

食品安全委員会農薬第一専門調査会

第14回会合議事録

1. 日時 令和5年3月17日（金） 9:58～12:30

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（チフルザミド、ブタクロール）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）

小野座長、美谷島座長代理、義澤座長代理、井上専門委員、小澤専門委員、
清家専門委員、祖父江専門委員、堀本専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

中島専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、
寺谷評価調整官、栗山課長補佐、横山課長補佐、糸井専門官、鈴木係長、
原田係長、落合専門職、高橋専門職、町野専門職、山守係員、
山口技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

- 資料1 チフルザミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 公表文献リスト（ブタクロール）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 チフルザミド参考資料（非公表）
- 机上配布資料 ブタクロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○栗山課長補佐

それでは、皆様おそろいですので、数分早いですけれども、ただいまから第14回農薬第一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しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日、農薬第一専門調査会の専門委員9名、専門参考人1名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から、2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は農薬（チフルザミド、ブタクロール）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○栗山課長補佐

ただいま座長から御説明いただいたとおり、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にお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、チフルザミド農薬評価書（案）。

資料2として、ブタクロール農薬評価書（案）。

資料3として、公表文献リスト（ブタクロール）。

それから、資料4として、論点整理ペーパー。

机上配布資料としまして、まず、机上配布資料1がチフルザミドに関する参考資料です。

それから、机上配布資料2ということで、1～5まで御用意しております、こちらはブタクロールに関するものです。2-1が動態の血中濃度推移データ、2-2が血液学的検査のデータ、2-3が90日の試験の臓器重量のデータ、2-4が腫瘍性病変の解析のデータ、2-5がブタクロールの事務連絡に関する回答書ということで御用意しております。

以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

なお、本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えします。

1つ目、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、発言しないときはオフにさせていただくよう

をお願いいたします。

2つ目、御発言いただく際は、まず、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。

万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただきます。

なお、途中で挙手機能、映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室いただき、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

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、マイクをオンにしまして、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフとする形をお願いいたします。

3つ目、接続不良時でございますけれども、会議中、通信環境によりまして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は、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと切り替えできます。

それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を利用して状況を御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合は、再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議の注意事項となります。

よろしくをお願いいたします。

○小野座長

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。

○栗山課長補佐

それでは、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でした。

○小野座長

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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（チフルザミド）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。

○糸井専門官

事務局でございます。

そういたしましたら、資料1、チフルザミドを御覧ください。

表紙のところでございますが、今回は90日間亜急性毒性試験（イヌ）と2世代繁殖試験（ラット）及び発生毒性試験（ラット及びウサギ）のテストガイドラインからの逸脱等について、回答が提出されております。引き続き御審議をお願いいたします。

まず、経緯のところでございます。5ページを御覧ください。

第4版関係というところで、今回は今年の1月20日の第12回農薬第一専門調査会で御審議いただきました。再考察を求めるとされておりました事項について、追加資料が提出されたのが2月6日でございます。

続きまして11ページ、評価対象農薬の概要を御覧ください。

本剤は殺菌剤でございます。

以降、13ページからの安全性に係る試験の概要につきましては、事前に先生方に見ていただいております。各担当の箇所についてそれぞれ評価書案にコメントはありませんということになっております。確認事項のところについてのみコメントをいただいております。

そうしましたら、確認事項の1つ目が38ページでございます。37ページからの90日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験につきまして、38ページの2行目からの【事務局より】ボックスですが、OECDのテストガイドラインとの相違点がありますということで、前回、オルニチンデカルボキシラーゼの測定せずに対する考察について再度考察することというコメントをいただいております。

回答が提出されておまして、本試験を含めたいずれの試験でも細胞増殖を伴った発がんの徴候はみられていないということから、測定はしていませんが、適切に評価できるのではないかとこの考察をいただいております。

この点、小澤専門委員より、問題ないと思えますと事前にコメントをいただいております。

確認事項、続きまして、40ページからの生殖発生毒性試験でございます。確認事項にしていたところは41ページの17行目からのボックスでございます。こちら最新のテストガイドラインで測定することとされているところに対して測定されていないものがありまして、その考察を再度することという確認事項が出ておりました。

めくっていただいて、42ページのところに回答が提出されておまして、まず性成熟の観察が実施されていない点につきましては、概要を記載しておりますが、親動物の繁殖能に関する指標に影響がみられなかったことや、精巣及び卵巣の相対重量が増加したものの、これらは関連する病理組織学的変化を伴っていないことで二次的変化と考えられたことや、性ホルモン影響を受ける臓器において病理組織学的変化が認められなかったことから、評価に影響を及ぼさないと考えられるのではないかとこの考察や、雌親動物の性周期が評価されていない点、着床痕数の記録が実施されていない点、原始卵胞数の計測が実施されていない点につきましては、雌親動物の交尾前期間、交尾率及び妊娠率に影響がなかったこ

とや、病理組織学的検査で異常がなかったことから、影響を及ぼさないと考えられるという事。また、精子検査及び詳細な精巣病理学的検査が実施されていない点につきましては、雄親動物の交尾率及び妊娠率に影響がなかったことや、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査で異常がなかったことから影響を及ぼさないのではないかとコメントで回答がなされております。

この点につきまして、薬形専門委員からは、今回の回答にて審議可能と考えております。追加コメントはありませんといただいているのと、堀本専門委員からは、いずれも問題ないと判断しますといただいております。

続きまして、発生毒性試験のラットでございますが、こちらにも相違点があるというところで、43ページの11行目からのボックスに記載しております。

投与期間が短いということと測定していない項目があるということですが、投与期間のほうにつきましては、検体投与に関連するその他の変化が認められていないことや、投与期間が延長されたとしても新たな毒性影響が発生する可能性は低いと考えられることについて考察が再度なされております。

また、甲状腺について測っていなかったというところは、ラットの90日間試験での甲状腺相対重量の増加が認められたが、甲状腺の病理組織学的検査で所見はなく、二次的変化と判断されること、また、ラットの慢性毒性試験において甲状腺影響は認められなかったことから、甲状腺影響を引き起こす可能性は低いと考えられること等の再考察がなされております。

薬形専門委員から、今回の回答にて審議可能と考えておりますということと、堀本専門委員からは、投与期間が短い点につきましては、繁殖試験の600 ppm群における出生児のデータ及び本剤の毒性プロファイルからも、投与期間の延長による新たな発生毒性の可能性は低いと考えられますので、問題ないと判断しますといただいております。特定されていないところについての再考察についても、問題ないと判断しますといただいております。

続きまして、ウサギの発生毒性試験でございますが、こちらにも投与期間が最新のテストガイドラインに適していないというところで再度考察がなされまして、45ページの一番上でございます。高用量群では母動物で投与期間中、消瘦、体重増加量抑制及び摂餌量の低下が認められ、胎児では体重の低下を示したが、検体投与に関連するその他の変化は認められなかったことや、投与期間が延長されたとしても新たな毒性影響が発生する可能性は低いと考えられることについて、再度考察がなされております。

薬形専門委員より、今回の回答にて審議可能と考えておりますということと、堀本専門委員からは、ラットの試験データ及び本剤の毒性プロファイルからも投与期間の延長による新たな発生毒性の可能性は低いと考えられますので、問題ないと判断しますといただいております。

その後の遺伝毒性等についても特段コメントはいただいております。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

前回審議の段階で幾つか質問をさせていただいた回答をいただいたということです。

まず初めに、38ページの90日間のイヌの試験のOECDのガイドラインとの相違のうち、オルニチンデカルボキシラーゼについては、前はALT、ASTの代わりのような記載だったものが、再考察いただくということで、【事務局より】のところに書いてあるような回答を得られたということですが、問題ないと思いますと事前にコメントをいただいています小澤先生、コメントをいただければ。

○小澤専門委員

これはこれで結構かと思います。ODCというのは、その昔、2段階発がんの腫瘍プロモーションに関連する酵素であると言われていたものであるもので、ちょっと変だなと思って質問をさせていただきました。回答そのものはこれでよろしいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

では、こちらはこの回答で問題ないということにさせていただきます。

それから、生殖発生毒性試験のうち、2世代繁殖試験、発生毒性試験です。ガイドラインとの相違についてもっと詳しく考察するようにということで、考察がされて回答されていますが、こちらについては、本日、栗形先生は御欠席ということですので、堀本先生、コメントをいただけますでしょうか。

○堀本専門委員

堀本です。

この回答で特に問題ないと思います。

○小野座長

いずれもこれで受入れ可能ということよろしいですか。

○堀本専門委員

はい。

○小野座長

ありがとうございます。

栗形先生からも、いずれについても追加のコメントはなし、審議可能と回答いただいていますので、特に問題ないと判断させていただきます。

では、いずれの試験も回答を受け入れて、評価書案そのものについては前回の審議のままで、コメントはいただいております。

ということで、本剤については食品健康影響評価の審議がまだ終わっていないということで、そちらの説明をお願いいたします。

○糸井専門官

そうしましたら、51ページをお願いいたします。

まず1行目のボックスでございますが、一部試験で最新のテストガイドラインからの逸脱がみられることについて、評価可能とする場合の記載案を作成しておりますので、7行目から9行目にかけての修正案につきまして御検討をお願いいたします。

また、食品健康影響評価は、2行目のところに書いていますが、毒性の箇所とADI及びARfDについては未審議となっておりまして、ばく露評価対象物質につきましては前回御審議いただいた内容で修正を反映しております。

7行目から9行目の記載につきましては、再評価のときにテストガイドラインに基づき実施されていない、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験もある場合には、このような記載を同じように記載することを考えております。

本剤につきまして、ADI及びARfDは52ページに記載しておりますが、ADI及びARfDは前版のままでして、ADIは0.014 mg/kg体重/日、ARfDは0.25 mg/kg体重としております。

事務局からは以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

ただいま説明いただいたとおり、ばく露評価対象物質については前回審議の結果が既に反映されております。先生方から追加のコメントはいただいているということですが。

51ページの7行目から9行目に追記されている3行について、再評価の剤で過去のテストガイドラインに沿って実施されているものを評価に用いた場合には、このような記載を追記してはどうかというのが事務局からの提案でしたが、先生方、こちらについては何かコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

御同意いただいたということですのでよろしいですかね。

では、基本的に多分再評価の剤は同じような状況ではないかと思うので、今後、再評価の評価書にはこの記載が追加されるといった形になるかと思いますが、先生方から御同意いただいたということで、採用ということにさせていただきたいと思っております。

それから、ADI、ARfDについては、前版審議のものに変更はなしということで、先生方、こちらも特にコメント等はございませんよね。

大丈夫ですかね。御同意いただいたということにさせていただきたいと思っております。

ということで、本日の審議を踏まえて、チフルザミドの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量である1.40 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.014 mg/kg体重/日、また、チフルザミドの急性参照用量（ARfD）につきましても、前回の結論と同じで、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である25 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD、0.25 mg/kg体重としたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

ありがとうございます。

では、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○栗山課長補佐

それでは、本日、具体的に修正内容等が確認できましたので、評価書のほうは整えまして、その後、そのまま評価書案を食品安全委員会に報告させていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○小野座長

先生方、よろしいですね。

では、そのようをお願いいたします。

では、こちらのチフルザミドについてはここまでとさせていただきたいと思います。

それでは、引き続き、農薬（ブタクロール）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。

○町野専門職

よろしくをお願いいたします。

続きまして、資料2をお願いいたします。

2剤目ですけれども、評価書案、ブタクロール（第2版）となっております。

表紙の【事務局より】を御覧いただければと思いますけれども、再評価に関して第2版の評価をお願いするものとなっております。

評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っておりまして、そのほか記載整備等も行っております。

また、こちらにもOECDのテストガイドラインとの相違点等を記載してございますが、こちらについて御検討をお願いできればと考えております。

また、ARfDの設定がまだですので、こちらについても御検討をお願いするものとなっております。よろしくをお願いいたします。

そうしましたら、審議の経緯を御説明いたします。4ページをお願いいたします。

第2版のところは4行目からになりまして、昨年10月に要請事項説明があったものとなっております。

剤の概要でございますけれども、ページをお進みいただきまして、9ページをお願いいたします。

用途は除草剤となっております、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます、28行目から物理的・化学的性状を今回追記してございます。

與語専門委員から1点コメントをいただいております、融点のところはマイナス25℃未満ですけれども、マイナスが少し長めのほうが見やすいと思いますが、これまでと同様であればこのままで結構ですといただいております。

記号につきましては、ここに限らず半角で記載をしていたこともございましたので、そちらを使用させていただければと思います。

続きまして、次の10ページの3行目から開発の経緯でございまして、ブタクロールは、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用によりまして植物を枯死させると考えられるものとなっております。日本では1973年に初回の農薬登録をされてございます。また、海外では韓国、アルゼンチン等において登録がされているというものでございます。

続きまして、11ページをお願いいたします。

試験の概要でございまして、11行目から1ポツの土壌中動態試験になります。土壌中動態試験につきましては、今回新たに追加された試験はございませんけれども、ドシエに収載された試験がございましたので、そちらを追記しております。後ほど御説明いたします。

(1)の好氣的湛水土壌中動態試験でございましてけれども、修正後の記載を29行目から記載しております。結果は表1にまとめてございます。

32行目から33行目のところ、前版から推定代謝経路が記載されてございましたので、そちらを記載しておりましたけれども、中島専門参考人から主語と述語が対応していないと御指摘いただきましたので、事務局のほうで修正させていただいております。こちらの32行目、33行目の修正でよろしいか、御確認いただければと思います。

続きまして、12ページの5行目から好氣的土壌中動態試験になります。

修正後の記載を21行目から記載しております。表2にまとめております。推定半減期が報告書に記載されておりましたので、今回追記をしております。清家専門委員、與語専門委員から御確認の旨を頂戴しております。

続きまして、13ページの3行目から、嫌氣的土壌中動態試験でございましてけれども、こちら修正後の記載を15行目から記載しております。表3に推定半減期を同じように報告書から記載しております。こちらにつきましても、両専門委員から確認の旨を頂戴しております。

続きまして、14ページをお願いいたします。

3行目から(4)土壌表面光分解試験でございまして。こちらは今回追記したのになります。ドシエに収載されておりましたので追記しております。ただ、農林水産省のテストガイドラインで求められていない試験ということもございましたので、扱いについて御検討をお願いできればと思います。

清家専門委員から、ほかの評価書でも記載されている場合がありますので、記載して問題ないと思いますという御意見をいただいております。

また、與語専門委員からも、畑条件下では土壌に表面処理することから、そのまま掲載してよいと思いますという御意見をいただいております。「ただし」ということで、農林水産省のテストガイドラインで求めていないものは一律参考資料という慣例があれば、それに従ってくださいということですが、参考資料とするかどうかにつきましては、試験を評価に用いることが可能かどうかという観点で御議論いただければと思いますので、よろしくお

願いたします。

続きまして、12行目から（5）土壌吸着試験でございまして、記載の修正は次のページの4行目からしております。こちらは特段コメントをいただいているものとなっております。

続きまして、2ポツの水中動態試験でございまして。こちらにも新たに追加された試験成績はございませんけれども、ドシエに収載されていた試験がございましたので記載をしております。

（1）の加水分解試験の①の試験、修正後の記載を22行目から記載しております。

もう一つ加水分解試験がございまして、それは次のページの14行目から修正の案を記載しております。

次の21行目から（3）としまして水中光分解試験、こちらは水中光分解試験が①と、あとは②、③と続けてございまして。②と③につきまして、今回、ドシエに収載されていたことから記載をしているものとなります。ただ、こちらの試験は、光強度等の状況が不明な点ですとか、2ポツの（3）のものですけれども、GLPで実施された試験がございましたので、扱いについて御検討をお願いできればと思います。

清家専門委員から、①の試験で②、③をおおむねカバーできているということ、それから、生成した分解物が10%TARを超えていないようですので、なくても構いませんということでもいただいております。ただし、②の試験につきましては、光増感剤を入れている試験ということで、記載を残すのなら②の試験ですということでもいただいております。

また、與語専門委員からも同様に、（4）も（5）も参考扱いでよい。又は（4）が増感剤を入れているので残し、（5）は半減期が示されていないので削除してもよいということでもいただいております。

先生方のコメントを踏まえまして、（5）のほうは削除でよろしいのかなと思いましたが、事務局のほうで削除させていただいております。（4）の試験を残すかどうかについて御確認いただければと思いますけれども、参考資料という御意見もございまして、そちらについて扱いを御確認できればと考えております。よろしく願いたします。

続きまして、18ページをお願いいたします。

8行目からの3番、土壌残留試験でございまして。今回新たに追加された試験はございませんで、一部、前版から誤記がございましたけれども、そちらも踏まえて、19ページの7行目から修正を記載しております。御確認いただければと思います。

続きまして、20ページの3行目から4ポツの植物、家畜等における代謝、残留試験になります。

（1）の植物代謝試験でございましてけれども、こちらは今回、追記等はございませんで、10%TRRを超えるものとして御紹介させていただきますと、①の試験で、茎葉部では代謝物[25]、玄米中では代謝物[20]が10%TRRを超えて認められているという結果でございまして。

ページをお進みいただきまして、21ページをお願いいたします。

23行目から作物残留試験になりまして、今回、作物残留試験は水稻の試験が更に追加されておりますので、こちらを追記しております。

また、本文の記載ですけれども、最大残留値につきまして、全体の最大残留値を記載したということで、27行目、28行目のところに記載しているのと、また、可食部（玄米）におきましては、残留値はいずれも定量限界未満であったという結果でございます。

29行目から参考値として前版から記載されておりますけれども、ブタクロール及び2,6-ジエチルアニリン系代謝物を分析対象化合物とした作物残留試験の結果もでございます。こちらを基に最大値等を次のページの1行目に追記しております。

最大残留値の記載につきましては、與語専門委員から御了解をいただいております。

2,6-ジエチルアニリン系代謝物というものですけれども、説明があったほうがよろしいかと思いましたので、21ページの脚注のところに記載をしております。どういうものかといいますと、加水分解により代謝物[21]に変換される代謝物をいうということでございまして、測定する前に加水分解をしまして、代謝物[21]にしたもので測定をしているというものとなっております。

與語専門委員から、代謝物[21]と同義でしょうかというような御質問もいただいておりますけれども、そのようなものとなっておりますので、そちら、御確認いただければと思います。

清家専門委員からは、ガスクロでの測定を前提とした分析法が構築されたと思われましてということで、こちらで問題ないということでいただいております。

続きまして、22ページ6行目から魚介類における最大推定残留値でございます。こちらはドシエで修正がされておりましたので、そちらに合わせて修正をしております。

與語専門委員、清家専門委員から御了解の旨をいただいております。

また、次の23ページの推定摂取量の記載ですけれども、こちらにつきましては、評価後にリスク管理機関から推定摂取量の報告を受けることとすることといたしまして、削除しております。

清家専門委員から御了解の旨をいただいております。

動物体内動態試験の前まで以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

最近の評価書の記載の仕方に合わせて修正がされているもの以外は、一部追加があるのですかね。見ていきたいと思っております。

まず初めに、11ページの好氣的湛水土壤中動態試験の修正後の記載の部分です。中島先生より主語と述語が対応しておりませんということで、事務局のほうで修文されておりますが、中島先生、この修文でよろしいですか。

○中島専門参考人

結構です。ありがとうございました。

○小野座長

ありがとうございます。

では、今の事務局案とさせていただきたいと思います。

それから、ほかの（２）、（３）の試験は半減期の記載が追加されていまして、先生方からは確認しましたといただいております。

14ページです。【事務局より】ということで、ドシエに記載されている土壌表面光分解試験について、農水のテストガイドラインで求められていない試験であることから、扱いを御検討くださいということですが、清家先生からは記載して問題ないのではないかといいことで、與語先生からは農水のTGで求めているものは一律参考資料にするという慣例があればということですが、そういったことはないという事務局からの御説明のとおりですが、與語先生、こちらはよろしいですか。

○與語専門委員

與語ですけれども、事務局の説明どおりなので、特にあえて参考資料にする必要はないと思います。

以上です。

○小野座長

では、普通に評価資料という記載でよろしいですね。

○與語専門委員

はい。よろしくをお願いします。

○小野座長

ありがとうございます。

では、今の事務局案のとおり、評価資料として記載するということにさせていただきます。

それから、先に進みまして、土壌吸着試験、水中動態試験の辺りは特に問題はないと思いますが、水中光分解試験はGLPで実施された①というものがあまして、それ以外に②、③、（４）、（５）といったものについて扱いを御検討くださいということで、（４）は増感剤を用いた試験であるということで、あってもいいのではないかというコメントではないかと思いましたが、清家先生、コメントをいただけますでしょうか。

○清家専門委員

いわゆる必須という点では、①の試験でも十分かなというところですが、それに合わせて、前版までの評価書であった②の試験についても、残すのであれば②のほうかなというところで記載させていただきました。

ちょうどこのコメントを書くときには、そういえば前回の審議のときにも残したという記憶もよみがえったので、こういう書きぶりになっていますけれども、残すのならば②も残してもいいかなと思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

清家先生は残すなら②ということで、與語先生からは（４）、（５）いずれも参考資料でよいと思いますということですが、與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

與語です。

事務局から説明がありましたけれども、あと、清家委員からの説明を考えると、いわゆる水中光分解試験②を残して、水中光分解試験③を削除するという事務局の修正案で私はよいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、（４）水中光分解試験②は記載を残して、（５）の試験については削除ということにさせていただきたいと思います。これは参考資料ではなくて、普通の評価資料のままでもよろしいですか。

清家先生。

○清家専門委員

通常の評価資料で、参考資料まで落とさなくてもいいかなと思いました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

與語先生もそれでよろしいですか。

○與語専門委員

與語も参考資料にしなくて、通常の評価資料でよいと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、（４）は現在の記載のまま残すということにさせていただきたいと思います。

それから、先に進みまして、土壌残留試験は記載の整備というか、現在の記載に合わせた修正のみです。

それから、植物代謝試験についても、特に先生方からコメントはいただけていないですが、21ページの脚注にあります2,6-ジエチルアニリン系代謝物の説明について、與語先生は代謝物[21]と同義でしょうかという質問をされておりますが、こちらは若干それとは違うみたいですが、與語先生、これで内容はよろしいですか。何か追加で質問はございますか。

○與語専門委員

與語です。

脚注のほうに詳細にいわゆる分析の手法という観点から書いてありますので、これで結構です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

清家先生からは特に問題ないと回答いただいておりますので、よろしいかと思えます。

その先、魚介類の最大推定残留値については、先生方からいずれも御同意いただいております。

推定摂取量については、リスク管理機関から報告を受けるということになって、今度の評価書からは記載が削除されております。

ここまで通して、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、先に進みたいと思えます。動物体内動態試験の部分の説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、23ページの16行目からお願いいたします。

動物体内動態試験になります。こちらは今回新たに追加された試験はございませんので、記載整備等を行ってございます。

(1)のラットの試験でございますけれども、まず吸収の結果でございます。24行目は記載整備をさせていただいております。結果は表14にまとめられておりますけれども、AUCを追記させていただいております。こちらは小澤専門委員から御了解の旨をいただいております。

5行目から吸収率でございます、事務局のほうから1点御確認をお願いしております。9行目の後ろから吸収率の計算について記載された部分が12行目までございますけれども、こちら、尿及び糞中排泄試験の結果と胆汁中排泄試験とそれぞれ別の試験の結果の資料を合計して計算しているような記載でございましたので、そのような計算結果で記載しておいてよろしいか、確認をお願いできればと考えておりました。小澤専門委員と中島専門参考人からは、問題ないということで御意見をいただいております。

続きまして、14行目、17行目のところは記載整備でございます。

続きまして、ページをお進みいただきまして、25ページをお願いいたします。

②分布の結果でございます、13行目からのパラグラフのところ。一部、投与240時間後の組織中の放射能のところですがけれども、確認しましたところ、前版まで記載されておりました肝臓、腎臓、心臓のほかに、脾臓や卵巣でも同等の放射能濃度が認められていたことを確認しまして、そちら、15行目のところに追記をさせていただいております。

こちら、小澤専門委員から御了解の旨をいただいております。

表15に結果をおまとめしておりましたけれども、消化管内容物についての記載を今回事務局のほうで削除しております。

続きまして、ページを少しお進みいただきまして、30ページまでお進みいただければと思います。

10行目からのところ、排泄のところの胆汁中排泄の結果が記載されているところになります。

記載整備を16行目のところでしてございまして、17行目のところの修正を中島専門参考人から胆汁中への排泄率ということでいただいております。

また、18行目の記載ですけれども、低用量群と比べ明らかな相違が見られて、これは高用量群において吸収速度が遅いことを反映していると考えられたという記載について、中島専門参考人からコメントを頂戴しております。表14のAUCの結果を見ると、高用量投与群では、用量比によりAUCの増加率が大きいため、吸収が遅いというよりも、胆汁排泄が飽和しているように感じるという御意見をいただいております。それよりも血中濃度推移曲線の立ち上がりの傾きが本当に小さくなっているか確認できるでしょうかといただいております。こちらは事務局のほうで報告書を確認いたしまして、傾きを計算しているものは見つけられなかったのですけれども、データのほうを机上配布資料で御用意させていただきます。

机上配布資料2-1をお願いいたします。

こちらは各測定時間での血中濃度の値をまとめた表となっております。1ページ、2ページが10 mg/kg体重投与群の雄雌、続いて3ページ、4ページが1,000 mg/kg体重投与群の雄雌という結果となっております。6ページ、7ページには、グラフがございましたので、そちらを載せさせていただきます。

このようなデータでございますけれども、確認いただければと思います。

また、こちらの本文の記載につきましては、報告書のほうでも引用したと思われる記載がありましたので、評価書案の31ページの一番上のところですが、原文の記載を抜粋して載せております。こちらでも御確認いただきまして、どのような記載がよろしいか御検討をお願いできればと思います。

続きまして、31ページの5行目からラットの静脈内投与の試験でございます。こちらですけれども、次の32ページの2行目からのパラグラフ、代謝経路についてまとめていたものでございますけれども、6行目のところ、中島専門参考人から何の酵素によるかは不明ということで、「アシルアミダーゼによる」というのは削除いただいております。

続きまして、32ページの20行目からサルの静脈内投与の試験でございます。こちらは表26につきまして誤記がございましたので、事務局のほうで修正しております。

また、次の33ページの17行目からの排泄の試験のところですが、30行目のところ、いつものように、「主に尿中に排泄された」と修正をしておりましたけれども、「た」が

重複してございまして、小澤専門委員、中島専門参考人から削除いただいております。ありがとうございました。

あとは同様の修正が34ページの7行目のところ、「主に糞中に排泄された」ということで、(4)の試験も修正をしております。

動物体内動態試験につきましては以上となります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

動物体内動態試験につきましては、新たに追加された試験成績はございませんということで、先生方からコメント等をいただいたところを見ていきたいと思いますが、まず最初に、24ページの吸収率のところの記載で、異なる試験の結果を合計して計算がされているものについて、事務局から問題ないか確認をいただきたいということでしたが、こちらは先生方いずれも問題ないだろうということですので、よろしいかと思っております。現在の記載のままでよろしいかなと思っております。

それから、25ページのほうに行きまして、こちらは事務局での記載の追記です。臓器の追記は小澤先生から了解しましたとコメントをいただいておりますので、よろしいかと思っております。

先に進みまして、30ページの下の方です。胆汁中排泄、本文の修文を中島先生にいただいておりますが、18行目の吸収速度が遅いという部分について中島先生からコメントをいただいておりますが、こちら、中島先生、説明をいただいておりますのでよろしいでしょうか。

○中島専門参考人

24ページの表14のAUCを見ると、低用量群と高用量群で100倍ドーズが違うのに対して、AUCは100倍以上高用量群で高くなっているのです。体内にはしっかり吸収されているのです。

30ページで胆汁排泄率が下がっているのが吸収速度が遅いことを反映しているとあるのですけれども、本当に速度が遅いのかということで、机上配布資料を今日示していただいて、こちらを見ると、実際に速度は遅くなっているようにみえましたので、そうだとすることが確認できました。

胆汁排泄率が低いということと吸収が遅いということが因果関係に直接つながるかというところ、そうでもない気もして、実際に胆汁排泄も遅くなっていると思うのです。ただ、48時間までのデータで見ると、ということなので、もっと長い時間まで評価すると恐らく排泄率はそんなに変わらなくなっているのではないかなと感じます。48時間まででは、胆汁排泄が下がっていて、吸収速度もちょっと遅くなり T_{max} も遅くなっているのですけれども、それをつなげて吸収が遅いから排泄も低いみたいになってしまっているのですけれども、本当はそこはあまり因果関係はないと感じます。吸収速度が遅いことは確認できましたので、文章としてはこのままでもいいかもしれませんが、議事録に残していただければいいかなと思っております。

小澤先生、どうでしょうか。

○小野座長

小澤先生、お願いします。

○小澤専門委員

小澤でございます。

全く同感です。中島先生がおっしゃられたことでよろしいと私は思います。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、本文のほうは今の記載のままでよろしいですか。追記か何かしたほうがいいのか。

○中島専門参考人

いえ、これで大丈夫です。

○小野座長

小澤先生もよろしいですね。ありがとうございます。

では、本文の記載については、今、データも確認いただいたということで、吸収速度も実際に遅くなっているようですので、このままとさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

では、先に進みたいと思います。次は32ページの代謝経路の部分です。アシルアミダーゼと書いてありますが、何の酵素かは分からないので、ここは記載はなくてもよろしいのではないかと中島先生から修文いただいております。

これは、小澤先生、これでよろしいですか。

御同意いただきましたので、こちらは削除させていただきたいと思います。

あとは、33ページは記載整備、34ページも記載整備がされていますが、先生方から特に追加でコメント等はいただいてはいません。

全体を通して、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、動物代謝の部分はここまでとさせていただきたいと思います。

先に進みます。急性毒性試験の部分から説明をお願いいたします。

○町野専門職

35ページをお願いいたします。

急性毒性試験等でございます。

【事務局より】を御覧いただければと思いますけれども、今回ARFDの設定をいただくということで、毒性所見の発現用量ですとか発現時期を今回記載しております。

また、標準的記載順序に基づきまして、代謝物の試験等はⅢのほうにまとめてございま

す。

また、ラットを用いた急性毒性試験の経口の試験が新たに提出されてございますので、そちらも追記をしております。

井上専門委員からは特にコメント等はありませんといただいております、小野専門委員から了解しましたといただいております。

試験の中身ですけれども、5行目からの(1)急性毒性試験(経口投与)を御覧いただければと思います。結果は表28にまとめております。こちら、投与量ですとか、みられた所見の発現用量、また、発現時期を記載しております。また、追加された試験としては、ラットの2本目の試験が今回追加された試験となっております。投与量は2,000 mg投与しまして、症状及び死亡例なしという結果でございます。ラットの試験もマウスの試験も、いずれも高い用量で投与された試験ということかなと思われますけれども、LD₅₀値を御覧いただきますと、2,000を超えるような結果が出ているということでございます。

続きまして、36ページの3行目から一般薬理試験でございます。結果は表29にまとめられております。こちらも御覧いただきますと、経口の試験が幾つかございますけれども、いずれも最大無作用量5,000という結果となっております。

続けて亜急性毒性試験でございます。38ページからでございます、事務局からその前に2点ですけれども、1点目としまして、混餌投与における毒性試験におきまして認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められる場合には、摂餌忌避の可能性があることからARfDのエンドポイントとしなかったという点。こちらにつきましては、いずれの専門委員からも御同意いただいております。

また、②としまして、ドシエに1971年に非GLPで実施されていますラットとマウスの90日の亜急性毒性試験がございますけれども、こちらは初版審議の際に、感染症が疑われることですとか、血液生化学的検査のデータに欠損が多い、また、観察臓器も限定されていることから、評価書に記載しないことと審議されていたことから、今回も追記してございませんでした。こちらにつきましても、いずれの専門委員からも御同意をいただいております。

続いて、各試験でございますけれども、38ページの2行目から(1)としましてラットの90日の試験、①の試験でございます。

39ページの【事務局より】を御覧いただければと思います。こちらはOECDのテストガイドラインとの相違点等、考察がなされてございましたので、記載をしております。血液凝固に関する項目の検査をしていないですとか、あとは甲状腺ホルモンについて測定していない等ございます。そちらについての説明がなされているということでございます。こちらの扱いにつきまして御検討をお願いしております、いずれの専門委員からも評価資料として問題ない、評価可能ということで御意見をいただいております。

試験の中身ですけれども、結果は表31にまとめられてございます。

事務局のほうから2点お伺いしております、1点目が肝肥大でございますけれども、

1,000 ppm以上投与群の雄で肝肥大が記載されてございましたが、こちらは肉眼所見でございまして、同用量で病理組織学的検査においてび慢性肝細胞肥大が認められることから、肝の暗調化とともに削除してございます。こちらはいずれの専門委員からも御同意いただいております。

また、2番目といたしまして、3,000 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制が投与1週以降に認められてございまして、結果を40ページの【事務局より】のボックスの中の表にまとめております。こちらは毒性所見とはされておられませんけれども、投与1週から摂餌量の減少もみられておりましたので、摂餌忌避による可能性を考えまして、ARfDのエンドポイントとはしておりませんでした。こちらにつきましても、いずれの専門委員から御同意いただいております。

また、義澤専門委員から1点コメントをいただいております。雄の1,000 ppm以上投与群で限局性尿細管萎縮（両側性）が有意に増加しているということで、再確認したいとコメントをいただいております。事務局のほうでドシエに記載されていた例数について記載させていただきましたので、そちらを御確認いただいて御議論いただければと思います。よろしく願いいたします。

続きまして、41ページをお願いいたします。

ラットの②の試験でございます。こちらは参考資料と前版までされていたものでございます。

42ページの【事務局より】を御覧いただければと思います。こちらにもOECDのテストガイドラインとの相違点と考察が記載されております。こちらにもラットの①の試験と同様、血液凝固に関する項目ですとか、甲状腺関連のものですとか、一部臓器重量の測定をしていないものがあるということで、そちらについて考察がされております。こちらにつきましても、試験の妥当性は担保されているということで、いずれの専門委員からも御意見をいただいているところかと思っております。

続いて、試験の中身につきまして、事務局から5点お伺いしております。

まず1番目ですけれども、15,000 ppmの雄で認められておりました死亡の1例ですけれども、こちらは雌の所見だったということを確認いたしまして、雌のほうに移しております。

こちら、いずれの専門委員からも御確認いただいております。

2番目といたしましては、5,000 ppm以上のところに記載されております雄のRBC減少のところでございます。こちら、括弧して5,000及び7,500 ppm投与群と記載されていたものでございまして、15,000 ppm投与群では統計学的有意差が認められておりませんで、というのは、15,000 ppm投与群というのが毒性が強めに出ている用量でございまして、最終体重なども見ますと、対照群比で雄は44%、雌は61%であるということでございまして、そのようなことも考慮しまして、判断は前版のまま、5,000と7,500の所見ということで、脚注のほうで統計検定の情報を記載するような整理としてはいかがかということで案

を作成しております。該当する脚注は2番目の脚注となっております。

一方、同じ5,000 ppm投与群の、今度は雌のほうで網状赤血球数の増加について、括弧して5,000 ppm投与群のみと書いてあるものなのですけれども、こちらにつきましては、7,500 ppm投与群で増加が認められないようなこともございましたので、扱いについて念のため御確認をお願いできればということをお願いしておりました。

いずれの専門委員からも、網状赤血球の増加については貧血に伴う所見ということで、残しておいてよいという趣旨で御意見をいただいております。小野専門委員からは脚注に落としてはどうかということで、括弧の5,000 ppm投与群のみのところ、事務局のほうで脚注の記載案を4番目の記載として今回追記しております。波線部になります。

また、義澤専門委員からは、5,000 ppm以上投与群からと判断しますというような御意見もいただいておりますので、そちらについて御議論いただけるように、机上配布資料でデータを御用意しております。机上配布資料2-2になります。

網状赤血球数の結果につきましては裏の2ページになりまして、雌は下の段になります。見ますと、5,000 ppmのところは有意差がついているということですが、7,500、15,000のところは記載のような結果でございますので、こちら、扱いについてどのようにしたらよいか、御確認いただければと思います。

続きまして、3番目ですけれども、1,000 ppm以上投与群の雄における肝臓の絶対重量増加、7,500 ppm以上投与群の雌における甲状腺の絶対重量増加についてでございますけれども、こちらも見ますと、15,000 ppmのところはいずれも減少しております。体重増加抑制における影響も踏まえまして、脚注で15,000 ppmを除く投与群で認められた影響でもある旨を記載してはどうかということで、それぞれ記載をしております。脚注は、1番目の脚注と3番目の脚注が該当するものとなっております。

また、1,000 ppm以上投与群の雄における甲状腺の絶対重量につきましても、15,000 ppm以外は10%を超える増加でございましたので、肝絶対重量と同様に記載してはいかかかということで、1,000 ppm以上投与群の所見のところには甲状腺の絶対重量増加も追加しております。

こちらにつきまして、先生方に御同意をいただいております。小野専門委員から脚注の1番の「当該投与群における」の部分は不要だと思いますということもいただいております。

結果を机上配布資料2-3としてデータを御用意しておりますので、こちらも御紹介させていただきます。

机上配布資料2-3を御覧いただければと思いますけれども、肝臓のデータにつきましては3ページ一番右側になってございまして、雄の15,000 ppmのところを見ますと、そこは有意差がついていなくて対照群よりも減少しているというような結果かと思われまふのと、甲状腺のデータは4ページにございまして、こちらも見ますと、15,000 ppmのところ、絶対重量のところはどちらも減少しているかなというところでございますので、脚

注の記載について御議論いただければと思います。

続きまして、4番目でございます。こちらは雌の1,000 ppm投与群で認められました肝絶対重量及び比重量の増加につきまして、肝肥大ガイダンスに基づきまして、適応性変化とする案としておりまして、こちらもいずれの先生方からも御同意いただいております。

また、5番目ですけれども、こちらは前版審議の際に参考資料と御議論いただいております。甲状腺の病理組織学的検査結果が不明ということと、ほかに低用量で実施されたGLPの試験が実施されていることから御判断いただいております。今回、報告書のほうに個別別表がございまして、甲状腺に関する病理所見が認められていないことが確認できましたので、こちらは扱いを参考資料のままとするか、念のため御確認いただければということで、御議論いただければと思います。義澤専門委員からは参考資料でなくてもよいという御意見、また、ほかの専門委員からは参考資料でよいといただいておりますので、よろしくお願いたします。

続きまして、44ページ2行目からでございます。マウスの90日の試験でございます。こちらOECDとの相違点について記載しておりまして、45ページの【事務局より】でございます。こちらは品質報告書のほうで考察はされてございませんでしたけれども、ラットと同様、血液凝固能の測定ですとか、甲状腺ホルモン等の内分泌影響関連の測定などがされていないところございましたので、扱いについて御検討をお願いできればと考えております。平林専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員から評価可能ということで御意見をいただいております。

また、内容につきまして事務局から3点ございまして、1点目につきましては、6,000 ppm投与群の雌における脾臓の比重量減少につきまして、統計学的有意差はございませんけれども、10%の減少であることを考慮しまして、絶対重量と併せて6,000 ppmの雌の所見と記載する案としております。こちらにつきまして、いずれの専門委員からも御同意いただいております。

また、2点目といたしまして、1,000 ppm以上投与群の雄と3,000 ppm以上投与群の雌においてみられた肝重量の増加についてですけれども、この試験はコレステロールの測定がされていないのですが、そのほかの肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化ですとか病理組織学的変化は認められていないことから、適応性変化とする案として記載を整備しておりまして、本文にも記載をしております。こちらにつきましても、いずれの専門委員からも御同意いただいております。

また、3点目といたしまして、3,000以上投与群の雄、6,000以上投与群の雌でみられた体重の変化についてですけれども、雄は投与開始時の体重が低いこともございますが、いずれも投与1週において体重減少が認められることから、ARfDのエンドポイントとする案としております。こちらにつきましても、いずれの専門委員からも御同意いただいております。

亜急性毒性試験まで以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、コメント等いただいたところを中心に見ていきたいと思いますが、急性毒性試験については2番目の試験が新たに追加されておりますが、特に先生方からコメントはいただいております。いずれもかなり高用量で実施されております。LD₅₀も非常に高い値となっております。

それから、薬理試験についても、先生方からは特にコメントはいただいております。

【事務局より】ということで、これはいずれについてもそうですが、混餌投与で摂餌量の低下を伴った体重抑制については、急性参照用量のエンドポイントとはしませんということに先生方は御同意いただいております。

それから、ドシエのほうには、1971年とちょっと古い試験で90日間のラットの試験、マウスの試験がありますが、こちらは前版審議の際に感染症が疑われるということで、今は記載されておませんが、先生方にも御確認いただいて、記載しないということにさせていただきます。

先に進みたいと思いますが、亜急性毒性試験です。(1)のラットの①の試験ですが、こちらは現在のガイドラインとの相違点が幾つかございますが、先生方からは評価資料として採用でよろしいとコメントをいただいております。

事務局からは、1,000 ppm以上の雄で認められた肝肥大については、肉眼所見なので、病理所見としてび慢性肝細胞肥大が認められていますので削除しましたということで、先生方に御同意いただいております。

それから、3,000 ppm以上では体重増加抑制が認められておりますが、こちらは摂餌量の低下も伴っているということで、急性参照用量のエンドポイントとしないことについて先生方に同意いただいております。

義澤先生から、雄の1,000 ppm以上で限局性の尿細管萎縮が増加しているのではないかと指摘をいただいて、40ページの下のほうに事務局よりテーブルを載せていただいておりますが、こちらを見ると確かに増加していると思いますが、義澤先生、コメントをいただけますか。

○義澤専門委員

義澤です。

ドシエを見ても、腎臓のこの変化は影響だと書いてあって、実際にデータを見たら、例数が増えていると思ったのです。この剤は腎臓がターゲットなので、どうなのかと思ってコメントさせていただきました。ただし、片側性と両側性を足すとコントロール群と同じなのです。この試験はFischerラットなのですよね。これはFischerとSDで亜急性、慢毒をやられているのですけれども、Fischerの2年間のものを見ても、Fischerの2年間は47ページですね。1,000 ppmで、1,000 ppmですから、腎毒性が出ていますけれども、ちょっと気になった次第です。特に前回何か議論されたのかなと気になったのですが、

前回議論されているのですか。

○小野座長

事務局、これは前回議論されたかどうかというのは分かりますか。

○町野専門職

御紹介させていただきます。前版の議論を確認しましたところ、特段議論はされてございませんでして、削除については御同意いただいているというような状況でございます、特段そこについて両側性が増えているですとか、そういうところは議論には残っていませんでしたところでございます。

○義澤専門委員

分かりました。

このままで行きましようか。いかがでしょうか。私はちょっと気になっただけなのです。

美谷島先生、どうですか。

○小野座長

美谷島先生、いかがでしょうか。

○美谷島座長代理

今、義澤先生が言われましたけれども、これはもともと慢性腎症に腎臓の影響がかぶっている部分があって、比較的雄のほうが強い。ただ、長期にはどうしても雌も出てくるのです。なので、ベースとしては腎臓への影響はあるのですが、Fischerはどちらかというに出にくい、見つかりにくいほうで、違う系統のSDラットだと見やすいのです。それは系統差も多少あるので、あまりこの試験のほうでははっきりしなかったということが背景にあるのではないかと考えていまして、前回の議論にないのであれば、ここはこのままでいいのかなと私は考えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、両側性と足すと有意差はなくなってしまうようですけれども、そこは今のまま、記載はあえてしないということにしますか。

○義澤専門委員

41ページのSDラットの90日試験は、先ほど言いましたけれども、慢性腎毒が出やすいということなのですけれども、これでも5,000 ppmで腎臓が出ていないのです。だから、今回、私が指摘したFischerラットの基準値は前回の判断でいいかなと思います。

○小野座長

分かりました。

では、若干気になりますが、前回の判断のままとさせていただきたいと思います。

では、先に進みたいと思います。次は41ページからの91日間のラットの試験ですが、こちらはかなり高用量でされておりまして、15,000 ppm、最高用量では雌で死亡が認められ

ています。現在のガイドラインとの相違点は先ほどの試験とほぼ同様でございますが、先生方からは評価に使用して構わないのではないかとコメントをいただいております。

【事務局より】ということで、15,000の死亡例はもともとは雄に書いてあったのが雌であったということで、これは修正されております。

それから、事務局からの②で、5,000 ppm、7,500 ppmの赤血球減少については、先生方はいずれも投与影響として記載を残すということで御同意されております。有意差が認められたのが1,000と7,500というのが、もともとは表の中にあったのを脚注にということで、脚注に記載していただいております。15,000 ppmでは有意差がないのですが、これは体重減少がかなり来ているので、その影響もあるのではないかとと思います。

それと関連するかどうかですけれども、5,000 ppmの雌では、網状赤血球の増加が5,000 ppmだけ有意差があって、ここも脚注に記載ですけれども、これは机上配布資料2-2のほうに血液学的検査のテーブルがございまして、見ると、2-2の2ページ目ですね。網状赤血球の値は雄で5,000以上でいずれも有意差がございしますが、雌では5,000だけ。7,500と15,000ではコントロールと変わらないような値になっているかなということで、脚注の書き方として、42ページの脚注、案1と案2というのがございしますが、こちらはほぼ同様なのですけれども、後ろの「当該投与群における」というのがあるかないかの違いで、こちらはどういたしますか。

義澤先生。

○義澤専門委員

義澤です。

網状赤血球の影響はやはり5,000 ppmであると思うのですけれども、案1、案2のどちらがいいかというと、案1のほうがいいように思いました。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生もよろしいですか。

ありがとうございます。

では、ここは案1の記載にさせていただきたいと思います。先生方、いずれもこれは影響であるというのは御同意いただいておりますので、脚注の記載は案1とさせていただきたいと思います。

それから、③です。肝臓の重量、甲状腺の重量についても同様に、やはり一番最高用量の15,000 ppmでは体重の抑制がかなり来ているせいもありまして、むしろ減少するような形になっておりますが、先生方からはいずれも影響とするということでよろしいでしょうかと回答をいただいております。

それから、甲状腺の重量についての脚注1で、僕は「当該投与における」は要らないのではないかと伝えさせていただきましたが、これは机上配布資料2-3で臓器重量の表を配布していただいておりますが、2-3の最後のページで、甲状腺の実重量は確か

に7,500しか有意差はないのですけれども、比重量のほうは5,000 ppm以上で有意に増加が認められているので、15,000 ppmで有意差がないのは体重抑制のせいだろうということで、「当該投与における」というのはここは要らないのではないかとあって、削除でいいのではないかとコメントさせていただいたのですが、あってもなくてもいいと言えればいいのですけれども、美谷島先生、これはどう思いますか。

○美谷島座長代理

小野先生が御説明になられているように、体重減少がはっきり出てしまっているのです、それに伴って絶対重量はむしろ小さいのですけれども、相対重量にするとちゃんと増えているということからすると、「当該投与量における」と限定する必要はないのかなと、今、話を聞いていて思いました。なので、同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

義澤先生もよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○小野座長

では、こちらについては「当該投与量における」は削除させていただきたいと思います。臓器重量の場合は比重量と実重量と両方ありますのでということで、それ以上の用量では影響だろうと考えます。

では、次、④は雌の1,000 ppmの肝重量の増加は肝肥大ガイドランスに基づいて、適応性の変化というのについては、先生方はいずれも御同意いただいております。

⑤として、この試験は、前回審議の際は甲状腺の病理検査がされていないことと、先ほどの(1)の90日間のラットの試験はもっと低用量でされたものがあるということから、参考資料という扱いになっていたものですが、今回確認したところ、甲状腺の病理検査はされていて、所見が認められていないということが確認できたということで、取扱いについて先生方に御確認いただいておりますが、義澤先生からは参考資料でなくてもよいと思いますと回答いただいておりますが、ほかの先生方は、甲状腺の病理検査の有無はともかく、先ほどから言っているように非常に高用量の試験ですし、もっと低用量でされている試験があるということから、この試験自体は参考資料でもよいのではないかとコメントをいただいておりますが、これはいかがいたしましょうか。変わってくるのは、参考資料とすると、無毒性量云々の記載が必要か要らなくなるかの違いなのですけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

義澤です。

前回参考資料とした根拠の一つに、甲状腺の病理組織学的検査の結果がないということであると。なので、それが出てきたということは、参考資料にしなくてもいいのかなと思

ったのですけれども、ただ、より低用量のGLP試験がきちんとやられていますので、この試験では無毒性量を特定する必要はないと思いますので、これまでどおり参考資料でいいと思います。一つ気になるのは、ストレインが違うということだけです。そこはちょっと気になりますけれども、90日の毒性試験と両方考えたら、毒性に関してはストレインは特に関係ないと思いますので、参考資料で構わないと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生はいかがですか。

○美谷島座長代理

私は参考資料のままでいいなと思っておりまして、それは新しくやられたGLP試験での無毒性量がちゃんと書かれていますので、同じ期間の毒性試験であれば、無毒性量の情報は捉えられているかなということで、参考資料のままでいいと考えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

本日は平林先生は御欠席ですが、平林先生からも参考資料のままとしてよいと考えますとコメントをいただいておりますので、こちらについては参考資料ということで、無毒性量の記載は削除ということにさせていただきたいと思います。高用量での所見が取られていますので、資料としては掲載ということによろしいかと思ひます。

では、先に進みます。(3)90日間のマウスの試験です。こちらについても幾つかガイドラインとの相違がございますが、先生方からいずれも受入れということによろしいとコメントをいただいております。

事務局からは、脾臓の比重量について毒性所見とするということ。それから、1,000以上の雄、3,000以上の雌においてみられた肝重量増加について、こちらは肝肥大ガイドランスに従い、適応性変化とするということ。それから、3,000以上の雄、6,000以上の雌で認められた体重の増加抑制です。これは体重の減少ですかね。こちらについてはARfDのエンドポイントとするという扱いについて、先生方はいずれも御同意いただいております。

ということで、現在の評価書、事務局案のとおりによろしいかと思ひますが、先生方、何か追加でコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、この試験については、事務局案のとおりとさせていただきますと思ひます。

では、先に進みたいと思ひます。慢性毒性試験の部分の説明をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、46ページをお願いいたします。

2行目から8番の慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

【事務局より】でございますけれども、今回イヌを用いた90日の亜急性毒性試験が提出

されておらず、1年間の慢性毒性試験が提出されてございます。1年間の慢性毒性試験のほうでも血液学的検査等の検査が投与26週時点で実施されておりましたことから、90日間亜急性毒性試験がなくても評価可能かどうか、御検討をお願いできればと思います。

小野専門委員、義澤専門委員から評価可能と判断しますということでございます。義澤専門委員からは、イヌの1年試験の予備試験として8週間の試験もあるということでコメントをいただいております。

また、イヌの1年間の慢性毒性試験につきましては、イヌの90日の反復経口投与毒性試験の代替試験としまして、OECDのテストガイドライン、こちら、イヌの亜急性のほうのガイドラインとの相違点が考察されております。そちらは記載のとおりでございますけれども、いずれの専門委員からも評価可能ということで御意見をいただいております。

試験としましては、47ページの1行目から記載をしております試験となります。結果は表36におまとめしております、肝臓の重量増加等が認められております。

続きまして、14行目の(2)の試験、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のラットの①の試験となります。こちらにつきましても、OECDのテストガイドラインとの相違点がございまして、49ページをお願いいたします。

【事務局より】でございますけれども、血液凝固に関する項目が測定されていないこと、それから、子宮重量が測定されていない。また、病理組織学的検査も実施していないものが一部あるということございまして、こちらにつきましても、扱いの御検討をお願いできればと考えておりました。いずれの専門委員からも評価資料として問題ない、評価可能ということで御意見をいただいております。

試験の結果ですけれども、表38におまとめしております、肉眼所見のところは、ほかの試験と同様に肝臓、腎臓のところは削除しております。

また、こちらの試験は、表39にございますとおり、肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度が合計値で増加しているという結果ございまして、背景データ等を用いて、検体投与と関連した発生頻度の増加ではない、関連性はないものと考えたということで、本文のところでまとめていただいております。

48ページの8行目のところです。背景データの値なのですが、前版まで記載されていたのが肝細胞腺腫の値であったことから、有意差が認められています合計値のほうの背景データの値に修正しまして、あと、平均値も追記しております。こちらにつきましても、いずれの専門委員からも御確認の旨を頂戴しております。

続きまして、50ページをお願いいたします。

(3)の2年間の発がん性併合試験、②の試験となります。

こちらガイドラインからの逸脱を御紹介いたします。53ページをお願いいたします。

13行目からの【事務局より】にまとめております。こちら血液凝固能ですとか、子宮重量の測定、それから、病理組織学的検査を一部実施していないということでございましたけれども、いずれの専門委員からも評価可能と判断するということでいただいております。

す。

結果につきましては、51ページまでお戻りいただきまして、2行目からの表41にまとめております。非腫瘍性病変の結果でございます。

事務局から2点ございまして、①といたしまして、雄で3,000 ppmでみられた腎臓の表面粗造化でございますけれども、こちらは肉眼所見でございます、慢性腎症が低い用量からも出ていることも鑑みまして削除しております。また、同様に、同投与群におきまして、肉眼所見で雄で肝臓の退色及び小葉像明瞭化、雌ですと副腎退色がみられておりまして、該当臓器の影響については臓器重量の変化のみということで、病理組織学的変化が認められていないことから、削除すべきかどうか扱いについて御検討をお願いできればと思います。

小野専門委員、義澤専門委員からは記載を残してもよいという御意見、平林専門委員、美谷島専門委員からは削除してよいということで御意見をいただいておりますので、こちら、扱いについて御審議いただければと思います。

また、②といたしまして、1,000 ppm以上投与群の雄、それから、3,000 ppm投与群の雌で認められております体重増加抑制についてでございます、データを51ページから52ページにかけての表にまとめておりますけれども、投与1週における対照群に対する体重の低値の程度を見ますと5%以下なのですけれども、体重の増加量にしますと10%以上の低値がみられるということで、また、摂餌量の減少等は本試験ではみられていないということでございます。

一方ですけれども、ほかの亜急性の毒性試験ですとか2世代繁殖試験等を見ますと、3,000以上の投与群、また、5,000以上の投与群で投与1週から摂餌量の減少がみられることから、これらの結果も考慮いたしまして、ARfDのエンドポイントとしておりませんでした。また、ドシエにおきまして、嗜好性の問題を伴っているという考察がされてございました。

こちらにつきましては、先生方からはエンドポイントとしないことで御同意をいただいております。

あとは、この試験につきましては、表42、表43、表44で腫瘍性の結果がまとめられております。結果を見ますと、胃、甲状腺、鼻部で腫瘍が高用量のところに出ているという結果でございます、胃の腫瘍につきましては表43、44のように再評価して、詳細な所見の確認をしているような結果もございます。

続きまして、54ページをお願いいたします。

2行目から、もう一本の併合試験、ラットの併合試験、3番目の試験になります。こちらからOECDのテストガイドラインとの相違点を21行目の【事務局より】で記載しております。ほかの試験と同様の相違点があるということでございますけれども、いずれの専門委員の先生方からも評価可能という御意見をいただいております。

あとは、事務局よりもう一点ですけれども、前版まで、54ページの15行目のところ、こ

の試験の無毒性量が100 ppmということなのですけれども、(3)の試験と総合評価をするような形で、SDラットを用いた併合試験における無毒性量が20 ppmと記載されていたのですけれども、こちらは試験の結果として記載するよりも、総合評価としてまとめた記載にしてはいかがかと考えまして、55ページの2行目から無毒性量についてということで記載を移しております。こちら、いずれの先生からも記載について御同意の御意見をいただいております。

続きまして、56ページをお願いいたします。

2年間の発がん性のマウスの試験でございます。こちらでもOECDのテストガイドラインとの相違点がございまして、56ページの23行目からの【事務局より】に記載しております。幾つか相違点があるということでございますけれども、こちらにつきましても、いずれの専門委員からも評価可能と判断するというものでいただいております。

また、事務局からは表47について1点でございますけれども、摂餌量減少の発現時期です。増減が大きく変動していたのですけれども、ドシエの記載を基に発現時期を記載しておりますということで、いずれの専門委員からも御同意の御意見をいただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、1つずつ見ていきたいと思えます。

まず初めに、イヌを用いた1年の試験というのがありますが、本剤はイヌを用いた90日の試験というのは提出されておらず、これについては、先生方から特に問題はないとコメントをいただいております。

それから、1年間の慢性毒性試験についても、ガイドラインとの相違点が一部ございますが、こちらについても先生方は評価に用いて特に問題ないだろうとコメントをいただいております。

評価書の記載そのものについては、先生方から特にコメントをいただいております。

それから、(2)のラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験です。こちらについては、表38で肉眼所見の削除、体重増加抑制の発現時期の追記がされております。こちらは肝細胞癌の発生の背景データの記載が合計の値になっていなかったということで、修正がされてございまして、先生方からはいずれも確認いただいております。

話が前後しますが、こちらでも現在のガイドラインから幾つか試験項目の不足がありますが、先生方からは評価資料として評価に用いても問題ないとコメントをいただいております。よろしいかと思います。

次に、50ページからの(3)2年間の慢性毒性/発がん性試験の②について、51ページの表中です。こちらでも肉眼所見が幾つかございまして、事務局からは、腎臓の表面粗造化については、慢性腎症がございまして削除。肝臓、副腎の肉眼所見も記載がございしますが、こちらは病理所見が特にないので残すとなっております。僕は腎臓のほうは削除でよ

ろしいという意見です。病理所見がない変化は残してもいいのではないかなというので、いわゆる事務局案に同意ということだと思いますが、そういうことです。ほかの先生方も基本的には事務局案に同意だと思います。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

義澤です。

事務局案は、病理変化が認められていないので削除してはどうかという話なのですか。

○小野座長

そうでしたか。

○義澤専門委員

①ですよ。

○小野座長

①は、腎臓は慢性腎症が100から認められているので、肉眼所見の粗造化は削除して、ほかに肝臓の退色とか副腎の退色は病理所見が認められていないから、これは残すか削除かを御検討くださいということですね。

○義澤専門委員

小野先生は残しても構わないと。

○小野座長

そういうことです。

○義澤専門委員

私もこのままでいいのではないかなと思います。

○小野座長

美谷島先生、いかがですか。

○美谷島座長代理

今の残すというのは、腎臓のことですか。

○小野座長

腎臓は削除。

○美谷島座長代理

話が行ったり来たりして申し訳ありません。

残していいと思ったのと、よく考えたら、病理所見なしという事務局のお話ですけれども、慢性腎症という病理所見はあるのではないかなと思えてきて。

○小野座長

だから、腎臓は病理所見があるから、肉眼所見は削除。

○美谷島座長代理

肉眼所見は削除でいいのですかね。病理で確認できているからいいのですか。

○小野座長

だから、病理所見があるときは肉眼所見は削除して、病理がなくて肉眼所見しかないようなときはどうしますかという質問です。

○美谷島座長代理

それは同意いたしまして、残していいと思います。失礼しました。

○小野座長

平林先生の事務局案に同意ですというのは多分同じことだと思しますので、ということで、だから、今の表41の腎表面粗造化だけ削除という形でよろしいのではないかと。

浅野先生、お願いします。

○浅野委員

肝臓の退色と小葉像の明瞭化というのは肉眼所見なのですけれども、これに対応する病理所見がない場合は、以前でしたら削っていたような気がするのですが、いかがでしょうか。雌のほうの小葉中心性肝細胞壊死といった病理所見がしっかりあるものに関しては、これは肉眼所見はもともと書いていないですけれども、病理所見として所見を載せているということになります。

それから、先ほどの腎臓のほうでは、御議論のとおりでよろしいかと思うのですが、この肝退色と小葉像明瞭化の肉眼所見について、病理所見がないので、いかがでしょうか。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

確かに病理所見はないですね。ただ、どうなのですかね。重量も動いているので、私は残しておいても構わないかなと思っています。

○浅野委員

では、美谷島先生もそういうことであれば、オーケーと思います。

○小野座長

美谷島先生もよろしいですか。

○美谷島座長代理

今、義澤先生と同じような認識だったのと、重量と酵素ですね。GGTとかTGとか多少動いているところも影響しているのかなと思ってしまったので、今回は残していいのかなと考えた次第です。

浅野先生がおっしゃるように、これまでだったら多分これは削除していたのではないかなと実は思っていました。

以上です。

○浅野委員

分かりました。ありがとうございました。

○小野座長

では、こちらの記載は残すということにさせていただきたいと思います。

では、次、事務局から②ということで、1,000 ppm以上の雄及び3,000 ppmの雌で認められた体重増加抑制については、この試験では摂餌量減少は認められていないようですが、ほかでも同様に体重増加抑制が認められて、摂餌量の低下も認められているような状況がありましたので、急性参照用量のエンドポイントとはしませんでしたということで、先生方からはいずれも御同意いただいていますので、よろしいかと思えます。

この試験についてはよろしいですか。

では、次の試験に行きまして、53ページの試験、OECDのガイドラインとの相違について、こちらも同様ですが、評価資料としての採用は特に問題ないとコメントをいただいております。後からになってすみません。

(4) 併合試験の③の試験です。より低用量でされたものですが、こちらもガイドラインとの相違が同様でございますが、先生方からはいずれも問題はないでしょうとコメントをいただいております。記載そのものについては特に先生方からはコメントをいただいております。

54ページの15行目からの②の試験との総合評価のような書きぶりになっていた部分を、55ページのほうに独立したパラグラフとして記載いただいております。こちらについては、先生方からいずれもこのまとめた記載でよろしいと同意をいただいておりますので、よろしいかと思えます。総合評価として、2年間の慢性毒性／発がん性試験の無毒性量は20 ppmと結論させていただいております。

それから、56ページ、こちらは2年間のマウスの発がん性試験です。こちらも体重、摂餌量減少の発現時期の記載がございます。ガイドラインからの相違点が記載されておりますが、先生方からいずれも評価資料として採用でよろしいとコメントをいただいております。

事務局からは、2,000 ppmの摂餌量減少については、増減が非常に大きく変動しているということで、それを考慮して発現時期の記載をいただいておりますが、先生方からはいずれも、現在の事務局案でよろしいとコメントをいただいておりますので、よろしいと思えます。

慢性毒性試験の部分全体を通して、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

では、先に進みたいと思えます。生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、続きまして、57ページの下の方です。2行目からの生殖発生毒性試験となります。今回新たに追加された試験はございません。

(1) といたしまして、2世代繁殖試験のラットの試験になります。こちらもガイドラインについての相違点がございまして、58ページの下から59ページにかけての【事務局より】でございます。相違点としては10点記載されてございまして、そちらは考察がなされて

おりますけれども、堀本専門委員、栗形専門委員から、①の詳細な状態観察をしていないという点につきましては考察で問題ないということですのでいただいておりますけれども、ほかの点につきましては考察が必要ということで御意見をいただいております。

こちらはリスク管理機関に再考察を求めまして、回答が出されております。机上配布資料2-5として御用意しております。

1 ページ目からが2世代繁殖試験のところとなりまして、ガイドラインとの相違点のうち、膣開口及び包皮分離日齢の未確認、性周期の未確認、精子パラメータの未確認、着床痕の有無及び数の調査未実施、臓器重量の測定（親動物）未実施、凝固線の病理組織学的検査未実施、詳細な精巣の病理組織学的検査未実施、原始卵胞数の計測未実施、児動物の臓器重量測定未実施の点について考察を求めています。

2 ページが回答となります。

①としまして膣開口及び包皮分離日齢の未確認の点についてですけれども、こちらは、F₁動物におきまして、1,000 ppm以上投与群の雄、3,000 ppm投与群の雌の体重が対照群に比較し有意に低かったことから、性成熟の遅延が観察する可能性は否定できないものの、繁殖能の指標に影響がみられなかったこと、子宮、膣、卵巣、前立腺、精嚢、精巣上体等の性ホルモンの影響を受ける臓器において病理組織学的変化が認められなかったことから、評価に影響は及ぼさないと考えるという回答です。

また、②としまして性周期の未確認、⑧の原始卵胞数の計測未実施につきましては、親動物の交尾率、妊娠率に影響がなかったこと、それから、子宮、膣、卵巣の病理組織学的検査で異常がなかったことから、影響は及ぼさないと考えるという回答でございます。

3つ目としまして、精子パラメータの未確認、凝固線の病理組織学的検査未実施、詳細な精巣の病理組織学的検査未実施の点については、親動物の交尾率、妊娠率に影響はないですとか、精嚢、精巣、精巣上体の病理組織学的検査で異常がなかったこと、それから、ラットの90日の試験におきましても凝固線を含む雄性生殖器官の病理組織学的検査で異常がなかったことから、評価に影響は及ぼさないと考えるという回答となっております。

また、4つ目としまして、着床痕の有無及び数の調査未実施の点ですけれども、平均産児数、哺育0日の生存率に影響がなかったことから、評価に影響は及ぼさないと回答となっております。

また、臓器重量の測定の未実施（親動物及び児動物）につきましては、体重の低値が認められることから、臓器重量の変化が認められる可能性は否定できないものの、体重増加抑制に閾値があることですとか、親動物の繁殖能に関する指標に影響がなかったこと、それから、臓器重量測定をすべき臓器のうち、病理組織学的検査を実施し検体投与に起因した影響が認められていないことですとか、ラットの90日の試験で評価がされているということから、安全性評価の妥当性が損なわれることはないと考えられるという回答が来ております。

こちらの回答につきまして、事前に堀本専門委員、栗形専門委員に御確認いただいております。

りましたけれども、回答に対して追加のコメント等はない旨を頂戴しているところがございます。

評価書のほうにお戻りいただきまして、59ページの下のほうの【事務局より】でございます。こちらは3,000 ppm投与群の雌雄で認められております体重増加抑制についてでございます。P世代の親動物になります。投与1週以降に認められておりましたけれども、同時期に摂餌量も減少してございましたので、毒性とはされておられませんけれども、摂餌忌避の可能性があると考え、ARfDのエンドポイントとしてございませんでした。こちらにつきまして、栗形専門委員、堀本専門委員から御同意の御意見をいただいております。

続きまして、60ページの2行目から発生毒性試験、ラットの試験となります。こちらは【事務局より】を御覧いただければと思いますけれども、ガイドラインとの相違点について6点ございます。こちらにつきまして、3番目と5番目と6番目の妊娠子宮重量測定をしていないことですか、外表から判定した性別と内部性別を確認していないこと、それから、不完全な精巣下降／停留精巣の徴候を確認していないことにつきましては、両専門委員から問題ないといただいております。

ほかのものにつきましては再考察が必要ということで御意見を頂戴しておりますので、そちらは机上配布資料2-5のほうで御説明させていただきます。

回答は3ページでございます。相違点としまして、甲状腺ホルモンの未測定、甲状腺の重量測定、病理組織学的検査の未実施、肛門・生殖結節間距離の未測定がございます。

まず1つ目としまして、甲状腺ホルモンの未測定と甲状腺の重量測定、病理検査未実施につきましては、本試験では実施していないということですが、SDラットを用いた2年間の慢性毒性／発がん性併合試験において、甲状腺のろ胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたことから、追加の試験としまして甲状腺ホルモンを測定しているということでございます。その他の試験に記載されている試験となります。

そちらを見ますと、甲状腺の重量の増加が3,000 ppm投与群の4か月目、1,000 ppm投与群の20か月目のみに認められておまして、甲状腺刺激ホルモンにつきましては3,000 ppm投与群で投与期間を通じて有意に上昇しているということです。一方、T₄、T₃につきましては、一時的に有意な変動が認められたものの、一定の傾向は示されていないということです。また、3,000 ppm投与群では肝UDPGTの活性が有意に増加しておまして、そのことから、甲状腺腫瘍の発生については、肝UDPGT酵素誘導によって生じる甲状腺ホルモン排泄の増加によるもので、ラットに特異的な現象であることが判明しているということです。

そのようなことも踏まえまして、影響が出ている用量は1,000 ppmあるいは3,000 ppm投与群、検体摂取量としては66、212ということですが、NOAELとしては100 ppm投与群、8.49が出ているということでございます。そちら、本発生毒性試験において見ますと、胎児の体重に変化がないことが認められておまして、甲状腺影響を引き起こす可能性というのは否定できないものの、その機序については十分に評価されており、閾値の

設定も可能ということ。それから、胎児への影響も認められなかったことから、測定をしていないことによって安全性評価の妥当性が損なわれることはないと考えているという回答となっております。

続いて、肛門・生殖結節間距離の未測定についてですけれども、本試験におきまして、生存胎児の性比や胎児検査における外部生殖器、それから、生殖腺に関連すると思われる異常が認められなかったことから、毒性評価に影響する懸念はないと考えているという回答となっております。

こちらにつきましても、事前に堀本専門委員、栗形専門委員に御確認いただいております。特段追加のコメントはない旨をいただいております。御確認いただければと思います。

評価書のほうにお戻りいただきまして、61ページとなります。

61ページの【事務局より】、下のところがございます。母動物の体重変化量についてARfDのエンドポイントとするかどうかでございますけれども、体重の変化量を【事務局より】のボックスの中の表におまとめしております。そちらを見ますと、490 mg/kg体重/日投与群におきまして、妊娠6～9日の間で体重減少が認められておりまして、そちらはARfDのエンドポイントとする案としてございました。

こちらにつきまして、栗形専門委員、堀本専門委員から御同意の御意見、ARfDのエンドポイントとしてよいということでございます。

続きまして、62ページの2行目からウサギの発生毒性試験でございます。

こちら【事務局より】でガイドラインとの相違点を記載しております。5点ほどございまして、そちらは考察がされております。こちらにつきましては、栗形専門委員、堀本専門委員からいずれも問題ない、評価可能ということで御意見をいただいております。

事務局から2点ございまして、63ページを御覧いただければと思います。

まず、母動物の体重変化量についてでございます。表におまとめしているとおりとなっております。こちらを御覧いただきますと、147 mgのところ妊娠6～12日で体重減少が認められておりますので、そちらをARfDのエンドポイントとしてございます。49 mgのところでも妊娠6～12日で体重が減少しておりますけれども、試験期間を通しての変化を御覧いただきますと、対照群と差がないことも考慮いたしまして、49のところはエンドポイントとしないということで御確認いただいております。こちら、栗形専門委員、堀本専門委員から、事務局案でよいということで御同意をいただいております。

また、②といたしまして、147 mgの胎児のところ第5及び第6胸骨の未骨化の増加、死亡・吸収胚数の増加が出ております。こちらについては、同投与群の母動物で死亡等の重篤な影響がみられること、それから、未骨化については母動物に対する検体投与の影響によって胎児体重が減少したことが原因と本文のほうでも記載されてございましたので、こちらはいずれもARfDのエンドポイントとしない案としてございました。こちらにつきましても、両専門委員から御同意の御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性の関係は新しい試験はございません。

(1)の2世代繁殖試験と(2)の発生毒性試験(ラット)については、現在のガイドラインとの相違点について、詳しい考察が必要であるというコメントをあらかじめ先生方からいただいたものに対して、机上配布資料2-5という形で事前にリスク管理機関を介して回答いただいております。先生方からは御確認いただいて、これでよろしいということだったようですが、堀本先生、コメントをいただけますか。

○堀本専門委員

堀本です。

最初の考察だと単に繁殖能に異常はないという簡単な回答だったのですが、きちんとした形で総合的な評価をしていただいたということで、この考察でいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

○堀本専門委員

あと、61ページのほうのラットとウサギにも関わるのですが、多分申請者はあまり理解してなくて回答されているのかなと思います、少し補足説明します。これで問題ないとしたのは、性別判定の部分なのですが、これは相違点としては、外部の生殖器と内部の生殖器での性別で比較しなさいということがガイドラインにあるのですが、要するに、ラットの場合は外部の生殖器で評価ができるのですが、ウサギの胎児の場合は外部の生殖器では判定できないので、内部も見なければはつきりできないというところが背景にあるので、そういう意味では、この試験ではラットではちゃんと外部で見て、ウサギのほうは内部の生殖器で見てるので、これは特に比較しなくても、そういう方法でやっていたら問題ないと判断していいという意味の回答にしてあります。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、今御説明いただいたとおりで、いずれの試験も相違点、ガイドラインからの逸脱事項はありますが、評価資料としては採用でよろしいということにさせていただきます。

【事務局より】を1つずつ見ていきたいと思いますが、2世代の繁殖試験に関しましては、3,000 ppmの雌雄で親世代の体重増加抑制を1週目から認められていますが、摂餌量減少もあるので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、これは先生方はいずれも同意いただいております。

これは摂餌量の減少も有意差があるのですよね。僕からの質問として、表49には摂餌量

の減少は入れなくていいのですか。

堀本先生、いかがですか。

○堀本専門委員

この辺のところ、入れていないというのはよく分からないですけれども、多分体重増加抑制を重要視した所見という形にしているのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

分かりました。では、今のままでよろしいですか。

○堀本専門委員

今までも摂餌量は入れてはいましたよね。

○小野座長

これは、急性参照用量をみる上では、摂餌量に有意差があるなら入れておいて、それも下がっているからと分かるように記載してよろしいのかなと思ったのですけれども。

○堀本専門委員

入れても問題ないのかなとは思いますが、ただ、最初だけ非常にばらつきがあって、第2週は。

○小野座長

2週目は増えているのですね。

○堀本専門委員

再現性がないというところで、多分前回判断したと思います。

以上です。

○小野座長

では、この試験については今のままということにさせていただきたいと思います。

それでは、次に(2)の発生毒性試験、ラットの試験です。こちらでも急性参照用量に関してですが、490 mg/kg体重/日投与群で体重減少が認められている。こちらについては、先生方からいずれもARfDのエンドポイントとしてよいと書いていただいていますので、よろしいかと思います。

それから、(3)ウサギの発生毒性試験です。こちらは体重減少が49 mg/kg体重で若干あるのですが、程度としては非常に僅かであるということで、147 mg/kg体重を急性参照用量のエンドポイントとするということで、先生方はいずれも御同意いただいています。

それから、147 mg/kg投与群の胎児については、胸骨の未骨化等が認められていますが、これは母動物の体重抑制が非常に出ています。それから、死亡等の影響が認められているということで、母動物に対する影響に基づくものであろうということで、急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたということで、先生方に御同意いただいております。

堀本先生は何か追加でコメント等はございますか。

○堀本専門委員

堀本です。

いえ、特にないです。これでよいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

では、生殖発生毒性についてはこれでよろしいかと思えます。

先に進みたいと思えます。遺伝毒性試験について説明をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、63ページの下のほうをお願いいたします。

遺伝毒性試験でございます。今回、復帰突然変異試験が新たに1つ追加されてございますので、追記をしております。

本間専門委員から意見、修正はありませんということで御意見をいただいております。

(1) 分析用標準品ですけれども、本剤は分析用標準品と原体を用いたものとそれぞれやられておまして、試験が提出されておりますので、別々にまとめられております。

(1) の分析用標準品の結果につきましては表50にまとめられておまして、原体のほうは、お進みいただいて66ページの表51にまとめられております。

追加された試験というのが、67ページまでお進みいただきまして、上から2番目の試験になります。こちらは結果は陰性というものでございました。

事務局から1点お伺いをしておまして、65ページまで一度お戻りいただきまして、14行目からです。遺伝毒性についてまとめたものが記載されておまして、前版までの記載ですと、復帰突然変異試験のうち、非GLP下で行われた一部の試験において復帰突然変異誘発性が認められたが、原体を用いてGLP下で行われた復帰突然変異試験では陰性であった。また、ほかの試験、遺伝毒性試験では陰性であったこと、並びにマウスを用いた小核、優性致死試験において陰性であったことを考慮して総合的に考察すると、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたというような記載をしていただいております。

本剤でみますと、*in vivo*の試験は小核と優性致死試験のみとなっております、農水省のガイドラインを見ますと、復帰突然変異試験の結果が陽性又はその疑いがある場合には、*in vivo*遺伝子突然変異又はDNA損傷試験を実施することとされておまして、そちらは今回は提出されておられませんけれども、そちらについてはドシエのほうでほかの哺乳動物の細胞を用いた遺伝毒性試験の結果、それから、*in vivo*優性致死試験において全て陰性であったことから、*in vivo*遺伝子突然変異試験等の提出は除外することができると考えると説明がされていたものでございまして、念のため確認をお願いできればと考えておりました。

こちらにつきまして、杉山専門委員からは、今回追加されたGLPの復帰突然変異試験が陰性であることから、本剤の復帰突然変異試験の結果、総合的に陰性の判断で問題ないと思えますということで御意見をいただいております。

続いて、67ページにお進みいただきまして、7行目のところ、説明が前後してしましますけれども、こちらはOECDのガイドラインとの相違点についてまとめたものとなっております。

ります。復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験について、相違点についての考察をまとめております。

こちらにつきまして、杉山専門委員から問題ないと考えますということで御意見をいただいております。

遺伝毒性試験につきまして以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

本日、本間先生も杉山先生もいらっしゃらないので、質問をする相手がいないのですが、本剤については一部の試験で陽性の結果が認められていて、農水のガイドラインでは*in vivo*の遺伝子突然変異試験又はDNA損傷試験を実施するという事になっているのですが、そのようなはなっていないものについて問題ないかということで、杉山専門委員のほうから、新たに実施されたAmes試験、復帰突然変異試験で陰性の結果が得られているので、特に問題ないだろうとあらかじめ回答をいただいております。

それから、幾つかの試験については最新のガイドラインとの相違点が認められていますが、いずれも評価資料として採用で問題ないでしょうと回答いただいております。

総合評価として65ページに記載されておりますが、一部の試験で陽性の結果が認められておりますが、他の試験の結果から判断して、生体にとって問題となる遺伝毒性はないでしょうという評価に関して、本間先生、杉山先生からはこの評価で問題はないとあらかじめコメントをいただいておりますので、この事務局案のとおりとさせていただきたいと思っております。

先生方、何か質問等はございますか。よろしいですか。

では、先に進みたいと思っております。経皮投与、吸入ばく露、経口以外のところをお願いいたします。

○町野専門職

68ページをお願いいたします。

経皮投与、吸入ばく露等試験でございまして、こちらに今回おまとめをしております。今回新たに追加されたデータはございません。

(1) としまして急性毒性試験、経皮、腹腔内、皮下投与、吸入ばく露の試験をまとめております。記載整備を幾つかしておりますけれども、特段コメントはいただいていないところでございます。

(2) としまして刺激性、皮膚感作性の試験の結果でございまして、中等度の刺激があるということ、それから、感作性が認められたということに記載しております、前版からの記載でございます。

(3) としまして、21日間の亜急性の経皮の毒性試験、ウサギの試験に記載しております、こちらも特段修正等はいただいていないところでございます。

説明は以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、前版から特に変更はございませんが、先生方、何かコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

では、先に進みたいと思います。その他の試験の部分、説明をお願いいたします。

○町野専門職

70ページの12行目からお願いいたします。

その他の試験となります。今回、腫瘍が認められていることもございまして、その他の試験でメカニズム試験がたくさんやられておりまして、そちらを記載しております。

順番に御説明いたします。(1)として二段階発がん試験(ラット)でございまして。こちらはブタクロールのイニシエーション作用とプロモーション作用の有無を検討するために実施されたものとなっております。

表53に一部誤記がございましたので、事務局で修正をしております。試験の結果としましては、71ページでございまして、15行目から、本試験の結果から、ブタクロールはラットの胃に対してイニシエーション作用はなく、プロモーション作用を示すことが明らかになったという記載をしております。

(2)でございまして。72ページの6行目、腫瘍発生機構に関する試験でございまして。こちらはラットにブタクロールを22か月間混餌投与した試験となっております。メカニズムについて検査されているものでございまして。まず胃の組織の増殖、粘膜の厚さですとか、血清ガストリンの濃度、胃分泌液のpH、ガストリン受容体結合、グルタチオン濃度等とございまして、また、鼻のほうの腫瘍に関しましても細胞増殖性の活性、それから、甲状腺関係では甲状腺重量、甲状腺ホルモンの濃度が測定されております。

こちら、中島専門参考人から、⑦の甲状腺のところに関して一部修文をいただいております。15行目のところと23行目のところとでございまして。

続きまして、(3)の腺胃腫瘍性病変の解析①の試験でございまして。先ほどの(2)の試験で腺胃の腫瘍についてパネルミーティングによる病理組織学的検査が実施されてございます。結果は次のページの表56に詳細がございまして、未分化の進行性腫瘍までを含む胃カルチノイドであったということで記載がされております。

こちら、義澤専門委員から、NSE陽性ですので、悪性神経内分泌細胞腫だと思っておりますということでコメントをいただいております。

また、75ページの4行目から(4)の試験、こちらはもう一つの解析の試験でございまして、ラットを用いた2年間の発がん性併合試験の②の試験と、二段階発がん試験、その他の試験の(1)の試験です。それから(2)のメカニズムの試験において認められた胃の病変について、パネルミーティングが実施されております。

こちらは例数が本文に記載されてございますけれども、下線部のところ、10行目から11行目にかけて、義澤専門委員から、ほかのパネルミーティングの結果で雄1例、雌23例で、

腫瘍の大半は悪性神経内分泌細胞腫ですということでもいただいております、例数なども違いましたので、事務局のほうで少し整理させていただいております。

腺胃の主要病変における評価につきましては、オリジナルの発がん性の併行試験の②の結果も含めまして4回評価されております、表で実施年と評価書の記載の箇所について記載しております。

こちらの(4)の試験につきましては、1994年に行われたものなのですが、そのときに雄1例、雌20例と、あとは追加で初期病変の認められた雄1例、雌6例をそれぞれ分けて集計されております、その旨は評価書の本文の11行目、12行目で記載されております。そちらに対しまして、一方で、最終的に2009年に実施されておりますパネルミーティングでは、そちらの7例も合わせて、合計で28例を用いて再評価されております、こちらでは腺胃の腫瘍発生动物については雄1例、雌23例ということでも評価されていたということを確認しましたので、そちらを御説明させていただきました。御確認いただければと思います。

また、次の76ページにお進みいただきまして、5行目のところです。こちらでも例数について義澤専門委員からコメントをいただいております。こちらはドシエのほうの動物数を合計すると12例となりますけれども、報告書のほうを確認しましたところ、悪性神経内分泌細胞腫、悪性混合腫瘍の両方が認められる個体が1例ございましたので、動物数は11例であるということを確認しまして、そちら、記載を修正しております。

データについては机上配布資料2-4で御用意してございまして、各個体の所見もございまして、そちらも併せて御確認いただければと思います。

続きまして、評価書案76ページをお願いいたします。

17行目から雌ラットにおける胃壁の定量でございまして。一部記載整備をしております。

ほかにも胃や鼻についてのメカニズム試験が続いております、(10)まで前版まで記載されていたものでございまして。

(11)、(12)、(13)につきましては、今回御議論いただく必要があるところでもございまして、公表文献報告書が提出された関係で御議論いただくところでもございまして。

先に(13)のところから御説明させていただければと思います。82ページの13行目のところでもございまして。公表文献における研究結果ということで、今回、公表文献報告書が提出されてございましたので、こちらを追加しております。ブタクロールについて、こちらに記載のデータベースを用いて、記載の期間を検索した結果が報告されております、検索により606報の公表文献が収集されております。そちらについて評価目的の適合性について検討した結果、食品健康影響評価に使用可能とされる公表文献が幾つかということで記載したいと考えております。

公表文献報告書ですけれども、まず農林水産省のほうで文献の収集、選択等のガイドラインが出されております、それに基づいて整理されたものが提出されております。こちらの報告書を見ますと、第1段階、第2段階ということで評価目的の適合性評価がなされ

ておりまして、第1段階では表題と要約による適合性を確認して、明らかに適合しないものは除外されております。そちらで残ってきた第2段階に進んだものが公表文献の報告書にリスト化されているというところをございまして、そこでまた全文を確認しまして、適合性に基づく分類がされて、明らかに目的に適合しないものはそこで除外されるということとなっております。

今回、それに従って、最終的に適合性があると判断された文献のリストが資料3としてまとめている文献になります。

資料3を御覧いただければと思います。

今回、報告書では4報で出ております。こちらにつきまして、調査会で御決定いただきました「公表文献の取扱いについて」に基づく検討を行いまして、食品健康影響評価に使用可能かどうかということで御議論いただければと思います。また、これ以外の文献につきましても、専門委員又は専門参考人から検討してはどうかということでいただいたものは検討できるということで調査会決定において決めていただいておりますので、そちらももしございましたら御指示いただければと思います。

資料3のほうを御説明させていただきます。今回4報出ておりまして、右側の2列については事務局のほうで今回追記したものでございます。研究結果の分類は、調査会決定のほうでいただいております分類でございますけれども、定量的データ、定性的データ、評価に使用しないデータということで、どれに該当するかという案を記載しております。また、分類の判断理由についても一番右のところに記載をしているということでございまして、現時点の案ですと、1番目と2番目は評価に使用しないデータ、3番目、4番目は定性的データということで案を記載しております。こちらについても御確認いただければと思います。

評価書のほうにお戻りいただきまして、定性的データとしたものについての議論がどこになるかということで御説明したいと思っております。評価書案の78ページまでお戻りいただければと思います。

37行目から79ページにかけてのところでございますけれども、まず1つ目の試験、鼻腔粘膜における遺伝子発現に対する影響の比較をした試験でございまして、ブタクロールのほかに類似の化合物としてアラクロール、プロパクロールを投与しまして、どのような遺伝子が発現するかというのをみた試験となっております。そちらの結果を事務局のほうでおまとめした次第でございます。こちらについて評価に使用可能かどうかということで御議論いただければと思います。

事前にいただいたコメントですと、小野専門委員、義澤専門委員からは評価に必要ないと思っておりますというような御意見、それから、美谷島専門委員、平林専門委員からも、考察として利用可能とは思いますが、少し何か説明が必要なのではないかということで御意見をいただいているところでございます。

御議論いただければと思います。

続いて、(12)の腫瘍の総合考察のところでございます、腺胃腫瘍のところは公表文献に係るところでございます。今、腺胃腫瘍につきましては、本文の記載ですと腫瘍の発生メカニズムは不明であるが、以下の経路が可能性として推察されるということで記載されておりまして、ただ、「しかし」としまして、一般毒性試験の全てにおいて粘膜萎縮が観察されていないことですか、二段階発がん性試験で胃粘膜上皮の腫瘍が増加したことなどから、本腫瘍の発生機序よりヒトへの外挿性も否定できないがということで書いていただいているものでございます。

提出された公表文献のうちの3つ目の文献を見ますと、IPCSの発がんのフレームワークを用いて、胃のエンテロクロマフィン細胞腫瘍発現のヒトへの外挿性について述べられております。こちらについて見ますと、ヒトへ外挿される可能性は低いとも述べられておりましたので、こちらの文献を御覧いただきつつ、評価書案のほうはメカニズムについてどのように記載するのがよいのか、また、ヒトへの外挿性について御議論いただければと考えております。

事前にいただいたコメントを御紹介いたします。80ページの下のところです。

小野専門委員からは、胃粘膜由来の腫瘍の発生の可能性については、プロモーション作用と記載してはいかがかということで、そちらは13行目のところに記載を追記してございます。

また、平林専門委員、美谷島専門委員からは、文献から外挿性は低いと考えられるけれどもというようなことで追記をしてもいいかもしれないというコメントをいただいております。

義澤専門委員からは、前回審議では胃の病理所見の再評価の結果は、評価されましたでしょうかといただいておりますけれども、こちらは前回の審議において提出されておりましたので、こちらも含めて評価がされているものでございます。今回の文献は参考になると思うということでいただいております、胃の神経内分泌腫瘍についてはヒトへの外挿は乏しいというようなことに賛成する。医薬品等でも起こるような有名な変化ということでいただいております。二段階発がん性の試験ではプロモーション作用がみられていますけれども、胃腫瘍の増加はイニシエーターが投与されたからであって、ブタクロールが胃粘膜由来の腫瘍を誘発する可能性は乏しいと思いますということで御意見をいただいております。

こちら、メカニズムについての記載、それから、ヒトへの外挿性の記載について御議論いただければと思います。

また、82ページの1行目からの甲状腺腫瘍のところですが、中島専門参考人から、3行目のところ、一部修正をいただいております。

その他の試験につきまして以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

説明ありがとうございました。

時間が結構厳しくなっているのですけれども、どうしますか。中途半端で、説明をいた

だいてしまったのですけれども、その他の試験がかなり、胃の腫瘍、それから、鼻腔の腫瘍があります。

一番最初の二段階発がん試験、これで重要なのは、イニシエーション作用はないということが明らかになっていることだと思います。

その後に、胃の組織の増殖活性について、それから、胃の腫瘍に関してメカニズムの試験がされていて、先生方からは特にコメント等はいただいけません、74ページの一番下のところです。未分化の進行性腫瘍までを含む胃カルチノイドであったというところを、義澤先生からは悪性神経内分泌細胞腫だと思いますといただいています。

義澤先生、これは記載したほうがいいですか。

○義澤専門委員

いえ、これはこのままでいいです。未分化の進行性腫瘍というのは内分泌由来の腫瘍ですということをコメントしただけです。

○小野座長

ありがとうございます。次の試験で記載されていますので、よろしいかと思います。

75ページのほうでパネルミーティングの結果の例数について義澤先生からコメントをいただいて、事務局から説明いただいたとおり、何回か行われていて、先ほど説明いただいたとおりということですが、義澤先生、これはよろしいですか。

○義澤専門委員

実際にデータを見ていて、こんがらがってきたので質問させていただきました。ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、76ページも検査例数は12例ではとコメントをいただきましたが、事務局から説明があったとおり、11例だということですが、こちらもよろしいですか。

ありがとうございます。では、事務局案のとおりとさせていただきます。

それから、(5)は雌ラットにおける胃壁細胞の定量、それから、その先は細胞増殖活性をみた試験が幾つかございます。鼻部、胃いずれもBrdU若しくはPCNAの標識率がラット、マウスでは増加しているといった感じですかね。一方、(9)のアカゲザルではPCNAの標識率の増加は認められていないといった感じかと思えます。先生方からはいずれも特にコメントはいただいております。

先ほど事務局から説明があったように、(11)の鼻腔粘膜における遺伝子発現に対する影響比較試験が今回新たに公表文献情報として追加されております。先生方にあらかじめこれは評価に利用できるか確認がありましたが、僕と義澤先生は特に記載は必要ないのではないかとコメントさせていただいております。美谷島先生と平林先生は、今の事務局の記載ままでは、何を言っているのか分からないと言い過ぎですけれども、ちょっと説明が足りないのではないかとコメントだと思いますが、美谷島先生、いかがですか。

○美谷島座長代理

御説明いただいたとおりで、このままだとメカニズムの解析にはなっていないと思いついて、ただ、81ページの②鼻部腫瘍でメカニズムが書いてあるので、ここで十分かなと思いますので、文献のほうは要らないのではないかなということ同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

義澤先生もこの文献は要らないということよろしいですか。

○義澤専門委員

MMP2の活性化とか、それから、遺伝子の発現は365の遺伝子が動いているのです。メカニズムに関しては要らないと思うので、この文献は記載しなくていいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、もともとのこの文献の目的はアラクロールとブタクロールとプロパクロールを比較しましたということだと思えるのですが、遺伝子発現もあまり明確な結論が出てなかったように私は思いますので、この文献については削除というか、記載は要らないということにさせていただきたいと思いついてます。

80ページから、胃の腫瘍、鼻部の腫瘍、甲状腺の腫瘍のメカニズムの記載がありますが、あと5分しかないのですけれども、ここはどうしますか。あと5分でコメントがまとまるかどうか分からないのですが、12時半まででしたよね。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

そうしましたら、全部を御議論いただくのは無理だと思うのですが、次に事務局で準備することですか方針のようなもの御指示いただければ、次回準備しやすいのですが。

○小野座長

それでは、文章の結論までは今日は決めないということにさせていただきたいと思いついてますが、80ページからのそれぞれの腫瘍のメカニズム、特に腺胃の腫瘍の部分について、次回以降で議論させていただきたいと思いついてますが、それに当たってあらかじめ何かこの資料が欲しいとか、もしございましたら今提案していただければと思うのですが、義澤先生、どうですか。

○義澤専門委員

義澤です。

IPCSの論文を読みまして、まさにこのストーリーなのかなと個人的には思いついてます。やはりほかの農薬でも同じようなことが報告されているのかどうかということと、医薬品でこれは有名な変化だと思いついてます。proton pump inhibitorとかの癌原性試験を実施した時に見られる変化ですので、こういう情報があればどうかなと思いついてました。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生はいかがですか。

○美谷島座長代理

これはラットでよく出る腸クロム親和性細胞様細胞の腫瘍ということで、多分外挿性も低いということが言われている腫瘍でありますので、義澤先生のコメントにも書いていらっしゃるような吉田緑先生の論文とか、IPCSのフレームワークの情報などを補足すれば、多分外挿性が低いとは言えるのではないかなと考えます。なので、その辺があれば、より確度が増すというか、説得力は増すと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、今、先生方からコメントいただいたように、81ページのボックス内にある吉田先生の論文とか、その辺も検討いただければと思います。メカニズ的な部分については次回議論させていただきたいと思います。先ほど公表文献として記載してもらった遺伝子発現のものは要らないということにしましたけれども、もしかしたら、こちらの吉田先生の論文のほうはあったほうがいいのかもしいかなということがあるかもしれませんので、その辺も含めて御確認いただければと思います。

よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

次回なのですけれども、そうしましたら、論文の原著なども御覧いただきながら御議論いただけるということで、評価書案については、若干論文の記載内容に当たるような部分の記載、90ページに追記しておく部分があれば、そのような形で準備して、そのよしあしというか、内容の御確認をいただくという形でよろしいですか。

○小野座長

それでよろしいかと思います。

先生方、吉田先生の論文以外でもし何か参考になる資料とかがあれば、事務局に送っていただければと思います。

ということで、本日は中途半端な形で終わってしまいますが、本日の議論はここまでとさせていただきます。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○栗山課長補佐

それでは、今後の開催日程のほうをお知らせいたします。本調査会ですけれども、次回は4月27日木曜日、午前の開催を予定しております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかに全体として何かございますでしょうか。よろしいですか。

では、ないようでしたら、以上をもちまして第14回の農薬第一専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上