

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 26 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年5月22日（水） 13：00～16：40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（フルバリネート、ピリミジフェン）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）

西川座長、長野副座長、川口専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、
根本専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

太田専門参考人、中塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、山添委員

（事務局）

磯部評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、河野技術参与、鈴木技術参与、
南係長、齊藤係長、木村専門職、大田係員

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 フルバリネート農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ピリミジフェン農薬評価書（案）（非公表）

資料 4 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 1 平成25年度食品安全委員会運営計画

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方皆様おそろいでございますので、ただ今から
第 26 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

すみません、この部屋、少し暑いのですが、これぐらいしか冷えません。内閣府

は、5月1日からクールビズの期間中でございますので、御理解、御協力のほどよろしく
お願いいたします。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

冒頭でございますが、4月1日付及び5月16日付で人事異動と組織再編がございましたので、簡単に御紹介させていただきます。

予算が成立いたしましたして、食品安全委員会の事務局、少し体制が変わりました。従前、評価課という1つの課で評価の仕事をやっていたのですが、評価第一課と評価第二課というふうに2つの課に分かれました。評価第一課でございますけれども、担当分野といたしましては、化学物質・汚染物質、器具・容器包装、食品添加物、そして農薬と、このラインが評価第一課でございます。動物用医薬品、肥料・飼料、プリオン、自然毒・かび毒、新開発食品、遺伝子組み換え食品、このあたりのところが評価第二課ということで2つに分かれました。

評価第一課の課長でございますけれども、前の評価課長の磯部がそのまま評価第一課長として就任しております。

○ 磯部第一課長

また引き続きよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日所用で不在にしておりますけれども、前田調整官、評価第一課の所属ということでございますけれども、評価第一課、第二課の両方の評価案件を見るということになります。

それから、農薬班のほうでございますけれども、横山が新たに農薬担当の補佐になりました。

それから、係長級でございますけれども、まず新しく加わったメンバーを、御紹介いたします。4月1日付の人事異動でございますが、長くお世話になりました工藤係長がFAMICのほうに異動いたしまして、後任として齊藤係長が、国際共同評価係長ということで着任しております。御紹介します。

○ 齊藤係長

齊藤と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、農薬担当の評価専門職ということで、木村が着任しております。

○ 木村専門職

木村と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あとの2人は残留しているのですが、組織再編で「残留」の文字が外れまして、南係長は今回農薬係長ということになりました。

○ 南係長

引き続き、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

同じく大田も残留しているのですけれども、「残留」が外れて農薬係です。

○ 大田係員

よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

私、農薬の肩書き外れましたと言いながらここに座って司会をしているわけですが、国際共同評価担当の補佐という肩書きに変わりました。ただ、農薬班と一緒に仕事をするようにという強い指示を課長、局長とダブルで受けましたので、調査会には性懲りもなく出てくることになると思います。引き続き、よろしくお願いいたします。

また、食品安全委員会全体ですけれども、今まで情報・緊急時対応課と勧告広報課という 2 つの課がございましたが、この 2 つが 1 つになりまして、情報・勧告広報課という課になっております。その組織再編に伴いまして、従来、情報・緊急時対応課にございました国際担当と、それから調査研究の担当が総務課に移っております。各課の仕事の内容も若干変わっておりますので、例えば研究事業等に何か御関心をお持ちの場合などには担当課が変わっておりますので御留意いただければと思います。

それでは、以後の進行を西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（フルバリネート、ピリミジフェン）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。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

お手元でございますが、本日の議事次第、それから座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、農薬専門調査会での審議状況の一覧、それから資料 2 といたしまして、本日御審議をいただきます農薬評価書、フルバリネート（案）のたたき台、資料 3 は同じく農薬評価書ピリミジフェンの評価書（案）たたき台、資料 4 は振り分けの際に用いました両剤の論点整理ペーパー、表裏 1 枚のものでございます。

それから、参考資料 1 でございますが、年度が変わって初めての部会になりますので、平成 25 年度の食品安全委員会の運営計画を添付させていただいております。

内容については時間の関係もございますのでここで御説明することはいたしません、後ほど御一読いただきまして、何か御不明な点等ございましたら事務局までお尋ねいただければと思っております。

それから、机上配布資料 1 でございますが、申しわけございません。フルバリネートについて山手先生から追加のコメントをいただいておりますのが、ちょっと評価書のほう

に間に合わなかったものですから、机上配布資料とさせていただきます。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたらお申しつけください。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

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」に基づき、必要となる専門委員会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。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します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。

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出いただきました確認書を確認いたしましたが、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。

以上でございます。

○ 西川座長

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。

ないようです。

それでは、農薬フルバリネートの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。

この剤につきましては、2011 年のこの第四部会で御審議いただいたものでございます。その際に確認事項を 14 項目いただきまして、回答案が出されて、基本的に先生方にはメールでお送りして内容を御確認いただきまして、評価書の修正などいただいたものについては適切に反映させていただいているところでございます。

ただ 1 点、ADI の数字に影響が出る可能性があるものがございましたので、今日は部会で再度御確認をお願いしたいというものでございます。

具体的には、資料 2 の評価書案の 36 ページをお願いいたします。

36 ページの 18 行目からの (2) 2 年間のラットの併合試験について出された要求事項ですけれども、37 ページをおめくりください。表 35 の雄を御覧いただければと思いますが、前回御審議いただいた際に 1 mg/kg 体重のところの、今見え消しになっておりますが、体重増加抑制を毒性所見と評価していただきまして、この下の 0.5 mg を NOAEL という評価をいただきました。その際に、抄録のほうでは 1 mg の体重増加抑制に影響ととっていなかったということで確認要求が出されたものでございます。

回答が出てまいりまして、その回答の中ではやはりこの 1 mg については影響と考えないというようなものが出てきたところでございます。具体的には、抄録の数字を御覧いただければと思います。抄録の 194 ページになります。

194 ページの上のほうに体重の表がございまして、雄の 1 のところ、77 週で対照群に対して 93%になって、104 週で 85%になるというものです。この試験、対照群が第 1 対照群と第 2 対照群というのが設けられております。

抄録の 190 ページを御覧いただくとわかりやすいかと思うのですが、190 ページにございますように第 1 対照群は中間と殺も行っているのですが、第 2 対照群については 3 カ月と 12 カ月の中間と殺を行わずに、24 カ月の最終と殺群を設けて試験が実施されたというものです。

194 ページにお戻りいただきますと、1 mg/kg で有意差がついている 93%と 85%というのは第 1 対照群に対する比率で、有意差検定も第 1 対照群に対して行われた結果ということです。第 2 対照群に対しては、有意差がつかないということ、あと 87 週と 97 週の第 1 対照群に対する比較で、継続的ではなくて途中有意差が見られていない時期もあるということで、申請者の回答としてはこれをもって影響と考えないというようなものが出てきたところでございます。

これにつきまして山手先生から御意見いただいております、机上配布資料 1 として御用意させていただいたものになりますけれども、基本的に第 1 対照群と第 2 対照群があるけれども、第 1 対照群との比較で考えて、1 mg/kg の雄で体重増加抑制があるという判断の御意見いただいております。この 1 mg/kg の体重増加抑制についての扱いを御審議いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、1 mg/kg 体重/日の雄の群における体重増加抑制を毒性とするかどうかについてです。

資料要求を出された山手先生と川口先生、お二人の御意見をとりあえずお伺いしたいと思うのですが、山手先生は第 2 対照群を設置した意義等がよくわからないので基本的に第 1 対照群との比較で判定すべきであるというようなお考えで、したがって 1 mg の体重増加抑制は意味があるであろうというような御意見と承っております。

川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

山手先生の意見に全く同意します。やはり第 2 対照群が何で出てきたのかがよくわからないのですが、山手先生がおっしゃるとおり第 1 対照群との有意差検定を有効と考え、1 mg をとったほうがいいと思います。

○ 西川座長

そうしますと、申請者の回答は受け入れられないというようなところで、結果的には前回の第四部会で決定した無毒性量でいくということになります。よろしいでしょうか。

○ 森田専門委員

基本的にはそれでいいかと思いますが、ちょっと確認ですが、山手先生のコメントの真ん中からちょっと下のところに「海外の評価書もおそらく、第 1 対照群との比較

で判断していると思います」というふうに書かれているのですが、評価書の農薬抄録の最後の 45 ページの食品健康影響評価にあります EU とか米国の試験を見ますと混餌となっていて、混餌の試験で ADI が導き出されている。ところが、今回の試験は強制経口投与となって、その試験が同一のものかどうかというのは私ちょっと理解ができないにもかかわらず、導き出された ADI の数字が結果的に同じなのでどうしたものかなと思った次第ですけれども、これは本当に全く同じ試験なのでしょうか。

○ 西川座長

EU と米国での ADI 設定の中身だと思うのですが、その試験がラットの混餌による試験であるか。

○ 森田専門委員

少なくとも EU のほうは 2 年間の慢性毒性/発がん性合併試験ということで混餌というふうに書かれておりまして、申請資料も 2 年間慢性毒性の発がん性合併試験というふうになって、これは強制経口投与となっているのですが、これは同じものかどうかがよくわからないです。

あと、米国のほうはそもそも慢性試験と書かれてありますから違っていても構わないと思います。

○ 西川座長

恐らく同じ試験だと思いますけれども、念のため確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

事務局で本日の審議の間に確認をさせていただきます。すみません。

○ 西川座長

お願いします。そうすると、ADI については前回の結論と同じになると思いますけれども、その他何かございますか。

○ 横山課長補佐

御確認をいただきたい点が 2 つございます。1 つはまず催奇形性試験のところ、40 ページをお願いします。

40 ページの 13 行目の (3) ラットの発生毒性試験ですが、こちらの試験、骨格変異が腰肋骨で認められているという御判断をいただいているところですが、20 行目、いつも催奇形性のあるなしの判断について評価書に記載をいただいているところですが、こちらは記載がございまして、骨格変異ということで事務局のほうで催奇形性は認められなかったという案を記載してみたのですが、こちらについて御確認をお願いできればと思います。この内容に沿って食品健康影響評価のところと要約のところにも記載ぶりの変更が出てきますので、御確認をお願いします。

それともう 1 点、評価書の記載について御確認をお願いしたい点がありまして、32 ページをお願いできればと思うのですが、具体的には 32 ページ以降にあります毒性試験で参考資料としたものについて、その理由の記載がございましてしたので追記させていた

できました。適切な理由となっているか御確認をお願いできればと思います。

まず、この 32 ページの試験ですけれども、ラセミ体を使った試験となっております。本剤のフルバリネートにつきましては、4 つの異性体のうち 2 つを取り出した半分割体というものが有効成分として使われているということですが、試験成績としてはラセミ体のものもございまして、ラセミ体につきましては参考資料として収載するというところで前回の御審議で御判断いただいたところです。それを受けて参考資料となっておりますので、理由として脚注に「ラセミ体投与による試験のため参考資料とした」というふうにさせていただきます。

これ以降、34 ページのイヌの試験、39 ページの 2 世代繁殖試験についても同様に整理をさせていただきます。

また、34 ページの 2 行目 (5) イヌの試験ですけれども、こちらにつきましては 1 匹の試験ということで参考資料となっておりますので、脚注に「使用動物の例数が少なく適切な評価ができないため参考資料とした」というふうに記載させていただきます。

御確認いただきたい点は以上となります。よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

まず、1 点目は 40 ページのラットの発生毒性試験において、骨格変異の発生増加は認められていますが、催奇形性は認められなかったという一文を追記していいかどうかについてです。

代田先生、中塚先生、いかがですか。

○ 中塚専門参考人

結構だと思います。

○ 代田専門委員

私もその判断で結構だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、事務局案どおり、催奇形性は認められなかったという文章を追記することにします。

2 点目は、本剤は半分割体ですが、ラセミ体で実施した試験についてはその旨を脚注に追記して参考資料にするということですが、よろしいですね。

それから、3 点目は、34 ページのイヌの亜急性毒性試験について使用した動物が各群 1 匹ずつであるので参考資料にする、その旨を脚注に追記することです。これももったいなことだと思いますけれども、よろしいですね。

ありがとうございます。

そうしますと、先ほどのラットの 2 年間の試験が欧米で評価した試験と同じであるかどうかについて、投与方法を今確認しているところですが、結論には影響しないと思いますので、結論にいきたいと思います。

本日の審議を踏まえ、フルバリネートの一日許容摂取量につきましては、ラットを用い

た 2 年間慢性毒性/発がん性合併試験における無毒性量である 0.5 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除しまして、ADI を 0.005 mg/kg 体重/日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。

ありがとうございます。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

今御指摘のあった諸外国の評価書に出てきているものの投与方法を確認させていただいておりますが、この後御確認いただきまして特に問題ないということでしたらこのまま農薬として幹事会に一度上げさせていただいて、そこで問題がないようでしたら、その次に動物用医薬品にリレーするというので、このまま幹事会に進めさせていただきたいと思っております。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いします。

続きまして、次の議題です。農薬ピリミジフェンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 南係長

では、説明させていただきます。資料 3、ピリミジフェンの評価書案、お願いいたします。こちらは、今回初めて審議されるものでございます。

まず、3 ページ、審議の経緯でございますけれども、こちらの剤は 1995 年に初回の農薬登録がなされておりました、2010 年 11 月に厚生労働省よりポジティブリスト制度に基づく暫定基準が設定されておりました、要請事項の説明がなされております。

5 ページ、要約ですけれども、こちらは食品健康影響評価の審議が終わりましたら、それにあわせて修正させていただきます。

6 ページでございますが、本剤は殺ダニ剤でございます、6 の構造式に示すような物質でございます。

30 行目から「7. 開発の経緯」でございますが、7 ページに森田先生から、作用機序に関しまして御修文いただいております、現在「筋肉細胞内のカルシウムイオンの代謝異常を引き起こすことにより、殺ダニ効果を示すものと考えられている」というふうにさせていただいております。

では、8 ページから安全性に係る試験の概要を説明させていただきます。

13 行目から動物体内運命試験でございます。

15 行目、①血中濃度推移でございますが、血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されているとおりでございます。

25 行目、吸収率に関してですが、こちらの説明の前に 11 ページを御覧いただきまして、根本先生からコメントをいただいておりますのでそちらを御覧いただきたいと思います。

11 ページの 1 行目のボックス、根本先生からのコメントですが、本剤につきましては消化管というところの数値が内容物を含めたものであるかどうか御確認をお願いしますというコメントをいただいております。

確認した結果、消化管というのは内容物を含めたものであることがわかりましたので、表のほうに脚注を追記させていただいておるところもございますし、先生の御指摘に従いまして吸収率の値も 8 ページの 28 行目ですが、90.4%というふうに修正させていただいております。

9 ページ、3 行目から分布でございますが、主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されております。こちらは主に消化管、肝臓、腎臓といった組織に分布しております。

こちらの消化管につきましては、先ほど御説明いたしましたが、脚注で内容物を含むというふうにさせていただいております。

18 行目から玉井先生のコメントとしまして、抄録の数値の間違いを御指摘いただきまして、これも誤記であることが確認されて、抄録のほうは修正されております。

10 ページ、2 行目、体内分布-2 でございますが、こちらの結果、表 3 に示されておりますが、いずれの投与群においても最終投与 120 時間後における組織中残留放射能はわずかであり、蓄積性は認められなかったということでございます。

14 行目、玉井先生からの御意見ですが、表 3 の 1.0 mg/kg 体重投与群の雌、単回投与につきまして消化管の値を追記したほうがいいのではないかとということで、こちら消化管の値 0.05 を追記させていただいております。

11 ページ、(3) 代謝、3 行目でございます。

主要代謝物は 12 ページの表 4 に示してありますが、尿、糞、胆汁中の主要代謝物は B、I、K、L、O、T であり、B、K 及び T はグルクロン酸抱合体としても検出されました。肝臓及び血漿では、主要代謝物として K が認められております。

表 4 につきまして、事務局より確認中のものがございましたので、雌雄につきまして雄というふうに修正させていただいております。

12 ページ、5 行目から排泄でございます。

まず、尿及び糞中排泄①でございますが、結果は次の 13 ページの表 5 に記載させていただいております。投与後 96 時間で 87.6%TAR 以上が糞及び尿中に排泄されました。雌雄とも尿より糞中排泄のほうが高かったということでございます。

13 ページの 5 行目から、尿及び糞中排泄②でございます。結果は表 6 でございますが、標識体、投与量、投与方法及び性別にかかわらず、投与後 120 時間で 91.8%TAR 以上が尿及び糞中に排泄されました。

18 行目から胆汁中排泄でございます。結果は、次のページの表 7 に示させていただいておりますが、投与後 48 時間における胆汁中排泄率は雄で約 80%TAR、雌で 100%TAR であり、こちら玉井先生から御修正いただいておりますけれども、腸肝循環が示唆された

ことはこの試験のみではなくて、上の試験と比較した結果わかるものでございますので、「上記 [1. (4) ②] の結果と比較した結果、」というのを追記させていただいております。その比較した結果、腸肝循環が示唆されております。

表 7 につきましては、消化管の値は、内容物を含むことが確認されましたので、こちらから削除しております。

動物代謝は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。幾つかの記載整備と誤植の修正等があります。

1 つ大きそうなのが、消化管内容物を含むかどうかという根本先生のコメントに対して、そうであると。その旨を表の脚注に追記するとともに、8 ページの吸収率を修正したということです。根本先生、補足ございますでしょうか。

○ 根本専門委員

結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そのほかないようでしたら、続きまして植物体内運命試験から一般薬理試験の前まで説明をお願いします。

○ 南係長

14 ページ、5 行目から植物体内運命試験でございます。

6 行目、(1) みかんです。結果ですけれども、15 ページを御覧いただきまして、13 行目から記載ですけれども、可食部への放射能の移行はわずかでございまして、処理葉及び処理果実中残留放射能（可食部を除く）の主要成分はピリミジフェンでございました。葉及び果実のいずれにおいても 10%TRR を超える代謝物は認められず、数多くの代謝物が微量に検出されました。

申しおくれましたけれども、こちらの植物体内運命試験でありますとか環境につきましては、本日御欠席ですけれども、與語先生から記載について指摘をいただいております。御指摘どおりの修正をさせていただいております。

みかんに関しましては、16 ページの 7 行目に與語先生からのコメントとして、表 11 の網かけの数値につきまして定量限界以下のものですが、こちらを明記するかどうかということで問いかけをいただいておりますけれども、これまでも定量限界以下のものについてもこのように数値を記載しておるものもございまして、記載法について御検討いただければと思います。

17 ページ、2 行目からりんごでございます。りんごにおきまして、可食部への放射能の移行はわずかでございまして、18 ページの 2 行目ですが、処理葉及び処理果実中残留放射能（可食部を除く）の主要成分はピリミジフェンでございました。葉及び果実のいずれにおいても 10%TRR を超える代謝物は認められず、多くの微量代謝物が検出されま

した。

表 15 につきましては、先ほどと同じ指摘を與語先生からいただいております。

19 ページ、5 行目からだいずでございます。13 行目、処理土壌に移植しただいず幼苗で検出された放射能は、茎葉部で 0.01～0.22%TAR、根部で 0.08～1.40%TAR とわずかでございました。

処理土壌における抽出放射能の大部分はピリミジフェンであり、分解物として B、D、F 及び G が微量検出されました。

20 ページ、3 行目から土壌中運命試験でございます。

4 行目 (1) 好氣的土壌中運命試験。12 行目から、抽出放射能の大部分はピリミジフェンであり、主要分解物は K でございました。ピリミジフェンの砂壤土中の推定半減期は、ピリミジフェン環標識ピリミジフェン処理区で 227 日、ベンゼン環の側鎖を標識したピリミジフェン処理区で 348 日でございました。

21 ページ、2 行目、ガラス板上での光分解試験でございます。10 行目、ピリミジフェンはガラス板上で太陽光による分解を受け、暴露 72 時間後には未変化のピリミジフェンは 0.9%TAR に減少し、分解物として B、E、F、G 及び O が微量（暴露 72 時間後にはいずれも 0.4%TAR 以下）検出されました。

17 行目、土壌吸着試験。吸着係数 K_{ads} は 116～601、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 4,520～64,100 であり、高い土壌吸着性が認められました。

24 行目から水中運命試験、25 行目、加水分解試験ですが、緩衝液中においてもピリミジフェンは安定であり、ピリミジフェンの加水分解における推定半減期は、いずれの pH においても 1 年以上 (25℃) と推定されたということでございます。

36 行目、水中光分解試験①でございますが、結果は 22 ページ、2 行目ですが、ピリミジフェンの推定半減期は純水で 38.0 時間、河川水で 41.3 時間でございました。

こちらの與語先生からの「超純水」の「超」は必要かということでございますが、明確な定義がないことと、これまでも「超」というのは記載していないことから削除させていただいております。

7 行目、水中光分解試験-2 でございます。13 行目ですが、同定された主要分解物は T であり、16 行目からピリミジフェンの水中光分解における推定半減期は、蒸留水中で 0.86～1.15 時間、東京春季太陽光換算値で 5.98～8.00 時間、河川水で 1.13～3.55 時間、東京春季太陽光換算値で 7.86～24.7 時間でございました。

22 行目、土壌残留試験です。

推定半減期は次のページ、23 ページの表 18 に記載されているとおりでございます。

23 ページ、4 行目から、作物残留試験です。

ピリミジフェン、また代謝物の C、J、Q 及び R を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されまして、結果、ピリミジフェン代謝物 C、J の最大残留値はそれぞれ散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 2.28 mg/kg、みかん（果皮）の 0.22 mg/kg、夏みかん（果

皮)の 0.12 mg/kg でございました。代謝物 Q 及び R はいずれも定量限界未満でございました。

植物、環境は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。與語先生のコメントを受けての事務局の修正追記等があります。それから、事務局からの修正等も含まれています。特に御意見ございませんでしょうか。

1 つ、16 ページに表 11 の中の網かけ部分ですが、これを記載する必要があるかどうかという與語先生のコメントがあるのですが、これはこれまでも記載してきたものもあるということなので、とりあえずは残すことにしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思います。

○ 横山課長補佐

先生、すみません。残した内容で、部会の終了後、送付で御確認いただくことになるかと思うのですが、その際に與語先生にも御確認いただくということで進めさせていただきます。

○ 西川座長

念のため、ではそのようにしてください。

続きまして、一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いします。

○ 南係長

23 ページ、13 行目、一般薬理試験でございます。

結果は表 19 に示されておりまして、ラットで異常歩行でございますとか、ビーグル犬で心拍数、心機能に対する影響等が認められております。

24 ページの 3 行目、「事務局より」のボックスで、23 ページの傾斜板試験につきまして、当初「遅延神経毒性なし」と記載しておったのですが、**delayed neurotoxicity**ということで「遅発性神経毒性なし」というふうな記載に修正させていただいております。

24 ページ、6 行目から急性毒性試験でございます。結果は次のページの表 20 に記載させていただいております。ラット、マウスで比較的強い急性毒性が認められております。

代謝物、また原体混在物を用いた経口の急性毒性試験の結果、26 ページの表 21 に記載させていただいております。代謝物 B 又は原体混在物の EE で比較的強い毒性が認められております。

26 ページ、4 行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

結果は 27 ページ、3 行目から記載しておりますが、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められませんでした。皮膚感作性については、**Buehler** 法では陰性でしたが、**Maximization** 法では中等度の皮膚感作性が認められました。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。この部分はほとんど修正等はないのですが、23 ページの表 19 の一番下の部分に「遅延神経毒性なし」というのを「遅発性神経毒性なし」にしたということです。もとの英語の記載は *delayed neurotoxicity* というので、妥当な修正かと思えますけれども、よろしいですね。

ほかにないようでしたら、続きまして亜急性毒性試験について説明をお願いします。

○ 南係長

27 ページ、9 行目から亜急性毒性試験でございます。

10 行目、90 日の亜急性毒性試験（ラット）でございます。結果は表 23 に示しておりますが、28 ページのボックス内に事務局からの問い合わせとそれに対する先生方のコメントを記載しております。

まず、28 ページのボックス、上のほうの①ですが、雌の全投与群での肝比重量増加、また 30 ppm 以上投与群の雌の腎比重量の増加につきまして、組織所見も認められていないことから、影響としていないということについては長野先生、川口先生、山手先生からこの方針に同意するという意見をいただいております。

②として 150 ppm 投与群雄のヘモグロビン減少、また 150 ppm 投与群雌のヘモグロビン減少及び赤血球減少につきまして、抄録では検体投与の影響とされていますが、変化がわずかであり、ラットの 2 年のほうでは影響とされていないということにつきまして、先生方からコメントをいただいております。

まず、川口先生からは、2 年でも出ていないということで毒性としなくてよいというふうにいただいております。

長野先生からは、毒性としたほうが良いということで、理由としては、雌雄共通に認められる。また、血液生化学的検査では雄のトータルプロテインの減少を毒性所見としていることを理由として挙げていただいております。

山手先生からは、わずかな変化ですが、雌雄で同様の変化があり、90 日のマウスの雌でも同様の所見があり、また 2 年で出ていなくても短期で出ることもありますので採用しておくほうが良いと思う、ただ、骨髄毒性があるとは言いがたい程度の程度の所見で、採用の有無は最終的には調査委員会の決定に従いますというコメントをいただいております。

あと表 23 につきまして、川口先生から 100 ppm 以上投与群の雌の GPT、総ビリルビン減少を御追記いただいております。こちらの追記について御議論いただければと思います。

現在のところ結果としましては、27 ページの 18 行目からですが、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm、雄 1.79 mg/kg 体重/日、雌 2.02 mg/kg 体重/日であると考えられたとさせていただいております。

29 ページ、1 行目から 90 日間のマウスの亜急性毒性試験でございます。

16 行目の事務局ボックスで 300 ppm 投与群の雄の肝比重量について、絶対重量の増加は認められておりませんが、組織所見が認められておるので毒性所見としていることについては、長野先生、川口先生、山手先生から、この方針に賛同しますというコメントをいただいております。

これらの結果を踏まえまして、300 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、100 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm、13.4 mg/kg 体重/日、雌で 30 ppm、5.33 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

18 行目からイヌの 90 日間亜急性毒性試験です。

30 ページ、11 行目のボックスで事務局よりお問い合わせさせていただいております。こちらは 4.5 mg/kg 体重/日投与群の雌の心絶対及び比重量増加、また卵巣の絶対及び比重量減少について、組織学的変化がなく、また、イヌの 1 年の試験においても認められておりませんので、たたき台では毒性として記載していないのですが、このことについて先生方からコメントをいただいております。

実際の数値につきましては、抄録の 81 ページに記載されておりますので、こちらを御参照いただきながら説明させていただければと思います。

長野先生からは、心臓、卵巣ともに影響としないというふうにいただいております。

川口先生も同様に、影響しないということ。

山手先生からは肝臓と心臓について御意見をいただいておりますので、肝臓につきましては絶対重量のみ増加しており、このイヌの試験では組織の所見も認められていないのですが、ラットなどの試験では肝臓に組織変化があることから採用すべきではないかと。また、心臓についても体重増加抑制との関連もあり、採用したほうがいいと思います。ただ、判断は、最終的には調査会の意見に従いますという御意見をいただいております。

代田先生から、卵巣の重量は対照群の約 3 分の 1 です。対応する所見がないとの記載ですが、黄体の有無など卵巣の組織構成にも違いがないのであれば、病的変化として判断されるのではないのでしょうかということで、表 26 のほうに御追記いただいております。

現在の結果としましては、30 ページの 1 行目からですが、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐及び水様便が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられたといたしております。

13 行目から、90 日のラットの亜急性神経毒性試験です。

結果は 31 ページに記載させていただいております。10 行目の事務局ボックスで、摂餌量の減少につきまして抄録との違いがございますが、御検討くださいというふうに事務局から問い合わせいただきましたところ、体重増加抑制を伴わないということもあり、長野先生、川口先生、山手先生から、影響としないということで同意いただいております。

いずれの投与群においても、投与に起因すると考えられる臨床症状及び神経病理組織学的所見が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 100 ppm、雄

6.56 mg/kg 体重/日、雌 7.71 mg/kg 体重/日であると考えられました。亜急性神経毒性は認められなかったということでございます。

亜急性は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、4 つ試験があるのですが、それぞれに幾つかコメントがついておりますので、順次見ていきたいと思います。

まず、27 ページのラットの 90 日試験について、1 つ目は肝臓の比重量の増加がありますが、絶対重量の増加を伴っていないことと、組織変化がないのでこれは毒性とは採用しなかったということです。皆さん同じ御意見で事務局側に同意するということですので、一応そのようにしたいと思います。

それから、2 つ目はヘモグロビンの減少及び赤血球の減少についてですが、変化自体は特に雌の 150 ppm でも 97%と軽度あるいは軽微な変化ですが、有意な減少でありますので毒性としなくてよいという御意見が多いのですが、長野先生、この点について何か御意見をお願いします。

○ 長野副座長

データとしては、抄録の 70 ページの下の方にあります表です。雄ではヘモグロビンの量が 97%、雌ではヘモグロビン、赤血球数とも 97%というデータです。大変変化は少ないのですが、雄、雌ともに共通している変化であること。

ほかのデータとしては、血液生化学的検査では TP の減少、これは 97%となっております。したがって、整合性からとったほうがよいのではないかと思います。

また、イヌへの試験では、13 週では同様にヘモグロビンの減少がありますので共通した変化というふうに考えています。したがって、とったほうがよいと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。どちらかというと、毒性としたほうがよいという意見が多かったですね、失礼しました。

長野先生は採用したほうがよいと、山手先生についても採用したほうがよいという御意見です。

川口先生、御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

今日見直して、次の 2 年間のラットの併合試験のほうのドーズ、私ちょっと最高用量を勘違いしてしまっていて、100 ppm だということも加味すると、亜急性試験 150 ppm で出たというのはとっていてもいいのかな、ドーズの差もあるので、この試験はこの試験、2 年間の試験は 2 年間の試験と考えて、亜急性試験では毒性ととったほうがよいのかなというふうに考え方を変えました。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは皆さん御意見が一致したようですので、150 ppm 群

の雌雄の貧血については毒性として採用するということにしたいと思います。よろしいですね。

次が 29 ページのマウスの 90 日試験について。

○ 南係長

先生、すみません、川口先生から GPT と総ビリルビンの減少について。

○ 西川座長

失礼しました。それ以外に川口先生から 100 ppm 以上の雌で見られた GPT 及び総ビリルビンの減少を追記すべきという御意見が出ていますが、これはビリルビンの減少というのは、毒性学的意義というのは私はあまりないと思うのですけれども、いかがですか。

○ 川口専門委員

自分もコメントに書いてあるとおり毒性学的意義はどちらもないと思うのですけれども、抄録の 71 ページでは否定せずに検体の関連した変化だというふうにうたっているものですから、一応この会議でコンセンサスを得たほうがいいのかなと思いました。

○ 西川座長

わかりました。GPT の減少も意義はないと思うのですけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

多分、体重の低下に伴う変化だと思いますので、毒性所見としてとらなくていいと思っております。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、29 ページのマウスの試験についてですが、まず肝比重量の増加についてですが、絶対重量の増加がないけれども、組織所見があるので毒性所見としたという事務局よりの問い合わせがありました。それに対して、皆さん、事務局案でよいというコメントが出ております。したがって、肝比重量については記載を残すということにしたいと思います。

それから、29 ページのイヌの 90 日試験について。ここでは心臓及び卵巣の絶対及び比重量の増加についての事務局よりの問い合わせがあります。

それに対して、長野先生は心臓及び卵巣ともに毒性としなくてもよいという御意見です。川口先生も同様で、山手先生については肝臓は比重量だけですから採用する必要はないと思うのですが、心臓については体重増加抑制との関連もあるけれども、採用したほうがよいということです。一方、代田先生については卵巣の重量増加については記載したほうがよいということです。

まず、心臓について長野先生、御意見をお願いします。

○ 長野副座長

データとしては、抄録の 81 ページです。実重量が 127%増加、体重比で 131%増加で

す。特に重量からした場合にはこれを否定する要因はないのですけれども、やはり組織変化がありませんので、1 群 4 匹ということでたまたま上がった可能性があるかなと思って、毒性所見としなくていいというふうに考えました。

○ 西川座長

私もそのように思うのですが、川口先生もそれに同意されています。

山手先生については、最終的には調査会の意見に従うということですので、心臓については毒性とはとらないということにしたいと思います。

卵巣について、代田先生、お願いします。

○ 代田専門委員

重量が 3 分の 1 に高用量群で落ちておりましたので、何か生理的な変化を反映したものであるのかどうか、その点ではないかと思うのですが、何も変化がなかったということが抄録に書かれていたものですから、変化がないのに重さがこれほど違うというのもどうも解せないなと。通常、こういう抄録をお書きになられるときには生理的な背景も含めて変化なしというふうなことでお書きになっているのであれば、所見は異常なしということではよろしいのではないかと思います。

そうでなくて、本当に組織構成も違うのに重さが 3 分の 1 以下になってしまっているということでは、やはり何か変化があったのではないかなというふうに思わざるを得ないので、ちょっとそのところでコメントさせていただきました。

○ 西川座長

重量減少の程度が大きいということですね。

それから、組織についてはわからないですよ。黄体の有無など卵巣の組織構成にも違いがないので、したがってこれはわからないということですよ。

いかがでしょうか。詳細はよくわからないけれども、採用してもよいというような気もしますが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今の代田先生がおっしゃるように、やはり 3 分の 1 というのはかなり下がっていると私も思います。したがって、毒性所見としたほうがいいというふうに思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

皆さんの意見に同意します。

○ 西川座長

それでは、卵巣の重量の減少については、毒性とするということにしたいと思います。

それから、30 ページの下の方にラットの 90 日間亜急性神経毒性試験についてですが、これについても摂餌量のみの減少があるのですが、体重増加抑制を伴っていないことから毒性としなかったという事務局案に対して、皆さんそれでよいということですので、

そのように取り扱いたいと思います。

それでは、続きまして慢性毒性及び発がん性試験について、説明をお願いします。

○ 南係長

31 ページ、12 行目から慢性毒性及び発がん性試験です。

13 行目、1 年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。こちらは 0.75 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎及び嘔吐が高い頻度で観察された。水様便の発生頻度については、3.75 mg/kg 体重/日投与群の雄、また 0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 0.75 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄の合計値で統計学的有意差が認められております。

結果としましては、0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で水様便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。

32 ページ、1 行目、26 週間の慢性毒性試験（イヌ）でございますが、こちらはイヌの 90 日でありますとか 1 年で認められた水様便及び嘔吐に関する無毒性量を確認する目的で実施された追加試験でございます。

32 ページの脚注に記載させていただいておりますが、そのような目的でありまして、血液生化学的検査、また病理組織学的検査等の検査が実施されていないため、参考資料として記載しております。

この試験においても 0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与期間を通して水様便及び嘔吐の発生頻度が増加しております。

通常、参考資料でございますが無毒性量については記載していないのですが、本試験の目的等を踏まえまして、水様便及び嘔吐に対する無毒性量ということで雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日ということで 12 行目から記載させていただいております。

16 行目から 2 年間慢性毒性/発がん性合併試験（ラット）でございます。まず、34 ページの 5 行目からの「事務局より」のボックスですが、33 ページに表 29-1 と 29-2 と 2 つの表を作成させていただいております。これは幹事会での議論等がございまして、これまでは 2 年まとめた表を記載しておったのですが、1 年の慢性毒性群の表も記載して、どのような記載方法がいいかというのは今後、事例等を踏まえて議論していきましようというふうになりましたので、本試験についても 2 種類の表を記載させていただいております。

この表につきまして、川口先生からは了解しましたと。山手先生からは、どのような所見がどの時期に出現するかわかりやすいのでこの表示でよいという御意見をいただいておりますが、後ほどまた御説明いたしますけれども、結果的に本試験においては恐らく同じ表になるかと思しますので、また後ほど説明させていただきます。

実際認められた所見につきまして、35 ページのボックス内で事務局より問い合わせをさせていただいております。

まず、①でございますが、100 ppm 投与群の雌雄の腎比重量増加につきまして、雄では組織所見を伴っていなかったため毒性所見とはせず、雌では関連性が示唆される組織学

的变化が認められたため毒性所見としていることにつきましては、先生方からコメントをいただいております。

川口先生、山手先生はこの事務局方針でよいということ、長野先生からボックスの中間あたりですけれども、コメントをいただいております。結論といたしましては、組織学的変化の関連が少なく、毒性所見としないほうがよいというふうにいただいております。理由といたしまして、104 週では腎比重量の増加は認められておりますが、尿細管上皮褐色色素沈着の有意な増加は認められていないこと。各検査時期とも腎の比重量増加の程度は脳と肝臓と比重量増加と同程度ということで、体重の増加の抑制に伴う変化と考えるほうが妥当であると考えますということです。

実際の数値につきましては、抄録の 93 ページに記載されておまして、下のほうの表に記載されておるのですけれども、こちらの比重量の数値、また体重の数値を踏まえまして、後ほど御議論いただければと思います。

事務局の問いかけの②でございますが、30 ppm 以上投与群雌の肝比重量の有意な増加は、絶対重量の増加が認められず、組織の所見もございませんので毒性所見としていないことについては、長野先生、川口先生、山手先生からこの方針でよいというコメントをいただいております。

③でございますが、体重の増加抑制につきまして実際の数値、抄録の 90 ページを御覧いただければと思いますが、こちらに体重の変化のグラフが記載されております。この中で 30 ppm 投与群の雄で一時的な体重増加抑制というのがあるのですけれども、こちらをどのように判断したらよいかということで、実際に減少が認められているのは投与の 28 週と 32 週にのみ有意差が認められたということでございます。

先生方からのコメントといたしましては、36 ページのボックスですが、長野先生からは 30 ppm では抑制がないということで 100 ppm をとるべきだということです。川口先生からは、現在の記載、つまり 30 ppm 等ということで了解しましたということ。山手先生からは、一過性であってもその時期に摂餌量の減少を伴っていなければ採用しなくてよいというコメントをいただいております。

評価書案の記載ぶりとしては、100 ppm を影響として、現在長野先生のコメントを踏まえた修文を 33 ページに記載させていただいております。

少しページがあちこちして申しわけないのですが、34 ページの表 30 に腫瘍性病変の発生頻度の表を記載しております。

こちらは当初、全動物 80 例の表を作成しておりましたが、4 行目のボックスに長野先生からのコメントでございますが、主群 50 匹のデータにしたほうがよいということで、50 匹のデータを作成しました。

新たに作成した 34 ページの表 30 ですが、こちらは左下のカラムに「全動物」とございますが、こちらは「主群」というふうに修正させていただければと思います。

こちらは主群 50 匹のデータですけれども、抄録の中では 80 匹で統計学的検定が実施

されているのですが、50 匹、主群に対してはされておりませんので、実際のデータで言いますと雄の全動物の主群、良性褐色細胞腫 100 ppm で 21 例出ているのですけれども、こちらについて途中死亡でありますとか最終と殺では統計学的検定があって有意差が出ているのですけれども、こちらについての有意差については不明というふうになっております。

実際に文章ですが、32 ページの 26 行目にこの腫瘍性病変について記載させていただいております。100 ppm 投与群の雄において、副腎の良性褐色細胞腫の優位な増加が認められ、その発生頻度は背景データを上回ったというふうにさせていただいております、山手先生からは発生頻度の背景データについて平均値ではなく、range 範囲で表現するほうが良いというコメントをいただいております。

ただ、事前に座長、副座長と打ち合わせをした際に、発生頻度の記載、またその後に「しかし」というふうに行く文章、こちら前腫瘍性病変である過形成の増加は認められず、腫瘍発生の早期化や悪性度の増加は認められなかった。雄ではいずれの投与群においても副腎褐色細胞腫の発生頻度は少なく、対照群との差は見られなかったと記載しておりますが、現在のたたき台としましては食品健康影響評価にも記載しておりますが、この腫瘍性病変は影響としてとっております。ただ、とっている中でこういう記載は少しわかりにくいのではないかという御意見をいただきましたので、この記載ぶりについて後ほど御議論をお願いできればと思います。

無毒性量ですが、33 ページ、2 行目から、現在、体重増加抑制、雄が 1 段上がって 100 ppm として記載しております。本試験において 100 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm、雌で 10 ppm であると考えられるとしております。

36 ページ、2 行目から、マウスの 86 週間発がん性試験でございます。こちらは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ませんでした。本試験においては、300 ppm 投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm、9.52 mg/kg 体重/日、雌で 30 ppm、2.64 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかったとさせていただいております。

慢性毒性、発がん性、以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。まず、31 ページのイヌの 1 年間試験については、特にコメントはありません。水様便等が認められたので、無毒性量は 0.15 mg/kg 体重/日であるということになっております。

それに続いて、32 ページのイヌの 26 週間試験が実施されております。この試験を参考資料としているのは、脚注にありますように、この試験は水様便及び嘔吐に関する無毒性量を確認することを目的として実施した追加試験でありますので、血液生化学的検査、病理組織学的検査等がなされていないので参考資料とされたということです。

ですが、水様便及び嘔吐に関する確認をされておりますので、それに対する無毒性量は 0.15 mg/kg 体重/日であるという記載をしてよいかという事務局の問いかけがあったのですが、特にこれで問題はないと思うのですけれども、よろしいですね。ありがとうございます。

それから、32 ページのラットの 2 年間併合試験についてです。

1 つ目は、先に体重増加抑制について議論していただきたいのですが、33 ページの表 29-1。この表 29 というのは、先ほど事務局から説明がありましたように 2 年間を通じての毒性所見をまとめた表が 29-1 で、29-2 が 52 週間で中間と殺した群のみの毒性所見であるということです。その中の 29-1 の雄の 30 ppm 以上の群で認められた体重増加抑制をどのように取り扱うかですが、これについて長野先生の御意見では、結論的にこれは毒性とする必要はないということでした。

ちょっと長野先生、補足をお願いします。

○ 長野副座長

体重は、抄録の 90 ページにグラフがありまして、上が雄、下が雌ですが、雌は◆のグラフ、これが 100 ppm ですが、これはずっと継続的に下がっています。それから次の×の 30 ppm 群も継続的に体重抑制があると思います。

しかし、雄のほうを見ますと、一番下の◆、100 ppm、確かにこれは継続的に体重増加の抑制があります。しかし、×の 30 ppm 群はほとんど対照群のところのデータと重なってきていると思います。したがって、体重の増加抑制は雌は 30 ppm 以上、それに対して雄は 100 ppm 群だけだというふうに思います。

○ 西川座長

山手先生も同様の御意見です。

川口先生は、当初の事務局案に同意するということですが、御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

この了解しましたというのは、確認中ですということについて、確認中なんですねという了解で、28 と 32 のデータは今日初めて聞いたので、長野先生の意見に同意します。

○ 西川座長

ありがとうございます。確認中であることを同意されたんですね。したがって、33 ページの表 29-1 は、雄の 30 ppm 以上群に記載されている体重増加抑制を削除するという事務局修正案のとおりにしたいと思います。

次が、35 ページに 3 つ照会事項がありまして、1 つ目は腎比重量について。これは組織変化があるので毒性所見としたというのは事務局案で、川口先生、山手先生からはこれでよいという御意見ですが、長野先生は少し違うようですね。ちょっと補足をお願いします。

○ 長野副座長

表 29-1 を見ますと、確かに尿細管上皮の褐色色素沈着増加が雌では 100 ppm 群にある

ように見えます。しかしながら、抄録のほうの 98 ページに非腫瘍性病変の表があります。この中の真ん中の最終と殺の部分の腎臓のところに、尿細管上皮褐色色素沈着増加という項があります。そのデータを見てみますと、雌ではコントロールが 0 に対しまして 100 ppm 群でも 1 例だけです。ということで、最終の 2 年目ではこの色素沈着の増加はないというふうに思います。したがって、臓器重量の増加と対応していないというふうに思います。

それから、臓器重量については抄録の 93 ページに表が出ておりまして、93 ページの下の方の臓器重量ですが、その雌の方の臓器重量を見ますと、104 週の 100 ppm を見ますと、体重が 77%に下がっています。それに対して脳の体重比が 129、肝臓が 123、腎臓が 123 ということで、体重比の増加は脳とほとんど変わりません。体重が 77%なので逆数をとって見ますとほぼ 130%ぐらいですので、この体重比の増加は体重の増加抑制によるものと考えられます。

したがって、104 週の雌の腎比重の増加は毒性所見としないほうがいいというふうに思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。川口先生、今の長野先生のコメントに対していかがですか。

○ 川口専門委員

抄録の 97 ページの表 1-1、非腫瘍性病変の確認ですけれども、78 週目のところで先ほど 1 例しかないとおっしゃったのですか。

○ 長野副座長

いえ、98 ページの最終と殺です。

○ 川口専門委員

わかりました、すみません。であれば、もっともな理由だと思います、同意します。

○ 西川座長

そうすると、腎比重量の増加は主に体重増加抑制によるものというふうに考えるほうが自然ということですね。では、そのようにしたいと思います。

それから、2 つ目が 30 ppm 以上の雌で見られた肝比重量の増加ですが、これについては絶対重量の増加を伴っていないということと、組織変化がないので毒性所見としなかったという事務局案に皆さん御同意されております。

それから、3 点目について。これが先ほど確認した体重増加のところですね、これはもう済んだということにします。

それから次に、発がん性試験で認められた副腎髄質における良性褐色細胞腫についてのことです。

事務局から先ほど説明がありましたように 32 ページの 26 行目から 29 行目にかけてについて、後半部分は少しわかりにくいところがあって、ちょっと御提案したいのですが、記載として 26 行目の「副腎の良性褐色細胞腫の有意な増加が認められた。」として、29

行目の「雌では」の前までを削除してはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。そうしますと 30 行目にある山手先生のコメント、すなわち背景データは平均値でなくて範囲で表現すべきであるというようなコメントについても考える必要がなくなると思うのですが、いかがでしょうか。

長野先生、お願いいたします。

○ 長野副座長

そのほうがいいと思います。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

同意します。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、32 ページの 27 行目から 29 行目にかけて、削除プラス修正をお願いしたいと思います。

この試験については、あとは作表についてこれでいいかどうかですけれども、私としては非常に意義のあるものだと思いますので、できればもう少し続けて 2 つ表を並べてつくっていただきたいと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

私はやはり時間の経過がわかるという意味合いでは、52 週と 2 年の両方を記載したほうがいいと思います。

ただし、書き方の問題で、表 29-1 が途中と殺を含めたデータになっているのでわかりにくくなっているのかなということで、できれば主群と中間と殺というものは別々に書いたほうが私はいいというふうに思っております。

○ 西川座長

表 29-2 は非常に明確な表であって、52 週の時点での各群を同じように比較した表であるのですが、表 29-1 については今長野先生が指摘されたように、そう簡単にはいかないところがあります。途中で何回かと殺したものをあわせたような表ですので。そのあたり工夫しないと、本当は見えるものが見えなくなったり、逆の場合もあり得ると思います。だからそのあたりをどうやって作表したらいいかどうかを考える参考にする意味でも、引き続きこの 2 つの表を作成していただきたいと思います。

ほかになれば、慢性毒性/発がん性の最後にマウスの発がん性試験があるのですが、これについてはコメントがありませんので、評価書案のとおりとしたいと思います。

○ 南係長

先生、申しわけございません。腫瘍性病変につきまして、現在、主群の 50 例にしたところ、統計学的検定がされていないということですのでけれども。こちらはそのまま有意差が検定されていないのですけれども、影響ととるというふうにされるのか。

○ 西川座長

これはもう自明だと思います、やるまでもないと思いますので、そういう観点から評価してもいいと思います。

統計やったって有意に出るに決まっていると思います。そこまで言い切れると思います。

○ 堀部課長補佐

先生、2点ほどいいですか。先ほど表 29-1 と 29-2 の話ですけれども、この剤の場合に2枚残しておく必要があるかと言われたらどんな御回答いただけますでしょうか。まず、1点目です。

○ 西川座長

これは52週の試験の所見がそのまま2年間の試験に反映されているだけの話なので、結果としては要らないかもしれないですけれども、そういうケースがあるということを残すためにも必要かなと思います。

○ 堀部課長補佐

もう1点ですけれども、先ほどの腎臓の御議論のところで、尿細管の上皮褐色色素沈着ですが、先ほど長野先生からの御指摘で最終と殺群では増えていないよという御指摘がありました。ただ、全動物なり中間と殺群を見ると増えているので、この所見自体は毒性所見として残していいのかどうかというところだけ、すみませんが、確認です。

○ 西川座長

私は残してもよいと思ったのですが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

表 29-1 の表記上の問題ですよね。これを委員会として総合的な表にするならば書かざるを得ない。ただし僕はやはりそこが問題で、ここで書いてしまうと最終の時点でも尿細管上皮の褐色色素の増加があるように見えてしまう。そういう意味で、本来ならば表の形式を変えたほうが良いと僕は思っております。

○ 西川座長

褐色色素沈着の増加を残すかどうかについてはいかがですか。

○ 長野副座長

今の様式では残さざるを得ないというふうに思います。

○ 西川座長

事務局、いいですか。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

それでは続きまして、生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 南係長

37 ページ、1 行目から生殖発生毒性試験でございます。

2 行目、2 世代繁殖試験（ラット）でございます。38 ページにボックスで「事務局より」ということで幾つか問い合わせ、御検討をお願いいたしております。

まず、①につきまして、臓器重量は補正重量を用いて解析されていまして、そのまま記載しております。これにつきましては、代田先生、中塚先生からコメントをいただいております、実際、抄録の 123 ページの表を御覧いただきながら説明させていただければと思います。

現在、肝につきまして補正重量増加ということで表に記載させていただいておりますが、抄録の 123 ページの脚注ですけれども、下から 3 行目「#」です。最終体重を共分散として補正した後の臓器重量、こちらで「&実重量」とあるのですけれども、こちらの「&」につきましてはわかりにくいのですが、表の中の別の項目です。下から 6 くらいの臓器重量の副腎、こちらに「&」がついておりまして、副腎については実重量、つまり「&」がついているものは実重量で「#」は補正重量ということを指しておると考えられますので、事務局のたたき台としては表の中の所見は、肝は補正重量のみ増加ということで記載させていただいております。

この補正重量に関しましては、39 ページのボックスですが、下のほうのボックスの「代田専門委員コメント」というところで器官重量の補正について計算式を記載するようお願いいたしますということで御意見をいただいております。計算式ですけれども、抄録の中では具体的に確認できず、脚注ですと非常に膨大なといいますか、多少長くなってしまいうことも考えられます。これまでの評価書でも補正重量を用いて所見としているものもあるのですけれども、現在は、これまでの評価書に倣って、ページが飛んで恐縮ですけれども、評価書 37 ページの脚注に記載させていただいておりますように、最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量ということで補正重量の脚注を記載させていただきましたが、こちらの記載でよろしいかどうか、後ほど御意見をお願いいたします。

38 ページのボックスに戻りまして②といたしまして、精巣における精子形成減少の頻度につきまして、精巣の所見に関しまして事務局より問い合わせさせていただいております。

こちらの所見も先ほどと同じ抄録の 123 ページを御覧いただきたいのですが、親動物の所見といいますか、枠の中で病理組織学的検査、雄としか書かれていない欄があるのですけれども、こちら脚注の中では親動物の病理学的所見は精巣の精子形成減少/精巣上体の精子欠如というふうにされておりますが、実際、病理組織学的所見がこの精巣に関するものだけなのかというのは詳細については現在のところは不明でございます。

この件に関しましては、代田先生からは具体的な所見と頻度が示されていないので、全体の頻度が各所見の頻度を反映しているかどうかは不明です、用量と影響との関係を判断するには所見と頻度のデータが必要だという御意見、中塚先生からは、こちらも肉眼的所見、病理所見とあるだけで提示された数字が精巣の所見か否かの判断ができないとい

う御意見をいただいております。ただ、全て精巣での所見であれば F₁ 世代の 100 ppm 雄の精巣の所見のみ毒性として記載することには同意しますという御意見をいただいております。

そして「事務局より」の③でございますが、この F₁ 親動物での精巣の精子形成等に対する影響を踏まえまして、繁殖能に対する影響をどうしたらよいかということですが、関連しまして 39 ページに中塚先生から一番上のコメントをいただいております。こちらは精巣の話と、100 ppm 投与群における F₁ の死産児率というのが有意に上昇しております。こちら抄録の 123 ページにあるのですが、対照群の 0.5% に対して 3.9% ということで記載されております。こちらを毒性と判断するか否かについては抄録の中で記載がございませんので、検体投与の影響が産児の低体重のみであれば繁殖能に対する影響は認められないとしてもいいかと思っておりますが、こちらの死産児率の上昇というのをどのように判断するかというところ、あと先ほどの精巣の話を踏まえた上でないと繁殖能に対する影響というのは結論を出せないのではないかというふうなコメントをいただいております。

また、具体的な所見につきまして、その下 1 行目「表 34 の所見について」ということで代田先生からは、児動物の所見について、出生時低体重につきましては両世代とも対照群との差はわずかで、毒性影響とは判断できないため削除しました。体重増加抑制、低体重につきましては、抄録の記載に基づき、表 34 のほうを修正いただいております。

中塚先生からは、精巣の所見につきまして、精子形成がそもそも精巣で行われるので「精巣」という単語を入れる必要はない。「精巣上体の精子欠如」という所見も精子形成低下に関連する変化と考えられることから、表 34 の精巣精子に関する所見について「精子形成低下」というふうに御修正いただいております。

NOAEL 等ですが、37 ページ、9 行目、現在のところ「親動物雌雄及び児動物とも 100 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 30 ppm (P 雄:2.2 mg/kg 体重/日、P 雌:2.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:2.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:2.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。」といたしております。

「繁殖能に対する影響は認められなかった。」と記載しておりますが、こちらについては先ほどの精巣でありますとか死産児率につきまして御議論いただいてから御検討いただければと思います。

39 ページ、3 行目から発生毒性試験（ラット）でございます。

こちらは文章の中、中塚先生から「胸骨分節未骨化」の「未骨化」を御追記いただいております。

また、抄録の中では「CD 系妊娠ラット」とあるのですが、このラットの系統について確認くださいということで確認したところ、SD ということが確認されましたので、SD のままの記載とさせていただきます。

結果としましては、39 ページ、7 行目ですが、「25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体

重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の胎児で低体重、骨化遅延（胸骨分節未骨化）及び骨格変異（第 14 肋骨）増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児ともで 5 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。」とさせていただいております。

40 ページ、6 行目から発生毒性試験（ウサギ）でございます。

こちら中塚先生から、1 例ですが、明らかに投与に関連すると考えられる死亡が認められているということで、文章中「死亡」を御追記いただいております。

結果は 10 行目からですが、「20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡、体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の胎児で骨化遅延（手根骨、中手骨及び指節骨）が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 4 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。」とさせていただいております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、37 ページのラットの繁殖試験から始めたいと思います。

まず、38 ページの「事務局より」①というところに補正重量に関する問い合わせがありまして、その点を 37 ページの脚注にあるような注意書きをしたらよいのではないかという御提案がありますけれども、この点について代田先生、コメントをお願いいたします。

○ 代田専門委員

通常、よくほかの試験では比体重ということで出ておりまして、調査会でも比体重の取り扱いについては一応のコンセンサスがあるのですけれども、補正体重のほうにつきまして、補正方法をちょっと確認をしないと重みというか、比体重と全く同列に考えていいものなのか、それとももう少し実重量に近いところの数値なのか、そのあたりのところを知るためには計算式などがあったほうが判断の材料になるなということでコメントをさせていただきました。

○ 西川座長

この補正重量については、以前にも幾つかの評価書で出てきたということがあると思います。そのときにも特に計算式まで書かせると大変なことになるので、それをしてこなかったという経緯がありますので、できればこれまでの評価書と同じような取り扱いをしたいと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

確かに今までの評価書でも同じような表現が出てきたのですが、別に意識はなかったと思います。ただ、全くこれよくわからないですね、補正重量というものが。

○ 中塚専門参考人

僕は、共分散分析に基づく補正重量というのはよく使っていました。意味合いは、比重量とは全く別で、あくまで統計学的に有意差があるかないかというときに、実際上の実重

量でやるよりも、比重量ではなくて共分散の手法を用いた有意差検定するときに補正重量で、その補正重量で有意差があるということなので、ちょっと一般毒性で言う比重量とは違うのです。ですから、意味合いは実際上は実重量と一緒にです。実重量だと思います。補正した値で有意差がある。ですから書き方は、僕は一般毒性に倣うか、これまでの記載に倣うかでいいような気はしますがけれども。

○ 西川座長

以前に堀部さんに調べていただいたことがあると思うのですが、何か御意見いただけますか。

○ 堀部課長補佐

どうお答えしようか今答えぶりを悩んでいたのですが、先ほど座長からも御紹介のあったように、補正重量を出してきた場合にはもう先生方のジャッジでこれでもう毒性ととる、あるいはとらないという判断をしていただいております。出し方については、いつも大体このぐらいの説明しかついでこないものでして、共分散で補正するとうなりました、こうでした、どうでしょうかということだけです。

中塚先生おっしゃったように、その心は恐らく体重はどうしてもばらつくので、それをある程度平準化したときの臓器重量を見るという意味なので、実際の重量をならすとこんなものということなのだろうと思います。

ただ、逆に言うと、そうすると体重をある程度ならしているの、ある意味少し比重量的な意味合いも持ち合わせているのかなというふうに解釈されていたのだと私は勝手に調査会の議論を聞いて理解をしていて、あえて比重量を求めずともこれで毒性ととる、とらないというのを御判断いただいてきたケースもありますし、ただここが効いてきて判断できないという場合に比重量を計算しなさいと要求したケースというのも実はありまして、そこはケース・バイ・ケースでやっていただきました。

ただ、今回の場合に比重量を計算しないとこの臓器重量が効いてくるかどうかの判断ができないかどうかというのは、多分全体の毒性のプロファイルですとか、そういうもの等考慮していただければよろしいのではないかと考えます。

余りお答えにならなくて、すみません。

○ 佐藤委員

ちょっとよろしいですか。今、堀部補佐からの話があったように、比体重というのは多分個体ごとにやるのですけれども、この共変量を使った方法というのは、グループとしての補正の仕方、比体重とある意味似たものを行っていると思います。

○ 中塚専門参考人

ただ個別ではなくて、個別の比体重ではないです。

○ 佐藤委員

そういう意味では、比体重とは違うという意味なのだと思います。

○ 代田専門委員

私が理解しなかったのは、比体重と同じような判断基準で取り扱ってもよろしいものなのか、それとももう少し実重量に近いところにある数値なのか、そのところが教えていただければと。

○ 西川座長

この補正重量に関してここで議論しても多分結論は出ないと思いますので、提案したいのは、少なくともこの剤に関してはこれまでと同じような取り扱いをして、それとは別に補正重量の意義といいますか、そういうことについては少し事務局で検討していただければと、検討するというのはおかしいですけども、必要に応じて、場合によっては統計学の専門家にも御相談いただいて、やはりすっきりしないので、はっきりさせていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

統計学、よくここだけではなくて統計の使い方とかいうのも議論になりますので、そろそろ専門調査会幹事会でも一回勉強しないとという議題になっているところではございますので、事務局、そういう意味でお引き受けさせていただきたいと思います。

それから、この剤に関してですけども、肝臓というのは一つターゲットにはなっているということを考えれば毒性学的にはどうなんでしょう、肝臓がターゲットになっていてこの試験でも肝臓に重量変化が出ているよというふうにとらえていただくのかなと思いますが、その辺、先生方がエキスパートとして御覧いただいてどうなのかなというところは、多分評価書を整理する上では必要かと思います。

統計の話については、座長の御指示を承りましたので、整理させていただきます。

○ 西川座長

この剤の要約にも肝臓の重量増加というところが入っていますので、肝臓に対する影響は多かれ少なかれあるとは思いますが、したがって、評価としてはこれまでどおりの評価を踏襲するということにしたいと思います。

それでは、次に移りたいと思います。次が 38 ページの②のところで、精子形成の減少、その頻度が軽度増加しているということで、代田先生からは所見と頻度のデータが判断として必要である、それから中塚先生は抄録には病理組織学的検査とだけあるのですが、それが本当に精巣だけの所見なのか判断できないのというようなコメントが出ております。

代田先生、中塚先生、それぞれ補足をお願いできますか。

○ 代田専門委員

では、先にお話をさせていただきます。抄録 123 ページの表のところに、先ほど御説明がありましたように病理組織学的検査で雄の欄のところでは所見が認められたものの、分母と分子が出ているわけです。それだけで、その中の内訳が何も記載されておられません。先ほどの肝臓の件もそうですけれども、重量が変化しているということの場合に、比体重時の場合の取り扱いと実重量の取り扱いでの違いというのものもあるかと思うのですが、ここ

のところは本当に中塚委員がおっしゃるように精巣、精巣上体のみなのかというところはここだけの脚注だけではちょっと判断できないなというところでございます。

それから、精巣にどれほど、精巣上体にどれほどあるのかというところも全くイコールの所見なのか、そこもよくわからないと思います。

ということで、大事なところなのでここはもう少し丁寧に書いていただいたほうがよろしいのではないかなというのが私の意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、中塚委員。

○ 中塚専門参考人

全く同じコメントです。

○ 西川座長

ただし、123 ページの表を見ますと、特に投与群で有意に増加しているという所見ではないですね。ただ、中身が十分よくわからないので、できればもう少し詳しい情報を欲しいということでしょうか。

○ 代田専門委員

抄録の本文にも軽度が増加しているというような記載がありますので、増加についてはこれを実施された方が着目をされているのではないかと思います。その上で、実際に内訳がわかりますと、それが問題がない程度なのか、あるいはやはり少しこちらも着目すべきものなのか判断ができるのではないかと。

現在のままですと、精巣も精巣上体も含めてトータルで何例という形で書かれております。それ以外の、ほかの器官は何もなかったのではないかと思います。ですので、精巣と精巣上体それぞれどれぐらいの例数があったのかということは、やはりちゃんと示していただいたほうが判断、評価をする上ではありがたいと思います。

○ 西川座長

どうしますか。資料要求をすると最初の剤のように回答が来るのに時間がかかるというようなこともありますので、そういうことも踏まえて御意見をいただきたいと思います。

そもそも中身は十分わからないけれども、特に投与による有意な増加あるいは減少があるわけではないですね。にもかかわらず、精巣あるいは精子に対する影響は重要そうなので、できればもっと詳しい情報を知りたい、そういうことでしょうか。

○ 中塚専門参考人

そうです。

○ 西川座長

そういうことが、どれほどの重みを持っているかということだと思います。むげに資料要求をしたくないということを申し上げているわけではないのですが、それほど重要な資料要求になるかということです。

○ 中塚専門参考人

僕個人的には、F₀ に関しては一般毒より用量が低くて、しかも一般毒で精巣毒性が全くないわけで、精子検査はやっていないですけれども、病理組織学的変化はないので F₀ は変化ないとしていいと思います、全体の頻度を見ても。

ただ、F₁ になって 3 例に対して 7 例とか、4 例に対して 7 例。これを文章から読むと、精巣における精子形成減少の頻度が軽度増加、毒性ととっているようですので、そうであればもう少し詳しく資料を頻度、タイプを表示していただかないと、本当にこの人が毒性ととっているのかどうかというのがちょっと判断つかない。

○ 西川座長

軽度の増加という部分は、抄録では何ページになるでしょうか。

○ 中塚専門参考人

文章は 122 ページの本文の 2 行目に。ここで書いているのは、あくまで投与に関連した変化ととれるのですけれども、そこに軽度の増加。

○ 西川座長

最後のほうで「繁殖能力では検体投与による影響はないと考えられる」と言っていますよね。

○ 中塚専門参考人

多分、繁殖能力のほうは交尾率とか交尾のほうなのです。ですから、精巣の病理所見のこととは関係ない話。

○ 西川座長

関係はあるけれども、直接的には関係がないということですね。仮に精子形成の減少があっても繁殖能力には影響がないということですか。

○ 中塚専門参考人

本来であれば、交尾率とかいうものは、案外グロスな変化です。ですから、精巣に所見があったとすると繁殖能力に影響なかったとはできない。

○ 西川座長

だから、そういうことを申し上げているわけです。精子減少があったとしても、繁殖能力には影響はなかったと、そういうことですよね。ただし、精子形成の減少は、それは否定できない、そういうことです。

○ 中塚専門参考人

ええ。

○ 西川座長

そこをぜひ確認すべきかどうかということについて、御意見をお願いします。

これは次のところとも関係あるので、死産児率が増加しているということについて、中塚先生から 39 ページにコメントが出ておりますので、先にこれを議論したいと思います。

○ 中塚専門参考人

この数字自体、僕も意味のある数字とは思ってはいないのですけれども、ただ抄録を読

むと精巣への毒性があるととっている割には、そっちのほうが有意差がないわけですね。

○ 西川座長

すみません、抄録では何ページの何行目になりますか。

○ 中塚専門参考人

抄録には全然触れていないので、どうして統計学的に有意な変化が出ているのに触れていないのかというのを疑問視しているわけです。

○ 堀部課長補佐

123 ページの表の中では、親:F₀、児:F₁ の死産児率、ちょうど真ん中ぐらいになるのですが、死産児率の 100 ppm のところで統計学的に有意差が認められています。ところが、122 ページのほうには、恐らく中塚先生がおっしゃりたかったことを事務局なりに解釈すると、有意差がついた所見であるにもかかわらず 122 ページの中に何ら説明もない、一体、申請者の方はこの点をどう捉えていらっしゃるのかがよくわからないというのが、先生の御指摘の趣旨かなと思ったのですけれども。

○ 西川座長

よくわかりました。つまり 123 ページの表には死産児率として高用量群で有意な増加がある。にもかかわらず、それに対応する記載がない、それはなぜかということですね。

今の点について代田先生、御意見ありますか。

○ 代田専門委員

私は、死産児率というのがどうやって算出されるのだろうかというのを方法のところを見たのですけれども、うまく書かれていないですね。出産したときに死亡した動物の数を数えて死産かどうかを確認してその割合を調べているものなのか、それ以外の方法でやられているものなのか。ちょっと定義がここのところになかったものですから、私も有意差がついていることには気づいていたのですが、コメントをせずに過ぎてしまいました。

○ 西川座長

ありがとうございます。これについては、やはり申請者に意見を聞きたいと思います。それと関連しますので、先ほどの精子形成の減少、あるいは精巣上体の精子欠如という組織所見があるのですが、この内容を少し詳しく教えてほしいというような要求を出したいと思います。

○ 堀部課長補佐

先ほど代田先生と中塚先生からの御指摘をあわせると、まず、死産児率に関しては算出方法を確認した上で高用量群での増加について考察を求めるという形です。それから、精巣、精巣上体に関してはそれぞれの、ですから病理組織学的検査の結果を詳細に出しなさいということですのでよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

内訳を出していただいて見せていただければ、確認ができると思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると、オリジナルの報告書の内容を提出させて、それに関して何か考察めいたものは必要ですか、それとももうその病理の所見があれば。

○ 代田専門委員

私のほうは所見と頻度を見せいただければ、判断ができます。

○ 中塚専門参考人

十分です。最終的に僕は、影響はないのではないかなと思っているので、それを確認するだけですから。

○ 堀部課長補佐

では、そのような形で。

○ 西川座長

そういう趣旨ですので、できるだけ早く回答をいただけるようお願いしてください。繁殖試験については以上かと思います。

続きまして、39 ページのラットの発生毒性試験についてですが、中塚先生から若干のコメント、追記等が出ておりますけれども、ラットの種類についてはよろしいですね、SD ラットということですので。

○ 中塚専門参考人

全然問題ないと思います。

○ 西川座長

それから、39 ページの 8 行目に未骨化という所見が追記されていますけれども、これは中塚先生の。

○ 中塚専門参考人

いえ、僕は入れたのですけれども、ウサギのほうには入れていないので、すみません、「未骨化」削除してください。胸骨分節がどうしたんだと思っただけなので、すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、40 ページのウサギの発生毒性試験について、10 行目に母動物で「死亡」という追記がありますけれども、中塚先生、ちょっと補足をお願いできますか。単純な記載ミス。

○ 中塚専門参考人

「死亡」というのは究極の毒性だと思うので、それについて書かないのがルールであればいいのですけれども。

○ 西川座長

代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

高用量群での 1 例の死亡について、死亡があったことを言及するかどうかということですね。これが高用量群の投与による影響だということが書いてありましたか。

○ 中塚専門参考人

高用量群で早期に体重増加及び摂餌量の減少が見られ、1 例が死亡したと書いてあって、対照群はもちろんゼロですので、これは明らかに投与の影響しか書かれていない抄録みただったので、投与の影響であれば評価にも書かれたらどうかなと思っただけなので。

○ 堀部課長補佐

書かないという理由はないので、書く必要があれば書けばいいと思っています。

今抄録を見たのですけれども、死亡というよりは切迫と殺されているようなので、抄録 129 ページの表の下の方注ですけれども、b というところに「運動失調及び意識の低下が見られたので、受精後 17 日に切迫と殺」これが 20 の投与群の数字と対応しているので、状態悪化で切迫と殺された事実があるようですので、これを投与の影響と御判断いただくのであれば、ここはもう当然書くべき事案だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうすると、事実を書くとしたら「死亡」ではなくて「切迫と殺」になるのですが、それを書く必要があるかどうかです。

○ 中塚専門参考人

すみません、切迫と殺でもどちらでも結構ですけれども。要するに、一番ひどい毒性が見られている用量を投与していますよということを示したほうがいいということです。

○ 長野副座長

129 ページの表ですよ。すると、20 mg では 1 例死んでいますけれども、1 mg でも 1 例死んでいますよね。4 mg でゼロということで、用量に対応していないのではないかなと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

ただ、1 mg のところの脚注ですけれども、a という脚注ですが、これは投与事故による外傷によりということが書いてあって、1 のところは投与に関連しているようには確かに読めないですね。ただ、20 のところはどっちにもとれるというか、投与による影響と御判断いただくのであれば、ここはもしかしたらあるかもしれないなと思いますので、そこを御判断いただければ。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 中塚専門参考人

それとこれ中枢作用があるわけですよ。運動失調というのは、マウスの実験でも出ていましたし。それとウサギは投与事故が多いので、死亡自体 1 例というのは普通はとらない可能性があるのですけれども、これは何か投与の影響というのは明らかだと読み取ったので。

○ 代田専門委員

ただ、摂餌量に対する影響が生存動物のところでは余り報告されていないようなので、

原因は摂餌量の減少、食べなくなってしまったために起こったことのように書かれているのですけれども、そうなると関連する、例えば毒性所見がほかにもないのでこれはどのように考えたらいいでしょう。

○ 西川座長

神経毒性については、亜急性神経毒性はないということになっています。先ほど議論してきたところですが、従いまして、これは 1 例ですし、投与による影響かどうかというのもどうもよくわからないので、あえて書かなくてもいいような。

○ 中塚専門参考人

すみません、神経毒性のところではなく、一般薬理試験の Irwin 法の Wistar のラットです。

○ 堀部課長補佐

評価書の 23 ページを御覧ください。

○ 中塚専門参考人

歩行異常とか出ているので、神経毒性あるのかなとちょっと思っただけです。

○ 山添委員

僕もこのことを気にしていたのですけれども、この薬剤、クロマフィン細胞にも作用していますよね。そういうことで中枢系には作用はしない、そこまでは脳内に入らないけれども、体循環系には作用して血圧とか変化をさせる作用はかなり持っている薬剤と判断できると思います。

○ 西川座長

それと死亡とどのようにつながるかというのはちょっとわからないのですが、やはり 1 例の死亡は書いたほうがよいと思いますか。

○ 中塚専門参考人

それと、予備実験で 18 mg/kg 以上で死亡が見られるということがあるので。抄録の 127 ページです。

○ 堀部課長補佐

「投与用量設定の根拠」という真ん中の項目のちょうど真ん中の行です。

○ 代田専門委員

提案ですけれども、「死亡」というところに例数を入れて「1 例の死亡が見られた」ということにしてはいかがでしょうか。やはり予備実験の成績ですとかそういうところを考えると、例数を入れて情報を詳細にしておくというのでよろしいのではないかなというふうに思うのですが。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、続きまして遺伝毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 南係長

40 ページ、18 行目から遺伝毒性試験でございます。結果は、次のページ、41 ページの表 35 に記載しております。

DNA 修復試験、Ames 試験、染色体異常試験、小核試験が実施されておりますが、いずれも陰性でございます、ピリミジフェンに遺伝毒性はないものと考えられております。

太田先生からコメントといたしまして、小核試験は 4 用量で投与しておりますが、観察を行ったのは高用量の 3 群だけですので、最低用量 12.5 を削除いただいております。第 1 群の匹数については、観察対象は 5 匹ですが、投与は 6～8 匹で、高用量では死亡例もあることから、1 群 6～8 匹の記載は残してありますといただいております。

6 行目から代謝物、また原体混在物の遺伝毒性試験でございます。結果は、表 36 に示されているとおり、全て陰性でありました。

関連いたしまして、42 ページに森田先生からコメントをいただいております、評価そのものについてはコメントございませんが、代謝物の J につきましては Ames ではなくて、これだけ染色体異常試験が行われております。なぜこれだけという疑問をいただいております、事務局で調べられる範囲で調べた結果を「事務局より」ということで下に記載させていただいております。

経緯としまして、初回の登録申請の際に評価の中で J というのが植物、土壌で認められ、動物では認められていないという話と、あと類縁の化合物で安全性に問題がある化合物があるため確認しておく必要があるというふうな当時の判断があったということで、詳細は不明であります、そういう経緯でこの試験が実施されたということでございます。結果としては、代謝物、混在物ともに陰性ということでございます。

遺伝毒性は以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。まず、原体については表 35 にありますように全ての試験で陰性の結果が出ております。一部、太田先生から修正のコメントが出ています。

それから、代謝物及び混在物について、表 36 に記載があつて、J という代謝物については染色体異常試験しか実施されていないので、その理由について森田先生からコメントが出ています。それに対して事務局から経緯等の説明があつたのですが、森田先生、いかがですか。

○ 森田専門委員

特に経緯というか理由は明確にはなっていないのですが、特に安全性評価には J について染色体異常試験をしなければならないという根拠は少なくとも申請資料を見る限りは認められませんので、特に議論する必要はないかと思いますので、このままで結構だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほかになれば食品健康影響評価に移りたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

○ 南係長

43 ページ、食品健康影響評価でございます。

上から順に要約させていただきますけれども、体内の吸収率は 48 時間で少なくとも 90.4%と算出されました。臓器及び組織への蓄積性は認められず、投与後 96 時間で 87.6%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、尿中排泄率より糞中のほうが高かったということでございます。

玉井先生から一部修文いただいておりますが、胆管カニューレを挿入した場合は胆汁中排泄率は 80%TAR 以上となり、腸肝循環が示唆されたということでございます。尿、糞中、胆汁中の主要代謝物は B、I、K、L、O 及び T でございました。

植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のピリミジフェン、10%TRR を超える代謝物は認められませんでした。

作物残留試験の結果、ピリミジフェン、代謝物 C、J の最大残留値はそれぞれ茶の 2.28 mg/kg、みかん（果皮）の 0.22 mg/kg、夏みかんの 0.12 mg/kg でございました。

ピリミジフェン投与による影響、21 行目からでございますが、こちらは主な影響を記載しておりますけれども、長野先生から体重増加抑制、またイヌの嘔吐と水様便を記載したほうがよいというコメントがございましたので、こちらを踏まえまして、影響としましては「主に体重（増加抑制）、消化管（嘔吐及び水様便：イヌ）、肝臓及び腎臓（重量増加）に認められた。」といたしております。

24 行目、繁殖能に対する影響でございますが、先ほどの精巣の関連所見でございますとか、死産児率等を踏まえまして、その結果をもちまして御判断いただくものかと思いません。催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

25 行目から発がん性につきまして、「発がん性試験において、雄ラットで副腎の褐色細胞腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた」とさせていただいております。

山手先生からは、褐色細胞腫についてこの記載で同意しますという御意見をいただいております。

川口先生から、下線につきましてどういった意図かということで御質問いただいておりますけれども、通常、腫瘍性病変が認められた際に遺伝毒性発がん性物質でございますと閾値の設定等についてはまた別途議論が必要になりますけれども、今回の場合は腫瘍性病変はございますけれども、遺伝毒性はございませんので閾値は設定可能ということで、これまでも腫瘍性病変が認められた場合は記載している文言でございますので、こちらを記載させていただいております。

28 行目、各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリミジフェン（親化合物のみ）と設定したとさせていただいておりますので、この判断につきましては與語先生からも親化合物のみで問題ないとコメントいただいております。

44 ページ、ADI ですけれども、こちらは少し記載が抜けております。通常ですと各試験における無毒性量等は表 37 に示されているということで、無毒性量の整理を 45 ページと 46 ページに記載させていただいております。

2 年間のラットの無毒性量の雄が変更されましたけれども、全ての試験のうち、無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 90 日間亜急性毒性試験の 0.15 mg/kg 体重/日で行いましたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.0015 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定したとさせていただいております。

山手先生からは、同意しますというコメントをいただいております。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとするというふうにさせていただいております。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。幾つか細かいコメントが出ておりまして、おおむねコメントにしたがって修文されております。

1 つだけ、中塚先生が出された、先ほど議論のあった繁殖能に関する影響については、現時点では言及できないということで、精巣毒性と死産児数について資料を要求したいと思います。

あと、全体として結論がイヌの慢性毒性及び亜急性毒性試験における無毒性量をもとにして 0.0015 mg/kg 体重/日という結論ですが、これについてはいかがでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、本日の審議を踏まえましてピリミジフェンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量である 0.15 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除しまして 0.0015 mg/kg 体重/日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。

ありがとうございます。

ADI は決定しましたが、本日の審議を踏まえ幾つか抄録修正要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理してもらっていますので、後ほど確認したいと思います。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ 南係長

幾つか要求事項がございましたので、そちらの要求事項案を作成しまして、評価書の修正版とあわせまして先生方に後日、御確認の御依頼をさせていただきますので、またよろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

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。

○ 堀部課長補佐

2 点ございます。先ほどのフルバリネートの森田先生からの御質問で、発がん性試験の投与についてどうだったかということですが、今急ぎ駆け足で調べさせていただきましたが、EU の根拠になっている試験、米国の根拠になっている試験も同じ試験のようです。今のところ、ざっと見た感じでは同じ試験のようでございまして、投与経路は強制経口のようなので、この評価書の記載の混餌が間違っている可能性が高いです。実はこの後先に進むときには各国の評価の内容というのは消えていってしまうものですが、まず同じ試験で同じドーズをエンドポイントとして評価がなされたということを御理解いただければと思います。評価書のほうの記載がやや不正確でございました。

○ 西川座長

正確には、全て強制経口投与の試験であるということですね。

○ 堀部課長補佐

ざっと読んで、私の英語に誤りがなければそうだと思います。

○ 西川座長

さらに確認する必要はないですね。

○ 堀部課長補佐

もう ADI をお決めいただいているので、先生方がお許しいただければ、さらには。

それが 1 点と、もう 1 点ですが、先ほどのピリミジフェンのほうの評価書ですが、申請者のほうから回答案が出てまいります。その回答の確認に関してメールでお流しするのは、食品健康影響評価の書きぶりに影響する可能性が、繁殖能のところをどう書くかということに影響する可能性があるのですが、その点は生殖の先生方と御相談させていただければよろしいですか、それとも部会の全員の先生方、御確認いただく必要がございますでしょうか。

○ 西川座長

とりあえずの確認は、生殖発生毒性の御専門の代田先生と中塚先生でよいと思います。

それで仮に大きな問題があるようでしたら、皆さんに投げていただければと思います。それでよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

それでは、剤の審議の関係はここまですりませんが、日程の御連絡差し上げてもよろしいです。

それでは、次回の開催日程をお知らせいたします。

本部会、次回でございしますが、こちら昨日も同じことを申し上げました。時間が非常にタイトで、次の回をもうすぐに設定をさせていただいてしまいまして、大変申しわけございません。次回でございしますが、6 月 13 日木曜日の開催でございします。本部会、次回コメント返しの剤を予定しておりますので、新たな剤ではありませんので、よろしくお

願いいたします。

それから、幹事会についてはなお時間がタイトですみません。来週 5 月 31 日金曜日で
ございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 西川座長ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。お忙しいところ御参集いた
だきまして、ありがとうございました。