

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

## 第59会合議事録

1. 日時 平成28年11月18日（金） 14:00～17:04

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（シアナジン、ピリベンカルブ）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、桑形専門委員、佐藤専門委員、  
清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、本多専門委員、  
山本専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、藤本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、横山課長補佐、  
岩船係長、諧係長、小田嶋係員、小牟田専門職、高嶺専門職、海上技術参与、  
河野技術参与

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     | シアナジン農薬評価書（案）（非公表）         |
| 資料3     | ピリベンカルブ農薬評価書（案）（非公表）       |
| 資料4     | 論点整理ペーパー（非公表）              |
| 資料5     | 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて |
| 参考資料    | メピコートクロリド農薬評価書（案）（非公表）     |
| 机上配布資料1 | ピリベンカルブ机上配布資料（非公表）         |

## 6. 議事内容

### ○横山課長補佐

ただいまから第59回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方12名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、今後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

### ○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（シアナジン、ピリベンカルブ）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のほか。

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 シアナジン農薬評価書（案）、

資料3 ピリベンカルブ農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

資料5 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて、こちらは肝肥大の考え方についてのガイダンスを先月の幹事会でおまとめいただきましたので、その内容について説明させていただきます。

参考資料として、メピコートクロリド農薬評価書（案）、こちらは先月御審議いただいた剤ですけれども、一部、評価書案の修正につきまして御説明させていただきます。

机上配布資料として、ピリベンカルブの参考資料、これはイヌの嘔吐に関する資料です。

机上配布資料2として、シアナジン、こちらは食品健康影響評価の修正部分についての抜粋でございます。

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

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申し上げます。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きまして、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、各農薬の評価を審議する前に「農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」について、事務局より報告してください。

○濱砂課長補佐

先ほど申し上げましたとおり、先月の回幹事会での審議の結果、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて御了承いただきましたので、資料5に基づきまして御報告を申し上げます。

資料5の冒頭の記載といたしましては、肝肥大が生体の適応性変化であるか、毒性影響、有害作用であるかについて、各部会で一貫性をもった判断を行うため、現時点での考え方を整理したものであるとの記載になってございます。

1. 背景、2. 肝肥大とはに形態学的変化、2ページで機能的変化について、それぞれ記載されてございます。

3. 食品健康影響評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方につきましては、1) 原則としまして、外的因子への応答として、生体の恒常性を維持するために肝細胞の機能が亢進することが肝細胞肥大であることから、生体の恒常性が維持されている限りにおいて、肝肥大は適応性変化であり、毒性影響とはしない。限界を超え、生体の恒常性が破綻した肝肥大はもはや適応ではなく、生体にとって悪影響が生じていると考える。これらについて総合的に判断するという記載になってございます。

2) 各論につきましては、(1) 毒性影響ととらえるべき変化として、①～⑤で5つ取り上げられてございます。簡単に御紹介いたしますと、①肝細胞肥大のタイプにつきましては、門脈周囲性に肝細胞肥大が認められた場合、光学顕微鏡ですり硝子状や微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大ではなく、風船様の大型肝細胞や水腫性変性が認められる場合、電子顕微鏡下において、sERやマイクロボディ増生以外の細胞内小器官の変化を主とする肝細胞肥大が観察された場合、毒性影響である可能性を考慮すべきであるという記載になってございます。

3ページにお移りいただきまして、②肝細胞の変性及び壊死(単細胞壊死を含む)並びにそれらに対する炎症性反応指標に変化が認められる場合といたしまして、形態学的には肝細

胞の変性及び壊死並びにそれらに対する炎症性反応、血液生化学的にはアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、アルカリフォスファターゼの増加も肝細胞障害の指標となり得るといった記載になってございます。

③胆道系の変化を伴う場合としましては、病理組織学的には胆管若しくは胆道系組織の変性壊死、炎症反応、胆管過形成等、血液生化学的にはビリルビン、 $\gamma$ -グルタミルトランスアミナーゼの増加等として認められ、これらの変化が肝肥大と共に認められた場合は肝肥大が毒性影響である可能性を考慮すべきであるとの記載になってございます。

④脂質代謝系の変化を伴う場合としましては、肝細胞内の脂肪蓄積を示す病理組織学的所見、血液生化学的検査項目では中性脂肪又はコレステロールの増加といった脂質代謝系の関連項目の変化、また、肝細胞の変性/壊死、炎症反応とともに観察されるといった記載になってございまして、これらにつきまして観察された場合には、肝肥大が毒性影響である可能性を考慮する必要があるという記載になってございます。

4 ページにお移りいただきまして、⑤肝肥大が色素沈着等を伴う場合といたしまして、こちらは単球食細胞系の細胞質内の褐色色素沈着等の病理組織学的変化が認められる場合、こちらは肝肥大と同時に認められる場合は肝肥大が毒性影響である可能性を考える必要があるという記載になってございます。

(2) 適応性変化と判断すべき肝肥大について、(1) に示すような肝障害に関連する指標の変化が認められない場合には、肝肥大は毒性影響ではなく、適応性変化と判断する。核内受容体及び核内転写因子の関与が示唆され、活性化が認められる場合には、適応性反応であることを示唆する根拠の1つとなり得る。複数の酵素を経時的に検索することは、それぞれの化学物質のタンパク質誘導の特徴を把握するために有用。ただし、必須要件ではなく、この変化のみを用いて判断を行うことはできない点について留意が必要であるといった記載になってございます。

(3) としましては、肝肥大は適応性変化か毒性影響かを判断する際の留意すべき点について、それぞれ記載されてございます。

(1) といたしましては、高用量投与群では肝障害が認められた場合であっても、低用量投与群において肝細胞の変性/壊死や炎症性変化等の病理組織学的変化及び肝毒性を示す血液生化学的指標の変化を伴わない場合、低用量投与群で生じた肝肥大は適応性変化であると判断するといった記載になってございます。

(2) として、一過性の肝肥大について記載されてございます。

(3) 肝重量との関連につきましては、5 ページの上から2～6行目にかけまして、肝重量の増加をどう判断するかについて記載されてございます。その後の「なお」ですが、肝重量の増加を毒性影響とすべきかどうかについて記載されてございまして、こちらは2)－(1)で示した判断基準を踏まえて検討すべきであり、これらの変化が認められない用量で変化が認められる肝重量の増加及び肝細胞肥大については適応性変化と考えられることから、それらのみでは毒性所見としないといった記載になってございます。

(4) 血液生化学的検査結果につきましては、原則として、統計学的有意差が認められた場合に毒性影響と判断する。ただし、エキスパートジャッジにより判断することもあり得るという記載になってございます。

(5) 甲状腺の変化を伴う場合につきましては、二次的な甲状腺刺激ホルモンの増加及び甲状腺ろ胞上皮肥大/過形成である場合には、肝臓のみならず全身の恒常性を変調させ、下垂体及び甲状腺機能の異常として全身に及んだものと考えられる。したがって、甲状腺機能への影響が観察された場合には、その試験において認められた肝肥大が毒性影響であるか慎重に判断する必要があるといった記載になってございます。

参考としまして異物応答性の核内受容体及び核内転写因子の変化、参考文献を6ページに記載してございます。

報告は以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

以上の説明ですけれども、この点に関しまして、御質問等はございますでしょうか。では、また何か質問事項が生じましたら、事務局に御相談ください。

それでは、次に農薬（シアナジン）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、事務局より御説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、資料2をお願いいたします。シアナジンでございます。

本剤につきましては、昨年、平成27年6月19日の旧評価第一部会で御審議いただいたものでございます。その際に要求事項が2点出されまして、その回答がこのたび提出されましたので、今回はその部分について御審議をお願いするものでございます。また、ねぎの適用拡大申請に係る評価依頼に関して、あわせて評価をお願いいたします。食品健康影響評価の前までひととおり御審議をいただいております。今回新たにねぎの国内作物残留試験が提出されております。

9ページ、27行目に構造式を示してございます。このシアナジンでございますが、トリアジン系の除草剤でございます、作用機序は緑色植物の光合成の阻害となっております。

11ページからⅡ．安全性に係る試験の概要でございます。今回、審議済みの試験については説明を省略させていただきたいと思います。要求事項に対する回答部分と追加試験の部分、先生方からいただきましたコメントを中心に説明をさせていただきたいと思います。

まず、1．動物体内運命試験でございます。平塚先生、小澤先生から特段コメントはありませんと御意見を頂戴してございます。

植物まで続けてよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○高嶺専門職

では、17ページをお願いいたします。植物、土壌、水中運命試験まで、本多先生、清家先生から特段意見はありませんとコメントをいただいております。

24ページの18行目から（1）作物等残留試験でございます。今回ねぎの試験が追加されております。おめくりいただきまして、シアナジンの最大残留値ですけれども、今回のねぎ（茎葉）の0.334 mg/kgが最大残留値でございました。代謝物H及びKについても分析されておりますが、どちらも定量限界未満でございました。

動物体内運命試験、植物、環境関係まで以上でございます。

○浅野座長

現在までのところで追加のコメント等、先生方からありませんでしょうか。大丈夫ですか。

では、続けて毒性をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、26ページから毒性でございます。全般につきまして、赤池先生から修正等のコメントはありませんと御意見を頂戴しております。

その後も先生方から特にコメントはいただいているのですが、35ページの28行目からの（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。この試験につきまして追加の資料要求が出されておりました。

36ページの19行目の下のボックスでございます。追加資料要求事項1といたしまして、相磯先生、藤本先生から、乳腺の病理組織学的検査において、12か月中間と殺群を除いた発がん性試験群の検査動物数を精査し、乳腺における腫瘍性病変の発生数を再確認し、統計検定を実施することと要求事項が出ておりました。これに対しまして、今回、回答が提出されております。

慢性毒性群の乳腺腫瘍発生数を除外しまして、発がん性試験群のみで再度、統計検定が行われております。その結果が36ページの表35に回答反映として記載してございます。その結果、腺癌につきまして、5 ppm以上から有意な増加が認められております。

37ページでございます。申請者からの回答に対する藤本先生からコメントをいただいております。当時のコメントは、集計しなおしたということでした承しますといただいております。

真ん中の線から下、【事務局より】といたしまして、昨年6月の旧評価第一部会におきまして、雌の12か月中間と殺群を除いた発がん性試験群におけます乳腺腫瘍の発生頻度の集計、統計検定の再実施を要求しまして、その結果をもって乳腺腫瘍について御判断いただくこととされておりました。今回は結果が提出されましたが、その結果、先ほど申し上げましたが、5 ppm以上投与群の雌におきまして、統計学的に有意な乳腺の腺癌の発生頻度の増加が認められましたので、本試験におけます雌の無毒性量を1 ppm（0.053 mg/kg体重/日）といたしましたが、こちらについては用量相関性が明確でございません。こちらについて扱いの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、平林先生、豊田先生、浅野先生から、5 ppm以上で認められたとい

う判断に賛同しますといただいております。

佐藤先生からは、用量相関性に関しましては体重増加抑制が腫瘍の成長抑制に影響した可能性を考えますと加えてコメントをいただいております。

藤本先生からも、**25 ppm**以上の投与群におきましては、摂餌量減少と体重増加抑制が見られているということから、カロリー制限の効果でプロモーションが抑制された可能性があります。用量相関性が明確ではないのはそのためだと考察されますと御意見をいただいております。

平林先生からは、用量相関性が明確でないことの解釈につきましては、佐藤先生、藤本先生の御指摘に同意しますと御意見を頂戴しております。

浅野先生からも加えまして、高用量での発生頻度の減少につきましては、体重増加抑制が反映された変化と考えてよいと御意見を頂戴しております。

相磯先生から御意見をいただいております。まず①といたしまして、雌の乳腺腫瘍の発生について、38ページでございます。乳腺の検索数を各群**52**匹にいたしますと、発生率は次の表のようになりまして、**5 ppm**以上で増加があるように見えます。**n=52**とした場合の発生数として、相磯先生が表を作成してくださっております。腺癌の発生率でございますが、ヒストリカルデータが**10.1~22.7%**となっておりまして、それと照らし合わせますと、**5 ppm**以上からヒストリカルデータを超えております。従いまして、雌の乳腺の腺癌は**5 ppm**以上で発生増加と判断しますと御意見をいただいております。

次に②といたしまして、雌の乳腺の検査動物数について御意見をいただいております。この試験でございますが、対照群と最高用量群につきましては全動物で乳腺の病理組織学的検査が行われていますが、中間用量群につきましては、全動物については行われておりません。この最高用量群で腫瘍の誘発・発生増加を認めた場合には、量反応関係を押さえるため、中間用量群と対照群の間で統計検定をかけることとなりますが、対照群と恣意的に一部の動物を除外した中間用量との間では統計検定はできません。

このままではこの評価はできないのですけれども、乳腺腫瘍につきましては、肉眼検査で異常がない場合は病理組織学的検査でも腫瘍を発見できません。よって、剖検所見に乳腺に異常が認められず、病理組織学的検査を実施されなかった動物を実質状乳腺腫瘍の発生がなかったものとみなして検査動物数に入れまして、1群の母数を**52**とすれば、全動物の病理組織学的検査を行った結果に近いものになり、統計検定も可能と考えますということで、**n=52**として、この案件を処理することを提案しますと御提案をいただいております。

最初に申請者が集計してきた、実際に病理組織学的検査を実施した動物数を母数にする場合には、中間用量群の一部の動物について、病理組織学的検査が実施されないということを脚注等に明記する必要がありますと御意見をいただいております。

39ページでございますが、【事務局より】といたしまして、今回この申請者の回答の中で剖検時に乳腺に異常が認められなかった動物も含めまして、**n=52**で統計を行った結果もございましたので、その結果を表にまとめております。統計処理を行いました結果、**25**と**50 ppm**

投与群におきまして、腺癌のほうに統計学的な有意差が認められております。

先ほどの表35におきましては、母数が違うということで腺癌が5 ppmから有意差が出てきましたが、52を母数とした場合には有意差は25からしか出てこないということ。相磯先生の御意見にありましたとおり、5 ppmはヒストリカルデータを超えているということがございます。

また、親委員の先生から御意見をいただいております。今回は乳腺の異形成ですとか過形成が増えていないということ、この病変がマウスでは出ていないということ、この剤につきましては、ラットについて、2年間の慢性毒性試験がほかに2本行われているのですが、そちらで使われている系統がCFEラットというもののなのですが、こちらのラットではこのような病変が認められておりませんので、こちらをあわせて御検討をいただければという御意見をいただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験は以上でございます。お願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

今回問題になっているのは、前回の旧第一部会での審議のときに出た質問事項に関してですね。これで乳腺の癌について統計学的な再検定を行うということにつきまして、申請者の回答に対するコメントを皆さんからいただいたものですが、申請者は病理組織学的検査を行ったものを母数として、それで検定をかけている。相磯先生からは全ての動物を取り入れて、母数を一緒にそろえて検討すると。

○相磯専門委員

この中間用量群ですね。2年の最終解剖で死んだ動物については全組織を病理検査しています。ところが定期解剖まで生き残った動物については、死亡動物については同じように全部、病理解剖、病理検査、組織検査をしているのですが、生存動物の肉眼で変化がなかったものについては乳腺で検索されていないのです。その数が38ページの一番下にテーブルを出していますけれども、計画解剖動物（試験期間終了）したもののうちで乳腺に剖検所見がない動物が1 ppmで6匹、5 ppmで9匹、25 ppmで4匹です。

この動物が病理検査されていないということは、この中間用量群と対照群あるいは高用量群との統計検定はかけられないと考えますので、ここをどうしたらいいのかなというところで、私は昔、乳腺の発がん性試験をやっていたときにSDラットなどを使っていまして、肉眼で一生懸命に探して、肉眼で小さい病変を見つけると、そのところを検査すれば、乳腺の腫瘍が出てくるのですが、それ以外のところは見つからないということで、肉眼で変化がないものについては、これはたまたま標的が乳腺なので、それが言えるのですが、乳腺に関しては肉眼で変化がないものについては組織をやっても出ないと理解してもいいのではないかと私は考えております。それを皆さんがどうお考えになるのかというところです。

先ほど、 $n=52$ のところの統計検定で申請者が、腺癌5 ppmは有意差がなくなっていると。これは私も確認しておりますけれども、そのところのP値が0.05になるかどうかと非常に際

どいところですか。ここのところはグレーゾーンというか、プラスにとるか、マイナスにとるかというところは悩ましいところです。

○浅野座長

ありがとうございます。相磯先生に伺いたいのですけれども、例えば、病理検査で途中死亡例は、通常の発がん性の試験のときは除きますよね。つまり、母数が違って検定をしていますよね。つまり、52に揃えなければいけないというわけではないのではないですか。

○相磯専門委員

普通の発がん性試験でも一応、検索動物数はどうしても検査できなかった動物ですね。標本がなくなったとか、そういったものはn数から外しますけれども、大体乳腺だとか肝臓だとか脾臓というのはnが50匹でスタートするならば、nが50で揃えて実験していると。これは明らかに乳腺の発生が見込めない、乳腺腫瘍の発生がネガティブになるというような動物だけを外していますから、そうすると中間用量群での発生数が実際よりも高く出のです。変化があるところだけを拾ってきて検査していますから、そのところは要注意で、本当にこれは検定をかけていいのですかというところです。

○浅野座長

わかりました。そういう意味ですね。そうしましたら、39ページにあるように検査動物数、すなわち肉眼所見で乳腺腫瘍が認められなかったものも加えて、実際に病理はやっていませんから、その部分を脚注に加えるということで、肉眼的に剖検所見で乳腺腫瘍の疑いがないものは除いたということ。

○相磯専門委員

あと、この実験はどの動物が乳腺を検査されていて、どの動物が検査されていないかという、そのn数の確定が非常に厄介なのです。それで最初のときに申請者に注文として、私どもがやるのもなかなか面倒なので、間違いが起こりやすいので、申請者に検索動物数を精査してくださいという注文をつけていたのです。今回、私のほうで調べてみたら、38ページの一番下の段、中間用量群で1 ppmが46、5 ppmが43、25 ppmが48。申請者のほうの検索動物数を見ますと、36でも37ページでもいいのですけれども、検査動物数が1 ppmは44で、5 ppmは35、25 ppmは45と、これは拾い上げに間違いがかなり生じやすいのです。だから、なかなか正確な数字が出てこないということもありまして、nを52で揃えてしまうと正しいことになるのではないかなと、実際に近いものになるのではないかと考えています。

○浅野座長

今、n数を52に揃えるという御提案を相磯先生からいただきましたが、ほかの毒性の先生方はいかがでしょう。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

今、御説明いただいたとおり、確かに乳腺の腫瘍では肉眼でなければ、ほぼないというのは確かだと思うのです。ただ、決まりきったところを切るようなルーチンの試験ですと、ご

く僅かなものが偶発的に出てくる可能性はないとは言えないのではないかと少し思いました。ただ、今回の剤についてという判断でありますと、中間用量群で有意差はついておりますけれども、ヒストリカルデータをわずかに上回るところであって非常に微妙な判断にはなると思います。

それで有意差の検定をとるという意味では、先生がおっしゃったように中間用量群だけ不当に下がってしまうと、そこだけ高くなってしまって微妙なところに有意差がつきやすくなってしまうというのは確かだと思いますので、おっしゃったように、乳腺に関しては脚注にどういうふうに動物数を選んだかということを記した上で、52に揃えるというのはいい判断だと考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょうか。

○相磯専門委員

あと、この5 ppmを発がん性ありとするのか、ないのか、親委員の先生からもお話がありましたように、ほかの動物実験では、この手の乳腺の腫瘍はなかなか出ていないということも考えて、ここのところをどうするのかというのは微妙なところですね。

○浅野座長

そうですね。申請者が出してきた統計検定の仕方によりますと、一応、有意差が認められますけれども、今の相磯先生の御提案ですと、有意差そのものはなくなりますが、背景データから微妙に超えてくる。その点はいかがでしょう。

○相磯専門委員

そのところは、やはりこの実験だと取り上げたほうがいいと思います。

○浅野座長

ということは、5 ppmは、この用量から乳癌の発生が有意に認められたという判定でよろしいですか。

○相磯専門委員

私は、そこをそういうふうにしておいたほうがいいのかなと思いますけれども、ほかの先生方の御意見を聞いてみてください。

○浅野座長

最初の事務局からの質問事項によりますと、全ての先生が5 ppm以上、もともとの表が全例ではなく、52例ではないというのがあったのですが、有意差がついているものをベースに見ていただいたわけですが、そこで5 ppmでは発がん性、ここから腫瘍が発生しているという判断だと思うのですが、今の議論をベースにした上で、ほかの先生方はいかがですか。どのようにお考えでしょうか。

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

SDで乳腺腫瘍は出やすいので偶発的なものも混じっているかもしれませんが、データを見る限りでは5 ppmから出ているのかなと思います。ほかの系統のデータを見ていないのですけれども、SDで出ている以上は発がん性ありと厳しめにとったほうがいいと考えています。統計手法のやり方ですけれども、実際に52例は見えていないので、頻度の検定を52でマクロもあわせて行うというのは一つの手かもしれませんが、折衷案として、括弧でn=52の場合の統計処理の結果をこの表にコンバインしてはいかがでしょうか。括弧でnが52例でやった場合の統計処理はこうですよとフッターにつけて出す。両方のデータを見ていただいて、5 ppmは背景データから超えているので発がん性ありと判断したとしてはいかがでしょうか。

○相磯専門委員

その場合、検査した動物数をもう一度、正確に拾い直しが必要になってくると思います。

○佐藤専門委員

そちらは申請者が提示してくれたn数を使えばいいのではないのでしょうか。

○吉田委員

意見を少し申し上げたので、先生方のジャッジだと思うのですが、もしヒストリカルコントロールから超えているというのであれば、対照群がヒストリカルコントロールデータよりも低いということも考慮しなければいけないです。5というのは10%を切りますから、そういった対照群と比較している。そうしたら、その対照群がたまたま低かったということはないかということもあわせて考えていただかないと、別に私は先生方のジャッジでよろしいかと思うのですけれども、そこもきちんと考えることがある。

それから、ぜひ動態の先生にお尋ねしたいのですけれども、用量相関性が全くないのですね。確かに最高用量はかなり体重が抑制されていますけれども、5 ppmと25 ppmは大した抑制ではないです。もし乳腺腫瘍が減っているならば、ほかの腫瘍だって減っていてもいいけれども、例えば、下垂体腫瘍とか、そういうものはそうは減っていないというのがありますので、そう思うと本当に体重だけか。体重でものすごく自然発生の腫瘍は変わるということがよく知られておりますが、そのあたりはどうなのかなと。問題なのは、その5 ppmと25 ppmをどう考えるか。

だから、ヒストリカルコントロールデータよりも低いコントロールをどう考えるかということと動態的に、この剤は非常に高い用量だと動物が死んでしまうので、比較的低いのですけれども、SDで動態のテストをされていて、それですと5 mgと結構高い用量でのキネティックスで、やはり用量相関性があるということは、恐らく5～50 ppmというのはあまり飽和しないような量なのかどうかということと動態の先生に見てもらって、血中の濃度が飽和していないのに発がん性が変わらないのをどう見るかということもあわせて考えていただくのはどうかと御提案したいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

この5 ppmと最高の50 ppmに関して、薬物動態の面から、この投与量の差につきまして、

何かコメントはありますでしょうか。平塚先生、お願いします。

○平塚座長代理

結論から言うと、私自身はそこまで細かく数値上でコメントは持っていないのですが、ただ、この剤の代謝系を考えたときに、一つは発がんメカニズムというのがどういうメカニズムによって起こっているのかということと、もう一つはこの剤自身が「グルタチオン抱合」を受け極性化する代謝を受けやすいという側面を持っています。

したがって、先生が先ほど御質問いただいた飽和しているかどうかという、その飽和というのは原体そのものということかと思うのですが、ここでの5倍の濃度の変化と、それに伴う乳腺腫瘍の出方の整合を動態から説明するのは極めて難しいかなと。また、乳腺そのものは非常に脂溶性の富んだ組織ですので、標的臓器に原体そのものがどれだけ移行し、その組織内濃度が重要と思いますが、その濃度から発がん性の予測となると、私自身は回答を持っていませんし、とても難題なので、小澤先生がおられれば、御指摘いただけるかもしれませんが、私自身そこまでお答えしかねます。

○浅野座長

ありがとうございます。

もう一方、メカニズムの点から、最後のほうで乳腺腫瘍に関連すると申請者が考えてメカニズム試験を行っていますけれども、これも抗エストロゲン作用に関しましてはあまりはつきりしないのですよね。この点につきまして、藤本先生はいかがでしょう。

○藤本専門参考人

基本的にSDは特異的にアトラジンでよく報告されている、かなり仕事がされたメカニズムだろうということで議論されているかと思うのですが、まさに今、乳癌はそのことについて議論しているわけで、でも、結局は性周期が狂ってエストロゲンに対する暴露が増えているようなことを本当に見ているのかというと、見ているわけではないので、ここでは例えば、5 ppm以上でそういったことが起こっていて、かつ、体重効果みたいなものがあつたのかどうかは全く判断が結局できない。その背景のメカニズムは全くわからないので、そういうレベルからの判断は難しい。そうすると本当に素のデータを見て、それをどう見るかということにとどまるのかなという印象を持っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

いずれにしても、5 ppmのところが発がん性ありと判断するところの判断が非常に難しいところだと思うのですが、ここはもう一人、平林先生はいかがでしょう。

○平林専門委員

ヒストリカルデータを持ち出すと、やはり吉田先生がおっしゃったようなことも絡んできますので、ここは有意差がきっちりついたところから判断をするのがいいだろうと、まず思います。その上で個体数を検査した数に限定するか、最初に設定した群のn数にするかというところで、その有意差がつくか、つかないかというところが微妙になるところが多分論点

だろうと考えております。

私はやはり検査をしたものについて処理をして、ここで有意差が出たということをもって、それをメインに、佐藤先生がおっしゃったような折衷案というのがありますけれども、そういったことをきちんと記載をして、そして、5 ppmから腫瘍があったということではいかがかと考えております。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○相磯専門委員

親委員の先生からおっしゃられたヒストリカルの件についてはごもっともなことだと思います。38ページの私のコメントの囲いのところです。n=52とした場合の各群の発生率を見ますと、これはコントロールが9.6%です。背景データの最低下限が10.1%、50匹の中で1匹が違くと2%です。ということは、もうこれは0.5匹違うかわらないかと。要するに下限ですね。もう下限値の上にいると。それから、濃度を右のほうに見ていきますと、0、1、5、25、50 ppm。n=52で揃えると発生率が対照群は9.6%、1 ppmは11.5%、5 ppmは23.1%、25 ppmは32.7%、50 ppmになりますと下がって28.8%。50のトップドーズを除いて用量相関性にほぼ上がっているという結果は出ていると思います。だから、もうこの実験のデータだけから見ると、5 ppmからとっておいてもいいのかなと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、これは5 ppmから乳癌が発生したととるという御意見が多いようですので、そのときに考え方を示しておかなければいけないと思いますので、先ほど佐藤先生が言われたように、有意差が出ている最初の表ですね。申請者が示した表。それは結局、病理組織検査自体をしていませんので、していないというのは肉眼所見で認められなかったものはしていないという条件をきちんとつけた上でのもう一つの表を並べた上で、5 ppmを乳癌の発生の最小用量としたという結論でいかがでしょうか。

先ほど吉田先生からもおっしゃられたように、系統を見たときにSDは出やすいというものがあるのですが、結局この乳腺の癌のメカニズムは、その後にメカニズム試験をやっていますけれども、そういうのがはっきりしないところも含めて、数値が出てきているところで、この両方を並べたところで5 ppm以上は上昇しているという判断をせざるを得ないのではないかと思いますけれども、いかがですか。そういった結論にさせていただいて、よろしいでしょうか。

ただし、ここは非常にボーダーなところだということで進めさせていただきたいと思います。というのは、この試験が結局、ADIの設定根拠になっていますね。最終的に腫瘍でADIの最小用量が決定しているわけですが、そのときにADIを算定するときに100で除するというところ。これが腫瘍ということで100でいいのかということも含まれてくると思

うのですけれども、これは非常にボーダーラインで、ここの部分で5 ppmを乳腺癌ありと結論づけましたので、係数に関しましては通常どおり100にするというところで、あわせて考えてみてもいいのではないかと思うのですが、いかがでしょう。もしそれに御異論がなければ、これでまとめさせていただきますが、先生方は大丈夫ですか。

では、ここは5 ppmに関しましては、この試験におきましては発がん性ありとまとめていると思います。よろしくお願いします。

では、続いてお願いします。

○高嶺専門職

それでは、40ページをお願いいたします。12. 生殖発生毒性試験でございます。桑形先生から、評価書案にコメントはありませんと御意見をいただいております。また、抄録の記載ぶりについて御指摘をいただいておりますので、こちらについては申請者のほうにお知らせをさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

41ページの33行目から（6）発生毒性試験（ラット）④でございます。こちらが事務局案のARfDの設定根拠となっている試験でございます。

42ページの表39でございますが、こちらの75 mg/kg体重/日の母動物で認められております死亡でございますが、こちらは親委員の先生から、この死亡の母数の70という数ですが、41ページの34行目に書いてある数値と合わないのではないかと御指摘をいただいております。

これは調べましたところ、この70というのはもともと群に割りつけられていた数でございまして、妊娠していない動物も入っている数でございますので、妊娠した動物数のみで考えて、こちらの数につきましては12/53と訂正をさせていただきたいと思います。申しわけございませんでした。あわせまして、41ページの34行目の記載につきましても、帝王切開群、自然分娩群といたしまして、それぞれ死亡した数も入れまして、記載ぶりを整えたいと思います。申しわけございませんでした。

表39は43ページまで続いております。43ページの最小用量の5 mg/kg体重/日のところですが、体重減少につきまして、妊娠7日で認められておりますが、この5 mg/kg体重/日の用量では統計学的有意差がございませんので、今回、統計学的有意差がないというマークをつけさせていただいております。

発生毒性試験については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初の桑形先生の御指摘のところは大丈夫ですね。ありがとうございます。

41ページの発生毒性試験のラットの動物数の件に関しましても、今の事務局の説明でよろしいでしょうか。

続いて、遺伝毒性は終わっているのですでしたか。修正がありましたよね。

○高嶺専門職

それでは、43ページから13. 遺伝毒性試験でございます。こちらは本文と表につきまして、森田先生から御修正をいただいております。御修正の御指摘の内容でございますが、45ページの2行目下のボックスでございます。

網かけ部分というのが43ページの20行目にあるのですが、細菌という言葉に網かけしてございます。こちらでございますが、細菌だけではなく酵母も用いておりますので、微生物としてはどうでしょうかと御指摘をいただいております。また、表41のボックスのすぐ上の*in vivo*試験でございます。こちらの記載でございますが、*in vitro*の陽性試験でございますが、*in vivo*試験がnon-GLPの古い試験なので、陰性をより認識しやすいよう追記してみました。参考にしてください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、林先生からは、森田委員の修正を承認しますと御同意いただいております。

若栗先生からは、コメント等ございませんといただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、遺伝毒性試験のところを森田先生から修文をいただいておりますが、この点につきましては、林先生、大丈夫でしょうか。

○林専門委員

今、事務局から説明があったとおりです。*Saccharomyces*が入っていますので、微生物としておいたほうが無難だろうということです。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、続きをお願いします。

○高嶺専門職

続きまして、14. その他の試験でございます。こちらは追加資料要求がなされた項目でございます。

その項目でございますが、47ページをお願いいたします。相磯先生、浅野先生、藤本先生、山添先生から追加資料要求事項という形で出していただいたものでございます。こちらでございますが、抄録に記載がございます「軽微な抗エストロゲン様活性があることが示唆された」という記載につきまして、膣の上皮の角化の程度が抑制されたことをもって判断することの妥当性について説明すること。その上で、先ほど御議論いただきました2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められました乳腺腫瘍との関連性についても文献情報も踏まえて考察すること。その際、このシアナジンについての考察とともに、ほかのトリアジン系の農薬についての情報も引用すること。エストロゲンの硫酸抱合化が阻害された場合にエストロゲンが乳腺に蓄積される可能性があることから、動物体内運命試験において酵素処理等により本剤の代謝物の抱合体の生成がなかったか説明すること。4点の要求事項が出されておりました。

こちらに対する回答でございます。エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用を検討した試験としまして、その他の試験14の(1)と(2)という2本の試験が実施されております。

14の(1)につきましては、エストロゲン様活性について検討された試験でございます、その結果、エストロゲン作用を示唆する変化は発現しなかったということでございます。14の(2)は、抗エストロゲン作用を検討した試験でございます、こちらにおきましては、シアナジンと17 $\beta$ エストラジオールをあわせて投与した群で、17 $\beta$ エストラジオールのみを投与した群よりも膣垢中の角化細胞の量及び膣の角化上皮細胞層が明らかに減少したということから、シアナジンはごく軽度ではございますが、エストロゲン作用を阻害したと考察されております。

また、より強い抗エストロゲン作用を示すアトラジンという剤がございますが、この剤を雌のSDラットへ投与をした結果では、明瞭なエストロゲン阻害作用が認められておりまして、シアナジンでは同様の変化は確認されていないということ、膣粘膜の角質の量の減少が直接的に抗エストロゲン作用を反映した変化とも断的できないと考察がなされております。

このアトラジン系の除草剤でございますけれども、弱い抗エストロゲン作用を有しておりますが、エストロゲン作用はないということ、発情周期の延長を引き起こしました結果、内因性エストロゲンへの暴露を延長させて、乳腺腫瘍の早期発生及び発生率の増加を引き起こすことがあります、これは最大耐量を極めて長期に投与した場合に限られているということ、F344ラットには生じないということから、この系統差は老齢SDラットの系統特異的なホルモン状態に起因すると考えられて、ヒトには外挿できないということ、これらの情報から、先ほどのラットの慢性毒性/発がん性併合試験で認められました乳腺におけます腺癌でございますが、こちらにもエストロゲン作用によるものではなくて、SDラットに対する系統特異的な高齢時のホルモン状況に与える早熟化現象に起因する可能性が高いと考察がなされております。

また、シアナジンの代謝物が抱合体を形成するかどうかということですが、こちらについてはラットを用いました動物体内運命試験におきまして、主な代謝物として抱合体が検出されなかったということから、抱合体を形成する可能性はないと考察がなされております。

この申請者からの回答に対しまして、相磯先生からは、回答案を受け入れますとコメントをいただいております。

浅野先生からも、理解しましたとコメントをいただいております。あわせまして、「乳腺腫瘍の増加はエストロゲン作用ではなく、雌SDラットに系統特異的に認められた、高齢時のホルモン状況に与える早熟化現象が関与している可能性が示唆された」という考察文があるとよいと考えますということで、47ページの6～10行目に浅野先生の御意見を踏まえまして、事務局で追記をさせていただきました。こちらの網かけ部分につきましては、さらに藤本先生から御修文いただいたものでございます。

48ページにお戻りいただきまして、藤本先生からは、アトラジン系の除草剤の中でシアナ

ジンの位置づけを示して、そこから予想される毒性メカニズムの考察をするといったことができたによかったですが、難しいでしょうかといただいています。しかし、回答中でシアナジンではアトラジンと同様の変化は確認されていない、腔粘膜の角質の量の減少が直接的に抗エストロゲン作用を反映した変化とも断定できないと考えていますとありますので、このあたりを反映することによいのかもかもしれませんと御意見をいただいております、この部分を46ページの33～36行目に書かせていただいております。33～36行目に当初書いておりましたが、今回その部分をさらに藤本先生に御修文いただきまして、「以上より、シアナジンは軽度の抗エストロゲン様作用を有している可能性が示唆された」という文章にしております。

こちらにつきまして、親委員の先生から御意見をいただいております、高用量では軽度の抗エストロゲン様作用を有している可能性があるのですが、実際に毒性試験に用いられた用量、こちらは90日のラットで30 mg/kgという用量が一番高い用量でございますが、そういった用量では抗エストロゲン作用は認められなかったという内容にしてはいかがでしょうかと御意見をいただいております。

47ページの浅野先生にコメントをいただいた部分でございますが、さらに藤本先生に御追記いただきましたアトラジン系除草剤というお話でございますが、アトラジン系除草剤が食安委でまだ一つも評価をしていないということで、こちらの話を書くのは難しいのではないかなと考えているところでございます。

その他の試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

結論としては、これは結局、申請者側からははっきりとしたメカニズムの考察ができていないと思うのですが、これについて、ある事実だけを簡潔に書くというのが一番適切かなと思うのですが、46ページの最後の部分ですね。この部分というのが、藤本先生に書いていただいた「軽度の抗エストロゲン様作用を有している可能性が示唆された」というところ。これは毒性用量では少なくとも、はっきりとは認められていないところがあるので、今、親委員の先生から御提案があったような、毒性試験で行われた用量では認められていないという結論の書きぶりはいかがでしょうか。

○藤本専門参考人

もちろん非常に重要な追加だと思います。基本的に抗エストロゲン様作用が例えばあったとしても発がんに関しての説明にはならないので、ありましたという、まさに今おっしゃったように事実を述べるだけということになろうかと思います。

前回この追加資料要求を出したときの一つの疑問は、子宮重量等を見たときにはほとんど抗エストロゲン作用が見えなかったわけですが、上皮の角化だけを根拠に抗エストロゲン作用という表現を使っていいかどうかというのは一つの質問のポイントだったのですが、そこは結局、とは言えない、みたいな回答だったので、その辺を一応考えて、抗エストロゲ

ン作用を有している可能性があるということを加えたということであります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、とりあえず46ページのほうは逆に抗エストロゲンがはっきり認められないという書きぶりにして、47ページのほうはいかがでしょうか。

○藤本専門参考人

先ほどから申し上げているように、結局、直接メカニズムを示唆するようなデータがないわけだし、もちろん文献的にはアトラジン系のことを挙げて回答してきているわけですが、確かにSDラットは特異的であることとか、アトラジン系だろうかなど。だろうということは、そうかもしれないなというふうには思えるので、もともと記載のあった「SDラットに系統特異的に認められるのと同様なメカニズム高齢時のホルモン状況に与える早熟化現象」というのは全然理解できない表現なので、そこは消して、何か書くとしたら、アトラジン系で認められたメカニズムに関係しているのかもしれないというような可能性ということかなと思ったのですが、そこもあまり踏み込めないということであれば、どうしたものですかね。あまり言わないということですかね。

○浅野座長

結局、アトラジン系除草剤はまだ食安委で評価したことがなく、この部分はもうメカニズムはわかりませんので、詳細なメカニズムは不明であったという結論が一番妥当ではないかと思うのですが、いかがでしょう。よろしいですか。

○林専門委員

実際に詳細不明なので、46ページの33行目以降を全部削除してはいかがでしょうか。先ほど座長がおっしゃったように、試験から出てきた事実だけを書いておくということでもいいのではないかと思います。

○浅野座長

では、事務局のほうはよろしいですか。先ほどありましたように47ページのほうは全部削除で、46ページのほうで本化合物は毒性試験で用いた用量では抗エストロゲン作用は認められなかったという結論でいいと思うのですが、書きぶりに関してはよろしいですか。そのようにお願いします。

今度は最後、食品健康影響評価のところをよろしくお願いします。

○高嶺専門職

それでは、机上配布資料2をお願いいたします。Ⅲ．食品健康影響評価、こちらは未審議のところでございます。

2行目からラットの動物体内運命試験の結果を記載してございます。こちらは経口投与後の吸収率につきまして、平塚先生から2か所の御修正をいただいております。時間と吸収率でございます。シアナジンは投与後速やかに排泄されて、投与後96時間の尿及び糞への排泄率、こちら平塚先生から御修正をいただいております。92.1～104%TAR又は92.1%以上、どち

らかということで御修正をいただいております。

9行目から植物体内運命試験の結果でございます。10%TRRを超えて検出された代謝物はG、H、K、M、Lでございました。

11行目から作物残留試験の結果でございますが、申しわけございません。こちらは今回適用拡大の申請がございました、ねぎについての記載をしておりませんでしたので、文章について訂正をさせていただきたいと思います。「シアナジン並びに代謝物H及びKを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、シアナジンの最大残留値はねぎ(茎葉)の0.334 mg/kgであった。代謝物H及びKは全て定量限界未満であった。」と修正をさせていただきたいと思います。申しわけございませんでした。

13行目から畜産物の残留試験でございます。最大残留値はブタの肝臓におけます0.03 µg/gでありまして、乳汁では、いずれの試料におきましても検出限界未満でございました。

16行目から、シアナジン投与による影響は、主に体重（増加抑制）に認められたということでございます。

先ほど御議論いただきました19行目からのラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の件でございますが、雌で乳腺腺癌の発生頻度の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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記載をさせていただいております。

22行目から発生毒性試験でございますが、ラットを用いた発生毒性試験におきまして、胎児のほうに外表奇形、内臓奇形、骨格奇形が認められておりますが、母毒性が認められる用量でございました。ウサギでは催奇形性は認められておりません。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物が認められておりますが、これらはラットにおいても検出される代謝物であることから、農産物中の暴露評価対象物質はシアナジン（親化合物のみ）と設定したとさせていただいております。

各試験におけます無毒性量が表43、こちらはもとの評価書案のたたき台のほうに記載してございます。単回経口投与等に惹起されると考えられる毒性影響等は表44に記載しております。

32行目から追記をさせていただいております。こちらはラットを用いた発生毒性試験の④におきまして、母動物の無毒性量が設定できないという試験でございましたが、最初の審議のときにラットの発生毒性試験③と④の総合評価を行ってはいかがでしょうかと、たたき台にその案を記載しておりましたが、堀本先生から、あえて総合評価として無毒性量をまとめる必要はないかと思いましたがと御意見をいただいたということで、無毒性量は設定できなかったものの、ほかの試験で無毒性量が認められているという内容をこちらの食品健康影響評価に書かせていただけないかと御提案をさせていただきました。その記載が1ページの32～34行目の文章でございます。こちらについて、先生方に御確認をお願いしておりましたが、佐藤先生、平林先生、浅野先生から御同意をいただいております。

2ページ、ADIでございます。各試験で得られました無毒性量のうち最小値は、先ほど御

議論をいただきました、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.053 mg/kg体重/日でございましたので、こちらを根拠として安全係数100で除した0.00053 mg/kg体重/日をADIとして設定したとさせていただきます。

ARfDでございますが、事務局案といたしまして案①で、ラットを用いた発生毒性試験④の5 mg/kg体重/日が最小値であったということで、こちらを根拠として、安全係数100といたしまして、0.05 mg/kg体重をARfDと設定したとさせていただきます。

案②でございますが、堀本先生から、ラットの発生毒性試験④では5 mg/kgでは体重、摂餌量とも投与直後、妊娠7日から減少が見られています。こちらは単回投与の影響ではないですかという御意見で、ラットの発生毒性試験①の4.5 mg/kg群のほうで妊娠9日以降に体重増加抑制が認められたので、無毒性量の最小値としてはこちらを採用してはいかがでしょうかと御意見をいただいております。

この御意見に基づきまして、案②といたしまして、シアナジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量ですが、ラットを用いました発生毒性試験④で無毒性量が得られなかったということを記載させていただきまして、より低用量で実施されたラットの①の試験において4.5という数字が得られていることから、こちらを100で除しまして、0.045 mg/kg体重をARfDと設定しましたという2つの案を御紹介させていただきました。こちらの案2つについて御検討をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

机上配布資料のほうで話をしたいと思いますけれども、前半の部分、平塚先生の修正の部分はこれでよろしいですか。

○平塚座長代理

御意見を頂戴したいのですが、「排泄率は92.1～104%（又は92.1%以上）であり」という記載ぶりにしたのですが、これを「92.1%以上であり」とどちらがいいかという形でコメントをさせていただいたつもりでおるのですが、私としては「92.1%以上であり」という書きぶりの方がいいのではないかと御提案をさせていただきたいです。

○浅野座長

今、平塚先生がおっしゃったように、これは両方ダブってしまっているので、後半の言い方のほうが適切のような気が私もありますけれども、いかがでしょう。大丈夫ですか。

では、そのように修正をお願いします。

次は32行目の部分で、初回審議時はラット発生毒性試験④において無毒性量が設定できなかったところなのですけれども、これが案①、案②のほうにかかわってきます。2ページ目です。実際にARfDと設定と根拠となる発生毒性試験のところで堀本先生に御提案いただいたように、案②のほうの無毒性量が設定できているこの試験においてARfDの設定根拠としたということで、5 mgと4.5 mgというNOAELの違いはありますけれども、より案②のほうが適切のように思いますが、御意見はありますでしょうか。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

いつも同じことを言っておめんなさい。①の試験は非GLPで実施されている試験なので、破格にそれと比べて、こちらのほうが低くなるとか高くなるわけではないので、事務局の案で私はいいいのではないかと考えております。

○浅野座長

ほかの先生方はよろしいでしょうか。そうしましたら、案②のほうの書きぶりをお願いいたします。

先ほど御議論をいただきましたように、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果、このNOAELが変わってきましたので、0.053、つまり1 ppmですね。この用量でNOAELとして、これは先ほども申し上げましたけれども、安全係数は100でよいかどうかというところ。この点につきましては境界領域での判断ということがありましたので、100でよいのではないかと私見を述べましたけれども、先生方はいかがでしょうか。これに対して御意見はありますか。異論はなさそうですので、ADIの安全係数につきましても100で進めたいと思います。よろしいでしょうか。

○山本専門委員

すみません、私は案②は賛成ではないと言ったつもりだったのです。皆さんがそれでよければいいけれども、案②というのは非GLP対応の試験でされたデータなので、案①と案②でそれほど大きく差がないので案②でいいかもしれないけれども、案①でよいのではないかと私は御意見を申し上げたつもりです。

○浅野座長

失礼いたしました。

○堀本座長代理

今日は声が出ないのでなるべく発言を控えようと思うのですが、事務局案だと急性参照用量の無毒性量にならないのですね。そうすると、もっと下になってしまうというところなので、一応、急性の所見が出ているのでということで、急性の所見が出ていない4.5をとったほうがよいのではないかと提案です。GLPと非GLPの差はあるのですが、ということです。

○浅野座長

非GLPという御指摘がありましたけれども、試験の内容としては評価可能と判断したということですのでよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

山本先生、いかがですか。

○山本専門委員

結構です。

○浅野座長

そうしましたら、ARfDの設定のコメントに関しましては、案②で進めていただいてよろ

しいですか。ほかに御意見はありますでしょうか。

本日の審議を踏まえまして、シアナジンの一日許容摂取量（ADI）につきましては、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であります0.053 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.00053 mg/kg体重/日。

急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いました発生毒性試験①の無毒性量である4.5 mg/kg体重/日を根拠にしまして、安全係数100で除した0.045 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、ADIとARfDが決定しましたけれども、今後の進め方についてお願いします。

○横山課長補佐

御審議を踏まえまして、評価書案を修正させていただきます。腫瘍性病変のところの修正など、ちょっとややこしい修正もありましたので、もう一度メールで先生方にお送りして御確認をいただくことでよろしいでしょうか。

○浅野座長

先生方、よろしいでしょうか。それでお願いします。

○横山課長補佐

それでは、そのようにいたします。ありがとうございました。

○浅野座長

それでは、休憩を入れたほうがいいですか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

もしお疲れの先生がいらっしゃいましたら、適宜お手洗いにいかれるとか、審議中にお願ひできればと思います。

○浅野座長

わかりました。続きまして、次の剤の審議に進みたいと思います。次がピリベンカルブです。

それでは、農薬（ピリベンカルブ）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、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

それでは、資料3をお願いいたします。ピリベンカルブの第2版の評価書案になってございます。今回は適用拡大に係る評価依頼に関して、追加の試験が提出されておまして、そちらの追加された提出試験及び急性参照用量の設定について御審議をお願いするものでございます。

3 ページ、本年 7 月に厚生労働大臣より食品健康影響評価に係る要請を受けているものでございます。

7 ページ、本剤の構造式は28行目に示しますとおり、ベンジルカーバメート構造を持つ殺菌剤でございます、ミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより、孢子発芽阻止などの作用を示すものでございます。

9 ページ以降、Ⅱ．安全性に係る試験の概要についてです。

11行目以降、1．動物体内運命試験についてです。こちらにつきましては、新たに提出されたデータはございません。

平塚先生より、内容については特段コメントはありません。ただし、P12表 3 の脚注の記述について加筆修正した方が良いと思います、というコメントをいただいております、こちらは後ほど御紹介の説明を差し上げます。

小澤先生から、特段の意見はありませんとのコメントをいただいております。

(1) 吸収に関しましては、表 1 の中で最近の評価書の記載ぶりに合わせてAUCの値を追記してございます。

10ページの 7 行目以降、(2) 分布の中では、こちらも最近の記載に従いまして、消化管内容物に関する記述に関しましては削除を行っておりまして、以降でも同様の修正をしてございます。

12ページ、表 3 の脚注のところで先ほど申し上げましたとおり、平塚先生より「高速液体クロマトグラフィーにおける保持時間 (分)」ということで記載整備の修正をいただいております。

(4) 排泄に関しましては、19行目以降、最近の記載に合わせまして、主に糞中に排泄されたということで修文を行っておりまして、以降、排泄の記載ぶりについては同様に修正をしてございます。

動物体内運命試験までは以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験は内容についてのコメントは特に出されていなくて、12ページの表 3 の脚注の修正ですね。平塚先生、これでよろしいですか。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

では、続いて、植物のほうをお願いします。

○濱砂課長補佐

13ページの17行目より 2．植物体内運命試験についてです。こちらは水稻を用いました試験について今回提出のほうを受けてございます。

17ページ、(5) 水稻①の試験です。こちらは水稻の品種につきまして、本多先生より修

正のコメントをいただいております。清家先生からも本多先生の御意見に同意しますとのコメントをいただいております。

こちらの結果ですが、主要成分としまして、未変化のピリベンカルブ、代謝物Bが認められ、ほかに代謝物Gが検出されたという結果になってございます。

18ページの12行目から、(6) 水稻②の試験としまして、フェニル基の標識体を付与したピリベンカルブについて追加試験が実施されたものでございまして、16行目の品種のところは先ほどと同様に修正の御指摘をいただいております。

本試験におきましても、主要成分として、未変化のピリベンカルブ、代謝物Bが認められ、ほかに代謝物Gが検出されたという結果になってございます。

19ページの19行目からの植物体における主要代謝経路につきましては、記載の整備を行っております。

19ページ、24行目からの3. 土壌中運命試験につきましては、(2) 好氣的湛水土壌中運命試験が提出されてございます。20ページの17行目以降です。本試験での放射能分布及び分解物は表18に示されておりました。ピリベンカルブは時間の経過とともに減衰し、処理180日後で31.5～45.8% TAR 残存した。分解物としてC、G、H、I、Pが認められたという結果になってございます。また、ピリベンカルブの推定半減期は139～173日と算出されたという記載になってございます。

4. 水中運命試験につきましては、新たなデータは提出されてございません。

26ページの12行目からの5. 土壌残留試験につきましては、水稻栽培地での結果について提出されてございますので、そちらを追加してございます。結果は表28のとおりでございます。

27ページ6. 作物等残留試験の(1) 作物残留試験につきましては、新たに提出されたデータがございましたので、そちらを別紙3に追記してございます。最大残留値等の修正はございません。

10行目からの(2) 後作物残留試験につきましては、水田土壌における試験について追加提出を受けておりますので、そちらを記載してございます。大根、小麦を後作物として栽培された試験が実施されてございまして、ピリベンカルブ並びに代謝物B及びGは、いずれも定量限界未満であったという結果になってございます。

27～28ページにかけての推定摂取量につきましては、追加データ等に伴いまして、修正をしております。

植物、環境については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初の部分ですが、今回追加された試験、17ページ、18ページのところでの品種を本多先生に替えていただきました。清家先生からもそれに御同意いただきました。追加のコメント等がありますでしょうか。27ページのところでは、事務局で別紙3に追記したところ、この辺についても大丈夫ですか。追加コメントはないということでよろしいですか。

ありがとうございます。次に一般薬理のところをお願いします。

○濱砂課長補佐

28ページの2行目より7. 一般薬理試験です。以降の毒性試験等につきまして、赤池先生より、修正等のコメントはありませんとのコメントをいただいております。

表30の一般薬理試験につきまして、29ページの4行目の下のボックスを御覧ください。マウスの一般状態において、113 mg/kg体重以上で正向反射低下が認められておりまして、113の用量ですと1/5例であったと。軽微な変化であるため、225をエンドポイントとするということで各先生より御了承いただいております。

②の体温低下につきまして、150 mg/kg体重以上で認められているものですが、150ですと投与前からの温度差のみ対照群に比べて有意差が認められておりますが、450 mg/kgにつきましては測定値と投与前からの温度差の両方が対照群に対して有意であったため、こちらをエンドポイントとするということで各先生から御了解をいただいております。

こちらに関しまして、表30の中で浅野先生より、最大無作用量、最小作用量の数字の修正をいただいております。藤本先生からも体温に関して修正のコメントをいただいております。こちらは最小作用量を上げるか。また、最小作用量はもとのままでARfDのエンドポイントの際に1つ上の用量でみるかどうか。どのような記載ぶりがよいかをあわせて御検討をお願いできればと思います。

30ページの8. 急性毒性試験につきましては、ラットを用いました試験で、雌でLD<sub>50</sub>が300～2,000ということで毒性等級法によって評価されてございます。こちらは2,000 mg/kgでの円背位等につきまして、ARfDのエンドポイントとしてございます。

表32におきましては、代謝物及び原体混在物についての結果が記載されてございまして、各代謝物等でLD<sub>50</sub>は300～2,000又は2,000超という結果になってございます。

32ページの4行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についてです。こちらは新たに試験が提出されてございまして、「ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された結果、眼刺激性試験において検体投与1時間後から全例に結膜の反応が認められたが、72時間後には全て消失した。皮膚刺激性は認められなかった。」という結果になってございます。

これを踏まえまして、13行目以降ですが、初版の際に製造を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験について記載がございましたが、新たな原体を用いた試験が提出されたために削除してよいか御検討をお願いしたところ、佐藤先生、藤本先生、相磯先生、平林先生、豊田先生、浅野先生より御了解をいただいております。

以上です。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず最初に一般薬理試験の件ですけれども、29ページです。作用として認められたけれども、軽微な変化のためにARfDのエンドポイントとしなかったという点に関しまして、マウ

スの一般状態、ラットの体温低下。これは毒性の先生方からオーケーをいただいていますので、書きぶりで一般薬理の28ページの表30のところですが、これは直してしまったのですが、これも、最小作用量ということは軽微で1例、113で正向反射低下が認められているので、これは残しておいたほうがよろしいですか。

赤池先生、これはいかがですか。

○赤池専門参考人

残してよろしいと思います。

○浅野座長

体温低下のところも同様。

○赤池専門参考人

はい。

○浅野座長

では、これは申しわけないですが、もとに戻していただいて、ARfDの設定根拠のところ、無毒性量でその数字を入れていただくということでよろしいでしょうか。

○濱砂課長補佐

わかりました。そうしましたら、表30の脚注のところ、ほかの剤での事例もありまして、最小作用量で認められた所見は軽微であったことから、ARfDの設定には用いなかったというような記載ぶりでいかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。それでよろしいですね。それでお願いいたします。

刺激性に関しましても、新たに追加された試験に置きかえるということで皆さんの御同意を得られています。

○赤池専門参考人

修正された箇所、1カ所、28ページの表30で、雌雄で225 mg/kg体重以下で「正向反射」で止まってしまっている、ここは正向反射の「低下」を入れないといけないのではないのでしょうか。正向反射は低下ですか。

○濱砂課長補佐

先ほどの御指摘で最小作用量を113からとることなので、こちらの記載ぶりは元のものに返さしていただければと思います。

○浅野座長

では、よろしくお願いします。

そのほかに御指摘の点がありますでしょうか。大丈夫ですか。

では、亜急性毒性試験をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

33ページより10. 亜急性毒性試験についてです。

2行目以降の(1) 21日間亜急性毒性試験(ラット)につきまして、初版の審議の際に参

考データとされたものでございます。最近の評価書の記載ぶりに合わせまして、参考資料という形で、脚注に参考資料とした理由、11行目以降に無毒性量について削除の修文を行っております。御確認をいただければと思います。

33ページ、17行目からの（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）につきましては、表36の中での肉眼所見であります肝暗調化について削除の修文案にしております。こちらも御確認いただければと思います。以降、肉眼所見につきましては同様に削除を行っております。

35ページの13行目から、（4）90日間亜急性毒性試験（イヌ）についてです。

22行目の【事務局より】ボックスの中ですが、30 mg/kg体重/日以上での嘔吐につきまして、90日では全例で投与1週以降継続的に認められ、30ですと投与1週では4例中3例、2週以降では散発的に認められているものでして、机上配布資料1を御覧ください。

机上配布資料1につきまして、初版の審議の際に、認められた嘔吐に関しまして、中枢性か刺激性か、どちらかということで追加要求のほうが出てございまして、そのときの回答です。中枢性の嘔吐だと継続的に発現するけれども、本試験での嘔吐の発現は断続的、散発的であり、毎日ほぼ同時刻に被験物質を投与しているにもかかわらず、嘔吐の発現時刻は一定ではなかったということ。ピリベンカルブにつきましては、ラットにおいて胃液の分泌亢進作用があることが知られているということなどから、イヌのこちらの所見につきましては刺激性のものであるという回答が出ておりまして、そちらについて御了解をいただいたものでございます。それを踏まえまして、事務局案としましては、ARfDのエンドポイントとしないという案として御検討をお願いしていたものでございます。

佐藤先生からは、中枢性嘔吐ではない、上部消化管刺激により非特異的な嘔吐でも急性期毒性と判断できると思います。初日に見られたのかは不明ですが、もし初日の投与後に発生した嘔吐であれば、ARfDのエンドポイントと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。

平林先生からは、先ほど申し上げました机上配布資料1の4ページの表、90 mgの雄での個体別の嘔吐等の発現状況について記載されたものでございまして、試験1日目から投与3時間で嘔吐が、投与1日目だと4例中4例、2日目で4例中3例といった結果がございまして、それを踏まえまして、ARfDの設定の根拠になり得ると思いますとのコメントをいただいております。

藤本先生からは、中枢性の作用でないことがARfDのエンドポイントとしない理由にはならないと思います。投与1週間以降の作用ですので、ARfDのエンドポイントとしないということによいと思いますとのコメント。

相磯先生からは、本試験で認められた嘔吐は連投しているにもかかわらず持続性がなく、イヌにも慣れが出てくるように見受けられるので毒性影響とまでは考えなくてよいということでコメントをいただいております。

農薬テストガイドライン、白い本の通し番号で312ページをお願いいたします。308ページ

から農薬の急性参照用量設定における基本的考え方ということでおまとめいただいたものですが、312ページの上の③のところです。消化管に対する影響をARfDのエンドポイントに選定しようとする場合は検体の刺激性によるものではないか慎重に検討をするということになってございます。豊田先生からは、それを踏まえまして、とらなくてよいとコメントをいただいております。

浅野先生からは、本所見は刺激によるものとの判断を支持します。エンドポイントとしないことに賛同しますというコメントをいただいておりますので、こちらの所見をARfDのエンドポイントとしてとるかどうかが御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

36ページの2行目から(5)21日間亜急性毒性試験(代謝物B、ラット)ですが、先ほどの(1)と同様の修文を行ってございます。

亜急性毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

まず、確認したいところです。所見の中で旧評価書の中では肝暗調化という肉眼所見が毒性所見の中に加えられていましたけれども、これは削除をするということで御異論はないですね。毒性の先生方、大丈夫ですね。

では、肉眼所見のところは削除ということでお願いします。十二指腸腔拡張は肉眼と病理でも認められているという変化ですね。その後に色々追加の試験も行っていると思いますが、これは残して、そのほかの肉眼所見だけのものは除くということでお願いいたします。

次は90日間亜急性毒性試験、イヌの嘔吐の件です。35ページ、ここがARfDのエンドポイントとするかしないかというところ意見が分かれておりますので、議論をしておきたいと思います。この内容として、まずは刺激性のものと中枢性のもので分けるべきか、分けないべきか。先ほど事務局から説明があったように312ページの部分で、消化管に対する影響をARfDのエンドポイントに選定しようとする場合は検体の刺激性によるものではないか慎重に検討するという、刺激性だったらすののか、なくさないのか、どちらともとれるような話ですけども、毒性試験という濃い濃度のものを使っているということも含めまして、そこら辺は議論しておきたいと思います。

平林先生、この点につきましてはどのようにお考えになりますでしょうか。お願いします。

○平林専門委員

現在与えられているデータからはARfDを選定することはできないだろうと、まず考えているのですが、提供された追加の個別データの高い用量だけ、雄のデータだと私は解釈しましたが、これを見ると初日のデータとして判断ができるので、こういった形のデータがほかでも出てくれば、検討することができるのではないかと申し上げます。その上で、刺激性かどうかというのは議論が必要だろうと考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

豊田先生は逆に刺激性の部分は。

○豊田専門委員

確かにガイダンスにはっきり断定しているわけではなくて、あくまでケース・バイ・ケースであろうと思うのですけれども、恐らくガイダンスでこのように書かれている背景を拝察しますと、イヌの試験で嘔吐ですとか下痢といった消化器症状が出やすいということがあって、特に嘔吐はげっ歯類には見られないので、イヌの試験のデータが重要になってきますから、そこで嘔吐をARfDにとるとなると過度に厳しくとってしまう懸念があるということで、このような書きぶりになっているのではないかと考えます。

そうしますと、中枢性か刺激性かということが非常に重要な判断になってくると思いますので、通常の試験だと、そこまで詳しく見ないことがあって中枢性は否定できないという意味でとる場合があるかもしれないと思うのですけれども、今回は考察も含めて刺激性が疑われるということで、今回の嘔吐に関しては刺激性と判断して、もしこれをとるとなると無毒性量が10になると思うのですけれども、ほかの試験でもそれに近い値でのARfDのエンドポイントがないということも含めて、今回はとらないという判断でいいのではないかと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

考えたほうがいいのかということで、佐藤先生、御意見をお願いします。

○佐藤専門委員

ガイダンスをちゃんとチェックしなくて申しわけないです。ただ、刺激性でも毒性だと私は今でも思っているのですけれども、血中濃度が上がって中枢に行くのはかなり問題があるのですけれども、物理的なものでも毒性としてとっていいのではないかと個人的には考えています。個別データを見たら1日目から出ていて、投与後に出ているのです。イヌはよく吐くのですけれども、水を飲んだだけでも吐くので、吐き癖のあるものは事前でも多分吐いていると思います。

だけれども、これは投与後3時間ですね。3日目は違いますけれども、1日、2日ですね。投与後に吐いているので難しいですが、3日目から前に吐いていますね。ロジックが成り立たないということで、しどろもどろになっていますけれども、刺激性であってもとっていいのではないかと個人的には思うのですけれども、どうして刺激はとらないということになったのか背景をよく理解していないので、こういう発言になります。すみません。

○浅野座長

この辺のところは確かに先ほど豊田先生がおっしゃられた内容、イヌの動物の性状とかも含めて慎重に検討するというのは、その辺のところが含まれているのだと思うのです。しかも、これはヒトではとても暴露できないようなかなり濃い濃度というところで、この意味合いも含めて、種を越えて中枢性と言うと、また違った毒性学的な意味合いが出てくるのかな

と思うのですけれども、この辺のところは吉田先生に御意見を伺ってよろしいですか。

○吉田委員

まず、刺激性はとらないというのは、急性参照用量というのは1回投与して全身に回った結果、起こり得ることですね。例えば、胃で非常に刺激性の高いようなもの、pHが違うようなもので起きるような変化はとらないということで私は書かせてもらいました。これは恐らくほかの機関でもそのようにとっていると思います。一番大切なのは、この嘔吐が中枢性であるかないかということ先生方に見ていただいて、中枢性のいわゆる神経症状だと判断されれば、これはとらざるを得ないし、神経症状ではないというのであれば、イヌは嘔吐しやすいということを今、先生方も何名かおっしゃっていたので、これはとらないという考え方になるのではないのでしょうか。

○浅野座長

どうぞ。

○山添委員

これは複雑で、ちょっと動態を見てみると、実は吸収された後に胃から薬物が分泌されています。吸収時の刺激ではなくて、一旦吸収された後、胃から大量に分泌をされた結果的に多分嘔吐を起こしている可能性。それで数日の投与の後で起きているというのは、多分そういうことだろうと思います。

○吉田委員

もう一点よろしいですか。この剤の全体を御覧になると、本当に急性毒性があるような剤なのだろうかということが一番見ていただきたいです。この剤のプロファイルとして、ヒトが単回投与したときに急性毒性を起こすような剤なのだろうかということですが、そのあたりが多分一番重要なポイントだと思いますので、ここでお決めにならなくても、最終的に全て生殖発生まで御覧になってからお考えになるのが、先生方が一番判断しやすいのかなと。この剤全体から見ますとどうなのでしょう。そんなに急性毒性があるようには、なかなか見えないのではないかという気もいたしますが、よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

幹事会などで出てくる内容に関しましても、イヌの嘔吐又は消化管の刺激に対する局所的な反応が反映されたような所見はなかなかとりにくいところもあると思うのですけれども、一応、次の試験を見てから判断したいと思いますので、続いての試験の説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

37ページの23行目より11. 慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。

38ページの17行目より（2）1年間慢性毒性試験（イヌ）についてでございます。39ページの1行目下のボックスです。90日のほうと関連してくると思いますが、17.5 mg/kg体重/日以上投与群で認められた嘔吐につきまして、先ほどの90日の結果と同様にARfDのエン

ドポイントとしないということについて御検討をお願いしておりまして、佐藤先生は同様に、Day 1に嘔吐が発現しているのであれば、ARfDのエンドポイントとしてよいと思います。平林先生からは、投与1週間の集計で示されているため、根拠としては判断できないことによると考えます。藤本先生より了承します。相磯先生からもARfDのエンドポイントとしません。豊田先生、浅野先生からも賛同しますとのコメントをそれぞれいただいておりますので、御検討をお願いできればと思います。

慢性毒性試験及び発がん性試験については以上です。生殖発生毒性試験に進んでもよろしいでしょうか。

○浅野座長

お願いします。

○濱砂課長補佐

41ページの4行目より12. 生殖発生毒性試験についてです。こちらは全体的に堀本先生より事務局案で了承しますとのコメントをいただいております。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)においてですが、42ページの3行目下のボックスにありますとおり、3,000 ppm投与群のP世代の親動物の雄において認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないということについて、山本先生、桑形先生より御了解、次のページに浅野先生からも御了解をいただいております。

41ページの23行目下のボックスの中で、桑形先生より、表49から肉眼所見である十二指腸腔拡張を削除していますので、21～22行目にかけての記載ぶりの削除もいいのではないのでしょうかとコメントをいただいております。表49の中の親のF<sub>1</sub>世代の600 ppm投与群の雌で十二指腸腔拡張の組織学的検査の所見が残っていますので、本文中の括弧書きの中の記載を残すかどうか御検討をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

43ページの2行目から(2) 発生毒性試験(ラット)についてです。

14行目下のボックスですが、最高用量投与群の母動物における体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないということで、山本先生、桑形先生、浅野先生より御了解をいただいております。

山本先生からは、300 mg/kgでは妊娠0日からの増加量で有意に減少しているとのコメントもいただいております。

43ページの16行目から(3) 発生毒性試験(ウサギ)について、44ページの5行目下のボックスにありますとおり、母動物の最高用量投与群での体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないということにつきまして、山本先生、桑形先生、浅野先生より御了解をいただいております。

生殖発生毒性試験までは以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

41ページに桑形先生から表49の十二指腸腔拡張を削除しているということでよろしいで

しょうか。これについてはいかがでしょうか。これは十二指腸腔拡張に関しても肉眼所見だけではないのですよね。肉眼所見だけですか。

○濱砂課長補佐

F<sub>1</sub>世代の親の3,000のほうは肉眼所見ですが、600以上のほうは組織学的検査で認められているといったものでございます。

○浅野座長

なるほど。では、これは外していいですね。600以上に全部含まれるわけですよね。これは外してください。それで異論はないと思います。

42ページのところに関しましては、ARfDのエンドポイントとしなかった。先生方、皆さんから同意をいただいています。

43ページのところも事務局案で同意されていますので、生殖発生につきまして、追加のコメントは先生方からありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、遺伝特性のほうに進んでください。

○濱砂課長補佐

44ページの7行目より13. 遺伝毒性試験についてです。

森田先生から、遺伝毒性についてコメントはありませんとコメントをいただいております。

表50の脚注の部分につきまして、若栗先生より、チャイニーズハムスター肺細胞での染色体異常試験での陽性の脚注の部分につきまして、細胞毒性の出る濃度が異なっていますが、+S9では2回目で異常細胞の出現頻度が上がっております。また、ほかの評価書では脚注のような記載はほとんどなかったと思いますということで、3～4行目の「なお」以降の一文について削除のコメントをいただいております。また、削除されるかどうか、出席されている先生方の御判断にお任せしますとのコメントもいただいております。

表51の代謝物及び原体混在物の処理濃度の部分につきまして、若栗先生よりご修正をいただいております。被験物質Gは用量設定試験の濃度からの記載となっているようでしたので修正しました。用量設定試験の濃度を入れるのであれば、原体混在物5、9、11で濃度が変わるかと思いますがとのコメントをいただいております。通常、用量設定の試験濃度は記載してございませんので、ほかの部分の記載については今のままかなと思いますが、念のために御確認をいただければと思います。

遺伝毒性試験については以上です。

○浅野座長

遺伝毒性試験の部分、45ページに若栗先生から修正が入っております。+S9の2回目の異常細胞の出現頻度に関しましてのコメントが書かれておりますけれども、これに関しましては、林先生はいかがでしょう。

○林専門委員

もう第2版なので、一度ここはもう終わっているところなので本来は修正したくないので

すけれども、表51の数値の修正が幾つか入っていますので、数値を修正するのであれば、今のところの脚注も「なお」以下は外しておいたほうがいいのかなと思います。全体として若栗専門委員の提案に同意したいと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

では、若栗先生の御意見を反映させてください。よろしいでしょうか。

その他の試験に進んでよろしいですか。

○濱砂課長補佐

その他の試験につきましては、新たな試験等の提出もなく、コメント等もいただいてございません。

○浅野座長

今、全体の毒性のプロファイルをずっと見てまいりましたけれども、また改めて90日間のイヌの試験ですね。これの嘔吐に関しての御意見を伺いたいと思います。毒性学的プロファイルを見た上で、この嘔吐は恐らく刺激によると判断してよろしいと思いますけれども、この嘔吐につきまして、ARfDのエンドポイントとはしないという御意見に対してはいかがでしょうか。

○佐藤専門委員

しなくていいと思うのですけれども、こういうことを想像してみたのです。刺激性物質はアルカリとかですね。持続的に投与していつて慣れるものなのかなと思ったのです。刺激であれば、ずっと吐くのではないかなと思ったのです。

○吉田委員

慣れるとか慣れないとかいうものではなくて、局所影響は全身毒性とはとらないというスタンスです。

○佐藤専門委員

わかっています。ありがとうございます。

○吉田委員

というのは、私たちは直接イヌのように農薬をカプセルで飲まされるわけではなくて、それを例えば、畑で使った作物を介して食べるわけですから、そういう状態で起き得るかということもあわせて考えていただきたいというように思います。

○佐藤専門委員

ありがとうございます。勉強になりました。

○浅野座長

そうしましたら、90日間と慢性毒性でも嘔吐は認められていますけれども、これに関しましては刺激性の変化ということで、ARfDの設定根拠には入れないという判断でよろしいですか。

先生、お願いします。

○山添委員

本当に刺激性の変化なのですか。わからないので、刺激性の変化という言葉を書かないほうがいいのではないですか。薬理試験のときに腸管の運動が上がっていますよね。この薬物自身に腸管運動の促進の作用があって、実際には軟便は出る可能性はありますよね。その辺の多少疑わしいところはあるので、これを刺激であると判断はしにくいのではないですか。

○林専門委員

では、先生に質問ですけれども、これはもし刺激性と書かなければ、最終的にどういう判断をするのですか。これをとって、ARfDをここで決めてしまうということですか。

○山添委員

先ほど吉田先生は、結局これをヒトが摂ったときの状態で起き得るかということ、多分高い用量でしか出てこないと思います。そういう一文を書くのはいいけれども、刺激性があるかないかという議論はしないほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

これで例えば、イヌは両方とも混餌ではないのですよね。でも、カプセル投与だから出やすいということは非常に可能性は高いと思うのです。げっ歯類でも投与方法が悪いとかなり流涎は起こしますけれども、イヌは賢いので、また今日も来るぞとなるし、それが投与されると出るということもあります。

全体として見ると、この剤の一番の特徴は、もちろん十二指腸なのですから、恐らくフェノバルビタールと極めて近いような肝臓の変化です。それも非常に高い用量においてCYP2Bが上がったりというような剤のプロファイル。あとは十二指腸へのヘモジデリンがむしろ脾臓から減少したり貧血が起きたりするというのがこの剤のプロファイルなのかなと。そういうプロファイルの剤において、こういった単回の投与を起き得るというように見るのかなと。私は少なくとも、もし私だったら、イヌの嘔吐というのは極めて共通してみられるものなので、あまりとりづらいのかなと思います。

○山添委員

私が先ほど、この薬物は吸収された後に胃から分泌されると申し上げたのは、結局、一旦、血中に入ったものが持続吸収されたときに高い濃度になって胃から分泌をされる可能性がある。動態からすると、そのために消化管に作用して、そのために動く可能性は否定はできない。したがって、直接的な刺激で起きるかもしれないですし、あるいは薬理作用でアトロピンで切れないと言っているから、通常のコリナジックな作用で消化管が動くのではないけれども、ほかの状態を介して動いている可能性は否定できないので、我々はここのデータからはわからないので、直接刺激という言葉だけは外しておいたほうがいいと思います。

○浅野座長

わかりました。所見としては嘔吐が出ているという感じですね。ARfDの設定根拠としな

いという内容ですよね。

○相磯専門委員

教えてください。この剤も含めて、例えば、胃に投与したものが吸収されて胃液の分泌が盛んになると出ていく。そういう変化というものは薬理作用とっていいのか、あるいは毒性だったら副作用とっていいのかはよくわからないのですけれども、投与していくにつれて、これがだんだん少なくなってくる。そういうことはよくあるのですか。だいたい薬効だったら投与している限りは、投与した後、同じようにずっと続くのが薬効ではないかと思うのですけれども、そうすると出てくる胃液か何かの量が増えて、それに対して何か反射的に嘔吐が起こっている。そうすると、刺激という言葉が適切かどうかはわかりませんが、使わないほうがいいかもしれませんが、それに対する嘔吐であって、毒性ではなさそうだなと私は考えているのです。

○浅野座長

そうですね。自分自身も明快な答えは持っていないですけれども、直接投与したものが作用するというのと、胃に分泌したものが同じように作用するということの両方を持ち合わせていて、今、相磯先生が言われたような症状が出てくるのだと思います。

○相磯専門委員

それと吉田先生がおっしゃられたように、イヌのメンタルな面もあると思います。この時間帯に呼び出されたら、いいことが起こらないと。

○浅野座長

それこそ、ずっと持続して起こるわけではないというのもありますね。後半になると少なくなってくるというのもあるので、刺激という言葉は抜いたとしても、ARfDの設定根拠として、ヒトに外挿できるような内容としては遠いのかなというところで、この症状は書くけれども、ARfDの設定根拠とはしなかったという内容でよろしいのかなと思うのですけれども、いかがですか。

○藤本専門参考人

細かいことですが、私はいい加減なコメントをしてしまいましたが、35ページの18行目に「嘔吐、軟便及び水様便（投与1週以降）」とあったので、そこだけを見てしまってコメントをしたのですけれども、投与1週以降というのは後ろの軟便及び水様便にかかるのですか。そうだとしたら、誤解を招きそうだから、嘔吐はすぐに起こるのですよね。それを明示的に書くかどうかはあれですけれども、誤解を招くかなと思います。

○浅野座長

これは投与1週以降は軟便と水様便のほうですね。点で分けているところですね。

○濱砂課長補佐

これは全て投与1週以降という意味で事務局のほうで案を作ったのですが、御指摘を踏まえて修正できればと思っております。

○浅野座長

ほかに御意見はありますでしょうか。そうしましたら、最後の食品健康影響評価に進んでよろしいでしょうか。

○濱砂課長補佐

すみません、先ほど、その他の試験のところコメント等をいただいていませんと申し上げたのですが、47ページをお願いいたします。肝薬物代謝酵素誘導試験が実施されておりまして、抄録ですとⅧ-144ページをお願いいたします。先ほど親委員の先生より指摘をいただいたのですが、Ⅷ-144ページを見たときに、CYP2B1の発現量が対照群を100としたときに100～800倍程度の高いものが見られているということで、肝薬物代謝酵素誘導がすごく出てくる剤であるということを踏まえて、評価書でいいますと38ページをお願いいたします。

37～38ページにかけてのラットの1年間慢性毒性試験がADIの設定根拠としており、表43の雄の500 ppm以上投与群で認められた、び慢性肝細胞脂肪化が所見なのですが、こちらが先ほど冒頭に申し上げました肝肥大ガイドランスに沿って考えたときに、これは適応性変化と考えられるかどうか御指摘をいただいておりますので、その部分を御検討いただけないでしょうか。

○横山課長補佐

本剤は重版でもあり、この試験については既に一旦御判断いただいている部分なのですが、農薬専門調査会として肝肥大に関しては新たな考え方をおまとめいただいたということ。さらに今、御説明を申し上げた所見はADIの設定根拠となっておりますので、このままで問題ないのかなと思ったので、御確認をお願いした次第です。

また、今後、重版の剤のこのようなケースのときに、どのように調査会として対応をいただくかという点については、幹事会で御検討いただくことかと思うのですが、この剤の部会での審議の機会は今回限りなので、御確認をいただきたいというものでございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

わかりました。38ページの1年間慢性毒性試験のラットで認められた毒性所見として、び慢性の肝細胞脂肪化というのが適応性の変化として毒性所見から除けるかどうかという点ですよね。所見を一度確認していいですか。

○濱砂課長補佐

該当部分は抄録ですとⅧ-56ページございます。

○浅野座長

これは脂肪染色か何かをやって確認しているのですか。

○濱砂課長補佐

報告書を先ほど確認しましたところ、HE染色をしているまでは書いてあるのですが、それ以上の染色についての記載はございませんでした。

○浅野座長

つまり、HEで確実に見られるのは空胞化ですよ。

○吉田委員

浅野先生、これは報告書にHEの写真が出ています。1年の慢毒のラットの別紙のほうです。通知していただけますか。皆さん、HE写真になりましたか。

今日申し上げたのは、これはガイドランスであげられた肝細胞肥大ではないのですが、なぜ申し上げたかという、どうも代謝酵素から見ると明らかにCARとPPARだろうと。メインはCARだろうという結果が得られています。CARはヒトには外挿しないというように考えられていることなのですが、ただ、このび慢性肝脂肪化が起きている500 ppmの雄は何も血液生化学も動いていない。そして、肝重量も上がっていない軽度なものでしょう。かつ、私はこの程度がどんなものかなと思って見ましたら、先生方に写真を見ていただきたいのですが、肝臓の写真、ピンクの写真になりましたでしょうか。

これは1が対照群での雄の肝臓で、2が肝細胞のび慢性の脂肪化があるという2,500 ppm、1個上のドーズです。小葉中心性の肝細胞をび慢性ととっているのですが、私なら小葉中心性にしてしまうかなという程度のものですが、少なくとも肝細胞が肥大をしていることはいいのですが、この程度の脂肪化だということです。その下の用量も程度としては同じです。

と言いますのは、ここは私の専門ではないのですが、CARの場合は脂質代謝を動かすということがわかっておりますので、ひょっとしたら、こういうのもこれからは適応と考えられないかなという御提案として申し上げました。まだこれは毒性の範疇として捉えようというのなら、もちろんそれではいいのですが、これからはこういった薬物代謝酵素を測ったようなデータが出た場合は、このあたりも先生方、毒性だけではなくて代謝の先生も含めてお考えいただければ、ありがたいなと思っております。

○浅野座長

ありがとうございます。

少なくとも、これは脂肪染色をしていなくても脂肪化としても、脂質に関する生化学的データは全く動いていないですよ。この上の用量まで全く動いていないということ。また、肝細胞の肥大がその後は目立ってくるというところですから、これは毒性所見としてとるべきかどうかというところはいかがでしょうか。

○山本専門委員

毒性の専門家ではないので、一般的に考えて、いつもこれを拝見して、中心性に肥大しているということは代謝酵素が誘導されているのだなというつもを考えている。び慢性は相当たくさん来ていて、肝臓が頑張って代謝酵素を誘導しているのだなという感じで普通に考えると思われるのですが、切片状で見ると脂肪かどうかはわかりません。組織の専門家として脂肪染色しているわけではないので。でも、細胞は確かに大きくなっている。代謝酵素が誘導されて大きくなっているのだったら、先ほどの肝肥大についてのコメントにあったように代謝酵素がたくさん、細胞は働いているときには大きくなるので、異常ではないという意

見は賛成ではありますけれども、今回どうかと言ったら、それは別の話だと思います。

○浅野座長

では、この程度の空胞的な変化だったら適応性範囲でも十分。毒性としなくてもいいのではないかと考えていくのも重要なのではないかと思います。いかがですか。

○相磯専門委員

今この送っていただいている写真を拝見していて、2番の写真ですか。拡大を上げると中心静脈周囲のところは何となく、くもりガラス、グランドガラスのような滑面小胞体の増加のような感じがします。その周辺というか端っこのほう、左隅のほうに中性脂肪の固まりが幾つか集まった細胞があるという感じです。代謝酵素が動いているというような。

○浅野座長

皆さん、御意見はほかにありますか。大体同じような御意見ですか。今、見ている写真は一番高用量の2,500 ppmです。この部分は色々な所見が重なってきていますので、毒性所見としてもいいのですけれども、ここに肝肥大も認められていない状況が500 ppmで所見としてあるわけなので、これは毒性所見として認めず、適応性変化ということで、毒性所見から外すというふうに変更してもよろしいでしょうか。

○吉田委員

肝重量も上がっていなければ、私たちの今までというのはある程度、いわゆる薬物代謝酵素、ERが頑張った結果、何らかの脂質代謝が動いた結果、脂肪化はあるだろうというパターンなのですけれども、今回、肥大はこの用量からはあまり明らかではないということもあります。でも、頻度としては500 ppmでたしか7/20くらいあるのです。その上の250は9/20ということであまり変わってはいないのであるけれども、最初に言い出して申しわけないのですが、この脂肪化が本当に脂質代謝にみられるか。もしみられるのであれば、なぜこのび慢性脂肪化をとらなかったかというのは先生方に記載していただくということになります。

ただ、こういった薬物代謝酵素のデータとかを出していただくと、毒性をどう考えるかという議論には非常によいデータとして提供していただけるかなと。個人的には多分これだけCARが動いているので、恐らく脂質かなと思うのですけれども、私は薬物代謝の専門家ではないので、それ以上はわからない。ただし、トリグリセリドとかコレステロールが動かないレベルでの話だということも、さっき浅野先生がおっしゃったことも重要ななと思っています。それは先生方が御判断いただくということで。

○浅野座長

これはもう前に結論を出されている内容ですよね。当時は脂肪化ということで、しかも、び慢性ということで毒性所見としてとったのだと思います。どうなのでしょう。こういうのは部会で決めるものなのですかね。今まさにタイムリーなところで肝臓の適応性か、毒性かの線引きは本当に難しいところで、個人的にはどちらかと言うと、薬を開発するほうだった時代には、肥大でもいいのではないかと、それくらいの考えでしたのです。つまり、まだ肝臓がそれを超えて壊死をしてしまったら毒性ととるべきだと。そういうようなところもあるの

で、今はもう肥大と重量増加は完全に毒性所見としてとらなくてはいけないではないですか。そこで、この議論があったという話を幹事会でしてみたいのです。これは毒性所見から外するのは厳しいですか。

○林専門委員

私も専門外なのですが、これも重版ものということもあるし、確かに先ほどのガイダンスができたので、それに沿って重版ものでも再評価ということはあると思うのですが、その場合でもやはり一度こういうふうに判断をしたものを消すということになれば、かなりそれをサポートするデータがきっちりしていないといけないと思います。

今の場合は、どこまで所見から外すという方向のサポート的なデータがあるのかによると思うのですが、なかなか一度決めたものは、今回これを所見から外してしまうと、これまでの重版ものはたくさんあるわけですね。それをさかのぼって、また見るというようなことにもなりかねない非常に大事なポイントだと思います。この現場での評価として真剣に考えて、この部分は残すか残さないか、それこそエキスパートジャッジをしていただきたいなと思います。

○吉田委員

林先生、これがADIに関わるから私は申し上げます。ADIに関わらない試験については、私は申し上げます。それは重版ものだから。ただ、ADIに関わるのでどうでしょうかというのが今回の私の提案です。

ただ、一つ、確かに重版ものなのですが、加えていただきたいのは、薬物代謝酵素を申請資料で加えていただいているのですが、単に薬物代謝酵素が誘導されたと、これではあまりに今のサイエンスには合致していないかなと。どこの薬物代謝酵素が誘導されて、それはどういうふうに毒性学的に考えられるのか。例えば、メインとしてCYPの2B1と3A4が顕著に誘導されたことから、本剤においては肝臓においてCARとPPARが活性化されていると考えられると。もし違っていたら御修正ください。せっかくガイダンスが出たので、というようなことを変更してもいいのではないかを御提案したいと思います。そうすれば、次のステップに進むことができるのではないかと思います。

○山添委員

多分、吉田先生がおっしゃるように、将来的には変えていかなければいけないし、必要な項目がどういう項目なのかという一つの提案だと思うのです。ただ、今回のものについては500 ppmでみられていて、薬物代謝のほうは同じ用量で行われた試験があるのかというと、それは直接は該当しなくて、200では出なくて、高い用量では出ている。そうすると、この実際にみられた現象をどう判断するのかを今後、幹事会を経由して、そのところでどういう形でどういう条件のときに見直せるとか、そういうものを作っていくための一つの段階で、多分、吉田先生はその問題を提起したいということだろうと思うので、先生のほうから幹事会のほうに議題として上げていただいて、その中でクライテリアをもうちょっと詰めてから見直すというのではどうですか。林先生、それはどうですか。

○林専門委員

私は、これは第一部会だから、第一部会の毒性の先生方のエキスパートの意見をもっと伺いたいのです。第一部会でそれなりの線を出す必要があると思いますし、第2版、重版でADIが変わってしまったら、それは結構大変なことです。その辺はもう少し毒性の先生の御意見をお伺いしたいと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○豊田専門委員

色々御指摘をいただきましたけれども、写真を拝見すると確かにこちらで大きな変性というのがすり硝子状の変性にも見えまして、この写真を見ると非常に、確かに考えなければいけないことが今後あるのだろうなどは感じています。しかし、このガイダンスで示されたものと今回の500 ppm以上での肝細胞脂肪化というのは、厳密には少なくとも一致はしていないと思いますので、この会でこのガイドラインを踏まえて何か判断するということにはならないのではないかと思います。

あくまでも、今後こういった微妙な変化、特にCARが動いているような変化のときに、脂肪化と変性とされているものも含めて、どうしていくかという提起をいただいたと受けとめます。ガイダンスではあくまで典型的に言われているすり硝子状の変性による肥大の場合を挙げていて、水腫性変性といったものは毒性の可能性があるというふうにまだ残しておりますので、それを踏まえても、今この脂肪化を直ちに、この写真は確かに怪しいのですが、それを見て毒性ではなさそうとは言い過ぎではないかと感じます。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかはいかがですか。ポイントはこれを適応性変化と言い切れるかどうかということだと思います。毒性を否定できるかどうかということ。

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

非常に答えづらいのですが、私が一病理担当として見ると、肝細胞肥大に伴ってできた脂肪化かなと思います。び慢性にはついていないので、門脈周囲、あるいは中間帯から門脈周囲についているような脂肪に見えます。これの毒性学的意義は、はっきり言ってわかりません。血清も動いていないので、これは毒性だよと。薬の経過が長いので、これは毒性だからやめるよということと言わないです。ということを書いて、適応性変化の中に放り込んでしまうというのが私の意見です。

以上です。

○浅野座長

では、相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

今、改めて組織写真を見ているのですけれども、確かに中心部分はすり硝子状、その周辺にぽつぽつと小さな脂肪滴がありますが、これをはっきりと毒性と言えるかどうかくらいの変化ではなさそうだなという感じを受けます。というくらいしか、今は言いようがないです。佐藤先生がおっしゃるように、はっきり毒性として、これをとっていいのかどうかは、それだけの証拠は今はなさそうだなと思います。

○浅野座長

なかなか断言しにくいかと思うのですけれども、現状は適応性変化というのがかなり幅広いと思うのですが、それを今までの経緯としては毒性とする可能性、そちらのほうが多かったと思います。例えば、肝細胞肥大と重量増加というところは、ペアでは確実に毒性所見と今まではとっています。今回は脂肪化というところで500 ppm以上の雄のほうで見られています。実際にコレステロールが増加しているのは雌で、若干その脂質に関しても動きは見えていますけれども、こういうのも含めると、今はハイドーズしか見ていませんが、この500 ppm以上でび慢性の肝細胞脂肪化が毒性ではないと確実に削れるのかというと、その点はどうでしょうか。削れないですね。

では、結論として、今、積極的に削る新たなデータがないという、この重版ものに対する考え方でよろしいですね。これから、また色々提案をしていく場所で新しい剤のところの考え方ですとか、そういったところで、もうちょっと適応に関しての話を進めていければというようなことでよろしいでしょうか。ほかの先生はよろしいですか。そうしましたら、今日の結論としては、この所見に関してはそのまま残して、ADIの設定根拠にするということをお願いいたします。

食品健康影響評価のところですね。

○濱砂課長補佐

53ページよりⅢ．食品健康影響評価です。

5行目からの動物体内運命試験については記載の整備を行ってございます。

25行目以降につきまして、暴露評価対象物質ですが、植物体内運命試験において、代謝物Bが10%TRRを超えて認められ、代謝物Bはラットでは認められず、作物残留試験において、親化合物の10分の1から同量程度の残留が認められ、各毒性試験についての結果から、親化合物と同等であることから、農産物中の暴露評価対象物質をピリベンカルブ及び代謝物Bと設定したという案になってございます。

単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は、表56に示されてございます。

本文中、先ほど御審議をいただいた結果、35行目からですが、ADIについては初版のままということで御審議いただいていますので、特段修文の必要はないかなと考えてございます。

53ページの38行目からですが、先ほど申し上げました表56の中で、無毒性量のうち、最小値はマウスを用いた一般薬理試験の113 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1.1 mg/kg体重を急性参照用量と設定したという案になってございます。

また、食品健康影響評価の外ですが、58ページの別紙1で代謝物B等につきまして、原体

混在物の11の括弧の部分で本多先生よりご修正をいただいております。

食品健康影響評価等については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

修文をいただいた先生は正しく直っていますでしょうか。本多先生、大丈夫ですか。

食品健康影響評価に関しまして、追加のコメント等がありますでしょうか。ないようでしたら、本日の審議を踏まえて、ピリベンカルブの一日許容摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である3.97 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.039 mg/kg体重/日。急性参照用量（ARfD）につきましては、マウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である113 mg/kg体重を安全係数100で除しました1.1 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

どうもありがとうございました。

では、今後の進め方について、事務局のほうからお願いします。

○横山課長補佐

この剤につきましては修正があまりありませんでしたので、事務局のほうで整えるということでもよろしいでしょうか。

○浅野座長

お願いします。

○横山課長補佐

それでは、整えまして、幹事会の評価に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○浅野座長

それでは、だいぶ時間が来たのですけれども、最後にメピコートクロリドにつきまして、前回の本部会で審議された評価書案の修正について、事務局より御説明ください。

○横山課長補佐

それでは、参考資料のメピコートクロリドをお願いいたします。主な論点として、今日御確認いただきたい点がウサギの発生毒性試験で、34ページをお願いいたします。

ウサギの発生毒性試験ですが、34ページにありますとおり、（５）、（６）、おめくりいただいて（７）の３本でございます。前回の本部会の審議において、これらの試験成績をどのように扱うかを中心に御審議をいただきまして、これらの試験につきましては、試験の開始日が着床日より早いということで、①と②の試験については１日早く開始されていて、そのことによって③の試験と母毒性の出方が違うのではないかという御議論がございまして、そ

の観点から①と②の試験は参考資料とするという方向で御審議いただいたものでございます。

これに関しまして、生殖発生毒性の担当の先生方が再度、扱いについて御検討くださいます。結論といたしまして、35ページにボックスがございます。こちらの下半分にあるのですけれども、①と②の試験デザインは当時のガイドラインを満たしているということ。試験成績自体、評価に値すると考えられるという点をもう一度、再度詳細に御確認いただきました。そのことを踏まえまして、①と②の試験は評価資料とした上で、再度、各試験の所見についても、もう一度、報告書を精査していただきました。

その結果、34ページにお戻りいただきまして、①の試験の母動物の体重増加抑制に関しましては、8行目に50を影響とするとの記載がございましたが、こちらは影響とはせず、100以上を影響とするということで御判断いただいています。書きぶりとしたしましては、①の試験は評価資料にしたということで、NOAELと催奇形性の有無についても10行目から追記いただいております。34ページの15行目からの②の試験についても評価資料としていただきました。

また、体長減少につきましては、35ページのボックスの中にやはりコメントをいただきまして、その差が僅かということと、そのパラメータ自体、測定の手技により変動が大きくて、体重に変化がないという点も御考慮いただきまして、34ページの体長減少については影響としないでよいのではないかと御意見をいただきました。

②の試験は2用量で実施された①の補足的に追加で実施された試験ということで、26～28行目にありますとおり、①と②の試験は総合評価するのがよいのではないかとということで、総合評価の案を御作成いただきました。このような形で御修正の意見をいただいたものでございます。生殖発生毒性の先生方は既に御調整いただいているということで、このような修正でよろしいか御確認いただければと思います。

あと2点、御説明させてください。ラットの動物体内運命試験で10ページの表2、薬物動態学的パラメータです。こちらは前回の審議で $T_{1/2}$ とAUCが高用量、低用量、血漿中と全血中でどうも一貫性がないというような御意見をいただきまして、申請者のほうに再計算を求めるということでした。その結果、再計算の結果が出てまいりまして、平塚先生、小澤先生に内容を御確認いただきまして、問題ないということでしたので、この表に反映しております。念のため御確認ください。

また、要約につきまして、7ページの13～14行目にこの剤の主な毒性所見ということでおまとめいただいております。こちらにつきまして、佐藤先生から「振戦等に認められた」の振戦に関しまして、症状なので、腎臓に認められたというようなまとめ方とちょっと違うので、この表現について違和感を覚えたというような御意見をいただきました。それを受けて、平林先生から、そういったことであれば、もうちょっと違う、全ての所見をばらばらにして並べるというまとめ方もあるのではないかと御意見をいただきましたのでございます。

この振戦に関してですけれども、この剤は振戦が出ているのですが、そのメカニズムに関する情報が十分ではなくて、神経症状と断定するまではいかないということで御審議いた

きまして、その結果、そうであれば、認められたものをそのまま振戦と記載をしてはどうかと御意見をいただいて、そのようにまとめたものでございます。事務局といたしましては、前回の審議どおりの案としてまとめるということでいかがかと考えているのですけれども、そちらについても御確認をいただければと思います。

以上、3点になります。お願いいたします。

○浅野座長

3点で、今7ページを開いていただいていると思いますので、最後に説明のありました症状の書きぶりにつきまして、今の事務局のような経緯でお話があったということによろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

でも、元の文だと各毒性試験の結果からメピコートクロリド投与による影響は振戦などにみられたということなので、これはおかしいと思うので、平林先生の提案されたような体裁にしたほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

赤池先生はいかがですか。

○赤池専門参考人

ここのところは日本語の問題になってしまいますので、どちらがよろしいのでしょうか。日本語として通じれば、どちらでもいいように思います。今まではどうなのですか。臓器別の所見で書かれていることが結構多かったように思いますので、それでいけば、所見でということになるのではないのでしょうか。

○横山課長補佐

基本は標的臓器などが一目でわかるようにまずは肝臓、腎臓に重きを置いていて、肝臓、腎臓、血液とか。体重増加抑制などは書き方が難しいので、体重（増加抑制）と書くとか、もともとの考えはどこの臓器かというところから発生しておりまして、振戦はイレギュラーですけれども、もし例えば、神経系であれば、神経系（振戦）とまとめるのですが、今回は違うということだったので、苦肉の策でこのようにまとめています。

○浅野座長

提案なのですけれども、神経症状かどうか入れられないので、そうなったと思うのですが、「一般症状（振戦）」とか、そういうのではどうですか。

○赤池専門参考人

そうですね。下に佐藤先生の御意見で書かれていますけれども、「一般状態（振戦等）」と入れるようにしてはいかがでしょうか。

○浅野座長

では、「一般状態（振戦等）」でよろしいですか。「等」はこの全部をかけているのですよね。

○赤池専門参考人

一般状態でいろいろ変化している中で振戦をここではピックアップして入れていますから、その場合はやはり「等」があったほうがよろしいのではないのでしょうか。

○浅野座長

わかりました。振戦にかかっているということでお願いします。

続きまして、動態のところです。これは平塚先生、小澤先生にも確認していただいておりますので、10ページの部分に関してはよろしいですか。

○平塚座長代理

はい。

○浅野座長

最後の34～35ページのところ、これは生殖発生の先生方に考えていただきまして、最終的にこのような形になりました。ほかの先生方もこの内容に関しましてはよろしいのでしょうか。生殖の先生方も特段追加の御意見はないですか。

○桑形専門委員

前回、先生方とまだ議論したばかりなので記憶が新しいと思うのですが、ウサギの発生試験を3本行っていて、前半2本は古いガイドラインで、後半1本が今のガイドラインということで、母動物の反応が違うのはちょうど着床する時期で、山本先生が発言されたみたく、母動物側のヒトでいうつわりに当たるものの反応が強く出ているということが加味されているということで、あの時点では今のガイドラインで判断することを私も提案したのです。

ただ、ずっと引っかかっていたのが、この剤だけであれば前回の判断で別に私は問題はないかなと思ったのですが、古い剤をずっと私も経験をしているので、そのときはそれで評価をしていたから、その古いガイドラインと新しいガイドラインが混ざったようなこういう剤のときの評価をどうしたらいいのか、あの後もずっと悩んでいたというのは確かのところ。もう一度、事務局のほうから直してもらったのを読んで、どうしようかなと思って、山本先生と堀本先生に御相談して、堀本先生と山本先生から意見をいただいたという経緯です。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

本剤につきましては、ほかに追加の御意見等はありませんか。大丈夫ですか。そうしましたら、このような形でまとめていただきたいと思います。

以上で今日の審議につきましては終わりましたが、その他は事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

まず日程です。本部会につきましては、予定されておりました来月の12月7日の部会中止となりました。したがって、その次の1月20日金曜日が次回開催となります。よろしくお願いいたします。幹事会については11月30日水曜日を予定しております。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を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