

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第65回会合議事録

1. 日時 平成29年6月2日(金) 14:00～15:32

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(テフルベンズロン)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)

浅野座長、平塚座長代理、相磯専門委員、佐藤専門委員、清家専門委員
豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、森田専門委員

(専門参考人)

赤池専門参考人、藤本専門参考人

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

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 テフルベンズロン農薬・動物用医薬品評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第65回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

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

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方9名、専門参考人として赤池先生、藤本先生に御出席いただいております。

山本先生は御出席を御予定いただいていたのですが、急遽お休みという御連絡をいただきました。先生方のお手元の資料には御出席として作成しておりますが、ホームページに掲載する資料につきましては修正させていただきます。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（テフルベンズロン）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、よろしくお祈いします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2、テフルベンズロン農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料3、論点整理ペーパー（非公表）を御用意しております。

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。

○浅野座長

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（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。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは農薬(テフルベンズロン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○岩船係長

資料2をお願いいたします。テフルベンズロン評価書(案)(第2版)でございます。

今回は、適用拡大(きく(葉))に係る評価、また、急性参照用量の設定の御検討をお願いするものでございます。

また、ADI設定根拠試験であるマウスを用いた78週間発がん性試験において、LOAELで肝細胞肥大のみが認められ、同用量では血液生化学的パラメータやほかの病理組織学的所見は認められなかったことから、本所見を適応性変化とする案を作成しましたので、各試験で肝肥大ガイドランスに沿った見直しを行っております。

4ページをお願いいたします。審議の経緯としまして、第2版関係を4行目に記載しております。今年の3月に厚生労働大臣から評価の要請を受けております。

8ページをお願いいたします。28行目に6. 構造式が記載されておまして、本剤はベンゾイルフェニルウレア系の殺虫剤として、キチン質合成阻害作用を示す殺虫剤として考えられております。

10ページの10行目からが1. 動物体内運命試験でございます。その上の9行目のボックスの中で【事務局より】としまして、動物体内運命試験について、今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従って一部記載を修正しております。また、ラットにおける主要代謝経路につきましては、(5)ラット⑤の最後、15ページの11～14行目にまとめて記載させていただきました。小澤先生からは、特段のコメントはありませんというコメントをいただいております。

同じページの23行目からが、(1)ラット①の②分布でございます。

11ページを御覧ください。こちらの2行目から、表1の中の消化管(内容物含む)について、事務局削除をしております。

同じように14ページの10行目からの表7につきましても、最近の記載整備に従いまして、消化管内容物について、削除をしております。

11ページの6行目の③代謝につきましては、記載整備として、代謝経路につきまして削除をしております。

15ページでございます。先ほど申し上げましたように、11～14行目にラットの代謝経路をまとめて記載させていただきました。

その下の16行目からがヤギの代謝試験でございます。こちらの29行目から30行目にかけて、平塚先生より御修正いただいております。

また、16ページの23～24行目、ニワトリの代謝試験でございますが、こちらも先ほど平塚先生から御修正いただきまして、酵素による水酸化処理というところを、加水分解処理に御修正させていただきたいと思っております。

動物体内運命試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

10ページからの動物体内運命試験の記載内容につきましては、最近の評価書のまとめ方に従って記載整備が行われているところを御確認いただきたいと思います。

それと、小澤先生からは特段コメントはありませんけれども、15ページの29行目から、平塚先生に御修文いただいています。また、16ページの23行目は、水酸化処理のところを加水分解処理と改めておりますけれども、この修文と、追加のコメント等がありましたら、平塚先生、お願いいたします。

○平塚座長代理

15ページの7行目を御覧いただきたいのですが、先ほど御説明いただいたように、水酸化処理というのを加水分解処理に訂正をしてください。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

15ページの7行目にも水酸化処理がありますね。これはよろしいですね。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

そのほかはよろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

ほかの委員の先生から追加コメント、質問等がありますでしょうか。

お願いします。

○山添委員

今見ると、13ページに胆管カニューレションをした実験のラットのデータがあって、そのところで胆汁排泄が19.4%あるために合計で23.0%と、表5の一番右のところになっていますね。これは基本的には吸収されたものと解釈する数値になるのですけれども、12ページの吸収率のところでは3.7~10.3%になっていますね。この辺、平塚先生はいかがですか。

○平塚座長代理

すみません。今、にわかにお答えできないのですが、ただ、12ページの吸収率3.7~10.3%という算出の根拠になっているのがラット②の試験で、今、先生が御指摘いただいた表5の23.0%についてはラット③ということで、両者の比較をしてみないと数値そのものが間違っているかどうかというのは、前者のほうになるのですけれども、今、にわかにお答えできないということです。

○山添委員

お調べいただけますか。

○平塚座長代理

はい。ありがとうございます。

○浅野座長

そうすると、この部分に関しましては、確認をするということによろしいですか。

そのほか、コメント等はありませんでしょうか。

そうしましたら、続いて植物体内運命試験のところの御説明をお願いします。

○岩船係長

19ページの4行目からが2. 植物体内運命試験でございます。

その上のボックスで【事務局より】としまして、植物体内運命試験、土壌中運命試験、水中運命試験及び土壌残留試験については、今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い一部記載を修正させていただいております。

こちら、本多先生からは、特段コメントはございませんというコメントをいただいております。

23ページの12行目をお願いいたします。記載整備の一つとしまして、12行目の(2) 土壌吸着試験の本文中の土性につきまして、20行目のボックスの中で【事務局より】といたしまして、国際土壌学会の分類に従い修正させていただきました。

次のページの(5) 土壌表面光分解試験についても、「同様です。御検討ください」ということに関しまして、清家先生から「確認しました。問題ありません」というコメントをいただいております。

26ページの9行目をお願いいたします。(1) 作物残留試験でございます。今回、一部追加された試験が、きく(葉)でございます。追加された試験がございましたが、前版同様、親化合物テフルベンズロンの最大残留値に変更はございませんでして、最終散布7日後に収穫した茶(荒茶)で13.1 mg/kg、代謝物Gにつきましては、えだまめで最終散布14及び30日後で0.005 mg/kgという値となっております。

64ページの別紙3を御覧ください。こちらの表の下の脚注につきまして、清家先生から御修正いただいております。剤型について「水和剤」を「フロアブル剤」ということで御修正いただいております。

28ページにお戻りください。4行目からが(3) 推定摂取量でございます。今回追記させていただきまして、作物残留試験のデータを用いまして、推定摂取量を算出させていただいております。そちらの値は表17に記載させていただきました。

植物体内運命試験から推定摂取量は以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

本多先生からは特段、コメントをいただいておりますけれども、清家先生から修文等いただいております。お願いします。

○清家専門委員

内容については特段問題なく、事務局からの土性の分類のところについて、私のほうでも実際の数値をもとに、問題ないというのを確認いたしました。ただ、この部分について、粘土という区分はそもそもないので、抄録のほうがそのようになっているというところもあるので、メーカーさんにその辺をお伝え願えればと思います。

あとは、最後のところのフロアブル剤は、書きぶりというか記載整備の話なので、特段そのほかはありません。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

64ページの表の修文も、これでよろしいですね。ありがとうございます。

そうしましたら、続いて毒性の部分の説明をお願いいたします。

○岩船係長

28ページの12行目をお願いいたします。ボックスの中で【事務局より】としまして、1つ目、毒性についてはADI決定済みですが、ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量などを追記させていただきました。

②としまして、ADI設定根拠試験である78週間発がん性試験（マウス）において、最小毒性量15 ppm投与群の雄では肝細胞肥大のみが認められております。同投与群では血液生化学的パラメータやほかの病理組織学的所見は認められないことから、同所見を適応性変化とする案を作成し、各試験を肝肥大ガイドランスに従って見直しましたということで、御検討くださいとお願いさせていただきました。

③としまして、JMPRの海外評価書④とEPAの評価書におきまして、ラットの急性毒性試験とか亜急性毒性試験、亜急性神経毒性試験、マウスの28日間免疫毒性試験の概要が記載されておりましたが、詳細が不明であるため、この評価書には記載しませんでした。

各先生方からは、コメントはありません、了解いたしましたというコメントをいただいております。

29ページの1行目からが7. 一般薬理試験でございます。6行目、表18に薬理試験の概要が記載されておまして、豊田先生から、中枢神経系の雌の最小作用量につきまして、5,000 mg/kg体重という御修正をいただいております。

その下の10行目からが8. 急性毒性試験でございます。16行目の表19に親化合物の試験概要が記載されておまして、次のページの8行目に代謝物及び原体混在物の試験概要が記載されております。親化合物のLD₅₀につきましては、経口で5,000超、代謝物につきましては、ほとんどが5,000より大きいLD₅₀の値をとっておりますので、急性毒性は弱いということがわかるかと思っております。

一般薬理試験から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

28ページの12行目から【事務局より】のコメントがありますけれども、ここに関しましては全ての先生方から御同意をいただいております。

29ページの一般薬理試験のところを豊田先生から修文いただいております、5,000が追加されているということですね。これはこれでよろしいかと思えます。

全体的に経口での急性毒性が非常に弱い化合物ですけれども、この急性に関して追加のコメント等はございますでしょうか。

そうしましたら、亜急性毒性試験をお願いいたします。

○岩船係長

31ページの15行目からが10. 亜急性毒性試験でございます。亜急性毒性試験につきましてはコメントをいただいておりますので、次の慢性毒性試験、発がん性試験に参りましてよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。よろしく申し上げます。

○岩船係長

そうしましたら、34ページの12行目からが11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

同じページの24行目からが、(2) 120週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

35ページの3行目から8行目にかけて、藤本先生から御修文をいただいております。こちらですが、まず、抄録の155ページを御覧ください。上から2つ目の腸間膜リンパ節ですが、こちらの500 ppmの雄の所見は有意に増加しております、500 ppmでカイニ乗検定で有意な増加が認められていることと、あと、こちらは傾向検定も行われておりましたが、これを削除して、藤本先生の修文案となっております。このように藤本先生の修文案としてよろしいのか、どのように修文をすればいいのか御検討いただければと思います。

35ページの17行目からが、(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらは、36ページの9行目の表32に、非腫瘍性病変の毒性所見が記載されておまして、その表の下の13行目からの脚注に、相磯先生から御修文をいただいております。その下の15行目のボックスで、「傾向検定は増加傾向の有無についての判断材料になりますが、発生頻度が増加した濃度には言及できないので修文案を提示しました」というコメントをいただき、13~14行目を御修文いただいております。

同じ36ページの17行目からが(4) 78週間発がん性試験(マウス)でございます。こちらは、前版でADI設定根拠となった試験でございます。こちらの試験につきましては、本試験が行われたほかに、肝臓の毒性所見である非腫瘍性病変と腫瘍性病変につきまして、新たにその後、3機関から再評価が行われた結果がありまして、その中の1つの機関の評

価結果を採用されて、前版の審議の議論が進められた経緯がございました。

そのうちの1つの評価結果を用いた理由としましては、腫瘍性病変を分類した基準としまして、NTPのクライテリアに準拠して評価したことと、その評価がGLP準拠だったことから、その再評価結果をもとに前版の審議が進められた経緯がございました。

36ページの25行目から37ページの4行目にかけて、相磯先生から御修文をいただいております。37ページの6行目のボックスの中、「前回審議の結果ですが、RCC社のマウスの発がん性試験で肝臓の病理組織検査結果は肝臓の非腫瘍性及び腫瘍性病変の発生増加として提示されているので、この部分の書きぶりにひかかりを覚えます。事務局からの検討指示の範囲外ですので、強く修正を求めるものではありませんが、同程度のボリュームで修正案を提示しました」という御意見をいただきまして、1～4行目に御修正案をいただいております。

そのほかに、もとの文案が25行目から37ページの1行目に記載されておりますが、こちらの「最も信頼がおける」という部分を削除して、シンプルに「再評価結果を採用して総合的な評価を行った」という案も、同時にいただいております。どのように修正していいか御検討いただければと思います。

その下の8～10行目におきまして、今回、肝細胞肥大が適応性変化と考えられたことにつきまして、事務局案として追記させていただいたものに対しまして、豊田先生から、8行目の肝細胞肥大ということのみを記載した修正案をいただいております。

また、その下の12～14行目におきまして、相磯先生からは、こちらの部分を全文削除ということで修正案をいただいております。

また、そのほかに8行目の「同投与群では血液生化学的パラメータ」の間に、「同投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ」という文言を入れたほうがいいのかという案をいただいております。

総合的にどちらがよい修正案として採用すればいいのかを、御検討いただければと思います。

その下の16行目から18行目にかけて、平林先生から、マウスにおける発がん性に関する記載につきまして御修文をいただいております。

その下、20行目からが非腫瘍性病変の毒性所見の表でございます。肝細胞肥大のところにつきまして、375 ppm投与群雌の肝細胞肥大と、75 ppm以上投与群雄の所見の肝細胞肥大につきまして、まず、豊田先生からコメントをいただいております。38ページの1行目からのボックスでございます。375 ppm投与群雌のび慢性肝細胞肥大について、採用された再評価では単に『肝細胞腫大』となっております。小葉中心性・び慢性の所見をともに含めているようなので、特定せずに『肝細胞肥大』のままでよいと思いますという御意見をいただいております。相磯先生と豊田先生から肝細胞肥大という御修正をいただいております。

また、そのほか、こちらの再評価結果の報告書の肝細胞肥大のところ、小葉中心性及

び小葉全域にび慢性が認められたと記載されておりましたので、肝細胞肥大に脚注をつかまして、脚注に小葉中心性及び小葉全域にび慢性が認められたと追記してはどうかと御提案をいただいております。

続きまして、豊田先生の2つ目のコメントでございます。75 ppm以上投与群雄の所見について、肝クッパー細胞増生は抄録において記載がありますということです。

また、その下の相磯先生からのコメントでございますが、同じく表34の病理組織所見は、再評価結果から拾い上げているようです。雄の75と375 ppm投与群で肝クッパー細胞増生を取りこぼしていますというコメント。また、そのほか、佐藤先生、平林先生からも肝クッパー細胞増生について御追記いただいております。

そのほか、平林先生から、37ページの表34の75 ppm以上投与群雄の網掛け部分の「変異肝細胞巣」については、「肝変異細胞巣」がよいと思いますという御意見をいただいております。こちらにつきましては、肝臓の変異細胞巣については、ほかの評価書におきましても「変異肝細胞巣」と記載させていただいております。御検討いただければと思います。

その下の38ページの3行目からが表35でございます。こちらにつきましては、豊田先生と相磯先生から御修正いただいております。

6行目のボックスの中、豊田先生から、表35の雌の匹数について、再評価では雌の匹数が元データと異なっているようですということに対しまして、報告書を確認いたしまして修正させていただいております。

39ページをお願いいたします。こちらのボックスの中で【事務局より】といたしまして、肝肥大ガイドランスに沿った見直しについてでございます。初版の審議におきましては、15 ppm投与群の肝細胞肥大がADIの設定根拠となりましたが、同投与群では病理組織学的検査において、肝臓に肝細胞肥大以外の所見が認められていないこと、また、肝障害を示唆する血液生化学的パラメータ、臓器重量などにも毒性影響は認められていないことから、当該用量における変化は適応性変化とし、75 ppm投与群以上を毒性所見とする案を作成しました。御検討くださいとお願いさせていただきました。

各先生から御同意、御賛同をいただいております。相磯先生からは、表34の病理所見は再評価結果から拾い上げているようで、単に「肝細胞肥大」となっています。「び慢性肝細胞肥大」に近い所見をとっているのは、最初に行われた試験機関の報告で「小葉中心性肝細胞肥大」と「散在性肝細胞肥大」となっています。この試験機関の報告書の「小葉中心性肝細胞肥大」を表34に組み込むために、「肝細胞肥大」を「び慢性肝細胞肥大」としたのではないのでしょうか。再評価の報告書、または抄録には、雄の15 ppm群に「肝細胞肥大」の発生はなく、肝臓重量にも全く肝肥大の兆候は認められていません。「小葉中心性肝細胞肥大」は最初に行われた試験機関での報告書で、雄の15 ppm投与群にみられているだけですから、再評価の際に当該所見があったとしても極めてマイナーな変化だったと推察します。診断基準が異なる施設の病理診断結果を単純に合体させるのは避けるべきです。したがって、雄15 ppm投与群の「肝細胞肥大」に関する記述は、肝肥大ガイドランスの適用

を考える以前に、表34と本文から削除すべき所見であり、「び慢性肝細胞肥大」はオリジナルの「肝細胞肥大」に戻るのが適当と思料します。結論として、75 ppm以上の投与群を毒性所見と考えますという御意見をいただいております。

慢性毒性、発がん性試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

最初に、亜急性毒性試験に関しましては、事務局案に関しまして、いずれの先生方からもコメントがありませんでしたので、慢性毒性試験の議論に進めさせていただきたいと思っております。

まず、34ページの24行目から記載されている120週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）に関しまして、35ページの部分の結果の書き方ですね。藤本先生より御修文をいただいております。この点を藤本先生、お願いします。

○藤本専門参考人

ここは完全に日本語の言い回しを変えさせてもらっただけなのですが、2回繰り返し返して言っているのだからわかりにくいので、腸間膜リンパ節血管腫については一文で済ませたいと思っただけです。500 ppmでの有意差という部分が抜けたということで、この後ろに括弧して、「(500 ppmでは有意)」とつけてもらえばよろしいかと思っております。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうなのです。500 ppmが抜けてしまったので、これは問題だと思ったのです。

書きぶりの問題ですけれども、ほかの先生はいかがですか。できるだけこの部分は原文を使いたいと思うのです。

○藤本専門参考人

わかりました。そういうことであれば、意味は全く同じですので。日本語で、読んでいてひっかかっただけなのです。

○浅野座長

ありがとうございます。

500 ppmを括弧づけというよりも、原文どおりに入れるのがいいのかなと思っております。よろしいですか。

○藤本専門参考人

了解しました。

○浅野座長

ほかの先生方も、原文どおりということではよろしいですか。

続きまして36ページです。表32の欄外の注意事項のところ、相磯先生から修文をいただいております。Petoらの傾向検定の件に関しまして、相磯先生、ここのコメントをお願いします。

○相磯専門委員

これでもよろしいのですが、この表を見た限り、10,000 ppmで肝海綿状変性が増加していると。10,000で増加しているのですけれども、脚注を見るとPetoの傾向検定だけと。傾向検定は、どの濃度から発生増加したことは示されないので、実際のデータを見た上で判断したという、実際に、これは私もデータを確認して、10,000から増加していると見ていますので、何かそういう文言を少し補足しておいたほうがいいのかなど。ただ、脚注が少し長過ぎた嫌いがあるので、もう少し短くできればいいかなと思っているのですけれども、何かいい提案があればと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

この部分も、原文どおりでもよろしいわけですか。

○相磯専門委員

確かにこれは傾向検定が上がっているの、それは構いません。

○吉田委員

2版目ですので、何回も繰り返して言わせていただいているのですが、ADIあるいはARfD、食品健康影響評価は、よほどの間違いだということ以外は、前回、全部報告書から先生方が見られたものですので、これは再評価という位置づけではございませんので、何とぞよろしくお願いいたします。

○相磯専門委員

了解いたしました。

○林専門委員

これはシャープがついているからおかしくなっているの、シャープを全部取ってしまったら。結局、相磯先生がおっしゃったように、Petoの傾向検定のどの用量から有意差かという話ではないわけですね。だから、そういう意味では、この試験全体でPetoで有意になっているという情報さえあればいいので、多分、これは前回、私も見落としていたのだと思います。

○浅野座長

前回の先生方がそうおっしゃっているのですけれども、いかかでしょうか。

○林専門委員

相磯先生も見ているはずなのですが。

○相磯専門委員

私も、これをどこで審議したのかなと思って振り返ってみたら、評価第一部会で、私の参加したところなのでまずかったかなと思っていますけれども、このままでも構いませんし、事実、間違いではない。ただ、しっかりと審議では、データを確認した上で増加ということを行っているはずです。

○浅野座長

いずれにしても、前回審議はしっかりなされているというのがありますし、そのまま進めたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

最近、色々ディスカッションになるときも、よほどの間違いとか、修正しなければいけないところ以外は、前回の審議結果を進めていきたいと思います。よろしいでしょうか。

そうしましたら、続いて36ページの一番下です。この部分に関しまして、37ページに相磯先生より修文をいただいております。相磯先生に伺いたいのですけれども、最初の文章でよくない文章があるのでしょうか。

○相磯専門委員

最初の始めなのですけれども、36ページの25行目の「肝臓での変化に関しては病理学的に結論を導くに至らなかったため、病理学的な再評価が実施された」ということは、この78週間発がん性試験で、病理の結果がしっかりとしたものが出なかったために、要するにセカンドオピニオンというか、ほかの3施設に診断をもう一度やってもらったと読めたのです。そのところはまずいのかなと思って、修正案を出したのですけれども、これも重版でそのままというのならそれでも構いませんが、一応こういう形でコメントをしています。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございます。

それと、もう一つ、親委員の先生より御指摘いただいた、「最も信頼がおける」という文章は外してもいいのかなと思ったのですけれども、これはいかがでしょうか。例えば、最初のもとの文章自体も、それほど修文をしなければどうしてもだめだという文章とは自分は考えていないのです。最も信頼がおけるということは、いろいろな試験が報告されている中で審査したわけですので、再評価結果を採用してと、単純にここに記載するというのが一番適切かと思うのですけれども、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

信頼できないところもあるというような意味に、逆にとられてしまいそうなことも考えると、これはないほうがいいのかもかもしれません。

○浅野座長

それで、内容に関しましては前回審議のとおりでよろしいのかと思うのですけれども、この部分は豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

もとの文章で、もとの文章にもある「最も信頼がおける」というところを削除したという形になりますね。それで、よいのではないかと思います。

○浅野座長

相磯先生、そういう形でよろしいですか。

○相磯専門委員

はい。よろしいです。

○浅野座長

では、ここの部分は、36ページの25行目からを採用して、最後の部分の「最も信頼がおける」を削除して、もともとの文章を採用していただきたいと思います。

続いて8行目です。豊田先生から修文いただいた、15 ppm投与群の雄で「小葉中心性」というのを削除しているのですけれども、この部分を豊田先生から御説明をお願いします。

○豊田専門委員

相磯先生も御指摘されているのですけれども、この病理学の結果が、最終的には再評価の結果を引用しているのです、そちらの抄録の187ページに再評価での肝臓の非腫瘍性病変があるのですけれども、そちらで肝細胞腫大とまとめられていまして、資料を見ても、クライテリアのところ、たしか小葉中心性という慢性のものをあわせるという書き方で書いてありましたので、ここで特定してしまうのは逆に適切ではないのかなと考えて、表とこちらの文章で小葉中心性と慢性というところは除いたほうがよいのではないかと考えました。

○浅野座長

ありがとうございます。

この文章の中で、今、御指摘いただいたように、肝細胞肥大はよろしいのですけれども、評価書の中に書かれているとおりの小葉中心性と慢性という言葉です。これは、酵素誘導がかかった場合の特徴的な肝細胞の変化の仕方だと思うのですけれども、この部位というのが、どこかに書かれている必要があるのではないかという感じがするのですが、それはいかがでしょうか。

○豊田専門委員

先ほど、事務局でしたか脚注にそれを追加するという話がありましたけれども、それが一番わかりやすくなるのではないかなと思います。

○浅野座長

すなわち、この文章の中で、8行目からの小葉中心性を除いて、「肝細胞肥大が認められたが、同投与群では」の後の「血液生化学的パラメータ」の前に、これは肝毒性とは関係ないということを言うために、「肝毒性を示唆するような」を加えるというのを親委員の先生から御指摘いただきましたが、これを加えた文章で、表の脚注に肝細胞肥大の部分、「小葉中心性及び慢性」、このような書きぶりにするという結論でよろしいでしょうか。御提案なのですが。

○豊田専門委員

おっしゃるとおり、小葉中心性から恐らく始まってきて、それが徐々に広がっているということだと思いますので、それがわかりやすくなるように、そういうふうに直していただくのが一番いいと思います。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいですか。

では、そのような書きぶりにさせていただきたいと思います。そして、**15 ppm**の肝細胞肥大は削除して、毒性所見なしという形にしたいと思います。

相磯先生はざっくり文章を削除される案を示しましたが、これでよろしいですか。

○相磯専門委員

ここを残しておくということですね。

○浅野座長

はい。

○相磯専門委員

いいですけども、この病理結果として採用した施設の診断には、**15 ppm**の小葉中心性の肝細胞肥大は入っていないのですね。

○浅野座長

15 ppmは入っていないです。

○相磯専門委員

それで、肝臓の肥大が臓器重量でも何にもないと。その上の**75 ppm**以上の群から臓器重量が上がっているということは、これは文章から削られましたけれども、最も信頼がおけるという再評価結果では毒性として、あるいは所見として、対照群の変動範囲というぐらゐの非常に軽い変化だと捉えたと思うのです。だから、もともとこれは、それほどガイダンスを引っ張り出して云々するような変化ではなかったのではと考えました。

○浅野座長

そのとおりだと思います。ただ、これは重版もので、ここがADI設定の根拠となったドーズなのです。それを改訂する意味も含めて、新しいガイダンスに沿って審議したことを加えたほうがいいかなと思いました。

○吉田委員

若干、ガイダンス素案を作った者として、これだけではないのですが、今までの農薬専門調査会では、毒性所見としたものはこの表に入れるけれども、例えば、先ほどの血管腫です。有意に増えたが、これは毒性として本専門調査会はとらなかったものについては、必ず表外に記載していただかないと、読んだ方には、何でとらなかったということがわかりません。なので、そういうものには記載していただいて、今、相磯先生がまさしくおっしゃったように、どう見たって肝重量も上がってない、非常にマイナーだということはわかりますけれども、やはり評価書の中で説明していただくことは、とても大切なことかなとも思いますので、よろしく願いいたします。

○相磯専門委員

わかりました。

私は、さらなる案として、なお書きにしておけばよかったのかなと思うのです。なお、**15 ppm**でこれがみられたけれどもと。でも、もう今はいいです。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、豊田先生に御修文いただいたものに、「肝毒性を示唆するような」という言葉を「血液生化学的パラメータ」の前に加えたいと思います。

その表の中の変異肝細胞巢の部分で、平林先生から御修文についてよろしいですか。

○平林専門委員

抄録のほうに単に変異細胞巢とありましたので、肝臓にあるものだから、ほかの所見と同じように「肝」を頭につけたほうがすっきりするかなと思った次第ですが、これまで変異肝細胞巢と使われているということですので、これで結構です。変更なしでいいです。

○浅野座長

ありがとうございます。

37ページの16行目からです。平林先生に御修文していただいた部分です。マウスにおける発がん性に関しては、375 ppm投与群で肝細胞腺腫が有意に増加したが、肝細胞がんの発生頻度の増加は認められずということを加えられたということですね。

○平林専門委員

はい。

○浅野座長

これについていかがでしょうか。

○平林専門委員

雌だけ肝細胞がんの発生が認められなかったという記載がございまして、雄でも肝細胞がんの発生頻度の増加はなかったということなので、両方とも記載しておいたほうがいいかなと思って追加を提案させていただいた次第ですが、あまり変更しないということであれば、このままでも結構です。

○浅野座長

雌で肝細胞腺腫、細胞がん、両方言っていて、雄では細胞がんがないという部分ですね。

○平林専門委員

はい。

○吉田委員

今までですと、増えた腫瘍だけを書いてきていると思いますので、原文どおりでよいと思います。

○浅野座長

増加した部分が肝細胞腺腫ということで、原文どおりに進めていきたいと思います。

表の中で肝クッパー細胞増生というのが、雄でも75 ppm以上ありますので、ここはつけ加えていただいているところです。

それから、次は38ページです。表35の検査動物数の数値が違っていましたので、これも御確認いただいて修文されたところですね。

この表の修文に関しましては、相磯先生、豊田先生、佐藤先生、平林先生、よろしいで

しょうか。

ありがとうございます。

追加でコメント、質問等はございますでしょうか。大丈夫ですか。

○林専門委員

今回、どことどこが修文をされたのか、よくわからなくなったのですが、結局この新しいガイダンスができたために見直したということをごどこかに書かれていたほうがいいのかと思ったのですが、それは、事務局は今までも書いたことはありますか。

○横山課長補佐

何剤か見直しをしていただいた剤があるのですが、そこは書かないで、今回で言う37ページの8～10行目のとらなかったという判断を明記してもらっている状況です。

○林専門委員

わかりました。今回議事録に残りますので、これはガイダンスを考慮した文書だ、また、していない文書だというのがわかればいいと思います。

もう一つ、先ほどの吉田先生の話の確認なのですが、この評価書の作り方として、しっかりとした毒性の所見は表に入れましょうと。そのほか傾向だとか、さらに説明をしないといけないような部分については、テキスト本文に書きましょうという、一応、暗黙の了解事項がありますので、それに従って今後も進めていけばいいのかなと。その辺だけ、もう一度、第一部会でも全体の書き方としての確認だけはしておいたほうが、今後はスムーズに行くのかなと思って発言しました。

○吉田委員

これは御提案なのですが、農薬専門調査会で決めていただいたガイダンスを、例えば参照の中に入れるのはいかがでしょうか。それはホームページでも公開されていますので、それを見れば、どういう判断でこれをしたかということが書いてあるので。今まで多分それをしなかったと思うのですが、今、林先生のコメントをいただいたのを受けて、そうすべきだったかなと。

○林専門委員

私も今の御提案に賛成します。

○浅野座長

それでは、ほかの剤もありますので、事務局のほうでそのような統一はできますでしょうか。

一応、この剤につきましては、先ほどの37ページの8行目からの文章で、きちんと見直しをした内容に関しましては記載してあるのですが、先ほど、林先生から御指摘いただいたガイダンスに関する記載というのはいかがでしょうか。

○横山課長補佐

参照のところは、厚労省から提出された資料とかを主に書いているのですが、い

いただいた御指摘について、どのようにしたらよろしいか検討させていただきます。

○浅野座長

では、よろしくお願いいたします。

そうしましたら、生殖発生以外までは終了しましたけれども、追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、先ほどディスカッションが出ました、代謝の動態の部分を平塚先生からお願いいたします。

○平塚座長代理

先ほど、山添先生から御指摘いただきました、評価書の13ページの表5の吸収率、2.5 mg/kg体重が23.0%、25 mg/kg体重が6.3%という数値と、1ページ前に戻りまして12ページの17行目になりますけれども、吸収率が3.7~10.3%と、この両者の差異という点についての御質問だったと解釈しているのですが、そういうことでよろしゅうございますか。

○山添委員

はい。

○平塚座長代理

農薬抄録を確認させていただきました。まず、1つは、両者において吸収率が大きく違う理由としては、先ほども触れましたけれども、12ページの吸収率を算出する実験動物系では、投与が水懸濁液を用いて低用量と高用量で投与されているという、投与の溶媒が違う。後者、つまり13ページのほうにつきましては、DMSOを溶媒にして経口投与された場合と、その両者において、最初の消化管吸収率に大きな差があるために、排泄率の計算値が違っていることが結論として書かれていました。

実際の根拠の数字になりますけれども、12ページの吸収率につきましては、農薬抄録の347ページの表4 推定体内吸収率に基づきまして、吸収率が算出されている結果が12ページのところに記述されているということで、これが数字の根拠になります。

○山添委員

要は、どちらを吸収率として判断するかということなのですが、実は14ページに(5)という試験もあって、そこにも胆汁の排泄の試験があって、胆汁排泄が16%と出ているのです。だから、1つの試験だけではなくて、実は複数の試験で吸収率がこの数字をオーバーしていることになってしまうのですね。どれかの試験が、通常の投与の試験での吸収率として判断できないという根拠があるならば、それを書いた上で12ページのところの数値を吸収率としたならわかるのですけれども、このままの状態を出してしまうと、胆汁というのは全部吸収されたものですので、実際には吸収率は高いものにならないと数字的には合わないということになってしまうわけですね。

だから、低いほうの数値で、尿糞排泄からの数値で書くのであれば、ほかの2つの試験は、通常の吸収排泄を評価するには適さない試験の結果であるので、採用しなかったと書けばいいと思うのですけれども、何らかの表がない場合には、この後ろの2つから勘案し

て吸収率を上げる必要があると思います。

○林専門委員

1つ質問なのですがすけれども、これまでの評価書は、吸収率は試験によって値が違うわけですね。その場合に、それを1つに落とし込んでいましたでしょうか。

○山添委員

胆汁排泄の試験があれば、そのときに数値から勘案して、吸収率は何%程度というのを基本的には使ってきていたはずなのです。今回のもののほうがむしろ例外的だと思います。

○横山課長補佐

この剤につきましては、胆汁中排泄の結果もあるのですがすけれども、ほかの試験では、糞中の未変化体ではなく排出されているものの量を勘案して、割と特別な方法でちゃんと計算をしたこともありまして、食品健康影響評価、具体的には48ページですけれども、その6行目には、それぞれの結果を全て考慮して3.7~23.0%という、胆汁排泄も考慮した値も入れて幅で書いたという経緯がありまして、どれかがとても重視すべきだとか、どれかが間違えているということではなければ、この幅での記載のままでいかがかと思って伺っていたのです。

○山添委員

そのほうが妥当だと思いますが、そうすると吸収率のところでは、尿中排泄率から何%、胆管カニュレーションの試験からはこうこうだという数値が得られていると記載しておけばいいと思います。

○林専門委員

私の質問は、これまでの評価書で、そういうふうに吸収率というものだけを取り出して、幾つもの試験の結果を総合的に書いていたのかどうか。

○山添委員

吸収率を評価するときに、今回書かれている3.7~10.3%というのがむしろ異常な試験だと思います。普通ではやらない試験の結果が記載されているということです。

○林専門委員

でも、2つ目のDMSO溶液なんて、普通、人はそういう形態で暴露することはないですね。

○山添委員

それは溶剤だけですので、コーンオイルだって同じなので、それは若干数値は変動するかもしれませんよ。だけれども、もう一つの試験があって、(5)の試験でも別の試験でも16%いつているわけです。だから多分、結論のところ、最後の評価のところも幅を持って記載しているというのは、なかなか正確に判断できないということだと思うのです。私は、それはそれで正しいと思うのですがすけれども、このところで吸収率は何%とだけを書いておくと、それは実際の暴露の評価のところ、実際にこんな吸収しかしないのかと思ってしまうわけです。

○林専門委員

GLPが、質というか、Scientificの中身を保証しているわけではないのですけれども、最初の試験だけがGLPできちんと行われた試験なのですね。そのほかの試験はそうではないから、最初のを否定することはできないと思うのですね。

○山添委員

これは、吸収された全部の量を測っていないということは明確なのです。未変化体としてでも排泄されるわけですから。だから、理屈を言ってしまえば、トータルの数字の出し方として不完全であることは確かなのです。だから、幅を持って書くというのは、最後の結論に書いている形としては、私はそれはそれでいいのだと思うのですけれども、ここの吸収率は、ここでこれだけの数値として書いておくというのはまずいので、後ろのところでは胆汁排泄からは幾らとして計算されていると書いておくのであればいいと思うのです。

○関野評価第一課長

私からよろしいですか。

多分、これは重版だということも勘案した上で申し上げたいと思うのですけれども、今、議論になっているのは、12ページの13行目のb. 吸収率のところだと思います。この記載は、前のページに戻っていただくと、あくまで11ページの下の21行目から始まっている(2)ラット②に関する試験結果として書いてあるのです。ですので、この記載はb. 吸収率と項立てをして書いているため、若干この剤の全体の吸収率をあたかもあらわしているように見えてしまうのですけれども、よくよく全体を見てみると、最後の食品健康影響評価のところでは、複数の試験結果から得られた吸収率としてまとめているので、そういうふうに慎重に読めば、多分間違っていないと思います。

冒頭に申し上げたとおり、重版だということを考えれば、この剤に関しては、そのあたりを気をつけて評価書をみていただくことによって、12ページの13行目のところの項目立てをしてある吸収率というのは、評価書全体としての吸収率を示すものではないと捉えることではいかがかなと思いました。

○山添委員

いや、それはまずいと思います。というのは、①で、吸収で項立てを独立させてしまっているから。

○林専門委員

いや、それはいいのですよ。11ページの(2)というのが、一番の大きな項目なのです。だから、(2)ラット②の試験の中で、それから得られた吸収、代謝、排泄というのがあって、吸収の中に、血中濃度と吸収率というのがあるので、これはあくまで11ページの21行目の(2)に対する説明ではないですか。

○山添委員

それだったら、(2)の試験を採用したことが間違いなのです。それを言ってしまうと大きくなってしまいますので、(2)の試験を、吸収排泄の試験に採用してしまったことが間違い

なのです。

○横山課長補佐

かき回すつもりはないのですけれども、ちなみに3.7%という、とても低い数字が出ているのですけれども、これは750での値なのです。低用量25 mgだと10%ぐらい出っていて、各試験でそんなに大きな差はないと思います。

○山添委員

胆汁排泄で23%、胆汁で出ているんですよ。

だから、私は荒立てるつもりはないのですけれども、それを言ってしまうと、適切な試験を選ぶべきところを、適切ではないものがここへ入ってしまったということになってしまおうとまずいので、だから私は、吸収率のところに、胆汁排泄の試験からどうこの何%が得られていると、そこに書いておけばいいと思うのです。

○横山課長補佐

失礼しました。

そうしましたら、提案ですけれども、最初に林先生から御質問いただいた点にちゃんと答えていなかったのが、改めてお答えすると、何個か試験があるときの食品健康影響評価にどれを採用するかというので、単回投与の、経口投与の低用量では何%とだけ書く場合とか、どんな条件でも数字に差がない場合は、全部とって何%から何%と書く場合で、ある程度ケース分けさせていただいております。

先ほどは、これはもう審議済みですしということで御説明させていただいたのですけれども、確かにふだん、胆汁排泄試験をやっている試験がありましたら、それを重視しているということもありますので、食品健康影響評価のところに、胆汁排泄と尿の合計からこのように算出されたということで、前版までの記載と変わりますけれども、その場合は6.3～23.0%、(3)の試験の結果を採用して、そのように書くという一案なのですけれども、いかがでしょうか。

今、申し上げたのは、13ページの(3)で尿と胆汁の結果が出ていますので、尿及び胆汁排泄の排泄された放射能の合計から6.3～23.0%と算出されたと修正するのはいかがかという案でございます。

○浅野座長

それは、食品健康影響評価での記載になりますね。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

確認させていただきたいのですけれども、動物体内運命の中で、例えば10ページの(1)ラット①でも、この試験での吸収という数字が出ていますものね。次の12ページの、今、問題になっているのが(2)での試験の吸収率。そして、それぞれ大きい括弧づけの試験がそれぞれあって、それが最後にまとめて吸収率というわけではなくて、それが最後に

食品健康影響評価に出ているという話なのですね。

それぞれの試験はそれぞれの試験条件でデータは出てくると思いますので、最終的などという判断をしたかという内容につきまして、食品健康影響評価でしっかり記載するという案で、山添先生、いかがでしょうか。

○山添委員

はい。

○浅野座長

では、それをお願いいたします。

では、この件についてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続いて、生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○岩船係長

40ページの1行目からが12. 生殖発生毒性試験でございます。

こちらにつきまして、各先生方からコメントはございませんという、コメントをいただいております。

続いて、42ページの遺伝毒性試験に参りましてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○岩船係長

42ページの5行目からが13. 遺伝毒性試験でございます。

こちらにつきまして、新たに追加された試験はありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い一部修正させていただきました。

林先生と森田先生から、コメントはありませんというコメントをいただいております。

43ページを御覧ください。11行目からが、代謝物及び原体混在物の遺伝毒性概要、表39でございます。

44ページの上から3つ目の原体混在物Pにつきまして、若栗先生から処理濃度と投与量につきまして、御修正をいただいております。

45ページの1行目におきまして、若栗先生から、抄録における誤記について御意見をいただいておりますので、こちらにつきましては申請者にお伝えさせていただきます。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

表中の記載につきまして、若栗先生から修文いただいておりますけれども、林先生、森田先生、これでよろしいでしょうか。

○林専門委員

結構です。

○森田専門委員

同じく結構です。

○浅野座長

それと、純粹に御質問なのですけれども、よろしいでしょうか。

42ページのところの表の中に、ネズミチフス菌、*Salmonella typhimurium*がありますね。これの記載で、これは両方イタリックなのですけれども、この間、薬剤師国家試験の会議のときに、この後半の*typhimurium*のところは、最近、イタリックにしないと変わったという話があったのですけれども、その辺は先生方からはないですか。

○林専門委員

この表記については、昔から議論があります。それで、細菌学的には、この表記がおかしいという議論までございます。昔からAmes試験として使ってきたBruce Amesが使い始めた記載法というのは、全部イタリックでの*Salmonella typhimurium*という表記なので、今さらそれを細菌学的に正式な記載法だとか、色々別の記載法に変更するのは混乱を招くだけだろうという意見が強くて、いまだにこの表記法を使っています。だから、これが正しいかどうかといわれると、問題含みかもしれないですけれども、そういうふうになっています。

今年からOECDのテストガイドラインの471、要するに、細菌を用いる復帰変異試験のガイドラインの見直しが始まっています。ひょっとして、その中でこの表記法等が議論されることがあるかもしれませんが、そういうふうに大きなガイドラインで変更がかければ、それはそのときに、我々、食品安全委員会もその新しい表記法に倣えばいいのではないかと考えています。

○浅野座長

どうもありがとうございました。大変すっきりしました。

そうしましたら、遺伝毒性までが終了して、最後のその他の試験についての御説明をお願いします。

○岩船係長

45ページの3行目からが14. その他の試験でございます。

27行目からが、(2) 肝発がんプロモーション作用検討試験でございます。

46ページでございまして、11行目から17行目にかけて、藤本先生から御修文をいただいております。こちらのプロモーション作用の結果の文章の11~17行目についてですが、まず、作用が弱いとか、その程度が弱かったという、もとの文章についてなのですけれども、こちらは前版の議論におきまして、抄録の中ですと247ページの真ん中のあたりの表でございます。GST-Pの陽性細胞巢の数とか面積は、フェノバルビタールより少ないことから弱いと、前版の御審議で判断されたという経緯がございました。

また、このマウスにおいて腫瘍性プロモーションを作用することについてなのですけれども、前版の審議におきまして、この試験自体が、肝細胞腺腫の発生頻度の増加に対する

メカニズム試験であるということから、その機序を明らかにしたほうがよいという御意見をいただきまして、そのまとめとして、この試験自身がラットの試験なのですけれども、マウスにおいてもプロモーション作用が示唆されたことを記載したほうがよいという御意見をいただきまして、文章を記載したという経緯がございました。

この藤本先生の御修文どおり修正したほうがよろしいかどうか、御検討いただければと思います。

47ページの1行目の「肝臓DNAの結合の可能性」というところのタイトルにつきまして、藤本先生から、「肝臓DNAへの結合試験」という御修正をいただいております。

その他の試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、その他の試験の(2)のところです。肝発がんプロモーション作用検討試験、マウスの発がん性試験に関する所見に対してのメカニズム試験として行われているものですが、46ページの11行目から、藤本先生に修文いただいております。藤本先生、お願いします。

○藤本専門参考人

先ほどからの議論のとおり、前回の議論の内容は私自身が把握していないということもございまして、今の御説明を伺って、そういうこともあってこういう文章になっていると理解しました。ただし、文章として、抄録のまとめとしては、多分私が直したほうがより正確にまとまっていると思うのですが、そういう議論の上にこの文章があったということであれば、先ほどからありますように、重版ということで、前回の議論にのっとった文章を残す。別にこれは間違いだと私は言っているわけではないので、それは問題ないかと思えます。

○浅野座長

ありがとうございました。

○藤本専門参考人

第2版というわけですから、やはり本来は読者によりわかりやすい文章を届けるというのが、普通は第2版で行う作業ではないかなと私は思うのですが、第1回の議論については十分な理解がないということは事実ですので、それはそうかなというところもございまして。

○浅野座長

ありがとうございます。

○吉田委員

大変恐縮なのですが、新しいデータが出た場合は、それについてなのですが、専門委員と呼ばれる方たちが十分にもとの報告書、同じ報告書を御覧になっているわけなので、例えば、全くここから再評価とか、ここはもう今の科学には、例えば前の版か

ら10年たってしまうって合わないという場合は御修正いただければと私は思います。私はその部会に属していなかったのですけれども、恐らく、この16、17行目は、前回の先生方が非常に御苦労されてつけられたのだらうなと思います。

ラットには発がん性がないので、そもそも何でこんな試験をやらせたのかというのはありますし、この試験を本来ここに記載することだって必要はないだろうというぐらいに私は思うのです。ラットに発がん性があれば、これは意味があるけれども、マウスなのです。マウスなのですけれども、あるということで提出されたので審議いただいたということなので、何とぞ、そのあたりは、先生方、お手数をおかけしますけれども、よろしく願いいたします。ただ、現在の科学のレベルで合わなくなってきたときは、ぜひ御指摘いただきたいと思います。

先ほどの若栗先生ではないのですが、今回、抄録が提出されて、私たちは抄録をまとめる係ではございませんので、データを見て先生方に評価をいただくということですので、それは藤本先生、抄録をまとめる必要は全くございません。むしろ、抄録とは違う評価をすることはあります。この抄録というのは申請者が提出されたものですから。ただ、若栗先生がおっしゃるように、今回、改訂されているのに非常に誤記が多いし、議事録に残りますので、申請者はもうちょっとまじめに抄録を訂正してきていただきたい。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

次のページの題名も含めて、藤本先生、よろしいでしょうか。

○藤本専門参考人

はい。

○浅野座長

前回というか、初版で十分審議され尽くした、先ほどのラットとマウスの件もありますけれども、吉田先生のおっしゃるとおりだと思います。

この部分については、前回の版のとおりの記載として、事務局もよろしいでしょうか。いいですか。

ほかに追加でコメント等はありませんでしょうか。

そうしましたら、48ページ、食品健康影響評価のところをよろしくお願いいたします。

○岩船係長

48ページからが食品健康影響評価でございます。

こちらにつきまして、5行目から7行目にかけて、先ほど、吸収率につきまして修正案を提案させていただきましたので、こちらのテフルベンズロンの吸収率につきましては、尿及び胆汁排泄率から算出された吸収率ということで、6.3~23.0%に修正させていただきたいと思います。

そのほか、29行目までは前版と大きな変更はございませんでして、27行目は前版同様、

農産物中の暴露評価対象物質のテフルベンズロン（親化合物のみ）と設定させていただいております。

30～34行目につきまして、ADIについての記載でございます。こちらは前版から変更がございまして、ADIにつきましては最終的に0.021と御提案させていただいております。また、ARfDの記載につきましては、35～36行目でございます。ARfDは設定する必要がないと御提案をさせていただいております。

食品健康影響評価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。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

先ほど、ディスカッションがありましたように、吸収率の部分ですね。48ページの6行目に、先ほど事務局より御提案があった修文を加えていただきたいと思います。

そして、今日ディスカッションしていただきましたように、最終的に前版と変わるところ、これが肝毒性を主体とした発がん性試験での無毒性量の決定ということです。前版までは最小毒性量として残っていましたが、この部分で安全係数が変わってまいりますので、ADIの数値が変わってまいります。0.021になってまいります。

最後の35～36行目、ARfDに関しましては、毒性影響が認められるものがなかったということから、必要ないと判断しました。

以上の食品健康影響評価に関しまして、コメント、御意見等がある先生はいらっしゃいますでしょうか。

大丈夫ですか。

○森田専門委員

1点だけ確認させてください。

食品健康影響評価の21から22行目にかけて、影響は主に肝臓という中の括弧の中に、「肝細胞肥大」という言葉が残っているのですが、その言葉自体は残っていても構わない状況なのでしょうか。確認です。

○浅野座長

これは、肝細胞肥大の程度が大きくなると、さらに毒性変化が起きてきます。つまり、適用の範囲だったらそれを入れなくていいのですが、今回の所見を見ますと、高用量ではさらに追加されて、それが過度に過ぎた場合には肝細胞が壊れてきますので、ALT等の変化も出てきますので、これは肝細胞肥大等というのは加えて構わないと考えております。

○森田専門委員

37ページの表を見ても確かに書かれてありました。了解しました。

○浅野座長

ほかに御意見等、ありますでしょうか。

大丈夫でしょうか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、テフルベンズロンの一日摂取許容量(ADI)につきましては、マウスを用いた78週間発がん性試験の無毒性量である2.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.021 mg/kg体重/日、また、急性参照用量 (ARfD) に関しましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDは設定する必要がないとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

林先生、結論はよろしいでしょうか。

○林専門委員

はい。結構です。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、先ほどの食品健康影響評価のところの修文等を事務局に整えていただいて、次に進めてまいりたいと思います。

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。

○岩船係長

すみません。最後に、評価書の49ページをご覧ください。

参考の部分の海外のところの、現在のADIとARfDの設定状況について、簡単に御説明させていただきますてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○岩船係長

先ほど申し上げましたとおり、今回、設定させていただいたADIにつきましては、0.021と御提案させていただいておきまして、そのほか、米国につきましては、2015年におきまして、今回の設定と同様に、マウスの発がん性試験の無毒性量をもとに、2.1を100で除した0.021という値となっております。その上のEFSAが2008年に設定したADIの値が、前版のLOAELの値を使って、安全係数100に追加で2をかけた200を使った値でADIを求めた値で0.01となっております。

また、その上のJMPRにつきましては、同じく発がん性試験のマウスの試験を用いまして、LOAELが出たところの肝細胞肥大の所見を使いまして、ベンチマークドーズ法によって求められたBMDL₁₀を無毒性量とした0.54を100で除した値をADIとして0.005と設定している状況でございます。

海外のADIの設定状況については以上でございます。

○浅野座長

これについてどなたか御意見ありますか。

○横山課長補佐

海外では評価結果がそれぞれ異なっているのだけれども、この部会では、LOAELの所見については御審議いただいて、適応性変化と判断いただいたので、よその国とは違う結果

になっているというところを念のため御説明させていただいた次第でございます。失礼いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

○林専門委員

吉田先生に質問なのですが、**JMPR**でこの肝肥大に関しては、どういうふうな扱いになっているのですか。これは**2016**年だから、結構最近ですね。

○吉田委員

これはそもそも**2015**年の秋に、表紙を見ていただければわかるのですが、動物用医薬品として、**JMPR**で昔評価した後に**JECFA**で評価です。今、ヨーロッパではベンチマークドーズ法がさかんに検討されています。特に**Continuous**なデータは、**SD**とかの関係で難しいのですが、**Dichotomous**のような変化、例えば、腫瘍のありなしとか、病理の変化とかというのは非常にベンチマークドーズ法にフィットすることも多いので、フィッティングモデルがあればそれを使うという方向になっています。

それで、ベンチマークドーズ法で、**52**週と**78**週のび慢性かつ小葉中心性の肝細胞肥大をあわせてベンチマークドーズ法にかけたところ、**0.05**という値が**lower 10**で出てきたので、これを**Point of departure**にして、これに**100**をかけたので、**JMPR**も変えたらというリコメンデーションがありまして、昨年、再評価された。別にベンチマークドーズ法を用いることというのは、**JMPR**ではごく普通に用いてきていますし、**EPA**でも用いている方法です。

今回、肥大ではなくて壊死というクリティカルなエンドポイントなり、**75 ppm**には色々な毒性所見が出ているというところで、ベンチマークドーズ法ではなくて**NOAEL**、**LOAEL**判定をしたこの専門調査会の御判断は、私は科学的な根拠としては正しいと思っております。

以上です。

○林専門委員

ありがとうございました。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかにコメント等、質問等はありませんでしょうか。

そうしましたら、今後の進め方につきまして、事務局より、よろしく願いいたします。

○濱砂課長補佐

ありがとうございました。

今回、修文等をするとところがほとんどなかったかと思うので、事務局のほうで整えて、先生方の御確認はいただかずに幹事会に進めようと思うのですが、よろしいでしょうか。

○浅野座長

よろしく申し上げます。

○濱砂課長補佐

では、また何かありましたら、座長と相談をしたいと思えます。ありがとうございます。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

本部会につきましては、次回は8月9日水曜日を予定しております。幹事会につきましては、8月9日までの間に、6月15日木曜日、7月7日金曜日、8月2日水曜日でございますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

ちょっと間があくのですが、8月は、8月9日と8月30日の2回ございますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

以上です。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

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

以上