

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第54回会合議事録

1. 日時 平成28年 5 月 20 日（金） 14:00～17:16

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（トリホリン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

浅野座長、平塚座長代理、堀本座長代理、相磯専門委員、小澤専門委員、
桑形専門委員、佐藤専門委員、清家専門委員、林専門委員、平林専門委員、
森田専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人

（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、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、河野技術参与、岩船係長、諧係長、高嶺専門職、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 トリホリン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第54回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方12名、あと赤池先生に専門参考人として御出席いただいております。また、4月に委員の専門委員の改選がございまして、浅野先生に座長を、平塚先生と堀本先生に座長代理をお引き受けいただいております。また、平林先生が新たに専門委員として御参画くださることになりました。どうぞよろしくお願いいたします。

また、今日は食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思っております。

○浅野座長

それでは、よろしくお願いいたします。議事を進めていきます。

本日の議題は、農薬トリホリンの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料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、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 トリホリン農薬評価書案（案）、

資料3 論点整理ペーパー。

また、本日は机上配布資料を3点御用意しました。机上配布資料1と2が相磯先生からいただいた資料でございます。机上配布資料3が、平塚先生からいただいております代謝に関するコメントの回答でございます。

紙媒体でお配りしている資料は以上でございます。

本日はiPadがお手元にあるかと思いますが、各試験の報告書の内容はこちらのiPadで御覧いただけるように御用意しております。みんなで同じ画面が見られるように設定していただけたのですが、ちょっと難しそうですので、今日はスタンドアロンで御利用いただくことになるかと思っております。また、報告書を御覧いただくときに、どこのボタンを押してくださいというふうにお願いさせていただきます。

資料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いただければと思います。

○浅野座長

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」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。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違ございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、農薬トリホリンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○高嶺専門職

それでは、トリホリンにつきまして御説明させていただきます。

資料2の8ページをお願いいたします。28行目に構造式をお示ししてございます。こちらは、ピペラジン系の殺菌剤でございまして、今回、ネギ、ピーマンの適用拡大と、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている剤でございます。

内容を御説明させていただきます。10ページを御覧ください。12行目から動物体内運命試験でございます。まず、ラットの①の試験、15行目からaの血中濃度推移でございます。全血中薬物動態パラメータを表1にお示ししてございます。T_{max}が低用量で2.0～3.5、高用量で5.5となっております。

25行目から、吸収率でございます。単回経口投与後168時間の吸収率は、低用量の投与群で少なくとも86.0%、高用量の投与群で少なくとも12.0%と算出されました。

続きまして、11ページをお願いいたします。分布でございます。臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示してございます。単回経口投与群のT_{max}付近における残留放射能濃度は、低用量投与群では消化管、肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎及び下垂体で比較的高く、高用量投与群ではほかにカーカス、骨髄及び骨で高くなっております。投与168時間後では、両標識体の投与群とも肝臓、赤血球及び全血、[tri-¹⁴C]トリホリン投与群では、皮膚においても比較的高い残留が認められました。反復経口投与による蓄積性は認められませんでした。

13ページをお願いいたします。2行目の下のボックスに小澤先生からコメントを頂戴しております。「動物体内運命試験、特段異議を呈する点はありません。毒性との関連を考えたとしても大きな問題はなさそうですが、tri標識体のみ、皮膚に比較的高い残留がみられるのが動物代謝の委員としては目につきました。平塚先生からコメントをいただけることと思いますが、代謝物Pに行く手前のアルデヒドがついた中間体が反応性中間体で皮膚の何らか

の構成成分と共有結合して残留がみられるということでしょうか」。

大変申しわけございません。一文抜かしておりまして、今から一文追加で申し上げたいと思います。評価書の動物体内運命試験②の「分布」あたりに上記を引用していただければと思いますとコメントをいただいております。特段問題となる遺伝毒性もないようですし、取り立てて問題にすることもないでしょうとコメントをいただいております。

引用していただければという文章でございますが、お戻りいただきまして11ページの10行目に、皮膚においても比較的高い残留が認められたというところに入れるのがよろしいかなと考えますが、ここにどのような感じで追記したらいいか御指示をいただきたいと思っています。よろしくお願いいたします。

またお戻りいただきまして13ページをお願いいたします。4行目から代謝でございます。各投与群における尿及び糞中代謝物は表3に示してございます。低用量投与群の尿及び糞中におきましては、未変化のトリホリンは最大1.5%**TAR**と僅かでございますが、高用量投与群の糞中には71.0～78.8%**TAR**認められました。尿中には代謝物F、U、V及びW、糞中には代謝物F及びUが認められました。

続きまして、16行目から排泄でございます。14ページをお願いいたします。尿、糞及び呼気中排泄率を表4にお示ししてございます。放射能は低用量の経口投与群では主に尿中に、高用量の単回経口投与群では主に糞中にそれぞれ排泄されました。

12行目から、胆汁中排泄でございます。投与後48時間の排泄率を表5に示してございます。

15ページをお願いいたします。1行目からラットの2つ目の試験でございます。まず2行目から、吸収でございますが、血中放射能は投与4時間後にC_{max}、1.3%**TAR**に達した後減少し、投与96時間後には0.3%**TAR**となりました。8行目から、代謝でございます。主要成分として、尿及び胆汁中には代謝物F、糞中には未変化のトリホリンが認められました。

15行目から、排泄でございます。まず、尿及び糞中排泄でございますが、各投与群における尿及び糞中排泄率を表6にお示ししてございます。

次に27行目から、胆汁中排泄でございます。投与後30時間で[pip-³H]トリホリン及び[tri-¹⁴C]トリホリン投与群で、それぞれ19.1及び14.8%**TAR**が胆汁中に排泄されました。

16ページをお願いいたします。トリホリンのラットにおける主な代謝経路でございますが、ピペラジン側鎖の脱離による代謝物Fの生成及び脱離した側鎖の加水分解による代謝物U又は推定代謝物P、その後のグルクロン酸又はN-アセチルシステイン抱合による代謝物W又はVの生成が考えられた、となっております。

こちらは平塚先生からコメントを頂戴しております。6行目の下のボックスでございます。農薬抄録のM-21、図1において、トリホリン(A)のピペラジン側鎖から脱離して生成した推定代謝物の構造式の記載が不適切であるので修正してください。また、トリクロロエチルアミンからN-アセチルシステイン抱合体が生成するメカニズムについてご教示くださいとコメントをいただきました。

申請者から回答をいただいております。申請者からの回答を机上配布資料3として御用意いたしましたので、あわせて御確認いただければと思います。

まず、1点目の農薬抄録の推定代謝物の構造物の記載でございますが、こちらは修正して、抄録を差しかえさせていただきます。

2つ目のトリクロロエチルアミンから*N*-アセチルシステイン抱合体が生成するメカニズムでございますが、トリクロロエチルアミンの電子密度が低い部分に求核性を有するグルタチオンの-SH基が反応しまして、TCA-GSH抱合体生成する。そのGSH抱合体は加水分解を受けてグルタミン酸残基とグリシン残基が脱離され、TCA-システイン抱合体となり、さらに*N*-アセチル化されて、TCA-*N*-アセチルシステイン抱合体を生成し、尿中に排泄されると考えられる、という申請者の回答でございます。

続きまして、8行目からヤギ①の試験でございます。20行目から、排泄及び放射能分布でございます。臓器及び組織における残留放射能濃度は表7に、乳汁中における残留放射能濃度は表8にお示ししてございます。24.4及び98.0 mg/kg体重/日投与動物におきまして、最終投与後24時間に46.6及び71.5%TAR、最終投与後5日間に62.5及び85.5%TARが尿及び糞中に排泄されました。

17ページをお願いいたします。7行目から、代謝でございます。各試料中の代謝物を表9にお示ししてございます。肝臓、腎臓及び筋肉中に未変化のトリホリンのほかに代謝物C及びFが認められました。乳汁ではこれらの成分は認められませんでした。尿及び糞中で未変化のトリホリンは0.4～2.6%TARでございました。24.4及び98.0 mg/kg体重/日投与群の尿中に代謝物Fが7.1及び12.6%TAR、糞中では1%TAR未満認められました。

18ページをお願いいたします。3行目からヤギの2つ目の試験でございます。投与放射能は尿及び糞中にそれぞれ39.8及び19.2%TAR排出されました。主に肝臓及び腎臓で比較的高い残留が認められまして、筋肉及び脂肪では0.271及び0.016 µg/gでございました。肝臓、腎臓及び尿中、こちらは初回投与後の96時間から102時間の尿でございますが、こちらに代謝物Nが5、6及び14%TRR認められました。尿中ではほかに代謝物Fが8%TRR認められております。

20行目から、ニワトリの1つ目の試験でございます。臓器及び組織中における残留放射能濃度は表10に、卵中における残留放射能濃度は表11にお示ししてございます。

初回投与後56時間で53.7～83.6%TAR、最終投与7日後までに75.7～93.8%TARが排出されました。卵中における残留放射能は、投与4～5日後に最大8.53 µg/g認められました。排泄物中の主な代謝物として、Fが認められました。

19ページをお願いいたします。6行目からニワトリの2本目の試験でございます。臓器及び組織並びに卵における残留放射能濃度及び代謝物は表12に示してございます。投与後10日で約85%TARが排泄されまして、と殺後の消化管には1.5%TARが残留しておりました。卵中の残留放射能は投与10日間で増加しまして、卵黄で最大1.6 µg/g、卵白で最大0.19 µg/g認められました。臓器・組織におきまして、未変化のトリホリンは最大17.5%TRR認めら

れました。主要代謝物はUの硫酸抱合体及びFであり、それぞれ55.7及び21.5%TRR認められました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、今の部分で、先生方から御意見をいただいた部分を中心に振り返っていききたいと思います。

まず、コメントをいただいている小澤先生から、13ページの動物体内運命試験に関しての追加のコメントがありましたらお願いします。

○小澤専門委員

特段疑義を呈する点はありませんというか、代謝の面から毒性と関係がありそうな代謝物が出るということはないのですけれども、ちょっと余計なことを書いてしまったのですが、えらく丁寧に取扱いいただいております。

それで、動物代謝の委員としては、ここに書かれたように、tri標識体だけ皮膚の残留が見られるのがどうなのだろうなと思って、ちょっと見てみたということでもあります。

平塚先生からも構造式がおかしいのではないのと疑義を呈していただいている代謝物あたりが、tri標識体に関連する代謝物ではないかと思うのですけれども、これはもう平塚先生に教えていただいたほうがいいのではないかと思うのですけれども、代謝活性化を受けて反応性が高い中間体というのは、このマップの中で言うとどれに当たるのですか。推定されるものとして何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

抄録のM-21ページに経路がございますので、御覧ください。

○平塚座長代理

小澤先生からのコメントというのを拝見してちょっと驚いた次第なのですが、それはともかくとしまして、今、M-21をあけていただけていると思うのですが、それとともに、私がコメントをさせていただきました評価書の16ページの説明と、その説明の中で小澤先生がおっしゃられていたことについても、場合によるとちょっとコメントできるかもしれないという、そんな観点で説明させていただきたいのですが、まず、M-21を御覧いただきたいのですが、申請者が説明されているように、代謝経路を見ますと、トリホリン (A) から代謝物Fと、右のホルミル基を持った、これは括弧でくくられているのは同定されていない、証明されていないということを示しますので、Fと代謝中間体ができてくるだろうということで書かれています。

この構造は、申請者から、 $\text{CCl}_3\text{-CH}_2\text{-NH-CHO}$ であるというような御回答をいただいております。ただ、私の考えとしては、実はこれは CH_2 ではなくて、ここはイミノ基になって、 CH=N-ホルミル 、つまりイミノホルミル型になって、場合によってはできているのではないかと。そうしますと、イミノ基 CH=N-CHO のCHの部分が、先ほど、申請者のほうか

らグルタチオン、あるいは*N*-アセチルシステインの*S*の結合位置ということで、御説明がありました、イミノのCHのCのところが*S*の攻撃される部位になることが予想されます。そこに*S*が入って、電子が*N*のほうに流れていく。矢印でいくとそういうふうになります。

その後、ホルミルが脱離をしていきますと、グルタチオン抱合体、そしてそのグルタチオンのペプチドが切れて、最終的には*N*がアセチル化されて、代謝物*V*という抱合体ができるというふうに想定できるのではないかと。それが私自身の考えになります。

それで、小澤先生の先ほどの皮膚にホルミル体のほうの標識されたものがたくさん標識される、標識量が多い理由としては、考えとしては、なぜ皮膚なのだというのですが、この剤はグルタチオン抱合反応、つまり*S*によって捕捉されて代謝を受けるという性質を持っているということは、小澤委員のほうからありました、何らかの皮膚の求核部位にこのものが取り込まれるのであろうと。また、皮膚のグルタチオン濃度というのは、肝や腎等に比べると極めて低いですから、このものがそういった反応によって捕捉されないために、皮膚成分とくっついて、放射能がそこにとどまったのかもしれないと。説明になっていないかもしれませんが、一応そういったコメントでございます。

そうしますと、16ページの評価書案のたたき台の文章、2行目、3行目、4行目、5行目なのですが、説明が遅れましたけれども、*M*-21のトリクロロエチルアミン (*P*) から (*V*) の生成という、これは (*P*) の構造も、これは括弧になって推定構造ですし、それからさかのぼることのホルミル基も推定構造になっていますので、ここに書かれている文章を若干修文したほうがよろしいのではないかと考えました。

一応ここまでということで。

○浅野座長

ほかの先生方はよろしいでしょうか。小澤先生、大丈夫ですか。

16ページの2行目から5行目、この文は修文が必要ではないかという御意見なのですが、修文については実際の内容はどういうふうな形になりますか。

○平塚座長代理

きちっと推敲はできていないのですが、例えば3行目ですけれども、代謝経路を見ていただきながらということになるかと思うのですが、ピペラジン側鎖の脱離による代謝物*F*の生成及び脱離した側鎖の加水分解による代謝物*U*、これは左側のほうのものになりますけれども、代謝物*U*とその後のグルクロン酸抱合*W*又は脱離した側鎖のグルタチオン抱合を経由した*N*-アセチルシステイン抱合後の生成というような形で、それぞれを切り分けたほうがよろしいのではないかと、生成が考えられたというのを修文案として提案させていただきます。

○浅野座長

ありがとうございました。今の修文案でよろしいでしょうか。事務局のほうは大丈夫ですか。ほかの先生方の御意見は。これでよろしいでしょうか。

そうしましたら、16ページの2行目からの部分を、今、平塚先生に言っていただいた修

文案で進めていきたいと思います。よろしくお願いします。

ほかは動物代謝に関しては特にコメントをいただいていませんので、次の植物体内運命試験についてお願いします。

○高嶺専門職

それでは、20ページをお願いいたします。3行目から、植物体内運命試験でございます。4行目、大麦①の試験でございます。抽出画分中の主成分は未変化のトリホリンでございます。主要代謝物としてFが最大12.9%TRR認められたほか、代謝物Nが認められております。

16行目から、大麦②の試験でございます。こちら本多先生と清家先生から御修文いただいております。メタノール抽出画分中の主成分として、未変化のトリホリンが45%TRR認められております。主要代謝物としてFが認められたほか、代謝物Nが認められております。抽出残渣を塩酸酸性下でメタノール抽出した結果、代謝物F及びNが認められております。

27行目から、大麦③の試験でございます。こちらは本多先生から御修文いただいております。

21ページをお願いいたします。メタノール抽出物で、トリホリンはわら及び穀粒でそれぞれ18%TRR及び13%TRR認められております。わら及び穀粒における代謝物としてS、Rが認められております。ほかに代謝物Fが認められております。

こちらにつきまして、本多先生からコメントを頂戴しております。10行目の下のボックスでございます。網かけの①につきまして、総放射能に比べてメタノール抽出液の放射能は12～25%とあるので、このような表記が必要ではないかと思っておりますということで、「メタノール抽出物で」という言葉を入れていただいております。網かけ部②についても、同様の理由で、主要というのはいかななものかというコメントを頂戴しております。

12行目から、トマトの試験でございます。無処理果実中の残留放射能は0.004 mg/kgでありまして、処理部位からの放射能の移行は僅かであると考えられました。残留放射能の主成分は未変化のトリホリンであり、最終処理3日後に99.9～91.9%TRR認められております。ほかに代謝物のF、J、Kが認められております。

この波線部①、②につきまして、本多先生と清家先生お二人から修文案をいただいております。こちらは同じ部分の修文案となつてございますので、御検討をお願いしたいと思います。

22ページをお願いいたします。2行目から、きゅうりの試験でございます。こちら本多先生から御修文いただいております。無処理果実への移行は僅かであり、平均0.0044 mg/kgでございました。果実における主要成分は未変化のトリホリンでございました。そのほか、代謝物F、J、Kが認められました。

21行目の下のボックス、こちら波線部につきまして、本多先生と清家先生、お二人から御修文の案をいただいておりますので、こちら御検討をお願いしたいと思います。

23ページをお願いいたします。6行目から、りんごの試験でございます。こちらは清家

先生から御修文いただいております。葉表面処理果実中の残留放射能は0.0009 mg/kgであり、処理部位からの放射能の移行は僅かであると考えられました。残留放射能の主成分は未変化のトリホリンでございました。ほかに代謝物F、J、Kが認められております。

24ページをお願いいたします。トリホリンの植物体における主な代謝経路でございますが、ピペラジン側鎖の切断による代謝物J及びKの生成及びピペラジン窒素の脱アルキル化による代謝物F及びNの生成が考えられました。

6行目から、大麦（代謝物N）の試験でございます。処理30日後の抽出画分中に未変化の代謝物Nが認められております。ほかに代謝物S、E、Tが認められました。

15行目から、土壤中運命試験でございます。16行目、好氣的土壤中運命試験でございます。好氣的土壤におけるトリホリンの推定半減期は約14.0日と算出されております。分解物としてC及びFが最大3.5及び15.6%TRR認められております。

25ページをお願いいたします。好氣的及び好氣的/嫌氣的土壤中運命試験でございます。好氣的条件下、非滅菌土壤におきまして、処理60又は90日後に分解物C、F、H及びOが認められております。こちらの文章につきましては、本多先生と清家先生から御修文いただいております。

戻りまして14行目から、また、滅菌土壤におきましては、有機層画分中にトリホリンが87.0～87.6%TRR、分解物Cが6.7～8.5%TRR、嫌氣的条件下におきましては有機層画分中にトリホリンが90.2～90.8%TRR認められております。

13行目に本多先生から、分解物Oの生成量につきまして1.3を0.7%というふうに御修正をいただいておりますが、18行目の下のボックスに【事務局より】といたしまして、分解物Oについては、有機層画分中0.7%TRRと水相画分0.6%TRRと合わせて1.3%TRRとしましたとさせていただきます。こちらの内容につきましては、本多先生に御報告申し上げます。本多先生からは、1.3%のままで問題ありませんというコメントを頂戴してございます。

26ページをお願いいたします。1行目から、トリホリンの土壤における分解経路でございます。本多先生から御修文いただいております。ピペラジン側鎖の脱離及び酸化による分解物C、F及びHの生成並びにFの側鎖の脱離と分解による分解物Oの生成と考えられました。

5行目から、土壤吸着試験でございます。トリホリンは処理液（塩化カルシウム溶液）中で不安定であったため、土壤吸着係数は算出できませんでした。こちらの抄録のページ数につきまして、本多先生から御修正をいただいております。

10行目から、水中運命試験でございます。加水分解試験ですが、いずれの緩衝液中におきましてもトリホリンは容易に分解されました。主要分解物はC及びDであり、ほかに分解物F、H、J、K、M及びNが認められました。

23行目から、加水分解試験でございます。こちらのいずれの緩衝液中でもトリホリンの分解は速やかでありまして、処理2日後には約50%TRRに減少し、分解物C、H、I及びN

が生成いたしました。

32行目から、水中光分解試験でございます。27ページにお進みください。光照射区及び暗所対照区とも主要分解物はCでございました。光照射区でそれぞれ最大16.2、15.0% TAR、暗所対照区で最大10.2、22.2% TAR認められております。ほかにも分解物Jが認められております。こちらの文章は本多先生に修文をいただいております。

11行目のボックスなのですが、試験区が2つしかないので、範囲で示すよりは、それぞれの値を単純に記載するほうが良いのではないかと思いますということで、そのように修正をいただいております。

16行目から、水中光分解試験でございます。トリホリンは光照射区、暗所対照区とも速やかに分解し、照射15日後に8.21及び5.19% TARまで減少いたしました。光照射区及び暗所対照区とも、主要分解物はEでございました。そのほかの分解物としてF、Lが認められております。トリホリンの半減期は光照射区、暗所対照区で4.1及び3.5日でございます。

28行目から、トリホリンの自然水中における主な分解経路でございます。こちらは清家先生に御修文いただいております。脱塩素化及びホルムアミドの脱離による分解物C、D及びEの生成、さらなる脱アルキル化、脱塩素化、ホルムアミド脱離による分解物F、H、K、L、M、Nの生成と、それに続く無機化が考えられました。

28ページをお願いいたします。3行目から、土壌残留試験でございます。結果は表21に示されているとおりでございます。

12行目から、作物等残留試験でございます。まず、作物残留試験ですが、トリホリンの最大残留値は、最終散布5日後に収穫したもも（果皮）の19.0 mg/kgでございました。また、可食部における最大残留値は散布1日後に収穫しました葉ねぎ（茎葉）における2.92 mg/kgでございました。代謝物Fの最大残留値は、最終散布1日後に収穫したいちご（果実）の1.15 mg/kgでございました。

23行目から、畜産物残留試験でございます。乳汁中におきましては、5 mg/kg投与群では投与29日後の最大0.003 µg/mLを除き、いずれも定量限界未満でございました。50 mg/kg投与群では投与3日後に0.002～0.010 µg/mLとなり、定常状態となりました。脂肪、肝臓、腎臓及び筋肉におきましては、5 mg/kg投与群ではいずれも定量限界未満でございまして、15 mg/kg投与群では幾つかの試料で残留が認められました。50 mg/kg投与群では、脂肪及び1頭の筋肉を除いて残留が認められまして、最大残留値は肝臓及び腎臓で0.012及び0.009 µg/gでございました。

残留試験まで、以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、先生方が修文をいただいておりますので、その点を確認していきます。

まず、20ページから清家先生、本多先生、お二人から修文をいただいているのですけれども、順次見て、この修文でよろしいかどうか、まず20ページの御確認をお願いします。

○清家専門委員

20ページのほうの修文について、本多先生、私のところの案を合わせた形で、よいかなと思います。

○浅野座長

21ページの部分で、最初に「メタノール抽出物で」という追記を本多先生からいただいているのですが、この部分もよろしいですか。

○清家専門委員

私としては特段問題ないと思います。

○浅野座長

21ページ、22ページの部分では、本多先生、清家先生、それぞれから修文いただいているので、どちらを選ぶかということになります。

○清家専門委員

結局のポイントは、本多先生の21ページの下ボックスのところに書かれているのですが、けれども、「無処理」という表現をしていると、何も添加していない、トリホリンを添加していないというふうに誤解されるという気も私もしまして、あえて無処理ではなくて、葉表面に処理という意味合いを文章の中に入れたほうがいいなという視点です。

どちらがいいかというのも、これも書きぶりの問題だと思うのですが、例えばトマトとかりんご、そのへんのほかの試験のときの書きぶりを合わせたほうがいいかなと思ったので、私のほうは、例えば②という部分は、葉表面処理果実中の残留放射能は何mg/kgでありみたいな表現にさせてもらったところです。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、清家先生の修文を採用させていただいて、そこの部分を事務局のほうで修正をお願いします。

22ページについても同様でよろしいですね。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

23ページの「葉表面」というのも、同じ意味合いの変更ということでよろしいでしょうか。

○清家専門委員

結構です。

○浅野座長

25ページの好氣的及び好氣的／嫌氣的土壤中運命試験のところの記載について、数字が1.3から0.7に直されていますが、これについては【事務局より】のボックスにありますように、1.3%TRRで正しいということで、本多先生にも御了解いただいているということで

すけれども、これはよろしいでしょうか。

○清家専門委員

結構です。

○浅野座長

26ページの本多先生の修文、これについて清家先生もよろしいですか。

○清家専門委員

はい。これでオーケーです。

○浅野座長

最後のところで、27ページなのですけれども、4行目からの本多先生の修文についてはいかがでしょうか。

○清家専門委員

この点について、過去の評価書の案などで、2点の試験のときにもう、「～」という形でくくっていたケースを結構見たのですけれども、私は原文案でいいかなと基本的に思っていたのです。

○浅野座長

ここの部分は書きぶりですよね。内容が間違っているというわけではないですよね。そうしましたら、この部分を本多先生に御確認いただいて、清家先生の御意見はいかがかということで決めさせていただきたいと思います。

それから、最後の部分で「クロル」が「塩素」に変わっている。ここもこのとおり修文をお願いします。

ほかに追加してございますか。特にないですか。

そうしましたら、続いて29ページの一般薬理試験から御説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、29ページをお願いいたします。5行目から、一般薬理試験でございます。赤池先生からは修正等のコメントはありませんという御意見をいただいております。

一般薬理でございますが、結果は表22に示されているとおりでございます。

30ページですが、こちらの表の一番下の血液系のところ、*in vitro*のつづりを間違えておりますので、こちらは修正させていただきたいと思います。大変失礼いたしました。

30ページ、4行目の下から、佐藤先生から御意見をいただいております。ラットの凝固系やヒトの溶血性試験は、その他の試験に該当するのではないか、一般薬理試験には通常入れないような気がしますというコメントをいただいております。こちらにつきましては、薬理試験のガイドラインとしまして、溶血作用、凝固機能という検査項目が挙げられておりますので、そのままの記載とさせていただきたいのですが、御確認いただければと思います。

6行目から、急性毒性試験でございます。まず、原体の急性毒性試験が実施されております。経口毒性試験は雌雄ともにLD₅₀が5,000 mg/kg体重を超えております。

31ページをお願いいたします。経皮毒性につきましても、2,000 mg/kg体重を超えております。吸入毒性につきましては、LC₅₀が5.12 mg/Lを超えております。

3行目の下のボックスでございますが、【事務局より】といたしまして、抄録のTR-1～11ページに原体を用いた急性毒性試験が記載されていますが、個体別記録が残されていないため参考資料とされており、結果も、新たに実施された試験と矛盾するような内容ではないと考えられたため、評価資料としませんでしたということで、この扱いについて御検討をお願いしていたものでございます。

佐藤先生、藤本先生、豊田先生、相磯先生、浅野先生からは、了解しましたとコメントをいただいております。相磯先生からは、また別に吸入試験についてコメントを頂戴しております。吸入試験で見られた呼吸困難は、肺胞に到達する呼吸可能な粒子が1.2%未満で、ほとんどの検体は肺胞に到達できないということで、この暴露条件から見まして肺への影響ではなく、鼻腔の炎症によるものと考えますというコメントを頂戴しております。

31ページの5行目から、代謝物のFを用いた急性経口毒性試験について記載させていただいております。

結果を32ページに記載しておりますが、LD₅₀は記載のとおりでございます。

32ページの7行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼刺激性及び皮膚刺激性試験の結果でございますが、眼粘膜に関しましては、検体投与1～24時間後に結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められましたが、48時間までに回復しております。皮膚に対する刺激性は認められませんでした。皮膚感作性試験につきましては、結果は陰性でございました。

薬理試験、急性毒性試験、刺激性試験、皮膚感作性試験は以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、まず30ページの佐藤先生からのコメントにありましたように、薬理試験の中のガイドラインに入っているということだったのですけれども、先生、よろしいですか。

○佐藤専門委員

ただのつぶやきでございます。すみません。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、このまま表中に残すということにしたいと思います。

それから、ディスカッションは後ほどしたいと思うのですが、一般状態のIrwinの最小作用量100 mg/kg体重で、全投与群で異常姿勢及び歩行異常が認められている。ここは一般薬理の試験の中なのですから、無毒性量がとれていないというところ。これは、一般薬理の例数も少ないということもありますので、ほかの一般毒性試験のほうでの所見とあわせて、また考察したいと思います。今、これは24時間おきに2回投与されていますけ

れども、1回目の投与90分後から全動物でこのような所見がとられているということを入れておいてもらって、また一般毒性のディスカッション終了後にもう一回振り返りたいと思います。

それと、急性毒性試験に関しまして、31ページ、【事務局より】にありますように、抄録のTR-1～11ページに原体を用いた急性毒性試験が記載されているということですが、これは個別記録が残されていない。これを評価資料としなかったということに関しましては、毒性の先生方皆様から事務局案に賛同するというので、このまま進めたいと思います。

それから、相磯先生よりコメントをいただいています吸入の試験について、これは鼻腔の炎症というふうに考えてよろしいですか。

○相磯専門委員

鼻腔の炎症か、これは暴露チャンバー中の濃度が、抄録によりますと9～10 μm のものが98.1%、その下のクラスの4.7～9.0 μm のものが0.8%と。だから、5 μm 以上のものが99%以上になっている。そして、実際の肺に到達する粒子の大きさとして記載されている2.5 μm 以下のものは1.2%未満となっていますので、ほとんどが鼻の影響で、鼻づまりによるものではないかなと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

その点について、肺胞レベルまではそれでいいのですが、やはり気道には入ってくるとしますので、気道の。

○相磯専門委員

気道もほとんど鼻腔のところで多分詰まっていると思います。詰まったものはほとんどが飲み込んでしまいますね。検体をはかればディテクトされると思います。

○浅野座長

わかりました。今の御意見を参考にしまして、急性毒性試験の結果には特に影響しないということですのでよろしいですね。

○相磯専門委員

はい。

○浅野座長

そうしましたら、その後の刺激性、皮膚感作性、ここまでの試験に関しましてコメントはありませんので、事務局案で進めたいと思います。

続きまして、亜急性毒性試験についてお願いします。

○高嶺専門職

それでは、32ページをお願いいたします。続きまして、10. 亜急性毒性試験でございます。16行目から、ラットの28日間亜急性毒性試験でございます。こちらを浅野先生から御修文いただいております。

また、18行目なのですけれども、浅野先生に御修文いただきました平均検体摂取量の単位なのですが、こちらはppmと御修文いただいておりますが、mg/kgのほうも削除ということで、大変失礼いたしました。こちらは削除をお願いいたします。

本試験におきまして、2,500 ppm以上の投与群の雄及び500 ppm以上の投与群の雌で、脾ヘモジデリン沈着が認められておりますので、無毒性量は雄で500 ppm、雌で500 ppm未満であると考えられました。

32ページから33ページにかけまして、表26がございます。33ページ2行目の下にボックスがございます。佐藤先生、浅野先生から、2,500 ppm以上投与群の雄で認められました幼若赤血球の増加を追記する必要があるとコメントをいただいております。こちらは表に追記させていただきました。どうもありがとうございます。

4行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらは1本目の試験になります。12行目の下のボックスでございますが、佐藤先生から、90日試験は全部で3本、神経毒性を合わせると4本で、それぞれ純度が異なるロットを使っているの、参考までに記載しましたというコメントを頂戴してございます。こちらにつきましては、これまで記載していないということと、原体規格の範囲には入っているということで、記載しない方向でいきたいのですが、こちらの検討をお願いしたいと思います。

20,000 ppm投与群の雄の肝及び脾ヘモジデリン沈着、同投与群雌の脾ヘモジデリン沈着は回復期間においても回復が認められませんでした。本試験におきまして、20,000 ppm投与群の雄及び2,500 ppm以上投与群の雌でヘモジデリン沈着等が認められましたので、無毒性量は雄で7,000 ppm、雌で2,500 ppm未満であると考えられました。

34ページをお願いいたします。こちらは、6行目の下のほうに【事務局より】というボックスがございます。臓器重量につきまして、相対重量が算出されておきませんが、肝臓及び甲状腺で絶対重量が有意に増加し、体重への影響が特に認められないことから毒性所見といたしました。この件につきまして、御検討をお願いしていただいております。

佐藤先生、豊田先生、浅野先生からは、異論ありませんというコメントをいただいております。藤本先生からは、つまりは相対重量も増加と判断したということですので、表中に絶対・相対重量増加と記したらどうでしょうか。T-09のデータを見ると、20,000 ppm体重の平均値が対照群より低いようですのでよいのではというコメントをいただいております。

相磯先生からもコメントをいただいております。甲状腺と肝臓の臓器重量は、「絶対重量と相対重量がともに増加」と判断します。臓器重量以外に毒性影響を示唆する所見がないので（特に甲状腺）、絶対重量と相対重量の増加を示してはどうでしょうかというコメントをいただいております。相磯先生からは、関連する添付資料も頂戴しております。机上配布資料1でございます。

続きまして、35ページをお願いいたします。90日間亜急性毒性試験（ラット）の2本目の試験でございます。本試験におきまして、いずれの投与群においても検体投与の影響が

認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量の500 ppmであると考えられました。

18行目の下のボックスで、【事務局より】といたしまして、90日間亜急性毒性試験（ラット）の2番目の試験は、2用量のみの試験でございますが、90日間亜急性毒性試験（ラット）の1番目の試験の追加試験として、同施設で同系統のラットを用いて試験が実施されたことから、評価資料とし、ラットの90日間亜急性毒性試験の①と②を総合評価しました。この件について御検討をお願いしていたものでございます。

佐藤先生、藤本先生、豊田先生、相磯先生、浅野先生からは、事務局案に同意しますというお答えをいただいております。

先生方より、亜急性毒性試験①と②の総合評価につきまして、事務局案に同意しますというコメントを頂戴いたしましたので、15行目から総合評価の案を記載してございます。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は、こちらは修正させていただきますが、雄が7,000 ppmで、雌が500 ppm、雄の7,000 ppmは①の試験から来ております。雌が500 ppm。雄が454 mg/kg体重/日、雌が34.0 mg/kg体重/日であると考えられました。大変失礼いたしました。

改めまして、36ページをお願いいたします。ラットの3番目の試験でございます。本試験におきまして、100 mg/kg体重/日以上との投与群の雄でHb減少等、同投与群の雌でRBC減少等が認められましたので、無毒性量は雌雄で10 mg/kg体重/日であると考えられました。

17行目の下のボックスでございます。表31の中で記載がございます「下腿骨」という言葉につきまして、山本先生から御意見をいただいております。本質的なことではございませんが、「下腿骨」との記載が気になります。下腿骨という骨はございません。下腿骨ではなく、大腿骨は下腿骨格（脛骨と腓骨）のどちらかかというコメントをいただいております。

37ページをお願いいたします。豊田先生からは、元の資料でも「下腿骨」ですので、下腿を構成する骨という意味でこのままでもよいように思います、変えるなら「下腿骨髄における～」か「下腿部骨髄～」でしょうかというコメントをいただいております。

相磯先生からは、「下腿骨」という用語の妥当性についてということで、解剖学の教科書を御確認いただいたということでございます。その教科書の中で「下腿骨」という用語が使用されていることを確認しました。筋肉がついた状態で摘出した下腿骨（脛骨と腓骨）の断端から骨髄を採取したので、報告書では下腿骨と表記したものと思います。ラットの腓骨から骨髄組織の採取は不可能ですので、表31の脚注を脛骨からの採材としましたというコメントをいただいております。

「好中性前骨髄球」という用語につきまして、佐藤先生からコメントをいただいております。「前骨髄球」でよいのでは。好酸性や好塩基性とは異なりまして、好中球には好中性はつけないのが一般的ではないでしょうかと、コメントをいただいております。

この「好中性前骨髄球」につきましては、相磯先生からも御意見をいただいております。これらの所見用語は、塗沫・ギムザ染色による血液学的検査のものであり、血液学のアトラスで使用されていることを確認いたしました。これらの所見用語は事務局案のままでよいと思いますというコメントをいただいております。

下腿骨骨髓の所見全体につきまして、相磯先生から、事務局案では通常の病理組織学的検査での骨髓所見と紛らわしいので、骨髓塗沫検査の結果であることを明記し、脚注に採材部位の「脛骨」と染色名を付記しましたとコメントをいただいております。

浅野先生からは、相磯先生の御提案に同意しますというコメントをいただいております。

2行目から、90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の試験でございます。32ページ、本試験におきまして2,000 ppm以上投与群の雄で、T.Cholの増加等、同投与群の雌でHt減少等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも200 ppmであると考えられました。亜急性神経毒性は認められませんでした。

9行目から、90日間亜急性毒性試験（ラット）の4番目の試験でございます。こちらは用量が1用量でございます、用量設定がガイドラインを充足していないため参考資料とさせていただきます。本試験におきまして、20,000 ppm投与群の雌雄において、肝及び脾における絶対及び比重量の増加が認められております。

20行目から、マウスの28日間亜急性毒性試験でございます。こちらは豊田先生から、実施年が異なっているのではないかとコメントを頂戴しまして、確認しましたところ、間違っておりましたので訂正させていただきます。

39ページをお願いいたします。本試験におきまして、5,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制、Ret増加及びWBC減少が認められ、同投与群の雌雄でRBC、Hb及びHt減少、多染色赤血球数増加並びに脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられました。

10行目から、マウスの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらでも1用量で実施された試験でありまして、用量設定がガイドラインを充足しておりませんので、参考資料とさせていただきます。本試験におきまして、検体投与群の雄でMCHCの減少、同投与群の雌雄でRBC、Hb及びHt減少並びに脾、肝の絶対及び比重量増加が認められております。

18行目から、90日間亜急性毒性試験（イヌ）の1つ目の試験でございます。本試験において、3,500 ppm以上投与群の雌雄でRBC減少、10,000 ppm以上投与群の雌雄でHb減少が認められましたので、無毒性量は雌雄とも3,500 ppm未満であると考えられました。いずれの所見も、回復期間の終了時に回復傾向が認められました。

40ページの5行目から、90日間亜急性毒性試験（イヌ）の2本目の試験でございます。本試験におきまして600 ppm以上投与群の雌雄で、肝、脾及び骨髓のヘモジデリン沈着が認められましたので、無毒性量は雌雄とも100 ppmであると考えられました。こちらのイヌ①と②の試験でございますが、ラットと同様、総合評価として無毒性量は雌雄とも100 ppmとさせていただきたいのですが、こちらについても御検討いただければと思います。

よろしくお願いいたします。

この試験につきまして、19行目の下のボックスから、「脾洞細胞」という用語につきまして山本先生からコメントを頂戴しております。脾臓に脾洞細胞という名称の細胞はありません、脾臓に存在するマクロファージ（別名 脾細胞）が正しいと思いますというコメントをいただいております。

佐藤先生からは、脾洞細胞と限定せず、「脾臓赤脾髄」としてはいかがでしょうかと。脾洞細胞は、多分現在の脾細胞/マクロファージ系の細胞を示しているのだと思いますというコメントをいただいております。

豊田先生からは、「脾臓赤脾髄」か、もしくは単に「赤脾髄」でよいと思いますとコメントをいただいております。

41ページをお願いいたします。相磯先生からは、「脾洞細胞」については佐藤先生の御意見に賛成ですというコメントをいただいております。また、「肝クッパー細胞、脾洞細胞及び骨髄ヘモジデリン沈着」の記載につきまして、「肝（クッパー細胞）、脾臓（赤脾髄）及び骨髄ヘモジデリン沈着」としてはどうですかというコメントをいただいております。

浅野先生からは、佐藤先生、相磯先生の御提案に賛同しますと。表現方法は相磯先生の「肝（クッパー細胞）、脾臓（赤脾髄）及び骨髄ヘモジデリン沈着」がすっきりしてよいと思いますというコメントをいただいております。

2行目から、21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。本試験におきまして、1,100 mg/kg体重/日投与群の雄及び350 mg/kg体重/日投与群の雌で、肝絶対及び比重量増加が認められましたので、無毒性量は雄で350 mg/kg体重/日、雌で110 mg/kg体重/日であると考えられました。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。ちょっとボリュームが多いのですがけれども、33ページからまずお願いできますか。これは28日間亜急性毒性試験の所見なののですがけれども、佐藤先生が御指摘のように、2,500 ppm以上で、JMPRの報告書にありますとおり、幼若赤血球の増加というのがあるので、これを追加させていただきたいのですが、よろしいでしょうか。毒性の先生方、よろしいですか。

○相磯専門委員

いいと思います。

○浅野座長

では、33ページの2,500 ppm以上にこの所見を追加してください。

それから、90日間、これは複数回行われているのですがけれども、佐藤先生に原体純度をつけていただいたのですがけれども。

○佐藤専門委員

メモとして残しただけなので、消してください。

○浅野座長

純度も全て高めの原体を使っております、また純度によって毒性試験の所見も変わっておりますので、これは除きたいと思います。

そうしますと、今度は34ページの表28の中の甲状腺絶対重量増加のところ、事務局より、相対重量が算出されていないのですけれども、肝臓及び甲状腺で絶対重量が有意に増加して、体重への影響も特に認められないことから、毒性所見としたということをコメントされています。

これについて、ほとんどの先生はオーケーなのですけれども、藤本先生は相対重量も毒性所見に入れたほうがいいのではないかとということと、あと、相磯先生が別添の資料をつけてコメントしていただいていますので、まず相磯先生、御説明をお願いできますか。

○相磯専門委員

別添の机上配布資料1の1枚めくって3ページ、臓器重量として囲みが2つございます。雄の対照群と20,000 ppm群。この臓器重量は、ここで見ますように、体重値と、あとここでは点線の中で肝臓を示していますけれども、要するに体重値とそれぞれの絶対重量が出ていますので比重量が算出されるわけです。甲状腺についても、これは重量測定臓器になっておりますので、申請者に要求すれば、比重量の値と有意差検定の結果が出てくるはず。それを要求してはどうでしょうかということがまず第1点。

それと、その前のページを見ていただきますと、これは体重のグラフですけれども、報告書からとっています。これは雄の体重推移が左側にありまして、対照群から2,500、7,000 ppmまではほぼひとかたまりで13週まで伸びているのですけれども、20,000 ppmだけが外れています。そこで見ますと、右のほうで13週、対照群が464.1 gに対して、20,000 ppmが447.6 gで、対照群比96.4%、約4%の低下と。

このぐらいの差があれば、普通は有意差がつくのですけれども、恐らくは偏差が大きいためにこの試験の有意差がつかなかったのではないかと思います。偏差を探したのですけれども、適当な数字がなくて、臓器重量のところ、先ほど見ていただいた3ページのところに20,000 ppmの体重値がありましたので、ここを参考にしますと、対照群の数値が464.0 gで偏差が31.6 gと。それから、20,000 ppm群の平均値が435.7 gで、偏差が44.2 gと、偏差がかなり大きいので、恐らく偏差によって有意差がつかないということになっているのだと思います。

前のテーブルの体重値と、臓器重量のところの体重値が違いますけれども、これは絶食をかける前とかけた後での測定による違いだと思います。絶食をかけた後、体重が減少して臓器重量も減りますので。絶食をかけた後で、体重を普通の一般状態の体重に採用すると、最後の最終体重ががくんと落ちることになりますので、恐らくは前もって体重を測っておいたものと、後から測ったものと違いになると思います。

ここで、臓器重量のところの体重が、雄は絶食をかける前とほとんど変わっていないというのが気になるところですが、このところは目をつぶるとして、この状況から見て、

多分雄20,000 ppm群は体重減少があったと判断していいのではないかと私は思っています。

それで、その一つ前の評価書の亜急性毒性試験の（１）の28日間のラットの試験でも、12,500 ppmで、これは体重増加抑制が雄ではありますので、この試験でも体重増加抑制があったと判断していいのではないかと。

それで、書きぶりですけれども、まず表の中に体重増加抑制として、脚注に統計的有意差はないというふうに書くのか又はそういうふうに書かないのか、どうしようかと迷っていますけれども、私の意見はそういうところです。

○浅野座長

今の点、体重増加抑制に関して、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

私は極めて厳しくない言い方をする人間なのですけれども、この程度の体重増加抑制はとれないのかなと思います。SDもあるのも群としての性質ですので、統計学的には有意差がないので、そこまで書かなくてもいいのかなと思います。私の意見です。

○浅野座長

私自身も、しっかりと統計学的な有意差がないものというのは書けないのではないかと思いますし、今まで書いたことがないのではないかと思います。

それから、甲状腺等の相対重量に関しましては、これは算出し直すことはできるのですか。要求するということはできますか。

○横山課長補佐

もとのデータはありますので、算出はできなくはないと思うのですけれども。

○浅野座長

今、問題となっているのは、相対重量を毒性の所見の表に入れるかどうかですよね。今まで、病理所見とか、その他付随する血液学的所見とか、そういうものがあった場合には、片方、絶対か相対が上がっていればそれも加えていましたけれども、それが無い場合には、相対、絶対ともに動いているというのが一つの考えとしてありました。

ただし、相対重量が算出されていない段階で、それをコメントつきで入れるべきかどうかというところの御意見をお願いします。

○相磯専門委員

これは、例えば相対重量の算出を申請者に要求できれば、体重の減少を入れなくても、相対重量が上がったとは言えるのですけれども、もし相対重量が上がっているとこの部会で判断するならば、やはり絶対重量だけではなくて体重も減少しているということを言っておかないと、なかなか理解されないのではないかとあって、先ほど体重減少も検討したらどうかという意見を出したわけです。

○吉田委員

今回は多くの試験が提出されていること、そしてこれがnon-GLPの非常に古い試験であ

ること、あとはリミッティングドーズという言葉を使つてはいけないのかもしれませんが、かなり高用量、1,000 mg/kg、1日1 g以上を超えているような高用量であるということから、先生方は複数の試験を総合的に御判断いただいて、この後、事務局も説明があったと思うのですが、2007年のGLPでの新しい試験もございますので、今回の一番の毒性の特徴というのは貧血ということになってくると思いますので、そのへんもあわせて見ていただいて、それでも必要だというならばということではいかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、吉田先生からいただいた御意見は、例えば38ページに、同じ20,000 ppmで体重増加抑制その他のデータもとれています。これはラットですね。90日間の亜急性、2007年の試験ですね。こちらもありますので、ここの部分は、記載として実際に有意な差が認められているものを毒性所見として載せる。そういう方針で進めていくのでいかがでしょうか。それで総合的に判断するというところでよろしいですか。

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

了解しました。

○浅野座長

では、事務局、よろしいですか。そのように進めさせていただきます。

35ページの15行目からの総合評価の部分、先ほど事務局から御説明がありましたように、雄のほうは7,000 ppm、454 mg/kg体重/日という記載を加えて、雌は500 ppm、これを無毒性量とさせていただきます。

それから、今度は36ページ、「下腿骨」ということで山本先生からも御指摘がありました。「下腿骨」という言い方ですが、最近の毒性試験、各社のプロトコルなんかでも、まず恐らく「脛骨」という形を骨髓検査で使っていると思いますので、こういう言い方はないという御指摘もありましたので、「脛骨の骨髓塗抹検査」という用語に修正してはいかがかと思うのですけれども、毒性の先生方、いかがでしょうか。相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

私はそういうふうに提案しているので、賛成です。

○浅野座長

あと、佐藤先生の好中性をつけるかつかないかの点について、相磯先生から、これはギムザ染色の塗抹標本だということで詳しく分類しているということだったので、これでいかがでしょうか。

○佐藤専門委員

相磯先生の御説明で納得いたしました。ありがとうございます。

○浅野座長

そうしましたら、相磯先生の修正案を採用して、ここの部分は進めていきたいと思いま

す。

38ページは、年数が間違っていたということで、修正してあります。

40ページのイヌの試験について、脾洞細胞という言い方なのですがけれども、これは各先生方からいただいておりますように、マクロファージ系の細胞で貪食されてヘモジデリンが沈着しているのだと思いますので、相磯先生の御提案の「肝（クッパー細胞）、脾臓（赤脾髄）及び骨髄ヘモジデリン沈着」という記載でいかがでしょうか。毒性の先生方、よろしいですか。

○佐藤専門委員

はい。

○浅野座長

平林先生もよろしいでしょうか。

○平林専門委員

はい。

○浅野座長

では、この部分はそのように記載をさせていただきたいと思います。

ほかに亜急性のところコメント、御意見等がありますでしょうか。

○横山課長補佐

すみません、1つ。39ページの（9）のイヌ①の試験と（10）の②の試験ですがけれども、用量を振って2試験実施されたものですので、総合評価してもよろしいかどうかという点を念のため御確認いただければと思います。総合評価した場合の無毒性量は、②の試験では100 ppmで影響が認められておりませんので、雌雄とも100 ppmということでいかがと思いますが、御確認をお願いいたします。

○浅野座長

今、御説明がありました①と②の試験の両方を合わせた形で毒性の所見を比べてみて、無毒性量は雌雄とも100 ppm、これは雄では3.6 mg/kg体重/日、雌では3.4 mg/kg体重/日ということですが、これで両方の試験をまとめてよろしいでしょうか。先生方、大丈夫ですか。相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

これは同じところでやった試験ですよ。だったら、まとめていいと思います。

○浅野座長

では、両方の試験をまとめてください。

○吉田委員

古い試験での33ページの試験で、FW49ラットはWistarですか。調べて、Wistar系だったらWistarと書いておいたほうが。FW49はあまり聞かない系統なので。

○浅野座長

33ページのラット、1971年の試験ですね。これは確認の上、必要であればWistarに変更

していただけますか。事務局よろしいですか。

○堀本座長代理

確認ですが、34ページの表28の所見で、臓器重量の増加を入れるのか。絶対重量だけしかないのですけれども、入れるのか入れないのかだけ確認をしておきたいなと思ったのです。

○浅野座長

この部分に関しては、甲状腺とほかに所見は出ていないんですよね。いかがでしょうか。

○相磯専門委員

先ほど、親委員の先生から、これは非常に高い用量でのイベントだという話なので、もうこれは外しておいてもいいような気がしますけれども、どうでしょうか。はっきりしていない変化として。

○浅野座長

ほかにいかがですか。佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

私は載せておいてもいいのかなと。これが問題になることは多分ないと思うのです。高用量で載っていて、毒性プロファイルとして、もしかすると甲状腺にも障害があるかもしれませんよという程度の情報とすれば、載けてもいいのかなと思います。

○浅野座長

ほかに御意見はいかがでしょうか。

この部分に関しては複数の試験が行われていて、ほかで体重増加抑制も含めてしっかりと認められているということがありますので、34ページの表28に示されている状況で残してもよろしいですか。相磯先生、よろしいですか。

○相磯専門委員

はい。絶対重量だけ残すということですね。

○浅野座長

これはまた、そういうディスカッションがあったということは幹事会のほうでも説明したいと思いますので、このまま残していただくようによろしくお願いします。

ほかに先生方、御意見とかコメントはありますか。

では、慢性毒性試験のほうをよろしくお願いします。

○高嶺専門職

それでは、41ページをお願いします。14行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

15行目から、ラットの2年間慢性毒性試験でございます。本試験におきまして、3,130 ppm投与群の雌雄で、RBC、Hb及びHtの減少等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも625 ppm体重であると考えられました。

42ページをお願いいたします。4行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験ござい

ます。こちらはラットの試験になります。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。

本試験におきまして、2,000 ppm以上投与群の雌雄で、脾ヘモジデリン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppmであると考えられました。発がん性は認められませんでした。

21行目の下のボックスでございますが、相磯先生から、表42-1、20,000 ppmの雌雄の限局性肺炎は対照群にも発生があり、常在菌による肺炎が増加したものと判断します。検体による直接影響ではないので、限局性肺炎増加としてはどうか。又はこの所見を削除したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

浅野先生からは、この限局性肺炎につきまして、雌で高用量の頻度が有意に増加していますが、対照群でより高度な変化が認められていますというコメントをいただいております。

43ページをお願いいたします。4行目から、イヌの2年間慢性毒性試験でございます。こちらは事務局案のADIの設定根拠となっている試験でございます。本試験におきまして、1,000 ppm投与群の雌雄でT.Bilの増加が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも100 ppmであると考えられました。

19行目の下のボックスから先生方のコメントをまとめてございます。佐藤先生から、44ページに続きまして、肝臓のヘモジデリン沈着につきまして、10 ppmから出ているとの見方もあるかもしれません。ちなみに、雄の100 ppmのみn=2です。ほかはn=4となっております。原文では、1,000 ppmの骨髓のジデローシスも毒性としてとっているようですというコメントをいただいております。

こちらの肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着につきましては、相磯先生からもコメントをいただいております。100 ppm群はn=4のうち2匹のデータが欠落となっておりますが、それでも対照群と同レベルの変化であると思います。したがって、1,000 ppmを所見とした従来の評価どおりでよいと思います。ヘモジデリン沈着が赤血球の異常が原因とするならば、脾臓でヘモジデリン沈着が増加していないのが気になります。もしかしたら、肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着は正常範囲の変化かもしれないというコメントをいただいております。

相磯先生からは、この件につきまして机上配布資料をいただいております。こちらは机上配布資料2になりますので、御紹介いたします。

造血性有糸分裂像増加についてという所見でございますが、こちらは平林先生から、赤芽球系細胞の有糸分裂像の増加（1例）とするのがよいと思いますという御意見をいただいております。

相磯先生からは、骨髓所見といたしまして、雌の1,000 ppm群の骨髓の所見は、通常の病理組織学的検査の骨髓所見と紛らわしいので、骨髓塗抹検査の結果であることを明記しました。総赤血球数が有意な増加となっておりますので、赤血球増加を追記し、骨髓球/赤血

球比減少と有糸分裂像増加（1例）を脚注に移しましたというコメントをいただいております。

続きまして、44ページ2行目から、マウスの105週間発がん性試験でございます。7,000 ppm投与群の雌で、肺胞/細気管支腺腫及び癌の発生頻度の増加、同投与群の雌雄で肺胞/細気管支腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められております。

また、7,000 ppm投与群の雄で、肝細胞腺腫及びがんの合計の発生頻度の増加が認められましたが、幹細胞腺腫及び肝細胞がんそれぞれの発生頻度は22%及び18%でございますが、こちらを背景データ、肝細胞腺腫が0～32%、肝細胞癌が0～21%の範囲内でありまして、検体投与の影響ではないと考えられました。

本試験におきまして、700 ppm以上投与群の雄で死亡動物数の増加等、7,000 ppm投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で70 ppm、雌で700 ppmであると考えられました。

こちらの背景データにつきまして、親委員の先生から、0～32、また0～21という説明ではわかりにくいということで、背景データの表も載せるなどしたほうがよいのではないかと御意見をいただいております。こちらについても御検討をお願いいたします。

14行目の下のボックスでございます。佐藤先生から、表16の修正箇所についてコメントをいただいております。報告書にクライテリアを記載しておりますということで、結腸の肥厚、直腸肥厚及び腫大を大腸の所見としてまとめてよいと思いますという御意見をいただいております。この383ページに書かれているクライテリアにつきまして、大腸の腫大については佐藤先生からこちらに記載をいただいております。

こちらの結腸及び直腸の肥厚及び腫大につきましては、親委員の先生から、炎症と潰瘍の発現についてどうなっていますかという御質問をいただいております。こちらの報告書の集計表を確認いたしましたところ、結腸、直腸の雄の70 ppm以上に炎症又は潰瘍の発生がございました。ただし、有意差はございませんでした。

相磯先生からは、①といたしまして、次の点から、この剤のマウスに対する毒性は非常に弱いもので、雄7,000 ppm群で肝臓腫瘍、雌7,000 ppm群で肺腫瘍の増加が発生した以外に特徴的な毒性病変がないことがこの剤の特徴と考えますということで、こちら資料を御準備していただいております。こちらは机上配布資料1の後半の部分になります。

46ページの②といたしまして、雄の700 ppm以上の群の死亡動物数の増加と体重増加抑制が感染症による非特異な所見であるとする、検体による毒性影響と区別する必要がありますということで、脚注に感染症による非特異所見であることを記載してはどうでしょうかというコメントをいただいております。

46ページから48ページにかけましては、相磯先生から腫瘍性の病変につきましてのコメントをいただいております。

48ページをお願いいたします。2行目から、マウスの81週間発がん性試験でございます。こちらは、最高投与群においても検体投与の影響が認められず、発がん性については判断

できないため、参考資料とさせていただきます。本試験におきまして、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められず、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。

慢性毒性、発がん性は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、まず41ページは特に問題はなく、42ページの2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）のまず非腫瘍性病変のところですよ。表42-1のところですけども、限局性肺炎というのが挙がっていますけれども、これについて毒性所見としてとるかからないかという点につきまして、相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

これは恐らくは感染症によるものだと思いますので、この剤特有の変化としてとるべきではない。だから、この表に載せるのだったら、それなりの記載をしておく必要があると思います。

○浅野座長

これに関しては私も同意見で、例えばコントロールでも認められている所見であるということ、また対照群でも雌雄ともに一番グレードの高いところというのが対照群で認められているのですね。それで、数的に軽度なものが高用量の雌で有意差がついたというだけですので、これは雌雄とも限局性肺炎は除いたほうがいいのではないかと考えております。それについていかがですか。佐藤先生。

○佐藤専門委員

特に異論はございません。

○浅野座長

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

表中に残すか残さないか。何か脚注をつけて残すか残さないかというところを議論する必要があります。

○浅野座長

残したほうがいいということですか。今、私の意見は対照群も外したほうがいいのではないかと。

○相磯専門委員

それはそれで結構です。

○浅野座長

では、ここは外していただいてよろしいですか。

そのほかの所見についてはいかがでしょうか。大丈夫ですか。特にコメントはありませんでしたので。

○吉田委員

肺炎なのですけれども、92年というGLP以降で、SPFで飼っていて、本来そんなに感染症なんかないはずなのです。そういうので出ているということは、ある意味ではあまり試験の質がよくないというぐらいに思っているべきなので、例えば脚注に、本来では感染症が対照群で認められたと一言入れるということを残しておけば、次にこの評価書を見る方が、これはGLP試験だけれども、あまり質がよくないというのは、GLP試験をわかっている方ならおわかりになるかもしれないというのが御提案でございます。

○浅野座長

では、肺炎を残してコメントするという御意見ですね。

○吉田委員

毒性ではないと先生方が御判断したなら、表からは外して、文章で書くというのは一案かもしれませんけれども、それは先生方の御判断で。

○浅野座長

今の御意見について、いかがですか。

○林専門委員

専門外なのですけれども、ここで議論したことは議事録に残るので、そこまでこの部分は神経質になることはないのではないかと思います。浅野座長の御提案のように、削除というのでいいのではないかと思います。

○浅野座長

それから、確認なのですけれども、雄のほうでも書いてありますよね。限局性肺炎。これは有意差はついていたのですでしたか。

○横山課長補佐

有意差はついております。抄録ですとT-115ページになります。上のほうにございまして、これは全動物の結果ですけれども、雄でもやはり有意差はあるのですけれども、先ほど浅野座長から御説明のあったとおり、コントロール群でやはりグレード3が1例あるというような結果が出ております。

○浅野座長

そうしましたら、この部分は毒性と判断しなかったということによろしいでしょうか。これを削除するという形でお願いします。

そうしましたら、43ページになります。43ページは骨髓塗抹検査での所見になりますけれども、平林先生より、造血性有糸分裂像増加（1例）というのは、赤芽球系細胞に変更ということで、ちょっと御説明をお願いします。

○平林専門委員

骨髓性の分裂像の増加というのは、文章としておかしいと思いましたので、原文を調べましたところ、erythro polychromatic indexの増加とありましたので、それをきちんと書くとしたら、赤芽球系細胞の有糸分裂像の増加というふうにするのがよいと思います。た

だ、4例中1例ということで、別に有意差があったわけでもないのに、残すのであれば、そういった記載に改めるべきとは思いますが、残す必要があるのかしらということは考えておまして、消してもいいのかなと考えております。

○浅野座長

いずれにしても、これは貧血に付随した変化と考えてよろしいと思いますので、残すとしたら相磯先生が御提案のように脚注に入れておくということなのではけれども、その他のコメントも含めて、相磯先生、御説明をお願いします。

○相磯専門委員

抄録のT-72を見ていただきますと、骨髓塗沫標本検査の結果が出ております。これを見ていただきますと、雌の1,000 ppm群で、総赤血球数が危険率0.1%以下で有意な増加になっています。これがやはり一番大きな変化だと思います。

それから、骨髓球/赤血球比が減少している。あと、網状赤血球数が上がったりしている。それから、先ほど平林先生がおっしゃられた有糸分裂像が1例、こういったものを全部含めて、私は赤血球造血亢進という表現でまとめてしまって表中におさめて、脚注に全部それを補足する所見として残す。ただ、平林先生がおっしゃられたように、この1例の分裂像は要らないのではないかと私は思っています。

以上です。

○浅野座長

今の御意見に対して、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

ちょっとここは表現が難しいのは確かですね。

○浅野座長

これは、イヌは例数が少ないというところもありますし、それから毒性の所見としてしっかりとまとめられているという内容がやはり必要だと思いますので、それを的確に表す内容としては、赤血球造血亢進というのが、相磯先生がおっしゃられたようにまず根底にあって、それから細々したものを全部載せるかどうかということになるのですが、好中球が上がったり下がったり、これは特に必要ないですか。相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

賛成です。

○浅野座長

そうしましたら、骨髓塗沫検査で赤血球造血亢進というのをつけた上で、相磯先生御提案のとおり、この3所見について、赤血球数増加、骨髓球/赤血球比減少、有糸分裂像増加ということ。有糸分裂像というのはつけるかにつけないかということですよ。

○相磯専門委員

その造血亢進という用語について、それは私の意見であって、ほかの先生方はどうなのか、これでいいかどうか確認してください。こちらが出したコメントで、それでいいかと

聞かれたら、そうですと言わざるを得ない。

○浅野座長

得られた所見としては赤血球数増加ですよね。これを書くのが正確な所見だと思いますので、総赤血球数増加ということを書いて、さらに付随の所見というのをつけ加えるというのではいかがでしょうか。先ほど、平林先生が修正してくださった赤芽球系細胞の有糸分裂像の増加というのも、1例ですけれども、これも所見として加えておくというのが、欄外でしたらいいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

了解しました。1例ですけれども、イヌですからn数は少ないですしね。

○佐藤専門委員

私も同意します。

○浅野座長

平林先生、いかがですか。

○平林専門委員

同意します。

○浅野座長

全ての所見というのが貧血に付随した変化ということで、こういうふうにまとめたいと思いますが、事務局のほうはよろしいですか。

○高嶺専門職

はい。

○浅野座長

続いて45ページの4行目、背景データというのがゼロからというのが気になるという。ゼロというのはかなりレアなケースですよね。背景病変として適切な数字を入れられるというお話でしたか、先ほどの事務局のお話ですと。

○高嶺専門職

抄録のT-145ページにヒストリカルデータがございます。下のほうに背景データの表がございますが、この表を評価書に載せたほうがわかりやすいかということで、載せるかどうかの御議論をお願いしたいと思います。

○浅野座長

わかりました。T-145、これは具体的にそれぞれの試験で認められた腫瘍の頻度ということになりますけれども、これを載せるというスタイルでよろしいでしょうか。毒性の先生方、よろしいですね。

では、異論はなさそうなので、これは載せてください。

その上で、最初の所見、まず佐藤先生から御指摘のあった大腸壁肥厚というので、結腸、直腸をまとめてよろしいのではないかということですのでけれども、これはこれでよろしいですよ。相磯先生、大腸に関してはよろしいですか。

○相磯専門委員

大腸の所見というのは、これは肉眼の所見ではないでしょうか。違うか。組織ですか。わかりました。勘違いです。

○浅野座長

これでよろしいですか。

では、佐藤先生の御提案どおりにしたいと思います。

○佐藤専門委員

議論を戻してしまうようなのですけれども、最初のイヌの2年間のほうの肝臓のヘモジデリンをディスカッションしたほうがよいのかなと思っています。

○浅野座長

説明をお願いします。

○佐藤専門委員

相磯先生もこれについて補足のデータを出していただいているのですけれども、まずn=4でやっていっているのですけれども、100 ppmの雄だけn=2になっています。生データをずっと見ていくと、相磯先生の机上配布資料2の3ページにまとめていただいているように、毒性所見としているのは1,000 ppm、5群の雄なので33~36ですね。ここを毒性にしているのですけれども、その下はn=2なので、25~28で、所見があるのはVery Slightの1例だけ。その下、40 ppmが17~20で、ここがSevereが2つ出ていて、Slightが2つ。下に行くと全例所見が出ていて、Slight、Moderateなのです。コントロールはNoneが3例で、Very Slightが1例。これを見ていくと、10 ppmから増えているのではないですかという見方もできるのかなということで、ここはADI設定の根拠の試験だったので、このへん、一度ディスカッションして整理したいなと思いました。

○浅野座長

佐藤先生の御意見としては、これは影響ありとしたほうが良いということですか。

○佐藤専門委員

ここでコンセンサスを得たい。例えば、イヌなので雌とか多いような気がするのだけれども、これは背景データ内の範疇としていいのではないかという判断もあるだろうし、Severeだけを毒性とみなすのかという見方がこの中でコンセンサスを得られればいいかなと思って。

○浅野座長

そうしたら、相磯先生にこの資料を作っていただいたので、御説明をお願いします。

○相磯専門委員

まずは、この農薬の抄録の記述自体に誤りがあって、そこから大きな誤解を生じています。T-77を見ていただきますと、申請者注の2行目、その結果、10、40 ppm及び1,000 ppm投与群の雄において肝臓のヘモジデリン沈着の発現頻度に有意差が認められたと書いています。ところが、これのものと報告書、机上配布資料の2ページを見ていただきますと、

1974年の報告書は雄、雌合体したテーブルになっています。そして、そこの横の記述を見てもみますと、これが群ナンバーでしか書いてないのです。Group5 animal (1000 ppm)、これが肝臓のクッパー細胞の増加と。あと、骨髄で2匹が最高用量群で上がったと。これは雄とは何も書いてないのです。だから、これは雄雌を合わせた結果です。

そして、次にここの報告書で、抄録に書かれていないのですけれども、1994年にEPAがここの部分のデータの記述が非常に不完全だということで再提出を求めています、そこで出された報告書の記述がその2ページの下の囲みの中にありますけれども、先に1974年に出した病理の結果というのはもう本質的なものではないと。

そこで出されたデータが次の3ページです。ここに肝臓のクッパー細胞のヘモジデリン沈着の出現頻度とグレードを書いていますけれども、これは一番左のカラムで1 (0) ppmというのがコントロールで、雄の1、2、3、4、雌の5、6、7、8という番号がありまして、雄では「なし」が3匹、Very Slightが1匹なのです。

それで、今問題になっています右のほうに目を移しまして、4群、100 ppmです。ここでは、1匹が標本がなくて、1匹が33週で死んでいます。したがって、2匹が欠落となっている。それで、残り2匹の中の1匹がなくて、もう1匹が非常Slightと。そうしますと、この標本が欠落になっている2匹のうちの1匹ないし2匹、両方で1プラスしたとしても、左側のほうの0 ppm、対照群とほとんど変わらないですね。対照群ではVery Slightが1例だけですから。

だから、ここでは雄の100 ppmと対照群はほとんど変わらなくて、今度、その100 ppmの両側の40 ppm群と1,000 ppm群を見てもみますと、雄で見ますと、40 ppm群では3プラスのSevereが2匹、1プラスのSlightが2匹。1,000 ppm群では3プラスが1匹、2プラスModerateが2匹、Slightの1プラスが1匹。この40と1,000でどれだけ差があるかといったら、もうほとんど差がとれない。

もし赤血球系に異常があって、肝臓のクッパーがこれを処理しているのだったら、脾臓でもっともっと処理が増えてもいいかなと思っています。

ということで、これはもう2回目の報告書でももう取るに足らない変化と結論づけていますので、これはもうなしにしてもいいかなと思っています。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の解析につきまして、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

すっきりしました。ただ、頻度だけ見ていると、1に対して4/4なので。

○相磯専門委員

これは、2度目の報告にこの変化は全然実質的なものではないということを言っているわけですから、メーカーが出している抄録では、そこを書いてくれないといけないですね。

○浅野座長

77ページですね。ありがとうございます。

あと、今、相磯先生がおっしゃっていましたが、ほかの臓器、例えば脾臓とか肝臓とか、それを含めて所見も認められていないということです。ここの部分に関しては、高用量でしたか、表44ですね。

○相磯専門委員

それは削除だと思います。

○浅野座長

肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着というのは高用量の雄にもありますけれども、これを削除というふうにしてよろしいですか。

○吉田委員

後半の試験はGLPで行われているのです。なので、74年だけnon-GLPで、94年はGLP。ただ、1点注意しなければいけないのは、これはあくまで鉄染色の結果であって、そもそも脾臓というのは血液を壊す臓器なので、ヘモジデリンをHEで見ているわけではないのです。万が一、これがHEとの乖離があった場合はどちらをとるかというのはきちんと議論していただかないといけないと思います。

ただ、私も相磯先生のお考えでよいのではないかなと思うのですが、今回相磯先生に御解説いただいたのは、HEではなくて鉄染色の結果ですから。その鉄染色陽性のところが確かに貪食された部分かどうかというのは誰もわからない。

○浅野座長

わかりました。いずれにしても、表44に関しましてはこの所見を除くということによろしいでしょうか。

次は、また相磯先生にいただいたところかな。結腸肥厚、大腸壁の肥厚及び腫大に関しては、先ほどディスカッションした内容でよろしいですか。

その次の46ページの肝細胞腫瘍の発生頻度、47ページの肺胞/細気管支腫瘍の発生頻度につきまして、相磯先生からまた詳細に解析していただいた結果が来ていますので、これについて御説明をお願いしますか。

○相磯専門委員

わかりました。

それでは、机上配布資料1の4ページ、(4)105週間発がん性試験(マウス)[1992年、GLP]:腫瘍発生と死因というタイトルの資料の中に入っています。

5ページを見ていただきますと、雄のこの試験で肺腫瘍が発生した全ての動物をここに、対照群、70 ppm群、700 ppm群、7,000 ppm群と、解剖週順に、出てきた順番に並べております。

見ていただきますと、対照群では98週から肺腫瘍、A/B adenomaといったものが出ています。ほとんどのものが106週のTerminal kill、要するに計画解剖、最終解剖で発見され

ています。

70 ppm群は64週から出ていますけれども、これもやはり106週のTerminal killのところではほとんどのものが出ていて、90週以降で少し増えてきているかなという感じです。

そして、1つ群を飛ばしまして7,000 ppm群、これでも大部分は106週のTerminal killのところでは肺腫瘍が発見されています。そして、それよりも以前のところ、102、101とずっとさかのぼりまして、80週よりも前はほとんど発生がなくて、69週で1匹出ているだけです。

したがって、この試験の雄の肺腫瘍は、ほとんどが106週の計画解剖又はそれ近辺になって出てきて、80週よりも前ではほとんど出てこないという状況になっています。

そこで、次のページを見ていただきますと、これはこの試験の全動物雄雌の解剖期、いつ解剖したかを調べたものです。図の左側に雄、右側に雌を並べていまして、それぞれ対照群、70、700、7,000 ppmとなっていて、一番濃いところが試験開始から80週までの死亡・瀕死、81週から106週までの死亡が少し色がついているところ、106週の計画解剖というのが塗りつぶしなしになっています。

それで、雄700 ppmのところを見てみますと、80週よりも前の解剖、要するに色が黒いところが多くなってきて、白色の106週の計画解剖が少なくなってきました。

そういうところで見てみますと、一つ前のページに戻っていただきますと、雄の700 ppm群の肺腫瘍はほかの群より少ないのですけれども、ここに出てきているのが腫瘍発生が多くなってくる106週と、その少し前といった動物が減っているために、この雄700 ppm群での肺腫瘍の発生が少なくなってきたのではないかと思います。

次に、8ページの雄の700 ppm群で、先ほど肺の腫瘍の発生が少なくなっているという動物の死因を見てみました。そうしますと、見にくいのですが、少し太字にしているところが炎症性の変化で死亡しているものです。上から3つ目、41週で死んでいるものが皮膚と皮下の大きなサイズの潰瘍とか炎症といった変化があります。その次に、48週で死んでいるものが腸管です。impactionというのは重積かなと思っているのですが、それはよくわかりません。thickning、それから粘膜が肥厚してenlargement、腫大する。それから炎症が起こる。それがlarge intestineに起こると書いています。

こういった腸管のimpaction、thickning、enlargementといったものがほとんど炎症性変化を伴っていて、それがこの群で、例えば48週、71週で2匹、それから76週と、もうずっとその後もかなりの動物がこれで死んでおります。したがって、大腸の変化というのは、ここで見るようにほとんどに炎症が記録されていますので、炎症性の変化と考えていいのではないかと思います。

その前のページに戻っていただきますと、雄の7,000 ppm群でも同じように、大腸の炎症性の変化を伴う肥厚とか腫大といったもので多く死んでおります。それから、最初の19週で死んでいる動物、Skin/Subcutisというのは、これがabcessですけれども、これは肺にも膿瘍をつくっております。そういった関係で、700、7,000 ppmでは炎症による変化、死

亡数が多くなってきている。特に7,000よりも一つ下の700 ppm群での死亡が多いので、早期の死亡が多くなってきたので肺腫瘍が少なくなっているということだと思います。

次に抄録のT-140、これがこの試験の体重変化を示しておりまして、雄700 ppm群では投与0週から体重がずっと減っている。7,000 ppmでも投与2週から体重減少が出ている。こういった変化は、まずは検体投与の影響ではなくて、最初から何か動物の異常があったと私は想像しております。

まずはそこまでで。

○浅野座長

そうすると、全ての毒性試験が、体重増加抑制、長期のものというのは感染症を疑ってからという状況になってしまうと思うのですけれども、GLP試験でも全く無菌ということはもちろんあり得ないわけです。結局、長期のスポンテニアスの変化でも炎症性の変化は増えてきますよね。それを全て感染症としてしまうのはどうかと思うので、検体投与によって例数が上がってくるものに関しては、毒性所見としてとるべきではないか。全体として体重増加抑制もあったりすることで、より感受性が強くなるということもあると思いますので、いかがでしょうか。

○吉田委員

詳細に検討していただいてありがとうございます。相磯先生に御意見を2点伺いたいのですが、肺の腫瘍は最高用量の雌は明らかなのですけれども、雄を増えていると見るのか見ないのか。早目に死んだと言うけれども、それで肺腫瘍がマスクされていてわからないとおっしゃるのか、結論がお聞きしたいのです。

○相磯専門委員

それに関しましては、評価書案の47ページの表48を見ていただきますと、肺の腫瘍として、良性腫瘍で多発性肺胞/細気管支腺腫、肺胞/細気管支腺腫と2つがございます。そして、悪性腫瘍として、転移性肺胞/細気管支癌、肺胞/細気管支癌の2つがあって、あとコンバインとして肺胞/細気管支腺腫+肺胞/細気管支癌といった合体した集計をしておりますけれども、この集計を見てみますと、恐らくは良性腫瘍と悪性腫瘍を足して、これが最後のコンバインが15という数字にはなってこない。よくよく見てみますと、多発性肺胞/細気管支腺腫と転移性肺胞/細気管支癌といった動物をコンバインから忘れて集計している。

○吉田委員

転移しているから、これは外していいのではないですか。

○相磯専門委員

転移ではなくて、転移性ですから。その動物はほかには癌がありません。肺癌はありません。

○吉田委員

肝癌が転移したのではなくて、もともとオリジンも肺胞だし、それは多発性とどういう

ふうに分けられるのですか。私は分けられないと。

○相磯専門委員

だから、他臓器に転移しているものを転移性と彼らは捉えているようです。

○吉田委員

肺から他臓器に転移する。

○相磯専門委員

はい。大体はリンパ節です。転移先が書いてあります。

○吉田委員

因子ですね。

○相磯専門委員

因子です。それは転移性と書いているものに肺癌というものの併記した、一緒にとられたということがありませんので、これは完全に落丁です。集計が抜けている。それから、多発のほうの腺腫と肺胞/細気管支腺腫、これも多発性というものが抜けて集計しています。

そういったものを示す意味で、資料の7ページを見ていただきますと、肺腫瘍発生時期と死因として雄7,000 ppm群のものを挙げています。そうしますと、ここで解剖週が86週で、動物番号165番が転移性の肺胞/細気管支癌が確認されています。この動物は普通のA/B carcinomaは持っていません。これだけです。

それから、この表で見ますと、その少し右下にA/B adenoma (multiple) とあります。multipleが多発性だということになりますけれども、この動物には普通のA/B adenomaはありません。だから、集計ではこの多発性というものと転移性というものを合わせて集計しなければいけない。それで、私のほうで全部のデータを集計しました。

結論は評価書案の47ページの下です。そうしますと、細気管支肺胞上皮腺腫が700 ppmで結果は下がっています。p値が0.032。それから、7,000 ppmも有意差は出ません。だから、雄では有意差はなし、肺がんの発生はなし。雌のほうでは、7,000 ppmで腺腫が危険率1%未満で増加と。肝臓がんも同じような扱いで、全部集計し直ししました。

○吉田委員

altered fociは増えてないですね。アルベオラーのhyperplasiaは。

○相磯専門委員

それは、ここの所見のほうで腫瘍のグレードで±にしているもの、多分それに当たるものです。これは時期別に見ると全部早いところに出てきますから、多分診断に困ったものが±になっている。所見表にはhyperplasiaは一切ありません。

○吉田委員

ある。一、二例あります。

○相磯専門委員

ごめんなさい。見落としています。

ということで、肺は雌の腺腫だけ増加と。これはとらざるを得ない。

同じように肝臓を見てみますと、46ページの下のほうにありますけれども、肝細胞腺腫と肝細胞癌のコンバインしたものが雄7,000 ppmで有意に増加しています。

○吉田委員

これを増加と見る。

○相磯専門委員

もう増加と見ざるを得ないでしょうね。

○吉田委員

今の御説明だと、発生頻度、コントロールデータを入れてということだったのではないですか。

○相磯専門委員

肝細胞腺腫の発生後、15匹、7,000 ppm群で、このテーブルから言いますと15匹になっています。ということは発生率30%。これを先ほどのヒストリカルの値と比べてみてください。どうでしょうか。

○吉田委員

そうすると、報告書の表が違っているということですか。

○相磯専門委員

違っています。腺腫の背景データのT-145ページの雄のbのやつが上限値ぎりぎりですね。

○横山課長補佐

相磯先生が計算いただいたのは15/50なので30%で、32%というのが背景データにありますので、ぎりぎりは入っている。

○相磯専門委員

ぎりぎりです。これをどう評価するかといったところになります。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

一つ注意喚起なのですから、評価書のたたき台のほうで見ていたのですけれども、Fisher、ログランク、これはともに多重性を全然考慮されていないのです。だから、多重性をもし考慮すると、今、相磯先生が出されたp値0.02というものであれば、これは有意差はついてこないのですね。

私もログランクというのはあまり経験がないのですけれども、教科書的に見ると、これは1対1の検定であって多重性は考慮されていないから、できればボンフェローニのコレクションのようなもので調整すべきであるという注が書かれているのです。

そうなってくると、もし0.05で見ようとすると、これは今、群が3つありますので、0.05を3で割ったら0.017ぐらいですか。だから、それを超えるかどうかで見ていかないといけないので、0.02だと統計学的に計算すると有意差はついてこない。ぎりぎりのところだと思うのです。

それと、先ほど吉田委員もおっしゃったように、これは7,000という1,000 mg/kgを超える用量での影響というようなこともあるので、このへんは最終的にはエキスパートジャッジになると思うのですが、全体を眺めて、最終的にはこの専門分野の委員に決めてもらうより仕方ないのかなと思います。

○相磯専門委員

雄のマウスは肝臓腫瘍を発生しやすいということがありますがね。

○吉田委員

あと、病理の専門として一言。マウスで肝腫瘍が増えるときは、かなりの確率で前腫瘍状態である変異肝細胞巣が増えてくるというのがマウスではよくあるパターンかなと思いますが、マウスのaltered fociは今回は非常に低率で、投与による増加はないというのは情報として御提供いたします。

○相磯専門委員

追加ですけれども、これは肝臓のお話ですけれども、肺のほうも化学物質誘発の場合は肺腫瘍はかなり多発します。でも、ここに出てきているのは、ほとんどのものが単発のものです。だから、もし肺腫瘍が増加したとしても非常に弱い。何かほかの要因がかなりかんでいるような気がしますけれども、それは何とも言えないところがあります。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

相磯先生、確認したいのですけれども、転移性のと両方に書いてありますが、転移性というのは、原発はそれぞれの臓器に。

○相磯専門委員

原発が肺で、ほかに転移先が書いてあります。

○浅野座長

わかりました。それで集計されているということですね。

では、まず肝臓の腫瘍についてですけれども、その背景病変からしても30%、ぎりぎりではあるのですけれども、その中に入っているということで、これは被検物質投与の影響によって腫瘍が発生したという結論にはしないというのでいかがでしょうか。それについて異論がある先生はいらっしゃいますか。腫瘍の発生については詳細に検討されて、ディスカッションをしましたので、その結論にしたいと思います。

それから、肺のほうに関しては、化学物質は直接、それはいつもそうなのですけれども、遺伝毒性があつてというわけではないのですけれども、雌のほうでの頻度はやはり高いと評価できるのでしょうか。肺の腫瘍発生については7,000 ppmの雌で有意な増加が認められたというのは残すというのはいかがでしょうか。

○相磯専門委員

私はそれでいいと思います。

○浅野座長

吉田先生、いかがですか。よろしいですか。

○吉田委員

はい。

○浅野座長

ほかの毒性の先生方もよろしいですかね。

では、事務局の方、それでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、確認ですが、44ページから45ページにまず腫瘍性病変についての記載がございまして、肺については、現在の文章ですと雌で肺胞/細気管支腺腫及び癌の発生頻度の増加、おめくりいただいて、雌雄で腺腫と癌の合計の発生頻度の増加というふうに、もともとの抄録に記載されている集計の結果に基づいて記載しておりますが、まずこの書きぶりを御確認いただけますか。

○浅野座長

雄のほうの判断としては、これは上がっていないと判断してよろしいですね。ですから、「雌で」というような。「雌雄で」と書いてありますけれども、雌の高用量で肺胞/細気管支腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたというふうにさせていただきますか。

肝臓のほうは発生頻度が、先ほどの相磯先生の転移性とか多発性を加えていきますと、ちょっと違ってくるのですけれども、これは正確な数字を入れられますかね。現状、22%及び18%になっていますけれども。

○相磯専門委員

私が集計した限りでは、評価書案の46ページの囲みの中の数字です。

○浅野座長

これは、今御議論いただいた中で、どういう腫瘍をこのクライテリアに入れたかという御説明もありましたので、この数字を入れて、さらに背景病変の表を加えますよね。その中で、発生頻度の32%という中に入っているという内容で、肝臓の腫瘍に関しては否定するというところでよろしいですか。

○横山課長補佐

承知いたしました。ただ、集計ですとか統計検定は基本的に申請者のほうで通常実施しておりますし、確認というような意味も含めて、申請者のほうに確認を出す。もし、別の集計方法で評価書をまとめるということであれば、申請者のほうに確認を出すのかなと今考えておりましたが。

○浅野座長

計算し直しですか。

○吉田委員

JMPRのほうは結構丁寧に書いてあるのですね。今見ていたのですけれども、JMPRの資料の478ページに、相磯先生の値と合っているといいのですけれども、私は自信がない

のですが、多分相磯先生は丁寧に見てくださったから、そちらのほうが正しいかもしれないけれども、一応ラングもリボも。特にラングのほうかもしれないですけども、全部マルチプルとかいろいろ書いてあるけれども、あまり肝臓については増えているという感じはしていない。

JMPRでは、この肺の腫瘍だけとっているようですね。雌の肺だけとっているようですね。背景も全部ここに随分しっかり出ているので。

○横山課長補佐

JMPRの集計もまた違う数字が出ていますので、相磯先生に考え方をお示しいただいていますので、申請者のほうに確認を求めるということで一旦引き取らせていただくということによろしいでしょうか。また、結果が出たものについては、先生方に御確認いただくということによろしいでしょうか。

○浅野座長

では、よろしくお願いします。先生方、それでよろしいでしょうか。では、その方向でどうぞ。

○林専門委員

今のところはそういう方向でいいと思うのですけれども、この評価はもうちょっと先の話なのですけれども、最終的にADIを決める方向で話を進めていいのですよね。

○浅野座長

そうです。ですから、今の話は7,000 ppmという高いところでの話ですので、ADIはまた進めていきたいと思います。

そうしましたら、この長期の毒性試験のところではほかに御意見、コメントはありませんか。大丈夫ですか。

そうしましたら、次に生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、48ページをお願いいたします。13行目から、ラットの2世代繁殖試験でございます。本試験におきまして、親動物ではP世代及びF₁世代の3,000 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等、児動物では20,000 ppm投与群で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は親動物の雌雄とも500 ppm、児動物の雌雄とも3,000 ppmであると考えられました。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

49ページをお願いいたします。7行目の下のほうに【事務局より】というボックスがございます。F₁の親動物雄の20,000 ppm投与群で認められました精巣比重量及び受胎率低下についてEPAで毒性とされておりますが、精巣絶対重量及び受胎率に有意差が認められなかったことから毒性所見としませんでした。この件について御検討をお願いしていたものでございます。

山本先生、桑形先生、堀本先生から、問題ないと考えますとコメントをいただいております。桑形先生からは加えまして、器官の重量につきまして、実重量、相対重量ともに有

意差がついた臓器はありませんが、一般毒性の毒性プロファイルから、肝臓及び脾臓は記載いたしました。甲状腺は、高用量の病理組織にて重量増加を示唆する所見が見られていることから記載をしましたとコメントをいただいております。このコメントにつきまして、表51のほうに桑形先生から追記をいただいております。

(2)(3)につきましては、精巣の重量について、あと受胎率について詳しく御説明いただいたものでございます。

50ページ2行目から、ラットの発生毒性試験の①の試験でございます。母動物では1,600 mg/kg体重/日投与群で、早期及び後期吸収胚数増加並びに着床後の胚損失率増加が認められ、胎児では1,600 mg/kg体重/日投与群で生存胎児数の減少、800 mg/kg体重/日以上投与群で骨化遅延が認められましたので、本試験における無毒性量は、母動物で800 mg/kg体重/日、胎児で400 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

こちらの文章中の「胸骨分節」につきまして、桑形先生から御修文いただいております。こちらは変異の所見を全て記載する必要はないと考えますというコメントに基づき、このように記載させていただいたものでございます。このコメントにつきましては、52ページのほうで別の試験とあわせて御紹介させていただきたいと思っております。

50ページの下ボックス、【事務局より】でございます。母動物で毒性の認められない800 mg/kg体重/日で胎児に影響が認められましたが、骨化遅延であったため、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。この件について御検討をお願いしていたものでございます。

山本先生、桑形先生から、問題ないと思えますとコメントをいただいております。堀本先生からは、1,600 mg/kg群で見られた毒性所見は、胚・胎児死亡であり、実際に母動物の一般状態や投与期間中の体重増加などに影響は見られていないということ、800 mg/kg群でも母動物の体重増加などに影響が見られていないことから、胎児に見られた所見は二次的な影響ではなく、胚胎児毒性による影響と考えたほうがよいように思います。したがって、骨化遅延という所見でございますが、ARfDのエンドポイントとしたほうがよいと考えます。なお、①の試験から胎児の無毒性量は400 mg/kg/日ですが、800 mg/kg群の骨化遅延が軽度なこと、②の試験の結果からは500、1,000 mg/kg/日でも影響が見られていないことを勘案すると、胎児に関する無毒性量は500 mg/kg以上とみなしても問題ないと思えますというコメントをいただいております。

続きまして、51ページをお願いいたします。2行目から、ラットの発生毒性試験の2本目でございます。本試験におきまして、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

11行目からなのですが、ラットを用いた発生毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は母動物で1,000 mg/kg体重/日、胎児で500 mg/kg体重/日であると考えられましたと、

事務局で追記してございます。こちらは、先ほど御紹介しましたラットの発生毒性試験①と②の試験で、もしかしたら総合評価が可能かなということで、総合評価の案をとりあえず作成してみましたので、こちらは総合評価できるかどうかということを御検討いただきたく、お願いいたします。

○横山課長補佐

少し補足します。

①と②の試験は毒性が出ている用量も異なりますし、試験年度が随分離れていることもあり、必ずしも追加試験のような計画で実施されたものではないので、総合評価は難しいかなと思ったのですが、仮に総合評価できる場合の案として記載したものですので、補足の説明をさせていただきます。御検討をお願いします。

○高嶺専門職

15行目から、発生毒性試験（ウサギ）の1本目の試験でございます。こちらが事務局案のARfDの設定根拠の試験でございます。本試験において母動物では125 mg/kg体重/日投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で25 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量125 mg/kg体重/日であると考えられました。

この試験につきまして、堀本先生から御意見をいただいております。125 mg/kg群の母動物の妊娠7日以降の体重減少ですが、125 mg/kg、25 mg/kg群とも緩やかな減少を示しており、両群間で大差はなく、平均体重は125 mg/kg群の妊娠10、11日で初めて有意差が見られるようになるので、この時点で体重減少又は増加抑制と判断したほうがよいのではないかと思います。したがって、この母動物の影響をARfDのエンドポイントとしなくてもよいのではないかと考えますという御意見をいただいております。

27行目から、ウサギの発生毒性試験の2本目の試験でございます。こちらは非GLP試験と書いていましたが、確認しましたところ、GLPで実施されておりますので、修正させていただきます。大変失礼いたしました。

本試験におきまして、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも、本試験の最高用量であります150 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

52ページをお願いいたします。5行目から、ウサギの発生毒性試験の3本目の試験でございます。こちらの試験ですが、2本目の試験で母動物に毒性所見が認められなかったため、より高用量の投与による追加試験として実施されたものです。

本試験におきまして、母動物では1,000 mg/kg体重/日投与群で体重減少又は体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では低体重及び骨化遅延が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも1,000 mg/kg体重/日未満であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

この網かけの部分につきまして、桑形先生からコメントを頂戴しております。変異の所

見を全て記載する必要はないと考えます。反対に、意味のある所見であれば、変異でも評価書案に記載すべきですと。評価書案の作成ルールに従いますが、個人的には記載不要と考えますと、コメントいただいております。

18行目から、ウサギを用いた発生毒性試験②及び③の総合評価として、無毒性量は母動物及び胎児とも150 mg/kg体重/日であると考えられました。

発生毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、発生の最初の部分ですね。コメントをいただいているのが2世代繁殖試験、49ページ表51ですね。これはラットで認められた毒性所見の中に、桑形先生から所見の追加をされていますけれども、これについてコメントをいただけますか。

○桑形専門委員

もともといただいた表51の親動物3,000 ppm以上のところに、腎及び肝比重量増加というコメントがあったので、今までの私の理解だと、評価書専門委員会では実重量と比重量が両方動いたときに毒性とすると思っていたのですが、これは違うのかなと勝手に思ってしまって、確かにほかの一般毒性と同じような毒性プロファイルが出ているので足したのですけれども、削除してください。

○浅野座長

ありがとうございます。

雄の腎及び肝比重量増加も削除したほうが適切だと思いますので、よほど個々の試験で特殊なケースがない限りはルールに従っていきたいと思います。これは削除していただいでよろしいでしょうか。

そのほか受胎率等につきまして、桑形先生からコメントの御説明をお願いします。

○桑形専門委員

受胎率低下をEPAがとっているのですけれども、何でとっているのかなと抄録と生データを見ていくと、この試験は2週間の交配期間の中で1週間ペアをして、そのペアの交尾が確認されないと雄を取りかえている関係で、高用量群で1週間に交尾をしない動物が増えたということが背景にあります。そうすると、多分EPAは、その数字というか、1週間のうちに交尾をしなかった動物数を対照群と比較して、1匹目の雄では交尾をしなかったということ毒性に捉えたのだらうと推測するのですが、一方で、雄をかえたときに、その後交尾にかかるまでの日数であるとか、あるいは1匹目の雄が本当に精巣毒性、あるいは雄の受胎能を示唆するような所見、例えば精巣重量とか精巣の形態に全く影響がないので、これは毒性としなくていいのではないかという私の考えで、受胎率には影響なしというふうにしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

この点につきましては、堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

臓器重量の確認ですが腎臓と肝臓の比重量の増加は削除で、雌の親動物のほうのヘモジデリン沈着とか腎盂鉍質沈着という所見が出ている腎臓と脾臓の比重量の増加というのは残しておくということですか。

○浅野座長

そうですね。これは病理所見が伴った場合に、片方の臓器重量が変化している場合には残す。

そうしますと、今の桑形先生の御説明を反映しますと、この所見は変わってくるのですか。変わってこないですね。

よろしいでしょうか。ほかに、毒性の先生方、御意見はありませんでしょうか。

そうしましたら、次に50ページの母動物で発生毒性試験（ラット）の①です。この部分は、800 mg/kgの胎児に影響が認められたのですけれども、骨化遅延であったため急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたというところで、堀本先生からコメントをいただいておりますので、よろしくお願いします。

○堀本座長代理

ARfDのエンドポイントは悩ましいところで、親動物の所見で、吸収胚の増加という形にはなっていますが、実質的には恐らく胚毒性で、胚致死作用で増えているのだろうと考えますと、ダイレクトに胚胎児への影響とすると、その下の用量のところでも、骨化遅延の所見ですけれども、これが抄録のT-184のデータが、1,600は40%近く胎児が死亡していて数が減っているのですが、1,600、800という形でいくと、胸骨分節の骨化遅延の頻度が2つ増えていて、頻度的にいけば、800も同じだろうということと、単回でも骨化遅延を起こすような胚毒性があるような物質を与えると、ワンショットで恐らく胚死亡も起こりますし、骨化遅延も出てくるということを考えますと、この場合の骨化遅延はむしろエンドポイントとしていいのではないかと考えて、そういうコメントをしました。

○浅野座長

ありがとうございます。この部分でARfDのエンドポイントとすることに関しまして、桑形先生、いかがですか。今の説明でよろしいですか。

○桑形専門委員

堀本先生にお伺いしたいのですが、データを持っていらっしゃるの、堀本先生のご意見を私は支持したいと思うのですが、一方で1972年のnon-GLPなので、私的にはこのデータを信じるのが、言葉は悪いですが、やや首をかしげるところがあるのです。

もう一つ、胸骨の骨化遅延も最後に起こるところで、本当に腹によって微妙なところなので、もしほかの骨化遅延であれば、堀本先生の御経験から100%支持しますと言いたいところですが、この実施時期と胸骨ということで。それでも堀本先生がいやとおっしゃるのであれば従います。

○浅野座長

堀本先生。

○堀本座長代理

胸骨分節の骨化遅延が出ていてもおかしくないかなと思っています。ただ、古い試験なのでというところで、ほかの最近やった試験との整合性の部分も考えると、今、桑形先生が言われたところもあるのですけれども、逆に言えば、現時点でいけばこれを否定するほどの問題もないので、評価の対象にしていいいのかなと思いますので、純粋にこのデータを見て評価をした場合にはこういう判断になるだろうと思います。

○浅野座長

そうしたら、ARfDの毒性影響の欄には加えたいと思います。

続いて、51ページに事務局のほうで追加していただいています。発生毒性試験①②の総合評価を加えてもらって、母動物1,000、胎児で500、これが無毒性量ということで、これはよろしいですか。

○堀本座長代理

総合評価のところですね。私の最後のところのコメントに関しては、どちらかと言えばひとり言みたいな形で聞いていただいたほうがいいのかなと思っています。①と②の試験については、それぞれ単独で評価できていて、それなりに成立していますので、あえてここでは総合評価というのは必要ないのではないかなと思っています。

○浅野座長

よろしいですか。それでは、この部分は削除ということでよろしいですか。

続きまして、51ページ、やはり堀本先生のコラムなのですが、これは大事なところなので、この部分、発生毒性のウサギの①についてお願いします。

○堀本座長代理

抄録のT-192のデータのところです。ウサギの体重の変化というのは非常に難しく、ラットみたいにきれいに出不いので、なかなか線引きが難しいですが、実際、体重のデータを見ると、2.25とか2.22という形で何十グラムというラインになってきて、これをむしろ125のところと25で妊娠7から減少しているという線引きをするのは、客観性に欠けるのかなと思っているので、有意差のつく妊娠10、11の125のところでも明らかに出ているということで評価した形でいいのではないかと思います。そういう意味では、ワンショットの急性参照用量のエンドポイントにはしなくていいのではないかなと考えました。

○浅野座長

今の御意見についてコメントをいただけますか。大丈夫ですか。この試験に関しましてはARfDのエンドポイントとはしないということでよろしいですか。

では、堀本先生の御意見のとおりにしたいと思います。

ウサギの②はGLPに変わったと。

それで、52ページの網かけの部分について、桑形先生より御意見をいただいていますの

で、お話をお願いします。

○桑形専門委員

これも堀本先生に従おうかなと思うのですけれども、私的には、骨化遅延は変異なのであまり考慮しなくてもいいのかなと思っていたのですが、やはり御経験上、ワンショットで起こり得るのだという印象があれば、残してもいいかなと思ったのですけれども、この試験については有意差がついているものだけの骨化遅延を載せてあります。それ以外に、ちょっと私の誤字がありますが、恥骨とか、指を構成する小さな骨の骨化遅延もあるので、ワンショットでそれが全て起き得るのかなという疑問もあったのですけれども、そういう背景から、ただ骨化遅延だけで有意差がついていても、記載する必要はないのではないかなという私の提案ですので、堀本先生、よろしくお願いします。

○堀本座長代理

ここは明らかに二次的な影響の部分だと思うのですけれども、骨化遅延が起こっているとなると、どの部位に骨化遅延が起こっているかということを記載するかしないかというところは、もう一つ前のところに書かれている部分がありましたよね。考え方がどれが正しいかわからないのですけれども、私はむしろいつも書くような形にしているのは、骨化遅延という形で書くと、本当にすごい骨化遅延なのか、全身に起こっているのか、それともほんの一部分だけなのかというところで、書くことによってそこだけで起こっていますよ、ほかのところは起こっていないのですよと、見た人がわかりやすく、本当に全身に骨化遅延が起こって非常に強い毒性、そういう場合にはもう書かないで骨化遅延にするのですけれども、例えばさっきのように胸骨分節だけだとか、こういうところの部分だけが起こっている部分については、骨を特定することによってその程度がわかりやすいということで、むしろ書いたほうがいいのかなという意識を持っていて、今まで割とコメントはしていました。そういう使い分けをしているということです。

もう一つの考え方として、今、桑形先生が指摘されているように、特に骨に意義があるからこそ書くのだという場合と、2つ考え方があると思うのです。私のほうは前者のほうで、そういうふうに書いているほうがその一部分でしか起こっていないのだなというのがわかるということで書くようにしているだけなので、別にどっちがいいというわけではないです。

先ほどの質問に関しましては、ここの部分に関しては特にワンショットでなくて、むしろ明らかに親のほうの影響が出ていると思いますので、二次的な影響ということだと思います。

○浅野座長

この部分は、記載に関しては変更しなくていいということですね。

○堀本座長代理

私は、今まではそういうふうなスタンスで書いていたというだけであって、どちらが正しいかということはないと思います。

○浅野座長

桑形先生、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

事務局にお伺いしたかったですけれども、変異でも有意差が出ていれば書く方向なのか、それとも各部会のエキスパートジャッジによるところが大きかったのでしょうか。

○横山課長補佐

事務局としては、堀本先生におっしゃっていただいたように、どんなものが出ているのか一目でわかっていたできるようにできるだけ書くのですけれども、こんなのを書いたら意味ないよと言って消していただいているケースもありまして、本当にエキスパートの、その所見の書くことの意義みたいなものにおすがりしている部分があります。そういう状況でございます。

○堀本座長代理

そういうわけではなくて、エキスパートジャッジという形にさせていただいて、むしろこのへんがとるに足らない、軽度だという意味では書いておいたほうがわかりやすいのではないかな。

○浅野座長

よろしいですか。事務局、今ので大丈夫ですか。

そうしましたら、無毒性量は母動物、胎児とも1,000 mg/kg体重/日未満ということになりますね。催奇形性はなしということです。今のでよろしいですね。

それから、ウサギを用いた発生毒性の②③の総合評価というのが、無毒性量が母動物及び胎児とも150 mg/kg体重/日ということ。ここもよろしいですね。

ありがとうございます。

○横山課長補佐

1点お願いします。今のウサギ③の試験で、最高用量1,000 mg/kg体重/日なのですが、母動物で体重の減少が僅かなものなのなのですが、妊娠6～9日、妊娠6日と9日にしか測定していないので、その間の増加量について一応有意差があったので、急性参照用量のエンドポイントにしているのですけれども、ここについて御審議いただけないでしょうか。

○浅野座長

これは単回で起こり得る変化と考えられるかどうか。コメントをお願いします。

○堀本座長代理

ここに関しまして、データを見ますと、非常に悩ましいところがあるのですが、3日間の最初のデータ、3日、3日という形になっているので、わかりにくいのですが、この下がり方を見ると、ワンショットでも出るという形で見てもいいだろうと思います。

○浅野座長

桑形先生、よろしいですか。

○桑形専門委員

そう思います。

○浅野座長

そうしましたら、発生毒性試験③もARfDの毒性影響の表に加えていただければと思います。

では、遺伝毒性試験までお願いします。

○高嶺専門職

52ページをお願いいたします。21行目から、遺伝毒性試験でございます。林先生から遺伝毒性に関し、コメントはありませんという御意見をいただいております。

CHL細胞あるいはCHO-K1細胞を用いました*in vitro*染色体異常試験では、それぞれ数的異常（代謝活性化系の非存在下のみ）、あるいは構造異常（代謝活性化系存在下のみ）の誘発が認められました。しかしながら、異なる細胞ではありますが、同様の濃度・時間で処理されたにもかかわらず、これらの試験結果には一貫性が認められませんでした。さらに、複数回実施されたマウスを用いました小核試験及び染色体異常試験を含むほかの試験の結果は全て陰性であったことから、トリホリンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

大変失礼いたしました。こちらは森田先生からの修文をいただいたものを読ませていただきました。

表52につきましては、森田先生と若栗先生、お二方からそれぞれ御修正いただいております。

56ページの9行目からは、代謝物F、こちらは動物、植物及び環境由来の代謝物がございしますが、こちらの細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が記載されております。こちらの結果といたしましては陰性でございました。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、最初の部分、遺伝毒性試験の52ページに森田先生から修文をいただいておりますが、これにつきまして林先生、若栗先生、いかがでしょうか。

○林専門委員

ここの20行目のところに、私より「遺伝毒性に関し、コメントはありません」となっているのですが、これは森田先生のコメントを受けて追加のコメントはありませんということでしたので、この部分は全部了承済みです。

○浅野座長

それから、表の中も若栗先生、森田先生から詳しく追記していただいておりますけれども。では、森田先生。

○森田専門委員

基本的に多く書くのはどうかなという気もしているのですけれども、今回の場合は、同じような試験で、陽性・陰性さまざまな所見がありましたので、少し詳しく書かせていただいたというところです。

基本的に、これまでの書き方で、処理時間や処理濃度が変わると①②という形で書かれていたように思いまして、まとめられるものはまとめてシンプルに書いたほうがいいだろうということで、こういう形にさせていただいた次第です。

○浅野座長

ありがとうございます。

その化合物ごとに適切に判断すればいいと思います。

若栗先生もよろしいですか。

○若栗専門委員

内容といたしましては、特に生体にとって問題となるような遺伝毒性はないということによろしいかと思います。

表中の修正なのですが、実は54ページの真ん中へんにあるV79細胞を使った試験で、普通、-S9系、代謝活性化系非存在下の処理時間イコール、その後すぐに標本作製に入りますが、この試験に関しましては処理時間の後にさらに培養するというのがありまして、それを追記しましたところ、ほかのも全部追記してしまったという次第なのですけれども、森田先生も言われましたように、若干、処理時間とその後の培養時間の異なっているところが多かったので、その追記をさせていただきました。

以上です。

○林専門委員

ちょっと追加なのですが、このへんの記載ぶりはその剤のケース・バイ・ケースでやっていけばいいと思うのですけれども、せっかくここまで細かい条件を書いていたので、例えば染色体異常の1994年のGLPという55ページになるのですか、そこにこのうちの何番と何番と何番が陽性になったというような意味で、陽性の下に番号を振っておくと、後で見たときにわかりやすいのかなと思って、一応今この3人でコンセンサスを得ましたので、番号を入れさせていただきたいと思います。後で事務局のほうに渡しておきます。

○浅野座長

そうしましたら、55ページの表の右端のカラムに加える感じですか。番号を入れていただくようによろしくお願いします。

○森田専門委員

コンセンサスなのですが、今ちょっと考えたのですが、この表のカラムに入れるよりも、陽性になるとcというふうに脚注があるので、脚注の最後に①②③の試験についても、脚注のほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

染色体異常試験全体としては陽性という判断がその表にはあって、さらにその細かいものが脚注につけられるという形ですね。事務局、それでよろしいですか。

○横山課長補佐

記載ぶりなのですけれども、例えば55ページをお開きいただいて、1994年の染色体異常試験なのですけれども、森田先生と若栗専門で処理後時間の記載の仕方が違っていて、2案になっているところがあるのですが、これは従前の記載ぶりを確認して整理させていただくということでよろしいでしょうか。

○森田専門委員

はい、結構です。

○若栗専門委員

それでお願いします。

○横山課長補佐

それと、54ページの真ん中の試験も、先生方の御意見が同じような内容の記載ぶりが違っておりまして、より詳しい情報で修正いただいたほうの案に合わせて、さらに従前の例に従って修正するというので、申しわけございませんが、お願いします。

○浅野座長

そうしましたら、遺伝毒性の項目に関しまして、よろしいでしょうか。

では、最後になります。その他の試験についての御説明をお願いします。

○高嶺専門職

56ページ、17行目から、ラットの28日間免疫毒性試験でございます。

57ページをお願いします。こちらの試験につきましては、免疫毒性は認められておりません。

同じく7行目からマウスの28日間免疫毒性試験でございます。この試験につきましても、免疫毒性は認められておりません。

23行目から、肝薬物代謝酵素に対する影響試験（ラット及びマウス）の試験が行われております。

58ページに行きますが、4行目からでございます。P450の濃度がラットの雌雄で減少しておりますが、マウスの雄では増加しております。ERODはラットの雌雄で減少しております。エリスロマイシン*N*-デメチラーゼはラットの雄で増加、マウスの雄でも51%増加しております。ラウリル酸12-ヒドロキシラーゼはラットの雌で減少しております。マウスの雄では増加しております。ラット雌雄の肝臓で滑面小胞体が増加しております。ラット及びマウスとも小葉中心性肝細胞肥大は認められませんでした。

その他の試験は以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

その他の試験については、コメントを特にいただいていないのですけれども、特段大丈

夫でしょうか。

それで、ちょっと振り返っていただきたいのですけれども、29ページの一般薬理試験の部分ですけれども、ここで100 mg/kg体重、300 mg/kg体重、1,000 mg/kg体重、これは24時間おきに2回投与している。単回の投与の後に、全投与群で異常姿勢及び歩行異常が100 mg/kg体重の投与群全例で認められているのですけれども、これをARfDの対象とするかどうかということについて御意見を伺いたいと思います。

一般薬理試験に関してはいつも悩ましいところなのですけれども、4例を使って実験を行っている。1992年、90年、このへんの試験なのですけれども、このデータ、あとほかの一般毒性試験では、100 mg/kg体重という投与量では特段このような所見は認められていないというところからも考え合わせたところで、この試験の結果につきまして、急性参照用量の対象として加えるかどうか、赤池先生、御意見をお願いできますか。

○赤池専門参考人

今おっしゃいましたように、非常に判断が難しいところだと思います。確かに、今御説明がありましたように、ほかの実験では認められていないということ、それからこちらの試験がやはり4匹でしか行われていないということ、さらに下の用量もとられておりませんし、私はこれは急性参照用量の対象にはしないということでよろしいかなと思いますが、いかがでしょうか。確信を持って言っているわけではございません。

○浅野座長

ここは判断が非常に難しいと思うのですけれども、ほかの先生方、この点につきましていかがでしょうか。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

私も判断がつかないというのが現状ですけれども、安全を踏んで採用するという手もあるかなと。科学的でなくてすみません。

○浅野座長

林先生、お願いします。

○林専門委員

先ほど赤池先生がおっしゃったように、その10倍のところで全く影響が出ていない、再現性が全く見られていないということを勘案すれば、100のこの症状というのは、ひょっとしたら起こったのかもわからないのですけれども、これをもってARfDを設定するといふには少し重過ぎるのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの試験、一般毒性、生殖発生も含めて、単回で100でこういう異常姿勢とか、少なくとも一般状態の変化というのを初期の段階で認めている試験はないのですね。そう考えますと、私個人としても、この一般状態を見た一般薬理の試験というのはARfDの根拠か

ら外して。総合的に判断すると、これには加えないのでいいのではないかと思いますのだけれども、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

皆さんそういうことでいけば、特段反対意見はないですけれども、何か脚注に入れたほうがいいのかもしいですね。毒性が見られているのだけれども、本剤投与で認められている毒性とは判断しなかったと。

○横山課長補佐

食品健康影響評価に記載しましょうか。

○浅野座長

そうですね。これも前例がありますので、判断の材料として最後のところに加えておいていただければいいと思います。

では、一般薬理に関しては急性参照用量の対象としないということで進めたいと思います。

ありがとうございます。

では、最後の部分をお願いします。

○横山課長補佐

59ページをお願いいたします。動物体内運命試験、植物体内運命試験について、結果に基づいて記載させていただいております。12行目からのボックスですけれども、10%以上認められた代謝物としてNを記載するかどうかということでお問い合わせさせていただいて、清家先生から、事務局の整理でいいよというふうにいただいております。

また、毒性ですけれども、19行目から毒性の主な所見を記載させていただいております。御確認いただければと思います。豊田先生のほうから、肝臓と脾臓のヘモジデリン沈着を追加してはどうですかという問い合わせをいただいております。この点に関しましては、幹事会のほうで、仮にこれらが貧血の二次的な影響であるとした場合、貧血という所見はここに出ておりますので、ヘモジデリン沈着までは書かなくてよいのではないかと思います。御意見をよくいただきますので、そういった御意見を踏まえて、記載しなくていいかという点で御確認いただければと思います。

あと、腫瘍性病変の発生に関しましては、今日御議論いただいたとおりにまず修正させていただいて、あわせて申請者のほうに発生頻度を確認させていただきます。もし何かございましたら、また先生方に別途御相談させていただきたいと思います。

暴露評価対象物質については、59ページの28行目からでございます。結論といたしまして、農産物、畜産物中の暴露評価対象物質、親のみという案としておりますが、10%TRR以上認められている代謝物が何個かございますので、記載ぶりは大丈夫なものかどうか、御確認いただければと思います。

ADIでございますけれども、24行目のところを御覧いただければと思いますが、イヌの2年の試験の無毒性量2.39を100で除した0.023で急性参照用量ですけれども、69ページの

表を御覧いただければと思うのですけれども、一番上の薬理はまず削除になります。薬理はとらなかったことについては、食品健康影響評価に文章で残す。ラットの発生毒性試験ですけれども、①の母動物の早期吸収胚、こちらの関係で無毒性量が母動物は800、胎児は骨化遅延をとるということで無毒性量400。総合評価を記載しておりますが、これはエンドポイントにしなくていいということで削除。

ウサギですけれども、①の試験からはエンドポイントなしで削除。②の試験は、この試験としては毒性所見はありません。③の試験、1,000 mg/kg体重は単回の影響と先ほど御判断いただきましたので、③の1,000は影響、②の試験は150までしかやっていなくて、ちょっと間があいているのですけれども、150は無毒性量。総合評価として、母動物150という数字を置いております。

これらを比較しますと、150という数字が一番小さい値になります。150と1,000の間があいていますので、一番小さい数字を選びますと150が設定根拠になりますけれども、こちらでよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、ポイントだけ見ていきたいと思います。

59ページの所見の追記に関しましては、従来のルールどおりに、貧血に伴った変化ですので、これは記載しないということで進めたいと思います。

それから、ADIに関しましては変更なく、イヌの慢性毒性試験の2.39を無毒性量としまして、100で除して0.023ですね。

それから、急性参照用量ですけれども、今、横山さんに説明していただいたように、一般薬理試験がなくなる。それと、ラットの発生毒性試験の総合評価をなくして、発生毒性の最初の母動物25という部分もなくしますので、ウサギの発生毒性試験②の母動物150 mg/kg体重というのを対象としましてARfDを設定したいと思います。

以上の結論につきまして、御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

では、文言に関しては、最終的な案を送付していただいたときに確認するということがよろしいでしょうか。

相磯先生、どうぞ。

○相磯専門委員

59ページの毒性影響のところ20行目、網かけの部分で「肺（肺肺炎）」を残しますか。

○浅野座長

これは除いてください。

○相磯専門委員

あと、25行目、マウスの肺腫瘍のところですけども、このところは修正がかかりますね。

○浅野座長

そうしましたら、申請者のほうでの計算のし直しも含めて、また最終的な修正案をお送りいただいて、皆さんで確認いただきたいと思います。

皆様、今日はありがとうございました。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、念のため。いつも座長に言っていただくのですが、ADIが0.023 mg/kg体重/日、急性参照用量が1.5 mg/kg体重ということで、今日は御審議いただきました。ありがとうございました。

次回日程です。次回は、本部会は6月24日金曜日、幹事会は6月22日水曜日を予定しております。評価書の修正案などはメールで送らせていただきますので、御確認のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

○吉田委員

アダプトした後にすみません。腎臓も削除でよろしいのですね。

○浅野座長

そうですね。腎臓の所見も削除をお願いします。

ほかに何かございますでしょうか。

今日は進行が遅くなってすみませんでした。今後ともよろしくお願いします。

本日の会議は終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上