

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第53回会合議事録

1. 日時 平成30年6月27日（水） 14:00～17:13

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（テトラニリプロール、ビフェナゼート）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)

本間座長、長野座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、中島専門委員、根岸専門委員

(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、宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、山本専門職、海上技術参与、鈴木技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 テトラニリプロール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ビフェナゼート農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 テトラニリプロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第53回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協

力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（テトラニリプロール、ビフェナゼート）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、よろしくをお願いします。

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2、テトラニリプロール農薬評価書（案）、

資料3、ビフェナゼート農薬評価書（案）、

資料4、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を2点御用意しております。テトラニリプロールのイヌの1年で認められた所見の御検討の際に御覧いただきたいと考えている資料でございます。

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いただければと思います。

○本間座長

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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いします。

○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。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

それでは、農薬（テトラニリプロール）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○山本専門職

資料2をお願いいたします。テトラニリプロール農薬評価書（案）でございます。

本剤につきましては、2018年2月14日、旧評価第三部会で御審議いただいております、その際に出された要求事項への回答が提出されましたので、御審議をお願いするものでございます。要求事項に関連する部分と未審議の部分、いただいたコメントを中心に御説明させていただきます。

剤の概要でございますが、8ページをお願いいたします。構造式等、記載のとおりでございます。本剤はアントラニルアミド構造を有する殺虫剤とされております。

10ページをお願いいたします。1. 動物体内運命試験でございます。審議済みのものでもございまして、加藤先生より、特にコメントはございませんといただいております。

18ページをお願いいたします。ラットの動物体内運命試験の T_{max} に関する記載についてですけれども、玉井先生より、 T_{max} は0.8及び1.4時間ということを御指摘いただきまして、8行目の本文のところ、「約1時間」というように「約」を追記いただいております。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。お願いいたします。

○本間座長

それでは、動物体内運命試験まで、意見があったのは玉井先生からの指摘だけですけれども、それ以外は特になくと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、次をお願いします。

○山本専門職

32ページをお願いいたします。2. 植物体内運命試験でございます。こちらは環境までいずれも審議済みでもございまして、與語先生、乾先生からコメントはありませんといただいております。

植物体内運命試験について、以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○本間座長

こちらも特に意見はないということで、よろしいでしょうか。

それでは、51ページの一般薬理試験の前まで特になくということで、その後、一般薬理試験は特に資料がないということで、急性毒性試験からお願いします。

○山本専門職

51ページから毒性でございます。今回、評価書案をお送りした際には、長野先生、川口先生、高橋先生から追加のコメントはない旨、御連絡をいただいております。

急性毒性試験につきましては51ページの11行目から記載がございまして、亜急性の前までいずれの試験も審議済みとなっておりますので、御意見はいただいております。

以上でございます。

○本間座長

こちら審議済みですので、次は亜急性毒性試験をお願いします。

○山本専門職

10. 亜急性毒性試験、52ページから54ページまでございますけれども、こちらにつきましても審議済みでございますので、特段御意見はいただいておりません。

以上です。

○本間座長

それでは、要求事項がありました54ページからの慢性毒性試験及び発がん性試験について、少し説明をお願いします。

○山本専門職

54ページ、20行目から長期の試験でございます。1つ目のイヌの1年間慢性毒性試験につきまして、要求事項が出されておりました。出された要求事項につきましては、56ページに記載がございます。イヌの試験につきましては、副腎のび慢性球状帯空胞化及び精子低形成/多巢性がみられておまして、投与量の増加に伴い発生頻度が増加していることから、所見の詳細等についての説明を含め、毒性学的意義を考察することというものでございまして、2つ目として、発生率の背景データの提出を求めるものでございました。

回答の概要といたしまして、まず、副腎のび慢性球状帯空胞化の所見に関しましては、56ページの下のところに書いておりますとおりで、副腎の重量に有意な変化が認められなかったということ、また、所見については球状帯細胞の泡沫様細胞質と核の中央配置喪失を特徴とした無処置のビーグル犬において球状帯や束状帯でよく観察される空胞化と考えられたというものでございました。

また、投与群ではび慢性にみられていること、頻度の増加が用量増加に伴って認められているということから、検体投与に起因していることを否定はできないということでありましたが、下のポツのところですけども、組織変化で障害性を示唆する変化が伴っていないこと、また、副腎球状帯で合成されると考えられる鉱質コルチコイドに関連するような尿量や尿比重、また、血漿イオン濃度の変化がないということ、血漿量の変動に伴うヘマトクリット値の変化も認められないというような説明がございました。

また、後ろのその他の試験に記載しておりますスクリーニング試験に関して、コルチゾールの合成に増加がみられたというような試験でございましたが、このイヌの試験において、コルチゾール合成の場合と考えられる束状帯では顕著な組織変化が認められておらず、血中グルコース濃度の変化もなかったということも説明がございました。

以上より、毒性学的意義は、本所見について低いというような回答が提出されております。

また、背景データといたしましては、球状帯空胞化の合計としては、雄で0～2例、雌で0～1例というデータが提出されております。

こちらにつきまして、代田先生、高橋先生、西川先生から、回答については了解したという旨、いただいております。

また、川口先生から副腎の所見に関する申請者の主張、検体投与の影響ではあるが、毒性学的意義は低いを了解しましたといただいております。

長野先生からは、毒性所見として取り扱うのが妥当と考えますといただいております、背景データから、最低用量群までび慢性球状帯空胞化が発生したと判定するのが妥当と思いますといただいております。

理由の中で、病理組織学的検査で形態変化が観察されているということ、また、背景データについては、背景データでみられているのがfocal又はmultifocalの球状帯空胞化だということを御指摘いただいております。ただ、背景データは例数が少ないことから、イヌの病理をよく見ている先生の意見を聞いたほうがよいと思いますということも御意見をいただいております。

続いて、精子についての回答でございますが、58ページに記載してございまして、試験施設の背景データで発生がみられるということ、所見については、変化の程度は範囲が自然発生性にみられたものと同等で、精巣の孤立した領域に限定されているということ、精細管や精巣上体管で異常精子及び細胞残渣は観察されておらず、精巣上体及び前立腺への影響は認められなかったということ、また、同等の用量で90日の試験が実施されておりますが、精子低形成は対照群でも認められており、投与群と対照群で差がなかったというような回答が提出されております。

また、背景データといたしましては、1年の試験では6試験で、雄で1～3例みられているという回答でございました。

こちらにつきましても先生方から、代田先生、高橋先生、西川先生からは、回答については了解した旨、コメントをいただいております。

また、川口先生から、精巣の所見に関する申請者の主張、投与による影響ではなくむしろ個体差によるもので、投与に関連しない変化を了解しましたといただいております。

また、長野先生からは、提出された回答から、投与による影響であることを否定できないと思いますといただいております、自然発生の変化と同質とは思いますが、提出された背景データで4例中4例の発生がみられたのが90日の1試験のみということを御指摘いただいております、また、精子低形成が両側性で認められているというようなことを御指摘いただいております。

こちらの所見について、事務局よりといたしまして、毒性所見としない案とする案を作成いたしております。

西川先生からは、こちらの副腎及び精巣の変化について、単なる影響か毒性か判断に迷うところですが、発生メカニズムが明確でないのであれば、長野先生が指摘されるように毒性として評価することを検討する必要があるかもしれません。結論は当日の議論に委ねますというコメントをいただいております。

○本間座長

ここで1回切ります。少し問題点がありましたので、今の点について時間をとって議論したいと思います。

イヌの1年間慢性毒性試験につきまして、要求事項として、副腎のび慢性球状帯空胞化所見と精子の低形成/多巢性所見について、2点回答がありました。それについて、それぞれの先生から回答に対するコメントがありましたので、これについて、それぞれの毒性の先生に御意見を聞きたいと思います。

まずは最初の副腎のほうですけれども、この回答に関しては代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

ここに書いてありますように、検体投与の影響であるということは確かかなと考えられますが、それを反映したような生体影響の明確なものが認められないということですので、この判断を了承したいと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

高橋先生はいかがでしょう。

○高橋専門委員

私も今、代田先生がおっしゃったことと同じ意見です。検体の影響とは考えられますけれども、副腎、特にアルドステロン等の話でいけば、血液生化学検査で何か影響があると考えたのですが、影響は認められず、病理で変化がみられるので検体の影響と考えます。毒性ととるかの判断は、西川先生もコメントされていますけれども、毒性ととったほうがいいのではと考えます。

○本間座長

川口先生はいかがでしょう。

○川口専門委員

長野先生の主張ももっともだと思うのですけれども、血液の変化とかヘマトクリット値の変化もないということから、影響は影響なのではと思うのですが、毒性としていいかどうかというのは、申請者の毒性としないというのでもいいのかなと思っています。ただ、安全サイドに立つと、毒性ととっておいても問題はないのではないかと考えています。

○本間座長

長野先生はほかの先生とかなり違う意見のようですけれども、御意見をお願いします。

○長野座長代理

まず、影響かどうかということについては、この背景データを見ると、回答の中の8ページ目のところを見ますと、球状帯での空胞化。

○横山課長補佐

今、長野先生には、この薄い回答書のほうの8ページということで御説明いただい

ます。

○長野座長代理

この上の1年目のデータを見ますと、一番上の欄が“zona glomerulosa vacuolation: diffuse”ですけれども、6つの試験で雄、雌ともに一例もないのですね。その下の90日のほうも、上のほうが副腎で、その一番上がvacuolationのin the zona glomerulosaで、これがdiffuseを含む空胞化だと思っておりますが、これも12試験あって、雄、雌のうちの雄の1例しか出ていないということで、投与による影響は否定できないということだと思えます。

問題は毒性所見かどうかということなのですが、私は形態的变化が出ているので、そういう面でこれを毒性ではないと言うのは難しいのかなと思えます。申請者はヒトへの外挿性についていろいろ議論してくれてはいるのですけれども、申請者も言っているように、副腎でのステロイドの合成については、イヌはヒト型ということで、簡単にイヌのデータで出たこの形態的变化を毒性ではないと言うのは、私は厳しいような気がしております。

○本間座長

長野先生としては、このび漫性の球状帯空胞化を毒性の所見としてとるべきという考えのようではございますけれども、ほかの先生の御意見はどうでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

まず、投与の影響というのはあると思うのですが、大切なのはアドバース、うちはNOAEL判断で、NOEL判断ではございませんので、そこはしっかり先生方に議論をしていただきたい。

ただ、重量が上がっていないのですね。もともと副腎というのは、脂肪のある組織です。脂肪があるのが当たり前であって、脂肪がないほうが問題である。これはリピッドディプレッションというのは非常に強いストレスが起きたとき、これは非常にエマージェンシーモードにかかっていると病理は判断いたします。病理の先生は、自分たちが判断されているから形態をすごく重視されますけれども、重量が動かないような変化についてどうなのでしょう。副腎の束状帯というのは一番面積の広いところですから、どの程度の影響だったかということをお先生方に、これは非常にシリアスな、ばんばんに脂肪が蓄積して動きがたいぐらい動いているようなものなのかなと思えますと、多分、重量が動かないということはそんなに激しいものではないということは容易に想像がつくというようには思うのですけれども、ポイントはアドバースかアドバースではないかという御判断をお先生方にさせていただきたいと思っております。

○本間座長

今の重量の問題に関しては机上配布資料がありますので、そちらのほうを説明していただけますか。

○山本専門職

机上配布資料1といたしまして、副腎の臓器重量の個体別表を御用意しております。1ページ目が雄の副腎絶対重量の表でございますが、下線を引いた部分がび慢性球状帯空胞化がみられた個体でございます。2ページ目が雌の絶対重量でございます。

○本間座長

この辺に關しまして、長野先生から解説していただけますか。

○長野座長代理

私はこのデータを見ますと、体重比で言いますと、3ページに雄の副腎の体重比が出ておまして、一番左が副腎です。その中でこの線が引いてあるのが空胞化のある例だそうです。そうすると、この中で大きさが大きそうなものというのは、例えば2群の2M0012、これが0.022、それから、その一番上の4M0027、4M0028というのが、上から3匹、一番重いものですが、この3匹とも空胞化があります。そういう意味では、やや大きいのかもしれないなというような気はしました。

では、雌はどうかというと、4ページに出ております。この中で体重比が0.02を超えるものというのは、2群の一番上の2F0013、これは空胞化がありません。それに対して、もうちょっと下の3群の3F0021、これが0.025でやや重い。それから、4群は下3匹、0030から0032までが0.020、0.022、0.021というように0.02を超えているということで、やや重いのではないかと思いました。

○吉田委員

先生は用量を御覧になりましたか。これは650 ppmと12,800 ppm、20倍の用量比を反映していると先生はお考えでしょうか。

○長野座長代理

用量の差に比べてはそれほど発生率が増えていないですね。おっしゃるとおりです。

○吉田委員

やはり用量というのは非常に重要なポイントになると思うのです。これが非常にステイプな用量設定をしているのであれば、そういうこともあるのかなと思うのですけれども、20倍ですね。先生は上がっているように思われると言いますけれども、むしろぱっと見ると、イヌは絶対重量でみるほうが個体差が、体重が、そもそもコントロールだって2 kgも違いますね。2 kg違ったらもともと大きさが違いますね。

○長野座長代理

したがって、体重比でみたほうがいいと思います。

○吉田委員

イヌは両方見なければいけないので、絶対重量はげっ歯類よりずっと重要です。拝見しますと、例えば2M0012という個体がありますけれども、これはほかの倍ぐらいあるのですね。むしろこれは通常のデータよりも普通は範囲を超えている、対照群だろうが何だろうかとみるような値が込み込みで入っている。それで、1Mでも1.847という個体が1M0004でありますね。そう思うと、それでこれは増えているというように重量で私は到底思えな

いのですけれども、どうでしょうか。少なくとも、2群は増えていないだろうと。2.260とありますけれども、だから、これが空胞化が非常に著しいわけではございませんですね。少なくとも形態とは一致しない。次の群にしても、低いのは1.077という個体がございます、これは対照群より300 mgですけれども、低いという形で、どうもあまりドーズレスポンスは、少なくとも3群までははっきりしないだろうと、私はそのようにこのデータを拝見しました。

○本間座長

山添先生、どうぞ。

○山添委員

なかなか難しいのですけれども、この薬物が副腎に本当に行っているのかどうかということなのですが、代謝の31ページの表5の1の24というものを見ていただけますか。

○横山課長補佐

毒性というタブの中に入っています。最初のほうが代謝です。

○本間座長

何ページでしたか。

○山添委員

代謝の30ページと31ページです。そのところに、投与72時間後の組織内分布の放射能の分布が出ています。雄、雌のデータが右側のページがあります。そのところで、上で血球と血漿、スタンダードの値がこれくらいだと血中濃度を見ていただいて、下がっていただいて、肝臓のところへ行けば、肝臓に薬物が非常にたくさん残っているというのがおわかりになると思いますが、それと腎臓ですね。それと、もう一つ子宮の下のところ副腎とあるのですが、すごく低くて、雄ではすごく低くて、雌でもかなり低い。だから、このもの自身は、薬物としては少なくとも放射能としては非常に行きにくいですね。後で出てくる精巢の件もそうですが、薬物そのものとして出ていきにくい、放射能としては残っていないという感じなのです。

では、何がどうなのだという話になったときに、この代謝をよく見ていくと、実はこの物質の構造式で言うと一番上のところに、アミドがあってNメチル体があるのですが、これはアミドのNメチル体の特有の代謝なのですが、メチル基が酸化されても、脱メチル化が起きないで、CH₂OHが残るのです。評価書だと8ページに構造式があると思います。代謝物の図は代謝の18ページ、もう少し前のページを見ていただいて、そのところに代謝の18というもの、代謝の構造式がいっぱい出ているところがあると思いますが、そのところの左側の列の上から3つ目にM3というものがあります。これが比較的多い代謝物です。そのM3のところを見ていただくと、一番上のところにアミド基があって、その隣にCH₂OHのまま残っていますね。つまり、これはホルムアルデヒドのドナーなのです。

それでは、これはどちらかというところ、組織にホルムアルデヒドをドナーとして供給する側なので、もしそうだとすれば、放射能はなくていいのですね。ホルムアルデヒドとして

供給されていれば。それで何かを起こすのであれば可能性はあるかなど、代謝の面から見るとそういう感じになります。

逆に言うと、用量が非常に高いときには、このホルムアルデヒドのドナーがそこまで行って、ホルムアルデヒド等を放出して何らかの組織ダメージを起こす可能性はあるけれども、もともと薬物自身が副腎等に行く可能性は非常に低いタイプの化合物だと。そのプロファイルから見て、毒性の結果をどう考えるかを先生方で考えていただければと思います。

○本間座長

ホルムアルデヒドのドナーとしての毒性がある可能性はあるけれども、その量は極めて低いということですか。

○山添委員

結局ホルムアルデヒド自身としては行かなくて、脂溶性がある程度あるのでくっついたまま行ってしまうわけですね。そのところで、多分、組織で外れてしまうので、データから見ると放射能としては残っていない。だから、場合によってはそのようにトキシックな可能性のあるホルムアルデヒドは一部行く可能性はある。だけれども、その用量をどう考えるか。

○本間座長

検体の影響だと考えることは妥当だということですね。

○山添委員

もちろんそこからドナーで供給されるから、そういうことですね。

○本間座長

わかりました。

今の代謝の話と先ほどあった比重量の話と、あわせて、今のび漫性の球状帯空胞化というのをまた毒性の先生方に御意見をお伺いしたいのですけれども、いかがでしょうか。

○中島専門委員

これは実際に組織の写真はないのですか。

○吉田委員

先生、申しわけないのですが、GLP試験でやられているというものに対して、全て組織の写真を出してくださいということは難しいのです。ですから、組織所見から、エキスパートがこういう像だなと判断すると。全ての組織写真を出すことは不可能ということになりますので、よろしくお願いします。

問題はアドバースかどうかというところですね。これが起きたことで、起きたことは皆さんいいのですけれども、これが一体どういう影響を及ぼしているかなということを先生方に御考察をさせていただいて、少なくともイヌだけであって、げっ歯類にはほとんど起きていない。また、げっ歯類ではほとんど生殖発生の影響は、かなり高いドーズでも見られていないというのが、この剤のプロファイルというようには思っていますけれども、代田先生あたりのほうがそのあたりはお詳しいと。

○代田専門委員

病理の先生に教えていただきたいのですけれども、副腎のこういった所見というのは、この剤ではなくて、こういった所見で見られるもので何か重篤な毒性を伴うようなものは御経験がおありだったら教えていただきたいのですが。

○長野座長代理

まず所見なのですけれども、56ページの回答の概要のところ所見が書いてありまして、本所見は球状帯細胞の泡沫様細胞質と核の中央配置喪失を特徴としているという、これは一般的な脂肪の増加ですね。そういう意味では変性とか、そういうものとは違うような気はしているのです。ただ、私はイヌについて知らないのです、誰かイヌに詳しい人がいたら、これはひょっとしたらたまたま背景データではほとんど少ないのですけれども、本当はもっとある可能性もあるのかなということで、イヌに詳しい川口先生あたり、御存知ないでしょうか。

○本間座長

どうでしょうか。

○川口専門委員

私はブタが得意で、イヌはあまり。

○吉田委員

文献的にはあまりコントロールには出ないだろうと、それはみられてはいないようではございます。ですから、投与による影響であることは今回は考えられ得るのですけれども、ただ、典型的な脂肪化の例ですね。

代田先生への御回答なのですけれども、先ほど申し上げましたように、重量、いわゆる細胞質に全然脂肪がなくなって好酸性化したときはこれは非常に強い毒性だと思って、それは医薬品であろうが、どんな化学物質であろうが、非常に重篤な毒性だろうと病理は一般的に判断してきたと思うのですが、先生はいかがでしょう。

ですから、私は副腎がというのは、フォスホオリピドシスあたりでもあまり副腎にはそうは出ないと思いますし、あとは副腎への毒性で強いのは、例えば出血とか壊死とかということが起きたときは致死的です。そのぐらいでしょうか。ですから、脂肪化があって、それがかなりアドバースな影響だというのは、少なくとも私のイヌの毒性試験からは経験がございません。

○川口専門委員

ちなみにブタですと、脂肪が沈着する病態を作れまして、そのときに必ず重量が上がります。今回、イヌの副腎は重量がきれいに相関していないように思えるので、影響とは言えると思うのですけれども、毒性と言っていいかどうかは微妙かもしれないですね。

○本間座長

代田先生。

○代田専門委員

副腎はそういうステロイドを合成するところですから、脂質の取り込みも細胞の中にあるので、そういったものが亢進してみえているのかもしれないのですが、メカニズムはわからないものの、先ほどもお話ししましたが、それを反映するような何か毒性変化、生体への影響が付随しているかどうかとか、あるいはこういった事例があると何か強い毒性を示唆するような影響がかつてあったとかとか、そのようなことを判断すると毒性という変化ではないのかなと、皆さんの御意見を伺ってみるとそうかなと考えておりますが。

○本間座長

中島先生、いかがですか。

○中島専門委員

ちょっと、すみません。

○本間座長

高橋先生。

○高橋専門委員

難しいのですけれども、投与の影響ではあると考えます。先ほど長野先生がおっしゃったようなことも私は同意するところではございますが、副腎の場合は副腎だけで機能しているわけではなくて、フィードバックがございまして、先ほど用量との相関というものがございましたけれども、そのフィードバックが破綻するようなどころまではいっていないので、この程度でおさまっているのかなと思います。ですから、そこから先、これより用量を上げた場合には起こるのかもしれないのですけれども、多分、副腎への影響があって、そこでまだフィードバックの経路が生きていることでここでとどまっていると考えたら、毒性影響と私は考えるのですけれども、どうですか。

○本間座長

毒性影響ととってよろしいとお考えですね。

○高橋専門委員

はい。

○吉田委員

高橋先生は、これはいわゆるホメオスタシスと言ったら変なのですけれども、フィードバックから超えてしまったと御判断されたかと。

○高橋専門委員

フィードバックで調節できる範囲を超えてはいないとは思いますが、ただ、この範囲でとどまっている。だから、すごく重量が増える用量ではフィードバックも破綻しているような状態でないところまでにはならないと思うのですけれども、そのベースというか、そこがちょうどフィードバックで調節できる閾値で影響が出てきているのではないかと。安全側にとった場合にはそのように、ちょっとわからないのですけれども、毒性影響としたほうがいいのかと私は思うのです。

○吉田委員

安全側というのは、これは何回も言っていますが、NOEL判断ではないので、農薬というのはこれだけデータがあるものですから、NOAEL判断ということで御判断いただきたいというのが、繰り返し申し上げるのですけれども。

○高橋専門委員

農薬の場合のアドバースというのが私にはわかりにくいです。どこでアドバースと考えるのかというのが私はちょっとわからなくて、そこがいつも私自身が困るところではあるのですが。

○吉田委員

基本的には、今、先生がまさしくおっしゃった、生体の持っているファンクションというものが大きく外に外れていないというものについては、アドバースと動物試験においても言わない。もう一つのアドバースという定義は、ヒトに対してアドバースかどうかということですが、まず、その前に、これは動物にとってアドバースかどうかということも判断していただかなければいけないので、今の先生のお話を聞いている限り、ヒトのことはさておき、生体の恒常性の維持機能の中だとすると、これはまさしくアダプティブといいますか、そういう御定義のままかなと思って、なるほど、そう考えたらいいのかなと思っていたのですけれども。

○高橋専門委員

逆に調節する軸があったとして、通常ならばその中で生体が動いているわけですが、その軸を完全に乱したら、それは明らかに影響、毒性ですね。だけれども、それがずれることでいつもと違うような調節の仕方をされるということ自体が既に私は影響かと考えるのです。例えば内分泌攪乱とかでもそういうことだと思えるのですけれども。

○吉田委員

内分泌攪乱のことは置いておいていただいて、これは例えば肝肥大等もそうでしたし、いろいろなパターンがあると思うのですけれども、肝肥大などは非常に典型的なパターンかもしれないのですが、ここで何かアドバースとアダプティブの定義というのは非常にあれなのですが。

あともう一つ、今回のポイントは用量のことではないかと思うのです。例えばこれが用量相関性を持って変化が重篤化している、20倍差がありますから、上がってくれたらこの辺で線を引きましょうかということになるのですけれども、一番低い数十のところから1,000ぐらいの、これはもうこれ以上投与を上げることは意味がないよねというところまでほぼ同じような、ほとんどドーズレスポンスのないような変化に対してどう考えましょうかということも一つのポイントとしてあると思うのです。対照群には出ていないけれども。そういう場合は、もし本当にこれが何か次に起こすのであれば、用量は20倍も違うわけですから、どこかで強くなっていたっていいですね。そういうのもない。では、これはサチュレートしているかということどうもそういう変化でも、650あたりはそうサチュレートはしていないだろうと考えますと、果たしてこれがイヌにとって悪影響を及ぼしてい

るような変化なのかというのは、非常に私の中では疑問です。

○本間座長

残念ながら座長は毒性の専門家ではありませんので、私のほうで特に決定的な意見はありませんが、これまでの皆さんのご意見から聞くと、高橋先生と長野先生は毒性影響ととったほうが妥当であると。ほかの先生は、これはいわゆるアダプティブレスポンスだということで毒性とはとらないという意見に分かれたのではないかと思いますけれども、長野先生、追加でさらに御意見はありますか。

○長野座長代理

毒性というか、毒性でないとは言えないというのが、私の意見ですね。

○高橋専門委員

私も毒性でないと言えないというところですね。

○本間座長

では、毒性学的意義は低いと考えていいということですか。そうであれば、特にとる必要がない気もするのですけれども。

○長野座長代理

その辺の、例えば肝肥大でしたら長い歴史といろいろな材料があって、アダプティブということで、今、やっと毒性でないという結論が出てきましたね。まだこれは発展途上の問題かと思えます。

○吉田委員

これはエクスキューズになってしまうのですけれども、この投与の影響で、マージナルな影響だと考えた。ただ、例えばADIなどの設定に関しては、基本的にヒトへの外挿可能な一番感受性の高いエンドポイントで決めようとなったときには、これは適切ではないといった御判断をしていただくというのも一つの方法としてはあります。

と申しますのは、この剤の全体の特性としては、非常に毒性が弱いのです。イヌでぼつぼつというのが出てきていますけれども、90日でもあまりそうはっきりした変化は低い用量ではみえていないという、全体の毒性プロファイル、あるいは代謝のプロファイル、代謝物のことなど、全体をあわせて考えていただくと、生殖発生毒性もない、催奇形性もないといった状態において、それが1,000でないということに対して、この10で起きるこの変化が本当にアドバースなのかなということはありませんけれども、ある意味ではマージナルだけれども、これが一番センシティブでないならば、これをエンドポイントとして使わないというのは、一つの選択肢としては、これは評価なので、レビューではないので、あるとは思っております。

○本間座長

確かにこれを毒性ととるかをとらないかによってADIが変わりますので、その辺は慎重に考えたほうがよろしいかと思います。

今、吉田先生から意見がありました。果たして毒性ととったとしても、ADIの根拠と

なるような毒性とすべきかどうかということについては、高橋先生と長野先生、どういった御意見をお持ちでしょうか。

○長野座長代理

結局、その辺の材料がないのですね。メカニズムがもっとしっかりしているならば、もっと結論としては出るのでしょうかけれども、そこまでの材料がなくて、その状態で手探りなのかなというところですね。

○吉田委員

これはもう追加要求を一回出して、そのときにそれはお出しいただくべきことではなかったか。では、どういうメカニズム試験をしたらこのことがクリアになるのか、どういうタイプの試験、どういう項目をはかる、そこまできっちり指示をしないと、もう一回追加要求をする場合は、こちらとしてもそれなりにちゃんとしたサイエンティフィックな意見のもとに、こういう理由なのでということで、もう一回イヌの試験を再現することはまず不可能ですから、もし先生のほうでこういう試験を一個でもしてもらったらここはクリアになる、明らかにクリアになるだろうという御提案があるならば、ぜひ我々に教えていただければありがたい。データがないといたら、幾つデータを出したらいいのだということになりますので、そのあたりもし先生の御意見があれば、ぜひ承りたいと思います。

○長野座長代理

今、吉田先生、このような副腎の球状帯に脂肪なり空胞が増えるような物質ですけれども、ほかにもうちょっと例はないでしょうか。そうすれば、結局そちらからのデータからある程度予測はできると思うのですけれども。

○吉田委員

先生、今回、球状帯で出ているのはあると思います。イヌは比較的副腎の脂肪化はある。ただ、そのコンパウンドのケミカルの形によって、モードオブアクションによってどう考えるのかというのはそれぞれ違います。むしろこの「〇〇リプロール」というのは複数出ている、もしそこに毒性のプロファイルのシミラリティーがあるのであれば、「〇〇リプロール」というものを既に数剤評価していると思いますので、それに対して調べるというのも一つの手かもしれませんが、だからといって、これの用量相関性のない変化についてまで答えが出るというのはなかなか難しいので、多分共通なのは非常に毒性が弱いということと、肝肥大を起こすというぐらいしか私の記憶としてはないのですけれども。

○本間座長

どうぞ。

○高橋専門委員

長野先生のおっしゃることも評価には必要ですけれども、この事業者からいただいたデータの中で、事業者自体が否定はしているのですが、*in vitro*の系でステロイドホルモンの合成能が上がっているというデータがございますね。こちらのほうは不死化しているとは

いえ一応ヒトを使っていて、それがヒトの中のものをそのまま反映しているとは私も思いませんが、そのようなものでメカニズム的なことは実験はされていると。

先ほどの山添先生からのお話ですと、これは*in vivo*では副腎にもものとしては行ってないということですね。

○山添委員

そのままでは。

○高橋専門委員

そのままの形では行ってないと。*vitro*の系の場合は、多分直接振りかけているし、*in vivo*ではタンパクの結合とか、動態に係るファクターにより、そのままの形では副腎に曝露されることはないけれども、*in vitro*では直接曝露されることによる影響が出ているのかもしれないということを考えると、本物質は副腎に対してコルチゾールの合成を増やすようなポテンシャルは持っているとは思いますが、先ほどの山添先生が考察されたようなことで*in vivo*では動態的に副腎に曝露されないのこの程度でおさまっているということと、もう一つは、副腎の場合はフィードバックもありますので、影響があったとしても、ある範囲の中におさまっていると考えますと、どうなのでしょう。難しいとは思いますが、先ほどのアドバイスのことでは、除いてもいいのかもしれないです。このメカニズムの話からいくと、ポテンシャル的にはあるかもしれないですけれども。

○本間座長

事務局のほうで何か資料を見つけたのでしょうか。

○横山課長補佐

過去に審議いただいた剤で、副腎皮質の束状帯にび慢性小型空胞が観察されたものがあったのですが、同じ系統の剤です。それは毒性影響とは判断されていなくて、理由までたどり着いていないので、もうちょっとお待ちください。

○吉田委員

束状帯。

○横山課長補佐

束状帯です。球状帯ではないです。

○本間座長

どうですか。一旦調べてもらって、ここの部分はペンディングにして次に進みますか。では、引き続きその情報をお願いします。

もう一点、精子の低形成と多巣性所見についての回答も出ております。こちらのほうの回答に関しては、代田先生、高橋先生、西川先生からは了承したということ、川口先生からも恐らく個体差によるものであるということで毒性とは考えにくいということですが、長野先生からは投与による影響を否定できないと考えておりますということです。こちらのほうも長野先生、少しお話しただけですか。

○長野座長代理

こちらのほうも、背景データを見ますと、先ほどと同じ資料の8ページ目と9ページ目に出ていますけれども、今回のように4分の4出ているというのではない、90日のデータの12例中の1例しかないということで、普通ではあり得ないのではないかと思います。ただし、こちらのほうは吉田先生がおっしゃるみたいに、まさに用量との相関がないのです。そういう意味で、こちらは感覚的には違うような気がします。focalな変化ですし。

○本間座長

わかりました。

では、コメントには毒性ということを書かれましたけれども、長野先生としては用量相関性もないということで、特にこれに関しては毒性ととらなくてもいいという、ほかの先生と同意見ということですね。

○長野座長代理

そうですね。

○本間座長

ほかの先生もこの問題に関してはそれでよろしいでしょうか。

では、少なくとも回答に関して、この精子の低形成と多巢性の所見に関しては、特に問題ないということにいたします。最初の副腎び漫性球状帯空胞化、これについては引き続きまた議論したいと思っておりますけれども、どうですか。

○横山課長補佐

先ほどの回答は今、してしまいますか。

○本間座長

わかるようでしたら、ここでけりをつけたいと思います。

○横山課長補佐

では、説明します。球状帯ではなくて副腎皮質び漫性小型空胞というのがラットで認められているという過去の例がありました。その剤については、電子顕微鏡でさらに確認をした結果、その空胞が脂肪滴であることを確認して、さらに血清中のコルチコステロン濃度を、検体も投与して、それを皮下投与して濃度を測ったのだけれども、影響がなかったということをもって毒性影響ではないと判断している過去の事例はありました。

○本間座長

これは毒性の先生、参考になる情報でしょうか。

どうぞ。

○代田専門委員

恐らくその判断となったのは、形態学的に、つまり、何らかの刺激があつてストロイド合成をしようとしている像がみえてはいるけれども、それがアウトプットとしてホルモンの形で分泌がされていないから、毒性影響と判断しなかったというような御議論なのかなと。

束状帯、球状帯、それぞれ作っているものは違うわけですが、先ほどおっしゃったように *in vitro* の試験などを見ると、何か直接の刺激作用がこの剤にはあるだろうと。だけれども、結果として今回、ホルモンの測定がイヌの試験ではされていないですね。されていないけれども、ここから先は私の意見ですが、それを反映するような生体の変化がないから、これは毒性と考へなくてもよろしいのではないかとこのところだと思ひます。

○本間座長

では、前回そういった事例があったような場合では毒性ととらなかつたということで、これはある種の参考となる事例だと思ひますけれども、長野先生、どう考へますか。そういった過去の例があったということですが、

○長野座長代理

過去の例は、それはラットの場合ですし、結びつかないのかなと思ひます。

○吉田委員

この剤は血中濃度を測っていますね。それで、例えば血中濃度が20倍ではないですが、ちゃんと用量相関性に1年投与しても上がっていますね。それでこの変化というのが私の中で、これは最後に用量相関性というのは毒性を評価するときに非常に重要なポイントではないかと思ひます。こういう全く用量相関性がない、程度も上がっていないというような変化に対してどう捉えるかということだと思ひます。もう650 ppmでマックスに行ってしまったのかということですが、どうもそうとはなかなか思ひ切れません。だから、投与による影響ということはよいでしょう。ただ、だからといって、これで何かホルモンが動いたなりによって、次のことを起こしているとは思ひえないのではないかと代田先生の御意見は、非常に私としては科学的にリーズナブルではないかと思ひますが、なかなかそうは御解釈いただけないでしょうか。

○長野座長代理

今の用量相関性なのですが、先に行つてしまひますが、このヒトの細胞を使ったホルモン濃度の測定がありますね。これを見ると、用量にかなり差があるのですが、かなり下のほうから動いていますでしょう。一番都合のいいデータというのは、代謝物のM22のエストラジオールを見ると。

○吉田委員

これはM22の話ですか。M22で評価しますか、先生。

○長野座長代理

だから、例えば私にとって都合がいいデータという意味です。そういう意味で、例えばM22ですと、濃度が0.3のときが114で増えている。一番上が12でちょうど40倍ですね。これで181という、かなり下のほうまでだらだらと行つているなというデータがあると思ひます。

○吉田委員

先生、これは代田先生に御解説いただいたほうがいいと思ひますけれども、ホルモン

のデータというのはどうなのでしょう。例えばALPとか、そういう血液生化学とは少し違うような、だから、有意差があれば何でも投与による、100が101になって、それが有意差があるから有意かという、先生、いかがなのでしょう。 *vitro*系ですけれども。

○代田専門委員

この *in vitro*、私も最初に意見をいろいろ書きましたのは、実は最小血中濃度に等しい量を適用すると、ちゃんと反応する。だから、ちょっと心配ですねということで前回議論があったわけですけれども、先ほどの山添先生のお話を伺って、高橋先生のディスカッションがそうなのかなと思いました。つまり、直接適用すると、ポテンシーとしては持っているのだけれども、 *in vivo*で暴露するとなかなか届きにくいから、最高用量あたりのところでやっとなりとして、ステロイド合成を頑張らましようというところでコレステロールの取り込みが増えて、脂肪滴が細胞の中に増えてくるというような状況になっているのかなと。

ただ、それがここで出ている、 *in vitro*で出てきた、最小血中濃度で出てきた有意な差程度のものなのか、それとも最高濃度を入れたときに出てきた量なのかということはあると思いますけれども、先ほどの山添先生のお話や変化の程度を見てみると、届きにくい。ポテンシーはあるけれども、作用しづらい。やっとなりたくさん投与して、ちょっと動き始めた。この動き始めたところをどう見るかということだと思っております。

それを影響とすることかどうかということですが、一般的にホルモンは何かがあったときに変化しやすいように割と刺激に対して応答というのはよくしますので、ある程度のところを超えてしまえば、反応は必ず *in vitro*ではきちんと出てくるものだと思います。ただ、それが生理作用となるかどうか、生理作用として明確なものになるか。例えば子宮の重量が増えてくるとか、性周期が変わってくるとか、そういうところになるかどうかというのは、またもうちょっと量の問題があるかと思っております。というようなところですが、すみません。

○本間座長

皆様からいろいろな意見が出されました。私としては、この状態でこれを毒性ととるのはなかなか難しいのではないかと思いますけれども、ただ、仮にさらに事業者へ何らかの試験を要求することが可能であれば、どういったものがあって、それによって長野先生の懸念が払拭されるようなものがあれば考えたいと思うのですが、どうでしょうか。今、このままペンディングにしてもなかなか解決しないのではないかと思います。どうでしょうか。毒性ととらないという形で進めてもよろしいでしょうか。

○長野座長代理

高橋先生、いいですか。

○高橋専門委員

難しいですけれども。

○本間座長

あくまでADIの根拠としての毒性です。これはADIの根拠になりますので、かなり重要

なポイントです。

○高橋専門委員

山添先生にお尋ねしたいのですけれども、これは副腎に行きにくい理由とかというのは、考察はございますか。

○山添委員

別に化合物でもないのですけれども、多分この分布を見てみると、肝臓にほとんど捕まっている。この農薬を考えた場合、食べ物と一緒に取り込んだ場合に、門脈を通過して肝臓をすり抜けて全身に分布するわけですね。このパターンを見ると、肝臓にほとんど捕まっているのです。それで胆汁に排泄され、ただ、その間に代謝はそれほど早くないので、ずっと肝臓にとどまっているから、肝臓だけが非常に分布が大きい、量が多い。その一部は腎臓を介して出ていっている。そして、どうしても漏れ出てきて、循環血流中に入った分がごく一部、全身に少しずつ行って、とどまってしまっている。その長期の作用をどう見るかというパターンだと思うのです。

実際に残留農薬として暴露を考えた場合、その想定をした場合には、ほとんどの場合は肝臓に入ったとしても肝臓でトラップをされていて、全身にほとんど分布をしないタイプの化合物と考えてもいいのではないかとというのが私の考えです。

○本間座長

ありがとうございます。

○高橋専門委員

ありがとうございます。

そうしますと、難しいですね。恐らく *in vitro* の試験系の結果から考えますと、ステロイドホルモン合成へ影響するポテンシャルは持っていると思います。これはメカニズム研究的にはあると思うのですけれども、それはハザードであって、暴露ということの評価を重ねますと、山添先生が今、おっしゃるように、体の中の副腎の中には行きにくい。そうすると、結局のところ、起きにくいわけですね。一番上の用量で曝露した場合には、ある程度の量が少しくることによって、副腎への毒性が少しは出てきて、こういう状態になっているのかもしれないですね。ただ、そこはフィードバックもあるので、この程度でおさまっている。逆に *vitro* の系の場合はフィードバックはないですから、ステロイドホルモンをどんどんつくるだけということもあって見やすい。そう考えますと、ADIのエンドポイントとしてとらなくてもいいのかなと考えますが、どうですか。

○長野座長代理

了解しました。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、1時間ほどこれについて議論しましたけれども、第四部会としては、議論された副腎のび慢性球状帯空胞化と精子低形成/多巢性に関しては、毒性所見としてとらない

ということで、評価書の55ページの案1という形で進めたいと思います。

議論の内容については、幹事会のほうでも十分にそこでまた御紹介していただければと思います。

それでは、進めさせていただきます。ADIのことについては、また最後に議論しますので、よろしくお願いいたします。

○吉田委員

先生、1時間議論していただいたので、どうしてそのように結論したのかというのは、できればイヌのところの数行でいいので記入をしていただくと、もし同じことが次に起きたときに大変助かるかなというように思います。

○本間座長

それは議論の結果を評価書の中に盛り込むということですか。

○吉田委員

そうですね。

○本間座長

その辺の文章については、事務局にお任せしてよろしいですか。

○横山課長補佐

今日終わるまでに素案をつくりまして、少しもんでいただいたほうがよろしいかと思えます。

○本間座長

よろしくお願いいたします。

それでは、次に行きます。59ページ、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験から、お願いします。

○山本専門職

59ページのラットの併合試験につきましては、審議済みの試験でございまして、特段御意見はいただいておりません。

60ページの14行目から、マウスの発がん性試験がございまして、こちらは要求事項が出されておりました。要求事項については61ページに記載がございまして、こちらはマウスの試験で副腎絶対及び比重量増加が認められておりまして、こちらの毒性学的意義を考察することというものでございました。こちらにつきましては、中間と殺群で絶対及び比重量に有意な変化が認められなかったこと、また、最終と殺群においても用量相関性が認められないという説明がございました。

先生方からコメントをいただいております。回答については了解しましたというコメントですとか、川口先生から申請者の主張、検体の影響ではないを了解しましたと。

また、長野先生からも、投与による毒性所見としなくてよいと思いますということで、長野先生からは理由として、病理組織学的検査で形態変化が観察されていないこと、また、高用量群と低用量群で値が類似していること等を挙げていただいております。

先生方からいただいたコメントを踏まえまして、雌でみられた副腎絶対及び比重量増加について、毒性所見としない案にしております。

慢性毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

18か月間の発がん性試験について要求事項が出されて、その回答について、全ての先生において了承されたということですのでけれども、回答された先生、特にほかに御意見はありますか。よろしいですか。

では、これはこのままということで進めたいと思います。ありがとうございました。

それでは、62ページの生殖発生毒性試験、お願いします。

○山本専門職

62ページの2行目から、12. 生殖発生毒性試験でございます。こちらもいずれも審議済みの試験でございます。

中島先生からコメントはありませんといただいております、試験の記載の順序が変わってしまっておりまして、そちらについて御指摘いただきました。修正いたしております。ありがとうございました。

○本間座長

中島先生、ほかに特にはないですか。

○中島専門委員

特には。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、64ページ、遺伝毒性試験、お願いします。

○山本専門職

13. 遺伝毒性試験でございます。こちらも審議済みでございます、根岸先生、本間先生から、評価についてコメントはありませんといただくしております。

○本間座長

根岸先生、ほかに特にコメントはないですか。

○根岸専門委員

はい。

○本間座長

わかりました。

それでは、66ページまで、遺伝毒性試験まで終了したということで、66ページからのその他の試験について、説明をお願いします。

○山本専門職

66ページ、4行目から14. その他の試験でございます。

1つ目のスクリーニング試験として行われたヒト副腎皮質由来細胞株を用いたステロイ

ドホルモン合成に関する試験でございます。こちら、要求事項が出されておりました、67ページの3行目からのボックスでございます。平均ホルモン濃度は概要書に記載がございましたが、標準偏差がございませんでしたので、示すことということで要求事項が出されておりました。

回答といたしまして、標準偏差及び個別値が示されております。そちらを踏まえまして、表71に測定値と標準偏差を追記しております。

回答につきまして、先生方から、回答について了解した旨、御連絡をいただいております。

また、長野先生から、標準偏差から見てもテトラニリプロールと代謝物M22で、エストラジオールとコルチゾールに明らかな増加があることを確認しました。また、プロゲステロンとテストステロンにも標準偏差から見ても増加があるように思いますとコメントをいただいております。

○本間座長

要求事項につきまして、回答が出されております。代田先生、高橋先生、川口先生から了解したということですが、よろしいですね。

長野先生からは増加があるように思いますということがありますけれども、これについて少し御意見と、もし修文が必要であればお願いします。

どうぞ。

○長野座長代理

この表71に、今回標準偏差が加わったわけですが、エストラジオールとコルチゾールは、偏差から見ても明らかに有意な増加がある。あと、プロゲステロンとテストステロンのほうのデータを見ますと、偏差は案外小さいですね。その割に、例えば66ページの濃度差あたりから見ても対照群に比べて有意な増加があるように思ったのですが、これはいかがでしょうかというのが私の意見です。

○本間座長

変化は僅かであったということは特に問題ないと思うのですが、何か文章として修文するようなことがあれば。

○長野座長代理

わかりました。例えば16行目なのですが、私はこの数字からすると、プロゲステロンとテストステロンも、僅かだけれども、増加があるように思いますので、例えば「プロゲステロン及びテストステロンにも僅かであるが増加があった」というような修文がいいかと思ったのですが、ほかの方の意見を聞きたいと思います。

○吉田委員

少なくともプロゲステロンとテストステロンは難しくないですか。倍は上がっていないですね。これは高い用量をこれだけ振っていますけれども、少なくともテストステロンについてはあまり用量が、どうでしょうね。3 μM と12 μM ではあまり変わらなかったりしま

すので、むしろこれは代田先生のほうが、これをどうみるかということは御専門だと。

○代田専門委員

ステロイド合成系の中で、プロゲステロンが一番初めに産生されるステロイドで、それからテストステロンができて、それが芳香化されてエストロゲンになりますので、言ってみれば材料と生産物という形で作られているとすると、長野先生が御指摘のように、刺激はされているのだと思うのですが、プロダクトとしては明確にならず、最終産物のあたりのところで結構なレベルが高くなって、コルチゾールも別な経路で上がっていますから、そういう見方をすると、確かに上がってはいるけれども、数値的にはそんなに用量反応関係が明瞭なほどはなっていないのかなと、これを見てちょっと思いました。

ということで、この *in vitro* の試験の理解は、テストステロンとプロゲステロンに関しては、そういうステロイドの合成系の過程の中の部分に在るのだらうということで捉えたらいいのではないかと思います。

○長野座長代理

ということは、今の16行目の文章は原案でよろしいということでしょうか。

○代田専門委員

そうですね。「変化」と書いてあるのを「増加」にするかどうかという程度かと思いません。評価書としては、こここのところの表もつくわけですね。ですから、変化が減少ではなく増加であるというのは見ればわかるかなと思いますけれども、変化が僅かというのは、このとおりだと思います。

○本間座長

「変化」というと、増加するのか、減少するのか、両方ありますけれども、この「変化」を「増加」として、「プロゲステロン及びテストステロンの増加は僅かであった」といった形ではどうでしょうか。

○代田専門委員

あるいは、先ほどおっしゃった「僅かであるが増加した」として、増加したということ強調するか、僅かというのを強調するかですけれども。

○吉田委員

代田先生、ここで大切なのは先ほど代田先生がおっしゃったような、いわゆるプロゲステロン、テストステロン、エストラジオールの系と、コルチゾールの系と、両方が動いているよねということが大切なので、あまりこの場合は濃度のことではない。これはメカニズム試験ですから、*in vitro* だし、動いている。特に動いているのが最終産物のエストラジオールとコルチゾールのところだというようなことなので、あえてこれを「増加」というようにするよりも、ポテンシャルとしてはこの系が動いたかどうかということが大切なのではないですか。どうなのでしょう。

○本間座長

どうでしょうか。ここはあまり最終的な評価に関係ないので。

○代田専門委員

そうですね。増加は僅かであったというニュアンスにすれば明確になるかなと思いますけれども、増加しているということは暗に表現するのですが、その辺のところは長野先生はいかがですか。「変化」を「増加」と。

○長野座長代理

確かにエストラジオールに比べれば増加の程度は大したことはありませんね。ここで言いたいのは、確かにエストラジオールとコルチゾールということであれば、わざわざこの16行目のプロゲステロンとテストステロンに関しての記載はしないほうがいいのかもしいれないなという気がします。今、「僅か」という書き方をしているので、かえって少ないということをお願いするような文章になってしまっていますね。それが私は気になります。

○本間座長

では、新たに最後の一文を削除するといったことでよろしいですか。特にそれで問題がなければそうしますけれども、よろしいですか。

では、この最後の短い一文を削除してください。これで解決しました。

それでは、その他の試験の2つ目をお願いします。

○山本専門職

2つ目の試験につきましては、審議済みの*in vivo*の影響試験でございまして、こちらにつきましては、今回、特段御意見をいただいております。

続いて、68ページの下のところ、要求事項の2番目といたしまして、ヒト、イヌ及びげっ歯類のステロイドホルモン合成系に種差があることを踏まえ、イヌの1年間反復経口毒性試験の結果等の関連を含めて、本剤がヒトのステロイドホルモン合成系に与える影響について考察することという要求事項が出されておりました。

こちらについて、回答の概要を69ページに記載してございまして、先ほどのイヌの副腎等でみられた影響についての回答が提出されております。*in vitro*のメカニズム試験では、コルチゾールの合成の増加がみられておりますが、コルチゾールに関連するような血液等への影響はみられていないということですか、また、下のほうですけれども、*in vitro*のメカニズム試験で用いた細胞が、ヒトの副腎腫瘍由来であるが、不死化細胞株であり、ヒトとの関連性は直接比較することはできないと考えるというような回答でございまして、ヒトの生体においてステロイド合成に影響を及ぼす可能性は極めて低いというような考察が提出されておりました。

こちらにつきまして、先生方より、回答について了解したというようなコメントをいただいております。

また、長野先生からは、回答では、ヒトにおいてステロイド合成に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考察していますが、本剤のヒトにおけるステロイド合成の可能性を否定するための納得できる根拠は示されていないと思いますというコメントをいただいております。

また、ちょっと飛んでいただいて、71ページの4行目からのボックスのところなのですが、代田先生から、前回の審議時にも *in vitro* の試験における影響について言及すべきというコメントをいただいております。今回、申請者からの回答を踏まえた考察を食品健康影響評価機序検討試験のまとめの箇所に記載してはいかがでしょうかとコメントをいただいております。

68ページのところでございますけれども、機序検討試験のまとめの中に考察を踏まえた追記の案といたしまして、たたき台を記載しております。どのようにするのがよろしいか、御検討をいただければと思います。よろしくお願いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

要求事項で、その他の試験を要求して、それをまとめた形で68ページ、機序検討試験のまとめということに記載したということです。さらに、代田先生から機序検討試験のまとめの箇所に前回の影響についてのことを記載したらどうかということで、68ページに文言を事務局で追記したということです。

この回答とこの文章に関してですが、代田先生、高橋先生、川口先生からは、回答に関しては確認して了承したということですが、新しい事務局の追記に関しては、いかがでしょうか。

○高橋専門委員

先ほどの議論をここに反映させるのがいいのではと思うのですが、やはり試験としては成立していて、ステロイドホルモン等の合成を増やすということに対してのポテンシャルは持っているけれども、山添先生がおっしゃるように、実際の動態のことを考えると、副腎には非常に行きにくいということから、ヒトの生体の影響は直接比較することはできないというのは *in vitro* の試験そのものを否定してしまうことになってしまうので、動態面との考察も含めたほうが私はいいようには思うのです。

○本間座長

川口先生はいかがですか。少し時間が必要でしたら、また。

○川口専門委員

ちょっと時間をください。

○本間座長

それでは、代田先生。

○代田専門委員

この *in vitro* の結果というのは、*in vitro* ではあるけれども、この剤のハザードを示唆するデータにはなるかなと思うので、これについての解釈というのは示すべきかと思ます。

私は高橋先生がおっしゃるように、動態のデータも含めた考察ということで、ヒトに対する影響というのは考えにくいという考察をするべきかと。もしそうであれば、機序試験のまとめではなくて食品健康影響評価のところに入れてみたほうが、*vitro* の試験を入れると

いうのは今まであまりなかったのではないかとはいえますけれども、全体のまとまりはよくなるのかなと思います。どこに入れるのかが問題だと思うのですが。

○本間座長

長野先生。

○長野座長代理

代田先生の意見に賛成します。ただし、場所はどこがいいのか、どちらがいいのでしょうか。

○本間座長

どうでしょう。

○横山課長補佐

場所はこのままで、「ステロイドホルモン合成に対する影響について」とか、何かここに表題を変えて書くのはいかがでしょうか。

○吉田委員

1点大切な点は、直接的な*in vivo*においてエストロゲン活性はどうもないよだということも大切だと思うのです。先ほど高橋先生からエンドクラインのことが出ましたが、それで、かつ*in vitro*ではこのようなポテンシャルが認められたみたいなことで、多分代田先生がよい文言をくださると思うのですけれども。

○代田専門委員

この子宮肥大試験の結果については、これはネズミのほうの結果なので、もしかするとステロイドの合成系がちょっと違うので。

○吉田委員

そういうことでなくて、この幾つか機序試験がありますね。なので、*in vitro*に関して動いたということは、それはいいのですけれども、ダイレクトに子宮肥大を*in vivo*で起こしていないというのもエビデンスはエビデンスですね。子宮肥大試験というのはエストロゲン活性をみるために、よく通常行われてくる試験ですから、それを完全に否定するようなデータでもないと思うので、このエビデンスは記載をさせていただいておいたほうがよいのではないのでしょうか。それとも、この*in vitro*の実験のほうがずっとヒトのレlevanceで重要で、*uterotrophic assay*については取るに足りないと思判断いただければ、それはそれだと思うのですが、どうでしょうか。

○代田専門委員

この剤自身にエストロゲン活性がない、あるいはエストロゲンアンタゴニストの作用はないということは、この子宮肥大試験の結果で反映させていいと思います。もう一つは、*in vitro*ではあるけれども、合成系に対してそういう刺激をするポテンシーは持っているだろうと。だけれども、それが*in vivo*になったときに、ヒトに対して外挿するときにはどうかというところは、動態から考えて行きにくいのだろうというような最後のまとめになるのかと思います。

ということで、もしこのところの機序検討試験のまとめというところをステロイド合成に対する影響に関する考察とか、そういったものにして、ここでまとめて、*in vitro*の試験も動態の結果もまとめて考察をしておくということでもよろしいのではないかと思います。

○本間座長

大体意見はまとまったところだと思います。確かに食品健康影響評価にそれまで入れるのは結構大変だと思いますし、今まで例がないということで、今、代田先生がおっしゃったように、68ページの機序検討試験のまとめというところをステロイド合成に関するメカニズムということで、*in vivo*、*in vitro*、動態も含めて考察していただくということをお願いしたいと思いますけれども、結構大変な仕事ですね。

○高橋専門委員

1つだけいいですか。蒸し返すようですけども、恐らくこれは子宮肥大試験も、これは経口ですね。経口でされているので、多分出ないと思うのです。一般的な内分泌かく乱物質の試験としては、経口と、ただポテンシャルをみるために皮下投与しますね。

○吉田委員

これは食品健康影響評価なので、もちろん先生のおっしゃるように、直接皮下でやったらわからないです。でも、我々は。

○高橋専門委員

そのとおりです。なので、例えばそういう実験をされて、ここでないと言っておいて、でも、皮下での。

○吉田委員

経口投与ではないと書けばいいわけですね。

○高橋専門委員

ということは、強調しておいたほうが良いと思うのです。

○吉田委員

強調する必要はないと。記載するのは別に否定しませんけれども、先ほど山添委員からあったように、私たちは残留農薬に対してのヒトへの健康影響評価をしようということでございますので、よろしくをお願いします。

○代田専門委員

少し整理したほうが良いと思うのですが、ステロイド合成に対する影響の考察からは、この子宮肥大試験は入れないほうが良いと思います。ダイレクトなステロイドの作用、エストロジェニックな作用があるかどうかという試験なので、ステロイドの合成を刺激するかどうかの試験としてネズミを使った試験を云々とするのは、外しておいたほうが良いのではないかと思います。

○本間座長

では、事務局のほう、それも考えて作文をお願いします。それしか言えません。

よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

考えておきますので、続きをお願いします。

○本間座長

よろしくをお願いします。

それでは、70ページの食品健康影響評価をお願いします。

○山本専門職

70ページ、食品健康影響評価でございます。4行目から動物体内運命試験の結果について記載がございます。食品健康影響評価については未審議でございますので、前回いただいたコメントも含めて記載しております。

動物体内運命試験の結果の記載につきまして、13行目のボックスのところで、前回審議時、篠原先生からコメントをいただいております。まず、5行目のところ、吸収率が低いという記載をしておりましたが、何%未満であると低いとなるかということで御指摘をいただきまして、こちらにつきましては、「低い」という記載を削除しております。

また、10行目のところ、「ラット体内で広範に代謝され」という記載がございましたが、何となく違和感を覚えますというコメントもいただいております。

また、11行目のところ、代謝物の例といたしまして、M22を記載しておりましたが、尿、糞試料ではM3、胆汁ではM7が多いということを御指摘いただきまして、そちら、追記させていただきます。また、M22を例に示す意図について御質問をいただいておりますが、こちらは植物における主要代謝物であることから記載しておりました。御検討いただければと思います。

また、15行目から畜産動物を用いた体内運命試験の結果について、18行目から植物体内運命試験の結果について記載がございます。

また、20行目からは作物残留試験の結果、23行目からは畜産物残留試験の結果について記載がございます。また、27行目には魚介類における推定残留値について記載がございます。

また、28行目から、毒性試験の結果から影響について主に体重（増加抑制）、子宮及び膣（扁平上皮過形成等：ラット）並びに卵巣で黄体減少に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったと記載してございます。

こちらにつきまして、中塚先生より、前回審議時に、卵巣で黄体減少がみられたのがラットの繁殖毒性試験ではみられておらず、発がん性試験での最終解剖時にみられているということが追記できないかということで御指摘をいただきまして、「高齢ラット」という記載をしておりましたが、代田先生から「加齢」がよいのではないかとコメントをいただきまして、こちらは「加齢」に修正しております。御確認いただければと思います。

6行目から、暴露評価対象物質についてでございますが、植物体内運命試験及び畜産動

物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、植物ではM22、畜産動物の可食部ではM1、M8、M22、M34、M40、M41及びM45が認められたとしております。こちらにつきましては、ラットにおいて検出されている代謝物とラットで認められる代謝物の抱合体であることから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をテトラニリプロール（親化合物のみ）と設定する案としておりました。

こちら、ニワトリを用いた畜産物残留試験が実施されておりませんが、10%TRRを超えて認められた代謝物がラットで認められていること、また、予想飼料負荷量を投与した場合の残留濃度を推定すると、0.01 µg/g未満となると説明されていることから、畜産物に対して暴露評価対象物質を設定する案としておりました、御検討をお願いしておりました。

こちらについて、前回審議時に先生方からこの考えでよいと思いますとコメントをいただいております。また、奥語先生からのコメントのところに、本文の畜産物残留試験に文章を追記したほうがいいのではないかと御指摘をいただいておりますが、こちらについては、前回審議時に追記をいただいております。

また、ADIに関して72ページに記載がございまして、こちら、先ほどイヌの慢性毒性試験における副腎等の所見は毒性としないということで議論いただきましたので、案1といたしまして、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の88.4 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.88 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定する案を記載してございます。

また、ARfDにつきましては、20行目から記載してございまして、こちらは単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDを設定する必要がないと判断したという記載にしてございます。御検討いただければと思います。

食品健康影響評価については以上でございます。よろしくお願いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、70ページに戻っていただいて、食品健康影響評価の26行目までですけれども、動物体内運命試験のことですが、こちらは指摘に基づいて事務局から修文してありますけれども、こちらに関しては特にコメントはないということですが、専門の先生、こちらでよろしいでしょうか。

それでは、27行目から71ページ目に関してですが、毒性の影響ですけれども、こちらは一部文言の修正がありました。「高齢」を「加齢」に変えるということですし、ほかも前回の審議時に意見があったことですが、こちらもおりの記載でよろしいですね。

あとは、暴露評価対象物質ですけれども、71ページの6行目から、これも前回の審議時に問題ないとされております。最終的には72ページ目からADIの根拠となることとして、先ほど議論がありましたイヌの慢性毒性試験における副腎び慢性球状帯空胞化の所見を毒性としないということで、こちらの案でADIを設定したと。さらに単回投与に生ずると考えられるための急性参照用量は、毒性が弱いために設定する必要がないということになり

ました。

その他、意見はございますか。

先ほどの宿題の文言というのはどうですか。

○横山課長補佐

次の剤をやっている間に書いてきます。すみません。お時間をください。

○本間座長

わかりました。では、最後にまた戻ります。

最後の宿題はありましたけれども、ほかに意見はございますか。

それでは、本日の審議を踏まえてテトラニリプロールの一日摂取許容量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である88.4 mg/kg体重/日を安全100で除した0.88 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDの設定は必要なしとするをしたいと思いますと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

ありがとうございます。

では、今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、まずは先ほどの宿題部分を書いてきまして、案文を確認いただくことをお願いしたいと思います。次の剤の審議が終わるまでに準備いたします。お願いします。

○本間座長

よろしくをお願いします。それでは、休憩しますか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

では、4時まで休憩します。4時から再開しますので、よろしくをお願いします。

（休 憩）

○本間座長

4時になりましたので、宿題は最後でよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

わかりました。

続きまして、農薬（ビフェナゼート）の食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯を含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○宮崎係長

御説明いたします。評価書（案）の4ページをお願いいたします。これまでの経緯です。ビフェナゼートは過去に4回評価をいただいております。第2版と第3版は適用拡大、第4版はインポートトレランス設定の要請でした。今回第5版につきましては、適用拡大申請として、アスパラガスについて作物残留試験成績が提出されています。また、食品安全委員会でARfDの評価を始めて以降、今回が初めての審議となりますので、今回はARfDの設定についても御審議をいただくものとなります。

11ページをお願いいたします。本剤の概要です。2行目に用途が記載されており、殺ダニ剤として使用されています。化学名、分子式、分子量、構造式については、11ページに記載のとおりでございます。

33行目の開発の経緯でございますが、本剤はヒドラジン骨格を有する殺ダニ剤であり、ハダニやサビダニに対し速効的な効果を示すとされており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請がアスパラガスについてなされています。

13ページをお願いいたします。1行目以降が安全性に係る試験の概要です。11行目から1. 動物体内運命試験が記載されており、その上に【事務局より】のボックスを設けております。動物体内運命試験については、今回、新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正しております。

13ページ、12行目からラットの試験です。23行目のボックスですが、玉井先生から、表1の網かけ部分につきまして、抄録記載の値と少し異なるので、要確認とコメントをいただいております。この点につきまして、抄録の数値はそれぞれ5,909と4,733ですが、これまで評価書では数字は3桁で表記をさせていただいているところがございます。

14ページをお願いいたします。5行目から分布について記載されています。17行目に玉井先生より修正をいただきまして、農薬抄録（別冊）のページを御追記いただいております。

15ページをお願いいたします。13行目から代謝物同定と定量について記載されていますが、28行目に玉井先生より修正をいただきまして、農薬抄録（別冊）のページを御追記いただいております。

16ページをお願いいたします。6行目の血漿、赤血球及び脾臓中代謝物の項につきまして、網かけ部分について、玉井先生より採取時間情報を御追記いただいております。

また、二重下線部について、加藤先生より8.96は9.0ではないでしょうかとのコメントをいただいております。事務局で抄録と報告書を確認させていただきましたところ、8.9となっております。こちらの記載は8.9に修正をさせていただきました。

17ページをお願いいたします。21行目でございますけれども、玉井先生より農薬抄録の

ページに誤りがあるとのことで、御修正をいただいております。ありがとうございます。

17ページ、23行目以降、排泄について記載されていますが、34行目に玉井先生より修正をいただきまして、農薬抄録（別冊）のページを追記いただいております。

動物体内運命試験について、事務局からは以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、動物体内運命試験ですけれども、本剤はもう既に第5版なので、記載等の修正が報告されただけだと思いますが、玉井先生、加藤先生、記載の修正以外にほかに何かコメント等がありましたら、お願いします。

○玉井専門委員

特にありません。

○本間座長

よろしいですか。

それでは、ここまでは特にないということで、続けてお願いします。

○宮崎係長

御説明いたします。22ページをお願いいたします。6行目から2. 植物体内運命試験について記載されています。その上に【事務局より】のボックスを設けておりますが、植物体内運命試験については、今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従いまして、主要代謝経路につきまして、(8)わたの後ろにまとめて記載いたしました。植物体内運命試験の項について、與語先生より問題ない旨、コメントをいただいております。

25ページをお願いいたします。5行目の土壌処理後のなすへの吸収、移行及び代謝の項につきまして、二重下線部について、乾先生より数値を御修正いただきました。この点なのですけれども、100 g ai/10 aがもとの数字でございましたので、換算いたしまして、もとの記載のまま1,000 g ai/haとさせていただきます。

また、網かけ部分につきまして、乾先生より桁が異なっているということで御指摘をいただきまして、御修正をいただいております。

28ページをお願いいたします。6行目に植物における主要代謝経路についてまとめて記載をしております。この点について、乾先生より主要代謝経路につきまして確認しましたとコメントをいただいております。

28ページ、13行目から土壌中運命試験でございます。12行目に【事務局より】のボックスを設けておりまして、土壌中運命試験については、今回(5)土壌吸着試験(分解物D)について、米国土壌を用いた吸着試験が新たに追加されておりますので、追記させていただきます。

土壌中運命試験について、乾先生、與語先生からコメントをいただいておりますので、当該箇所について御説明いたします。28ページ、14行目、こちらが好氣的土壌中運命試験

①の項になりますけれども、30行目と31行目、ページをめくっていただいて、29ページの4行目の日数について、乾先生より御修正をいただいております。ありがとうございます。

30ページをお願いいたします。32行目から、今回新たに追加されました土壤吸脱着試験（分解物D）の記載です。31ページ、7行目のボックスに記載させていただきましたが、與語先生より試験表題につきましてコメントをいただいております、事務局で確認をさせていただき、土壤吸脱着試験と修正させていただきます。乾先生からは、確認しましたとコメントをいただいております。

31ページ、9行目より土壤カラムリーチング試験について記載していますが、網かけ部分につきまして、乾先生より御修正をいただいております。また、二重下線部について、與語先生より、英語ではleachabilityですので、このままでよいですが、日本語では下方移行性、浸透性、溶出性、浸出性等ですとコメントをいただいております。

31ページ、21行目から水中運命試験の記載でございますけれども、水中運命試験については、今回新たに追加されたデータはありません。

32ページ、3行目から加水分解試験②が記載されております。12行目のpHの数値につきまして、乾先生より御修正いただいております。

32ページ、34行目から、水中光分解試験（pH 5滅菌緩衝液）について記載されておりますが、37行目の波長範囲について與語先生よりコメントをいただいております、事務局で確認の上、修正をしております。

33ページをお願いいたします。12行目から水中光分解試験（自然水及びpH 7滅菌緩衝液）について記載されておりますが、15行目の波長範囲につきまして同じく與語先生よりコメントをいただいております、事務局で確認の上、修正させていただきます。

34ページをお願いいたします。2行目から水中光分解試験（分解物B）について記載されておりますが、11行目について乾先生より分解物について修正をいただいております。

同じく34ページの22行目から土壤残留試験について記載されておまして、35ページの2行目のボックスに記載しておりますけれども、表17について、與語先生より、ほ場試験と容器内試験の結果が逆になっている旨、コメントをいただいております、修正させていただきます。

35ページをお願いいたします。4行目から作物残留試験について記載されており、今回、アスパラガスが新たに追加されましたので、61ページでございます別紙3に追記しております。こちらの本文に修正はございません。

同じく35ページの17行目から推定摂取量について記載されており、表18のように再計算しております。65ページからの別紙5の推定摂取量について、こちらでも再計算をしております。乾先生よりその他のかんきつの値を御修正いただきましたので、それに伴いまして、表18と別紙5の推定摂取量も修正させていただきます。

植物体内運命試験から推定摂取量まで、事務局からは以上でございます。

○本間座長

ここで一旦切ります。ありがとうございました。

それでは、もとに戻っていただいて、22ページの植物体内運命試験ですけれども、こちら最近の書きぶりによって記載を修正したというところが消されている部分です。それ以外に関しては、乾先生、與語先生から修文の指摘があって、適切に修正されていると考えます。27ページの土壤中運命試験までも特に問題ないと思いますけれども、よろしいでしょうか。

28ページからの土壤中運命試験に関しては、やはり乾先生から幾つか修正が指摘されて、事務局が修正されています。

30ページ、(5)として土壤吸脱着試験ですか、これが今回新しく追加された試験です。こちらに関しては與語先生からコメントをいただいて、修正されているところです。

同じく乾先生からも31ページの土壤カラムリーチング試験について修正等が指摘されて、事務局で修正したところです。31ページの水中運命試験まではこちらでよろしいですね。

それでは、31ページからの水中運命試験に関しても、乾先生、與語先生から修正の指摘があって、事務局が適切に修正したということです。

35ページ、作物残留試験、こちらにも新たに追加された試験として提出されました。こちらに関しても記載されていて、最後に36ページ、推定摂取量ですか、こちらについても乾先生からのコメントに基づき事務局が修正したということですけれども、この修正の内容で間違いございませんでしょうか。

○乾専門委員

間違いありません。

○本間座長

ここまでですけれども、ほかに専門の先生で御意見、コメント等がなければ次に進めますが、よろしいですか。

それでは、36ページの一般薬理試験から、事務局のほうで説明をお願いします。

○宮崎係長

御説明いたします。36ページ、5行目以降が毒性試験となります。毒性試験についてですけれども、今回新たに追加されたデータはございません。ADIは設定済みです。最近の書きぶりに合わせまして一部修正をし、ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

また、ADIの設定根拠試験であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、最小毒性量では肝肥大が認められていないことから、肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行っておりません。

36ページ、5行目から7. 一般薬理試験、37ページ、3行目から8. 急性毒性試験、38ページ、4行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載されておりますが、毒性所見の発生時期、用量等の追記を行ったほか、修正はございません。

急性毒性試験等について、事務局からの説明は以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

では、急性毒性試験までですけれども、今回の目的はARfDの設定が中心ですので、それを中心に議論していただければと思います。

36ページから一般薬理試験等について、一部表の修正がありますけれども、毒性の専門の先生方、急性毒性試験まで特に意見はないですか。

○高橋専門委員

ございません。

○本間座長

ないようでしたら、急性毒性試験のこの中に関しては、特にARfDの設定の根拠となるような試験はないということで、進めさせていただきたいと思います。

それでは、38ページ、亜急性毒性試験からお願いします。

○宮崎係長

38ページ、12行目からラットを用いた90日間亜急性毒性試験でございます。39ページをお願いいたします。17行目からのボックス、【事務局より】と記載している箇所でございますけれども、投与1週以降に認められた体重増加抑制について、本試験が混餌投与であり、摂餌量減少が認められていることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点について、全ての先生から御同意をいただいております。

40ページをお願いいたします。14行目からイヌを用いた90日間亜急性毒性試験でございます。41ページ、7行目からのボックスに【事務局より】と記載している箇所ですが、1,000 ppm投与群の雌雄で認められた有意差のない体重増加抑制について、対照群との差が僅かと考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点について、全ての先生から御同意をいただいております。

亜急性毒性試験について、事務局からは以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

亜急性毒性試験に関しても、90日間のラットの試験、イヌの試験、21日間のラットの試験、幾つか修正箇所がありますけれども、いずれの先生からもARfDの設定の根拠となるような毒性影響はないと考えられるという意見ですけれども、よろしいでしょうか。

特にコメントもないようなので、慢性毒性試験のほうをお願いします。

○宮崎係長

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験につきまして、42ページ、10行目からの記載になります。11行目からイヌを用いた1年間慢性毒性試験について記載されております。27行目のボックス、【事務局より】と記載されている箇所ですが、400 ppm以上投与群の雌雄で認められた有意差のない体重増加抑制について、対照群との差が僅かと考えられるため、

ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点について、全ての先生から御同意をいただいています。

慢性毒性試験について、事務局からは以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

慢性毒性試験に関しても幾つか修正がありますけれども、いずれの先生からもARfDのエンドポイントにしないということで同意がありました。こちらのほうも特に何か追加コメントがないようでしたら、先に進めたいと思います。

よろしくをお願いします。

○宮崎係長

44ページをお願いいたします。14行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。15行目からラットを用いた2世代繁殖試験です。45ページ、1行目のボックスの【事務局より】と記載されている箇所ですけれども、200 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制につきまして、投与1週の体重増加抑制は、対照群と比べて6 gと僅かな差と考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点について、中島先生より、一定して6 g体重増加が少ないこと、(3) 発生毒性試験(ラット)の結果も考慮に入れると、投与直後から体重増加抑制が起こると考えましたとコメントをいただいております。代田先生からは、エンドポイントにしないことに同意しますとコメントをいただいております。御検討いただければと思います。

46ページ、10行目からラットを用いた発生毒性試験です。23行目のボックス、【事務局より】と記載されている箇所ですが、100 mg/kg体重/日以上投与群で妊娠7日に体重減少及び摂餌量減少がみられていることから、ARfDのエンドポイントとしましたが、本剤は急性毒性が弱いこと、体重について100 mg/kg体重/日投与群では妊娠7日に有意差が認められないこと、100 mg/kg体重/日投与群では妊娠9日以降に、500 mg/kg体重/日投与群では妊娠10日以降に回復傾向となること、予備試験において62.5、125及び250 mg/kg体重/日投与群で投与初期の変化に用量相関性がみられないことから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

この点について、全ての先生よりARfDのエンドポイントとする旨のコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験について、事務局からは以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、44ページの生殖発生毒性試験ですけれども、最初の(1) 2世代繁殖試験に関して、ARfDの根拠とするかどうかということで中島先生と代田先生から意見をいただいております。中島先生から意見ををお願いします。

○中島専門委員

この表を見ていただくと、雌の200 ppmのほうなのですけれども、確かに6 gと僅かという根拠はわかりませんが、6 gの差なのですけれども、いつも6 gぐらい体重増加が悪いのです。ただ、これはもう測定してあるのが投与後1週間なので、なかなか急性参照用量の急性期とは少し離れてはいるのですけれども、ここにもコメントに書いたのですが、(3)の発生毒性試験(ラット)を見ると、これでは明らかに急性期に体重増加不良が見られましたので、これも剤の影響なのかなと自分は考えました。

○本間座長

ありがとうございました。代田先生、お願いします。

○代田専門委員

1週間で6 gという変化しか差が出なかったということと、混餌投与で実際の摂取量を見ますと、200 ppmでもそれほど高くはないなということも含めまして、発生毒性試験のほうは後でまた議論が出ますけれども、こちらのほうは私としてはARfDのエンドポイントとするところまで必要はないと判断いたしました。

○本間座長

ありがとうございました。

中島先生としては、この体重の増加抑制も急性参照用量の設定の根拠となるとお考えでしょうか。

○中島専門委員

やはり投与期間が、1週間後に測っていますので、急性参照用量というのは24時間ということですので、これをあえてとらなくてもいいかなとは思いましたが、ただ、これは影響なのかなという気はしたので、このように書かせていただきました。

○本間座長

これは後で発生毒性試験のところでもまた出てきますけれども、こちらをエンドポイントととった場合は随分影響があるものですか。

○中島専門委員

少しだけあります。0.3ぐらいでしたか。

○横山課長補佐

発生毒性のほうと投与経路などは違うのですけれども、同じラットの試験ということもありますので、後ほど毒性量としてはどのあたりにするのかということも含めて、もう一度こちらについても戻っていただければいいかと思います。

○本間座長

それがよろしいかと思います。

それでは、今の議論は発生毒性のことを議論した後に、また総合的に考えたいと思います。

45ページの2世代繁殖試験(ラット)に関しては、こちらのほうは特にコメントがないということで、46ページの発生毒性試験(ラット)、こちらに関しては2人の先生より急

性参照用量の設定の根拠になるという意見をいただいております。

こちらに関しても中島先生から御説明をお願いします。

○中島専門委員

ここにも書かせていただいたのですけれども、これを見ますと、これは日の単位でちょうど6日のところで投与を開始しまして、6日、7日、8日と、ずっと体重を測っているのですけれども、100 mg/kgのところから体重の増加不良が認められますので、これはとっていいのではないかと考えました。

○本間座長

代田先生もお願いします。

○代田専門委員

いただいたデータを見てみますと、確かに絶対値では100 mgのところは有意差はございませんけれども、増加量を見ますと、平均値で100 mg以上のところは減少しております。100でマイナス16、高い用量ではマイナス20ということで、明らかな体重減少がございますので、これは明瞭だと思いました。

それから、事務局で幾つかのしない場合の考え方を示されているのですけれども、回復をしているということを書かれています。この動物は子宮の中に胎児がおりまして、やがて日齢が進んでいきますと、胎児の体重のほうも込み込みになるので、少し後になってくると、そういう附属の受胎産物の重さもかかわってくるので、あまりそのあたりの体重の影響がなかった、親動物に対する影響が云々というのは、ちょっと難しいな、判断し切れないなど。実際に胎児体重に対しては影響がありませんでしたので、これをもって回復とは言いがたいなど。それから、回復するからといって体重減少を急性参照用量の参考にしないかという考え方は、これは少々乱暴かなという感想を持ちましたので、このように書かせていただきました。

予備試験の用量反応性についても、公比2でやっている予備試験ですので、動物実験ですから多少はがたがたしていますけれども、全部傾向としては体重増加抑制がありますので、この剤としては体重増加抑制があるのだと。それが6日から7日の間で100 mg以上の投与群でがんと落ちているのだということで、これはとっていいかなと。ただ、ARfDを設定するかどうかというところの議論はまた全体を通して考えていただくとして、エンドポイントとしてはいいと思います。

○本間座長

今、意見がありましたように、この剤はもともと毒性が非常に弱いということですが、ARfDを設定する必要があるかということに関して、ほかの毒性の先生の意見も伺いたいのですが、いかがでしょうか。

長野先生。

○長野座長代理

私も先生がおっしゃるみたいに、毒性が弱いということでものすごく値が高いですね。

多分設定しなくてもいいような気がしました。

○本間座長

高橋先生。

○高橋専門委員

私もARfDは設定しなくてもいいのではと思います。全体の毒性のデータ、急毒と薬理を見ても、そういうような懸念はないように思います。

○本間座長

川口先生、どうでしょう。

○川口専門委員

58ページにまとめてくださっている表を見るとわかりやすいかと思うのですけれども、投与量的にもARfDをとらなくてよろしいのではないかと思います。

○本間座長

先生としては、発生毒性でARfDを設定したほうがよろしいということですか。しなくてもよろしいということでしたか。今の御意見はどちらでしたか。

○川口専門委員

発生毒性試験についてではなくて、全体的にですか。

○本間座長

そういうことです。

○川口専門委員

すみません。勘違いしていました。投与量が多いところで全部ARfDなので、設定しなくてもいいと思います。

○吉田委員

すみません。今まで随分発生毒性試験で1日目に起きた体重の増加抑制をエンドポイントで決めてきて、それは急毒が高くて低くても、急毒が500を切ってくれればいだろうということになっていたのですけれども、そうであれば今回、新しい判断基準ですということになります。私はコンサバな人間ではないのですけれども、新しいクライテリアであるのであれば丁寧にその理由を付していただいて、なので、急性参照用量は設定が必要がないということをどこかに書き込んでいただくなりしませんと、実を言うと今回減少としてはこの発生毒性の母動物というのは20 gぐらい下がっておりますので、どうなのだろうと。摂餌量に反映するとは思えないので、先生方にはここについてはきちんと議論をした上で、そういう御判断をされるならばそれを書き込んでいただきませんか、今まで5年間それで決めてきたものはどうしようかということになってまいりますので、私はこれはいいポイントだとは思っているのですけれども、よろしく願いいたします。

○本間座長

わかりました。

では、改めてまた生殖発生毒性の先生お2人に意見を聞きたいと思います。

中島先生から、よろしいですか。

○中島専門委員

この6日から7日で20 g下がっているのですけれども、これは結構な低下だと思っ
ます。そうすると、これをもし決めないとすると、これはどうしてこうなっているのだら
うと思っ
ます。結構妊娠中にこれだけ体重が下がるというのはかなりの影響だ
ったのではないかと自分は考えるのですが、あまりこれは毒性が強くないものだから、では、
決めなくてもいいかなということになると、そうすると、これはどうしてこういうことが
起こったのだらうということの説明は必要になるのではないのかと思いました。

○本間座長

代田先生、改めてお願いします。

○代田専門委員

ほかの試験のことがなければ、私はこれをARfDの設定根拠にしましょうと明確に申し
上げられるのかなと思います。

○本間座長

わかりました。

ほかの毒性の先生、どうでしょう。やはり生殖発生毒性の先生からかなり明確に体重の
抑制があるということで、こちらはこれまでの食品安全委員会の考え方からすると、これ
を設定しないとするとそれなり特別な理由が必要となるということですので、これは急性
参照用量として設定したいと考えますけれども、よろしいですか。

○長野座長代理

あと、50ページに貧血確認試験がありますけれども、ここでももう一回体重が出てきま
す。

○本間座長

これも体重抑制と関係しているのですね。

○長野座長代理

はい。

○本間座長

わかりました。要は、体重抑制は可能性が高いということですかね。

○長野座長代理

そうですね。この50ページの貧血確認試験ですと、1回投与をした翌日にも体重を測っ
てありまして、雄、雌ともに体重が少し下がり、そういう意味では今の発生毒性試験と同
じような傾向です。そういう意味では、再現性があると考えていいと思います。

○本間座長

わかりました。

これはまた後で議論することにして、この時点でまずはARfDの根拠にするということ
にしたいと思います。

それと、最初にあった2世代の繁殖試験に関しては、中島先生のほうではこちらのもとのべきだという意見でしたけれども、それはどうでしょう。発生毒性試験のほうがより顕著に見られているということだと思いますけれども、こちらのほうは。

○中島専門委員

これは1週間たってしまっているのですが、ARfDは急性期ということですので、とるとすれば正確にはこの(3)の発生毒性試験(ラット)をとるべきかと思います。

○本間座長

わかりました。

それでは、そのようなことにします。急性参照用量の根拠として、(3)発生毒性試験(ラット)を採用するということです。具体的な設定については、また後で食品健康影響評価のところで議論することにします。

ほかにここまでコメント等がありますでしょうか。

ないようでしたら、遺伝毒性のほう、お願いします。

○宮崎係長

47ページをお願いいたします。11行目から13. 遺伝毒性試験の記載でございます。

この点につきましては、根岸先生、本間先生よりコメントはありませんということでコメントをいただいておりますけれども、47ページの表32、この処理濃度・投与量の箇所につきまして、根岸先生より御修正をいただいております。

遺伝毒性試験につきましては、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

根岸先生、遺伝毒性試験に関して、ほかにコメント等がありますでしょうか。

○根岸専門委員

表記については、特にコメントはありません。

○本間座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験は特に問題なしということで、49ページ、その他の試験、お願いします。

○宮崎係長

49ページ、2行目から14. その他の試験でございます。3行目からハイツ小体確認試験の記載がございます。14行目に【事務局より】と記載させていただいているボックスでございますけれども、投与5日以降に雌雄で認められたハイツ小体形成について、本試験は対照群が設定されていないこと及び投与5～11日のハイツ小体の測定は雌雄各2例のみで実施されていることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。この点につきまして、先生方からは御同意をいただいております。

50ページ、2行目から貧血確認試験でございます。11行目にボックスを設けておりまして、【事務局より】と記載させていただいているところで、①検体投与群の雌雄で投与1

日に体重減少がみられたため、ARfDのエンドポイントとしましたという点と、②検体投与群でハイツ小体及びメトヘモグロビンが増加していますが、7日間投与の結果であるため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという2点につきまして、御検討をお願いしていたものです。

長野先生より①、②、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。西川先生からオーケーですということでコメントをいただいております。川口先生からは両方ともARfDのエンドポイントにしないこと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。高橋先生からは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。

その他の意見につきましては、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

その他の試験に関しては、ハイツ小体確認試験と貧血確認試験が実施されております。ハイツ小体確認試験につきましては、こちらのほうは急性参照用量のエンドポイントとしないということで皆さんの意見はまとまっておりますが、貧血確認試験に関しては、先ほど長野先生からこれはARfDの根拠とすべきだということをし話されていた、こちらはこういったことだったのででしょうか。

○長野座長代理

体重に関しては、投与翌日の体重を測ってありまして、それによると、雄、雌ともに体重の減少があります。そういう意味で、急性参照用量のエンドポイントに体重はできるということでもあります。

○本間座長

エンドポイントにこれをすべきだということですね。

○長野座長代理

そうです。

○本間座長

わかりました。

ほかの先生は特にしないということに同意されていますけれども、川口先生は違いましたか。すみません。

○川口専門委員

私は両方とも事務局案に同意するという意味で変なことを書いてしまいました。①はエンドポイントですね。

○本間座長

では、川口先生の意見は逆が書いてあるということですか。「しないことに同意します」と。

○川口専門委員

余計なことに②のところだけコピペしてしまって、両方とも事務局案に同意するという意味です。

○本間座長

わかりました。これは先ほどのことで言うと、どちらが低くなるのですか。

○横山課長補佐

先ほどの無毒性量が10で、こちらは200で影響が出ていて、その下の用量はないということですので、無毒性量10でよろしければ特段に影響はなくて、先ほどの非常に高用量で影響が出るもの、サポータティブなデータということです。

○本間座長

わかりました。エンドポイントとするけれども、特に先ほどの数値のほうを優先して考えるということで、よろしいでしょうか。

わかりました。

○吉田委員

先生、1点だけ、今回毒性のプロファイルは貧血なのですね。それを思いますと、もしこれがハイツ小体やメトヘモグロビンを投与翌日で測っていれば、非常によいエンドポイントになっただろうなと思って残念なのですけれども、何で体重増加が減ったかなと思うと、恐らく貧血、メトヘモグロビンのようなことが起きて、メトヘモグロビンを産生するようなことが起きているのだなということを先生方の頭の隅に本剤についてはとめ置いていただくとありがたいと。翌日の変化だからという、エンドポイントを見つけるときにこの毒性のプロファイルということをおもいますと、本来翌日に測ってもらったらよりよかったのにとというのが、私のコメントです。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、ここまでの評価が終わったということで、51ページの食品健康影響評価について、説明をお願いします。

どうぞ。

○川口専門委員

蒸し返すようで悪いのですが、一般薬理試験と急性毒性試験でARfDが、これはないと理解して説明を聞いていたのですが、58ページでは表に記載があるのです。それでよろしいのですか。58ページの表35のところにマウスの一般薬理試験と急性毒性試験というものがリストされていて、いずれもこの症状は24時間以内の症状ではないと思うのですが、ここに記載があってよろしいのですか。

○本間座長

マウスの試験ですね。

○長野座長代理

単回投与だからいいのではないのでしょうか。

○川口専門委員

1回投与だからいいのですか。

○長野座長代理

はい。その結果ですから。

○川口専門委員

わかりました。

○本間座長

ちょっと私はあまり理解していませんが、この表35の記載に関しては特に問題ないということでしょうか。

○横山課長補佐

非常に高用量での影響で、川口先生の御指摘は3日目以降の発現なのですけれども、単回投与後おくれて出てきた影響と御判断いただけるようであれば。

○川口専門委員

わかりました。

○本間座長

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、改めて食品健康影響評価、お願いします。

○宮崎係長

食品健康影響評価につきまして、51ページ、1行目からでございます。ここにつきまして、32行目から暴露評価対象物質について記載させていただいておりますけれども、興語先生から御修正をいただいております。

52ページ、こちらの2行目をお願いいたします。今回、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等の表35につきまして、58ページにお示しをさせていただいております。

表34なのですけれども、56ページでございます。こちら、長野先生より御修正、御指摘をいただいております。56ページの表34、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の備考の欄でございます。RBC減少の御追記をされてはということでコメントをいただきましたので、追記をさせていただいております。

同じく57ページ、こちらのイヌの1年間慢性毒性試験、こちらも備考の欄でございますけれども、同じくRBC減少と追記をさせていただいております。

52ページにお戻りいただきまして、11行目から単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験における無毒性量10 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重を急性参照用量と設定するという案をお示しさせていただいております。

ます。

これに関連をいたしまして、10ページに要約がございますけれども、こちらにつきまして、玉井先生より御修正をいただいております。ここの記載につきまして、これまでの評価書の書き方を踏まえまして、修正をさせていただければと思っています。

事務局からは以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価について御説明がありましたけれども、表34、35ですね。56、57、58ページに関しては、長野先生から修正のコメントがあり、適切に修正されていると考えますけれども、よろしいですね。

表35の書きぶりに関しては、先ほど川口先生から指摘があったような形で、この内容になっていると思います。

要約に関しても、食品健康影響評価について、さらにARfDの設定のことが追記され、また、玉井先生からは一部記載の修文を指摘されて、それに対して事務局が修正をするということになったと思います。

食品健康影響評価に関しては與語先生から修文がありまして、そのとおりに修文されたと思います。

ほかは特に何かコメント等がありましたら、よろしくをお願いします。

○川口専門委員

質問というか、53ページに米国のほうのARfDが①と②と2つに分けて記載してありまして、①は今回の繁殖の発生毒性試験から来ていて、条件が書いてあるのですね。13～49歳の女性についてはARfDはこうなると。そのようなただし書きは以前の評価でもあったような記憶があるのですが、今回の試験ではこのように条件をつけたARfDの設定などはしなくてよろしいのですか。

○本間座長

事務局、回答をお願いします。

○横山課長補佐

これまでの例ですと、母動物での体重増加抑制は一般毒性と判断いただいている、一般の集団ということで決めていただいています。ただ、例えば胎児に影響があったときとか、そういうときには妊娠可能な女性というポピュレーションに対して、別途つけるかどうかを検討いただくというようにやってきていただいています。

○本間座長

米国のものとは少し考え方が違うということですね。

○横山課長補佐

若干ポピュレーションへの対応の仕方が違う可能性があるかと思っています。

○本間座長

よろしいでしょうか。

○川口専門委員

ありがとうございます。

○吉田委員

あと、この貧血の確認試験は米国にも提出されているのですか。

○横山課長補佐

貧血ですか。

○吉田委員

今回サポータティブですねとおっしゃった、このハイツ小体とメトヘモグロビンの1週間の、我々は我々の判断なのですけれども、提出されているのかなと。

○横山課長補佐

確認いたしますが、非常に簡単な**federal register**しかなくて捉えられなかったと。

○吉田委員

と申しますのは、**JMPR**が2006年にしているのですけれども、必要がないといって、実を言うとこのモノグラフアが**US EPA**の方なものですからとあって、レファレンスを見ると、2000年ですけれども、どうも私はすぐ見つからないので、ひょっとしたら提出をされていないという可能性はありますか。複数の販売元があって、これは日本向けだけだったということが。いずれにしろ、体重増加抑制はどうも長野先生がおっしゃるように再現性があるということですので、私はこのエンドポイントは、ただ、発生毒性試験の投与翌日のをどうするのかというのは、今後本当にこれが適切かどうかというのは、もう少し検討していかなければいけない問題だと、今日先生方の御意見を伺って思いました。

○本間座長

御意見ありがとうございます。

ほかに御意見はありますか。

○代田専門委員

今の吉田先生の御意見ですが、プロトコルそのものが、どんな頻度で体重を測定するかによってどこでキャッチできるのかということになっているのだと思います。ですから、発生毒性試験で見つかる場合が高いというのは、どうしてもそういう測り方をしているからであって、ほかの試験でもそういう測り方、例えば貧血確認試験のようなものがあればそういうもので確認できるわけなので、とるとらないという問題と、試験計画について、的確にそういうものを判断できるような計画を考えていただくというのも大事なのかなと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

今後の検討事項ということと、そういったデータにもきちんと目を向けるということにしたいと思います。

それでは、議論が終わったところで、本日の審議を踏まえて、ビフェナゼートの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重/日、そして、急性参照用量（ARfD）につきましては、議論がありましたラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をしてください。

○横山課長補佐

本剤につきましては、そんなに予定外の修正はございませんでしたので、事務局のほうで修正して整えた上で幹事会に進めさせていただくということでよろしいでしょうか。

○本間座長

では、そのようにお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、引き続き先ほどの剤の宿題の部分をお配りさせていただきます。

○本間座長

よろしいですか。

では、説明をお願いします。

○横山課長補佐

55ページというほうからです。イヌの1年のほうで、20行目から追記しております。副腎のほうは重量への影響がなかったこと、書きにくかったのですが、所見の程度が、増強の程度がテトラニリプロールの投与量の増加に伴って血漿中濃度が増加しているのですけれども、それには相関していないということ、関連するほかの血液ですとか病理の変化がないことから、意義が低いという文章。

精子低形成については、用量相関性と重量に関連して記載してみました。御確認ください。

また、70ページのほうが、その他の試験の項目のところに記載する案文で、「ステロイドホルモン合成に対する影響に関する考察」ということで、*vitro*の試験で合成促進作用を有する可能性が示唆されたということ。しかし、ラットを用いた動物体内運命試験の結果から、臓器及び組織への移行性が低い、これは副腎に行かないと御議論いただいたところですね。そこを少し記載しまして、結論として、ヒトの生体においてステロイドホルモン

合成に影響を及ぼす可能性が低いと記載してみたものです。

御検討をお願いします。

○本間座長

では、2～3分ほど少し皆さんで読んで考えてみてください。

それでは、55ページの慢性毒性試験及び発がん性試験のこちらの下線部分につきまして、御意見、修正等がある方は意見をお願いできますか。

○長野座長代理

21行目の所見の程度が血漿中濃度の増加に相関しないことというのは、私はないほうがいいような気がしました。というのは、表59の血漿中の濃度を見てもみると、650と12,800の差が3倍か4倍ですね。すると、先ほどの発生率が一番下の用量が2で、上が4でしたか。投与量ですと40倍あったのですけれども、血漿中濃度としては3～4倍なので、かえって近くなってしまいうような気がします。近くなってしまいうというのは、用量と、発生率と、この血漿中濃度の関係です。そういう意味で、これはないほうがいいと思います。

○本間座長

では、この読点から読点の間の文章をなくすということですね。

○長野座長代理

そうです。

○本間座長

皆さん、どうですか。よろしいですか。

○高橋専門委員

長野先生の御意見で。

○本間座長

よろしいですか。特に異論がなければ。

どうぞ。

○吉田委員

すみませんが、この変化が程度としては弱いということをごどこかに加えておかないと、これが激しい病変だったらとりますね。どこかに加えていただければありがたいと思います。

○本間座長

所見の程度が弱いと。

○吉田委員

御提案としましては、「空胞化が認められたが、軽微な」とか、「軽微から軽度の空胞化」という形に入れることによって、程度が弱いということが示唆されますので、いかがでしょうか。

○本間座長

では、「副腎重量に影響は認められたが軽微であった。また、関連する他の血液化学的

パラメータは」という文章でよろしいということでしょうか。

○横山課長補佐

「び慢性球状帯空胞化が認められたが、軽微から軽度の変化であり、副腎重量に影響は認められなかったこと」でよろしいですか。

○本間座長

「認められたが、軽微か軽度であった。また、重量には変化がなかった」ということを入れるということでしょうか。

そして、あとは関連する他の血液生化学的パラメータという文言を入れるということですね。

長野先生、どうですか。

○長野座長代理

何か日本語としてしっくりいなくて。例えば21行目のところは切ってしまいましたけれども、「所見の程度」のところに、「所見の程度が軽微から軽度であったこと」とするか、それが一つ案です。もう一つは、20行目の最初の文章のところに「650 ppm以上投与群の雌雄で軽微から軽度な副腎び慢性球状帯空胞化が認められたが」と最初に入れてしまうか、どちらがいいのかなど。

○本間座長

両方に軽微、軽度を入れるということですね。

○長野座長代理

一方に。

○本間座長

どちらがいいということですか。

○長野座長代理

どちらが弱く見えるか。最初に入れてしまったほうがいいかもしれないですね。

○高橋専門委員

最初のほうがいいと思います。

○本間座長

では、最初に入れるということで、最後にまた一回文章を読んでもらいますので、最初に今、言ったような軽微、軽度という文言を入れてください。

○吉田委員

先ほど先生方は血中濃度のことを削除するとおっしゃったのですけれども、むしろ山添先生が御提案された動態学的に副腎にというのは、私は結構先生方が納得されたような顔をされたので、そこも追加したほうがよいのではないかと。これはあまり入れにくいですか。

○長野座長代理

70ページのほうの文章に入っているから、それで納得してしまったのですけれども。

○高橋専門委員

私も70ページにあったので、でも、ここにもあったほうが。

○吉田委員

そうか。70ページにもあるのですね。

○本間座長

どちらがいいですか。両方入れますか。

○吉田委員

山添先生の御意見のほうがいいかもしれません。私は専門外になってしまうところです。

○山添委員

ここで動態のものを1行だけ入れると異質なものが入ってしまうね。だから、私は後ろに入っているから、これはこれでいいのではないですか。

○吉田委員

それならばオーケーです。

○本間座長

では、そういうことで、後でまた最終文を読んでいただきます。

55ページに関しては、これ以上議論はやめましょう。

○吉田委員

もう一点、精巢のところはこれからですか。

○本間座長

70ページはこれからです。

○吉田委員

55ページの精巢。

○本間座長

こちらはもちろん意見をお願いします。

○吉田委員

この低形成というのは、本来は精細管の萎縮とか変性なのですね。低形成というのは、どちらかというと言達しないみたいなものも入ってしまうので私はあまり。この用語はともかくとして、むしろここにび慢性ではないということを加えたほうが、精巢毒性の起こり方として、限局性及び多発性だったのでということは一つあると思うのです。なので、用量相関性が明白で、発生がび慢性ではなく多発性あるいは限局性でありというのを一言入れるのはいかがでしょうか。

○本間座長

その点は先ほどあまり議論しなかったところですけども、ほかの先生、どうでしょう。

○長野座長代理

入れておいたほうがいいでしょうね。

○本間座長

では、それも含めて最終の修文をお願いします。

○横山課長補佐

まず20行目から「650 ppm以上投与群の雌雄で軽微から軽度の副腎び慢性球状帯空胞化が認められたが、副腎重量に影響は認められなかったこと、関連する他の血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は低いと考えられた」。25行目「650 ppm以上投与群の雄で精子低形成が認められたが、び慢性ではなく限局性及び多発性の変化であり、用量相関性は明確でないこと、精巣重量に影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた」。いいですか。

○本間座長

よろしいでしょうか。よろしいですね。

では、55ページに関してはそちらを最終文としたいと思います。ありがとうございます。

それでは、70ページのステロイドホルモン合成に対する影響に関する考察ということですが、すけれども、こちらについても御意見がありましたら、よろしくをお願いします。

○代田専門委員

4行目のところに「臓器及び組織への移行性」と、「臓器」というようにオールラウンドに書いてありますけれども、たしか肝臓によく移行するので、もう少しこのところの臓器は絞り込んだほうがよろしいのではないかと思うのです。ここを副腎と言い切ったりとか、あるいは内分泌系とか。

○山添委員

ホルモン産生臓器か、副腎か、どちらかでもいいのではないですか。

○代田専門委員

ストロイドホルモン産生臓器とか、そんなようですかね。それで、この結果と一致するようであれば、ゼネラルな「臓器」という言い方は変えたほうがよいのではないかというのと、文章的なところで恐縮なのですが、その前のところに「結果から」と書いてあって、その後にも「から」がついているので、「試験において」か何かにしておくとすっきりするのではないかと思いました。

以上です。

○本間座長

「ラットを用いた動物体内運命試験において」ということですね。

○代田専門委員

はい。

○本間座長

「ラットを用いた動物体内運命試験において、ストロイドホルモン産生臓器及び組織への移行性は低いことから」といった文章ということですね。

皆さん、どうでしょうか。よろしいですか。

あと気になったのは入れる場所ですけれども、これはどこに入れますか。

○横山課長補佐

先ほどの。

○本間座長

先ほどの子宮肥大の下に入れる。前に入れたほうがいいですか。

○横山課長補佐

68ページの子宮肥大の下でいかがでしょうか。

○本間座長

下でどうですか。それでよろしいですか。子宮肥大とはあまり関係がないので前のほうがよさそうな気がするのですけれども、どうですか。

○横山課長補佐

失礼しました。では（1）の後に。

○本間座長

皆さんの意見はどうですか。（1）の後に入れるということでもよろしいでしょうか。

では、これで最初のテトラニリプロールの評価書の文面も決定したということで、全ての議題は終了しました。

以上でよろしいでしょうか。

それでは、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

まず、このテトラニリプロールは、重要な部分について、今、御確認いただきましたので、ほかの部分の修正は事務局でいたしまして、幹事会に進めさせていただくことでよろしいでしょうか。

○本間座長

はい。その他、事務局から連絡事項があれば、お願いします。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきまして、次回は7月25日、水曜日、幹事会につきましては、7月12日、木曜日の開催を予定しております。

また、親委員会の改選がございまして、山添先生が今期で御退任されることになりました。一言御発言をお願いしたいと思います。

○山添委員

専門調査会で9年、親委員として6年、食品安全委員会にかかわらせていただきました。この間、多くの先生方と議論を楽しませていただきまして、本当にありがとうございました。

またどこかで先生方とお会いすることもあるかと思いますが、よろしく願い申し上げます。どうもありがとうございました。

○本間座長

山添委員、長い間ありがとうございました。山添先生の意見は神の一声みたいな。鶴の

一声か。非常に決定打になったこと、印象深く思っています。

ほかに何かございますでしょうか。

無いようでしたら、本日の会議は終了させていただきます。ありがとうございました。

以上