

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第47回会合議事録

1. 日時 平成27年6月19日（金） 14:00～16:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（シアナジン）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）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、清家専門委員、藤本専門委員、若栗専門委員
（食品安全委員会）

三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
山崎技術参与、山原専門職、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、小田嶋係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 シアナジン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 シアナジンの確認事項への回答（抜粋）（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第47回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

なお、内閣府において5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方6名に御出席いただいております。食品安全委員会からは、2名の委員が御出席です。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。本日は、シアナジンの食品健康影響評価でございます。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局から資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 シアナジン農薬評価書（案）（非公表）。

資料3 論点整理ペーパー（非公表）。

机上配布資料として、シアナジンの事前にいただいた御質問に対する回答を御用意しております。

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

○上路座長

続きまして、事務局のほうから、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて必要となる、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してください。

○横山課長補佐

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

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

以上です。

○上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、シアナジンの食品健康影響評価の議事に入りたいと思います。経緯も含めまして、事務局のほうから説明いただけますでしょうか。お願いします。

○齋藤係長

それでは、資料2、シアナジンをお願いいたします。

資料の4ページ、審議の経緯でございますけれども、2012年7月に、農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に関して、また、厚生労働大臣からポジティブリスト制度導入に伴います暫定基準に関しまして、評価依頼がなされたものでございます。

7ページをお願いいたします。構造式でございますけれども、6.にお示ししたとおり

の構造となっております、トリアジン系の除草剤でございます、光合成を阻害することにより作用するものと考えられております。

9ページ、動物体内運命試験でございます。

17行目から、ラットを用いました1つ目の試験が実施されております。

24行目、血中薬物動態パラメータにつきまして、顕著な性差は認められなかったと記載をさせていただいておりますけれども、こちらにつきまして、10ページに記載をしておりますが、篠原先生よりコメントをいただいております。全血の T_{max} につきましては約2倍ということで、10ページの表の一番右上に雌の値が8.4、その2つ隣の雄の値が16で、約2倍となるということでございます。個体差が大きいのではないかとコメントをいただいておりますけれども、こちらの記載ぶりにつきまして、御検討をお願いいたします。

また、AUCにつきまして、305のところを網かけにしておりますけれども、こちらはその2つ隣の雄の値と同一となっております、こちらの値が正しいのでしょうか。雄のほうが高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】でございますけれども、報告書も確認させていただきまして、抄録の記載に間違いはないことを確認させていただきました。

29行目、吸収率でございますけれども、こちらは平塚先生、篠原先生より、当初、96時間の吸収率を記載させていただいておりますけれども、正しくは24時間の吸収率、胆汁中排泄試験を用いた結果から、雄で95.7%、雌で89.3%が適切でございましたので、御修正をいただいております。

分布でございますけれども、1ページおめくりいただきまして、結果でございますが、11ページに記載をさせていただいております。表3に結果がございますけれども、甲状腺、副腎、全血などで高いという結果が認められております。

12ページ、代謝でございますけれども、9行目に記載をさせていただいておりますとおり、尿及び糞中の主要成分は代謝物 [G] 及び [O] という結果でございました。

13ページの3行目から、平塚先生から、抄録につきまして一部修正を要する事項があるというコメントをいただいております。

8行目から排泄の試験でございます。尿及び糞中排泄でございますけれども、13行目、平塚先生、篠原先生より、当初約100%と記載をしておりますけれども、表5の数値から92.1~104%と明記するように御修正をいただいております。

14ページ、胆汁中の排泄でございますけれども、こちらは結果の記載がございませんでしたので、5行目から6行目にかけて主に胆汁を介して糞中へ排泄されるということを事務局で修正させていただいております。

10行目から、ラットを用いました2つ目の試験が実施されております。

代謝でございますけれども、先ほどの試験と同様、代謝物 [O] が認められたという結果でございました。

22行目の排泄に関しましては、29行目に記載をしておりますが、エチル基標識体シアナ

ジン投与群におきまして、投与放射能は主に呼気中に排泄されたといった結果が得られております。

15ページ、結果の表中でございますけれども、雄のカーカスの値につきまして、抄録の記載から篠原先生に5.3%と御追記をいただいております。

8行目から、ラットを用いました3つ目の試験が実施されております。

尿及び糞中代謝物の検討がされておきまして、尿中におきましては、代謝物 [D]、[G]、[H]、[J]、[O] などが認められたということです。糞中におきましては、主要代謝物として [G] が認められたほか、代謝物 [E]、[F]、[J]、[M] が認められたという結果でございました。

18行目から、胆汁中の代謝物につきましても検討がされておきまして、結果につきましては、22行目に記載をしておりますとおり、主要代謝物は [N] でございました。

16ページ、*in vitro*の代謝試験が実施されておきまして、トリアジン標識シアナジンを添加した反応液中では代謝物 [C]、トリアジン標識体代謝物 [J] を添加しました反応液中では代謝物 [N] が、それぞれ認められたということでございます。

動物体内運命試験における代謝経路につきまして、11行目から16行目にかけて、あわせて記載をさせていただきます。

動物代謝につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

動物代謝の3人の先生が皆さん、今日はお休みということなので、いただいた御意見がきちんと反映されているかどうかだけを確認させていただきたいと思います。

ほとんどのところが直っておりますけれども、最初にいただいた9ページの24行目「顕著な性差は認められなかった」というところなのですが、そこについての篠原先生からの御指摘だと思います。顕著な性差はないと言い切れるかどうかのことだと思います。このところで顕著な性差は認められないと書き切らないで、 T_{max} あるいはAUCで雌のほうが高い値が認められたぐらいに書いてもいいかと思うのですけれども、山添先生、いかがでしょうか。

○山添委員

私も賛成です。明瞭な差というほど大きな差はないとは思いますが、では、ないのかといったら難しいところがあると思うので、だから、今、座長がおっしゃったような形でいいのではないかと思います。

○上路座長

事実だけを、顕著な差がなかったとは言わないで、そういう傾向が認められたぐらいに直していただければと思います。よろしいですね。

あと、吸収率のところと13ページの排泄のところも直してありますし、14ページの事務局の修文もそれでよろしいかと思います。その次の表7の篠原先生の御指摘もそれでいい

ということで、一応、先生方からの御指摘についてはちゃんと対応していただいたということです。

それと、13ページ、平塚先生から代謝経路のところの修正、これは確認して、間違っていましたか。わかりましたか。

○齋藤係長

申請者のほうにはその旨伝えてはいるのですけれども、そのことに対しての回答につきましては、まだいただいていないという状況です。

○上路座長

構造式が誤っているので修正してくださいということです、それは。

○横山課長補佐

こちらは事務局のほうで申請者と。

○上路座長

確認をお願いします。

全体を通しまして、動物のところはよろしいでしょうか。

なければ、植物をお願いします。

○齋藤係長

16ページ、植物体内運命試験、とうもろこしを用いた試験が実施されております。とうもろこしを播種いたしまして、土壌表面にシアナジン標識体を散布処理しまして、処理139日後に葉、茎、穂軸を採取して実施されております。また、土壌試料につきましても採取がされて、検討されております。

結果でございますけれども、30行目に記載がございますとおり、主要代謝物は[G]、[H]、[K]、[M] ございました。

また、土壌中におきましては、35行目に記載がございますが、シアナジンが最大18.0%TRR、分解物 [B]、[G]、[H]、[I]、[J] が認められたということでございます。当初代謝物と記載しておりましたけれども、土壌に関する記載ですので、分解物に修正をさせていただきます。

17ページ、表9でございますけれども、こちらは上路先生、清家先生から、表11と同様に定量限界の数値を記載するようお願いをいただきまして、御修正をいただいております。また、ピートにつきまして、一番下の穂軸の代謝物の記載でございますけれども、清家先生より御削除をいただいております。

12行目からの【事務局より】でございますけれども、評価書の作成に当たりまして不明瞭な点などを記載させていただきまして、上路先生から、全て了解しましたと御回答をいただいております。

18ページ、小麦及びばれいしょを用いました試験が実施されております。ばれいしょの品種につきまして、上路先生、清家先生から御修正をいただいております。種芋の植えつけに関しましても、上路先生に御追記をいただいております。

表10、試料の採取部位でございますけれども、当初茎葉、種子及びもみ殻と記載しておりましたが、ほかの評価書の書きぶり等を参考に種子に関しましては穀粒、もみ殻に関しては穀皮が適切ではないかと考えましたので、そのように事務局で修正をさせていただいております。

結果でございますけれども、14行目に記載がございますとおり、春小麦に関しましては、主要代謝物は〔M〕でございました。

20行目、冬小麦の結果でございますけれども、主要代謝物として〔L〕及び酸加水分解後に〔M〕となる極性物質が認められたということでございます。

22行目、上路先生に数値を御修正いただいております。

19ページ、3行目、ばれいしょの茎葉におきましては、主要代謝物は〔H〕及び〔M〕という結果でございました。

9行目から、土壌における結果でございますけれども、こちらは上路先生から、代謝物ではなく分解物に御修正いただいていること、また、代謝物に〔L〕を追記いただきまして、数値に誤りがございましたので、あわせて御修正をいただいております。

表11でございますけれども、定量限界以下の代謝物は削除でよいということで、上路先生、清家先生から御修正をいただいております。

また、ばれいしょの茎葉、土壌表面処理後の覆土したところから、20ページの下から2つ目のカラムの〔J〕でございますけれども、こちらは検出されているということで、清家先生に御修正をいただいております。

15行目から、春小麦を用いました試験が実施されております。

16行目、4葉期～初期若木段階の春小麦を用いたと記載しておりましたが、21ページの9行目の上路先生からのコメントにございますとおり、作物の生育段階として適切な表現をしてくださいというコメントをいただいております。

【事務局より】で報告書の記載をさせていただいておりますけれども、先ほど御相談を申し上げた際に、分けつ開始期が適切ではないかというようにいただきましたので、16行目の4葉期～初期若木段階の記載に関しましては、分けつ開始期と修正をさせていただければと思います。

結果でございますけれども、4行目に記載がございますとおり、主要代謝物として〔L〕が最大31.2%TRR認められたという結果でございました。

18行目から、ねぎを用いました試験が実施されております。

主要成分につきましては、23行目に記載がございますとおり、代謝物〔H〕でございました。

22ページ、6行目から11行目にかけて、植物における代謝経路を取りまとめて記載させていただいております。

14行目から、好氣的土壌中運命試験が実施されております。

結果でございますけれども、21行目、シアナジンの推定半減期は約17日と算出されてお

ります。

25行目から、上路先生に代謝経路を分解経路に御修正いただいております。

23ページ、11行目、土壌吸着試験の結果でございますけれども、14行目に記載がございますとおり、吸着係数が0.78～2.37、補正した吸着係数につきましては52～232という結果でございます。

19行目から、加水分解試験が実施されておきまして、23行目、pH 5条件下におきましては、推定半減期は148日、pH 7、pH 9の条件下では、分解はほとんど認められなかったという結果でございます。

24ページ、水中光分解試験が実施されております。

7行目、光照射区におきまして、シアナジンは穏やかに分解されたということでございました。

推定半減期につきましては、表15にお示ししたとおりでございます。こちらの単位につきまして、上路先生から御修正をいただいております。

なお、暗所対照区、10行目に記載させていただいておりますけれども、シアナジンはほとんど分解されなかったという結果でございます。

20行目から、土壌残留試験が実施されております。

結果は、表16にお示ししているとおりの結果でございます。

25ページ、作物等残留試験の結果でございます。

作物残留試験の結果につきましては、全て定量限界未満でございました。

12行目から、畜産物残留試験が実施されております。

①としまして、ブタ及びニワトリの結果でございます。19行目、ブタにおきましては肝臓で検出されたということでございます。また、脂肪にも検出されたという結果でございますが、それ以外の試料におきましては、シアナジンは検出されなかったという結果でございます。

26ページ、泌乳牛の結果でございます。乳汁中におきまして、シアナジンは検出限界未満という結果でございます。

植物、環境は以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

16ページから植物体内運命試験ですけれども、植物と環境を通しまして、清家先生、コメントはありますか。直していただいておりますけれども、何かほかにお気づきの点はありますか。

○清家専門委員

指摘した点以上のことについては特段意見もありません。修正いただいているようなので、これで結構だと思います。

○上路座長

私のほうからも、評価書の記載ぶりを整理するという意味もありまして赤を入れさせていただきました。指摘させていただいたとおり直っておりますので、これで結構だと思います。ありがとうございました。

ここまで動物から畜産物残留試験まで、よろしいでしょうか。

なければ、次の26ページの一般薬理からお願いします。

○齋藤係長

26ページ、一般薬理試験でございます。

こちらは27ページにかけまして結果を記載させていただいております、表18-2としまして参考資料としたような試験成績もあるという結果でございます。

28ページ、急性毒性試験でございます。

結果は表19に記載をさせていただいたとおりでございます、相磯先生から、各群ということで、各試験の供試動物数を修正いただいております。これまでの評価書の書きぶりですけれども、各何匹と記載をさせていただきまして、各群としての匹数を記載してきたことが多いと理解しておりますけれども、今回、追記したほうがよいかどうか、御確認をお願いできればと考えております。

29ページ【事務局より】の2番目としまして、経口投与の試験ですけれども症状の認められました最小用量等の詳細な記載が報告書にも記載がなかったことから、ARfDの参照としていないということを記載させていただきました。

浅野先生からのコメントですけれども、SDラットを用いた急性経口投与試験では最小用量の300で軟便、自発運動の低下等の所見が認められているということから、ARfDのエンドポイントに加えたほうがいいのではないかとコメントをいただいておりますので、65ページの表中、急性毒性試験を追記させていただいております。

また、相磯先生からのコメント、2つ目ですけれども、吸入試験の単位の統一が必要ということで修正をさせていただいております。また、吸入試験のddマウスの実験ですけれども、実際に暴露した濃度等の詳細が不明ということで、参考データ扱いが適切ではないかというコメントをいただいております。単位につきましても、あわせて修正をいただいております。

また、ほとんどの試験で動物の週齢が不明ということですが、経口投与の試験ですけれども、試験実施年が1970年代であるのでいたし方ないといったコメントをいただいております。

30ページの続くコメントですけれども、吸入試験につきましては、暴露方法を表の脚注に記載することを提案しますとコメントいただいておりますので、29ページの脚注2行目から4行目にかけて、修正をさせていただいております。

続きまして、5行目から、代謝物を用いました急性経口毒性試験が実施されております。結果は表20にお示ししたとおりとなっております。

相磯先生、浅野先生から、性別と匹数等が不明ということで参考資料とすべきというコ

メントをいただいておりますので、こちらは参考資料とすべきかどうか、御確認をお願いいたします。

18行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験が実施されております。

19行目、モルモットを用いました皮膚感作性試験につきまして、結果は陰性でございました。

23行目、こちらは製剤の試験でございますけれども、眼・皮膚刺激性試験につきましては、製剤で実施された試験のため参考資料ということですが、ごく軽度の刺激性を示したということに記載させていただいております。

相磯先生、浅野先生から、その旨了解しましたと回答いただいております。

急性毒性につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理からです。一般薬理に関して、この結果の概要等について、これで何か不都合なところはございませんでしょうか。毒性の先生、よろしいですか。

○相磯専門委員

一般薬理は結構です。

○上路座長

その次の一般薬理の表18-2は参考資料とするということで、これもそれでよろしいですね。

その次に、28ページの急性毒性試験ですけれども、浅野先生から、経口のSDラットの試験、300 mg/kgの所見について、これはARfDに関するところに記載した方がいいということだと思いますけれども、赤池先生、これはどうでしょうか。

○赤池副座長

すみません、聞き落としました。

○上路座長

28ページの経口のSDラットの300 mg/kgのところですか。29ページ、浅野先生から、急性経口毒性試験では最小用量の300 mg/kg群で軟便、自発運動の低下という所見が認められているので、単回経口投与の影響として最後の65ページの表51に加えたほうがいいのか。御指摘ですが、それでよろしいでしょうか。

○赤池副座長

そのとおりだと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それと、相磯先生のほうから、試験のラットとかの雌雄各群の「群」という記載を加えていただいたのですが、今まで入れないほうが通常だったみたいなのですが、それは。

○相磯専門委員

これはちょっと気がついただけで、調査会全体の統一で考えていただければ、それに合わせていただいて結構だと思います。

○上路座長

では、合わせてくださいということでした承です。

それと、相磯先生から御指摘いただいた単位の間違い、これは適切に直されていると思いますので、それでいいですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

あと、吸入試験の暴露の方法についても欄外に追加していただいたということで、これでよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

これは鼻っつらだけの暴露なのか、あるいは全身浴びるのかというところで眼などの症状の出方が違う可能性があるのでは、区別した方がいいかと思いました。

○上路座長

こういう記載でいいですね。

それと、藤本先生、事務局のほうから、ここはARfDの対象としませんでしたということが書いてあります。相磯先生、浅野先生から了解しましたというコメントが入っていますけれども、これについての藤本先生の御意見を下さい。

○藤本専門委員

浅野先生から御指摘いただいたところは対象にするということになりましたね。ですから、それで結構だと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

30ページの表20、代謝物のところですがけれども、これは参考資料ということで、相磯先生、浅野先生から、御了承いただいたということだと思います。ということで、これは表20のところ参考資料というコメントがつくということですね。よろしいでしょうか。

9.の皮膚感作性に関しては、了承しましたということで、参考にしたということです。

急性毒性と刺激性及び皮膚感作性までまとめましたけれども、よろしいですね。

それでは、亜急性のところをお願いします。

○齋藤係長

31ページ、5行目から、ラットを用いました90日間亜急性毒性試験、1つ目の試験が実施されております。

表22でございますけれども、相磯先生から被毛失沢と御修正をいただいております。

また、体重増加抑制が認められておりますけれども、抄録にも忌避反応との記載がござ

いましたので、ARfDのエンドポイントとしておりません。このことに関しまして、先生方から了承しましたと回答をいただいております。

29行目、相磯先生からのコメントでございますけれども、毒性所見の拾い上げについては表22のとおりでよいと考えますということですが、申請者はヘモグロビンの減少、赤血球数の減少を毒性影響としているといったことをコメントとして頂戴しております。

32ページ、続くコメントですけれども、確認ということで、報告書T-14の表題につきまして、グラメックスといった記載があったことから、こちらは製剤でしょうかとお問い合わせをいただいております。申請者に確認をしましたところ、用いたものは検体、検体は原体純度98%であったという回答がされております。

7行目から、ラットを用いました2つ目の試験が実施されております。

こちらに関しまして、29行目の【事務局より】ですけれども、体重及び摂餌量につきまして、毎週測定されているという記載がございましたが、結果につきましては投与4週、8週、13週の結果のみの記載でございました。こちらに関しまして、先生方から33ページにコメントを頂戴しております。

相磯先生から、中ほどになりますけれども、その週以外のデータはどうなっているのかということと、検体摂取量の算出方法を申請者に示してもらいたいというコメントをいただいております。

10行目から、申請者の回答ですけれども、4週、8週、13週以外のデータの記載はなかったということでございます。検体摂取量に関しましては、前の原体所有会社より継承した時点での記載があったということでございますが、どのように計算したか不明ということですが、各時点の平均摂餌量と平均体重から摂取量を算出して、3で除した平均と一致するので、そのように算出しているのではないかという回答がなされております。

32ページの【事務局より】の2つ目でございますけれども、こちらの試験におきまして、BUNが25 ppm以上投与群の雌、50 ppm以上投与群の雄で増加をしているということですが、用量相関性が不明瞭ということ、ほかの亜急性毒性試験で再現性が認められないということから毒性所見としておりません。このことに関しまして、藤本先生、相磯先生からは了解しましたと回答いただいております。

浅野先生からのコメント、20行目からでございますけれども、毒性所見としないことには賛同するということですが、申請者は、BUNの上昇を毒性変化ではないかと考えて、後述に出てきます腎機能への影響試験を行っております。BUNの上昇を毒性所見としなかった旨の記述をするかということで、32ページの15行目から19行目にかけて、その旨を修正案ということで浅野先生に御追記いただいております。また、浅野先生からのコメントですけれども、本試験と腎機能に及ぼす試験を参考資料または削除すべきというコメントをいただいております。こちらの記載ぶりにつきまして、御検討いただければと思います。

26行目から、ラットを用いました3つ目の試験が実施されております。こちらの試験に

おきまして、体重増加抑制、摂餌量減少等、結果につきまして、34ページの表に記載がございますけれども、投与1週以降、同時期に認められたという結果でございました。無毒性量は雄で50 ppm、雌で20 ppmであると考えられております。

2行目から、ラットを用いました4本目の試験が実施されております。こちらの試験につきましては、腎機能への影響検討のために実施された試験でございまして、病理学的検査が実施されていないということから、参考資料とさせていただいております。相磯先生より、参考データとすることを了承しますとコメントいただいております。

15行目から、マウスを用いました90日間亜急性毒性試験、1つ目の試験が実施されております。

結果につきましては、35ページ、表29に記載のとおりとなっております。

表中、相磯先生から御修正をいただいております。関連するコメントが22行目の【相磯専門委員より】というところがございますけれども、表29の病理組織所見を御修正いただいております。報告書等を御確認いただきまして、検体投与の影響としなくてよいといったコメントを頂戴しております。

35ページ、4行目【事務局より】で記載をしておりますけれども、1,800 ppm投与群の雄におきまして、肝比重量の増加が認められておりますが、肝絶対重量が増加していなかったことから、毒性影響としておりません。このことに関しまして、先生方より了承しましたという回答をいただいております。

2点目としまして、体重の減少が1,800 ppm投与群の雌雄で投与1週に認められておりますが、摂餌量につきましては、雄については投与1週から有意に、雌では統計学的有意差はありませんが、投与1週から減少していることから、ARfDのエンドポイントとはしてございません。こちらに関しまして、先生方から了承しましたと回答をいただいております。

また、36ページの相磯先生のコメント、8行目になりますけれども、その他としまして抄録の記載、肝臓の所見で細胞巣という記載があり、変異肝細胞巣に相当する病変ではないかといったコメントをいただいております。

【事務局より】に報告書の記載を補足させていただいておりますので、御確認いただければと思います。

14行目、マウスを用いました2つ目の試験が実施されております。

相磯先生からのコメントですけれども、29行目、ボックスでございます。肝比重量の増加に関しまして、肝絶対重量につきましては変化が認められないということですが、脳、心臓、腎臓の絶対重量が減少していることを考えると、実質的には1,500 ppmで絶対重量の増加があるのではないかというコメントを頂戴しております。

【事務局より】でございまして、報告書から数値を確認させていただきまして、記載をさせていただいております。雄の肝絶対重量につきましては、対照群1.83 gに対しまして、1,500 ppm投与群は1.71 gでございました。雌に関しまして、対照群が1.44 gに対しまして、1,500 ppm投与群が1.47 gという結果でございました。こちらにつきまして、

確認をいただければと思います。

37ページ、12行目から、イヌを用いました90日間亜急性毒性試験が実施されております。

20行目【事務局より】で記載をさせていただいておりますけれども、こちらの試験、嘔吐が投与1～5日の投与1時間以内に認められております。報告書を確認しましたが、頻度等が不明であったということでございました。1時間以内の変化とされていたことから、事務局のたたき台案としましては、刺激による可能性も考えられたということから、ARfDのエンドポイントとしてごさいません。藤本先生、浅野先生から、了解しましたといったコメントをいただいております。

32行目の相磯先生からのコメントでごさいますけれども、15 ppm投与群の雌に肝臓と腎臓に絶対重量の有意な増加があるということと、雌の体重が対照群よりもわずかであるが減少しているということで、肝臓の体重比に増加が示されてもいいのではないかというコメントをいただいております。

【事務局より】でごさいますけれども、報告書から値を拾ってきておりまして、肝絶対重量、雌に関しまして、対照群356 gに対しまして、15 ppm投与群は475 gと統計学的に有意差があったということです。肝比重量につきましては、対照群3.56に対しまして、15 mg投与群につきましては4.63、有意差はなかったものの増加傾向という結果でごさいました。御確認をお願いできればと思います。

42行目、ラットを用いました28日間亜急性神経毒性試験が実施されております。

38ページに結果の記載でごさいますけれども、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたということでごさいました。亜急性神経毒性は認められなかったという結果でごさいます。

12行目から、代謝物 [M] を用いました亜急性毒性試験が実施されております。こちらの試験、最高用量群につきましては、脚注の7として記載をしておりますとおり、検査動物数がガイドラインを充足していないため、参考としております。こちらの投与群を含めましても、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったという結果でごさいました。

相磯先生から、脚注の書きぶりについて了承しましたというコメントをいただいております。

28行目から、代謝物 [G] を用いました亜急性毒性試験が同様に実施されておりました、結果は39ページに記載をいたしたとおりでごさいます。こちらの試験に関しましても、最高用量群につきましては、試験動物数がガイドラインを充足していないことから参考資料としております。いずれの投与群におきましても、検体投与の影響は認められなかったということでごさいました。

12行目、相磯先生からのコメントでごさいますけれども、BUNに関しまして、用量相関性がないという理由だけで検体投与の影響としなくてよいのかというコメントをいただいております。可能であればヒストリカルデータの提示を求めたいというコメントをいただ

いておりまして、申請者に確認したところ、試験報告書に背景データの収載はなく、試験実施年が1970年と古いため、背景データとの比較は困難であるという回答がなされております。

亜急性毒性につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、たくさんの亜急性の試験が行われていますけれども、31ページからです。

まず最初に、(1)のラットの①の試験です。ここに関しては、事務局からARfDのエンドポイントとしないということで、3人の毒性の先生から御同意いただいております。

それと、31ページの最後のところから、グラメックスというものに対しての問い合わせがありましたけれども、相磯先生、これはこれでいいですね。

○相磯専門委員

結構です。

○上路座長

その次のラットの②の試験です。

まず最初に、体重と摂餌量のデータが4週、8週、13週しか行われていないのだけれどもという答えです。これに対して申請者のほうから、今は持っていないということなのですから、これに対して、相磯先生、もう仕方がないですね。

○相磯専門委員

はい。了解です。

○上路座長

もう1つ、BUNの上昇について毒性変化ではないと考えていることに関して、文章の中に32ページの14行目から、こういう文章を書いておいたほうがいいのかという浅野先生の書き込みがなされております。浅野先生は今日いらっしゃっていませんけれども、このようなことを書いておいたほうがいいのかどうか。もしもそれでないならば、腎機能に関することなのだけれども、これに関しては参考資料または抄録から削除すべきと考えますというコメントがされています。

これに関して、相磯先生、どちらを選択されますか。

○相磯専門委員

私は、腎機能、BUNに関して上がったというデータもあれば、38ページの一番下の90日間亜急性毒性試験の代謝物[G]では代謝物ですけれども下がっています。それから、いろいろな確認試験、追加試験で安定したデータが出ていない。古い試験なので請求のしようがないのですけれども、これはいずれも対照群の変動幅の中での減少をつかまえていろいろ試験をやっているのではないかと思います。だから、結果がちょっと上に上がったり下がったりと振れているのではないかと思います。したがって、もともと載せるべきものではないというのが私の意見です。

○上路座長

そうすると、BUNに関する結果については削除してもいいのではないかということですね。そうすると、14行目から本試験においてということで毒性所見とは考えなかった、の部分までは完全に削除ということになります。

藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

BUNに関しては、今、相磯先生がおっしゃったとおりで、他の試験では上がったりがったりなので、毒性ととらないということについてはもちろん問題ない、それでよろしいかと思うのですが、確かにその書きぶりというか、その他の試験のほうも削除という意味ですね。

○相磯専門委員

もともとこれが上昇という事実がないとなると、一蓮托生で全てなくす方がすっきりするような気がします。

○藤本専門委員

確かに。その他の試験自体も非常に古い試験なのですか。

○上路座長

1968年です。

○藤本専門委員

ですから、その当時のはっきりしないところに対してそういう判断をしたので、その他の試験も含めて削除ということで結構かと思えます。

○相磯専門委員

あと、親委員の先生の御意見もちよっと賜りたいのですけれども。

○上路座長

では、三森先生の御意見を。

○三森委員

実施年が古いですね。ですから、評価に値しないのではないかと思うのですが、一応有意差がついているというところがあるので、それを後で見た方が、削除した理由が評価書から見ると読めない、そこがちょっと心配かなと思うのです。そこだけなのですが、浅野先生がせっかく書いてくださっているから、こういう理由でとれなかったのだというのは、あっても別段構わないのかなと思うのです。

○相磯専門委員

そうですね。

○上路座長

でも、浅野先生も、抜いてもいいですよと書いてあるのですよ。

○三森委員

抄録に有意差がついているのですね。有意に増加している、それをなぜ切ってしまう

ったのかというのが結局わからなくなるのではないかと思います。明らかに腎障害があるわけでもないですし、大した動きではないですから、毒性的な意義はないと思うのですけれども、後々のことを考えて、どうだったのですかと。こういう議論が議事録を見ればわかるということであればそれでいいのかもしれませんが。最終的なリスク評価のところの根本ではないのです。

○上路座長

これを除くと後ろのほうの53ページの14.の①～④の試験がばさっと消えてしまうのですけれどもねと思ったのですが。

○相磯専門委員

浅野先生のコメントは、ここに残すか、あるいは脚注に出すか、何か残しておく。

○上路座長

そうですね。浅野先生は全部残せと。

○相磯専門委員

そういうことですね。

○上路座長

試験を参考資料又は抄録から削除すべきと。

○相磯専門委員

この90日のラットの②の試験の浅野先生からいただいたコメントは、この試験の中のどこかに残しておく。そうするとこれは毒性と考えないから、後の追加試験などはいらないのかもしれない。

○上路座長

いらないわけですね。

○横山課長補佐

先ほど座長がおっしゃってくださったとおり、浅野先生が今、32ページに追記していただいている内容は14.その他の試験も全て踏まえて影響が認められていないのでという文章を書いているので、その他の試験とセットなのですね。なので、その他の試験を残して、全部削除するのであればこの本文もいらないしということなので、どちらかで。

○上路座長

どちらかですね。でも、三森先生から、後々の抄録を見たときにきちんとそこを審議したのかどうかということをお知らせするためには、この浅野先生の書いてくださった文章を残しておいたほうが良いという御判断だと思います。

○三森委員

90日試験でこういうふうに否定したのだということが載っていれば、その他の試験が削除されても全然問題ないと思いますけれども、当専門調査会としてはこれは毒性とみなさないのだということですから、その他の試験で3つぐらい残っていますね。これも必然的

にいらなくなるわけですから、そういう面ではここに書いておいたほうがいいのかという事です。

○上路座長

でも、15行目から、ラットを用いた腎機能への影響試験で所見が認められなかったと書けば、ここにやった実際のデータを書きおかざるを得ないから、後ろに残ってしまうのではないですか。

○三森委員

そこは、このその他を抜いてしまったほうがいいのかもかもしれませんね。でも、とにかく今回の90日、(2)の試験ではBUNの増加は確かに有意差がついているわけですので、それは否定したということだけを書いておいてもいいと思うのです。ひっかかるのは16行目の「ラットを用いた腎機能への影響試験」のところですね。どうせ後ろで消してしまうわけですから、これはいらぬのではないかと。浅野先生がいらっしやらないので、ここで議論しても始まらないのですけれども。

○上路座長

でも、相磯先生も同じ御意見ですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

ですから、用量反応性が不明瞭であるということと。

○三森委員

ほかの反復投与毒性試験でも見られないということですね。ですから、毒性とみなさないという、その論点でいいと思います。

○上路座長

そうしますと、事務局、よろしいですか。16行目のラットを用いた腎機能へのから14.の試験番号までは削除。それで、52ページのその他の試験の腎機能への影響試験の①～④も削除になります。そういう考えでよろしいのですね。

はい。

○山添委員

そのフォロー、理由ですけれども、私は賛成ですが、この薬物は吸収されたほとんどが血球にたまって、-SHとくっついたままいるのですね。だから、血漿中のフリーの薬物の濃度はものすごく低いので、そのことから考えても、腎臓にたくさんたまって何らかの障害を起こすとは考えにくいということだろうと思います。

だから、実際に血中濃度が出ていますけれども、大半が血球に結合したものが存在しているだけということだと思います。

○上路座長

そうすると、腎機能への影響はないということですか。

○山添委員

結局、血球はそのまま残ってくっついたままですので、血漿中の濃度の分が高ければ腎臓から排泄する前に障害を起こす可能性がありますけれども、濃度は高くはなっていないと思うので、実際に今回の濃度で起こしているとは考えにくいと思います。

○上路座長

わかりました。そうすると、腎臓に対する影響が非常に高いとは考えられないと。

○山添委員

そうなのです。結局、11ページのあたりを見ていただければわかるのですが、血漿中の濃度と結球中の濃度にもものすごく差がある薬物なのですね。全血と書いてあるところと血漿の濃度の比を見ていただくとわかると思うのですが、例えば96時間後の投与量5の雄のところの右上で全血が2つ目に出ていますね。0.637、それで0.069と、10倍違っているのですね。結局、先ほどの血漿中濃度のところはあまり意味がないと、それで差がないというのを議論したのも、要はほとんど血球中にあるだけで、全血中にはあるけれども、血漿中の濃度にはあまり意味を持たないということだろうと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、先ほどから議論になっていたラットの②の試験のところ、浅野先生に御修正いただいたところは、16行目のラットを用いたから17行目およびの前までは切っていただくということ。それと、最後のほうの五十何ページかの参考資料のところも削除ということになります。

相磯先生、これだけですな。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

それと、ラットの③は何もございません。

(4)のラットの④の参考扱い、これもこれでいいと。

それと、マウスの①の試験に関して、ARfDのエンドポイントとしないということについては、藤本先生と相磯先生、浅野先生で御了解いただいたということになります。

相磯先生から、病理組織所見の修正をしていただいたところですが、これは表29を修正いただいたということになりますか。

○相磯専門委員

そうです。これはもとの報告書を見ますと、試験を実施した施設でこの所見が毒性所見ととられていないという記述になっています。それで、1/10例ぐらいは高用量群でこのぐらいの負荷がかかることもあるだろうという考察になっています。写真を見てみましても、それほど大きな変化ではない。細かな変化を实によく捉えているというような診断ですの

で、マウスはこれは外しておいてもいいかと思います。

○上路座長

わかりました。

それと、先生からいただいた表29、あるいは報告書T-18の添付写真のコメント、これはよろしいですね。

○相磯専門委員

それは今の説明で結構です。

○上路座長

その他のところの肝臓所見の細胞巣。

○相磯専門委員

これは私、フライングです。やはり推測で物を言うべきではない。事務局がcell nestと、これはaltered-cell fociではないということなので、何かわかりません。

○上路座長

このままでよろしいということですか。

○相磯専門委員

もうこれ以上わからないと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

その次に、マウスの②の試験です。こここのところで相磯先生からコメントが出ていますけれども、肝臓重量の増加についてのコメントで、表31の1,500 ppmの肝臓重量増加についての追記が必要ではないかということですか。これに対して事務局から、実際の比重量と絶対重量を記載していただきました。相磯先生、こここのところの追記をしたほうがいいという御判断でしょうか。

○相磯専門委員

37ページに事務局から示していただいているものを見ますと、雄1,500 ppmの比重量、これはその下の群、1,000が1.86、1,500で1.92。これは違うか。

○上路座長

絶対重量が1.75の1.71だから、比重量が1.92の1.98。

○相磯専門委員

1.92の1.98ですね。やはりこれは増加傾向、比重量は増加ですね。絶対重量は下がっている。ただし、この群は体重が減っていますので、絶対重量が減るのはいたし方ない。あまり体重減少に影響されない重量も絶対重量が減っています。したがって、肝臓にも体重減少の影響があるということを見ると、あるようにも思えるのですけれども、はっきりしないのでやめておきましょうか。

○上路座長

いらないですか。

○相磯専門委員

いませんですね。

○上路座長

それほど大きなものではないですね。それでは、コメントいただきましたけれども、このところは。

○相磯専門委員

それほど大きなものではないと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

次の（7）に関してなのですが、ARfDのエンドポイントとしないということについては、藤本先生、浅野先生から、それでオーケーということですよ。

相磯先生から、同じように肝重量と絶対重量のところ、事務局のほうから今と同じような形で重量が出ています。これに関しては、これも減ったり増えたりしていてよくわからないですね。

○相磯専門委員

絶対重量は、最高用量群で有意差がついて上がっている。比重量も、やはり増加傾向があるようですけれども、有意差はついていない。

○上路座長

ここは用量反応的ではないのですね。

○相磯専門委員

ということで、あまりはっきりした変化ではないからやめておきましょう。皆さん、それでよろしければ。

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

私は単純に、平均値だけ見ると結構大きくなっているのですけれども、片方有意差がないということで、機械的にとらないということで仕方ないのではないのでしょうか。

○上路座長

ありがとうございます。それでは、そういう答えになります。

37ページの下の亜急性神経毒性試験については、コメントがついていない。

その次の代謝物〔M〕が一番濃度の高いところです。これを参考資料にするということで、これはいいと。

その次の代謝物〔G〕が39ページに書いてありますけれども、相磯先生から、BUNの10,000と3,000のところ有意に低下しているのではないかとということです。

○相磯専門委員

これは先ほどのBUNの議論の中の一つで、これも大した変化ではない。BUNが減少する原因は何かと考えたのですけれども、そこに下がるようなものはなさそうだということ

です。

○上路座長

ありがとうございます。

ここまでよろしいでしょうか。それほどARfDのエンドポイントにするようなものはないということ。それと、いろいろなコメントをいただきましたけれども、御検討いただいて、削除するところは削除する、追記していただくところは追記するというところで終わっていると思います。よろしいでしょうか。亜急性のところ、今日申請者が見えますので、聞いてみたいというところはありますか。

○相磯専門委員

もう大体回答いただいていますので。

○上路座長

もうこれ以上やることないですか。

○相磯専門委員

はい。ここまでは。

○上路座長

わかりました。

それでは、39ページの慢毒のところからお願いします。

○齋藤係長

それでは、25行目から、ラットを用いました2年間慢性毒性試験、1つ目の試験が実施されております。

結果につきまして、40ページに記載をさせていただいておりますけれども、体重増加抑制及び摂餌量減少が同様の時期に認められたという結果でございました。

9行目から、ラットを用いました2つ目の試験が実施されております。結果、14行目でございますけれども、体重増加抑制、摂餌量減少が認められておりますが、こちらに関しましても、忌避反応によるものと考えられましたので、ARfDのエンドポイントとしてございません。

29行目、イヌを用いました2年間慢性毒性試験が実施されております。

こちらの試験におきましても、33行目、雌雄で嘔吐が認められております。このことに関しまして、41ページ【事務局より】でございますけれども、嘔吐の発現時期につきましては、報告書を確認したところ、本文中に記載のみでございました。投与10か月までは少なくとも週3回に認められ、投与1時間以内に発現したということでございます。こちらにつきまして、先ほどの90日間亜急性毒性試験と同様に、たたき台案としましては、刺激性も考えられたということから、同様にARfDのエンドポイントとしてございません。このことにつきまして、先生方から了解しましたと回答いただいております。

【事務局より】の2つ目でございますけれども、雌の1例で卵巣顆粒膜細胞腫瘍が認められておりまして、抄録、報告書におきまして、毒性としていないということにつきまして、

先生方から、自然発症と考えることでよいと思えますといった回答をいただいております。

27行目、相磯先生からのコメントでございますけれども、抄録にブロムスルフトレイン肝機能検査という検査がありまして、どのような検査かというコメントをいただいております。申請者に確認したところ、肝臓の解毒機能を調べるインドシアニンググリーン試験と同様の検査のようですという回答をいただいております。

32行目から、ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。

結果は42ページに記載をしてございます。11行目の表38、雌における乳腺腫瘍の発生頻度、こちらは表題に「乳腺」と記載がございますので、相磯先生から、表中のそのほかの「乳腺」については御削除いただいております。

また、藤本先生から、腫瘍の「腫」を御修正いただいております。

22行目の【事務局より】でございますけれども、こちらの乳腺の腺癌につきまして、5 ppm投与群から統計学的有意差が認められておりますが、5 ppm投与群は背景データに対する統計学的有意差がなく、抄録におきまして検体投与の影響とされていないことから、評価書におきましても25 ppm以上を検体投与の影響としまして、先生方に御検討をお願いしておりました。

藤本先生からのコメントでございますけれども、5 ppm投与群まで用量反応性のあるデータに見えるということと、背景データとの比較を持ち出すのは少々作為的ではないかというコメント。一方、トリアジン系除草剤で乳癌の増加はSDラット系統依存性の高い結果であるということも考慮すると、5 ppmでの結果を検体投与の影響としないということでもいいのかもしれないというコメントをいただいております。

浅野先生からは、5 ppm以上投与群で頻度が上昇していると判断せざるを得ないという回答をいただいております。

相磯先生からのコメントでございますけれども、感受性が極めて高いSDラットを用いており、発がん性試験としての信頼性は高いということをコメントいただいております。

13行目に、中間用量群で乳腺を検索した動物数を申請者に確認してくださいとコメントいただいております。以降、相磯先生のほうでデータを御確認いただきまして、表等も作表いただいております。こちらは5 ppm投与群ですけれども、先生が推定されるところによりますと、検索数が51または38匹ではないかということでございます。Fisher検定等を実施していただきまして、母数が51のときは、腺腫、腺癌、癌肉腫の合計について有意差がなくなるのではないかということ、母数が38になってしまうと有意差がつくのではないかということもございまして、5 ppmでの検索動物数を確認するようという御指示があったものと理解をしております。

申請者のほうに確認したところ、結果につきましては44ページ、38行目に記載をさせていただいております。発がん性試験群について表を取りまとめたという回答がなされております。結果でございますけれども、雌の5 ppm投与群、検査動物数42匹と記載がされ

ておりまして、相磯先生のお考えになります51とも38とも合致をしていない状況でございます。そのため、申請者に再度確認をしております、相磯先生から詳細にデータを確認していただいた際に、恐らく中間と殺動物4匹を含んでいるのではないかと考えられましたので、申請者に再度確認しておりましたが、本日までの回答が難しかったということでございまして、現時点で御報告できるような結果がないという状況でございます。

相磯先生からのコメントに戻りますけれども、44ページの16行目に発がん性の閾値についてということでコメントいただいております、申請者の、安全性に関する考察の中で「催腫瘍性はないものと考えられる」といった記載があることに関しまして、申請者に確認したところ、誤記載につき、削除するという回答がされております。

また、26行目からでございますけれども、雌ラットに乳腺腫瘍を増加させたメカニズムが考察されていないというコメントがございまして、こちらに関しましては、その他の試験におきまして浅野先生から同様のコメントをいただいておりますので、後ほど御紹介をさせていただきたいと思っております。

30行目、病理組織所見で気になる用語ということで御指摘いただいております、【事務局より】で報告書から原語を補足させていただいております。

続きまして、45ページの3行目から、マウスを用いました2年間発がん性試験が実施されております。腫瘍性病変は認められなかったという結果でございます。

表40、結果でございますけれども、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められておりますが、投与初期から摂餌量の減少が認められたという結果でございました。最低用量から認められておりますため、こちらの試験におきましては、無毒性量が得られていないという結果でございます。

25行目、相磯先生からのコメントでございますけれども、病理組織所見で想像がつかないものということで御指摘をいただいております、【事務局より】に報告書から原語を拾って記載させていただいております。

長期毒性につきましては、以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

39ページのラットの①からです。ここについてはこれでいいということで、何のコメントもございません。

その次に、(2)のラットの②のところです。体重増加抑制に関してARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、相磯先生、浅野先生はオーケーです。

藤本先生、忌避反応によるということでよろしいですか。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

その次のイヌの慢毒に関しまして、嘔吐のことに関してです。事務局のほうから、これ

に関してARfDに対する判断、これは相磯先生も浅野先生もオーケーです。

藤本先生、これもよろしいですか。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

その次の5 mgの卵巣顆粒膜細胞腫瘍も毒性としないということで、これもお三方の先生はオーケーということになります。

それと、26行目に相磯先生からブロムスルフタレイン肝機能検査、これはこういう答えなのですけれども。

○相磯専門委員

そういうものかなと、何となく肝機能を調べて異常はなかったということなのでしょう。御存じの先生はいらっしゃいますか。

○山添委員

BSP試験ですね。

○上路座長

その次の31行目からのラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですけれども、これがADIに関係してくるものですから、表38で、まず一番最初にどこから用量反応性が出てくるのか、どこをもって無毒性量とするのかということだと思います。

これに関して藤本先生から御意見が出ています。これについて何か藤本先生から。

○藤本専門委員

SDラットということについて、検査動物数がどうかというところは少しありますけれども、抄録にあるデータをそのまま見ると、やはりこれは用量相関性をもって動いている中での5 ppmですので、そのままとらざるを得ないのではないかと。

ここで背景データを出すというのはちょっと、例えばコントロール群だけが非常に低いということがある場合にはヒストリカルデータを参照することもあるかもしれませんが、0、1というところではほぼ同じ値が出ていて、その後も用量相関性を持っていて、書きましたように、乳癌ですので、カロリー摂取が下がると考えられる体重増加が抑制されている最高用量群ではちょっと下がっているということもリーズナブルですので、そうすると5 ppmでの有意差はとらざるを得ないのかなと考えました。

ですけれども、このSDラットの試験というのは、これは私たちのほうがそこまで見なければいけないのかよくわかりませんが、ほかの、特にアトラジンなどでは非常に多量の研究が行われていると思うのですけれども、SDラット特異的なメカニズムでインターナルなエストロゲンが定常的に上がって、その結果、乳癌が出てくるというメカニズムが比較的よく知られているものですから、そういうことを考えると、そもそもSDラットのこういった試験成績をどう判断するかということころは、もうちょっと大きな枠組みで本当は捉えなければいけないのかなということころで、そのへんを考慮して、そういうことも含めた上

でこの試験を判断する。これはあまりサイエンティフィックではないのですけれども、というのはあるのかなというコメントです。

コメントさせていただいたのはそういうことで、先ほどちょっと読ませていただいたのですけれども、今日、机上配布資料1でいただいております。そういった考察をした上で、SDラットのデータをどう判断するかということを考えて。でも、このデータだけだとそこをとれるのかというのは非常にわからない。すみません。ちょっとはつきりしないコメントになってしまいましたが、つまり、SDラットの乳がんでの発症メカニズムを考えた上では少し判断が保留されるのですけれども、このデータ、この試験1つだけ見ると5 ppmでとらざるを得ないのではないかということになります。

○上路座長

ありがとうございます。

相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

この試験、発がん性というところで、試験開始から2年までの各群52匹でやったデータ、これでデータをまとめていただきたいと思います。投与1年の中間と殺群、これは62匹で最初はスタートしていますので、そのうちの10匹ですから16%が2年まで行きつかないわけで、ほとんど腫瘍ができるのが1年半以降というところ、腫瘍ができる時期を待たないでと殺している動物が1群16%、これはやはり加えるべきではない。

あと、1年の計画解剖以前の動物は、やはりきっちり死亡動物も見ておく。対照群で1例、乳腺腫瘍があって335日で死んでいるものがあるのです。この1例を入れるか入れないか、対照群の匹数が4匹になるか5匹になるかで有意差検定の結果が大きく変わってきます。だから、きっちりと試験開始してから2年までというものの動物数で結果を判定しなければならないかなと思っています。

そして、申請者から検査匹数の回答を44ページにいただいております。よくまとめていただいているのですけれども、例えば雌のコントロール群は51匹乳腺を検索したということになっていますが、個体表を見ますとそのうちの2匹が乳腺の病理標本がなかったとコメントが記載されているので、正確に詰めた上でデータを出してもらった上での判断になるかと思います。

まだここで結論を出すのは無理かなと。私の感触からいえば、5 ppmはSDラットで乳腺腫瘍を誘発していないのではないかという感触があります。個体表を見ると、剖検所見で肉眼的に乳腺に所見が出ている動物が50%ですが、乳腺に病理変化が記載されている動物が74%ということから推測すると、剖検で乳腺に変化があった動物以外の動物について乳腺の病理組織を検査している。恐らく、剖検所見があった動物は皆、検査しているのではないかと推測しています。剖検所見がある動物を調べてみると、2年間発がん性試験に割り当てた動物52匹中の51匹にどこかに剖検所見があり、そういった動物は皆、検査されているのではないかと私は見えています。そのへんのところを申請者に確認して、データを出

していただいた上での判断になるかと思えます。

例えば、剖検所見で歯に病変があったと記載されている動物で乳腺に変化がありませんが、乳腺には組織学的検査で標本の欠落とコメントされています。ということは、相当数の動物を検査していて、病理組織所見で乳腺腫瘍の多発性も見えていますから、やはりこれはSDラットを使って乳腺をターゲットとして相当詳細に検索しているという仕事だと思いますので、中間用量群もほとんどの動物で全例に近い状態で検索しているのではないかと私は見ております。

○三森委員

44ページの38行目の【申請者回答】というところがありますが、相磯先生の御指摘はごもっともだと私も思います。ちょっと疑問なのは、0 ppmと50 ppmは、62匹使って52週目に10匹ずつと殺しているのだからこんなものでいいと思うのですが、1 ppm、5 ppm、25 ppmは、45例、42例、47例ということで足りないですね。どこへ行ってしまったのか。検査しなかったのでしょうかね。

○相磯専門委員

そこはわからないですね。少なくとも、5 ppmに関しては乳腺に肉眼的に所見がない動物でも何らかの乳腺の病変が記載されていたり、あるいは標本がなかったという記載があるので、相当数、ほとんど全部標本を切って見ているのではないかと思います。

○三森委員

途中変死例で死後変化が激しくて検索ができなかったという。

○相磯専門委員

それは確認しております。死後変化につきましては、死後変化があるけれども診断ができていないもの、もう一つは、死後変化が強くて診断できなかったもの、2つ所見が取り上げられていまして、乳腺に関しては一切、死後変化に関する記載はありません。

○三森委員

では、全例見ていなければいけないですね。そうすると、1 ppmから25 ppm群は匹数が足りないですね。それはやはり聞かざるを得ないと思います。

○相磯専門委員

聞かざるを得ないと思っています。

○三森委員

母数のところがわからないわけですね。そうすると、統計処理をやっても何をやっているかわからないですね。それをやはり考慮しないといけないので、ここで結論は出ないと思います。

○相磯専門委員

これは試験計画書の病理の標本作製のところを見ますと、肝臓と腎臓については中間用量群も検索されているのですが、乳腺についてはその記載がない。個体表を全部見ましたけれども、そうすると全例検索している痕跡が多々あるのです。やはり三森先生か

ら御意見いただきましたように、これは申請者にしっかり確認する必要があると思います。

○上路座長

今、三森先生と相磯先生から言われました点、検査動物数とか毒性の出方について、今日申請者に確認をするということ。だけれども、わかるかな。GLPですけれどもね。

○三森委員

GLPですから、さかのぼれると思いますよ。データはあると思いますので、それでチェックしていただくのはできると思います。

○藤本専門委員

ちょっと確認なのですけれども、今、44ページの38行目の【申請者回答】で出てきたこの数字は、どういう問いかけに対して返ってきたのですか。例えば、今の42というふうに変化したのは。

○齋藤係長

抄録のまとめ方なのですけれども、1年間慢性毒性試験群に1年未満で死亡した動物数も含まれていたということで、相磯先生からは、中間と殺以外の動物については発がん性試験群として取りまとめたほうが適切だというコメントがありましたので、まずそのコメントに従って、発がん性試験群だけで取りまとめるようにというコメントに対しての回答となっております。

○上路座長

あと、相磯先生、この試験の中で何か申請者が来たときに問いただすことは。

○相磯専門委員

5 ppmに発がん性があるかないかはおいておくとして、その上の群での腫瘍発生について、この剤で閾値がとれるかどうかという申請者の考え方ですね。これを確認したい。

○上路座長

これがADIにひっかかるものですから、そこのところはきちんと確認をして、もしかすると申請者のほうは持ち帰るという可能性も出てきますね。

では、ここのところは聞いてみないとわからないということですので、この試験全体でほかに何かお気づきの点、一緒にやってしまいたいのですけれども、相磯先生、何かありますか。

○相磯専門委員

特にありません。

○上路座長

ありがとうございます。

○藤本専門委員

先ほどから言っていることですがけれども、この評価書に関しては、SDラットを使った試験というのは、SDラットの特異性はシアナジン系のアトラジンで非常によく知られているように、F344などの別の系を使うと、もともとF344は乳がんの自然発症も非常に低いわ

けですけれども、ホルモナルな応答性自体が非常に違って、そのためにほとんど出ないということが知られています。したがって、SDラットのデータというのはラットでも非常に系特異的であって、ヒトに対するエスティメーションには使えないということがこれまでよく調べられていると思うのですけれども、そういったことを考慮すべきなのかどうかということです。例えば、申請者側がSDラットはそういった背景があるのであまり有用ではないということは今回の机上配布資料に書いていると思うのですけれども、そういった点は、だからといって、SDラットのこのデータが5 ppmでもし有意だとしたときに、我々がそれはそういった背景があるのでとらないという判断ができるのかどうか。そこまで踏み込めるのかどうかということをお教えいただきたいと思います。

○上路座長

これはどうなのでしょう。先生、どうですか。

○三森委員

SDが乳腺腫瘍の好発系というのは昔から知られているわけですけれども、だからといって、それをのめるかといったらのめないですね。完全にメカニズム解明で明確にしているわけではないので、単に卵巣の摘出ラットを使って抗エストロゲン活性を見ているだけであって、発がんメカニズムについて何もやっていないのですよ。ですから、SDを使って出てしまったから5 ppmはいいのだという、そんな論理は成り立たないと思います。だったら1990年前にやったラットの発がん性試験は全てアウトになります。乳腺腫瘍が出たら、全部それはSDラットを使ったから評価できませんと、そんなことはあり得ないと思うのです。それは申請者がそのような形で考えているだけであって、やはりこの専門調査会では科学のレベルでやらざるを得ないのではないのでしょうか。ですから、そういう面では5 ppmは有意差が出てきたらとらざるを得ないと私は思います。仕方がないと思います。

○藤本専門委員

わかりました。ただ、私が申し上げたいのは、SDラットが好発系ということではなくて、アトラジンで非常に多量に研究されている、要するに視床下部を介したLHサージのレギュレーション自体がSDは非常に特異的に薬剤影響を受けるということが知られているので、そういったことを本来はもう少し申請者側が考察してもいいのかなということをお申し上げたかったわけです。

そういうことであれば、今回のSDのデータで有意差という判断が最終的に、匹数をきちんと見たりすれば、それはそのままとるということに関してはわかりました。ありがとうございます。

○三森委員

机上配布資料1を読ませていただきましたが、どこからいろいろかじって、英文版を日本語に訳して、非常に論理性のない資料ですね。これを安評に出されたようですけれども、これを読んで納得できるかといったら、まず現時点では納得できないのではないかと思います。あくまでも参考的に読むぐらいのものかと思います。

○藤本専門委員

この剤については全くデータがないわけですから。

○三森委員

そうです。

○上路座長

今まで御議論いただいた点を中心に申請者に問うということになります。ですから、このラットの試験の結果についてはペンディングということになります。

浅野先生からも5 ppmについては、やはり毒性の所見としてとらざるを得ないというコメントが出されていますので、多分ここらへんなのかなと思います。

それでこのところは終わりました、45ページの2年間発がん性のマウスの試験です。相磯先生、病理所見の用語の件ですけれども、これはいいですか。

○相磯専門委員

結構です。事務局から、最初の線維球増殖についてはHistiocytic fociということですから、多分、組織球が集まってきているというような所見だろうと想像します。

○上路座長

ありがとうございます。

このマウスの試験も無毒性量がとれていませんので、未満ということになります。これは食品健康影響評価のところでもまたコメントをつけ加えることになると思います。

あと、慢毒のところでは何かありますか。

なければ、次の生殖発生のところをお願いします。

○齋藤係長

46ページ、6行目から、ラットを用いました3世代繁殖試験が実施されております。

13行目、体重増加抑制が認められたということですのでございますけれども、こちらに関しまして、23行目【事務局より】でございますが、親動物の体重測定につきましてはと殺時点のみということでしたので、ARfDのエンドポイントとはしておりません。堀本先生から、了承しますと回答をいただいております。

繁殖能に対する影響は認められなかったということですのでございます。

28行目から、ラットを用いました2世代繁殖試験が実施されておまして、こちらは詳細が不明ということですのでございまして、参考資料とさせていただきます。

32行目、堀本先生から御修文をいただいております。

47ページ、ラットを用いました発生毒性試験、1つ目の試験が実施されておまして、結果でございますけれども、5行目以降、体重増加抑制、摂餌量の減少、胎児におきまして骨化遅延等が認められております。催奇形性は認められなかったという結果でございました。

11行目から、ラットを用いました2つ目の試験が実施されております。

結果でございますが、15行目、母動物で体重増加抑制が認められたということです。胎

児では、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったという結果でございました。催奇形性は認められませんでした。

22行目、ラットを用いた3つ目の試験が実施されております。

26行目、結果でございますけれども、母動物におきましては体重増加抑制、胎児につきましては25 mg投与群におきまして骨格変異。ここを当初、抄録の記載に従いまして「腰骨突起」と記載をさせていただいておりましたが、堀本先生から、原語も確認いただきましたが、聞いたことがない所見ということでございまして、腰椎突起ではないかということで御修正をいただいております。

催奇形性は認められなかったという結果でございました。

35行目から、ラットを用いました4つ目の試験が実施されております。

結果につきましては、48ページ、表42のとおりとなっております。こちらの試験におきまして堀本先生からコメントをいただいております。49ページの結果の表を御覧いただければと思いますが、一番右側のカラムが出生児の検査結果でございまして、25 mg/kg体重/日以上投与群におきまして、網かけで記載しております血様流涙、肝発達異常が認められておまして、こちらがその隣の胎児所見よりも低い用量から出ているということで、こちらが無毒性量の根拠となっております。

このことに関しまして、48ページ、堀本先生からのコメントに戻りますけれども、これまで生後21日出生児の所見を根拠に胎児の無毒性量を設定したケースがあったのでしょうかとコメントをいただいております。また、追加のコメントとしましては、無毒性量としては、こちらの出生児の所見は生後21日の所見ということになりますので、胎児で決めたほうが適切ではないかといったコメントをいただいております。出生児の結果につきましては、なお書きとして、参考としての記載でもよいのではないかと追加のコメントをいただきました。なお書き、参考といたしますと、胎児の無毒性量は1つ上がりまして、25 mg/kg体重/日投与群となると思われます。

また、表42ですけれども、堀本先生から、本文中もあわせまして、所見名の御修正をいただいております。

49ページの【事務局より】でございますけれども、こちらの試験、5 mg/kg体重/日投与群が最低用量でございますけれども、この用量から体重の減少が認められております。25 mg投与群におきましては、妊娠6～7日の体重変化としては-10.3 gでしたが、7日の実体重につきましては対照群に対して有意に減少しているのに対しまして、5 mg投与群におきましては、6～7日の変化につきましては-1.2 gということでしたが、7日の実体重には有意差がなかったということから、25 mgをARfDのエンドポイントとしております。

また、75 mg/kg体重/日投与群の胎児で奇形が認められておりますけれども、母動物に死亡が認められる用量であることから、ARfDのエンドポイントとしてございませぬ。このことにつきまして、先生方から特段のコメントはいただいていないという結果でございます。

こちらの試験、5 mg/kg体重/日以上投与群におきまして体重減少等が認められておりますので、無毒性量が得られていないということになっております。たたき台案としまして、24行目から総合評価を記載させていただいておりますが、50ページ、堀本先生から、総合評価としてあえてまとめる必要はないのではないかというコメントをいただいておりますので、こちらの総合評価は削除しております。後述の食品健康影響評価のところにおきまして、無毒性量がとれなかったものの、ほかの試験で無毒性量が確認できているといった文言を追記させていただいております。

50ページ、6行目から、ウサギを用いました発生毒性試験が実施されております。こちらの試験におきましても、母動物で体重増加抑制等が認められております。胎児におきまして、着床後死亡胚数増加等が認められたということでございしましたが、催奇形性は認められなかったという結果でございました。

18行目、脚注でございますけれども、堀本先生からも御指摘をいただいておりますとおり、該当する記載がなかったということで、事務局にて削除をさせていただきました。

生殖発生毒性試験につきましては、以上になります。

○上路座長

堀本先生がいらっしゃっていないので、ここに記載されたことだけしか議論する余地がないのですけれども、堀本先生から直しをいただいております。

47ページの(5)の骨格変異のところのLumbar Spur、これは何と訳すのですか。

○横山課長補佐

堀本先生から補足でお電話をいただいて御説明いただいたのですけれども、いろいろな資料を御確認いただきまして、今、御修正いただいている腰椎突起でいかがですかということですので、このような案で御提案いただいたということです。

○上路座長

「骨格変異」と書いて、括弧の中に「腰椎突起」という書き方ですか。

○横山課長補佐

そうです。

○上路座長

ほかの先生方はそれでいいですか。では、堀本先生の御意見を尊重します。

その次の47ページからのラットの発生毒性試験の胎児に関してのところですが、出生児のデータに関するお話がありました。出生児のところはどういう扱いをするのですか。これ全体を参考データにするということなのですか。

○横山課長補佐

そうですね。発生毒性試験のエンドポイントというか、確認したい点です。胎児にどういった影響が出るかとか、死亡がどうかという点については、胎児のデータで確認できるような試験内容となっておりますので、あくまで出生児はその後の成長も含めて確認しているものですので、試験の目的ずばりのものではないので参考とさせていただくと。

○上路座長

そうしますと、11行目の「胎児（出生児）」のこの「出生児」はどうなりますか。

○横山課長補佐

削除して、胎児では75 mgで影響があったので、無毒性量を25 mgにすると記載させていただきます。

出生児で認められた影響については、なお書きとして、こういった影響が認められたというのは事実として残しておくということです。

○上路座長

わかりました。

堀本先生からの御意見をもとにして修正をしていただきましたけれども、毒性の先生方、何かお気づきの点はございませんか。

事務局、よろしいですか。

それでは、次の遺伝毒性のところをお願いします。

○齋藤係長

50ページ、遺伝毒性試験をお願いいたします。

結果でございますけれども、52ページの上から2つ目を御覧いただければと思います。UDS試験で陽性の結果、あと、遺伝子突然変異試験で陽性の結果が認められておりますけれども、51ページの本文中に記載しましたとおり、17行目から*in vivo* *in vitro* UDS試験を含む他の試験の結果が全て陰性であったということから生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとさせていただきます。

51ページの林先生からのコメントでございますけれども、ところどころ陽性も見受けられますが、事務局案でいいと思いますということ。

若栗先生からも、コメント等はございませんといただいております。

遺伝毒性試験は以上になります。

○上路座長

若栗先生、何かコメントはございますでしょうか。

○若栗専門委員

*in vitro*試験のほうでUDS試験とマウスリンフォーマ試験で陽性反応が出ています。マウスリンフォーマ試験というのは、もともとちょっと陽性反応が出やすい試験というのでよく知られた試験なのですけれども、UDS試験につきましては、もうちょっと下の段で*in vivo* *in vitro* のUDS試験が行われております。こちらのほうで陰性反応が出ておりますので、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないという結論でよろしいかと考えております。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性は問題がないということにさせていただきます。

その他の試験に移りますけれども、先ほどから言っています腎機能への影響試験のところについて、①、②、③までですか。

○堀部課長補佐

すみません、55ページに2つ目の③がありますので、4本の試験で、56ページの5行目までが先ほどの議論だと削除だと思います。

○上路座長

55ページの亜急性毒性試験、これも削除ですね。腎機能だからね。では、ここまで全部、52ページの下から56ページの5行目まで削除してください。

それでは、56ページのエストロゲンのところを説明してください。お願いします。

○齋藤係長

56ページ、7行目から、卵巣摘出ラットにおけるエストロゲン及び抗エストロゲン作用に関する試験が実施されております。

8行目、エストロゲン作用に関する試験でございますけれども、18行目に結果の記載がございますが、検体投与の影響は認められなかったということでございます。

25行目から、エストロゲン及び抗エストロゲン作用に関する試験が実施されております。本文中、藤本先生に御修正をいただいております。

57ページをお願いいたします。こちらは結果でございますけれども、16行目シアナジンは軽度の抗エストロゲン様作用を有していると考えられるということに関しまして、浅野先生から、ラットの2年間発がん性併合試験で認められた乳腺腺癌の増加と関連づけた考察または申請者の判断を求めますというコメントをいただきまして、申請者に確認したところ、平成8年、残留農薬安全性評価委員会から同様のコメントを受け、その際の資料をもとに作成した回答書を添付しますということで、机上配布資料1としてお配りさせていただいております。

こちらの机上配布資料1でございますけれども、3ページ目に要約のような記載がございまして、2段落目の「このように」以降、SD雌ラットにつきましては、トリアジン系除草剤の長期間投与に対して特に感受性が高く、そのために乳腺腫瘍の早期発現が誘導されるものと考えられるということ。弱い抗エストロゲン活性は、成熟SD雌ラットにおけるホルモンシグナルに対する間接的な相互作用に関連している可能性があるということ。ただ、SD雌ラット特有のものではないかといった回答がなされております。

こちらの試験につきましては、以上になります。

また、その他ということで、58ページに相磯先生から、抄録におきまして、蚕に対して影響が認められるということで、毒性発現機序が実験動物とヒトと異なるのかとコメントいただいております。申請者に確認しておりますけれども、現時点で回答はまだなされていないというものでございます。

以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

藤本先生、直していただきましてありがとうございます。結局、シアナジンは軽度の抗エストロゲン作用を有していると考えられたというところに持っていくのが最終的なまとめなのかと思いますけれども、そのところも含めてコメントをお願いします。

○藤本専門委員

結局ここでやったのは、非常に短期の抗エストロゲン作用を見た。見たというのも、それも *in vivo*での子宮重量、膈上皮の角化を指標に見たということで、ここでエストロゲン作用が出れば、乳がん発生に関係するだろうとかいう考察が可能だったと思うのですが、そういうわけでもなくて、あまり発がん性試験に対するデータにはなっていないのですが、そういう発想でとにかくやってみたらこうでしたということかと思います。

ちょっと疑問なのが、抗エストロゲン作用が出た2本目の試験で、子宮重量には全く影響がなくて、膈上皮のそれも角化に最終的に差が出たということなので、これをもって最後にまとめてある抗エストロゲン様作用とまで言っているのかちょっと疑問になるところもあるのです。一般的には子宮の絶対重量のほうが感度がいいように私は思うのですが、そういうところも含めて、ちょっと書き方が疑問なところもありますが、そういう目的で試験して、一応その2つのパラメータ、つまり子宮重量、膈上皮の角化というパラメータで見たときの抗エストロゲン作用が見えたということによろしいかと思います。

○上路座長

今日申請者にこちらへんを尋ねてみるといっても無理ですか。

それと、机上配布資料の妥当性というか、三森先生はこんなものけしからぬとおっしゃるので。

○相磯専門委員

机上配布資料について1ついいですか。3ページの最後のパラグラフのまとめのところになりますけれども、トリアジン系除草剤の長期投与に対して特に感受性が高く、そのために乳腺腫瘍の早期発現が誘導されると、この発がん性試験では早期誘導というのは一切出ていませんね。だから、この考察は全く当てはまらないということだと思います。

○藤本専門委員

1点ちょっとまとめてほしい点ということで言えば、彼らはこういった試験はしていないわけですが、もう少しメカニズム試験が論文的にあるのではないかと思うのです。このシアナジンの作用について、もう少しそういった論文的な考察をした上での、先ほどから言っているアトラジン、シマジンなどで知られているデータも含めた考察はしていただきたい。乳がん発がんのメカニズムということに関しては、ちょっと聞いてみたいことではあります。

それがここに机上配布資料としてあるわけですが、他の薬剤についてのデータは出るわけですが、シアナジンについてのメカニズムを見た論文について全く触れられていないということです。そういうものが多分少しはあるのではないかと思うので、そういっ

たものも含めた上での考察というのは必要ではないかと思ひます。

○上路座長

確かにアトラジンとかシマジンはポピュラーな剤ですけども、海外としてもシアナジンというのが果たしてどの程度使われているのかというのは、国内でもあまりないのではないかと思ひます。本当になぜこの剤の登録が残っているのか不思議なくらいなのですけども、そういう状況だと思ひます。

ただ、海外では一連のトリアジン系の除草剤としてのデータがあると思ひますので、その中でシアナジンを実験のサンプルとして使っているかどうかだと思ひます。そこも聞けるのだったら聞いてみてください。

三森先生、何かありますか。

○三森委員

抗エストロゲン作用があるという結論が、エストラジオールを皮下投与しておいて最高用量の100 mgで腫瘍の角化上皮が増えたこと、これだけなのです。たったそれだけで抗エストロゲン作用と、本当にそう言ってしまっているのかなという、藤本先生と同じ意見なのです。

でも、これは申請者に聞いたところで先に進まないのかなと思うのです。とって、新たな実験をこれからやるわけでもないと思ひますし、アトラジンのデータをたくさん出してきて、こうだから、トリアジンの場合にはこういうことが言えるのではないかなというところしかないかと思うのです。

この発がん影響が、先ほど相磯先生がおっしゃったように乳癌が早期化しているわけではないのです。アトラジンはものすごく早くから乳癌が出てきますので、そういうデータではないですから、そういう面でも言っても、机上配布資料で出ている文章は、アトラジンを全部表に出してきて、同じトリアジンだからいいという感じでやっているような論拠なのですね。読んでいて、発現機序についてどうなのということが何も書かれていないから、これでは役に立たないなという感じなのです。

事務局、これを質問して答えを出してくださいとできるのですか。もうそれ以上やっても無理ではないかと。あとは今の52週のデータを除いた有効動物数に対する統計処理をしてもらって、5 ppmで有意差がついてしまったら、もうここでおしまいかなと思うのです。そう私も考えます。

○上路座長

それでおしまいですね。そのところがADIの設定根拠になるので、私もそうだと思います。

ということで、どちらにしてもこのところでストップしてしまうわけで、申請者のほうに、先ほどの発がんのところを確認することになると思ひます。

それで、申請者は見えているのですか。では、あの時計で5分までお休みします。

(休 憩)

○横山課長補佐

それでは、本日は、企業関係者としてアグロカネショウ株式会社の方に御出席いただきました。まず、ありがとうございます。

早速、質疑応答に移らせていただきます。専門委員の先生から御質問をお願いしたいと思うのですが、まず、ラットの長期の試験について、相磯先生からお願いできればと思います。

○相磯専門委員

ラットの発がん性試験の雌の乳腺腫瘍の発生について、データを取りまとめて再提出していただいて、ありがとうございました。特に5 ppmでの雌の乳がんの発生率、ここが有意になるかどうかでADIもかなり動いてきます。

そこで、中間用量群の検査動物数と対照群、50 ppmも含めてデータの洗い直しをしっかりとやっていただいて、統計検定をかけていただきたいというのがお願いです。もう一度しっかりと検証していただきたい。

対照群の検査動物数が51匹というデータをいただいているのですが、個体表を見ますと検査していない動物が2匹出てきています。実際、発がん性試験群の供試動物数は52匹ですから、私の見たところでは多分51匹になるのではないかとこのところなのですが、そういった点も含めてきっちりデータを取りまとめて再提出いただいて、そのデータでシアナジンのラットに対する発がん性を評価したいと思っています。その点、よろしくお願いたします。

○横山課長補佐

まず今の点について、申請者の方から御質問があればお願いします。

○申請者

特に質問はないのですが、検索動物数について洗い直しを行いまして、再度統計検定を実施して、回答させていただきたいと思います。

○相磯専門委員

お手数ですが、よろしくお願いたします。

○申請者

はい。

○堀部課長補佐

特にその際の留意点とかはありますか。単純に集計して、フラットに統計をかけていただくということよろしいですか。

○相磯専門委員

とにかく正確に集計を拾い上げていただきたい。検索していない動物もあるようですし、そういったところもちゃんとということですね。

それで、集計するのは試験開始から2年の発がん群のデータだけです。途中、計画解剖群は除いてください。

○山添委員

途中の死亡の個体についてはどういう扱いを。

○相磯専門委員

途中死亡も当然入れます。1年で計画解剖した動物、各群10匹のデータは除くということです。

○横山課長補佐

発がん群については、1年以前の死亡例も含めてということですね。

○相磯専門委員

1年以前の死亡例の中に三百何日だったか、1例、対照群で乳癌の多発例があったと思いますので、これを入れるか入れないかで対照群の乳腺腺癌の数が4になるか5になるかで大きく検定結果が変わってきます。したがって、やはり試験開始してから2年までのデータでまとめていただきたいと思います。

○横山課長補佐

藤本先生からメカニズムについて御質問があったと思います。

○藤本専門委員

卵巣摘出ラットにおけるエストロゲン及び抗エストロゲン作用に関する試験というのが行われておりますけれども、まず第1点は、最終的に得られた結論は、卵巣摘出ラットにエストラジオールを投与したという条件において、膺の上皮の角化の程度が抑制されたことをもって抗エストロゲン様の作用と最終的に結論を出しておられますが、これについて、例えば子宮重量は全く低下していないのにそのような言い方が適切かどうか、それも含めて*in vivo*の、*in vivo*ばかりではなくて*in vitro*の例えばレセプター結合試験等のデータ等があれば、それも含めてこの抗エストロゲン作用について考察をお願いします。

2つ目ですけれども、もう少し一般的なことでいただいておりますシアナジンの弱い抗エストロゲン活性とSD雌ラットにおける乳腺腫瘍発現の早期化の関連性に関する考察ということについて、いただいております。これについて、やはり同様に、ここではアトラジン、シマジンのデータが主に出ているので、それはそれとして、今回のシアナジンの基礎的な*in vitro*のデータも含めたアトラジン、シマジン、これまで多く研究されているそれとの比較ということ、同じようなという考察がここではされているわけですが、むしろその比較ということについて、少し考察をいただければと思います。

○横山課長補佐

申請者の方から御質問ございますか。

○申請者

特に質問はないのですけれども、既存のデータを含めて、また、試験の実施も含めて検討をしたいと思います。

○上路座長

今、お答えの中に試験の実施ということをおっしゃったような気がするのですが、そこまでなさるのでしょうか。

○堀部課長補佐

既存のデータの整理かと思います。

○上路座長

既存のデータをまとめてということですね。いわゆるトリアジン系の、シアナジンも含めて既存の文献データも含めて考察していただくということですね。

○申請者

はい。

○上路座長

三森先生、何か。

○三森委員

今、藤本先生がおっしゃったことでよろしいかと思います。

○上路座長

わかりました。

○横山課長補佐

質問は以上でよろしいですか。

○山添委員

-Clが抜けて-OHになった代謝物がかなりできてきますね。エストロゲンは硫酸抱合で代謝をされるのですが、同じようにこのフェノール基も硫酸抱合で代謝をされる可能性があると思って提出された資料を見せていただいたのですが、そのところでは尿中あるいは糞中の代謝物のデータで、酵素処理なり色々な抱合体を切る処理が一切書いていないのです。代謝物は記載をされているのですが、実際には抱合体として検出されたのか、それとも尿中、糞中ともそういう処理はされていなくて、メタノール抽出等で出てきたものを代謝物として全部出されているのか。実際は抱合体はなかったのかどうか。要するに、抱合体の有無です。

というのは、エストロゲンの血中濃度は非常に低いものですから、エストロゲンのサルフェートは乳腺組織に行くとまたスルファターゼで切れてエストロゲンに戻るということも知られているのです。そういうことで、抱合能とか硫酸抱合を阻害するようなことがあると、エストロゲンが体内全体としてはたまるということもラットでは知られているのです。

だから、そういうことを踏まえて、代謝もその関連できちんとそういうことがあったのかどうかということは、抗エストロゲン作用の機序とかかわってくることにもなるので、データをもう一度見ていただけますとありがたいと思います。

○申請者

わかりました。

○上路座長

もう1つ、私からよろしいでしょうか。今回、畜産物の残留試験をブタとニワトリでやっていたいでいます。残留試験として、親化合物としてやって、シアナジンでほとんど定量できていないような、定量下限以下になっています。乳牛の中でもそうになっています。これが畜産物の評価につながっていくとするならば、いわゆる動物体内運命試験のほかに、畜産物ブタあるいはニワトリなりヤギなどの動態試験はやっていらっしゃるのでしょうか。それによってデータの評価が変わってくるものですから。

○横山課長補佐

すみません、ちょっと補足ですが、飼料の基準の設定に関しては農林水産省のほうからリスク管理機関で必要なものということで諮問していますので、申請者の申請行為にかかわるものではないので、それは、補足させていただきます。

ただ、今の座長の御質問の中は、今、データを作成しているものがあるかとか、そういった事実関係の御質問かと思しますので、その点についてお答えいただくということよろしいですか。

○上路座長

結構です。

○申請者

既存のデータがあるかどうかはわからないのですけれども、今、特に実施はしていません。

○上路座長

わかりました。

○横山課長補佐

よろしいでしょうか。

それでは、質疑応答は終了させていただきます。ありがとうございました。

(申請者退室)

○上路座長

ありがとうございました。

先ほど相磯先生、藤本先生から御質問されたことに関しては、計算のし直しなどもありますので、持ち帰って調べてくるということだと思います。そこがADIに直接かかわってきますので、これ以上検討を進めることは不可能でございます。ということで、ここで終わってしまうのですけれども、よろしいですか。

いつごろまでに回答せよということを出すのですか。何だか時間がかかりそうな感じがしたのですけれども。

○横山補佐

始まる前までは、表の集計とかだったら来月までにと思っていたのですがけれども、考察がありますので、一旦審議は止めていただいて、1年コースじゃないかなと。先生方がお忘れにならないうちにと思いますので、その旨は担当としては伝えておきます。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

○姫田事務局長

座長から止めてもらったけれども、実験なんかはしないようにしておいてください。

○横山課長補佐

実験しろという趣旨ではなかったという点についてはわかっているかと思いますが、その点は説明しておきます。

○上路座長

乳腺のほうがちょっと厄介ですので、そこをやっていただくためにはあまりいいかげんなことをやってもしょうがないと思うので、きちんと回答いただくことにしましょう。

ということで、ほかに何かお気づきの点はございますでしょうか。

なければこれで終わりたいと思います。

事務局のほうで何か。

○横山課長補佐

それでは、まず事務的なことで、評価書（案）は、今日御審議いただいた内容を反映したもので整えさせていただきます。また、確認事項、こういった文案でいいかというものでまとめたものをつくりまして、評価書（案）と確認事項の文案についてメールでお送りしますので、御確認をお願いいたします。

続きまして、開催日程をよろしいでしょうか。本部会につきましては、次回は7月13日月曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、7月8日水曜日を予定しております。

なお、お知らせなのですが、7月と8月の2カ月間は、安倍首相の方針で、公務員は率先して朝早く仕事に出て、早く仕事を切り上げるようにという仕事の態度の見直しを求められておりまして、私ども職員は、原則1時間早く出勤して、早く帰るというふうにさせていただきます。

先生方はふだんの生活を送っていただいていますので、会議も早く始めるというのは難しいかと思いますので、会議の開催はこれまでどおり14時なのですがけれども、そのような方針に沿いまして、会議は16時15分を目標に終了することとされております。ですので、時間が短くなる方向ですけれども、御了承いただければと思います。よろしく願いいたします。7月と8月の2カ月だけです。9月からは戻りますので、一応会議は目標ということですのでよろしく願いします。念のために。

○上路座長

事務局の方が1時間早くこられて、遅くなったら申しわけないじゃない。できるだけ早くに終わらせるように努力します。

ほかに何かございませんでしょうか。

なければ、ちょっと中途半端になってしまいましたけれども、これで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。