

食品安全委員会農薬専門調査会

評価第一部会 第2回会合議事録

1. 日時 平成22年9月21日(火) 13:58~16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ピリベンカルブ)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、林副座長、相磯専門委員、赤池専門委員、田村専門委員、
福井専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、山下評価専門官、藤井係長、鈴木技術参与

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 ピリベンカルブ農薬評価書(案)(非公表)
- 資料3 ピリベンカルブ論点整理ペーパー(非公表)
- 資料4 トリアゾホスの農薬専門調査会幹事会における審議結果について(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第2回「農薬専門調査会評価第一部会」を開催いたします。

本日は評価第一部会の先生9名に出席いただいております。食品安全委員会からは6名の先生に出席いただいております。

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、議事を始めたいと思います。本日の議題は農薬、殺菌剤でございますピリベンカルブの食品健康影響評価についてです。これにつきましてはあらかじめ幹事会で、どの剤をどの部会に評価をしてもらうのかを検討してみまして、8月4日の幹事会で、この剤を評価第一部会で審議することで依頼されました。ということで、本日御出席いただきました親委員の先生方にも、よろしく御審議に参加いただきたいと思います。

それと毎回のことでございますけれども、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局から資料の確認をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員の名簿がございます。

資料1が農薬専門調査会での審議状況一覧のリストになります。

資料2が本日御審議いただきますピリベンカルブの農薬評価書（案）。

その後に追加資料で専門委員からのコメントという別紙があります。

資料3がピリベンカルブの論点整理ペーパーです。

資料4がトリアゾホスの農薬専門調査会幹事会における審議結果でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、最初に議題2のその他から、事務局から御説明を願いたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料4をお願いいたします。一番最後の1枚紙になります。「トリアゾホスの農薬専門調査会幹事会における審議結果について」という紙になります。

トリアゾホスにつきましては2010年3月に旧総合評価第一部会で審議する予定でした。そこで先生方から事前にコメントをいただきました。ところが、農薬専門調査会の運営体制の変更に伴いまして、評価書評価を海外の英文の評価書を基に審議を行い、農薬につきましては幹事会で審議することになりまして、9月1日に幹事会で審議が行われました。旧総合第一部会の先生方からもいただきましたコメントを含めて、審議が行われたところです。

幹事会での結果について簡単に御報告いたします。最初ですが、遅発性神経毒性についての点です。ニワトリにつきましては4つの急性遅発性神経毒性、90日の亜急性遅発性神経毒性が実施されております。これにつきましては専門委員の先生方から大分御審議いただきまして、(1)につきましては病理所見では明らかな遅発性神経毒性の所見はないということでした。一部は解釈できないものもあったということです。複数の試験を総合的に判断した結果、急性の遅発性神経毒性はないと結論づけられております。

病理所見に加えて症状が出た時期が重要であるということで、症状が出た時期が何時間後、何日後と評価書に追記しております。

90日間の(2)の試験につきましては、遅発性神経毒性を示したのは最高用量の1例のみであったということで、JMPRでは再評価が行われております。その結果、病理組織学的には遅発性神経毒性を示す病変はないことから、遅発性神経毒性はないと判断しております。その旨を評価書に追記しております。

「2. 発がん性」です。ラットの長期試験におきまして、膵臓の限局性または多巣性の過形成が増加していることにつきましては、腫瘍性病変が増加していないため「発がん性がなし」というJMPRの結論を支持されております。

「3. 遺伝毒性試験」です。ショウジョウバエを使った試験で陽性の結果が得られておりますが、この試験につきましては解釈が現在も定まっていないこと、また、農林水産省で登録に必要な試験と定められておりません。ほかの*in vitro*の試験と*in vivo*の試験では陰性だったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論づけられております。

最後に4です。この剤につきましては有機リン剤のコリンエステラーゼ活性阻害剤ということでして、ヒト志願者による試験がJMPRではADI設定の根拠の試験になっております。この試験についてもかなり御審議いただきました。

この試験につきましては25名が参加した試験です。(2)にございますように、数名の被験者が一時期検体投与を中止されていることがわかりましたので、1点だけ投与量の試験でしたが、この投与量はNOAELではなくて最小毒性量LOAELと判断されております。

そこで追加の安全係数について御議論されまして、別の試験で1点だけ行われた参加者が5名の試験があったんですけれども、そちらの方では影響がないということで、1と10の中間の3という追加の安全係数が適当と判断されております。

以上をもちまして、トリアゾホスにつきましては幹事会で審議が行われております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。トリアゾホスに関しましては先ほど御説明がありましたように、3月26日に総合評価第一部会で審議するというということで、評価書評価で皆様から御意見をいただきました。しかし、この同日に別の剤について審議をやっていただきまして、トリアゾホスの評価を全くされないまま残っていました。それにつきまして先生からいただいたいろんな御意見を基にしまして、幹事会に出てきたということです。

幹事会において今、御説明にあったようないろんな議論を踏まえまして、最終的には後ろのページにあるADIの値になったということでございます。何か御質問等、半年前のことで記憶になくなっているかもしれませんけれども、ございますでしょうか。義澤先生、相磯先生、よろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

結構です。

○ 義澤専門委員

結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。赤池先生も幹事会に出られましたから、よろしいですね。

○ 赤池専門委員

はい、結構です。

○ 上路座長

それでは、ほかになれば、どうもありがとうございました。今、幹事会での様子を聞きました。

その次にピリベンカルブの方に移りたいと思います。経緯を含めまして事務局から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 でございます。

まず経緯として 3 ページをお開きください。本剤は 2009 年 6 月に新規登録申請ということで、農林水産省より基準値設定の依頼がございまして、同年 8 月に厚生労働大臣より食安委への食品健康影響評価の要請がございました。

前回の審議が 2009 年 11 月、旧総合第一部会で御審議をいただいております。その際に追加資料要求が出されまして、その回答を含め今日、2 回目の御審議をいただくこととなります。

剤の概要でございます。6 ページでございます。

構造式は 6. にございますようにベンジルカーバメート構造を持つ殺菌剤でございます。作用機序としましてはミトコンドリア電子伝達系を阻害するという事で、孢子発芽阻止、発芽以降の宿主への侵入防止などで殺菌効果を示すというものでございます。対象はきゅうり、キャベツ、りんご等の作物でございます。

前回 ADI 以外すべて御審議をいただいておりますので、今回は追加資料要求で出されましたところ、それから、今回コメントをいただきましたところを中心に御説明したいと思います。

7 ページ、動物体内運命試験からでございます。追加資料要求事項 1 としまして、平塚先生から出されたコメントでございます。表 1 の高用量のそれぞれの標識体の T_{max} を見ていただきますと、高用量の雄のところだけ比較的 T_{max} が遅れた結果になっております。それ以外の T_{max} 、 $T_{1/2}$ に大きな差がないことから出されたコメントでございます。

回答としましては、それぞれフェニル基標識の雄雌 1 例にやや T_{max} が長い動物がいたということで、この 1 例を除くとほかでは必ずしも遅くなっていないということで、そういった旨の回答がござっております。

今日は平塚先生、山崎先生は御欠席なんですけれども、平塚先生からコメント了承とい

うことで連絡をいただいております。

続きまして 8 ページの分布の試験に関連したコメントとしまして、9 ページにそのコメントを記載してございます。こちらにつきましてはそれぞれ表 2 にすべて甲状腺の値が書かれているわけではないんですけれども、比較的甲状腺に高い分布がみられるということで出されたコメントでございます。その分布が雄の方が雌より大きくなっているということで、その理由の考察を求めました。

回答としましては、ピリジン標識の雄の 1 例に甲状腺の放射能分布が高いものがいたということでございました。この動物につきましても 72 時間後は、ほぼこの個体と同じように減衰しているということで、一過性の高濃度であったということで、甲状腺の残留放射能濃度に標識位置の違いや性差はないというのが回答でございます。こちらにつきましても、事前に平塚先生から了承のコメントをいただいております。

動物代謝までは以上でございますが、上路先生、どうでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。平塚先生、山崎先生はいらっしゃいませんけれども、御兩人から了承ということで出ております。何か御質問等ございますでしょうか。ないようですから、続けてください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、植物代謝、環境中運命試験でございます。

12 ページ、若干 B の記載について事務局で追記をさせていただいております。

前回の 12 ページの 21 行目からの上路先生からのコメントを受けまして、代謝経路に関する考察は、すべての作物の一番最後、具体的には 16 ページのさやいんげんの試験の後に記載をしたということで、まとめさせていただいております。

この項目の前回出されました資料要求としましては、植物体内運命試験は特にコメントがございませんでした。

土壌中運命試験の関係でございますが、17 ページでございます。抄録中がそうだったんですけれども「0」と「-」が混在していて、それがよくわからないということで確認を求めておりました。

回答としましては「-」については定量できるほどの量が検出されなかったということで、今まで「該当なし」と書いていたものを 0% TAR ということで修正されたものでございます。

18 ページ、追加資料要求事項 4 としまして、試料採取日 29 日に水層での残留放射能が 4.7% TAR という記載が抄録にございました。一方でその直下に「親化合物は HPLC で検出されなかった」という、一見矛盾するような記載がございましたので、その説明を求めたものでございます。

申請者からの回答でございますが、4.7% TAR というのは総残量放射能のことであること、その内訳として親化合物と代謝物があったことがわかるような形で、抄録が修正され

てまいりました。

それを受けまして、18ページの表14すべて総残留放射能がどれだけで、その内訳がどれだけであったという形で修正をいたしております。

続きまして、水中運命試験の関係のコメントでございます。21ページでございますが、追加資料要求事項5でございます。こちらは加水分解試験の中で代謝物Bが光異性化反応によって生成されるという物質なんですけれども、これが暗所で行われる加水分解試験で出てきていることから、試験条件等問題がないかということ。それから、代謝経路図の検討をするというコメントでございます。

申請者からの回答でございますが、こちらにございますとおりオキシムエーテル部分のN-プロトネーションも、pH4の水溶液中ではそういった反応が起こるということで、異性体が生成するというところでございました。Bの生成する光異性化反応でございますけれども、かなり強い光量が必要だということで、室内照明下では異性化を起こすほど強くないと考えられております。

追加の説明として、pH7、9では分解物Bが検出されていないことから、試験自体は適切に実施されたという回答でございました。併せまして代謝経路図の中に異性化を追記したということで、抄録も修正がされております。

土壌残留、作物残留等に前回特段のコメントはございませんでしたので、ここまで以上でございます。

○ 上路先生

ありがとうございます。田村先生、植物代謝から環境の方まで合わせまして、御意見があればお願いします。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 上路先生

ありがとうございます。私から出しました追加要求に関しましても、きちんと対応してくれていますから、問題はございません。以上です。ありがとうございます。

それでは、ここまでの動物代謝、植物代謝、環境はよろしいでしょうか。なければ次に移ってください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、毒性試験でございます。26ページは事務局で修正をさせていただいたんですけども、最近の評価書の中での急性毒性経口試験のところ、死亡のみられた用量を記載してりおますので、追記させていただいております。

27ページも事務局からの修正を入れさせていただいた箇所なんですけど、目、皮膚に関する刺激性及び皮膚感作性試験のうち、目、皮膚に関する原体試験は実施されておられません。こちらは農水のガイドラインがこれらの刺激性試験は、使用者の安全性をみるという観点から、製剤で試験を行うという形で要求をしているために、原体試験を実施されるメーカ

一、実施されないメーカーがいて、今回の場合特に原体試験がないという状況でございました。

ほかの部会でも同じような事例がございまして、そのときに参考になるのではということとで製剤試験を掲載してほしいという御要望がありましたことから、今回参考として追加させていただきます。こちらは有効成分が 40% 含まれた顆粒水和剤の試験でございますが、いずれも皮膚、目に対して軽度と中等度の刺激が認められたという結果でございました。

27 ページ、この後出てきます代謝物 B の試験の情報が少ないということから、予備的な試験の扱いである 21 日投与試験についても、評価書に記載するという事で抄録に追加した上で、評価書にも記載したところなんですけれども、その比較という意味で 21 日のラットの亜急性毒性試験を追記させていただいております。

(1) で義澤先生から 21 を 90 と間違っているとのことで、日数の修文をいただきました。こちらの結果としましては 90 日とほぼ同じように貧血傾向、肝臓への影響が認められました。無毒性量としましては 1,000 ppm ということでございます。この試験自体は、ラットの亜急性毒性試験の報告書の後ろに掲載されているものでございます。

(2) 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらは相磯先生から 22 行目以降修文をいただいておりますが、こちらの回答 6 を受けた修正でございます。コメント自体は 30 ページでございます。追加資料要求事項 6 でございます。こちらはラットの 90 日間試験でみられた脾臓重量増加、脾褐色色素沈着減少という一見矛盾する所見についての考察を求めたものです。それから、ヘモジデリンの沈着減少について総ビリルビンの減少または貧血との関連でコメントすることという、2 点が出されております。

①の回答でございますが、脾臓重量の増加は偶発的な所見であったという回答でございました。相磯先生、義澤先生から了承をいただいております。

ヘモジデリンの色素沈着でございますけれども、フェノバルビタール投与時に観察される変化に類似する機序で発生した可能性もあることが推察されたが、詳細は不明であったという結論でございます。

こちらのコメントを受けまして相磯先生からのコメントでございますが、28 ページの本文中に出てくる T.Bil に関するコメントでございます。前後してしまっているんですけれども、こちらに先ほどの回答 6 を受けた結果、総ビリルビンの②のコメントを受けた相磯先生からのコメントをいただきまして、T.Bil の記載については 28 ページの 22~23 行目は削除ということで、その理由を含めてここにコメントをいただいております。

PCNA 標識率をこの試験で測っているんですけれども、こちらも通常のガイドラインに規定された試験ではなく、オプションなものということで表中に記載せずに本文中に追加するという事で、前回その他試験に書くか、本文中にということと話をいただいておりますので、本文中に記載をしております。

表 31 でございますが、回答 6 を受けまして TG 減少を表中に追加いたしました。偶発

的とされた脾臓の比重量増加については削除いたしております。

30 ページの一番下のボックスでございますが、義澤先生から抄録の記載についてのコメントをいただいております。

続きまして、30 ページの下から (3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) でございます。こちらにつきましてもオプションな検査ということで、PCNA 標識率の検査につきまして 4~6 行目に本文中に記載しております。

31 ページの下からでございますが、追加資料要求事項 7 でございます。TG 減少について 90 日試験と長期毒性試験で、とり方が違っているということでコメントを求めたものでございます。

先ほどの 29 ページの相磯先生からのコメントとも関連するものでございますが、こちらにつきましても肝細胞肥大を伴って認められていることから、フェノバルビタール投与時に認められるものと同じ機序で発現したものであると推定がされております。この回答に伴う本文中、表中の修正は特段ございませんでしたが、表 33 は PCNA 標識率の増加を本文中に記載したということで、表中から削除しております。

32 ページ (4) イヌの亜急性毒性試験でございます。こちらに対しまして追加資料要求事項 8 が出されておまして、嘔吐と軟便に関する考察を求めていたものでございます。

嘔吐に関してでございますが、ピリベンカルブに胃液の分泌亢進作用があることから、胃などの上部消化管粘膜に対する刺激が原因ということで考察されております。義澤先生から了承をいただきました。

軟便・水様便に関してでございますが、こちらにも上部消化管粘膜に対しての刺激が引き金となって、小腸輸送能亢進等が起きたことから生じているものと考察されております。こちらに関しましても義澤先生から了承をいただきました。

33 ページ (5)、(6) が代謝物 B に関する試験でございます。こちらの代謝物 B でございますが、ラットの体内では生成されない代謝物でございますが、光で生成することから植物、環境中でのみみられた代謝物ということで、通常は急性毒性試験等までしかやっていない場合が多いんですけれども、こちらは中期試験と亜急性毒性試験が実施されております。

追加資料要求事項 12 で、21 日間を抄録に追加するということがコメントが前回出されましたので、それを受けまして今回 (5) として 21 日間の試験を新たに評価書に追記しております。結果としましては表 35 につきまして肝重量減少増加が間違っておまして、相磯先生から修正をいただいておりますが、肝臓への影響が認められまして、雄で 500 ppm、雌で 2,000 ppm という NOAEL となっております。

1 点、事務局から事前コメントを出しそびれてしまったんですけれども、2,000 ppm のところが肝比重量増加のみで、絶対重量の増加は伴っていないということでございますので、後ほどこの取扱いについて、どのようにしたらよいか御検討いただければと思います。肝比重量増加は雄のみ有意差がついておりますが、増加量としましては対コントロ

ールが 11%増加ということでございました。絶対重量は有意差がついてございませんでしたけれども、増加量としましては 9%の増加ということでございます。

(6) 代謝物 B の試験は前回から記載してございましたが、先ほどの T.Bil の相磯先生のコメントを受けまして、34 ページ 5~7 行目は削除いたしております。結果は既に御審議いただいているんですけれども、貧血、肝臓、甲状腺等への影響が認められて、無毒性量としましては 800 ppm という結果でございました。

長期毒性試験に関するコメントとしまして、35 ページでございます。表 39 の中に甲状腺コロイド変性等がみられているんですけれども、この毒性学的意義について考察することというものでございました。ピリベンカルブは肝臓での薬物代謝酵素を誘導する剤ということで、その二次的な作用が甲状腺に及んだと考察されております。ただし、特定の酵素は測定を実施していないということで、明確にはされていません。いずれにしましても甲状腺の影響は弱いものであるという推定がされております。義澤先生から了承をいただきました。

こちらにつきましては 35 ページの一番上のところから下線を引いてあるものでございますが、PCNA 標識率の測定と同じように十二指腸の腔拡張に関連して、小腸の上部の重量測定がされています。こちらはオプションな試験ということで本文中に記載をしております。結果としては病理組織学的な変化は認められなかったということでございます。

前後して申し訳ないんですけれども、35 ページ 12 行目からございます事務局からのコメントでございますが、前回の審議の際に BUN 増加について毒性してとるべきだというコメントをいただきましたので、その旨を表 39 に追加いたしております。

36 ページのラットの発がん試験につきましても、十二指腸の測定のところを本文中に記載しております。

マウスの発がん性試験に関するコメントでございますが、37 ページの一番下からでございます。こちらの説明文だけだとわかりにくいですが、抄録の腫瘍の発生に関する記載に関するコメントでございまして、例をあげますと、抄録の VIII-77 ページをお開きください。こちらの表 10 でございますが、合計というところが今回コメントによって上の表と離れた形になっているんですけれども、こちらの合計の検査動物数が 50 となっている一方で、その直前の腹腔の検査動物数が 2、0、1、1、3、1、1、4 となっていることから、関係がよくわかりにくいということもあって、その数字の確認をしなさいというコメントがなされたものでございます。

この試験はガイドラインどおりなんですけれども、対照群と最高用量は病理検査を全部しているんですが、中間用量は死亡動物のみの検査ということで、ここで検査動物数に差が出ているという結果でございます。それがわかりにくいということで、少し表を離すなどの工夫をして、こういった形で抄録の記載と修正が加わっております。事前に相磯先生とも大分御相談させていただきまして、了承をいただいているものでございます。

一般毒性試験は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。たくさん義澤先生と相磯先生で御検討いただきました。25ページに戻っていただきまして、一般薬理は問題なかった。急毒についても事務局から死亡例について追記をしていただいた。目の刺激性、皮膚感作については原体については農水省のガイドラインに載っていないということで、特別に義務はないみたいですが、製剤でやるということで、製剤の試験結果を参考データとして追加して載せていただいたということです。そこまでは先生方からのいろんな要求事項はございません。

その次の亜急性毒性について(1)に追加でラットの90日間なんですけれども、たまたま代謝物Bの亜急性毒性を21日でやっていたという、それに合わせるということで、このラットの21日を親化合物にもやってもらったという、これが追加になっております。

28ページからラットのデータ等について、30ページまで意見が書いてありますけれども、義澤先生と相磯先生から出された意見あるいは削除というところもございしますが、何かお気づきの点はありますでしょうか。

○ 義澤専門委員

どこからでも構いませんか。

○ 上路座長

28ページから30ページの上までです。ラットのところだけです。

○ 義澤専門委員

わかりました。私からは特にコメントはございません。

○ 上路座長

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

私の方から28ページ22行以降、削除と意見を出しています。これにつきましては申請者への要求項目の中で、その回答からT.Bilの減少について鉄欠乏性貧血、脾臓のヘモジデリン沈着との関連がもしかしたら考えられるかなと思って質問を出したのですが、T.Bilの減少については特段脾臓の鉄欠乏性の貧血だとか脾臓のヘモジデリン沈着との関連が考えられる回答は出ていませんでした。その回答については了承しております。

ビリルビンの減少ですけれども、通常減少についてはあまり問題にされることは少ないということで、今回これについては評価上さほど問題にはならないと考えられますので、そもそもビリルビンの減少をまな板に乗せることまでする必要はないのではないか。もしこれを入れて、このように評価書の中で投与との関連性は考えられたけれども、減少の方向での変動であるため毒性学的意義は乏しいと記載すると、かえって浮き立ってしまう。普通、減少方向での性格的な数値はあまり問題にしていないことが多いのですが、これについてもここで取り上げない方がすっきりするのかなと思います。そういった意味で意見を出してみました。

○ 上路座長

ここに関しましては義澤先生から今の相磯先生の御意見に対しては。

○ 義澤専門委員

相磯先生とも事前にお話をしていますが、減少についてはあまり論じるところではないと思うので、削除した方がすっきりするかなという気がします。

○ 上路座長

相磯先生の削除の後の投与終了後というのとは、事務局の方で書いていただいたんですか。29 ページの上までのところですか。

○ 高橋評価専門官

オプションな試験ということで、ほかのところは表中に書いてあったものもあるんですけども、それを外して本文に書いたものでございます。

○ 上路座長

相磯先生、29 ページのボックスの下の PCNA 標識率については、了承しましたということによろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

わかりました。30 ページも相磯先生は了承したということですか。

○ 相磯専門委員

了承です。

○ 上路座長

その下の追加資料要求事項は義澤先生、相磯先生お二人の名前ですけれども、これもよろしいですね。

それでは、ラットはいいとして、その次にマウスの亜急性に移りたいと思います。

○ 高橋評価専門官

すみません、1 点確認させてください。戻って恐縮なんですけれども、今回事務局で追加しました 21 日間の亜急性毒性試験に関連するところで、28 ページ目 3 行目の一番後ろに、事務局のミスなんですけど、雌雄で T.Bil の減少という所見を加えてしまっておりまして、こちらも今の相磯先生のコメントからすると、いかがいたしましょうか。

○ 上路座長

減少ということは入れなくてもいいというお話ですが、これは相磯先生いかがですか。

○ 相磯専門委員

これを本文中から外すとなると、外してもいいのかなと思います。

○ 上路座長

2,500 ppm がなくなると肝比重量だけが残るんですね。

○ 相磯専門委員

困りましたね。

○ 上路座長

減少という傾向は載せないという方向になりますと、3行目からですけれども、血液生化学的検査においてのところから始まって、2,500 ppm 以上投与群の減少のところまで削る。それで 5,000 ppm 投与群の雌雄で Cre 減少、雄で A/G 比上昇、雌で Alb 増加が認められた。ここまででいいということでしょうか。

その後の検体投与の関連性が考えられたが、いずれも毒性学的意義は乏しいと考えられた。これは削除でよろしいですか。相磯先生、義澤先生よろしいですか。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。廣瀬先生、今みたいな持っていき方でよろしいですか。

○ 廣瀬委員

しいて言えば Cre 減少もあまり意味がないと思います。

○ 上路座長

そうですね。そうすると Cre の減少も外す。

そうしますと 7 行目から、本試験において 2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加等、これは表の中に入っていますので、そのまま残すことになると思います。

○ 廣瀬委員

肝比重量も肝比重量だけの場合は、今まで毒性には入れていないはずなんですが。

○ 義澤専門委員

教えていただきたいんですが、肝比重量の増加が認められた場合、体重に影響がなかった場合は毒性変化としてはとらえる必要はないかどうかです。

○ 廣瀬委員

結局、肝比重量の増加に加えて絶対重量が増加するというのを、原則的に毒性にとらえているということなんです。

○ 上路座長

そうすると雌の絶対及び比重量増加は毒性としてとらえる。これはいいんですね。

○ 廣瀬委員

そうですね。これは原則としてそういうことでよろしいと思います。

○ 上路座長

そうしますと、雌の肝比重量増加が認められた。雄はどこまで毒性として認めますか。

○ 相磯専門委員

これは 2,500 ppm の肝比重量増加をとるとすると、5,000 ppm は体重が減少して肝絶対重量が増加していますから、これは比重量増加になりますね。5,000 ppm で肝絶対重量、比重量の増加になると思います。

○ 上路座長

ちょっと 10 分ほど時間をください。結論を出させていただきます。3 時まで時間をください。

(会議中断)

○ 上路座長

勝手ですみません。いいですか。時間前なんですけれども、早く話がついたみたいなので。

3 行目からですが、先ほどからの話で血液生化学的検査において 5,000 ppm 投与群の雄で A/G 比上昇、雌で Alb 増加が認められた。本試験において肝絶対及び比重量増加が雄で 5,000 ppm 以上、雌で 2,500 ppm 以上投与群で認められたので、無毒性量は雌が 1,000 ppm、雄が 2,500 ppm とした。それでよろしいですか。

表 29 ですけれども、雄の 2,500 ppm のところは全部なくなってしまうんですか。

○ 林副座長

肝比重量増加だけになります。

○ 上路座長

肝比重量増加だけが残る。2,500 ppm、それでよろしいのではないですか。

○ 林副座長

それで 5,000 ppm で絶対重量があるので、これで合わせ技でここから毒性になる。

○ 上路座長

2,500 ppm 以上だけが残る。

○ 相磯専門委員

先ほどの話だったら、これを削除ですね。比重量だけではとらない。

○ 林副座長

いや、だからこの表の中ではこれは残しておいて、そしたら 5,000 ppm のところでは絶対重量の増加があるので。

○ 相磯専門委員

ここで絶対重量と比重量の増加と書けば。

○ 林副座長

そう書いてもいいんですけども、ここに 2,500 ppm から比重量が増加しているので、2,500 ppm 以上ということで残しておいて、それでこの絶対重量が出てきたので、毒性としては 5,000 ppm 以上投与群。だからこれは NOAEL が 2,500 ppm だから、ここには書いてあるけれども、毒性とはとっていないという意味合いです。

○ 相磯専門委員

毒性とはとらないで、ここに残しておく。

○ 林副座長

ここで絶対重量も増えてきたので。

○ 相磯専門委員

この表に載せるものというのは、かなり毒性変化としてとらえるものを入れておくものではないのですか。

○ 林副座長

あとは有意差のあるもの。

○ 相磯専門委員

ですね。そこに毒性としてとらえるかどうかわからないものは、こちらに。これを毒性としてとらないんだったら、これはこちらにあげてしまう。

○ 林副座長

それでも。

○ 上路座長

相磯先生、よろしいですか。

○ 相磯専門委員

それでも結果は変わらないですね。先ほどの廣瀬先生からのお話で。

○ 林副座長

わかりました。そうしましょう。

○ 上路座長

ここで 5,000 ppm 以上のところを肝絶対及び比重量増加。2,500 ppm の肝比重量は全部消す。雄の所見は全部入れない。

○ 林副座長

もう一つ、2,500 ppm 以上の肝の暗調化という所見ですね。これも病理組織所見を伴っていないということで、削除。

○ 上路座長

これも入れない。全部消す。

○ 林副座長

雄雌ともに。

○ 高橋評価専門官

暗調化を削除ですね。

○ 上路座長

ですから 2,500 ppm の雄は何もなくなる。それでいいんですね。そういうことです。

○ 高橋評価専門官

摂餌量減少傾向と TG 減少も外すということですか。

○ 林副座長

これは確認したいんですけども、ここの傾向というのは統計学的に有意差がついているんですか。ないものですね。だからこれまでのコンセンサスとして、テーブルの中には一応有意差のあるものが原則だったと思うんですが、そうしたらなくてもいいのですが。

○ 高橋評価専門官

一応傾向であっても毒性と考える場合には、このところは傾向ないしは注釈を入れて表の中に入れているんですけども、もし傾向でも毒性としてとらないという場合であれば、全部削除でよろしいかと思えます。

○ 上路座長

ほかのところでは傾向は入っていませんね。

○ 佐藤課長補佐

33 ページ目の表 35、代謝物 B の丸々追加した試験なんですけれども、雌の 5,000 ppm のところに摂餌量の減少傾向というのが入っています。

○ 上路座長

これだけですな。

○ 林副座長

質問なんですけれども、今の 33 ページ表 35 の雄だけは摂餌量減少傾向というのは消してあって、雌だけ残っているんですが、これはどういう意味合いなんですか。

○ 佐藤課長補佐

表 35 を丸々事務局の方で追加した後に、相磯先生から見え消しで修文をいただきまして、雄の方を削除という意見だったので、それを反映しています。

○ 相磯専門委員

よろしいでしょうか。表 35 の 5,000 ppm の摂餌量減少傾向の削除についてですけれども、抄録の VIII-163 に摂餌量の表がございます。雄雌を比較してみますと 5,000 ppm の雌は 1 週だけの減少がみられて、2 週以降はほとんどもとに戻っている。それに比べて雌は 1 週から 3 週までずっと低くなっていますので、少なくとも雄については減少傾向は外してもいいのではないかと思つて、これを外しました。ただ、両方とも有意差がついていないですね。

表 35 の雌の 5,000 ppm は有意差がついているものだけを拾うとなると、これもなくなってしまいます。

○ 廣瀬委員

すみません、いいですか。表の中には以前から有意差がある毒性所見を原則として入れるということだったと思うんです。もう一つ、摂餌量の減少というのは体重の減少がある場合に初めて毒性ととるということで、減少だけの場合は今までも毒性にとっていなかったと思うんですけども、どうでしたでしょうか。

○ 林副座長

私も今、廣瀬先生がおっしゃったように、これまではやってきたのかなと思います。だからテーブルの中では有意差のあるものだけ。ただし何か昔議論があつて、イヌのように非常に頭数が少なくても有意差が付きにくいような場合には、それはエキスパートジャッジで残すこともあり得るということがあつたと思います。

傾向でかなり毒性的な意義がありそうなものについては、テキスト中にちゃんと書いていこうというのが、これまでの流れであったように記憶しています。

○ 上路座長

そうしますと相磯先生に確認なんですけれども、28 ページの表 29 から傾向という言葉について、廣瀬先生からの御発言もあります。そういうことでそれは外していくということにしたいと思うんですが、よろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい、わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、随分ご議論いただきましたけれども、表 29 とその上の文章については、先ほど説明されたような内容で決着がついたことにしたいと思います。

○ 前田評価調整官

2 点質問していいですか。表 29 の雄の 2,500 ppm の TG 減少なんですけれども、こちら 90 日間ですとか 1 年間の試験ですと、肝臓の病理的所見と伴うということで毒性ととられておりますが、この段階では肝臓の組織的な所見を伴わない単なる TG 減少だということで、先ほどおっしゃられたような結論、TG 減少を毒性ととらないということによりよろしいでしょうか。

類推いたしますに、この段階では TG は減少するんですが、その後、類似の作業を行うことによって肝細胞肥大が 90 日ですとか 1 年で発生する。その前兆のように私は TG 減少が毒性所見としてもとれるのかなと考えたものでございますが、その御確認でございます。

○ 上路座長

相磯先生、どうぞ。

○ 相磯専門委員

それにつきましては、やはり今の御意見のように 90 日間試験の前兆のようだと思います。したがって、ここの表から削るとしても本文中に意義を書き加えておいた方がいいかなと思います。

○ 林副座長

よろしいですか。これは TG についても減少はあまり今までとっていなかったのではなにかと思うんですけれども、それはどうなんでしょうか。

○ 前田評価調整官

確かに今おっしゃるとおりなんですけど、32 ページの一番上の申請者回答のところ、ラットを用いた 90 日の TG 減少とか、1 年の試験については肝細胞肥大を伴って認められているということで、フェノバルビタール投与時と同じ機序で発現したということで、90 日試験と 1 年試験について TG 減少は肝細胞肥大を伴っていることをもって、毒性ととられ

てございます。

今回もそこは非常に今までとっていなかった所見だったので、外してもいいのかなとは思っていたんですが、この機序からいきますと肝細胞肥大を伴う前段階が、21日目にして既に発生していたと解釈できないのかなと思ったものですから、確認をさせていただきました。

○ 林副座長

今の32ページのところは、これはあくまで申請者の考えであって、我々の考えではないので、この場でこの案を今エキスパートがいらっしゃいますので、相磯先生、義澤先生にこの辺のところは判断していただければと思います。

○ 上路座長

義澤先生、何かございますか。

○ 義澤専門委員

今、林先生も言われましたように、前段階の変化ではあると考えられます。しかし、生体にとってどういう影響をこの試験で及ぼしているか考えたときに、恐らくTG減少のみだったら生体への影響は乏しいものだろうと思われます。この試験では病理組織学的な変化が出ていないことから、毒性としてとらえなくてもいいのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

この21日間の試験で病理組織変化が出ていないことから考えて、まだ21日の段階では毒性としての変化はないと考えてもいいと思います。90日以降に変化が出てくるということだと思います。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

○ 前田評価調整官

ありがとうございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。随分議論が進んでしまいましたけれども、どこまで行ったんですか。30ページは終わっていますね。

○ 林副座長

ちょっと事務局に確認なんですけれども、表29の5,000 ppmの雄の肝絶対重量増加が肝絶対及び比重量増加に変わっています。

○ 上路座長

それだけでいいですね。ありがとうございました。

それでは、30ページ(3)のマウスに移りたいと思います。追加資料要求7に対して相磯先生、義澤先生から了承しましたという返答が出てきていますけれども、ここの点につ

いてはよろしいですか。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

その次の(4)のイヌについても、義澤先生から了承しましたということで、これもよろしいですか。

33ページの代謝物Bの追加という試験についてです。これは先ほどと同じようなところですけども、これも同じですね。毒性学的意義が乏しいという、先ほどのものと同じだったと思いますが、これはこれでよろしいですか。

これも先ほど事務局から説明がありましたけれども、雄の肝比重量増加は絶対重量ではないのでということなんです、雄で5,000 ppmの肝比重量、絶対重量ということになるんですか。

○ 義澤専門委員

そうです。

○ 上路座長

そういうことですね。ですから2,000の所見はなくなることになります。

○ 義澤専門委員

この試験ですが、病理組織学的検査が実施されていません。だから病理検査したら変化が出ているのかもしれませんが。実施していないことをどこかに書いておく必要がないかどうか。

○ 上路座長

今までそういう記載はやりましたか。

○ 義澤専門委員

実施していませんか。

○ 上路座長

やった記憶はないです。

○ 義澤専門委員

そうですか。この試験はGLP試験ですので、単純にこれを読むと病理検査は当然のことながらやっていると誤解されるかもしれません。やっているものとやっていないのとは評価の意味合いが違うと思います。今までと同じでよければ、それで行っていただければと思います。

○ 上路座長

書くとしたらどういう形で、やっていないのでという書き方はできないでしょう。何か書き方があるか。

○ 義澤専門委員

例えば表35の下に、病理検査は実施せずとのコメントだけを入れておけばと思ってい

ます。相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

御意見はごもっともなんですけれども。

○ 義澤専門委員

一方で、この親化合物は病理検査をやっているんです。実施している場合は何も書かなくていいと思うんですけれども、代謝物の方は病理検査を実施されていない。

○ 相磯専門委員

そうしますと、今後病理検査をしていないものについては同じ扱いで書き込んでいくこととなりますね。

○ 義澤専門委員

これは私の問いかけです。それは全体を見ていただいて、どうするかをどこかで決めていただいた方がいいかなと思います。

○ 上路座長

難しいですね。

○ 林副座長

もし本当に GLP とガイドラインに従ったような試験でやっていないような場合には、それは書いておく必要があると思うんですけれども、この場合は参考試験的なものなので、特にそこまで書く必要はないのかなと考えます。

○ 義澤専門委員

わかりました。

○ 上路座長

そうしますと、33 ページの本試験においてはというところの書き方も、2,000 ppm ではなくて 5,000 ppm となりますけれども、いいですね。5,000 ppm 以上で肝絶対及び比重増加となります。

○ 廣瀬委員

1 つ確認ですけれども、結局病理検査をやっていないということは記載しないんですか。

○ 上路座長

今までそういう書き方をしましたか。

○ 廣瀬委員

した、しないというよりも、やはりこれは重要な所見というか、やっていないということですので、それはどこかに書いておかないといけないと思うんです。

そうなってくると、無毒性量をこういうふうに決めていいかということにもなってきますので、1 つとしては参考資料に落すという考え方もあると思います。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。参考資料に落してはどうかという先生からの御意見でしたので。

○ 義澤専門委員

それから、親化合物の 21 日試験で、今、事務局で確認していただいたんですけども、病理検査をやっていないようです。「サンプリングだけして病理検査をやっていない」ということであれば、21 日間の試験は代謝物も親化合物も病理検査は実施していないということになってしまいます。

○ 上路座長

では両方とも参考資料ということにしてください。それでよろしいですか。ありがとうございました。

その次に 90 日間の亜急性、これは代謝物 B ですけれども、ここについて相磯先生からのコメントが入っていましたが、これも先ほどと同じように毒性学的意義は乏しいというところは、削除したということですね。

慢性の 35 ページですけれども、これは事務局からの指摘に対して相磯先生から了承しましたということですが、これは何かコメントはありますか。

○ 相磯専門委員

ありません。これは本文中に記載したという話です。

○ 上路座長

わかりました。それと追加資料要求事項 9 の義澤先生からのラットの 1 年間反復経口投与毒性試験ですけれども、これに対する申請者の回答は了承でよろしいですね。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

36 ページに小腸上部重量についてということで、17 行目を記載しました。これも相磯先生、よろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

37 ページも相磯先生の方で了承していただいて、本文中へ記載した。これも同じですね。

追加資料要求 10 のラットへの飼料混入投与による発がん性試験について、相磯先生から了承しましたということですが、ここで何か御説明は必要ありませんか。

○ 相磯専門委員

これは先ほど事務局から例を挙げて説明をいただいた件です。この修正に関しては事務局にいろいろとお世話になりました。了承しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。ここまで全体よろしいでしょうか。事務局いいですか。

それでは、38 ページの生殖発生毒性からお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうでしたら「12. 生殖発生毒性試験」です。関連したコメントが 39 ページに資料要求事項 11 としてございます。検体摂取量の記載が抄録と報告書で異なっていたことから、計算根拠等を求めたコメントでございました。この検体摂取量ですけれども、試験責任者がアmendの形で提出したもので、もともと報告書に付いていたらしいんですが、それがきちんとわかるような形で修正されたものでございます。

40 ページ、ここ最近こういった骨格変異が出ている場合、18 行目にあります催奇形性は認められなかったという考察を、各試験のところに書くのではなくて、食品健康影響評価にラット、マウスを併せて記載する形になっておりますので、ここを削除いたしまして、後ほど御議論いただくことになるんですけれども、食品健康影響評価に関連する記載を追加しております。

生殖発生毒性は以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。堀本先生から出された要求事項ですけれども、堀本先生、いかがですか。

○ 堀本専門委員

特にありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかの先生方、発生毒性試験のところはございませんか。なければ遺伝毒性をお願いします。

○ 高橋評価専門官

遺伝毒性は前回のコメントは特に資料要求事項等は出されておられません。

本日は追加資料ということで、別紙 2 枚をホチキスどめした形で若栗先生、林先生からの修文を記載したものをお配りさせていただいております。若栗先生から事務局の方でミスがございまして、数字と試験の設計がわかりやすい形で修文をいただきました。

林先生から染色体異常に関する考察を追記いただいたところでございます。

すみません、追加資料要求事項がございました。43 ページでございますが、代謝物 B に対するコメントで、光による異性化が起こる物質ということで、遺伝毒性試験中の光条件が適正であったかを確認することというコメントでございます。

先ほどもございましたように、室内の照明程度のものでは異性化は起こらないということで回答がされております。添付資料をこちらには付けていないんですけれども、染色体異常試験の被験物質分析操作中の安定性及び正確性ということで、そういった資料も添付の上、回答がされております。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、遺伝毒性で若栗先生からコメントが出されてしまったけれども。

○ 若栗専門委員

内容につきましては染色体異常試験で陽性反応が出ておりますが、*in vivo*の小核試験で同じエンドポイントをとっておりますけれども、こちらの方で陰性ですので、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないということで、よろしいかと思えます。

1つ見落としとしていて確認していただきたいことがあるんですが、表47の代謝物の復帰突然変異試験の脚注で2)、3)というものがあるんですが、2)の最高濃度で成育阻害が認められたというものがありますが、すべての菌株において最高濃度で成育阻害が認められているわけではないんですけれども、このような記載でよろしいですか。

といいますのは、生育阻害が認められたというのは沈殿が認められたというものの注釈に付きまして、あまり見てきた記憶がないので、入れておいた方がいいのか、なくてもいいものなのか、確認したいと思えます。

○ 上路座長

それでは、林先生。今の若栗先生からのコメントに対しても加えていただきまして、全体のコメントをお願いします。

○ 林副座長

今のところは一部の菌株においてというのを入れておけばいいのではないですか。

○ 若栗専門委員

それでもいいかと思えますけれども、生育阻害があったという内容を入れておいた方がよろしいですか。

○ 林副座長

今まであまり書いていなかったと思えます。

○ 若栗専門委員

もしあった方が見やすいというのであれば、そこも気にして今後見ていく必要があるかなとちらっと考えました。

○ 林副座長

要するに用量の設定根拠になっているとか、そういう場合であればそういう情報が必要なのですが、それはある意味ではエキスパートジャッジにもなるので、そういうところは最高用量の設定がきちんとなされていることだけ確認できておれば、特に記載する必要もないのかなとは思えます。ここは脚注を消しましょうか。

○ 若栗専門委員

逆に見にくいかもしれないというのもありますので。

○ 林副座長

それで了承します。

あとは少し書き換えたのは、いつも小核がネガティブであれば、それだけでいいのかという誤解を招いてもいけないので、少し書き加えたというだけです。特に内容的に問題になるようなものではなかったところがございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それと代謝物 B に関する試験条件ですけれども、田村先生から要求が出ていて、これについての回答はございますか。43 ページの上のところですか。

○ 田村専門委員

光ですね。結構です。

○ 上路座長

わかりました。それでは、遺伝毒性試験はよろしいでしょうか。何かございますか。

○ 高橋評価専門官

減退の表 46 の下の脚注の 2) の沈殿はいかがいたしましょうか。

○ 上路座長

沈殿物を認めた。これは今まで書いていたんですか。

○ 若栗専門委員

代謝物も消すというのであれば、ここも消していただいても問題はないかと思えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、43 ページ以降のその他の試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

その他の試験でございます。43 ページの下からでございますが、追加資料要求事項として肝薬物代謝酵素誘導に関する考察は、適切に修正することというコメントでございました。回答でございますけれども、認められた CYP の増加したものを列記した形で修正がなされておりますので、それを反映した形で 43 ページ 12～17 行目を修正いたしました。義澤先生から了承ということでコメントをいただいております。

46 ページは前回の審議を受けた修正でございます。

47 ページ⑥の試験でございますが、こちらが追加資料要求事項 15 を受けて新たに実施された試験でございます。こちらの十二指腸の病変、腔拡張ですとか粘膜肥厚が起こっているメカニズムについて考察することということで、高ガストリン血症との関連を踏まえということで求めておりました。その際にストロビルリン系の薬物またはプロトンポンプインヒビターとの関連ですとか、EC 細胞、ガストリン産生細胞の変化を踏まえた考察を求めたものでございます。

回答としましては、新たに 2 週間の投与試験を実施してガストリン細胞ですとか EC 細胞の測定等がなされております。結果としましては特に ECL 細胞、G 細胞の変化はなかったということで、これらの腔拡張についてはガストリンが関わる作用ではないことが確認されております。義澤先生から了承したといただきました。これらの結果を 47 ページの下から 48 ページにかけて追記いたしました。

今回の追加資料要求事項 15 の追加試験を受けまして、腔拡張に関する考察を一部 49 ページでございますが、ガストリンが関わるものではないといった考察を追記しております。以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。義澤先生、47 ページの新たに追加された試験のデータについてのコメントをお願いします。

○ 義澤専門委員

ラットの十二指腸の病変について 5 つの試験がこれまで実施されていますが、結論としては、現象論として、胃液の増加と膵液の増加ということしか認められていませんでした。ほかにメカニズムが考えられないかということで、高ガストリン血症の可能性はないかということが挙がってきました。

高ガストリン血症が起こった場合は鉄の吸収などにも影響しますし、勿論十二指腸の腔内での pH とかも変わってきますので、当然のことながら膵液の分泌などにも影響を及ぼします。十二指腸の粘膜にも影響を及ぼしてくる可能性があるということで、高ガストリン血症の可能性はないのかということでコメントを出しております。

陽性対照物質としましては高ガストリン血症を引き起こす薬物として、プロトンポンプインヒビターがございします。それとの比較試験を申請者は実施しております。プロトンポンプインヒビターの誘発される高ガストリン血症の場合はガストリンが増えますので、ガストリンが腸クロム親和性 (ECL) 細胞に作用しまして、ヒスタミンの遊離を促します。それで塩酸が胃の壁細胞が分泌されますが、そのような ECL 細胞の変化がなかったのかということも確認すべきだとコメントさせていただきました。

勿論、高ガストリン血症の疑いの場合は、胃の幽門部のガストリンの産生細胞も増えてきますので、これについても確認してくださいというコメントを出させていただきました。

今回の追加試験に関しましてはコメントさせていただいた立場からいいますと、今のところ実施すべき試験はすべて検討していただいていると判断しております。したがって、この剤による十二指腸の変化は、ガストリンが関与したものではないと結論づけられると思います。最終的にはこの内容について了承をいたしました。

○ 上路座長

ありがとうございます。相磯先生、何かコメントございますか。

○ 相磯専門委員

コメントはございません。

○ 上路座長

ありがとうございました。

○ 義澤専門委員

それから、ストロビルリン系薬物との考察に関してですが、これは 1~5 までの検討試験にはきちんと書かれていませんが、ストロビルリン系の薬物を意識して検討試験が実施されたと考えられますので、特に考察は必要ないと思います。

○ 上路座長

あと 49 ページに事務局で付け加えていただきましたけれども、ここについては。

○ 義澤専門委員

1 か所だけ気になるところがございます。申請者の方も記載していますが、ピリベンカルブは胃液量が増加する、膵液を増加させることはよくわかるんですけども、胃液量が分泌して、その増加を介して膵液が増加することは証明されていないと思います。現象論として両方上がるというのはわかっていますが、この点が気になります。

だから最終的には胃液量を増加させる、膵液を増加させる、この2点が明らかになったということです。その関連性については明らかになっていないと思いますが。薬理的な視点から、赤池先生にコメントしていただければと思います。

○ 赤池専門委員

確かに、この結論は考えられたと書かれていますので、これは解釈の問題ですから、ただ、少なくともこう結論するだけの根拠はおっしゃるとおりないと思います。ただ、考えられたと書かれたところを否定するかどうかという問題だろうと思います。

○ 義澤専門委員

考えているだけだから、問題ないのでしょうか。

○ 上路座長

現象だけを出すという手もあります。

○ 義澤専門委員

それか「関連性が疑われた」と修正すべきでしょうか。一緒ですかね。「介して」という言葉が気になります。

○ 上路座長

そのところですね。だからはっきり言って、胃液量と膵液量が増加した。書き方としてはそれだけでいいんですね。その関連をすることに無理があるということでしょうか。何か名案がありましたら。「介して」という言葉を外してくださいということです。

それでは、全体を通しましてお気づきの点、気になる点がありましたら。よろしいでしょうか。

○ 林副座長

今のところなんですけども、8行目です。胃液量を増加させると同時に膵液量を増加させた。要するに現象だけを書いておく。

○ 赤池専門委員

すみません、異論を挟むようで申し訳ないんですが、恐らくこれは言いたいのは、それこそ薬理的な作用によってピリベンカルブがこういった胃液、膵液を増加させているのではなくて、恐らく胃だけではないかもしれませんが、消化管に対するある種の刺激作用によって、結果として胃液、膵液が増えたんだらうということを言いたいのではないかと思うんです。

そうしますと、ちょっと私は同時にというのは時系列から考えて、胃に働いて胃液を分泌させ、その後、胃液の分泌が制御、増加させたのか、本剤がまず胃に働いて胃液を分泌

させ、その後当然十二指腸に下りてきますから、そこで刺激作用によって膵液を分泌させるか、そのどちらかは多分わからないと思うんです。

ですから、あまり時系列に関わるようなこと、あるいは両者の関連性に関わることは避けた方がいいのかなと思いますので、そういう意味では上路先生もおっしゃっていましたように、胃に直接暴露させることで、だから胃というふうにこれだけを書くということ自体もちょっと問題ですので、例えば少しぼやかすとすると、消化管に直接暴露することで胃液量及び膵液量を増加させるものと考えられることというぐらいに、一括して書いてしまった方が無難かなと思います。少し漠然とし過ぎますでしょうか。

○ 上路座長

そういうことで、胃液量及び膵液量を増加させるものと考えられた。これはやはり「考えられた」ということなんでしょうか。

○ 赤池専門委員

直接の暴露であるかどうか、極端なことを言いますと根拠がありませんから、ここは解釈になると思います。

○ 上路座長

でも暴露自体があやふやなんて言ったら言い方が悪いんですけども、そこがまだクエスションである以上、やはり「考えられた」なんでしょうね。

○ 赤池専門委員

極端なことを言いますと、消化管に入って血中に吸収されて、それから中枢とか神経系を介して増やすという可能性、あるいはガストリン以外のホルモンの分泌を介してといった可能性を、絶対に否定する実験は行われていませんので、少なくとも事実として、結果として書いてしまうと、特にこういった結論に近いところは問題が生じるのかなと思うのですが、「考えられた」というのはあまりにも弱過ぎると言えば弱過ぎます。

○ 坂本評価課長

よろしいでしょうか。この文章のスタートのところが「一方、ピリベンカルブの腹腔内投与では、胃液及び膵液量の増加は認められなかったことから」の「ことから」も直さないと、例えばですが「一方、ピリベンカルブの腹腔内投与では、胃液及び膵液量の増加は認められず、消化管に直接暴露することで胃液量及び膵液量を増加させたと考えられた」となると、最後はやはり考えられたでないと文章的に結びが難しいかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

今の御提案のような訂正でいかがでしょうか。私もそれに賛成ですけども。

○ 上路座長

わかりましたか。そこは訂正していただきましょう。ありがとうございます。

それでは、全体がこれでおしまいになりましたけれども、食品健康影響評価を説明してください。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら食品健康影響評価でございます。50 ページでございますが、4 行目から動物体内運命試験の概要を記載してございます。本剤は 91～95%が体内に吸収され、72 時間程度でほとんどが排泄されるものでございました。主要排泄経路は胆汁を介した糞中 でございました。尿中で 10% TAR を超える代謝物はございませんでした。糞中の主要代謝物は J ということでございます。

14 行目以降、植物中の体内運命試験の結果でございます。代謝経路につきまして田村先生から修文をいただきました。主要成分としましては親化合物が 32～92%、代謝物 B が 3.0～29%認められております。

22 行目から作物残留試験の結果を記載してございますが、親化合物ピリベンカルブと代謝物 B を分析対象として試験が実施されております。最高値としましてはお茶の収穫前 7 日に処理した場合の親化合物 19.0 mg/kg、代謝物 B 9.76 mg/kg という結果でございました。

25 行目から毒性のことを記載してございまして、主な毒性所見としまして肝臓の肝細胞肥大、十二指腸の腔拡張及び粘膜肥厚を記載してございます。

すみません、27 行目の催奇形性を後ろに考察を追記してございますので、ここの行から外しまして「繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった」と修文させていただきたいと思っております。

27 行目以降にウサギの骨格変異のことを記載してございます。こちらにつきましては母動物に毒性が生じない量では、胎児に影響は認められなかったという結果でございます。

31 行目以降、現在、暴露評価対象物質に B を入れるという想定で文章をつくっておりますので、その理由になるような考察を追記いたしました。まず植物環境中で認められたということ、それから、作物残留試験において親化合物の 10 分の 1 から同程度の量の残留が認められたということ、毒性試験の結果は先ほど NOAEL が一部変わりましたので、もしかすると同等もしくはそれより弱いとなる可能性があるんですけども、ここは文言を御検討いただければと思います。標的臓器としまして肝臓と記載いたしました。

35 行目以降、農産物中の暴露評価対象物質をピリベンカルブ及び代謝物 B ということで、現在仮置きしてございます。

最終的な ADI でございますが、表 51 を御確認いただきますと最も小さい値がラットの慢性毒性試験の 3.97 mg/kg 体重/日、51 ページの上から 2 つ目の試験になりますけれども、こちらが最小の無毒性量となっております。こちらに安全係数 100 除した 0.039 mg/kg 体重/日を ADI と提案してございます。

52 ページ、相磯先生から 21 日の亜急性試験ということでコメントをいただきましたが、このコメントを書いた時点では通常、十分な情報量があるときは 90 日以上をこちらの表に入れていきますということで御回答しようかと思っていたんですけども、先ほど参考試験になったということで、割愛させていただきます。

○ 上路座長

相磯先生、今のところはよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、食品健康影響評価は植物のところでは田村先生から代謝経路を入れていただいたということで、これでよろしいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

27行目から毒性試験の症状について入れていただいた。これも毒性の先生方、よろしいですね。

○ 林副座長

すみません、遺伝毒性のところなんですけれども、これはやはり *in vitro* で出ているので、生体内で問題となる遺伝毒性は認められなかった、としてください。

○ 上路座長

これはいいですね。40ページにまとめているものを入れたということです。毒性はよろしいでしょうか。

31行目からですけれども、代謝物 B は今まで暴露評価物質に関して、以上より暴露評価対象物質を親化合物と代謝物何々と簡単に書いていたんですが、今回なぜ代謝物を加えるのかという理由を事務局の方でまとめてくださいました。ここについて田村先生から、最初に作物残留から見てこれでいいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

毒性から相磯先生、これでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

NOAEL が先ほどの話で上がったんですね。21日間の急性毒性試験は評価書 33 ページでは 2,000 ppm ですね。90日は変わっていないんですね。親化合物 90日 が評価書 28、29 ページでは雄雌とも NOAEL は 800 ppm でしょう。そうしますとほぼ同じですね。

○ 上路座長

90日でも 800 ppm ですね。

○ 相磯専門委員

ということで、親化合物と代謝物 B はほぼ同じ毒性の強さということで了承しました。

○ 上路座長

暴露評価物質として B を加えることに問題はないと判断してよろしいですね。

○ 相磯専門委員

あと標的臓器が主に肝臓ということです。ラットの甲状腺については二次的な変化と考えています。

○ 上路座長

遺伝毒性もほぼ同じような傾向があったように見えるんですけども、いかがでしょうか。

○ 林副座長

ほぼ同じと考えていいと思います。

○ 上路座長

それでは、代謝物 B も暴露評価対象物質に加えることにしたいと思います。

ほかにございますか。

○ 堀本専門委員

発生毒性の催奇形性ですけれども、このところはトータルで評価した場合に、あくまでもこれは骨格変異という所見になっていますが、実質的には骨化遅延で発育抑制の所見だと考えて、なおかつラットでは催奇形性が認められていないということで、トータルの結論としては催奇形性がないと考えられたと所見を付けて問題ないと考えます。

○ 上路座長

そういうことになりますと、食品健康影響評価の中ではそれをどこかに反映した方がいいということなんでしょうか。

○ 堀本専門委員

そうですね。結論にトータルとして発生毒性試験においてというところでの考察、下線で加えたところですが、そこを少し変えて、認められたけれども、これは発育抑制に関する所見で、なおかつラットでは催奇形性が認められたので、総合的に評価した場合にはこの剤では催奇形性はないと考えられる。

○ 上路座長

発生毒性試験の一番最後ですね。

○ 堀本専門委員

そうです。

○ 上路座長

福井先生、いかがですか。

○ 福井専門委員

今、御相談して、私もそういう結論になりました。

○ 上路座長

わかりました。そのところを追加していただく。

それでは、親委員の先生方で何か今までの検討の中でお気づきの点がございましたら、お願いします。

○ 小泉委員長

1つよろしいでしょうか。参考データになってしまったものなのですが、28ページ表29なんですけれども、確認させてほしいのは、5,000 ppmのところでは肝比重量増加及び絶対重量増加と書くのでしょうか。

○ 上路座長

そうです。そういうことです。

○ 小泉委員長

そうすると肝比重量増加のみが書かれているのが表35、表36、表41、表43とたくさん出てくるんです。今後は2つをセットで書くのか、あるいは事実として有意差があれば2,500 ppmのところでは肝比重量増加と書くのか、そこをはっきりしておかないといけないのではなんでしょうか。

というのは肝比重量増加だけしかないのがありますし、私は表としては実験データの有意差があった事実を書いた方がよくて、総合判断は文章のところで毒性から見れば無毒性量はこれであると書いた方がよろし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。今までの例というのはどうなっていますか。肝比重量増加と絶対重量増加は別々に書いてありますか。

○ 高橋評価専門官

その場合は恐らく組織を伴っているので、比重量のみで書いてきたんだと思うんです。特に絶対重量の方は有意差がなかったので記載していないという前回までの整理だと思います。

○ 廣瀬委員

でも表35を見ると2,000 ppm以上肝比重量増加で、組織も所見も何も伴っていないので、こういうものを今まで肝比重量増加という所見だけでは、毒性にとっていなかったと思います。

○ 義澤専門委員

表35の試験は病理組織学的検査が実施されていません。その場合は本当に削除していいのでしょうか。

○ 廣瀬委員

結局これは参考データでしかないわけですから。

○ 小泉委員長

表を見てもらうとわかりますけれども、比重量増加だけ書いてあるのがたくさんいろんなところであります。

○ 廣瀬委員

ですから、この辺は本文中に入れるということでどうなんでしょう。ここに入ってくると、どうしても肝比重量を毒性にとったと誤解されることがあります。

○ 堀本専門委員

先ほど委員長が指摘された内容というのは、この毒性所見の表に記載する内容のことで、統一性を確認しないといけないのではないかとこのところだと思うんです。データの有意差があるものに関しては全部書くと考えるのか、私は前にここで確認して聞いた記憶があるのは、毒性所見という表をつくっているのは、あくまでも運営委員会の中で毒性所見と判断したものだけをここに載せていると、前はここでの統一見解という形で聞いて記憶しているんです。

委員長が言われたのはその辺のところをどうするのかということのコメントだと理解しているんですが、その辺はきちんと整理しないと、いろんな意味で毒性所見と判断した場合には載せていたということで、単に有意差があるだけだから載せているとか、ないから載せないとか、その辺をもう一回整理した方がいいのかなと思っているんです。

○ 林副座長

この辺のところについては毒性のほかの部会にも影響を及ぼすので、宿題として預からせていただいて、幹事会等でも少し検討してみたいと思います。これまでやってきたのは確かにテーブルというのは、これで NOAEL を決める根拠になるようなものをここにたかく挙げて、それも統計学的に有意差がついているものを原則として挙げるということで来ていますので、それをもう一度確認することになることかと思えます。もう一度その辺ははっきりさせておいた方がいいと思いますので、幹事会マターとして検討させていただければと思います。

○ 廣瀬委員

それと先ほども申しましたけれども、33 ページの (5) というのは、この所見だけで無毒性量を求めるというのはかなり乱暴だと思いますので、その辺もどうするか決めておかないといけないと思います。

○ 林副座長

廣瀬先生、これは昔、参考資料にしたときには無毒性量なんかは求めなかったのではないですか。

○ 廣瀬委員

ケース・バイ・ケースだったと思うんですけれども。

○ 林副座長

催奇形性を求めていたこともありましたが。

○ 廣瀬委員

あったかもしれないです。

○ 林副座長

その辺のところも議論した方がいいのかもしれないですね。この場合だと類似した試験というか、更に長い試験があるので、そちらから NOAEL をきちんと求めることができるけれども、もし評価書評価的なものでそういうデータもないような場合には、何か強引

にでも使わないといけないような場合、要するに参考資料としながらも、何か評価しないといけないような場面もあるかもしれない。最終的にはケース・バイ・ケースになるんでしょうけれども、原則を少し考えてもいいでしょうね。

○ 上路座長

この試験は代謝物 B について、何らかの毒性試験のデータが欲しいということで、多分載ってきたんだと思います。だから無理があるような気がします。

ほかに親委員の先生方、何かございますか。課長からございますか。

○ 坂本評価課長

今、御指摘の点は最近の例などを事務局でも確認いたします。

○ 上路座長

よろしく願いいたします。前田さん、いかがですか。

○ 前田評価調整官

今ちょうど確認させていただこうと思ったんですが、御議論がもしあったとしたら申し訳ございませんけれども、29 ページの 90 日間のラットの亜急性毒性試験の雄の 800 ppm の肝比重量増加ですが、先ほど 21 日の試験は結構御議論されたんですけれども、この肝比重量増加についても同様に、3,200 ppm のところで肝の絶対重量及び比重量増加という形で変更になると解釈していいのでしょうか。それとも原文のまま生かした方がいいのか、御確認させていただければと思います。

○ 相磯専門委員

3,200 ppm で肝絶対重量と比重量の増加ということで理解しております。800 ppm の肝比重量増加は削除でよろしいかと思えます。

○ 前田評価調整官

ありがとうございます。

○ 上路座長

ほかによろしいでしょうか。ありがとうございます。御意見がございませんでしたら、最後のまとめをさせていただきたいと思えます。

本日の先生方の審議を踏まえまして、ピリベンカルブの一日摂取許容量 (ADI) につきましても、ラットの 1 年間の慢性毒性試験データの無毒性量 3.97 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 で除しまして 0.039 mg/kg 体重/日という値を設定させていただきました。この案で審議結果案としたいと思えますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

どうもありがとうございます。それでは、事務局からこれからの予定についてお願いします。

○ 高橋評価専門官

評価書の修文等をいただいておりますので、それを踏まえた評価書をまた準備いたしま

して御確認いただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、事務局から今後の開催日程について申し上げます。

○ 佐藤課長補佐

当評価部会につきましては、次回は10月22日金曜日の午後を開催予定としております。

幹事会は10月20日水曜日の午後を予定しております。

以上です。

○ 上路座長

それでは、ほかにございませんでしたら、本日はこれで終わりにさせていただきます。

本当にありがとうございました。