

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第71回会合議事録

1. 日時 平成29年12月8日（金） 14:00～17:08

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（アシノナピル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

浅野座長、平塚座長代理、堀本座長代理、相磯専門委員、桑形専門委員、
佐藤専門委員、豊田専門委員、林専門委員、平林専門委員、本多専門委員、
森田専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、吉田技術参与

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 アシノナピル農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 アシノナピル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第71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専門委員の先生方13名に御出席いただく予定です。相磯先生は少し遅れていらっしゃる予定です。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

事務局から人事異動について御報告申し上げます。10月16日付で専門職の小林が異動いたしましたして、後任として、専門職として藤井が着任しております。

○藤井専門職

藤井と申します。よろしくお願ひいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願ひしたいと思ひます。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（アシノナピル）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の確認をお願ひいたします。

○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 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 アシノナピル農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

また、机上配布資料が3点ございます。

1点目が、事前にいただいたコメントに対する回答です。

机上配布資料2、表61を改定した場合の案です。

机上配布資料3、マウスの統計検定の資料で、相磯先生から御提供いただいたものです。

資料につい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ください。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」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を行ってください。

○横山課長補佐

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を申し上げます。

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。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは農薬（アシノナピル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

アシノナピルは殺虫剤で、抑制性グルタミン酸受容体に作用して殺ダニ活性を示すものと考えられております。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請としてみかん、りんご等、あと、魚介類への残留基準値設定に関して、厚労省から意見聴取がなされております。

評価資料につきましては事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方々からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

以下、内容の御説明をいたします。

4 ページ、これまでの経緯ですけれども、本年 9 月 27 日に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請を受けております。今回、新規の成分となります。

7 ページ、Ⅰ．評価対象農薬の概要です。用途ですが、殺ダニ専門の殺虫剤として使用されております。有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式については、ここに記載しているとおりです。

7．開発の経緯です。アシノナピルは殺虫剤で、抑制性グルタミン酸受容体に作用して殺ダニ活性を示すものとして考えられております。今回農薬取締法に基づく農薬登録申請として、みかん、りんごに対する申請がなされております。海外での登録はなされておられません。

9 ページ、Ⅱ．安全性に係る試験の概要です。3 つの標識体を用いて動物体内運命試験が行われております。本日御欠席の小澤先生より、特段のコメントはありませんということで、事前にコメントをいただいております。

13 行目から 1．動物体内運命試験です。ラットを用いて行われており、ベンゼン環標識アシノナピルを単回投与して、血中濃度推移について検討されております。

結果ですが、表 1 に示してございまして、吸収率は低用量の投与群で少なくとも 26.7%、高用量投与群で少なくとも 14.4%とされております。

10 ページ、7 行目から ② 分布です。単回経口投与で投与 3 時間後において副腎及び肝臓で比較的高い残留放射濃度が認められております。結果について、表 2 にまとめておりま

す。

11ページ、3行目、③代謝です。尿及び胆汁中において、未変化のアシノナピルは検出されておられません。主な代謝物として、M及びJが認められております。糞中には、主な成分として未変化のアシノナピル代謝物Cが認められております。

血漿中及び脂肪中の主要成分は未変化のアシノナピル、代謝物は血漿中ではC及びM、脂肪中ではB、C及びKが認められております。

肝臓及び腎臓の主要成分は代謝物Cで、代謝物はほかにF、M等が認められております。未変化のアシノナピルは肝臓では認められておられません。腎臓においては、未変化のアシノナピルは2%TAR以下です。

代謝試験についてコメントをいただいております、13ページ、2行目からのボックスになります。平塚先生より、2つコメントをいただいております、①低用量単回経口投与群の主要尿中代謝物として代謝物Mが検出されているにもかかわらず、血漿中代謝物としてMが検出されていない理由、②低用量及び高用量単回経口投与群の脂肪中代謝物として代謝物Bが検出されているにもかかわらず、反復投与の脂肪中においては代謝物Bが検出されていない理由ということで、コメントをいただいております。

こちらについて、申請者に確認をしております、机上配布資料、数字が書かれていないものをお開きください。こちらの1ページに①に関する回答が返ってきておまして、代謝物AP-4-GluというのがMに当たりますが、こちらが検出されなかった理由としては、試験調整の際の操作上のロスが生じていると考えられる。ただ、定量限界未満のピークであるものの、ピーク自体はみられていますということで、2ページからクロマトグラムが提出されております。

②の代謝物Bに関するコメントについてですが、こちらはこの机上配布資料の4ページに回答が返ってきております。代謝物NA-89-OHが代謝物Bに当たるものですが、こちらについても定量限界未満のピークであるものの、検出がみられているということで回答が得られております。こちらについても5ページ以降に試験の結果が掲載されております。

評価書に戻っていただきまして、13ページ、4行目から④排泄になります。こちらはこの標識体では、主に糞中に排泄されております。

14ページ、9行目からb. 胆汁中排泄及び腸肝循環になります。こちらについては、平塚先生より記載整備のコメントをいただいております、22行目に修正をいたしております。

15ページ、11行目から、こちらはピリジン環標識アシノナピルを用いたラットの代謝試験になります。まず12行目から①吸収の結果が書かれておまして、表8に全血及び血漿中の薬物動態パラメータを記載しております。

16ページ、b. 吸収率になるのですけれども、低用量投与群で少なくとも71.3%、高用量投与群で少なくとも39.0%となっております。

16ページ、7行目から②分布となります。こちらについては、 T_{max} 付近での結果となるのですけれども、副腎、腎臓、肝臓及び脂肪で比較的高い残留放射能濃度が認められています。

17ページ、③代謝です。結果ですけれども、尿及び胆汁中において、未変化のアシノナピルは検出されていません。主な代謝物としてQ及びR/Tが認められています。糞中の主な代謝物は未変化のアシノナピル及び代謝物Qです。血漿及び脂肪中については、未変化のアシノナピルが主な成分で、代謝物は血漿中ではR、脂肪中ではB及びQが認められています。

肝臓及び腎臓については未変化のアシノナピルは検出されておりません。主要成分は代謝物Q、代謝物はほかにRも認められています。

アシノナピルのラットにおける主要代謝経路は、①オキシアミン結合の開裂による代謝物C及びQの生成並びにフェニル基の水酸化によるBの生成、②代謝物Cの脱アルキル化による代謝物Fの生成とその後のグルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化による代謝物G及びHの生成、並びにフェニル基の水酸化を経たグルクロン酸抱合体による代謝物J及びMの生成、③代謝物Cのフェニル基の水酸化による代謝物Dの生成とその後のグルクロン酸抱合化による代謝物Eの生成、④代謝物Qの水酸化、グルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化による代謝物T、R、U及びVの生成と考えられています。

こちらの代謝の試験について、平塚先生よりコメントをいただいております、次の19ページ、4行目からボックスにしておりますが、高用量投与群について、脂肪中の成分として代謝物Bが検出されていない理由を御教示くださいということでコメントをいただいております。

こちらについては、机上配布資料の7ページにメーカーより回答をいただいております、代謝物Bが検出されなかった理由としては、メーカーとしては明確ではないと考えております。ただ、先ほどのコメントと同様に、定量限界未満のピークは検出されているので、全くないものではないと考えているということです。クロマトグラムについては、次の8ページに掲載しております。

19ページ、6行目、④排泄です。a. 尿及び糞中排泄ですけれども、13行目、投与放射能では低用量群では主に尿中、高用量群では主にこちら、「糞中」という言葉が抜けておりましたので、後ほど記載しておきます。糞中に排泄されております。顕著な性差はみられておりません。

20ページ、b. 胆汁中排泄です。こちらについては、結果を表13に示しております。

動物体内運命試験まで、以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、最初の9ページに戻っていただいて、小澤先生からは特段コメントをいただいておりますけれども、13ページに平塚先生から申請者への質問ということで、

2点ほど御質問をいただいております。検出限界ぐらいでちょこっと見えているのですが、平塚先生、コメントをお願いいたします。

○平塚座長代理

先ほど事務局から御説明がありましたが、13ページのボックスの中の代謝物Mはグルタチオン抱合体ではなくてグルクロン酸抱合体ということですので、言い間違っておられたので、そこは訂正させていただいた上で、申請者からいただいた回答書にありますように、検出限界以下であったということで、内容を拝見させていただいて、了承をするというように考えております。特に、脂肪では代謝は起こらないので、貯留組織ということで、そこに分布している代謝物の整合性がとれていなかったもので、それを中心に質問した次第です。

私からは以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

今回、代謝物C、これも後には毒性で問題になってくると思いますが、最初に代謝物を見てもらっていいですか。

○横山課長補佐

資料は試験成績の概要及び考察、3、残留、環境動態という3冊あるうちの中ぐらいの厚さの資料になりまして、その一番後ろのほうのページが該当します。付録3-1ですとアシノナピルが上のほうにあるのですけれども、その下に「AP」というものがありまして、これが代謝物Cになります。

その下、Cから矢印が出ていて、AP-2がK、アシノナピルから右側に矢印が出ていて、AYとあるのがQ、AY-1とあるのがT、このあたりが後ほど御議論に出てくるような代謝物です。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、ここで1点、平塚先生にお伺いしてよろしいですか。このアシノナピルから下にいる代謝物Cなのですけれども、これは2級アミンになる。これは容易にイオン性の化合物として遊離して存在して、生体内の成分と反応するという可能性は多いでしょうか。

○平塚座長代理

アミン類には1級、2級、3級とありますけれども、特に脂肪族の環状アミンの場合には、置換基が多くなるに従って塩基性が高くなるという性質がありますので、したがって、イオン化してペアイオンをつくる可能性はもちろんあります。

左側のベンゼン環のほうですが、こちらは構造的に考えると結構脂溶性が高いので、原体のアシノナピルそのもの自身は両親媒性で陽イオン性のものと考えられると思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしたら、動物代謝に関しまして、ほかに追加の御意見等がありますでしょうか。大丈夫ですか。質問等も大丈夫ですか。

では、次に植物体内運命試験のほう、よろしく願いいたします。

○一ノ瀬専門職

2. 植物体内運命試験です。20ページ、13行目から御説明いたします。

14行目から(1) きゅうりの試験がなされておりまして、きゅうりについては、果実における主要成分として、未変化のアシノナピルが18.8~51.1%TRR認められております。ほかに代謝物としてC、K、Q及びWが最大18.6%TTR、4.0%、35.2%及び25.3%認められております。

葉における主要成分も未変化のアシノナピルでして、代謝物はC、K、Q及びWが検出されております。

こちらについて、本多先生よりコメントをいただいております、当初送った案では表14について、7日数値を記載しておりませんでした。こちらについて、数値は概要書にある7日目のデータの様ですけれども、表15からは読み取れない、この本文中の数値の中に7日のデータが含まれておりましたので記載したほうがよいということ。清家先生からも同様のコメントをいただいておりますので、今回本文中にも記載のあるデータとして、表14及び表15に7日の値を追記しております。

22ページ、(2) みかん①のデータになります。こちらについては、果皮における主要成分として未変化のアシノナピルが認められており、ほかに代謝物Cが最大14.6%TRR認められております。

葉においても主要成分も未変化のアシノナピルでして、ほかに代謝物C、Kが最大29.7%及び2.8%TRR認められております。また、この試験では、非処理部への移行性を調べるために、葉のみにアシノナピルを投与して処理した結果として、非処理葉及び非処理果実への移行は認められなかったとされております。

こちらについて、【事務局より】ということボックスを作っております、非処理部への移行性の検討について農薬ドシエには記載をしておりませんが、報告書に記載がありましたので、評価書案に記載しましたということを書いております。

清家先生よりコメントをいただいております、物性値、特にオクタノール水分配係数から判断して、移行性は極めて低いと考えられていますので、問題ないと思いますということでコメントをいただいております。

24ページ、6行目から(3) みかん②の試験がございます。みかんは合計3つ試験をやっております、こちらについても果皮における主要成分として、未変化のアシノナピルが83.5%から101%認められており、ほかにも代謝物Q、T、W及びXが最大5.2%、0.2%、6.4%及び4.3%認められております。こちらについては、10%TRRを超える代謝物は認められませんでした。

こちらにつきまして、表19の数値につきまして、本多先生より誤記の御指摘がありまし

て、修正をしております。

26ページ、(4) みかん③の試験になります。こちらについては、果皮における主要成分として、未変化のアシノナピルが最大97.8%残留が認められており、ほかに代謝物C及びKが最大16.5%及び3.0%TRR認められております。こちらについては、代謝物CとKが10%TRRを超えて検出しているという形になります。

こちらは本多先生よりコメントが出ておまして、26ページの最後の行からボックスを作成しております。こちらについて、表20についてなのですけれども、表18には果肉のデータが入っていますが、表20には入っていません。果肉のデータは表18と同じようなデータですけれども、こちらに記載していない理由は何かあるのでしょうかというものです。いずれも僅かな量ですけれども、表18にあわせてこちらの果肉のデータを追記するのではなく、表18の果肉データを削除してもよいのではということコメントをいただいております。

ただ、【事務局より】としまして、僅かですけれども、果肉に残留が認められていますので、今回表18、20ともに残留値を記載する案としております。

27ページ、7行目から(5) りんごの代謝試験になります。こちらは本多先生よりコメントをいただいております、もとの記述が200g処理だけの記述なのですけれども、200と700をあわせた記述にしてみたいかがでしょうか。こちらについては、700 gai/haについても、いわゆるGAP上の使用方法でしたので、記載することといたしております。りんごについては、Cが10%TRRを超えて残留しています。

29ページ、ここまでが植物体内運命試験になるのですけれども、おまとめいたしますと、代謝物についてはC、Q、Wが10%TRRを超えて検出しているものとなります。

植物体内運命試験については、以上です。

残留まで続けます。29ページ、10行目から3. 土壌中運命試験が行われておまして、結果として滅菌区においてはアシノナピルは分解し、分解物C及びQが検出されております。好氣的土壌におけるアシノナピルの主要分解経路は、①オキシアミン結合の開裂による分解物C及びQの生成、②分解物Qのメチル化による分解物Sの生成であり、最終的にCO₂の生成及び抽出残渣に取り込まれると考えられております。

30ページ、6行目から(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験が行われており、こちらは分解物Cで試験が行われております。こちらについて、本多先生からコメントをいただいております、分解物Nへの変化はごく一部ですということで、記載整備をいただいております。31ページ、4行目から記載の修正を行っております。

32ページ、1行目から、こちらは分解物Qで行われた(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験になります。各試料中の残留放射能度及び分解物は表27に、分解物Qの推定半減期は表28に記載しております。こちらについても本多先生より記載整備のコメントをいただいております、修正を行っております。

33ページ、5行目から(4) 土壌吸着試験でございます。こちらはアシノナピルの親化

合物並びに分解物C、K、及びQの土壤吸着試験がなされております。吸着係数はそれぞれ表29に記載しているとおりになります。

17行目から、4. 水中運命試験となります。まず(1)加水分解試験①が行われておりまして、pH4、pH7、pH9の条件下で試験が行われておりまして、アシノナピルはいずれのpH条件下でも速やかに減衰することが認められたと記載しております。こちらについては、分解物Pについても記載したほうがよいということで、本多先生からコメントをいただいております。34ページの5行目から修正をいたしております。

34ページ、19行目から(2)加水分解試験②が提出されております。こちらについても、アシノナピルはいずれのpH条件下でも速やかに減衰することが認められております。

35ページ、14行目、(3)加水分解試験③がありまして、こちらについては、アシノナピルはいずれのpH条件下でも速やかに減衰しており、各緩衝液中の分解物なのですけれども、表34に掲載しております。推定半減期なのですけれども、表35に記載しているとおりになります。

こちらについて、本多先生よりコメントをいただいております。各記載整備、修文のコメントとなるのですけれども、こちらについて35ページの23行目以降、修文をしております。

37ページ、5行目から(4)水中光分解試験①です。こちらについて、本多先生よりコメントをいただいております。自然水では24時間以降に1.3%TRR検出されておりますのでということで、12行目に「ほぼ」という記載を追記しております。結果については、表36、表37に記載しているとおりになります。

こちら、38ページの5行目から、事務局よりコメントを掲載しております。農薬ドシエの環境動態の93ページには記載がありませんでしたが、報告書には分解物C、Kの推定半減期が算出されていたことから、評価書案に掲載しました。清家先生より、問題ないということでコメントをいただいております。

38ページ、7行目、(5)水中光分解試験②になります。こちらについて39ページ、本多先生よりコメントをいただいております。こちらについては、表38の中の記載についてなのですけれども、処理後時間240のところの有機揮発性物質とCO₂の部分の記載が間違いではないかということでしたので、確認をして、修正をいたしております。

39ページ、9行目から(6)水中光分解試験③になります。こちらについても本多先生よりコメントをいただいております。網かけの「滅菌緩衝液では」というところになるのですけれども、自然水中では僅かですが、240日まで検出されていますというコメントです。次に、もう一つの網かけの部分になるのですけれども、複合体ではなく混合物のようです。構造が記載されていますので未同定というのもおかしいですということで、確認をした上で、40ページの4行目以降、修文をいたしております。

こちらの水中光分解試験について、事務局よりコメントを出しております。消失半減

期について、ドシエ中と報告書中の記載が一致しないデータがありましたので、報告書データを採用して評価書案に記載しておりますということで、問題ないということで、御返答をいただいております。

41ページ、8行目から5. 土壌残留試験になるのですけれども、推定半減期については、表42に示しているとおりのようになります。

21行目から6. 作物等残留試験となります。作物残留試験については、野菜、果実、茶等を用いて、アシノナピル並びに代謝物C、K及びQを分析対象とした作物残留試験が実施されており、結果については、後ろの別紙3に示しているのですけれども、アシノナピル、代謝物C、Kの最大残留値については、それぞれ散布14日後に収穫された茶、これは荒茶でとられたデータになるのですけれども、4.88、9.64及び0.63 mg/kg、代謝物Qの最大残留については、散布14日後に収穫された茶、こちらは熱湯抽出液でのデータとなるのですけれども、7.60 mg/kgのデータが最大残留となっております。

こちらについては数字の誤りがありました。大変申しわけありません。本多先生に御確認をいただきまして、こちらについては修正をいたしております。

42ページ、9行目から、こちらについては、魚介類における基準値設定についても依頼が来ておりますので、(2) 魚介類における最大推定残留値を試算しております、最大残留値についてはアシノナピルとして0.69 mg/kgとなっております。

17行目から(3) 推定摂取量となります。農産物については、アシノナピル及び代謝物C、魚介類についてはアシノナピル（親化合物のみ）を暴露評価対象物質とした際の食品中から摂取される推定摂取量を表43に示しております。

残留まで、以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

たくさんコメント、又は修正をいただいておりますので、振り返って見てみたいと思います。20ページのきゅうりから始まっております。21ページに本多先生、清家先生よりコメントをいただいております。ここは主に修正又はデータの整備ということでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

そのとおりです。もともと7日目のデータが表になかったのだけれども、本文中に7日目のデータがあったのでということだけです。

○浅野座長

ありがとうございました。

そこを追加していただいたということと、22ページも同様ですね。

次のコメントは24ページ、事務局からの質問に関しまして、清家先生から特に問題ないとコメントをいただいております。本多先生もここはよろしいでしょうか。

○本多専門委員

私は全部こういうものは書いていないのですけれども、特に反対の意見はないので書いていないというだけです。

○浅野座長

わかりました。では、基本的に事務局からの問いに関しては異論はないということですね。

○本多専門委員

見てはおりますので、特に異論はございません。

○浅野座長

わかりました。

25ページ、一番下の8行目の部分、網かけの部分の数値を直していただいております。

26ページも同じように、本多先生からの御指摘によって事務局のほうで修文いただいております。

28ページ、表22ですか。本多先生から200 g処理だけの記述に関して、700を200とあわせて記載するよとということに記述していただいていると思います。

31ページ、この部分も本多先生から修文をいただいて、終了していますね。

32ページ、34ページ、同様に本多先生からの御指摘で修文をいただいて、35ページもそうです。

36ページも本多先生に細かく見ていただいて、より適切な内容に修正したものが書かれています。本多先生、ここもよろしいでしょうか。

○本多専門委員

私のほうでこれがいかなと思って書き直したものですけれども、事務局でも見ていただいていると思いますので、事務局のほうで修正案に同意いただけるなら大丈夫だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

37ページ、これも本多先生から、「ほぼ」を追加していただいたということですね。

38ページは清家先生から事務局の提案に関して問題ないというコメントをいただいております。

39ページ、40ページに関しましても、本多先生から修文をいただいて、これが事務局で確認したものが改められているということで、この辺はよろしいでしょうか。

○本多専門委員

今、見たのですけれども、細かいことですが、40ページの7行目「分解物」がダブっているの、括弧内の(AA、AB及びAFの混合物)まででいいかなと思ったのですけれども、(考えられる分解物)というのは同定をされているので、それでいいかなと思いました。40ページの7行目です。

○浅野座長

そうしますと、7行目ですね。「分解物（AA、AB及びAFの混合物）」ということですね。そこでとめるということです。よろしいですか。

では、そのようにしていただければと思います。

42ページ、作物残留試験の続き、お茶に結構残留している分解物が多いのですけれども、数値を修正していただいております。ここは本多先生、清家先生の御提案に沿って修正されていると思いますけれども、本多先生、追加でコメントはございますでしょうか。

○本多専門委員

特にありません。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

平塚先生お願いします。

○平塚座長代理

1点教えていただきたいのですけれども、評価書の35ページ、36ページなのですが、アシノナピルの加水分解試験の分解物としてK、つまりN-ホルミル体ができていることが記載されているのですが、このメカニズムというか、ホルミル基がつくというのはぱっと見たときに理解できなかったのですけれども、こういったようなことはよくあるのでしょうか。

○本多専門委員

よくわかりません。こういうことが起こるのかなと、私も見て思っただけなのですけれども。

○浅野座長

今の平塚先生の御質問の場所は結構問題になるのですか。

○平塚座長代理

Kというのは、後ほどの毒性のところでも出てきますし、こういう加水分解反応の中で、これが仮に非酵素的にできてくるのだとすると、毒性との関係でもキーコンパウンドになるのかなと。ただ、本当にこれがどうしてできてくるのかが率直に疑問で、教えていただければと思って御質問した次第です。

○浅野座長

ありがとうございます。

この生成に関しましては不明ということになりますね。これはこのままでも大丈夫ですか。申請者に問い合わせる必要はありますか。本多先生いかがでしょうか。

○本多専門委員

純粹に想像できるものがあるならば、知りたいところではあるのですけれども、私もこういう化学反応はあるのかなと思ってちょっと考えたのですが、実際によくわからなかった部分で、物質として同定されているのでそれ以上は。ただ、実際にどういうメカニズムでこういうものができるのか、考えておられるのならば知りたいところではあります。

○浅野座長

そうしましたら、後ほど毒性のところでもた問題になりましたら、この点に関して記述しておいて、あわせて質問する必要性があったらするということによろしいですか。

ほかに植物体内運命のところでも追加コメントは大丈夫でしょうか。もうありませんでしょうか。質問等、よろしいでしょうか。

そうしましたら、次は毒性のところをお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

42ページ、最後のところからが毒性になりまして、赤池先生より、一般薬理試験、神経毒性を中心に内容を確認しましたということで、コメントをいただいております。修正等のコメントはいただいております。

43ページ、7. 一般薬理試験になります。薬理試験については表44にまとめておりますが、循環器系の血圧、心拍数でラットを用いた試験が行われておりまして、こちらで心拍数が減少しているという結果が得られております。これ以外については、投与による影響は出ておりません。

10行目から8. 急性毒性試験になります。アシノナピル原体を用いた急性毒性試験が実施されており、結果について表45に記載しておりますが、経口毒性では2,000 mg投与群で症状及び死亡例はございません。

44ページ、5行目から、こちらは代謝分解物を用いて(2)急性毒性試験が行われております。

表46を御覧ください。まず代謝物Cになるのですけれども、こちらについては2,000 mg/kg体重で全例が死亡、300 mg投与群で1/6例が死亡という結果が得られております。ほかに、K、N、Q、ABで2,000 mg投与群で全例が死亡という症例が出ております。

45ページ、9行目から(3)急性神経毒性になるのですけれども、こちらについては、いずれの投与群においても検体投与の影響はみられておりませんので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である2,000 mg/kgであると考えられております。

46ページ、9行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですけれども、こちらについては行われた試験、いずれにしても皮膚に対する刺激性は認められておりません。

急性まで、以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

43ページの一般薬理試験、そして、急性毒性試験とありますけれども、本体の化合物、アシノナピル原体に関しましては、非常に経口の急性毒性は弱い傾向にあると思います。症状等も死亡例もないのですけれども、これが代謝物になってきますと、幾つかの代謝物では急に毒性が強くなっていますね。CとかK、次のQ、ABですか。この辺は最高用量2,000 mg/kg体重では全例死亡が認められていて、残留が多くなってくる今後の無視できない点

としてC、これなどは300 mg/kg体重で1/6例が死亡している。この辺のところにつきまして注意しておかないといけないと思うのですけれども、これは毒性の先生方、何かコメントはありますか。今、いきなりコメントと言われてもあれだと思ってしまうのですけれども。1例死亡していますね。これは死亡という重篤な事象が出ているので、注意しておかないといけないのかなというところなのでは、現状では特にコメントはないですか。よろしいですか。

では、まず先に進めて、また振り返っていきたく思います。

吉田先生お願いします。

○吉田委員

平塚先生に1点お伺いしたいのですけれども、親から最初にCかQに行きますね。この比率はいかがなのでしょう。それぞれのラベル体のところだと、両方とも分けるとどちらかに、最初の代謝経路ですね。ほかはないですね。気になりまして、もしわかったら後でもよいのですが、お教えいただけますと。

○平塚座長代理

見ていただくとすれば、評価書の13ページのところで、単回と反復の組織内の代謝物の濃度という記載があるかと思うのですが、今、吉田先生から御質問のあった例えばCとQについては、Qは標識位置が異なっているのですけれども、18ページの表11、実際には今申し上げた表4と表11、これはそれぞれベンゼン環とピリジン環の標識したものの組織中の濃度ということになります。

一般的には、アシノナピルからCができれば、当然片割れとしてはここでQができるという見方でよろしいと思うので、そういった観点からすると、表4を見たとして、CとK、仮に脂肪の中でCが13.7できているということは、そうしますと、片割れのQも同程度できている。単純に考えた場合ですが、そのような感じになりますし、そのときのアシノナピル、これは脂肪中ですから、分配係数などのファクターがかかってくるので、ここは何とも言えないのですけれども、そのときのアシノナピルが約30ということ、そういう見方でそれぞれの血漿中や肝臓中、あるいは脂肪中の生成物の量比を比較していただいて、ある程度想像するというところかと思えます。

○浅野座長

そうすると、生体内ではCとK、ほぼ乖離して、ここで同量できているとして、かなりの量が存在するというところになりますね。特に脂肪では。

○平塚座長代理

見方としては、アシノナピルからCができるときに、先ほど吉田先生から御質問されたQがとれてくるということになりますので、ですから、「C+Q=アシノナピル」という観点から考えたらということ想像していただくことになろうかと思えます。

○浅野座長

しつこいようでは、表4でいくと、Qが出ていないので、Cとほぼ同等のQがあ

ると想像して構わないのですかね。

○平塚座長代理

Cは、その下の代謝経路としてKやFやDへ代謝されますので、正確な量比関係まではわかりませんが、初発の反応として、このアミノオキシ基が切れるというところにフォーカスすると、CとQがまず同量できると考えられます。それと、先ほど水中分解のところでお伺いしましたが、アシノナピルから直接Kが生成すること、そしてその反応が非酵素的であることから、CからKへの代謝経路はないかもしれません。

○浅野座長

ありがとうございます。

吉田先生よろしいですか。

○吉田委員

ありがとうございます。

普通ですと、代謝物のどれかは比較的急性毒性が弱くてというのが数個は出てくるはずなのに、今回メインの最初の代謝経路に入るのが全部親よりもLD₅₀が低いものですから、気になりまして、ありがとうございます。

○浅野座長

それでは、次の亜急性を進めて、また振り返っていきたいと思います。よろしくお願ひします。

○一ノ瀬専門職

46ページ、16行目から10. 亜急性毒性試験について御説明いたします。

ラットで行われました、(1) 28日間亜急性毒性試験になります。本試験においては、3,000 ppm投与群の雌雄で脾髄外造血亢進、小葉中心性肝細胞肥大が認められており、無毒性量としては、雌雄ともに600 ppmであると考えられております。

表48に、豊田先生から一部抜けていた文字について修正いただいております。こちらの試験なのですけれども、17行目のタイトルのところに記載しておりますように、非GLPで実施された試験です。ただ、後ほど出てくるのですけれども、代謝物Kを用いた28日間の亜急性毒性試験が行われておりまして、そことの比較が可能になるかと考えて、評価書案に記載しております。

このことについて、事務局からコメントを出してございまして、次の47ページの2行目からのボックスになるのですけれども、こちらについては、いずれの先生からも了承しましたということでコメントをいただいております。

47ページ、次の3行目からのボックスになるのですけれども、浅野先生より網かけ部分につきまして、こちらは副腎皮質細胞でしょうかということで御確認いただいております。事務局で確認をしたところ、報告書には下に記載しております“Adrenal gland, vascular change (minimal)”と記載を確認しておりますが、これ以上のことが確認できませんでしたので、後ほど御議論いただければと思います。

48ページ、1行目から(2)90日間亜急性毒性試験、こちらはラットで行われております。本試験においては、1,000 ppm以上投与群の雄で尿pH上昇と、メスで体重増加抑制等が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに250 ppmと記載しております。

こちらについては、49ページ、まず相磯先生よりコメントをいただいております。①②③と記載しております、こちらはいずれについても所見の出ている部位についての御質問なのですけれども、①が腎尿細管拡張、②が好塩基性尿細管について、③が尿細管上皮空胞化の所見が認められた箇所について確認してくださいということでコメントをいただいております。

こちらについては、机上配布資料の19ページに回答が来ておりまして、①の腎尿細管拡張につきましては、ヘンレ係蹄の上行脚に出ている。②と③、好塩基性尿細管と尿細管上皮空胞化については、ともに遠位の尿細管から出ているということで、回答をもらっております。

5行目からのボックスになるのですけれども、同じく相磯先生からのコメントとなりまして、1,000 ppm群雌雄の肝臓の変化と比重量増加と小葉中心性肝細胞肥大が認められていますが、事務局の御判断としては適応性変化として取り上げなかったのでしょうかということでコメントをいただいております。Fisher直接確率法では、両側検定では0.086ですが、片側検定では0.043となり、危険率5%水準で有意差が示されております、適応性変化として毒性所見として取り上げない方向で考えていますということでコメントをいただいております。

こちらについて、事務局から申請者に照会していただきたいこととして、1,000 ppm群雌雄にみられた小葉中心性肝細胞肥大所見の程度とこの変化が4,000 ppm群のび慢性肝細胞肥大と質的に同じものと判断しているか。この2点について確認をしてくださいとしております。

こちらについては、机上配布資料の9ページに回答の記載がございます。まず、1,000 ppm群雌雄にみられた小葉中心性肝細胞肥大の程度について、こちらの所見は小葉中心性肝細胞肥大ではなく小葉周辺性肝細胞肥大ですので、小葉周辺性肝細胞肥大について、4,000 ppm群のび慢性肝細胞肥大とともに程度を下の表に示しております。雌雄とも1,000 ppm群の小葉周辺性肝細胞肥大の程度は、いずれの動物についても軽微でしたということで回答があります。

次の御質問についてですけれども、この①の変化が4,000 ppm群のび慢性肝細胞肥大と質的に同じものと判断しているかということについて、1,000 ppmと4,000 ppm群の変化は質的に同じものと判断しているということで回答をいただいております。

評価書中に戻ります。49ページ、先ほどの5行目からのボックスの下の②のコメントになるのですけれども、こちら相磯先生からいただいているコメントでして、表50の腎臓の病理所見について、その他の試験として、腎毒性発現の機序検討試験が実施されております。このうち、ラット①の試験で単細胞壊死が起こった部位について、上行脚としている。

本試験に認められた腎臓の病理所見の発生部位について、この情報と合致しているかを確認したいので、以下、4つポツがございませけれども、そちらの所見の発生部位について確認をしてくださいということでコメントをいただいております。

こちらにあわせて、先ほどの机上配布資料の9ページになるのですが、③として回答はありまして、管腔拡張はヘンレ係蹄の上行脚に、リポフスチン沈着は集合管上皮細胞に、好塩基性尿細管と尿細管空胞化は遠位尿細管に認められているということで回答をいただいております。

評価書に戻っていただきまして、49ページ、7行目から(3)90日間亜急性毒性試験、こちらはラットで行われております。本試験ではトリヨードサイロニンとサイロキシン、甲状腺刺激ホルモンの測定が行われております。

所見ですが、表52に示しているとおりで、250と1,000 ppm群の雄、250投与群の雌で肝比重増加、1,000 ppm投与群の雌で肝絶対重量増加が認められており、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると記載しております。

9行目から、1,000 ppm以上投与群の雌雄に好塩基性尿細管等が認められており、無毒性量は、雌雄とも250 ppmであると記載しております。

表52につきまして、豊田先生、浅野先生からコメントをいただいております。浅野先生からは、褐色色素沈着について、リポフスチン沈着に統一してよいのではないかとということでコメントをいただき、そのように記載しております。

相磯先生からコメントをいただいております。申請者に照会してもらいたいことということで、1,000 ppm以上の投与群で雌雄に認められている好塩基性尿細管と尿細管細胞褐色色素沈着の発生部位を照会してくださいということで、こちらについては、机上配布の12ページを開いてください。こちらに回答がございまして、明確な発生部位については、報告書中にも記載がありません。しかしながら、本試験と同系統のラットを用いた腎臓毒性発生機序試験、これは後ほど評価書でも出てくる試験になるのですが、これの同一投与量において、リポフスチン沈着は集合管上皮細胞に認められているので、本試験でも集合管上皮細胞に認められていると推測していると。好塩基性尿細管については遠位尿細管であると推測しているということで、回答をいただいております。

評価書に戻っていただきまして、51ページ、6行目から(4)90日間亜急性毒性試験、こちらはマウスで行われております。こちらは、本試験において1,600 ppm以上投与群の雌雄に副腎皮質肥大、脾髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも320 ppmと考えられたと記載しております。表中の記載について、浅野先生より御指摘をいただきましたので、記載整備を行っております。

52ページ、3行目からのボックスになりますけれども、8,000 ppm投与群の雌で投与1週間に体重増加抑制が認められております。週1回の体重測定であることと、変化量は対照群プラス1.9gに対して0.6gと僅かであることから、ARfDのエンドポイントと今回してお

りません。こちらについて御検討いただいております。こちらについては、いずれの先生からも事務局案に了承しますということでコメントをいただいております。

52ページ、最後の行のボックスからになるのですけれども、相磯先生よりコメントをいただいております。1,600 ppm群雄の副腎皮質の肥大については、4/10匹で有意差なしとなっていますが、Fisher直接確率法の片側検定では0.043となり危険率5%水準で有意差が示されていますということでコメントをいただいております。

53ページ、2行目から(5)90日間亜急性毒性試験、こちらはイヌで行われております。本試験については、50 mg/kg体重/日投与群の雄で胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進等、雌で総ビリルビン増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg体重/日であると記載しております。こちらについて、表55の下線部について、平林先生と相磯先生から記載の整備のコメントをいただいております。修正をしております。

54ページ、ボックスになるのですけれども、事務局からコメントを出してございまして、50 mg投与群で認められた総ビリルビン増加について、有意差が認められなかったことから毒性所見としましたが、当該用量でのその他のパラメータへの影響がないこと、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の80 mg/kg体重/日投与でも認められないことから、扱いについて御検討くださいということでコメントを提出しております。

②200 mg/kg体重/日投与群の雌雄各2例で胸腺退縮が認められましたが、報告書に“**This is a common finding in adult dogs,so any relationship to treatment is equivocal.**”と記載されており、評価書案でも毒性所見とせずでした。御検討くださいということで、コメントを提出させていただきます。

藤本先生より、①につきましては、用量応答性を持った変化のようですので、毒性所見としてよいと思います。

平林先生については、貧血に関連した毒性影響として、このまま残すことでよいと存じますということでコメントをいただいております。佐藤先生からは毒性所見でよいと思います。軽微な変化が迷いますが、6週から増加傾向があり、2.3 $\mu\text{mol/L}$ を超えている動物もいます。

豊田先生からも御了承いただいております。

浅野先生からは、用量相関性が認められている雌雄の変化であるので、毒性所見としてよいと思います。

相磯先生からは、①について、溶血性貧血によるビリルビンが増加の可能性を考えると50 mg/kg体重/日投与群の雄にRet増加とMCHC減少が認められるので、50 mg/kg体重/日投与群の総ビリルビン増加は、数値そのものは大きくないですが、毒性所見として残したほうがよいと考えますということで、コメントをいただいております。

順番が前後しておりますが、②の事務局からのコメントについては、コメントをいただいた先生方からは了承しますということでコメントをいただきまして、最後に相磯先生から②統計に詳しい先生の御意見を伺いたいと。退縮とするならば雌雄とも最高用量群だけ

にしか認められていないのが気になります。胸腺に退縮を認めた4例全てがたまたま最高用量群に集中したと考えてよいのでしょうかということでコメントをいただいております。

54ページ、最後の2行目から、代謝物Kを用いた(6)28日間亜急性毒性試験がラットで行われております。

55ページ、こちらの試験につきましては、1,500 ppm投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められており、無毒性量は雌雄とも450 ppmであると考えられたと記載しております。

こちらについて、相磯先生よりコメントを2ついただいております。1つ目が、死亡動物に認められた病理組織所見と死因とは。次が、表57の腎上行脚単細胞壊死は発生動物数から見ると統計学的に有意ではないが、所見の強さはどうでしょうかということでコメントをいただいております。

こちらについては、机上配布資料の13ページに回答がありまして、AP-2というものが代謝物Kに当たるのですけれども、AP-2の投与によって腎障害が悪化し、遠位尿細管の変性が起こり、急性腎不全のような状態に陥って死亡した可能性が考えられるということで回答を得られております。

次の②の質問についてですけれども、こちらはいずれの動物についても所見の程度は軽微でしたということでコメントが返っております。

亜急性毒性については、以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず亜急性毒性試験、最初の部分です。28日間のラットです。表48、豊田先生から修文をいただいているということで、「及び」の「び」がないということですね。

それから、副腎空胞化というところで、私が質問をしました。これは皮質、髄質と合わせてかということだったのですけれども、または、皮質の細胞だったのですかということで、ちょっとわからない。報告書の記載は“Adrenal gland, vascular change (minimal)”とありますので、副腎空胞化ということでもいいかとは思うのですが、違和感はないですか。特に大丈夫ですか。

佐藤先生お願いします。

○佐藤専門委員

これは“vascular”ではないですね。“vacuolar change”ですね。“vascular”は血管。事務局、これは違いますね。

○横山課長補佐

確認します。

○浅野座長

空胞化ということで、そのまま残していただければと思います。

48ページ、90日間の亜急性毒性試験です。これは腎管拡張とか、その辺の病理所見の用

語に違和感がありましたので、私も直しました。さらに相磯先生から詳しくそれが質問として出ております。これに対して申請者が回答している内容も含めて、相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

丁寧に回答いただいたのでこれでよろしいと思います。よくわかりました。病変は近位ではなくてヘンレだから遠位にかけてというところがよくわかりました。

○浅野座長

吉田先生お願いします。

○吉田委員

関連するので、どなたも先生方、この所見を見て不思議だと思いませんでしたか。通常、最初に薬物が当たるのは近位ですね。死んでいるのはヘンレなのに、いわゆる再生性の変化が出てきているのは遠位だと申請者は言っている。糸蹄を越して、下降して上昇して、そして、遠位に初めて、死んだヘンレ糸蹄にもその後変化が出てこなくて、それで遠位だというのは、そういった薬物の代謝の経路はあるのでしょうか。どなたもおっしゃらなかったのでも思わず言ってしまったのですが、この写真を見る限り、いわゆる慢性腎症の初期病変みたいな変化には見えるのです。私は最近病理の目が衰えていて、今日いただいたのはリポスチン沈着以外どこが病変か、私は判断ができない。申しわけないですけれども、先生方がもしこの辺が所見ではないですかとおっしゃるならば、御指摘いただきたいと思えます。

○相磯専門委員

もし慢性腎症であるならば、たんぱく円柱の貯留だとか、そういった変化があるのと、あと、糸球体の変化が出てきませんか。

○吉田委員

昔は慢性腎症は糸球体と言われていましたけれども、今は近位尿細管だろうと。これはヒトのミニマルチェンジとは違うというのが、多分書いてあると思います。ですから、もう一回この腎病変の発生機序を申請者にお尋ねになるのはいかがでしょうか。

総合的にWistarもSDも含めて、これが出ているのはどうもラットだけなのですね。NOAELはとれてはおりますけれども、最終的に増えてくるのは慢性腎症だけしか見えていないし、慢性腎症の先に腎腫瘍も増えてはおりませんので、発がんへの懸念は今回は腎臓に関してはないのですけれども、どうも説明も、どこの部位からという作用機序が私の中ではよくわかりません。私は農薬において遠位尿細管がメインのターゲットというのは今までなかったのではないかと。医薬品ではありますすか。ですから、申請者にもう一度総合的に考察を加えてくださいと伺ってみるのはどうでしょうか。これがもし一つのターゲットであるならば。

○浅野座長

その前に、申請者から腎臓の障害のメカニズムを総合的に補足として挙げていますね。

ヘンレ係蹄の上行脚の管腔内から始まって。この点のメカニズムに関しての申請者の考え方に関しましては、毒性の先生方、いかがでしょうか。実際には机上配布資料の16ページですね。ここに御意見をいただけないでしょうか。いかがでしょうか。

相磯先生お願いします。

○相磯専門委員

この資料をいただいて、私もこれを見て、変化としては近位が主体になってくるのが普通だと。遠位から集合管にかけてというのはあまり出てこない。このメカニズムがどこに影響を与えるのか気になっていたのですけれども、これを見ますと、腎臓では投与に関連する所見として上行脚の単細胞壊死、それから、死亡動物では本所見に比べて遠位尿細管変性及び腎盂炎、要するに、上行脚から下流のほうで変化が出ていると彼らが言っているわけなのです。彼からそう言うのだったらそうなのかなということであれですけれども、もう一度詳しく確認する必要があると思います。

○浅野座長

例えば18ページの像ですね。好塩基性の尿細管、この部分、先ほど吉田先生がおっしゃったように、通常腎毒性を起こすような化合物というのは、確かに近位尿細管がメインで、それに糸球体の病変があるかないかというところがポイントになってくると思うのですけれども、彼らのメカニズムからすると、そういった意味で相磯先生、申請者にどういうところでどういうことが起こっていますかということ質問されたと思うのです。万が一というか、彼らが示すようなメカニズムですと、病変の現われるところというのはより下流の部分でもリーズナブルと考えられるのでしょうか。その辺もちょっとお考えをお聞かせいただけますか。

逆に言えば、通常化学物質、再吸収とか、その辺が起こるところでのより上流のこういった近位尿細管ですとか、それから、糸球体の病変というものが起こって、そこでの障害がはっきり見えるのがほとんどだと思うのです。大方だと思うのです。ただ、この物質だけそういう考察ができて、下流だけにこういったまずPAS陽性物質から始まってという、このストーリーが成り立つのかどうかということなのです。もう一度問かけの仕方でしたら、もっとより上流の腎臓の部位で変化があるのかないのか、そういうところから始まると思うのです。

○相磯専門委員

それと慢性腎症と進行性腎症との区別ですね。鑑別をどうしているのかというところですね。

○浅野座長

いずれにしても、これはかなり重要なところですので、もう一度聞いてみたいと思っています。ポイントとしては、とにかく病変の出ている部位というのが、この化合物の毒性のメカニズムとあわせてどう考えているのかということ、それから、より正確な病理所見の出ているところとの関連とのコメントというか、考察ですね。これを求めるというこ

とです。あとは追加して何かありますか。

相磯先生いかがでしょうか。

○相磯専門委員

ほかの所見のメカニズム等も、例えば溶血性貧血とか脂質代謝に影響しているとして、血液の膜の抵抗性が弱くなっているとか、想像してはいるのですけれども、その辺のところもできたら聞いてもらいたいと思います。

○浅野座長

リン脂質症に関してはどうですか。リン脂質症に関する追加で質問のコメントなどがあれば。

○相磯専門委員

それについてもメカニズム、どうして起こるのか。本当を言うと、これは毒性の概要みたいなものが抄録にあるのかなと思って見たのですけれども、それが今回見当たらなかったのです。全体像ですね。そういったものを出してくれるとありがたいと思います。

○浅野座長

今の質問内容について、よろしいですか。

林先生お願いします。

○林専門委員

質問するのはいいと思うのですけれども、相磯先生が十分いろいろ細かいところを質問されて、それに対して申請者からかなり丁寧な回答が返ってきていると思うのです。素人だから、どこまでなのかはよくわかりませんが、それにさらに質問をするとすれば、申請者にこういうところが本当にわからないのだというところをもっと具体的に示して質問しないと、また同じような回答が返ってくるだけで、この部会がメカニズム追求のための部会になってしまう。本当はエビデンスベースの評価の部会であるはずなので、その部分をもう少し申請者から引き出せるのであれば質問する意味があると思うのですけれども、もしそうであれば本当に不明な部分を引き出すような形の質問をしないと、また同じようなことが戻ってきて堂々めぐりになってしまう可能性もあると思いますので、その辺は少し言葉を選んで質問したほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

吉田先生お願いします。

○吉田委員

林先生ありがとうございます。

毒性病理学会の腎臓病変のワーキンググループで、私は責任者でまとめさせられたことがあって、腎臓というのは比較的ヒトへの外挿性という面でも重要な標的臓器であり、相磯先生がかなり丁寧に質問をしてくださったにもかかわらず、申しわけないのですけれども、非常に回答がとんちんかんなのです。

といいますのは、部位などは書いてあるのですけれども、どうも初期の変化がシングル

セルネクロシス、それもヘンレの係蹄だと書いているのに、次の拡張しているのは別の場所で、さらに恐らく腎臓というのはターンオーバーが早いので、普通に考えれば、好塩基性が出てくるのがヘンレであれば確かにそこは障害を受けたのだなということがわかるのですが、今度は遠位ですよとお答えされていて、このPASの線維様物質というのも私はどこの部位なのかさっぱりわからない。どうも対照群のほうがシングルセルネクロシスを起こしているような写真で、対照群のほうが腎臓が、核がきれいですね。固定の条件はどうだったのだろうかとか、いろいろ想像してしまうのですけれども、写真のことはさておき、一連のどういう毒性であるかというプロフィールを知ることは私は重要だと思うのですけれども、それがいただいた回答からは私は読み取れなかったので、先ほどそういう御提案を申し上げました。

以上です。

○浅野座長

わかりました。

そうしたら、聞くポイントをもう一度整理して、どういうポイントが必要なのかを確認したいと思います。

いずれにしても、この毒性試験における無毒性量、NOAELというのは的確にできているところですね。修正しましたけれども、所見の書き方等も直さなければいけないところはありますので、もう一度ポイントとして申請者に質問すべきところがあるかも含めて、相磯先生を含めてまた相談したいと思います。

相磯先生よろしいですか。

○相磯専門委員

わかりました。

○浅野座長

ぜひ、吉田先生にも御教示いただけたらと思います。

○横山課長補佐

先ほど相磯先生から毒性の総合考察みたいなものが今回はないという御指摘をいただいたので、念のためなのですけれども、この毒性のほうの一番厚い資料の毒性553からが総合考察になっております。本当に後ろのほうです。リン脂質症ですとか腎毒性のメカニズムについても触れてはおりますので、今回問い合わせをするということでしたら、ここも御覧の上でお願いできればと思います。

○浅野座長

わかりました。

○相磯専門委員

ありがとうございました。

この毒性のファイルの目次の中にその考察のところがなかったので、てっきりないものだと思っていました。すみません。

○浅野座長

いずれにしても、この辺をもう一度精査して、聞くべきところを確認して質問したいと思います。よろしくお願いします。

そうしましたら、次の部分ですね。49ページの部分が終わって、今度は50ページです。豊田先生に修文いただいて、血清カリウムがなくなったのですね。

次の51ページなのですが、これは褐色色素沈着、この試験では特選していないのですが、ほかの試験でも全てあちこちでリポフスチンを確認しておりますので、所見を統一したいと思います。毒性の先生方よろしいですか。

ありがとうございます。

そして、相磯先生から紹介していただいた部位の部分ですね。これは相磯先生からも確認をいただいて、これも先ほどと含めて総合的にまた質問すべきところは考えたいと思います。

51ページ、90日間亜急性、マウスの試験です。52ページの表の中に「副腎皮質肥大」というものがあつたのですが、これは肥大というのは細胞ではないかと思って「細胞」を加えたのですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

事務局からのARfDのエンドポイントとしませんということに関しましては、全ての先生から御同意いただいています。

53ページ、相磯先生からの部分ですね。副腎皮質細胞の肥大というものが、有意差はないというところ、これは検定し直していただいたのですか。

○相磯専門委員

見ていて、これはつくなとぴんとくるものだけしかやっておりませんが、やはり片側でやると確実に出てきます。申請者のほうは全て両側検定でやっていて、検定でひっかかりにくい方向で検定結果を出しているのです。片側でやると出てきます。

○浅野座長

ただ、これは全部また検定し直すことはないですね。だから、この部分はそれを踏まえて、両側でやったということに関して有意差はないのですけれども、毒性所見として入れられているので、このまま進めたいと思いますが、よろしいですか。

続いて、53ページの90日間、イヌの所見です。平林先生、相磯先生から修文をいただいております。この「肝比重量増加」が加わったのですか。トータルビリルビンの増加についての有意差が認められるということに関して、これは毒性所見としてよろしいのはいかと事務局から提案が出されていますけれども、これはいかがですか。毒性の先生方、大体同意されていると思うのですが、コメントのある先生、お願いします。

○佐藤専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

大丈夫ですか。

ちょっと順番は間違っていますけれども、これは雌だけです。雌だけでトータルビリルビンが増加しているということは、これは事務局の提案どおりに毒性所見に残したいと思います。

相磯先生から、表55の修正で、所見名ですね。これは「消化管関連空胞化」というのは、これは消化管の粘膜に関連したリンパ組織のということで“mucosa-associated lymphoid tissue”、この修文でよろしいかと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

55ページ、ラット、代謝物Kのところ。ここでもまた相磯先生からコメントをいただいておりますけれども、この申請者の回答について、相磯先生、ここの部分はいかがですか。もう御了解いただけるということでよろしいですか。

○相磯専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、亜急性毒性試験、毒性試験の先生方、また、専門委員の先生方、追加でコメント等がありますでしょうか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

49ページのところが1点、中ほどの5行目からのボックスの相磯先生からのコメントで、先生からは小葉中心性と御指摘をいただいたのですけれども、ここのところの確認をお願いしたいのですが、机上配布資料の9ページをお願いいたします。相磯先生が御指摘されたのは、雌雄の1,000 ppmの4/10例出ている所見について、まず病理についてはどう考えるかということと、肝臓の重量についてということです。肝臓の所見は小葉周辺性の肝細胞肥大が1,000で4/10例、び漫性の肥大が4,000で10/10例になるというもので、この1,000のところの扱いをどうしますかというところで聞かれていますので、御確認をお願いいたします。

○浅野座長

わかりました。この1,000で認められた変化、4,000で認められた変化というのは、質的には同様のものの用量が上がったところでび漫性に変化したという解釈をしていますけれども、これで行くと1,000の段階では小葉周辺性の肝細胞肥大が軽微なものが認められていて、ほかの肝臓に関しての毒性所見というものが全くないのです。それに対して、4,000 mgはさらにそれがこの部分まで適応性変化と考えて、その後の重量も含めた変化というものをあわせてここで毒性所見と入れているという感覚だと思いますが、これはいかがでしょうか。そういう考え方でよろしいですか。つまり、1,000と4,000を線引きするという考え方、異論はなさそうですね。

では、それをお願いします。

吉田先生お願いします。

○吉田委員

周辺でよろしいですね。

○浅野座長

周辺は出にくいですがけれども、申請者がそうコメントしていますね。

相磯先生お願いします。

○相磯専門委員

これは私、28日だったかな。中心性になっているので、そのまま思い込みでこの試験も中心性として申請者に質問したのですけれども、中心性なのか周辺性なのかというのが、本当にこのところは気になるなど。

○浅野座長

通常、中心性の変化というのが。

○相磯専門委員

マウスのほうでも変化は中心性になっていますね。

○浅野座長

では、そこもあわせて確認する部分として。

○横山課長補佐

相磯先生からの質問を受けて、中心性ではなくて周辺性ですと回答されていますので、周辺性です。

○浅野座長

周辺性なのですね。そうしたら、この試験だけ周辺性なのですね。毒性のメカニズム的には、通常は中心性からび慢性に行きますね。少なくとも例えばこういう薬物代謝酵素の誘導をするものに関しては。周辺性と確実に向こうは言い切っていますので、周辺性は間違いないと思うのですけれども、この点、いかがでしょうか。認められている肝臓の変化はここだけなのですか、これもこの周辺性、中心性、場所的なことも含めて1,000というのは適応性変化でよろしいという判断でよろしいですか。

佐藤先生いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

ほかの試験は全部中心性に出ている、この試験だけ辺縁に出ているというのは整合性が合わなくて不思議な感じもしますし、辺縁にある薬物誘導ということもあり得ることはあり得るのですけれども、試験によって変わるということは考えづらいということはありません。その問題は置いておいて、辺縁であろうが、中心であろうが、び慢性であろうが、適応性変化で肝臓に障害がなければ、適応性変化として考えるということはそのままでいいと思いますので、この用量は適応性変化と判断していいと思います。

○浅野座長

では、リスクアセスメントとしては適応性変化ということで、1,000と4,000で線引きをしたいと思います。

○横山課長補佐

このように所見が認められているけれども、適応性変化と判断した際には本文中に書いていただいているのですが、通例に従って記載しておいてもよろしいですか。

○浅野座長

軽微な周辺性肝細胞肥大が認められたけれども、ほかの毒性所見に関しては異常がなかったというところですね。それで構わないと思います。ですから、そこで4,000 ppmから毒性所見としたということをお願いいたします。

○横山課長補佐

肝比重量も増加しておりまして、念のため御確認いただいてもよろしいですか。ドシエのほうの毒性の一番分厚い資料の129ページをお願いします。表5-3-2-1-15で肝臓ですね。雄ですと比重量250から有意差がありまして、雌ですと1,000からになります。この重量についても適応性変化ということと言及しておいてよろしいかどうか、念のため御確認をお願いします。

○浅野座長

いかがでしょうか。この部分も含めて適応性変化と判断してよろしいですか。

では、それをお願いいたします。

では、慢性毒性試験のところの説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

先生、休憩などはよろしいですか。

○浅野座長

慢性が終わってからと思ったのですけれども。

○横山課長補佐

わかりました。すみません。

○一ノ瀬専門職

引き続き、慢性毒性試験に入らせていただきます。

55ページ、16行目をお願いいたします。11. 慢性毒性試験及び発がん性試験、(1) 1年間慢性毒性試験、こちらはイヌで行われております。こちらをADI設定根拠として御提案する試験となっております。よろしくをお願いいたします。毒性所見は表58に示しているとおりです。

56ページ、3行目、本試験において、20 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で、胸骨骨髓造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも4 mg/kg体重/日であると考えられたと記載しております。

こちらについて、56ページの下14行目からのボックスになるのですが、相磯先生からコメントをいただいております。可染体マクロファージとはどのようなマクロファージかという御質問なのですけれども、こちら、机上配布資料の14ページをおめくりください。本試験で記載しております可染体マクロファージというものは、リンパ小節の胚中

心に認められており、被験物質がリンパ節に集積したことにより生じた核崩壊産物などを貪食するために軽度な反応性のマクロファージの増加が認められた可能性があると考えられており、基本的には可染性マクロファージと同義と考えておりますということで、回答を得ております。

相磯先生からはもう一つコメントが出ており、こちらについては用語の修正をいただいております。

57ページ、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験、こちらにつきましては、各投与群で見られた毒性所見は表60-1、表60-2に記載しております。腸間膜リンパ節及び甲状腺の非腫瘍性/腫瘍性病変の発生頻度は表61に示しております。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、900 ppm投与群で雄で腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度が増加した。Fisher検定で有意差が認められなかったが、Petoの傾向検定で有意差が認められて、背景データを越えたため検体投与との影響と考えられたと記載しております。

本試験において、900 ppm投与群の雌雄で慢性進行性腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも250 ppmがあると考えられたと記載しております。

58ページ、表61、こちらはちょっと修正なのですけれども、「腸管膜リンパ節及び」と記載しているのですけれども、「腸間膜」の「カン」の字は、本来下のほうにも書いております「間」という字を書くべきところ、「管」の字になっております。こちらは後ほど修正をいたします。申しわけありません。

こちらについて、相磯先生よりコメントをいただいております。腫瘍発生についての評価に異論はありません、表61のまとめ方について提案ですということで、腫瘍発生のコムバインデータを載せたほうがいいのではないかとということでコメントをいただいております。こちらについては、机上配布資料2に、この血管肉腫と血管腫のコムバインデータを載せた表61を記載しております。こちらについても漢字が間違っておりますが、こちらについて、後ほどその掲載をしたほうがよいか御検討いただければと思います。

相磯先生よりもう一つコメントをいただいております。表60-1、表60-2の900 ppmの雄に慢性進行性腎症、900 ppm群の雌に慢性進行性腎症と好塩基性尿細管が認められている。腎毒性発現の機序検討試験で、尿細管上行脚の変化が押さえられています。糸球体の変化は認められていないことが気にかかりますということでコメントをいただいております。

59ページ、(3) 18か月間発がん性試験、こちらはマウスで行われた試験です。本試験において、2,500 ppm投与群の雄で血液リンパ系悪性リンパ腫発生頻度の増加、雌で慢性腎症及び肝細胞壊死が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられたと記載しております。

こちら、まず事務局よりコメントを出しております。次の60ページの3行目からのボックスにあるのですけれども、まず①2,500 ppm投与群雄の肝絶対及び比重量増加について、

発がん性試験では血液生化学的検査は行われなかったため、マウスを用いた90日亜急性毒性試験の1,600 ppm以上投与群で総ビリルビン増加が認められていることを参考にして毒性所見としましたとしております。こちらについて、各先生より事務局案に同意しますということでコメントをいただいております、佐藤先生から毒性所見としてしなくてもよいと思いますが、肝細胞腺腫の頻度も2,500 ppmで若干増加していることから、毒性所見としてもよいのではないかとコメントをいただいております。

次に、まずボックスの一番上に戻っていただきまして、事務局より②雄において、肝細胞腺腫発生頻度はPeto検定で有意差が認められましたが、Fisher検定で有意差が認められず、背景データの範囲内でしたので、毒性所見とはしませんとしてしております。

こちら、藤本先生より、了承します。表中、#、##をPeto検定のコントロールの数値の肩付にしていますが、少しわかりにくい気がしますということで、傾向検定の結果はこれまでもそうしてきましたでしょうかということでコメントをいただいております。

こちらについては、Peto検討の結果について、#、##をコントロールの数値の片付にしたことについてですけれども、Petoの傾向検定結果については、最近の評価書ではコントロールの数値の肩付として記載しておりますということで、コメントを記載しております。

この②のコメントについて、佐藤先生からは、生存率や早期死亡数に用量依存性がなく、さらに発生頻度が背景データ内であったことなので、事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

②のコメントについては、相磯先生から、変異肝細胞巢の増加もないので、事務局の御判断で差し支えないと考えますということでコメントをいただいております。こちらについても、コンバインデータを評価書には載せないのですかということでコメントをいただいておりますが、こちらについて、データの中にコンバインデータが含まれておりませんでしたので、今回掲載をしております。

また、60ページのボックスの最初に戻っていただきまして、また事務局より③雄における悪性リンパ腫の発生頻度について、Peto検定で有意差が認められ、Fisher検定では500 ppm以上投与群で有意差が認められましたが、Fisher検定で有意差が認められたのは対照群で発生数が少なかったためで、500 ppmは無毒性量と考えるとされており、評価書案でも2,500 ppmのみ毒性影響としました、このことについて御検討くださいと。

こちらについては、相磯先生からコメントをいただいております、表64、雄の100 ppm群はFisher検定（片側）で危険率5%水準の有意が示されています。最低用量群から統計的に有意な増加になりますが、背景データを見ると、対照群で少なくとも1匹の発生が見込まれています。本試験では対照群の発生が少ないため、雄は最低用量の100 ppm群で有意差がついてしまったと考えますということでコメントをいただいております、悪性リンパ腫について、申請者が抄録で論考していますが、部会で審議をする必要がありますというコメントをいただいております。

こちらにつきまして、本日朝、午前中にいただいております机上配布資料3を御覧ください。

さい。こちらは相磯先生に作成いただいて、今朝いただいたものになります。こちら、後ほど御議論いただければと思います。

慢性毒性について、以上です。どうぞよろしく申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、55ページに戻っていただきまして、まずはイヌの1年間慢性毒性試験です。56ページに相磯先生から先ほどと同様の所見の修正がされております。

それから、「可染体マクロファージ」という言葉を使われて、これに関して申請者に問い合わせをして結果が出ています。この点については、相磯先生よろしいですか。

○相磯専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。申請者も丁寧に答えてくれました。

57ページ、2年間のラットの慢性/発がん性併合試験ですね。この部分で、58ページに相磯先生からコメントがあります。腫瘍発生ですね。これは血管腫様の過形成もコンバインしたものがあつたほうがよろしいですか。

○相磯専門委員

これはあつたほうがいいと思います。普通、非腫瘍性病変は載せないのですけれども、前がん病変のようなものではないかと思っていますので、どこから線引きされるのかが境界が曖昧なので、この「血管腫様」とありますので、血管腫との区別をどこからとつたのかが問題になります。間違いなくこれは所見をとられていると思うのですけれども、そこら辺の疑念を抱かせないためにもコンバインでとっておいて、全体を見たときに血管腫あるいは血管肉腫の増加はない、血管系の腫瘍の増加がないということを示したほうがいいような気がします。

○浅野座長

ありがとうございます。

机上配布資料2で実際に先生に作っていただいた表がこちらになりますね。ほかの毒性の先生はいかがでしょうか。これをつけ加えるということに御意見をいただけますか。実際に血管腫様過形成を加えたコンバインの図表を作っても、もとの表でも十分わかる気がするのですけれども、これであえてつける必要があるかどうかについて、いかがでしょうか。

豊田先生お願いします。

○豊田専門委員

血管腫と血管腫様過形成については、診断名も近いところから、非常に微妙な線引きがあると思うので、コンバインのデータがあつたほうがわかりやすいと思うのですけれども、血管肉腫と血管腫や、この3つのコンバインまではそんなには要らないのかなとい

う印象です。血管肉腫と血管腫だと、過形成との鑑別ほどにはそんなに悩まないのかなというところがあって、病的にはこの血管腫と血管腫様過形成があわせてどうかなというところが見えればわかりやすいかなと思うのです。

○浅野座長

吉田先生お願いします。

○吉田委員

毒性の判断の上において、発がん性があるかないかというのは、非常に重要なポイントに私はなと思うのです。そういう面において、事務局が用意したものと、前腫瘍性病変が増えているということはわかります。これは病理学的にクリアに線引きのできるものであると思っています。内分泌系の腫瘍とは若干違うエクспанションがあるとか、そういうクライテリアがあるものなので、我々はこれからそれぞれが有意差がなくても前腫瘍性病変まで足してしまうと、それで有意差があったら発がん性ありとするかということにもなりますので、私はこのあたりは気をつけるべきではないか、載せないほうがいいのではないかと、今までそのように考えてきたように思いますが、いかがでしょうか。

○浅野座長

過形成というのは、しっかりと腫瘍とは分けるという、そういう意見に関しましては私は個人的に賛成なのですが、今、この事務局が作っていただいた表でも十分判定できるという点で、さらに過形成を混ぜたコンバインの欄を設けるとするのは逆につけないほうがいいかなと思っていたのです。このままでいくということによろしいでしょうか。

相磯先生お願いします。

○相磯専門委員

了解しました。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生もよろしいでしょうか。

もう一つ、相磯先生から58ページ、②ですね。表60-1、60-2に関しまして、糸球体の変化は認められていないところが気にかかりますというところなのですが、確かにそのとおりなのですが、この点について相磯先生のコメントは、気になっているという感じですか。

○相磯専門委員

これは先ほど吉田先生から慢性腎症に糸球体は関係ないよというお話をいただいたのですが、慢性腎症の線引きはどうなのかなというのが気になったところです。好塩基性尿細管が出ていますので、それはどこで出ているのかということが。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、最後のところ、18か月間の発がん性のマウスの試験のところですが、

60ページの事務局の1番に関しましては、総ビリルビンに関しまして毒性所見としたということ、皆さんからアグリーをいただいていると思います。

2番目、肝細胞の腺腫発生頻度、これはPetoで有意差が認められて、Fisherで有意差が認められない、毒性影響としなかったということに関しまして、これに関しても大方の先生が同意されているのですね。これはよろしいでしょうか。これについて何か御意見のある先生はいますか。事務局案どおりでよろしいでしょうか。

そうしましたら、それで進めたいと思います。

最後の雄における悪性リンパ腫の発生頻度です。実際は表64、60ページの一番下のところに悪性リンパ腫の出現頻度が書かれていますけれども、この部分について、500 ppmですか。これに関して3番目の6というところですね。これが無毒性量と考えるとされているところ、評価書案では2,500 ppmのみ毒性影響としたということにつきまして、毒性の先生方から御意見をいただけますでしょうか。

この部分に関しましては、相磯先生からも議論すべきところではないかと。つまり、これは悪性リンパ腫ですね。この物質をターゲットした血液毒性というのがありますので、その辺も含めてお考えをお聞かせいただきたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

平林先生、いかがですか。

○平林専門委員

申請者も書いてあるとおり、リンパ腫は自然発生頻度が比較的高いということが言われておりまして、一方で、ほかの腫瘍ができれば相対的に減るというようなことが観察されるといったものでもあります。ゼロというのは、なかなか通常ないと言ってはおかしいのですけれども、1例ぐらいあってもいいのかなというようなところでありまして、これがゼロだと、有意差があるという現状から判断しますとこれが低過ぎたということは受け入れてもいいかなと思いましたので、事務局案でいいと申し上げました。

○浅野座長

ほかの先生、いかがですか。

そうすると、500 ppmまでは無毒性量と捉えているわけですがけれども、これはほかの先生方、よろしいですか。

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

500までいいと思います。コントロールがゼロというのは、この試験で偶発的にゼロであって有意差がついてしまったのですけれども、背景データから見ると、ここは有意ではないだろうという判断ができると思います。

○浅野座長

吉田先生お願いします。

○吉田委員

この変化はADIに関連するような、もしこれを100からとるとADIにひっかかってくるよ

うなところなのですけれども、そういう場合は、一番重要なのはコンカレントコントロールがどういう値かということですね。悪性リンパ腫に関しては、雄よりも雌のほうがはるかに頻度が高いということも文献的に知られている。すなわち、雄の発生頻度は雌よりはるかに低いということは文献的によく知られていることだと思っております。

申請者の方がドシエで背景データも出していますので、もし先生方がこの変化は投与による影響ではないとするならば、こうこうこうだから、この専門調査会はこの腫瘍の増加はとしっかり書き込む。本来ですと発生時期ですとかマリグナントリンフォーマの広がりですね。だから、本当にリンパ節だけにとどまっているのか、全身にばんばん広がっているようなリウケミックに本当になっているものなのか、見て判断したほうがいいと思うのですが、先生方がこれは投与の影響ではないよとおっしゃるのであれば、せめて発生頻度、背景データと比較してこうだったということを書き込まないと、一見これは増えているように見えますね。今回メーンのターゲットの一つとして貧血があるということもございますので、少しここは丁寧に書き込んでいただくとありがたいと思います。

○浅野座長

わかりました。そうしましたら、もう一度毒性ドシエをかみしめてというか、よく見てということで、この辺で一回休憩してからにしましょう。そこをもう一回見てまた御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願ひします。理由として、5、6、9とすごく近い数字で来ていますので、その辺も含めてまた御意見をいただければと思います。

そうしたら、10分まで休憩をお願いします。

○横山課長補佐

ドシエの記載は、毒性の308ページにありますので、お願いします。

(休 憩)

○浅野座長

それでは、継続して審議を続けたいと思います。

先ほどの60ページの悪性リンパ腫です。マウスの発がん性試験で認められた悪性リンパ腫の頻度に関して、これの数字を見て、毒性学的に被験物質による悪性リンパ腫の出現、この用量からだというのを決定するところのディスカッションを始めたいと思います。

毒性の308ページに背景データとしての発生数も含まれています。2.5/50例が平均なのですけれども、実際には1/50例から4/50例の発生数が認められている範囲です。

今回は、対照群ではゼロということで、より被験物質投与群との差が大きくなってしまっているのですけれども、こういったところも考えに置きまして、机上配布資料3で実際に発生動物数が変化した場合の検定結果を相磯先生に示していただきましたので、これをもとに相磯専門委員からコメントをお願いいたします。

○相磯専門委員

机上配布資料3を御覧いただきまして、雄の悪性リンパ腫の対照群の発生数、これはFisher's直接確率検定のP値を示しますが、今回のコンカレントコントロール、対照群の発生はゼロから、ヒストリカルコントロールで出た1～4匹のうち、4匹はやるまでもないということで、1～3匹までのP値を②③④で示してみました。

P値のうち、上段、下段がありまして、上段のほうには片側検定P値、下段に両側検定P値として載せています。申請者は両側検定P値を使っております。

①を見ていただきますと、実際の試験は、対照群は0/50、100 ppm群で5/50、500 ppm群で6/50、2,500 ppm群で9/50です。

片側検定で行いますと、100 ppmから統計的に有意差が出て、100 ppmと500 ppmでは5%水準、2,500 ppm群では1%水準の有意差が出ます。申請者の両側検定でも、500 ppm群で5%水準、2,500 ppm群で1%水準の有意差となって出ております。

この試験は、対照群の発生ゼロ、ヒストリカルコントロールデータから見まして、あまりにも発生が少ないのではないかとということで、ヒストリカル値の一番小さい1匹というものをに入れてみますと、②を見ていただきますと、有意差が出てくるのは片側検定、両側検定とも2,500 ppm群だけになってきます。

③としまして対照群2匹の場合を見てみますと、検定で有意差が出てくるのは、片側検定で2,500 ppm群、これは5%水準で有意差が出てきます。申請者が行いました両側検定P値では、2,500 ppm群では有意差は出てきません。

今回、対照群での発生がたまたま低かったということで、対照群1匹を想定したときに有意差が出るところで、2,500 ppmと500 ppmの間で線が引けるのではないかと。

もう一つ、この試験の100 ppmと500 ppmでの発生数を見ますと、100 ppmでは5/50、500 ppmでは6/50と、非常に発生率が近いところにありまして、このあたりはほとんど差がなくて、500 ppmと2,500 ppmの間ではっきりと線が引けるのではないかとということで、私としては2,500 ppmまでが発がん濃度で、それよりも下の500 ppmで発がんの無毒性量となるのではないかと考えております。

以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

今の考え方について、ほかの御意見はありますでしょうか。

林先生お願いします。

○林専門委員

ちょっと教えてください。多重性の効果は検討に入っていますか。入っていないですね。

もう一つ、Fisherのエグザクトテストは、より極端なほうにずっと動いていく確率を足し合わせたものなのですが、Fisherの両側は、私は今までにあまり見たことがなくて、どういう状況を想定した場合に、この両側というのが出てくるのかをちょっと教えていただければと思います。

○相磯専門委員

私も両側でやったことがないので、どういう状況かというのははっきりと申し上げられないのですけれども、普通、私どもでやっているのは片側検定だけです。したがって、片側検定で結果を出していくのが普通だと思っています。

この試験の結果を評価書案にTableで出すときに、対照群0/50、100 ppm群で5/50という数字を見た人は、少しやっている人だったらこれは確実に有意差がつくのではないかということがぴんときますので、片側検定の結果で有意差になったということは記載しておくべきだと思います。

○林専門委員

多重性を考慮したら、ちょっと結果が変わってきますよね。

○相磯専門委員

そうですね。でも、そこはまだやってはいません。

○林専門委員

一番単純にBonferroniのコレクションをかけるとすれば0.05、これは3回検定しているわけですから、3で割ったら0.017ぐらいですか。それと比較をすることになると、片側でも500 ppm以上でかろうじてというところですかね。

○吉田委員

ここは非常に重要なポイントなので、申請者にもう一度お尋ねになってもいいのではないですか。

発生時期とか、ディストリビューションのこととかもあわせて、アーリーなオカレンスになっていないということも発がんのメカニズムとしてはありますし、込み込みで、もちろんインディビジュアルなデータを見ればわかることではございますから、それはいいと言うならばいいですけれども、今の林先生の御指摘があると一段変わりますよね。

ゼロはたまたま低いからというのを安易に決め過ぎないほうがいいように思います。少なくとも500と600は、数字は似通っているけれども、背景データを超えていますよね。

○浅野座長

この場合、検定方法の再考は必要になりますか。

林先生いかがですか。

○林専門委員

普通、癌原性の検討をする場合は、PetoとFisherを組み合わせてやっていますので、特に方法自身は問題ないと思うのですけれども、検定結果の解釈をどうするかというところが問題になってくるのかなと思います。

本当に発がん性がきれいに認められるような場合は、両方とも有意差がついていきますので、有意になっていきますのであまり問題にはならないと思うのですけれども、この辺は非常に微妙なところで、解釈によって定性的な結果まで変わってき得るところだと思います。

逆に言えば、その程度の強さのものだということが言えるかもしれません。

○浅野座長

ありがとうございます。

申請者のほうで行われた検定の結果から、Fisherでは有意差が認められなかったということで、線引きされているのはここでも500 ppmの部分です。

今、ディスカッションをした段階で、背景の病変があまりにも少ない。実際は1～3というのがあるというところも考え合わせて、適切かどうかは結論が出しにくいところなのですけれども、相磯先生に確かめてみてもらったところ、どうやら500ppmと2,500ppmでは線が引けそうだといいるところです。

ここで結論を出していいかどうかというところですよ。これは皆さん、なかなか判断が難しいと思うのですけれども。

例えば申請者に聞いた場合に、申請者がここをどう考えるのかというと、結局この考え方ですよ。それを受け入れるかどうか。

さらに、ほかの毒性試験から見て、5、6、9、この数字に関して重要性を認めるかどうかというところだと思いますけれども、いかがでしょうか。

佐藤先生いかがですか。

○佐藤専門委員

報告書のほうでも毒性の308ページで申請者が考察していますので、そこを重視すると2,500 ppmからになると思います。これでいいと思います。

○浅野座長

そうした場合に、評価書にもその部分を書き込んだほうがいいですか。今、書かれている部分で十分と考えてよろしいですか。

○佐藤専門委員

評価書には、ただ単に2,500 ppmから出たと書いてあるので、統計学的には500 ppmから出ていますけれども、背景データを考慮すると2,500 ppmと判断したということを追記したほうがよいと思います。

○浅野座長

59ページの13行目から「対照群における発生率が低かったことによるものと考えられたため」と入っているのですけれども。

○佐藤専門委員

わかりました。大丈夫です。

○浅野座長

この部分の判断は非常に難しいところなのですけれども、これ以外にも何かコメントはありますか。

豊田先生いかがですか。

○豊田専門委員

基本的には同じで、申請者と相磯先生の考察に同意しまして、対照群ゼロというのが極端に低いと思うのですね。1例でも出れば500 ppmでは有意差がつかなくなってしまうので、もし3匹いたとしたら、2,500 ppmでもなくなってしまうぐらいの非常に微妙なところになっていまして、少なくとも500 ppmと2,500 ppmの間では線は引けるのかなと私も考えました。

○浅野座長

ありがとうございます。

相磯先生お願いします。

○相磯専門委員

この試験が2016年の試験なのです。背景データとして出ているのが2007年から2013年で、ここに出ている試験番号を見ると、600番台の試験は613が2/50例、629が4/50例、612が4/50例、後ろのほうは少しずつ発生数が上がっているのかなと。その辺も踏まえて、このデータが出た2016年に近いあたりの傾向はどうかということをお申請者に聞いてみるのもいいかもしれませんね。

いずれにしても、コンカレントコントロールが一番重要なことは確かです。あとは、どの程度さじ加減をするのかということだと思います。

○浅野座長

判断としては、もう皆さんの意見は、申請者の意見を聞くまでもなく大体決まっているのではないかと思います。

よろしいですか。

もうちょっと評価書に書き込む必要があるかどうかということだと思いますけれども。

相磯先生お願いします。

○相磯専門委員

申請者注のところ、リンパ腫の発生が投与の影響である可能性が低いというように考えていると最後を結んでいるのです。私は、これについては投与の影響と押さえておくべきだとは思っています。

○浅野座長

吉田先生お願いします。

○吉田委員

毎回申し上げているのですが、ドシエは申請者のものであり、申請者御自身の意見で理論を組み立てていらっしゃるのです。それに対して、私たちがどう評価するかというと、申請者の総合考察はもちろん参考にはなりますけれども、我々が見るものはデータではないかと思っております。

その意味でも先生方のディシジョンですけれども、もし、500 ppmまでを投与による影響ではないとされるのであれば、コンカレントコントロールはゼロだったけれども、背景

病変はこれであるという資料もせつかく出てきているわけですから、これを脚注などにしっかり示すことによって、先生方がどう考えて、どう評価したかということが評価書からしっかり見えてこない、次にこれを見た人はどうしてということが見えにくいのではないかと思うのです。

相磯先生の1と入れてみたら消えましたよということは、議事録には残ったとしても、評価書こそが唯一残るものと考えていただければいいと思いますので、よろしく願います。

○浅野座長

林先生お願いします。

○林専門委員

このデータからだけでも先ほどのFisherの直接確率検定に多重性を考慮すれば、500 ppmまではnsになりますので、それをもってしても2,500 ppmというところに線を引くことは、サイエンティフィックに見ておかしくないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

もちろん評価書の中にもエビデンスをちゃんと残すということにしたいと思います。あとは書き方ですね。

相磯先生お願いします。

○相磯専門委員

吉田先生がおっしゃることはよくわかります。

これは初回審議なので、ここでしっかりしたところを作っておかないと、後からなかなか修正が、重版あるいは拡大申請のときに何で変えるのかという形になりますので、今のうちにできるところは手を打っておいたほうがいいと思います。

○浅野座長

もちろんそうなのですが、我々の判断としては500 ppmと2,500 ppmで線が引けるという話をしましたので、その記載をきちんと考えたいと思います。

その部分の文章をすぐに作るわけにいかないですか。実際に背景病変としてもきちんとしたデータが示されていますし、先ほど林先生からサジェスチョンいただきました検定の面からも書き込みができますと思います。

事務局のほう、いかがですか。

○横山課長補佐

大丈夫です。

○浅野座長

では、ちょっと文案を作っていただいてよろしいですか。それを確認するという形でよろしいですか。

18か月間マウス発がん性試験に関しましては、無毒性量は500 ppm、すなわち、雄69.7、

雌79.3であると結論したいと思います。よろしいですね。

慢性毒性試験に関しましては、ほかに御意見等ありますか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、次に進みたいと思います。

○横山課長補佐

時間的な問題もありまして、今、ちょうど発がん性の話をしていただいたところですので、遺伝毒性試験に飛んでいただいてはいかがかと思えます。

○浅野座長

では、遺伝毒性試験を先にディスカッションしたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

では、よろしくお願ひいたします。

○一ノ瀬専門職

評価書66ページ、お願ひいたします。

6行目から13. 遺伝毒性試験です。

原体を用いて遺伝毒性試験が行われておりまして、その結果を表69に掲載しております。こちらについて、Ames試験、染色体異常試験、*in vivo*の小核試験が行われておりまして、いずれも陰性です。

表70は、代謝/分解物及び原体混在物によって遺伝毒性試験が行われております。

69ページの表になるのですが、QとTで*in vitro*のAmes試験で陽性が出ております。

*in vivo*の小核試験では両方とも陰性と出ておりまして、こちらについて70ページでボックスを示しておりまして、代謝物Q及びTにおいてAmes陽性の結果が得られており、遺伝毒性について、どのように考えればよいかということで記載しております。

こちらについて、森田先生からコメントをいただいております。代謝物QとTについて、過去、フルアジホップとピリダリルで出ているのですが、今回提出されている内容からの判断は難しい。過去の他剤における代謝物での試験のデータであるQのUDS試験とか、過去の他剤の試験のデータを用いて総合的に判断すると、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったと結論ができるのではないかとということでコメントをいただいております。

林先生からもコメントをいただいております。森田先生が詳細に評価してくださったので追加のコメントはありません。ただ、他剤の情報を評価に用いることについては、取り扱いの注意が必要ということでコメントをいただいております。

若栗先生については、代謝物QとTは別の剤の代謝物で結果があるため、こちらのデータを用いた場合、評価が可能かということでコメントをいただいております。

遺伝毒性については以上です。

○横山課長補佐

少しだけ補足させてください。

事務局のほうからどのように扱えばよろしいかと伺わせていただいたのは、Qにつきま

して植物体内運命試験で10%TRRを超えておりまして、作物残留試験成績でも一部の作物では、親化合物よりも多い残留が認められているということでそれなりの残留があると思いましたが、親化合物と同等とは言いませんけれども、何か問題となる点はないかと心配になりまして問いかけさせていただいた次第です。

そういう点からいいますと、Tは残留量が低いですので、この2つが同じ土俵というよりは、暴露量を考慮した上で御審議をいただければと思います。

お願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験の全体を見まして、まず、森田先生から御意見をお願いできますか。

○森田専門委員

アシノナピルそのものは遺伝毒性試験、いわゆる3点セットでは全て陰性でした。

一方で、遺伝毒性メカニズムによるものかどうかは別にして、この物質には発がん性が認められています。また、代謝物について遺伝毒性試験をしたところ、Ames試験で陽性という知見が得られています。

発がん性がアシノナピルに認められていることから、通常は代謝物の関与も疑われるべきものです。*In vivo*小核試験は代謝物等に関するものの検出が非常に弱いところがありますので、そういう観点からは、プラスアルファの試験でもって発がん性の機序が遺伝毒性ではないことの確認をとるのが一般的です。

ところが、この薬剤につきましては、発がん機序試験として非遺伝毒性作用による可能性の検証はされていますが、遺伝毒性作用ではないことの検証はなされていません。そこが少し気になりました。代謝物のQとTでAmes試験が陽性ということを考え合わせますと、小核試験で陰性なのはエンドポイントが異なることから当然かもしれませんが、それでしたら肝臓における影響を見るのが一般的なアプローチとなります。

この物質では弱いながらも肝臓に腫瘍が出ています。微妙な反応なのですが、何らかの反応を示した可能性があります。一方、腎臓にも暴露はありますが、腎臓腫瘍は出ていません。

事務局から指摘がありました代謝物のQおよびTにつきましては、他剤においても認められている代謝物でありまして、そこではUDS試験や細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施され、陰性でした。他剤については発がん性が認められておらず、当該代謝物は特段問題になっていません。

問題はアシノナピルが腫瘍を発現していて、かつ代謝物でAmes試験が陽性だったということです。そのため、代謝物の影響をきちんと評価する必要があります。ここで記載されているアシノナピルの代謝物の知見だけからは、アシノナピルの発がん性が遺伝毒性に基づくものではないとすることはできないと考えています。

しかし、他剤の知見を考慮して総合的に判断すると問題はないであろう、すなわち遺伝

毒性作用によるものではないと解釈することは可能だと判断いたしました。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

評価の中では、他剤での評価結果が入ってくるわけなのですけれども、その点は引用ということで考えてもいいのでしょうか。

○森田専門委員

食品安全委員会として引用することはできないのですよね。申請者が引用して、そういうように考えるというコメントがあって、それを了解する形なら大丈夫ということなのでしょう。

○横山課長補佐

基本的には、リスク管理機関から提出された試験をもとに評価していただいていますので、何らか追加の知見が必要であれば、一旦リスク管理側に問い合わせをするという手順になるかと思います。

この場合は、何らかの考察でよいのか、UDS試験が一本ずばりないと判断できないのかという、そこら辺の考え方のようなものを御教示いただければと思います。

○森田専門委員

私といたしましては、QとTは他剤での代謝物であることは農薬評価書を見れば確認できますし、そのデータも農薬評価書にあるわけですから、農薬評価書の記述を引用する形で申請者側が考察を加えてくれれば、改めて試験を追加する必要はないと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

若栗先生お願いします。

○若栗専門委員

森田先生もおっしゃられたのですけれども、引用できるかできないかというところなのですが、農薬テストガイドラインの3ページの下第5、試験成績の代替についてというところで、申請者が他剤の試験成績を利用する場合は、申請者が了解をとるような記載があると思いますけれども、了解がとれれば記載が可能となり評価ができるということになるとは思います。了解がとれなかった場合は、これの結果だけからでは評価できないということになると思うのです。

そうしますと、追加の試験をやっていただかないといけなくなるのかなという気がするのですが、そこら辺の代替試験に対する考え方は、この場合どうしたらいいのか、ちょっと教えていただけるとありがたいのですけれども。

○横山課長補佐

ガイドラインに書いてある代替というのは、農薬登録申請の際の代替の考え方を書いておきまして、これは試験の権利の話になります。

それとはまた別にはなるのですけれども、いずれ必要な資料は先ほども御説明したとお

り、基本的にはリスク管理側から提供を受けて判断するものですので、そこら辺を一度リスク管理側に投げかけさせていただくことになるかと思えます。

○浅野座長

林先生お願いします。

○林専門委員

議事録もそうですし、農薬の評価書自身が公開されているわけですよね。公開されているデータを使うということは知的財産権には触れないと思うので、それを考察に加えたということであれば、今のガイドライン等には抵触しないのではないかなと思うのですけれども、どうですか。

いろいろと墨は入ると思いますけれども、遺伝毒性の場合はTableなどは見えますね。それで代謝産物などもわかりますよね。そういうことを考えると、公知とみなすことはできるのではないかと思います。そうすれば、森田先生の考察は生きてくる。それで、このような結論に至ったというのは問題ないのではないかなと私は受け取っていました。

私がちょっと問題にしたのは、いつまでも森田先生がいるわけでもないし、ここまで丁寧な考察をしてくださる委員が続けばいいのですけれども、そういう人がいる、いないで、でこぼこが生じるとちょっと困るかなというところで、このようなコメントを少しさせていただいた次第です。

○浅野座長

評価書に関しては、文献と同じように、内容に関してはこの評価書を参考にしたと書き込めるということでいいのですよね。もう公知の内容です。

これからの対応としては、森田先生から考察をいただいた内容は、他剤の評価書の結果を引用するという形で書き込むことが必要になると思うのですけれども、それを農薬専門調査会でのコメントとして書き込むのか、申請者がそれを織り込んで、結論として生体に対して問題となる遺伝毒性はないとするのかということ、申請者が書き込むのは難しいということですね。

林先生お願いします。

○林専門委員

もう一つ、これは第一部会だけの問題ではないと思いますので、幹事会を超えて親委員会のほうで、食品安全委員会として、どう考えるのかという方針をきちんと出していただく必要があるのかなと思います。

○横山課長補佐

公知の事実ということで、その方向で扱えるかどうか検討させていただきます。事務局預かりでお願いします。

○浅野座長

わかりました。

もう一つ、先ほどありましたように、森田先生は前の剤でもいろいろな文献を調べてい

ただいて考察しているのですね。そういったことは、この場でというよりも申請者でもっとやってくるべきというのを含めて、申請者のほうでそれができるのかどうかということも、あわせて御検討いただければと思います。

○横山課長補佐

そもそも心配したのが、林先生と同じで、常にこういった情報を事務局のほうで拾えるのかというようなこともありまして、一旦はリスク管理機関に返すのかなと思って先ほど紹介させていただいた次第です。

○浅野座長

その点からいかがですか。一旦リスク管理のほうに戻すというのも、でこぼこができないためにも実際には適切なのかなと思うのですけれども、その辺はいかがですか。

その辺も踏まえて、対応をまた。

○林専門委員

管理機関に戻すというのは私も賛成ですけれども、そのときに今のリスク管理機関がこれだけのサーベイ能力を持っているかどうかというのは少し考えないといけないところで、もし、こちらで何かそういう情報を見つけたのであれば、その情報も加えて管理機関のほうに問い合わせるといようなことをしない限り、なかなか返ってこない気がしますね。

○浅野座長

適切な評価をして、進行させるためにも、そういうプロアクティブな態度は非常に重要だと思いますので、できる以上は、林先生がおっしゃったようなことも含めて考えていただければと思います。お願いします。

遺伝毒性の部分は、これ以上ほかに追加してコメントとかはありませんか。

基本的な感覚としては、代謝物の単独では遺伝毒性が認められていますけれども、総合判断ということになりますよね。そういうことでよろしいですね。

森田先生の考察で進めたいと思います。ありがとうございました。

次に、生殖発生毒性試験のほうをお願いします。

○一ノ瀬専門職

評価書の61ページにお戻りください。

2行目から12. 生殖発生毒性試験です。

(1) 2世代繁殖試験、ラットで行われております。親動物では400 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では1,000 ppm投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物雌雄とも80 ppm、児動物で400 ppmであると考えられたと記載しております。

この試験なのですけれども、61ページの下の方注に記載しております生育期間中に顕著な体重増加抑制が認められたということで、P及びF₁世代の哺育期間中の投与量を500 ppmに変更されております。

こちらについてはボックスとして記載はしていないのですけれども、桑形先生と堀本先生からコメントをいただいております、過去にこのような評価の例はあるのですかとい

うことを聞かれております。

第一部会ではないのですが、他の部会でこういった試験設計のものが提出されておまして、その際は試験設計が妥当か疑問が示されて議論をされておられますが、最終的には評価可能とされております。

63ページ、この試験について山本先生より記載整備のコメントをいただいております。

5行目からのボックスになりますけれども、事務局からARfDのエンドポイントとしなかったことについてコメントをしておりますが、そのことについて、いずれの先生からも事務局案でよいということでコメントをいただいております。

②ですけれども、P世代児動物の体重増加抑制について、毒性所見としなかったことについてコメントをしておりますが、山本先生から児動物の体重減少としては考えられないのでしょうかということでコメントをいただいております。その下の記載になりますけれども、事務局から体重増加量では生育22～29日及び生育22～99日に対照群に対して統計学的有意な抑制が認められて、対照群に対するその割合は93～95%でしたということで、この後、扱いについて御議論いただきたいと考えております。

事務局からのコメント③になります。病理組織学的変化が認められていることについて、毒性所見として見るか、見ないかということについてコメントをしております。そのことについては、いずれの先生からも事務局案でよいということでいただいております。

④です。児動物で肛門生殖突起間距離短縮が認められていることと、低体重が認められている用量であることから、単回投与の影響、ARfDのエンドポイントとするか、しないかということについて、いずれの先生からも事務局案でよいということでコメントをいただいております。

4行目のボックスに戻っていただき、山本先生から②のコメントとして、農薬ドシエには「肛門生殖器間距離」となっていますが、「肛門生殖結節間距離」がよいのではないかとということでコメントをいただいておりますが、最近の評価書で「肛門生殖突起間距離」ということで用いているところです。この扱いについて御検討いただければと思います。

64ページの(2)、ラットで行った発生毒性試験です。こちらについては、当初、先生方に送付した案では、ARfDの根拠として送らせていただいております。

本試験において、1,000 mg/kg体重/日の投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたため、同投与群の胎児で低体重及び骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも150 mg/kg体重/日であると考えられたと記載しております。

15行目からのボックスになるのですが、事務局から、母動物での妊娠6～9日での体重増加抑制及び摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとするか、しないかということについて御検討くださいというコメントを出しておりますが、こちらについてコメントをいただいた3先生方はいずれも、ARfDのエンドポイントとしなくてよいのではないかとということでコメントをいただいております。

65ページ、(3)発生毒性試験、こちらはウサギで行われております。

表68に結果が記載してありますが、記載整備としてコメントをいただいております、修正を行っております。

コメントのボックスなのですけれども、次の66ページになりまして、堀本先生から、これまで死亡例の所見を記載してましたかということでコメントをいただいております。

次に、山本先生よりコメントをいただいております、体重増加抑制については低体重ではないでしょうか。摂餌量減少については、摂餌量は有意に減少はしていないということで脚注を入れたほうがよいとコメントをいただいております。

次のボックスになりますけれども、堀本先生から、50 mg/kg体重/日投与群の流産1例は、検体投与の影響とみなさなくてよいのではないかとということでコメントをいただいております。

桑形先生からは、予備試験として100 mg/kg体重/日投与群にて流産が観察されていないことから、こちらも毒性所見として見なくてよいのではないかとということでコメントをいただいております。

発生毒性試験については以上です。

○横山課長補佐

1点説明が漏れた部分がありまして、63ページの4行目からのボックスで、2世代繁殖試験の山本先生からのコメント①になります、体重増加抑制についてのコメントで1ページ前の表66を御覧いただきますと、親動物の400 ppmで体重増加抑制と書いてあるところについて、一時的なものなので削除してもよいのではないかと御意見いただいたものです。

具体的には、一番厚いものの毒性346ページにデータがございまして、P世代の400 ppmは雌雄とも投与期間を通じてというわけではなくて、一時的に有意差があるのと、その抑制の度合いもそんなに大きくないということで御意見をいただいたものです。

扱いについて、御確認いただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

今の部分からお話を進めていきたいと思っておりますけれども、生殖発生毒性試験の2世代繁殖試験です。

346ページの表を見て、この用量の部分の体重増加抑制についての考え方を、桑形先生お示してください。

○桑形専門委員

私は毒性ではないと判断してきたので、山本先生はどこが引っかかったのかなということなのですけれども、この試験は同腹児数の調整をしていない試験なので、母動物への負担とか、腹間によって、8匹いたのと12匹いたのが同じように評価されているので、そういうことを考えると、体重はあまり、ちょっとした変化については。

○山本専門委員

だから、「抑制」と書かないようにと言っているのです。「抑制」を取ったらと言っている。

○桑形専門委員

書かないほうがいいと思うので、「抑制」を取ったほうがいい。

○山本専門委員

書いてあったのを取れと言っているのです。

○浅野座長

では、山本先生の御指摘どおり、この増加抑制はとらないということによろしいでしょうか。

次の部分も山本先生から御指摘いただいたところ、「肛門生殖突起間距離」については、事務局から、最近これを。

○山本専門委員

「突起」でなくて「結節」ですと前にも委員会で変更していただいたことがあるのですが。

○横山課長補佐

佐藤先生、いかがでしょう。

○佐藤委員長

これはフタル酸の評価をしたときでしょうか。アノゲニタルを「突起」だといって、そのときにどこかの学会でそう決めているという話になったのではないかと、かすかに記憶しているのですけれども。

○山本専門委員

獣医でも、獣医発生学では「結節」という言葉を使っている。前は「突起」だったのですけれども、この10年ぐらいは「結節」を使っているし、私は「結節」で教えているのですが。

別に固執はしませんけれども、今になって「突起」かと。

○佐藤委員長

外部の組織で標準的に決めているところがあれば、それに従えばいいのだらうと思います。

○山本専門委員

日本先天異常学会では「結節」になっています。

○佐藤委員長

日本先天異常学会では「結節」ですか。

学会で決めていれば、それに従えばいいと思います。

○浅野座長

それでは、ちょっと確認していただいて、適切な言葉にこれから統一していければいいかなと思います。

63ページの5行目の事務局のボックスに関しては、皆さんから事務局案に同意いただいておりますけれども、2番目、山本先生から農薬ドシエには確かにその記載がありますというところで、この部分の記載について事務局から返答がありますけれども、山本先生いかがでしょうか。

○山本専門委員

どちらでもいいのではないかと考えているのですが。

そのままでもいいです。

○浅野座長

事務局案どおりで変更なしということによろしいですか。

桑形先生お願いします。

○桑形専門委員

忘れないうちに、用語についてですけれども、日本先天異常学会が出版した用語集があって、山本先生はそちらで確認されてきたということなので、その表紙と引用元は後で事務局にお知らせしたいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

次に、64ページの発生毒性試験です。

ここの部分で、表67を修文いただいております。これは趾骨（シコツ）というのでしょうか。

山本先生お願いします。

○山本専門委員

桑形先生のほうでいいです。「指骨」の「指」を「趾」に変えたら「後肢」に決まっているので。

○浅野座長

ありがとうございます。

「後肢」も除いてというわけですね。「趾骨」ということで、事務局のほうはよろしいですか。

事務局の15行目のボックスです。1,000 mg/kg体重/日の母動物で体重増加抑制が認められたのですが、状況を考慮するとARfDのエンドポイントとしたのですが、これについて、桑形先生はエンドポイントとしなくていいと。みんな、しないでいいですね。

これについて、堀本先生お願いします。

○堀本座長代理

これは非常に軽度で、なおかつ群の平均値で有意差はついていないので、むしろ9日以降という形でつけたほうがいい。急性参照用量の根拠にするには弱いのではないかという判断です。

○浅野座長

ありがとうございました。

ほかの先生方も同様の意見ですよね。

そうすると、これが化合物のアシノナピル原体としては影響があるかもしれないというところで、ARfDの設定根拠にしていた唯一の試験なのですけれども、それについては特にARfDの根拠としないほうが良いということになります。

65ページの発生毒性試験、ウサギのところに行きたいと思います。ここも先生方より修文をいただいております。

66ページ、堀本先生から、これまで死亡例の所見を記載していましたかというところに関しては、これは記載していないのですよね。

○横山課長補佐

死亡動物の所見がわかるときは一応書いているのですけれども、ただ、死後変化みたいな、剤の投与の影響ではないものについては書かなくてよいというようにされておりました、今回のものがどちらか判断がつかなかったので書いた次第です。

○浅野座長

堀本先生、この点はいかがですか。

○堀本座長代理

この所見から見て、書く必要はないのではないかと思います。死亡の、特に、ここの所見は。

○浅野座長

肺の海綿状というものですか。そうですね。これは私も必要ないのではないかと思います。これは削除をお願いします。

山本先生からいただいているところにつきましてもお願いします。

いいですか。直っていますか。

堀本先生から、網かけ部分の流産についてコメントをお願いします。

○堀本座長代理

150 mg/kg体重/日と50 mg/kg体重/日で流産が出ているのですけれども、出方が違うので、50 mg/kg体重/日のほうは明らかにウサギで起こる流産という形で、投与によるものではないと判断していいと思いますので、ここは削除していいと思います。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいですか。

○桑形専門委員

予備試験でも100 mgで出ていないので、突発的なウサギに起きがちな流産と判断できると思います。

○浅野座長

では、ここは流産としてとらないと、毒性所見としてはとらないということでもよろしくお願いたします。

生殖発生につきましては、ほかに追加でコメント等はございますか。大丈夫ですか。ありがとうございました。

そうしましたら、生殖発生まで終わったところなのですけれども、その他の試験。

○横山課長補佐

会議時間は5時までですので、いかがでしょうか。

例えばなのですけれども、14. その他の試験について次回までに申請者に何か尋ねるとか、事務局で準備しておくようなことがございましたら、それを受けて、次回、御審議いただくという方法もあるかと思えます。

事務局からお問い合わせさせていただいていたのが、75ページの表77を御覧いただくと、3日間の投与で腎のPAS染色の陽性線維様物質というのがありまして、3日間で認められている影響なので、急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかというところをお問い合わせしていただきまして、先生方からは毒性学的な意義も不明で、しなくてよいという御意見をいただいていたと思います。

相磯先生からは、その部位についてお問い合わせさせていただいて、それについては、今回、回答が出ているところなのですけれども、14. その他の試験について、何かそういった点がございましたら確認いたしますが、いかがでしょうか。

○浅野座長

その他の試験の全体、*in vitro*リン脂質症の発症評価から含めて、追加で確認が必要な事項はありますか。

これはまた詳細に見て、来週中ぐらいに、何かあったら事務局のほうにメールで問い合わせよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

先ほど議論してきたリンパ腫の話とか、腎臓の所見について、これから申請者にどう対応していくのかということも含めて、また時間を置いて、メール上で話し合いながら進めていきたいと思いますが、それでよろしいですか。

ほかに遺伝毒性に関しては、先生方、先ほどの結論でよろしいでしょうか。

では、今後の進め方についてお願いします。

○横山課長補佐

次の部会が2月になりますので、ちょっと時間があきますので、まず、今日御審議いただいたところをきれいにいたしまして、申請者に問かけべきところも、こういう形でよいですかと、聞き方も難しそうでしたので、そこもあわせて、先生方にもう一度メールでお伺いさせていただきます。その際に、何かお気づきの点があればお知らせください。

次回、御審議いただく中で、今日話題にできなかった点がありますので、1点紹介させていただきます。

食品健康影響評価の中で、今回、急性参照用量、親化合物につきましては、毒性が弱くて、エンドポイントがないというように御判断いただきました。

一方、代謝物Cというのがありまして、今回、暴露評価対象物質に入れたらどうかと事務局のほうで挙げている物質で、ラットで認められるのですけれども、作物中で相当量の残留量が認められるというものです。

これの急性毒性試験の結果がありまして、親化合物に比べてかなり強いという状況がありまして、親化合物のほうでは急性参照用量を設定不要としている中で、Cは急性毒性試験ではあるのですが、300で1例死んでいるものになります。ですので、今回はこの点を追加で御検討いただきたいと考えているところです。その辺も、何か示せるように評価書を作って、まずは1回、この部会での内容ということで近日中にお送りさせていただきます。

引き続き、日程よろしいですか。

本部会につきましては、次回は2月7日水曜日を予定しております。

幹事会につきましては、12月21日木曜日、あと2月1日木曜日を予定しております。

以上になります。

○浅野座長

ありがとうございました。

今回のアシノナピルに関しましては継続審議となりますけれども、事務局から送っていただいた内容につきまして、引き続き御議論をよろしく願いいたしたいと思います。

このほか、事務局から何かありますか。ないですか。

そうしましたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上