

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第48回会合議事録

1. 日時 平成27年7月13日（月） 14:00～16:22

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（メパニピリム）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、
林専門委員、平塚専門委員、福井専門委員、藤本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、吉田委員

（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、
磯技術参与、山原専門職、齋藤係長、賀登係長、小牟田専門職、小田嶋係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 メパニピリム農薬評価書（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 メパニピリム評価書（案）申請者の回答及び専門委員のコメント
（要求事項9関連）（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、先生方におそろいいただきましたので、ただいまから第48回農薬専門調査会
評価第一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。御理解、御協力のほ

どよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

まず、先般食品安全委員会の委員の改選がございましたので、報告をさせていただきます。

食品安全委員会委員長ですが、本日欠席ですけれども、佐藤委員が就任いたしました。

また、このたび食品安全委員会委員長代理に就任しました山添委員長代理でございます。

○山添委員

山添です。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

続きまして、新たに委員に就任いたしました吉田委員でございます。

○吉田委員

このたび就任いたしました吉田でございます。どうぞ先生方、御高配のほどよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

また、ほかに熊谷委員、石井委員、村田委員が再任となり、新たに堀口委員が就任しております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○上路座長

それでは、本日の議題に入りたいと思います。

本日、農薬メパニピリムの食品健康影響評価についてでございます。

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。

事務局から資料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、農薬専門委員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としてメパニピリムの農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

机上配布資料1といたしまして、要求事項9の回答関連のコメントについて、大部でしたので別様でまとめたものを配付させていただいております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。

○上路座長

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」ということで、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してください。

○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。

以上です。

○上路座長

先生方、提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

それでは、農薬メパニピリムの食品健康影響評価について始めたいと思います。

本日の予定なのですが、14時から16時15分ということで時間が2時間15分しか設定されておられませんので、皆さん方の協力をよろしくお願ひしたいと思ひます。

経緯も含めまして事務局より説明いただきますよう、よろしくお願ひいたします。

○山原専門職

資料2をお手元に御準備ください。メパニピリム農薬評価書(案)につきまして御審議をお願ひいたします。

4ページ、審議の経緯でございます。2013年3月に農薬専門調査会評価第一部会におきまして御審議をいただいております。その際、追加資料要求事項が出されておまして、今回、申請者より回答が提出されております。また、2015年4月に適用拡大がなされておまして、追加の試験成績も提出されております。今般、ADI、ARfDの設定をお願ひするものでございます。

7ページの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。

8ページ、24行目の構造式はこちらにお示しいたしましたとおりでございます。メパニピリムはアニリノピリミジン系の抗菌剤でございます。国内では1995年に初回の農薬登録をされております。諸外国では米国及びEUで登録されております。ポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されておまして、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請、適用拡大がなされております。

9ページ、動物体内運命試験でございます。山崎先生より、特段の意見はありませんとコメントをいただいております。

12ページ、11行目、12行目に事務局より修文をさせていただきますが、こちらは最近の評価書の記載ぶりに合わせて修正をさせていただきます。

また、同じページ23行目、24行目も同じ趣旨の修正でございます。

13ページ、21行目、ラットの代謝の試験でございます。こちらは追加資料が要求されております。

27行目に、胆汁においてはTLCの原点部位に相当量の放射能が認められという記載ぶりがございます。こちらにつきまして平塚先生より、試験条件につきまして要求事項が出されております。申請者より試験条件につきまして回答がございまして、平塚先生より回答を了承しますというコメントをいただいております。

15ページ、13行目、14行目、25行目、26行目につきましても、最近の評価書の記載ぶりに合わせた修正を行っております。

16ページの5行目以降でございます。こちらの試験につきましても要求事項が出されております。評価書の表6と表10におきまして、尿中と胆汁中への放射能排泄率が雌雄で逆転する結果について、申請者に考察を求めています。申請者より回答がございまして、平塚先生より、その考察について了承しますとコメントいただいております。

16ページ7行目、ラットの試験でございます。こちらにも追加要求事項が出されております。ラットの試験が合計3本ございます。①と②が*in vivo*の試験、③が*in vitro*の試験でございます。このメパニピリムですが、三重結合がありまして、P450によりオキシレンになることが推定されております。*in vivo*では水酸化体が検出されておりますが、*in vitro*で検出されませんでした。このことから、*in vitro*の試験の条件を聞くこととしておりました。

詳細は17ページから18ページにおまとめしております。申請者より試験条件につきまして回答がございました。このことにつきまして19ページを御覧ください。1行目の上です。平塚先生より申請者からの回答を了承いたしたいと存じますとコメントをいただいております。また、その下の事務局よりでございますが、前回の御審議で*in vitro*の試験の条件が不十分であれば、*in vivo*の試験の結果がありますので、評価書への記載は必要ないのではないかと御意見をいただいております。本試験の取り扱いにつきまして御検討いただければと思います。

平塚先生より、申請者からの回答より*in vitro*試験の条件は妥当であると判断いたしました。したがって、評価書（案）の記述は残してよろしいと存じますとコメントをいただいております。

20ページ23行目以降、ラットの排泄の試験でございます。

21ページの3行目、4行目でございますが、こちらにも評価書の最近の記載ぶりに合わせて修正をさせていただきました。

動物代謝試験は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

平塚先生からのいろいろな試験の方法あるいは*in vitro*試験条件等のコメントをいただいておりますけれども、全体として申請者からのコメントに対しては回答を了承するということだと思っております。平塚先生、それでよろしいですか。

○平塚専門委員

はい、結構だと思います。

○上路座長

それと、16ページのラットの一連の代謝ですけれども、*in vitro*のほうもきちんと試験が成り立つので、それは記載しておいたほうがいいという平塚先生のコメントですので、それはそのままこの評価書に記載しておくということでよろしいですね。ここで取り扱いを決定することになっておりましたけれども。

○林専門委員

試験自身はきちとなさされていて、内容的に問題がないというのが今の平塚先生の御意見だと思うのですが、記載する場所がここで本当にいいのか、毒性試験なんかでやるように、後ろのその他試験のところに移すのがいいのか、ちょっとそれは私も悩んでいるところですが、平塚先生、今までこういう*in vitro*の試験をこういう形で前に書いていましたでしょうか。

○平塚専門委員

いや、その他試験で後ろに書いてあったと思いますけれども、最初の記述がここにあったので、ここに回答をした次第です。したがって、これまでと同様の位置に持っていったほうが整合性という観点ではよろしいかなと思います。

○上路座長

そうしますと、17ページの17行から、いわゆるこの剤の主な代謝経路が記載されているのですね。ここが16ページからの代謝の中に入り込まないので、どうでしょうか。別にあらわすことになりますか。

○平塚専門委員

今まで*in vitro*試験がどうだったか確信はありませんが、私も記憶と辿ると林先生がおっしゃられたように思うのですが。

○横山課長補佐

絶対にこうするというのではなくて、ほかの試験との並びですとか、ラットの代謝物がメカニズムに関連して、その一部でやったようなときは、後ろのその他の試験に入っているときもあるのですが、代謝試験の1つとして実施されている場合は、ラットの代謝の試験に並べて記載している例が多いかと思います。

○平塚専門委員

それであれば、一連の流れの中で見たほうがよろしいかなと思います。林先生、どうですか。

○林専門委員

そうであれば了解します。

○上路座長

では、今の記載のところで書いていただきたいということです。

そのほかに動物の体内運命試験のところでは何かお気づきの点、篠原先生、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

特にございません。

○上路座長

どうもありがとうございます。

それでは、次の21ページからの植物体内に入ってください。

○山原専門職

続きまして、植物体内運命試験でございます。

25ページ、15～17行目にかけて事務局で修文をしております。これは10%TRRを超えた代謝物を明らかにするという趣旨でございます。

26ページ、7行目以降を御覧ください。要求事項が出されております。代謝物M29及びM30につきまして、土壌及び水中で生成が認められていることを踏まえ、植物における生成の可能性を再度考察することという質問が出されております。こちらM29とM30は遺伝毒性試験の一部で陽性が出ている代謝物でございましたので、このような考察が求められました。

申請者の回答といたしましては、その下におまとめしております。M29及びM30は何らかのミネラル成分が存在した場合に生成すると推察されること。植物自体にこれら代謝物を生成する機構はないと考えられること。また、2次的に植物が吸収し、植物体内でM29及びM30が維持される可能性がないという考察につきまして、上路先生より確認いたしました。特段の意見はありません。また、清家先生より、確認しました。特段の意見はありませんとコメントをいただいております。

続きまして、土壌中運命試験でございます。

27ページ、10行目、試験条件を再度確認いたしまして、「好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験」のうち、「及び好氣的湛水」を削除しております。

29ページ、3行目でございます。こちら事実関係を再度確認いたしまして、分解物の修正をしております。

30ページ3行目、作物残留試験でございます。7行目以降でございますが、メパニピリムの最大残留値は、最終散布30日後に収穫されたぶどうの7.50、M-31の最大残留値は最終散布30日後のぶどうの3.05、M-36の最大残留値は最終散布30日後のぶどうの0.047、M-37の最大残留値は最終散布1日後の0.149とさせていただきます。こちら事務局修正ということで御提案させていただいておりますが、これは可食部の整理でございます。最近の評価書では、可食部も含めた全体の最大残留値を書いて、その中で可食部についてはという限定をかけての整理をしているものがございます。重ねての修正で大変恐れ入りますが、そのような形で再度修正をさせていただければと存じます。

その場合、可食部も含めた最大残留値は、もも（果皮）の44.6 mg/kgで、うち可食部に

についてはぶどう（果実）の7.50 mg/kgという整理となります。

植物代謝、環境につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

清家先生、何かコメント等ございますか。

○清家専門委員

特段ありません。大丈夫です。

○上路座長

ありがとうございます。私もありません。

ほかの先生方、動物、植物、環境ございませぬか。なければ次の一般薬理に移ってください。

○山原専門職

30ページ、14行目以降、一般薬理試験でございます。こちら前回の部会では御審議済みでございますが、ARfDの検討の御参考のため、症状の発現時期を追記しております。以降の試験についても同じ取り扱いでございます。浅野先生より、了解しましたとコメントをいただいております。

30ページから31ページにかけて、こちら一般薬理試験の結果でございます。一般薬理試験につきましてはARfDのエンドポイントとする試験はございませんでした。

4行目以降、急性毒性試験でございます。32ページの表26を御覧ください。マウスの経口試験で認められました5,000 mg/kg体重投与群の雄で自発運動の低下、こちらをARfDの設定に関連するエンドポイントとして挙げさせていただいております。

35ページ9行目、急性神経毒性試験でございます。こちらは2,000 mg/kg体重投与群の雄で振戦等が認められ、無毒性量は雄で400 mg/kg体重という結果になっております。こちらをARfDの事務局案では設定の根拠とさせていただきました。御確認をいただければと思います。

一般薬理、急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○上路座長

確認をしていきます。

一般薬理についてはエンドポイントとして特に入れるものはない。31ページからの急性毒性試験の中で、経口の5,000以上というところをARfDのエンドポイントとして取り上げたということ。それと先ほど説明がありましたけれども、35ページの急性神経毒性についても雄400、雌2,000ですか、このところをARfDということで、特に雄のほうの400をARfDのエンドポイントに採用することが提案されています。赤池先生、いかがでしょうか。

○赤池副座長

この案で結構だと思います。

○上路座長

藤本先生よろしいでしょうか。

○藤本専門委員

賛成いたします。

○上路座長

浅野先生、いいですか。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

相磯先生、よろしいですか。

○相磯専門委員

はい、結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

座長すみません、1点だけお願いします。

一般薬理試験なのですが、31ページを御覧いただきますとマウスの経口投与試験で一般状態と自発運動量、これら3,000ですと影響が認められております。ただ、雄だけで試験が実施されている片性の試験であったこともありまして、事務局の案では急性参照用量として選んでおりませんで、こういった考え方でよろしいでしょうかというお伺いを事前にしていなかったのですが、エンドポイントとしなくてよいかという点について申しわけございませんが、念のため御確認いただければと思います。

○上路座長

赤池先生、いかがですか。

○赤池副座長

片性だととれないというのはどういう理由になるのでしょうか。

○横山課長補佐

これまでとれないというか、エンドポイントとして選ぶほどrobustではないという御意見をいただいたことがあります。ただ、ちらっと見ていたのですが、ラットの急性神経毒性では2,000の雄で影響が出ていることもあったので、急に心配になってお伺いさせていただきました次第です。

○赤池副座長

仮にとったとしても3,000が毒性量で、1,000が無毒性量ということですので、実際に数値に影響は出ないですね。あえて外す必要はないのかなど。そのへんはいかがでしょう。

○浅野専門委員

外す必要はないという御意見に賛成です。

実は以前にも片性の取扱いが議論されたと思うのですが、そのときには議論の上で外されたのです。ARfDを考えていく上では初回投与で影響が出ているものは表の中に入れておいて、それで議論するというのが適切ではないかと思います。その上で、片性の一般薬理の試験というものが信用性に欠けるという点を、もう少し用量が低いところでディスカッションするときにも必要だと思いますので、一覧表に加えて急性参照用量の検討の際に考慮したということを入れるのは賛成です。

以上です。

○上路座長

事務局、今の流れでいいですね。ありがとうございます。

それと、今お話があったところと急性毒性試験と神経毒性。ここもこれでいいということになりますね。

それでは、36ページの亜急性毒性をお願いします。

○山原専門職

36ページ、11行目以降、亜急性毒性試験でございます。

90日間亜急性毒性試験（ラット）につきましては、2本試験が実施されておまして、1本目と2本目を合わせて総合評価をいただくものでございます。

要求事項といたしましては、36ページの27行目以降からおまとめしております。本試験の報告書を提出するとともに、血小板数の背景データを提出して、検体投与の影響について説明することと投げかけております。

申請者の回答につきましては、37ページ以降におまとめしております。雄では200 ppm以上投与群で血小板数が統計学的に有意に増加を示したことで、一方で用量相関性が明らかでなかったこと、また、別の試験、90日間亜急性毒性試験の②におきまして血小板数の変化が認められていないことから、毒性影響と判断しないという考察がなされています。

また、雌につきましては800 ppm投与群で統計学的に有意な減少を示したことで、また、背景データと比較しますと、その範囲内に含まれていること、かつ、本変化に対応する組織所見が認められなかったことから、毒性影響とはしないという考察がなされています。

このことにつきまして、津田先生からは回答を了承いたします。相磯先生、義澤先生からは、雄については毒性影響なしでいいと考えます。雌につきましては800 ppm以上で血小板が減少したと判断しました。また、血小板について、毒性影響と毒性でない投与の影響の定義が明確でなく、現段階で両者の線引きは不可能だと思います。病理組織学的に血小板数の変化を証明するのは難しく、巨核球の増減から血小板の増減を判断するのも危険だと思いますとコメントをいただいております。

その下、事務局よりのボックスでございますが、前回の御審議で雄の肝臓及び腎臓、雌の肝臓重量変化につきましては、報告書を検討して影響とするかどうか判断することとされておりました。事務局案の整理につきまして、藤本先生、相磯先生、浅野先生より、絶対・比重量ともに有意に上昇していますので、影響と判断しますという旨のコメントをいただ

いております。

続きまして、ラットの2本目の試験でございます。こちらは1番の試験と比較いたしまして、高用量で行われた試験でございます。申請者への要求事項につきましては、39ページ、40ページ、41ページにおまとめしております。本試験の報告書を提出するとともに、以下について説明すること。アルブミンの背景データを提出し、検体投与の影響について説明をすること。トリグリセリド、リン脂質及び遊離脂肪酸の変動について考察することなどを申請者に求めました。

回答に対する先生方のコメントですが、41ページの上の段に整理しております。

津田先生からは、回答を了承いたします。相磯先生、義澤先生からは、回答を了承いたします。雌は1,600 ppm以上でアルブミン増加があると判断しますとコメントいただいております。

また、その下、事務局よりのボックスでございますが、トリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸、腎臓のタンパク円柱、雄の肝臓重量変化について改めて御検討を先生方をお願いしました。トリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸につきましては、藤本先生からは雄と雌で脂質代謝異常があります。それぞれで違う結果になったことも否定できません。このままでよいと思いますとコメントをいただいております。また、相磯先生からも、血中脂質関連項目は雌雄で増減の方向が異なる理由はわかりませんが、メパニピリムの投与でラットの雌雄に肝機能の変化を示唆するものとして取り上げます。事務局案のままでOKですとコメントをいただいております。浅野先生からも、毒性所見として残してくださいとコメントをいただいております。

腎臓のタンパク円柱につきましては、藤本先生からは、高用量の90日間投与で既に起こってくるということかと思えます。毒性所見ととるべきではないかとコメントをいただいております。相磯先生からは、検体投与による毒性影響とはしませんとコメントをいただいております。浅野先生からも、毒性所見から削除してくださいとコメントをいただいております。

42ページ、雄の肝重量変化でございますが、藤本先生からは影響とします。相磯先生からも、抄録では統計学的有意差はついていませんが、報告書では有意な増加となっております。事務局にお願いということで、報告書と抄録のどちらが正しいですかとコメントをいただいております。浅野先生からは、毒性所見として残していいと思います。また、報告書と抄録の齟齬につきましては確認してくださいとコメントいただいております。

その下、事務局よりのボックスでございますが、こちら報告書も抄録も同じ手法で統計処理をされているようです。この評価書では、報告書の結果を優先させていただきました。

38ページ、表33でございます。先ほどの先生方のコメントに基づきまして、事務局で表を整理させていただきました。こちらにつきましても御確認をいただければと思います。

42ページ、イヌの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらにも要求事項が出されておりました、Pain Syndromeにつきまして診断の根拠と、申請者が毒性としないと考察した

理由につきまして要求をしておりました。

申請者からの回答につきましては43ページの後段のボックスにまとめております。回答について相磯先生、義澤先生からは、回答案を了承いたしますとのコメントをいただいております。また、事務局よりのボックスでございますが、申請者の回答を受けまして、毒性所見の一覧表からこの所見を落としております。このことにつきまして相磯先生、浅野先生から了解しましたとコメントをいただいております。

44ページ2行目、イヌの2本目の試験でございます。こちら6～8行目にかけて相磯先生より、9～11行目にかけて浅野先生より、それぞれ所見名につきまして御修文をいただいております。いずれの案がよろしいか御審議いただければと思います。

亜急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

36ページのラットの①、②に入ります。

①で2つありまして、血小板数に関して検体投与による影響とするかしないかということですが、津田先生、相磯先生、義澤先生の御判断が少し食い違っているのかな。結局、雌の血小板数の減少を影響としてとると判断したということになるのですか。

○相磯専門委員

はい。今のところこれを影響なしとするだけの根拠がなさそうだというところで、一応これはとっておいたほうがよさそうだ、と義澤先生と判断しました。

○上路座長

ありがとうございます。それは直していただいたということです。

その次に腎臓、肝臓の比重量増加。これについては3人の先生方から影響と判断するというので800 ppmの雄雌ともに入っている。それでよろしいですね。

その次に、ラットの②の試験です。これについては腎臓のタンパク円柱を削除しましたということですが、それでここが藤本先生と相磯先生で割れているのでしょうか。

○藤本専門委員

そういう影響が出ているのかなと思って書いたのですが、統計的な有意差がないということであれば、これはとるべきではないということかと思っております。

○上路座長

わかりました。そうすると4,000 ppmの雄のほうは消してくださいということでよろしいですね。

あと、相磯先生から質問が出されましたけれども、アルブミン、トリグリセリドについては、39ページの要求事項の1、2、3ということで、1、2については回答を了承することによってよろしいですね。

○相磯専門委員

はい、結構です。

○上路座長

その上のところもトリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸、これについても3人の先生から事務局案で合意されているということですのでよろしいですね。ありがとうございます。

その次にイヌのほうですけれども、イヌに関して肝細胞のリポフスチン沈着。このところはよくわからないのですが、浅野先生と相磯先生のお二人から意見が出ているのですけれども、このところは浅野先生、どのような整理がよろしいでしょうか。

○浅野専門委員

基本的に言っていることは一緒なのですけれども、所見としては肝臓にリポフスチン沈着が認められたということで、さらに詳しく括弧づけで肝細胞とクッパー細胞としているのが私の意見なのですけれども、相磯先生は肝臓リポフスチン沈着（クッパー細胞）としているのですね。

○相磯専門委員

はい。肝細胞の加齢性だとか毒性で消耗性の色素としてリポフスチンが変性所見として出てきます。それをクッパー細胞がため込むということで肝細胞とクッパー細胞にリポフスチンがたまっている所見だと思います。これは結局は肝細胞の変性所見を捉えている変化ですから、肝臓のリポフスチン沈着だけでもいいように思うのですが、詳しく書くならば括弧して肝細胞、クッパー細胞とその場所を書いておく。通常はこの調査会で余りクッパー細胞とか肝細胞を分けて書いていないような気がするのですけれども、今までのほかの評価書等に合わせて、もしよければ肝臓のリポフスチン沈着だけでも私はいいように思うのです。

○上路座長

よろしいですか。肝臓リポフスチン沈着ですか。

○吉田委員

先生方に少しお尋ねしたいのですが、この変化は1年のイヌでも認められます。それで先生方のコメントが出されているのですが、そういう状況下においても特に細胞の同定は要らないことになりますか。それを先生方で1回討議していただけるとありがたいのですが。

○上路座長

どうぞ。

○相磯専門委員

リポフスチン沈着、クッパー細胞の沈着というのは、肝細胞索の中の肝細胞が変性を起こして死滅していく。そこから逸脱したリポフスチンあるいは落ちた肝細胞をクッパー細胞が食べ込んでクッパーの中にそういったリポフスチンが出てくる。したがって、小葉の辺縁域から中心域にかけてだんだん類洞の血管の上流から下流に行くに従って、リポフスチンが沈着するクッパー細胞も多くなっていくというように私は理解しているのですけれども、そうすると肝臓でのリポフスチン沈着というところで余り細胞を押さえる必要もな

いように思うのですが、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田委員

言葉が足らずにすみません。少し先になるのですけれども、先生方がお尋ねになったところを見ますと、どうもリポフスチンが沈着しているところが1年ですとクッパーと肝細胞で違うように私は見えたものですから、細胞の同定は必要ないのかなというのが私のコメントです。これは多分リポフスチンだということをきつと証明していらっしゃるからそのように書いているのだと理解しているのですけれども。

○山添委員

私は相磯先生の答えでいいと思うのですが、結局、何が原因で起きているかという、M1という代謝物がフェノール性の代謝物で、それはパラ位にアミノ基があるのでキノニンになって、それを繰り返してサイクリングをして活性酸素を産生していると思うのです。その結果的にリポフスチンで脂質の過酸化が亢進した結果出てきているので、肝細胞由来で基本的にはいいのではないかと思うのです。

○上路座長

42ページの12行目のところが、肝臓にリポフスチン沈着が認められたという言葉になるということだと思います。

それと雄で認められたビーグル犬疼痛症候群は毒性影響とはしないということで、これは相磯先生、いいのですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

わかりました。

その次に44ページの(4)ですけれども、6行目からの文章のまとめ方、相磯先生と浅野先生の修文が3行ずつ書いてあります。同じことだと思うのですが、どちらを採用しましょうか。相磯先生の御意見のように、15 mg/kg体重/日の雌雄で肝臓（肝細胞及びクッパー細胞）、の括弧の中がいらなくなるのですか。

○相磯専門委員

今のお話の結果、肝細胞とクッパー細胞の括弧内はなくなります。

○浅野専門委員

今、相磯先生の文章で肝細胞及びクッパー細胞を除いて、さらに胆管増生という言葉の変更は一緒ですので、相磯先生の文章でよろしいかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

6～8行目の相磯先生の意見に従う。それで括弧内の肝細胞及びクッパー細胞を削除ということになります。ありがとうございます。

○相磯専門委員

関連でよろしいですか。胆管の増生なのですけれども、抄録では胆管増殖になっているのです。増殖という言葉は余りいただけないのかなというので増生にしてみました。

○浅野専門委員

一般的に使っていませんので増生でいいと思います。私もそれで同じように増生に直しています。

○上路座長

わかりました。

その次はウサギの経皮試験。ここまで亜急性毒性で終わりました。何か抜けているところはございませんでしょうか。藤本先生、浅野先生、相磯先生、よろしいですか。

では、45ページからの慢性毒性をお願いします。

○山原専門職

45ページの4行目以降、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

1年間の慢性毒性試験、イヌの試験でございますが、こちらも要求事項が出されております。内容につきましては46ページの7行目以降にまとめております。この試験、肝臓でクッパー細胞にリポフスチン沈着が認められたのですが、こちらのグレードを示すとともに、検体投与の影響について考察を求めました。

申請者の回答ですが、リポフスチン沈着はクッパー細胞だけでなく、肝細胞にも観察されたため、そちらとあわせて考察を行っています。雌の2.5 mg/kg体重/日投与群におけるクッパー細胞リポフスチン沈着の発生頻度の増加及び程度の増強につきましては、用量相関のない変化であったことから、検体投与による毒性影響とは考えなかったという考察がなされています。

また、肝細胞及びクッパー細胞を含めた肝臓へのリポフスチン沈着には、病変程度に用量相関性の増強が認められ、雌雄50 mg/kg体重/日投与群における変化は、検体投与による毒性影響であると考えられたという考察がなされております。また、申請者は50 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大、血漿中のALP及びALT増加が認められていることから、先ほどの考察をサポートするものだと主張しております。このことにつきまして相磯先生、義澤先生からは、回答案を了承いたしますとコメントいただいております。

このラインに沿って事務局も整理いたしましたところ、藤本先生からはこれでよいと思いますということ、また、相磯先生からは雌雄50 mg/kg体重/日投与群における沈着は毒性影響と判断します。浅野先生からも了解しました、事務局案で同意しますとコメントをいただいております。

45ページ、こちら本文の10行目、11行目については、相磯先生よりALT増加も記載すべきという旨の修文をいただいております。また、12行目、13行目ですが、同じ箇所浅野先生からも別の御修文をいただいております。また、同じ45ページの表35でございますが、相磯先生、浅野先生より所見名を中心に修正意見をいただいております。

まず、相磯先生、浅野先生からは、細胞浸潤については炎症性細胞浸潤とするとのコメ

ントをいただいております。また、相磯先生より50 mg/kg体重/日投与群の雌の細胞浸潤は削除すべきではないかとのコメントをいただいております。

また、相磯先生より報告書の原語の記載と日本語の所見名の関係について御質問をいただいております。炎症性の細胞浸潤に2種類の所見、periportalとperiacinerがあります。periportalは病変が門脈周囲に局在したもの、periacinerは細葉周辺性に認められたものと理解をしてよいか、申請者に聞いてくださいとコメントをいただきました。

事務局よりのボックスでございますが、前回もこの点につきましては御審議をいただいております、periacinerにつきましてはcentrilobularと厳密には違うものの、農薬専門調査会では同じ意味と整理していることが議論されております。御紹介をさせていただきます。

48ページ、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験でございます。こちらにつきましても要求事項が出されております。

要求事項の内容につきましては大部でございましたので、机上配布資料1におまとめしております。大変お手数でございますが、机上配布資料1を御覧ください。要求事項といたしまして、好酸球、好中球及びリンパ球について背景データを提出してください。また、好酸球数の減少につきまして、検体投与の影響であるかどうかを考察することと申請者に求めました。申請者の回答がそのページ以降続くのですが、最終の回答が3ページ以降でございます。申請者は、白血球数と好酸球数の百分率から算出した好酸球の絶対数について統計処理を行っております、統計学的有意差が認められました好酸球の百分率減少につきましては、背景データの平均値±標準偏差の範囲内の変化であったことなどから、本試験における好酸球数百分率の減少は検体投与による影響と判断しないという考察が示されております。

このことにつきまして相磯先生、義澤先生から回答を了承いたしますとコメントをいただいております。

その他、申請者からも回答をいただいておりますが、評価書のたたき台、ページ数で申し上げますと51ページにお戻りください。申請者の回答に従いまして、事務局で評価書のたたき台を整理しております。それぞれ4つのことにつきまして先生方に事前にお伺いしております。

まず1つ目といたしまして、好酸球の減少につきましては、申請者の回答を踏まえて毒性所見としませんでした。このことにつきまして藤本先生、浅野先生、相磯先生からは、事務局案を了承しますとコメントをいただいております。

また、2つ目といたしまして、前回の審議で雄の腎臓の所見について重複してとっている項目があるのではないかとということでしたが、このCPNの診断について詳細は不明のようです。表37-1の腎臓の所見名について御確認をいただいております。

藤本先生からは、要求事項の回答で考察されたとおり、本剤により慢性腎症が引き起こされて、その結果、全身性の石灰化、二次性の上皮小体過形成がみられたということで、

この点は本文に記したほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。こちらの取り扱いにつきまして御審議いただけますと幸いです。

浅野先生、相磯先生からは表の所見名をそれぞれ御修正いただいております。

事務局よりの③としまして、前回の審議で雄のNeu増加及びリンパ球の減少につきましては、背景データを確認し判断することとされておりました。このことにつきまして藤本先生からは、こちらのNeuの増加とリンパ球の減少は投与の影響であると思われまます。浅野先生からは、両所見とも毒性所見として残してください。相磯先生からは、表37-1では4,000 ppm投与群でNeu増加、表37-2では150 ppm以上の投与群でNeuの増加と整理すべきではないかというコメントとあわせて、背景データを申請者に取り寄せてくださいとコメントをいただいております。こちらの背景データにつきましては、回答事項として既に申請者より提出されておりますので、そちらとあわせて御確認をいただければと思います。

また、ページが前後して恐れ入りますが、51ページの事務局よりの④でございます。肝臓の所見名の修正、こちら申請者が修正したことを踏まえまして、表の所見名も修正をさせていただきます。このことにつきまして藤本先生、浅野先生、相磯先生から了承しましたとコメントをいただいております。

ページ戻って恐縮でございます。本文の48ページにお戻りください。こちら13行目、14行目でございますが、相磯先生より体重増加抑制を加えるべきではないかとコメントをいただいております。また、48ページの表37-1でございますが、こちら相磯先生、浅野先生から所見名を中心に修正をいただいております。相磯先生からは、Cre、BUN及びALT増加は重複記載がありますから削除してくださいというコメントをいただいております。また、2,000 ppm以上の雌雄の膵臓の腺管増生を削除してくださいとコメントをいただいております。また、糸球体拡張を尿細管拡張にしてくださいということ。浅野先生から、こちらの原語も追記してくださいとコメントをいただいております。表37-1、37-2の取り扱いにつきましても、後ほど御確認をいただければ幸いです。

続きまして、52ページの2行目です。2年間の発がん性試験、マウスの試験でございます。こちら要求事項を出しております。内容につきましては53ページの7行目以降のボックスで整理しております。肝臓で認められました肝細胞の増殖巣と変異肝細胞増殖巣、こちらは同義として診断をしたものかということをお聞きしております。申請者の回答といたしましては、抄録中の肝細胞増殖巣を変異細胞巣に改めます。あわせて肉芽巣は肉芽腫と改めましてと回答をいただいております。このことにつきまして相磯先生、義澤先生より、回答案を了承いたしますとコメントをいただいております。また、こちらの修正に合わせて表40の所見名も修正をさせていただきます。

このことにつきまして藤本先生より、甲状腺の色素沈着、肉芽腫はどんなものなのか。また、本剤の投与とどう関係しているのでしょうかというコメントをいただいております。相磯先生、浅野先生からは、修正について了承いたしましたとコメントをいただきました。54ページの事務局よりのボックスでございますが、藤本先生のコメントにつきまして補足

させていただきます。報告書の被験物質投与の影響が示唆される所見といたしまして、甲状腺では7,000 ppm投与群雌の肉芽巢、こちら原語を御紹介させていただいています。及び3,500 ppm以上投与群の色素沈着も原語を御紹介させていただいています。こちらが記載されているだけでして、色素沈着及び肉芽種のこれ以上の記載または考察等はされておりませんでした。事実関係といたしまして御紹介をさせていただきます。

慢性毒性試験/発がん性試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、45ページのところです。まず10～13行目で相磯先生と浅野先生からの修文のところです。これは先ほどの箇所と合わせた書き方でよろしいですね。先ほどの亜急性と同じ表現にしてください。

それと相磯先生からALT増加というのが加えられておりますけれども、これはボックスの中のアメリカの評価を参考にしてALT増加を入れたということですか。

○相磯専門委員

そうです。肝毒性の所見の1つとして加えたらどうかということですか。

○上路座長

浅野先生、その追加はいかがでしょうか。

○浅野専門委員

いいと思います。

○上路座長

そうしますと10行目、11行目の相磯先生の文章でいいということになりますね。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

そうしてください。ありがとうございます。

その次のところで問題になっているのは、幾つかコメントが出されておりますけれども、相磯先生と義澤先生のところで回答案を了承いたしますとなっておりますし、その下の47ページのボックスも3人の先生方から了承するというので、1年間の慢性毒性、イヌに関しては大きな問題はないと思うのですが、何か残っていることはありますか。相磯先生、全体よろしいですか。

○相磯専門委員

結構です。あと細胞浸潤という用語を炎症性細胞浸潤に変えていただくという、これも。

○上路座長

細胞浸潤を炎症性細胞浸潤。表35ですね。

○相磯専門委員

そうです。

○上路座長

いいですね。このイヌの試験については藤本先生、よろしいですね。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

その次の48ページからの2年間の慢性毒性/発がん性併合の、これがADIの根拠になるようです。これにつきましてまずは相磯先生から出されたコメントに対して、用語の統一ですね。49ページのボックスのところは。

51ページの事務局よりというところで1つずつ整理していきますと、4つの質問事項が事務局から出ていますけれども、その中で1番目については3人の先生方、毒性所見としないということでOKしたということ。

②は藤本先生から出ている慢性腎症の結果、全身性の石灰化、二次性の上皮小体過形成が生じることについて、本文に記載したらいかがでしょうかというコメントが出されています。これについて藤本先生、何かありますか。

○藤本専門委員

事務局の、重複してとっている項目があるのではないかという疑問の意味がよくわからなかったのですが、慢性腎症の結果として出てくることも当然所見としては書いてあるので、そういうことについて少し補足説明的に書いておいてもいいのかなと思った程度です。当たり前だからそんな必要はないということであれば、このままでも結構です。

○上路座長

いかがでしょうか。本文に入れるか、あるいは脚注みたいな形で表の外に出すという書き方もあると思うのですが、相磯先生は腎臓の所見はこのままでいいという御意見ですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

浅野先生も、この表の修正というのはどういう意味なのですか。

○浅野専門委員

表37-1の話でいいのですね。糸球体拡張となっていましたので尿細管拡張に直したところがメインです。括弧づけは先ほどtubular dilatationというのは報告書の中に書いてある英語名がこれだったということで、これは所見名で書かなくて結構です。これは外してください。ただ、糸球体拡張は尿細管拡張に直せばいいのですね。

○相磯専門委員

そうです。報告書を確認したらtubular dilatationになっているので、糸球体ではなくて尿細管の拡張です。

○浅野専門委員

括弧の中は外してください。これは確認の意味で書いてしまいましたので。

○横山課長補佐

表37-1なのですけれども、今、御検討いただいている慢性腎症の関係なのですが、雄の2,000 ppmの一番下のところです。いろいろな腎臓の所見の最後で「及び慢性腎症」と記載されているところなのですが、その前の種々の所見が慢性腎症により出てきているものとする、「及び慢性腎症」ともう一度「及び」でくくったときに重複感が出るかなという気もするのですけれども、その前の所見のところに脚注のマークをつけて、慢性腎症による所見とか、何か整理をもしすることができれば、少し御助言いただければと思うのです。

○相磯専門委員

これなのですけれども、本当に対照群で糸球体の硬化だとか、あるいは線維化だとか、慢性腎症に特徴的な所見がそろっているものについては慢性腎症としていいと思うのですが、投与群の所見というのは長期の試験だと慢性腎症関連のものとはほかの毒性とかぶってしまっていて判断できないもの、慢性腎症と言い切れないものがあるのです。

○吉田委員

よろしいでしょうか。今回それについて先生方、申請者にお尋ねになっていますね。個体別の表とか先生方御覧になったと思うのですが、ほぼ慢性腎症が100%石灰沈着を伴っている二次性の上皮小体機能亢進を伴っているとなりますと、ラボによっては慢性腎症という一言でくくってしまうところが多いのですけれども、ここでこの所見プラス慢性腎症とすると、このものが慢性腎症のほかに何か腎臓に障害があるというようにとられてしまうと思うのですが、私はこの丁寧な個体別表をつけてくれていますので、それを拝見する限り、今回に限っては慢性腎症の可能性が高いのではないかと思います。

それ以外といたしますと、例えば今回の機能のことで尿中にといいますと、1つ可能性としては閉塞性腎症みたいなものが考えられますけれども、もしそういうものがあれば、もっと早い時期の例えば1年に何らかの変化が出てきてもいいと思うのですが、1年の結果を拝見しますと腎臓の重量が上がっているけれども、1年も投与すれば、もし何らかあればそろそろ出てきてもいいはずなのですが、これが2年だけ、後半だけという、かなり慢性腎症の可能性が高いと思うのです。にもかかわらず、このように分けてしまうと、後から見た人は、このものは慢性腎症のほかに腎をターゲットとした影響が出るんだなというように思うので、標本を捨ててしまっていてピアレビューもできないというように書いてあるので、ここでは何とも仕方がないのですけれども、この個体別の表から拾ってきた結果から見ると、慢性腎症っぽいなどは思って見ていたのですが、先生方いかがでしょうか。

○相磯専門委員

私も吉田先生と同じような見方をしています。99%近く慢性腎症だと思います。整理の仕方は今、吉田先生がおっしゃられたような整理の仕方でいいと思います。

○上路座長

ほかの先生方よろしいですか。慢性腎症について。

○浅野専門委員

慢性腎症というのは所見名ではないので、この表からは削除すべきだと思います。所見だけでよろしいのではないかと思います。書くのであれば、表からは外して備考欄で書く。書かなくてもいいような気がします。

○上路座長

書かなくてもよいという御意見が出ました。

藤本先生、それでよろしいでしょうか。慢性腎症について。

○吉田委員

藤本先生の御提案のような形ではいかがですか。これは慢性腎症に伴うものということを書いておくと、わかりやすいかもしれないかなという気はしますが。

○相磯専門委員

今の御意見なのですけれども、それは表の脚注のところに書きますか。

○吉田委員

それは先生方にお任せします。

○上路座長

どういう表現にしたらよろしいでしょうか。

○藤本専門委員

所見名は表に出ると、少しその説明的なことを書くという意味ではどうなのかな。先ほどのお話の感じだと、私としては所見名が表に出ているので、その補足説明として本文にあるほうが自然かなと思ったのですけれども。表の下に書くとそのまた説明みたいな感じになるので、本文に書くと総括した話と読めませんか。

○上路座長

どうなのでしょうね。本文に書き込まなければいけないほどすごく重要な所見なのか。

○藤本専門委員

そう言われるとちょっと。

○相磯専門委員

それほど重要ではないです。

○藤本専門委員

そういう意味ではなしでもいいのかなと。

○上路座長

吉田先生、どうですか。

○吉田委員

私だったら、※印をつけて慢性腎症の二次所見みたいな、多分、藤本先生はそういうイメージだったのかなと思って先ほど申し上げたのです。

○上路座長

雄の慢性腎症と書いてある、ここはいらなくなるわけですね。

○藤本専門委員

そうですね。

○上路座長

それでいいということですか。

そのほかは了解されていると思います。

相磯先生から背景データについて、後からコメントが出てきましたけれどもこれはいいですか。

○相磯専門委員

好中球比とリンパ球比の話なのですが、好中球比が上がってリンパ球比が下がった。これは百分率の中での話ですから、片方が上がれば片方が下がる。そこで中身を見てみますとほとんどこれは慢性影響ですから、好中球が上がる。リンパ球が下がるというのは余り考えにくいのです。数値も低いので、これは好中球の増加だけでいいのかなと思っているのです。背景データを提出されているということで、この試験の実数値というのはいくつぐらいですか。好中球とリンパ球。参考にするのだったら、そこを見たほうが早いのかなと思ったのですが。でも、私としては百分率の話ですから、そこを見るまでもなく好中球の増加だけで、もしリンパ球も下がったと書くのだったら好中球比、リンパ球比というように書いておかないとまずいかなと思います。

○上路座長

でも、今まで所見では書いていないのですね。

○相磯専門委員

後ろの84ページを見ますと、略語表の中に下から7行目で好中球数になっているのです。だから、このところはもしリンパ球のところまで書くのだったら比を入れておかないとまずいかなと。実際は好中球の増加だけでいいのかなと私は思っています。

○上路座長

これは所見として表中に書き込んだほうがいいのかということですか。

○相磯専門委員

もともとNeuの増加とリンパ球の減少をどうしましょうかという問いかけではなかったですか。

○山原専門職

Neuの増加なのですけれども、具体的にどの用量から考えればよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

表48ページの表37-1、4,000 ppmの雄、リンパ球の減少、Neuの増加。雌のほうでもリンパの減少、Neu増加、4,000 ppmというものがあります。この話です。

○横山課長補佐

先ほど相磯先生から御質問いただいたリンパと好中球の実数は報告書にあるかないか、

今、見ているところなのですけれども、回答書に載っているのはパーセントなので、そこからでも評価するなら用語を直さなければいけないし、実数があるのだったら実数を御覧いただいて御判断されたいという御意見ということによろしいですか。

○相磯専門委員

実数が出てくるならば、そこで判断するのが一番楽なのですけれども、この試験で見ると慢性的な影響ですから、好中球が上がるというのは理解できる。リンパ球が下がるというのは比ですから、片方が上がれば必ず下がりますから、そうするとリンパ球の減少というのは考えにくいということで。好中球のリンパ球比はいくつぐらいですか。

○横山課長補佐

回答書で御覧いただくのが一番いいと思うのですけれども、薄いファイルの要求事項9の中身をおめくりいただいて、173ページに104週のデータがあります。御覧いただいてもよろしいでしょうか。A4のページを縦に見たときの下のページを申しております。

○吉田委員

白血球そのものに変動はあるのですか。

○相磯専門委員

白血球の変動はないです。白血球の変動がない状態での好中球の増加とリンパ球の減少。

○吉田委員

でも普通、好中球が増えると何らかの炎症のリアクションとなると、普通はトータルの白血球は上がるのではないかしら。

○相磯専門委員

でも減少もないわけです。だからほとんど影響がないようなところの自然発生の好中球がちょこちょこ各臓器の炎症性変化が出てくる。それで好中球比が上がってしまってリンパ球比が下がったというようなところになるのではないかと思うのです。

○上路座長

相磯先生としては、このデータから見て、37-1の4,000 ppmの所見をどのような形で書くのが一番いいと御提案されますか。

○相磯専門委員

私は好中球の増加だけ、もしくは好中球増加、リンパ球減少としておいて、後ろの略語表を好中球数、リンパ球数ではなくて好中球比、リンパ球比と変える。

○上路座長

そうしますと表37-1の所見は何も手をつけなくて、84ページのリンパ球数という表現を修正するということですか。

○相磯専門委員

比にする。百分比です。

○上路座長

今までの略称についてどういう扱いをしていましたか。

○堀部課長補佐

評価書の整理としては、そのときの所見、所見で整理するのですけれども、今回このNeuという略称あるいはリンパの略称の正式名称を比と変えてしまうと、イヌのところを数をとっているのです、略称表を直すことは合理的ではないです。なので別の略称をつけるか、あるいは好中球比という文字を一文字、所見の中に入れるのかというのはあるのですけれども、そもそもこの所見を所見としてどこからとるのかとらないのか、とるとしたらどこからとるのかというところが本質で、表現ぶりは後で整理をすればいいことかなと思うのですけれども。表現ぶりと本質的にどこが毒性なのかというのが錯綜しているような気がするのです。

○相磯専門委員

これは正直、私は毒性所見としてとるほどのものではないなと思っています。

○上路座長

先生方、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

まず比ということで確認できたのですけれども、白血球数に変化はないわけです。例えば炎症が顕著に起こって毒性所見としてとるべきだったら白血球数が上がって、その上でどういう百分率が見るべきかなと思いましたが、毒性所見としては削っていいのではないかと思います。

○上路座長

よろしいですか。藤本先生も。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

それでは、表37の雄雌のところから、それを2つ削除することになります。

ほかに。

○横山課長補佐

先生、すみません。慢性腎症に戻ってもいいですか。事務局がちょっとついていけない部分があって御教示いただきたいのですけれども、先ほどの2,000 ppmの腎臓の所見については、慢性腎症に関連する所見ということで整理するという御意見を賜りまして、そのように整理したいと思うのですけれども、藤本先生から御意見をいただいていた上皮小体の過形成と石灰化はどれに印をつければいいのか、具体的に教えていただいてもいいですか。表37-1でお示しいただけると。

○上路座長

表37-1ですか。2ではないですか。

○横山課長補佐 今表37-1の中で慢性腎症に関する所見をまず挙げていただきたいというのが1点目。

2点目が、表37-2の中に慢性腎症という所見が残っています。先ほど慢性腎症というのは毒性所見ではないという御意見だったので、かわりに何を書けばいいか。この2点について御確認をお願いします。

○藤本専門委員

表の脚注については、そこまで明確に星をつけて書くよりは、私がコメントしていた文章をそのまま下に、全身性の石灰化及び二次性の上皮小体過形成がみられたということを書き加えて書くということではないでしょうか。本当の因果関係はどうかというのは、ちょっと戸惑うところがあると思うので、全身性の石灰化ということを書き加えて下に脚注、先ほど申しましたようなことで説明的に書いておくということにとどめるということでしょうか。

○上路座長

でもそれは表37-2のどの所見にも当てはまる。※印はつかないわけですね。慢性腎症が消えるわけですから。

○藤本専門委員

そうですね。確かに。だから慢性腎症というところの大もとがなくなるのですね。やはり余計なことは書かないほうがいいのか。吉田先生、何か。

○吉田委員

余り複雑には思っていないで、あくまで私の案で、37-1ですけれども、2,000の雄の枠にある、後に少しグレーになっている腎臓の移行上皮の増生から糸球体の硬化までのところに※印をつけて、これが恐らく慢性腎症関連所見として、そのほか石灰沈着ですとその上の4,000 ppmの雄の心臓、動脈、肺、胃の石灰沈着、腎臓の石灰沈着、上皮小体の過形成は慢性腎症の二次的変化による可能性がある。断言はできませんから、というのはいかがかしらと思っていたのですけれども、雌の腎臓の繊維化だけについてはわからないので、ここは残したままですが、こういうものを多分、病理の人はまとめて慢性腎症とつけてきたかなと思うものを挙げてみましたが、先生方いかがでしょうか。

○藤本専門委員

可能性があるという表現でよろしいと思います。

○上路座長

それは結局どれなのですか。

○堀部課長補佐

48ページの最後から全て雄の所見で今、聞き取れたところで確認すると、48ページの一番下の4,000 ppmの、一番下の行ですけれども、心臓、動脈、肺、胃の石灰沈着。これが4つ。それから、1つ肝臓の所見があって、その下に飛んで腎臓の嚢胞は違うのですね。腎臓の嚢胞ではなくて腎臓の石灰沈着のところ、それから、その下の上皮小体の過形成、下の2,000 ppmに行って一番下のポツですけれども、この移行上皮増生、尿細管の拡張、梗塞、糸球体硬化。表37-1はそこまですべて二次的影響の可能性としてまとめていただくのかな

と。

○上路座長

そういうことですか。

○吉田委員

下の腎臓は一時的。これが慢性腎症の特徴的な病理像だと教科書的に書いてありますね。ですから、上が二次的影響で下は慢性腎症とまとめることになると思います。

○相磯専門委員

机上配布資料1の5ページ目、回答の2、①の真ん中の少し間があいたところの Paragraph なのですけれども、本試験の投与52週云々のところなのですが、しばらくいきますと本試験ではCPNを構成する所見として全て個別に取り上げていることから、投与104週では多数例において糸球体硬化、好塩基性尿細管、硝子円柱、繊維化、リンパ球浸潤、色素沈着、尿細管拡張、鉍質沈着等の腎臓病変が高頻度に観察された。対照群で自然発生のCPNを構成する糸球体の硬化、好塩基性尿細管、硝子円柱、間質の繊維化及び炎症性細胞浸潤が認められた場合には、CPNの診断名を用いたと推察されたが云々となっています。

したがって、ここで抜け落ちている今の表37-1の所見、2,000 ppmで今、問題になっている所見の中で抜け落ちているものとして、好塩基性尿細管と硝子円柱というのが慢性腎症の特徴的な所見としてあるのですけれども、これが表37-1からは出てきていないので、これをもし慢性腎症の所見を全部一つ一つ入れるのだったら、ここの2つは追加してこないとまずいなと思います。

○藤本専門委員

ただ、これは有意差を持って上がっているのかどうか、一つ一つ確認しないといけないことになりますね。

○相磯専門委員

その中で慢性腎症というものが有意差となって上がってきている。その中にはこういった好塩基性尿細管だとか硝子円柱といった所見が含まれているはずなのです。

○藤本専門委員

それはバックグラウンドでみんな上がってきていますから、そこでは有意差がつかなかったということではないかと思います。だから比較的一般的な意味で書いてある可能性があります。高頻度に観察されたということですから。

○浅野専門委員

所見のまとめ方としてこれでいいかどうか提案したいのですけれども、先ほどの2,000 ppm以上でみられた腎臓の移行上皮増生、尿細管の拡張、梗塞、糸球体硬化は慢性腎症に関連した所見ということでA、慢性腎症に関連した二次的変化の可能性のある所見ということでBか何かで、先ほどその上にみられた石灰沈着等々の変化を、その2つに分けて記載するというのはいかがでしょうか。そのほうがわかりやすいような気がしたのです。

それとあわせて表37-2は1年間慢性毒性、これは2年間の中間の所見表ですね。だからこ

れは削っていいかどうかという話はないのですか。というのは、ここで慢性腎症になってしまっているのです、これまた所見をいろいろいちいち引き上げなければいけない。同じ所見が2年間で出ていますので、途中で出ているか出ていないかが問題になったのかどうかというのは定かではないのですけれども、私は所見が一緒だったらいつものルールで削ってもいいのではないかと考えます。

○相磯専門委員

今、慢性腎症を毒性所見として取り上げないほうが良いという話で議論が進んでいます。これは病理の最初の診断のところで慢性腎症として診断してしまえば、慢性腎症として上がってくるわけです。そうすると、ベースとしては慢性腎症とくっついておいて、それプラス例えば2,000 ppmで尿細管移行上皮の増生といったところで。また元に戻ってしまいますか。移行上皮の増生というのは慢性腎症と大体別にとるような所見なのです。これは慢性腎症プラスアルファで二次的に出てくるものですから、それはその上の4,000 ppmの心臓だとか動脈、肺の石灰沈着と同じような。

○上路座長

整理がつかなくなってきましたすみません。

まず37-1と37-2、2つあるのですけれども、今まで2年と1年の両方を並べてみたのですが、1年のものの毒性所見というものが2年の中に入り込んでいけば、1年のものを外してもいいということでやってきたのでこれをまず外すということによろしいですか。

○藤本専門委員

よろしいと思います。

○上路座長

相磯先生よろしいですか。

○吉田委員

では慢性腎症のところに戻って、もう一度抄録のVIII-88を今、拝見していて、私はこちらをちゃんと拝見していなかったもので、ここにネフロパシーという表現もあるのです。だから慢性腎症をむしろ残して、脚注にこのほかにこれこれの所見が認められたが、慢性腎症と考えたというような逆さまな脚注のほうが、12か月の所見とも合うというのはいかがでしょうか。私が申し上げている意味はわかりますか。

○相磯専門委員

私はそれに賛成です。

あと、表37-2ですけれども、肝臓の脂肪化というのが2年になったらなくなってしまうのです。2,000 ppmの肝臓の脂肪化という所見はありますか。

○堀部課長補佐

あります。腎臓のすぐ上の行にあります。

○相磯専門委員

ありました。

○上路座長

そうすると表37-2は削除ということでよろしいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

表37-2は削除してください。

○相磯専門委員

慢性腎症の取り扱いについては、吉田先生の御意見に賛成します。

2,000 ppmの雄のところに書いてある腎臓の所見で、本当に慢性腎症そのものという所見というのはそんなにないのです。考えられるのが尿細管の拡張と糸球体硬化だけです。腎臓の移行上皮増生というのは通常、慢性腎症とは別の所見としてとります。

○吉田委員

INHANDでは、これは慢性腎症の所見に入っていたと思います。

○林専門委員

専門分野ではないですけれども、今、37-1は先ほど吉田委員が説明されたような形でサンプルにまとめてしまって、37-2はもし間違いの部分があれば、それは消す。間違いかどうかわからないようなものであれば、このまま残してしまうというような形でいかがでしょうか。

○上路座長

37-2は1年間だから。

○林専門委員

それはこの間、幹事会でいろいろもめましたね。もめたというか議論しましたね。それで最終的な結論は私もよく理解していないのですけれども、最終的にはケース・バイ・ケースで2つに分けるか1つにしてしまうかということだったのですが、今の話を聞いていると、1つにまとめてしまうということでももちろんいいのですけれども、その作業がかなり面倒ではないか。だから2つに、今のままにしておいて、できるだけ今の状態に近くしておいて。

○上路座長

今の合意としては、37-2で記載された1年のものというのは、2年のほうで十分これで見取れるので、37-2の1年間は削除してもいいということで、みんな合意されたとは思っているのです。そういう結論だったと思います。

○林専門委員

相磯先生、それでよろしいのですか。もしよければこれは全部消してしまったらいいと思います。

○上路座長

そういうことです。そういうことで結論づけたと思います。それでいいのですよね。

それで先ほどの慢性腎症に関係するところは、吉田先生がまとめていただいたような書き方で、表37-1の欄外に書き込むことにします。

あとはよろしいですか。このところ。

○横山課長補佐

先生、そうしたら腫瘍性病変の表の整理なのですけれども、50ページの表38なのですが、通常ここには影響と認められたものと関連所見について記載させていただいています。今回このラットの試験で影響と判断していただいたのが、肝細胞腺腫だけですので、これだけ残して肝臓のほかの所見と甲状腺、削除してしまってよろしいでしょうか。肝臓の肝細胞腺腫に関連する所見がもしあれば御教示いただいて、ほかは削除で対応したいのですが、よろしいでしょうか。

○上路座長

今の一番上の肝細胞腺腫のところだけを残してそれ以外のところは削除したいということです。相磯先生、よろしいでしょうか。50ページの38です。

○相磯専門委員

はい、いいです。甲状腺は影響ないですから。

○上路座長

ないですね。では、それで対応してください。

その次に2年間のマウスのほうです。マウスに関しては用語の修正と回答案を了承しますということでした。それと藤本先生から出ていた54ページの真ん中あたりの甲状腺の色素沈着と肉芽腫について。これは事務局よりと下のほうに書いてありますけれども、ここで十分な回答ではないのですが。

○藤本専門委員

どちらかという感想ですので、特に私も報告書を見てそれ以上のことは書いていなかったのだけれども、この薬剤が直接甲状腺に働くのかなと興味があったものですから。

○上路座長

これはこちらのほうには今のところ出ていませんね。ありがとうございます。全体を通して慢毒のところ、よろしいですか。

それでは、54ページの生殖発生のところ、お願いします。

○山原専門職

54ページの3行目12. 生殖発生毒性試験でございます。

堀本先生より事務局の修正案に特にコメントはありません。なお、病理組織、所見名については病理の専門の先生にも御確認くださいとコメントをいただいております。

5行目が2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。こちらでも要求事項が出されております。56ページを御覧ください。体重変化につきまして統計検定の実施の有無を確認することと申請者に依頼をしておりました。回答といたしまして、統計処理の結果が提出されておまして、事務局よりといたしまして、改訂前の抄録では体重変化の割合、統計検定

の実施の有無が示されておりましたが、今回追記されましたので、有意差の認められた用量を毒性所見としました。御確認くださいとお尋ねしております。

56ページの3行目、2世代繁殖試験、ラットの2本目でございます。

57ページ、こちらでも要求事項を出しております。児動物における肝臓の小葉中心性脂肪空胞化の背景データを示すことということで申請者に依頼をしておりました。申請者の回答といたしましては、報告書の原文を確認いたしましたところ、小葉中心性の脂肪空胞化はなく、汎細葉性の変化でしたということで、農薬抄録の所見名を修正します。また、児動物の病理組織学的検査は通常の要求項目にないため、背景データはありませんでしたという回答がなされています。こちらで認められました汎細葉性の変化についてですが、統計解析を行っております、その結果、有意差は認められませんでした。このことから申請者は偶発的变化と考えたと考察をしております。このことにつきまして、堀本先生より了解ですとコメントをいただいております。

その下、事務局よりのボックスでございますが、今回、申請者が所見名を変えたということもありまして、評価書たたき台でも所見名を変えております。また、申請者はこちらの変化を偶発的で毒性ではないと考察しておりますが、こちらの取り扱いを御検討くださいと事前に御相談を差し上げましたところ、浅野先生より、所見名は事務局の整理で構いません。また、この所見だけでは毒性所見としない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。

58ページの5～8行目、こちらは最近の評価書の記載ぶりに合わせて修正をさせていただきます。

59ページでございます。(4)の発生毒性試験、ウサギの試験でございます。こちらの試験は審議済みではございますが、事務局よりのボックスでお示ししております。EFSAではARfDの設定根拠資料としております。ARfDの設定の必要につきまして御検討いただければと思います。

生殖発生毒性につきましては以上でございます。

○上路座長

54ページからです。堀本先生は今日御出席ではないのですけれども、あらかじめ見ていただきまして、回答なり事務局からの問い合わせに対して意見が出されておりますので、それに沿って直していただいたということだと思います。

それで1つ、浅野先生から58ページに所見名のところで表45のび慢性肝細胞空胞化についてのコメントが出されております。ここのところ少し説明いただけますでしょうか。

○浅野専門委員

これは事務局の質問にありましたことについて、汎細葉性脂肪空胞化をび慢性に直したということですね。

○山原専門職

さようでございます。

○浅野専門委員

これは問題ないという回答をしました。

それから、び慢性というのが所見でばらばら出ていたのを毒性と判断するか。それは小葉中心性肝細胞空胞化が広がってくる変化だと思いますので、小葉中心性のものというので有意差があるところは全部毒性所見になっていると思いますけれども、これだけのものは外していいのではないかという意見です。

以上です。

○上路座長

そうするとび慢性だけで。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

もう一つ、最後に事務局からお話がありましたけれども、59ページの一番下のところに発生毒性試験、ウサギのデータがEFSAのARfDの設定根拠になっているということなのです。これについて前は毒性としない、いわゆるARfDの設定根拠にはならないということと違ってないのですが、EFSAではこれを設定根拠としています。福井先生、このウサギの発生毒性試験をいわゆる単回投与による毒性所見としてとれるような内容になっているかどうかを御確認願いたいのですけれども。

○福井専門委員

一応、毒性所見はありますけれども、とるかどうかはちょっと。各1例ですので、これだけでは決めかねると思うのですが。

○上路座長

いわゆる検体投与の影響とは認められないということでしょうか。

○福井専門委員

認められないというか、毒性ととるには根拠が少ないかなと思います。

○上路座長

毒性の先生方の御判断はいかがでしょうか。ARfDの設定根拠になり得るかどうか。

○藤本専門委員

流産などをとったということですね。

○吉田委員

EFSAはmaternal toxicityそれともfetalか。

○横山課長補佐

具体的には判断となった試験名しか書いていないです。

○吉田委員

ありがとうございます。

○上路座長

幹事会の中でEFSAでこういうものを設定根拠と取りましたという論が出ていると、このところを部会で議論したかどうかを問われますので、とる必要がないという議論があったということが明示されればいいのですけれども、毒性の先生方がいかがでしょうか。

○相磯専門委員

積極的にとる必要性はないと考えます。

○浅野専門委員

結局、出ている所見としては母動物の流産と全吸収胚というのが一番大きいですね。これは各1例、通常、自然発生的にも出てくる可能性がある数字でしょうか。摂餌量減少が出ていて、いつも体重増加抑制のときに問題になるのが摂餌量。ただ、これは強制経口ですので忌避という話はなくなるので、このへんが毒性所見ととれるかどうかだと思いのすけれども、出てくる、ただ、1日目と限定できない試験ですので、どうでしょうか。積極的にとる所見ではないのかなという感じはします。

○上路座長

相磯先生はいかがでしょう。

○相磯専門委員

難しいところですが、積極的にとるほどのものではなさそうだなと。これは流産と全胚吸収が1例ずつですか。ということは2例ですね。これは生殖発生先生の御判断にお任せするしかないのですけれども、何とも言いようがないです。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、このEFSAの設定根拠としたところについては毒性影響としてはとらないということにしたいと思います。

吉田先生、いかがですか。

○吉田委員

摂餌量の減少、抄録を拝見しますと14日以降なので、単回投与によって起きる可能性はないのではないかと思いますので、ウサギからなかなか単回投与で起きる影響を見つけるのは私も難しいのかなと思って拝見しました。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、60ページの遺伝毒性をお願いいたします。

○山原専門職

遺伝毒性試験でございます。

61ページ、15行目でございますが、こちら代謝物を1つ漏らしておりましたので事務局で修文をしております。また、24～27行目でございますが、こちらは要求事項4、M-29とM-30の考察を受けまして、事務局で修文をさせていただきました。御確認いただければと

思います。

62ページから63ページにかけてでございます。こちら若栗先生より試験条件を御修文いただいております。

説明が前後して恐れ入ります。先ほど61ページの24行目以降の修文につきまして、若栗先生よりコメントをいただいております。要求事項4の回答を確認しました。遺伝毒性試験のところで、この記載ぶりを記載すると、その根拠がよく理解されないのではないかと思います。この修正につきまして違和感がありますとコメントをいただいております。

遺伝毒性につきましては以上でございます。

○上路座長

若栗先生、コメントをください。

○若栗専門委員

今、御紹介いただきましたM-29とM-30についてのところなのですが、事務局から修文をいただきまして、内容は全く問題ないと考えます。ただ、M-29及びM-30の土壌からの吸収の可能性がほとんどないという記載が遺伝毒性のところだけでされておりまして、その前の土壌中運命試験と植物体内運命試験のほうではそういう記載が一切ないのです。急に遺伝毒性のところで土壌からの吸収云々という文言が出ておりましたので、ここだけの記載でよろしいかどうかというのは植物代謝及び土壌中運命試験の先生方に御確認をお願いしたかったというところです。

○上路座長

ありがとうございます。

今のところで若栗先生が御指摘されたところ、確かにここにM-29と30の試験をなぜやったのかということについて、それが陽性だったということで、それに対する説明文書を書いていただいたのですけれども、何でこんな29、30の試験をやってくれたんだと思うくらいなのですが、単純に23行目からは水中及び土壌中での分解物M-29、30の細菌について試験した結果で陽性であったということだけを書けば、それでいいのではないかと思います。M-29、30というものが植物のほうには1つも出てきていませんから、それでいいのではないかと考えています。

林先生はいかがでしょう。遺伝毒性試験全体を通しまして。

○林専門委員

今の点に関しましては、座長と同意見です。

あと一つだけ、脚注での書きぶりですけれども、61ページの2行目のところです。再現性の確認がされた結果、陰性と判断されたというのは日本語としてというか、評価としておかしいので、再現性が確認されなかったのが陰性としたというのが正しい表現だと思います。1回目の試験で少し陽性の傾向があったのですけれども、もう一度再現性試験をした結果、全く陰性だったので総合的に陰性と判断したというような意味合いです。

○上路座長

ありがとうございます。

それだけです。遺伝毒性までまいりました。その他の試験のところを説明してください。

○山原専門職

それでは、65ページを御覧ください。その他の試験でございます。

相磯先生より26行目以降にコメントがございます。確認です。メパニピリムは各種変異原性試験の結果から純粋なプロモーターであると考えてよいかとコメントをいただきました。このことにつきましては前回も御審議をいただいております。

66ページの事務局よりのボックスで、前回の議論のポイントをまとめました。

70ページ、こちらまず1行目と12行目でございますが、事務局で引用文献を注釈として整理をいたしております。また、6行目から7行目にかけて、相磯先生より日本語の修文をいただいております。21行目のボックスでございますが、相磯先生より結論が欠落しています。こちらを追記くださいとコメントをいただいております。

71ページ1行目、こちらは事務局が恥ずかしいミスをしておりまして、平塚先生より御修文をいただいております。ありがとうございます。

29行目から30行目にかけて、試験動物を明確化するという趣旨で事務局で修文をさせていただきます。

その他の試験につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

65ページの下の方の相磯先生から確認ですと入っていますけれども、事務局が整理してくれていますので、よろしいですね。

○相磯専門委員

前回審議されているということで、了解しました。

○上路座長

ありがとうございます。

あとはいくつか修正がありましたけれども、修正のとおりで相磯先生、よろしいですね。

全体を通しまして、ほかに御質問等はございませんでしょうか。

なければ食品健康影響評価をお願いいたします。

○山原専門職

72ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。

動物体内運命試験におきまして、吸収率は87.0～97.9%でございました。また、投与後120時間の尿及び糞中排泄率は83.4～93.9%TARでありまして、大部分が投与後24時間で排泄されました。投与放射能は主に胆汁を介し糞中に排泄をされております。こちら平塚先生より日本語の修文をいただいております。ありがとうございます。

10行目以降、植物体内運命試験の結果でございます。10%TRRを超える代謝物としてぶ

どう（果実）及びいんげんまめでM-31が認められております。

作物残留試験の結果でございます。メパニピリムの最大残留値は可食部においてはぶどう、果実の7.50、こちらは文章中ではももの果皮を書いておりますが、これは適切に修正をさせていただきます。M-31の最大残留値は3.05 mg/kg、M-36の最大残留値は0.047 mg/kg、M-37の最大残留値は0.149 mg/kgでございました。

18行目以降、毒性影響の記載ぶりでございますが、各種毒性試験結果からメパニピリム投与による影響は主に肝臓（ラット：肝細胞変性及び脂肪化等、マウス：肝細胞肥大及び変異肝細胞数増加、イヌ：肝細胞肥大及びリポフスチン沈着等）及び腎臓（ラット：腎重量増加）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとさせていただきます。

こちらにつきましては、相磯先生より修文をいただいております。相磯先生のコメントとあわせまして、73ページの14行目以降事務局で整理をさせていただきます。後ほどこちらは相磯先生より御解説をいただければと思います。

72ページの24行目以降でございます。2年間慢性毒性/発がん性併合試験では、雌で肝細胞腺腫の増加が認められ、マウスを用いた発がん性試験では雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加が認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズム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しております。こちらの文章、篠原先生より修文をいただいております。ありがとうございます。

35行目以降は暴露評価対象物質でございます。現行の記載ぶりですと各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をメパニピリム親化合物のみと設定したと非常にシンプルな記載になっております。こちら同じページの植物体内運命試験の結果でございますが、実はM-31が10%TRRを超える代謝物として認められておりました、こちらを外す根拠となった記載ぶりを何らかこちらで書く必要がございます。

今、事務局として考えております整理につきまして御説明を申し上げます。大変恐れ入りますが、抄録を御覧ください。ページで申し上げますと抄録の一番最後のほうのページ、IX-171ページでの代謝マップになります。IX-171ページの真ん中の段のやや右に、今回10%TRRを超えて認められたM-31がございます。こちらはラットの*in vivo*の試験では検出されておませんが、ラットの*in vivo*の試験ではその隣のM-6とM-36が認められております。また、M-31は*in vitro*の試験でも認められております。このことから申請者もM-31はM-36の前駆体としてラットの中で認められるのではないかと考察をしております。この考え方でM-31を外すことができるかどうか御確認いただければと思います。

72ページの37行目以降、こちらはADIの設定でございます。今の事務局案では、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた2世代繁殖試験の3.62 mg/kg体重/日だったが、最小毒性量は10.9 mg/kg体重/日であり、より長期間実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量7.34 mg/kg体重/日が得られていることから、ラッ

トにおける無毒性量は7.34 mg/kg体重/日と判断された。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量7.34 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.073 mg/kg体重/日をADIと設定したと御提案させていただいております。

また、同じページの10行目以降、こちらはARfDでございますが、メパニピリムの単回経口投与等に生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はラットを用いた急性神経毒性試験の400 mg/kg体重であったことから、これを根拠として安全係数100で除した4 mg/kg体重をARfDと設定したとさせていただいております。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、確認をしていきます。動物体内運命試験。平塚先生、これでよろしいですね。修文をしていただいたと思います。それと植物はこれでいい。その次の18行目からですが、毒性試験の結果のところ。相磯先生、これは直していただきましたが、こういう修正でほかの先生方よろしいでしょうか。ラットの肝細胞変性、脂肪化、マウスの肝細胞肥大及び変異肝細胞増加、イヌの肝細胞肥大及びリポフスチン沈着等、腎臓、ラットの重量増加等ですけれども、ほかに抜けているもの、あるいはこれはいらぬというものはありませんか。

○相磯専門委員

これは73ページのボックス内に書き込んでいますが、この剤の各種毒性試験の結果は主に肝臓に出ています。ラット、マウス、イヌ、それぞれの肝臓に出てきている変化を書き込みました。それとマウスの2年間の発がん性試験で、単細胞壊死は壊死ということなので非常に重要かとも思いますけれども、有意差が出るほどでなくて逸脱酵素もないので、これは取り上げるほどではないと思いました。

あと、腎臓の変化というのはラットだけで、先ほど議論になりました慢性腎症は取り上げなくても表71の2,000 ppm以上ですか。腎臓の重量増加で押さえておけばいいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

逆に慢性腎症は入れたほうがいいのではないかと思うのです。これは結局、2,000 ppm以上で所見がたくさん出ているところの変化が腎臓の重量増加につながっているということです。所見も入れたほうがいいのではないかと思うのです。

○相磯専門委員

慢性腎症は対照群のラットにも出るのです。その場合は程度の増加だとか、あるいは増強だとか。

○浅野専門委員

そうしたら腎臓の重量増加は関係なくなってしまう。

○上路座長

難しい判断ですね。

○相磯専門委員

全身性の石灰沈着も上の群で出ていますね。そうしますと、腎性の石灰沈着ですから慢性腎症にかかわるものという形で。

○浅野専門委員

それで腎重量増加等でいいのではないかと思います。

○相磯専門委員

余り所見がたくさんあると、嫌がる。

○横山課長補佐

大丈夫です。嫌ではないです。

○上路座長

ほかにここの書き方はよろしいですか。では、毒性のところはそれでいい。その次の24行目から29行目、これは一般的な書き方だと思います。

その次の35行目の上のいわゆる暴露評価対象物質の書き方で、M-31というものが11行目に10%を超えているのだけれどもということで、M-31を外す理由を書いておかないと、30行目にいかないということです。ここのところ、平塚先生、何て書いたらいいでしょうか。先ほどIX-171でM-6とM-36は検出されたのだけれども、M-31は見えないよねというところなのです。どう書いたら一番いいか。

○平塚専門委員

このものと直接関係はないわけではないのですが、抄録のIX-29とIX-30に書かれているM-31の構造式が違ってきます。*in vitro*の試験で検出されたというM-31と36の構造式が同じ構造式が書かれていて、*in vitro*でM-31と36が検出されたけれども、*in vivo*ではM-31は検出されなかったのだけれども、M-6とM-36が検出されたということです。そういう解釈でいいのですか。

○山添委員

171の構造が合っている。

○上路座長

171でいいのですね。

○平塚専門委員

*in vitro*試験で書かれているM-31という構造がM-36の構造になっている。

○山添委員

そうですね。

○上路座長

31と前のIX-29が重なっている。171はOKですね。

○平塚専門委員

ですからM-31は*in vivo*で検出されないけれども、36が検出され、そのプリカーサーと考えられるカルボニルのM-6が出ているからいいのではないかといいのではないですか。

○上路座長

M-31は*in vitro*で認められると。

○平塚専門委員

31、36が認められる。それでM-6とM-36が*in vivo*で認められているということですよ。実際にこのパスウェイがどうかというのは難しい。

○山添委員

パスウェイとしてはM-4からM-6ができるのではないのでしょうか。

どうしてできるのかというと、-OHの末端のものが抜けてしまったときにアセチレンから隣からダブルボンドが移動してケテンに一旦なって、そこに-OHが入って真ん中に水酸基が入って、それが平衡化してM-6のケトンになるのだと思うのです。それが本当のパスウェイだと思うのですけれども。ですので、申請者の書いてきたパスウェイはともかくとして、多分OHができるのは先生もいいたろうと思っていらっしゃるわけですね。

○上路座長

そうすると、*in vitro*の試験においてM-31はできないということですか。

○山添委員

だからM-4しかとれなくて、M-6もとれていないわけです。その試験は合っているのです。M-4で酸化の反応は止まって、その後、混合酵素系か何かで-OH基が引き抜かれるときに-OH基が後で入って自然に平衡してM-6が非酵素的に生成しているのだと思います。抄録にはそうは書いていないのですけれども、我々も証拠がないし、そう書いていいかなと思っていただけです。でもメカニズムから言うとそうしか考えようがないので。

○上路座長

どのようにまとめたらいいのでしょうか。

○山添委員

でも、いいのです。だから結局M-31は代謝的に考えてM-6からできると想定されるので、これについては動物の代謝物として判断したということでもいいと思います。

○上路座長

それでいいのです。とにかく動物体内運命試験で生成されることが想定されるので、暴露評価対象物質からは外すということ。それでいいですね。

その次のADIの設定の考え方。73ページの1行目から7行目までのまとめ方、それと10行目から13行目までのARfDの設定の方法、これはよろしいですか。問題ないと思いますけれども、よろしいでしょうか。

あと、事務局から何か質問はありましたか。いいですか。

それでは、特段の御質問がなければ、ここでまとめさせていただきたいと思います。

今まで検討していただきました結果から、ADIはラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量7.34というものから安全係数で除して0.073という値。それとARfDはラットの急性神経毒性の400の無毒性量を使って4 mgという形で設定したいと思います。いかがでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ADIとARfDが決まったということになります。

事務局のほうで今後のことについて御説明願います。

○横山課長補佐

今日御審議いただいた内容を評価書（案）に反映いたしまして、修正したものをもう一度先生方にメールでお送りさせていただきますので、内容の御確認をお願いいたします。

○上路座長

今後の日程等を。

○横山課長補佐

開催日程ですが、本部会につきましては次回は9月7日月曜日を予定しております。幹事会につきましては8月19日水曜日を予定しております。なお、今日はゆう活ということで開催時間を16時15分までということで御協力いただいた次第ですが、本部会につきましては次回は9月7日でゆう活はもう終了です。次回は14時から17時までの予定で御予定を入れていただければと思います。幹事会は8月にございますので、8月中はゆう活です。よろしくお願ひします。ありがとうございます。

○上路座長

どうもありがとうございます。