

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第67回会合議事録

1. 日時 令和2年1月23日（木） 14:00～15:46

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ピメトロジン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、
川口専門委員、代田専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
福地評価専門官、塩澤係長、宮崎係長、藤井専門職、瀬島専門職、沖山技術参与

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 | ピメトロジン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | ピメトロジン参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第67回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。
本日は、評価第四部会の専門委員の先生方9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名の委員が出席の予定でございます。

初めに、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

1月1日付で評価第一課長の中山が異動いたしましたして、後任として近藤が着任しております。

一言御挨拶申し上げます。

○近藤評価第一課長

1月1日付で着任いたしました近藤でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

よろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ピメトロジン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○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としてピメトロジン農薬評価書（案）、
資料3として論点整理ペーパー。

失礼しました。机上配布資料が1点ございます。今回、主に審議していただく部分以外についていただいたコメントについてまとめさせていただきました。後ほど御説明させていただきます。

資料については以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○本間座長

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（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。

○本間座長

先生方、提出していただいた確認書について相違はないですね。

(「はい」と声あり)

○本間座長

ありがとうございます。

それでは農薬（ピメトロジン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めて事務局より説明をお願いします。

○塩澤係長

資料2をお願いいたします。農薬評価書案ピメトロジン（第2版）でございます。

今回、急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。また、今回追加された試験がございまして、表紙の【事務局より】のボックス中、一番下に記載をしております、これらの試験についても御審議をお願いいたします。

4ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。

4行目から今回の第2版に関する経緯で、2019年12月に厚生労働大臣より、すいか、メロン等の残留基準値設定に関連しまして評価要請があったものでございます。

9ページをお願いいたします。本剤の概要でございます。

本剤は殺虫剤で、化学名、分子式、分子量、構造式につきましては記載させていただいているとおりでございます。

34行目から開発の経緯ということで記載をさせていただいております、本剤はピリジンアゾメチン系殺虫剤であり、半翅目昆虫にのみ選択的な殺虫活性を示すとの特徴を持つものでございます。

今回、すいか、メロン等の残留基準値設定変更に係る要請がなされております。

11ページをお願いいたします。11ページから安全性に係る試験の概要でございます。

10行目から動物体内運命試験で、動物体内運命試験については、今回新たに提出された試験成績はございません。

25行目からの表1をお願いいたします。今回、農薬抄録にAUCの値がございましたので、追記をさせていただいております。

14ページをお願いいたします。13ページから記載をさせていただいている④排泄に関する記述でございまして、14ページの1行目、2行目前半では「主要排泄経路は尿中であつた」との記載を「主に尿中に排泄された」という記載に修正をさせていただいております。

また、14ページの32行目からの表2でございしますが、こちらにつきましても、抄録、報告書を確認いたしまして、AUCの値を追記させていただいております。

15ページをお願いいたします。12行目からの表3についても、先ほどまでと同様にAUCの値を追記させていただいております。

18ページをお願いいたします。12行目からのラット及びマウスにつきまして1点記載の修正を行ってございまして、22行目「主要排泄経路は尿中であり」という記載を「放射能

は主に尿中に排泄され」という記載に修正させて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。

○本間座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験については事務局からの文言の修正ですけれども、特に大きなコメントはありませんが、皆様、よろしいでしょうか。問題ないですか。

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験のほうに移ってください。

○塩澤係長

20ページをお願いいたします。13行目から植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございません。

12行目からの【事務局より】のボックスに記載をさせていただいております代謝経路の記載について、これまで過去での水稻の箱処理の後に記載していたものを植物でまとめた記載とするよう、最後の（5）のわたの後に移動させていただいております。

具体的には、24ページをお開きください。この22行目から23行目に記載しておりました2行を25ページの21行目から22行目に移動させていただいております。

植物体内運命試験につきまして、説明は以上でございます。

○本間座長

こちら記載の修正のみですけれども、ほかに、特にないですね。

ありがとうございます。

それでは、次に移ってください。

○塩澤係長

続きまして、25ページ24行目から土壌中運命試験でございます。

土壌中運命試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございません。

28ページをお願いいたします。26行目から水中運命試験でございます。

こちらにつきましても、今回新たに追加されたデータはございません。

31ページをお願いいたします。16行目から土壌残留試験でございます。

こちらの土壌残留試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございません。

32ページをお願いいたします。1行目から作物等残留試験でございます。

ページの一番上に【事務局より】のボックスを記載させていただきました。作物残留試験につきまして、今回、残留基準値の変更に関連して追加された試験成績はございませんが、農薬抄録にばれいしょ、漬物用メロン、しろうり、みょうがの結果が記載されておりましたので、追記をしております。

また、最大残留値について、前版の記載されていたものより高い値がありましたので、修正をさせていただいております。

こちらの点につきまして、與語先生より御確認いただいた旨のコメントを頂戴してござ

います。

まず、32ページ2行目からの作物残留試験で、結果について別紙3にお示ししております。72ページを御覧ください。

今回、72ページの中ほどのばれいしょの試験、また、75ページの上から2つ目、漬物用メロン、その下のしろり、みょうがの試験を追記させていただいております。

また、乾先生より御指摘をいただいた点について修正をさせていただいております。

お戻りいただきまして、32ページをお願いいたします。6行目からの記載でございますが、ピメトロジンの可食部における最大残留値ですが、これまでししとうの0.8 mg/kgという値を記載しておりましたが、改めて確認いたしましたところ、いちごの1.00 mg/kgという値がございましたので、修正をさせていただきます。

33ページをお願いいたします。1行目から推定摂取量でございます。こちら、今回追記をさせていただいております。結果を表16に記載させていただきます。

また、算定した個別の数値等で、別紙4にお示しさせていただきます。別紙4は78ページを御確認いただければと存じます。

作物等残留試験までは、御説明は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。こちら記載整備のみです。

乾先生から別紙3の修正がありましたけれども、こちらはよろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございます。

特に、ほかにここまでよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは7. 一般薬理試験に移ってください。

○塩澤係長

33ページをお願いいたします。10行目から毒性試験でございます。

まず、毒性パート全体について、9行目の【事務局より】のボックスで記載をさせていただきます。

1点目としましては、今回新たに代謝物を用いた急性毒性試験、原体を用いた亜急性毒性試験、原体を用いた亜急性経皮毒性試験、あと、発達神経毒性試験、原体と代謝物を用いた遺伝毒性試験が追加されましたので、追記をさせていただいております。

2点目としましては、今回、ARfDを設定いただくに当たり、ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記を行ってございます。

また、3点目、ADIの設定根拠であるラットを用いた2世代繁殖試験のLOAEL所見として肝臓以外の所見も認められたため、肝肥大ガイダンスに沿った肝臓の所見の見直しは行

ってございません。

10行目から一般薬理試験でございます。

表17に結果の概要をお示ししてございます。まず、表17の一般状態、結果の概要の欄、マウスと、34ページの一番上のラットにつきまして、網かけでお示ししている箇所がございます。申し訳ございません。マウス、ラットともに死亡例がございましたが、記載が漏れておりました。追記をさせていただいてございます。御確認をお願いいたします。

また、これらの試験につきまして、ARfD設定に関連する所見の発生時期を追記させていただいております。

35ページをお願いいたします。ページの上のほうに【事務局より】のボックスで1点お伺いをしておりました。マウス及びラットで反応性及び自発運動低下等が認められますが、片性での結果のため、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただいておりました点につきまして、川口先生より同意しますとのコメント、長野先生より事務局案（ARfDのエンドポイントとしない）に同意します（理由：片性で、かつ動物数が少ない）というコメントを頂戴しております。御確認をお願いいたします。

続きまして、35ページ2行目から急性毒性試験でございます。

8行目からの表18に、原体を被験物質とした結果をお示ししてございます。

36ページの経口の試験、観察された症状について、投与量ごとにわかりやすい記載とするよう、追記等を行ってございます。

37ページをお願いいたします。7行目から代謝物、分解物を用いた急性毒性試験の結果概要を表でお示ししてございます。

今回、こちらについては一部追加された試験がございます。今回、代謝物B及びGの急性毒性試験が追加されておまして、いずれの被験物質につきましても、LD₅₀は2,000 mg/kg体重超という結果となっております。

また、観察された症状としましては、どちらの被験物質につきましても、立毛、円背位、呼吸困難、自発運動低下等が認められておまして、死亡例はなしという結果となっております。

10行目から急性神経毒性試験でございます。

16行目、17行目の記載について、2,000 mg/kg体重投与群の雄で認められた被毛の汚れ、体温低下及び振戦につきまして、所見の発生時期を追記させていただいてございます。

また、38ページに移りまして、8行目からの表20で、こちらにつきましても所見の発生時期を追記させていただいてございます。

10行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

こちらにつきましては、特段、追記等を行ってございません。

御説明は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、少し戻っていただいて、35ページ、一般薬理試験のマウス及びラットでの反応性及び自発運動低下が認められましたが、片性での結果のため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということに関して、川口先生と長野先生から同意しますという意見をいただいています。

川口先生、よろしいですね。

○川口専門委員

はい。

○本間座長

あとは、事務局から死亡例の記載を追加したということです。

あとは特に、コメントをいただいたのは38ページの下ボックスです。こちらのほうも、反復経口投与の初期に見られる体重増加抑制について、混餌投与で同時期に摂餌量の減少が認められている場合には、摂餌回避の可能性があるのでARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、川口先生と長野先生からそれに同意しますというコメントをいただいています。高橋先生からもいただいています。

こちらよろしいですね。

あとは亜急性ですね。よろしくお願いします。

○塩澤係長

申し訳ございません。ページの送りがわかりづらくなっておりまして、申し訳ございませんでした。

続きまして、亜急性毒性試験で、まず38ページ、下の【事務局より】のボックスを御覧ください。

【事務局より】として、反復経口投与の投与初期に認められる体重増加抑制について、混餌投与で同時期に摂餌量減少が認められている場合には、摂餌忌避の可能性が考えられるためARfDのエンドポイントとしない案としておりました点につきまして、川口先生より同意しますとのコメント。長野先生より混餌投与の試験は事務局案（ARfDのエンドポイントとしない）に同意しますとのコメント。

また、ページをおめくりいただきまして、高橋先生より事務局案に同意しますとのコメントを頂戴してございます。

2行目から28日間亜急性毒性試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

各投与群で認められた毒性所見を表21にお示ししてございます。

10行目からの記載について、1点修正がございます。申し訳ございません。行の中ほどの「白脾髄」に誤記がございまして「白脾臓」という字になっておりましたので、訂正をさせていただきたいと考えております。申し訳ございません。

こちらを訂正させていただきまして「100 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で白脾髄過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに10 mg/kg体重/日であると考えられた」

とさせていただきます。

17行目をお願いいたします。長野先生から本試験につきまして28日間亜急性毒性試験（ラット）は強制経口投与なので、600 mg/kg体重/日の1週目にみられた体重増加抑制と摂餌量減少はARfDのエンドポイントとして採用してよいと思います。測定時期が『週半ば』という記載であり、1週目の何日目か特定できませんが、単回投与による影響であることを否定しないほうが妥当だと思いますとのコメントを頂戴しております。御検討をお願いいたします。

40ページ2行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

今回、表22の平均検体摂取量の表を追記させていただいているほか、9行目から10行目の記載、5,000 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の減少につきまして、所見の発生時期を追記させていただいております。

24行目、90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

こちらの試験につきましても、平均検体摂取量の表を追記させていただいているほか、ページをおめくりいただきまして、表24に所見の発生時期等を追記させていただいております。

13行目から90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

今回、事務局で平均検体摂取量の表を追記させていただいておりますが、申し訳ございません、投与群の数字に誤りがございまして、長野先生から100 ppmを500 ppmに御修正いただいております。ありがとうございます。

また、42ページ2行目から5行目の記載で、こちらにつきまして、所見の発生時期を追記させていただいております。

8行目の網かけ部分についてで、川口先生より体重増加抑制は3週から有意な抑制、摂餌量減少は平均飼料摂取量の低下。ARfDの根拠にならないとコメントを頂戴しております。

16行目から28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。こちらの試験、今回追加された試験でございます。

事務局案としましては、本試験において、いずれの投与群でも投与に関連した毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である1,000 mg/kg体重/日であると考えられたという記載案とさせていただきます。

また、23行目からの【事務局より】のボックスで1点お伺いをしていたしました。1,000 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた腎臓の絶対及び比重量の増加について、用量相関性が明確でなく、病理組織学的変化等の関連する変化も認められなかったことから、毒性所見としない案としてございました点につきまして、川口先生から関連する血液異常もみられません。毒性所見としない案に同意しますとの御意見。長野先生から毒性所見を否定できませんでした。（理由：最高用量の変化であり用量相関を否定できない。絶対及び比重量の両者の増加である）との御意見。高橋先生から最高用量での変化ですので、用量相関性

を根拠に毒性所見として否定することはできないと考えますとの御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

○本間座長

ありがとうございます。私のほうが最初の区切りを間違えてしまいまして、申し訳ありません。

39ページからの亜急性毒性試験ですけれども、最初に聞いた反復経口投与での初期に見られる体重増加抑制ですが、こちらに関しては先に確認してしまいましたけれども、よろしいですね。

ありがとうございます。

あと、39ページに下のボックス、長野先生から、28日間亜急性毒性試験は強制経口投与なので、600 mg/kg体重/日の1週目に見られた体重増加抑制はARfDのエンドポイントとして採用してはいいのではないかということですのでけれども、こちらに関して、ほかの先生、いかがでしょうか。

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

1週間後のデータを見てということで、その時間差のところをもうちょっと詳しく説明いただけたらと思うのです。

○本間座長

先生、どうですか。

○長野座長代理

体重の測定が週1回なのです。それで報告書を読みますと、週半ばという表現がしてあって、实际的にいつなのかは書いていないのです。ただし、1週目にかなり体重が低下して、抑制がありますので、そういう意味で、最初から否定するのはまずいのかなというふうに私は思いました。

○本間座長

西川先生、どうでしょうか。

○西川専門委員

長野先生の意見に賛成です。必ずしも否定できないとは思いますが。

以上です。

○本間座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

了解しました。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

急性神経毒性で出ていないので、私はあえてここをエンドポイントととらなくても、それが今後、ここが重篤なディスカッションポイントになると思わないのですけれども、いかがですか。

○長野座長代理

確かに大きな問題ではないと思いますけれども、否定するほどのデータではないというふうに思っております。

○本間座長

よろしいですか。

○吉田（緑）委員

あえてこれを入れると、今後ということもありますけれども、そうでないのであれば、必ずしも強制経口がすぐれている、すぐれていないということでもございませんので、私は川口先生がおっしゃるように、ARfDを打たなければいけない。でも、なかなか適切なエンドポイントがなくて、皆さんで考えていただくときにというのはあるかもしれませんが、今回はそういったことがそのうち事務局からも御説明があると思うのです。

ペンディングにさせていただいて、いかがでしょうか。あえてそこまでを今まではそう厳しくとってこなかったと思うのですが、いかがですか。

○長野座長代理

別に急性参照用量の設定自体には、これは大きな問題はありませんので、それは別にとらなくても構いません。

ただし、量的に600 mg/kg体重/日は、急性神経毒性試験ですと500 mg/kg体重/日で振戦が出ている用量ですね。そういう意味では、両者を比較した場合、何か影響があっても別におかしくはないのかなと思います。

○吉田（緑）委員

申し訳ありませんが、エンドポイントの違うものをあえて、用量がそうだからといって、その用量はあるはずだという目で見るのはできれば避けていただきたいというのが私からのお願いでございます。

○長野座長代理

承知しました。

○本間座長

川口先生、よろしいですか。

○川口専門委員

当初のとおり、やはりしないほう方向でいいと思います。

○本間座長

西川先生、よろしいですか。

○西川専門委員

ARfDの設定には関係しないので、いいかなと思うのですけれども、候補の一つに入れるかどうかについてはやはり今後の検討が必要だと思いますので、今回はこれで結構です。

○本間座長

今後の検討ということで、今回は事務局案どおりにしたいと思います。ありがとうございました。

次は、42ページの真ん中のボックスですか。川口先生から、網かけ部分の体重増加抑制は3週から有意な抑制、摂餌量減少は平均飼料摂取量の低下、ARfDの根拠にならないということで、これはこれでよろしいですね。

○川口専門委員

自分はメモのつもりで記載していたので、申し訳ございません。審議してほしいということではありません。

○本間座長

あと、最後の42ページの下ボックスです。こちらは議論が必要かと思います。1,000 mg/kg体重/日の投与群で見られた腎臓の絶対及び比重量の増加について、これを毒性の所見としないということに関しては、川口先生のほうからは事務局案どおりに同意します。長野先生、高橋先生からはこれは毒性所見としてとったほうがよろしいのではないかという意見です。

西川先生は、これは特に意見がないということ。

○西川専門委員

長野先生、高橋先生がコメントをしているとおり、最高用量での変化ですし、あえて用量相関性を持ち出して否定するまでもないと思います。これは毒性としてもよいかなと思いました。

以上です。

○本間座長

毒性ととったほうがよろしいということですね。

○西川専門委員

そうです。

○本間座長

川口先生、どう思われますか。

○川口専門委員

あまり、この重量変化のみだけで積極的にとってきたかということ、総合的に判断して、血液あるいは病理の変化がないということも踏まえて否定したことのほうが多かったような気がするのですが、ちょっと難しいところです。

○長野座長代理

私は、用量相関性からは否定できないということで、事務局からの質問があったので、あえて論理的におかしいという意味合いで、否定できないという書き方をしてあります。

ただ、腎臓は標的臓器かどうか、よくわからないという意味合いでは、特にそれほど問題にはならないということで、投与経路も経皮ですし、それほど気にするような問題ではないのかなと思いました。ですから、そういう意味では、どちらでも私は構いません。

○本間座長

ほかの先生も、この問題についてはそれほど大きな問題ではないと考えているのでしょうか。よろしいですか。

では、最初の事務局案とおりでよろしいでしょうか。

反対意見がないようですので、このままでお願いします。ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験のほうに移ってください。

○塩澤係長

43ページをお願いいたします。3行目から1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。

こちらの試験につきましても、平均検体摂取量の表も追記させていただいておりますほか、所見の発生時期も表27に追記させていただいております。

44ページをお願いいたします。1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。

こちらの試験につきましても、平均検体摂取量の記載を追記させていただいております。また、26行目からの表29に所見の発生時期を追記させていただいております。

45ページの一番上を御覧ください。網かけ部分で、西川先生より「肝斑紋増加」について肉眼所見との御指摘を頂戴しまして、記載を削除させていただいております。

また、申し訳ございません。改めて確認をさせていただきましたところ、44ページの一番下、3,000 ppm投与群の雌の「肝腫瘍、のう胞増加」。また、行ったり来たりで申し訳ございませんが、45ページの一番上、雌の「子宮、卵巣小結節」につきましても、肉眼所見のため、削除をさせていただきたいと考えてございます。御確認をお願いいたします。

46ページの12行目をお願いいたします。18か月間発がん性試験（マウス）でございます。

こちらの試験につきましても、平均検体摂取量の表を追記させていただいておりますほか、表33につきまして、肉眼所見の記載を削除。また、所見の発生時期を追記させていただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきまして、御説明は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

こちらにも記載整備のみですけれども、事務局からの新たに説明があった表29の新たな削除の提案ですが、こちらのほうは先生方、肉眼所見ということで削除でよろしいでしょうか。

○西川専門委員

まず、表29、この「肝腫瘍」というものは、恐らく肝細胞腺腫あるいは癌と関連するものであって、これは削除でいいと思うのですが「子宮、卵巣小結節」。これは肉眼所見だ

と思うのですけれども。

○長野座長代理

抄録の86ページに肉眼所見の表があります。そちらのほうに書いてあります。

○西川専門委員

要するに、組織では何もなかったということなのですか。あまり細かいことは質問したくないのですけれども、組織を見て、なかったのであればいいのですが、組織も十分見ていないのであれば、マクロ所見であつたら残してもいいのかなと思いました。

○本間座長

これに関しては記載はないのでしょうか。

○横山課長補佐

子宮の所見はt-102に全動物の結果がございまして、最高用量ですと、拡張というものに有意差がついているようです。

ただ、すみません。今、この拡張がなぜ所見として出てこないのかの調べまでは間に合っていないのですが、まずは報告申し上げます。

○長野座長代理

要は、組織所見に沿って子宮の拡張のほうはまだいいのではないのでしょうか。一応、有意差が出ていますし。

○横山課長補佐

すみません。あと、卵巣のほうは有意差がある所見、最高用量で萎縮に有意差があるのですけれども、これは用量相関性が明確でないようでして、特に気になるような所見はないかと思いますので、念のため、そこも御確認いただきまして、ちょっと判断がつきにくい場合は、重版ですし、もとの所見に戻していただくのもあるかなと思います。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

今の事務局の提案がいいと思います。とりあえず残して、再評価のときにもっとちゃんと見るということで、評価自体には影響しないので、そういうことでいいかと思います。

○本間座長

では、44ページの「肝腫瘍、のう胞増加」は削除でよろしいですか。45ページのほうの「子宮、卵巣小結節」はそのまま残すということでよろしいですか。

○西川専門委員

そうです。

○本間座長

事務局はそれでよろしいですか。

ありがとうございました。

○西川専門委員

すみません。これは肝臓ののう胞は残したほうがいいと思います。

○本間座長

それはもちろんそうです。45ページのところは残します。

○西川専門委員

44ページのところです。

○長野座長代理

45ページに「胆管のう胞」があります。

○横山課長補佐

44ページの雌の肝臓の「のう胞増加」は相当する病理所見がないので残すということですか。

○西川専門委員

いや、のう胞というのはマクロ所見でもあるし、組織でもそういう診断をしますので残してもいいかなと思ったのですが、肝のう胞と胆管のう胞は恐らく違うものですね。

○長野座長代理

多分、胆管のう胞は、肝臓の中に普通ある、こういうのう胞のもので、多分、それだと思います。

○西川専門委員

では、それが含まれるということで、結構です。すみません。

○本間座長

では、44ページの最後の1行は削除で、45ページのほうは残すということで。

ありがとうございました。

ほかは特に議論の部分はないと思いますけれども、よろしいですね。

それでは、生殖発生毒性試験のほうに移ってください。

○塩澤係長

47ページをお願いいたします。6行目から生殖発生毒性試験でございます。

7行目から2世代繁殖試験（ラット）でございます。

こちらの試験につきましても、11行目から表35として平均検体摂取量の追記をさせていただきます。

また、48ページを御覧いただけますと、表36に認められた毒性所見の発生時期の追記をさせていただきます。

10行目からラットの発生毒性試験でございます。

13行目、14行目で、100 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少につきまして、所見の発生時期を追記してございます。

21行目下の【事務局より】のボックスで1点お伺いをしております。300 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～11日に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、当該期間での変化量には統計学的有意差が認められますが、一日ごとの体重の測定値が得られており、

有意差が認められないことから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました点につきまして、ページをおめくりいただきまして、中島先生より一日毎の減少量に有意差がありませんが、体重増加抑制は明らかに認められますのでエンドポイントとしてはいかがでしょうかとの御意見を頂戴してございます。御検討をお願いいたします。

14行目からウサギの発生毒性試験でございます。

18行目から21行目、母動物で認められました所見につきまして、所見の発生時期の追記をさせていただいております。

また、27行目下の【事務局より】のボックスを御覧ください。1点お伺いをしてございます。75 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制について、妊娠7～8日の変化量は、対照群で+9 g、75 mg/kg体重/日投与群で-15 g、125 mg/kg体重/日で-32 gと差はわずかですが、減少していること。また、同用量で胚吸収も認められることから、ARfDのエンドポイントとする案とさせていただきました件につきまして、中島先生より同意しますとの御意見。代田先生より妊娠1～8日の体重増加量が示されているAppendix 16に有意差の有無は記載されていませんが、ほぼ全例に体重減少が認められているので、エンドポイントとしてよいでしょうという御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

50ページの2行目からラットの発達神経毒性試験でございます。本試験は今回追加された試験でございます。

3行目からの本文につきまして、代田先生より御修文をいただいております。

まず3行目ですけれども「ラットに妊娠6日～」と記載しておりました点は「ラットの妊娠6日～」に御修文をいただいております。

また、6行目から11行目にかけての記載でございますが「2,500 ppm投与群では、分娩時の体重減少、円背位、立毛、鎮静化等（2例）、難産（1例）により母動物を切迫と殺した。児動物についても死亡率が高く評価可能な児動物数が得られないと判断されたため、生後4日で観察を中止し、哺育14日までに同群を試験から除外した」という記載に御修文をいただいております。

各投与群で認められた毒性所見につきましては、表38にお示しをしてございます。

また、18行目の記載につきまして「生後0～4日の」と記載をしておりましたところ、代田先生より「生後4日までの」という記載に御修文をいただいております。

本試験につきまして、51ページの上から【事務局より】のボックスで3点、事前にお伺いをしてございました。

1点目で、100 ppm及び500 ppm投与群の児動物で自発運動量の低下が見られ、5分ごとの測定区間のうちの幾つかで有意差が認められましたが、ばらつきが大きく、測定時間トータルの値には有意差が認められなかったため、検体投与による影響とはしない案とさせていただきます点につきまして、中島先生より同意しますとの御意見。また、代田先生より有意差も見られていないので影響ではないとの判断に同意しますとの御意見を頂戴

しております。

また、2点目としまして、100 ppm及び500 ppm投与群で見られた脳の各部位の長さの有意な増減（大脳中央の脳梁の厚さの増加、大脳後方の皮質の厚さの増加、小脳の錐体前裂の内顆粒層及び分子層の厚さ、小脳の高さの低下）について、用量に伴う変化の増大が見られないこと等の理由から毒性所見とはしない案とさせていただいております。なお、EPAは、これらの変化について、機能観察において関連する影響は認められなかったものの、本試験の聴覚性驚愕反応の測定結果の記録の一部に不備があったことから、機能観察が適切に評価されていない可能性があることを考慮し、これらの変化を毒性影響と考え、本試験における最小毒性量を100 ppm（8.1 mg/kg体重/日）とし、これを根拠として、不確実係数1,000を用いてcRfD及びaRfDを設定しております。こちらの2点目につきましても、中島先生より毒性所見ととらないとの御意見。代田先生より脳の形態計測で見られた有意差を毒性影響としないことに同意しますとのコメントを頂戴しております。

3点目でございますけれども、500 ppm以上投与群で全児が死亡した腹数、児の死亡率増加が認められ、母動物の体重増加抑制も認められましたが、単回投与によるものとの判断が難しく、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただいております点につきまして、中島先生より同意しますとの御意見。また、代田先生より2500 ppm投与群で分娩前後に強い影響が認められていることから、500 ppm投与群の全児死亡も分娩の負荷による影響が考えられます。エンドポイントとしないことに同意しますとの御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

また、事前に親委員の吉田先生から、本試験で認められた所見で、50ページを御覧いただければと存じますが、最高用量の2,500 ppm投与群で母動物が分娩時の体重減少、円背位、立毛、鎮静化と、また、難産で切迫と殺をしております。また、児動物につきましても死亡率が高いという結果となっております。

こちらの結果につきまして、47ページで先ほど御紹介しましたラットの2世代繁殖試験につきましては2,000 ppmと、同じような用量で試験が実施されておるのですが、こちらの試験との見られている所見に差があるのではということで、どのように考えたらいいかとのコメントも頂戴しております。この点につきましても御議論をいただければと存じます。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

机上配布資料での問題については最後にまた議論することにして、順番に最初からやっていきます。

47ページの2世代繁殖試験に関しては、特にコメントはないということです。

2番目の48ページ、ラットの発生毒性試験ですけれども、こちらのほうは事務局案、事務局からは、母動物で見られた体重増加抑制と摂餌量の減少ですが、こちらに関しては

ARfDのエンドポイントとしないということでしたけれども、中島先生のほうからは体重の増加抑制は明らかであるということからエンドポイントとしてはどうかという意見が出ています。

中島先生は今日御欠席ですけれども、代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

すみません。私、ここのところは返事を書かないでお出ししてしまったのですが、ウサギと同じように、Appendixのところ、報告書のほうのAppendix、個表まで見てみると、一日ごとの増加量を算出している表がございました。ウサギのところはそれで判断したのですが、ラットのほうを見てみますと、同じようにやはり投与した翌日にかけてほとんどの動物ががくんと落ちておりますので、私も中島先生と同じ意見で、エンドポイントにしておくべきではないかなと思います。

○本間座長

わかりました。

お二人の意見が一致したということで、こちらのほうはエンドポイントにするということをお願いします。

あと、49ページの（3）の発生毒性試験についてですけれども、こちらは特に問題なしです。

4番目の発生毒性試験（ウサギ）です。こちらのほうに関しては、事務局から、下のボックスですね。こちらの体重増加抑制についてはARfDの根拠とするかどうかということに関しては、ARfDのエンドポイントにするということで中島先生、代田先生から同意を得られています。こちらは特に問題ないですね。

○代田専門委員

すみません。ここの私のところで1～8日と書いてあるのは多分、7～8日の誤植ではないかと思うので、訂正していただければと思います。

○本間座長

では、記録として残してください。

50ページ、ラットの発達神経毒性試験です。こちらのほうには代田先生から修文をいただきました。ありがとうございます。

そして、問題は51ページのボックスです。事務局から3つコメントがあります。

最初は、児動物の自発運動の低下。これを検体投与による影響とはするかしらないか。そして、こちらに関しては、しないということで中島先生、代田先生から意見をいただいています。

2番目の、脳の形態測定で見られた変化です。こちらに関しても、毒性影響としないということで中島先生、代田先生から意見をいただいています。

3つ目の、500 ppmの投与群での死亡です。こちらも、分娩の負荷による影響を考えると、エンドポイントとしないということで、お二人からARfDのポイントとし

ないということで意見をいただいています。

では、こちらのほうはよろしいですね。

それで、先ほど事務局から説明があった、5番目の発達神経毒性試験と最初の2世代繁殖試験の差です。こちらについて、代田先生から少し御意見をいただきたいのですけれども、よろしいでしょうか。

○代田専門委員

きたいのですけれども、よろしいでしょうか。

○代田専門委員

確かに同じような、全く同じではありませんけれども、類似した時期に親動物に投与して子供の出産をみたり、それから、子供の発達をみるというプロトコルですので、似たような時期に暴露しているのですが、結果が随分と大きく生き死にのところで変わっていますので、私もこちらの発達神経毒性のほうは随分強い影響が出ているなと思ひまして、ちょっと両者をいろいろ比べてみたのですけれども、両方とも3,000 ppmまで投与する用量設定試験をやっております。それで、3,000 ppmのところで見えますと、似たような結果は出ているのですが、やはりこの発達神経毒性試験のほうが増強されている感じでした。

そんなところで、質的には同じようなものであるけれども、さらに強い影響が発達神経毒性試験では出ているところが両者の比較なのですが、では、比べてみて何が違うのかと思ひまして、いろいろ見てみたのですけれども、確かにやっている試験、施設ももちろん異なりますが、ネズミの系統が違っていたり、投与するときの餌の形状が違っているということはありませんが、それでは、他の試験で比較したらどうであろうかということを見ても、なかなかこれだという決め手がなくて、なぜ違うかと言われても、その理由について、残念ながら手持ちの資料の中からは、これが違っているから試験の結果がこちらで強く出たのだということを申し上げられることはできませんでした。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

代田先生、ありがとうございます。

まず、先ほどのものに帰りますけれども、発達神経毒性の形態計測で、有意差がついたけれども、とらなかったということについては、US EPAがこれをエンドポイントにしていることもあるので、なぜうちにとらなかったということの評価書に書き込んでいただきたい。つまり、用量相関性がないですとか、そういうことを書き込むことによって食品安全委員会はどのように判断したかということがわかりますし、今までもそういうようにしていただいていたと思いますので、脚注でもいいので、代田先生、事務局へのサポートをお願いいたします。

まず発達神経毒性試験なのですけれども、非常に乱暴な言い方をすると、この試験は使

えますかということなのです。ガイドライン上は低、中、高の用量で試験をやってこいと言ったのに、最高用量がいわゆるシビアな**Maternal Toxicity**で分娩できなかったところがうまくクリアできなくて、発達神経毒性に使う児動物が確保できないからという理由でそこをやめてしまう。でも、EPAはいいと言ったからと、この抄録に書いてありますけれども、EPAはいいと言っても、うちはちゃんと、では、食品安全委員会もこれをこれで評価できると考えたかどうか、まず先生方に一言御判断いただきたいというのがあります。

もしそれならば、何でその雌が、母動物が死んだのかを、多分、日本だったら、もうちょっと病理を調べるとか、何か調べて、その原因がわかれば、先ほど代田先生がわからないとおっしゃった疑問にも少しは答えられたと思うのです。繁殖毒性試験のほうで投与期間が何倍も長いわけですよ。プレメイティングからずっと投与してきているのに、それで2回も繁殖しているのに、同じようなことは出てきていないわけですよ。より評価が、影響が出やすいF₁のほうでも出てきていないので、代田先生ならどうお考えになるかなというのが私の疑問です。

もし先生方がこの試験を評価にお使いになれると御判断されたのであれば、これは私からのお願いなのですが、どこかに**2,500 ppm**は非常に、母毒性というのですか。分娩時の母毒性が強く発現したということはしっかり書き込んでいただいたほうがいいと思うのですけれども、そのことが今の評価書案だと記載がされていないので、この表では母毒性があるのだ、非常に母毒性が強いのだということで書いて、食品健康影響評価のところにも、食品健康影響評価は、今回は**ARfD**だけだから入らないかもしれませんが、新しい試験ではあるので、繁殖毒性試験では見つからなかったり、いわゆる**Reproductive Toxicity**になりますか。もしそうであるならば、それはなかったのではなくてあったということになるのではないのでしょうか。

先生方にまず書き込んでいただきたいのは、なぜ形態計測をとらなかったということと、あと、EPAはいいと言ったけれども、この試験が、**DNT**試験がまず評価に可能かどうか。可能であった場合に、できれば、御判断はもうこれで無毒性量はとられているのですが、この母毒性と繁殖毒性が強かったことを書き込むことはいかがかという、この3ポイントでございます。

○本間座長

まず、評価資料として使えるかどうかということはどうでしょうか。

○代田専門委員

確かに御指摘のように、用量が十分ではないところはあるかと思います。本来ならば、高、中、低と、3用量のところできちんと子供の発達、神経系の発達を見ていくのが本来の目的になるわけですが、さっきも申し上げましたように、予備試験のところでは**3,000 ppm**を投与しても、確かに分娩に毒性はみられていますけれども、死に至るほどの、ここまではいかないだろうと。そのときに用量設定として、ぎりぎりのところで設定して、しっかりと毒性のあるところで見ようという御判断だったのだろうかと。繁殖試験のほうではそ

ういった影響が出ていなかったの、できるだろう、ここでよからうという判断だったのかなと勝手に推測をいたしました。

そういうところでスタートしているので、低い用量で発達神経毒性があるのかどうかというところは今後もうちょっときちんと見ていただく必要があるのかなと。ただ、それは再評価のところでもう一度見ていただくのもよいのかなと思いました。というのは、試験としてはきちんとGLPでセットしてやっておられますので、若干のデータが、機械が具合が悪くてとれなかったということも含まれていますけれども、試験を採用しないほどの大きな欠陥とは言えず、用量設定のところの問題だけで、採用しないのもどうかと。再評価のところできちんとやっていただくのも考え方かなとは思っております。

それから、脳のところについては、事務局のお考えでいいのかなと思って、こんなふうな形にしました。ですから、理由については御提案のあるような文章がこういうことで入らなかったというのを盛り込むことは、それはそれでよろしいのではないかなと思います。

あと、御質問のもう一つは何でしたか。

○吉田（緑）委員

DNTであるけれども、Maternalに出てきた変化をこの項目にも記載をしていただけないかというお願いでございます。

○代田専門委員

確かにすごく強い毒性が、母毒性が出ています。雄、雌に投与して交配までという繁殖試験とはちょっと違うので、書き方のところの位置はちょっと難しいと思いますけれども、例えばどうでしょう。ここの発達神経毒性試験で切迫と殺したところに強い母毒性が認められとか、分娩時に強い母毒性が認められというところを追記してはいかがでしょうか。

○本間座長

今のような、最初にあった脳の形態計測の結果を盛り込むことと、今の代田先生からあったようなものを評価書の中に書き込むということで、吉田先生、それでよろしいですか。

○吉田（緑）委員

はい。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

EPAがこの試験の脳の形態計測のデータを使わなかったのは、この事務局案からの説明を見る限り、聴覚性驚愕反応の記録が一部不適切であったと書いてありますね。それはどういう内容なのか、全然わからないのですけれども、教えていただければと思います。

○横山課長補佐

EPAのほうは、脳の値を使わなかったのではなくて、最低用量でも脳の形態に影響があったと判断しました。その説明の中で、症状としては何もないけれども、影響としてとったのだという説明がありまして、その症状がないけれども、要は脳の形態だけの影響で、

症状などは伴っていないので、そんなに大きな、重大な影響というわけではないけれども、影響としましたという説明はありました。

その理由としましては、一般的な神経症状が認められていないけれども、聴覚性驚愕反応を調べるための機械にちょっと不具合があって、影響がないとは言うけれども、不備があるのではないのかということで、そういった状況も勘案して、脳の変化をとりました。さらに、脳の変化をとった用量がLOAELの用量だったので、安全係数10を追加しましたという内容を御参考に【事務局より】で書かせていただいたというものでございます。

○西川専門委員

それはEPAが形態のデータを厳しめにとったのは、機能検査がいいかげんだったからということですね。それはめちゃくちゃ大きくないですか。

本当にこれを評価に使うかどうかを含めて、やはり議論したほうがいいと思います。

○代田専門委員

機能検査のところも、私も一体どんな、EPAがこれほどおかしいとおっしゃるのはどういものだろうか、どんな偏りがあるのだろうかということで、実際に報告書を見ました。報告書には、これとこれとこれが機械の不具合で測れませんでしたということが書かれていたのですが、どの群も数例ずつという、ですから、全体的に例数が減っているような、そういった計測だなと思いました。

例えば高いほうの群だけ欠けているとか、対照群だけ少なくなっているとかというふうには私の見た感じではなかったです。例数が少なくなっているけれども、EPAでおっしゃるような、見つけていないのではないのかということころまでは言い切れないかなというふうにデータを見て思った次第です。

○本間座長

今の説明でよろしいでしょうか。

○西川専門委員

御専門の代田先生の御意見を尊重したいと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

○代田専門委員

ただ、ここは御指摘のように、ちゃんと再評価のときにはきちんとやっていただいたほうがいいなと思います。

○本間座長

では、また再評価でそれは検討するというので、今回はその記載の部分を整備するというのでお願いしたいと思います。

記載内容については、事務局と代田先生のほうで相談して決めていただければと思いますので、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

案文につきましては、事務局のほうで案をつくって、代田先生と御相談させていただきます。

今の再評価のときという件について、議事録にも残りますので、少し御意見をいただきたいのですが、今回のこの試験、若干評価しにくい部分もありますし、2世代繁殖試験と異なる部分もありますけれども、この試験は今回追加されたものになりますが、この試験のこの内容で現状、ADIの評価に影響を与えるであるとか、急性参照用量が設定できないであるとか、そこまでの不備はないという理解でよろしいでしょうか。

○本間座長

はい。

○横山課長補佐

その上で、再評価のときに、剤全体のプロファイルを見る際には、神経への影響がどのようなものであるかであるとか、今度は2世代繁殖試験がちゃんとやってあるかであるとか、そういったところも含めて、全体的にこの剤のプロファイルを見直す場合にはしっかり留意して評価してほしいというメッセージということではよろしいでしょうか。

○本間座長

よろしいですか。

そういう理解ということです。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかにないうでしたら、次に移りたいと思います。51ページ下の遺伝毒性試験をお願いします。

○塩澤係長

51ページ4行目から遺伝毒性試験をお願いいたします。

今回、代謝物を用いた遺伝毒性試験が提出されておりまして、結果を追記させていただいてございます。その旨を3行目下の【事務局より】のボックスで記載をさせていただいてございます。本間先生から特にコメントはありませんとの御意見。また、根岸先生から評価対象物質であるピメトロジン本体には遺伝毒性はないという判断で評価に問題はありません。評価書たたき台案について修正はありませんとの御意見を頂戴してございます。

52ページ7行目から表39をお願いいたします。今回、一部試験が追加されてございまして、追記を行ってございます。*in vivo*の一番上の試験、マウスの肝細胞を用いたUDS試験、その下のマウス肝細胞を用いたコメット試験、また、一番下でございましてマウス骨髄細胞を用いた小核試験の再試験が提出されてございまして、結果としましては、いずれも陰性となっております。

53ページをお願いいたします。20行目からの表40に代謝物、分解物を用いた遺伝毒性試

験の結果の概要を記載させていただいてございます。こちらにつきまして、53ページの下にお示ししております代謝物B、また、54ページにお示ししております代謝物Gの遺伝毒性試験が提出されてございます。

各試験についてで、まず53ページの一番上の代謝物Bの*in vitro*の復帰突然変異試験で、結果は陰性という結果となっております。その下のチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験におきましては、弱い陽性との結果が得られてございます。また、その下のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験につきましては陽性という結果が得られてございます。マウス幹細胞を用いたUDS試験、また、マウス肝臓初代培養細胞を用いたコメット試験につきましては、いずれも陰性の結果となっております。

54ページの上から代謝物Bの*in vivo*の試験で、一番上、マウスの前胃を用いたコメット試験につきまして、弱い陽性との結果が得られてございます。また、マウス骨髄細胞を用いた小核試験につきましては陰性の結果となっております。

代謝物Gにつきましては、復帰突然変異試験、2つの試験が提出されております。1つ目の試験におきまして弱い陽性の結果が得られておりますが、同条件で実施された2つ目の試験では陰性との結果となっております。

54ページの下【事務局より】のボックスで1点お伺いをしてございました。代謝物Bのマウス前胃を用いた*in vivo*コメット試験で認められた弱い陽性について、安全性に関する考察において、代謝物Bは経口投与後最初に接触する部位のみに限定して弱く作用する遺伝毒性物質であることが示唆されるとの申請者考察がされていますが、どのように考えればよろしいでしょうかとお伺いをさせていただいた点につきまして、根岸先生より安全性の考察通りで良いと思います。代謝物Bの*in vitro*染色体異常試験で陽性結果が得られていますが、S9存在下で活性が低くなっています。したがってBは直接作用で遺伝毒性を示すと考えられます。この結果に基づいて経口摂取で最初に接触すると考えられる（吸収代謝される前と考えられる）器官である前胃を用いて*in vivo*試験を行い、この考えを支持する弱いながら陽性結果を得たということになります。ピメトロジンは肝臓に腫瘍を発生しますが、食道や胃などには腫瘍は見られていないようです。したがって高濃度のBでマウスを処理した場合に見られる前胃でのコメット陽性結果は、腫瘍を発生させる要因となる遺伝毒性とは考えられません。また、ピメトロジンそのものが遺伝毒性陰性ですので、ピメトロジン投与による代謝物の量では生体にとって問題となる遺伝毒性を示すことはないと考えられますとの御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

遺伝毒性については、追加された試験がかなりあります。その中で恐らく問題となったのは、事務局からコメントを求められた代謝物Gのコメット試験陽性だと思います。*in vivo*で陽性というのは非常に重く見たことから、こういった問い合わせがあったのかと思います。

根岸先生のほうからのコメントはこれでよろしいかと思えますけれども、私自身としては、このコメット試験の結果に関しては、弱い陽性と判定されていますが、これは陰性でもいいのではないかと考えています。

実際の試験結果を見ていただければ理解していただけるのではないかと思います、ページt-243です。こちらのほうは一番上のTail Intensityの測定結果ということで、1,250mg/kgで有意差がついています。ただ、見てわかりますように、その増加量は1.3倍ぐらいです。Ames試験、染色体異常試験では陽性は大体2倍、もしくはそれ以上の増加を陽性と定義をしていますので、これは非常にごくわずかな増加です。

同じコメット試験は、原体のほうでも行われています。これがt-180に記載があります。こちらのほうの表1でわかると思いますが陰性です。ただ、見てわかりますように、溶媒対照のTail Intensityの値が、この代謝物Bでの試験と比較して2倍以上違います。一般にコメット試験は非常に不安定な試験で、溶媒対照のTail Intensityが試験によって2倍程度違うことはよくあります。私個人としてはコメット試験のTail Intensityの増加は少なくとも2倍とか3倍以上とか、そういった反応でないと陽性と判断する必要はないのではないかと思います。

したがって、この1.2倍とか1.3倍での程度は、確かに統計的には有意かもしれませんが、ほとんど生物学的意味はないのではないかと思います。評価書には弱い陽性と記載されていますが、陰性と判断して全く問題ないと思います。これが私の意見です。

何か意見があれば、お願いします。

どうぞ。

○西川専門委員

弱い陽性を陰性に書きかえるということですか。

○本間座長

はい。

どうぞ。

○川西委員

まるで素人なのですけれども、それはケース・バイ・ケースで、実験者がたとえ、こういうデータ上でこういう有意差がついていても、そうだというふうに、その場合で判断してもよいという世界ですか。

○本間座長

はい。ここはそういう場だと思いますけれども、ここは専門家判断ということで。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

本間先生、ありがとうございます。

もし専門調査会で、エキスパートジャッジでそのように御判断いただくとなった場合は、やはりそれについても、詳細はいいので、こうだからということを記載していただくと、

次の人が非常に助けになると思いますので、よろしくお願いいたします。

○本間座長

根岸先生、私の今の考えはどうでしょうか。

○根岸専門委員

私自身が直接コメントアッセイをしたことがないので、こういう、今、先生が言われたようなばらつきが出るかどうかというのは実感としていないのですが、このデータを見て、どうしても統計的にプラスが出た場合、どう説明するかというのがあるかなと思いましたので、私はこういう考え方があるのではないかなという意見を述べました。

ですから、実際にされる方がこれは陰性と判断してもいいということであれば、その理由を記載して、だから、ここの判断が陰性というふうに表を直すということで、それでいいかなと思います。

○本間座長

どうやって、ここに記載すればよろしいですか。

○横山課長補佐

一案といたしましては、表中、陰性という御判断をいただいて、脚注に、有意な増加が認められたが、わずかな変化であり、SDが大きいことも書きますか。

○本間座長

でも、統計的に有意なので、SDが多いことはあまり理由にはならないと思いますけれども、毒性学的な意義は低いという形にし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。

○本間座長

この試験を実施した当時は、まだコメント試験がOECDのガイドラインになっていないということもあって、きちんとした統一的なプロトコルがなかったということはあるかもしれません。けれども、一応、GLPでやっていますので、そこまで言及することは難しいかもしれません。

どうぞ。

○西川専門委員

念のため確認しますが、OECDのガイドライン上、判定はどうなっていますでしょうか。

○本間座長

統計です。

○西川専門委員

統計だけでしょう。

○本間座長

はい。

多分、生物学的な意義を考慮することは当然だと思います。

○西川専門委員

1.3倍は無視しろということでしょうけれども、1.4倍はどのようなのですか。

○本間座長

状況によりますね。私の考えではコメント試験は、結構バラツキ（Deviation）が多い試験と考えます。この試験ははっきり言って、あまりにもきれい過ぎますね。その辺が疑問だと思います。観察に関してもOECDのガイドライン化が進んだところから客観的な観察を助けるためのコメントの形態の定義や、観察装置（デバイス）が整備されてきましたが、この当時はどのようにして観察したのか、要するに今とは違って通常の光学顕微鏡を使って計測するような場合もあります。それはその当時は計測装置（デバイス）がまだ発達していなかったのもあるかもしれません。そこはよくわかりません。

○西川専門委員

本間先生の専門分野ですから、お任せしたいと思います。

○本間座長

では、脚注のほうにそういった記載をしていただければと思います。ありがとうございます。

遺伝毒性はこれで終わりで、次に55ページ、その他の試験をお願いします。

○塩澤係長

55ページをお願いいたします。その他の試験で、今回追加された試験はございませんで、特に修正等は行ってございません。

以上でございます。

○本間座長

それでは、59ページの食品健康影響評価に移ってください。

○塩澤係長

59ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

まず、6行目から7行目を御覧いただければと思います。動物体内運命試験の結果で、本文と同様に「排泄経路は尿中であつた」との記載を「主に尿中に排泄された」との記載に修正させていただいてございます。

また、8行目から植物体内運命試験の結果で、9行目から10行目の記載につきまして、與語先生からコメントを頂戴してございます。網かけ部分で、主要代謝物としてF、H、I、J、K、M及びN等が存在したという部分の記載で「選定の基準が理解できませんでした。可食部で10%TRRを超えるものは、J、K、Mであり、可食部以外も加えるとN（配糖体を含む）が追加されると思います。数%まで含めれば、F、H、I等も入ると思います。ご確認ください」というコメントを頂戴してございます。

下に【事務局より】として記載をさせていただいてございます。今回、26行目以降で農産物の暴露評価対象物質の記載を追記させていただいたこともございまして、この植物体

内運命試験の結果の部分、9行目から10行目に関しましては、植物体内で10%TRRを超える代謝物のみの記載をわかりやすくするよう、修正をさせていただいてございます。御確認をお願いいたします。

12行目、作物残留試験の結果で、本文と同様に、可食部における最大残留値、これまでししとうを記載してございましたが、いちごの1.00 mg/kgに修正をさせていただいてございます。

26行目をお願いいたします。暴露評価対象物質に係る記載で、今回追加をさせていただいております。「植物体内運命試験の結果、可食部において10%TRRを超える代謝物としてJ（配糖体を含む）、K及びM（配糖体を含む）が認められたが、いずれもラットにおいて検出される代謝物であること、作物残留試験の結果からピメトロジン処理による残留は少量であることが示唆されたことから、農産物中の暴露評価対象物質をピメトロジン（親化合物のみ）と設定した」という記載案とさせていただいてございます。

続きまして、31行目から、今回、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追記をさせていただいてございます。表44をお願いいたします。68ページでございます。

表44に4試験を記載させていただいておりますが、先ほど御審議をいただきまして、ラットの発生毒性試験を追加させていただくこととなるかと存じます。追加させていただくことも含めて5試験でございますけれども、これらの5試験のうち一番下、今、記載をしているものの一番下で、ウサギの発生毒性試験における母動物の初期胚吸収、体重増加抑制及び摂餌量減少が最も低い用量でございまして、このウサギの発生毒性試験を根拠として、無毒性量10 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重を急性参照用量とする御提案とさせていただいております。

ページをお戻りいただきまして、60ページをお願いいたします。今、御説明させていただいた内容について、4行目以降に追記をさせていただいてございます。

御説明は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、59ページ、記載の整備以外に、與語先生からコメントがあつて、それに記載したということですが、先生、これはよろしいですか。

○與語座長代理

事務局の修正どおりで結構です。

○本間座長

ほかに、この修正案について、専門委員の先生、コメントはありますでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ちょっと聞き漏らしていたのかもしれませんが、59ページの繁殖能の影響のところは、

代田先生と御相談していただいて、よろしくお願いいたします。

○本間座長

そうですね。その部分を、少し記載を加えるということですね。

代田先生、事務局のほう、よろしいですか。

○代田専門委員

先生、母毒性を書き込むかどうかということですね。

○本間座長

そうです。

○代田専門委員

今、私が御提案したのは、まずは発達神経毒性の項目のところに母毒性があるということを書いたらどうかと思ったのですが、というのは、繁殖試験と発達神経毒性試験とで母毒性の出方がかなり違いますね。

○吉田（緑）委員

いずれの試験でもこれは評価可能という試験になったわけですから、試験結果が2つの試験の中で影響が見られる用量が異なるとしたとしても同質の変化だと先生はおっしゃったのですが、繁殖能に対する影響はなしでよろしいのですね。これはこの剤全体のプロファイルを書いてあるパートなので、食品健康影響評価なので、それでもし必然性が、繁殖能について影響は、発達神経毒性の結果、示したものではありませんとおっしゃるならば私は特に申し上げないのですが、結局分娩できなかったということがあるので、それ以上のことはメカニズム試験もされていないし、わからないですね。

なので、可能性があるのであれば、子供が生まれなかったという事実はありますので、書き込まなくてよろしいのでしょうかというのが私の意図でございます。

○代田専門委員

メカニズム試験がないのはそのとおりで、果たして、この生まれなかったことがどういうことによって起こっているのかというのは全くわからないわけですね。だから、これを分娩の異常というものとして、子供が生まれなかったことを繁殖能という形で書くのか。トータルリッターロスが増えていますので、子供が死んでしまったことを、繁殖能に入れるのかというと、従来、たしか子供がたくさん死んだときは繁殖能には入っていなかったような気がするのですが、いかがでしたでしょうか。

○横山課長補佐

事例では、母動物毒性が極めて強く出て、そのせいで、原因がわかっていて、子供が死ぬというときは必ずしも繁殖能に入れていない場合があったと思います。

○吉田（緑）委員

よろしいでしょうか。

こだわりますのは、これが既に提出されたデータだったら、既に御評価いただいた部分なので、私は申し訳ないのですけれども、今回追加したデータ、追加した部分なので、そ

れで今までのジャッジが変わるのであれば食品健康影響評価に影響を与える部分として、今、この専門調査会で御評価いただいているものですから、このDNTの切迫と殺、難産という所見になっていますね。ですから、その書き方は御専門の先生でモディファイをしていただいよと思うのですが、ここに何らかの懸念があるということを食品健康影響評価でお示しできてあれば、それはここで記載していただかないと、脚注ではわからないというのが私のお願いでございます。

○代田専門委員

繁殖試験のほうで繁殖能に影響はないという評価が出ていますので、それを評価の対象として行なっていますから、例えば発達神経毒性試験で母毒性として難産が認められたということを、いつもよりも細かくなってしまうますが、そういった事例について、ここに書いておけば、その原因が何なのか、繁殖性なのか、もうちょっと一般毒性学的なメカニズムがあるのか。そういったところも含めた形になるのかなと思います。

繁殖能に影響はなかったかどうかということになると、繁殖試験をやっていますので、繁殖試験ではなかったけれども、こちらではこうでしたという書き方はちょっと難しいのではないかな。この段階のデータでは、そういう書き方よりはむしろ発達神経毒性試験で難産が見られたというほうがすっきりと事実を記載できているかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

よろしいですか。

○吉田（緑）委員

もし先生方が今の代田先生の御提案の文言でというならば、これは先生方の御判断ですから、先生方がそれで記載してもよい、記載する場合は今の代田先生の御提案が適切であろうと御判断いただければ、その旨を記載していただくということではないかと思います。

○本間座長

では、今の意見で、代田先生のほうから発達毒性試験ということで記載をするということで進めてよろしいですか。

○代田専門委員

記載が、中には書かれているので、ここの評価のところまでやはり注記したいということであれば、ここのところに今みたいな形がいいのではないかと思います。

○本間座長

ほかの先生方、それでよろしいですか。

では、そういう形で修文していただきたいと思います。ありがとうございました。

ほかに御意見はありますか。

どうぞ。

○根岸専門委員

先ほどの遺伝毒性の陽性結果が一応、統計的に出ているということは、申請者といいま

すか、抄録を書いた人に、これを陰性としなさいということと言えるのですか。

○本間座長

そんなことは言えないです。

○根岸専門委員

ですから、一応、表としては陽性ということですね。それをどう判断するかというのを先生に、先ほど言われたようなことを脚注か何かに書き込んでいただくということでもいいのですか。

○本間座長

はい。脚注に入れることは入れますけれども、特に本文中にはそのことは書かないということです。

○根岸専門委員

ちょっと確認させていただきました。ありがとうございます。

○本間座長

ほかにならないようでしたら。

○横山課長補佐

すみません。確認ですけれども、表中も陰性と記載するという御指示をいただいておりますが、よろしいですね。

○本間座長

そうです。

○根岸専門委員

表の中も陰性ということにできるのですか。

○横山課長補佐

評価書の記載事項は、事実である数字以外はエキスパートジャッジで記載いただきます。判断の根拠を今回、脚注に明記していただくということで、申請者は陽性と資料に書いてきていますが、この専門調査会としては陰性という結論であったという記載ぶりになるというふうに今、御議論いただいているところですが、よろしいでしょうか。

○根岸専門委員

はい。それで結構でございます。

○本間座長

ほかにならないですか。

ほかにならないようでしたら、それでは。

○横山課長補佐

恐れ入ります。ほかにございました。机上配布資料の内容について御説明させていただきます。「机上配布資料1」と右肩に記載した資料を御覧いただければと思います。

今回、この剤につきましては、追加されたデータと急性参照用量の設定を中心に御議論いただきました。そのほか、審議済みの部分について、いただいた御意見について記載さ

せていただいております。

内容といたしましては、主に動物体内運命試験、植物、環境のパートは記載の整理に関する御意見をいただいております。

また、毒性に関しましては、所見の整理についての御意見もございますが、6ページの2つ目の真ん中のカラムのところに記載させていただいている長野先生の御意見は、今のADIの設定根拠になっている2世代繁殖試験。こちらのNOAELがADIの設定根拠となっているのですけれども、NOAEL所見自体、臓器重量の比重量だけの変化ということもあり、こちらは次の評価の際には確認が必要ではないかという御意見をいただいているところでございます。

以上、いただいたコメントについて御紹介させていただきました。

次の評価の際には事実確認など事務局のほうでさせていただきたいと考えております。ありがとうございます。

○本間座長

では、これらについて、次の評価のときにまた確認するというところでお願いします。

それでは、本日の審議を踏まえ、ピメトロジンの許容一日摂取量につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験における無毒性量である1.30 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.013 mg/kg体重/日。

また、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における無毒性量である10 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

今日御議論いただきました内容を踏まえて、評価書案を修正の上、先生方に再度メールで御確認をお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

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

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本部会については、次回は3月26日木曜日。幹事会につきましては、2月7日金曜日、

3月5日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

何かほかにありますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

ありがとうございました。

以上