

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第23回会合議事録

1. 日時 令和4年12月19日（月） 10:00～12:25

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 （Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（ジメスルファゼット）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）

堀本座長、平塚座長代理、豊田座長代理、佐藤専門委員、清家専門委員、
田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、森田専門委員

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局次長、紀平評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、糸井専門官、
中井専門官、鈴木係長、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、
町野専門職、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 ジメスルファゼット農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく
報告について

参考資料2 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順
机上配布資料 ジメスルファゼット参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第23回農薬第二専門調査会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延の防止のため、Web会議システムを利用して御参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員10名が御出席の予定です。清家専門委員がもうすぐ入室されると連絡がありました。また、稲見専門委員ですが、急遽御欠席との御連絡をいただきまして、先生方にお送りしています議事次第で御出席の記載になっておりますが、Webに載せるものにつきましては修正したもので対応させていただきます。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を堀本座長にお願いしたいと思っております。

○堀本座長

堀本です。それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ジメスルファゼット）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密、又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として、ジメスルファゼット農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

また、参考資料1として『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順』に基づく報告について。

参考資料2として暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順。

また、机上配布資料を3点御用意しております。

まず1点目は紙媒体でお送りしております回答書になります。

また、机上配布資料2と3を追加で金曜日にメールでお送りしております、ラットの2世代繁殖試験とウサギの発生毒性試験に関する資料でございます。こちらは電子媒体のみの御用意になりますので、よろしくお願ひいたします。

資料は以上でございます。

不足等ございましたら事務局までお申し付けいただきたいのですが、よろしいでしょうか。

本日はWeb会議形式で会議を行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたし

ます。

2点目、御発言時ですが、発言いただく際は、まず、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載された赤いほうをカメラに向けてください。映像機能が機能していないような場合、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいてマイクをオフにする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時ですが、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、ビデオの表示を切ることによって比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくとオンオフができます。それでも状況が変わらないようでしたら、お手数ですが、チャット機能などを御利用いただいて状況を御連絡いただくか、又は再入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○堀本座長

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

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○堀本座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、農薬（ジメスルファゼット）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○中井専門官

事務局、中井でございます。よろしくお願いいたします。

お手元に右肩に資料1とあるジメスルファゼットの農薬評価書案の御準備をお願いいたします。ジメスルファゼットは、スルホンアニリド骨格を有する除草剤で、今回、稲への新規登録申請及び魚介類への基準値設定の要請がなされています。

ページをおめぐりいただきまして、4ページを御覧ください。審議の経緯でございます。本年11月に食品安全委員会に要請事項説明が厚生労働省よりございまして、12月7日に追

加資料受理ということで、今回、机上配布資料として紙でお送りしております回答書を受け取っております。本日、第23回農薬第二専門調査会で御審議いただくものとなります。

おめくりいただきまして評価対象農薬の概要でございます。6ページを御覧ください。用途は除草剤、構造式は28行目にあるとおりとなります。

7ページを御覧ください。開発の経緯のところですが、本剤はスルホンアニリド骨格を有する除草剤で、脂肪酸合成系に作用する可能性が示唆されているが、詳細な作用機序は不明であるということでございます。

海外での登録はございません。

8ページからが安全性に係る試験の概要でございます。事務局から幾つか記載整備の修正をさせていただいておりますが、先生方からいただいたコメントを中心に御紹介いたします。

まず、環境中の試験、土壌と水中の試験でございますけれども、清家専門委員より、特段のコメントはありません、野村専門委員より、意見はありませんと頂戴してございます。認められた代謝物は8ページから9ページにかけて分解物としてB、C、G、Hといったものが認められているような状況でございます。

水中の試験につきましても9ページから記載してございますが、特にコメントは頂戴してございません。

土壌残留試験につきましては、10ページに記載のとおりでございます。

続きまして、植物代謝試験でございます。10ページの21行目から御覧ください。こちらも特段コメントは頂戴してございません。

認められた代謝物としては、11ページの表7を御覧いただければと思いますが、代謝物Dが10%TRRを超えたというような結果でございました。もみ殻、玄米につきましては、残留放射能濃度が低いといった理由などから抽出が行われなかったり、代謝物が認められないといったような状況でございます。

12ページを御覧ください。作物残留試験の結果でございます。今回、水稻のみ提出されてございまして、玄米、もみ殻、稲わらについて分析がなされ、別紙3に結果がまとめられてございますが、最終的な結果としましては、代謝物C、D、それから親化合物とも全て定量限界未満という結果でございました。

続きまして、13行目、魚介類における最大推定残留値、ドシエに記載がございましたので評価書案にも記載いたしました。最大推定残留値は0.079 mg/kgといった情報でございます。

推定摂取量につきまして、今回、作物残留試験の結果はいずれも定量限界未満だったのですが、魚介類の結果を基に記載をしております。

植物代謝試験までは以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。植物代謝試験までのところで、特に何か追加コメント、それか

ら提出されてから何か気づいたことがありましたら、お願いいたします。

○野村専門委員

野村です。追加でコメントなのですがすけれども、土壌中動態試験と水中動態試験は以前から様式が変更になって、かなり省略された形になったと思うのです。前回の農薬の試験のときに僕がちょっとコメントしたことがあって、表に**TAR**を書いてあって、それを修正した記憶があって、今回そういえば**TAR**がないなど。文章の中の**TAR**は省略したようなフォーマットに変わったと思うのですがすけれども、表のほうも必要なのか、必要じゃないのか、ここが統一されていないなど今思いました。これがまず1点です。

あともう一つ修正があって、12ページの1行目、アニリン環とラクタム環の結合の開裂による代謝物**L**ですがすけれども、これは**L**ではなくて**H**ですね。**H**で代謝物の名称が**L-1**というものだと思うので、よく見たらその勘違いかなと思っっているのですがすけれども、それはちょっと確認をお願いします。多分**H**だと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

事務局のほう、お願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。分解物については確認いたします。

また、表の記載ですがすけれども、農薬第一専門調査会でこういった記載ぶりを御検討いただいた際には、シンプルな記載とするということで、特に**TAR**についても記載しないというような表で様式をいただきました。ただ、野村先生に御指摘いただいています剤につきましては、既に審議が終わっている剤だったと思うのです。重版で、既に元の記載に**TAR**があって、たしか未同定代謝物の量がそんなに多くないというような説明がされていたような記憶があるのですがすけれども、そういった過去の審議で必要とされていた情報でしたので、重版ということもありまして、その際には表中に残したものなのですがすけれども、様式としましては特段記載する必要はないというふうに御判断いただいているものです。

○堀本座長

ありがとうございます。

野村先生、よろしいでしょうか。

○野村専門委員

分かりました。必要ないということですね。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

清家先生、お願いします。

○清家専門委員

私からは、この剤は比較的この環境、植物代謝が結構素直というか、残留も含めて素直で特段コメントがなかったのですけれども、私も1点だけ今気づいたところで、記載整備になるのですが、10ページの23行目、水稻の品種で「日本晴れ」なのですが、たしか品種名「日本晴」のときに平仮名の「れ」はなかったのではないかな。今気づいたので、自分の中で未確認の部分ではあるのですけれども、たしか「日本晴」は漢字だけだったような気がしたので、御確認いただけたらと思います。

以上です。

○中井専門官

確認します。ありがとうございます。

○堀本座長

その他、よろしいですか。

では、先に進めたいと思います。よろしくお願いします。

○中井専門官

ありがとうございます。続きまして、動物体内動態試験からになります。

13ページを御覧ください。ラットで試験が行われてございます。まず、吸収に関する情報ですが、表9にパラメータをまとめてございます。特に先生方からコメントは頂戴してございません。

それから、吸収率につきまして1点お伺いしてございました。14ページの【事務局より】のボックスを御覧いただければと思うのですけれども、尿及び糞中排泄試験と胆汁中排泄試験の両方が行われております。胆汁中排泄試験は雄だけのデータ、尿及び糞中排泄試験は雌雄そろっているデータということでしたので、こういったケースの場合、胆汁中排泄試験を書くことが多いのですけれども、雌雄そろっているデータである尿及び糞中排泄試験の結果も書くということで評価書案を記載してございます。このことについて先生方に御確認をお願いしたところ、篠原専門委員より、胆汁中排泄試験と尿及び糞中排泄試験では[phe-¹⁴C]の低用量群の雄の尿中排泄の結果が大分違っているので、試験結果をこのように書くことに賛成しますと頂戴いたしまして、平塚専門委員より、事務局案に賛同しますといただきました。平塚先生よりいただいた表の中の修正につきましては、記載のとおりでございます。

続きまして、分布に関する情報でございます。14ページ、5行目からになります。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表10に記載のとおりでして、肝臓と腎臓に残留がみられるというような状況でございました。

続きまして、代謝の試験でございます。15ページの7行目からになります。認められた代謝物としては、表11、表12にまとめていますけれども、尿及び糞中、及び胆汁中に認められた代謝物としては、代謝物C、E、F、それから、血漿及び肝臓、腎臓中の主要代謝物としてはC、Fが認められたというような状況でございました。特にコメントは頂戴してございません。

④排泄につきましては、17ページの13行目から記載してございます。結果につきましては、胆汁中排泄の試験のところ表14に関して数値の誤記を篠原専門委員、平塚専門委員より御指摘いただきまして、その旨反映してございます。

動物体内動態試験につきましては、以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、動物体内動態試験ですが、今日は篠原先生が御欠席なので、平塚先生、追加とかもし何かありましたらお願いいたします。

○平塚座長代理

今、事務局から御説明いただいた内容で特に私のほうからは追加はございません。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

そのほかの先生方、気がついたことが何かあれば、よろしいでしょうか。

よろしいですね。では、続いてお願いいたします。

○中井専門官

では、続きまして、毒性試験のほうに参りたいと思います。19ページ目からになります。

まず、急性毒性試験でございます。表15に結果をまとめてございます。先生方より発現用量につきまして誤記があったということで修正をいただきました。

それから、事務局のほうで匹数に誤りがございましたので、修正をしております。

それから、この後から亜急性毒性試験となりますけれども、全体的に佐藤専門委員よりコメントをいただいております。10行目下のコメントボックスを御覧ください。毒性に関する部分に色々コメントを入れました。まず1点目、肝重量増加は総合的にみて代謝亢進のように思われる。2点目、タンパク（アルブミン含む）の減少は摂餌量減少、体重増加抑制などに関わりがあるのではないか。3点目、腎重量の増加は多くの試験でみられる変化で明らかに影響と思われませんが、組織学的な変化がない。腎盂の病変は別です。何をもちいて毒性変化のほうへシフトするのか統一性が求められる。1項目でも電解質が動いているとそれは腎毒性なのか。4点目、がん原性試験の雌の腎盂尿路上皮の変化は偶発性と思われる、などが主にコメントしているものとなりますといただいております。

そのほか、いつもの確認でございますが、混餌投与試験で投与初期の体重増加抑制がみられた場合に摂餌量減少を伴う場合には、摂餌忌避による可能性があることからARfDのエンドポイントとしないということで案を作成してございます。佐藤専門委員、豊田専門委員、藤本専門委員より、御了承をいただいております。

では、各試験に入ります。20ページからになります。まず、90日間亜急性毒性試験でございます。認められた所見を表17に記載してございまして、無毒性量が雄で30 ppm、雌で100 ppmの案で記載してございます。

事務局から3点お伺いしてございました。20ページ、18行目からのボックスになります。まず1点目、投与週の記事につきまして修正した旨、先生方から御同意をいただいています。2点目といたしまして、雄の100 ppm以上投与群の赤血球減少、300 ppm以上投与群のヘモグロビン及びヘマトクリット値減少、1,000 ppmのMCV増加、雌の300 ppm以上投与群で認められたヘモグロビン減少につきまして、対照群と比較して5%未満の変化もありますが、関連する変化と考えられることから、いずれも毒性所見としましたということで案を作成してございまして、先生方より御同意をいただいております。

この件に関しまして、藤本専門委員からは、100から1,000 ppmで用量反応がないですが、背景データよりも低いことを考慮して、毒性所見とするのでよいかと思いますといただいております。

3点目でございます。300 ppm以上投与群の雌雄で腎重量増加が認められていますが、本試験では関連する血液生化学的パラメータの変化や病理組織学的所見がみられなかったことから毒性所見としませんでしたということで作成しましたところ、佐藤専門委員からは、体重増加抑制状態の比重量の増加ですし、組織学的に変化がないのであれば影響としなくてよいと思いますといただいております。

藤本専門委員からも御了承の旨、頂戴してございます。

豊田専門委員からは、電解質、ナトリウム、クロール、カリウムの増減は腎障害で生じ得る変化だと思います。発がん性試験で（及びマウス・イヌでも）尿路上皮への傷害が示唆されていることと併せて、泌尿器系の所見は毒性影響が疑われます。腎比重量増加を伴う300 ppm以上の雌雄クロール増加、及び雄1,000 ppmのナトリウム増加を毒性所見として採用することを提案します。カリウム、カルシウム、リンは用量相関性が不明瞭で取りにくいといただいております。

表17に先生に毒性所見とする所見を追記いただいております。こちらを御検討いただければと思います。

続きまして、90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。21ページ、2行目からになりまして、毒性所見の表は表19、22ページのほうにまとめてございます。雄で300 ppm、雌で100 ppmの無毒性量とする案としてしています。

事務局から5点お伺いしてございました。まず1点目ですが、本試験、18か月間発がん性試験（マウス）の予備試験として実施された試験ですが、幾つか膀胱及び腎臓以外の病理組織学的検査が実施されていないなどの試験がない部分がございますけれども、動物供試数やほかの検査項目が概ねガイドラインを充足していること、発がん性試験では行われていない血液学的検査が行われていることから評価資料とするという案で記載し、先生方から御同意をいただいております。

それから、2点目、3点目といたしまして、動物の匹数、投与の週数の書き方につきまして、先生方から御同意をいただいております。

④ですが、こちらラットと同様、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少につ

きまして、5%未満の変化もありますが、いずれも毒性所見とすることで先生方から御同意をいただいています。

5点目といたしまして、投与1週に体重増加抑制、体重減少がみられている件につきまして、毒性所見の表に摂餌量減少の毒性所見は取っていないのですけれども、確認したところ、僅かに減少であるとか軽微な減少が認められてございますので、摂食忌避による体重増加抑制の可能性が考えられるため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで記載いたしました。

豊田専門委員と藤本専門委員より、いずれも御同意ということでございます。

すみません。コメントの御紹介が漏れておりました。本試験を評価資料とすることに関しまして、藤本専門委員より、補完的なデータとして意味があると思いますので、ガイドラインを完全には満たしていない旨を記載して評価資料とすることで了承ですというふうにいただいております。

マウスにつきましては以上でございます。

続きまして、イヌの90日間の試験でございます。毒性所見を表20に記載してございまして、雄で10 mg/kg、雌で3 mg/kgを無毒性量とする案で記載してございます。

豊田専門委員からは、毒性所見の誤記について御指摘をいただきまして、修正してございます。また、事務局のほうで本文に記載整備を入れさせていただきました。このほかにはコメントを頂戴してございません。

続きまして、参考資料となりますが、(4)14日間亜急性毒性試験(ラット)を記載してございまして、毒性所見は表22に記載してございます。この3,000 ppm投与群の雄のアルブミン減少につきまして、佐藤専門委員より肝比重量増加についてコメントを頂戴してございまして、アルブミン減少を肝障害と関連付けていますか。摂餌量減少及び体重増加抑制があり、低栄養の可能性はないですか。肝重量の増加は代謝亢進によるものと考えられるので毒性に入れる必要はないと思いますと頂戴してございます。こちらを御審議いただければと思います。

続きまして、14日間のマウスの試験、こちらも参考資料でございますが、記載してございます。毒性所見の表は25ページの表24になります。

豊田先生より毒性所見の誤記の修正をいただいているほか、3,000 ppm投与群雄の腎絶対重量減少につきまして、毒性所見削除のコメントを頂戴してございます。いただいたコメントは14行目下になりますけれども、雄3,000 ppm群における腎臓の絶対重量減少は、体重の低値(対照群に対して77%)によるものと思いますといただいております。こちらも御確認いただければと思います。

続きまして、28日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。毒性所見は表25に記載してございまして、事務局から、胸腺萎縮につきまして、全身状態の悪化に起因する二次的な影響と考えられたという注釈をつけまして、その程度などにつきまして【事務局より】のボックスをまとめてございました。これに関しては特にコメントを頂戴していません。

けれども、佐藤専門委員より、表25の60 mg/kg体重/日の雌の波線を引いた所見につきまして、こちらも全身状態の悪化による二次的影響と考えられますと頂戴してございます。こちらも脚注のaをつけるかどうか御検討いただければと考えております。

急性毒性試験と亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。それでは、19ページに戻ってそこからまた確認していきたいと思います。

特にコメントで出ているのは、20ページの事務局からのところですね。①、②、③の確認事項ですが、①、②はいずれの先生方も了承という形で認識しています。③のところでは評価書21ページ、豊田先生からコメントが出ていますけれども、ここにつきまして、豊田先生のほうからもう少し詳しい説明をしていただければと思います。お願いします。

○豊田座長代理

豊田です。コメントに補足させていただきますと、この試験単独だけ見た場合だと、やはり腎比重量の増加というのはいわゆる適応で起こってくるものですし、電解質の変化というのも色々な原因で起きてくるので、必ずしも腎障害に関連しているというふうには通常考えないと思うのです。なので、この試験単独だけ見るとなかなか取りにくい所見だというのは同意するのですが、ただ、この評価書の全体を見てみたときに、腎比重量の増加や電解質、特にクロールの増加というのは共通して起きてきて、これは少なくとも明らかに投与の影響ではあるだろうということと、あと泌尿器系ですね。膀胱や腎盂等に過形成を起こすという、尿路上皮への傷害性があることが示唆されているということ。

ラットとイヌにおいてはBUNの増加というののみみられているのです。ラットに関しては14日間の短期の試験と2年間の発がん性試験の両方でBUNの増加というののみみられていて、90日間のこちらの試験においても用量相関性がないので取られてはいないのですが、100 ppm以上の用量でBUNの有意な増加がみられているのです。

2年間慢性毒性試験の13週の時点でもやはり用量に応じた有意な増加があるので、基本的にこれは腎障害が起きているのではないかなと。組織学的所見はないのですが、障害と取るべきではないのかなと考えたわけです。なので、90日間の試験についても単独で見るとちょっと取りにくいところですが、全体を見て、毒性と判断したほうがよいのではないかなと提案をさせていただいたところです。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

今の豊田先生の説明を踏まえた上で、佐藤先生のほうからコメントをお願いできますでしょうか。

○佐藤専門委員

先ほどの豊田先生の御見解も非常によく分かります。他の試験とかと考慮したら、腎重

量の増加はどの試験も共通に大体みられている変化で、何らかの影響があるのではと。報告書とかを読んでみますと、腎臓での代謝亢進が原因ではないかと考察されているものもあり、そういうことでも肝臓同様、腎臓重量の上昇はみられることがあります。また、腎盂とか膀胱に障害があるというのは、恐らく代謝された被験物質が濃縮してたまるところが腎盂であったり膀胱であったりするのです、その影響で上皮が傷害を受けて変化が起こっているのだらうと思います。

果たしてこの腎重量の増加というのが、それを反映したものなのかどうなのかというのは組織学的変化がないというので、どの試験を通してでも掴みづらい事象なのかなと思いました。

最初の全体コメントでも書いたように、これも豊田先生がおっしゃっていたのですけれども、電解質が動いたことが即腎障害に繋がるかということ、そうではない。それから、あと、この単独試験でのNOEL、NOAELを考えるということも重要なのかなと思ひまして、一応私の意見としては、事務局と同様に組織学的に変化がないので影響ではないということでもいいのではないかと考えた次第です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、それも踏まえた上で、藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

藤本です。私は正直あまり分からないということになりますけれども、今、両先生の御意見どちらもごもつともということかと思うのですが、個人的にはやはりこれは取り方だと思うのですが、単独の試験でどう判断するかということを中心に考えるのではないかなと僕は思っていて、そうすると一応ここでは組織学的な変化がないので取らないという形で、ただ、データとしては出ていますので、全体を見たときに毒性の最終的なプロファイルとしては取らないという判断をここでしたとしても分かるのではないかなと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

そのほかの先生方から意見等がありましたらお願いします。豊田先生、お願いします。

○豊田座長代理

今の佐藤先生と藤本先生のお話を伺ひまして、基本的なこの剤の毒性のプロファイルについては共通の認識というか懸念があるということはよく分かりましたので、あくまでこの試験単独での評価にとどめる形とした場合には、腎比重量でクロールというのはこの試験だけを見たときには取りにくいという方向に私も同意はできると思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

その他、よろしいですか。事務局、お願いいたします。

○中井専門官

御議論ありがとうございます。所見の確認だけさせていただければと思います。今御議論いただいた中だと、単独では腎比重量増加は毒性所見と取らないというところかと思えます。300 ppmの腎比重量増加をここから消す。それから、クロール増加につきましても消すということでもよろしかったでしょうか。ナトリウムの増加が1,000 ppmで取られていまして、事務局のほうでは最初にクロールと書いてしまっていたのですが、こちらはどのようにしたらよいか、御教示いただけますと幸いです。

○堀本座長

豊田先生、お願いします。

○豊田座長代理

最初の事務局案どおりに、私が追加した部分を削除していただく形でよいと思います。1,000 ppmのクロールだけ元々あったのですけれども、やはり単独だけだと普通はなかなか取らない所見だと思いますので、そちらも併せて削除でよいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○中井専門官

かしこまりました。

○堀本座長

そのほか先生方、よろしいですか。

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

御議論ありがとうございます。最初に豊田先生の御見解も、試験全体、この剤の特徴として捉えるということでこの部分を毒性とする、しないという御議論がありましたけれども、その後のディスカッションの中で、内容として毒性と取るまではというこの試験そのものではという御判断でした。

ですから、一応腎臓に障害が、又は毒性が現れる可能性があるぞというのをここで御議論いただきながら次に進めていって、試験によっては病理組織学的な変化もあると思えますので、きっちりと毒性の指標としたものを何にするかというのをこの剤のディスカッションの間に一つ御議論を加えていただければと思います。この後の試験の中でその辺のところを、ここは毒性としたというところですね、これをまた御確認できればと思います。よろしく申し上げます。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、引き続いて、次は22ページのところになると思いますけれども、事務局から

の①から⑤という確認事項につきましては、いずれの先生方も了承ということですが、①のところの藤本先生から出ているガイドラインを完全には満たしていないという旨の記載に関して、事務局はしないという方向の理解でよろしいのでしょうか。

○中井専門官

事務局でございます。ガイドラインを満たしていないところを全て記載したわけではないのですが、21ページの5行目に病理検査につきましては本文に記載したほうがよろしいかと思ひまして、過去の審議剤などを参考に、病理組織学的検査は膀胱及び腎臓についてのみ実施されたというような記載をさせていただいております。

○堀本座長

藤本先生、こういう記載があるということですが、どうでしょうか。

○藤本専門委員

藤本です。それで結構かと思ひます。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、次は23ページの豊田先生の修正、表20のイヌの試験の追記に関してはこのままでいいということによろしいですか。豊田先生のほうから何かありましたらお願いします。

○豊田座長代理

これは減少と増加を間違えている部分があったので、そちらを修正させていただいたものになります。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

次は、24ページの表22ですね。アルブミンの減少について、まずは佐藤先生から少し説明していただきたいと思ひます。よろしくお願いします。

○佐藤専門委員

この剤はほかの試験でもそういう論議になってくるのですけれども、アルブミンの減少がみられているのですよね。なので、影響の可能性もあるのですけれども、この動物は摂餌量減少があります。摂餌量が減少して低栄養状態のときはアルブミン量が減少してきたりするので、アルブミンが減少していることが肝臓の重量増加に即結びつくのであろうかというところで、やはり肝重量の増加を毒性と取るときには、その他のパラメータの動きがあつて、薬物代謝酵素亢進ではないというような、障害性のあるものがあるのではないかというときに所見として取り上げる方針ではなかったのかと思ひましたので、アルブミンの減少はいいのですけれども、ここに記載されている肝重量増加というところは影響なのか、どうなのかなという疑問が持たれます。他の先生方の御意見も聞きたいと思うところ

であります。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、まず、豊田先生のほうからよろしくお願いします。

○豊田座長代理

豊田です。基本的にラットでは、ほかの試験でもアルブミン減少やA/G比の減少というのがみられていて、影響ではあると思うのです。肝比重量の増加があったときには、やはりどうしても私の経験で言うと、結びつけて考えて取っていたところなのですね。体重増加抑制のときにトータルプロテインが下がるということはよくあると思うのですけれども、アルブミンが下がるというのはそんなに多くあることなのかなというのが、あまり私の経験ではなかったのですが、ほかの体重増加抑制を起こす剤がたくさんあると思いますけれども、そこでいつもアルブミン減少が起きるわけでもないということも考えると、なかなか否定はしにくいかなというのが私の考えです。

もしかしたら本当に関係がない可能性はありますけれども、やはりちょっと否定はしにくいというのが印象です。

以上です。

○堀本座長

今の佐藤先生の確認事項は、肝臓の比重量増加を入れるかどうかというところの質問ということですか。

○佐藤専門委員

そうです。アルブミンはもう取って構わないと思うのですが、肝重量増加ということがここで挙げたのは、恐らくアルブミンの事象が載っているからということなので、肝重量増加は恐らく代謝亢進によるものだろうと思われるのですが、ここで載せますか、載せませんかというところですか。

以上です。

○横山課長補佐

すみません、座長、アルブミンの件かは分からないのですが、脇委員が挙手されています。

○脇委員

1つ前の試験になりますので、まずアルブミンの議論を決めていただいてから戻っていただければと思います。すみません。

○堀本座長

アルブミンの減少に関しては、これは特に問題ないということによろしいですね。それを受けた上での肝の比重量増加を毒性とみるのか、代謝亢進という形で毒性とみないのかというところの確認をしたいということだと思うのですけれども、従来からいくと、ここ

は毒性と取って入れたという認識でよろしいですかね。豊田先生、どうでしょうか。

○豊田座長代理

そうです。やはり先ほども申し上げたとおり、肝臓の重量の増加との関係を否定し切れないというところと、逆に代謝亢進だとしたら、変な話ですけども、小葉中心性の肝細胞肥大等がみられていないというのも気にかかるかなと思っています。なので、私としては肝比重量の増加も残しておいたほうがいいのかという考えなのですけれども。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

藤本先生、何か追加コメントはありますか。

○藤本専門委員

私も今になってそういうふうに皆さんの御意見を伺って思うのですけれども、ここは比重量増加だけなので、確かに書かなくてもいいのかなという気もしてきているのですが、豊田先生の御判断として、ここは比重量、絶対重量の両方ではなくて、比重量だけでもアルブミンの減少と関連するというふうに考えるべきなのでしょうか。

以上です。

○豊田座長代理

豊田です。こちらの下の用量から体重増加抑制が起きてきていますので、絶対重量の有意な増加にまでは至らないのは恐らく自然なことだと思うのです。記憶だけになってしまいますけれども、多分ここは肝重量も併せて下がっているようなことはなくて、横ばいか微増かだったように記憶しているので、それならば比重量の増加だけでも十分あり得るというふうに考えています。

○堀本座長

ありがとうございます。

藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

藤本です。そういうことであれば、ここはやはり取るという御判断に同意いたします。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生、どうでしょうか。

○佐藤専門委員

佐藤です。非常に難しいですね。でも、何かが出ていけば、肝臓重量増加であっても取るという法則といますか、そういうことで全体的に取っていくということであれば、この剤もそうですし、ほかの検討のときもそうですし、そういうふうに統一していこうというのであれば同意します。それがたとえ代謝亢進であってもというところで理解すればよ

ろしいですね、豊田先生。

○豊田座長代理

豊田です。難しいところなのですけれども、肝臓の肥大に関しては、やはり肝肥大のガイドラインも一応こちらのほうで決められているところでもありますし、本当に重量と小葉中心性肥大しかない、これは代謝亢進だろうというものはちゃんと除外できるように設定した上で、それでも否定しきれないような要素がプラスアルファであるものについては取っていくという方向でずっと来ていると思いますので、そういった方針でやっていく上では致し方ないのかなと思っています。難しいところだとは思っています。

○堀本座長

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

話の腰を折るつもりはないのですけれども、一応、農薬専門調査会の中でアルブミン減少、A/G比低下は、これはアルブミンが増えたからA/G比も減っているのですが、そういったものの扱いについて過去議論されたことがありまして、やはり先生方は悩まれるパラメータであるということで、そのときはA/G比とアルブミン減少が認められる場合に肝肥大を毒性と判断するかどうかは、現時点では程度などからその都度エキスパートジャッジすべき事項ということで、該当の剤につきましては、その程度を見て、重量増加ですとかそちらも含めて見た上で、適応性変化と判断された事例もあります。ただ、剤によって毒性のプロファイルですとか、ほかに実施されている試験の状況とかが違いますので、たった1例の過去例がそのまま適応されるということではなくて、全体を見ていただいて御判断いただくということかと思っておりますので、念のため補足させていただきます。

○堀本座長

ありがとうございます。よろしいですね。参考資料の試験なので、先に進めていきたいと思えます。

次は25ページのところの修正です。

○横山課長補佐

座長、すみません。協委員、前の試験について御意見ということです。

○協委員

座長、申し訳ございません。御議論ありがとうございます。BUNの増加について、23ページの(3)イヌの90日間亜急性毒性試験につきまして少し意見を述べさせていただきたいと思えます。これは雄では30 mg/kg体重/日で、ドシエを見ますと7週間のデータでBUNが上がっているということが取られていて、雌ではその後、7週、13週で上がっているということですが。この試験のドシエのもう1ページ前、70ページの記載ですけれども、雄の7週の時点での尿の浸透圧が上がっています。これらから、かなり脱水になっていたのではないかというふうに思われます。

BUNが上昇するのは腎機能が悪化するということが一義的ですがけれども、ほかに脱水で

すとか、腸管内での出血ですとか色々な場面で上がりますので、これは軽微な脱水状態を反映した反応ではないかと思われませんが、これを毒性と取られるかどうか、先生方に御判断いただければと思います。

同様のことは24ページの表22の14日間の亜急性毒性試験（ラット）の300 ppmの雄においても、クロールも同様に脱水で上がると思いますので、クロール、BUN増加ということは脱水に伴った可能性があると思われます。

ちなみに、ひどい脱水になりますとクレアチニンも上がってまいりますので、26ページ、表25の28日間亜急性毒性試験、イヌの雄の60 mg/kg体重/日のときに書かれていますBUN、クレアチニン及びクロール増加のようなしっかりした所見になってくると思います。ここら辺まで来ると毒性というふうにするのは当然の御判断かと思うのですが、それ未満の状況について御検討いただければと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。今の脇先生からのコメントとしましては、表20と表22のところで挙げられているBUN、クロールの増加は脱水に関連した変化ではないかということで、それを毒性所見として取るかどうかを討議していただきたいということだと思っておりますけれども、それにつきまして、毒性の先生方、何かコメント等ございましたら。

豊田先生のほうからまず何か、急に言われてもデータのほうも難しいかもしれませんが。

○豊田座長代理

今、佐藤先生が挙手をされています。

○堀本座長

では、佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

佐藤です。脱水のときにこのように動くということはあることかなと思いますけれども、イヌの試験で脱水が起こるとすれば、例えば下痢の症状があるとか、飲水量や尿量も計測していると思われますので、その辺に変化がないのであれば、どういうメカニズムで脱水状態が起こったのかなというのは疑問に思うところでもあります。特にそういう一般常態的なものは多分書かれていなかったのかなと認識しています。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、今の佐藤先生のコメントも受けた形で。では、豊田先生、お願いします。

○豊田座長代理

豊田です。私も佐藤先生の意見に関連するのですが、脱水が起きている可能性は

あると思います。ただ、それを示唆する所見が今、確かに尿の浸透圧は一つの証拠になると思いますが、イヌでは高い用量で嘔吐とかもあるので、起きている可能性はあると思うのですけれども、ラット等に関してそれを示すような明らかな所見は見当たらなかったと思います。イヌでも低い用量では必ずしも明らかではないですし、逆に脱水を佐藤先生がおっしゃったようにどういうメカニズムで起きているのかが分からないですし、脱水状態にあったとして、それが毒性影響と捉えられるわけですので、逆にそれを示す所見という結果としても、BUN等の所見というのは残してもいいのではないかと思います次第です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

藤本先生、もし追加でありましたらお願いします。

同意ということですが、脇先生、今のコメントに対しまして何かよろしいでしょうか。

○脇委員

御専門の先生方の御判断にお任せいたします。ありがとうございます。

○堀本座長

ありがとうございました。

それでは、引き続きだと思えますが、25ページに戻りまして、25ページは記載ミスということでもよろしいですかね。

26ページの表25の死亡例の所見の中の全身状態の悪化による二次的影響というところを胸腺萎縮というだけではなくて、波線の部分も含めてしてはどうかということですが、これにつきましては豊田先生のほうからよろしいですか。これは佐藤先生からそういうコメントが出されていますけれども。

○豊田座長代理

こちら全身状態の悪化による影響というのは私も同意いたしますので、脚注を付与するという形になるのかなと思っていました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。では、追記ということで、藤本先生、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ちょっと飛ばしましたが、25ページの14行目、豊田先生からの雄の3,000 ppmにおける腎臓の絶対重量減少は、体重の低値によるもので削除していいのではないかというコメントですよね、豊田先生。

○豊田座長代理

豊田です。これは細かいコメントだったのですが、この試験、3,000 ppmと高い用量で体重増加抑制が20%を超えるような強いものが出ていましたので、それに関連する

ものかなと思って削除を提案させていただいたものです。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

これについて、佐藤先生と藤本先生、どうでしょうか。

いずれの先生も同意していただきました。ありがとうございます。

では、腎臓は削除ということでよろしいですね。

ということで、取りあえず、急性、亜急性のところまでは一応確認したということですが、事務局のほうはよろしいですか。

では、先に続けてください。

○中井専門官

ありがとうございます。では、続きまして、慢性毒性及び発がん性試験になります。27ページの2行目以降になります。

まず、イヌの1年間の慢性毒性試験です。認められた所見を表26にまとめてございまして、現在の事務局案では、雄は5 mg、雌も5 mgで無毒性量を取る案としてございます。

事務局から3点お伺いしてございました。1点目はBUN増加が雄でみられていますけれども、15 mgのところでは背景値を上回る個体が3例あるということで毒性所見としました。下に表をまとめてございまして、BUNの雄の投与39週のデータとしましては、5 mgから有意差があるという結果でございまして、15 mgのところを、背景データを超えるのが3体ということで毒性所見とする案を記載してございます。

佐藤専門委員と豊田専門委員からは御同意をいただいております。佐藤専門委員からは、報告書では背景データの範囲内なので影響としないとしていましたが、用量相関性もあることから同意しますといただいております。

藤本専門委員からは、5 mg/kgの用量についてもBUNの増加も統計学的有意差を持って上昇しており、微妙ながら用量相関もありますので、背景値の範囲内であっても毒性所見とすべきと思いますとコメントいただいております。

こちら、BUNの増加、5 mgも毒性所見とするということになりますと、無毒性量は雄が1.5 mgに変更になるかと思います。御検討をお願いできればと思います。

それから、2点目、事務局からお伺いしていた点としまして、TP減少が雄で認められていたのですが、用量相関性が明確でなく、個別別の値が背景値の範囲内にあること、また、対照群の値が上限を超えていることから毒性所見としないという案でお送りしてございまして、先生方から用量相関性がないので御同意をいただいております。

3点目です。15 mgの雌で肝の比重量増加が認められて、絶対重量に有意差はないものの増加傾向ということでしたが、関連する血液学的パラメータや肝臓の病理組織学的検査結果に検体投与の影響がみられなかったということで、適応性変化とすることに関しまして、先生方から御同意をいただきました。

佐藤専門委員からは、イヌの90日間亜急性毒性試験では小葉中心性肝細胞肥大が観察されているので、肝重量の増加を薬物代謝亢進適応性変化と考えることで異議はありませんといただいております。なお、こちらの内容につきましては本文の27ページの7行目から9行目にかけて、肝の比重量増加については適応性変化であるという旨、記載してございますので御確認いただければと思います。

続きまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。豊田先生よりラットの種類について誤記であること修正いただきました。ありがとうございます。

認められた毒性所見は29ページの表28にまとめてございまして、豊田専門委員より誤記の修正をいただいているところです。すみません。増加と減少を取り違えているところがございます。また、A/G比減少につきましても毒性所見とする用量を修正いただいております。

事務局からは、30ページ、6点お伺いしてございました。まず1点目は投与日の記載の仕方について、こちらは皆様より御同意をいただいております。

それから2点目、現在、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は雄で10 ppm、雌で30 ppmとしていますが、雄のほうの最小毒性量の毒性所見ですね。腎比重量増加、BUN増加に関しまして、【事務局より】の②でお伺いしているものになります。こちらは統計学的有意に腎比重量が増加し、30 ppm以上投与群の雄でBUNの有意な増加がみられるため、毒性所見とするという案で記載してございます。しかし、いずれも用量相関性が明確でなく、報告書において血液生化学的検査における腎障害マーカーや腎臓の病理組織学的検査において関連する所見が認められなかったことから、毒性ではないと考察されています。更に、雌においてはBUNの増加がみられていないことから、扱いについて御検討くださいとお伺いしてございました。

佐藤専門委員からは、BUN上昇は投与の影響であると思います。毒性とみなすほどの上がりかどうかという判断になると思います。しかし、これは農薬であることを考えると、事務局の御提案でもよいと考えますといただいております。

豊田専門委員からは、若干のばらつきはあるものの、90日間試験で認められたものと同様の所見、比重量増加、電解質異常であり、毒性影響とする判断に同意します。

藤本専門委員より、了承します。用量相関性は認められるのではないのでしょうか。雌雄差についてもほかの試験結果と矛盾していませんと頂戴してございます。こちらは現在の案ではADIの設定に関わる部分になりますので、御検討いただければと思います。

30ページにお戻りいただきまして、【事務局より】3点目にお伺いしていた点、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球減少につきまして、毒性所見とするということで事務局案を作成してございました。投与による影響としましたと記載しているのですけれども、毒性所見とするという意味で記載してございました。

佐藤専門委員からは、投与による影響であることは間違いないと思いますが、毒性とするかしないかだと思っておりますといただいております。

豊田専門委員からは、貧血も90日間試験で認められていますということで御同意、藤本専門委員からも御同意いただいています。

続いて、【事務局より】の④でございます。腓島細胞腺腫の有意な増加が認められた件につきまして、背景データの範囲内であること、対照群の発生頻度が背景データを下回っていたことから毒性所見としないという案で記載しました。

また、⑤に参りますが、明細胞性変異肝細胞巢の有意な増加につきましても、背景データの上限若しくは僅かに上回る程度であること。病変の重篤度についても増加傾向がなく、中等度や重度の変化は対照群の雄で最も発生していたことから毒性所見としないということにつきまして、先生方から御同意をいただいております。

それから、⑥で腎臓の尿路上皮過形成及び腎盂/腎盂周囲の鉍質沈着の有意な増加につきまして、背景データの範囲内にあることから毒性ではないとされていますが、用量相関性がみられるため、毒性所見とするという案で記載してございました。

こちらは佐藤専門委員からは、毒性影響としなくてよいと思います。老齢ラットでは腎盂の鉍質沈着と尿路上皮過形成はしばしばみられ、特に雌で顕著です。なので、この発がん性単独でみれば毒性ではないとの判断でも納得できます。マウス90日間、イヌ90日間の試験で尿路上皮の過形成が出ていますが膀胱です。このがん原性試験では膀胱の過形成や腫瘍の発生が上がっていないので、毒性としない報告書の考察は理にかなっていると思いますといただいています。

豊田先生からは、毒性所見とする判断に同意いたします。腎臓、膀胱の尿路上皮に対する傷害性及び発がん性は評価対象物質が属する芳香族アミンではしばしば問題となる毒性影響であり、慎重に考慮すべきと思いますといただいています。

藤本専門委員からは、毒性とするということに御了承をいただいています。

続きまして、18か月間発がん性試験のマウス、31ページ、2行目以降になります。本文に関しまして、豊田専門委員より追記をいただきました。

それから、表30につきまして修正をいただいております。600 ppm投与群の雄で腎比重量増加というのを毒性所見に入れるということで修正をいただいております。御確認いただければと思います。

それから、事務局よりお伺いしていた点は2点ございまして、32ページに記載してございます。1点目は投与日の記載方法について、皆様から御同意をいただいたのと、こちらでも肝重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大につきまして認められてございまして、血液の検査がこの試験はないのですけれども、90日間亜急性毒性試験のマウスでアルブミン減少、TP減少が認められているので毒性所見とするという案で記載してございました。90日間の亜急性マウスは21ページからになります。佐藤専門委員からは、ほかの報告などから考えても小葉中心性肝細胞肥大は代謝によるものと判断され、毒性所見に入れる必要はないと思います。前にもコメントしましたが、タンパクの減少のみで肝障害の証拠とするのは難しいと思いますといただきまして、肝重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大、600 ppmのこ

の所見を毒性変化に入れなくてよいと思いますと。あと、600 ppm投与群の肝炎症細胞浸潤につきまして、偶発所見と思われますといただいています。

豊田専門委員と藤本専門委員からは、毒性所見とすることで御同意をいただいています。慢性毒性/発がん性併合試験につきましては、以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、27ページに戻ってそこから確認していきたいと思います。

まずは1年間のイヌの慢性毒性試験ですけれども、事務局からは3点の確認事項があります。まず1点目、BUN増加につきましては15 mgのみを無毒性所見とするということですが、藤本先生からは、5 mgも有意差がついているのでということですが、藤本先生、この辺のところでもう少し説明をお願いします。

○藤本専門委員

藤本です。27ページに出していただいている表を見ていただいて、15だけを取るというのが用量相関でも非常に微妙で、僅かな変化というふうにも見えないわけではないですけれども、その中で背景データを越えたところの16を取るという御判断だと思えるのですけれども、有意差はついていて、必ずしも背景データにあるから取らないということもできないのではないかと。単にこの表を見て、有意差検定を見てどう判断するかということかと思えるのですけれども、15 mg/kg体重/日を取るのであれば、同様に有意差がついている5のところを取らない理由はないのではないかと非常に消極的な判断ですが、そのように判断すべきではないかと思えます。

○堀本座長

ありがとうございます。

この辺に関しまして、豊田先生、お願いします。

○豊田座長代理

豊田です。これで個別別の値を見てみたのですけれども、そうしますと投与開始前の値と5 mg/kg群でのそれぞれのBUNの数値がほとんど変わっていない。投与開始前と全く同じ数値のものが2匹と、1だけ上がっているものが1匹で、逆に1下がっているのが1匹という形で、どうもあまり変化がないように見えるのです。それを見てみると、なかなかこの5 mgのところを積極的に取りにくいのかなと思ったところです。

その上の15 mgの用量ですと、投与前の値と比べても全部の個体で少なくとも3から6の数字でポイントが上がっていますので、これは引き続き取るということでいいと思うのですけれども、中間用量の5に関しては、投与前とそれぞれの個体はほとんど変化がないというところは少し採用しにくいところかなと思いました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

藤本先生、今の説明はよろしいですか。

○藤本専門委員

藤本です。すみません。個々の投与前、後というところは見えておりませんで、分かりました。今の実際のデータからの判断ということになりますと、豊田先生のおっしゃるとおりかと思えます。同意いたします。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生。

○佐藤専門委員

佐藤です。豊田先生の御意見に同意します。イヌは特にプレ値との比較というのが非常に大事になってくるので、豊田先生のおっしゃる意見でいいのではないかと思います。

○堀本座長

それでは、ここは15 mgのみを毒性所見とするということによろしいですね。

次は、2点目のTP減少は毒性所見としなかったということにつきましては、いずれの先生方も同意されているということですね。

第3点目は肝比重量の増加というところで、これについては適応性変化としましたということですが、これもいずれの先生方も同意されているということによろしいですね。特にコメントはないですかね。ありがとうございます。

次のページに行きまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、これにつきましては表28-1の誤記に関連した修正があったということと、事務局からの確認事項、30ページの②の腎臓の比重量について、30 ppm以上の雄でBUN増加もみられることで毒性所見としましたということにつきましては、佐藤先生のほうは毒性とみなすかどうかということに関しての程度の問題ですが、事務局の提案を了承するというコメントで、豊田先生のほうも先ほどの90日間試験との関係で毒性で同意するということによろしいですね。藤本先生のほうも同意されるということで、いずれもADIとの関連があるのでということです。ただ、報告書のほうでは毒性はないとされているけれども、エキスパートジャッジとしては毒性所見とみなしていいというふうにするということで、各先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。同意していただきました。

次は、③の慢性毒性群の雌雄のヘモグロビン、ヘマトクリット、RBCの減少について、毒性所見としましたということですが、これに対しましては、佐藤先生は投与による影響ではあるけれども、毒性までの変化かどうかということに関しては議論の余地があるだろうということですね。

豊田先生と藤本先生につきましては、了承しますということですが、この辺のところ、まず佐藤先生のほうから説明をお願いします。

○佐藤専門委員

佐藤です。多分こういう書き方をしてしまったのは、事務局が投与による影響としましたという書き方をされていたので、こういう回答になったと思うのですが、私も豊田先生や藤本先生の意見に同意です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。では、毒性とみなすということによろしいですね。

4点目、睪島細胞腺腫の有意な増加は毒性所見としないということにつきましては、いずれの先生方も同意していただいたと。

⑤につきましても、明細胞性変異肝細胞巢の有意な増加も毒性所見とはしないということにつきましても、ほかの先生方は同意していただいているということですね。

最後の⑥については、腎臓の尿路上皮過形成及び腎盂/腎盂周囲の鉍質沈着の有意な増加については毒性所見としましたということですが、これについて佐藤先生のほうは、報告書の考察の毒性とはしないということについては理にかなっているのではないかとということで、毒性影響としなくてよいのではないかとという意見ですね。

豊田先生からは、この剤の腎臓、膀胱の尿路上皮に対する傷害性及び発がん性についてはしばしば問題となっている毒性影響なので慎重に考慮すべきだということの意見が出ていますけれども、まずは順番にこの件につきまして、佐藤先生から説明をお願いします。

○佐藤専門委員

尿路上皮について慎重に精査しないといけないというのは当然のことだと思います。ただし、雌の腎盂のところですね。腎盂の鉍質沈着と尿路上皮の過形成というのは非常に発生頻度の多い病変でして、うちのラボの背景でいいますと、これはもっと細かく所見を取りますので、もっともっとたくさん、こんな程度ではないぐらい発現頻度があるような非常にポピュラーな変化になります。

この剤は尿路上皮に何らかの刺激性を与えて過形成を起こすことが分かっているのですが、この用量でこの投与期間で果たして起こすのかというのが問題になってくると思うのですが、他の短期及び中期の試験で出ていたのは、膀胱の尿路上皮の過形成だったと思うのです。もしこの腎盂の変化が本当に剤の影響であるのであれば、膀胱の過形成やパピローマですね。乳頭腫等の移行上皮の腫瘍も発現頻度が上がっていて当然だと思うのですが、それがないということを考えると、雌の腎臓のここにみられている変化としては、いつもみられる通常のラットでよくある背景病変ではないかと私は考えます。

特に雌のほうは尿のアルカリに傾くのか、そこら辺のメカニズムはよく私は存じていないのですが、まず鉍質が尿中に析出してきます。それで鉍質沈着、腎盂のところは鉍質として析出してきて、その鉍質が物理的作用でがりがりと尿路上皮を削ることによって尿路上皮の過形成が起こるというメカニズムで、老齢になるとしばしば出てくる変化がありますので、この鉍質沈着も同時にということもまたこれは偶発の可能性が高いなど

考えて、元々考察されていた、影響ではないということに同意するところであります。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、今の佐藤先生の説明を受けた形も含めて、豊田先生、お願いします。

○豊田座長代理

豊田です。やはりこの剤が芳香族アミンの一種ということなので、尿路上皮への影響があるというのはいかにもそれらしいなと思っていたところです。ラットに関しては、雄のほうでむしろ感受性が高いのですけれども、この試験では雌の高用量のところでは腎盂に影響が出ているということになると思います。

佐藤先生がおっしゃられたように非常に発生頻度にばらつきがある所見だと思うのですが、ただ、提出者の試験を実施した機関の背景データが0%から71%と書いていますとおり非常にばらつきがあるものなので、そうするとこの試験の中での結果で対照群と比較してみないことには判断できないのではないかなと思います。

そうしますと、尿路上皮過形成、腎盂のものについては対照群から1個下の150 ppmまで割合としてはほとんど変わらないような値になっていて、最高用量の300 ppmだけ倍近いような頻度になっていますので、そうするとちょっとこれを無視はし難いのではないかなと思っています。

この試験も含めてほかの発がん性試験で何も膀胱にも影響が出ていないというのは、やはり90日間よりも低い用量で実施されていますので、この芳香族アミンもよくある話なのですけれども、高い用量では発がんがあるけれども、下げると急になくなるような、閾値があるようなものが非常に多いですので、それを考えますと、これもそういった剤なのかなと思っています。

ということで、この試験だけで考えるという視点からいきますと、倍近い頻度の上昇というのがなかなか捨て置けない。尿路上皮に傷害性があるということが分かっているもので、ふだんよくある所見だからということで記載しないでよいのかというのはなかなか難しいなと私は感じていたところです。

以上になります。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、お二人の先生方の意見も含めた上で、藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

藤本です。佐藤先生が最初におっしゃったように、特に御自身の経験からも、そのような判断をしてもおかしくはないということかと思うのですけれども、やはり今回の試験の成績を見る限りは、最高用量群では明確に他の群を抜いて頻度が上がっているということは無視しづらいのかなと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。それを受けまして、ほかの先生方、何かコメントがあれば。よろしいですか。佐藤先生、どうでしょう。最高用量のところだけが出ているということであれば、無視はできないのではないかとこのところだと思っておりますけれども。

○佐藤専門委員

私は今でも偶発の範疇だと思っているのですが、本当に取り方によると思うのですが、詳しくみれば0%なんて絶対あり得ないことなので、偶発の可能性を考えているのですが、例えば雌で偶発所見でこれが出やすく、それに更に何か剤の影響が加わることで発現頻度が若干、背景値が上がったという可能性もあるかもしれませんので、偶発の発現頻度が上がったというところでは考えると、お二方の先生の意見に同意してもいいのかなと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。生殖試験でも胎児に異常所見が出るような場合がよくあるので、すけれども、ただ、明確に偶発的だということでは否定できる根拠があるのかということだと思います。我々が判断すべきところはその部分で、明確にこれは全く偶発的なものだという形で決めつけられる根拠があればいいのですが、あくまでも頻度だけの問題ということになってくると、高用量で出ているというところに関して明確に、それが偶発的なものということが否定できないのではないかとこの気が私としてはしているのです、この部分は我々のスタンスからいけば、やはり毒性ととっておくというのがいいのではないかと考えています。

ほかの先生方、何か意見がございましたらよろしいでしょうか。今のところは、これを毒性所見と取るということだと思いますが、よろしいですね。

ありがとうございます。では、ここは毒性とすることですね。

次は31ページです。マウスの18か月間発がん性試験のところ、豊田先生から、発がん性は認められなかったという追記と表中の修正です。このところ、まず、発がん性は認められなかったということですが、事務局のほう、これは意図的に書かなかったところがあるのでしょうか。

○中井専門官

事務局でございます。申し訳ありません。記載が漏れていたというふうに考えています。

○堀本座長

ありがとうございます。ということで、豊田先生のほうから追記されたということですね。

では、事務局のほうの確認事項に行きたいと思っておりますけれども、問題は②のところですね。②の600 ppm投与群の雌の所見、肝比重量増加及び小葉中心性の肝細胞肥大について

は毒性所見としましたということについてですけれども、これにつきましては、佐藤先生のほうはタンパクの減少のみでは肝障害の証拠とするのは難しいだろうと考えていますけれども、豊田先生、藤本先生は了承ということですが、この辺も佐藤先生のほうからまずはコメントをお願いします。

○佐藤専門委員

これはもう先ほど議論がし尽くされた。

○堀本座長

毒性ということによろしいですね。

○佐藤専門委員

はい。

○堀本座長

分かりました。

あと、表30の腎比重量の増加というのが追記されていることに関しては、これは特に、記載漏れだったということによろしいですか。

○豊田座長代理

豊田です。これも細かい追記なのですけれども、体重増加抑制があるということで、絶対重量の有意な増加はないのですけれども、これも少なくとも横ばいか微増の傾向があったと思いますので、腎比重量の増加は加えたということになります。一応、意図としてはそういうことになります。

○堀本座長

そうすると、これが腎臓の比重量まで追記する必要があるかどうかというところの議論も必要だということ。

○豊田座長代理

そうです。先ほどの議論でいきますと、ほかの試験との関連も含めて、腎臓への影響は毒性だという前提でこれは追記したのになりますので、今、ほかの試験で腎障害を示唆するような所見はないですので、統一性を図るという意味ではこれは追記しなくてよいと思います。

以上です。

○堀本座長

確認ですけれども、今、豊田先生は、追記しなくていいということですか。

○豊田座長代理

そうです。基本的に腎障害、腎臓に関する所見を全体でみたときに毒性影響と判断するという前提で追記したのになりますので、個々の試験でみていくという方針ですので、これは腎比重量単独での増加になりますから、これまでも記載してこなかったように思いますので、削除でよいと思います。

○堀本座長

従来どおりの記載のままでということですね。分かりました。

佐藤先生、藤本先生はそれでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。同意していただきました。

では、ここは削除ということですね。ありがとうございます。

それで一応、慢性毒性及び発がん性まで終わりということで、引き続き、事務局、お願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。それでは、神経毒性試験からお願いいたします。

32ページの2行目でございます。まず、急性神経毒性試験が提出されてございまして、表が見切れていて恐縮なのですけれども、毒性所見の表は表31にまとめてございます。事務局から2点お伺いしてございました。1点目です。体重増加抑制のみられない用量。体重増加抑制は雌の一番上の用量でみられていますが、それ未満の用量で自発運動量減少、活動低下、着地開脚幅減少等が認められています。しかし、用量依存性がない、又は一過性の変化であることから、神経毒性は認められなかったとの本文の記載案としてございました。

佐藤専門委員より、毒性としないことには同意しますが、ならば表31の毒性所見は違和感があります。本文の32ページの12行目から13行目に急性神経毒性は認められなかったと記載してございますが、ここについて神経症状での無毒性量は存在して、急性神経毒性試験は認められなかったという記載には違和感があります。不可逆的などという意味でしょうか。ほかと違って記載に工夫が必要だと思いますといただきました。

豊田専門委員と藤本専門委員からは、神経毒性は認められなかったとする記載案について御同意をいただいています。こちらを御議論いただければと思います。

それから、事務局から2点目にお伺いした点が、ラットを用いた急性神経毒性試験の予備試験を提出されておりますけれども、より高用量の試験で匹数が3匹ということもございまして、あと、非GLP試験であったということもございまして、評価書案に記載しないということで記載してございました。先生方から御同意をいただきまして、藤本専門委員からは、急性神経毒性試験としては追加の情報はありませんので、評価書に記載不要かと思いと頂戴してございます。

続きまして、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。毒性所見の表はこちらにございまして、34ページの本文3行目から無毒性量の記載と認められた毒性所見を記載してございます。認められた毒性所見が【事務局より】のボックスを御覧いただければと思いますが、300 mg/kg体重/日の雄で統計学的有意差はないものの、体重増加量の低値及び摂餌量減少が認められています。雌では認められない変化ですが、変化の程度が10%を超えていることから毒性所見としましたということで御確認をお願いしてございました。先生方から御同意をいただいています。

短いですが、神経毒性試験につきましては以上となります。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、神経毒性試験ですけれども、33ページのところから見ていきますと、まず1番目のところ、体重増加抑制のみられない用量での自発運動量減少、活動低下、着地開脚幅の減少等の所見がみられていると。若しくは用量依存性がないことや一過性の変化であることから神経毒性は認められなかったと記載しましたということにつきましては、佐藤先生のほうからは、毒性所見のところに記載するのは違和感があるのではないかということですので、この辺のところでもし説明が必要であれば、佐藤先生、よろしくお願ひします。

○佐藤専門委員

佐藤です。結局ここに記載されているものとしては一過性の変化であって、すぐ元に戻るということで、急性神経毒性はなしということだったと思うのですけれども、32ページの表31のタイトルが急性神経毒性試験で認められた毒性所見という、これは毒性所見なんだと思って見ていくと、その上の波線のところで急性神経毒性は認められなかったとなっていますので、ちょっとコンフューズしてしまうかなと思います。

今までどういう書き方だったのかが分からないのですけれども、例えば次の90日間の亜急性毒性試験とかでは特に文章中でも神経症状的なのは書かれていなくて、最後に亜急性神経毒性は認められなかったというふうになっているので、こういうのなら何となく分かります。色々摂餌量とか体重減少はあったけれども、神経毒性はなかったのだなというふうに読んでいて理解できるのですが、32ページの急性神経毒性の場合は、自発運動量の低下とか減少があって、御説明しておきながら、急性神経毒性は認められなかったというところがちょっと分かりづらいなかなと思います。もうちょっとこの書き方、読んだ人の理解がうまくいかないこの書き方のままでは理解できないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。事務局のほう、今、従来の書き方について質問がありましたけれども。

○横山課長補佐

まず書き方の問題ですけれども、この表自体は毒性所見ということで、例えば雌の最高用量で体重増加抑制も入れていますが、この試験でみられたあらゆる毒性影響と考えられるものをたたき台として入れさせていただいています。この中で神経毒性を示すと考えられる所見がある場合には、この剤の神経毒性があると御判断いただくこととなります。その場合は32ページの12行目から13行目の記載、今、案として、たたき台として急性神経毒性は認められなかったという記載をしていますが、これは仮に神経毒性試験があると御判断された場合は削除するということとなります。

ですので、まとめ方の問題と、この剤については活動性低下ですとか着地開脚幅減少などがあるにもかかわらず、一過性だからということで神経毒性は認められなかったとの記載案としているという点で若干混乱をさせてしまったかなと思いますけれども、神経毒性ありなしということについて御判断いただければ、それを踏まえた記載にします。

例えばなのですけれども、一般毒性の無毒性量と神経毒性の無毒性量が違っているような場合、神経毒性の無毒性量のほうが大きい場合は無毒性量も書き分けたりもする場合があります。

○堀本座長

ありがとうございます。これは従来のこういう所見が出るのだけれども、これを最終的な神経毒性とみなすかどうかという最終判断のところだと思うのですが、なかなか判断が難しいのかなというところですか。何か先生方から御意見ありますでしょうか。

ちょっとここで気になるところはあるのですけれども、ほかの試験も含めて、もし可能であれば神経毒性の専門の先生の意見を聞くというようなオプションも考えられるのかなと思うのですが、事務局のほうはそれは可能ですか。

○横山課長補佐

はい。座長の御指示であれば、参加可能な専門家をアレンジしたいと思います。

○堀本座長

ほかの先生方。では、浅野先生、よろしくお願いします。

○浅野委員

ありがとうございます。この判断はいつも非常に難しいところなのですけれども、例えばこの試験ですと投与量がかかなり高いのですね。一番低いところでも125 mg/kg。そうすると、ほかの試験を見回してみますと全身状態の悪化というのが出てくるのですね。自発運動量が低下するというのが、雄では一番低いところが出ていますし、雌でも活動低下というのが自発運動量とどう関わってくるか。これが神経毒性という判断なのか、それから全身状態が悪化したための症状なのかということで判断がすごくその都度難しいときがあります。

今回も125 mg/kgの一番低いところの雄で自発運動量低下が出ていますので、これに伴った神経毒性というのではなくて、全身状態の悪化ということでの二次的変化というところで一般状態を詳しくみていますので、上のような症状が出たという判断であるか、又は神経毒性を否定し切れない。そういう判断であるかということの御議論になると思います。そんな中でほかの試験も見回して、例えば90日間反復でというのは低い用量しかないのですけれども、低い用量でも反復投与すると自発運動量の低下、体重増加抑制も出ているということで、そういう全身の状態に影響を及ぼす剤であるという特徴。

それから、例えば佐藤先生に先ほど御指摘いただいたような活動低下とか、この辺の所見名を毒性所見として記入した場合には、どうしても神経毒性というのを何で否定したかというところが本文中にも必要ではないかなということはあると思います。32ページ、8行目、

9行目の辺りに、一過性であって投与量依存性はなかったとか、その辺の記述を加えて最終的な結論にするかというところになると思います。

現在そういった急性毒性が否定できるかどうかというところで御判断いただいて、必要に応じて行動薬理の先生方をお呼びするというのも一つの方法かと思います。

以上、よろしく申し上げます。

○堀本座長

浅野先生、貴重な御意見をありがとうございます。

今、浅野先生の言われたところで、多分、毒性の先生方も急に言われてもあれなので、もう一度確認する必要があるのかなと思いますし、今の進行状態でいけば、恐らく今日中に最後のところまでいくことは難しいのかなと思っていますので、今のことに関しては次回の確認事項としたいと思いますが、毒性の先生方、よろしいでしょうか。

同意していただきありがとうございます。

では、ここの部分は今のことを踏まえた上で、次回、最終確認するということにしたいと思います。

次に、34ページのところにつきまして、毒性所見にするということに関しましては、各先生方が同意されているということです。

ということで、以上、神経毒性まで終了したということになります。よろしいですか。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、評価そのものについては全然コメントないのですが、後の生殖毒性試験とも関連するので、急性神経毒性試験をやられた施設というのはどこの施設ですか。ここの毒性試験一般についてちょっと感じているのですけれども、事務局で色々な照会事項があった中で、最終報告書にはこう書いてあるけれども、事務局はこう考えたというところもあるのです。例えば急性神経毒性試験で、神経毒性は認められなかったとの記載案としましたとあるのですけれども、最終報告書ではどう書いてあるわけですか。神経毒性はあったと書いてあったのですか、なかったと書いてあったのですか。

以上です。

○堀本座長

事務局、お願いします。

○中井専門官

事務局でございます。今の急性神経毒性試験に関しては、どういったドシエの内容になっているか等、報告書のところを御紹介したいと思います。ドシエですと該当の試験が毒性試験部分の218ページからになりまして、神経毒性の考察の結果に関しては224ページに結論を記載してございます。ざっと御紹介しますと、活動量の低下がみられているけれども、これらの症状は投与2時間後以降の神経行動学的検査では認められず、組織学的所見もなかったので可逆的な変化であった。永続的な変化が認められなかったことから、神経

毒性としての無毒性量は500 mg/kgというような記載になっています。事務局案を作成したときには、この一過性の変化というところを参考に、評価書案のほうもこういうふうになります。いかがいたしましょうかということでお伺いしてございました。

それから、報告書のほうは、お送りしております報告書の中で御紹介しますと、少々お待ちください。

○横山課長補佐

報告書を今御覧いただける先生におかれましては、報告書の試験番号、5.7.1になります。

○中井専門官

5.7.1の報告書ですと、全体325ページ分ありまして、37ページ辺り、下に書いてあるページ番号としては36というところを御覧いただければと思いますが、そこにコンクルージョンを記載してございまして、認められた所見がリバーシブルであったということと、続く神経学的な評価に関するような所見は観察されなかったということ。神経病理学的所見が見当たらなかったということで、これはドシエと同じ結論ですね。神経毒性に関する無毒性量は最高用量の500 mg/kgということで記載してございます。

以上になります。

○堀本座長

ありがとうございます。

中塚先生、質問はよろしいですか。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、この報告書を読むと、あるいはドシエを読むと、神経毒性があったかなかったかというのは書いていないわけです。神経毒性がないというような書き方だとは思いますが、そこからいくと、その根拠は要するに一般状態が悪くなってこういう神経症状が出たというのではなくて、一過性の変化であるからということですね。そうすると、僕は神経毒性試験についてコメントする気はないのですが、要するにドシエはどう書いているかということ、報告書とそのまま同じことを書いているわけなのです。

要するに、神経毒性があったかなかったかという判断をしていません。一過性の変化であるので神経毒性なしなんて定義、僕は知らないのですが、一過性の変化でもそれをみるのが急性神経毒性ですよね。投与をやめてしばらくたつと治るからというのが、急性神経毒性が出ないということではないと思うので、何かちょっと全体的に、毒性試験全体、発がん性にしてもそうなのですが、データがまず素直でない。予備試験と全く違う毒性が出ているとか、あるいは予備試験でみられた母動物毒性が出ていないとか、データが素直でないということ、それより解釈が素直でないと感じているので、神経毒性試験についてお聞きしただけです。

以上です。時間を取ってすみません。中塚は終わりです。

○堀本座長

ありがとうございます。非常に難しいところの判断なので。

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

中塚先生、ありがとうございます。僕個人的にも急性神経毒性試験に関しては、今、中塚先生がおっしゃったようにこれが一過性ですぐ終わるからとかいう理由で急性神経毒性がないというのはちょっと解せないところがありまして、そうではなくて、何でもかような症状が起こっているのかということ等を言及したほうが良いと思うのです。ですから、常に急性神経毒性試験がかなり高い用量で行われていますので、以前も神経毒性はないと判断された中にも全身状態をぐっと悪化させるので自発運動量が低下したことによって行動系の指標が全部抑制されているとか、そういった内容で否定すべきかなと思いました。

昨今、神経系に作用するような農薬というのは非常に注目されていますので、そういう点でも判断としては注意が必要かなと考えております。

以上です。

○堀本座長

コメントありがとうございます。

それでは、もう一度今の視点で確認をしていただくということでよろしいですね。

次に引き続いて生殖発生にいくかどうか、残り時間も含めてどのようにしましょうかということなのですが、田中先生は途中退室されていますので、生殖のところは次回以降に回したほうが良いのかなと思うのですけれども、よろしいですか。もし何か申請者のほうに確認事項等があればということですのでけれども、次回に回したときに申請者のほうに生殖関係でもう一度確認したいというようなことがあれば、それだけは確認しておきたいと思うのですけれども、中塚先生は現時点で何かありますか。

○中塚専門委員

中塚です。特にございません。

○堀本座長

分かりました。それでは、私個人的には、生殖のところに関しては最終的にはエキスパートジャッジをしなければいけないのではないかと考えている部分もあるので、申請者に確認をすることは現時点ではないという認識でよろしいですね。

○横山課長補佐

事務局ですけれども、よろしいですか。

○堀本座長

どうぞ。

○横山課長補佐

今回、机上配布資料といたしまして、中塚専門委員の御意見に対する回答が用意されていますが、こちらの内容で御評価はいただけるということでもよろしいですか。これに関してもう一度何か確認するとかそういったことは問題な

いでしょうか。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、これで評価したいと思います。必ずしも回答を受け入れたということではないですよ。全然納得できていませんけれども、追加の照会事項とかいうのは全体が終わってからでないといけないので、今のところはないです。

○堀本座長

分かりました。ということなので、残り時間を考えまして、生殖の次の遺伝毒性の試験から、時間を見ながら、その他の議題もありますので、進めながらやっていきたいと思えます。事務局、41ページの遺伝毒性試験からお願いできますか。

○中井専門官

かしこまりました。では、遺伝毒性試験のところを御覧いただければと思います。41ページの2行目からになります。遺伝毒性試験としましては、表36のとおり3つ試験が出されておりまして、全て陰性という結果でございました。稲見専門委員からはコメントはございませんといただいてございまして、森田専門委員からは処理時間などの標本作製の時間に誤記がございましたので、御修正をいただいております。

事務局のほうで記載整備を3行目辺りに入れさせていただきました。

短いですが、こちらで遺伝毒性試験を御確認いただけますでしょうか。

○堀本座長

分かりました。今の説明につきまして、森田先生、何か追加がありましたらお願いします。

○森田専門委員

この修正で結構です。染色体異常試験は処理時間に加えて回復時間というか、フレッシュなメEDIUMで処理をしてというのがありますので、処理時間と回復時間と標本作製時間というのが非常に複雑なケースがありますので、注意して資料を見ていただければと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございました。

では、引き続き、事務局、お願いします。

○中井専門官

では、続きまして、42ページからになります。12. 経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。急性毒性試験の結果は表37のとおりでございまして、特段コメントは頂戴してございません。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましても、ウサギの眼に対して中等度の刺激性、皮膚に対する刺激性は認められない。皮膚感作性は陰性ということで、先生方からコメントは頂戴してございません。

それから、(3)と(4)が亜急性経皮毒性試験になります。(3)の試験ですけれども、豊田専門委員より26行目の所見例を修正いただいています。APTT短縮は毒性ではないということで、大変失礼いたしました。

それから、表38の中に毒性所見をまとめてございまして、佐藤専門委員からいただいたコメントは、100 mg/kg体重/日の腎比重量増加です。こちらは血液生化学的パラメータ及び組織学的な変化はなし。クロールの変動が直接腎障害を示すものではないので毒性学的な意義は低いということで削除のコメントをいただいております。

そのほか、表38の中につきましては、豊田専門委員から所見の追記、それから、豊田専門委員からも腎比重量増加の削除のコメントをいただいております。

先ほどAPTT短縮は毒性所見でないということで、そちらも表から削除ということを行っております。

こちらは無毒性量が取れていませんので、(4)のほうで無毒性量を取るための試験が行われてございます。この無毒性量を取るための試験が行われていますので、総合評価しますかと。ただ、(4)の試験は申請者が毒性所見とした体重と摂餌量だけしか検査が行われてございまして、いかがいたしましょうかとお伺いしてございました。その際に藤本専門委員から表38の所見の内容につきましてコメントを頂戴いたしまして、TP延長、クロール増加、アルブミン減少、腎比重量増加はいずれも毒性所見ではない前提でこの追加試験が行われています。確かにこれらの変化は軽微で、用量相関がないようですので、表38から削除できるように思いますというふうにいただいております。

こちらの表38の内容につきまして、いずれを毒性所見で取るかという確認をしていただくとともに、(4)の総合評価できるかどうか。現在いただいているコメントでは、佐藤専門委員からは、生化学的パラメータの変動は生理的範囲内としているので、追加試験で毒性とみなした摂餌量と体重のみを観察するのは追加試験の方法としては間違っていない。事務局が毒性としたクロール、アルブミンは測定していないが、注意書きを入れて総合評価しても問題ないように思いますといただいているのと、豊田専門委員からは、体重増加抑制が最も鋭敏な指標であるとの判断は難しく、総合評価はできないように思います。無毒性量の記述を省いて参考資料にとどめてはいかがでしょうかというようなコメントを頂戴してございます。

(3)と(4)の試験につきまして御確認をいただければと思います。

続きまして、その他の試験でございます。マウスの亜急性毒性試験とイヌの亜急性毒性試験で尿路上皮び慢性過形成の発生頻度増加が認められたことから、膀胱に対するジメスルファゼット投与の影響及び発生機序解明のため、試験が実施されておりますので、そちらをまとめてございます。

まず(1)から、マウスに2週間ジメスルファゼットを投与して膀胱上皮が傷害を受けたかということが調べられてございまして、18行目から19行目に記載しておりますが、結果、1,000 ppm投与により膀胱上皮細胞に傷害を誘発することが認められたというまと

めにしております。

豊田専門委員から誤記の修正をいただいております。

45ページに参りますけれども、(2)から(3)にかけてイヌとマウスで尿中のジメスルファゼット及び代謝物Cの濃度測定がされております。その結果を記載してございまして、先生方から特段コメントは頂戴してございません。

(4)から48ページの(7)まで、*in vitro*で細胞毒性の試験がイヌ、マウス、ラット、ヒトで行われております。イヌとマウスは代謝物Cとジメスルファゼットの処理をして、ジメスルファゼットのほうでは細胞生存率の低下が濃度依存的に認められたというまとめにしまして、代謝物Cでは顕著な細胞毒性を示さなかったというようなまとめにしております。

豊田専門委員より、細胞名があるものは記載したほうがよいと思いますというコメントとともに細胞名について追記をいただいているのと、表の表題に関して修正をいただいている部分がございます。

(6)と(7)はラットとヒトですが、こちらはジメスルファゼット処理のみ行われておりまして、同様に濃度依存的な細胞生存率の低下が認められるというような結果をまとめてございます。

(8)と(9)はイヌとマウスの尿を用いた復帰突然変異試験が行われておりまして、いずれも陰性という結果でございました。

(10)はマイクロソームを用いた*in vitro*代謝試験が行われていまして、マウス、ラット、イヌ、ヒトの試験が行われています。

12行目になりますが、全ての動物肝マイクロソーム中で代謝物としてCが検出されたが、マウス、イヌにおける量は少なかった。未変化のジメスルファゼットの残留量は、ラットでは38.3%から39.6%であるのに対し、マウス及びイヌでは90.6%から98.3%と多かったというまとめにしております。

21行目から、以上のその他の試験の結果をまとめてございまして、マウス及びイヌで認められた尿路上皮び慢性過形成の発生頻度増加は尿中のジメスルファゼットによって生じた膀胱上皮の傷害に起因して発生したと考えられ、発現の種差はジメスルファゼットの代謝能の種差に起因すると推察されたというふうにしております。

事務局からタイトルについて記載整備を入れさせていただきました。

送付後の追記で大変恐縮なのですけれども、50ページの2行目下のボックスを御覧ください。お送りした資料の中に毒性予測プログラムの”Derek Nexus”を用いた*in silico*での毒性評価が提出されています。アラートは特定されないと結論されていることから、評価書には記載しませんでした。御確認いただければと思います。

続きまして、安全性に係る試験の概要の代謝物のところをまとめてございまして御覧いただければと思います。

まず、動物体内動態試験が行われてございまして、その結果、表48にまとめてござい

す。代謝物Dを用いており、調べられた代謝物としては代謝物Dと代謝物Cでございます。

(2)は*in vitro*代謝試験の結果をまとめてございます。事務局から記載整備の修正を入れさせていただきました。

51ページになります。急性毒性試験と遺伝毒性試験の結果をまとめてございます。送付後の追記で大変恐縮なのですけれども、分解物Bの急性毒性試験と復帰突然変異試験も提出されておりましたので、当日の追記となりまして申し訳ございませんが、御検討をお願いできればと思います。

急性毒性試験のほうは代謝物Hと分解物Bで実施されておりました、表49に記載のとおり、いずれもLD₅₀は2,000 mg/kg体重以上ということでございました。

3番としまして遺伝毒性試験の結果をまとめてございます。代謝物C、H、今回追記した分解物Bについて記載しております、いずれも復帰突然変異試験で陰性という結果でございました。

それから、52ページも送付後の追記で恐縮ですが、1行目下にボックスを設けておりました、分解物Bについても*in silico*で毒性評価が行われておまして、アラートが特定されないと結論されていることから評価書には記載しないという案にしております。

経皮投与、吸入ばく露等試験から代謝物の試験のところまで、以上になります。よろしくお願いいたします。

○堀本座長

ありがとうございます。

残りの時間もありますので、今説明していただいたところの後半の部分ですね。送付後の追記という事務局からのコメントもたくさんありますので、これについては関係する先生方、次回の会議までに見ていただく時間を設けたいと思います。この部分は次回のごころに回しますので、次回までに内容をもう一度精査していただければいいかと思っております。

戻りまして、経皮投与、吸入ばく露等の試験のところ、42ページの26行目の修文、これは豊田先生、よろしいですね。

○豊田座長代理

豊田です。先に全てコメントさせていただければと思うのですけれども、修文についてはこれで大丈夫だと思います。

先に次の表のところもよろしいですか。これは腎比重量を削除したのは私ではないのですけれども、中間用量の300以上で腎臓、主に尿路上皮系の病変が出ておまして、ドシエで言うと90ページに当たりますけれども、これらは比較的クリアに所見が取れていますので、ここは300 mg以上は腎比重量の増加も含めて毒性所見というふうにするべきではないかと思っております。

その下の100 mgなのですけれども、確かにPT延長とアルブミン減少とはあまり用量相関性もはっきりしないですし、微小な変化なので、これは毒性所見としないという佐藤先生、藤本先生の御意見に同意いたします。

腎比重量の増加とクロールの増加というのもあるのですけれども、これも先ほどのお話で、これを直接関連づけるのは難しいということと、それぞれ単独で見た場合に毒性影響とまでは言えないのではないかというのが先ほどまでのものになりますので、これも併せて一番低い用量からは取り除けるというふうに考えます。

そうしますと、体重増加抑制と摂餌量減少だけが一番下の用量に残りますので、次の話に行ってしまうかもしれませんが、その後の試験で総合評価が可能になるという佐藤先生、藤本先生の意見に私も同意いたします。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。今、まとめて表38のところと（4）の追加試験、総合評価のところまでコメントいただきましたけれども、今の説明でいくと、100 mgのところは全部、PT延長、クロール増加、アルブミン減少は削除するという提案という理解でよろしいですね。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、ここの部分は体重増加抑制と摂餌量減少が残るということですね。それについて総合評価ができるということで、ほかの先生方もそれでいいということだと思います。

総合評価については、事務局、何かあるのでしょうか。

○中井専門官

そうしましたら、総合評価、（4）のラットの②の試験です。体重と摂餌量に限定して実施されたとなっておりますが、今、表38の100 mgのところでは体重と摂餌量が残ることになりますので、可能ということで、（3）と（4）を併せて無毒性量が雄の30 mg/kg体重/日ということによろしかったでしょうか。

○堀本座長

各先生方、同意していただいていますね。ありがとうございます。

○中井専門官

では、ここは記載を整えます。

○堀本座長

続きまして、その他の試験につきましては、豊田先生に追記をしていただいているところだと思いますが、よろしいですね。

あとは復帰突然変異試験のところ、50ページまでということで、先生方、特に何か追加コメントとかがありましたら。よろしいですか。

では、取りあえず50ページの安全性に係る代謝物の前までのところを全部確認したということにしたいと思います。

それ以降はまた追記がありますので、事務局からの追記の部分も各先生方に確認してい

ただいて、もし何かあれば次回ということにしたいと思います。

ということで、今日はもう時間が来てしまいましたので、ジメスルファゼットの評価書の審議はここまでにしたいと思います。

今回は神経毒性と生殖発生毒性とそれ以降、その他代謝物のところをやりたいと思います。よろしいでしょうか。何か追加のコメントが先生方からありましたら、よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、ジメスルファゼットの食品健康影響評価に関する議題はここまでにしたいと思います。

引き続き、本日はその他の議事として、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告があるようですので、事務局より説明をお願いします。

○糸井専門官

そうしましたら、参考資料1及び2を御確認ください。本件につきましては、参考資料2の通知に基づく報告でございます。いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の一つで、参考資料1の上の表では各集団における推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。今回、トルクロホスメチルにつきまして、対ADI比は幼児の13.0%などとなっていることの報告が来ております。また、対ARfD比は100%以下となっていることとございます。もし問題等がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。ただいま事務局から説明がありましたが、何か御質問、御意見はございますでしょうか。各先生方、よろしいでしょうか。

ないようですので、その他、事務局からありますでしょうか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。それでは、日程でございます。本調査会については、次回は来年1月18日水曜日、次はいつもどおり午後の開催を予定しております。今日は本年最後の調査会でした。先生方、1年間ありがとうございました。

日程については以上になります。

○堀本座長

以上、そのほか何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、今後の評価書をお送りするタイミングなどを御案内させていただいてもよろしいでしょうか。

○堀本座長

お願いします。

○横山課長補佐

次回、1月18日分の評価書につきましては、本年中にメールでお送りすることを目指したいと思います。単純に続きの御審議ということですので、今日審議が終わった部分をできるだけきれいにするというレベルのものとなりますが、そういったものをお送りさせていただきます予定です。

また、評価資料、報告書ですとかサマリードシエなのですが、日程的にすぐ次の調査会ということですので、お手元に置いておいていただければと思うのですが、何らかセキュリティ上の問題でどうしても一旦事務局に返していただくほうが適切とお考えの先生におかれましては、今週中に発送していただいてよろしいでしょうか。来週29日以降、事務局も荷物をお受け取りすることができません。行方不明になってしまうと大変不適切な資料でございますので、御協力のほどお願いいたします。

現時点で一回返却される先生はいらっしゃいますか。

では、何か御不明な点がございましたらメールなどで御連絡を頂戴できればと思います。事務局からは以上になります。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、本日の会議を終了させていただきます。本年最後ですので、来年も引き続きよろしくお願いいたします。どうもありがとうございました。

以上