

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第73回会合議事録

1. 日時 平成30年 5 月 21 日（月） 14:00～17:02

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（シクロピリモレート）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）

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、久野専門委員、桑形専門委員、
本多専門委員、増村専門委員、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、
渡邊専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、吉田技術参与

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 | シクロピリモレート農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | シクロピリモレート参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第73回農薬専門調査会評価第二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・御協力のほどどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。

また、改選について御報告申し上げます。

4月に改選がございまして、本部会は松本専門委員に座長をお引き受けいただきました。

また、平林専門委員、義澤専門委員に座長代理をお引き受けいただいたところでございます。

また、渡邊専門委員が新たに任命されておりました、今回から御参画いただくことになりました。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

御紹介いただきました、松本と申します。初めての先生もいらっしゃいますけれども、よろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（シクロピリモレート）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となりますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、シクロピリモレート農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー。

また、机上配付資料を2点準備しております。

机上配付資料1が、先生方から御質問いただいた内容に対する回答。

机上配付資料2が、その他の試験の部分に修正がございましたので、抜粋版として御準備しております。

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。

○松本座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）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。

○松本座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

それでは、農薬（シクロピリモレート）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○町野専門職

資料2を御覧ください。農薬シクロピリモレートについてです。

3ページでございますが、審議の経緯といたしまして、本年3月に食品健康影響評価について要請が来ているものでございます。

7ページが本農薬の概要ですけれども、用途は除草剤になっておりまして、開発の経緯のところを御覧いただければと思いますが、新規骨格の除草剤となっております。幼芽・幼根部等から吸収されまして、カロチノイド生合成系に関与して作用を示すと考えられているものになります。

今回、農薬の新規登録として移植水稻、魚介類への基準値設定の要請がなされているものになります。海外での登録はなされておられません。

9ページから、試験の概要に入らせていただきます。

1. 動物体内運命試験につきましてですが、10行目から中島先生、小澤先生からのコメントを記載させていただきまして、特にコメントはございませんということで御意見をいただいております。

12行目から、ラットの試験になります。

血中濃度推移につきましては、表1に薬物動態学的パラメーターを記載しております。こちらの T_{max} につきましては、低用量投与群で3時間ほど、高用量では48時間ほどとなっております。半減期については、血漿で短く、全血、赤血球で緩やかに減少していくものとなっております。

吸収率は10ページの2行目になりまして、低用量投与群では雌雄で90%ほど、高用量投与群では47~70%ほどの吸収率となっております。

9行目からが分布ですが、結果は表2に記載しております。組織としては肝臓、腎臓、膀胱等で比較的高い値がみられている結果となっております。

ページをめくっていただいて、3行目に甲状腺についてのボックスがございまして、こちらはドシエでは甲状腺のみ記載されているのですが、報告書を確認しまして、甲状腺と上皮小体であることを記載しております。

続きまして、3行目の代謝の試験になります。結果は、12ページの表3のとおりとなっております。

まず、尿や胆汁については、親化合物は検出されませんで、主要代謝物として、Bのグルクロン酸抱合体、F、K等が見られております。

糞中については、未変化のシクロピリモレート、代謝物B、C、Dが主な成分として認められているものになっております。

13ページ目の排泄については、結果は表4に記載してございます。こちらは、96時間後の排泄につきましては、雄、雌ともに90%を超える結果となっております。

胆汁中排泄につきましては、その下の19行目から記載しておりまして、低用量では10～40% TAR、高用量投与群では24～56% TARほどであったという結果になってございます。

14ページの3行目からは、ヤギの試験になります。

こちらの結果については、次のページの表6、表7に記載してございまして、各試料における代謝物ということで、15ページの5行目からの表7の結果を御覧いただければと思うのですが、こちらはまず事務局修正がございまして、一番右端の「抽出残差」の「差」が間違っておりましたので「渣」に修正しております。

結果としましては、10% TRRを超える代謝物としまして、B、Bのグルクロン酸抱合体、F、G、L、Mがそれぞれ認められております。

動物体内運命試験については以上になります。

○松本座長

ありがとうございました。

今日、御専門の中島先生、小澤先生がお二人とも欠席でございますけれども、今、御説明いただいたところで、修文等をいただいたところを確認させていただこうと思います。

15ページには、事務局からの「残渣」の修正があります。

事務局修正案だけということですので、これでよろしいでしょうか。

次をお願いいたします。

○町野専門職

16ページの8行目から、2. 植物体内運命試験になります。

まず、水稻の試験が提出されておまして、結果は17ページの14行目から表8という形で示しております。

主要代謝物として、C、D、これらはグルコース抱合体を含むもの及びFという形で、いずれも10% TRRを超える結果が認められております。

17ページの12行目のボックスとしましては、渡邊先生から修文案をいただいております、1つ目が6行目の後半部分になるのですが、「酸化」を「水酸化」としたほうがより

正確な言い回しになると考えられますということで御修文いただいております。

その下の8行目につきまして、網かけ部分の「結合型残留物」というところなのですが、農薬ドシエでは「結合性残渣」、ガイドラインでは「非抽出性残留物」ということで、植物体の構成成分と結合した代謝物等を示していますが、用語に統一感を持たせたほうがベターだと考えられますという御意見をいただいております。

こちらの②につきましては、「植物体構成成分に取り込まれると考えられた」を修文案とさせていただきますので、御確認いただければと思います。

表8は、渡邊先生から網かけ部分を御修文いただいております、こちらにも「抽出残差」の「差」の漢字を「渣」に修文いただいております。

下線部は、18ページの3行目のボックスに当たるところなのですが、本多先生より、数字の記載方針が変更になったのでしょうかということで、有効数字3桁の記載ではなかったでしょうかと御意見をいただいておりますのと、渡邊先生からも、表中の%TRRの数値について、小数点以下の桁数が1桁であったり2桁であったりしていますが、取り決めはあるのでしょうかというコメントをいただいております。

こちらは、【事務局より】として、有効数字3桁に修正しておりますので、御確認いただければと思います。

その下の5行目から、3. 土壌中運命試験になります。

好氣的湛水土壌中運命試験は、結果を次のページの表9のとおりとさせていただきます。

19ページの8行目のところに、渡邊先生からのコメントを記載しております。

今回、滅菌土壌と非滅菌土壌でシクロピリモレートの分解速度が異なるので、そちらの分解に微生物が関与していることを本文中に記載したらいかがでしょうかということでコメントをいただいております、修文案といたしまして、19ページの1行目に「滅菌土壌中のシクロピリモレートの分解は非滅菌土壌よりも遅く、土壌中の分解に微生物が関与すると考えられた」と追記させていただきましたが、御確認いただければと思います。

表9については、20ページの2行目に本多先生、渡邊先生からコメントをいただいております。

本多先生からは、表9の中の土壌層試料の抽出性物質の比率が、どこから読み取ったデータなのかがよくわかりませんでしたというコメントをいただいております。

渡邊先生からは、波線部のピリナジン標識体を用いた試験の滅菌区の98日の土壌層のところなのですが、こちらはドシエに記載されているのが「95.2%TAR」ということで、表9の「94.9%TAR」を指しているのでしょうかということでコメントをいただいております。こちらにつきましては、ドシエの407ページを御覧いただければと思います。

表7.1.1-6と7.1.1-7が記載されているかと思うのですが、こちらの各有効成分の合計値です。

滅菌区については、409ページに記載しております、表7.1.1-9から持ってきておりまし

たが、田面水画分と同じ結果の表を用いて記載するように統一したほうがよいかと思ひまして、405ページと406ページに記載されております、表7.1.1-3と7.1.1-4、滅菌区については報告書のAppendix10の測定値を用いることで統一しておりますので、御確認いただければと思います。

そのほかに、渡邊先生からコメントをいただいております、20ページの3行目に「[mor-¹⁴C]シクロピリモレート処理区で、分解物F（モルホリン）が最大となった56日後のデータを表9に加えた方がベターだと考えられます」ということで、そちらを追記しておりますので、御確認いただければと思います。

ページをおめくりいただきまして、分解物Bを用いた好氣的土壤中運命試験になります。

こちらについて、渡邊先生から修文案をいただいております、10行目になります。こちら、土壤中での分解に微生物が関与していると考えられるということで、「土壤中の微生物により分解された後」と追記する案をいただいておりますので、御確認をいただければと思います。

20行目の土壤吸脱着試験は、結果につきましては22ページの1行目にございます表12に示しております。

続きまして、分解物Bの土壤吸着試験になりますが、結果は表13に記載してございます。

17行目から、4. 水中運命試験になります。

まず、加水分解試験についてですけれども、最後の29行目、30行目で本多先生からコメントをいただいております、コメントは23ページの5行目のボックスに記載しております。50℃の試験では97.3% TARのようですが、このままでよいのでしょうかということで、今回、試験については標識体ごとに温度条件を変えた試験を実施してありまして、モルホリン標識のほうにつきましては50℃の試験もされてありまして、そちらの最大の値が出た温度条件がわかるように本文中に温度を記載しておりますので、御確認いただければと思います。

23ページの7行目から、分解物Bの加水分解試験になります。

結果としましては、分解物Bは分解せず、安定であったという結果になっております。

15行目の水中光分解試験は、渡邊先生から18行目の網かけ部分についてコメントをいただいております、「23.2」ではないかということなのですけれども、この試験では290～800 nmの波長範囲の光を照射してありまして、光強度の測定というのは、そのうちの290～400、300～400、290～800の範囲でそれぞれ測定してありまして、その値がそれぞれ23.3、23.2、217という値になっております。評価書案では、照射した波長範囲290～800 nmの光強度の値を記載しておりましたので、御確認いただければと思います。

24ページの10行目からの、分解物Bの水中光分解試験については、結果は25ページの6行目の表16に記載してございます。

その下の9行目から5. 土壤残留試験になりますが、結果につきましては表17に示してございます。

20行目から、6. 作物等残留試験になります。

まず、作物残留試験ですけれども、今回は水稻を用いて試験を実施してございます。本多先生、渡邊先生から御修文をいただいております、26行目の最終散布後日数について御修正いただいております。ありがとうございました。

今回のこの試験につきましては、親化合物、代謝物C、D、Fを測定しております、それぞれ0.13、0.13、0.15、Fについては1.0 mg/kgということで、代謝物Fについては少し残留が多いという結果になってございます。

可食部である玄米では、いずれの化合物も定量限界未満となっております。

続きまして、26ページ2行目の畜産物残留試験になります。

今回、この試験の予想飼料負荷量を計算しております、投与量としては、予想飼料負荷量とその3倍量、10倍量を投与したときの残留の結果を示しております。

結果については、68ページの別紙4を御覧ください。

こちらに本多先生から御修文をいただいております、乳汁の代謝物F、G、Mについての定量限界値が間違っておりましたので、御修正いただいております。ありがとうございました。

結果としましては、今回、あまり残留するものはございまして、残留している値としましては、最大でBが腎臓に0.04 µg/g残っておりますのと、代謝物Gが筋肉で0.06 µg/g残っているという結果になっております。ただ、代謝物B、Gにつきましては、予想飼料負荷量においてはいずれも定量限界未満の結果となっております。

そのほか、親化合物であったり、ほかの代謝物F、L、Mにつきましては、10倍量を投与した試験でも定量限界未満という結果になってございます。

26ページの20行目から、魚介類における最大摂取残留値なのですけれども、こちらは0.086 mg/kgとなっております。

28行目に推定摂取量を計算しております、結果については27ページ2行目の表18の記載のとおりとなっております。

植物運命試験、環境中運命試験につきましては以上になります。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、最初から確認させていただきます。

まず、17ページの6行目からの部分に、渡邊先生から御意見をいただいておりますけれども、ここはこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

その下の表8ですけれども、有効数字の3桁というところをまず御指摘いただきました。

本多先生、渡邊先生、この辺はどうでしょうか。よろしいでしょうか。

○本多専門委員

先ほどの渡邊先生が修正してくださった6行目の件でちょっとよろしいですか。

この修正でいいと思うのですけれども、動物代謝のほうでも同じ記載があって、そこらは「酸化」のままで同じ反応なので、統一されたほうが記載としていいのではないかと思います。動物代謝のほうで、同じ反応のところを「酸化」と書いてあったものですから。

例えば、12ページの3行目です。

○吉田委員

先生、代謝のマップを見ていただけたらいかがですか。

○横山課長補佐

代謝経路は同じなのですが、動物代謝の先生に確認していただいた上で、事務局のほうで対応いたします。

○松本座長

そういうことでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。

○松本座長

お願いいたします。

あとは、19ページの上に渡邊先生からコメントがありますけれども、この点についてはどうでしょうか。

○渡邊専門委員

これで結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次が19ページからの表9の中の修正ですけれども、本多先生、渡邊先生、この点の修文についてはいかがでしょうか。これでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

結構です。

○松本座長

次に、渡邊先生からもう一つ、分解物Fについて事務局で追記しましたが、これもこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

こちらに関しては、本文に記載があって、表に記載がなかったので、載せておいたほうがいいのではないかとということで御提案させていただいたのですけれども、提案どおり加筆されているので、これで結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次に、21ページの10行目ですけれども、渡邊先生から御修文いただきました。これは追加ということでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

次の22ページの29行目ですけれども、本多先生から御意見をいただいて、修文をいただいています、この修正でよろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次が水中光分解のところで、渡邊先生から御指摘いただいた点について、光強度の追記がございますけれども、この点はどうか。

○渡邊専門委員

事務局の説明でよろしいかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次は25ページの作物等残留試験のところは、日数の45日を44日にするという変更ですが、これもこれでよろしいですね。ありがとうございます。

資料の68ページの別紙につきまして、本多先生から数値の修正をいただいていますけれども、この点はこれでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

事務局のほうでも確認いただいているようなので、大丈夫かと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

植物のほうは全て済んだと思います。本多先生、渡邊先生、何か御追加はございますか。

○山本専門委員

すごくさかのぼってしまいましたが、15ページと16ページに表7がありますけれども、私は解剖なので、名称にうるさくてすみません。筋肉のところで脇腹と書いてありますが、「腹部外側」とか「外側腹部」などがいいかと思います。

その下に脂肪がありますが、大網は膜のことなので、「大網」に「膜」は要らないです。

「大網」だけでいいと思います。余計なことを言ってすみません。

○松本座長

事務局、これはよろしいですか。

○横山課長補佐

確認いたします。

○松本座長

では、確認の上、修正させていただくということで進めさせていただきます。

ほかによろしいでしょうか。

よろしければ、一般薬理試験のほうをお願いします。

○町野専門職

27ページの9行目から、7. 一般薬理試験になります。結果につきましては、表19に記載してございます。

今回、毒性としてはそれほど強くないものでして、みられている所見としましては、一般状態で自発運動量低下が雄の2,000 mg/kg体重で認められております。

血液系の血小板凝集のところで、2,000 mg/kg体重投与群で、コラーゲン惹起による血小板凝集抑制が見られているのみとなつてございます。

28ページの4行目から、8. 急性毒性試験になります。こちらの結果につきましては、表20に記載しております。

こちらは、経口投与によるLD₅₀につきましても、2,000 mg/kg体重を超える値となっております。

その下の15行目から、代謝物及び原体混在物の急性毒性試験になります。

今回、代謝物B、C、D、G、L及びM、原体混在物1～5を用いた急性毒性試験が提出されておまして、結果につきましては、29ページの6行目の表21から記載しております。

こちらは、親化合物よりも強い毒性を示しております代謝物としまして、代謝物B、LはLD₅₀が300～2,000になるような結果が得られております。

こちらの代謝物と原体混在物の急性毒性試験につきまして、【事務局より】という形で先生にお伺いさせていただいております。

30ページの5行目のボックスは、代謝物C、D、G並びに原体混在物1～5を用いた試験において、「被験物質色の便」及び「淡緑色の着色尿」がみられているのですけれども、こちらは症状として記載しませんでしたということで、お伺いさせていただいております。

コメントとしましては、山手先生、松本先生、平林先生からは同意の御意見をいただいております。

義澤先生につきましては「『淡緑色の着色尿』は、被験物質色あるいは尿中代謝物に起因した色かどうかわかりませんので、記載しておいたほうがよいのではないのでしょうか」というコメントをいただいております。

久野先生につきましては「色調の程度にもよりますが、記載してもよいと思います」ということでコメントをいただいております。御検討、御議論いただければと思います。

7行目から、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性についての試験になります。

今回、刺激性に関しましては、眼・皮膚ともにみられているのですけれども、眼については7日後に、皮膚については24時間後に全て消失しております。

感作性につきましては、陽性という結果が得られております。

急性毒性については以上になります。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明いただきましたように、一般薬理試験ですけれども、この剤自体は急性毒性はそう強くないのですが、表19の一番上の、雄の2,000 mg/kg体重で自発運動の低下とか下痢などが認められている点が一つあるかと思えます。ここにありますけれども、2,000 mg/kg体重で特に影響がないという結果でございました。

これも御説明があったところですが、代謝物については、BとLで若干の毒性所見が認められているということでございます。

30ページなのですが、事務局より尿の色についての確認がありまして、私も含めて山手先生、平林先生は記載しなくていいのかなと思いましたが、義澤先生、久野先生からは、書いてもいいのではないかという意見をいただきましたので、まず、義澤先生、御意見をお願いします。

○義澤座長代理

私はこういうコメントをしているのですけれども、急性毒性として意義があるかどうかと考えると、私は意義がないと判断しますので、このコメントは削除してください。記載の必要はないと思います。

○松本座長

久野先生、いかがでしょうか。

○久野専門委員

私もそれほど毒性とは考えておりませんので、なしでいいと思います。

○松本座長

わかりました。ありがとうございました。

事務局案どおり、記載しないということでお願いいたします。

次がマウス、ラット、イヌの28日試験ですか。

○横山課長補佐

亜急性はこれから説明します。刺激までです。

○松本座長

それでは、事務局、よろしくお願いします。

○町野専門職

10. 亜急性毒性試験について御説明いたします。

まず、30ページの15行目にボックスを設けさせていただきまして、ラット、マウス、イヌを用いた28日間の用量設定試験が実施されているのですけれども、こちらは測定項目が

90日間の試験と同様であることや、非GLP試験であることから、評価書には記載しませんでしたということでお伺いさせていただいております。

こちらは、義澤先生、山手先生、久野先生、松本先生、平林先生から同意の御意見をいただいております。

それぞれの試験の概要に移らせていただきます。

31ページの2行目から、90日のラットの試験になります。結果は、表23に記載してございます。

こちらは、まず【事務局より】としまして2つお伺いさせていただいております。32ページの1行目からのボックスを御覧ください。

1つ目なのですが、この試験を含めまして、混餌投与試験において、投与初期に認められた体重増加抑制は、摂餌量減少を伴っている場合、摂食忌避の可能性が考えられることから、ARfD設定のエンドポイントとしませんでしたということで、こちらの90日のラットの試験と、後から出てきます1年間の慢性毒性試験、2年間の発がん性試験につきまして、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでお伺いしております。

2つ目なのですが、この試験の500 ppm投与群の雄において、血漿中铁濃度に有意な減少が認められておりますが、この群の動物について貧血がみられないことから、今回の評価書案では毒性としませんでしたということで、お伺いしております。

こちらはまず、義澤先生、平林先生、久野先生からは、①、②ともに了解しました、同意しますということでコメントをいただいております。

山手先生には、①につきましては「了解です」というコメントをいただいておりますのと、②につきましては「HbやHtの低下があるので、剤の影響として貧血傾向にはあると思います。あえて血漿鉄を測定した理由はそこにあるのでは。記載の500 ppm投与群雄のこのポイントでは採用しなくてよいかと思います」というコメントをいただいております。

松本先生につきましては、①について「第1週の摂餌量減少が顕著なので、事務局案でよいと思います」という御意見をいただいておりますのと、②につきましては「ヘモグロビン量等に変化がないので、この判断でよいと考えます」ということで御意見をいただいておりますので、御確認いただければと思います。

続きまして、その下の2行目のボックスで、義澤先生から「本剤の貧血のメカニズムは何か（ラット・マウス）。本剤は鉄のキレート作用がみられるようなので、鉄欠乏性貧血だと思いますが。ちなみに、ラット発がん性試験の考察に少し記載があります」というコメントをいただいておりますので、こちらにつきましては、事前に確認しまして、回答をいただいております。

机上配付資料1の5ページの回答ですが、ラットを用いた90日と1年の試験で血液生化学的検査等を実施しておりますので、そちらで見られたパラメーターの変化などを表に記載してあります。

5ページに90日の結果、6ページにラットの1年間の試験の結果がございます。こちら

を確認しまして、結果等を考えますと、利用可能な鉄の欠乏に起因するものであることを示唆する結果となっております。

ですが、90日、1年間の試験につきましては、貧血に関連した組織学的な変化が認められておりません。ただ、発がん性試験のほうでは、高用量群の雌において脾臓の褐色色素沈着が認められておりますけれども、こちらの発がん性試験については、血液学的検査を実施しておりませんので、この結果は鉄欠乏性貧血との関連は疑われるのですけれども、実際にその所見が鉄欠乏状態を伴って生じたかはわからなかったという回答になっております。

こちらはマウスのほうにも書いてございますが、そちらも貧血の原因はわからなかったということで回答をいただいております。御確認の上、御議論いただければと思います。

33ページの冒頭のところで、義澤先生と山手先生からコメントをいただいております。

まず、義澤先生から「雄では小葉周辺性の肝細胞肥大、雌では小葉中心性の肝細胞肥大が観察されています。雌雄で病変の局在が異なるのはなぜでしょうか。また、雄の肝細胞細胞質内好酸性小体の局在はどこでしょうか」、山手先生からは「他の試験にもありますが、小葉中心と周辺の肝細胞肥大の意義を議論しておく必要はないでしょうか」というコメントをいただいております。

こちらも事前に確認しておりまして、机上配付資料1の1ページから御覧いただければと思います。

1ページ目は、細胞質内好酸性封入体の局在はどこか、そちらについての回答なのですが、こちらは病理の写真と一緒に添付されておまして、好酸性封入体については小葉周辺部に限局して観察されているということでしたので、封入体の充満により、小葉周辺性の肝細胞肥大は顕著であったという回答を得ております。

それに関連しまして、2ページ目は、肝細胞肥大の局在が雌雄で異なることについての回答になるのですけれども、先ほども説明しましたとおり、まず雄では小葉周辺部で好酸性封入体が充満しておまして、周辺部が顕著に肥大していたということです。

今回、この後に出てきますメカニズム試験のほうで、薬物代謝酵素誘導の結果も調べておまして、そちらはCYP2Bの誘導が盛んに行われておまして、小葉中心部でも肥大が見られると思われるということなのですが、好酸性封入体が出現しておまして、小葉周辺部でそれが顕著に認められておりますので、中心部の変化を鏡検時に捉えることが難しかったのではないかという考察を得ております。

一方で、雌につきましては、好酸性封入体が認められておりませんので、そちらは中心性の肝細胞肥大が認められたのではないかという回答です。御確認いただいて、御議論をお願いいたします。

評価書の33ページの2行目から、90日間マウスの試験になります。

まず、11行目の網かけ部分につきまして、松本先生からコメントをいただいておりますので、定型でしたかということで御意見をいただいているのですけれども、こちらは今回か

ら、この用量で適応性変化があるかがわかるように、少し修正しておりました。御確認いただければと思います。

34ページの5行目から、【事務局より】という形でボックスを設けさせていただきました。こちらは90日のマウスの試験につきまして、ドシエには収載されておりませんが、GLP試験であり、テストガイドラインにおおむね即していることから、評価書案に記載しましたということでお伺いしております。

山手先生、久野先生、平林先生からは、同意します、了解しますということでコメントをいただいております。

松本先生からは「GLP試験（2009年）ということで採用するのはよいと思いますが、マウス故か。血液関連の結果に用量相関性が乏しくスッキリしませんね」というコメントをいただいております。

義澤先生からは「この試験は農薬ドシエに追記してもらうべきではないでしょうか」というコメントをいただいております。御確認ください。

その下に、義澤先生から「雄10,000 ppmのHDW増加（108%）は影響でしょうか」というコメントをいただいております。こちらの結果につきましては、報告書の26を御覧いただきたいと思います。iPadを御覧ください。

各試験の頭に番号を振ってございまして、そちらの26が今回の90日マウスの報告書になるのですけれども、そちらの56ページにHDWの結果が記載されております。

開いていただくと、最初に出るページが結果の表になるのですけれども、そちらの右から3列目がHDWになっておりまして、一番下の10,000 ppmのところでは有意差がついておりますが、その2つ上の1,000 ppmのところは2.25で有意差がついておりませんで、パーセントとしましては、低用量から102%、107%、101%、108%が対照群との比較になるのですけれども、こちらは用量相関性が明確でないように思いましたということで、毒性としたほうがよろしいか御議論いただければと思います。

評価書の34ページの7行目に、義澤先生と山手先生からコメントをいただいております。

義澤先生からは「雄では小葉中心性の肝細胞肥大、雌では小葉周辺性の肝細胞肥大が観察されています。ラットの場合とは局在が逆なこと、雌雄で病変の局在が異なることはなぜでしょうか」というコメントをいただいております。山手先生からは、先ほどの90日と同様の御意見をいただいております。

こちらにつきましては、回答を事前にいただいております。机上配付資料1の4ページを御覧ください。

こちらがマウスについての回答になるのですけれども、こちらのマウスの試験についても、後ほど出てまいりますメカニズム試験で、肝臓薬物代謝酵素誘導の試験をしております。そちらでもCYP2Bの増加が認められております。そのため、雄では小葉中心性の肝細胞肥大が認められているという回答になっております。

一方で、雌のほうはラットのように、封入体の所見などは認められておりませんで、今

回得ているデータからは、種差の原因は明らかにすることができなかったということで回答をいただいております。御確認いただければと思います。

評価書35ページの1行目から、90日のイヌの試験になります。こちらの結果につきましては、表27に記載してございます。

【事務局より】としまして、1つ事前に確認させていただいております。

今回、雌の所見として飼料の嘔吐がみられておりまして、そちらは高用量になるほど例数が増えるような結果が認められているのですが、最高用量の4頭のうち3頭は投与1週のみであることと、残り1頭は投与8週のみ認められておりまして、この試験の嘔吐については泡沫液のデータもございまして、そちらでは用量相関性がないということです。なので、毒性とはしませんでした。なお、1年間の試験では検体投与で発生頭数が増加する傾向はみられませんでした。御検討くださいということでお伺いしておりまして、義澤先生、山手先生、久野先生、松本先生、平林先生からは、事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

長くなりましたが、亜急性毒性試験については以上になります。

○松本座長

ありがとうございました。

亜急性ですけれども、まず、ラット、マウス、イヌの28日間の用量設定試験については、評価書案に記載しないということで、先生方から了解が得られています。

次に、亜急性のラットですけれども、事務局より2点ありまして、一つは、体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントとしない点と、500 ppmの血漿中の鉄濃度についての取扱いの2点について指摘がありました。

1番の体重増加抑制のエンドポイントとしないという点は、全員の先生から了解を得られていますけれども、血漿中铁濃度については、山手先生から、貧血傾向にあると思うので、その辺をどうするかという点を一つ御指摘いただきました。山手先生、この辺はいかがでしょうか。

○山手専門委員

要するに、この群ではヘモグロビン、ヘマトクリットの低下と相関していないということで、記載する必要はないという理由になるのかと思いますけれども、ほかの先生方の御意見がそれでいいのでしたら、私もそれでいいと思います。一応、議事録として議論してくださいということです。

○松本座長

では、山手先生も書かれているのですが、500 ppmのところでは、ヘモグロビンの量に有意な変化がないと思うのです。ですから、そういう点では貧血としてはヘモグロビンがしっかりしたマーカーだと思うのですが、変化がないので毒性としないということでもいいのではないかと思います。

○山手専門委員

その一方で、この剤に貧血があるということで、あえて血漿という普通はやらないものを行っていることも考えないといけないのかなと思います。でも、御意見は私はそれでいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。鉄の話は覚えておきます。

次に行きますと、義澤先生から貧血のメカニズムに関する意見がありますけれども、この点はどうでしょうか。

○義澤座長代理

今、山手先生が言われたように、血液を測っているのはまさに貧血との関連だろうというのは想像できますので、申請者もきちんとその辺は考えておられるだろうということで確認をさせていただきました。

○松本座長

ありがとうございます。

ドシエの中にも書いていましたけれども、どうやら鉄欠乏性貧血があって、しかも小球性の貧血が起こるのではないかという記載があります。これはまた後で出てくと思いますが、次に進めたいと思います。

○吉田委員

申しわけないのですが、毒性と投与による影響をまず考えていただいて、投与による影響だけでも、毒性でないならば書き込んでいただかないといけないですし、これはインシデンタルなものであるということであれば、文章中にも書き込む必要がないということなので、そのところはこの剤についてはいかがなのですか。

○松本座長

剤の方向性としては、もちろん鉄欠乏がこの後出てくるのですが、一つは程度が非常に弱いのです。ですから、この亜急性性に関しては500というところですが、書く必要はないと私は思います。

○山手専門委員

今の吉田先生の御意見を踏まえれば、これは貧血傾向があるので、何らかの影響は出ていると思いますけれども、今、言われたように、これは投与の影響であって、毒性と取る必要がないことだけは記載しておいたほうがいいと思います。ありがとうございました。

○松本座長

それでは、そのように追記するという事でよろしいですか。

○横山課長補佐

500の雄は毒性としないということで、程度が弱いことと、ほかの貧血のパラメーターに影響がないことから、毒性所見とは考えなかったということで追記します。

○松本座長

よろしくお願いいたします。

次に、33ページの上のボックスなのですけれども、先ほど、事務局から机上配付資料1を例に、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大という点の説明があったのですけれども、義澤先生、山手先生に順にお伺いしようと思いますが、よろしくお願いします。

○義澤座長代理

机上配付資料1を読ませていただいて、今あるデータでいろいろ考察をされていると思います。それが納得がいくかどうか疑問な点も多いのですけれども、今あるデータで説明しようと思えばこうなるのかなと思います。

ただ、これは新規剤という点もありまして、もうちょっと検討していただければよかったなという気はしています。

山手先生は何かないですか。

○山手専門委員

通常、フェノバルビタールのようなものは小葉中心に起きて、今回もありますように、甲状腺への影響があるのが多いパターンだと思うのですけれども、辺縁にあるのが非常にユニークだなと。これはむしろ義澤先生に聞いたほうがいいのではないかとって、CARを中心に昔はされていたのと、以前、別の剤で中心と辺縁が違うという現象があったのです。どう考えるかは、私も答えを持っておりませんので、ある意味で今後、科学的な研究をする必要がある領域だと思っていますけれども、私はとりあえず、この回答は受け入れようかなと思います。

○義澤座長代理

CYP2B1の誘導が起こっているということなのですが、企業の回答もCYP2B1の誘導はまずは小葉中心部なのです。それで何で辺縁部が肥大しているのか、私は疑問に思いました。あくまでもコメントです。

○山手専門委員

同じ意見です。

吉田先生、一言教えていただければと思うのですが。

○吉田委員

その前に、代謝のところで性差がありそうだというのを、今日欠席の山添先生からサジェスションをいただいたのですけれども、12ページの主要代謝物を見ますと、どうも低用量も高用量も、Bのグルクロン酸抱合のところは雄と雌で若干順番が入れかわっていて、B-GAというものが雄は最初に出てくるのですけれども、雌はB-GAは雄とは違った割合になっているというのが、多分、CARというのは雄でより強く出るのかもしれないのですけれども、こういうところの性差が、多分、雄の肝肥大のほうが激しいのです。肝肥大が激しいから、雌のほうはまだ小葉中心性である意味ではとどまっているというか、その程度の肝肥大誘導しか起きていないけれども、雄はさらにそこから進んで、多分、小葉中心部も誘導が起きているのだけれども、それが意味で見えにくくて、何となく周辺が残っているように見えるのではないかと。

写真で拝見すると、この腫れ方はどちらかというくもりガラス様というか、ERっぽいと思うのですが、その点については、戻し電顕ぐらいしてきたらはっきりしますよね。これがERなのか、全然違うラメラなのかはわかると思うのです。赤っぽくないのでマイクロボディではなさそうだと思うのですけれども、新規剤ですので、もう一歩進んで、免染でもCYP2Bは染め分けられますので、まず性差についてはそういったコメントをいただいたということです。

小葉周辺性については、確かに理屈としてはあるのかもしれないですが、先生方がおっしゃるように、せっかくの新規剤ですし、最初からサンプリングしなくても戻し電顕でできますから、もう少しやるべきというのが私のコメントです。

○松本座長

ありがとうございました。

○山手専門委員

この回答を受け入れるということで。

○松本座長

これはこれでいいとして、免染という話が出てきたので、その辺はどうでしょうか。

○義澤座長代理

この試験肝臓が間ホルマリン固定と思いますので、肝臓の電顕検査を実施すれば明らかになるはずですが、また、パラフィンブロックが保管されているならば、CYP2B抗体を用いた免疫染色を実施すれば明らかになるはずですが、もし要求をするならばです。本剤は新規剤なので、検討をしてほしかったと思います。

○松本座長

山手先生、どうでしょうか。

○山手専門委員

私は最低限の毒性試験で評価されていて、よりメカニズムをといえば、今のようなことを要求しないといけないと思いますけれども、私は今回の回答の範囲内で、中心と辺縁の違いがあったことはここで議論しましたので、評価に持っていてもいいのではないかと思います。

○松本座長

どうでしょうか。

○義澤座長代理

山手先生が言われるように、評価には持っていけると思っています。

○山手専門委員

これはどうでしょうか。科学的にやってくださいというコメントはメーカーのほうにはつけられないです。部会でメカニズムについてもう少し突っ込んでほしいという意見があったということだけコメントしておいて、評価は進めるというやり方はできないのですか。

○横山課長補佐

事務局ですので事務的にお答えしますと、今あるデータでADI、急性参照用量を設定していただけるということであれば、基本的にはデータ不足ではないということでしたら、評価をお進めいただくものではないか。

ただ、その知見がないと評価できませんという場合には、試験の実施なり何なりをお求めいただくことになるかと思いますが、今回のケースは、エキスパートジャッジをしていただくに当たって必要かどうかというところでお決めいただければと思います。

○松本座長

どうぞ。

○吉田委員

確かにそういうことなのですが、今後、さらに評価が進んで、例えば、ヒトへの外挿性を踏まえてADIなりを決めていくようなステップにもし進んだ場合は、このデータではヒトへの外挿性はとってあげられないということですよ。だから、ADIを設定することはもちろん可能なのですが、ヒトへの外挿性はどうかといったら、データとしては不十分だろう、これではマウススペシフィックだということは言ってあげられないデータではないかなと私は思います。

○松本座長

ありがとうございます。

今、親委員の先生を含めて意見を伺って、ADIの設定を含めて評価するという意味ではこのままでもできるのではないかと思います。

久野先生、どうぞ。

○久野専門委員

可能かと言われれば、肥大があつて、場所は辺縁と中心ということで違いがありますけれども、皆さんが言われるように、可能ではないかと考えております。

○松本座長

ありがとうございました。

今の議論は議事録に残っていますので、将来的にはひょっとすると必要になるかもしれないけれども、この剤の毒性の評価という意味では、この結果をもとに評価を進めさせていただくということによろしいですか。

それでは、そのように進めさせていただきます。

次がマウスの90日ですけれども、先ず本文12行目の修文は「で」をとったほうがわかりやすいと思って意見を申し上げただけですので、もし先生方で特に御意見がなければ、これでということにさせていただこうと思います。

今、小葉周辺性の話がありましたけれども、マウスについてなのですが、34ページに、評価書案に記載したのだけれども、この結果はどうかということで、義澤先生からは、ドシエに追記してもらったらどうかという意見がありました。

マウスゆえか、血液関連の結果の相関性が乏しくてすっきりしないと私は書いたのですが、データをよく見ますと、あまりいい資料ではないと思いましたということだけなのですが、記載することは構わないので、これは一応マウスの結果をこのまま記載することによってよろしいでしょうか。

それと、義澤先生のドシエに追記という点はどうでしょうか。

○義澤座長代理

私のコメントなのですが、せっくなのでドシエに記載してもらったらいかがかなと思ったのです。

○吉田委員

ドシエというのはメーカーがメーカーとしてまとめて提出するものなので、これに記載する、すべきでないというものではないのです。我々が評価すべきは、ドシエでなくて、オリジナルのそれぞれのレポートが基本でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

次に進みまして、これも義澤先生から、10,000 ppmのHDWは影響なのかという話なのですが。

○義澤座長代理

数値を見ていて、有意差はついていますが、大した変化ではないと思います。HDWはコントロールが2.11で、10,000 ppmが2.28ですよね。一応、有意差はついていますが。

その下の3,000、1,000というのは全然高くない。その辺は松本先生が御専門なので、コメントをお願いします。

○松本座長

これはヘモグロビンの分布幅ということなのですが、ほかの測定値の例でいうと、比率でA/G比みたいなところがあるのです。ですから、この数字自体に毒性の指標としての意義があるかという、それはないと思うのです。赤血球の数とかMCVなどが動いたときに意味を持つ数字だと理解したらいいと思うので、そういう意味では、わずかなのですが、10,000のところのRBC、ヘモグロビンの動きがはっきりしたところの変化だけとればいいのかと私は思いました。そういうことによろしいでしょうか。

先ほど、肝肥大の話があったのですが、マウスのところの肝肥大の話はこれでよろしいですか。特に触れなくてよろしいですか。ありがとうございます。

次はイヌの試験ですが、嘔吐については、皆さん事務局案に同意しますということですので、これによろしいかと思います。

以上のところで、垂急性で何か御意見、追加はございますか。よろしいでしょうか。

なければ、慢性のほうをお願いいたします。

○町野専門職

36ページの2行目から、11. 慢性毒性及び発がん性試験になります。

まず、1つ目はラットの1年間慢性毒性試験になります。結果は表29に記載しております。

36～37ページに、義澤先生と山手先生からコメントをいただきまして、こちらは先ほどのラットの90日間亜急性毒性試験と同じコメントとなっておりますので、先ほど説明させていただいたとおりとなります。

37ページの2行目から、イヌの1年間慢性毒性試験になります。

まず、本文中の11行目のところで、先ほどの90日マウスと同様に、松本先生から修文案をいただいております。

結果を表31に記載しておりまして、表中につきまして、山手先生から、雄の10,000 ppmでみられております小肉芽腫につきまして臓器がわかりにくいということですので、「肝小肉芽腫」としてはどうかということで修文案をいただいております。御確認いただければと思います。

38ページの冒頭から、【事務局より】ということでお伺いさせていただいております。

今回、1,000 ppm以上の投与群の雌雄におきましてALPの増加が認められておりますが、1,000 ppm投与群については統計学的有意差がないことと、胆道系の毒性指標となるパラメーターに変化がみられないことから、毒性影響とはしませんでした。御検討くださいということで、事前にお伺いしております。

こちらにつきまして、義澤先生、平林先生、久野先生からは、事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。松本先生からも、ALPの一般的な背景値、イヌのALPの特徴などを考慮すると、影響としないでよいと思いますということでコメントをいただいております。

山手先生からコメントをいただいております。イヌの試験を個体レベルで見る必要があるので、必ずしも有意差がなくても意義があることがありますということで、最高用量でALPが増加し、肝細胞肥大がありますので、1,000 ppmの投与群の雌雄のALP増加についても、部会で議論していただく必要があると思いますというコメントをいただいておりますので、御議論いただければと思います。

その下で、今回、小脳白質の空胞化が雌雄の最高用量で認められておりまして、義澤先生からは、小脳白質の空胞化は「髄鞘内水腫」であり、神経細胞や軸索への傷害はなく、一般状態の変化も観察されていません。メカニズムの考察は無理だと思いますというコメントをいただいております。

山手先生からは、②の部分になるのですが、小脳白質空胞化について、病理発生について議論が必要ではないか、申請者の見解はということで御意見をいただいております。こちらはメカニズムにつきまして事前に確認しております。

机上配付資料1の9ページに、小脳白質空胞化の考察について回答を得ていますが、今回につきましては、病変部の神経細胞であったり、軸索に傷害を示唆するような形態学的異常は認められておりません。一般状態の観察であったり、詳細な状態の観察にお

いても、被験物質投与による神経学的な異常を伴う所見が認められておりませんので、この病変につきまして、関連づけられるような発生機序を明確にすることはできなかったということで回答は得られております。

一方で、病変がみられたのが10,000 ppm投与群のみでありまして、閾値がある変化とも考えられたということで回答をいただいておりますので、御確認の上、御議論いただければと思います。

資料2の38ページの3行目から、ラットの2年間発がん性試験になります。

こちらは今回、4,000 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が有意に増加したという結果が得られております。

39ページの12行目、表33につきまして、義澤先生、山手先生から、慢性腎症についてコメントをいただいております。

義澤先生からは、800 ppm投与群雄の慢性腎症は統計学的有意差がないと思いますというコメントをいただいております。

山手先生からは、ラットには慢性腎症は加齢性に出現しますので、慢性腎症のみでは理解しにくいと思います。脚注に「程度の増加」と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。

こちらは【事務局より】としまして、40ページの冒頭に記載させていただきましたが、慢性腎症については、ドシエの158ページに結果の表が記載されております。こちらは表5.5.2.10-2という表でして、真ん中のところに腎臓についての所見が記載されております。

こちらを見ますと、4,000 ppmの投与群の雌雄において、発生数は統計学的に有意に増加しておりまして、有意差がついております。

今回、この試験については、慢性腎症の進行の程度が有意に投与群間で異なる傾向が疑われておりますので、Mann-WhitneyのU検定という検定を実施しております。そちらの結果も表には記載されておりまして、こちらを見ますと、800 ppm投与群以上の雌については4,000 ppmに有意差がついておりまして、その投与群で有意に程度が増加したという結果が得られております。ですので、それがわかるように、表33につきましては「程度の増加」を追記しまして、脚注で「800 ppm投与群では発生頻度に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した」を追記した案としております。御確認いただければと思います。

40ページの1行目のところに、義澤先生からコメントをいただいております。800 ppm投与群の雌でみられた被毛の汚れ・湿潤につきまして、対照群に比べて例数が多いですが、影響とは考えていない4,000 ppm投与群雄と同じくらいですということで、農薬ドシエの149ページにその結果が記載されております。

149ページの頭の表5.5.2-3に、一般状態の変化ということで記載されておりまして、被毛の汚れ・湿潤のところを見ますと、雌につきましては800 ppm投与群以上で有意差がついておりまして、例数としては、被毛の汚れが11、湿潤が8例となっております。

一方で、雄のほうは有意差がついていないのですけれども、4,000 ppm投与群で汚れが9、湿潤が6例認められております。

こちらは、雌につきましては有意差がついておりましたので毒性所見としましたが、扱いについて御検討いただければと思います。

腫瘍性病変についてなのですけれども、今回、肝臓と甲状腺で認められておまして、40ページの表34の甲状腺のほうを御覧いただければと思うのですけれども、こちらは最終と殺動物のろ胞細胞腺腫と、ろ胞細胞癌の合計値に、雄の4,000 ppm投与群で有意差がついております。

一方で、41ページの頭に全動物のデータがあるのですけれども、こちらは全動物になりますと、雄の4,000 ppm投与群で有意差がついておりません。

現行案としましては、甲状腺に影響がみられたということで考えておりましたが、扱いについて御検討いただければと思います。

41ページの3行目から、マウスの発がん性試験になります。

今回、マウスにつきましては、7,000 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加しております。

非腫瘍性病変についての結果は、表36に記載しております。

こちらは、義澤先生から、「尿細管好塩基性化」という所見について、ラット1年間慢性毒性試験でみられた「尿細管再生性変化」という所見と同じですというコメントをいただいております。御確認いただければと思います。

慢性毒性については以上になります。

○松本座長

ありがとうございます。

36ページからなのですけれども、一つは義澤先生から、肝臓の所見について意見をいただいている、山手先生からもいただいておりますけれども、この点についてお願いいたします。

○義澤座長代理

それは解決済みですので、結構です。

○松本座長

山手先生もよろしいですか。

○山手専門委員

先ほど議論していただきましたので、結構です。

○松本座長

わかりました。

ここで、ラットの試験のことで少し御説明しておかないといけないのです。

表29を御覧いただいたらいいのですが、血液学的な点で、ラットの赤血球数に変化がなく、ヘモグロビン、ヘマトクリットは減少することと、RDWという赤血球の大きさの分布

の幅が広がるということで、小球性の変化があるという点が一つ。

もう一つは、雌のほうにTIBCとUIBCの増加というものがあって、その上に血漿中の鉄の減少がありますけれども、この辺の所見は結合性を表している言葉で、程度としては弱いのですけれども、鉄欠乏性で小球性の貧血がみられるのがこの剤のラットの一つの特徴だと思います。それだけ説明させていただきました。

次にイヌの慢性試験ですけれども、一つは小脳の白質空胞化について机上配付資料1で御説明いただきましたが、その辺について、病理の専門の先生方は何か御意見はあるでしょうか。

○山手専門委員

中枢神経系に何らかの所見があることは、剤として非常に慎重に扱わないということでコメントさせていただいたのですけれども、回答書にありますように、症状がないこと、最高用量10,000 ppmに限り出ていることを含めれば、それほど毒性としては強くないのかなと思います。ほかの動物にも出ていないことも含めて、そのように捉えていいのかなと思います。

場合によっては、これが安全係数を決める上でも、気持ちの上で何かつけないこともあるので、今回は申請者の回答を受け入れて、このままで進めていただいて結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

義澤先生からも同じように、空胞化について御意見をいただきましたけれども、今の考えは。

○義澤座長代理

今あるデータできちんと回答していただいていますので納得がいきます。また、レポートにもきれいな電顕写真も掲載されています。所見としては確実にこのとおりだと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

もう一つはALPなのですけれども、1,000 ppmのイヌで認められたALPの増加についてどう考えるかということで、山手先生から部会で議論しておいたほうがいいでしょうという御意見をいただいています。

○山手専門委員

イヌの試験は、群として見ることに加えて、一例一例、推移を見ないといけない試験だと思います。1,000 ppmのALPは確かに1例のみであり、それ以外の肝臓の組織学的所見がありませんので、私自身はあえて取り上げる必要はないと思いますけれども、先ほどのような観点も重要ですよということを議事録に残しておいていただきたいということです。

もう一つは、先ほど、血漿鉄もありましたよね。組織学的所見はないけれども、血漿鉄

が動いているということもありましたので、先ほどの血漿鉄は所見として記載することになりましたけれども、これは所見として記載する必要はありませんが、議事録としては、1例であっても動いていたと。ただし、それは毒性として捉える必要はないことを残しておいていただければということです。

○松本座長

ありがとうございました。

ALPについて少しだけお話しさせていただきたいのですけれども、イヌのALPの上昇は、農薬の評価書を270ほど調べますと、毒性のボックスの中にちょうど50%出てくるのです。非常によく出てくる項目なのですけれども、先生方は御承知のとおり、アイソフォームという見方からすると、肝臓と、骨由来と、イヌの場合に限ってコルチコステロイドに関係するものがある。

そういうことで、どれかが増えたと考えなければいけないのですけれども、実は、イヌにストレスがかかると、コルチコステロイドを経由してALPが2～3倍上昇することがよく知られているのです。そういう点が一つあって、ここでみられている2倍程度のALPの上昇というのは、肝毒性に由来するかどうかを評価するに当たって、例えばGGTとかALTという肝臓特異的な酵素と連動しているかということとか、コレステロールや糖の代謝にも影響するので、コレステロール、血糖などの変化が伴うかという点と一緒に見るのが、イヌの場合は大事ではないかと私は考えているのです。

そういうことから、ほかに影響が全くないので、この場合は1,000 ppmを毒性ととらなくてもいいのではないかと私は考えました。ちょっとだけ説明させていただきました。

○吉田委員

ちょっと戻っていただいて、イヌの白質空胞化のことなのですけれども、今、山手先生や義澤先生からも御意見をいただいたので、これがLOAELの毒性での一つということなので、ただ、そういった電頭までやっていて、ニューロンに影響がないとかがあるので、脚注でいいのですけれども、恐らくペリアクソナルスペースが拡張しているのだと思うのです。でも、こういうものはみられなかったことをどこかに書き込んでおくことによって、次のときの重要なリマインドにもなると思うのです。これを重要な神経毒性だとはなかなか私も言えない。多分、農薬でこれが出てくるのは5～6剤目だと思うのですけれども、時々出てまいりますので、そういうこともちゃんと見た上で、追加の係数ということには触れませんが、ほかのニューロンなどには影響がみられていないことを、脚注でいからきちんと書き込むべきではないかと思うのですが、先生方、いかがでしょうか

○山手専門委員

そうですね。この評価書を見られたときに、この脳の所見を見てどきっとされる方が多いと思いますので、今、言われたような追記はあってもいいかなと思います。

○松本座長

義澤先生、それでよろしいですか。

○義澤座長代理

吉田先生のおっしゃるとおりです。

回答のほうにも、病変部の神経細胞とか膠細胞、軸索に傷害を示唆する変化は認められなかったと彼らは書いているので、それを脚注がどこかに入れればいいと思います。

○松本座長

事務局、追記するということによろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

今の御意見を追記するということによろしくお願いします。

山手先生から肝小肉芽腫の話は済みましたか。

○山手専門委員

それは表現の仕方だけです。「肝小肉芽腫」というのは何か違和感があるという先生方がおられたらやめますけれども、頭にあったほうがいいかなということで提案しました。

○松本座長

ありがとうございました。

義澤先生もそれで結構ですか。

○義澤座長代理

それで結構だと思います。

○松本座長

よろしくお願いします。

イヌの慢性試験はよろしいでしょうか。次に、ラットの2年間の発がん試験です。

まず、表33の字句の修正ですけれども、「慢性腎症の程度の増加」というところを山手先生、義澤先生からコメントをいただいていますけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

○山手専門委員

慢性腎症だけでしたので、「程度の増加」という言葉をつけていただきましたので、これで結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

もう一つはボックスの中ですけれども、義澤先生からの800 ppmの腎症については、統計学的にないというのは。

○義澤座長代理

違う統計で有意差が出ています。

この800 ppmは、グレードも上がってきていますので、影響としていいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次に、【事務局より】というところで、慢性腎症についての記載がありまして、40ページの上に義澤先生からコメントをいただいています、これはよろしいですか。

○義澤座長代理

私のコメントは、被毛の湿潤の話ですね。800 ppmの雌でみられている変化は被毛の汚れと湿潤だけなのです。これは何らかの影響だと思う。4,000 ppmの雄でも同じぐらいの例数は出ていますが、影響ととられていないということで、800 ppmの雌は影響とすべきなのかどうかで迷ってしまいました。

ドシエの149ページにその辺のデータが出ています。表5.5.2-3を見ていただくとわかると思うのですけれども、4,000 ppmの雌は51例中の27例と書かれています。800 ppmの雌は51中の11例です。

雄のほうを見ますと、4,000 ppmは影響と捉えていませんが、被毛の汚れが51中の9例であまり変わらない。いかがでしょうか。

○松本座長

どうでしょうか。

○義澤座長代理

恐らく、尿量が上がっているのだと思いますが、データはありません。尿量が増える場合、被毛の汚れが観察されることを経験します。

○松本座長

結局、それは毒性とするのですか。

○山手専門委員

議論のポイントがわからなかったのですけれども、義澤先生は、800 ppm以上の雌の被毛の汚れ・湿潤は毒性ととるべきだということなのですか。

○義澤座長代理

800 ppmの雌の湿潤はとらなくてもいいのではないですかということです。

○山手専門委員

汚れはとるけれども、湿潤は要らないのではないかと。

○義澤座長代理

汚れも湿潤も要らないのです。これは多分、同じ動物なのです。

○山手専門委員

そうなのですか。

ただ、これでいくと、149ページを見たらついていますよね。

○義澤座長代理

ついていますね。

○山手専門委員

つけておいたほうがいいのではないのでしょうか。

○義澤座長代理

どちらでも構わないです。

○吉田委員

これは肉眼所見というよりも、毎日観察している中での所見になりますよね。そうなりますと、普通、湿潤のメカニズムと考えるのは腎毒性、尿量、もう一つは毛づくろいが低下した、あるいは状態が悪くなっている。むしろ、今回は神経への影響はないと思うのです。そういうことなので、それも短期ではなくて長期の動物ですよね。いろいろなものの自然発生が出ているようなものです。

だから、確かに発生頻度からいうと有意で上がっていますけれども、本来、これは個々に見ないと、例えば、この動物がものすごく腫瘍が大きくなって状態が悪くなっているのかどうかはわからないのではないですか。それを見た上で、これを引くか引かないかということになると思うのです。

私も義澤先生と同様で、普通、これだけでこれがあるからという、これをエンドポイントにしなければいけないような強い所見だとは思えないのです。それをチェックしてからでないといけない。

ただ、雄でもしっかり同じ用量で変化が出ているので、この試験としての無毒性量は変わらないと思うのですけれども、雌をここでこのままで置いておくか、1個上げるのかは、個体別で見ないとわからないように私は思うのですが、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

時間の限り確認しますので、議論のほうは先にお進みください。

○松本座長

それでは、今、確認をしておいていただいて、次が表34のところにある腫瘍の発生頻度という点なのですが、全例で見ると有意差がなかったという点があったのですけれども、先ほど事務局から御説明いただきましたが、それはどうでしょうか。

○吉田委員

先生方の御参考の資料になるかと思ひまして、このタブレットのラットの発がん性試験の853ページに、ヒストリカルコントロールデータ、実験施設の2007～2013年の試験が8試験載っています。853ページのAppendix-22の3です。

○濱砂課長補佐

「024T17ラット発がん」というフォルダーです。866ページあるのですが、後ろのほうの853ページから記載されています。

853ページの一番上にありまして、アデノーマですと平均が3.68で、51分の0～51分の6ありまして、カルチノーマだと平均で2～3%で、51分の0～2例、8件のデータが載っている状況です。

○横山課長補佐

雄ですと、腺腫の幅が51分の0～50分の6で、この試験ですと全動物51分の7が出てい

ますので、若干背景データを上回っています。

癌ですと51分の0～2で、この試験ですと最高用量で51分の3例、雌ですと腺腫も癌も0～1例でして、本試験ですと腺腫が最高用量で5例、癌は1例です。雌の癌だけは背景データの範囲に入っているという結果でございます。

○山手専門委員

議論のポイントは、甲状腺の腫瘍が、合わせたものが途中で有意差があるけれども、最後のものについていないものをどうしましょうかということですか。

○横山課長補佐

評価書案では検体投与の影響にしているのですけれども、それでよろしいかどうか御確認いただきたいという趣旨でございます。

○山手専門委員

甲状腺の腫瘍の場合、ここにある過形成からだんだん移行していくと思うのです。そういう意味では、過形成を含めた統計処理をすればいいのではないのでしょうか。

○吉田委員

それはちょっと難しいかと思います。

○山手専門委員

以前、やっていましたよ。

○吉田委員

でも、過形成は過形成であって。

○山手専門委員

甲状腺の場合は過形成、腺腫、腺癌と移行するので、それを合わせた統計も以前の剤ではやっていた記憶があるのですけれども、それはないですか。

○吉田委員

考え方としては、過形成はリバーシブルと考えられますから、それは一步踏み込んでいないのです。確かにポテンシャルとしては過形成が増えているし、過形成も増えていると、これは多段階のステップだなと今までの腫瘍発生では思ったのですけれども、以前の剤を私は確認しておりませんが、少なくとも現代の毒性評価では過形成と癌は足さない。頻度を比べることは非常に重要ですが、癌とアデノーマを足すことは、腫瘍という一步踏み込んだ自律増殖になってしまっているのですけれども、過形成は増えているか増えていないかを見るという判断になっていると思うのです。

○山手専門委員

私はそれが絶対だというわけではなくて、そういう統計の仕方もあるのではないですか。以前は、肝臓の場合は変異肝細胞腫と腺腫腺癌を合わせたような評価を農薬の剤でしていた記憶があるのです。それで評価する方法も一つあるのではないかというだけのことです。もちろん、先生が言われたことを否定するわけでも何でもありませんけれども、それがおかしいと言うのでしたら、これ以上の議論は結構です。

○吉田委員

今回、先生方に見ていただかなければいけないところは、雄でほとんど生存率は変わっていないですね。体重増加抑制があつて、生存率がよくなった結果、たまたま腫瘍が増えてしまっている部分もありますから、そういうことはないようなのですが、全動物で見ると、雄は有意差ではないけれども、ターミナルだけですが、増えているので、雄はまず甲状腺腫瘍が投与によって増えたと見るのか、見ないのか。

もう一つは雌ですけれども、これは有意差がターミナルも全動物もないので、雌についてはヒストリカルコントロールデータを超えているようですけれども、これは投与による影響と見なくてよいのかどうかという、この2ポイントを先生方に議論していただいて、その結果をこちらに記載していただくことになると思います。

○松本座長

ありがとうございます。

○義澤座長代理

今、吉田先生が言われたように、最終と殺で47例、全動物で51例なので、死亡例が増えているわけではないのです。だから、全動物で有意差はつかなかったのですけれども、最終と殺例ではアデノーマとカルチノーマの合計で有意差がついていると判断できると思うのです。雄は、僅か4例だけなので、剤の影響として増えている傾向があるのではないかと判断したほうが私はいいと思います。

雌の場合は、背景データをちょっと超えているけれども、いずれの段階でも有意差がついていない。だから、雌は剤の影響とは考えないほうがいいと思います。山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

腫瘍という限りにおいては今の評価で結構ですけれども、私は過形成も含めて評価して、過形成、腺腫、腺癌もあるのだということがよりクリアになるかなという意見を提示した仅此です、吉田先生が言われましたように、それは考える上で難しいでしょうということです、腫瘍と過形成を分けて、義澤先生が言われたような記載ぶりでいいかなと思います。

○松本座長

それでは、腫瘍については、雄の最高用量を毒性とするということで、久野先生もそれでよろしいでしょうか。

○久野専門委員

結構です。メカニズム的にもそれが妥当かと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

平林先生もそれでよろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ということで、雄の最高用量のみ毒性とするということをお願いいたします。

次の御指摘は、41ページの下にありますけれども、義澤先生から尿細管についての指摘です。これはこういう指摘だということだけでよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

単なるコメントです。オリジナルの所見のまま置いておいていただいたほうがいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

慢性、発がん性のところは全て議論いただいたでしょうか。

よろしければ、次に生殖発生毒性のほうをお願いします。

○町野専門職

評価書案の42ページの5行目から、12. 生殖発生毒性試験になります。

1つ目は、ラットの2世代繁殖試験になります。こちらの結果につきましては、42～43ページにわたっている表39に記載しております。

こちらにつきまして、先生方からコメントをいただいております。まず、山本先生から3点いただいております。

1つ目が、網かけ部分の親動物の雌の体重増加抑制についてなのですが、こちらは成育0～1週のみ抑制ではないでしょうかとコメントをいただいております。

2点目が、F₂児動物の雄についての体重増加抑制の所見についてなのですが、増加が有意に減少したのは哺育21日のみではないでしょうかというコメントをいただいております。

○山本専門委員

3つ目はさっき確認しましたので、撤回します。

○町野専門職

ありがとうございます。

それでは、【事務局より】を御覧ください。

①については、F₁親動物の成育0～1週で統計学的に有意な体重増加量の減少が認められておりましたので、毒性と考えておりました。扱いについて御検討いただければと思います。

②はF₂児動物の雄についてですが、こちらも哺育21日の体重が有意に低くなっておりましたので、体重増加抑制としました。扱いについて御検討いただければと思います。

桑形先生からもコメントをいただいております。F₁児動物の雄で認められた、包皮分離遅延という所見なのですが、こちらは「剤の影響ではなく、軽度な発育遅延に起因する変化と考えられます。表中への記載は不要と考えます」というコメントをいただい

ておりまして、こちらは扱いとしましては、表中には記載した上で、本文中に、このような場合、二次的な影響の可能性を追記する形としておりまして、そちらについて御検討いただければと思っております。

その下の【事務局より】といたしまして、ARfDのエンドポイントについて2点、お伺いさせていただきます。

1点目ですけれども、P世代の2,000 ppm投与群の雌において、投与0～1週の体重増加量の抑制が認められておりますが、投与1週の群間の体重比較では有意差が認められないので、僅かな変化と考え、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたという点。

2つ目が、F₁世代での児動物で包皮分離遅延が認められておりましたが、有意差は認められないものの、児動物に体重増加抑制が認められること。次いで、F₂世代の児動物の哺育4日にAGDを測定しておるのですけれども、そちらは影響が認められなかったということで、内分泌系に関する影響ではないと考えまして、ARfDのエンドポイントとしませませんでした。御検討くださいということで、2点お伺いさせていただきます。

山本先生からは、①につきまして、御意見に賛同いたしますというコメントをいただいております。

②につきましても、ARfDの対象とはならないと思いますというコメントをいただいておりますが、包皮分離遅延については、親動物F₁であり、このときの体重は対照群と比較して全く減少しておりません。AGDは児動物のデータではないでしょうかというコメントをいただいております。こちらの試験の結果なのですけれども、山本先生の御指摘のとおり、包皮分離が遅延したのは親動物のF₁なのですけれども、この試験についてはF₁の児動物で包皮分離遅延が認められたということで、F₂の児動物でAGDの測定を追加している試験になっておりまして、そちらは影響が認められておりません。そういうことを踏まえて、内分泌系に対する影響ではないと判断して、ARfDのエンドポイントとしないということで考えておりました。そちらについて、再度御確認いただければと思っております。

桑形先生からは、①、②について、事務局案で結構ですというコメントをいただいております。

その下の2行目から、ラットの発生毒性試験になります。結果につきましては、表40に記載しております。

こちらについて、山本先生から、評価書案の脚注のa、bの体重増加と体重増加抑制について、どこのデータを引用しているのかがわかりませんでしたというコメントをいただきました。こちらについて御説明させていただきます。45ページの上から御確認ください。

まず、iPadを開いて報告書を御覧いただければと思うのですけれども、番号が032のT22というのが発生毒性のラットの試験になりまして、こちらの33ページに体重のデータが載っております。

こちらの結果なのですけれども、1,000 mg/kg体重/日投与群では、妊娠7～9日で体重減少が認められておりまして、200 mg/kg体重/日につきましては、妊娠7日に前日からの

体重減少が認められたと考えたとしております。

1,000 mg/kg体重/日につきましては、減少が認められなくなりましたのが投与10日目のデータでして、そこからは体重増加抑制と考えております。

一方で、200 mg/kg体重/日につきましては、34ページのTable 4 に体重増加量のデータが記載されておりました、そちらの一番右のデータになりますが、妊娠6～20日の累積値は200 mg/kg体重/日でも有意差が認められておりますので、この期間を体重増加抑制と考えておりました。御議論いただければと思います。

続きまして、桑形先生から2点コメントをいただいております。

1つ目は、表中の左右の識別を1,000 mg/kg体重/日の所見でしておりましたが、その識別は不要と考えますということと、その下の用量で認められております矮小児数につきまして、胎児体重低下が観察されておりますので、例数は不要と考えますということで御修文いただいております。

②について、表の注釈a、bにつきまして、母動物の体重変化については、体重増加抑制の所見のみの記載でよいと考えますということで、表中についてはARfDの対象としないと考えておりますので、誤解のない記載を提案しますということで、表中の記載について、1,000 mg/kg体重/日投与群では妊娠7日以降、200 mg/kg体重/日投与群では妊娠6～20日の増加量としてはいかがでしょうかというコメントをいただいております。御議論いただければと思います。

その下のボックスは、ARfDについて事前にお伺いさせていただいております。

200 mg/kg体重/日の投与群の母動物で、投与初期に体重減少や摂餌量減少が認められておりましたが、200 mg/kg体重/日につきましては、変化が僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしませんで、1,000 mg/kg体重/日からARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいということでお伺いしております。データについては、その下に記載のとおりとなります。

山本先生からは、投与後1日目に体重が測定され、統計学的に有意差がないことから、エンドポイントとはならないと思います。妊娠8日に有意差がありますが、これは累積した作用とも考えられますというコメントをいただいております。

桑形先生からも、母動物の体重変化はARfDのエンドポイントにはならないと考えます。1,000 mg/kg体重/日投与群にて、投与後に認められた体重増加抑制は、1回投与によるというよりも2回、3回により明らかになる変化と考えられますというコメントをいただいております。こちらはARfDのエンドポイントと考えておりましたので、御議論いただければと思います。

45ページの3行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらについては、山本先生、桑形先生からコメントをいただいておりますので、催奇形性は認められなかったデータとなっております。

生殖発生毒性については以上になります。

○松本座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性について、43ページに、山本先生から御指摘いただきました2点について、事務局からお答えが今、ありましたけれども、特に追加等はないということでよろしいですか。

○山本専門委員

いいと思います。

①のF₁親動物の体重増加抑制で、限定的に抑制されているときには、いつからいつまで抑制かを今まで書いていた気がしたので、それで多分コメントしたのだと思います。

ずっと抑制しているわけではないし、最終的にコントロールと同じになってしまいますよね。そういうときには、このときだけ抑制しましたというふうに書いたと思うのですが、これまでは全体的にどうでしたか。

○横山課長補佐

ケース・バイ・ケースなのですけれども、例えば、P世代の親動物に投与1週以降などと書いているのですけれども、事務局がしつこく書くのは、投与初期に何か起きているかどうかを明確にして、急性参照用量の御検討に使っていただくために、とりわけ最近書くようになったのですけれども、これまでは比較的、全体的に見てどうかという目で見ているので、あまりこの時期でというのを個別に特定する形では記載していないというやり方で行っていました。

○松本座長

よろしいですか。

桑形先生から、包皮分離の遅延という取扱いについて御意見をいただいています。

○桑形専門委員

事務局からの説明でよろしいかと思うのですけれども、単純にホルモナルな影響で包皮分離が起きたのではなくて、毒性は弱いのですけれども、体重が若干小さかったために、平均値にして1日弱ぐらい包皮分離完成日が遅くなったことがわかればいいのです。事務局のルールでは表中に入れるということだったので、コメントとしてホルモナルではないことがわかればいいかなと思ったのですが、脚注などにも入れなくてよいのですでしたか。ルールがわからなくなってしまったのです。

○横山課長補佐

包皮分離遅延は、所見としてあれば、それ自体は表に入れていただいて、体重の二次的な変化という御判断をいただいた場合に、本文中に「二次的な変化と考えられた」と記載していただいている例があります。

そこで事務局の不手際があったのですけれども、この児動物の包皮分離遅延が出ている用量で、若干、動物の体重は小さいのですけれども、有意差がついていなかったのも、体重増加抑制があったとまでは表中に所見として入れていないのですけれども、今の議論の

内容を聞いていて、この表などの記載ぶりだけ見ると、体重増加抑制が本当にあったかどうかわからなくなってしまうので、例えば、児動物に有意差はないけれども、体重増加抑制があったと判断してもよろしいようでしたら、マークをつけた上で、2,000 ppmで体重増加抑制という所見を入れてはどうかと今、思ってお伺いしていたのですけれども、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

オーケーです。

○山本専門委員

オーケーです。

○松本座長

今、事務局から御説明のとおりに修正するという事でよろしいですね。

次がARfDについてなのですが、事務局より、P世代の2,000 ppmの0～1週の体重増加抑制と包皮分離遅延について、いずれもエンドポイントとしないということで、お二人の先生からこの点については了解ということなのですが、山本先生からAGDについて御意見がありました。

○山本専門委員

それは気にしないでいいです。

○松本座長

わかりました。

次に、ラットの発生毒性試験に行かせていただいて、表40で、桑形先生から「左右」と「減少」のところと例数について字句の修正をいただいていますけれども、これでよろしいですか。

○桑形専門委員

例数を入れるのであれば、多分、足して9例だったのです。矮小児という所見も主観的です。それを裏づけるように低体重という所見がとられていますので、特に矮小児の例数は不要かと思いました。

指の奇形の「左右」についてですが、これも特に左右差があるような所見ではなかったもので、記載することでかえって混乱するかなと思い、削除していいのではないかと御提案しました。

○松本座長

200 mg/kg体重/日の妊娠6～20日の「増加量」についてはどうですか。②の表の注釈のところですか。

○桑形専門委員

山本先生のほうから、最初の事務局案で、注釈のa、bについてのコメントがついているのですが、これは正しいのですが、書けば書くほど本当の影響が何かわからなくなるかなと思ったので、まとめる案を提案しました。

○松本座長

ありがとうございます。

これは山本先生もアグリーということによろしいですか。

○山本専門委員

私のコメントは、桑形先生の訂正でクリアできると思いますので、それで結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

大事な点ですけれども、次のボックスの200 mg/kg体重/日における初期の体重減少、摂餌量減少ということで、1,000 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとしたという事務局の報告について、山本先生、桑形先生から御意見をいただいていますけれども、桑形先生、よろしくお願いします。

○桑形専門委員

7日から投与していて、実際に有意差がついたのは7日ではなくて8日、9日で、9日まで体重が減少して、その後は回復していくという体重推移をとっています。確かに、7日で減ってはいるのですが、軽度であること、8日、9日の2回目、3回目でどんどん体重の減少が顕著になっていくので、ARfDにする必要はないと判断しました。

○松本座長

ありがとうございます。

山本先生、同じでよろしいですか。

○山本専門委員

同じです。

○松本座長

これは事務局が急性参照用量の設定根拠にしていた部分もあるので、体重ということなので、今の点、毒性の先生方に御意見を伺えればと思うのですけれども、久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

フォローができていなくてすみません。ちょっとお待ちください。

○松本座長

毒性の先生方で、今の累積ということについて、特段の意見はお持ちでしょうか。

○山手専門委員

要するに、体重増加抑制はARfDのエンドポイントにはならないのではないのでしょうかということですね。私もそれでいいのではないかと思います。

○義澤座長代理

今までもそうしていましたか。そこを確認したいです。

○松本座長

事務局、どうだったでしょうか。

○横山課長補佐

程度とか時期などは、エキスパートジャッジで見ていただいています。

○山本専門委員

投与して1日目の体重がきちんとあって書きましたけれども、減少傾向にあるのは、グラフで見るとこうなっていますが、有意差がない。それにもかかわらず、エンドポイントにするのは納得がいかないところです。

○松本座長

ありがとうございました。

今の御説明でよろしいでしょうか。

○久野専門委員

納得しました。

○吉田委員

これは私のスペキュレーションなのですが、強制経口でやっているのはこの試験だけなのですね。ただ、妊娠していない雌は2,000でも何も起きていないのですよね。

今回は1,000というリミットドースでなぜかやっていて、200でも影響が出ていて、何でだろうかと思っているのですけれども、これは本当に、今日は代謝の先生がいらっしゃらないので残念なのなのですが、片側2つに代謝されて、ドシエという右側の経路に行くものにモルホリンという化学物質があって、それは刺激性があるのですよね。そういうこともあるのかな。結構、ラットにも速やかに出て、体の中で変わるようですので、それかなと。

これはスペキュレーションですが、混餌と強制では違うタイプの感じが今回は出ているのは、代謝の影響があるのかなと思うのですが、残念なことに今日は代謝の先生がいらっしゃらないので、そこまではわかりません。

○松本座長

ありがとうございました。

エキスパートジャッジという点と、皆さんが御納得されているところなので、この200 mg/kg体重/日の体重の減少はエンドポイントとしないという判断にさせていただこうと思います。

次に、遺伝毒性のほうをお願いします。

○町野専門職

46ページの10行目から、13. 遺伝毒性試験になっております。

こちらの本文ですが、12～13行目について、「ラットを用いた*in vivo* *in vitro* UDS試験」というところで、「*in vitro*」を修正するように増村先生から御修文をいただいております。

結果については、その下の表42に記載しておりまして、今回、復帰突然変異試験、染色体異常試験、UDS試験、小核試験が提出されております。

結果としましては、染色体異常試験で陽性の結果が認められておりますが、小核試験を含むその他の試験では陰性でありますので、「シクロピリモレートに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」という記載にしております。

表42につきまして増村先生から御修文いただいております、先ほどの本文中のUDS試験の「*in vitro*」のところを削除していただいているのと、47ページ上の小核試験の用量について、250では実施されておりましたので、そちらを削除していただいております。

表の脚注につきまして修文をいただいております、「構造的染色体異常が認められた」としておりましたが、「染色体の構造異常が認められた」ということで御修文いただいております。御確認いただければと思います。

代謝物でも今回、遺伝毒性試験を実施しております。

まず、修文をいただいております、本文の47ページ7行目で、先ほどと同様に、UDS試験のところから「*in vitro*」を削除していただいております。

結果については、表43になります。

こちらは今回、陽性が認められているところがありまして、代謝物Bで実施しました*in vitro*の染色体異常試験で陽性の結果が出ております。

そのほかにつきましては陰性でありまして、代謝物Bについては、「生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」ということで記載しております。

表43につきましては、増村先生と若栗先生から修文いただいております、まず、48ページの上から2つ目の、UDS試験の「*in vitro*」を削除していただいております。

その下の小核試験につきましては、「2回経口投与24時間後に標本作製」ということで、増村先生と若栗先生に御修文いただいております。

49ページの表の一番下の脚注になりますけれども、先ほどと同様、aにつきましては「染色体の構造異常が認められた」ということで増村先生から修文いただいております。

下のボックスは、そのページの一番上の代謝物Mの試験につきまして、結果について増村先生から御意見をいただいております、表に脚注をつけて以下を追記してくださいということで、脚注bとして「TA1535及びWP2*uvrA*株の+/-S9条件において、復帰変異コロニー数の用量依存的な増加（最大2倍未満）が認められた」というコメントをいただいております。

若栗先生からも、代謝物Mについてコメントをいただいております、結果は陰性ですが、最高濃度について復帰変異コロニー数が1.9倍程度の増加を再現性を持って示しております、濃度依存的に増加しているようです。判定基準に従えば陰性で、陰性判定を覆すものではありませんが、ラットの組織中分布は試験されておらず、ヤギにおいては肝臓、腎臓、筋肉で認められておまして、ラット、マウスで肝細胞腺腫が出ていることから気になりますというコメントをいただいております。こちらを御議論いただければと思います。

遺伝毒性については以上になります。

○松本座長

ありがとうございました。

順に行きますと、増村先生から、文章のところで「*in vitro*」を削除することが一点。

次の表42の中にも、タイトルで同じように削除するということ。

本文中の47ページの7行目も削除するということ。

48ページの表43も「*in vitro*」を削除するという御指摘をいただきました。

表42の用量のところの「250」を削除すること。

脚注の字句の修正というところですが、これはこれでよろしいでしょうか。

○増村専門委員

事務局の説明どおりで、修文していただいたとおりでいいと思います。

このUDS試験の表記につきましては「*in vivo in vitro*」という書き方を過去にもされていたと思うのですが、わかりにくいなと個人的には思っていて、ラットに剤を投与しているので、*in vivo*試験というくくりで書いたほうが整理がつくので、そうしていただければという意図です。

○松本座長

事務局、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

続いて、増村先生から、49ページの3～4行目、表43の最後の脚注のところですが、この点について御説明をお願いします。

○増村専門委員

これは代謝物Mの復帰突然変異試験が、判定結果は陰性ではあるのですが、データを見ますと、脚注に書いたとおりなのですが、一部の菌株において、復帰変異コロニーの増加が用量依存性を持って出てはいるのです。ただ、陽性の判定基準は2倍以上の増加なのです。そこには達しないぐらいの増加が再現性を持って認められているので、これは脚注には書いておいたほうがいだろうという判断で、書かせていただきました。

普通はあまり陰性のところに脚注をつけたりはしないのですが、これは用量設定試験でも本試験でも、再現性を持ってそういう現象が見えていますので、書いておいたほうがいいかなということで、修文をさせていただきました。

○松本座長

ありがとうございました。

若栗先生の御意見も結局、同じところでしょうか。

○若栗専門委員

そうです。「陰性」とだけ書いてしまうと、何もないきれいなものという感じなのですが、今、増村先生がおっしゃりましたように、この試験は、例えば、WPの株ですと用量設定試験を含めて3回やっているのですが、-S9のほうの試験で、最高用量で1.8倍、1.93倍、1.96倍というのが出ているのです。3回とも出ているのはちょっと気になりまし

たので、何もない陰性とだけ書くのは難しいのかなと思うのです。そこの議論をさせていただきたかったのですけれども、増村先生のような注釈をつけるということであれば、それで皆さんが御確認できるかなということで同意いたします。

○松本座長

ありがとうございました。

2倍を境に判断するところがあって、その微妙なところだという話なので、「陰性」とは書くけれども、用量依存的な増加があったという脚注をつけるということですが、事務局はこれでよろしいですか。

○横山課長補佐

経験がなくて、このメッセージを今後どのように考えていけばいいか、後で見るときに難しいのかなと思ひまして、これは御相談なのですけれども、今、若栗先生、増村先生から伺ったお話ですと、予備試験を含めて3回とも-S9で増加が認められていて、用量相関性もあるのだけれども、2倍以内だから陰性と判断したと逆に書くと、ちょっと問題でしょうか。イメージと違うようでしたら引き下がります。

○若栗専門委員

今、1例だけ例を挙げたのですけれども、ほかの株でも再現性を持って1.9倍まで出ていくところがありますので、それを全部書くと、逆にこんなにあるのかという印象は受けるのかなという気はしました。

○松本座長

どうぞ。

○増村専門委員

今の事務局のアイデアはいいなと思って、今の私の脚注だと、何でこれを書くのかわからないのです。2倍が基準になって、そこで陽性、陰性の判断がという前提があるからこう書いてしまっていますが、これだけ書くと、なぜ陰性なのか疑問なので、ここは用量依存的な増加が認められたのだけれども、最大2倍未満であったので陰性と判定したというところも脚注に入れ込んだほうがわかりやすいと思いました。

○吉田委員

エビデンスはエビデンスなので、それもお二人が同じポイントを御指摘なので、私も書いておくべきだと思うのです。ただ、恐らく肝腫瘍あるいは甲状腺腫瘍は別のメカニズムだと思いますけれども、今回、代謝物Mは、右側に行くルートですよ。それも含めて、代謝物に対する毒性プロファイルのデータがちょっと不足していますよね。もしこれがあるならば、2倍程度でもあれば、ジェノトキシシティなのに2倍という線を引くのも不思議な気はするのですけれども、そうであるので、もう少しちゃんと突っ込んだ*in vivo*をしていただくとか、申しわけないけれども、代謝物のデータが不足しているかなというのは確かです。

今回は残らないと思うのでいいのかもしれませんけれども、これが適用拡大でほかの作

物になったときは、私たちはもう少し厳しい目で代謝物について見ないと、直接農薬を振りかけるわけではございませんので、私は今、増村先生や若栗先生がおっしゃった記載は、記載すべきところではないかなと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、増村先生、後で言われたほうの書き方で記載するということですのでよろしくお願いします。

遺伝毒性のほうはそれでよろしければ、次にその他の試験をお願いします。

○町野専門職

14. その他の試験について御説明させていただきます。

こちらは、机上配付資料2を用いて御説明させていただければと思いますので、机上配付資料2を御覧ください。

その他の試験ですけれども、今回、ラットとマウスで腫瘍が認められておりますので、そちらについてのメカニズム試験が提出されております。

1つ目は、ラットについての試験になります。結果につきましては、表45～49に記載しておりまして、肝臓の薬物代謝誘導の結果でしたり、肝臓中のシトクロムPアイソザイム遺伝子の発現量、肝細胞増殖活性について測定しておりまして、そちらの結果を記載しております。

結果としましては、最高用量投与群でCYP2Bを主とするシトクロムP450のアイソザイム遺伝子発現量が増加しておりまして、UDP-GTの活性の上昇、T₃、T₄の減少等が認められておりますので、ラットを用いた発がん性試験で認められた肝細胞の腺腫につきましては、投与によって肝臓におけるCARの活性化が関与したと考えられたという結論を記載しております。

甲状腺で認められたろ胞上皮細胞の腫瘍につきましては、メカニズムとしては、UDP-GTの誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝による甲状腺ホルモンの低下と、それに伴うネガティブフィードバック機構に起因する変化である可能性が考えられたと記載しております。

こちらにつきまして、1ページ目の14～17行目のところに、みられた結果について記載しているのですが、そちらに14日間投与ではGSHの上昇がみられなかった旨を追記してはどうかと御提案させていただければと思いますので、御検討いただければと思います。

机上配付資料2の4ページ目の4行目から、マウスの試験になります。

5行目につきまして、松本先生から、「線腫」という漢字について「腺腫」に修正していただいております。ありがとうございます。

こちらの試験につきまして、親委員の先生からこのように記載してはどうかということで御提案いただいておりますので、そちらを修正案として記載しております。

1つ目が、5ページ目に表52ということで、肝細胞増殖活性の表を記載しております。

こちらは本文では19行目に「肝細胞のBrdU標識率は対照群と同程度であった」と記載しているのですが、それがわかるように、マウスについても表として記載してはどうかということで、そちらを追記した案としております。

それに加えて、結論のところの23行目から細かく書いていたのですが、「ただし、肝細胞増殖の促進は認められなかった」というシンプルな案としてはどうかということで御提案させていただきます。こちらを御議論いただければと思いますので、御確認をお願いいたします。

その他の試験につきましては以上になります。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明のように、CYP2BとUDP-GTが増加することと、甲状腺ホルモンのT₃、T₄が低下するというので、CARの関与があるという御説明がありました。

特に先生方からは御指摘はなかったのですが、今、御説明がありましたように、1点目は、14日のTSHに変化がなかったことを追記することが一つでしょうか。

もう一つは、表52として、BrdUの標識率に変化がなかったという表を追加することの御提案がありました。

もう一つは、机上配付資料2の4ページの23行目のところを「肝細胞増殖の促進は認められなかった」とするという3点の御指摘がありました。

この点について、何か追加のコメント等はございますでしょうか。

○義澤座長代理

御提案のとおりでいいと思います。

○松本座長

よろしいでしょうか。

ということで、今、御提案いただいた表52を入れるところと、最後のまとめの文章を修正するというのでいいかと思います。

非常にささいなことで恐縮なのですが、私は指摘しなかったのですが、遺伝子の表記が大文字のものばかりと小文字のものになっていて、確認していただけるでしょうか。

以上、結果について一通り御議論いただきましたけれども、何かこぼしたところ、抜かしたところはあったでしょうか。

○横山課長補佐

実は先ほどのラットの被毛のところが残っているのですが、データも大部なので、食品健康影響評価まで済ませていただいて、最後でお話しします。

○義澤座長代理

調べました。レポートのAppendix3の12、239～247ページが一般状態のデータです。解剖、腫瘍が673～723ページで、個体別で調べました。特に、特定の腫瘍には関連していません。約半数は死亡例です。

死亡例に関しては、死亡する前の週とか、そういうところで被毛湿潤などが出ている。一般状態の悪化が関連している可能性はあるのではないかと思います。最初の記載どおり、残しておいたらどうでしょう。

○松本座長

ありがとうございました。

死亡例ということで、何らかの影響があるのではないかという御説明でしたが。

○吉田委員

結果として、この800は。

○義澤座長代理

そのまま残しておいて問題ないと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田委員

半分が死亡例なのですね。死亡例であつたら普通は。

○義澤座長代理

削除しますね。削除しましょう。

○吉田委員

私はそう思っていたのですけれども、それは先生方の御判断です。

○松本座長

死亡例なので、その分は削除して考える。

○義澤座長代理

死亡例ですが、特に死亡が増えたというものがないのです。51例中の16例が死んでいるのですが、剤の影響としての死亡は増えていません。特に記載する必要がない気もします。

○松本座長

ということなので、記載しないことにしてよろしいですか。

○義澤座長代理

それがいいと思います。だから、雌は4,000 ppmまでが影響で、800 ppmは影響なしということでしょうか

○松本座長

今は所見を4,000 ppmまでにするという結論ですけれども、よろしいですか。

○義澤座長代理

念のために、慢性腎症との関連も見てみたのですけれども、それも関連はなかったです。

○吉田委員

義澤先生、今、先生がチェックしていただいた結果を、ドシエを見ると有意差を持って増えている所見ではあるので、用量相関性もあるように見えますので、ここでのことは脚注で、半数が死亡例であるということで、この用量のは投与の影響とはしなかったということを追記していただけたらありがたいと思います。

○松本座長

では、義澤先生にその脚注を考えていただくということでもよろしいでしょうか。よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

半数が死亡例で、慢性腎症との関連もなかった。事務局のほうでそのように記載します。

○松本座長

では、事務局のほうでよろしくをお願いします。義澤先生、確認をよろしくをお願いします。

それでは、食品健康影響評価に移ってもよろしいでしょうか。よろしくをお願いします。

○町野専門職

食品健康影響評価は、55ページからになります。

まず代謝ですけれども、4行目からラットの動物体内運命試験の結果を記載しております。こちらについては、主要な代謝物としてはB、Bのグルクロン酸抱合体、F、K、糞中については、親化合物並びに代謝物B、C、Dが認められたという記載にしております。

12行目から、泌乳ヤギを用いた家畜の動態試験の結果を記載しております。こちらは10%TRRを超える代謝物としては、B、Bのグルクロン酸抱合体、F、G、L、Mが認められております。

15行目から、植物体内運命試験を記載しております。こちらについては、19行目から下のボックスに渡邊先生からコメントをいただいております。

当該試験では、各採取部位で親化合物よりも代謝物C、D、Fが高い濃度で検出されております。これらの代謝物が主要成分と考えられます。ガイドラインを見て確認したところ、このような場合は、各代謝物の残留放射エネルギー及び残留部位を明記することになっているので、適切に修正すべきだと思いますというコメントをいただいております。

こちらは部位等について記載していないことも多いのですが、今回につきましては、親化合物よりも代謝物が多く残っているということです。それにつきまして、16行目から、それぞれの代謝物についての量や部位などを記載してございます。御確認いただければと思います。

その下の20行目から、作物残留試験になっております。

結果としましては、親化合物よりも代謝物Fが多目に残っているということで、可食部である玄米ではいずれも定量限界未満でありました。

25行目から、家畜残留試験の結果を記載しております。

こちらについては、最大投与量4.13 mg/kg飼料投与群におきまして、代謝物BとGが最大で0.04及び0.06が認められておりましたが、予想飼料負荷量であります0.413 mg/kg 飼料投与群においては、いずれも定量限界未満でありました。

ほかのシクロピリモレート並びにほかの代謝物につきましては、最大投与量の4.13 mg/kg飼料投与群においても定量限界未満であったという形にしております。

32行目から各種毒性試験の結果を記載しております。シクロピリモレート投与による影響が、主に体重、肝臓、甲状腺、及び小脳に認められております。繁殖能に対する影響、

催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。

こちらについて、義澤先生から、鉄欠乏性貧血、慢性腎症の追記は必要ないですかというコメントをいただいておりますので、御議論いただければと思います。

3行目から、発がん性試験の結果について記載しておりまして、ラットの2年間発がん性試験で肝臓と甲状腺に、マウスの発がん性試験については、雄の肝臓で発生頻度の増加がそれぞれ認められておりますけれども、腫瘍の発生機序についてはいずれも遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

56ページの8行目から、暴露評価対象物質について記載しております。

今回、植物体内運命試験、畜産物体内運命試験の結果から、10%TRRを超える代謝物としまして、植物ではCとD、いずれもグルコース抱合体を含むもの、それからF、続いて畜産動物の可食部ではB、Bのグルクロン酸抱合体、F、G、L、Mが認められております。

ラットにおいては認められておりませんCとDのグルコース抱合体、L、Mについてなのですが、代謝物C、Dはラットにおいて認められておりますことと、代謝物Mの急性毒性が2,000 mg/kg体重超ですので、急性毒性が弱く、遺伝毒性が陰性であり、代謝物Lは急性毒性が親化合物よりも強いという結果でしたが、畜産物残留試験を見ますと、予想飼料負荷量を投与した試験でも定量限界未満であったということで除いております。

11～12行目の「L及びMはラットに認められなかった」についてなのですが、若栗先生から、代謝物の組織中の分布はラットでは試験しておりませんが、このような場合、これまでも「ラットにおいて認められなかった」のような記載でしたでしょうか。「組織中の分布について試験をしたが、検出されなかった」との意味にとれたので確認ですというコメントをいただいております。

こちらについて、今回、組織中分布は確かに未実施なのですが、排泄について、96時間でも90%以上排出されておりますので、今回、蓄積性があまりないので、組織中分布は実施していないのかなと思うのですが、このような場合でもこのような記載としておりますので、御確認いただければと思います。

代謝物Fについてなのですが、事務局より事前にお伺いさせていただいているところがございまして、56ページの19行目の下のボックスを御覧ください。

1つ目は、先に御説明すればよかったのですが、家畜を用いた動物体内運命試験と残留試験が今回は反すう動物でしか実施されておらず、申請作物については水稻のみで、鶏と家きんの飼料となり得る粳米の結果は、いずれも定量限界未満となっておりますので、家きんのデータはないのですが、畜産物の暴露評価対象物質を設定する案としております。

②についてなのですが、代謝物Fにつきまして、本文中の記載は16行目からになるのですが、こちらは作物残留試験の稲わらにおいて代謝物Fが多く残っておりまして、家畜に対する影響が懸念されますけれども、今回、代謝物Fの毒性のデータであったり、

代謝物Fを実際に畜産物に投与した場合の残留の程度が、今回は試験もありませんので、情報が少し不足しております。そのため、畜産物に対する暴露評価対象物質として、代謝物Fを追加するような案としております。

一方で、代謝物Fにつきましては、ラットにおける主要代謝物であるとか、ウシで親化合物を投与した場合に、最高用量でも代謝物Fは定量限界未満である等々です。

代謝物F（モルホリン）については、ほかの用途でも使われているものでして、農薬ドシエの391～392ページには、環境省における環境リスク評価が実施されている物質であるという記載もございまして、こちらはどのように考えたらいいかないかと思ひまして、扱いについて御検討いただければと思ひておりました。

こちらは、本多先生からコメントをいただいております、ほかの先生方の御意見も伺いたいということで、このように設定した場合の影響はどうなるのでしょうかというコメントをいただいております。

義澤先生については、①について了解ですというコメントをいただいておりますので、こちらについて御議論いただければと思ひます。

57ページの1行目から、ADI、ARfDについてになります。

まず、ADIなのですけれども、59ページからの表52に、各試験における無毒性量等の表を記載しております。

こちらは、ラットの2世代繁殖試験のところを網かけ部分にしておりますけれども、60ページの4行目からの【事務局より】として、山本先生から数値の修正の御指摘があったのですけれども、ドシエを確認したところ、17.2ということでしたので、そちらを確認しましたとコメントしております。

ADIについてなのですけれども、最初の無毒性量が、59ページの上から2つ目のラットの1年間慢性毒性試験になります。こちらは雄で2.64が最小になっております。

ただ、その下に2年間発がん性試験がありまして、そちらの無毒性量は6.37となっております、この値が上の1年間慢性毒性試験の無毒性量の値と最小毒性量の値の間に入りますので、無毒性量としては6.37がとれているということですので、ADIの設定根拠として6.37をとっております。

一方で、マウスについてなのですけれども、60ページの上の発がん性試験につきまして、雄で無毒性量が得られておりません。こちらは、最小毒性量の32.4でみられている所見なのですけれども、体重増加抑制でして、程度は軽度と考えまして、こちらを最小毒性量の根拠にした場合の追加安全係数として3を考えております。そうしますと、ADIとしては0.1 mg/kg体重/日と算出されます。

先ほどのラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量を根拠にした場合というのは、安全係数100にしますと0.063となりまして、ラットの2年間発がん性試験のほうが低い値となりますので、そちらをとることでどうかという案としておひまして、ADIとしては、ラットの2年間の無毒性量である6.37をとりまして、安全係数100で除した0.063と御提案

させていただきます。

こちらは、ADIにつきましては網かけをしております、58ページの5行目から、先生方にいただいたコメントを記載しております。義澤先生から、ADI、ARfDともに事務局の御提案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が、山手先生から、ADIにつきましては、ヒトには外挿性がないとはいえ、肝腫瘍と甲状腺腫瘍が増加していること、また、イヌで小脳白質空胞化など、発生機序が不明な重要な所見があることから、安全係数については部会でしっかり議論する必要があると思います。特に、肝腫瘍と甲状腺腫瘍の所見については、過去の審議剤でも同様の所見があると思いますので、その際の安全係数の一覧表などは参考になると思います。検討願いますというコメントをいただきました。

こちらは、ADIの安全係数の追加係数なのですが、最小LOAELで腫瘍等の所見がみられた場合には安全係数の追加をしているのですが、それ以外はあまりしていない状況です。

○横山課長補佐

補足いたしますと、農薬専門調査会のほうで、最小毒性量が腫瘍性病変、無毒性量がとれていないとき。

○山手専門委員

それは知っているのですが、そうではなくて、このようにUDP-GTが動いて、肝臓あるいは甲状腺に腫瘍が出た場合の剤は過去にもありますよね。その場合はどうされているのかというだけの質問です。

○横山課長補佐

安全係数は、無毒性量がとれていましたら特に掛けていないです。

○山手専門委員

わかりました。それだけの質問です。ありがとうございます。

○町野専門職

続きまして、ARfDについてなのですが、57ページの17行目から記載しております、こちらは案1、案2としまして、先ほど、ラットの発がん性試験について、ARfDのエンドポイントとしないということで御議論いただきましたので、案としましては、23行目から記載の案2のような形になります。こちらはほかにエンドポイントとなるような試験がなかったのですが、評価書の27ページに記載の一般薬理試験の一般状態のところで、雄について2,000 mg/kg体重/日で自発運動量低下等が認められておまして、こちらは念のため、ARfDのエンドポイントとなり得るかどうかを確認いただければと思います。データにつきましては、報告書を御覧いただきます。

○横山課長補佐

もちろん、無毒性量は600ですので設定不要なのですが、カットオフ値以上ということにするのか、エンドポイントを全くなしにするか、念のため御確認をお願いしたい

という次第でして、ちょっと細かいのですが、報告書の「036T24生体機能影響」というファイルの182分の38ページにデータがございます。

それを御覧いただきますと、低下ですので、スコアが一番大きいものでマイナス4までありまして、片性4匹で試験が実施されておりまして、こちらは最大でも3匹での影響で、120分で3匹がマイナス1、240分になりますとマイナス2が1例、マイナス1が1例、その次の360分ですとマイナス1が2例、その後は1例になるという一時的な変化でございますが、あまり結論には影響がないので、どちらかというところだけ念のため御確認をお願いします。

○町野専門職

説明については以上になります。

○松本座長

ありがとうございます。

時間も大分なくなってきたのですけれども、せっかく今、表を出してくれたので、どうしましょうか。これは全部やるのは無理かもしれないのです。

○横山課長補佐

そうしましたら、まず暴露評価対象物質から御検討ください。

○松本座長

それでは、食品健康影響評価についてですけれども、まず16ページで渡邊先生から御修文いただきましたが、これはこれでよろしいですか。

○渡邊専門委員

結構です。

○松本座長

では、この修正をお願いします。

次に、56ページの2行目ですけれども、義澤先生から、鉄欠乏性貧血と慢性腎症の追記をしてはどうかという話がありました。これはラットだけだと思いますけれども、ラットということで、確かにこれを入れたほうが貧血の内容がよくわかるかなと私は思います。

慢性腎症はどうしましょうか。

○山手専門委員

特に異論はありません。入れてもらって構いません。

○吉田委員

ここには毒性プロファイルとしてそれが必要かということを入れていただきたいと私は思っておりまして、欠乏性貧血はそんなに強いものが出ていますか。

○松本座長

非常に弱いです。

○吉田委員

でも記載する必要があると先生方が御判断されれば、私は従いますけれども、そののと

ころとして、全体のプロフィールとして何が一番問題かということを記載していただくのが私は一番重要だと考えます。今まで、ほかの部会もそのようにされていたと思うのです。

○松本座長

わかりました。そうしたら、この鉄欠乏性は撤回します。

慢性腎症はどうしましょうか。

○義澤座長代理

腎症は2年のラットの発がん性試験で、これが800 ppmで出ているのです。それだけなのですけれども、1年の試験でも腎臓の影響が出ています。

○松本座長

山手先生、いかがでしょうか。どちらでもいいと思うのですけれども、吉田先生が入れたほうがいいということでしたら。プロフィールの一つかなと思います。

○山手専門委員

どちらでもいい感じがします。

○義澤座長代理

プロフィールの一つだとは思っています。

○松本座長

では「慢性腎症（ラット）」ということだけ追加する。

○義澤座長代理

「程度の増加」とか「程度の変化」とか。

○松本座長

「程度」が必要ですか。

○義澤座長代理

入れなくてもいいでしょう。

○松本座長

では、「慢性腎症（ラット）」を追記することにします。

次に「L及びMはラットにおいて認められなかったが」という二重線は何でしたか。

○横山課長補佐

認められた試験の範囲内でこのように書いているということで、お答えになっているかどうかを若栗先生に御確認いただければと思います。

○松本座長

若栗先生、それでよろしいですか。

○若栗専門委員

やっていないことで認められなかったのは自明なので、ちょっとわからないのですけれども、ヤギでは出ていて、ウシでは出ていない。本当は動物代謝の先生がいらっしゃるとよかったのですけれども、添加量によるものなのか、それとも動物種が違うのか。少なくとも、ラットではやっていないのに認められなかったというのは、今まではそうだという

のでしたらそれで結構なのですけれども、検出されなかったととられないか。ただそれだけです。

○松本座長

動物代謝の先生に確認しますか。

○横山課長補佐

確認いたします。

通常は尿とか糞などで御覧いただいて、拾える範囲での知見ということで書いていただいているのですが、必要に応じてエキスパートジャッジで代謝マップとかその周辺の情報から出ている、出ていないは判断していただくことはありまして、ケース・バイ・ケースで対応しているのですけれども、今回は念のため代謝の先生には御覧いただくようにいたします。

○松本座長

よろしくお願いします。

一度これを見ていただいて、コメントはなかったのですけれども、一応、確認だけ。

○若栗専門委員

つけ加えて、LとかMとかは、肝臓、腎臓、筋肉にたしかたくさん出ていたと思いますので、そこが見られていないのが気になっただけです。

○松本座長

では、今の点も含めて御確認をお願いします。

次が19行目からの暴露対象の話になるのですけれども、本多先生から御意見をいただいて、今の事務局の御説明でよろしかったでしょうか。

○本多専門委員

私はこれに対する判断ではなくて、こう書いたときにどういう扱いになるかを教えてもらいたいです。

○横山課長補佐

まず、稲のわらで使えなくなることはありません。暴露評価対象物質ですので、暴露の量を計算するときに使いまして、推定摂取量を評価書で計算しているのですけれども、そのときに親プラスこのものの残留量も摂取量の計算に用いるというものでございます。それでADIを超えないかどうかというところで、検討する材料となります。

○本多専門委員

よくわかりました。

○松本座長

よろしいでしょうか。

○吉田委員

私は植物代謝の専門家ではないのですけれども、暴露評価対象物質を何にするかというメタボライトは非常に重要なポイントで、今回、Fはあまりにデータも少ないですし、そ

れなりの量が出ておりますので、これは国際的にもリスク評価上の対象物質にすべきとなるように思います。

○松本座長

全体的なことでお答えいただきましたけれども、今の御説明でよろしいですか。どうぞ。

○増村専門委員

協道ですみませんけれども、Fは遺伝毒性試験のデータがないですね。

○横山課長補佐

提示されているデータがありませんで、通常ですと、毒性が強いかわいいかですとか、遺伝毒性に問題があるかどうかというところも見て、暴露評価対象物質にするかどうか決めていただくのですけれども、今回、毒性が弱いとか、問題ないと判断し得るようなデータが提示されていませんので、そういった点も含めて、暴露評価対象物質にしておいてはいかがかというのが案でございます。

ちなみに、親化合物を投与したときの家畜には残らないのですが、わらにたくさん残っておりますので、たくさん残っている状態のわらを家畜が食べたときに、どのくらいの残留量になるかというデータも示されておきませんので、このデータの状態で大丈夫と判断いただくのは難しいかなと考えていまして、暴露評価対象物質にしておくという案で提案させていただいた次第なのです。

○松本座長

今の事務局の御説明で私は理解できたのですけれども、そういうことで、この本文どおりでよろしいでしょうか。

よろしければ、前へ進めさせていただきたいと思います。

残りましたのがADIになりますけれども、先ほどの事務局の御説明で特段の御意見はあるのでしょうか。よろしいですか。

山手先生からも意見がございましたらお願いします。

○山手専門委員

脳の空胞化も議論しましたので、私はこの形の安全係数で結構です。

○松本座長

ということですので、事務局案のとおりにさせていただこうと思います。

ARfDですけれども、御意見はありますか。

○義澤座長代理

結果的には、これはラットの発生毒性試験の体重はとらないのですよね。ということは、先ほどの薬理試験のお話も含めて、ARfDは設定しなくてもいいという判断になるのですか。

○松本座長

そうですね。

ARfDについては先ほどデータを見せていただきまして、600は変化がないということな

ので、設定する必要がないということになると思いますけれども、それでよろしいですか。

よろしければ、議論は全て済んだと思いますので、ADIのところに行ってよろしいですか。

本日の審議を踏まえ、シクロピリモレートの日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である6.37 mg/kg体重/日を、安全係数100で除した0.063 mg/kg体重/日とさせていただきます。

急性参照用量につきましては、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDの設定は必要なしとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

評価書案の修正箇所がたくさんございますので、修正の上、もう一度メールで御確認をお願いしたいと思います。担当の先生に確認をするようにと御指示を受けた点も含めて、事務局よりお問い合わせさせていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

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

日程でございます。

本部会につきましては、次回は7月2日月曜日を予定しております。

幹事会は、6月13日水曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

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。ありがとうございました。

以上