

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第42回会合議事録

1. 日時 平成26年12月19日（金） 14:00～16:22

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（テプラロキシジム）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、篠原専門委員、清家専門委員、福井専門委員、
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）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（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、
丸野専門官、山崎技術参与、賀登係長、齊藤係長、木村専門職、小牟田専門職

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 テプラロキシジム農薬評価書（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

それでは、おそろいいただきましたので、ただいまから第42回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

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、本日の議事に入りたいと思います。年末のお忙しいところありがとうございます。今日の議題はテプラロキシジムの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、テプラロキシジムの農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

また、本日は机上配付資料といたしまして、ラットの急性神経毒性試験で認められました自発運動量の減少に関するデータを御用意させていただきました。後ほど御覧いただきたいと思います。

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、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」ということで、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。お願いします。

○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

今、事務局から御報告がありましたけれども、提出いただいた確認書については相違ございませんね。

それでは、テプラロキシジム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から説明をいただきますよう、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料2に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですが、資料2の評価書（案）の4ページを御覧いただければと思います。本剤につきましては2013年10月に本部会で1回目の御審議をいただきました。その際にADI

の数値も含めて御評価いただいたところでございますが、何点か要求事項をいただきました。今回その要求事項に対する回答が出てまいりましたので、その点について御確認いただきたいということと、ARfD、急性参照用量について新たに今回、御審議いただきたいと考えております。

早速ですけれども、10ページをお願いいたします。本剤につきましては10ページ6の構造式がございますが、シクロヘキサンジオン骨格を有する除草剤で、脂肪酸生合成に關与するアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害することにより、除草活性を示すと考えられているものでございます。

評価書の内容につきましてはコメントの回答が出てきたところ、あと、前回審議以降、若干、記載を整備させていただいたところと、急性参照用量に関するところを中心に説明させていただきたいと思ひます。

12ページからがラットの動物体内運命試験になりますが、基本的には前回、内容については御確認いただいております。

今回まず御意見いただいたところとして、14ページをお願いいたします。平塚先生から21行目を記載整備いただいております。テトラヒドロピラン環という言い方が適切ということで御修正をいただきました。

続きまして、このものなのですけれども、19ページをお願いいたします。(4)代謝物[13]を用いたラットの代謝試験が実施されております。代謝物[13]が植物由来の代謝物ということで、そこより前に記載のありました動物体内運命試験、ラットの代謝試験とは相当異なる代謝物が出てきておりまして、前回御審議いただいた際には代謝物[13]を投与した際の代謝物の構造ですとか化学名ですとか、そういったものはきちんと整理されていないような資料でしたので、そちらの整理を事務局のほうで求めて資料の整備をしてございます。

まずその点についてですけれども、20ページの13行目から③の代謝の試験ですが、おめくりいただきまして前回御審議のときには代謝物の番号などの関係性がよくわからなかったもので、結果について十分まとめることができない状態でした。今回それらの情報が整理されましたので、表8と22ページの表9、こちらの代謝物の情報について表を追記させていただきました。

あわせてこれに基づいて20ページの本文の記載についても修正。特に代謝物の情報を入れて修正をさせていただきました。主要成分は未変化のまま出ている代謝物[13]ということで、代謝物は尿中で[27]、[41]、[42]などがみられました。糞中では[49]、[47]、[14]、[27]。胆汁中では[45]、[46]、[48]。血漿中で[27]。肝臓、腎臓では[14]、[27]などが認められたという結果が得られております。

続きまして同じ代謝物[13]を投与した試験が続いておりますが、24ページの3行目、これは記載整備をいただいたものです。胆汁カニューレという誤りがございまして、胆管カニューレというふうに平塚先生に御修正をいただいております。

また、24ページの12行目からは代謝物〔13〕のヤギの試験がございまして、この試験中26行目に5OHM10という代謝物、これは報告書で使われている記号をそのまま書いていたのですけれども、今回構造などの情報に合わせて代謝物番号の評価書上の整理をしましたので修正させていただいております。

動物代謝については以上で、続きまして25ページから植物体内運命試験になってございます。こちらでも前回、内容については御議論いただいたものでございます。今回は上路先生から記載整備の御修正をいただいております。まず26ページの表12ですけれども、総残留放射能の濃度の記載の桁が間違っております。μgではなくてmg/kgに修正をいただいております。同様の修正は28ページの表14についてもいただいております。

更に30ページですけれども、表17、表題の中の括弧の中の%TARは単位が表の中にはmg/kgの表記もございまして、誤りでございました。修正をいただいております。

続きまして34ページ、こちらは環境中運命の試験ですけれども、水中光分解試験②になります。こちらは既に内容を御審議いただいたところでございますが、すみません、文章の流れが悪かったため、事務局で前後を入れかえたりしてわかりやすくなるように少し工夫をさせていただきました。御確認いただければと思います。

続きまして作物残留試験、畜産物残留試験については既に御審議いただいております。36ページの②産卵鶏の試験ですけれども、こちらは屠殺時期がわからないと残留量の大小について御判断いただくことは難しいと御指摘をいただいていることから、こちらに試料の採取時期を追記いただきました。

まず動物代謝から残留まで、以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

動物代謝のところは一度審議済みですが、宿題が残っておりました。そのところに事務局のほうで修正を入れていただきまして、平塚先生に見ていただいて、平塚先生から修正等をいただきました。それは反映されていると思います。動物代謝につきまして篠原先生、今、御説明いただいたところのほかにお気づきの点はございませんでしょうか。

○篠原専門委員

ございません。

○上路座長

よろしいでしょうか。

山崎先生、よろしいでしょうか。

○山崎専門委員

結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

その次に植物体内ですけれども、私は単位を直すのを忘れていたということで直しまし

た。そのところで大きな間違いはございません。環境中も事務局からの修正で結構だと思います。清家先生、よろしいでしょうか。

○清家専門委員

事務局案で結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

あと、畜産物の残留試験。36ページの産卵鶏の残留試験をやるときにどういう試料を採取したということを事務局で23行目から24行目にかけて加えていただいております。これでよろしいですね。ありがとうございます。ということで、ここまではこれでいいということになります。

次に、37ページの一般薬理から説明してください。

○横山課長補佐

まず37ページ、一般薬理試験です。こちらも前回、内容については御審議いただいておりますが、今回、急性参照用量について御検討いただくこともございますので、簡単に御説明をいたしますと、一般状態の症状の観察と自発運動量の測定がマウスでのみ実施がございまして、結果としては500 mg/kgが無作用量で、1,000では自発運動量の低下などの症状が出ております。若干、結果の概要について記載整備をさせていただいております。

38ページ、こちらは急性毒性試験の結果になります。ラット、マウスで試験が実施されておまして、ラットではLD₅₀が約5,000という結果です。また、投与量といたしましてはここに2,000 mg/kg以上で雌雄とも症状が出ておりましたので、この症状の内容について今回追記させていただきました。投与量といたしましては2,000 mg/kg、5,000 mg/kgの下に464 mg/kgという投与群がございまして、こちらでは症状が何も認められない結果となっております。マウスにつきましてはLD₅₀値が5,000超という結果で、2,000 mg/kg体重以上の雄で自発運動量の低下、5,000ではやはり雄ですね。呼吸不整とかうずくまり、腹臥位といった症状が出ておまして、雌では症状なしで死亡例もないという結果となっております。

39ページ、今回は特に修正等ないのですけれども、代謝物の急性毒性試験の結果となっております。この中で代謝物〔5〕というものがラットで認められない代謝物で畜産物で認められているものでございます。暴露評価対象物質の候補として考えているものでございます。LD₅₀が50～100と親化合物に比べて強い数字になっているものでございます。

40ページ2行目から急性神経毒性試験、ラットの試験になります。この試験も審議済みではございますが、急性参照用量設定の観点で御説明いたしますと、500 mg/kg 体重以上の雌で自発運動量の減少が認められております。雄では最高用量の2,000でも影響なし。急性神経毒性は認められなかったという結果となっております。

41ページ、こちらはラットの亜急性毒性試験で、相磯先生から御意見をいただきました。雄の3,000 ppm以上で近位尿細管硝子滴変性が認められておまして、雄だけで認められ

ていることから、 $\alpha 2u$ -グロブリンに関連したものかどうか確認する必要があるということ
で御指摘いただいたものでございます。こちらについて追加染色としては腎臓の
Mallory-heidenhain染色をやってございまして、こちらの内容につきましては42ページに
少し原文の情報を記載させていただきましたけれども、Mallory-heidenhain染色で認めら
れたタンパクの量に関しては、投与群と対照群で大きな差はなかったという記載もござい
ます。

更に抄録で近位尿細管硝子滴の変性のスコアの記載がなかったので、報告書からこのよ
うに重症度別のグレード分けの匹数も記載してございます。結果として $\alpha 2u$ -グロブリンに
関連した免疫染色の結果というのは報告書を見てもございませんでした。

この点につきまして相磯先生から42ページのボックスの17行目からコメントをいただ
いておりますが、本試験の雄ラットの腎臓に認められた硝子滴変性は、雄ラットの腎臓に
生理的にあらわれる変化が、検体の投与によって対照群より増強されたものと理解します
というふうに御意見をいただいております。

43ページからイヌの試験が数本ございまして、亜急性試験と少し飛びますが45ページ、
46ページ、脾臓のヘモジデリン沈着が認められているのですけれども、こちらにつきまし
て47ページに相磯先生からヘモジデリン沈着について、後ほど御説明させていただきます
が、食品健康影響評価の要約で主に認められた所見ということで記載しているものでござ
いいますが、これよりは貧血を取り上げたほうがいいのではないかという御意見。また、生
殖器と精細管萎縮等があるので、こちらを取り上げたほうがいいのではないかという御意
見をいただいているところでございます。後ほどまた御確認いただければと思います。

お戻りいただきまして44ページをお願いいたします。先ほど急性神経毒性の結果がござ
いしましたが、亜急性神経毒性試験も実施されております。この試験では亜急性神経毒性は
認められなかったという結果になっておりまして、体重増加抑制がやはり認められており
まして、その発生時期などを追加させていただいております。雄では最高用量、雌では
1,500 ppmから体重増加抑制ですとか摂餌量の低下が認められるという結果になっており
ます。

45ページ、(6) 経皮毒性試験についてです。こちら下線部ですけれども、1,000 mg/kg
で認められました雌の体重増加抑制と摂餌量につきまして、統計学的有意差がなく、そ
の他の測定時期と、雄ではそれらの症状がなかったことから、海外評価書のうち米国の評
価書では検体等の影響でないとしているのでというところを追記させていただきました。
藤本先生から、もともと事務局案では米国では検体投与の影響でないとして記載していた
のですけれども、それではわかりにくいということで、米国EPA評価書というふうに記載
整備をいただいたところでございます。記載ぶりについて御確認いただければと思います。

このデータは抄録には記載がなく、海外評価書の記載に基づいて、この部分を記載し
たものでございます。

45ページからのイヌの試験なのですけれども、先ほどもう少し説明させていただきまし

たが、46ページに相磯先生からのコメントを記載いただきました。相磯先生のコメントは、後のほうの食品健康影響評価のところについている無毒性量の一覧の表の中のエンドポイントとして膀胱上皮過形成を取り上げてはどうかという御意見だったので、そちらを直すとともに、本文中の3行目にも膀胱上皮過形成等という所見を追記しました。

続きまして47ページになります。47ページからラットとマウスの長期試験がございまして、要求事項が出されておりました。要求事項としましては48ページの20行目から記載しておりますが、長期試験について前回御審議いただいた時点では、肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生頻度について取りまとめてあって、統計処理が実施されていたのですけれども、腺腫と癌の合計についての記載と統計検定がなかったもので、それらを求めたものです。回答を踏まえて評価書中の表を修正させていただいております。

まず48ページの表40ですけれども、ラットの2年間の慢性毒性試験では表40の一番下の行が腺腫と癌の合計になりますが、雌雄いずれにおいても有意差はないという結果になっております。この回答を受けまして相磯先生から48ページの1行目から3行目のとおり、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったと御修正いただいておりますので、そのとおり記載させていただきました。

また、発がん性試験の場合、発がん性なしと御判断いただいた場合に本文の最後に発がん性は認められなかったという記載をするのですけれども、今回は1群20匹の試験であったということもあって、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという記載にとどめて発がん性は認められなかったという記載はしていないのですが、このようなまとめ方でよいか御確認いただければと思います。

49ページ、ラットの2年間の発がん性試験でございまして、こちらについても検定の結果がございまして、50ページ、表43の一番下の行が腺腫と癌の合計と統計検定の結果で、雌の最高用量で有意差がございました。

このことを踏まえまして49ページの網かけのところですが、4,000 ppm投与群の雄について肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加したという事務局修文をさせていただきました。申しわけございませんが、相磯先生から修文案として肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計という記載のほうがよいと御意見をいただいているかと思うのですけれども、通常、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計というふうに記載しているので、どのような記載にしたらよろしいか御確認をお願いできればと思います。

51ページ、18か月のマウスの試験になります。こちらでも表46のとおり腺腫+癌の結果を追記いたしました。やはり雌の最高用量で有意差がございまして、8行目から10行目のとおり、網かけのところですが、記載をしてございます。御確認いただければと思います。

先生、続けてよろしいですか。

○上路座長

ここで切りましょう。

戻っていただきまして、37ページからです。急性参照用量の設定に関係しそうなところ

を少し見直していくということで進めたいと思います。表24の一般薬理の結果及び表25の急性毒性試験、表26の代謝物に関する毒性試験、ここらへんを見ていただいて、この剤のいわゆる急性参照用量に関係しそうな症状をどう判断したらいいかということで、赤池先生、解説をいただけませんか。

○赤池副座長

ここに例えば表24、表25に観察された症状と書かれている、このとおりです。前回の審議でも、こういった観察された症状というのは若干神経毒性にかぶる部分もありますけれども、一般状態が悪くなった、いわゆる一般毒性によるものとの区別がつかないということで、前回も生体にとって問題となる神経毒性はないという判断を下しております。ですから、ここで観察されている症状につきましては、神経毒性として捉える必要はないと考えております。

○上路座長

表25の2,000 mg/kg以上というところも一般的な所見と理解していいですか。

○赤池副座長

病理所見も特に異常はないようですし、こういった非常に高用量で、もう少し上げますと死亡例も出てくるという投与量ですので、神経毒性とする必要はないと考えます。

○上路座長

わかりました。

それともう一つ、事務局からも説明がありましたけれども、表26の代謝物〔5〕というのが暴露評価対象物質に今度に入るのですね。これの所見、症状はどういったらいいのでしょうか。

○赤池副座長

これはいわゆる農薬そのものではないということで、非常に評価が難しいですけれども、少なくとも観察された症状を見る限りは、神経毒性の可能性が高いと考えるべきだろうと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

相磯先生、症状を見ていただいて何か。

○相磯専門委員

特にありません。今の赤池先生の御説明で納得しました。

○上路座長

非常にARfDの設定に関係してくるものですから、確認をお願いしました。

藤本先生は何か。

○藤本専門委員

事務局案と今の赤池先生からの御説明で異議はございません。

○上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、40ページ（2）の急性神経毒性試験のこのところがARfDのエンドポイント検討という記載がついていますけれども、このところでメスの無毒性量が500 mg/kg体重未満ということで、これがちょっと引っかかってくるかもしれません。これについて、これは今コメントしていただいていいですか。

○赤池副座長

この文章だけではわかりづらいと思いましたので、先生方のお手元に英文の資料があると思います。こちらで具体的なデータを見ていただいたほうがよろしいかと思います。

○堀部課長補佐

机上配布資料1を御覧ください。

○赤池副座長

これはWistar系ラットで歩行運動量を観察したというものでございまして、これをずっとめくっていただきまして3枚目の裏、ページ番号でいきますと069というのが、雄は有意差はなかったということですので無視しまして、これが雌の歩行運動量の集計結果となります。問題になりますのはDay 0です。投与した直後の歩行運動量の変化ということで、GROUP 0がコントロール0 mg/kgの平均値で195、GROUP 1が500 mg/kgで139と有意に減っている。更に1,000 mg/kgですと124、2,000 mg/kgですと116ということで、有意に更に投与量に依存して減少しているという結果が出ております。

ですから、これを見ます限りは、この実験に関して、歩行運動量の減少ということだけでそれ以外の変化は見られておりませんので、それほど重篤な症状ではありませんけれども、ただNOAELがとれていないということです。もしこれを根拠とするのであれば追加の安全係数が必要になってくるだろうということになると思います。

ただ、これの更にデータの詳細を見ますと、ずっとめくっていただきまして080というページが今のデータを更に5分ごとに計測をしております、インターバル1からインターバル9までということで、恐らく動物を測定ゲージの中に入れて5分間順番に測っていたということで、一般的に新しい環境に入れますとまず歩行運動が上がって、だんだん落ちてくるという傾向を示しますけれども、GROUP 0の場合、インターバル1では54.3で、その後ずっとインターバル9までの間で歩行運動量が減ってくるということで、実はGROUP 1につきましては各インターバルのデータでは有意差がないことになっております。合計するとただ減っている。実際に数字は減っていますのでという結果です。

GROUP 2、GROUP 3につきましては、一番出やすいようなところですがけれども、初めのほうではっきりとした有意差が出ているということです。そういう意味では500 mg/kgは有意差をもって減少していますけれども、1,000 mg/kg、2,000 mg/kgとはかなり強さが違う。逆の言い方をすると弱くなっているということだろうと思います。

これが第1点と、実験は違いますが、本文のほうに戻っていただきまして、先ほど御説明がありました44ページの（4）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の実験にな

ります。こちらがやはり雌で歩行運動量、こちらは体重増加抑制という変化で歩行運動量等の変化というのは記載されておりませんが、雌のほうで見ますと6,000 ppmが513 mg/kgで1,500 ppmが124 mg/kgということになります。体重増加抑制として雌の場合に1,500 ppmから出ていますが、これは試験終了時ということですので、問題になります急性部分では何の変化も出ていないということで、513から出始めているという結果のようだということになります。これは実験が違いますけれども、類似の実験ということで、そういったことを考えますともとに戻りまして40ページのデータになりますけれども、500 mg/kgでNOAELがとれていませんので、何らかの安全係数を立てる必要があると思いますが、あまり大きな値をとる必要はないのではないかと考えます。恐らく200とか100に減らせば何もなくなるという可能性が高いだろうというふうに、あくまで可能性で推定ですが、今まで安全係数を大体3をとるか10をとるかということで処理されてきたと思いますが、これは全体の皆さんの御議論ということですが、特に強く主張するわけではないですが、今のようなことを考えると3で十分なのかなと思います。このへんはまた先生方で御議論お願いいたします。

○上路座長

ありがとうございます。

急性神経毒性のところではデータの読み方について解説していただいて、追加の安全係数をかけるかかけないかというのは実はARfDで問題になってくるので、もう一回そこで繰り返すことになりますけれども、1,000をかけるのか、200をかけるのか、300をかけるのかについて今の試験の結果を反映したという形に最終的にはなると判断しています。相磯先生、こちらへんいいですか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

藤本先生、よろしいですね。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

そうすると、その次の亜急性のデータ、41ページからですが、相磯先生からいただいたコメントに対して事務局で書いていただきました。これに対しては、これ以上のことは先生の御意見としては何もないでしょうか。

○相磯専門委員

41ページのボックスのポツの2つ目の食品健康影響評価と要約のところ、この剤の特徴、どういう毒性が出ているのかというところで、ラットの生理的なα₂u-グロブリンの腎臓での再吸収像を拾うよりも、イヌの膀胱の粘膜上皮の過形成を取り上げたほうがいいのかという提案のために、ここの90日のラットの試験で出た近位尿細管硝子滴変性

というのが $\alpha 2u$ -グロブリンによるものかどうかを確認するために事務局に確認してくださいとお願いしたのですが、これ以上は出てこないと思います。

○上路座長

それで結果として要約のところは修正していただいていますので、そういう結論でよろしいですか。

○相磯専門委員

それでよろしいのでしょうか。修正して。私は修正したほうが良いと思うのです。

○上路座長

それはもっと後ろのほうでまた出てくることだと思いますので、そのところはよろしいですね。

○横山課長補佐

先生、1つよろしいですか。念のため確認させてください。近位尿細管硝子滴変性は、 $\alpha 2u$ -グロブリンに関連した所見ではないと判断してよろしいのか、そうであるのかすみませんが、御確認をお願いいたします。

○相磯専門委員

これは $\alpha 2u$ -グロブリンの沈着、関係したものと生理的な変化だと。それを少し増強させていると思います。

○横山課長補佐

その場合はヒトに外挿されない変化ですね。ということで、第一部会でも以前に審議していただいた剤で、そのような場合には所見から外しています。

○相磯専門委員

これまでの剤でも $\alpha 2u$ -グロブリンの所見は毒性として取り上げていたと思いますが、違いますか。

○横山課長補佐

整理の仕方なのですが、この所見の表には記載せずに、本文中に例えばこれはこの部会で御審議いただきましたマンデストロビンという評価書の案から御紹介させていただきますと、腎臓において硝子滴沈着が認められたが、免疫組織化学的に雄ラットに特異的な $\alpha 2u$ -グロブリンの沈着であることが確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられたというふうにまとめさせていただいている前例がございますので、もし $\alpha 2u$ ということであれば、そのような形でまとめさせていただきたいのですけれども、いかがでしょうか。

○上路座長

ということは、28の所見から外して文章中に書き込むことになりますね。

○三森委員

すみません、 $\alpha 2u$ -グロブリンの免疫染色は実施しているのですか。

○相磯専門委員

その確認ができていないところです。問い合わせとしては $\alpha 2u$ -グロブリンの免疫染色を抄録にはやったとは書いてあるのですけれども、事務局からいただいている英文報告書の結果の中には何も書いていない。本当はここの $\alpha 2u$ -グロブリンの免疫染色の結果が欲しいところなののですけれども。

○上路座長

それを求めることは不可能なのですか。

○横山課長補佐

その点ですけれども、抄録の記載では、すみません、間違えました。Mallory-heidenhainについては調べたのですが、 $\alpha 2u$ 免疫染色を雄の全群について行ったかというところですね。同じ染色法を指しているのかと思って。

すみません、報告書を見た限りではHEとMallory-heidenhainしかやっていないようだったのですが、私のほうで勘違いがありしたので、ほかの部分を審議している間に、もう一度報告書を確認させてください。

○上路座長

ではお願いします。

○三森委員

Mallory-heidenhainは $\alpha 2u$ -グロブリンを証明する免疫染色ではないです。タンパクを染めているだけです。

○横山課長補佐

すみません、私のほうで $\alpha 2u$ -グロブリンの免疫染色も確認したつもりでいたのですけれども、確認ができておりませんでしたので、至急調べますのでお時間いただければと思います。申しわけございませんでした。

○上路座長

それでは、表28、いわゆる（１）のラットの亜急性毒性試験のところはペンディングということにして調べていただきたいと思います。お願いします。

それと（２）のマウスの亜急性のところは何もないですね。イヌの90日もコメントはない。

（４）のラットの亜急性試験。これも事務局で書き方を整理していただいたことになります。45ページ（６）のラットの亜急性経皮毒性試験。ここのところが間違いが見つかったのでそれを修正していただいて、あとは事務局のほうで先ほどお話がありましたけれども、EPAの評価書だけです。ということで、そのままそれを書いていただいたということです。それとEPAという言葉を入れて、藤本先生が入れてくださったのですけれども、今までどうでしたか。入れていましたか。

○横山課長補佐

両方あります。「米国では」と書いているものもあります。

○上路座長

そうですか。では入れておきましょう。ありがとうございます。

その次に、46ページの上の相磯先生からのコメントを受けて膀胱上皮過形成が加わったということです。相磯先生、これでいいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

それともう一つ、次のページ、表37に関係しているのですけれども、相磯先生からの御指摘で脾ヘモジデリン沈着に関して、これを主要なこの剤の特徴として取り上げるべきなのかということです、これに関して何かコメントありますか。

○相磯専門委員

脾臓のヘモジデリン沈着という病理組織の変化は、赤血球を脾臓で壊して赤血球の分解産物がそこにあらわれている。だからそれよりも貧血が、赤血球数が減少しているのであるならば、そちらをとったほうがいいでしょう。この脾臓のヘモジデリン沈着の表37の8,000 ppm、47ページになりますけれども、雄雌ともにですが、統計的な有意差がないのです。それよりも46ページの8,000 ppmの最初にあるように、雄でHb及びHtの減少、雌のほうで赤血球数、Hb及びHt減少とありますので、赤血球の減少、貧血の所見がはっきりしているほうをとったほうがいいと思いました。

○上路座長

これはいわゆる食品健康影響評価のところですね。

○相磯専門委員

そうです。代表的な毒性影響の拾い上げです。

○上路座長

所見の例として出されている65ページのところですね。33行目に出ているヘモジデリン沈着よりも、赤血球、ヘモグロビンのような血液的なものを入れたほうがいいということ。これは貧血ということでいいのですか。健康影響評価の35行目のところに血液（貧血：イヌ）が加えられて。これに関係するのですか。

○相磯専門委員

それをひっくるめて貧血にしたのですけれども、御議論をいただければありがたいです。これまでの書きぶりもあると思うのですけれども。

○横山課長補佐

全体御覧いただいて、後から特にこの剤を代表する所見について残していただくような形で、食品健康影響評価のところで御確認いただければと思います。

○上路座長

そうしましょうか。

もう一つの②はいかがですか。

○相磯専門委員

これも食品健康影響評価と要約の毒性影響の拾い上げなのですから、1年間のイヌの慢性毒性試験①と②の双方で精子の産生能を低下する所見が認められています。1年間の慢性毒性試験の①では2,000 ppmで精巣上体、精子減少、1年間の慢性毒性試験②の8,000 ppmで次のページ、47ページになりますけれども、精巣及び精巣上体の絶対重量減少、それから、精細管上皮変性、萎縮といった所見が出てきているといったことから、イヌの生殖系の変化を毒性として拾い上げたらどうでしょうかという提案です。

○上路座長

ありがとうございます。

65ページに食品健康影響評価にどういうふうに反映させるかというところでもう一回確認をさせていただくということでよろしいですね。一応、所見として表36、表37に書き込まれている生殖関係の所見を入れておいたほうが良いという御意見だと思います。後からこれは見るということでもいいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

その次に、2年間の慢性毒性試験のところで相磯先生から48ページの上のほうに検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変が認められなかったという文言が入っていますが、これも、これは。

○相磯専門委員

これは事務局で今までこういう扱いになっているわけですね。

○横山課長補佐

ケース・バイ・ケースだと思います。この剤の場合は試験が20匹で、ガイドラインでは発がん性50匹だったと思うので、機械的に事務局としては入れなかったのですけれども、検査項目から見て十分評価できるという場合には、発がん性は認められなかったと記載している場合もございます。

○上路座長

相磯先生、それでよろしいですか。

○相磯専門委員

はい。私もそれでいいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

○相磯専門委員

それで、これで食品健康影響評価の後ろにつける各種試験における無毒性量の表があるのですけれども、ここに発がん性はなかったということを書く必要はないですか。あるいは腫瘍発生の増加はなかったというふうに。

○横山課長補佐

発がん性は認められなかったと書かないのであれば、慢性のところには書かないで、発がん性試験がございますね。そこで出たものについて記載するという整理をさせていただければと思います。

○相磯専門委員

わかりました。

○三森委員

そうすると今のラットの慢性毒性試験の48ページ2行目から3行目は発がん性の判断は記載しないということですね。

○横山課長補佐

ここは事実をそのまま書くということで「検体投与により発生頻度の」というところは残す。ただ、いつも発がん性試験のところに書いているような「発がん性は認められなかった」までは書かないほうがよいのではないかという御意見だったかと思います。

○三森委員

20匹ですから、発がん性は評価できないです。では、この腫瘍性病変はみられなかったというのは、このままということですね。わかりました。

○上路座長

それに関連するのかわかりませんが、ラットの表40が肝細胞腺腫と癌を両方合わせたものが表に加わったということになります。これはこういう書き方でよろしいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

ここは三森先生の御意見もあったと思うのですが、こういう書き方でよろしいですか。

○三森委員

はい。当時良性と悪性腫瘍を足していなかったものですので、それも出しておいたほうがよいのではないですかということですので、それで有意差はついていないですから、1番目の慢性毒性では出ていないということですのでよろしいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それに関連するのかわかりませんが、(4)の2年間発がん性試験の表41以降にも関係しているかと思います。ここも表43にも関係して文章が肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加したという文章になっております。これがあちこちに書かれているのですが、これで相磯先生、よろしいでしょうか。

○相磯専門委員

はい。その書きぶりが私のほうでは肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計のほうの方がわかりやすいと思ったのですが、今までこういう処理をしているというのであれば、それ

でも結構です。

○上路座長

50ページの3行目のところを「と」というふうに修正されていますが、これは「及び」と書くべきということのようです。御了解願いたいと思います。ありがとうございます。

51ページの8行目、9行目以降のところも同じように有意に増加したという書き方になっていて、52ページの一番上のところも両方足したものが表の中に加わったということになります。ほかにお気づきの点ありますか。

○横山課長補佐

事務局からすみません。

48ページにお戻りいただければと思うのですが、今の御議論でラットの2年間慢性毒性/発がん性試験、発生頻度の増加した腫瘍性病変なしと御判断いただいたのですが、そうしますと表40は削除してしまってもよろしいでしょうか。特に有意差がなかったりしている場合は記載していないのですが、有意差がついているものを否定するとか、そういうときには記載しているのですが、このように取り上げるべきものがなかったというような御判断のときは記載しておりませんので、御検討いただければと思います。

○上路座長

いかがでしょう。

○相磯専門委員

削除してもいいと思います。

○上路座長

削除して結構です。ありがとうございます。では表40は削除してください。

先ほどの宿題、ペンディングのところはまだですか。

○堀部課長補佐

すみません、もう少し時間をください。

○上路座長

今の慢性毒性/発がん性のところまでよろしいでしょうか。

それでは、次の発生毒性のところをお願いします。

○横山課長補佐

それでは、52ページからになります。

発生毒性試験は審議済みで、結果は53ページにありますけれども、若干体重増加抑制などが認められております。こちらでも急性参照用量を御検討いただく観点から体重増加抑制が認められた時期などを追記させていただいております。

53ページ10行目からラットの発生毒性試験①になりますけれども、こちらは表49が結果になっておりまして、事務局よりでお尋ねさせていただいたのですが、120 mg/kgの児動物で骨化遅延が認められていて、母動物で影響が認められない用量なのですから、胎

児のほうに低体重がございましたので、この認められた骨化遅延が発育遅延に関連するものの可能性もあるのではないかと考えたので、事務局案としては急性参照用量のエンドポイントとなる所見とはせずに、急性参照用量のエンドポイントとなる所見はその上の用量で認められた例えば種々の異常などを拾わせていただいております。

この点について御検討をお願いしたところ、浅野先生から胎児の低体重も含めて急性参照用量のエンドポイントと考えられませんか、EPA、豪州とも低体重、骨化遅延を含めて無毒性量を40 mg/kgとしており、浅野先生としてはすっきりした海外の案に賛成ですというような御意見をいただいているところでございます。この点について骨化遅延、低体重をエンドポイントの所見とすべきかどうかについて御審議いただければと思います。

発生毒性試験、ほかにはラットでは②が①の補足試験として低用量で実施された試験で、27行目からの③の試験はおめくりいただきまして55ページの表50に結果がございしますが、先ほどと同じように120 mg/kgの用量では胎児に低体重があります。この用量でこの試験では母動物に胎盤重量の減少という所見もございました。急性参照用量のエンドポイントとしましては、360で認められた索状尾などの所見を案として挙げさせていただいているところでございます。御確認いただければと思います。

進めてよろしいですか。

○上路座長

発生毒性試験だけでやめましょう。

堀本先生お願いします。今、事務局から投げかけられましたけれども、胎児の低体重と骨化遅延との関係。それによってARfDのエンドポイントをどこにとるかということになると思いますので、お考えをお願いします。

○堀本専門委員

私は最初、骨化遅延、低体重でとるのかなという疑問はあったのですが、これは親で出ていなくて、二次的なものではなくてダイレクトに多分胎児への影響というふうな考え方でEPAも豪州もとっているのではないかと。

だからあえてそこに逆らった形でここだけ上に上げて、奇形の異常が出ているところだとするという強い根拠もないので、そういう意味では母動物の毒性が出ていないところでの胎児の低体重等の影響が出ているということで、それを急性参照用量の毒性の根拠にして、EPA、豪州と合わせた形での40というふうにしても問題ないのではないかと思います。

ただ、その場合は食品健康影響評価のところで、母動物に毒性がみられていない用量で胎児の低体重等が見られたということは書いておかないと、今は特に催奇形性がないというだけのことで、母動物の毒性がみられたところで異常がみられているという形の記載しないと思うので、そのこの部分の書きぶりを変えないといけなかなと思います。

○上路座長

そうすると、堀本先生はいわゆる120が。

○堀部課長補佐

120の影響、骨化遅延と低体重に関しては、ここで急性参照用量を設定のためのエンドポイントになり得るという御判断だと思います。

○上路座長

なり得るということですね。

○堀本専門委員

あえてここを切ることではないのではないかというだけの消極的な意見です。EPAや豪州との考え方の違いみたいな部分が。そんなに大きな違いはないのではないかと思うので。

○上路座長

そうすると無毒性量が1つ下の40になる。

○堀本専門委員

40という形で合わせてもいいのではないかと思います。

○上路座長

そういうお考えですね。福井先生のお考えは。

○福井専門委員

私もほぼ一緒なのですが、あえてEPA、豪州と違う評価をする必要はないかなと思います。催奇形性がある用量ということであれば120だと思いますけれども、ここは合わせてもいいかなと思います。40 mg/kgでいいかなと思います。

○上路座長

今までの幹事会なんかでのここの考え方を説明していただければ。

○横山課長補佐

まず、本剤のようなケースは実は初めてです。一般的に今まで幹事会ですとか、ほかの部会でいただいている御意見といたしましては、骨化遅延とか低体重については1回の投与で出るというよりは、何回も投与を重ねていくうちに発育遅延などの影響で出ているのではないかなというような御意見をいただいていることが多ございます。

一方で、これが組み合わさっているようなケースはまだないのですけれども、母動物に毒性が認められている、認められないというのは臨界期投与かどうかというものの判断に大きく影響があって、母動物に影響が認められていれば、何か母動物毒性による二次的な影響ではないかと考えることができるのですけれども、今回の場合はないので、胎児のほうにダイレクトにというふうに考えるべき場合があるというような考え方については、このガイダンスのほうにも書いてあるかと思うのですが、ただ、このように母体毒性がない用量の骨化遅延について御判断いただいた例というものがなくて、今、御説明するのが難しい状況です。

それとすみません、幹事会などで議論されるときのために少し御意見をいただいております点があるのは、実はこのラットの発生毒性試験、この試験では120 mg/kgで母動物に何も出ていないのですけれども、15行目から始まる試験では40 mg/kgの母動物で体重増加抑制があって、その次の③の試験ではおめくりいただくと表50になりますが、やは

り120 mg/kgで平均胎盤重量減少というものがあって、①の試験では母動物に毒性のない用量で出ているのですけれども、ここらへんを総合的に何か考える必要はないものかどうかというところについて、一言コメントをいただければと思います。

○堀本専門委員

はっきり言ってわかりません。試験が違ふし、単位が違ふというところがある。だからそういう意味で40でも出ているのだから、120のところの低体重は母動物のたまたま数字的には出ていないけれども、何らかの形で二次的なほうでも考えられるのではないかということを示唆されているのだらうと思うのですが、そこまで言うほどはっきりしたデータが120の親でないので、ダイレクト的な位置づけのほうがいいのではないかと思います。ただ単に低体重とか骨化遅延という形で要するにこの根拠だけを残してしまうと誤解をされてしまうところがあるので、きちんとそのへんは書き残しておいたほうがいいと思います。この場合、二次的な影響ではないことが疑われるのでということで。

○上路座長

それで事務局のほうでまとめられますか。

毒性の先生方、藤本先生、何かコメントありますが。

○藤本専門委員

そうですね。もう結論が出たところだと思うのですけれども、正直これが急性影響で出ているのかどうかはわからないが、おっしゃるとおりで、EPAでもとっているのであればとっておきましょうかというところも少しあると思います。

○上路座長

相磯先生は。

○相磯専門委員

藤本先生の御意見と同じです。わからない。ただEPAでとっているのだったら。

○上路座長

わからない。EPAでとっているのなら、それにならう。

○三森委員

低体重で1回の投与でこのようなことが起こり得るかということです。そこが私は引っかかるのですが。

○藤本専門委員

起こるかもしれない。

○三森委員

かもしれないけれども、直接的な証拠がないわけですので、それで急性参照用量の根拠とするのは論理的ではないと思います。今までの幹事会での御議論を聞いていると低体重や骨化遅延はARfDの根拠としてないことがほとんどと思うのです。今回も総合的に見ると何かありそうだという形だけではないかと思うのです。

○堀本専門委員

上の360のデータを見ると、これは親の二次的な影響での胎児影響ではなくて、かなり胎児毒性があるのではないかと疑わしい所見なのです。索状尾というのは試験を2回やっても同じように、すごく低頻度ですけれども、同じような奇形が出ていたりとか、心臓の拡張だとか、こういうふうな骨の異常ということだと、かなり胎児毒性はダイレクトな部分であるのではないかと疑われるような所見の下の用量での変化ですので、ダイレクトな影響の可能性はある。1回で出るかということはどうでしょうか。

○上路座長

胎児に対しては影響があるかもしれないけれども。骨化遅延とか低体重が急性参照用量の値の根拠になり得るか。

○堀本専門委員

胎児毒性の所見の1つなので、別に奇形が出たりなんかはしますから、その軽度なものという考えでいくと可能性はないことはないと思います。ただ単に発育遅延というだけの低体重よりは、胎児毒性のほうの低体重のほうが。値としてはすごく小さいのです。統計学的有意差はあるのですけれども、ただ、先ほど言われたように、これだけのデータではよくわからないというところでの急性参照用量の考え方自体がまだあまりなじんでいないところがあるので、豪州とかEPAのほうが先んじてという形でとっているのであれば、そこに逆らってまでと言うほどの強い根拠がないというのは正直なところです。

○上路座長

三森先生、そんな消極的な意見で大丈夫ですか。

○三森委員

幹事会でそこはもう一回御議論いただいたらどうでしょうか。第一部会としては出しましたということで、それで幹事会が納得していただければ。

○上路座長

素直にEPAに従いましたということになるのでしょうか。では、事務局、今のところは40 mg/kgになると思います。よろしくお願いします。

生殖発生はこれでよろしいですか。

遺伝毒性お願いします。

○横山課長補佐

遺伝毒性は56ページからです。ここは確認事項になったところでございます。

まず56ページの表51ですけれども、これが現在の結果で、DNA修復試験を除き、ほかの試験では陰性という結果になっております。

57ページの表52を御覧いただければと思うのですが、58ページの一番下のほう、原体混在物Ⅲですが、陽性の結果が出てございます。これについてはおめくりいただいて59ページ、ほかに実施されている試験が小核試験しかございませんで、この2つの試験結果からだけではこの剤の遺伝毒性については判断ができないということで、ただ、原体のほうの試験では全てDNA修復試験を除いて陰性の結果が得られているので、前回の御審議ですけ

れども、これら原体の遺伝毒性試験が実施された原体の中に、原体混在物Ⅲが含まれた状態で試験がされていて、このような結果が出ているのであれば、総合的に判断すれば原体としては問題ないと判断することも可能ではないかと御議論いただきまして、59ページのとおり確認事項となりまして、回答がございました。59ページのボックスの中ですけれども、原体混在物Ⅲについてここにお示ししたような濃度で混在していたという結果が説明されております。

ちなみに、この原体混在物なのですけれども、通常どのくらい原体に混在しているものかというのが抄録の物化性の13ページを御覧いただければと思います。

回答のほうでは、評価書の59ページにお戻りいただきますと原体混在物Ⅲは、通常時と同じような範囲で含まれているものが使われていたということが説明されました。

若栗先生からは59ページの下の方のボックスにございますけれども、原体の試験に原体混在物□が混在した被験物質を使用していることが確認できましたということで、原体のほうの生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論を確認できたと考えますという御意見をいただいております。

林先生は御欠席ですけれども、特段のコメントはないというコメントをいただいております。

先に59ページの一番上のほうですが、若栗先生から試験条件について御修正いただいております。ありがとうございます。

この回答を受けまして57ページにお戻りいただければと思うのですけれども、57ページの10行目からですが、原体混在物Ⅲを含有した原体を用いて実施された復帰突然変異試験などの実施試験において、陰性の結果が得られているという情報をここに付記させていただきました。

結論としましては56ページを御覧いただきまして、56ページの17行目からですけれども、テプラロキシジムには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論のままとさせていただきます。

このような内容について御確認いただければと思います。

○上路座長

若栗先生、コメントをお願いします。

○若栗専門委員

今、事務局からとても詳細な説明をいただきましたけれども、前回の審議の際に原体で試験をした一連の試験に関しましては、既に生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられるという結論に達しておりましたが、原体混在物Ⅲにつきましては含有量の通常値から考えると、実際に試験したものに混在物Ⅲが入っているかどうかというのはいわかりませんでした。

事務局のほうで手配していただいて、申請者から回答を得たところによりますと、通常値の最高程度の含有量が2つの試験で確認されております。これは両方とも哺乳類細胞を

用いた試験でありまして、この試験では陰性の結果を得ております。

従いまして、通常の原体を用いて、混在物Ⅲの入っている状況におきまして陰性の結果が得られていることから、原体に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論になっております。

以上です。

○上路座長

ということで遺伝毒性について若栗先生からも御確認いただいたということになります。

全体を通しまして、これでよろしいでしょうか。それでは、これから30分までお休みしていただいて、あと、その他の試験と健康影響評価、いわゆるARfDの決定というところを審議していただきたいと思います。先ほどのペンディングのところを確認するということになります。

ということで今からちょっとお休みさせてください。

(休 憩)

○横山課長補佐

すみません、先ほど調べますとお伝えした90日亜急性試験（ラット）41ページ、42ページのものについてですけれども、申しわけございませんでした、 $\alpha 2u$ -グロブリンを検出するための特殊染色が実施されておりました。その結果、報告書の記載が42ページの11行目から13行目しかなくて、プロテインのアマウントには特筆すべき違いがなかったというような理由しかなくて、 $\alpha 2u$ -グロブリンだとサジェストされるという程度の記載しかございませんでした。この点を踏まえて近位尿細管硝子滴変性の扱いについて御教示いただければと思います。

○相磯専門委員

事務局の御説明いただきましたように、この報告書の記述からでは投与群で出ている腎臓の近位尿細管硝子滴が全て $\alpha 2u$ -グロブリンということに対応するという証拠がないということです。単に近位尿細管硝子滴変性ということで表26にこのまま所見を記録しておくということでいいと思います。残すということで。

○上路座長

残しておいていいのですね。

食品健康影響評価はどうするのですか。

○相磯専門委員

そうですね。私はどちらかと言ったら泌尿器から1つ選べと言われたら膀胱の上皮過形成を選んだほうがいいと思いますが、2つ載せていいのだったら2つとも載せておいてもいいかと思います。

○上路座長

わかりました。

遺伝毒性まで終わったので、その他の試験のところを確認してください。

○横山課長補佐

それでは、59ページの一番下からのその他の試験のところですけども、イヌの甲状腺及び内分泌系への影響に関する試験が実施されておりました、イヌの甲状腺に影響があるので試験が実施されております。この記載ぶりについて藤本先生から御修正いただきました。5行目、6行目の部分は削除いただいて、かわりに9行目から12行目のところに追記をいただいたという形で、結論としては肝臓のUDPGT活性が増加して、血中のT₄、f-T₄が低下して、TSHが上昇によって甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が誘導されたと考えられたというふうにおまとめいただきました。

この記載ですけども、低下と上昇ですが、この評価書のほかの部分と合わせて減少または増加に修正させていただければと思います。御確認お願いいたします。

結論としましては16行目からございますとおり、イヌの90日の試験で認められた甲状腺の影響は、肝臓への影響による間接的影響に起因するものと考えられたというふうにまとめていただいております。御確認お願いします。

○上路座長

あとは後ろのほうは指摘はないですね。そうすると藤本先生、今の60ページの9行目以降、文章を直していただきましてありがとうございます。

それで今、事務局から低下という言葉を減少に、上昇を増加としたいというお考えですが、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

もちろん結構です。

○上路座長

御了解いただきました。ありがとうございます。

全体を通して食品健康影響評価にもかかわってくることなのですけども、気がついたところはございますでしょうか。

○山崎専門委員

この化合物〔13〕と原体混在物Ⅲに分かれるところが、もし代謝的活性化であるとする、ある条件下で変異原性の強いものという小さなアルコール、原体混在物が更にできる可能性があって、その相手側、残った側が〔13〕ということで急性毒性も非常に強い反応が起こっている。ある条件下では一部代謝的活性化が起こっていることを議論して、大きな結論は変わらないということで結構なのですけども、そういう条件によって毒性が強くなり、変異原性がプラスになったりということがあるということを記録に追記いただいて、大きな結論は変わらない。発がん性はないということからその現象を確認した上で、大きな結論は変わらないということを追加いただければと思って発言いたしました。

○上路座長

それはどこかに記載をしておいたほうがよいという御判断ですか。

○山崎専門委員

まず変異原性のところだと、[13] が弱陽性というのは57ページの8行目にありますし、その反対側の分解物は原体混在物Ⅲでありますので、この格好で切れると変異原性としては見かけ上プラスに出ていることになるわけです。[13] が疑陽性、その反対側は陽性であることになるので、この反応が強く起こる条件下では見かけ上、酵素的か非酵素的かわかりませんが、代謝的活性化が起こっている可能性がある。ただし、発がん性はないということなので大きな問題はない。途中段階で可能性があることを追記いただきたいということです。

○上路座長

そうすると、遺伝毒性のところを書いたほうがいいのか、それは動物体内運命試験の中でそういう反応が起きるということを書いたほうがいいのかしら。どうなのでしょう。

○山崎専門委員

[13] を経由して、更に代謝したものは検出されているのですが、[13] そのものはあまり見つかっていないということなのです。

山添先生に補足をお願いしたい。

○山添委員

これは悩ましい問題なのですけれども、今、山崎先生おっしゃってくださったように原体での変異原性試験のときには、切れていないので、出てこないのですが、先ほど58ページの原体混合物Ⅲで陽性だったものが、実は代謝物としては代謝経路から結構出ていると考えなくてはいけない。というのは、切れた端のほうだけ、大きいほうだけが記載されているので、問題の部分は記載されていないということなのです。そのために生体内ではこのものはできていると考えざるを得ない。

それから、逆のほうの疑陽性のものもできている。それと逆の側のものは実は最初のところで言いませんでしたけれども、急性毒性試験のときに出てくる39ページの[5] の物質なのです。見ていただくとわかりますように、今日事務局から指摘があった化合物です。これだけが桁から言うと2桁近く低いところで作用がある物質なのです。原体の中には1%ぐらいなのでぎりぎりというところなのですが、ある条件下では代謝物でできてしまうということになると、それから、酸に不安定ですから胃の中で一部ができるとすると、実は急性毒性試験で見ているものの結果は実は原体、もとの物質ではなくて代謝物に相当するものの毒性を見ている可能性があるということなのです。というのは両方の急性毒性は似ていますし、ほとんど変わらないのです。

総合的に見ると両方評価していることになりますからいいのですけれども、このような見方で急性毒性の出ている作用をみると、試験によって結果に非常に大きな開きがあります、試験ごとに。こういうものも実は酸に不安定で切れた条件で、あるいは胃の酸の状態とかで切れてしまったあとの毒性を見ていると言う可能性も否定はできないということ

考えた上で、亜急性毒性の判定をするときにそれも考えた上で判断が必要だと思います。

○上路座長

ありがとうございました。それを評価書のどこかに書き込んでいったほうがいいのか、それとも今、先生から御意見があり、確かにそういう問題はありますし、代謝物〔5〕というのは非常に毒性的に問題があるからということで暴露評価対象物質に入るのですね。そういういろいろなことを想定して、この部会として親化合物だけではなくて、代謝物のさまざまな毒性があるということをみんな議論したということを残せばいいという判断でよろしいですか。

○山添委員

私はそういう議論をした上で判断をする。亜急性毒性の判定についても、そのことを含んだ上で必要性を判断したということが議論されていればいいのではないかと思います。

○上路座長

先ほど私、非常に簡単にやってしまったのですけれども、先ほど赤池先生に急性毒性の一覧表を見たときに、代謝物〔5〕をどう判断するかというのをお尋ねしたのはそういう心理があってお願いしたつもりでいます。

動物の先生方、動物体内運命試験でそういう代謝物ができてくるということ。それと、その代謝物がどういう性質であり、どういう毒性があるのかということも十分に判断した上で、この評価に遺伝毒性あるいは暴露評価対象物質の選定ということを考慮してくださいということをお願いしたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○山崎専門委員

まとめていただいたとおりだと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

植物体内ではこれはできていなかったような気がしたのです。10%を超えていなかったのかな。できているのだけれども、10%を超えていないので暴露評価対象物質から外したのですね。

○堀本専門委員

1つだけ、これは動物種でかなり違うのですか。この代謝物ができるというのがわかっているデータはあるのですか。

○山崎専門委員

その連なる代謝物が幾つか出てきているので、経過を経てその先のケトン体あるいはグルクロン酸抱合体がつかまっているのです。調べているところ、今、一覧の中で見るとそんな多くの種差はわかりませんが、まだ議論していないところだと思います。あり得ると思いますが、一覧表の中で書かれている矢印の記号はそんなに多くはなかったと思います。

○堀本専門委員

ウサギ、ラット、ヒトで違うのですか。

○山添委員

わかりませんよ。あくまでも推論です。1つのファクターとしては急性に出てくる場合、先ほども言いましたように胃の酸に不安定な物質なので、そうすると酸で分解された形として吸収された場合には今の代謝物が入っていく可能性が多い。そうすると動物間での胃の酸のpHの種差というのは実際に存在します。そのことが1つはこの代謝物のアベイラビリティを左右する要因になっている可能性はあります。結局、先生の発生毒性の差も1つは可能性としてあると思います。

○上路座長

おもしろいですね。難しいけれども、すごくおもしろい。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のところをお願いします。

○横山課長補佐

65ページをお願いいたします。

5行目、動物体内運命試験ですけれども、低用量投与群の吸収率は少なくとも74.9%で、尿及び糞中にほとんどが排泄されております。投与放射能は主に尿中に排泄されております。主要代謝物は代謝物[20]、ほかに代謝物[2]、[21]、[22]、[28]、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体が認められております。

代謝物[2]については、本文の記載とあわせて追記させていただきました。

8行目から代謝物[13]の動物体内運命試験の結果ですけれども、主要成分は未変化の代謝物[13]で、ほかに代謝物[14]、[27]、[41]、[42]、[45]、[46]、[49]などが認められたというふうに、代謝物の記号などを修正させていただいております。

17行目から畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果ですけれども、10%TRRを超えて検出されて検出された代謝物はヤギで[1]、[20]、[34]。鶏では代謝物[2]、[5]、[21]、[23]、[28]でした。植物体内運命試験で10%TRRを超えて検出された代謝物は[8]、[13]、[14]、[16]でした。

作物残留試験ですけれども、テプラロキシジムの最大残留値はえだまめ（さや）の0.11mg/kg、テプラロキシジムと代謝物[16]の含量の最大残留値はだいず（乾燥子実）の0.24mg/kg、代謝物[13]の最大残留値はだいず（乾燥子実）の0.23mg/kgという結果でした。

畜産物残留試験の結果ですけれども、テプラロキシジム関連代謝物、代謝物[13]関連代謝物と代謝物[20]関連代謝物というふうに、代謝物は構造によってまとめて分析がされておまして、最大残留値はそれぞれ乳牛では腎臓の0.060、0.203、0.067 µg/g、産卵鶏では肝臓で認められた値が最大残留値となっております。

各種毒性試験の結果から主要な毒性の影響ですけれども、32行目からになりますが、主に体重増加抑制、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大等、甲状腺の重量増加等、あと、先ほどの相磯先生の御指示に従ってそのまま追記しているものが、精巣の精細管萎縮等。これはイ

ヌだけです。泌尿器系として膀胱上皮過形成。血液は貧血。これもイヌだけということで記載させていただいております。神経毒性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

66ページ15行目、発がん性試験においてラット及びマウスの雌で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたという記載です。浅野先生から了解のコメントです。

22行目からは先ほど御了解をいただきましたので肝細胞腺腫及び癌と記載させていただきます。

26行目から、まずラットを用いた発生毒性試験ですが、母動物に毒性影響が見られる用量で外表奇形（索状尾）等が認められました。ウサギでは催奇形性は認められておりません。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験において、10%TRRを超えて認められた代謝物についてここに列記させていただきました。畜産動物のほうでこぼれていました[1]を追記いたしました。これらは[5]を除いてはラットにおいても認められた代謝物で、[5]はその上、急性毒性も強いということで農産物中の暴露評価対象物質は親のみ。畜産物中ではテプラロキシジムと代謝物[5]というふうに提案しております。

単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響ですけれども、こちらは74ページを御覧いただければと思います。まず一般の集団、今回、一般の集団とおめくりいただいて75ページの妊婦または妊娠している可能性のある女性で分けて御提案させていただいております。

先ほど決着した75ページから御説明させていただきますと、こちらはラットの発生毒性試験①では120 mg/kgで骨化遅延、低体重がありましたので、これをエンドポイントとして記載をしまして、無毒性量は今、胎児120とあるのは40に修正させていただきます。

発生毒性試験③は今、外表奇形（索状尾・鎖肛、痕跡尾・鎖肛）が360で認められたので、胎児120が無毒性量と記載されております。この③の試験では120 mg/kg、母動物で平均胎盤重量減少があって、胎児で認められたのが低体重だけですので、ここはもとの案どおりエンドポイントとしては外表奇形で無毒性量は120のままかと思いますが、確認をお願いできればと思います。

74ページ、一番上の急性毒性試験では2,000 mg/kg体重以上の雄で流涎、同群の雌で一般状態の悪化ですとか呼吸困難その他の所見が認められておりまして、無毒性量としては雌雄とも464という結果になります。急性神経毒性試験、先ほど赤池先生にも御解説いただきましたが、雌で最低用量の500 mg/kgでも自発運動量の減少がございましたので、無毒性量は設定できなかったとなります。雄は最高用量まで何も認められませんでしたので、エンドポイントとしてはここに記載してございません。

マウスについては一般薬理試験もありまして、これは雄のみで試験がされたのですけれ

ども、1,000 mg/kgで自発運動または自発運動量について低下のほうの影響があつて無毒性量も500となっております。一番小さい値といたしますと急性神経毒性試験で無毒性量が得られておりませんでしたので、これがLOAELの所見となります。事務局の案といたしましては、一番上のラットの急性毒性試験の464では、これは症状を見ただけの試験ではございますけれども、この464では何も認められていないということも総合して考えると、NOAELは500からそんなに下までいかないのではないかと考えまして、追加の安全係数としては3程度を提案させていただきました。公比など考えて10倍まではとらなくてよいのではないかとということで、3という案をお示しさせていただいたものでございます。

一方、午前中に親委員の先生方から少し御意見をいただいたのですが、先ほど代謝物に関する御意見もございましたが、急性毒性試験では2,000 mg/kgで結構雌で症状が重いものが、呼吸困難を含めて認められている一方で、急性神経毒性試験のほうは最高用量まで自発運動量の減少しかないということで、少し結果に違いがあるようにも思えるので、この急性毒性試験の無毒性量が464というものがとれているからといって、そのまま急性神経毒性試験の無毒性量もその近傍にあるのではないかと考えるのは、どう考えたらよいのかという点については議論していただくことが必要だねという御意見をいただいたところでございます。このような御意見もいただいておりますので、このエンドポイントをどのようにしたらよろしいのかというのと、急性神経毒性試験をエンドポイントとする場合には、安全係数について改めて御議論いただければと思います。

また、ADIにつきましては前回、既に数字まで御確認いただいておりますので、これは69ページから72ページの無毒性量の表を御覧いただければと思うのですが、ラットの慢性毒性/発がん性試験のNOAEL 5を根拠として100で除した0.05というふうに提案をさせていただいております。これは慢性試験と発がん性試験は別の試験で同じ無毒性量が得られているということで御提案しているものでございます。

67ページにお戻りいただいて、こちら浅野先生から67ページの9行目にあるとおりコメントをいただいておりますので、これは急性参照用量の安全係数についての御質問です。安全係数はケース・バイ・ケースの設定ですか。最小毒性用量であるという点からの設定は10と考えておりました。食品安全委員会での過去の係数設定のルールがありましたら教えてくださいということで、安全係数につきましてはLOAELで認められた所見の重篤度に合わせて試験ごとに御判断いただいているところですので、10が基本というようなルールということではございません。その点、御説明させていただきます。

海外での設定状況についても67ページ、68ページにございます。御確認いただければと思います。

御審議よろしく願いいたします。

○上路座長

それでは、65ページの最初からいきましょう。動物の体内運命試験の結果、それから家畜の代謝物、家畜の残留試験、これについてよろしいでしょうか。

その次の植物体内運命試験と残留試験、これもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

その次に32行目からの所見の書き方でございます。相磯先生、どこをどう直したらいいのでしょうか。

○相磯専門委員

提案しているものの中で35行目のイヌの血液ですね。これは貧血としていますけれども、ほかの所見の書き方が何々等にくっつけていますので赤血球減少等にしたらいかがでしょうかというところです。それだけです。

○上路座長

そうすると赤血球減少等はイヌだけしかみられていませんか。

○相磯専門委員

そうだったと思いますが、確認します。

○上路座長

確認をしないと。

○相磯専門委員

大丈夫です。

○上路座長

大丈夫ですね。今、白血球減少という形でイヌという訂正がありましたけれども、藤本先生いかがですか。血液のところに関して。

○藤本専門委員

貧血というのもわかりやすく、今まであったような気もするのですけれども、言葉を合わせるということであれば、それで結構です。

○上路座長

三森先生、いかがですか。

○三森委員

事務局に聞きますが、やはり幹事会であったと思うのです。RBCとHtが動いている場合は代表して貧血でよいという形に変えた経緯があると思います。

○横山課長補佐

確かに貧血と書いていただいているケースも多くて、それがどういった貧血か、例えば溶血性貧血と判断できるようなときは溶血性貧血とか、パラメータの動きというよりは出た症状で貧血というふうに書いていただいています。御検討をいただければと思う点がありまして、かなり所見にいっぱい書いていただいております、今回イヌだけで認められている所見で、例えば貧血については結構軽度な貧血なのかなと思われるのですけれども、そこも入れていただいているのですが、何と言うのでしょうか。げっ歯類とイヌで出方が違うので、イヌだけのものもあえて入れるのか、イヌだけなので今回はげっ歯も共通して認められているものを入れるのかという点についても少し御議論いただければと思います。

申しわけございません。

○上路座長

主な影響だから、こんなにたくさん並べる必要がないのではないかという御意見ですが。

○横山課長補佐

並べるのであれば、その心を御教示いただければと思います。

○相磯専門委員

イヌの貧血についてはヘモジデリン沈着を入れるのだったら貧血を入れたほうがわかりやすいでしょう。それも統計的に有意差がついているところかどうかというだけなのですから。

○上路座長

あえて言うならば、貧血がなくてもこの剤の特徴、所見としては十分に書かれていると思ってよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

そうしたら、イヌだけの所見で貧血は外しましょうか。大体どのぐらいを並べればいいですか。

○堀部課長補佐

感覚的に代表所見が3行に並んだときに多いねと言われたことがあって、感覚的で恐縮ですが、3つ、4つまでかなというのが何となくの感覚なのですけれども、ただ、先ほどから御議論があるように、この剤の場合に例えば特徴的な代謝物があって、それが動物種によって随分違うという話があるのであれば、そのことを幹事会で力説して3行目があるとか、そういうものはあり得ると思うのですけれども、この並べていただいたボリュームは幹事会ではもしかしたら少し多くて、この剤のプロファイルは何なんですかと聞かれたときにわからないよねと言われるかなと個人的には思います。

例えばですけれども、よく議論になるのは、肝臓の影響によって2次的に甲状腺に影響が出ている場合に甲状腺まで並べるかとか、メカニズム試験からは甲状腺の影響は肝臓と関連しているようだということだったかと思いますが、そのような観点でどう整理していただくのかなというのはあるのかなと思います。あるいは幹事会で事務局が力説するための理屈をいただければ。どちらでもいいです。

○藤本専門委員

これは甲状腺もイヌだけです。残すのであればイヌだけであることを書いておいていただいたほうが。

○三森委員

今の甲状腺はイヌだけです。それも肝臓の代謝酵素の誘導に伴う二次的な変化です。このような場合は残さなければいけないのですか。

○藤本専門委員

経験的には書いていることも多いと思うのですけれども。実際に必ずしも甲状腺の酵素

の動き方が例えば他の甲状腺の病変と一致しているわけではないですから、そういうものを反映するという意味で書くことはあると思います。

○上路座長

あとは相磯先生の御同意だけなのですが。

○相磯専門委員

甲状腺を残すか残さないかですか。

○上路座長

血液は削除でいいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

泌尿器系の膀胱上皮、これはいろいろな動物でみられているのですけれども。

○相磯専門委員

これはイヌだけです。イヌが今回多いのです。

○堀部課長補佐

一般的な毒性としては体重が減る以外に肝臓に出るのと、泌尿器系に出るということが一般的な毒性で、それ以外に今回の剤に関してはイヌで特異的に出る所見がすごくたくさんあったので、その中から代表的な所見として甲状腺の変化と雄の精巣の変化を拾いましたというのは、説明のつく範囲かなという気もしてきましたので、そのような説明でよろしければそのようにさせていただきますが、いかがでしょうか。

○上路座長

ありがとうございます。相磯先生、それでよろしいですね。

22行目から25行目は削除ですね。最終的にADIのところはこのままとめられた。その次にARfDの値をどの値を採用するかということになります。先ほど事務局から説明がありましたけれども、表59-2の妊婦または妊娠している可能性がある女性について、こちらのほうからいきますと、先ほどいわゆる胎児の低体重、骨化遅延、ここのところをエンドポイントとして40という値、それに安全係数をいくつかけるかということなのですから、これは100であれば40の100で0.4ですね。それでよろしいですか。堀本先生、よろしいですか。

○堀本専門委員

その前に、66ページ26行目の発生毒性のところに、母動物に見られる用量ではあるけれども、こういうものが認められ、母動物で毒性影響が見られない用量では、胎児の低体重等が見られたということを何か入れておかないと、ARfDのところでは唐突に所見が出てくると。

○上路座長

それは本体より食品健康影響評価のところがいいのですか。

○堀本専門委員

特に母動物に影響がない用量で出ているというところを重要視してとるのであればという気もするのですが、そのへんはどのようなのですか。

○上路座長

どうでしょう。

○横山課長補佐

事務局で思っていたのが、67ページ、まだ御説明していなかったのですけれども、2行目のところに原案ですと認められた所見は胎児における外表奇形等であったことからという部分に母動物に毒性の認められない用量で胎児に骨化遅延及び低体重が認められたのであるというふうに書き込むのかなと思っていました。

○上路座長

それでよろしいですか。

○堀本専門委員

どこかにないと唐突になるのではという意味で心配していました。

○上路座長

67ページのところにARfDの設定の考え方で根拠として入れればよいということですね。

それで75ページに表59-2で胎児の無毒性量が40、安全係数が100、それと前のページ、74ページの一般の集団について。ここのところで問題は急性神経毒性の500未満ということが最低になるわけですが、この安全係数として300が提案されています。これについては先ほど赤池先生に御説明いただきましたが、ちょっと繰り返していただければいいかな。

○赤池副座長

山添先生から代謝物〔5〕の御説明がありまして、私もよくわかりました。確かに非常に強い毒性の化合物で、この剤自体というよりも、この化合物が生成されることによって毒性が出てくる可能性がかなり高いのではないかと思います。なおかつ、そうしますと実験によって、あるいは動物によって、その条件によって変動があるということも、これはあくまで推定で断定はできませんけれども、そういったことの影響で変動しているということを考えることが妥当かなと考えます。

そうしますと、74ページの表59-1でラットの急性毒性試験、下の急性神経毒性試験と同じような実験をしていて、大分データが違うというのも、あくまでもしかしたらですが、そういった化合物〔5〕が、あるいはそういった毒性の代謝物がたまたまできたのかできなかったかということも影響している可能性があるのかもしれない。

もしそのように考えた場合に、上の急性毒性試験の場合は非常に強い毒性が高用量、2,000 mg/kg以上で見られている。ただ、一方で464 mg/kgは無毒性量として毒性がない量として確定されている、観察されているということですので、そうしますとこの実験においては、逆にそういったもちろん化合物〔5〕ができていない確証はありませんし、あくま

で今のところまでは推定ですけれども、そういった高用量で毒性が見られたところで無毒性量として464 mg/kgというものがとれているように考えていいのではないかと思います。

そうしますと、ただ、いずれにしてもARfDの根拠としては下の急性神経毒性試験を使わざるを得ないと思いますけれども、そのときに安全係数を幾つかけるかということになります。上の急性毒性試験のデータも今のようなことも含めて考えますと、10までとる必要は私はないのかなと考えます。ただ、464 mg/kgで一応無毒性量であるということが見られています。そうしますと安全係数としては3をかけておけば十分であるというように考えています。これは特に神経毒性の専門家というよりも、このデータを見たときの考えとしてこういうことも考えられるかなということです。1つの提案として発言させていただきました。特にこれにこだわるというわけではありません。ほかの先生方の御意見もぜひ伺いたいと思います。

○上路座長

そうしますと67ページの14行目以降のARfDの(1)の急性神経毒性で最小毒性量が500 mg/kgで安全係数300、この線でいくということになりますね。藤本先生いかがでしょうか。先ほどデータを見せていただいて、その結果も見えていただきながら。

○藤本専門委員

30というのは時々どうするのという話は聞くのですけれども、今回データを見せていただいて、おっしゃるとおりで既に500ではかなり見られなくなっている、弱いということを見ると赤池先生のおっしゃるとおりだと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

私も先ほど赤池先生からお示しいただいた自発運動量のインターバル9までのデータを見ますと、1,000と2,000 ppmでは有意差がついていますが、500では有意差がなくなっているということから、500ではほとんど弱い毒性であろうということで、10まではとる必要はないだろうと思います。

○上路座長

ありがとうございます。ということであと毒性の先生方で、三森先生どうぞ。

○三森委員

もう一つ御議論いただきたいのは、急性神経毒性試験で雌の自発運動量減少です。雄は2,000 mg/kgまで何も発生していないということです。この性差についてどう専門調査会で考えるのか。そこを議論しておいていただいたほうがよいと思うのです。

○上路座長

そうですね。赤池先生、性差はどう考えたらいいのですか。神経毒性。

○赤池副座長

ただ、見られている変化が自発運動量の減少ということですので、性差があるという事実は三森先生の御指摘のとおりで、なぜ起こっているかということは重要なポイントであるのですけれども、それ以上の理由というものはなかなかこれだけのデータで考えることが難しい。

例えば先ほどの化合物 [5] といったものの産生が性差でどうなっているのか、雌雄でどうなっているのかというデータがあればまだ議論ができるのですけれども、恐らくこの農薬の本体、原体そのものではあまり毒性はないと思いますので、そういった代謝物の影響かなということも考えますと、なかなかこれが理由だろうということを特定することは難しいと思います。

ただ、逆に言いますと、ですから本当に屋上屋を重ねるような話になりますけれども、もしかしたらこういった、たまたまこの実験条件でということであるのかもしれませんが、そういったいわゆる毒性を持った代謝物のでき方に性差があってこういった差がたまたま出てきていることも、1つの理由としては考えられるのではないかと思います。

○三森委員

急性毒性試験では2,000 mg/kgで雄雌ともにきれいに毒性が出ています。すごい変化が出ていますので、そちらで出ていて急性神経毒性試験では雄ではほとんど何も出てこないという、純度が少し違うらしいですが、それ以外に何もありません。再現性からいくと本当にこのようなことがあってもよいのかなということです。

○赤池副座長

それは本当に御指摘のとおりだと思います。ほとんど同じ実験でこれだけ差があるというのはあまり見たことが私ありませんので。

○三森委員

ですから評価第一部会としては、そののところまで議論した上での結論であることを議事録に残しておくだけでよいのではないかと思います。幹事会で、どうしてこのようなことが生じるのかといったときに、評価部会で何も議論していなかったというわけにいかないと思いますので。

○上路座長

ありがとうございます。事務局よろしいですか。

○堀部課長補佐

関連で1つだけ御紹介しておくと、急性毒性試験のラットの試験なのですけれども、2,000 mg/kgの雄で認められたのは流涎のみです。雌は一般状態の悪化以降かなり重篤な毒性が出ていますので、この試験でも若干何か雄のほうが毒性が弱い感じは、流涎だけです。いろいろな所見が出てという意味では少し雄のほうが出方が弱い可能性はあるのかなという気は、試験成績だけからの推測ですけれども、見られるようではございます。

一方で例えば長期の試験になってどうなのという話になると、長期なり混餌の試験になったときにそんなに大きく毒性の出方に性差があるようには見えないので、何かあったの

かなと。それ以上のことはよくわからないのですけれども。

○三森委員

雄の5,000では明らかに発現しているのですね。今の急性毒性は、2,000では雄は流涎だけなのです。そのへんのことも反映しているのかなという議論をしておくのは大事だと思います。

○上路座長

この薬に対して、雌のほうが感受性が高いですね、きっと。何か作用性が高い。そうですね。

ありがとうございます。食品健康影響評価全体としてまとめてもよろしいでしょうか。

それでは、皆様の今の御議論をもとにしまして、あと、文章的には先ほど堀本先生から67ページの上のほうにARfDの設定の根拠を少し追加してくれということで、それは文章の書き直しをしてください。お願いします。

ということでADIは前回設定しましたが、ラットの慢性毒性試験、無毒性量5.0という根拠と、発がん性試験も同じ値になっていますが、ラットで無毒性量5.0ということで最終的にADIは0.05という値になります。

急性参照用量ARfDですけれども、一般の集団に関しましてはラットの急性神経毒性の最小毒性量が500を安全係数300で除して1.6。それと妊婦または妊娠している可能性がある女性に対しましては、先ほど問題になったラットの発生毒性試験、胎児で見られている無毒性量が40、安全係数が100ということで0.4という値になります。というふうに設定されたと思いますけれども、間違いないでしょうか。

(委員 首肯)

○上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、そのように決定しましたが、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、今日御議論いただいた内容に沿って評価書案を修正させていただいて、もう一度お送りさせていただきます。年末を挟んでしまうので、年明けぐらいにお送りさせていただいてもよろしいですか。すみません、それでお願いします。

あと、よろしければ開催日程について。本部会は今日が本年最後の部会でございました。1年間どうもありがとうございました。本部会におきましては、次回は2月12日木曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては1月21日水曜日の開催予定でございます。来年もどうぞよろしくお願いいたします。

○上路座長

1年間いろいろお世話になりました。ありがとうございます。来年もよろしくお願いいたします。

たします。2カ月ほど日程があきますけれども、よいお年をお迎えください。ありがとうございました。