

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第79回会合議事録

1. 日時 平成31年1月21日（月） 14:00～16:43

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（ジクロベンチアゾクス）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

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

（食品安全委員会）

佐藤委員長、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、横山課長補佐、濱砂課長補佐、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、
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 | ジクロベンチアゾクス農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | ジクロベンチアゾクス参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第79回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。
本日は、評価第二部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。
食品安全委員会からは、3名の委員が出席予定でございます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ジクロベンチアゾクス）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料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、ジクロベンチアゾクス農薬評価書（案）。

資料３として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料が本日は７点ございます。

机上配布資料１が、代謝物の化学名などの記載について、本多先生から御提供いただいた資料。

机上配布資料２と３が、事前にいただきました確認事項に対する回答。

机上配布資料４が、発生毒性試験ラットの体重と摂餌量に関する報告書の抜粋。

机上配布資料５、６、７が、回答に対して、山手先生から事前にいただいた御意見となっております。

資料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います。

○松本座長

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、御報告を申し上げます。

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。

○松本座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（ジクロベンチアゾクス）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○藤井専門職

資料2を御覧ください。農薬評価書案ジクロベンチアゾクスでございます。

審議の経緯につきまして、3ページをお願いいたします。昨年11月に厚生労働省のほうから評価要請があったものでございます。

本剤の概要につきまして、6ページを御覧ください。用途は殺菌剤となっております。構造式等は記載のとおりでございます。

31行目から開発の経緯について記載をしております。本剤はベンゾイソチアゾール環及びイソチアゾール環を有する殺菌剤であり、植物のサリチル酸経路を活性化して病害抵抗性を誘導することにより防除効果を発揮すると考えられているものでございます。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：稲）がなされております。海外では登録がされておられません。

6ページ、33行目の「殺菌剤」というところにつきまして、山本先生からコメントをいただいております。「本剤は直接的に殺菌する作用は有していませんので、殺菌剤という言葉は適切ではないのではないのでしょうか。化合物という表記ではどうでしょうか。」というコメントでございます。農薬登録上なのですが、本剤のような直接的な殺菌作用を有さない有効成分につきましても殺菌剤とされております。今回、評価書案にはリスク管理機関から提出された資料に基づきまして、殺菌剤と記載をしたところでございます。

続きまして、8ページから安全性に係る試験の概要でございます。

まず、13行目のボックスの部分でございます。渡邊先生から評価書案全体に係るコメントとして、1点いただいております。標識体の記載につきまして、当初、事務局案では標識体という記載にしておりましたが、ジクロベンチアゾクスという記載のほうがよろしいのではないかという御意見をいただいております。事務局のほうで評価書案を全体的に記載のほうを修正しております。

14行目から動物体内運命試験でございます。

まずラットの試験でございます。結果、全血及び血漿中薬物動態学的パラメータについては、表1に示されているとおりでございます。投与放射能の吸収は速やかであったというところでございます。また、いずれの標識体においても高用量投与群における C_{max} 及びAUCは、いずれも低用量投与群に対して用量比以下の増加であったというような結果でございます。

9ページをお願いいたします。5行目から吸収率でございます。投与後48時間の吸収率ですが、フェニル環標識体投与で30%程度、イソチアゾール環標識体投与で61.6%～80.1%

であると考えられたという記載にしております。

12行目から分布でございます。結果については表2に示されているとおりでございます。残留放射能濃度は腎臓、肝臓及び血漿で比較的高く認められたというような結果でございます。

11ページをお願いいたします。代謝でございます。結果については、表3、表4のとおりでございます。尿、胆汁、血漿、肝臓及び腎臓中において、未変化のジクロベンチアゾクスは認められず、主要代謝物として尿中ではM3、M12、M15等、胆汁中ではM19等、血漿、肝臓、腎臓中ではM1、M2、M3、M8等が認められたというようなものでございます。また、糞中では主要成分として未変化のジクロベンチアゾクスのほか、代謝物M1、M3、M22等が認められたという記載でございます。このM22について、中島先生から追記のコメントをいただきまして、事務局で修文を行っております。

また、中島先生から、もう一点コメントをいただいております。11ページ、14行目の網かけの尿中の主要代謝物の記載、「M12、M15等」としております。この部分について、「M12及びM15等」という修文のコメントをいただいております。従前、評価書の記載として、「等」という場合は「及び」をつけずに記載をするという整理をしておりますので、御確認をいただければと思います。

11ページ、19行目からの主要代謝経路の記載について、本多先生と中島先生からコメントをいただいております。まず、本多先生からいただいたコメントで①のところですが、エーテル結合と言えるかもしれませんが、厳密にはイミダート、イミダートエステル、又はイミド酸エステル結合と書くのが正しいのではないかと思いますというコメントをいただきました。

それを踏まえて、中島先生からもコメントをいただきました。エーテル結合の加水分解ではおかしいので、エーテル結合の開裂と修文をする旨、当初はコメントをいただきましたが、本多先生からのコメントを確認させていただき、イミド酸エステル結合と捉えれば、加水分解でよいであろうと考え直しましたというところで、本多先生のコメントに賛同しますというコメントでございます。ただ、エーテルの加水分解とは捉えられないように、加水分解を使うのであれば、「イミダートの」等を入れたほうがよいかもしれませんというコメントをいただいております。

さらに本多先生からコメントをいただいております。この構造については、“imidic acid”と“alcohol”の“ester”で、英語では“imidate”でしょうが、日本語表記の場合、正しいものは何かよくわからないままですというコメントでございます。この構造について、色々調べていますが、イミダート、イミドエステルと記載されている日本語文献は見かけましたが、イミド酸エステルは見つけれませんでしたというコメントで、机上配布資料①でこのコメントに合わせて参考資料をお送りいただいておりますので、御用意をいたしております。

中島先生の御意見のように「イミダート」と表記をするのがよいかもしれませんという

コメントをいただきまして、最終的に事務局のほうでは「エーテル結合」を消して、「イミダート」という記載に修文をしております。

また、中島先生からは二重下線部の各代謝物の記載について、御修文をいただいております。

14ページ、8行目から排泄の試験でございます。

まず「尿及び糞中排泄」ですが、いずれの投与群においても排泄は速やかであったというような結果でございます。

15ページ、6行目から胆汁中排泄の結果でございます。この試験では、当初、Wistar Hannoverラットを用いた試験が行われておりましたが、イソチアゾール環標識体投与群で、雄に比べて雌で投与放射能の胆汁中排泄率と総回収率が低かったことから、SDラットを用いた追加試験が行われております。

そのことに関連して、15ページの17行目の部分ですが、中島先生から、このSDラットとの違いをわかりやすくするために、このWistar Hannoverラットを用いた試験でのイソチアゾール環標識体投与群の結果について、雄より雌で低い旨をもう少しわかりやすく記載してはいかがでしょうかというコメントをいただきまして、当初、雄雌は分けずにまとめて記載をしておりましたが、雄で36.7%TAR、雌で16.2%TARという書き分けを事務局のほうで行っております。

また、15ページの22行目から、SDラットを用いた試験結果について記載をしておりまして、結果としては顕著な性差は認められなかったというものでございますが、この部分につきまして、小澤先生からコメント、修文案をいただいております。当初の事務局案では、雌の排泄率が高く、顕著な精査が認められなかったという理論展開になって、ちょっと意味がわかりにくいので修文しますというところで、15ページの27行目、28行目のとおり、御修文案をいただいております。内容について確認をいただき、もし問題がなければ、当初の記載分を小澤先生からの修文案のとおり、修正させていただければと思っております。よろしくお願いいたします。

16ページ、6行目からヤギの代謝試験でございます。結果につきましては、表7のとおりでございます。主要代謝物につきまして、17ページ、6行目からでございますが、乳汁及び組織中では、M3が腎臓、M12については乳汁、肝臓及び腎臓でそれぞれ10%TRRを超えて認められたという結果でございます。尿中では主要代謝物としてM12が認められ、糞中では未変化のジクロベンチアゾクスのほか、M1、M3等が認められております。

16行目、17行目の主要代謝経路の記載の修正については、先ほどラットのところと同じように、「エーテル結合」を「イミダート」に修正するというものでございます。

18ページ、9行目からは代謝物M14を用いたヤギでの代謝試験でございます。結果は19ページの7行目のところに記載のとおり、代謝物M14はヤギ体内で蓄積又は代謝がされがたく、速やかに排泄されると考えられたという記載にしております。

動物体内運命試験は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、まず6ページの開発の経緯のところですが、山本先生から「殺菌剤」という言葉についての御指摘をいただいたのですが、今の事務局の御説明のとおり、これまでもこうしていたということなので、これでよろしいですね。

○山本専門委員

ありがとうございます。

○松本座長

それで動物体内運命試験ですが、まず1つは、渡邊先生から¹⁴Cの標識体というところについて、農薬の名前をそのまま書いたほうがいいのかということで修正をしております。これはこれでよろしいですか。

○渡邊専門委員

結構です。

○松本座長

次が11ページの③代謝というところですが、まず17行目に中島先生から、**M22**を追記するという修文をいただきました。これはこれでいいかと思いますが、もう一つは、網かけ部分の「**M12**、**M15**等」というところに「及び」を入れるという修文で、これもこのとおりでよろしいですか。

○中島専門委員

結構です。

○松本座長

次が本多先生からです。「エーテル結合体」というところについて、今、事務局から御説明がありましたけれども、「イミダート」と表記をしたほうがいいのかということで、この後ずっと幾つか出てくるのですが、この点は修文をいただいておりますが、これはこれでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。

○松本座長

それと12ページの2行目ですが、中島先生から「②フェニル環」を「代謝物」というふうに修文いただいております。これも特にはよろしいですね。代謝については、これでよろしいでしょうか。特に先生方から御指摘等がありますか。よろしいですか。よろしければ、次に進めさせていただきます。

14ページにも幾つか修文がありますけれども、これは今、御説明をしたとおりの修文でございます。

15ページですが、まず中島先生から、雄より雌で低い旨を記載したほうがいいのかということで、これは14行～17行でしょうか。事務局で修正をいただい

すけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

小澤先生から、そのSDラットを用いた試験において、15ページの22行目からの網かけ部分の修文案をいただいているのですが、小澤先生が今日はお休みなのですが、中島先生、この案でどうでしょうか。

○中島専門委員

すっきりして結構と思います。

○松本座長

ありがとうございます。

そうしますと、あとは17ページに修文がありますけれども、これも今までのものと同じ修文ということで、動物代謝について御指摘いただいたところはほとんど直っているかと思うのですが、何か御追加等がございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、植物体内運命試験のほうに進んでいただけるでしょうか。

○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。

試験としては水稻を用いた試験が行われておりまして、育苗箱に処理するというものと、育苗箱と水面にそれぞれ処理をするという試験体系で行われております。主要代謝物としてですが、青刈の茎葉ではM2、M3、M4及びM14、稲わらではM2、M3及びM14、芽でM1、M2、M3が10%TRRを超えて、それぞれ認められたというものでございます。

もみ殻及び玄米では、処理放射能の大部分について非抽出画分に存在しておりまして、16行目の部分ですが、当初、事務局案では「天然成分との関連が示唆された」と記載をしておりましたが、この点について、渡邊先生から、どのような関連なのかが判然としません。リグニン、デンプン、セルロース等の植物体構成成分として取り込まれることが示唆されたということだと考えられますとコメントをいただきまして、それを踏まえて事務局のほうで16行目の記載を修文しております。御確認をお願いいたします。

22ページ、5行目からは水稻での主要代謝経路について、まとめております。①のところは、これまでラット等、動物代謝のところでは御説明をしたとおり、「エーテル結合」を「イミダート」に修文するというものでございます。

10行目の部分、渡邊先生から「植物体構成成分」の「体」という字を補っていただいております。また、渡邊先生からは、代謝経路の修正案について、本多先生の御提案に賛同しますという旨、コメントをいただいております。

22ページ、14行目から土壌中運命試験でございます。

まず（１）好氣的湛水土壤中運命試験です。結果としては、いずれの処理区においてもジクロベンチアゾクスは速やかに分解され、主要分解物としてM1、M2、M3及びM8が認められたという結果でございます。

23ページ、5行目から、主要分解経路について記載をしております。こちらも先ほどからの御説明のとおり「エーテル結合」を「イミダート」と修文いただいております。

また、7行目の②の部分です。本多先生から「分解物」の漢字が間違っておりまして、御訂正いただいております。

また、③の部分については渡邊先生から、脱塩素化の「化」のところを補っていただいております。ありがとうございます。

続きまして、24ページをお願いします。3行目から好氣的土壤中運命試験でございます。こちらもジクロベンチアゾクスは速やかに分解され、主要分解物としてM3が認められたというような結果でございます。

18行目以降、主要分解経路について記載をしております。こちらも先ほどからと同じように「イミダート」への御修文をいただいております。

また、25ページの2行目のところです。渡邊先生から「結合残渣」と書いていましたところを「土壌残渣」と御修文をいただいております。

25ページ、9行目からは好氣的土壤中運命試験、こちらは分解物M8を用いた試験について記載をしております。推定半減期は8.84日と算出されております。

20行目からは土壌吸着試験について記載をしております。いずれの処理区でも平衡化状態に達しなかったというところで、吸着平衡試験は実施されなかったという結果でございます。

26ページをお願いします。3行目から水中運命試験でございます。

まず（１）加水分解試験ですが、結果としては、ジクロベンチアゾクスは速やかに加水分解され、主要分解物として、M1、M3及びM18が認められたという結果でございます。

27ページにまいりまして、水中光分解試験、蒸留水と自然水の試験がそれぞれ行われております。いずれの試験でも主要分解物として、M1、M3が認められたというような結果でございます。

28ページ、11行目から、水中における主要光分解経路について記載をしておりますが、こちらも先ほどからと同じように、エーテル結合をイミダートに御修文する旨、本多先生と中島先生からコメントを踏まえて修文しております。

28ページ、16行目から土壌残留試験でございます。結果は表17に記載のとおりでございます。

29ページをお願いします。作物残留試験でございます。水稻を用いて、ジクロベンチアゾクス並びに代謝物M1、M2、M3、M4及びM14を分析対象化合物とした試験が行われております。結果については別紙3に示されております。別紙3は55ページをお願いいたします。

55ページからの別紙3の中で57ページ、表の最後ですが、本多先生から1点コメントをいただいております。その57ページの表の最後から2つなのですが、コシヒカリとヒノヒカリの試験については、こちらは植物全体を測ったものですが、その上のハナエチゼンの試験と特に違う試験をしているわけではないので、また、品種としても普通的水稻を使用しているので、当初は「ホールクロップサイレージ用」と記載をしておりましたが、作物名については「水稻」と修正をして、分析部位についてもハナエチゼンと記載を合わせる旨、修正を行っております。

本文29ページにお戻りいただきまして、結果でございますが、ジクロベンチアゾクス並びに代謝物M1、M2、M3は、全ての試料において定量限界未満でございました。代謝物M4及びM14についてはそれぞれ稲わらで、代謝物M4が0.05 mg/kg、M14は0.21 mg/kg、最大残留値として認められておりますが、いずれの代謝物も可食部においては定量限界未満という結果でございました。このことから、今回、可食部ではジクロベンチアゾクスが定量限界未満でしたので、推定摂取量は算定しなかったということにしております。

作物残留までは以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験は19ページからです。

20ページの16行目ですが、渡邊先生から修文をいただいております。具体的に書いていただいたということですが、これはこれでよろしいですか。

○渡邊専門委員

結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

22ページの5行目の「イミダート」は動物のところで説明したとおりです。

10行目に「植物体」の「体」を入れていただきました。これはこれでよろしいかと思います。

28行目にも修文がありますけれども、これはこれまでの修文ということです。

23ページの7行目と8行目に本多先生から誤字の修正と、8行目は「脱塩素化」と御修文をいただきました。ありがとうございました。

それ以降はこれまでの修文と同じで、25ページの2行目に修文をいただいております。「結合残渣」を「土壌残渣」と修文をいただいております。これも渡邊先生、特によろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

結構です。

○松本座長

あとは特に御修文をいただいたところは、今までのものと同じですね。

29ページの作物残留試験のところですが、今、事務局から御説明があったように、代謝物として、M1、M2、M3、M4、M14というようなものがみられるのですが、玄米の可食部では定量限界未満であったということ。土壌中とか水中において、この農薬ジクロベンチアゾクスは速やかに分解されるということ。動物のところでは私は言いそびれましたけれども、幾つかの代謝物があるのですが、速やかに原体も排泄されると考えられるという結果でした。

以上、植物から残留のところでは何か御追加等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。それでは、一般薬理試験のほうに進めていただければと思います。

○藤井専門職

29ページ、15行目から一般薬理試験でございます。結果については表18のとおりでございますが、いずれの試験でもラットに影響は認められなかったというところでございます。

24行目からは急性毒性試験について記載をしております。まず、原体を用いた試験結果については表19のとおりでございます。経口についてはLD₅₀が2,000超という結果になっております。

30ページ、6行目からの【事務局より】で1点御確認をお願いしておりました。急性経口毒性試験については、Fischerラットを用いた試験が行われておりましたが、非GLP試験でございまして、動物数及び試験期間がガイドラインを充足していないということから、この試験の扱いについて御確認をお願いしておりました。山手先生、義澤先生、久野先生、平林先生からは、参考資料として掲載してよいのではないかという旨、コメントをいただいております。

義澤先生からは、このSDラットの試験では認められていない自発運動量の低下が認められているということも含めて、評価書案に記載するほうがよいと思いますとコメントをいただいております。

松本先生からは、議論の材料にするのはよいと思いますが、あえて採用する必要はないと思いますというコメントをいただいております。試験の掲載する、しないの扱いについて御確認をいただきたいと思っております。

31ページ、2行目から、代謝物M1、M2、M3、M4、M8及びM14と原体混在物を用いた急性経口毒性試験が行われており、結果は表20のとおりでございます。松本先生から、M1とM2で死亡例が認められているところにつきまして、詳細な情報の追記を行っていただいております。代謝物M1及びM2については、LD₅₀が300～2,000という結果になっております。ほかの代謝物、原体混在物については、LD₅₀はいずれも2,000超という結果でございます。

32ページ、4行目からは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。刺激性は認められませんでした。皮膚感作性が認められたという結果になっております。

亜急性の前までは以上となります。

○松本座長

ありがとうございます。

一般薬理試験からです。1つ事務局から御指摘がありまして、**Fischer**ラットの経口試験のことですけれども、非GLPということなのですが、この扱いについてということで、毒性の先生方はほとんどが記載するほうが良いということなので、それでいいと思うのですが、私は用量が2,000 mg/kgという非常に高いところなので、あえてどうかと思いました。先生方、皆さんが評価資料としたほうが良いということですので、これを記載するというにさせていただこうと思います。

ほかは特に問題になるところがないと思いますので、亜急性のほうに進めてください。

○藤井専門職

32ページ、11行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験でございます。毒性所見については、表22に示されているとおりでございます。

33ページに行ってください、【事務局より】として、2点御確認をお願いしております。

まず①として、900 ppm以上投与群の雄における腎皮質尿細管硝子滴でございます。 $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着の可能性が考えられますが、免疫染色で確認されていないということから毒性所見とする案としております。こちらについては後で御説明します、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験も同様でございます。

また、②として、3,000 ppm投与群の雄での体重増加抑制については程度が僅かと考えられたので、ARfDのエンドポイントとはしないというところでございます。

まず、②のほうについては、いずれの毒性の先生方からも事務局案でよいと思いますとコメントをいただいております。

①の腎臓の所見につきましては、松本先生、久野先生、平林先生からは事務局案でいいと思いますというコメントをいただいております。一方、山手先生からは追加検討依頼はできないのでしょうかと。義澤先生からも本剤は新規剤ですので、免疫染色の追加をお願いできないでしょうかというコメントをいただいております。

この点につきまして、机上配布資料②の1ページ目をお願いいたします。免疫染色による $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着の確認が実施されているか示すことという旨に対しまして、申請者から回答をいただいております。机上配布資料②のほうに回答本文でございまして、机上配布資料③のほうに、この硝子滴の病理組織像を添付しております。

回答概要としましては、申請者としては、いわゆる $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着によるものと考察をしておりますが、特殊染色であったり、免疫染色による鑑別はしていないという回答でございます。

また、このラットの亜急性毒性試験につきまして、義澤先生からもう一点、御意見をい

ただいております。33ページのボックスの下の部分ですが、この後、御説明しますマウスの試験も含めて、本剤では、十二指腸絨毛肥大/過形成という所見が特徴的な所見として認められております。この所見について、MOAに関する考察をお願いできないでしょうかと。幾つかの化学物質でこの変化が報告されており、文献的な考察ができると思いますというコメントをいただいております。

この点につきまして、机上配布資料②の2ページを御覧ください。回答の概要といたしましては、この十二指腸を初めとする腸管上皮細胞の肥大/過形成について、被験物質あるいは代謝物の刺激によるものと考えるところでございます。ただ、その刺激に対しては腸管粘膜が適用したことで、後で御説明しますラットの2年間投与及びマウスの78週投与の後期には病変が回復したと考察するというような回答をいただいております。

また、その机上配布資料②の2ページの真ん中より下の部分でございますが、この十二指腸の所見につきましては、ストロビルリン系薬剤投与による鉄欠乏に起因するということがこれまで知られております。ただ、今回、本剤の試験においてはラット、マウスともに赤血球関連項目の変化が認められていないということ。また、マウス28日間の試験で、高用量群で十二指腸から直腸に至る腸管全域に同様の変化が認められていることから、本剤については鉄欠乏に起因する変化とは考えがたく、弱い刺激による変化であると考えするという旨のコメントは出されております。こちらについても回答等、御確認をいただければと思います。

続きまして、34ページ、1行目のところでございます。

すみません、ちょっと戻りまして、今の確認事項2点につきまして、本日は山手先生が御欠席なのですが、事前にこの腎臓の硝子滴と十二指腸の所見につきまして、申請者の回答を受け入れますというコメントをいただいております。こちらについては机上配布資料⑤のほうを御確認いただけたらと思います。

続けます。マウスの90日間亜急性毒性試験については、34ページの1行目からでございます。毒性所見は表24に示されているとおりでございます。

事務局から1点お伺いをしておりました。この試験につきましては、マウスの発がん性試験の用量設定試験として行われたものでございます。GLP試験でありまして、試験内容がおおむねガイドラインを充足しておりましたので、評価資料とする案としておりました。扱いについてお伺いをしておりまして、いずれの毒性の先生方からも評価資料とすることによりと思いますとコメントをいただいております。ただ、山手先生と義澤先生から、この試験に係る何か注釈を脚注なりに入れてはいかがかというコメントをいただきまして、34ページの下の方の脚注の部分ですね。事務局で追記をしております。こちら御確認をお願いいたします。

35ページ、2行目から、イヌの90日間亜急性毒性試験でございます。所見は表25に示されているとおりで、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg体重/日というようなものでございます。

事務局から1点お伺いをしておりました。500 mg/kg体重/日投与群の雄におけるTG増加

について、こちらはドシエでは毒性学的意義はないと考察されておりましたが、用量設定試験で、300 mg/kg体重/日以上投与群で肝臓への影響の中にこのTG増加も認められていることを踏まえて、毒性所見とする案としております。この点についても、いずれの毒性の先生方からも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、義澤先生から1点コメントをいただいております。この90日間の試験と次の1年間の試験を含めて、肝臓胆管系の器質的变化がイヌに特徴的でございます。イヌでは胆汁排泄がメインで毒性所見が認められているのでしょうか。1年間の試験での胆管肥大も含めて、メカニズムを考察していただきたいというようなところでございます。

こちらは机上配布資料②の3ページを御覧ください。回答の概要としましては、90日間及び1年間の試験、いずれも器質的变化としましては、胆汁排泄に対する反応としておりますが、被験物質あるいはその代謝物の粘膜刺激が本体であると考えられるという回答でございまして、これはラット、マウスにおける十二指腸の発現と同じ機序で認められたものと考えするという回答でございます。胆管の病理写真についても提供をいただいております。それについては机上配布資料③のほうにつけております。

続きまして、36ページ、2行目から、ラットを用いた代謝物M1による28日間亜急性毒性試験が行われております。

ページをおめくりいただいて、この後、M2を用いた試験も行われておりますが、両方を合わせて、事務局より1点お伺いをしていたしました。両試験でも剖検時に性周期の確認が行われております。報告書では性ステージの確認結果のみ記載がされておまして、性周期に対する検体投与の影響については触れられておりませんが、ドシエでは性周期に対する影響は認められなかったという記載がございまして、この結果についてはどのように扱うか、お伺いをしていたしました。

山手先生、義澤先生、久野先生からは、事務局の提案で結構ですといただいております。

一方、松本先生からは、今回のように解剖時のみの観察では性周期への影響はわからないと思いますとコメントをいただいております。

また、平林先生からも性周期に対する影響は判断できないというのが正確なところだと思いますとコメントをいただいております。

また、栗形先生からも記載は不要と考えますというところで、理由としては、その日の各性周期のステージの割合に偏りがなかったからと言って、性周期に影響がなかったとは言えません。性周期に影響はなかったというよりも、生殖器官の病理組織はその日の性周期を示す組織像だったという意味合いが強いと考えています。毒性の先生方の御意見を伺えればと思いますというコメントをいただいております。

このM1の試験について、松本先生から1点御意見をいただいております。250 mg/kg体重/日投与群の雌における所見で、今、表26の中には、肝臓の重量増加について記載をしておりません。これは36ページ、9行目から、この変化については適応性変化であると考えられたという記載をしているためですが、松本先生からはこの肝臓の重量について追記し

てはいかがでしょうかというコメントをいただいております。こちらは扱いについて御検討をいただければと思います。

山本先生からは「小葉中間帯性肝細胞肥大」という部分について、「小葉中心性」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。義澤先生からはその点について、小葉中間帯の肝細胞肥大は珍しい変化ですとコメントをいただいております。こちらは報告書には記載のとおり、“midzonal”というような記載がございました。御確認をいただければと思います。

さらに義澤先生から、この代謝物M1について、本試験では自発運動低下・閉眼が認められております。急性毒性試験で円背位及び爪先歩行が認められています。神経毒性でしょうかというコメントもあわせていただいております。

続きまして、38ページの2行目から、代謝物M2を用いた同様の28日間亜急性毒性試験が行われております。こちらは、結果については表27に記載のとおりでございます。義澤先生から、代謝物M2について前胃の変化から刺激性が示唆されますというコメントをいただいております。

先ほど、イヌのところで申請者への確認事項を御説明いたしましたが、1点説明が漏れておりまして、机上配布資料⑤を御覧いただきたいのですけれども、山手先生から、この胆管系の器質的变化に関しまして、1点コメントをいただいております。机上配布資料⑤のちょうど真ん中あたりですが、90日間亜急性毒性試験における病理の写真を御覧になって、胆管の増生に加えて、oval細胞の増加もある印象ですというコメントでございます。そのあたりについては部会で御議論をいただきたいというコメントもいただいております。

本日、あらかじめこのoval細胞について申請者に確認をしております。机上配布資料⑥を御覧ください。回答の概要でございますが、申請者はこのイヌの試験で28日間の試験と90日間の試験について、胆管過形成等がみられているということから、肝臓全体で試験期間内と外部機関でのピアレビューを実施したというところでございます。その結果、このoval細胞の増殖は所見としてはとられていないということから、基本的にこのピアレビューの結果を指示するとかえるという旨の回答が出されております。こちらについてもあわせて御確認をいただければと思います。

亜急性については以上となります。よろしくお願いします。

○松本座長

ありがとうございました。

32ページの亜急性毒性試験からですけれども、御意見をいただいたところをまとめたいと思います。

33ページに【事務局より】というボックスがあります。①と②の2つあるのですが、②から先に進めたいと思います。3,000 ppm投与群の体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないということについて、これは毒性の先生方は皆さん、それでいいということです、そういうふうになりたいと思います。

①ですけれども、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン沈着の可能性は考えるけれども、免疫染色がされているかどうかということで確認をしていただいたところ、鑑別はしていない。免疫染色とか特殊染色によって鑑別はしていないという返事でした。その点については義澤先生から、新規剤なので免疫染色で追加をお願いできないかという話があるのですけれども、ここはどうでしょうか。

○義澤座長代理

申請者からの回答を読みまして、雄だけの発生であること、病理形態像から恐らく $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンの沈着であるとは思いますが、ただ、残念ながら、それを確認していませんので、事務局の御提案どおりに尿細管硝子滴という所見を表に残して、欄外には $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン沈着については確認されていないと記載をするのがベストではないかなと思いました。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生、平林先生、その辺はいかがでしょうか。

○久野専門委員

同じ意見でいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生もよろしいですか。

○平林座長代理

追加はありません。

○松本座長

ということで、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンの可能性は十分考えられるけれども、鑑別の試験をしていないのでということで、一応このまま評価するということにして、33ページの上ですけれども、表22の脚注ですが、ここに事務局から $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン沈着について確認されていないということを書いているので、これはこれでよろしいかなと思います。細かな点ですけれども、「 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン沈着について」の後に句点を入れて、確認されていないとしたほうがわかりやすいかなと思います。

義澤先生から、十二指腸の絨毛肥大過形成という所見について御意見をいただいているのですが、これをもう一度お願いできるでしょうか。

○義澤座長代理

げっ歯類の毒性試験で共通して、十二指腸の絨毛肥大あるいは過形成という具合所見が認められています。まず単純にこれは何がなんで起こっているのか。例えば90日間のマウスの試験でしたら、これが毒性所見として認められて、その下のドーズはNOAELになっていますので、申請者としては何で起こるのかそのメカニズムを考えて考察していただきたいなと思ったのがまず1点いました。また、既存の農薬でも同様の変化が起こるような農薬がございますので、そういう情報ともあわせて考察をしていただけないかなと思いま

したす。

今回、回答が出てきております。机上配布資料②の2ページからになります。確認事項2というものです。各試験で認められた十二指腸絨毛肥大/過形成について、ジクロベンチアゾクスの投与による作用機序を考察するという。必要に応じて、既存の文献における情報も用いることという要求で回答が記載されております。申請者は被験物質あるいは代謝物の刺激による腸管への刺激によって、腸管粘膜の適応性変化でこのような変化が認められたのではないかと考察されています。既存の化学物質、農薬としてはストロビルリン系の農薬がによるこの変化は有名なのですけれども、その場合は鉄欠乏に起因する変化ということがメカニズムとして知られております。それとの比較も血液検査とかも含めて考察されてこらおれて、ストロビルリン系の農薬とはまた違うメカニズムではないかと考察をされています。

この剤はの刺激性に関して言えば、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験は陰性ですけれどもが、それは単回投与によるものですので、こういうふうに反復投与とはやはり違うのかなと異なると思われます。今あるデータから考えるには、申請者の考察、弱い刺激が繰り返されて、腸管粘膜の変化が起こったのではないかなと考えざるを得ないかなと思いました。結果的には、受け入れ可能かなと判断をしています。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

連続する刺激性は弱いかもしれないけれども、連続して、こういう変化が、肥大過形成が起こるのではないかということですが、久野先生はいかがでしょう。

○久野専門委員

納得いたしました。

○松本座長

ありがとうございます。

○吉田（緑）委員

ごめんなさい。予備試験で、刺激で直腸まで肥大するというのは考えにくいのではないかと思います。なので、申請者はそうおっしゃったけれども、ストロビルリン系とは違うということで、義澤先生は去年、それで苦勞をされたと思いますけれども、いかがでしょう。刺激だと思いますか。

○義澤座長代理

正直なところ、データがはっきりしません。刺激だったら、例えば前胃にびらんとかが出たり、燃焼炎症の焼け跡があるはずだと思うのです。はっきり言って、今あるデータで申請者がそう考えているのかという確認しかできていないというのが正直なところ。本来はもっと突っ込んでメカニズム試験をやしてほしいなと思うのですが、そこまでは要求できないと思っています。よろしいですか。

○吉田（緑）委員

ただ、一方、強い変化ではなさそうということでございますね。

○義澤座長代理

その理由は、1年間の試験まではみられているけれども、2年間では回復していますので、そのようにということが言えると思います。

○松本座長

刺激ではないということで、ただ、投与による変化であろうということにさせていただきます。今のラットの試験の件はよろしいでしょうか。

次にマウスの試験です。まず【事務局より】というところで、機能検査とか尿検査、眼科検査等が行われていないけれども、評価資料とする案としましたということです。先生方からは評価資料とするのはそれでいいということですが、山手先生、義澤先生から、今、事務局から説明がありましたが、何らかの脚注に説明をしておいてはどうかということで、34ページの一番下ですが、機能検査、尿検査云々は行われていないけれども、ガイドラインを充足し、そういうことから評価資料としましたということをコメントに基づいて追記していただきましたが、これはよろしいでしょうか。この点は特に御意見はないでしょうか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

そうしましたら、次が90日間のイヌの試験です。最高用量の500 mg/kgで、その雄で認められたTGの増加に関連して、300 mgについて、どうしますかということで、山手先生、先生の皆さんから事務局案を採用していいのではないかという御意見をいただいています。

義澤先生から胆汁排泄についてのコメントをいただいているのですけれども、ここはもう一度説明してください。

○義澤座長代理

イヌの毒性試験の特徴としましては、肝臓の胆管系への毒性変化が認められるというのが特徴です。そう考えると、やはりイヌだけにみられていますので、胆汁に排泄された代謝物か原体かはわかりませんけれどもが、それが原因で起こっている可能性はないのかなというふうに単純に思いました。

申請者の答えが机上配布資料②の3ページです。確認事項3というところです。この胆管系の器質的变化、具体的には胆管肥大と過形成ですけれども、これの作用機序を考察することという確認事項を提出して、それに対して回答が来ております。レポート中にも記載があったのですけれどもが、胆管上皮の反応性の変化という記載があるのですが、ります。恐らく申請者も記載していますように、胆汁への被験物質あるいは代謝物が排泄されて、それが何らかの影響の変化に結びついたのであろうと。反応性の変化としてみられたの

だろうというふうに彼らは考察しております。彼らの考察では、先ほどの十二指腸の変化と同様に、化合物の刺激性によって起こったのではないかと記載をされております。申請者の考察は申請者の考察でいいのではないかと思うのでいますが、本当はわかりません。今あるデータでは、このように考えられているということでございます。よろしいですか。

○松本座長

ということで、もとに戻りますけれども、毒性所見とするということで、こういう議論をしたということで、次に進めさせていただこうと思います。

次は代謝物の試験でして、この小葉中間帯は何でしたかね。まず1つは、事務局より、性周期のことについての問いかけがありまして、性周期を調べているのだけれども、この取り扱いの結果をどうするかということです。記載をしておいてもいいのではないかなという意見があるのですけれども、私の意見ですが、そもそも性周期は1回だけではわからないので、どういうことでしょうかねということをお書きしたのですが、栗形先生からはどうでしょうか。何か意見をいただけますか。

○栗形専門委員

記載をしたとおりですけれども、どうしても性周期という日本語の使い方で、その日の解剖日の性周期が例えばエストラスだったならば、そのときの生殖器官、卵巣子宮、膈を見たら確かにエストラスだったという意味で捉えられれば、記載をしたままでいいのですけれども、どうしても生殖をかじっている人間としては、性周期に影響がなかったと書かれると、2週間くらい見ているわけでもないのにと思いましたので。

○松本座長

そうですね。連続して調べないとわからないということだと思うので、これは特にもう結果として記載しないということにさせていただこうかなと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

もう一つは、このM1の試験の雌です。雌で肝重量の絶対と比重量の両方が有意差を持って増加しているというところがあって、ただ、量としては15%程度と非常に僅かな増加なのですけれども、この点について何か、平林先生はどうでしょうか。

○平林座長代理

病理所見も多少認められたというようなことではあったようでしたけれども、血液学的なパラメータも変化していませんし、おっしゃるとおり、かなり変化が少ないということもありますので、あえて入れなくてもいいかなと思います。

○松本座長

ということでよろしいですか。久野先生。

○久野専門委員

結構です。

○松本座長

僅かということと、ほかに所見がないということで、事務局の案のとおりといいますか、

もとのとおりというふうにさせていただこうかなと思います。

次が肝肥大ですか。山本先生、義澤先生からも御意見をいただいているのですけれども、中間帯性の肝細胞肥大という言葉について御指摘をいただきましたが、まず山本先生はいかがでしょう。

○山本専門委員

私にはなじみがなかったのですが、ほかの先生たちがオーケーというのと、事務局の“Hypertrophy of hepatocytes, midzonal”というのをこうしたのだというのなら、それでいいかと思います。ただし、49ページの食品健康影響評価の27行のところに「小葉中心性肝細胞肥大」という言葉があるので、こちらが正しいのではないかなと、通して読んで思っ、ここでコメントをしました。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生。

○義澤座長代理

化学物質の中には、中間帯に限局して肥大する化学物質があるのであります。だから、私は珍しい変化ですねという記載をしたたのですけれども、—ました。英語を見る限り、やはり所見としては、この表現しかないなと思っています。だから、これはこれで残すべきだと思います。

○山本専門委員

結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

久野先生はこのまま残すということによろしいでしょうか。

○久野専門委員

いいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、この言葉はこうやって残すということにさせていただきます。

○横山課長補佐

先生、すみません。1つだけ御確認をお願いしたいのですけれども、36ページの9～11行目の記載なのですが、先ほど先生から御指摘のあった肝重量のほかに、小葉中間帯性肝細胞肥大も適応性変化というふうにまとめてしまったのですけれども、今のお話を伺っていますと、小葉中心性とはちょっと違うという御意見であったかと思います。その場合に酵素誘導によるもののような適応性変化のものと同じように、このように扱ってしまってよろしいものか、念のため御確認をお願いできますでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生はいかがでしょうか。

○義澤座長代理

~~すごく痛いところを突かれたなど。~~適応性変化ではないというふうには私は思うのですけれども、吉田先生がその辺はお詳しいと思うので、御意見をお願いします。

○吉田（緑）委員

以前、この部会ではないのですが、小葉周辺性にこのような肥大が出た場合も適応と御判断をされました。重要な点は恐らく平林先生がおっしゃったような、肝障害に係ることが起きていない。そして、これは恐らく回復性試験をしていて、何も2週間後にはみられなくなっているということもこのような、全てアダプティブという言葉がいいかどうかはわからないのですが、少なくともアドバースではないというように私なら考えるかなと思います。

○松本座長

ありがとうございます。ということは、26ページの9行～10行のこの言葉は残すということにさせていただこうと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。義澤先生から代謝物M1は円背位、爪先歩行が認められているので、神経症状といえますか、そういう心配はないかという御指摘をいただいているのですが。

○義澤座長代理

コメントなので、特に御回答とか御意見は結構です。

○松本座長

わかりました。

それでは、今の代謝物M1の28日間亜急性試験についてで、何かほかにございますか。よろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

申しわけありませんが、この代謝物の4週間の試験は回復性試験をしているので、回復性について一言書き込んでいただくことをお願いできますでしょうか。

○松本座長

36ページのまず12行目ですけれども、「性周期に対する」は削除するということで、その次に、本試験において、自発運動の低下、呼吸数の減少が認められたので、無毒性量は50 mg/kg体重/日であると考えられた。その後に肝臓の話ですか。これらの変化は回復性を示したというふうにするのですか。何かちょっと変だな。事務局のほうで、ここの文章をまとめていただけますか。よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

ありがとうございます。ここは追加。

すみません、代謝物M1については、それでよろしいでしょうか。回復性を示した。

次に、代謝物M2についてのラットの28日間亜急性試験がありまして、ここは特段意見がなかったのですが、義澤先生から前胃の変化から刺激性が示唆されますというコメントがありますが、これはこれで。

○義澤座長代理

これは単純にコメントです。

○松本座長

先生のお考えということで、では、次に進めさせていただこうと思います。亜急性のところたくさん意見をいただきましたが、御追加とかはございませんか。よろしいでしょうか。

それでは、慢性及び発がん性試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

39ページ、7行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。結果、毒性所見は表28のとおりでございます。すみません、1点御修正をお願いいたしたいところがございまして、表28の最高用量のところでは、500/200 mg/kg体重/日の雌の所見で上から4つ目のポツ、「ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数」と書いていますが、こちらについては増加となっているのですが、減少の誤りでございました。本文12～13行目の部分とあわせて、こちらは表の中を修正させていただければと思います。

また、表28の中、松本先生から雌の好酸球数について削除の御修正をいただいております。

40ページに行きまして、表の注釈でございますが、松本先生から切迫と殺の個体に関する記載で、血小板数減少が2例ともに認められたという御追記をいただいております。

義澤先生から本試験について2点コメントをいただいております。まず1点目ですが、最高用量の2例で状態悪化により切迫と殺をされています。その原因として「重度の低アルブミン血症、多臓器の広範な浮腫・腹水」と記載されています。本剤がこれらの変化を誘発したメカニズムを考察していただきたいですというコメントでございます。また、2点目として、投与群の数例に「肝細胞の希薄化」という所見が認められております。こちらは毒性所見とはしていないものでございますが、イメージが湧きません。グリコーゲン沈着の増加でしょうかというコメントでございます。

この2点につきまして、机上配布資料②の5ページを御覧ください。申請者から回答が出されております。まず切迫と殺個体の死因に関する考察でございます。5ページの下半分のところ、①と書いていますところでございます。重度の低アルブミン血症等については、高用量群のほかの動物及び同じ投与量で実施された90日間イヌの試験で認められていないということから、ジクロベンチアゾクス投与による死亡である可能性は低く、当該動物

の先天性異常による誘発病変であると考えするという回答でございます。

続く6ページのところにもこの回答の説明がなされておりますが、結果として、詳細な病因が不明ではありますが、投与との関連性は低いと考えられているというようなものでございます。この点につきまして、山手先生からコメントをいただいておりますので、御紹介します。机上配布資料⑤を御覧ください。⑤の下半分のところでございますが、山手先生からは、この先天性異常との考察が気になります。低アルブミン血症の遺伝的な素因がこの試験に用いられたイヌの品種で、他の施設での試験あるいはブリーダーで既に知られているようなものであれば、説得力があると思いますというコメントをいただいております。

この点につきまして、机上配布資料⑦を御覧ください。そういった遺伝的な素因であると考え背景等があれば、というところで申請者に確認をいたしました。回答としては、現時点でその先天性と考察した低アルブミン血症の遺伝的素因であったり、試験実施期間での過去の症例等の情報は確認できていないという回答がございました。遺伝的素因は不明であるがとして、欧米においては若齢ビーグルには自然発症性の血管障害などによる低アルブミン血症併発の事例もあるということはおわかっていとされております。ただ、今回の試験で血管障害は認められていないため、結論として、これに合致するかは不明であるという回答でございます。

また、2点目の義澤先生からの確認として、肝細胞の希薄化でございます。こちらは机上配布資料②の6ページを御覧ください。義澤先生からはグリコーゲン沈着の増加でしようかというコメントをいただいておりますが、申請者の回答といたしましても、この肝細胞の希薄化につきましては、細胞質内に形態的に不整形な形状の非染色部位の発生に特徴づけられる所見として認められたというもので、肝細胞内のグリコーゲン蓄積と考えられるという回答がなされております。病理写真については、机上配布資料③に添付をしております。結果としては、被験物質投与との関連はないと考えるという回答でございます。

また、この肝細胞の希薄化につきましては、試験実施機関の背景データもあわせて提出されており、そちらも机上配布資料③に添付をしております。あわせて御確認をお願いいたします。

本文に戻りまして、40ページ、8行目からラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。毒性所見、非腫瘍性病変については表30に示されているとおりでございます。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。無毒性量は雌雄とも120 ppmであると考えられたというような記載にしております。

41ページを御覧いただきまして、表30-1と30-2でございますが、雄の所見で「涙腺リンパ球凝集」と書いておりましたが、義澤先生、平林先生から「集簇」に御修正をいただいております。

本試験については、事務局から550 ppm以上投与群で認められた涙腺の病理組織学的変化について、ドシエでは毒性学的意義は明らかでないと言われておりましたが、用量相関性

を伴っており、有意差があったことから、毒性所見といたしました。扱いについてお伺いをしておりました。山手先生、久野先生、平林先生からは毒性学的意義は明らかではありませんが、投与による影響が示唆されるのでということで、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。

一方、義澤先生からは、この所見名について削除の御修正をいただいております。涙腺の病理組織学的変化はハーダー腺化生と呼ばれる変化で、加齢とともに発生が増加します。雄では、ほぼ全例で認められている変化であり、雌の対照群での発生が低く、**550 ppm**以上投与群で有意差がついたのではないかと思います。申請者のこの毒性学的意義が明らかでないという考察は納得できます。被験物質の影響ではないと思っていますが、**Wistar Hannover**ラットでの背景データを用いての考察をお願いしたいという旨のコメントをいただきまして、こちらについても回答が提出されております。

机上配布資料②の8ページを御覧ください。背景データについては机上配布資料③に添付をしております。回答の概要としましては、今回の試験で認められたこの涙腺の病理組織学的変化につきまして、その頻度は44%で発現しており、背景値を上回っているということから、被験物質投与による影響は否定できないが、涙腺の機能は正常に保たれているということから、有害作用であるとは考えがたいという回答がなされております。こちらについても回答とあわせて、所見の扱いについて御確認をお願いしたいと思っております。

続きまして、本文に戻りまして、42ページの2行目から、マウスの78週間発がん性試験でございます。本試験については検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められず、また、いずれの投与群においても毒性影響が認められなかったというものでございます。事務局からは、この点につきまして、この試験でもって発がん性の評価が可能かというところをお伺いしておりました。まず、この点について御説明をいただいたコメント等を御説明いたします。

松本先生からは、本試験の最高用量である**258 mg/kg**体重はラット発がん性試験の**165 mg/kg**体重より多い用量であって、発がん性を認めなかったということだと思っておりますというコメントをいただいております。山手先生からは毒性影響が認められない用量であるので、発がん性の言葉に違和感があります。本文の二重下線部ですね。42ページ、11行目の発がん性は認められなかったと書いておりますところ、また、特異的に高発現する腫瘍は認められなかったとの表現ではどうでしょうかというコメントをいただいております。

平林先生からは、結果論としては用量設定の失敗ということになるかとは思いますがというコメントをいただいております。

義澤先生、久野先生からは、申請者へ確認が必要である旨のコメントをいただいております。まず、義澤先生からは、マウスの90日間試験の**2,000 ppm**投与群で十二指腸の変化が認められておりますが、本試験では再現できておらず、毒性所見が全く認められていません。申請者にこの発がん性評価が可能かどうかの説明を求めたいと思っておりますというコメントでございます。つまり、これ以上の高用量での試験実施が難しいという根拠が必要だ

と思いますというコメントでございます。

久野先生からも、評価したいと考えますが、申請者に本試験の最高用量2,000 ppm投与群でマウス90日間亜急性毒性試験と同様の毒性が認められなかったことに対する考査を求めているかどうかというコメントをいただいております。

このことについて、机上配布資料②の9ページを御覧ください。確認事項6としているところです。回答の概要でございますが、このマウスの発がん性試験の用量については、予備試験であるマウスの28日間試験及び90日間試験でいずれも認められた十二指腸を標的器官としているというところでございます。いずれの用量設定試験においても2,000 ppm投与群の雌雄ともに、この十二指腸の変化というものが認められており、そのことから発がん性試験については2,000 ppmを最高用量として設定したというような考察、回答がなされております。

また、90日間の試験で認められた所見がこの発がん性試験では出なかったということにつきましては、先ほどから御議論、御確認をいただいているのと同じように、この十二指腸を初めとする腸管の肥大/過形成については、被験物質あるいはその代謝物の刺激によると考えられるというところで、ただ、この変化自体が可逆的であって、腸管粘膜の適用性により発がん性試験の投与後期には病変が回復したと考察するという回答が出されております。

42ページに戻りまして、【事務局より】の②を御覧ください。325 ppm以上投与群の雌における卵巢の絶対及び比重量増加について、卵巢のほうとの関連が考えられまして、卵巢のほうに加齢マウスで認められる一般的な所見であるという考察に基づきまして、検体投与の影響としない案としておりました。この点についての扱いについて御検討をお願いしておりましたが、いずれの毒性の先生方からも事務局案に同意して、検体投与の影響としないというところの御同意をいただいております。

1点、事務局から御提案になるのですが、この卵巢の重量増加につきまして、検体投与の影響としないということによろしければ、この【事務局より】に記載した旨をこちらも本文中に追記してはどうかと考えておりますので、あわせて御検討をいただければと思っております。

慢性毒性/発がん性については以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

39ページの7行目からですけれども、まず、イヌの1年間慢性試験についてです。このボックスの中ですけれども、私から修正させていただきました。1つは、好酸球の増加ですけれども、確かに増えているのですが、200%以内くらいで背景値の中の変化ではないかなと思いました。なので、好中球の増加とモノサイトの増加は比較的大きな変化だったので、残したらいいと思いますけれども、E_{os}の増加は毒性にはならないのではないかなと思いました。

40ページの4行目ですけれども、表28の脚注のところに途中死亡をした2例の所見が幾つか書かれているのですが、2匹の所見がそれぞれ症状が違うのですが、血小板の減少だけが両方に認められたということなので、これをここに追加してはどうかと思いました。

イヌの1年間の試験で、義澤先生から低アルブミン血症について考察してほしいということで、今、事務局から説明があったのですけれども、まず、この点については、今の事務局の回答でよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

このイヌの1年間の慢性毒性試験で、雌のトップドーズ2例が切迫と殺をされています。1例の死因は重度の貧血によるものと、もう一例を申請者は回答しています~~けれども~~が、これは中度の低アルブミン血症、多臓器の広範な浮腫及び腹水が原因だったと書いてあります。後者のほうは、申請者は先天性~~の~~異常という回答をしているのです。例えば机上配布資料②の5ページの確認事項4でございます。その①が確認事項ですけれども、これに対して回答概要の5行目、「当該動物の先天性異常による誘発病変である」と記載されております。

私も山手先生もそうだと思うのですが、この記載にちょっと疑問を持っています。通常、イヌの毒性試験の場合は、試験開始前に色々な検査をして、異常のないものを毒性試験に用います。先天異常の場合は、まずその時点ではじかれるだろうと思うのです。ということは、先天異常ではないのではないかと思います。だから、この動物に関しても当被験物質投与による何らかの影響で死に至ったと、切迫と殺した状態になったと判断すべきだろうと考えています。39ページに戻っていただくと、表28のほうには、きちんとこの2例とも所見が表に記載されていますので、表に記載したままで置いておいて問題ないと思っています。

以上ですが、よろしいでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

今の点については、何か毒性の先生方から御追加等がありますでしょうか。私も調べてみたのですが、イヌで低アルブミン血症というのは、ごくまれに報告はされていると思います。ただ、それが例えばビーグルで先天的に起こったというようなことが書かれているかという、そうではないので、やはり今は義澤先生が御説明になったように、先天性というような言葉を使うと、ちょっと誤解があるなと思います。症状として、今の低アルブミン血症とか浮腫がみられたというのは事実ですので、機序といいますか、なぜそういう浮腫とか腹水まで起こったかという説明はもちろんできないのですけれども、そういう意味で不明ではあるけれども、投与による影響が修飾している可能性というのは否定できないということで、今、義澤先生が最後に言われたように、そういう所見を残しておくということでいいのかなと私は思ったのですけれども、そういうところで何か。

○吉田（緑）委員

先生方の御判断だと思うのですが、この2年の動物が死んだのが投与9週及び12週目で、なぜ90日には出なかったかという疑問が1点。あと、個体別を見ますと、850という死んだ2例のどうも死に方は大分違うだろうと。特に申請者が先天異常ではないかと言った例は、ほとんど餌も投与開始以降、非常に食べるのが、あまり食いがよくない個体であり、体重の伸びもよくなくというので死んでいる。もう一匹というのは、ぱたっと死んでいる。

ただ、先ほどから義澤先生がおっしゃっているように、この剤の特徴として、何らかの胆道系への代謝というようなことの関与があるのであれば、何か投与によるプラスアルファがこういう個体を死に至らしめたのかなということもあると思うのですが、この2匹を同じように考えていいのか、申請者が言うように片一方はアクシデントというか、そういった偶発的なもので、もう一匹は投与だったのか。でも、投与だとしたら、4分の1にしる、4分の2にしる、その用量で動物が死ぬというのは結構強い毒性プロファイルのように思うのですが、全体から見ると非常に毒性プロファイルは弱いですね。あまりクリアな毒性もなく、回復性の胆管肥大にしるミニマムですね。そのあたりをどう考えられるかということを議論していただければ、ありがたいかなというように思います

○義澤座長代理

まず13週の試験で認められていない。おっしゃるとおりです。なぜ認められなかったか。1年間の試験で、途中でこういう変化が認められたかというのは、ちょっとわかりません。試験を実施している時期も一緒ですし、施設も一緒です。動物の生産所までは調べていませんけれども、同じところ施設でやっているの、恐らく同じだと思っております。何でここで違いが出たかというのは、はっきり言ってわかりません。色々考えたのですが、わからないのが事実です。

この2例は病変の出方が違います。症状の出方も違います。ここもはっきり言ってわからない。ただ、結果的には高用量で試験の途中でこういう状況が起こったということは、被験物質の投与が何らかの引き金で、~~直接的なことはわかりませんが、~~個体を死に至せたと判断すべきだと思います。全体的には、これは毒性だと判断したほうがベターかなと思います。その辺はいかがでしょうか。

○松本座長

久野先生、平林先生、どうでしょうか。

○久野専門委員

義澤先生が言われるみたいに、同じ剤を使って死ぬのなら同じ死に方をするだろうと、それは確かにそのとおりだと思うのです。あとは90日で出ていないというのも再現性が無いと言われれば、そのとおりで、何らかのトラブルがあったかとか、あまりわかっていないような異常があった個体であるかということになると思うのです。非常に弱い剤ですので、扱いとしてはこの場所でいいかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生、何かありますか。

○平林座長代理

おっしゃっているとおりです、確かに再現性はないし、剤のプロファイルとしても、そんなに毒性が強いほどではないにもかかわらず、ここで2匹が死んでしまったということをどう捉えるかということだと思いののですが、起こったことはやはり投与が何らかの引き金を引いたと考えられると思いますので、所見はここにこのように記載をしておくということではいかがかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。どうぞ。

○義澤座長代理

この1例の805番は、かなり栄養状態が悪かったとみえるのです。通常、毒性試験の中で栄養失調状態が続く場合は別に餌をお湯に溶かしてあげたりとか、色々なケアをしながら動物実験をしていくのです~~けれども~~、それでも回復をしなかった。この個体が非常に~~感性感受性~~が高いのかどうかはわかりません~~けれども~~、結果的には毒性と考えざるを得ないというのが現状だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

摂餌量のこともあるのですけれども、タンパク、特にアルブミンの減少が著明で、こういうのがイヌの低アルブミン血症、まさにそういうことに結びついていくと考えられるので、薬物がそのままある機序でどうなったかということはわからないのですけれども、一応こういう所見を投与による毒性としてまとめておきたいと考えますが、それでよろしいでしょうか。ということで、なかなかこの症状は原因といいますか、要因を限定するのは難しいのですけれども、一応この表のとおり、所見を残しておくということにさせていただきます。

義澤先生からもう一つ、肝細胞の希薄化という話がボックスにあるのですが。

○義澤座長代理

これは申請者の回答のとおりです。グリコーゲンの増加です。多分、皆さんはお聞きになったことがない日本語かもしれないので、一応確認させていただきました。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、次に、2年間慢性毒性/発がん性のラットに移らせていただきます。まず、ボックスの中の涙腺リンパ球集簇という点ですけれども、義澤先生、平林先生から修正をいただきました。義澤先生から涙腺の病理組織学的な変化について削除をいただいているのですが、この点について御説明をお願いします。

○義澤座長代理

涙腺の病理変化~~なの~~です~~けれども~~、加齢性的変化として、よくみられる変化です。実

際にこれはデータを見ていたら、雄のほぼ全例で認められているのでです。雄のコントロールのほうです。ただ、病変の程度については投与量が増えるにつれて、病変の程度が上がってきているということです。雌では中間ドーズの550 ppm以上で発生例数並びにちょっとですけれども、頻度が上がっている。これをどう捉えるかということなのですが、そこで実際のWistar Hannoverの背景データを用いて説明をしていただけませんかという質問をさせていただきました。それが机上配布資料②の8ページに書かれています。確認事項5です。

背景データの数値が机上配布資料③の30ページと書いてあるところです。机上配布資料④の前です。机上配布資料③の一番最後です。これが涙腺の変化です。この一番下のパーセンテージを見ていただくと、ものすごく発生頻度が低いのです。例えば雄、この試験では、ほぼ全例にみられているのですけれども、背景データが、これは雌ですね。雌で大体1.7~23%くらいまでばらついています。この辺に比べたら、今回の試験では発生頻度も上がっているということから、皆様は被験物質の影響と考えるべきだろうということ言われています。

データを見る限りは、やはり皆様のおっしゃるとおりなのかなという気がしています。質問をしたのですけれども、皆様の言われるように、事実どおり、データどおり、影響として残しておくということではどうかなと思います。ただ、個人的には、私は化学物質の影響としてこの変化の増加がみられたことは経験がありません見たことはないです。というので、個人的な意見ですけれども、影響として、ここを残しておこうというふうに変えをします。

○松本座長

わかりました。皆さん、山手先生、久野先生、平林先生は記載をしておいたらどうかということで、今、義澤先生がそれでいいということなので、結局どういう言葉でこれは残せばよろしいですか。このままでよろしいですか。

○義澤座長代理

ハーダー腺化生が一番なじみやすいと思うのです。毒性病理の教科書にもそのように記載をしているのですけれども、先生はいかがですか。

○吉田（緑）委員

ハーダー腺化生というのは毒性ですかね。

○義澤座長代理

何か変化、壊死とか炎症、回復性変化で、その一部が化生。

○吉田（緑）委員

扁平上皮化生でも何かあったから。

○義澤座長代理

そうです。

○吉田（緑）委員

確かに雄だと、ほぼ100%ですよ。私はWistar Hannoverはそんなにみたことがないので、むしろWistar Hannoverを一番よくみていらっしゃる先生方のエキスパートジャッジで決めていただいてもよいのではないかと私は思っております。

○義澤座長代理

個人的には、私は違う影響ではないと思っています~~けれども、吉田先生が言われるように~~。ただ、データを見る限りは、やはり残さざるを得ないなと思っているのです。

○松本座長

数的な面、発現率というか、発症率からすると残さざるを得ない。その言葉は今の言葉でよろしいですか。事務局、それでよろしいですか。久野先生の意見はいかがでしょうか。

○久野専門委員

あまり詳しくないのですが、英文表記のままでも結構ですし。

○義澤座長代理

英語表記もありですか。

○久野専門委員

どうでしたか。適当な訳がない場合には。

○横山課長補佐

そうですね。こういったものだろうという日本語の後に、括弧で原語を書いていただくというケースはあります。

○義澤座長代理

では、毒性病理学の本があるのです~~けれども~~が、あれを書いたのは私なので、正直色々調べて書いているのですが、私は経験したことがないです。

○松本座長

言葉を決めてください。

○義澤座長代理

言葉はどうしましょう。英語表記がいいのだったら、英語表記で。

○久野専門委員

教科書をお書きになっている先生の言うとおりがなと。

○義澤座長代理

ハーダー腺化生が一番わかりやすい日本語です。

○松本座長

では、ハーダー腺化生でお願いします。ラットの発がん性はそれでよろしいでしょうか。ほかに何かなかったかな。大丈夫ですね。

次にマウスの発がん性試験で、その用量設定のことで、最高用量で毒性所見がないので、この取扱いをどうするかということを今、事務局から色々御説明をいただきました。先生方からも色々意見をいただいているのですが、結局のところを言うと、幾つかの試験をして、2,000 ppmで変化が認められているということは回答として来ましたので、一応この

試験はこのまま採用するということにさせていただこうと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

もう一つは、2番目です。325 ppm以上の雌で認められた卵巢の重量、卵巢のう胞についてのことですが、これも今、事務局から御説明がありましたけれども、結果としては投与による影響とはしないということと、ただ、そうであれば、卵巢のう胞は加齢マウスで認められる一般的な所見なので毒性としなかったというような文言をここに書いておくかということなのだと思いますけれども、その点についてはどうでしょうか。よろしいですか。

事務局はよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

では、卵巢のう胞は加齢マウスで認められる、そういう一般的な所見であるので、毒性と判断しなかったということを追記していただくということでよろしくをお願いします。ということで、一応、慢性/発がん性について、今ざっと来たのですが、何か落としたところというか、追加するところはよろしいですか。

それでは、生殖発生試験。何かありますか。

○横山課長補佐

すみません、イヌの90日間の試験で胆管に影響が出ていて、その病理の所見を御覧になった山手先生から追加で御意見が来ていて、胆管増生以外にoval細胞の増加もある印象ですというのがあって、これに対して、きちんとピアレビューもやってあるからというような説明が来たことについて御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。資料は机上配布資料⑥に回答がございます。

○松本座長

回答は肝臓の病理についてピアレビューを行ったという、一言で言うと、そういう回答があったということなのですが、私は細かいことを説明できないので、義澤先生、御説明をお願いします。

○義澤座長代理

机上配布資料⑥を見ていただくと、最後の2行ですね。「(oval)細胞は多能性で間実質細胞及び胆管上皮細胞の前駆細胞であり」云々と書かれています。過形成病変に付随してみられる。これが一般的なのですが、イヌの場合、胆管過形成で所見をとられます。あえてovalセルと分けてないのが普通だと思いますので、オリジナルの所見どおりでいいと私は思います。加えて、これは第三者ピアレビューを行っているということですね。このままでいいのではないかと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

ということでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、生殖発生毒性のほうをお願いいたします。

○藤井専門職

43ページ、2行目から生殖発生毒性試験でございます。まず、ラットを用いた2世代繁殖試験でございます。毒性所見は表32に示されているとおりでございます。無毒性量としては親動物の雄で62.5 mg/kg体重/日、親動物の雌及び児動物の雌雄で最高用量の1,000 mg/kg体重/日、繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

44ページ、2行目の【事務局より】を御覧ください。この試験はF₁世代の雌の1,000 mgのところでは原始卵胞数減少が認められておりますが、同一個体内でも切り出し部位によってばらつきが大きいというようなこと。また、繁殖能、性周期及び生殖器における検体投与の影響が認められなかったということから毒性所見としない案としておりました。この点につきまして、山本先生、栗形先生とも事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。

続きまして、4行目からラットを用いた発生毒性試験でございます。この試験については事前に事務局から2点御確認をお願いしておりました。まず①ですが、母動物で認められた250 mg/kg体重/日以上投与群での体重増加抑制についてでございます。250 mg/kg体重/日投与群については統計学的有意差が一時的に認められたのみであり、毒性所見としなかったというところ。一方、1,000 mgについては摂餌量減少とあわせて毒性所見としたというところでございます。また、この体重増加抑制及び摂餌量減少とも程度が僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしない案としております。

②といたしまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた骨化遅延についてでございます。ドシエでは用量相関性が不明であるということ、ごく僅かな発育遅延が影響した所見と考えられ、可逆性で出生後の生存や発育に長期間影響するものではないと考察されておりますが、腹単位の発生率では有意差があり、背景データを超えているということから、評価書案では毒性所見とする案としておりました。

この2点につきまして、まず、山本先生からは、①体重増加抑制について、事務局の御提案に賛同します。②骨化遅延についても投与の影響はあると思います。本剤は毒性が弱いので、本試験で用いられた用量の範囲内で用量相関性がみられないからということで毒性がないとは言えないと考えますという旨、コメントをいただいております。

一方、栗形先生からは母動物及び胎児ともにNOAELは1,000 mg/kg体重/日でもいいのではないかとコメントをいただいております。理由といたしましては、同じ用量にて実施されました2世代繁殖試験及び、この発生毒性試験の予備試験で母動物の体重に影響が認められていないので非常に弱い変化と考えられますというコメントでございます。

また、胎児の胸骨分節の未骨化について、しばしば観察される変化で評価に迷うことが多い所見です。個体差が多く、生後観察からは毒性学的意義は低いと考えられますとコメントをいただいております。

本試験の母動物及び体重の変化というものは、いずれもとても弱い変化であって、2世代繁殖試験及び本試験の予備試験の1,000 mg/kg体重投与群の母動物体重の変化から再現性は低いのではと感じております。よって申請者からの報告どおりでよいと考えましたというコメントをいただいております。毒性の先生方の御意見をお聞かせくださいともいただいております。

この点につきましては、机上配布資料④として、ラット発生毒性試験の体重増加量及び摂餌量について報告書の抜粋を御用意しております。御参考までに、6ページからは用量設定試験についても同様に報告書の抜粋をつけておりますので、扱いについて御確認をいただきたいと思います。

45ページ、2行目からはウサギの発生毒性試験でございます。この試験については、無毒性量は母動物で50 mg/kg体重/日、胎児では本試験の最高用量である150 mg/kg体重/日であると考えられたとしており、催奇形性は認められませんでした。事務局から1点お伺いをしておりまして、150 mg/kg体重/日投与群の母動物における体重減少/増加抑制について、程度が僅かと考えられましたので、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。この点について、山本先生、栗形先生のいずれも事務局案に賛同いたしますとコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験は以上となります。

○松本座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性です。まず44ページのボックスに【事務局より】、原始卵胞数減少について毒性所見としませんでしたということで、山本先生、栗形先生から問題ないと思います、事務局案でいいですということですが、特段追加等はございませんか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

次が、発生毒性のラットの試験です。母動物で認められた250 mg/kg体重以上の体重増加抑制。これが妊娠6～7日というところだけですけれども、毒性所見としませんでしたということが1つと、もう一つは、1,000 mg/kg体重で認められた投与初期の体重増加抑制について、最初の影響がずっと終了まで続いているということから毒性所見としなかった。だから、体重も摂餌量減少もARfDのエンドポイントとしませんでしたという、その点については、山本先生からは事務局の御提案でいいですということ。

栗形先生のお返事については、NOAELが1,000ではないか。つまり、影響でないという話ですね。

○薬形専門委員

はい。

○松本座長

そういう非常に弱い変化だからという御意見をいただきました。一番最後に毒性の先生方に意見をお聞かせくださいと書いてあるのですが、ぜひ御専門のお二人で判断をしていただければと思いますけれども、例えばですが、机上配布資料④の最初のページに体重のグラフがあって、ぱっと見たところ、高用量だけ低いではないかと見えるのですが、よく見ると確かに差がすごく僅かというか小さいので、そういうことを薬形先生はおっしゃっているのかなと私は感じたのですけれども、毒性の先生方ということが書いてあるので、久野先生、こういう体重あたりを御覧になって何か御意見がありましたら。

○久野専門委員

とても微妙な采配が必要なグラフだなというイメージです。ちょっと判断は難しいかなと思いました。

○松本座長

薬形先生、どうぞ。

○薬形専門委員

すみません、そういうふうの問題提起をしたのですけれども、私もすごく微妙だなと思って、ただ、その胎児の胸骨を影響とすると、うーんと思うところが強くなってしまったのですが、ずっと考えていくと、やはりこれはプロファイルとしてはすごく毒性が弱いので、再現性がないかもしれないし、また、出るかもしれないと考えると、毒性が弱いということから毒性としないということも言えないので、3回やって1回こういう体重が落ち、胎児への骨化遅延も起き得るということは否定しないほうがいいのかと思って、NOAELは250でよろしいのではないかと考えを変えてまいりました。

○松本座長

今のお話は、最高用量の1,000 mg/kgは微妙だけれども、影響として考えてもいいけれども、250はNOAELであると。一言で言うと、そういうことですね。

○薬形専門委員

はい。

○松本座長

山本先生はどうでしょうか。

○山本専門委員

結構です。

○松本座長

わかりました。ということなので、1,000 mg/kgで認められた体重増加抑制という点ということでよろしいですか。

○薬形専門委員

事務局案どおりで結構です。1,000 mgは影響です。

○松本座長

そうすると、このARfDのエンドポイントとしませんでしたと、これもこれでよろしいですね。

○栗形専門委員

はい。

○松本座長

わかりました。そこはそういうふうに事務局案どおりということにさせていただきます。もう一つは、胎児で認められた骨化遅延についてですけれども、毒性所見としましたという点についてはいかがでしょうか。

○栗形専門委員

これも微妙な所見ですけれども、母動物の体重増加抑制に起因していると考えられるので、1,000 mgは影響とするという判断で結構です。

○松本座長

そうすると、NOAELが250 mg/kgということですか。

○栗形専門委員

はい。

○松本座長

わかりました。

○横山課長補佐

恐れ入ります、すみません。事前にお伺いしなかったのですけれども、今のラットの試験の胎児のほうの骨化遅延ですね。こちらは非常に僅かな変化ということで、今、御判断をいただいたのと、母動物でもやはり僅かな変化なのですが、体重の変化なども出ているので、これはARfDのエンドポイントにしないということでもよろしいか、念のために御確認をお願いします。

○栗形専門委員

しないでいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。エンドポイントとはしないということでお願いいたします。

次に、発性毒性のウサギですけれども、これは母動物で妊娠6～13日にかけて体重減少、増加抑制が認められたという点で、程度が僅かだからARfDのエンドポイントとしなかったということについて、お二人の先生とも事務局案でいいですということで、これはこれでよろしいでしょうか。

○栗形専門委員

はい。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性について、何か御追加等はよろしいですか。

それでは、遺伝毒性のほうをお願いいたします。

○藤井専門職

46ページ、1行目から遺伝毒性試験でございます。結果については表33のとおり、全て陰性でございます。ジクロベンチアゾクスに遺伝毒性はないものと考えられました。

若栗先生から1点コメントをいただいております。表中の濃度記載についてですが、*in vitro*試験では、復帰突然変異試験のように濃度範囲を記載している場合と、染色体異常試験のように個別の濃度を記載している場合があります。使い分けがあるのでしょうかというところでございます。

染色体異常試験については今回個別の濃度で記載を、当初は評価書案として記載したところですが、過去の剤ですと幅で書いているもののほうがどちらかと言えば多いところでございます。今回は範囲での記載に修正をいたしました。御参考までに*in vivo*の小核試験についてはこれまで個別濃度で書いているというところでしたので、そのままとさせていただきます。

47ページに行ってください、代謝物M1、M2、M3、M4、M8及びM14及び原体混在物を用いた試験結果について、表34のとおりでございます。代謝物M1及びM2については*in vitro*染色体異常試験で陽性、こちらは構造異常誘発が認められましたが、*in vivo*小核試験では陰性というような結果でございました。

この試験に関しまして、まず当初、【事務局より】として、1点お伺いをしております。代謝物M1及びM2を用いた小核試験の扱いでございます。こちらはいずれも社内試験、非GLP試験として行われておりまして、動物数等がガイドラインを充足しておりませんが、染色体異常試験で構造異常が認められたことに対する有益な補完情報であると考え、参考資料とする案としております。この点について、増村先生、また、若栗先生からも事務局案どおり、参考資料と記載するという事でよいと考えますという旨、コメントをいただいております。

表34の中でございますが、代謝物M2の結果の記載について、若栗先生から1点修正をいただいております。48ページの3行目の注釈bのところですが、+S9条件下及び-S9の24時間処理条件下で染色体の構造異常が認められたと御修文をいただいております。

遺伝毒性については以上となります。

○松本座長

ありがとうございます。

今、御説明をいただいたとおりで、原体は、遺伝毒性試験はマイナスですけれども、M1とM2の染色体異常試験で陽性があったという結果でした。

まず、46ページです。若栗先生から表33の中で修正をいただいておりますけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

○若栗専門委員

いただいたときの表中の表記が範囲のものと個別の濃度のものがあったので使い分けがあるのかなという、ただそれだけの疑問ですので、事務局のほうで直していただいたとおりで、ありがとうございます。

○松本座長

わかりました。ありがとうございました。そうしますと、46ページの若栗先生からの質問のことも含めて、修文をいただいたということで、47ページの表43の中に若栗先生から修文をいただいて、これは今のことと同じでしょうか。違うのですか。

○若栗専門委員

一部は記載の修正をしておりますし、もう一つのほうは先ほどと同じで、濃度の記載の修正です。

○松本座長

ありがとうございました。では、これはこれで修正されているということでよろしいですね。

○若栗専門委員

はい。

○松本座長

それと、48ページの表34の脚注ですけれども、bというところで若栗先生から修文をいただいておりますが、これはこれでよろしいですか。

○若栗専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それで今のこととダブるかもしれませんが、48ページの下段に【事務局より】ということで、記載を修正しましたが、これでよろしいですかという点がまず1つあるのですけれども、これはこれでよろしいですか。参考資料とするかどうかということです。

○増村専門委員

結論としては参考資料だと思います。個人的には、染色体異常試験は陽性でしたので、これは小核試験はGLPでやってほしかったです。これは参考資料になっている試験は社内試験で恐らく申請よりかなり前に内部でやった実施したデータをそのまま出しているのですけれども、染色体異常試験や復帰突然変異試験はGLPでこの申請用に新しくデータをとられているので、この小核試験だけ何でやってくれなかったのかなというのは、個人的には思います。やはり1用量で1群3匹の試験なので、参考資料とせざるを得ないということだと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

先生方からいただいたコメントは以上ですが、何かほかにお気づきの点がありますか。
よろしいですか。

それでは、一応、食品健康影響評価の手前まで行ったのですけれども、私はさっき指摘を忘れたかもしれませんが、57ページに植物のことで本多先生から、コシヒカリとヒノヒカリの試験のことでコメントをいただいている、ここは私は触れなかったと思うのですが、これは直っているということでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。失礼しました。

それでは、食品健康影響評価の前までで、何か取りこぼしといたしますか、議論をしておくべきことはないですか。よろしいですか。よろしければ、食品健康影響評価。

○横山課長補佐

休憩をとっていただかなくても大丈夫ですか。

○松本座長

わかりました。それでは、あの時計で20分まで休憩させていただこうと思います。よろしく願いいたします。

(休 憩)

○松本座長

それでは、時間になりましたので、続きに進めさせていただきます。食品健康影響評価について事務局より御説明をお願いいたします。

○藤井専門職

49ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

4～13行目まで、ラットを用いた動物体内運命試験の結果について記載をしております。

11行目の部分ですね。本文中の修正と同じく、中島先生から、M22について追記の御修文をいただいております。

また、14行目～16行目については、ヤギを用いた動物体内運命試験の結果について記載をしております。

17行目～20行目について、水稻を用いた植物体内運命試験の結果について記載をしております。主要成分としては、稲わらで、代謝物M2、M3及びM14、青刈茎葉では未変化のジクロベンチアゾクスのほかの代謝物M2、M3、M4及びM14が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

続きまして、21行目からは、水稻を用いた作物残留試験の結果について記載をしております。ジクロベンチアゾクス並びに代謝物M1、M2及びM3は全ての試料において定量限界未満、代謝物M4及びM14の最大残留値はそれぞれ稲わらで認められたというものでございます。ただ、可食部、玄米においては、M4及びM14ともに、いずれも定量限界未満というような記載にしております。

26行目から、各種毒性試験結果について記載をしております。「ジクロベンチアゾクス投与による影響は主に体重（増加抑制）、血液（貧血等：イヌ）、肝臓（胆管肥大/過形成、小葉中心性肝細胞肥大等）、十二指腸（絨毛肥大/過形成）及び腎臓（重量増加、皮質尿細管硝子滴等：ラット）に認められた」という記載案にしております。「発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった」という記載案にしております。

この部分につきまして、当初、事務局案では、腎臓の重量増加と皮質尿細管硝子滴等について記載する案としておりましたが、今回は確認事項も出されまして、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着である可能性は高いというような考察がなされております。また、その点について、雄ラットは特異的な所見と考えられるということもございまして、この食品健康影響評価の記載として、このまま残してよいか、あるいは削除をしたほうがよいのかという点について御確認をいただきたいと思っております。

31行目からは、暴露評価対象物質に係る記載となっております。「植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、水稻の飼料として利用される部位に代謝物M2、M3、M4及びM14が認められた」としてしております。「代謝物M2及びM3はラットにおいて認められ、代謝物M4及びM14はラットで認められなかったが、いずれの代謝物も急性毒性は弱く」としてしております。まず、ここまではM2、M3とM4、M14については、ラットで出たかどうかというような違いで書き分けております。その後、「いずれの代謝物も」と続きまして、この「いずれの」というのが何を指すのかわかりづらいという御意見をいただきまして、修正案ですけれども、「代謝物M2及びM3はラットにおいて認められた。」として1回区切りまして、「代謝物M4及びM14はラットで認められなかったが、いずれの代謝物も急性毒性は弱く」というような御修文にさせていただければと思っております。

続きまして、34行目、35行目の部分です。遺伝毒性の結果は陰性であったとしておりましたが、この点は増村先生から、復帰突然変異試験の結果は陰性であったという御修文をいただいております。代謝物M2につきましては、本文中ですね。ラットにおいて認められたという簡潔な記載でまとめておりますが、急性毒性試験の結果、LD₅₀が300～2,000 mg/kgという結果になっております。親化合物より毒性が強いと考えられる点がございまして、一方で作物残留試験の結果、こちらは55ページからでございますけれども、いずれの試験でも定量限界未満でございまして、結果として作物に残らないというようなことから、暴露評価対象物質には含めない案としております。

これらのことを踏まえまして、農産物における暴露評価対象物質をジクロベンチアゾクス（親化合物のみ）と設定する案としております。この点につきまして、本多先生から、

暴露評価対象物質が親化合物のみということについて同意しますとコメントをいただいております。

また、渡邊先生からもコメントをいただいております。「玄米中の親化合物及び主要代謝物の残留濃度から、玄米の暴露評価対象物質として、親化合物のみを設定する案に同意します」というものでございます。続きまして、「飼料用として供与される部位のうち、とりわけ稲わらで代謝物M14が比較的高い濃度で残留しています。急性毒性試験や遺伝毒性試験での結果から、特段、暴露評価対象物質として考慮する必要はなさそうです。しかし、残留量の点から考慮すると、対象物質とすべきではないかと思いました。ただ、一方として、代謝物M14をやぎに投与した体内運命試験の結果を見ると、体内への蓄積は無く、排泄が速やかだったとありますので、暴露評価対象物質として考慮しなくてもよいと判断できますでしょうか」というコメントをいただいております。

この点について【事務局より】として記載をしておりますが、確かに代謝物M14につきましては、作物残留試験の稲わらにおいて親化合物より多く残留しており、代謝物M14を投与した際の畜産物への残留の程度に関する情報が今回示されておられません。ただ、代謝物M14を投与したやぎにおける体内運命試験の投与量ですね。これが作物残留試験の結果に基づく予想飼料最大負荷量より著しく高いということがわかっておりまして、現実的な予想飼料最大負荷量での残留というものは低いと考えまして、今回、暴露評価対象物質は親のみとする案としております。御確認をいただければと思います。

50ページ、3行目からですが、まずADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量5.03 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日と設定する案としております。

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が認められなかったということから、設定する必要がないという案としております。

食品健康影響評価は以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

49ページですけれども、前半の11行目あたりまで中島先生から修文をいただいております。これは動物代謝のところでは御指摘いただいたことなので、これでよろしいかと思います。

代謝物ですけれども、M2、M3、M14というようところが10%TRRを超えて稲わらで認められたということ。ただ、可食部の玄米には、いずれも定量限界未満であったということでございます。

それで毒性のところでは、1点、先ほど事務局から説明がありましたが、28行目の中ほどからの腎臓に関する記載ですけれども、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンに関連するであろうことなのですが、ここに記載することについて、義澤先生、いかがしますか。

○義澤座長代理

該当する毒性試験の表と文章には残しておくのですよね。だから、ここに書いておいて

も問題はないという気もするのですけれども、その辺はいかがでしょうか。

○松本座長

$\alpha_2\text{u}$ -グロブリンの確認をしていないのですけれども、それが原因といいますか、ではないかと推察したのではないのかなという気がしたのですけれども、久野先生はどうですか。

○義澤座長代理

なくてもいいと思います。ここは主な毒性を記載するのですよね。では、全て書いておいたほうがいいですか。

○松本座長

ラットの試験ところの結果には、腎臓の所見はもちろん書いてあるわけですが、結局、食品健康影響評価という最後のサマリーのところでどう取り扱うかという話だと思うのです。

○久野専門委員

省いていいかなと考えます。義澤先生の意見でいいと思います。

○松本座長

平林先生はどうですか。何かお考えがあれば。

○平林座長代理

どうしますかね。所見としては、ちゃんと記載はされていますし、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン沈着であろうということがかなり予想されるということからすると、あえて書かなくてもいいという気がいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生、あえて書かない、あえてというか、ここには食品健康影響評価のまとめとしては書かないということによろしいですか。

○義澤座長代理

わかりました。1点いいですか。その上の27行目の「肝臓」のところなのですけれどもが、「小葉中心性」と書いてあるのですが、「中間性」ですよね。

○松本座長

まず整理ですけれども、腎臓に関する所見は省きましょうという点が1つ。もう一つ、今、出てきたのが小葉中間性、中間帯。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ここには本来における、どんな毒性プロファイルだったかということを書くという、さっき松本先生がおっしゃったことかと思うので、それにあまり今回、肝肥大はかわってこないのではないかなという気はするのです。腎臓についてもちゃんと免疫染色が必要と言うならば、書いていただければいいのかなとも思いますけれども、それでADIが下がったりするわけではないので、読んだ方が、この剤はこういった毒性があるのだなというの

で、できれば種特異的なものは省いていただいたほうが読み取りやすいのではないかと思います。

○義澤座長代理

肝臓については、イヌの胆管肥大と過形成は残して~~おいでやるおく~~。肝細胞肥大については、雌のほうでは適応性変化と判断をして、雄では色々なものが動いているので影響としていたので、これは書きかえないでも別に構わないかなという気がします。

○松本座長

ありがとうございます。ですから、肝臓については胆管肥大と過形成だけを残して、小葉中心性肝細胞肥大という言葉は省くということでお願いします。そこはよろしいでしょうか。

植物体内運命試験のところで、M2、M3、M4、M14のことが触れられているのですが、先ほど、34行目ですが、事務局から御説明があったように、「いずれの代謝物も」と書いてしまうとはっきりしないので、代謝物のM2、M3はラットで認められるが、M4、M14は認められなかったという旨の言葉をここに追加するということがありまして、これはこれでよろしいでしょうか。

それに続いて、遺伝毒性の結果は陰性というところを増村先生から「復帰突然変異試験の結果は陰性であった」と修文いただきましたが、これはこれでよろしいですか。

○増村専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それに続いて、本多先生から、暴露評価対象物質のことは同意しましたという意見で、これはこれでよろしいかと思います。

渡邊先生から、代謝物M14が比較的高濃度で残留しているので、飼料用として稲わらを使うと問題ないかというような御質問があって、私も何かウシが食べたらどうなるのかなということは気になったのですが、事務局から、反すう動物のヤギで調べた結果があるということと、作物残留試験の結果に基づく予想飼料最大負荷量より著しく高い投与量だったということから、作物の残留については心配ないのではないかという御説明がありましたけれども、渡邊先生はよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

実際は、この体内運命試験を見ると、かなり高い濃度でやっておって、その結果、体内に蓄積せずに排泄も速やかであったということで、体内に残留する可能性もかなり低いでしょうということが考えられるので、事務局の御説明どおりで結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

そういうことで、一応、食品健康影響評価のところに残ったのはADIなのですが、次の

51ページ、52ページを御覧いただいて、まずADIに関してですけれども、NOAEL、無毒性量の一番小さいものは、ラットの上の2段階目ですけれども、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄の5.03 mg/kg体重という数字でした。この点についてはよろしいですね。特に問題ないということで、ADIの設定根拠を慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を5.03 mg/kg体重/日として、ADIを0.05 mg/kg体重/日とするということ。

ARfDについては、単回投与による影響はいずれの試験でも認められませんでしたので、設定の必要がないという、そういうことになりますが、この点について特に御意見はあるでしょうか。

特にないようですので、本日の審議を踏まえ、ジクロベンチアゾクスの一日常容摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である5.03 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と思いますが、先生方はよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明願います。

○吉田（緑）委員

事務局に1点お伺いしたいのですけれども、今回、マウスの発がん性試験で特に影響がないということで、この結論なのですが、それについて、この用量設定について特に問題ないというか、評価可能であると判断したというようなことは今まで記載をしていましたか。特にこれを読んだ方がわかりにくいのであれば、一言文言を書き込むことによって、この専門調査会としては90日で影響が出ていることから、本用量設定はということは今までどうでしたか。

○横山課長補佐

よく2世代繁殖試験とか発生毒性試験で書くのですけれども、用量設定根拠を脚注に記載しておくというのではいかがでしょうか。90日の結果から、このような用量が設定されたという、90日でこういう過形成があったので、というような具体的な所見名を挙げて記載するというのではいかがでしょうか。

○松本座長

先ほどの議論の中でありましたけれども、90日間の試験でも、そこまでは書かないのですかね。予備試験までは書かない。予備試験というか、用量設定試験は、そこも全部書くということですか。

○横山課長補佐

予備試験として90日間の試験が実施されているので、用量設定のための実施された90日間の試験で、というような書き方でしょうか。

○松本座長

それでいいと思います。よろしくお願いします。

ほかに何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局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、評価書案を修正いたしまして、少し修正箇所がございますので、もう一度メールでお送りして御確認をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

そうしましたら、日程をよろしいでしょうか。本部会は、次回は3月になりまして、3月20日水曜日、幹事会につきましては、1月25日金曜日、3月1日金曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

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