

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第40回会合議事録

1. 日時 平成26年11月26日（水） 14:00～15:43

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（ヘキシチアゾクス）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、小野専門委員、高木専門委員、永田専門委員、増村専門委員、
義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（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、賀登係長、山崎技術参与、齋藤係長、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 ヘキシチアゾクス農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 ヘキシチアゾクス参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、先生方がおそろいですので、少し早いですけれども、ただいまから第40回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方7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は3名の委員が御出席でございます。

局長の姫田ですけれども、本日は別の公務がございまして、遅れて出席の予定でございます。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日は農薬（ヘキシチアゾクス）の食品健康影響評価についてです。開催通知でもお知らせしましたがけれども、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料１として 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料２として シクロプロトリン農薬評価書（案）。

資料３として 論点整理ペーパー。

また、机上配布資料１といたしまして、イヌの慢性毒性試験の体重の変化と摂餌量の変化に関する資料を御用意いたしました。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいですか。

それでは、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報告を行ってください。

○横山課長補佐

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

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。

○三枝座長

ありがとうございます。先生方、相違はないですか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思いますけれども、経緯も含めて、事務局から説明をお願いいたします。

○賀登係長

それでは、農薬ヘキシチアゾクスについて御説明させていただきます。

ヘキシチアゾクスは殺ダニ剤でありまして、2011年11月にポジティブリスト制度に伴う暫定基準に関して、厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

要約につきましては、食品健康影響評価に合わせて修正させていただきます。

まず、評価書の8ページをご覧ください。こちらの剤は31行目の6. 構造式にあるような殺ダニ剤になっております。

10ページ、11行目から1. 動物体内運命試験となります。

まず、(1) ラット①の試験で①吸収でございますけれども、a. 血中濃度推移となります。結果は表1に示されているとおりです。

続きまして、26行目のb. 吸収率となります。単回投与72時間後の吸収率は、低用量単回投与群で33.5%から、高用量単回投与群で10.7%からと算出されました。

11ページの2行目から②分布試験の結果となります。結果は表2に示されているとおりとなります。本文の記載ぶりにつきまして、永田専門委員より御修正、御指摘をいただいております。

11ページの15行目から12ページに続く【事務局より】ボックスに記載しておりますけれども、元案の脂肪中残留放射能のほとんどが親化合物であったという記載につきましては、報告書で確認しましたところ、正確には、低用量投与群のみで確認された結果でありましたので、その旨に修正をしております。

12ページの4行目から③代謝の試験で、結果は表3に示されているとおりであります。

13ページの2行目、④排泄の試験となります。排泄率は表4に示されたとおりでして、投与後72時間が約90%TAR以上が排泄されています。主に糞中に排泄されたという結果となっております。

同じく、13ページの9行目から(2) ラット②の試験で、①血中濃度推移の結果は14ページの表5にあります。また、②分布の結果は表6、③代謝の結果は表7、④排泄の結果は15ページの表8に示されているとおりとなります。

14ページの8行目から、蓄積性の考察につきまして、永田専門委員より削除の修文をいただいております。また、中島専門委員より、表6中の誤記の修正をいただいております。

15ページの9行目から(3) ラット③の分布試験でありまして、結果は16ページの表9に示されているとおりとなります。残留放射能濃度は T_{max} 付近では、胃腸管(内容物を含む)のほか、肝臓、骨髄、副腎、脾臓及び脂肪で高かったとあります。

16ページの10行目から(4) ヤギの動物体内運命試験であります。乳汁及び脂肪中の主要成分は未変化のヘキシチアゾクスでありまして、筋肉中の主要成分は代謝物[B]の*cis*体、肝臓、腎臓及び尿中の主要成分は代謝物[G]でありました。代謝物[B]の*cis*体、*trans*体、[E]

及び[G]の最大値は、代謝物[B]の*cis*体が筋肉中で23%TRR、[B]の*trans*が乳汁中で11%TRR、[E]が糞中で26%TRR、[G]が肝臓中31%TRRでありました。

17ページの10行目から、(5) ニワトリの動物体内運命試験であります。最終投与21～23時間後の卵及び組織における残留放射能は、いずれの投与群でも卵で最も高く、次いで肝臓、脂肪、腎臓、筋肉でありました。脂肪中における主成分は未変化のヘキシチアゾクスでありまして、代謝物として[E]の*trans*体、*cis*体が認められました。卵及び肝臓中の主要代謝物としまして[G]が、いずれも14%TRR認められました。

このあたりの記載ぶりにつきまして、中島専門委員、永田専門委員より御修文をいただいております。

動物代謝につきましては、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、いろいろ御指摘と修文がありますけれども、よろしくお願いします。

○永田専門委員

最初の修文はこのままで結構だと思います。いずれも脂質中に残留性が多少あるので、11ページのところにこういう内容をつけさせていただいております。修文していただいておりますので、これで結構かと思えます。

14ページの分布に関しては、今、言いましたように、この文章であれば、特定の組織に残留性は認められなかったとなっていますけれども、脂肪に比較的親和性があるので、これは考察ですので省いて、単純に「骨髄、脂肪及び肝臓で高かった」で結構かと思えます。

あとは最後、18ページですね。これに関しては上の4行の修文をしております。事務局に修正もしていただいておりますけれども、非抽出物ですね。有機溶媒で抽出したときに非常に残留物があって、それが気になりましたので、ここにその内容を残したほうがいいかなと思ひまして、こういう文章を加えさせていただきました。

以上です。内容としては、私はこれで結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

一部、中島先生からも修文をいただいておりますけれども、細かい点なので、この形で残したいと思ひますので、よろしくお願いします。

それでは、植物体内運命試験のほうに進んでください。

○賀登係長

それでは、2. 植物体内運命試験について御説明させていただきます。

最初におわびさせていただきたいのですけれども、19ページの事務局ボックスのところで誤記をしてしまいました。報告書を確認して濃度を追記しましたと書きたかったところ、「農道」と記載しておりまして、大変申しわけございません。

では、18ページからお願いいたします。

18ページの18行目から（１）みかん①の植物体内運命試験の結果になります。果実処理区におきます残留放射能等につきましては、18ページの表12に示されているとおりであります。代謝物[E]*trans*体が10%TRRを超えて、最高で17.7%TRR認められております。

19ページの12行目からボックスでありますけれども、田村専門委員から処理濃度の追記について御指摘を頂戴しております。この点につきましては、18ページの20行目に処理濃度の記載をしております。同様の指摘が例えば、21ページの15行目や22ページの18行目に田村先生から御指摘をいただいております。

21ページの15行目のところですけれども、海外評価書では5 g/ai/hLであったという御指摘ですが、実際に修正のところは20ページの17行目を見ていただきますと、53 mg ai/Lとなっております。5 gと53 mgの違いがあるのですけれども、ここはまずミリグラムとグラムと分母のヘクトというものがついて、ヘクトリットルがリットルというところの数値の問題でして、そちらの修正と、あと有効数字50となるはずだということですが、そこにつきましては事務局で報告書等を見まして算出しておりますので、そちらの数値でいかがかと考えております。

19ページの18行目から（２）みかん②の植物体内運命試験の結果があります。

20ページの15行目から（３）なし、21ページの21行目から（４）りんご、22ページの25行目からは（５）ぶどう①、24ページの5行目から（６）ぶどう②、24ページの20行目から（７）茶の植物体内運命試験が実施されております。いずれの試験におきましても、主要残留成分は未変化のヘキシチアゾクスでありまして、10%TRRを超える代謝物は認められませんでした。

25ページの9行目から３．土壤中運命試験の説明をさせていただきます。

25ページの10行目、（１）好氣的土壤中運命試験①となります。主要成分の推定半減期は表19に示されているとおりでありまして、未変化のヘキシチアゾクスにつきましては、6～28日が推定半減期という形で算出されております。

分解物につきましては、一部報告書から記載している点がありまして、その点につきましては26ページの6行目から27ページに続くボックスでコメントをしていたのですが、田村専門委員から了解しましたというコメントを頂戴しております。

27ページの5行目から（２）好氣的土壤中運命試験②（海外）となります。

9行目、未変化のヘキシチアゾクスの推定半減期は32.1～35.2日と算出されております。

27ページの32行目から（３）土壤吸着試験となります。

25行目から事務局ボックスですけれども、抄録の中には2本の土壤吸着試験が実施されてありまして、1本はこちらに記載しております。もう1本につきましては、分配係数のみの記載がありまして、吸着係数の記載がなかったために評価書中には記載しなかった旨を報告させていただきました。田村専門委員より、海外評価資料に数値があることを御指摘いただきました。しかしながら、こちらの海外評価資料の試験の前提条件というものがなかなか確認できなかったものでしたので、特に追記の修正等を行っておりません。

27ページの32行目から（４）土壌カラムリーチング試験となります。ヘキシチアゾクスは砂土を用いたカラムのみから抽出されました。

28ページの6行目、土壌微生物に対する影響検討試験となります。ヘキシチアゾクスは実用量濃度よりも高い濃度におきましても、土壌微生物の呼吸作用及び消化作用に影響を及ぼしませんでした。

28ページの18行目から４．水中運命試験となります。

（１）加水分解試験①について御説明します。半減期は表20に示されておりまして、ヘキシチアゾクスの加水分解はpH 5及びpH 7条件下に比べてpH 9条件下で早かったことが認められています。

29ページの2行目から（２）加水分解試験②であります。同様の酸性条件下では比較的分解がされにくい結果となっておりますけれども、こちらの試験につきましては、緩衝液の詳細が不明といった形で細かい点がわからないものでありましたので、参考資料としております。

11行目の（３）水中光分解試験①となっております。推定半減期は滅菌自然水で147日、滅菌蒸留水で168日と推定されております。

30ページの1行目から、（４）水中光分解試験②でございます。光照射区における半減期は150分でしたが、暗所対照区における分解はほとんど認められませんでした。こちらの試験も光強度などの試験の詳細が不明なため、参考資料としております。わかる範囲での詳細な記述につきましては、記載もとを事務局ボックスで示しておりますけれども、田村専門委員より了解しましたとのコメントを頂戴しております。

30ページの24行目から５．土壌残留試験となります。半減期は表21に示されており、6～24日という値が推定されております。

31ページの3行目から６．作物等残留試験となります。

（１）作物残留試験の結果、ヘキシチアゾクスの最大残留値はホップの18.4 mg/kgでありました。

（２）後作物残留試験（海外）の結果、ラディッシュ及びソルガム以外は、いずれの試料におきましても0.01 mg/kg未満でありました。

31ページの20行目から（３）畜産物残留試験となります。

21行目の①泌乳牛①の試験結果では、残留量はいずれの試料におきましても検出限界未満でした。

31行目からの②泌乳牛②の試験では、組織における最大残留値は肝臓の0.186 µg/gでした。

32ページの10行目の③採卵鶏の試験におきましては、組織における最大残留値は脂肪の0.17 µg/gでありました。

植物、環境は以上となります。

○三枝座長

ありがとうございました。

本日は、田村先生も中山先生も御欠席ですので、事務局の案を両先生に御提示いただいて、確認をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、一般薬理以降をお願いします。

○賀登係長

それでは、7. 一般薬理試験から御説明させていただきます。

32ページの23行目以降をお願いいたします。こちらはラット、マウス、ウサギ、モルモットを用いました一般薬理試験が実施されまして、結果は表22に示されているとおりであります。

33ページの上から2列目のところで、小野専門委員より痙攣発現時間遅延の所見を投与群全例における所見とするとの修正をいただいております。それにあわせまして、左の数値、最大無作用量と最小作用量につきまして、修正をしております。

ここの所見のところにつきまして、親委員の先生から御指摘をいただいております、この痙攣発現時間遅延を痙攣発現潜時の延長としてはいかがかと。それにあわせまして、その一つ下の列の42及び57 mg/kg 体重で、痙攣発現潜時の短縮と修正してはいかがかとコメントをいただいております。

また、その下の114及び228 mg/kg 体重では、弱い拮抗作用とありますが、こちらも拮抗作用でなくて、弱い痙攣抑制作用とした方がわかりやすいのではないかという観点での御指摘をいただいております。

○三枝座長

では、一旦ここで。小野先生、潜時という言葉はいかがですか。

○小野専門委員

その用語で結構だと思います。私が直したところと、それ以外のところも今の事務局の説明でよろしいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、小野先生の御承諾が得られましたので、潜時という言葉を使って表現していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

続きまして、34ページの12行目、8. 急性毒性試験の説明をさせていただきます。

結果は表23にあるとおりでございまして、35ページの下から3列目ですけれども、小野専門委員から死亡例を記載するという旨のコメントを頂戴しております。こちらの修正内容ですけれども、小野専門委員から5,000 mg/kg 体重で2例の死亡例があるということの2例を明記した修文案をいただいておりますが、修正が漏れておりました。申しわけありませんが、修正させていただければと思っております。

36ページの表24は、代謝物及び原体混在物を用いました急性経口毒性試験の概要であり

ます。

上から5列目の[E]の*cis*体の結果ですけれども、高木専門委員より、不等号が間違っているという修正をいただきまして、修正させていただければと思っております。

36ページの表の一番下の[H]ですけれども、三枝座長より、症状が観察された用量を明記するという修正をいただいております。

37ページの上、流涙につきまして、三枝座長、高木専門委員から、これは雄の結果ではなく、雌の結果であるという修正をいただいております、そのとおりでございました。申しわけございません。

また、代謝物[I]のところにつきましても三枝座長より、認められた所見の発現用量について明記するという修正をいただいております。

37ページの3行目の9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についてです。ウサギの眼粘膜に対しまして、軽微な刺激性が認められましたけれども、皮膚に対して刺激性は認められませんでした。また、モルモットを使用しました皮膚感作性試験につきましては、結果は陰性でありました。

急性毒性については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

これは表の書き具合ですけれども、小野先生から指摘いただいた35ページの下から3つ目のカラムで例数を入れ忘れたということで、2例ということで追記させていただきたいと思います。

高木先生から御指摘の36ページの不等号の方向は、先生、これでよろしいですね。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

あとは簡単というか、死亡例が何mg以上で出ているというようなことがありましたので、症状がどのくらい出るかというのは私のほうで追記させていただきましたけれども、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

特に問題はないようですから、亜急性毒性以降をお願いいたします。

○賀登係長

それでは、37ページの11行目以降の10. 亜急性毒性試験の結果について御説明させていただきます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)の結果でございます。

結果につきましては、表26に示されているとおりであります。表26の表全体ですけれども、体重増加抑制及び摂餌量減少につきまして、その発現が見られた時期につきまして、

括弧内で記載をしております。その記載ぶりにつきまして、三枝座長より修正をいただいております。また、高木専門委員、小野専門委員より、その時期の括弧内の記載につきまして、削除してはどうかというコメントを頂戴しております。

高木専門委員より、3,500 ppm投与群の雄と同じく投与群の雌のカルシウムの増加につきまして、毒性所見ととるという修正をいただいております。

また、1点、修正ばかりで申しわけないのですが、雌の500 ppm投与群のところに記載しておりました体重増加抑制と3,500 ppmの雌のところにも体重増加抑制の記載が重複しておりました。申しわけございません。

38ページの4行目から（2）28日間亜急性毒性試験（マウス）であります。結果は表28にございます。こちらでは小葉中心性肝細胞肥大などの所見が認められております。

39ページの3行目から（3）28日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

結果としましては、最高用量群であります10,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少並びに自発運動量の低下が認められております。この自発運動量の低下に關しまして、高木専門委員から、これを神経毒性としない根拠は何でしょうかというコメントを頂戴しております。

事務局としましては、こちらは最高用量投与群でありまして、体重増加抑制とか摂餌量減少という全般にわたるような結果があわせて認められておりますので、必ずしも神経毒性とは判断しなくてもいいのかなと考えまして、まずはとっていないということです。この点につきまして、御議論いただければと考えております。

亜急性につきましては、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

順番に行きたいと思います。ラットの90日の試験で表の表現の問題なのですが、どういう時期に表れたかを入れたほうがいいのか、入れないほうがいいのかという、ただ、それだけのことですけれども、高木先生と小野先生は要らないのではないかという御意見で、私も別に入れなくても、定性的なものですから。ただ、ものによっては、ずっとあったものと簡潔的に表現されるものとがあるので、入れれば、区別ができるのではないかというのが私の考え方です。例えば、体重増加抑制は3,500 mgでは4週以降に起こっているけれども、500 mgでは11週以降にしか起きていないというようなことがあったのですが、まず第三者的に義澤先生、このへんはいかがですか。

○義澤専門委員

期間は入れたほうが良いと私も思います。私の場合はまとめてやったほうが良いかなと思って、全然気にしていなかったです。わかるものなら、どの時点で出てきたかは入れておくべきだと思います。

○三枝座長

という御意見ですけれども、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

一過性のものとしては、時期を明記したほうがわかりやすくいいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

今、高木先生の言ったように、一過性のものなら時期を明記したほうがいいと思いますけれども、この試験の場合は有意差がついているのが確かに4週以降とか11週以降なのですが、最終的に有意差が出ていますので、あえて入れなくてもいいかなと思って、私は消してしまったのです。通常は試験が終わって総合的に判断して、抑制があった、なかったという判定をすると思うので、そういう意味で削除したというようなところで、もちろんあってもかまわないと思います。

今回みたいに、例えば、ある時期から有意差がきれいに出ていているという結果であれば、書きやすいのだと思いますが、後々、有意差が出たり、出なかったりみたいな、総合的にはずっと差があるのだけれども、有意差は統計検定で出てくるので、差が出たり、出なかったりみたいな結果があったときに書きにくくないかなと思ったのも一点です。

○三枝座長

先生のおっしゃるように、ケース・バイ・ケースだと思います。ほかの部会でも同じような議論があるかどうかをまず事務局に伺いたいのですけれども、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

時期についてですけれども、最近、特に体重増加抑制と摂餌量低下、一般状態については急性参照用量の御検討の観点から、特に投与初期に出たものかどうかというところが論点になってくるのですね。とても書きにくいので、その都度、書き方は工夫させていただきたいと思いますが、できればこの資料をご覧いただいたときに、いつ出たら投与初期かという判断もなかなか難しいのですが、いつごろかというのが大体書いてあれば、例えば、これですと4週以降と書いてあるのをご覧になれば、どなたでも初期にはなかったと思われるということで、書かせていただいている次第です。

毒性ととるかからないかという御判断について、大変難しい判断であるということともあわせて、初期に出たものかどうかのような記載にしたいというのが事務局の希望でして、そのへんも含めて御検討をいただければと思います。

○三枝座長

ということですが、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

そういう方針であれば、記載するという方向でかまわないと思います。

○三枝座長

書くとしたら、この書きぶりでよろしいですか。高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、この表に関してはこの書きぶりを残したいと思いますので、よろしく願います。

22日間の亜急性のマウスの結果ですけれども、これについては先生方から御異存はないようです。

28日の亜急性神経毒性試験で自発運動低下を神経毒性としないことの根拠は何でしょうかということ、今、事務局のほうから御説明がありましたけれども、高木先生はこれを神経毒性としたほうがよろしいということなののでしょうか。どういう御懸念から、こういうコメントを出されたのかと。

○高木専門委員

したほうがよいということではなくて、私も神経毒性はないと思っているのですが、自発運動量の低下とここに明記してあるので、それについて何らか触れて、それで結論をしたほうがよいということでコメントをしました。

○三枝座長

そうすると、書きぶりを訂正したほうがよろしいですか。

○高木専門委員

神経毒性ではないと判断するということであれば、このままで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、この点については何かコメントはありますでしょうか。

○義澤専門委員

体重、餌が減っていますので、毒性影響による自発運動量の低下と考えるべきだろうと私も思いました。あと、病理組織学的に何も変化が出ていませんので。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局の御説明に先生方は御納得いただいたようですので、このままの記載で進めたいと思います。ありがとうございます。

それでは、慢性毒性に行ってください。

○賀登係長

それでは、39ページの19行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験の御説明をさせていただきます。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

結果につきましては、40ページの表31にございます。こちらの40ページの8行目から、事務局ボックスを作成しております。5,000 ppmの投与群の雄で認められました肝重量増加なのですが、肝の絶対重量につきましては、統計学的有意差は認められておりません。この点につきまして、比重量が増加していることや肝細胞肥大などが認められていることを踏まえまして、こちらは毒性影響という形で記載させていただいております。

この点につきまして、義澤専門委員、小野専門委員より、了解です、事務局案で結構ですという御意見をいただいております。

ここの事務局ボックスの中で2行目の「また」以降ですけれども、同投与群の雌でも肝絶対重量及び比重量に増加傾向が認められたと記載しているのですが、表31の5,000 ppmの雌のところはその記載はしておりませんでした。実際のデータとしましては、事務局ボックスの表の中にある数字のとおりですが、こちらを踏まえまして、この肝絶対及び比重量増加を5,000 ppm投与群の雌に追記してよろしいかどうかを御検討いただければと思います。

40ページの29行目から、義澤専門委員よりコメントを頂戴しておりまして、5,000 ppm投与群の雄及び検体投与群の雌の全投与群で体重増加抑制傾向が見られましたが、こちらは検体投与の影響とは考えなかったとする申請者の考察につきまして、その根拠、考え方の確認というコメントを頂戴しております。

それにつきまして、40ページの35行目から、申請者からの回答を記載しております。

41ページに続くのですけれども、簡単に申し上げますと、申請者としては、統計学的有意差が認められなかったということや、用量の相関性が認められないということを踏まえまして、検体投与の影響とは考えなかったという結論に至っているものと考えております。

41ページの27行目から、義澤専門委員よりコメントを頂戴しておりまして、抄録におきまして、雄の500 ppm以上で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が認められております。用量相関性が明確ではないですが、ラットでも観察される毒性でありまして、影響と考えるべきでないかと思っておりますというコメントを頂戴しております。

このラットでも観察される毒性という点につきまして、37ページ、38ページの90日間亜急性毒性試験のラット、こちらの結果の中に赤血球数やヘマトクリット値、ヘモグロビン数に関する減少という影響が認められているという点をおっしゃっているのかなと考えているのですが、こちらのところは若干その用量が違うというところにケアが必要なのかなと考えております。また、長期のラットの試験、この後の41ページの31行目以降ですけれども、そちらのところで赤血球数に関するような所見は認められていないということも含

めて御議論をいただければと考えております。

41ページの31行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットでございます。結果につきましては、表33及び34に記載がございます。

表33-2につきましては、こちらの表の記載は不要という形で、三枝座長、義澤専門委員、小野専門委員よりコメントを頂戴しておりますので、削除しております。

表33ですけれども、3,000 ppm投与群の雄につきまして、三枝座長より、精巣の重量増加につきましては不要であるという御指摘をいただいております。

体重増加抑制につきまして、（投与1週後）という、その発現時期を記載しておりますが、こちらについて、三枝座長、高木専門委員、小野専門委員から削除の意見をいただいております。先ほどの結論を踏まえて、どうすればよろしいか、御検討をいただければと思っております。

3,000 ppm投与群の雌につきまして、PLT減少の発現時期、26及び52週というところについて、小野専門委員より追記。三枝座長より、その細かい記載の修正をいただいております。また、コレステロールの増加につきましても、小野専門委員から発現時期の記載を頂戴しております。

体重増加抑制につきましては、その発現時期の削除の点につきましては、雄と同様に御議論をいただければと思っております。

42ページの17行目から、事務局ボックスとしまして、3点御紹介させていただいております。

①が、3,000 ppm投与群の雄の乳腺線維腺腫につきまして、抄録では本試験における雄の対照群での発生率が低いことなどから検体投与による腫瘍性変化とはしておりません。この点につきまして、義澤専門委員より、申請者の説明は納得できるということで、乳腺腺腫の記載は必要ないかもしれないというコメントを頂戴しております。

43ページに移っていただきまして、小野専門委員からも背景値の範囲内という扱いでいいかと思いますというコメントを頂戴しております。

三枝座長からは、①につきましては了解というコメントを頂戴しております。

43ページの5行目から【事務局より】の②ですけれども、単核細胞性白血病につきまして、こちらはF334ラットに好発の所見であることから影響としませんでしたとコメントをしております。

③の精巣間細胞腫が52週と殺群の雄におきまして、430 ppm投与群で2/10例、3,000 ppm投与群で3/10例で認められておりますけれども、有意差はなく、全動物でも有意差が認められないことから影響としませんでしたというコメントをつけております。それらにつきましても、三枝座長、義澤専門委員、高木専門委員、小野専門委員から、了解というようなコメントを頂戴しております。

43ページの27行目から（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の結果になります。この結果につきましては、44ページの表36、45ページの表37に結果が示されてお

ます。先ほどと同様に、表36・2につきましては不要であるというコメントを三枝座長、義澤専門委員、小野専門委員より頂戴しております。

44ページの表36ですけれども、小野専門委員より、アルブミンの減少につきまして、250 ppm以上の雄でとってありましたものを1,500 ppmの雄のほうに修正いただいております。また、それらの発現時期について、52週といった記載を頂戴しております。

同様に三枝座長からも肝、副腎絶対及び比重量増加の発現時期、これは1,500 ppmの雄で認められたものですが、それらや1,500 ppm投与群の雌で認められております肝、脾絶対及び比重量増加の発現時期について、括弧による明記という修正を頂戴しております。

小野専門委員より、1,500 ppm投与群の雌雄におきまして、肝結節の追記の修正をいただいております。この肝結節ですけれども、こちらにつきましては、一見、肉眼所見のように思えるのですが、これは病理所見の一つでありまして、変異肝細胞巣を含むような所見でありますので、その旨がわかるように注釈で表外に入れてはいかがかという意見を三森先生のほうから頂戴しております。

44ページの10行目から、ボックスですけれども、義澤専門委員よりコメントを頂戴しております。

まず、1点目ですが、肝結節につきましては、肝細胞の増殖像よりなる非腫瘍性病変であって、老齢マウスで自然発生的に認められ、その発生率がかなり高いものであるということ。また、肝結節は本試験で対照群におきましても、雄の20%及び雌の5%に発生していて、安評センターの背景データでは、雄で平均21%、雌で平均10%の発生率であるという紹介がなされております。また、この病変（前がん病変）を加味すると、雄でも明らかに有意な増加が認められるというコメントを頂戴しております。

義澤専門委員から2点目のコメントとしまして、中枢神経硝子体とは何でしょうかという御質問を頂戴しておりまして、申請者からの回答によりますと、軸索ジストロフィーと同義語であると回答を頂戴しております。

この病変ですけれども、45ページの6行目、7行目あたりですが、申請者としましては、検体投与による影響でなく、加齢によって生じる自然発生病変であると考えているという考察がなされております。実際に出てきた数値としましては、こちらの表に記載しておりますので、御確認いただきたいのですけれども、全動物の雄のところですが、1,500 ppmで40という形で有意差がついていますが、ここの対照群の24という数字、ここの妥当性につきまして、背景データなどがないかを事前に確認させていただきましたが、報告書などで、この背景データの妥当性を確認することはできておりませんので、御報告させていただきます。

46ページの5行目からの事務局ボックスをご覧ください。雄の40 ppm以上投与群で認められました肝細胞核大小不同につきまして、40 ppmと250 ppmの間で程度、頻度ともに用量相関性がないため、1,500 ppmのみ影響といたしました。この点について御検討くださいとお願いしておりました。

その点について、三枝座長より、試験責任者及び申請者は最小毒性量を250としているというコメントを頂戴しました。

また、義澤専門委員、小野専門委員からは、事務局案の提案でオーケーというようなコメントを頂戴しております。

46ページの17行目の【事務局より】ですけれども、血液パラメータについて、雌雄とも軽微ですが、雄ではRBCが91%まで減っているのも、雄のみ影響としましたというコメントをつけておまして、義澤専門委員、小野専門委員より、事務局案に同意するというコメントを頂戴しております。

その点につきましては、44ページの表36の1,500 ppm投与群の雄の一番上に記載させていただいております。【事務局より】で雄のみ影響としましたと記載しているのですが、雌の250 ppm以上の一番上のところにMCH増加と記載しておりました。事務局の中で矛盾しておまして、大変申しわけございません。250 ppm以上投与群の雌のMCH増加については削除させていただければと考えております。

慢性毒性については以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順番にイヌの試験から行きたいと思います。この試験におきましては、1つは肝の絶対及び比重量増加で皆さんはオーケーということですが、事務局から少し説明がありましたが、義澤先生から御指摘の雌は微妙という、この点から入りたいと思います。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

実際にレポートの個体別表を見たのですが、雄は明らかに絶対重量もコントロールレベルを超えている例があるので、雄は影響だと思います。ただ、雌の場合はコントロールレベルと同程度のものもたくさんいるので、雌はとれないかなど。有意差もついていませんし、雌は影響ではないということでもいいのではないかと思います。

○三枝座長

事務局に伺いますが、机上配布資料1はこの資料ですか。

○賀登係長

机上配布で記載させていただいたものは、義澤専門委員から御指摘のあった40ページの29行目からのコメントに対する体重のデータでありまして、肝臓のものとは違います。

○三枝座長

今、義澤先生から、雌のほうはいいのではないかというお話がありましたが、小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

そうですね。平均した数字だけを見ると上昇しているかなという感じではありますが、実重量、比重量ともに有意差はありませんし、この試験の場合は肝細胞肥大が出ていまし

て、そちらは所見をとっていますので、あえてとらなくてもいいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

私も同じ意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、肝の絶対及び比重量増加は、有意差のついている雄だけということによろしくお願ひします。

体重変化と体重増加量について、義澤先生、この申請者の回答でよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

実際は、体重増加量がちょっと低いのが気になるところです。それでいて、餌の量はどのようになるかと言ったら、5,000 ppmが特に強いということはないような気もするので、ちょっと気になったのですが、申請者の丁寧な回答で了承したいと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それと、41ページの上のボックスの最後のところに、用量相関はないけれども、血液に対する影響を考えるべきではないかと思いますということで、事務局から御説明がありましたが、次のラットの試験では、長期の試験では血液に影響がないということもありますし、亜急性では高いところで影響があったと。500 ppm程度では出ないのではないかなというような事務局の判断がありましたが、その点に関して、義澤先生はいかがでしょう。

○義澤専門委員

3か月での検査で一過性に見られている、10%、90%くらいですけれども、僅かな変化で1年目では全然変化は見られなかったもので、特に上げなくてもいいのではないですか。ちょっと気になりました。ただ、10%程度でラットなどでもとっていますので。

○三枝座長

データを見ますと、わりと軽微ですね。

○義澤専門委員

軽微です。

○三枝座長

では、これは影響をとらなくてよいということで結論としたいと思います。

高木先生、この点に関してはいかがですか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

次に、2年間のラットの慢性/発がん性併合試験です。これは表の書き方については先ほど皆さんとディスカッションをしたとおりで、いつも出ているものは時期を入れなくていいけれども、間欠的に出ているものは入れるということで、私は小野先生に修文していただいたこれでいいと思いますけれども、高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

後出しですみません。今の表33ですけれども、体重増加抑制の発生時期なのですが、当初、事務局が書いた案ですが、投与1週後と記載していますが、どうも投与1週目以降に体重増加抑制が出ているようですので、記載ぶりとしては、まず投与1週以降と修正させていただきます。

○三枝座長

先ほどのお話では、継続的に出ているものでは特に、1週以降というのは試験開始以降ほとんど出ているということなので、特に入れなくてもいいのではないかという話だったと思います。

○横山課長補佐

すみません。投与1週以降に出ているとなると、投与初期から1週間間隔の測定期間ではあるのですが、まず投与して、1週間目の測定時期までの増加量というか、その時点での体重で比べると、どうも減っているということで、それがわかるようにということで、投与1週以降を入れさせていただければというのが、まず事務局の案です。

さらに後出しで申しわけないのですが、投与1週以降ということで、念のため、これが急性の影響に当たるものかどうかという点について、御議論をお願いできないでしょうか。

量としては非常に僅かな減少で、今、報告書を確認しましたところ、雄ですと1週目の体重が148 gに対して、3,000 ppm投与群ですと141 gで、7 gの差が出ていると。投与の最

終まで行きますと、104週ですと379 gに対して347 gくらいまでは差が開いてくる。これが雄の情報で、次は雌ですけれども、1週目の体重測定の結果ですが、コントロール群の106 gに対して3,000 ppm投与群で100 g、104週時で282 gに対して247 gというような感じで減衰していくというような形ですけれども、念のため、投与初期から影響が出て、急性参照用量のエンドポイントとして考えるべきものかどうかという点の御議論をお願いできればと思います。

○三枝座長

今まで何回か出てきたと思いますけれども、ARfDを考えるときには、1回だけですぐに影響が出るというのが原則だったと思いますが、そういう意味では、こういう2年間の慢性毒性試験をARfDを考える材料にすること自体が余りないと思いますが、納屋先生はいかがですか。

○納屋副座長

三枝座長のおっしゃるとおりだろうと思います。それから、今お話を伺って、最初の1週での変化は非常に軽微ですね。抄録の53ページに体重推移が26週以降で出ていますが、これも最高用量で見たとしても、コントロールに対して4～8%程度の減少でしかない、低値でしかないということがそもそもARfDのエンドポイントとしてふさわしいかどうかということを考えれば、とてもこの慢性毒性試験は対象とはなり得ないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかに先生方で御意見はございますでしょうか。ないようです。

今、私からも申し上げましたし、納屋先生からもコメントをいただきましたけれども、そういう意味では、慢性毒性試験の事実としてはあるのですが、chronicに影響があるという意味で、これは特に必要はないのではないかという判断です。よろしくお願いします。

次に進みまして、ラットに見られた雄の乳腺腫瘍ということで、義澤先生からコメントをいただいていますけれども、よろしくお願いします。

○義澤専門委員

雄だけというのが一番引っかかるところで、通常、化学物質は医薬品の場合も、乳腺腫瘍が誘発されるのだったら、雌の方が感受性が高いのが一般的です。雄だけというのは今まで経験はありませんし、乳腺の前がん病変の発生も増加していません。F344ラットの背景データにも今回コントロールが本当に少ないのですが、背景データの範囲内のパーセントだと思いますので、これは影響ではないと私は思います。ということは、乳腺腫瘍の表も要らないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

この乳腺腫瘍の表が要らないか、要るかという点に関して、小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私の意見としては、今、義澤先生が説明されたとおり全く同感でありまして、表自体も特に不要ではないかと考えます。

○三枝座長

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

私も同意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今回、観察された雄の乳腺腫瘍は、本剤の暴露とは無関係であるということで、取り立てて、この乳腺腫瘍の表は不要であるというのが先生方の御意見で、私もそう思いますので、これは削除ということでよろしくお願いします。

○横山課長補佐

本文の41ページの41行目からの記載ですけれども、乳腺腫瘍の発生頻度が増加したが背景データの範囲内であり、検体投与の影響とは考えられなかったというような文章を追記でよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

シンプルに、これを消すというのはだめですか。

○堀部課長補佐

有意差がついた変化が認められているので、そこまで思い切ったことをしていいかどうか、今ちょっとためらったので、もし残すのであれば、そのような一文をという御提案ですけれども、一思いに消してしまうというのも考え方なので、そこは先生方の御判断かなと思います。ただ、抄録が公開されてしまったときに、ここは有意差がついているではないかという議論にならないとは限らないので、できれば今、御提案をしたような一文を残させていただくといいかなと思いましたけれども、いかがでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

事実は事実として残すという考え方もあると思いますけれども、義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

今、事務局が言われたことでかまわないと思います。

○三枝座長

小野先生はそれでよろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

それでは、今、事務局から提案いただきましたような表現に変えていただいて、事実は事実として残して、それは本剤の影響ではないということで収めたいと思います。よろしくお願いします。

次に、マウスの慢性毒性/発がん性併合試験ですけれども、これについては1つの問題は先ほど挙がりましたがけれども、肝結節という表現で、これは多分変異細胞巢というようなことだと思いますが、まず、義澤先生はこの点に関して、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

これは標本が残っていないので何とも言えないですが、どこかに変異細胞巢も含まれると書かれていましたので、おそらく結節性増生とか一部アデノーマとか、いろいろなものがあると思います。それを今から振り返ってもわからないので、申請者の考察でいいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、これは何か追記する必要はありますか。それとも、このまま肝結節で行きますか。

○小野専門委員

先ほど事務局のほうで、注釈で少し追記をしてはどうかと三森先生から提案があったということです、その線でかまわないのではないかと思います。

○三枝座長

三森先生、どういう表現がよろしいでしょうか。

○三森委員

抄録の毒A-81ページに載っているのですが、英文報告書で再検査して、NTPの分類の変異肝細胞巢を含む所見だ書いてあります。ですから、そのへんのことを注釈で入れておけばよいと思います。あの当時ですから、結節性過形成や肝細胞結節性増生など、いろいろな言い方をして、腫瘍と違うということを言っていた時代です。肉眼所見にとられかねないので、後で結節とは何ですかと聞かれたときのことも考えておいたほうがよいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、三森先生からいい提案をいただいたのですけれども、毒A-81に載っているような、変異肝細胞巢を含む所見というような、この一文を入れていただければいいと思いますので、よろしいですか。ありがとうございます。

続きまして、中枢神経硝子体ということで、これはマウスの加齢性の病変ということな

のですけれども、この数字を見ますと、雄でやけに少ないというか、出ているバックグラウンドデータを要求しますか。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

確認したけれども、なかったということですね。

○横山課長補佐

今、報告書には収載されていなくて、手元にないということです。

○義澤専門委員

このコントロールとの比較で考えなければいけないだろうと思います。この所見はどの程度、論文的にヒストリカルコントロールデータがあるかというのと、所見としてとっていないのもあると思うので、なかなかいいヒストリカルコントロールデータが出てこないと思います。数値で上がって有意差がついているので、雄だけは表に入れておくということはどうですか。雄のコントロールが24例、1,500 ppmが40例ですので、結果だけ記載しておく。

○三枝座長

小野先生、そういう考え方でよろしいですか。

○小野専門委員

はい。今のような考え方でよろしいのではないかと思います。

○三枝座長

高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

個人的な関心で申しわけないのですけれども、三森先生、この病像はかなり見られると思いますが、先生は豊富な御経験があると思うので、解説をいただけますか。

○三森委員

脊髄の背索です。神経末梢から来た刺激を脊髄神経節で上行路に伝達するのですが、その末端部がこの延髄の背索核に来ているのですが、そこが神経終末です。そこが加齢に伴ってジストロフィーを起こしているという病変で、加齢動物には必ず見られる変化です。しかし、背景データはないので、義澤先生がおっしゃるように、この試験から評価せざるを得ないですね。有意差はついているわけですから、それに最高用量だけでADI設定に関係するわけではありませんので、このまま記載しておいてよろしいのではないのでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方もこの変化は最高用量で、雄のところで残すというコンセンサスが得られましたので、この中枢神経硝子体は雄の1,500 ppmのところで記載を残していただきたいと思い

ます。

○三森委員

おそらく、後の幹事会のときに、この中枢神経硝子体は何ですかと問われるので、何か星印をつけて、下に脚注を入れておいたらどうでしょうか。延髄背部後索核部に出現する軸索ジストロフィーと書いてありましたね。

○義澤専門委員

軸索膨化ですね。

○三森委員

軸索膨化でよいと思いますので、そのように追記しておいたほうがよいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、脚注あるいは表の欄外でいいのですが、今おっしゃったような説明を加えていただければと思います。よろしくお願いします。

最後に、肝細胞の核の大小不同についてですけれども、私も基本的には事務局の提案に賛成です。ただ、申請者が250だと言っているのに、そんなサービスをしなくていいのではないかと、これは私の個人的な見解ですが、先生方が皆さん、事務局の提案でよろしいということなので、事務局の提案をそのまま残したいと思います。よろしくお願いします。

今までの毒性のところでは先生方、ほかに何かございますでしょうか。

ありがとうございます。ないようですので、生殖発生毒性に進んでください。

○賀登係長

申しわけございません。46ページの17行目の【事務局より】の部分の血液の赤血球とかの減少に対する所見ですけれども、これが250 ppm以上投与群の雌におけるMCH増加を削除してよろしいかどうか、御確認いただいてよろしいでしょうか。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○堀部課長補佐

抄録は74ページで、背景データが75ページです。

○義澤専門委員

要らないのではないかと思います。

○三枝座長

先生方、よろしいですか。

では、これは事務局の御提案どおりで結構です。

○賀登係長

ありがとうございます。

○三枝座長

それでは、生殖毒性のほうをお願いします。

○堀部課長補佐

すみません、生殖発生毒性の御説明の前に1つ御確認をさせてください。もっと早い時間に御確認させていただくべきだったのですが、この剤の生殖毒性を含む毒性試験の中にいくつか、納屋先生が御在職になっている機関で実施されたものがございます。先ほど納屋先生に御在職期間をもう一度確認させていただきましたが、今回の試験は納屋先生が御着任になる前に全て実施されたものでございます。納屋先生さえよろしければ、このまま御審議にお加わりいただければと思っております。座長の御確認をお願いいたします。

○三枝座長

私個人としては全く問題ないと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○小野専門委員

全く問題ないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

それでは、座長の御確認をいただいたということで、このまま進めさせていただきます。御説明に移らせていただきます。

○三枝座長

よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、46ページの25行目から12. 生殖発生毒性試験の御説明をさせていただきます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)の結果であります。結果は47ページの表39にございます。

47ページの11行目から事務局ボックスを作成しておりまして、1点目、体重増加抑制につきましては、投与0～13週より短い期間では集計されておらず、最高用量群におきまして、平均体重の有意差は認められているのは2週以降でございました。ですので、急性毒性と考えられなかったため、ARfDの設定のためのエンドポイントとしては用いませんでした。この点につきまして、納屋専門委員から事務局の判断を支持しますというコメントを頂戴しております。

事務局ボックスの18行目から、F₁児動物におきまして、腹部被毛発生遅延は生後9日で60 ppm以上全てで0%でしたけれども、F₂児動物では生後10日の発生率では2,400 ppm投与群で有意差がございましたので、F₁、F₂とも2,400 ppm投与群を影響としました。この点につきまして、納屋専門委員、八田専門委員から、事務局の判断を支持するという旨のコメントを頂戴しております。

47ページの27行目から(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。

結果につきましては、48ページの表40にございます。ここは少しややこしいのですけれ

ども、母動物で見られております体重増加抑制について少し説明させていただきます。表40のところでは、700 mg/kg 体重/日以上として体重増加抑制及び摂餌量減少を母動物の毒性影響としてとっております。この体重増加抑制につきましては、妊娠7～17日の間、ここの「間」という文字を事務局で追記させていただいておりますけれども、その期間において認められておりました。

表40の注釈のaの部分ですけれども、2,160 mg/kg 体重/日投与群におきましては、妊娠7～8日の間で体重増加抑制が認められております。事務局ボックスに続きまして、ですので、妊娠7～8日目の体重増加量が有意に減少しました2,160 mg/kg 体重/日投与群を当該試験の急性参照用量に関連しましたエンドポイントと設定しました。この点につきまして、納屋専門委員、八田専門委員より、了解しましたという旨のコメントを頂戴しております。

48ページの21行目、(3) 発生毒性試験（ウサギ）の説明をさせていただきます。本試験につきましては、いずれの投与群におきましても検体投与による影響は認められませんでした。催奇形性は認められておりません。

29行目の事務局ボックスをご覧ください。1,080 mg/kg 体重投与群で椎弓の重積が認められたことにつきまして、申請者は被験物質投与によるものではなく、アーティファクトであるという考察をしております。一方で、JMPRでは毒性と評価されております。本所見の取り扱いについて御検討をお願いしたところ、納屋専門委員より「標本作製時の収縮によって発現したアーティファクト」と推察している申請者の見解は理解できますというコメントを頂戴しております。

49ページに移っていただきまして、八田専門委員からも、アーティファクトとする申請者の解釈に異論はありませんというコメントを頂戴しております。

発生毒性試験につきましては以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局からの問いに対して、全てオーケーを出していただいておりますけれども、納屋先生、よろしくお願いします。

○納屋副座長

できるだけコメントをしないほうがいいかなと思っていたのですが、最初の繁殖毒性試験が安評センターで行われておりました。私が昨年着任する28年くらい前の試験だということだけコメントをさせていただいて、F₁、F₂の発達の指標につきましては、F₁、F₂ともに最高用量は影響としますよという事務局の御判断は適切であるとコメントをさせていただいたところでございます。

ラットやウサギの発生毒性試験は、これは申請者の自社の研究施設で行われた実験のようでございます。ウサギの胎児の骨格標本作製のところで、どうも不手際があったらしいと。変な形に、何かいびつになっていたということですが、半年たったら、もとの形に戻っていたということなので、アーティファクトですとコメントをされているということな

ので、仕方がありませんねという回答でございます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生も全て了解ということですので、何ら問題はないと考えます。

では、続きまして、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○賀登係長

それでは、49ページの6行目から13. 遺伝毒性試験について御説明させていただきます。

ヘキシチアゾクス原体を用いました遺伝毒性試験の結果ですけれども、結果は表41に示されているとおりでして、結果は全て陰性であったという結果でありました。

試験の詳細につきまして、本文中について、増村専門委員、太田専門委員より御修正を頂戴しております。

51ページから、こちらは代謝物、原体混在物を用いました遺伝毒性試験の概要ですけれども、こちらにつきましても増村専門委員から、表42の中の記載ぶりにつきまして、修正をいただいております。結果につきまして、こちらも全て陰性の結果でありました。

遺伝毒性につきましては以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、修文をいただいておりますけれども、よろしくお願いします。

○増村専門委員

事前に指摘したとおりに修正をいただいていると思います。太田先生の修正につきましても語句の修正でして、確認して問題ないのではないかと思います。

50ページの表の上から4段目と5段目の①と②は多分要らないので、削除していいと思います。

原体と代謝物等の試験全てにつきまして、結果が陰性となっておりますので、遺伝毒性に関しては問題ないという結論でよろしいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、先生から御指摘いただきましたけれども、S9の±ということで、数字は要らないと思います。よろしくお願いします。

それでは、その他の試験に進んでください。

○賀登係長

それでは、51ページの14行目から14. その他の試験について御説明させていただきます。

51ページの15行目から（１）マウスを用いた肝発がんプロモーション作用検討試験が実施されております。また、53ページの2行目から（２）ラットを用いた肝発がんプロモーション作用検討試験が実施されております。

まず、マウスのほうの説明をさせていただきます。結果につきましては、52ページの表44にございます。本文中、52ページの14行目からですが、義澤専門委員から御修文をいただいております。ヘキシチアゾクスの1,500 ppmの雌雄で変異肝細胞巢の増加、雌で単位面積当たりの変異細胞巢数の増加等が認められた。ヘキシチアゾクスはマウスにおいて弱い肝発がんプロモーション作用を有すると考えられたという結論になっております。

これは次の結論次第なのですが、こちらのマウスにおいて、弱い肝発がんプロモーション作用のところについて、PBに比べてという、弱い前の言葉を補足したほうがいいのではないかと親委員の先生方から事前に御指摘をいただいております。

53ページの2行目から（2）ラットを用いた肝発がんプロモーション作用検討試験について御説明させていただきます。結果につきましては、表45にございます。

表45におきまして、三枝座長より、250 ppm以下と記載している欄については不要との御指摘をいただいております。そのとおりでございました。失礼いたしました。

また、三枝座長より、肝細胞肥大などの現象につきまして、PBと比較した増加具合を具体的に記述することとのコメントをいただきましたので、表中に括弧しまして、検査動物数に対します発生動物数の割合をパーセンテージで記載しております。具体的にPBでは肝細胞肥大が100%などの割合で見られているのに対しまして、ヘキシチアゾクスにおいては35%、そういった形で具体的に比較が可能になってくるのかなと考えております。

結果の本文につきまして、53ページの13行目からですが、こちらは義澤専門委員より修文をいただいております。ヘキシチアゾクス投与群におきまして、単位面積当たりの変異細胞巢数の増加が認められたが、GST-P陽性巢の数、面積の増加は認められなかった。したがって、本試験条件下でヘキシチアゾクスはラットにおいて、肝発がんプロモーション活性を有さないと考えられたという結論になっております。

この点につきまして、53ページの28行目のボックス内の高木専門委員からの意見ですが、GST-P陰性の細胞巢増加は発がんプロモーションとは関係ないとの文献を引用した上で考察願いたいとコメントを頂戴しております。この指摘につきましては、本文中の14～16行目のあたりのGST-P陽性巢で認められなかったというもので、したがっての後かと思いますが、この因果関係が必ずしも適切でないということにつきましては、親委員の先生方から事前に指摘をいただいております。

親委員の先生方の指摘としましては、このGST-P陽性巢の数・面積の増加は認められなかったが、単位面積当たりの変異細胞巢数の増加が認められた。したがってという形で因果関係を結び、さらにラットにおいて肝発がんプロモーション活性を有するという結論になるのが妥当でないとコメントを頂戴しております。その際に、こちら事実関係としては、PBに比べて弱い肝発がんプロモーション活性という表現をするのが適切ではないかとコメントを頂戴しております。

その他の試験につきましては、以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

マウスのプロモーション試験から入りたいと思いますけれども、義澤先生のこの修文でいいと思いますが、義澤先生はほかに何かございますでしょうか。

○義澤専門委員

特にありません。

○三枝座長

マーカーは、返すときに消し忘れただけですので、何ら意味はございません。

今、事務局から御説明がありましたけれども、マウスにおいてPBに比較してとか、そういうポジティブデータとしてPBがあって、それとの比較ですので、PBに比較してというような一文があったほうが私もいいと思いますが、先生方はいかがですか。よろしいですか。

ありがとうございます。

ラットの発がんプロモーション試験ですけれども、これも数字を入れたほうがわかりやすいのではないかとということで私が提案させていただきましたけれども、この点について、小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

同じ所見が書いてありますので、私も数字があったほうがわかりやすいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生はよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生からコメントをいただいているのは、GST-P陰性の細胞増加発がんプロモーションとは関係ないとの文献を引用した上でとありますけれども、今、事務局からも御説明がありましたし、親委員の先生からもサジェスチョンをいただいていますので、もう一度、表現を言っていただけますか。

○賀登係長

ヘキシチアゾクス投与群において、GST-P陽性巣の数・面積の増加は認められなかったが、単位面積当たりの変異細胞巣数の増加が認められた。したがって、本試験条件下でヘキシチアゾクスはラットにおいてPBに比べて弱い発がんプロモーション活性を有すると考えられたという形です。

○三枝座長

という御提案がありましたけれども、高木先生、その表現でよろしいでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

最適な文章だと思います。

○三枝座長

小野先生もよろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、今、事務局から御提案のあった、その表現で修文していただければと思います。

これでデータは全て見てまいりましたけれども、先生方の中で何かございますでしょうか。

お願いします。

○山添委員

8ページのCASの名称のところで、英語の名前のところに4-metholとなっていますが、これはmethylの間違いではないかと。確認をお願いします。

○三枝座長

OかYか、ですか。

○山添委員

多分、4-methylだと思います。

○堀部課長補佐

YがOになってしまっているということですね。すみません。

○三枝座長

これは事務局、確認をお願いします。

○横山課長補佐

抄録でもmethylになってございまして、事務局のミスです。申しわけございませんでした。ありがとうございます。

○三枝座長

山添先生、どうもありがとうございました。

ほかにございませんでしょうか。

それでは、とんとん拍子に進みましたので、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくをお願いします。

○賀登係長

それでは、54ページからⅢ．食品健康影響評価の御説明をさせていただきます。

5行目から、動物体内運命試験の結果です。体内吸収率は低用量単回投与群で少なくとも33.5%、高用量単回投与群で10.7%と算出されております。投与後72時間で89.9%TAR以上が排泄され、主に糞中に排泄されました。組織中の成分としては、未変化のヘキシチアゾクスのほか、代謝物[B]、[E]の*trans*体などが認められました。

10行目から、畜産動物の動物体内運命試験の結果となりますが、組織中では未変化のヘキシチアゾクスのほかに代謝物[B]の*cis*体、[B]の*trans*体、[E]の*cis*体、[E]の*trans*体及び[G]が10%TRRを超えて認められました。

16行目から、植物体内運命試験の結果となりますが、組織中では未変化のヘキシチアゾクスのほかに[E]の*trans*体が10%TRRを超えて認められました。

田村専門委員より、代謝物[C]及び[D]は植物体内運命試験においてのみ検出されたが、いずれも10%TRR未満であったと追記のコメントを頂戴しております。

25行目から、作物残留試験の結果です。最大残留値はホップでありました。

27行目から、畜産動物残留試験の結果です。最大残留値は泌乳牛では肝臓、採卵鶏では全卵でした。

30行目から、各種毒性試験の結果から、ヘキシチアゾクス投与による影響は、主に体重、肝臓及び副腎で認められまして、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。

34行目から、このあたりが先ほど御議論があったところですが、義澤専門委員にマークをいただいております、ラットの雄での乳腺線維腫瘍の発生頻度の増加、こちらは削除が適切かと思えます。マウスの雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められましたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、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ました。

55ページの1行目からですが、暴露評価対象物質につきましては、畜産動物を用いました動物体内運命試験の[B]の*cis*体が10%TRRを超えて認められましたが、[B]の*cis*体はラットにおいて検出されていません。

また、畜産物残留試験では、親化合物及び代謝物[I]を骨格構造として持つ代謝物が一括して分析されておまして、この代謝物[B]の*cis*体は、代謝物[I]を骨格構造として持つ代謝物の一つでありますので、畜産動物の暴露評価対象物質をヘキシチアゾクス及び代謝物[I]の構造を持つ代謝物と設定しております。農作物中の暴露評価対象物質につきましては、ヘキシチアゾクス親化合物のみと設定しております。

12行目から、ADIにつきましては、各試験で得られました無毒性量のうち、最小値はイヌを用いました1年間慢性毒性試験の無毒性量を安全係数100で除しました0.028 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

また、ARfDにつきましては、無毒性量のうち、最小値はラットを用いました発生毒性

試験の720 mg/kg 体重/日でありまして、カットオフ値の500 mg/kg 体重以上でありましたので、急性参照用量を設定する必要がないと判断したと、そのように結論づけております。

食品健康影響評価については以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初に確認したいのは、54ページの下から4行目のところにあります、義澤先生がつけてくれたマーカーですけれども、先ほどの議論から本剤の影響ではないということで、このマーカーの部分を削除するということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

今、事務局から御説明がありましたけれども、一連の試験で一番低い値としまして、イヌの1年間の慢性毒性試験で2.87 mg/kg 体重/日というNOAELを根拠にしまして、安全係数で除した0.028 mg/kg 体重/日をADIと設定すること。それから、急性参照用量に関しましては、設定の必要がないということが結論でございます。

これによろしいでしょうか。先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

それでは、本部会としまして、本剤のADIは0.028 mg/kg 体重/日と設定し、ARfDは設定の必要がないということを結論としたいと思います。どうもありがとうございました。

では、今後の進め方について、事務局からよろしくお願いします。

○横山課長補佐

今日御議論いただきました内容について、評価書を修正させていただきまして、特に植物代謝の先生方がお二人とも御欠席でしたので、内容を確認していただきたいと思います。先生方全員に修正版をお送りさせていただきますので、メールベースで御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○三枝座長

では、そのように進めていただきたいと思います。

そのほか、先生方から何かございますか。

ないようですから、事務局からよろしくお願いします。

○横山課長補佐

それでは、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、本年中は今日が最後でございました。1年間どうもありがとうございました。次回ですけれども、来年の1月26日月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

幹事会につきましては、12月3日水曜日の開催を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

本部会は本日で年内終わりということで、1年間お世話になりまして、ありがとうございました。事務局にもいろいろお世話になりまして、ありがとうございました。来年もまたよろしくお願いいたします。

それでは、本日の審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。