

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第49回会合議事録

1. 日時 平成28年1月22日（金） 14:00～16:06

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（プロヒドロジャスモン）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）

松本座長代理、川口専門委員、桑形専門委員、杉原専門委員、根岸専門委員、
細川専門委員、山本専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、海上技術参与、
賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、小田嶋係員、楠井係員

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 プロヒドロジャスモン農薬評価書（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、よろしいでしょうか。第49回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

評価第一課長ですけれども、別の会議が長引いておりまして、少し遅れて出席させていただきます。申しわけございません。

それでは、以後の進行を松本座長代理にお願いしたいと思います。

○松本座長代理

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬プロヒドロジャスモンの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○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 プロヒドロジャスモン農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

を御用意させていただいております。不足等がございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○松本座長代理

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

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。

以上です。

○松本座長代理

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長代理

問題ないようですので、議題に移らせていただきます。

農薬プロヒドロジャスモンの食品健康影響評価について、経緯を含めて、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

楠井のほうから御説明させていただきますが、その前に1つ。3ページに経緯がございますが、この剤は初回審議をいただいたのが2004年9月となっております、かなり古い

評価になっております。今の部会体制の前の農薬専門調査会でやっていたころのもので、若干内容が古くなっておりまして、先生方から所見のとり方など御質問をいただいている部分もあります。重版ですので、基本的には前版までで評価は済んでいるのですが、必要に応じて所見など、どうしても気になるという部分がありましたら、見直していただく必要もあるかと思えます。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長代理

ありがとうございます。

今、御紹介がありましたように、若干古い、現体制の前の評価でございまして、今の判断基準と若干ずれているところが含まれていると思います。今の御説明のとおりですので、そのへんを含めて、よろしくお願いいたします。

それでは、お願いいたします。

○楠井係員

それでは、資料2をよろしくお願いいたします。農薬評価書プロヒドロジャスモンでございします。

今回ですが、かんきつへの適用拡大に係る評価依頼に関して、第3版の評価をお願いするものでございます。新たに追加された試験は国内作物残留試験のかんきつ、清見とみかんの試験でございします。

3ページ、審議の経緯をお願いいたします。6行目からの第3版関係のところでございます。こちらは2015年10月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

9ページ、構造式は27行目に記載されているとおりでございます。

10ページの1行目、7. 開発の経緯でございます。プロヒドロジャスモンは植物ホルモンであるジャスモン酸を母核とする誘導体でございまして、植物成長調整剤として用いられております。

11ページⅡ. 安全性に係る試験の概要でございます。

10行目1. 動物体内運命試験でございます。

8行目からの【事務局より】ボックスでございしますが、動物体内運命試験については今回新たに追加提出されたデータはございませんが、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。

動物代謝試験に関しまして、杉原先生、小澤先生から、コメント等はございません、特段意見はありません、という御意見を頂戴しております。

11ページの12行目の①血中濃度推移でございます。

20行目の表1の全血中薬物動態学的パラメータでございしますが、AUCを今回追記させていただいております。

22行目の②吸収率も今回算出しております。24行目、低用量で少なくとも85.7%、高用量で少なくとも77.4%とされております。

そのほか、記載整備でございますが、13ページの6行目の（4）排泄でございます。12行目主に尿中に排泄されたと記載整備をさせていただいております。

14ページの14行目、2. 植物体内運命試験でございます。こちら今回新たに追加されたデータはございませんが、記載の整備をさせていただいております。

15行目（1）水稻の試験でございます。水稻の根において、代謝物のM9が10%TRRを超えて認められております。

21行目（2）ぶどうの試験に関してでございます。16ページの4行目から、葉においてM11が10%TRRを超えて認められてございます。

14行目（3）みかんの試験でございます。27行目、10%TRRを超える代謝物としては、果実の抽出液からM13が38.1～50.9%TRR、M21が17.5～18.7%TRR認められてございます。17ページの2行目、葉の抽出液においても10%TRRを超える代謝物としてM21が9.3～14.4%TRR認められてございます。

11行目、吉田充先生よりコメントを頂戴しております。5行目の網かけ部分で8.3%を8.2%と修正してありますが、8.3%でよいと思います。抄録の227ページの表5の保持時間22.13分の計が8.3%と記載されています、という御指摘をいただいております。ありがとうございます。

15行目、植物における主な代謝経路のまとめのほうで、腰岡先生と吉田先生から修文案をそれぞれいただいております。こちらは事務局にて提示させていただいたまとめの部分に修正をいただきまして、見え消しを反映して表示させていただいたものでございます。

24行目からは吉田充先生より、腰岡先生の修正案に加えて、抄録229ページの最後の段落から230ページにかけての記述を参考に修正をいただいております。植物における主要代謝経路のまとめの文章に関しまして、御検討をお願いいたします。

18ページの2行目3. 土壌中運命試験でございます。こちら追加試験はございませんが、記載整備をさせていただいております。

19ページの9行目の4. 水中運命試験、30行目の5. 土壌残留試験ですが、特に修正や記載整備等はございません。

20ページの3行目6. 作物残留試験でございます。こちらですが、今回試験成績が追加提出されておまして、追加された作物残留試験結果を43ページの別紙3に追記しております。この作物残留試験の追加提出に伴い、最大残留値に変更がございます。具体的には、20ページの7行目からでございます。プロヒドロジャスモンの最大残留値ですが、きんかん（果実）の0.012 mg/kgに修正させていただいております。

13行目から（2）推定摂取量でございますが、こちらは今回新たに追加提出されました作物残留試験の提出に伴い再計算しております。再計算した推定摂取量の表ですが、28行目からでございます。こちらは吉田充先生よりコメントをいただいております。

45ページの別紙4を御覧ください。吉田充先生より、推定摂取量の表に注に「・みかん（果皮及び果実）のデータは、PHIが登録された使用方法を逸脱した試験による成績のため

め、摂取量の計算には用いなかった」とありますが、摂取量の計算に使用されているきんかんのデータは使用回数が申請された使用方法よりも多い試験によって得られたものです。これに関しまして、何の断りもなく採用してよいのでしょうか、という御意見をいただいております。

○横山課長補佐

こちらにつきましては、普段は通常の使用方法を超える方法で使ったものについては使わないのですけれども、今回はこのデータしかなくて、ほかに使えるデータがなかったので使わせていただきました。ですので、この脚注の記載ですね、みかん（果皮）というのは間違えているのですけれども、使ったデータにつきまして、この試験しかないために使ったと修正をさせていただきたいと思います。

あわせて、20ページにお戻りいただきまして、20ページの14行目からの説明の記載のところで、16行目に「登録されている又は申請された使用方法から」というところですが、今回は結局、登録されている使用方法で使えたものがなかったので削除することによって、「加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った」というところだけ残す形で修正をさせていただきたいと思います。御確認いただければと思います。

○楠井係員

作物残留試験まで以上でございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

動物と植物と続けて説明していただきました。最初から確認させていただきます。

11ページに小澤先生から動物代謝について、代謝がよくなされるし、排泄も早いようですという御解説をいただきました。

今、事務局から御説明がありましたけれども、12ページの表ですが、この剤は胃と腎臓に比較的高く分布するようであると、そういうことかと思います。このへんについて、杉原先生からは特段コメントはございませんということなのですから、ここしかないもので、ぜひ何かお気づきの点があれば、お願いします。

○杉原専門委員

腎臓はいいのですけれども、胃とか小腸とかにいっぱい残存しているので、これは内容物を含んでやっているのかなと思ったのですけれども、内容物のはまた別のデータがありまして、結局、中をちゃんと開いて、中を生理食塩水で2回洗って測定したというようなのが書いてありましたので、内容物に結構含まれているので、胃とか小腸のあたりで吸収している途中というので高い値が出たのかなという、腎臓のほうは排泄していつているので高い値が出たのかなと考えましたので、ここは別にコメントをしなくてもいいかなということで、そのままにしました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

細川先生、よろしいですか。

○細川専門委員

コメントするところは何もなくなってしまったので、今のとおりです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

では、動物代謝のほうは、その後、若干文言の修正はありますけれども、特段問題ないということでよろしいでしょうか。

そうしましたら、植物体内運命試験のほうに行かせていただきます。植物のほうも書きぶりの修正箇所が15ページからありました。今もう既に御説明があつたのですけれども、M11と、みかんでは、M13、M21あたりが10%を超えた代謝物であるというような説明がありました。

17ページに吉田先生からコメントをいただきまして、数値が間違っていますということで、事務局は8.3にしておりますということですが、これでよろしいですか。

○吉田専門委員

8.3でオーケーです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

17ページの15行目から下に、腰岡先生と吉田充先生から2つ修文案をいただいているのですけれども、これはどういたしましょうか。

○吉田専門委員

まず、腰岡先生から御修文をいただきまして、それを私が見て、足りない部分があると思ったので、さらにもう一つ修正案を出したという経緯です。

○松本座長代理

わかりました。私は細かいところはよくわからないのですが、そうしますと、先生の文案にするということですか。

○吉田専門委員

腰岡先生にもう一度、これでいいのか御確認いただきたいなと思っております。

○松本座長代理

わかりました。では、腰岡先生の文案を若干修正したものがあるので、これでいいかということを事務局のほうで御確認いただきますようお願いします。

18ページも言葉の修正です。私はうっかりしていたのですけれども、18ページの22行目の「時間」と「日」を変えるというのはよろしいですか。

○横山課長補佐

事務局のほうで確認しました。

○松本座長代理

19ページは特にございませんで、20ページの作物残留試験のところですが、まず

今回追加された試験については特段大きな変更はなくて、字句の修正だけということになります。

推定摂取量のところですが、先ほど事務局からも御説明がありましたが、45ページにみかんの追加の文があって、みかんを追加して別紙4：推定摂取量を作りましたということです。ここの点について、吉田充先生からコメントをいただいて、先ほど事務局からの説明がありましたので、適切なデータがないといいますか、これしかないので用いたと書いたという御説明があったのですが、この点はいかがでしょう。

○吉田専門委員

たしか、この前の評価書では、みかんがそのような形で入っていたと。今回それがきんかんに入れ替わったのですか。きんかんも使用方法逸脱なので、みかんに変えて、きんかんをやるにしても断りが必要だろうなと思ってコメントを差し上げました。今回はみかんときんかんの両方を入れることにしたのですか。

○横山課長補佐

みかんの果皮はスパイスとして別途使うので、こういった項目をそもそも入れないといけなかったものについて入れ漏れておりましたので、追記させていただきました。

○吉田専門委員

そうすると、きんかんの果実についても断りが必要ですね。

○横山課長補佐

そうですね。9行目からの部分は「かんきつのデータは」と修正させていただいてもよろしいですか。

○吉田専門委員

みかんとかんきつを分けているのですね。「みかん及びかんきつのデータ」とか「かんきつ（きんかん）のデータは」がいいと思います。

○横山課長補佐

「みかん及びかんきつ（きんかん）」ですね。失礼いたしました。

○吉田専門委員

みかんもかんきつなのですから、この表では、みかんは特出しで、みかんになっているみたいですね。「みかん及びかんきつ（きんかん）」をお願いします。

○松本座長代理

今の点はよろしいでしょうか。では、そのように修正をお願いいたします。

今のことに関連するのだと思いますが、推定摂取量のところで16行目の後半に「登録されている又は申請された」云々とあるのですが、この部分を削除するということですが、これはこれでよろしいですか。

○吉田専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

一応さっと通りましたけれども、動物代謝と作物残留、植物代謝のところはこれで終了ですけれども、何かお気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。

では、次へ進めさせていただきます。一般薬理試験の御説明をお願いいたします。

○楠井係員

続きまして、21ページで毒性試験でございますが、こちらは追加データはございませんでして、ARfDを設定いただくに当たり、今回、毒性所見の発生時期、用量等を追記させていただいております。

2行目から7. 一般薬理試験でございます。

7行目の表11、マウスの一般状態試験の結果の概要でございますが、1,500 mg/kg体重以上で反応性低下、自発運動低下等が認められております。親委員の先生から、マウスの試験の5,000 mg/kg体重で認められた宙返り反射の低下とはどのような所見かということをお意見いただいております。こちらは言語を確認いたしまして、somersaultというような単語になっております。

○横山課長補佐

これだけ見ても、うまくいい訳を見出すことができなかったのですけれども、individualの所見は英語で出ているのですが、日本のラボの結果で報告書も宙返り反射と記載されておまして、元に忠実ということになりますと、宙返り反射となります。ぽんと投げてみるのか、裏返しに置いて、くるっと回るのを見るのかという感じだと思うのですけれども、何か御助言があったら御教示ください。

○松本座長代理

説明の途中ですけれども、どなたか専門委員の先生で。

○細川専門委員

置いたら正向反射になるから、宙返り反射とは言わないですね。

○桑形専門委員

机から30 cmのところにネズミならネズミをお腹を上にして持って、放すとネコの宙返りのように空中反射というか、それを何回かやって、ここで言う反射低下というのは、例えば3回やって1回失敗だったら1/3だから66.6%成功、3回やって3回成功だったら100%ということで比べているのではないかと推察します。

○松本座長代理

ありがとうございます。

細川先生、何かよろしいですか。

○細川専門委員

さっき机の上に置くと言ったから、机の上だと正向反射です。

○松本座長代理

今、桑形先生から御説明いただいた内容でよくわかった気がするのですけれども、親委

員の吉田先生はよろしいですか。

○吉田委員

はい。

○松本座長代理

それでは、この表現で理解できるということで、前に進めてください。お願いします。

○楠井係員

続きまして、22ページの3行目から、8. 急性毒性試験でございます。

急性毒性試験の結果の概要が9行目からでございます。LD₅₀でございますが、こちらは5,000～5,000超というような結果となっております。マウスの急性経口毒性試験において、雌の5,000 mg/kg体重で死亡例が3例認められております。雄において5,000 mg/kg体重で自発運動の低下、雌におきましても2,500 mg/kg体重以上で自発運動の低下等が認められております。

23ページの1行目のボックスでございます。佐藤先生よりコメントをいただいております。こちらは経皮や吸入と同じスタイルにしてみましたということで、修正内容としては、22ページの表12のラットの雌雄：のところでは、経皮と吸入で同じようなスタイルに修正いただいております。

松本先生から3匹死亡したことを明記すれば、雌でLD₅₀となっていることが理解し良いと思いますというコメントをいただいております。マウスの経口毒性試験の死亡例のところを修正いただいております。ありがとうございます。

山本先生からコメントをいただいております。表中のマウスの観察された症状を整備してみましたということでございまして、こちらは一緒に修正を加えるとわかりづらくなってしまうかなと思ひまして、12行目の網かけ部分に記載させていただいております。こちらは山本先生より、投与量ごとに観察された症状を記載するような整理をいただいております。

3行目、代謝物M2と原体混在物を用いた急性毒性試験でございます。結果は7行目の表13のとおりでございます。こちらは観察された症状のところに用量等を追記させていただいております。

24ページの2行目の9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験は、修正はございません。

以上でございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

一般薬理試験は今、途中で議論をいただきましたので、このままということになります。

急性毒性試験のほうですけれども、佐藤先生から雌雄という追加をいただきました。これもこのとおりだと思います。

私からですけれども、表の中に5,000というところは「 $\geq$ 」がついていないので、LD₅₀

ということになるのですが、そのことがわかりやすいように死亡例が3/5でしたということができるようにしてはどうでしょうかという指摘をさせていただきました。

このへんはいいと思うのですけれども、山本先生から、表12が分割していて見にくいのですが、書き方として、用量と雌雄の症状をここに記載するということですのでけれども、山本先生、ここはこれでよろしいでしょうか。

○山本専門委員

私が自分で見づらかったので、こうしたらいいなと思って書き直してみたのですが、3版なので余計なお世話かもしれません。亜急性毒性のときは用量ごとにきれいにまとめていつもやっていらっしゃるのを見ていて、どうもわかりづらいなというところがあったので、まとめてみたけななので、大勢に影響があるわけではないです。すみません。

○松本座長代理

これで5,000と2,500の症状の違いということで、見られた症状ということで、これでよろしいかと思います。

代謝物の急性試験は書きぶりを直していただいたということ。それと、皮膚に対する刺激性とか感作性はネガティブでしたという結果でございます。

それでは、亜急性のほうをお願いします。

○楠井係員

24ページの10行目、10. 亜急性毒性試験でございます。

11行目からの90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらの試験結果は24行目からの表15に記載のとおりでございます。

25ページから【事務局より】のボックスでございます。①1,000 ppm投与群の雄における体重増加抑制は、同時に摂餌量も減少していることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。また、ほかの混餌投与による試験も同様に考えましたということで御検討をお願いしておりまして、川口先生、佐藤先生、松本先生より、同意します、了解しましたというコメントをいただいております。

山本先生からは、エンドポイントについては事務局のお考えてよいと思います、ただし、体重減少としてというコメントを頂戴しております。

【事務局より】の②でございますが、3,000 ppm投与群の雄における摂餌量減少は体重の変化を伴っておりませんでして、最近の評価書では摂餌量減少は体重の変化を伴う場合に所見として採用されておりますため、本所見の取り扱いについて御検討のほうをお願いさせていただきましたところ、川口先生から、抄録の53ページの3,000 ppm投与群の雄で1～2週に体重増加抑制が見られています。よって表15を訂正しましたということで修正をいただいております。佐藤先生からも投与1～2週で体重増加抑制を伴っていると思います。松本先生から、報告書では、雌3,000 ppm以上で、軽度ではあるが摂餌量減少を伴う体重増加、雌10,000 ppmでも体重増加抑制を認めますとコメントをいただいております。

山本先生から、摂餌量が投与1～2週で減少していますというコメントを頂戴しており

ます。こちらに伴いまして、24ページの表15を修正しております。10,000 ppmの雄で認められた体重増加抑制のところですが、ドーズを1段下げまして、3,000 ppm以上から体重増加抑制の記載を修正いただいております。ありがとうございます。

表15でございますが、松本先生より、10,000 ppm投与群の雄のMCHC減少をMCH減少と修正をいただいております。ありがとうございます。

25ページのボックスで、山本先生から③としてコメントをいただいております。こちらは10,000及び3,000 ppm投与群雌の肝比重量の増加、10,000 ppm投与群雌のクロール減少が記載されていないのはなぜでしょうかとコメントを頂戴しております。

まず、肝比重量のほうでございますが、抄録の57ページをお願いいたします。57ページの上に臓器重量の表がございまして、雌の3,000 ppmにおいて肝臓の体重比のところでございます。対照群に対する変動率が104%、雌の10,000 ppmの比重量が111%となっております。

また、10,000 ppm投与群の雌のクロールのほうですが、こちらは抄録の55ページをお願いいたします。血液生化学検査の結果の表でございますが、雌の10,000 ppm投与群のクロールのほうは対照群に対する変動率として98.2%というような記載がございます。所見の取り扱いにつきまして、御確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

今のところは、先生からは「なぜですか」という御質問だったのですけれども、議事録などを確認したのですが、議論が残っていないくて、申しわけございませんが、所見について、ここで御議論をいただければと考えております。よろしくをお願いいたします。

○楠井係員

25ページの3行目（3）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。

26ページの7行目の【事務局より】ボックスでございます。本試験は前版までは評価資料とされておりましたが、血液生化学的検査が実施されておらず、ガイドラインを充足していないため参考資料として再整理しました。この試験の扱いについて御検討くださいとお願いをさせていただいております。川口先生、佐藤先生、松本先生、山本先生より、参考資料で問題ないと思いますというコメントを頂戴しております。

9行目から（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

27ページにボックスがございます。松本先生からでございますけれども、表の網かけ部分のほうですが、1,000 mg/kg体重/日群の赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、300 mg/kg体重/日以上雌で認められたグルコースの減少でございますが、こちらは対照群との比較で有意差を認めますが、Pre値が低いだけですので、毒性影響とは考えられません。この場合は、本文のほうも修正することとなりますという御意見をいただいております。こちらは本文の修正案でございますが、26ページの13行目から修文をいただいております。

27ページ、山本先生から2点コメントをいただいております。こちらは1,000 mg/kg体

重/日投与群の「AST増加」は「ASAT」で「A」が抜けていますとコメントをいただいております。こちらはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの略称でございまして、評価書では42ページの別紙2の検査値等略称で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼをASTという略称で統一させていただいております。ASTのままとさせていただいてよいか御確認をお願いいたします。

2点目といたしまして、1,000 mg/kg体重/日投与群、こちらは記載が抜けておりましたが、雄の体重増加抑制は資料19から判断して、抑制傾向かもしれませんが、抑制していないと思いますとコメントをいただいております。こちらの体重増加抑制に関しましては、抄録の63ページに体重の記載がございまして、表の下の記事の部分でございしますが、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌に体重増加抑制が、同郡の雄及び300 mg/kg体重/日投与群の雌に増加抑制傾向が見られたという記載となっております。体重増加抑制に関しまして、取り扱いの御検討をお願いいたします。

27ページの4行目から（4）90日間亜急性試験毒性試験（ラット）でございまして。28ページからのボックスで、山本先生からコメントをいただいております。上記網かけ部分の「投与2～13週」を「投与8、57週」、摂餌量のほうですが「投与1週以降」を「投与8週以降」に訂正しましたとコメントをいただいております。

○山本専門委員

週は日ですね。

○横山課長補佐

多分、8週といただいたのは8日で、57週は57日だと思います。

○山本専門委員

すみません、間違っていました。

○楠井係員

亜急性毒性試験までは以上でございまして。

○松本座長代理

ありがとうございます。

亜急性毒性試験ですけれども、24ページからで、表15のMCHCは転記ミスだと思いますので、修正をかけました。

まずは【事務局より】の10,000 ppmの体重増加抑制について、急性参照用量のエンドポイントとしなかったけれども、いいかという話がまず1つあります。もう一つは、3,000 ppmの雄で摂餌量減少があるけれども、体重の変化を伴っていない。それをどうするかという話です。

まず、急性参照用量のエンドポイントにするかどうかという点ですけれども、川口先生からは同意しますということ。佐藤先生からも了解しましたということですので、川口先生は何か追加のコメントはございますか。

○川口専門委員

特にここは1週と言っても急性期はデータがなくてわかりませんので、仕方がないかと思えます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

私もそういうことでいいと思うのですけれども、1点、山本先生から体重増加抑制について①として意見をいただいています。

○山本専門委員

表現方法とか、どういうふうに記載するかというところに意見を言っているだけで、エンドポイントは別に事務局の考えで構わないと思いますし、川口先生や皆様方の御意見がそうであるので、別によいです。

○松本座長代理

わかりました。急性参照用量のエンドポイントにはしないというとは御了解いただいたということで、もう一点、体重増加抑制の話ですけれども、私の理解では体重が減少するか、あるいは一般に体重は増加していきますが、それが抑制されるかという2つの分け方ではないかなと思ってしまして、そういう意味でこの場合は増加抑制ということによろしいのではないのでしょうか。

桑形先生、体重の表現としては何かありますか。

○桑形専門委員

特に追加はありません。

○松本座長代理

川口先生、よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

では、そういうことで、①を済まさせていただきます。②の3,000 ppm投与群の雄における摂餌量減少ということですが、この所見は採用していないということなのですが、川口先生から御意見をいただいているので、お願いします。

○川口専門委員

抄録の53ページ及び54ページを見ていただくと、まず、53ページからですが、体重の表がありまして、1週、2週だけなのですが、有意差を持って低値を示していると。54ページを見ていただくと、1週目のほうでは有意差をもって摂餌量も減っている。2週目は有意差はついていないのですが、低下傾向があるのかなという感じです。2週目については体重しか有意差はついていないのですけれども、1週目、2週目のところは一応、影響としてとっておいたほうがいいのかと判断をしたところです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

統計学的に有意差があるので毒性としておいてはどうかということで、私もいいと思うのですが、どなたか御意見はございますでしょうか。よろしければ、そのようにさせていただこうと思います。ここでも減少云々という言葉があるのですけれども、山本先生、表現のことはよろしいですか。

○山本専門委員

同じことを言っているだけなので、大丈夫です。

○松本座長代理

わかりました。

山本先生から、③として、肝比重量の増加のことで、クロールの減少のことを御指摘いただきました。

○山本専門委員

雄だけ記載されていて、雌が記載されていない理由があるかなという率直な疑問で、書くなら書くし、書かないなら書かないのかなと。それはどういう理由かなと率直な疑問が書いてあるだけです。

○松本座長代理

ありがとうございます。まず、肝比重量のほうですけれども、抄録の57ページに肝比重量の値がありまして、僅かに増加しているのですが、私はこの3,000 ppmの4%の増加はとらなくていいのではないかと。若干の体重増加抑制もありますので、考えなくていいのではないかと思いますけれども、川口先生はいかがでしょう。

○川口専門委員

今までの流れでいくと、ラットの場合は、まず絶対重量と相対重量の両方とも上がっていると確実にとるという判断だったと思うのですけれども、それプラス今回これは組織所見もない。血液の値も動いていないということから、多分とらなかったのではないかと推察されますが、松本先生がおっしゃるとおり、10,000 ppmだけでとっておくというのがいいかもしれません。

○松本座長代理

ありがとうございます。

このへんはほかに何か御意見はございますか。なければ、その3,000 ppmの増加はこの際、消させていただいて、毒性所見としないということでよろしいでしょうか。

○吉田委員

10,000のところも10%程度なので、今まではとってこなかったのではないかと思います。

○松本座長代理

今の吉田委員からの御指摘は、比重量オンリーのものは僅かだし、毒性としないという御指摘ですね。ラットの試験でイヌのように例数が少ないわけでないのに、雌の3,000と10,000 ppmの比重量だけの増加を削除するということがよろしいですか。僅かですし、そういうふうにさせていただこうと思いますけれども、事務局はよろしいですか。

では、そうさせていただきます。そのほうがすっきりすると思います。

もう一つ残った御指摘がクロールの話ですけれども、報告書の55ページの表があるのですが、クロール自体はこういう物質はなかなか動きにくい項目ではあるのですが、有意差はついているものの2%くらいしか動いていないので、これだけから毒性影響とするのは、私はよしたほうがいいのかと思います。

○山本専門委員

それはそれで構わないのですが、そうであれば、雄は書いてあるのに雌は書いていないというところが、これは重要でないのなら両方削除すべきだと思いますし、両方書くか、それが気になったのです。

○松本座長代理

それを今、続けてしゃべろうと思ったのですが、雄のほうを削除するということで、クロールの記載はなくすということではよろしいかと思います。そのようにお願いします。ラットの亜急性はそれでよろしかったですね。

マウスの90日の亜急性の試験ですけれども、今、事務局から御説明がありましたように、血液関係の検査が行われていないということから、参考資料にしてはどうかということで、川口先生、佐藤先生、山本先生からも特に問題ないという御意見をいただいていますので、そういうことにさせていただこうと思います。この点はよろしいでしょうか。

○吉田委員

大変恐縮なのですが、先生方の御判断だとは思いますが、この90日試験はそもそも90日試験として行われたわけではなく、タブレットを見ますと、発がん性試験のための予備試験として行われたということです。確かに血液生化学的検査が行われていないのですが、日本のGLP試験として、しっかり行われているので、今後何かのときに使うときにまた挙げなければいけないのであれば、例えば、脚注にこの項目が行われていないと入れることによって、書いておいても余り問題はないのかなとも思います。たまたまこれは急性参照用量などのエンドポイントも余りないようなところはあるのですが、1996年に行われているし、私は入れられるものは入れておくというのが一つの手ではないかと思います。

○堀部課長補佐

評価書から消すということではなくて、参考資料にするということだと思います。なぜかと言うと、これで評価資料を下手に書いてしまうと、これからこういうもののときに足りないよと言えなくなるのかなというのもあって、そこはある程度はラットの試験もあるし、ガイドラインどおりに求められている試験は揃っているんで、足りないものを無理して挙げる必要はないのかなと思ったというのがあります。表現を全くばっさり消すということではなくて、事実として、この試験はあるのだけれども、エンドポイントを書かないというだけなので、参考資料でないとすると無毒性量を幾つと決めるのかという、単にそれだけだと思うのですが、そこまでやりますか。

○吉田委員

そうであれば、この試験について、予備試験として行ったと書くべきではないですか。これは90日試験のように行ったわけではないですよ。そのほうがすっきりすると思います。だから参考資料なのだという。

○堀部課長補佐

申請者が亜急性と整理をしてきたので、抄録には亜急性毒性試験として書かれていたもので、そのように評価書に書きました。

○吉田委員

ただ、タブレットのところの目的を読むと違いますよね。

○堀部課長補佐

申請者がその報告書を読んで抄録にまとめてくるときに、13週の試験だと言ってきてしまったということだけだと思うので、まとめ方の問題だけだと思います。通常、評価書には予備試験だと逆に書かないケースのほうが多いので、ほかの試験でも予備試験は出てきますけれども、基本的には予備試験のものは余り書いていないので、逆に整合性がとれなくなるかなと思うのも心配しています。ここでの決定なので、私がどうこうということではありませんが、今までは予備試験としてなされた試験は余り評価書には出てきていませんので、これだけを予備試験として行われたとわざわざ取り立てて書くのかなというのが、逆に疑問になってくるのかなとは感じます。

○吉田委員

大変恐縮なのですが、基本、抄録というのはGLP準拠ではありませんので、GLPで縛られたものはそれぞれの報告書であると。農薬抄録はある意味では、かなりリファインメントされて読みやすいものではありますけれども、そこは余り申し上げたくないのですが、ただ、そういう考え方もあってということは、それは禅問答のようになってしまうということは、先生方に御理解をいただけたらいいのかなということで申し上げました。

○松本座長代理

今の議論で、GLP対応で試験の形としては非常にしっかりした試験だというのは、これを見てわかるのですが、今までの参考資料にする、しないの判断のときに、血液の部分がないので、というのは今までに私も覚えがあります。とはいえ、例えば、この剤自体は試験が非常に少ないのです。もちろんガイドライン上、げっ歯類と非げっ歯類はそろっていますけれども、これをなくすとマウスが1本なくなってしまうし、という見方もあります。

ただ、今、事務局から御説明があったように、NOAELの根拠とか急性参照用量の根拠とか、そういうことには使わないけれども、試験の結果は残ることなので、この状態で私はいいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田委員

私が申し上げたのは、これはGLP試験ということを先生方に認識していただけるとあり

がたいなと思っていたところだけです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

では、私の勝手な判断かもしれませんが、一応この状態で残させていただくことにさせていただこうと思います。よろしいでしょうか。

○川口専門委員

入れますか。

○松本座長代理

このままでいいと思います。一応このままにさせていただきます。

次がイヌの亜急性試験でして、これについては私から指摘させていただいたのは、今もう御説明がありましたけれども、RBC、Hb、Htの減少、グルコースの減少は抄録を見ていただいたらいいのですが、Pre値からずっと全ての群が低いということなので、これは毒性影響ではないということですのでよろしいかと思います。無毒性量は雌のほうが上に1段上がりますけれども、これは表の書き方を300 mg以下とかにするのですかね。直していただければと思います。その点が1つ。

もう一つ、山本先生からの御指摘の①は、先生の御指摘のようにASATと言うのですが、ASTということで末尾にも解説があるということで、そうしていただきたいと思っています。

○山本専門委員

了解です。

○松本座長代理

②に1,000 mg/kg体重の体重増加抑制は資料から判断して、というところがあるのですが。

○山本専門委員

これは、雄は体重増加抑制がないですね。

○松本座長代理

63ページを見るとわかるのですがけれども、各週で見ていって、雄のほうはほとんど動いていないというような状況なので、雄の体重増加抑制を削除ということですのでよろしいでしょうか。事務局、よろしいですか。

次の亜急性神経毒性は特になくて、山本先生からコメントがございましたら、これも単位のことで、「日」だということですのでよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長代理

亜急性は以上のとおりですけれども、何か御追加、抜けたところがありますか。よろしいでしょうか。

なければ、慢性のほうの御説明をお願いいたします。

○楠井係員

28ページの2行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

3行目から(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。試験の結果は17行目の表19のとおりでございます。

19行目から【事務局より】ボックスといたしまして、前版までの評価書では毒性とされていませんが、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄において、投与初期に投与前と比べて有意な体重増加抑制が見られています。これにつきましては、報告書及び抄録では検体投与の影響とされています。初版、第2版の審議で特段議論はございませんでしたが、本所見の取り扱いについて御確認くださいというお願いをさせていただいておりました。

川口先生より、検体投与の影響と考えられるため、表19の1,000 mg/kg体重/日の雌雄に体重増加抑制の加筆をいただいております。また、雄と雌の体重増加抑制に関しまして、ARfDに関連しないと思いますとコメントを頂戴いただいております。

佐藤先生からもコメントをいただいております。コメント内容につきましては、29ページでございますが、雌雄の体重増加抑制を毒性所見として評価したほうがよいと思いますとコメントをいただいております。

松本先生より、1,000 mg/kg群で1週目に体重の増加抑制が認められ、同時期に嘔吐が認められます。報告書では、この嘔吐に関しまして、第1週目にやや頻度が高く認められますが、局所刺激によるもので、2週以降は対照群と同程度であることから、1週目の嘔吐は偶発的な変化と考えられるとしています。このことから、初期体重の変動を毒性影響としなかったのではないのでしょうかとコメントをいただいております。

山本先生からもコメントをいただいております。投与終了時の体重に有意差がないので影響はないと思われます。報告書にも特に記載がないような気がいたしますとコメントを頂戴しております。

28ページの【事務局より】ボックスの3行目の網かけ部分ですけれども、1,000 mg/kg体重/日投与群の増加のところを-0.07から-0.08に修正をいただいております。ありがとうございます。

29ページの2行目(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。30ページでございますが、山本先生より、「増加抑制」は「減少」に訂正しましたとコメントをいただいております。

大変申しわけございません。記載整備で1点追記させていただきたく存じます。こちらのラットの試験は今回、発がん性は認められなかったということで、最近の評価書の記載に合わせて、9行目と10行目の間に「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」という一文を追記させていただきたく存じます。

表21の毒性所見に関しまして、親委員の先生より意見を頂戴しております。30ページの雄の2,000 ppm投与群以上で認められておりますPLT減少に関しまして、抄録の79ページ

にPLT減少の記載がございます。こちらは用量相関性を伴っていないことから、2,000 ppmではなく10,000 ppm投与群に所見を移してはどうかということ。

また、総コレステロールの減少でございますが、こちらは抄録の80ページをお願いいたします。総コレステロールは、2,000 ppm投与群の雄においては投与27週のみ有意に減少が認められた所見でございますが、こちらでもドーズを1段上げて10,000 ppm投与群。

その下の尿中リン酸アンモニウムマグネシウムの増加に関しまして、抄録の81ページに尿検査の表の下の方の下から4行目でございますが、発現の高頻度が10,000 ppm投与群の雄のみ認められたと記載されておりますため、こちらでも10,000 ppm投与群の所見に移しては、という御提案をいただいております。

10,000 ppm投与群の雄の病理所見で認められております好塩基性尿細管増加に関しまして、抄録の90ページに記載がございます。慢性進行性腎症が低下し、好塩基性尿細管が増えているということでございまして、こちらを毒性所見から削除しては、との御提案を頂戴しております。

30ページの5行目から(3)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。

31ページ、山本先生より、先ほどの併合試験と同様に「増加抑制」を「減少」に訂正しましたという御意見を頂戴しております。

こちらでも併合試験と同様の記載整備でございますが、12行目と13行目の間に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いう一文を追記させていただきたく存じます。

慢性毒性試験/発がん性試験は以上でございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

まず、慢性試験のイヌの1年間です。表19の1,000 mg/kg体重/日の肝及び腎比重量増加が雌にあるのですけれども、先ほどの議論からしますと、最近のやり方で比重量のみのものは外すということよろしいでしょうか。ただ、イヌですので、どうするかなという点を御相談したいと思いました。

○横山課長補佐

肝臓なのですけれども、肝臓は小葉中心性肝細胞肥大も認められる用量なので、腎臓のほうの御議論になるかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

イヌは腎臓には特に所見がなかったのですでしたか。尿タンパク、尿量増加、関連するところと言うと、そういう変化があるのですけれども、これは割合がどれくらいなのでしょうね。

○横山課長補佐

126ページをお願いいたします。

○松本座長代理

片方だけです。

○吉田委員

もし腎毒性が出る場合は、やはり左右一緒ですね。

○松本座長代理

片方だけということなので、腎臓は除くということによろしいでしょうか。今のところは肝臓だけを残すということにさせていただきます。ありがとうございます。

【事務局より】で体重の増加抑制の話ですけれども、川口先生からコメントをいただいていて、このへんを説明いただけるでしょうか。

○川口専門委員

【事務局より】の文章だけで見て判断したところですが、【事務局より】の2～3行目あたりからでしょうか。雄のほうは投与1週で、1,000 mgで-0.08 kgの体重の増加抑制、雌が投与2週で同様にと書いてあるのですが、初期だけの変化ではあるのですが、一応ここはとっておいたほうがいいのか。ARfDには関連しないのですが、ARfDに関連するかもしれないことを検討したという意味でも記載をしておいたほうがいいのかと判断し、記載しました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

山本先生からは、特に有意差がないので、という御意見ですが、資料を見ますと確かに体重がぐっと抑えられているのはよくわかるのですが、私がコメントをさせていただいたのは、嘔吐が多分ごく初期だけに起こるようです。

もしこの剤に嘔吐を促すような影響といいますか、作用を持っているとすると、どうもその後にびったり嘔吐が出なくなってしまって、そのへんの説明がつかないと、イヌとかサルとかの嘔吐は、彼らはもし薬剤の影響で嘔吐をしたとすると学習するのです。気持ち悪くなって嘔吐する。そういうことで結構繰り返すことがあるのですが、そういうこともなさそうということで、抄録に説明のある、刺激はあるのだろうけれども、初期だけのもので、その嘔吐があつて体重が抑制されたのではないかと私は考えて、体重は影響としないではないかと思いましたが、川口先生。

○川口専門委員

タブレットの生データをもう一回確認しまして、有意差がついていないので、消してもらって結構です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

○山本専門委員

Figを見ると低いのですが、多分これがつくと被ると思うのです。

○松本座長代理

今、御確認いただいて、特に影響としなくていいのではないかと思いますので、そういうふうにさせていただこうと思います。

○横山課長補佐

先ほどの臓器重量のところを事務局でフォローできていなくてすみません。126ページの臓器重量を見ていただいた際に、28ページの評価書ですと、雄の副腎と腎の比重量がございまして、腎臓は雄のほうも左側だけなので、雌と同様に腎臓はまずいないということとよろしいですか。

○松本座長代理

もとの結果ですと、雄で副腎と腎の比重量の増加というのがあるけれども、ということですね。

○横山課長補佐

腎臓のほうは雄でも左側だけで片側性で、副腎は左と右の両方で有意差があるみたいですしけれども、この扱いはいかがしたらよろしいでしょうか。

○吉田委員

これはもし残しておいても、その下に小葉中心性肝細胞肥大があるので、逃げかもしれませんが、何らかのストレスということもあるのかもしれないし、ということを出してはいけないのかもしれないですが、20%程度は大きくなっている。多分2割くらいは病理が見つけれられるぎりぎりのところですね、ということもあるのかなと思いました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

川口先生、何かありますか。

○川口専門委員

私の理解では、単純に雄の副腎は左右なので、そこはとる。雄の腎臓はとらない。雌の10,000の腎臓は左右上がっているの、それはとると理解をしていました。

○松本座長代理

話を戻しますけれども、副腎の話は、雄は残すということにしてはどうかと思いますけれども、よろしいですか。

○横山課長補佐

雄は副腎だけにして、雌は肝臓と腎臓を残すということですね。すみませんでした。

○松本座長代理

ありがとうございます。進め方が悪くてすみません。

では、次に行かせていただいて、ラットに進みます。ここは複雑で、病理の所見と幾つか項目のことがあるのですが、どこから行きましょうか。この順に言うと、ここでも雄の肝比重量と雌の肝と腎の比重量という問題が1つ。もう1つは、腎臓の所見のところですが、吉田先生からの話は、好塩基性の尿細管増加でしたか。それと尿中のリン酸アンモニウムマグネシウムの増加あたりの腎臓の関係のところの整理をしたほうがいいので

はないかという御意見だったと思います。

○吉田委員

もう一度、申し上げます。最初に事務局から御説明のあったように、食品安全委員会ができてすぐに評価した剤でして、それ以来、ほとんど中を手をつけていないということもあるので、余りにこれは、というところはできれば先生方にもう一回見ていただいたほうがいいかなと思って申し上げました。この試験で尿中リン酸アンモニウムマグネシウム増加という、すごい所見があるなと思ったので見たら、それは尿沈渣で見て、多分、結晶の形がそうだったという程度のことであり、分析をして測っているわけでもないのです。ということを見始めたら、コレステロールはそんなに減少していたのかしらというのが気になりまして、少なくとも**2,000 ppm**の雄で見られた3つの所見についてはもう一度、先生に御確認をいただきたいなということです。ただ、今回の剤の排泄経路が主に尿中ということもあります。

もう一点は病理所見なのですけれども、好塩基性の尿細管増加というのがあれば、尿中に排泄されるし、一見普通に見えたのですが、見てみたら慢性腎症が高用量群では減っていて、これはひょっとしたら体重増加抑制もあるので、慢性腎症にならない手前の病変として、増えているだけであって、毒性ではないのではないかという懸念が出てきましたので、この点につきましても先生方に見ていただければと思って、事務局に伝えたところです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

もう一点、つけ加えさせていただくと、高用量が**400 mg/kg**というような用量の慢性試験なので、果たして最高用量群はちゃんと見られるのだろうかという心配も実はあって、別に逃げるわけではないですけれども、コレステロールとかは減少だし、とか思いながら、血小板も減少はしているのですが、大したことないけれども、こういう高用量だと何があってもおかしくないのかなというのが実は正直なところでした。

ただ、毒性の作用機序として、いろいろと考えたときに、例えば、血小板の数ですけれども、**2,000 ppm**で減少したのは統計学的な有意差はありますけれども、余り大した動きではないというのは私も確認しているところでございます。

川口先生、このへんの腎臓の所見絡みのところで、最初は全体としてでいいと思うのですけれども、何か御意見等がありますか。

○川口専門委員

特に余り意識せずに、さらっと流して見てしまったので、今はそうなのか、というところ です。

○松本座長代理

1個ずつ消していくと、私の関係するところを先にやってしまうと、血小板の減少ですけれども、9%くらいで、10%未満です。あとは用量相関性がないというお話でした。まさ

にそのとおりで、所見の少ない2,000のところは削ってもいいのかなという気はいたします。トータルコレステロールですけれども、これも2,000 ppmは10%未満の変動ですので、同じように一段上げて、雄ですけれども、10,000 ppmのところに移すというのは、それはそれで説明がつく話だと思います。

○横山課長補佐

先生、その表を御覧いただいたので、その表の一番下のクロールですけれども、さっきラットの亜急性で2%くらいの所見を削除していただいたのですが、あわせて御確認いただいてもよろしいですか。

○松本座長代理

削除したらいいと思います。

リン酸アンモニウムマグネシウムの話ですが、これは申しわけないですけれども、私にはよくわかりません。53週の雄だけの変化なのですね。私は病理はよくわかりませんが、腎症とかの発現を見ても、それほど高用量だからと言って影響もなさそうなので、これもはっきりした変化ではないかもしれないです。これもというのは、リン酸アンモニウムマグネシウムの出現なのですけれども、抄録の中にもありますが、一貫性がないという話で、それもいいのかなという気が私もあります。そういう意味では、尿中リン酸アンモニウムマグネシウムの増加は外してしまっただろうかという気がします。血小板とコレステロールは1段上げて、10,000 ppmにするということ。そのへんが私からの意見ですが、それでどうでしょうか。

あとは腎臓の病理の所見の話ですけれども、川口先生、どうでしょうか。

○横山課長補佐

90ページの所見の件です。好塩基性尿細管の所見が雄の最高用量で一見増えているようになっているのだけれども、その下の行の慢性進行性腎症が代わりにそのほかの投与量よりも減っているという御指摘です。

○川口専門委員

結局、前回毒性と判断をされたのはリポフスチン沈着だけではないですか。多分この進行性腎症は加齢性変化として判断されたのではないのでしょうか。

○松本座長代理

私もそのリポフスチンの沈着は加齢性の変化として捉えてもいいのかなという気はしたのですけれども、それ以上のことはわかりません。

○川口専門委員

ただ、90ページを見ますと、高用量群に寄っているような気がします。毒性の影響とともれそうな寄り方です。

○吉田委員

私は、やはりこの2,000でリポフスチンについては、確かに尿細管に障害を与えるような激しいものではなかったのかもしれないけれども、尿細管における再吸収のところが何

かりポフスチンがたまるような状態にはなっていたのかなと思って、これはとらざるを得ないのかなというような気はしています。

○松本座長代理

ありがとうございます。

そういう目で見ると、例えば、僅かなのですけれども、最高用量群でBUNが増加したりとか、幾つかの生化学パラメータも動いたりして、関連する部分があるかもしれないという気はします。先ほど私は血小板とコレステロールなどを動かしましたが、組織の所見としては10,000 ppmの所見、2,000 ppm以上のリポフスチンの沈着は残すということとでよろしいでしょうか。

表21は今のようなことでよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、次にマウスに移らせていただきます。ラットで発がん性の部分の追加がありましたか。

○横山課長補佐

検体投与により、増えたものがないという定番の文言を入れ忘れたというものです。

○松本座長代理

追加をお願いいたします。

それで、マウスに行かせていただいて、マウスは山本先生から増加抑制と減少の話がありますが、これは先ほどと同じということにさせていただきます。あとは記載整備。

10,000 ppmの雄で肝、腎比重量があるので、110ページを見ていただくと、これがまた複雑ですね。実重量と比重量が動いているのは雌の肝臓だけです。ごめんなさい、雌はもともとそう書いてありますね。雄の比重量は10%未満ということで、これは除きますか。

○横山課長補佐

肝臓は122.8%比重量が上がってしまして、腎臓が107%です。

○松本座長代理

どうでしょうか。肝臓だけ残すかどうかということですが。

○横山課長補佐

肝臓は病理の所見も同じ用量であるようです。

○松本座長代理

病理所見があるので、肝臓だけ残すということとでよろしいでしょうか。腎臓の雄のほうは削除するということにさせていただきます。

ほかに何かお気づきの点はあるでしょうか。よろしいですか。

○堀部課長補佐

腎重量は雌も比重量だけあるのですけれども、数値的には最高用量で106.7%ですので、雄を消していただいたのであれば、同じかなと思います。

○松本座長代理

雌も削除をお願いします。ごめんなさい、抜かしていました。

よろしいでしょうか。よろしかったら、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○楠井係員

31ページの3行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

4行目から(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。試験結果は24行目の表25に記載されております。

本文につきまして、桑形先生から、実際の暴露量の記載、15～17行目の記載と18～20行目の記載は、どちらか1か所のみでいいと思いますとコメントを頂戴しております。具体的に、15～17行目の暴露量の記載を削除するという修文を頂戴しております。

24行目の表25でございます。32ページをお願いいたします。表の網かけ部分、10,000 ppmのP世代の親動物に認められた雌雄の体重増加抑制及び摂餌量減少でございますが、山本先生からこちらは1週を7週に手直ししましたとコメントを頂戴しております。報告書を見ますと、単位が7日となっております、こちらの記載の御確認をお願いいたします。

こちらは親委員の先生より御意見をいただいております、P世代の親の10,000投与群の雌に認められております発育抑制に伴う子宮及び膈の萎縮の所見でございますが、こちらは萎縮というのがどのような所見なのかをわかりやすくするように、例えば、抄録の136ページを御覧ください。こちらの表外注釈の6番でございます、内膜上皮、内膜間質、子宮腺及び平滑筋層の萎縮、粘膜上皮層の菲薄化というような注釈を評価書31ページの子宮及び膈の萎縮のところにつけて追記してはというようなコメントも頂戴しております。

32ページの3行目(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。こちらは8行目の網かけ部分、山本先生より修文をいただいております。摂餌量減少の発症時期ですけれども、17～18日を追記いただいております。

12行目と13行目、こちらは桑形先生より修文をいただいております。骨格奇形を骨格異常と修文をいただいております。ありがとうございます。

下の【事務局より】ボックスでございますが、500 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～7日に体重の減少が認められたため、ARfDのエンドポイントとしました。また、同投与群の胎児で過剰肋骨の発生頻度増加が認められましたが、母動物に体重増加抑制が認められる用量のため、ARfDのエンドポイントとしませんでした、ということで、御検討をお願いさせていただいております。

川口先生からは、体重減少をARfDのエンドポイントとすることに同意します。肋骨に関しましては、当日審議でお願いしますとコメントを頂戴しております。

桑形先生からコメントを頂戴しております、体重減少をARfDのエンドポイントとすることについて、1回投与により体重増加抑制が見られています。同時期に摂餌量も有意に減少しています。摂餌量減少を伴った体重増加抑制の場合もARfDの対象としてよいか、考え方のルールを確認させていただきとコメントを頂戴しております。2ポツ目の過剰肋骨については、エンドポイントとしない事務局案でよいと考えますとコメントを頂戴して

おります。

松本先生より、了解しましたというコメントを頂戴しております。

山本先生からでございますが、ARfDの件は問題ないと思います。2ポツ目として、母動物の500 mg/kg体重/日の体重減少については、低体重ではなく、増加抑制なのですが、この記載でよいでしょうかというコメントを頂戴しております。先ほど修文のほうで紹介させていただきましたが、摂餌量減少に17～18日を追記しましたとコメントを頂戴しております。

生殖発生毒性は以上でございます。

○松本座長代理

ありがとうございます。

31ページの(1)のラットの2世代試験からです。桑形先生から、どちらか1か所、15～17行、18～20行のどちらかということで、15～17行を削除していただきましたが、これでよろしいでしょうか。

○桑形専門委員

これは丁寧に書いていただいているのですけれども、この試験の結果が一般毒のNOAELと繁殖能に対するNOAELがみんな2,000 ppmでしたので、冗長にならないように1か所にまとめてはいかがですかと御提案しました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

山本先生もそれでよろしいですね。

○山本専門委員

はい。

○松本座長代理

次に、表25の中の親のF₁、子のF₂のところです。発育抑制に伴う子宮及び膈の萎縮という所見について、内容がわかりにくいので、先ほど御説明がありましたように、抄録の136ページの6番の脚注を説明として入れてはどうかという事務局の御提案がありましたが、このへんは桑形先生、山本先生。

○桑形専門委員

申しわけありません。今、読めば、子宮及び膈の萎縮というのはいいのですけれども、「発育抑制に伴う」というのは確かに本当にそうなのかなと思ってしまうのですが、御提案がありましたように、抄録の136の注釈を入れたほうが、この所見の意味が明確になると思うので、入れられるなら入れていただければと思います。

○横山課長補佐

今、発育抑制に伴うというところがまたわかりにくいという御意見もあったのですけれども、発育抑制に伴うというところは必要ですか。もしわかりにくいということであれば、それも削除してしまってもどうかという御意見もあったので、念のために御確認をお願い

します。

○桑形専門委員

少々お時間をください。

○吉田委員

松本先生、その間に場つなぎとして話してもよろしいですか。これはあくまで想像なのですけれども、今回は結構、子供も小さいということと、恐らくラクテーション・ジエストラスミみたいな形が起きているのではないかと考えていて、離乳間近になるとどんどんエストロゲンとか出てきて、子宮とかも厚くなるのですけれども、そういうことではなくて、きっと子供が小さいので、まだ哺育しようとしている状態かなと。少なくとも発育抑制は親ではなくて、子供ではないかという気がしていたので、そのところを御確認いただけるとありがたいなと思って申し上げました。

○桑形専門委員

吉田先生がおっしゃるとおりだと思います。抱えている哺育児が発育抑制で、母動物としては哺育をしようとしていることで、子宮の性周期がきちんと戻ってこない状況なのだと思いますけれども、テーブルを探すのに時間がかかるので、一応、後で確認するということで、ここは注釈を入れるということと、「発育抑制に伴う」を抜く前提で、確認ができれば抜くということと、次に進めていただけてよろしいですか。

○松本座長代理

ありがとうございます。では、そのようにお願いいたします。後でまた戻ります。

では、調べていただいている間に、ラットの発生毒性のほうに行かせていただこうと思います。まずは日にちの部分について、山本先生から8行目の修文がありました。桑形先生から、12～13行目に奇形・異常の修正をいただきましたが、この点はこれでよろしいでしょうか。

○桑形専門委員

はい。

○松本座長代理

2つのことをしてもらって申しわけないです。では、この修文はこれで結構だということとです。

次が大事なポイントになりますけれども、500 mg/kg体重/日で見られた母動物の体重減少をどう捉えるかということ。その用量で見られた過剰肋骨について、どう捉えるかという件あります。川口先生からは、体重減少のARfDのエンドポイントについては同意しますということで、まず、この点から行こうと思います。桑形先生からは、若干その考え方のルールを確認させてほしいということ。山本先生からは、事務局案でいいのではないかと、そういうお話がありました。私も了解しましたとだけ書きましたけれども、急性参照用量の根拠にしたらいいいのではないかと思います。何か追加はございますか。

○桑形専門委員

私のほうからは、ARfDのエンドポイントは激しく体重減少が出ているので根拠としていいと思うのですが、私自身が混乱をしてしまって、そのうち同時期に摂餌量の減少が見られている場合に、それはもうそのときのケース・バイ・ケースで、これは摂餌量の減少以上の体重減少だということで判断をすれば、ARfDとしていいのですよねという確認だけです。

○松本座長代理

その点、川口先生は何か御意見をお持ちですか。

○川口専門委員

摂餌量の減少が見られていたのですか。

○桑形専門委員

減少ではなくて、増加抑制です。対照群に比べて摂餌量が少ない。有意差はついていません。

○松本座長代理

元データを見ますと、摂餌量は16～18%くらいの減少です。一般毒性の感覚で御説明させていただくと、30%を超えて摂餌量を減少させますと体重がもちろん動き始めます。ところが、それまではそう大きな影響にはならないという記憶があるので、一般のラットの体重からすると16～18%程度の摂餌量減少だと、そんなに激しいことは起こらないのではないかと。つまり今回は、摂餌量の減少以上に体重抑制が出ているのではないかと、私はそう思いました。

○桑形専門委員

私もそう考えているのですけれども、ラットは特に給餌制限に強いので、そうだったのですが、ちょっと混乱をしてしまって、摂餌量に有意差がついたときは体重を急性参照用量にしないというのがルールだったのかなと混乱をしてしまったので。

○松本座長代理

もちろん摂餌量にかなりの減少があって、それが体重抑制にかかったという話になったら別ですけれども、先生も言われた、それ以上の変化だろうなと私も思いますので、急性参照用量のエンドポイントにするということでよろしいでしょうか。その点が一つ。

もう一つは、過剰肋骨についてですけれども、このへんは桑形先生、どう考えたらいいいですか。

○桑形専門委員

これは母動物に毒性が出ている用量なので、特にARfDの根拠にしなくていいと私は考えています。

○松本座長代理

山本先生はそれでよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長代理

川口先生はよろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

では、事務局案ということにさせていただきます。

その次に発生毒性のウサギがありますけれども、ここは書きぶりだけということなので、生殖発生毒性はこれでよろしいでしょうか。

よろしければ、遺伝毒性のほうをお願いします。

○楠井係員

33ページの13行目13. 遺伝毒性試験でございます。こちらでも記載整備をさせていただいておりまして、16行目の小核試験でございます。表26でラットの試験と記載されておりまして、こちらはマウスになっておりましたので、ラットと修正をさせていただきました。

根本先生、本間先生からは、特段の修正等はございませんとコメントをいただいております。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○松本座長代理

特段の追加もございませんし、書きぶりだけのようですけれども、根岸先生、よろしく願いいたします。最後にいつも申しわけありません。

○根岸専門委員

一応、データ等を見直しましたがけれども、特に修正のところもないと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

修正案はもうちょっとかかりそうですか。

○横山課長補佐

今ちょうど先ほどの病理のところが出てきました。

○桑形専門委員

単純に**Atrophy**しか表にないので、発育抑制に伴うをとって、注釈のところに先ほどの注釈6を追加するという案でいかがでしょうか。

○松本座長代理

もう一度、ごめんなさい。

○桑形専門委員

テーブルを確認しますと、所見の**Uterus**のところは**Atrophy**のみで、特に発育抑制に伴うとかということが表からは読み切れないので、推察すると吉田先生がおっしゃったことだと私も考えますので、31ページの表25の一番下の発育抑制に伴う子宮及び膈の萎縮は親世代、F₁ともに発育抑制に伴うを削除して、所見の注釈として、抄録の136ページの注釈

(6) を追記する。

○松本座長代理

子宮及び膣の萎縮だけを残して、注釈を追記するということですね。山本先生、それではよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長代理

事務局はよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

○吉田委員

議事録に残るので、もう一回、ARfDのところを確認させてください。今まで摂餌量と体重のところは結構、部会によってだったので、今回摂餌量は3 g程度、ペレット 1 個分くらいしか減少していないけれども、体重は10 gも減っているのです、それに勝る何かが起きているということですね。ありがとうございます。

○松本座長代理

それでよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、一応、各セッションのところは終わったのですが、何かやり残したところ、追加するところはございますか。なければ、食品健康影響評価をお願いします。

○楠井係員

35ページよりⅢ．食品健康影響評価でございます。こちらは本文の記載整備、最近の評価書の記載ぶりに伴いまして、記載を整備しております。

21行目、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、M9、M11、M13及びM21が認められております。

36ページの9行目からでございますが、10%TRRを超えて認められた代謝物のうち、可食部または飼料として利用される部位において10%TRRを認められたものはM13及びM21でございましたが、これらの代謝物は植物体内での残留量が低かったことから、農産物中の暴露評価対象物質をプロヒドロジャスモン(親化合物のみ)と設定されております。

15行目、ADIのほうは変更なく、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の14.4 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.14 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定した。

○松本座長代理

それまで一度止めていただいて、私の進め方がよくなかったのですけれども、急性参照用量を審議していなかったのです。

食品健康影響評価について、ADIまでの部分の書きぶりをこれまでどおりに直していただきました。

急性参照用量なのですけれども、40ページを見ていただいて、この中からエンドポイントを見ていくと、先ほどのラットの発生毒性の母動物の120 mg/kg体重/日が無毒性量になるということですので、この点はこの評価でよろしいでしょうか。よろしければ、NOAEL 120 mg/kg体重/日ということで、特段追加の係数は考えなくてよいという判断で、100で除して1.2ということになります。それでよろしいですか。

そうしますと、今、事務局にその直前まで御説明をいただいたのですけれども、またからですね。ラットを用いた発生毒性試験の120 mg/kg体重/日が無毒性量の最小値なので、これを安全係数100で除して、1.2 mg/kg体重を急性参照用量と設定したとなります。

進め方が悪くて申しわけありませんけれども、食品健康影響評価という点で何か御指摘等はございますでしょうか。

○吉田委員

食品健康影響評価ではないのですが、41ページの代謝物の一覧のところで、もし事務局が御存じでしたら教えていただきたいのですけれども、記号がM2からずっと並んでいて、例えば、その後にM4のところを見ると、(M11)と書いてあって、別にM11とあるのですけれども、この意味を教えてください。41ページの別紙1です。古いというか、食安委にとっては初期の剤なので、この記号がいっぱいあって、括弧でまた書いてあるものです。

○横山課長補佐

抄録のほうでこの記号を使っているということで、そういったまとめが抄録にございまして、抄録と照らし合わせるときにわかりやすいように残していたのですが、この表だけを見ますと、M3とかM2とか重複して出てくるのは非常にわかりにくいので、括弧内のM何とかという略語の中の記号は削除させていただいて、整理させていただきたいと思います。

○吉田委員

では、この記号と同じではないのですね。

○横山課長補佐

そうです。

○松本座長代理

触れるところを忘れたのですけれども、38ページに書きぶりを今までの書き方で直していただいている部分があるのと、39ページに最小毒性量が一つ上がったことを直していただいたのと、42ページ、これも詰まらないところですが、MCHCを抜いたので多分ここらなくなったように思うので、確認をして、なければ消していただければと思います。

全て触れたことになると思いますけれども、何か御追加等はございますでしょうか。

○桑形専門委員

先ほど、山本先生と確認ミスがあったのですけれども、32ページの（２）発生毒性試験（ラット）の８行目、山本先生が追加してくださった摂餌量減少の妊娠17～18日、これは生データを確認すると増加ですので、毒性的な変化ではないと判断して削除で、事務局案どおりに摂餌量減少が認められたのは妊娠６～13日と修正してください。お願いします。

○松本座長代理

事務局、よろしいでしょうか。

○山本専門委員

私が勘違いしました。申しわけありません。

○松本座長代理

では、そういうことでお願いいたします。

ほかに何かよろしいでしょうか。御追加が特にないようですので、閉めてよろしいですか。

本日の審議を踏まえ、プロヒドロジャスモンの一日本摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた２年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である14.4 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ADIは0.14 mg/kg体重/日といたします。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である120 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ARfDを1.2 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御議論をいただいた内容を踏まえて評価書案を修正させていただきまして、もう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認のほど、お願いします。植物の代謝経路については、腰岡先生にこれでよろしいですかということで、お問い合わせをさせていただいて、その際に御確認をいただくようにさせていただきます。ありがとうございました。

○松本座長代理

ありがとうございました。よろしく願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程についてお知らせいたします。本部会につきましては、次回は２月15日月曜日を予定しております。幹事会につきましては、２月8日月曜日です。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長代理

ありがとうございます。

ほかに何かございませんでしょうか。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。ありがとうございました。

(以上)