

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第83回会合議事録

1. 日時 令和元年7月1日（月） 14:00～17:03

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（ピジフルメトフェン）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、久野専門委員、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、永川課長補佐、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、
川井技術参与

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 ピジフルメトフェン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 農薬専門調査会の運営等について
- 机上配布資料 ピジフルメトフェン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第83回食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協

力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

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（ピジフルメトフェン）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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2としてピジフルメトフェン農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

資料4として農薬専門調査会の運営等について。こちらは先日の幹事会で御審議いただいた資料を御用意させていただきました。後ほど内容について御説明させていただきます。

また、机上配布資料を2点御用意しております。

机上配布資料1が、一般薬理試験の自発運動量に関する報告書の抜粋。

机上配布資料2として、事前に確認を行っていた事項に対する回答を御用意させていただいております。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○松本座長

先生方、資料のほうはよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員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。

○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（ピジフルメトフェン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○町野専門職

よろしくお願いいたします。

資料2をお願いいたします。農薬評価書、ピジフルメトフェンでございます。

まず、審議の経緯でございますが、4ページをお願いいたします。

本年4月に要請事項説明があったものでございます。

剤の概要ですけれども、7ページをお願いいたします。

用途としては殺菌剤でございます。構造式としましては、29行目に記載のとおりでございます。

8ページに開発の経緯ですけれども、このものは*N*-メトキシ-ピラゾール-カルボキサミド系殺菌剤ということとして、ミトコンドリア内膜に存在するコハク酸脱水素酵素からユビキノンへの電子伝達を阻害することで殺菌効果を示すものと考えられております。

今回行われる農薬登録申請は、新規申請で小麦、インポートトレランス設定（小麦、大麦等）の要請がなされているものでございます。

9ページ、試験の概要でございます。

まず、10行目から動物体内運命試験でございます。

ラットの①の試験でございます。血中濃度推移でございますが、結果としましては表1に記載しております。血漿及び全血中放射能には標識体による差は認められず、低用量群においては投与0.5～2時間後、高用量投与群においては投与2～8時間後にC_{max}に達したという結果が得られております。また、顕著な雌雄差は認められなかったと記載しております。

表1の記載に関しまして、中島先生から、ほかのパラメータは平均値でT_{max}のみ中央値ですので、その旨脚注に入れてはどうかということをお願いしております、表の脚注にその旨を追記しております。御確認いただければと思います。

10ページの6行目から吸収率でございます。

吸収率としましては、72時間後の吸収率、低用量単回投与群で、雄で81.3%～86.7%、雌で87%～88.3%、高用量ですと雄で18.4%～25.3%、雌で48.6%～55.9%と算出されております。

続きまして、分布でございます。結果としましては表2に記載しております。主な分布

としましては、肝臓、腎臓、副腎等に多く認められております。

続きまして、11ページ7行目から代謝でございます。結果としましては、表3、表4に記載しております。未変化のピジフルメトフェンが糞中で多く認められておりまして、尿、胆汁、血漿中では親化合物はほとんど認められなかったという結果でございます。また、いずれの試料につきましても、多くの代謝物が認められておりまして、主要代謝物としては11ページの15行目からの記載のとおりでございます。

12ページ1行目からラットにおける主要代謝経路を記載しております。5行目、6行目に中島先生から一部修正をいただいております。御確認いただければと思います。

また、その下の表3につきまして、脚注を14ページの1行目から記載しております。2行目からの表中でAと記載しているところ、中島先生から御修正をいただいております。

この試験の結果ですけれども、高用量投与群の胆汁のデータが2個体それぞれの分析値が出されておりましたので、評価書案では平均値を記載する案としておりまして、中島先生から御承知の御意見をいただいております。

その下の表4は、血漿中のデータを、単位を%AUCで記載しておりまして、そちらにつきましても中島先生から御承知の御意見をいただいております。

15ページ4行目から排泄の結果でございます。結果としては表5に記載しております。主に糞中に排泄されたという結果でございます。

また、胆汁中排泄を次のページの3行目から記載しておりまして、胆汁中排泄につきましては、低用量投与群では65.7%**TAR**～80.5%**TAR**、高用量になりますと、いずれも雄で15.1%**TAR**～19.3%**TAR**、雌で35.8%**TAR**～40.7%**TAR**であったという結果でございます。

続いて、17ページ2行目からラットの②の試験でございます。こちら、ピジフルメトフェンの血中濃度を測定している試験となっております。

結果としては表7に記載してございまして、本文中9行目から T_{max} 及び $T_{1/2}$ につきましては、雌雄とも投与量の増加に伴い増加したが、 C_{max} 及びAUCは非線形を示したと記載しております。また、絶対的バイオアベイラビリティは雌雄とも低くと記載しておりまして、こちらにつきまして、中島先生から、顕著な性差が認められている旨についてもドシエに記載されておりますので、その旨も入れてはどうかといただいております。

その旨、10行目の後ろのところから、雌雄の数値と顕著な性差が認められたということを追記いたしました。御確認いただければと思います。

続いて、18ページの10行目からマウスの①の試験でございます。

まず、代謝です。こちらもラットと同様でして、尿中においてピジフルメトフェンは認められず、糞中では主要成分としてピジフルメトフェンが多く認められたという結果でございます。また、代謝物につきましても、いずれも主要なものが認められているという結果でございます。

また、21行目からマウスにおける主要代謝経路を記載しておりまして、次の19ページの1行目からのところに、中島先生からラットと同様の修正をいただいております。また、

表9につきましても、20ページの2行目からの脚注のところに、中島先生に同様の修正をいただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、20ページ7行目から排泄でございます。こちらもラットと同様でして、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

続いて、21ページ、マウスの②の試験でございます。こちらはピジフルメトフェンの血中濃度を測定している試験でございます。結果としては表11、表12に記載しておりまして、本文中に記載ですけれども、8行目からのところ、こちらもラットと同様に C_{max} 及びACUは非線形を示したという結果でございます。

続いて、22ページ5行目からウサギの試験でございます。妊娠のウサギを使って血中濃度を測定しております。結果を表13にまとめております。 C_{max} 及びACUの増加量が投与量の増加よりも小さく、300 mg/kg体重以上の投与群では非線形を示すというような結果でございます。

続きまして、23ページ、3行目からヤギの試験でございます。主な代謝物は13行目から記載しておりまして、まず、乳汁中では未変化のピジフルメトフェンのほか、10%TRRを超える代謝物として、代謝物F、H、L及びNが認められております。臓器組織中におきましては、未変化のピジフルメトフェンのほかに、10%TRRを超える代謝物としてAh、F、G、Lが認められております。

24ページ11行目からニワトリの試験でございます。こちらも結果を20行目から記載しております。卵、臓器及び組織中の成分として、未変化のピジフルメトフェンが認められております。また、10%TRRを超える代謝物としましては、代謝物F、G、Hが認められたという結果でございます。

次のページ15行目から、畜産動物における主要代謝経路を記載しておりまして、19行目からのところ、ラット、マウスと同じように中島先生から御修文をいただいております。御確認いただければと思います。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、今、御説明いただきました、9ページからの動物体内運命試験ですけれども、まず、御修文いただいた点について確認させていただこうと思います。

まずは10ページの1行目ですけれども、中島先生から平均値で T_{max} のみ中央なので、その旨を脚注に入れてはどうかということで、事務局に追記していただきました。これは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。

次が12ページの5行目、6行目ですけれども、これも文章の修文をいただいたということです。これもよろしいですか。

ありがとうございます。

それから、14ページの2行目からの表3の脚注です。ここも脚注の修文をいただきました。これも特に問題ないと思いますけれども、ありがとうございます。

次に、【事務局より】と15ページにありますけれども、これは承知しましたということですので、今のところに反映されていると思います。

17ページの10行目、11行目、性差があるというバイオアベイラビリティについて、雌雄差がはっきりしているということで御修文いただきました。これも特にはよろしいですか。

ありがとうございます。

次に修文いただいたのは、19ページの1行目、2行目です。これも御修文をいただいたということでよろしいかと思います。

続いて、20ページの表の最後の脚注も、先ほどと同じで修文いただきました。ありがとうございます。

あと、御修文いただいたのは、一番最後の25ページの19行目、20行目に修文いただきました。ありがとうございました。

今、事務局から御説明いただいたとおりで、この剤は肝、腎、副腎に分布するということが。続いて、肺や甲状腺などにも分布して、糞中に主に排泄されるというような説明がありました。そして、今、修文いただいたところにもありましたけれども、雌雄差があるということでしたけれども、中島先生、動物代謝全体を通して何かコメントしていただけることはあるでしょうか。

○中島専門委員

特に追加コメントはありません。

○松本座長

わかりました。ありがとうございました。

動物代謝について、先生方何か。

どうぞ。

○山本専門委員

大したことではなくてすみません。

23ページの表14の一番下に、左から脂肪、大網膜とありますが、大網は膜の名前なので「膜」は要らないです。

○松本座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

それでは、ほかはよろしいでしょうか。よろしければ、植物体内運命試験のほうをお願いします。

○町野専門職

26ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。

まず、(1) としまして、小麦の試験でございます。結果としては表18にまとめておりまして、主要成分としては未変化のピジフルメトフェンでして、代謝物としてB、Cが認められておりますけれども、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

続きまして、18行目からトマトの試験でございまして、結果は次のページの表19にまとめております。こちらにつきましても、主要成分は未変化のピジフルメトフェンでございまして、代謝物としてB、Cが認められておりますけれども、いずれも4%TRR未満という結果でございました。

こちらにつきまして、6行目に渡邊先生から、トマトではピジフルメトフェンの土壌処理に根からの吸収移行を確認しているというコメントをいただいております。「土壌からの根を介したピジフルメトフェンの果実への吸収移行は少なかった」と追記するとよいといただいております。

こちらのコメントを踏まえまして、ページをお戻りいただいて、26ページの26行目からその旨を追記させていただいております。御確認いただければと思います。

27ページにお戻りいただきまして、13行目からなたねの試験でございます。

結果としましては次のページの表20に記載しておりまして、こちらも主要成分としては未変化のピジフルメトフェン、代謝物としてはB、Cが認められておりますけれども、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

こちらの記載につきまして、渡邊先生、本多先生からコメントをいただいております、28ページの8行目のボックスに記載しております。

まず、渡邊先生からは、なたねでも水和剤を使用していますというコメントをいただいております、記載のほう、27ページの14行目の「フロアブル剤」となっておりますところを「水和剤」に修正いたしております。

本多先生からは、まず1つ目としまして、なたねでは設定用量と実測値がかなり違うため、ここでは実測値を記載しているということと理解しましたというコメントをいただいております。また、茎葉部の記述につきまして、データ取得に関する記載はないのでなくてもよいのではということでございます。

こちらは事務局で確認いたしまして、27ページの16行目、17行目の記載でございますけれども、削除する案とさせていただいております。御確認いただければと思います。

続いて、28ページの14行目から、植物の代謝経路につきましてまとめております。15行目のところ、渡邊先生から脱O-メチル化によるBの生成と御修正いただいております。御確認いただければと思います。

また、これにあわせまして、1つ事務局から御確認させていただければと思うのですけ

れども、先ほどの動物体内運命試験のところでもBの生成に関する記載を同様に記載しておりまして、こちらについても御修正したほうがよろしいか、あわせて御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

続きまして、29ページ3行目から土壌中運命試験でございます。

まず（１）としまして、好氣的土壌中運命試験でございます。半減期としましては18行目に記載のとおりでして、384～1,750日と算出されております。15行目、16行目の記載につきまして、渡邊先生から「揮散性物質」というところを「揮発性物質」と御修正いただいております。

また、表21に網掛けのところが4点ございまして、こちらにつきまして、本多先生から数値をドシエのデータに合わせたということで御修正をいただいております。事務局のほうで確認しましたところ、御指摘の数値というのはドシエの7-12～13ページに記載の表7.1.2.01-9～13の抽出液合計値ではないかと推測するのですが、評価書案では、ドシエの8～9ページに記載の表7.1.2.01-2～6に記載されています抽出液合計値を用いて記載をしておりまして、御確認いただければと思います。

続きまして、その下4行目から好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。結果については表22にまとめております。こちら、半減期としましては、313～1,970日と算出されております。

続いて、32ページ3行目から土壌表面光分解試験でございます。推定半減期につきましては表23にまとめてございます。御確認いただければと思います。

それから、19行目、（４）としまして、土壌吸脱着試験でございます。計算された吸脱着係数につきましては、次の33ページの2行目から表24にまとめております。

続いて、7行目から水中運命試験でございます。

まず、加水分解試験でございます。結果としましては、いずれの緩衝液においてもピジフルメトフェンは安定であったという結果でございます。

続きまして、19行目から水中光分解試験でございます。半減期としましては32行目から記載しておりまして、緩衝液中では89.1日、自然水中では33.3日という結果でございます。

25行目、渡邊先生から表27が抜けているということで、記載のない表について記載してしまっておりまして、記載を削除しておりますので、御確認いただければと思います。

続きまして、34ページ4行目から土壌残留試験でございます。結果は表25に記載のとおりでございます。

続いて、その下13行目から作物等残留試験でございます。

（１）としまして、作物残留試験でございます。まず、国内のデータですが、小麦を用いてピジフルメトフェン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に記載されております。最大残留値としましては19行目に記載のとおりです。また、海外のデータにつきましては、小麦、トウモロコシ等で実施されております。結果としましては、ピジフルメトフェンの最大残留値としまして、23行目からのとこ

ろ、最終散布0日後に収穫されたほうれんそうの16 mg/kgと記載しております。

まず、23行目のところ、本多先生から御修正をいただいております、「最終散布日」でどうかといただいておりますが、事務局のほうで「最終散布当日」でいかがかと考えておりますので、御確認いただければと思います。

また、この作物残留試験につきまして、別紙3、別紙4でまとめておりますけれども、そちらのほうにも本多先生からコメントをいただいております。

まず、別紙3としまして、79ページをお願いいたします。

国内の作物残留試験の結果をまとめております、本多先生のほうから小麦について秋まき、春まきがまじっていましたのでということで、栽培体系について削除していただいております。

また、海外のデータにつきましては、次の80ページから記載しております。主にPHIのところを本多先生から御修正いただいております。

1点、90ページの4行目からボックスを設けておりますけれども、本多先生から、2015年のばれいしょのカナダの試験と米国の試験でPHIの書き方が異なるところがあるということで御指摘をいただいております。こちらにつきましては、国ごとに使用方法が異なるためと考えられるのかなと思います。評価書案では提出資料に合わせた記載としておりますので、御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

ページをお戻りいただきまして、35ページをお願いいたします。

1行目から後作物残留試験の結果を記載しております。かぶ、ほうれんそうで実施されております、いずれもピジフルメトフェンは定量限界未満の結果となっております。

続きまして、9行目から畜産物残留試験でございます。

まず、ウシの試験でございますが、12行目からのところ、今回、15、45、150 mg/kg飼料の用量で実施されておりますが、こちらの用量につきましては、作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較すると、いずれも高い用量となっております。

ですので、一番低い用量の結果について御紹介いたしますと、まず、18行目の後ろからでございますけれども、乳汁中の結果でございますが、15 mg/kg飼料投与群ではいずれの分析対象化合物も定量限界未満という結果でございます。

また、組織につきましては、28行目の真ん中から記載しております。15 mg/kg飼料投与群ではピジフルメトフェン並びに代謝物Ah2、Hの最大残留値は0.02、0.06、0.01となっております、代謝物Lについてはいずれも定量限界未満という結果でございます。

続きまして、34行目からニワトリの試験でございます。こちらにつきましても3用量実施されておりますけれども、いずれの用量も作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高い値となっております。

こちらにつきましても、一番低い用量での結果を御紹介させていただきますと、まず、卵において、36ページ5行目の後ろから、3 mg/kg飼料投与群ではピジフルメトフェンは

定量限界未満、代謝物Hについては最大残留値0.01 $\mu\text{g/g}$ となっております。

また、組織中につきましては、ピジフルメトフェンはいずれの投与量においても定量限界未満でございまして、代謝物Hにつきましても3 mg/kg 飼料投与群では定量限界未満となっております。

続きまして、15行目から推定摂取量でございます。結果について計算いたしまして、表26に記載しております。御確認いただければと思います。

作物等残留試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験からです。26ページから、今、御説明いただいて、まず最初に、御修文、御意見等をいただいたところについて確認させていただこうと思います。

26ページの26～27行目、渡邊先生から、根からの吸収移行を確認しているのという旨を追加すればということで、「果実への吸収移行は少なかった」と追加していただきました。

この点、渡邊先生、これでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

これで結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

続きまして、27ページの14行目からです。まず渡邊先生から、なたねでも水和剤を使っていますということで、「水和剤」と修文いただきました。

それから、本多先生からデータ取得に関する記載がないので削除してはどうかということで、16行目から17行目にかけて削除していただきました。

まず、渡邊先生、水和剤の話は、これもよろしいですか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

それから、本多先生からの御指摘で削除しましたが、これ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。

それから、次が28ページの一番下、15行目に「脱O-メチル化による」という修文をしていただきました。渡邊先生からの御指摘でしたけれども、このことについて、実は、動物代謝のほうの12ページの2行目にもO-メチル基の脱離という言葉が出てくるのですが、この辺、言葉をどうしましょうかというところなのですが、特にそれぞれの御専門でこちら

がいいと言うのでしたらそれでもいいと思いますし、一緒にというか、まとめたほうがよろしいかどうかという点、御意見をいただければ。

○中島専門委員

英語で表記すると“*O*-demethylation”なので、*O*-脱メチル化になるかと思います。

○松本座長

ということは、*O*-脱メチル化ということと、12ページ目はその言葉でまとめてよろしいですか。渡邊先生、よろしいですか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

では、*O*-脱メチル化に統一していただくということで、よろしくお願いします。ありがとうございます。

次に御修文いただいたのは、29ページに戻りまして、15～16行目は記載ミスという御指摘をいただきました。ありがとうございました。

次が、表21の網掛けについてですけれども、非常に微妙ですが、小数点以下のところが何か所か違うので、事務局の案でもよろしいでしょうか。

○本多専門委員

はい。原案どおりでいいと思います。違うところを見て数字が違っていると感ただけです。

○松本座長

わかりました。ありがとうございました。

では、これは事務局のとおりということにさせていただきます。

次が、33ページの25行目、これは表27とあるのですけれども、表がないということで、御指摘をありがとうございました。

それで、次が34ページの作物等残留試験ですけれども、まず、34ページの23行目の文言について、本多先生から指摘をいただきましたが、今、事務局が御説明した「最終散布当日に」という修文でよろしいでしょうか。

○本多専門委員

事務局の案のほうがいいと思いますので、こちらをお願いします。

○松本座長

ありがとうございました。それでは、そうさせていただきます。

それと、別紙3と別紙4についても同様に御説明いただきましたが、指摘の内容は、まず別紙3ですけれども、79ページに本多先生から春まきと秋まきがまじっているのということで削除という御指摘をいただきました。これはこれでよろしいかと思います。ありがとうございます。

それと、90ページに本多先生から御指摘をいただきまして、事務局案にありますように

提出資料に合わせた記載としましたということなのですから、具体的には81ページの少し下の辺の赤字のところ。それから、その隣の82ページ、83ページ、84ページに数値の記載と、87ページに網掛けの部分がありますけれども、この辺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

事務局の御説明のとおりと理解すれば、ドシエの記載は、ちょうどばれいしょの処理日がイタリックになっているものとイタリックでないものがあるという指摘をさせていただいたことに関しては、このように理解すればそれでいいのだらうなと思いますので、ちょっと修正もさせていただきましたので、その部分は直っていると思います。

○松本座長

ありがとうございました。

修文いただいた部分は反映しているそうです。

指摘いただいた点は以上になります。全体的には植物残留という植物に残留する問題、それから、土壌中の残留ということもそう大きな問題がない剤なのかなということですが、その辺を含めて何か御意見がありましたら。

○渡邊専門委員

1点よろしいでしょうか。

先ほどの代謝経路のところ、28ページに戻ります。ドシエの一番最後に代謝マップがあるのですが、親化合物からBに移る、真上に移っているところですが、ここはO-メチルがそのまま脱離しているので、この場合は脱O-メチルとしたほうがいいのかと。

○中島専門委員

字面ばかり見ていて、普通は“O-demethylation”なので、O-脱メチルと発言してしまいましたが、メトキシ基が外れているので、先ほどの私の発言は間違いでしたので訂正させていただいて、O-メチル基が外れているが正しいです。

○松本座長

脱O-メチル化ではないのですか。

○本多専門委員

正確な表現という言い方をするのであれば、多分メトキシ基の脱離でいいのではないかと思います。

○松本座長

私はよくわからないので、事務局、今の話はいかがですか。

○横山課長補佐

メトキシ基の脱離でよろしいですか。

○渡邊専門委員

いや、OMEなので、メトキシ基でいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。では、今の事務局の話でよろしいということですね。ありがとうございました。

ほかに何かお気づきの点がありますか。

ないようでしたら、一般薬理試験のほうに進みたいと思います。お願いします。

○町野専門職

36ページをお願いいたします。

25行目から一般薬理試験でございます。結果はその下の表27に記載しておりまして、次のページを御覧いただければと思います。

こちらはまず、一般状態、体温、自発運動量等を測定されておりまして、作用量としては大体300 mg/kg、無作用量として100 mg/kg前後となっております。症状ですけれども、一般状態のところ、松本先生から切迫と殺のみられた用量について、例数についても御追記いただいております。

また、自発運動量につきまして、下にボックスを設けておりますけれども、松本先生から100 mg/kg体重は投与と無関係ではといただいております。こちら、データのほうを机上配布資料1としてお配りしておりますので、御覧いただければと思います。

裏表一枚紙となっております。1ページ目がそれぞれの投与量の自発運動量のデータをまとめたものとなっております。100 mg/kgでも1時間から4時間のところで有意差を持った減少が認められております。

また、個体別のデータとしましては、その裏2ページにお示ししております。見ますと、100 mg/kgでも1桁になるような個体が出ておりますが、対照群のほうを見ていただきますと、そちらも一部ではみられているような結果となっているのかなというところがございます。御確認をお願いいたします。

評価書のほうにお戻りいただきまして、37ページ、義澤先生から心電図のデータについてコメントをいただいております。ARfD設定には関連しませんが、200 mg/kg体重で心電図に変化があらわれるのは気になります。急性毒性試験では検出できない所見ですということとして、亜急性毒性試験でも心臓の器質的変化は認められておりませんけれども、心毒性物質と判断されると思いますということで御議論くださいといただいております。

データとしましては、ドシエのほうを御覧いただければと思いますけれども、ドシエの5.8-21ページに循環器系の影響ということで表がまとめられております。今のところ、事務局案は投与量100で無作用量としておりますけれども、データを御覧いただきまして御確認いただければと考えております。よろしくをお願いいたします。

続きまして、評価書案にお戻りいただきまして、37ページ5行目から急性毒性試験でございます。

まず、原体を用いた試験につきましては、表28にまとめております。みられた症状につきまして、松本先生から例数について追記いただいております。また、吸入試験のところを網掛けにしておりますけれども、こちらの記載について松本先生に必要かというコメン

トをいただいております。

死亡につきましては、その上の経口、経皮の結果を見ていただきましても、死亡例につきましては記載しておりまして、ただ、用量につきましてはこの吸入の試験は1用量でしか実施されておりませんので、そちらは削除する案で修正しております。御確認いただければと思います。

続いて、その下8行目から代謝物の試験も提出されております。F、Gについての結果を表29にまとめてございます。まず、Fにつきましては、観察された症状としまして、2,000 mg/kg体重で記載のような症状が認められておりまして、全例が死亡しているという結果でございます。ですので、LD₅₀につきましては、500～2,000という結果でございます。

こちら、松本先生から、用量について追記するように御修正をいただいております。また、死亡についても、症状にまとめて修正をいただいておりますけれども、死亡については別の記載とする案で、整理としてはもとの事務局案に戻してはいかかかと考えておりますので、御確認いただければと思います。

それから、このFの試験につきましては、動物種のところに脚注を追記していただいております。記載としては39ページの4行目からのところで、実施した用量の匹数につきまして御追記いただいております。

また、代謝物Gの結果ですが、こちらは症状、死亡例ともになく、LD₅₀が2,000超となっております。

続きまして、その下6行目から急性神経毒性試験でございます。結果につきましては表30にまとめてございまして、無毒性量としては雄で300、雌で100 mg/kg体重となっております。

こちら、義澤先生から1点コメントをいただいております。1,000 mg/kg体重投与群の雌1例で投与3.25時間に瀕死の状態のため、切迫と殺されているということで、そちらの原因についてコメントをいただいております。その上の2,000 mg/kg体重でも死亡はなく、急性毒性試験の5,000 mg/kg体重で実施されておりますが、そちらも死亡は発生していないということでございます。

その下、【事務局より】としまして、報告書を確認しましたところ、症状等がみられ切迫と殺をしておりまして、剖検等においても投与ミスを示す所見は認められておりません。ほかの個体にも投与後にストレス／毒性と思われる症状が認められたことから、投与の影響と考察されております。御確認いただければと思います。

また、結果につきましては、39ページの11行目、12行目に切迫と殺について記載しておりますので、あわせて御確認いただければと思います。

続きまして、40ページの2行目から急性神経毒性試験の②の試験でございます。こちらは先ほどの①の試験の結果から雌だけ追加して実施された試験でございます。

結果としては表31に記載のとおりでして、無毒性量としては100 mg/kg体重が得られております。1,000 mg/kgで認められました後脚握力低下につきましては、松本先生から削除

の御修正をいただいております。

また、義澤先生から、この剤は急性神経毒性陰性との判断でよろしいでしょうかといただいております。コリンエステラーゼ阻害作用ではありませんし、また、JMPRでは1,000 mg/kg体重の変化が“systemic toxicity”と判断されていましたがということでコメントをいただいております。

急性神経毒性試験につきましては、②の試験でいうと振戦ですとか、①の試験ですと異常歩行等も認められておりましたので、こちらは急性神経毒性が認められなかったという記載はしない案としていたのですけれども、神経毒性について御議論をお願いできればと考えております。よろしくお願いいたします。

続いて、17行目から眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性試験でございまして、まず、刺激性につきましては、眼に対して投与1時間後に軽度の刺激性が認められておまして、72時間後には消失しております。また、皮膚については刺激性は認められておりません。感作性につきましても陰性という結果でございます。

刺激性、感作性試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

36ページから一般薬理試験ですけれども、表27について用量がわかりにくいところがあったので、私のほうから、用量を、無作用量、作用量というところなど、はっきり書くということと、もう一つは、例数を何例というのを入れたほうがわかりやすいのでという指摘をさせていただきました。この点についてはよろしいでしょうか。

もう一つ指摘させていただいたのは、自発運動量の低下というところがあるのですけれども、100 mg/kg体重はどういうふうに判断したらいいですか、どうしますかという質問をさせていただきました。今、事務局から説明がありましたように、机上配布資料1を見ていただければいいと思うのですけれども、運動量が100 mg/kg体重から全ての投与群で有意差が認められているのです。それと、その裏にある個別のデータを見ていただくと、例えば17番の4時間、6時間あたりのところを見ていただくと、どうも“vehicle control”にも非常に低い数字のものがあって、この辺のことを含めて、100、300、2,000という用量の自発運動量をどういうふうに評価すればいいかという点で、先生方の御意見をお聞きできないかなと思っていますけれども、久野先生、何かありますか。

○久野専門委員

データを見る限りでは、確かに低い個体が“vehicle control”のほうにいますけれども、全体的に抑制傾向が強いかないと感じましたので、100から自発運動低下が見られると考えます。

○松本座長

ありがとうございます。

急ですけれども、山本先生、こういうのは。試験をされていてお気づきなのではないか

なと思って、今、急に振ったのですけれども。

○山本専門委員

個別のデータを拝見すると、投与前のときもちょっといるけれども、やはり投与すると自発運動量が低下していると私は思います。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生、いかがでしょうか。

○平林座長代理

かなりのばらつきはありますけれども、全体的な傾向としてはやはり抑制傾向があるということ。それから、用量相関性もみられるというようなことからすると、いいのではないかと思います。

○松本座長

それでは、100 mg/kg体重以上で自発運動量の減少があったと。そうすると、表の書き方が変わるということですよ。

○平林座長代理

変わりますね。

○松本座長

それでは、私が、これを修正したのですけれども、事務局のものの数字の、無作用量は得られなかったということで、作用量を100に戻していただければと。よろしくお願いします。

もう一点は、同じボックスで、義澤先生から、200 mg/kg体重で心電図に変化があって、これは心毒性が疑われるのではないかと御指摘がありました。

このデータを見てみますと、QTの延長は有意差があるのですけれども、これは有意差がなく心拍数が減少しているのです。そういうことで、QT間隔の延長というのは心拍数等を含めて評価する必要があるので、特に心毒性と考えるところまでは考慮しなくていいのかなという気もちょっとしましたという点が1つ。

もう一つ、医薬品のガイドラインでいうと、*in vivo*の試験でもマウスとラットを用いることは適切ではないというはっきりした書き方もあって、それと、今、私が申し上げた、QT延長を云々するときには心拍数と総合評価するのが大事だということがあるので、もちろん、ここに影響としてQT間隔の延長と書くことは、いいと思うのですが、心毒性まではどうかという気がちょっとしたので、そんなことをお話しさせていただきましたけれども、その辺の判断で何か異なる意見など、久野先生、どうでしょうか。

○久野専門委員

QTを延長するということはこの剤の特性だと思うのです。毒性ではないかと言われると、記載は必要な毒性というか作用であって、確実に心毒性かと言われるとまた、先生が言われるみたいに記載のみでどうかなと思っています。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生からの意見ですので、一応こういう議論をさせていただいたということによろしいでしょうか。

次が急性毒性で、表28ですけれども、これも例数がわかるように、1例とか全例など、そういう数字を記載してくださいということを私から言いました。

それから、網掛け部分はどういう結論でしたか。

○町野専門職

死亡例につきましては、死亡例がない場合はその旨を記載しておりまして、それから、雌のほうで用量を記載しておりましたけれども、こちらは、用量はそもそも1用量でしか実施されておられませんので、そちらは削除でどうかと考えております。

○松本座長

わかりました。では、そういうふうにしてください。お願いします。

次が表29、代謝物のところなのですけれども、これも例数がわかったほうが良いと思いましたので、脚注に500 mg/kgが合計6匹で、2,000を3匹に投与しましたということと、表の中に例数を記載していただきました。

特になければ、次に行かせていただきます。次が急性神経毒性試験についてで、これも1つ大事な点がありまして、義澤先生から御指摘のとおり、最高用量群ではなくて1,000 mg/kg体重の1例が3時間ちょっとして瀕死状態のために切迫と殺した。この点をどう評価しましょうかということなのですけれども、この剤自体が急性毒性が5,000 mg/kg体重以上というような剤で、そういうところからすると、1,000 mg/kg体重、5分の1の用量で致死性の変化になるというのはちょっと考えにくいといえれば考えにくい。

ただ、先ほど御説明がありましたように、円背位という症状があったり、自発運動量の減少があるので、この辺をどういうふうに取り扱いましょうかということなのですけれども、まず、瀕死状態のことをはっきり書いていないので、どういう書き方にするかということなのですけれども、瀕死についてまず何かお感じになったことはありますか。久野先生、いかがでしょうか。

○久野専門委員

最初は投与ミスかなと考えておりまして、ただ、説明文のほうでも投与ミスを示す所見がないということですので、いわゆる何らかの毒性があったとしかと捉えられないと考えます。

書き方の問題ですけれども、5,000でなかったのに1,000で出てしまったというのは少し違和感があるのですが、それは仕方がないと言いたいようがないですね。これは書くしかないと思います。

○松本座長

私の説明がよくなかったです。1,000 mg/kg体重で瀕死のものがあったということをも

ず一つ頭に置いておいて、次に40ページの急性神経毒性試験のところと合わせてまた考えていただいたらいいのではないかなと思ったのですけれども、表31に1,000 mg/kg体重で振戦が6時間後に見られたという記載があるのですが、実は例数が10例中の1例なのです。

その辺のことも含めて考えていただいたらいいのですけれども、振戦の10分の1例ということのをどのように急性神経毒性として考えたらいいかという点なののですけれども、40ページの(3)の急性神経毒性の結論には、検体投与による影響は認められなかったとしか書いていないのです。急性神経毒性の試験でありながら、(2)もそうなののですけれども、はっきりと神経毒性は例えばなかったというような記載がないので、その辺、(2)と(3)、それから、急性毒性のところと合わせてうまく表現できないでしょうかというところを先生方に教えていただきたい点ですけれども、お感じになったことは。

その点について、義澤先生は、JMPRは1,000 mg/kg体重の変化は“systemic toxicity”であると記載があるということも一つ書いてくれています。

○吉田（緑）委員

この剤は若干刺激性もあったりいたしますので、ただ、結構高用量まで続く、亜急性毒性もしているけれども、明らかに神経毒性というようなことをクリアに示すようなものというのは、混餌と強制経口という違いはありますが、どうもあまり見えてこないというのがこの評価書案から見えてくるのかなというので、ただ、非常に高用量でありますから、こういう量を我々が通常食品から摂食することは可能性としてはほぼないのですけれども、明らかににはなかったとか、今までそんなような表現、あとは、もし、これはクリアには神経毒性ではないよねということを先生方が御判断いただく場合は、神経毒性とは捉えなかったというような御判断もあるのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

2つあって、1つは、先ほど最初に言いました1,000 mg/kg体重で瀕死の動物が出てしまったという点と、もう一つは、振戦は1,000 mg/kg体重で認められるのだけれども、10例中の1例だった。その辺のことを勘案して、神経毒性は全くありませんでしたというのも書きにくいかなという気がするので、今、吉田先生の言葉がありましたけれども、例えば明らかな神経毒性は認められなかったというような文言を最後に書いておく。そういうことでよろしいでしょうか。

特にないようですので、そういうことにさせていただこうかなと思います。よろしくお願いします。

あと、刺激性については特になかったので、事務局、次をお願いいたします。

○町野専門職

41ページからお願いします。亜急性毒性試験でございます。

まず、今回、反復投与試験におきまして、ピジフルメトフェンの血中濃度を測定した試験がございまして、そちらの結果についてのまとめを41ページの2行目から記載しており

まして、御検討をお願いしておりました。

結果としましては、ラット、マウス、イヌを用いた90日亜急性毒性試験、ウサギを用いた発生毒性試験において、投与量とピジフルメトフェンの血中濃度に一貫した線形性はなく、投与の増加による吸収の飽和が認められるものもあったが、動物種によって程度に差が認められた。ピジフルメトフェンの血中濃度について、イヌを除き、雄と比べて雌で高くなる傾向が認められたと記載しておりました。また、「一方」としまして、測定していなかった試験につきましても記載しておりました。

こちらにつきまして、義澤先生からは、必要なデータだと思います。今後、新規剤に関してはToxicokineticsデータが増えてきてほしいです。毒性評価に役立ちますとコメントをいただいております。

また、久野先生からも事務局案で結構ですといただいております。

平林先生からは、最後11行目、12行目の波線部のところ、記載を削除して、事実だけを記載することでもよいように思いますといただいております。削除する案としております。御確認いただければと思います。

続きまして、各試験に入らせていただきますが、41ページの13行目からのボックスで全体について検討をお願いしておりました。

まず1点としまして、ラットとマウスの試験につきまして、28日間の亜急性毒性試験がドシエにも記載されているのですけれども、非GLPで実施された用量設定試験ということとして、90日の毒性試験のみ記載する案としておりました。また、投与初期に認められた体重増加抑制につきましては、同時期に摂餌量減少が認められた場合につきましては、摂餌忌避の可能性が考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

こちらの2点につきまして、山手先生、久野先生、松本先生、平林先生、義澤先生、いずれの先生からも御同意の御意見をいただいております。また、義澤先生からは、①の28日間の試験につきまして、代謝物Fとの毒性比較をするためには、単回の試験と28日の試験の比較になるので、参考としてあってもわかりやすいかもしれませんといただいております。ただ、原体の90日の試験と比較しても、Fの28日の試験でより低用量から毒性が出ているので、問題はありませんといただいております。

続きまして、各試験ですが、42ページの2行目から90日のラットの試験でございます。こちらは血中濃度を測定しておまして、表33にまとめてございます。

見られた所見としましては、表34に記載しております。主に認められた所見としましては、肝臓の重量増加であったり、肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められておまして、一部、肝細胞肥大につきましては、適応性変化であると考えられる旨を1行目から4行目にかけて記載しております。

無毒性量としましては、雌雄とも1,500 ppmとしております。こちらにつきまして、1点御確認をお願いしておりました。1,500 ppm投与群の雄で認められました甲状腺ろ胞上

皮細胞肥大につきまして、10分の4例認められておりますけれども、統計学的に有意差がなく、程度も軽微のみだったことから、毒性所見とはしない案としておりました。

こちらにつきまして、山手先生からは有意差がないので毒性としなくてよいといただいておりますが、ほかの先生からは毒性と考えてもよいのではということといただいております。

久野先生から、酵素誘導による二次性の変化と思われますという御意見、義澤先生からは雄で認められた甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は有意差がないですか影響と判断します。90日で軽微ですけれども、10分の4例認められるのはまれだと思いますということです。報告書、JMPRの判断も同様だということでございます。薬物代謝酵素誘導による二次的な甲状腺の変化と推察されますという御意見でございます。

平林先生からも、統計的有意差はなく、程度は軽微のみとはいえ、毒性所見と扱ってもよいように思いますという御意見。松本先生からは、統計学的有意差がなく程度も軽微ですけれども、雌の8,000 ppmの10分の4例を今、毒性所見とする案としておりますけれども、そちらと同じ例数ですということで、当日よろしく申し上げますといただいております。

こちらにつきまして、御議論いただければと思います。

続きまして、44ページの2行目から90日のマウスの試験でございます。こちら血中濃度を測定しております、表36に結果をまとめております。

所見としましては、次の45ページの表37に記載しております、こちら主に肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては、雄で500 ppm、雌で4,000 ppmとしております。

続いて、45ページ7行目から90日間のイヌの試験でございます。こちらについても血中濃度の結果を表38にまとめております。毒性所見としましては、46ページの3行目からの表39にまとめております。無毒性量としましては、雌雄ともに30 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。

続きまして、6行目から28日間の亜急性の経皮の試験でございます。こちらは毒性所見とは認められず、無毒性量は最高用量の1,000 mg/kg体重/日としております。

続いて、15行目から28日間の亜急性毒性試験で、こちらは代謝物Fを用いた試験でございます。結果としましては次のページの表41にまとめておまして、所見としましては体重増加抑制及び摂餌量減少、血液学的パラメータ、血液生化学的パラメータについて認められておまして、無毒性量としては雌雄とも500 ppmとしております。

松本先生から、所見につきまして、好塩基性につきまして200%~300%程度の変動は毒性としないほうがよいと思いますということで、所見から削除いただいております。

また、【事務局より】としまして1点伺いしておまして、500 ppm以上投与群の雄で胸腺絶対及び補正重量増加が認められておまして、こちらは対照群の胸腺重量が低いということと、若齢動物の胸腺重量の個体差が大きいということで毒性所見としない案と

しておりました。

こちらにつきましては、先生方からいずれも御同意の御意見をいただいておりますが、松本先生からは若齢ラットの胸腺重量がばらつくことは理解しておりますけれども、雄の場合、対照群も100 ppm群も低かったということですねということ。雌は用量相関がないことはわかりますが、雄はちょっと気になりましたといただいております。

こちらについて御確認いただければと思います。

続いて、8行目から28日間の代謝物Gを用いたラットの試験でございます。結果としましては、いずれも毒性影響は認められず、無毒性量としては最高用量の12,000 ppmとしております。

こちらにつきまして、6,000 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められておりますけれども、例数としては記載のとおりでございます。統計学的有意差がなく、肝重量の増加も認められないことから、評価書に記載しませんでしたということで、こちらについて御検討をお願いしておりました。

先生方からは適応性変化ではないかということもいただいておりますけれども、いずれも御同意の御意見をいただいております。

続きまして、10行目から90日の代謝物Gを用いた試験でございます。こちらにつきましても結果は49ページの1行目から記載しておりますが、毒性影響は認められず、無毒性量は最高用量である1,000 ppmとする案としております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、41ページからです。まず、41ページの2行目に血中濃度についてという記載がありますけれども、この点について事務局よりお尋ねがあつて、先生方からできるだけ記載したほうがいいという御意見をいただいております。私もそういうふうに思いますので、これは記載するということだと思います。

血中濃度について、11行目から12行目に平林先生から1文削除がありました。これはこれでよろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

もう一つは、マウス及びラットを用いた28日間の亜急性試験の記載がドシエにあるのだけれども、非GLPなので評価書案には記載しなかったということ。それと、投与初期に認められた体重増加抑制について、忌避が考えられたのでエンドポイントにしなかったという2点がありましたけれども、この点については先生方からはオーケーという返事をいただいております。

今のが亜急性の始まりで、次に御指摘いただいたのは亜急性試験の90日のラットの試験で、43ページの枠ですけれども、事務局から甲状腺上皮細胞の肥大についてどう扱うかという質問がありました。山手先生は毒性としなくてよいという御意見でしたけれども、久野先生、義澤先生、平林先生は毒性と考えてもいいのではないかと御意見でした。

私が4例のことを書いたのは、病理の先生方はよくわかりだと思っておりますけれども、10例中4例あると統計学的有意差がつく一番小さな数字ということで見ているのですが、有意差はないものの、幾つかの用量で変化があったので、雌の1,500 ppmで有意差のマークが消えてしまったということで、すごく微妙ですねとお答えしました。ただ、この後、長期試験があるのですけれども、長期試験の結果では、用量が低いからということだと思いますけれども、甲状腺への変化がないのですが、この辺、まず久野先生、今の段階で何か御意見はありますか。

○久野専門委員

メカニズム解析もしっかりやってあって、恐らくそれも理由はわかっているのですけれども、1,500 ppm以下では全く出ていなくて、そこから出始めているので、確かにこちら辺で毒性だなという感じはします。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生、どうでしょうか。

○平林座長代理

特に追加はないですが、やはり用量が、このあたりから肥大が見られるということと、肝臓も反応しているということ、それから、メカニズムがはっきりしているということからすると、ここは所見としてとっておいてもいいのかなと思います。

○松本座長

わかりました。ありがとうございます。

今、お二人の先生から言っていたのですけれども、この後慢性の試験の結果があって、もう一つはその他試験でメカニズム試験が出されているので、一応この場は1,500 ppmの甲状腺の変化については毒性ととってもいいのではないかとこのようにしておいて、最後まで行って、もう一度ここへ戻ることにはさせていただいてもよろしいでしょうか。

それでは、メカニズム試験まで行ってからこちらへまた戻らせていただきます。

次の御指摘は、マウスは特になくて、ラットもなくて、特にこの亜急性で指摘があったのは、47ページの代謝物Fの28日間亜急性試験についてです。まず、ボックスの中のBasophilの増加についてですけれども、2倍、3倍程度になっても背景値の範囲内というような理解でBasophilの場合はいいと思いますので、これは毒性ととらないほうが私はいいと思います。

もう一つ、ボックスの中で、指摘していなかったのですけれども、雌の4,000 ppmと雄

の2,000 ppmにグロブリンの減少とA/G比の増加という1つのセットが両方に認められています。

先ほど事務局に測定方法を調べていただいたのですけれども、グロブリンの減少とここに書いていますけれども、グロブリンは一般には測定しないのです。測定するのはトータルプロテインとアルブミンしか測らなくて、トータルプロテインからアルブミンを引いてグロブリンと計算しているそうなのです。中にはグロブリンをはかっているデータもあるので、こういふときに、気をつけないと、2つの数字の引き算したもののまたA/G比の計算するということで、ちょっとした差が2倍に膨れてしまうのです。

よくA/G比の変化とグロブリンの変化というのがセットで出てくるのですけれども、この場合もたんぱく量の大きな変化ではなくて、ここに出すほどのことでもない。もちろんこれは有意差はあるのですけれども、あまり重要な指標として考えないほうがいいのではないかなと。

つまり、言いたかったのは、代謝物Fの毒性が強いということと、もう一つは、もとの剤に対して毒性の影響というか、方向が違うのではないかという捉え方があるので、その場合、この辺のたんぱくの変化は考えないほうがよろしいのではないかという意味で追加の説明をさせていただきました。

もう一つは胸腺重量についてなのですけれども、先生方皆さん毒性としないということと同意です。私もそれでいいのですけれども、わかるのですが、雄の場合は100 ppmも数字が低いということになってしまっているの、それが気になりましたということを書きましたけれども、先生方は特に問題ないということなので、私もそれに従おうと思います。

次が、代謝物Gについて、小葉中心性の肝細胞肥大という点ですけれども、皆さん適応性の変化でよいということですので、これは特に問題ないかと思います。

何かこぼした点があるでしょうか。亜急性試験でお気づきの点はありますか。よろしいですか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

先ほどのFの毒性の件なのですけれども、ドシエを見ますと、投与10日間ぐらいで1回摂餌量がかたんと減っているということで、忌避という可能性はいかがでしょうか。これは“Feeding study”ですよね。

○松本座長

もちろんそれも考えられると思いますけれども、これは全体にどうでしたか。高用量で摂餌量減少が原体でもあって、また、Fでもあるということでしょうか。

○吉田（緑）委員

Fは動物の代謝物でもあるわけですね。

○松本座長

ただ、動物の代謝物としては量は少なかったのではなかったですか。違いましたか。

○吉田（緑）委員

確かに量は少ないのですけれども、代謝経路には出てくるというものです。

○松本座長

確かに用量が高いので、忌避があって、こういう変化になったということも考えられなくはないと思いますけれども、そこまで考えていなかったな。

○吉田（緑）委員

いろいろとごめんなさい。

それを申し上げたのは、義澤先生からのコメントで、毒性が強いというなり、毒性の質が違うというようなことになると、かなり方向が違うのですけれども、どうも餌を最初にすんと食べていないなということがドシエで見えたものですから、そうすると、今、グロブリンやA/G比のことは松本先生に御説明いただきましたが、確かに親よりも若干強いのかもしれないのですけれども、全く別物の毒性とか、ものすごく重篤な毒性なのかなという気はこの表41からしていたので、ちょっと先生方に。

○松本座長

私もよく似たことを考えていて、このFはいわゆるNOAEL、LOAELという見方からすると低い用量で変化が出ているのですけれども、中身は大したことないですよ。毒性としてすごく気になる所見、組織の所見は何もないし、目立った所見ではなくて、白血球の増加なども2倍ぐらいあるので私は残しましたけれども、申請者は背景値の範囲内だという表現もしていたと思うのですが、そうすると体重増加抑制と摂餌量減少しか表向きは残らなくなってしまうので、そういう意味では、今、吉田先生が言われましたけれども、Fは原体に比べて何倍も強いというものではないと私は理解していたのですが、ここら辺について何かお気づきの点はありますか。久野先生、どうでしょうか。

○久野専門委員

JMPRも多分同じぐらいという評価をされていますよね。今、言われたみたいに、食餌忌避によって摂取障害があって、アルブミンが下がってということであれば、すごくわかりやすいというか。

○松本座長

断定するのが難しいので、でも、そういう見方もあると。それはそれで私もいいかなとは思っているのですけれども、その辺のことを含めて、亜急性は特によろしいですか。Fは私も何倍も毒性が強い代謝物ではないなという判断を持っていますけれども、よろしいですか。

よろしければ、次、慢性毒性試験のほう、よろしくお願いします。

○町野専門職

49ページをお願いいたします。6行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) といったしまして、1年間のイヌの試験でございます。結果としましては表44に記載してございまして、無毒性量としては雌雄ともに100 mg/kg体重/日と考えられたとして

おります。

こちらにつきまして、【事務局より】で、30 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄におきまして認められました体重の低値につきましては、用量相関性がないということ、対照群の個体差が大きかったことから毒性所見ではないと考え、所見としない案としておりまして、そちらについて御検討をお願いしておりました。

こちらにつきましては、いずれの先生方からも御同意の御意見をいただいております。

続きまして、50ページ2行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験でございます。表45の用量設定について御覧いただきますと、雌雄で異なる用量が設定されております。こちらにつきましては、その上の1行目からのボックスに記載しておりますが、用量設定につきまして、先の1の(1)の血中濃度を測定している試験の結果を用いまして、高用量投与群では血中の暴露量が非線形となることが示唆されたことから、投与量と血中濃度の比例関係が認められる範囲としまして、雄では300 mg/kg体重/日まで、雌では100 mg/kg体重/日を設定する根拠としておりました。

こちらにつきまして、義澤先生からは了解しましたといただいております、高用量投与群では血中暴露量が非線形となることは理解できます。90日の1,000 mg/kg体重/日投与群のALPの変化からも1年間を300 mg/kg体重/日とするのは妥当かなと思いましたがという御意見。また、久野先生からも御了解の意見をいただいております。

こちらにつきまして、そのような設定としておりますけれども、こちらについて、このような設定根拠としまして、見たときにそれがわかるように脚注にも記載してはどうかという御意見もいただいております、そちらについてもあわせて御検討いただければと思います。よろしくお願いいたします。

試験の結果ですけれども、所見としましては、その下表46にまとめております。無毒性量としましては、雄で200 ppm、雌で150 ppmとする案としております。発がん性は認められなかったとしております。

表46につきまして、義澤先生から表46の1と2、2年間の結果と1年間の慢性の試験群の結果について一緒にできる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。こちらは一部の記載が異なっているところもあるのですけれども、記載について御検討いただければと思います。

続きまして、9行目からマウスの80週間の発がん性試験でございます。こちらにつきまして、所見としましては表48、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度を表49にまとめております。

腫瘍性病変としましては、2,250 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫及びがんの発生頻度増加が認められたという結果でございます。無毒性量としましては、雌雄ともに375 ppmとする案としております。

肝臓における腫瘍性病変の発生頻度につきまして、事務局から1点御検討をお願いしておりました。こちら、最終と殺動物の375 ppm以上投与群の雄におきまして、多巣性肝細

胞腺腫の統計学的有意な発生頻度増加というのが認められておりますが、多巣性肝細胞腺腫を含めまして、肝細胞腺腫の合計とした場合の発生頻度を表49に記載しておりますけれども、こちらとした場合には、全動物において2,250 ppm投与群の雄でのみ統計学的有意な増加が認められておりましたので、375 ppmは検体投与の影響としない案としておりました。

こちらにつきましては、先生方からいずれも御同意の御意見をいただいております、山手先生からメカニズムについて最後に詳細に調べられておりますのでということもいただいております。

また、義澤先生からは、ドシエ報告書では375 ppmの肝細胞腺腫とがんの合計の発生頻度が背景のデータの範囲内であるということも御紹介いただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験につきまして、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

49ページの慢性及び発がん性試験ということで、まず、1番のイヌの1年の試験で、事務局から30 mg/kg体重以上の雌雄で認められた体重の低値について、用量相関性がないので毒性所見としましませんでしたということについては、先生方皆さんから同意しますというお返事でした。これはよろしいでしょうか。あれば御追加ください。

それから、用量の設定について、今、事務局から追加の御説明がありましたけれども、次の2年間慢性毒性／発がん性試験のラットの試験と、この試験の用量、50ページの8行目の表45を見ていただいたらいいのですが、雄と雌で全く用量が異なるということで、これは血中濃度の関係からこうなっているという説明があったということなのですけれども、若干理由を記載したほうがいいのではないかとということでしたが、その点についてどうでしょうか。

久野先生、何かお感じになったことはありますか。

○久野専門委員

この説明で、リニアではないということで、その範囲で用量設定したということで納得しております。

○松本座長

平林先生、いかがでしょうか。

○平林座長代理

理由はそのとおりだと思いますので、そのことを用量のところに一言書き足されたいのかかでしょうか。今は書かれていなかったように思います。

○松本座長

この【事務局より】に書いてある用量設定の理由といたしますか、こうなった背景を、簡単にこうすることで雌雄異なる投与量となったというような言葉を追加するということで

よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

では、脚注でよろしいでしょうか。

○松本座長

そうですね。脚注にその理由を書いていただくということにさせていただこうと思います。よろしいですか。

ありがとうございます。

あとは、そこは特にないということですのでよろしいですね。

それから、51ページに義澤先生から表46の1と2と一緒にできないかという御意見がありましたけれども、6,000 ppmの一番上で、6,000 ppmの肝細胞質内好酸性封入体という症状のみがここにあるということなのですが、どうでしょうか。特に一緒にする必要もないようにも思うのですが、久野先生、何か御意見はありませんか。

○久野専門委員

なければいい、このままでいいかと思います。

○松本座長

このままでよろしいでしょうか。では、このままということでお願いします。

何だか元気がちょっとなくなってきましたけれども、次に、52ページに【事務局より】ということで、375 ppm以上の雄で認められた多巣性肝細胞腺腫の頻度が上がったけれどもということですが、肝細胞腺腫を合計とした場合には、2,250 ppmのみの有意差なのでそうしましたということについて、先生方からいずれもそれで事務局案でいいですという答えでした。山手先生からの御意見もありますけれども、メカニズム試験がこの後出てきますけれども、されているということもあって、この判断でいいと思います。

ということで、慢性、発がん性試験については特によろしいでしょうか。よろしければ、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○横山課長補佐

先生、先生方お疲れかと思いますが、5分ほど休憩はよろしいですか。

○松本座長

ありがとうございます。

5分で、45分まででよろしいですか。では、45分に再開するということでよろしく願います。

(休 憩)

○松本座長

それでは、再開させていただきます。

生殖発生毒性試験について、事務局よりよろしく願います。

○町野専門職

よろしくお願いいたします。

評価書案の53ページをお願いいたします。

2行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、2世代繁殖試験でございますけれども、【事務局より】で用量設定について御確認をお願いしております、こちらについても先ほどと同様に脚注に記載することでよいのか御確認いただければと思います。

試験の結果につきましては表51に記載しております。無毒性量としましては、親動物、児動物ともに雄で750 ppm、雌で450 ppmとしておりまして、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。

【事務局より】としまして、54ページ6行目からARfDについて御検討をお願いしております。1点目としまして、P世代の親、雄動物の4,500 ppm投与群で見られた体重増加抑制につきましては、体重増加量に有意な減少は認められておりますけれども、各測定日の体重には差がなく、程度はわずかと考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしない案としております。

2点目としまして、F₁児動物で認められております包皮分離遅延、膣開口遅延につきましては、発育遅延によるものと考えられたため、ARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしております。こちらにつきましては、栗形先生、山本先生からいずれも事務局案に御同意の御意見をいただいております。

続きまして、55ページ2行目から発生毒性、ラットの試験でございます。こちら、無毒性量としましては、母動物で30 mg/kg体重/日、胎児では最高用量の100 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。催奇形性は認められなかったとなっております。

こちらにつきましては、100 mg/kg体重/日投与群で認められた体重増加抑制につきましては、妊娠6～7日の増加量が対照群と比較しまして有意に減少しておりましたので、ARfDのエンドポイントとする案としてございました。こちらにつきましては、山本先生、栗形先生から御同意の御意見をいただいております。

続いて、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらは血中濃度を測定しておりまして、結果を表52にまとめております。結果としましては、56ページの2行目から記載しております、検体投与における影響は認められておりません、母動物、胎児ともに本試験の最高用量500 mg/kg体重/日を無毒性量とする案としております。催奇形性は認められなかったとしております。

こちらの試験につきましては、2点御確認をお願いしております、1点目が最高用量でも毒性が認められていないということなのですけれども、報告書ではウサギを用いました血中濃度の試験、評価書でいいますと[1.(5)]の試験の結果ですと300 mg/kg体重/日以上では血中濃度が非線形を示すということで、500 mgを最高用量としたという記載がございまして、その旨、55ページの下脚注に記載しておりました。

こちらにつきまして、栗形先生から御同意をいただいております、また、山本先生からは、この試験が事務局で記載していたものと評価書中の記載がばらばらになっております、どこの試験かわからないという御指摘かと思いますが、記載としては動物体内運命試験（ウサギ）としまして、評価書中で統一する案としております。御確認いただければと思います。

また、2点目としまして、肋軟骨分裂の腹数の発生頻度が100 mg/kg体重/日以上投与群で有意に増加していますが、胎児数の発生頻度は増加していないということで、毒性影響としない案としております、こちらにつきましては御同意の御意見をいただいております。

続きまして、8行目から代謝物Gを用いた発生毒性試験でございます。こちら、250 mg/kg体重/日まで実施しております、毒性所見は認められなかったという結果でございます。

生殖発生毒性試験まで以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験は53ページからで、まず、一番最初に【事務局より】という2行目のボックスがありまして、その下の表50の用量を御覧いただいたらいいのですが、先ほど雌雄で用量が違うという件がありましたが、これも雌雄で異なりまして、そのことについて、血中暴露量が非線形となることがあったという御説明がありました。これも先ほどの2年間慢性発がん性試験のところと同じだと思いますけれども、その理由を脚注に書くという説明がありましたが、その点についてはよろしいですかね。

ここで指摘いただいたのは、次の54ページの下ボックスですが、親動物の雄でみられた体重増加抑制について、程度がわずかだったのでARfDのエンドポイントとしなかったという点が1つ。もう一つは、包皮分離遅延と膣開口遅延の2点について、いずれも体重増加抑制が認められて、発育遅延によると考えられたので、これもARfDのエンドポイントとはしなかったということについて、栗形先生、山本先生、お二人から賛同します、事務局案でいいですという意見をいただきました。

それから、次の55ページの発生毒性試験のラットですが、100 mg/kg体重で見られた体重増加抑制について、その増加量を勘案してARfDのエンドポイントとしましたということで、これもお二人の先生から賛同しますという御意見でした。

次が56ページの6行目のボックスですが、発生毒性試験のウサギにつきまして、用量設定について脚注に記載してありますということが1つ。もう一つは、肋軟骨分裂の腹数の増加頻度について増加しているけれども、胎児数の頻度では統計学的な有意差が認められないので毒性影響としませんでした。このことについては、栗形先生からは事務局案でオーケーということで、山本先生からも内容的にはオーケーということだと思いますけれども、血中動態試験は動物体内運命試験のことですかと、これは55ページの脚注に修正が反映されているということで、生殖発生毒性試験については特段の御意見はありません。

んでしたが、山本先生、特に追加などはよろしいでしょうか。

○山本専門委員

特にはないのですが、今の56ページの【事務局より】の②の肋軟骨分裂の腹数の発生頻度の扱いは、実はちょっとそうではないかなとは思っているのですが、でも、ほかのところに全く異常が出ていないので、総胎児数は異常が出ているのは有意差はないけれども、異常を出したお母さんの数は多くなっているのです、やはり毒性の可能性はあると思うのですが、それ以外とても詳しくいっぱい調べている中で何一つ出ていないので、こういう考えでいいのではないかなと思って、一応賛同という形にいたしました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

山本先生はちょっと気になるころはあるけれども、全体を見てこの評価で結構ですという御意見だったと思います。ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

繁殖毒性試験に戻っていただきまして、表51ですけれども、1,500の雌は確かに血液生化学はしておりませんが、この肝臓の重量は毒性ととる案ですか。

○松本座長

先生が御指摘なのは、絶対と補正重量のみの増加だから。

○吉田（緑）委員

それもありますし、病理だけですよね。90日を見ますと、1,500というのは特に肝障害の出ている用量ではないですよ。43ページの表34にまとめられていますが、確かに肝臓は重量が上がっているけれどもという量で、甲状腺のことがこれから議論をしましょうというところですが、甲状腺も全部ここは見ていますので、それでもないということは、その1つ上になるので、ここは肝肥大のルールだとするととらないのではないかと思います。ですが、もしこれを残すのであれば、理由づけが要るのではないかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

ちょっとデータを確認させてください。

○横山課長補佐

臓器重量ですけれども、親動物は5.6-17ページのF₁ですので、表5の6-1の019Bの右側です。117%ぐらいにはなっていますが、今の吉田委員の御指摘は、そのほかに病理で甲状腺とか毒性を示唆するような病理は少なくともないと。血液生化学的検査は実施されていないのですけれども、ラットの90日の亜急性の同じ用量を見ますと、血液生化学的变化は出ていないということで、念のため御確認をお願いしたいというものです。

○松本座長

このドシエのまとめでも、確かに1,500 ppmは触れていないですね。なので、この1,500 ppmは肝絶対と補正重量増加はもちろん両方にありますけれども、び慢性の肝細胞肥大は統計処理はしていないけれども影響としたというところがあって、ここがちょっとわかりにくいですが、これは例数はどれですか。

○横山課長補佐

P世代の雌のび慢性肝細胞肥大は24分の8例です。

○松本座長

例数的には少ないと思うのですが、1,500しか認められていないというところが気にはなりますが、例数的には少ないですね。だから、吉田委員が御指摘のように、これは毒性としない、肝臓の影響はないということでも特に問題はないかと思えますけれども、それでよろしいですか。山本先生、よろしいですか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

ということで、表51の1,500 ppmの肝臓の所見は削除する。

○横山課長補佐

Pもですか。そうしましたら、本文中にこれらの所見は適応性変化と判断したという旨を追記して、表からは削除いたします。

○松本座長

それでよろしくをお願いします。ありがとうございました。

生殖発生毒性はよろしいですか。

それでは、遺伝毒性のほうをお願いします。

○町野専門職

56ページ18行目から遺伝毒性試験でございます。

まず、原体の試験でございますが、ページをおめくりいただきまして表53にまとめております。結果としましては3行目に記載しておりまして、ヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下で構造異常が認められておりますが、マウスの骨髓細胞を用いた*in vivo*小核試験を含むその他の試験において陰性という結果でして、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

表53につきまして、増村先生、若栗先生から御修正をいただいております。

まずは試験のところですが、試験の実施年数のところ。

それから、対象のところですが、復帰突然変異試験につきましては、大腸菌の株のところ、pKM101と追記していただいております。遺伝子突然変異試験につきましては、/TKというのを記載いただいております。

*in vivo*の小核試験ですけれども、いずれも実施したマウスの雌雄につきまして、雌雄ではなくて雄の7匹と御修正いただいております。

また、処理濃度のところで、遺伝子突然変異試験の②のところ、+S9と－S9で処理濃度の記載を分けていただいております。

脚注の a のところですが、代謝活性化系と追記をいただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、58ページ4行目から代謝物FとGについての記載でございます。結果は表54でして、まとめについては8行目から記載しておりました。

表54につきましても、先ほどの原体と同様に御修正を幾つかいただいております。対象のところは原体と同様でございます。また、処理濃度、投与量のところにつきましては、代謝物Fの復帰突然変異試験のところ、若栗先生から記載を修正いただいております。

また、脚注に代謝物Fの染色体異常試験で陽性の結果が認められておまして、そちらについて記載をしておりました。その記載につきまして、若栗先生から、代謝物Fの染色体異常試験、②の+S9の条件の試験は再現性がなく、中間用量で4.3%、背景値が0.0%～3.5%なので、陽性とは判断しがたいと考えますといただいております。脚注の2行目のところもそれに合わせて記載を修正いただいております。

また、代謝物Fのまとめにつきまして、58ページの8行目から記載しておりました。網掛けにしているところでございます。こちらにつきまして、増村先生と若栗先生からそれぞれ御修文案をいただいております。今、御説明いたしました代謝物Fの染色体異常試験の陽性と御判断いただくところの条件に合わせて、増村先生の案がよいのか、若栗先生の案がよいのか御判断いただければと思いますので、御確認のほど、よろしくお願いいたします。

遺伝毒性試験につきまして、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験については、56ページの下の方から結果が書かれていますけれども、まず、表53の*in vitro*の部分について、幾つか細かい点を含めて表の記載を修正いただいておりますが、増村先生、若栗先生、これはこれでよろしいでしょうか。

○増村専門委員

表53については、事務局に修正していただいたとおりで結構です。

○松本座長

わかりました。

若栗先生もよろしいですか。

○若栗専門委員

御修正いただいておりますので、問題ございません。

○松本座長

それから、*in vivo*の試験と脚注があります。ここもこの修正のとおりでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

58ページの8行目から10行目にかけての網掛け部分についてですが、今、事務局から御説明いただきましたが、ここはつなぎをどうしましょうか。

○若栗専門委員

59ページの表54の一番上、染色体異常試験のヒトリンパ球のところなのですが、その判断をどうするかということになるかと思うのです。事務局のほうでは、②の試験条件下においてということで記載していただいたのですが、内容を見ましたところ、②の試験条件下でS9+のデータがちょっと出ていたのですが、これは2回S9+で試験が行われていまして、再現性がないことと、中間用量で背景データから少しだけ出ているというデータだったので、これはちょっと陽性とは判定しがたいということで、②のほうの試験の代謝活性化非存在下、22時間処理だけを私は構造異常ということで陽性と判断いたしました、それに見合った修文を行っております。

○松本座長

ありがとうございました。

私の質問の順番がよくなくて申しわけありませんでした。

今、せっかく御説明いただいたので、59ページの4行目に若栗先生からということで、陽性とは判断しがたいと考えますということでしたけれども、今の構造異常の部分で。

○若栗専門委員

そうです。このところで、この②という試験の両方を初めは陽性と事務局のほうで判断していただきまして、そうしますと、S9+とーと両方とも陽性ということになるのですが、データを確認しましたところ、S9+のほうは陽性とは言いがたいので、S9-の22時間処理だけを私は陽性と判断しまして、そのような修文をしております。

○松本座長

ありがとうございます。

今の点について、増村先生、いかがでしょうか。

○増村専門委員

御説明にあったとおりなのですが、*in vivo*の試験の染色体異常試験について、+S9の条件についての判定のところを若栗先生が陰性ではないかということで、私は最初これを陽性という形にしていたので、そこで修文が割れていたというだけのことなのですが、確かに統計学的に有意な増加ではあるのですが、増加がわずかであるということと、用量依存性が明らかでないということ、あとは、2例やっているのですが、再現性がとれていないということで、陰性としてはどうかという御判断ですので、私はそれで賛同いたします。

○松本座長

ありがとうございました。

ということは、58ページから59ページにかけての表54、細かな御修文のところはこれで

いいのだと思うのですが、陽性ということと、陽性^aがあつて、その説明がこの脚注にあるとおりということで、この表が完成したという考えでよろしいでしょうか。

○増村専門委員

それで結構です。いずれにしても、染色体異常試験のほうが1条件で、今、修文がありましたけれども、最終的には*in vivo*の小核試験のほうで陰性となっておりますので、結論部分としては影響がないということで結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

そのことは遺伝毒性の項の一番最後に書かれているのでしょうか。ありますね。小核試験で陰性であったという文章があります。わかりました。

ということで、遺伝毒性で特に御追加はありませんか。よろしいですか。

ありがとうございました。

ほか、先生方から何か意見は。特によろしいですか。

ありがとうございました。

それでは、その他試験をお願いします。

○町野専門職

59ページをお願いいたします。6行目からその他の試験でございます。

まず、マウスの発がん性試験で認められました肝細胞腺腫及び癌の発現頻度の増加につきまして、そのメカニズムにつきましては、検討試験が[14.(1)~(5)]として実施されております。

7行目のところ、山手先生、中島先生から記載の修正をいただいております。

まず、(1)の試験としましては、マウスを用いまして28日間の混餌の試験が実施されておまして、結果は表56に記載のとおりでございます。

続きまして、60ページ14行目からマウスの培養肝細胞を用いた発がん性作用機序検討試験でございます。結果につきまして、19行目から記載しておりますが、中島先生から22行目の後ろのところ、修正をいただいております。競合型かどうかは速度論的解析をしないと判断できないということで、「阻害」を明記する表現ではどうかといただいております。御確認いただければと思います。

また、61ページをお願いいたします。

6行目から、今度はヒトの培養肝細胞の試験でございまして、こちらにつきましては、ヒト培養肝細胞に対してピジフルメトフェンはフェノバルビタールと同様にPROD活性を誘導しているという結果でございます。

62ページの表59につきまして、表題について久野先生から御修文いただいております。ありがとうございました。

続きまして、62ページ8行目から、ヒト、マウス、ラットCAR3を用いたレポーターアッセイの試験でございます。こちらにつきまして、小澤先生、中島先生から御修文をいた

だいております。

まず、小澤先生から、①としまして、12行目、レポーターアッセイについてCYP2B6のCAR応答配列が組み込まれていて、ピジフルメトフェンのCAR3への結合性が評価されたということで追記してはどうかということで修文しております。

また、15～16行目につきましては、中島先生から、「ピジフルメトフェン及びモデルリガンド」としていたところを、「陽性対照」ということで、ヒト、マウス、ラットに対しての陽性対照物質を記載する案に修文いただいております。こちらにつきまして、「モデルリガンド」のところを「陽性対照」と御修正いただいているのですが、それでも、「リガンド」という言葉を残してはどうかと御提案いただいておりますので、そちらについてもあわせて御確認いただければと思います。

続いて、18行目、小澤先生からヒト、マウス及びラットのCAR3の直接的活性化を介したCYP2B6プロモーター活性下による転写活性の上昇が認められると御修文いただいております。こちらにつきましては、下のボックスの小澤先生の②のコメントでございますけれども、ドシエの記載については、CAR3遺伝子のプロモーターの活性化ではなくて、レポーターベクターに使われていて、同ページの4行目に書かれているCYP2B6反応エレメントの活性化だと思いますということで、こちらにつきまして事前に確認をいたしまして、回答が提出されております。机上配布資料2を御覧いただければと思います。

こちら、該当するのが5ページございまして、そのうち、一番最後の5/5ページでございます。回答としましては、小澤先生の御指摘のとおりで、CYP2B6の反応エレメントの活性化を検出している試験ということでいただいております。こちらについて、小澤先生に事前に御確認いただいております。回答について御了承いただいております。また、修文案もできれば採用していただければ幸いですといただいております。御確認いただければと思います。

それから、この試験の結果について63ページの表60に記載しております。こちらについて中島先生から御修正をいただいております。また、CAR3の活性化には働かないので、フェノバルビタールは削除してもよいと思いますということで、こちらも削除しております。御確認いただければと思います。

続いてその下、(5)のマウスにおける肝薬物代謝酵素誘導試験でございまして、結果は表61、62にまとめております。

以上の結果をまとめまして、64ページの8行目に発生機序のまとめを記載しております。これらの試験の結果から、マウスの肝細胞腺腫及びがんの発生頻度増加は、ピジフルメトフェン投与によってCARの活性化による遺伝子活性化及び細胞増殖の亢進が起こり、それに起因したものと考えられた。しかし、ヒトにおいてはCARを活性化させるが、細胞増殖の増加は認められず、ピジフルメトフェンによる肝細胞腫瘍の発生機序はヒトには外挿されないと考えられたというまとめにしてございます。御確認いただければと思います。

また、その他の試験としまして、(6)ですけれども、ラットの90日の試験の肝臓のサ

ンプルを用いまして、肝ミクロソームUDPGT活性の影響について見ております。250 ppm以上投与群において、活性の増加が認められたという結果でございます。17行目のところ、中島先生から御修文をいただいております。

続いて、ページをおめくりいただきまして、3行目から(7)で甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響に関する影響に関する試験でございます。こちらは*in vitro*の試験でございます。TPO活性に対する影響が検討されておりました、影響は認められなかったという結果でございます。

こちらにつきまして、16行目からのボックスですけれども、義澤先生からラット甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生機序のまとめを記載してはどうかということでして、こちらは考察についても事前に確認をお願いしております、回答が提出されております。机上配布資料を御覧いただければと思います。

2/5ページから4/5ページにかけてがそちらについての考察でございます。結論としましては4/5ページに記載されておりました、認められた甲状腺ろ胞上皮細胞肥大については、肝臓のUDPGTの活性化誘導による甲状腺ホルモン代謝亢進とそれに伴う刺激増加によるものと考えられたと考察されております。また、ペルオキシダーゼ活性の阻害は認められておりません、甲状腺ホルモン合成への直接的関与の可能性は否定されたという回答でございます。

こちらにつきまして、山本先生、久野先生、義澤先生から御意見をいただいております、義澤先生からこの結論の内容を評価書のほうにも記載していただければと思いますといただいております。そちらにつきまして、事務局のほうでその上の11行目から追記しておりますので、内容について御確認いただければと思います。

その他の試験につきましては以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

詳細な機序試験が幾つかされています。

59ページの7行目からですけれども、7行目に文字の修文をいただきました。ありがとうございました。

次が、60ページの22～23行目ですけれども、中島先生から修文をいただきました。これはこれでよろしいですね。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

まず、修文だけ先に進ませていただきます。

62ページ3行目のタイトルの修文を久野先生からいただきました。ありがとうございました。

次に、ヒト、マウス及びラットのCAR3というところなのですが、小澤先生と中

島先生から修文が出ているのですが、中島先生、この12行目からと15行目からと18行目の3点について、この修文でよろしいでしょうか。

○中島専門委員

9行目から13行目の小澤先生からいただいたコメント、修文された文章について、内容を変えずにもうちょっとすっきりさせたいのですけれども、これでいかがでしょうか。

2行目で、「ヒト、マウス及びラットのCAR3発現プラスミド及びCYP2B6のCAR応答配列が組み込まれたレポーターベクターを哺乳類COS-1細胞に導入したレポーターアッセイが実施された」と。

○松本座長

ありがとうございます。大丈夫だと思います。

○中島専門委員

あと、16行目あたりと19行目あたりは修文いただいたとおりで結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

事務局、最初の修文はよろしかったですか。

ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

中島先生、先ほど事務局から、陽性対照と御修文されたのですけれども、フェノバルはリガンドではないですね。でも、フェノバルのことを我々はずっと陽性対照と言ってきたので、今回、TCPOBOPとか、非常にクリアなリガンドを持ってきましたよね。ですから、そういうものを持ってきたということが何かわかるような名称をもし先生から御提案いただけたらありがたいなと思ひまして、よろしくお願いします。

○中島専門委員

表60を見たときに、CITCOとかTCPOBOPを使ったところが陽性対照になっていたのです。なので、ここは陽性対照と文章を変えたのですけれども、確かにリガンドであるということをきちんと言うのであれば、モデルリガンドに戻していただいたとしたら、表60もモデルリガンドにしていいただければいいと思います。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

○松本座長

事務局、よろしいですか。

ありがとうございます。まとめていただきました。

それで、62ページの下ボックスで小澤先生から2つほど意見がありましたけれども、先ほど事務局から机上配布資料2をもとに説明していただきましたが、この点について、中島先生、何かお気づきだった点があったでしょうか。

○中島専門委員

もともと書かれていた文章が、**CAR3**のプロモーター活性化みたいな表現だったので、**CAR3**によるプロモーターの活性化であればわかりやすかったと思うのですけれども、**CAR3**のプロモーターとまとめて読んでしまったので、小澤先生は**CAR**のプロモーターだととられてしまったのだと思うのです。でも、実際は**CAR**が**2B6**を活性化する話なので、ここはクリアに書き直していただいたので、これでいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

次に、63ページの表60で、中島先生から修文をいただきました。これはこれでよろしいですね。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

次は修文ではないのですけれども、64ページの8行目にマウス肝細胞腫瘍の発生機序のまとめというところがあって、**CAR**の活性化による遺伝子活性化及び細胞増殖の亢進が起こって、それに起因するものと考えられた。**CAR**を活性化するけれども、細胞増殖の増加は認められずということで、ヒトへ外挿されないという文章で、非常にわかりやすくなったと思います。

64ページの17行目、中島先生から修文をいただいています。これはこれでよろしいですね。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

あと、甲状腺について、65ページに発生機序のまとめを書いていただきました。ここに書いたとおりで、「肝臓におけるUDPGT活性の誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴う甲状腺への刺激増加による二次的影響と考えられた」とまとめていただきました。

65ページの一番下ですけれども、この文言についてはこれで結構ですということでしたが、義澤先生から、健康影響評価のことなのではないでしょうか、評価書のほうにも記載してはどうかという意見をいただいています。それは次の健康影響評価のところに及びますけれども、その他試験の機序試験全体を通して、先生方、お気づきの点はあるでしょうか。非常にすっきり、たくさん試験をされて、説明されてわかりやすくなったと思うのですけれども、よろしいでしょうか。修文等で特に御追加はよろしいですか。

どうぞ。

○山本専門委員

こんなことを言ってはだめなのかもしれませんが、64ページの8行目からの「マウス肝細胞腫瘍発生機序のまとめ」の10行目、中段からの「CARの活性化による遺伝子活性化」は、何の遺伝子なのかということをこれだけ読むと思ってしまうのですが、そのあたりはもう少し説明がなくてもいいのですか。何の遺伝子によって、もちろん実験が多数あるからこそなのですが、腫瘍とか癌を発生させるためにこんな遺伝子が活性化されるんだよというところが少し記載されてもいいのではないかと思います。こういうものなのでしょうか。これでいいのならいいです。

○松本座長

書きぶりで事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

案文をいただければ、そのように記載いたします。

○吉田（緑）委員

先生、ここは中島先生のお力をかりるのがいいのではないかと思います。

○中島専門委員

CARの活性化で見ているのは代謝酵素なのですが、そこから癌につなげるのはちょっと間があるので。

○吉田（緑）委員

私、これで大切なのは、サイトトキシックではなくてマイトジェニックだというカスケードだと思うのです。なので、むしろ遺伝子活性化というのは要りますかねというところなのです。むしろ、これは細胞増殖だから、マイトジェニックだというようなことが、日本語で言うと難しいのかもしれないのですが、CARの活性化で細胞増殖が起きるというようなことが書き込めればわかるのではないかと思います。先生、それでは不足ですか。

○中島専門委員

CARの活性化でとめておく。いいかもしれません。

○松本座長

ということで、CARの活性化による細胞増殖というようにですっきりして。

○山本専門委員

遺伝子だとどうするかって。さっきおっしゃったように。

○松本座長

では、そういうふうに直してください。ありがとうございました。

特にほかによろしいでしょうか。

よろしければ、健康影響評価をお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません。ラットの90日をお願いします。

○松本座長

その前に、甲状腺に戻らなければいなかったですね。失礼しました。

43ページのところで、1,500 ppmで見られた甲状腺ろ胞細胞上皮の肥大について、今、機序試験の機序のことが説明されたのですけれども、意見が変わったという先生はいらっしゃいますか。

私も無理に毒性としないということでもないのですけれども、せっかく機序試験があって、何となく250 ppm以上でUDPGTの上昇があるというような結果もあったので、それに対してこの用量は結構大きい用量で、どうかなという気はしたのですが、JMPRを出してはいけませんけれども、この10分の4例は、義澤先生の話ですと影響としているというような文言があるので、特にその辺の用量的なことと、その他試験の作用機序の作用メカニズムの結果を合わせても、一応これは毒性とするということによろしいですか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

もしこの甲状腺を毒性とされる場合は、肝臓の重量のことも入ってきますよね。ですから、恐らく甲状腺というのは、肝臓がまず動かなければ動かないことなので、甲状腺だけ書くと甲状腺だけの変化が見えてきますけれども、1,500 ppmでそれが見えているならば、それを記載しないと全体の像というのは見えないと思うのですが、いかがでしょうか。

ただ、これは機序がある程度記載されているので、機序についてはどこそこ参照ということをごここに記載して、今までしてきていただいたのではないかと思います、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

今、吉田委員から御意見があったのは、43ページの1行目から4行目に雌雄の肝重量増加と雄の肝細胞肥大については1,500 ppmを適応性変化とされていますけれども、甲状腺を毒性とするならば、それも毒性で表34に入れるという御指摘です。御確認ください。

○松本座長

これは肝重量の増加のみですよ。そんなことはない。肥大がある。肝細胞肥大が。

○横山課長補佐

雄は肥大もあります。

○松本座長

雌はないですけれども、雄は肝細胞肥大があつて、ですから、表34は雄のみ1,500 ppmのところ肝重量の増加と肝細胞肥大を追記すると、甲状腺のろ胞細胞上皮細胞肥大を追加することになります、それでよろしいでしょうか。

○山本専門委員

そうすると、上の文章も変わるんですね。

○横山課長補佐

1行目から4行目は削除です。

○松本座長

そうすると、いきなり「本試験において」ですか。

○町野専門職

失礼いたしました。今のところですが、雌のほうは1,500 ppm以上投与群でも肝絶対重量増加は認められておりまして、甲状腺のほうは変化はございませんので、そちらは適応性変化とする案として、記載は残すということでどうかと思います。

○平林座長代理

雄だけ毒性所見として残るのですか。

○松本座長

そうです。

○平林座長代理

いえ、この所見は雌の所見だけ残るのですか。雌は適応所見という形で本文に残り、雄は毒性所見として表に入るのですか。

○横山課長補佐

失礼しました。私の説明が間違っていました。私は甲状腺、雌雄とも1,500からだ勘違いしたので、そのように御案内したのですが、甲状腺の1,500をとるのは雄だけです。肝臓の所見を毒性にするのは1,500だけ。雌は本文を残すということで、文章は整理します。

○松本座長

わかりました。雄の変化だけ1,500を記載するということにさせていただきます。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

今の点、よろしいですか。

ということで、健康影響評価をお願いします。

○町野専門職

66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。

各試験の結果等を記載しておりまして、35行目に各種毒性試験の結果、ピジフルメトフェン投与による影響としまして、主に体重、肝臓、甲状腺が認められております。それから、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。

67ページ1行目から発がん性について記載しておりますが、マウスを用いた発がん性試験で肝細胞腺腫、癌の発現頻度増加が認められておりますけれども、メカニズム試験、遺伝毒性の結果から、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

その下、5行目から暴露評価対象物質の記載をしております。10%TRRを超える代謝物としましては、7行目からですが、Ah、F、G、H、L、Nが認められております。そのうち、Ah、L、Nについてはラットにおいて認められたと記載しております。それから、代

謝物Gにつきましては、ラットにおいて認められておりませんが、急性毒性試験、90日の亜急性試験、発生毒性試験が実施されておりました。結果、ピジフルメトフェンと同等またはそれ以下で、遺伝毒性試験も陰性という結果について記載しております。

また、代謝物F、Hにつきましては、畜産動物を用いた運命試験の結果、ピジフルメトフェンよりも残留値が高いものがございました。

まず、Fにつきましては、急性毒性試験及び28日亜急性毒性試験の結果、毒性はピジフルメトフェンと比べて強かったという記載をしておりました。

それから、代謝物F、Hについては、ラットにおいて認められ、代謝物Fは生体において問題となる遺伝毒性は認められず、畜産動物を用いた動物体内運命試験、畜産物残留試験の結果から残留値はわずかと考えられることから、以上、総合的に見ましてまとめますと、農産物及び畜産物の暴露評価対象物質をピジフルメトフェンのみと設定する案として記載しておりました。

こちらにつきまして【事務局より】でお伺いしておりました。代謝物Fの毒性の記載について御検討をお願いしておりました。先ほど、議論の中でも代謝物Fについての毒性の程度について御議論いただいたところかと思っておりますけれども、そちらを含めまして、本文中の記載についてどのようにしたらいいか御議論いただければと思います。

本多先生、渡邊先生からは、暴露評価対象物質を親化合物のみと設定することについて御了解をいただいております。

義澤先生からは、代謝物Fの毒性についてのところで、特徴の違いなども記載しておく必要はないでしょうかといただいております。そちらを含めて、15行目のところに事務局のほうで修文をしておりますが、こちらをあわせて記載について御確認、御議論いただければと思います。よろしくお願いいたします。

その下、各試験における無毒性量につきましては表63、単回の影響につきましては表64にまとめております。

まず、各試験における無毒性量ですけれども、71ページをお願いいたします。表63でございます。先ほど、90日のラットの試験の雄の無毒性量のところが変更になりまして、こちら、18.6になりますけれども、一番低い無毒性量としましては、ラットの2年間の併合試験の雄で認められております9.9になりまして、こちらを安全係数100で除した0.099をADIとする案としております。

また、ARfDにつきましては、73ページの表64をお願いいたします。こちらにつきまして、一部、一般薬理試験で無毒性量が得られていない試験がございますけれども、上の急性神経毒性等を見ますと、同じ雌で100 mg/kg体重とられているということも含めまして、今の案としましては、ラットの発生毒性試験で認められております30を安全係数100で除した0.3をARfDとする案としてはどうかとしております。御確認いただければと思います。

説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、健康影響評価について、この剤の全般のまとめを御説明いただきましたが、事前に少しマークが入っているのは、67ページの13行目からですが、代謝物Fの記載ぶりについてという点が1つの問題といたしますか、検討課題になるかと思います。

まず、15行目の毒性はピジフルメトフェンと比べて強く、影響が異なっていたという修文を義澤先生からいただいたのですが、先ほど、少し毒性のところで議論しましたように、確かに内容は違うのですが、そうシビアな影響、強い影響ではないのではないかということで、ここまで強く書くのはどうかなという点が1つ。

もう一つは、その次の17行目の、代謝物Fは生体において問題となる遺伝毒性は認められずという文言は、これはこれでよろしいでしょうか。

そうすると、まず、代謝物Fについて、何かコメントをここに記載しますか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

御提案ですが、農薬専門調査会決定の評価対象物質の1つの最初のポイントで、急毒が強いのか弱いのかというフローチャートが最初にあったので、急性毒性はやや強いものの、反復投与毒性の結果からは親化合物に比べて重篤な毒性を示すとは考えられなかったというように記載ぶりとするのを御提案したいと思うのですが、先生方の間で文言はもんでいただければよいのですが、いかがでしょうか。

今、松本先生がおっしゃったことはこんな感じかなと思って。

○松本座長

そういう触れ方で、いい文案をいただいたと私は思ったのですが、山本先生、どうですか。よろしいですか。

○山本専門委員

いいのではないですか。

というか、強かったと書くのは、幾分影響が違っていただいのはいいかと思うのですが、さっき松本先生もおっしゃったように、強いとは思えないですね。

○松本座長

わかりました。

では、文面としてはそういうふうに書いていただいて、代謝物Fは生体において問題となる遺伝毒性は認められず、何とかかんとかと続くということでよろしいでしょうか。それで順番はおかしくないですか。大丈夫ですね。

今の説明のとおりでよろしいですか。久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

結構だと思います。

○松本座長

あと、16行目、中島先生から、このFとHは活字体ですか。

○中島専門委員

フォントが違ったので。

○松本座長

わかりました。すみません。

ということは、健康影響評価全般で今のまとめ方にしてよろしいでしょうか。事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

「しかし」など、接続詞や文章の順番は整理いたします。

○松本座長

よろしくお願いします。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

先生方に1点御確認いただきたいところがあって、67ページの1行目から5行目、先ほどのマウスの発がん性試験のところなのですが、「認められたが」まではよろしいのですが、**「メカニズム試験及び遺伝毒性の結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり」というのは、メカニズム試験というのはこの機序が遺伝毒性かどうかということのメカニズムではなかったですよね。**

なので、御提案としては、最初の部分はいつもの定型文で、認められたが、遺伝毒性の結果から云々、閾値を設定することは可能であると考えられたとして、また、発生機序試験の結果から、その機序はヒトには外挿されないと考えられたと結論された64ページの一文をコピーしてつけられるのはいかがでしょうか。まず、閾値はいいよと言って、次に機序はヒトには外挿されないと考えられたと結ばれるのはいかがでしょうか。このままの文章だと、どうも遺伝毒性の懸念があって、そのメカニズム試験をしたように読み込まれるのは少し違うのかなと思ったのですが、ここは先生方で少し御確認いただければ。

○松本座長

今、説明していただいた流れはわかりやすいのですけれども、今までこの健康影響評価でそういうことを書いていたのでしょうか。

○横山課長補佐

今、書いてある文章は定型文で、遺伝毒性の懸念ということは全然ないときも、これは遺伝毒性上問題がなくて、閾値が設定できるというときの定型文ですので、この文章自体に特段の問題はないと考えています。

ヒトに外挿性がないと明確に書き切ることについては、若干幹事会での議論があるかと思いますが、それでもよろしいということであれば、今回追加して記載することはあると思いますが、その点を御確認ください。

○平林座長代理

言い切る必要はないと思うのですが、CARのメカニズムでヒトに外挿性が少ない

というこちらの本文のことを書き足すぐらいだったらいかがですか。

○横山課長補佐

外挿性はない、低い、何とかといろいろな段階があると思うのですけれども、どのように書きましょうか。

○平林座長代理

本文には何と書いてありましたか。

○横山課長補佐

64ページはその他の試験のメカニズムのところですので、ないと断定していますけれども、食品健康影響評価に書くときは少し精査していただいたほうがよろしいかと思います。

○吉田（緑）委員

事務局、少なくとも2行目のメカニズム試験からはデリートですよ。今までもこういうふうに書いていました。というのは、今回のメカニズム試験は、遺伝毒性ではないから、これを記載するとミスリーディングではないかと私は思うのですが。

○横山課長補佐

これは定型文です。

○吉田（緑）委員

定型文でもおかしいよ。

私は、ここについては遺伝毒性の先生に聞きたいです。

○横山課長補佐

誤解があるようですので説明しますが、2行目はメカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、遺伝毒性が白なので、遺伝毒性メカニズムによるものとは全く考えられないという文章で、これは特に今回何か特別に考慮すべき文章ではないと思います。今までも遺伝毒性は真っ白でもこのように書いています。

○松本座長

私は、その他試験の中に甲状腺と肝腫瘍発生機序のまとめという文章をわざわざつくったので、ここに結論というか、結構ちゃんと書かれていて、そのほうがわかりやすいのかなという気はします。

○吉田（緑）委員

いろいろ申し上げますけれども、確かに書かれてはいるのですが、私たちはネズミの発がん性を評価しているわけではないので、ヒトに対する発がん性があるのかないのかという最終結論、考えられ得ることを、言い切ることは難しいかと思いますが、私は、書かれるのは、科学も進歩しているので、今回のようなきれいなメカニズム試験が出てきた場合は非常にいいのかなと思って御提案したので、それは先生方のディシジョンなので、特に私がどうこうということではございません。

○松本座長

いかがいたしましょうか。

1つ、ある文章を書いておいて幹事会に諮るという手は、逃げ道ですけれどもあるのかなと思います。ただ、確かに健康影響評価に書かなくても、ここにまとめとしてあったら、それはそれで意味があるなとは個人としては思います。

久野先生、どうですか。いきなり当ててあれですけれども。

○久野専門委員

確かにミスリードする可能性があるという吉田先生の発言は納得がいきますし、せっかく出てきたデータをちゃんと載せるという意欲的なところはとても評価できると思うのです。実際につくって、幹事会のほうに上げるというのは賛成かなと考えています。

○松本座長

まとめの文章をつくるだけつくってみるということですか。

○久野専門委員

はい。あとでさっきのメカニズムのところをつけ足すという形で上げてみてはどうでしょうか。

○松本座長

山本先生、どうですか。

○山本専門委員

事務局がこれでよいとおっしゃっているので、前の1行目から4行目はこれでいいのだと思いますので、下のほうに少し一文入れるという形にするというのはどうでしょうか。上を変えるというのはきっと大変なのだろうと。よほどのことがないと変えられないのだと思うので、メカニズム試験もしているので、発がんの仕組みがヒトには外挿できない可能性もあるぞということがわかったよぐらいは入れるというのはどうでしょうか。

○松本座長

平林先生、どうですか。

○平林座長代理

最初に申し上げたとおりで、確かにこの4行は定型文だということですし、真っ白でもあったという文章でもあるということですから、ここはこのままにして、このメカニズムの試験の中にはこういうことをしてヒトへの外挿性が乏しいということがわかったぐらいのことをちょっと書き足して、幹事会の先生方の御意見を伺うということでどうかと思います。

○松本座長

ただ、この1行目から4行目に、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたと書いてありますよね。

○吉田（緑）委員

松本先生、先生方を悩ませて、私が申し上げたいのは、閾値が設定できるということと、ヒトへの外挿性は別物だということを御提案したまでです。

○横山課長補佐

もしヒトへの外挿性について食品健康影響評価にも記載するということでしたら、4行目までは閾値が設定できるという記載ですので、その後に「また」ということで、CARの関係なので、ヒトへの外挿性は低いと。「低い」でいいですか。

○松本座長

「低い」としてください。

○横山課長補佐

「低い」で作文してみます。

○松本座長

それで結構だと思います。よろしいですか。

ありがとうございます。今の事務局の説明のとおりでお願いします。

私、1つだけ触れ忘れましたけれども、77ページの略語のところに、中島先生から修文をいただいています。ありがとうございます。修文のとおりにさせていただきます。

健康影響評価については事務局で少し追加していただいて、確認させていただくとして、各試験における無毒性量の表が71ページ、72ページにあります。先ほどの事務局の御説明のとおりで、ラットの90日の亜急性の試験の雄が用量が1つ下がりましたので、亜急性のラットは18.6 mg/kgということになりますけれども、全体を通してADIの9.9、その下の2年間のラットの9.9という数字は変わらないと思います。

それと、73ページの表64の単回投与により生ずる可能性のある毒性影響等というところで、発生毒性試験の結果から、これはLOAELが100でNOAELが30 mg/kg体重/日ということになります。

以上のことから、本日の審議を踏まえ、ピジフルメトフェンの一日許容摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性発がん性併合試験における無毒性量である9.9 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIを0.099 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である30 mg/kg体重/日を安全係数100で除したARfDを0.3 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）

○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、事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案につきまして、修正の上、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、よろしくお願いいたします。

○松本座長

それでは、そのようにお願いします。

ちょっと時間が過ぎてしまいましたが、5分ほどよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

資料4なのですけれども、本日は時間が過ぎてしまいましたので、次回また御説明させていただきます。

○松本座長

わかりました。

それでは、以上でよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程のほうを御説明いたします。

本部会につきましては、次回は8月22日木曜日。幹事会ですが、7月12日金曜日と8月9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

時間が少し超過して申しわけありませんが、ほかに何かございませんでしょうか。

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