

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第136回会合議事録

1. 日時 平成28年4月15日（金） 15:42～17:31

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（パクロブトラゾール）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋座長代理、浅野専門委員、小野専門委員、三枝専門委員、
長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、與語専門委員、清家専門委員、

（専門参考人）

上路専門参考人、永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、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、濱砂専門官、小牟田専門職、高嶺専門職、
諧係長、岩船係長、小田嶋係員、磯技術参与

5. 配布資料

資料1 パクロブトラゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○堀部課長補佐

お知らせしている定刻よりはちょっと早いのですがけれども、早めにやったほうが後が楽しいので、ただいまから第136回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は引き続きまして、13名の専門委員・専門参考人の先生方に御出席をいただいております。

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。

それでは、以後の進行を西川先生、改めてよろしくお願い致します。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡しましたように、本日のこ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。

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

お手元でございますが、第136回の議事次第、座席表、専門委員等の名簿。

資料1、農薬評価書パクロブトラゾールの第2版のたたき台。

資料2、論点整理ペーパーでございます。

配付資料の不足等はありませんでしょうか。何かございましたら、事務局までお申しつけください。

また、先生方のお手元にタブレットが行っていると思います。報告書等について収載をしております、本日試行的になのですけれども、無線環境下でデータを飛ばせるような形になっております。このため、タブレット画面簡易解説資料という、固い名前の1枚紙を作ってもらいました。

操作の仕方については、報告書をタッチしていただくと、そこが開くというのはこれまでも同じなのですけれども、下のほうの緑のバーのところに通知というのがありまして、その通知というのをタッチすると、先生方、御本人が御覧いただいているものと同じものを、全員に強制的に見せることができるというのがあります。逆に、そんなの嫌だと思うときには、先生方からアクセスいただいた報告書が右の赤い丸のところに出てくるようになっていきますので、私はこれを見たいというときは通知を押さずに右側のタブを押していただくと、もともと見ていたものが見られるということになっています。

その他、やりたいこと等があるとき、事務局も実はまだ導入されたばかりで完全には理解していないというのが正直なところでございますので、何かあったら、こうしたいのだけれども、何なのだと事務局に言っていただければ、対応できるかと思います。何とぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

続きまして、「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、事務局から報告を行ってください。

○堀部課長補佐

先ほども御確認をいただいたとおりでございます、本日の議事について、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

確認するまでもないと思うのですが、相違はないと思いますので、ありがとうございました。

それでは、「農薬（パクロブトラゾール）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料 1 に基づき説明させていただきます。

まず、資料 1 の表紙のところを御覧いただければと思います。今回、適用拡大に係る評価依頼に関連して、第 2 版の評価をお願いするものです。ボックスの下のほうにございますとおり、残留の試験、代謝の試験、毒性試験の一部が追加提出されております。本日は追加されたデータの御確認、急性参照用量の設定、あらかじめコメントをいただいていた部分を中心に御審議をいただければと思います。

評価書の 3 ページをお願いいたします。経緯については先ほども申し上げましたけれども、3 ページのとおり、今回は第 2 版関係の御審議をいただくもので、2016 年に厚生労働大臣からの評価依頼があったものでございます。

7 ページの要約につきましても御意見をいただいておりますが、食品健康影響評価のところの御審議の際にあわせて御覧いただければと考えております。

8 ページ、パクロブトラゾールですけれども、28 行目の 6. にございますとおりの構造式で、トリアゾール系植物成長調整剤で、植物体内のジベレリン生合成を阻害することにより、植物に矮化作用を示すと考えてられているものでございます。

10 ページ、動物体内運命試験でございます。一部の試験が追加されておりますが、既に初版のときに評価が済んでいる部分については、コメントをいただいたところを中心に説明させていただきます。

血中濃度推移は表 1 にパラメータをまとめてございます。永田先生からコメントをいただいております。低用量と高用量のデータを御覧いただきまして、AUC 値と $T_{1/2}$ のパラメータを御覧いただくと一貫性が欠けているように見えるのだけれども、強い腸肝循環があることから、その旨を評価書に記載することで生合成がとれるのではないかと御意見をいただきまして、14 ページの 4 行目の下線部分、「また、腸肝循環が認められ、雌より雄の方が顕著であった」という追記をいただいております。御確認をいただければと思います。

中島先生から、表 1 の脚注の誤記について御指摘をいただきました。修正させていただきました。

抄録の図ですけれども、雄のグラフが重複していて、本当は雄の低用量、高用量、雌の低用量、高用量とグラフがあるはずだったのですが、一部重複していて同じものが張られているということで、こちらは中島先生から御指摘をいただいたとおりですので、事務局から申請者のほうに連絡させていただきます。差しかえなどをさせていただきます。

11 ページ、7 行目からの分布のデータについてです。23 行目から網かけの部分がござい

ますが、こちらは12ページの1行目からの分布のパラグラフがありますけれども、こちらの内容と重複してしまいまして、編集上の手違いがございまして、御指摘どおり、23～27行目を削除させていただきました。誤記についても、中島先生から御指摘をいただいて、修正しております。

11ページの一番下のボックスに記載させていただきましたが、通常、分布の試験ですとか代謝物の同定の試験、これに続く植物代謝などもそうなのですが、最近はなるべく表でデータを整理して本文は簡単に書くというような評価書の整理方法なのですが、今回は重版ということで、もとの文章で内容がきちんとポイントが把握できるようなものについては特に修正などは加えず、そのままの記載とし、記載整備だけをさせていただいた旨、永田先生から了解いただいているところでございます。

12ページ、11行目からのc. 分布-3（反復投与）の試験ですけれども、トリアゾール環標識で実施された試験で、このデータが今回追加されました。臓器などの分布は肝臓、腎臓など、特にもう一つのほうのラベルで高い残留が認められたものについて、はかられているというような結果でございます。

13ページの26行目のc. 尿及び糞中排泄-3ですけれども、前のページで御説明させていただきました分布の試験の中で得られた尿とか糞を用いて、そのTARを算出されているものでございます。ほかのラベルの結果と大きな違いはないのではないかと考えます。

13ページ、④の排泄のa、bの試験です。CO₂の排泄量の追加ですとか、18～21行目、48時間や96時間のデータの追記などを若干行っております。

13ページの36行目の冒頭のところ、数字の修正があります。中島先生のほうから抄録の数字を御確認いただいて、74.7と修正をいただいたのですけれども、もとの数字が報告書のもとの数字を確認して記載されているもので、抄録の数字が誤りということで、もとの数字に戻させていただきたいと思います。

14ページ、8行目からの（2）畜産動物（ヤギ）の試験が今回追加されました。10%TRRを超える代謝物としまして、Bの抱合体、Gが認められております。

14ページ、9行目、British Saanenですけれども、表記はカタカナですするというルールを誤って事務局のほうで記載しておりまして、修正させていただきたいと思います。

15ページ、ニワトリの動態の試験が出てまいりました。7行目、イサブラウン種ですけれども、これも種ではないということで、「イサブラウン」という表記に修正させていただきます。申しわけございませんでした。代謝物といたしましては、10%TRRを超えるものとして、Bの抱合体、Gが認められております。

16ページの9行目、一番下に中島先生から御意見をいただいております、表5のまとめ方です。データのまとめ方が、表3のまとめ方と平仄が合わなくて見づらいという御指摘をいただきました。分析をどのようにやるかという観点から、もう一度データを確認いたしまして、再整理させていただきました。表5の脚注、16ページの7行目、8行目に少し説明を入れるなどをして、分析がどのようにやられたか。その結果がどうであったかと

いう結果が、違いがわかるように再整理させていただきました。御確認いただければと思います。

動物については以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、コメントをいただいたところを中心に見ていきたいと思います。

10ページの25行目からのボックスで永田先生から、表1を見る限り、低用量と高用量で一貫性がないので、何か強い腸肝循環が認められるはずだということで、14ページの4行目にその旨を追記したというところかと思います。

10ページの25行目のボックスの中島先生からの御意見で、表1の脚注について修正したほうがよいという御意見が出ておりまして、そのようになっているかと思います。

抄録の問題ですけれども、重複しているところがあります。

○横山課長補佐

雄の低用量のところに高用量のデータが張ってあるという状況です。

○西川座長

抄録の修正ということでいいですね。それはお願いしたいと思います。今の点についてはよろしいでしょうか。

11ページの29行目からのボックスで、これは23行目からの網かけ部分です。

○横山課長補佐

12ページの2行目からと重複してしまいました。

○西川座長

重複しているので、この部分を削除して、12ページの2行目からのところを生かすということにしたいと思います。

30行目からのボックスで、これは永田先生から、文章よりは表のほうがわかりやすい。現行の記載ではそのようになっているので、そのようにしてはどうかという御意見かと思いますが、内容的には変わらないことですし、これは重版で初版ではないので、表を作ることはしないという事務局の御提案でした。そのほうがよろしいかと思いますが、よろしいですね。ありがとうございます。

13ページについては、幾つかの修文が事務局から出ております。これは基本的に追記の修正ですが、特に問題はないかと思います。

13ページの36行目の数字について、中島専門委員から、抄録と少し違っているので修正したほうがよいという御意見が出ていたのですが、報告書に戻って確認をしたところ、やはりもとの数値のほうが正しいということなので、これについてはもとの数値に戻したいと思います。

あとは細かいところですが、14ページの9行目、ヤギの種類が横文字で書いてあるところ、片仮名で書くというのが通例ですので、そのようにするということです。

15ページの7行目、ニワトリの試験ですが、イサブラウンというのは種ではないので、「種」をとるということです。

16ページですが、中島専門委員より、表の書き方です。データと表記について整合性がとれていないようなところがあるので、これは確認して事務局で修正したものを、中島専門委員には確認をいただいているということですね。ですから、それでよいかどうかを確認いただければと思います。

以上で動物代謝は終了ですけれども、何か気づかれたところがあれば、お願いいたします。よろしいですね。

それでは、植物代謝から環境を含めて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

17ページをお願いいたします。植物体内運命試験で今回はトマトの適用拡大に関連しまして、(4) トマトの試験が追加されました。記載の整理といたしまして、各試験のところに記載されている代謝経路ですけれども、作物ごとではなくて、植物としてということでもとめて、植物代謝の記載の一番最後、具体的には19ページの28行目からにまとめさせていただきます。

17ページに記載の修正を4行目にいただいております。フォントの記載がおかしかったです。すみませんでした。

19ページ、(4) トマトの試験が追加されました。種子処理で処理された条件で試験が実施されておりまして、残留放射能は非常に低い、0.001 mg/kg未満という結果が得られております。

19行目、品種のつづりを間違えてしまいまして、御修正をいただきました。申しわけございませんでした。

19ページの28～30行目に、植物の主要代謝経路をまとめさせていただきます。主な代謝物といたしまして、10%TRRを超える代謝物は、B、E、F。Eはトリアゾールアラニン、Fはトリアゾール酢酸です。こちらが認められました。

19ページの33行目から土壤中運命試験でございます。今回追加されたデータはございませんでした。記載整備だけ少しさせていただきます。

22ページ、28行目の土壤吸脱着試験です。土壤吸着試験として評価されていたものですが、脱着係数のデータがありましたので、32行目、33行目に追記させていただきました。追記させていただいたのですけれども、23ページに先生方からコメントをいただいておりますとおり、第1段階、第2段階の結果を両方考慮して評価書に数字を記載してしまったのですけれども、第2段階のデータが最終的なものということで御指摘いただきまして、第1段階、第2段階、連続して実施されておりまして、第2段階の数字を記載するという修正をさせていただきます。ありがとうございました。

残留ですけれども、24ページの17行目から作物残留試験で、今回、ミニトマトのデータが追加になりました。

25ページを御覧いただきまして、最大残留値の値自体に試験結果としての変更はなかったのだけれども、代謝物の結果を追記したり、最近の記載ぶりに修正するなどの記載整備の修正をさせていただいております。

25ページの19行目、畜産物残留試験の結果が今回、追加提出されました。残留についてはおおむね低い濃度の検出がなされております。

25ページの37行目、推定摂取量を今回、追記させていただいております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、18ページの9～12行目は削除、28～29行目は削除、19ページの14行目と15行目の削除はまとめて19ページの28～30行目に移したということですね。ありがとうございます。

その他、19ページの19行目に品種の誤記があったということで、その訂正があります。

幾つかの追記の事務局提案があったのですが、22ページの28行目からの土壌吸脱着試験は脱着試験の成績も含まれているので、「脱」を加えるということです。

33行目の脱着係数について、上路先生、與語先生から、第2段階の値を採用すべきということで、数値の訂正が入っております。上路先生、何か補足はございますか。

○上路専門参考人

これは抄録を確かめてみて、1段階から2段階と2つの流れの中でやっていて、結局、事務局のほうが第1段階の途中の値をとっていたのだけれども、そうではなくて、最終的な値でいいねということで書き直させていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

與語先生もそれでよいというお考えですか。

○與語専門委員

大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございました。

作物等残留試験について事務局から修正案が出ておりまして、これにつきまして、何か御意見はございますか。與語先生はいかがですか。特にありませんか。

○與語専門委員

大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございます。

以上で、植物代謝から環境を含めて議論すべきところは終わったかと思いますが、何かお気づきの点があれば、お願いいたします。

ないようですので、次に進みたいと思います。一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

ADIは既に設定済みということで、26ページから毒性になるのですが、急性参照用量の設定についての説明を中心にさせていただきます。あとはコメントをいただいているところを中心に説明させていただきます。

27ページ、薬理の結果の一覧になります。経口投与で実施された試験の結果といたしましては、上のほうに中枢神経系の一般状態ですとか、前肢握力の結果がございますが、1,000でも影響なしというような結果が出ております。

28ページ、急性毒性試験の結果がございまして、LD₅₀はいずれも大きめの値になっているかと思えます。

29ページ、マウス、モルモットでは、ラットに比べると若干小さい値のLD₅₀となっております。追加された試験についても追記させていただいております。

30ページ、吸入試験、下から2つ目のデータが今回追加されまして、追記しております。認められた影響についてですけれども、鼻の周囲の検体付着や被毛湿潤も記載してしましまして、西川先生、松本先生から御指摘いただいて削除しました。

体重増加も影響として記載してしまつたのですが、気になって、もう一度、報告書を確認しましたところ、試験後、暴露後、順調に体重が増えたというような記載を毒性のようにとってしましまして、誤りでしたので、体重増加という記載も削除させていただければと思います。御確認いただければと思います。

31ページ、表13については混在物や代謝物の結果となっております。

31ページの9行目から、ラットの神経急性毒性試験が追加提出されました。結果は32ページの表14のとおりで、体重増加抑制、体温低下、自発運動量の減少などの所見が認められています。

11行目からの【事務局より】になりますが、これらの所見ですけれども、一般状態の悪化と区別しにくいのではないかと考えましたため、神経毒性についての判断について、明らかな急性神経毒性は認められなかったと、32ページの6～7行目に記載させていただきました。これについて御検討をお願いしていたところですが、長野先生、浅野先生から同意というコメントをいただいているところでございます。御確認いただければと思います。

32ページの13行目から、眼・皮膚刺激、皮膚感作につきましても追加のデータがございまして、結果を追記しております。

急性については以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

急性毒性試験については一部追加されているということで、表中に記載の追加がありま

す。1つは、30ページの3行目からのボックスで、ラットの吸入試験について、私が指摘したのは鼻周囲の検体付着で、これは毒性ではないだろうということだったのですが、松本先生からはさらに被毛湿潤についても毒性と考える必要はないということですが、松本先生、補足説明をお願いします。

○松本専門参考人

余り深い意味は、私はわからないのですけれども、「拘束によるとされる」と書かれていたので、わざわざこれを拾わなくてよろしいのでは、という指摘です。

○西川座長

被毛湿潤の理由が記載されていたので、それが投与と関係なく、拘束によるものであることから、毒性とする必要はないということですね。わかりました。

もう一つ、体重増加という、これは事務局の説明では順調に体重が増加したということなので、これは毒性ととる必要はないかなと思います。全体を通して、ここに残るのは反応性の亢進ということになりますけれども、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、反応性の亢進を残すことにしたいと思います。

32ページの11行目からのボックスに、これはラットの急性神経毒性試験について、32ページの表14にあるような所見から、明らかな神経毒性なしという扱いをしたいという事務局の考えですが、それに対して、長野先生、浅野先生からは、それでよいというコメントが出ております。そういう取り扱いにしたいと思うのですが、特にそうではないという御意見があれば、ぜひお願いいたします。

ないようですので、ラットの急性神経毒性試験については、明らかな急性神経毒性は認められなかったという結論で終わりたいと思います。

刺激性、感作性についても試験が一部追加されていて、その追加部分の追記がありますが、特にこれは問題ないということで、長野先生、浅野先生から、間違いないことを確認したというコメントが出ております。

それでは、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、33ページの9行目から、ラット①の試験になります。内容について、33ページの一番下から34ページにかけて、ボックスの中を説明させていただきます。

肝薬物代謝酵素の変化についての記載ですが、最近は毒性所見とは分けて事実ベースでこういった影響が認められたと考えるということで評価いただいているもので、その整理に合わせて、今回、毒性所見の記載からちょっと外して、別のパラグラフとして整理させていただきました。ただ、この整理だと毒性所見との違いがわかりにくいので、やはり毒性所見は表にしたほうが良いというような御意見をいただいているところでございます。整理について御指示いただければと思います。

事務局からの②になりますけれども、PTとAPTTにつきまして、抄録を再度確認しましたところ、延長ではなくて短縮の変化でしたので、今回削除の案とさせていただきました。

これに対して、先生方から了解と御意見をいただいているところでございます。

34ページが一番下の2つ目のボックス、長野先生からの御意見で、雌の最高用量の投与群の総コレステロールの増加と、雄の最高用量のALTの増加について毒性所見として採用したほうがよいという御意見。松本先生からは毒性所見にはならないというような御意見をいただいているところでございます。これについては抄録を御覧いただければと思います。

まず、①の試験になりますが、t-48ページをお願いいたします。

これは紙で御用意しています。①の試験は48ページで、上のほうに表がありまして、4週と13週で雌の最高用量で、4週だと120%、13週だと113%、ALT、GPT、こちらにつきましては、雄の4週で140%、13週で115%となっております。

②の試験もあわせて御意見をいただいておりますので、あわせて御覧いただきます。t-53ページをお願いいたします。総コレステロール、一番上の表ですけれども、用量相関がもしかしたらないのかもしれないのですが、最高用量ですと112%で、これが影響と考えられていると。既に②の試験では影響として記載されているというものでございます。御確認をいただければと思います。

続きまして、②の試験につきましての御意見を35ページにいただいております。長野先生から、赤血球とヘマトクリットの増加について毒性所見としなくてよいと思いますという御意見をいただいております。増加の具合ですけれども、赤血球で103%、ヘマトクリットで102%増加です。

雄の血中リン濃度と雌のカリウムの減少について採用の可否を議論したほうがよいと思いますということで、松本先生からは、血液についてはそのとおりで、雌のカリウムについては触れないでよいと思いますという御意見をいただいております。53ページですけれども、リンにつきましては上から4行目、雄では減っていて、雌では上がっている。カリウムですけれども、一番上ですね。96%、94%という変化になっております。所見の扱いについて御検討をいただければと思います。

いかがいたしましょうか。続けてよろしいですか。

○西川座長

続けてください。

○横山課長補佐

35ページ、5行目からイヌの試験でございます。こちらにつきましては肝臓の所見ですけれども、9行目にございましており、絶対重量増加とされておりましたが、比重量も有意に増加しておりましたので、肝絶対及び比重量増加と御提案させていただきました。体重につきまして、投与1週以降に変化があったのですけれども、継続的にだんだん認められたものでしたので、急性参照用量のエンドポイントとはしないということでお伺いさせていただきます。

長野先生から、肝比重量の追加については同意、腎重量についても増加しているように

思われますというコメントです。こちらについて御検討いただきたいと思います。

浅野先生から、肝臓の変化も本文中に追記というコメントをいただきまして、同様の部分について、長野先生から、36ページの上のほうになるのですけれども、「体重増加抑制並びに肝絶対及び比重量増加等」としたほうがよいという御意見をいただいております。これが35ページの13～14行目のエンドポイントのところに、体重だけではなくて肝臓の変化もあって、これが根拠でNOAELが認められたと修正したほうがよいという御意見と考えまして、修正をさせていただきました。

腎重量につきましては、t-60ページにございます。最高用量で雌では絶対重量、補正重量、体重の比重量はいずれも有意に増加しておりまして、雄ではそれら全てで増加はしているのですけれども、絶対重量は有意差はないというような結果になっております。所見の扱いについて御検討をいただければと思います。

36ページのウサギの試験については、試験条件で擦過処理されておりましたので、その点を追記させていただいております。

亜急性は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます

それでは、33ページのラット90日試験①について議論したいと思います。ここでは16～17行目に肝臓の酵素であるAPDM活性の増加について抜き出して記載するというところで、そのかわり18～23行目にかけての該当部分については削除するという事務局の説明でした。それに対して、長野先生、浅野先生から、毒性所見の表を作ったほうがよいのではないかという御意見が出ていましたので、まず、長野先生から補足説明をお願いします。

○長野専門委員

原案のほうですと、肝臓の酵素の変化もほかの毒性所見と同列に書いてありまして、区別がつかないので何か分けたほうがよいということで、普通ですと表にしているので、そうしてはどうでしょうかということです。

○西川座長

浅野先生はいかがですか。

○浅野専門委員

私も今、長野先生がおっしゃった内容と一緒にすけれども、今この文章は16行目から抜き出して書いているということでいいのですね。毒性所見の項目と分けて書かれていれば、毒性所見はそんなに多くなければ、表がなくてもよろしいかと思います。

○西川座長

このままでもよいということですね。松本先生からも分けて整理するというのでよいという御意見を出しておりますので、あえて毒性の表を作ることはしないで、現在の事務局案で行きたいと思います。

もう一つ、34ページの一番上のボックスの②ですが、PT及びAPTTについては、延長で

はなく短縮であることから毒性とは考えられないので削除するという御意見について、長野先生、浅野先生、松本先生から、それでよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

34ページの上からの2つ目のボックスで、長野先生から、それとは別に雌の高用量群におけるコレステロールの増加、雄の高用量群におけるALTの増加、これらを毒性と考えるべきかどうか議論をしてほしいという御意見が出ておまして、それに対して松本先生からは、その2つについては毒性所見にならないという御意見が出ておりましたが、長野先生、補足説明をお願いできますか。

○長野専門委員

これは、EFSAの評価を見ていましたら、EFSAの評価は海外評価資料の10のEFSAの24ページの下のほうに表として、**Short term toxicity**としてありまして、この中のラットです。ここにLiverの変化としてコレステロールの増加とALTの増加が書いてありました。これは評価書の中では試験②という指摘だったのですが、**hydrophilic change**等がありますので、これは①の試験に相当します。先ほどのt-48の表を見ましたら、確かにGPTは上がっていますし、総コレステロールは上がっていて否定できないのではないかとということで、協議したほうがいいと指摘しました。

○西川座長

それに対して松本先生は、この2つについては毒性と取る必要はないという御意見でしたが、松本先生、お願いします。

○松本専門参考人

もちろん統計学的な有意差があるのですが、コレステロールとかGPTというものはよく統計学的な有意差がつくのですが、項目の特性として、ばらつきが比較的大きいです。10%なり15%くらいが1SDの意味なのですが、それくらいの幅があるので、そういうことを考えて、この表を見ますと、確かに4週のGPTは140%ということでかなり上がっているように見えるのですが、13週になると大した上昇ではないということと、雄だけの変化というようなことを考えると、影響としては非常に小さいのではないのでしょうかと私は思って、こう書きました。

○西川座長

ありがとうございます。

結構微妙なところですが、その他の毒性担当の方にも御意見を伺いたいと思いますけれども、いかがでしょうか。小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

②のほうの試験でコレステロールとTPとアルブミンの増加をとっていますので、用量的には両方、雌は①の試験は②の試験よりもより高い濃度ですので、この物質の作用として、これは多分コレステロールの増加はあったのだろうと考えます。脂肪変性も出ていますので。ALTのほうはとらなくていいように私は思います。

○西川座長

コレステロールの増加はとってもいいけれども、ALTはとらなくてもいいと。

そのほかの毒性担当の方、三枝先生、いかがですか。

○三枝専門委員

私は基本的に松本先生の意見に賛成です。

○西川座長

コレステロールもALTも毒性としなくてよいということですね。

浅野先生はいかがですか。

○浅野専門委員

ほかの試験もあわせて考えると、肝臓での変化は同じ系統ではあると思うのです。4週と13週を比べた場合に、確かに4週のところで高く、13週で低くなっていますけれども、最後の時点で有意差がつくというのはやはり気になることです。有意差検定は有意差で比較しているわけですから、毒性として、これは最高用量に関しては拾っていく必要があるのではないかと私は考えます。

○西川座長

それはALTで、コレステロールも同様というお考えで、要するに長野先生と同じということですか。

○浅野専門委員

はい。

○西川座長

こういうときは一番難しいのですが、私の意見としては、統計学的に有意差があるということ、EFSAでも毒性として採用しているところを考えると、やはり毒性ととってもいいかなと思いますけれども、さらに反対意見があれば、お願いします。よろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

次がラットの②の試験で、ここには35ページの3行目からのボックスに長野先生から、赤血球の増加及びヘマトクリットの増加は毒性所見としなくてよいということで、松本先生もその点については同意されるということでした。さらに長野先生から、雄のリンの減少と雌のカリウムの減少について毒性とするかどうか議論したほうがよいということで、それについて松本先生からは、雌のカリウムについては毒性としなくてよいという御意見が出ております。まず、長野先生から補足説明をお願いできますか。

○長野専門委員

データはt-53ページにあります。カリウムは雌のほうだけ増加しておりまして、250で有意差が1つ、1,250 ppmで有意差が2つという変化です。それに対して、リンは上から3分の1くらいのところですが、雄は低下、雌は増加ということです。こういう変化でありまして、何で私はこれをわざわざ所見としてとってきたのかなという気がしまして、正直なところ、多分両方とも投与による影響として見ないほうがいいのではないかと

いう意図で指摘いたしました。

○西川座長

議論は必要だけれども、毒性とは思にくいということですね。

35ページの3行目のボックスについて、赤血球の増加、ヘマトクリットの増加は毒性としないということについて、松本先生もそれでよいというお考えですので、これでいいと思います。

リンについての松本先生の御意見はないのですが、これは毒性としてよいということでしょうか。

○松本専門参考人

書き忘れました。両方とも毒性としないということで書きました。

○西川座長

わかりました。リンもカリウムもあえて毒性としなくてもよいということです。その点については意見が分かれていますので、他の毒性担当の先生方の御意見をお伺いしたいと思います。

まず、小野先生からお願いします。

○小野専門委員

これは今、意見が分かれているという話でしたけれども、長野先生に確認したいのですが、リンの減少とカリウムの減少は評価書に書いてあるのを削除というコメントですよ。

○長野専門委員

削除でいいと思います。

○小野専門委員

多分、松本先生と意見は同じで、今の評価書にはリンの減少とカリウムの減少が書いてあります。これを削除でいいという意見なのではないかと思ったので、私はそれに同意します。

○西川座長

ありがとうございます。松本先生もそれに同意するということですね。わかりました。

そのほかに何か御意見はございますか。抄録の何ページでしたか。

○横山課長補佐

t-53ページです。

○西川座長

3人がそのようにお考えなので、いいですか。たしかこれは高い用量では有意差がついているということから考えると、そのあたりについてはいかがですか。統計学的に有意差がついている。

○浅野専門委員

先ほど来、肝臓の変化は試験を超えて同じような変化が出ているのですけれども、長期に投与した慢性毒性試験のほうでは今のミネラルの動きはないので、雄と雌で反応が違っ

ているということから、毒性ととらなくていいと私は考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

意見が集約されたかと思います。雄のリンの減少、雌のカリウムの減少は毒性としないということで、削除したいと思います。どうもありがとうございました。

続きまして、35ページ、イヌの90日試験についてです。18行目からの【事務局より】というボックス、9行目に肝の絶対重量の増加が書いてあるけれども、よく見ると比重量も有意に増加しているために、その旨を追記したということです。それについては、長野先生、浅野先生、松本先生、皆さんが同意するという御意見です。

ただし、長野先生から、腎重量も増えているように見えるということですが、長野先生、これは説明をお願いいたします。

○長野専門委員

データはt-60ページに臓器重量がありまして、精巣上部の下に腎臓の重量が書いてあります。450 ppmは先ほど事務局からお話がありましたように、雌雄ともに増加しているというデータです。ただし、雄の絶対重量だけは有意差がないというデータなので、切る理由はないのかなと思いました。

○西川座長

確かにこれは有意差がついていますので議論をしなくてはいけないのですが、この点について御意見ををお願いいたします。

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

臓器重量に関しては、一応のルールとしては比重量、絶対重量ともに上がって有意差がついている場合には、毒性所見とするとなっていましたけれども、ケースバイケースで判断をした場合に、それに対応するような病理変化または尿検査の変化とかが伴っていない。しかも変化が少ないというので、雌雄の中でも雌だけが微妙についているというところから、このケースの場合にはそういうところを議論した上で、毒性としてとらなくてもいいのかなと私は感じます。

○西川座長

いかがですか。長野先生、よろしいですか。

○長野専門委員

了解です。

○西川座長

腎重量について何かほかに御意見がありましたら、お願いいたします。ないようですので、腎重量についてはあえて追記しないということにしたいと思います。

次が35ページの18行目からのボックスで【事務局より】の②について、この体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントにしないということについて、長野先生、浅野先生、

松本先生から、それでよいという御意見が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

36ページの一番上のボックスに長野先生から、無毒性量のエンドポイントとして「体重増加抑制並びに肝絶対及び比重量増加等」と記載したほうがわかりやすいということですので、35ページの13～14行目にかけて、そのとおりに記載が追加されているということになります。

36ページについては特に事務局の記載整備がありますけれども、よろしいでしょうか。

ないようですので、次に進みたいと思います。慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

36ページ、17行目からイヌの1年の試験です。西川先生から26行目、病理の所見の表現の修正で、「風船様肝細胞腫大」と御修正をいただきました。

おめくりいただきまして、長野先生からコメントをいただいています。雌の300 mg/kg、CKの増加を削除したほうがよいと思います、理由として12週だけに見られた変化であるためという御意見をいただいています、データはt-75ページになります。御確認をお願いできればと思います。

体重の増加抑制は投与4週からでしたので、急性参照用量のエンドポイントとはしていません。一番上の所見の表ですけれども、やはり肝のAPDM活性上昇については、表からは削除して、本文中に記載を移しております。

37ページの5行目から（2）の試験です。

38ページの10行目、「用量相関性も明確でなかったことから」という記載を西川先生から削除いただいております。これはその前の文章を御覧いただきますと、傾向検定で統計学的に有意な増加があるというような記載と矛盾するからということで削除いただいたものです。

38ページの一番下のほうを御覧いただいて、事務局よりのボックスですけれども、急性参照用量に関する内容で、体重増加抑制について、投与1週から体重増加抑制が認められているのですけれども、投与終了まで継続して認められていて、投与期間の経過とともに程度が大きくなっていると考えたため、エンドポイントとしておりません。これについては同意と御意見をいただいております。

38ページの15行目の記載ですけれども、長野先生の御指摘に沿いまして、肝臓の変化についても追記しております。

39ページ、マウスの試験です。まず、39ページの18行目から【事務局より】を御覧いただきまして、39ページの3行目の記載です。慢性毒性試験群とあったのですけれども、表題が発がん性試験ということもあって再度確認しましたところ、尿検査が実施されていなかったのも、慢性毒性試験として十分かどうかは疑問を持ったもので、52週と殺群と修正をしました。

ところが、血液生化学的検査などはきちんと実施されていることと、抄録なども併合試験として実施したというような記載もございましたので、修正で39ページの2行目の表題につきまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験と記載して、3行目も慢性毒性試験の記載に戻させていただくというふうに再度修正させていただいてはどうかと、今、考えているところでございます。申しわけございませんが、御確認をいただければと思います。

13～14行目の記載ですけれども、ここも長野先生の御指摘に従い、修正しております。長期は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、36ページのイヌの慢性毒性試験について、これは26行目に当初「肝風船細胞」とあって、意味はわかるのですけれども、通常ですと、肝細胞の風船化とか風船様肝細胞腫大という用語が使われていますので、その用語に変えてはどうかというコメントを出しました。これについてはよろしいでしょうか。

○吉田委員

今、原文を確認いたしますと、どうも抄録が間違っているようです。風船様と言うと、いわゆる四塩化炭素によるような激しいものを想像してしまうので、見ると確かに **balloning hepatocyte** と **individual** のところは書いてあるのですが、**Study Director** は **hepatocellular swelling** と書いてあるので、**hepatocellular swelling** だけを残されるのはいかがでしょうか。御提案をいたします。

○西川座長

それはいいのですが、例えば37ページの表の雄の300 mg/kg体重/日群の所見を見ると、ここにも肝細胞腫大とあります。そうすると区別がつかなくなってしまいます。

○吉田委員

むしろ全て、風船様細胞というのは **hepatocellular swelling** のことみたいです。**Study Director** は、これは **Adoptive** だよねということを報告書にも記載されていることから、どうも激しい変化ではないので、懸念を持たせるような表現は消しておいたほうがいいのかというのが御提案です。

○西川座長

ballonging と **swelling** を同じような扱いをしているということですね。そうしたら「風船様」はとったほうがいいということですね。単に肝細胞腫大ということにしたいと思います。ありがとうございました。

次が37ページの2行目のボックスで、長野先生からCKの削除をしたほうがよいという御意見について、松本先生もこのCK増加の削除は同感ということですね。

○松本専門参考人

長野先生の御意見と同じです。

○西川座長

わかりました。そのようにしたいと思います。

37ページの3行目からのボックスに、イヌの試験で認められた体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントにしないことについてどうかという事務局からの質問に対して、長野先生、浅野先生、松本先生から、それでよいというお答えが出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

それでは、次に38ページ、これはラットの慢性毒性/発がん性併合試験について、7行目に子宮内膜間質ポリープの発生頻度の傾向検定で統計学的に有意な増加であったということと、10行目の用量相関性も明確でなかったということは矛盾するので、10行目の「用量相関性も明確でなかったことから」という文言を削除という意見を出しましたが、これについて御意見をお願いいたします。よろしいですか。ありがとうございます。

15行目、これは無毒性量に関することで、体重増加抑制以外に脂肪変性を伴う肝細胞腫大も併記したほうがよいという長野先生の御意見ですが、よろしいですね。ありがとうございます。

もう一つ、38ページの20行目からのボックスで、これも急性参照用量のエンドポイントにするかどうかの質問ですが、一番高い用量で認められた体重増加抑制についてですが、これについても長野先生、浅野先生、松本先生から、それでよいという御意見が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

39ページ、マウスの長期の試験ですが、1つは18行目からのボックスに、この試験では尿の検査が実施されていないので、当初、慢性毒性試験群と記載していたところを52週と殺群にするという御提案だったのですが、尿検査がなくても慢性毒性はおおむね評価ができるので、やはり慢性毒性群として、あわせてそのタイトルについても2年間慢性毒性/発がん性併合試験という記載にしたいという御意見でしたが、これについてコメントをお願いいたします。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野専門委員

ガイドライン上はどうかということがよくわからないのですが、私は別に尿検査がなくても慢性毒性でいいような気はしますが、余り自信はありません。

○西川座長

三枝先生はいかがですか。

○三枝専門委員

慢性毒性試験でいいと思うのですが、特に52週を慢性毒性試験群としたところで何ら本質的に変わりはないと思うので、どちらでも結構だと思います。

○西川座長

どちらでもよいので非常に判断が難しいのですが、小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私もどちらでも基本的にいいと思うのですが、慢性試験群と書いてあるよりも52

週と殺群と書いてあるほうが、いつと殺したかがわかるので、そちらのほうがいいような気がします。

○西川座長

タイトルについてはどうですか。

○小野専門委員

タイトルについては、これはガイドライン上の問題もあると思うのですが、実施されていないのは尿検査だけで、血液生化学とか、ほかの検査は実施されていますし、ほかの試験を見て、尿検査に影響が来るような剤ではないと見えますので、そういう意味では併合試験として扱ってもよいと思います。

○西川座長

タイトルは併合試験にして、3行目の試験群については52週後と殺群のほうがよいということですね。

浅野先生はいかがですか。

○浅野専門委員

試験の検査項目からして、尿検査がないだけで、ほかの検査で慢性的に暴露されたときの毒性評価はできていると考えていいと思うので、慢性毒性という言葉を入れてよろしいのではないかと思います。先ほどの52週後と殺群というのは、小野先生もおっしゃっていましたけれども、その時期にと殺したということで、これはどちらでもいいかなと思います。

以上です。

○西川座長

わかりました。そうしますと、タイトルは2年間慢性毒性/発がん性併合試験とし、3行目の部分についてはいつの時点で検査したかがわかるように、52週と殺群のほうがやはりいいかなと思いますので、そのようにしたいと思います。

次に13行目、肝臓の比重量が有意に増加していたので追記したということですが、これについて、松本先生は了解で、長野先生からのデータが見つかりませんでしたというのはどういうことでしょうか。

○横山課長補佐

説明してなくて申しわけございません。こちらは抄録にはデータがなくて、報告書にデータがありまして、タブレットを御覧いただけますか。

○濱砂専門官

恐らく今、左上に赤い色のついたタブが出ていると思うので、そちらをクリックをお願いします。恐らくテーブル9が表示されるかと思います。

○長野専門委員

私もこの表は見たのですが、実重量があって、次に単にAdjustedなのです。先ほどのイヌのデータを見ると体重があって、Adjustedがあって、体重比と3つあったのです。

けれども、今回の場合には体重比自体が計算していないようなので、見つからないと書きました。

○横山課長補佐

Adjusted Doseになっていまして、事務局の間違ひの可能性が大きいのですけれども、これをどうやって算出したか今にわかに確認できなくて、宿題で確認させていただけないでしょうか。実は今回、非公開で詳細に資料を御覧いただいて御審議をいただいているのですけれども、次回公開の会議の際にもう一度、確認の御審議をいただくことを考えておりまして、そのときまでに評価書をきちんと整えたいと思います。申しわけございませんでした。

○西川座長

Adjustedが比重量あるいはそれに相当するのかどうかを確認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、続けて、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

40ページ、2世代繁殖試験です。審議済みのところですが、表21の雌の最高用量の所見、肉眼所見がございまして、病理の所見で小葉中心性脂肪変性というのも捉えられておりましたので、肉眼所見については削除させていただいております。記載整備というか、兎動物の所見ですけれども、雌雄どちらの所見かがわかるものについては、括弧で追記させていただきました。

41ページの5行目から、ラットの①の試験になります。まず、ボックスの中を説明させていただきます。

納屋先生から11行目、最初は投与6～9日と記載してしまったのですが、妊娠6～9の誤りでした。申しわけございません。修正させていただきました。

代田先生から8行目、死亡が認められた時期ですけれども、2～5回投与で認められたのだからということで御修正をいただいております。

西川先生から二重下線の部分ですけれども、10行目の肉眼所見のところですが、組織検査がなされていないので毒性を否定できないとの判断でしょうかということで、御確認をいただいております。発生毒性試験では病理の検査をやっていないのと、ほかの毒性試験でも肝臓に影響があったというようなことを踏まえて、ここに初版のときに所見として書かれたのかなと思います。

41ページの下の方の【事務局より】ですけれども、発生時期を記載したというような中で、初版の評価結果では、体重につきましては100 mg/kg以上で体重増加抑制があつて、毒性であつたという結果だったのですけれども、100 mgでは有意差がなかったということを書かせていただいております。

これにつきまして、42ページ、納屋先生から、100 mgは毒性ではないと納屋先生がお考えですけれども、代田先生の御判断をというふうに御意見をいただきました。

これに対して、代田先生から御意見をいただいております、上から行きますと、摂餌量低下につきまして、100と40の用量の摂餌量低下が認められた時期が最高用量と一致していないということですか、差がわずかということから、40と100は影響としなくてよいという意見。

2つ目のポツですけれども、これは体重だと思うのですが、有意差が認められていないということで、こちらも100は影響としないということで修正をいただいております。急性参照用量のエンドポイントですけれども、3つ目のポツで、母動物については250 mg/kgの体重低下は大きいと考えるということ。死亡もある用量なので急性参照用量のエンドポイントと考えますという御意見をいただきました。

胎児につきまして、42ページの2行目から所見がまとまっております、骨格変異が認められております、初版の評価書では5行目からにありますとおり、今、見え消しになっているのですけれども、骨格変異の発生率が用量相関性に増加したというような記載だけだったのですが、少し具体的にこういったものがこういった用量でということ、有意差のあるところをここに記載させていただいております。

これに関連いたしまして、胎児で40 mg、100 mgで骨格変異が出ているのですけれども、母動物で影響が認められない用量であったことから、これらを急性参照用量のエンドポイントとする案で御提案をさせていただいたのですけれども、納屋先生からは、これらの変化は単回投与の影響である可能性は低いと御意見をいただきました。

一方、代田先生からは、100 mgで増加している過剰肋骨については急性参照用量のエンドポイントとして考慮してもよいのではないのでしょうかと御意見をいただきました。扱いについて御検討いただければと思います。

42ページの13行目から②の試験がございます。こちらの試験は①の試験で胎児の無毒性量が得られなかったもので、より低い用量まで設定して試験が実施されております。胎児におきまして、43ページの1行目からありますとおり、100 mg、40 mgで内臓異常と骨格変異が認められております。こちら、もとの評価書の内容に、骨格変異ですと過剰肋骨であるとか第7頸椎の不完全骨化であるとか、そういった所見を少し具体的に追記させていただいたものでございます。

これに関連いたしまして、単回投与の可能性があるかどうかとお伺いいただきましたところ、納屋先生は母動物で影響が認められていない用量であるけれども、単回投与の影響である可能性は低いと御意見をいただきました。代田先生からは、①の試験と同様に過剰肋骨は急性参照用量のエンドポイントとして考慮してもよいのではないのでしょうかと御意見をいただいております。

43ページの10～12行目のとおり、2つの試験をあわせて無毒性量をどのように考えたらよいかという点、総合評価の記載をさせていただいております。

1点、御検討いただければと思う点が出てまいりまして、43ページの1～2行目に胎児の内臓異常ですけれども、水尿管、腎盂拡張、尿管拡張、尿管屈曲がございますけれども

も、①の試験は250 mg/kgまで実施されているのですが、この試験でこれらの影響は毒性所見として認められておりませんで、この試験だけで、より低い用量だけで認められているものとなっております、果たしてこのまま影響として置いておいてよいものかどうか、御検討をいただければと思います。お願いいたします。

43ページの15行目から、ウサギの試験でございます。①の試験とさせていただいております。44ページの上から行きますけれども、納屋先生からGLP試験のはずですということでご指摘をいただきまして、確認いたしまして、修正させていただいております。

急性参照用量のエンドポイントの確認といたしまして、母動物で体重減少が認められております。その差はそんなに大きくはないのですけれども、減少もあったことから、エンドポイントとするという案について、納屋先生、代田先生から、異存ありませんというコメントをいただいております。

44ページの一番下の箱になります。③のところですが、児動物で125 mg/kgで変化が認められているのですが、母動物で認められた影響であったので、急性参照用量のエンドポイントとしない案を御提案いただいているのですけれども、異存はありませんと御意見をいただいております。

要約のところで西川先生からコメントをいただいております。7ページの20行目、網かけのところで「内臓異常（脾臓退色）」とあります。43ページのウサギ①の試験の所見ですが、この脾臓退色は肉眼所見のようですが、どのような毒性でしょうかということで、毒性学的意義についてコメントとしていただいております。こちらについて御意見をいただければと思います。

45ページ、今回（5）のウサギの試験が追加されました。これは今、見ていただきました①の試験よりも早い時期に実施がされておりまして、母動物の妊娠動物数が少なかったということで、①の試験がその後に実施されたというような位置づけの試験でして、参考資料として記載させていただいております。御確認をいただければと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず最初は40ページのラットの繁殖試験について、表21に肉眼所見の削除等の修正が加わっております。

41ページ、ラット発生毒性試験①について、14行目からのボックスです。納屋先生から11行目の投与は間違いで、妊娠ではないかということで、確認の結果そのとおりであったということで修正をしております。

もう一個、8行目、代田先生から、2～5回の投与後となっているので、5回投与までという記載に変更したということです。

10行目の肝の退色、小葉明瞭化及び肥大、これは恐らく肉眼所見と思われますが、例えば40ページの表21では、肝、小葉の明瞭化は肉眼所見ということで削除されています。こ

れは削除してはどうかという意見ではなくて、どんな毒性を考えるべきかというコメントですけれども、これについては納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

初版を審議された先生の御判断を最も尊重すべきなのですが、本日はいらっしゃいませんので、私の見解を申し上げます。毒性の試験のところを見ていきますと、肝臓は確かにターゲットの一つでありますので、これは病理組織検査をやっていないで剖検所見だけあります、やはり生殖試験のラットの試験でも出たということを書いておいたほうがいいのかなと、皆様方の今までの議論を伺いながら感じておりましたので、毒性と判断して、ここに残しておいてもいいのかなと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

組織検索をしていないので詳細はわからないけれども、例えば脂肪変性があるとかの可能性は消せないで、残すということにしていきたいと思います。ありがとうございます。

41ページの一番下の【事務局より】で、これは前版までは100 mg/kg体重以上の群を毒性とするという記載であったところ、42ページ、納屋先生からは、100の群は毒性でないと考えるけれども、初版を審議した代田先生の判断に従うというコメントが出ておりまして、この点については代田先生も、40及び100における摂餌量低下は影響とする必要はないし、これは体重だと思いますけれども、2つ目のポツですが、影響ありと記載されているが有意差がないので、これは納屋先生の御指摘どおり、毒性としないというお考えかだと思います。

3つ目に、これはより高い250 mg/kg群の体重低下は大きいので、急性参照用量のエンドポイントとしてもよいというお考えかだと思います。

最後の点について、納屋先生はいかがですか。

○納屋座長代理

投与2～5回で親動物が死んでいるということがありますね。これが急性影響、単回影響の可能性も否定できないということであれば、代田先生の御提案はごもっともかなと思いますが、わざわざ死亡が出ているところで、そんなのを考慮するかなというのも一つの考えではあるかと思います。

○西川座長

どちらもありという御意見かと思いますが、できれば、どちらかに決めていただけるとやりやすいのですが。

○納屋座長代理

では、250からになさったらいかがでしょうかということ。

○西川座長

それでは、この250 mg/kgの体重低下については代田先生の御意見のとおり、急性影響

と考えてもよいということですね。ありがとうございました。

42ページの11行目からのボックスで、40 mg/kg体重以上の群で認められた第7頸椎の横突起不完全骨化について、母動物での毒性影響が認められていない用量での変化であったことから、急性参照用量のエンドポイントとしてよいかという事務局よりの質問に対して、納屋先生は、その可能性は低いと。代田先生は、可能性は低いと考えられるけれども、100の群で増加した過剰肋骨は対象として考慮してもよいということですが、納屋先生、これについてはいかがですか。

○納屋座長代理

最初のほうの所見は骨化進行度に関するお話であって、だからと言って催奇形性にそのままつながるような所見ではありません。もう一つの骨格変異も催奇形性と直接かかわりがあるような所見とは考えにくいです。骨格検査の場合には、骨格異常と言われるものが増えているのであれば、これは重篤な毒性と判断すべきではありますが、骨格変異というのはもともと個体が持つバリエーションなので、ここで余り神経をとがらす必要はないと考えます。そういった意味から、過剰肋骨といえども、これをそんなに取り上げて、急性参照用量のエンドポイントとすることに関しては、私は反対です。

○西川座長

ただいまの納屋先生の御意見に対して、何か御意見があればお願いします。今、拝聴した限りではごもっともだと思いますので、本日御欠席の代田先生にも御確認するというところでお願いしたいと思います。

○納屋座長代理

今のに関連しまして、42ページの3行から、随分詳しく骨格変異の所見を具体的に書いてくださっていらっしゃいますが、ここはやはりないほうがいい。ただ単に骨格変異があったのだという書き方をしていただくほうがいいと思います。

○西川座長

ただいまの42ページの2～5行目にかけてのことですね。それについても代田先生に御確認をお願いいたします。

○納屋座長代理

もう一点よろしいですか。恐縮です。40ページ、41ページにあります表21、児動物の肝臓の剖検所見につきましても組織検査の結果が出ていますので、それに関連する剖検所見は削除、上の親動物と同じように削除をしていただきますようお願いいたします。

○西川座長

肉眼所見を削除ということですね。わかりました。そのようにお願いいたします。

42ページのラットの発生毒性試験、これは①の追加試験として実施されているようです。43ページの8行目からのボックスに、胎児で認められた内臓異常及び骨格変異について、母動物で毒性影響が認められていないことから、急性参照用量のエンドポイントとしたという事務局の考え方について、納屋先生は単回投与の可能性は低いということで、代

田先生は先ほどと同様ですけれども、過剰肋骨は考慮してもよいのではないかという御意見が出ておりまして、先ほどと同じような結論になりますので、骨格変異については重視しないという納屋先生の御意見がありましたので、そのようにしてもよいかということのを代田先生に確認していただけますでしょうか。

もう一つ事務局からあったのは、43ページの1～2行目にかけて、内臓異常として水尿管、腎盂拡張、尿管拡張、尿管屈曲という所見があるけれども、これはより高い用量で実施した①の試験では認められない変化であるので、これは用量相関性の観点から削除するという手もあるのではないかという提案があったのですが、これについては納屋先生、いかがですか。

○納屋座長代理

せっかく43ページの10～12行で試験①と試験②を総合して、ここに判断を記載していますので、この中に試験②で見られた内臓異常については検体投与の可能性は低いと考えられたという判断を入れるのがいいのかなと思います。

○西川座長

内臓異常の所見は残して、それをまとめのところで考察するということですか。

○納屋座長代理

はい。もちろん43ページの2～3行のところを全部削除するという手もありますけれども、試験の報告書として、そういうことが記載されているのであれば、これを書いた上で総合的に判断するという形のほうが、後日、経緯がわかっていいかなと思ひまして、提案をさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、今の御意見を10～12行目の後に、なお書きで追記することにしたと思います。

○吉田委員

今のところで1点、納屋先生にあえてお尋ねするのですが、私の記憶だと腎臓のいわゆる水尿管や腎盂拡張はラットで比較的多く見られるということで、たしか納屋先生たちがいろいろな系統で調べられていたものと理解しておりますが、そういった理解でよろしいですか。胎児検査において、高頻度で認められるもの。

○納屋座長代理

特にSD系ラットではなくて、Wistar系ラットで尿管屈曲や腎盂拡張が高頻度に出てきます。この試験もイギリスのある毒性の研究所でWistar系ラットを使って、2回とも同じ系統でやられています。Wistarを使ったから出ている。SDでやったら多分出なかっただろうなと思います。これは眩きです。

○吉田委員

重要なポイントです。

○西川座長

よろしいでしょうか。あと、ラット②の試験で残っているのは、最終的に催奇形性なしという結論をしてもよいかということですが、よろしいですか。

○納屋座長代理

私は催奇形性なしという判断でよいと考えております。

○西川座長

では、ほかに反対意見がなければ、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

43ページ以降のウサギの①の試験です。44ページの4行目、納屋先生から、これはGLP試験のはずだから確認してくれということで確認をしたら、やはりそうでしたということで修正をしております。ありがとうございました。

5行目からのボックスに初期の体重増加抑制を体重減少としたということについて、納屋先生、代田先生から、確認しました、異存はありませんという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

2つ目の【事務局より】ですが、これは母動物における妊娠6～9日で認められた体重減少について、程度が大きくないものの減少が認められることから、急性参照用量のエンドポイントにするということについて質問が出ていましたが、納屋先生、代田先生から、それでよいというコメントが出ております。

一番最後の【事務局より】で③のところですが、胎児の前肢屈曲等について、母動物で体重減少が程度は余り大きくないものの認められた用量であったことから、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということについて、納屋先生、代田先生から、それでよいというコメントが出ております。

45ページ、ウサギの②の発生毒性試験は今回追加された試験です。非GLPで①の試験よりも実は古い試験であるというところで、参考資料としてありますけれども、参考資料とすることについて、納屋先生、代田先生から、それでよいというコメントが出ております。

生殖発生毒性試験については以上ですが、何かございますか。

○横山課長補佐

ウサギの脾臓の退色だけお願いします。

○西川座長

自分で出しておいたコメントを忘れました。43ページの21行目、これは要約等にもあるのですが、肉眼所見と思われる内臓異常の脾臓退色とは何ぞやということを教えていただければと思い、コメントをしました。

○納屋座長代理

お答えします。恐らくは内臓異常ではないと考えますので、ここは削除していただくのがよろしいかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、続きまして、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

先生、いかがでしょう。今日は遺伝毒性試験の内容の御確認までしていただいて、食品健康影響評価の御検討は評価書をきれいにした上で、次回にやっていただくというのがいかがでしょうか。

○西川座長

記載整備をした上で、公開で次回にまとめてやるということですね。いいと思いますけれども、よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

それでは、遺伝毒性をお願いいたします。45ページの8行目からです。今回、一部の試験が追加になりまして、46ページの2つ目のAmes試験、その次のマウスリンフォーマTK試験、小核試験が追加になりましたが、いずれも陰性の結果で遺伝毒性はなしという記載のままとさせていただいております。御確認をいただければと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

記載整備だけのようですが、本間先生、林先生、何か追加があれば、お願いいたします。

○本間専門委員

一言だけ、言わないと何か悪いかなと。結構古い試験ですけれども、何でこれが今回追加になったのかというのは、理由は何かあるのですか。

○横山課長補佐

恐らくなのですけれども、食品安全委員会から各リスク管理機関に対して、試験は全部くまなく出すようにとお願いをされていて、前回の審議のときに、より新しい試験があるからと言って出さなかったものも、さらって出してきたのではないかと思います。

○本間専門委員

抄録にはUDSと優性致死もありますね。これは今回新しいものではないのか、それとも前に採用するのをやめたのか。それがよくわかりません。t-147とt-150です。

○堀部課長補佐

次回までに何とかしておきます。すみませんでした。

○横山課長補佐

一旦、評価書に追記させていただいて、経緯などもきちんと調べます。申しわけございませんでした。

○西川座長

本間先生、それでいいですか。

○本間専門委員

はい。

○西川座長

では、そのようにしていただきたいと思います。

これで終了してもよろしいでしょうか。山添先生、どうぞ。

○山添委員

納屋先生が帰られてしまったので、どうしようかなと思ったのですが、さっきの尿管のところの問題なのですが、アゾール系で前にシメコナゾールをやったときに、レニン-アンジオテンシン系のもので出ていましたね。アゾールが代謝されないで残ったままの化合物だと、アンジオテンシン系の状態に結合してしまうと19日目のときに出てくるということがあったのですが、そのことは考えなくていいですか。

○西川座長

試験自体を考えますと、試験は分かれていますけれども、用量相関性がないということが結構重要だと思います。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

私は納屋先生の御判断がいいのかなと思ってしまして、シメコナゾールのときは繁殖毒性試験でも投与の影響が出ています。発生毒性試験ではあまりはっきりしたことが出ていないという大きな違いもありますので、シメコナゾールの場合はメカニズム試験が出されてきて、そこが明らかなので、その場合はクエスチョンですが、用量相関性が今回は余りないというところは、一つの判断のポイントかなと私は思っています。

○山添委員

ちゃんと議論したということを残しておきたかったです。

○西川座長

今のところまで議事録に残りますね。

そのほかに何かございますか。

○横山課長補佐

事務局の不手際で時間がかかってしまって申しわけございませんでした。今日御審議いただいた内容について盛り込んだ評価書（案）としまして、あと、今日御欠席の先生に御確認をとる点については、【事務局より】などでわかるようにした上で、次回の幹事会の前に先生方にお送りさせていただきます。次回は公開で御審議いただきたいと思います。

○西川座長

では、そのようにしていただきたいと思います。いろいろ確認事項等がありましたので、それを含めて記載を整理して、次回の幹事会の前に事前に皆さんに見ていただくということですね。よろしくお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

いろいろなことは御連絡済みです。特にございません。

この後、懇親会を予定しておりますので、先ほどお休みいただいた会議室を会場にしておりますので、お荷物等をお持ちいただいて、お移りいただければと思います。

事務局からは以上でございます。

○西川座長

それでは、これで本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第136回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上