

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第46回会合議事録

1. 日時 平成27年5月28日（木） 14:00～16:16

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（プロメトリン）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）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、林専門委員、藤本専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、山原専門職、賀登係長、齊藤係長、小牟田専門職、小田嶋係員

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 プロメトリン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

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46回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

なお、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、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方12名に御出席いただいております。食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

最初に人事異動について御報告いたします。4月1日付で専門官の丸野と専門職の木村が異動いたしまして、後任として専門職の山原と係員の小田嶋が着任しております。

4月の第一部会の折には2人が不在のため、御報告、御紹介できませんでしたので、今月になってしまいましたご紹介させていただきます。一言挨拶させてください。

○山原専門職

山原でございます。よろしくお願いいたします。

○小田嶋係員

小田嶋と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬プロメトリンの食品健康影響評価でございます。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、非公開でございます。よろしくお願いいたします。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 プロメトリン農薬評価書（案）（非公表）。

資料3 論点整理ペーパー（非公表）。

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について。

報告させていただきたいと思います。

資料は以上となります。

また、今日の議事次第と座席表につきましては、今日平塚先生に御出席いただくことができましたので、修正の上公表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。

○上路座長

続きまして、事務局のほうから、食品安全委員会における調査審議方法等について、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する報告をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、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いたします。

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でした。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、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ね。

早速プロメトリンの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願います。

○齊藤係長

それでは、資料2、プロメトリンにつきまして、御審議をお願いいたします。資料の44ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますけれども、2013年6月に本評価部会におきまして御審議をいただきまして、追加資料の要求事項が出されておりました。

今回、回答書の提出に伴いまして、追加の試験成績が提出されております。それにあわせまして、ARfDにつきましても御検討をお願いするものでございます。

資料の8ページをお願いいたします。26行目の6. 構造式にお示ししましたとおり、トリアジン系の除草剤でございます。植物の光合成電子伝達系を阻害しまして、除草効果を示すと考えられております。

資料の10ページをお願いいたします。1. 動物体内運命試験でございます。こちらは篠原先生からコメントはございませんと頂戴しております。8行目から追加資料です。動物体内運命試験ですけれども、こちらは追加資料の要求事項が出されておりました。13ページにコメントが記載をされております。

13ページをお願いいたします。プロメトリンの推定代謝経路のうち、スルフォンであります[G]からチオールであります[P]が生成するとした根拠を説明することとコメントをいただいております。

申請者からの回答でございますけれども、推定代謝経路を再検討し、プロメトリンから直接、S-脱アルキル反応を通して生成する経路が考えられたということでございます。一方で、[G]から[P]が生成する経路につきましても否定はできなかったということから、S-脱アルキル反応とグルタチオン抱合を通じた、2とおりの経路から代謝物[P]へ代謝されると考えられたと回答がなされております。

こちら、平塚先生から回答を了承しますとコメントを頂戴しております。

②としまして、プロメトリン代謝物[C]のグルタチオン抱合体及び[B]のシステイン抱合に当たりまして、メチルスルホキシド体であります[F]、[V]、[L]を経由せずに、メチルスルフィド体である[A]、[C]、[B]から直接抱合化されるとした根拠を説明することとコメントが出されておりました。

回答ですけれども、メチルスルホキシド体は、さらにS基の酸化を受けてスルフィド体、

スルホンへ代謝されると考えられたということでございます。また、スルホンからの抱合化の経路も考えられたというような回答がされてございまして、今般[F]、[V]、[L]を経由する経路が追記されました。

平塚先生から回答を了承しますとコメントをいただいております。13ページの下から3行目の、「なお」のところですが、平塚先生から参考までにとということで、S-グルクロン酸抱合体が酵素処理によって加水分解を受けるのかということ、代謝物[P]と[S]の生成についてコメントをいただいております。

14ページに申請者の回答が記載されております。回答としまして、糞中の代謝物の同定は行っていないという回答でございました。

平塚先生から再度回答を頂戴いたしまして、ボックス内の下から2つ目のところのカラムになりますけれども、十分な回答が得られなかったということですが、申請者からの回答を了承したいと存じますと御回答をいただいております、今回の送付に当たりましても特段のコメントはないと回答をいただいております。

続きまして、15ページをお願いいたします。追加資料の要求事項の2つ目が出されておりました。①としまして、代謝物Cのグルタチオン抱合体が糞中の有機溶媒抽出代謝部物として認められた一方、胆汁中及び尿中に認められたプロメトリンのグルタチオン抱合体が糞中で認められていない理由を考察することということと、②としまして、糞の水抽出中の硫酸抱合体並びにグルクロン酸抱合体が、その抱合体の構造を示すこと、また、S-グルクロン酸抱合体との構造上の相違について、説明することとコメントが出されておりました。

①に関します回答ですが、プロメトリンのグルタチオン抱合体は標準物質を用いての同定は行われていないということとして、実際には糞中に存在した可能性は否定できなかったということでございます。

なお、これらのグルタチオン抱合体が異なる代謝物のため、異なった経路により排せつされることも一つの可能性として考えられたという旨の回答がなされております。

平塚先生からは、申請者回答を了承いたしますとコメントをいただいております。

16ページの②の回答ですが、S-グルクロン酸抱合体は、尿中につきましても、標準物質とのクロマトグラフィーによって構造が決定されたということです。一方、糞のグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体につきましても、酵素処理によって確認されたため、これらの抱合体の構造は決定されなかったということとして、抱合体の構造を比較することができなかったという回答がなされてございまして、平塚先生から、申請者回答を了承いたしますと回答をいただいております。

17ページをお願いいたします。2行目に、胆汁中排泄試験の結果が記載されてございまして、5行目ですが、事務局修文としまして記載を整備させていただきます。

動物体内運命試験につきましても、以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

平塚先生、申請者のほうに代謝に関する幾つかの要求を出していただきまして、それに対する回答をいただいています。それで、ほとんどコメントはございませんということで、おおむね平塚先生には御了承いただいたと思いますけれども、何か特段ございますでしょうか。

○平塚専門委員

余り細かいことを聞き過ぎたかと思っていますが、私は特にありません。

○上路座長

よろしいでしょうか。

山崎先生、何かございませんでしょうか。

篠原先生はいいですか。

○篠原専門委員

ございません。

○山添委員

平塚先生に質問なのですけれども、これはもとの物質のグルタチオン抱合体と書いてありますが、実際はS-メチルが飛んでいるわけですよ。このような表現はいいのですか。

○平塚専門委員

元の化合物というのは、ここでいう[A]ですから、従ってメチルが飛んでいけば。

○山添委員

S-メチルが飛んでいるわけですよ。

○平塚専門委員

ちょっと待ってください。

そうですね。先生がおっしゃっているのは、S-メチルがSも一緒にということですね。脱メチル化、スルフォン、スルホキシドになって、それが飛んでトリアジン環の2位に直接S-グルタチオンが置換したになっているということです。

○山添委員

そういうことですね。それをこの表現としては、未変化体のグルタチオン抱合体と書いているわけですよ。

実際は未変化体ではないのですね。

○平塚専門委員

おっしゃるとおりです。

○上路座長

そうですね。

○山添委員

私はこの文章で、構造式も全くなくて文章を読んだときにえっと一瞬思って、そんなはずはない。今、見たら納得しますけれども、この表現だとあり得ない反応だと思ったので

す。

○平塚専門委員

ありがとうございます。

私は構造のほうがわからなくて、ちょっとそこは、今。

○上路座長

そこがついていますから、もともとあって。そうなのですね。そのところが構造を見ないと。

○平塚専門委員

もともと私がこの質問をしたのは、まさに山添先生がおっしゃったところが非常に疑問で、そのようなことが起きるのかということが発端~~なの~~です。実際には今、御説明させていただきましたように、[A]のS-メチル体のSが酸化を受けて、それが脱離基となって、今度はグルタチオンのSがそこに入ってグルタチオン抱合体になったということですから、まさに今、山添先生がおっしゃられたようなこと。~~要する~~に表現が間違っていることになります。すなわち、もとの化合物ではなくて代謝物としてグルタチオン抱合体が生成するできているということになります。

○上路座長

本文中に何か間違いがありますか。幹事会で結構細かく見ていただく先生がいらっしゃいますので、直していくところは直しておいたほうがいい。

○平塚専門委員

すみません。ちょっとお時間をいただけますか。

○上路座長

ちょっと後から見直しをしていただく可能性があります。

○横山課長補佐

そうですね。少なくともちらっと拝見しましたところ、14、15ページの表4の中に[A]の、今のグルタチオン抱合体ですとかございますので、これをどのように表記したらよいか、ちょっと今、抄録の代謝の8ページからに構造がございましたけれども、代謝の10ページの代謝物[P]はメチルが飛んだSH体になっているのですが、ここらへんでよろしいでしょうか。

○山添委員

それで問題ない。

○横山課長補佐

この、どのものの抱合体としたらよろしいか御教示いただければと思います。

○平塚専門委員

代謝の103と書いてあるところの[A]から動物アニマルで[A]のグルタチオン抱合体ということで、肩つき1という区分になっているわけですが、これが[A]の抱合体という記述そのものがおかしくて、この抱合体そのものなのです。ですから、これが例えば[B]。[B]と

いうのは表現としておかしいですけれども、これを独立して名前をつけていただければ問題はないということです。[A]の抱合体となっているので、非常に紛らわしい。そこが質問の実発端なのです。

例えば[Z]というのは、ちょうどS-メチル体がとれている化合物になりますけれども、イメージとしてはこの[Z]のトリアゾール環のちょうどS-メチルがついていたところに、新たにグルタチオンが置換したついでというものが、ここで今、表現されている[A]の抱合体というものになるということ。

○山添委員

2-グルタチオニールにすればいいのですね。

○平塚専門委員

そうですね。2-グルタチオニールZですね。

ですから、例えば[A]の抱合体という表現があるとすれば、[Z]の抱合体ということでの構造を示すということでしょうか。

○山添委員

そういうことになりますね。

○上路座長

私、代謝マップの一番この大きいものの、一番最後のものを見ているのですけれども、これから見ると[A]がプロメトリンですか。それから、[A]の抱合体1というのがグルタチオン抱合体なのですね。これがそのまま行くかどうかというところが今、問題だということなのですね。

○平塚専門委員

この表現ですと、[A]という構造を持ったまま、このどこかの位置にグルタチオンSGともし表現するとすれば、そのSGが結合していなければなりません。その右、先生が御覧になっているφかどうかわかりませんが、構造で[A]の抱合体というのは、ちょうどトリアジンの2φ位置にS-グルタチオンと書いてあります。これは下のもの、[A]のS-メチルというのがとれて、新たにここにグルタチオンが置換したくっついているといφ代謝物ですから、その左下かどうかわかりませんが[Z]という構造が記載されていると思うのですが、この[Z]の2φ位置に、つまり-Nと-Nの間にグルタチオンが結合したというものがこの[A]の抱合体という正式な代謝物ということになります。

したがって、[Z]の抱合体という表現でいけば、構造上はいいと思います。

○上路座長

構造上はですね。

○山添委員

皆さんが一番紛らわしいのは、-Sがどちらの-Sなのかが区別がつかないからで、このようときS-グルタチオンといった場合は、これは硫黄の、グルタチオンの中の-Sが入っているという表現に慣例として使っているのです。代謝の人はそのように使うのですね。

○上路座長

平塚先生、そうすると14ページの表4のところ、[A]の欄外のところにグルタチオン抱合体とかそのような書き方をしていますけれども、そのところが直さなくてはいけないものなのか、このままでいいものなのか、そこのところの表現を変えればいいという意味ですか。

文章を変更するとなると、一番簡単なのはそのように思ってしまうのです。

○山添委員

ですから、未変化体のS-メチル基がグルタチオンで置換をした代謝物という表現であれば一番正確なのです。それを[A]の抱合体とここでは書いているのですけれども、実際はチオメチル基がグルタチオンで置換された代謝物ということなのです。

○上路座長

そうですね。でも、そこのところを、主要代謝経路の中に書き込むかどうかですね。グルタチオン抱合のでき方というものに。もし書くとしたらそれだけですよね。

○山添委員

そういうことです。恐らくこれは腸内細菌でできている代謝物だと思うのだけれども、ですから動物の代謝というのも、平塚先生は動物でいいのと、本当はそこを聞いたかっただと思うのです。

○平塚専門委員

はい。動物では見たことがないのです。ですから、最初、とにかくこのような代謝物ができるのかと疑問に思ったのは、先ほど申し上げた構造上のことと、動物代謝の中でこういったグルタチオンがS-メチル体を置換するような反応があるのだろうかということに疑問を持ったからです。

今、山添先生がおっしゃったように、腸内細菌でということなのかなということなのです。

○山添委員

結論は変わらないのですけれども、要は正確さから言うと問題があって、毒性の解釈上それほど大きく影響するとは思いませんのですが、表現上だけはそれを直していただければいいのではないかということ。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、表4につきましては、脚注の記載を、例えばグルタチオン抱合体の記載につきましては、脱チオメチル体のグルタチオン抱合体というように記載して、[A]は[A]のままというようにさせていただいてよろしいですか。

○平塚専門委員

はい。脚注に書いてあれば、それを読めば理解できますから。

○上路座長

では、動物体内運命試験はこれでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○林専門委員

すみません。ちょっと素人なのですけれども、先ほど平塚先生がおっしゃったように、[A]のかわりに[Z]というのは、もう定義されているわけだから、それを使うというのはおかしいのですか。

ですから、表中も[A]のアスタリスクが2つついているものを、[Z]のアスタリスクを2つつけるというような形では、何か不十分といいますか、不合理なのです。

○平塚専門委員

構造上はそのような構造なのですが、代謝経路なので、[Z]になってからグルタチオン抱合体ができるという 代謝経路矢印的にそのような形ではないので、かえって紛らわしいといえますか、正確さを欠くのかなというように思いました。

○林専門委員

わかりました。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、植物のほうをお願いします。

○齊藤係長

それでは、植物代謝をお願いいたします。資料の17ページをお願いいたします。

10行目から2. 植物体内運命試験でございます。(1) 稲と記載をさせていただいておりますが、記載の整備ということで、水稻と修正をさせていただければと考えております。

25行目から代謝経路のほうを削除させていただいておりますけれども、18ページの【事務局より】に記載がございますとおり、植物におけるプロメトリンの推定代謝経路が、試験された植物にほぼ共通の代謝経路と考えられましたため、植物体内運命試験の最後に記載をさせていただきました。

上路先生、清家先生から事務局案で問題ないと回答をいただいております。

18ページの8行目のセルリーの試験でございますけれども、こちらにつきましても、19ページの15~17行目にかけて、代謝経路のところ、各作物のところに関する記載については削除をさせていただいております。

23行目から、わたの1本目の試験ですけれども、こちらにつきましても、20ページの7~9行目にかけて、上路先生から御修文をいただいております。また、17~19行目にかけて、代謝経路、こちらは削除をさせていただいております。

23行目から、わたを用いまして2本目の試験が実施をされております。21ページをお願いいたします。こちらは16~17行目にかけて、上路先生から、植物全体で一括して整理したのでこちらの記載は不要ということで削除をいただいております。18~19行目にかけて、事務局のほうで削除をさせていただいております。

26行目から、わたを用いまして3本目の試験が実施をされております。22ページでござ

いますけれども、8行目から上路先生から御修正をいただいております、10～11行目の削除に関しましては、別の試験で、代謝物[H]の生成が認められているということから削除してもよいと思いますとコメントをいただいております、削除をいただいております。

14行目からわた及びびだいの試験でございます。こちら、24～25行目にかけて、上路先生に本文中を修文いただいております。直後の文章と重なるので不要ということでございました。

32行目からの記載でございますけれども、こちらが植物代謝のまとめの記載となっております、23ページにかけて記載をさせていただいております。

5行目から土壌中運命試験でございます。ページは飛びますけれども、24ページをお願いいたします。

5行目でございますけれども、好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施をされております、試験名につきまして、上路先生に御修正をいただいております。

また、16～18行目の試験条件等につきましても、上路先生に御修正をいただいております。

25ページをお願いいたします。5～7行目にかけても、上路先生に記載の整備をいただきました。

26ページでございますけれども、表14、表15。こちらにつきましても、上路先生に同様の修正をいただいております。

続きまして、27ページをお願いいたします。2行目から好氣的、好氣的/嫌氣的湛水及び滅菌好氣的土壌中運命試験が実施されております、試験名について上路先生から修正をいただいております。

また、3行目からの記載ですけれども、各試験方法がわかりにくいということで、句読点の位置を上路先生から修正いただいております。

11行目からの記載でございますけれども、こちらも試験名と同様に、上路先生から御修正をいただいております。

表16につきましても、同様に御修正をいただいております。

以降、審議済みでございますので、続きまして29ページをお願いいたします。5行目から、水中光分解試験（自然水）でございますけれども、6行目の約5 mg/Lというように、上路先生から単位の御修正をいただいております。

22行目から、土壌残留試験でございますけれども、こちらは23行目の火山灰土というように、最初の土壌の種類について、土を追記するよう上路先生に御修正をいただいております。

表17につきましても、同様に記載の整備をいただいております。

植物、環境につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

私から指摘させていただいたところは事務局のほうで直していただいておりますが、ありがとうございました。

清家先生、見直しをしていただいておりますが、何か気がついたところはありませんでしょうか。

○清家専門委員

基本的にはありません。代謝経路の部分を1つにまとめるという事務局案で問題はないかと思えます。

○上路座長

あと、ほかの先生方、植物体内運命と環境、問題ございませんでしょうか。

なければ、次の毒性のほうをお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、資料の30ページをお願いいたします。赤池先生から、コメント等はございませんとコメントを頂戴しております。

資料の31ページをお願いいたします。5行目から急性毒性試験が実施されておまして、表19でございますけれども、観察された症状に用量を事務局のほうで追記をさせていただいております。

経口投与によりまして、各影響が認められたという結果でございます。また、31ページに一番下のカラムの動物種のところですが、藤本先生から記載の修正をいただいております。

続きまして、33ページをお願いいたします。4行目からラットを用いました急性神経毒性試験が実施されておまして、今回新たに追加された試験成績でございます。また、こちらがARfDの設定根拠とさせていただいている試験でもございます。

18行目の【事務局より】でございますけれども、体重増加抑制の認められた用量より下の用量の500 mgの用量で歩行運動量の低下が認められておまして、全身状態の悪化と区別がつかないと考えられましたので明らかな神経毒性は認められなかった。と記載をさせていただきまして、急性神経毒性に関する判断につきまして、先生方へ御検討をお願いしておりました。

相磯先生、藤本先生、浅野先生から事務局案のとおりでよいと思えますと御回答をいただいております。

16行目、明らかな急性神経毒性は認められなかった。と記載をさせていただいておりますので、こちらの記載でよろしいか御確認をいただければと思えます。

また、500 mg投与群で、歩行運動量の低下等を認められておりますので、こちらの試験を根拠にARfDを設定しているということになっております。

急性毒性につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

30ページの一般薬理、これについてはこれでよろしいかと思えます。

急性毒性試験に修正を入れていただいていますけれども、ここについて観察された症状、事務局のほうで修正等を入れていただきましたが、ここについては先生方からの何のコメントもございませんが、これでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

よろしいですね。

その次に、33ページの(2)急性神経毒性試験(ラット)で、これについて今回追加された。それと、最終的にこれがARFDのエンドポイントになるというところで御検討いただきたいのですけれども、事務局のほうから御提案がありました明らかな急性神経毒性は認められなかったという記載について御意見をお願いしたいということです。

相磯先生、藤本先生、浅野先生からは事務局案に賛同しますという意見が出ているのですけれども、赤池先生の御意見も伺っておきたいと思えます。お願いします。

○赤池副座長

すみません。私も事前に拝見したときはこれでよろしいかと思っていたのですけれども、今日打ち合わせのときにいろいろお話しておりまして、歩行運動量の低下等が認められたということですが、逆に言うと神経毒性をはっきりと示す所見というものは伴っていないということで、当然神経毒性の可能性はゼロではないですが、一般毒性の可能性も非常に高いというように、ほかの先生方も書かれています。

そういう場合に明らかなとわざわざ書かなくても、単に急性神経毒性は認められなかったでもよろしいかと思うのですが、その点いかがでしょうか。

○上路座長

相磯先生いかがですか。

○相磯専門委員

赤池先生の御意見に賛成します。

○上路座長

藤本先生、それでよろしいですか。「明らかな」を入れないということ。

○藤本専門委員

そうですね。「明らかな」とは何か、ちょっと逃げ的感觉がしないでもないので、判断をしたということでは、ないほうがよろしいかと思えます。

○上路座長

わかりました。

浅野先生もそれで。

○浅野専門委員

同意いたします。

○上路座長

それでは、「明らかな」というところを削除して急性神経毒性は認められなかった。ということでもとめていただきたいと思います。

それでは、これがARfDのエンドポイントにするならば、無毒性量は雌雄とも150 mgということで結論されております。

皮膚感作性までよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

それでは、次の亜急性のところをお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料の34ページをお願いいたします。11行目、90日間亜急性毒性試験がラットを用いて実施されております。

24行目、表22でございますけれども、5,000 ppm雌の投与群、雄の1,000 ppm以上投与群におきまして、体重増加抑制が認められております。当初事務局のほうで、症状の発現時期について、抄録に基づきまして、投与2週以降と記載をしておりましたけれども、報告書を再確認したところ、投与1週以降ということでしたので修正をさせていただいております。

摂餌量の減少も認められておりますけれども、念のためこちらはARfDのエンドポイントとしなくてよろしいか御議論をいただければと考えております。

35ページをお願いいたします。相磯先生からコメントを頂戴しておりまして、網赤血球増加という用語と網状赤血球減少という用語が使われているということで、これまでの評価書の表記に合わせてくださいとコメントをいただいております。

【事務局より】でございますけれども、網状赤血球がより多く記載されていたということで、略称もそのように整備をしまして、表22のほうにつきましても修正をさせていただきました。

3行目から、イヌを用いました90日間亜急性毒性試験でございます。こちらは10行目でございますけれども、相磯先生からコメントをいただいております。本文中の所見に肝重量の増加の追記を提案しますとコメントを頂戴しております。10行目のほう、事務局にて修正を反映させていただいております。

すみません。先に36ページ、こちらは追加資料要求事項が出されておまして、そちらについてお願いいたします。こちらの試験ですけれども、試験実施機関のほかでも統計検定が実施をされておまして、2つの機関で異なった数値が記載されているということがございまして、記載の整合性を確認することというコメントがされておりました。

また、どちらの統計解析結果を信頼し得る結果とするか確認をすることというコメントでございました。

回答の要約ですけれども、両機関の報告書に記載されている平均値は、表示された桁数が異なっており、最後の桁が四捨五入して表示されたため、対照群を100とした場合の値に軽微な差が生じたものと考えられるという回答がされております。

有意差検定の結果の信頼性につきましては、GLPで実施された動物試験を実施した機関の結果が最も有効と考えられるということですが、有意差の有無が一致したということなどから、両機関の検定結果には大きな齟齬はなく、いずれも信頼し得るものと考えられると回答がされております。

中ほどの相磯先生からのコメントでございますけれども、両試験から報告された経過が一致しているということから、記載の整合性はとれているということを確認したということと、どちらの検定結果とも信頼できると判断しましたと回答をいただいております。

また、藤本先生からも、回答について確認し、了解しましたとコメントを頂戴しております。

中ほどの②としまして、2,000 ppm投与群の雄で認められました線維化を伴う限局性肝細胞壊死でございますけれども、こちらは最低用量の20 ppm投与群の雌においても認められていたということから、程度の差があるかどうか説明することとコメントがされておりました。

回答ですけれども、原文の報告書を再確認した結果、20 ppm投与群につきましては、転記ミスによる誤記載であったということで回答がされております。

相磯先生からは、回答を了承しましたということですが、このようなミスはNOAELの判断に関係するので、Quality Controlを厳格に行われることを要望しますとコメントを頂戴しております。

また、37ページの③でございますけれども、肝臓で認められました顆粒細胞浸潤につきまして、所見名を確認することとコメントが出されておりました、回答としまして、原文の所見名を確認した結果顆粒球浸潤が妥当と判断したという回答がされております。こちらの回答を受けまして、表24の該当する所見名につきましては修正させていただいております。

続きまして、2行目から（3）マウスを用いました28日間亜急性毒性試験が実施されております。

15行目のボックスでございますけれども、相磯先生から、審議済みとなっておりますが、肉眼所見と病理組織所見は具体的な所見を記載したほうがいいと思いますということで、修正案を御提示いただいております。こちらの修正案に沿いまして、本文中の7～12行目にかけて、修正をさせていただいております。

38ページをお願いいたします。ラットを用いました90日間亜急性神経毒性試験が実施されておりました、今回こちらの試験、新たに追加された試験成績でございます。

7行目に記載がございますとおり、体重増加抑制が投与1週以降認められておりまして、摂餌量の減少が投与2週以降に認められておりますけれども、ARfDのエンドポイントとしなくてよいか、御確認をお願いいただければと思います。

結果につきましては、11行目亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

13行目の【事務局より】のボックスでございますけれども、体重増加抑制が認められた時期につきまして、0～7日と記載されているところを、投与1週以降と評価書たたき台では整理することにつきまして、相磯先生、浅野先生から了解しましたと回答をいただいております。

15行目のウサギを用いました21日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらにつきましては、18～19行目にNOAELの記載をしておりましたけれども、参考資料ということから、事務局のほうで削除をさせていただきました。

亜急性毒性につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、34ページに戻っていただきまして、1本目のラットの90日間亜急性毒性試験の結果でございます。表22のところに入っています、体重増加抑制、摂餌量減少。これらをエンドポイントとしてとる必要があるかどうかという御判断をいただきたいということがあります。ここの御意見をまずお願いしたいと思います。

浅野先生から【事務局より】という、34ページの25行目からに入っているコメントですが。

○浅野専門委員

報告書から体重と摂餌量の変化というのが、投与1週以降と判断できると思いますので、事務局案どおりエンドポイントとしなくていいと考えます。

○上路座長

藤本先生、その考えでよろしいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

エンドポイントとしないということで、そのまま。

それと、相磯先生から35ページのボックスに出された「網状赤血球減少」。ここに関して、事務局のほうで表22を直していただきましたけれども、これでよろしいですか。

○相磯専門委員

結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、(1)のラットの試験はこれでまとめていただいたということになります。

その次の、イヌの亜急性毒性のところでは、36ページの追加資料要求のところの回答を見ておまして、多分相磯先生とか義澤先生、ちょっと腹が立ちながら御覧になったのではないかと思います。

最終的には回答に確認して、御了解いただいていますけれども、よろしいですね。

○相磯専門委員

結構です。

○上路座長

藤本先生もよろしいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

どうもこの試験は全体の毒性試験から見ると、1960何年とかあるものにしては、まだ新しいほうなのではけれども、ちょっと信用がというところが、多分後のところでも浅野先生からのコメントの中にも入っていましたから、ちょっとお怒りなのかなと思います。仕方がないということで、受け入れていただいたということになります。

その次に、相磯先生からいただきました、35ページの肝絶対及び比重量増加。ここに対して、相磯先生のコメントに基づいて事務局が修正いただいたということなのではけれども、これはよろしいのでしょうか。

○相磯専門委員

これは2,000 ppmで、雄雌ともに両方とも肝重量が増加していますね。そうすると、経口毒性試験では肝臓が最初に吸収されて解毒代謝がされる場所ですから、ここでの影響というのは記載しておくべきかと思ひまして、追記を提案しました。

○上路座長

それに対する相磯先生の御提案について、御了承いただけましたでしょうか。いいですか。

では、事務局の修正のとおりということにさせていただくということになります。

あと、表24の肝顆粒球浸潤というのですか、これは37ページのボックスに入っていますが、相磯先生、これでよろしいですね。

○相磯専門委員

結構です。

顆粒球浸潤ですね。

○上路座長

ありがとうございます。

その次にマウスの亜急性毒性ですけれども、これは相磯先生のコメントを踏まえて事務

局が修正したということなのですから、この文章に対して相磯先生、御了承いただきましたでしょうか。ここの文章、毒性所見はということで限定されていた。それと、病理学的組織学的な影響は認められなかったという2つを並べています。

○相磯専門委員

結構です。

○上路座長

よろしいですか。

これ自体は参考資料ということなので、結果だけの記載ということになります。

その次の(4)の亜急性神経毒性のところになりますけれども、これをエンドポイントにしなくてもよいかどうかという事務局のほうの御質問でございます。

赤池先生、よろしいでしょうか。

○赤池副座長

体重増加抑制は1週以降、ただし、摂餌量の減少は2週以降ということで、摂餌量減少を伴わずに体重増加抑制が初期に見られたということですね。そうすると、今までは一応、急性参照用量のエンドポイントの一つとして入れていたことが多かったのではないのでしょうか。どうでしたか。機械的に入れることはなかったのと思うのですが。

○横山課長補佐

機械的というよりは、ほかの試験なども御覧いただいて、御検討いただくのかと思います。

ラットにつきましては、単回投与の急性神経毒性試験も投与経路は違うのですけれどもございますので、その試験もこれを横目で見ながら御判断いただければと思っております。

○赤池副座長

そうすると、急性神経毒性ではこういった低い用量では、特に体重減少というのはなかったと思いますので、そちらとあわせて考えれば入れる必要はないかということと思いますが、いかがでしょうか。

○上路座長

毒性の先生方、赤池先生の御判断に対していかがでしょうか。

○浅野専門委員

まさにそのとおりだと思います。

しかも、これは幅があるところでの測定ですので、ほかの試験との兼ね合いを見て、そちらに異常がなければこれは急性参照用量の参考にしないでいいと思います。

○上路座長

よろしいですか。毒性の先生。

それでは、事務局のほうで投げかけがありましたけれども、エンドポイントにはならないということで決着ということになります。

それと、5番目のウサギ。これは参考資料なので事実だけ、認められなかったということで切つてあるということになります。

亜急性毒性試験について、何本かやっておりますけれども、コメントに対する回答が必ずしもすつとんと気持ちよく受け入れられたと思いませんが、仕方がなしということで結論をまとめたのではないかと思います。ほかに御意見はございませんでしょうか。

○藤本専門委員

(3)の参考資料の実施年不明というのは、少しは特定できないのですか。1900何年。ちょっと何か余りにも、不明というと本当に不明なので、参考資料ですが、何となく書いてあるのはもう少し特定できていいのではないかという印象がありました。

○上路座長

調べられる範囲で。

○齊藤係長

失礼いたしました。抄録を確認しましたところ、毒性の277ページでございますけれども、報告書作成年1977年と記載がされておりました。

○上路座長

それを書き込んでいただくということで、ありがとうございます。

いずれにしても古いということだけは事実です。

ありがとうございます。

非GLPですね。

○齊藤係長

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、ここまでよろしいでしょうか。38ページの慢性毒性、発がん性のところをお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、資料の38ページをお願いいたします。23行目から、本剤につきましては、慢性毒性試験の一部が製剤を用いて行われております。こちらにつきましては、前回の御議論の中で以下の理由により評価が可能であると判断をされております。

1つ目としまして、製剤に含まれるほかの成分による影響は認められていないということと、EPAにおきまして製剤を用いた試験を評価資料として用いているということ。

資料の39ページをお願いいたします。14行目のイヌを用いました2年間慢性毒性試験でございます。こちらの試験につきまして、追加資料の要求事項が出されておりました。27行目のボックスでございますけれども、検体摂取量につきまして、算出した根拠を説明するとともに、体重、摂餌量等からの実際の平均検体摂取量を示すことと出されておりました。

回答の要約でございますけれども、算出方法につきましては、給餌量と仮の体重に基づいて算出したものであるということです。摂餌量につきましては、経時的に測定を行ったものではなく、選択した期間に目視で測定されているということでございまして、結果につきましては、給餌量に対して1/2、4/5などと示されているということでございまして、常に全量を食べたわけではないということが判明したということでございます。

目視の観察が総給餌量に対して実施されたものと仮定をしまして、数値化し算出したところ、当初記載しておりました給餌量と仮の体重に基づき算出した値とほぼ等しかったということから、申請者は、当初記載しておりました混餌濃度による算出方法が最も適切であると考えたと回答がされております。

中ほどの【事務局より】でございますけれども、摂餌量につきましては目視で実施されているということから、正確な検体摂取量を算出することは困難と考えられました。IPCSのコンバージョンテーブルを使って検討することも御提案をさせていただいており、先生方にどの値を採用すればよいか御検討をお願いしておりました。

相磯先生から、申請者が実施しました結果につきまして、いずれもほぼ同様の値で、どの方法を用いても正確さに欠けるということは否めないということで、実際の試験データに基づく値、雄2.84 mg、雌3.84 mgを採用したいと考えますと回答をいただいております。

藤本先生からも同様のコメントと、一方で抄録の記載については、変更はされていないということで、体重が10 kgのときの数値、現行の3 mgでございますけれども、そちらを記載することになりますでしょうかとコメントを頂戴しております。

浅野先生からは、目視の摂餌量と実測体重を用いて算出した検体摂取量が適切かと思っておりますと回答をいただいております。

現在、ADIの設定根拠試験となっておりますので、こちら3 mgに基づきまして、0.03としているところでございますけれども、相磯先生御提案の数値を採用いたしますと、ADIの数値は0.028ということになりますので、どの値を採用するか御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、40ページ2行目のラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらは追加の資料要求事項が出されておまして、41ページに記載をさせていただいております。

腎臓のコロイド変性について、どのような変化であるか説明することと出されておまして、回答ですけれども、報告書には間質において小円形細胞の浸潤、結合織の増加と尿細管の拡張、硝子様円柱をみる慢性腎盂腎炎の像が観察されたと記載がされていたということでございます。

藤本先生からは、回答について確認し、了解しましたと回答をいただいております。

相磯先生からも同様に、申請者の回答を了承しますと記載をいただいております。

浅野先生からは、回答の表29の所見のところ、網かけで記載をしておりますけれども、このままの所見名でよいか、硝子円柱と変更すべきではないかとコメントを頂戴しており

ますので、所見名について御検討をお願いできればと考えております。

また、こちらの表29でございますけれども、体重増加抑制が認められておりました、当初抄録の記載に従いまして52週、または12週と記載しておりましたけれども、報告書を確認した結果、1週以降ということがございましたので、こちらにつきましても1週以降と修正をさせていただきました。

先ほどまでの御議論も踏まえまして、こちらにつきましてARfDのエンドポイントとなるか御検討をお願いできればと思います。

42ページの3行目から、ラットを用いました併合試験の2本目の試験が実施されております。表31ですけれども、事務局のほうで体重増加抑制等の認められた時期、症状の発現時期を追記させていただいております。

また、20行目のボックスでございますけれども、相磯先生から、網状赤血球減少の削除を御提案いただいております。13週だけの変化であること、RBC値には変化が認められていないこと、亜急性毒性試験の結果では増加が認められているということと相反するというような理由から削除を御提案いただいております。

43ページの相磯先生のコメントの2つ目としまして、表37 各試験における無毒性量等を取りまとめている表でございますけれども、エンドポイントを体重増加抑制等と「等」を追加するよう御指示いただきまして、修正させていただいております。

2行目から、マウスを用いました発がん性試験が実施されております。こちらにつきまして、追加資料要求事項が出されておりました、16行目のボックス内でございますけれども、各臓器で観察されている好塩基球浸潤について写真を提出することとコメントが出されておりました。

回答ですけれども、報告書におきまして、病理検査スタッフによる再検査の結果、標本作製の染色過程において生じた染色性の違いを意味する所見ということで、検体投与の影響はないと判断したと回答がなされました。

相磯先生からは、提出された回答をおおむね了承したということですが、信頼性に疑念が生じかねないということで、Quality Controlを徹底してくださいと回答をいただいております。

藤本先生、浅野先生からも同様のコメントを頂戴しております。

【事務局より】でございますけれども、こちらの試験につきまして、1,000 ppm以下の投与群につきましては病理組織学的検査が実施されていないということから、非腫瘍性病変につきましては認められた所見を表で記載するのではなく、発がん性の判断に関連する所見のみ記載することと前回御議論をいただきまして、今回どの所見を記載すればよいか御検討をお願いしておりました。

相磯先生からのコメントの中段でございますけれども、発がん性の判断に関連した所見で重要なものはないようです。主要な所見を残すとすればということで記載をいただいております、こちらを反映しまして43ページの本文中、10行目から修正をさせていただ

ております。

また、相磯先生のコメントとしまして、表37の無毒性量のエンドポイントを修正するよう御指示いただきまして、修正をさせていただいております。

慢性毒性につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、38ページに戻っていただきまして、前回この剤の検討のときに食品健康影響評価まで行かなかったという、非常にもめたということが38ページの22行から書いてありますけれども、この試験全体が製剤を用いた試験である。その扱いをどうするのかということで、実際に投与量をどう考えたらいいいのかというところで、一番問題の中心的なところにコメントがついたので、それ以上進まなかったということになります。

そういうことで、38ページの26、27行目にこの部会として製剤に含まれる他の成分による影響は認められていない、あるいはEPAにおいて製剤を用いた試験を評価資料として用いている、このような判断基準を出しまして、これが前例となるものではないという断り書きをして次に進んだという経緯がございます。

そのようなことを念頭に置きながらまとめていただきたいと思います。

それで、一番問題になっています、39ページの(2)のところです。このところで、実際に体重、検体摂取量をどう計算するのかというところで、申請者へいろいろな要求をさせていただいたということになります。

必ずしもきちんとした回答ではないと思うのですが、事務局側がIPCSの3.75を使ってはいかがかということも検討材料として入れていただければというように思っています。これはEPAがこれを使っているのですよね。

○横山課長補佐

EPAは数字としては3.75というのを使得っておりまして、IPCSのコンバージョンテーブルで計算した値と一致する。ただ、その根拠について記載がございまして、抄録中に記載のある、申請者が抄録に記載をしている摂取量の一つも3.75という数字なので、実際どちらからとったかというのはEPAの評価書ではわかりませんが、結果的にはどうも一緒になるということです。

○上路座長

そのようなことを前提にしながら、どの値を使ったらいいのかということで、確認をしていただければと思います。

まず、相磯先生からいかがでしょうか。

○相磯専門委員

これは本来、摂取量をしっかり測った上で検体摂取量を出すというのが筋なのですが、摂取量がちゃんと測られていない以上、いたし方ないということになります。

それで、申請者から出している資料、それからIPCSのコンバージョン、あともう一つ申

請者から出しているものとIPCSコンバージョンテーブルを使ったもの。この3つ、ほぼ同じぐらいの値なので、これはどれをとってみても正確さは欠ける。ほぼ3つとも同じような値になるので、私としては、やはり実際の実験データに基づく値を出していくのがいいのではないかと思います。

それで、IPCSのほうで3.75。これは実測値といいますか、一応実質目分量で残った餌から算出したデータの雌の3.84というのには近いのですが、雄のほうは実際のデータから見ると2.84で、そちらのほうが低くなっていく。IPCSのほうが高いのです。従って、実際のできる限りデータに基づいたものから計算した2.84のほうが厳し目にとられているということで、今回ちゃんとしたデータが出ていない以上は、厳し目にとっても、もういたし方がないのではないかと思います。

以上です。

○上路座長

一つの考えとして。

○相磯専門委員

それから、あと参考データとしてIPCSのデータ等を載せておいてもいいのかなと思います。参考データといいますか、一文です。

○上路座長

わかりました。

○相磯専門委員

そのような案もあるかなと思っております。

○上路座長

ありがとうございます。

浅野先生、お願いします。

○浅野専門委員

基本的に私も相磯先生の御意見に賛成なのですが、いずれにしても摂餌量が目視ということから、正確な投与量がわからない中で、実測体重というのが測られている。それに基づいて計算をすべきではないかと考えます。

完全な正確な数字が出ない以上は、やはり一番厳し目の数字というのがとられているというのも、その理由の一つになります。

○上路座長

藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

基本的に同じ考え方なのですが、私は申請者が結局はでも、抄録を書きかえなかったものですから、抄録の値をとるのがいいのかなということを少しコメントさせていただきただけで、我々が選べる3つの案の中から、任意に選べるNOAELでは今の相磯先生、浅野先生のお考えどおりで結構です。

ただ、書き方をどうするかもう少しここは推定値であることを明確に書いたほうがいいのかというように今、思いました。実際その目分量で半分とか1/4とかでしょう。それは桁数3桁もあっていいのかというところも少しありますし、推定値ということが、ほかの文章と全く同じ書き方だとちょっとよくないというのは今、思いました。

○上路座長

この値が結局ADIにひっかかってくるものですから、どこまで、お知恵が出るかどうか苦しいところですね。

三森先生、何か。

○三森委員

どれをとっても結局実測値ではありませんので、ですから今、3人の専門委員の方々が言っているところがリーズナブルかと思えますけれども、結局でも、最後にADI設定の根拠になりますから、この下2桁がどこまで信用できるかとなると3でもいいかという気もするのですが、やはりどういう形でやった、推定値であるということをどこかに記載しておいたらよろしいのではないかと思うのですが、実測値ではないのだと、目分量ですよ。そのことをどこかに書けないでしょうか。

○上路座長

欄外。

○三森委員

欄外とか、脚注のような形。

○上路座長

脚注のところに、今までそういうことをやったことは多分ないですよ。

○三森委員

ないのではないですか。1965年のデータですものね。

事務局、脚注に書いてあったということはありますか。

○横山課長補佐

ないです。

○三森委員

ないですよ。でしたら、そこは議論しましたと議事録に残すぐらい。

○堀部課長補佐

そうですね。

○上路座長

すごく不確かな数字でADIを決めたという、後々困るのではないかと思ったりして、先生。

○赤池副座長

そのような点を強く主張するわけではないのですけれども、まずともかくはっきりした実測値がないということですので、少なくとも数字は余り細かくないほうがいいだろう。

ですから、今で行くのであれば2.84という数字よりは3のほうがいい。そのぐらいにしておかないと、ますます何で3桁も出るのかということは突っ込まれるということが懸念されます。

ただ、もう一つこれは否定していただいて結構なのですが、もしさらにそうであるのであれば、結局実測値といっても推定値であるということになりますから、非常にシンプルに考えれば、要はコンバージョンテーブルで実測とかそういったものは当てにならないので、コンバージョンテーブルを使って数字を出しましたと言ってしまったほうが無難かというようには思うのですが、その点いかがなのでしょう。

○上路座長

そのような考え方でIPCSのコンバージョンテーブルを使うということに対して、毒性の先生方、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

かつて、もう相当昔ですけれども、摂餌量が出ていなくてこのコンバージョンテーブルを使った議論をしたような記憶があるのですけれども、ただやはり、これはコンバージョンテーブルを使うと推定実測値でやるよりも少し緩目に出てきますよね。やはり緩目に出るよりも、食品安全委員会の部会としては、このような不正確なデータ、ちゃんとしたデータが出てきていないものについては厳し目にとるという方向で私は考えたいと思うのです。

○上路座長

あとは考え方だけです。

林先生の御意見は。

○林専門委員

私も今の、このような不確かなものであれば低い小さな値というのは、それはありだと思えるのですけれども、今、赤池先生がおっしゃったように、何かそのロジックで通しておこうと思うと、コンバージョンテーブルを使いましたというそのはっきりした根拠を示して、その値を使うというのが後々の説明では一番困らないというように、確かに値は少し大きくなってしまいますけれども、このような計算で出しましたという根拠がきちんとしているほうがやりやすいのかなというように、今、ちょっと思っています。

○上路座長

ありがとうございます。

あとは、どちらを使うかです。そのへんちょっと、大きな差ではないのです。ADIで100で割ったりするとほとんど同じ値になるのです。

そのような無責任なことを言っているのでしょうか。

○浅野専門委員

今、最初に話したように、よりシビアな数字を選びたいとは思ったのですけれども、結局これも体重だけが実測で2.8というのも不確かな値なのですね。ですから今、お話を伺っ

ているとやはり、このようなものは全てが不確か、全てが完全なデータがない中で話をする以上は、コンバージョンテーブルを使った数字を採用するというのに傾いています。

○上路座長

ありがとうございます。

藤本先生。

○藤本専門委員

おっしゃる感じはそうですね。おっしゃるとおりのような気もしてきましたのですけれども、それがADIの根拠になった場合というのは今まであるのですか。そのとき安全係数を100でいいのかということにまた来るような気がするのです。

○上路座長

でも、そのようなところがわかる。

○赤池副座長

ただ、資料の不確かさに対して安全係数をかけるというのは、いまだ行っていない。

○上路座長

はい、先生。

○三森委員

今、毒性のプロファイルとかそのようなものに関して不備があれば、安全係数プラスアルファという形ですので、この値自身に関してそれが不確かだからということで、追加係数をつけるということはないと思います。

過去にもIPCSではこのような実測値がない場合はコンバージョンテーブルを使って出して、それで持っていつているものはあると思うのです。これはもう仕方がないと思うのです。このためにもう一回追加で新しい毒性試験を実施しないというのはちょっと難しいと思います。

○上路座長

このデータは50年前なのです。それをADIの根拠にするということ自体が。

○赤池副座長

事前の打ち合わせでも話していたのですけれども、東京オリンピックの次の年です。ですから、余り細かいことを言うよりはざっとこのコンバージョンテーブルで行くほうが説明はしやすいかと私は思います。

○姫田事務局長

それを1桁にして切り捨ててはいけないのですか。

○上路座長

1桁というと。

○赤池副座長

ですから、3.75を3にしてしまう。

○姫田事務局長

どうせ1桁、有効数字1桁ぐらいしかないのです。

○赤池副座長

そうですね。

○上路座長

体重を3.8、だんだん甘くなるではないですか。

○姫田事務局長

いえ、切り捨てたらと言っています。

○赤池副座長

ですから、コンバージョンテーブルで計算すると3.75という値になりますので、データも古いということで切り捨てて3にするという考え方ですね。

○姫田事務局長

通常食品安全委員会は切り捨てですけども、桁数は今まで多いですよ。でも、ここは桁数がそれほど使えないということ。

○赤池副座長

そうすると、限りなく相磯先生がおっしゃった2.8にも近づきますし。

○相磯専門委員

いいですね。賛成です。

○上路座長

何だか論理的でないですね。

○相磯専門委員

もともと論理的ではないですから。

○上路座長

事務局。

○横山課長補佐

すみません。ADIで使ったことがあるような気がしたのでちょっと検索していたのですが、コンピューターが遅過ぎて、局長に新しいものを買ってもらいたいと思うのですが、遅過ぎて出てこなくて、すみません、ちょっと今、情報を御提供できないので、それで3ですか。

そうしましたら、コンバージョンテーブルの数字もそのまま使わずに、1桁に切り捨てる理由はどうしたらいいですか。

○赤池副座長

もともとは非常に古いデータであるということで、コンバージョンテーブルで計算すると3.75になりますけれども、要するに3桁までの数値を出す意味はないだろう。そうしますと、3.75の小数点以下の部分を切り捨てて3にするということになるのですけれども、余り論理的ではないですか。

○上路座長

何か参考になるデータはありましたか。

○堀部課長補佐

今、ちょっと評価書を用意しているのですが、過去にコンバージョンテーブルで出した検体摂取量を用いてADIを設定したケースというのは実際にあります。そのケースを今、出しているところなのですが、情報として出せるかと思って拾い上げた剤。剤としては、実例はあります。

その際には、数字は特に丸めることもなく、1.7で数字を出していますので、ちょっと今、詳細、3桁目をどう捉えたかだけ確認しないと、と今の話を聞きながら思っていたのですが、1.7という数字を根拠にADIを打っているというものがありません。計算値です。

○上路座長

わかりました。

それでは、今、その結果をちょっと調べていただいて、(2)のイヌのところ、ADIに使われそうなデータ。これについてのまとめ方は一時ペンディングにしましょう。いいですか。

その次の(3)のラットのところです。これについて相磯先生から出されました腎臓のコロイド変性に関してですが、浅野先生から所見名のところを硝子円柱というように直したらいかかという、表29の直しです。これに関して、相磯先生、これでよろしいですか。相磯先生もそのようなコメントがあります。

○相磯専門委員

基本的にはコロイド変性という用語がちょっとわかりにくいということで、41ページの7行目、回答者の要約から最初の行。間質において小円形細胞の浸潤という所見が出てきた。それからあと、結合織の増加、尿細管の拡張、硝子円柱をみるという、慢性腎盂腎炎の像が観察された。そこでこの表29の3,000 ppmの雌、腎細胞浸潤及びコロイド変性は、先ほど言った中の小円形細胞浸潤と硝子円柱に該当するものと思います。したがってこれは申請者が慢性腎盂腎炎というように言ってきていますので、コロイド変性だけでなく、腎細胞浸潤もあわせて慢性腎盂腎炎というように置きかえたらどうかと思います。

○上路座長

表の29ですね。

○相磯専門委員

表の29の雌の3,000 ppmですね。腎細胞浸潤及びコロイド変性とありますが、この2つの所見は追加資料要求事項の回答の中の1、2行目の中に小円形細胞の浸潤と硝子円柱と、これに大体該当するのではないかと思います。

これは、申請者は慢性腎盂腎炎の像としていますので、慢性腎盂腎炎に置きかえたらどうかと思います。

○上路座長

慢性腎盂腎炎。

浅野先生、どうですか。慢性腎盂腎炎にまとめるということです。

○浅野専門委員

通常ここは所見名を書くところなので、このコロイド変性というのをそのまま記載するのはちょっと違和感があったものですから、相磯先生がおっしゃった形の、所見名ではなくて慢性腎盂腎炎という形で記載する。可能であればそれでよろしいかと思えます。

ただ、雄のほうもこれはコロイド変性があるのです。こちらのほうを見てみますと、細胞浸潤というのは3,000 ppmで有意差がないのですけれども、ただ数値としては高い水準になっているのです。この2つをあわせて雌雄とも慢性腎盂腎炎とするのもあるのかなというように考えています。

○三森委員

すみません。ラットですので、慢性腎盂腎炎という自然発生病変はちょっと奇異なのです。本来であれば、慢性進行性腎症という病変であって、腎盂腎炎ではないですので、その言葉が代表されてテーブル29に載ると何だろうということがまた起こるので、もしその言葉を使うのであれば、脚注に今の間質の細胞浸潤とかコロイド変性などを特徴とするというようにただし書きをつけておいてもらえばよろしいのではないかと思うのです。

確かに、浅野先生がおっしゃるようにこの資料を見れば、雄のほうではコロイド変性だけ有意差がついて、雌ではさらに細胞浸潤も有意差がついたということですので、ちょっとニュアンスが違っているのです。

まとめて言う言葉というのはいいと思うのですけれども、慢性腎症というような言葉であれば皆さん納得してくれて、ラットの持病だと思いののですが、慢性腎盂腎炎は余りないので、ですから、テーブルを見て、何でこのような病変が出てしまったのかなというように思われかねないから、脚注をつけてその病変の特徴を入れておいたらどうでしょうかということなのです。

○上路座長

ありがとうございます。

○浅野専門委員

ちょっとよろしいですか。今、三森先生がおっしゃられた内容に関してなのですが、それを言ったらもう脚注なしで、所見名だけというのもいいわけですよね。そのときに腎コロイド変性と申請者が言っていますので、このまま記載していいのかは意味としては硝子円柱だからそちらに直したほうがいいのかというところをちょっと御判断お願いしますか。

○三森委員

原典はコロイド変性と書いてしまっているものですから、やはり脚注でコロイド変性というのは硝子変性ということであること。

○上路座長

それはコロイドなのですか。

○浅野専門委員

硝子円柱。

○三森委員

硝子円柱。同じものだと思いますので、そのように書いておけば混乱は防げると思います。

○浅野専門委員

そうですね、わかりました。

○三森委員

ですから、腎炎で行くのかあるいはこのままに残しておいて、コロイド変性だけ脚注を下につけるといような形でもいいかと思えます。

相磯先生はどちらを考えているのか、そのへんお聞かせください。

○相磯専門委員

私も三森先生の御意見に賛成です。脚注に出していくということで誤解を避けたいということです。

ラットで腎盂腎炎というのはなかなか出てこないということで、普通でしたら慢性腎症を考えるのですけれども、申請者の回答を読むと腎盂腎炎になっていますから、これはもう申請者がそう答えてきている以上、棄却するわけにはいきませんから、これは腎盂腎炎ではなくて慢性腎症だろうとこちらで直すわけにはいきませんよね。

○浅野専門委員

では、所見を書いて脚注でいいですか。慢性腎症と書いてしまうのですか。

○上路座長

腎盂腎炎は外すわけでしょう。

○相磯専門委員

先生の御意見は、慢性腎盂腎炎という所見名は消えてしまうのですね。わかりました。

○三森委員

雄であれば腎コロイド変性。雌で腎細胞浸潤及びコロイド変性とありますから、コロイド変性のところに脚注をつけるということになります。

それだけでよろしいのではないですか。

○上路座長

ありがとうございます。

その次の42ページのラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のところです。相磯先生から網状赤血球減少の削除を提案ということで、これはいいですね。その部分の表の31のところを消してくださいということだと思います。

それと、相磯先生、事務局のほうへ修正をお願いしまして、それだけでいいのですね。

○相磯専門委員

いいです。

○上路座長

ありがとうございます。

その次の5番目のマウスの発がん性試験のところですけども、ここについてもデータのまとめ方の質が悪いということです。まず最初に、右側の44ページのほうの、番号がついていませんけれども、2年間発がん性試験マウスの3,000 ppmの毒性所見がこれでいいかどうか。どの所見を記載すればよいかどうかということをお検討くださいというのが事務局からの投げかけです。相磯先生のほうから、用語の使い方あるいは肝好塩基球浸潤ですか、このところの2つを直して削除ということですか。

藤本先生については回答を了解ということ、浅野先生もいい、ただし、提出資料に対する信頼性を損ねるやりとりですということは、これはどういう意味なのですか。

○相磯専門委員

この表につきましては、私のほうからは3,000 ppm雄の脾臓にヘモジデリン色素沈着の増加という所見があります。これは今までヘモジデリン沈着としていましたので、この「色素」をとったほうがいいだろうということ。

それから腸上皮化生という所見があるのですけれども、これは実際の報告書を見ると胃の腸上皮化生ですから、臓器がわかるようにしておく。

この2点の所見をとりあえず修正しておいて、この中から本文中に拾う所見を選び出すということになると思います。

それと、この雄3,000 ppmの表の中で皮膚真皮コラーゲン増加とありますけれども、これはあまり所見としては聞かないマウスの所見であって、全身性のアミロイド沈着がある場合、真皮にアミロイドがたまって、そこが膨れてくるのです。これの可能性が高いので、恐らくはこのマウス、盲腸のアミロイド変性、真皮へのコラーゲンの沈着、雌で肺のアミロイド沈着、こういった全身性のアミロイドーシスが起きているという可能性があると思われまので、まずはアミロイドの沈着の所見を拾い上げるということ。

あとは体重増加抑制が雌で見られています。あとは脾臓の髄外造血亢進だとか、リンパ節の過形成といったものを拾い上げていけばいいのではないかと思います。

○上路座長

今、相磯先生から毒性所見として取り上げる項目の候補を挙げていただきました。

藤本先生もそれでよろしいですね。

○藤本専門委員

ちょっと教えていただきたいのですけれども、このアミロイド変性は結構コントロールで出ているのもあるので書かなくてもいいのかと思ったのですが、特にここで書かれた理由はあるのですか。

○相磯専門委員

恐らくはこれは投与によって増加したとか程度が上がったか、あるいは発生数が増えたか。

○藤本専門委員

だから、3,000ppm雄では有意に上がっているわけですね。わかりました。

○相磯専門委員

マウスはもともとアミロイドーシスが出やすいものですから、背景としてはある。それが投与によって上がったということは書いておいたほうがいいのかと思います。

○上路座長

私はわからないのですけれども、雄と雌でアミロイド沈着というのが出る場所が違うのですか。ここの43ページの文章だけ見ますと、雄だったら盲腸であり、雌のほうは肺と書いてあるのです。

○相磯専門委員

恐らくは私の推測ですけれども、ほぼ同じ臓器に出ていると思います。盲腸の回盲部、回腸と盲腸のジャンクションところなどはよくアミロイド沈着が出てきます。肺にも出てきますし、皮膚真皮のところ、前胃のところなどにもよくたまってきます。あと、心臓だとか筋肉質のところにもよくたまってくる。

○上路座長

それは雄、雌で特徴があるのですか。

○相磯専門委員

そんなにはないです。たまたまこれがこういう結果として上がっている以上これを。

○上路座長

雄、雌であえて別の部位というのは。

○三森委員

今、相磯先生がおっしゃったように、ICRのマウス、長期飼育すると無処置対照群から発生してくるのです。大体一番先に出てくるのが回盲結腸部のところ、回腸なのです。そこが原発部位で、あとは全身いろいろなところに出てくるのですが、発生頻度で有意差がついたところというのでこの記載になってしまったということなのです。

何らかこの農薬を投与することによって発生頻度が増えたということは、何かアクセラレーションしているのだろうということを書かざるを得ないという形でやっているのですが、だからこの場合はアミロイド症でもいいのですが、現に有意差がついているのは雄のほうでは盲腸であって、雌では肺だったということです。そういうことなのです。

これは事務局、表は残すのですか。

○横山補佐

つけません。

○三森委員

つけませんね。そうであれば、胃の腸上皮化生はすごく珍しい病変なのですけれども、これは相磯先生、有意差が出ているのですか。ないのであれば今、相磯先生が御指摘したような病変だけ載せておけばいいのではないのですか。1,000 ppm以下は病理組織学的な検

査をしていないのでしょうか。3,000 ppmでの毒性プロファイルを見たいということだけです。そういうことですね。

○上路座長

全く表は出ないです。

○三森委員

発がん性試験なので発がん性があるかないかが大事なので、あとは最高用量でどのような毒性が出たのかを見ておこうということだったと思うのです。

○上路座長

43ページの所見、これを確認するために表を作ってくれさせたということだと思のです。ですから、最終的には43ページの10行目から12行目までの所見がこれで適切かどうかということをお確認願うということだと思います。

○相磯専門委員

先生、胃の腸上皮化生は、全動物で対照群雄1に対して、3,000 ppm群9例です。

○上路座長

では結構出ているではないですか。

○三森委員

もともとはあまり起こりませんからね。

○相磯専門委員

ただ、あまり重要な所見ではないので、私はあえてこれは外しました。

○三森委員

わかりました。

○上路座長

わかりました。ほかに43ページの所見のところ、所見名で追加しなくてはいけない、あるいはこれは要らないというところはございませんでしょうか。よろしいですか。

○堀部課長補佐

先生、一つ素朴なことを聞いてもいいですか。

今、議論を伺っている中で、アミロイド変性というのは雌雄差なく各臓器にある程度出るものだ、対照群から出るものだという御議論があったかと思うのですが、そこで抄録の毒-184ページを御覧いただくと、今、相磯先生からピックアップをしていただいた雌の肺のアミロイド変性なのですが、下から4行目になります。

確かに3,000 ppmで7例で有意差がついているのですが、対照群で0例となっているのです。対照群の0例というのが逆にでてもいいものが出ていなくて、結果的に有意差がただけのようにも見えてしまったのです。というのは、雄のほうは対照群でも10例出ている、3,000 ppmで12例で有意差がついていなくて、雌は0例に対して7例なので結果的に有意差がただけのようにも見えるのですけれども、これは実験事実だからしょうがないということでもいいですねという確認です。

○相磯専門委員

恐らくこれは何とも言えないのですけれども、対照群のどのあたりからアミロイドの沈着として拾うか、その程度の問題なのです。だから、恐らくはこれは雌にでも対照群にもある。だけれども、拾い上げるレベルがそこに届かなかったということだと思います。

○堀部課長補佐

わかりました。ひっくり返すつもりはないので、その点だけ確認できれば結構です。

○上路座長

私が全くこの知識がなくて、これだけで見ると雄雌でアミロイド変性が違う場所に出ると見てしまうのです。

では、5番目のマウスの発がん性試験の毒性所見というものは、11行目、12行目でまとめさせていただいたということになります。

先ほどの例をお願いします。

○横山課長補佐

過去の例がございまして、実験上、摂取量が出ない試験につきまして、IPCSの換算値とJMPRの計算方法を用いて申請者が算出したという数字です。換算値を用いてADIまで設定したものがございまして、試験のほうで換算値にしますと1.67と出るものをまず1.7に2桁に四捨五入してございまして、ADIはそのまま1.7という数字を使っているというものがございまして、過去の事例としましては、IPCSなどの換算値を用いてそのままADIを設定したというものはございまして、まず御紹介です。2桁にしております。

○上路座長

2桁ですね。今、おっしゃったのは何か上にいっていますね。

○横山課長補佐

そうですね。四捨五入してございまして、それはJMPRの手順に沿って四捨五入したものをそのまま使っています。

○上路座長

林先生、どうぞ。

○林専門委員

2桁にしたのだったら1桁にしてもいいわけですね。今、聞いていたら皆さんの意見は大体3ぐらいという感じなので無毒性量は摂餌量に関する情報が不十分であることから、IPCSのコンバージョンテーブルをもとに検討した結果3 mg/kgであると考えられたという文章にしておけば、今日の議論が大体含まれるのかと思います。

○上路座長

そのことについては、この評価書の試験の欄外に書いておくということですか。

○林専門委員

そのまま先ほどの文章の結論のところにもう書いてしまったらどうかということですか。

○上路座長

そこまで今まで書き込んでいましたか。

○横山課長補佐

この剤についてはそういう御判断をいただいたということで、記載するというので。

○上路座長

記載して出していましたか。

○横山課長補佐

これまでの例で具体的にそこまで書いたものはございませんが、今回はその点を特別に御審議いただいたということですので、その結果を反映して記載するというのは方法としてはあるのかと思っております。

○上路座長

すごく慎重に検討させていただいたということで、林先生の文章を入れさせていただいて、そうすると3でいく。御意見はまとまりましたね。ありがとうございます。

そうすると、ADIがどうなるのですか。もとどおりになるのですね。3のままです。そうすると、一番初めに事務局が直してくださった3のままです。雄雌関係はなくなるのですか。

○堀部課長補佐

IPCSだと関係がなくなります。雌雄とも同じ係数を使うことになっています。

○上路座長

雄雌同じ値になるのですか。わかりました。ありがとうございます。

よろしいですね。この値をもとにしてADIもその値になるということになります。

それでは、45ページまでいっていいですね。生殖発生をお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料の45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。堀本先生、福井先生から特段の追加コメントはない旨、頂戴をしております。

3行目からラットを用いました2世代繁殖試験が実施されております。

16行目から表34でございますけれども、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた時期を追記させていただいております。

46ページをお願いいたします。3世代繁殖試験、ラットを用いて実施をされております。

10行目、追加資料の要求事項でございますけれども、体重増加抑制、離乳時平均体重の低体重、死産数の増加等が認められておりますので、こちらは統計学的検定の実施について確認することとコメントが出されておりました。

回答でございますけれども、体重増加量について、死産数について統計検定を実施した結果、有意差は認められなかったということでございます。

離乳時の体重につきましては、個体別データが掲載されていないため、実施ができなかったと回答がなされております。

堀本先生から、申請者は体重増加抑制、死産児数の増加を明記している一方、最終的に

どのように判断するか記載がないということでコメントをいただいております、申請者からの今回の回答としましては、影響と考えられる旨、抄録に追記がされております。

堀本先生から続きまして、なお、この試験は参考資料としましたので、これ以上の要求は必要ないと考ええるということと、最終判断は「影響なし」としてよいと考えますと御判断をいただいております。

【事務局より】でございますけれども、統計学的有意差がなかったことから、本文中の6行目からの記載でございますが「検体投与の影響は認められなかった」と修正をさせていただきます。

12行目のラットを用いました発生毒性試験、1本目の試験でございます。こちらは16行目から体重増加抑制等、認められた症状の発現時期を追記させていただきます。

追加資料要求事項が出されておまして、47ページをお願いいたします。

こちらは胎児の骨格変異には統計学的な有意差が認められていないものの、検体投与の影響とされておりましたので、その客観的な根拠を説明することと、コメントが出されておりました。

回答でございますけれども、Fisherの正確検定を実施した結果、趾骨等の骨化遅延率につきまして有意差が認められたということから、いずれも検体投与の影響と判断したと回答がされました。

堀本先生からは了承しました。評価書案の記載は変更になりますとコメントを頂戴しておまして、統計学的有意差が認められたことから、本文中46ページの18行からの記載でございますけれども、記載を修正させていただきます。

47ページのラットを用いました発生毒性試験の2本目の試験でございます。こちらは11行目から体重減少が認められておまして、18行目の【事務局より】にも記載しておりますけれども、母動物におきまして、体重が6～16日の間につきましては毎日測定がされております。妊娠7日及び8日につきまして体重減少が認められたということでございますが、前日の体重に対して3g程度の減少ということで、わずかな変化と考えられましたので、こちらはARfDのエンドポイントとはしておりません。

続きまして、20行目からウサギを用いました発生毒性試験が実施されております。こちらにつきましても、24行目から流産等につきまして、認められた時期を追記させていただきます。

追加資料の要求事項が出されておまして、48ページに記載をさせていただきます。母動物の死亡につきまして、死亡日、母動物の状態、摂餌量の変化等について確認することとコメントが出されておまして、回答が提出されております。

1例につきましては、投与時における事故により死亡というもの、また、別の1例につきましては、剖検により胃内に毛玉を認めたということで、投与とは関係しないものと考えられたという回答がなされております。

堀本先生から、1例が事故死ということなので、発現頻度に明確な用量相関もないこと

から、回答案を了承しますといただいております。

続く【事務局より】でございますけれども、こちらの試験におきまして、後期吸収胚の増加、平均生存胎児数の減少が認められておりまして、EPAではこれらを根拠にARfDの設定をされております。母動物におきまして、体重増加抑制、摂餌量減少等の毒性が認められる用量での変化ということから、本たたき台ではARfDのエンドポイントとしてございません。

生殖毒性につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

45ページからです。2世代繁殖試験、これについては事務局で表の34を少し手直しいただいたこと。

46ページの3世代のラットの繁殖試験、これは参考資料でございますけれども、これに対しての追加資料要求で堀本先生がコメントを出されていまして、堀本先生はこのままでいい、事務局の提案どおりということにしてあると思います。

ここまで堀本先生、そういうことでよろしいでしょうか。

○堀本専門委員

いいです。

○上路座長

その次の発生毒性試験、ラットですけれども、これについてもコメントが出ていました。これに対して、記載変更ということなのですけれども、堀本先生のほうで了承したということで、これもよろしいですね。

その次の発生毒性のラットの試験です。これについては事務局でARfDのエンドポイントとしなかった理由、ここに出しておられます。これも堀本先生、事務局案でよろしいと判断してよろしいのでしょうか。

○堀本専門委員

このところは~~すごく~~難しいところだと思いまうのです。増えるべきところが減少しているとみなせば、影響は強いようにかと見えますけれども、ただ、胎児への影響などはと
いうのも非常に弱いので、見られた影響はそれほど一時的なものともみなすこともできるのではないかという部分があつて、急性参照用量という判断までいくほどの毒性とみなせないのかというところで、これでいいのかと私は判断しました。

○上路座長

事務局の案を了承していただくということになったと思います。

その次のウサギのほうですけれども、これに対する回答に対しても、回答案を了承するということです。

事務局から出ていますが、EPAでこれの試験でARfDを設定しているのですけれども、これについて事務局の判断が出されています。これに対して堀本先生から、どうぞ。

○堀本専門委員

むしろこのほうが影響が弱い、有意差もつかないぐらいのものを毒性ととっているような所見なのです。流産といってもその発言は投与開始後かなり遅れて出てきているような発現日なので、急性参照用量の根拠には必要ないのではないかと考えました。

○上路座長

ありがとうございます。

全体を通しまして生殖発生毒性、堀本先生の御意見を伺いました。毒性の先生方、いかがでしょうか。コメントはございますか。なければ、ここで発生毒性。

浅野専門委員、どうぞ。

○浅野専門委員

質問なのですけれども、この47ページのラットです。急性参照用量のエンドポイントとしなかったこの体重の減少、これに関して3 g程度というのは、有意差がない変化ですか。

○堀本専門委員

有意差はあると思います。

○浅野専門委員

あるのですか。でも、それを。

○堀本専門委員

ただ、ここは難しいところで、とり方次第だと思うのです。~~ですから~~、変化があるという形でとればそれこそ急性参照用量の根拠にしても問題はないと思います。ただ、その程度をどこまで、一律全部それでとればいいのかという悩ましいところだと思います。

一つの根拠は母体の影響という部分もあると思うのですけれども、要するに、どうしてもこれは投与すると一時的にぼんと下がったりというものの変化も含めると、どちらかというと胎児にどの程度あるのかという部分での根拠を重視した形での判断と~~いう形に~~しました。

ということで、とらなかつたというだけで、これはとっても恐らく間違いということはないと思うのです。私の判断としてはそういう形で、発育遅延的な胎児の影響だったので、とらなかつたということだけです。

○上路座長

ありがとうございます。

次の遺伝毒性に移りたいと思います。48ページをお願いします。

○齊藤係長

遺伝毒性試験につきまして、御審議をお願いいたします。

48ページ、若栗先生から事前に特にコメント等はございませんと頂戴をしております。遺伝毒性試験につきましては追加の試験成績等はなく、前回まで御議論いただいております、陰性の結果を得ております。

50ページの7行目に前回の第一部会ではここまで審議した旨、記載をさせていただいて

おります。

以上でございます。

○上路座長

若栗先生は御意見がなかったということで、よろしいですね。

○若栗専門委員

審議済みであることと、追加試験等はありませんので問題ないと思います。

○上路座長

林先生もよろしいですか。

○林専門委員

全く問題ありません。

○上路座長

ありがとうございます。

よく幹事会で試験の名前がこれは大丈夫などよく言われるのですがけれども、よろしいですか。ここは全然わからない。大丈夫でしょうか。

○林専門委員

並び方もこれでいいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

その他をお願いします。

○齊藤係長

その他の試験としまして、28日間免疫毒性試験、マウスを用いて実施されておりました、今回新たに追加された試験成績でございます。

15行目につきまして、相磯先生から記載の修正をいただいております。また、②としまして、相磯先生から陽性対照群につきまして有意な増加抑制があるようですがという御疑問をいただいております。

以上になります。

○上路座長

相磯先生、ここは直しが入っていますから、そのとおりでいいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

藤本先生はこれでいいですか。この試験は追加試験になります。

○藤本専門委員

相磯先生に修文いただいているのですがけれども、個数を書く必要があるのかと思うのです。

○相磯専門委員

脾臓細胞当たりとは何だろうという疑問が湧いたのです。

○藤本専門委員

1個当たりというよりは 10^6 当たりなのですかね。

○上路座長

この文章は脾臓細胞当たり、今まで単位がなかったのですね。でも、こちらにも「当たり」と書いてある。

○相磯専門委員

それは脾臓全体ですね。

○上路座長

細胞当たり。

○藤本専門委員

すみません。どちらでもいいことです。

○上路座長

ありがとうございます。

では、全体を通して何か。なければ、食品健康影響評価までいきます。

事務局、よろしいですか。お願いします。

○齊藤係長

51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。

6行目から8行目につきまして、動物体内運命試験の結果、本文中に合わせまして、修正させていただいております。プロメトリンは主に胆汁中に排泄されたということでございました。

12行目からでございますけれども、植物体内運命試験の結果でございますが、上路先生から10%TRRを超える代謝物としましてI、こちらは水稻で認められたということを御追記させていただいております。

16行目からプロメトリンを用いました作物残留試験の結果、最大残留値は稲わらの0.24 mg/kgでございました。可食部におきましては、全て定量限界未満でございました。

18行目から各種毒性試験の結果でございます。プロメトリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）、腎臓（重量増加）及び肝臓（重量増加）、こちらは相磯先生から追加をしてはいかがかとコメントを頂戴しまして、追記させていただいております。

21行目で神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったと、本文中に合わせまして修正をさせていただいております。

26行目からでございますけれども、暴露評価対象物質の記載につきまして、水稻のIを上路先生に御修正をいただきました。その他10%TRR認められた代謝物としまして、C、H、P2/P4が認められておりますけれども、代謝物I、C、Hにつきましては、ラットにおいても認められた代謝物であるということ、代謝物P2/P4につきましては、ラットで認められました代謝物Iのアルコール体であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をプロメト

リンのみと設定しております。

34行目、各試験で得られた無毒性量のうち最小値につきましては、ラットを用いました2世代繁殖試験の10 ppmでございました。

こちらにつきましては、ラットを用いました併合試験の無毒性量が300 ppmでございまして、2世代繁殖試験で認められた主な毒性所見が体重増加抑制でございまして、併合試験のほうにおきましても認められております。

2世代繁殖試験におきます無毒性量の差につきましては、用量設定の違いによるものであると考えられることから「ラットにおける無毒性量は11.1 mg/kg体重/日とするのが妥当であると考えられた」とまとめさせていただいております。

12行目からでございますけれども、以上より、無毒性量のうち最小値につきましては、イヌを用いました2年間慢性毒性試験の無毒性量、先ほどの御議論で3に修正をさせていただきたいと思っております。こちらを根拠にいたしまして、100で除しました0.03をADIとして設定させていただきたいと思っております。

また、プロメトリンの単回投与等により生じる可能性のある毒性影響につきましては、58ページに取りまとめてございます。こちらは急性毒性試験が実施されておりますが、設定根拠となりますのが急性神経毒性試験でございまして、無毒性量の得られている一番小さい値が150であったことから、これを根拠にARfDを1.5ということで提案をさせていただいております。

説明は以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

まず最初に、動物体内運命試験のところ直しが入っておりますけれども、この修正はよろしいでしょうか。

○平塚専門委員

追加で代謝物の抱合体についてなのですが、9行目と10行目で抱合体の記載があるのですけれどもBのN-アセチルシステイン抱合体というのはBのメチルチオ基がN-アセチルシステインと置換したN-アセチルシステイン抱合体というのが正確な記載に~~なること~~になります。

10行目につきましてもプロメトリンのグルタチオン抱合体という記載はプロメトリンのメチルチオ基がグルタチオンと置換したグルタチオン抱合体という記載になるということをつけ加えさせていただきます。

○上路座長

それでいいか確認をしてください。修正をお願いします。

先ほどの議論の結果、そういう修正が必要という御提案でございます。

山崎先生、よろしいでしょうか。篠原先生はよろしいでしょうか。

事務局、いいですか。なかなか抱合体のことは詳しいことは書いていないものですから。

その次の植物体内運命試験のところですけども、ここは少し文章を直していただいたということになります。

清家先生、このところは意見がありますか。

○清家専門委員

特段ありません。大丈夫だと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

その次の18行目から毒性試験の所見の書き方ですけども、腎臓（重量増加）及び肝臓（重量増加）、ほかにも血液（貧血）等書いてありますが、それ以外に追加すべき所見がありますでしょうか。何か気になるところは残っていませんか。

○相磯専門委員

入れるとしたら貧血なのですけどもね。

○上路座長

貧血は血液に入っています。

○相磯専門委員

そうですね。

○上路座長

藤本先生、ほかに何かいいですか。これでいいですか。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

浅野先生、ほかに追加すべきことはありますか。

○浅野専門委員

結構です。内容はいいのですけども、腎臓で重量増加が認められているのはラットだけなのです。肝臓の重量増加はイヌだけなのですけども、記載のとき、イヌとかラットなどと書きましたね。それを記載していただければいいと思います。

○上路座長

暴露評価対象物質の書き方もこれでいいですね。

51ページから52ページまでに關するラットの無毒性量の書き方、非常に細かく見ていただきました。結局最終的にラットでは11.1が無毒性量になったということをもとめていただいています。

これ以上のことをまとめていってADIというのは先ほど議論がされましたように、イヌの慢性毒性試験の3 mg、無毒性量をもとにしてADIを0.03という値にするということですね。

ありがとうございます。

ARfDはラットの急性神経毒性試験をもとにして、150 mgの無毒性量をもとにして100

で除して1.5という値が出てきました。

一通り終わったのですが、何かコメント等がありますか。非常に摂餌量のところで悩みました。

○堀部課長補佐

その摂餌量の書き方、林先生からいただいたものを一部修正したので御覧いただいてもいいでしょうか。

○上路座長

ありがとうございます。

これは先ほどの39ページのところに相当するものでございます。

○堀部課長補佐

御覧いただけますでしょうか。一つは検体摂取量の表があって、違う数字が並ぶとまた大混乱すると考えましたので、まず表27は削除してはいかがかと考えます。

その上で、行番号を打ってくるのを忘れたのですが、無毒性量についてまずは150 ppmということで、その後ろに検体摂取量を書いてしまうとまた何だかわからなくなるので、ここも150 ppmとまず記載させていただきました。

その上で、なお書きなのですけれども、本試験においては摂餌量に関する情報が不十分であったことから食品安全委員会農薬専門調査会において、IPCSの換算係数をもとに検討した結果、こここのところに「.75」の扱いが検討した結果というところに含まれているのですが、結果、無毒性量である150ppmに相当する検体摂取量は3 mgである。そうすると無毒性量が3 mgというともまた話がおかしくなるので、無毒性量に相当する検体摂取量は3 mgだということでまとめさせていただきまして、今、換算係数のところは脚注に注釈が書いてありますけれども、ここは参照に入れるか注釈で書くかはほかのケースを参照しながら、どう書いていたかも含めて後ほど整理させていただきますが、少なくともIPCSが何者かわかるようには記載したいと思っています。御検討お願いいたします。

○上路座長

ありがとうございます。

こういう書き方があるのですね。

○堀部課長補佐

作りました。

○上路座長

平均検体摂取量の一覧表は入れないということですね。そのほうがすっきりします。

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

十分、素晴らしいです。

○上路座長

毒性の先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

どうもありがとうございました。

結果としてこの値が出ていくということで、これがADIの値になるということです。

ほかに全体を通しまして、この剤に関する御意見はございませんでしょうか。

なければ、ADIも決まりましたし、ARfDも決まったということで、ありがとうございました。

○横山課長補佐

それでは、この剤のこの後の進め方ですけれども、悩ましい検体摂取量のところも片づけていただきましたので、あとは事務局で修正して幹事会に進めさせていただいてよろしいですか。もう一度メールで御連絡して御確認いただいたほうがよろしいですか。

○上路座長

もう結論が出ていますし、結論のところは随分御検討いただいていますから、あとは体裁がいいか、間違っていないかどうかだけの判断ですから事務局にお任せしていいかと思うのですけれども、よろしいですね。お任せしますね。お願いします。

○横山課長補佐

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございました。

○上路座長

ほかに事務局でありますか。

○堀部課長補佐

今日、もう一部資料をつけております。資料4を御覧ください。

今月15日に行われました第123回幹事会におきまして、各種運命試験の記載ぶりについて、他の部会から幹事会に検討を依頼することになった案件が出ましたので、その審議が行われまして、審議結果を御報告したいと思います。

運命試験の各評価書の冒頭のところの記載ぶりなのですけれども、もともとは、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)から〇〇(農薬名)に換算した値(mg/kg又はµg/g)を示したという記載をしていたのですが、ここに書いてありますように、ある部会で本来放射能濃度の記載単位はBqなのだけれども、それを換算してきたということを書いていたのです。

さらに以下のような意見ということで、ちょうど中段に2つポツがございますが、放射能濃度としながら単位がmg/kgまたはµg/gというのは、慣習的には理解できるが、科学的には正確ではないということ。

そもそもこれらの試験においては、放射能濃度の測定が目的なのではなくて、放射線量から換算した薬物濃度を算出するのが目的であって、放射能濃度ということで記載するの

には違和感があるので、「〇〇（農薬名）濃度（有効成分当量濃度）」という記載が本来のあり方ではないか。

ただし、評価書の中でどう書くかということが問題なのもわかるのでということで、具体的な提案として、部会からは少なくともということで修正案として放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）を〇〇（農薬名）の濃度（mg/kg又はμg/g）に換算した値として示したという修正案を御提案いただいたところでございます。

これに対しまして、幹事会では「修正後の記載を下記とすることとされた」ということで、最後の2行です。特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）から〇〇（農薬名）の濃度（mg/kg又はμg/g）に換算した値として示したということで、これから統一的にこれでいきたいと思いますので御決定をいただきました。

各部会で議論してくださいとかそういうことではなくて、これでいきますと幹事会で御決定をいただきましたので、本日の評価書につきましても、事務局修正という形でこの記載ぶりに直させていただいたところでございます。

今後評価書はこの書きぶりになりますので、御報告だけ差し上げます。

以上でございます。

○上路座長

ここで意見を求められているわけではないのですね。

平塚先生、何かありますか。よろしいですか。

それでは、大体これで終わったと思うのですけれども、ほかに事務局から、どうぞ。

○横山課長補佐

日程についてお知らせです。

本部会につきまして、次回は6月19日金曜日を予定しております。幹事会につきましては、日程が近くてすみませんが、6月17日水曜日を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○上路座長

これで全て終わったと思います。本当にありがとうございました。

話を聞きますと6月19日の検討会もこれと非常に類する剤でございます。あの剤は初めての剤なのですね。そうするとメーカーさんが来られるのですか。来られないのですか。

○横山課長補佐

座長の御指示により、呼ぶことができるものでございます。基本的には来てもらうことにしておきましょうか。先生方から何も御質問がない場合は、座長と御相談させていただくということでよろしいですか。

○上路座長

わかりました。そういうつもりでコメントをまとめていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

本当にありがとうございました。