

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第56回会合議事録

1. 日時 平成30年10月22日（月） 14:00～16:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（シエノピラフェン、フロニカミド）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)

長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、
代田専門委員、高橋専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、町野専門職、星川専門職、山本専門職、
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 シエノピラフェン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 フロニカミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料1 シエノピラフェン参考資料（非公表）
- 机上配布資料2 シエノピラフェン参考資料（非公表）
- 机上配布資料3 フロニカミド参考資料（非公表）
- 机上配布資料4 フロニカミド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第56回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方9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。

また、本日、本間座長御欠席のため、以後の進行を長野座長代理にお願いしたいと思います。

○長野座長代理

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（シエノピラフェン、フロニカミド）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、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○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 シエノピラフェン農薬評価書（案）、

資料3 フロニカミド農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

でございます。

また、机上配布資料1と2がシエノピラフェンの資料、机上配布資料3と4がフロニカミドの資料となります。

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、事務局までお申し付けいただければと思います。

○長野座長代理

では、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。

○長野座長代理

先生方、提出して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)

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、農薬（シエノピラフェン）の食品健康影響評価について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。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。シエノピラフェン農薬評価書（案）でございます。

経緯で、3～4ページを御覧ください。初版が2008年に結果の通知がなされておりまして、今回、4ページの下のほうにありますとおり、第6版の御審議をお願いするものです。今回、適用拡大に関連いたしまして、2018年8月に厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

9ページをお願いいたします。本剤ですけれども、殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。

構造式は30行目にありますとおりのもので、ピラゾール系の殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。

今回、先ほども御説明させていただきましたが、アスパラガスの適用拡大に関連して評価依頼がされたものでして、追加のデータとしましては作物残留試験が提出されております。急性参照用量の設定と、提出されたデータの確認を中心に御審議をお願いできればと考えているものでございます。

まず、10ページに與語専門委員からコメントをいただいております。9ページの33行目の波線部の社名のところなのですけれども、社名が変わったのではないかという御指摘をいただいております。評価書については、抄録どおりの記載ということで記載させていただければと思います。

11ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。この部分に関しましては、今回、新たに追加されたデータはございませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部修正をしております。

玉井先生からはコメントはありませんというふうにいただいております。

修正部分ですけれども、12ページの12行目からの分布のところでございますが、最近の記載の仕方に従いまして、消化管の記載は削除しております。

また、13ページをお願いいたします。代謝の部分でございますが、一番下の表3の代謝物の%**TAR**の値に誤りがございまして、加藤先生に御修正いただきました。ありがとうございました。

14ページの10～15行目、胆汁中の代謝物の記載ですけれども、成分5につきましては代謝物V、成分11については代謝物Uという略称がございまして、こちらに統一するように加藤先生から適切な記載に修正いただいております。ありがとうございました。

また、表4についても、数字の修正をいただいております。

15ページの肝臓と血漿中の代謝物に関しましても、表5の数字を御修正いただいております。

16ページは排泄の試験でして、主に糞中に排泄されているのですけれども、その記載ぶりについて修正しております。

下のほうの表7については、内容物の削除という修正をしております。

17ページをお願いいたします。排泄につきましては、高用量でもやはり糞中に主に排泄されておまして、記載のほうを修正しております。表9の修正も、従前のものと同様でございます。

19ページをお願いいたします。7行目からシエノピラフェンと代謝物Bの比較代謝試験というものがございまして、血中濃度推移に関して、表13のパラメーターの表ですけれども、AUCの記載がございましたので、追記しております。

20ページ、排泄でございますが、やはりBも親化合物も糞中に主に排泄されておまして、最近の記載ぶりに修正しております。

動物体内運命試験については以上でございます。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、加藤先生、13ページの修正はこれでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

はい。結構です。

○長野座長代理

あと、14ページもいいですか。

○加藤専門委員

はい。

○長野座長代理

それから、16～17ページの修正。これはよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

はい。結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

それ以外にコメントはございますか。

○加藤専門委員

特にはございません。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、次の植物体内運命試験に進んでください。

○横山課長補佐

21ページをお願いいたします。16行目からになります。

植物体内運命試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございません。

コメント、修正等をいただいた部分ですけれども、同ページの27行目以降ですが、與語先生から、例えば「果実内」という記載を修正いただいています。「果実内」とすると果肉中のような誤解を受けやすいので、果実ですとか、果実におけるというふうに「内」とか「中」はつけないほうがよいというふうに修正をいただいております。

この後、表18も同様に修正いただいております。

植物の代謝経路につきましては、各試験の記載をまとめて24ページの16行目からに記載しております。

また、24ページの9行目は、数字の修正を乾先生からいただいています。ありがとうございました。

21行目から土壌中運命試験について、今回新たに追加されたデータはございません。

25ページをお願いいたします。22行目からの土壌吸着試験ですけれども、與語先生から、脱着のデータもあるというふうにいただきまして、その部分、26～28行目ですけれども、追記させていただきました。御確認いただければと思います。

また、28～29行目の波線の部分の、土壌中での移動性の記載ですけれども、最近、この部分の表現はあまり使いませんが、抄録の記載どおりなので、このままでよいと御意見をいただいております。

26ページの2行目からになりますが水中運命試験です。やはり今回、追加データはございません。

26行目のインキュベートの温度のところに誤記がございまして、乾先生に御修正いただいております。

27ページの18行目も同様でございます。

また、この試験に関しまして、23行目以降の記載ですけれども「両標識体ともに」ということで、両標識体で認められた主要分解物をまとめて記載しているような形になっているのですが、乾先生から、標識体によって主な分解物が異なりますというふうに御意見をいただきまして、記載を見直して修正いたしました。

具体的には、23行目の後半部分からベンゼン環の光照射区の分解物の記載にいたしまして、29行目からはピラゾール環の記載、また、31行目からは両標識体の処理区で、これら以外にも認められた分解物の記載になるように修正いたしました。御確認いただければと思います。

また、28ページ目の10行目、土壌残留試験になります。やはり、新たに追加されたデータはございませんが、乾先生からの御意見に基づきまして、濃度のところの使用量の記載を修正しております。御確認いただければと思います。

その下から、ボックスになっておりますが、おめくりいただきまして29ページ、作物残留試験成績がございまして。今回、アスパラガスのデータが追加されまして、最大残留値に

影響はなかったのですが、7行目のところ、誤記載がございまして、乾先生に御修正いただきました。ありがとうございました。

推定摂取量、12行目からの記載につきましては、新たなデータ等に基づきまして再度計算しております。

残留までは以上になります。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、21ページ29行目からの與語先生の修正ですが、與語先生、これで修正はよろしいでしょうか。

○與語座長代理

はい。結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

次が24ページの9行目に乾先生から修正いただいておりますが、これでよろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい。問題ありません。

○長野座長代理

次が25ページの、與語先生から一番下のボックス内で2つコメントをいただいておりますが、一番最初の①の脱着についての部分の修正はこれでよろしいでしょうか。

○與語座長代理

はい。これで結構です。

○長野座長代理

次の波線部分について、最近使わない表現ということですが、この記載は残してよろしいですか。

○與語座長代理

はい。抄録にありましたし、間違いということではないので、このまま残しておいてください。

○長野座長代理

それから、次が26ページの水の光分解試験のところについて、乾先生から26行目の修正ですが、これでよろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい。問題ありません。

○長野座長代理

ありがとうございます。

さらに、27ページの18行目の修正。これもよろしいですか。

○乾専門委員

はい。大丈夫です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

その後ですが、23～32行目の部分について、標識体Bは主要でないということで修正を事務局がしているのですが、これでいいでしょうか。

○乾専門委員

はい。問題ありません。

○長野座長代理

ありがとうございます。

それから、さらに28ページの表22の修正について、乾先生、よろしいですか。

○乾専門委員

はい。問題ありません。

○長野座長代理

ありがとうございます。

さらに、29ページです。7行目の修正についてもいいでしょうか。

○乾専門委員

はい。問題ありません。

○長野座長代理

了解しました。ありがとうございます。

以上でしょうか。確認し忘れているところがありますか。

○與語座長代理

大丈夫ですけれども、作物残留のところは最後のほうも一緒に見たほうがいいのでしょうか。別紙のほうですけれども。

○長野座長代理

では、別紙のほうについてもコメントのある場所があれば事務局のほうで教えてください。

○與語座長代理

あればですけれども、特にはなかったでしたか。

○横山課長補佐

ないです。

○與語座長代理

では、大丈夫です。

○長野座長代理

了解しました。では、別紙のほうはよろしいということで、そのほかに植物体内運命試験等についての追加のコメントはございますか。

○乾専門委員

ございません。

○長野座長代理

ありがとうございます。

○興語座長代理

私もございません。

○長野座長代理

では、動物のほう、一般薬理からお願いいたします。

○横山課長補佐

29ページをお願いいたします。21行目からのボックス内の記載でございます。

まず今回、ADIは設定済みであること。あと、急性参照用量を今回、御設定をお願いしたいと考えておりました、毒性所見の発生時期とか用量などを評価書（案）に追記してございます。

また、②として記載しております内容ですけれども、肝臓の適応性変化の見直しに関してでして、この剤のADIの設定根拠となっておりますラットの併合試験とウサギの試験ですけれども、ADIの設定根拠が肝肥大に関する所見だけではなくて、仮に見直していただいてもADIが変わらないということで、今回は見直しをしなかったというものなのですけれども【事務局より】の書き方がちょっとおかしくて、肝肥大がなかったので見直しをしないというふうにしてしまいまして、長野先生から、肝肥大はあるけれどもというふうに御指摘いただいてしまいまして、申しわけございません。説明ぶりがよくなくて、この剤は見直してもADIが変わらないので、全体的に見直しをしないというものでございます。御確認いただければと思います。

また、西川先生から第6版ですが、部会での審議が1回だけの古い剤なので、あえて現行の記載ぶりに合わせて修正しました。結論に影響しないので、適宜ご検討くださいという御意見をいただいております。

それでは、30ページをお願いいたします。まず一般薬理試験でございます。

このものを経口投与で、一般状態ですとか呼吸・循環器系、2,000 mg/kg体重でも投与による影響なしというものでございます。

また、10行目から急性毒性試験がございますが、経口のLD₅₀が5,000 mg/kg体重超という急性毒性が弱いものになっております。

17行目からの【事務局より】のボックスを御覧いただければと思うのですけれども、急性経口毒性試験の5,000 mg/kg体重投与群で立毛が認められておりますが、1匹のみの所見のため、急性参照用量のエンドポイントにしませんでした。先生方から御了解いただきました。

また、30ページの表25の脚注ですけれども「4時間暴露（粉じん）」という記載を追記しております。こちらは先日、幹事会のほうで、わかる範囲で条件などを記載したほうが

よろしいという御意見をいただきまして、それに沿って記載させていただきました。

急性毒性試験に関しては以上でございます。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、30ページの表25の脚注に吸入の暴露条件、すなわち「4時間暴露で粉じん」いうことを記載していただきました。ありがとうございました。

それから【事務局より】というボックスで、経口試験で出た立毛についてエンドポイントにするかどうかということについてですが、各先生からの同意ということで、エンドポイントにしないということです。

では、それ以降の部分をお願いいたします。

○横山課長補佐

32ページをお願いいたします。4行目から亜急性毒性試験でございます。

ラットの90日間の試験でございます。33ページの3行目、下のほうのボックスを御覧ください。

まず【事務局より】で、投与1週以降に認められた体重増加抑制がございますが、混餌投与であることと、変化量から急性参照用量のエンドポイントにしないということでお伺いしまして、御了解いただいております。

続いてコメントですけれども、まず長野先生からいただいております、②のコメントを御覧ください。雌の5,000 ppm以上投与群の肝比重量増加になりますが、適応性変化としたほうがよいと思っておりますということでいただいております、これは申しわけございません。先ほど御説明させていただきましたとおり、今回は適応性変化のほうは御審議いただかない方向でお願いできればと思っております。よろしくをお願いいたします。

また、③の「鉄染色」に関しては「Schmorl反応」ですというふうに御修正いただきまして、表28の脚注の部分を修正しております。

川口先生から、②につきましては、長野先生のコメントを支持というコメントと、脚注も支持というコメントをいただいております。

その下、西川先生からのコメントになります。評価書の記載の修正に関するコメントです。①についてはグルコースとカリウムの変化について、②は尿蛋白の減少に関するもの、③が臓器比重量ですとか絶対重量のみの変化に関するもの、④が肝と甲状腺上皮小体比重量増加に関するものとなりまして、32ページの記載になります。

32ページを御覧ください。まず、グルコースとカリウムの記載についてですけれども、13行目からになります。背景データについての言及がありまして、それらを述べて、検体投与の影響としないという記載がございましたが、雌のグルコースについては、500 ppm以下の減少の程度は軽微であるというふうに記載し、また、カリウムにつきましては、いずれの投与群においても増加の程度は軽微で、有害毒性とは判断されなかったという文章に修正しております。御確認ください。

また、22～24行目の尿蛋白減少については、毒性学的意義はないということで削除という御意見をいただき、削除しております。

25～27行目は、表28に入っていない毒性所見と判断されていない所見でございまして、このような判断されなかったものについて、このような説明は最近していないということもありまして、記載を修正という意味で削除させていただきました。

また、その下の28行目の臓器重量に関しましては、33ページの表28で御覧いただきますと、5,000 ppm以上投与群の雄のところに二重下線がついておりまして、この用量では、5,000 ppmでは比重量だけの変化となっております。この点について毒性かどうかということで御意見いただいたものでございます。どのように扱ったらよろしいか、御意見いただければと思います。

34ページの2行目から、イヌの試験でございまして。こちらは西川先生から御意見をいただいております。まず5～11行目の体重と摂餌量の変化に関する記載について、波線については削除ではないかというふうに御意見をいただきました。こちらは対照群と同様の変化の部分について毒性としていないという文章でしたので、その内容を踏まえまして、若干、記載を整理させていただきました。御確認いただければと思います。

12～14行目につきましても、用量相関性がなく、一過性の変化という記載で否定しておりますが、最近はこのような理由、血液学的検査のパラメーター等につきましても、用量相関性がないものについては、そもそもこういった記載もしていないということもございまして、こちらはそのまま削除させていただきました。

また、16～19行目の胸腺についての記載ですが、16行目の胸腺の比重量が増加したという部分につきまして、これは毒性かというふうにコメントいただいております。また、19行目の胸腺の毒性を示唆する血液学的変化の部分ですけれども、二重下線がついている部分ですが、こちらは何を指していますかということで、胸腺の毒性ではないと判断するパラメーターとして何に注目したかという御意見かと思うのですけれども、申しわけございません。議事録等を確認したのですが、特別に何かのパラメーターについての議論ということではなくて、この16～19行目、雌では重量が変化して、雄では病理だけ変化したということで、いずれも相伴って生じているわけでもなく、これらは毒性学的意義はないのではないかという議論が過去にございまして、このような記載がされたようでございます。

その下の26行目からの経皮の試験でございまして、こちらでも西川先生から波線部分について削除ではないかというふうに御意見をいただいております。こちらの波線部分は皮膚の貼付箇所の変化についての記載でございまして、対照群でも認められたもので、投与方法に起因した変化であるという説明がなされているのですけれども、投与対照群にも認められているものということで、全体的に削除とさせていただきます。

亜急性については以上になります。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、32ページからの部分ですが、33ページのボックスに沿って確認していきたいと思
います。

33ページの真ん中あたりからのボックスの【事務局より】というところで、20,000 ppm
投与群の雄及び5,000 ppm以上投与群の雌で投与1週以降に体重増加抑制が認められた。
これについて、ARfDのエンドポイントとするかどうかということについての事務局から
の質問ですが、これにつきましては全員オーケーということで、エンドポイントにしない
ということであります。

次に、私からの質問のところ、②の部分。波線部と、これは雌の肝比重量の増加、す
なわち表28の雌の5,000 ppmにあります肝臓の比重量増加です。これについて、肝毒性を
示唆する血液生化学的パラメーターの変化あるいは組織変化がないことから適応性変化と
したほうがいいのではないかというコメントをしましたが、先ほど事務局から説明があり
ましたように、今回は肝臓の肝肥大について、肝毒性あるいは適応性変化という判断をし
ないということなので、これについてはコメントを引っ込めます。

それから、③の部分、表28の脚注にあります「鉄染色」。これは腎臓の褐色色素、リポ
フスチンの証明に使っているので、Schmorlということで「Schmorl反応」に修正いたし
ました。

川口先生からも同様の意見をいただいております。

これでよろしいでしょうか。

それから、西川先生からのコメントです。

①です。グルコースについてです。文章は32ページの13行目からのグルコースの文章、
それから、その次のカリウムの文章がその後続きます。これについて、もっと単純に書
いたほうがいいのではないかという御意見かと思いました。そして、これに沿って、軽微
であり、有害影響と判断しないという文章に事務局が修正しております。

西川先生、このような文章でどうでしょうか。

○西川専門委員

この部分についてはこれでいいと思うのですが、そもそも、これは第6版で、古
い剤です。ただし、審議の経過を見ますと、部会で1回審議され、幹事会で1回審議され
た後は部会等での審議はない。そういう古い剤なので、この際、現行の記載ぶりに合わせ
て見直したらどうかという指摘をしました。したがって、必要なければ飛ばしていただい
ても結構です。

○長野座長代理

私もできるだけ現行と少し離れている部分がありますので、西川先生のコメントにあり
ますように、できるだけ修正はしたいと思っております。

そういうことで、今の13～19行目にかけてのグルコースとカリウムについての文章をこ
のように修正したいと思います。

○西川専門委員

コメントしたとおりの修正になっておりますので、これはこれで結構だと思います。

○長野座長代理

高橋先生もよろしいでしょうか。

○高橋専門委員

はい。

○長野座長代理

それから、次の修正が②、尿蛋白の減少です。32ページの22～24行目について、尿蛋白の減少について考察しているのですが、尿蛋白の減少自体が意味がないということで、西川先生のほうから削除というコメントです。

○西川専門委員

ヒトではそういう捉え方をしますけれども、動物でも同じであれば、これは意味がないかなと思いました。

○長野座長代理

削除したいと思うのですが、川口先生、高橋先生、よろしいでしょうか。

○西川専門委員

はい。結構です。

○高橋専門委員

はい。

○長野座長代理

どうぞ。

○吉田（緑）委員

御判断はいいのですが、ヒトとラットの尿検査は大分違いますので、ヒトのものは外挿できないという尿検査結果は結構ございます。

以上です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

○西川専門委員

いや、尿蛋白がラットで減少するというのはどういう毒性学的意義があるのですか。

○吉田（緑）委員

尿量とかの変化はするのですけれども、ヒトにおいて意味がない、意味があるということではなくて、結構、げっ歯類での尿検査の結果はヒトと診断的意義が違うことがあるということを一一般論として申し上げただけでございます。

○西川専門委員

いえ、多分、大事なことは、それが毒性かどうかだと思うのです。だから、そこはきちんと判断していただいたほうがいいと思います。

○長野座長代理

では、ここの部分につきましては削除ということできたいと思います。

次に、西川先生のコメントの③、32ページの25～27行目の部分で、臓器についての記載です。これについては32ページの25～27行目について、西川先生のほうから、現行のルールでしたら、削除したほうがいいのではないかというコメントです。

○西川専門委員

これはいろんな臓器について、絶対重量と比重量、両方が有意に動いた場合を毒性と判断しているわけで、そういう意味からは、これは該当しないのかなと考えました。

○長野座長代理

私も、一方の場合には、組織変化がない限り採用しないというのが現行かと思います。高橋先生、川口先生、よろしいでしょうか。

○高橋専門委員

はい。

○川口専門委員

結構です。

○長野座長代理

では、ここの部分は削除いたします。

西川先生のコメントの一番最後です。表28の雄の5,000 ppmです。肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加です。これについて、毒性でしょうかというコメントをいただいております。

では、西川先生、お願いいたします。

○西川専門委員

これも先ほどと同じで、比重量のみの増加。しかも、その上の部分では体重増加抑制があるので、これは見かけ上の動きかなとも考えられましたのでコメントしたのですが、これはどちらでも結構です。

○長野座長代理

高橋先生、どう思われますでしょうか。

○高橋専門委員

ここに記載をするという。

○長野座長代理

はい。この毒性所見の表として、この所見を残すべきかどうかということですが、

○高橋専門委員

それでしたら、なくてもいいと思います。

○長野座長代理

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

削除でいいかと思います。

○長野座長代理

私は当初、比重量だけなので、削除かなと思ったのです。組織変化もない。ただし、今回のこの調査会の前までは、やはり肝重量について、肝肥大についても毒性反応所見が、適応性変化が一応確認したほうがいいのかと思ひまして、そのときに甲状腺の重量も増えている。かつ肝重量も増えているという意味で、ある程度、肝肥大自体が毒性影響と見る兆候かなということで、残してもいいかなと私は思ひてコメントしなかったのですが、西川先生、それはいかがですか。

○西川専門委員

これを変えると、無毒性量が変わりますね。そういうこともあって、ここはそのままでもいいかなと思ひました。

○長野座長代理

高橋先生、川口先生、ここは残そうという意見が出てまいりましたが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

今まで、確かに比重量ではあるのですが、もし、この甲状腺が肝臓の何らかの二次的な影響だとしても、それはホメオスタシスといいますか、ファンクショナルキャパシティーを超えているということで、今のところは毒性、もちろん、ケースバイケースですし、エキスパートジャッジではございますけれども、毒性として、その上の用量でも見えていますし、繰り返し見えてくる変化なので、そのように御判断いただいているケースは他部会でも多いと思ひます。

○長野座長代理

今の意見も受け入れまして、これは残そうと思ひます。

次が、34ページのイヌの90日間亜急性毒性試験の西川先生のコメントです。

①です。波線部は、まずは6～7行目の部分から、この変化に毒性学的意義はないと考えられるという部分。それから、9～14行目の部分ですが、これについては、西川先生、ちょっと説明いただければと思ひます。

○西川専門委員

まず、34ページのイヌの試験、6～7行目で、第1週で体重増加抑制があつて、雌でも有意差があつたが、2週以降は対照群と同等に増加した。だから、毒性学的意義がないと書いてあるのですが、初期であっても影響は影響であるので、意義がないとまでは書かないほうがいいかなと思ひたわけです。

この部分はこれだけです。

○長野座長代理

わかりました。

すなわち、体重と餌と、両方の合わせわざにすれば、まだ受け入れられるということで、このような文章の修正になったのですが、これでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

修正そのものは、これで結構です。

○長野座長代理

あと、血液学的検査と血液生化学的検査についても、現行に沿って削除というコメントをいただいたのですが、これでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

用量相関性がなくて、投与前の傾向を反映していて、さらに一過性の変化であるということはエキスパートジャッジ以前の問題であって、これは普通、記載しないと思いますので、これはないほうが良いと思います。

○長野座長代理

承知しました。では、この部分は削除ということで行きます。

それから、次が②の部分で、これは16行目で、胸腺の比重量の増加。もう一つが19行目です。すなわち、この16～20行目については、胸腺についての所見について書いてあります。雌については、胸腺の比重量の増加があるけれども、組織変化がない。それに対して、雄は重量の増加がないけれども、300 mg/kg体重/日以上で胸腺のろ胞の明瞭化があるということが書いてありまして、ただし、それは毒性学的意義がない。なぜならば、胸腺の毒性を示唆する血液学的変化がないのだという文章なのですが、これについて、西川先生がまず、16行目の雌の胸腺の比重量の増加について、これが毒性でしょうかということ。それから、19行目の雄の胸腺のろ胞の明瞭化について、それを否定した文章である、胸腺の毒性を示唆する血液学的変化がないという、これがどういう意味かというコメントをいただいております。

西川先生、もうちょっと追加していただければと思います。

○西川専門委員

これは胸腺の比重量だけの増加であって、これが本当に毒性と考えていいかどうかということが1点です。

それを否定する根拠として、胸腺の毒性を示唆する血液学的変化がなかったという、そもそも、こういう変化はどういうものかなと思って、確認のためコメントしたのですが、先ほどの事務局の説明ではそんなに詳しい議論はなかったということなので、ここはやはり19行目の部分は削除したほうがよいかと思います。

○長野座長代理

そういうことで、私も実は、この文章を見てよくわからなかったのです。多分、雌の胸腺の比重量の増加は組織変化がないから、否定してもいいと思うのです。

それから、次の雄の胸腺のろ胞の明瞭化。これを否定するのはなかなか難しいのかなということで、苦し紛れに血液生化学のほうに助けを、理由にしたような文章かなと思ったのです。

私は、これは1回しか審議していないということなのですが、なかなかさわっても難し

いのかなと思ひまして、それだったら、この胸腺の部分はあまりさわらないで、初版審議のままにしたほうが良いような気がしているのです。

○西川専門委員

座長にお任せします。

○吉田（緑）委員

先生方、シクロスポリンはよく御存知だと思います。

先生、御存知ですね。

○長野座長代理

あまり知りません。

○吉田（緑）委員

シクロスポリンですと胸腺重量が増加するようなことがあって、それは普通、皮質のリンパ球の分布が、これは毒性学的・病理学的にも見えますし、そういうことで雄と雌と、雌は重量、雄は組織変化と異なるもののように見えますけれども、見えているマグニチュードが2つとも同じ方向を向いているのです。イヌはnが3とか4しかございませぬから、重量のばらつきがあるのはいたし方ない。

ただ、もしそういうものがあれば、例えば白血球数とかリンパ球の数とか、そういったものに何らかの、繰り返し測定いたしますから、そういうことが見えてくるということで、そのときはもう少し詳細に記載すれば先生方の御理解を助けるものがあつたのかもしれないけれども、くるっと丸めて血液生化学的と書いてしまった。私はそのように、低下ばかりが毒性ではないというのが胸腺のややこしいところだなと思っております。

○長野座長代理

私も胸腺はよくわからないのですが、実は先生、今、この文章があるのですが、これをよりきれいに修正することはできますか。

○吉田（緑）委員

さわらないほうが良いと思います。

○長野座長代理

了解いたしました。

では、この16～19行目については、さわらずにそのまま残すということで行きたいと思いますが、よろしいでしょうか。

西川先生、よろしいですか。

○西川専門委員

これはやはりおかしいと思います。胸腺の重量が増えると、血液学的にどんな変化が出るなどと決まっていなぬですね。それを根拠にこれを毒性としないという文章ですけれども、それはおかしいのではないですか。

○長野座長代理

私もそこはよくわからないのですが、西川先生、もうちょっと修正する手だてがあれば、

何かアイデアはありますか。

○西川専門委員

手だてですか。なかなか難しいのですけれども、このろ胞の明瞭化の毒性学的意義がどれほどあるか。あるいはその程度がどうであったかぐらいを考慮すれば何とかなるかもしれないです。

○吉田（緑）委員

あと、これは90日で、さらに高用量でも1年では認められていないのですよ。そういうこともございますので、あえて、さっき長野座長代理がおっしゃったように、ここでさわるよりも、次の機会にしっかり見直すということなりでよろしいのではないのでしょうか。今回のお願いはARfDというところに、特にそこにさわらないのであれば、よろしく願います。

○長野座長代理

おっしゃるように、次の35ページにイヌの試験が出ていて、これでは1年間、最高用量は400 mg/kg体重/日まで投与しているけれども、そうした変化は出ていません。そういう意味では、今、吉田先生がおっしゃるように、そういう面から見ても、これは毒性としなくてもいいという意見でいいと思います。

では、西川先生、何かその辺を加えますか。より長期では出ていないという。

○西川専門委員

だから、本当はこの胸腺の重量増加は多分、大した意義はないのです。だから、本当は書く必要もなかったのかなと思ったりするのです。

そうでしょう。より高い用量、長期の試験でないということですから、本当はそうしたほうが余計な勘ぐりをされそうな、この血液学的変化がないので胸腺の重量は毒性学的意義がないなどという、そんなことが言えますかと言われたらどうするのですか。

○長野座長代理

では、19行目の胸腺の毒性を示唆する血液学的変化の部分の部分を切って、そのかわりに、より高用量で行った1年間の試験では胸腺への影響がないことから、毒性学的意義はないと考えられたというところでしょうか。

吉田先生、よろしいですか。

○吉田（緑）委員

ということは、亜急性毒性試験に対して、この部会で判断を新たにされたということですか。

○長野座長代理

少しだけです。

○吉田（緑）委員

少しではないです。これは解釈を変えられたということです。そういうことで私は理解いたしました。特に、その内容についてどうこうということは申し上げません。

○長野座長代理

西川先生、今の修正でよろしいかどうか。

○西川専門委員

やはり多少、解釈を変えないと、この文章が理解できないです。だから、解釈を少し変えるのを認めていただければ、それはそれのほうがいいと思います。

○長野座長代理

高橋先生、いかがでしょうか。

○高橋専門委員

胸腺ですが、吉田先生がおっしゃられるように、重量が増える場合も確かにあって、すみません、不確かな記憶ですが、アンドロゲン作用だと胸腺重量は下がりますね。たしか、去勢をした場合は胸腺は大きくなるのです。そういうこともあると思います。

それで、1年でみられなかったというのは、恐らく胸腺は年をとるとほとんどが脂肪に変化するので、胸腺組織の感受性の高い時期に曝露された90日試験では、もしかしたら影響が見えていて、1年たったときには、脂肪に変性しているため、影響が見えなかったのかもしれないかと考えると、必ずしも毒性ではないとは言い切れないかなとは思っています。メカニズム的にはわかりません。

○長野座長代理

すなわち、1年で変化がないからといって、これを否定することはできないということですね。

○高橋専門委員

はい。

○長野座長代理

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

ちょっと文章を整理したいのですが、最初の雌の胸腺の比重量が増加したというのは、病理がないから否定したということですね。

○長野座長代理

はい。

○川口専門委員

次が、雄のほうで300 mg/kg体重/日と100 mg/kg体重/日にみられた組織のろ胞の明瞭化。これを否定する文言として、この血液学的変化がないからということですね。

それであれば、今の高橋先生の重量の話は非常にわかったのですが、これは組織変化のことを否定することなので、90日ではなくて長期で同じような組織変化がみられなかったということで否定していいのではないのでしょうか。

○長野座長代理

というのは、組織変化なのでという。

○川口専門委員

組織変化なので、より長期であっても組織変化が出なかったのということで否定していいのではないですか。これは重量を否定するのではなくて、組織変化を否定する。

○長野座長代理

西川先生、どうぞ。

○西川専門委員

その胸腺のろ胞の明瞭化というのは、少しろ胞が肥大しているような状態だと思うのです。恐らく過形成ではないのです。それであれば、毒性でなくても、何らかの影響でこうなることはあり得るのです。

したがって、ここはやはり、この90日の試験だけでも否定しておいたほうが良いような気がします。

○吉田（緑）委員

先生方に熱心に御議論いただいているのですけれども、この用量が数百で出るというところの用量でございますね。なので、先ほど肝重量のところとか、これは確かに現在のところに合わせて書きぶりは先生方に見ていただいておりますが、そうなりますと、かなりさわることになるのですが、どうなのでしょう。私は高橋先生の意見もわかるような気がしますし、色々なことをやるとすると考慮しなくてはいけなくなるということになるのだとしたら、非常にややこしくなりませんか。

○長野座長代理

私も考えてもなかなか答えが出ないのかなと思っておりまして、そういう意味で私はさわらないほうが良いという意見でした。

西川先生、いかがですか。このままさわらずに行ったほうが無理がないのかなと。

○西川専門委員

いや、先ほどから繰り返していますように、これは私には理解できません。血液学的変化がないと何で胸腺の重量増加が否定できるか。組織変化も否定できるのかとなりますね。血液学的変化とは何かと言われても、単なるリンパ球とか好中球とかでしょう。そんなもので胸腺の組織変化が説明できるはずはないと思います。

したがって、だから、そんなに懸念があるのであれば、ここは例えば組織変化があったものを毒性と考えてしまう。それは一つの方向です。

○横山課長補佐

すみません。ちょっと事務局の説明に不足がありましたので、念のため、補足させていただきます。

今の評価書（案）の記載なのですけれども、多分、抄録のⅧ-20です。こちらの一番下に結論があるのですが、その上の表の下のところに文章がありまして、毒性学的な意義がないと考えられたという記載がありまして、多分、評価書はこれに引っ張られています。

今、報告書を確認しまして、原文のほうです。ディスカッションのところの記載ですが、

読み上げますと、“They were no changes in the blood, for example, no change in lymphocyte count, that would suggest the presence of toxicity in this organ.”というふうに記載がありまして、こういった内容を踏まえて、こういう評価書の記載になったのではないかと思います。

あくまで補足でございます。

○長野座長代理

今、事務局から説明がありましたように、20ページにありますように、胸腺のろ胞の明瞭化は、雄では100 mg/kg体重/日が2例、300 mg/kg体重/日が3例という発生です。これですと、いかにも用量に関連しているように見えますね。

それから、血液の変化は、18ページにリンパ球の部分を見ると、雄では変化がない。ただし、雌では一番、最高用量で37%増加しているというデータです。

そのほかの白血球系の変化はないようです。

したがって、今、西川先生から意見がありましたように、毒性とするという意見も存在するとは思いますが。ただ、それで採用しますと、100 mg/kg体重/日まで行ってしまいますから、NOAELは10 mg/kg体重/日という数字に下がります。

私は、この剤のプロファイルから考えて、免疫系に来ているとは思えないのです。そういう意味で、あまりこれ自体を、胸腺の変化を毒性として捉えること自体はあまり妥当性がないように思います。

したがって、今、ここでは私は、差はないというのがやはり一番賢明な方法かなと思っております。

西川先生、どうですか。やはり、この血液の変化は気になられますでしょうか。

○西川専門委員

私は気になります。何で胸腺の重量の増加と組織変化を単なる通常の血液学的変化で否定できますか。

○長野座長代理

どうぞ。

○吉田（緑）委員

一番すぐ動くのが白血球です。白血球は、例えばシクロスポリンはそんなに動かない。でも、シクロホスファミドは10分の1か、ゼロに近くなりますね。ですから、好中球とリンパ球の比がイヌでも変わってくるでしょうし、そこにCD8とかCD4を測っていると思いませんけれども、繰り返ししていきますから、それがどういうプロファイルかということは、ざっくりですが、わかる。

高橋先生、もし御追加いただけるような。

○高橋専門委員

いえ、おっしゃるとおりだと思います。もし出れば白血球数のところに影響が出てくるので、ただ、そこまでののはわかりません。もう少し細かいタイピングをすればわかるの

かもしれないですけども、そこまではやっていないので、それからちょっと難しいと思います。このデータからは判断するのは難しいと思います。

○長野座長代理

では、血液学的変化の前に白血球数等のとか、あるいはリンパ球、ヒトのとかという記載を入れますか。

○西川専門委員

そんなものを入れてもあまり変わらないのではないですか。血液学的変化がなかったというのだから、それは当然ないでしょう。

そもそも、恐らくろ胞の明瞭化は、病理学的にはちょっとくっきりしているだけだと思うのです。そんなものは毒性なのですか。

○長野座長代理

ということは、西川先生は、この16～20行目の文章自体が全部削除してしまったほうがいいという意見でしょうか。

○西川専門委員

いろんな選択肢があるのでしょうけれども、それも一つの選択肢だと思います。

○長野座長代理

では、16～20行目の文章について、削除するという意見に反対の方はいらっしゃいますか。ないようなので、16～20行目の部分については削除ということでお願いいたします。

次が、35ページ目の真ん中から上のところにあります西川先生のコメントであります。すなわち、21日間亜急性経皮毒性試験についての、34ページの31行目から35ページの1行目についての局所の皮膚に対する影響の文章です。これは検体投与による毒性影響ではないということを書いてある文章でありました。これについて、不要ではないかということでもあります。

これについては、西川先生、削除としたいと思うのですけれども、よろしいですか。

○西川専門委員

はい。対照群と同じだったら、書くまでもないですね。それだけです。

○長野座長代理

では、高橋先生、川口先生、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○高橋専門委員

結構です。

○長野座長代理

では、削除いたします。

どうぞ。

○代田専門委員

いただいたときには気づかなかったのですが、32ページのラットの90日間亜急性毒性試験のところで、25行目から削除された箇所が3行ほどございますね。器官重量について、その中の削除するということについては異論はないのですけれども、ここに卵巢の重量減少が削除になっているのですが、ここでの「二次的变化と考えられた」から削除となっているのですが、卵巢は体重に影響を受けない臓器なので、このディスカッションだと何か違和感があり、残らなくなってしまうのであれですけれども、卵巢が削除されているのがどうしてかなと疑問に思ったものですから、実際に表28には卵巢重量減少とか低下というものは書かれていなくて、そんなに大きな低下ではないのですが、平均値を見ると、少し用量依存性がありそうかなというふうにも見えるものですので、この辺のところを削除されてしまうと全部削除になってしまうのですが、どなたか御意見があればと思うのです。

○西川専門委員

これは心臓とかは比重量で、脳、卵巢、脾臓は絶対重量なのですよ。したがって、この減少を体重の変化と絡めて論ずるのはまずいと思いますので、これは絶対重量のみの減少であるから削除ということになったかと思うのです。

○代田専門委員

絶対重量のみの減少だと削除ということになるわけですか。

○西川専門委員

一般的なルールですと、比重量と絶対重量、両方同じ方向に動かないと毒性にしないというルールだと思うのです。

○代田専門委員

わかりました。

○長野座長代理

では、よろしいですか。

○代田専門委員

はい。程度もそれほど激しくないなので、結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、慢性毒性のところからまた説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、35ページをお願いいたします。イヌの1年間慢性毒性試験でございます。

こちらは西川先生から御意見をいただいております、35ページの16行目と20行目で、こちらは尿素の減少と尿蛋白の減少について、毒性学的意義がないということかと考えましたので、削除させていただきました。

また、25～29行目の記載ですけれども、心比重量ですとか、甲状腺比重量などにつきまして、関連する病理組織学的変化が認められなかったもので、毒性学的意義のない変化であると考えられたというところですね。ここの部分はどのように扱えばよろしいか、御意見を

いただければと思ひまして、残してございます。

といいますのは、この評価書の中で比重量だけの変化も毒性ととっている試験もありますので、横並びなどもあるかなと思ひましたので、御議論をお願いできればと思ひます。

36ページの3行目から、ラットの併合試験でございます。

まず、38ページの長野先生の御意見から御説明させていただきます。下のほうになります。

1つ目、雄の2,000 ppmの腎及び肝比重量増加とTG減少を無毒性量のエンドポイントにすることの可否について議論したほうがよいと思ひますという御意見をいただいております。

また、②の御意見ですけれども、甲状腺ろ胞上皮細胞過形成につきまして、次の39ページになります。雄は統計学的有意差がないこと、雌は2,000 ppm投与群は統計学的有意差がないことを記載したほうがよいという御意見を受けまして、評価書(案)を修正しました。御確認いただければと思ひます。

39ページの③の御意見ですけれども、表31の中の20,000 ppmの所見ですが、子宮腺癌腹腔内転移巣につきまして、38ページの表32、腫瘍性病変等の発生頻度の表です。こちらに脚注として記載したほうがよいという御意見をいただきました。恐れ入りますが、具体的にどのように記載したらよろしいか、御教示いただければと思ひます。

また、④のコメントですけれども、発がん群の20,000 ppm投与群の雄ですが「肝比重量増加」があると思ひます。しかし、毒性所見とすることの可否について議論したほうが良いと思ひますという御意見をいただいております。こちらは比重量のみ有意差のある変化が20,000 ppm投与群にあるということでしたのでいただいた御意見になります。

また、川口先生からは、肉眼所見の事務局削除について、了解しましたという御意見をいただいております。

西川先生の本文の記載についての御意見です。

まず1つ目、APTTですけれども、36ページの15行目からの記載になります。APTTにつきましては、その理由が雌雄で一貫性がないことなどの記載がありましたが、少なくとも雌雄で一貫性がないというのは理由としては適切でないかなと思ひましたので、その部分を削除しました。

19～21行目の血液学的パラメーターの変化ですけれども、投与量との関連が認められないという記載でして、検査時期で一貫性もない内容でございますので、ぱらぱらとパラメーターが動いている感じでしたので、ここは最近では、そういった場合はこのように論じてはいないかと思ひましたので、全体的に削除いたしました。

その下の22行目からのトリグリセリドの記載ですけれども、理由といたしまして、対照群の雌2匹で個別別値が高値を示したことが一因という理由につなげて記載を修正させていただきました。

37ページの1行目から、カルシウムの低値につきましては、高用量のほう、20,000 ppmでは投与の影響とされているのですけれども、雄の2,000 ppm以下投与群については、有

意差があるものの、軽微な変動であったので、毒性学的意義のない変化とされていますので、その部分につなげまして、記載をわかりやすくさせていただきました。

その下の8～11行目の記載につきましては、尿蛋白の減少については意義がないという、先ほどの試験と同様に、削除させていただきました。

ラットの併合については以上になります。

続きまして、39ページの2行目から、マウスの発がん性試験でございます。

まず、40ページの【事務局より】のボックスを御覧いただきますと、体重増加抑制につきましては、ARfDのエンドポイントとしなかったということで、先生方から御同意いただいております。

また、いただいたコメントですが、長野先生の②のコメント。こちらは肝臓の適応性変化に関するものかと思っておりますので、今回は検討しないということでお進めいただいているかと思っておりますので、御確認をお願いいたします。

また、西川先生からの御意見で、39ページの10～13行目の血液学的パラメーターについてなのですが、52週に認められたものが78週に同様の変化が認められなかったという理由を記載してございますが、これにかわるよい理由が見つかりませんでしたので、記載ぶりについて御教示いただければと思います。

長期については以上です。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、まず1年間慢性毒性試験のイヌについてのコメントです。36ページの上のほうのボックス、西川先生からコメントが来ております。

まず、①です。35ページの16行目に尿素の減少のことが書いてあります。それから、20行目に尿蛋白の減少について書いてありますが、これについては毒性かということですが、この尿素の減少、あるいは尿蛋白の減少なので、これは毒性ではないということで削除いたしました。

西川先生、この削除でよろしいでしょうか。

○西川専門委員

私はそれでいいです。

○長野座長代理

高橋先生、川口先生、よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○高橋専門委員

結構です。

○長野座長代理

では、削除いたします。

それから、次が③。②はなくていいのですね。

○横山課長補佐

はい。

○長野座長代理

35ページの25～29行目の重量の変化についてです。これは比重量だけの変化、あるいは絶対重量だけの変化で、削除ということです。今のルールに従いますと削除ということで、削除しております。

西川先生、この削除でよろしいですか。

○西川専門委員

35ページの25～29行目ですね。

○長野座長代理

はい。そうです。

○西川専門委員

そういう意味を込めて、コメントしました。

○長野座長代理

高橋先生、川口先生、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○高橋専門委員

結構です。

○長野座長代理

私も削除と思います。では、削除いたします。

次がラットの試験です。これにつきましては、38ページの下のほうから39ページにかけてのボックスの中にコメントがありますので、一番上のほうから議論していきたいと思えます。

まず、38ページのボックスの部分、私からのコメントの①です。これは表31の慢性毒性群の雄の2,000 ppmです。ここで腎臓及び肝比重量の増加とTGの減少になっていますが、これについて、エンドポイントとすることについての可否について議論したほうがいいというコメントです。

どういうことかといいますと、腎臓と肝臓の重量は比重量だけの増加であって、組織変化がないということ。それから、TGについては26週だけの増加であって、52週では減少が出ていないということで、エンドポイントとしていいかどうかということです。

特に、最初の腎臓と肝臓の比重量の増加については、西川先生の質問の一番最後、39ページのボックスの一番最後です。腎及び肝比重量増加について、これは37ページの24行目の、この試験の無毒性量をエンドポイントとして、雄では腎臓と肝比重量の増加を入れてありますが、これについては毒性かという質問が来ておりますので、同様の趣旨かと思

ます。

これについて、私と西川先生は比重量だけで、組織変化がないということで、毒性としていいかどうかという疑問なのですが、高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

比重量だけでしたら、毒性としなくてもいいと思います。

○長野座長代理

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

冒頭に事務局からあったので、胸腺変化がどうのこうのはさわらないというものに当たらないのだったら、削除したほうがいいと思います。

○長野座長代理

では、削除ということにいたします。

次にトリグリセリドの減少なのですが、これについてはデータが。

○横山課長補佐

抄録Ⅷ-43です。

○長野座長代理

抄録Ⅷ-43のところですか。表がありまして、トリグリセリドはちょうど真ん中あたりです。26週では2,000 ppmで69%、20,000 ppmで67%下がっておりますが、52週では下がっていないというデータです。

これについては、後でもう一回、トリグリセリドは出てまいりますので、そのときにもう一度議論したいと思います。

どうぞ。

○川口専門委員

先ほどの腎臓及び肝比重量のことなのですが、2,000 ppmの雄でこれを否定してしまった場合に、20,000 ppmに肝臓の比重量の有意な増加はあるのですが、肝臓は有意な増加はないようなのですが、よろしいのですか。

抄録Ⅷ-45です。数値は107と上がってはいるのですが、有意差がついていないようです。

○長野座長代理

107で、有意差が出ていなくて、ここを切りますと全くなくなってしまいます。

○川口専門委員

それでよろしいのであれば、37ページの表31の記載ぶりに肝比重が出てこなくなる。あるいは書くのだったら、有意差はないけれどもという記述を使うということで。

○長野座長代理

そうですね。では、肝臓の比重量増加については、この20,000 ppmについては、有意差はないけれども、上がっている。ただし、び慢性肝細胞肥大が残っている。したがって、

この肝比重量増加については、完全に切るのではなくて、20,000 ppmに書いて、統計学的有意差はないけれども、毒性と判断したということにします。

どうぞ。

○横山課長補佐

先生、すみません。腎臓は20,000 ppm、比重量を入れておけばよろしいですか。

○長野座長代理

そうですね。入れてください。

次が38ページのボックスの中の、私のコメントの②です。これは甲状腺ろ胞上皮細胞過形成について、統計学的有意差がないことを脚注に記載してもらっております。これについては、これでよろしいと思います。

それから、次の39ページのボックスのほぼ一番上のところにあります、子宮腺癌の腹腔内転移巣について、現在、表32に記載されているのですが、これは本来は所見というよりも腫瘍についての説明なので、表32の子宮内膜腺癌の中で何例が腹腔内転移があったという脚注を入れたらどうかと思います。それでよろしいでしょうか。

その次、④ですけれども、肝比重量増加が発がん性群の20,000 ppmの雄に書いていなかったもので、これについて書くということです。

ただし、毒性所見についての可否について議論したほうがよいとコメントしたのですが、冒頭に事務局からありましたように、適応性変化かどうか、判断しないということでしたので、肝比重量増加がここに入るということでもあります。

次の川口先生からのコメントについては、事務局が修正したものについて了解していただきました。

次が西川先生からのコメントです。

まず最初が、APTTの短縮です。これは36ページの15行目からの文章でありまして、APTTの減少について、雌雄で一貫性がないことというのが理由にならないという意見でありました。

これについて、やはり性差がある変化が当然あるわけなので、削除ということでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

はい。そうしないと、雌雄を用いる意味がないと思います。

○長野座長代理

了解しました。そういうことで、17行目の「雌雄で一貫性がないこと及び」という文章を削除いたします。

次が②で、ヘモグロビンとMCHについての变化であります。これは36ページの19～21行目の文章です。これにつきましても、投与量との関連性がない変化であることから当然入らないというのが現在のルールなので、削除ということであります。

それから、次が③、TGの低値であります。これが36ページの22行目から37ページの1

行目にかけてTGについての文章があります。

これについては、抄録の43ページです。この表の中の、先ほど雄については26週で2,000 ppm以上で低下がある。ただし、52週ではないということで、私のほうから毒性としたほうがよいかどうかという議論が必要というコメントをしました。

今回は雌のデータです。雌については、一番下の20 ppmから全ての群で有意な低下があるということです。これについて、現在の文章では、対照群に高い数字の動物がいたので、投与による影響ではないと判断したという文章であります。

これについて、23～24行目の部分について、投与26週時では認められないということ。あるいはいずれの動物の個体別値にも異常がなかったということで、投与による影響になかったという理由があるけれども、これは要らぬということであります。

西川先生、これはここの部分を切るだけでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

はい。いいと思います。

○長野座長代理

では、ここの部分、この23～24行目について、今、事務局で修正した、この修正でお願いいたします。

すると、今のを振り返って、雄のほうのトリグリセリドですが、26週で変化があったのですが、52週で変化がないという所見です。これについて、現在は表31の慢性毒性群の雄の2,000 ppmでエンドポイントになっております。これが今、最終的なADIの根拠の一つになっているのですが、これについて意見を聞きたいと思います。

高橋先生、このTGですけれども、いかがですか。

○高橋専門委員

これはおっしゃられるように、私もこれはどうしようかなと思っていたのですけれども、確かに雄では見られていないですが、雌は逆にありますね。

ただ、雌は全部低下しているので、そうすると、これは外していいものなのかなというところはちょっと疑問ではあります。

○長野座長代理

そうですね。両方の選択肢があるということですね。

○高橋専門委員

はい。

ラットなので、絶食後に解剖していると思いますので、食餌の影響はないと思うのですが、ただ、ここのところは今のエンドポイントにはなっていますね。

私としては、外すのはどうかなと思います。

○長野座長代理

外しがたいということですか。

○高橋専門委員

外しがたいと思います。

○長野座長代理

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

抄録で見ても、雄のほうははっきりと否定していなくて、どちらかという毒性と考えると申請しているようです。だから、積極的にこれが毒性ではないという否定する根拠がこの資料ではわからないので、消しようがないのではないのでしょうか。毒性としてとっておくしかないのではないかと思います。

○長野座長代理

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

この部分については、実はよく見ていなかったのですけれども、確かに、この抄録の表を見ますと、無視できないですね。

以上です。

○長野座長代理

承知しました。

では、3人の先生方がTGの減少は残したほうが良いということなので、これは残すということできたいと思います。

そうなりますと、今、この37ページの24行目の部分、本試験において、2,000 ppm以上投与群の雄で腎及び肝比重量増加等をエンドポイントにしているのですが、この部分は2,000 ppm以上投与群の雄でTG減少というふうに変わりますが、それでよろしいでしょうか。

では、37ページの24行目の「腎及び肝比重量増加等」が「TG減少」に変わります。

次が、西川先生のコメントの④です。カルシウムの低値について、理解不能ということでした。すなわち、37ページの1～7行目の文章です。これについて、事務局はもうちょっとわかりやすくということで、カルシウムが雄では20,000 ppm、雌では2,000 ppm以上で減少していて、これについては毒性としている。ただし、それ以外は毒性としていないということなので、5行目の部分からの記載のように、2,000 ppm以下投与群の雄で有意な低値を示したが、軽微な変動だったので、毒性学的意義のない変化と考えられたというふうに修正しております。

西川先生、これについて、この文章でよろしいですか。

○西川専門委員

はい。多分、このほうがすっきりするかなと思いました。

○長野座長代理

では、事務局のほうでもうちょっと日本語を練った状態で修正してください。

それから、次の西川先生のコメントの⑤です。尿蛋白の減少で、これは35ページの20行

目の部分に尿蛋白の減少について記載したのですが、これについてはもともと意味がないので切るということで、削除してください。

次の⑥は先ほど終わりましたので、ここまでだと思います。

次が、18か月発がん性試験のマウスについてです。

これについては、40ページのボックスのところに事務局から質問が来ております。すなわち、4,000 ppm以上の投与群の雄で投与1週に体重増加の抑制があるけれども、これについて、ARfDのエンドポイントにするかどうかということですが、これについてはエンドポイントとしないという事務局の意見に全員同意しております。

そのほかには、そのボックスの私からのコメントでありまして、②について、肝臓の絶対及び比重量について、毒性所見とするかどうかについて議論というふうに書いてありますが、これについては肝肥大についての議論はしないということでしたので、ここについてはコメントを削除いたします。

西川先生の質問について、波線の部分、すなわち39ページの10～13行目に血液塗抹についての所見についての文章があります。これについてですけれども、私はこの文章はあるのですが、これは8,000 ppmについて書いてはあるのですが、これは血液の塗抹検査自体が対照群と8,000 ppmだけしかやっていないのです。そういう意味で、まずADI等の議論の対象にはならないと思います。もともと白血病の診断の助けになるためにやってある検査なので、この10～14行目は削除したほうが良いと思いますが、西川先生、どうでしょうか。

○西川専門委員

同感です。

○長野座長代理

では、高橋先生、川口先生、削除でよろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○高橋専門委員

結構です。

○長野座長代理

では、削除いたします。

では、今、一般毒性までは終わったのですが、そのほかに西川先生、高橋先生、川口先生、追加のコメント等がございますか。

○川口専門委員

1か所だけあります。34ページの90日間亜急性毒性試験に戻って申しわけないのですが、イヌのところ、7～8行目にかけて、300 mg/kg体重/日投与群の雌では投与2週時に摂餌量の減少傾向がみられたとありますが、抄録Ⅷ-18の上の表を見ると、有意差はついている減少ではあるのですが、細かいことですが「減少傾向」ではなくて、

例えば「減少」としたほうがいいのかと思うのです。

○長野座長代理

承知しました。では、8行目の部分の「摂餌量の減少傾向」の中の「減少」を削除いたします。

○川口専門委員

「傾向」です。一応、有意差がついているので。

○長野座長代理

ごめんなさい。「傾向」を削除いたします。

○川口専門委員

ありがとうございます。

○長野座長代理

ありがとうございました。

そのほかに追加のコメントはありますか。

○高橋専門委員

ございません。

○長野座長代理

では生殖発生毒性試験に移ってください。

○横山課長補佐

40ページが一番下からになります。

おめくりいただいて、41ページに本文がございます。

まず、20行目のボックス内に代田先生から御意見をいただいているのですが、後ほど出てきます御意見と一緒に御説明させていただきます。

同じボックス内の中島先生からの御意見ですけれども、①の、12行目の一番後ろのほうの「途中と殺された」という記載を「途中でと殺された」に修文しています。

また、②のほうは、今のと殺のところの前後の文章にありますとおり、F₁動物が離乳後に成長障害ですとか、重篤な臨床症状、体重増加量の著明な減少が認められたというのがありますが、この全身状況が悪化した原因は何かわかりますかというようにいただきまして、報告書などを確認したのですけれども、具体的に離乳について述べているところはございませんでした。

また、43ページの上のほうからの代田先生の御意見を御覧ください。

まず①の脱毛ですけれども、発現時期につきまして、表36のP雌の7,500 ppm投与群の投与2週というものを1週以降に御修正いただいています。

続きまして、コメントの②、性周期の延長について、報告書では有意な変化が認められていますということで、同投与群、7,500 ppm投与群に所見を加えていただいております。

あと、その下の妊娠期間短縮という所見につきましてコメントを頂戴していただきまして、ラットの妊娠期間としては正常な範囲ですが、リッターサイズが小さいときは一般的に妊娠

期間が延長するのに有意差が認められているので、影響としているものと考えられますというコメントをいただいております。

また、包皮分離遅延につきまして、7,500 ppm投与群でデータはとられているでしょうか。1,500 ppm投与群F₁で遅延が認められていますということで御意見をいただいております。

42ページの表36の児動物の7,500 ppmのところ、今、所見が入っています。ただ、この投与群は重篤な臨床症状の悪化などが認められまして、途中でと殺されておりましたので、この7,500 ppm投与群の包皮分離遅延はデータとしてとられておりませんでしたので、少なくとも、ここに入れるのは適切でないということでございます。

さらにですが、机上配布資料2を御用意いたしました、御覧ください。この包皮分離遅延につきまして、体重の変化との関連も含めて確認事項が初版の審議の際に出されておりました、それに対する回答の資料を御用意いたしました。

この審議の際にこういった内容を確認いたしまして、確かに包皮分離までの時期は長くなっているのだけれども、対照群のパターンと類似しているという説明が出されまして、この回答の結論なのですけれども、この軽微な変化は生物学的に意義のない変化と考えられたということで、この回答が了解されて、では、1,500 ppmは毒性ではないということの評価書に表現しようとして1つ上の用量に入れてしまって間違いが生じたのではないかと思います。改めて、この包皮分離遅延の用量の御確認をお願いできればと思います。

それに伴いまして、41ページの19～20行目の本文の記載は包皮分離遅延が認められましたときに、ホルモンの影響などで出る場合は、もしかしたら単回でも出る可能性があるというふうに伺っておりました、そういったものか、違うものかというのを区別するために、今回、7,500 ppmというのを見まして、体重増加抑制が出ている用量でもありましたので、このような文を「二次的な影響」というふうに事務局で追記したのですけれども、必要ないかどうか、そういった点も含めて御確認いただければと思います。

また、42ページの9行目からの繁殖能に対する影響についての代田先生の御意見ですが、これも包皮分離遅延の用量とあわせて御確認いただければと思います。

続きまして、43ページをお願いいたします。ラットとウサギの発生毒性試験がございまして、いずれも催奇形性は認められなかったという結果です。

ウサギのほうの試験につきまして、母動物の体重増加抑制が50 mg/kg体重/日以上投与群でございましたので、急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかという点で御意見をいただきまして、エンドポイントとしなくてよいというふうに御意見をいただいております。

以上になります。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、まず41ページのボックスです。代田先生と中島先生からのコメントがありますが、

先に中島先生のコメントについて確認していきます。

まず、①の部分、12行目について、F₁動物は途中で殺されたという文章だったのですが、ここについて「途中でと殺された」という文章への修正です。

代田先生、これでよろしいですね。

○代田専門委員

従来からの書き方でよろしいかなと思います。

○長野座長代理

ありがとうございます。

それから、②について、F₁動物が離乳後に全身状態が悪化しているわけですが、これについて、その理由について、中島先生から質問が来ているのです。これについては、事務局からはわからなかったということですが、代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

データを見てもみますと、非常に離乳するときの体重が小さいので、ひとり立ちして生活できなかったのではないかと思います。必要に応じて、こういうときには哺育期間を長くしたりすることがあったりもしますけれども、プロトコルどおりにやると、自立して生活できなくて、水も餌もとれずに亡くなったのではないかと推測しました。

○長野座長代理

根本的な原因はわからないけれども、何にしる動物の成長が悪かったということですね。

○代田専門委員

そういうことだと思います。

○長野座長代理

ありがとうございました。

その上の包皮については、また後でコメントをいただきたいと思います。

42ページのボックス内の代田先生のコメントです。これについては、代田先生、説明していただければと思います。

○代田専門委員

包皮分離のところにも関係しているとは思うのですけれども。

○長野座長代理

では、後で。

では、43ページについて、上にボックスがありまして、代田先生からのコメントです。

まず、最初が①としまして脱毛の時期について、これは投与1週目からというふうに修正されておりますが、これでよろしいでしょうか。

○代田専門委員

結構です。

○長野座長代理

では、次に②について、性周期の延長についての部分。これについても、この修正でよ

ろしいですか。

○代田専門委員

結構でございます。

○長野座長代理

ありがとうございます。

それから、③ですが、これについては妊娠期間の短縮。これが親動物のPの雌のところに書いてあって、これについてのコメントです。

代田先生、これについて、説明いただければと思います。

○代田専門委員

データを見てみますと、正常なラットの妊娠期間の範囲には入っているものでした。ただ、有意差が出ているということと、ここに書きましたような理由で、これは報告書にも書かれていたことなのですが、影響としてとられていたので、それを受けて、そのままではよいのではないかという意見です。

○長野座長代理

ありがとうございました。では、現状の記載でよろしいというコメントです。

次が包皮分離遅延ですが、これについては事務局からありますように、7,500 ppmの群では測っていない。1,500 ppmからの所見であったということで、まず、これについて、包皮分離遅延。これを1,500 ppmに入れるかどうかということについて、机上配布資料を含めてコメントいただければと思います。

○代田専門委員

最初の初版のところでこういった追加資料を要求されて、部会のほうで議論されていたということが今日わかりました。ただ、結果としまして、拝見すると、やはりこれは遅延は遅延でちゃんと出しておいてもいいのかなとは思いますが。正常範囲、バックグラウンドのデータも超えていますし、よろしいとしてもいいのではないかなと思います。

では、それが繁殖能に対して、それが影響かどうかということに考えますと、1,500 ppmを投与しても、その後の繁殖能に何ら影響がないので、繁殖能に対する無毒性量は1,500 ppmというところの設定はよろしいのではないかと思います。

その1,500 ppm投与群での包皮分離の遅延に影響とするかどうかというのは、初回の判断を覆すことになるかどうかになるのだと思うのですが。

○長野座長代理

ということは、表36の児動物の1,500 ppmの部分。ここに包皮分離の遅延は入れなくていいということですか。あるいはここに入れたほうがいいということでしょうか。

○代田専門委員

もし私だったら、入れたいです。

○長野座長代理

その上で、繁殖への影響はなかったということですか。

○代田専門委員

そうです。ですから、生殖機能の発達が少しおくれてしまったという理解でよろしいのではないかと思います。キャッチアップするようなものだと思います。

○長野座長代理

すると、今、この中で無毒性量の記載がありますが、このところは変わるのですか。それとも、変わらないのですか。

○代田専門委員

表36を見てみますと、1,500 ppm、雌で副腎絶対及び比重量増加という所見がとられていますから、1,500 ppmも、雌になるわけですか。

○長野座長代理

はい。今のは雌です。かつ親動物のほうで、今回、包皮分離を児動物の1,500 ppmに入れると雄であって、かつ児動物の変化になると思うのです。

○横山課長補佐

今、児動物のほうは1,500 ppmが無毒性量になっていますが、雄は無毒性量はその下の300 ppmというふうになるかと思っています。

○長野座長代理

すると、今の繁殖能への影響がなかったということと、今のNOAELは変わらないのですか。変わるのか、変わらないのか、そこがよくわからないのです。

○代田専門委員

この表からいきますと、包皮分離の遅延を雄の児動物のほうでとると、雄のほうで無毒性量は1つ下がることになるかと思っています。

○長野座長代理

下がりそうですね。

どこの数字が変わるのでしょうか。

○横山課長補佐

評価書の42ページが一番上の行の児動物で1,500 ppmというところは、児動物の雄で300 ppm、雌で1,500 ppmというふうになります。

○代田専門委員

副腎の絶対及び比重量の増加が、これは親ですね。

○長野座長代理

はい。

では、42ページの表36の児動物の1,500 ppmの雄に包皮分離遅延が入って、1行目が児動物では、雄で300 ppm、雌で1,500 ppmになって、P雄のところは24.2 mg/kg体重/日ということになって、そうすると、41ページの19～20行目の文章ですけれども、これは表36に入ったので要らなくなるということよろしいのでしょうか。

○代田専門委員

そうですね。表36のほうに入るということになりますが、ディスカッションをしないでそのまま入れるということになってしまいます。

○長野座長代理

では、そういう修正でよろしくをお願いします。

○横山課長補佐

恐れ入ります。先生、包皮分離遅延は体重増加抑制などは伴っていない用量ですが、発育の遅延に関するものという御解釈でよろしいですか。

○代田専門委員

そのように解釈しました。

○長野座長代理

では、その辺のことを本文の中に入れておいたほうがよろしいでしょうか。

では、今の41ページの19～20行目について、1,500 ppm投与群のF₁雌の児動物で包皮分離遅延が認められたが云々ということで、そこのところは事務局で案を作って、代田先生のほうに見てもらってください。

次が44ページの上のほうのボックスの【事務局より】ということで、ウサギの発生毒性試験における母動物の体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントにしなかったということについての質問ですが、代田先生、中島先生、ともに、エンドポイントとしないことに同意していただいております。

では次に、代田先生、そのほかに追加のコメント等はございますか。

○代田専門委員

特にございません。ありがとうございます。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、44ページの遺伝毒性試験から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

44ページでございます。

5行目の下のほうにボックスがございます。本間先生からコメントをいただいております。今回は遺伝毒性に関して追加データがないので、内容に関して特に大きなコメントはありませんということですがその他の試験のところの遺伝子傷害性に関しては、遺伝毒性試験のところに記載があるので削除して、全体の修文案をいただきました。

遺伝毒性試験の概要としましては、表37のとおり、全て陰性の結果でございます。

また、46ページの2行目に根岸先生からの御意見がありまして、抄録の記載と報告書の記載で違うところがあって、抄録の記載に誤りのような部分もあるということについて御指摘いただきまして、判断には影響ないとおっしゃっていただいたのですけれども、細かいことですが、よろしいですかというふうに御確認をいただきました。

抄録なのですけれども、たまにこういうことがございまして、そのために報告書を取り

寄せまして、内容を確認しているところでございます。したがいまして、評価につきましては報告書に沿って御評価をお願いできればと思います。抄録の不備に関しましては、こういう御意見があったということで、事務局から申請者のほうにお伝えさせていただければと思います。

遺伝毒性については以上です。

本間先生の修正案もあわせて、次の項目なのですけれども、御説明してよろしいですか。

○長野座長代理

お願いいたします。

○横山課長補佐

46ページのその他の試験ーラットの子宮における催腫瘍性に関する検討のところでした、遺伝子傷害性に関する検討結果ということでコメント試験が肝臓と子宮を用いて実施されておりまして、そのことが記載されております。

また、47ページの4行目からの記載にもそのような非遺伝子傷害性について検討するためとあるのですけれども、こちらは純粹に検討内容を記載すればよろしいということで御修正をいただいているところでございます。

遺伝毒性は以上です。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、44ページの真ん中のボックスに本間先生からのコメントが書いてあります。すなわち、46ページのその他の試験のところ遺伝子傷害性についての記載がある。これについては既に遺伝毒性試験の部分に書いてあるので、いいのではないかとということで修正案が出ております。

すなわち、46ページの7～8行目の部分について「催腫瘍性が認められた。シエノピラフェンに遺伝毒性はないものと考えられたことから」というふうに書いてありまして、さらに47ページの表39について、非遺伝子傷害性に発がん性に関するという部分が、発がん性作用機序の解明という文章に変わっております。

根岸先生、この本間先生からのコメントに従った修正ですが、これでよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

本間先生も「今更」という表現をされていますが、修正できるのであればこのほうが、コメント試験は遺伝毒性として扱われておりますので、よろしいのではないかと思います。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、事務局、この修正でお願いいたします。

それから、46ページの真ん中に根岸先生からのコメントが記載されております。

抄録の問題ですが、簡単に説明していただければと思います。

○根岸専門委員

表37のところの、一応、処理条件とかを見ておりましたら、抄録には書かれていない処理時間があり、私が見つけられなかっただけかもしれないのですが、抄録にはなかったのに、報告書から確認した箇所があったり、ほかのものでは統計処理してあるのに、明らかに違っていると思うのですが、統計処理がなされていないで、著しいと書いてあるだけというものがありません。

やはりそのあたりは統一していただいたほうがいいのではないかと思いますので、事務局のほうへお願いのような形でコメントさせてもらいましたので、対応していただければと思います。

○長野座長代理

コメントありがとうございました。

では、事務局のほうで抄録の作成者へ連絡することの必要性を含めて一任してよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

はい。お願いします。

○長野座長代理

お願いいたします。

では、そのほかの遺伝毒性について、追加のコメント等はございますか。

○根岸専門委員

遺伝毒性そのものは全て陰性ですし、この剤の判断には問題はないと思います。コメントはありません。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、46ページのその他の試験につきまして、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

その他の試験ーラットの子宮における催腫瘍性に関する検討ということでおまとめいただいている部分です。

47ページを御覧いただきますと、表39のとおり、機序解明試験が実施されておまして、その結果として、48ページにまとめの文章が記載されております。

これに関しましては、長野先生から、前後のつながりですとか、よりわかりやすくということで、修正案として13行目からのボックス内の文章をいただいております。扱いについて御検討をお願いできればと思います。

以上です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

48ページの5～9行目の文章ですが、修正させていただきました。といいますのは、現

在、この5行目からの文章は肝臓におけるエストラジオール水酸化活性の増加が確認されたという文章がありまして、その次です。しかし、子宮でのエストラジオールの水酸化活性の増加はなかったという文章が続きます。

そして、その次です。「特に、エストラジオールの4位水酸化により生成され、エストラジオールよりも強い発がん物質である4-水酸化エストラジオールの増加が認められたことから」という文章へつながっていきます。

ところが、この「特に」というのは、係っている言葉は5～6行目の、肝臓におけるエストラジオール水酸化活性の増加なのです。したがって、その間に子宮の文章が入ってきてしまいますと、その「特に」がどこに係るか、わかりづらくなるということで、日本語の修正をさせていただきました。

そういうことで、ボックス内の文章に修正いたしました。よろしいでしょうか。

では、49ページのⅢ．食品健康影響評価に移ってください。

○横山課長補佐

49ページをお願いいたします。

5行目から、まず動物体内運命試験の記載が19行目までありますが、本文中の修正ですとか、最近の記載ぶりを踏まえた記載修正のみのものがございます。

修正いただいた部分としましては、28行目、29行目の作物残留試験の結果の誤記載の修正をいただいております。

32行目、主な投与による所見の記載ですけれども、西川先生から「網膜（眼球網膜萎縮）」というところを「眼（網膜萎縮）」に修正いただいております。

また、長野先生から、甲状腺のろ胞上皮細胞過形成を追記してはどうかという御意見をいただいております。

50ページの上のほうは子宮の腫瘍の発生機序に関する記載ですけれども、14. のまとめに記載がありますので、削除して整理させていただきました。

25行目から急性参照用量に関する記載がございましたが、この剤は特段にエンドポイントとする所見もなく、設定不要と御提案しています。

また、28行目からADIの記載がありまして、設定根拠として併合試験とウサギの試験がございまして、これらの無毒性量が、併合試験が5.1 mg/kg体重/日、ウサギが5 mg/kg体重/日ということで、非常に近くなっておりまして、両方の試験を根拠にしています。その説明について、脚注に「併合試験で得られた無毒性量の最小値と発生毒性試験で得られた無毒性量の最小値がほとんど一緒であった」というところを「近似していた」というふうに御修正いただいております。

あと、2世代繁殖試験の無毒性量、児動物のものは修正になりますので、修正させていただきます。

以上です。

○長野座長代理

ありがとうございました。

ではⅢ．食品健康影響評価につきまして、49ページから記載されておりますが、まず動物体内運命試験についての記載は、加藤先生、これでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では次に、植物関係につきましては、乾先生、與語先生、これでよろしいでしょうか。

○乾専門委員

問題ありません。

○與語座長代理

結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

次に一般毒性ですが、32行目につきまして、西川先生から「網膜（眼球網膜萎縮）」と書いてあったのですが、これが「眼（網膜萎縮）」というふうに修正いただきました。

西川先生、これでよろしいでしょうか。

○西川専門委員

「網膜（眼球網膜萎縮）」というのはやはり変であって、臓器としては眼で、眼球と網膜とは別ですから、このように修正しました。

○長野座長代理

では、高橋先生、川口先生、この修正でよろしいですか。

○高橋専門委員

はい。

○川口専門委員

結構です。

○長野座長代理

もう一つが、ボックスで私からのコメントです。「甲状腺（ろ胞上皮細胞過形成等：ラット）」を加えたほうがよいと思いますというコメントです。これは肝細胞肥大を肝毒性としたことを示すために書いたほうがいいのではないかとコメントしました。

ただ、今回、肝肥大について、毒性か、適応性かについては議論しないということだったので、なくてもいいのかなと思っております。そういうことで、コメント自体を撤回いたします。

そのほかの一般毒性に関しては、何か追加のコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

次に、生殖発生毒性についての記載ですが、代田先生、これでよろしいでしょうか。

○代田専門委員

50ページの15行目のところに「性周期の間隔延長」というものを追記していただけますでしょうか。

○長野座長代理

何番目がいいですか。「着床数」の前か。

○代田専門委員

時間的な流れからいいにしても、1番目がよろしいかと。

○長野座長代理

では「性周期の間隔延長、そして妊娠期間短縮及び着床数の減少」ということでよろしいでしょうか。

では、事務局、その修正でお願いいたします。

それから、遺伝毒性については、根岸先生、特に書いていないのですが、現状でよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

遺伝毒性は認められなかったということと、主要な発生機序はというものが書いてありますので、それで結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

あとは50ページの一番下の脚注で「ほとんど一緒であった」というのは「近似していた」というふうに少しだけ格好よく修正していただきました。

そのほかにADIあるいはARfDについての現在の、すなわちADIについて0.05 mg/kg体重/日、それから、ARfDについて設定の必要なしという評価であります。こうしたことにつきまして、これでよろしいでしょうか。

では、事務局、お願いいたします。

これで終わりにしてしまっているのでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ごめんなさい。1点だけ変えていただくと、子宮発癌のところの先生からの御修文案について、1つお願いといたしますか、御提案なのですが、四角囲みの中の下から3行目で「エストラジオールよりも強い発がん物質である」というところは。

○長野座長代理

48ページですね。

○吉田（緑）委員

はい。「発がん性のある」とかという、そもそも遺伝毒性がないところで始まっているのということなので、ちょっとマイルドに。

いかがでしょうか。

○長野座長代理

では、ここの四角の括弧の中の「特に」の後の「エストラジオールよりも強い発がん性がある」ですか。

○吉田（緑）委員

すみません。正確に言うと「子宮に対する」ですね。でも、変えないというならば「発がん性」ぐらいにさせていただけるとありがたいです。

○長野座長代理

では、すみません、読み上げてくれますか。

○吉田（緑）委員

先生の御修文の部分ですね。

○長野座長代理

はい。「特に」からですか。

○吉田（緑）委員

多分、正確に言えば“17β-Estradiol”なのだと思うのですが「エストラジオールよりも強い発がん性を示す4-水酸化エストラジオール」。

○長野座長代理

子宮にですね。

では「エストラジオールよりも子宮に強い発がん性を示す」ですか。

○吉田（緑）委員

はい。

○長野座長代理

では、もう一回確認します。「特に、エストラジオールよりも子宮に強い発がん性を示す4-水酸化エストラジオールを生成させるエストラジオール4位水酸化活性の増加が認められたことから」でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、ここで結論に入ってよろしいのですか。

本日の審議を踏まえ、シエノピラフェンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発がん毒性試験の無毒性量である5.1及び5 mg/kg体重/日のうち、最小値である5 mg/kg体重/日を、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口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するをしたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○長野座長代理

どうでしょうか。

○横山課長補佐

まず、この剤ですけれども、評価書を修正いたしまして、包皮分離遅延のところの記載は代田先生に御相談させていただいて、まとめていただくことにさせていただければと思います。

また、ラットの併合試験の子宮の腫瘍の表の脚注に転移巣の例数を書くというふうに御議論いただいたのですが、こちらは報告書で仮に例数がわからないとか、そういった場合はどのようにしたらよろしいか、長野先生に御相談させていただいてもよろしいですか。

○長野座長代理

はい。承知しました。

○横山課長補佐

そうしましたら、先生、御相談なのですけれども、記載の修正が必要な部分については、おおむね修正案を御覧いただいているかと思えます。こちらの修正については、もう一度御覧いただいたほうがよろしいですか。それとも、事務局のほうで修正して幹事会に進めてもよろしいでしょうか。いかがでしょうか。

○長野座長代理

各先生、いかがでしょうか。さらに修正案を確認いたしますか。

川口先生は。

○川口専門委員

いや、要らないと思えます。

○西川専門委員

要らないです。

○長野座長代理

そのほかの先生もよろしいでしょうか。

では、あとは事務局のほうで修正いただいて、数か所、各担当のほうに相談していただければと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。どうぞよろしく願いいたします。

先生、お疲れかと思えますが、少し休憩をとられますか。

○長野座長代理

そうですね。では、少し休憩して。

(休 憩)

○長野座長代理

よろしいでしょうか。

それでは、農薬（フロニカミド）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。

○藤井専門職

資料3をお願いいたします。農薬評価書（案）フロニカミドでございます。

5ページをお願いいたします。経緯で、今回は第7版関係になります。適用拡大、あと、インポートトレランス設定に係る評価要請が来ております。

11ページをお願いいたします。本剤の概要になりまして、殺虫剤でございます。

27行目から、開発の経緯について記載をしております。

28行目の部分、本剤の申請者、二重下線部について、與語先生から御意見をいただいております。抄録も表記のようになっておりますがということで「（現石原バイオサイエンス株式会社）をつけたほうが良いかもしれません。ご確認ください」といただいております。事務局のほうで改めて確認をいたしまして、この剤につきましては、農薬登録を有しているのは石原産業株式会社であることを確認しております。

13ページをお願いいたします。1行目から安全性に係る試験の概要でございます。今回、新たにヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験が提出されております。追記しております。

13ページ9行目から、ラットの動物体内運命試験でございますが、17行目の部分、玉井先生からコメントをいただいております。17行目の二重下線部「30分」となっておりますが、1時間以内でしょうか。表1では0.9時間となっております、30分とした根拠が不明です。農薬抄録351頁の下から二行目も同様に改訂すべきでしょうかというコメントでございます。

この点につきまして、表1については T_{max} なのですが、これは個々の採取時間からではなく、ソフトウェアによる算出値となっております。

一方、16～18行目の部分でございますが、こちらは個別別の血漿中濃度に基づく記載となっております。改めて個別別表を確認したところ、投与後30分以内で C_{max} に近い値を示す個体が認められております。御確認をいただければと思います。

14ページをお願いいたします。表2のところでございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度で、消化管については内容物を含むため、事務局で削除しております。

400 mg/kg体重の雄の168時間後の部分、加藤先生から、有効数字の問題かもしれませんが、6.80ではないでしょうかとコメントをいただいております。確認し、修正をしております。

15ページをお願いいたします。表4で、こちらは尿、糞、胆汁及び肝臓中における代謝物を示したものでございまして、この中の二重下線部です。単回経口投与の糞における代謝物のところで「J」と書いておりますところ、加藤先生からIの抱合体ではないでしょうかとコメントをいただき、こちら確認し、修正をしております。

16ページ7行目から排泄でございまして、17行目の農薬抄録の該当ページについて、こ

ちらも加藤先生から修文いただいております。ありがとうございます。

16ページ22行目から胆汁中排泄の試験でして、ページをおめぐりいただいて17ページの1～2行目の部分。こちらは玉井先生から、こういったコメントを添えたらいいと思いますということで追記案をいただいております。

17ページ8行目からヤギの試験です。こちらは今回追加された試験となります。組織中の残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で比較的高く認められ、乳汁及び各組織中の主要成分としては代謝物Dのほかに、あと、Eの抱合体も10%TRRを超えて認められたというものでございます。

15行目の部分です。二重下線部を引いておりますが、尿中の後に（ケージ洗浄液を含む）と記載しておりますところに対して、玉井先生からコメントをいただいております。スタンション洗浄液を尿のケージ洗浄液分としたということでしょうか。スタンション洗浄液は尿回収分としていいのか判断できませんので、確認をお願いしますというコメントになっております。

こちらは当初、事務局案ではスタンション洗浄液をケージ洗浄液として記載しておりました。改めて報告書を確認しましたが、報告書でもここに記載のとおり、採取に係る事実のみ書かれておりました。こういった扱いがよろしいのか、御検討いただければと思います。

また、この点に関して、表7の尿の総残留放射能の値についても玉井先生から、スタンション洗浄液を尿回収分に含めるならば、数値が変わるのではないのでしょうかというコメントをあわせていただいております。

18ページ5行目からニワトリの試験です。こちら今回追記した試験となっております。ページをおめぐりいただいて、組織中の残留放射能濃度としては腎臓、肝臓、筋肉、あと、血液で比較的高く認められたという結果でございます。卵及び組織中の主要成分としては代謝物Dが10%TRRを超えて認められております。

この試験、4～6行目の部分、加藤先生からコメントをいただいております。事務局案の記載では、卵全体については投与5日の卵白及び卵黄の合計値と誤解されそうなので、2.44%TARという値が投与1～5日の合計の値であることがわかるように明記したほうがよいと思いますというコメントで、それに基づいて修文案をいただいております。

動物代謝については以上となります。よろしく願いいたします。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、11ページの28行目「石原産業株式会社」という記載について、現在の社名のほうがいいのではないかとコメントを與語先生からいただいておりますが、現状のままでよろしいでしょうか。

○與語座長代理

はい。現状のままで結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、次が13ページ、下のボックスで、玉井先生から17行目のところについて、投与後30分という、この30分について質問が来ております。これについて、事務局のほうから30分でいいという回答ですが、玉井先生がいらっしゃらないので、加藤先生、これでよろしいかということをお聞きしたいのですが。

○加藤専門委員

これでよろしいと思います。

○長野座長代理

ありがとうございます。では30分ということで、事務局から玉井先生のほうには説明しておいてください。

14ページの21行目からのボックスに、加藤先生から数字の訂正が記載されております。400 mg/kg体重のところの7.0が6.80という、この修正でよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

はい。

○長野座長代理

ありがとうございます。

それから、15ページから16ページにかけて、15ページの表4におけるJがI抱合体ということで、これを修正しました。これでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

はい。結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

17ページの3行目から玉井先生からのコメントがありまして、1～2行目の文章を加えたほうがいいのではないかということですが、加藤先生、いかがでしょうか。

○加藤専門委員

特に問題はないと思います。

○長野座長代理

ということで、追加いたします。

それから、17ページの15行目、ケージ洗浄液を含むという、これについて、玉井先生からスタンション洗浄液との関連でコメントがあります。これについては、私はよくわからないのですが、加藤先生、何かいいアイデア等がありますか。

○加藤専門委員

私は、このスタンション洗浄液をそのままケージ洗浄液にしてもいいかなと思ったので、何もコメントしなかったのですが、確かに言われればそうなのですが、そんなに大きな値でもないのです、ケージ洗浄液と書いてあったら、それでよいかなと思います。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、玉井先生のほうには、今、ケージ洗浄液を含むという、このままにしようと思うけれども、どうかということで、再度確認していただければと思います。

次が19ページの11行目から卵の中の残留放射能についての加藤先生からのコメントがありますが、今、事務局のほうの修正ですが、これでよろしいですか。

○加藤専門委員

はい。結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、それ以外に動物体内運命について、加藤先生、何か追加のコメントはありますか。

○加藤専門委員

いえ、特にはございません。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○藤井専門職

19ページ16行目から植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験については、今回新たに追加されたデータはございません。

いただいたコメントについて紹介しますと、20ページの表10です。ばれいしよの試験のところですが、ページをおめくりいただいて、21ページの部分です。500g ai/haの茎葉の部分について、乾先生から数字の修正について御指摘・御修正いただいております。

その他、植物体内運命試験については、コメント等はいただいております。

続きまして、22ページ11行目から土壌中運命試験でございます。

土壌中運命試験についても、今回新たに追加されたデータはございません。また、先生方から特段コメント等もいただいております。

23ページをお願いいたします。28行目から水中運命試験でございます。

水中運命試験についても、今回新たに追加されたデータはありませんが、一部、最近の評価書のまとめ方に従いまして記載を修正しております。

具体的には、24ページの10行目からの(2)水中光分解試験(緩衝液)の14行目の部分。また、20行目からの(3)水中光分解試験(蒸留水及び自然水)の25~26行目の部分が追記したところとなっております。

同じく24ページの32行目から土壌残留試験になります。

こちら今回新たに追加されたデータはございませんが、ページをおめくりいただいて、25ページの2行目、あと、表13の中について、乾先生から高知で採取された土壌について、土壌の土性について「埴壤土」という記載に修正する御指示をいただいております。あり

がとございます。

25ページ10行目から作物等残留試験になります。

まず、作物残留試験については、今回、適用拡大に伴いまして品目の追加がございましたので、別紙3に追記しております。なお、それに伴って、推定摂取量の算出をし直しております。

また、畜産物残留試験については、今回追加された試験はありませんが、前半までウシとニワトリとまとめて記載がされておりましたので、最近の評価書に倣って、それぞれ分けて記載しております。

まず、作物残留試験ですが、結果について別紙3となります。先に62ページを御覧いただきたいのですけれども、国内で行われた作物残留試験成績をまとめたものが別紙3になります。

こちらは、乾先生から一部品目での数値の誤りについて御修正をいただいております。また、星印をつけているものがございまして、上つきとそうでないものが混在しておりましたので、その点について御指摘をいただいております、上つきに統一しております。

すみません。25ページにお戻りいただき、まず国内で行われた作物残留試験の結果でございますが、今回、代謝物Eにつきまして、最大残留値が前半までいんげんまめの1.43 mg/kgだったのが、今回はオクラの3.68 mg/kgと変更されております。

また、25ページの21行目から次の26ページの2行目まで、こちらは代謝物C又はEについて、親化合物であるフロニカミドの残留値を上回る場合があったという内容の記載なのですが、與語先生から記載の修正、具体的には代謝物C又はEの後の残留値はという御修正案をいただいております。

26ページ4行目から、海外で行われた作物残留試験について記載しております。今回、品目の追加に伴いまして、フロニカミドと代謝物Eにつきまして、前半までからしなで最大残留値が認められていたものがホップに変更されております。

また、77ページを御覧いただきたいのですけれども、77ページの4行目からの【事務局より】で、今回出された作物残留試験において、剤型の記載が「顆粒水和剤（50%SG）」と記載がされておりましたが、SGについては水溶剤を表す略称であることから、評価書案には水溶剤と記載しました。

このことに対して、與語先生から、それでよいです。水溶剤には、SPとSGとありますという旨のコメントをいただいております。

26ページにお戻りいただき、12行目からは畜産物残留試験について記載を整備させていただきます。

また、27ページ14行目から推定摂取量について、今回、品目の追加、また、畜産物についても推定摂取量の計算を新たに行いましたので、それに伴って表14の中、摂取量の値が変わっております。

86ページを御確認いただきたいのですけれども、この推定摂取量に関しまして、乾先生

から御質問をいただいております。今回、ズッキーニについて作物残留試験がある中で、推定摂取量の計算上はかぼちゃで行っておりますが、この点についてズッキーニは、かぼちゃとするのでしょうかという御質問になります。

この点につきましては、厚生労働省が定めます食品分類において、ズッキーニについてはかぼちゃとして分類されておりますので、本剤については、かぼちゃの摂取量計算に用いることが可能なデータはズッキーニのみでありましたので、今回、ズッキーニの値を用い、摂取量計算上はかぼちゃとして表の整理を行っているところになります。

なお、乾先生からいただいたコメントに基づきまして、86ページの3行目です。「『かぼちゃ』については、ズッキーニの値を用いた」という記載を事務局のほうで追記しております。あわせて御確認をいただければと思います。

残留までは以上となります。

○長野座長代理

ありがとうございました。

では、20ページの乾先生からの修正で、21ページの表10の7.68を7.67に修正していただきました。これでよろしいでしょうか。

○乾専門委員

問題ありません。

○長野座長代理

次が、25ページの表13につきましても埴壤土というところが修正されております。この修正でよろしいでしょうか。

○乾専門委員

問題ありません。

○長野座長代理

次が、26ページの一番上に與語先生からの修正が入っております。実際的には修正は25ページの21行目から26ページの2行目にかけてであります。この修正でよろしいでしょうか。

○與語座長代理

はい。結構です。

○長野座長代理

ありがとうございます。

そのほかには、この評価書の中の62ページからの別紙3、作物残留試験成績について、乾先生から修正をいただいております。いっぱいあるようですが、これでよろしいかどうか。

○乾専門委員

問題ありません。

○長野座長代理

いいでしょうか。

○乾専門委員

はい。

○長野座長代理

與語先生、これでよろしいでしょうか。

○與語座長代理

はい。構わないです。それで皆さんもイメージの中でかぼちゃとズッキーニは、私も違うと思っていたのですけれども、よくよく調べると、*Cucurbita*という、属名が同じなので、多分、厚労省は一緒にしているのだと思います。

以上です。

○長野座長代理

86ページのところで、今、コメントにあったように、ズッキーニはかぼちゃということで。

そのほかに植物体内運命については、これ以外に何かコメント等がありましたか。よろしいですか。

では、乾先生、與語先生、そのほかに何かコメントはありますか。

○與語座長代理

特にはありません。私はないですが、乾先生は。

○長野座長代理

何か見ていましたね。

○乾専門委員

62ページの別紙3の未成熟とうもろこしの合計平均値のカラムの一番上のところ、網かけの右側の上つきのところが、そこだけが多分直っていないのですが。

○長野座長代理

よろしいですか。

○横山課長補佐

すみません。確認いたします。ありがとうございます。

○長野座長代理

お願いいたします。

時間はどうでしょうか。動物のほうに移りますか。

では、27ページの一般薬理から説明をお願いいたします。

○藤井専門職

27ページの26行目から一般薬理試験でございます。

まず、その上の【事務局より】を御確認いただきたいのですが、毒性試験につきましては、今回新たに28日間免疫毒性試験、マウスを用いたものが提出されており、追記しております。また今回、ADIは設定済みですが、最近の記載ぶりに合わせて一部修正を

して、ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

②として、ADIの設定根拠試験であるラットを用いた2年間の併合試験におきまして、雄の最小毒性量で肝肥大が認められておりませんので、評価書の中、全体的に肝肥大ガイドダンスに沿った見直しは行っておりません。

一般薬理試験については、27ページ26行目から記載のとおりでございます。こちらは特段、先生方からコメント等はいただいております。

29ページ5行目から急性毒性試験でございます。LD₅₀は記載のとおり、雄で900 mg/kg体重弱、雌で1,800 mg/kg体重ほどというものとなっております。

30ページの3行目の部分、長野先生から、こちらの剤につきましても吸入毒性試験の暴露条件につきまして「粉じん」を記載していただけると助かりますというところ、コメントをいただきまして、追記しております。

あと、30ページ14行目から急性神経毒性試験。こちらの一部、事務局のほうで追記等を行っております。

その他、先生方から特段のコメント等はいただいております。

急性毒性試験までは以上となります。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、急性毒性試験の部分までについては、30ページの吸入による急性毒性試験について、実験条件、すなわち「粉じん」を加えていただきました。ありがとうございます。

まだ行きますか。次が大分長くなるような気がしますけれども。

○横山課長補佐

そうしましたら、こちら辺で。

それで、次の御検討いただく内容のアナウンスなのですけれども、今日、机上配布資料でいきなりお目につけた資料がございますので、できれば次回までに御覧いただければと思います。腎臓の α_2u -グロブリン関連の所見です。どこまで毒性ととるかという点。机上配布資料3のほうになります。初版の審議の際に検討した要求事項の回答という形で求めたものがございましたので、これも御参考にしつつ、御覧いただければと思います。

それと、西川先生から要議論という御意見をもらっている90日間の亜急性毒性試験のイヌの所見ですけれども、机上配布資料4として、具体的に何日目からどのくらい出ているかという所見の状況のわかる資料をお配りしてございます。

次回はこの辺がポイントになるかと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

○長野座長代理

ありがとうございます。

では、机上配布資料3と机上配布資料4について、よく勉強してくるとという宿題が出ました。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、この評価書につきましては、フロニカミドにつきましては、今日御審議いただいたところまで整えまして、次回の部会前にまたお送りさせていただきますので、よろしく願いいたします。

日程でございますが、よろしいでしょうか。次回は12月3日月曜日、幹事会につきましては11月9日金曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○長野座長代理

ほかには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