

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第49回会合議事録

1. 日時 平成27年11月12日（木） 14:00～16:12

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（シメコナゾール、ピリオフェノン）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）

西川座長、長野座長代理、佐々木専門委員、中塚専門委員、本多専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

豊田専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、磯技術参与、海上技術参与、山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職、楠井係員、小田嶋係員

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 シメコナゾール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ピリオフェノン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（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49回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたし

ます。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方7名に御出席いただいております。

専門参考人として、豊田先生にも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、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬シメコナゾール、ピリオフェノ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しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 シメコナゾール農薬評価書（案）、

資料3 ピリオフェノン農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

机上配布資料1といたしまして、昨日代田先生から御連絡をいただいたコメントの内容を評価書に入れ込むことができませんでしたので、別紙で配布させていただきます。

机上配布資料2といたしまして、レニン/アンジオテンシン系の薬物のレセプターへのバインディングの状況を確認いただける論文を今日御提供いただきましたので、机上に配付させていただきました。

中塚先生からもレニン/アンジオテンシン系の発達が妊娠後期であるということが述べられている文献を事前にいただいております、そちらはタブレットのほうに保存させていただきます。また、参考にしていただける試験報告書についてもタブレットで今日は御用意しておりますので、御利用いただければと思います。

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

○西川座長

続きまして、「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、事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたと

ころ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

御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)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬シメコナゾール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、事務局より説明をお願いいたします。

○齋藤係長

それでは、資料2のシメコナゾールをお願いいたします。表紙に記載をさせていただいておりますとおり、今回、適用拡大に伴いまして、第5版の評価をお願いするものでございます。今回追加されました試験成績といたしまして、作物残留試験成績が追加提出されております。

資料の9ページをお願いいたします。本剤の構造式につきましては28行目の6に記載のとおり、トリアゾール系の殺菌剤でございます。作用機構は菌類の細胞膜成分であるエルゴステロール合成の阻害であると考えられております。

11ページの11行目から1. 動物体内運命試験でございますけれども、評価済でございます。今回、追加データはございません。最近の記載ぶりに従いまして、修文等を行っております。加藤先生より、後ほど御説明させていただきますが、玉井先生のコメント以外に特段のコメントはない旨、御連絡をいただいております。

12行目から、ラットを用いました動物体内運命試験でございます。

a. 血中濃度推移につきまして、22～23行目を削除させていただいております。血液中放射能濃度は速やかな消失を示すと当初記載されておりましたけれども、12ページの【事務局より】に記載させていただいておりますとおり、高用量群の雌の $T_{1/2}$ につきましては86時間ということで削除をさせていただいたものでございます。

12ページの3行目b. 吸収率でございます。5～6行目にかけては、吸収率の値でございますが、呼気中の排泄率が加えて算出されておりましたが、こちらは別の予備試験で得られた試験ということですので、こちらを除外させて、再度算出させていただきました。

10行目から②分布でございます。

17～20行目にかけて記載整備といたしまして、修文をさせていただいております。

13ページの4行目から③代謝でございます。

14ページの5行目糞中に未変化のシメコナゾールは検出されなかったと実験事実の結

果のみとさせていただきまして、6行目シメコナゾールは消化管から完全に吸収されたと考えられたという記述につきましては削除させていただいております。

22行目、抄録の記載ページにつきまして、玉井先生から御修正をいただいております。

15ページの6行目、表4といたしまして、試料の採取時期を事務局にて修正をさせていただきます。

16ページ、a. 尿及び糞中排泄でございます。

8～9行目にかけてまして、予備試験において得られた呼気中の結果であるということがわかるよう追記をさせていただきます。

15行目、抄録の記載場所につきまして、玉井先生から修正をいただいております。

17行目から胆汁中排泄でございますけれども、23～24行目にかけてまして、情報を追記させていただきます。

28行目から(2)ラット肝を用いた*in vitro*代謝試験でございます。

31行目、NADPHにつきましては略称にて整理をさせていただきました。

35行目の記載でございますけれども、抄録を確認させていただきます。代謝物Iを追記させていただきます。

17ページの6行目から、マウスを用いました試験でございます。

13行目、抄録の記載ページを玉井先生より御修正、御追記いただいております。

17行目から②分布でございます。

23～26行目にかけてまして、消化管の内容物に関する記述につきましては削除させていただきます。

29行目、抄録の記載ページを玉井先生に御修正いただいております。

18ページの2行目から③代謝の試験でございます。

15行目、少量のという記述につきましては、記載整備として削除をさせていただきました。

20行目、玉井先生から抄録の記載ページを御修正いただいております。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

幾つかの記載整備を主とする修正が行われまして、玉井先生、加藤先生からは、それでよいという御意見が出ております。玉井先生のコメントにつきましては、抄録の該当ページの修正と追記ということです。したがって、特に問題はないかと思っておりますので、続けて植物体内運命試験と環境のほうも含めて説明をお願いします。

○齋藤係長

それでは、19ページをお願いいたします。2. 植物体内運命試験でございます。

【事務局より】でございますけれども、植物及び環境中の運命試験につきまして、今回、追加データはございません。記載ぶりを修正させていただきます。後ほど御説明さ

せていただきますけれども、今回、試験条件等に関しまして記載整備をさせていただいております。本多先生からその修文案につきまして不統一のところがあるということで、該当部分にマークまたはコメント等を入れておきますという御連絡をいただいております。

20ページの13行目から（3）りんごを用いた試験でございます。15行目、22行目、28行目、表面洗液など、事務局にて情報の追記をさせていただいております。

21ページ、與語先生からのコメントでございます。こちらはりんごの試験に関しまして、抄録の脚注の濃度がppbになっているがppmの間違いという御指摘をいただいております。

3行目から（4）だいずを用いた試験でございます。

5～6行目にかけまして、網かけとしておりますけれども、こちらが本多先生のコメントをいただきました部分でございまして、用量で追記させていただきました。13行、16行、18行、網かけで記載しておりますけれども、與語先生から御追記をいただいたものでございます。

24行目、31行目、グルコシド類の含量という記載でどうかと與語先生に御提案をいただいております、そのように修正をさせていただいております。

35行目、36行目に関しましては、本多先生の御指摘を踏まえまして、修正をさせていただいたものでございます。

22ページの8行目から3．土壤中運命試験でございます。本多先生から用量の書きぶりにつきまして、もう一剤、本日御審議をいただきますピリオフェノンの書きぶりのほうがよいと思いましたがという御指摘をいただきまして、具体的に12行目でございますけれども、乾土となるようにといったような修文をいただいております。そのほか、事務局にて試験条件の修正等をさせていただいております。

與語先生からのコメントを16行、20行、21行目、こちらは事務局にて数値を3桁に修正させていただいたものでございますけれども、與語先生から後述の試験におきまして、桁数が異なっていると御指摘をいただきました。こちらの試験に関しまして、2桁であったということから、こちらの試験を3桁へ修正させていただいたものでございます。

23ページの3行目から（2）湛水土壤中運命試験①でございます。

6行目、用量につきまして、本多先生から御修正をいただいております。

10行目の網かけ部分に関しましては御修正をいただいております。

14行目、1.01%TAR、こちらは波下線を引かせていただいております、與語先生から有効数字3桁であれば、このままという御指摘をいただいておりますので、こちらの試験につきましては、このままの記載とさせていただければと思います。

その他、事務局にて記載の整備等をさせていただいております。

23ページの33行目から（3）湛水土壤中運命試験②でございます。こちらの投与量の記載に関しましては、24ページの1～2行目でございますけれども、本多先生から御修正をいただいております。そのほか、事務局にて記載の整備をさせていただいております。

6行目の波下線につきましては、先ほどと同様にこちらは3桁のままとさせていただき

ればと思います。

16行目から（４）土壌溶脱試験でございます。

18～19行目にかけて、與語先生から修正をいただいております。

25ページ４．水中運命試験でございます。本多先生から、ピリオフェノンで濃度と記載されているということで、濃度のほうがよいのではないかという御指摘をいただいております。

4行目（１）加水分解試験①の6行目でございますけれども、濃度というようにコメントを踏まえ修正をさせていただいております。続く、17行、28行の修正につきましても同様でございます。

21行目の（２）加水分解試験②の推定半減期の温度の追記を與語先生よりいただいております。

26ページの17行目以降６．作物等残留試験でございます。今回、試験成績が追加提出されましたので、結果を別紙３に追記いたしまして、最大残留値に変更がございましたので、本文の記載を整備させていただいております。

22行目、最大残留値、しそに修正をさせていただいております。

評価書を見直したところ、27ページのFの最大残留値につきましても修正が必要でございましたので、修正をさせていただいております。

12行目から（３）魚介類における最大推定残留値でございます。

16行目、BCFに関しまして、当初は計算値が用いられておりましたけれども、試験データに基づく値に今回は修正をさせていただきます、魚介類における最大推定残留値もあわせて修正をさせていただいております。

20行目（４）推定摂取量でございますけれども、今回追加提出されました作物残留試験成績を踏まえて再計算をさせていただいた結果が表８のとおりでございます。76ページに關係する資料がございまして、こちらに関しまして脚注の誤記がございましたので、そちらを豊田先生から御修正をいただいております。

植物、環境につきましては以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

植物代謝と環境、作物残留關係の試験について與語先生、本多先生から、主に現行の評価書に準じた形ということでコメントをいただいております。御指摘いただいたとおりに直っているかと思いますが、與語先生、本多先生、いかがですか。

○與語専門委員

私が指摘した部分は、これで結構です。

○本多専門委員

大丈夫だと思います。

○西川座長

特に本多先生の場合、網かけ部分を検討してくださいというコメントだったのですが、與語先生は問題ないですか。

○與語専門委員

問題ないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○齋藤係長

資料の28ページをお願いいたします。2行目の【事務局より】でございますけれども、毒性試験成績につきまして、追加データはございません。ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発現時期、用量等を追記させていただいております。肉眼所見に関しましては削除させていただいておりますけれども、一部の記載が残っていたということで今回は削除等の修正を行っております。

山手先生から、既に何度か審議されており、私からと特段大きなコメントはないということと、ARfDを含めて事務局の記載に同意しますというコメントをいただいております。

3行目から7. 一般薬理試験でございます。

6～8行目の記載でございますけれども、通常記載していないというものでございましたので、今回削除させていただいております。

一般薬理試験の概要は表9に記載のとおりでございます。一般状態及び体重につきまして、雄5匹の結果でございますけれども、320 mg/kg体重以上投与群におきまして、抑制性の症状が認められているということから、こちらをARfDのエンドポイントとしております。このことにつきまして、先生方へ30ページのところを事前にお伺いしておりますけれども、ARfDのエンドポイントにすることに同意しますという回答をいただいております。

29ページの血圧、心拍数でございますけれども、こちらは親委員の先生から、後ほどアンジオテンシン系に作用する剤といったような記述もあるということで、こちらの血圧、心拍数の結果でございますけれども、320 mg/kg体重以上投与群で心拍数の減少等が認められているということから、こちらもARfDのエンドポイントとなるかどうか検討をもらったほうがよいという御助言をいただきましたので、あわせて御検討をいただければと思います。

30ページの2行目から8. 急性毒性試験でございます。結果は表10に記載のとおりでございます。ラットにおきましてLD₅₀が600、マウスで1,100といったような結果がございます。観察された症状といたしまして、自発運動の低下、マウスにおきましてはよろめき歩行等が認められているということから、こちらをARfDのエンドポイントとしております。

急性毒性試験につきましては以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

特に大きな問題はないと思うのですが、29ページの表9の中の呼吸器循環器系の試験で見られた所見、これを急性参照用量のエンドポイントの一つとするのはどうかというコメントが出ていたかと思います。同じ数値ですから、これを加えても特に大きな影響はないのですが、ただ、これはレニン/アンジオテンシン系への影響を作用とする薬であるので、これが毒性影響なのかは結構微妙な点があると思うのですが、どなたか御意見はございませんか。長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

医薬なら別ですけれども、農薬の場合には毒性と考えたほうが良いと思います。ただ、この血圧、心拍数ですが、320以上で変化があるのは心拍数の減少ですね。血圧の低下ならわかるのですが、アンジオテンシン抑制で心拍数が変わりましたかと私は疑問なのですが、よく調べていなくて、わかりません。血圧は下がりますけれども。ただ、データとしてこうなっていれば、確かに影響としてもいいとは思いますが。

○西川座長

大勢に影響はないのでどちらでもいいのですが、やはり薬理試験の場合は影響なのか毒性なのかというのは、ある程度は判断をしながら決めないといけないと思います。完全に毒性であることを否定できないのであれば、これも所見の一つとして加えるということでしょうか。ありがとうございます。

あとは特になかったかと思いますが、続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○齋藤係長

資料の33ページをお願いいたします。10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)の結果につきましては、表13に記載のとおりでございます。2,500 ppmの雄におきまして、体重の増加抑制が投与1週以降に認められているということですが、摂餌量の減少が投与1週以降に認められていることから、ARfDのエンドポイントとしておりません。このことにつきまして、先生方から了承をいただいております。また、表中で雌雄とも肝腫大が肉眼所見で残っておりますけれども、こちらは削除をさせていただきます。

34ページの2行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

結果につきましては表15に記載のとおりでございます。2,500 ppm投与群におきまして、雄で体重減少、雌で体重の増加抑制が投与1週以降に認められたということですが、摂餌量の減少を豊田先生に御追記をいただいておりますけれども、投与1週以降に認められているということから、こちらに関しましてもARfDのエンドポイントとしておりません。先生方から了承をいただいております。肝腫大に関しましては、先ほどと同

様に肉眼所見のため、削除をさせていただいております。

35ページ（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）につきまして、こちらは平均検体摂取量の追記のみをさせていただいたということになります。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

ARfDを設定するためのエンドポイントを判断するために、その発生時期等の追記をしたということと、表中からマクロ所見を削除したということです。この亜急性毒性試験においてはいずれも急性参照用量のエンドポイントとすべきものはなかったということですね。特にそれ以外に大きな修正はなかったと思いますけれども、何かございますか。

なければ、続いて、慢性毒性/発がん性試験について、説明をお願いいたします。

○齋藤係長

35ページの20行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

（1）1年間慢性毒性試験の結果につきまして、36ページの表18のとおりでございます。今回、脚注aにつきまして、事務局にて整備させていただいております。

11行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。こちらに関しまして、結果につきましては、37ページの表20に記載のとおりでございます。体重増加抑制につきまして、雄の1,600 ppm投与群におきまして、投与1週以降に認められているということにつきまして、【事務局より】の②といたしまして記載させていただいておりますけれども、減少の程度が僅かであったということから、ARfDのエンドポイントとしておりません。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

また、【事務局より】の①でございますけれども、1,600 ppm投与群の雌の腎比重量増加につきまして統計学的に有意に増加しておりますが、第3版の評価の際に事務局の手違いにて削除されておりましたので、今回追記をさせていただきました。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

また、長野先生からのコメント①でございますけれども、雄の脾比重量増加を表中の網かけで示しておりますが、絶対重量に有意差がなく、組織変化も認められないため、記載の必要はないと思いますというコメントをいただいております。

【事務局より】で補足をさせていただいておりますけれども、38ページ、本剤に関しまして、貧血傾向が見られるので髄外造血を考慮し脾比重量増加は毒性所見として残すと過去に議論をされていたということがございました。こちらも踏まえまして御検討をいただければと思います。

ページが戻りますけれども、36ページの22行目から精巣間細胞過形成の発生頻度が有意に増加したということから、精巣間細胞過形成の増加について対応する間細胞腫の発生頻度について記載がございます。表につきましては38ページの表21に記載をさせていただいておりますけれども、精巣の間細胞種は1,600 ppmでは減っているといったようなことが

ございます。その旨を36ページの本文中に記載があったものでございますけれども、先ほど座長に御相談をさせていただきまして、22行目からの記載ぶりでございますが、精巣間細胞過形成の増加については、対応する腫瘍である間細胞種の発生頻度に増加は認められなかったというところで記載を止めさせていただければと思います。こちらにつきましても、あわせて御検討をいただければと思います。

38ページの5行目から(3)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。こちらに関しまして、39ページの【事務局より】でございますけれども、400 ppm投与群の雄のび慢性肝細胞肥大に関しまして、有意差があったということから、こちらは表中に追記をさせていただいております。先生方から、了解しましたという回答をいただいております。

慢性毒性/発がん性につきましては以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

余り大きな指摘はなかったと思うのですが、順番に行きますと36ページの23行目からになります。精巣間細胞過形成の増加があったということで、しかしながら、対応する腫瘍である間細胞腫の発生頻度に増加は認められなかったということとどめて、検体投与による精巣への増殖性病変の誘発を示すものではないと考えられた。これは言い過ぎということなので、25～26行目にかけて一部削除という提案をしたのですが、それについてはいかがでしょうか。

○長野座長代理

削除でいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいですね。

次に37ページ、これはラット併合試験のまとめの表20で、まず1つは雌の1,600 ppm群で認められた腎比重量。これが第3版の際に手違いで削除されていたけれども、BUNの増加等があるので、それを復活したということです。それについて了解するというコメントをいただいております。

もう一つが、1,600 ppmの雄の群に見られた体重増加抑制についてですが、減少の程度が僅かであるからARfDのエンドポイントとしないということについて、山手先生、長野先生からそれでよいということでしたが、長野先生はよろしいですか。

○長野座長代理

当初はいいということで回答はしたのですが、ただ、後で出てきます発生毒性試験でのラットの親への体重影響を考えますと、もうちょっと議論をしておいたほうがいいのかと思いました。コントロールが1週目の体重が134 gに対して1,600 ppmは129 gということで5 gの差、これが大きいのか小さいのかという問題かと思いますが、あと餌の量なのでございますけれども、両方とも対照群と1,600 ppmの間ではほとんど差がありません。そういう意味では忌避だけでは説明がつきづらいかないかと思いました。そういう意味で、検討だけはした

らいかがでしょうか。

○西川座長

表20にありますように摂餌量の減少が投与2週以降ということで、摂餌量の減少だけが影響ではないということですが、問題はこの減少の程度が僅かであるかどうかという判断ですね。豊田先生はいかがですか。

○豊田専門参考人

長野先生のおっしゃるとおり、開始時点で体重に全く差がなくて、摂餌量も1週目はコントロールで11.2 gだったところが1,600 ppm群では11.1ということでほとんど差がなくて、投与期間を通じてそんなに一貫して低いというわけでもなかったと思うので、少し気になってはいたのですが、やはり129 gと134 gという、この差をどう捉えるかというところは私も結論が出せないでいるところです。

○西川座長

それでは、発生毒性のところにも関連するということですが、とりあえずこれを単回投与の影響の一つとして加えるということによろしいですか。

○吉田委員

これは混餌投与ですので、よろしいのではないかと私は思っています。ですので、最初の先生方の御判断のほうがよろしいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

混餌の場合は全て採用しないということですか。

○吉田委員

そういうことではないのですが、非常に軽度ですので、それにこの時期ですので群飼だったりいたしますから、きちんとしたものがはかれているかどうかはわからないこともございますので、あえて採用しなくても、ほかのエンドポイントがあれば。

○西川座長

むしろ積極的にリジェクトできないのであれば、取り込む方向ではないですか。

○吉田委員

どちらでもいいのですけれども、普通は余りとらないです。

○西川座長

発生のところに関連する所見が出てきますので、とりあえずは含めるということで進めたいと思います。

あとは細かいところで、長野先生から表20の中の脾の比重量増加、これは絶対重量に有意差がないので記載の必要はないということでしたが、事務局から貧血傾向があつて髄外造血の可能性があるのを考慮して、ということだったので、いかがですか。

○長野座長代理

承知しました。事務局の言うとおりでと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは39ページのマウスの試験で認められたび慢性肝細胞肥大を追記するというところで、山手先生、長野先生から了解しましたという御意見が出ております。それだけでしたか。特にほかになれば、次に生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○齋藤係長

資料の39ページをお願いいたします。7行目以降12. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございますけれども、こちらにつきまして、41ページを御覧いただければと思います。41ページの児動物の800 ppm投与群のところでございますけれども、上から2つ目のポツといたしまして、腎盂の拡張が認められております。

このことにつきまして、41ページの【事務局より】のボックスの②でございますけれども、児動物で認められました腎盂拡張につきまして、発生毒性試験では認められておりませんで、その他の試験におきまして、妊娠期に投与された母動物から生まれた児動物で保育中期から後期にかけて発生するとされているということから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらは前後いたしますけれども、その他の試験のところを簡単に説明させていただければと思います。

ページにつきましては52ページの19行目から始まっている試験になります。③胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験ということで実施がされておまして、投与群でございますけれども、妊娠0～20日に投与したものと哺育0～21日に投与した投与群がございまして、妊娠期暴露群におきまして統計学的に有意ではないものの、腎盂拡張の出現頻度が対照群を上回り腎盂内に貯留する尿量も増加し検体投与による腎盂拡張の誘発が示唆されたという結果でございました。哺育期の暴露試験におきましては腎臓に異常が認められなかったという結果でございます。

このような結果を受けまして、53ページのまとめのところでございますけれども、8行目以降腎盂拡張はシメコナゾールのレニン/アンジオテンシン系に対する循環調節障害に起因すると考えられたと前版までに評価がされているものでございます。

41ページ、後期にかけて発生する遅発性の催奇形性作用とされていたということから、たたき台案といたしましてはARfDのエンドポイントとしてございませませんでした。

そのことにつきまして、42ページの中塚先生からのコメントの一番下のところを御覧いただければと思います。腎盂拡張が妊娠期(特に後期)とされているのは、本剤を妊娠15日まで投与した発生毒性試験では観察されず、繁殖毒性試験での産児にのみ観察されたからだと思います。レニン/アンジオテンシン系に作用する化合物を妊娠後期のラットに投与すると腎盂拡張等の変化が見られることはよく知られていますということです。論文につきまして別途御提供いただいておりますので、こちらにつきましてはiPadのほうにも入れさせていただきます。

ラット胎児におけるレニン・アンジオテンシン系が妊娠16日以降に発達することと一致しています。したがって、発育抑制等に二次変化がなく、本剤の胎児腎臓に対する直接作

用だと思えます。胎児における腎機能障害に起因する奇形を含む胎児毒性から、レニン/アンジオテンシン系に作用する薬剤のヒト妊婦での使用は禁忌となっています。妊娠後期のラットに大量に単回投与すれば、産児の腎盂拡張が生じる可能性はある（高い）と思えますというコメントをいただいております。

代田先生からのコメントですが、発育抑制等による変化ではないかといった御意見もいただいておりますが、本日の机上配布資料1といたしまして、最終的なコメントをいただいております。1段落目に記載がございますけれども、腎盂拡張の出現頻度増加につきまして、実験経験をお持ちの中塚先生の判断に委ねたいと存じますということです。ただ、ARfDを考える場合、その濃度の単回暴露で腎盂拡張を誘発し得るかどうかを考慮する必要がありますというコメントをいただいております。その他の試験が幾つか実施されているということで、そちらも考慮いただければということでございました。

先ほど親委員の先生からコメントをいただきまして、ほかの試験におきまして腎臓への影響が認められていないということから、レニン/アンジオテンシン系への作用が強いとは考えにくいという御意見もございました。

また、本日の机上配布資料2といたしまして、先ほど親委員の先生から御提供をいただきました論文を配布させていただいております。こちらにつきましては、ラットのアンジオテンシンIIの受容体の発現時期が妊娠後期、こちらの論文では19～21日で最大といったような情報もございますけれども、特異的に高い時期があるとの情報があるということで、ヒトへの外挿性ということとは不明だが、ARfDのエンドポイントとしてとらざるを得ないのではないかとといったような御意見をいただきました。こちらの腎盂拡張につきまして、ARfDのエンドポイントとするか否か、御検討をお願いできればと思えます。

41ページの【事務局より】の①を御覧いただければと思えます。800 ppm投与群の雌動物におきまして、子宮大型着床痕という所見がございましたが、肉眼所見のため毒性所見としたままでよいか先生方へ御検討をお願いしておりました。

このことにつきまして、42ページの上の【代田専門委員より】の①でございます。報告書に脂肪顆粒細胞の集簇巣に相当する所見との記載があるので、表26の記載をそのように変更すれば、この所見を残してよいと判断しましたということでございます。また、一部表中でございますけれども、器官重量変化と組織変化の順番を入れ替えるよう、記載の修正をいただいております。

中塚先生につきましては、着床痕につきましては、通常、病理組織学的検査は実施していないということで、肉眼所見であっても毒性所見とすることでよいと思えますというコメントをいただいております。

先ほど親委員の先生から、原語につきましてはどのようなものであったかということで確認したところ、病理所見といたしましては、**large aggregate of lipochrome cells**と記載がされておりました。こちらの原文をそのまま脚注として記載するか、または褐色色素を含むマクロファージの集簇巣といったような修文がいいのではないかと御助言をいた

だいておりますので、こちらの記載につきましては御検討をいただければと思います。

41ページの③といたしまして、P世代、800 ppm投与群の雄で体重増加抑制が投与1週に認められていたということですが、程度が僅かということでARfDのエンドポイントとしてごさいませんでした。こちらに関しましては先生方から了承しますというコメントをいただいております。

また、体重に関しましては40ページの表26、雌の800 ppm投与群に記載がございすけれども、当初体重の増加量増加という記載がございました。こちらは代田先生に体重増加量促進と御修正をいただいたものでございすけれども、そもそも毒性とするべきなのかどうかという疑問も追加で出てきましたので、別途、代田先生にお伺いをさせていただいております。

42ページの【事務局より】の②でございす。そもそも毒性と判断してよろしいでしょうかというお伺いをさせていただきましたところ、代田先生からのコメントはその下の②でございすけれども、体重増加が病的変化、例えば腹水の大量貯留あるいは、顕著な体重減少からの回復などに起因していなければ、毒性と判断しなくてもよいと考えますというコメントをいただいております。特段、体重の減少は認められておりませんので、差し支えなければ、40ページの体重増加量増加につきましては削除をさせていただければと思います。

41ページの2行目【代田専門委員より】のボックスでございす。親動物130 ppm以上、卵巢の比重量増加に記載して毒性所見とされておりましたけれども、そのことにつきまして、代田先生からARfD設定に関わることはありませんが、個体別データを見ると確かに130 ppm群の卵巢はやや重いようですが、卵巢は体重に依存して変化する器官ではないこと、卵巢重量増加の要因と考えられる黄体の大型化は800 ppmにしか認められていないことから、卵巢比重量増加だけでは毒性とは判断しないほうがよいと考えますということで、130 ppmの所見を削除いただいております。それに伴いまして、800 ppmに比重量の増加を移しております。

41ページの表中、網かけをしているところ、包皮分離日齢早期化、膣開口日齢遅延、こちらは当初、親動物の欄に記載をさせていただいていたものでございすけれども、親委員の先生から児動物の所見と御指摘をいただきましたので、まず児動物のほうへ移動をしております。このことに伴いまして、NOAELが変更になってくるということもございす。

また、こちらの2つの所見でございすけれども、変化の程度に用量相関性が明確でないということがございまして、抄録で該当ページを御確認いただければと思いますけれども、御覧抄録の158ページの右上のところでございます。包皮分離日齢、130 ppmから統計学的有意差が認められているということですが、対照群と比較して約1日程度ということ。膣開口日齢については統計学的な有意差が認められていないという結果でございました。こちらを影響とするかどうか一度御検討をいただければと思います。

このことにあわせて、40ページを御覧いただければと思います。前回までの判断によりまして、12行目、繁殖能に対するNOAELにつきましては、性成熟を含めてNOAELが20 ppmと評価されております。性成熟以外の繁殖能に対する影響といたしましては、800 ppm投与群で認められました出産率の低下でございますので、性成熟に関して御議論をいただきまして、場合によりましては、こちらは繁殖能に対するNOAELにつきましても再度御検討をいただければと考えております。

43ページの(2)発生毒性試験(ラット)に移らせていただきます。

23行目の中塚先生からのコメントでございますけれども、当初は20行目、本試験において催奇形性は認められなかった旨を記載させていただいたところでございますけれども、追記には反対ということでございます。予備試験の高用量群で骨格奇形が認められており、本試験でも胎児死亡や骨格変異の増加が認められているということ。レニン/アンジオテンシン系に作用する薬剤の催奇形性はよく知られているということです。追記するとしても文言の検討が必要といったようなコメントをいただいております。

24行目の【事務局より】でございます。100 mg投与群におきまして、体重の減少が認められておりますけれども、妊娠6～7日の体重増加量は対照群3 gに対して-1 gと程度が僅かであると考えられましたため、ARfDのエンドポイントとはしておりません。代田先生から有意差があるのかといったようなコメントをいただきました。

そのため、44ページの中ほどになりますけれども、申請者に統計検定の結果を確認したところ、申請者の回答ですけれども、統計検定を実施したところ、対照群に比べて100 mg投与群で有意差が認められたということで、この変化は被験物質投与の影響と判断されまますという回答がされております。

中塚先生からのコメントですが、44ページの一番上になりますけれども、対照群のラットでは体重増加なのに、高用量群ラットでは体重減少ということで、検体投与の影響だと思っておりますというコメントをいただいております。

こちらの統計検定の結果を受けまして、代田先生からの最終的なコメントですけれども、机上配布資料の2段落目でございます。ラットにつきまして影響と考えられますが、翌日休薬すればすぐに対照群と同等になる程度の変化ではないかということです。中間用量の変化は確認できませんが、そちらで体重の変化がなければ、ARfDの根拠としなくてもよいと考えますというコメントをいただいております。こちらは1/5の用量ということで、20 mg投与群の結果についてということですが、20 mg投与群におきましては体重の増加量が+2 gでございます、対照群の+3 gと同程度ではないかと考えられます。こちらの体重の取り扱いにつきまして、御検討をお願いいたします。

44ページの中塚先生からのコメントに戻りますけれども、胎児におきまして頸助、腰助が本試験において骨格変異の増加が認められているということから、単回投与による発現する可能性があり、ARfDのエンドポイントになるのではないかと御指摘をいただいております。

代田先生からは、腹単位での解析はどうだったのかといったようなコメントをいただきましたので、45ページの【事務局より】の中ほどに、申請者に問い合わせた結果を記載させていただいております。腹単位での統計検定の結果、腰助及び骨格変異を持つ胎児の腹当たりの発生率に有意な差が認められたということです。一方、頸助の腹当たりの発生率については有意差が認められなかったという結果でございました。

中塚先生からは、母動物の体重減少と胎児の骨格変異はいずれもエンドポイントとしてよいと思いますというコメント。

代田先生からの最終的なコメントとしては、机上配布資料1になりますけれども、有意差の認められた腰肋骨につきましては中塚先生の判断に委ねますということです。また、評価書の記載についても腹単位での解析結果に基づく記載に修正をお願いできればといったようなコメントもいただいております。こちらの骨格変異の取り扱いにつきまして、御検討をいただければと思います。

45ページの2行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。

46ページの【事務局より】でございますけれども、こちらの試験におきましても妊娠6～8日に体重の減少が認められているということですが、6～7日の増加量は対照群の8gに対し、-12gと程度が僅かということで、ARfDのエンドポイントとしておりません。

代田先生から、有意差はあるのでしょうかといったようなコメントをいただいておりますので、申請者に確認をしたところ、46ページのボックス内の下のほうになりますけれども、申請者の回答といたしまして、統計検定の結果、体重の増加量に関して有意差は認められなかったという回答がなされております。

中塚先生からは、ウサギの体重はばらつきが大きいということ。しかも、僅かな減少です。ARfDのエンドポイントとはしないという事務局の判断に同意しますとコメントをいただいております。

代田先生からの統計検定を受けたコメントでございますけれども、机上配布資料1の2段落目でございますが、ウサギは有意差がないのでARfDの考慮の必要はないというコメントをいただいております。

生殖発生毒性につきましては以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、39ページのラットの繁殖試験について議論をしたいと思います。まずは41ページに【事務局より】ということで3点質問が出ております。まず重要なところからいききたいと思います。②の腎盂拡張について、42ページの中塚先生の一番のコメントに御意見が詳細に記載されておりますけれども、中塚先生から補足をお願いいたします。

○中塚専門委員

長く書いていますが、代田先生は、要するに腎盂拡張が発生毒性でより高用量を投与しても出ていないので、非特異的な発育抑制に伴う二次的変化ではないかという御意見が一

時あったのですけれども、発生毒性試験で出ないというのは、ここにも書きましたように、投与期間が15日で終わっているのです、そうするとレニン/アンジオテンシン系の発達の時期には合致しないので、いわゆる生殖発生毒性で言われる時期特異性にもろに合致する現象です。これは単回投与でも妊娠後期のラットに投与すれば生じ得る変化だったという形で、最終的には代田先生もそれで合意されたと思っています。

○西川座長

中塚先生の御判断に委ねますという御意見ですから、同意されていると思います。

○吉田委員

ここで1回、中塚先生に確認したいのですけれども、レニン/アンジオテンシンと最初から決め込んでいるのですが、レニン/アンジオテンシンという証拠は僅かな*in vitro*の実験1個だけですので、確かに私も否定しませんし、中塚先生の御判断でいいと思うのですが、実を言うともものすごく言い切りになっておりまして、ここに気をつけたほうがいいのではないかと。といいますのは、同じ動物を大人まで飼育して、もう一回繁殖をしているのですが、そのお母さんは病理まで見ていますけれども、腎盂拡張は出てきていないです。こういったACEの阻害剤を投与いたしますと、病理はいわゆる傍糸球体装置の過形成や輸出細動脈に必ず出ますし、イヌにも出ますが、何にも出てこないです。私はむしろ弱いけれども、そういう作用があるということは否定しないのですけれども、もうこれだと決め打ちはできるかというところとわからない。

ただ、臨界期暴露だということがすごく重要なので、できれば一言それを繁殖試験のところに、この変化についてはほかの試験とは質が違うというようなことを一言、先生に文言で書いていただくというのはいかがでしょうか。腎盂拡張は今まで結構あったと思いますけれども、今回はその可能性が否定できないので、というような、お仕事を増やしてしまいますが、今日の会議中に一言文言を増やしていただきますと、その後に読んでいただいた方がわかりやすいのではないかと思います。

○中塚専門委員

私はレニン/アンジオテンシンにこだわっているわけではないのですけれども、最初の評価のところレニン/アンジオテンシン系、発生毒性のほうでしたかね。ちょっと忘れてましたけれども、書いてあったので、そういう作用があるなら、この現象は納得し得ると。それと吉田先生の言われる病理で、例えば2世代、3世代をやって成獣を見たけれども、1例も出ない。それは、この腎盂拡張はある時期にキャッチアップしてなくなってしまうのです。

ですから、大人を見てもわからないという形ですので、やはり繁殖毒性で見られた変化は検体投与に影響する変化であるし、有意差もあるし、前回の評価書案を書くときも腎盂拡張は検体投与の影響とされているわけですね。メカニズムベースでも合致するし、強い弱いは全然データを見ていないので自信はないのですけれども、レニン/アンジオテンシン系に作用する薬剤だとしたら、その繁殖毒性試験の影響もわかるし、胎児死亡とか、発生

毒性試験で骨格奇形が出ています。そういうのが見事に合致しているのです、私は、これは可能性として、レニン/アンジオテンシン系については絶対に述べておかないといけない。

○西川座長

可能性を述べるとしても、それだけという決め打ちがまずいという話ですね。

○中塚専門委員

可能性ならある。

○吉田委員

病理でも出てきてはないのです。

○西川座長

可能性もないということですか。

○吉田委員

可能性はあるのですけれども、53ページの10～11行に起因すると考えられたと断定しているのです、例えば可能性が考えられたとか、そういう形くらいで少しトーンダウンをしていただいたほうが、ほかとの整合性もよいのではないかと私は思います。

○西川座長

わかりました。53ページの8～10行目にかけてのことですね。これを考えられたという言い切りではなくて、可能性が考えられたということによろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

では、53ページについてはそのように少し、1行を追記するということにしたいと思えます。ありがとうございました。

それでは、次が元に戻りまして、順番からいくと41ページの①ですね。子宮大型着床痕についてですが、これは肉眼所見であるから毒性所見として残してよいかという、そもそもの事務局からの質問があったのですが、それに対して代田先生からは、報告書を見る限り、脂肪顆粒細胞の集簇巣。その脂肪顆粒細胞というのは余りよくぴんどこないのですが、内容としては褐色色素を含むというか、増殖した組織の集簇巣のようです。

したがって、実態に即した記載を残せばよいのかなと思うのですが、よろしいですか。それでも不明であれば、もとの英文を併記するというようなことになるかと思うのですが、ただし、それについて中塚先生からは肉眼所見であっても毒性所見としてよいという御意見ですが、中塚先生から御意見をお願いします。

○中塚専門委員

私は子宮大型着床痕の意味が全然わかっていないのですけれども、変化として捉えている、着床痕はいつも観察しますので、それはいつも病理で見たことがないので、特に肉眼所見であっても毒性ととっていいのではないかというのが。

○吉田委員

これは病理検査をしておりまして、これは病理所見です。病理で見ますと、褐色色素を含んだマクロファージが着床痕の下にはあるので、それではないかなと私は組織学的な変化としては思っています。

○西川座長

では、その組織所見を優先して、今、吉田先生がおっしゃったようなことで言葉を置きかえるということでもよろしいですか。では、そのようにしたいと思います。したがって、所見名としては変更しますが、所見そのものは残すということにしたいと思います。

次が41ページの③、これは体重増加抑制について、抑制の程度が僅かであるので、ARfDのエンドポイントとしないということについて、代田先生、中塚先生からそれでよいという御意見が出ています。

あと幾つかあって、40ページの表26、一番右のカラムの一番上にある、もともとは体重増加量増加ということで、これは代田先生から体重増加促進のほうがよいということだったのですが、これについて事務局としては増加が本当に毒性かどうか判断する必要があるし、あえて毒性としなくてもよいのではないかという御意見を示していただいております。これについて御意見をお願いいたします。長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

私は毒性としなくていいと思います。

○西川座長

ほかの意見はございますか。では、なければ、この所見は表から削除ということをお願いしたいと思います。

もう一つが、表26の41ページの部分です。もともと親動物のところに記載のあった包皮分離日齢早期化と膣開口日齢遅延。これがどうも表の記載の場所が違っていたということで、児動物のほうに移動させるという説明があったのですが、それに加えて、この所見そのものを影響とすべきかどうかについて議論をしてほしいという事務局からの提案がありました。これについて、まず中塚先生にお伺いしたほうがよろしいですか。

○中塚専門委員

これは最初のときは質問はなかったですね。今ここで判断をしろということでしょう。私もこれは変化とはとらないです。

○西川座長

よろしいですね。そうしますと、つまりこれを移動させてしまうと無毒性量が変わってくるのですが、これを毒性としなければ無毒性量に変更はないということでもよろしいですね。そのように修正をしたいと思います。ありがとうございました。

繁殖試験はそれだけでしたか。

○横山課長補佐

40ページの12～13行目の繁殖能に対する判断のところですが、元の記載は性成熟を含む繁殖能に対してというものでしたが、今、性成熟に関する項目については削除いた

だきましたので、胎児の生存率の低下が800 ppmで認められておりますが、こちらを繁殖能に対する影響と判断すべきかどうかという点を念のため、御確認をいただけますか。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの修正に伴って40ページの12行目、性成熟を含む繁殖能に対して云々とあるのですが、この性成熟ではなくて、生存率の低下に置きかえてよいかという御意見だったと思いますが、中塚先生はいかがですか。

○横山課長補佐

もう一個すみません。今、申し忘れてしまいました。41ページの表の一番上の列の雌のところ。出産率低下というのもあるので、ここも含めて、どのように判断をしたらよいか、すみません。

○西川座長

中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

1つは、性成熟はいいですね。さっきF₁の投与の影響でないとしたから、これはいいとして、生存率の低下は個人的には繁殖能に入れるべきだと思うのですが、農薬専門調査会の繁殖能の定義は児の死亡とかは関係ないのですね。妊娠率とか出産率がそうだったと思うので、今までの書き方ですと繁殖能に及ぼす影響には、生存率の低下は入れないという形でいいのではないかと思うのと、もう一つ、出産率の低下はどれくらいなのか。出産率の低下は繁殖能への影響ですね。ですから、この800 ppmの出産率の低下があると、やはり繁殖能に及ぼす無毒性量は130 ppmという形ではないですか。

これは出産率の低下と言っても死亡しているわけですか。死亡したら、もちろん出産どころではないですね。一般毒性的な変化のほうが強いと考えたほうがいいのであれば、繁殖能に入れなくてもいいような気もしますけれども、書き方の問題のような気もします。出産率には死亡動物は計算に入れないのが普通のやり方だと思うのです。ですから、死亡動物に基づいて出産している母動物が少ないというのであれば、これは繁殖能に及ぼす影響ではなくて一般毒性です。

○西川座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員

でも、先生、これは余り体重の増加抑制とかは激しくなくて、妊娠が続いてきて分娩時と書いてあるので、最初、先生は悩んでいらしたけれども、繁殖でもよろしいのではないかと思います。

○中塚専門委員

分娩時期に特異的に分娩障害で死亡するというのであれば、繁殖能ですね。すみません。

○西川座長

では、出産率の低下を繁殖能に含めるということによろしいですね。以上で繁殖試験は終わりましたが、何か残っているのはないですね。

それでは、次に43ページのラットの発生毒性試験に行きます。23行目からのボックスで、この試験の最後の催奇形性は認められなかったというのは、どうもこれはよくないということで、中塚先生からは反対の意見が出ております。中塚先生から補足をお願いします。

○中塚専門委員

これも事務局が今回追加されたわけですね。やはり前回の評価は正しくされていると思いますが、あえて書かなかった。書くとしたら、この実験では奇形は見られなかったぐらいでないと、催奇形性は認められなかったと書くとは予備実験のデータとか、本実験でも胎児が死亡しているわけですね。ですから、やはり催奇形性は認められなかったと書くのは書き過ぎです。

○西川座長

では、もとに戻して、この部分を削除ということによろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

24行目からのボックスで、母動物の体重減少について、その減少の程度は僅かであるので、ARfDのエンドポイントとしなかったということについて、代田先生は了承、中塚先生は影響だと思うということですが、中塚先生から補足をお願いいたします。

○中塚専門委員

代田先生も影響と最終的には合意されたわけですよ。ただ、エンドポイントとするには、影響はあったのだけれども、翌日回復するような変化についてはエンドポイントとしない。ただ、数グラムの違いですけれども、これは明らかな影響。普通、妊娠動物ですので体重減少はなくて、体重は増加します。ですから、一般毒性の僅かな差と違って、これは妊娠動物で減少しているので、これは投与の影響があると思います。ただし、代田先生の言われるように、休薬をすれば回復する可能性はありますので、エンドポイントとしないという考えがあれば、私は専門家ではないので、従います。

○西川座長

事務局からの質問を受けて、申請者に統計検定をやらせています。その結果、有意差があったということですので、中塚先生の御意見をサポートすることになるかと思うのですが、代田先生は一方、机上配布資料1で体重低下については、これはウサギですね。ごめんなさい、間違いました。

○横山課長補佐

今、座長がお示しいただいたその下に、ラットのことが記載されております。机上配布資料1の2パラ目の2行目以降はラットです。

○西川座長

2行目以降ですね。影響と考えられるけれども、翌日休薬すれば、すぐに対照群と同じになる程度の変化と考えられる。体重に変化が見られた高用量の1/5の用量で体重に変化が

なければ、ARfDの根拠としなくてもよいと考えますということで、ここは最後まで意見が分かれています、中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

1つ確認したいのですが、例えば急性毒性試験で投与して、毎日体重を量らないと別ですけれども、それが回復すれば、落ちた体重の影響はARfDの根拠とはなるのですか。ならないのですか。それがわかりません。

○吉田委員

今回は別に休薬したらということを考える必要はないので、先生が普通は増えるものが減っているのだとおっしゃって、これは単回で起き得るというのであれば、とっていただいてよろしいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。そういう考え方でいけば、すっきりいくと思いますので、体重に関しては中塚先生の御意見を採用するのしたいと思います。ありがとうございました。

44ページの2行目からのボックスで、体重増加抑制に加えて、さらに骨格変異、頸助、骨助、これも急性参照用量のエンドポイントにすべきかということについてです。これは事務局からの質問ですが、中塚先生から補足説明をお願いいたします。

○中塚専門委員

頸助は最終的には有意差はなかったのですが、予備実験だけクリアに増えているのです。ですから、要するに骨格変異の少なくとも腰助については検体投与で増えている。腰助というのは単回投与で増えますので、奇形でもそうですけれども、大抵の発生毒性は単回投与で出ますので、これはしかるべき時期にぽんと打てば出るはずということで、ARfDの根拠になるという形で、最終的には代田先生も合意されたと思います。

○西川座長

そうですね。中塚先生の御意見に委ねますということですので、そうすると腰助は有意差がありますが、頸助は有意差がないのですが、頸助も含めたほうがよろしいですか。

○中塚専門委員

ここからいくと有意差がないので、やはり骨格変異は腰助としたほうが良いと思います。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、そのようにしたいと思います。この試験では、ほかに積み残しはなかったですね。

では、次にウサギの発生毒性試験にいきます。ここでも46ページの4行目から【事務局より】ということで、体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしていいかどうかの確認が出ております。代田先生、中塚先生からエンドポイントとしないということで同意するという事です。

事務局の5行目からのボックスで、申請者に確認していただいたところ、有意差はなかったということなので、当然エンドポイントとしないということでよろしいかと思います。

生殖発生毒性試験全般について何か議論が忘れたところがないか、中塚先生、よろしいですか。大丈夫ですか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、遺伝毒性試験は審議済みです。特にはコメントもいただいておりませんが、佐々木先生、森田先生、よろしいですか。

○佐々木専門委員

はい。

○森田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、その他の試験について説明をお願いいたします。

○齋藤係長

49ページをお願いいたします。2行目から14. その他の試験でございます。

3行目から(1)肝腫瘍発現機序検討試験が実施されておりまして、50ページの9行目でございますけれども、非変異原性肝発がん物質と記載されていたところ、長野先生から非遺伝毒性肝発がん物質と修正をいただいております。

13行目からのNOAELの記載につきましては、その他の試験ということで削除をさせていただきます。

続く試験の34行目以降の削除につきましても同様でございます。

51ページの8行目でございます。西川先生からここでは閾値の議論は不要ということで一部文言を削除いただいております。

12行目から(2)分娩異常発現機序検討試験といたしまして、各種試験が実施されております。

15行目の記載でございますけれども、こちらの試験に用いましたSDラットでございます。血清中ホルモン測定試験におきまして、SDラットは発情前期のラットを用いているということで、先ほど親委員の先生からその旨を追記したほうがよいと御助言いただきましたので、その旨を追記させていただければと思います。

52ページの19行目から③胎児又は哺育児の腎臓に及ぼす影響に関する試験が実施されておりますけれども、表30につきまして、西川先生のコメントも踏まえ事務局修文とございますが、こちらにつきましては53ページにいただきましたコメントを取り違えておりまして、130 ppmは元の記載が正しいものでございましたので、こちらをそのままとさせていただきます。

西川先生から御指摘いただきましたのは、53ページの10行目、11行目のNOAELに関する記載は不要ということと、こちらの記載の投与量に間違いがあったという御指摘でございました。こちらを削除させていただいております。

その他の試験につきましては以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

主に記載整備あるいは削除の修正であると思います。1つ追記があったのは、51ページの15行目、これはSDラットを用いた血清中ホルモン測定試験ですが、SDラットの前に発情前期のという言葉を加えてはどうかという御意見でしたが、特にそれで問題ないと思いますが、よろしいですね。長野先生、よろしいですか。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

○吉田委員

50ページに戻っていただきまして、長野先生が御修文いただいたところなのですが、これは非遺伝毒性、例えば細胞毒性があるようなもの、いわゆるmytogenicはこれでいいと思うのですが、cytotoxicicの場合はこればかりでもないもので、9行目の一般にから12行目を削除しても、その後51ページにまとめが出ておりますので、こちらは削除というのはいかがでしょうか。フェノバル様だということはその前を読んでいただければわかるようにも思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。繰り返しのようことになりますので、ただいま吉田先生がおっしゃったように9行目の「一般に」から12行目の「認められた」までを削除したいと思います。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価を説明してください。

○齋藤係長

54ページをお願いいたします。Ⅲ. 食品健康影響評価でございます。最近の記載ぶりに従いまして、全体を修正させていただいております。

5行目、動物体内運命試験の結果でございますけれども、網かけ部分、玉井先生より削除をいただいております。関連するコメントは55ページの一番下のボックス内でございますので、本文中で速やかな消失ではないということで削除させていただいたということがございますので、全体の整合性をとって、こちらでも記載は削除をしたほうが良いというような御趣旨でございました。

6行目以降の修正につきましても、最近の記載ぶりに従いまして修正をしております。

18行目、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物といたしまして、代謝物D

の糖抱合体、また、りんごで10%TRRが認められておりますので、Fの追記をさせていただいております。その他、K及びLが認められております。

21行目以降、作物残留試験の結果、本文の記載とあわせまして、こちらも修正をさせていただきます。

33行目以降、レニン/アンジオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであり、2世代繁殖試験において認められたラットの児動物の腎盂拡張に関する記述でございますけれども、この変化には閾値が存在すると考えられたと網かけの部分を当初記載しておりましたけれども、西川先生、中塚先生よりコメントをいただいております、こちらを削除させていただきます。

3行目、4行目でございますけれども、ウサギでは胎児に影響は認められなかったという結果までの記載とさせていただきます。

5行目以降、植物体内運命試験の結果でございますが、10%TRRを超える代謝物として代謝物Dの糖抱合体、F、K、Lが認められております。代謝物D及びFにつきましては、ラットにおいても検出された代謝物であったということ。K及びLの急性経口毒性はシメコナゾールより弱く、遺伝毒性の結果が陰性であったということから、暴露評価対象物質をシメコナゾールと設定をしております。

ARfDにつきましては、61ページ以降のエンドポイントを取りまとめた表で御確認をいただければと思います。まず、61ページの<案1>として記載しているものでございますけれども、こちらは当初提案をしておりました一般薬理試験に基づくものでございます。

62ページの<案2>として記載させていただきますのが、中塚先生のコメントを踏まえまして反映をしたものになっております。ラットを用いました2世代繁殖試験におきまして、腎盂拡張が認められているということから、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対する対象について、別途検討をしているものになります。

発生毒性試験におきまして、一般毒性につきましては体重と骨格変異につきましては有意差のあった所見、腰助のほうに影響とさせていただきます。

一般の集団のほうでございますけれども、こちらに関しましてもラットの発生毒性試験で体重減少がNOAEL20ということで認められておりますので、一般の集団に対してもARfDが20に基づく0.2に変更ということになるかと思っております。

一般薬理の血圧の追加と、1点ほど議論が残っていたかと思っておりますけれども、2年間慢性毒性試験のラットの投与1週時の体重増加抑制、こちらに影響ととることになりますと、36ページの投与量の記載がございますけれども、NOAELが一番小さい値で200ppm、雄で6.76でございますので、こちらに影響ととるかどうにかによってARfDは変わってくるかと思っております。ARfDにつきましては、御検討をお願いできればと思います。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○西川座長

玉井先生のコメントを受けて削除、現行の記載ぶりに合わせて修正等がなされております。

す。急性参照用量をどうするかということが一番大きなところですが、55ページに案1と案2があるのですが、これまでの議論に従えば、中塚先生の案2を採用する方向になるかと思います。最終的には、ARfDは1つにするということですね。議論をしなければいけないところを完全に把握していないのですけれども。

○横山課長補佐

議論が残っているところが、ラットの併合試験で長期の試験ですけれども、37ページをお願いいたします。この試験で1,600 ppmの雄動物で投与1週以降、体重増加抑制が認められておりまして、発生毒性試験などの結果も見つつ、もう一度、議論に戻っていただくことになっておりました。

先ほど発生毒性試験のところ、これは母動物ではありますが、20 mg/kgでは体重の単回投与の影響はないと御判断いただいているような情報もありますので、用量の関係からいきますと1,600 ppmが56.8 mg/kgですか。用量の関係なども御覧いただくのと、この試験は1週間の投与で減少まではしていない。対照群と差は出ていますけれども、投与群も順調に増加はしていて、その具合が対照群に比べると5 gほど少なかったというような結果であるような点も含めて、御覧いただければと思います。

○西川座長

それはわかっているのですけれども、そうすると急性参照用量の値も変わるということになりますね。

○横山課長補佐

仮にこれを影響ととりまして、無毒性量として6.76が採用されますと、全てのエンドポイントの中で一番小さな値になりますので、ポピュレーションを分ける必要もございません。

○西川座長

したがって、非常に重要な判断になるかと思いますが、今の点について先ほどから議論に加わっていたのは長野先生でしたか。

○長野座長代理

2年のラットの試験の1週目の体重増加抑制ですね。これについて可能性を考えたほうが良いという話をした理由は、1週目の摂餌量に差がなかったという点ですけれども、2週目からは下がっています。その後はどうなるかという、最終的には今度はほとんど変わらなくなってしまう。そういうデータから見ますと、1週目の摂餌量に差がなかったというのは、やはり手技的な面を考えたほうが良いと私は思います。吉田先生がさっき言われた意見に私は賛成です。これはエンドポイントとしてとらないほうが賢明だと思います。

○西川座長

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門参考人

やはり増加量で比較すると、25 gの増加と30 gの増加ということになると思いますので、

順調に増えているという表現は正しいと思います。2週目以降、摂餌量の減少があつて、雌でも1週目で減少がありますので、忌避による可能性があるのではないかと思いますので、とらなくてよいという判断に賛成です。

○西川座長

したがって、急性参照用量のエンドポイントとはしないということですね。あとは特に大きなところは未審議になっていないと思いますが、全体を通して何かございましたら、お願いします。

○吉田委員

大変しつこくて恐縮ですが、食品健康影響評価の例のレニン/アンジオテンシンのところの文言なのですけれども、54ページの33～34行目、やはりここも言い切っておりますので、中塚先生にできれば最終的には詰めていただきたいのですが、例えばレニン/アンジオテンシンによる可能性が否定できず、また、妊娠後期、ラット胎児にレニン/アンジオテンシン受容体に対して高感受性期が存在している可能性が考えられたというような、レニン/アンジオテンシンが下がっている可能性ともう一つ、ラット側のそういった要因、妊娠後期のウインドウの時期のことを両方記載するということがいかがでしょうか。最終的には中塚先生に文言をフィックスしていただけると。

○西川座長

ただいまの御意見は54ページの33行目あたりですか。

○吉田委員

そうです。33、34行目で「レニン/アンジオテンシン系に対する循環調節阻害によるものであり」と以前はそこで断定してしまっていたので。

○西川座長

中塚先生はいかがですか。

○中塚専門委員

断定できないという御意見には同意しますので、私が書いた時期特異性みたいなことを組み合わせたほうが良いと思います。

○西川座長

では、文言については、今日の部会が終わるまでに中塚先生にお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

記載ぶりのところで、発生毒性試験で繁殖能に対する影響ありという御判断をいただいているのですが、こちらのまとめに食品健康影響評価に記載がないので、出産率の低下が認められた旨を追記してもよろしいでしょうか。

○西川座長

そうですね。いいと思いますけれども、中塚先生はよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

では、そのようにお願いします。

それでは、ほかになければ、結論に移りたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、シメコナゾールの一日摂取許容量 (ADI) につきましては、以前の結論から変更なしといたします。一方、急性参照用量 (ARfD) につきましては、まず、ラットの発生毒性試験の無毒性量である20 mg/kg体重/日を安全係数100で除して0.2 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

案2のほうで御議論をいただいたと思いますけれども、妊婦または妊娠している可能性のある女性について、2世代繁殖試験の結果に基づく御議論をいただいていたと思います。57ページの上のほうにこちらのポピュレーションの記載で、こちらが腎盂拡張をエンドポイントにした場合のエンドポイントとなります。

○西川座長

繰り返しになりますけれども、先ほどの是一般の集団に対するもので、もう一つ、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対するARfDはラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である9.00 mg/kg体重/日を安全係数100で除して0.09 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案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)

○西川座長

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、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたしまして、もう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認のほどお願いいたします。中塚先生には先ほどの修正案をお願いします。

○西川座長

部会が終わるまでをお願いします。

それでは、次に移りたいと思います。農薬ピリオフェノンの食品健康影響評価についてです。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

資料3を御覧ください。ピリオフェノンは第2版です。今回はピーマン等の適用拡大の評価をお願いするものです。あわせて急性参照用量の設定についても御検討のほうをお願いいたします。

8 ページ、本農薬の概要です。6. 構造式にありますように、本剤はベンゾイルピリジン系化合物に属する殺菌剤です。

9 ページの7. 開発の経緯の3行目ですが、作用機構は病原菌の吸器及び分生子の形成阻害並びに二次付着及び菌糸の形態異常を誘起することにより殺菌効果を示すものと考えられています。

10ページII. 安全性に係る試験の概要です。

13行目1. 動物体内運命試験（ラット）です。こちらについては10行目のボックスに書いていますとおり、今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正しております。玉井先生、加藤先生からは特段コメントはないという旨のコメントをいただいております。

具体的な修正を申し上げますと、11ページの（2）分布の20行目のボックスに記載しております。こちらについて、表2に関しては消化管及び内容物については、内容物を含む値のため、最近の評価に合わせて削除しております。初版においては15行目からの本文において、48時間後の組織中放射能に関する記載がありましたが、こちら、高用量投与群の雄の測定結果がないため、120時間の結果のみの記載にまとめております。また、消化管及び内容物を含む値であったため、除いて整理しております。

13ページの（3）代謝以降については、特段修正はございません。

簡単ですが、以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

特に御担当の玉井先生、加藤先生からコメントなしということで、主に現行の評価書の記載ぶりに合わせて修正されたということです。特に問題ないかと思えます。

続きまして、植物代謝について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

続きまして、17ページの2行目からの2. 植物体内運命試験です。こちらについても新たに追加されたデータはございませんが、最近の評価書のまとめ方に従って一部記載の修正を行っております。また、代謝経路につきましては植物として（4）きゅうりの後、20ページの1行目からの記載にまとめております。本多先生、與語先生からは特段修正すべき点はありません、コメントはありませんと回答をいただいております。

20ページの6行目の3. 土壌中運命試験以降、こちらについては土壌中運命試験、21ページの4. 水中運命試験、22ページの5. 土壌残留試験の試験につきましては、今回新たに追加されたデータのほうはございません。

続きまして、22ページの24行目の6. 作物等残留試験の結果です。こちらにつきましては、今回新たにデータが追加提出されておまして、そちらは別紙3に追記しております。

28行目、今回追加されたデータによって、ピリオフェノンの最大残留値については、ぶどう（果実）で認められた1.62 mg/kgのほうに変更しております。

23ページの10行目（3）推定摂取量につきましても、今回新たに提出されたデータに基づいて修正のほうを行っております。

植物、環境については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

この部分といたしますか、植物代謝から作物等残留試験までですが、御担当の先生方からは特に御意見をいただいております。同様に現行の記載ぶりについて一部修正したということです。推定摂取量については、追加された試験に基づいて追加したということですね。

特にはないかと思しますので、続きまして、一般薬理から亜急性毒性試験の終わりまで説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

続きまして、23ページの19行目の7. 一般薬理試験です。結果のほうは表14に示しております。

24ページの5行目の8. 急性毒性試験以降ですが、こちらについても追加データは今回ございませんが、ARfDを設定いただくに当たって毒性所見の発生時期等を追記しました。また、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載の修正を行っております。豊田先生のほうからは、特にコメントはありませんといただいております。

6行目の（1）急性毒性試験ですが、こちらはLD₅₀の値が2,000よりも高いということで、毒性のほうは弱いということがわかっております。

24ページの17行目の（2）急性神経毒性試験（ラット）についてですが、こちらは25ページの3行目の部分で、事務局より、いずれも毒性所見ではないと考えられたと修正しております。

19行目からの10. 亜急性毒性試験です。

（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）についてですが、こちらで認められた毒性試験は26ページの5行目の表17に記載しておりますが、こちらの5,000 ppm投与群の雄で見られました近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着につきましても、免疫染色によるα2_u-グロブリンの確認がされていなかったため、そのままの記載としております。ラットを用いたほかの試験についても同様というコメントに対して、山手先生、長野先生からは了解しましたとコメントをいただいております。

（2）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらの27ページの4行目の部分から記載の整備を行っております。

15行目のボックスですが【事務局より】としまして、好中球数及び単球数の増加について背景データを下の表に追記しております。また、白血球数については背景データの情報がなかったため、再度抄録の記載を踏まえて修正しましたので御検討くださいということに対して、山手先生からはより科学的な記載になっていると思います。また、長野先生か

らはWBCの増加を否定するには「用量に対応した増加ではない」ことを理由にしたほうが良いと思いますというコメントをいただいております。

それを受けまして、5行目の部分で網かけになっておりますが、用量依存的な変化ではなかったと記載のほうをしております。

17行目の(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)の結果です。こちらの毒性所見については、28ページの11行目の表20に記しております。こちらの25,000 ppm投与群の雄で見られました体重増加抑制について、こちらについては有意差がなく、投与期間が長くなるに従い増加抑制の程度が大きくなっていたため、ARfDのエンドポイントとはしておりませんでした。こちらに対して、山手先生からはこれで良いと思います、長野先生からは事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

以上が亜急性毒性試験の結果です。

○西川座長

ありがとうございます。

特に大きなコメントはなくて、27ページにマウスの90日試験ですが、血液学的検査のところを修正してあるということです。27ページの15行目からのボックスにデータを踏まえて書き直したということですね。主に長野先生の御意見に従って、ということです。白血球の増加は背景データの範囲内であるということと、用量依存性がないということから、結論的に検体投与による影響とは考えられなかったということになります。特に長野先生からはないですね。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

28ページの15行目からのボックスにイヌの90日試験について、最高用量の25,000 ppmの群での体重増加抑制について、事務局からはARfDのエンドポイントとしなかった。これでよいかということについて、山手先生、長野先生からはそれでよいというコメントが出ております。以上ですね。

それでは、続けて、慢性毒性/発がん性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

それでは、29ページの15行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。

30ページの4行目(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)で行った試験で認められた毒性所見のほうは31ページの1行目からあります表25に記載しております。こちらの25,000 ppm投与群の雄で見られました嘔吐及び軟便、こちらについては投与1週以降で認められています。

しかし、こちらについて、イヌを用いた90日間亜急性試験の25,000 ppm投与群におきましては、雌雄ともにこれらの症状は見られていないことから、ARfDのエンドポイントと

しないという事務局からの提案に対して、山手先生からは議論は必要と思いますが、この解釈でよいと思います、長野先生からは事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

7行目の(3) 2年間発がん性試験(ラット)です。こちらは今回のARfDの検討には使いませんでした、ADIの設定根拠になった試験ですので紹介させていただきます。こちらについては32ページの表27の非腫瘍性病変において認められた毒性所見として、雌の1,000 ppm以上で認められた慢性腎症、こちらのほうがADIのエンドポイントとなっておりますので御紹介いたしました。

12行目(4) 78週間発がん性試験(マウス)の試験となっております。こちらにつきましの毒性所見のほうは、非腫瘍性病変について表29に記載しております。こちらについては主に3点コメントをいただいております。コメントは34ページの1行目から記載しております。

まず、西川先生からは、雌の3,000 ppm投与群で見られました胸腺退縮・萎縮に対する質問がございました。事務局のほうで抄録の124ページを確認したところ、最終解剖されたマウスの雌の胸腺退縮・萎縮について、3,000 ppm投与群で有意差が認められていたということで補足させていただきます。

長野先生のほうから1つ目のポツでございます、腎臓顆粒化ですね。こちらは雄の5,400 ppm投与群のほうで見られた所見ですが、こちらについては肉眼所見なので削除だと思いますというコメントを頂戴しており、表のほうから削除しております。

3つ目の事務局から提案しております3,000 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制については、投与初期に見られなかったことからARfDのエンドポイントとしませんでしたということに対しては、山手先生から了解しました、長野先生から事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

以上が慢性毒性試験及び発がん性試験の結果です。

○西川座長

ありがとうございます。

これはこの部会で見たのですね。余りコメントがないのは当然かと思うのですが、31ページのイヌの1年間の試験について、5行目からのボックスですけれども、最高用量25,000 ppm群の雄における嘔吐及び軟便、これをARfDのエンドポイントとしないということについてどうかという質問が出ていましたが、山手先生、長野先生からはそれでよいという御意見です。

32ページ、これはラットの2年間の発がん性試験ですが、所見の発現時期を追記したということですね。

33ページ、マウスの78週間試験について、1つは表29の中に腎臓の顆粒化という所見があるのですが、これは肉眼所見であるということで、削除ということにしてはという長野先生の御意見があって、そのようにしたいと思います。

雌の3,000 ppm以上の群、以上というか最高用量ですね。胸腺退縮・萎縮とあるのですが、これはたしか前にこの部会で審議したときも引っかけコメントをしたことがあるのですが、この週齢のマウスに胸腺が残っていることがむしろおかしいのですね。自然退縮して脂肪組織に置き変わっているはずですが、違いますか。

吉田先生、御意見をお願いします。

○吉田委員

ラットもマウスもそうなのですが、大変萎縮はしておりますが、上皮性の胸腺細胞も残っている、これはもと胸腺だったな、リンパ節とは違うなというのは組織上は確認できます。ただ、今回は頻度が増えたということですね。組織は認められます。

○西川座長

認められても、それが萎縮しているというのはどういうことですか。

○吉田委員

退縮というのが多分正確だと思うのですが、正常のように皮質と髓質がはっきり分かれたようなものではなくて、ただ、胸腺には上皮性の胸腺細胞がございますので、これがもと胸腺だったなということがわかるような組織はあります。

○西川座長

わかるのはいいのですが、それが萎縮、退縮しているというのはどういうことですか。萎縮、退縮して上皮が残るのはわかります。さらに萎縮するというのはどういうことですか。

○吉田委員

それは多分同じように書いてしまわれたのではないかなと。本来は退縮とすべきだと私は思います。

○西川座長

退縮そのものが自然に起こるもので、毒性ではないわけです。そういうことを含めて、ちょっとこの所見は変だなと私は思います。

○吉田委員

ただ、多分この抄録で書いていたということで、頻度が増えているということだと思います。

○西川座長

私は所見のとり方がおかしいと思います。これは英文にしたら残りますよ。胸腺の退縮は残ります。非常にまずいと思います。

長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

そうですね。普通こういう高週齢では胸腺の形がどうなろうと、ほとんど所見としては入れないのが普通です。ただ、一応ちゃんとしてあるので、そういうようなとり方をし、たまたま出てしまったということだと思います。毒性としては別に意味は全くないと

思いますので、削除したらどうでしょうか。

○西川座長

意味はほとんどないと思いますし、上皮だけ残って、それが萎縮するというのはどういうことですか。

○吉田委員

つけ加えるならば、リンパ球も若干残ってはいます。

○西川座長

この所見の場合、そのリンパ球がさらに減っているということですか。

○吉田委員

頻度だと思います。程度ではないと思います。ある一定のクライテリアでこれを萎縮とするというのが普通に病理で読むときはあって、そうやって頻度を拾っていったら、この群で増えてしまったということ。

○西川座長

以前、幹事会かどこかで同じような議論があったと思います。これは残しても別に影響はないからいいかということで残したのですけれども、この評価書を英文にした場合、これは残りますね。78週のマウスの試験で胸腺の萎縮があった。本当かよとなりませんか。

○吉田委員

英語にすると、"インフリジン incidence of"となると思います。

○西川座長

そうけれども、本当に毒性所見として胸腺の萎縮、退縮は起こり得ますか。

○吉田委員

体重増加抑制とかが激しければ、起こり得ると思います。このドーズは初期ですけれども、体重増加抑制があります。申しわけないのですけれども、私は**Study pathologist**ではないので、どういう所見だったかというのはわからないのですが、この抄録から拾うとすると、そういうことになってしまうということで、大した所見でなければデリートされたらいかがですか。議論をしたということは残っておりますから。

○西川座長

他の試験で一切、胸腺に関する所見はないですよ。

○吉田委員

マウスで、これだけです。

○西川座長

何か唐突で偶発的な、たまたま統計をとったらこうなったような気がします。

○長野座長代理

GLP試験でやっていると、1回所見としてとってしまうと後で修正できないのです。そういう意味でも後はどうしようもなく、まさに書いてしまえという格好で載ってくるデータはあるのです。そういう意味では、今回これは削除したらどうでしょう。

○西川座長

私もこれを削除したほうがよいという意図があってコメントをしたのですが、差し支えなければ、そのように。豊田先生はいかがですか。

○豊田専門参考人

雌雄の発生頻度を見ても、雄で特にばらつきが大きいですし、雌のほうでも明確に用量依存性があるわけでもありませんので、毒性所見ととらないで削除でよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。少し安心しました。別に多数決で決めるわけではないのですが、胸腺の退縮、萎縮については、この表からは削除ということにしたいと思います。

次に、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

34ページの4行目から12. 生殖発生毒性試験です。

35ページの(2) 発生毒性試験(ラット)についてです。こちらで認められた毒性所見のほうは36ページの1行目の表33に記載しております。こちらの1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められました骨格変異胎児数の増加につきまして、所見としては肋軟骨の不連続及び過剰肋骨が増加しております。母動物に毒性が認められる用量での変化であり、海外の評価でもARfDは設定されていないことを参考にARfDのエンドポイントとしませんでした。そちらにつきまして、代田先生よりリッターユニットでの統計解析ではいずれの所見も有意差は認められないことが抄録に記載されています。ARfDの設定根拠にはならないとの判断です。中塚先生からは、検体投与の影響とされる骨格変異が複数あることから、単回投与の影響とするには無理があるように思います。ARfDのエンドポイントとほしくないという事務局の判断に賛成ですとのコメントをいただいております。

(3) 発生毒性試験(ウサギ)につきましては、記載の整備を行っております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。これも当部会で以前審議したということもあって、コメントはないのですが、36ページのラットの発生毒性試験について、36ページの2行目からのボックスで、最高用量の1,000 mg/kg体重投与群における骨格変異の胎児数の増加、これをARfDのエンドポイントにしなかったけれども、それでよいかという質問に対して、代田先生、中塚先生はそれでよいという御意見です。中塚先生、特に補足はないですね。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

ウサギの発生毒性試験については少し記載整備をしたということです。

遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

13. 遺伝毒性試験につきましては、今回新たなデータ等の提出はありませんで、森田先生、佐々木先生からはコメントすべき点は認められませんでした、原案のとおりでよろしいと思いますというコメントをいただいております。

以上です。

○西川座長

森田先生、佐々木先生、特によろしいですね。

それでは、その他の試験について説明をお願いします。

○濱砂専門官

38ページの1行目14. その他の試験です。

(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)ですが、14行目でフェノバルビタール投与でもECOD、PROD及びCYP1A2の増加が認められたと書いているのですが、こちらのほうは通常認められていることでありますので、削除をお願いしたいと思います。御検討のほうをお願いいたします。

30行目(3) 28日間免疫毒性試験(ラット)ですが、39ページの9行目から記載しております20,000 ppm投与群で体重増加抑制、こちらは投与1～4日及び投与1～29日の増加量について、14行目の下のボックスですが、こちらについては投与1～7日の累積摂餌量が有意ではないものの減少していること。

また、投与1日の体重が有意でないことからARfDのエンドポイントとしないという事務局からの提案に対して、長野先生から事務局案に同意します、と。なお、投与1日の体重は、混餌投与であり、投与開始時の体重だと思いますというコメントをいただいております。

以上、簡単ですが、その他の試験の説明となります。

○西川座長

ありがとうございます。

38ページの(1)肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)について、14～16行目にかけて、フェノバルビタール投与でもECOD等の増加が認められた。これは削除したらどうかというのですが、いかがでしょうか。よろしいですね。

15行目にかけてピリオフェノン投与による影響は、回復期間終了後には云々と書いてあるのですが、これは残してもよろしいですか。回復期間終了後には明らかに軽減したことから、可逆的なものと考えられた。

○長野座長代理

別にこれはあっても、それほど意味のある文章ではありませんので、削除したらどうでしょうか。

○西川座長

15～16行にかけても削除ということですね。よろしいですか。では、そのようにしたい

と思います。

あとはラットの免疫毒性試験について39ページの14行からのボックスで、最高用量の20,000 ppm投与群で累積体重の増加抑制があったけれども、ARfDのエンドポイントとしてなくていいですねという提案に対して、長野先生はそれでよいと、そういうことですね。あと幾つか修正がありました。特に大きなところはないと思います。

○吉田委員

西川先生、よろしいでしょうか。免疫毒性のラットとマウスでシクロホスファミドは陽性対照として使うので、先ほどフェノバルの文言も結果はこれで抑制していなかったら困りますので、抑制しているので、具体的に申し上げますと、39ページの6～8行目、シクロホスファミドの結果についてはあえて入れなくてもよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

39ページの6行目からですね。これは要するにポジコンという意味合いですね。ポジコンが動いたという。

○吉田委員

ポジコンですので、抑制してもらわないと困るので。

○西川座長

そういうことは書く必要はないということですか。

○吉田委員

あえて、このものでは下がらなかったというだけで、もしポジコンで下がらなかったら記載していただいたほうがいいと思うのですが、ポジコンは当たり前で下がったということなのではないかと思います。

○西川座長

それは試験系ではちゃんとしているということですか。

○長野座長代理

先ほどのフェノバルビタールは切りましたね。同じようにシクロホスファミドも切ったほうがいいのかということだと思います。

○吉田委員

そのほうが同じようなバランスかなと。

○西川座長

わかりました。

○中塚専門委員

それを削除するならば、陽性対照としてシクロホスファミドを使ったというのでも削除すべきではないですか。

○西川座長

39ページの1行目、2行目ですね。

○吉田委員

これはガイドラインにある試験なので、そのまま、それでよろしいのではないかと思います。

○中塚専門委員

ガイドラインであるのであれば、それこそ要らないかなという感じがするのです。

○吉田委員

どちらでも。

○横山課長補佐

陽性対照は、例えば遅発性神経毒性などでも書いていますので、その並びから行くと、ただ、遺伝毒性は書いていないのですけれども、今、視線を感じたのですが。

○中塚専門委員

遅発性神経毒性もポジコンについては、結果は書かないということですね。方法、やり方だけを書く。

○西川座長

ここはなるべくいじらないようにしたいと思いますけれども、よろしいですね。

○森田専門委員

遺伝毒性はコメントがないと申したのですけれども、37ページの表の一番下の右下で5,000 mgとなっているので、 μg に変更しておいてください。

○西川座長

一番下の②のところですね。

○森田専門委員

一番下の代謝物Bの②、39.1～5,000 mgとなっていますが、 μg です。

○西川座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

41ページからのⅢ．食品健康影響評価です。

3～4行目で今回、作物残留試験の成績が新たに提出されたという記載を行っております。

5行目からの動物体内運命試験の結果ですが、こちらは13～14行目に糞中放射能の主成分は未変化のピリオフェノンという記載があるのですが、こちらは先ほど親委員の先生から指摘をいただいております、具体的には全体を見たときにピリオフェノンの体内吸収率が高い。また、腸管からの再吸収率も高い。その中で胆汁には代謝物B及びCのグルクロン酸抱合体である代謝物I及びJが認められているということから、先ほど申し上げました糞中放射能の主成分が未変化のピリオフェノンという記載はすんなり入らないということですので、こちらのほうは主成分は未変化のピリオフェノンという記載を落として、

糞中放射能の主要代謝物はB、C及びDであったとしてはいかがかと御指摘をいただいておりますので、こちらの御検討をお願いいたします。

19行目からですが、こちらは作物残留試験の結果が今回修正になっております。

25～26行目は記載の整備を行っております。

29行目からは植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてBが認められたが、代謝物Bはラットにおいても検出された代謝物であったことから、暴露評価対象物質を親化合物のみと設定したと修正を行っております。

42ページの7行目からですが、また、ピリオフェノンの単回経口投与による生じる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量は設定する必要がないと判断したと記載しております。山手先生のほうからは了解しましたというコメントをいただいております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

議論しなくてはいけないのは、恐らく1点だと思います。41ページの13行目から、糞中放射能の主成分は未変化のピリオフェノンで主要代謝物はB、C云々であったということですが、その部分の主成分は未変化のピリオフェノンを削除してはどうかという御提案があったかと思えます。よろしいかと思えますが、何か御意見がございましたら、お願いします。よろしいですね。では、今の部分は削除ということにしたいと思えます。

単回投与の影響は余り強くないので、ARfDの設定は必要ないという判断になりますが、その点もよろしいでしょうか。ないようでしたら、結論に移りたいと思えます。

本日の審議を踏まえまして、ピリオフェノンのADIにつきましては変更なしといたします。一方、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、設定の必要なしとしたいと思えます。その旨を農薬専門調査会の審議結果案としたいと思えますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

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、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

本剤につきましては修正箇所は少ないのですけれども、先ほどの剤を御覧いただくこともありますので、一緒にメールでお送りさせていただきます。お願いいたします。

先ほどのシメコナゾールですけれども、中塚先生から修正案をいただきまして、今お手元に配付させていただきました。ラットの繁殖毒性試験の部分ですけれども、机上配布資

料3の反映した部分ですね。31行目からのところを御覧いただければと思います。

○西川座長

ざっと見て非常にいいかと思えますけれども、吉田先生はいかがですか。

○吉田委員

ありがとうございます。

○西川座長

中塚先生、どうもありがとうございました。

○山添委員

1ついいですか。33行目の最後に妊娠（胎生）後期に発達することが知られているとありますが、これは後期に出て、また消えてしまっているのですね。胎児が生まれてすぐのときにアンジオテンシンⅡの受容体はまた消えてしまうのです。ですから、「発達」ではなくて「発現」にしていいただければと思います。

○中塚専門委員

そのほうが正しいです。

○西川座長

ありがとうございます。机上配布資料3の33行目妊娠（胎生）後期に「発達する」ではなくて「発現する」に修正したいと思います。ありがとうございました。

よろしいでしょうか。あとは何か事務局からございましたでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきましては、今日は本年最後の部会でございます。次回は年が明けて、1月20日水曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、11月18日水曜日の予定でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、ほかにないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。