

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第 35 回会合議事録

1．日時 平成 26 年 7 月 16 日（水） 14:00～17:15

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（アシュラム、セダキサン）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）

吉田緑座長、松本副座長、川口専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、
杉原専門委員、根岸専門委員、細川専門委員、吉田充専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、齊藤係長、賀登係長、進藤技術参与、星野技術参与、木村専門職、
小牟田専門職

5．配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 アシュラム農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 セダキサン農薬評価書（案）（非公表）

資料 4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 1 アシュラム参考資料

6．議事内容

横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 35 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

なお、内閣府において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9名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

姫田は1時間ほど遅れて出席の予定でございます。

まず、人事異動について御報告させていただきます。7月11日付で磯部評価第一課長が異動いたしまして、後任として関野評価第一課長が着任いたしております。

関野評価第一課長

関野と申します。先週金曜日11日付で着任いたしました。どうぞよろしくお願い申し上げます。

横山課長補佐

また、7月15日付で前田上席評価調整官が異動いたしまして、後任として、高崎評価調整官が着任いたしております。

高崎評価調整官

高崎でございます。昨日着任いたしました。どうぞよろしくお願いいたします。

横山課長補佐

では、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

吉田（緑）座長

それでは、議事を進めたいと思います。

今日の議題は、農薬アシュラム、これは前回に引き続きですが、あとは今日評価に取りかかりますセダキサ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。

事務局より、まず資料確認をお願いいたします。

横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか。

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 アシュラム農薬評価書（案）。

資料3 セダキサン農薬評価書（案）。

資料4 論点整理ペーパー。

また、今日は机上配布資料といたしまして、3点御用意いたしております。

机上配布資料1が、アシュラムに腫瘍の発生に関して確認事項が出されておりました、それに対する回答が出てきております。

机上配布資料2として、セダキサンの評価書ですけれども、一部大変修正が多くてわかりにくくなっている部分がございます、きれいにしたものを御用意させていただきます。後ほど担当から説明の際に中身の説明をさせていただきます。

机上配布資料3として御用意したのが、イソピラザムという評価済の剤の評価書でございます。こちらはセダキサンと構造が大変似ておりますので、毒性のプロファイルなど、御参考にしていただければと思ひ、配布させていただいております。

資料は以上になります。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思ひます。

吉田（緑）座長

では、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の調査審議等への参加に関する事項について、御報告をお願いいたします。

横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

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

以上です。

吉田（緑）座長

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、農薬アシュラムの食品健康影響評価についてを始めたいと思ひます。

経緯を初め、事務局より御説明をお願いいたします。

横山課長補佐

まず、こちらの経緯などについて、私のほうから説明させていただきます。資料2のアシュラムの評価書（案）に沿って御審議いただければと思ひます。

まず、経緯です。資料2の評価書（案）の3ページにございますとおり、2014年2月から評価第二部会で御審議いただいているところでございます。前回一とおり最後まで御審議をいただきまして、ADIとARfDの御提案までいただいたところですが、ARfDの設定に関しまして、ポピュレーションについて妊婦または妊娠している可能性のある女性と一般の集団に分けてはどうかという御意見をいただいております。初めてこのようにポピュレーションを分けるということもございまして、少し文言の確認ですとか、そういったものも必要ということで、もう一度今日御確認いただくことになってございました。

もう一点、マウスの長期の試験で腫瘍が発生しているのですが、こちらを影響ととるか

どうかという点は前回御議論をいただきまして、少し腫瘍の発生頻度の集計方法を変えて、さらに統計検定を実施。また、背景データもあれば提出してもらおうということで、そのデータを御覧いただいて、もう一度御議論をいただくということになってございました。今日は主にこの2点について御議論をいただきたいと考えております

それでは、中身について説明いたします。

齊藤係長

それでは、引き続き、御説明させていただきます。

34 ページ、発がん性につきまして、16 行目、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験がマウスで実施されております。

36 ページの5 行目、ボックス下でございます。確認事項といたしまして、吉田座長、川口先生、三森先生より確認事項が出されております。

といたしまして、精上皮腫及びライディッヒ細胞腫について。

としまして、子宮の平滑筋腫瘍につきまして、平滑筋腫、平滑筋肉腫またはその合計につきまして、担腫瘍動物の発生頻度を計算し、統計検定を実施するとともに文献データを含め、背景データがあれば提出することとコメントがなされておりました。

回答の概要でございます。

としまして、Fischer の正確確率検定法により再度検討した結果、精上皮腫につきましては、いずれの投与群においても統計学的有意差は認められなかったということでございます。

ライディッヒ細胞腫につきましては、50,000 ppm 投与群におきまして、発生頻度に統計学的有意差が認められたということでございます。試験実施施設における背景データにつきましては入手ができなかったということでございますが、ライディッヒ細胞腫の背景データにつきましては、文献上、最大 5%であったということでございます。

としまして、再度、統計検定をし直した結果、平滑筋肉腫、平滑筋腫またはその合計につきまして、転移性につきましても検討をした結果、統計学的有意差は認められなかったという結果でございました。試験実施施設における背景データにつきましては入手ができなかったということでございますが、文献上、平滑筋腫は最大 9.8%、平滑筋肉腫につきましては最大 6%、その合計につきましては最大 7.5%が認められたということでございます。

以上が回答の概要でございますが、申請者からの回答の詳細につきましては、机上配布資料 1 としても配布させていただいております。

6 行目、ボックス下【事務局より】でございます。回答におきまして、統計学的に有意差が認められました腫瘍性病変は、50,000 ppm 投与群で認められたライディッヒ細胞腫のみでございます。申請者は背景データを超えています。用量相関性も認められていないということから、検体投与の影響としておりません。

今回回答を受けまして、35～36 ページにまたがりまして、表 36 として腫瘍性病変をま

とめ直させていただき、先生方へ発がん性について御検討をお願いしておりました。こちらにつきまして、先ほど親委員の先生から 36 ページの表の下からカラムの 2 つ目でございますが、転移性の平滑筋腫につきまして、平滑筋腫は良性の病変ということで、こちらの記載は不要と御指摘いただいております。

その上の転移性の平滑筋肉腫につきましては、その上の病変に足すべきと御指摘をいただいております。平滑筋肉腫と平滑筋腫、さらに転移性の平滑筋肉腫を足上げた場合、対照群で 6/61 例、最高用量の 50,000 ppm 群で 12/57 例という結果になるところでございます。後ほど発がん性につきまして、御検討をお願いいたします。

37 ページ、吉田座長から、統計学的に有意でなかった精上皮腫と子宮の筋系腫瘍については投与の影響でないと判断できると思います。投与の影響でない場合は、表をつける表もないと思います、といただいております。

また、ライディッヒ細胞腫については、過形成が増加していないので、投与によらない可能性もあるのですが、有意差をもって増加したので、とりあえず投与による影響を否定しきれない、ということで影響とせざるを得ないと思います、といただいております。

関連する記述としまして、42 ページの . 食品健康影響評価の 28 ~ 29 行目に吉田座長から御修正いただいております、ライディッヒ細胞腫のみを影響とるように御修正いただいております。

37 ページにお戻りいただきまして、関連する記述としまして、35 ページの 3 ~ 4 行目や表 36 につきまして、発がん性とあわせまして、その記載ぶりについても御検討をお願いいたします。

発がん性につきましては、以上でございます。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

前回の宿題だったところです。机上配布資料 1 として、申請者からの回答もいただいております。

36 ページの表 36 を御覧ください。まず、精巢の腫瘍から行きたいと思います。精上皮腫につきましては、私も昔の IARC のモノグラフからいろいろ調べたのですが、記載がないものもあるくらい多分レアなのですが、これがなぜ 1 試験で 6 例出ているのかはわからないのですが、私といたしましては、有意差がないということをもちまして、投与の影響ではないと考えたいと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

次に、ライディッヒ腫瘍ですが、これはマウスでも精巢腫瘍の中で恐らく精上皮腫に比べたらコモンだと思うのですが、ラットに比べたら、特に F344 のラットに比べましたら非常にレアだと思うのですが、IARC のモノグラフですと系統は書いていないのですが、frequent というところでは 2+にはなってはいました。ただ、私の手元にある本は BCF1 のマウスという本なので、そこでは頻度はこのように上がってはいりませんでした。

通常、ここに書きましたように、このような内分泌系の腫瘍ですと、focal hyperplasia

といった過形成病変が出るのですが、今回はそれも出ていないですし、非常にわかりにくいのですが、統計学的に有意で増えてしまったので、これをあえて否定するのも難しいかなと思って、投与による影響としたいと思うのですが、川口先生、いかがですか。

川口専門委員

42 ページにきちんと遺伝毒性によるものとは考え難くとありますので、ここは一応残しておいて、あとで 42 ページのように表記すれば問題はないかと思えます。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

次は、子宮の平滑筋系の腫瘍ですけれども、これは比較的マウスでは多いですが、確かに三森先生から御指摘があったように、転移性の平滑筋腫は何だということですね。転移は悪性に決まっているので、臨床的に何か別の腫瘍が子宮に転移したものではないと思えますので、今、事務局から御提案があったように平滑筋腫と平滑筋肉腫として、悪性の場合はこの転移性の平滑筋肉腫も合計していただいて、表記をしていただければと思えます。それをもって、これも有意差がないということで、余り用量相関性もはっきりしていないということもありますので、私も投与による影響ではないのではないかとということによろしいのではないかと考えていますが、川口先生、いかがでしょうか。

川口専門委員

同意します。

吉田（緑）座長

三森先生、いかがでしょうか。

三森委員

そうすると、この表 36 はなくなってしまいますか。

吉田（緑）座長

そうですね。投与による影響でないものは削除しておいたほうがいいかなと思うのですが、けれども。

三森委員

精巢のライディッヒ細胞だけが有意差がついているので、これだけを残して、あとは全部削除ということになりますか。幹事会でそのへんのところで何か質問があった場合、どういう議論があったのでしょうかということも消えてしまうのではないかと思えます。

吉田（緑）座長

事務局、どうぞ。

堀部課長補佐

議事録に残っておりますので、議事録に基づいて御紹介いたします。

吉田（緑）座長

ここは結構重い議論をしたので、幹事会のときに事務局からきちんと御説明をしていただければありがたいと思えます。

そういったしますと、発がんのところは片づきまして、いよいよ食品健康影響評価なのですが、どうぞ。

横山課長補佐

今の発がんのところ、35 ページの本文中の記載もライディッチ細胞腫の発生頻度が認められたということだけを記載すればよろしいですか。

吉田（緑）座長

はい。幹事会のときは口頭で、こういう議論をしたということをお伝えください。発がんのところはよろしいでしょうか。

前回、非常に丁寧に桑形先生に急性参照用量の設定根拠となるところを見ていただいたところですが、既に2010年にEFSAでARfDを決定されています。ここについて前回、私もEFSAで評価をしていることについては知っていたのに、ARfDがどうだったかということ議論することをしておりませんでした。EPAも評価しているのですが、EPAは1995年と大分前です。

ただ、EPAは実を言うと、この時期からもう既にARfDのことを考えている時期で、EPAは20年以上、ARfDの準備を既に進めておりまして、それに対する記載があります。それを読み上げます。

まず、EFSAですけれども、EFSAは発生毒性試験からARfDを設定していない。繁殖試験ですね。この5,000 ppmで出ました、生まれたときの新生児の減少を繁殖の毒性ととっていて、胎児への影響とはとっていない。ただ、ここで繁殖毒性が5,000であったということは認めています。

EPAもほぼ同じで、これは繁殖への影響ととっていて、胎児の影響とはとっていない。従いまして、EFSAはこれにつきましては、ARfDの設定根拠とはなりがたいということで、ほかの試験からARfDを持ってきているという状況です。今から4年前です。評価の基準としては、EPAもEFSAもほぼ同じことを行っているという状況があります。

私たちは、このARfDの設定を始めて、まだ日が浅いので、ほかの国の評価機関がどういうプロセスでそれを決めていったかということについては、きちんと理解をしながら評価を進める必要があると思っています。EPAはその当時はまだARfDの設定はしていませんが、食品健康影響評価というような項目の中に、今回の剤についてはReproductive/DevelopmentのToxicityからヒトへの急性の懸念のものはないというような記載をしています、ということを先生方に前回お伝えすべきだったのですが、すみません。

そういうことを踏まえて、今回の繁殖毒性試験をもう一度振り返ってみたいと思います。先生方、評価書（案）の37～38ページを御覧ください。前回、桑形先生に御説明いただいたところですが、表39ではどれが繁殖能に対する影響かというのがなかなかわかりにくくなっています。25,000 ppmというのは、体重換算にしますと2,000 mg/kgを超えるということで、まるで急毒のような非常に高用量ですので、問題はこの5,000で出た影響

がどうかということになります。

実を申しますと、この剤は発生毒性試験を2回やっておりまして、1つ目の試験では1,500 ですから、かなり高い用量では確かに着床数の減少とかは出ておりますが、1,000 では出ていない。

2 回目の試験では、2,000 までやっておりますが、出ていないというような結果で、この5,000 ppm というのは約300~400 mg/kg という用量ですから、投与経路が単回と混餌ということで、血中濃度の上がりとかは違うと思うのですが、投与期間ももちろん違いますけれども、Offspring なり Embryo、Fetus に関する影響は出ていないというような状況です。

このエンドポイントについては、私はこれが毒性か毒性でないかということをお問うているのではなくて、これがシングル・ドーズ・エクスポージャーなのか、あるいはこれは繁殖毒性ととることでもできるのかなというようなことを思っています。この剤については優性致死試験もやっておりまして、それもございません。

そういうこともあるのですけれども、そのこのところについてはもう一度、すみませんが、桑形先生からコメントをいただきたいと思えます。

桑形専門委員

吉田座長から丁寧な説明をいただいて、私も頭がクリアになったのですが、座長がおっしゃるとおりにも私も、このエンドポイントはいつも迷うところですが、私の意見としては繁殖毒性のほうが多いと考えます。

吉田（緑）座長

となりますと、37 ページの15 行目から記載をしていただいているのですが、例えば、ここの最後は「繁殖能に対する影響は認められなかった」というような記載になるのですが、表39 は同じだとしても、ここの記載ぶりは変わるのかなというようにも思っているのですが。

堀部課長補佐

今のお話からいくと、新生児の減少については児動物の影響ではなくて、むしろ繁殖能に対する影響だととらえるということですね。15 行目からのところですが、まず、親動物は無毒性量が5,000 ppm だと思います。今、児動物が1,000 ppm となっているのですが、表39 を御覧いただくと、5,000 ppm 以上のF₁と25,000 のF₂の新生児が消えてしまうと、影響として児動物に見られたのは25,000 の肝重量の変化だけととらえるのかなと。そうすると、児動物の無毒性量が5,000 になって、繁殖能に対する無毒性量が1,000 になるのかなと思いました。

表はこのままでいいのですが、その表現ぶりとしては、児動物のNOAEL が1段上がって、繁殖能に対する影響の5,000 がLOAEL としてとられるのかなと思うのですが、そこが繁殖の影響だととらえるのであれば、児動物の影響ではないとすれば、児動物のNOAEL は上がり、繁殖能に対して新たにNOAEL をつけるという形になるのかなと思えます。理

解が間違っていたらすみません。

吉田（緑）座長

私もこのところは悩んでいまして、新生児と書くので児というのが強いのですが、ある意味では、これは産児数の減少ということですね。産児数の減少とは違うのですか。生まれたときの子供数が少ないのですか。

桑形専門委員

生まれたときにもう既に少なかった。生まれたときに死亡児数はいなかったのに、出産したときに産児数が少なかった。

吉田（緑）座長

かつ、吸収胚もないので、お腹の中で死んだというような、この1,500で見られたようなこともなかった。着床数の減少もなかったのですね。

桑形専門委員

着床数の減少は2世代で見ていないので、評価がしにくいです。

吉田（緑）座長

ここは非常に難しいところですが、一応、仮定ということで話を進めたいと思うのですが、実を申しますと、この用量からのARfDは比較的低い、ADIに近いような用量になるのですが、例えば、もしこれに設定した場合はどのへんかということについて、先般、松本先生が皆さんにメールベースでいただいていたこともあるので、松本先生、もしこれで設定しないとすると、これはやはりARfDを設定しなくてもいいのか、not necessaryに入ってしまう範疇なのかということも含めて、少し御解説をいただくとありがたいです。

堀部課長補佐

先生からいただいたコメントは、評価書の43ページに記載しております。

吉田（緑）座長

その間に桑形先生に少し考えていただいて、やはりそれでもとおっしゃるならば。

松本副座長

これは説明がなかなか難しいのですけれども、私のコメントのAを簡単に説明させていただくと、ここには一般的な要点とありますが、基本的なことを書いたつもりです。ARfDを設定しないという選択肢を考えたときに、何が条件になるかということ、で書きました。

は、急性暴露の影響を示す所見が500 mg/kg体重の用量で見られないということ。

は、単回経口投与試験で1,000 mg/kg体重で死亡が確認できないということ。

この2つが書いてあって、若干悩ましいのですけれども、及び/又は が満たされるときという条件になっています。この の致死が1,000 mg/kg体重以上というのは満たしています。ただ、なぜ一番上に急性暴露の影響を示す所見が見られないということが書いてあるかということ、やはり農薬の毒性を評価する上で、農薬の持つ毒性影響はどこにあるのだろうか。そういうことを考えた上で急性参照用量を設定するということが大事だから、

に所見がないということがあるのだらうなと私は考えています。

この剤全体を見ますと、この後で説明させていただきましても、500 mg/kg 体重で所見がないとは言い切れないと私は思います。下に書いたカットオフ値に近いというのは、そういう意味です。つまりは満たすけれども、は十分には満たしていないということです。

ちょっと飛びますが、「一方」のところに書かせていただいたのは、今の農薬のガイドラインでは、単回投与試験は必須ではないので、実は次の剤のセダキサンでは行われていますが、これが使えないけれども、とにかく今ある試験結果の中のをまとめて、急性参照用量をできるだけ設定するようにしましょうというのがガイダンスの考え方です。

そのガイダンスの中でもう一つ大事な点は、Bの妊婦の話になってきます。43ページの一番下に書きましたが、基本的にはリスク管理上は集団全体をカバーする1つのARfDを設定することが望ましいとなっています。これはそのとおりだと思います。ですから、剤の特徴が妊婦に偏っていれば、仕方がないのですけれども、できるだけ1つの急性参照用量の設定をするのがよろしいということが書いてあります。

もう一つは、2行目です。発生毒性をもとに急性参照用量を設定することが比較的多いですが、その場合はコンサバティブという言葉になるのですが、安全側に立っているということは諸外国もよくわかっている話でして、数値が低いほうに行ってしまうので、ほかの集団には適正でないということがわかっている。つまり低くなり過ぎる傾向があるので、注意をしたほうがいい。

事務局と吉田先生からお話があったと思いますが、急性参照用量の設定は日本ではまだ始まったばかりですので、先行している海外の対応を参考にしながら急性参照用量を設定していけばよろしいのではないかと、そういうふうに基本的なところですが、考えています。そういう考えで急性毒性から見直してみたらどうでしょうかという意味で書かせていただきました。

そういう点で、急性毒性試験はLD₅₀が1,000 mg以上ですので、評価書の30ページあたりから見ていきますと、亜急性毒性試験の結果がありまして、(1)のラットに試験には、急性影響と考えられるところは見当たらないと思います。

(2)に行きますと、これも飲水量が出てきますが、これも急性毒性の影響としてはとりにくい症状かと思えます。

(3)に600 mg/kgの雌で流涎が出てくるという点。

慢性毒性試験では、急性参照用量をなかなか探すのは難しいのですが、(1)のイヌの試験を見ますと、嘔吐と軟便と水溶性の便が1,500 mg/kgで認められる。

(2)の1年の慢性試験のイヌですが、これも流涎が見られました。ただ、下の注釈にありますように、300 mgは投与初期では認められないということで、600 mg/kgで認められた。

非常に弱いですが、このへんが一般毒性の急性参照用量の設定の根拠になる所見

ではないかと思えます。そこで共通するのが、イヌの試験の 300 mg/kg のあたりが NOAEL に急性影響としてはなるのかなと私は見ました。

発生毒性のほうですが、ここは今、御説明があったとおりで、(1) は飛ばしますけれども、38 ページの (2) は 1,000 mg では影響はありませんし、(3) も低用量では影響がないし、(4) も 300 mg が NOAEL になるというところで、拾えそうなところを見ると 300 mg/kg 体重あたりが NOAEL になるのかなと見たのですけれども、皆様はどうお考えでしょうか。

吉田 (緑) 座長

ありがとうございます。

まず、ここで決めなければいけないのは、この剤についてはどういう形であれ、もしデータが全く不足していれば ARfD は決められないということになりますけれども、この剤は ARfD を決めるべき剤であるということについては、先生方、御了解をいただけますでしょうか。カットオフ値以下で影響が出てくるということですね。ARfD を設定する必要のある剤であるということになります。

川口先生、このあたりは非常に高いところにはあるのですが、この剤は ARfD を設定しなくていいですよと無罪放免にはできない剤だと私は思うのですが、いかがですか。

川口専門委員

そこは同意しますし、先ほどの松本先生の御紹介いただいた 300 とか 600 mg 当たりも妥当なところではないかと思われるので、前向きに検討していったほうがいいのかと思います。

吉田 (緑) 座長

では、この剤については、ARfD は設定すべき剤ということで進めたいと思うので、桑形先生に戻ってしまうのですが、最終は我々の判断なので、我々が判断をすればよいのですけれども、桑形先生の御専門的見地から御覧になっての御意見を賜りたいと思います。

桑形専門委員

うまく言えるかわからないですけれども、この新生児数減少というのは、児への影響なのか、あるいは親動物由来のものなのかと考えると、この試験では生データを見た感じですと、親動物に由来しているほうが多いだろうなと印象を受けています。では、絶対に児動物の影響がゼロかということ、生データからでは、そうとも言い切れません。生まれたときに子供の数は少ないけれども、その子供は哺育期間中に全く死なない、すなわち生存率には影響がないので、生きていく力は子供にはあるけれども、生まれたときに少なくなったということなので、NOAEL を設定するのであれば、児動物の NOAEL は 1,000 で、児数が少ないからというのを NOAEL の根拠から外すのは危険かなと思うのです。新生児数の減少を児動物の影響ではなくて、繁殖能のほうに入れる記載にして、最後にこの評価書の 37 ページの 20 行目に、繁殖能に対する影響は認められなかったというところを新生児数の減少は親動物に起因することが考えられて、繁殖能への影響だと判断した、みたいな

日本語にする。すなわち児動物の NOAEL は 1,000 ppm のままということになると、結果が変わりますか。

吉田（緑）座長

先生、私がお尋ねをしたいのは、急性参照用量はシングル・ドーズ・エクスポージャーですかということです。そこで考えていただければいいのであって、先生がおっしゃったように、親動物だとピンポイントではなくて、親動物は繁殖試験ですから交配前からずっと投与していますね。交配中も混餌で投与している中で起きているイベントだとすれば、これは急性参照用量のこれには当たらないです。

今、先生が、どうもこれは親に起因する可能性があるということ。ただ、5,000 で親への影響は見えてこないですね。むしろ新生児の減少が見られたが、これは単回投与で起きる、その後も影響がなく、着床数にも影響がないことから、この影響については単回投与暴露に起き得る可能性は低いと考えたというような一文が加えられるのであれば、それはこの ARfD の設定の対象とはならないということです。無理にそちらに持っていく必要はなくて、問題は単回投与で起き得ますかということだけです。

桑形専門委員

わかりました。おうむ返しになってしまいますけれども、吉田座長がおっしゃる考えのとおりで、私も賛同します。1回では起こり得ない。複数回を投与する中で、こういうことが起こってくるのだらうと考えます。

吉田（緑）座長

もしこういうことがシングル・ドーズで起きるのであれば、例えば、吸収胚が増えたり、出産のときに死亡児が増えたりということがきっと起きてもいいのではないかと思います。現に高用量になりますと、着床数の減少とか吸収胚の増加が 1,500 あたりから出てきますので、起きたことは事実でいいと思いますが、これが単回でないならば、そのことを記載しておかないと、後から見た方がわからないのではないかと思いますので、これは 25,000 のことを言っているのではなくて、5,000 ppm で新生児の減少が起きたということが、単回でなくて、これは反復投与によって起きた可能性が高いのであれば、そのことを文言として記載するということになるかと思いますが、いかがでしょうか。

今、桑形先生から、これは反復投与によって、この新生児数の減少は起きる可能性が高いということがあったので、私としては、この繁殖毒性試験を ARfD の設定根拠試験とはせずに、むしろ松本先生がおっしゃったうちから探すというほうがより現実的というのは科学的ではないのかもしれないですが、より単回投与で起き得る所見を反映しているのではないかと思いますけれども、これに対して先生方から御意見を賜りたく、川口先生、繁殖にもお詳しいですが、いかがですか。

川口専門委員

そのとおりでいいと思います。松本先生がおっしゃっていたイヌの 1 年間慢毒試験あたりから引っ張ってくるのがベターかと思います。

吉田（緑）座長

これがもし催奇形性だったら、本当にこれはピンポイントで起きてくると思います。もし催奇形性があったとして、それが繁殖であろうが催奇形性試験であろうが、これが見られたら、それはシングル・ドーズだという可能性を否定し切れないと思うのですけれども、今回につきましては、このエンドポイントはなかなかシングル・ドーズと言えだけのエビデンスが見えてこないのです、松本先生、いかがでしょうか。

このような考え方で、毒性は毒性だけれども、単回では起き得ない可能性が高いのではないかということに、毒性の先生方はいかがですか。

松本副座長

座長の御説明のとおりだと私も理解します。

吉田（緑）座長

あえて1つにまとめる必要はないのですけれども、そのところは単回かというところを先生方にもよくお考えいただいて、進めることができればと思います。ありがとうございます。

そういたしましたら、桑形先生、前回に引き続き、ここに説明が必要だと思いますので、本試験においての前あたりに入るのかもしれませんが、ここには文章を書いていただく必要があると思いますので、お願いします。

先ほど松本先生から、イヌあるいはラットの亜急性という臨床症状のところに来たのですが、臨床症状が一番クリアだったのはイヌでしょうか。

松本副座長

そうだと思います。私の説明不足でしたけれども、ラットの28日の亜急性の流涎は代謝物なので、これはちょっと違います。

吉田（緑）座長

そういたしますと、33ページの表29を御覧ください。6カ月のイヌの1,500で見られたのは、投与初期からとの記載があるので、これは対象となり得るということです。

表30のイヌの1年につきましては、300については投与初期では認められなかったと記載があるので、この記載で600は投与初期からあったとわかりますか。表29と同様に、投与初期から試験期間を通じてとか、もう少し詳細がわかるならば記載をしておいたほうが、後から御覧になった方が、このエンドポイントでいいなということをおっしゃるのではないかと思います。

前回拝見したと思いますので、そういたしますと、この2つの試験からARfDを設定ということになります。記載ぶりについては設定根拠試験が2つになる。あと、39ページのウサギの発生毒性試験も体重増加抑制と摂餌量の減少とあるのですが、これは投与5日から比較的短期間に起きたのだとすると、これも一般毒性として入ってくるので、3つの試験が並ぶことになります。

事務局、ウサギの発生毒性の体重増加抑制と摂餌量の減少はいつごろからわかります

か。

横山課長補佐

今、抄録でわかる情報を御紹介しますと、抄録の 8-160 を御覧いただければと思います。表の中の上半分あたりに体重増加抑制、妊娠 5~21 日と 5~29 日という区分けしかございません。5~21 日で有意差はないですが、最高用量が減っているようです。同時に摂餌量はどうかと申しますと、すぐ下に数字があるのですが、わずかには初期から減っているような数字も出ているようではございます。

吉田（緑）座長

ただ、5 日からですから、対照群が餌にしては 167 g に対して 158 g ですから、これはなかなかつらいかもしれないです。ウサギは削りましょう。

横山課長補佐

この試験の報告書を取り寄せていないかどうか、今、念のために確認をしておりますが、基本はとらないということで、何か情報がありましたら、御報告させていただきます。

吉田（緑）座長

と申しますのは、体重についても妊娠 5~21 日と投与期間を全部カバーしてしまっているので、ちょっとわからないので、あえてウサギを持ってこなくてもイヌで明らかになっておりますので、イヌの試験 2 本をエンドポイントにすることは可能かと思いますが、よろしいでしょうか。

横山課長補佐

すみません、33 ページのイヌの 1 年間の試験で、表 30 の脚注に、300 については投与初期では認められなかったという説明がございます。前回机上配布資料で御覧いただいた資料に基づきまして、今、確認をしたのですけれども。

吉田（緑）座長

NOAEL ということでは 2 つ同じような数字が並ぶのですが、LOAEL ということになりますと、イヌの 1 年ということになりますので、すみません、私は勘違いをしていました。設定根拠試験は表 30 のイヌの 1 年ということになると思います。NOAEL では同じですけれども、LOAEL はさらに低いところで投与初期から出ているわけですから、これが感受性の一番高い ARfD のエンドポイントということになりますね。

横山課長補佐

そうですね。投与初期からかという点ですが、一応 1 週目から出ているものがありますが、念のために御確認いただくことで、600 が投与初期かどうかを御確認いただくということをお願いできればと思います。

吉田（緑）座長

では、そこを確認していただきましたら、いずれにしろイヌの 1 年で、ここがもし投与初期からあるということになると、値が 1 段下がることになりますね。

横山課長補佐

600、ちょっと確認します。

吉田（緑）座長

では、イヌの流涎及び嘔吐の状況の事務局からいただいた資料ですが、投与翌日というのではないのですが、投与数日以内、4日とか。

では、資料を配っていただいて、御覧ください。

（資料配布）

吉田（緑）座長

先生方、お手元に渡りましたでしょうか。

イヌ1年慢毒のところを御覧ください。多分、刺激性があるので、投与の前に流涎が出てしまっているのだと思いますけれども、600を御覧いただきますと、動物番号が記載されておりまして、一番早く流涎が認められたのが雌の69番でしょうか。結構頻繁に嘔吐をしている個体だと思います。イヌは非常に吐きやすく、吐き癖もつきやすい動物なので、そういうことが起きているのかもしれないのですが、68番も4日で一度嘔吐をしています。比較的早い時期ですと、70番も吐き戻しということで記載があります。

流涎は刺激性ということもありますので判断できないのですけれども、この600で比較的1週間程度でも雌ですと3匹の動物に出ていますので、これもかなり安全側と言えば安全側なのかもしれませんが、この調査会では600を急性参照用量に関するLOAEL、300をNOAELというようにしたいと思います。

ちなみにEFSAは、この100をNOAELと1段低いところをとっています。ただ、300を見ていただきますと、300で起きた流涎も嘔吐も非常に広範なので、これを何で急性にしたかなというのは、ちょっと先行してARfDを設定した機関でもありますが、これに対して十分説明ができませんので、これはとるべきではないだろうと思いますと、600から影響ととるのが妥当ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

（「はい」と声あり）

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、健康影響評価のところに移りたいと思います。

その前に桑形先生から文案の御提示がありますと、ありがたいです。

桑形専門委員

最後は吉田先生に助けてもらいたいのですけれども、5,000 ppm群において新生児数の減少が見られたが、出産時に死亡産児数の増加が認められていないことから、子宮内胚・胎児数が発現したと考えられる。しかし、児の生存率に影響はないこと、また、その程度

はわずかな減少であることから。

ここから今、詰まっています。

吉田（緑）座長

シンプルに見られたが、これは単回投与による影響ではないというように最後に結べばよろしいのではないかと。認められたが、この影響は軽度であっても単回投与は単回投与なので、これらの影響については反復投与によるものと思われるということによろしいのではないかと思います。

書いていただくとしたら、「吸収胚等はなく」という部分は使っていたかもしれないですが、それは余り使わないほうがいいですか。

桑形専門委員

なくてもいいかなと思いました。

吉田（緑）座長

それは先生が御専門なので、お任せします。

それでは、食品健康影響評価に移りたいと思います。これは前回ほとんど終わっています。最後の ARfD のところが今回変わります。

では、ARfD については、設定根拠試験はイヌの 1 年の慢毒。動物種はイヌ、期間は 1 年で、投与方法は強制経口で、これは無毒性量なのですが、1 年に対する無毒性量は 100 なので、ここは少し書き方を変えていただいたほうがいいのかもしれないです。無毒性量と言うと全ての無毒性量になりますので、単回投与に関連した無毒性量にさせていただいたほうがいかがでしょうか。単回投与に対する無毒性量として、安全係数は 100。

川口専門委員

45 ページの EFSA のほうでは、単なる無毒性量としていますので、これに合わせるのであれば、余り余計なことは書かないほうがいいということになりますか。

吉田（緑）座長

100 は長期投与も含めた全ての無毒性量です。今回 300 というのは複数回投与で、ほかの影響は見られています。単に無毒性量と書いてしまうと、イヌの 1 年の無毒性量が 300 のようにとられるので、混乱を避けたほうがいいかなと思いました。

川口専門委員

単回のどうのこうのは書いたほうがいいと思いますが、先行して EFSA が ARfD のところで書いているのは。

横山課長補佐

すみません。それは評価書上のまとめで事務局がそういうふう書き起こしたままで、EFSA の評価書では単にバリューと記載がございます。

川口専門委員

では、わかりやすいほうがいいのかと思います。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、今回はその試験の NOAEL を使うわけではないので、単回投与に対するというような表現を使いたいと思いますが、もし事務局でさらにこちらのほうがいいですねという御提案がありましたら、いつでも歓迎いたします。

アシュラムの評価についてはこれで終わりたいと思います。全般を通じまして時間をとってしまったのですが、なかなか急性参照用量は難しいと今回思いました。

では、ここで休憩をしてからセダキサンに入ります。まだ1時間ですけれども、ちょっと疲れましたので、5分ほど。

山添先生、お願いします。

山添委員

9 ページに「7. 開発の経緯」が書いてありまして、そこで意味がよくわからなかったところがあって、28 行目「カーバメート系の移行型ホルモン除草剤」と書いてありますが、これは葉酸の拮抗体として効いているので、このところは「カーバメート系の除草剤であり」、で、「移行型ホルモン」は削除したらいいと思います。

吉田（緑）座長

腰岡先生、いかがですか。きっとこのように抄録に書いてあったからということですね。

山添委員

申請者の文章がそのまま来ています。

吉田（緑）座長

ですから、削除でいきたいと思います。よろしいでしょうか。

すっきりしました。ありがとうございます。

腰岡専門委員

多分、一番最初から出てきているから。

山添委員

そういうことです。

吉田（緑）座長

私も移行型ホルモンは何かなと思っていました。ありがとうございます。

では、10分から始めたいと思います。よろしくお願いします。

（休 憩）

吉田（緑）座長

では、再開したいと思います。先ほどアシュラムの ADI 及び ARfD の設定を行いました。もう一回事務局から数字のところだけ確認をお願いいたします。

横山課長補佐

ADI と ARfD の御確認をお願いしたいと思います。アシュラムの評価書（案）の 44 ペ

ージでお願いいたします。

まず、ADI は前回御議論いただきましたとおり、ADI の数字が 0.36 mg/kg 体重/日で、設定根拠はラットの 2 年間の併合試験で、無毒性量は 36 mg/kg 体重/日を根拠に 100 で除したものとなります。

ARfD ですが、3 mg/kg 体重で、設定根拠がイヌの 1 年の試験で、300 mg/kg 体重を根拠に 100 で除したものであるということによろしいでしょうか。御確認をお願いいたします。

吉田（緑）座長

先生方、よろしいでしょうか。それをお願いいたします。

それでは、本日の 2 剤目、セダキサンの食品健康影響評価に入りたいと思います。

それでは、まず事務局より御説明をお願いいたします。

丸野専門官

それでは、資料 3 をお願いいたします。セダキサンでございます。

3 ページ、こちらに審議の経緯が記載されております。本剤につきましては、ばれいしょにつきまして、インポートトレランス設定の要請を受け、2014 年 1 月 30 日に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けたものでございます。

先般の部会では実質的な審議には入らずに、申請者の確認事項だけ整理されたところでございます。

5 ページ、要約でございます。

22 行目からボックスがございます。

佐藤先生からのコメントでございます。11 行目「発がん性」について、ラットの子宮及びマウスの肝臓の判断により変更要ということでございます。こちらは食品健康影響評価に合わせて修正させていただければと思います。

また、その下でございますが、吉田座長からのコメントでございます。18 行目「単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響」どこかに急性期という用語が入ったほうが読み手に分かり易いのではとコメントをいただいております。これにつきましては、他の部会でも同様の指摘がございまして、幹事会に検討を依頼することとされております。本部会でも同じような形で幹事会に検討を依頼するという形で御検討いただければと思います。

6 ページ、化学名のところでございますが、腰岡先生から CAS 名の英名のところで修正をいただいております。大変御迷惑をおかけしました。

7 ページ、6 . 構造式が記載されております。本剤につきましては、6 . に示すようなトランス体とシス体の混合物でございまして、その存在比が 81~85 : 10~15 となっているものでございます。

7 . 開発の経緯がその下にございますが、本剤ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤でございます。TCA サイクルを阻害して殺菌効果を示すと考えられており、シス・トランスともに殺菌効果を示すということでございます。

国際基準がだいたい、小麦等に、米国でとうもろこし、ばれいしょ、小麦等に、そのほか、カナダ及び豪州で基準が設定されているところがございます。

8 ページ、こちらから . 安全性に係る試験の概要でございます。

動物体内運命試験の (1) ラットでございます。

a. 血中濃度推移につきましては、24 行目から表 1 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータのとおり整理されております。

その上のボックスで、佐藤先生からのコメントでございます。14 行目の網かけの部分で、[1.]が何を意味するのか分かりにくい。そのまま用量を記載した方が良いのでは？表中も投与量の実数が記載されていますといただいております。

これにつきまして、[1.]は試験の該当の箇所を示しているものでございまして、この場合だと動物体内運命試験全般ということになります。また、これまで文章中では用量は実数ではなく、低用量、高用量というような形でまとめて記載をしております。一方で、表中には投与量の実数を記載することとしておりました。御理解をいただければと思います。

その下、細川先生からいただいているコメントでございます。18 行目で当初、性差は認められなかったとしていたところですが、一応性差があるので、顕著な差異とかの表現がよいのでは。T_{max} で 50%の性差がありますということで、18 行目雌雄間で顕著な差異と修正をいただいております。

9 ページの 2 行目 b. 吸収率でございます。

4 行目、本剤吸収率は低用量群で少なくとも 87.4%、高用量群で少なくとも 87.2%と算出されたとされております。

8 行目、 分布でございます。

a. 単回投与 でございます。

13 行目、雌雄とも肝臓で最も高かったということ、また、高用量群の雄で甲状腺、腎臓、脾臓及び肺で残留放射能が認められたということでございます。

21 行目、b. 単回投与 でございます。

25 行目、分布パターンに雌雄間で顕著な性差は認められずにつきまして、10 ページの 2 行目から杉原先生からのコメントを記載しております。80 mg/kg、T_{max} 程度の相違では顕著な差にならないのでしょうか。詳しくないのでお教え下さいといただいております。

表 3 に主要臓器及び組織における残留放射能濃度が記載されております。25 行目の分布パターンに雌雄間で顕著な差が認められずという記載を削除したほうがいいのか、御検討をいただければと思います。

本試験結果につきましては、27 行目からありますけれども、肝臓及び腎臓で高い濃度が認められたほか、低用量群では脾臓、副腎及び脂肪に、高用量群では、脂肪、脾臓、副腎及び甲状腺に高い濃度が認められたということでございます。

10 ページの 7 行目から c. 反復投与でございます。

11 ページに先生方のコメントがボックスで記載しております。

松本先生からコメントをいただいているところですが、上の表で投与 14 日後の骨ミネラルという表現で、こちらは概要書から記載しているものですが、原文で報告書のほうでも Bone mineral とありますが、正しいですか、ということをお願いいたします。

その下に報告書の記載を【事務局より】で記載しております。臓器・組織の一つとして Bone mineral と記載され、また、採取部位として Tibia, Fibula と記載されているということでございます。

これにつきましては、午前中親委員の先生方に御説明したところ、「骨幹」でどうかというふうに御意見をいただいております。また、松本先生からは先ほど、「骨」でもいいのではないかと御意見をいただきましたので、御検討いただければと思います。

試験結果につきましては、10 ページにお戻りください。

11 行目から多くの臓器・組織において最終投与 24 時間後までに定常状態に到達したということで、13 行目蓄積性は認められなかったということでございます。

11 ページの 3 行目から 代謝でございます。こちらは表 5 血漿、尿、糞及び胆汁中における代謝物が記載されております。

13 ページ、その表の後に杉原先生からのコメントを記載させていただいております。

脚注 1) に関して、「セダキサン及び代謝物」にセダキサンの単位記載がないのでということで、11 ページの表 5 でセダキサン¹⁾ ということで右肩に数字をつけさせていただいております。

こちらは杉原先生からの御指示としましては、13 ページの 2 行目、表中の代謝物のところをセダキサン及び代謝物とすることという御指摘だったと思いますが、記載が漏れておりました。大変失礼いたしました。

脚注 4) の胆汁の記載 (網掛け部) に関して、5) 6) に胆汁の試料採取時間があるので、ここでは削除? といただいておりますが、その下の【事務局より】で記載しておりますけれども、4) 5) 6) につきましては、胆汁試料の採取時間は同じですが、異なる試料処理をしているため、それぞれ記載しているところがございます。

試験の結果につきましては、11 ページの本文中に記載しております。

8 行目から未変化のセダキサンは血漿、糞及び胆汁中に少量認められたが、尿中からは検出されなかった。主な代謝物として糞及び胆汁中に B 及び E 並びにこれらのグルクロン酸抱合が認められたということでございます。

13 行目、こちらは先ほど委員の先生方に御説明していたときに指摘があったところですが、*N*-デスメチル化、ヒドロキシ化というところで、これまで主に *N*-脱メチル体の水酸化と記載していたのではないかとということで、修正の御提案をいただいております。

14 ページ、 排泄でございます。a. 尿糞中排泄 でございます。

5 行目、尿及び糞中排泄率は表 6 に記載されておまして、放射能の排泄は速やかで、

主に糞中に排泄されたということでございます。

12 行目からが、b. 尿糞中排泄 でございます。こちらにつきましても排泄は速やかで、排泄パターンに顕著な性差は認められなかったということでございます。

15 ページ、c. 胆汁中排泄 でございます。

6 行目、主に胆汁に排泄されたということで、表 8 に胆汁、尿及び糞中排泄率が表として示されております。

11 行目、d. 胆汁排泄率 でございます。こちらにつきましても、主に胆汁に排泄されたということでございます。また、表 9 に排泄率が記載されております。

21 行目から (2) ヤギでございます。

16 ページの 3 行目、放射能は主に尿または糞中に排泄されるということ。

6 行目、腎臓の主要な残留成分は代謝物 B/C、D 及び E で、肝臓では代謝物 E が、脂肪ではセダキサン及び代謝物 J が認められたということです。乳汁では 10%TRR を超える残留成分は認められなかったということでございます。

20 行目、(3) ニワトリでございます。

17 ページの 1 行目、放射能が最終投与後 12 時間に 89.0 ~ 93.8% TAR が排泄物中に排泄されたということでございます。

3 行目、肝臓及び卵黄における主な残留成分は代謝物 E、卵白、筋肉、腹部脂肪、皮膚及び脂肪における主な残留成分はセダキサン及び代謝物 J ということで、表 11 に分布が示されております。

動物体内運命試験は以上でございます。

吉田 (緑) 座長

ありがとうございます。

それでは、最初からいきたいと思います。本剤はピラゾールカルボキサミド系殺菌剤ということで、コハク酸脱水素酵素阻害剤ということで、本剤はトランス体とシス体の混合物で、トランス体のほうが大体 81 ~ 85%、シス体が 10 ~ 15% ということです。これは最後のその他の試験になりますが、トランス体、シス体それぞれの毒性試験あるいは混合体の試験もやられておりまして、毒性の比較もできるようになっております。

8 ページから、動物体内運命試験に移りたいと思います。

22 ~ 23 行目、細川先生から表現方法のところコメントをいただいているのですが、そのところと本剤とのざっくりとしたところも、もしコメントをいただければ、ありがたいと思います。

細川専門委員

特に大きなコメントはないですが、性差が認められないというと、何か全くないように見えるので、顕著な差異は認められないということで、その後の杉原先生のところとも関係してくるのですが、 T_{max} と C_{max} が違うためにどうしても分布の量が違ってくるが出てくるのですが、ここのパターンに差がないという次のページのもの、どう整合性を

とるかというのが問題になりますが、これは今までどの程度を差にしたかは余り記憶していないのですが、当然 C_{max} 、 T_{max} が違えば、肝臓に入る量も違ってきますので、そのへんを差と見るか見ないかということになると思います。難しいところです。

吉田（緑）座長

先生のお考えとしては、8ページの18行目につきましては、顕著な差はなかったという表現が適切だろうと。

細川専門委員

そうですね。例えば $T_{1/2}$ にしても、この程度では差とは見られないというか、この程度だとほとんどクリアランスまで影響するような差ではありませんので、薬物動態としては大きな差にはならないと考えています。

吉田（緑）座長

では、そういたしますと、杉原先生からのコメントに対応します9ページの25行目でしょうか。ここはそのまま大丈夫ですか。

細川専門委員

これをどう見るかというのは、私も余り細かいところまで見ていなかったのですが、消化管の残留物が雄と雌で違う。肝臓の分布はそれほど変わらないですけれども、消化管の残留物が違うのが、ちょっと気になることは気になります。 T_{max} 付近のところが消化管には残っているものと考えたほうが良いと思いますが、雄が605で雌が296という、ちょっと不思議な感じがします。

吉田（緑）座長

ある意味では、顕著な差は認められずというのは、細川先生としては結構すっきりと。

細川専門委員

消化管で、これは不思議なのが、実は80 mg/kg 体重で C_{max} を見ると、 C_{max} は雌のほうが20%ほど多いです。 C_{max} が多いということは吸収が多いということになるのですが、雌のほうが吸収がよいから、これだけ減ったのかというと、消化管の雄の残りが多過ぎるような気はしないではないので、何とも言いようがないですが、ここは何と表現をすればいいのだろう。

消化管は要するに未吸収のものが残っていると思うので、その時間のずれからすると、これを分布の差と見てしまうと、ほかの臓器では差が余りないように見えるので、多分、杉原先生が言ったのは消化管のところだと思いますが、消化管は分布する前の状態なので、分布においては差がないと見たほうが良いと思います。

吉田（緑）座長

今、先生がおっしゃったように、分布には雌雄で差がなく、というのでよろしいですか。

細川専門委員

顕著な差という面ではいいのではないですか。顕著な差ではないと。

吉田（緑）座長

杉原先生、今の細川先生からのお話はいかがでしょう。

杉原専門委員

細川先生の御指摘のとおりで結構です。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

細川専門委員

もう一ついいですか。表の並べ方なのですが、雌と雄で多い順で並べたのだと思いますが、比較するときには臓器を同じにしたほうが見やすいかなと。これはずっと多い順でしたか。それならいいです。

吉田（緑）座長

では、9ページの25行目のパターンというところは削除していただいて、分布には雌雄間で差はなくという表現で御修文をお願いいたします。

続きまして、反復投与のところがありまして、Bone mineral ですが、多分 Bone と Bone marrow を分けるためだけなのかなと私は思っていたのですが、骨と骨以外だけなのかなと思っていたのですが、ミネラルは違和感があることはあるので、ミネラルをとってしまおうというのでいかがでしょうか。

松本副座長

余りこだわりはないのですが、皆さんで決めていただければと思います。骨だけで理解できるかと思います。

吉田（緑）座長

marrow は入っていないのですね。ありがとうございます。そうしましたら、bone でよろしいのではないかと思います。

代謝のところは杉原先生にコメントをいただきまして、大きな表5の脚注の1)のところは、セダキサン及び代謝物というように表中の代謝物を修文すればよろしいでしょうか。

杉原専門委員

どうもありがとうございます。これで大丈夫だと思います。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

11ページ、セダキサンの13～14行目については、*N*-脱メチル化、水酸化ということで、いつもの共通の用語にしていただければ、ありがたいと思います。

続きまして、杉原先生からの13ページの脚注の のほうも事務局の対応でよろしいでしょうか。網かけ部に関してというところです。

杉原専門委員

加水分解をその後に行っているということですね。大丈夫です。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

この剤は、排泄としては主に糞中ということで、あとは特に先生方からコメントはいただいていなく、代謝物のところまで行っていますけれども、特に代謝の先生方でよろしいですか。お願いします。

細川専門委員

14 ページの 17 行目排泄パターンと書いてありますので、これも排泄でいいと思います。

横山課長補佐

わかりました。

吉田（緑）座長

そういったしましたら、植物体内運命試験に入りたいと思います。事務局、よろしく願いいたします。

丸野専門官

それでは、17 ページ、植物体内運命試験でございます。

15 行目から始まりますが、その下に吉田充先生からのコメントでございます。用量については実際の処理量で記述したほうがよいのではないかとコメントをいただいております。それに基づきまして、以降の試験は修正いたしております。

18 ページの 2 行目から（ 1 ）とうもろこしでございます。

4 ～ 5 行目につきましては、先ほどのコメントに基づいて修正されたものでございます。

8 行目、腰岡先生から修文をいただいたところでございます。穀粒中の残留放射能濃度は 0.008 mg/kg 以下。

9 行目、吉田充先生からの御修文でございますけれども、残留放射能濃度はセダキサン換算で 0.008 mg/kg 以下であったということでございます。

13 行目、（ 2 ）春小麦でございます。

16 行目、吉田充先生からの処理量のコメントに基づいて修正したものでございまして、18 行目に腰岡先生の御修文で、種子のところを穀粒と修正いただいております。

29 行目、吉田充先生のコメントがボックスでございます。「乾燥青刈り試料で最大 15.7%TRR」とあるが、最大の%TRR は[phe-¹⁴C]セダキサンの青刈りの 18.3%ではないかということで、これに基づきまして、19 行目から修文させていただいております。

22 行目、春小麦では代謝物 E がいずれの試料からも 10%TRR で認められたほか、青刈り試料で代謝物 G 及び H が 10%TRR 認められたということでございます。

19 ページの 4 行目、「（ 3 ）だいでず」でございます。

20 ページに吉田充先生からのコメントを記載しております。青刈り及び乾燥青刈り試料における主要な残留成分は未変化のセダキサンで、こちらは 19 ページの 9 行目にございますが、未変化のセダキサン以上の%TRR の代謝物が表 13 に見受けられるということで、9 行目のとおり記載をしていたところでございますが、例えば、未変化のセダキサンに加えて、代謝物 AC 及び AD が認められるという形で御検討をいただければと思います。

20 ページのボックスの 2 ポツ目、表 13[phe-¹⁴C]セダキサンの青刈りの欄の代謝物を多

い順に並べることということで、19ページの表13は御指摘のとおり修正させていただいております。

9行目から結論でございます。青刈り及び乾燥青刈り試料において主要な残留成分は未変化のセダキサンで、代謝物AC及びADが青刈り試料で認められたということです。可食部に関しては、成熟種子で代謝物AB及びその抱合体が認められたということ。

12行目、腰岡先生からその残留放射エネルギーは0.017 mg/kgであったと御修正いただいております。

20ページの3行目から(4)フダンソウでございます。

9行目から、主要な残留成分は未変化のセダキサンで、可食部のところで代謝物I及びABがそれぞれ10%TRRを超えて認められたということでございます。その後に腰岡先生から残留放射能はそれぞれ0.007 mg/kg以下であったという形で御修文をいただいております。

20行目から(5)カノーラでございます。

21行目、腰岡先生から品種名について御修正をいただいております。

25行目、成熟種子における残留放射能はいずれの標識体処理区でも検出限界未満であり、処理放射能はカノーラ種子に移行しなかったということで、腰岡先生から成熟種子というところを御修正いただいております。

21ページ、3. 土壌中運命試験が4行目からでございます。

腰岡先生のコメントがその下に記載されております。この土壌中運命試験につきまして、薬剤そのものを土壌に処理するものではなくて、薬剤処理した種子を播種して、その後の土壌中運命試験を調べる試験になっております。概要書のほうでも、種子処理したセダキサンの土壌中での分解は、発芽種子/根の存在に大きく依存しており、種子処理として土壌へ処理した後に認められる分解プロファイルが、最も信頼性が高く現実的な土壌挙動である。等と記載されております。

その下に、1. それぞれの試験で小麦はどれくらい生育したのか、2. 量は少ないとはいえ、小麦自身による農薬の吸収・分解・代謝をどのように評価していくべきかと御質問をいただいております。

【事務局より】で記載しておりますけれども、概要書、報告書等を確認しましたが、本剤セダキサンの適用方法である種子処理に即して土壌中運命試験が実施されているものと思われませんが、それ以上のことは記載がございませんでした。大変申しわけございません。

6行目から(1)好氣的土壌中運命試験でございます。

11行目、主要分解物としてはABが認められたということ。

16行目、最終的には結合性残留物及びCO₂に分解され、17行目、腰岡先生から修文をいただいておりますが、結合性残留物の約65%がフミン画分に、約35%がフルボ酸画分に分布したということでございます。

22ページの5行目から(2)好氣的土壌中運命試験でございます。

10 行目、セダキサンは経時的に分解し、分解物として J 及び P が認められたが、いずれも 6%TRR 未満であったということ。また、ヒドロキシセダキサンと推定される分解物が最大で 2.9%TAR、こちらは腰岡先生から修文をいただいておりますが、2.9%TAR 検出されたが、同定には至らなかったということでございます。

23 行目から、(3) 好氣的土壤中運命試験でございます。

23 ページの 2 行目から、セダキサンでは経時的に分解し、主要な分解物として AA 及び AB が認められたということ。

5 行目、CO₂ 及び結合性残留物は経時的に増加したということで、表 16 に土壤中における推定半減期がまとめられております。

18 行目から (4) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。

27 行目、吉田充先生から修文をいただいております。好氣的条件下において 5 種類の分解物が認められたが、いずれも 5.2%TAR 以下ということでございます。

24 ページのボックスがございます。吉田充先生から、嫌氣条件下 120 日後の結合性残留物は、フミン画分に約 45%、フルボ酸画分に約 40%、フミン酸画分に約 5%が分布したとありますが、この記述は概要書の本文中にもありますが、表からするとこの割合にはならないということです。

これにつきましては、処理量に対する割合は TAR で記載されているものでございまして、非抽出性合計値で本文に即して計算すると、フミン画分は約 45%、フルボ酸画分は約 40%、フミン酸画分は約 16%ということで数字が異なるのですが、このとおりの結果が得られております。

(5) 土壤吸脱着試験でございます。

表 17 のとおり、Freundlich 吸着係数及び脱着係数がまとめられております。

16 行目、4 . 水中運命試験でございます。

(1) 加水分解試験でございます。

23 行目から、いずれの温度条件及び緩衝液中においてもセダキサンの分解はほとんど認められず、半減期は 1 年以上と推定されたということで、未同定の分解物が 2 種類認められたということでございます。

吉田充先生から修正をいただいておりますが、5.4%TAR 以下ということでございます。

25 ページの 2 行目、(2) 水中光分解試験でございます。

8 行目、主な分解物は AA、AG、AF で、ピリジン標識体のセダキサン処理区でこのとおりということで、フェノール標識体の処理区では 10 行目、分解物は AG、AF ということございました。

14 行目、緩衝液及び自然水中におけるセダキサンの半減期は、東京の春季の自然太陽光換算値でそれぞれ 172 日及び 48 日と推定されたということでございます。

26 ページの 2 行目 5 . 土壤残留試験につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。

5 行目から 6 . 作物等残留試験でございます。

(1) 作物残留試験で、腰岡先生から修正をいただいております。9 行目、セダキサンの最大残留値は、ばれいしょ (塊茎) の 0.0159 mg/kg であったということです。

13 行目から (2) 畜産物残留試験の結果としましては、19 行目、セダキサン及び代謝物 B は全ての試料で検出限界未満であり、代謝物 E の最大残留値は肝臓で 0.03 mg /g、腎臓で 0.02 mg/g であったということでございます。

植物、環境は以上でございます。

吉田 (緑) 座長

ありがとうございます。

17 ページにお戻りください。腰岡先生、吉田充先生、丁寧に御覧いただきまして、ありがとうございます。

吉田充先生のコメントについて、事務局が修文をかけていただいているので、もしこれではちょっとというところがあったら、御指摘をください。

18 行目で、吉田充先生から乾燥青刈り試料のというのにつきましては、こちらは特によろしいですか。

吉田充専門委員

はい。

吉田 (緑) 座長

適切に修文をいただいているということで、19 行目、だいずにつきましても、吉田充先生、腰岡先生から、この剤では代謝物 AB というのが 1 つのキーになってくるのですか。

腰岡専門委員

そうですね。植物は動物の代謝プラス、アミド結合が切れたものです。

吉田 (緑) 座長

では、この代謝物等については後ほど出てくると思いますので、皆さん、御記憶にとめていただきたいと思います。

20 ページの 30 行目の「セダキサンの植物体における主な代謝経路は」も、*N*-脱メチル化ですね。

丸野専門官

18 ページですか。そうなります。

吉田 (緑) 座長

では、ここは共通して御修文をお願いいたします。

21 ページ、土壤中運命試験です。腰岡先生から御質問をいただいておりますが、これは適用方法が種子処理ということなのですが、こちらについてはいかがですか。

腰岡専門委員

今までこのような手法で土壤中運命試験が行われたことはありますか。普通は農薬そのものを土壤、灌水、嫌気、好気と条件を変えてやっていると思うのですけれども、処理に

合わせてやると、これからも処理に合わせて、そういう試験をしていかないといけなくなるのではないかと思います。

横山課長補佐

すみません、きちんとお答えする材料がないのですが、まず1つ目のこれまでどうしていましたかということについては、実は私もこのような処理のものを見た記憶は余りございません。ちなみにこの剤はじゃがいもの種芋処理も含めて、種子処理として何かコーティングしたものを土にというような使用方法が想定されているのではないかと思います。そのような特性を生かして、より実態に近い方法でやったのかもしれないなということ。ガイドラインでは、最大使用量を想定して被験物質を投与しなさいと書いてありますので、一応その点は守られているのかなと思います。

ガイドラインですけれども、今、農水のガイドラインを見たのですが、必ず絶対にいわゆるガイドラインで決められている方法でやる必要はなくて、その試験の目的が達せられればいいんだよということも書いてございますので、そこらへんを含めて御検討をいただければというのが、今、御説明できることです。

腰岡専門委員

わかりました。趣旨に沿ってやるのであればいいと。ただ、この場合の試験は暗黒条件ですが、普通、作物を暗黒条件では育てないですね。その実際の栽培条件ではないところで植物の代謝も含めて分析しているのはおかしいとしか、私は言いようがないです。

横山課長補佐

そうですね。この試験の場合は成長した植物の分析というよりは、土壌中に混ぜる、その方法がより実態に即しているということで、植物代謝は別にやってありますので、その成長した植物のことは余り今回はお考えいただく必要はないのかなと。

腰岡専門委員

だから、植物は要らないのではないかと。ある面積のどれだけの種をまいて、それに対して、どれだけ農薬をまくかというのは、それはもう計算で出てくるはずで。わざわざ種子に処理してまく必要はない。そのものを土壌ではどうなるかというのを調べればいい試験であって、多分今までは全部そうしてきたんです。

例えば、灌水条件、要するに嫌気的な条件である分析もやっているのですけれども、そういう場合、稲は別ですが、植物はどういう具合になるか。植物自体の代謝も変わるかもわかりません。そういう意味もあって、わざわざ植物を入れて土壌で試験をするというのは、私はどうかなの思っただけです。

吉田（緑）座長

どういたしましょうか。

腰岡専門委員

植物が入っていると代謝に変化があると書いてありますね。そうであれば、なおさら、そこをちゃんと本来なら調べておかないと、小麦処理ではそうだけれども、じゃがいもに

処理した場合は、種子と全然違いますね。種子と生育中盤との違いも多分出てくるから、そういうのでいいのかというのが引っかかっているところです。本来、今までずっと土壌は土壌だけだというのをやられてきたのであれば、それに徹して試験をしていたほうが、実際の作物が植わっている状況の土壌とは、試験の仕方そのものが違うわけですから。そう思いました。

堀部課長補佐

先生の御意見はおっしゃるとおりだと思います。ですが、御理解をいただきたいのは、この剤に関しては、今、海外から農作物を輸入するための申請が行われておりまして、実際に国内でこの剤が使用されることは、今の段階では想定されておりません。

もちろん食品安全委員会でございますので、特に土壌中の分解物が食品中で問題になるようであれば、施用方法等に関してもきっちり御覧いただく必要があります、そのような場合には、確かに確認事項が必要かもしれませんが、本剤の場合にどこまでこの議論にお時間を費やしていただくのかも含めて御検討をいただいたほうがいいのかなと。

先生のおっしゃることはごもっともですし、土壌中運命を見るのだから土に処理すべきだというのは当然だと思いますけれども、食品中への残留農薬という観点から、どのように考えればよいのか。

また、海外ではこれ以外のデータが出てきていないということで、これで評価されているということもございますので、その点をお考えいただいた上で、どのようにしたらいいかという点を御意見いただければと思います。

吉田（緑）座長

でも、今回は新規剤ですね。

堀部課長補佐

新規剤ですが、インポートトレランスで、国内登録申請はございません。

吉田（緑）座長

では、これがもし国内登録になった場合は。

堀部課長補佐

その場合にはもう少し議論をいただく必要があるかと思えます。

吉田（緑）座長

ある意味では、今日全部終わらないのであれば、例えば、今後の考え方の方向ということで尋ねるだけ、新たに試験とか、そういうことではないですから、そういう考え方も1つかもしいないです。私は専門外なので、そういうことはいいですというのであれば、別に私はないのですけれども、どうでしょうか。

腰岡専門委員

私も特にこれを論議しようとは思っていません。ただ、今までこんな方法があったかなと思って、ないのであれば、そこを一言何か言ってもらえれば、そうなのかということになります。

横山課長補佐

議事には残りますし、仮にこれが国内登録で出てくるような場合は、どうしてこれだいいと思ったのかを管理機関に聞くということはあるかと思えます。今回はこれでよろしいですか。

それとも、この剤についても厚生労働省に対して、なぜこれで IT 申請を受けていいと思ったかということを確認しますか。

吉田（緑）座長

これが IT でなくなったときは忘れずに聞きたいと思えます。腰岡先生、覚えていらっしゃいますか。

では、今回はインポートトレランスということで御理解を賜って、好氣的土壌運命試験が続きます、こちら AB は出てきますね。

あとは 24 ページの好氣的及び嫌氣的のところですが、吉田充先生からの御質問に対して、事務局で計算をし直していただいたようで、この事務局の御提案の数字については、これでよろしいでしょうか。

吉田（充）専門委員

はい。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

今回はドシエスタイルになったということで、いつもの抄録とは見るところが違って来たというのはあると思えます。

後のところは大きくないようですけれども、植物代謝のところの全般で腰岡先生、吉田先生から何かありましたら。特によろしいですか。

腰岡専門委員

18 ページで吉田先生からの指摘もあって、結局二重に書いてしまったことになります。18 ページの 8 行目と 9 行目が同じ内容になっています。残留放射能度は 0.008 mg/kg 以下であったと。私も初めて委員になったときに、これは農薬換算で書けと言ったのですが、それをいちいち書くのが大変だからということで、18 ページの 6 行目に。

堀部課長補佐

説明不足ですみません。

腰岡専門委員

本来は吉田先生が指摘したようなことで。

堀部課長補佐

そうです。わかりにくくてすみません。

腰岡専門委員

全体、さっきも言いましたように、植物代謝では動物代謝で見られたものもあるのですが、どちらかと言えば、アミド結合が分解したのが見られる。植物は代謝されるのです

けれども、土壌とか水中では比較的安定であるという結果です。残留値はそれほど問題になるような値は出てこなかったというのが、植物のところの全体のまとめです。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

最後のまとめのところで、代謝マップ等で御説明をいただくと、私のような者も少しは理解をさせてもらえるかと思しますので、よろしくをお願いします。

吉田先生は特によろしいですか。

吉田（充）専門委員

すみません、水中運命試験で気がついたのですけれども、シクロプロパン環が失われたような代謝物が出ていて、これは動物で見られなかったものかと思えます。特に問題だというわけではなくて、そういうものが見つかっているよということだけ、特徴として頭に入れておいていただければということです。

吉田（緑）座長

用量としては、そんなに高い用量は出ていないですか。

吉田（充）専門委員

10%TAR 以上になっていたのではないかと思います。AG、AF だったと思います。AG が 11.3、AF も 12～13 は出ていて、このへんが動物では見つからないところかと思えます。

吉田（緑）座長

フェノキシではなくて、ピラゾール環のセダキサンのほうですね。フェニル環でも 12 が自然水で出ているということですね。そのことは、実際は 10～11 行目に記載があるということによろしいですか。

吉田（充）専門委員

はい。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、最終的な健康影響評価のところでは評価対象をどうするかということは御議論をいただきたいと思いますが、事務局はよろしいですか。

それでは、毒性のほうへ移りたいと思います。26 ページからよろしくをお願いします。

丸野専門官

それでは、26 ページをお願いいたします。

24 行目、7 . 一般薬理試験につきましては、参照した資料に記載はございませんでした。

27 行目、8 . 急性毒性試験でございます。

27 ページの表 19 に試験概要が整理されておまして、その下の 7 行目から先生方のコメントをボックスに記載しております。

佐藤先生からのコメントは、1) 経口・Wistar ラットの所見について、5000 mg/kg の

所見と思われるので、症状のみられた用量を記載するのが良いと思いますといただいております。これにつきましては、これまで急性の表は、所見としてはこのとおりに記載して、死亡が見られたところで用量を記載していたところでございます。

松本先生からのコメントで、5000 にマークして、脚注に「推定値」としてはどうでしょう。ということで、これにつきましては、表 19 の下の d でございますが、そのように修正しております。

川口先生からのコメントで、経口投与で観察された体重減少について、概要書 P91、一過性ですか、ということで、表 19 から削除の指示をいただいているところでございます。

表 20 に代謝物 AB の急性毒性試験結果の概要が記載されております。代謝物 AB について、このとおり LD₅₀ が得られているということでございます。

28 ページ、(2) 急性神経毒性試験 (ラット) でございます。

11 行目からボックスがございますが、本試験において、神経病理組織学的病変は認められなかったということで、FOB 検査の所見は検体投与の全身作用によるものと考えられたことから、急性神経毒性は認められないということで、当初案を作っておりました。また、JMPR、EFSA でも神経毒性は認められないと記載されております。

これにつきまして、吉田座長からコメントでございます。「急性神経毒性は認められなかった」について、削除。明らかな毒性発現量での臨床症状ですが、神経毒性との区別は難しいかもしれません。あえて急性神経毒性はなかったとしなくてもよいのでは。反復投与での神経毒性も実施されているのでといただいております。

佐藤先生、松本先生からは、事務局の判断でよいということでございます。

29 ページに川口先生からのコメントがボックスに記載されております。雌の摂餌量減少についてということで、表 21 でございますが、川口先生のコメントに基づきまして、雌の摂餌量減少を 250 mg/kg 体重以上のところに追記しております。

続きまして、3 行目、9 . 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。

4 行目、眼刺激及び皮膚刺激性試験については、眼結膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかったということで、6 行目、皮膚感作性については陰性であったということでございます。

急性は以上です。

吉田 (緑) 座長

ありがとうございます。

毒性試験に入ります。26 ページにお戻りください。薬理試験については、今回は記載がないということになります。

急性毒性試験、表 19 に記載がございます。5,000 mg/kg 体重まで死亡はないということになります。ただ、症状がありますので、記載をしていただいていますけれども、今日御欠席の佐藤先生から、用量で幾つというのがいいのではないですかと書いてあるのですが、これについては私もそのほうがいいかなと思うのですが、松本先生、いかがでしょうか。

松本副座長

5,000 mg/kg 体重がマックスですので、削除でいいと思います。

吉田（緑）座長

どこの用量に症状があったかというのは記載したほうがよろしいですね。観察された症状だけだと、どこの用量にあったかがわからないですけれども、それを書くのはきついですか。書ける場合は書くというのは難しいですか。

横山課長補佐

例えば、急性参照用量を捨うときに必要になる情報とか、必要に応じてという感じでいいですか。全てというと、すみません。

吉田（緑）座長

すごく細かいことになるかもしれませんが、今回はフルセットのデータがありますので、臨床症状がどこから出たのかというのは、あったほうがよいのではないかと思います。死亡があった場合は結構丁寧に書いていただいているのですけれども、今回は死亡もありません。

あとは川口先生から、体重減少は一過性ということで消していただいているのですが、これは単回投与ですが、削除でよろしいですか。

川口専門委員

抄録のほうを見ても、申請者のほうは特に体重減少は影響としていないみたいに読めたのですが、それでも一過性でもあるし、削除したほうがいいのかと思いました。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。では、これは削除したいと思います。

急性毒性は非常に弱いという剤でございます。

28 ページ、今回は急性神経毒性試験が行われています。この試験で見られた所見が表 21 にまとめられております。こちらにつきましても川口先生に御修文をいただいております。川口先生、この内容については先生の修文が反映されていますか。

川口専門委員

大丈夫です。

吉田（緑）座長

こちらについては、私が急性神経毒性かどうか区別が難しいのでと書いたのですが、先生方からは事務局案でよいのではないかとということです。

以前、赤池先生が、「明らかな」というような表現をされたことがあったかと思うので、それを今、思い出しております。先生方がこれは明らかに急性神経毒性ではないとお考えの部分も多いと思いますので、「明らかな急性神経毒性は認められなかった」というように訂正をしたいと思います。いかがでしょうか。

川口専門委員

はい。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

続きまして、本剤の刺激性及び感作性ですけれども、眼刺激は軽度に、皮膚に対しては刺激がない。局所リンパ節試験、LLNA 法では感作性はなしということでございます。

急性毒性試験については、特によろしいですか。

横山課長補佐

細かいことで申しわけないのですが、表 21 の 28～29 ページで、雌の 250 mg/kg 投与群の摂餌量減少ですが、混餌投与のときに体重と摂餌量をセットでとるのでという御説明を申し上げようと思ったのですが、これは強制経口だから、こぼしとか関係はないのでということで、体重が減っていないけれども、摂餌量をとるということでよろしいのでしょうかという確認です。

通常、摂餌量減少を所見としてとっていただくときに、体重減少がある用量でセットでとっていただくというのが一般的なルールですが、こちらは強制経口投与ということなので、セットでないけれども、とるという理解でよろしいのか。それとも、これも通常のルールどおりにとらないということでもよろしいのか。念のため御確認をいただけますか。29 ページの一番上のほうにある雌の摂餌量です。

吉田（緑）座長

川口先生、これについてはいかがですか。

川口専門委員

体重との相関まで考えずに、申請者が 250 の雌からとっていたので、単純にそう思っただけですが、今までのルールで体重もリンクしないと、ということであれば、もとの事務局の案でもいいのかと思います。

吉田（緑）座長

単回なので 1 回すとんと落ちて、餌が下がったことは下がったという事実ですから、それでいいのではないかと思います。私は余り違和感はなかったのですが、松本先生、いかがですか。私は川口先生の案でいいのではないかと思います。

松本副座長

どこですか。

吉田（緑）座長

ドシエの 382 ページです。

堀部課長補佐

抄録だと記載は 382 ページに摂餌量の記載が文章だけでありまして、体重は 383 ページです。摂餌量に関しては 1 日目には落ちているのですが、8 日目以降は戻っているようです。

松本副座長

入れておいたらどうでしょうか。

吉田（緑）座長

あえて削除する必要もないし、これを書いたからといって、ほかの全ての試験に適用しなくてもいいのではないかとも思うのでけれども、いかがでしょうか。臨床症状も出ているようですから、餌を一過性に食べなくて、それがきっと反映したということだけだと思います。

それでは、亜急性毒性試験に行きたいと思います。最初にすみません、私は 11 行目に 2 試験と書いたのですが、これは普通は書いていないので、削除をお願いします。

亜急性毒性試験について、御説明をお願いいたします。

丸野専門官

それでは、29 ページをお願いいたします。

14 行目から（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

27 行目にボックスがありまして、佐藤先生からのコメントで 1）補正重量について、何の補正か不明ですので、体重比重量あるいは体重補正重量（以下、補正重量と略す）が良いと思いますということにいただいております。

これにつきましては、30 ページのボックスの続きで、補正重量につきましては最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量を示し、過去の事例等においても補正重量と記載しているということで、30 ページの一番下の脚注にも、このとおり記載しております。

同様の形で、表 23 につきましても先生方から修正をいただいておりますが、補正重量とすることでよいか御検討いただければと思います。

表 23 の先生方の御修正について御紹介を申し上げます。

4,000 ppm の雄のところ、松本先生のコメントに基づき、PT 延長を事務局で修正したところでございます。これについては下のボックスの上から 3 つ目の【松本専門委員コメント】で、「PT 延長」として別項にしてください。というコメントに基づいて、このとおりしております。

4,000 ppm の雌のほうで、こちらは心絶対及び補正重量の影響につきまして、吉田座長と川口先生から修正をいただいております。吉田座長からは心絶対及び補正重量増加を削除ということで、川口先生からは心絶対及び補正重量低下ということで修正をいただいております。どのようにするか御検討をいただければと思います。

30 ページの表の下のボックスでございます。

佐藤先生のコメントでございます。1）表 23 の統計手法についてですが、Student's の t 検定が実施されています（明らかな間違い）。可能であれば、多重性を考慮した Dunnett などで再解析したいということでございます。

これにつきましては、31 ページに申請者の回答がボックス中に記載されております。長文でございますが、要しますれば、ボックスの下から 3 つポツがあります。申請者は、以下の理由により毒性試験につきましては、オリジナルの検定結果、つまり t 検定で評価が可能であると考えているということです。

1つ目のポツが、ANOVA および Student's の t 検定は、試験機関が用いている標準的な手法であるということ。

ポツの2つ目、t 検定では Dunnett の検定に比べて慎重な結果が得られるということで、その慎重な結果について受け入れるということでございます。

ポツの3つ目ですが、この試験につきまして、リスク評価上、毒性学上のエンドポイントに影響を与えるものは恐らくないものと考えているということでございます。

32 ページのボックスの続きですが、したがって、仮に追加の検定を実施したとしてもリスク評価の結果が変わることはないと考えておりますという形の回答でございました。

これにつきまして、その下で佐藤先生からのコメントで特に追加コメントはございませんということです。

吉田座長からのコメントは、了承できると思います。英文のほうが分かり易いと思いますのでご覧ください。"Statistics are just one tool used in determining whether experimental results are treatment-related and/or adverse."ということでございます。

30 ページにお戻りください。ボックスの続きでございます。

佐藤先生の2) 4,000 ppm 投与群雌の所見「色素沈着」について、この色素は何？というお尋ねです。

【事務局より】の2) で、報告書を確認しましたが、いずれの箇所におきましても、pigmentation とのみ記載されておりました。

その下、川口先生からのコメントで、雄の PT、TG 増加について P143、1000 ppm でも有意差があります、また雄の尿量減少について P144、1000 ppm でも有意差があります、ということでございます。

これにつきまして、【事務局より】でございますが、1,000 ppm 投与群の雄において認められた PT、TG 増加、尿量減少につきましては、概要書においては程度が小さいこと、1,000 ppm 投与群の雌雄において一貫性のある影響ではないことから毒性変化ではないと考えられたと記載されておまして、本案では毒性所見とはいたしませんでした。御検討いただければと思います。

続きまして、32 ページの2行目から(2) 13 週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

3行目、吉田座長からの修正で、(1) と同系統といただいております。

表 25 に毒性所見がまとめられております。先生方から修正をいただいておりますが、4,000 ppm の雌雄で、松本先生からグルコース減少を追記いただいております。

33 ページ、川口先生から 2,000 ppm 以上の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少ということいただいておりますが、及び摂餌量減少は 2,000 ppm 以上ということいただいております。これにつきまして、下にボックスがございますが、概要書で投与後 49 日のみに有意差が認められていますが、要約では 300 及び 2,000 ppm で摂餌量の影響は認められなかったと記載されておまして、本案では投与の影響としておりませんでした。御検討いただ

ければと思います。

そのボックスの上で、佐藤先生から 1) 小葉中心性肝細胞肥大についてということで、この試験を含めて、ほかの試験も御修正をいただいております。

2 行目のボックスの【事務局より】で、FOB 検査で 2,000 ppm 投与群の雌で前肢握力低下が認められていますが、この所見につきましては投与 12~13 週後に認められたものということで、急性神経毒性試験では握力低下が認められていないため、ARfD のエンドポイントとしていなかったということで、吉田座長、佐藤先生、松本先生から、それでよいということでいただいております。

4 行目から (3) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) でございます。この試験につきましては、特に先生方からコメントをいただいております。いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったということでございます。

34 ページの 5 行目から (4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で、これにつきましては、特にコメントはいただいております。

12 行目、7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたが、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったということです。

18 行目の (5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) につきましてもコメントをいただいておりますが、21 行目、400 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 150 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたということです。

26 行目、(6) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) でございます。こちらは参考資料ということで脚注でございしますが、本試験は動物数が少ないため、参考資料としたということでございます。

32 行目の吉田座長からのコメントになります。ドシエ形式になったとき、どの試験を掲載するのか、取り決めておいたほうが良いと思います。とコメントをいただいております。

2 行目から (7) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) でございます。こちらも特にコメントはいただいております。

13 行目からですが、4,000 ppm 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ということで、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。

19 行目ですが、(8) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) でございます。いずれの投与群においても検体影響の投与は認められなかったということでございます。

28 行目、(9) 代謝物 AB の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) です。こちらはいずれの投与群においても検体投与の影響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。

吉田 (緑) 座長

ありがとうございました。

亜急性毒性に関する試験がいっぱい行われております。

29 ページ、ラットの 2 つのうち、1 つです。認められました変化が表 23 に記載されて

おります。先生方からコメントをいただいているのですが、補正重量の取り扱いにつきましては、事務局の御提案で、私は勘違いをしておりましたので、全部もとに戻していただければと思いますが、先生方よろしいでしょうか。きちんと脚注に書いてあるので、補正重量の意味もわかると思います。ありがとうございます。

PT 延長は先生がおっしゃるとおりで、心臓のところかなと思うのですが、私は特に病理組織学的変化もないのでいいかなと思って削除をしてしまったのですが、減少なのですが、川口先生、いかがでしょうか。

川口専門委員

PT 延長は残しておいたほうがいいと思います。

吉田（緑）座長

雌 4,000 の心重量の低下は残しますか。表 23 の 4,000 ppm の雌ですね。心絶対及び補正重量の低下と川口先生に修正していただいたのですが、特に病理に対応をするのではありません。

川口専門委員

雌の 4,000 のところですね。省いてもいいかと思います。

吉田（緑）座長

そういったら、こちらについては省いていただくということです。

佐藤先生は今日御欠席なのですが、まず簡単なところから。2) の色素沈着については、こちらには記載がないのですが、同系統を使うと、ほぼ同じような同用量の試験が 2 つ目に行われておりまして、こちらでは肝細胞色素沈着と書いてありますので、この色素沈着がヘモジリンなのかリポフスチンなのかはわかりませんが、恐らく細胞質内の色素沈着だろうということは推測できるのかなと思いますが、そのものが何かということはわかりません。少なくとも、この用量では肝臓の毒性が出ているということです。

もう一つが、前回尋ねた、何で Dunnett でしていないのかということで、群間でしていただくことが確かに望ましいのですけれども、これをあえて聞かなくてもよかったかなというのが私の正直なところの感想です。もし聞くのであれば、もう少し本質的なところをお尋ねすればよかったかなと思って、ついつい前回のときにそうですねと申し上げてしまったのですけれども、やはり申請者に聞かならば、聞くだけの理由のある、答えが返ってくることによって評価が進むというような内容について聞きたいと思っています。これについては反省をしています。

佐藤先生も了承ということで、こちらについては御了解いただけたということで、短期のラットについてはよろしいでしょうか。

13 週がもう一本、2009 年に行われておりまして、その内容が表 25 に記載されております。これにつきましては、川口先生が摂餌量の減少を書いていただけていますが、【事務局より】でドシエには摂餌量に影響はなかったと書いてあるけれども、どうでしょうかというところですが、川口先生いかがでしょうか。

川口専門委員

どこを言っているのか、見えなくなっていました。

吉田（緑）座長

ごめんなさい、2本目のラットの試験で表25、33ページの一番上の2,000 ppmのところです。

川口専門委員

わかりました。事務局説明のとおりでいいと思います。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

横山課長補佐

ドシエのほうにデータがありますので、御覧いただけますか。ドシエの187ページの下半分くらいに表がございまして、今、御指摘なのが雌の2,000 ppmだと思うのですが、49日目の1点で有意差がついていまして、全体的には少ないような傾向の数字が出てございます。御確認をお願いします。

吉田（緑）座長

ドシエの157ページの下のほうですね。よろしいですか。

川口専門委員

削っていいかと思います。

吉田（緑）座長

それでは、これはもとに戻すということです。ラットはほぼ同系統、同用量なのですが、ラットの90日としてのNOAELをとっておく必要はないですか。実際はこれはオーバーオールということもとれるのですけれども、これがADIの設定とかARfDには関連してこないですが、特によろしいですか。

恐らく書いておいたほうが、ラットの亜急性毒性に対するということについてはいいのかなと思うので、最後のところで表になったときに、では、ラットの13週のNOAELをどう考えるかということをもう一度議論をしたいと思います。

33ページのマウスは28日。これは恐らくドーズ・ファインディング・スタディーとして行ったものだと思いますが、特に影響は出ていない。マウスのほうが毒性は弱いようです。90日でも毒性は出ておりません。

34ページ、イヌにつきましては13週で体重増加抑制、摂餌量ということで、無毒性量が雄で150、雌で50ということです。ラットでは若干肝臓への影響が出ているので、げっ歯類と非げっ歯類ではどうも毒性のプロファイルは違うような剤です。

4週間ですけれども、これは1匹ということで、もちろん参考資料でいいのですが、今回はドシエ形式になったものですから、いろいろな試験のデータが出てくることになっていと思います。事務局には今回のように、ある試験については記載をしていただきますので、この部会でこの試験は参考資料にすべきだとか、削除すべきだということ、多分、

毒性試験だけではなくて、ほかのところもいっばい出てくると思いますので、先生方に御判断いただければと思います。

今回は(6)のイヌの1匹での試験は参考資料でよろしいですね。参考資料とする場合は理由を書くというルールは守りたいと思います。

35 ページ、90 日間の亜急性神経毒性試験です。用量は 4,000 ppm ということで、先ほどの普通の亜急性毒性試験と同じなのですが、なぜかこれは肝臓ははかっていないのかな。ちょっと不思議な気がします。神経毒性に影響はないということで、亜急性神経毒性はなかったということで、体重増加抑制と摂餌量をエンドポイントに無毒性量は 1,000 ppm ということになっています。

そのほかに経皮毒性につきましても最高用量で、あとは 35 ページ、代謝物 AB で先ほど植物で出たものだと思いますが、こちらにつきましても、最高投与量の 1,000 mg という大変高い用量ですが、影響はないということになりますので、こちらの毒性は恐らく親より大分弱いであろうということは、この試験から読み取れると思います。

ショートタームの毒性につきまして、先生方からもし何かありましたら、お願いします。

川口専門委員

30 ページの表 23 で、自分が PT とか TG 増加と 1,000 ppm でも有意差がありますよとチェックしていましたが、事務局のほうでいろいろと調べていただいて、これは削除していいと思いましたので、事務局案のとおりで結構です。

吉田(緑)座長

すみません、私がコメント回答のほうに気がとられておりまして、ありがとうございます。川口先生の御質問に対しては、事務局から答えていただいて、事務局案のとおりということです。

では、続きまして、長期に移りたいと思います。36 ページ、慢性毒性及び発がん性試験をお願いいたします。

丸野専門官

それでは、36 ページをお願いいたします。

8 行目から(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

12 行目、佐藤先生から、精巢の絶対及び補正重量について修正をいただいております。この試験につきましては、200 mg/kg 体重/日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ということでございます。

22 行目から(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

37 ページのボックスの【事務局より】で、子宮腺癌につきまして、概要書のほうでは最高用量で有意差が認められるものの、背景データの範囲内であること、関連する前癌病変も認められないということで、検体投与の影響ではないとしておりまして、案としては、発がん性は認められなかったとしておりました。なお、JMPR では影響としておりますが、この取り扱いについて御検討をお願いしたいところでございます。

先生方のコメントとしましては、佐藤先生から影響があるようにみえます。強度の体重増加抑制があるにも関わらず、腫瘍性変化が増えているのは、影響とみなした方が良いと思います。といただいています。

吉田座長からは、子宮腺癌の発生頻度につきましては、背景データの範囲内ではありませんが、類似化合物で類似の毒性プロファイルがあるイソピラザムでも子宮癌が増加しています。ということで、影響があるということで、このページの5行目から、本腫瘍の頻度は、対照群で当該試験と同時期の試験実施施設での背景データ（5試験、0-19%）の下限であったが、3,600 ppm 群ではほぼ上限を示したことから、投与による影響であると判断した。11行目ですが、全投与群の雌で変異肝細胞巣（好酸性）の頻度が用量相関性はないが有意に増加した。この増加は対照群の頻度が2/52（3.8%）と、当該試験と同時期の試験実施施設での背景データ（5試験、7-32%）を下回っていたことに起因すると考えられることから、投与の影響ではないと判断したと御修文いただいております。

ボックスに戻りまして、松本先生のコメントで、次の肝腫瘍も同じですが、試験系や動物種ごとに見られた影響を overall で評価していないので、1試験ごとに「背景データの範囲内」や「統計学的有意差がない」という理由を付けて書き込む必要が生じてしまいます。JMPR のように、腫瘍の増加は増加としておき、「ヒトの食事レベルでは発がん性は引き起こさないと判断し・・・」と総合的に書きたいところと個人的には考えますというコメントをいただいております。

川口先生からは事務局案に同意します。ということでいただいております。

表 32-1 がその続きでございますが、こちらに所見が整理されておきまして、吉田座長、川口先生から修正をいただいております。

川口先生からは、その下のボックスに書いておきまして、先生が修文をいただいたところにつきまして、該当ページを示していただいております。

川口先生のコメントの3) 雌の肝重量増加について P257~259、組織変化を伴っていますが、審議が必要と思われるということで、こちらは3,600 ppm の雌のほうですが、コメントをいただいております。

10行目から吉田座長のコメントで、子宮癌の発生頻度の表を入れて下さい。ということで、39ページの表33 子宮腫瘍の発生頻度について、発がん性が認められるということで、投与の影響ということでございましたら、いつもこのように頻度の表を入れておりますので、案として記載いたしました。御確認いただければと思います。

9行目から(3) 80週間発がん性試験(マウス)でございます。

27行目からのボックスで、JMPR 及び EFSA では肝腫瘍の増加を影響としておりますが、ドシエにおきまして有意差が認められなかったため、たたき台では影響とはしておりませんということで、ドシエの表を40ページに整理しておりますが、見にくいので、机上配布資料2をお手元に御用意いただければと思います。

(3) セダキサンと書いているものです。こちらは発がん性の扱いにつきまして、先生

方に御検討をいただくところですが、発がん性があると判断されるならばということで、表に発生頻度を記載する必要があるということで、見え消しを反映した形で整理したものでございます。表 35 の雄の肝腫瘍の発生頻度ということで、JMPR の表を参考にしまして、このとおり追記いたしました。この表を踏まえまして、先生方に御検討をいただければと思いますが、コメントを御紹介いたします。

評価書の 40 ページのテーブルの下に、佐藤先生からのコメントですが、腺腫および腺癌の単純な合計（腫瘍）では対照群の 2 倍になります。影響として考えて良いと思いますということ。

松本先生からは、先ほどの試験と同じコメントをいただいております。

川口先生からは、事務局案に同意します。ということで、発がん性が認められなかった旨の御同意の意見という形でいただいております。

吉田座長から、39 ページの 16 行目、投与による影響であると判断することにつきまして、理由を追記いただいております。16 行目から 7,000 ppm 投与群雄において肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫と癌の合計頻度が増加した。肝細胞腺腫の頻度は当該試験の同時期の試験実施施設における背景データ（4 試験、腺腫 10～28%）の上限であり、肝細胞癌の頻度（10/48、21%）は同時期での別試験の頻度（6～20%）の上限であり、背景値（4 試験 6～10%）を超えていることから、これらの軽度な増加は投与による影響であると判断したということでございます。

慢性毒性試験は以上でございます。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

あと 25 分くらいになってしまったのですが、長期だけでも少し進めたいと思います。

36 ページ、イヌの 1 年間です。イヌは短期では余り変化が出てこなかったのですが、表 30 を御覧いただきますと、長期になると肝臓にも影響が出ているようですが、肥大ではなく、若干違うのかなという感じがいたします。200 mg/kg 体重/日が LOAEL になりまして、雌雄とも 50 mg/kg 体重/日が NOAEL ということで、線が引けるのかなと思います。この値につきましては、13 週と値自体は同じことになりますが、若干エンドポイントが増えてきています。

こちらについてはいかがですか。

川口専門委員

36 ページの 12 行目、表 30 の雄の 200 mg/kg 体重/日の 2 つ目、上は精巢の重量の話で、下は肝臓の重量の話ですが、補正重量と表現するのか、比重量と表現するのか、統一がとれていないので、どちらでもいいとは思いますが。

吉田（緑）座長

統一をとらないといけませんね。事務局、フォローできていますか。

丸野専門官

先ほど御説明しましたところで、この試験は補正重量ということで、共分散分析を使ったもので体重検定をしております。

堀部課長補佐

全ての試験で補正重量です。

吉田（緑）座長

このところは、もし病理で何もなければ、病理組織学的にも変化がないということを加えておくと、よりいいかもしれないです。表ではなくて、文章の 12 行目から精巢のところですね。川口先生、ありがとうございます。私が最初に簡単に比重量かなと思って直してしまったところが残ってしまって恐縮です。

では、イヌについてはよろしいでしょうか。

次は、ラットです。ラットは何点か発がんのところ先生方と議論をしないといけないところがございます。

まず、38 ページの表 32-1 と表 32-2 という形で、1 年間と 2 年間の表を記載しています。これはコンバインをしたり、分けたりというのをこの調査会では使っているのですが、今回は表 32-2 を御覧いただきますと、小葉中心性の肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着は 1 年しか出てこないです。こういうのは明らかに何かの適応で、それ以上は出ないのだろうなというのがよくわかるような所見ですけれども、一緒にしてしまいますとわかりにくいので、私は今回は分けたほうがいいのかかと。

2 年でしか出てこないというのが、甲状腺の変化はどちらかというと、2 年になると顕在化するのかなというのが表 32-1 ですが、3,600 ppm で甲状腺のコロイド塩基好性化という変化は 2 年でよりクリアに出てくるので、長期投与によってということがわかるので、今回は分けていただいたほうがいいのかと思いますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そういったしましたら、川口先生から表 32-1 につきましては、摂餌量を加えていただいたのですが、これは反映されていますでしょうか。

川口専門委員

はい。

吉田（緑）座長

次に、子宮腺癌のところに行きたいのですが、その前に情報といたしまして、イソピラザムという剤がございまして、机上配布で最後につけていただいておりますが、細川先生、これは構造も似ていると考えていいですか。8 ページに構造があります。実を言うと、申請者も同じでございます。毒性から見ると類似かなと思ったのですが、構造から見ても類似と言えますか。

細川専門委員

基本骨格は同じです。

吉田（緑）座長

実を申しますと、このイソピラザムは2年前の11月に違う部会で評価をされた部分ですが、36ページを御覧ください。ラットの2年間の併合試験ですけれども、表40にやはり子宮癌がラットで増加しています。今回も腺腫を加えていただいたのですが、子宮癌というのは腺腫を経ないで異形性の過形成から癌になるので、ヒトもそうですし、ラットも同じパターンで下に潜り込むように増えますので、恐らく腺腫というのが余りかわらないというのは、表にさせていただくとよくわかるので、これを特に外すということはないのですが、通常の癌のように腺腫、腺癌と行くものではどうもないように思っています。

さらにこの剤では、肝臓の肝細胞腺腫も増えています。小葉中心性肝細胞肥大や重量の増加といったような、ほぼ同じような変化、褐色色素沈着も出てきているという毒性のプロファイルです。

ラットにつきましては、今回、肝臓の腫瘍は出ていません。ただ、好酸性の変異肝細胞巣が増えているというので、腫瘍までは至らないけれども、ひょっとしたら腫瘍の芽は出てきているのかもしれないと思います。ただ、今回は変異肝細胞で止まっておりますので、ラットに関しては、肝臓に対する発がん性はないと判断せざるを得ないと考えています。

これで増えているということで、次に子宮腫瘍の頻度を事務局に挙げていただいたのが、39ページの表33です。確かに今回はHan:Wistarを使っております。この系統は比較的子宮の腫瘍が出やすい系統なので、ドシエによると申請者の方たちは、これは確かに背景データの中です。19%までが背景データですから、今回たまたま対照群がゼロだということがありますので、先生方にお尋ねしたいのは、確かに背景データの範囲内、対照群がゼロ、かつ異形性、過形成というものも出ていないのですが、いつもそのパターンで逃れられないだろうというパターンもあると思っていまして、これだけ類似化合物で毒性プロファイルが似ておりますし、子宮癌が出ているということも考慮すると、メカニズムはわかりませんが、これは子宮癌が増えていると考えざるを得ないのではないかと。

実を申しますと、さらに病理組織学的変化という赤い冊子で、2年、これは多分長期でしか出てこないと思います。

堀部課長補佐

下から2つ目ですね。2A5.5の5-1/01というのがラットの試験のデータです。

吉田(緑)座長

ラットの試験で、これが本当に関連するかどうかはわからないのですが、10/26のところでは、腔の粘液化が最高用量で減っています。本当は扁平上皮化が増えているというのであれば、非常にいいのですけれども、原因はわかりませんが、ひょっとしたら何かそういったホルモンのアンバランスが起きるようなことがこの投与群で起きているのかなということを私は思っていました。

川口先生、この子宮癌につきましては、背景データの範囲内ですが、投与の影響としていいのか。これはしなくてもいいのかというあたりはいかがでしょうか。

川口専門委員

今、御紹介いただいたように、類似の化合物であるイソピラザムを実は第四部会でやったのですが、そのときにきれいに腺癌が増えてきていますので、類似化合物もそうだといいことを含めると、毒性としておいたほうがいいかと思います。

吉田（緑）座長

三森先生、いかがでしょうか。

三森委員

背景の発生頻度の範囲内だと言っても、最高用量で増えているわけです。これに対する説明として、今の排除の仕方では無理があるのではないのでしょうか。なぜ9例発生しているのですかと。9例でも背景発生頻度の上限の中に入っているから大丈夫だという論理は難しいと思います。

もう一つのイソピラザムで明らかに子宮内膜腺癌が発生していますので、何らかの影響もあるし、先ほどおっしゃった膣の粘液の変化も生じているので、何か内分泌学的な影響もあるのではないかという気がします。やはりとらざるを得ないのかなと思います。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、この調査会としては、この子宮内膜腺癌の増加については、投与の影響としてとりたいと思います。恐らく何か共通のメカニズムがありますね。

横山課長補佐

ホルモナルの影響という言葉が出たので補足ですけれども、今日お配りしている机上配布資料3のイソピラザムのほうですが、46ページから子宮内膜腺癌の発生メカニズム検討をやってございまして、エストロゲン様作用を有さないというようなことが47ページにかけて2試験実施されていて、そのようなメカニズム検討がなされておりますので、御紹介いたします。

吉田（緑）座長

多分、エストロゲン活性によるメカニズムではなくて、肝臓かなと。

山添委員

それに関して、今回の資料の48ページを見てください。これは薬物代謝酵素に対する影響が出ています。このところですが、トランス、シス体で分けたのと両方のものが出ていますが、PRODの活性が、これは倍率ですので雄で50倍、雌で12倍で、驚くほど酵素誘導が高いです。テストステロンの6bの活性で、雌で10倍。これはなぜテストステロンの6bを気にしているかというと、プロゲステロンの6bと同じ酵素活性です。だから、黄体のところで産生するプロゲステロンの血中濃度が下がっているのではないかということに疑わせるデータではないかということです。

吉田（緑）座長

プロゲステロンが下がっているのは非常に。子宮癌については、いわゆるエストロゲンも下がるけれども、さらにプロゲステロンが下がると、EP比が上がってというのがあり

ます。本当は扁平上皮がどのくらいあったかというのは非常に知りたいですね。

山添委員

プロゲステロンの血中濃度のデータがあれば、はっきりするのですが、ここからしか想像できないですが、マウスでは副腎の肥大も上がっているみたいなので、そういうホルモナルな血中の変化は出ている可能性はあるのではないかと思います。

吉田（緑）座長

プロゲステロンの低下であれば、確かにあるかもしれないですね。ありがとうございます。

こういうあたりでメカニズム試験ができてきますと、げっ歯類で起きた理由と、あとはヒトでそれが起き得るかということがだんだんわかってきて大変いいなと思います。

では、ラットにつきましては、あと議論すべきは松本先生の重いコメントなのですが、松本先生、こちらについてはなかなか議論をするのは難しいのですけれども。

松本副座長

こんなことを書いたのも先生方は御存じのところ、JMPR はあるものはあると書き込んで、それをまとめた段階で、例えば亜急性の NOAEL は何だったとか、慢性の NOAEL は何だったとやります。ですから、そういうものの考え方で走っている部分がデータの中にあるので、それを注意してというか、念頭に置いて評価書をつくることを進めたほうがいいのではないのでしょうかという、その程度のことです。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

でも、この調査会でも結構最近はおバーオールとか、そういう考え方は出てきましたので、改善されていると思います。

恐らくこの試験が ADI のエンドポイントになると思いますので、もう一度、38 ページの表 32-1 と表 32-2 を御覧いただきたいのですけれども、1,200 まで雌雄とも影響が出ておまして、それ以下ではないということで、こちらが LOAEL と NOAEL になります。発がん性については子宮癌が増加しているということで、投与によって腫瘍が増えたものがあるということになります。

あと 8 分なのですが、マウスで行けるところまで行ってしまっよるしいですか。

では、39 ページ、ここまでは終わらせたいと思います。根岸先生、桑形先生、すみません。

ICR マウスを用いました発がん性試験ですけれども、これで主なところは肝臓の腫瘍が増えたと見るか見ないかというところ。こちらについては机上配布資料 2 を御覧ください。

2 ページです。80 週間の発がん性試験で、表 35 に肝臓の腫瘍の発生頻度がまとめられています。そういたしますと、癌は増えていないのですが、腺腫が増えています。ですから、有意差をもって増えているというように考えますけれども、これにつきまして、佐藤

先生からは影響と考えるとよいということになります。松本先生からは先ほどと同じコメントをいただいております。

川口先生、このマウスの肝臓腫瘍につきましては、いかがでしょうか。

川口専門委員

先ほどのラットと同様に、類似の化合物でもとられている所見なので、ここは積極的にとっていったほうがいいのかと思直しました。

吉田（緑）座長

イソピラザムのマウスはありましたか。

川口専門委員

マウスはないですね。ラットだけです。

吉田（緑）座長

ここはちょっと違いますね。マウスの発がん性については、どうもイソピラザムとはプロファイルが若干違うようです。ただ、恐らく動かしているものは同じような感じはいたします。

確かに背景データとか RITA のデータとかを出していただいているのですが、こちらにつきましても影響と。非常に強い発がん性ではないですが、最高用量については増えるとみなさざるを得ないかなと思うのですが、もともとマウスの肝臓の腫瘍は非常にばらつきが多くて、0~50%といったらほとんどが入ってしまうようなことで、本当に非再生性でないのかなと思ったりすることもあるのですが、三森先生、ここはいかがでしょうか。

三森委員

机上配布資料 2 の 3 ページの表 35 にまとめられていますように、これは JMPR も同じ評価をしていると思いますが、肝細胞腺腫と癌の発生数が明らかに有意に 7,000 ppm で増加していますので、これを否定するのは難しいと思います。本来であれば、7,000 ppm の肝細胞腺腫 15 例で肝細胞癌が 10 例ですから、両方足すと 25 になるわけですが、JMPR では 19 例となっているのは重複しているものを除いています。

ですから、発生個体数で行くと統計的に増えているということです。これは重みのある証拠ととらざるを得ないと思いますので、この剤に関しては雄マウスでは肝臓腫瘍が誘発されているとみなすべきと思います。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。ただ、肝細胞癌は増えていないので、プログレッションはないということですね。

そういたしましたら、この専門調査会といたしましては、マウスの肝細胞腫瘍については、投与の影響としたいと思います。

39 ページの 16 行目から、それを受けまして、表をつくりましたけれども、表を加えていただけるのならば、ここの記載は要らないです。

三森委員

ただ、この机上配布資料2の3ページの表35ですが、肝細胞腺腫とがんを足した数値、例数は合わないで、下に脚注をつけて、アデノーマとカルチノーマが1個体にあった場合は1と数えているという形で、JMPRの記述を使ったらどうですか。JMPRの807ページ、タグが2番です。

堀部課長補佐

普段からそのようなカウントをしているので、この剤だけ特に特別なことをしたのではないですけども、足し算をして合わないことはいつもあって、それは同じことをやっているんで、特出しをするようなことでは、JMPRに丁寧に書いてあるので先生はお気づきになったのだと思いますが、普段どおりですが、必要はありますか。

三森委員

いつもそのへんの重複のところは消していますか。

堀部課長補佐

排除しています。

三森委員

単純計算で増やしているわけではないですか。

堀部課長補佐

ではないです。

三森委員

わかりました。では、これでよいです。

吉田（緑）座長

発生頻度ということで、個体数ということで、ありがとうございます。そうしたしましたら、増えているという判断をしたいと思います。それによりまして、最高用量では体重増加抑制もありましたので、非常に高い用量ですけども、肝腫瘍が増えたということで、7,000が。

横山課長補佐

すみません。机上配布資料3に記載させていただいている表35の話の続きをよろしいですか。実は提出されているドシエからはこの数字が拾えません。全動物が中間と殺か途中死亡例は別々で統計処理がされていて、途中と殺と最終と殺を合わせた数字は拾えなく、統計検定もその合計ではなされていないです。全動物でなされていて、それでは有意差がつかないというような異なる結果になります。

先ほど堀部が説明したとおり、この表はJMPRの資料を張ったものでございます。ですので、これはJMPRの評価書からの出典ということで、このまま整理してよろしいですか。何らか確認する必要があるか。

三森委員

申請者に実施して頂くということにはできないのですか。

堀部課長補佐

やらせることはできるのですけれども、数字が合わないのは、その評価者の見解で、統計処理を全動物ではやってあって、それでは有意差がついていないので、申請者の言っていることと JMPR の評価の結果が違っているという状態です。なので、これで統計処理をやりなさいと言ったら、50 匹のもので計算をしたときの統計処理はもうやってありますという答えにしかならないので、要求の意味がないです。

吉田（緑）座長

でも、今回はおのおのの報告書がついていますね。ですから、そこまで拾えば、全部拾うことはできるということですね。

堀部課長補佐

数字の確認はできるのですけれども、そもそも母数が JMPR の評価書と申請者がやってきているので異なっています。

吉田（緑）座長

今回全てのレポートがついていませんでしたか。

堀部課長補佐

ついております。

吉田（緑）座長

ということは、報告書を見て、個体別表から拾うことはできるということですね。

堀部課長補佐

数字まではできるのですが、母数をどう判断したかというのは、実はこちらの赤いファイルのほうですと、全動物は 50 匹になっています。JMPR の評価書は母数が 48 匹になっているので、恐らく 1 年未満に死んだ動物がいるのか、何かを JMPR の評価者が単年に拾われて確認をされたのではないかと推察はできるのですが、そのあたりまで確認をさせるのであれば、そういう説明をしてあげないと、多分彼らは 50 で統計処理もやって、拾ってありますと言ってくるような気がしたものですから。

山添委員

提出した資料に基づきと言って、JMPR のときのこれで 2010 の B をたどると、結局、提出資料になっていますね。

堀部課長補佐

ただ、見ている資料は同じはずです。

山添委員

イシューデートが 2010 年 1 月。

堀部課長補佐

評価に使った資料は多分一緒のはずです。

吉田（緑）座長

今、食安委に提出していただいた資料から拾えるものであれば、こちらで拾えばいいと思いますし、今日は全部終わりませんので、提出していただいた資料で 1 回確認をしたい

と思います。

少なくとも JMPR だけだと、たしかこのセダキサンは評価が既に終わっていると思いますので、ほかの国々でも肝臓の腫瘍については、EFSA は投与の影響としていたと思いますし、海外でも肝臓の腫瘍は投与による影響であると評価をしているということはお知らせして、提出されている資料から同じようなことが言えるかどうかを次回までにもう一回確認をしたいと思います。

先生方、あと 10 分ほどお時間をいただければと思います。遺伝毒性をお願いします。

丸野専門官

それでは、遺伝毒性試験に行かせていただきます。

44 ページの 13 行目から 13 . 遺伝毒性試験の結果が記載されております。

表 37 に試験がまとめられております。結果としては、原体につきまして、遺伝毒性はないものと考えられたということで、根岸先生から 45 ページの遺伝子突然変異試験の表を修正いただいております。

45 ページの 3 行目から、代謝物 AB につきましても、遺伝毒性試験が記載されております。全て陰性ということでございました。こちら表につきまして、根岸先生から修正をいただいております。

遺伝毒性は以上です。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

すみません、根岸先生、なかなか遺伝毒性まで至りませんで、本剤の遺伝毒性について、よろしくをお願いします。

根岸専門委員

今、お話をいただきましたように、遺伝毒性は全て陰性ということで、遺伝毒性なしという判断でよろしいかと思います。表の記載内容をドシエと合わせて修正しましたので、間違っていないと思うのですが、一応事務局で御確認の上、修正をいただければと思います。代謝物についても一緒です。

以上です。

吉田（緑）座長

ありがとうございます。

まず、セダキサンの親化合物につきましても、*in vivo* も *in vitro* も遺伝毒性はない。代謝物 AB につきましても、毒性自体も弱いものでしたが、遺伝毒性についてもネガティブだということで、ありがとうございます。

生殖発生が残ってしまったのですけれども、セダキサンのつきましては、本日はこちらまでということにしたいと思います。桑形先生、また次回よろしくお願いします。

もう一つ、その他の試験ということで、シス体とトランス体の毒性のところもありますので、こちらにつきましては、代謝の先生も含めまして、御意見を賜りたいと思います。

セダキサンはそこまでにいたしまして、今、事務局から先ほどのアシュラムの桑形先生の修正案の配布をしていただきました。先生方のお手元に届きましたでしょうか。

では、桑形先生、このところの御解説をお願いいたします。

桑形専門委員

先ほど御議論させていただいたところで、一部修正しました。評価書(案)では 37 ページに当たるところでしたけれども、この 1 枚配布資料の 13~15 行目の 3 行を追加しました。

すなわち 5,000 ppm 以上投与群において、新生児数の減少が認められたが、農薬専門調査会は、この事象は単回投与により発現する可能性は低く、反復投与により発現したものと判断した。ということを目頭に入れて、16 行目から毒性評価に入っています。

前回までの評価ですと、この新生児数の減少を児への影響として繁殖能への影響にしていなかったのですけれども、この 3 行を入れたことによって最終的には、児の新生児数の影響は繁殖能に対する影響だと踏まえ、NOAEL を 22~25 行のように、繁殖能に対する無毒性量は 5,000 から 1,000 ppm に変更しています。

以上です。

吉田(緑)座長

どうもありがとうございます。

ただいまの桑形先生の御修正案につきまして、先生方、コメント、御質問はございますか。

横山課長補佐

事務局の作った案ですが、先ほど桑形先生から、児の新生児数減少については、繁殖能へ影響があるということだけれども、児への毒性が本当はないかどうか、それは両方だということを伺ったので、一般毒性の無毒性量の根拠にもしています。そこは大丈夫かどうか、念のためにお伺いいたします。

17 行目一般毒性に対する無毒性量はと始まる場所ですが、児動物で 1,000 ppm、これはすなわち 5,000 ppm も一般毒性とした書きぶりとなります。仮にこれが一般毒性ではなくて、繁殖能に対する影響ですという御判断であれば、児への無毒性量は 1 個上がって、肝絶対及び比重量減少が認められたので、無毒性量は 5,000 ppm となります。

桑形専門委員

今の事務局案でよろしいかと思えます。

吉田(緑)座長

今の案となりますと、数字としてはどこが変わりますか。

桑形専門委員

このままです。

堀部課長補佐

新生児数の減少というのが、児への影響と繁殖能への影響のいずれにもとり上げ得ると

ということで、児の影響はエンドポイントが新生児数減少になって、今、記載してあるとおり、一般毒性の児に対する影響も 1,000 が NOAEL になると整理されたのだと思います。

吉田（緑）座長

一般毒性の児に対する影響、私は理解ができませんが、一般毒性に対する影響はマターナルトキシシティとオフスプリング。

堀部課長補佐

オフスプリングに関しても、新生児数の減少が効いてきたと理解をしたのですけれども。

桑形専門委員

この一般毒性という日本語は、母動物にだけかかっているのですね。違いますか。

吉田（緑）座長

農薬専門調査会では、その判断ということですね。食安委ルールだということになります。

堀部課長補佐

繁殖能に対する無毒性量をつけないときには、わざわざこういうことは書かないのですが、繁殖能に対する無毒性量を書くときに、それと対比する表現として入れているのが慣習になってしまっているというのが正しいです。

今までとは少し書き方が違ってきてしまうのですが、違和感があるようであれば、17 行目の最後から、一般毒性に対する無毒性量は」というところを消して、「親動物に対する無毒性量は 5,000、児動物に対する無毒性量は 1,000、繁殖能に対する無毒性量は 1,000 とすると、先生方の違和感がもしかして払拭できるのかなと思いました。

吉田（緑）座長

桑形先生、いかがでしょうか。

桑形専門委員

そのほうが違和感はありません。

堀部課長補佐

わかりました。幹事会にそのような議論があったと、こんな場合に一般毒性に対して新生児数減少というわけがわからなくなるので、こういうふうに整理をしていただきましたという説明をつけて、これを出してみても、通るようであれば、今後もそのほうがさっきのマターナル、オフスプリング、リプロダクトということを考えれば、そのようなきれいだということにできれば、頑張ってみます。ありがとうございました。

吉田（緑）座長

頑張ってください。桑形先生がこちらのほうがというのに私は賛同ですけれども、先生方はいかがですか。ありがとうございます。

では、これで本日は途中になりまして、申しわけありません。これで事務局にお返ししたいと思います。

横山課長補佐

それでは、今日は2剤を御審議いただきまして、ありがとうございました。

1剤目のアシュラムにつきましては、大きな修正点は今、御確認いただきましたので、あとは事務局のほうで修正して幹事会に進めるという段取りでよろしいでしょうか。それとも、もう一度、先生方にお送りする必要はなさそうですね。

セダキサンですけれども、今日御議論いただいたところまで評価書をきれいにしたものをお送りして、次回にまた継続で御審議をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

お片づけ中で申しわけございませんが、次回までにもしも申請者に確認しておくべきことがありましたら、事務局まで御連絡をいただければと思います。適宜対応しておきます。

吉田（緑）座長

では、申請者の方に何か質問がある場合は、事務局までお知らせをお願いします。

横山課長補佐

そうしましたら、今後の開催日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は8月7日木曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、7月30日水曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

吉田（緑）座長

そのほかにございますでしょうか。

すみません、15分超過してしまいました。

それでは、本日の議事を終了させていただきたいと思います。今日はありがとうございました。