

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会 第 23 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 12 月 21 日（金） 13：59～15：52
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（ピラゾスルフロンエチル）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)
上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、若栗専門委員
 - (食品安全委員会委員)
佐藤委員、三森委員、山添委員
 - (事務局)
姫田事務局長、磯部評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、
磯技術参与、工藤係長、南係長
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 ピラゾスルフロンエチル農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料 3 論点整理ペーパー（非公表）
 - 資料 4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について
 - 机上配布資料 1 1 年間慢性毒性試験（イヌ）血液生化学的検査個別データ
 - 机上配付資料 2 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）血液生化学的検査個別データ
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
ただ今から第 23 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。
本日は年の瀬のお忙しい中、御出席いただきましてありがとうございます。本日は部会の専門委員の先生方 6 名御出席でございます。食品安全委員会からは 3 名の委員が御出席です。
それでは、以降の進行を上路先生、よろしくお願いします。
 - 上路座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。

本日の議題は、ピラゾスルフロンエチルの食品健康影響評価についてです。

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します。

事務局のほうから資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

資料確認をお願いします。

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 は本日御審議いただきます農薬ピラゾスルフロンエチルの評価書（案）、資料 3 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、資料 4 といたしまして、前回の部会のときに、その前の日に幹事会があつてまとまっていなかったのでお配りをしなかった植物体内運命試験の評価書の書き方に関する幹事会からのフィードバックのペーパーを配布しております。

それから、机上配布資料 1 でございますが、こちらはイヌの 1 年間の慢性毒性試験での血液生化学の個体別データでございます。

机上配布資料 2 でございますが、こちらは同じくイヌの 90 日間の亜急性毒性試験の血液生化学のデータでございます。イヌでこのへんがポイントになるということで個別のデータを用意させていただきました。

本日の配布資料は以上でございます。不足がございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、事務局のほうから専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御確認願いたいと思います。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します先生方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。

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出いただいた確認書を確認させていただきましたところ、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」に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○ 上路座長

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。よろしいですね。どうもありがとうございます。

それでは早速、ピラゾスルフロンエチルの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局のほうから説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

資料 2 をお願いいたします。

まず、経緯につきましては、資料 2 の 3 ページにも記載させていただいております。ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、2010 年 3 月に厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。

資料 2 の 7 ページ、お願いいたします。

このピラゾスルフロンエチルですけれども、7 ページの 6 の構造式に示させていただきました構造でして、スルホニルウレア系の除草剤でアセトラクテートシンターゼの活性を阻害することにより、アミノ酸のロイシン、イソロイシン及びバリンの生合成を阻害することが明らかになっているものでございます。水稻、芝などに効果を示すものです。

そうしましたら、9 ページからまず動物体内運命試験、ラットの試験です。15 行目から吸収の試験です。

血漿中の薬物動態学的パラメータにつきましては、表 1 に記載のとおりです。雌雄差及び反復投与による影響は認められておりません。高用量ではピリミジン環ラベルの投与群がピラゾール環の標識の投与群に比べて AUC が高く $T_{1/2}$ がやや遅いという結果が出ております。

10 ページにまいりまして、吸収率は 78.4～96.2%と推定されております。

分布ですけれども、投与 3 時間後では血漿及び全血で高い残留放射能が見られております。また、組織では甲状腺ですとか肝臓、あと脳下垂体などでも高い分布が認められております。

11 ページにまいりますが、こちらも分布の試験で、この試験では投与 120 時間後に血漿、肺、腎臓、脾臓などで若干高い分布が得られたという結果となっております。

12 ページになります。こちらは尿及び糞中の代謝物について検討されておりまして、尿糞中の成分といたしましては、未変化のピラゾスルフロンエチルはわずかで、主要な代謝物として脱メチル化体の代謝物 B のほか C、D、F、G が検出されたとされております。

13 ページにまいりまして、血漿、肝臓、腎臓、胆汁中の代謝物について検討されております。

血漿、肝臓、腎臓の主要成分としてはピラゾスルフロンエチルで、ほかに代謝物 B、C、D、E、F、G が認められております。

胆汁中では、主要成分が代謝物 B、ほかに未変化のピラゾスルフロンエチルですとか、代謝物 C、D、E、F、G はわずかに認められたという結果になっております。

排泄の試験につきまして、14 ページの下の方から 15 ページになりますけれども、投与後 168 時間の尿、糞中の排泄物は 86.0～98.6%TAR で、主要排泄経路は尿中という結果になっております。

胆汁中排泄の検討もなされておりまして、結果は 16 ページの表 6 にお示ししておりますが、20%から 40%ぐらい胆汁中に排泄されるという結果が出ております。

また、表 6 にまとめてある試験ですけれども、1,000 mg/kg 体重のほうでは 12 匹中 8

匹死亡があって、分布と排泄に個体間のばらつきが大きかったというような説明がありましたので、参考資料といたしまして、脚注にその参考資料とした理由を記載させていただいております。先生方からは、特に問題ないという御意見をいただいております。

ちょっと戻りますが、15 ページの本文中、16 行目ですけれども、動物の匹数が抄録に追記されましたので、それを踏まえて評価書案のほうも追記させていただきました。

16 ページの 9 行目から、マウスの試験です。

血中放射能濃度は、雄では単回投与 1 時間後、雌で 3 時間後に C_{max} に達して、その後速やかに減少しております。

反復経口投与期間中の血中放射能濃度は最終投与 24 時間後まで増加し続けたとされております。

主要組織における残留放射能濃度は、単回投与 120 時間後では血漿濃度より低くなっているという結果でした。

17 ページ、5 行目からヤギの試験です。こちら全血・血漿中の放射能濃度は、投与 3 時間後に C_{max} に達したという結果となっております。

組織中残留放射能濃度は、消化管内容物で最も高く、次いで第一胃が高くなっております。乳汁中の残留放射能は 0.1%**TAR** 未満とされております。尿及び糞中への排泄率としては、尿中が 67.3～70.4%、糞中が 19.8～23.8%という結果となっております。

動物代謝について、以上になります。

○ 上路座長

平塚先生と山崎先生、二人とも今日はお休みですけれども、特段の御意見というのはここに書かただけで、ほかには御指摘、何もありませんね。

動物体内運命のところでは何かお気づきの点ございますでしょうか。

なければ、これで了承ということで次に進めたいと思います。

お願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、植物体内運命試験ですが、17 ページからになります。水稻で試験が実施されております。

水層に処理をして実施されております。玄米中では、残留放射能は 0.18～0.25%**TAR** とわずかに検出されております。

また、玄米中の代謝物としては代謝物 G が 22.2%**TRR** 認められております。茎葉中では、主要成分としてやはり代謝物 G が 48.8～58.1%**TRR** 認められておりまして、ほかに 10%**TRR** を超える代謝物は認められておりません。

続きまして、19 ページになりますが、稲、ヒエ、ミズガヤツリで試験が実施されております。

薬液に根を浸漬して試験が実施されております。代謝物としては、B、C、E、F、G が認められておりまして、このうち B と C が 10%**TRR** を超えて検出されたとされております。

す。

19 ページの 18 行目から土壌中運命試験で、まず好氣的湛水土壌中運命試験です。

滅菌条件において、推定半減期は 7～15 日とされております。分解物は B、C、E、F、G が認められております。また、非滅菌条件では、分解の速度は滅菌条件と同様で、分解物として F が最大で 15.2% TAR 認められたとされております。

20 ページにまいりまして、好氣的土壌中運命試験です。

推定半減期は 3～7 日で、分解物として B、C、E、F、G が認められております。

上路先生から御追記いただきまして、13 行目からになります。滅菌条件では分解速度が遅延し、分解物 C の生成が抑制されたとされております。

17 行目から嫌氣的湛水土壌中運命試験で、こちらでは推定半減期は 3～7 日で分解物 B、C、E、F、G が認められております。

30 行目から土壌吸着試験で、吸着係数 K_{ads} が 2.71～24.4、有機炭素含有率で補正した吸着係数 K_{oc} は 154～589 という結果となっております。

21 ページにまいりまして、pH5、pH7、pH9 での半減期は、それぞれ 19.6、28.2、16.3 日となっております。

自然水中で pH6.8 の半減期が約 30 日となっております。pH5 または pH9 に比較すると pH7 で若干安定という結果となっております。

27 行目から水中光分解試験です。半減期は pH7 の滅菌緩衝液と田面水でそれぞれ 32.6 及び 28.3 日という結果となっております。主要成分は未変化のピラゾスルフロンエチルで、分解物は F、E、B、C、G が検出されております。

土壌残留試験です。22 ページの 5 行目からです。

表 9 のとおり、推定半減期は 1 日～14 日という結果となっております。

15 行目から作物残留試験で、水稻を用いてピラゾスルフロンエチルを分析対象化合物として実施されております。いずれも定量限界未満という結果が得られております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。私のほうからいろいろな表現を、もう少しこっちのほうがいいなというような表現など修正等入れさせていただきましたけれども、それなりの直しをしていただきますので、私はそれでいいと思います。ほかに何かお気づきの点ありますでしょうか。

なければ、ここまで終わりということになります。

22 ページの一般薬理のほうをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

一般薬理につきましては、23 ページの表 10 に結果をまとめさせていただいております。

自発運動量の減少ですとか、一般状態では最高用量で驚愕反応ですとか触覚反応亢進・痙攣なども認められております。

24 ページにまいりまして急性毒性試験ですけれども、原体の試験につきまして、急性毒性は弱いという結果が出ております。

吸入の試験の観察された症状につきまして、「肺小葉に暗赤色の病巣」という記載をしておりましたが、「肺の暗赤色斑」というふうに御修正いただいております。

25 ページの表 12 が、代謝物 E と G の結果になります。

代謝物 E で親化合物に比べて強い結果が出ております。観察された症状の「疲憊」というものについて御意見を伺っていたところですが、試験報告書の記載の確認ができて、原語は **prostrate** というものだったということで、抄録の記載としては「疲憊」から「虚脱」に修正されました。こちら御確認いただければと思います。

11 行目から皮膚と眼、刺激性と皮膚感作性試験です。

点眼 1 時間後に結膜発赤が認められております。また、皮膚に対する刺激は認められておりません。

皮膚感作性試験は **Maximization** 法で陰性という結果が出ております。

すみません、1 つ説明を忘れたものがあります。23 ページ、お願いいたします。

抗痙攣作用のストリキニーネ痙攣の結果について、先ほど座長から記載ぶりについて御指摘がありまして、「1,000 mg/kg 体重以上で死亡時間の延長」とありますが、死亡時間というのがわかりにくいという御指摘でしたので、「死亡までの時間」または「死亡するまでの時間」——「死亡するまでの時間」でよろしいでしょうか。修正させていただいてはどうかと思うのですが、御確認いただければと思います。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、一般薬理のほうの表 10 あるいは表 11、表 12、ここの結果の概要、この表現でいいのかどうかを確認させていただきます。

表 10 のほう、何かありますか。

特別におかしい、わかりにくいというところがなければ、次の表 11 のほう、先ほど直していただいたということ。

それと表 12 のほうの「疲憊」を直して「虚脱」にして入れるのか、あるいはこのところを削除してもいいのではないかという相磯先生、義澤先生のコメントがあったものですから、これはどうしましょう。直しておきますか、それとも削除してしまえますか。

○ 相磯専門委員

虚脱でいいと思いますけれども、どうでしょうか。

○ 津田専門委員

赤池先生、ラットの平伏ですよ、ペタッとなっているような感じですよ。

○ 赤池副座長

多分そうだと思います。

○ 津田専門委員

だから平伏で。虚脱という病態を示しているような気がするの、もっと現象的に、平伏でどうですか、平らになって伏している。

○ 赤池副座長

要するに四肢できちんと立っていられなくなって。

○ 上路座長

平伏、それもやはり観察された症状として影響があるというふうにはよく言えることなんでしょうか。

○ 赤池副座長

あえて書くかどうかですけれども、書くとすればそういう言葉になってまいります。

○ 上路座長

相磯先生、何か。

○ 相磯専門委員

いいです、はい。

○ 上路座長

では、「平伏」という言葉で入れかえさせていただきたいと思います。

そのところまで、あとはないですか。

それでは、26 ページの亜急性のところに移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

26 ページの 7 行目からラットの 90 日間の亜急性毒性試験です。所見につきましては、表 14 を御覧いただければと思います。

事務局から御意見を伺ったものとして、1,600 ppm 以上投与群の雌で血漿コリンエステラーゼが有意に増加しておりましたが、用量相関性がないので所見としなかったということについて御検討いただきました。

これにつきましては、とらなくてよいという御意見をいただいております。

また、クレアチニンの増加につきまして、津田先生からは雄の 6,400 ppm はとらなくてよいという御意見をいただいております。

また、相磯先生、義澤先生からは、まず雄の 1,600 ppm は対照群と比べて 100%で有意差がついているということについて確認が必要という御意見をいただいております。

こちらについては、今の抄録の記載ですと脚注のほうに平均値プラスマイナス標準偏差についての説明がありまして、対照群は 0.6 プラスマイナス 0.008 で、1,600 ppm 群は 0.6 プラスマイナス 0.05 という説明がありまして、これがちょっとおかしいということかと思います。

あと次に、クレアチニンをどこから影響ととるかということだと思うんですけども、抄録のほうの記載ぶりとして雌雄の最高用量はとっているのだけれども、雄の 100 と 400 でも同様の変化があったのだけれども、抄録で影響ととっていないということについて理由の説明が必要という御意見かと思います。

それと胸腺の重量につきまして疑問ということで、絶対重量では重量の増加があるのですけれども、相対重量に変化がないことになっているということで御意見をいただいております。抄録のまとめ方としましては、有意差のあったものを記載しているように思いますので、有意差のない範囲で例えば増加があっても表に出てこないのかと思いますので、確認をどのようにしたらよろしいか御審議いただければと思います。

この試験では、今の取りまとめですと無毒性量は雄で 400 ppm、雌で 100 ppm というふうにまとめさせていただいております。

27 ページの 90 日のマウスの試験について説明させていただきます。

所見は表 16 のとおりになっております。この中の肝臓の小葉中心性蒼白退色変化について、原語を確認した上で 18 か月のマウスの発がん性試験で認められている肝細胞変性と区別できるかできないかというような点、きちんと確認した上で表記を確認することという御意見をいただいております。

それと 1,600 ppm の雄で認められております精巣の異常精祖細胞増加につきまして、三森委員から先ほど、本当に病理の検査で確認できているようなものなのかちょっと疑問が残るというような御意見をいただいております、必要に応じてどのようなものか確認をするということになるかと思っておりますけれども、この点もあわせてどのようにしたらよろしいか御審議いただければと思います。

この試験では、今のまとめとしましては、無毒性量は雄で 1,600 ppm、雌では影響が認められておりませんので最高用量の 6,400 ppm というふうにさせていただいております。

28 ページ、4 行目からイヌの 90 日の試験です。

こちらは 29 ページになりますが、骨髓増殖、こちらは胸骨で認められているものを指していただいているのかと思うのですけれども、骨髓増殖とは骨髓の中でどの細胞成分が増殖しているのか具体的に示す必要があるという要求事項をいただいております。胸骨では細網細胞の増殖というのが別に抄録上まとめてありまして、これとの関係なども含めてかと思うのですけれども、御意見をいただいております。

あと造血系への影響についてのコメントもいただいております。

また、後ほどイヌの 1 年の試験で御議論いただくことになりますけれども、コレステロールの値につきまして、イヌの 90 日の試験では、肝臓の病理など認められておりません、事務局のほうで表 17 に記載していなかったのですけれども、少し抄録を御覧いただいたほうがよろしいと思います。

抄録のⅧ-23 ページを確認いただければと思うのですが、上のほうの表を御覧いただきますと、雄ですと 12 週だけの変化が有意差が 10 mg/kg 体重/日投与群以上で認められております。6 週と 12 週両方としますと、40 以上で有意差が認められております。雌では 40 mg/kg 体重/日投与群以上で有意差がついておりまして、いずれも低下の影響が出ておりまして、1 年のコレステロールの減少について後ほど御検討いただくに当たってこの試

験の状況も御確認いただいておりますので、御確認いただければと思います。

また、これらのコレステロールの低下につきまして御確認いただくに当たりまして、イヌの少数の試験ということもありまして、90 日の試験につきましては机上配布資料 2 といたしまして個別別のデータを御用意させていただきましたので、こちらも御確認いただければと思います。お願いいたします。

この試験では無毒性量は今のまとめですと 40 mg/kg 体重/日というまとめになっておりますが、コレステロールの影響も御検討いただきまして、その後でまた確認させていただければと思います。

29 ページの 5 行目からラットの亜急性神経毒性の試験です。

こちらの試験では、網状赤血球率の増加などが認められておりまして、神経毒性に関する症状などは認められておりません。無毒性量ですけれども、2,000 ppm で亜急性神経毒性が認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

説明は以上になります。お願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、26 ページに戻っていただきたいと思います。

ラットの亜急性毒性の結果でございますけれども、まず最初にコリンエステラーゼ。そこで相磯先生、義澤先生から有意に増加しているということなのけれども、それに対しては意義が乏しいという御判断をいただいておりますので、事務局の考え方と同一ということになっていいですね。

○ 相磯専門委員

はい。赤池先生、よろしいでしょうか。

○ 赤池副座長

はい、結構です。

○ 上路座長

これはこれでいいですね。

その次に、津田先生のほうからクレアチニンについての考え方、表 14 の 6,400 の雄のところ、これを削除していただいておりますけれども、そうですね。

○ 堀部課長補佐

抄録のⅧ-27 ページです。

○ 上路座長

津田先生の御意見は。

○ 津田専門委員

値が 20%以下でということと、ちょっとよくわからないのですが、1,600 が 100 になっているということは、差が何もなくなってしまったのではないと思うのですが、何のことか確かにわかりません。

○ 上路座長

相磯先生。

○ 相磯専門委員

私のほうからも、義澤先生からもコメントしていますが、やはり 100 ppm、400 ppm、それからあと 6,400 ppm、雄はすべて同じ 117 という値になっています。これについて本当のところはどうなのかということを申請者に確認していただくのが最初ではないかと思います。

それで先ほどの 1,600 の 100%、これで有意差がついているところ。これ本当にそうなのかということです。書き方がこれでいいのでしょうか。わかるような書き方をしてもらわないと、評価できないと思います。

○ 上路座長

でも、場合によっては 100 からということになってしまう。

○ 津田専門委員

僕はもうここで評価してしまうのであれば影響ないと思っていいと言いましたけれども、いろいろあるので聞けるのでしたらそのことと、それからバックグラウンドデータがどのくらいのものかということとでコントロールの値を聞いてみて、これが少し低いか低くないか、この値、117 が今までのバックグラウンドデータの範囲内に入るかということを書いて、用量相関性がない、値が余り高くない、それからバックグラウンドと比較して評価してはどうでしょうか。

○ 上路座長

相磯先生のお考えも同じようなものですね。

○ 相磯専門委員

はい、そのとおりです。

○ 上路座長

そうしますとここ、下手すると無毒性量がとれなくなってしまうことになりますよね。

○ 堀部課長補佐

先の話と関連してしまうので恐縮ですが、2 年の試験でもっと低用量までやられているので、最終的には総合的に御判断していただければ、今日進めるかどうかは別な議論になると思います。ここの最低用量での平均検体摂取量が雄で 6.7 と雌で 7.6 ですが、ラットの 2 年の試験ですと雄で 1.2、雌で 1.6 まで試験がなされていますので、最終的な御判断はそことの兼ね合いになってくると思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。そうしますと、一応ここは申請者のほうにデータの確認をしていただくということにして。用量反応性がとれていて、やはり毒性としてとるべきかどうかということ判断いただくと。

○ 堀部課長補佐

データを見ていただいて、どこからとるのか、とらないのかということを後で御判断いただくということに。

○ 上路座長

場合によっては、とるのだったら無毒性量が 6.7 mg 未満になってしまうわけですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。ただ、先ほど津田先生がおっしゃったみたいに余り用量相関もないし、20%切っているからそういう可能性は少ないのかなと思って伺ってはいたのですが、

○ 上路座長

そんな思いがしているのですが、後から確認をしていただくと。

○ 津田専門委員

そのことがあるのもう一回聞くことは、ここの記載ぶりについて 100 なのに有意差が出ているとかこの記載がおかしいということと、それから用量相関性が見られないけれども、有意差が出る、これに対してバックグラウンドを含めて検討することということでデータをもらうということです。

○ 上路座長

相磯先生、それでよろしいですね。

○ 相磯専門委員

それをお願いします。

○ 上路座長

そうすると、相磯先生、義澤先生から出ていました①のところはこれでよろしいですね。

あと、②の胸腺重量、ここについて疑問な点ですが、これはどういうスタンスで。

○ 相磯専門委員

これについても申しわけないのですが、②胸腺重量の「・」の 2 行目のちょっと前から「6,400 ppm 群では対照群 172%」となっていますが、この「対照群」を削除しておいてください。

「・」の部分をもともと読み上げますと、雄の全投与群で、胸腺にほぼ同程度の実重量の増加、対照群の 178~172%の増加があります。6,400 ppm 群では 172%、雄の 6,400 ppm 群で体重増加の抑制があります。これは対照群の 88%、12%抑制になっていて、5%の危険率で有意になっています。この状況から見ると、雄の胸腺 6,400 ppm 群は相対重量でも有意差がついていいと思うのですが、このへんが疑問です。

恐らく雌のほうでも、これは実重量では胸腺 6,400 ppm で有意差はないのですが、これも体重が雌 6,400 ppm 群は 72%減少しています。これについても、もしかしたら胸腺の相対重量に有意差がついて上がるかもしれません。

このへんのところ、確認をお願いしたいです。

○ 上路座長

津田先生のお考えは。今の相磯先生の要求事項に対して。

○ 津田専門委員

やはり値が大きいので、どんな変動をしているかも含めて聞いてみたほうがいいと思いますけれども、ついでに 100 でも同じように上がっていて、64 倍で変わっていないということも含めてちょっと考えないといかんかなと思っています。

○ 上路座長

何だか変ですね、書き方が。

○ 津田専門委員

だからこの値についても余りに大きいのでということ、100 から出ているのはどうだということ聞いてみたらどうでしょう。同じことですから。

○ 上路座長

今ラットのところの亜急性毒性をまとめていただきました。ここについての無毒性量は、先ほどお話がありましたように申請者からの回答をいただいた上で書き込むということになるかと思います。

ほかに何か。赤池先生、いいですか。

それではマウスのほうに関して、相磯先生、蒼白退色という言葉のことですか、これは。むしろ肝細胞変性という形でという。

○ 相磯専門委員

これは病理組織学的変化として、肝臓の小葉中心性の蒼白退色化という変化が記載されていました。これを最初に見たときに、蒼白退色化と言われると肉眼所見のような、虚血性の変化で肝臓が白くなってくるというような変化と思って、これは病理組織変化ではないのではないかという感触を持っていましたが、よくよく考え直してみますと、もしかしたらこれは **pale** という原語が使われていればこういう訳になるのかなと。青白いという訳なのですから。そこのところをちょっと確認していただきたい。

これが病理組織所見ということならば、この変化がどういう変化なのかをオリジナルのレポートに書いてあればそれを説明していただきたい。

もし説明が無理で、オリジナルレポートに書かれていないというのだったら、ほかの試験、18 か月のマウスの発がん性試験で肝細胞変性とあります。これについてもどんな変化かという説明が欲しいのですけれども、広義の変性ということで 2 つとも、この蒼白退色化というものと、それから 18 か月のマウスの発がん性試験の肝細胞変性、これを肝細胞変性として所見を統一したらどうかという意見です。

○ 上路座長

相磯先生は色素沈着とかいろいろなことも含めて肝細胞変性としてまとめられるかという御提案ですか。

○ 相磯専門委員

色素沈着はまた別です。

○ 三森委員

今の肝臓の変化に関しては肉眼的な用語ですので、やはり聞いたほうがよろしいと思います。

細胞質がエオジンに薄く染まってきているのではないかと思うのですが、それなりに適切な病理組織用語があると思います。

18 か月の発がん性試験では肝細胞変性で、またこれも具体的な名前ではないですね。非常に総論的な広い意味合いですので、もう少し具体的な所見をつけてもらったり、確認をしたほうが良いと思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

三森先生、事務局が先生から御意見をいただいているところは。

○ 三森委員

抄録のⅧ-32 ページですが、下の表の 13 週精巣というところに異常精祖細胞としてグレーディングして分けてあるのですが、通常、精祖細胞の変性はわかりません。これが変性しますと、そこから上の精母細胞や精子細胞、精子、すべて壊れていくのです。ですから、そのような所見はとられていなくて、精祖細胞だけが異常というのは、病理学的にもおかしいと思うので、これも確認されたほうが良いと思います。

○ 上路座長

同じように今の肝臓と精巣に対してきちんとした所見を出してくれというような御趣旨だと思います。

○ 三森委員

相磯先生、写真を見せてもらいますか。

○ 相磯専門委員

そうですね、写真を出していただければ。

○ 三森委員

そのほうが早いと思います。

○ 相磯専門委員

確認したほうが早いと思います。

○ 上路座長

ここの表 16 で示しますとおり 6,400 という高濃度のところだけですよね。下のほうは出ていないということでよろしいですね。毒性所見なしということ。

○ 相磯専門委員

写真は代表例だけでいいと思いますね、先生。

○ 三森委員

抄録の 32 ページですが、グレーディングをつけているのです。一番下のところでも中等度が 1 例ありまして、重度というのが 6,400 ppm で 5 例ということで有意差がついているだけなのですが、所見のつけ方がわからないので、最高用量の 5 例というところの

写真を見せていただくということで、まずどんな変化かを確認させてもらいたいと思います。

○ 上路座長

そうしますと、程度の重度、中等度、軽度といった場合にどこらへんからきちんと。

○ 三森委員

これはマン・ホイットニーの U 検定を使えば、グレーディング分けでの発生頻度で統計処理ができますので、それでどこから有意差がつくかわかると思います。

○ 上路座長

もう少し明確に出してもらわなければいけないわけですね。

○ 三森委員

これはフィッシャー検定だけしかしていません。病変のグレーディングの一番高いものだけについて直接確率で計算しているだけです。このようにグレーディングが違う場合には、マン・ホイットニーの U 検定を使ったほうが評価しやすいと思うのです。

○ 上路座長

ちょっとしつこいようですけども、そうしますと表 16 のところで 6,400 と 1,600 ぐらいしかこの表になっていないのですけれども、場合によってはこれより下がり得るというふうに考えてよろしいわけですね。

○ 三森委員

可能性もあると思います。

○ 上路座長

ここも結果次第ということですよ。ありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

すみません、統計やらせるのだったら、ここでやらせると決めていただかないと。後からまた写真を見てからまたやらせますというのはちょっと。

○ 上路座長

では、一緒に写真をいただいて、なおかつ検定もきちんとやってくださいということでお願いしてください。

マウスのところはこれでよろしいでしょうか。

それでは今度、イヌのところをお願いします。

相磯先生と義澤先生からコメントが 2 つ出ていて、②のほうはコメントだけですよというのは、これもいいですか、それで。

○ 相磯専門委員

最初の①のほうですけども、骨髓増殖というのが見られています。骨髓の増殖、造血系の細胞、これは赤芽球系の細胞と顆粒球系の細胞二通り、それからあと骨髓巨核球というのがあるのですけれども、これのどの成分が増殖しているのか。要するに赤血球のほうかふえているのか、あるいは白血球のほうかふえているのかといったところを明らかにし

てもらいたいということです。

それからあと 2 番目はコメントだけですけれども、造血系への影響はげっ歯類でも若干見られているのですけれども、イヌのほうで強いというふうに見ました。

あとイヌで観察されている神経症状、造血、免疫系への影響に関して、これは申請者からの考察があったほうがいいのですけれども、ADI の設定には直接響かないということで、評価上は考察を申請しなくても支障ないかと思っています。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。赤池先生、このところに神経症状というのは出されましたけれども、ここに関して何か気になるところ、ありますか。

○ 赤池副座長

相磯先生おっしゃっていたように、聞いてみないとわからないというところがあります。ただ、ここで振戦、運動失調、興奮、歩行異常ということが書かれていますけれども、たしかこれ 1 群 4 例ですね。4 匹中 2 匹死亡で、片方は雌のほうは 4 匹中 1 匹死亡というかなり致死毒性が出ているところでの症状ですので、神経毒性であるかどうかということも判別が難しいと思います。

神経症状であるということはそのとおりですけれども、ただ原因は神経毒性によるというよりも、そういった一般的な致死的な毒性が出た範囲での症状であろうというふうに考えられますけれども。ただ、それはこちらが説明するというよりも申請者のほうの問題かもしれませんが。

○ 三森委員

相磯先生に聞きたいのですが、よろしいでしょうか。

抄録の 24 ページ、VIII-24 に胸骨、骨髄の所見が載っております。まず一番上に骨髄増殖と書いて軽度、中等度、重度と書いてありますね。その下に細網細胞増殖、造血細胞減少、そして骨髄線維症と書いてあるわけです。ですから、骨髄増殖というのは何を指しているのかわからないですね。

先ほど顆粒球系か云々という話がありましたけれども、細網細胞増殖の下には造血細胞減少と書いていますから、ここで骨髄球系細胞が減っているわけです。ですから、この上の骨髄増殖というのが何を意味しているのかわからないですね。

○ 相磯専門委員

おっしゃるとおりです。細網細胞の下は造血細胞の減少というのは何が減少しているのかということを確認したい。

○ 三森委員

そうすると、上の骨髄増殖は要らなくなる。

○ 相磯専門委員

それからもう一つ、骨髄増殖についてはどういう変化を指しているのかという説明を求

めたいと思います。

○ 三森委員

何か矛盾がありますね、これは。イヌは貧血があり、造血細胞がたたかれていますので、ラット、マウスに比べるとイヌは何かおかしいと思うのです。

○ 山添委員

イヌとほかの種の違いを見ると、イヌはアセチレーションの活性がないのです。この薬物の途中で出てくるものがピリミジン環のウレアのところが切れるとアニリンではないのですが、窒素が 2 つ入っていますけれども、そういう状態のものが出てきて、そのものはアニリン誘導体です。結局、血液組織に対しては毒性が出て当然のものが出てくる。イヌはアセチレーションの活性がないので、ここに強く出てくるというのは可能性としてはあるのかなというふうに思っています。

○ 上路座長

確かに嫌ですね、アニリンが。一応構造からそういう推測ができるということになります。

○ 山添委員

イヌがほかの種よりも強く出ているというのは、それなりに考えられる機序かなと。

○ 上路座長

そういうことも念頭に、こちら側はそういう考えももとにしながら申請者のほうへ、より細かい症状に対する回答をしてほしいということをお願いしたい。イヌのところまでいいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、コレステロール、すみませんがお願いします。90 日のコレステロールの関係です。抄録はⅧ-23 の上の表です。下から 3 つ目のカラムです。

雄ですと、13 週間投与の 12 週目にはかっているのですが、12 週目だと一番下から 7 割まで下がっているという状況でございます。6 週と 12 週合わせ技でも 40 から下がっています。

雌はどちらの週も 40 から下がっている状況です。評価書上に記載しなかったのは、肝臓にコレステロールが動くような所見がなかったのであえて書いていないのですけれども、数字としては有意差がついて下がっています。

それで、机上配付資料の 2 のほうが個体別データで、1 枚目はプレトリアル、試験前のものですが、そのときにはほぼ全群とも値はそんなにぶれずにそろっているのですが、2 枚目、横に置いていただいて下に 3 ページからと打ってあるところが 6 週目のデータで、5 ページからと打ってあるところが 12 週目のデータです。

動物は上の 4 匹が雄で、5 から 8、あるいは 13 から 16 という下の 4 匹が雌のデータだということです。

見ていただくと、6 週目ですと確かに 10 ppm のところが少し低いのかな、雄は特に。

雌も若干低いのですけれども、ただ雌は対照群も比較的低いので有意差はつかなかったのかなという気がします。

雄は 12 週では 10 ppm 以降、雌は 40 以上、生のデータを見ていただいて、あとほかの所見との関連を御覧いただいて所見ととるべきかどうかだけ確認を。イヌなので生のデータまで見ておいていただいたほうがいいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 上路座長

事務局のほうで今そういう提案がありましたけれども、相磯先生、確認されましたか。

○ 相磯専門委員

机上配布資料 2 というのは、雄のデータですね。

○ 堀部課長補佐

上の 4 頭が雄、1 から 4、9 から 12。各群、真ん中で 2 つに線を引いていただきたいのです。要するに、4 と 5 の間にミシン目があって 1 から 4。ですから、ドーズ 0 のところだと 1 から 4 までというのが雄の 4 頭、それから 5 から 8 は雌の 4 頭です。ですので、2 の群も 9 から 12 が雄、13 から 16 が雌、3 群は 17 から 20 が雄、21 から 24 が雌です。同じように 25 から 28 が雄、29 から 32 が雌です。4 頭ずつでミシン目が入っています。

○ 相磯専門委員

6 週のデータです。コレステロール、雄の対照群、これはこの 4 匹ほとんどが 3.0 から 3.2 と 3 のオーダーです。それからこれに対して、10 mg/kg 投与群、1 群ですけれども、これは若干下がっているかなという感覚はありますけれども、統計的にどうかといったらよくわかりません。

そして次に 3 群の 40 mg/kg 投与群、これもやはり対照群 3 ぐらいの値からみんな雄は 2.5 とか 2.8 とか 2.2、1.6 と、やはり下がっている傾向があります。

そして次に 160 mg/kg 投与群、最高用量群ですけれども、これについては完全に 1.8、1.8、2.3、2.1 と低下が見られる。

統計的には 6 週で雄 40 と 160 で有意な低下が見られています。10 についてはちょっとよくわかりませんね。

○ 上路座長

抄録 23 ページのほうは 160 で有意差がついていますよね。

○ 堀部課長補佐

6 週は 40 以上です。

○ 相磯専門委員

減少傾向はあると思うのですが。

○ 津田専門委員

これを読んでいる限りは、今の抄録をまず予備試験でも 180 ではコレステロールが低下したという記載がありますよね。実際にやってみたらこのコレステロールについては、雄で見ると期間が短いほうは 40 からですけれども、12 週やれば 10 から有意差を持って、

しかも用量依存的に減少している。そして 52 週のほうを見ても、用量関係はあれですが、40 からは出ている、確実にそういうことですよね。

ですから、これは少なくともこのコレステロールに影響を与えていて、そして有意差がある 10 から出たというのは確かだろうと——ですよね。

○ 相磯専門委員

そうですね。

○ 上路座長

そうすると、雄のほう が 100 ppm のところにも既にコレステロールが出てくるし、雌のほうは 40 からですか。

○ 津田専門委員

そうですね、雌は 40 からです。

○ 堀部課長補佐

雄は 10 からで、雌は 40 から。有意差のついているものが全部認めざるを得ない、毒性ととらざるを得ないということですよね。

○ 上路座長

繰り返しになりますけれども、雄のほうは無毒性量が未満になってしまうわけですよね、10 mg 未満。

○ 津田専門委員

三森先生、確かにそれは認めざるを得ないのですけれども、ほかのもの、例えば TG も動いていないとか、あるいは病理的なものがないから多分 NOAEL はこの近辺にあると考えていいと。これは影響として見るしかないということですよね。

○ 三森委員

そうでしょうね。LOAEL になってしまっていますが、このへんということで。後ろの長期毒性のほうでもとれるわけでしょう。

○ 上路座長

長期毒性に出ている、もっと低レベルで試験していますので。

○ 三森委員

もっと下でできますから、マージンをとれているので。

○ 津田専門委員

ですから、このあたりだという判断をして長期毒性をもとにして決めるということですよ。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。相磯先生、それで何か不都合はございませんか。

○ 相磯専門委員

大丈夫です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、90 日の亜急性毒性のところはコレステロールを所見として入れるということにしてください。

90 日のマウス、イヌ、いいですね。

あと、29 ページの (4) のラットの亜急性神経毒性のところですけども、これについては先生方が網状赤血球率という言葉に直していただいたということですね。

あと赤池先生、この亜急性神経毒性の結果に対しては何かコメントありますか。

○ 赤池副座長

いや、ございません。

○ 上路座長

ありがとうございました。全体を通しまして、亜急性毒性のところでは何か追加すべきところありませんか。データ要求の結果、無毒性量が少し後から変わってくる可能性がありますけれども、一応これでここまではオーケーということにさせていただきたいと思います。

それでは、30 ページからの慢性毒性、お願いします。

○ 横山評価専門官

まず、イヌの 1 年の試験です。御意見を伺ったのは、まず雌のコレステロールの扱いです。どの用量から影響としたらよろしいかということで伺っております。

机上配布資料 1 といたしまして、こちらでも個体別のデータを御用意させていただきました。机上配布資料 1 ですけども、こちらの資料は雄と雌分けて表がつくられておりまして、13 週、26 週、51 週の週別に取りまとめられております。こちらでも御確認いただければと思います。

今のところは、この 10 mg/kg を影響とするということではよろしいという御意見をいただいております。

また、脾臓のリンパ球の増殖につきましては、雄では最高用量の 40 mg/kg 投与群で影響ということで 3 例出ているのですけれども、雌のほうで最高の 40 mg/kg で 2 例出ている一方で、0.25 のほうでも 2 例出ておりまして、グレードを確認する必要があるのではないかという御意見をいただいているところです。

また、津田先生からは例数の出ぐあいを御確認いただきまして、雌のほうは削除でよいのではないかという御意見をいただいております。

こちらの試験は今のところコレステロールの減少をとりますと、毒性量は雄で 10 mg/kg、雌で 1 mg/kg というまとめとなっております。

31 ページの 2 年のラットの併合の試験です。

こちらにつきましては、まず坐骨神経のニューロパシーの扱いについてと、あと腫瘍性病変の皮膚乳頭腫と甲状腺 C 細胞腺腫についての扱いについて伺っております。

ニューロパシーにつきましては、最高用量は変化として投与の影響として採用すべきと

いう御意見。

あと津田先生から、中程度の変化が 1%の有意差をもって増加しているという御意見をいただいております。

また、腫瘍性病変につきましては、雌のほうでは有意差も出ている用量があるのですが、雄のコントロールでの発生頻度と大差ないということもあわせまして、被験物質投与による影響とは考えないと御意見をいただいております。

32 ページのマウスの試験ですけれども、こちらは先ほど亜急性の試験とも関係しますけれども、肝細胞変性が一体どのような変化か確認が必要ということと、あと色素沈着についてどのような色素か確認できればそれを明記する必要があるという御意見をいただいております。

無毒性量につきましては、雄で 3,200 ppm、雌で 320 ppm、あと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ておりませんで、発がん性は認められなかったというまとめをさせていただいております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、30 ページ以降の慢性毒性のところです。

亜急性毒性のデータも見ながら検討してください。

まず、コレステロールのところに関して、津田先生のほうから事務局からの案としていいということです。事務局案をすべてオーケーということで、ここの所見は雌のコレステロール減少 10 mg/kg、ここだけでいいという御判断です。

それに対して相磯先生、義澤先生のほうからは。雌だけです、雄にはないですね。

○ 相磯専門委員

ないです。

○ 上路座長

そうすると、先ほど言っていたイヌの値、これで無毒性量が 10 未満となっていたところが、ここで 1 年間の慢性毒性で無毒性量がとれたので、こちらのほうを採用できるということになります。それでよろしいですね。

それと脾臓に関しての影響、これについても事務局案でいいというのが津田先生のお考え。それと相磯先生、義澤先生のほうは毒性所見ではないと判断だから、いいですね、同じで。

○ 相磯専門委員

おおよそ意見は同じですけれども、同じとする前に、所見のグレードを確認させていただきということ。もし強い変化が出ていれば、所見とせざるを得ない。

○ 上路座長

そうすると、津田先生は脾臓のリンパ球増殖というのは雄ではとるけれども、雌は削るという御意見。これに対して、相磯先生は雌のほうも残しておくべきということですか。

○ 相磯専門委員

多分割ることになると思うのですが、そこを確定する前に雌のほうの脾臓のリンパ増殖、これは 90 日所見と整合性を考えればリンパ細胞の過形成と言うほうが用語としていいと思います。その雌のグレードが、例えば低用量群で 2 匹観察されているから高用量群の 2 匹はもう用量相関がないから所見としなくていいだろうという考えですが、低用量での 2 匹と 40 mg/kg の 2 匹の所見の程度がかなり強いのであれば、これは所見とすべきでしょうということです。

○ 上路座長

そうすると、それは申請者のほうに確認した上でそれを所見に入れるかどうかというのを決めるというお考えですね。

○ 堀部課長補佐

抄録の表を御覧いただくと、Ⅷ-41 ページのところにリンパ細胞の増殖の所見があるのですが、その上の肝臓を見ていただくと、肝臓の色素沈着に関してはグレード分けがなされています。聞いてみないと最終的にはわからないのですが、もしリンパ細胞の増殖に関しても観察の段階でグレーディングがされていたのであれば、ここに出てくるのではないかというふうにも思われます。

もしかしてグレーディングがなされていなかった場合に、申請者には例えば考察か何か、どういうふうに対応させるべきでしょうか。肝臓でグレーディングが出ているものですから、ひょっとして報告書にもないのではないかということを事務局としては懸念するのですが。

○ 津田専門委員

大丈夫と言った理由は、0.25 と 40 が同じというだけではなくて、用量を上げていってもその 5 倍、あるいは 10 まで上げていってもかえってその数が減っているということで明確な用量相関性がなく、しかも統計的に有意差も出ていないからとらなくていいのではないかという意味です。

○ 上路座長

ということは毒性所見にはなり得ない、相磯先生の御意見は。

○ 相磯専門委員

津田先生の御意見に賛成です。

○ 上路座長

わかりました。そうしますと、②のほうはいいということですね。それでいいですね。

○ 堀部課長補佐

雌は削除するということで。ありがとうございます。

○ 上路座長

それでは、イヌのところはこれでよろしいですね。

次のラットのところです。

津田先生のほうから、坐骨神経のニューロパシーについてということで、最高用量のところだけ影響ととったけれども、それでいいという御判断ですね。相磯先生、義澤先生、それでオーケーですね。

この次の甲状腺 C 細胞腺腫、これも相磯先生、義澤先生のほうから、事務局の対応でいいですということで、ここはこれでいいですね。

○ 相磯専門委員

はい。あと表 20 の、先ほどこちょっと申しましたけれども、40mg の雄の脾臓のリンパ
ろ胞増殖、これは 90 日とあわせてリンパろ胞の過形成に修正したいと思います。

○ 堀部課長補佐

相磯先生、確認させてください。90 日のほうで出ているのは下顎リンパ節の過形成で
脾臓ではないけれども、脾臓のリンパ節も 1 年のほうは過形成とジャッジをしていただ
くということでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

過形成でいいと思います。

○ 上路座長

ラットのところですけども、前の亜急性毒性のところで無毒性量 10 mg 未満とと
っていたのですが、このところも慢性毒性のほうで。

○ 堀部課長補佐

ラット亜急性は要求事項の結果によっては、胸腺ですとかクレアチニンがどこからにな
るかが変わってくるので、場合によっては 100 ppm 未満まで下がる可能性がある。

ただし、そうなっても、今のラットの 2 年間の試験では無毒性量が雌雄とも 400 ppm、
すなわち 19.8 と 24.6 でとれていて、かつ 25 ppm というところで 6.7、7.6 よりも低い
用量まで試験がなされているので、90 日の試験の分の無毒性量はこちらの長期でカバー
できて、ラットの総合的な無毒性量は長期の試験でとれるだろうということですよ。

○ 上路座長

そのとおりです。どうもありがとうございます。

だから要求事項の回答によってというところがあるのですけれども、いずれにしても長
期の毒性の試験のほうでカバーされているので大丈夫そうだということです。

その次のところ、これは要求事項で説明してくださいということだけですね。高濃度の
ところだけです。相磯先生、32 ページの。

○ 相磯専門委員

そうです。先ほどの 3,200 ppm の肝細胞の変性、どんな変化なのか。

○ 上路座長

何かにつけて質問をしていただければと思います。お願いします。

○ 相磯専門委員

色素沈着についても同じです。

○ 上路座長

いずれにしても高濃度ですね。

亜急性毒性から続いて慢性毒性のところでは何か抜けているところはありませんでしたか。よろしいですか。次に続けていいですか。

それでは、32 ページの生殖発生をお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、2 世代繁殖試験、ラットの①の試験です。

こちらの試験では、最高用量 1,600 ppm まで試験が実施されまして、いずれの群においても検体投与による影響は認められなかったという結果です。

無毒性量は最高用量の 1,600 ppm で、繁殖能に対する影響は認められていないという結果になります。

33 ページの 8 行目から 2 世代繁殖のラットの②の試験です。

こちらでも、最高用量でも影響が認められなかったという結果です。また、この試験では P 世代と F₁ 動物の 2 産時に胎児に及ぼす影響が検討されておりまして、こちらでも検体投与による影響は認められなかったという結果となっております。繁殖能に対する影響は認められなかったという結果となっております。

33 ページの 24 行目からラットの発生毒性試験です。

こちらは堀本先生から御意見をいただいております。34 ページになりますが、まず「摂餌量低下」を表 25 に追記いただきました。

また、胎児の奇形、内臓及び骨格の結果について、統計検定が実施されておきませんので、これについて実施してくださいという御意見です。特に骨化遅延、波状肋骨については胎児だけでなく、所見の見られた腹単位での統計検定も検討して影響の見られる用量または骨を明確にすることという御意見です。

また、2 つ目の御意見として「二分脊椎」という用語の原文を確認して、適切な用語か検討してくださいということです。その理由は、本来、二分脊椎は一連の脊柱管閉鎖障害に用いられるもので、外表異常（奇形）に分類され、今の表記が適当とは思えないということで、抄録では骨格変異と説明されていることを勘案すると、椎体分離に相当する所見ではないかと推察もできるという御意見をいただいております。

あと「腰帯」の用語も原文、これは抄録の記載ですけれども、用語を確認してくださいという御意見です。

34 ページの 8 行目からウサギの発生毒性ですけれども、この試験では最高用量の 100 mg/kg まで影響が認められておりません。催奇形性も認められなかったという結果になります。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。堀本先生からコメントをいただいておりますけれども、福井先生、

堀本先生からの要求事項も含めまして解説をお願いします。

○ 福井専門委員

34 ページの堀本委員からのコメントで、二分脊椎はもとの用語は **Spina Bifida** でしょうか。

○ 堀部課長補佐

今の段階ではわからないので、申請者に確認をする必要がございます。

○ 福井専門委員

これは私も同じ意見なのですが、二分脊椎というのは椎骨の棘突起、後ろの突起が欠損しているのです。そこから脊髄なんかが飛び出すので、これはやはり変異ではなくて奇形に分類すべきものだと思います。同じ意見です。ですから、たしかこれは変異のところに置いていたと思いますので、ここに入れるのは適当ではないという判断です。

あと、私、堀本先生のおっしゃる椎体分離というのがちょっと何を指しているのかわからないのですけれども。あとは同じ意見です。

○ 上路座長

統計検定も要求するという事でよろしいですね。

○ 福井専門委員

基本的には腹単位で行いますので。

○ 堀部課長補佐

そうすると先生、先ほどの二分脊椎のところというのは原語を確認して、本当に二分脊椎だったのか、あるいは全然違う用語が当たっているものを誤って二分脊椎と訳しているのかというところをまず確認をさせ、かつ二分脊椎だとするとそれが奇形の所見であって変異ではないということですね。だから分類も含めてもう一度確認をしたほうがいいよということ。

○ 福井専門委員

本当に二分脊椎なのかどうかということも含めて確認していただく。

○ 堀部課長補佐

その場合に 1 点ですけれども、この二分脊椎なるものの、今のところよくわからないので「二分脊椎なるものの」と称しますが——が出ているドーズというのが母動物に何ら影響の出していない用量になりますが、この場合の胎児、仮に奇形の所見が本当に見られていたとすると、これを評価の際にどういうふうにとるべきなのかという点が出てきてしまうのですけれども、そのへんはかなり深刻ですか。

○ 福井専門委員

何ページになりますか。

○ 堀部課長補佐

評価書 34 ページと、抄録ですと 89 ページです。

○ 福井専門委員

自然発生してもおかしくないと思うのですけれども、ただ 200、800 では匹数が多いですね。これはやはり所見があるというふうにとっていいと思います。1 例ですと、ちょっと何とも言えないかなというところですよ。ですから、はっきりした奇形には間違いありません。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

今事務局がおっしゃられたのは、親に対する影響が認められる濃度と子どもに対する影響が認められる濃度で、子どものほうが低いのはちょっとおかしいのではないかと。

○ 堀部課長補佐

いえ、仮に親に影響が出るドーズよりも低いドーズで子どもに奇形が出てくるとすると、お母さんの影響ではなくて、剤の影響で直接催奇形性があるという可能性を否定し切れないということになるなと思ったので、その場合に例えばすごく重篤なものですと、閾値はとれているのですけれども、さらにここに対しての追加係数をどれぐらい見るべきなのかということにかかわってくるなと思って伺いました。

増加をしていてということですが、今見ると、認められているドーズが 200 で、その下 50 では何も出ていないことを考えると、ADI の設定のところを見る限りにおいてはもっと低いところで、かなり低いところで ADI が来る予定になっていることを考えれば、追加の安全係数として 50 を超えてとらない限りは何も起こらないということになるので、大丈夫かなと思いながら議論は何っていたのですが、普段ですとお母さんに体重増加抑制ですとか何か毒性が出るところでこういう奇形の所見が出るということだとお母さんが弱っていたことによる二次的な可能性もあるねという解釈をされることが多いので、そのへんお母さんに影響の出ないところでの仮に奇形だとするとどうかなということ一度先生に伺いたかったというのが事務局の質問です。

○ 上路座長

福井先生、いかがでしょうか。

○ 福井専門委員

母親の影響で出るような奇形ではないと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございました。生殖発生毒性のところではほかの先生方、よろしいでしょうか。それでは、34 ページの遺伝毒性のところお願いいたします。

○ 横山評価専門官

遺伝毒性につきましては、原体と代謝物で試験が実施されておりまして、35 ページの表 26 に原体の結果をまとめさせていただいております。

若栗先生から、投与量などについて、あと匹数、御修文をいただいております。

in vitro の DNA 修復試験についてですけれども、処理濃度につきまして抄録の修正がございまして、具体的には 35 ページの 5 行目からの「事務局より」に入れさせていただきましたが、具体的には 12.5、25、50、100、200 mg/ml 濃度の溶液を調製して、プレート当たり 0.1 ml を添加して、プレート当たりの最終濃度は 1.25、2.5、5、10、20 mg/プレートとなるというような説明がございましたので、これを踏まえまして DNA 修復試験の投与量のところの網かけのような記載になるかと思うのですが、このように修正してもよろしいかどうか御確認いただければと思います。当日になってしまって申しわけありません。

結果については、原体について全て陰性という結果が出ております。

代謝物につきまして、表 27 になりますが、動物、植物、土壌由来の代謝物 E と F について試験が実施されておまして、陰性という結果になっております。

以上になります。

○ 上路座長

若栗先生、今事務局からの問いかけもありました。そこも含めてお願いいたします。

○ 若栗専門委員

まず、内容につきましては、本剤については、全ての試験で陰性ということなので遺伝毒性はないものと考えられたという結論になるかと思います。

あと、代謝物につきましても全て結果が陰性だったということです。

修正の件ですが、今新しく修正していただいたものが抄録のほうにおさまっているようですけれども、それを見ますと本文中のほうと整合性がとれていないような感じがしますので、多分抄録のほうをもうちょっと直したほうがいいと思います。

具体的に言いますと、VIII-99 ページ、試験方法の上から 3 行目から 4 行目のところです。本試験として 1,786、3,571 云々という数字が書いてあって、その後に括弧で新しく 1.25、2.5、5、10、20 mg/プレートというのを記載していただいているのですけれども、本試験としてのあとの数字の用量を 10 分の 1、つまり 0.1 ml ずつ添加した場合にこの数字になりませんので、多分そここのところの修正が必要かなというのと、次の 100 ページ目の表中の数字です。そちらも多分修正がかかってくるのではないかと思いますので、そこらへんの修正のほうよろしくをお願いします。

○ 上路座長

わかりました。これはみんな結果としては陰性だから、抄録の内容についてもう少し確認を、きちんと直してくださいということでよろしいですね。

○ 若栗専門委員

抄録を整えてくださいということでお願いします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

山添先生、表 27 の代謝物のところを見ますと、アニリンで試験をしているのですね。やはり何らかの危険性を感じたのか、その試験をやったのだなと思って見ています。だけど陰性だから、一応はオーケーということだと思えます。それでよろしいですね。

ありがとうございます。

○ 前田評価調整官

35 ページの表 26 の一番上の DNA 修復試験で「/ディスク」になっているのですが、「/プレート」と「/ディスク」はどちらのほうが適切かということですか。

○ 若栗専門委員

この試験の形態からしますと、プレートですか、ちょっと試験の内容をもう一度確認して、そちらのほうと一緒にお願いします。

○ 上路座長

確認をお願いします。ほかに全体を通しまして何か。よろしいでしょうか。

それでは、最後の健康影響評価までいっていいのかどうかの御確認をお願いしたいと思います。

先ほど亜急性毒性のところでは幾つかの質問事項と、あと無毒性量が未満という形のところが 2 カ所、イヌとラットかな、あったと思いますけれども、いずれも長期のほうでその濃度のところがきちんとした数字がとれておりますので、それは長期のほうのデータを使えば無毒性量がとれるという判断だと思います。

ということになりますと、ここで健康影響評価の ADI の決定ということは可能かと私は思うのですが、先生方いかがでしょうか。よろしいでしょうか。相磯先生、いいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、健康影響評価のところ、お願いします。

○ 横山評価専門官

37 ページをお願いいたします。動物体内運命試験において、胆汁中排泄率から推定された消化管からの吸収率は 78.4～96.2%でした。投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は 86.0～98.6%TAR で、投与後 72 時間で 78.4～97.5%TAR が排泄されております。主要排泄経路は尿中でした。

畜産動物を用いた動物体内試験では、乳汁及び可食部中に認められた残留放射能はわずかという結果でした。植物体内運命試験の結果、玄米中に代謝物 G が 22.2%TRR 認められたほかには、可食部中に 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

水稻を用いた作物残留試験の結果でピラゾスルフロンエチルはいずれも定量限界未満という結果です。ピラゾスルフロンエチル投与による影響は、主に肝臓——肝細胞変性と修正いただいております。

また、肝臓への影響ですけれども、今回イヌの試験でコレステロールの低下をとっていただいておりますが、こちらは主要な変化としてここに記載したほうがよろしいかどうか御確認いただければと思います。

次に、脾臓です。こちらは髄外造血、血液は貧血に認められております。発生毒性試験（ラット）につきましては、要求事項の回答を踏まえまして適切に修正。場合によっては催奇形性が認められたという記載になるかもしれませんが、修正が必要になるかと思ひます。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められておりません。

農産物中の暴露評価対象物質はピラゾスルフロンエチル（親化合物のみ）と設定したという案とさせていただきます。

また、各試験における無毒性量は、38 ページからの表 28 にまとめさせていただいております。要求事項の回答によって NOAEL が変わる可能性があるものとしては、ラットの 90 日の試験がもう少し下からで、雄では 100 ppm 未満になる可能性が、6.7 未満になる可能性があります。

また、おめくりいただきまして、イヌの 90 日の亜急性毒性試験の NOAEL につきましては、御審議いただいた結果で雄は 10 未満、雌で 10 という結果をいただいております。

このように亜急性の試験で無毒性量がとれなかったものにつきましては、通常、この食品影響評価のところに亜急性の試験で無毒性量がとれなかったけれども、長期の試験で低い用量まで検討されていて、この用量でとれているのでということを書くことになります。

仮にラットの 90 日の亜急性毒性試験で 6.7 未満になったとしても、長期の試験で 19.8 で NOAEL はとれているのですけれども、その下の 5.3、6.3、これが先ほどの亜急性の LOAEL の値よりも下でとれていますので、こちらの数値で担保できるかと思ひます。

さらに、イヌですと 90 日の雄で 10 未満という数字が出ておりますが、この下の 1 年の試験ですと 1 で NOAEL がとれておりますので、1 が最小の NOAEL ということになるかと考えられます。従いまして、この点につきましては、食品健康影響評価に要求事項の回答も踏まえて記載しなければいけないのですが、ADI の案といたしましては、イヌの 1 年の 1 mg/kg 体重/日が最小の NOAEL となりますので、安全係数は 100 として、ADI の案といたしましては 0.01 mg/kg 体重/日となるかと思ひます。御確認をお願いいたします。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それでは、まず最初に 16 行目の「毒性試験結果から」というところで、どの所見をここに主な影響として出しておくのかということになるのだと思ひます。

1 つは、先ほど肝臓の中の肝細胞変性というのにしましたけれども、これでいいのかどうか。今事務局のほうから言われましたけれども、イヌのコレステロール減少というところ

ろが ADI の決定のところに入ってきているので、それを書かなくてもいいのかという御指摘だと思うのですが、津田先生、相磯先生、このところの所見はどう書いたらよろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

コレステロールを入れたほうがいいと思います。

○ 上路座長

そうしますと、コレステロールを入れるということと、肝細胞変性というのはすごく漠然とした言い方ですけども、これは入れておいたほうがよろしいのでしょうか。

○ 相磯専門委員

私は、入れておいたほうがいいと思います。

○ 上路座長

津田先生のお考えは。

○ 津田専門委員

あったことは入れておいたほうが良いと思います。

○ 上路座長

ですから、主に肝臓はコレステロールと肝細胞変性等でいいということ。

それと、脾臓の髄外造血及び血液に認められた。後にこの言葉が適切なかどうか、あるいはほかにもっと加えるべきものがあるかどうか。ちょっと御検討ください。余り目立った所見がないものですから。

○ 三森委員

前の幹事会で、貧血があった場合に二次的な反応として脾臓の髄外造血がある場合は削除してはどうかという話し合いがありました。ですから、そういう観点でいくとこの剤は貧血がありますので、脾臓の髄外造血は二次的な変化ということで削除してもよろしいかと思います。

○ 上路座長

そうすると、貧血のほうを前に出して。

○ 三森委員

そうです。もう脾臓のところは削除してしまって良いと思います。

○ 上路座長

削除してしまって貧血症状のみにすると。いいですか、事務局のほう。お願いします。

あとほかに所見として採用しておかなくてはいけないものはよろしいでしょうか。何か目立った所見が。いいですか。では、この 2 つで。

○ 前田評価調整官

ちょっと 1 点確認させていただきたいです。先ほどのコレステロール減少が肝臓の所見の中のコレステロール減少ということだったとお伺いしたのですが、血液（コレステロール減少）ではないですか。血液生化学的所見でございますけれども、そこはよろしいで

しょうか。

○ 上路座長

どっちですか。

○ 津田専門委員

コレステロールの減少という、それだけ書いておけばいいと思います。

○ 上路座長

肝臓の中に入れるのではなくて、コレステロール減少と。

所見のところはそれにして、あと発生毒性試験に関しては申請者のほうへのいろいろな用語の使い方とかそういうものを確認してから、もしかすると変更があり得るということで、何か先生。

○ 福井専門委員

もし二分脊椎が認められた場合は、書き方は奇形を先に持ってきたほうがいいですので、19 行目の後ろのところ「200 mg/kg 体重/日以上投与群で」の後に「二分脊椎及び骨格変異（波状肋骨）の増加が認められた。」そうしたほうがいいと思います。

もしなかった場合は、二分脊椎を削除していただいたらいいと思います。

○ 堀部課長補佐

関連して 1 点ですけれども、発生毒性、ラットではこういうことがあったと書いてあるのですけれども、ウサギで催奇形性がないというのが落ちているので、ウサギではなかったと追記をさせてください。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。先ほど事務局のほうから御説明がありましたけれども、ADI 決定のときに亜急性毒性で無毒性量がとれていないものがありました。そのところについて、無毒性量の書き方について亜急性毒性と慢性毒性を比較して、慢毒でこういう値だから ADI は決定できるのだの趣旨を入れていただくということになります。それでよろしいですね。

ほかに ADI の記載、よろしいでしょうか。

それでは、非常に順調にいきましたけれども、ADI の設定根拠がイヌの 1 年間の慢性毒性試験で無毒性量 1 mg、安全係数 100 分の 1 ということで、0.01 mg/kg 体重/日ということでこの剤の ADI を決定させていただきたいと思います。

たくさんコメントを出しています。そのコメントはどうしましょう、食品健康影響評価の記載にもかかわりますので、今までは場合によっては個別の質問した先生にだけ返していたのですけれども、今回は全体の先生に見ていただくということでいかがでしょうか。どうしましょう、そのところ。

○ 堀部課長補佐

少し区別していただいたほうがいいと思うのですけれども、1 つは要求をされた事項に対する確認があるのと、それから評価書の書きぶりの確認という 2 つのことがあると思

います。

ですので例えば毒性のデータ、毒性の顕微鏡の写真を全員の先生に送って、ではどうしますかという話になるのかなというのもあったので、要求事項に対しては毒性のジャンルのところは毒性の先生全員にとか、生殖のところは生殖の先生全員にという形でお送りさせていただいて、それが固まった段階で評価書が食品健康影響評価も含めて変わりますので、回答案について先生方の了解をいただいた上で食品健康影響評価の書き方、全体の評価書の書き方を整えた段階で全員の先生に書きぶりを改めて御確認いただくというのがリーズナブルかなと思うのですが。

○ 上路座長

わかりました。そういうことになりますね。そうしますと、いつ申請者からきちんとしたものが出てくるかということでもかなり厳しい、詳細なものをいただかなくてははいけません。一応 ADI だけは決まったということになります。

ほかに何か。よろしいでしょうか。

それでは、事務局のほうから何かほかの件で。

○ 堀部課長補佐

資料 4 をつけさせていただいています。これは前回の部会のときにも、評価書の書き方が変わりましたということで御説明をさせていただいているもので、中心は植物体内運命試験の記載ぶりに関するところでございます。

事務局のほうで注意をして評価書を整えるようにしたいということと、それから評価書全体の書き方については暴露評価ワーキンググループでさらに御検討いただく必要がありますので、またそれはそれで御相談をさしあげたいと思っています。

内容につきましては、幹事会のメンバーで上路先生が検討に加わっていただいておりますので、先生方、もし内容を読まれて不明な点等ございましたら事務局までお問い合わせをいただければと思います。

詳細な説明をしても余り意味がない話かもしれませんので、事務局からの説明はこのへんでとどめさせていただきます。

とりあえず、今日準備させていただいた資料の関係は以上です。

○ 上路座長

今日のピラゾスルフロンエチルの 8 ページの 5 行目ですけれども、この剤の特徴というのは単にアミノ酸と記載するのではなくて分岐鎖アミノ酸という非常に特定のアミノ酸合成阻害ということが売りですね、このグループは。だからそこを書いていただかないとこの剤の特徴が出てこないの、分岐鎖アミノ酸のロイシン、イソロイシン、バリンとしてください。お願いします。ごめんなさい、先ほど言うのを忘れました。

今後の開催日程等、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回開催日程について御連絡いたします。

当然と申し上げるべきでしょうが、本部会、本年は本日で最後でございます。1 年間どうもお世話になりました。ありがとうございました。

次回でございますが、この部会は比較的開催が早くて 1 月 29 日火曜日でございます。また、幹事会につきましては、直前で恐縮ですが、1 月 25 日金曜日を予定しております。

29 日の剤につきましては、年明け比較的早い時期にお年賀として先生方のところにお届けする予定でございます。お年賀の受け取り拒否をされず、どうぞ御協力いただければありがたいのでよろしくお願いいたします。

本当に 1 年間お世話になりました。

事務局から以上でございます。

○ 上路座長

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

どうぞよいお年をお迎えください。ありがとうございました。