

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

## 第75回会合議事録

1. 日時 平成30年9月10日（月） 14:00～16:26

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（クロルピクリン、セトキシジム）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）

浅野座長、堀本座長代理、赤池専門委員、石井専門委員、篠原専門委員、  
清家専門委員、豊田専門委員、中塚専門委員、森田専門委員

（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、中山評価第一課長、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、町野専門職、山本専門職、  
河野技術参与

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 クロルピクリン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 セトキシジム農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 クロルピクリン参考資料（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一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、よろしく願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席でございます。

7月に食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

7月1日付で山本委員を除く6名の委員が新たに就任しております。このたび、委員長に再任されました佐藤委員長でございます。

○佐藤委員長

佐藤です。引き続きよろしく願いいたします。

○横山課長補佐

委員に再任されました吉田緑委員でございます。

○吉田（緑）委員

吉田でございます。引き続きよろしく願いいたします。

○横山課長補佐

新たに委員に就任されました川西委員でございます。

○川西委員

川西でございます。ぴかぴかではありませんが新人ですので、よろしく願います。

○横山課長補佐

よろしく願います。

このほかに、本日は御欠席でございますが堀口委員が再任され、香西委員とこれまで評価第一部会の専門委員を務めていただいております吉田充委員が新たに就任されました。なお、委員長代理には山本委員が着任されました。

続きまして、事務局で人事異動がございましたので、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いたしました。

○中山評価第一課長

中山です。どうぞよろしく願いいたします。

○横山課長補佐

よろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（クロルピクリン、セトキシジム）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、よろしく願います。

事務局より資料の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、クロルピクリン農薬評価書（案）、  
資料3、セトキシジム農薬評価書（案）、  
資料4、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を1点お配りしておりまして、クロルピクリンのほうの評価書の修正案でございます。後ほど御説明させていただきます。

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。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（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、御報告を申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

それでは、農薬（クロルピクリン）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○岩船係長

資料2をお願いいたします。クロルピクリン農薬評価書案でございます。

この剤につきましては、平成29年9月27日の評価第一部会で御審議いただきまして、その際に出された要求事項でございます、マウスを用いた発がん性試験、それと遺伝毒性試験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。

3ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、2017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を受けているものでございます。

7ページをお願いいたします。本剤の用途は殺菌剤、殺虫剤、除草剤で、土壌くん蒸剤として用いられておりまして、生体組織内のチオールを有する酵素を阻害することによって、土壌病害虫、雑草などに効果を示すと考えられている剤でございます。

8ページ8行目から動物体内運命試験でございます。こちらは審議済みでございまして、

平塚先生と篠原先生から特段のコメントはございません、というコメントをいただいております。

13ページをお願いいたします。12行目からがマウスの動物体内運命試験でございまして、こちらは【事務局より】といたしまして、マウスにおける全血及び血漿中のAUCが算出されまして、抄録にそれが追記されましたため、表8にAUCと、14ページの上でございしますが、表の下に脚注を追記しております。御確認いただければと思います。

動物体内運命試験までは以上でございまして、よろしくをお願いいたします。

○浅野座長

動物体内運命試験に関しましては審議済みの項目が多いのですが、13ページにAUCの項目が追加されています。これも含めまして、篠原先生、追加のコメント等がありますでしょうか。

○篠原専門委員

ございません。確認いたしました。

○浅野座長

平塚先生からも追加のコメント等はございませんということですので、次をお願いします。

○岩船係長

それでは、15ページの17行目をお願いいたします。

植物体内運命試験でございまして、ここから作物残留試験まで清家先生より特段のコメントなしというコメントをいただいております。

続いて、一般毒性試験に進んでもよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○岩船係長

続いて、20ページをお願いいたします。

12行目から一般毒性試験でございまして、こちらにつきましても先生方から特段のコメントはございませんというコメントをいただいております。

28ページの17行目をお願いいたします。追加資料要求事項が出ておりましたマウスの78週間発がん性試験でございまして、次の29ページの9行目からのボックスの中でございまして、追加資料要求事項の1つ目として、浅野先生よりマウスでは肺、前胃及びハーダー腺の腫瘍の発生頻度が増加しておりますが、ラットでは増加していない。こちらにつきましても、28ページの9行目、ラットを用いた併合試験でございまして、9行目に腫瘍性病変は認められなかった、増加しなかったということが記載されておまして、本剤のメカニズムについて種差が認められることも踏まえて説明してくださいという要求事項が出されておりました。

回答につきましてはその下でございまして、腫瘍の増加には慢性的な炎症が深く関与し

ているものと考えられています。この表1は30ページの下の表でございます。31ページにまたがって記載されているものでございますが、こちらの最高用量の群での肺での慢性活動性炎症、角化亢進、扁平上皮過形成及び炎症性変化、また、ハーダー腺での慢性炎症が有意に変化しているということ、その中でも、前胃における扁平上皮腫瘍は本剤を経口で摂取した際に、前胃が直接ばく露されて局所的な刺激が長期にわたって続いたこと。また、肺における肺胞腺腫やがん、ハーダー腺腫につきましても、主要代謝物であるニトロメタンの影響であると考えられるという回答がされております。

その下の①、②なのですけれども、その理由としまして、マウスにおける2年間の吸入毒性試験ですとか、ラットにおける吸入毒性試験において本剤の結果と類似するというような回答が得られております。クロルピクリンの代謝によって生成されたニトロメタンが肺及びハーダー腺の腫瘍形成に関与した可能性が高いと推測されまして、代謝物でありながら肺に腫瘍が誘発されたのはニトロメタンが呼気に多く排出されるためだったと考えられていると考察されています。

また、メカニズムに関しましては、その下の「以上の考察から」というパラグラフで、本剤のマウス発がん性試験における肺の腫瘍、前胃の扁平上皮腫瘍並びにハーダー腺腺腫の発生頻度の増加はいずれも長期にわたる慢性の炎症に起因するものと考えられていると。メカニズムについては①、②、③に記載されているとおりと考えられると考察されています。

また、ラットとマウスの種差につきましましては、本剤は生体内のチオールと速やかに反応し、脱塩素体を生成して、特にグルタチオン抱合による代謝経路、このグルタチオン経路の代謝能に大きな種差があつて、マウスのグルタチオン代謝能はラットよりも10倍以上高いことが知られている。したがって、マウスはラットに比べて炎症を誘起する反応性代謝物の生成が多くなって、腫瘍発生の頻度の違いにつながったものと思われると考察されています。

この回答を受けまして、浅野先生よりこちらの回答案を確認しましたというコメントをいただいております。

また、その下に【事務局より】といたしまして、回答を踏まえ、腫瘍発生に関する考察の記載案を作成しました。御検討下さいということで、机上配布資料1を御覧ください。

ボックスの中に記載されております腫瘍発生に関する考察が1つ目のパラグラフでございまして、その下の下線を引いているパラグラフがマウスとラットにおける種差の考察について、こちらについても記載してはどうかという御提案をいただいております、記載しているものでございます。御検討いただければと思います。

マウスの発がん性試験までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

まず毒性試験の前ですね。植物の体内運命試験につきまして、清家先生、特別に追加の

コメント等はありませんでしょうか。

○清家専門委員

特段ありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、毒性試験のほうに進みたいと思います。回答を要求していた項目は発がん性試験の種差の件です。これはこのあとの遺伝毒性の件との兼ね合いで、当時、質問させていただいた内容だと記憶しています。申請者のほうからの回答につきましての考察については、確認して承認したところなのですけれども、この内容について、豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

大変丁寧に納得のいく回答をしていただいたと思います。特に追加はありません。

○浅野座長

それで、種差が認められることということにつきまして、考察として記載する内容、ここに事務局から提案していただきました。さらに、種差がグルタチオンの抱合体による代謝経路の違いというところで追加されている。この机上配布資料の追加の部分がさらに明確になると思いますけれども、これについて、豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

追加の文章についても、これで問題ないと思います。

○浅野座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。遺伝毒性の先生方もよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、事務局の提案どおりにこの考察の記述も追加をお願いいたします。

そのほか、一般毒性から発がん性につきまして、コメント等はありませんでしょうか。

そうしましたら、次の生殖発生毒性試験の御説明をお願いします。

○岩船係長

続いて、31ページの3行目から生殖発生毒性試験でございまして、こちらについてもコメントはありませんと先生方からコメントをいただいております。

続きまして、遺伝毒性に進んでもよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。お願いします。

○岩船係長

続きまして、33ページの15行目から遺伝毒性試験でございまして。

こちらにつきまして、追加資料要求事項の2つ目が出されておりました、35ページの7行目のボックスの中でございまして。先生方から *in vitro* における複数の遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験において陽性の結果が得られています。本剤の遺伝毒性について、ヒ

トに関する治験も含めて、関連する文献などを必要に応じて用いつつ説明してくださいということに対しまして、*in vitro*と*in vivo*におきまして回答が得られております。

まず*in vitro*試験におきましては、復帰突然変異試験におきまして、サルモネラのTA98株、TA100株の特定の株での代謝活性化で陽性を示す傾向が認められています。

また、チャイニーズハムスターの細胞を用いた染色体異常試験におきましては、37ページのボックスの中、37ページから38ページにまたがって記載されている表2でございまして、こちらの表の一番上から7つ目については陽性です。ただ、細胞毒性が比較的強い用量での反応で、陽性反応に用量依存性が認められないということ。また、ヒトの血液を用いた染色体異常試験につきましては、染色体異常の誘発は認められなかったということ。そして、マウスリンフォーマ試験ですが、こちらは表2、37ページの真ん中あたりですけれども、マウスリンフォーマバイオ細胞を用いた遺伝子突然変異試験については陰性の結果ということから、クロルピクリンは哺乳類細胞においては突然変異を起こさず、染色体異常を誘発しないことが強く示唆されるという回答が得られております。

また、DNA損傷性を検索するDNA修復試験、UDS試験につきましては陰性ということ、ただし、大腸菌を用いたコメットアッセイでは陽性でしたが、ヒトの血液を用いた*in vitro*の小核試験については小核の誘発は認められないということから、クロルピクリンによるDNA初期損傷は修復されないことを確認しておりまして、本剤によるDNA初期損傷は修復されやすく、不可逆的な変異を残しにくいことが示されたというような回答が得られております。

*in vivo*の試験につきまして、ショウジョウバエ、イモリとマウスでの小核試験につきましては陰性、ラットではUDS試験が行われておりまして、陰性であるということから、本剤の*in vivo*遺伝毒性は総合的に陰性です。ただ、ヒトの*in vivo*遺伝毒性に関する治験は現在までのところ得られていませんという回答が得られております。

38ページのボックスの中、こういった回答を受けまして、先生方から御了承をいただいております。そして、そのボックスの中で【事務局より】といたしまして、本剤の遺伝毒性についての判断、参考文献の扱いを含めた記載ぶりについて、具体的に言いますと、本文の33ページですとか、34ページから35ページの表29についての御審議をお願いいたしますということに対しまして、森田先生からAmes試験について大腸菌の知見を削除する理由は、恐らく文献報告でかつGLP試験ではないと思えます。こちらにつきましては34ページの表の中の見え消しで消しているところの記載でございまして、陽性だからと削除したと捉えられかねませんので、本文ではなく表欄外への記載とする対応でどうかと思えますが、どうでしょうということ、この*in vitro*の最高濃度として10、7、10、60 µg/mlが記載されていますが、こちらを35ページの表の下の脚注に記載してはどうかという御意見をいただいております。御追記いただいたものでございまして、

石井先生におかれましては、森田先生の御意見に同意見ですというコメントをいただいております。

また、34ページの1行目のボックスの中でございます。こちらにつきましては、33ページの31行目から34行目に関しまして御意見をいただいております。森田先生より補酵素Aについてはグルタチオンと同列に扱い記述するには疑問がありますと。たんぱく質チオールとの結合も確たる知見があるものではなさそうなので削除したほうが良いと思いますということ。また、石井先生におかれましても、森田先生の御修文案に賛成しますということでコメントをいただきまして、御修文いただいております。

遺伝毒性試験までは、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初に、生殖発生毒性試験に関しましては先生方よりコメントはなかったのですが、追加のコメントはありますでしょうか。中塚先生、追加コメントは大丈夫ですか。

○中塚専門委員

コメントはございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験につきましては、33ページに修文いただいております。森田先生、石井先生から修文をいただいておりますけれども、事務局のほうに修文していただいた案に関しまして、何かコメントはありますでしょうか。

○森田専門委員

特にありません。これで結構だと思います。

○浅野座長

石井先生は。

○石井専門委員

私もこれで結構です。

○浅野座長

わかりました。

そうしたら、35ページの表の追記、脚注の部分も、先ほどのコメントに基づいて正しく記載されているでしょうか。

○石井専門委員

はい。

○森田専門委員

一般的に、クロルピクリンは文献ではTA100での陽性が多く報告されていますので、ここでのTA100での陽性結果も書いておいたほうが良いと思います、コメントさせていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。



石井先生もよろしいですか。

○石井専門委員

はい。

○浅野座長

遺伝毒性の部分に関しまして、さらに追加は特にはないですね。よろしいですか。

○森田専門委員

はい。

○浅野座長

では、ほかの先生方からも、今までのところで追加のコメント等がありますでしょうか。特にはないでしょうか。

そうしましたら、食品健康影響評価のところをよろしくお願いいたします。

○岩船係長

39ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

本剤のラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は88.6%から91.5%でして、排泄につきましては、呼気、尿中、糞中に排泄されまして、主に呼気中に排泄されております。呼気中の主要代謝物はDであり、ほかに代謝物Cが検出されておまして、尿中では代謝物Eが認められています。

また、マウスを用いた動物体内運命試験ですが、ラットと同様な結果が得られております。呼気中の代謝物はC及びDであると推定されております。

植物体内運命試験については実施されておませんが、参照文献より土壌で栽培した植物体中に認められる放射性炭素は自然の植物体成分を構成していることが示唆されております。

作物残留試験の結果については、いずれも定量限界未満でございました。

各種毒性試験の結果から、本剤投与による影響は主に前胃に認められております。そして、繁殖能に対する影響、また、催奇形性について影響は認められませんでした。ここの部分について、30行目のボックスの中、【事務局より】といたしまして、前回審議時に遺伝毒性試験で一部の陽性の結果が得られていますが、腫瘍が認められたのは本剤の刺激による影響が認められる高用量であったことから、腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考えがたいとする案としましたが、扱いについて御検討ください、ということに対しまして、豊田先生からは事務局案に同意いたしますということ、森田先生からは前回審議時におきましては、食安委の考えをどこまで表に出すかの意思統一が必要ですよということ、相磯先生からは部会での検討が必要ですよという御意見をいただいておりますが、今回の回答をいただき、それを受けまして、森田先生からは事務局案の「生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」が妥当だと思いますということ、また、石井先生におかれましても、事務局案でよいと思います、という御意見をいただいております。

その下、40ページの2行目から暴露評価対象物質についてでございますが、農産物中の暴露評価対象物質につきましては、親化合物のみと設定させていただいております。

また、40ページの9行目から12行目、ADIにつきましてはですが、イヌを用いた1年間慢性毒性試験を設定根拠といたしまして、0.001 mg/kg体重/日をADIと御提案させていただいております。

その下の13行目から16行目がARfDでございますが、45ページの表31を御覧ください。現在、ラットの急性毒性試験を設定根拠としまして御提案させていただいているところでございますが、表の一番上、ラットを用いた急性毒性試験におきましては、下から2つ目のドーズ、104 mg/kg体重で死亡例が雄で1例出ておりまして、その上のドーズ、146 mg/kg体重で雌で1例死亡例が出ております。

また、一番下のマウスを用いた急性毒性試験におきまして、下から3つ目の146 mg/kg体重におきまして、雄雌それぞれで死亡例が3例ずつ出ております。ラットの急性神経毒性試験におきましては、死亡例は313 mg/kg体重で5例出ております。

こういったラットとマウスの死亡例が出ている投与量を踏まえまして、御提案させていただいている50 mg/kg体重を設定根拠としてよいかどうか御検討いただければと思います。

食品健康影響評価は以上でございます。よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、39ページに戻っていただきまして、これは前回のディスカッションのときも、遺伝毒性の部分と発がん性の部分ということであわせてかなり議論されたところだと思えます。今回、死亡が認められたところというのは、通常書き方ですが遺伝毒性は特に問題ないということで現在の書きぶりになりますけれども、これは本剤の刺激による影響が認められる高用量であったことというのは特に必要ないかなと考えているのですが、これはほかの剤でもよく認められる所見ですし、遺伝毒性がしっかりと評価されているということで、森田先生の御提案のとおり、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったということでまとめられていると思えますけれども、これについて御意見はいかがでしょうか。森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

こういう形でいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ここの部分に関して、ほかに先生方から御意見がある人はいませんか。

そうしましたら、食品健康影響評価の書きぶりについては、事務局案どおりにしたいと思います。

先ほど説明がありましたように、45ページですね。ARfDの設定根拠のための表の中を

見ていただきますと、ここの部分には書いていないですけれども、ラットの急性神経毒性試験の無影響量の50 mg/kg体重をARfDの設定根拠にしておりますが、このときにその上の試験ですね。急性毒性試験、146 mg/kg体重で死亡例が発生している。マウスでも同じですね。それから、ラットの急性神経毒性試験が313から死亡例が発生しているということで、50と開きが少ないのではないかという懸念を事務局のほうがされていますけれども、この点についていかがでしょうか。実際に、例えば急性神経毒性試験において74 mg/kg体重ではもちろん死亡は認められていませんけれども、鎮静とかその辺の一般症状の変化なのですが、この開きにつきまして考慮すべきかどうかという点について御意見をいただきたいと思っておりますけれども、赤池先生、いかがでしょうか。

○赤池専門委員

確かに74 mg/kg体重、特に74 mg/kg体重と50 mg/kg体重の間があまり開きはありませんけれども、神経毒性のほうで50 mg/kg体重が無作用量として出ておりますので、今までのルールに従って、50ということで結構ではないかと思えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

無毒性量がしっかり得られているということで、それを根拠に。

○赤池専門委員

ほかに根拠とするものもありませんし、逆に50 mg/kg体重を根拠としないという根拠もないと言ったら変な言い方ですけども、そういうことになりますので。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、今の赤池先生の御意見はいかがでしょう。私も全く同意見なのでですけども、50 mg/kg体重でしっかりと無毒性量が得られているということで、この部分に關しましてはARfDに特別な係数等につけない。この結論どおりにするというのでよろしいでしょうか。

では、その結論にしたいと思います。

以上、全体を含めまして、ほかに御意見、御指摘はありますでしょうか。

そうしましたら、クロルピクリンについてまとめたいと思えます。本日の審議を踏まえまして、クロルピクリンの一日摂取許容量（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0.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した、0.001 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50 mg/kg体重を安全係数100で除した、0.5 mg/kg体重としたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、今後の進め方について事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

この剤の修正点、特に大きく追加で検討する点はなかったかと思imasので、事務局のほうで修正いたしまして、先生方には再度は御覧いただかなくてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございました。

○浅野座長

続きまして、農薬セトキシジムの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めまして、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

資料3の4ページ目をお願いいたします。

審議の経緯ですが、2011年10月に厚生労働大臣から要請を受けているものになります。2012年7月と2014年2月、第一部会にて2回御審議をいただいております。

10ページ目、このものになりますが、除草剤でして、一般名、化学式、分子式、分子量、構造式等はこちらに記載しているとおりです。シクロヘキサジオン系の除草剤でして、作用機構は植物体内での脂肪の整合性を阻害することにより作用すると考えられております。

12ページ目から、安全性に係る試験の概要です。

11行目からのボックスになりますが、平塚先生、篠原先生より特段追加のコメント等はありません、ということで、コメントをいただいております。

12行目から動物体内運命試験です。

(1)ラット①吸収になりますが、こちらは一度御審議いただいた部分にはなりますが、今回、血漿中濃度推移より算出した薬物動態学的パラメータが追加提出されております。その結果につきましては、次のページの表1の差しかえを行っております。こちらについて御検討をお願いしているものとなります。

結果といたしましては、いずれの投与群においても血漿中濃度の消失は速やかで、投与量増加に伴う半減期の延長は認められなかった、というものになります。22行目からの本文を修正いたしております。

14ページ16行目から、③代謝の試験になります。こちらにつきまして、16ページに追加資料要求事項1といたしまして、要求が出ております。

1つ目ですが、まずこの表4にもございますが、代謝物B isomerというものについて、

その構造とラット以外の動物で出てこない理由について説明してくださいという事項。

もう一つが、代謝物BからG及びHが生成するとされていることについて、酵素反応と非酵素反応、どちらの寄与が大きいのか説明すること。

3つ目ですが、尿/糞中の代謝物の生成過程で、酸性条件下で行っていることについて、代謝物Bがオキサゾール体へ変換することがないか。また、代謝物分析法の妥当性の説明をしてくださいということで要求事項を出しております。

こちらにつきまして回答がございまして、ボックスの中ほど、M-SO isomerというものが代謝物B isomerに当たりますが、構造式が示されております。極性溶媒中でオキシムの異性化が起きて、isomerが定量されるということで、ラットは極性溶媒のまま分析している。ほかの動物は前処理していたため、isomerが代謝物Bに変換され定量されていないという考察が提出されております。

2つ目の要求事項に対する回答ですが、反復投与による酵素誘導によって代謝物が増加することから、酵素反応の関与が大きいと推定しているとのことでした。

3つ目の回答です。分析操作によって生成したアーティファクトを定性していることはないということで、分析法は妥当と考えているとの回答がございました。

次のページになりますが、こちらにつきまして、平塚先生よりいずれの回答についても、回答を了承しますということでコメントをいただいております。

動物体内運命試験はこの後21ページの18行目まで続きますが、それ以降修正等を行ったところはございません。御審議をお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

今、事務局より説明いただきました、動態学的パラメータの追加項目がありまして、13ページの表のようにまとめられております。これについて、篠原先生、お願いします。

○篠原専門委員

これで結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか、あとは追加資料要求事項ですね。平塚先生のほうからも、この回答で特に追加のコメントはないということをお願いしております。

それから、21ページの最後の代謝まで含めまして、篠原先生、追加のコメントは。

○篠原専門委員

追加はございません。ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

ほかの先生方からは追加の質問等がありますでしょうか。

そうしましたら、続いて、植物体内運命試験のところの御説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

21ページ目、20行目から植物体内運命試験になります。

26ページの12行目からの(7) だいで④という試験を御覧ください。こちらにつきまして、追加資料要求事項が当時の上路専門委員より出されております。標識体由来の放射能が揮散した可能性が示唆されたとして、抄録中考察されていることについて、この判断根拠となるデータを示してくださいという事項になっております。そちらにつきまして、回答としまして、抄録記載の「揮散性」という言葉が、報告書原文では“translocated”という記載になっておりますが、これが揮散性ということについては誤訳で、「吸収移行性」というものに修正するほうが適切と考えている。それにつきましては、「セトキシジム由来の化合物が移行して、処理葉の内部及び表面上の放射能が徐々に減少した」という記載に修正が提出されております。

こちらの回答に伴いまして、前の26ページの27行目からの記載について、「放射能の総回収率は処理28日後で処理量の半分に減少した」という形で修文いたしております。こちらにつきまして、上路先生より了承いたしますというコメントをその当時いただいております。今回、改めて清家先生より、事務局修文案でよいと思います、ということでコメントをいただいております。

35ページ9行目からの土壌残留試験になりますが、こちらにも審議済みの箇所ではございますが、土壌残留試験のデータにおける推定半減期が今回再計算されて、抄録が改訂されました。表28の修正を行っております。修正箇所につきましては、当初の案ではセトキシジムと分解物F、分解物Iがそれぞれ半減期が計算されたというものになっておりましたが、今回改めて提出されたものが、試験は同じ試験を用いているのですけれども、セトキシジムとセトキシジム分解物を合わせた半減期ということで提出されております。こちらにつきまして、清家先生より、確認しました、問題ないと思いますということでコメントをいただいております。

37ページ目、3行目から作物残留試験です。こちらは適用拡大に伴いまして、今回一部作物残留試験が追加されております。セトキシジムの作物残留試験につきましては、セトキシジムと代謝物B、C、G、H、Iを分析する6化合物群というもの。代謝物J、Kを分析する2化合物群。代謝物E、Fを分析するM1系代謝物群という形で、3つに分けた形で残留試験が行われております。今回提出された資料によりまして、6化合物群ではらの8.92、2化合物群ではだいで3.63、M1系代謝物群では散布49日と69日後に収穫しただいで0.05というものが最大の値になっております。

16行目から(2) 畜産物残留試験です。畜産物につきましても、セトキシジムと代謝物B、Cなどのシクロヘキサジオン系の構造を有する化合物をDMEに誘導体化したものの。代謝物J、KをOH-DMEに誘導体化したものの、代謝物T及びUをnor-DMEに誘導化したものを分析対象として試験が行われております。こちらの記載につきまして、清家先生より、波線部分になりますが、このままだと誘導体化した物質を投与したとも読めるので、それ

ぞれ誘導体化した化合物を分析対象とした畜産物残留試験①～⑤が実施されたとしたほうがよいと思いますということでコメントをいただきまして、19行目からの記載を修正させていただきます。

38ページの2行目から①泌乳牛で行われた試験となっております。乳汁中において50.0 mg/kg飼料投与群でDMEの最大残留値は0.04、OH-DMEとnor-DMEにつきましては、検出限界又は定量限界未満という結果となっております。組織中において、50.0 mg/kg飼料投与群でDMEとnor-DMEの最大残留値が肝臓で0.10と0.06、OH-DMEはいずれの組織においても検出限界未満という結果となっております。

13行目の0.10という波線部分につきまして、清家先生より試験2を評価対象に加えると肝臓中DME濃度は0.13 µg/gになりますということでコメントをいただいております。この試験、2のところの試験の実施年を見ていただきますと、3回にわたって試験がなされております。1980年の試験1につきましてはDMEのみ、試験2につきましてはDMEとOH-DME、試験3につきましては3つの非誘導体化合物を測定してございまして、試験3の測定法が回収率と検出感度が改良されて、検出限界と定量限界が明確になったものとなっております。また、この3つの試験は同一の冷凍サンプルを用いて測定が行われておりますので、このたたき台では試験3のデータである0.10を記載という案にしております。

19行目から②泌乳ヤギで実施された試験となります。こちらはセトキシジムを7 mg/kg飼料相当の用量で28日間投与されたものとなります。また、21 mg/kg飼料相当の用量で1日2回、28日間の混餌投与と同時期に代謝物B及びJを1頭当たり15 mg/kg飼料相当の用量で1日1回、28日間カプセル経口投与として誘導体DMEとOH-DMEを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施されております。

処理群1、2ともに乳汁と筋肉、肝臓、腎臓、いずれの組織においてもDME、OH-DMEは検出限界未満であったという結果になっております。

ページをめくっていただきまして、3行目から③泌乳ヤギー2、代謝物Bで実施された試験となっております。こちらにつきまして、代謝物Bを60、200及び600 mg/頭/日で投与してございまして、28日間混餌投与又はセトキシジムを処理したアルファルファ干し草を1日2回、28日間投与した試験となっております。

乳汁中では、DME及びnor-DMEの最大残留値は代謝物B投与群で最大0.07、セトキシジム投与群で最大0.21であったとしております。OH-DMEは検出限界未満でした。組織中ではDMEとnor-DMEの最大残留値は代謝物B投与群で腎臓の最大で0.29、セトキシジム投与群で腎臓の0.36であったと。OH-DMEはいずれの組織においても検出限界未満だったという結果となっております。

22行目から産卵鶏で実施された試験となっております。こちらにつきまして、セトキシジムを1、10、100 mg/kg飼料相当を30日間経口投与した試験となっており、結果といたしましては、この試験は2つ試験が行われてございまして、試験1では卵及び組織中のDME、試験2では卵中のDMEとOH-DMEを分析対象としております。試験1において卵中の

DMEの最大残留量は100 mg/kg飼料投与群で認められた1.88、組織中DMEの最大残留値は100 mg/kg飼料投与群の肝臓で認めた0.47であったとしております。試験2において、卵中DMEの最大残留値は1.6、OH-DME濃度はいずれも検出限界未満だったとしております。

40ページ1行目から⑤産卵鶏、こちらは代謝物Bで実施された試験となっております。代謝物Bを30、100及び300 mg/kg飼料相当の用量で28日間経口投与が行われております。こちらにつきましては、卵中でDMEの最大残留値は300 mg/kg飼料投与群における11.9 µg/gで、すみません、こちらは「OH-NME」となっておりますが、「OH-DME」に修正させていただきます。OH-DMEとnor-DMEはいずれの投与群においても検出限界未満としております。組織中においても、DMEの最大残留値は300 mg/kg飼料投与群の腎臓で認められた1.54、「OH-NME」となっておりますが、こちらも「OH-DME」に修正させていただきます。OH-DMEとnor-DMEはほとんどの組織で検出限界未満となっております。

作物等残留試験まで以上です。

○浅野座長

そうしましたら、21ページからはしばらく審議済みが続いて、26ページのだいたいのところでは、上路先生が以前質問された内容につきまして回答が返ってきたものに対して、内容に関しては、上路先生、清家先生ともに修正案でオーケーということで。それに基づいて、26ページは修正されておりますが、これでよろしいでしょうか。

○清家専門委員

事務局案で結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

さらにそれから進んでいただいて、35ページに、これがまた新たな情報をもとにして、36ページ下のほうの表28に書きかえられているということ。その表について清家先生より問題ないということで、よろしいですか。

それから、37ページからは今回一部追加された試験、作物残留試験と畜産物残留試験ですね。この部分のところは、清家先生にもコメントをいただいて修正されております。これの修正はよろしいでしょうか。

○清家専門委員

コメントにも書かせてもらったのですが、原文の場合だと誘導体化させたものを投与しているとも読めなくもないという状況だったので、そこをあくまで分析対象化合物だということがわかるように修正させていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。

それから、38ページの部分ですね。清家先生から質問が入っていますけれども、これに対する回答に関しましてはいかがでしょうか。

○清家専門委員



この試験は結果的には計3回やっているという形で、その中身については事務局からのコメントに書かれているとおりで、要は、この試験系全体としては0.13が一番高い数字という形で残ってしまうのですが、ただ、試験3を採用した理由というところが、ここにも書かれていますが、いろいろな意味で方法論としても的確だということを議事録なり形として残しておきたいという意図がありまして、私としても3のほうを採用するという形のほうがいいかなと思いますので、この事務局案の0.10という値でいいかと思います。ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

さらに、40ページの12行目、「DME」と修正する以外、ほかには特になかったですよ。この項目につきまして、全体として、清家先生、追加のコメント等がありますでしょうか。

○清家専門委員

特にありません。大丈夫です。

○浅野座長

ほかの先生方からも追加コメントは。

先生、どうぞ。

○森田専門委員

専門外なのですが、37ページの下欄外に英文で化学物質名の記載がありますが、英文表記の場合、イコールはあまり見たことがない気がするのですが、これは正しい表記でしょうか。

○横山課長補佐

すみません、確認にして正しいものにいたします。

スペースを表すときにイコールを入れてしまうときがあるのですけれども。

○森田専門委員

日本語ではよく見かけるのですけれども、英文ではあまり見かけないような気がするのですが、確認いただけますか。

○横山課長補佐

確認いたします。

○浅野座長

では、確認をよろしくお願いします。

そのほか、追加のコメント等がありますでしょうか。

そうしましたら、毒性のところの御説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

40ページ24行目から一般薬理試験になります。

毒性の部分なのですが、まずARfDに関連した毒性所見の発現時期、用量等の追記を行っております。赤池先生から修正等のコメントはありません、ということ、藤本先生か

らも修正点等はありません、ということでコメントをいただいております。

25行目から一般薬理になりますが、ウサギ、ラット、マウスなどで実施されております。こちらは審議済みの部分となっております。

43ページ8行目、急性毒性試験です。こちらも審議済みの部分となっておりますが、投与量などを追記したものとなっております。経口のLD<sub>50</sub>が約2,600から3,500程度のものとなっております。

45ページの吸入毒性につきまして、こちらは抄録が修正されておりますので、数値の修正を行っております。

48ページ9行目まで、急性毒性について以上となっております。

○浅野座長

48ページの9行目までですね。ありがとうございます。

いつものように、症状が出る用量等を急性毒性試験では書き加えていただいておりますけれども、この急性毒性試験に関しまして、追加のコメント等がありますでしょうか。

先生、大丈夫ですか。

○赤池専門委員

特にございませぬ。

○浅野座長

豊田先生もよろしいですか。

○豊田専門委員

特にありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、亜急性毒性試験のところの説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

48ページ11行目から亜急性毒性試験です。

12行目からラットで行われている90日間の試験となっております。ページをめくっていただきまして、3行目からのボックス、コメントをいただいております。セトキシジムでは追加資料要求事項4に答えるために、7日間の肝薬物代謝酵素誘導試験がラットとマウスで、イヌの肝細胞くもり硝子様変化の電子顕微鏡による観察と、イヌ肝臓を用いたCYPの分析が追加で行われております。追加資料要求事項4については後ほどまた御説明いたしますが、イヌの1年間の試験でみられるくもり硝子様変化と、げっ歯類とイヌでみられる肝細胞肥大の発現メカニズムを考察することという趣旨の要求事項となっております。こちらはそのメカニズム試験から本試験の雄900 ppm以上と雌2,700 ppmでみられた肝重量増加と肝細胞肥大については、酵素誘導による適応性変化と考えられますが、T.BilやT.Cholの増加があわせて認められているので、本試験での肝重量増加と肝細胞肥大は、現状表33に記載のまま、毒性所見としておくのが適当と考えますというコメントになって

おります。

49ページ5行目から、マウスで行われている90日間の試験となっております。こちらにつきましても、あわせて次のページ5行目からコメントをいただいております。この試験の雄900 ppm以上投与群と雌2,700 ppm投与群で見られた肝重量増加と肝細胞肥大について、酵素誘導による適応性変化であると考えられますということで、こちらの試験につきましては雌の2,700 ppm投与群のT.Cholの減少は肝重量増加とは関連がないと考えられるので、雌雄に認められた肝絶対及び比重量変化、肝細胞肥大については、適応性変化として表35から削除が適当と考えますというコメントをいただいております。

そのため、前の49ページ13行目からの本文中900 ppm以上投与群と2,700 ppm投与群の雌で認められた肝重量増加と肝細胞肥大について、メカニズム試験の結果から「代謝酵素誘導による適応性変化と考えられた」という文を加えております。また、本試験における無毒性量につきましても、雌雄ともに900 ppmであると考えられたという形で、17行目からの本文を修正いたしております。

50ページ7行目から、ラットで行われている13週間亜急性神経毒性試験です。こちらにつきましては、16行目からの体重増加抑制について所見が見られた日数、投与1～15という形で追記しております。

亜急性毒性試験については、次の51ページ26行目までが該当しますが、亜急性毒性試験については以上となっております。お願いいたします。

○浅野座長

イヌの試験は入れないのですか。これを亜急性にするのですよね。

○一ノ瀬専門職

すみません。今、座長よりいただきました、51ページの27行目から慢性毒性試験及び発がん性試験が含まれますが、28行目からのイヌの6か月の試験、あと、次の53ページの2行目からイヌの6か月の試験②というものになりますが、51ページの27行目からのコメントにあるように、前回の審議のときには一旦、亜急性毒性試験の部分に記載しておりました。ただ、今回、先生方に御覧いただくに当たり、通常の評価書の記載に合わせて慢性毒性試験と転記していたところなのですけれども、ただ、本試験は亜急性毒性試験で行われていることと、ガイドラインでは6か月というのは亜急性毒性試験として取り扱われることになっておりますので。

○横山課長補佐

失礼いたしました。事務局のほうの最近の評価書のまとめ方に従いまして、亜急性ということで再整理させていただきたいと。農水のガイドラインですと、慢性的な影響を見る試験としては原則1年以上というような規定もございまして、OECDのガイドラインですと、chronicの試験は原則1年で、各国の要求などに応じてその期間は変えてもいいというようなことがありますので、ケース・バイ・ケース的なこともあります。今回、農水のガイドラインを参照いたしまして、再度、慢性には当たらないということで亜急性に再整

理させていただければと思います。申しわけございません。

○一ノ瀬専門職

すみません。こちらの51ページの6か月のイヌの①の試験と、6か月のイヌの②の試験につきましても、亜急性毒性試験として先に御説明をさせていただきます。

①の試験につきましては、53ページにコメントをいただいております、60 ppmと600 ppm投与群で有意な血小板増加、総たんぱく、カルシウムの減少がみられていることについて、検体投与に関連しない生物学的に有意な変化ではないとしていることについて、その根拠を示すことということで要求事項が出ております。そちらにつきまして回答がございまして、血小板増加は5か月目の値のみの異常であるため、投与の影響ではないと考えている。総たんぱく、カルシウムの減少は高用量群は肝機能への影響からの変化と考えられるが、60、600 ppm投与群の肝機能への影響は示唆されていないことや、ほかのイヌの試験で一貫した総たんぱく、カルシウムの減少が認められないことから、投与に関連せず有意な変化と考えていない、という回答が返ってきております。この回答に伴いまして、前の52ページ3行目からの本文中の記載になっておりますが、事務局で削除する案とさせていただきます。後ほど御検討ください。

53ページに戻っていただきまして、下のボックスにもう一つコメントをいただいております、本試験の6,000 ppmの雌雄で見られた肝重量増加と肝細胞肥大も酵素誘導に伴う適応性変化と考えられる。ただ、ALTとALPの増加があわせて認められるので、本試験での肝重量増加と肝細胞肥大は毒性所見として、こちらは現状の表のままとする案としてはどうかとコメントをいただいております。

53ページ2行目から6か月間のイヌの②の試験になっておりますが、こちらにつきましても、次の54ページ3行目からコメントをいただいております、本試験の3,000 ppmの雄で認められた肝重量増加と肝肥大につきまして、酵素誘導による適応性変化であると考えられる。600 ppm以上でALP増加が認められているので、本試験での肝重量増加と肝細胞肥大は毒性所見としておくのが適当、ということでコメントをいただいております。

こちらの試験につきましては、53ページの下の方の脚注を見ただけですと、全ての投与群でカテーテル挿入の影響を考えられる急性膀胱炎が観察されたことから、参考資料とさせていただきます。ただ、その脚注の記載として、「無毒性量が得られていないことから」という記載があることについて、これは参考資料とする理由としては適切ではないのではないかという意見がございました。

あわせて、表41の120 ppm以上の投与群の急性膀胱炎について、こちらにも脚注がついておりますが、「統計検定では実施されていないが、検体投与の影響であると考えられた」。こちらにつきましても、急性膀胱炎がカテーテル挿入の影響と考えられると記載しているにもかかわらず、検体投与の影響としていることについて矛盾が生じているのではないかという意見がございまして、こちらについても取扱いを後ほど御審議いただければと思います。

慢性毒性試験について以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

亜急性毒性試験ですけれども、48ページは発現時期が表33に記載されているということによろしいかと思えます。

49ページのほうは、前に審議していただいた先生方から、肝細胞肥大と毒性の所見について詳しく、この慢性毒性試験も含めていずれの試験も見ていただいているので、今、まさに肝臓の毒性のガイドラインに合致したディスカッションをしっかりとしていただいているということで、確認だけしていただきたいと思えます。特に問題はないのではないかと思います。

49ページの90日間のマウスの試験も同じように肝臓の重量が増加するという、それに肝細胞肥大、血液検査データとの関連を見ていただいています。

50ページの表35ですね。T.Cholの減少は特に肝細胞肥大とかに結びつきませんので、これは肝細胞障害の所見ではないということで削られているという前委員の適切な判断ではないかと思えます。

毒性の先生、ここまでよろしいですか。豊田先生、よろしいですか。

ありがとうございます。

それから、50ページのラットの試験、これも投与1～15日と増加抑制の期間が記されています。

51ページの(5)、(6)の試験は特に問題ないかと思えますけれども、先ほど事務局よりありましたように、6か月のイヌの試験は亜急性毒性のほうに入るということで取りまとめられるようですので、慢性と修正されていましたが、これは亜急性毒性試験として項目に入ってまいります。

52ページ、6か月のイヌ①のほうですね。3行目から7行目まで削除してありますけれども、53ページの追加資料要求事項を踏まえた削除ということになります。この点につきましても、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。豊田先生、いかがですか。

問題なさそうですね。

ちょっと問題なのが、その次の53ページの②のほうですね。イヌの亜急性毒性試験②、参考資料とされた理由なのですけれども、表41で膀胱又は腎盂炎といった、ほかのイヌの試験では認められていない所見が認められています。このときに、カテーテル挿入の影響と考えられる、実験手技による炎症が起きたのではないかと推測されていることで参考資料となっていますけれども、無毒性量が得られていないことからいうところは、適切ではないと考えられますので、この所見を残すとしたら、カテーテル挿入の影響と考えられる急性膀胱炎が観察され、適切な毒性影響が判断できなかったため、といった書き方になるかと思えますが、そういった上で、一つの案として、参考資料としつつ、この膀胱炎の所見を残すということが言えると思うのですけれども、この点はいかがでしょう。この

辺は御意見を伺いたいのですけれども、豊田先生、どうぞ。

○豊田専門委員

最高用量群で1例切迫屠殺例が出ていて、これも膀胱炎、腎盂炎と所見がとられているものなので、カテーテルによる膀胱炎からこういった影響が起きてきたともとれますので、やはり参考資料とする判断としては正しかったのかなと思います。書き方の問題として、どういった理由でとらなかったのかということをもう少し詳しく書くという、浅野先生の提案どおりでよいのではないかと思います。

○浅野座長

また、ほかの試験でカテーテル挿入、これは多分採尿をして尿の成分とかを測っているのではないかと思いますけれども、ほかの試験では認められていない所見です。そして、たしかほかの試験ではカテーテル挿入が行われているといったことは記載がないのですよね。

○横山課長補佐

確認いたしまして、6か月の試験は2本とも尿の採取のときにカテーテル挿入をしていることを確認しました。ただ、1年の試験はその点を確認できませんでした。

○浅野座長

わかりました。

これは対照群では出ていないので、前回審議された先生方も苦労したところだと思うのですけれども、いずれにしても、カテーテルの影響ということが考察されているわけですよね。というところで、その上で、無毒性量が得られていないというのは不適切な表現だと思いますので、また、54ページの2行目にありますマークですね。統計検定は実施していないが、検体投与の影響と考えられたというのも、急性膀胱炎に関しましては外したほうが良いと思いますので、この辺を除いて、先ほど申し上げたように、カテーテル挿入の影響と考えられる急性膀胱炎が観察され、適切な毒性評価が行えなかったので参考資料とした、というような文面にさせていただいてよろしいでしょうか。

では、亜急性毒性試験のところ、先生方からさらに追加でコメント等はありませんでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

54ページ5行目から慢性毒性試験です。先ほどイヌの6か月の試験が亜急性毒性試験になりましたので、数字については後ほど修正をさせていただきます。

(3) 1年間慢性毒性試験、こちらはイヌで行われております。追加資料要求事項が出ておまして、表43の雄の300 ppm投与群にある肝細胞くもり硝子様変化につきまして、今回の案では見え消しになっておりますが、こちらについてのコメントとなっております。55ページのボックスになりますが、追加資料要求事項4として1年間慢性毒性試験のイヌ

の雄300 ppm以上投与群と雌600 ppm以上投与群で認められた肝細胞質変性（くもり硝子様変性）について、げっ歯類の試験で認められた肝細胞腫大とあわせて、その発現メカニズムを考察することとされております。

こちらにつきまして、事務局より補足をさせていただいておりますが、300 ppm投与群の雄でみられた肝細胞くもり硝子様変化を薬物代謝酵素誘導による適応性変化と考えるか、あるいは毒性所見とするか、上記要求事項に対する回答を踏まえて本試験の無毒性量を検討することとされました。

こちらにつきまして回答がございまして、ラットを用いた7日間の薬物代謝酵素誘導試験、同じくマウスでの試験、慢性毒性試験のイヌの肝臓にみられたくもり硝子様変化の電子顕微鏡による観察、慢性毒性試験のイヌの肝臓を用いたシトクロムP450の分析について、追加の試験として提出されております。

これらの試験において、ラット、マウス及びイヌにCYP2Bの誘導がPCR分析で見られ、ラット及びマウスに肝ミクロソームの活性の増加があり、ラット及びマウスの肝臓に重量増加と小葉中心性肝細胞肥大が確認され、慢性毒性試験のイヌ肝臓の戻し電顕で高用量群に滑面小胞体の増殖が認められたというものになります。これらの成績から、イヌのくもり硝子様変化、げっ歯類の肝細胞腫大は肝薬物代謝酵素の誘導に伴った組織学的変化であり、適応性反応と考えられましたという回答になっております。

こちらにつきまして、義澤先生、相磯先生より追加のコメントをいただいております、申請者の回答をおおむね受け入れることができるということと、ラット・マウス・イヌの肝臓のCYPのPCRを実施していることについて、多くのCYP subtypeからこれらのsubtypeを選んだ理由を確認してくださいというコメントになっております。

追加のコメントに対する回答といたしまして、文献情報から代表的な誘導剤を発現するCYP subtypeを選択して、酵素誘導試験を実施したということ、イヌについてはラット及びマウスの酵素誘導試験においてCYP2Bの強い誘導がみられたことを踏まえて、フェノバルビタールで誘導されるCYP2B11を選択して実施しましたということで、以下に選択理由の概略と文献が示されています。

こちらのコメントについて御確認いただきまして、56ページのボックスの下になりますが、義澤先生、相磯先生より、申請者の回答からフェノバルビタールで誘導されるCYP2B11が選定されていることが把握できたので、提出された回答は受け入れてよいと判断しますということでコメントをいただいております。

57ページのボックスの続きになりますが、【事務局より】といたしまして、これらの回答を踏まえまして、本文の該当部分を事務局案として修正しております。次に、当初提出されておりました肝細胞質変化（くもり硝子様変化）の発生頻度は上のボックスに書かれている表になります。ただし、本所見につきまして、そのボックスの下になりますが、新たに提出された以下の追加資料要求への対応として実施された病理ピアレビューによって、発生頻度について修正がなされております。

提出されたピアレビューの内容は、57ページ下のボックスにあるのですが、1年間慢性毒性試験（イヌ）の雌雄各投与群における肝臓関連の血液生化学的検査値及び肝細胞くもり硝子様変化の発生について、個別データを提出することということで、2回目の追加要求事項が出ております。

そちらに対する回答として提出がされておりました、回答の①になりますが、イヌの1年間慢性毒性試験の肝臓病理組織標本がピアレビューされておりました、本試験の肝臓パラフィンブロックから再病理組織検査と病理ピアレビューが実施され、その結果につきまして、提出された内容がこの下のボックス中の発生頻度の表になっております。

上の表と見比べていただきますと、雄の300、600、雌の600で出ているくもり硝子様変化についての所見が提出されたものではなくなっておりまして、雌雄ともに3,600からくもり硝子様変化が出ている、というものになっております。

回答の②になりますが、3,600 ppm投与群の雌雄では、複数の検査時期で複数の肝臓関連の血液生化学的検査値に有意な変化が認められたことから、毒性影響であると考えられるとされております。

600 ppm投与群の雄では、複数の検査時期においてALPの有意な増加が認められたことから、毒性影響と考えられる。600 ppm投与群の雌では、投与12か月目にALPの有意な増加が認められたが、一時的な変化で投与量との関連はみられないことから、毒性影響ではないと考えている。

300 ppm投与群の雄では、投与4か月目にALPの有意な増加が認められたことと、一時的な変化であることから、毒性影響ではないと考える。300 ppm投与群の雌では、投与に関連した変化は認められなかったとし、セトキシジムのイヌの1年間混餌投与された際の肝臓における毒性影響は3,600 ppm投与群の雌雄と600 ppm投与群の雄のみに認められた、と考察が提出されております。

こちらについて、さらに追加の要求事項が出ておりました、ラットにおけるCYP2B15とイヌにおけるCYP2B11は存在しない、又はマイナーな分子種とされているが、確認の上、必要に応じて修正することとされております。こちらにつきましても、先ほど提出された文献にて、CARのリガンドの投与でこれらが誘導されるため、これを選択したということで、文献からの選択であるということで回答が返ってきております。

58ページのボックスの下の方が、今回事務局より御確認をお願いした点になりますが、追加資料要求事項1に対する回答を踏まえて、表43の修正を行っております。修正して、肝細胞くもり硝子様変化は、雌雄ともに3,600 ppmにおける所見としております。また、600 ppm投与群の雌のカルシウム減少が僅かな変化と考えていますので、こちらの扱いについて御検討くださいということで、事務局より御検討をお願いしているところです。

こちらにつきまして、浅野先生から、肝細胞くもり硝子様変化の修正について同意しますというコメント、もう一つが、対照群での投与前に比較して1か月目にカルシウム値が高値を示す個体が多く、検体投与の値より0 monthの対照群のほうが低値である。差が認



められたのは試験期間の一部であることから、毒性所見からも外してよいと考えるということでコメントをいただいております。

豊田先生からも、肝細胞くもり硝子様変化の修正について了解しましたということ、雌の600 ppm群のカルシウム減少については毒性所見としなくてよいと考えます、ということについてコメントをいただいております。

こちらのカルシウムの所見についてなのですが、お手元のiPadになりますが、A-19-1というファイルの83/420というページが雌のカルシウムのサマリーになります。

○横山課長補佐

報告書自体のページは77ページなのですが、PDFのページが420ページあって、そのうちの83ページです。

○一ノ瀬専門職

こちらが雌の所見になりまして、1か月目にカルシウム値が高値を示す個体が多くて、対照群のほうが低値であるということでコメントをいただいておりますが、これにあわせて、600の雄につきましても、同じようにカルシウム減少を所見として挙げておりまして、雄につきましても、その少し前の76/420ページですね。右上の報告書のページとしましては70ページが雄の所見になりまして、こちらも雌と似たような傾向を示しておりますので、こちらについて雄雌合わせてカルシウムの減少についてどのように扱えばいいか、後ほど御検討いただければと思います。

続きまして、58ページの2行目から、ラットで行われております2年間慢性毒性試験になります。こちらにつきまして、特に御審議いただく部分はございません。

次の59ページ9行目から(5)、こちら2年間の慢性毒性試験と発がん性試験の併合試験で、ラット②という試験になりますが、こちらにつきましては、今の評価書の記載に合わせて、16行目、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ことで、本文中の修正を行っております。

59ページ26行目から、こちらは同じ2年間の慢性毒性試験併合試験③というものになりますが、60ページにコメントをいただいておりますが、この試験の雄の1,000 ppm以上投与群と雌の3,000 ppm投与群でみられた肝細胞肥大も酵素誘導による適応性変化であると考えます。ただし、T.Bilの増加があわせて認められているので、本試験での肝細胞肥大は毒性所見としておくのが適当ということでコメントをいただいております。

60ページ14行目からマウスで行われている併合試験になりますが、次の61ページの8行目からコメントをいただいておりますが、本試験の雄3,600 ppm以上投与群の肝細胞肥大と雌雄の1,080 ppm投与群にみられた肝絶対及び比重量増加については酵素誘導による適応性変化であると考えられる。肝細胞脂肪変性があわせて認められる雄の360 ppm以上投与群と雌の1,080 ppm投与群を毒性影響と判断しましたということで、現状のままというコメントをいただいております。こちらにつきましては、表49の1,080 ppm投与群の雌にありますT.Bilの減少につきましては、減少のため、事務局のほうで削除する案としており

ます。

慢性毒性について以上です。よろしくお願ひします。

○浅野座長

ありがとうございました。

まず、54ページのイヌの1年間慢性毒性ですね。これのポイントとしましては、55ページからいろいろなコメント、追加要求をしていただいていますけれども、肝臓の重量増加と、先ほどと同様に肝の適応性変化なのか、毒性変化なのかというところのディスカッションをしていただいています。この中で、肝臓の細胞質の変化としてくもり硝子様変化が、57ページの回答、2回目の追加要求でドーズが全く変わってしまっているのですけれども、最高用量だけ、これはピアレビューした結果ということで提出していただいていると、この所見自体も最高用量のみということになりますので、今の肝臓のパラメータの判断ということ、肝毒性の判断ということもあわせますと、55ページの表にありますように、肝細胞くもり硝子様変化は最高用量3,600 ppmの雌雄の欄に記載が適切ではないかと思ひます。これはよろしいでしょうか。

もう一つ、カルシウムの減少、先ほどデータを見ていただきましたけれども、最初、雄の70ページを見ますと、month of study 0、このスタートのラインが600 ppmが10.8ですよ。3,600 ppmは10.7、その下を見ていきますと、投与を開始してカルシウムが減少していないのです。それぞれのポイントでコントロールと検定をかけますと有意な差は出ますけれども、この数値も結局、検体投与によって下がっているわけではないのです。雌雄ともにそうなのですが、カルシウム減少は外したほうがいいのではないかというのが私の意見です。これは豊田先生も同様の御意見をいただいたのですが、ここについてはいかがでしょうか。各ポイントは有意差がついていますけれども、投与によって下がっているわけではないということで、このカルシウムの減少を消したいと思ひますが、よろしいでしょうか。

よろしいですね。では、そこは所見として消したいと思ひます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

今回、なぜピアレビューで肝臓に対する毒性量、あとは今回新たに2016年から取り入れたガイダンスなどにおいて、肝肥大の考え方で変わったのですけれども、それまでにこの1年の試験は全てGLPで行われているわけですね。今回、ピアレビューもGLPで行われているので、そこがピアレビューによって所見が変わったのだということがわかるような記載を入れていただきたいのですが、事務局のほうで、ですから、入れるとすれば54ページの(3)のところを実施された、何年にピアレビューが病理検査については行われて、農薬専門調査会としてはこちらのピアレビュー結果を採用したというようなことがわかるように、脚注でもいいのですが、それが書かれていないと、追加資料要求事項のことが全部消えて後からわからなくなってしまいますので、よろしくお願ひいたします。

○浅野座長

わかりました。

そうしましたら、この表43の脚注の下に、肝臓の最高用量には肝細胞くもり硝子様変化は残っていますので、肝臓の所見に関しては何年にピアレビューが実施されて、最終的な所見が確定したというような記載をしていただいでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

では、そこは追加記載をよろしくお願いします。

59ページに戻ります。ラットの慢性毒性試験ですけれども、これは今の書き方に修正していただいたということですよ。

それから、60ページは毒性所見ではないと判断できるものを外しているという内容になります。あと、日にちが書かれている。

61ページの表に関しましては、これも同じようにT.Bil減少を削除して、体重増加抑制が発生した時期を記載していただいたということになりますけれども、毒性の先生方、慢性毒性試験に関しまして、全ての試験を通して追加のコメントはありますでしょうか。ほかの先生方からも大丈夫でしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

61ページ10行目から生殖発生毒性試験です。

次の62ページ10行目から(2)2世代繁殖試験、こちらはラットで行われております試験の2つ目になりますが、こちらにつきまして、今回、追記された試験となっております。SDラットを用いて混餌で行われておりまして、2世代の繁殖試験が実施されております。

本試験において、3,000 ppm投与群のP及びF<sub>1</sub>世代親動物の雌で僅かな体重増加抑制が認められ、同用量投与群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>世代児動物の哺育期間中においても体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で本試験の最高用量3,000 ppm、雌で600 ppm、児動物で600 ppmであるとしております。あわせて、繁殖能に対する影響は認められなかったという案にしております。

こちらにつきまして、27行目からのボックスですが、報告書の結果のほうに、最高用量群のF<sub>1b</sub>児動物1例及びF<sub>2b</sub>児動物2例に奇形が観察された。F<sub>1b</sub>児動物では口蓋裂、F<sub>2b</sub>児動物の1例で索状尾、肛門欠損などの発生が認められたとの記載があります。1～2例の発生であることから毒性所見とはしませんでした、ということについて御確認をいただいでしております。

こちらにつきまして、中塚先生よりコメントをいただいでおりまして、ラット発生毒性②で観察された索状尾及び肛門欠損のことを気にされているのかもしれませんが、ラット

発生毒性②とは用法・用量が異なるので、自然発生するタイプの外表異常ですので、検体投与の影響と考えるのは難しいと思います。毒性所見とはしないという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。

あわせて、堀本先生より事務局の判断でよいと思いますということでコメントをいただいております。

63ページ2行目から、ラットで行われております発生毒性試験①となっております。こちらにつきまして、15行目からのボックスに追加資料要求事項5として、要求事項が出ております。本試験において体重で有意差がみられているが、抄録中で実質体重増加量に有意差はみられていないことについて、実質体重増加量の定義を含め説明してください、という要求事項になります。

回答といたしましては、実質体重増加量は妊娠21日の体重から妊娠0日の体重を減じた体重増加量である、抄録には体重増加量として表示した。投与期間中は投与による体重増加抑制が見られるが、投与の終了に伴い、体重増加抑制は回復し、妊娠末期の体重及び体重増加量には統計学的には有意差がみられなかったものとして回答がございました。

こちらにつきまして、追加で回答の説明を裏づけるデータの提示をお願いしますということで、堀本先生よりコメントをいただいております。各妊娠日の平均体重、投与期間と投与終了後の体重増加量などの具体的なデータを提示して客観的に説明願います。ただ、対象試験が非GLP試験であることから、どこまで客観的なデータとして示すか疑問です、ということでコメントをいただいております。こちらにつきまして、抄録の197-1ページに体重と体重増加量の一覧が追記されております。

64ページ2行目からラットで行われている発生毒性試験の②になります。こちらにつきまして、17行目からのボックスになりますが、中塚先生よりコメントをいただいております。1つ目が本文中10行目の二重線の部分になりますが、「歩様蹠踉」という記載について、ペットや家畜の臨床では用いる用語ですが、毒性試験での用語としては使われていない。本剤の一般薬理や急性毒性試験と合わせて「歩行失調」に統一したほうがよいということでコメントをいただいております。10行目の二重線部分の記載を「歩行失調」という形で修正させていただいております。

中塚先生のコメント、②の部分になります。本文中の14行目後半部分からの波線部分になりますが、こちらは尾の異常を呈した胎児について認められた鎖肛についても記載したほうがよいということで御意見をいただいております。骨格異常に伴う外表異常だけではないというのが個人的見解です。

骨格異常も仙椎・尾椎欠損以外にも検体投与との関連性を否定できない異常があるので、「等」を追記したほうがよいと思います。EPAの評価書は最終報告書の記載を鵜呑みにしているので、母動物の一般症状に対して明らかな間違いがあるので同意できません、というコメントをいただいております。

こちら、本文中14行目後半の骨格異常の部分につきまして、「仙椎・尾椎欠損等」とい

う形で追記をいたしております。

同じボックスに堀本先生からコメントをいただいておりますが、胎児については**650 mg/kg**体重/日が最高用量なので「以上」は削除する必要があります、ということでコメントをいただいております。

こちらにつきまして、14行目の「胎児においては**650 mg/kg**体重/日以上」と記載していたところを「以上」を削除する案とさせていただきます。

あわせて堀本先生から、衛星群の目的も追記したほうがよいと思いますということでコメントをいただいております、5行目からの記載に「母動物毒性を確認するため、衛星群（一群雌10匹）が設定され、」と追記しております。

この試験につきまして、**65**ページの8行目からもう一つボックスがありまして、発生毒性試験において母体に影響のある用量でのみ胎児に奇形が認められた場合についての催奇形性の記載方法として、平成24年9月の幹事会で御審議いただきました記載方法がございりますが、そちらにつきまして、修正をした旨、事務局より御確認をお願いした部分になります。

こちらにつきまして、中塚先生より、ボックスの下のほうになりますが、要約と食品健康影響評価では「母動物に重篤な毒性が認められる用量で」とありましたので、「重篤な」を追加してみましたということで御修正いただいております、修文案①としまして、前のページ24行目からの文章にありますが、「母動物に重篤な毒性が認められる用量で、外表異常及び骨格異常が認められた」という修文案を記載しております。

同じ部分につきまして、堀本先生からもコメントをいただいております、単なる「毒性が認められる用量」よりは、例えば「体重減少や歩行失調等の一般状態の変化が認められる用量」というような母動物に対する影響が判断できる表現のほうが適切ではないか、ということでコメントをいただいております、**65**ページ3行目からの修文案②になりますが、「母動物に体重減少や歩行失調等の一般状態の変化が認められる用量で、外表異常及び骨格異常が認められた」という案を記載しております。こちらにつきまして、後ほど御検討いただければと思います。

ボックスの上のほうに戻っていただきまして、【事務局より】の②といたしまして、**650 mg/kg**体重/日以上投与群において、母動物の投与6～9日に体重減少、歩様蹠踉、こちらは先ほど中塚先生よりコメントをいただいた所見になりますが、一般状態の変化が認められ、胎児で外表異常、骨格異常が認められたため、これらをARfDのエンドポイントとした旨、御検討をお願いしております。

こちらにつきましては、中塚先生から「歩様蹠踉」についてはコメントがありますが、ARfDのエンドポイントにすることに関して同意します。堀本先生からも事務局の判断でよいと思いますということでコメントをいただいております。

今の発生毒性試験につきまして、後半の**77**ページからの表**59**につきまして、**80**ページ、発生毒性試験②の部分になるのですけれども、こちらにつきましても中塚先生よりコメン

トをいただいております、コメントボックスは81ページに記載させていただいております。中塚先生から、波線部分は生下時ではなく哺育期間の途中から低体重が認められたので、児動物についても「体重増加抑制」のほうがよいと思いますということで、78ページの2世代繁殖試験の表について修正をしております。

もう一つ、82ページの表60につきまして中塚先生よりコメントをいただいております、波線部分について、体重増加抑制より重篤な毒性がみられているのでは。少なくとも、母動物における「等」を追記するのと、胎児における毒性所見についても記載すべきと考えております、ということでコメントをいただいております。

65ページに戻っていただきまして、10行目から(5)ウサギで行われている発生毒性試験になります。こちらにつきまして、追加資料要求事項6といたしまして、次のページに要求事項を記載しております、農薬抄録の表のうち、「冠動脈周囲血管腫大」について、具体的にどのような所見か説明することということで、要求事項が出されております。

こちらについて、原文はここに示すとおりのもとなっておりますが、「冠動脈周囲血管腫大」は翻訳のミスで、「角膜周囲血管拡張」が正しい所見ということで回答がございました。こちらにつきまして、福井先生より確認しました。特段のコメントはありませんということで御確認いただいております。

そして、この試験につきまして、事務局よりもう一つ御確認をお願いしております、体重測定が妊娠0、6、12、18、24と29日に行われています。母動物の妊娠6～12日以降に体重減少が認められていますので、測定間隔が6日間で、投与初期の影響が不明のため、ARfDのエンドポイントとしなかったということについて御確認をお願いしております。中塚先生よりそれでよいということ、堀本先生からも事務局の判断でよいと思いますということでコメントをいただいております。

66ページ10行目から、発生毒性試験(ウサギ)②という試験になります。次の67ページ3行目から追加資料要求事項7が出ております、こちらにつきましては、発生毒性試験において胎児の無毒性量が最高用量の400 mg/kg体重/日となっている。EPAの資料によれば、第6胸骨分節不完全骨化の頻度が背景データより高値であるとして、この用量を最小毒性量としている。本試験における有意差検定と背景データも含め、400 mg/kg体重/日を無毒性量と判断した根拠について説明することということで、要求事項が出ております。

回答といたしまして、第6胸骨分節不完全骨化については、Fisher直接法にて検定を行った結果、400 mg/kg体重/日投与群は有意差あり、となっており、発現率が17.3%と背景データを超過しているということ。胎児動物について400 mg/kg体重/日は最小毒性量となり、胎児動物における無毒性量は320 mg/kg体重/日となるということで、申請者より回答がございました。

こちらについて、堀本先生より了承しましたというコメントをいただいております。この回答に基づいて、胎児の無毒性量に係る本文の記載ですが、前の66ページの16行目からの記載を修正し、胎児では400 mg/kg体重/日投与群で第6胸骨分節不完全骨化が認められ

たとしております。

67ページに戻っていただきまして、下のボックスになります。こちらは体重測定が妊娠0、6、9、12、15、19という形で行われている試験になっており、母動物の400 mg/kg体重/日投与群の妊娠6～9日に体重減少が認められていますが、有意差がなく、対照群+30gに対して-2gと僅かな変化であると考えられたため、ARfDのエンドポイントとしない案として御確認をお願いしております。

こちらにつきまして、中塚先生、堀本先生ともに事務局の判断でよいということでコメントをいただいております。

発生毒性については、67ページ6行目から代謝物Kで行われている試験もございます。こちらについて、審議済みで変更等はございません。

発生毒性試験は以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

61ページは時期を記載していなかったわけですね。

62ページが今回追記した試験になります。この中で、事務局の文章に対しまして、中塚先生より御意見をいただいております。これにコメントをお願いします。

○中塚専門委員

今回、どうしてこんな質問が出るのか不思議だったのですけれども、何百匹調べて1例でしょう。どうしてこういう質問が出るのかということで私は書いてみたのですけれども、口蓋裂を気にしているのではなくて、索状尾と肛門欠損を気にされて書かれたということですよ。質問の意味がというか、今まで無視していたのに何でこんなことを今ごろ聞くのかな、とちょっと気になって答えが長くなりましたけれども、事務局の案に同意します。

○浅野座長

事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

いえ、ありがとうございます。

有意差がついていないから影響にしなくていいというわけでもないかと思ひまして、念のため伺った次第です。ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

では、堀本先生も事務局の判断で。

続いて、発生毒性試験（ラット）①のほうですけれども、こちらのほうでは追加資料を要求している内容ですね。堀本先生、コメントをいただけますか。

○堀本座長代理

前回のときに多分了承して、特に問題ない形にしていると思います。

○浅野座長

では、ここはよろしいですね。

次に64ページの発生毒性試験（ラット）②のほうです。これも審議済みなのですが、中塚先生、堀本先生から修文していただいています。これに関しては所見の内容とかを吟味していただいていますけれども、これも中塚先生、よろしくお願いします。

○中塚専門委員

「歩様蹠踉」は常用漢字にもないのではないですか。ですから、統一したほうがいいと思うので、関連して薬理のところではよかったですけれども、薬理はいいのですが、急性毒性のところ、43ページの表のところだけが歩行異常になっているのです。それ以外はみんな「歩行失調」になっているので、急性毒性なのであまりコメントしたらいけないのですが、ここも「歩行失調」に統一したほうがいいと思います。生殖のほうは「失調」に直していただいているので。ありがとうございます。

○浅野座長

急性毒性のほうは、一応、報告書又は抄録に書かれているとおりの所見として記載されていて、どちらも採用可能だとは思いますが、これは過去の例でも両方混在しているという感じでよろしいのですか。それとも統一しているのですか。

○横山課長補佐

すみません、今、原語がどうなっているかわかりかねますので、仮に違う原語でしたら、元の用語に。基本的にはそのまま書いていて、同じ意味なのに表現が違うときは、後からわからなくならないようにということで、なるべくそろえているようにはしています。ですので、原語を確認した上で、もし同じならそろえるということで、ただ、「蹠踉」については、最近使っていないということであれば、よりわかりやすいものにそろえるという御意見を踏まえた修正がよろしいのかなと思って聞いておりました。

○浅野座長

赤池先生、どうぞ。

○赤池専門委員

歩行異常と歩行失調は一応使い分けていますので、もし原語が分かれているようでしたら、そこは分けて使っていただいたほうがよいと思います。

○浅野座長

それでは、64ページの「歩様蹠踉」は「歩行失調」に変更して大丈夫でしょうか。

○中塚専門委員

いや、64ページのほうは英語は“irregular gait”だったので。だから、「失調」でいいかと。

○赤池専門委員

“irregular gait”でしたら「失調」でよろしいかとは思いますが。

○浅野座長

ありがとうございます。



そうしましたら、「歩行失調」に修正してください。

それから、後半のほうで鎖肛等を入れていただいている。これに関しては審議済みですが、適切な用語ということでこれは入れたほうがよろしいということですか。

○堀本座長代理

はい。いいと思います。

○浅野座長

そうしたら、修文どおりにしていただきます。

それから、堀本先生が御指摘になられたとおりに、650 mg以上というのは要らないわけですよ。ここは削除ということでお願いいたします。

65ページは、中塚先生、堀本先生から母動物に重篤な毒性が認められる用量でということ、実際に具体的な状態の変化を加えた修文を入れていただいていますけれども、これについて先生方からコメントをいただけますでしょうか。

○中塚専門委員

私は堀本先生のほうがいいと思います。

ただ、要約と食品健康影響評価では「重篤な」と書いてあるので、そこは直さないわけですよ。そこは重篤でいいのですよね。生殖の細かいところだけ堀本先生の手書される形にするわけですね。同意します。

○浅野座長

その形式で大丈夫ですか。

○横山課長補佐

すみません、念のためですけれども、体重減少ですか歩行失調ですか。この試験で認められたこれらの所見は、先生方から御覧いただいて「重篤な」ということで大丈夫ですか。そうであれば、結構です。ありがとうございます。

○堀本座長代理

詳しく書いたのですが、体重減少や歩行失調等の影響が認められる用量という形で簡単でもいいですよ。いっばいまだ一般症状がある、変化があるまでは要らないのかなど。

○浅野座長

それでは、「母動物に体重減少や歩行失調等の変化が認められる用量で」という形でここには記載していただきたいと思います。65ページのその部分の追加はそれでよろしいですか。

次に、66ページの四角の中は翻訳ミスということで、「角膜周囲血管拡張」と正しい所見を入れていただくということになります。

それから、8行目の【事務局より】の部分も中塚先生、堀本先生、事務局の判断どおりでよいということで進めていただきたいと思います。

66ページのウサギのところの修文に関しては、回答を踏まえて事務局のほうで修文して

いただきましたけれども、先生方、この内容はよろしいですか。

○堀本座長代理

はい。これでいいと思います。

○浅野座長

それから、ARfDのエンドポイントということに関しても、僅かな変化ということでここには加えないということで、先生方から御同意いただいておりますが、よろしいですか。

そのほか、生殖発生毒性試験で先生方から追加のコメント等がありますでしょうか。

先生、お願いします。

○森田専門委員

記載整備に関する事項ですけれども、63ページの(3)発生毒性試験で非GLPの試験について、5～6行目のところに陽性対照のことが記載されているのですが、別段結果等にも記載されていませんし、この表記は必要でしょうか。特になければ、削除したほうがいいのではないかと。

○中塚専門委員

これは以前、私が事務局と議論したものですよね。同じ質問を前にやりましたよね。陽性対照を投与したというか、陽性対照を設けたのなら、その答えは書くべきではないかと言ったのですけれども、却下されましたよね。そこから行くと、これは却下ではないですか。

○横山課長補佐

今、お話を伺ってしまして、特段アスピリンの結果がこの評価において、クオリティーの確認だけであれば、「なお」以下は削除でよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。きれいに出ていましたから、これは削除したほうが、先生のような誤解がないというか、文句が来ないと思います。

○浅野座長

では、ここの陽性対照のアスピリンの部分を除くということに関して、これは全ての試験で統一してそのような記載になるということでよろしいですね。ありがとうございます。

これで一通り生殖発生毒性試験を確認したのですけれども、追加のコメント等がありますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、遺伝毒性試験のところをお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

68ページ3行目から遺伝毒性試験になります。こちらにつきまして、修正いただいたコメント等はございません。

○浅野座長

ありがとうございます。

先生方、遺伝毒性試験の部分、追加コメントはいかがでしょうか。

石井先生、どうぞ。

○石井専門委員

特に追加のコメントはありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、その他の試験をお願いします。

○一ノ瀬専門職

70ページ3行目からその他の試験になります。こちら、これ以降のその他の試験につきましては、追加資料要求事項4に対するデータを得る目的で提出された試験になっております。

まず1つ目、70ページ4行目から(1)肝薬物代謝酵素誘導試験、こちらはラットで行われております。こちらにつきましては、PCR試験でCYP2Bの増加がみられ、肝臓に重量増加と小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたという内容になっております。それぞれのCYP分子種の分析結果とPRODの活性につきまして、表55に示しております。

71ページ5行目から、こちらでもマウスで行われておりますが、(2)肝薬物代謝酵素誘導試験になっております。こちらにつきましても、PCR試験でCYP2Bの増加が認められております。肝臓で重量増加と小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、肝薬物代謝酵素の誘導が示唆されたという結果になっております。

71ページ26行目から、(3)イヌの肝細胞くもり硝子様変化の電子顕微鏡による観察としまして、1年間慢性毒性試験、イヌで実施されております3,600 ppm投与群の雌雄で認められた肝細胞質変化(くもり硝子様変化)について、雄の対照群と3,600 ppm投与群の肝臓標本を用いて、電子顕微鏡観察が行われたというものです。

3,600 ppm投与群において滑面小胞体増殖が認められており、光学顕微鏡観察で認められたくもり硝子様変化は滑面小胞体の増殖による像と考えられた、という内容になっております。

72ページ7行目から、(4)イヌの肝臓を用いたCYPの分析となっております。こちらにつきましても、先ほどの1年間のイヌの慢性毒性試験でみられた肝細胞質変化の毒性学的意義を考察するため、試験に用いられた雄の全動物の肝臓パラフィンブロックからRNAを抽出して、PCRによりCYP分子種の分析が行われたというものになります。

この試験では、PCR分析でCYP2Bの増加が認められており、また、肝臓の重量増加とくもり硝子様変化等については肝薬物代謝酵素誘導によることが示唆されたという内容になっております。

こちらにつきまして、25行目から事務局より1つ御提案を記載してございまして、追加された試験の結果から、肝薬物代謝酵素誘導試験に関する考察の記載について案を作成いた

しております。後ほど御検討いただければと思います。

案についてですが、「マウス、ラット及びイヌを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の結果より、セトキシジムはいずれの動物においても肝薬物代謝酵素を誘導し、特にCARを活性化することが明らかとなった。各試験で観察された肝細胞肥大はCARの活性化に関連すると考えられた」という案にしております。

こちらにつきまして、もう一つ御提案がありまして、考察にCARの活性化をすることが明らかになったという形で記載をしているのですけれども、例えば70ページの(1)のラットの試験を見ていただきますと、11行目からの部分に「CYP2B15及びCYP3A1並びにPROD活性が有意に増加した」という形で記載をしておりますが、実際にCARの活性化をするものがCYP2Bかと思しますので、こちらについてCARの活性化をすることが明らかになったということを記載するために、「CYP2B15及びPROD活性が顕著に増加した」という案にしてはどうかという御提案です。

表55を見ていただきますと、CYP2Bにつきましては、コントロール群の24.7倍という形で顕著に増加しております。また、次のページ、マウスにつきましても同じように、表57を御覧いただきますと、CYP2Bにつきましては、やはり136倍、CYP3A1については3.11倍、有意差はついているものの、やはりCYP2Bの増加が顕著にみられるということで、その点、修正を改めてCARの活性化をしていることが明らかになった、という記載にしてはどうかと考えておりまして、そちらについてもあわせて御検討いただければと思います。

以上、よろしく申し上げます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

今、事務局より御提案がありました。70ページのラットの薬物代謝酵素誘導の部分を見ていますと、CYP2B15が顕著に増加しているのがわかりますし、次の71ページのマウスの部分でもそうですね。それから、ラットのPRODも含めまして、最終的な、72ページに御提案いただいている考察、これは全てまとめてこの考察が記されているのは非常にすばらしいことだと思うのですが、特にCARを活性化することが明らかになったのが、このデータからの結論だと思しますので、70ページに戻っていただいて、ここはそれがわかるような記載といいますと、「2,700 ppm投与群でCYP2B15及びPRODの活性が顕著に」という形の修文でよろしいですか。事務局のほう、そんな感じでよろしいですか。特にCYP2B15、CARが関与しているということがわかるような考察の仕方ということでよろしいですか。

○横山課長補佐

このもののメカニズムとしてCARに注目してよろしければ、有意差があったというところは事実ですので、例えば70ページでしたら、11行目は「CYP2B11でCYP3A、PROD活性が有意に増加し、CYP2BとPRODの増加が顕著であった」という感じでよろしいですか。

○浅野座長

今のが適切かと思えます。有意差があったところを指摘しつつ、さらにCARが関与する部分を強調するというような修文で、先生方、よろしいですか。

吉田先生、よろしいですか。

○吉田（緑）委員

2回も追加要求しましたので、それでメカニズム試験で明らかになったので、メカニズムからの結論を追加していただけるとありがたいと思います。

○浅野座長

では、その最終的な書き方を追記していただいて、お願いいたします。

そのほか、この追加試験に関しまして、御意見、コメント等がありますでしょうか。

先生、お願いします。

○森田専門委員

また細かいことなのですが、71ページのマウスの薬物代謝の試験ですが、CYPの表記が大文字と小文字が混じっています。

○横山課長補佐

ラットについては全て大文字で、マウスは頭文字だけと整理しています。

○森田専門委員

わかりました。

肝CYP分子種という表現が11行目からあるわけですが、その場合は構わないということですね。

○横山課長補佐

すみません、これはどうしたらよろしいか御教示いただけないでしょうか。

○吉田（緑）委員

先生、これは平塚先生に御確認していただけたらいかがですか。

○浅野座長

では、平塚先生に御確認後、適切な表現ということでお願いいたします。

ほかにありますでしょうか。

そうしましたら、食品健康影響評価をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

73ページから食品健康影響評価です。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、血漿中濃度は経口投与後、2～4時間で最高値に達した後、速やかに減少。吸収率はほぼ100%。投与後48時間の組織中の残留放射能は肝臓、腎臓及び膀胱でやや高かったものの、血液及び他の組織では僅かだったとしております。セトキシジムは主に尿中で排泄、投与後48時間で75.9%TRR～82.6%TRRが尿中に排泄されたとしております。尿中の主要代謝物はB、そのほかE及びB isomerが比較的多く認められています。

ヤギにおいても、主に尿中に排泄され、投与後24時間の組織又は乳汁中における検出限

界を超える放射能は認められておりません。ニワトリにおいても、10%TRRを超える代謝物として、代謝物Bが肝臓、筋肉、脂肪、Cが肝臓、筋肉で認められております。

14Cで標識されたセトキシジムを用いた植物体内運命試験の結果、セトキシジム処理後の残留放射能は経過日数に伴って減少しております。可食部への移行は極めて低かったとしております。

16行目、17行目の記載につきまして、上路先生より修文いただいた案となっております。こちらにつきまして、清家先生から修文案に同意いたしますということでコメントをいただいております。

18行目から、各植物試料中の放射能分析により、10%TRRを超える代謝物としてE及びK並びにB、C及びH（抱合体を含む）が認められております。

21行目からセトキシジム代謝物B、C、G、H及びIを含む分析として6化合物群、代謝物J、Kを2化合物群、代謝物EとFをM1系代謝物群として作物残留試験を実施した結果、最大残留値が6化合物群でにらの8.92、2化合物群でだいの3.63、M1系代謝物群でだいの0.06というものが残留しております。魚介類における最大推定残留値は0.13 mg/kgであったとしております。

セトキシジムの畜産物残留試験の結果、泌乳牛の乳汁中におけるシクロヘキサンジオン構造を有する化合物の最大残留値は0.04 µg/gとしております。組織中ではシクロヘキサンジオン構造を有する化合物と、代謝物T、Uの最大残留値がそれぞれ肝臓における0.10及び0.06 µg/gであったとしております。31行目から、泌乳ヤギでは乳汁及びいずれの組織においても検出限界未満、産卵鶏でもシクロヘキサンジオン構造を有する化合物の最大残留値は卵における1.88 µg/g、組織では肝臓における0.47 µg/gであったとしております。代謝物Bを投与した試験が行われておりますが、泌乳ヤギではシクロヘキサンジオン構造を有する化合物と、代謝物T、Uの最大残留値が乳汁中でそれぞれ0.07と0.04 µg/g、組織中では腎臓でそれぞれ0.24及び0.29 µg/gであったとしております。代謝物Bを投与した産卵鶏ではシクロヘキサンジオン構造を有する化合物の最大残留値は卵で0.04 µg/g、組織では腎臓における1.54 µg/gであったとしております。30行目の波線部分の肝臓における0.10という部分につきまして、清家先生よりコメントをいただいておりますが、こちらは動物の残留の試験の38ページのコメントと同様の試験になっております。

74ページ4行目から、各種毒性試験から、セトキシジム投与による影響は主に肝臓（重量増加、肝肥大、肝細胞脂肪変性等）、体重（増加抑制）、血液で、イヌでの所見になりますが貧血が認められたとしております。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったとしております。

8行目からラットの発生毒性試験では母動物の重篤な毒性の認められる用量で、胎児に外表異常及び骨格異常が認められたが、ウサギにおいて催奇形性は認められなかったとしております。

10行目に、事務局よりボックスを設けて御検討をお願いしておりますが、今回、畜産物

残留試験の結果が追加されております。暴露評価対象物質に関する記載を見直しておりますので、こちらについてもあわせて御検討をお願いしているところです。

11行目から、10%TRRを超える代謝物として、植物体内運命試験でE及びK並びにB、C及びH（抱合体を含む）が、畜産動物を用いた体内運命試験において、代謝物B及びCが認められたとしております。代謝物B、C、E、H、Kはいずれもラットによって認められる代謝物ですが、セトキシジムは植物と家畜体内において速やかに代謝され、植物及び家畜体内にセトキシジムの量を超えて残留することや、植物中ではいずれの代謝物も抱合体として残留すること。代謝物Eについては、作物残留試験における残留量が僅かであることから、農作物中の暴露評価対象物質をセトキシジム、代謝物B、C、H及びK（いずれも抱合体を含む）としております。畜産物中の暴露評価対象物質をセトキシジム、代謝物B及びCとしております。魚介類中については、暴露評価対象物質をセトキシジムと設定しております。

こちらにつきまして、清家先生よりコメントをいただいております、代謝物Eの判断を含め、暴露評価対象物質について事務局案に同意しますということをお願いしております。

21行目から、各試験における無毒性量等が表59に記載しておりますが、単回投与により惹起されると考えられる影響についてもその後ろの表60からあわせて記載しております。各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の8.86 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0.088 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定する案にしております。

27行目から、セトキシジムの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のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験②の180 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1.8 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定する案にしております。

食品健康影響評価について以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

73ページ16行目からの上路先生の当時の修文に対して、清家先生に御同意いただきます。

73～74ページにかけての部分の文章で、これは先ほどと同じですかね。0.13。この部分は。

○清家専門委員

0.10でよいと思います。

○浅野座長

では、事務局案どおりに進めていきたいと思っております。

それから、肝細胞変性は毒性所見として加えたわけですね。そのほかの文に関しまし

ては、清家先生から御同意いただいている内容でよろしいでしょうか。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

それと、82ページは単回経口投与によって生じる可能性のある毒性影響等ということで、この発生毒性試験の部分、母動物の毒性変化に関してですけれども、これは中塚先生に「重篤な所見」というものを入れていただいたわけですね。事務局としても、これでよろしいですか。

この表60又はその前の毒性試験で認められた所見表に関しまして、幾つか修正がなされていますけれども、この内容に関しまして、コメント等がありますでしょうか。この修文でよろしいですか。

事務局、いいですか。これ以上は大丈夫ですか。

では、ほかに、総合的にコメント等がありますでしょうか。

先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

表59、豪州なのですけれども、全部斜線なので、これは残しますか。前もあったと思うのですけれども、何にも判断していなくていきなりADIがあるというのは読んでいる方に不思議な影響を与える。前、これは削除か何かしていただいたような気がするのですけれども、同じようなものとしていただくのとともに、今回、ARfDも6年ものぐらいなので仕方ないのですが、明らかにカットオフ値のようなものの急性毒性の結果が並ぶというのも、あまりARfDの本来のものとはかけ離れているように聞こえますので、それも今後随時より適切なARfDの表にするようなことを考えたいなど、これは私も含めて思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは前に幹事会でありましたよね。斜線が引いてあるのをなくして。

○横山課長補佐

前例に従いますと、幹事会のときの議論ですと、どうもこれはラットの試験らしいので、ラットのところにだけ情報を入れて、脚注のほうで少し説明をするというような処理をしたようで、この列自体はなくしていなかったと思いますので、それに準ずるように少し整理させてください。

○浅野座長

それでは、それに準じた整理をよろしくお願いします。

それから、ARfDのところのカットオフ値のようなところというのは、今後ということでよろしいですね。

そのほか、追加のコメント等がありますでしょうか。



ありがとうございました。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、セトキシジムの一日摂取許容量（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8.86 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.088 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験②の無毒性量である180 mg/kg体重/日を安全係数100で除した1.8 mg/kg体重としたいと思います。以上でよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

そういたしましたら、抄録修正等を含めまして、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたしましたして、先生方に御確認いただく点、例えばCYPの点もございましたので、もう一度メールでお送りさせていただきます。御確認のほど、よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。追加項目はありませんか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきましては、次回は10月5日金曜日、幹事会は10月12日金曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

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。どうもありがとうございました。

以上