

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第36回会合議事録

1. 日時 令和7年6月26日（木） 13:59～16:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（ベンゾピシクロン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

平林座長、山手座長代理、久野専門委員、小嶋専門委員、中島専門委員、
渡邊専門委員、渡辺専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、杉山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、
塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山守係長、貞廣専門職、
藤原専門職、牧野専門職、倉田技術参与

5. 配布資料

- 資料1 ベンゾピシクロン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 公表文献リスト [ベンゾピシクロン（疫学以外）]
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料 ばく露量算出結果の報告について
- 机上配布資料 ベンゾピシクロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻より少し早いですが、皆様おそろいとのことで、始めさせていただければと思います。ただいまから第36回農薬第三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。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員7名、専門参考人2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3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

皆さん、こんにちは。よろしく申し上げます。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ベンゾピシクロン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇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、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、ベンゾピシクロン農薬評価書（案）。資料2として、公表文献リスト [ベンゾピシクロン（疫学以外）]。資料3として、論点整理ペーパー。参考資料として、ばく露量算出結果の報告について。机上配布資料として、ベンゾピシクロン参考資料。

以上でございます。

不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項については、Web会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

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。

〇 〇〇

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。

○ ○○

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（ベンゾピシクロン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

ベンゾピシクロンは除草剤で、稲に使用します。

今回再評価の対象となっております。

お手元に資料1、ベンゾピシクロン農薬評価書（案）を御用意ください。

先ほど申し上げましたとおり、表紙に経緯を記載しております。今回は再評価に関して第2版の評価をお願いするものでございます。

本剤のこれまでの審議状況につきましては、ARfDは評価されておられませんので、今回設定についての御検討をお願いいたします。

では、続きまして9ページを御覧ください。

本剤について簡単に御説明いたします。

8. に開発の経緯がございますが、こちらは水稻用として開発したピシクロオクタン骨格を持つ除草剤であり、イネ科雑草に対する防除効果を有しております。作用機構は、カロテノイド生合成の制御に伴うクロロフィル量の減少により白化、枯死が引き起こされると考えられております。

では、内容に移らせていただきます。

ページをお戻りいただきまして、7ページをお願いいたします。

こちらは要約となりますが、18行目に、○○より御指摘をいただきました。御指摘に關しましては25行目下のボックスに記載しており、「各種試験結果から、……ばく露評価対象物質を……と設定した。」の文言は、という記載が不足していましたので、御指摘いただきまして、18、19行目に追記させていただきました。

続きまして、10ページを御覧ください。

こちらからⅡ. 安全性に係る試験の概要が始まります。

16行目下の部分に【事務局より】ボックスを設けております。今回、分解物Bの土壤吸着予備試験が提出されておりますが、高次試験は行わなかったとされており、評価書案に記載しませんでしたと記載いたしました。○○より了解いたしましたというコメントを頂戴いただきましたが、後ろのページに記載が残っておりまして、そちらを削除させていただきました。その旨、【事務局より】ボックスで一段下げまして記載しております。

続きまして、11ページをお願いいたします。

31行目から、(2)の好氣的土壤中運命試験の記載を削除する案としております。こちらに関しましては、12ページの7行目下にボックスを設けております。こちらですが、農林水産省テストガイドラインでは条件つき要求となっているものでございまして、削除した旨を記載しております。

〇〇から、こちらの削除につきまして、事務局の判断に同意いたしますというコメントを頂戴しております。

続きまして9行目、(2)の土壤吸着試験に関しまして、事務局で修正した部分がございますので、そちらについて御説明いたします。25行目の表3がございますが、Freundlichの吸着係数 K_{ads} について、 ads を上付きで記載する修正をさせていただきました。

続きまして、13ページをお願いいたします。

14行目から2. 水中動態試験が始まります。こちらに関しまして、その上部に記載されている【事務局より】ボックスで新たに追加された試験について簡単に御説明をさせていただきます。

また、こちらの(1)の加水分解試験は取り消し線を記載しておりますが、その下に【事務局より】ボックスを設けて御説明をしています。ガイドラインに則して実施された新しい加水分解試験が追加提出されていることから削除いたしましたとお伝えしております。〇〇より事務局の判断に同意いたしますというコメントを頂戴しております。

続きまして、16ページを御覧ください。

9行目から3. 土壤残留試験が始まります。こちらの上部に【事務局より】ボックスを設けさせていただきます。容器内試験について、ドシエに記載がないこと及び現行の試験要求はほ場試験のみであることから記載を削除した旨、御説明をさせていただきます。

続きまして、17ページから4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験が始まります。

こちらの(1)の植物代謝試験の①の水稻の下に【事務局より】ボックスを設けさせていただきます。19ページに記載をしております。内容といたしましては、残留放射能及び代謝物について表としてまとめ、本文の記載を修正しましたということで御説明をしております。

同様に、19ページから②の稲幼苗を記載しております。

続きまして20ページ、(2)の作物残留試験を御覧ください。こちらにつきましては、19ページの25行目下から【事務局より】ボックスに記載しております。こちらですが、2ポツ目、初版で記載されている1998年の水稻の試験成績報告書は提出されておらず、ドシエにも記載がありません。代謝物Bを測定した試験はこれのみのため、初版の記載のまま残しました。報告書の提出を受けて評価書に記載する必要があるか、本試験の扱いについて御検討くださいということでお聞きしております。

こちらにつきましては、〇〇より、水稻に対する現行の使用方法に準じ、代謝物Bを分析対

象物質に含めた残留試験を実施する必要があると考えますというコメントを頂戴しております。

続きまして、22ページを御覧ください。

12行目から5. 動物体内動態試験が始まります。

こちらの11行目下から事務局ボックスを設けて御説明をつけております。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、項目名を変更しました。また、新たに追加された試験はない旨を御説明しております。各専門委員、専門参考人の皆様からは特に意見がない旨のコメントを頂戴しております。

また、こちらの試験につきましては、23ページの1行目下より内容について簡単に御説明をしております。初版では記載のなかった $AUC_{0 \rightarrow 168}$ 及び $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 並びに全血のパラメータを報告書Table11~13に基づき追記しましたということで、追記内容、修正内容等について記載をしております、〇〇より確認しましたというコメントを頂戴しております。

ひとまず毒性の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして、7ページ目の要約のところ、ばく露評価対象物質を親化合物にするという文言が欠けていたので、それを追記していただいたということでございますが、〇〇、これでよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

事務局の説明でよろしいかと思えます。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、10ページです。分解物Bの土壌吸着予備試験を削除するというところでしたが、御了解いただいたものの、削除漏れがあったということでございまして、改めて削除したということですが、〇〇、よろしゅうございますか。

〇 〇〇

御説明のとおりでよろしいかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

その次が12ページ目ですかね。これは好氣的土壌中運命試験については必須ではないということで削除したというところで、これも御同意をいただいているところでございます。よろしゅうございますよね。

それから、13ページ目に水中動態試験で加水分解試験と水中光分解試験、GLP対応のものが新たに追加されたというところで、水中動物試験の古い試験は非GLPでもありましたので、削除したということになってございます。これも事務局の判断に御同意いただいているところでございます。よろしゅうございますよね。

ありがとうございます。

それから、16ページ、土壌残留試験については新たに追加された試験がないというところでございます、通常の修正等が行われています。

それから、17ページ目に植物、家畜等における代謝及び残留試験が新たに追加されたという記載がございます。

それから、19ページ目に代謝物Bを分析対象物質に含めた残留試験が行われておらず、それは昔の試験があって、だけれども、それが今回提出されていないというところで、〇〇、これはコメントをお願いできますか。

〇 〇〇

この試験に関しては、最終的には食品健康影響評価のところでも同じようなコメントをさせていただいたのですが、現行の水稲に対しての使用方法がたしか散布回数が2回から3回になっていたと思います。なので、現行の使用方法に準じて、やはり親化合物だけではなくて代謝物Bについても分析をすべきではないかということコメントさせていただいた次第です。

〇 〇〇

これは後で御議論いただくところではございますが、親化合物よりも少し毒性が強いというようなこともあって、きちんとみていただいたほうがよかろうということですが、一方で、古い試験ではかなり残留が少ないというようなことが示されてはいるのですが、使用回数が増えたというところで、それに従った試験が行われていないというところに問題提起をいただいたということかと思えます。

事務局、これはいかがでしょうか。

〇 〇〇

そうしましたら、代謝物Bの毒性の情報について今回追加提出もございましたので、その内容も御覧いただいた上で、食品健康影響評価の部分で総合的に御議論いただくという方向でいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇、よろしゅうございますか。

〇 〇〇

はい。そのような感じで後ほど御議論いただければよろしいかと思えます。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、毒性の先生方、その辺、心して御議論くださいませ。よろしく申し上げます。

そうしますと、その次が22ページですかね。動物体内動態試験については記載を改めたというところで、新たに追加された試験はないというところ。

それから、23ページの表の修正については〇〇から確認しましたというコメントをいた

だいていて、この辺り、特に先生方からはコメントがなかったかと思えますけれども、○
○、よろしゅうございますか。

○ ○○

○○です。

コメントなしということでお願いします。

以上です。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

はい。確認しました。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、急性毒性試験の前までこれでおしまいということでよろしゅうございま
すか。

では、説明を続けてください。

○ ○○

承知いたしました。

では、28ページをお願いいたします。

3行目から6. 急性毒性試験等が始まります。こちらにつきましては、上の【事務局よ
り】ボックスに記載しておりますが、新たに追加された試験はございません。

こちらの急性毒性試験につきましては、同じ28ページ11行目下に【事務局より】の記載を
入れております。内容に関しましては、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエ
での考察となります。こちらですが、内容を記載させていただいた上で各専門委員、専門
参考人より評価可能とのコメントを頂戴しております。

続きまして、29ページをお願いいたします。

2行目から(2)の一般薬理試験が始まります。こちらにつきましては、1行目下に【事
務局より】ボックスでお伺いをしてしております。こちらですが、本剤のADIは設定済み、ARfD
は未設定です。ARfDの検討に当たり、毒性所見の発現用量及び発現時間を記載しましたと
記載をさせていただいており、コメントをいただいた専門委員の方々からは承知した旨を
お知らせいただいております。

では、(2)の一般薬理試験につきましては、30ページを御覧ください。

こちらから表21が始まりますが、先ほど申し上げましたARfDにつきましては一番上の
カラム、中枢神経系のところに記載しております。この内容につきましては、次の31ペー
ジに【事務局より】ボックスを設けて、内容の御検討をお願いしております。

ICRマウス雄を用いた一般状態において認められた直腸温度の低下の後、上昇について、
詳細は以下のとおりですと表を提示させていただいております。有意差が必ずしも継続し

て認められていないこと等からARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいとお伺いをしておりまして、コメントをくださいました専門委員、専門参考人の皆様から同意を得ております。

続きまして、31ページ4行目から7. 亜急性毒性試験が始まります。その上の【事務局より】ボックスで新たに追加された試験はない旨をお伝えしております。

5行目から(1)の90日間亜急性毒性試験(ラット)が始まります。こちらにつきましては、33ページに【事務局より】ボックスを作成しておりまして、お伺いしております。

まず上のボックスですが、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を記載しております。こちらにつきましては検査の未実施等は見られましたが、コメントをいただいた専門委員、専門参考人の方々からは評価可能である旨をいただいております。

説明が前後いたしました、32ページにお戻りいただいて、修文いただいた部分について御説明をいたします。

32ページの14行目から始まる一文でございますが、一部、〇〇から修文をいただいております。所見につきまして整理をいただいております。

また、その下、26行目から始まる表23につきまして、〇〇から修正をいただいている部分もございます。

前後して申し訳ございませんが、33ページにお戻りください。

本試験についてお伺いしている事項について御説明をいたします。

まず①といたしまして、ドシエでの考察について紹介をさせていただきます。現在のベンゾピシクロンの評価書では400 ppm投与群雄での赤血球の減少等、10,000 ppm投与群雌での腎絶対及び比重量増加については毒性所見としております。一方、ドシエでは無毒性量は雄で22.74 mg/kg体重/日、雌で630 mg/kg体重/日を再提案すると、ドシエでの提案がされております。こちらの所見について、種特異的な $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン沈着による腎毒性と関連するものとすべきか御検討くださいとお伺いしております。

こちらに関しまして、各専門委員からのコメントは34ページの下から3分の1あたりのところに記載しています。

〇〇からは、400 ppmの赤血球減少等は毒性としてよいと考えますとコメントいただいております。

〇〇から、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン腎症が貧血を必ず起こすのではないと思われましてコメントをいただいております。

〇〇からは、尿細管好塩基性化の程度増加については、検体による尿細管傷害後の再生像と思われることから、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン沈着と明らかに関連があるとは言い切れない気がします。当日議論願います。また、100 ppm以上投与群雄で尿量増加については、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンの沈着と関連している可能性はあるかなと思われましてコメントをいただいております。

〇〇からは、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン腎症は様々な物質によって雄ラットに誘導されますが、必ずしも貧血を誘導するわけではないと思われまして。現状の評価書案に同意いたしますとコメ

ントをいただいております。

戻りまして、2番目のお伺いについて説明をさせていただきます。34ページ、表の下に②としてお伺いしておりますが、400 ppm投与群雄で認められた乳頭部石灰沈着増加については、農薬専門調査会幹事会で α_2u -グロブリン腎症とは関係性がないとの議論がされた上で毒性所見とされており、毒性所見とする案としましたと記載させていただいております。

こちらに関しまして、各専門委員、専門参考人からのコメントにつきましては、〇〇からこちらの毒性所見とする案に御同意をいただいております。

〇〇に関しましても、毒性所見とする案に御同意いただいております。

また、〇〇についても同意をいただいております。

また、〇〇と〇〇からも御同意をいただいております。

続きまして、35ページをお願いいたします。

2行目から(2)の90日間亜急性毒性試験(マウス)が始まります。

こちらにつきましては、36ページから【事務局より】でお伺いしております。

1番目といたしまして、肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大について、適応性変化とする案といたしましたが、こちらに記載のある10,000 ppm以上投与群の雄で僅かなアルブミンの減少、30,000 ppm投与群の雌で僅かなアルブミン減少及びグロブリンの増加が認められるため、扱いについて御検討くださいとお願いしております。

こちらに関しまして、各専門委員、専門参考人からのコメントは37ページに記載しております。

〇〇からは、他の血液生化学パラメータの変化も乏しいようですので、適応性変化とする案に同意しますといただいております。

〇〇からも、毒性としなくてもよいというコメントをいただいております。

〇〇からは、雄は肝臓の絶対重量も比重量も小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度も、また、アルブミンの変化は僅かであるものの、いずれも用量相関性の変化が認められることから、全ての所見で有意差の認められる最高用量については毒性としてもよいのではないかと考えますとコメントをいただいております。

また、〇〇からは、小葉中心性肝細胞肥大は適応性の範囲としてとどめてもよいかと思えます。当日議論願いますとコメントをいただいております。

〇〇からは、小葉中心性肝細胞肥大とアルブミン減少がともに有意差を示す雌雄30,000 ppmを毒性所見と判断してはどうでしょうかという御提案をいただいております。

戻りまして、2番目のお伺いについて御説明いたします。36ページ、表の一番下になります。こちらを御確認ください。30,000 ppm投与群雄で認められた赤血球容積、ヘモグロビン濃度、赤血球数の低下につきましては毒性所見としませんでした。こちらについて御検討をお願いしております。

専門委員の先生方の御見解につきましては、〇〇からは毒性所見としたほうがよいのではないかと意見を頂戴しております。また、〇〇からも毒性としてはどうでしょう

という御提案をいただいております。〇〇からは、事務局案に同意いたします。毒性としないという御提案をいただきまして、〇〇からは毒性所見としなくてもよいかと思っておりますといただいております。〇〇からは毒性所見と判断したほうがよいと思っておりますという御意見を頂戴しております。

続きまして、37ページをお願いいたします。

2行目から(3)の90日間亜急性毒性試験(イヌ)が始まります。こちらにつきましては、38ページ3行目下に【事務局より】ボックスを設けております。内容につきましては、OECDテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察を記載しております。相違点について御確認いただいた上で、各専門委員、専門参考人の皆様からは評価可能である旨のコメントを頂戴しております。

〇 〇〇

では、28ページにお戻りいただきまして、急性毒性試験等でございます。

まず、急性毒性試験の試験については、OECDテストガイドラインとの相違点、考察等、先生方は皆さん受入れ可能ということございました。

それから、ARfDの検討に当たって表を整理したというところにつきましても、先生方から御同意をいただいております。

それから、29ページから始まる表21、一般薬理試験概要でございます。30ページ冒頭の中樞神経系の記載を整備していただきました。また、31ページ目に直腸温度の低下の後、上昇がみられたことをARfDのエンドポイントとしなかったということにつきましても、先生方皆さんから御同意を頂戴したところでございます。

先生方、ここまでは何か追加はありますか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、亜急性毒性試験に行きます。

90日間亜急性毒性試験、ラットの試験でございます。所見についてちょっと整理をさせていただきます。

それから、表23の乳頭部石灰沈着のところを「腎」と〇〇から追記していただいております。

OECDテストガイドラインとの相違点あるいはドシエの考察につきましては、先生方から御同意ということございまして、事務局からは2点御質問がありました。1点目が貧血の扱いでございまして、2点目が腎乳頭部の石灰沈着の増加についてでございます。

貧血については、血液毒性も否定できないかもしれない、腎病変と関係がないと断定ができないというようなことで、これを取るか取らないかというところで少し意見が割れているようなので御意見を頂戴したいと思っておりますが、どなたから行きましょうか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

貧血はラット2年間でも少し出ているようなデータだったと思われるので、一応血液毒性があるのではないかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。これはたしかマウスでもみえているしというところもございましたよね。

それから、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

弱い変化なのですよ。ヘマトクリット、ヘモグロビン、RBCがそろって約5%ぐらい低下しているので、影響と取っていいのかとは思いました。腎臓のほうで変化が出ているということですが、 α_{2u} -グロブリンで常に貧血が出るということではないのですけれども、それに含めてもいいのかとも思います。ヘマトクリット、ヘモグロビン、RBCがそろって約5%ぐらい低下しているので、毒性にしていきたいと思います。

○ ○○

確かに5%は微妙ですよ。

○ ○○

回復群は投与をやめると回復しているということもありますし、ヘマトクリット、ヘモグロビン、RBCが減っていて、MCVが若干大きくなっているので、造血して若い血球が存在しているので、強い造血機能への影響はないことは確かだと思います。

○ ○○

ただ、やはり壊れていて、少し亢進しているというような像がみられるということではありますよね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、これはほかの試験との整合性とかということも考慮すると、マウスでも所見がみられているというようなこともありますので、貧血に取ろうということにさせていただきたいと思いますが、それでよろしゅうございますか。

○○。

ありがとうございます。

○○もいいですね。

ありがとうございます。

○○の御意見は必ずしも取らなくてもというようなことだったかもしれませんが、でも、言い切れないと書いてあるからいいですね。

それから、次の②が腎乳頭部の石灰化沈着増加についてでございます。これは皆さん毒性所見で御同意いただいているところでございます。α_{2u}-グロブリンの沈着による腎毒性とはあるものの、必ずしも乳頭部石灰沈着増加については関連がないだろうというようなことが幹事会のほうでも議論されて、毒性所見とされたということで、先生方もこれについては御同意いただいたということでございますので、そのようにさせていただきたいと思っております。

〇〇、ご意見を伺いたしたいと思います。

〇 〇〇

この動きに関しては毒性として取ってもいいかと思っております。

尿細管の好塩基性化の程度増加については、α_{2u}-グロブリンによる変化ではないかなと考えます。その理由としては、確かにα_{2u}-グロブリンは非常に短期であれば蓄積する程度で、よく発がん性などでは長期になるとだんだん蓄積して、尿細管上皮が傷害を受けて、その増殖性の変化によって、場合によっては腫瘍を起こすということが言われているのですけれども、今回の場合、もしそうであるならば、クレアチニン、尿の異常が全然出ていませんので、私は局所的ですけれども、α_{2u}-グロブリンと全く別の機序でこの尿細管が、再生的な変化になったのではないかなと考えています。その一つの考えとして、②にあります腎の乳頭部ですね。恐らくここは何らかの血行障害みたいなのが起きて、腎乳頭が壊死を起こして石灰沈着が起きたと考えます。α_{2u}-グロブリン、好塩基性化の増加というのは含めないほうがという2点を私の意見として言わせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

尿細管好塩基性化の程度の増加というのは、α_{2u}-グロブリンの沈着として所見を整理していたところではございますが、これはそうではなくて所見として取ったほうがよかろうというのが〇〇の御意見だと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません。僕、コメントで間違えているところがあって、訂正させてください。「関連性があると思われませんが」と書いているのですけれども、これは全く勘違いしていて、関連性がないということに訂正させていただきます。毒性とすることには同意しているので、結果は変わらないのですけれども、そこをまず言わせていただいて、今の〇〇のコメントに関することですよ。好塩基性の尿細管の変化を毒性とすることでしたか。

〇 〇〇

〇〇の御意見としては、α_{2u}-グロブリンの沈着と必ずしもリンクしないのではないかと、腎乳頭部の石灰化もあるしという御意見なのですからけれども、それを所見として表に書き込ん

で、本文を修正するかどうかというところなのですが、それはどうでしょうか。難しいような気がします。

○ ○○

○○は腎臓の専門家でいらっしゃるのので、これに反論は難しいと思います。そう言われたら、はい、そうですという感じでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

もしそうだとすると、これはどこから毒性ととりますでしょうか。100 ppm以上から所見があるということになって、そうすると、かなり評価値が下がってしまうということになるのですけれども、○○、その辺りはいかがですか。

○ ○○

好塩基性の変化なので、やはり尿細管の何らかの傷害があって、僕は再生像と考えるのですけれども。

○ ○○

でも、それが α_{2u} -グロブリンの沈着が理由で起こったということが否定できないのであれば、ここはこのまま整理させていただいたほうがいいのかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

この所見が出ているということで、何らかの影響を与えているというのはあるような気がしますけれども、分かりました。議論していただいたということで、このままで進めていただいて結構です。ちょっと難しい点もあるかと。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もいいですか。

○ ○○

それでよろしいと思います。

○ ○○

乳頭部の石灰化については毒性としてこのまま取りますので、それが残るところで御了承いただければと思います。

そうしますと、ここが取りあえず終わりました。次が35ページ、(2)の90日間亜急性毒性試験、マウスの試験でございます。ここではやはり2点お伺いがされていて、①が肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大については適応性変化とする案としたけれども、僅かなアルブミンの減少だとかというのがあるので、それをそのまま適応性変化でいいですかというのが御質問です。②が先ほども御議論いただいた貧血の所見に対するものでございました。

まず、①の適応性変化でいいのではないかというようなところでございますけれども、〇〇、〇〇は毒性としなくていいでしょうということ、それから、〇〇も基本的にはそのように。私と〇〇は、アルブミンは僅かだけれども、最高用量だけは取っておいてもよいのではないですかというような意見をさしあげたところでございます。

いつもトップバッターで申し訳ありませんが、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

適応性変化とした理由としては、18か月間のマウスの試験も適応性の判断だったようにしたので、それで適応性でもよいのではないかと考えました。

〇 〇〇

してもいいのではないかと。最高用量だしというだけのことです。だから、それは統一してお考えいただいたほうがよくて、18か月間の試験が適応なのだから、短いところでさらに毒性と取る必要がないというような整理であれば、もちろんそれはそれでと思います。

〇 〇〇

では、そういうことをお願いします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

血液生化学の結果から肝細胞は壊れておらず適応ということで、毒性としなくてもいいかと思ったところですが、この辺りも僅かな変化なので、背景データとかも一緒に載せてくれたほうがいいなと。

〇 〇〇

アルブミンですか。

〇 〇〇

はい。背景データ等が提示されていないので、ほかの先生方のように毒性は最高用量だけ取っておくというのもありという気持ちもございます。

〇 〇〇

すごく少ないのよね。

事務局、お願いします。

〇 〇〇

少しだけ補足させていただきますと、この後長期の試験も御覧いただくのですけれども、18か月間のマウスの試験は、〇〇が18か月間のところで御指摘されているのですが、血液生化学的検査は、発がん性試験では実施されないの、病理組織学的変化として肝毒性を示唆するようなものは出ていないと思うのですけれども、血液生化学的検査については比

較できないという点もありますので、そこも御考慮いただいて御検討いただくか、長期のほうも御覧いただいてから戻っていただくかのいずれかというやり方もあるかなと思って伺っていたところです。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そのようにしましょうか。統一的に判断したほうがいいと思いますし、思い出しました。この短期の血液生化学的な検査を前提に18か月間のほうの試験の結果を考察していたので、長期の試験から短期の試験を想定するのはいいのですけれども、逆はどうかと思ったこともありましたので、この点はもう一度戻っていただいてというところで、ペンディングにさせていただきたいと思います。すみません。ありがとうございます。

それから、貧血については、先ほどのラットでも毒性所見としたところでもございまして、この剤の特徴としてそういった血液に少しさわるようなことがあるのかなのかというようなところを考えますと、それなりに数字も下がっていますし、最高用量の貧血は取ってもいいのではないかということが○○、○○から言われていて、それから、○○もそうですね。毒性と取ったほうがいいというようなことでございまして、そういうことであればとは思いますが、○○は毒性所見としなくてもいいのではないかというような御意見でございますので、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

私の見方は、この試験において、確かに雄の30,000 ppmで赤血球系の動きが下がっているのですけれども、一方、同じ30,000 ppmの雌をみると動きに変化があるところで、私は取らなくてもいいとそこのポイントで判断しました。先ほども言いましたように、先ほどのラットの90日間の試験で赤血球系の動きが下がっているというのが出ていますので、それのほうを重視して考えると。

毒性として取っていいかと思います。

以上です。

○ ○○

では、取りあえずこれは事務局は毒性所見としませんでしたということでございしましたが、差し当たり毒性所見ということにしておいて、でも、1番目の適応性変化をどうするかというところがペンディングになっていますので、18か月間の試験をみた上でこの試験については改めて評価をするというところで、結論はペンディングということにさせていただきたいと思います。

そうしますと、その次が90日間の亜急性毒性試験のイヌでございます。これはガイドラインの相違及びドシエでの考察を先生方皆さん受入れ可能ということでございましたので、ここまでですかね。

ここまでで何か忘れたこととか、よろしゅうございますか。

そうでしたら、事務局、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○ ○○

では、続けさせていただきます。

38ページ5行目から慢性毒性試験及び発がん性試験が始まります。6行目から(1)1年間慢性毒性試験が始まりまして、39ページで(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験が始まります。こちらの試験ですが、ADI設定根拠の試験となっております。

まず最初に2行目ですが、ラットの系統に関しましては○○より修文をいただいております。

事務局よりお聞きしている事項に関しましては、40ページから始まります。

まず一番上のボックスですが、こちらはOECDテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察となります。内容につきましては検査の未実施ですが、御意見をいただきました専門委員、専門参考人の皆様からは評価可能である旨のコメントを頂戴しております。

次のボックスに移らせていただきます。こちらは試験の内容についてのお伺いとなります。①といたしまして、1,000 ppm群雌に認められた乳腺線維腺腫の発生率の有意な増加について確認をさせていただいておりますが、今般、背景データとの比較報告書が提出されていることから、念のため御確認くださいとお聞きしております。

こちらに関しましては、各専門委員の先生方からの御意見は42ページに記載しております。○○、○○、○○、○○、○○より、こちらの事象に関しましては偶発的所見との判断でよいと思えますとのコメントを頂戴しております。

戻りまして、40ページ下ほどになりますが、2番目のお伺いとなります。本試験の無毒性量は雄で100 ppm、雌で1,000 ppmとされておりますがということで、ドシエでの考察を御紹介しております。内容に関しましては、41ページに移りますが、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験の親動物で認められた下垂体の好塩基性細胞水腫性の増加を最も低用量でヒト健康に影響を及ぼす可能性のある所見と判断し、本試験のNOAELである63.6 mg/kg体重/日を基に許容一日摂取量を設定するのが適切と考えられた。これを根拠として、安全係数100で除した0.636 mg/kg体重/日を許容一日摂取量(ADI)として設定することを提案する、と記載されています。

初版の審議時におきましては、10,000 ppm(427 mg/kg体重/日)の投与群雌で尿pHの低下、総コレステロール、総蛋白、グロブリンの増加、肝絶対及び比重量増加が認められたことにより雌の無毒性量は1,000 ppmとされ、雄では検体投与による毒性所見なしとして無毒性量は最高用量100 ppmとされた結果、3.43 mg/kg体重/日がADIの設定根拠とされております。

一方、EPAでは、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は雌雄とも最高用量、雄で100 ppm、雌で10,000 ppmとされておりますということで、ドシエでの考察とEPAの評価について列記して御確認をお願いしております。

続きまして、43ページをお願いいたします。

2行目から(3)18か月間発がん性試験が始まります。こちらにつきましては、【事務局より】ボックスを43ページの19行目下に記載しております。

最初のボックスに関しましては、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察となりまして、コメントをいただきました専門委員、専門参考人からは評価可能との御意見を頂戴しております。

この試験の内容につきましては、44ページから始まるボックスに記載しております。①といたしまして、初版審議において毒性所見とされた30,000 ppm投与群雌雄における小葉中心性肝細胞肥大及び肝絶対及び比重量増加について、本試験では血液生化学的検査が実施されていないことから、血液生化学検査が実施されている90日間亜急性毒性試験の結果も参考に適応性変化としておりますということで、御確認をお願いしております。

こちらにつきましては、各専門委員のコメントはボックスの中ほどから始まります。

〇〇からは、事務局案に同意する旨、コメントをいただいております。

〇〇からは、適応性変化とする案に同意しますとコメントをいただいております。

〇〇からは、血液生化学的検査について、短期試験の結果を長期試験の参考にしたという理由は少し無理があるように思いますとコメントをいただいております。

〇〇からは、適応性変化とすることです承です。また、雌雄とも最高用量30,000 ppmで無毒性量との判断でよいと思いますとのコメントをいただいております。

〇〇からは、本試験では赤血球系の血液学的検査及び血液生化学検査が実施されていないことから、肝臓への影響は毒性所見とみなす(否定できない)ということになると思いますとコメントを頂戴しております。

続きまして、2番目のお伺いになります。44ページ中ほどを御確認ください。30,000 ppm投与群の雌で門脈周囲性肝細胞空胞化の増加が認められますということで、こちらにつきましては初版審議時にも毒性所見とされておりませんが、有意な増加であることから扱いについて御検討くださいとお願いをしております。

専門委員、専門参考人からの御意見はその下となります。

〇〇からは、毒性と考えたほうが良いとコメントをいただいております。

〇〇からは、検体投与の影響とは考えないことでよいと思うとコメントをいただいております。

〇〇からは、ドシエの考察には同意しかねますが、初版審議時の判断に異論はありませんとコメントをいただいております。

〇〇からは、他の試験でも認められない所見ですので、毒性所見としなくてもよいと思いますとコメントをいただいております。

〇〇からは、上記の貧血・アルブミンの議論とは別に、肝重量の増加と併せて毒性影響とみなすべき所見だと思いますとコメントをいただいております。

続きまして、45ページをお願いいたします。

2行目から9番の神経毒性試験が始まります。そちらの上のボックスから新たに追加さ

れた試験について御紹介をして、〇〇から確認しましたとのコメントを頂戴しております。

3行目から始まる(1)90日間亜急性毒性試験につきましては、11行目に〇〇から修文を頂戴しております。

〇 〇〇

38ページにお戻りください。

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず(1)1年間慢性毒性試験、イヌの試験で、これについては修文をいただいたところ です。

それから、(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験です。系統が違っているということを〇〇が直してくださいました。

それから、OECDテストガイドラインとの相違点やドシエの考察については、先生方から受入れ可能というお返事をいただいております。

事務局からのお問合せは2つございました。一つが乳腺線維腺腫の発生率の有意な増加についてでございますが、これは背景データ等を判断して、1,000 ppmだけということもありましたので、偶発所見でよいということで先生方皆さんから御同意を頂戴したところ です。

次に②の無毒性量です。ADIの設定については総合的に後で御判断いただくということにさせていただいて、まずはこの試験の無毒性量について御議論いただければと思っております。それを踏まえた上で、ドシエの記載はそれとして、この試験の無毒性量をどうするかというところで御議論いただきたいと思っております。雄については100 ppmになる、雌は1,000 ppmというところで、これまでどおりというような御意見を〇〇からはいただいて、〇〇からは少し違うとかというところでございますので、ここは先生方から順番に御意見を頂戴できればと思っております。

まず〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

従来どおりの解釈でいいかなと思ひまして、雄は100 ppm、雌は1,000 ppmでいいと考えております。

以上です。

〇 〇〇

雄は、結局、これは用量設定の問題ですものね。

〇 〇〇

そう思います。

〇 〇〇

それにもかかわらず、何を言っているのだらうと。だから、ADIの設定はちょっとよけておいて、この試験については雄の100 ppmは当然かなと私も思いました。ありがとうございます

ざいます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私はこの試験としてということではないことで回答してしまいましたが。

〇 〇〇

いえ、私が勝手に今日そういうふうに設定をさせていただいたので、いいのです。先生の御意見も従来どおりですよ。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。

だから、この試験については、雄は最高用量、雌が1,000 ppmというところでいいかと思っていますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

この試験に限って言えば、雄は100 ppmであります。最終的にADIに関しては生殖発生試験との兼ね合いも書かれていましたので、その際には生殖発生毒性試験で認められた下垂体の好塩基性細胞水腫性変化はどういうものかというのは議論が要るかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

だから、この試験については、これまでどおり雄が100 ppm、雌が1,000 ppmというところで御判断いただいたというところで、〇〇もたしか同じ御意見だったと思いますので、この試験の無毒性量については変更なしということにさせていただきます。ありがとうございます。ADIの議論は後ほど総合的にさせていただきたいと思えます。

(3) 18か月間の発がん性試験のマウスです。先ほどペンディングにした90日間試験も併せてお考えいただければと思いますけれども、まず、最新のOECDテストガイドラインとの相違及びドシエでの考察については先生方皆さんから受入れ可能というお返事をいただいています。

事務局からの御質問は2つで、一つが適応性変化、それから、もう一つが門脈周囲性肝細胞空胞化の増加というところでございます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

事務局案でいいと思います。特に意見することはなくて、このとおりです。

以上です。

〇 〇〇

ただ、この試験は血液生化学的検査についてやっていないのですよね。〇〇も御指摘のとおり、杓子定規に判断すれば、これは毒性と取らざるを得ないというようなところですが、それを短期の試験の結果が大丈夫だったから18か月間の試験も大丈夫だと思うので、これは適応性変化にしますというのがいかなものかというところかと思えますけれども、どうでしょうか。

○ 〇〇

ちょっとけしからんかなとは思いますが、仕方がないかなと。

○ 〇〇

仕方がないですか。

○ 〇〇

いえ、もうちょっとだけ考えさせてください。すみません。

○ 〇〇

分かりました。

そうすると〇〇に行くのですけれども、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

適応性ということでコメントはしたのですけれども、確かに生化学の検査がないということで、肝細胞が壊れていないのかとか、その辺、情報が少ないことは確かで、ほかの先生方がおっしゃるように、短期でそうなっているから、投与を重ねていっても、肝細胞が壊れていないのかと言われれば、分からないと思いました。なので、この試験は発がん性を評価するのがメインの試験ではあるので、それはそれでちゃんと評価はできていますが、ここは言わば杓子定規に取って、生化学がないから適応性とせず、その変化は毒性と取るということもいいのかと考え直しているところです。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、御意見をお願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

悩ましいですね。このマウスの18か月間の試験に関して言えば、何らかの肝細胞障害のような変化があれば、毒性として取れるとは思いますが。ということで、これをどのように判断するかということになると、先ほど90日間、アルブミンの減少をどう捉えるかということになってくるのかなと思います。

90日間のマウスのところで書いたのですけれども、ここは適応性変化でとどめていいのではないかとということで意見したのですけれども、この辺りが気になって、アルブミンの減少がどういう意義なのかと気にして。

マウスの90日間のほうの小葉中心性の細胞肥大は適応性ではなくて、やはり肝細胞は毒性所見として取ったほうがいいのかということで、それに基づくのであれば、こちらの18か

月間のマウスの試験、適応性変化としては取らないほうがいいのかと今は思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、御意見はまとまりましたか。

○ ○○

○○です。

さっき90日間のほうで、18か月間のほうをみて適応だから90日間のほうは適応ですということ言いましたけれども、これだと堂々めぐりなのですよね。丸く収めるにはどちらも毒性という考えが一番矛盾しないかと考えます。ですから、毒性と取ってというふうに考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、初版審議において毒性所見とされたものをそのまま踏襲するということよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうすると、その次、門脈周囲性肝細胞空胞化の増加です。これをどうしましょうかということなのですけれども、これは前版では毒性には取られてはいなかった。ただ、90日間の試験の結果からこれも大丈夫というのもどうかということがあるので、私は前版の御議論を尊重しようかと思ったので、初版審議時の判断には異論ありませんと書きましたけれども、これも併せて毒性所見と取ったほうがいいのかというのが○○の御意見だったと思いますし、先生方、これまでの御議論の中でこの所見はどうしましょうかというところ、御意見をお聞かせいただければと思うのですけれども、○○。

○ ○○

○○です。

空胞化自体は肝障害の形態的变化だと思っていますので、毒性と取っていいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

先ほどの肝臓の変化は、適応としなくて毒性と取るという方向で来ているので、これも毒性と考えてしまうというほうが統一感はあるかと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

こういう空胞変性という所見が一番困るのですよね。本来であればもう一歩進めて、特別な染色をしてもらうのが一番いいと思うのですが、考えられる空胞としては。

あるいは小胞体ですよね。小胞体のようなものが水が入り込んできて拡張したのか、どれかよく分からないということで、それをまず議論すべきかと書きました。そういう意味で、所見と捉えてもいいかということで、私は毒性所見としなくてもよいという判断をしました。ただその一方で、やはり空胞変性という本体が分からないということは、そこにやはり判断すべき考えというか。ちょっと意見を変えますけれども、毒性として取ってもいいかという判断をします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、この小葉中心性肝細胞空胞化についても、門脈周囲性肝細胞空胞化の増加についても毒性所見として挙げていただくということにさせていただきたいと思います。

事務局、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、ちょっとお戻りいただいて、90日間のマウスの試験でございます。ペンディングにした36ページのところなのですが、肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大について適応性変化とする案としましたというところについてですが、アルブミンの減少もあるしというようなところで、最高用量だけは毒性と取ったらどうだろうというようなことで私と〇〇は意見を出していたところがございますが、これについては改めて18か月間の試験の結果も踏まえた上で、先生方の御判断はいかがででしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

毒性とすることに同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

最高用量だけですよね。

〇 〇〇

もちろんです。すみません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

私も最高用量について、アルブミンについては被験物質の影響を毒性と取ることで同意します。

〇 〇〇

貧血は取るということで決めてあったのですよね。

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

先ほどの18か月間発がん性試験のところでも述べたのですけれども、小葉中心性の肝細胞肥大というのは適応性の範囲で考えるならば、血液生化学的な指標ですね。

悩ましいのですけれども、アルブミンが減少した。ただ、非常に僅かなのですけれども、やはりアルブミンの減少も肝機能障害の一つだという記載もあるので、〇〇、〇〇、毒性と取っていいだろうと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、90日間の試験についても、最高用量30,000 ppmの肝臓の所見については毒性として取るということにさせていただきます。ありがとうございます。

〇 〇〇

恐れ入ります。

肝臓の病理の所見、肥大と、アルブミンは雌雄とも減少で、雌のグロブリンの増加はよろしいですか。

〇 〇〇

グロブリン増加はいいのではないかな。

どうですか。みんな渋い顔をしている。取らなくていいですよ。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

取らなくても。

〇 〇〇

取らなくてもいいそうです。ありがとうございます。

よいですか。

そうすると、御説明いただいた最後が、45ページにお戻りいただいて、9. 神経毒性試験でございます。これについては今回追加された試験でございます。修文が入っておりますけれども、それ以外に特に御意見はなかったかと思えます。〇〇からは追加について御確認いただいたというところです。

先生方、よろしゅうございますでしょうか。

では、毒性はここで終わって、生殖発生毒性は先生方2人ともいらっしゃらないのですけれども、どうします。飛ばして次の遺伝毒性にしましょうか。それとも御説明だけ伺ったほうがいいですか。

○ ○○

手短に説明をさせていただいて、先生方から確認が必要という御意見がありまして、その点を次回までに確認しておくことでよろしいかということと、一般毒性の先生にも御覧いただきたいというコメントもありますので、そういうコメントがあったという御確認です。その点を中心にお願ひできればと思います。

○ ○○

承知いたしました。

そうすると、毒性の先生方、ちゃんとその辺のところに答えられるように聞いていてください。お願いします。

○ ○○

では、45ページ15行目からお願いいたします。10. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験につきましては、46ページの下26行目から【事務局より】ボックスでお伺いしております。

最初のボックスに関しましては、OECDテストガイドラインとの相違点及び考察についてでございます。こちらに関しましては、逸脱内容は47ページ上から始まっておりまして、1番として交配期間が1週間長い、2番として甲状腺重量の未測定、3番として精子検査を精巣では実施せず、精巣状態のみで実施ということの3点でございます。

続けてお話をいたしますが、専門委員からの御意見につきましては47ページの中ほどから、○○から御意見を頂戴しております。1番に関しては考察を受け入れます。2番に関しましては少し御質問をいただいております。甲状腺に肉眼的・組織学的な異常所見がないということですが、大きさは正常ということで間違いないでしょうかという御質問をいただいております。

こちらに関しまして、こちらの一段下がったところに【事務局より】で対応する内容を記載しております。甲状腺の大きさの測定はこの試験ではされておきませんが、2年間慢性毒性試験の衛星群で26週以降の甲状腺重量の測定があり、いずれも有意差はありませんということでデータを提示させていただいております。

3番目の逸脱に関しましては、私の解釈誤り、又はアップデートされていないかもしれませんが、精子検査について、組織検査では精巣及び精巣上体の両方で実施、精子の数や運動能などについては精巣又は精巣上体から採取した精子を用いて実施すると理解していただきましたといただいた上で、ドシエでの考察を受け入れますとコメントをいただいております。こちらの御質問につきましても、48ページの上のほうに3番といたしまして、テストガイドラインの内容について確認した事項を記載させていただいております。

続きまして、この試験に関する内容のお伺いになります。2つ目のボックス、1番目に関しましては、今回、毒性所見を表として本文を整理した旨をお伝えしております。

2番目に関しましてお伺いとなります。親動物の20,000 ppm投与群のP及びF₁雄の腎近位尿細管硝子滴沈着について、初版審議時に α_{2u} -グロブリン沈着による影響とし、毒性所見としないこととされていることから、同様に毒性所見としない案とし、本試験では免疫染色が実施されていないことから、免疫染色が実施されているラットを用いた90日間亜急性毒性試験及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験を考慮した旨の記載としましたとお伝えしております。

こちらですが、ページをお戻りいただきまして46ページ、上の部分の文章が今御説明した内容となります。

また、お戻りいただきまして48ページ、3番目のお伺いについて御確認をお願いいたします。20,000 ppm投与群のP及びF₁雄における腎臓の絶対及び比重量増加について、前版の評価書では記載がありませんでしたが、 α_{2u} -グロブリン沈着による影響として毒性所見としない案といたしました。同用量の雌で増加の程度は10%又はそれ以下であるものの、腎絶対及び/又は比重量増加が認められることから、扱いについて御検討くださいとお伺いしております。

4番目のお伺いにつきましては、49ページを御覧ください。表の下となります。20,000 ppm投与群の親動物雌雄P及びF₁で肝絶対重量増加/比重量増加が認められ、本試験では肝毒性を示唆する病理組織学的な変化は認められませんでした。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験では血液生化学的検査結果に影響はみられませんでした。より低い用量での試験であり、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験では10,000 ppm投与群の雌で総コレステロールの増加がみられることから、適応性変化とせず毒性所見のままとする案としました。こちらについて御検討くださいとお願いをしております。

こちらにつきまして、各専門委員の先生からの御意見につきましては、2番に戻ってお話をさせていただきますが、〇〇からは確認しました。修正等はございませんとコメントをいただいております。

3番に関しましては、腎絶対及び比重量増加については記載してもよい旨を〇〇からお伺いしております。

また、〇〇からは、3番につきましては、両性に観察されているので、変化として記載は残したほうがいいと思います。雄で100% α_{2u} -グロブリン沈着による形態変化と言い切れるのか毒性の先生の御意見も伺いたいですとコメントをいただいております。

また、4番目のお伺いにつきまして、〇〇からは事務局案に同意いたします。〇〇からも同様に事務局案で結構ですとコメントをいただいております。

また、〇〇より別の部分で記載いただいたコメントが本試験に関わる事項でございましたので、再度こちらに掲載させていただきます。2世代繁殖毒性試験の親動物雄で認められた下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加が、ヒト健康に影響を及ぼす可能性のある

毒性所見としてどのような意義があるのかは議論しておく必要があると思いますというコメントを頂戴しております。

続きまして、49ページ2行目から(2)の発生毒性試験が始まります。

こちらに関しましては、50ページから【事務局より】ボックスを設けてお伺いしております。内容はOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察となります。相違点の内容は、1番といたしまして投与期間の不足、2番といたしまして妊娠0～6日の体重測定及び子宮重量測定の未実施、3番といたしまして甲状腺/甲状腺刺激ホルモンの未測定となっております。

今、続けて御紹介いたしました、〇〇からは1番から3番まで考察を受け入れる旨、コメントを頂戴しております。

〇〇からは、1番につきましては繁殖試験の投与量と差異がないことから考察は受入れ可能と考える旨、また、2番につきましては子宮重量に相当する胎児数に影響がないことから評価可能と考える旨をいただいております。

3番につきまして御紹介をいたしますが、本剤の間接的な甲状腺機能への影響について(時に妊娠期)考察が必要と考えます。

1ポツ目として、肝臓でのUDPGT誘導やT₄と血漿タンパクとの結合阻害などといった間接的な甲状腺への影響は、甲状腺の病理組織学的な変化がなくても起こり得る過程があるのではないかとコメントをいただいております。

また、2ポツ目といたしまして、一般毒で観察された肝臓重量の増加を適応変化としています。甲状腺ホルモン濃度のデータがない状態で、UDPGT誘導による可能性はなく、本剤の甲状腺への間接的な影響はないと判断してよいか、毒性の先生方の御意見を伺いたいですといただいております。

3ポツ目といたしまして、思春期試験は生後の出生児投与試験ですので、幼若児への投与では甲状腺ホルモンへの影響はないと考えられますが、妊娠期の母体、胎児への影響の考察がありませんと御指摘いただいております。

4ポツ目といたしまして、学会等での議論から、甲状腺ホルモン濃度の結果がなく、甲状腺の病理組織学的影響がないことを根拠に、生殖発生毒性分野においてホルモン測定がなくても評価可能であり、発達神経毒性も発現する可能性はないと結論することができないと考えておりますとコメントをいただいております。

本件に関しまして、〇〇は上記のように考えていることを議事録に残していただき、議論を進めるために〇〇に一任しますというコメントを頂戴しております。

では、続きまして51ページ2行目をお願いいたします。

(3)発生毒性試験が始まります。こちらに関しまして、19行目下から【事務局より】のボックスを設けてお伺いしております。内容に関しましてはOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察でございます。

1番といたしまして、投与期間が妊娠6～18日であり、と殺予定日前日までの投与を行

っておらず、併せて妊娠0～6日の体重測定も行っていないという内容でございます。

〇〇より、こちらに関しましては、2世代繁殖毒性試験は前述のラットの2世代繁殖試験の結果のことを指していると理解しましたが、それが当該ウサギの試験における不足を補うという考察は説得力に欠けると思いますといただいております。

また、〇〇からは、投与期間が長くなることでNOAELが下がらないかは留意する必要がありますが、2世代繁殖試験の高用量群のばく露量が発生毒性試験の高用量群とほぼ同量であることから評価は可能と考えますといただいております。

戻りまして、2番目の逸脱に関しましては、子宮重量の測定を行っていないというものでございました。こちらに関しまして、〇〇からは、考察を受け入れますが、「試験結果に影響を与える」ではなく「試験結果の評価に」がより適切かと思えますというコメントをいただいております。〇〇からは、着床数、胎児数の結果があるので評価可能と考える旨、コメントを頂戴しております。

3番目の逸脱といたしましては、剖検時の評価腹数が12～17匹であり、現行のガイドラインで推奨されている匹数を満たしていないというものでございました。〇〇からは考察を受け入れる旨、〇〇からは評価可能と考える旨のコメントを頂戴しております。

(4) 発生毒性試験に関しましては、事務局が修文をしている部分がございます、9行目及び11行目、12行目に関しまして文言の整備をさせていただきます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、お戻りいただきまして45ページです。生殖発生毒性試験、専門家がお二人とも今日はいらっしゃらないということございまして、コメントとしてあるのが多分これまでも何回か言われてきたホルモンの測定がないというところで、甲状腺に対する影響をどう評価するかというようなことで、ここについては一応リスク管理機関に考察を差し戻そうというような方針になろうかと思えますけれども、まずは毒性の先生方への御意見を伺いたいという50ページの一般毒で観察された肝臓重量の増加、これは私どもも適応変化ではなくて毒性変化としました。それで、甲状腺ホルモン濃度のデータがない状態でUDPGT誘導による可能性がなく、本剤の甲状腺への間接的な影響はないと判断してよいかというのが御質問でございまして、なかなか専門でないと思ってしまうのですけれども、どういたしましょうか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

それはやはりきちんと測定してもらって判断するのがよいと思うのですけれども、この剤に限って言えば甲状腺の影響が組織学的に出ないのも、補足でやっても甲状腺へのホルモンは極めて弱いというか、そういう判断はある程度できるかなというところですね。もちろんやっってくださいというのが前提ですけども、以上です。

〇 〇〇

ただ、最高用量30,000 ppmについては肝臓の適応変化ではなくて毒性と取りましたし、そういったことを踏まえると、このUDPGT誘導による可能性は本当はないと言い切れませんかと言われてしまうと、どうでしょうか。

○ ○○

測定している値がないということは分かっていますので、影響はないとはさすがに言い切れないかなと思いますし、それから、甲状腺に間接的な影響はないと判断もできないと思います。

以上です。

○ ○○

そうですね。ありがとうございます。

○○、何か追加はありますか。

○ ○○

先生方のおっしゃるように測定していないのでそこまでは言えないのではないかと思います。

○ ○○

ですね。

そうすると、ここはリスク管理機関に考察を促すということでございますけれども、事務局、毒性の専門家側として何か追加で申し上げなくてはならないことはありましたか。

○ ○○

こちらは今の御意見では、今ある情報では判断できないということですね。

○ ○○

よろしゅうございますか。

○○、何か。

○ ○○

49ページのところに私の意見を入れていただいているのですけれども、ADIの設定でこの生殖発生毒性試験の63.6 mg/kg体重/日というのが一つの候補に挙げられているのですけれども、それを考える上で下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加が、ヒトの健康に影響を及ぼす可能性のある毒性所見としてどのような意義があるのか、意見をいただきたいというのが私の意見です。ただ、ADIの設定にこの63.6 mg/kg体重/日が関わらないのであるならば、それほど気にする所見ではないのかと思うのですけれども、もうちょっと何らかの情報が欲しいと思いますけれども、それをどうするか議論していただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加というのがラットの試験で認められていないのですよね。雌でみられるのだったら、妊娠期の特別な状況でそういうことが発生するのかなと

かという整理ができたのですけれども、雄でとなると、一般の毒性所見で認められないのにここで認められたというのがどうなのかということがありまして、〇〇、こういう場合、背景値があったほうがいいですかね。

○ 〇〇

背景値があった方が評価するにはよいと思われまして。

○ 〇〇

そうすると、事務局にはこの所見に対するヒストリカルデータを出していただくということをお願いしてもいいですか。

ありがとうございます。

〇〇、それでよろしゅうございますか。

○ 〇〇

お願いしたいと思えます。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、御専門の先生方がいらっしゃらないので、話の内容にまでは踏み込まないというところで、事務局、次に行っていただいていいですか。

○ 〇〇

承知いたしました。

では、52ページをお願いいたします。

17行目から11. 遺伝毒性試験が始まります。

こちらに関しましては、53ページ下のあたりから【事務局より】でお伺いしております。内容といたしましては、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察となります。

相違点に関しましてはこちらに記載しているとおりでございますが、〇〇と〇〇よりコメントを頂戴しております。〇〇からは評価可能と考えますとコメントをいただいた上で、マウスリンフォーマTK試験の処理濃度の表記について確認させていただきというコメントをいただいております。

また、〇〇からは、特段問題はないと考えます。ただし、Ames試験については、当該試験が1試験のみであることから、可能であれば現行のTGに従ったGLP準拠試験を追加することが望ましいとは考えるとコメントをいただいております。

○ 〇〇

そうすると、ここについては、〇〇、マウスリンフォーマTK試験の処理濃度の表記はこれでは足りないということでしたか。

○ 〇〇

53ページの*in vitro*のここに1~12 µg/mLとか2~16 µg/mLとか書かれている数字なの

ですけれども、これの幾つかの試験というのは最高濃度のところは要するに毒性が出かかっているというか、細胞が増えていないという感じで、試験そのものが無効と判断されているのです。無効とされている数字をここに載せるか載せないか。さらにもっと上のところは完全に毒性が出ているので、試験そのものを継続していないという表記になっているわけなのですけれども、この辺りの処理の仕方について、これまでのこの表記の仕方も併せて確認しておこうと。だから、私自身、正解を持ち合わせてここに話をしているわけではなく、ここら辺はこれでよかったかという確認です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、これまでの記載についていかがですか。

○ ○○

一般論としてお伝えしますと、何らかの問題があつて、その濃度では検査又は評価が実施できていない場合はその濃度は含めないで記載するというような考え方で整理するようにと御指示いただいていますので、その考え方からいきますと、無効とされた濃度は入れないということでもよろしかったですか。

○ ○○

はい。ドシエのほうにこのデータは無効とはっきり書いてあるのです。特にその中の①の-S9の12 µg/mLのところは結構コロニー数が上がっているのですよね。これは全体の実験で、例えば-S9の実験も3回やって、全てにそれが再現性があるわけではないので、判定としてのネガティブというのはそれでよいのだろうと私は判断するわけなのですけれども、ただ、そこだけ切り取ると、細胞が増えていないけれども数字が上がっているところを無効としておきながら、濃度としてそこまでやりましたよって記載するのはどうなのかというような疑問があることも含めての問いかけになっています。

○ ○○

では、事務局のほうでもう一度確認していただいて、それで○○と御確認いただくということにさせていただければと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。いいですか。

○ ○○

承知いたしました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、○○のコメントです。Ames試験が1試験しかやっていないことに対する御意見かと思いますが、○○、どうぞ。

○ ○○

先ほど事務局から御説明いただいたとおりなのですけれども、多くは複数の試験があったのではないかなというところと、そもそもドシエである意味この試験が受け入れられる

というその理由が書かれている54ページの上ですかね。ここのプレートが2枚というのは、現状は受け入れているので実質的には問題ないとは思いますが、少し気になるのは背景データがないということで、ここに関して瑕疵とまで言わないです。そういう状態の1994年の試験、この1試験のみというのがAmes試験の遺伝毒性における意義とコストパフォーマンスを考えると、やっていただけるのならやっていただいたほうが本当はいいのかなというのが正直なところですが、今後といいますか、これまでの経緯もあるでしょうから、ここで強く求めるわけではないのですが、これは再評価における今後の課題にもなるかとは思いますが、1試験しかない。しかも、それが古い試験であって、かつ2枚とかというプレートの話ではなく、背景データがないというのに関してはお願いしていくことも一つかなと。特に先ほど〇〇からもコメントがありましたが、復帰突然変異試験、Ames試験が1件しかないという中で、今回追記でマウスリンフォーマTKを出してこられたのかもしれませんが、その試験についても、少し〇〇の御意見もあったところもあって、やはり可能であれば、Ames試験であればしっかりしたものを出していただくというのも今後御検討いただいてもいいのかなということで、偉そうなことを言うと注意喚起的なところでコメントさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、今後の課題ということで議事録に残ったというところでもよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

はい。一応意見だけは載せていただいたということで、よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

評価ができないことではないということでございますので、これはこのままとさせていただきます。ありがとうございます。

では、事務局、説明を続けてください。

〇 〇〇

では、54ページ3行目から12. の経皮投与、吸入ばく露試験が始まります。

こちらの上の【事務局より】のボックスでございますが、記載の方法を変えたこと、あとは追加された試験について簡単に御説明をしております。

同じページの5行目から(1)急性毒性試験(経皮投与及び吸入ばく露)が始まります。

こちらにつきまして、【事務局より】ボックスと〇〇より修文いただいている部分について御説明をいたします。55ページの表31の一番下のカラムでございますが、吸入ばく露につきまして、「Wister」が「SD」、「2015」が「1997」と〇〇よりコメントをいただきまして、事務局で修正をいたしました。

また、【事務局より】ボックスは6行目下より始まっており、内容はOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察となります。内容につきましては記載されているとおりですが、それぞれの専門委員、専門参考人より評価可能である旨のコメントを頂戴しております。

続きまして、56ページ2行目から(2)眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験が始まります。

【事務局より】のお伺いについて9行目下に記載しております。内容につきましてはOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察となります。1番は皮膚刺激性試験、2番に関しましては皮膚感作性試験につきましてお聞きしてございまして、コメントをいただきました専門委員、専門参考人からはいずれも受入れ可能とのコメントを頂戴しております。

57ページ11行目から13. その他の試験が始まります。こちらにつきましては、上のボックスに記載しているとおり、全て新たに追加された試験でございます。

58ページ11行目の(3)ラット及びヒト肝細胞を用いた*in vitro*安定性及び代謝試験について御確認をお願いいたします。16行目に記載しているとおり、〇〇のコメントにより事務局で追記をさせていただいた部分がございます。〇〇からいただいたコメントは28行目下に記載しております。このコメントにより、13行目に細胞数の記載をしております。

続きまして、62ページを御覧ください。

10行目から(6)アロマターゼアッセイが始まります。こちらにつきましても年度の誤りがございましたので、〇〇に修文をいただいております。

また、62ページの26行目からの(7)4～10日間反復投与試験が始まります。

こちらに関しましては、【事務局より】ボックスが63ページの9行目から始まっております。本試験はハーシュバーガー試験及び子宮肥大試験の用量設定試験として実施された非GLP試験です。本試験の扱いについて御検討くださいとお願いをしております。また、評価書に記載する場合については、雄の腎重量増加の扱いについても御検討ください。なお、本試験では α_{2u} -グロブリン確認のための免疫染色は実施されていないという旨を御説明しています。

御意見につきましては、〇〇からは、参考資料としてもいいですが、必ずしも必要でないように思われる旨、〇〇からは、検査項目が少なく、記載しなくてもよいかと思う旨、〇〇からは記載は不要、〇〇からは記載しなくてもよいと思います、〇〇からは、単純な用量設定試験にすぎないので、掲載しなくてもよい旨、コメントを頂戴しております。

続きまして63ページ11行目、(8)14日間反復投与試験が始まります。こちらの表題に関しましても年度の誤りがございましたため、〇〇から修文を頂戴しております。

こちらで事務局からお伺いしている事項につきましては、64ページ13行目下から始まっております。本試験は思春期試験の用量設定試験として実施された試験で、GLPに準拠して実施されておりますが、統計解析は実施しておりません。案として記載しましたが、扱

いについて御検討くださいとお願いをしております。

こちらに関しまして、試験の番号に誤りがございましたので、〇〇から修文をいただいております。

各専門委員からのコメントにつきましては、〇〇から、思春期試験のチロシン濃度との比較のため、記載が望ましいとコメントをいただいております。〇〇からはチロシン濃度の情報として記載してよい、〇〇からは記載は不要、〇〇からはチロシンの影響を知る上では記載しておいてよい、〇〇からは3日目、14日目の経時的データもあるので掲載してもよい旨、コメントを頂戴しております。

65ページ2行目から(9)ハーシュバーガー試験が始まります。こちらにつきましては、5行目のところですが、〇〇から、「溶媒」という一文が抜けていたため、追記をいただいております。

また、14行目、(10)子宮肥大試験が始まりますが、こちらに関しましても16行目に修文をいただいております。

22行目、(11)思春期試験について御確認をお願いいたします。こちらに関しまして、事務局からのお伺いと〇〇からのコメントがございます。5行目下から、〇〇より、表39につきまして、ドシエと同じ表ですが、チロシンについては対照群の数値も必要ではないでしょうかというコメントをいただいております。一段下がったところに事務局より確認した事項を記載しております。報告書を確認したところ、対照群の濃度はチロシン及びベンゾピシクロン両方で測定しておりませんでした。本データの取扱いについて御検討くださいとお願いをしております。

また、試験に関することに関しましては、6行目下のボックスの中で簡単に御報告しております。本試験における変化は以下のとおりです。御確認くださいと記載をしております。〇〇、〇〇、〇〇からは毒性とするほどの所見ではない旨をいただいております。

しかしながら、〇〇から腎臓に関するところで御意見がございました。腎臓には、関連する組織病理学的変化は認められなかったと記載しておりますが、腎相対重量の増加は雌でもみられております。また、雄では高用量を28日間以上投与しているにもかかわらず、硝子滴沈着が認められていないとのこと、より長期の投与で $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症が引き起こされるのは確かだと思いますが、それ以外の影響が生じている可能性もあるのではないのでしょうかというコメントを頂戴しております。

こちらのコメントをいただきましたので、67ページに一段下がりにして【事務局より】で腎臓重量等のデータを提示させていただいております。こちらの内容について御確認のほど、お願いいたします。

続きまして、67ページ2行目から(12)光毒性試験が始まります。こちらにつきましては、68ページ7行目下にOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を記載しております。コメントを頂戴した各専門委員、専門参考人からは評価は可能である旨のコメントを頂戴しております。

では、続けて68ページ9行目、(13)公表文献における研究結果について御確認をお願いいたします。こちらに関しましては、同じページ18行目下から事務局のボックスをつけております。今回、資料としてお渡ししております資料2をお手元に御用意いただきながら御確認いただければと思っております。

1番目といたしまして、海外評価機関(EPA 2021年)が作成した評価書中に引用されている公表文献の使用について御検討をお願いしております。実際の公表文献は資料2に記載されているものでございます。

御検討いただいた結果により、14の(1)として追記いたします記載しております。こちらに関しましては、資料2の分類の判断理由にもいただいたコメントを転記しておりますが、それぞれの論文の内容を簡単に御説明いたしますと、1番目の論文に関しましては、同一の作用機序を持つ医薬品NTBC及び他の除草剤メソトリオンのヒトにおける動態に関する文献でございます。また、2番目の文献に関しましては、同一の作用機序を持つ医薬品NTBCのヒトにおける代謝及び薬理作用に関する文献に関する文献でございます。

こちらに関しまして、専門委員の先生、専門参考人の先生よりいただいたコメントですが、〇〇からは、ヒトのHPPD阻害剤に対する忍容性の情報が含まれているので、2報とも使用してもよいと考える旨、コメントをいただいております。

〇〇からは、毒性評価には関連がなさそうですとコメントをいただいております。

〇〇からは、代謝関係かと思いますので、専門とされる委員の方に委ねますとコメントをいただいております。

〇〇からは評価に使用する可能性のある文献といただいております。

また、〇〇からは、ヒトでの血中チロシン濃度への影響に着目した文献のようであり、毒性評価との関連は薄いかもかもしれません。採用の適否は調査会での審議に一任させていただきますとコメントを頂戴しております。

〇 〇〇

では、54ページにお戻りいただきます。

まず、12. 経皮投与、吸入ばく露試験です。

(1)急性毒性試験が行われています。修正されているところでして、それから、事務局からはOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察についてコメントがありますけれども、先生方からは皆さん受入れ可能ということで御判断いただいているところでございます。

それから、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。これについてもOECDテストガイドラインとの相違点やドシエでの考察について2点ほどお伺いございましたけれども、いずれの先生方も評価可能ということでございました。

それから、(3)21日間亜急性経皮毒性試験についても修正が一部ありますが、先生方からのコメントはなかったと思えます。

先生方、まずここまでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、その次が13. その他の試験でございます。

まず(1)ラットにおける体内分布です。これについては特段なく、(2)胆汁中未同定画分の代謝物の同定、それから、(3)ラット及びヒト肝細胞を用いた*in vitro*安定性及び代謝試験ということで、ここは細胞数の追記がございますが、〇〇、これでよろしゅうございますか。

〇 〇〇

この記述でよろしいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も特に追加はございませんよね。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それで、(3)が終わって、(4)は修文があるだけ、(5)ステロイド産生への影響検討試験も特になく、(6)アロマトーゼアッセイについては〇〇から少し修文があったということで、(7)が4~10日の反復投与毒性試験の用量設定試験でございまして、これについては用量設定試験というところで記載はどうしますかというお伺いがありましたけれども、先生方からはこれは要らないというような御意見でございました。よろしゅうございますでしょうか。

(8)14日間の反復投与試験のほうですけれども、これも用量設定試験ということで機械的に要らないではないかと申し上げましたが、これは血漿中のチロシン濃度がきちんと測られているというところ、しかも、経時的に3日目と14日目、投与量0 mg/kg体重/日もちゃんと書かれているというところからすると、このデータはあったほうがいいだろうというところで、先生方も記載が望ましいという御判断でございましたので、これは残していただくということにさせていただきたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

(9)ハーシュバーガー試験、(10)子宮肥大試験については〇〇からの修文がございました。

(11)思春期試験でございます。これについて、まず表39の対照群の数字がないという〇〇からの御指摘に対して、データを見たところ、なかったということでございました。それはそれとして、卵巣については僅かな影響が観察されたけれども、統計学的に有意ではないということ、背景データ内であるが用量依存性を示さなかったというところで、これについては先生方皆さん毒性と取らないというところで御同意をいただいたところでご

ざいます。それから、甲状腺の重量に用量依存性の減少がみられ、それから、精嚢と副腎の相対重量に統計学的に有意な増加が認められたけれども、甲状腺と腎臓には関連する組織病理学的変化は認められなかったし、雌雄とも体重への影響が認められないということから毒性に関連する臨床所見もなかったし、これを毒性にしないというような御提案に対しては、〇〇からこの腎臓についてはどうなのということが書かれています。〇〇から御説明があると本当はよかったのですけれども、この〇〇の御意見に対して、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

本当にこの文章が合っているのかが疑問で、副腎の話をしているので、甲状腺と副腎の話だったのではないかなと一瞬思ったのですけれども、これは腎臓で確かなのでしょうか。

〇 〇〇

事務局、どうですか。

〇 〇〇

少し漏らしがあったようで、腎臓についてももう一度データを確認したところ、文に誤りがございました。申し訳ないです。ドシエのほうに記載がございまして、少々お待ちください。

〇 〇〇

事務局で確認しますので、先に進めてください。すみません。

〇 〇〇

分かりました。

では、ここはちょっと置いておくとして、そうすると、67ページ、(12)光毒性試験については、OECDとの相違点とかドシエでの考察については先生方は受入れ可能という御判断をいただいています。

それから、(13)公表文献における研究結果でございます。これが2報残ったということで、資料2を御覧いただきたいわけですが、いずれもベンゾピシクロンと同様のHPPD阻害作用を有するものについて、ヒトでの単回経口投与による薬物動態を検討した文献ですとか、同じように薬物動態を検討した文献というところでございまして、毒性の先生方は、毒性には関係ないけれども使ってもいいかなというところ、あるいはむしろ代謝の先生方に御判断をお任せしますというようなところでございました。

〇〇からは評価に使用する可能性のある文献といただいていますので、まず〇〇からコメントをお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

この2つの文献はヒトの代謝を示しているものなのです。この公表文献の取扱いをどう考えるかということなのですけれども、66ページの表39ですか。血漿中のベンゾピシクロ

ンの濃度とチロシン濃度の関係のところをみて、非常に解せないというか、雄と雌で動きが違うのですよね。こういうことも念頭に置いて、ただ、これも2用量で動きをみているということなのです。このHPPDという酵素がチロシン代謝に関係する酵素なのですよね。なので、本剤の毒性影響を調べるときに、66ページの表39がどうなのかということも考えに入れた上でヒトの文献というのをどう捉えるかということを考えてほうがいいのではないかと、私は2報とも取ったほうがいいのではないかとコメントをしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

体内動態としては、ベンゾピシクロンではなくて、別のNTBCとか、メソトリオンとか、同じようにHPPDを阻害する作用を持つものの体内動態をみているので、ベンゾピシクロンの体内動態はないので、体内動態的にはあまり参考にならず、HPPDの阻害作用からの毒性の面で有益かどうかは毒性の先生方に御判断いただければと思います。

○ ○○

ということで毒性に戻ってしまいましたけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

文献1のほうはヘルシーボランティアに投与してという感じで、特にヒューマンに対する毒性はないと書いてあったので、これは使えるのかなと考えました。

2のほうは遺伝性高チロシン血症のヒトに投与しています。もちろん市販されている薬なので、毒性はそれほどないだろうというのが予想されますから、2はどちらでもいいという判断になると思います。

どちらも使っているのではないかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

でも、これは記載の仕方が結構難しくなりますよね。そのものでもないし、毒性は当然ないし、どういうふうに記載しましょうか。多分これを採用しますと言うと、事務局からすかさずどう書きましょうかと言われると思うのです。

○ ○○

事務局です。

そうしましたら、御提案なのですけれども、実はこれから御議論いただく代謝物Bなのですが、HPPD阻害の活性があるということで、もしかしたら親化合物と若干違う毒性が出ているかもしれません。それについてEPAで触れられている文献ということもあります

ので、一旦アブストラクトに書いてある程度の概要を記載したものを作成して、それを御覧いただきながら、次回になってしまうかと思うのですけれども、最終的に評価に使うべきかどうかというところを御審議いただくということではいかがですか。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、よろしゅうございますか。

というわけで、抄録も御覧いただいて、それから、代謝物Bが親化合物と少しプロファイルが違いそうだというようなことが分かっているところがございますので、それも併せて、次回になろうかと思えますけれども、御判断いただきたいということにさせていただきます。ありがとうございます。

では、先ほどの件はどうになりましたか。そうすると、ここまで終わったわけですがけれども、先ほどの件は何でしたか。腎臓の話でしたか。

○ ○○

失礼いたしました。先ほどの記載については、思春期試験の本文中に記載した内容を繰り返し【事務局より】でお伺いしてしまったということで、色々な臓器の測定がしてあるけれども、影響がなかったというようなことが書きたかったのですけれども、少し中途半端な記載だったのです。すみません。

一方、○○からは腎臓の比重量については増加もあるのではないかとということで、腎臓についてのデータを67ページに抜粋しましたので、その点を御確認いただきたいという趣旨でございました。

○ ○○

分かりました。

そうすると、67ページに腎臓の相対重量、絶対重量のデータが載っています。そうすると、*がくっついていて250 mg/kg体重/日から相対重量が上がっていて、最高用量の500 mg/kg体重/日では絶対も相対も上がっているというところで、これを毒性と判断するかどうかというところです。ここについては $\alpha_2\mu$ -グロブリンの沈着はなかった。少なくとも硝子滴沈着は認められていないということのようなので、それも含めてどうしましょうかということかと思えますけれども、改めていかがでしょうか。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○ですけれども。

色々ここに所見が書いてあるのですけれども、これを全て採用する必要はないというような曖昧な回答をしたのですが、私としては、65ページの28行以下に書いてあるものについては、影響はなかったと言うことと、臓器としては、雄の甲状腺の絶対重量の減少は要らないのではないかと思います。あと、雄の副腎の比重量も要らないのではないかと。要するに、私はそういうことでよいかと思ったのですけれども。

○ ○○

腎臓の重量の雄の増加だけは取ったほうが良いということですか。途切れ途切れだったので、ごめんなさい。

○ ○○

腎臓の絶対と比重量の増加、だから、雌ももう比重が。

○ ○○

雌は取らなくてもいいですか。雌には*がついていないですね。

○ ○○

雌は取らなくてもいいと思うのですけれども、基本的には相対と絶対重量が動いている、上がるか下がるか動いているというのも大きな指標で、片方だけ動いているというのは、そんなに重要視は。この場合は無視してもいいかなというのが私の意見です。ですから、**500 mg/kg**体重/日の雄の腎臓の絶対/比重量の増加が認められた。ただ、関連する組織変化はなかった。

○ ○○

では、そこだけ追記をするということのようですが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

これまでの試験との整合性が取れるのであれば、**500 mg/kg**体重/日の雄は毒性と取ってもらっていいと思うのですけれども、**250 mg/kg**体重/日がちょっと微妙ですよ。入れるか入れないか。

○ ○○

両方そろっていないからというところで落としてもいいかと思います。

○ ○○

そうですね。

あと、組織像がという○○の御意見は、もし本当に何もなかったら腑に落ちないかとは思いますが、組織像はなくても重量だけで十分毒性と取っていいと思いますので、**500 mg/kg**体重/日の雄を取ることでもいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、 α_{2u} -グロブリンの沈着は、私は老齢のラットに多いと勝手に思っていたので、思春期にたまらなくてもいいと思っていたのですけれども、○○のこの書きぶりからするとたまっていないとおかしいというような書きぶりなのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

記憶での話だけですけれども、やはり私の中でも雄のラットで週齢を重ねてきて出てくるというイメージだったので、若いときに出ていなくてもおかしくはないというイメージ

です。

○ ○○

ですよね。よかった。

だから、重量だけが上がっていて、絶対と比重量が両方上がっている500 mg/kg体重/日だけは毒性にしたいと思うのですけれども、その点はいかがですか。

○ ○○

今日の議論から言うと、ほかに証明されていないので、やはりこれは取るべきだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それ以外の色々な細かい動きについては一々取らなくてもよいと。ただ、雄の腎臓の重量の比重量と絶対重量の増加については最高用量の500 mg/kg体重/日のところだけは毒性にするとということにしたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、公表文献まで終わったから、次の説明をお願いします。

どうしますか。何か事務局の方針がございましたよね。

○ ○○

代謝物Bの試験が今回新しく追加されましたので、その内容を御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

では、69ページ2行目からⅢの安全性に係る試験の概要として代謝物が始まります。こちらに関しまして、1. 動物体内動態試験が新たに提出されてございます。

また、72ページをお願いいたします。

13行目から2. 急性毒性試験等が始まっております。急性毒性試験につきましては、代謝物Jの急性毒性試験が新たに追加された旨を記載させていただいております。

73ページから表46で急性毒性試験結果の概要を記載させていただいております。こちらにつきましては、4行目に記載させていただいているとおり、二重下線部に関しましては○から修文をいただいております。

こちらの表につきましては、74ページ上から事務局からのお伺いを記載させていただいております。上のボックスにつきましては、OECDガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について記載をしております。内容については細かな点となりますが、各専門委員、専門参考人より評価可能である旨のコメントを頂戴しております。

続きまして、次のボックスですが、試験の内容についてのお伺いをしております。73ページの表46の一番下の代謝物Jに関する試験についてでございます。こちらですが、ラッ

トを用いた急性毒性試験について文献を基にドシエが作成されており、細かい情報が不明な状態でございます。本試験の取扱いについて御検討くださいということで、〇〇からは記載の必要なし、〇〇からは参考としてはいかがでしょう、〇〇からは掲載するにしても参考程度、〇〇からは古い試験ですので不明で仕方がないと思います、〇〇からは古い文献であり不明な情報が多いようです。参考扱いとするか、掲載しないかのいずれかが適切とコメントを頂戴しております。

続きまして、75ページ1行目から3. 亜急性毒性試験が始まります。この上のボックスで追加された試験について簡単に御紹介をしております。

2行目から(1)90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物B)が始まります。こちらですが、21行目にある表48に関しましては、〇〇からコメントを頂戴しておりまして、表の記載整備をしております。

76ページの3行目下から【事務局より】ボックスを設けております。

1番目のボックスに関しましては、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエの考察でございます。内容についてはこちらに記載しているとおりでございますが、コメントをくださいました専門委員、専門参考人の皆様からは評価可能である旨、コメントをいただいております。

また、先ほど申し上げました75ページの表48の修文につきましては、こちらのボックスの〇〇より参考といたしまして角膜の所見、表38における雄の二重下線部及び雌の波線下線部眼病変所見を整理してみましたということで、コメントに基づいて事務局が修文をしたものでございます。

続きまして、2番目のボックスについては試験の内容についてお伺いしております。

①といたしまして、2,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制が認められましたが、5%程度の抑制であることから、毒性所見としない案といたしました。御検討をお願いしております。

こちらに関しましては、各専門委員、専門参考人の御意見は78ページのボックスに記載がございます。御意見をいただいた専門委員の先生、専門参考人の先生からは全て事務局案に御同意いただいております。

前後いたしますが、77ページに②のお伺いをしております。20 ppm以上投与群雄で肝絶対及び比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められ、400 ppm以上投与群雌で肝絶対及び比重量増加が認められました。こちらに関しましては、血液生化学的パラメータ等の変化を伴わないことから適応性変化とする案としましたとお伝えしておりまして、御意見をいただいた専門委員、専門参考人からはいずれも同意する旨のコメントを頂戴しております。

また、戻りまして77ページ、③のお伺いとなります。400 ppm投与群以上雄で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められ、総コレステロールも増加が認められたことから、毒性所見とする案としましたとお伺いをしております。コメントをくださ

いました専門委員、専門参考人からはいずれも御同意のコメントをいただいております。

続きまして、78ページ2行目から(2)90日間亜急性毒性試験(マウス、代謝物B)が始まります。こちらに関しましては、10行目のところ、「毒性所見」を「毒性影響」に修文をさせていただいております。

試験の内容に関するお伺いには、79ページを御覧ください。

78ページの10行目の、検体投与に関連した毒性影響について〇〇よりコメントをいただいております。雌の6,300 ppm群に赤血球の有意な減少がみられています。ラットとも共通する所見であり、議論が必要かと思えますというコメントをいただいております。

こちらのコメントをいただきまして、一段下がったところに【事務局より】ボックスをつけて、こちらの赤血球減少等の状況を表として提示しております。

続きまして、79ページ2行目から4. 生殖発生毒性試験(マウス、代謝物B)が始まります。

その上のボックスの中に新たに追加された試験について簡単に御説明をしております。

3行目から(1)発生毒性試験が始まりまして、こちらについての事務局からのお伺いは80ページの上から始まっております。内容に関しましてはテストガイドラインとの相違点及び考察について記載をしております。委員の先生、専門参考人の先生からは特段コメントを頂戴していない状態でございます。

同じく80ページ2行目から5. 遺伝毒性試験が始まります。

こちらにつきまして、事務局からのお伺いは82ページに記載がございます。内容といたしましては、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察が記載されております。〇〇より評価可能と考える旨のコメントをいただいております。

また、〇〇からのコメントですが、こちらは参照94と書いてございますが、事務局で参照を整理いたしましたところ、92となります。この時点では94が正しい記載とはなりますが、訂正いたしましたので、その旨をお伝えさせていただいて、92とお読みいただければと思います。

こちらにつきまして、染色体異常試験に関し、非代謝活性化条件下長時間処理での陽性結果は細胞毒性が認められる濃度での陽性反応である。また、代謝活性化条件下短時間処理での陽性反応に濃度依存性は認められず、異常細胞の頻度も5%未満であり、総合的に軽微な陽性とも考えられるとのコメントを頂戴しております。

続きまして、82ページ2行目から6. その他の試験が始まります。

3行目から(1)チロシン代謝比較試験が記載されております。15行目、SDラットの匹数につきましては、二重下線を引かせていただいておりますが、〇〇から修文を頂戴しております。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、69ページにお戻りいただきまして、Ⅲ．安全性に係る試験の概要（代謝物）でございます。

まず1．動物体内動態試験でございまして、今回追加された試験ではございますが、先生方から特にコメントはなかったかと思いますが、〇〇、よろしゅうございますか。

○ 〇〇

これで大丈夫です。

以上です。

○ 〇〇

〇〇もよろしゅうございますか。

○ 〇〇

特にございません。

○ 〇〇

ありがとうございます。

72ページ、2．急性毒性試験です。経口投与で急性毒性試験が行われていて、73ページに表がございます。〇〇から少し修文があります。

最新のOECDガイドラインとの相違点及びドシエでの考察というのが書かれていまして、これについては先生方は御同意ということでございます。

そして、表46の一番下の代謝物Jでございますが、古い試験でございまして、不明な点も多いというところで、この扱いをどうしましょうかということが質問として書かれています。記載は必要がない、あるいは参考程度でとどめるというような御意見だったかと思いますが、どうでしょうか。

〇〇は要らないという御意見でしたね。

○ 〇〇

〇〇です。

10%TRRにも満たないような代謝物だったと思うので、要らないのではないかとと思いますが、どうでしょうか。

○ 〇〇

〇〇、これはあったほうがいいですか。

○ 〇〇

今回、このベンゾピシクロンに関しては代謝物として問題になっているのはやはりBなので、あとは、このJに関しては試験実施年度が結構古いので、先生方がおっしゃるとおり、削除するか参考程度の扱いでいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 〇〇

ありがとうございます。

どうしよう。事務局、これは残しておいたほうがいいですか。なければいほうがすっきりしますけれども、あるのに記載がなかったとかと指摘されてもという煮え切らない態

度でございますが。

○ ○○

でしたら、参考で記載しておきますか。

○ ○○

いかがでしょう。消したほうがいいと思い切りよく言ってくださった先生方もいらっしゃるのですけれども、ほかの先生方は何となく参考程度かみtainな書きぶりになっているので、よろしゅうございますでしょうか。

では、参考ということで残すという方針にさせていただきます。すみません。

それから、75ページ、3. 亜急性毒性試験です。これが焦点になっている代謝物Bの試験でございます。

ドシエによる最新のOECDガイドラインとの相違点等については受入れ可能と先生方からいただいています。

所見については、○○から眼の所見について特に整理をしていただいたところございまして、事務局からの御質問は3点ございます。いずれも先生方は御同意というところございまして、この剤については、親化合物とは違って眼の毒性が出ているというようなところが一つ注目点ということになるかと思えます。

それ以外はよくて、(2) 90日間の亜急性毒性試験については、○○から雌で赤血球の有意な減少がみられているというところで議論が必要ではないかというところでしたが、親化合物のラットでの所見はたしか雄でしたよね。というようなこともありますし、背景データの範囲内というようなこともされてはいますけれども、いかがいたしましょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

このマウスの90日間に関しての○○の御指摘のところは、背景データの範囲内でありまして、いいかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

79ページに書いてあるRBC、ヘモグロビンとかのことですよね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

雌で確かにRBCが有意な差で低下しているのですけれども、ヘモグロビン、ヘマトクリットが97%ぐらいの微妙な低下なので、これは貧血と言うほどでもないのです、取らなくて

もいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

だから、背景データの範囲内ということだけでなく、ほかのパラメータの動きも非常に弱いので、ここはあえて取らなくてもいいだろうという御判断かと思います。

事務局、それでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

前後して申し訳ないのですけれども、75ページのラット亜急性毒性試験のところ、腎臓の尿細管好塩基性化及び近位尿細管上皮硝子滴沈着という所見がありますよね。それに関してコメントがあるということで、31ページの親化合物の亜急性毒性試験、ラットの90日間です。この中に。

先ほどの代謝物Bに関しては別所見として取られているということがありますねというのを一応コメントしておきます。お分かりになったでしょうか。

○ ○○

分かりました。

腎尿細管好塩基性化及び近位尿細管上皮硝子滴沈着という所見が親化合物のほうでは本文中に書かれていて、これは α_{2u} -グロブリンの沈着であるということが確認されていて、毒性学的意義が低いとまとめられていて、表の毒性所見には書かれていないにもかかわらず、このBのほうでは毒性の所見として表に書かれているというところで、別の所見として扱われているのではないかということが○○からの御指摘です。

これは α_{2u} -グロブリンの染色はされていなかったのでしょうか。

○ ○○

はい。そのために表中に入れたと記憶しているのですが、次回までに確認しておきます。申し訳ございません。

○ ○○

よろしくをお願いします。

ありがとうございます。

そうすると、毒性はそこまでよいですか。

生殖発生毒性試験については、先生方からコメントを頂戴していないというところもございますし、同じように甲状腺のことが書かれているところがございますので、甲状腺については問合せをするということに決めさせていただいているところがございますから、これはそのまま次回以降ということにさせていただきます。

それから、遺伝毒性についてですが、これについては○○は評価可能ということで、ほかにコメントはございませんか。

○ ○○

いえ、特にございません。○○のこれは弱いというのは私も思っていました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

○○です。

先ほど事務局から御説明いただいたとおりですので、あえてコメントというのは控えま
すけれども、参照94を92と読み替えてということなのですからけれども、結果、やはり弱い陽
性だと。これは化審法だと多分軽微な陽性というような表記になるようなレベルなのです
けれども、ここで事務局に念のため確認なのですからけれども、これまで染色体異常も場合
によっては軽微な陽性とお書きになっていたような記憶がかすかにあるのですけれども、こ
こは陽性という書きぶりそのまま通されるというようなイメージでいいですか。小核の
試験もあって陰性というのが出ていますので、代謝物Bですね。特に問題はないと思うの
ですけれども、確認させてください。

○ ○○

事務局、いかがですか。

○ ○○

エキスパートジャッジで記載していただいています。

○ ○○

だそうです。

では、○○、軽微な陽性と書き換えていただきましょうか。

○ ○○

そのようにしてもらえますと助かります。よろしくお願いします。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、6. その他試験です。チロシン代謝比較試験が行われています。それか
ら、先ほどの文献にも出てきたHPPD阻害アッセイというのが書かれています。○○から
の修文はありますが、ここについては先生方からコメントはございませんでしたが、これ
を踏まえて、先ほどの文献をどうするかということ、それから、冒頭で申し上げた代謝物
Bの残留試験が行われていないということに対して、改めてどうしたらいいかというよう
なことが事務局からの質問かと思うのですけれども、どうしましょうか。少しプロファイ

ルも違うようですし、とはいえ、試験を要求するというのは可能なのですか。

○ ○○

それは残留試験についてということですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

事務局の不手際で申し訳ないのですが、こちらは次回も御審議いただくことになるかと存じますので、まずは一度リスク管理機関のほうにこのものの残留についてどのように考えるのかという点を問い合わせするという点でいかがでしょうか。

○ ○○

○○、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

推定ですけれども、新たに2015年に追加された残留試験の結果で、多分ですが、代謝物Bもほとんど検出されないのかなという気はするのですけれども、ただ、1998年に行った試験で代謝物Bを追っているにもかかわらず、新たに追加された試験でなぜ追わなかったのかということと、あとは毒性学的なプロファイルも若干親化合物と違うということも事実として分かっていたにもかかわらず抜いているというところは、根拠が分からなかったのだからこういうコメントを書かせていただいた次第です。

○ ○○

分かりました。

では、その辺りが分かるような考察をいただくということで、事務局のほうからお願いしたいと思います。

○ ○○

承知しました。

そうしましたら、代謝物Bをばく露評価対象物質にするかどうかの検討に当たり、残留に関するものと、親化合物との毒性のプロファイルの違いも含めて考察を求めるということでもよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしく申し上げます。

大分時間が押してしまいましたが、今日はここまででよいですか。

この後、事務局から何かあるのですよね。

○ ○○

そうしましたら、ばく露報告のほうを御説明させていただきます。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

お手元に参考資料の準備をお願いいたします。

こちらのエトフェンプロックスに関しましては、農薬第三専門調査会にて御審議していただいた剤となります。

本件につきまして、エトフェンプロックスの評価結果において、ばく露量については本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとされていたことから、消費者庁にばく露量算出結果の報告を求めたものでございます。

今般、消費者庁からばく露量算出結果の報告がありましたので、御説明いたします。

参考資料の上の表では、各集団におけます推定摂取量の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、上の表の1の剤エトフェンプロックスにつきまして、対ADI比は幼児の78.1%となっております。また、下の表の1の剤につきまして、対ARfD比は10%以下となっているとの報告が来ております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

この説明について何か御意見、御質問はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

78.1%だったら注意喚起とかそういうことは必要ないということですよ。

そうすると、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は8月6日水曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしゅうございますか。

以上をもちまして第36回農薬第三専門調査会を閉会します。ありがとうございました。

以上