

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第45回会合議事録

1. 日時 平成27年6月4日（木） 13:59～16:50

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（ビシクロピロン）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）

三枝座長、納屋副座長、太田専門委員、小野専門委員、高木専門委員、永田専門委員、
中山専門委員、八田専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、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、横山課長補佐、吉田技術参与、
山原評価専門職、齊藤係長、小牟田評価専門職、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 ビシクロピロン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

机上配布資料1 ビシクロピロン農薬抄録確認事項回答書（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、ただいまから第45回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。また、食品安全委員会から2名の委員が出席でございます。

以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。

本日の議題は農薬（ビシクロピロン）の食品健康影響評価についてです。開催通知で御連絡しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますのでよろしくお願いします。

事務局から資料の確認をお願いいたします。

○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として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料２としてビシクロピロン農薬評価書案（案）（非公表）。

資料３として論点整理ペーパー（非公表）。

資料４として評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について。こちらは、先日幹事会のほうで議論いただいた動態の試験の表記についてです。後ほど紹介させていただきます。

また、机上配布資料といたしまして、事前に申請者に質問をしたことについての回答です。こちらを御用意させていただきました。

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

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

よろしいようです。

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」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○横山課長補佐

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。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方、相違ないでしょうか。

(首肯する委員あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、農薬ビシクロピロンの食品健康影響評価について、審議を始めたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2に沿って、説明させていただきます。

まず、経緯ですが、資料2の4ページをお願いいたします。本剤につきましては、インポートトレランス設定の要請、とうもろこしに関するものですが、こちらに基づきまして、2015年に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

7ページをお願いいたします。本剤ですが、構造式は7ページの6.にあるようなものでして、トリケトン系の除草剤で、プラストキノン生合成経路に關与する4-HPPDの阻害により除草効果を示すと考えられているものでございます。国内での登録はございません。

9ページをお願いいたします。まず1. 動物体内運命試験になります。

9ページの17行目になりますけれども、血中濃度推移のデータを表1のとおりまとめてございます。血漿中濃度は概して血中濃度より高いという結果になっております。

10ページの上のほう、2行目からです。b. 吸収率ですが、経口投与後の吸収率は少なくとも雄で85.0%、雌で90.0%と算出されております。雌の数字は90.4から90.0に修正させていただきました。申しわけございませんでした。

また、吸収率に関しまして、中島先生から御質問をいただいております。1.(4)の①というのが、16ページにございます尿及び糞中排泄試験になるのですが、こちらの試験で静脈内投与と経口投与で、こちらの糞中排泄率がほぼ同等であったことから、糞中の放射能の大部分は吸収されたビシクロピロンが排泄されたものと記載させていただいているのですが、そういう状況であっても、吸収率に糞中排泄率は追加されないのですかという御意見です。

今回のこの吸収率の計算なのですが、16ページの21行目からの胆汁中排泄試験の結果から算出しております。

おめくりいただいて、17ページの表7にございます、糞を除くもので、尿、胆汁、ケージ洗浄液、カーカスから計算しております。糞を含めなかったことについての御質問です。こちらの試験は胆管カニューレを挿入して胆汁を集めておりまして、糞に行っているもの、胆汁を経由しているものがないのでと思ったので足していないのですが、こ

この扱いについて御意見いただければと思います。

10ページにお戻りいただきまして、10行目に永田先生から、バイオアベイラビリティを、今回、IVの試験があるので算出されておりました、そちらを記載したことについて御質問をいただいています。初回通過効果があるので、この数字はおかしいのではないですかという御質問です。

【事務局より】で記載しているのは計算式なのですが、この試験は放射能の量で算出されておりますので、親化合物とか代謝物とか分けて定量して、その上でということではないので、初回通過効果が加味できていないのかなと思います。御確認いただければと思います。

10ページの12行目から、分布になります。まず①単回経口投与及び静脈内投与の結果でございます。結果は表2のとおりになりますが、肝臓、腎臓、甲状腺に高い放射能が検出されております。

11ページをお願いいたします。表の11ページの2行目の【事務局より】は、表のまとめ方で、消化管と内容物というデータがあったのですが、内容物も含めた値しか得られていませんでしたので、消化管については、組織分布としては、この表にはまとめませんでしたという説明です。以降の分布の試験についても同様でございます。

11ページの4行目から②単回経口投与の分布の試験でございます。放射能濃度ですが、雌雄とも全ての臓器及び組織で投与後2時間に最高濃度に達しております。その後、減少しまして、投与後144時間では、ほとんどの臓器、組織の放射能濃度は定量限界未満または定量限界に近い値を示したとされております。永田先生から一部記載を御修正いただいております。

12ページの4行目から③ 反復経口投与の組織分布の結果でございます。大部分の組織で10回目の投与までに放射能濃度が定常状態に達したというデータでございます。放射能の蓄積は反復投与でも認められなかったという結果になっております。

13ページをお願いいたします。義澤先生からコメントをいただいております、本剤の毒性の特徴に眼球角膜病変があるということで、眼球への分布のデータはどうなっていますかという御質問です。

分布の試験で採取した試料などを確認しましたが、眼球への分布に関する情報はありませんでした。念のため、申請者にも確認しましたが、情報はないという回答です。

「また」ということで補足的なコメントが出ていまして、そちらがボックスの中ほどに記載しておりますけれども、本剤はHPPD阻害作用があるので、感受性の高い動物種のラットで角膜病変が生じたものと考えられますという説明もされております。

事前に、義澤先生には回答の内容を御確認いただきまして、御了解いただいております。

13ページの3行目から代謝でございます。代謝物の同定・定量が実施されました。主な代謝物としては、A、G、Hなどが認められております。

また、13行目に記載がありますけれども、代謝物Lというのですが、放射性標識部位を含まない部位に由来するもので、MSを使って検出はされたということなのですから、定量はできなかったとされておりました。こちらのほうに、その旨を記載させていただいております。代謝物Lが植物で比較的多く認められまして、後ほど暴露評価対象物質の御検討をいただく必要がありますので、この点を御確認いただければと思います。

16ページをお願いいたします。ラットの別の試験で排泄が検討されておりまして①尿及び糞中排泄でございます。主に尿中に排泄されております。

10行目からの記載ですけれども、先ほど御説明させていただいた部分です。

19行目の【事務局より】は、ケージ洗浄液の算出方法について説明させていただいたものです。

16ページの21行目から②胆汁中排泄の結果です。結果は表7のとおりとなっております。

17ページの11行目③反復経口投与による尿及び糞中排泄を検討された試験でございます。表8のとおり、1回投与後と28回投与後の排泄率をまとめてございますが、特に大きな変化はないという結果となっております。

23行目から（5）畜産動物（ヤギ）の試験でございます。

18ページの5行目、6行目に中島先生から記載の不備について御指摘いただいております。修正させていただいております。

18ページの中ほどが結果になりますけれども、組織ですとか乳汁中の主要成分は未変化のビシクロピロン、代謝物Aとなっております。ほかには代謝物として、E、F、K、Rなどが認められております。

19ページをおめくりいただきまして、ニワトリの試験でございます。

20ページに結果がございます。卵ですとか組織における主な成分ですけれども、未変化のビシクロピロンとなっております。代謝物としてはA、E、G、H、Iが検出されております。いずれも5% TAR未満という結果です。

動物については以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

順番に行きたいと思いますが、10ページの中島先生の御質問に対しては事務局から説明がありましたけれども、永田先生、今の回答でいかがでしょうか。

○永田専門委員

私の記憶では、私も昔、この質問をしたことがあるのです。現実的には測定が無理だということもあって、胆汁酸があれば、それを加えて与えて評価するしかないと思いますので、このままでいいと私は思います。

○三枝座長

あと、先生からいくつか質問がありますけれども、これらの回答でよろしいでしょうか。

○永田専門委員

これはわかっていてこういう質問をさせてもらっていたのですけれども、先ほど横山さんが話したとおりで、代謝産物が全部放射能でカウントされていますので、正確にはバイオアベイラビリティではないですね。だから、私としてはここを削ってほしいです。

問題ないと思いますので、それでいいと思います。

○三枝委員

ありがとうございます。

それでは、植物のほうに進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

21ページをお願いいたします。とうもろこしの試験です。10%TRRを超えて認められた代謝物ですけれども、茎葉試料ですとDの抱合体、E、F、I、L、Sで、穂軸では代謝物L、穀粒でE、F、G、Hのグリコシドを含むものとLが認められております。「G/H（グリコシドを含む）」というものが抜けておりまして、中山先生からそちらを御追記いただきました。

24ページをお願いいたします。さとうきびの試験でございます。未成熟茎葉では、主要代謝物として代謝物F、Kのグリコシド、Hのグリコシド、Eが認められていて、10%TRRという結果になっております。

25ページからが土壌の試験です。

好氣的土壌中運命試験の1本目で、推定半減期は19.8日、5%TAAR以上生成した分解物はなかったという結果です。

26ページの6行目、好氣的土壌中運命試験の2本目でございます。推定半減期は20.5日～153日と推定されております。主要分解物としてDとMが認められております。

21行目からが3本目の好氣的土壌中運命試験で、こちらでも59日～357日と推定半減期が計算されております。主要分解物としては、B、D、Mが認められております。ほかにC、Pなどもございました。

27ページの2行目から、今度は（4）嫌氣的土壌中運命試験で、表17のとおり3つの条件で試験が実施されております。結果ですけれども、嫌氣的条件下の推定半減期ですが、条件によって違うのですけれども、試験群1が一番長くなっておりまして、1,000日超という結果になっております。また、完全に嫌気条件にした場合の分解物としては、Nですとか、B、Cが認められております。

（5）土壌吸脱着試験は21行目からになります。結果は28ページの表18のとおりで、吸着係数が10～46、脱着係数は10～51となっております。

②の試験で、土壌を変えて試験が実施されておりますが、やはり吸着係数が11～39、脱着係数も13～65と、比較的小さな値となっております。

28ページの20行目からも同様に試験がございまして、おめくりいただいて29ページに結果がございました。

29ページの2行目からの（8）の試験も同様に試験が実施されておりまして、こちらは砂壤土を使って実施されておりますが、若干数字で大きなものが出ておりまして、表21の

とおり、吸着係数が29.2～97.4、脱着係数が55.1～144という結果です。

29ページの11行目が（1）加水分解試験で、pH 4からpH 9のいずれの条件でも加水分解に対して安定という結果です。

22行目、今度は（2）水中光分解試験です。分解物としては、分解物C、Lが認められています。半減期は30ページの表22のとおりで、東京の春ですと34.0～167日という結果です。

30ページの16行目になりますけれども5.土壌残留試験は、インポートトレランスの剤で、参照した資料には試験の記載がございませんでした。

19行目で、作物残留試験が海外で実施されております。とうもろこしで代謝物BまたはKの構造を有する代謝物と代謝物Lを分析対象化合物として試験が実施されております。

31ページが結果の記載ですけれども、代謝物Lの最大残留値がとうもろこし（子実）の0.0258 mg/kg、代謝物B又はKの構造を有する代謝物についてはいずれの試料においても検出限界未満という結果です。

31ページの6行目から、乳牛の残留試験です。こちらはビシクロピロン、親化合物と代謝物BまたはKの構造を有する代謝物が測定されております。ビシクロピロンの最大残留値は1.67 µg/g、肝臓で認められております。代謝物Bの構造を有する代謝物はやはり肝臓で1.40 µg/g、代謝物Kの構造を有する代謝物も肝臓で0.19 µg/g認められております。乳汁中では、いずれの分析対象化合物も定量限界未満という結果です。

以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生、追記していただいたほかには特に問題はないと思いますけれども、何かコメントいただけますでしょうか。

○中山専門委員

私のコメントも不十分で、可食部以外のところの飼料にする茎葉部のほうを対象にすべきだということで、すみません、これはまだ頭で理解できていないですけれども、いいでしょうか。

○横山課長補佐

暴露評価対象物質についてなので、後ほどまた御説明させていただきます。

○三枝座長

お願いします。

○山添委員

中山先生、質問ですけれども、これは抱合体が一応、ドシエを見るとグルコースの抱合体と書いてありますね。すると、グルコシドではなくてグリコシドと言ったら不特定な。

○中山専門委員

そうですね。

では、グルコシドのほうがいいのですか。どうなのでしょう。

とりあえず、グリコシドと言った段階で全部含みますね。

○山添委員

ドシエを見ると、グルコース抱合体という日本語になっているのです。

○中山専門委員

すみません。そこは気がつきませんでした。

○山添委員

植物なので、慣例でどうしているのかわかりませんが、はっきりグルコースの抱合体であればグルコシドになると思います。

○中山専門委員

その根拠がどこかに書いてあるのですか。それをあまり確認せずにグリコシドと書いてしまったのか。

もしはっきりわかっていれば、グルコシドと書いたほうが間違いはないでしょう。ただ、すみません、データがどこかに載っているのかどうか、ちょっと探してみます。

ここで時間をとってしまってもあれなので、もしきちっとわかっていれば、グルコシドと書くということです。

○三枝座長

では、それは確認していただいてということで、次に進みたいと思います。

一般薬理以降をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、31ページをお願いいたします。

7. 一般薬理試験も、この剤につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。

25行目から8. 急性毒性試験です。

結果につきましては表23のとおりで、経口ですと雌で試験が実施されておりまして、5,000超という結果。症状としましては立毛、円背位、鎮静などが認められております。経皮も5,000超という結果でございます。吸入も5.21 mg/Lという高い値となっております。

32ページの4行目(2)急性神経毒性試験になります。7行目からございますとおり、2,000 mg/kg体重投与群の雄で総運動量及び移動運動量の減少、雌で移動運動量の減少が認められております。神経病理学的検査では、検体投与に関連した影響は認められておりません。無毒性量は、以上から200 mg/kg体重と記載しております。高木先生から急性神経毒性は認められなかったという部分について削除いただいております。

32ページの15行目です。眼刺激性ですけれども、軽度から中等度の刺激性が一過性に認められましたが、72時間後には全て消失、皮膚に対しては刺激性は認められなかったという結果です。LLNA法で皮膚感作性は陰性という結果でした。

急性は以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

表23は、高木先生のほうから数字の修正をいただいております。それと、急性神経毒性ですけれども、高木先生から急性神経毒性は認められなかったを削除ということなのですが、これは量が十分多くて一般毒性の変化なのか。そのへんで高木先生、一言コメントいただけますか。

○高木専門委員

この自発運動量の減少が、中枢神経を介したものか、私は判断できないのですけれども、そういう減少があったということで、神経毒性が認められなかったというのは削除しておいたほうが無難かなということで一応削除しました。

○三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

基本的に、これが神経毒性によるものなのか、いわゆる一般状態の悪化によるものなのかは、この試験ではわかりませんし、全体を見てもわからないので、削除でもいいのかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

因果関係はよくわからないけれども、ないとも言えないし、あるとも言えない。高木先生、そういう意味でよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

しつこくて申しわけないのですが、念のためですけれども、ほかの剤でこのような、どちらとも判断ができない場合に明らかな神経毒性は認められなかったというように表現していただいたものもありまして、今ごろ選択肢の御提示で申しわけないのですけれども、それでも、もうちょっとクロ寄りなので消しておいたほうがいいのか、グレーということで書いたほうがいいのかという点を少し、ニュアンス的にどんなものを伺えればと思います。

○三枝座長

グレーな表現が出ましたけれども、高木先生、いかがでしょうか。明らかな神経毒性は認められなかった。

○高木専門委員

ただ、ほかの試験で一部神経系に影響があるようなデータも散見されるので、私は消しておいたままのほうがいいかなという意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

私は明らかな神経毒性は認められなかったで構わないと思うのですが。

○三枝座長

それでは、今、高木先生からコメントがありましたけれども、ほかのところでも示唆するものはあるが、そこもあまりはっきりしないということなので、ここでは明らかな神経毒性は認められなかったとしたいと思います。

高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

では、そのようにしたいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、亜急性試験に進んでください。

○横山課長補佐

まず、32ページの23行目からの【事務局より】ですけれども、本剤は眼が毒性のターゲットということで、眼の所見の整理の仕方について説明させていただいております。これは事前に先生方から御了解いただいております。

33ページをお願いいたします。まず90日間の10. 亜急性毒性試験でラットの試験です。こちらは高純度品と工業品ということで試験が実施されております。

結果ですが、まず表25にチロシンとビスクロピロンの濃度の測定結果がございまして、高木先生の御指示をいただきまして、対照群の数字も入れております。

34ページの表26ですけれども、まず所見としまして、高木先生から最高用量で、雄ではTGの減少、雌では増加を入れていただいております。あと、雌の高用量で認められております虹彩部分固定につきまして、義澤先生から確認してくださいというコメントをいただきまして、申請者のほうに確認いたしました。

回答については、机上配布資料1にもまとめさせていただいております。評価書案のほうにも回答の概要は記載させていただいておりますので、評価書案のほうで説明させていただきますが、この虹彩部分固定ですけれども、瞳孔反射消失と同義語として使っていて、ラボが違うので若干用語が違いましたという説明でした。義澤先生からは事前にこの回答を受けて、瞳孔反射消失というほかの試験と合わせた表現にしてはどうかという御意見をいただいております。

また、小野先生から臓器重量なのですけれども、本剤は補正重量という表現がされてお

りまして、こちらは最終体重を共変量として補正していきまして、このような場合にほかの剤でもございまして、補正重量と表記させていただいてございまして、脚注にも説明をするということで、脚注の説明が少しわかりにくかったので、ほかの剤に合わせて修正させていただきました。御確認いただければと思います。それと小野先生から、雌の工業品の5,000 ppmの肝臓重量については削除いただいております。

この試験については以上です。

35ページの2行目から②の試験で、より下の用量、先ほどの試験はNOAELがとれておりませんでして、より下の用量で試験が実施されました。

結果ですけれども、表28のとおりです。義澤先生から瞳孔反射消失、先ほどの試験でも出ているのですけれども、このメカニズムについて御質問いただいております、回答が来ております。角膜混濁が認められた個体で発現しているものだという説明で、眼毒性の一つとして認められているものによる影響ということで説明されています。昨日、三森先生に少し御意見をいただいたのですけれども、義澤先生がおっしゃっているのと同じ御意見で、物理的に光が届かないため、瞳孔反射が鈍くなったのではないかという御意見もいただいておりますので、御紹介させていただきます。

36ページの2行目、3行目ですけれども、①の試験で無毒性量が得られておりませんでしたので、総合評価として記載させていただいております。総合評価として無毒性量が10 ppmと記載しております。御確認いただければと思います。

36ページの5行目から、マウスの90日の試験です。この試験では肝臓に影響が出ておりまして、無毒性量が雄で100 ppm、雌で3,500 ppmという結果です。

22行目から、イヌの90日の試験です。25行目からございますけれども、尿ケトン体が認められたという結果がありましたが、チロシンの代謝物4-ヒドロキシフェニルピルビン酸（4-HPPA）が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかったと説明がございまして、そのとおりに記載しております。御確認いただければと思います。

37ページの2行目からですけれども、本剤で認められた影響といたしまして、コレステロールの減少が雌雄でございまして、高木先生から雌の網赤血球数増加も追記いただきました。

37ページの7行目から、ラットの亜急性神経毒性試験です。

結果が表32になります。まず【事務局より】でお伺いさせていただいたのが脳重量の減少についてです。37ページの下の方の【事務局より】の説明どおり、最高用量で背景データを超えて低いものだったので、こちらに影響としましたということで、三枝先生からは投与との関連が不明なので、記載は不要という御意見をいただいております、義澤先生、小野先生、高木先生からは5,000のみという事務局案で了解という御意見をいただいております。

また、脳重量のほかに影響が認められていなかったのも、亜急性神経毒性なしでどうでしょうとお伺いさせていただきまして、これについては先生方から御了解いただいております。

ます。ただ、その場合、37ページの18行目のところで「亜急性神経毒性は認められなかった」と書くべきところを書いてごさいませんでした。判断について、御確認いただければと思います。

義澤先生からコメントとして、表32にあります角膜炎ですけれども他試験との所見の統一を考えると、「角膜混濁」が妥当かもしれませんというふうに御意見をいただいております。こちらは念のため原語を確認しましたところ、この試験では、角膜炎は眼科学的検査ですけれども、keratitisとなっておりまして、そのまま角膜炎というものとなっております。ほかの試験、さきのラットの90日の試験で①、②というのがございましたが、そちらでは眼科学的検査で出ている角膜混濁ですけれども、これはopacity in corneaとなっていて、病理で認められている角膜炎のほうにはkeratitisという用語が使われておりました。用語について、御確認いただければと思います。

38ページの2行目から、28日の経皮毒性試験になります。この試験でも、6行目から尿ケトン体についての記載をさせていただいております。また、16行目からの【事務局より】であらかじめ御意見を伺っておりますが、250 mg/kg投与群のみで角膜変性があるって、1,000 mg/kgでは角膜炎が認められていて、この250だけで認められた角膜変性の扱いがどのようにしたものかということで御意見をいただいております。

おめくりいただいて39ページですけれども、まず、三枝先生から事実は記載してくださいというコメント、義澤先生から角膜変性が起きて、次いで角膜炎が起きたものということで、角膜変性から影響としたほうが良いという御意見をいただいている、小野先生、高木先生からも同じ御意見をいただいているところでごさいます。それを踏まえまして、38ページの9行目、250 mg/kgの雌雄に角膜変性という所見を追記させていただいて、無毒性量の記載を修正しております。御確認いただければと思います。

亜急性は以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。それでは、順番に進めたいと思います。

最初のところで、高木先生のほうから対照群の数値を入れたほうが良いという御指導をいただきまして、これは大分、表がわかりやすくなったと思います。どうもありがとうございます。

それと、表26で高木先生のほうからTGの減少、増加と。これは私、個人的には雄で減少して、雌で増加するというのは違和感があったので、私はいらないと思ったのですけれども、その点、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私の経験だと、TGだと雄と雌で逆方向に変化するということがあったように覚えているので、そのまま記載したほうが良いかなと考えています。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

個人的にはいらないと思うのですけれども、有意差はありますので、高木先生が記載したほうが良いということであれば、記載するというだけでも構わないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、これは高木先生の追記していただいたように記載するという方向で進めたいと思います。

それから、義澤先生からの御意見で、私も虹彩部分固定という言葉は意味がよくわからなくて、反射消失あるいは減少というほうが良いように思うのですけれども、小野先生、言葉としてはいかがでしょうか。

○小野専門委員

これは、申請者からの回答で、瞳孔反射の消失と同じものだという回答を得ていますので、瞳孔反射消失のほうが多分わかりやすいと思います。

○三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

もう一つ、言葉のことなのですけれども、眼科学的な検査で角膜炎にするか、角膜混濁にするかということがあって、先走りますけれども、私は眼科学的検査だったら混濁のほうが良いのではないかなと思うのですが、その点、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私もそう考えます。ただ、病理が角膜炎と判定しているのでしたら、角膜炎だけでもいいような、眼科学的検査という文言も要らないような気がします。

○三枝座長

最初のところで事務局から説明があったと思うのですけれども、眼科学的検査と病理検査を両方併記するということがありましたので、例えば表28は眼科学的検査と病理検査と両方やっているのですけれども、表32のところになりますと眼科学的検査の所見として出ていて、病理の変化は記載されていないということですから、先ほどの御提案は眼科学的検査だったら角膜混濁にしたかどうかということです。

高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

それならそれで結構です。

○三枝座長

事務局のほうで、義澤先生の御提案に従って修正していただいていますので、それを採

用したいと思いますので、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

すみません。今はまだ角膜炎のままですので、角膜混濁に修正ということですか。

○三枝座長

それは表32ですね。

○横山課長補佐

32です。そのようにいたします。

○三枝座長

お願いします。

あと、37ページの2行目で、高木先生のほうから雌で網赤血球の増加というのがあります。追記されましたので、これはそのまま残していただければと思います。

○横山課長補佐

35ページほかで出ている瞳孔反射は、神経的なものではなくて物理的なものかどうかというところを御確認いただいてもよろしいですか。

○三枝座長

先ほど、事務局からの説明で私は納得したのですが、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

これは神経的なものではないと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

私もそう思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

次に（５）のラットの90日間亜急性神経毒性試験ですけれども脳絶対及び補正重量減少というのは、私、消しましたが、残すという方向でお願いしたいと思います。それと、事務局からお話がありましたけれども亜急性神経毒性はないという言葉を追記していただけたらと思います。

よろしいですね。

ありがとうございます。

それと（６）で角膜変性があったから角膜炎になるということは、皆さん共通して御賛同いただけるようですから、修文は38ページの9行目からの修文で、高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。では、このままにしていきたいと思います。
あと、今までのところで先生方、亜急性毒性で何かございますでしょうか。
お願いします。

○納屋副座長

すみません。専門外なのですが、ちょっとだけ確認したいので発言させていただきます。

33ページの(1)の試験です。これは2003年でGLPと書いてありますが、農薬ドシエの92ページにはnon-GLPと書いてあるのですよ。その確認をまずしていただくのが必要かなと。どちらが本当なのだろうかとということと、それから、一群雌雄各8匹となっています。これはガイドライン上、満足していないので、それでも、なおかつ評価資料として十分耐えうるということをこの専門委員の先生方に御確認をいただかないと、何でこれを評価資料にしたのかということが後になってわからなくなりますので、その確認の2点です。

○横山課長補佐

御指摘ありがとうございます。

GLPについては報告書を確認して、どうもGLPで実施しているということを確認しております。

匹数につきましては、見落としておりました。一群10匹というのがガイドラインで、しかも、このような新しい試験ですので、扱いについて、ほかの剤などですと、足りない場合は参考資料にしている場合が多いかと思います。

申しわけございませんでした。御検討をお願いできればと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

私も数は見落としていまして、御指摘ありがとうございます。

データとしては、私個人としては満足というか、この剤のプロファイルをよく示しているように思うのですが、その点に関して、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私も、プロファイルはよく捉えられていると思います。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

私も、特に①のほうの試験は血中濃度も測っていますので、情報として有用だと思いますので、これを8匹だから削除というのはちょっともったいないと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

本委員会としては、これは採用する。数は少ないけれども、十分に情報は提供していた

だいているので、評価の対象にするということとしたいと思います。よろしくお願いします。

ほかにございますか。

それでは、慢性毒性試験のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

39ページをお願いいたします。

まず、1年のイヌの試験になります。こちらは本文ですけれども、11行目、12行目、チロシンの暴露量の記載について、三枝先生から親化合物、代謝物、チロシンの暴露量が類似しているという旨、修正していただいております。

あとは、順番に行きます。39ページの一番下の行から、小野先生から御指摘いただきました表33の数字の値ですけれども、事務局独自の数字のまとめ方ですとか単位とかがいろいろまぜこぜになっておりまして、まず単位、数字を見直しました。

それと、御指摘いただいたその他の試験の28日の試験、58ページの試験ですけれども、そちらのほうの単位がナノとマイクロで間違えていたということで、それらを全部修正いたしました。そうしますと、比べていただければと思うのですが、10倍も違うような値ではなくなったと思います。御確認いただければと思います。

また、表33についても、対照群の値を追記させていただきました。

所見ですけれども、41ページを御覧いただきまして、コレステロールの減少につきましては、有意差のあるところのみというふうに小野先生から御修正いただきました。

41ページの【事務局より】で御意見を伺わせていただきました。後根神経節の神経細胞のニッスル小体の消失/腫脹について、三枝先生から、その意義は不明だけれども、認められた事実は記載してはどうかという御意見をいただいております。また、義澤先生から、ほかの病変がないといったことだけで考察するのは少し不適切ということで、再度考察をということで申請者のほうに確認して、回答が出てきております。小野先生からも、ほぼ全例に認められているので、否定するには何か背景データなどが必要ではないかということ。高木先生から、毒性学的意義はないとまでは言えないという御意見をいただいております。

41ページの一番下のほうの【事務局より】のところに申請者の回答がありますが、背景データは入手できておりません。この後根神経節の変化ですけれども、頻度及び程度ともに用量相関性はないということで、ビスクロピロン投与の直接的な影響とは考えられないとした上で、血漿中のチロシン濃度に関連する変化である可能性は考えられたということで説明しております。最後のほうに「なお」ですけれども、後根神経節に変化を生じさせることが知られている化合物では、歩行の変化ですとか、中枢神経系の上行性線維の変化も併発することがわかっているけれども、本剤ではそのようなものが変化していなかったという説明がつけ加えられております。

義澤先生から事前に御確認いただきましてビスクロピロン投与の直接的な影響とは考え

られないものの、血漿中チロシン濃度に関連する変化である可能性が考えられたのであれば、評価書にはこの所見を影響として記載しておくべきという御意見をいただいております。用量も低用量ですので、一番下の用量からあったと書くべきという御意見をいただいております。また、義澤先生からほかに、死亡例について、脚注に死因不明と記載しておいてくださいというコメントをいただきまして、そのように追記しております。

イヌについては以上になります。

続きまして、42ページの（2）ラットの併合試験です。

まず、所見を御覧いただきたいと思います。43ページの表36をお願いいたします。まず体重、摂餌量の時期などにつきましては、先生方の御指摘と高木先生からの御修正をいただいております。

5,000 ppmのハーダー腺の変化ですけれども、報告書でもハーダー腺変化以上の情報が得られませんが、先生方から慢性炎症を伴う上皮の炎症かというコメントですとか、外涙腺ハーダー腺化生というふうに修正してはどうかというコメントをいただいております。また、同じ5,000 ppmの腎盂鉍質沈着は減っていたものでした。削除いただいております。

2,500 ppmでは、グルコースの減少を高木先生に御追記いただいております。データを御確認いただければと思うのですが、ドシエの240ページを御覧いただければと思います。240ページの血糖について御指摘いただいたのかと思うのですが、雌のほうでは52週で、2,500以上で下がっているのですが、雄のほうで有意差があるような変化がなかったものでどうしたものかと思ひまして、御確認をお願いできればと思います。

また、500 ppmのところですが、こちらは角膜混濁ですとか、角膜の所見の修正で、義澤先生に所見の整理をいただいております。角膜表面のくすみは角膜混濁に含まれますという観点で整理いただいております。500 ppmの雄の心筋症は削除いただいております。

5 ppmの所見なのですが、こちらでもデータを御覧いただければと思うのですが、5 ppmに甲状腺の限局性ろ胞細胞過形成と、これは雄のみですが、慢性腎症と先生方に御追記いただいております。

まず、甲状腺の限局性ろ胞細胞過形成は245ページと247ページにデータがございまして、245ページが1年の慢性毒性群で、247ページが発がん性試験群になります。245ページのほうでは有意差がない変化となっております、こちらでは対照群が4例という高目の数字が出ています。4/12例ということで、33%が背景データでも出ていると申請者が説明しておりますが、ここの部分についての申請者の意見です。247ページになりますと5 ppmから有意差がございまして、先生方はこの情報に基づいて所見としていただいております。

申請者の説明といたしましては、この発がん性試験群の対照群の値が低かったので有意差がついたのではないかということ。245ページの慢性毒性群のコントロール群では4/12例出ていて、この程度の発生が見込まれるような変化ではないかということで、特に5については影響としないというふうに説明がなされております。扱いについて御検討いただ

ければと思います。

また、事前に三森先生からコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。この試験で使われましたWistar Hannoverのラットなのですが、矮性の遺伝子があって、甲状腺に非常に異常が出やすく、好発系の系統だということで、ある程度、対照群の値が低かったからという申請者の説明も、三森先生の御理解では、そんなに変な説明でもないのではないかとということで、背景データも考慮いただきながら御議論いただいておりますので、御紹介させていただきます。

慢性腎症につきましては、247ページの発がん性試験群で認められております。こちらは対照群17例に対して、5 ppmで33、500 ppmで39と認められております。背景データが示されておまして、背景データの範囲が28%~63%というものが報告書に記載されております。この33/52例というのがちょうど63%ということで、一応この用量は背景データの範囲内ということになります。ADIの数字に係る用量ですので、御確認をいただければと思います。

小野先生から、先ほどの限局性ろ胞細胞過形成については、5 ppmから有意ということと、その他の試験のほうでT₄の測定がなされておまして、そちらが5 ppm投与群、用量ですと0.5 mg/kgになるのですが、それ以上で認められていて、検体投与との関連が考えられるというふうに御意見をいただいております。

また、この試験につきましては腫瘍性病変といたしまして、44ページの一番下から表38になりますが、角膜の腫瘍が認められております。

45ページになりますが、扁平上皮乳頭腫で、傾向検定で有意差がついて、Fisher検定では有意差がないという結果でございます。傾向検定のみで有意差があったという結果ですが、本剤については角膜に過形成まで影響が出ているということで、先生方から影響としてよいというふうに御意見をいただいております。

45ページの中ほどですが、義澤先生から、さらにメカニズムとして、チロシンあるいは代謝物が角膜に沈着して、角膜の変性が起きて、炎症が起き、再生・過形成が起きて、これらの継続により腫瘍につながるというふうに御意見をいただいております。これは評価書にも記載するようにといただいておりますので、本文中を行ったり来たりしますが、42ページの19行目から21行目に文案をつくってみましたので、御検討いただければと思います。

この試験の御説明は以上です。

46ページの2行目（3）のマウスの試験です。こちらは、所見としましては表40のとおりで、肝臓に影響が出ておまして、7,000 ppmで肝重量を入れていたのですが、用量の相関性もないという変化で、三枝先生から、これは削除というふうに御意見をいただいております。

また、おめぐりいただきまして、47ページになりますが、マウスでは肺の腫瘍がございまして、細気管支肺胞腺腫が傾向検定で有意な結果となっております。これに関し

ては、背景データの付近の発生頻度であるということなどを加味していただいて、加齢性変化との判断もございまして、影響としないということで御意見をいただいております。

それと、御説明が大変遅くなってしまったのですけれども、ドシエ様式というものについて義澤先生から少し御質問をいただいております。腫瘍性病変の表が載っていないので、申請者に作るように申し入れてくださいと御意見いただいております、これはドシエ様式というものがどういうものかということに関連した御質問でした。

本来であればお送りする際に御説明すべきだったのですけれども、このドシエ様式というのが、OECDの加盟国の中でこういう様式を使おうと決められた、国際的にどの当局も使っている様式で、農水省が本格的に導入することを決めたものですので、今年の5月以降に新しく申請者が農薬申請などをするときには、このドシエ様式を使うこととされています。

ただ、ポジ剤のように既に農薬登録を持っていて、農薬抄録という昔からのスタイルで作られているものについて、新たに作り直せということは指示しないということです、この調査会では当面、両方の様式を御覧いただくことになります。今回はインポートトランス申請なのですけれども、厚労省も農水省の扱いに準じた資料の要求をすると聞いております。

中身なのですけれども、農薬抄録にはいろいろ御意見はあったかと思うのですが、一定の様式を農水省のほうから通知で示しておりまして、それにきっちり合うように農水省のほうでも報告書と抄録の突き合わせをして、満足いかない内容の場合はある程度直したほうがいいのではないかということで指示して直させていたというものなのですけれども、このドシエについては、国際的に申請者が作ってきたものをそのまま使うという位置づけであることから、多少示されている様式に腫瘍性病変が載っていないからといって、絶対載せろと言って修正させるということとはしないと聞いております。

ですので、第一義的には、報告書に載っていればまだいいのですけれども、対比表から出してこないと集計できないようなもので必要なものがある場合は、早目に事務局に御連絡いただきましたら、事務局ができることでしたら事務局でやりますし、できないことは個別に申請者に要求事項として出せるものについては出すなりして、なるべく先生方にお手間がかからないように準備させていただきたいと思うのですけれども、最初から前みたいに載っているものではなくなってしまったところを少し御理解ください。

また、評価に支障が出るということが生じてまいりましたら、これはリスク管理機関のほうにこういった問題が出ているということは適宜伝えていきたいと思っておりますので、その点もよろしくお願いします。説明が遅くなってしまって申しわけございません。

長期の試験については、説明が長くなりましたが、以上です。お願いします。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、39ページの（１）のイヌの試験から行きたいと思います。

私のほうで修文させていただいたのは、同じような内容なので、もっと簡便にしたということです。

それと、先ほどから説明がありましたけれども、神経根の病変をどうするかということなのですけれども、一番の問題は2.5 mg/kgをどうとるかということで、これは私から先に言わせてもらおうと、あまり関係ないかなと思っていたのですけれども、この表33で、高木先生の御助言で、コントロールを入れてもらって見比べると、2.5でもプラトーに達しているというか、かなりの値が出ていますので、これはやはりとったほうがいいのではないかとさせていただきたいと思います。

この点については、高木先生、小野先生もとったほうがいいということなのですけれども、何か御意見ございますか。

小野先生からいかかでしょうか。

○小野専門委員

これは、原文の報告書を義澤先生も確認して書いていますけれども、確認すると背景値はわからないし、検体投与の影響だろうと。SDのほうはそう書いてあるのですよ。実際に申請者が言うこともわからなくはないというか、構造学的には神経症状は出ていませんし、このニッスル小体は神経変性を示唆する病理変化だとは思いますが、出ているのが後根神経節の部分だけということで、これは重篤だという話ではないという考えだとは思いますが、多分、変化としては投与の影響だろうと。

本当は三森先生の意見を聞こうかなと思って、今日来たらいなかったのですけれども、これは病理の先生からして、これははっきりと毒性と捉えるべき変化なのか。それとも、私はイヌで、コントロールでこの変化が出ていた記憶はないので、この変化自体をあまり見たことがないので、神経症状も出ていないし、一部の部分にしか出ていないのであれば、変化としては投与の影響と見られるけれども、毒性ではないと言っていいのかまでは、私はちょっと判断ができなかったというのが正直なところです。

ただ、変化としては、これは投与の影響で一番下から出ている。チロシン濃度が今、三枝先生が言ったように、一番下の濃度からばんと上がってしまっていますので、そのせいだろうとは考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

小野先生と同じです。というのは、ニッスル小体そのものは粗面小胞体ということで、それが消えたということは、タンパク合成がもしかしたら落ちているのかもしれないけれども、臨床症状を示すまでには至っていないということだと思いますので、このような記載でよいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

そうしますと、この1年のイヌの試験ではNOAELは得られないということですので無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg体重/日未満であるとしていただければと思います。ですから、理由が神経の変化があったのかということになりますから、39ページの19行から20行にかけて、2.5 mg/kg体重/日でニッスル小体消失、腫脹を認めたのかということですか。それでNOAELは得られなくて、LOAELとして2.5を示していただければと思います。

○横山課長補佐

表のほうも、2.5から所見を入れるということで整理します。

それと、先ほど小野先生から三森先生の御意見をということで、私が聞いた話をお伝えしますと、近くの後根神経節というのが知覚神経なので、症状としては、手足のしびれぐらいは出るかもしれないけれども、ちょっと症状としては出にくいというので、ほかの症状が出ていないからというのは難しいというのと、あと1年の試験では、これはまず出ないでしょうと御意見をいただいていたところです。写真も見ただけでも、何らかの変化は確かに出ていますねという、聞き取れた範囲です。御紹介します。

○三枝座長

よく説明がわかりましたので、ありがとうございます。

○小野専門委員

私が質問したAUCの値が大きく違うという話ですけれども、単位が間違っていたので、大きく違ったのはその理由だというのは納得したのですけれども、この回答でもらっている回答書の一番後ろは、4/4のところの申請者が書いた表で、52週、125 mg/kg体重/日のところの数値は1,303と1,648で、この評価書の表33の125のところのビシクロピロンの数値が2,110と1,520となっているのですけれども、これは何か。

○横山課長補佐

理由があります。評価書に書いたのが、52週の試験なので、52週の後に測ったものを書いていて、申請者が出してきたのは、この52週の試験も、4週のものを出してきて比較したということらしいです。

○小野専門委員

ありがとうございます。

○三枝座長

それでは（２）のほうに進みたいと思いますけれども、ラットの発がん性試験も、論点は甲状腺の変化が5 ppmで出ているので、これもNOAELに関連してくるのですけれども、先ほど事務局から御説明がありましたけれども、その他の試験でT₄が減っているということがかなりポイントになると思います。その点について、小野先生、御意見をお願いします。

○小野専門委員

私がコメントに書いたとおりですけれども、その他の試験でほぼ同等の、5 ppmでT₄の

減少が認められているので、甲状腺影響は出ても問題がないといえますか、不思議はないかと私は判断しました。

ただ、これは系統がWistar Hannoverですので、出やすいという部分はもちろんあると思います。それと関連するかどうかはあれですけれども、SDでやっている短期の試験のほうでは甲状腺影響が見られていないので、あと、その他の試験のほうのメカニズム試験のほうも、今、見たらWistar Hannoverを使っているのです、その系統の影響という可能性はあるかなと考えます。

○三枝座長

動物の選び方で、よりセンシティブになった可能性があると思うのですけれども、高木先生もこれを採用したほうが良いという御意見ですが、先生、コメントをお願いします。

○高木専門委員

私も、メカニズム試験で、5 ppmのところではT₄が減少しているということから、5 ppmの過形成の増加は起こり得る話だと思うので、とったほうが良いという意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

Wistar Hannoverという問題はあるかもしれませんが、T₄が下がっているし、その反応としての甲状腺の変化ということは皆さん一致するところだと思いますので、この試験においては、事務局は既に修文してくれていますけれども、42ページの23行目にありますように、甲状腺の過形成が見られたということで、無毒性量は5 ppm未満ということにしたいと思います。

あと、高木先生のほうから慢性腎症のほうも入れたらどうかというのがありますけれども、これも確かに247ページのデータを見ると増えています、これは背景データに近いような気がしますけれども、コントロールが低いので有意差がついていると思いますが、この点について、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

これについては、背景データに近いということで、削除してもいいかなということで、EPAの資料を見るとそれをとっているみたいなので、そこでどう考えるかということを一言、ここで議論したくて。削除したらいいかなという考えです。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、コメントをいただきましたけれども、表から削除ということでよろしいですか。

では、慢性腎症は削除してください。

それと、表37-2は重複するものが多いので、私も含めて皆さん不要ということですので、これは削除をお願いします。

それから、角膜の腫瘍については、皆さん意見が一致して、これは影響ということだと思います。

42ページに、義澤先生から腫瘍に至るまでのコメントというか、ディスカッションが入っていますけれども、19行目から21行目で、これは入れたほうがいいですか。

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

もうちょっと短くしていい気がするのですが。非常に細かくステップが書いてあるのですが、もうちょっと、本剤投与の血漿中チロシンの増加による何々に起因したものというぐらいに、何というのですか。

○三枝座長

先生がおっしゃるように血漿中のチロシンの増加に起因したものと考えられるぐらいのほうがいいですか。

○小野専門委員

そうですね。それぐらいに短くして。こんなに細かく説明しなくてもよろしいのではないかと。

○三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

私、こちらのほうが詳しく、わかりやすくいいかなと思ったのですが、どちらでも。

○三枝座長

ストーリーはよくわかるのですが、それを証明するようなデータがないので、ここではチロシン増加に起因したものと考えられるとしたいと思います。よろしくお願いします。

(3) のマウスの18か月発がん試験ですが。

○横山課長補佐

先生、その前に一個だけ、グルコースの減少とハーダー腺の所見名をお願いします。
グルコースは240ページです。

○三枝座長

これは上がっているほうが。

○高木専門委員

書き間違えています。グルコース増加と書いたつもりが、減少になっていました。

○三枝座長

下がっていることもありますけれども、全体的に上がっているということで。

○高木専門委員

増加としまして、あと、脾臓の腺房細胞萎縮が少なくとも雄に見られているので、もしかしたらそれと関係があるかもしれないです。

○三枝座長

小野先生、これは2,500以上でよろしいですか。

○小野専門委員

全体的に上がっているっぽい傾向があるのは確かなのですが、2,500と500が違うかと言われたら、あまり違わなく見えるので、最高用量だけでいいような気がします。

○三枝座長

という御提案がありましたけれども、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

それでも結構です。

○三枝座長

それでは、グルコースの増加を最高用量でお願いします。

それと、ハーダー腺の変化は写真を見ていないので何とも言えないのですが、漿液性のものが脂っぽいものになったかどうかというのは判断の材料がないので、ハーダー腺の化生とはなかなか言い切れないのです。ただ、変化というのが曖昧なのですよ。

○小野専門委員

これは原文を確認しなかったのですが、原文は何と書いてあるのですか。

○横山課長補佐

alterationらしいです。

○三枝座長

最高用量のところだけだから、いいとしますか。alterationだったらしょうがないですね。

では、最初の事務局案のハーダー腺変化を残したいと思います。それを変える根拠がないので、よろしくお願いします。

あと、積み残しはありますか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

この試験はADIの設定根拠になって、後ほど安全係数の御議論をいただきますので、よろしくお願いします。

○三枝座長

それでは、18か月のマウスの発がん性試験ですが、肺の腺腫は皆さん共通認識で、加齢性変化ということでいいと思います。

あと、私のほうで肝絶対及び補正重量増加というのは、小葉中心性肝細胞肥大という所見があるので、特に入れなくていいと思ったのですが、その点、高木先生はいかがでしょう。

○高木専門委員

ダブってはいますけれども、右の雌のほうに入っているのです。

○三枝座長

雌のほうは所見がないのです。

○高木専門委員

ただ、中心性肝細胞肥大を補足するデータとしては別にあってもいいような気がします。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

どちらの先生の意見ももったものですが、雌のほうに書いてあるので、雄は重さは変わっていないのかと疑問に思うかもしれないので、書いてあってもよろしいのではないですか。

○三枝座長

ここにも書きましたけれども、有意差という意味では1,700でも増加しているので、そうすると、これを一段下げるということになるのです。

○横山課長補佐

データは258ページです。

○高木専門委員

雄については、用量相関性が70の有意差がついているけれども、明らかでないので、7,000だけでいいような気がいたします。

雌については、1,700 ppmからとってもいいかなとは思いますが。

○三枝座長

という御意見が出ましたけれども、小野先生、それでよろしいですか。

○小野専門委員

記載するとしたらそうなると思います。

○三枝座長

それでは、肝臓の絶対及び相対重量の増加は、雄では7,000 ppm、雌では1,700 ppm以上としたいと思います。

○横山課長補佐

無毒性量も修正します。

○三枝座長

よろしくお願いします。

一応、慢性毒性試験は全て見ましたけれども、今までのところでほかにございますか。ないようです。

それでは、生殖発生毒性試験に進んでください。

○横山課長補佐

47ページからお願いいたします。

まず（１）2世代繁殖試験（ラット）です。

所見が表42にございまして、一般毒性に関する所見については義澤先生から御修正いただいております。

八田先生から網膜の所見で「網膜層？」というコメントをいただいています。それと、甲状腺単層ではないかというコメントをいただいております。こちらは御確認いただければと思います。

事務局よりあらかじめ御意見をいただいた点ですが、49ページを御覧いただきますと、異常精子の増加と精子運動性の低下が、F1世代だけで雄の5,000 ppmで認められまして、ドシエの説明ですと、分析中の精子凝集に起因するものと説明されておりまして、評価書（案）でも影響としなかったという点です。

納屋先生からは、P世代で異常がなくて、再現性がないということで、所見としないということでよいという御意見。八田先生からも了解という御意見をいただきました。

義澤先生から、所見についてもう一点。網膜内層変性は削除でいいのではないかといただいています。これは、親のP世代の5,000 ppmの雄のところを削除でどうかという御意見です。

49ページの表を御覧いただければと思いますけれども、親動物で25 ppmが一番下の用量ですが、無毒性量がとれておりません。

児動物では、25 ppmで包皮分離日齢の遅延がございました。包皮分離日齢は遅くなっているのですけれども、包皮分離に達した日の体重にはコントロール群と差がなかったということで、発育遅延のようなものかと考えまして、急性参照用量のエンドポイントには入れておりません。

その点と、こちらが無毒性量がとれていけませんので、ラットのほうで、より低い用量で試験が実施されておりますけれども、その範囲の用量での影響と考えてよいかどうかという点について、後ほど全体を通して御確認いただければと思います。

50ページの（2）発生毒性試験（ラット）になります。

こちら所見が表43のとおりとなります。母動物、児動物とも、最低用量の100から影響が出ているものです。

催奇形性は認められなかったと記載させていただいております。

50ページの下の方になりますけれども、14行目の【事務局より】で急性参照用量についてお伺いさせていただきまして、妊娠6～7日の体重増加量に関しましてはその程度からエンドポイントとしなかったということ。あと、胎児で100 mg/kg以上で骨格変異等が認められておりますが、母動物に影響のある用量でしたので、こちらエンドポイントには選んでおりません。この点につきましては、納屋先生、八田先生から問題ない旨の御意見をいただきました。

51ページの2行目から（3）発生毒性試験（ウサギ）①です。ウサギの試験は全部で3本ございます。

1本目の試験が、ニュージーランドホワイトウサギの試験です。

51ページの下の方になりますけれども、この試験では【事務局より】で10 mg/kg以上の投与群の所見、特に10 mgの所見について御意見を伺いました。胎児の第13肋骨と仙椎

前椎骨数27の増加について御確認いただきました。ドシエのほうでは影響としていなかったのですが、胎児数で有意差がついていまして、御確認をお願いしたものです。

こちらについては、事務局のほうからは胎児数と腹数の両方動いたものについてということで、仙椎前椎骨数27のほうは10からで、13肋骨は50から胎児と腹数の両方で有意差がついていたのでそのようにしたのですが、納屋先生からはそれでよいですという御意見と、理由は、ラットでも関連した所見が観察されているということで御意見をいただいております。

八田先生からは、胎児数が増えているので所見ありの扱いという御意見をいただいております。

そうしますと、両方とも10からになります。こちらの用量について御確認いただければと思います。

また、八田先生から、52ページの上のほうにありますけれども、ドシエのまとめ方で、腹単位、腹数という言葉が出てきまして事務局は大混乱してしまったのですが、報告書をじっくり確認しました。

①では、腹当たりの異常胎児の発生数もまとめられていました。ただ、①の試験でまとめられていたのですが、有意差検定が実施されていませんでしたので、この用量から有意差があるとか、そういった御紹介ができる状況ではございませんでした。

②と③の試験については、腹数と言っているのは本当に影響が認められた腹の数ということで、腹単位の発生頻度をまとめたものについてはデータがなかったというものでございました。

ウサギの①の試験がそのようになります。

急性参照用量のエンドポイントですが、母動物での影響が200 mg/kg以上で、胎児では10からということになりますので、急性参照用量のエンドポイントに挙げさせていただきました。

ちょっと飛びますが、68ページにありますとおり、今のところ、所見としましては13肋骨も含めて、10 mgで認められた影響をエンドポイントとする案で記載案を作っております。

次に（４）発生毒性試験（ウサギ）②です。こちらは所見が表46のとおりになります。

おめくりいただきまして、53ページになりますが、この試験では10 mg/kg。ドシエのほうでは無毒性量にされていたのですが、心室中隔変異、過剰肋骨、肋軟骨過剰が10 mgでも胎児のほうで有意差がありまして、これの扱いについて御意見を伺わせていただきました。

過剰肋骨と肋軟骨過剰につきましては、影響でということで御意見をいただいております。また心室中隔変異は、③の試験のほうの対照群の発生頻度も考えると、検体の影響を否定してもよいという御意見をいただきました。

八田先生から、明確に10 mgは所見として採用しなくてよいというふうに10 mgの否定

ということでいただいたので、10 mgを影響としないで、50はそのまま置いた案としているのですけれども、申しわけございませんが、用量が合っているか、御確認いただければと思います。

急性参照用量のエンドポイントは、やはり母動物で影響の認められない用量で過剰肋骨、肋軟骨過剰がありましたので、こちらをエンドポイントとした案で作らせていただきました。御審議いただければと思います。

この試験では、ほかに母動物に影響の見られる用量は高い用量ですけれども、内臓異常が認められまして、評価書の52ページの12行目から13行目には母動物に影響のみ見られる用量で内臓異常（卵巣/子宮角又は精巣/輸精管の欠損/変形/位置異常）及び頸椎異常というのをピックアップさせていただきました。御確認いただければと思います。

53ページの（5）発生毒性試験（ウサギ）③になります。

こちら、まず本文ですけれども、54ページの上のほうで、母動物に影響が認められた用量で外表異常、内臓異常、頸椎異常が認められたということで顎/口蓋裂、心室中隔欠損、子宮角欠損/卵巣変形というのをピックアップさせていただいております。御確認いただければと思います。

それと、この10 mgにつきましても過剰肋骨と肋軟骨過剰を所見といたしました。

この試験では、1 mgが無毒性量として得られております。急性参照用量のエンドポイントとしましては、10 mgでは母動物で毒性がないので、この点をエンドポイントとした案として作らせていただいております。

その後、55ページの真ん中へんのボックスに移りますが、義澤先生から網膜雛壁とはretinal dysplasiaのことでしょうか？といただいたのですけれども、原語を確認しました。義澤先生から御意見をいただいているのですけれども、このままにしておいてよろしいか、御確認いただければと思います。

55ページの3行目からになります。このウサギの試験は、①はニュージーランドホワイトウサギで、②と③がヒマラヤウサギを使っているのですが、ちょっと種も違いますし、総合的に無毒性量を考えていいものかわからなかったのですけれども、用量の関係から総合的に考えるとということで、3本のウサギの試験の無毒性量は1ではないかという案を作らせていただきました。このようにまとめて評価していいものなのか、それとも個別に評価すべきものなのかを含めて御意見をいただければと思います。

生殖発生毒性については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは順番に行きたいと思いますが、まず2世代繁殖試験について、納屋先生からコメントをいただけますか。

○納屋副座長

事務局からお尋ねいただいた件につきまして、P親世代とF1親世代で再現性がないとい

うか、整合性がとれないで、偶発的な変化でしょうということで、そこは問題にしなくていいとお答えしたので、特にここは問題ないと思います。

最低用量で、出生児のほうの、児動物の無毒性量がとれていない。例えば52週だとか2年間のラットの試験の最低用量が5 ppmですが、ここも何らかの問題があって無毒性量にはならなかったですね。それで、2世代繁殖試験の一番下が25 ppmで、1/5量が安全かと言われたら、安全と言っているのですかと逆にお答えしなければならなくなりましたね。私はどういうふうにお答えしたらいいのでしょうか。

○横山課長補佐

まず、先ほどの同じラットを使った試験がありまして、まず一般毒性のお母さんの毒性についてなのですが、0.28が毒性量になってしまいましたので、そこからまた安全係数を御検討いただきたいと思いますので、さらに安全係数を掛けた値との差を御覧いただいて、そんなものをどうやって判断してもらったらいのかわからないのですが、このへんでどうかというのを後ほど御意見をいただければと思います。

○納屋副座長

生殖発生毒性のリスク管理の観点から言えば、閾値のある所見です。なので、セーフティーマージンがとれれば問題ない。それで、この2世代繁殖試験の一番下の用量が最小毒性用量となった場合には、それに対しての追加の係数の議論は必要ですが、それよりも1/5量ぐらいのところでは追加の係数を掛けていますので、この試験でとれなかったからといって追加の係数を掛ける必要はないというのが私の考え方です。

○三枝座長

ありがとうございました。

2世代繁殖試験について、八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

私も、これは児動物のほうでは影響が出ない量が結局わからなかったというのが一番で、ただ、無理に包皮分離日齢が遅れたのが毒性ではないという解釈を持ち込まないほうがいいのではないかという気がするのですが、むしろ、この実験のデザイン自体に問題があるから、これ以上は安全な用量を決めることはできないということでとめておいたほうが納屋先生はいいですね。

○納屋副座長

はい。

○八田専門委員

私も同じ意見です。

あと、私は消し間違えていまして、48ページの表の網膜内層変性。これは網膜変性と消したつもりだったのですが、内層がこういうふうなことになる。たしか、網膜は発生学的には球がしぼんできますので、内側というか、神経性の網膜と色素性の網膜の2層にはなるのですが、それを内層、外層と普通は多分言わないと思うのです。

それを見ていないのではないかと。

これを見る限りでは、瞳孔から、あるいはスリットでのぞいて見ただけのような感じで書いてあったから、組織学的な細かい内層とか外層という変化は多分とれていないと思うのです。網膜の変性とまでしか言えないのではないかなと思ったのですけれども、これは病理の先生方の御意見をお聞きしたほうがいいと思います。

もう一つ、甲状腺のところも単上皮という言葉は解剖学者としては受け入れがたい言葉でして、ろ胞をつけるかつかないかですけれども、単層の上皮か、甲状腺のろ胞上皮と言ったほうがいいのではないかという気がしますけれども、これも病理学的な所見ですので、病理の先生方に確認していただけたらと思います。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

網膜はどうしますか。

○小野専門委員

網膜変性で。

○三枝座長

変性だけでいいですね。

○小野専門委員

いいと思います。

○横山課長補佐

これは、義澤先生は1例なのでいらないとおっしゃっているのですけれども、どうしたらいいですか。

○三枝座長

あと、甲状腺は上皮だけでいいですか。

ろ胞上皮だけでいいですね。

○小野専門委員

網膜変性は1例だから、削除でいいと思います。

○三枝座長

この試験ではNOAELはとれなかったということなのですけれども、発生毒性試験はラットもNOAELがとれていませんが、ウサギの3本について、事務局のほうで55ページにありますようにまとめていただきましたけれども、納屋先生、これについていかがでしょうか。

○納屋副座長

ラットも本来ならば追加試験をちゃんとやって、無毒性量を求めるべきなのです。大変不真面目です。議事録に残してください。

ウサギにつきましては、最初に申請者の社内のラボで予備試験をやったのです。次いで、

外部の研究機関で予備試験をもう一回やった。でも、まだきちんとできないからというので、予備試験を3回、ニュージーランドホワイトウサギでやって、本試験に臨みました。そこまでの姿勢は評価できるのです。

ところが、何か気になったのでしょうか。別の系統のウサギを使おうということで、今度はヒマラヤウサギを使って予備試験をやって、そして本試験をやった。ただ、まだ納得いかないから、もう一度ヒマラヤウサギを使って本試験をやったということで、ニュージーランドホワイトの本試験が1つと、ヒマラヤの本試験が2つというのがありましたので、いずれも10 mgあたりで何か出ているねということなのです。

だから、3つを総合して判断しますと事務局が御判断なさったというのは、とても適切な御判断だったと思います。無毒性量は総合的に考えて1 mgというのはとてもスマートな決定だったのではないかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

納屋先生が全部おっしゃられたので。

ちょっとここで私も書かせていただいたのですが、多分、根本的にリッターベースの考え方が間違っているのです。例えば、1匹だけ胎児がおかしくてもそれを1とカウントしてしまう可能性があって、それが背景データの中に入るような頻度であっても1とカウントしてしまいますので、これは親の影響を見ているのではなくて胎児がユニットですから、親1匹当たりの何%子供で出てくるかというのが一番厳しい判定になると思うのですが、それで見ていくようにしたらいいかなと思います。

先ほどの①の試験がリッターベースの本当のデータが出ていると思うのです。例えば、それで有意差があって、総数であって、事務局のほうで両方あったものを採用するとされるというルーチンに、そうしたら、私はそれはすごく素晴らしいことだと思います。ただ、残念ながら今回ののは本当の意味でのリッターベースになっていないので、それに引っ張られないようにしたほうがいいかなという気がしました。胎児数だけでやっていったほうが安全かなという気がします。

それと、これは安全係数とかにはかかわらないことなのですが、骨盤帯の位置異常というのが出ていますね。骨盤帯という言葉は、ヒトでは多分言うのです。ヒトは仙骨があって、その周りに骨盤の腸骨とか坐骨と恥骨でぐるっと1周回った形で結合しているのですが、マウスは独立していると思うのです。上肢帯、下肢帯といって、我々の肩甲骨の上肢も体幹の骨とは関節がないのでくっついていません。同じような形で、たしかマウスは独立していると思うのです。だから、下肢帯というのが本当は正しい。

そうすると、骨盤帯の位置異常と言いますと仙骨の位置がおかしいという形になってしまうのです。それはおかしいのではないかなと思うけれども、どこにも情報がありません

ので、ちょっと修正のしようがなくコメントには書かなかったのです。

ただ、仙椎の数がおかしい所見が出ていたりもするのです。仙椎と書いてあって、仙骨と書いていないですね。ネズミの仙骨はずうっと頸椎から独立していますので仙椎になるのですけれども、ヒトとかで言う三角の大きな骨とは違いますので、例えば、仙椎の数が27個で数がおかしくなると位置がちょっとずれるというのはあり得るから、そういうことかななどと思いながら、ただ、骨盤帯というのはどうですか。いいですか。

言葉としては、骨盤帯という言葉はあるのです。

○納屋副座長

事務局の方にこれ以上お願いするのは酷かなと思って、私もそこはコメントしなかったのですが、大変違和感がある言葉です。

獣医の解剖学のテキストを見ますと、後肢帯とある。医学の解剖の領域では上肢、下肢と言いますから下肢帯で、獣のほうの医者は前足、後足と言いますので後肢帯と言うのです。骨盤帯と言うよりは、獣医領域で言えば後肢帯。医学領域で言えば下肢帯。だから、後肢帯か下肢帯かどちらかを選んでいただくほうがいいのかなということですね。これはつぶやきです。

○八田専門委員

私は、後肢帯が安全な言葉だと思います。

ただ、そういうふうに書いてきているのですね。ですから、それを書き直すことになってしまいますので。

○納屋副座長

オリジナルの報告書が、**pelvic girdle**とかなんとかになっているのです。それを普通に医学用語辞典で調べると、骨盤帯となってしまうのです。それ以上の言葉は出てこないのです。

だから、これは事務局の限界かなと思っていましたのでコメントを控えていたのですが、今、八田先生がおっしゃったのでフォローさせていただきました。

それから、仙骨の前の椎骨が何個あるかというのは、そういう調べ方をする研究機関があるのです。特に外国の研究機関では、そういう数え方をしているところがあったりするので。

頸椎が7個あるはずが8個になったら異常ですとか、胸椎が13個のものが12個だったり14個だったりしたら異常ですとか、その次が7個なのか8個なのかとか、これは分けるのが非常に面倒くさいので、第1頸椎からずうっと数を数えていって、27番目がどちら側に含まれるのか。いわゆる骨盤の位置の前にあるのか、中に入っているのかという見方をして分類をするというやり方をやっている企業もあつたりします。なので、仕方がないと思って見ていました。

以上です。つぶやきです。

○三枝座長

ありがとうございます。

ヒトと動物で、前か後ろか、上か下かということで解説いただいて、参考になりました。
ありがとうございます。

どうぞ。

○横山課長補佐

すみません。

事務局の限界を超えてしまったのですけれども、骨盤帯は後肢帯に直していただけますか。

○納屋副座長

後肢帯ということで八田先生が御納得いただいていますので、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

そのように修正いたします。ありがとうございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

先生方、3つをあわせて1 mg/kg体重/日というところで、これでよろしいということですね。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

○納屋副座長

それと、八田先生が、試験設計が適切でないとおっしゃいましたが、実は、どの試験もそうなのですけれども、非常に毒性が弱かったので、高用量までやりながら低用量も含めてやっていて、それを3用量とかでごまかそうとしてやっているから、下のほうが公比10とか100とか、そんなになっているのですよ。

そうすると、反応曲線をきちんと見ていないので、これであなた方は適切な実験なのですかと御意見を求めてもいいのですが、時間をとることもないでしょうから、追加の係数という形でリスク評価をすればいいかなと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験に進みたいと思います。

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

お待たせしてすみませんでした。55ページになります。

結果が表49のとおりでございまして、先生方に復帰突然変異の株の記載を御修正いただいております。

また、UDS試験は肝細胞由来細胞というふうに御修正いただきました。結果は全て陰性の結果になっております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

全て陰性ですけれども、太田先生、一言いただけますか。

○太田専門委員

増村先生に。

○三枝座長

では、増村先生、よろしくお願いします。

○増村専門委員

2点修正が入っていると思います。

そのうちの一つは、*in vivo*のUDS試験のほうを、今は肝細胞由来細胞になってしまっていますけれども由来細胞をカットで「肝細胞」でお願いします。*in vivo*の試験で肝細胞を使った試験ですから、体から外に単離はしているのですけれども、別に由来ではない。肝細胞そのものということです。

全ての試験が陰性ですので、遺伝毒性なしという判断で結構だと思います。

以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

太田先生、久しぶりですから一言。

○太田専門委員

追加はありません。

○三枝座長

それでは、その他の試験に入りたいと思います。

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

56ページをお願いいたします。

まず、ラットで14日間反復経口投与試験がございまして、血漿中のチロシンとビスクロピロンの濃度の測定をさせていただきましたので記載いたしました。結果は表50のとおりとなっております。この試験は0.5から刻んでやっている試験でした。

また、56ページの（2）です。こちらは甲状腺ペルオキダーゼ活性について検討しております、影響なしという結果が出ております。

57ページの（3）。こちらはラットで、やはり混餌で反復で甲状腺機能への影響を見た

試験でございます。こちらはT₃、T₄が測定されておりまして、先ほども議論いただきましたが、5 ppm以上でT₄の減少というものが認められております。

義澤先生から、フェノバルビタールの投与量を記載すべきということで、表中などに記載したのですけれども、本文の11行目に、混餌で1,200 ppmで7日間投与したことがわかるように追記させていただきたいと思います。申しわけございませんでした。

58ページの（4）28日間亜急性毒性試験（イヌ）です。こちらでもビシクロピロンの濃度とチロシン濃度が測定されております。所見についても記載してございます。

59ページは、義澤先生はコメントのみということでしたが、念のため、切迫と殺例の状態悪化の原因なのですけれども、やはり原因はわからないという回答が来ております。

59ページの4行目から（5）28日間免疫毒性試験（マウス）で、この試験条件下では免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

その他の試験については、義澤先生からいただいたコメント以外には特にはないのですけれども、先ほども議論しましたが、かなり低用量でT₃、T₄が減少するという結構、鍵となるような試験が提供されていると思います。

その他の試験で、小野先生はそのほかに何かコメントはございますか。

○小野専門委員

特にありません。

○三枝座長

どうぞ。

○永田専門委員

57ページのグルクロニルトランスフェラーゼは、UDPGTと書いてありますけれども、遺伝子名がUGTなのです。我々はそのままUGTという酵素の名前を主に使っていますので、そちらのほうが正確だと思いますから、「DP」を省いていただきたいです。

そうすると、58ページの表と、71ページに略称のところが載っていますので、そのところをあわせて訂正をお願いします。

○横山課長補佐

はい。ありがとうございます。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

今、御指摘いただいたところを修正してください。

では、食品健康影響評価に入りたいと思います。

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

60ページをお願いいたします。

まず、ラットの動物体内運命試験ですけれども、吸収率が雄で少なくとも85.0%、雌で少なくとも90.0%。先ほど修正させていただいたところを反映しておりませんでした。修正させてください。90.0%と算出されております。主に尿中に排出されておりまして、主な尿中の代謝物ですけれどもA、E、F、G、Hが認められております。

畜産動物の運命試験ですけれども、代謝物としてはAが10%TRR以上認められました。

植物体内運命試験は14行目からになりますけれども、トウモロコシで茎葉部及び穂軸で代謝物Dの抱合体、代謝物E、F、I、L、S。穀粒で代謝物E、F、G/H（グリコシドを含む）。グリコシドは、後ほどグルコシドかどうかをいただければと思います。それと、Lです。

サトウキビは茎葉ですけれども、代謝物F、Kグリコシド、Hグリコシド、Eが10%TRRを超えて認められております。

海外で作物残留試験が実施されておりまして、代謝物BB又はKの構造を有する代謝物をそれぞれ一括で測ったものと、代謝物L単独の分析結果がありまして、Lの最大残留値は0.0258 mg/kg、代謝物BとKの構造を有する代謝物はいずれの試料においても検出限界未満という結果です。

畜産物残留試験はビシクロピロンのほか、代謝物B又はKの構造を有する代謝物を対象として実施されまして、残留量は代謝物Bの構造を有する代謝物は1.40 µg/g、Kの構造を有するものは0.19 µg/g。乳汁中では定量限界未満という結果です。

27行目から、各種毒性試験の結果から、主な影響ですけれども眼（角膜混濁等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞細胞肥大等）と記載しております。御検討いただければと思います。

29行目で、繁殖能に対する影響、免疫毒性、遺伝毒性は認められなかったとしております。

30行目、ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児に肋軟骨奇形、心室中隔欠損、頸椎異常等という所見をピックアップしてございます。御確認いただければと思います。ラットでは催奇形性は認められなかったとしております。

32行目から腫瘍性病変について、併合試験で、雄で角膜における扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫。こちらは先ほど三枝先生から、少数で認められたというふうに試験のほうを直していただきましたので、そのように修正させていただいてよろしいか、御確認いただければと思います。乳頭腫が少数で認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

36行目から、植物体内運命試験の結果から暴露評価対象物質を選定している部分なのですけれども、大変申しわけございません。まずおわびなのですが、この選定に当たりまして、36行目に可食部で認められた代謝物について検討ということで案を作らせていただきました。一方、暴露評価対象物質の選定のためのガイダンスをお作りいただいているのですけれども、その中で家畜の飼料として用いられる作物についても考慮しなければ

ならないという記載がございまして、事務局のミスでこぼしてしまいました。申しわけございません。

その代謝物も入れますと、トウモロコシの茎葉ですとか穂軸を入れなければならなくなります。サトウキビの茎葉は飼料として使っているという情報がないので、こちらは除外で、トウモロコシのほうで考えますと。

○姫田事務局長

茎葉部分は使います。

○横山課長補佐

御指摘いただきましたので、全て植物体内運命試験の結果から10%TRRを超えるものを全て選んでいきますと、代謝物Dの抱合体と、E、F、I、G/H（グリコシドを含む）と、L/Sと、Kのグリコシド、Hのグリコシド、Eが選定されます。これについて選定することによって整理が必要になります。

動物で認められないものが一部あるのですけれども、これらの代謝物が代謝物B又はKの構造を有しておりまして、いずれも作物残留試験の結果、検出限界未満という結果が出ておりますので、量が少ないということを含めて、暴露評価対象物質を親化合物のみという案で作らせていただいて、先生方に御意見をいただきたいと考えているところでございます。

先ほど、中山先生に少し御相談をさせていただいたので、御意見があれば伺えればと考えております。お手数をおかけして申しわけございません。

○三枝座長

今、伺いましょう。

中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員

私もうっかりしておりまして、非食部というか、飼料もやらなければいけなかったのかなということで、すみませんでした。

今、始まる前に横山さんのほうから案をいただきまして、皆さんの御討議中も少し考えていたのですけれども、そうすると、21ページ、22ページの表で、2回散布のSの左から2つ目のカラムが、TRRが15%なのです。それで、Sを対象として外してもよいかという理由は非常に難しいのではないかと思います。

それはなぜかという、この案だとBとKは検出限界以下なののですけれども、Sはこちらの資料の最後の4ページに載っているのですが、どうしたらいいものかなと。Sはかなり限界に近い構造ですね。水酸基が2つ増えて、メチルがとれているということですね。

もし、これを対象にしなくていい理由としては、左から2つ目のカラムというのは未成熟な茎葉からとったということですか。ですから、こういうのは飼料にするのかどうかがよくわからないのです。

○姫田事務局長

通常はトウモロコシの枯熟期にとりますから、未成熟のときにはそんなもったいないことはしないというのが普通です。

○中山専門委員

茎葉だからとらない。

○姫田事務局長

とらないです。

○中山専門委員

だから、そういう意味では対象から外すこともありかなと。

これは確かに、絶対量を見ても少量とは言えないのですね。

○姫田事務局長

もう一つ言うと、これはITなので、茎葉は輸入しないです。

○佐藤委員

ITでつくったのですから、トウモロコシの茎葉は輸入しないです。

○中山専門委員

ITって何ですか。

○姫田事務局長

インポートトレランスなので。

○山添委員

茎があまり入ってこないのです。

○姫田事務局長

飼料で入ってくるのは多分、いわゆるオーチャードとかの牧草と綿の種実ぐらいなので、トウモロコシの茎葉が輸入されるようなことは考えられないです。茎葉で入ってくるのはルーサンとか、そのぐらいだと思います。

○中山専門委員

あまりそのへんは詳しくなかったのですが、そういう意味で、例えば茎葉が対象であったとしても、一つは未成熟ということでクリアの対象にはしないという考えはできるのかなと。

あと、インポートされてこないからいいという考えなのですか。

○姫田事務局長

一応、今回はインポートトレランスなので、国内の農薬使用を要求してきているわけではないので、そうすると、基本的にはデントコーンで入ってくるという考えで、多分、トウモロコシの茎葉は嵩が高いので、通常は輸入しないというか、トウモロコシの茎葉を別途、海外で採取するということがないので、要するに種実と一緒に使ってしまうのです。ということなので、多分大丈夫だと思います。

○中山専門委員

わかりました。

多分、Sだけが今、問題だったのですね。今の理由で多分オーケーなのではないかなと思います。

ついでながら、先ほど指摘がありましたグリコシド、グルコシドで、改めて見ますと、22ページのKで「グシコシド」となっているのです。これは書き間違いですね。多分、これはミスプリで、コピペして、Kそのものが全部「グシコシド」になっているのです。私も気がつきませんでした。

Kをがグルコース抱合体であるという根拠はないのですね。多分、グルコシドではなくてグリコシドでいいのではないかなと思います。

以上です。

○山添委員

今、先生のおっしゃるのは、グルコースとして同定していないからということですね。

○中山専門委員

ちょっと、今、ぱっと見たのですけれども、根拠が見つからなかったの。

○山添委員

多分、LC/MSでと言っているのですけれども、標品と合わせたという記載もないので、それと、3種類で切って量っているだけですね。だから、その意味でグリコシド抱合体というふうにそのまま残すのはいいと思います。

○永田専門委員

でも先生、項目6の26ページの代謝パスウェイの下に、グルコース抱合体として存在したと書いてあります。

○山添委員

パスウェイとしては、ドシエでは文章上は全部グルコース抱合体となっているのです。

○永田専門委員

構造は決定していないわけですね。

○山添委員

ドシエでは、文章上は全部グルコース抱合体だとなっているのです。だから、本来決めていればグルコシドなのです。

ところが、どこにもグルコースであることを決めているかという記載はない。私が探した限りでは見つからなかったのです。

○姫田事務局長

もうちょっとそろった後に確認しておきますけれども、輸入される可能性があるのは、完熟したトウモロコシの実をとった後の梢頭部というところと、ひげぐらいだと思います。あと、サトウキビをとった後の茎葉は確実に輸入品があると思います。

○三枝座長

そうしましたら、60ページの下3行、61ページの上4行を修文して、中山先生と田村先生に確認していただければと思います。

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

今日いきなりですので、じっくり御覧いただいて、もし大きな問題が起きるようでしたら、次回の部会の冒頭でも報告と御確認をさせていただくということで、もしこのまま、親化合物のままですんなり御納得いただけるようでしたら、そのままということで、申しわけございませんでした。そのように扱わせてください。

○三枝座長

よろしくお願いします。

それでは、先に進んでいただけますか。

○横山課長補佐

そうしましたら61ページで、田村先生から御質問をいただいていた代謝物Lの件ですが、動物代謝では標識位置が違うのでうまく定量までできていないのですが、あることは確認できた。植物のほうは標識位置が2カ所あって、その標識位置だと捉えられるということで定量までなされているということです。田村先生にはまた御連絡を差し上げたいと思います。

その下です。61ページの8行目から、ADIについてなのですが、62ページのとおり、今のところ数字として一番小さくなるのがラットの併合試験の0.28で、こちらが最小毒性量になります。まず、追加の安全係数いくつが適切か。2、3、10が過去に経験のあるような数字となりますが、こちらについて御検討いただければと思います。

そのほか、64ページを御覧いただければと思いますが、無毒性量がとれていない試験が、最初の90日間亜急性毒性試験①は総合評価で結論が出ていますので、これはとれているとみなせますが、90日間亜急性神経毒性試験ですとか2世代繁殖試験は親も児もでした。発生毒性試験のラットは、こちらで無毒性量がとれておりませんので、ラットのほうの併合の安全係数の数字をまず御議論いただきまして、その範囲内で見てもいいような毒性かどうかというところを再度御確認をいただければと思います。

急性参照用量につきましては67ページ、68ページを御覧いただければと思いますが、まず表57-1で、一般の集団に対しまして急性毒性試験、5,000の1用量でやっております、症状が出ておりますが、単回投与で実施された急性神経毒性試験がございまして、2,000で影響が出て、200で無毒性量という結果が出ておりますので、こちらの急性神経毒性のNOAEL 200を根拠に、2というものを1つ御提案しています。

また、68ページの表57-2は先ほど御覧いただいたウサギの試験で、10では胎児で何か出ているということで、それらの所見を今、エンドポイントの案として入れさせていただいております。

こちらは、急性参照用量の表57-2の結論のところは、先ほど無毒性量1ということで御了解いただきましたので、ウサギの発生毒性試験①から③を根拠に、無毒性量をNOAEL 1で、安全係数は案として、今、100を御提案させていただきます。急性参照用量は0.01で

いかがかと考えましたが、この点、エンドポイントの適切性も含めて御検討いただければと思います。

以上、お願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

今まで議論してまいりましたが、今、御説明がありましたように、慢性毒性試験のラットの2年間のLOAELですが、0.28というところが一番低い値ということです。

それで、LOAELということなので、安全係数をいくつにするかということをもまず御議論いただきたいと思います。今、候補として2、3、10と出てきましたけれども、この点に関して、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

私は、10でいいのではないかと思います。

過形成という所見はそれほど軽いものとも思いませんし、5とか500とかでドーズレスポンスカーブを類推することは困難なので、既定の10でいいのではないかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員

今、高木先生が言ったように、ドーズレスポンスについて議論できる感じの結果になっていないので、ここは10でとって仕方ないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

私も10がいいと思います。といいますのは、このドーズでチロシンがプラトーに達しているというのがありますので、10が妥当ではないかと考えました。

それでは、安全係数は1,000ということよろしいですか。

どうもありがとうございます。

結果的には、EPAに並ぶような感じになると思います。

では、まずADIは、ラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のLOAELである0.28 mg/kg体重/日を根拠としまして、安全係数はLOAELということを考えて1,000として、ADIは0.00028 mg/kg体重/日としたいと思います。

よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。

今度はacute reference doseなのですけれども、一般の集団につきましては、ここにありますが、ラットの急性神経毒性試験、強制単回経口投与でNOAELは200 mgということなので、安全係数100で除した2 mg/kg体重としたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

よろしいですか。

どうもありがとうございます。

妊婦または妊娠している可能性のある女性については、先ほど来ありましたけれども、発生毒性試験において、その3つの試験をまとめた形で1 mg/kgという数値があります。これを根拠にしたいと思いますけれども、八田先生、その点に関してはいかがでしょうか。

よろしいですか。

○八田専門委員

はい。

○三枝座長

納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

結構です。

○三枝座長

その場合に、NOAELということなので、安全係数は100でよろしいかと思いますが、この点について御意見がある方はいらっしゃいますか。

よろしいでしょうか。

それでは、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対してのARfDは、ウサギの発生毒性試験を総合的に評価したNOAEL 1 mg/kg体重/日を根拠にしまして、安全係数100で除した0.01 mg/kg体重としたいと思います。

それでよろしいでしょうか。

どうもありがとうございました。では、以上のようにしたいと思います。

事務局から、どうぞ。

○横山課長補佐

それでは、安全係数は過形成という所見の重篤度とチロシン濃度。

今回は甲状腺なので、チロシンではなくてT₄ですね。こちらが既に挙がっていて、所見として確実だったので、10。

ちなみに、10をつけていただくのは初めてなので、ドキドキしています。

○納屋副座長

投与量設定がよろしくないから痛い目に遭うのです。

○横山課長補佐

わかりました。

もともとの試験の設計として、用量の関係が把握しづらかったという点も含めて、今回は10ということで決めていただいたということですね。

それと、無毒性量がとれていない試験について、お手間ですけれども、おつき合ください。

ラットから行きます。ラットの90日の亜急性神経毒性試験。37ページになりますけれども、これは50 ppmで認められている影響が眼の影響ですので、長期でカバーできるという

ことでよろしいでしょうか。

続きまして、イヌの試験。所見は41ページになりますが、こちらの2.5 mg/kgに、後根神経節の神経細胞にニッスル小体消失/腫脹が入ります。これにつきましては、これをカバーするような試験が何もないのですけれども、例えばなのですが、過去の例でいきますと、仮にこれに安全係数10を掛けて考えた場合、数字が0.0025になるのだけれども、ラットよりも小さいからという御判断をいただいた例がありますけれども、これの1/10若しくは1/100。そのへんの、どの程度のところでこの神経の影響はなくなると考えてもよいと考えていただけるかという点、御意見をいただければと思います。

○三枝座長

小野先生、何かございますか。

○小野専門委員

これがちょっと悩ましいのが、仮にと言ったら変ですけれども、血漿中チロシンの上昇によるものと仮定しますと、2.5からプラトーに達してしまっているのですよ。それがどこまでビシクロピロンの投与量を下げればチロシン濃度が下がるか。

だから、この剤の場合は、ビシクロピロンは投与量に従って血中濃度が上がっていくのだけれども、チロシン濃度は結構低いところからばんと上がって、その先は上がらないのです。ですから、チロシンによる障害は低いところから出るけれども、もっと投与量を上げていったから重篤度がすごい上がるかということ、多分そうではないみたいな出方をしているのだろう。

この2.5のところでチロシン濃度がばんと上がってしまっているんで、どこまで下げたらチロシン濃度は上がらないと言えるかというのが、イヌのその他の試験も10までしかやっていないので何とも言えないのですけれども、どうですか。といっても、誰に言っているのでしょうか。

○三枝座長

個人的な意見なのですけれども、神経系の影響はイヌに特異的。それから、角膜炎というか、これはラットに特異的。一番センシティブなところで比較した場合に、ちょっと強引かもしれませんが、角膜炎はやはりチロシン濃度の上昇と関係しているのだけれども、ラットの長期試験で出ていないところが把握できているので、それを参照にすれば、ラットで得られた0.28というLOAELですけれども、このへんがイヌの場合も相当するのではないか。

ちょっと強引ですけれども、そういうことを考えると、1/10ということで妥当ではないかと考えることもできるのではないかと思いますけれども、私のこの強引な案に御意見をいただければと思うのです。

○小野専門委員

ちょっと別の見方をすると、先ほど言ったのは用量が上がったからといって、このイヌで出ている症状が強く出るわけではなくて、実は投与量依存性もあまりはっきりしていな

い。一番下の用量からチロシンが上がってしまっているからですけれども、では、あの用量からどんどん上げていったらいわゆる行動学的な神経毒性は出るかという、多分出ないっぽく見えるのです。

そういう意味では、この症状はすごく重篤かと言われるとそういうものではないので、1/10にしたら絶対に出ないとまでは言い切れませんが、出ている症状の重篤度からすれば角膜の症状のほうが重たいのではないかとということで、ラットのほうで無毒性量が得られていないのとられていないのですけれども、一応、角膜のほうはとられていますので、先ほど設定したADIの範疇で十分カバーできる。安全を確保できると判断して構わないのではないかと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私も同じ意見で、ラットのデータでカバー可能かと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

というような話をしていますけれども、第三者として納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

お話しされている筋はよく理解できましたし、ほかのところの神経節もいろいろと調べていらっしゃるようで、ほかのところにはそんなに出ていませんので、それも補強する材料にはなるのかなと感じております。

○三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、このへんで神の声を。

○山添委員

多分、老化に伴って出てくるのを何らかの形で促進しているということなのだろうと思うのです。

先ほど、チロシンの濃度に比例しているかということ、チロシンの代謝のというか、内因性の物質ですので、パスウエーがいっぱいあるので、多少とも濃度が上がったところで実際には起きてこない。どちらかというと、6-hydroxydopamineとか、そういう過酸化物が何らかのところで局所的にでき上がるとか、それを除去するキャパシティが弱いところにこういう症状がイヌで出てきていると考えたほうがいいのではないかと思いますので、特にここの種ごとに、感受性の高い標的のところにそれぞれスペシフィックなものが出てきているということで、その数値的に一番低いラットをとるというのはリーズナブルかと私も思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

というような議論を踏まえて、10は妥当だと思うのですけれども、事務局は納得していただけましたか。

○横山課長補佐

先生の仰せのとおりに。

そうしましたら引き続き、次に無毒性量がとれていない試験が48ページの2世代繁殖試験です。

親動物のほうは一般毒性かと考えられますので、長期の試験でより低い用量でADIを設定するので、それでカバーできると考えられるかどうか。児動物は難しいのですけれども、こちらは25ですので、長期が1/10のところ、さらに安全係数を10追加しますので、100倍ぐらいのマージンができます。この範囲でカバーできるかどうかという点です。

それと、50ページのラットの発生毒性試験。これはかなり高い用量でしか試験が実施されていないのですけれども、ADIでカバーできるかどうかという点等を御意見いただければと思います。

○三枝座長

この点に関しては納屋先生と八田先生に御意見を伺いたいのですけれども、よろしくお願いします。

○納屋副座長

2世代繁殖試験の一番下の用量で出た所見なのですが、本来は生まれてきた子供の繁殖能力が低いのではないかとかを言うための指標なのです。ところが、繁殖成績に影響がないので、そのとき、例えば四十何日時点ではちょっと遅れていただろうけれども、生殖能力には影響がないのだという結果が出ているのです。

よくあるのが、低体重だったから発育の遅れがあったのでしょうかというパターンなのですが、今回はそうではなくて、対照群よりも体重がより高くて、なおかつ包皮開裂の遅延が起こったということなので、あまりおもしろくないという所見なのです。

なので、2年間の試験の5 ppmにさらに追加の係数を10掛けていますね。ですから十分、安全は担保できていると私は考えています。

○三枝座長

八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

私も、この2世代の繁殖試験で無毒性量を議論すべきではないと思います。

今、納屋先生がおっしゃったように、それ以外の試験で出ているところで一応マージンはとれているということだと思いますけれども、安全性は担保されていると考えていいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局はそれでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。ありがとうございます。

今、八田先生は発生まで入れていただいたのだと思うのですが、ラットの発生も大丈夫ですか。

○納屋副座長

あれだけウサギで本試験をやり直すのだったら、ラットだって追加の試験をやり直す時間はいっぱいあったでしょうと先ほども言いましたね。

これ以上何か言わせるとしたら、追加のデータを持ってこいということを言うようになりますけれども、いいですか。

○横山課長補佐

すみません。

○三枝座長

よろしいですか。

ほかにございますか。

では、そろそろ時間ですけれども、繰り返します。

ビシクロピロンのADIは、ラットの2年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験のLOAELである0.28 mg/kg体重/日を根拠としまして、安全係数をLOAELということでさらに10掛けまして、安全係数を1,000で、ADIは0.00028 mg/kg体重/日としたいと思います。

それから、acute reference dose、一般集団に関しましては、ラットの急性神経毒性試験のNOAEL 200 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した2 mg/kg体重とします。

妊婦または妊娠している可能性のある女性に対しては、ウサギの発生毒性試験3つを総合的に判断しました無毒性量1 mg/kg体重/日を根拠としまして、安全係数100で除して、0.01 mg/kg体重としたいと思います。

それでよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

以上で本剤の審議は終わりたいと思います。

事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

評価書(案)が大幅に修正になりますので、申しわけございません。準備が十分でなく、御迷惑をおかけします。

特に食品健康影響評価の無毒性量がとれなかった試験が、用量の幅もあって、これでいいのだというところをちょっとだけ書かせていただきたいと思いますので、ぜひとも加筆

修正等をお願いできればと思います。

先ほども暴露評価対象物質のところをお願いしましたが、あまりにも事務局のできが悪い場合は、次回、少し冒頭などを使わせていただいて、もう一度詰めていただくということも含めて御検討いただければと思います。

申しわけございませんが、よろしくお願いいたします。

基本的にはメールで御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

それと、時間も押しておりますが、資料4の御説明をさせていただいてよろしいでしょうか。

資料4は、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件ですけれども、こちらは動態の試験の単位の表記について御検討いただいたものです。

評価部会のほうで、これは従前から記載しているのですけれども、放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能、質量放射能から農薬の濃度に換算した値として、**mg/kg**または**μg/g**と評価書上は表記させていただいているのですけれども、これについて再度確認をしていただいたものです。

放射能濃度というのは基本的に**Bq**を使うべきなのだけれども、**mg/kg**という単位がいきなり出てくるというのは、評価書の中で幾ら断り書きをしても、科学的に正確でないという感じが否めないということで、もう一度検討してほしいという意見がありまして、幹事会で御検討いただきました。

もう少し評価書の冒頭の断り書きのところをわかりやすくするという事で、違和感があるというのは重々承知いただいている上で、慣例的に評価書のまとめ方としては一番シンプルにまとめられる方法ということで、これまでやってきていただいた方法を踏襲して、若干、冒頭の断り書きの修正をするという方向で御了解いただきまして、これからの案としまして、一番下のパラグラフを修正後ということで、特に断りがない場合は比放射能、質量放射能から農薬の濃度に換算した値と表記するという事で御検討いただいたものです。御報告させていただきます。

今回御覧いただいた評価書についても、既に修正したもので御確認いただいております。今後もこのように修正させていただきたいと思います。

よろしくお願いいたします。

よろしければ、日程に参ります。

次回の本部会ですけれども、6月25日木曜日を予定しております。6月中にもう一度ということで、申しわけございませんが、よろしくお願いいたします。

幹事会につきましては、6月17日水曜日の開催を予定しております。

以上になります。

お知らせなのですが、既に日程のお知らせのところでは先生方にメールで御連絡しているのですが、7月、8月は「ゆう活」ということで、安倍首相の基本的なお考えで、夏の日の長いうちは早く仕事に行って、早く仕事を終えて、ワーク・ライフ・バランスを整

えた暮らしをしようということで、内閣府のほうでもそれに対応させていただきます。7月、8月は職員は基本的に1時間前倒しで出勤して、1時間前倒しで帰るというふうに対応するという予定になっております。

ただ、1人時間差みたいな感じですので、先生方にも早く調査会に来ていただくというのは難しいかと思しますので、調査会の開始時間は14時からというままで、終了時間は16時15分を目標にやらせていただきます。

より効率的に進めていただくためには、事務局の準備がきちんできていないと難しいかなと思っております。事務局のほうでも効率よく御審議いただけるような資料づくりに努めたいと思しますので、御協力のほどよろしくお願いします。

6月は今までどおり17時までですので、7月と8月だけで、9月からはまた元に戻りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上になります。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

用意したのは以上ですけれども、先生方からは何かございますか。

ないようです。

では、これで本日の審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。