食品安全委員会農薬専門調査会
総合評価第二部会　第33回会議事録

１．日時　平成21年９月１日（火）　14:00～17:35

２．場所　食品安全委員会中会議室

３．議事

（１）農薬（ピコリナフェン及びプロピリスルフロン）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）

小澤座長、吉田専門委員、泉専門委員、小林専門委員、

代田専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、松本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会委員）

長尾委員、廣瀬委員

（他調査会委員）

鈴木調査会座長

（事務局）

大谷事務局長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、山下評価専門官、

高橋評価専門官、高畑係長

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　ピコリナフェン農薬評価書（案）（非公表）

資　料　３　プロピリスルフロン農薬評価書（案）（非公表）

６．議事内容

○　佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第33回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、専門委員9名の方に出席いただいております。

確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

また、食品安全委員会からは2名の先生方に御出席いただいております。

まず、人事異動の報告です。8月1日付けで山下評価専門官が着任しております。

○　山下評価専門官

山下です。よろしくお願いします。

○　佐藤課長補佐

では、以後の進行を小澤座長にお願いいたします。

○　小澤座長

ありがとうございました。それでは、議事を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬ピコリナフェン及びプロピリスルフロンの食品健康影響評価についてでございます。

本日御出席の鈴木先生並びに親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公式にて行いますので、よろしくお願いします。

まず、事務局より資料の確認をよろしくお願いします。

○　佐藤課長補佐

それでは、机の上の資料をお願いいたします。

上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿です。

資料1といたしまして、審議状況の一覧のリストになります。

資料2がピコリナフェンの農薬評価書（案）。

資料3がプロピリスルフロンの農薬評価書（案）です。

以上でございます。

○　小澤座長

よろしいでしょうか。それでは、今日はプロピリスルフロンから始めるということでよろしいわけですね。

では、順番が逆になりますけれども、農薬プロピリスルフロンの食品健康影響評価につ

いてから始めさせていただきたいと思います。

経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○　高橋評価専門官

資料3の方になります。経緯でございますが、資料3の3ページでございます。

本剤は、2009年の4月に農林水産省より基準値設定依頼のあったものでございまして、新規申請としまして水稲が申請されているものでございます。

その他に魚介類の基準設定の要請がされております。

厚生労働大臣より要請のありましたのが、6月でございました。

そうしましたら、剤の概要でございます。5ページの方になります。

本剤、プロピリスルフロンでございますが、構造式は、ここの6に示したような構造をしておりまして、スルホニルウレア系の除草剤でございます。

作用機構としましては､アセトラクテート合成阻害で殺草効果を示すものでございます。

続きまして、安全性に係る試験の概要、6ページでございます。

各種運命試験に用いた標識体としましては、2種類、プロピル基を標識したものと、ピリミジン環を標識したもの。それから、代謝物Pを標識したもの3種類を用いて試験が実施されました。

まず、1番、動物体内運命試験でございます。

血中濃度推移でございますが、結果、表1に示したとおりでございます。T_{max}が低用量で12時間程度、高用量で4時間程度、$T_{1/2}$としましては、比較的長い、最大で30時間程度となっております。

本剤の特徴としましては、20行目の最後から書いてございますとおり、血中放射能の大部分が血漿中に分布していることが示された。

これは、後ほど追加試験がやられているんですけれども、血漿タンパクへの結合率が高いため、血球内へ移行し難かったためと考えられたという考察がされております。

続きまして、吸収率でございますが、6ページの下から記載しておりまして、具体的な数値としましては7ページの方でございます。

低用量で88～94％、高用量で21～23％という形で、高用量になりますと、吸収が悪くなるという結果でございました。

続きまして、体内分布でございます。結果は表2の方に示してございますが、総括しますと、消化管及びその内容物を除き、臓器及び組織中の残留放射能は、血漿より低い濃度で推移し、血漿とほぼ同速度で経時的に減少したという特徴がございました。

残留傾向は認められなかったという結果でございます。

続きまして、代謝物の同定・定量でございます。

結果は8ページの表3の方に示してございますが、低用量群では、尿中への親化合物の排泄はわずかでございました。

尿中の主要代謝物としましては、B、C、Dといったものでございます。糞中では親化合物が主要成分でございまして、その他BやC。それとピリミジン環が開裂した構造を有する代謝物が複数見られたという結果でございました。

もう一つ、表4の方でございますが、血漿それから肝臓、腎臓中の代謝物を示した表を9ページの方に記載してございます。こちらは、残留放射能の大部分が親化合物という結果でございました。

プロピリスルフロンは、動物体内におきましては、非常に広範に代謝を受けまして、8ページの3、13行目以降に書いてあるとおり、こういった反応、①～⑨に示したような反応で各種の代謝物が生成されるという結果でございました。

続きまして排泄でございます。9ページの方になります。主要排泄経路は糞中でございました。

高用量群では低用量群と比較して糞中排泄率が高く、消化管からの吸収の飽和が示唆されたという結果でございました。

結果は表5の方に示したとおりでございます。

次に胆汁中排泄試験も実施されております。こちらから見ますと、胆汁中の排泄割合37、33.5%といったような結果でございました。

最後に（5）でございますが、*in vitro*において血漿タンパク等の結合率を測定した試験が実施されております。

この結果、10ページの18行目の最後のところからでございますが、血漿タンパクに対し、強い親和性が示されたという結果でございました。

プロピリスルフロンは、血中においてほとんどが血漿タンパクに結合し、血漿タンパク結合型膜と細胞膜を透過できないことから、他の臓器や組織へ移行し難く、その結果、消化管を除く臓器組織中放射能度が血漿に比べて低い値で推移したものと考えられたと考察しております。

以上でございます。

○　小澤座長

ありがとうございました。この剤の特徴は、今、御説明いただいた最後の *in vitro*、血

漿タンパク結合率が非常に高いということが、今まで審議してきた剤に比べて非常に特徴的な代謝プロフィールを持つ剤でございます。

とはいうものの、表1、6ページのところにまとめていただいた全血及び血漿中放射能推移というところを見ますと、血漿中の半減期は32時間、32.5時間、ちょっと長めではありますけれども、きちんと消失していくということであります。

先ほどのタンパク結合した形というのは、臓器や組織へ移行し難くというところを排泄と絡めて考えると、排泄というのは、血漿タンパクと結合していないフリーの形が、例えば腎臓でしたら、腎臓の糸球体ろ過などを受けて排泄されていくということですが、タンパク質に結合している形というのは、それが非常にしにくいということが予想されるにもかかわらず、30時間くらいで落ちていくなということが特徴であるわけです。

排泄率はどうなのかということで、排泄率を見てみますと、10ページの表5、168時間のところの尿、糞中排泄率を見ますと、尿中、糞中合わせて、ほぼ100%が168時間では出てしまっているということであります。

ですから、血漿中でタンパク結合した薬物が大部分。一部平衡でフリーの、つまり遊離型の薬物とタンパク結合型の薬物が平衡関係に達しているんですが、徐々に尿からの排泄、1回体に入ったものは尿中に排泄したり、胆汁中排泄試験で、もし、胆汁中排泄が出てくれば、かなり出てくるということなんですが、これはそこそこ出てきますか。排泄をされて消えていくということなんですが、168時間といいますと、6ページのところに書いてある血漿中の半減期32時間の約5倍くらいになるわけです。5半減期ということは、2分の1、4分の1、8分の1、16分の1、その次に32分の1ですから、そのくらいまで減ってしまう。つまり、3%になってしまうということで、168時間でほとんど出てしまうということがよくうなずける結果であるということで、これはタンパク結合が見かけ上、確かに率としては高いのですが、可逆的な結合であって、結局はフリーの薬物の排泄が効率よく起こりまして、結果的に168時間では32分の1くらいになるような排泄を受けるということで、ある意味、タンパク結合の役割とフリーの薬物の排泄ということで、この剤の消失の運命というものが非常によく説明できる剤ではないかと思います。

先ほど、途中に御説明があったように、残留というのもそれほどないんだということが1つのポイントですし、タンパク結合のところで、11ページの3行目くらいですか、ここが非常に重要な記述でありますが、血漿タンパク結合型は、細胞膜を透過できないことから、他の臓器や組織へ移行し難く、その結果、消化管を除く臓器及び組織中放射能濃度が血漿に比べて低い値で推移したものと考えられたということで、後で毒性の部分を調べて

いったときに、恐らくこれはあまり毒性が強くは出ていないというか、そういう言い方は正確ではないですね。高用量を与えないと、ラットやマウスでは毒性が出てきにくいというものではないかと思うんですが、そういうことも今の代謝試験で説明可能ではないかと思うわけであります。

先生方から何か御質問等、どうぞ。

○　小林専門委員

1つだけ、8ページの主要代謝反応のところの⑧なんですけれども、ここのところのE及びQのグルクロン酸抱合化と書かれているんですけれども、このQというのは、抄録の290ページのところには矢印がないんです

それで、抄録の249ページのところが、多分ラットの代謝経路のところの説明をされているんだと思うんですけれども、この文章はちょっと、Qというのからは矢印がないので、もしかしたら違うものを言っているのかどうかというのが少し気になるんですけれども。

⑧のEというのは、290ページの代謝分解経路ですと、プロピリスルフロンから上に行ったHPDUというのがEなんですね。Eは、確かにグルクロナイドFになっているんですけれども、このQというのは、それですと、ちょうど左側のところの真ん中辺のPISNOHというものなんです。そうしますと、もしQならば、グルクロナイドにならないことはないんですけれども、その矢印がこのマップに書かれていないし、これ自体があるのかなという感じもしましたので、調べていただけますか。

○　小澤座長

ありがとうございます。

○　高橋評価専門官

これはGの間違いですね。

○　小林専門委員

そうですね。GかCかなと思って見ていたんですけれども。

○　小澤座長

すみません、Gというと、どれになりますか。

○　小林専門委員

先ほどの親化合物から右の方の上に行ったところのMPDUです。

○　小澤座長

では、それの間違いかもしれませんね。ちょっと調べていただいて。

○　小林専門委員

GかCかなと思って、ちょっと見ていたんです。よろしくお願いします。

○　小澤座長

ありがとうございます。他によろしければ、植物体内運命試験の方に進んでいただければと思います。

○　高橋評価専門官

11ページでございます。植物体内運命試験、稲のみで実施されております。水稲を用いまして試験が実施されておりまして、結果は表7の方にございます。

放射能の大部分はわらにとどまり、もみ、玄米への移行はわずかであった。主要代謝物としまして、親化合物はもみでは微量検出されたが、わら、玄米では検出されなかったという結果でございました。

主要代謝物わらの方ではB、P、W、それからもみ、玄米ではPという結果でございました。

主要代謝経路としましては、スルホニルウレア結合の開裂によって、PそれからUの生成と、その抱合化によるWの生成という経路でございました。

植物は、以上でございます。

○　小澤座長

止めますか。

○　高橋評価専門官

では、環境中の方まで説明を続けさせていただきます。

○　小澤座長

よろしくお願いします。

○　高橋評価専門官

12ページでございます。まず、好気的湛水土壌中運命試験が実施されました。

結果は、表8の方に記載されておりますが、小林先生の方から修文をいただいております。プロピリスルフロンは急速に消失し、分解物としてB、O、Pを生成し、二酸化炭素まで無機化される。その量は微量で、大部分は結合残留物となるというような経路をたどります。

消失半減期としましては、プロピリスルフロンが4.8日、分解物Bが10～10.7日というふうに算出されました。

続きまして、12ページの下の方でございますが、土壌吸脱着試験でございます。4種類の土壌を用いて試験が実施されておりまして、結果は13ページの3行目以降でございます。

吸着係数としましては、有機炭素で補正しました吸着係数としましては 138～410、それから脱着係数としましては、233～650 という結果でございました。

続きまして、分解物 P の土壌吸着試験が実施されております。こちらは修文いただいておりますが、結果としましては、有機炭素で補正した吸着係数としましては、75～254 という結果でございました。

続きまして、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が、結果は表 9 の方に分解物、それから表 10 の方に推定半減期を記載してございます。

主要分解物としましては、P それから U といったものが検出されまして、それらは温度に依存して経時的に増加しました。

推定半減期としましては、酸性側、高温側で分解が早くなるという結果でございました。一番長いものですと、pH9 の 25℃のところで 120 くらいという結果でございます。

続きまして、（2）水中光分解試験でございます。結果は、表 11 の方に分解物のパーセントを示してございます。

主要分解物としましては、U、Y、Z、それから BB といったものが検出されております。

主要反応としましては、緩衝液及び自然水において類似しております。スルホニルウレア結合の複数個所での開裂と考えられました。

それぞれ半減期でございますが、緩衝液で 10.9 日、自然水でも 10.7 日という結果でございました。

続きまして、15 ページ、分解物 P の水中光分解試験でございます。分解物 P は蒸留水中で速やかに分解し、4 日で未検出となりました。半減期としましては、3.8 日という結果でございます。

続きまして、5 番、土壌残留試験でございます。プロピリスルフロンと分解物 B、P、U、Y、Z を分析対象とした試験が実施されました。

半減期でございますが、すべて合わせたものでも、圃場におきまして最大で 8 日程度の半減期でございました。

作物残留試験でございます。まず、（1）作物残留試験でございますが、水稲を用いて実施されております。プロピリスルフロンと代謝物 B、P、それから W、これは修文いただきましたが、これを分析対象としております。

結果でございますが、玄米、稲わらともに定量限界未満でございました。

魚介類における最大推定残留値でございます。結果は 16 ページの方に記載してございますが、水産 PEC としまして、0.062 μg/L、BCF は計算値でございますが 63、こちらから求

めました最大推定残留値としまして、0.0195 mg/kg と計算されました。

それから、食品中から摂取されるプロピリスルフロンの推定摂取量でございますが、水稲の方は検出限界未満でしたので、魚介類を用いた推定残留量が計算されております。国民平均で 1.83 μg/g/人というような量でございました。

以上でございます。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。植物体内運命試験から環境まで御説明いただいたところであります。

小林先生から何か所かの御修文をいただいておりますけれども、御修文のところはよろしいでしょうか。また、何か御追加があればと思います。

○　小林専門委員

修文していただいているので結構です。

それで、土壌の方ですと、大部分が結合残留物になりまして、それは、フミン画分のところに多く存在しているというのが特色です。

また、土壌残留試験の方ですけれども、それは、土壌中での分解と水中での加水分解、それから光分解で 10%以上検出された分解物、代謝物を分析対象物質に含んでいますので、このように測定数が多くなっております。

作物に関しましては、私も最初 U と書かれていたので、U なのかなと思ったんです。そうすると、U というのは、グリコシド結合した W というのになるんです。そこで、W を何かで分解して U を測っているのかと思いましたが、報告書の方でもそうなっておりませんでしたので、W そのものを測っていますので、修文させていただきました。

以上です。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、何か他の先生方からはよろしいでしょうか。

よろしければ、一般薬理試験から先をお願いいたします。

○　高橋評価専門官

16 ページ、7 番一般薬理試験でございます。結果は、表 14 の方にございますとおり、自発運動量に若干の影響が見られていますが、ほとんど影響ないという結果でございました。

続きまして、急性毒性試験でございます。結果は表 15 の方に示してございますとおりで、急性毒性も非常に低い剤でございます。

代謝物 P、W につきましても、急性経口毒性試験が実施されておりまして、いずれも 2,0

00 mg/kg 体重以上、5,000 mg/kg 体重以上という弱い結果でございました。

それから、眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性でございますが、眼に対して、ごく軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して刺激性は認められなかったという結果でございます。皮膚感作性につきましては、陰性の結果でございました。

以上でございます。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。一般薬理は何もないと思って見ていましたけれども、全部 *in vivo* の試験なんですね。例えば *in vitro* の腸管の収縮などはないということです。わかりました。

今の御説明で何か先生方からよろしいでしょうか。

では、亜急性毒性試験をよろしくお願いします。

○　高橋評価専門官

18 ページ、10 番亜急性毒性試験でございます。

まず、ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験でございます。こちらの腎臓と心臓の比重量を毒性とするか、しないかというのが議論の中心になっておりまして、その議論につきまして、18 ページのところ、吉田先生からの修文をいただいております。

腎臓・心臓の比重量を毒性としない場合には、下線部を付したような形で修文、それから無毒性量の変更がされるという結果でございます。後ほど御議論いただければと思います。

その他、19 ページ、事務局の方から肝比重量と小葉中心性の肝細胞肥大のとり方を抄録では影響としていないのですがということで、コメントをさせていただいております。

それにつきまして、各委員の先生からコメントをいただきました。

あと、ALP の増加等の議論もございますので、後ほどよろしくお願いいたします。

続きまして（2）マウスの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

こちらは、マウスの発がん性試験の予備試験として実施されたもので、抄録の方は記載がございませんでした。報告書の方から記載を起こしております。

結果としましては、7,000 ppm の雄で単細胞性肝細胞壊死が認められたということで、雄の方の無毒性量が 2,000 ppm、雌の方は 7,000 ppm という結果でございました。

こちらにつきましては、吉田先生、松本先生の方からコメントをいただいております。

続きまして(3)イヌの 90 日間の亜急性毒性試験でございます。こちらでございますが、吉田先生から一部修文をいただきまして、Bil の低下につきましては、毒性学的意義はな

いと考えられたという追加をいただいております。

あと、脾臓のうっ血について、毒性所見とするか、しないかという関係を、また、後ほど御議論をいただければと思いますが、影響としない場合の修文を25行目以降示させていただきました。

20ページの表中も吉田先生、松本先生、泉先生からそれぞれ修文をいただいております。

最後、吉田先生の方から申請者への要望も含めてコメントをいただいております。毒性の基準がはっきりしないという形で、議論の結果を踏まえまして、必要に応じて申請者の方へ要望事項として出したいと考えております。

以上でございます。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、亜急性毒性試験（1）～（3）までラット、マウス、イヌ、それぞれございます。

まず、ラット（1）から進めさせていただきたいと思うのですが、腎臓・心臓比重量を毒性としない場合というのが、18ページにございますけれども、ここから始めるということでよろしいでしょうか。

吉田先生、よろしくお願いします。

○　吉田専門委員

申し上げます。ここから始めてもいいのですが、これは繰返し2年間の慢性毒性／発がん性試験にも出てくるので、そのときに、ちょっと戻るかもしれませんけれども、そこで先生方に御確認いただいてどちらかにするかということを決める方がいいのかなと思います。

ただ、今までは、形態学的変化あるいは機能を伴わない腎臓の比重量の増加は取ってこなかったので、もし、それを取るならば必要ですし、特に心重量についても取ってこなかったので、そこについてもし取るならば、こういう理由で取ったという説明書きが必要なんではないかと思いまして、もし、取らない場合はこういう説明書きをということで、18ページの21行から26行は加えさせていただきました。

○　小澤座長

ありがとうございます。おっしゃるとおりで、24ページの2年間のラットの慢性毒性／発がん性試験のところですが、ここにやはり同様の所見について、吉田先生から御意見をいただいているということですね。これでいいですね。

○　吉田専門委員

はい。

○　小澤座長

では、忘れないように、ここで一緒に議論をさせていただくということにいたしまして、そうしますと、亜急性毒性試験は、19ページの肝比重量増加、この辺りを少し御議論いただきたいかと思います。

評価書に出ている順番でいくと、吉田先生からということになりますが、よろしくお願いいたします。

○　吉田専門委員

申し上げます。これは、先ほどの小澤先生がおっしゃって、なるほどと思ったんですが、非常に高い用量でないと毒性が出てなく、また、毒性も非常に強いというより、やはり毒性は弱い剤だということは言えると思います。

ただ、ALPを背景データ内ということで、抄録では否定しているのですが、何回も言っているんですけれども、背景データだからといって有意差がないのをすべて否定するのは、まず、これが毒性かどうかをしっかり考察して、例えばコントロールが高い、あるいは異常に低かったというときに、そういうことを使っていただきたいのであって、今回はそういうことがありませんので、他の酵素は動いていないですけれども、ALPは、やはり有意に20%程度雄で上がっておりますし、肝臓重量が上がっており、肝細胞肥大が見られるので、私は、やはりこれは毒性と取った方がいいのではないかと思いまして、私は毒性にいたしました。

以上です。

○　小澤座長

ありがとうございます。今のALPの件は松本先生からも御意見をいただいているようですが、いかがですか。

○　松本専門委員

今の吉田先生の御説明ですべて済んでいると思うんですけれども、ALPの上昇が24%と、少し弱いですけれども、有意に上昇している。それは、ここに示したとおり書くのはいいんですけれども、ALTとASTが生データを見ると、全く動いていないんです。ですので、そういう意味でも肝毒性は全体的に病理を見たりして、肝毒性はあるんでしょうけれども、非常に弱いという、今の御説明でそのとおりだと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。他の先生方、肝毒性が全体に弱いということで、所見としては

ALPの増加というものが出た。これは、コントロールの問題などがあって、見かけ上見えたということではなくて、明らかに所見として取るべきものであると、ですから書いた方が良いのではないかということだと思いますけれども、それで、先生方、よろしいでしょうか。

そうしましたら、ここは、ALPは取るということで、評価書はどうなっているんですかね。増加というふうに18ページの27行目に入れていただいているわけですね。では、そのように対応させていただくということで、藤本先生も方針どおり毒性影響とするということであります。

あと､泉先生から雄20,000 ppmの肝毒性は取る方がいいのではないかということをいただいておりますが、これはどうしましょう。事務局から何か答えを返していただいているようですけれども。

○　泉専門委員

これではなくて、下の2,000 ppmのところでしょう。

○　小澤座長

2,000ですか。

○　泉専門委員

違うかな。

○　小澤座長

何ページでしょうか。抄録75ページですか。

○　泉専門委員

抄録の82ページです。

○　小澤座長

ありがとうございます。

○　泉専門委員

ここで肝重量が110となっていましたので、それを取っただけなんですが。

○　吉田専門委員

組織がないですね。

○　小澤座長

これは、組織がないんですね。

○　吉田専門委員

生化学も動いていない。

○　小澤座長

生化学も動いていないので、これは評価書本文どおりでいいですかね。わかりました。ありがとうございます。他の先生方もよろしいでしょうか。多分そういう御意見だと思います。

そうしますと、ラットはこれでよろしいということで、どうぞ。

○　吉田専門委員

Bil の低下なんですけれども、低下なので毒性としないんですけれども、なぜかラットでもイヌでもこの試験は低下が見られますので、毒性の先生方は、この次以下のものについても Bil のところをもう少し気をつけて見ていただければと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。よろしくお願いします。

Bil をよく見ながら先を考えるということで、2 番のマウスはいかがでしょう。マウスは特段あれですか、吉田先生からは申請者への要望がございますし、松本先生からは一定の傾向を示す有意な差はなさそうであるということで、ここに書かれている評価書の記載でよろしいかなと思われますが、いかがですか、何か御意見があれば、どうぞ。

○　松本専門委員

吉田先生がこう書かれていて、それでいいんですけれども、血液関連の部分でも見てみるかと思って、生データを全部見てみたんだけれども、かなりの高用量でも毒性と取るような変化は確認できませんでしたということです。

○　小澤座長

ありがとうございます。それ以降、例えば 3 番のイヌなどで、申請者への抄録の整備の要望というところが、また改めて出てくるようにも思いますし、あまりこういう言い方をしてはいけないのかもしれませんが、(2) のマウスの試験、これは慢毒の予備試験ということを載せていただいているということもありまして、(3) のイヌの試験の議論をさせていただいた方がよろしいんではないかと思います。

そうしますと、Bil のことが評価書 20 ページの 17 行目のところにアンダーラインを引いていただいております。

それから、雌雄の脾臓うっ血のことその他、御修文などをいただいておりますけれども、どうでしょう。吉田先生から何か御追加はございますか。よろしくお願いします。

○　吉田専門委員

申し上げます。私が訂正したところは、ヘモグロビンの記載はないのではないかとか、

そういったところなので、うっ血については、泉先生から御説明いただければと思のですが、申請者の方への要望あるいは抄録の整備なのですが、実を申しますと、イヌの 90 日の報告書が非常に細か過ぎて見にくい。

困るのが、あるものは影響として、あるものは影響としないというのが、1 つの基準を基に評価していないので、この報告書の記載の悪さが抄録も非常に書きづらいだろうなというような報告書になっておりますので、かつ抄録では、この変化は、例えば影響としました。例えば ALT については、これから御議論いただきたいと思うのですが、文章中には 1 匹の動物で ALT が 1 ポイントだけ上がったので、これは影響にしたと書いてあるんですが、それならば、抄録中に記入すべきなんですね。それについて書いていないので、本文を見ないと、この ALT がどのくらいだったかがわからないということになっています。

この ALT を調べますと、コントロールが 39.8±6.8 に対して 8 週で、幾つかのタイムポイントで調べていますけれども、高用量で 41.6 と有意差をもって上がっているんですが、SD が 30.2 です。ということは、たった 1 匹で、それも発症のポイントだけ、更に 13 週の最終ではそういった傾向はなく、更にほぼ同用量で行った慢毒でも、やはりこのようなタイムポイントで血液生化学的検査をしておりますが、それでも ALT は上がっていない。

そうなるのに、何でこの ALT だけを申請者は取ってきたのかさっぱりわからない。ちょっと文句になってしまって恐縮なんですが、珍しく報告書が非常に読みにくかったので、わかりやすい報告書を書いていただかないと抄録も書きにくいのではないかと思いました。

あと、私は、そういった理由から 1 ポイントであること、更に慢毒のイヌでも同じタイムポイントのとき増加していないので、この ALT は取らない方がいいのではないかと思いまして、私は影響としなくてもいいのではないかと思いました。

長くなりましたが、以上です。

○　小澤座長

ありがとうございました。そうしますと、評価書たたき台の 21 ページの表の中に ALT 増加（一過性）というのを削除いただいておりますけれども、これでよろしいわけですね。

○　吉田専門委員

私はそういう意見です。

○　小澤座長

というのが吉田先生の御意見で、報告書のデータの載せ方がよろしくないということで御意見をいただいておりますけれども、他の先生方、どのようにお感じになられたか、是非お聞かせいただきたいと思うんですけれども、いかがですか。特段そんなことはないだ

ろうと、よく書かれているというようなことがあればあれですけれども、今のような件は、一方でもエキスパートの委員の先生がそういうことをお感じになったということは、やはり何らかの形で申請者には伝えていただいた方がいいということです。

それから、評価書たたき台で本委員会の審議の結果としてまとめているところには、このALTの件は、わざわざここに書くだけの意義がないんではないかという御意見ですが、まず、そこの点はいかがですか。ALT（一過性）も要らないのではないかという御意見ですが、これはどういたしましょうか。削除でよろしければ、そのままでいこうかと思います。

（「異議なし」と声あり）

○　小澤座長

ありがとうございます。それで、抄録の整備に関しては、やはりこの後の議論の中でも幾つか出てくるかもしれませんし、ここのところは1点挙がったということで、記憶にとどめて先に進めていただきたいと思います。

その一例として、今、御説明いただきましたが、ALTもそうですが、ヘモグロビンについても記載がないということ。それから、真ん中のRBCのことなどもそういうことになるんだろうと思いますけれども、何かこの議論の中で先生方お気づきの点よろしいでしょうか。

もし、よろしければ、泉先生からいただいている脾臓うっ血の件にいきたいと思いますが、どうぞ。

○　泉専門委員

93ページの一番下の表です。4,000 ppmの場合には、雄、雌ともに動物というのは4匹なんですが、4分の1例、40,000 ppmになると、雄、雌ともに4分の4ということです。ですから、影響はひょっとしたら4,000 ppmでもあるんでしょうが、有意差があるときに取ればいいのか、それとも有意差のない4,000 ppmのところで取るのか、どちらかにすればいいと思います。40,000 ppmの場合にも明らかに有意差があるので、そちらに入れておいてもいいのではないかという程度で、脾臓のうっ血というのが非常に重要なのかどうかというのが、ちょっとわからないんです。

○　小澤座長

ありがとうございます。今、御説明いただいたところですが、これに関してはどのようにいたしましょう。

どうぞ。

○　吉田専門委員

この剤は、恐らく1年のイヌでは、褐色色素の沈着と溶血性貧血を思わせるような所見が出てくるので、うっ血というのがあながちさっと引いてしまっていいのかどうか悩ましいところなんだと思います。

特にイヌはたった4例ですから、ただ、脾臓の重量等は雌の 4,000 では上がっていませんが、雄の 4,000 では骨髄の造血亢進という関連した所見もあり、これは松本先生の御専門ですけれども、若干の貧血傾向もあるようであり、非常に 4,000 の雄の1例を残して雌はどうだというのは難しいので、どっちかにするしかないのかなと思います。

ただ、イヌの場合は、確かに有意差だけでは判断できないところがあり、悩ましいと思います。

○　小澤座長

これは、私は生を見てもわからないんですけれども、最後に吉田先生がおっしゃられたことはすごくよくわかるんですけれども、生のデータを見てというのでしょうか。どうしましょう。松本先生は、ここはどう判断されますか。雌の1例の脾臓のうっ血ですね。

○　松本専門委員

イヌで4匹のうちということですね。確かに説明するのに便利な所見だと思うんですけれども、有意差云々を言うつもりはないんですが、少なくとも2例というか、個人的にはそんな気がちょっとするんですけれども、難しいですね。

○　小澤座長

そうですね。これはもうエキスパートがそうおっしゃるわけですから、判断しようがないのかもしれませんけれども、ちょっと広い目でというか、ちょっと離れた目で考えてみて、400 ppm のところは毒性所見なしということで、ADI の設定のときにどうこうなるということではないとすれば、あいまいなことは言わないでおくということだとすると、今、評価書たたき台に脾臓うっ血については書いていただいたような形で 40,000 ppm に移すという泉先生の御意見を取らせていただくのが無難なのかなと思うのですが、いかがですか。それであれば、そういうことでよろしいかと思うのですが、どうぞ。

○　鈴木調査会座長

抄録のところ、基本的には日生研からの報告書なんだけれども、そこでは慎重を期して、4,000 のところの話を一応毒性としているんだね。4,000 を毒性にしても別にこの剤では困らないよという話らしい。

正直なことを言うと、ここでは決着つかないね。そうだったら、ここではどちらかといえばという形のところでメーカー側の話が逆に絶対にこれは毒性ではありませんと言って

いるわけではないので、聞いてやってもいいんじゃないかなと思っているんですけれども、いかがですか。

○　小澤座長

ありがとうございます。そうだとすれば、どうしましょう。ADI の設定にどうこうということはないので、最近よくやられるようになってしまいましたけれども、仮にこのままいろいろな問題が出てこなければ ADI 設定はするけれども、そこでメーカーに確認を求めるというようなスタンスで進めることでいきますか。どうしますか。

○　鈴木調査会座長

何を確認するんですか。

○　小澤座長

今、先生がおっしゃられた 4,000 ppm をどう考えるのかということを聞くと、そういう意味ですね。

○　鈴木調査会座長

いや、そういうことではなくて、この人たちは 4,000 ppm の話は影響と見ているということです。それに基づいて農薬の評価書のところは 400 ppm を NOAEL にしているわけですから、もし、どうしても聞かないといけないということであれば、この場合は個体別に異常な値を示したものが、やはり中毒と考えられますねという話を示してくださいというような話になってしまうんだと思うんです。ですから、そこまでしなくてもいいような気がしていたもので。

○　小澤座長

どうぞ。

○　吉田専門委員

恐縮ながら普通はうっ血があると重量が上がります。特にイヌでは造血を主にするうっ血というのは、かなり速やかに重量に表われると思うのですけれども、それもなく所見だけ 1 例というのは、なかなかそれも毒性かなと、皆さんが悩まれるのはわかるので、確かに先生がおっしゃるのもわかるんですけれども、今回は毒性が非常に弱いので、そこはいいのかもしれませんけれども、ものすごくそれが接点になってきたとき、それを取るか、取らないかということをやっておかないと、今後困るときもあると思うので、毒性とするならする、どちらかでいいと思うんですけれども、どっちでもいいというのは、私はよくないのではないかと。

○　鈴木調査会座長

私も個人的な意見では、これは毒性ではないと思っているんですけれども、ただ、ここで報告書として上げてきている部分が毒性と取っているからその意見を聞いておいてあげたらと言っているだけですよ。

ですから、どうしてもここで今言ったような今後の毒性の判断のときに困るから一応基準みたいなもので議論しておいてというんだったら、それはそれで議論をしていいんだけれども。

○　小澤座長

まとめる立場から申し上げると、エキスパートの 4 人の先生が、これははっきりと表には書けないよというトーンの御意見だったわけです。

ですので、泉先生からは両方とも脾臓うっ血という所見は雌雄とも有意差が見られる 40,000 ppm に移すべきではないのかと。

そうだとすると、20 ページのところに 4,000 ppm の雌雄の脾臓うっ血を毒性所見としない場合、事務局、修文というのは載っているということなので、これでいったらいかがですかと、私は思うんですが、いかがでしょうか。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○　鈴木調査会座長

最終的な落としどころはその辺に行くかなとは前々から思っていたんですけれどもね。

○　小澤座長

落としどころはそうだとして、今後困るので基準をということも、ここで結果として議事録に残すと、そうですね。後で振り返ることができるという形にするのが委員会で基準を決めるという作業だと思うんですけれども、今のエキスパートの空気ではそれはできないということなのではないでしょうか。

吉田先生、ちょっと総括していただければと思います。すみません。できないならできないで総括していただければ先に進めるということで。

○　吉田専門委員

私は泉先生の御意見に賛成なので、このときは重量も上がっていないということなので、1 でのうっ血は毒性としなくてもいいんではないかなと、私は思います。

○　小澤座長

廣瀬先生、何か一言いただければ。

○　廣瀬委員

私は、このうっ血という名前がちょっとおかしいんではないかと思うんです。というの

は、経験的に言うと、骨髄の造血が亢進している場合に、赤血球の量が増えて、それでうっ血のように見えるのではないかと思うんです。

ですから、このうっ血だけで、やはりこれを毒性と取るというのは、うっ血という名前がいいか悪いかは別にして、ちょっと行き過ぎかなと。うっ血という所見と、骨髄の造血亢進、両方の所見があれば、毒性に取ってもいいかなという気はしています。

○　小澤座長

ありがとうございます。そうすると、この表 20 の 40,000 ppm の雌のところと、アンダーライン付きで脾臓うっ血、下に骨髄造血亢進と、このセットがあるというのは非常に明解でよろしいということで、そういう理解でよろしいですか。

○　廣瀬委員

そうですね。

○　小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、残るここの問題は、プレートレット、ここはどうしましょうか。表の 4,000 ppm の雄のところに 1 個だけまだ積み残しで残っているようですけれども、吉田先生、どうぞ。

○　吉田専門委員

申し上げます。恐らく上の表 20 では、増加傾向という言葉を使っていて、この血小板もたしか傾向ではなかったかと思うのですが、実は、またイヌのときは、この議論になってしまうのですけれども、傾向という言葉を使うならば、同じように使えばいいのかなと思っておりましたし、これがエキスパートで、これは毒性だと皆さんが思うならば、傾向も省くというのも 1 つの手ですけれども、どちらかにした方がいいと思います。

○　小澤座長

どういたしましょう。抄録で見ますと、どうぞ。

○　鈴木調査会座長

88 ページ、表の下のところの記載の中に入っているだけです。

○　小澤座長

なるほど、よくわからない。

○　吉田専門委員

これは、文章だけだから。

○　小澤座長

そうですね。これは文章だからよくわからない。書くのであれば、確かにそうですね。

文章だから、これは本当にわからないということで、言葉は悪いんですけれども、えいやでどっちかに決めてしまうしかないということですけれども。

レポートまで見ていらっしゃる先生方から何かございますか。

○　吉田専門委員

申し上げます。報告書の83ページから始まるところだと思うんですけれども、有意差は付いていません。

○　小澤座長

有意差は付いていませんね。86ページでしたか。

○　吉田専門委員

85、86。

○　小澤座長

有意差が付いていないというレポートには、そうなるとまさに傾向ですか。

○　吉田専門委員

傾向もないんではないですかね。

○　小澤座長

傾向も言えないのではないかという御意見ですが。

○　鈴木調査会座長

個別のデータを見ないとだめなんだと思うよ。

○　小澤座長

松本先生。

○　松本専門委員

もとを見ますと、確かに増えていることは増えている。ただ、有意差は付いていない。

○　鈴木調査会座長

平均値で見たときね。

○　松本専門委員

4,000 ppmで270,000個、40,000 ppmで290,000個。

○　鈴木調査会座長

プレートレットに関しては抄録の方でいうと、雌2例、雄1例で増加があったと書いてあるので、平均値に多少反映されているのかなと、今の話を聞くとわかるんだけれども、個別に見ないと、どれくらい上がっていたのというのはわからないんじゃないのかね。

○　小澤座長

4匹のそれぞれのということですね。

○　松本専門委員

ただ、SDはあまり大きくないですよ。

○　鈴木調査会座長

そうすると、そんなにでかい値ではないんだね。

○　小澤座長

ですが、有意差は付いていない。

○　鈴木調査会座長

確かにイヌの場合、実験例数が1群4例というような話ではあるんだけれども、どういう場合だったらというのは、ちょっと言いにくい部分はあるけれども、統計処理ができる話のところで統計的に有意差がないのであればというのも1つの判断にしてもいいのかな。

そうすると、プレートレットの話とか、先ほどの脾臓のうっ血の話なんかも、わりとと割り切れる形にはなるんですね。ただ、本当にそうかはちょっと問題あるとしても、この剤が先ほど小澤先生が言われていたように、どうも組織中にはものすごくたくさん行くようにも思えない部分もあるので、それからすると、こういう場合は統計検定してもいいのかなという気はするんですけれどもね。わかりません。

○　小澤座長

どうぞ。

○　藤本専門委員

まず、プレートレットのところに関して言えば、傾向という表現は、イヌに関してはあまり使うべきではなくて、どっちか毒性と取るか、取らないかという方がいいんではないかとは思うんですけれども、そうすると、どうするかという話ではないんですが、結局詰まるところ、最初に吉田先生が指摘されたように、結局抄録または報告書において、どういう基準でそれを毒性としたかということをあまり書いていない。特にイヌの場合は書いてくれないと、結局判断できないというか、読んでわからないと思うんです。

ですから、そこがないというのが非常に背景にあって、例えば抄録を読んでも毒性と取ったという表現なのかどうか、よくわからない。2例と1例ですね。そこも、少し判断しているのかどうかもわからないところもあるわけですが、ただ、全体の毒性が非常に低いものですから、私の方は非常に見方が甘くなってしまって、まあいいかなという感じになっているんですけれども、ここは取らなくても明確に有意差だけで出しておいてもいいのかなと現実的には思うんですけれども、ただ、こういう議論がどうしても出てしまうのは、

もとはやはり抄録というか、報告書というか、そこをもう少し論理的にどこを毒性と取ったかということは､もう少し明示的に書いてあるべきであったんではないかとは思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。今、改めていただいた藤本先生の御意見の確認しておきたいところは、傾向という言葉はよろしくないんではないかということでございます。

どうぞ。

○　松本専門委員

傾向というのは、実は私が書き込んだんです。ですから、有意差もないのに書かなくていいんではないですかということで、書くのなら傾向と付けておいてくださいと、そういうことだったんです。

○　小澤座長

そうだとしますと、もう有意差がないわけですから、ばっさりやりますと。

○　松本専門委員

私は、それでもいいと思うんです。やはり病理の所見が 4 例のうちの 1 例、それがすごく重篤だったというようなことをここに残したいというのは、それはそれで私はいいと思うんですけれども、これは数値を扱っているわけなので、確かに 4 例という N の数が小さいんですけれども、やはり基本的には、どこかにも書いたんですが、有意差ということを一番重視したらどうかなと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。大体これで落ちるべきところに落ちたと思いますが、どうぞ。

○　前田評価調整官

93 ページの先ほどの脾臓のうっ血等のセットで言われました､骨髄造血の亢進の件でございますが、93 ページの下のところで、雄は有意差ありなんですが、雌は 40,000 ppm でも 3 例出ているんですが、有意差が出ていないんです。

これは､雄のところに 40,000 ppm で骨髄造血亢進というのは､有意差ありと思うんですが、雌の場合の骨髄造血亢進については、どういう形で記載したらどうか、ちょっと御議論いただければと思います。

○　小澤座長

どうしますか、松本先生。

○　松本専門委員

今、私、申し上げたとおりで、この 3 例というのは、有意差はないけれども、取っても

おかしくはないと思います。

○　小澤座長

ということでよろしいかと思います。有意差が付いてくれれば一番いい。

もう一つは、4例のうち1例であっても非常に重篤な所見が見られたということが確認できたということがあれば、またこれは考える。そんなところかと思うんですが、何か事務局ありますか。

○　高橋評価専門官

今のと同じところで、うっ血の話を何度も恐縮なんですけれども、先ほど廣瀬先生の方から脾臓のうっ血と骨髄の造血亢進セットで取るということ。雄の方なんですけれども、これは先ほどの1例削除と理解したんですが、2例の骨髄造血亢進は表中に残っておりまして、セットという意味では、脾臓のうっ血の取り方がわからなくなってしまっているんですが。

○　小澤座長

表20の4,000 ppmですか。

○　高橋評価専門官

はい。

○　小澤座長

吉田先生、どうしましょう。

○　吉田専門委員

私は、数字データについては、できるだけ有意差のところから取るということで傾向は削っていただきたいと思うのですが、病理は発生頻度なので、統計的解析方法が違いますので、Nは少ないですけれども、約半数例の動物に出ているので、先ほど松本先生からも2例くらいは出てほしいねというのはあって、それはまさしく見ているときに思うことですので、やはり私は4,000 ppmの雄はとってよろしいのではないかと思います。その場合、傾向でなくても、それは増加で言い切りでいいのかと思いますけれども。

○　小澤座長

そうすると、この表のとおりということで、そういう意味ですね。よろしいですね。

○　吉田専門委員

雄はです。

○　小澤座長

はい。先にいきましょう。慢性毒性をよろしくお願いいたします。

○　高橋評価専門官

21ページの（1）イヌの慢性毒性試験でございます。結果は表22の方に記載してございます。

結果としましては、雄では血液系への影響が3,500 ppm以上、雌の方が350 ppm以上で体重増加抑制が見られていますので、40 ppmが無毒性量となっております。これが恐らくADI根拠になる値かと思います。

血小板につきましては、ここでも議論を事務局の方からさせていただいております。各先生方からこちらにつきましても、コメントをいただいております。

同じく23ページ､肝比重量の増加についても取り方について事務局の方から御質問をさせていただいております。それで、3,500 ppmについては毒性としないという形でいただいております。

最後のボックスでございますが、網状赤血球の動きにつきましてもコメントをいただいております。これも取り方がよくわからないといったようなコメントかと思います。

続きまして（2）でございます。ラットの併合試験です。こちらで先ほど保留になっておりました腎と心臓の比重量の増加のことを再度御議論いただきたいと思います。

結果は表24の方でございますが､腎と心臓の比重量を取ってしまいますと､残りますのが20,000 ppmの肝比重量の増加と肝細胞肥大。

雌につきましては、20,000 ppmの体重増加抑制のみになるかと思います。

その他、肝比重量と肝細胞肥大につきましては、両方出ているものについて取るという形で整理させていただきました。

ラット併合はここまででございます。

25ページ（3）、マウスの発がん性試験でございます。こちらにつきましては、いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったので、無毒性量としましては7,000 ppmということでございました。

こちらにつきましては、吉田先生の方から用量が低いのではないかというコメント。

それから、松本先生の方から血液関係の総括的なコメントをいただいております。

以上でございます。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。ここそ丁寧な議論が必要なのではないかと思いますけれども､21ページから22ページにかけて慢性毒性の（1）イヌの1年間慢性毒性試験、事務局の問いかけに対して幾つかいただいておりますが、まず、プレートレット3,500 pp

mという問いかけからいきますか。

吉田先生、いかがでしょうか。

○　吉田専門委員

これについては、血液の御専門である松本先生の御意見に私は従いたいと思うのですけれども。

○　小澤座長

では、よろしくお願いします。

○　松本専門委員

私は、3,500は取らなくていいと思うんですけれども、非常に小さいし、有意差もないので、私は取らなくていいのではないかと思いました。

○　吉田専門委員

では、雌もよろしいですね。

○　松本専門委員

いいと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。そうすると、現時点で、雄は削除になっていますが、雌も削除なのかな。

○　吉田専門委員

雄はプレートレットは1つ上がりで。

○　小澤座長

雄のプレートレットは1つ上がりですね。すみません。私は、1つ前のバージョンを見ているかもしれない。そうではないですね、同じです。

まず、雄の3,500 ppmのPLT増加傾向でアンダーラインが引いてあると思いますが、これが1つ上がりでよろしいですか。

○　吉田専門委員

はい。

○　小澤座長

それから、網状赤血球増加傾向、これは削除になっていますが、すみません、今、プレートレットの話をしているんですね。ですから、プレートレットは、雄は1つ上に上がる。

ごめんなさい。松本先生、もう一つ御指摘いただいたように思いますが、違いますか。

○　松本専門委員

350 ppm ですか。これは私、申し訳ないです。吉田先生の指摘を勘違いしました。網赤血球というのを、PLT を指摘したんだと思ってそのことにここで触れました。ですので、私の一番下の指摘は削除してください。

○　小澤座長

ということは、増加傾向としてもよいが云々というところですね。違いますか。もっと下ですか。

○　吉田専門委員

23 ページの 2 行目です。

○　小澤座長

「少し PLT が高いので」と、これですね。これは無しということで。

○　松本専門委員

はい。

○　小澤座長

どうぞ。

○　吉田専門委員

申し上げます。網状赤血球の PLT は、よろしいですか。

○　小澤座長

他の先生方、いかがですか。雄に関しては 1 つ上がりまして、これでよろしいのかな。

そうしますと、少し飛ぶのかな、PLT の 22 ページのボックスの中ですが、松本先生からは増加傾向としてもよいが云々、藤本先生からは N が小さいけれども云々、泉先生からは 3,500 ppm 以上、雄の PLT 増加傾向は 35,000 ppm の PLT 増加に変えてもよいと思う。これは全く同じ。

それから、藤本先生も 35,000 ppm で有意に見えているのでよいというか、35,000 ppm でちゃんと書いてあればいい。上に上がるということでいいんですね。

そうすると、先生方、今のプレートレットの雄のアンダーラインのところは、3,500 ppm から 35,000 ppm に一段上がるということでよろしいんではないかと思いますが、よろしいですね。

どうぞ。

○　鈴木調査会座長

149 ページの表を見ていただきたいんですけれども、抄録です。プレートレット、雌の方は 35,000 ppm で、13、26、52 週いずれ有意差があります。雄は、今、問題になってい

るのは上に上がるとした 35,000 ppm ですね。そこのところを見ると、13 週で 146％、26 週で 144、52 週で 128 となっていて、そうすると、必ずしも増加傾向とも言いにくいかなと思っていたんだけれども、それから雄はプレートレットに影響がないとしてもいいんではないですかね。そう思っていたんですが、いかがでしょうか。

○　小澤座長

ありがとうございます。どうしましょう。もう一回御覧いただいて、どうぞ。

○　吉田専門委員

申し上げます。報告書から拝見しますと、報告書 140 ページに雄の投与前置から 52 週まで経時的に変化が出ておりますが、やはり 35,000 ppm は、投与前置に比べて、約 100 くらい最初の 13 週でも上がっておりますので、私は、これはとってもいいのではないかと思います。

投与前置から約 100 上がっている。その後、だんだん少し下がっているのですけれども、とってもよいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○　小澤座長

という御意見ですが、今、見ていただいているかと思いますけれども、血小板の 35,000 ppm。

○　吉田専門委員

3,500 ppm はあまり動いているとは思えないんですけれども。

○　小澤座長

雄の 35,000 ppm、確かに抄録ではこれが付いていないんですね。

どうぞ。

○　松本専門委員

これを見た限りでは、13 週で確かに 10 万といいますか、2 割増えているんですけれども、その後、どんどん戻っていって最初の 38 万 6,000 が 41 万 6,000 ですから、1 割も動いていないですね。血小板の 1 割というのは、どういうことか私にはわからないですけれども、そういう意味で、雌は有意差がきっちり付いていますので、これで私はいいと思うんですけれども、あまり深追いしない方が、表現はよくないですけれども、ちょっと考え過ぎだなと思います。

○　小澤座長

では、これは削除ですね。それでよろしいのではないかと思います。そうしますと、次は、先ほどのお話ですと、レチクロ（網状赤血球）に行ってしまったのかな。

○　吉田専門委員

レチクロはいいです。

○　小澤座長

いいというのは。

○　吉田専門委員

申し上げます。レチクロについてもたまたま対照群が低いときに高くなっているように見えるだけというようにも、350 ppm も見えますので、350 ppm で私が質問したところは取り下げたいと思います。

○　小澤座長

ということは、3,500 ppm は、今、この評価書たたき台の 22 ページの表では、雄は消えていますね。削除になっていますけれども、35,000 ppm は残す。

○　吉田専門委員

35,000 ppm は有意差があります。

○　小澤座長

3,500 ppm の雄は削除になるんですか。削除になる。

どうぞ。

○　吉田専門委員

松本先生にお伺いしますが、このレチクロの 3,500 ppm は雄、報告書で言いますと、140 ページ、先ほどと同じページですが、これについては、やはり前置より 2 割、3 割近く上がっていて、少しずつ 52 週に向けて上がっているように見えるんですが、これについても有意差がない場合はよろしいでしょうか。

○　松本専門委員

今、吉田先生が言われたとおりで、週が進むに従って増えているんです。それは事実です。無処置も上がっているんです。52 週だけ随分高いんです。ですので、これは有意差が付かなかった。群として追いますと、徐々に増えているんです。群として週齢を追うと増えているんですけれども、そのコントロールが 52 週は高くて、せっかく高くなったのに有意差がなかったという結果です。でも、これはしようがないのかなと思います。

○　小澤座長

そうしましたら、どうしますか。

○　松本専門委員

有意差がないということでどうでしょう。

○　小澤座長

では、評価書のこの表からばっさりですか。

○　松本専門委員

35,000 ppm はあります。

○　小澤座長

35,000 ppm は残します。今、おっしゃっていたのは 3,500 ppm ですね。3,500 ppm もこの表の雌は、赤血球減少の下は歴然と書いてあるんです。これは削除ですか。

○　松本専門委員

無しでいいんではないでしょうか。

○　小澤座長

ありがとうございます。そんなところでやむを得ないかなと思いますが、そうしますと、残るは肝細胞かな、先生方から評価書の 23 ページのところ、真ん中のボックスがまだ残っていまして、事務局からの質問で、肝比重量について、比重量増加について抄録では 3,500 ppm 以上を影響としていますが、有意差がありませんので、本評価書では毒性所見としていません。検討願いますということで、吉田先生と藤本先生から御意見をいただいていますが、どうしましょう。藤本先生からお尋ねしていいですか。

○　藤本専門委員

深く考えていませんけれども、基本的に、先ほどの上でもコメントさせていただいたように、全体として特に高用量群で十分有意差を持って毒性のプロファイルというか、毒性のこの剤の性質というのがある程度明らかにされていて、それを反映するような変化というのが他のパラメーターでも出ているので、それがあるので個々のことについて、あまりいいかげんなことをという御批判もあるんですけれども、今、松本先生がおっしゃったような深追いしなくてもいいのかなという観点で、ここはもう有意差でとったらどうでしょうかということです。

○　小澤座長

はい。ありがとうございます。そうすると、吉田先生は、今、見てくださっているかな。肝比重量増加について、抄録では 3,500 ppm 以上を影響としていますが、有意差がありませんので、評価書では毒性とはしていませんとあるわけですね。

3,500 ppm は、肝比重量増加は毒性としないのでよいと考えるというのが藤本先生の御意見でしたが、どうぞ。

○　吉田専門委員

申し上げます。報告書の 172 ページだと思うのですけれども、相対重量を拝見しますと、35,000 ppm は有意差が付いているからいいのですが、3,500 ppm もあまり数字的には変わりません。ただ、3,500 ppm の方が若干 SD が大きいので、恐らく有意差も付かなくなってきているのだろうと思います。

コントロールの SD が非常に小さいので、SD がもう少し小さければ恐らく付いただろうとは思うのですけれども、ただ、その他にこの値は少なくとも 40、350 ppm は明らかになるということは言えると思うのですが、3,500 ppm は厳し目に取るなら取るような値のように思います。また、上がり方がやはり、ほぼ有意差は付いていないけれども、10 倍高い用量と同じ程度なんです。やはり 50％近く上がっていますね。1.5 倍の肝重量というのは、やはり結構肉眼的に明らかなのではないかと思うので、でも、重量だけまだ取らなかったんですね。

○　小澤座長

そうですね。重量だけでは取らなかったんですかね。さて、どうしましょう。鈴木先生、何かお考えはありませんか。

○　鈴木調査会座長

ごめん、別のことを考えていたので、肝臓でしょう。

○　小澤座長

はい。しかも比重量です。

○　鈴木調査会座長

この表のところで見ると、相対重量、抄録の 153 ページの 35,000 の雄、雌の相対重量のみという話が、統計的に有意差が付いている。一部小葉中心性の肝細胞肥大というのが、これは、有意差は無いんだけれども、雄、雌ともに、これは抄録の 155 です。4 分の 2 と 4 分の 3 に見られている。

従来、ラットなどの場合には、肝重量、実重量と比重量、病理所見、それから肝障害を示唆するような血液生化学的な変化、こういったものを合わせてみましょうということで、単独の重量、しかも比重量だけのときというのは取りにくかったですね。小葉中心性の肝細胞肥大というのが、実際にどのくらいなのかというのが、私には、この表だけではわからないので問題なんだけれども。

○　吉田専門委員

私、脾臓の重量と読み違えていました。抄録では増加量は 25％ですね。ごめんなさい。ですので、これはいつもの基準でよろしいかと思います。3,500 ppm の雄の肝比重量は取

らない。

○　小澤座長

よろしいですか。そうすると、今のたたき台には書かれていないですね。ですからこれでいいということですね。

○　吉田専門委員

はい。

○　小澤座長

そういうことにしますか。これは、もう際限ないことになってしまいますので、これでよければ（2）のラットに進んだ方がいいのではないかと思うのですが、いかがでしょう。

ここは、先ほど少しペンディングにしていた腎臓と心臓の比重量、これに関しての御議論ということなんですけれども、どうしましょう。これの決め方によって文章は変わってくるということなのですが。

それとも、もうちょっと先に進んで、ここでやってしまいますか。どうぞ。

○　吉田専門委員

いっぱいしゃべってすみません。私がこれを毒性影響と考えなかったのは、確かに投与の何らかの影響だとは思います。ただ、2年間投与してもまず腎重量については、形態的な変化を表わさなかったような変化であるということから、後は機能的な変動もないので、腎の比重量については、投与の影響だけれども、毒性と取らなくてもよいのではないかと思いました。でも、一貫して増えているので、評価書の中でのきちんとした説明は必要だと思います。

もう一つ心重量ですけれども、心重量は、2年の発がん性試験では、20,000 ppm の一段低い 6,000 ppm でも比重量が増加してきています。

ただ、例えば心肥大のような所見も一切認められておりませんので、私はこれを投与による何らかの影響の懸念はあるけれども、標的が心臓であると言えるほど強いものではないのではないかと思います。

本当は心電図とかを測っていれば、いろいろわかったのかもしれませんけれども、もし、そこで負荷がかかったとして、それに伴うような循環器系への影響とかも出ておりませんので、私は影響だけれども、毒性としなくてもいいのではないかというのが意見です。

○　小澤座長

どうもありがとうございます。他の先生方、何か御意見はありますか、よろしいですか。

そうすると、今、いただいた御意見は非常に明解だったと思うのですが、亜急性毒性試

験、評価書たたき台の18ページのところも24ページのところも吉田先生のコメントに沿った修文を事務局でつくっていただいておりますが、このような修文で評価書としてまとめるということでよろしいですか。

どうぞ。

○　吉田専門委員

ただ、申請者の方は、これを毒性所見と取っているので、1段上がってしまうので。

○　小澤座長

これは、一段下がってしまいますか。慢性毒性の場合は、雄は唯一の毒性だったわけで、ここは取るならば1個下がるわけですが、20,000 ppmが6,000 ppmになるわけで、下がるといってもイヌがあるので、最後の作業のときは、そんな大きなことはないですが、これはどうしますか。そうすると、吉田先生御自身のお考えでいきますと、毒性影響として、この評価書たたき台に公に書くことではないのだけれども、申請者がそのように考察している。そうだとすれば、どうするかという問題になるんですけれども、どうぞ。

○　吉田専門委員

私はそういうふうに思うのですけれども、ただ、90日と104週で同じ傾向の見られる変化なので、私はそう思いますけれども、ここの委員会で、他の先生がこれをやはり取るべきだとおっしゃれば、その判断は尊重したいと思います。

ただ、少なくとも腎臓は2年間投与しても何ら形態に影響が及ぼさないのは本当に毒性なのかしらと思っております。心臓については、よくわかりません。

○　小澤座長

ありがとうございます。他の先生から御意見を是非いただけるとありがたいんですが、どうぞ、鈴木先生。

○　鈴木調査会座長

今の説明を聞いていて、腎臓に関してはほとんど問題なく影響ではないとしていいみたい。

悩んでいるのが、心臓の比重量のところですかね。特に6,000 ppmの雄の部分のところをどうするのということなんだけれども、比重量でしょう。これは、実際上は心臓の、例えば右心拡張とか、左心拡張とか、そういうような話でもあれば、また、話はわかるんだけれども、そういう話でもないでしょう。

あと、病理所見のところもざっと見ていたところなんか、122ページでしょうか。これも腫瘍性の病変で、非腫瘍性病変のところに心臓については何も病変がない。

もし、大きい話のところが、機能性の肥大みたいな話になっているんだったとしたら、血液の量が変わったとか、何だとかというようなことをいろいろ想像たくましゅうしていって、そういう変化があるかということを見ていくと、どうもそれを示唆するような指標もなさそうな気がするんです。

そうすると、これは悪性の変化だというふうには言えないのかな。ですから、一応90日のところと、2年のところで、同じターゲットが同じように動いている傾向があるので、薬の影響の可能性は否定できないけれども、悪影響とは判断できないというような判断が成り立つのであれば、ここの委員会で判断して、これは毒性としないと決めてもいいんではないかと思いますよ。

○　小澤座長

どうもありがとうございます。特段今の御意見あるいは吉田先生の御意見と趣旨としては全く鈴木先生の御意見と同じかと思うんですけれども、特段御反対の強い御意見がなければ、ここは吉田先生のコメントに従った事務局修文ということでいかせていただければと思うのですが、薬の影響だが悪影響ではないという、その一文は反映しますでしょうか。そこだけ最後確認をさせていただければと思うんですが。

どうぞ。

○　鈴木調査会座長

薬の影響だと断定しているわけではなくて、薬の影響を否定はできないくらいの話なんです。

○　小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、ただ、この評価書たたき台にそういうことをはっきり述べるべきなんでしょうかね。事務局は、そこはどうですか。

○　高橋評価専門官

いただいている修文ですと「投与に関連した変化と考えられたが」と一応書いて、最後に「毒性である可能性は低い」という形で否定しているので、前段のところ。

○　小澤座長

今、読まれたところはどこですか。

○　高橋評価専門官

24ページの9行目のところです。

○　小澤座長

「投与に関連した変化と考えられていたが」と、これは書いてありますね。これで行き

ますか。どうぞ。

○　吉田専門委員

それでしたら「更に」と鈴木先生が訂正していただいた 24 ページ、9 行目は、投与に関連した変化と明らかな関連性は、まだわからないわけですから、投与の関連性は否定できないがというような、少しマイルドにしていただければありがたいと思います。

○　小澤座長

わかりました。私がちゃんと理解していなかった。「投与との関連は否定できないと考えられたが」というような修文でいくということで、よろしいのではないかと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

よろしければ、24 ページの 20,000 ppm の肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大、これがまた出てくるんですかね。これは、もういいですね。これは整理されました。

ということで、25 ページ、(3) のマウスに行っていいんだと思うんですが、いかがでございましょうか。これは、設定用量根拠が低い可能性はないかというのは、私はよけいなことを申し上げますが、マウスの薬物動態の実験がないので、これは何ともはっきりとは申し上げにくいところがありますけれども、マウスでもラットと同様に、血漿タンパク結合が高くて、臓器への移行性が低いということで判断できるのであればということと、もう一つ 7,000 ppm は十分高いと言えるんではないかということなんですが、吉田先生、いかがでしょうか。

○　吉田専門委員

先ほど亜急性毒性のところで、予備試験でもちゃんと確認して、決してこの値が低い値ではないのですが、他のイヌやラットに比べますと、ラットはマウスと若干低かったので、発がん性を見るには、不十分というような意見が出ないためにも、何か一言修文を加えた方がいいのかなと思っただけです。発がん性はないということについては、了解しています。

○　小澤座長

ありがとうございました。それでは、この点は、それでよろしいのかと思うんですが、松本先生からいただいている、本剤の血液毒性関連のコメント、ここのところは、いかがいたしましょうか。

どうぞ。

○　松本専門委員

これは、特に意味がないと言いますか、吉田先生が血液毒性のところを少しまとめてく

ださいという話だったので、こんなものを本文に付けて出したということだけで、特にこのことで、先生方から異論がなければ、それでいいと思います。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。この毒性プロファイルについてまとめていただいたという理解かと思うのですが、それでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○　小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○　松本専門委員

先ほど宿題でBilの話が残っていまして、イヌとラットの実験のデータを、今、調べました。そうしましたら、Bilの単位が「mg/dL」なんですけれども、0.06が0.04に下がって有意差があるというのがラットで、イヌが0.049が0.034になって下がったということで、これはいわゆるアーティファクトの範疇という理解でよろしいかと思います。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。ということで、毒性学的意義は見出せないだろうと。

では、生殖発生毒性試験をよろしくお願いいたします。

○　高橋評価専門官

26ページでございます。ラットを用いた2世代繁殖試験でございます。結果は、表27の方に記載してあります。親動物の方では、体重、それから肝臓への影響が認められております。児動物では体重、それから脳の絶対重量の減少といった所見が認められておりまして、親動物、児動物とも2,000 ppmが無毒性量と考えられました。

代田先生の方から児動物の肝臓のデータということでコメントをいただいているんですけれども、現在、テストガイドラインの方で児動物で測定すべき臓器重量としましては、脳と脾臓、それから胸腺、子宮となっております。

27ページ（2）の発生毒性試験、ラットでございます。こちらも修文いただいております。300 ppmで過剰肋骨、骨格変異を有する胎児の頻度が有意に増加したということでございますが、考察としましては、奇形を示唆する所見ではないという考察がされております。

それから、1,000 mg/kg体重/日投与群で認められた肋軟骨の不連続につきましては、投与との関連は明らかでないと考察されております。

無毒性量としましては、母動物で1,000 mg/kg体重/日、胎児の方を訂正しまして、100

mg/kg 体重/日であると考えられました。

骨格変異の関係を代田先生からコメントいただきました。

（3）ウサギの発生毒性試験でございますが、こちらは、毒性所見は特に認められておりません。無毒性量は母動物、児動物とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられました。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ただいま御説明いただきましたけれども、代田先生、お待たせしました。よろしくお願いします。

○ 代田専門委員

補足させていただきます。私がまず初めに質問をいたしましたのは、親動物で肝臓に組織学的な所見あるいは重量の変化が認められておりましたので、児動物で、もし、そういう情報があると児動物に対する影響もわかるのではないかということで、何か情報がないかと思い伺いました次第です。

それから、表 27 のところに認められた変化が書かれております。この他にただいままでの議論の中で関連がある項目としましては、雌の親動物に腎相対重量の増加が認められておりますが、これにつきましては、病理組織学的な検査が行われて何も影響がないということで、相対重量のみの変化ですし、私も含める必要はないと考えてそのままにしてございます。

それから、発生毒性試験ですが、こちらでは、奇形は認められていなかったのですが、骨格変異を有する胎児の頻度が増加しております。

その内訳としては、肋骨の数が過剰になっている。1 つだけよけいになっているという所見なんですが、これはここにも書いてございますように、観察しますと、短い、ほんの痕跡程度のものから、立派な軟骨まで形成されているものまであります。

ここで観察されたものは短いものであったということ。それから、よくこういう所見に伴う変化として椎骨数の変化が認められているんですが、ここでは椎骨数の変化は認められていなかったので、影響とは考えられますが、奇形を示唆するような変異の増加というものではないという判断で、私もそれでよいと思います。

それで、抄録の方では、これを毒性ではないという判断をしておりましたが、従来の評価書の判断をひも解いてみますと、やはり奇形が出る可能性はないということであっても、それから出生後に退化、消失するということであっても胎児で検査した時点でそういう変化が認められて、明らかな変化が認められているということで、やはり影響として算入す

べきではないかと思いまして、胎児での無毒性量は 100 mg/kg 体重/日と書きました。

ウサギにつきましては、親も児動物、胎児も影響が認められておりませんでした。

以上です。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。大変明確にさせていただいたかと思うのですけれども、特に毒性の先生方から何か御質問などがありましたら、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○　鈴木調査会座長

大筋で今ので、いいんだけれども、全体として、ここの剤についてラットの実験というのは、Wistar hannover GALAS を使っているんです。ここのところはちょっと不審だなと思っているんです。それは、今の発生毒性試験のところで、過剰肋骨といいますか、そこら辺の話のところが、最近すごく汎用されるようになったんですか、昔はあまり使われていなかったと思うし、背景データその他が、私はちょっと足りないんではないかと思っているところがあるものだから、それでこの辺り少しややこしい話をしていると思っているんですけれども、最近の使用状況とか、それからラットの特性でこれがいいんだというような話を御存じだったら、ちょっと教えていただきたいと思うんですけれども。

○　代田専門委員

発生毒性ですと比較的 GALAS は最近使われるようにはなってきています。ただ、最近よく使われるようになった系統で、以前からは Wistar ですとか、Sprague-Dawley が使われています。

ですから、バックグラウンドのデータとしてどれほど国内に蓄積があるかということを比較すれば、それは勿論 Sprague-Dawley ですとか、Wistar の方がそういうバックグラウンドの蓄積が多いと思います。

この骨格変異に関しては、ここにも参照 36 というところで文献の引用がされておりまして、こういう変化が認められるものについて、退化、消失するという文献の添付がございました。

○　鈴木調査会座長

それは、一般論だね。このラットだけではないと思うよ。

一応、対照群、それから群構成、それに匹数といったようなことからすれば、再現性は十分に担保されてはいるんですけれども、なかなか、Wistar GALAS、特に発生毒性に関連して、さまざまな変異が生ずるというようなうわさを聞いているものですから、その辺り

で返って評価しにくいかな。産児数は12匹前後で割とよくそろうから仕事はしやすい部分が繁殖毒性なんかはあるんですけれども、そのことと、特に問題になるような甲状腺の異常の問題とか、あるいはAHRの問題等々があって、感受性が非常に低いというところもあるから、なぜなんだろうなというふうに思っているところです。

○　小澤座長

どうぞ。

○　松本専門委員

大した情報ではないと思うんですけれども、体重が小さくて、最近被験物質が非常に開発にお金がかかるものがあって、そういうもので毒性試験をするときに、体重が小さいというのは、すごく開発費が抑えられるというメリットがあって、使い始められたんだと思うんです。

私も実は、少数なんですけれども、血液系を去年調べたんですけれども、確かに体重が小さくて、成長が遅いというか、例えば血液で言うと、レチクロのようなものが、下がりが遅いんです。ずっと高いまま残ってしまう。そういう面があって、発育が遅いというと、それは悪い影響という意味ではなくて、SDとかに比べると、ぐっと体が小さいので、発育がやや遅延して後ろにずれていくところがあるかなと思いました。

○　小澤座長

ありがとうございました。鈴木先生、今の御説明でよろしいでしょうか。

○　鈴木調査会座長

要するにちょっとした、なぜかなという話があっただけで、データそのものについて問題があるという話ではないので結構です。

○　小澤座長

どうぞ。

○　廣瀬委員

今のことに関してですけれども、90日試験にしても、2年間の慢毒／発がんにしても使われた動物のストレインの名前が単にWistarラットになっていますので、これは正確にWistar hannoverの「GALAS」と書いておいた方がいいと思います。

○　小澤座長

これは、事務局、フォローをいただけるでしょうか。

○　高橋評価専門官

従前、Wistarまでだったんですけれども、今後必要であって情報があればということ。

○　廣瀬委員

従前からのWistarとWistar hannoverは大分違いますので、それを書いておいた方がいいと思います。

○　高橋評価専門官

わかりました。可能であれば、Wistar hannoverのGALASなのかという辺りも書き込んで、もし可能ならばいただけると大変ありがたいです。

○　鈴木調査会座長

この場合は入れておいた方がいいですね。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。そうしますと、よろしければ、遺伝毒性試験をよろしくお願いします。

○　高橋評価専門官

ちょっと1点戻って恐縮ですが、事務局から先に提案しておくべきだったんですけれども、このラットの発生毒性試験なんですが、ここで骨格変異を影響として取った関係で、27ページの21行目の奇形は認められなかったというのは、ここは最近の書きぶりですと、奇形は認められなかったというのが試験ごとには書かずに、総合考察のところで、ラット、ウサギを合わせて、この剤に奇形はないというような書きぶりをしているんですが、いかがでしょうか。

○　小澤座長

これは、代田先生、いかがでしょうか。

○　代田専門委員

催奇形性を示唆する変化ではないということは、12行目のところに一応コメントしてあります。

最後のところの取扱いについては、最近までは入っていたように思ったのですが。

○　高橋評価専門官

骨格変異が出ると、一応ここを取って、最終的にまとめるという形で半年と少しくらいですかね。

○　代田専門委員

この中に出てきた骨格変異の簡単な説明がありまして、それと一緒に催奇形性についての評価が書かれているので、ここではやはりこういうふうに書いておいた方が骨格変異の意義というのがわかるんではないかと思うんです。

ただ、催奇形性を認められなかったというのを、後ろでもいいですし、ここでも構わないと思うんですが、この骨格変異の場合は、このとおりの書き方で構わないと思いますし、かえって示唆する変化ではないと考えられたということで、重複するのでここには書かないということであれば、それはそれでよろしいんではないかと思います。

○　小澤座長

事務局としては、最後までまとめられる手続を踏むに当たって、いろいろとお考えにならなければならないことが、持って回った言い方で申し訳ないんですけれども、いろいろあると思いますので、もし、代田先生さえよろしければ、事務局とちょっと御相談をいただいて、最後の食品健康影響評価のところでまとめると、そういう意味ですか。

○　代田専門委員

勿論、それで結構だと思います。この真ん中のところの一文は残しておいていただいても構わないんではないかと思います。

○　小澤座長

真ん中の催奇形性を示唆する変化ではないと考えられたというのは、ここは残すんでしょう。そういうことだそうですが。

○　代田専門委員

わかりました。

○　小澤座長

では、この会議の後のメール連絡その他で確認をしていただければと思いますので、よろしくお願いします。

そうしましたら、次の遺伝毒性試験をお願いします。

○　高橋評価専門官

段取りが悪くて申し訳ございません。

28 ページの遺伝毒性試験でございます。

まず、原体を用いた試験、3 試験やっておりまして、いずれも陰性の結果でございました。根岸先生の方から修文をいただいております。

それから、代謝物 P と W につきましても復帰突然変異試験が実施されておりまして、いずれも陰性の結果でございました。

最後、29 ページでございますが、根岸先生の方から細胞の株名の記載ということでコメントをいただいております。後ほど御議論をいただければと思います。

以上でございます。

○　小澤座長

ありがとうございました。

それでは、お待たせしました。根岸先生、若栗先生、御追加等よろしくお願いいたします。株名などについても御意見がございましたらお願いします。

では、根岸先生。

○　根岸専門委員

本剤の遺伝毒性は、全て陰性ということで、特に評価に関しては問題ないと思います。

ただ、記載についてちょっと修文させてもらったのと、今まで、例えばハムスター胚由来培養細胞の場合は CHL とだけ書いてあって、サブクローン名というんですかね。IU とかああいうのがなかったと思ったので、参考にした評価書にも書いてあるのと、ないのがありましたので、私はなくてもいいのではないかということで、若栗先生の御意見を伺うというふうに事務局の方にメールを差し上げました。

それで、若栗先生からの返事で、そういうことがあった方がいいんではないかと。先ほどのラットの話でもそこまであった方がいいということもありましたので、そういうことならば、わかっているものならば書いておいてもいいのではないかと、今、思っております。

○　小澤座長

ありがとうございます。若栗先生、よろしくお願いします。

○　若栗専門委員

データにつきましては、すべてネガティブで陰性ということになっております。

今、根岸先生がおっしゃられたとおりで、記載の途中までしかないものというのがあることがありますので、それと合わせるという意味では短い方がいいのかもしれないんですけれども、一応本名といいますか、全部がそろっている方が見るときにはすぐにわかって見やすいかなというのがありますので、わかるものに関しては記載しておいていただけるとみやすいかと考えております。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。そうしましたら、やはりわかるものは書いていただくということで進めていただければと思います。結論は 28 ページの 7 行目にあるように原体に遺伝毒性はないものと考えられたということでよろしいかと思います。

そうしますと、食品健康影響評価はちょっとまとめますか、事務局、どうしますか。

どうぞ。

○　小林専門委員

ちょっと素人でわからないんですけれども、26 ページの生殖発生毒性試験の 2 世代繁殖試験、これは SD ラット 1 群雌雄各 30 匹なんですか、抄録の 158 ページだと SPF、Wistar hannover となっております。匹数も 24 なんですけれども、それで、この表 26 というのは、こちらの 164 ページにあるのと同じ表なんですけれども。

○　鈴木調査会座長

評価書が間違ってございます。直せばいいと思います。これは Wistar hannover でやっている実験でしょう。

○　小林専門委員

やはりそうなんですか。

○　鈴木調査会座長

間違いありません。ですから、この評価書案が間違っている。

○　小澤座長

ちょっと時間をかけていただいて、どうぞ。

○　代田専門委員

抄録の 158 ページのところに書いてございまして、先生が御指摘のように、私、見落として申し訳ありませんでした。SD ラットではなくて Wistar hannover です。

それから、1 群当たりの匹数は各 24 匹です。

○　鈴木調査会座長

25 だね。

○　小澤座長

ありがとうございました。以上なんですが、すみません、いろいろとぶれまして、食品健康影響評価をする前に、一とおり評価をさせていただきましたけれども、この剤に関しまして、これまでに ADI 設定の作業を見送った方がいいと思うような追加資料の要求というものは出てこなかったように思われます。

ということで、毒性の取り方、判断の仕方に関しては非常に密な議論をしていただいたかと思うのですけれども、更に事前に先生方から御意見をいただいておりますので、それに基づいて事務局が毒性の取り方及び NOAEL についても修文をしてくださっております。

今日のこの委員会で修文をして、今日いただいている評価書の NOAEL が引っくり返っているというか、一段ずれているということも結局はなかったんではないですかね。そのように思われますので、これで ADI の設定が可能なのではないかと思うのですが、いかがで

しょうか。先生方から、特段これはまずいんではいなかということがございましたら、是非いただきたいと思うんですが、いかがですか。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○　小澤座長

そうしますと、評価書たたき台 31 ページ、32 ページに表 30 というのがございまして、これを見ていただきますと、イヌの 1 年間慢性毒性試験、32 ページになりますが、無毒性量雌で 1.11 mg/kg 体重/日、これが一番低い値になるかと思われます。

そして、本剤に関しては、各毒性試験に関して、閾値が設定できるということから、これを無毒性量として、安全係数に関しては、100 を取るということで、特段追加の係数をかける必要はないんではないか。

そうなりますと、1.11 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除しまして、0.011 mg/kg 体重/日、これを今日の審議結果の一日摂取許容量 ADI と設定させていただきたいと思いますが、これでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○　小澤座長

そうしましたら、これはこれでよろしいとは思うのですけれども、吉田先生からいただきました申請者への要望ですが、これはまだ生きているのではないかと思いますので、そこは伝えていただくことにしますか、いかがですか、吉田先生。

○　吉田専門委員

今回、若干、これは毒性としないが抄録と評価書では違うので、我々の調査会ではこれはこう考えたということで、それはいいのですけれども、抄録の中で、これは影響としたと書いたものは、例えば表の中に、特にイヌの 90 日、他はそんなに多くなかったと思うんでが、特にイヌの 90 日は抄録もイヌの慢毒に比べてわかりにくいので、整理をしてほしいということは伝えていただいた方が、私はいいと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。事務局、よろしいでしょうか。フォローしていただけたと思いますが、では、それを伝えていただくということですが、ADI に関しては本調査会の作業で、今、申し上げたとおり決定することができたということでございます。ありがとうございました。

これで、少しお休みをとらせていただきますか、どうぞ。

○　代田専門委員

すみません、1点ちょっと伺いたいことがあるんですが、毒性とはちょっと離れたところで、16ページの表13に食品中より摂取される推定摂取量というところがございまして、これの摂取量を算出する根拠がFFというところになって、平成10年から12年の国民栄養調査ということで、大体10年くらい前のデータに基づいているんですが、これは新しいものにはならないんでしょうか。

○　小澤座長

どうぞ。

○　佐藤課長補佐

厚生労働省の方でも残留基準値を決めるときに、このデータを根拠にしておりますので、うちでも同じデータということにしております。

○　小澤座長

それでよろしいですか。

○　代田専門委員

わかりました。

○　小澤座長

食生活の変化に伴って若干変わるかどうか、そういうことも時には考えておくべきかと思いますけれども、せっかくそれが出たので、11 mg/kg 体重/日、53.3をかけますと、533ですから、その値の5分の1くらいということのわけですね。それ以下ということでよろしいかと思います。

どうもありがとうございました。10分弱休憩させていただきまして、15分から開始でよろしいですか。では、よろしくお願いします。

（休　　憩）

○　小澤座長

それでは、農薬ピコリナフェンの食品健康影響について開催させていただきます。

経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○　山下評価専門官

では、説明させていただきます。最初に、資料の方の訂正を先にお願いしたいと思っております。

7ページの4行目、ピリミジン環の炭素を^{14}Cでとなっているんですが、次の行のアニリン環の2及び6位のというのがあるですが、これは逆になっておりますので、ピリミジン環の方は、ピリミジン環の2及び6位の炭素を^{14}Cで標識したもの。下の方のアニリン環

の方は、アニリン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したものというふうに修正をお願いいたします。

それから、13 ページの下の方になりますが、28 行目、tri-^{14}C となっているんですけれども、これはピリジンの pyr に変更していただきたいと思います。それで「及び」を「または」というふうに修正をお願いします。

同様のことなんですが、14 ページの 11 行目、16 行目に同じようにありますので、修正をお願いします。tri を pyr、「及び」を「または」というふうにお願いします。

同じ 14 ページの 20 行目「ピコリナフェンは」となっております。この部分を小林先生のコメントを今日いただいておるんですが「一方、分解物 B は」というふうに修正をお願いします。

○　小澤座長

すみません、今のところは「ピコリナフェンは」を「一方、分解物 B」に変えるんですね。

○　山下評価専門官

そうです。

○　小澤座長

ありがとうございます。すみません。

○　山下評価専門官

それから、26 ページなんですが、4 行目になります。これは、25 ページの 12 行目～13 行目に修正がかかっているんですけれども、RBC、Hb 及び Ht 減少と、これは代田委員の方から修正意見が出ていて、26 ページの方の修正がかかっていないので、これを修正していただきたいということでございます。

もう一つ、30 ページをお願いします。9 行目の中ほどに「主要代謝物は」と書いてありますけれども、これを「主要成分は」と「代謝物」を「成分」に変更していただきたいと思います。

以上でございます。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。

○　山下評価専門官

それでは、説明をさせていただきたいと思います。

ピコリナフェンは、我が国では登録はないんですけれども、ポジティブリスト制度の導

入に伴って暫定基準が設定されている農薬です。

3ページの「審議の経緯」のところにあるように、2007年12月18日に厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものです。

これにつきましては、豪州とカナダの資料を用いて評価をするということになります。

6ページに移っていただきまして、ピコリナフェンの開発の経緯のところをちょっと見ていただくとわかるんですが、ピリジンカルボキシアミド系除草剤ということで、オーストラリア等で大麦等を対象にして登録されているようです。

それでは、安全性に係る試験の概要ということで、7ページから説明させていただきます。

こちらの方は、先ほど修正をしていただきましたけれども、ピリジン環の炭素、それからアニリン環の炭素をラベルして用いております。

まず、1番目、動物体内運命試験なんですが、ラットからいきますと、まず、吸収率なんですが、胆汁中排泄試験より得られた尿、胆汁、胃、消化管及びカーカス中の吸収率が算出されております。表1にその結果が載っております。

これを見ますと、ラベルの位置が違っても低用量の方が高用量の方よりも吸収率は高くなっております。

分布なんですが、主要組織における残留放射能濃度というのが表2に示されておりますが、投与7日後の残留放射能は、いずれの組織においても総投与放射能の0.5%以下であったということでございます。

ピリジン環をラベルしたものを用いた投与群では、肝臓、脂肪、腎臓で高く、アニリン環をラベルしたものについては、血液、肝臓、心臓、肺または脾臓というところで高い値を示しております。

次に、代謝物同定・定量でございますが、糞、尿、胆汁、血液、肝臓、腎臓、脾臓、脂肪について代謝物同定・定量試験が実施されております。

ピリジン環をラベルしたピコリナフェン投与群では主要代謝物はBということで、尿、胆汁、脂肪からTRRの58～84、86～90及び28～43%検出されたということです。

また、親化合物が、糞及び脂肪から検出されております。97～99及び22～52%TRRということでございます。

もう一つのアニリン環をラベルしたものにつきましては、数種類の代謝物が検出されております。しかしながら、親化合物は検出されなかったということです。尿中からE及びFの硫酸抱合体、胆汁からC、D及びF、血液からはD及びC、肝臓、腎臓、脾臓からはC、

D及びFというものが検出されております。

ピコリナフェンのラット体内における主要代謝反応はアミド結合の解離により、B及びCが生成され、Cは更にアセチル化、水酸化等によってD、E、Fが生成されると考えられたという結論になっております。

排泄の方ですが、尿及び糞中の排泄ですが、表3に投与7日後の尿及び糞中の排泄率が示されております。

投与後、48時間の投与放射能の大部分は尿または糞中に排泄されたという結果になっております。

b.の胆汁中排泄でございますが、表4に結果が載っております。表4を見ますと、胆汁中排泄につきましては、ピリジン環ラベルのものと、アニリン環ラベルのものを比べると、ピリジン環ラベルのものが多く、排泄率は高いということです。

それと、用量の大きい、小さいで見ますと、小さい方が排泄率が高いという結果になっております。

2番目としてヤギについて試験がされております。表5に尿及び糞中の排泄率が示されております。

ピリジン環をラベルしたものにつきましては、腎臓及び肝臓、アニリン環をラベルしたものは肝臓で高いという結果が得られております。

いずれの臓器においても、1%TAR未満であって、組織残留性が認められなかったという結果です。

ピリジン環のラベルのものの投与群においては主要代謝物がBということで、肝臓及び腎臓に認められております。

それから、アニリン環にラベルしたものは、主要代謝物がDということで、肝臓と腎臓に認められています。親化合物は高用量群の脂肪中から両方に検出されております。

経口投与されたピコリナフェンは、投与量及び標識位置にかかわらず、速やかに吸収、排泄され、投与後48時間の尿及び糞中に90%TAR以上が排出されたという結果でございます。

最後にニワトリなんですけれども、ニワトリの13日間経口投与運命試験というのがなされております。

こちらの方では結果として投与量及び標識位置にかかわらず、速やかに吸収、排泄されたということでございます。低用量でも高用量でも同じなんですが、大部分は排泄物中に認められております。

それから、卵及び組織中には 0.23％TAR 未満であったという結果でございます。

以上でございます。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。オーストラリア、カナダの評価書からまとめていただいて、大変な作業をしていただいたんではないかと思うのですが、この剤は、6ページの構造式でございまして、ピリミジンカルボキシアミド系の除草剤ということですが、今の御説明によって、この剤は、アミド結合のところで切れるということで、代謝物の名前を見ていただければわかるといえば、わかるんですけれども、アミド結合が切れて、右側のフッ素のあるところですが、これはパラフルオロアニリンができてみたり、パラフルオロアニリンが恐らくアセチル化を受けるんでしょうと思いますけれども、そうしますと、代謝物 D です。先ほどのパラフルオロアニリンというのは C です。4-フルオロアセトアニリドができるといったことから、最後は、ちょっと私もどういう経路なのか、面白い代謝反応だなと思うんですが、4-アセトアミノフェンが出るということです。フッ素がハイドロキシ水酸基になってしまうという、要するにこれが 4-ヒドロキシアセトアニリド、すなわちアセトアミノフェンになるということで、間違いなくこれは、1級アミンが少なくとも代謝物に含まれるということなので、毒性の先生から後で御議論が出ると思いますけれども、例えばハインツ小体ですとか、そういったものが見られますが、恐らくその原因代謝物が出てきているということだろうと思われます。

動物代謝から言えることは、以上です。

先生方から何かございましたら、よろしければ、植物体内運命試験に進んでいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○　山下評価専門官

それでは、11 ページの 2 番、植物体内運命試験ということで説明させていただきます。

これは、小麦とルピナスというものでやられているんですが、まず、小麦の方からいきますと、分げつ期の小麦にピコリナフェンを散布して運命試験が実施されております。

処理後の茎葉における残留放射能は 2.77～3.67 mg/kg ということであるんですが、それが 27 日後、86 日後とだんだん減ってきます。穀粒とかもみ殻における残留放射能は極めて少ないということになっております。^{14}Cを用いたピコリナフェンの穀粒への移行はわずかであると考えられた。茎葉及び麦わらの主要成分は親化合物でしたという結果でございます。

代謝物としては、B というのがピリミジン環をラベルしたものから検出されております。

少量ですけれども検出されております。

ピコリナフェンの小麦における主要代謝反応はアミド結合の開裂によるB及びCの生成であったが、Cは速やかに抽出残渣と結合するため検出されないと考えられたという結果です。

ルピナスは、マメ科の植物でございますが、植物体内運命試験が行われております。一部修文をさせていただいております。

こちらの方は､処理後56日後の茎葉及び種子における残留放射能が0.0幾つというようなことで、極めて低い値になっております。種子への移行はわずかであると考えられました。

茎葉から検出された主要成分というのは親化合物でありました。代謝物については、いずれの試料からも検出されなかったという結果でございます。

3番目に輪作作物ということでやられております。輪作作物については、まず、一次作物として小麦が栽培されているんですけれども、この小麦に1回散布した後、30日後にニンジン、エンドウ、テンサイ、ヒマワリを栽培しています。更に11か月後に、レタス、大豆、ニンジンを栽培して運命試験が実施されております。

これらの2次作物につきまして残留放射能を測っておりますけれども、いずれも定量限界未満または0.01 mg/kg未満ということで残っていないというようなことでした。

こういう結果から､更に34行目から書いてあるんですが､土壌に直接ピコリナフェンを散布しております。散布後、30日後にレタス、ニンジン、ダイズを栽培して運命試験が行われております。

この結果は､残留放射能濃度として定量限界未満または0.01 mg/kg未満ということでございました。

次の土壌中運命試験をどうしましょうか。

○　小澤座長

よろしくお願いします。

○　山下評価専門官

では、土壌中運命試験の方もいきます。

3番目の土壌中運命試験ということで、（1）好気的土壌中運命試験でございますが、ピコリナフェンは好気的土壌中で分解されて､推定半減期が14日未満と算出されております。

分解物Bというのがあるんですが、こちらの方は30ないし77日と算出されておりまして、比較的安定だと考えられております。

（2）番目に嫌気的土壌中運命試験でございますが、ピコリナフェンはほとんどが分解されなかったという結果になっております。

（3）番目に水／底質系における運命試験でございます。表6に推定半減期が書いてありますが、ピコリナフェンと分解物Bということで試験がなされております。御覧のとおり、どちらかというと、分解物Bの方が安定していると見えます。

（4）番目の土壌表面光分解試験でございますが、こちらの方はピコリナフェンの推定半減期というのが算出されておりまして、30日となっております。

（5）番目に土壌吸着試験でございます。こちらの方も同じように計算しているんですけれども、ピコリナフェンの有機炭素含有率により補正した吸着係数Kocというものを計算しておりまして、15,100以上という結果でございまして、ピコリナフェンは土壌中で強く吸着し、ほとんど移動しないと考えられた。

一方の分解物Bの方なんですが、同じように計算すると、Kocは160～783ということで軽度から中等度の移動性を示すと考えられました。

4番目の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が、こちらの方はpH4、7、9で試験をやったところ、ピコリナフェンは安定だったという結果でございます。

（2）番目の水中光分解試験でございます。ピコリナフェンの方は、pH5、7、9で推定半減期がそれぞれ24.8、31.4及び22.6日と算出されております。

一方の分解物Bの方なんですけれども、こちらの方は非常にゆっくりと光分解されたということで、アルカリ性条件下では安定であると考えられたということでございます。

土壌残留試験は記載がなかった。

作物残留試験は提出されていないということでございます。

一般薬理試験も資料はございませんでした。

以上でございます。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。植物体内運命試験から環境まで御説明いただきました。

幾つか小林先生あるいは吉田先生、小林先生から御修文いただいたところもあるようですけれども、小林先生、何か御追加等ございましたら、よろしくお願いいたします。

○　小林専門委員

追加は特にありませんけれども、小麦と土壌の分解経路は同じで、やはり酸アミドのところが切れてBというカルボン酸になったものですけれども、それは、いただいた参照の

資料4の21ページのところに出ているんです。すなわち、BとC、酸アミドのところで切れてアニリンのものと、それから切れた方がカルボン酸になっているもの、カルボン酸になっている方がBです。それからCというのがアニリンの方ですが、そういうものができているということで、同じ傾向を示しております。

ちなみに、参照の3のところの17ページ、そこに動物の方の代謝経路が出ておりますので、先生が先ほどおっしゃっていたようなFとかというのも、左のカラムの真ん中辺に出ております。

以上です。特別にございません。

○　小澤座長

ありがとうございました。他の先生方からよろしければ、どうぞ。

○　鈴木調査会座長

なるべく早くと思っているんだけれども、わからなくて教えてほしい。ルピナス、これは使うことがあるわけですか。

○　小林専門委員

吉田先生のコメントであって、ルピナスと、小麦と前に書いてあったのを見落としたんですけれども、ルピナスは確かに、先ほど山下さんがおっしゃったように、マメ科の植物なんです。あまり普通には我々は使わないんですけれども、どうしてここが出ているのかなと、ちょっと思いました。

○　鈴木調査会座長

とりあえず、マメ科の代表みたいな格好で使っているんでしょうかね。

○　小林専門委員

そうだと思いますけれども。

○　鈴木調査会座長

わかりました。それが1つと、もう一つ、評価書（案）の13ページの16行目、嫌気的土壌中運命試験のところで「mineralization」という言葉に分解というのが当ててあるんだけれども、少し奇異な感じがするんだけれども、土壌とか、こういうような場合には、mineralizationで分解と訳す場合があるんですか。評価書では確かにこういう言葉になっています。

○　小林専門委員

そうですね。分解ではちょっとおかしいですね。私もどっちみちバウンドレージデューするんだろうなと思って、さっと読んでしまいましたけれども、mineralizationというと

違いますね。ここのところを読んだときには、私は吸着してしまって、それで分解しないと解釈したんです。ただ、それがこういうふうな言葉で合っているかどうかなので、ちょっと調べてみます。

○　鈴木調査会座長

通常、動物の方で mineralization というと、鉱物に沈着する石灰化とか、そういう感じの話にするんだけれども。

○　小林専門委員

分解というところに括弧してあるから、ちょっと変だと思ったんです。分解されなかったということで、それでバウンドレジデューとかしてしまっているからと解釈はそうしたんですけれども。

○　鈴木調査会座長

わかりました。そうしたら、ちょっと位置を変えた方がいいかもしれないですね。

○　小澤座長

ありがとうございました。どうしましょう。

○　小林専門委員

もう一回確認します。

○　小澤座長

よろしくお願いいたします。

他によろしければ、急性毒性試験をよろしくお願いします。

○　山下評価専門官

それでは、15 ページに行きます。急性毒性試験でございます。ピコリナフェンの急性毒性試験結果は、表 7 に示されております。経口、経皮吸入によってラット、マウスを使った試験でございます。いずれも急性毒性は非常に弱いという結果になっております。

次に 9 番目の眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございますが、ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験については、眼に対して軽微な刺激性が認められております。

皮膚に対しては、刺激性は認められておりません。

もう一つ、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりますけれども、陰性でございました。

ここまででよろしいですか。

○　小澤座長

先生方、いかがですか。急性毒性、刺激性、特によろしければ、次をよろしくお願いし

ます。

○　山下評価専門官

それでは、亜急性毒性試験もお願いします。10 番目に亜急性毒性試験がございます。

まず、（1）番目ラットなんですが、90 日間亜急性毒性試験がございます。ラットを用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。所見が表 8 に示されております。

先に行く前に、事務局のコメントが下のボックスの囲まれたところにあるんですが、豪州とカナダで毒性所見の取り方が異なる試験が多く見受けられるということで検討をお願いしたいということなんですが、亜急性毒性試験以降、いろいろ出てきますので、最初に申し上げておきます。

亜急性毒性試験の場合は、表 8 に結果を書いているんですけれども、次の 17 ページにカナダの方の毒性試験の所見が異なっているということで添付させていただいております。同じような書き方で、以降、添付しておりますので、よろしくお願いします。

ラットの方なんですが、400 ppm 以上では雌雄で RBC など血液の方に影響がありました。また、脾色素沈着等が認められたということで、無毒性量は雌雄とも 80 ppm であると考えられたということでございます。

この件に関しては、吉田専門委員、松本専門委員、藤本専門委員、泉専門委員よりいろいろコメントをいただいております。

それから、16 ページの下の方に「事務局より」というボックスに囲まれたところがあるんですけれども、NOAEL の判断に関して御検討をお願いしたいということでコメントを出しておりまして、吉田専門委員他コメントをいただいております。

更に、17 ページの上の方のボックスの中段辺りに「事務局より」ということで、色素沈着、褐色色素沈着、ヘモジデリン沈着ということでどれかに統一したいと思うんですが、御検討をお願いしたいということで載せております。

これがラットを用いた亜急性毒性試験でございます。

（2）番目にマウスを用いた試験で 90 日間亜急性毒性試験が記載されております。毒性所見が表 9 に示されております。

本試験では 500 ppm 以上の投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び脾色素沈着増加というものが見られております。雌では、脾色素沈着増加、髄外造血亢進というのが認められているということから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられたということでございます。

ここに関しても松本専門委員、泉専門委員より修正及びコメントをいただいております。

19 ページに移ります。90 日間のイヌの試験でございます。所見が表 10 に記載されておりますが、500 ppm 以上の投与群で雌雄で甲状腺ろ胞上皮肥大等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられたということでございます。それで 3 人の委員からコメントをいただいております。

次の 20 ページに（4）番目として、4 週間経皮毒性試験、ラットで行われておりますが、所見が表 11 に記載されております。

100 ppm 以上の投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少、それから脾ヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進などが認められたということで、無毒性量は雌雄で 75 mg/kg 体重/日であると考えられたということでございます。

以上です。

○　小澤座長

ありがとうございました。それでは（1）の 90 日間亜急性毒性試験、ラットから入らせていただきたいと思うのですが、15 ページから 16 ページにかけてのところのボックスは、表 8 にまとめられている毒性所見並びに 15 ページの本文に書かれている毒性所見に関する意見をいただきながら徐々に集約していけるボックスではないかと思うのです。

ということですので、表 8 に下、16 ページから 17 ページにかけてのボックスを先に見させていただきたいと思うのですが、事務局からの質問が 2 つあって、80 ppm の雌雄、脾臓の色素沈着が軽微または軽微から軽度認められたと記載されていますが、80 ppm を NOEL としています。80 ppm の脾臓の変化を影響ではないと判断しているのか記載がなく不明であります。NOAEL はどのように判断するかを御検討くださいというのが質問の 1 つであります。

もう一つは、肝臓、脾臓の所見で色素沈着、褐色色素沈着、ヘモジデリン沈着の 3 種類の所見が出てくるので、どれかに統一したいということになっております。

毒性所見についてなんですが、まず、吉田先生に、私が確認させていただきたいので、お尋ねしたいんですが、表 8 に書かれている事務局のまとめだと思うんですが、これは両国の評価書をまとめたという理解なんですか。カナダの評価書というのが 17 ページの参照 4、51 ページとある、真ん中辺に「毒性所見の取り方が異なります」と書いてあるんですけれども、これと表 8 の関係はどうなっているんでしょうか。

○　吉田専門委員

昔のことで、少し記憶があいまいになりつつあるんですが、恐らく豪州の方が書き方が

詳細だったと思うので、それに基づいてほぼ事務局の方がまとめられたと思うんですが、事務局の方もおっしゃっているように、カナダと取り方が異なるところがあるので、それについては表を別にしていただくとわかりすい、それぞれの考え方の違いもおありでしょうしということなので、8は恐らく豪州がどちらかというと基準ではないかと思います。

ですから、ここに私たちが肉づけをしていくということだと思います。

○　小澤座長

ありがとうございました。恐らくそれでよろしいのだろうと思いますけれども、わかりました。

そうしますと、カナダは純粋にカナダの評価書から取っていただいたということで見せていただきますが、各先生方からいろいろな御意見をいただいているのですが、合併しても整合性は欠くことはないんではないかという御意見もありますし、豪州の方が詳しいという御意見もありますし、両方記載してもいいんではないかという御意見もあるかと思います。

それぞれの項目を読んでいきながら考えていけばいいのではないかと思うのですけれども、そうすると、まずは（1）ラットの90日間亜急性毒性試験のところでは、80 ppmの投与群雌雄で脾臓の色素沈着、ここをどうするかというところから少し議論を始めさせていただければと思うのですけれども、80 ppmの脾臓の変化を影響ではないと判断しているのか記載がなく不明ということであります。

ここに関しては、吉田先生、藤本先生、泉先生から御意見をいただいているようでありますが、吉田先生からよろしいですか。よろしくお願いします。

○　吉田専門委員

私の方も藤本先生と同じ意見で、これはコントロールも含めて、恐らくすべての動物に見られているのであろうと思います。

16ページに書きましたが、ほぼ同じ頻度だったというのは、恐らくコントロールに比べてだと思います。それでないとNOELにはしないと思いますので、ですから、色素沈着はあったけれども、本当はコントロールにもあったので、むしろ増えてはないので、80 ppmはカナダも豪州も毒性所見なしとしているのは、ただし増えてはないということなので、毒性所見なしでよろしいのではないかと思います。

○　小澤座長

藤本先生、それでよろしいでしょうか。

○　藤本専門委員

結構です。

○　小澤座長

ありがとうございます。これは、泉先生はちょっと御意見が違うようですけれども、どうぞ。

○　泉専門委員

文章の読み方が悪いのかもしれませんけれども、80 ppmでイコールインシデンスで沈着があったと書いてあったので、コントロールにはないんだろうなと判断しましたので、毒性かなと思ったんですけれども、違うんでしょうか。

○　小澤座長

108/134ページなんでしょうか。

○　泉専門委員

108ページのセカンドパラグラフの下の方ですね。毒性と取っていないので、コントロールと一緒だったのかもしれませんね。

○　小澤座長

どうぞ。

○　吉田専門委員

1つ事務局にお伺いしたいんですが、カナダと豪州はNOELでしたかNOAELでしたか。

○　佐藤課長補佐

カナダですとNOAEL、豪州ですとNOELになっています。

○　小澤座長

どうぞ。

○　鈴木調査会座長

ここは、オーストラリアの資料のうち108ページ、生のページだと38ページの2段落目と3段落目のところを併せ技で読まないといけないということになります。

結論は、NOELが80 ppmとしているので、上のところ、先ほど吉田先生が説明してくださったのでよいと思うのですけれども、軽度、中度の色素沈着はほぼ等しい頻度で、ラットの80 ppmに観察されたと書いてあって､何と比較したかというのがないんですけれども、これはNOELが80 ppmだと結論しているところからすると、コントロールと比較してという意味以外に考えられないんですね。そうすると、この分は毒性とは取っていないという話になります。

○　小澤座長

ということのようですけれども、泉先生、いかがでしょうか。

○　泉専門委員

結構です。

○　小澤座長

そうすると、事務局の表 8 の 80 ppm のところは毒性所見なしということになるかと思うのですが、そうしますと、ここはこれでいいのかな。

それから、色素沈着の話は、用語ですね。これはこの項目にも出ていますか。出ていますね。これはどうしましょう。用語に関しては色素沈着か、褐色色素沈着、ヘモジデリン沈着の 3 種類、これはカナダにはヘモジデリン沈着で出ていますが、吉田先生から御意見をいただいていますが、どうしましょう。

どうぞ。

○　吉田専門委員

もし、一部カナダの意見を取入れ、一部豪州の意見を取り入れると、いろんな用語が出てきてしまって、わかりにくいので、これは御提案なんですけれども、一応、この委員会としては、色素沈着として統一して表現して、ただ、ひょっとしたら詳細に鉄染色などをしているのかもしれませんので、それはわかりません。

ですけれども、カナダではヘモジデリンと書いてあるので、海外の評価書ではこのように記載もあったというようにして、この委員会ではいろいろ書かずに褐色色素とするのはいかがかなと思います。

○　小澤座長

褐色色素沈着でいくという御意見が出ましたけれども、どうぞ。

○　鈴木調査会座長

先ほど小澤先生が、この剤の特色として、代謝物にアニリン系のものが出るという話がありました。

そのことからすると、血液系に影響が出るのは当然でして、ヘモグロビンとの結合があって、その後、ハインツ小体が出たりいろいろする。それで壊れていくということから考えると、最終的には、恐らくヘモジデリンで間違いはないと思いますから、同じものを違えて言っているだけという解釈で、皆さん、御同意できるのであれば、その中で一番適切なものを何か選べばいいのだと思っています。

最終的には、小澤先生、ヘモジデリンでいいんだね。

○　小澤座長

それは、毒性の先生方の方があれかと思うんですけれども、ただ、あの代謝物の生のデータを見ていないので、要するに私が心配しているのは、1級アミンの代謝物で、色素沈着がすべて説明できるのかどうかというところなんです。

普通のセンスでというと変ですけれども、そんなに簡単に割り切れないんではないかという気がしまして、だとすると、褐色色素沈着というところにしておいた方がいいのかなという気もしているんですけれども、他の先生方、いかがでしょうか。全部毒性の部分を通して御覧になった先生方の御意見を是非と思うんですけれども、ですから、私はヘモジデリン沈着と、この代謝物で100%そうだと言い切れる自信がないので、褐色色素沈着くらいがいいのかなと思って伺っていたんですけれども、いかがですかということです。

吉田先生、どうですか。

○　吉田専門委員

私も小澤先生の御意見でよろしいかと思います。今までヘモジデリン沈着と書く場合は確認していただいていましたから、可能性はかなり高いと思いますけれども、すべてそうかというのはわからないので、今までの表記を踏襲した方がいいと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。ちょっと生データがないので、そういうことにしませんかというところなんですが、各毒性の先生、うなずいてくださっているので、それでいかがでしょうかということで、ありがとうございます。

そうしますと、かなりのところが整理できているのではないかと思いますが、表8のまとめ方は、80 ppm 毒性所見なし。

それから、カナダの毒性所見の取り方が異なりますが、用語は統一していただくとして、併記するかどうか、この問題だけ（1）以降はしておいた方がいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。例えば体重増加抑制なんていうのは、取り方が違うのか、RBC なんかはちょっと似たようなところがありますが、MCV は違うんですね。NOAEL は変わりませんということなので、併記という手もあるのかなと思うのですけれども、そんな必要はないとか、是非この際御意見をと思いますが、どうぞ。

○　吉田専門委員

評価するときに併記していただくといいなと思ったんですけれども、最終的には1つにした方が私はいいと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、先生方のいただいた御意見を見ますと、豪州の

方が詳しそうだよという御意見をいただいています。今、見せていただいている資料というか表では、併記がされておりますけれども、NOAELが幸いこの項目では変わらないということで、豪州所見に基づいた表8をそのまま残させていただくということになるかと思うのですが、いかがですか。松本先生、藤本先生、泉先生、よろしければ、何か御意見があれば。

○　松本専門委員

それで結構だと私は思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。藤本先生、何か違う意見がありますか。

○　藤本専門委員

結構です。

○　小澤座長

泉先生もここはよろしいですか。

○　泉専門委員

単純な方がいいと思います。

○　小澤座長

なるほど、ありがとうございます。では、ここはそういうことにさせていただきましょう。

他にラットの90日間亜急性毒性試験､何か御追加等あるいは議論をしておかなければいけないことがあれば、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○　前田評価調整官

確認でございますが、ヘモジデリンの沈着については、これが溶血性貧血による症状ではないということの確認でよろしいんですね。毒性所見なしということで。

○　小澤座長

どうぞ。

○　吉田専門委員

溶血性貧血の可能性は高いのですけれども、やはりヘモジデリン沈着と書くからには、そこがヘモジデリンであるということを確認する必要があるわけなんです。それが確認されていないので、例えばこれからマウスでハインツ小体等も出ていますので、溶血性貧血の、言わば高いのですけれども、確認されたものだけを今までは書くというスタンスを取

ってまいりましたので、考察のところに溶血の可能性があるとか、ないとか書くことはよろしいかと思うのですが、そこだけです。

○　小澤座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○　鈴木調査会座長

追加すると、80 ppm の話が消えたから不審に思っているらしいんだけれども、つまり、そこのところは対照群でも見られる程度のものという解釈が成り立って、対照群あるいは 80 ppm 群での色素沈着というのは、自然の状況でも起こるものですよ。そういうことを意味しています。よろしいですか。

○　小澤座長

ありがとうございます。それでしたら、ほぼ問題は解決かと思いますが、マウスの 90 日間亜急性試験、ここに関しては、カナダの毒性所見の取り方を併せて加えていただきますが、松本先生から表 9 の記載を訂正していただけるかと思うのですが、泉先生からは表 9 の雄 1,000 ppm 以上の網状赤血球増加は有意差がないので除く。これは除かれていますね。同じく脾臓の肥大も除かれているということですが、先生方、何か御意見、御追加があればと思いますが、いかがですか。

あと、カナダの毒性の取り方が違う。これも単純にカナダの表は最終的な評価書からは除くということでよろしいかどうか。この辺り御意見があればお願いします。

どうぞ。

○　鈴木調査会座長

あまりしゃしゃり出ないでと思っていたんですけれども、議論を効率的にする上で、カナダとオーストラリアの違いが一体なんだというのを簡単に見てみようと思うんですけれども、表で見る限りは、ほとんどの毒性のエンドポイントは実はカナダもオーストラリアも変わりません。どの用量から影響が出ているのというところは違っている。ただそれだけのことではないかと思います。

NOAEL については、どちらも同じ用量に落ちていると思うんですけれども、ですから、そのところで議論としてはどちらの方が適切なのかという御議論をいただければいいのかなと、毒性のプロフィールその他については、そんなに変わらないと思っています。

○　小澤座長

どうもありがとうございます。まさしくそのとおりかと思いますが、そうしますと、こ

この部分はこの毒性の取り方はちょっとまずいという御意見があれば、表9を当委員会の審議の結果ということで進めていくならば、表9のこれは取り方はまずいんではないのという御意見があればと思いますが、よろしいでしょうか。

泉先生は、明確に御意見をいただいて、あるいは松本先生も表中の記載を修正していただいております。その他に御意見があればということであります。よろしければ、もう少しまたチャンスはありますので､イヌの 90 日間亜急性毒性試験に進ませていただきたいと思いますが、これもカナダと毒性所見の取り方が違うということで両方ありますが、吉田先生より甲状腺のハイパープレーシア、ここは肥大としてよろしいのではないかということでございます。

松本先生、吉田先生、ともに表中の記載を訂正していただいておりますし、泉先生からはヘマトクリット及びヘモグロビンは有意差がないので除くということになっております。

その他に何か御意見があれば、是非と思いますが、いかがですか。

どうぞ、廣瀬先生。

○　廣瀬委員

今の表の 10 で 2,500 ppm の雌雄で甲状腺のび漫性ろ胞上皮の肥大というのがあって､その下の 500 ppm でもまた甲状腺ろ胞上皮の肥大というのがあって、この区別がよくわかりませんので、少しこの辺を整理した方がいいんではないかということ。

それから、下のボックスですが、甲状腺のハイパープレーシアと記載されているのをこれは肥大に直したということなんでしょうか。所見名が間違えて記載されるなんていうことはあまりないと思うんです。私は詳しいことは、こちらの評価書ではなくて、オーストラリアの原文を見ていないからわからないですけれども、あまり勝手にそう変えていいものかなと、今、思っていたんですけれども、それも確認していただければありがたいと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。ここは、108 から 109 ページのところでございますが、どうでしょう、この部分は吉田先生からいただいておりますが、訳語の問題ということになるかと思いますけれども、どうぞ。

○　吉田専門委員

申し上げます。廣瀬先生がおっしゃるように、私も hyperplasia と 109 ページには記載されているので、過形成でいいのかもしれないんですけれども、わざわざ 4 パラグラフ目なんですけれども、その上皮はということで、ノーマルのフラットなものから立方状にな

っているとわざわざ書いてあるので、過形成のものがそうなのかはわからないので、もし、これ以上わからないならば、一応過形成というのは残しておくけれども、これはイヌの 90 日ですから、あまり腫瘍性がどうかというのは、ちょっとわからないので、そうしたら、このままの表現であえて肥大とはせず、私はここで文章だけを挙げているだけですので、2,500 ppm を多分私はいじったと思うので、ここを過形成に戻してもらうということでそのままにしたいと思います。いつも私たちが思っているような肥大と過形成とは若干組織像が違うのかもしれません。むしろ、肥大に近いのかなと思ったので記載したんです。

○　小澤座長

どうぞ。

○　鈴木調査会座長

今の吉田先生ので大体尽きると思います。500 ppm のところは、hypertrophy という言葉を使っているので肥大という話になっていると思います。2,500 ppm のところが diffuse follicular hyperplasia という話になっていて、後ろの方に通常の平たい形から低いあるいはその下のところに高いという話もあるんですが、立方系の形に変わっている。これは上皮のライニングですけれども、そういう説明があります。ですから、その辺のところは、病理学者の解釈でできるんではないかと思います。

○　小澤座長

どうもありがとうございます。そうすると、そこを区別して、2,500 ppm の雄、雌両方でしょうか。過形成のままで。

○　吉田専門委員

はい。

○　小澤座長

ということで、ありがとうございます。

どうぞ。

○　廣瀬委員

そうすると、500 ppm 以上のところにも、また限局性ろ胞上皮の過形成とありますけれども、500 ppm では限局性で 2,500 ppm ではび漫性の過形成が見られたということになるんですか。

○　小澤座長

ここは、原文はどう読むんでしょうか。

○　吉田専門委員

恐らくどこかがよけいなのが1つ入ってしまっていて、カナダのが恐らく正しいのではないかと思うのですが、500 ppm以上でび漫性のろ胞上皮の肥大と、あと限局性ろ胞上皮の過形成、ちょっと確認いたします。私はちょっと原文を忘れてしまった。

○　鈴木調査会座長

一応、原文の方から確認しますと、500 ppmのところと、2,500 ppmのところで、例数がそれぞれ出ていて、違う形になっているからこういう話になっているんです。

500 ppmで限局性の過形成の方の話になるのかな、そちらの方は多分4例中3例、それから2,500 ppmでは2例という形になっています。hypertrophyの方になると、例えば2匹の雄と1匹の雌というのは500 ppmの話になります。ですから、そういう話になっているので、ちょっとややこしいんです。

それから、何分の何というような表現は入れますか。そうすれば、誤解はなくなるとは思うんですけれども。

○　小澤座長

どうぞ。

○　吉田専門委員

確かに廣瀬先生の疑問はよくわかるので、頻度をもう一回皆さんにちゃんと言えるように確認いたします。

○　小澤座長

そのようにいたしましょう。他によろしければ、ここはペンディングで吉田先生に御確認いただくとして、（4）4週間経皮毒性試験というところ、ここはどうなんでしょうか。特に御意見がないようですけれども、何か御追加等があれば、よろしいでしょうか。

よろしいようでしたら、慢性毒性に行っても、吉田先生、いいですか。

○　吉田専門委員

はい。

○　小澤座長

では、慢性毒性の御説明をいただけますでしょうか。

○　山下評価専門官

20ページの11、慢性毒性試験及び発がん性試験ということで、1番目にイヌの1年間慢性毒性試験が記載されております。

毒性所見は表12にございます。50 ppm以上の投与群の雄で体重増加抑制、150 ppm以上の投与群の雌でPLT増加が認められているということで、無毒性量は雄で50 ppm未満、雌

で 50 ppm であると考えられたということです。

豪州の方のコメントとして 50 ppm 投与群雄で体重増加抑制が認められたので、無影響量の NOEL は設定できなかった。最小毒性量は 50 ppm であると考えられたということでございます。

ボックスの中に「事務局より」ということで 21 ページにあるんですが、本試験が ADI 設定根拠となると思われます。NOAEL の取り方を検討していただきたいということで記載しております。

吉田先生、松本先生、藤本先生、泉先生からコメントをいただいております。

次の 22 ページの上の方にカナダの方の所見が書いてあります。こちらの方は、本試験において無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられたとしております。

次に、2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験ということでラットで行われております。毒性所見は表 13 に示されております。

こちらの方では、250 ppm 以上投与群の雌雄で脾褐色色素沈着程度増加等が認められたということで無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられたということ。また、発がん性は認められなかったということになっております。藤本専門委員から修正が来ておりまして修正しております。

それから、18 か月間、発がん性試験マウスです。所見が表 14 の方に記載されております。こちらの方は 400 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌では脾色素沈着増加等が認められているということで、無毒性量は雌雄とも 40 ppm であると考えられております。発がん性は認められなかったということです。表の中の修正が吉田先生の方から来ておりまして、修正してあります。

「事務局より」ということで、表中、髄外造血亢進がどこの臓器か記載がないということでメモを出しております。

カナダの方は下の方に記載されております。

以上でございます。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。（1）のイヌの 1 年間慢性毒性試験、これは雄の体重増加抑制、ここをどう判断するか、これは非常に難しい判断が残っておりますが、どうしましょう。これを議論するよりも、先に（2）のラットの 2 年間を先にやった方がいいような気もするのですけれども、いかがでしょうか。

ラットの 2 年間に関しては、松本先生、藤本先生から表中の記載を修正いただいており

まして、これは、雄の 500 ppm で脾絶対重量、比重量及び対脳重量比の増加というのは、これは有意差なしなんでしょうか。何かの理由で削除をいただいておるのだと思いますけれども、これはちょっと御説明いただけますか。

松本先生でしょうか。よろしくお願いします。

○　松本専門委員

これは有意差がなかったんではないでしょうか。

○　小澤座長

ずばり有意差なしということで削除、藤本先生にいただいたのが、雌の 250 ppm の、これは先ほどの用語統一ですね。ここでよろしいですか。

○　藤本専門委員

はい。私もそのときに原文にあったから直したのかわからなくなったので、これは先ほどの脾臓ですけれども、用語統一の論理からすると、褐色の方がよろしいと。

○　小澤座長

そういうことになるのでしょうか。吉田先生、それでよろしいですか。

○　吉田専門委員

はい。

○　小澤座長

他にこのラットの 2 年間慢毒／発がん試験、何かございますでしょうか。500 ppm の雄は有意差なしということで、250 ppm 以上がここにある。血液系と脾臓の褐色色素沈着、これでよろしければ、すみません、逃げるようで、マウスの（3）、これを先に。

ここは、事務局からの御質問、表 14 中の髄外造血亢進ですが、これは脾臓なんではないかということなんですが、これは先生方、脾臓だということでよろしいですね。

それ以外に毒性の取り方に関して、幾つかの修文をいただいております。記載の修正ですか。これは吉田先生と松本先生なのかな、吉田先生は脾臓を直してくださったということですね。脾臓髄外造血亢進 800 ppm、松本先生は。

○　松本専門委員

これは、多分肝の対脳重量比が有意差はなかったということ。

○　小澤座長

どこでしょうか。

○　松本専門委員

14 の表の雌の 800 ppm です。これは肝臓は変化があるんですけれども、対脳重量比だけ

が有意差がなかったということではないか。

○　小澤座長

なるほど、わかりました。それで肝絶対重量及び比重量増加に直していただいたというケースですね。

肝細胞肥大とか、同じところでクッパー細胞内ヘモジデリン沈着、これはどうでしょうか。これはどなたが直したのか。

どうぞ。

○　吉田専門委員

ここは、クッパー細胞へと褐色色素沈着にしていただければよろしいのではないかと思います。

○　小澤座長

ありがとうございます。あと残るは 400 ppm の小葉中心性肝細胞肥大、雄、雌両方とも直っていますね。これはどなたが直してくださったのか。

○　吉田専門委員

私かな、ただ、ここで小葉中心性肝細胞肥大と書いてあるので消しただけだと思います。

○　小澤座長

わかりました。では、そういうことで、この表はよろしいのかな。毒性所見に関して、何か御追加があればと思いますが、よろしければ、イヌの慢性毒性の体重増加抑制 50 ppm の評価の仕方について、最後にちょっとディスカッションをさせていただければと思いますが、何か御意見をいただければ、4 名の先生方からそれぞれ御意見をいただいておりますが、豪州の意見がよいという御意見から幾つか、それぞれ先生方のお立場で御評価いただいていますけれども、どうしましょう。藤本先生からいただきましょうか。よろしくお願いします。

○　藤本専門委員

これは、他の先生方も書かれているように、豪州の方が詳しく全体的に見ているということで、実際にこれは有意差がないということでカナダは取っていないと思われるわけですけれども、有意差なしということだと思うんですけれども、それは豪州の評価書の 113 ページ、下から 4 行目のところから一応、きちんと説明はしてあるので、それを受け入れましたということです。

○　小澤座長

ありがとうございます。個体体重まで見て毒性影響と判断して、確かに明確に書いてあ

りますね。私が読んでもよくわからないということなのですが、他の先生方、いかがでしょうか。大体先生方の御要旨は同じかと。

どうぞ、泉先生。

○　泉専門委員

10％というのは、要するにぎりぎりのところだろうと思うんです。有意差がないということで取らない方がいいんではないかと判断しました。

○　小澤座長

なるほど。ありがとうございます。そうすると、思いがけず、取らないという御意見が大勢に、違います、取らないではないです、すみません、取るんです。私も混乱しています。取るんです。個体体重まで見て毒性影響と判断しており、より正確な判断に思われますということなので、これは取る。ですから、ここは評価書の表12の体重増加抑制というのは、これは生きでして、結局、NOAELが取れない。これが一番低いNOAELに最終的になると思うので、もしADIを設定するということになりましたら、追加の安全係数をということになって、追加の安全係数を幾らにいたしましょうかという問題が残るわけで、吉田先生から非常にヒントになる御意見をいただいていまして、21ページの「吉田先生から」というところですが、各動物の各毒性試験でも低用量の40～80 ppmと、その上の150～400 ppm辺りで無毒性量と影響で分かれる場合が多いようです。50 ppmはぎりぎりの影響量なのかもしれませんということで、本当のNOAELは、これに近そうだということで、あとはどうしましょうかということなんですけれども、2倍を取っているのはどこでしたか。豪州ですね。

どうぞ。

○　吉田専門委員

まだ、これから生殖毒性等もあるので、今、あれなんですが、今までの亜急性毒性から一般毒性を見ますと、大体50とか80 ppmと400とか500 ppmの間に大体NOAELがありますので、そういう意味からいっても、この50がぎりぎりのライン。ただ、体重増加抑制を無視することはできないので、私も毒性と取りました。

これは、確かに毒性なんですけれども、これよりもっと低いところに、本当に最小毒性量があるかなということを考えますと、50は確かに毒性は出ていますけれども、例えば数ppmとか、そういうところではないんではないかというのを全体のラット、マウス、イヌを含めて思ったのをここに記載したということです。

ですから、豪州が取った今後の協議ですけれども、2がいいのか、それともこれは公比

が3で取れていますから3がいいのかというのは、皆さんの協議の結果だと思います。

○　小澤座長

ありがとうございました。そうしましたら、これは継続審議なので、このくらいにさせていただきたいかと思うのですけれども、先ほどの廣瀬先生から御指摘いただいた件はどうしましょう。よろしくお願いします。

○　吉田専門委員

わかりました。甲状腺のろ胞の肥大とろ胞の過形成という両方の所見がありまして、ろ胞の過形成については、び漫性の、diffuse follicular hyperplasiaというものとfollicular hypertrophyというものが500 ppm以上雌雄で増えているということですので、甲状腺び漫性ろ胞上皮肥大を一段下げていただければよいのではないか。そして、限局性ろ胞上皮過形成という限局性という用語は、あったのでしょうか、私、見つけることができませんでしたので、とりあえず、このび漫性を下げていただくことによって肥大と過形成と両方の所見がイヌでは500 ppm以上で見られたということまでお答えしたいと思います。ちょっと限局性については、次回までにもう一回よく見直してまいります。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。そうしたら、申し訳ないですけれども、これは次回までに見ていただくということで、今日はそうすると、この剤については継続審議ということなんですが、事務局から今後の予定等をお願いします。

○　佐藤課長補佐

この剤につきましては、継続審議ですので、次回の部会で今の慢性毒性試験の（1）の復習からということで、残るは発生遺伝毒性、最後のまとめということにしたいと思います。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、今日は1剤目のADIの設定をさせていただきましたが、2剤目は継続審議ということで、どうもありがとうございました。

先生方から特になければ、事務局の方から今後の予定等、連絡事項をよろしくお願いいたします。

○　佐藤課長補佐

今後の会議の予定です。本部会は、次回、10月は9日、11月は6日を予定しております。幹事会の方は、来週の9月11日に予定しております。

以上です。

○　小澤座長

どうもありがとうございました。他に何かございませんようでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。

どうもありがとうございました。