういうことがみられる。薬理的な作用なので、きれいにピークが出るような作用だと思います。

追加の係数までは要らないですけれども、今回の場合については、薬理試験の結果を持ってきて、12.5に安全係数を掛ける形はどうかと思います。

発生毒性試験を持ってきても、値的にはそんなに変わらない部分があるのですけれども、発生毒性試験の体重増加抑制よりも、薬理試験の薬理的な作用のほうが、急性毒性としては問題なのではないかという気がしたのですが、どうですか。

○吉田委員

急性参照用量ということで言わせていただきますと、n数が全く違うのです。発生毒性試験は20匹近い試験でのデータである。薬理試験というのは、薬理作用を見るためであって、何回も議論をしてきたと思うのですけれども、これは毒性を見るのが目的ではないのです。先ほど山添先生がおっしゃったけれども、解毒をどうするかということにもつながるようなこととして、きっと求めてきた試験だと思うので、見るポイントが違う試験です。たまたまデータとしてはあるけれどもということも、あわせて考えていただけるといいと思います。

今、私が懸念として思っていたのは、小野先生がおっしゃるように、6.25は毒性学的にはとらなくてもいいかもしれないけれども、薬理学的にはどうなのかと言われたら、私は毒性のほうしかわからないので、それはわからないとなってしまうと、なぜ6.25はよくて、毒性学的にいいという目と、判定する基準も違うと思ったりします。なので、個人的には、もし6.25をとらないと、先生方がデータを御覧になって判断されたのなら、ほかのものも同じような目で見ても、これはとるべきだということでない、判断基準がぶれると思います。そうなのであれば、毒性試験として行ったものとして見るほうが、重みはあるのではないかと思います。

○小野座長代理

6.25というのは、呼吸数の話ですか。

○吉田委員

それは毒性学的に見てということですね。私たちは、そのときに試験をしたわけではないし、そのときの判断としては、この表を書きかえるということですか。

○横山課長補佐

呼吸数は、6.25は毒性ではないと、先ほど御判断いただいています。12.5も毒性ではない。作用もないと判断いただいています、表は書きかえると御判断いただいています。

○吉田委員

もう一点のn数ということですが、n数の20と3の差というのは、かなり大きいのではないかと思います。それを考えても、薬理試験のほうを先生方が選ばれるということ

であれば、その根拠を評価書の中に書き込んでいただいたほうがいいと思います。今後、薬理試験が出てこなくなります。今、要求しておりませんので、出てこなくなったときにということもございますので、よろしくお願いいたします。

○納屋座長代理

今のことに関連して、よろしいでしょうか。

○小野座長代理

どうぞ。

○納屋座長代理

吉田先生が中心になってまとめられた、急性参照用量に関する基本的考え方の中に、薬理作用のデータというのは、比較的優先順位が低いと書いてあります。だから、それはそうなのだろうと思います。例数が少ないとね。

農水省が今年の4月から、一般薬理試験は申請資料の中につけなくていいと言われていて、今後、新しく出てくる剤については、こういうデータはついてこなくなるので、過去の古いもので、一般薬理試験があるものは、そこをもとに急性参照用量をつけなければいけないかもしれないけれども、それでもほかの試験よりは、優先順位は低いと整理したほうがいいのではないかと思います。

今、問題になっているのは、12.5 mgと15 mgの微妙な差なので、今後、急性参照用量の中で、66ページの表には、基本的に一般薬理は入れないようにして、毒性試験の中から選んでいくようにすれば、事務局も随分と仕分けが楽になるのではないかと思います。

ここは、部会で勝手に決めることではないでしょうから、幹事会でも検討しなければいけないことかもしれませんので、そういうことも含めて、座長、座長代理に色々と含んでいただければと思います。

私としては、ウサギの発生毒性試験で、急性参照用量の根拠にされたいのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そういうことですが、もう一度聞きたいと思います。

義澤先生、どうでしょうか。

○義澤専門委員

納屋先生のおっしゃったことに、アグリーします。発生毒性試験で結構です。

○小野座長代理

美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

先ほど申しましたとおり、発生毒性試験のほうが、データとして頼れるものがあると思っています。

○小野座長代理

三枝先生、どうでしょうか。

○三枝座長

納屋先生の考えに同意します。

○小野座長代理

松本先生、どうでしょうか。

○松本専門参考人

結構です。薬理試験は、急性参照用量の根拠に基本的にはしないと思っていたけれども、薬理試験を使うことが結構多くて、どうなっているのかという気がしていたところがあるのです。

私が申し上げたのは、ここに書いたとおり、死亡したのでウサギのことを気にしなければいけない。だけれども、その点はクリアされたわけなので、発生毒性ということだと思います。

○小野座長代理

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私としては、3匹とはいえ複数の薬理試験で、同じように25で死亡とか、50で死亡がみられているので、かなり信頼性は高いデータではないかと考えています。

あと、薬理試験より、毒性試験を重視すべきというのは、私も賛成はできるのですが、この件に関しては、死亡という非常にシビアな症状が出ているので、それを全く無視して、毒性試験のほうだけで判断するのも問題があるという立場です。

以上です。

○小野座長代理

意見が一致しなかったのですが、私自身は、もちろん薬理試験はあまり使わないほうが良いという部分は同意しますし、一方、この剤の作用機序という部分を考えると、薬理試験にみられている呼吸抑制とか麻痺というのは、この剤の薬理作用です。ミトコンドリアの呼吸鎖阻害という、この剤の薬理作用に基づく毒性影響であって、薬理試験がもしなかった場合、毒性試験が非常によくデザインされているからでしょうか、見えてこなくなってしまうのです。体重増加抑制と摂餌量程度ばかりみたいだね。いいのですか。

○吉田委員

毒性のプロファイルというのは、薬理試験から見るものではありません。毒性の作用機序ではないのです。毒性のエンドポイントとして見る限り、そういうことはあるし、薬理作用がミトコンドリアだから、高用量ではそういうことが起きるだろうということは、十分見えてはくると思います。私が申し上げたいのは、毒性試験からまず毒性のプロファイルを見て、それから作用ではないかと思っております。

○山添委員

今回みたいに、一気に高い用量で心臓に作用する場合は、形態的には何の変化も見えな

いのです。それは物によって、毒性のデータで見ると、両方見なければいけないので、それは常に両方要るのです。ただ、今回の場合、両方が近いということがあるので、どちらの数字になるか、本当のところはよくわからない、際どいところだっていると思うのですけれども、ここの表がなければ、発生毒性で見て十分で、私はその数値でもいいと思っています。ただ、過去にも評価をしてしまっているのです。薬理の表があるわけです。

○吉田委員

していません。初版です。

○山添委員

ARfDは別にしても、この表は入っているので、この表を消すことができないのです。それを解釈し直して、数値は補正するけれども、この表まで消すことができるのかどうか。私はそのところを危惧します。

○義澤専門委員

初版ですね。

○吉田委員

初版です。

○小野座長代理

初版だけでも、表は消せないですね。

○吉田委員

もちろん表は消せないです。

1つは、n数が3であることと、あと、今、先生方には十分御議論していただきましたけれども、12.5と15の差です。これはかなりの部分で、UFの100という中に含まれるのではないかなと思うのですけれども、今後、推定の資料が出てきたときに、これがものすごい近い値になるかどうかということは、非常に関心の深いところではございますが、これはジェネラルポピュレーション対象ということになりますので、総摂取量に関して、どうなるかということは、私たちは注意深く見守っていければいいと思っています。

○小野座長代理

そういうことですので、私の勝手な判断で、ウサギの発生毒性試験にいたします。数値的にそんなに変わらないという部分も加味した上で、薬理試験の内容については十分に議論したので、議事録に残るであろうということも加味して、急性参照用量の設定根拠の試験としては、ウサギの発生毒性試験という形にしたいと思いますが、どうでしょうか。反対意見の人はいますか。

○納屋座長代理

確認です。表38にウサギの一般薬理試験のデータも入れた上で、脚注に説明をして、ウサギの発生毒性試験を根拠にしたという形にすると、後日、みんな記憶がなくなっても、わかりやすいと思うので、ぜひとも検討していただければと思います。

○横山課長補佐

そこまで大きな判断ですと、食品健康影響評価の本文に入れたほうがよろしいかと思えます。表に入れておいて、本文に3匹しかないということと、発生毒性試験で15で無毒性量がとれていて、必ずしも同じエンドポイントを見ているわけではないけれども、用量が近いから、総合的に考えて、15にしたといった文章はいかがでしょうか。

○納屋座長代理

うまいですね。

○小野座長代理

それをお願いします。

それでは、時間がかかってしまいましたが、この剤、デブフェンピラドのADI、一日摂取許容量につきましては、ラット2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量0.82 mg/kg体重/日を安全係数100で除した、0.0082 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量15 mg/kg体重を安全係数100で除した、0.15 mg/kg体重にしたいと思います。

本日の議論で、評価書案について、幾つか修正があると思いますので、事務局で対応してください。

今後の進め方について、説明をお願いします。

○横山課長補佐

御提案なのですけれども、大きな議論があったところは、ウサギのところ、薬理をとらないというところなので、その文案を次の剤をやっている間に書いてきて、この部会で御確認いただいて、あとは事務局で修正するというのは、いかがでしょうか。

○小野座長代理

先生方、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

そのような形で、お願いします。

本日、もう一剤ありますが、このままいきますか。それともちょっと休憩しますか。

少し休憩を入れたほうがよいということですので、あの時計で4時半から再開したいと思います。

(休 憩)

○小野座長代理

それでは、続きを始めさせていただきます。

続きまして、農薬（フルトリアホール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思い

ます。

経緯も含めて、事務局より、説明をお願いいたします。

○諧係長

資料3をお願いいたします。フルトリアホールの第2版でございます。

今回は、インポートトレランスのおうとうに係る評価依頼で、第2版の評価をお願いするものでございまして、今回、試験が動物体内運命試験のヤギ及びニワトリと、作物残留試験のおうとうが追加をされております。

こちらの剤は、まだARfD設定されておりませんので、今回、ARfDの設定について、御検討をお願いするものでございます。また、肝肥大ガイダンスに関する見直しは、行ってございません。

3ページをお願いいたします。審議の経緯のところでございます。第2版関係の4行目からでございますけれども、昨年10月26日に厚生労働大臣から評価の要請が来てございます。

7ページをお願いいたします。28行目、構造式でございます。

こちらは、トリアゾール系の殺菌剤でございまして、エルゴステロール生合成において、C14位の脱メチル化を阻害することにより、殺菌効果を示すものでございます。

9ページをお願いします。安全性に係る試験の概要でございます。

今回、追加された試験、また、先生方のコメント中心に、御説明をさせていただきます。

10行目のところ、動物体内運命試験でございますけれども、今回、畜産動物のヤギ及びニワトリの試験が提出されてございます。

中島美紀先生からは、コメントはありませんということで、いただいてございます。

その下のラットのところでございますけれども、20行目、21行目のところで、こちら、永田先生から「組織吸収」というところで「残留率」ではないでしょうかとコメントをいただいてございまして、事務局で修文をさせていただいてございます。

23行目、24行目のところで、したがって以降の波線の部分でございますけれども、尿中排泄量から薬物動態パラメーターを予測するのは、乱暴だと思いますというコメントをいただいてございます。

また、杉原先生からも、同種の御意見をいただいてございまして、本試験は、血中濃度推移を検討するために行ったのではなく、尿糞中排泄率及び組織分布を調べた試験です。抄録で、尿中排泄率の推移より、血漿中放射能濃度推移を予測できるとしているが、本剤は、腸肝循環することなどにより、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ を正確に反映するとは考えにくい。さらに低用量では、尿糞ともに24時間までで71～85%排泄されており、このデータからの予測は行われていない。血中濃度推移はみられていないでよいのではないかと思うとコメントをいただいてございます。

11ページの表2のところで、杉原先生からコメントをいただいてございまして、表1は、%TAR表記でしたので、そろえたほうがよいですというコメントをいただいてござい

ます。

こちらは、事務局よりということで、通常、動態の分布のところでございますけれども、 $\mu\text{g/g}$ のデータを記載してございますので、11ページの上の表1でございますが、こちらに $\mu\text{g/g}$ のデータを追記させていただきました。このような表記でよろしいか、御確認をお願いいたします。

12ページをお願いいたします。低用量反復経口投与（SDラット）でございます。31行目で「日投与量」のところを、杉原先生から御修正をいただきました。

14ページをお願いいたします。胆汁中排泄のところでございます。14行目、15行目で「腸肝循環している」というところで、永田先生から、御修文をいただいております。

16ページをお願いいたします。5行目から、ヤギの試験でございます。

こちらは、今回、追加された試験でございまして、結果は、表12、表13のとおりでございます。結果としては、10%TRRを超えて認められた代謝物は、[4]、[16]、[17]、[20]という結果でございます。

12行目と14行目のところですが「尿中」を「糞中」、「糞中」を「尿中」というところと、14行目の最大でというところで「0.045」のところを、杉原先生から御修文をいただいております。

18ページをお願いいたします。7行目のところで、ニワトリの試験でございます。

こちらは、今回、追加された試験でございまして、結果は、表14、表15にまとめられておりまして、屠殺時までには91.2%TRRが排泄物中に排泄をされています。10%TRRを超えて認められた代謝物は、[4]と[16]でございました。

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。

○小野座長代理

ありがとうございます。

9ページのラットの血中濃度推移の試験の部分で、永田先生と杉原先生からコメントをいただいておりますが、ほかの部分を含めて、永田先生、説明をお願いします。

○永田専門参考人

過去の審査結果を見ると、2011年に第三部会でやって、私が見たはずなのです。それで、最近のあれを見て、頭の考え方といいますか、それをシフトしまして、その動態パラメーターをつけるという話になったと思うのです。

ところが、見たら血中濃度の推移を測ったデータは全くないということで、そこをもって、こういうふうにしたのだらうと思うのですが、杉原先生もコメントされていますけれども、予測されるかもしれないのですが、これをもって言うのは少し無理があると思いますので、これをとってしまうというのが1つだと思います。

○小野座長代理

杉原先生はどうでしょうか。

○杉原専門委員

低用量と高用量で随分違いますので、これは、血中濃度推移を表しているとは思えませんので、とってしまうほうがいいと思います。

○小野座長代理

「したがって」からの部分を削除ということによろしいですか。

○杉原専門委員

その前からです。「尿中排泄量はそのまま血漿中の放射能濃度を反映していると考えられた」のあたりからで、お願いします。

○小野座長代理

わかりました。

そうしたら、「投与168時間後の組織中放射能より1%未満であった」みたいな感じですか。そのような形でお願いします。

そうすると、15～16行目で「血中濃度推移について検討された」と書いてあるのですが、検討していないですね。

○杉原専門委員

データもないです。

○小野座長代理

ここはどうしたらいいですか。

○山添委員

この薬剤は、血中で薬物が血球に99%ぐらいくっついていて、血漿にはないのです。だから、測定しようとしても、非常にプラズマ中の濃度はあまり意味もないし、実際に推移が出てきません。だからこうなっているの、さぼっているわけではないので、非常に難しくて測れなかったことだと思うのです。

だから、逆に言えば、後ろの分布で出てくると思うのですけれども、大部分が血球に分布していて血漿中には出てこないため、実施されなかったでいいのではないかと思うのです。

○小野座長代理

杉原先生、永田先生、そのような形でよろしいでしょうか。

○永田専門参考人

私も、データが抄録に書いてあるかどうか、確認していないのです。

○山添委員

何が確認されていないのですか。

○永田専門参考人

血中濃度が上がっているかどうか、検討したかどうか、抄録にありましたか。

○山添委員

168時間のときの血漿中濃度のデータはあります。

○永田専門参考人

ありますね。

○山添委員

そうだけれども、そこで推移は測っていないのです。だから、実施されていないという見方です。

○永田専門参考人

測っていません。だったら、濃度については検討しないで、省いたほうがいいのではないかと思います。

○山添委員

どうして測っていないのかという理由のところに、大部分が血中に含まれていて血漿中に分布しないためと考えられているので、実際、測定に実施されていないということです。

○杉原専門委員

それは、どこか抄録に書かれているのですか。

○山添委員

あります。

○杉原専門委員

あるのですね。

○小野座長代理

そうであれば、事務局でその辺を確認した上で、そのような形で記載をしていただけると、そうでないと、血中濃度推移というタイトルで血中濃度は検討されていないと書いてあると、おかしい感じがしますので、測定できなかったためにみたいなきょうが書いてあるとよろしいと思います。

それ以外の部分で、細かい修文等々をいただいています、杉原先生、よろしいでしょうか。

○杉原専門委員

結構でございます。

○小野座長代理

永田先生もどうですか。

○永田専門参考人

結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、先に進めたいと思います。

植物体内運命試験について、追加されたデータはないということですが、事務局から説明はありますか。

○諧係長

植物体内運命試験につきましては、追加されたデータはございません。

また、先生方からのコメントもなかったのですが、25ページをお願いいたします。1行目のところで、作物残留試験でございます。

今回、作物残留試験は、おうとうが追加をされましたけれども、最大残留値には変更はございませんでした。

植物は以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生、特にコメントをいただいていないようですが、どうでしょうか。

○腰岡専門委員

特に気がついた点がなかったものです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。

毒性試験の部分も、追加データはないということですが、急性神経毒性の設定をする必要があるということで、その辺を中心に説明をお願いします。

○諧係長

26ページの2行目のところから、一般薬理試験でございます。

28ページの6行目のところ、急性神経毒性試験でございます。こちらの18行目で、機能観察総合検査のところでございますけれども、小野先生からコメントをいただいております。まして、略号表にあるので単に「FOB」でよいのではというコメントをいただきまして、事務局にて修正をさせていただきました。

亜急性の前までは以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

特に問題はないと思いますので、先に進んでください。

○諧係長

29ページの23行目から、亜急性毒性試験でございます。

こちらの剤でございますけれども、亜急性から生殖発生のところにかけてまして、体重増加抑制がほぼ全ての試験でみられてございます。

事務局からARfDについて、お問い合わせをさせていただいておりますけれども、混餌の試験につきましては、同時期に全て摂餌量の減少がみられておりますので、ARfDとしないという案です。

また、カプセル投与、もしくは強制経口投与につきましては、ARfDのエンドポイントとするということで、お問い合わせをさせていただいております。

90日の亜急性毒性試験（ラット）の試験でございますけれども、30ページの表21をお願いいたします。表21中でございますけれども「肝細胞脂質空胞化」という網かけ部分でござ

ございますけれども、美谷島先生からは「肝細胞空胞化（脂肪化）」がよいと考えますということで、御修正をいただいております。

その下の【事務局より】というボックスでございますけれども、こちらは、混餌の試験でございますので、エンドポイントとしなかったという点につきまして、全ての先生から御同意をいただいております。

31ページの2行目から、90日間急性毒性試験（イヌ）の試験でございます。こちらは、現在、事務局でARfDのエンドポイントとしている試験でございます。

下の14行目から、【事務局より】というボックスでございますけれども、カプセル経口の試験でございますので、ARfDのエンドポイントとしましたとお問い合わせさせていただきました。

松本先生、小野先生、高木先生からは、こちらの事務局案でよいと思いますということで、コメントをいただいております。

義澤先生からは、体重10キログラムの雌ビーグル犬の体重が50 g減少したとのことで、有意差がみられていますが、毒性と考えるべきでしょうかというコメントをいただいております。

三枝先生からは、投与1週後に僅かな減少。単回投与による影響とは考えにくいとコメントをいただいております。

美谷島先生からは、15 mgの雌の投与1及び2週では体重が減少しており、ごく軽度ではありますが影響と考えます。ただし、ARfDのエンドポイントとするには弱いと考えますというコメントをいただいております。

32ページの2行目から、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の試験でございます。

こちらは、【事務局より】というところで、混餌の試験でございますので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点につきましては、全ての先生から御同意をいただいております。

亜急性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。

○小野座長代理

ありがとうございます。

亜急性毒性試験（ラット）に関しては、美谷島先生から、記載の修正がされていますが、これでよろしいですね。

次、90日のイヌの試験ですが、事務局案で、雌の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしましたということについて、義澤先生からは、有意差はみられていますが毒性と考えるべきでしょうかということで、コメントをいただければと思います。

○義澤専門委員

体重10 kgの動物で50 gの変化が1週間みられたということです。ごく軽微な変化であるという印象を持ちました。ただし、全体を通じて増加抑制があるようなので、影響としてはいいと思います。通常は、50 gでは影響はとりません。

ただ、ここのARfDの根拠で、1週間の値、それをどう考えるかなのです。投与2日目では、恐らく体重に影響はないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生も同じような意見だと思いますが、コメントをお願いします。

○三枝座長

義澤先生と同じです。1週間で影響とは思いますが、これがARfDの対象になるかという、弱いのではないかという考えです。

○小野座長代理

美谷島先生も同じですか。

○美谷島専門委員

そうです。コメントさせていただいたのですが、50 gです。最終的に推移を見ていくと、ちゃんと成長はしていて、有意差がなくなって、最終体重は影響ないという軽い変化なので、これで設定していいのだろうかというところで、こういうコメントをさせていただきました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

私は同意しますと返しましたが、松本先生はどうしますか。

○松本専門参考人

摂餌量なのですが、動物はみんな餌を食べたという記載があります。それと、使った動物は5.5か月齢ぐらいの非常に若い動物で、そういう2つのことを考えると、確かに差は小さいのですが、影響はあったのかと考えました。

○小野座長代理

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

私も影響があったと考えました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

イヌの試験で、もう一つ、同じぐらいの投与量でされていると思いましたので、急性参照用量に関しては、後で議論したいと思います。

恐らく影響としてはあったのではないかと考えますので、表に関しては、これによろしいと思います。

(3)のラットの急性神経毒性試験ですが、こちらはARfDのエンドポイントとはしませんでしたということに対して、皆さん、御同意をいただいておりますので、特によろしいと思います。

先をお願いします。

○諧係長

33ページの2行目のところから、慢性毒性試験でございます。

その下、1年間の慢性毒性試験（イヌ）の試験でございますけれども、こちらはカプセル経口の試験でございますので、ARfDのエンドポイントとしましたというお問がけをさせていただきます。

松本先生、義澤先生、小野先生、高木先生からは、事務局案でよいと思いますということで、御了解をいただいております。

三枝先生からは、投与1週後に僅かな減少と、単回投与による影響とは考えにくいとコメントをいただいております。

美谷島先生からは、20 mgの体重増加抑制、雌の初期の体重減少も、軽度ではありますが影響と考えます。ただし、ARfDのエンドポイントとするにはやや弱いと考えますとコメントをいただいております。

34ページの2行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。

12行目のところで、海綿状「病巣」のところを「変性」に、義澤先生から御修正をいただいております。

35ページの下で、【事務局より】というところで、ボックスをつけさせていただいてございまして、こちらは、混餌の試験でございますので、同時期に摂餌量の減少がみられていることから、エンドポイントとしませんでしたという点につきましては、全ての先生から御了解をいただいております。

36ページの2行目から、2年間発がん性試験（マウス）でございます。

おめくりいただきまして、【事務局より】というところで、こちらの体重増加抑制につきましては、混餌の試験でございまして、摂餌量減少を認められておりますので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点につきましては、全ての先生から御同意をいただいております。

慢性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。

○小野座長代理

ありがとうございます。

イヌの1年間の試験以外は、混餌投与ということで、急性参照用量のエンドポイントにはならないということですが、イヌの1年間の試験は、先ほどとちょっと投与量が多い、20 mg/kg体重/日で、同程度ぐらいです。あまり大きくはないけれども、影響ではないかという感じの体重増加抑制が雌雄ともに認められております。

松本先生、義澤先生、私と高木先生は、急性参照用量のエンドポイントとしましたという事務局案に同意しますとなっておりますが、三枝先生から、コメントをいただけたらと思います。

○三枝座長

先ほどと一緒です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生も、先ほどと一緒にだと思いますが、コメントをいただけたらと思います。

○美谷島専門委員

90日と同様で、全体の推移を見ていくと、投与初期に影響は出るのですけれども、最終的な体重には影響がないというところと、軽度であるというところで、設定根拠にしているのかという疑問があったものですから、このようにコメントをいたしました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

1週間目しか測定値がないというところは、難しい部分ではあると思うのですが、全体を通してから、急性参照用量について、もう一回、議論をしたいと思います。

ほかの試験に関しては、皆さん、御同意いただけていると思いますので、生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○諧係長

37ページの2行目から、生殖発生毒性試験でございます。

その下のところ、2世代繁殖試験（ラット）の1つ目の試験でございますけれども、38ページのところに、【事務局より】ということで、こちらは混餌の試験でございますので、同時期に摂餌量減少が認められておりますので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点につきましては、納屋先生からは御了解をいただいておりますし、中島裕司先生からは、本剤は体重増加抑制と肝臓への影響が主である。よって、最終的なARfDの値には影響しないが、この試験ではエンドポイントとしてもよいと思いますというコメントをいただいております。

失礼しまして、37ページの真ん中のボックスでございますけれども、八田先生からは、事務局の御判断に同意します。また、福井先生からは、コメント等はありませんといただいております。大変失礼しました。

39ページの12行目、発生毒性試験（ラット）の1つ目の試験でございます。

こちらは、表32についてでございますけれども、中島裕司先生から、10 mgの胎児では、毒性所見なしとなっているが、抄録178ページ、179ページを見ると、骨化遅延が多数検出されている。所見があるのに、毒性所見なしと記載すべきではない。また、同じ10 mgのところの着床後の胚損失も認められていて、あるものはあると記載すべきとコメントをいただいております。

抄録178ページ、179ページを御覧いただけますでしょうか。

着床後の胚損失のところでございますけれども、178ページの母動物の真ん中から少し下のところですが、10 mgで、平均が7.9、母動物数が13というところで、有意差がついてございます。

骨化遅延につきましては、179ページです。胎児動物の骨格異常でございますと、10 mg

で胎児数が92というところで、有意差が出てございます。

種類としましては、一番下のところ、歯突起未骨化の29というところで、有意差がついてございます。

180ページにも、骨化遅延のデータがございまして、骨格異常の変異で、後頭骨部分骨化が10 mgで、胎児数が159というところで、有意差がついてございます。

その種類としましては、胸骨の未骨化のところで、両側が137、合計としては144で、これも有意差がついてございます。

議論の際の御参考にさせていただければと思っております。

40ページにお戻りいただきまして、【事務局より】というところで、1つ目は体重増加抑制でございます。

こちらは、強制経口でございまして、ARfDのエンドポイントとしましたとお問がけをさせていただきました。

2つ目は、母動物で毒性影響の認められない50 mgで、胎児に影響が認められておりますけれども、骨格変異のみであり、本試験では、より高用量でも奇形が認められないことから、ARfDのエンドポイントとしましたと、2点、お伺いしてございます。

納屋先生からは、いずれも支持しますといただいております。

中島裕司先生から、1つ目については同意します。ただ、2つ目につきましては、先ほどの御意見もありましたけれども、10 mgのところでは、胎児損失が認められているので、10 mgがARfDのエンドポイントと考えますとコメントをいただいております。

40ページの2行目から、発生毒性試験（ラット）の2つ目の試験でございます。

41ページの上の事務局よりというところで、ボックスをつけさせていただいております。①のところでございますけれども、事務局に誤りがございまして、1つ訂正をさせていただければと思います。

こちらは、対照群で+1 gと書いてございますけれども「g」ではなくて「%」が正しい数値でございます。その後の75 mg/kgの投与群の0 gと書いてある「g」も「%」が正しい表記になります。表記にいたしますと、対照群の+1%というのが「+2.82g」そして、75 mgの0%というのが「-0.23 g」が表記の数字になります。改めて御確認をいただければと考えてございます。申しわけございませんでした。

お問がけの2つ目でございますけれども、75 mgの胎児で、舌骨弓形態異常等の骨格奇形が認められていますが、同投与群の母動物で、体重増加抑制等の毒性が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたという点につきまして、2点お伺いさせていただいてございました。

納屋先生から、1点目はARfDにしくなくてもよいと考えますといただいております。2つ目につきましては御判断を支持しますといただいております。

中島裕司先生からは、2つとも同意しますとコメントをいただいております。

41ページの3行目のところから、発生毒性試験（ウサギ）の試験でございます。

こちら、事務局より2点ほどお伺いさせていただいてございます。

体重増加抑制につきましては、カプセル経口というところで、ARfDのエンドポイントとしました。

2点目は、最高用量の15 mgの投与群で、着床後胚死亡率増加及び全胚吸収腹数増加について、母動物で毒性影響が認められる用量のため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。なお、EPAでは、13～49歳の女性に対するARfDの設定根拠としていますと、2点お伺いさせていただいてございます。

納屋先生からは、2点とも事務局の御判断を支持しますとコメントをいただいております。

中島裕司先生からは、1点目は同意しますといただいております。2点目につきましては、妊娠可能年齢のARfDを決める意義があればEPAの意見の賛成ですというコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上でございます。よろしくお願いします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

1つずついきたいと思います。

生殖発生毒性試験の2世代繁殖試験に関しては、混餌で実施されているので、体重増加抑制は認められていますが、急性参照用量のエンドポイントとしないということで、納屋先生は、事務局案で結構ですということです。

中島裕司先生からは、エンドポイントとしてもよいと思いますと書いてありますが、混餌で実施された試験であるということをお伝えいただければと思います。

次の試験で(2) 2世代繁殖試験の②については、先生方は、特にコメントをいただいておりますので、よろしいと思います。

(3) 発生毒性試験(ラット)①について、表32で、10 mg/kg体重/日の胎児では毒性所見なしとなっていますが、先ほど事務局から説明がありましたように、抄録の178～179ページで、骨化遅延及び着床後の胚損失が認められているのではないかと、中島裕司先生からコメントをいただいております。

この辺は、納屋先生、どうでしょうか。

○納屋座長代理

40ページの中島先生のところですか。

○小野座長代理

②ではなくて、一番上のボックスの表32についてという部分で、事務局案では、10 mg/kg体重胎児については、毒性所見はなしとなっていますが、先ほど事務局から抄録で説明がありましたように、骨化遅延とか胚損失があるのではないかとするのは、中島裕司先生の指摘だと思います。

○納屋座長代理

抄録の178、179のうちの179あたりに出てくる骨化遅延のところで、最低用量でも矢印で上に向いているところがあるのですが、あそこをどう取り扱うのかという判断ですね。

事務局は、影響なしと判断したということだったのですか。

○横山課長補佐

今回のこの剤は重版でして、前回の審議のときに判断されている点も多いです。

○納屋座長代理

前回、第三部会で、私と八田先生が見て、そのときに影響なしとしたのだということなのですか。そうであれば、その物差しは変わっていないので、中島先生がおかしいのではないかとおっしゃっているのは、意見が対立しているから、どうしようもないです。そうとしか言えないです。

今回の評価のポイントは、単回投与による急性影響かどうかというところなので、そこに絞って、お話をしなければならないのです。最低用量の10 mg/kgで起こっている骨化遅延をとるのかとらないのかというのは、別のお話になるのだけれども、そこを見直したら、ここはおかしいのではないかと言われたということなので、どうしましょうか。

当時の議事録に、この辺のところが記録として残っていますか。

○横山課長補佐

確認したのですが、抄録の申請者の考えというのがありまして、それらに基づいて素案ができていまして、それに対して特段の議論がなく、了承されているものです。具体的には、10は影響としないというところが175と176ページですか。

○諧係長

胎児と骨でそれぞれ理由が書いてあります。175ページをお願いいたします。

着床後胚損失のところでございますけれども、175ページの生殖能に関連した検査項目の後半部分でございます。10 mg群においても、着床後胚損失及び早期死亡を有した母動物数の増加がみられたが、死亡数及び平均は対照群と同等であったため、生物学的有意差はないものと判断され、また、50 mgでは変化がなかったため、毒性学的有意差はないものと考えられたと記載されてございます。

骨化遅延のところにつきましては、176ページをお願いいたします。下の後半部分に載ってございます。後半部分の「申請者は」というところからでございますけれども、10 mgにおける骨格の小さな変異は、2つの繁殖毒性試験の結果において、用量が受動物の成長とその後の繁殖に影響を与えなかったことをあわせて考慮し、有害な影響ではないと考えたと記載してございます。

以上です。

○納屋座長代理

どうもありがとうございます。

そういう申請者の抄録をもとに、評価書案を作っていたときに、当時、私と八田先生で、その内容を確認して、10 mgは毒性影響ではないと判断したということがわか

りましたので、その旨を中島先生に伝えていただいて、これで御納得いただけませんか、事務局からお伝えいただくしかないと思います。

基本的には、そこは審議済みなので、いじくらないというのが基本的なスタンスです。今回は、生殖試験など、色んな試験がありますけれども、その中で、急性影響と考えられるものがどれなのかということに限って、もう一回見直しをするということをお伝えいただくしかないと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○小野座長代理

それでは、その形で、中島裕司先生にお伝えください。

福井先生、何かコメントはありますか。

○福井専門委員

納屋先生がおっしゃったことで結構です。

○小野座長代理

そのような形でよろしいと思います。

こちらは、125 mg/kg体重で認められた体重増加抑制について、急性参照用量のエンドポイントとしましたということについては、納屋先生、中島先生いずれも同意ということで、よろしいと思います。

(4) 発生毒性試験(ラット)の②ですが、こちらは、事務局より、75 mgで母動物に認められた体重増加抑制について、急性参照用量のエンドポイントとしました。一方、胎児で認められた骨格奇形等々については、母動物影響が認められているので、エンドポイントとしませんでしたということについて、納屋先生は、①をしなくてもよいものと考えますというのは、ARfDのエンドポイントとしなくてよいということですか。

○納屋座長代理

言葉足らずで、してもいいけれども、しなくてもいいのではないかというニュアンスで書いたのです。+1 gと0 gだったからです。今、お話を聞きましたら、対照群が+2.8で、75がマイナス二点幾つかとおっしゃったので、それだったらしてもいいです。

○三枝座長

0.23です。

○納屋座長代理

0.23ですか。しなくてもいいと思います。

○小野座長代理

中島裕司先生から、①②とも、事務局案でよろしいという話です。

○納屋座長代理

八田先生も、福井先生も、事務局案でよいとおっしゃっていらっしゃいますので、私も皆様方に同意して、エンドポイントにしてくださっても構いません。これで丸くおさまりました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

(5) 発生毒性試験(ウサギ)に関しましては、15 mg/kg体重の母動物で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしましたということについては、納屋先生、中島裕司先生、いずれも同意です。

15 mgで認められた着床後胚死亡率増加等々については、母動物で影響が認められている用量なので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということについて、納屋先生は同意です。中島裕司先生は、妊娠可能年齢の急性参照用量を別に決める必要があるということであれば、してもいいのではないかという話でありました。

そうすることで、先ほどの(3)(4)での急性参照用量のエンドポイントは、(3)だと、120をエンドポイントにした場合は、急性参照用量に対する無毒性量が50、(4)では、75をエンドポイントとした場合は、10ということになりますが、今の(5)の試験で、15 mg/kg体重をエンドポイントとするということであれば、7.5が急性参照用量の設定根拠という形になるのかと思います。

先ほどのイヌの試験で、90日と1年の試験で、50ページに単回で生じる影響のある毒性影響というのは整理されていますが、イヌの試験を用いた場合は、5が設定根拠になります。イヌの試験は、急性参照用量のエンドポイントとするのはどうかという形であれば、ウサギの7.5という形になると思いますが、イヌの試験は、先ほど言ったように、1週間後のデータであります。ウサギは、毎日、体重を測定されているものであるということで、それも含めて、どちらがよいかを聞きたいと思います。

美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

先ほど申しましたことと変わらないのですが、イヌについては根拠が薄いというので、その観点から申しますと、こちらの生殖毒性試験のデータを用いたほうがよろしいのではないかと考えております。

○小野座長代理

ありがとうございます。

義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

私も同様です。1週間目のデータと比べたら、こちらがいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生はどうでしょうか。

○三枝座長

私も同様です。

○小野座長代理

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

イヌのデータは、あまり積極的に使わなくていいと思います。

○小野座長代理

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

同じです。

○小野座長代理

納屋先生はどうでしょうか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長代理

福井先生もそれでよろしいですか。

○福井専門委員

はい。

○小野座長代理

そうであれば、急性参照用量の設定根拠としては、ウサギの発生毒性試験で、イヌの試験に関しては、急性影響による異常として採用するのは厳しいという形にしたいと思います。

遺伝毒性の部分、本間先生からは、コメント等はありませんといただいておりますが、説明をお願いします。

○諧係長

42ページの2行目から、遺伝毒性試験でございます。

本間先生からは、コメントはございませんといただいております。

11行目の表35でございますけれども、根岸先生から御修正をいただいております。処理時間の追加ですとか、用量の「～」と書いていたところを「70」、「500」、「50」というところで、追記をいただきました。

遺伝毒性試験につきましては、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

根岸先生、よろしいでしょうか。

○根岸専門委員

重版ですので、表をさわるのはどうかと思ったのですが、今、こういう書き方を通常されているように思いましたので、修正しました。事務局で納得していただければ、書き方を合わせてもらったほうがいいと思います。

遺伝毒性に関しては、問題はないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

毒性試験でも、記載整備を重版でもしていますので、これでよろしいと思います。

食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○諧係長

44ページから、食品健康影響評価のところでございます。

7行目、8行目ですが、前半からあるところでございますけれども、ラットの体内動態運命試験のところの代謝物に記載がございましたので、追記をしてございます。

8行目で、経口投与につきまして、網かけ部分を杉原先生から「吸収」と修正をいただいております。

10行目から13行目ですが、畜産動物を用いた体内動態運命試験の結果を追記してございます。

17行目から19行目のところで、植物体内運命試験で認められた10%TRR値を認められた代謝物というところで、[13]、[14]、[15]を追記させていただいております。

44ページの33行目のところから、暴露評価対象物質の記載をさせていただいております、こちらの点につきまして、38行目と39行目のところで、中山先生から「なたねのさやで10%TRRを超えて検出された代謝物[15]は、収穫期のさやでは10%TRR以下しか検出されなかった」と御追記をいただいております。

45ページの6行目にボックスがございまして、腰岡先生からコメントをいただいております、フルトリアールにおいて、植物のみに認められた代謝物[15]について、暴露評価対象物質とするのか、しないのかの評価が必要と思われます。個人的には、代謝物[15]は、トリアゾール環を含むとはいえ、親化合物から1個のフッ素が脱離したときのものですので、毒性は親化合物よりも高くなると思われませんが、吸収等は親化合物とは異なるかもしれませんとコメントをいただきました。

追加でコメントをいただいております、代謝物[15]は、10%TRRを超えて認められたのは、なたねのさやのみであることを考えれば、暴露評価対象物質とする必要がないと思われましてコメントをいただきました。

13行目のところから、急性参照用量のところでございます。

今回、先ほど御議論いただいた点で、イヌは、ARfDのエンドポイントとしないと御議論をいただきましたので、こちらがウサギの発生毒性試験の7.5を設定根拠にして、安全係数100で、0.075というのが、新しいARfDになろうかと思います。

説明は以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

初めに、暴露評価対象物質のところ、腰岡先生からコメントをいただいております、説明をお願いいたします。

○腰岡専門委員

最初、なたねオイルをとるときに、さやを込みでとるのか。日本ではきれいに分けるのですけれども、海外の状況は全くわからなかったもので、どうかと思って、そこがちょっと気になったので、書かせてもらいました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうすると、先生の追加のコメントで、10%超えるのはさやのみであることを考えれば、暴露評価対象物質とする必要がないと思われますということですが、事務局案のグレーになっている部分の文章で、さやで10%を超えて検出された代謝物[15]は、収穫期のさやでは10%TRR以下しか検出されなかったのは、記載があったほうがいいですか。それとも、要らないのですか。

○腰岡専門委員

特に必要はないのではないかと思います。中山先生がどう言われるかは、わからないのですけれども、海外も国内と同じような絞り方をしているのであれば、特に必要はないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、今のような議論であったということを、中山先生にお伝えいただいて、この文章は、削除でよろしいのではないかと思います、そのようにお伝えください。

ADIに関しましては、ラットの2年間の混餌投与の試験の無毒性量1.05を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重/日ということで、本日の議論をもとに、急性参照用量につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量7.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.075 mg/kg体重という形にしたいと思います。

こちらについては、あまり大きな修正はないと思いますので、今日のコメントをもとに、事務局で最終形にしていいただければいいと思いますが、今後の進め方について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

事務局で修正するようにさせていただきたいと思います。

あと、1点、冒頭のラットの血中濃度推移のところなのですが、9ページですが、先ほど血漿中の濃度が低くて分析できなかったのとは書いてはどうかという御意見をいただきまして、もとの資料を確認したのですが、実施しなかった理由はございませんでした。

そこで、御提案なのですが、データ自体はございませんので、aの血中濃度推移の項目自体を削除、中に書いてある尿中排泄の値などは、排泄の項目に入っていますので、そういったaの項目自体の削除でいかがかと思いますが、御確認いただけないでしょうか。

○小野座長代理

そういうことですが、杉原先生、どうでしょうか。

○杉原専門委員

それがいいと思います。

○小野座長代理

永田先生はどうでしょうか。

○永田専門参考人

今から必要だとは言えないです。なので、結構です。

○小野座長代理

さすがに言えないと思います。

そのような形で御同意いただきましたので、お願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、先ほどの1剤目の食品健康影響評価の部分をお配りしてもよろしいでしょうか。

○小野座長代理

お願いします。

○横山課長補佐

記載のとおりでございまして、一般薬理と発生の試験を比較したことを中心に記載を試みました。いかがでしょうか。

○小野座長代理

どうでしょうか。非常にきれいにまとめていただいたと思います。これで御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

先生方から御同意をいただきましたので、これで最終にいかせていただければと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長代理

本日の議題は以上です。

その他、事務局から何かありましたら、お願いします。

○横山課長補佐

それでは、日程でございまして。

本部会は、今回が年度内最後でございました。ありがとうございました。

幹事会につきましては、3月19日月曜日を予定しております。よろしくお願いします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかに何かございませんでしょうか。

ございませんでしたら、本日の調査会は、これで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