

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第57回会合議事録

1. 日時 平成30年12月3日（月） 14:02～17:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（チオシクラム、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)

本間座長、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、中島専門委員、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、星川専門職、町野専門職、山本専門職、海上技術参与

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 チオシクラム農薬評価書（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 チオシクラム参考資料（非公表）
- 机上配布資料2 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57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10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（チオシクラム、フロニカミド）の食品健康影響評価です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

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、チオシクラム農薬評価書（案）、

資料3として、フロニカミド農薬評価書（案）、

資料4として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料ですが、机上配布資料1-1「カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップについて」という1枚紙、机上配布資料1-2、1-3がございまして、それぞれ今後御審議いただきますカルタップとベンスルタップの評価書のまだ素案の状態ですけれども、本日のチオシクラムの審議の際に御参考にしていただければと思ひまして、準備しております。

机上配布資料2-1、2-2がフロニカミドの御審議の際に御覧いただきたいと考えております参考資料になります。

机上配布資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思ひます。

○本間座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（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。

以上です。

○本間座長

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)

○本間座長

それでは、最初に言った議事とは異なる順番ですけれども、前回の審議が継続しているフロニカミドのほうから先にやって、その後、チオシクラムの順に行いたいと思います。

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始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明していただけますでしょうか。

○藤井専門職

資料3を御覧ください。農薬評価書(案)フロニカミド(第7版)でございます。

審議の経緯でございますが、本年10月22日に一度御審議いただきまして、その際は亜急性毒性試験の前まで御審議をいただきました。今回、引き続き御審議をお願いするというものでございます。

11ページ、本剤の概要でございます。用途は殺虫剤でございますして、吸汁性害虫に対して吸汁行動を阻害することによって殺虫効果を示すというものでございます。国内では2006年10月に初回農薬登録され、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請、適用拡大及びインポートトレランス申請がなされているというものでございます。

12ページから、安全性に係る試験の概要でございます。

まず、8行目から動物体内運命試験について記載をしております。こちらは前回御審議いただいた際に、全体的には審議済みの部分でございます。

15ページをお願いいたします。15行目からヤギの代謝試験について記載をしており、この中で1点、今回御確認をお願いしている点がございます。16ページ、17ページのボックスを御確認ください。前回部会におきまして、スタンション洗浄液の扱いについて議論がなされまして、スタンション洗浄液を尿中の残留放射能に含めた記載とすることとされました。こちらは本文では、15ページの21行目の波線部分となります。

一方、代謝物の同定では、尿試料にスタンション洗浄液が含まれていないということから、表7におきまして、ケージ洗浄液としてスタンション洗浄液の総残留放射能を別途記載するという案にいたしました。この扱いについて御確認をお願いしており、玉井先生、加藤先生から確認しました、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。

ニワトリを用いた動物体内運命試験でも同様に、表8の中に事務局で追記をしております。

動物代謝については以上となります。

○本間座長

続けてください。

○藤井専門職

では、続けて残留まで御説明をいたします。

18ページの1行目から植物体内運命試験でございます。以後、残留まで前回審議済みでございまして、今回、與語先生、乾先生からコメントはありませんといただいております。

以上となります。

○本間座長

前回のところまで進めて構いません。

○藤井専門職

それでは、25ページお願いいたします。5行目から一般薬理試験でございます。また、26ページ、5行目から急性毒性試験でございます。28ページ、13行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。こちらも前回審議済みでございまして、今回、追加のコメント等はいただいております。

○本間座長

今までが前回審議した内容についてですけれども、何か追加でコメント等がありましたらお願いします。よろしいですか。

それでは、これから新しい部分に行きたいと思います。説明をお願いします。

○藤井専門職

それでは、続けます。

28ページ、19行目からの【事務局より】のボックスをお願いします。まず、①といたしまして、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）が追加され、追記しております。ADIについては設定済みでございますが、最近の記載ぶりに合わせて一部修正をしており、また、ARfDの設定に関して所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

②としまして、ADIの設定根拠試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、雄の最小毒性量で肝肥大が認められておりませんので、肝肥大ガイドランスに沿った見直しというものは、いずれの試験でも行っておりません。

この点について、川口先生から、了解しましたとコメントをいただいております。

また、③としまして、前回審議時に御確認をいただいた際、長野先生からコメントをいただいております。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、「雄で認められた腎尿細管好塩基性変化及び顆粒状尿円柱について、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着に起因した所見であることから、毒性所見とするかどうか議論した方がよい」というコメントをいただいております。

この点につきまして、机上配布資料2-1に、初版審議時に腎臓の所見に関する申請者の考察が提出されており、御用意させていただいております。この後、具体的に亜急性毒性試験の部分で改めて御説明をいたしますので、あわせて御確認をいただければと思います。

28ページ、20行目からの亜急性毒性試験でございます。

ページをおめくりいただき、29ページ、30ページのボックスの部分をお願いいたします。今回、5,000 ppm投与群の雌における摂餌量減少、2,000 ppm投与群の雄における腎退色については、体重に変化がないことや肉眼所見であることから、事務局のほうで削除をしておりますが、この点について川口先生から、了解しましたとコメントをいただいております。

また、この試験につきまして、長野先生から2点、コメントをいただいております。まず、①のほうが先ほど御説明をいたしました腎臓に関してでございます。α_{2u}-グロブリン沈着に伴う変化であるので、腎臓の病理所見、腎臓の重量増加について削除することの可否も含めて議論したほうがよいというコメントをいただいております。

②としましては、2,000 ppm投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大と5,000 ppm投与群の雌における肝重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大について、適応性変化として削除することの可否について議論したほうがよいと思いますというコメントでございます。

この長野先生からのコメント②につきまして、川口先生から、同じく小葉中心性肝細胞肥大について適応性変化として削除してよいのではと思います、当日審議でお願い致しますというコメントをいただいております。

まず、腎臓のほうにつきましては、机上配布資料2-1に初版審議時の考察を御用意させていただいております。また、肝臓のほうにつきましては、先ほども御説明をいたしましたとおり、今回、ほかの試験を含めて、肝肥大ガイダンスに基づいた見直しは行っていないところでございます。

今回、評価書案を御確認いただいた際に、川口先生から追加でコメントをいただいております。まず、①腎臓に関してですが、1,000 ppm以上投与群の雄における腎臓の絶対及び比重量増加、腎臓の病理所見については、α_{2u}-グロブリン沈着に起因するものと考えられます。しかしながら、これらの所見は一般毒性でもみられる所見であって、α_{2u}-グロブリン沈着以外の可能性、例えば被験物質の直接障害も考えられるので、削除はできないのではと考えますというコメントをいただいております。

また、肝臓の件につきましては、了解しましたとコメントをいただいております。

○本間座長

今のところはちょっと時間がかかりそうなので、そこだけ先にやりましょう。

(1) 90日間亜急性毒性試験のラットですけれども、2つの問題点が指摘されています。一つは肝臓の所見と、もう一つは腎臓の所見です。それぞれ意見が異なるような気もしますが、簡単なほうで、まず肝臓のほうからやりたいと思います。こちらについて、事務局としてはこのままということですが、ほかに御意見がありましたら、どうでしょうか。

○長野座長代理

私は、適応性変化ではないかというコメントはしたのですが、今回、事務局からの提案のように、肝臓の肥大の適応性についての評価、見直しはしないということなので、納得

をしました。

○本間座長

ほかの毒性の先生は、それでよろしいでしょうか。

それでは、肝臓のほうはそれでいいとして、腎臓のほうもよく議論になる問題だと思いますけれども、こちらについても、まず長野先生のほうから御説明をお願いできますか。

○長野座長代理

腎臓の尿細管の好塩基性変化と顆粒状円柱は、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン腎症での特徴的な変化なので、私は、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン腎症を切ったのでしたらば、一緒に切ったほうがいいのではないかと思います。

○本間座長

このまま残さないで、これを削除するということですか。

○長野座長代理

私の意見は、雄における腎臓の尿細管の好塩基性変化と顆粒状尿円柱は切ったほうがいいのではないかというのが意見です。

ただし重量については、切っても切らなくても両方の選択肢があるからということで、こちらは迷っております。

○本間座長

ほかの先生はどうでしょうか。

西川先生、どうでしょうか。

○西川専門委員

その前に、川口先生の意見を聞いたほうがいいのではないのでしょうか。

○本間座長

それでは、川口先生、お願いします。

○川口専門委員

私自身も、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン腎症によるものとは思いますが、いろいろな薬物の直接的な障害でも、このような所見は出てくると思うので、完全に否定できないのではないかと思います、毒性所見としては残しておいたほうがいいと考えました。

○西川専門委員

多分、現行の判断基準に従えば、恐らく長野先生の御指摘どおり、これは $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン沈着に関連する変化であるので、削除でもいいかと思うのですが、これは第7版で、相当古い剤です。したがって、あまりいじらなくてもいいのかなという気がしますが、考えがまとまっておりません。すみません。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

そのときには第二でやったと思うので、そのときの座長として、この腎臓についてはい

ろいろ議論をしたと思います。多分、議事録にも残っていると思うのですが、今回、雌で一段高い用量でも出るということ、あとは主要排泄経路が腎臓ということから、腎臓の変化を全て α_{2u} としては否定できないということで、残したというように記憶しておりますが、間違いであったらごめんなさい。

ですから、雄も残すという評価をしたのだと思います。

○長野座長代理

私も、雄雌ともに腎臓への、この剤自体の直接的な影響があると思うのです。それは今、おっしゃったように、雌で変化があります。

ただし、 α_{2u} -グロブリン腎症も関与していると雄のほうは考えたほうが良いと思っております。そのときに、所見として雄で出ている特に顆粒状円柱が、これは α_{2u} -グロブリン以外はずっと出てこないと思うのです。いわゆる近位の直部における剝離上皮の貯留です。したがって、 α_{2u} -グロブリン腎症を切ったにもかかわらず、こういう所見が残っているのは気持ちが悪いと私は思っております。

○本間座長

吉田先生。

○吉田（緑）委員

申しわけありませんけれども、病理の場合は α_{2u} -グロブリン腎症としなければ、所見がばらばらな場合は、確かに先生がおっしゃるようなパターンもあるかもしれない。でも、そこまで報告書に書き入れていない場合は、我々はスペキュレーションで毒性評価はできないと思うので、その場合は、全体の毒性を見てということで初版は評価をしたと思います。

今回はARfDを設定していただくということで、このことがどのぐらいの重みを持つかということもあわせて、今、座長がおっしゃいましたし、西川先生がおっしゃったようなこともございますので、よろしく願いいたします。

○長野座長代理

今、添付資料にあるように、申請者からの回答には、 α_{2u} -グロブリンによる変化であろうという考察が来ているわけですがけれども、ただ、今、第7版というようなことを考えて、これまでの審議を尊重すれば、別にADIの設定には変わりませんので、いいと私は納得いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、長野先生のほうが納得されたようだということで、事務局のような記載でお願いします。

これで（1）が終了しました。

続きをお願いします。

○藤井専門職

それでは、30ページの2行目からマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。ページをおめくりいただいて、表21について先生方から御意見をいただいております。

まず、長野先生から4点御意見をいただいております。

①として、7,000 ppm投与群の雄におけるカルシウム増加と書いていた部分は、カルシウムではなく塩素だと思いますというところ。

また、同投与群の雌雄で認められた胸骨髄低形成としていたところは、胸骨骨髄低形成とするほうが適切だと思いますというコメントをいただいております。

この点については、西川先生からも表21の所見について修正をいただいております。

③として、同じく7,000 ppm投与群の雌における肝重量について、比重量だけの増加だと思いますというところで、事務局のほうで確認して修正を行っております。

④として、雌雄の小葉中心性肝細胞肥大及び肝重量の増加について、肝毒性を示唆する所見が認められないことから、適応性変化として削除することの可否について議論したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

【事務局より】として、①から③については確認し、修正をしております。

④の肝臓の点につきましては、先ほど御説明したとおり、肝肥大の見直しは行っていないという点。また、このマウスの所見につきましては、初版審議の際に確認がされており、1,000 ppm投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大については、マウスでは肝臓に発がん性は認められておりませんが、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5,000 ppm投与群の雌で変異肝細胞巣が認められており、本剤のポテンシャルとして肝臓への影響が懸念されるという理由から毒性所見とするということとされておりました。

この点について、川口先生から、肝臓の所見についてこのままでよいと思いますというコメントをいただいております。

○本間座長

ありがとうございました。

長野先生からの4つの質問に関して、川口先生、西川先生、3つ目までは特によろしいかと思えますけれども、4つ目の肝肥大に関しては、先ほどと同じように見直しを行わないということによろしいでしょうか。

○長野座長代理

オーケーです。

○本間座長

わかりました。それでは、これで解決したということで、イヌの試験をお願いします。

○藤井専門職

31ページの9行目から、イヌの90日間の亜急性毒性試験でございます。

32ページのボックスを御確認ください。今回、事務局から2点、御確認をお願いしております。まず、50 mg/kg体重/日投与群の雌における一般状態の所見について、報告書を確認し、追記をしたという点について、いずれの先生方からも、事務局案に同意しますと

コメントいただいております。

また、②として、同じく50 mg/kg体重/日投与群の一般状態の所見について、嘔吐等が投与1日に認められていますが、4分の1あるいは4分の2例での所見であったり、試験期間での一部でしか認められていないということから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

前回、御審議時に確認いただいた際には、長野先生、川口先生、高橋先生から事務局案に同意します、西川先生から要議論というコメントをいただきまして、今回、改めて評価書案を御確認いただく際、本試験及び用量設定試験について、報告書を御確認いただきました。

長野先生からコメントをいただきまして、雌の投与1日に発生した運動失調については、ARfDのエンドポイントとして採用するのが妥当であると意見を変えましたというコメントになります。

理由としまして、用量設定試験の雄の50 mg/kg体重/日投与群でも投与1日で2分の2例に運動失調等が認められ、うち1匹が翌日に死亡していたということ。そのことから、この本試験では雄の最高用量が20 mg/kg体重/日に設定されているという点。したがって、本試験の雌で認められた運動失調等は無視できないのではないかと御意見になります。

○本間座長

ありがとうございました。

ここは少し議論が必要なので、ここだけ特に議論しましょう。

①に関しては、全ての先生から問題ないという同意の意見が出されていますけれども、②に関しては、西川先生からは議論が必要だということと、長野先生からは今、事務局から説明がありましたように、無視できないのではないかと御意見がありました。

長野先生から、詳しく御説明をお願いしますでしょうか。

○長野座長代理

私も、当初は雌の50 mg/kg体重/日でみられた運動失調等の症状は、初期にしかみられないし、全部ではなくて4匹中2匹しか出ていないということで、事務局案のように、ARfDのエンドポイントとしなくていいという意見に賛成でした。

しかし、西川先生のほうから要議論ということが出てまいりましたので、もう一回見直してみましたら、28日間の予備試験がありまして、そちらの結果は机上配布資料2-2の6ページ、雄で、一番上の対照群1が2 mg/kgで2匹、次が10 mg/kg、その次が50 mg/kgで2匹ずつ投与しておりまして、その中の4 (50/20) の2匹の中に“ataxia”というのが、300244という動物では下から3番目に1日目に出ております。その下の動物についても、下から3番目にataxia、すなわち運動失調が1日目に出ていて、特にこの動物は翌日、1回投与で死んでしまうということで、今回、90日試験のイヌで出た雌での運動失調を無視するのはまずいのではないかと考え方を変えました。

したがって、雌の50 mg/kgで出た運動失調を、急性参照用量のエンドポイントとして使

用したほうがいいのかと考え方を変えております。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

西川先生の議論が必要というのは、同じような意見でしょうか。

○西川専門委員

今のところを議論してほしいということで、長野先生からは、やはり毒性としたほうがよいという御意見が出ましたので、なるほどなと思って聞いていました。

○本間座長

先生の御意見としては、同じでしょうか。

○西川専門委員

どちらかという、やはり毒性かなという気がします。

○本間座長

あとは川口先生、どうでしょうか。

○川口専門委員

私も抄録の145ページも確認して、用量設定根拠の予備試験で、1日目からきちんと毒性が出ていると思うので、これはARfDにするべきではないかと思えます。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

重要なポイントだと思うのですが、ということは長野先生、これは神経毒性がありとされたということですね。

そういうことと、90日の報告書のレポートを御覧いただけたでしょうか。まず、28日の死亡のときは、死んだ個体には肺の赤色化と胃の粘膜というのが肉眼所見の病理で出ているということでしたね。肺が赤いのと、胃の粘膜が出血していたというのが出ていましたね。

○長野座長代理

28日ですか。

○吉田（緑）委員

28日のほうですね。

○長野座長代理

調べていない。

○吉田（緑）委員

それをまず御確認を。

もしそうだとすると、ローカルエフェクトはどのなのだろうということが一つございます。

ただ、死んだということは事実なので、90日のレポートを今、私も気になって見てみま

すと、餌の問題が非常に重要だということがありまして、それはあまりテーブルではわからないのですが、レポートに書かれていて、カプセル投与なのだけれども餌を全く食べなくなったので、普通のドッグチャウではなくて、カンドフードにしたり、ドライフードにして変えている。だから、フードリジェクションが起きているということ。それは神経毒性によって餌を食べないのか、それとも、イヌというのは非常に頑固なところがありまして、一回食べなくなると食べないということがありますから、そういうことはなかったのだろうか。

もちろん、このイヌの基質的な変化は全く出ていませんし、げっ歯類では全く神経毒性をおわせるような変化というのは、かなり高用量まで出ていないので、この剤は、もしこれが神経毒性だということになれば、急性神経毒性によってこれが起きた。それはもう御判断だと思うのですが、そこはちょっとよくみていただいたほうがいいと思いますのは、日本は日本の評価なのですけれども、日本以外の全ての国が、この剤は神経毒性ありとは評価していないので、そこはよくみていただいたほうが、神経毒性があるかないかというのは剤のプロファイルにとって非常に重要なところなので、よろしく願いいたします。

○長野座長代理

私も吉田委員のおっしゃるように、JMPRにしろ、設定の必要なしになっていますね。そういう意味で、28日の予備試験を外せば、それこそ設定する必要がないという選択肢も十分あると思って見ておりました。

ところが、これは投与1回で翌日死んでしまいますでしょう。そうすると、例えば、胃炎にしろ、その後、食べないという症状が出てくるのですが、それにしても翌日死んでしまうというのは、あまりにも症状として強過ぎるのではないかと思います。

○吉田（緑）委員

肺が赤いというのは、ひょっとしたら、これはカプセルなので何かが詰まった、あるいは偶発的な可能性があるのではないか。もしそうだとしたら、同じような死に方を雌の50がしてもいいだろうということなのですが、雌は死に方が違って、むしろ餌を拒否する。これがむしろ神経毒性かどうかということだと思うのです。

○長野座長代理

今、雄雌の差がありますでしょう。それについて、報告書の中では雌のほうが感受性が弱い。雄のほうが強いという表現をしているのです。それに従って、今の13週間の試験も、雄のトップドーズを20にして、雌を50にしていますでしょう。毒性の本質が確かによくわからないのです。

ただし、私は無視できないという点で、外せないと思っております。

○吉田（緑）委員

何回も言いますが、先生方に見ていただいて、これはローカルエフェクトの可能性はあるかないか。あと、これは神経毒性なのかどうかということ。もし神経毒性だとしたら、それなりの記載を最後にして、その判断根拠を示していただく必要が出てまい

りますので、その点について先生方で御議論をいただいて、農薬専門調査会としての決定をしていただくということになると思います。

○本間座長

西川先生、今の吉田先生の御意見について、何かコメントがあれば。

○西川専門委員

私としては、議論があったらどちらでもいいのですけれども、これから神経毒性を疑うのは運動失調ぐらいで、あとは嘔吐とか自発運動低下などは、別に一般毒性でも出てくるわけだから、そのあたりは神経毒性があるかどうかなどという議論はしないほうがいいかと思います。

○本間座長

神経毒性でなければ毒性としてとらなくてもよろしいということですか。

○西川専門委員

一般毒性として、嘔吐とか自発運動低下というのは当然あり得るわけだから、それでとってもいいかと思います。

○吉田（緑）委員

西川先生、それはローカルエフェクトではなくて、どのようなメカニズムでというように。

○西川専門委員

メカニズムが明らかにできない場合は、毒性ととるべきではないですか。

○本間座長

ほかに毒性の先生は川口先生しかいませんので、川口先生。

○川口専門委員

報告書というのは詳しく見ていないのですけれども、海外評価書のものですか。

○吉田（緑）委員

一応、海外では全ての国が評価していて、EFSAはARfDを決めていますけれども、別のエンドポイントで決めていて、中身はどうもneurotoxicityありという評価はされていないので、EFSAは発生毒性のほうでARfDは決まってきておりますので、別のエンドポイントですけれども。

○川口専門委員

神経毒性ありきでどうのこうのというのを判断するためにじっくり読まないで、ここでは何とも言いようがないですね。

○長野座長代理

吉田先生、JMPRもこの試験を使っていますね。ところが、今の症状について全然ふれていないのです。これはどういうことだかよくわからなかったのですけれども、何かヒントのようなことはなかったのでしょうか。

○吉田（緑）委員

恐らく、比較的近年なのですから、そのときの議論は、イヌは個別で評価していきますから見ていて、これはフードリジェクションがあるということで、ローカルエフェクトはとらないというのがOECDのテストガイドラインであるので、この剤の全体のプロファイルから言って神経毒性は疑われないということから、それは記載はないですけれども、フードリジェクションが引き金であると判断したので、これはARfDのエンドポイントとはしないという判断であるように思います。評価書のモノグラフの言い方からいうと、フードリジェクションというのがキーワードではないか。

○長野座長代理

ありがとうございます。

○本間座長

フードリジェクションという言葉がJMPRの評価書に書いてあるということですか。

○吉田（緑）委員

はい。

○本間座長

今のことをまとめますと、特に神経症状ではないということと、その毒性に関しては一般的なもので、特にメカニズムは不明だけれども、可能性としてはフードリジェクションの可能性があるといた御指摘だと思います。こういったことを含めて、これを急性参照用量のエンドポイントとしてとるかということをもたえていただきたいと思います。

長野先生、どうでしょうか。

○長野座長代理

今の刺激による症状として、こういった症状が出たということでしたらとらないほうがいいわけです。

やはり動物が死んでしまったということが、私はどうしても無視し切れないということで躊躇しているわけです。

○本間座長

長野先生が気にされているのは、次の日に死亡したということは、先ほど吉田先生がお話しになった肺の炎症、そこにもJMPRは何か記載は出されているのでしょうか。

○吉田（緑）委員

JMPRは90日と1年しか記載がないようです。そのときの最初のディスカッションに私は参加していないので、そこはわからないのですけれども、少なくとも最終のモノグラフも、28日間の記載にはしていないようです。

○本間座長

2匹中1匹だということで、かなり偶発性が高いといった判断でよろしいのではないかと私も思います。

○吉田（緑）委員

そこは書いていないので、それ以上はわかりません。

○本間座長

多分、そこが一番、長野先生が気にされているところですが、この点については、お二人の毒性の先生、どうでしょうか。この死亡例を非常に重くとるかどうかということです。

時間が必要ですか。

○横山課長補佐

先ほど川口先生から、死亡例の報告書の情報をとということでしたので、記載のページを御紹介しますと、タブレットのファイルの中で、フロ_2_009というファイルです。009_T2.1、用量設定が28日の試験でして、こちらの189分の158ページにincidence tableがありまして、死亡動物がグループ4の3Uのほうですか。こちらの所見を御覧いただければと思います。

もし、もう少しじっくり御覧にならないとということであれば、別のパートを先に進めるようにしていただいてもよろしいかと思います。

お願いします。

○本間座長

どうでしょうか。少し時間を置きますか。

これ以外はかなりさくさく進むのではないかと考えています。

それでは、とりあえず食品健康影響評価の前まで進めて、またこれに戻りましょう。

それでは、残りの亜急性をお願いします。

○藤井専門職

亜急性毒性試験については、33ページの2行目、亜急性神経毒性試験から34ページの22行目までございますが、その他、特段のコメント等はいただいております。

○本間座長

ほかの亜急性に関しては、特に問題はないかと思います。

それでは、慢性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

34ページの24行目から慢性毒性試験、発がん性試験でございます。

35ページの3行目から、ラットの2年間併合試験がございます。この中で15行目、16行目の部分、西川先生からです。慢性腎症の後、増加という言葉は補っていただいております。

また、表26の中でございます。川口先生からは5,000 ppm投与群の雌における肉眼所見の削除に関して、了解しましたとコメントをいただいております。

長野先生から3点コメントをいただいております、①として、5,000 ppm投与群の雌におけるMCHC減少と書いておりましたが、こちらは増加ということで修正をしております。

②として、雄の無毒性量のエンドポイントについて、慢性腎症とされておりますが、他の所見を採用したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。理由とし

ては、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症に関連した変化である可能性があるためということです。

③として、こちらも先ほどの議論と同じかと思いますが、雄の腎臓の尿細管好塩基性、顆粒状尿円柱について削除の可否について議論したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。

【事務局より】として、慢性腎症に関してですが、こちらは初版審議の際に議論が行われおり、まず、雄の慢性腎症を毒性所見とするかの議論は行われておりませんが、雌でも慢性腎症が認められており、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着のみが慢性腎症の原因とは考えられないのではないかという意見が出されております。

また、雌における発生機序として、本剤が主に尿中排泄されること、慢性腎症に加えて、近位尿細管空胞化、褐色色素沈着が認められていることから、長期の検体投与によって慢性腎症が増強されたとの考察が提出されており、内容について確認がなされております。

37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。表28の中について、先生方からコメントをいただいております。

38ページの4行目からのボックスを御確認ください。長野先生からとして、①は先ほどと同じく「胸骨髄」については「胸骨骨髄」に修正いただいております。

②として、雌の750 ppm以上のところに記載しておりました胸骨骨髄細胞低形成に関して、雄の750 ppm以上の所見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。

③として、肝臓の重量増加と小葉中心性肝細胞肥大について、毒性所見とした理由を記載したほうがよいのではないのでしょうかという御意見でございます。

川口先生からは、①として、750 ppm投与群の雄における肉眼所見の削除について、了解しましたというコメントをいただいております。

また、長野先生からのコメントの①、②について支持しますというコメントをいただいております。

【事務局より】ですが、胸骨骨髄細胞低形成については、初版審議の際から雌の750 ppm以上及び2,250 ppm、そのいずれの欄にも記載がなされており、また、いずれの用量から毒性所見とするのか等の議論も行われておりませんでした。

今回改めて確認いたしまして、発生頻度について、表の中でお示ししております。雌では2,250 ppm投与群で有意差が認められていることから、記載を修正する案としております。

また、雄については、有意差が認められた750 ppm以上を毒性所見としてよいか、御検討いただければと思っております。

39ページの1行目から、マウスの発がん性試験②でございます。こちらは長野先生から3点コメントをいただいております。

まず、①として「肺腫瘍（肺腺及び肺癌）」と記載しているところ、本文の13行目でございますが、こちらは「肺腫瘍（細気管支肺胞上皮腺腫及び細気管支肺胞上皮腺腫及び癌の合計）の発生頻度増加」という記載への適正化を行っていただいております。

また、本文の39ページの17行目の部分、「肺腺腫及び肺癌」と記載していた部分は「肺腫瘍」のほうが正確だと思いますという御意見をいただいております。

また、表31の中の記載です。「細気管支・肺胞腺腫」及び「細気管支・肺胞癌」について、「細気管支肺胞上皮腺腫」及び「細気管支肺胞上皮癌」が標準用語ですというコメントをいただいております。

川口先生からは、この表31の所見名に対する長野先生のコメントについて、支持しますというコメントをいただいております。

慢性毒性、発がん性については以上となります。

○本間座長

御説明ありがとうございます。

それでは、34ページの慢性毒性試験及び発がん性試験に戻っていただいて、最初の(1)の試験については特に問題ないと思いますし、(2)に関しては西川先生に修正していただきましたので、これで問題ないと思います。

あと、表26の腎尿細管好塩基性変化と顆粒状尿円柱及び慢性腎症に関しては、先ほども議論しましたけれども、これでよろしいでしょうか。

○長野座長代理

雄の1,000 ppmに出ている腎臓の尿細管好塩基性変化は2年でみられたように見えるのですけれども、実際は26週と52週の変化であって、104週ですと好塩基性変化はかえって減ってしまうのです。

それから、顆粒状尿円柱についても26週だけの变化です。したがって、多分これも $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症と考えるのが本当は正しいと思っているのですが、先ほどの議論と同じように第7版まで来ておりますので、このままでいいということで納得いたしました。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、こちら記載は事務局案どおりということにさせていただきます。

(3)のマウスの18か月の発がん性試験ですけれども、こちらに関しても長野先生と川口先生からコメントが出されていて、事務局から回答されています。こちらに関しては、長野先生、川口先生、よろしいでしょうか。

○長野座長代理

私はオーケーです。

○本間座長

川口先生はよろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、最後の（４）の新規の追加試験です。マウスの18か月の発がん性試験に関しても、長野先生と川口先生からコメントをいただいております。こちらに関しては、修文をさせていただいて、この2つに関しては、事務局は特に反応していませんでしたでしょうか。

これはもう修文したことを了解したということで、こちらもよろしいですね。

○川口専門委員

オーケーです。

○本間座長

よろしいですね。

ありがとうございました。

これで慢性毒性試験まで終了しました。

次に、12番の生殖発生毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

40ページの2行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、2世代繁殖試験、ラットでございます。ページをおめくりいただいて、41ページの1行目からの【事務局より】をお願いいたします。

2点ございます。まず、①として、表33における子宮比重量減少の記載に関して、前版まで1,800 ppm投与群のF₂児動物の雌の欄に書かれておりましたが、今回確認いたしました、F₁児動物で認められた所見であるということから記載を修正しております。

また、②として、F₁児動物の膈開口遅延につきまして、ARfDのエンドポイントとしなかったというところがございます。

この2点について、代田先生、中島先生、いずれも確認しました、事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

また、代田先生からそのほか2点のコメントをいただいております。

まず、①として、前のページの40ページの10行目からの二重下線部でございますが、1,800 ppm投与群の親動物で、雌雄いずれも有意差が認められているのは比重量のみであります、絶対重量のほうが明確な影響なのでというところで御修文案をいただいております、事務局で修文を行っております。

また、②として、300 ppm投与群のF₁雄の腎比重量が有意に増加しておりますが、病理組織学的検査で毒性影響とみなされる所見が得られていないので、記載されていないということでしょうかというところ。

また、あわせて肝臓、副腎、精囊も比重量のみの変化なので同様に考えてもい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。

中島先生からもコメントをいただいております。表33について、300 ppm以上投与群におけるP及びF₁世代の雄での近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着と、1,800 ppm投与群におけるP及びF₁世代の雌の近位尿細管上皮細胞の空胞化の記載についてコメントをいただいております。

おります。

抄録には α_{2u} -グロブリンの沈着によるものという記載がございます。

【事務局より】として、代田先生からのコメント②と、中島先生に対するコメントについて記載をさせていただいております。

この試験においても、先ほどの毒性の部分と同じように、初版審議の際、特に α_{2u} -グロブリンに関して確認がなされております。

まず、300 ppm投与群のF₁雄の腎比重量増加を毒性所見とするかどうかの議論は行われておりませんが、腎近位尿細管硝子滴沈着については、免疫染色によって α_{2u} -グロブリンの沈着であることが確認されており、この点について無毒性量の根拠としないこととされておりました。

川口先生からは、1,800 ppm投与群のP及びF₁親動物の雄における腎退色の削除について、了解しましたとコメントをいただいております。

説明が漏れましたが、表33の中です。網かけにしておりますが、F₁親動物の雄の精巣絶対重量減少について、代田先生から今回追記をいただいております。

42ページの2行目から、ラットの発生毒性試験でございます。ここについて中島先生からコメントをいただいております。抄録では、妊娠動物における急性参照用量設定のための無毒性量は100 mg/kg体重/日とありますが、考慮しなくてよいのでしょうかという点。頸肋骨の発生頻度が劇的に上昇しているので、抄録の見解を採用すべきと考えますとコメントをいただいております。

【事務局より】として、この点は、母動物に毒性影響も認められる用量における変異の発現であることから、ARfDのエンドポイントとしない案としております。扱いについて御検討いただければと思います。

42ページの14行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。

43ページの6行目からの【事務局より】をお願いいたします。25 mg/kg体重/日投与群の母動物で、投与初期に体重減少が認められておりますが、有意差がなかったことから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

代田先生から事務局の判断に同意しますといただいております。中島先生から、有意差はありませんが、体重増加抑制、摂餌量減少は明らかにあるように思いますというコメントをいただいております。

こちらも扱いについて御検討いただければと思います。

発生毒性については以上となります。

○本間座長

説明をありがとうございます。

それでは、40ページの生殖発生毒性に戻っていただいて、最初のラットを使った2世代繁殖試験ですけれども、こちらについては事務局からの問いに関して、代田先生、中島先生から同意するというので、こちらに関してはよろしいかと思っております。

その後、代田先生と中島先生からコメントが出されて、それに事務局から回答が出ていますけれども、こちらに関してはお二人ともどうでしょうか。

代田先生。

○代田専門委員

事務局のお返事は了解いたしました。私の質問で、精囊と副腎が比重量のみということになっているのですが、これを影響として、この表の中に入れるべきかどうか。

従来は組織学的な変化とかそういったことがないと、あまり入っていなかったように思っていたのですが、この辺のところの取扱いを議論したほうがいいのではないかと考えて、ここに書かせていただきました。

○本間座長

これは特に事務局のほうは何も。

○横山課長補佐

以前は比重量のみの変化を重視していた時期もありまして、先ほどから御審議いただいています。ちょっと古い時期の評価書であることと、事実誤認ではなく、比重量自体は増えていることを確認したこと、あと、審議済みの部分であるので、事務局のほうでは修正は入れておりません。

○本間座長

どうでしょうか。

○代田専門委員

了解しました。

○本間座長

ありがとうございます。

中島先生。

○中島専門委員

先ほどから腎臓の所見は何回も議論になっているのですが、私もちょっとわからないところがあって、これは雄に特異的な所見だからと書かれていますけれども、これは雄のフィジオロジカルな変化という解釈になるのですか。そうではないのですか。私はよく理解できなかったのですが。

○本間座長

長野先生、解説をお願いします。

○長野座長代理

α_{2u} -グロブリンは肝臓でつくられる、いわゆるフェロモンで、ラットの雄に特有なタンパク質と言われておりますので、一般的にヒトへの外挿はしないということになっております。

○本間座長

よろしいでしょうか。

こちらは、毒性とはとらないということにいたします。

○中島専門委員

はい。

○本間座長

(2)の発生毒性試験、ラットですけれども、こちらに関しては中島先生からコメントが出されておりますが、事務局からの回答に関してはどうでしょうか。

○中島専門委員

これは抄録を見ると、236ページなのですけれども、かなり劇的に増えておりますので、例えば妊娠動物についてという上限つきでもいいとは思いますが、これについてはエンドポイントとしてもいいのではないかと私は思いました。

○本間座長

237ページですか。

○横山課長補佐

頸肋骨の発生頻度が御確認いただけるのは、237ページです。

○中島専門委員

頸肋は確かにみられることはみられるのですけれども、これを見ていただくと、かなり劇的に増えているとは思いますが、これはとらなくてもいいのかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○本間座長

代田先生、どう考えますか。

○代田専門委員

事務局のほうから御説明がありましたように、親動物に対する毒性量のところで出てくる変異ということで、その変異としての頸肋骨の重みをどのように解釈するかによって、これをとるかとはならないかというところが変わってくるかと思うのです。

○中島専門委員

頸肋骨の発生異常というのは、本当にワンポイントで、数時間ずれただけで違ってくると思うのです。なので、これだけ増えているということは、やはり親が服用したものが、妊娠動物に1回投与でも影響してくるのではないかと自分は考えます。

○本間座長

これは7版ということですが、これまで何か議論があった経緯はありますか。

○横山課長補佐

今回初めて急性参照用量の御設定のための御議論をいただきますので、今日まさに御議論をいただきたい部分でございます。

御参考までに、急性参照用量設定のためのガイダンスを御紹介してもよろしいでしょうか。

○本間座長

はい。

○横山課長補佐

白い冊子が机上にございますが、こちらの下のほうの角のページですと、328ページを御覧いただけますでしょうか。

もちろん、急性参照用量について1回若しくは24時間以内の暴露で起きる変化かどうかという点をエキスパートジャッジでお決めいただくものなのですが、ガイダンスを参照していつもお決めいただいております、左端に328というページがある部分です。かなり後ろのほうになります。

(3)のところに発生毒性試験で得られた所見についての留意点がございまして、(3)の③です。骨格変異ですとか内臓変異は単回投与で起こり得る毒性影響と判断して、急性参照用量のエンドポイントに設定するとあります。

その下の④です。こちらのパラグラフに、この③の変異などについて、重篤な母毒性の発生毒性と同用量以下で認められ、この認められた発生毒性が母毒性に起因すると判断されるような場合は、急性参照用量のエンドポイントと選定しないというものがございまして、こういった観点で御検討いただいているところでもございますので、この点なども御参照いただいた上で御判断いただければと思います。

○本間座長

御説明をありがとうございました。

急性参照用量の設定とすべきエンドポイントについての説明がありましたけれども、こういったことを考慮して、どうでしょうか。

○代田専門委員

このあたりは一般毒性の先生方の御意見を伺うのがよろしいかと思うのですが、今の「重篤な」という定義に当てはまるかどうか。その問題かなと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

ほかの先生はどうでしょうか。

○西川専門委員

まさにそうだと思いますので、母毒性が重篤かどうかを御判断いただければと思います。

○代田専門委員

例示のところでは死亡ですとか、流産ですとか、急激な体重低下とかいうことがあるのですが、認められている変化は器官重量の変化と組織変化ということなのですが、こういうものを重篤と言っていいのかどうか。

死亡ですとか流産ですとか、急激な体重減少には当たらないかと思います。ですから、発生頻度の増加から考えると、先生がおっしゃるように、これを重篤ではない量で、非常にたくさんの動物に頸肋骨がみられたという解釈が成り立つのかと思います。

先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

私はこの肝臓の重量の増加と、肝細胞肥大と、尿細管の空胞化というのは、それほど重大な影響のようにはみえないのですけれども、これは体重については書いていないのですが、体重は下がっていませんよね。

○代田専門委員

抄録の237ページを見ますと、親動物で体重変化はなさそうです。投与期間中の体重変化は102 gということになって、対照群の98 gと比べて問題ないかなと。

○長野座長代理

ということは、全身影響としては、重篤というほどではないように思います。

○本間座長

先ほど言った頸肋骨の発生頻度に関しては、100では出ていないということで、そこは問題ではないですか。

○中島専門委員

100では出ていないですね。

○本間座長

体重増加のことに言え、そんなに大きな変化ではないように思えますけれども、どうでしょうか。よろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○本間座長

わかりました。それでは、これはこのまま事務局案どおりにしたいと思います。

3番目の発生毒性試験はウサギです。

○吉田（緑）委員

1点確認したいのですけれども、この表は腹ごとですか。それとも、トータルですか。

今まで腹ごとでということのみで見ていたりされたのではないかと思うのですが、重要なポイントは、こういうのが単回で起きるとしても、今まで頸肋をエンドポイントとしてきたことはまずなかったもので、今回初めてのこととなりますが、それなりの判断基準をこの部会で示していただかないと、次からの評価のときに影響いたしますので、よろしく願いいたします。

○代田専門委員

タブレットのほうの生データ、個別のデータからしか判断できないのですけれども、タブレットの112ページのところから見ていただきますと、上から3つ目に“cervical rib”という所見がございまして、それが左はずっと腹ごとになっているので、各腹に2とか3とかいうのが、ほとんどの腹に満遍なく出ているというところを考えると、リッターユニットに計算し直しても、何となく有意差が出そうな発生頻度かと思えます。

やっていたかかないと正確なことはわかりませんが、出方から見ると満遍なく出ている、

対照群のほうではそういったことはないのですが、このロットのせいとは考えにくいと思います。

○吉田（緑）委員

もう一つ代田先生、背景的にはどうなのでしょう。このぐらいの頻度はあり得るのか。背景病変の提出というのは、報告書内にはないのでしょうか。

○代田専門委員

抄録の236ページに書かれていることから判断しますと、試験をされた施設ではこれを影響ととられているようですので、こちらの方たちの背景値は持っておりませんが、試験施設のほうで特に疑いもなく、有意な増加が認められたとされていて、さらにその後、申請者のほうからも、急性参照用量の無毒性量は100ではないかというようなコメントもついておりますので、背景値の範囲に入るような大きいデータということではなく、むしろ背景値を超えていたのではないかと。問い合わせてみないとわかりませんが、そのような理解でよろしいのではないかと思います。

○吉田（緑）委員

何回も繰り返し言いますが、申請者がこう判断したというのは、我々のout of scopeでございます。報告書から見るとということなので、申請者がARfDを幾つと考えるかというのは、我々には全然関係のないマターでございます。申請者はそのようにプロポーズしてきているだけということです。

ただ、今回投与によって増えた。多分、腹単位でも増えている。これが単回投与で、一番大切なポイントは、重篤な毒性かどうか。単回投与で起き得るかということかを判断して、もしそれがヒトにおいても単回投与で起き得る可能性があれば、これは急性参照用量の設定根拠となるだろうというガイダンスではないかと思うのです。

○中島専門委員

先ほど勘違いしましたけれども、まず、母体にはあまり影響がなかったという用量で起きている。

単回投与で起きるかということなのですけれども、先ほど見ましたけれども、物すごくタイムウィンドウが狭いですね。一回でばんと起きます。

○吉田（緑）委員

中島先生、この変化はよく表の中に入ってくる変化なので、これで有意差をもって増えたものを全部ARfDのエンドポイントにするということに今回なる可能性があります。そうなりますと、今までのかなりのARfDのところが動いてくる可能性がある。

値から申しますと、今回実を言うと、100なので比較的高い。カットオフが500でございますから、100で除したとしても非常に高いARfDなのですけれども、これがもし低いところに来ますと、かなりADIに近いような値の場合もこれから出てきますので、申しわけないですが、先生方には少し議論をしていただいて、これが単回投与で起き得るウィンドウが狭いということであれば、この値を持ってくるということについては、私は異論がある

ものではないです。

ただ、こういう判断基準で書いたということを、この評価書に記載していただくということが、次からの評価において非常に役立つ。これがただの有意差ではなくて、非常に増えているかどうかということがもし重要であれば、それについても書いていただければと思います。

先生方、よろしくお願いいたします。

○中島専門委員

そうしましたら、この施設が持っている背景データも記載しておくことがあるということになりますか。

○本間座長

今、この剤に関しては非常にウインドウが狭いということで、急激に毒性が出るということで、このことに関しては代田先生も同じような意見でしょうか。

○代田専門委員

はい。ただ、よく出る変化なので。

つまり、ちょっとしたことによって起こりやすい。要するに、非特異的なストレスのようなものでも起こり得るものなので、そこは先ほど皆さんに御相談したように、強い毒性があるのかどうかということも加味して判断すべきだと思います。

○本間座長

急性参照用量として採用すべきエンドポイントと考えてよろしいということですか。

○代田専門委員

エンドポイントにはなると思います。

○本間座長

ただ、これは特別の場合、今回の場合において。

○代田専門委員

この場合は母毒性があまり強くないので。

○本間座長

それを一般化するわけではないということですか。

○代田専門委員

そうではないということです。

○本間座長

意見としては、この症状をもとに一般的にARfDを設定する根拠にならないけれども、この剤に関しては非常にウインドウが狭いので。

○中島専門委員

ウインドウが狭いのは、頸肋が発生するウインドウのタイムポイントがものすごく狭くて、そのときに、この剤でもそうですし、別のものでも十分起こることだと思います。

ノックアウトの例でいくと、はっきり覚えていないのですが、FOXO4か忘れてし

まいりましたけれども、ノックアウトでは頸肋が出るし、ヒューマンのA4のミューテーションでも頸肋が出るということが知られています。

○本間座長

これを急性参照用量として使うということによろしいでしょうか。それで説明をつけるということですか。

○吉田（緑）委員

1点だけ聞かせてください。

この頸肋というのは、胎児においてadverseなのですね。

○中島専門委員

バリエーションと、また変異の奇形というのはどうするのだという議論になってしまうのですけれども、頸肋で何もないことのほうが多いです。だけれども、場合によっては鎖骨下動脈を圧迫して、頸肋を切除する手術が行われているのも事実です。

○横山課長補佐

幹事会でよく、バリエーションの場合の毒性学的意義について、あまり毒性学的な意義がない場合が多いと聞くような意見もありまして、例えば成長に伴ってなくなってしまうとか、そういったものをあえて急性参照用量の設定根拠にしなくてもいいのではないかという御議論をいただくこともありますので、今、こういった御質問をさせていただいた次第でございます。

今の御意見からすると、毒性学的な意義としても考慮すべきという御意見であったということによろしいでしょうか。

○長野座長代理

今、事務局から紹介していただいた急性参照用量の基本的な考え方がありますね。その③に、過剰肋骨等との骨数増加が書いてあるので、今はそういうことは考えずに、ガイドラインに従ったということならば、問わざるを得ないですね。

ですから、場合によっては今のガイドラインから過剰肋骨をとらなくていいのでしょうか。外すとかそういうことは。

○横山課長補佐

わかりました。幹事会のほうで、まずはこの部会では、頸肋についてはエンドポイントとするという御議論であったということ。仮に何か幹事会で御意見が出るようでしたら、この点について幹事会で御議論いただくということによろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

何回も言うのは、今までこれをエンドポイントとしてARfDを決めたことはほとんどなかったものですから、しつこく先生方に、どういう根拠でしょうかということをお尋ねした次第でございます。

○本間座長

一般的な議論は幹事会マターにします。

実際には非常に高いので、これが根拠になることはないのではないかと思いますので、とりあえず今回は急性参照用量として扱うといたことにします。

特にそれに関して追加の記載は、ここでは必要ないですか。特にないですね。

それでは、記載はこのままということで、急性参照用量としては取り扱うということにします。ありがとうございました。

(3)の発生毒性試験、ウサギに関しては、事務局から説明がありましたけれども、これに関しては代田先生、中島先生とも、同意したということですが、ほかにコメントは。よろしいですか。

中島先生のほうから、差があるのではないかという御意見がありますけれども。

○中島専門委員

有意差はないのですが、体重増加が悪いので、これは考慮したほうがいいのか、あるいは、しなくてもいいのかということ。

○本間座長

それはこの表ですか。

○中島専門委員

はい。25 mg/kgです。

○本間座長

代田先生、どう思われますでしょうか。

○代田専門委員

確かに平均値だけ見ますと、対照群と比べて減っているなという印象なのですが、個別の動物の体重の減りぐあいをこのタブレットで見ますと、T43_催奇形性ウサギというものの62ページのところに、今、一番議論になっております体重増加量の25 mg/kgのところが出ております。

確かにみんな減り気味なのですが、その幅を見ますと、そこから前に行くと対照群がおりまして、その対照群でも結構どかんと落ちていたりするものもいて、一方で、25 mg/kgでも対照群の高いのと同じぐらいの高いレベルまで増えているものもいるということで、バリエーションのばらつきが非常に大きくて、有意差が出てこなかったのだろうなど、私はこれから読みました。

そういうことで、有意差がないのでとらなくてもいいのではないかというのが私の意見でございます。

○本間座長

中島先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、こちらは有意差がないということで、ばらつきが大きいということで、特に問題はとしません。

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験まで終わりで、遺伝毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

それでは、43ページの8行目から遺伝毒性試験でございます。

このパートについて、本間先生から、追加のデータがないので、内容に関して特に大きなコメントはありませんといただいております。

根岸先生からも、判断に特に問題はありませんといただいております、ただ、表34の中で、UDS試験の動物の匹数について御修正をいただいております。

遺伝毒性については以上でございます。

○本間座長

根岸先生、ほかにコメントはあるでしょうか。

○根岸専門委員

ありません。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、その他の試験をお願いします。

○藤井専門職

44ページの11行目から、その他の試験でございます。

長野先生から、45ページの28行目からの③の回復試験における肺への作用とその回復性に関する試験の部分にコメントをいただいております。

46ページの1行目、2行目の部分です。「クララ細胞の突出、肥大、細胞質の分泌顆粒増加及び肥大」と書いていました部分について、記載の適正化を行っていただいております。

また、そのページの脚注の部分です。「イソニアジドは、フロニカミドと化学構造的に類似し」と書いている部分でございます、
「マウスにおいて高率の肺終末細気管支上皮腫瘍を誘発するが」と書いておりましたが、「高率に肺腫瘍を誘発するが」という記載への御修文をいただいております。

47ページの9行目からをお願いいたします。肺毒性の発現メカニズム、検討試験のまとめとなります。

前版までは食品健康影響評価に記載をされておりましたが、西川先生から、このメカニズム試験の部分に移動してはいかかでしょうかというコメントをいただき、記載を移動させております。

また、長野先生から、11行目の網かけにしております肺終末細気管支上皮腫瘍につきまして、肺腫瘍と記載、修文をいただいております。

48ページの5行目から、マウスの28日間免疫毒性試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

結果でございますが、本試験条件下で免疫毒性は認められなかったとしております。

その他試験については以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

その他の試験に関しては長野先生、西川先生のほうから修文や文章の移動等の提案がありまして、事務局が対応したということですのでけれども、お二人ともよろしいでしょうか。

○西川専門委員

結構です。

○本間座長

ほかにここまでの毒性のところについてコメントがなければ、最初の積み残したところまで戻ります。

どれでしたでしょうか。

○藤井専門職

32ページです。

○本間座長

32ページの“ataxia”でしたでしょうか。こちらを毒性ととるかということでしたね。長野先生、結論はどうでしょうか。

○長野座長代理

先ほどの死亡動物の組織所見ですけれども、組織変化があるのは死亡した動物は脳の出血のfocalが軽度あって、あとは肺のうっ血が4で重度であると。そのほかは、胃の粘膜のうっ血が中程度だという所見です。

私はこの所見からみて、特に死因になるものはないような気がします。うっ血は確かにあるのですけれども、これは死後変化が結構あるみたいで、胆のうも死後変化でわからなくなっているというような所見ですから、肺のうっ血というのは、出血なら話は別ですけれども、特に死因にはならないと私は思いました。

要するに、死因ははっきりしないと思います。

○本間座長

1例でしたでしょうか。

○長野座長代理

1例ですね。

○本間座長

川口先生、御意見を。

○川口専門委員

今の28日齢の死亡例について、今回は28日齢の試験というよりも、90日のイヌの運動失

調か神経毒性かどうかということが焦点かと思って、いろいろと網羅的に見たのですが、運動失調が神経毒性と思われる、裏づけされるような病理所見は一切ないです。

また、28日齢にみられた死亡例のときにも、この運動失調という所見は一般状態でとられていないです。活動量低下はあったと思いますけれども、運動失調という言葉ではなかったと思うのです。

○長野座長代理

“ataxia”があります。

○川口専門委員

すみません。それを見落としていました。

○長野座長代理

50 mg/kgの雄2匹で、両方とも1日目に“ataxia”が入っております。

○川口専門委員

見落としていました。

あとは90日のほうで、やはり英語の本文のほうに、フードリジェクションが明らかに明記されていますので、それも加味すると、神経毒性ではない。そうすると、ARfD等をしなくていいのではないかと考えました。

○本間座長

西川先生、御意見をお願いします。

○西川専門委員

私も神経毒性とは思わないのですけれども、その他の毒性として、ARfDのエンドポイントとするかどうか、微妙なので、しなくてもいいのかなという気もします。

以上です。

○本間座長

神経毒性とは言えないということと、死因に関しても不明だということで、1例だということですが、長野先生、どうでしょうか。

○長野座長代理

確かにおっしゃるとおりです。私もこれはどうかかわからないです。ただし、死んだということがあって、50ミリの雄で死んでいますでしょう。結局その後、13週間試験あるいは2年の試験全て、その後は50ミリを避けて実験しているのです。そういう意味で、それを最初から無視してしまうのは、私はどうかと思ったのですが、確かに毒性として扱う場合も、はっきりしている変化は今の最初の2匹の1日目の所見だけという、不確かなものです。

そういう意味では確かに今、おっしゃるように、採用しないで、これはとらなかったとするのがいいと思います。ただし、そのときには、何か書いておいたほうがいいのかという気はします。とらなかったということです。

要するに、多分、動物の数が少ないというようなことだと思います。

○本間座長

それでは、長野先生も、ARfDの根拠としてはとらないということですが、死亡したということは何らかの形で記載すべきだということですか。一応ここにも、3行目にはふれていますけれども、これでは不十分と考えているのですか。

○長野座長代理

結局、28日間試験なので、28日間試験を完全に無視してしまえばあまり問題は起きなくて、13週間試験だけで評価をするならば、今、事務局からの意見があるように、出ている例数も少ない、あるいは時間的にずっと継続して出ているわけではないという意味合いからは否定できるのです。

ただし、本当は、その1つ前の28日間試験という結果での50 mg/kgのデータを覆い隠さない。

28日間試験のデータはここには記載されていないので、それさえ見なければいいかもしれません。

○本間座長

どうでしょうか。

○吉田（緑）委員

今、これだけ議論していただいたのですから、急性参照用量の設定というのが今回の評価をお願いした一番の目的ということになりますので、90日の試験の最初あるいはその前に、参考資料ということで記載して書く。ただ、これについては急性参照用量のエンドポイントとはしなかったということは、どこかに書く。不明確なところが匹数の点等からということ。あるいは、参考資料なので使わないというのも一つではありますけれども、一つここに、90日のイヌの前に、確かに餌を変えてしまおうなどという本来あり得ないことを90日でしているのです、本来だったらやり直すべきなのかなとは私も思います。イヌの毒性が強いということは用量からも明らかなので、今回は急性参照用量の設定なので、今から書き込むことは難しいですか。あるいは脚注に書き込む。用量設定のところに米印をつけて、ここまでの理由として、用量設定でこうだったということ。

データとしてはあるので、これだけ議論をしているので、何らか報告書に、この部分に記載するという必要ではないかと私は思うのです。

○本間座長

長野先生もそのほうがよろしいですか。

○長野座長代理

そのほうがいいと思います。

○西川専門委員

私もそう思います。

○本間座長

事務局のほう、対応できますか。

○横山課長補佐

確認させていただいてよろしいですか。

その試験自体を参考資料として記載すべきという御意見ですか。それとも、何らか予備試験のほうでも、用量設定試験のほうでも2例ではあるけれども、こういう症状が出たけれども、例数と本試験で断続的にしか出ていないということを加味して、急性参照用量の設定根拠とはしなかったという説明書きを、90日のほうの最後あたりに記載しておくのがよろしいのか、どのようにしたらよろしいか御指示いただければと思います。

○本間座長

参考資料として1つ項目をつくるか、それとも90日間の試験の中に補足として入れるかということですね。

書き込めるのであれば、参考資料としてつくってもいいのではないかと思います。

90日の前に持ってきますか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

どうでしょう。

○長野座長代理

これは使わないのでしたら参考資料として載せて、参考資料だから使わなかったという言い方が一番安全のような気がします。というのは、90日が出なかったからというのは使えないのです。同じ用量は雄でやっていないので、そういう意味では使わなかったという言い方がいいかと思います。

○横山課長補佐

まず、評価書案を作成したものをもう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認のほどをお願いいたします。

○本間座長

よろしくをお願いします。

それでは、全体の審議が終わったということで、49ページの食品健康影響評価に行きたいと思います。

よろしくをお願いします。

○藤井専門職

49ページの1行目から、食品健康影響評価でございます。

3行目から5行目の部分が、今回追加された試験等について、追記を行っております。

15行目から17行目が、畜産動物を用いた動物体内運命試験について、今回試験が追加され、その分について追記を行っております。

21行目から作物残留試験の結果でございますが、こちらも今回の追加された試験を踏まえて記載、修正を行っております。

30行目から、畜産物残留試験の結果について記載しております。こちらは前版までは、50ページの1行目からの記載のとおりでしたが、最近の書きぶりに合わせて記載を修正しております。

50ページの10行目から、各種毒性試験結果について記載しております。

長野先生から、この主な影響の記載について4点コメントをいただいております。

①として、「肺（終末細気管支上皮細胞過形成/肥大：マウス）」を追記したほうがよいと思うということ。

また「肝細胞肥大等」については毒性所見であることを示すために「肝細胞肥大、変異幹細胞巢等」がよいと思いますという御意見です。

③としては、腎尿細管好塩基性変化について、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着に伴う所見であるので削除してはいかかかという御意見です。

④として、同じく腎臓の空胞化については「近位尿細管空胞化」がよいと思いますという御意見でございます。

こちらはどのようにしたらよいか御検討いただければと思います。

また、14行目から、マウスを用いた発がん性試験の結果について記載しております。こちらは先ほどメカニズム試験のところの説明したとおり、記載を西川先生からのコメントに基づいて転記しております。

また、長野先生から、肺腫瘍への記載の修文をいただいております。

25行目、26行目は2世代繁殖試験の結果について記載しております。

27行目から次のページの1行目にかけて、「フロニカミドは」という部分を代田先生から追記の御修文をいただいております。

51ページの6行目から、暴露評価対象物質に関する記載でございます。前版まで詳細な記載がされておりましたので、今回、事務局で追記を行っております。

ADIについては前版までと記載は変わらず、0.073とするものでございます。

22行目からARfDに関して、案1、案2としておりますが、今の御議論で、案2については所見としない、エンドポイントとしないということとされました。

23行目からの記載について御説明します。当初、事務局案では、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量300を根拠として、安全係数100で除した3 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定する案としておりました。

この点について長野先生からコメントをいただいております。雌の無毒性量300 mg/kg体重は用量設定の問題であり、雄の結果から無毒性量を600 mg/kg体重とする考えがあるのではないかといただいております。

また、90日間亜急性神経毒性試験では、最高用量の10,000 ppmでFOB検査で影響が認められていないということ。したがって、無毒性量をカットオフ値である500 mg/kg体重以上と推定し、設定する必要がないとする選択肢があると思いますという御意見をいただいております。一方、急性神経毒性試験において、1,000 mg/kg体重のところでは1匹の死

亡があることから、ARfDを設定したほうがよいという考え方もありますという御意見をいただいております。

食品健康影響評価については以上となります。

○瀧砂課長補佐

1点、先ほどのラットの発生毒性試験で、500 mg/kgの胎児での頸肋の増加をエンドポイントにしましたので、100というのが新しく表の中に入ってきてまして、ラットの発生毒性試験の胎児の100が無毒性量になりますので、胎児の所見が一番小さくなりますので、表の中を全部残すのであれば、妊娠又は妊娠可能な女性がNOAELの100を根拠にした設定になって、一般が急性神経毒性にするかほかのカットオフ値になるかというところになるかと思うのですが、その部分で御議論をお願いできたらと思います。

○本間座長

面倒なことになりましたね。

○横山課長補佐

まずは急性神経毒性試験の雌雄の用量に差があるということで、長野先生から、こちらはどうするかという御意見が出ていますので、まずはそこを御議論いただきまして、それによってポピュレーションを分ける必要が出てくるかもしれません。まず、そちらの御議論をいただけますでしょうか。

○本間座長

長野先生、こちらについて少し御説明をお願いできますか。

○長野座長代理

単回投与の急性毒性試験では、雄と雌と用量が違っていて、1,000 mg/kgでは症状が雄雌とも出ているけれども、27ページから28ページに書いてある急性神経毒性のところですけども、1,000 mg/kgでは着地時後肢開脚幅の増加等の変化が雄雌ともに出ている。これから無毒性量を見てみると、雄が600、雌が300だったので、低いほうの雌の300をとったという案ですけども、雌に関しては600 mg/kg体重をやっていない。したがって、600 mg/kg体重でも無毒性量になる可能性があるのではないかということで、より期間の長い90日の神経毒性試験を見てみると、そこでは混餌投与ですけども、最高投与の用量、すなわち、雌の場合ですと722 mg/kg体重、雄の場合ですと625 mg/kg体重の投与をしているけれども、神経症状は出ていない。したがって、600 mg/kg体重というカットオフ値より上のデータである可能性があるという意見です。

ただし、1,000 mg/kg体重で動物の死亡があるので、設定したほうがいいかもしれないなというあやふやな意見であります。

○本間座長

これは雌雄で別にすることですか。

○長野座長代理

いいえ。

○吉田（緑）委員

確かにこの試験は、用量が雌雄でばらばらというのは、本当にここだけではなくて困ったものなのですけれども、ただ、急性毒性試験を見ますと微妙な値なのです。LD₅₀が1,000ぐらいで、1,000を明らかに切ってくれば、ARfDを設定しておこうかということなのですが、ただ、死亡はないのですけれども、625 mgの投与群で、雄で若干症状が出ておりますので、どうなのかなと。

だから、あえて高いところに持っていくという案もありますけれども、625で出ているならば、イヌのこともあるので、あえて低い3というところで、ルールどおりに決めておくというのも一つかと思っています。

○本間座長

よろしいでしょうか。

それでは、長野先生のこちらの意見には特に問題ないということですが、次は何を解決すればいいのですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、今のお話ですと、57ページを御覧いただきますと、まず、一般毒性の観点から出ているエンドポイントは案1のほうに入っているもので問題ないと今、御確認いただきました。

一方、先ほどラットの胎児の頸肋が、無毒性量が100でして、こちらの一般毒性に関連して出てくる所見よりも低い用量の無毒性量であって、かつ妊娠している女性でしか出ない所見ですので、ポピュレーションを分ける必要があるかと思えますので、案1は一般のポピュレーションに対するもの。さらに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する毒性影響ということで、もう一個表をつくってポピュレーションを分けるということになろうかと思えます。御確認ください。

○本間座長

その方向でよろしいでしょうか。

中島先生も代田先生も、その方向で。そうすると、具体的な数字は。

今の議論をもとに、妊婦又は妊娠可能な女性に対しましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である100 mg/kg/日を安全係数100で除した1 mg/kg体重といった結論になりますけれども、それでよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

わかりました。

○代田専門委員

それでいいのですけれども、先ほどのARfDの考え方のところに記載されている内容と、

51ページの3行目から記載されている内容と、少しずれがあるように理解されないだろうかということで、親動物の症状について少し言及してもよろしいのではないかと思うのですが、踏み込み過ぎでしょうか。

○本間座長

もともとこれは根拠にしなかったのですけれども、確かに文書に齟齬がありますね。

○横山課長補佐

51ページの3行目の母動物に毒性影響がみられる用量でというところは削除でいかがですか。

3行目から5行目は、奇形のあるなしの議論のところでした、今回、頸肋は母動物の毒性がない用量で認められると奇形になるということではないのですね。

そうでしたら、ここで母動物に毒性影響がみられると特段に書く必要はないのかと思いましたが、いかがでしょうか。

○代田専門委員

今の御提案でよろしいかと思えます。

そのようにしていただくと、頸肋骨というのは奇形ではないということもここで示されていますので、明確に齟齬がなくなるのではないかと思えます。

○本間座長

それでは、母動物の毒性影響がみられる用量でということ削除ということですか。それでよろしいですか。それで特に文章的には問題ないですか。

○代田専門委員

あとは、こちらのガイドラインの重篤なという文言を入れるべきかどうかというところになると思います、ここをとってしまえば、頸肋骨が出れば何でもとるのかと言われてしまうと困るのですけれども。

○吉田（緑）委員

代田先生、今回それを取ったというのは、いつものように、ぎりぎり有意差をもって増えているのではなくて、どの個体にも高用量群はほとんどの個体に満遍なく増えておりという、増え方の程度がいつもよりも非常に明確で、非常に重篤というか、高頻度であったということも一つの決め手ですか。

○代田専門委員

私はそのように理解しました。

○本間座長

文面に関してはこれでよろしいですか。

○横山課長補佐

食品健康影響評価のところ、今回ポピュレーションを分ける理由で、妊娠している女性のポピュレーションのところの説明書きをつけ加えますので、その記載内容をまたお送りしますので御覧いただきたいと思いますが、そこにポピュレーションを分ける理由を書

くときに、例えば重篤な毒性が認められない用量における骨格変異が認められたので、妊娠している女性又は妊娠可能な女性のポピュレーションにしたという文章にしましょうか。

急な御提案ですみません。こなれていないのですけれども、案文をつくってお送りしますので、御確認ください。

○本間座長

幾つか宿題があったまま、食品健康影響評価するのは忍びないのですけれども、それでは、議論は尽くしたということで。

○長野座長代理

あと、50ページの12行目から13行目のボックスのところがまだ。

やりましたでしょうか。

○本間座長

これは修正したのではなかったですか。

○長野座長代理

修正していないのですが、今、提案はしたのですけれども、いいか悪いかということです。

○本間座長

長野先生と西川先生からの意見は特に。修正されている部分はありますね。

○長野座長代理

下のほうは修正されています。上のほうのボックスのところがということです。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

私は長野先生の修正でいいと思います。

○本間座長

どの部分なのかが少しわかりにくいのですけれども。

○長野座長代理

それでは、説明します。

まず、肺の変化を書いておいたほうがいいのかと思いました。特にマウスでは肺の腫瘍が出ていますので、肺について「終末細気管支上皮細胞過形成肥大」という、これが再現性もある変化なので、入れたほうがいいのかと。

それから、次は「肝細胞肥大等」ですと、先ほどの適合性変化だけのように見えて、変異肝細胞巣もあったということを書いたほうがいいのかと思いました。

3番目として、腎臓の尿細管好塩基性変化は α_2u -グロブリン腎症の可能性もあるので、わざわざ書く必要はなくて、場合によっては、これのかわりに慢性腎症を入れたほうが、あるいは慢性腎症の増加を入れたほうが、ADIの設定根拠とうまく整合性がとれるような気がしました。

あとは「空胞化」と書いてあるのですが、空胞化ではわかりづらいので、「近位尿細管空胞化」がいいのかというのが私からの提案です。

○本間座長

③については先ほど議論したと思うのですが、これは削除のほうがいいですか。

○長野座長代理

わざわざ書く必要はないのかと思います。

○本間座長

でも、表には残すことにしたのですね。

○長野座長代理

はい。それよりも、ADIに使っているエンドポイントは慢性腎症なので、慢性腎症のほうが本文の内容とは合ってくると思います。

○本間座長

今の修文の意見についてですが、そのようにするというので、ほかの先生もよろしいですか。

○吉田（緑）委員

種がそれしかない場合は、括弧して種を入れるようにしていただけますか。

○長野座長代理

腎臓のときにラットが入ることでしょうか。

○吉田（緑）委員

肺はマウスだから。

○本間座長

それでは、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

確認します。

○本間座長

修文されたと思っていましたので、勘違いしていました。

食品健康影響評価について、ほかにコメントはありますか。ないですか。

それでは、本日の審議を踏まえ、フロニカミドの一日摂取許容量（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/発がん性併合試験の無毒性量である7.32 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.073 mg/kg体重/日、急性参照用量（ARfD）については2つありまして、一つは一般集団に対しましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である300 mg/kg体重を安全係数100で除した3 mg/kg体重。そして、もう一つ、妊婦又は妊娠可能な女性に対しましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である100 mg/kg体重/日を安全係数100で除した1 mg/kg体重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)

○本間座長

ありがとうございました。幾つか修正案が出ましたので、それに関しては、あとは事務局のほうから各専門の先生に確認していただいて、それで最終案にしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いします。

○横山課長補佐

今、座長から御指示のありましたとおり、もう一度メールで評価書案をお送りさせていただきますので、御確認のほどをよろしくお願いいたします。

ありがとうございました。

○本間座長

それでは、15分まで休憩します。

(休 憩)

○本間座長

ちょっと早いですけれども、先に行きましょう。

それでは、続きまして、農薬チオシクラム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、事務局より説明をお願いいたします。

○山本専門職

まず、机上配布資料1-1をお願いいたします。「カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップについて」と記載のある一枚紙でございます。

本日、御審議いただきますチオシクラムにつきましては、関連する農薬といたしまして、カルタップとベンスルタップというものがございまして、こちらはいずれもネライストキシンをリード化合物とする殺虫剤で、共通の代謝物としてネライストキシンが認められるという剤でございます。

これらにつきまして、いずれも本年10月に厚生労働省から評価要請が初めてございました。これら3剤について、本部会で順次御審議いただきたいと考えているものでございます。表に構造式ですとか主要代謝分解物についてまとめて記載をしております。

本日はまず、チオシクラムについて御審議をお願いいたします。また、参考に机上配布資料1-2、1-3といたしまして、現在、事務局で作成中のものがございますが、カルタップ及びベンスルタップの評価書案のたたき台を御用意しております。

これら3剤につきまして、机上配布資料1-1の下のほうに記載してございますが、残留農薬基準が厚生労働省で設定されておりました、カルタップ、チオシクラム及びベンス

ルトップの総和として設定されております。このような管理がなされていることもございまして、厚生労働省からまとめて御評価いただけるかという要請がございましたので、3剤の御審議をいただいた上で、総合評価の可否についても御審議いただければと考えております。

それでは、資料2をお願いいたします。チオシクラム農薬評価書案、初版のものでございます。経緯につきましては3ページに記載がございまして、初回の農薬登録が1981年のものでございまして、先ほど申し上げたとおり、本年10月に厚生労働大臣からの評価要請があったものでございます。

6ページから、剤の概要でございしますが、こちら先ほど御説明いたしましたもので、ネライストキシンをリード化合物とする殺虫剤でございします。

6ページの35行目から、残留農薬基準がチオシクラム（チオシクラムシュウ酸水素塩を含む）として設定されているものでございしますが、各試験はチオシクラムシュウ酸水素塩で実施されております。そのため、本評価書においてはチオシクラムシュウ酸水素塩を評価するという記載にしております。御確認いただければと思います。

また、8ページの7行目の後ろのほうからの記載でございしますが、チオシクラムシュウ酸水素塩の遊離体について、本評価書の中でチオシクラムと表記してございします。御確認をお願いいたします。

8ページの11行目から動物体内運命試験でございしますが、動物代謝の先生方から評価書案に修正はない旨のコメントをいただいております。

ラットの血中濃度推移でございしますが、全血中の薬物動態学的パラメータは表1に示されているとおりでございまして、いずれのパラメータも雄に比べて雌が高いという結果でございました。

24行目から吸収率でございしますが、尿及び胆汁中排泄率から、単回投与後の吸収率は少なくとも86.4%と算出されております。

分布につきましては、9ページの表2に記載がございしますが、投与放射能が肝臓、腎臓、肺及び甲状腺で高く認められたという結果でございします。

9ページの10行目からのボックスでございしますが、抄録に記載がございました代謝パターン検討試験につきましては、代謝物が同定されていないため、評価書案には記載しないという案にしております。加藤先生から事務局案で結構ですとコメントをいただいております。

11行目から代謝試験の結果でございします。ラットの尿中でチオシクラムは痕跡程度認められ、主要代謝物としてF、ほかにH、E、D、Aがネライストキシンでございしますが、これらが認められたという結果でございました。その下、ラット体内における主な代謝経路として、トリチアンの脱硫黄による代謝物Aの生成、代謝物AのS-S結合の開裂及び硫黄のメチル化による代謝物Dの生成、代謝物Dの硫黄の酸化による代謝物E、F及びHの生成並びにそれら代謝物の抱合化であると推定されたという記載にしてございします。御確認いた

だければと思います。

また、10ページの3行目からのボックスでございますが、玉井先生から投与量の記載について農薬抄録の記載の誤りを御指摘いただきました。申請者に伝えさせていただければと思います。

10ページ5行目から排泄でございますが、結果は表3のとおりでございます。投与72時間で投与放射能が尿及び糞中に約90%TAR排泄され、主に尿中に排泄されたという結果でございます。その下、胆汁中排泄率が表4に、呼気中排泄率が次のページの表5に記載がございます。

動物体内運命試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

それでは、動物体内運命試験に関しては、玉井先生と加藤先生から、特に評価書に関してコメントはないと伺っているようではございますけれども、加藤先生は何かほかに追加はあるでしょうか。

○加藤専門委員

特にはないです。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、特に問題ないということで、2. 植物体内運命試験をお願いいたします。

○山本専門職

11ページ12行目から植物体内運命試験でございますが、こちら全体につきまして與語先生から、コメントしましたが、基本的には事務局の提案通りでよいと思いますとコメントをいただいております。

植物代謝試験が水稻、だいこん、りんごで実施されております。水稻の結果につきましては、表6に記載がございまして、10%TRRを超える代謝物は認められておりません。また、チオシクロムは僅かに認められたという結果でございます。

12ページはだいこんの試験でございますが、結果は表7のとおりでして、根部で残留放射能の主な成分として代謝物Jが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

(3) りんごの試験の結果でございますが、次のページの表8に記載がございまして、果実の表面洗浄液で代謝物Kが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

また、13ページの20行目から、いんげんまめの試験を記載してございますが、詳細不明であることから、参考資料としております。代謝物としてはA及びBが認められたものでございました。

14ページの12行目から植物におけるチオシクロムシュウ酸水素塩の主な代謝経路の記載がございまして、①トリチアンの脱硫黄による代謝物Aの生成、②代謝物Aの一方のメチル基の水酸化による代謝物Jの生成、③チオシクロム及び代謝物AのS-S結合の開裂及び硫

黄の酸化による代謝物Iの生成及び④代謝物Aの二量体化による代謝物Kの生成であり、その後複数の極性代謝物の生成又は植物体構成成分への取り込みが起こると推定されたという記載でございます。御確認いただければと思います。

14ページの19行目から土壤中運命試験でございますが、(1)の試験では、抽出画分においてチオシクロラムは減少し、分解物としてA及びIが認められたという結果でございます。

また、15ページ、好氣的湛水土壤中運命試験でございますが、水層においてはチオシクロラム及び分解物Aが認められております。また、土壤抽出画分ではチオシクロラムが速やかに減少し、分解物Aも処理3日後に最大値に達した後、減少したという結果でございます。

15ページ25行目から土壤中運命試験と16ページ(4)土壤中運命試験②の試験ですが、こちらの2つの試験について16ページの8行目からのボックスで、試験条件等の詳細が不明であることから、参考資料としたという案で先生方に御意見をお伺いしておりまして、事務局案でよいとコメントをいただいております。

また、16ページ10行目から土壤吸着試験でございます。こちらの試験について16行目のボックスのところですが、乾先生からそれぞれの土性について資料等から確認することができませんでしたとコメントをいただいております。こちらですが、農薬抄録の中に表がございまして、そちらの記載から評価書案に記載したものでございます。御確認いただければと思います。

16ページの18行目から水中運命試験で、1つ目の加水分解試験でございますが、結果といたしまして、チオシクロラムは緩やかに加水分解され、分解物としてAが認められております。

17ページ5行目から水中光分解試験でございますが、6行目のところで乾先生から、自然水のところに「滅菌」と字句の追記をいただいております。また、8行目のところに光強度の記載がございまして、こちらについて24行目のボックスでございますが、興語先生から報告書を確認いただきまして、今の8行目の記載でよいと思いとコメントをいただいております。

17ページ26行目から土壤残留試験でございますが、結果は表9のとおりでございます。土壤の種類の記事について二重下線部で示しておりますが、火山灰土等の記載のところにあります「土・」の記載について削除の御修正を乾先生からいただいております。こちらはこれまで、評価書においては火山灰土等の土壤の種類と植壤土との土性の併記をするときにはどちらも「土」をつけてこのように併記しているところございまして、記載について御確認いただければと思います。

18ページの4行目から作物残留試験でございますが、稲、野菜等を用いて、チオシクロラムシュウ酸水素塩及び代謝物Aを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されておりまして、結果は別紙3にございます。含量の最大残留値として最終散布14日後に収穫された

茶（製茶）で11.2 mg/kgという結果でございました。

作物残留試験まで以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

それでは、ちょっと戻っていただいて、11ページの植物体内運命試験に関しては、特に與語先生からコメントはないということですが、乾先生も特によろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい。

○與語座長代理

はい。

○本間座長

それでは、14ページの土壌中運命試験に関しても特にコメントはないけれども、事務局から（4）の土壌中運命試験に関する参考資料としての扱いということですが、こちらは二人とも参考資料ということでよろしいですね。

○與語座長代理

結構です。

○本間座長

あとは、（5）の吸着試験に関しても乾先生からの質問に関しては、事務局から回答が出ていますけれども、これで理解していただけたでしょうか。

○乾専門委員

承知しました。

○本間座長

ありがとうございます。

ほかに土壌中運命試験については、コメントはないですか。

ありがとうございます。

水中運命試験に関しては16ページからあります。こちらに関しては、乾先生、與語先生から修文のリクエストがあって、一部は修文がされましたけれども、乾先生からあった土のことにしては、これまではこういった形を残すということですが、これで納得していただけますでしょうか。

○乾専門委員

承知しました。

○本間座長

ありがとうございます。

作物残留試験までほかにコメントがなければ、よろしいですか。

ありがとうございました。

それでは、毒性のほうに行きたいと思います。一般薬理試験からお願いします。

○山本専門職

18ページ12行目から一般薬理試験でございますが、結果は表10に示されているものでございます。18ページに記載のありますマウスの一般状態観察の試験と19ページの上から2つ、自発運動量と筋協調運動の試験につきまして、3行目のボックスでこれらの試験が雄のみで実施された試験ですが、マウスを用いた急性毒性試験で投与されていない用量も含めて実施されていることから、ARfDのエンドポイントとする案として先生方にお伺いしておりました。こちら、先生方からARfDのエンドポイントとすることで御同意のコメントをいただいております。

19ページの5行目から急性毒性試験でございますが、結果は表11のとおりでございます。経口のLD₅₀がラットで約200から400程度、マウスでは約300から600程度というものでございました。

22ページに、代謝物A、ネライストキシンのシュウ酸塩を用いた急性毒性試験も実施されておりまして、結果は表12のとおりでございます。7行目の【事務局より】で記載しておりますが、代謝物Aの急性毒性試験の結果がベンスルタップの農薬抄録にも収載されておりますため、ベンスルタップを評価いただく際に代謝物Aについてはあわせて御評価をいただければと考えております。この試験ではLD₅₀がラットとマウスの経口で約200前後という結果でございました。

23ページ3行目から急性遅発性神経毒性試験でございますが、結果といたしましては、麻痺等の症状は認められず、急性遅発性神経毒性は認められなかったという結果でございました。13行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございますが、結果といたしまして、ウサギの眼粘膜で結膜に一時的な発赤、ウサギの皮膚で軽度の紅斑及び水腫が認められたもの。また、モルモットでは、皮膚感作性が認められなかったという結果でございました。

亜急性の前までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

説明ありがとうございます。

18ページの一般薬理試験に戻っていただいて、事務局から提案がありましたマウスを用いた一般状態の観察や自発運動量に関して、ARfDのエンドポイントとしたということですが、これに関しては3人の先生から同意するという意見をいただいておりますが、よろしいですね。

急性毒性試験に関しては特にコメントをいただいているということで、23ページで事務局から提案がありました反復投与の投与初期にみられた体重増加抑制。

○横山課長補佐

次の亜急性のところの内容になりますので、これから御説明します。

○本間座長

これは亜急性でしたか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

すみません。亜急性でした。

では、急性毒性試験は特にありませんね。この事務局からの提案に関しては、代謝物も評価するということですね。

特にないようでしたら、亜急性毒性試験をお願いします。

○山本専門職

23ページ20行目からのボックスをお願いいたします。

反復投与試験の投与初期に体重増加抑制が認められているものがございますが、混餌投与で同時期に摂餌量減少を伴っている場合には、摂餌忌避の可能性が考えられるため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、先生方に御意見をお伺いしております。先生方から御同意のコメントをいただいております。

24ページ2行目からラットの90日間亜急性毒性試験の1つ目の試験でございますが、試験の結果が9行目に記載ございまして、600 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたものでございました。

24ページ15行目からラットの90日間亜急性毒性試験の2つ目の試験でございます。最高用量3,200 ppmまで実施されているのですが、結果はめくっていただきまして、表15に記載のとおりでございます。3,200 ppmと1,600 ppm投与群では、全例が死亡という結果でございまして、400 ppm投与群では雌雄各4例が死亡しております。本試験において、400 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたという結果でございました。

25ページ14行目からラットの90日間亜急性毒性試験③の試験でございます。26ページの6行目のボックスのところでございますが、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査が一群雌雄各5匹で実施されていることから、参考資料とする案として先生方に御意見を伺っております。先生方から御同意のコメントをいただいております。こちらの試験の結果といたしましては、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったというものでございました。

26ページ8行目からイヌを用いた20週間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、27ページの4行目から【事務局より】といたしまして、臓器重量測定等が一群雌雄各2匹で実施されていることから、参考資料とする案としております。また、イヌを用いた2年間慢性毒性試験が実施されており、上記の試験で投与13週に血液学的検査、血液生化学的検査等が行われていることから、本剤の評価を可能とする案としております。こちらについて、先生方から御同意のコメントをいただいております。イヌの20週間の試験では、375 ppm投与群の雄で後肢痙攣及び歩行失調、雌で体重減少/増加抑制傾向及び摂餌量減少傾向が認められたという結果でございました。

27ページ6行目からラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験でございます。結果とい

たしましては、神経病理組織学的検査で検体投与による影響は認められておらず、400 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたという結果でございました。

28ページの1行目からウサギを用いた2週間亜急性経皮毒性試験でございまして、こちらは検体投与による影響は認められなかったという結果でございました。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

こちらにも特に大きな問題はないかと思えます。反復投与試験の投与初期の体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとはしないということで皆さんの同意が得られています。(3)の90日間亜急性神経毒性試験のラットと、20週亜急性毒性試験のイヌに関しては、皆さん参考資料として扱うことで同意されています。最後のウサギのものも参考資料ということで、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○本間座長

ほかに亜急性毒性に関して、特にコメントありますか。よろしいですか。

それでは、慢性毒性試験をお願いします。

○山本専門職

28ページ10行目から慢性毒性及び発がん性試験でございまして、1つ目のイヌの2年間の試験につきまして、結果は表20のとおりでございまして、375 ppm投与群の雌雄で流涎等が認められております。

ページをめくっていただきまして、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございまして、事務局案でADIの設定根拠としておりました試験でございまして、試験の扱い等について22行目からのボックスでお伺いをしております。まず、【事務局より】の1点目といたしまして、中間と殺群は設定されていませんが、慢性毒性試験の試験項目がおおむね充足されていることから、慢性毒性/発がん性併合試験とする案としました。

また、こちらの試験は一群雌雄各40匹で実施されておまして、ガイドラインでは一群雌雄各50匹となっておりますが、こちらについて抄録の中で最終生存匹数が各群雌雄15匹以上であり、統計検定の信頼性担保に十分であるとの説明がございまして、評価資料とする案といたしておりました。先生方から試験の扱いについて御同意のコメントをいただいております。

また、30ページですが、【事務局より】の2点目といたしまして、最高用量で顕著な毒性影響が認められておりませんで、ガイドラインでは毒性徴候を明らかにするため、何らかの毒性影響が認められる用量を最高用量にするところがございますが、こちらにつきましては、抄録において同時期に実施された評価書の中では②としている90日

間重急性毒性試験で、400 ppm投与群で10分の4例が死亡しており、100 ppm以下投与群では毒性所見が認められておらず、最小作用量と致死量が近似している可能性があること。また、イヌ及びマウスに比べてラットは本剤に対する感受性が低く、ラット特異的な毒性影響が観察される可能性は低いと考えられること。3つ目のポツで、マウス発がん性試験で発がん性が認められず、ラット90日間重急性毒性試験の2つ目のもので、臓器の病理組織学的変化が認められないことから、腫瘍が誘発される可能性は低いとの説明がございました。発がん性について評価可能とする案として、先生方の御意見をお伺いしておりました。

発がん性について、評価可能とすることについて先生方から御同意のコメントをいただいております。また、長野先生からその理由について、投与用量の設定根拠は不明確ですが、本評価書の中で、今、最高用量で毒性影響があるという案にしておりまして、その結果として100 ppm投与群を最高用量とすることの妥当性を否定できないと考えますということ。また、ラット90日間重急性毒性試験の2つ目の結果は、最高用量の設定根拠としては弱いということで、ラットの系統の差等、御指摘をいただいております。

また、西川先生と高橋先生から、先ほど御説明した理由の3つ目のマウス発がん性試験で発がん性が認められないこと等の説明については同意できませんが、発がん性は評価可能だと思いますとコメントをいただいております。

また、30ページの下の方ですが、【事務局より】の3つ目の点といたしまして、100 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制の傾向が認められるものの、有意差が認められないため、毒性所見としないという案としておりまして、こちらは先生方から御同意のコメントをいただいております。

31ページの上の方、④でございますが、100 ppm投与群の雄で認められた慢性進行性腎症及び副腎皮質異型細胞巣について、有意差が認められることから毒性所見とする案といたしておりますが、報告書及び抄録では毒性所見とされておらず、所見の程度の重症化が認められていないことから、扱いについて御検討をお願いしておりました。例数等につきましては、32ページの表に抄録等から転記したものを御用意しております。

この点につきまして、川口先生から慢性進行性腎症と副腎皮質異型細胞巣はどちらも加齢性変化としてよくみられるものということで、加齢性変化の可能性が高いと思います。当日審議でお願いしますというコメントをいただいております。また、副腎の所見については、副腎皮質巣状過形成と思われましてというコメントもいただいております。

また、長野先生から事務局案に同意しますということで、理由といたしまして、両所見とも投与との関連に疑問を感じる所見ですが、有意差が認められることから毒性所見とすることを否定できませんでしたと御意見いただいております。

また、高橋先生と西川先生からは事務局案に同意のコメントをいただいております。

西川先生から、報告書記載のどの病変ですかというコメントをいただいております。報告書の中では、“chronic progressive nephropathy”と、副腎のほうは“adrenals

transformation fields” という記載がございました。御確認をいただければと思います。

⑤といたしまして、投与群の雌雄で認められた間質性肺炎について、25 ppm投与群までは用量相関性に乏しいことから、100 ppm雌雄での毒性所見とする案で先生方に御意見をお伺いしておりました。川口先生からは同意しますというコメントをいただいております。また、長野先生からも同意のコメントをいただいております、理由として肺炎との区別が不明確な所見であり、投与との関連も疑問に感じますが、事務局案を否定できませんでしたといただいております。

また、高橋先生から、雌では用量相関性は乏しいようにも見えますが、雄では全ての被験物質投与群で有意差があり、用量相関があるようにも見えます。抄録ではコンベンショナルな環境での飼育であり、マイコプラズマ感染に関する記載もあるため、飼育環境の要因も考えられますが、間質性肺炎については被験物質投与との関連は否定できないと考えますといただいております。

また、西川先生から、雄の投与群で用量相関性に増加しているように見えますので、飼育環境にも関連しますのであまり踏み込みたくはないのですが、念のため要検討とコメントをいただいております。

肺炎につきましても下の表の中に例数を記載しておきまして、先生方から特に雄につきまして、用量相関があるのではないかという御意見もいただいております、どのように扱えばよろしいか御審議いただければと思います。

32ページ2行目からマウスの発がん性試験でございますが、結果は次のページの表23に記載がございます。表23の所見名につきまして、長野先生と西川先生から膀胱の所見を御修正いただいております。粘膜上皮過形成及び粘膜上皮空胞化ということで、御修正のコメントをいただきまして、そのように修正させていただきました。御確認いただければと思います。

慢性毒性試験について以上でございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、28ページのイヌの試験からですけれども、こちらに関しては特に問題はない。2番目の2年間慢性毒性と発がん性試験のラットの試験です。非GLPですけれども、こちらに関しては、事務局から発がん性試験として認めるかどうかということで、全ての先生より評価可能ということですのでけれども、これはこれでよろしいですね。

あと、2番目の事務局からとしては、3つ言われております。

こちらもおおむね全ての先生で同意がされているのではないかと思います、3番目の問題については、西川先生と高橋先生からは同意できないとのコメントをいただいておりますけれども、少し説明をいただけますでしょうか。

○西川専門委員

3点目を含めて発がん性の評価ができると言っているのですが、マウスの発がん性試験

で発がん性が認められないことと、ラットの90日間の試験で病理組織学的変化が認められないことに基づいてラットの発がん性がないことは決して言えないので、これは同意できないということです。

以上です。

○本間座長

一般的な意見ということですね。

○西川専門委員

申請者が根拠としている3点目には同意できないということです。だけれども、発がん性評価は可能であるという点には同意しています。

○本間座長

問題ないですよ。発がん性評価は、特に評価書に何か問題があるわけではないですよ。

○西川専門委員

ないです。

ただ申請者の言っているものを全て同意できているわけではないということです。

○本間座長

長野先生の意見は。

○長野座長代理

私は抄録に書いてある理由は3つともだめだと思っています。ただ、評価せざるを得ないということです。

○本間座長

評価は可能だということには変わらないです。

あと、③の100 ppmの体重抑制増加ですけれども、毒性としないことに関しては、皆さんに同意されているかと思います。

4番目の慢性進行性腎症と副腎性の異形成細胞巣についてですけれども、こちらの扱いに関しては、毒性ととらなくてもいいというのが長野先生と高橋先生。

○長野座長代理

いえ、とらざるを得ない。

○本間座長

とるということが事務局案ですよ。それに同意したのが長野先生と高橋先生。川口先生は加齢性の変化ではないかという意見だと思いますけれども、先生はどう考えられますか。

○川口専門委員

一応、抄録のところを一緒に見ていただいて、議論をしていただければと思うのですが、抄録で言いますと105ページのところに非腫瘍性病変の申請者の総括が書いてあります。これはこれでいいとして、最後の行に雄途中死亡例の死因の大部分はこの腎症で

あったことが記載されています。それを意識しながら107ページの表1で主な非腫瘍性病変があるのですが、まず死亡、切迫殺の文からです。これのちょうど中ほどに腎臓がありまして、雄のところを見ると慢性進行性腎症はコントロールで18匹、最高用量で18匹と、ここでは差が出ておりません。

また、109ページになります。このときに最終と殺、これはn数が違うのですけれども、腎臓が一番上のところに書いてありまして、慢性進行性腎症が雄で15匹中15匹です。最高用量で20匹中20匹腎症が出ている。これを全動物にしてみると、110ページになりますけれども、対照群が33匹、最高用量が38匹で、38匹のところには有意差がついていることになります。

まず、33と38がそんなに大きな差かなと思ったのです。今のように途中切迫でも差がない。もう一つは、最後の110ページの雌を見ていただくと、最高用量では増加していないことがありますので、雄だけにみられていることもありますし、加齢性変化の可能性のほうが高いのではないかと考えてしまいました。

○本間座長

ありがとうございます。

長野先生と西川先生、今の御意見はどうでしょうか。

○長野座長代理

これは1970年代の仕事で、この所見自体が疑わしいのです。多分、今の慢性進行性腎症にしる、有意差が出たのですが、なぜ出たかという、対照群は40匹中33匹、すなわち7匹が出ていなかった。それに対して100 ppmは39例中38例出て、出ていない動物が1例で有意差が出てしまっているのです。そういう意味で、これは川口先生がおっしゃるとおり、単なる加齢性病変の数を数えたら偶然出たというだけの変化かと思えます。ただし、有意差が出てしまっていて、否定することもできないから、しょうがないからとらざるを得ないのかと私は思いました。

○本間座長

西川先生。

○西川専門委員

私も全く同じ意見です。

それで、この報告書を見ても所見がない、どれを言っているのかわからないところがあって、ここは腎臓ではなくて副腎だけの所見を確認していただいたのですが、異型細胞巣とは書いていなくて、“**transformation fields**”なんてわけのわからない所見が書いてあるのです。これを異型細胞巣と訳すのは多分間違っていると思いますし、かといって適切な用語が思いつきません。

以上です。

○本間座長

どうしましょう。報告書と抄録では毒性ととっていないということですか。でも有意差

はついている。

○川口専門委員

有意差がついているので、とらざるを得ないという見方も当然できると思うので、私はそれで結構です。

○本間座長

よろしいですか。

○川口専門委員

腎臓に関しては、副腎のほうは、今日の英語の単語を見て、ますますどうしていいかという感じになりました。

○本間座長

副腎に関してはどうですか。

○川口専門委員

まず、この“**transformation fields**”は何なのでしょう。

○吉田（緑）委員

恐らく何らかの形態的な変化が、フォーカルで変わっているところというぐらいだと思います。

ですので、副腎皮質の変化、括弧で書くほうが、むしろ今、西川先生がおっしゃったように変異型と書いてしまうと、ある一定の方向性を示してしまうので誤解を招くことなので、副腎の形態変化ぐらいにしておくのは、先生方はいかがでしょう。

○西川専門委員

それで、括弧書きで原語をつけるほうがいいと思います。

○本間座長

よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○本間座長

今、29ページの17行目、副腎皮質異型細胞巣をどう言いましたか。

○長野座長代理

副腎の形態変化。括弧して“**transformation fields**”。

○川口専門委員

これ、書いていないので、しょうがないですね。

○本間座長

“**transformation fields**”。事務局は大丈夫ですか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

では、そのように修文をしたいと思います。よろしくお願ひいたします。

次の5番目の、25 ppmまでは用量相関性に乏しいということで、100 ppmの毒性所見としたということで、こちらは川口先生と長野先生からは同意されておりますけれども、高橋先生と西川先生からは少し検討したほうがよろしいのではないかとということです。こちらに関しては、西川先生に御意見をお願ひしたいと思いますが、よろしいですか。

○西川専門委員

表を見る限り、雄では明らかに用量相関性のある間質性肺炎の増加があるようにみえるのです。したがって、これを議論なしに一番高い用量だけの変化を有意とするのは早計なので、何らかの議論をした上で決めたほうがいいというのが私の意見です。

○本間座長

では、議論しましょう。

○長野座長代理

私もこれは一応議論しておかないといけないことだとは思いますが、ただし、結論は事務局が言っているような結論しかあり得ないのです。この所見自体がおかしくて、肺炎と間質性肺炎の区別が全くよくわからない。報告書を見てもどういう所見か書いていなくて、単に全ての群に慢性の呼吸器疾患が増えた。それは投与との関連がなかったという書き方がしてあるにもかかわらず、このように有意差が出ているという所見で大変あやふやな所見です。そういうことで、理由はよくわからないけれども、事務局案に賛成せざるを得ないのかと。

○本間座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

雌のほうは明らかな用量依存性はないのですけれども、雄のほうは一見用量依存性があるようにみえるのですが、1個だけ無理に注目するとすれば5 ppmの投与群では中等度の変化が出ているのですけれども、その上の25では程度は強くなっていないところでしょうか。そこは用量依存性が明らかでないと言えるのかはクエスチョンです。

これは、英語の所見の言語はクロニック何とかなのですか。間質性肺炎と訳していい言語なのでしょう。

○西川専門委員

それはそうだと思います。“pneumonitis”と書いてあって、さらに並列して“interstitial pneumonia”も書いてあって、同義語なのになんで分けているのかなという用語の問題は確かにあります。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

これは今日中にでなければ、多分ここがADIになるのですよね。ですので、重要な所見

でありますし、古い試験でマイコプラズマもとありますけれども、マイコプラズマは間質性肺炎を起こしませんので、むしろ炎症性のいわゆる気管支中心ということもありますし、体重には影響ないとか程度のこととか、もし事務局が最後まで行かないのでいいとすれば、ここはADIで決める上で重要な所見となるので、宿題というか、もう一回先生方にそれぞれ考えていただくということにされたほうが。これは特に、3つ後でがっちゃんこしないといけないということなので。

○本間座長

3つということは、ほかのものを待って結論を出してもよろしいということですか。1つずつ決めていくのですよね

○横山課長補佐

基本的には、まずは1つずつ。もちろん、3つ見た後で、やはりと言って戻られることはあるかもしれませんが、まずは一通りお願いします。

○本間座長

もちろん、非常に重要なポイントではありますけれども、このデータを見てさらに何を考えるかというとなかなか難しいような気もするのですが、結構データは私が見たとしても解釈が困るなというものがあるのです。もちろんこれ以上の議論は、時間がないので、これで一旦終わって考えていただくというのでよろしいかと思えますけれども、さらに追加のデータがということがあるのかということですよ。ないですよ。では、このデータだけで皆さんに考えていただきましょう。

では、これは少し残すことにして、次の慢性毒性だけけりをつけましょう。

次の78週のマウスの発がん性試験ですけれども、こちらも特に大きな問題はなくて、長野先生と西川先生からの文言の修正ですが、これはこちらでよろしいですね。

それでは、今日は慢性毒性と発がん性試験のところで終了します。今、言ったように、ラットの慢性毒性/発がん性試験に関しては、ADI設定の根拠になりますので、また次回じっくり議論したいと思しますので、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

一つよろしいでしょうか。

次の33ページの3世代繁殖試験なのですけれども、代田先生から、この用量設定でガイドラインに沿った評価と同等の評価を行うことは難しいと言わざるを得ないという御意見を既にいただいております、これに関連いたしまして、次回までに事務局のほうで何か調べておくことがございましたら、今日、御指示いただければと思います。

○本間座長

では、今のところをまた、説明していただけますか。

○横山課長補佐

この3世代繁殖試験なのですけれども、最高用量でも何ら影響が出ておりませんで、この試験で評価可能とする案として事務局としては案を作ったのですが、扱いについて御検

討をいただいたところ、34ページのボックス内にございますけれども、代田先生から評価は難しいでしょうという御意見を既にいただいているところでして、次回、このまま続けて先ほどの点から御議論を始めていただくのですけれども、何かその前に調べておくことがもしございましたら、今日のうちにいただけますと次回がスムーズかと思いました。

○本間座長

代田先生、御意見をお願いします。

○代田専門委員

何か軽度なものでも出ているとよかったと思ったのです。まず、試験そのものはしっかり通常は行わないものまで検査されているので、かなりカバーはされているのですが、残念なことに最高用量のところは何も出ない。いろいろやったけれども、何もなかった状態で、ファンクションについて、繁殖能について影響があるなしを判定するのはなかなか難しいなということで、何かそれにかかわる繁殖能のヒントになるようなもの、あるいはどこかの段階で影響と考えられるものがあるのかどうか、その辺のところについて、私ももう一度データを見せていただきますが、何か資料なり情報があったら御提供いただければありがたいなど。

○横山課長補佐

申請者に一度考察を求めることは必要ですか。ちょっと古い試験ですので、十分な説明ができるかはわかりませんが、この用量設定の妥当性についてどのように考えるかという問いかけは必要でしょうか。

○代田専門委員

先ほども90日反復投与毒性の2つの試験について死亡率が同じ用量でも随分違っているということで、系統の違いだろうという御意見もあったように思うのです。当時はそういうことで設定されたものなので、当時の考え方としては間違っただけではなかった。ただ、今、いろいろなデータが出た現時点で、もう一度評価にかけるときを考えたときに、何かこれでも繁殖能というファンクション、交配をさせて子供がとれるのだといった機能に対する答えを導けるような何かはないかということです。

一つ気になっているのは、最初の90日の反復投与毒性の高いところで、全部死亡した用量があるのですが、そのところで死亡動物の卵巣に所見が出ているのです。一部死亡した動物の用量では、死亡動物にもそういった所見は出ていないのですが、非常に高い用量を投与して、全部死亡してしまった1,600 ppm以上のところでは卵巣に所見が出たりしているので、繁殖能についてそういうファンクションを評価できそうなアイデアがあったら教えていただきたいと思うのです。

○本間座長

では、次回までに申請者に聞いてみていただけますか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

申請者に聞くということであれば、先ほどのラットの併合試験の間質性肺炎をどう考えるか聞いたらどうでしょうか。ここだけで結論を出すのは結構難しいのかと思います。

○本間座長

では、一緒に聞いたほうがいいですね。

○横山課長補佐

検体投与との関連について考察を求めるということですね。

○本間座長

そうですね。

では、その2点について申請者に聞いてみてください。

○横山課長補佐

かしこまりました。ありがとうございます。

○本間座長

それでは、今日は時間になりましたので、これで終了しますけれども、今後の取り扱いについて、事務局のほうからよろしくお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、この剤については今の内容で早速確認をいたします。評価書案のほうは、御審議いただいた内容を踏まえて修正をして、次回の部会用に送付させていただきます。

また、冒頭で説明させていただきましたとおり、あと2剤控えておまして、今回はこのうちのどちらかの剤、多分カルタップになるかと思うのですがけれども、そちらの評価書案もお送りさせていただきますので、御評価のほうをお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

日程のほうは。

○横山課長補佐

日程です。本部会については、次回は1月11日金曜日、幹事会は12月12日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

ほかにありますか。ないようでしたら、本日の会議は終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上