食品安全委員会農薬第四専門調査会

第８回会合議事録

１．日時　令和３年４月22日（木）　14:00～16:52

２．場所　食品安全委員会中会議室

３．議事

（１）農薬（ノニルフェノールスルホン酸銅）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）

小野座長、佐藤座長代理、太田専門委員、楠原専門委員、小林専門委員、
杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、藤井専門委員、
本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

納屋専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、
中井専門官、糸井専門官、藤井専門職、町野専門職、髙橋専門職、原田係長、
宮木係員、倉田技術参与

５．配布資料

資料１　農薬に関する専門調査会での審議状況一覧
資料２　ノニルフェノールスルホン酸銅農薬評価書（案）（非公表）
資料３　論点整理ペーパー（非公表）
資料４　食品安全委員会での審議等の状況
資料５　残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方（令和３年２月22日農薬第一専門調査会決定）
資料６　残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて

（令和３年3月18日農薬第一専門調査会決定）
参考資料　令和３年度食品安全委員会運営計画
机上配布資料　ノニルフェノールスルホン酸銅参考資料（非公表）

６．議事内容
○横山課長補佐
それでは、定刻となりましたので、ただいまから、第８回農薬第四専門調査会を開催いたします。
先生方にはお忙しい中、御出席いただきありがとうございます。
開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを利用して行います。
本日は、農薬第四専門調査会の専門委員の先生方12名、専門参考人として納屋先生に御出席いただいております。食品安全委員会からは２名の委員が出席でございます。
まず、事務局の人事異動について御報告申し上げます。
４月１日付で、課長補佐の永川、係長の塩澤、専門職の瀬島が異動いたしまして、後任といたしまして、栗山、糸井、原田、髙橋、宮木が着任しております。一言御挨拶させていただきたいと思います。
○栗山課長補佐
栗山と申します。どうぞよろしくお願いいたします。
○糸井専門官
糸井と申します。よろしくお願いします。
○原田係長
原田と申します。どうぞよろしくお願いいたします。
○髙橋専門職
髙橋でございます。どうぞよろしくお願いいたします。
○宮木係員
宮木でございます。どうぞよろしくお願いいたします。
○横山課長補佐
どうぞよろしくお願いいたします。
それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。
○小野座長
それでは、議事を進めます。
本日の議題は農薬（ノニルフェノールスルホン酸銅）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。
まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については漏らすことのないよう、お願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員名簿のほか、

資料１として農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料２としてノニルフェノールスルホン酸銅農薬評価書（案）、

資料３として論点整理ペーパー、

資料４として食品安全委員会での審議等の状況、

資料５として残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方、

資料６として残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて、

この資料５と資料６につきましては、先の農薬第一専門調査会で内容を作成いただきまして、食品安全委員会のほうにも報告があったものでございます。後ほど事務局から内容の御説明をさせていただきます。

また、参考資料といたしまして、令和３年度食品安全委員会運営計画、こちらも事務局のほうから、後ほど御説明させていただきます。

また、机上配布資料といたしまして、ノニルフェノールスルホン酸銅参考資料、報告書のデータの抜粋となりますが、そちら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。不足等ございましたら、お申しつけいただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

大丈夫ですね。

なお、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、その注意点を３点お伝えいたします。

１点目、こちらは常時の内容となりますが、カメラは基本的にオンにしていただきますようお願いいたします。

また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにしていただくようお願いいたします。対面の会議と同様でございます。

２点目、発言時の内容となりますが、御発言いただく際は、まず、お手元の意思表示カードの挙手と記載されたほうをカメラに向けてください。

万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただければと思います。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにしていただいて、冒頭にお名前を発言していただいて、御発言を開始していただき、発言の最後に、以上ですと御発言いただいてマイクオフとするようにお願いいたします。

３点目、接続不良時ですが、会議中通信環境により音声が途切れて聞き取りにくい状況となってしまった場合には、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場

合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン、オフができます。
以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。
○小野座長
続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について、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。
以上です。
○小野座長
先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。
それでは、次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。
○近藤評価第一課長
それでは、参考資料をお手元に御準備ください。
今年度、最初の農薬第四調査会でございますので、令和３年度食品安全委員会運営計画につきまして、農薬に関係する部分を中心に御説明させていただきます。
参考資料の１ページ目、審議の経緯を御覧ください。
ここにお示ししましたとおり、企画等専門調査会で御審議いただいた後、食品安全委員会に報告し、国民からの意見情報の募集を行った上で、食品安全委員会にて最終化をしております。
次に、２ページ目を御覧ください。
第１　令和３年度における委員会の運営の重点事項でございます。
（１）の事業運営方針でございますが、食品安全基本法に定める基本理念等に基づいて、国民の健康の保護を最優先に行っていくといったような内容を記載しております。
続きまして（２）の重点事項でございますが、①から④の重点事項がございます。
①は食品安全影響評価の着実な実施でございます。
このうち、２ページの真ん中より少し下ぐらいになりますが、bを御覧いただきますと農薬再評価に係る食品健康影響評価の実施というのがございます。
農薬取締法に基づく再評価を受けるべき農薬が、令和３年度下半期中に、農林水産省に資料を提出することとなっておりますので、評価要請がなされた場合に、昨年度までの準備作業を踏まえた評価指針等に基づいて評価を実施することとしております。

続きまして、３ページ目に、同じく重点事項の②になりますが、３ページの一番上ですけれどもリスクコミュニケーションの戦略的実施というのがございます。

後ほど出てまいりますが、このリスクコミュニケーションに関しまして、本年度の重点テーマを農薬と定めているところでございます。

続きまして、３ページの真ん中ぐらいから第２　委員会の運営全般とございます。

ここにお示ししております（１）から次のページの（６）のような体制で進めてまいります。

続きまして、４ページ目の第３　食品健康影響評価の実施でございますが、（２）に、企業からの申請に基づき、リスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価につきましては、標準処理期間１年以内に評価結果が通知できるように、計画的な調査審議を行うこととしております。

また、次に（３）に、いわゆるポジティブリスト対象品目の評価について記載がございますが、計画的な調査審議を行ってまいりたいと考えております。

少し飛びますけれども、７ページ目に第６　リスクコミュニケーションの促進というのがございます。

こちらに記載がございますとおり、先ほど申し上げましたが、本年度の重点テーマは農薬とされているところでございます。

以下、詳細に記載がございますので、お時間のあるときにお目通しをいただければと思います。

説明については、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

先生方、ただいまの説明に関しまして、御質問等がございましたら、お願いします。

特によろしいでしょうか。

では、ありがとうございました。

それでは、農薬（ノニルフェノールスルホン酸銅）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、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

よろしくお願いいたします。

そうしましたら、資料２をお願いいたします。農薬評価書（案）ノニルフェノールスルホン酸銅でございます。

表紙の【事務局より】を御覧いただければと思います。

本剤につきましては、前回の部会、平成25年の11月26日の旧評価第三部会で御審議をいただきまして、その際に要求事項が出されておりました。

今般、その要求事項の回答が提出されましたので、引き続き、御審議をお願いするもの

でございます。

その間に、肝肥大のガイダンス、急性参照用量の設定等の検討が必要となっておりますので、今回併せてそちらについても御検討をお願いできればと考えております。

３ページをお願いいたします。

今、審議の経緯については説明しましたとおりで、2013年に一度審議をいただきまして、本日、二度目の御審議をお願いするものでございます。

剤の概要を御説明いたします。９ページをお願いいたします。

用途は殺菌剤・殺虫剤となっておりまして、一般名、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。

開発の経緯でございますけれども、こちらは、有機銅系の殺菌剤・殺虫剤ということでして、真菌に対しては、SH酵素を阻害することで生体の酸化還元に異常を引き起こして殺菌効果を示すものとなっておりまして、虫に対しましても、直接散布後に気門閉鎖を引き起こして窒息させることによって殺虫効果を示すと考えられているものとなっております。

国内の登録ですが、1973年に登録されておりまして、暫定基準が設定されております。

諸外国でも韓国で登録がされているものであります。

農薬登録申請に基づきまして、適用拡大の要請がなされております。

続きまして、試験の概要に入らせていただきます。

11ページからお願いいたします。

まず、前回審議の際に、動物体内運命試験と植物体内運命試験について要求事項を出していただいております。

こちら２つの試験に関しまして、共通するところもございますことから、動物体内と植物体内の運命試験を併せて御説明させていただきまして、その後、御審議をお願いできればと考えております。

まず、各試験の概要について少し御説明させていただきます。

まず、ラットの動物体内運命試験でございます。11ページをお願いいたします。

結果は、記載のとおりでございますけれども、28行目をお願いいたします。

この試験において、尿中の代謝物の同定がなされておりますけれども、結果としましては、未変化のノニルフェノールスルホン酸銅が1.79%TRR、そのほかにTLC分析で未同定のピークが４種認められたということでして、代謝物について同定がなされていないという状況でして、前回審議の際も、その辺りの御議論をいただいております。

同じように、植物体内運命試験のほうも御覧いただければと思います。14ページになりますけれども、キュウリとキャベツ、それからインゲンの試験がなされておりますけれども、こちらの試験に関しましても、代謝物については同定されていないというところでして、前回、そちらについて議論をいただきまして、まずは代謝物についての考察を求めることとしまして、要求事項を出していただいております。

具体的に要求事項についてと、その回答について御説明させていただきます。

まず、12ページをお願いいたします。

動物についてですけれども、要求事項としまして、本剤の動物体内における動態について、ノニルフェノール及びその類縁体の体内動態に係る知見を踏まえて説明することと要求事項を出していただいておりまして、回答が提出されております。

回答の概要でございますけれども、まず、ノニルフェノールの文献の調査をしておりまして、そちらの結果から体内動態について考察されております。

結果としましては、ボックスの中ほど以上のことからというところですけれども、4-*n*-ノニルフェノールはラットにおいて、主にアルキル側鎖のω-酸化及びω-1酸化及びβ酸化、芳香環の水酸化、グルクロン酸や硫酸との抱合化を経て代謝されると推定されたという回答が提出されております。

それを踏まえまして、ノニルフェノールスルホン酸銅の動態についても考察されておりまして、4-*n*-ノニルフェノールスルホン酸と銅イオンに分離しまして、4-*n*-ノニルフェノールスルホン酸につきましては、4-*n*-ノニルフェノールと同様の代謝経路を経て代謝されると考えられたという回答となっております。

もう一つのほうの要求事項についても御説明させていただきます。16ページをお願いいたします。

こちらは、植物のほうにも関連しまして、まず、動物及び植物体内において生成すると考えられる代謝物の構造を示し､それぞれの代謝経路の異同が分かるように整理すること、それから、動物及び植物体内における銅の動態を説明すること、ということで要求事項を出していただいておりました。

まず、１つ目のところの回答ですけれども、植物体内における動態について、こちらについてもノニルフェノールの文献情報から推定されておりまして、ノニルフェノールの文献から各種植物についての培養細胞の文献を、この調査結果を基に考察されております。

まとめとしましては、17ページの上のほうの以上のことからというところですけれども、4-*n*-ノニルフェノールは植物において、主にアルキル側鎖の水酸化及びβ-酸化、芳香環の水酸化やグルコースなどの糖類の抱合化を経て代謝されると推定されるということでして、それを踏まえまして、ノニルフェノールスルホン酸銅の動態については、同じようにノニルフェノールスルホン酸銅と同様に分離しまして、4-*n*-ノニルフェノールスルホン酸は4-*n*-ノニルフェノールと同様の代謝経路を経て代謝されると考えられたという考察がなされております。

その下、動物及び植物体内における予想代謝物と予想代謝分解経路について考察されておりまして、4-*n*-ノニルフェノールは動物と植物において、主にアルキル側鎖の水酸化、β-酸化、芳香環の水酸化などについて代謝されると推定されておりまして、動物、植物の経路というのは、4-*n*-ノニルフェノールと同様の経路を経て代謝されるということでして、ノニルフェノールとノニルフェノールスルホン酸の代謝の同等性につきましては、計算化学による予測モデルでも検討がされております。

量子化学計算モデルとSMARTCypモデルというモデルで検討がされておりまして、こちらの結果としまして、ノニルフェノールの代謝反応に関する文献情報と矛盾ない結果として、モデルにおいてもノニルフェノールとノニルフェノールスルホン酸の酸化反応が類似している可能性が高いとされるという回答でございます。

また、抱合化につきましても、アルキル側鎖が水酸化された場合に、アルコール性水酸基がグルコース抱合化されると考えられるという考察がされております。

続きまして、銅の動態についてですけれども、まず、動物体内における動態、17ページから18ページにかけての記載でございます。

こちらは、IPCSの環境保護クライテリアの文献を用いて考察されておりまして、過剰に摂取された銅というのが胆汁を通じて糞便中へ排泄されると言われているということでございます。

そのようなことから、動物体内において、ノニルフェノールスルホン酸銅から遊離した銅イオンは、タンパク質と結合して一部生命維持に利用されますけれども、過剰の銅は、糞便中に排泄されると考えられるという考察でございます。

続いて、植物における銅の動態ですけれども、こちらにつきましても、文献情報から考察がされておりまして、植物体内でノニルフェノールスルホン酸銅から遊離した銅イオンは、一部生命維持に利用されるが、過剰の銅は、細胞壁成分と結合すると考えられるという回答でございます。

回答としましては、以上でございまして、文献等から考察がなされております。

それを踏まえまして、事務局のほうで未同定の代謝物というのは不明なままなのですけれども、代謝経路について、回答を踏まえて記載を起こしておりまして、まず、動物体内のほうにつきましては、13ページの２行目からラットにおける代謝についてということで記載をしております。

こちらにつきまして、先生方からコメントを頂戴しておりまして、まず、永田先生から文章について少し修正をいただいておりまして、具体的には、網掛けをしているところでして、13ページの９行目、それから11行目と、その次の14ページの１行目、２行目のところとなっております。

本来ならば、代謝産物を同定するべきともコメントをいただいておりまして、ノニルフェノールスルホン酸は構造の類似した4-*n*-ノニルフェノールと同様な代謝経路が予測されるということですけれども、スルホン酸がベンゼン環についているので、部分的に異なっているとも考えられますということです。

同じコメントを楠原先生からもいただいております。

楠原先生からは、尿中の代謝物分析がされていますが、せめて主要排泄経路である胆汁中の未変化体の割合ぐらい押さえてほしいと思いますというコメントもいただいております。

また、本文中の記載について、12行目のところ、芳香環の水酸化というのを踏まえまし

て、事務局のほうで記載をしていたのですけれども、永田先生、杉原先生からベンゼン環にスルホン酸が結合しているので、水酸化の代謝物はできにくいのではないかというコメントをいただいていますので、こちらについて削除をしております。

杉原先生からのコメント、２ポツ目を御紹介させていただきますと、抄録で動物代謝、植物代謝、環境の試験につきまして、ノニルフェノールスルホン酸銅は、水溶液中では不安定で銅とノニルフェノールスルホン酸に解離したと記載されているということで、尿と植物から検出された未変化体とされているのは、ノニルフェノールスルホン酸を測定して換算した数値ではないかと、換算するのではなくて、ノニルフェノールスルホン酸として記載したほうが良いと思うということでコメントをいただいております。

こちらにつきまして、抄録に、換算したかどうか、記載されていなかったことから、事務局のほうで、リスク管理機関に確認しましたところ、ラットとインゲンの試験に関しましては、未変化体の記載がされているのですけれども、換算したかどうかというのは、明確には記載がなかったということでございます。

一方で、キュウリとキャベツの試験に関しましては、ノニルフェノールスルホン酸としての値を測定していたということでございましたので、そちらにつきましては、今、例えば、キュウリの結果としまして、表２を14ページから15ページにまとめておりますけれども、脚注のほうでノニルフェノールスルホン酸銅に換算した値と記載をしているのですけれども、こちらについては、回答を踏まえまして削除したいと考えております。御確認いただければと思います。

それから、杉原先生からノニルフェノールスルホン酸銅の分子量に対しまして、銅が約10%ということでして、銅の動態に関して記載しなくてもよいのでしょうかということで、こちらは事務局のほうで追記をさせていただいております。14ページの４行目から６行目にかけての記載でございます。

こちらは、回答を踏まえまして、内容を記載させていただいているのですけれども、記載としまして、吸収後、タンパクと結合して末梢組織に分布するが、過剰な銅イオンは、肝臓から胆汁を介して糞中に排泄されると考えられたということで、動態というよりは、分布、排泄経路のような形で記載をしているのですけれども、こちらのような記載でよろしいかどうか、御確認をお願いできればと考えております。

また、植物のほうにつきましても、代謝経路について19ページの２行目から記載しております。

こちらにつきましても、永田先生から同様に修文をいただいておりまして、そちらを網掛けにしております。

また、芳香環の水酸化につきましては、こちらも削除しています。

中山先生からのコメントですけれども、植物代謝物について、作物において得られた代謝物の構造は不明であること、代謝経路はその他の植物についての報告に基づいて推定したものということで了解しましたということでコメントをいただいております。御確認い

ただければと思います。
そのほか、植物についてコメントを頂戴しておりまして、14ページまでお戻りいただければと思います。
キュウリの試験でございまして、25行目から本多先生のコメントでございます。
処理34日後の果実も収穫し分析しているということで、こちらが記載されていないのはなぜかということで御質問をいただいております。
こちらに関しましては、前回審議の際に、34日後に収穫した果実というのが、最終処理の時点で、果実自体が発生していなかったということを確認の上で、記載がされていないということでございます。こちらについて、御確認いただければと思います。
植物については、以上でございまして、そのほか、環境については、今回、特に記載の修正等はしていないところでございます。
毒性の前まで、以上でございます。御議論をよろしくお願いいたします。
○小野座長
ありがとうございました。
ただいま、事務局より説明がありましたとおり、前回審議の時点で、この剤については、代謝物の同定がされていないということから、動物代謝、植物代謝、いずれもですが、追加要求事項が出されたといった経緯があります。
回答としまして、ノニルフェノール構造類似物質と言っていいのかどうか分からないですけれども、ノニルフェノールの代謝の文献情報から推測された経路が回答されていますが、前回審議で追加要求を出した永田先生から、まず、コメントをいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。
○永田専門委員
８年前の審議内容なのですけれども、コメントをメールにも書いたのですが、最初に見たときに、思い出せなくて、こんなことを言ったのかなと思って、読んでいて、そうだと、これは、最初に書いてあるように、代謝産物が同定していないと、それが、ほかのもありますけれども、最も大きなデメリットというか、問題かなということで、今さら言ってもすぐやらないのだろうと思って、こちらからノニルフェノールから推測したらどうかという意見を出したのですけれども、実は代謝産物の同定をしてくれというつもりはあったのですけれども、結果的に、今回、これにとどまっているということです。
結果的にいうと、ほとんど同じなのですけれども、コメントに書きましたように、ベンゼン環にスルホン酸がくっついていますので、遺伝子を引っ張るために、恐らくベンゼン環のほかのところの水酸化は、ほぼ行かないと思います。これは、他の推移等も含めて、そういう結果になっていますので、行ってもごく僅かですね。
それ以外は、水酸化等は、恐らくほとんど一緒だろうと、代謝のレートといいますか、代謝力は若干違うかもしれないけれども、それによって、水酸化はほぼ同じだろうと思うので、これはこれでいいと思うのですけれども、やはり、どれがどのぐらいのパーセンテ

ージかというのは、ある程度示す必要があるかなと、私は感じました。
ただ、今回、私も修文といいますか、事務局で最終的に書いていただいた文章で、私はいいと思っています。最初の文章は、推定されたものからノニルフェノールスルホン酸は、代謝産物は、これとこれだろうという文章になっていたのです。そこまでこちらはやる必要はなくて、代謝産物は似ているよというところで、今回は、これ以上どうしようもないと感じています。
それから、今回、杉原先生から銅の排出、これも前回コメントして、むしろ毒性は、これに結構あるのではないかという話をしたのですけれども、この排泄についての内容を本文に入れていただいたというのは、これで非常によくなかったと思いますので、事務局の方に申し上げたいと思います。ありがとうございます。
以上です。
○小野座長
そうすると、事務局の記載した今回の代謝についての文章は、今の事務局案で結構だというコメントだと考えてよろしいですか。
○永田専門委員
私としては、これ以上は、メーカーのほうに要求できないと思いますので、これでいいかなと思っています。
○小野座長
ありがとうございました。
同様の意見かもしれないですが、楠原先生、コメントをいただけたらと思います。
○楠原専門委員
私のコメントは、ここに記載のあるとおりで、あえて化合物のデータを載せなくてもいいのかなと思ってはいます。代謝物の記載をどの程度求めるかにもよりますが、あくまで推定ですし、これが検証されたわけではないだろうと思っているところです。これが採択されるのでしたら強くは、外れているということに対しても、私がエビデンスを持っているわけではないので、記載していただいても特に反対ではないですが、すみません、ちょっと玉虫色の回答で申し訳ないのですけれども、個人的には、記載しなくてもよいのではないかと。
○小野座長
推測の部分は要らないということですね。あくまで記載できるのは、同定されていないということだと、そういう御意見ですね。
○楠原専門委員
はい。
○小野座長
ありがとうございました。
杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

植物のほうで10%TRRを超えている代謝物があって、同定されていないということで、ラットのどの代謝物に対応するのかというところが分からないのが、ちょっとよくないのではないかと思います。

それと、そういう意味で、ノニルフェノールで代謝予測をしたもののどれに当たるのかというのと、代謝物に毒性がないというようなところで判断するのはいいかと思います。

あと、銅に関してなのですけれども、銅は、量によっては急性毒性が出るものですので、動態程度なのですけれども、どれくらいの量を飲ませた場合に、そういう急性毒性、嘔吐みたいなものが、急性の中毒症状というのがありますので、出るのかというところを、もう少し考えておかないといけないと思います。

有機銅の農薬は、ほかにもあると思いますので、そういうところを参考にできないかなと思ったりしておりますけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

今、植物の話も少し出てきましたので、このまま植物のほうの先生に意見を聞きたいと思いますが、中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員

こういうケースは、初めてだったので、今、先生方の話を聞いて、一体どうしたらいいのだろうなと思ったのですけれども、このままでいいということであれば、いいのではないかと思います。私も、もう少し頑張って同定してほしいなと思ったのですけれども、すみません、あまりはっきりしたことはありませんけれども。

○小野座長

今、杉原先生から、植物のほうで10%TRRを超える代謝物が出ているという話、少し指摘がありましたけれども、代謝経路推定はいいとしても、10%TRRを超えている代謝物が、どれかというのは、結局分からないのですね。

○中山専門委員

そうですね、どうしたらいいか、質量分析ぐらいを何とかしてほしいなと、個人的には思うのですけれども、永田先生がおっしゃったように、なかなか難しいというのであれば、出せないのかなという気もしています。すみません。

○小野座長

本多先生は、コメントありましたら、お願いいたします。

○本多専門委員

中山先生と同感でありまして、本当はやっていただきたいと思うのですけれども、しようがないのかなというようなところです。

以上です。

○小野座長
ありがとうございます。
先生方、いずれもできれば、主要代謝物ぐらいは同定していただきたいというのが本音だと思うのですが、事務局は、同定されていなくてもいいものなのですかね。
永田先生、お願いします。
○永田専門委員
私が８年前の会議のときにコメントを、ノニルフェノールに対して予測しろというのを出してしまったからよくなかったかもしれないですね。本当は代謝産物を同定しろと言うべきだったのですね。だから、先ほど、楠原先生もおっしゃるとおり、本当は、未同定で、予測などというのは入れなくていいと、私も先生の意見を聞いたときに、なるほど、そうだったと思いましたので、未同定で予測は必要ないと思います。
○小野座長
分かりました。予測で記載されている部分は削除して、あくまでも評価書上は未同定という形という提案ですね。分かりました。
確かに、あまり類推で代謝経路が書いてあるケースはないです。
ほかの先生方は、いかがですか。
杉原先生。
○杉原専門委員
私も未同定でいいと思いますけれども、植物のほうは未同定で大丈夫なのでしょうか。
○小野座長
中山先生とか、いかがでしょうか。
○中山専門委員
話を聞いていると、やはり安全に関わることなので、質量分析ぐらいはできるだろうという気がするのですけれども、そこは、前と意見は変わるのですけれども、やってもらったほうがいいのではないかと、だんだん思い直しました。質量数だけでも分かれば、ほぼテンタティブ・アイデンティフィケーションという形でいいのではないかと。
恐らく推定されている構造は、これで、変な代謝はないのだろうなと思うので、繰り返しますけれども、質量が分かれば、それを裏づけるというか、できると思いますので、逆に質量分析して、全く想定もしていないような質量だったら、これは改めて考え直さなければいけないということになると思うので、そこはお願いしたいと思い始めました。
○小野座長
本多先生、いかがでしょうか。
○本多専門委員
結局、食品健康影響評価の文章のところに関わってくるということなのだろうと思います。現在、最後の食品健康影響評価のところも見ていますけれども、可食部において10%TRRを超える代謝物が推定のものだということのわけで、それは、本来はよろしくな

いと思うし、これを未同定化合物と書くのも、さすがにはばかれる部分もあるなと思うのですけれども、問題は、同定できていない以上、評価しないということが言えるのかどうか、そこは、私はよく分からないのですけれども、本来は同定すべき10%TRRを超えるものぐらいは、何らかの根拠をもって、こういうものであろうと推定すべきなのだろうなと思うのですけれども、ちょっと曖昧ですけれども、以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

事務局、ルール上という言い方がいいのかどうか分からないですけれども、どうなのですかね、10%TRRを超えるような代謝物が同定されていないのは構わないのですか。

○横山課長補佐

基本的には、ある一定の量、0.01 mg/kgですとか、10%TRRを超えるものは、やはり安全の観点から同定はしてもらって、動物と同じようなものかどうか、毒性が、実験動物を使った毒性試験でカバーできているような代謝物かどうかというところを御評価いただくのが基本だと思います。

一方で、今回のものなのですけれども、今、論点が多過ぎてどこから御質問していいか、もし、順番など不適切でしたら、分かりにくいとおっしゃっていただければと思うのですが、まず、植物で10%TRRを超えているものとしましては、評価書14ページの19行目にA及びBは10%TRRを超えてと記載がございますが、15ページを御覧いただきますと、Aは単一成分ではなくて混合物とありますので、単一で10%TRRを超えそうなBにつきましては、C_9H_{19}側鎖が修飾された化合物であると推察されていまして、2005年のGLPの試験でもありますし、一生懸命やったけれども、それ以上できなかったレベルのものかなと考えているのですけれども、同定すべきと言って、同定できるようなものなのかどうか問題が若干あるかと思います。

それで、話を戻しますと、この側鎖が修飾された化合物であるというところまでは推察されているのですけれども、先ほどの動物の試験、動物の代謝の推測ではあるのですけれども、代謝するとしたら、その側鎖が何らか修飾されたものが出るのではないかと考察されていて、この辺からどの程度、本当に植物代謝について同定をさらにもう一回やらせるかという必要性ですね、ここをどう考えたらいいのだろうかと伺っていたのですけれども、いかがでしょうか。

○小野座長

ということですが、今の事務局からのコメントに対して、御意見のある先生がいたら、お願いできますか。

どうぞ。

○中山専門委員

中山ですけれども、何とも答えにくいなと思ったのですが、19ページに「植物におけるノニルフェノールスルホン酸銅の代謝について」と書いてありまして、まず、代謝経路を

推定されているわけです。

これを読んで、この代謝経路、ω酸化とβ酸化とか、糖の抱合とかというのは、植物に一般的にみられる代謝ではないかなと思いますので、推定自体は無理のない推定だと思います。

ですから、私が質量分析とさっき言ったのは、質量分析までして、この代謝から推定される質量だったらいいのではないかと。

逆にとても推定できないような質量数が出たら、改めて考え直さないといけないのではないかと、そういう意味でも、もう少しデータを、少なくとも質量分析のデータはほしいという意味で、さっき申し上げました。

○小野座長

ありがとうございます。

14ページのキュウリの試験で、B、Cは側鎖が修飾された化合物であると推定されたというのは、どういう結果から、これが推定されているのですかね。

○横山課長補佐

少々お待ちください。

○町野専門職

事務局でございます。

抄録を御覧いただければと思いまして、抄録の173ページをお願いいたします。

こちらの一番下のパラグラフなのですけれども、未知成分Cはということで書いてありまして、酸性官能基、恐らくスルホン酸等を保持していると推定された。いずれも酸は酵素による加水分解をしなかったことから、いずれも抱合体ではなかった。そのため、C_9H_{19}側鎖が修飾された化合物の可能性が高いという記載があることとなっております。

そのほかの情報ですと、172ページに測定方法がございまして、中段のところ、TRRの10%を超える果実及び葉について、一般的性質を測定することによって特性を決定したとございます。ノニルフェノールスルホン酸を除き0.05 mg/kg以上で認められた果実の単一成分はTRRの12%以下であった。このことから、LC-MSによって、２つの同定する試みを行った。化合物は未知成分Cと名づけ、未知成分DはTRRの最高12%、0.08 mg/kgでという結果が記載してあります。

現在ある情報としては、抄録のこちらの記載かと思われます。

○小野座長

ありがとうございました。

これは、LC-MSをかけているから分子量ぐらいは分かるものではないのですか。

○中山専門委員

中山ですけれども、すみません、音声が悪くて、あまりよく聞こえなかったのですけれども、LC-MSをかけられているということで、実際、質量数が幾つだったかとか、そういうのはあるのでしたか。

○小野座長
　事務局、いかがでしょうか。
○町野専門職
　今回、報告書のほうは取り寄せておりませんので、情報としては、報告書を見れば、分かるかもしれないかなと思われます。
○小野座長
　個体差の試験は、報告書は提出されていないのですか。
○横山課長補佐
　申し訳ございません。暫定基準の設定されている剤につきましては、基本、抄録だけでも評価するということで、今回、継続審議であったこともありまして、毒性データにつきましては、報告書を取り寄せまして、内容を詳細に確認できる状態にしたのですけれども、代謝データにつきましては、今回、取り寄せておりませんので、今、先生から御質問があった点、報告書を取り寄せて、先生方にも御確認いただきつつ、確認をさせていただくということでよろしいでしょうか。
○小野座長
　分かりました。
　ということですので、この部分については、報告書を取り寄せて、LC-MSのデータがあれば、分子量ぐらいは分かるだろうということです。そこから、もう少し推定をしてもらうという方針にしてはどうかと思いますが、先生方は、いかがでしょうか。
○中山専門委員
　中山ですけれども、それでいいと思います。
○小野座長
　永田先生、お願いします。
○永田専門委員
　分子量が分かるのであれば、恐らくある程度推測できると思うのです。それを我々がやるのではなくて、メーカーでちゃんとそれを推測して、これだというデータの提出を要求したほうがいいと思います。
○小野座長
　だから、メーカーでLC-MSのデータがあるものについて、分子量からの推測をした上で。
○永田専門委員
　同定することと。
○小野座長
　もちろん、同定できれば、それがいいのですけれども。
○永田専門委員
　いや、同定しろというぐらい言わないと、また、同じように推定できますので、同定しろというぐらい言ったほうがいいと思います。ある程度、ω酸化のところのものは、僕は

分子量が分かれば、ある程度のところは同定できると思うのです。
○小野座長
正確にはMS-MSをかけないとだめですね。
○永田専門委員
はい。以上です。
○杉原専門委員
資料を見たのですけれども、資料が、提出されているものでないのですね。普通でしたら、実験データとか、TLCの絵とか、そういうのがついていたりするのですけれども、そういった実験データが全然ないので、予測とかができない状態でした。
以上です。
○小野座長
ありがとうございます。
それについては、報告書自体の提出はいただくと、ただ、報告書を出せばいいのではなくて、きちんとLC-MSのデータがあるものに関しては、分子量からの推定か同定かはちょっと分からないですけれども、代謝物をそちらのデータからの同定をしてもらって、それで提出してくださいという形にしてはどうかと思います。
それとノニルフェノールの情報と併せて妥当性を確認できればよろしいのかなと、今、聞いていて思いましたが、先生方、そのような方針でよろしいでしょうか。
どうぞ。
○楠原専門委員
今のは、植物のほうの代謝物についてということでよろしいですか。
○小野座長
動物のほうもLC-MSぐらいかけていたりはしないですかね。
○楠原専門委員
TARからすると、胆汁中排泄がメインなので、尿の代謝物の詳細を議論していいのかというところも、ちょっと気になっているところではあるのですが。
○小野座長
その辺りは、永田先生、いかがでしょうか。
○永田専門委員
恐らくある程度測定したデータがあるので、そのデータを全て提出させて、できるところは、可能な限り同定しろという要求を出したほうがいいと思うのです。それで、どういう返事を返してくるか、ということで最終的な判断をすればいいのではないかと思います。
以上です。
○小野座長
杉原先生、もし、追加で何かコメントがあれば。
○杉原専門委員

胆汁に出てきているのは、多分、抱合体だとは思うのですけれども、抱合体が加水分解とかで分解が、そういったものは記載が出ていますけれども、今、言われたように、構造推定もしていただくのがいいかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、植物のほうは、比較的新しいデータで、LC-MSもやっているみたいですので、そういったデータをちゃんと確認して、代謝物がどういうものか、もう少しきちんと推定してくるようにということと､動物についても､もう一度実験データに基づいて、植物ですとか、ほかのものの結果も見つつ、もう少し、似ているというだけではなくて、実験結果に基づいて、もう少し確定してくるというので、まずは、今、出ているデータの範囲でやってもらうということでよろしいでしょうか。

○小野座長

そうですね、そういう感じで、特に動物については、先ほど楠原先生が言ったように、胆汁中排泄されるほうが、量的にはメジャーですので、それは、どんなものかという部分も含めて、もう少し考察してくれという形でしょうかね。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○小野座長

要求事項を出すのであれば、銅の部分も、先ほど杉原先生がおっしゃっていたように、ほかの農薬で銅がついているものがありますから、そういった農薬の所見等も比較して、もう少し考察できないのかというのを聞いてもらってもいいのかなと思ったのですが、どうなのですか。

杉原先生、お願いします。

○杉原専門委員

農薬としての作用も銅ですし、銅も過剰量になりますと、急性毒性とかも出ますので、その辺、ほかの銅を使ったような農薬のことを参考にしながら、その辺を提出していただければと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

すみません、銅のその辺というのは、どの辺かちょっと、銅の毒性に関する知見みたい

なものは、食品安全委員会の過去の評価書で、毒性情報というのは得られるのですけれども、この剤の申請者がやるべきこととしては、何を出したらよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

同じように銅を使っている農薬のまとめみたいなものはあるのでしょうか。

○小野座長

吉田先生お願いします。

○吉田（緑）委員

すみません、杉原先生に御質問です。吉田です、お世話になります。

杉原先生がお知りになりたいのは、銅そのものの毒性とか、そういった動態の情報、もし、そうだとすると、今回は残留農薬としての評価でして、そんなに銅として急毒が出るような高い量を人が摂取することはないのですが、それでも銅としての急性毒性の情報とか、あるいは大量に投与したときの中毒の情報が必要だということですか、ちょっと質問させてください。

○杉原専門委員

いや、ここでやっている毒性試験で使われている量では、そういう急性毒性的なものが出ないというような程度の情報があればいいかと思います。

○横山課長補佐

恐れ入ります。ノニルフェノールスルホン酸銅というものを動物試験で投与していますので、当然、銅を含んだ形で投与しているのですけれども、それでは足りないということでしょうか、毒性の観点ですね、代謝については、銅の分布などは測っていませんので、今、分からない状況ではあるのですけれども、ノニルフェノールスルホン酸銅というものを投与しているのですが、さらに銅単独で投与した情報を毒性評価に使われるという趣旨の御発言なのか、すみません、念のため確認なのですけれども。

○杉原専門委員

毒性が出たときに、ノニルフェノールスルホン酸側の毒性なのか、銅の側の毒性なのかというところまでは判断しなくてもよろしいのでしょうか。

○小野座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

今、御判断いただくのは、動物代謝と植物代謝のことですから、今後、これから毒性のパートに行ったときに、また、そのときに必要に応じて杉原先生から質問をしていただいたほうがいいのかなと、今回は追加資料を要求しまして、それに対する回答が出てきていますので、その辺りも御覧になってから、もう一回質問をしていただいたほうがよろしいのかなと思いますけれども、今、それを申し上げてしまうと、今の代謝のところがぐちゃぐちゃになってしまうので、代謝のところは代謝のところで足りないものは何で、今、御議論いただいているところですから、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

はい、結構でございます。

○小野座長

要求事項は、最後に、また整理をするという形にして、ちょっと先に進んで、最後まで行ったら、もう一度確認したいと思います。

ということで、毒性試験の前まで、水中運命だとか、作残の試験だとか、その辺りについては審議済みで、特にコメントも出されていないということですので、一般薬理試験以降の部分について説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、21ページをお願いいたします。

まず、一般薬理試験でございますけれども、その前に、毒性試験全体についての追加資料要求事項がございまして、今回の本剤の処理量について、有効成分量に換算したものかが分かるようにということで、要求事項をいただいておりまして、今回、それが報告書から見て分かるものについては、記載がされておりまして、そちらに合わせまして評価書のほうも修正をしております。

一般薬理試験でございます。結果は、表５にまとめてございます。

こちらの試験に関しまして、事務局から１点、ARfDについて御検討をお願いしておりました。23ページをお願いいたします。

経口の試験としまして、ウサギを用いた生体位子宮運動への影響試験、それから、骨格筋への影響試験が実施されておりますけれども、こちらの試験、いずれの試験も漸増投与という形で、１匹に対して投与量を増やすような形で行われております。

それから、みられている影響についても、毒性学的意義が明確でないというような結果と考えられましたので、ARfDの対象としない案としておりました。

小野先生、佐藤先生、石井先生、高木先生から、いずれもその案に御同意をいただいております。

また、それに関連しまして、漸増投与のところ、脚注aとされていたのですけれども、そちらは、生体位と骨格筋について、投与量についての情報を追記しておりまして、そちらは、小野先生のほうから、ほかの脳波や呼吸の試験も漸増投与で行われているということで、そちらについても詳細を記載しないのですがということでいただいておりまして、そちらは網掛けの部分を追記させていただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、24ページ、急性毒性試験でございます。結果は表６にまとめております。

経口の試験のところ、今回ARfDの設定の検討をお願いするに当たりまして、投与量と症状、それから症状が出た時期について記載をしております。

ラットとマウスの試験がございまして、24ページにラット、25ページにマウスの試験がございます。投与量としては、1,000を超えるような用量で実施されておりまして、LD_{50}が1,500よりも高いような結果となっております。

投与量が1,000以上のところでも死亡がみられておりまして、脚注に今回詳しい内容を追記しております。

小野先生から急性毒性試験について、検体が純度換算しているかどうかわからないということを記載してはどうかということでして、表６の脚注のほうに記載をさせていただいております。具体的に26ページの１行目のところでございます。御確認いただければと思います。

26ページの14行目から刺激性、皮膚感作性についての結果でございまして、こちらについては、記載としましては、まず、刺激性に関しましては、今回製剤のデータのみとなっておりまして、参考資料と、前回の審議でされています。製剤の情報を少し追記させていただいております。

感作性については、特段修正はしておりません。

亜急性の前まで、以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

薬理試験、急性毒性試験ですが、薬理試験については、脚注の記載について、私がコメントを出して追加していただきましたが、これでよろしいかと思います。

それから、急性毒性試験についても、脚注のコメントについて、私からちょっとコメントを出させていただきまして、追記いただきましたので、これでよろしいかと思います。

刺激性、感作性については、ただいま説明があったとおりで、薬理試験でARfDの根拠としないということについては、先生方から御同意いただいていますので、それ以外、特にコメントをいただいていませんが、先生方、何か追加でコメントはございませんね。

（同意の意思表示あり）

○小野座長

佐藤先生は同意ということで、よろしいでしょうか。

では、追加のコメントはないようですので、先に進みたいと思います。亜急性毒性試験以降の部分をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、27ページをお願いいたします。亜急性毒性試験でございます。

まず、５行目のところの【事務局より】でございますけれども、混餌で行われた反復投与の試験におきまして、投与初期に認められた体重増加抑制につきましては、同時期に摂餌量の減少がみられる場合には、摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりまして、先生方から御同意をいただいております。

各試験の説明に入らせていただきます。

まず（１）としまして、90日間の亜急性毒性試験、ラットの試験でございます。

結果としましては、表８のほうにまとめておりまして、そちらは、今回修正を少しさせていただいております。

１つ目としましては、一般状態の変化というのは3,000 mg/kgの雌雄に記載していたのですけれども、こちらを確認しましたところ、死亡例で認められた症状であったことから、脚注のほうに移しまして、死亡のところに付す形で修正をしております。

それから、体重の変化につきましては、今回、報告書を確認いたしまして、投与４日では体重減少がみられているというところを確認いたしまして、そちら雌雄とも修正をしております。

それから、3,000 mgのところで、雌雄でみられた肝重量増加につきましては、投与量においてALP及びT.Chol増加が認められていることから適応性変化としない案としておりました。

今、御説明した点に関しまして、先生方から、いずれも御同意のコメントをいただいております。

適応性変化の点に関しまして、佐藤先生からは、ALPの増加は僅かで、２群間のt-検定を実施しているから、多重性を考慮した検定においては、特に雌のALPは有意差がつかないかもしれませんというコメントをいただいております。

また、表中、小野先生から修正をいただいておりまして、飲水量の減少につきましても、雌雄の3,000 mgのところで追記をいただいております。

続きまして、その下、マウスの90日間亜急性毒性試験でございまして、結果としましては、次の29ページの表10にまとめております。

こちらに関しましても、ラットと同様の修正をしておりまして、死亡例で認められた一般状態の変化については、脚注に記載を修正しております。

それから、体重の変化につきましても、報告書を確認しまして、雄のほうの1,500 mgのところを体重減少という形で記載しております。

それから、摂餌量減少につきまして、報告書を御確認しましたところ、投与開始から全例死亡時まで雌の第２、第３週目を除き有意な低値が認められたという記載がございましたけれども、統計処理が実際されたかどうかは確認できなかったことから、脚注のほうで統計学的処理は実施されていないと記載をしていた点、前回審議の記載のまま、修正しないこととしまして、投与１週以降に認められた変化と記載させていただいております。

こちらに関しましても、先生方から、いずれも御同意をいただいております。

また、小野先生から、こちらについても飲水量の追記をするところを、申し訳ありません、少し間違っておりますけれども、飲水量の減少について御追記をいただいております。御確認いただければと思います。

続きまして（３）としまして、イヌの90日間の亜急性毒性試験になります。

こちらの試験に関しましては、次の慢性毒性及び発がん性試験の１年間のイヌの試験と少し関係するところもございますので、併せて御説明させていただければと思います。

いずれの試験に関しましても、みられている症状としましては、25 mg/kg体重のところの雌雄で嘔吐が認められております。

こちらの嘔吐に関しましては、今回、どちらの試験におきましても、個体により頻度のばらつき等がございまして、刺激性に関しましてですけれども、今回、原体で実施はされていないのですけれども、急性経皮毒性試験におきまして、原体を塗布した皮膚に局所性の浮腫であったり、表皮の肥厚等が認められておりまして、刺激の可能性が考えられましたので、ARfDのエンドポイントと、どちらの試験もしない案としておりまして、先生方から、いずれも御同意をいただいております。

また、２点目としまして、こちらはいずれの試験につきましても、小葉中心性肝細胞肥大が25 mgの雌雄で認められておりまして、前回審議の際に、毒性とされております。

１年のほうでは、同じ用量でALPの増加が毒性としてとらえられておりまして、こちらを踏まえまして、90日のほうも見ますと、雌のALPの変化につきましては、25 mgでも有意差を持った変化が認められておりましたので、こちらを毒性とするかどうかについて、御検討をお願いしておりました。

90日の雌のALPに関しましては、先生方、御意見が分かれておりまして、小野先生、高木先生、佐藤先生からは毒性としてもよいのではということでコメントをいただいておりますが、石井先生からは、毒性所見としないほうがよいというコメントも頂戴しておりまして、そちらの御検討をお願いできればと考えております。

また、あわせて、親委員の先生のほうから、肝肥大に関連するところでありますことから、ほかの生化学的検査結果についても御検討をお願いしたいということで御意見をいただいておりまして、そちらデータにつきましては、机上配布資料の１と２という形で、今回御用意させていただいておりますので、御議論をお願いできればと思います。

具体的には、T.Cholとリン脂質についてのデータについて御確認いただければと考えております。

御紹介させていただきます。机上配布資料１をお願いいたします。

まず、90日間の試験でございますけれども、結果として、まず、雄の結果が２ページのところにT.Cholの結果がございます。

こちらを御覧いただきますと、13週の対照群におきまして、148という平均値ですけれども、25 mgですと205と僅かな高値ではあるというところでございます。

次のページにリン脂質についての結果がございまして、こちらですと、13週の対照群の353に対しまして25 mgでは438というような結果となっておりまして、有意差はついていないという結果でございます。

雌のほうですけれども、15ページをお願いいたします。

まず、T.Cholでございますけれども、こちらは雄ほど高い値ではございませんで、13週の対照群ですと121に対しまして、25 mgは148というような結果となっております。

次のページにリン脂質がございまして、こちらは13週ですと、対照群が298に対して25

mgは351と、こちらは高値でございまして、４週目のところですと25 mgのところは有意差がついている結果となっております。

90日は以上でして、続いて机上配布資料２の１年間の試験をお願いいたします。

データとしましては、３ページをお願いいたします。

まず、雄のデータでございまして、T.Cholについての記載がございます。

こちらについても、対照群に対して、雄のほうでは僅かに25 mgで増加するような傾向も認められております。

次のページにリン脂質の結果がございまして、こちらも見ていただきますと、対照群に対して、有意差はないですけれども、25 mgのところで対照群よりも高値の結果が出ているところでございます。

雌に関しましては、16ページをお願いいたします。

こちらのT.Cholですけれども、３か月のところで対照群145に対しまして25 mgでは181というような高値が認められておりますが、そのほかの測定のところでは、それほど明確な差は出ていないと見受けられます。

続きまして、17ページにリン脂質の結果でございまして、こちらに対しましても、３か月のところです。対照群340に対しまして、25 mgでは398というような結果もございまして、少し高めの結果となっております。

このようなパラメーターの変化もございますところから、こちらも併せまして、最高用量で肝肥大も認められているというところでございますので、併せて御議論をいただければと考えております。

説明は、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、１つずつ、イヌの試験をまとめて見ていきたいと思いますが、それ以外は１つずつ、ラットとマウスの試験が提出されておりますが、ラットの試験のほう、表の記載が死亡例の所見は脚注にしましたということで、僕のほうからコメントを出させていただきまして、飲水量の減少も明確に認められていましたので、入れさせていただきました。

それ以外に事務局から幾つか質問がありましたが、いずれも基本的には、先生方に御同意いただいたということで、ALPの増加は、非常にごく僅かで検定方法が違ったら有意差がつかないかもしれませんと、佐藤先生にコメントをいただきまして、そのとおりですが、ここでは、でも一応、所見として捉えておくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。御同意いただきましたので、ここは、事務局の案の表のとおりとしたいと思います。

続きまして、次のページのマウスの90日の試験です。こちらも死亡例の所見は脚注に落としましたということで、それ以外、飲水量の減少が、こちらも明確に認められておりましたので、それを追加させていただきました。もっとも全例死亡するような用量なので、

飲水量だとか、摂餌量の減少という以前の問題かもしれないですけれども、こちらも事務局から幾つか質問が出されていますが、いずれについても、先生方から御同意をいただきましたので、これでよろしいかと思います。

追加のコメント等はございませんか、先生方、よろしいですか。

それで、次ですが、イヌの試験、90日の試験と１年間の試験、１年の試験は慢性毒性ですが、今、事務局から既に説明いただきましたので、それに合わせて見ていきたいと思いますが、90日の試験、いずれも嘔吐が認められていますが、恐らくこれは刺激性によるものであろうと、神経性のものではないだろうということについては、90日の試験で事務局のほうからARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、コメントをいただいて、いずれの先生方も御同意をいただいています。

少し議論が分かれた部分が、肝臓の所見、小葉中心性肝細胞肥大が90日の試験では雌雄１例認められていて、雌の肝細胞肥大が認められている動物もそうなのですけれども、その群のほうも25 mg/kgの投与量でALPの増加、差は僅かではありますが、有意差がついているということについて、私と高木先生は毒性所見としてよろしいのではないかというコメントを出させていただいています。

佐藤先生は、微妙ですというコメントで、色々書いていただいていますが、石井先生は本日御欠席ですね。石井先生は、所見としないほうがよいというコメントなのですが、石井先生は、今、コメントをいただけないので、佐藤先生、コメントをいただけたらと思いますが、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

佐藤です。

皆さんと同じで、微妙な変化だと思います。ただ、有意差はついているということで、結論から言いますと、小葉中心性肝細胞肥大と関連するような、適用範囲を超えた毒性と判断していいと思っています。

データは、事前値がみんな高いので、どんどん下がっていく中で、事前値を超えながら上がっている個体、それから、事前値を超えたものは、１検体しかいないので、本当に僅かな変化だと思いますけれども、肝細胞肥大に伴った変動だろうと判断していいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

イヌの試験は、ALPに関してトリッキーな部分があって、使っている週齢がどんどんALPの値が下がっていく時期の週齢のものを使っていますので、コントロールではどんどん下がっていくのが、下がっていかないみたいな、そういう所見の出方をしますけれども、１年の試験でも同様に３か月以降というか、それ以前からですけれども、25 mgの投与群ではALPの増加は認められて、小葉中心性肝細胞肥大が認められている動物がいますとい

うこともありますし、ラットの試験でもALPの増加が認められているという部分もありますので、これは、再現性とか、そういったことも観点に入れた上で、毒性という形でとっていいのではないかというのが、私の意見です。高木先生もそのような感じでコメントをいただいたのかと思いますが、よろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○小野座長
　ありがとうございます。
　ということで、こちらの90日の試験は、有意差のついているところということで、25 mgの雌のALPの増加について、ALPの増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大が認められたという形ではどうかと思います。雄は有意差がなかったので、そこは記載しないという感じかと思うのですけれども、先生方、それでよろしいですか。

（同意の意思表示あり）

○小野座長
　ありがとうございます。
　ということで、さらに先ほど事務局から説明がありまして、他の生化学的パラメーター、具体的にはリン脂質とコレステロールについても、３例とかの試験なので、有意差がついていないものの、投与量が上がっている群では高い動物がいるのではないかと、平均値自体も少し高いのではないかという部分も含めて検討をいただきたいという説明がございましたが、こちらについては、有意差はついていないのですけれども、先生方、いかがでしょうか、数値を見ていただいた感触として、これは、確かに高いといえば高いという見方もできますし、どうでしょうか。３か月と１年の試験の、先ほどのALPもそうですけれども、再現性みたいな部分も含めて検討するのがいいのかなと、私は思うのですけれども、高木先生、コメントがありましたら、お願いします。
○高木専門委員
　確かに増加傾向はみられるのですけれども、それほど強い増加ではないのと、有意差はないので、私としては、あえて毒性ととらなくていいのではないかと思います。
　以上です。
○小野座長
　ありがとうございます。
　佐藤先生は、いかがですか。
○佐藤専門委員
　増加傾向もあるのかなというような感じもしないでもないのですけれども、事前値で既

に中間用量で重要な部分もありますし、個体によっては、やはり高い個体がぱらぱらとあるので、ここまではしなくてもよいかなと思っています。
以上です。
○横山課長補佐
吉田緑委員からコメントがあるようです。よろしくお願いします。
○吉田（緑）委員
反論です。
先生方御承知のように、この90日の試験の古さというか、ひどさというのは、先生方、オリジナルの報告書を御覧になったらよく分かると思うのですけれども、GLP前ですし、餌もどう混ぜたか分からない、何も分からない、そして、投与量も非常に高いですね。
この毒性試験のパッケージの中で、唯一まともなのが、このイヌなのです。
それで、今回、ノニルフェノール様のがありますが、ノニルフェノールのターゲットは、内分泌撹乱物質としては有名ですけれども、むしろそれはかなり高い用量で、数十ミリとか数百ミリで出てくるのは肝肥大なのです。
ラットでも肝臓重量が上がっていますね。倍上がっているのに、この当時は、肝肥大をとらえられていない。
というので、申し訳ないですけれども、唯一まともな、イヌからどう拾うかということを先生方に御提案をしたいと思います。
といいますのは、スタディーオーサーがレポートの中で、これらの血液系の指標では、アドバース、影響だと述べているのです。やはりこの点があるので、90日のほうだけですけれども、気にしてもいいのかなと私は思っています。これが、もし、ラットの試験がGLPで最近行われていて、ガイドラインに沿った試験になれば、ラットで、そのことを確認できると思うのですけれども、申し訳ないですけれども、GLPで行われた試験は、このイヌとウサギの毒性試験、この２本だけなので、動物を使ったものは、少し今回、私は厳しい目で見てというのと、ノニルフェノール様の骨格があるものは、肝臓の肝肥大を起こしますので、やはりターゲットが肝臓だということをみますと、何らかの影響が起き出しているのかなとみれないかなというのが、私の見方ですけれども、というのが私の意見です。御判断は先生方でございます。
以上、よろしくお願いいたします。
○小野座長
ということで、吉田委員、肝肥大自体は、先生方、いずれも毒性というのは反対のない部分なのですけれども。
○吉田（緑）委員
イヌですか、もしこれが、脂質系が動いていなかったら、私は、これは投与による影響ではあるけれども、イヌなので、倍にいっていませんから、私は、犬にフェノバルビタールを投与いたしますと、上がりますので、これは、私は、肝障害のマーカーではないと、

この程度であれば思います。これが、もし何倍にもALPが上がっているのであれば、毒性の可能性は否定できませんけれども、この程度であれば、投与による影響たけでアドバースとは、私は取らないというのが、私の考えでございます。

以上です。

○小野座長

という先生のコメントがありましたが、先生方、いかがでしょうか。

佐藤先生、何かコメントがありましたら、お願いします。

○佐藤専門委員

佐藤です。

肝肥大は起こっています。アルフォスも有意に増えているところがあるので、パラメーターとして関連づけてもよいと思います。

今、コレステロールとホスホリピッド、３か月のを見ているのですけれども、もし、本当に肝肥大に伴って出てくるのであれば、経日的あるいは経週的に上がってくるのかなと思うのですけれども、やはりばらついているように見えるのです。上がったり、下がったり。

ですので、ここはなかなか上がっていますよというのは難しいかなというのが、私の感想です。

以上です。

○小野座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

前半については、佐藤先生と同じ意見です。

それから、コレステロールとホスホリピッドについても確かに上がっている傾向はあるのですけれども、それほど強い上がりではないので、私としては、先ほどと同じく取らなくていいのではないかという意見に変わりありません。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

上がっているといえば､上がっているしみたいな変動､仮に評価書に記載するとしても、どの部分をどう記載すればいいかというのが、なかなか難しいかなというぐらいの変化のように見えるので、今、こうやって議論した内容が議事録に残るということもありますから、記載自体はコレステロールとリン脂質についてはなしでもいいのかなと、僕は思います。

実際には、ラットの90日でコレステロールの増加は認められていますので、そういったことも含めるとあっても妥当だろうし、恐らくそういう作用はあるのだろうなとは思いますが、ここは、評価書に記載をするのは難しいかなという気がしますので、記載はなしと

いう形にしたいと思いますが、先生方、よろしいですか。
吉田委員、コメントをどうぞ。
○吉田（緑）委員
それは、先生方の御判断なので、では、先生方は、この90日のラットの試験はアクセプタブルだというように取られるということも分かりましたので、ただ、先ほどの杉原先生の御質問の件が、90日のラット、私は最高用量で死んでしまうのに対して、どうも毒性というようなものが表れているのではないかと思うのです。非常に強い忌避が出てきて、体重が約半分くらいですね。400 gぐらいのラットの体重が200 gぐらいしかない。恐らく摂水量も減っている、マウスは全部最高用量で死んでいますね、何か毒性というよりも中毒に近いようなことが、数千ミリですから、消費者がこのような投与量を取ることはありませんけれども、この毒性試験については、これは、銅の毒性ではないかなというように、かなり関与しているのではないかなと私は見たのですが、毒性の先生方、いかがでしょうか。
○小野座長
その辺りは、何かコメントがありましたら、お願いします。
佐藤先生。
○佐藤専門委員
急性期のウシしか分からないのですけれども、ウシが思い浮かぶのですけれども、最初は嘔吐とかがあるのですが、慢性期になると肝障害と溶血を起こすのです。それがラットには90日でないので、考えてはいなかったのですけれども、忌避が出ていることが関係あるのかもしれません。よくその辺は承知しておりません。
以上です。
○小野座長
高木先生、いかがでしょうか。
○高木専門委員
評価書35ページのところに書いていますけれども、それの貧血の部分に対しては当てはまる可能性があるのではないかと思いますけれども、それ以外の所見は、ここでは記載されていないので、それ以外については、ちょっとよく分からないということです。
以上です。
○小野座長
ありがとうございます。
そういうことで、この90日のマウスもラットも最高用量が、古い試験だから致し方ない部分はありますけれども、マウスの試験などは、全例死亡とか、用量設定自体が妥当ではないとは思うのですが、致し方ない部分があろうかという気もします。
慢性影響をみるという目的からすると、慢性毒性の試験が提出されていますので、それも含めて一応アクセプタブルなのかと、アクセプタブルという言い方はいいのか分からな

いですけれども、評価は可能なのではないかと判断しますが、よろしいでしょうか。

　ということで、イヌの試験に関しましては、90日の試験は25 mgの雌については、記載する生化学の項目としてはALPの増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大という形で、それから、１年の試験のほうに関しましては、現在の事務局案のとおりで結構ではないかと思いますが、よろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○小野座長

　ありがとうございました。

　それでは、マウスとラットの２年間の試験は、説明はまだですね、事務局。

○町野専門職

　申し訳ございません、１点御確認をお願いできればと思うのですけれども、90日のイヌの試験で、雌については25 mgのALPの増加を毒性とするということで御議論いただいたかと思うのですけれども、そうしますと、雄のほうは特に血液生化学的パラメーターの変化等はない、小葉中心性肝細胞肥大がみられたというような結果となるかと思うのですけれども、この場合は、雄については、25 mgは適応性変化と捉えてよろしいのでしょうか。

○小野座長

　雌は影響で、雄は適応性変化というのは、評価上おかしい気が、私はするのです。ただ、有意差をもってALPの変化が認められているのは雌だったというだけの話で、ここは、影響としては雌雄とも、25は影響として捉えるべきではないかと考えるのですが、佐藤先生、どうでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○小野座長　ありがとうございます。

　必ず何かを併記しなければいけないですか。

○横山課長補佐

　事務局です。

　評価書のみやすさからしますと、先ほど、座長から、議論が議事録に残っているので、それを見れば分かるという御趣旨の御発言をいただいたのですけれども、この評価書だけを見たときに、あれっと、なるべく思わないほうが望ましくて、例えば、有意差はないけれども、コレステロールが若干出ていたりするのを考慮してとか、何か書いたほうが分かりやすいのかなと思って伺っておりました。

　一方のケースですと、雌でALPが比較的大きく増加しているので、そこを踏まえて、それも併せて毒性だと考えたみたいな一言を書いたほうが分かりやすいかなと思うのですけ

れども、申し訳ございません。

○小野座長

それをする場合、１年の試験も同様の扱いで記載をしたほうがいいですね、もし、書くのであれば。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長

書くこと自体は、僕は反対しないですけれども、有意差をもって認められた変化と、傾向として上がっているかなという程度のものは、判別できるような記載にしていただけるのであれば、記載していただいてもいいかなと僕は思うのですけれども、その辺は、佐藤先生、いかがですかね。

○佐藤専門委員

修正案は、ちょっと代替案で書いたのですけれども、雌雄もアルフォスが上がっていますよというような文章でもいいのではないかと。

○小野座長

雄は上がっていましたか。

○佐藤専門委員

雄は、ちょっと有意差がついていないのですけれども、雌が上がっているので。

○小野座長

ちょっと今、覚えていないのですけれども、雌は群として有意差もあるし、肥大がある動物自体は高いのです。雄は、たしか肥大がある動物は、別に高くなかった気がするのです。

○佐藤専門委員

そうだったかもしれないですけれども、まとめてしまっていいかなと思います。各１匹肥大があったから、雌でもアルフォスが上がっていた、あるいは、肝臓に関連した酵素類の変動を伴うとか、上がっているとか、下がっているかと言わないで、変動を伴う肝肥大が各１例みられたというのはどうでしょうか。

○小野座長

吉田委員、どうぞ。

○吉田（緑）委員

多分､共通しているのは､肝臓への影響としても非常に強い肝毒性ではないというのは、イヌに対しての先生方の共通の認識だと思うのです。私は、あえて、どうしても根掘り葉掘り見つけたかったということもありました。

でも、ないものをあるというのは、科学的に正しくないので、もちろん雌雄差があるということは、よくあることなので、雌だけにあるなら雌でということで、雄ではないと、というのは、非常にシリアスな毒性なら別としても、これは軽度なものなので、発現の程

度が、若干雌雄で違ったために、今回、そういうようなジャッジになったというようなことはよくあると思うのです。

ですので、繰り返しお願いしたいのは、ないものをあると言わない、それだけはお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○小野座長

これは、今の吉田先生のコメントに合うかどうか分からないのですけれども、25 mgの雌ではALPの増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大が認められただけを書けばいいのではないですか。嘔吐はもちろん、今のまま残すにしても、だから、雄の一例認められた部分については、何も記載をしないという形で、適応性だとか、そういう記載はなしで、という形にしたいと思いますが、事務局もよろしいですか、先生方は御同意いただきました。

では、そのような形でお願いします。

それで、無毒性量自体は、もともとの事務局案にあったように、嘔吐が認められているというのもありますけれども、値は変わらないですので、そのような形でお願いします。

イヌの１年の試験も、現在の事務局案で結構だと思います。

その先、ラットの併合試験とマウスの発がん性試験、説明をお願いします。

○町野専門職

ありがとうございました。

33ページをお願いいたします。２年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の試験でございます。

こちらは、追加の資料要求事項が出されているものとなっております。

要求事項ですけれども、34ページのボックスを御覧いただければと思います。

まず、5,000 ppm投与群を含め、肉眼的検査結果、病理組織学的検査結果について、途中死亡及び全動物についての結果を作表し、統計検定を実施すること。

それから、死亡例について、銅の毒性と関連した病変について説明すること。

それから、試験報告書を提出することという要求事項を出していただいておりました。

１つ目に関しましては、今回、肉眼的検査結果と病理組織学的検査結果につきまして、統計検定が実施されております。

結果としましては、腸間膜リンパ節の腫大の発現頻度が高値を示したというような結果が出ております。

また、最高用量5,000 ppmと説明がなされておりまして、報告書もそのように記載されていたのですけれども、確認しましたところ、50,000 ppmの誤りだったということで、今回、併せて回答が出されておりまして、そちらにつきましては、評価書も50,000 ppmと修正をしております。

そちらの認められました腸間膜リンパ節の腫大の増加につきましては、用量相関性が認められないことですとか、計画殺動物においては、いずれも有意な増加が認められないことというようなことから、影響としない案としておりまして、先生方にも、そちらについ

て御同意をいただいております。

また、銅についての毒性についての考察でございますけれども、こちらの記載は、35ページの上からになります。

IPCSの環境保護クライテリアの文献によりますと、銅の毒性としましては、胃内出血、頻脈、血圧低下、溶血クリーゼ、痙攣、麻痺が発現すると報告されているということでございまして、さらにヒトの単回ばく露後の作用としましては、金属性味覚、上腹部痛、頭痛、めまい、嘔吐、下痢などが認められまして、貧血、肝腎不全の死亡があると報告されているということでございます。

本試験におきまして、死亡例における剖検所見を確認しましたところ、そのような銅の毒性と示唆する所見は認められなかったということでございます。

一方ですけれども、全例が死亡した50,000 ppm投与群では、投与開始時より摂餌量の低下、体重増加抑制が認められておりまして、飼料忌避作用が観察されているということでして、当該飼料忌避作用は、銅の金属性味覚に関連したものである可能性が高いという回答でございます。

なおとしまして、52週時の雌の4,200 ppmでヘマトクリット値の低値が認められて、貧血が観察されているということですけれども、一過性の変化で、検体投与の影響ではないと考えられたというような考察がされております。御確認いただければと思います。

続きまして、１つ、ARfDについての検討をお願いしておりました。35ページの下のボックスでございますけれども、4,200 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制につきまして、投与１週から有意に減少が認められておりますけれども、こちらの増加量につきまして、対照群と比較しても僅かな差であると考えまして、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

そちらにつきまして、先生方から御同意の御意見をいただいております。

続きまして、２年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（マウス）の試験でございます。

こちらにつきましても、要求事項が提出されておりまして、37ページを御覧いただければと思います。こちらについても、肉眼的検査結果、病理組織学的検査結果におきまして、統計検定を実施することということで、今回提出されております。

結果としましては、病理組織学的検査におきまして、脾臓のアミロイド変性の発現頻度が高値を示したという結果が出ております。

こちらアミロイド変性の増加につきましては、マウスにおいて加齢性の変化として一般的に認められる所見でございまして、対照群を含むいずれの投与群においても、ほかの臓器でも多く認められておりましたので、毒性所見としない案として、扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方からは、いずれもそのような扱いについて御同意の御意見をいただいております。

こちらの試験に関しまして、1,700 ppm投与群で認められた体重増加抑制につきまして、投与１週の増加量を対照群と比較しまして、ARfDのエンドポイントとなるか御検討をお

願いしておりまして、事務局案としては、僅かな差であると考えて、エンドポイントとしない案としておりました。
　それにつきまして、先生方から御同意の御意見をいただいております。
　また、1,700 ppm投与群の雄で肝重量の増加が認められておりますけれども、同投与群におきましてALPの増加ですとか、甲状腺の重量増加が認められておりますことから、適応性変化としない案としておりまして、そちらにつきましても、先生方から御同意の御意見をいただいております。
　説明は、以上でございます。
○小野座長
　ありがとうございました。
　マウス、ラットの発がん性試験ですね。こちらは、いずれの試験も病理所見の表が、統計検定が実施されていないなどを指摘して、今回、提出されています。
　それから、ラットのほうの試験は、当初最高用量5,000 ppmで全例死亡と書いてあって、表11にあるように、その下が4,200で、ちょっと上の5,000で全例死亡と、本当かというような議論もしたような気がします。実際に調べてもらったら50,000だったということで、これなら納得という感じですね。
　今回の回答及び事務局から幾つか質問が出されていますが、いずれも先生方、御同意ということですので、よろしいのかと思いますが、先生方、何か追加でコメントがございましたらお願いします。よろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○小野座長
　では、ありがとうございました。追加のコメントはございませんようですので、先に進みたいと思います。
　生殖発生の部分の説明をお願いいたします。
○町野専門職
　そうしましたら、38ページをお願いいたします。
　生殖発生毒性試験でございます。
　（１）でございますけれども、２世代繁殖試験、マウスの試験でございます。
　こちらは、２世代繁殖試験に加えまして、胎児の影響も観察されているような試験設計となってございます。
　結果としましては、39ページの表15にまとめております。事前に事務局から３点御検討をお願いしておりました。
　１点目ですけれども、報告書を確認しましたところ、5,000 ppm投与群のF_2世代における第１産児の統計学的に有意な産児数減少が認められておりまして、こちらについての扱

いについて御検討をお願いしておりました。
第２産児やF_1世代においては認められていないということでございました。
先生方からのコメントでございます。
納屋先生からですけれども、出産児数は対照群よりも低値ですが、子宮内での胎児生存に影響があるとは考えられませんというコメントをいただいております。繁殖能や次世代の生存性に対する影響ではないと考えますとコメントをいただいております。
また、藤井先生からもほかの世代等で変化が認められないことから、偶発性の変動と考えられますという御意見。
小林先生からも児動物におきまして、産児数減少、生存児数減少は、F_1a、F_1bでは認められていないということなどから、次世代への毒性影響はないと考えましたというコメントをいただいております。
続きまして、２点目でございます。
F_1世代児動物におきまして、離乳時の骨格検査というのを、この試験で実施しておりまして、そちらでみられた胸骨骨格過剰につきまして、5,000 ppm投与群において、骨格変異、骨格遅延等の胎児における骨格検査で認められておりますことから、発現頻度なども踏まえて5,000 ppm投与群の毒性とする案として御検討をお願いしておりました。
納屋先生から記載されることに異存はありませんが、離乳後の観察時には異常はなかったことを脚注に記載するのがよいと考えますというコメント。
それから、藤井先生、小林先生からも御同意のコメントをいただいております。
納屋先生のコメントに基づきまして、脚注で記載しているaのところです。２世代児動物における離乳後の骨格検査では有意な増加が認められなかったという追記をしております。こちらの御確認をお願いできればと考えております。
続きまして、３点目でございます。
5,000 ppm投与群のF_1世代の胎児で認められた骨化遅延につきまして、この用量で母動物毒性が認められておりませんで、児動物の離乳時の骨格検査でも骨格変異、14肋骨等か認められることから、ARfDのエンドポイントとする案としておりましたけれども、報告書におきまして、胎児の骨化遅延の発現頻度は高いものではなく、発育遅延と関連した所見と考察されていることですとか、離乳時の骨格検査でみられた骨格変異については、同世代の胎児の骨格検査において、対照群でもある程度認められるということから、扱いについて御検討をお願いしておりました。
納屋先生からは、離乳時の骨格変異には対照群の差がないことから、ARfDのエンドポイントではないと考えますというコメントをいただいております。
また、藤井先生からも胸骨骨格過剰、14肋骨は自然発生性に対照の動物に一定の変化がみられる形態変化であり、毒性学的意義は高くないと思いますといただいておりまして、同じ世代の胎児と出産児間又は世代間で一貫していないように見えるというようなコメントもいただいております。また、骨化遅延につきましては、体重低値を伴っていないこと、

発現する骨の種類や部位に世代間、骨間の一貫性が認められていないということをコメントいただいております。いずれの変化もARfDのエンドポイントの根拠として明確ではないのではと思いますとコメントをいただいております。

小林先生からも世代間についての一貫性がないということでコメントをいただいておりまして、そちらを総合しまして、ARfDのエンドポイントにしなくてよいのではないでしょうかとコメントをいただいております。御確認をお願いできればと思います。

続きまして、発生毒性試験、ウサギの試験でございます。

こちらは母動物で、60 mgで摂餌量減少が認められた試験となっております。

事務局から２点、御検討をお願いしておりました。

まず、１点目ですけれども、60 mgの母動物におきまして、体重の変化を今回報告書から確認をしておりまして、前回審議で特段の議論はされておりませんけれども、体重減少がみられていることが報告書から確認できまして、扱いについて、念のため御検討をお願いできればと考えておりました。

納屋先生からのコメントですけれども、先の審議時には、ARfDの概念がなかったため、今回と異なる視点でデータを見ていたものと思いますとコメントをいただいております。

初回投与の影響と精査するために、妊娠６から７日での体重推移を再確認しましたとしておりまして、対照群について妊娠６日と比較して妊娠７日の体重値がマイナスを示した個体が17例中８例で、妊娠７日での体重増加が約10 g増ということです。

一方で、60 mgに関しましては、マイナスを示した個体というのが17例中12例で、体重が約マイナス50 gということです。統計学有意差がないことから毒性影響ではないと判断することも妥当ですけれども、これを毒性影響と判断するには、当日に担当の先生とお話しをすることが必要と考えますとコメントをいただいております。

藤井先生からも体重増加量の計算をいただいておりまして、僅かな差ですが、個体差が小さいため、統計学的に有意な差となる可能性がありますとのコメントをいただいております。

小林先生からは、体重の変化を見ますと、一過的で有意差がなく、毒性所見とは考えませんでしたというコメントを頂戴しておりまして、こちらについて御議論をお願いできればと考えております。

２点目ですけれども、60 mg投与群の母動物で認められました摂餌量減少につきまして、投与初期から認められておりますことからARfDのエンドポイントだとしましたけれども、一過性の変化と思われましたので、扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方からは、いずれもARfDのエンドポイントにすることで同意をいただいております。

納屋先生からのコメントを御紹介させていただきますと、妊娠６日と比較すると、ほとんどの個体で減少していて、８日にも継続しているというコメントをいただいております。

藤井先生からも７日の摂餌量、多数の個体で顕著に減少していることから共通の影響と

考えられますとコメントをいただいております。
小林先生からも摂餌量が有意に減少する期間が続き、ARfDのエンドポイントでよろしいと思いますとコメントをいただいております。御確認をお願いできればと思います。
生殖発生毒性試験まで、以上でございます。
○小野座長
ありがとうございます。
２つの試験、２世代試験とウサギの発生毒性試験ですが、２世代試験のほうは、事務局から３つほど質問が出されていますが、基本的には、先生方、同じ意見と思いますが、コメントをいただけたらと思います。
納屋先生、お願いします。
○納屋専門参考人
納屋です。
まず、これは８年前に、私は見させていただいています。そのときに、最初に奇異に感じたのが、２用量でしかやっていないということがありました。
なおかつ、その中で、胎児検査をやって、発生毒性試験の代替にしているというのもあったので、こんなことで許されるのかなということを、当時、事務局にお尋ねしたことがございました。
そうしたら、その当時、この資料が提案された当時のガイドラインに合致していたのだという御説明をいただいたので、８年前は、それなら仕方がないねということで、この資料を見させていただいたということがございました。
それを最初に申し上げておきます。
それで、２世代繁殖試験ですから、２世代にわたって出生児の観察を行っておりますので、その中で、再現性のあるものと再現性のないものというのをちゃんと見分けることが大事であります。
事務局の最初のコメントは、世代間にまたがった共通の変化ではありませんということは、皆さんおっしゃっているので、そのとおりでございます。
それから、２番目につきましては、離乳時に、こんなのがみられたと言いっぱなしになっていて、離乳後には回復しているということも、ちゃんとフォローしないと、何のために継続的に見ていったかということが分からないので、そのように申し上げております。
それから、３つ目、これは、胎児と出生児の離乳時、それから離乳後という形で経時的にずっと様子を見ていっているということを総合的に判断して、本来は評価すべきなのです。
ですから、私は表15に骨格変異をわざわざ載せる必要はないと思うのですが、あったことをきちんと書いていないというのも、何か変に勘繰られるのも嫌なので、これは書いておけばいいだろうと思いました。
２世代繁殖試験については、以上です。ここで１回止めてよろしいですか。

○小野座長
　ありがとうございます。
　それで、毒性所見の表は、納屋先生のコメントのとおり、脚注として離乳後は影響がないということを記載いただいていますので、これに御同意いただいたということでよろしいですね。

（同意の意思表示あり）

○小野座長
　ありがとうございます。
　では、追加等ありましたら、お願いします。
　藤井先生。
○藤井専門委員
　藤井です。
　審議済みの部分については、コメントはございません。
　ここは、③番のARfDのエンドポイントの根拠としてどうなのかということだと思いますので、ここに長々と書かせていただいたとおり、一貫性がないことに違和感を感じまして、明確でないなと思いました。
　以上です。
○小野座長
　ありがとうございます。
　ということで、ARfDの根拠にはならないという意見でした。
　小林先生、同様の意見かと思いますが、コメントをお願いします。
○小林専門委員
　私も納屋先生や藤井先生と同感でして、報告書のデータをよく見たところ、胎児、離乳時、生後の３か月齢の児のデータにおきまして、世代を超えた統一性・再現性がないためにこのように書きました。
　以上です。
○小野座長
　ありがとうございます。
　今、御説明いただいたように、世代を超えての同一性がない変化であるということも含めて、ARfDの根拠にはしないということで、３人の先生方に御同意いただいていますので、毒性所見としては、今の事務局案どおりとして、ARfDの根拠とはしないということにしたいと思います。
　次に、発生毒性、ウサギの試験ですが、こちらは、事務局から２点ほど質問がありまして、１つは、60 mg/kg群で認められた母動物の体重変化です。こちらについて、扱いにつ

いて御検討くださいということで、納屋先生から当日議論が必要ではないかというコメントをいただいております。
それから、藤井先生からは、統計学的に有意になる可能性もあるのではないかと。
小林先生からは、毒性所見とは考えないと、ちょっと意見が食い違うというか、一致していないかもしれないということで、こちらについてコメントをいただけたらと思います。
納屋先生、お願いします。
○納屋専門参考人
納屋です。
事務局からのお尋ねのところの①なのですけれども、これは８年前にデータを見させていただいた本人としては、こういう書き方をされますと、若干不満があるわけですね。というのは、急性参照用量という概念が全然ないときに、当時の抄録なりで有意差のないようなところだったわけですが、今回は違う観点で見ているので、ちょっとそこは以前見たものに対して失礼ではないかというのがあって、ちょっと嫌味たらしく書かせていただきました。
確かに丹念に見ますと、妊娠は投与していないし、それから、初回投与後の１日間の動きを見ると、やはり最高用量では、何となく影響があるのかなという感じはします。ただし、そこについても、統計処理はされていますので、統計学的有意差はないのです。だから、これを毒性影響と考えるか、考えないかというのは、まさにエキスパートジャッジになるかと思います。
藤井先生は、恐らくこれは影響と考えてもいいのではないかなというお考えのようですし、一方で、小林先生は、これは毒性にしなくていいねというような考え、非常に微妙なところなのですけれども、だから、３人で合わせてどこかで合意点を取らないといけないと思いますが、もしも、これを毒性影響だとするのであれば、統計学的な有意差はないけれども、投与初期には若干の体重減少傾向がみられたぐらいに軽く書くのが３人の落ち着くところかなという感じを受けました。
それから、②についてはエンドポイントでいいということで、お二人とも合意されていますので、ここでは、議論は必要ないかなと思います。
以上です。
○小野座長
ありがとうございます。
今、②のコメントをいただきましたけれども、摂餌量減少に関しましては、３人の先生方、ARfDのエンドポイントとすることで御同意いただいていますので、あえて追加の議論はないと思いますが、①のほうですが、体重減少ですか、体重増加抑制ですか、分からないですけれども、藤井先生は有意差がある可能性もあるというような書きぶりでしたが、いかがでしょうか、藤井先生、お願いします。
○藤井専門委員

藤井です。

私は、いずれも①も②もARfDの根拠にするための御質問だと思いまして、体重増加量については、影響としたほうがいいという考えではなくて、摂餌量の減少に伴って体重にも低下の傾向があるようにみえましたのでコメントいたしました。しかし、体重増加量は計算されていませんし、体重には有意差はついておりませんので、ここを影響と取らなくてもよいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生、コメントいただけたらと思います。

○小林専門委員

ここは非常に悩んだところでして、60 mg/kgのところは、報告書の13-2のグラフを見ますと、やはり最高用量のところで体重が下がってきていますので、ちょっと強引に回答では書いてしまったかなと悩みつつ書いたのですが、統計的な差がないというところをくみ取って影響はなかろうという苦し紛れの判断をしまして、納屋先生のおっしゃるように、先生方の御意見を伺った上でのジャッジがよろしいと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

そうすると、今、聞いていると、有意差はなくて、先生方は、いずれも毒性とするほどでもないという意見のように聞こえたのですが、今の事務局の案のまま触れないということでよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。では、御同意いただきましたので、体重については、今の事務局案のとおり、特に記載はしないということにしたいと思います。

それで、摂餌量の変化の、これは記載されていますが、こちらはARfDのエンドポイントとするということにしたいと思います。

では、生殖発生毒性の分は、ここまでですので、この先ですね、審議済みではありますが、遺伝毒性試験の説明を、事務局、どうぞ。

○横山課長補佐

すみません、生殖発生毒性の先生方に、事前にお伺いしていなかったので、大変申し訳ないのですけれども､ほかの先生方にも少し御意見をいただいていることもございまして、質問をさせていただいてよろしいでしょうか。

動物の代謝のところで、このものノニルフェノールと同じような代謝をしますというような説明があった点ですとか、先ほど吉田委員のほうから、一般毒性のところで、ノニルフェノールと同様に肝臓への影響などが出ているようだというような御意見もいただいたところなのですけれども、ノニルフェノールの影響としましては、子宮の重量の変化です

とか、生殖への影響なども知られているところかと思うのですけれども、この剤のこういった試験を御覧になる範囲で、ノニルフェノールと同じような影響が出るようなものと考えられるのかどうか、この試験から読み解くのは難しいのかと思うのですけれども、ほかの試験の情報なども踏まえて、どのように考えたらよろしいか、御意見をいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか、すみません。

○小野座長

そういう事務局からの質問ですが、なかなか急に聞かれても答えにくい質問だったような気もするのですが、いかがでしょうか。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

ウサギの発生毒性試験の60 mgという最高用量が、本当は低過ぎるのです。低過ぎて、ほとんど毒性が出ていないのです。ですので、毒性試験として成立しているかどうかという問題のような気もするのだけれども、あまり言いたくないと、もっと高いところでやってほしかったですね。そうでないと、本当にちゃんとした毒性影響を見ているのかなと、非常にずるい試験設計だったとしかコメントできません。何か出るから、ここで抑えていた可能性も十分あるかもしれませんが、それは推測ですので、常時、スマートな試験設計ですねと、皮肉を言うぐらいしかないのだと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生、コメントをいただけたらと、お願いします。

○藤井専門委員

藤井です。

ノニルフェノールのことをおっしゃっているのは、恐らく内分泌攪乱作用のお話だと思いました。

それで、この２世代繁殖試験というのが、ちょっと古過ぎて、それを検出するためのエンドポイントが入っておりませんので、もし、そういうエンドポイントを確認したければ、新しい試験を追加でやらなければいけないのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

小林先生、コメントをいただければと思います。

○小林専門委員

内分泌攪乱ということで、ノニルフェノールが、仮にエストロゲン作用があると考えた場合に、もっと内分的な指標を見るということくらいしか現時点で申し上げられません。

以上です。
○小野座長
納屋先生、お願いします。
○納屋専門参考人
すみません、藤井先生が、２世代繁殖試験について内分泌攪乱に関するコメントを、今なさいましたので、そうだった、こっちのほうにちゃんとお答えしておかなければいけなかったのだという反省から、改めてもう一回手を挙げてしまいました。
２世代繁殖試験の２用量でやっていますけれども、こういった用量では、内分泌攪乱に関するような影響は出ていないはずです。
それから、内分泌攪乱で最も世間が気になさったのは、低用量による逆Ｕ字という問題が定義されて、世界中で色々と大騒ぎをしたのですが、*in vivo*の繁殖試験、２世代あるいは３世代の繁殖試験を行ったところ、どこにおいても逆Ｕ字反応というのは証明されておりません。*in vitro*の試験のみであります。
ですから、ノニルフェノールスルホン酸銅、これで内分泌攪乱をみたければ、どうぞ、*in vitro*でおやりくださいと、ただし、*in vivo*では、今までどなたがやられても、証明したデータはございませんというのが正確なお答えだったと思いましたので、あえて発言させていただきました。
以上です。
○小野座長
ありがとうございます。
永田先生、コメントをお願いします。
○永田専門委員
内分泌攪乱物質の中で、今、おっしゃったエストロゲンに結合する場合、全てフェノールなのです。これは、基本的な骨格といいますか、だから、エストロゲン、フェノール、それに起因したものが､レセプターの結合率は弱いけれども､あるよということなのです。
でも、この構造は、恐らくレセプターにくっつかないと思います。これだけ大きいものがついていると、レセプターの中に、これは入りっこない。
私の意見として、恐らくないだろうというのがコメントです。
以上です。
○小野座長
ありがとうございます。
杉原先生、お願いします。
○杉原専門委員
今､永田先生が言われたのと同意見で､こういうノニルフェノール系の物質については､エストロゲン受容体との結合のケースみたいなものは、ものすごくみられているので、恐らくスルホン酸がくっついたものもみられているのではないかと思います。そういうよう

な文献的なデータでいいのではないかと思います。
以上です。
○小野座長
吉田委員、コメントをお願いします。
○吉田（緑）委員
今、納屋先生がおっしゃったように、この剤については、低用量の問題は、恐らくないと私も思うのですが、少なくともノニルフェノールは、あまりにも有名で、高用量の数百ミリという大量投与すると、子宮肥大になり、エストロジェニックだということはよく知られているので、NTPなどの試験で既にありますので、そういうことは、今回の提出されたデータからは出ていないということなのか、それとも、今、永田先生がおっしゃったように、この用量を上げたとしても、このものにはエストロジェニックの影響はないと予測されるか、もし、予測されるとしたら、何かそれを示すような論文とか、もし、お持ちでしたら、共有させていただければありがたいと思います。
以上です。
○小野座長
もし、お持ちでしたらというのは、誰にお願いしているのですか。
○吉田（緑）委員
永田先生です。
○小野座長
永田先生、どうでしょうか。
○永田専門委員
いいえ、そんなものはありません。恐らく、レセプターの場合、かなり構造的にリジッドになっていますので、ある程度、フェノールのところが、結合部位にフィットする、そこのところのベンゼン環、スルホン酸みたいについたら、レセプターの結合する中には、恐らく入れないと思います。これは予測ですけれども、データとしては持っていません。
以上です。
○小野座長
吉田先生。
○吉田（緑）委員
ありがとうございます。
もう一点お伺いしたいのですが、今回、肝肥大というようなことが、げっ歯類にも出てくるのですけれども、この肝肥大を起こすというのは、こういう骨格を持ったものが起こす可能性があるのでしょうか。というのは、ノニルフェノールでも肝肥大は起きますので、そこも教えていただければと思います。
○永田専門委員
永田です。

私は、それに関する明確なものは持っていません。ただ、肝肥大と代謝酵素誘導、これに関しては、まだ、構造相関性、その辺が分かっていないですね。これも何とも言えない。こういう構造があったら起こしやすいという傾向はありますけれども、では、どういうものが、この骨格でと、そういうきちとしたものは、今のところ分かっていません。

少なくとも、エストロゲン関係に関しては、いわゆる薬物代謝酵素の誘導を起こすようなものは、ほとんどなかったと記憶しています。

以上です。

○小野座長

ということですが、事務局、何か結論めいたものが必要なのですか。恐らく、今の議論を総合すると、今、提出されている2世代の試験だとか、発生毒性試験で、いわゆる内分泌攪乱の作用については、検出するエンドポイントも検査されていないし、分からないということなのではないかと。

エストロゲン受容体への作用、構造的に永田先生、杉原先生は、スルホンがついているので、くっつかないのではないかという話がありましたけれども、それは、別に実データがあるわけではないので、やってみなければ分からぬというところが正直なところなのではないかと思いますが、いかがでしょうか。

もし、一番最初ので、この後、議論になると思いますけれども、代謝の部分について、追加で要求を出すのであれば、内分泌攪乱に関して懸念はないのかということを質問してもいいのかとは思いますが、どうなのですかね。

○横山課長補佐

よろしければ、代謝のほうで質問することもありますので、念のため、そういった文献レベルの考察になるかと思いますが、先ほど杉原先生からエストロゲン受容体の結合ケースなども考慮できるのではないかというような御意見もありましたので、文献的な情報から説明できるかという問いかけをさせていただきます。

○小野座長

そうですね。永田先生が先ほどから言っているように、*p*位のフェノールが基本的にエストロジェニックの作用が出やすいですけれども、そこにスルホンがついている場合に、作用がないというような、別に同じ物質でなくていいですから、硫酸基がついている物質で、基がパラ位のフェノールで、エストロジェニックな作用がないという、*in vitro*のデータで結構なので、それがあれば、その作用はないということの傍証にはなるかと思うのですけれども、そういったデータが、もしあれば出してもらってもいいかと思います。

ということで、代謝の部分で追加要求することになりましたけれども、食品健康影響評価も議論だけはしますか。

○横山課長補佐

本日は、ADI、ARfDの設定が難しいということかと思いますので、本日、特に御議論いただく必要はないかと思うのですけれども、事務局が書いている内容で、本日確認が必要

だといったような問題点があれば、御教示いただけると、次回の審議がスムーズかと思いまして、念のためなのですけれども、基本的には、代謝の観点が、書くには厳しいという御指摘だったかと思うのですけれども、いかがですか。

○小野座長

食品健康影響評価の文章について一応確認をするという意味ですか。

○横山課長補佐

すみません、要素、そうですね。基本的に問題となってくるのは、ばく露評価対象物質の設定の点かと思うのですけれども、そちらについては、先ほど、冒頭に御議論いただいた代謝に関しての確認を一旦してからしかできないので。

○小野座長

そうですね。その10%TRRを超える代謝物についての記載についても、ある程度物質を同定してくれて、先生方から御同意いただけないと、最終の文章にならないと思うのですけれども。

○横山課長補佐

分かりました。確認してからもう一度練ってみるということで。

○小野座長

そうですね、その確認の結果をもって改めて事務局案を出してもらったほうがよろしいかと思います。

○横山課長補佐

分かりました。ありがとうございます。

○小野座長

食品健康影響評価の部分については、本日は、議論はしないということにしたいと思います。

吉田委員、よろしくお願いします。

○吉田（緑）委員

もし、前回議論があったとしたら、繰り返しで恐縮なのですが、私は確認していただきたい事項として、餌の形態があるのですけれども、繁殖試験と発がん性試験、長期の試験は、練り込んで、65度の温度をかけて固めている。ところが、亜急性毒性試験は粉餌なのです。粉餌で、例えば27ページのラットの表７を御覧いただくと、さも30、300、3,000 mg/kg体重となっているのですが、普通はこう書く場合は、体重に合わせて微妙に餌の濃度を変えながら丁寧に混餌をしていくのですけれども、どうも報告書を見る限り、そんなことをしたような、手書きの資料からは、そんなことは読み込めないので、本当に、恐らく全体の摂取量そのものは正しいのかもしれないのですけれども、この記載が、mg/kgと書くのがいいのか、報告書を見ると、手書きで換算値何ppmと書いてあるようなところがあるので、どの記載が正しいのかというのを申請者に一回尋ねるのはいかがかなと思います。

そして、報告書に、少なくとも評価書に脚注で、これは混餌であった、これはペレット

化したものであるようなことを記載しませんと、GLP試験では、濃度が、安定性とか均一性というのは、すごく重要なポイントなので、というのを申請者に聞いて、その回答によって脚注に次回は入れ込んでいただきたいと、私は思うのですが、いかがでしょうか。

○小野座長

いずれにしろ、質問を出すのであれば、ついでに聞ける部分は、後でまた追加で聞くよりはよっぽどいいと思うので、確認いただければと思いますが、どういう文面で確認するかは、今、いきなりは作れないと思うので、事務局で作文をまずしてもらって、先生方と吉田委員と確認をした上で質問、コメントを出すという形にしたいと思いますが、そういう形で、よろしいですか、先生方。

では、そういう形にしたいと思います。

ということで、これは、遺伝毒性は議論していましたか。

○横山課長補佐

すみません、していませんでした。申し訳ございません。

○小野座長

大変申し訳ございませんでした。遺伝毒性は、審議済みではありますが、先生方に、コメントをいただけたらと思います。

太田先生、お願いします。

○太田専門委員

太田です。

要約は、ここに書いたとおりなのですけれども、この試験、染色体異常と小核試験はGLP試験でいいのですけれども、復帰変異試験が1979年で非常に古いのです。大学の研究室でやったような実験で、報告書の表も手書きなのです。その当時の試験で、最高用量も足りなかったから、その後に、2,000と3,000を追加してやって、この両方をひっくるめて評価できるかどうかということなのですが、評価は可能だと思いますので、了承しているのですけれども、純度の換算の問題とか、最高用量もあるので、将来、再評価の対象になるのであれば、現行のガイドラインに従った試験をやっていただきたいというのが希望というか、意見です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

一応、陰性というのはよいだろうということですね。

それで、安井先生からも、もし、コメントがありましたら、お願いします。

○安井専門委員

安井です。

私のほうからは、特にありません。

○小野座長

ありがとうございました。

追加があるわけではない、遺伝毒性に限らず、いずれも古い試験が幾つかございますので、なかなか難しい部分がありますけれども、先ほど申しましたように、追加で要求事項を出すということで、その内容は、事務局で作文いただいて、先生方に御確認いただくという形にしたいと思います。よろしいでしょうか。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

そうしましたら、確認事項の内容につきまして、事務局のほうで一旦まとめて、先生方にお送りさせていただきますので、御確認をお願いします。

その際に、本日、御確認いただいた評価書の内容も修正したものを併せてお送りさせていただきますので、本日までのところで御確認いただければと思います。

あと、すみません、１点、杉原先生から銅自体の毒性について御質問がありまして、食品安全委員会のほうで、グルコン酸銅というものの評価書がありまして、そこに銅の毒性試験の情報が若干載っているものがありましたので、要求事項などの御確認をお願いする際に、メールに添付して、まずは情報をお送りさせていただくということでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

ありがとうございます。

○横山課長補佐

では、そのようにさせていただいてよろしいですか。

○杉原専門委員

よろしくお願いいたします。ありがとうございます。

○小野座長

以上でよろしいですか。

では、そのようにお願いします。

では、ノニルフェノールスルホン酸銅の食品健康影響評価については、ここで終了とさせていただいて、その他の議題のほうに行きたいと思います。

その他の議題、①ですが、残留農薬の食品健康影響評価指針の一部改定についてということで、事務局から説明があると思います。よろしくお願いいたします。

○栗山課長補佐

それでは、事務局よりこちらの議題についてお話しさせていただきます。

先日４月６日の食品安全委員会におきまして、残留農薬に関する健康影響評価指針が一部改定されましたので、この場で御報告させていただきます。

改定内容といたしましては、本文自体の変更はございませんで、当該指針の参考にございます関係資料のほうに２つの文章が追加されました。

１つは、２月22日の農薬第一専門調査会で決定されました、残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方。

もう一つは、３月18日の農薬第一専門調査会で、残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについてとなります。

それでは、追加された各文章について概要のほうを御紹介させていただきます。

まず、資料５を御覧ください。

残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方となります。

これは、指針の第６の２、（３）おきまして、毒性評価結果の共通的な解釈が必要となる考え方等については、農薬第一専門調査会において定めるとされていることに対応するものとなります。

それでは、まず、１のはじめにのところを御覧ください。

こちらに記載のとおり、本文書は、毒性試験の解釈につきまして、一貫性をもった判断を行うために、これまでの残留農薬に関する評価経験のほか、海外評価機関における評価基準等を考慮して、有害影響の判断に関する基本的考え方を整理したものとなっております。

要するに、判断の考え方を、今回新しく変えたものではございませんで、これまでの評価経験の積み重ねの中で、明文化されていなかったものを、この文章として取りまとめたという位置づけになるものです。

それでは、２ポツ、続きまして有害影響の判断に至る基本的な考え方と手法のほうをまとめております。

被験物質における有害影響の判断を行う場合には、それぞれの毒性試験結果を段階的に評価する手法の１つとして、毒性試験結果の判断に係る体系的アプローチを挙げておりまして、４ページになりますけれども、このアプローチのフローについてお示ししておるところでございます。

それから、続いて、次のページから２.２で統計学的解析について、２.３では背景データの利用についての基本的な考え方をそれぞれまとめております。

次のページの２.４のところですけれども、こちらでは有害影響の判断に当たり留意が必要な例といたしまして、適応性変化、一過性の変化、軽度な変化、他の有害影響に伴う二次的な影響、回復性のある変化といったものについて、それぞれまとめてございます。

特に適応性変化、（１）のところですけれども、肝肥大の取扱いに関しまして、平成28年の農薬専門調査会決定文書でございます、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて、内容の方を一部盛り込みまして、肝肥大の専門調査会決定本体のほう、今回の文章の後ろのほうに別紙として統合するということにいたしました。

この文書についての内容面での変更はございません。

続きまして、９ページのところから、３ポツで各種検査項目の解釈についての内容とな

ります。
なお、コリンエステラーゼ活性阻害に関する令和２年の調査会決定文書であります、残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについては、参照するものとして記載をさせていただいております。
３.１は、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査についての基本的な考え方をまとめております。
それから、10ページからですけれども、（２）から（４）の各検査項目について、それぞれ有害影響と判断するケース、また、判断しないケース、それから判断に当たっての留意点を中心にそれぞれまとめてございます。
13ページからは、３.２で、体重、摂餌量及び臓器重量についての基本的な考え方についてまとめてございます。
本文書の内容は、以上となります。
農薬の食品健康影響評価に関する御審議につきましては、指針と、それから農薬第一専門調査会で決定された考え方を踏まえて評価するということが基本とされておりますことから、農薬の評価の際には、指針の関係資料に位置づけられました、これらの文章を踏まえつつ、引き続き、ケース・バイ・ケースの判断も含めて御評価いただきますよう、どうぞ、よろしくお願いいたします。
続きまして、資料６を御覧ください。
資料６は残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについてとなります。
１の目的に記載してありますとおり、本文書は、残留農薬の食品健康影響評価での公表文献の取扱いに関する基本的な考え方、手順等を明確化することによりまして、公表文献の使用に関する一貫性及び透明性の確保に資することを目的として作成したものです。
指針におきまして、公表文献はリスク管理機関から提出され、当該評価を行う専門調査会が使用可能と判断されたもののみ用いるとされておりますことから、それを具体化したものとの位置づけとなります。
リスク管理機関から検討対象となる文献を提出する際の基準や整理方法、それから、農薬の専門調査会において評価への使用可能性を検討する際の留意事項、それから評価書への記載などについて定めてございます。
それから、別紙としまして、疫学研究結果の取扱いのほうについても記載してございます。
本文書の内容は、以上となります。
事務局からの御報告は、以上となります。
○小野座長
ありがとうございます。
今、説明がありましたように、資料５、６に本日お配りしている２つの文書が新たに決定されたということですが、この件について、御質問等ございましたら、お願いします。

特によろしいでしょうか、今、突然説明を聞いて質問をと言われても、なかなかないと思いますが。納屋先生、お願いします。

○納屋専門参考人

納屋です。

資料５の統計学的手法に関する記述で、５ページのOECDの2012というものを紹介していただきました。

教えていただきたいのです。この資料の中の18ページの15番にOECDの2012年のものが紹介されているのですけれども、この中で言っているのが、長期試験と発がん性試験でのところを言っているのです。

私が聞きたいのは、発生毒性試験の試験項目に関しての統計についても、この中で述べてくれているのかどうかというのが、ちょっと気になったので、もし今、御存知であれば、教えてください。

以上です。

○小野座長

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

御指摘の生殖発生毒性に関しては、このガイダンスの中にはないようです。

○小野座長

よろしいでしょうか。

○納屋専門参考人

よろしくないです。

○小野座長

目次を見ると、分かるかもしれないのですけれども、この文書自体が、生殖発生毒性がアウトオブスコープになってしまっているのです。

○納屋専門参考人

そう思います。

○小野座長

ですので、統計学的手法で挙げている、このOECDの文書も、生殖発生毒性は関係なく挙がっているという状態です。

お願いします。

吉田委員の意見を先にお願いして、その後、また、納屋先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

以下しゃべることは、吉田のお願いというか、吉田の今後の希望なのですけれども、やはり、色々なターゲットによって、こういった今回第一専門調査会で作っていただいたようなガイダンスがあると、いいですね、納屋先生ということでございます。

以上です。

○小野座長
納屋先生、お願いします。
○納屋専門参考人
納屋です。書いてくれていたら非常にありがたいなと思ったので、もし、OECDの中に生殖発生毒性試験の統計手法についての何かドキュメントがあれば、ぜひとも事務局で探していただきたいなとお願いする次第です。
それから、いいか悪いか分かりませんが、アメリカの研究者たちが書いた生殖発生毒性に関するテキストブックがあるのです。その中で、統計に関して、一部少しだけ触れたところがありますので、それを今度、私、まとめて事務局にお送りしておきますので、参考資料として見ていただければと思います。
以上です。ありがとうございました。
○小野座長
ありがとうございました。
ほかにございますでしょうか。
ちなみに、生殖発生毒性もそうなのですけれども、目次を見たら分かると思いますが、遺伝毒性も、今回の文書の中ではアウトオブスコープになってしまっています。基本的に、ジェネラルな一般毒性の部分を、まず、まとめたと認識いただければと。
それ以外の部分は、将来的に、もしかしたら、先生方がお願いされるかもしれないと思っておいてください。
ということで、よろしいでしょうか。
では、もし、追加で質問等がありましたら、後日、事務局に聞いていただいても結構だと思います。
では、先に進みたいと思います。
次は、審議の状況ですか、事務局、説明をお願いいたします。
○横山課長補佐
資料４をお願いします。１枚紙の資料になります。
資料４のとおり食品安全委員会での審議等の状況になります。
１番にございます３剤、３つの有効成分に関しまして、国民からの意見、情報の募集をしているところでございます。
２番にあります１剤につきまして、リスク管理機関に結果を通知したところでございます。ありがとうございました。
以上です。
○小野座長
ありがとうございました。
事務局からの今の説明に質問等ございましたら、お願いします。
特によろしいでしょうか。

では、引き続いて、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

日程でございます。

本調査会につきまして、次回は５月24日月曜日の開催を予定しております。連休の前に荷物をお送りする予定でございますので、よろしくお願いいたします。

大学などの部局が閉まってしまうので、荷物の発送日ですとか、送り先、問題があるということであれば、事務局のほうから、日程を御案内させていただいているかと思いますが、今、おっしゃっていただいても結構ですし、メールで御指示などをいただいても結構ですので、早目に御連絡いただければと思います。来週、資料をお送りする予定になっておりますので、不都合があれば、連絡をお願いいたします。

事務局からは、以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

今、説明がございましたように、資料の発送、連休の前に到着するのですが、いつもと違うところに発送していただきたいというような御要望がもしあれば、事務局に直接伝えてください。

では、本日の議事は全て終了いたしましたので、これで終了させていただきたいと思います。

本日は、ありがとうございました。

以上