

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第55回会合議事録

1. 日時 平成28年8月3日(水) 13:59~15:56

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(シクラニリプロール)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)

三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、中島(美)専門委員、根岸専門委員、福井専門委員、本間専門委員、義澤専門委員

(専門参考人)

永田専門参考人、松本専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、磯技術参与、岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、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 シクラニリプロール農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

机上配付資料 シクラニリプロールの確認事項に対する回答(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、お揃いいただきましたので、第55回農薬専門調査会評価第二部会を開催いた

します。

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

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方11名、専門参考人の先生方2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。

まず、人事異動について報告申し上げます。

6月17日付で事務局長の姫田が退職いたしまして、後任として川島が着任しております。
○川島事務局長

川島でございます。これから大変お世話になると思いますが、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、三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

お暑い中、お集まりいただきまして、ありがとうございます。

それでは、本日の議事に入りたいと思います。

本日の議題は「農薬（シクラニリプロール）の食品健康影響評価について」です。

開催通知でもお知らせしましたが、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてシクラニリプロール農薬評価書（案）、

資料3として論点整理ペーパー。

また、机上配付資料が2点ございまして、枠囲みで「机上配付資料」とあるほうです。こちらが、事前にお問い合わせいただいた内容についての回答。

「机上配付資料2」というのが、評価書案の修正案です。別紙にして、準備させていただきました。

資料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。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、「食品安全委員会における調査審議方法等について」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、事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、農薬シクラニプロールの食品影響評価について、審議を始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局から説明をお願いします。

○濱砂専門官

それでは、お手元に資料2、また、回答書の机上配付資料、枠で囲ったもの、また資料2のほうに記載ができなかった部分で机上配付資料2としてございますので、それぞれご準備のほうお願いいたします。

資料2の3ページをお願いいたします。経緯ですけれども、今年の5月に厚生労働大臣から、りんご、なし等の新規登録ですが、それに係る基準設定ということで、それに係ります食品健康影響評価について、要請を受けてございます。

6ページをお願いいたします。シクラニプロールの構造式は32行目に記載のとおり、アントラニルアミド系の化合物でございまして、昆虫の筋細胞に存在するリアノジン受容体を活性化し、筋小胞体のカルシウムイオンを細胞質に異常放出させ、筋肉の痙攣や萎縮を引き起こすことにより殺虫効果を示すものと考えられてございます。

8ページから、Ⅱ．安全性に係る試験の概要についてです。

まず10行目からの1．動物体内運命試験についてですけれども、ラットに関しまして、①吸収が12行目から記載してございます。a．血中濃度推移に関しまして、薬物動態学的パラメータは、表1に示してございます。本試験におきましては、投与0～168時間で血中放射能濃度の減少が認められなかったため、半減期は算出できていないことになってございます。その旨について、永田先生から本文中に追記するようにコメントをいただいております。

また、本試験結果の要約としまして、高用量群での C_{max} 及びAUCの値は、低用量に比べ

て増加が認められたが、投与量の増加割合より80%低かったことから、高投与量では吸収が飽和していると考えられたという旨を入れてもよいのではないかということで、中島美紀先生よりコメントをいただいております。杉原先生からも賛同のコメントをいただいております。これらのコメントに基づきまして、24行目以降に追記を行っております。御確認のほう、お願いいたします。

また、9ページの表1の中で、AUCの値の下の部分ですけれども、こちらについて杉原先生より0～168時間ということで、低用量のフェニル基のデータはないので、データなしのほうがわかりやすいというコメントをいただきまして、修正を行っております。

9ページの9行目からのb. 吸収率ですが、低用量群では少なくとも雄で10.7%、雌で8.99%。高用量群ですと少なくとも雄で2.40%、雌で4.79%であったという結果になってございます。

10ページからの②分布ですけれども、主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示してございます。いずれの投与群においても、全血及び血漿の残留放射能が高く、血球中の残留放射能はほとんどで検出限界未満であったという結果でございました。表2の中に、血球の残留放射能濃度がNDというものも記載してございますが、こちらにつきまして、永田先生、杉原先生から、文章中に明記があるので表に記載する必要はない、違和感を覚えますとのコメントをいただいております。表から削除の修正を行っております。

11ページの6行目からは、③代謝についてです。血漿中の代謝物は表3、尿、糞及び胆汁中の代謝物は表4に示してございます。血漿中では、代謝物Eが主な成分として認められたほか、シクラニプロール及び代謝物Dが認められましたが、いずれも10%TRR未満という結果でございました。また、尿、胆汁中に未変化のシクラニプロールは認められず、糞中では未変化のシクラニプロールが主な成分。また、尿、糞及び胆汁中には代謝物B及びD、またEなども認められたという結果でございました。

b. 組織におきましては、13ページ、組織における脂肪、組織及び臓器における代謝物は表5に示してございます。低用量投与群の雄の腎臓で、代謝物Eが主な成分として認められた以外は、未変化のシクラニプロールが主な成分であるという結果でございました。

11行目から14行目にかけて、ラットにおける主な代謝経路を記載してございます。代謝経路の記載に当たって、中島美紀先生より、修文をいただいております。また、杉原先生から中島美紀先生の修文に賛同いたします。また、抄録にある記載、代謝経路図のBからDの代謝についてですけれども、Aの加水分解でDが生成していると考えられると。また、評価書中の数字は削除でよいと思いますとのコメントをいただいております。

13ページの18行目から、④排泄についてです。まず、a. 尿及び糞中排泄ですけれども、単回投与後の尿及び糞中排泄率は表6、反復投与後のものは表7にそれぞれ示してございます。単回投与群では、投与後48時間に85%TAR以上が排泄され、主に糞中に排泄されたという結果でございました。また、反復投与群では、投与後24時間で1回投与放射能の

0.48～1.08が尿中へ、86.3～100%が糞中へ排泄されたという結果でございました。

表6の中の数字につきまして、中島美紀先生より修正をいただいております。また、この表を作表するに当たって、報告書の数字をもとに作るということにつきまして、各先生より御了解をいただいております。

15ページの8行目からは、b. 胆汁中排泄試験についてです。こちらの結果につきましては、表8に記載してございます。投与後48時間において、尿中へ0.52～2.02%TAR、糞中へ64.7～101%TAR及び胆汁中へ0.79～3.54%TARは排泄され、主に糞中に排泄されたという結果でございました。表8につきまして、杉原先生から表の中の動物体というものが、そのままですとわかりづらいので、脚注に「肝臓、消化管及び内容物採取後の残余」との記載が必要だと思えますということで、脚注に追記してございます。御確認のほう、お願いいたします。

16ページの4行目からは、(2) イヌを用いました動物体内運命試験についてです。1群あたりの動物数が1頭でしたので、参考資料という扱いの評価書案となっております。

まず、①吸収に関してですが、薬物動態学的パラメータにつきましては、表9に記載してございます。表9の中で、AUCの時間の値の部分で、中島美紀先生より修正いただいております。また、投与48時間後までに消失相が得られなかったため、 $T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は算出できなかったということで、永田先生より記載の整備をいただいております。

17ページに移りまして、イヌにおける吸収率につきましては、31.0～49.0%となったという結果でございました。②分布については、主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表10に示してございます。

16行目からの③排泄に関してですが、尿、糞及び胆汁中の排泄率は表11に示してございます。主に糞中へ排泄されたという結果でございました。抄録の該当ページ数につきまして、中島美紀先生より修正をいただいております。

また、表11においてですけれども、当初事務局で御用意した評価書案につきまして、永田先生から表11の回収率の値が低いという御指摘がございまして、事務局のほうで報告書からとってくるときに、消化管及び内容物のデータ等の記載が入っていませんでしたので、改めて記載して、総回収率について修正を行ってございます。また、杉原先生から動物体につきまして、脚注を記載したほうがよいということで、その旨記載を行ってございます。また、動物体につきまして、2つの個体が計算値から出しているということを記載したほうがよいというコメントをいただきまして、それがわかるように、脚注で追記してございます。こちらの表の修正でよろしいようでしたら、本文中17ページの18行目、放射能の回収率の数字につきましても、表に合わせて修正したいと考えております。御確認のほう、よろしく願いいたします。

18ページの7行目から、(3) ヤギを用いました動物体内運命試験についてです。

12行目のところで、中島美紀先生より修正のほうをいただいております。ヤギでの残留放射能濃度、また、代謝物につきましては、表12～14にそれぞれ示してございます。

16行目から19行目にかけてですが、後のニワトリにおいて、杉原先生から、認められた%TRRの値の幅と濃度の幅を合わせて並べるのは、異なる組織からとっているのでは違和感を覚えますとのコメントをいただいております。そのコメントを踏まえまして、それぞれ認められた最大のTRRとそのときの濃度、また、その部位について修正を行いました。机上配付資料2をお願いいたします。

机上配付資料2の上側のところですが、そちらで本文の修正を行っております。また、それに伴いまして表14の乳汁の部分ですが、整理を行っております。

資料2にお戻りいただきまして、18ページ最後24行目のところで、永田先生より記載の整理をいただいております。また、19ページの表の13の脚注ですが、必要ない脚注がございまして、中島美紀先生より削除のコメントをいただいております。

20ページの7行目から(4)ニワトリの動物体内運命試験についてです。12行目から14行目にかけて、永田先生より記載整備をいただいております。各残留放射能濃度、また、代謝物については表15~17にそれぞれ示しております。

17行目から21行目にかけてですが、先ほど申し上げました、各最大での%TRRの値の濃度及び部位がわかるように、修正を行っております。

22行目から27行目にかけて、記載の整理を永田先生、中島先生よりそれぞれいただいております。その中で、1点だけですが、22行目の初めの書きぶりで、最終投与12時間後ということで永田先生より修正いただいております。最終投与の12時間後までに出てきている量ですので、ほかの評価書と同様に、最終投与後12時間のほうで記載したいと思っておりますが、御確認のほうをお願いいたします。

21ページの表16 卵中の残留放射能濃度につきまして、まず杉原先生からは、「-」の部分は、卵を産まなかったので試料なしという説明のほうがよいということで、その旨修正しております。また、中島先生から、投与1日目でのフェノール基の投与1日目の卵につきまして、午後の「-」の部分に関して、午前と午後のプールということで御指摘いただいております。【事務局より】のボックスの中に記載しておりますが、午前と午後を統一して、脚注でそのプールであるということがわかるように修正したいと考えております。御確認のほう、お願いいたします。

表17に関しまして、記載を検出限界未満のNDということで整理することについて、各先生より御了解をいただいております。

動物体内運命試験までは以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

先生方から御指摘いただいた修正はいいと思いますけれども、最初に永田先生に伺いたいのは、今、ありましたけれども、20ページの「最終投与後12時間後に」か、「までに」か、このへんの表現はいかがでしょうか。

○永田専門参考人

ほかの書きぶりに合わせていただければ構いません。流れは変わりません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それから中島先生、表16の表し方は、事務局からこういうまたがった表現にしたいという提案ですけれども、よろしいでしょうか。

○中島（美）専門委員

はい、結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

あとは、先生方から御指摘いただいた分は修文されていると思いますけれども、全体的に永田先生、何かございますか。

○永田専門参考人

この剤の特徴は、8ページに私の修文と中島美紀先生の修文を加えたところがこの剤の動態の特徴なので、このポイントで、以後の毒性のところを議論していただければいいかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、何かございますか。

○中島（美）専門委員

修正していただいたとおりで結構です。ありがとうございます。

○三枝座長

杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

修正いただきまして、どうもありがとうございます。

今、永田先生からもありましたように、なかなか入りにくく、入ったら脂肪などにくっついて出てこないという動態を示す剤です。血液系の毒性も出ていませんし、血液、血球のほうには行っていませんので、血液のNDは消していただいた永田先生の御意見に賛同いたしました。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までのところで特に問題はないようですから、植物のほうにお進みいただけますか。

○濱砂専門官

それでは、22ページの6行目から、植物体内運命試験についてです。

植物、環境全般につきまして、中山先生から、特に問題とすべきところはありませんでしたというコメントをいただいております。

まず、植物体内運命試験の1つ目の(1)りんごについてですけれども、試料中の残留放射能分布は表18、また代謝物については表19に示してございます。残留放射能は経時的に減少し、茎葉及び果実のいずれにおいても主に表面洗浄液に分布していること、また主な成分は未変化のシクラニリプロールでして、ほかに代謝物Cが10%TRRを超えて認められたという結果でございました。

23ページの10行目から、(2)レタスを用いました植物体内運命試験につきまして、試料中の残留放射能分布、また代謝物は表20、21に記載してございます。こちら、りんごと同様の結果でございました。

24ページの10行目から、(3)ばれいしょを用いました植物体内運命試験につきまして、試料中の残留放射能分布、また茎葉中の代謝物は表22、23に示してございます。茎葉の残留放射能は経時的に減少し、主に表面洗浄液に分布してございました。

16行目から18行目にかけて、腰岡先生から、認められたシクラニリプロールの%TRRについては、ほかのりんご、レタスとあわせて記載しなくてよいのではないかという旨のコメントをいただいております、それに基づいて修正を行ってございます。こちらにつきましても、茎葉中の主な成分としては、未変化のシクラニリプロールで、代謝物Cが10%TRRを超えて認められたという結果でございました。また塊茎への移行は僅かであったために、代謝物分析は実施されなかったという記載でございます。

また、表の23につきまして、シクラニリプロールの一番右側ですね、こちらの濃度について、すみません、数字を修正してございます。また、大変申しわけないのですが、植物体内運命試験につきまして、主な代謝経路の記載をしてございませんで、こちらの案につきまして、机上配付資料2の下側の部分について、代謝物Cの生成が考えられるということで、代謝経路案を記載してございます。御確認のほう、お願いいたします。

25ページの8行目から、(4)異性体存在比分析でして、りんご、レタス、ばれいしょで得られた試料について、異性体の存在比が分析されてございまして、試験で用いた異性体比、*R*と*S*が1:1であったのに対して、採取した試料のいずれにおいてもシクラニリプロール及び代謝物Cの異性体比は1:1であったという結果でございました。

26ページの5行目からは、3. 土壌中運命試験についてです。

まず(1)好氣的土壌中運命試験の1つ目でございますが、こちらにつきましては、いずれの処理区においても抽出放射能は経時的に減少し、抽出残渣が増加したという結果でございました。また、抽出放射能中の主な成分は、未変化のシクラニリプロールで、非滅菌土壌では分解物Dが認められましたが、滅菌土壌では同定された分解物はなかったというものでございました。推定半減期は445日と算出されてございます。

27ページからの2本目の試験ですけれども、推定半減期については表25に示してございます。こちら抽出放射能は経時的に減少し、分解物B及びDが認められたという結果でございました。

10行目からですけれども、好氣的土壌におけるシクラニリプロールは、主に分解物B及

びDに分解され、最終的に二酸化炭素及び結合残留物に至ると考えられたという記載になってございます。

13行目の(3)異性体存在比分析ですけれども、好氣的土壤中運命試験におきましても、シクラニプロールの異性体存在比の分析が実施されておりまして、こちらで用いたR及びSの比1:1とほぼ同様に採取した試料から認められたという結果になってございます。

27ページの24行目から、(4)好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験についてですけれども、土壤の抽出放射能は経時的に減少し、抽出残渣及び $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加したというものでございました。残留放射能中の主な成分は、未変化のシクラニプロールであり、同定された分解物はなく、結合残留物及び二酸化炭素に至ると考えられ、推定半減期は561日と算出されたものでございます。

28ページの7行目からは、(5)土壤表面光分解試験についてです。こちらにつきまして、未変化のシクラニプロールは減少し、分解物Cが経時的に増加したという結果でございました。シクラニプロールの推定半減期は平均で25.0日と算出されてございます。

同ページの21行目からは、(6)土壤吸脱着試験についてですが、結果につきまして表26に示してございます。

さらに31行目からですが、(7)カラムリーチング試験が実施されてございまして、水層中の残留放射能は経時的に減少し、底質土壤中では逆に経時的に増加するという結果でございました。また、底質土壤中には、分解物Eが認められたという結果となっております。水層での半減期は36.7又は37.2日、試験系全体では507又は514日と算出された結果でございました。

29ページの12行目からは、4. 水中運命試験についてです。

まず1つ目の(1)加水分解試験ですけれども、緩衝液中において分解物は検出されず、25°Cにおける加水分解半減期は1年以上と推定されたという結果でございました。

23行目からは、(2)水中光分解試験についてです。推定半減期は表27に示してございます。光照射区の水相中の残留放射能は経時的に減少し、 $^{14}\text{CO}_2$ が生成されたという結果でございました。また、試験期間中において、分解物C、E、F、G、Hが認められたという結果でございました。

30ページの2行目からは、5. 土壤残留試験についてです。4種類の土壤を用いまして、シクラニプロール及び分解物Cを分析対象化合物とした試験が実施されておりまして、結果は表28に示してございます。腰岡先生よりコメントをいただいております。土壤中運命試験と土壤の残留試験において、さまざまな土壤が用いられているけれども、表28の中にございます。沖積土、壤土での半減期が、ほかのものに比べて短いということで、コメントをいただいております。この点につきまして、回答が机上配付資料の14から17ページに記載してございます。

回答ですけれども、まず15ページのところで、土壤中運命試験の結果から、20°Cよりも

35°Cで半減期が短く、分解速度は温度の影響を受けやすいことがわかっていると。

また、16ページの部分では、光分解の試験において、シクラニプロールの分解に光が大きく関与することもわかっていると。土壌残留試験におきましては、沖積土、壤土での場所が、平均気温、累積日照時間ともに高かったということで、こちらの分解が早かった可能性があるということでした。また、それに加えて微生物により分解する可能性もあったという回答をいただいております。

資料2にお戻りいただきまして、13行目から6. 作物等残留試験についてです。シクラニプロール及び代謝物Cを分析対象化合物とした試験が実施されておりまして、結果は別紙3に示してございます。最大残留値はシクラニプロール、代謝物Cも散布3日後に収穫した荒茶のそれぞれ28.3 mg/kg、2.13 mg/kgであったという結果でございました。

また、22行目からの(2)後作物残留試験につきまして、前作のきゅうりの栽培後にかぶ及びほうれんそうを作付して、シクラニプロール及び代謝物Cを分析対象化合物として試験が実施されておりまして、シクラニプロール及び代謝物Cは全て定量限界未満であったという結果でございました。

31ページの5行目からは、(3)推定摂取量になっておりまして、作物残留試験の分析値を用いて、シクラニプロールを暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量について、表29に示してございます。

植物関係については以上です。よろしくお願いたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

修文のほうは適切になされていると思いますけれども、腰岡先生、御質問の半減期がかなり違うということで、この回答でよろしいでしょうか。

○腰岡専門委員

いいかどうか。多分、回答者もよくわからない、結論としてははっきり言っていないので、この1つだけ土壌半減期がすごく短かったのは、ほとんど土壌表面の光分解のデータと一致しているのですね。だから、試験のやり方がちょっとどうだったのかなというのが気になるところです。これで納得しろといわれても、なかなか難しい。

それと植物代謝ですが、書きぶり、じゃがいものところで気づいたのですけれども、今までの評価書案でどうだったかなというのが気になったのですが、ここは、前の作物2つに合わせて削ったほうがいいのじゃないかと言ったのですけれども、今まで書いているのであればそこは書いておいていいと思いますので、ちょっと確認をしてください。

以上です。

○三枝座長

今のお話と関係するのですけれども、机上配付資料の2の下のばれいしょのところのこの文章はいかがでしょうか。

○腰岡専門委員

植物体中の総括的な代謝は、私もちょっと見落としてしまって、代謝の部分は植物中ではBとCしか出てきていませんので、これでいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは今、先生から御指摘がありましたけれども、今までの書きぶりに合わせてということで、修正していただければと思います。よろしくお願いします。

腰岡先生、全体的に何かございますか。

○腰岡専門委員

特にありません。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生からも特にないということですので、これで植物のほうは終わりにしたいと思います。

それでは、薬理以降に進んでください。

○濱砂専門官

31ページ15行目から、7. 一般薬理試験についてです。ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施されておりまして、結果は表30に示してございます。一般症状及び行動、呼吸・循環器系、消化器におきましては、いずれも2,000 mg/kg体重で作用は認められず、最大無作用量ということになってございます。また、腎機能につきましては、ラットのほうで試験が実施されてございまして、2,000 mg/kg体重投与群で、尿量の減少及び比重の上昇が見られたという結果になってございました。

32ページの4行目から、8. 急性毒性試験についてです。シクラニプロール原体のラットを用いた急性毒性試験につきましては、結果が表31に示してございます。経口投与につきましては、LD₅₀が雌で2,000超ということで、症状及び死亡例も認められなかったという結果でございました。また、代謝物Cを用いた急性経口毒性試験について、結果は表32に示されてございまして、こちらもLD₅₀は雌で2,000超となっており、症状及び死亡例はないという結果でございました。

32ページの20行目から、急性神経毒性試験についてです。ラットを用いた試験が実施されてございまして、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量2,000 mg/kg体重である、また、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した。1行目から3行目にかけて、神経病理組織学的検査において、2,000 mg/kg体重投与群の雌で、脳の長さの増加が認められましたが、毒性学的意義が低いと判断されたという文章につきまして、三枝先生より削除のコメントをいただいております。

33ページの9行目から、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についてです。ウサギの目の粘膜に対しては僅かな刺激性が認められ、皮膚に対しては刺激性は認められ

なかったという結果でございました。

また、モルモット及びマウスを用いた皮膚感作性試験につきましては、いずれの試験においても、皮膚感作性は陰性であったという結果でございました。

眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、御説明がありましたように、ほとんど薬理作用も、毒性もないという結果ですけれども、私のほうで33ページの上から3行を削除したらどうかと思うのですが、小野先生はいかがでしょう。

○小野座長代理

この削除に同意します。

○三枝座長

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

私も同意します。

○三枝座長

松本先生はいかがですか。

○松本専門参考人

いいと思います。

○三枝座長

義澤先生も。

どうもありがとうございます。

この3行は削除ということでお願いします。

それでは、亜急性毒性試験に進んでください。

○濱砂専門官

33ページ19行目から、亜急性毒性試験についてです。まず、ラットを用いた亜急性毒性試験についてですけれども、各投与群に認められた毒性所見は表34に示してございます。20,000 ppm投与群の雌でAPTTの延長等が認められ、雄では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で最高用量の20,000 ppm、雌で6,000ppmであると考えられたという記載になってございます。先ほど、親委員の先生より指摘をいただきまして、雌の20,000 ppm投与群で認められた、心臓及び卵巣の絶対及び比重量増加についてですけれども、抄録の103ページをお願いいたします。

抄録の103ページの上の部分で表がございしますが、まず心臓については20,000 ppm投与群で、絶対及び比重量の増加は有意に認められています。すみません、用量依存的になっていなくて、ほかの試験等でも認められていないことですね。また、卵巣については、減少ではなくて増加ですので、記載しなくてもよいのではないかという御指摘をいただいて

ございます。御確認のほう、お願いいたします。

評価書案にお戻りいただきまして、34ページの2行目の(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)についてです。こちらは、いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも最高用量8,000 ppmであると考えられたという記載になってございます。義澤先生より、ラットもマウスも90日の試験でT.Bilの減少があり、また、1年でも同様に認められます、なぜでしょうか、毒性学的な意義はないと思いますとのコメントをいただいております。T.Bilの減少につきまして、回答が机上配付資料の1～3ページにございます。

まず1ページの下のところですが、ラットを用いた28及び90日の試験では、投与群において、肝重量の増加及び増加傾向が認められておりまして、投与初期には肝薬物代謝酵素の誘導があったと推察していると。

また、2ページに移りますが、ラット、マウスにおける一連の反復経口投与毒性試験では、貧血の兆候は認められていなくて、組織学的検査においても関連する変化は観察されないと。したがって、血中のT.Bilの減少は、肝薬物代謝酵素の誘導に関連した変化である可能性が高いと推察されるということ。また、長期の試験などでは、いずれの検査においても、肝臓に被験物質等に関連した傷害性変化はラット、マウスともに認められないということから、肝臓における異物排泄亢進に伴う二次的な変化であって、毒性学的意義はないと判断するという回答をいただいております。御確認のほうをお願いいたします。

また、回答書の1ページのところを御覧ください。ラットとマウスの90日のデータが記載されてございますが、先ほど親委員の先生より、あくまでも推測だけれども、各投与量での値が全て一緒なので、これは分析においてアッセイの妨害が起きたことによって起きている可能性もあるのではないかという御指摘がありましたので、補足として説明のほうを差し上げます。

評価書案にお戻りいただきまして、34ページの16行目から、イヌを用いました(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)についてです。投与群で認められた毒性所見は表37に示してございます。この毒性所見に関連しまして、【事務局より】のボックスとして、以下の3点について御検討をあらかじめお願いしてございます。

まず1つ目ですが、100 ppm以上投与群の雄で認められたAlb減少及びカルシウム減少は、対照群の値が背景データよりも高く、個体別の数値が背景データの範囲であることから、毒性影響としなくてよいかどうか。

また2つ目といたしまして、ALPの増加につきまして、投与7及び13週後に1,000 ppm以上の投与群の雄、10,000 ppm投与群の雌で増加が認められましたが、その一方でほかの肝毒性を示すパラメータ等に変動は見られておりません。ALPの増加の扱いについても御検討をお願いしてございました。

また3つ目といたしまして、雄の10,000 ppm投与群の1例で認められた小葉中心性肝細胞肥大、軽微なものですけれども、肝絶対及び比重量増加が同用量で認められているので、

影響としてもよいかどうかですね。こちらの3点について、お伺いを立てておりました。

これに関しまして、①と③につきましては、義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生、美谷島先生、松本先生より、それぞれについて事務局の案で問題ないと、御了解をいただいております。また、②のALPの増加につきましては、義澤先生、小野先生、高木先生、美谷島先生から御了解をいただいております。現在の表の内容のままですと、1,000 ppm以上投与群の雄及び10,000 ppm投与群の雌でALPの増加が認められていますので、無毒性量が雄で100、雌で1,000という結果になってございます。御検討のほう、お願いいたします。

35ページから36ページにかけて、ラットを用いました(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)についてです。本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量16,000 ppmであると考えられ、亜急性神経毒性は認められなかったという記載になってございます。16,000 ppm投与群の雄での活動スコア及び立ち上がり回数スコアの低下、また自発運動量の減少について、用量相関性がなく、散発的なものであり、毒性所見としないということにつきまして、義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生、美谷島先生、松本先生より御了解をいただいております。

36ページの10行目からは、ラットを用いました(5)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)についてです。本試験においては、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考えられたという記載になってございます。

義澤先生より、本試験についてコメントをいただいております。農薬抄録の111ページを御覧ください。111ページの真ん中から下の部分ですね、こちらの表の中で、雄の最高用量でのT.Bilが対照群と同じ100なのに、有意差がついているのはなぜでしょうかということでコメントをいただいております。個別のデータをタブレットに示してございますので、タブレットの左側の赤くなっているタブのタッチをお願いします。それで、Appendixの8というものが出ているかと思うのですけれども、よろしいでしょうか。この中で、ビリルビンのデータの部分で、対照群だと1とか2 $\mu\text{mol/l}$ に対して、用量が上がりますと、3、4のところですが、一番高いものと1と0になっていまして、平均するとどちらも1というものになりますが、個別別に見たときに全体的に下がっていることで有意差がついたものだと考えております。すみません、念のため御確認をお願いいたします。

亜急性毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

特に問題はなくて、1点アルカリフォスファターゼのことがありますけれども、これは1年の試験と一緒に議論したいと思います。

そのほかの点については、先生方は大体御同意いただいております。

それと1点、今、説明がありました義澤先生、T.Bilのデータを御覧になっていかがでしょうか。

○義澤専門委員

わかりました。くだらない質問をしまして。単純に疑問に思ったもので。この単位を見たら仕方がないですね。

○三枝座長

今までの亜急性毒性の中で、ほかに先生方何かございますか。

ないようですから、慢性に進んでください。それで、その後でイヌのアルフォスの議論を少ししたいと思います。よろしくお願いします。

○瀆砂専門官

37ページから、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。まず、ラットを用いました1年間の慢性毒性試験につきまして、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄で最高用量の20,000 ppmであるという結果でございました。義澤先生より、20,000 ppm投与群で観察された総胆管結石や肢端の胼胝は、Wistar Hannover系ラットに自然発生するものでして、検体投与によるものではないということで考察されています。背景データ又は文献情報を見せていただきたいと思いますとのコメントをいただいております。こちらに対する回答は、机上配付資料の4～5ページにございます。

まず4ページですが、本文表2. 試験実施施設における一般状態の背景データに背景データがございまして、背景データですと、0%～38.1%の胼胝の発生率が認められておりまして、今回の試験における発生率、23.8%は背景データの範囲であったと。また、発がん性試験では胼胝の発生頻度の増加が認められないので、偶発性の変化であると考えたという回答をいただいております。また、5ページの「また」以降ですが、総胆管結石に関する回答でございまして、ラットなど胆嚢を欠く動物種では、時折総胆管腔拡張が加齢に伴い観察され、その際拡張した管腔内に黄褐色の凝固物が見られることが知られています。試験実施施設では、52週の背景データではないけれども、104週の背景データで1例に発生が認められると。

また、発がん性試験において、同様に自然発生性と考えられる結石を含む総胆管腔拡張が、雄の対照群の1例及び、雌の2,000 ppm群の1例に観察されていましたが、20,000 ppm群の雌雄には本病変の発生は認められないということから、こちらも偶発性の変化であると考えられるというコメントをいただいております。

評価書案にお戻りいただきまして、37ページの16行目から、イヌを用いました1年間慢性毒性試験についてです。各投与群で認められた毒性所見を表41に示してございます。こちらも、3点について御検討をいずれもお願いしてございます。

まず1つ目についてですけれども、1,000 ppm以上投与群の雄のAlbの減少及びTPの減少は、用量相関性、時間の経過とともに程度が増しているわけではないので、毒性所見と

しないという案。

2つ目としまして、10,000 ppm投与群の雌雄での小葉中心性肝細胞肥大、各1例でいずれも軽微でしたが、こちらを肝絶対及び比重量の増加とあわせて、先ほどの90日の試験と同様に影響とするという案。

3つ目としまして、150 ppm以上投与群の雌雄で、ALP増加が認められており、有意差の認められた用量から影響とする案にしていますが、その一方で1,000 ppm以下の投与群では、肝毒性を示すほかのパラメータに変化がないので、扱いについて御検討をお願いしているものでございます。こちらのALPの個体別データについても記載しておりまして、すみません、表の一部の数字が誤ってまして、三枝先生より修正をいただいております。これらの扱いについて、御検討をお願いしておりまして、1つ目と2つ目に関しましては、義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生、美谷島先生、松本先生とも御了解いただいております。

3つ目のALPの増加につきましては、小野先生は150 ppmから影響としてよいと。高木先生も、事務局案に同意しますと。三枝先生からは、ALPの増加は肝障害を反映しているとは思われないけれども、投与による影響と考える、事務局案でいいのではないかと。美谷島先生からは、事務局案の150 ppmから影響とすることに同意しますと。本変化はイヌの3試験に共通して認められ、マーク（波下線）した1例ないし2例で確認できると。これは表の中でわかりづらいですが、波下線を引いてございます。

あと、義澤先生は38ページのところの一番下に、義澤先生からもコメントをいただいております。網かけ部分のデータを御覧になった上で、事務局案の御提案どおり雌雄ともに150 ppm以上で影響と判断しますとのコメントをいただいております。

また、松本先生からは、イヌ（1群4匹）なので、個体別に見ると150 ppm以上の群間にそれほど大きな差がないように見受けられます。用量相関性が低く、病理、重量、血液生化学などほかの検査で何ら影響を伴わないALP単独の変化を毒性と判断するのでしょうか。副腎（ラット試験）に比較的高く分布することがALPに関連しないか気になっておりますとのコメントをいただいております。

副腎に比較的高く分布するという部分に関しましては、評価書の10ページを御覧ください。評価書10ページの表2の中で、T_{max}付近のところを御覧いただきますと、400 mg/kg体重のところ、血漿、全血、肝臓のほかに、副腎で比較的高いデータがあるということが表に載っております。ALPの増加について、どこからを毒性とするか、御検討をお願いしたいと思います。

39ページにお戻りいただきまして、同試験において、義澤先生からコメントをいただいております。イヌでのみ肝細胞肥大が観察されるけれども、そのメカニズムを含めお考えをお聞きしたいということコメントをいただいております。そちらの回答が配付資料の6から7ページに書いてございます。

回答ですけれども、まず90日間や1年間の試験で小葉中心性肝細胞肥大が観察され、血

液生化学的検査において、ALPの顕著な増加が観察されましたが、各文献の中ではその他肝臓において毒性変化が認められない場合には、毒性学的な意義はないとされていると。今回の試験においては、その他の検査項目で、胆汁のうっ滞でありますとか、肝毒性を示唆するような明らかな毒性変化は観察されないと。肝細胞の重量増加と肝細胞肥大は、被験物質投与による酵素誘導に伴う適応性変化に関連している可能性が高いと判断されたとの回答でございました。なお書きとしまして、ラットの試験において、20,000 ppm投与群での肝重量増加が認められたので、イヌだけではなくてラットにおいても酵素誘導能を持つと判断されるとの回答でございました。

評価書案にお戻りいただきまして、39ページの2行目から、ラットを用いました(3)2年間発がん性試験(ラット)についてです。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いという結果でございました。20,000 ppm投与群の雄で、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められ、雌ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で6,000 ppm、雌で最高用量20,000 ppmであると考えられ、発がん性は認められなかったという記載案にしてございます。

40ページの4行目からの【事務局より】のボックスですけれども、まず20,000 ppm投与群での精細管の萎縮について、有意差がなかったため毒性所見としないこと。また、甲状腺のC細胞腺腫についても、有意差がなく、C細胞の過形成も認められないので毒性所見としないということにつきまして、義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生、美谷島先生、松本先生より御了解をいただいております。

また義澤先生より、C細胞腺腫の発生頻度は背景データ内だと思いますと。また美谷島先生から、C細胞腺腫について、この程度の頻度であれば自然発生性に認められる範ちゅうだと考えますとのコメントもいただいております。

また義澤先生から、本試験での甲状腺ろ胞細胞肥大のメカニズムについて、申請者の考えを聞きたいと。肝細胞肥大・重量増加も観察されていないので、肝臓の薬物代謝酵素誘導の関与は考察しにくいと思いますとのコメントがございまして、そちらの回答が机上配付資料の8～9ページにございます。

回答でございますが、8ページでは、ラットの2年間の発がん性試験では、肝臓の酵素誘導を示唆するような肝臓重量の増加や小葉中心性肝細胞肥大等の明らかな肝臓の肥大は観察されていませんが、ラットの28日間並びに90日間の試験では、特に20,000 ppm投与群において、肝重量の増加が認められた。またイヌにおいては、90日及び1年間の試験において、高用量群で肝重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大が観察されるということで、ラットにおいても肝臓に対してごく軽度な酵素誘導が発現し、甲状腺に対して2年間の発がん性試験では軽度ながら持続的な作用を及ぼしたことによって、少数例の動物に甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が発生したと考えられるとの回答でございました。

また本試験について、先ほど親委員の先生より、こちらで用いられたWistar Hannoverラットは、甲状腺のろ胞上皮細胞水腫性変性がよく見られるものであるとの回答を念

のため確認したほうがよいのではないかという指摘をいただいております。こちらの所見についてですけれども、タブレットのほうを御覧ください。テーブル18の42というのが出てございますでしょうか。こちらの中で、thyroidの上から4つ目のところで、水腫性変性ですね。また、その下のところでC細胞腺腫等もそれぞれ区分して、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大についても区分しているかと思しますので、念のため御確認をお願いいたします。

評価書にお戻りいただけますでしょうか。

41ページの上からですが、マウスを用いました18か月間発がん性試験についてですが、いずれの投与群でも、検体投与による影響は認められず、発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量8,000 ppmであると考えられ、発がん性は認められなかったという記載になってございます。

義澤先生からコメントをいただいております。本試験での最高用量での雄の肝臓重量について、抄録の148ページの表を見ますと、絶対重量はぎりぎり有意差がつかなかったのだと思ますとのコメントをいただいております。

また、抄録の150ページをお願いいたします。こちらに腫瘍性病変の表がございますが、高木先生から、雌の細気管支・肺胞腺腫の発生頻度の増加、こちら上の表の下から3つ目の右側ですね。低い用量から2、5、7、7となっておりますが、こちらについて、偶発的なものと判断した理由を、調査会でも確認したほうがよいと思ますとのコメントをいただいております。御確認をお願いしたいと思います。

慢性毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

アルフォスのところは後にしまして、義澤先生の肝細胞肥大が観察されたメカニズムというのはなかなか難しいと思うのですが。

○義澤専門委員

肝臓での薬物代謝酵素誘導を多分考察されると思っていました。抄録を見ても何も記載されていなかったもので、申請者としてはどう考えるのかというのを確認したかったのが一番です。なぜかということこれは新規剤ですので、それに関するデータはなくても考察はしておくべきかなと思った次第です。

○三枝座長

ありがとうございます。

特に変わったコメントではなかったのですが、よろしいですか。

○義澤専門委員

予想どおりです。

○三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○山添委員

ただ、ラットの場合、通常肝肥大を起こして、酵素誘導が起きて、例えばビリルビンの誘導がかかった場合には、トリグリとかコレステロールのレベルに生化学的な変化が出るはずですね。それが何も起きていないのです。それから、先ほどもちょっと事務局から言いましたようにビリルビンの発生の値が極めて異常です。恐らくこれはもう代謝物が発生を妨害しているための数値なので、一定のところまで下がってしまっていて全部の数値になっているわけですね。しかも、この物質はラットでは投与量を上げてでも吸収率が3%ぐらいです。だから、薬が入っていないのです。酵素誘導が起きるとは余り考えにくいです。

それに対して、イヌの場合は吸収率が30~40%あるのです。だから、もう完全に吸収率の種差がこの薬物はあって、イヌの場合には相当量が入っている。入っている代謝物の分析をしていないのでどういう形で入っているかはわかりませんが、ラットの場合は未変化体ではなくて代謝物のEが90%ぐらいを占めている。でも、明らかにパターンはラットとイヌとを比較してはいけなようなプロファイルと考えると、先生方も毒性の判断をされたほうがいいのではないかと思います。

○三枝座長

お願いします。

○吉田委員

今のことに追加でたった一例ですけれどもイヌの代謝試験が行われていて、ラットだとケージ内とかを足すと100になるのですけれども、イヌでは70ぐらいで、100にならないのです。イヌの体の中に残っているのかなということも思っていたということと、今年EFSAが評価していて、EFSAのサマリーではイヌが一番評価をするのに適切な動物ではないかということを書き込んでいます。たった一例ですからそれ以上はわかりませんが、ひょっとしたら代謝がイヌとラットでは違うのかなというのが、恐らくこれから議論されるALPのところにも関連してくるのかなと私は拝見しておりました。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、両先生から御指摘がありましたけれども、ラットとイヌではかなり違うというのは動物の成績からもわかると思うので、ですからある意味、義澤先生の質問に対しては的外れな答えだったかもしれないということになりますけれども、ただ、これは多分申請者も答えようがなくてこういうふうな答えざるを得なかったと思うのですけれども、そのへんはいかがですか。

○義澤専門委員

サイエンティフィックにはデータがあって、それに基づいて説明すべきだと思うのですが、そこまで要求すべきなのかどうかというのが私は迷いましたので、質問した次第です。想像どおりの答えだったという気がしました。

ビリルビンについては、山添先生が言われるようにおかしいというします。論文の内容を都合の良いように考察し回答しているとも思いましたが、私が申請者で回答する場合はどうかと考えたときに、同じような回答しかできないのではないかと思います。これが正直なところです。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生がおっしゃるように、何で同じ数字が並んでいるのだというのは皆さんすぐわかったと思うのですが、こればかりはまた試験をしろというわけにもいかないと思うのです。

○山添委員

今回の場合、ラットというのは吸収率も低いし、あまり毒性を評価するのにいい動物種ではない。むしろイヌのデータを見て、各1匹ずつで3匹分のデータからしかないわけですが、その吸収率が20~30%あって、臓器分布の全部のデータはないのですけれども幾つかのデータがあって、やはり脂溶性の組織のところのどこかにたまっている。ただ、ここに書かれている10種類の組織では十分説明できなくて、それ以外の組織にかなりの部分がたまっている。その中から今回の毒性のデータをどうか先生方の間で議論していただければいいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。それは後ほどまた議論したいと思います。

ちょっと順番があれですけれども、先生、37ページの胆管結石とか肢端の胼胝はよろしいですか。

○義澤専門委員

この回答で結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと、ほとんどのところは先生方に御同意をいただいておりますけれども、甲状腺の話は義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

軽微な酵素誘導があった場合に、こういうことが起こり得るといのは何となくわかるような気がします。発生例数も非常に少ないので、8/50例ぐらいなのでこれはこういうことがあり得るなと思いました。

○三枝座長

お願いします。

○吉田委員

もちろんヒストリカルコントロールデータというのは簡単なのですけれども、最高投与量群の最終計画殺の動物がかなり多いというかよく生き残ったので、この病変は加齢とと

もに増加いたしますから、恐らく最高投与量群が残ったから頻度が高いのほうは私は妥当かなと思っているのですが、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

甲状腺肥大があるのですね。その可能性もありますね。

○三枝座長

これはそれほどの問題でない、よろしいですね。

○義澤専門委員

問題ではない。

○三枝座長

それと、41ページの義澤先生のひとり言はどうですか。

○義澤専門委員

ひとり言ですか、もうちょっとしたら有意差がつくのだろうな。

○三枝座長

ありがとうございます。

それから、高木先生から肺胞腺腫の話が出ていますけれども、先ほど事務局から150ページですか、このデータが示されましたけれども、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私としては、これでいいと思うのですけれども、委員会のほうでも確認していただければと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

これを影響とはとらないということによろしいですね。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。アルフォス以外はこれでよろしいですか。

アルカリフォスファターゼに関しては、先ほど来ありますけれどもイヌで上がってくる。90日でも上がってくるし、1年でも上がってくる。その上がり方に伴って肝毒性を示すようなデータはない。組織学的にもそれほどの変化が出ていない。これを毒性ととるかどうかということなのですけれども、まず一つ松本先生に伺いたいのなのですが、これは毒性云々ではなくて、影響としてはあると考えてよろしいかどうかの御意見を伺いたいのです。

○松本専門参考人

その影響というのは、毒性影響ということですか。

○三枝座長

この剤を投与した結果なのかどうかです。

○松本専門参考人

この数字はこう見るべきだと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

肝臓という意味では、それをサポートすることはないけれども、一つの案として松本先生がおっしゃっているのは副腎で、これはラットなのですけれども比較的高く分布するということがありますが、私は不勉強でよくわからないのですけれども、アルフォスと副腎との関係というのは何かあるのでしょうか。

○松本専門参考人

その前にアルフォスは肝臓とよく言われますけれども、どちらかという胆管というかそちらなのです。それと酵素ということでタンパクの分解とかいろいろなところで関係する酵素であるということで、余り単純にというか漠然としかつかみようのない値だと私は思います。

イヌのALPなのですけれども、普通は胎盤とか骨、肝臓由来といろいろあるのですが、副腎皮質ホルモン様の作用があるときにイヌで特異的に上昇するという報告があります。それは割合知られていると思うのですけれども、そういう意味でイヌのデータはないのですが、私がラットで副腎云々と書いたのはひょっとすると、そういう副腎皮質ホルモンに類似するような何らかの反応があって、それでALPを上げている可能性というのは考えられないか。もちろんこういうスペキュレーションというか考えているだけの話で根拠があるわけではないのですけれども、そういうことがラットにはALPの変化もないけれども、イヌで変化があるというようなところ、先ほど来吸収の話がありましたけれども、もちろんそれもあるでしょうが、もう一つそういうものもないだろうか。ちょっと書いてあったと思うのですけれども、副腎とか甲状腺というところに対する影響を修飾した変化とか、それに関連する何らかの変化であって毒性ではないのではないかとということ、私は個人的にはその考えに賛成だ。そういうことでこういうふうに書かせていただきました。

この値の見方なのですけれども、見ていて確かに150 ppm以上で全てが背景値を超えているのです。それは私もよくわかった上でお話をしているのですけれども、150 ppmと10,000 ppmというと100倍ではないですが、六十何倍の違いの用量差があって、そういう目でこの値を見ると余り変わらないのではないのでしょうかというのが次にひっかかる点ということで、結局、私も説明はできないのですけれども、ALP以外に何の変化もない、所見がない変化を果たして毒性とするのでしょうかという問題提起をさせていただいたところ、

○三枝座長

ありがとうございます。

今、御説明がありましたけれども、それに対して義澤先生、何か御意見ございますか。

○義澤専門委員

これを毒性ではないと切る方法が何かないかなと考えましたが、個別別に見て、これは2.5倍ぐらい上がっているように。単純にヒトの場合では2.5倍の増加は副作用に入ります。ヒトとイヌは違うのですが、また、単純に何倍から毒性かという考え方はよくないのですが、どうやって毒性ではないと判断できるかというのが正直なところ。投与による影響は明らかであり、今の段階では挙げておくべきかなとは思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生に伺いたいのですが、吸収率がイヌの場合は1匹の試験で30~40%ぐらいというのがありました。投与する量が増えたときもただ消化管を通過するだけで、吸収される量は一定になったらそれ以上は入らない可能性はいかがでしょうか。

○永田専門参考人

今、その話を聞いて14ページのラットなのですが、尿中のパーセンテージを見て、そんなに10と400というのは変わらないのです。ということはそれなりに入っている。吸収量は少ないのだけれども投与量が上がって、がくんと減るかといったらそういうわけでもないみたいなのです。検体が少ないのでそこは私も何とも言えませんが、単純に拡散で入っていく場合であれば、あまり実験動物間で変わらないと思う。実際イヌのほうで吸収率が高いというのはありますけれども、これから見る限りは吸収がそもそも弱いのだが、それなりには入っているなというのは、このデータから伺えるかなというのが私の意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

そうすると、先ほど出ましたけれども、150 ppmと10,000 ppmだったらだいぶ入る量は違う。

○永田専門参考人

違うと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、義澤先生からもう一つの御提案がありましたけれども、投与前に比べて2倍とか2.5倍と上がっているというのがありますけれども、コントロールを見ると、皆さんよく御存じのようにイヌは加齢に伴ってアルフォスが下がってくるというのがありますが、コントロールでは確かに下がっています。ところが、投与した分では下がっていない。ドーズが上がるほど高くなっているというのと、もう一つは高くなっている個体数が増えているのではないかというのがこのデータから読み取れると思うのですけれども、その点に関して、小野先生、何か御意見ございますか。

○小野座長代理

数値的には、これは明らかに影響ですし、肝臓への影響によるものかどうかというのは

判断できないですけれども、松本先生が言ったようないろいろなほかの作用ももちろん考えられる部分はあって、ただ、どんな話をしてもスペキュレーションでしかないという状況で、再現性もありますし、ここは影響として150以上をとるべきではないかと私は思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私も明らかに上がっているということと、抄録の123ページの肝臓の重量の表を見ていただくと、絶対と相対が上がっているのは最高用量の10,000 ppmだけなのですけれども、比重量だけが上がっているのが雄で1,000 ppm、雌では各投与群で上がっているということで微妙に肝臓への影響もより低用量、10,000以下のところであるような印象を受けます。したがって、このALPの増加が肝臓と絡んでいるということを否定するのも困難かなと思いますので、私としてはやはり150以上を毒性影響ととるということに賛成します。

以上です。

○三枝座長

お願いします。

○吉田委員

これはラットでの経験ですけれども、ラットでALPが上がって、全く肝臓への影響が出なかったときにアイソザイムをはかってもらったことがあるのです。そうしたら、メインは消化管でした。肝臓は全く動いていなかったという経験はあります。

それともう一つ、これは別のことなのですけれども、以前、シアントラニリプロール、あと、クロラントラニリプロールです。シアントラニリプロールが後で、最初がクロラントラニリプロールだったと思うのですけれども、同じような剤で、やはりイヌでアルフォスが問題になって、エージとともに下がらないのはとりあえず無視をして、1頭1頭の数字を見て評価したというのは過去にありました。どこからかなと思いますと、少なくとも10,000はあるのかもしれないですけれども、ただ、あるとしても肝臓の重量ですね。本当に肝毒性なのかなというのを私自身は思っています。できればアイソザイムを測ってきてくれたら、こんなに私たちは悩まなくて済んだのにというのがつぶやきとしてあります。

○義澤専門委員

今、松本先生ともアイソザイムの話をしていたのですが、簡単に測れるのでどうなるかなと思ったのですが、かえって実施するとややこしいデータが出ないかという懸念もあります。そこまで要求すべきなのかなとも思います。おっしゃるとおりアイソザイムを測れば、すぐにどこの由来かがわかると思います。

○三枝座長

わかるかもしれませんが、そこまでやる必要があるかどうかということがありま

す。

○吉田委員

ただ、多分、ALPの悩みというのはこの剤だけではなくても、何十回も繰り返されているのです。議事録に残ると思って申し上げるのですけれども、どこかぐらいわかってくれてもいいなといつも思うのです。多分、これを測ることによってADIなりが上がってくる可能性というのは大いにあるのだけれども、恐らく残留から考えて測らなくてもそう困らないということがあるのだと思いますが、毒性学的な側面としてはぜひぜひどこかがボラソールで測ってもらいたいなと思っています。

○三枝座長

どうぞ。

○松本専門参考人

この前の毒性の学会でイヌのことをまとめたのですけれども、それを実は思い出してこんなことをしゃべっているのですが、イヌが根拠になった農薬が93あって、その中でLOAELの中に含まれるALPは30%近くあるのです。私はそこまでALPというのはしっかりした項目というか、毒性を評価するのにいい項目とも思えないし、そういうことが頭にあるので本当にALPを毒性の指標にしているのだろうかということでこういうものを投げかけたのです。

データの数値と統計の処理の結果を見る限りは、皆さんがおっしゃっている150 ppmというところになるのだろうと私は思います。それを冒頭で言いそびれましたけれども、ただ、本当に毒性の指標になっているのだろうか。そこが私もわからないということです。

○三枝座長

ありがとうございました。

ここまで議論をしてきまして、大体整理できたと思うのですけれども、ただ、今までのデータからして松本先生もおっしゃいましたように、今までの考え方からすれば150というところにおさまると思います。これはつぶやきになりますけれども、毒性学会で松本先生からどんどん発言していただいて、これからイヌではアルフォスをもっと慎重に扱えと学会で御指導していただければと思います。よろしくお願いします。

ですから、この部会の結論としては、アルフォスの値を一応毒性ととってといたしますか、これを根拠にして、1年間のものは50 ppmが無毒性量という結論にしたいと思いたすけれども、先生方、いかがでしょうか。

○小野座長代理

それで結構だと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

それで結構です。

○吉田委員

もしそうだとすると、先ほど松本先生がおっしゃったように50も結局エージマッチで下がっていないということは、毒性影響でなくても投与による影響は50からあるわけですから、何で150でとったかということを書き込めば評価書にこういう基準でとったのでということを書き込んでいただくと、次のときにそれが役立って、あのときにこの部会でこうしたからというものもあるので、判断基準を評価書の中に記載をしていただけるといいのかなと思います。

○松本専門参考人

それを書くのなら、背景データを越えたということになるかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

繰り返しますけれども、松本先生からアルフォスの値が背景データを越えているということ根拠にしてということになると思います。先生方、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、毒性を終えまして、12.生殖発生毒性試験に入りたいと思います。よろしくお願ひします。

○濱砂専門官

41ページの15行目から12.生殖発生毒性試験についてです。

こちらは、全体を通して中島祐司先生、八田先生から「特にコメントはありません」とのコメントをいただいております。

41ページの17行目から(1) 2世代繁殖試験(ラット)につきまして、こちらは、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったもので、本試験における無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも最高用量の20,000 ppmであると考えられ、繁殖能に対する影響は認められなかったということになってございます。

本試験につきまして、納屋先生よりコメントをいただいております、後で御説明を申し上げますが、1)ラット発生毒性試験と異なる系統を用いた理由を申請者に確認してくださいということです。また、抄録の記載について御指摘をいただいております。

これらにつきましては、机上配布資料の10~12ページに回答がございまして、まず、10ページの上の回答の1)というところですが、こちらは繁殖毒性試験、催奇形性試験について、それぞれ試験を実施した機関で背景値が多い系統を用いたということで、それぞれの種を選択したという回答でございました。また、抄録の御指摘については記載の誤記だという回答でございました。

評価書にお戻りいただきまして、42ページの9行目から(2)発生毒性試験(ラット)についてです。こちらは「母動物及び胎児ともいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった」という記載になってございます。こちらにつきまして、納屋先生からコメントをいただいておりますが、次のウサギのほうとあわせて御説明をさせていただきたいと考えております。

19行目からの(3)発生毒性試験(ウサギ)についてですけれども、こちらも「母動物及び胎児ともいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった」という記載になってございます。

ラット、ウサギの発生毒性試験において、納屋先生より過剰肋骨について、痕跡上のものか完全なものかを分類したかを確認してほしいとのコメントをいただいております。

こちらの回答につきましては、机上配付資料の13ページにございます。「完全過剰肋骨」については「胸・腰椎部において肋骨数が正常数よりも増加しており、増加した肋骨の遠位端に軟骨を伴うもの」。また「短小過剰肋骨」として痕跡上の肋骨も含めてですが「胸・腰椎部において肋骨数が正常数よりも増加しており、増加した肋骨の遠位端に軟骨を伴わないもの」として、ラットについては個々の過剰肋骨を分類して記録しているけれども、同一個体で左右の過剰肋骨が異なる分類のものもあるので、集計評価に当たっては過剰肋骨にまとめて行いました。また、ウサギについては、肋骨の遠位端における軟骨の有無は確認できないので分類は行っていないとの回答でございました。

納屋先生より回答を御確認いただきまして「ラットの場合には骨格標本作製する際に、骨・軟骨二重染色を施し、ウサギの場合にはアリザリン赤Sのみの単染色なのでしょう」ということで、再集計する必要はないと。その理由としましては、ラットとウサギで分類基準が異なること、また、キンメルらの分類方法ではなくて、独自の分類基準を用いていることを理由として挙げられてございます。「痕跡状肋骨ではなく、すべてを完全過剰肋骨として評価を進めます」とのコメントをいただいております。

こちらの染色の部分につきましては事務局からの補足となりますが、報告書を確認したところラットですと、アリザリンレッドSとアルシアンブルーによる二重染色、また、ウサギではアリザリンレッドSによる染色が実施されてございました。

12.生殖発生毒性試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生の御質問に対する回答も含めて、総合的にお願いいたします。

○納屋座長代理

まず、2世代繁殖試験とラットの発生毒性試験で使っている系統が違ったので、何でこんな変なことをするのだろうと思ったのです。普通は同じ系統を使うのです。同じ系統を

使いなさいということが局長通知だったか、課長通知にもちゃんと書いてございます。ここからの逸脱であるということは間違いないのですが、私は行政的なことに関しては口を出しません。あくまでもサイエンスとして、このデータが評価できるかどうかということだけでお話をいたしたいと思います。恐らく、同じ系統を使ってもこの剤につきましては、毒性が弱いので大した違いはないだろうと思います。

それから、またまた困ったのですけれども、今度は発生毒性試験がラットとウサギで骨格検査の評価方法が違うということがはっきりしたし、通常考えていた過剰肋骨の分類基準というのがいわゆるEPA方式ではなかったということもはっきりしたので、そうすると、そのへんでごちゃごちゃ言ってもしょうがないし、特に骨格異常、骨格変異が増えているわけでもないのです、この際、全部目をつむりましょう。いずれの試験に関しましても限界用量までちゃんと試験をやっている、投与量の3用量も適切に設定してあるので、試験設計としては十分です。ラットが発生毒性試験と繁殖試験で系統が違う理由は、外注した施設がそれぞれ得意とした系統を使いましたというのは本末転倒ですよ。これからは行政指導で厳しくやっていただきたいと思います。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局、何か言うことはありますか。

○横山課長補佐

何でもないです。

○三枝座長

福井先生、何かございますでしょうか。

○福井専門委員

納屋先生のコメント以上のコメントはございません。

○三枝座長

先生、多分この会に初めて御出席になったと思うのですけれども、もうちょっと発言していただけますか。

○福井専門委員

異常が出ていませんので、今、納屋先生がおっしゃられたように今回のケースに関してはこれでよろしいかということでございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

毒性が低いからということで修文させていただきたいと思います。どうもありがとうございます。

それでは13.遺伝毒性試験に進めたいと思いますのでよろしくお願いします。

○濱砂専門官

43ページの2行目から13.遺伝毒性試験についてです。本間先生から遺伝毒性試験全般につきまして、特に修正やコメントはございませんとのコメントをいただいております。

こちらは、シクラリニプロール（原体）を用いました各遺伝毒性試験が実施されておりました、表45に記載をしてございます。全て陰性であったことから、シクラリニプロールに遺伝毒性はないものと考えられたという記載案になってございます。表の中で根岸先生より記載の修正をいただいております、ありがとうございます。

また、44ページの6行目からですが、こちらは代謝物Cの細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されておりました、結果が表46に示されているとおりの陰性というものでございました。

13.遺伝毒性試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初に根岸先生、修正していただきましたけれども、ほかに何かございますでしょうか。

○根岸専門委員

遺伝毒性に関しては、本間先生同様特にコメントはございませんが、あとは書き方だけで、用量について、前は、ゼロは当然やってあるから書かないということだったと思うので修正させていただきました。そこだけです。

○三枝座長

ありがとうございます。

コメントがないという本間先生にお聞きするのは非常に心苦しいのですが、何かございますでしょうか。

○本間専門委員

答えるほうも心苦しいですが、特にないです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは14.その他の試験をお願いします。

○濱砂専門官

44ページの14行目から14.その他の試験についてです。こちらは（1）28日間免疫毒性試験（マウス）が実施されておりました、こちらはいずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、本試験における無毒性量は最高用量の8,000 ppmである。また、本試験条件下においては免疫毒性が認められなかったという結果になってございます。

14.その他の試験については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

これについては特にないと思いますので、それではⅢ.食品健康影響評価に進んでください。

○濱砂専門官

1点よろしいでしょうか。

33ページにお戻りいただきまして（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）の雌の最高投与群での心臓と卵巣の重量増加、抄録ですと103ページになります。大変申しわけございません。よろしくお願いいたします。

○三枝座長

すみません、積み残しました。

これは僅かな値ですけれども、先ほどの御説明では、問題になったのは増えたという卵巣ですか。

○濱砂専門官

卵巣と心臓です。そのところも用量相関性がないのと、ほかの試験で見られていないのでどうかというところがございます。よろしくお願いいたします。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

確かに心臓に関しては、用量相関性がないようなので外してもいいような気がします。

○三枝座長

ほかの臓器はいかがでしょう。

○高木専門委員

ほかに関しては、それを言うなら卵巣も600 ppmが122で、20,000が127とそれほど用量相関性がないような気がします。そうすると、肝臓についても600が109に対して、20,000が113ということでこれも相関性がないということになりますので、全部削除してもいいような気がします。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生がおっしゃるとおりで、用量相関ということを考えたら全部要らないのではないかとということになりますけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

用量相関から言えばそうですけれども、肝臓はほかの動物でも影響が見られているから置いておいてもいいかなと思いましたが、確かに卵巣とか心臓は削除してもいいと思います。生殖試験や卵巣も影響が出ていませんし、全然要らないと思います。心臓も循環血量が増えたら大きくなりますけれども、そんなものはわかりませんので省いてもいいかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、いかがでしょう。

○松本専門参考人

いずれの臓器とも毒性ではないということで私はいいように思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがですか。

○小野座長代理

私も削除でよいと。ただ、それを言うとAPTTの延長も107、105、110で110をとるというのはどうなのかなという気がして、結局、ラットではほとんど吸収がない状態で何も影響はなかったのではないかと考えられます。

○三枝座長

今、大胆にも全部なくそうかという発言がありましたけれども、私個人としてはなくしてもいいと思いますけれども、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

なくしていいと思います。

○三枝座長

義澤先生、肝臓という話がありましたけれども。

○義澤専門委員

多分、背景データ内の範囲だと思うので。APTTもそうだと思います。

○三枝座長

わかりました。結論として、APTTと臓器の重量増加を外して、雌雄とも20,000 ppmということをお願いします。

あと、積み残しはなかったでしょうか、よろしいですか。

○吉田委員

先生、一つお願いなのですが。イヌの代謝試験のところなのですけれども、今見たらエージが2～4歳と書いてあります。

○三枝座長

1匹ではなかったですか。

○吉田委員

1匹ではなくて、本当は4匹使っていたけれども、1匹が手術中にうまくいかないということで実際は3匹なのですけれども、できればエージを脚注にでも書かれるというのは。今回エージがALPのことで出たのでいかがでしょうかという御提案でございます。

○三枝座長

適切な御指摘をいただきましたので、エージを入れておいていただければと思います。よろしくをお願いします。ほかにないでしょうか。

それでは、食品健康影響評価のほうをお願いします。

○濱砂専門官

46ページからⅢ.食品健康影響評価についてです。

まず、4～8行目におきましては、ラットを用いた動物体内運命試験の結果を記載してございます。また、9～11行目では、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物について記載をしてございます。12～13行目にかけては植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物Cの記載をしてございます。14～16行目は作物残留試験の結果を記載してございます。

17～20行目、各種毒性試験の結果から投与の影響として、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大及びALP増加：イヌ）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大：ラット）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかったという記載にしております。

21～23行目にかけて暴露評価対象物質ですが、植物体内運命試験で10%TRRを超えるものとしてCが認められたが、ラットにおいても検出されたのでシクラニプロール（親化合物のみ）と設定したという記載になっております。

各試験における無毒性量等は表48に示してございます。先ほどの御議論の結果、ラットの90日間亜急性毒性試験の無毒性量等が変わっていますので、こちらは修正したいと考えてございます。

46ページの25行目からですが、無毒性量の最小値がイヌを用いました1年間慢性毒性試験の1.29 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0.012 mg/kg 体重/日をADIに設定したという記載になってございます。

29行目からですが、また、シクラニプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断したという記載になってございます。

Ⅲ.食品健康影響評価については以上です。よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

この部会が始まってからなのですけれども、親委員の先生から1点指摘がありまして、暴露評価対象物質に関連する御指摘になるかと思うのですけれども、代謝物Cが植物で10%TRRを超える代謝物として認められているのですが、EFSAの評価で追加の毒性の情報入手するよとということ、それらの情報がわからないので一般の消費者の摂取量の計算などが終了してなくて、そういったリスクアセスメントが終了していないということ、コンサーンが出ているということ御指摘いただきまして、その点をどう考えるのかと御指摘いただいたところです。

EFSAの評価書は、今日お手元にお配りしているものになるのですけれども、その情報ですが、一応農薬専門調査会では、暴露評価対象物質のガイダンスをお定めいただきまして、残留量の多いものに関してどう考えるかという流れを作っていただいております。代謝物Cに関しましては、確かに植物中で10%TRRを超えるのですけれども、残留量としては親に比べますとそんなには多くないこと、ラットでも認められているということ、急

性毒性試験と遺伝毒性試験が実施されておりました、具体的に御覧いただいてもよろしいですか。

評価書（案）の32ページに急毒の結果がありまして、2,000超という結果が得られているということで、遺伝毒性試験につきましては44ページ、これは高用量のほうでは被験物質の析出があるということなのですけれども、Ames試験が実施されておりました、陰性の結果が出ているということで、これらの情報を合わせますと、これまでの農薬専門調査会でいただいている御判断に照らすと、特に問題がないと考えられているものではございますけれども、イヌだけで不思議に毒性が出るということを考え合わせて、先生方、毒性の面でこの代謝物を御懸念に思われるような点があったかどうかという点を念のために御確認いただければと思います。急なお話で申しわけございませんが、お願いいたします。

○三枝座長

今、事務局から御説明がありましたけれども、実は今まで全て議論してきたというか、おっしゃったように代謝物Cでは急性毒性試験もやっているし、変異原性の試験もやっているので書きぶりとして、今までどおりでちょっと足りないかなと私個人では思っていたのです。データがあるのでそれを書き加えてもいいような、今の御説明のものは全部評価書（案）に載っていますから、それで言葉を足せばいいのではないかと思いつつ聞いていたのですけれども、小野先生、いかがですか。

○小野座長代理

私もそれで結構だと思います。

○三枝座長

松本先生、どうでしょう。

○松本専門参考人

それでいいと思います。

○三枝座長

データがあるから特に懸念はないと思いますが、いかがでしょうか、先生方、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

ありがとうございます。

そういうことですが、何か。

お願いします。

○吉田委員

私が申し上げたのは、毒性学的には懸念がないと思うのですが、私たちは植物を介して農薬を摂取するので、暴露評価対象物質について気を配るということになっていたと思

ますので、これについて確かにCは出るのですけれども、脂肪にちょこっと出る非常に低い用量でしかないので、そこを一度議論しておかないと、EFSAも毒性学的なコンサーンとして挙げてあるわけではなくて、データが十分でないということだと思っております。

以上です。

○三枝座長

それは、摂取量が増える懸念があるということですか。

○吉田委員

それは、多分腰岡先生に御説明いただいたほうがいいのかもしいたけいのですけれども、Cはメインなのですが、動物体内ではそんなには出ない、動物体内ではむしろEなので。私はあまり代謝のところは詳しくないのですけれども、最初に分かれてC、次がB、Cは最初に分かれてしまうところがEFSAの懸念なのかなと思ったのです。イヌはEがメインで出るのですか。

○山添委員

わからない。

○吉田委員

メタボライトをはかっているないので、そこがわからないのです。

○山添委員

わかりませんけれども、EFSAの懸念はCというメタボライトは塩素の原子が飛んでいるのです。ないのです。ないというのは、実はこの反応を解析するとクロルにグルタチオンがアタックをして抜いてしまうのです。そうすると、もう一回グルタチオンのところにグルタチオンが当たって二量体になって消える際に、電子密度のプラスチャージができてしまって、そののところへ近傍にある酸素がアタックして環を結んでしまうので。この物質の中で言うと唯一活性を持っている部位はクロルなのです。グルタチオンが細胞内で減少する可能性があるのはここだけなのです。だから、このメタボライトを気にしているのだと思います。

○三枝座長

どうしたらいいのか。

○山添委員

結果なのですけれども、実際には分子内でリングを巻いてしまう確率のほうが多くて、ほとんどグルタチオンになることがないので、毒性に関与する率は余りなくて、多分、グルタチオンが多少下がるぐらいですぐに戻る範囲の中に入っているのだらうと思っておりますので、それほど心配する必要はないのかな。

○三枝座長

今の解説で安心したというか、決着を見られましたのでどうもありがとうございます。

それでは、今日の議論を踏まえまして、シクラリニプロールのADIにつきましては今ありましたけれども、イヌの1年間の試験の無毒性量1.29 mg/kg 体重/日を根拠にしまして、

安全係数100で除した0.012 mg/kg 体重/日をADIとしたいと思います。また、急性毒性参照用量につきましては、単回投与によって生じる毒性は認められないということで、設定はしないということで結論にしたいと思います

先生方、よろしいでしょうか。

○吉田委員

毒性のターゲットなのですけれども、46ページの18行目は「小葉中心性肝細胞肥大」でよろしいですか、それとも「肝臓重量の増加」のどちらがより適切かということを一先先生方に御議論いただきたいのです。

○三枝座長

そういう御提案ですけれども、どちらがよろしいでしょうか。

かなり多いところでの反応ですから、それともう一つはラットも少し増えたりしたので重量増加でもいいような気もしますけれども、先生方、どうでしょう、どちらがよろしいですか、肝重量でよろしいですか、肝重量増加ということでお願いします。

ほかにありますでしょうか。

○堀部課長補佐

関連で、例えば吉田先生が御指摘になった重量と肝肥大の後ろに「及びALP増加」とあるのですけれども、これは出しておきますか。

○三枝座長

これは根拠になっているので、消すわけにはいかないと思います。

○堀部課長補佐

わかりました。

相当議論になったところなのでどうかと思って、念のために伺いました。

○三枝座長

ほかにございますか。

今後の進め方について、事務局からお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

今日の修正なのですけれども、修正する場所を既に御指示いただいているのですが、事務局で修正した後、もう一度御覧いただいたほうがよろしいですか。

○三枝座長

先生方、いかがでしょうか。

特にないと思いますけれども、事務局お任せでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

事務局にお任せしますのでよろしく申し上げます。

○横山課長補佐

何か問題が出てまいりましたら御相談させてください。ありがとうございます。

そうしましたら日程です。本部会ですけれども、次回は9月7日水曜日、幹事会につきましては8月26日金曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○三枝座長

それでは、本日はこれで終了します。どうもありがとうございました。

以上