

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第75回会合議事録

1. 日時 平成30年8月6日(月) 14:00～16:32

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(インピルフルキサム)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)

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、久野専門委員、桑形専門委員、
中島専門委員、本多専門委員、増村専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、
渡邊専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田(緑)委員

(事務局)

川島事務局長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、一ノ瀬専門職、星川専門職、
山本専門職、沖山技術参与

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 インピルフルキサム農薬評価書(案)(非公表)
- 資料3 論点整理ペーパー(非公表)
- 机上配布資料 インピルフルキサム参考資料(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第75回農薬専門調査会評価第二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、評価第二部会の専門委員の先生方11名に御出席いただく予定です。山本先生からは、少し遅れる旨、御連絡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。

また、事務局の人事異動について御報告申し上げます。7月31日付で評価第一課長であった吉田が異動いたしまして、後任として中山が着任しております。本日は都合により欠席させていただいております。御紹介申し上げます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思っております。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（インピルフルキサム）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、よろしくお願いたします。

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として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、インピルフルキサム農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料1-1から1-3が、イヌの嘔吐に関するもの。

机上配布資料2が、マウスの発がん性試験の背景データ。

机上配布資料3が、その他の試験で御説明させていただきますが、肝薬物代謝酵素誘導に関する試験が実施されておまして、そのまとめの案文でございます。

資料については以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○松本座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

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。

○松本座長

先生方、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)

○松本座長

ありがとうございます。

それでは農薬（インピルフルキサム）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、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。

4 ページ、審議の経緯でございます。こちらは本年3月に農林水産省から農薬登録申請に係る連絡等が厚生労働省にありまして、本年6月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

6 ページ、要約でございますが、5行目から評価に用いた試験成績の記載がございまして、6行目からのところに亜急性神経毒性と記載がございまして、こちらについて松本先生より、この剤では、急性と亜急性の神経毒性試験が実施されており、亜急性とするのがよいのかどうかということで、コメントをいただいております。

評価に用いた試験成績は、主にADIの設定に当たっての試験成績をこれまで記載していたという経緯がございまして、反復の試験についての記載が主となっております、亜急性神経毒性という記載があるものでございます。御確認いただければと思います。

7 ページ、剤の概要でございます。構造式は28行目のとおりでございまして、本剤はミトコンドリア内膜に存在するコハク酸脱水素酵素からユビキノンへの電子伝達を阻害することで、殺菌作用を示すと考えられているものでございます。

9 ページが1. 動物体内運命試験でございます。11行目から、ラットの単回経口投与の試験がございまして、血漿中薬物動態学的パラメータは表1のとおりでございました。高用量投与群で雄に比べて雌で T_{max} 及び $T_{1/2}$ が長いというものでございました。

吸収率につきましては、雌雄とも95%以上でございました。

10 ページ、分布でございます。結果は表2のとおりでございまして、いずれの投与群でも残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では消化管、肝臓及び腎臓で高く認められておりますが、投与168時間後には全ての臓器及び組織で顕著に低下したという結果でございました。

11 ページ、代謝でございます。結果は表3、表4に記載がございまして、尿、糞及び胆汁中においては、未変化のインピルフルキサムは糞中でのみ認められておりまして、いずれの試料でも多くの代謝物が認められております。

また、血漿、肝臓及び腎臓においても、多くの代謝物が認められております。

主要代謝経路は、インダン環1位のメチル基の水酸化による代謝物I、Nの生成及びそれ

に続く代謝物Iのカルボン酸への酸化による代謝物Jの生成、また、代謝物J、NのN-脱メチル化による代謝物L、Mの生成であり、その後グルクロン酸抱合を受けると考えられたというものでございました。

14ページから排泄でございます。尿及び糞中排泄試験の結果は表5に記載のとおりでして、いずれの投与群でも、投与後72時間以内に約90%以上が排泄されたものでございました。

また、16行目から胆汁中排泄の試験でございます。結果は表6にございます。投与後72時間の雄で73.6%TAR、雌で46.9%TARが胆汁中に排泄されたという結果でございます。

15ページの5行目からは、ラットの反復試験の結果でございます。こちらも複数の代謝物が認められております。

17ページの14行目からは、ヤギの代謝試験でございます。結果は表11及び表12に記載がございまして、乳汁中への移行は0.09%TAR～0.12%TARでございました。

試料中の主要成分としては、代謝物I、Iのグルクロン酸抱合体及びJが10%TRRを超えて認められたというものでございました。

19ページの5行目から、ニワトリの試験でございます。結果が表13及び14にございまして、試料中、腹部及び皮下脂肪中の主要成分は未変化のインピルフルキサムで、可食部において10%TRRを超える代謝物としては、F、I、Iの硫酸抱合体及びJが認められたという結果でございました。

動物体内運命試験については以上です。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

今、御説明いただいたとおりで、この農薬は非常に吸収がよくて、速やかに代謝されて、すぐに排泄されるという御説明がありました。

特に動物代謝の先生から御意見はなかったのですが、中島先生、特にないということでしょうか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

それでは、次に進めてください。

○山本専門職

21ページの9行目から2. 植物体内運命試験でございます。

こちらは、全体について渡邊先生から、BBCHの表記について、「〇〇期」か「処理〇〇日後」という表記のほうがわかりやすいのではないかとコメントをいただいております。

これまで評価書内でもBBCHを使用したことはございまして、BBCHの略称については別紙に記載しているようなものではあるのですが、今回、各試験で渡邊先生から日

本語の植物の成長段階の御追記等をいただいております。

また、可能であればBBCHを併記するとか、どのような表記にするのがよろしいか、御検討いただければと思います。

11行目から、1つ目の水稻の試験でございます。こちらはBBCHの表記について、13行目のところ、登熟段階と御修正をいただいております。

また、BBCH87と記載していた15行目ですけれども、こちらは稲の成長段階でいうと成熟期の中の固熟期を意味すると思っておりますといただきまして、種子の大部分が堅くなっている段階で、未成熟ではないと思っておりますといただきまして、15行目のところ、固熟期と記載を修正して、未成熟茎葉としていた部分の未成熟を削除する案としております。御確認をいただければと思います。

こちらの試験の結果は表15に記載しているとおりです。表につきまして、本多先生から数字の御修正をいただいております。ありがとうございました。

22ページの10行目から、水稻の2つ目の試験でございます。こちらについても渡邊先生から、BBCHで記載していた部分を、茎伸張期と修正をいただいております。

23ページの2行目、本多先生から「成熟期の」と御追記をいただいております、水稻の1つ目の試験に合わせましたとコメントをいただいております。

水稻では、代謝物としまして代謝物Eやもみ殻等で代謝物F、I等が10%TRRを超えて認められております。

24ページから、だいたいの試験でございます。こちらでも渡邊先生から、植物の成長段階について記載をいただいております。

結果は表17のとおりでございます、10%TRRを超える代謝物として、代謝物E等が認められております。

表17につきまして、25ページ4行目からのボックスで、渡邊先生から総残留放射能のみの記載であったことを御指摘いただきまして、25ページの6行目から、濃度(mg/kg)を併記するような表に修正した案を記載しておりますので、御確認いただければと思います。

26ページの6行目から、ばれいしょの試験です。結果は表18にございまして、こちらの表も先ほどの渡邊先生からのコメントに基づきまして、濃度も併記する案としております。御確認いただければと思います。

結果としては、代謝物としてJの抱合体やEが10%TRRを超えて認められたものでございました。

27ページの12行目から、りんごの試験でございます。結果は表19に記載がございまして、主要成分は未変化のインピルフルキサム、代謝物Bが10%TRRを超えて認められたというものでございました。

28ページの15行目から、植物の主要代謝経路について記載がございまして、こちらについて、インダン環3位の酸化と書いていた部分、本多先生、渡邊先生より「水酸化」に御修正をいただいております。

29ページから、環境の試験でございます。こちらにつきましても、本多先生より数値の修正をいただいている部分がございます。ありがとうございます。

1つ目の好氣的湛水土壌中運命試験ですが、結果は表20のとおりでございます。13行目の下のボックスですけれども、渡邊先生から、小数点以下の桁数が植物代謝と環境の試験で違っているというコメントをいただいております。評価書内では、基本的に有効数字を3桁として記載しております、御確認いただければと思います。

結果としては、主要成分は未変化のインピルフルキサムで、ほかに分解物Bが認められたというもの。推定半減期は1,000日以上とされております。

30ページから、好氣的土壌中運命試験でございます。結果は表21のとおりでございます、分解物としてはB及びJが認められておりますが、主に未変化のインピルフルキサムが認められたというものでございました。

31ページの14行目から、嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。結果は表22に記載がございます。表22について抽出残渣の誤りがございまして、本多先生から御指摘いただいております。ありがとうございます。

32ページの15行目から、土壌表面光分解試験でございます。結果は表23にございまして、分解物としてはBが認められたというものでございました。

33ページの7行目から、土壌吸脱着試験がございまして、結果は表24のとおりでございます。

19行目からが4. 水中運命試験でございます。

1つ目、加水分解試験ですけれども、半減期は1年超というものでございました。

34ページ、緩衝液の水中光分解試験でございます。こちらにつきまして、渡邊先生より、推定半減期の記載を光照射区だけではなく、暗所対照区についても記載するように御修正をいただいております。

15行目の光照射区の半減期を3,465日と記載しておりましたが、有効数字を合わせまして3,470日とさせていただければと思います。

19行目から、自然水の水中光分解試験でございます。表25に結果がございます。推定半減期は東京春季太陽光換算で光照射区で549日、223日と算出されております。

34ページの下からの表25ですけれども、本多先生より、処理後日数の欄で処理3日と書いているところがあるのですが、標識体によって測定した日付が違うということを御指摘いただきまして、こちらは削除してはどうかとコメントいただきました。そのように削除する案としております。御確認いただければと思います。

35ページの5行目からが5. 土壌残留試験でございます、結果は表26のとおりでございます。

36ページは6. 作物等残留試験でございます。

作物残留試験は水稻、野菜、果実等を用いてインピルフルキサム並びに代謝物B、D、E、F、I及びJを分析対象化合物として行われております。

結果は別紙3にございまして、最大残留値としては、インピルフルキサムは最終散布1日後に収穫された温州みかん（果皮）で6.08 mg/kg認められております。その他代謝物についても、温州みかん（果皮）やえだまめ等で認められております。

別紙3と、次の畜産物残留試験の別紙4につきましても、本多先生より数値の御修正をいただいております。

36ページの16行目から、畜産物残留試験でございます。結果は別紙4にございまして、予想飼料負荷量におきましては、乳汁、脂肪、肝臓、腎臓で定量限界未満という結果でございました。

25行目に山本先生より、組織の名称を御修正いただいております。

36ページの35行目から、ニワトリの試験でございます。こちらにつきましても、予想飼料負荷量では卵と組織中のインピルフルキサムと代謝物の残留濃度はいずれも定量限界未満でございました。

37ページの3行目から、魚介類における最大推定残留値でございます。こちらは0.0192 mg/kgと算出されております。

21行目から推定摂取量でございまして、表27のとおりとなっております。

推定摂取量までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

植物代謝について、いろいろ御意見をいただきましたので、最初から確認させていただきます。

まず、21ページの上のボックスですけれども、渡邊先生からBBCHという言葉はあまり聞かないということで、登熟段階という言葉に直したほうがいいのではないかという点をいただきました。これはこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

私自身、この言葉は初めて聞いたものなので、具体的に調べさせていただいて、例えば13行目に、最初の案ですと「BBCH77の時期に」と書いてあるのですが、この書き方ですと、どの段階にあるのかがわからなかったもので、ちょっと調べてみたところ、登熟段階という記載がございましたので、このような書きぶりにおいたほうが、イメージが付きやすいのかなと思って御提案させていただいたところです。

○松本座長

ありがとうございます。

16行目ですけれども、稲わらと御修正いただきました。ありがとうございました。

今ので、渡邊先生よりの①、②も含めて終わりということですね。

○渡邊専門委員

細かいところなのですけれども、これでよろしいかと思えます。

○松本座長

わかりました。

それで、②に未成熟ではないと思いますということで、21ページの21行目の未成熟を消していただいています。

それから、22ページですけれども、本多先生、渡邊先生から、表15について、今の未成熟というところと、数値の修正をいただきました。

これはよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

本多先生もこれでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。

22ページの下ですけれども、渡邊先生から「もみ殻」と直していただいたのと、もう一つは「茎伸張期」と直していただいていますけれども、ここはこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

23ページの2行目も「成熟期の」という言葉を本多先生から入れていただきました。ありがとうございます。

24ページ、今の修正と同じなのですけれども、渡邊先生から括弧内は不要だと思いますということで、同様に直していただきました。

24ページの下を表17ですけれども、脚注の「() : mg/kg」を削除するという御指摘をいただきました。

次が、【事務局より】にあるのですけれども、渡邊先生から御指摘いただいたことについて、表17を書き直していただいたのですが、これはこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

6行目から修正案が書いてあるのですけれども、これで結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

26ページの10行目にも修正がありますけれども、これは今までと同じものですので、削除するというので、次に行かせていただきます。

27ページの表18も今の指摘と同じで、事務局に表18を直していただきましたが、渡邊先生、これでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

結構でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

27ページの13行目ですけれども、フロアブル剤の「剤」という字を入れていただきました。これはこれでよろしいかと思えます。

28ページの15行目ですけれども、本多先生、渡邊先生から、「水酸化による」と修正いただきました。これもこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

次に行かせていただいて、29ページ、渡邊先生から小数点以下の桁数についてなのですが、先ほど事務局から御説明があったように有効数字3桁でやっていますということで、このとおりにさせていただきます。

29ページの一番下の表20についてですけれども、本多先生から数値の修正をいただきました。ありがとうございます。

30ページの12行目、16行目、20行目に、本多先生から数値の修正をいただいておりますが、これはこれでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

多分、事務局でも確認してくださっていると思いますが、読んでいて違うのではないかと、思って指摘させていただいたものなので、大丈夫だと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

32ページの表22ですけれども、本多先生から修正をいただいた部分はこれでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

多分、作成ミスだろうと思えますので。

○松本座長

ありがとうございました。

34ページの14、15行目ですけれども、光照射区と暗所対照区ということで、日数を入れていただいたのですが、先ほどの説明で有効数字3桁ということで、14行目、光照射区において3,470ということですね。よろしくお願いたします。

次に、本多先生から表25について修正いただいて、3日目の欄を削除するというので、削除されていますけれども、これでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。

36ページの25行目に、山本先生から「大網脂肪」と修文をいただきました。ありがとうございました。

先生方から御修文いただいた点について、今、確認させていただきましたが、植物代謝で何かこれ以外に御意見や御指摘はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、次に進めてください。

○山本専門職

37ページの31行目からが7. 一般薬理試験でございます。

結果は表28のとおりでございます。ラットで中枢神経系、ビーグル犬で呼吸・循環器系の試験が行われていますが、いずれも影響なしというもので、摘出回腸で行われた自律神経系の試験では、平滑筋収縮抑制がみられたというものでございました。

38ページの9行目からが8. 急性毒性試験でございます。原体の試験については表29にございまして、経口のLD₅₀がラットで50~300とか180という結果でございました。

8行目から代謝物B、D、I及びJを用いた急性毒性試験の結果ですけれども、結果は表30のとおりで、いずれもLD₅₀が2,000超というものでございました。

40ページの5行目から、ラットの急性神経毒性試験でございます。結果は表31のとおりでございます。

本試験において、雄ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、100 mg/kg体重以上投与群の雌で自発運動量減少等が認められたというものでございました。こちらはNOAELが30 mg/kgというものでございました。

19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ございますけれども、目刺激性試験で投与24時間後に結膜に軽度の発赤及び浮腫等が認められております。皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められていないというものでございました。

亜急性の前までは以上でございます。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

急性毒性についてですけれども、40ページに、まず【事務局より】ということで、体重増加抑制について、同じ時期に摂餌量の減少が認められているので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたと。

○横山課長補佐

すみません。その前の急毒のところまでです。ちょっと先生が先に。40ページの25行目までの皮膚とか眼のところまでを今、御説明しました。

○松本座長

失礼しました。

今、御説明のとおりで、急性毒性値は50~300 mg/kgということで、この数字からいう

と急性参照用量を設定することになるかと思えます。

急性神経毒性試験の結果等を御説明いただきましたけれども、特に毒性の先生方から御意見というか御指摘はあるでしょうか。よろしいですか。

それでは、次に進めてください。

○山本専門職

10. 亜急性毒性試験でございます。40ページの下のボックスで、反復経口投与試験の投与初期に認められた体重増加抑制について、混餌投与で同時期に摂餌量減少が認められている場合には、ARfDのエンドポイントとしなかったと記載してございまして、先生方より御同意をいただいております。

41ページの2行目から、ラットの亜急性毒性試験でございます。結果は表33のとおりでございまして、表33につきまして、松本先生から、最高用量群の雌のPT延長と2,000 ppm投与群に書いてございますALP増加、カリウムの増加について、削除する御修正をいただいております。

また、こちらについて、義澤先生から、2,000 ppm以上投与群雌のALPの変化は実測値を見ると微妙だと思えますとコメントをいただいております。

義澤先生から2つ目といたしまして、4,000 ppm投与群雄の腎近位尿細管硝子滴沈着増加を表に記載していないということで、御指摘をいただいております。

過去の評価書でも、表には記載せず、本文に記載するということで整理されておりました、本文ですと41ページの10行目からのところ、2,000 ppm以上投与群の雄で近位尿細管上皮硝子滴沈着が認められたが、免疫組織学的検査において α_{2u} -グロブリンの沈着であることが確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられたと記載をしてございます。御確認いただければと思えます。

42ページの7行目から、マウスの亜急性毒性試験でございます。結果は表35のとおりでございまして、3,500 ppm以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化等が、雌ではAlbの減少等が認められたというものでございました。

43ページの3行目から、イヌの亜急性毒性試験でございます。結果は表36に記載がございまして、義澤先生からコメントをいただきまして、マウス発がん性試験の記載に合わせて、「近位尿細管」と書いていたところを「腎近位尿細管」と御追記いただいております。

44ページの7行目のボックスで、40 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められたGGT増加、ALP増加、肝絶対及び比重量増加及び慢性肝細胞肥大について、雄の肝重量以外には有意差がなく、増加の程度も大きくないのですけれども、慢性肝細胞肥大が雌雄とも4分の3例で増加しているということで、これらの変化を毒性所見とする案で、先生方に扱いについてお伺いしておりました。

報告書では、GGTの増加傾向は僅かであり、ALPの増加傾向、肝重量増加及び肝細胞肥大についてはほかの肝毒性に関連するパラメータに有意な変化がないことから、適応性変化とされておりました。

義澤先生からは、個体別でみると40 mg/kg体重/日投与群の雌雄で投与前値に比べて増加している動物があると御指摘いただきまして、毒性所見とすべきだと思いますとのことです。

山手先生からは、イヌの試験ですので、個体レベルでの確認が必要ですが、傾向を含めて総じて考えると毒性と捉えることができると思います。

また、山手先生、久野先生から、イヌの1年の試験で30 mg/kg体重/日投与群の結果で同様の所見がみられているということで、あわせて考えると毒性としてもよいと思いますとのコメントをいただいています。

平林先生からは、雌雄ともALPは個体によって傾向がまちまちで、GGTの増加の程度は大きくありません。あえて毒性所見としなくてもいいと思いますといただいております。

松本先生からは、統計学的有意差がなく、増加の程度が小さいことから、毒性としないでもいいと考えますといただいております。

御検討いただければと思います。

8行目ですけれども、雄の最高用量群、雌の160 mg/kg以上のところでみられております視神経線維変性の所見について、山手先生から病理発生、検体との関連性について議論しておく必要があると思いますとのコメント。

また、義澤先生から、化学物質によるこの所見の誘発は珍しいといただいております、機能的に変化があるのか気になるところです。1年の試験では対照群にも観察され、投与群でみられた変化は病変の程度の増悪化もみられていないようですとコメントをいただいております。

45ページの2行目から、ラットの亜急性神経毒性試験でございます。結果は表38のとおりでございます。4,000 ppm投与群の雄及び1,000 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたというものでございました。亜急性神経毒性は認められておりません。

表38の脚注部分に、山本先生より誤記を修正いただいております。ありがとうございます。

45ページの22行目から、ラットの経皮の試験がございまして、こちらは毒性所見は認められなかったという結果でございました。

亜急性毒性試験については以上でございます。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

40ページの一番下に反復経口投与試験の初期にみられる体重増加抑制について、忌避の可能性が考えられるので、急性参照用量のエンドポイントとしましませんでしたということについて、久野先生、山手先生、平林先生、義澤先生から、了解ですということで、私もこのとおりでよろしいと思いますので、これはこれで次に進めさせていただきます。

次に、亜急性毒性試験のラットの表33ですけれども、私が修正させていただいたのは、

PT延長と、ALPとGGTは一緒にするとして、カリウムの増加というのがあるのですけれども、変化の程度が10%未満で非常に小さいもので、毒性所見にはしなくていいのではないかと私は考えましたけれども、特に御異論はございますでしょうか。よろしいですか。

次がALPとGGTの増加ということなのですが、これも統計学的に有意差がなくて、50%程度の増加なのです。ですから、大して影響がないということで、ALPも削除してはと私は思うのですけれども、御異論ございますか。よろしいですか。

よろしければ、今のPT延長とALP増加とカリウムの増加は、毒性の所見から外させていただこうと思います。ALPについては、実は義澤先生からも意見をいただいているので、微妙だと思えますということですのでけれども、なしということでもよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

なしと判断したほうが良いと思います。

○松本座長

わかりました。ありがとうございます。

それから、 $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンの件で義澤先生から意見をいただいているのですが、御説明をお願いいたします。

○義澤座長代理

なぜ表に記載していなかったのかと思って質問させていただいたのですが、これまでの評価書案の記載ぶりどおりだということなので、特にコメントはございません。

○松本座長

ありがとうございます。

これまでどおりの表記ということで、御納得いただきました。

次に、43ページの表36のボックスの中で、近位尿細管の部分に「腎」を入れていただきました。ありがとうございます。

イヌの亜急性につきまして、事務局より40 mg/kg体重の雌雄でGGT増加とALP増加、肝重量と肝細胞肥大という所見があつて、これを毒性所見としましたということなのですが、今、御説明がありましたように、義澤先生、山手先生、久野先生からは毒性としたらいいという御意見で、私は、程度が小さいので毒性としない为好いと思えますとお答えしたのですが、平林先生はどのようにお考えでしょうか。

○平林座長代理

そこにも書きましたが、ALPは個体ごとに見ますと傾向がまちまちで、減っているものもありましたし、GGTにつきましても増加の程度が大きくありませんので、この用量であえてとる必要はないかと思っています。

○松本座長

ありがとうございます。

山手先生はお休みなので、義澤先生、いかがでしょうか。どのようにお考えでしょうか。

○義澤座長代理

標準値よりもちょっと動いている例があるのですが、その動き方が僅かの範囲だと思いますので、平林先生、松本先生の御意見にアグリーします。

○松本座長

久野先生、いかがでしょうか。

○久野専門委員

私もすごく微妙な変化だと思うのですけれども、境界域と書きましたが、30 mg/kg体重でも同じような傾向があって、再現性という点ではあると判断しました。

そういうわけですので、なしでもいいかと考えます。

○松本座長

無理やり変えていただいたみたいなきじがありますけれども、GGTとALPを毒性としないとしますと、次に肝重量の増加と肝細胞肥大を評価しないといけなくなるのですが、その辺、義澤先生はいかがでしょうか。

○義澤座長代理

肝臓の重量肥大と肝細胞肥大だけですので、この動物の変化は適応性変化と判断できるのではないかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。平林先生もよろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

久野先生はいかがでしょうか。

GGTとALPのことを毒性としないとする、次に出てくるのが臓器重量と肝肥大の話になってくるのですけれども、それもみんな適応性と判断することについて、よろしいでしょうか。

○久野専門委員

そういう考え方もあるかなと考えます。

○松本座長

それでは、今のお話で、40 mg/kg体重/日で認められた変化は、適応性の変化と判断させていただいて、イヌの亜急性の試験のLOAELが160 mg/kg体重で、NOAELが40 mg/kg体重とさせていただこうと思いますけれども、一つ大事なことを忘れていました。

これを先にやらなければいけなかったのです。44ページの8行目、ボックスの下なのですが、視神経線維変性ということについて、山手先生から議論しておく必要があると御指摘いただいています。

義澤先生からは、1年の試験では対照群にも観察されているし、投与群でみられた変化は変化の程度の増悪化もみられていないようですということですが、この点、少し御説明いただけますか。

○義澤座長代理

この試験の90日の亜急性毒性試験では、雄の高用量で4例中の3例、雌の160 mg/kgで4例中野1例、雌の高用量で4例中の4例、視神経線維変性という所見が認められています。データからみれば、これは被験物質投与による影響であろうと判断せざるを得ないと思います。

1年の試験では、1例だけですが対照群を含めて各群で認められています。1年の試験の雌の高用量で2例認められているという理由から、1年の試験では雌の高用量が影響と判断されています。

報告書を確認しますと、ここに私が記載させていただいたように、1年の試験では対照群でもみられる変化であり、投与群でみられた変化も程度は軽微なもので、90日と比べて増悪化が認められていないと判断して、機能的にも問題はないのだろうと考察されています。私も機能的な変化はないのだろうと思います。なぜ、このような変化が出てきたのかはわかりません。私もイヌの毒性試験の眼球を観察していました、これまで経験のない変化です。無理やり視神経を引っ張ったりするとこのような変化が出てくる可能性があります、証拠がありません。データを見る限り、90日試験では毒性変化だろうと判断すると思います。また、1年試験の雌の高用量は被験物質投与による変化と考えざるを得ないと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明いただいたように、コントロールにもあるし、特に重篤な変化ではないのではないかという御説明をいただきました。表の中の視神経線維変性はもちろんここに残りますけれども、こういう議論をしたということを残しておきたいと思います。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

大変恐縮ですが、この点はこの剤に神経毒性がある可能性を示唆することになりますので、もしそうであれば、なぜそうしたかということをおの中に記載していただければと思っています。

今、義澤先生が御解説されたように、高用量においてはほぼ全例に認められて、投与を繰り返して1年に延長したとしても、それは増悪化していないということなので、原因は不明なところではありますが、問題は160の雌をどうするかということです。義澤先生は、最初の案でよいのではないかとおっしゃったのですが、それならば、それをなぜ毒性としたかの根拠。あとは、毒性学的意義。例えば不明ならば不明ではあるけれども、眼科学的検査で恐らく網膜にも炎症がないということを書いていただいた上で、記載していただいたほうが、次にこれに何か新しいデータが出たときに、この専門調査会がどう判断されたかということを書いておかれたほうが、今後ありがたいと考えております。

○義澤座長代理

吉田先生が言われたように、160 mg/kgの雌の1例をどうするかということが問題になってくるので、次にそれをお話ししようかと思っていました、90日試験のコントロールで1例観察されていますので、被験物質投与による影響を否定することはできると思います。高用量の雌雄だけが影響という判断ができると思います。

○松本座長

160 mg/kgで認められた視神経線維変性という。

○義澤座長代理

雌の1例です。

○松本座長

1例だけですね。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

この点について、久野先生、どのようにお考えになりますか。

○久野専門委員

とってもいいと思いますけれども、背景値と遜色ないというか、差がみられないということであれば、一つドーズを上げていいかなと考えます。700/500のほうでもいいと考えます。

○松本座長

ありがとうございます。平林先生、同じでよろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

コントロールにも1例あるということですね。

○義澤座長代理

そうです。

○松本座長

今、先生方がおっしゃったとおりで、というと、160 mg/kg体重の視神経線維変性というのを削除するのですか。

○義澤座長代理

それは、それなりにここに文章で記載しなければいけないですが。

○松本座長

わかりました。

義澤先生、その文章を少し考えていただいて、表で言うと雌の視神経線維変性を削除するというので進めてよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

それと、先ほど吉田先生が言われたように、眼に関しては、眼科学的検査を含めてそのほかの検査では何ら異常は認められなかったという事実を記載しておけばよいと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは義澤先生、その文面をよろしくお願いいたします。

次に指摘いただいたのが、45ページの19行目、表38の脚注ですけれども、山本先生から単位の修正をいただきました。ありがとうございました。

そういうことで、亜急性はこれで済んだかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

よろしければ、慢性のほうへお願いします。

事務局で何かありますか。

○横山課長補佐

大丈夫です。

○山本専門職

46ページの5行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

1つ目、イヌの1年間の試験でございます。長期の試験はいずれも血漿中の濃度が測定されておりまして、表に記載しております。

イヌとラットとマウスでは書き方が違っておりまして、イヌのほうは血漿中の動態学的パラメータを記載しているのですが、もし可能でしたら、実測値についても何か別紙のような形でつけさせていただければと考えております。御検討いただければと思います。

イヌの1年の試験の結果につきましては、表40に記載がございます。30 mg/kg以上投与群の雌雄で副腎束状帯細胞空胞化等が認められたというものでございました。

記載につきまして、47ページの4行目、5行目について、先ほどの90日の試験でNOAELが得られていない案にしておりまして、このような記載がございますけれども、先ほど御議論いただきまして、90日につきましては40 mg/kgがNOAELという御判断をいただきましたので、4行目、5行目については削除させていただければと思います。

6行目、先ほど御議論いただきました視神経線維変性に関して、山手先生から同様のコメントをいただいております。

また、7行目のボックスですけれども、松本先生から、160 mg/kgの雌雄で認められた嘔吐について、投与1日目や2日目に認められていますとコメントをいただいております。こちらにつきましては、机上配布資料1-1から1-3で、イヌの試験での嘔吐について抜粋してございます。御確認いただければと思います。

47ページの9行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。認められた毒性所見は表43に記載がございまして、表43の中で、松本先生からT.Bilは14週のみで、クロールについては僅かな変化ということで、毒性とは言い難いですとコメントをいただきまして、削除の御修正をいただいております。

表43-1、脾へモジデリン沈着に関する脚注のところに、義澤先生より鉄染色で確認とい

うように御修正をいただいております。

こちらの試験では、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったというものでございまして、2,000 ppm投与群の雄及び最高用量投与群の雄と雌で体重増加抑制等が認められたというものでございました。

49ページの4行目から、マウスの発がん性試験でございます。結果は表46のとおりでございます。こちらの所見の中でアミロイドーシスというものがあるのですけれども、それにつきまして、50ページ12行目のボックスで山手先生より、ICRマウスは自然発生のアミロイドーシスが多いマウス系統ですので、背景データと比べてもこれらの群で多いことを追記しておく必要はないでしょうか。また、この発症意義・病理発生機序についても議論しておく必要はないでしょうかとコメントをいただいております。

こちらの背景データにつきましては、机上配布資料2として御準備しております。御確認いただければと思います。

13行目、事務局から事前にお伺いしております。最高用量投与群の雄で認められた肝重量増加や肝細胞肥大、雌で認められた肝比重量の増加とび慢性肝細胞肥大について、肝毒性を示唆する病理組織学的所見等が認められていませんが、90日間亜急性毒性試験で、7,000 ppm投与群で、雄では甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、雌では総コレステロール増加等が認められておりました。本試験では血液生化学的パラメータの測定はされていないことから、毒性所見とする案としておりました。先生方から御同意のコメントをいただいております。

長期の試験については以上でございます。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

最初にイヌの試験のところ、実測値を追加するという話がありましたけれども、それはどうなるのですか。

○横山課長補佐

例えばラットの47ページからの試験ですと、48ページの表42のように実測値がありまして、今のイヌの試験ですとパラメータの記載のみです。実測値がどのくらいかわかりませんので、評価書内のどこかに追記させてください。

○松本座長

わかりました。

○横山課長補佐

46ページだとあまりにも大部になりそうでしたら別紙にするとか、工夫して入れたいと思います。

○松本座長

わかりました。そこを私が理解できていませんでした。

ここで指摘があったのは、一つは視神経線維変性について、山手先生から検体投与との

関連性を議論しておく必要があるという御意見をいただいておりますが、義澤先生、先ほどと同じということで、済んでいるということによろしいでしょうか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

わかりました。

それと、この表の中に嘔吐が出てくるのですけれども、46ページの表40の一番上に「投与1週以降」という記載があるのですが、今、事務局から御説明がありました机上配布資料1-2の一番頭の表を見ていただくとわかると思うのですが、1-2と1-3ですか。

○横山課長補佐

90日は1-1ですね。

○松本座長

1-1と1-2を見ていただいたらいいと思います。

まず、1-1ですけれども、この表を見ますと、1という数字が出てくると思います。1日目ということで、160 ppmでは1という数字が8匹中7匹に出てきます。それと700/500という用量では全てに出てくるのです。

それともう一つ、1-2のほうはいいのですね。

○平林座長代理

めくって、裏です。

○松本座長

1日目に出てくるので、まず、記載についてなのですけれども、1週から2週と書いてあると思うのですが、これを1日以降というように直すということでしょうか。それによろしいですか。

それが1点と、もう一つ、投与1日後に嘔吐が認められるということで、イヌなのですけれども、嘔吐を急性参照用量の根拠として考えるか考えないかというところなのですが、この辺、先生方から御意見はあるでしょうか。

机上配布資料1-1の表を見ていただいて、160 mg/kgというところを見ていただいたらいいのですけれども、1日目に嘔吐が先ほど言いました8分の7例であるのですが、嘔吐が続いて出てくるという見方からすると、2日目も嘔吐があるのは9番、11番、32番の3例だけになってしまうのです。

先生方も御承知のとおり、イヌは非常に嘔吐しやすい動物ですので、薬物投与の1日目だけということをどのように捉えるかということと、もう一つ、イヌの場合は特に、嘔吐を急性参照用量の根拠にしづらい部分がありまして、表を修正すると同時に、1日目にみられた嘔吐、160 mg/kgですけれども、急性参照用量の根拠にはしないというような考えでもよろしいかと思えます。特にその辺は、先生方から御意見があれば。

○義澤座長代理

イヌのカプセル投与の場合、ちょっとした刺激で嘔吐することを経験しますので、その辺は判断が難しいところだと思います。

松本先生が言われるように、簡単に吐きますので、あまり急性参照用量の判断根拠にしないほうが良いように思います。

ものの刺激性はどのようなのですか。あまりないと考えていいのですか。胃の粘膜などは何も変化がありませんので、それほど刺激が強いものだとは思わないのですが。

○松本座長

眼粘膜に非常に弱い刺激性があったというけれども、それも水で洗うと除かれるということで、刺激性は非常に低いと書いていたと思うのですが、親委員の吉田先生、急性参照用量の嘔吐ということで、もし何か御意見をお持ちでしたら。

○吉田（緑）委員

そのままブーメランのように投げ返してしまうのですが、急性参照用量を決めたときは、松本先生にも一緒に研究班に入っていたいただいていて、嘔吐は慎重にということなので、私は、松本先生や義澤先生の御判断のような形で、今まで農薬専門調査会は恐らく非常に一貫性を持って評価をしてきたと理解しております。

○松本座長

急に振ってしまいましたけれども、ありがとうございました。

もう一度振り返りますけれども、46ページの一番下のイヌの慢性試験の160 mg/kgの嘔吐の括弧の中を1日目以降と変えることになりましたけれども、この場合の嘔吐は急性参照用量の根拠にはしないということにさせていただこうと思います。よろしく願いいたします。

それでは、次が48ページの表43-1ですけれども、クロールの減少とT.Bilの増加というのは非常に弱いものなので、これも毒性としなくてもいいと私は思うのですが、御異論はあるでしょうか。よろしいですか。

特に毒性の先生方は御異論がないという話ですので、クロールとT.Bilの変化を削除させていただきます。

次が、マウスの発がん性試験で、1つは山手先生からアミロイドーシスについて議論しておいたほうがよいのではないかとということです。

義澤先生、机上配布資料2をもとに御解説をお願いできますでしょうか。

○義澤座長代理

これは、この試験が実施されたラボのアミロイドーシスの背景データでございます。ICRマウスは一般にアミロイドーシスが出やすい系統なのですがけれども、昔に比べれば少なくなりました。この背景データを見ながら、今回の試験のデータを見ると、やはりシステミックなアミロイドーシスの増加が認められていると判断できます。

病理発生機序ですが、よく経験しますのは、全身性ストレスを与えたときにアミロイドーシスの増強が観察されることがございます。一時的にその被験物質がアミロイドーシス

を引き起こしたというよりは、二次的な何らかの影響でそれが増悪化したと考えるのが妥当だと思います。

吉田先生は御経験が豊富だと思うので、何か御意見を。

○吉田（緑）委員

まず、今回は群飼ですね。個別飼いか群飼かで、アミロイドーシスは大きく違うと思うのですが、今回、たしか4匹だったか群飼なので、ファイティングによる可能性があるのかなと思ったのは、脱毛という所見も増えたりしているもので、ひょっとしたらそういうのがあるのかもしれないのですが、私が理解していないのですけれども、これは全身アミロイドーシスとして、頻度がどちらかに出ているのですか。

○山本専門職

全身としての頻度ではなくて、各臓器でのアミロイド症の頻度がドシエですと224ページにあるものです。

○吉田（緑）委員

そう申しましたのは、本来であればメーカーはデータとして、こういうものについては全身アミロイドーシスとしたとして、頻度を拾ってくるべきなのです。それが投与群で、例えば脾臓とか腎臓とかは一般的な臓器ですけれども、分布が変わったのかどうかみたいなことを考察していただきたかったと思います。

事務局が、頻度を拾いながらということをしなくても、本来であればそのぐらいのデータを出してくるべきであったかと思いましたが1点なのですけれども、2,000以上で増えた腺胃のアミロイドーシスと書いてあるのですが、げっ歯類の胃は前胃もございまして、腺胃が増えていたら、同じ一つの臓器なので、普通はfore-stomachにもあってよさそうなのですけれども、そこは増えていないということでちょっと不思議な感じがしたのです。あとリンパ節でも、頸部はそうだったかもしれないのですけれども、そのほかの腸間膜などは特に増えていないとすると、本当にこれは投与による影響なのかという感じがしたものですから今、御質問したのですけれども、全身アミロイドーシスと各臓器に認められているからということで、事務局がこのように記載をしていただいたということですね。

アミロイドーシスというと、頻度が増えたのであれば、一応、入れておくと。原因はわかりませんが、ただ、恐らく一例一例詳細にみていったら、本当に投与の影響になってしまうかどうかは微妙なところのような気はいたします。

中途半端なコメントですけれども。

○松本座長

そういうことで、この表自体はこのままということによろしいですね。

○義澤座長代理

そうですね。

○松本座長

議事録に残るとは思いますけれども、今のような意見を出していただいた議論をしたとい

うことにさせていただこうかと思えます。

次が、7,000/5,000 ppmの雄でみられた肝重量増加についてですけれども、この試験の場合は血液生化学的パラメータの測定がなされていないのですが、毒性所見としましたということについて、山手先生、久野先生、平林先生、義澤先生、皆さんからこのとおりでいいということでした。この点、何か追加等ございますか。特によろしいでしょうか。

慢性試験について、何か追加の御意見等がありますか。よろしいですか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

先ほど申し上げたマウスの雌の2,000の脱毛ですけれども、これは肉眼所見ですか。病理の所見ですか。病理の所見であればそのままなのですが、これがもし肉眼所見であって、異常部位は採材ということにGLP上はなっていますので、そこでもシアロペシアという所見がないのであれば、これは削除でよいのではないかと思います。

○松本座長

義澤先生。

○義澤座長代理

剖検所見です。

○松本座長

剖検所見ということで、削除ということでよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございました。そのようにさせていただきます。

それでは、生殖発生毒性のほうをお願いいたします。

○山本専門職

51ページから12. 生殖発生毒性試験でございます。桑形先生から、いずれも事務局からの提案に御同意のコメントをいただいております。

1つ目のラットの2世代繁殖試験でございます。22行目なのですけれども、認められた所見として、児動物の最高用量群でF₁世代の雄で包皮分離遅延が認められたと記載してございましたが、山本先生より、二次的な影響と記載されていますので、削除してはいかがですかとコメントいただきました。本文でいいますと51ページの12行目から、二次的な影響という記載がございまして、22行目のところを削除しております。御確認いただければと思います。

表48ですけれども、山本先生より1,250 ppmのF₁の親動物雌で、所見が認められた時期を投与6週以降と御追記いただいております。表中に記載している所見が認められた時期なのですが、基本的にはARfDの設定に関連して御検討いただくために記載しているもの

でございます、これまであまりF₁のところを記載してこなかったのですが、御確認いただければと思います。

52ページの6行目から、【事務局より】といたしまして、最高用量群のF₁世代で着床数の有意な減少が認められていますが、報告書において背景データの範囲内であることから毒性学的意義は低いとされておりまして、評価書案でも毒性所見としない案でお伺いしておりました。

2つ目といたしまして、2,000 ppm投与群のP雄動物で精巣上体尾部当たりの精子数の有意な増加が認められていますが、報告書において背景データの範囲内にあることから、毒性影響ではないとされており、また、F₁の雄動物では認められていないことから、評価書案でも毒性所見としておりませんでした。

3点目といたしまして、2,000 ppm投与群のP世代の雄で認められた肝重量増加、び慢性肝細胞肥大、F₁の雄で認められたび慢性肝細胞肥大、500 ppm以上投与群のF₁雌で認められた肝絶対及び比重量増加について、肝毒性を示唆する病理組織学的所見等が認められていませんが、90日間の亜急性毒性試験で2,000 ppm投与群でGGT増加等が認められることから、2,000 ppm投与群では毒性所見とし、500 ppm投与群については適応性変化とする案としておりました。

4点目といたしまして、2,000 ppm投与群のF₁雄で認められた近位尿細管硝子滴沈着について、本試験では免疫染色によるα_{2u}-グロブリンの確認がされておりませんが、90日間亜急性毒性試験の結果を踏まえ、ヒトに対する毒性学的意義が低いとする案として、御検討をお願いしておりました。

山本先生より、①から④の事務局案について、問題ないと思いますとコメントをいただいております。また、③につきまして、松本先生、義澤先生より、事務局案に同意のコメントをいただいております。

53ページの2行目から、ラットの発生毒性試験でございます。こちらは最高用量投与群の胎児1例で、長鼻を伴う単眼症が認められたというものがございましたが、その次(3)の試験で、補足試験としてより高用量で動物数を増やして実施された試験がございまして、こちらで単眼症は認められていないことから、検体投与の影響ではないと考えられたと記載してございます。

本試験では、80 mg/kgの母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で低体重が認められたというものでございました。

14行目からのボックスで、母動物で認められた体重増加抑制について、減少までしていないということで、ARfDのエンドポイントとしない案で御検討をお願いしておりました。こちらは山本先生より、投与開始翌日のデータでないということも御指摘いただき、ARfDのエンドポイントにならないということで、コメントをいただいております。

53ページの16行目からのラットの試験は、先ほど御説明した補足試験でございます。

54ページの7行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらは200 mg/kgの母

動物で流産や体重減少、増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児にはいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったというものでございました。こちら17行目からのボックスのところ、母動物で認められた体重増加抑制について、体重変化の違いが僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしないという案で御検討をお願いしております。山本先生からARfDのエンドポイントにはならないと思いますと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は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験について事務局から幾つかコメントがあったのですが、桑形先生と山本先生からは、全体として特段の異論はなかったということでございます。

51ページの22行目にF₁世代の雄の包皮分離の話がありますけれども、削除してはどうかということで、「等」をつけて削除していただきました。山本先生、これでよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

52ページの表48の1,250 ppmの親の雌ですけれども、「(投与6週以降)」という言葉を追記していただいたのですが、これは必要でしょうか。

○山本専門委員

今まではきちんといついつにと書いてあった気がしたので、1週以降以外のところにはなかったので追記したのですが、今、御説明があるようにARfDとの関連性でとおっしゃるのでしたら要らないかと。どちらでもいいです。

○松本座長

わかりました。では、御納得いただいたということで、追記しないということでお願いします。

それから、52ページの一番下のコラムですけれども、事務局から4点確認がありました。着床数の有意な減少という点を毒性所見としないということ。精巢上体尾部の精子数の増加についても、毒性所見としないということ。これらはいずれも背景数値の範囲内であったという理由で、毒性所見としない。

3番目が肝重量についてですけれども、結果的には2,000 ppm投与群は毒性所見とするけれども、500 ppm投与群では適応性変化としたという事務局案について、いずれも、両先生あるいは義澤先生を含めまして、問題ありませんということでした。

4番目の近位尿細管硝子滴沈着についてですけれども、亜急性の結果を踏まえて、ヒトに対する毒性学的意義が低いと考えましたということで、いずれの先生方も問題ありませ

んということでした。

生殖発生毒性で何か御追加はありますか。

○山本専門委員

今ごろ気がついたので、51ページで先ほど認めていただいたように包皮分離遅延は同じページの12から13行目に二次的な影響である、毒性ではないという記載をされているのにもかかわらず、表48の児動物のところに包皮分離遅延が書かれているのは、入れたほうがいいのですか。

○横山課長補佐

これまで御審議いただいた剤では、検体投与の影響で仮に二次的であっても、こういう所見が出てきたら書いていただいて、ただし、ホルモナルなものとはちょっと違うということで御見解いただいた場合には、このようにおまとめいただいた例に沿って記載しました。

○松本座長

よろしいですね。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

ほかにございますか。よろしいですか。

それでは、遺伝毒性のほうをお願いします。

○山本専門職

54ページ19行目からが13. 遺伝毒性試験でございます。原体の結果は表49にございまして、いずれも陰性の結果でございました。55ページの表50に代謝物のAmes試験の結果がございまして、こちらにつきまして、まず、代謝物Dの部分に増村先生と若栗先生より、処理濃度の御修正をいただいております。また、56ページの一番上ですけれども、代謝物Iの試験で処理濃度の記載を増村先生と若栗先生から御修正いただいております。異なる修正をいただいております、どのような記載がよろしいか御指示いただければと思います。

56ページ2行目からのボックスですけれども、代謝物Dの試験について、増村先生から、各用量のプレート数1枚で実施された簡易的な試験で、確認試験も行われていないということで参考資料としてはどうかと思いますとのコメントをいただいております。

遺伝毒性試験については以上でございます。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験についてですけれども、1つ目の御指摘は55ページの表50の右下で、単位が違うということで、増村先生、若栗先生、よろしいですか。

○増村専門委員

はい。

○松本座長

次に、同じ表50のIについてですけれども、今、事務局から御説明がありましたが、増村先生と若栗先生で少し修正の表現が違うので、どちらかにしていただけるでしょうか。

○増村専門委員

Iの修正案ですけれども、各菌株によって用量が違うのです。それはAmes試験ですと普通にあることなので、今までどうしていたか今、出てこないのですけれども、私はざっくり全部まとめて書いているので、個別に細かく分けて書かれているのは若栗先生案なので、今までどうしていましたか。

○横山課長補佐

しばらくできるだけ細かく書いていた時期があったのですけれども、あまりにもすごい表になって、まとめたかどうかという御意見をいただいたこともあって、今回はどれかで陽性でどれかで陽性でないとかというものではありませんでしたので、まとめた案で御提案しようと思って書いて、誤記があったというものなのです。

○松本座長

ありがとうございます。

微妙な話ですけれども、二人で決めていただければと思います。

○若栗専門委員

せっかくまとめていただいておりますので、まとめてざっくり書いていただく方向で、特に問題はございませんので、そちらでお願いいたします。

○松本座長

増村先生の案でよろしいでしょうか。

○若栗専門委員

はい。

○松本座長

では、そちらでお願いします。

もう一つは、増村先生から、代謝物Dの試験について参考資料としてはどうかということなので、この点について御説明いただければと思います。

○増村専門委員

表50の代謝物Dの試験なので、結果は陰性と書いてあるのですが、もとの報告書を見ますとプレート1枚で実施された試験で、恐らく簡易的にやった試験の結果をそのまま出していると思うのですけれども、農薬のテストガイドラインでもプレートは2枚以上必要になっていますし、確認試験がしてあればいいのですけれども、それもしていないということで、一発試験の結果をそのまま載せているような形になっています。

non-GLPなので、代謝物Iやほかのものはnon-GLPでも2枚以上のデータを出してきていますので、個人的にはDのAmes試験はこの表から削除するか、あるいは今のコメントをつけて参考資料に落とすほうがいいかと思っています。

○松本座長

ありがとうございました。

御専門の先生のお話なので、増村先生の御意見のとおりにしようと思うのですけれども。

○若栗専門委員

削除する必要はないと思いますので、各プレート1枚で行われた簡易試験であるという脚注をつけて、こういう試験をやったら結果はこうだったというものだけは残していただく方向でいかがでしょうか。

参考資料ならば参考資料ということ横にちょっとつけて。

○松本座長

今の御説明のとおりでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

では、そのようにさせていただきます。よろしく願いいたします。

遺伝毒性はこれでよろしいでしょうか。内容的に問題ないでしょうか。

それでは、その他試験をお願いいたします。

○山本専門職

56ページからが14. その他の試験でございます。

5行目から、1つ目のラットの肝薬物代謝酵素誘導試験でございます。57ページの2行目からですが、中島先生より御修正をいただいております。まず、酵素名を記載していたところなのですが、メッセンジャーRNAを測っているということで、メッセンジャーRNAの場合は斜体にする必要はありませんといただきまして、斜体にしていました部分を正体に直しておりますので、御確認いただければと思います。

3行目の最後ですけれども、「UGT2B1」とするところを「UGT1B1」と誤記がございまして、中島先生と久野先生から御指摘をいただいております。ありがとうございます。

4行目、「UGT活性」と書いていたところなのですが、中島先生から「T₄グルクロン酸抱合酵素」と御修正をいただいております。あわせて、表につきましても御修正をいただいております。

57ページの11行目から、小澤先生からコメントをいただいております。肝薬物代謝酵素活性について、測定基質を明記したほうがよいとのコメントで、UGTの場合ですと、*p*-ニトロフェノールなど幾つかあって、ビリルビンや*p*-ニトロフェノールであればUGT1Aサブファミリー、テストステロンやモルヒネであればUGT2Bサブファミリーの代表的基質というように、基質名が明記されていればある程度どの分子種依存的活性を測定したのか見当がつきます、ここで調べられている基質はT₄のようですとコメントをいただいております。

58ページの下にあります表54につきまして、中島先生から「ミクロソーム蛋白」としていたところを「S9蛋白」と御修正をいただいたのと、「UGT活性」のところを「T₄-glu活

性」と御修正をいただいております。

59ページ3行目からのボックスで、小澤先生から同様に、ミクロソーム蛋白について報告書を確認したところ、**S9 protein**、単位も**mg/g liver**と書かれていると御指摘いただきまして、修正するようにコメントをいただいております。

基質についても先ほどと同様、**T₄**と思われますとコメントをいただきまして、**T₄**のグルクロン酸抱合に關与する**UGT1A1**メッセンジャーRNAレベルが上昇していることと一致していますとコメントをいただいております。

59ページ5行目から、マウスでも肝薬物代謝酵素誘導試験が行われております。こちらにつきましても、中島先生から同様の御修正をいただいております。こちらの結果ですけれども、ラット、マウスとも結果としてインピルフルキサムは**CYP**、**UGT**等の肝薬物代謝酵素を誘導する可能性が示唆されたと記載しておりましたが、机上配布資料3を御覧いただけますでしょうか。肝薬物代謝酵素誘導試験のまとめを記載してはどうかと親委員からコメントをいただきまして、案をお配りしております。

お配りしたものと、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験の結果より、インピルフルキサムはラット、マウスともに**CYP**、**UGT**等の肝薬物代謝酵素を誘導する可能性が示唆されたと記載してございまして、甲状腺関連ホルモンの変化は典型的ではなかったが、肝臓で**UGT**関連の薬物代謝酵素が明らかに誘導されていることから、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は、肝臓中の薬物代謝酵素誘導に起因する可能性が示唆されたとしております。

ただ、甲状腺について特に記載しているものでありまして、肝臓についても、例えば4行目の途中、**CYP**、**UGT**等の肝薬物代謝酵素を誘導する可能性が示唆され、肝臓及び甲状腺への影響に關連すると考えられたというような記載とか、何か肝臓について記載するのがよろしいか御意見をいただければと思っております。よろしく願いいたします。

61ページ4行目から、テストステロン及びエストラジオール合成への影響試験が*in vitro*で実施されておまして、いずれの試験区でも検体処理による影響は認められなかったというものでございました。

61ページ15行目から、ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体への影響試験が*in vitro*で実施されておまして、こちらも、いずれの受容体でも検体処理による影響は認められなかったというものでございました。

62ページ8行目から、哺乳類培養細胞を用いた光毒性試験が実施されておまして、こちらも本試験条件下ではインピルフルキサムは光毒性を誘発しないと考えられたというものでございました。

その他の試験については以上でございます。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

その他試験ですけれども、この剤では甲状腺に対する影響がみられていたり、あるいは卵巣の間質腺の空胞化という変化もあって、かなりたくさんのその他試験がされています。

内容的には肝薬物代謝酵素とホルモンなどの影響になるのですけれども、今、御説明いただいたところを順に進めさせていただきます。

57ページの2行目から、1つは中島先生からメッセンジャーRNAの場合は斜体にする必要はないという全体にかかる御指摘をいただいているので、修正がなされています。3行目から4行目にかけてですけれども、メッセンジャーRNAの発現とT₄グルクロン酸抱合酵素という修正を、中島先生と久野先生からいただいています。ここはこれでよろしいでしょうか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

小澤先生からも御意見をいただいているのですけれども、T₄という御指摘で、これは中に反映されていると思います。

字句の修正ですけれども、58ページの表53にも同様に、斜体ではなく修正していただきました。これはこれでよろしいかと思います。

表54は、S9とmg/g liverという言葉の修正をいただきました。

59ページにまた小澤先生からの意見があるのですが、既に反映済みですので、次に行かせていただいて、19行目から20行目にかけて、同じようにメッセンジャーRNAとT₄グルクロン酸抱合酵素ということで修正をいただきました。

22行目ですけれども、肝薬物代謝酵素と修正させていただきます。これは中島先生からのコメントです。

この辺までは特によろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

60ページですけれども、これも字句の修正になります。

61ページにかけても今、御説明したように、mg/g liverとS9とT₄-glu活性ということで修正されています。

修正についてはこれでよろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

御指摘いただいた点は修正が反映されていますが、事務局から今、追加で机上配布資料3の御説明があったのですけれども、中島先生、中を御確認いただけたでしょうか。

○中島専門委員

少し修正案を御提案させていただきたいのですけれども、2行目の頭から「甲状腺ホルモン」のところを「血清中甲状腺ホルモン濃度測定及び肝薬物代謝酵素誘導試験の結果」

としないと、「結果より」が合わないので、頭に「血清中甲状腺ホルモン濃度測定」と入れていただいて、その結果より、CYP、UGTの肝薬物代謝酵素を誘導することが示された。誘導されることは事実なので、「可能性」ではなくて「誘導することが示された」でよいと思いました。

そして「また」の後の「今回の試験結果から」は削除してもいいと思います。また、甲状腺関連ホルモンへの変化のところが曖昧なので、血清中甲状腺ホルモンの変化は典型的ではないの「典型的」を「顕著」にさせていただいたらいいと思います。顕著ではなかったが、肝臓で「UGT関連の薬物代謝酵素」のところも曖昧なので、「UGTが」でいいと思います。「UGTが明らかに誘導されている」の「明らか」は削除してもいいと思います。

誘導されているのですけれども、CYPよりは誘導能が弱いので、UGTが誘導されていることから「ラット及びマウスにおいて観察された甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は肝臓中の」と続くのですが、「甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が肝臓中の代謝酵素の誘導に起因する可能性」と直接つなげることに違和感があります。肝細胞肥大が肝薬物代謝酵素の誘導に関連してという話でしたらいいと思うのですけれども、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が肝臓の代謝酵素と直接つなげることに違和感があります。

○吉田（緑）委員

そもそもなぜこの試験をしたかといえば、肥大の薬物代謝酵素を調べるためではないのです。ここは御理解いただいていますね。甲状腺のホルモンがなぜ動いたか。今回は腫瘍に至っていませんけれども、最近のOECDのテストガイドラインでも甲状腺のホルモンを必ず測っていらっしゃるかと、甲状腺については世界中が非常に注目を集めている臓器になっています。

確かに先生がおっしゃった血清中を測っているので、確かにいつもやるようにペルオキシダーゼの糖は測っていないのですけれども、今回はUDPGTが上がっている用量が問題で、マウスは比較的高い用量で投与していますけれども、ラットにおいては明らかに甲状腺の影響があるような投与量ではない。そういう状況ではありますが、この結果から何が言えますかということと言わなければ、メカニズム試験をしてもらっても、この結果からは何も言えなかったという結論を書かなければ、何のためにメカニズム試験をしてもらっているかわからないです。

結果は結果なので、一応御提案として私はこう申し上げましたけれども、甲状腺への影響はわからなかったならばわからなかったと書かなければ、メカニズム試験から専門調査会がどう判断したのかという判断がないと思ったので、御提案をいたしました。先生方はT₄とされていますが、今まで私はUDPGTとずっと言い続けてきたので、それとの関連も一回、説明していただく必要があります。それがあまりに一般的なので、先生方に今回、直していただいたものが学問的には正しいのかもしれないのですが、トキシコロジーにはあまり使われてこなかったものですから、そのあたりをよろしくお願いします。

ただ、別として、それを今回、御提案したのは、結果から導くことができるかできない

か。できないならばできないで私はいいと思うのですけれども、その可能性が示唆されたのであれば、それを記載していただくというのは、メカニズム試験が提出されたときの専門調査会のスタンスだと思うのです。メカニズム試験が10個やられてきたら、この結果からどのようなことがエキスパートとして考えられるかを記載していただかないと、何のためにメカニズム試験が提出されているのかわからないのではないですか。

それが私のコメントです。

○中島専門委員

これまでUGT活性とのみ書かれていたところで今回、T₄と直接訂正させていただいたのですけれども、小澤先生からコメントがあったように、UGTだけだと、UGT1Aを測っているのか、2Bを測っているのかで、基質の特異性が違うので、その評価が変わってきます。T₄のグルクロン酸抱合活性はUGT1Aなので、1Aを測っていることがわかる表記にしたほうが、より理解が進みます。

今回は直接T₄のグルクロン酸抱合活性を測っていたので、まさにT₄を測っていますと書いたほうがより正しいと思ひまして訂正させていただきました。

代謝酵素が誘導されることは事実ですので、それが肝細胞肥大に関係しているであろうということと、UGTが誘導されていて、T₄のグルクロン酸抱合が進むので、それによって血清中のT₄レベルが下がることが説明できると言えると思います。それが甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大につながっているかまでは、直接は言えないと思うので、ここでは肝臓の話までは言ってもいいと思います。

○吉田（緑）委員

まさしくそのところを伺いたかったのです。ただ、これは毒性学の非常にコモンなMoAになるのですけれども、まず、血清中のグルクロン酸の活性が上がってT₄が下がることがみられなければ、甲状腺ろ胞の肥大は直接作用以外にはあり得ないこととなります。だから、直接結びついたものはない。結びついたものは認められないけれども、少なくとも血清中のT₄が肝臓の薬物代謝酵素誘導によって下がっているということは、次のエビデンスは、TSHが明らかに上がっているというのは、ラットが若干上がっていましたね。そういうのもありましたから、ある意味では、それは視床下部・下垂体・甲状腺経路がもう刺激を受けているのかもしれない。そうであれば、それは肥大に結びついた。ただ、これはまだ過形成には至っていないので、まだ肥大の段階だろうという非常にショートタームな実験ではございますので、私は、断定的なことまでは言えないとしても、この可能性は示唆できるということまで言えるかどうかということをお聞きしたいと思ったわけです。そうでなければ、メカニズム試験を提出してもらった意味はないのではないかと。

きつい言い方でございますけれども、よろしく御検討をお願いいたします。

○松本座長

なかなか難しいですけれども、今、吉田委員が御説明になったように、T₄が下がり、

TSHの分泌、亢進が生じて、甲状腺の肥大につながったのではないかということなのですから、今までもそういう説明があったと思います。今の御説明のとおりなのですから、これだけのその他試験を実施した理由は、甲状腺ろ胞上皮の細胞肥大という増加があるので、その辺のことを説明するためにこういう試験をして、甲状腺の肥大はラット特異的ではないかという推測をするということだと思います。

義澤先生、何か御追加はありますか。

○義澤座長代理

松本先生が言われたとおりだと思います。

○松本座長

どうぞ。

○山本専門委員

TSHが変化していないですね。TSHがちゃんと変化しないと、ろ胞上皮細胞は肥大しないと思うので、そのデータがここにはないので、中島先生がおっしゃったように、直接的にそれと結びつけるのは難しいのではないかと個人的に思います。

○吉田（緑）委員

TSHはラットでは上がっています。

○山本専門委員

ここにあるデータから説明させていただきました。

○吉田（緑）委員

ここにあるデータで上がっています。表52です。

○松本座長

57ページです。

○中島専門委員

表52ですね。上がっているのはフェノバルですね。

○吉田（緑）委員

フェノバルは確かに上がっていますが、132及び28日で140%はどのなのだろうかと、思って、有意差はないけれども増加傾向にあるのではないかと。多分、そのような形で評価書も書かれていたので、先生方はそういう御判断なのだろうと、私個人がというよりもこの評価書に記載されている内容だけをピックアップしたつもりでございます。

そういうこともございまして、中島先生に御修正いただいたのですが、不足の部分はあるのですが、そのようなことが推測の一つとして、ファクターの一つとして言えるかどうかを私はお尋ねしたかったのです。だから、これだけで全てのことを言えるとはとても思わないのですが、原因の一つとして考えられないかということを私は御提案申し上げたつもりです。

○松本座長

この評価書のその他試験の結果については、御意見をいただいて修正が終わっているの

ですけれども、結局、その他試験をまとめて書ければ、少し書いておきたいところだと思うのです。

今、中島先生に御修正いただいて、ずっと説明していただいたのですけれども、最初から直した点は私も理解しているのですが、最後に肝臓中の薬物代謝酵素誘導に起因する可能性が示唆されたということまでは書けないということでしょうか。私は理解していないかもしれない。

○中島専門委員

直接つなぎ過ぎなのが気になったのです。そこまで断定的に言っているものかどうかが気になりました。

○吉田（緑）委員

御提案としては、可能性が示唆されたが、TSHの増加が明らかではなかったことから、それ以上はわからなかったという書き方も可能性としてはあると思うのですけれども、甲状腺のときに測ってもらう項目は、メカニズム試験のときとほぼ同じものを測ってもらっているのだと思います。今回、腫瘍も増えていないし過形成も増えていないので非常にショートタームだし、ひょっとしたら、もっと長期なり高用量で投与を続ければもっとクリアになるのかもしれないのですけれども、このエビデンスからだけで何が言えますかということをおかないと、毒性のメカニズムがいつもわからないままになる。メカニズムがわかるということは毒性評価上、非常に重要なポイントだと思うのですけれども、食品安全委員会としてはどう考えているのかということに記載していただけるとありがたいと思います。

確かに、中島先生がおっしゃったように全てがわかっているなどとは全く思っておりません。ただ、検査項目としては多分、肥大までであればここまでではないかと。もしこれが腫瘍だとすると、投与初期のBrdUあるいは増殖活性が追加されているくらいだと思っておりますけれども、もし、毒性の先生方から何かコメントがあればお願いしたいと思えます。

○松本座長

どうぞ。

○義澤座長代理

吉田先生が言われるように、私がメカニズム試験をするのであればここまでだと思います。結論を明確に書けないのであれば、ろ胞上皮細胞肥大は肝臓中の薬物代謝酵素誘導が関連しているのかもしれないが、より詳細な検討が今後、必要だろうという記載にしたらどうでしょうか。次につなげるという意味です。

○吉田（緑）委員

より詳細な検討が必要であろうというのは論文のレビューではないので。

○義澤座長代理

何かいい言葉があれば。

○吉田（緑）委員

そうであるが、例えばTSHの増加とは今回、認められなかったで終わるとするのはエビデンスベースかもしれないです。

○松本座長

ありがとうございます。

結局は、この剤の影響として、肝臓とか甲状腺とかあるいは副腎に影響があるのですけれども、今、吉田委員が言われた腫瘍性とまでは行かないので、中島先生が薬物代謝酵素誘導について修正いただいた中ほどまでの部分に、明確なところまでは原因がわからなかったということにして文章を閉じたらどうでしょうか。

○山本専門委員

賛成です。

○松本座長

わかったところまでを明確に書いておく。その他試験でこういうことがわかりました。ただ、甲状腺への影響については断定できなかったということはどうでしょうか。

平林先生、どうですか。

○平林座長代理

今、おまとめいただいたものでいいと思います。

TSHはエビデンスベースで上がっていないところからすると、どうしてもそのところは言えないことになるかと思いますが、事実だけを淡々と書く。やられたことやわかったことはきちんとまとめる必要がありますし、かといって、ここのところはつながっていなかったということは、「つながっていなかった」とまとめるべきだと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生はどうでしょうか。

○久野専門委員

気分的には、肥大の理由は述べられれば述べたいですけれども、事実だけ述べるという意見に賛成したいと思います。

○松本座長

久野先生の御意見に、皆さん同調ということでよろしいでしょうか。そうすると申し訳ないのですけれども、中島先生にはもう一度、文案を御提案いただくか、事務局で何か。

○横山課長補佐

今、わかっている範囲で記載するという点で、先ほど中島先生が3行目のところ、誘導することが示された。4行目は飛ばして、5行目の「肝臓でUGTが誘導されていることから、インピルフルキサム投与によりラット及びマウスにおいて観察された甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は、肝臓中の薬物代謝酵素誘導に起因する可能性が示唆されたが、TSHの増加が認められなかったため関連は明確にならなかった」くらいですか。

○吉田（緑）委員

私は、それならば、むしろ中島先生が最初におっしゃった6行目の誘導されていることから、UGTの酵素活性が上がったので、 T_4 が下がったと。UGTが上がっていることはという前に何か一言おっしゃっていましたね。そのことでまとめられるほうが、次につながるかと思ったのですけれども、中島先生、覚えていらっしゃいますか。

○中島専門委員

ポジティブにつなげるのであれば、ラットは動いていないのですけれども、マウスの血清中甲状腺ホルモンが下がっていたので、UGTが誘導されているから血清中の T_4 、 T_3 のレベルが下がったということはマウスでは言えます。

○吉田（緑）委員

そういたしますと、6行目から、「ラットでは明らかではなかったが、UGT活性の亢進により甲状腺ホルモンが下がっている可能性が示唆された」ということになりますか。

○中島専門委員

はい。

○吉田（緑）委員

いかがでしょうか。

○松本座長

今の御提案のところまで書くということによろしいでしょうか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

私もそれでいいと思います。その文面を最後に載せるのでしょうか。

○横山課長補佐

61ページの3行目です。マウスの試験の後です。

○松本座長

61ページの3行目に今のまとめの文章を入れていただくというふうにさせていただきます。よろしいですか。

ありがとうございました。

そうしますと、動物代謝から始まってその他試験まで終わりましたので、食品健康影響評価に行きますか。

○横山課長補佐

御提案なのですけれども、今のところを少しきれいにしてくるのと、先ほどの眼の文案を整理する時間をもしいただければと思ひまして、御休憩を。

○松本座長

そうですね。休憩しましょうか。

それでは、15分開始ということで休憩したいと思います。よろしく申し上げます。

(休 憩)

○横山課長補佐

今、お配りしました机上配布資料4ですけれども、御確認をお願いできればと思います。

内容ですけれども、認められた事実のみ記載ということで、最後のほうは、マウスでは血清中T₃及びT₄濃度が減少したということがUGT活性の亢進により起きたのではないかという文章でまとめる案で記載しております。

○中島専門委員

4行目の「血清中甲状腺ホルモンの変化は顕著ではなかったが」ではなくて、「ラットでは認められなかったが」ですよね。

○吉田（緑）委員

そういたしますと、私も先生にアグリーなのですが、5行目の「肝臓でUGTが誘導されていることから」も要らないですか。

○中島専門委員

UGTの誘導とUGT活性の亢進がダブっているという話ですよね。

○吉田（緑）委員

そうです。

○中島専門委員

そこは1回で済めばいいと思います。

○横山課長補佐

今、いただいた修正ですけれども、4行目の中ほどから「また、血清中甲状腺ホルモンの変化はラットでは認められなかったが、UGT活性の亢進により、マウスでは血清中T₃及びT₄濃度が減少したと考えられた」。

○松本座長

中島先生、今の事務局の説明でよろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○松本座長

では、特になければ今の文章にさせていただきますけれども、よろしいようですので、それをお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、眼のほうはまだ記載を作成している途中ですので、食品健康影響評価の説明に入らせていただければと思います。

○山本専門職

63ページがⅢ．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、

12行目から畜産動物を用いた体内運命試験の結果、15行目から植物体内運命試験の結果を記載してございます。また、18行目から作物残留試験と畜産物残留試験の結果について記載してございます。

28行目から、各種毒性試験結果から、インピルフルキサム投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（び慢性肝細胞肥大等）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いう記載でございます。

31行目から、暴露評価対象物質に関する記載でございます。植物体内運命試験において、代謝物B、E、Eの抱合体、F、I、Iの糖抱合体及びJの抱合体が、畜産動物を用いた体内運命試験において代謝物F、I、Iのグルクロン酸抱合体、Iの硫酸抱合体及びJが10%TRRを超えて認められたが、代謝物B、I及びJはラットで検出されており、代謝物E及びFはラットでは検出されていないものの残留量が低かったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をインピルフルキサム（親化合物のみ）と設定するという案にしてございました。

こちらにつきまして、渡邊先生より、暴露評価対象物質について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。

64ページから、ADI及びARfDに関する記載でございます。4行目から、ADIについて、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の6 mg/kg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0.06 mg/kg体重/日とする案。また、8行目から、ARfDについては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量30 mg/kgを根拠として安全係数100で除した0.3 mg/kgをARfDと設定するという案でお示しておりまして、山手先生より同意しますとコメントをいただいております。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

食品健康影響評価については、渡邊先生と山手先生から御意見をいただきましたけれども、いずれも事務局案のとおりで結構ですということですので、この文案のとおりになりますけれども、何かお気づきの点、御追加等はあるでしょうか。

なければ、66ページなのですけれども、先ほどイヌの亜急性のNOAELが変わりましたので、この記載を変更していただきたいと思っております。

それと、一番最初に私のコメントがある6ページの要約の7行目ですけれども、事務局の御説明では、今までADI根拠でやっていたので、急性神経毒性と亜急性神経毒性の両方があるときは亜急性神経毒性と書いた経緯があるということなので、私の指摘はなかったことにして、原案どおりにしていただけたらいいと思っておりますので、それだけお話しして、全体を通して先生方、何かお気づきの点がありますか。

それでは、先に今、配布していただいた資料の御説明をいただけますか。

○横山課長補佐

机上配布資料5でして、90日と1年で、まず、2ページ、所見のところにマークをつけて、脚注で説明する形の文案を御提案します。

2ページの5行目にありますとおり、最高用量では雄3例、雌4例、160では雌1例で認められたけれども、160の雌1例については、検体投与の影響ではないと判断したことで、7行目の「また」以降は、軽微な変化であること、眼球の病理組織学的検査において視神経以外に変化がみられないこと、眼科学的検査で変化がみられないことから、機能的な影響を及ぼさなかったと判断したという内容です。

また、1年のほうは4ページ目にありますとおり、脚注で処理していて、90日の後半の部分を記載する案でございます。御確認をお願いします。

○松本座長

ありがとうございました。

今の表36の脚注の追記の部分と表40の追記の部分ですけれども、これによろしいかと思いますが、御指摘はありますか。

それでは、今の修正のとおりでよろしく願いいたします。

○吉田（緑）委員

若干確認させてください。事務局が修正した表36の脚注ですが、700及び500 mg/kgの変化については、機能的な影響を及ぼさなかったと判断したということが述語と主語になるのですね。これらのみられた影響というのは機能的な影響ではない。でも毒性ということですね。

○松本座長

ありがとうございます。

よろしいですか。ほかに何かございますか。最後に行ってよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

本日の審議を踏まえ、インピルフルキサムの一日摂取許容量（ADI）については、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である6 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.06 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である30 mg/kg体重を安全係数100で除した0.3 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明願います。

○横山課長補佐

大きな修正があった部分については、今ほど御確認いただきましたので、事務局のほうで整えて、幹事会のほうに進めさせていただくということでもよろしいでしょうか。それとも、もう一度、先生方にみていただいたほうがよろしいですか。

○松本座長

どうでしょうか。確認しますか。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○松本座長

よろしいということですので、お願いします。

○横山課長補佐

では、整えさせていただきます。

また、日程についてお知らせします。本部会については、次回は9月14日金曜日、幹事会につきましては8月30日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上です。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上