

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第82回会合議事録

1. 日時 平成31年4月18日（木） 14:00～16:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ピロキサスルホン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、腰岡専門委員、杉原専門委員、  
高木専門委員、永田専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

(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、入江評価調整官、永川課長補佐、横山課長補佐、  
福地専門官、塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、  
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 ピロキサスルホン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 2019年度食品安全委員会運営計画

机上配布資料 ピロキサスルホン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第82回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方9名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席の予定でございます。

まず、人事異動について御報告申し上げます。3月31日付で評価調整官の〇〇が異動いたしましたして、後任として〇〇が着任しております。また、4月1日付で〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇が異動いたしましたして、後任として、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇が着任しております。一言御挨拶させていただきます。

〇 〇〇

〇〇です。どうぞよろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

〇〇です。どうぞよろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

〇〇と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

〇〇と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

どうぞよろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を〇〇にお願ひしたいと思ひます。

〇 〇〇

それでは、議事を進めたいと思ひます。

本日の議題は、農薬（ピロキサスルホン）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願ひします。

〇 〇〇

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、ピロキサスルホン農薬評価書（案）

資料3として、論点整理ペーパー

また、参考資料として、2019年度食品安全委員会運営計画、こちらは後ほど事務局から御説明申し上げます。また、机上配布資料として、2点御用意しております。

1点目が、ラットの動物体内運命試験に関する回答資料。

机上配布資料2が、マウスの腎臓の所見に関する資料になります。

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ひます。

〇 〇〇

資料はございましたでしょうか。

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。

○ ○○

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告を申し上げます。

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

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

それでは、次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、運営計画について説明させていただきたいと思います。まず、ページをめくっていただきまして、1ページ、審議の経緯でございます。今年の2月4日の企画等専門調査会で議論を開始いたしまして、食品安全委員会の報告を行った後、パブリックコメントも行った上で、3月26日の食品安全委員会でのこの運営報告、運営計画がまとまっているという状況であります。

次のページをめくっていただきますが、重点事項というところがございます。食品健康影響評価の着実な実施という点をまず①として挙げております。その中に3つ重点事項がありまして、a.～c.ということで挙げさせていただいています。a.につきましては、昨年法律改正に基づきまして、その対応というところを重点事項として挙げさせていただいているということでございます。

1つ目としましては、食品衛生法の改正で食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度が導入されたということで、これに対応いたしまして、評価ガイドラインというものを作成しております。かなり大詰めのところまで来ていますけれども、その取りまとめを行うということと、食品用の器具・容器包装で既に既存物質として使われていたものというのがありますが、それを今回のポジティブリスト制度導入に伴って評価をするということが求められますので、そうしたものに対してのリスク評価の依頼を受けるので、これをこれから淡々とこなしていくというところを1つ挙げております。

2つ目としまして、皆様が御存知のとおりということですのでけれども、農薬取締法の改正に伴って導入されます農薬の再評価についての対応を進めるということで、再評価は2021年度からということになりますけれども、これを行うに当たっての評価の方法とか、これまでの点から改めるべき点などがないかどうかとか、そういったことなどをいろいろ検討するという事とともに、事前相談を受けつけるということになっておりまして、そういったものに対しての対応で、さらにはその事前相談の中から出てきた共通的な事項については、そういった評価ガイドラインの中にも反映させていくというような形をとるということでの対応を進めていくということをもまず1つ目の重点事項として挙げているということです。

2つ目のb.としては、これは評価ガイドラインの作成・改訂などを進めるということで、今ちょっと触れましたけれども、農薬については評価ガイドラインの策定ということで審議を進めているところでございます。そういったことをしっかり進めるということとともに、添加物についても所要の見直しをしようということで、今、動きがありますので、その辺のあたりの改訂作業を行っていくということも挙げております。

3つ目のc.については、評価の新技术ということ、こういったものをしっかり、世界の動向も踏まえた上で取り入れていく検討も進めていくということも大切なことだと考えておりまして、ベンチマークドーズ法についてのガイドライン作成というのを、いろいろ研究事業を進めているところですのでけれども、そういったところと並行して、ガイドラインの作成を進めるですとか、*in silico*の評価手法というものを、これも研究事業を進めておりますが、そういったものをしっかり取り入れて、作業手続的なものをしっかりつくっていくといったようなことを進めたいと考えているということでもあります。

重点事項の大きな2つ目としては、リスクコミュニケーションの戦略的な実施ということ、これを挙げておりまして、後ほど少し具体的に触れさせていただきますが、特に学校教育関係者とか食品関係事業者との連携強化を図るといったようなことを挙げているということになります。

大きな3つ目としては、研究調査事業の活用ということで、今年度は次の3ページの頭にありますがけれども、いわゆるロードマップと言いまして、今後5年間を見通して、こういった方向性で研究事業を進めていくのだということ、6月にまとめるということで、今、作業を進めておりますので、それに当たっては、これまで5年間の研究事業の各年度ごとの成果の評価を振り返りながら、それを5年間全体としての評価を振り返りながら、ロードマップを作成していくと。さらにこれからの5年間の研究事業を進めていくというところがございます。

4つ目としては、海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関等の連携強化を図りたいということで、具体的には後ほど少し触れさせていただきたいと思っております。この辺が重点事項ということ、第2としましては、委員会の運営ということで、食品安全委員会は火曜日の午後に毎週1回、原則として開かれております。これをしっかり開催し

ていくということとともに、（3）にありますとおり、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催ということで、農薬の評価に当たりましては、この部分で皆様、先生方に非常に協力をいただいているところでございます。今後とも引き続き御協力をお願い申し上げたいと思います。

次のページに行ってくださいまして、第3としては、食品健康影響評価の実施というところでございます、これについてはリスク管理機関から評価依頼が来たものについて、評価を行っていくということと、2としましては、評価ガイドラインの策定等ということで、先ほど触れさせていただきました。これとともに、3といたしまして、自ら評価を行う案件の定期的な点検、検討及び実施という点を挙げさせていただいております。リスク管理機関からの評価要請というものに基づくものだけではなく、自ら評価を行うというものについても、しっかりその検討を進めた上で、必要であれば、自ら実施していくということで今までやってきておりますが、これからもそこについてはきちんと検討をした上で、適切な対応を進めてまいりたいということでございます。

5ページに行って、第4は飛ばさせていただきますが、第5というのが先ほど触れさせていただいた食品の安全性の確保に関する研究調査事業ということで、ロードマップを作成しますということとともに、6ページには、食品健康影響評価技術研究課題の選定ということで、個別研究テーマの推進ということも図っていくということとしております。農薬については、現在、代謝物についての評価ということで、追加の公募を実施しているというところでありまして、そういった研究テーマについても今年度は進めていきたいということを考えているということでございます。

さらに、7ページに行ってくださいますが、リスクコミュニケーションの促進というところでございます。先ほども少しだけ触れさせていただきましたが、2019年度の重要テーマについては、リスクアナリシス、食品安全の基本的な考え方及び食中毒とするということとしておりまして、戦略的にリスクコミュニケーションを実施するということとしております。

1のさまざまな手段を通じた情報の発信というところです。現在についてはFacebookを活用した情報発信ということをやっておりますけれども、さらに新たな媒体というものの活用についても検討するというようなことを挙げさせていただいているということでございます。

その中の「（1）ホームページ」というところでございますけれども、この中でも2行目の特に小学校高学年が成人と一緒に食品安全について学べるキッズボックスについて、掲載記事を充実させるというようなことも今回挙げさせていただいているということになるかと思っております。

次のページに行ってくださいますが、8ページです。「2『食品の安全』に関する科学的知識の普及啓発」と言った点を挙げさせていただいております、この中で「意見交換会、講師派遣等」ということで、2段落目にありますけれども、ここにもまた特に学校教

育関係者に対してはということで、そういった情報提供というようなところを強化しているということですか、さらには学校関係者とともに加えて、フードチェーンの一部をなす流通に携わる事業者というものに対しても科学的根拠に基づく情報を提供するというようなことを挙げさせていただいているということかと思えます。

さらに9ページに行きますが、「(2) 地方公共団体との連携」というところについても、学校教育関係者に対して、効果的に科学的な知識の普及啓発ができるよう連携強化を進めるといったことですか、あるいはリスクコミュニケーションの成功事例の情報共有等により、リスクコミュニケーションを効果的に実施できるよう、地方公共団体との連絡会議を開催するといったようなことも挙げさせていただいているということですか。

第7、第8は飛ばさせていただきますが、10ページ、「第9 国際協調の推進」ということで、国際会議等への委員ですとか、事務局職員の派遣といったところをまず挙げています。以下のスケジュールでということで、参加する会議についても挙げさせていただいております。海外の研究者等の招聘、さらには(3)として海外の食品安全機関等との連携強化といったようなことも挙げさせていただいているということかと思えます。

簡単ですが、以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

先生方から御質問などがありましたら、どうでしょうか。ございませんでしょうか。もし後で質問等があれば、直接、事務局にお尋ねいただいても結構だと思います。

それでは、本日の議題に入っていきたいと思えます。農薬(ピロキサスルホン)の食品健康影響についてを始めたいと思えます。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

資料2を御覧ください。農薬評価書(案)ピロキサスルホンでございます。

4ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。まず、この剤ですが、日本では2014年に日本芝を適用作物としまして、初回農薬登録がされております。今回、厚生労働大臣から、小麦、とうもろこし等への基準値設定、インポートトレランス設定に関しまして、食品健康影響評価の要請があったものでございます。

7ページをお願いいたします。本剤の概要でございますが、用途は除草剤となります。構造式は32行目から記載のとおりでございます。植物の構成成分である超長鎖脂肪酸の合成を阻害させることにより、植物を枯死させると考えられているものでございます。国内での登録については、先ほど御説明をしたとおりでして、海外では米国、カナダ等で登録がされております。

9ページをお願いいたします。12行目から動物体内運命試験の記載となります。

まず、ラットでございますが、血中濃度推移についてです。パラメータについては、表1に示されているとおりでございます。全血及び血漿とも $T_{max}$ に顕著な性差は認められな

かったというもので、 $C_{max}$ 及びAUCについて、用量比に応じた増加は認められなかったというものでございます。

21～24行目、網かけにしておりますが、〇〇からコメントをいただいております。AUCに標識差、性差が見られますので、ということで、以下の修正案をいただいております。そのことを踏まえまして、事務局のほうで、23行目以降、イソキサゾリン環ピロキサスルホン投与群で極めて高く、イソキサゾリン環ピロキサスルホン投与群では雄に比べて雌で高かったという修正案としております。

こちらは1点御確認をお願いしたいのですが、いただいた修正案で「極めて高く」といただいておりますが、こちらは全血のAUCについては表1にあるとおり、極めて高いと考えられるのですけれども、全血の $T_{1/2}$ 、血漿については極めてと表現が適当であるのか、ちょっと御確認をいただきたいと思っております。また、イソキサゾリン環の雄に比べて、雌で高かったというところにつきましても、全血ではそのとおりとなっております、血漿を含めてしまいますと、事実と違うようなところもございまして、記載ぶりについて、どのようにしたらよいか御確認をお願いしたいと思っております。

また、9ページに戻りますけれども、27行目のところですが、全血血漿中放射能濃度比は時間の経過とともに増大し、ピロキサスルホン、または代謝物が経時的に血球に移行すると考えられたという記載としております。こちらは二重下線部についても〇〇から御意見をいただきました。まず、 $C_{max}$ 及びAUCがイソキサゾリン環ピロキサスルホン投与群でかなり高い理由、及び血球に移行している代謝物がどのようなものか気になりますというコメントとなります。

この御意見に関しましては、ページをめくっていただいて、11ページでございしますが、反復投与試験におきましても、〇〇から特にこの全血のAUCのところをさせていただいて、標識体による差が生じる原因の考察を求めてくださいと。また、どういった代謝産物が赤血球に結合しているのでしょうかというコメントをいただいております。

ページにお戻りいただいて、〇〇からもう一点コメントをいただいております。表1の網かけのところですね。全血のAUCに関しましてですが、 $T_{1/2}$ については雌のほうが3倍高いのに、AUCが雌のほうが低いというような結果について疑問ですといただいております。

以上のことにつきまして、机上配布資料1のとおり、考察が提出されております。内容については(1)、(2)とございまして、まず、ピラゾール環標識体に比べて、イソキサゾール環標識体投与群で $C_{max}$ 及びAUCが高値である理由につきまして、回答としましては、スルホンブリッジ開裂によりピラゾール環代謝物とイソキサゾール環代謝物が生成し、イソキサゾール環由来の代謝物がピラゾール環側由来の代謝物より比較的長く血中に留まったことによるものと推察されるというような考察がされております。

また、②といたしましては、 $T_{1/2}$ につきましては、全血中濃度が定常状態に達した後の排泄期間の結果をもとに算出しているもので、雄に比べて雌で3倍高値となったというところ

ろ。AUCに関しましては、投与後48時間以降の全血中濃度は雌のほうが明らかに低くなっており、結果として、AUCは雄に比べて雌で低値となっていると考えられるというような考察でございます。

裏面にFig.26、27というものがついております。

また、内容の(2)でございますが、全血と血漿の放射能濃度の減衰の違いについては、取り込まれている放射性成分の違いであって、イソキサゾール環標識の全血及び血漿中放射能濃度がピラゾール環標識に比べ高いということから、スルホンブリッジ開裂によるイソキサゾール環側の代謝物が血中成分と結合したことに由来するものと考えられる。特に、雌でこの全血血漿濃度比率が増大しているということに関しましては、単回経口投与の雌雄の比較で見られるように、雌の尿で検出量が多かった代謝物のM-26及びM-16などに起因するものと考えられるというような考察が出されております。御確認をいただければと思います。

評価書に戻りまして、10ページでございますが、反復投与の血中濃度推移について、3行目から記載をしております。パラメータは表2のとおりです。内容については先ほど、単回投与のところで説明をしたのと同様となっております。

11ページをお願いいたします。吸収率でございますが、投与後、48時間の吸収率は82.9%～96.8%と算出されております。

その下、13行目から分布でございます。まず、単回投与の試験ですが、結果については表3のとおりです。消化管、膀胱、腎臓及び肝臓で比較的残留放射能濃度が高く認められたというところです。

21行目の網かけの部分ですが、〇〇から、雄では膀胱で雌より極めて高くというような御趣旨の御修文案をいただきまして、「雄では膀胱の残留放射能濃度が雌より極めて高く」という修文を行っております。御確認をお願いいたします。

また、〇〇からコメントの②としまして、 $T_{max}$ 時の分布について、特に雄の膀胱で極めて高いということが、膀胱腫瘍発現に関連している可能性も考えられますというコメント、こちらをあわせていただいております。

13ページをお願いいたします。反復投与の試験です。結果については、表4のとおりでございます。

13行目から、残留放射能濃度の比較的高く認められた臓器等について記載をしておりますが、〇〇から、赤血球、肝臓、腎臓、肺、膀胱等で比較的高く認められたという御修文案をいただいております。

表4の中ですが、〇〇から、標識体別にこの試料の採取時期を分けて記載をしてはどうでしょうかという御趣旨のコメントをいただきまして、事務局のほうでそれぞれ標識体別に記載を分けているところがございます。こちらも御確認をいただければと思います。また、この試験は【事務局より】として、脂肪の記載ですね。腹部脂肪と記載する案としておりまして、その点について、〇〇、〇〇から了解しましたとコメントをいただいております。



ます。

15ページをお願いいたします。1行目から代謝でございます。こちらは主要代謝物にしましては、表5に示されているとおりでございます。尿中では未変化体は認められず、主要代謝物として、M3、M7、M13、M16等が認められたという結果です。その後ですが、こちらも〇〇から御修文をいただいております。両排泄試験の尿中代謝物には性差が認められ、代謝物M13については雄に比べて雌で高かったという御追記をいただいております。糞中の主要成分としては、未変化のピロキサスルホンのほか、代謝物M6、M13、M13の水酸化体等が認められております。胆汁中では、M26、M39等が認められたという記載にしております。

この試験は16ページの8行目からの【事務局より】にありますとおり、水酸化ピロキサスルホン等についての表記につきまして、評価書（案）では、それぞれ代謝物M38～41という記載とする案としておりまして、この点についても、〇〇、〇〇から了解しましたとコメントをいただいております。

16ページ、10行目から反復投与の試験です。結果は表6のとおりでして、尿中又は糞中の代謝物プロファイルは単回投与試験と同様のものございました。

17ページ、17行目から排泄でございます。まず、単回投与の尿及び糞中排泄試験です。結果は表7のとおりでございまして、排泄は速やかで、低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に糞中に排泄されたという結果です。こちらは排泄率の数値につきまして、報告書の値に基づいて記載をしております。その点につきまして、〇〇、〇〇から、確認しました、了解しましたとそれぞれコメントをいただいております。

18ページ、6行目から反復投与の尿及び糞中排泄試験です。こちらにも単回経口投与試験と同様の結果でございまして、主に尿中に排泄されたという結果です。

19ページの2行目からの【事務局より】にありますとおり、ケージ屑、カーカス及び組織の値について、報告書を参照して記載をしております。〇〇から了解しましたとコメントをいただいております。

その下、4行目から胆汁中排泄試験です。結果は表9のとおりでございまして、投与後48時間胆汁中排泄率については記載のとおりでございますが、14行目、15行目のところでですね。二重下線部でございますが、この胆汁中排泄試験と先ほどの尿及び糞中排泄試験の結果から、イソキサゾリン環ピロキサスルホン投与群では、投与放射能の一部は胆汁を介して尿中に排泄されると考えられたという記載案としておりましたが、〇〇、また、〇〇からそれぞれ御修文案をいただきまして、事務局のほうで11行目以降、記載の修文を行っております。このような記載でよろしいか御確認をいただければと思います。

20ページ、4行目からはマウスの試験になります。吸収率は少なくとも84.0%TARと算出されております。また、分布については吸収及び消失は速やかであったというような結果です。

21ページに行ってください、代謝排泄ですが、こちらにもラットと同様でして、排泄に

については主に尿中に速やかに排泄されたという結果になっております。

21ページ、25行目からイヌの試験でございます。まず、血中濃度推移については、表12に示されているとおりでございます。吸収率については、少なくとも52.7%と算出されております。

分布については、22ページ、16行目から記載をしておりますが、肝臓、全血等で比較的高く認められております。

代謝については、こちらもラットと同様の代謝プロファイルが認められております。

23ページ、6行目から排泄ですが、結果は表13のとおりでして、排泄は速やかで投与後120時間では尿中に49.8%TAR、糞中に45.1%TARが排泄されたという結果でございます。排泄率の値については、報告書を参照して記載をしております、〇〇、〇〇から了解しましたと、それぞれいただいております。

24ページ、1行目からヤギの代謝試験です。まず、ヤギの①です。8行目の部分ですが、「投与放射能は」の後に当初、事務局案では投与開始後の日数を記載しておりますが、その下の表14の記載とあわせる形で、〇〇から、この試験では投与6日までという記載に御修文をいただいております。結果としまして、尿中では主要代謝物として、M8、M12、M13等、肝臓及び腎臓中では、M1、M9、M12等が認められております。

25ページをお願いいたします。9行目からヤギの②の試験です。こちらも16行目の部分ですね。〇〇から投与4日までという形で御修文をいただいております。結果ですが、腎臓中に未変化のピロキサスルホンが認められたほか、乳汁中では主要代謝物として、M13、M16、M22、各組織中の主要代謝物として、M5、M13、M16、M22等が認められたという結果です。

26ページをお願いいたします。10行目からニワトリの試験①です。こちらも17行目の部分ですね。〇〇から同様に投与11日までという御修文をいただいております。卵黄、脂肪及び皮膚中に未変化のピロキサスルホンが認められたほか、卵中の主要代謝物としては、M1、M5、M6、M12等、また、組織中でも、M1、M8、M12等がそれぞれ認められたという結果です。

27ページをお願いいたします。11行目からニワトリの試験②です。こちらも18行目の部分ですね。先ほどまでと同様に、〇〇からの御修文に基づきまして、事務局で投与4日までという修文を行っております。結果としましては、肝臓中に未変化のピロキサスルホンが認められたほか、卵及び皮膚中の主要代謝物として、M5、M11、M13が認められたというものです。

28ページの11行目から、ヤギ、ニワトリの主要代謝経路のまとめを記載しております。18行目の部分ですね。〇〇から代謝物の多くは生体成分に取り込まれると考えられたという記載の部分につきまして、どのようなものとして取り込まれるのでしょうかというコメントをいただきました。事務局のほうで、16行目以降の加筆をしております、「抽出残渣のプロテアーゼ、酸又はアルカリ処理画分においては複数の代謝物が認められているこ

とから」という追記をしておりますが、このような記載でよろしいかどうか御確認をいただければと思います。

動物体内運命試験は以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

幾つか確認が必要な部分があると思いますので、個別に行きたいと思います。

まず、初めに9ページの21~24行目のところですね。○○から御修文いただきましたが、今、事務局から質問があったように、AUCに関してはイソキサゾリン環のもので高いのは明らかなのですけれども、 $T_{1/2}$ はあまり差がないのではないかという話だったと思いますが、先生、コメントをいただけますか。

○ ○○

書くのが、性差と標識差がごっちゃになった書き方をしていたのですけれども、確かに「かなり」というのは要らないと思うのですが、多少は $T_{1/2}$ のあたりもイソキサゾリン環のほうが高くなっていることをコメントしてみました。これくらいあまり差がないということで、書くこともないようでしたら、別に記載しなくてもよいかと思います。

○ ○○

これは実際にどれくらい違うと差があるとか極めてとかいうのも、どれくらい違うと、感覚的にわからないのですけれども、どうなのでしょう。

○ ○○

どうでしょう。AUCは極めてというのは、皆さんに賛同していただけるかなと思います。

○ ○○

○○。

○ ○○

これは前からいろいろなところで思ったのですけれども、これは統計処理した有意差がないのです。そこがあるから何とも言えないというところがあって、有意差があるなら、はっきり言えますけれども、これは先走って言ってしまいますけれども、私がコメントをしている表1の網かけのところ、メーカーのほうからコメントを返してきているのですけれども、このコメントは言われなくてもわかるよという内容です。実験をやったから、この内容がそうだったというのは、もうデータを見てわかるわけで、私が要求しているといえますか、細かいことは書かなかったのですけれども、AUCになっていないと。今、言ったように、全血と血漿はデータを見るとわかるように、かなり違うので、ここの部分は全血にして、全血では、後で出てきますけれども、これは血球の問題なのです。ここのデータといえますか、1番目の動物体内運命試験の試験の内容は赤血球のデータがここになるので、ここは全血だけにとってしまったって、そうすると明らかに違うと思うのですが、今、言った1点、ここだけが違うのです。

これはさっき言ったように、回答として示されるのは、やったデータがこうだから低い

ですよと言うのですけれども、その前後、ほかのものをを見ると明らかに $T_{1/2}$ が雌のほうが遅くて、それにつられて大体AUCが高くなるというのは当たり前です。ところが、ここだけ違うというのは何か。実験のデータの結果ではなくて、その裏に何かあるのかというところを本当は知りたかったのですけれども、それ以上はコメントがない。個人的に言わせてもらえば、こういうデータが出たら、おかしいと思うのが普通だと思うのです。何か実験的なものを含めて。その辺にところが、この内容的には足りないなというか、不十分だなと感じました。

○ ○○

ありがとうございます。

であると、例えば今の21行目からの網かけ部分で、 $T_{max}$ に顕著な性差が認められないのは、全血、血漿とも、それでいいですよ。そこは全血、血漿とも残して、その後ろは全血ではと入れたらいいですか。

○ ○○

それでいいです。

○ ○○

では、そのような形でお願いします。

後、23行目の「極めて」は何か程度がちょっとわからないので、高かったでどうですか。

○ ○○

高かったで結構でございます。どの濃度推移でもかなりばらけたグラフでした。

○ ○○

そういうことですので、値的に極めて高い部分もありますけれども、その程度的なものがわからないので、高かったというのは明らかですので、ここは極めてというのは削除するような感じでよろしくをお願いします。

先に進みたいと思います。10ページの○○からの質問の話は、先ほどコメントをいただきましたので、よいかと。11ページの○○からの質問に関して、机上配布資料1で回答が来ておりますが、こちらについては、先生、どうでしょうか。

○ ○○

これも、もう予想は当然つくわけですけれども、問題なのは血球にすごく残留率が高いのです。毒性のデータ等を見ても、特にその辺のところのデータがない。要するに出ていないということですが、個人的に今まで農薬評価書を見せてもらっていた中で、これほど高いものは見当たらないと思うのです。非常に高い。だから、何が言いたいかというと、やはりどういう代謝産物が結合しているのか。あるいは親和的にそこにとどまっているのか。それをきちんとする必要があるのかというのは、私のコメントです。だから、予測でこういうものが結合していると考えられますと言うのは、これはデータを見たら、それは私でもわかるのですけれども、では、一体何なのだと。ここが一番大きな問題ではないですけれども、必要なことだと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

これは回答だと、雌の尿で検出量の多かったM26、M16が起因するものと考えられると  
なっているのですけれども、15～16ページあたりを見ると、雌の尿で別にそのM26とか  
M16はないように見えるのですが、これはどうなのですか。

○ ○○

これは下のほうは膀胱の話で、私がコメントをしているのは血液中の血球に何がついて  
いるのか。これは最後にもう一つ、私がコメントをしていて、それに同じようにつながる  
のですけれども、同じことなので、先に飛ばしていいですか。

28ページの17行目のところに、代謝物の多くは生体成分に取り込まれると書いてあるの  
ですけれども、代謝産物は取り込まれるのではないと思うのです。生体成分の一部になっ  
て入るといふのなら、わかるのですけれども、代謝産物の場合は生体成分がくっつくとか、  
それしかないと思うのです。だから、この表記は正確ではないと思います。もしそういう  
のであれば、代謝産物がどれだけあるのか。あるいは生体成分に取り込まれるのだったら、  
どういう成分になって生体の中に入るか。これはやっぱりはっきり書かないと、ここの文  
章は正当性がないと思います。あわせてコメントをさせていただきました。

○ ○○

ありがとうございます。そうですね。生体成分に取り込まれるというのと、ただくっつ  
いているというのは全然状況が違うと思うのですけれども、これは事務局、何か生体成分  
にいわゆる取り込まれるというような、そういう情報みたいなのはどこかに書いてあった  
のですか。

○ ○○

抄録のほうに書いてありました。

○ ○○

取り込まれるという文章自体は抄録から書いていまして、何がというのは、もうこれ以  
上はわかりません。

○ ○○

ここが、その上の文章を入れていただいて、複数の代謝産物が認められたことから、代  
謝産物は要するに結合をしているとか、そこに残留しているとか、そういう表現のほう  
がちゃんとした内容になるかと思います。

○ ○○

どうでしょうか。何か取り込まれるというと、生体成分の一部になっているふうに聞  
こえるので、明らかにそういう根拠があるなら、それでいいと思うのですけれども、そう  
でないのであれば、今、○○が言ったような形で修文をしたほうがよろしいかと思  
いますので、文章自体は○○、後で事務局と相談をしていただいてよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○に確認をしたいのですが、ヒトに対する代謝のところはイヌまでで、ヤギやニワトリは家畜としてのデータなので、そちらについても残留という言葉をお使いになりますか。これは、動物は書いていますけれども、ヤギやニワトリは家畜ですよね。ヒトの外挿として、このデータが出されているわけでないのに、もし書かれるなら分けて書いていただかないと、読み手が混乱をするのではないかと。○○の御意見も伺いたしたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

○○、どうでしょうか。

○ ○○

急に言われても困るのですが、確かに、ヤギやニワトリは畜産物ですので、どちらかと言うと食べるのが対象となるので、ちょっと違うと思います。

○ ○○

○○。

○ ○○

M16に話を戻してもよろしいでしょうか。M16は16ページですかね。表5が15ページから続いているのですが、そこに尿での主要代謝物が書いてあるのですが、15ページのほうは反対側の環の標識体のほうですので、M16とか26というのは出てこないの、こちらのほうですね。イソキサゾリンのほうの16ページの尿で、雌にM16とかM26というのは出てきています。でも、この出てきているものはくっつかなかったから代謝されて出てきているということで、これのグルタチオン抱合になる前のものが血球に結構くっついていてのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、今の部分の説明は十分了解いたしました。先ほど話が途中で終わってしまったヤギの試験でしたか。ここの記載はどうするのがよろしいか、○○、どうですか。

○ ○○

これは残留という言葉が妥当でないという話ですが、それだったら、その前の事務局に入れていただいた、複数の代謝産物が認められたということで切っていると思うのです。あとは要らないと思うのです。それでどうでしょうか。

○ ○○

そうですね。それで情報としては十分伝わるとお思いますので、○○もその形でよろしいですか。

○ ○○

それでいいと思います。

○ ○○

それでは、事務局で追加していただいた、複数の代謝物が認められたというところで終了という形にさせていただきたいと思います。

では、先に進みます。11ページの一番下、21行目ですね。雄では膀胱の残留放射能度が雌より極めて高くという、また「極めて」と書いてあるのですけれども、ここはどうですか。でも、極めて高いですね。

○ ○○

「高く」で結構です。

○ ○○

2オーダーくらい違っていますので、ここはよろしいかと思います。では、この修文案で。

その先は13ページですね。○○から、臓器の順番を入れかえていただいていますけれども、これはコメントをいただけたらと思います。

○ ○○

表4を見ていただければわかるように、280時間とか時間が経過したものほど、血球に非常に高い。先ほどから申しましたように、非常に血球に残留性があるという、剤の特徴だと思いますので、その辺のところはきちんと評価書内にわかるように入れるには、本当は血球に非常に高かったというふうに入れたいのですけれども、あまり強く言えないと思うので、順番としては、こういう形のほうが見ている人も素直にデータを見て、理解していただけるのではないかと思います。消化管とか、ほかは消したのがありますけれども、実際に表4には多少はあるのですが、代表的ないずれの実験経過も高いものだけ、ちょっと絞らせていただいて、いわゆる高い順に書き変えたというふうにさせていただいたのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。了解いたしました。分布がわかるようにということですね。特に問題ないと思いますので、この修文案でお願いしたいと思います。

それ以外は、事務局からの脂肪の記載についての説明は了解しましたということで、○○から288時間後、表の構成を変えたらという部分は事務局で修正をいただいていますけれども、これでよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、15ページの修文案も○○、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしいです。

○ ○○

ありがとうございます。

これ以降は多分大きな修正はなかったように思うのですけれども、19ページの腸肝循環の部分の修文を含めて、これ以降で何かコメントがございましたら、お願いします。○○。

○ ○○

19ページ、ここの部分ですか。

○ ○○

ここも含めてです。

○ ○○

この文章は最後を読むと、一部は胆汁を介して尿中に排泄するという文章がおかしいのです。恐らくこれは腸肝循環。データを見ても確かに腸肝循環はそんなに強くはないのですけれども、ある程度起こっているというデータでしたので、腸肝循環を入れるというのがわかりやすいかなというコメントであります。

○ ○○

ありがとうございます。○○もこれでよろしいでしょうか。

○ ○○

腸肝循環なのですけれども、標識で違っていて、イソキサゾリンのほうだけが腸肝循環が見られているというデータではあります。これで結構だと思います。

○ ○○

今の説明だと、イソキサゾリンのほうだけが腸肝循環をしているというふうに、今の文章だと読めないような気がするのですけれども、入れなくていいですか。

○ ○○

入れたほうがいいですね。私が書いたこの文章の頭にピロキサスルホン投与群というのを入れれば、そこはカバーできるのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。そのように事務局のほうで修文をお願いいたします。

では、それ以降の部分は動物代謝、24ページからの部分で、投与開始後となっていたのを表に合わせて投与6日目など、それ以降は同じ修正がされていますが、これはこの修正でよろしいかと思います。

○ ○○

私が思ったのは、普通、ほかの今までの書き方に合わせてやるべきかなと思ったのです。だから、今までこういうふうにやっているなら、そのままでもいいし、わかりやすく記載するのであれば、ここに○○がコメントをされたように書いたほうがわかりやすいと思うのですけれども、事務局としてはどうなのですか。

○ ○○

失礼いたしました。○○に御修文いただいたもので大丈夫です。



○ ○○

ありがとうございます。

ほかはよろしいですか。○○、○○。

○ ○○

私書き込み過ぎていたのですが、代謝のところ、 $T_{max}$ の3時間、投与3時間で膀胱に結構、放射能が残っています。特に雄のほうが高いということなのですが、この剤がすごく吸収がよくて、80%くらい吸収してしまって、排泄も早いのです。特に雄のほうで排泄が早いので、 $T_{max}$ の時間で膀胱に結構、放射能が出てくるというような傾向が見られたということです。

○ ○○

ありがとうございます。

動物代謝の部分は以上で大丈夫だと思いますので、植物のほうの説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、28ページをお願いいたします。植物体内運命試験にまいります前に、28ページの21行目からの【事務局より】を御覧ください。植物体内運命試験の部分ですが、とうもろこし、だいたいの試験については、採取試料、試料採取時期で「まぐさ」という表現が出てくるのですが、なかなか一般的ではないかなと思ひまして、また、言語が“forage”というふうに書かれておりましたので、評価書（案）では「青刈茎葉」及び「生育期」という記載案としております。

また、29ページに行ってください、代謝物の記載ですね。A、B、Dという記載がございましたが、評価書（案）では、代謝物M42～M44という記載にそれぞれしてございまして、この点について、○○から①、②ともに了解しましたとコメントをいただいております。

植物体内運命試験につきまして、まず、2行目から、とうもろこし①の試験です。結果は表23、24のとおりでございまして、未変化のピロキサスルホンは茎葉部、根部の部分でそれぞれ認められております。子実では、いずれの処理区においても未変化体が認められておりません。主要代謝物として、M1、M9、こちらは抱合体を含むものです。M25、M29、M43、こちらは異性体を含むものです。及びM44が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

ページをめくっていただいて、31ページの3行目からの【事務局より】をお願いします。ピラゾール環標識体処理区における未同定代謝物として、13及び29というものが認められておりましたが、構造解析の結果、代謝物M9のN-グルコース抱合体及び同じくM9の未確認抱合体というふうな考察がなされてございまして、評価書（案）では同定代謝物として、それぞれ表中に記載をしております。○○から了解いたしましたとコメントをいただいております。

31ページ、5行目から、とうもろこし②の試験でございます。結果は表25に示されてい

るとおりです。未変化のピロキサスルホンは茎葉部でのみ認められており、主要代謝物として、穂ではM3、青刈茎葉及び茎葉部ではM1及びM25がそれぞれ10%TRRを超えて認められたというものです。

32ページの4行目から、だいたいの試験①でございます。結果については、表27にまとめているとおりでございまして、いずれの試料においても未変化体は検出されず、青刈茎葉及び干し草中の主要代謝物として、M1、M9、M25、M28、M29、M42及びM43が10%TRRを超えて認められたというものです。子実では、M9の抱合体が主要代謝物として認められております。

33ページをお願いいたします。11行目から、だいたいの試験②でございます。こちらの試験でございますが、各標識体処理試料が混同した可能性があるとしてございまして、参考資料とする案としてございました。〇〇から参考資料扱いで異議はありませんとコメントをいただいております。結果については、表29、30に示されているとおりでございます。

36ページをお願いいたします。2行目から、ばれいしょの試験になります。こちらはいずれの試料においても未変化のピロキサスルホンが検出されず、主要代謝物としてピラゾール環標識体処理区では、茎葉部でM1及びM9のマロニルグル酵素抱合体塊茎でM1及びM3、イソキサゾリン環標識体処理区では、M42、M43、M44が10%TRRを超えて認められたというものでございます。

36ページ、20行目から植物における主要代謝経路のまとめを記載しております。【事務局より】として、代謝物M26について、植物体内運命試験で認められていませんが、代謝物M28、M29、M42、M43及びM44は、M26を介して生成すると考えられてございまして、主要代謝経路にもそのことから記載をする案としてございました。〇〇から、事務局記載案で結構ですという旨のコメントをいただいております。

37ページをお願いいたします。2行目から土壌中運命試験でございます。結果は表32のとおりでございまして、主要分解物として、M1が認められております。半減期は142～148日と算出されております。

38ページ、7行目から、好氣的土壌中運命試験②でございます。こちらにも主要分解物として、M1及びM3がそれぞれ認められたというような結果でございます。この試験に関しまして、39ページの4行目からの【事務局より】に記載をしておりますとおり、推定半減期につきまして、抄録では一次反応速度式及びGustafson式による算出結果が記載をされておりましたが、評価書案では報告書と同様に一次反応速度式による算出結果を記載しております。〇〇から、了解しましたとコメントをいただいております。

その下、6行目から、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。結果は表34のとおりでして、主要分解物として、M1及びM3が認められております。

40ページ、11行目から、分解物M1を用いた好氣的土壌中運命試験について記載をしております。結果は41ページの表35のとおりで、分解物として、M3、M9及びM25が認められたというものでございます。

その下、13行目から、土壌表面光分解試験について記載をしております。光照射区で分解物として、M5及びM6が最大0.3%TRR認められておりますが、ピロキサスルホンはほとんど光分解を受けなかったという結果でございます。

42ページに行っていただいて、1行目から土壌吸脱着試験、また、11行目から土壌吸着試験について記載をしております。結果はそれぞれ表36、37のとおりです。

21行目から水中運命試験について記載をしております。

まず、(1)加水分解試験ですが、pH9において、ピロキサスルホンは経時的に緩やかに分解されたという結果でございます。

43ページをお願いいたします。4行目から、水中光分解試験①として、緩衝液の試験です。こちらは光照射区で分解物として、M1及びM7が認められております。また、その下の16行目からは、自然水を用いた光分解試験が行われておりまして、こちら主要分解物として、M1が光照射区で認められております。

43ページの35行目から土壌残留試験です。結果は表38のとおりでございます。

44ページに行っていただいて、6行目から作物等残留試験です。

まず、作物残留試験について、国内で小麦、とうもろこし等を用いて、ピロキサスルホン並びに代謝物M1、M3、M25及びM28を分析対象化合物として試験が行われております。結果は別紙3のとおりでございまして、いずれの試料においても、いずれの分析対象化合物も定量限界未満という結果でございました。

また、14行目から、海外で行われた作物残留試験について記載をしております。こちらも分析対象化合物は国内のものと同様に行われておりまして、結果は別紙4のとおりです。可食部における最大残留値ですが、22行目以降に記載をしております。ピロキサスルホン、代謝物M1は、それぞれセロリで認められております。代謝物M3は、えだまめ（さや無し豆）の0.045 mg/kg、代謝物M25及びM28については、それぞれらっかせい（種子）で認められております。

また、その下に【事務局より】としておりまして、今回、海外で行われた作物残留試験につきまして、いわゆる作物残留試験のほか、減衰を確認するための試験が小麦、とうもろこし等で行われております。また、補助剤及び肥料の有無による残留量の比較試験がとうもろこし及びだいで行われておりまして、試験成績が提出されておりましたので、別紙4に記載をしておりますが、本文における最大残留値の記載に当たっては、結果を参照しませんでした。〇〇から、了解しました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、畜産物残留試験について記載をしております。

まず①として、ウシを用いてピロキサスルホン並びに代謝物M1及びM3を分析対象化合物とした試験が行われております。結果は別紙5の①のとおりでございまして、18 mg/kg飼料相当投与群の投与7日の乳汁でピロキサスルホンが最大0.004 µg/g認められておりますが、そのほかの試料についてはピロキサスルホン並びに代謝物M1、M3は、いずれも定量限界未満という結果でございました。

また、その下の17行目から代謝物M1及びM3を用いたウシでの試験が行われており、記載をしております。M1、M3、M9及びM25を分析対象化合物として試験が行われております。結果については別紙5の②に示されているとおりでございます。

また、その下、34行目から推定摂取量ですが、今回、国内で行われた作物残留試験の分析値において、いずれの試料においてもピロキサスルホンが定量限界未満でしたので、推定摂取量は算出しませんでした。

残留までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からは基本、事務局案に同意ということかなと思いますが、植物体内運命試験から推定摂取量の部分までの間でコメント等がありましたら、お願いいたします。

○ ○○

この剤は植物体の中では代謝が非常に早い。環境中では結構安定な物質なのですが、ということ、残留量も非常に低いということ、特にそれで気になるようなところはありませんでした。

○ ○○

ありがとうございます。

では、先に進みたいと思います。一般薬理試験の部分から説明をお願いいたします。

○ ○○

46ページをお願いいたします。2行目から一般薬理試験です。

ラット及びイヌを用いた試験が行われておりまして、結果は表39のとおりでございます。一般状態、血圧等で投与の影響が認められているところがございます。

47ページをお願いいたします。【事務局より】といたしまして、試験に用いられた溶媒について、評価書に基づいて記載をしております。この点について、○○、○○、○○、○○、いずれも確認、了解しましたとコメントをいただいております。

47ページ、2行目から急性毒性試験です。まず、原体を用いた急性毒性試験が行われておりまして、結果は表40のとおりでございます。経口のLD<sub>50</sub>は2,000超というところがございます。表40の中ですが、経皮投与のところ、○○から、症状の暗色化と書いておりましたが、赤色化という御修正をいただいております。

また、12行目の注釈のところ、吸入試験に関しまして、同じく○○から、4時間の後、鼻部暴露という御修文をいただいております。

その下、【事務局より】としまして、急性経皮毒性試験の供試動物数について、先生方に御確認をいただいておりますが、こちらも○○、○○、○○、○○、いずれも確認又は了解しましたとコメントをいただいております。

48ページ、2行目から代謝物と原体混在物を用いた急性経口毒性試験について記載をしております。結果は表41のとおりでございます。

ページをおめくりいただいて、49ページの8行目からのボックスを御覧ください。こちらは代謝物M1につきまして、抄録及び報告書に基づきまして、LD<sub>50</sub>の記載を2,500超と記載をする案としておりまして、この点は扱いについて御検討をお願いしておりました。実際にM1については、投与量は2,000 mg/kg体重で行われたものでございまして、〇〇、〇〇からは報告書に従うということで結構ですと。〇〇からも実際の投与量から考えると、2,500 mg/kgは違和感がありますが、報告書でもフローチャートに当てはめた旨が書かれており、この記載でよいと思いましたとコメントをいただいております。

一方、〇〇からは、M1については報告書の中のフローに従って、LD<sub>50</sub>、2,500超という結果が導かれておりますが、一方、M3については農水省のテストガイドラインに従って、2,000超。また、M25及びM28については、固定用量の2,000 mg/kg体重で死亡がなかったため、LD<sub>50</sub>は2,000超というような結果が出されておりますので、統一して代謝物M1についても実際に投与した投与量の2,000超という記載のほうがよいのではないかというコメントをいただいております。〇〇からも、ほかと同じく、2,000超という記載のほうがよいと思っておりますというコメントをいただいております。また、〇〇、〇〇からは、事務局案どおり、2,500超とするのであれば、脚注にこの代謝物M1だけ別基準で判断をしてある等のそういった旨の注釈があるとわかりやすいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。こういった記載がよろしいか御確認をいただければと思います。

また、〇〇から別途とコメントをいただいております。49ページのボックスの下のところですが、①として、原体混在物の投与量の記載がありませんといただいております。今回、表41の中で代謝物については、この後、食品健康影響評価のところでも暴露評価対象物質の検討等に用いるため、わかりやすいように投与量の記載をしておりますが、原体混在物については、ふだん特段書いていないというようなところもございまして、記載をしない案としております。記載ぶりについて御確認をいただければと思います。

また、②としまして、49ページの6行目の二重下線部ですが、見当付け試験の記載にしまして、雌1例ではないでしょうかとコメントをいただきまして、改めて報告書を確認しまして、300と2,000 mg/kg体重の用量で各1匹用いられていましたので、記載を1群雌1匹というふうに修正をしております。御確認をいただければと思います。

続きまして、50ページをお願いいたします。3行目から、ラットを用いた急性神経毒性試験です。こちらは結果としましては、いずれの投与群においても毒性影響が認められなかったもので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量2,000 mg/kg体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかったという記載案としております。

その下、【事務局より】としまして、3点御確認をお願いしておりました。まず、①として、2,000 mg/kg体重投与群の雄で認められた後肢握力増加及び200 mg/kg体重以上投与群の雌で認められた体温上昇については、有意差は認められますか、増加上昇の程度が軽度であると考えられ、いずれも投与15日のみに認められていることから毒性所見としない案としております。

また、②としまして、同じく2,000 mg/kg体重投与群の雄で認められた自発運動量減少について、まず、運動時間については、投与約2時間後の2回目及び6回目の測定で運動時間の減少が認められていますが、累積運動時間では有意差が認められず、また、雌では認められていないということ。運動回数については、投与1日の6回目測定で平均運動回数減少、投与8日に累積の運動回数増加が認められていますが、投与1日の累積運動回数及び投与8日の10分ごとの平均運動回数に有意差は認められず、累積運動回数については対照群の値が背景データの範囲を下回っていたことに起因して有意差がついたと考えられることから毒性所見としない案としております。

また、③として、2,000 mg/kg体重投与群の雄の2例で認められた神経軸索及び髄鞘の変性について、こちらは対照群の雌1例でも認められたものですが、試験に用いられたラットの系統及び週齢で認められる偶発的所見であるとの考察に基づいて、毒性所見としない案としておりました。

以上、3点について、〇〇、〇〇、〇〇は、いずれも事務局案に同意しますといただいております。また、〇〇からも①について、事務局案に同意します。②について、一過性の変化であり、毒性としないことに同意します。また、神経軸索の③に関しましても、軽微な変化とされており、毒性所見としないということでよいと思いますとコメントをいただいております。

51ページをお願いいたします。1行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験です。結果としましては、眼でごく軽微の刺激性が認められましたが、皮膚刺激性は認められず、また、皮膚感作性試験の結果は陰性でございました。

亜急性の前まで以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

薬理試験の部分は媒体について、いずれの先生方も事務局案どおりで結構ですということで、特にコメントはないかと思えます。原体の急性毒性試験に関しては、ちょっと記載の修正をさせていただきましたが、こちらも特に問題はないかと思えます。供試動物数も事務局案どおりで結構だと思えます。

代謝物の急性毒性試験について、今、事務局から説明がありましたように、代謝物M1については、投与量2,000 mg/kg体重ですが、報告書での評価は2,500超となっております。参照しているフローチャートがほかの試験と違うということで、そうなっているのですが、それに対して、私と〇〇はちょっと違和感があるけれども、報告書どおりでよいかなという回答をしておりますが、〇〇は2,000超のほうがよろしいのではないかというので、コメントをいただけますか。

〇 〇〇

ほかのM3とかM25の記載と統一したほうがよいかなと思ったのですがけれども、ただ、M1の評価がちょっと違うということに記載すれば、2,500でも結構です。

○ ○○

本日お休みの○○も2,500と記載するのであれば、脚注にその旨を記載したほうがよろしいかなというコメントだと思いますが、○○はいかがでしょうか。

○ ○○

この場合は抄録とかレポートを確認しまして、参照している引用のところが明らかだったので、このままのデータでいいかなと私は考えました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、報告書のほうでそのような形になっていますので、表のほうは2,500超として、○○のコメントにあるように、何らかのというか、参照しているガイドラインのフローチャートとがそうなっているということがわかるような記載にさせていただくというのはどうですか。

○ ○○

すみません、事務局から、まずお詫びをしてもよろしいでしょうか。今、関連する報告書を全部見たのですけれども、特にこのM1だけ特別な方法でやっているわけではなくて、OECDのガイドラインのフローに沿うと2,500があるけれども、農水にはなくて、たまたま参照しているものが違うだけで、どの試験でもOECDのガイドラインも農水のガイドラインも満たしているとステートしていましたので、ここで差をつけると、この後、実際に何が違うのだということを説明しかねるかなと思いました。事務局のほうで十分確認せず、先生方にお伺いした次第なのですけれども、2,000で死亡がなかったということで、もし2,000超としてもよろしいということであれば、そのように記載をさせていただけないかと思います。申しわけございません。

○ ○○

了解しました。特に構わないと思います。実際にやっている試験自体は、私も報告書を確認しましたがけれども、動物試験自体は同じことをやっていて、最後の判断のフローチャートだけが違うという事態ですので、ここは農水のガイドラインのフローチャートで判断して、2,000という扱いにさせていただければと思います。ほかの先生方はよろしいでしょうか。

では、次に進みたいと思います。ラットの急性毒性試験に関しましては、特に影響は認められなかったという事務局からについて、いずれの先生方も御同意ということですので、よろしいかと思います。刺激性、感作性に関しても特にコメントをいただいておりますので、亜急性毒性試験の部分の説明に進んでいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○ ○○

51ページをお願いいたします。9行目から亜急性毒性試験です。

まず、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の①でございます。こちらは認められた毒

性所見は表43のとおりです。表43ですが、5,000 ppm投与群の雌雄のところそれぞれ上から3行目ですが、「PLT及び」の後、またPLTと記載が重複しておりまして、こちらは〇〇からPCT、血小板濃度ということに御修正いただいております。また、それに関連して、この濃度というところは事務局で削除が漏れておりまして、あわせて削除をいただければと思います。

また、この試験では、FOBが行われておりますが、FOBでは検体投与による影響は認められなかったというものでございます。

52ページの8行目からの【事務局より】を御覧ください。まず、①としまして、3点御確認をお願いしておりました。

①として、2,500 ppm以上投与群の雌雄で認められたASTの増加につきまして、こちらは同投与群で心筋の変性壊死が認められており、肝毒性を示唆する変化ではないと考えられる旨の注釈を記載しております。また、あわせて雄における肝重量増加、小葉中心性好酸性肝細胞肥大について、適応性変化とする案としております。こちらは〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、いずれも事務局案でよいという旨のコメントをいただいております。〇〇からは、ほかの試験で筋由来であるLDH及びCK-mbも増加しており、肝毒性ではないということによいと考えますとコメントをいただいております。

また、【事務局より】の②をお願いいたします。雄における大腿四頭筋ミオパチーにつきまして、こちらは有意差はなく、用量相関性が不明確であったことから、毒性所見としない案としておりましたが、この試験で心筋及び骨格筋への影響が認められていることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

〇〇からは、投与の影響と思われるが、有意差はないので記載しなくてもよいと思います。〇〇からも、雄で頻度は約2倍となり、増加傾向はあるものの軽微であることから、毒性影響としなくてよいと考えますとコメントをいただいております。

〇〇からは、大腿四頭筋のミオパチーについては、雌雄とも対照群から認められており、事務局の判断どおり、毒性とする判断は難しいと思いますというコメントをいただいております。

一方、〇〇からは、大腿四頭筋も骨格筋の1つなので、有意差はないものの増加傾向は見られていますというコメントをいただいておりますので、こちらは扱いについて御検討をいただければと思います。

また、【事務局より】③としまして、この試験以降、各病理所見の詳細につきまして、報告書の中で、より具体的な記述がございましたので、それぞれ表の注釈に追記をする形としておりまして、いずれの先生方からも了解しましたという旨のコメントをいただいております。

また、〇〇から、もう一点コメントをいただいております。胸骨周囲や甲状腺周囲の筋肉に変化が出ているのは確かですが、この試験ではI型、II型、筋線維を意識して採取した試験ではないので、骨格筋の部位を分けて評価する意味はあまりないのではないでしょ



うか。胸骨周囲や甲状腺周囲の筋肉というところは、骨格筋としてまとめてよいのではないのでしょうか。もし記載が必要であれば、注釈にその細かいところを書いてはいかがでしょうかという御意見もあわせていただいておりますので、こちらも記載ぶり等、御確認をいただければと思います。

1点、表43の中ですけれども、2,500 ppm以上投与群の雄におけるクレアチニンの減少について、通常、増加を毒性とすることが多いと思いますが、この減少をそのまま毒性所見でよいかどうか御確認をいただければと思います。この試験の結果でございますが、2,500 ppm以上投与群の雌雄で心筋変性、壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられたという記載案としております。

続きまして、53ページに行ってください、2行目からラットの90日亜急性毒性試験の②でございます。こちらは所見については、表45のとおりです、事務局から1点御確認をお願いしておりました。2,500 ppm投与群の雌における単球数の増加についてです。個体別測定値は10例中2例を除いて、対照群の範囲内ですが、有意差が認められることから毒性所見とする案としておりまして、〇〇、〇〇、〇〇からは事務局案に同意しますといただいております。〇〇からは、有意なのは40日目のみであること。また、変化とした雄に比べて、雌での変化の程度が弱いことから、毒性所見としなくてよいのではないのでしょうかとコメントをいただいております。こちらも扱いについて御確認をいただければと思います。

この試験の結果ですが、2,500 ppm投与群の雌雄で心筋変性、炎症等が認められ、無毒性量は雌雄とも250 ppmであると考えられたという記載としております。

以上、ラットの90日間亜急性毒性試験①、②につきまして、総合評価をする案としておりまして、54ページの5～7行目のところですね。総合評価の案を書いております。無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられたという記載案でございます。

その下、9行目からマウスの90日間亜急性毒性試験の①でございます。毒性所見については、55ページの表47に示されているとおりでございます。

56ページの9行目から【事務局より】で3点御確認をお願いしておりました。まず、①として、500及び1,000 ppm投与群の雌における体重増加抑制について、対照群の投与前値が小さいことに起因して有意差がついたと考えられ、各週の体重に有意差がないことから、毒性所見としない案としております。

②としましては、5,000 ppm以上投与群の雄及び1,000 ppm以上投与群の雌で認められた肝グリコーゲン空胞化につきまして、用量相関性は認められておりませんが、雌雄とも肝細胞肥大が用量相関性に伴って顕著に認められているということ。被験物質投与による肝臓への影響が明らかであるとの考察に基づいて、毒性所見とする案としております。

3つ目としまして、雄の全投与群で認められたTGの減少につきまして、有意差がある低下であったことから毒性所見としましたが、用量相関性が不明確であることから扱いについて御検討をお願いしておりました。

以上、①～③につきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、いずれも事務局案でよいというコメントをいただいております。TG減少につきましては、〇〇から対照群の値に問題がある気がしますが、背景値なども示されておらず、毒性所見とすることで致し方ないと思えますとコメントをいただいております、また、〇〇からは体重、摂餌量に関係のない用量から見られており、程度も明らかなので、毒性変化ととることでよいと考えますというコメントをいただいております。

こちらの試験の結果としましては、54ページの17行目に戻っていただいて、500 ppm以上投与群の雄でTG減少等、1,000 ppm以上投与群の雌で肝グリコーゲン空胞化等が認められ、無毒性量は雄で500 ppm未満、雌で500 ppmであると考えられたという記載としております。

続きまして、56ページの11行目から、マウスの90日亜急性毒性試験の②が記載をしておりますが、こちらは評価書（案）を作成してから記載の修正等を行いましたので、机上配布資料2に基づいて御説明をいたします。

机上配布資料2と右肩に書かれた1枚両面がマウスの90日間亜急性毒性試験②となっております。こちらですが、発がん性試験の用量設定試験として実施されまして、血液生化学的検査等の試験項目がガイドラインを充足していないことから、参考資料とする扱いとしております。また、この試験については、腎臓について試験実施後に病理組織学的検査のピアレビューが行われております。

初めに、23行目からの【事務局より】を御覧ください。こちらは事前に事務局から、この試験で認められた慢性進行性腎症の扱いについて、御確認をお願いしておりました。一部、当初は事務局の確認不足と、ここの【事務局より】の記載の仕方がよくないところがございまして、初めにこの【事務局より】のところを御説明しますと、この慢性進行性腎症については、雄雌ともに認められておりました、ページをおめくりいただいて、裏面の真ん中辺りにまた【事務局より】として出てきますが、雌雄における慢性進行性腎症又は逆行性腎症の発生状況をまとめた表を御用意しておりました、この本試験と書かれたところを御覧いただければと思います。

本試験というのが、試験実施時のレポートに基づく結果でございます。雄では対照群と2,500 ppm投与群でそれぞれ慢性進行性腎症が合計4例、雌では250 ppm投与群までは合計2例で2,500 ppm投与群になると8例を認められているという結果でございます。当初、事務局よりで御確認をお願いした際に、この90日の試験結果について、ピアレビューの結果、慢性進行性腎症と逆行性腎症を分けたピアレビュー結果がございましたが、その点、事務局で確認が漏れておりました、一部そのマウスを用いた発がん性試験のピアレビュー結果に基づいて評価書本文15行目以降、二重下線部にしておりますが、記載する案としておりました。改めて報告書を確認いたしまして、2回ピアレビューが行われているのですが、ピアレビュー①、②ともに慢性進行性腎症と逆行性腎症を分けて、それぞれ確認が行われており、その結果を表の中に入れております。

ピアレビュー①のほうでは、雄では慢性進行性腎症が2,500 ppm投与群では4例、逆行性腎症が2例認められております。また、雌では、対照群では慢性進行性腎症が4例認められ、2,500 ppm投与群では、7例認められております。また、ピアレビューの2本目では、こちらは雄だけなのですけれども、2,500 ppm投与群で慢性進行性腎症のみが5例認められたというような結果となっております。

当初の事務局の確認が一部不足しておりまして、申し訳ございませんでした。その点を踏まえて、改めて御確認をいただきたいところですが、各先生からいただいたコメントを御紹介いたします。

〇〇からは、ピアレビューの結果は逆行性腎症なので毒性ではないという結論だと思いますが、というコメントをいただいております。

また、〇〇からは、慢性腎症に増悪傾向がないということ。逆行性腎障害や尿細管内沈着物は、慢性腎症と区別する必要があるのではないのでしょうかとコメントをいただいております。

〇〇からは、90日間亜急性毒性試験の慢性進行性腎症が投与期間の延長により顕在化し、78週間発がん性試験では、上行性の変化も伴っていたと言えれば、一元的な変化であれば、この記載でよいと思いましたが、両所見の関連が明確ではないなら、あえてこの時点で発がん性試験のピアレビューの情報を記載する必要はないのではないのでしょうか。この90日の試験では、雌のほうで慢性進行性腎症が増えているということが気になりますとコメントをいただいております。

〇〇からは、本文中の網かけのところですね。14～15行目に2,500 ppm投与群における慢性進行性腎症について、病変の増悪が認められなかったというピアレビューの結果に基づいた記載としておりますが、この部分について軽微から軽度の割合が雌の2,500 ppm投与群で増加しているのを削除してはどうでしょうかというところをいただいております。また、二重下線部については、推測なので削除をしてはどうでしょうかといただいております。こちらは先ほど御説明をしたとおり、実際にこの90日間のほうでもピアレビュー結果が出ているので、あわせて御確認をいただければと思います。

話が前後して申し訳ないのですけれども、本文中に戻っていただいて、11行目からのところですが、この2,500 ppm投与群の雌で認められた慢性進行性腎症については、ピアレビューにおいて、腎臓における尿細管変性/壊死であるとか、有糸分裂像の増加は認められず、病変の増悪は認められなかったという結果となっております。記載ぶり等もあわせて御確認をいただければと思います。なお、机上配布資料2の1枚めくっていただいた後に、それぞれピアレビューの①、②の報告書から該当部分を抜粋で添付させていただいております。あわせて御確認をいただければと思います。

評価書本体にお戻りいただいて、58ページをお願いいたします。58ページの2行目から、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の①でございます。こちらは10 mg/kg体重/日投与群の雄で骨格筋衛星細胞増生であるとか、筋線維の変性、坐骨神経線維変性等が認められた

というもので、〇〇から5行目のところ、雄の後に「1例」という御修文をいただいております。雌では、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったもので、無毒性量は雄で2 mg/kg体重/日、雌が本試験の最高用量である10 mg/kg体重/日という記載案としております。

また、その下の12行目からですが、①の補足試験としまして、2本目の試験が行われております。毒性所見の再現性を確認することを目的として行われたもので、高用量の15 mg/kg体重/日を投与した試験となっております。結果は表49のとおりでございます。こちらは15 mg/kg体重/日投与群の雌雄で坐骨神経の軸索/髄鞘変性が認められたというものです。

ページをおめくりいただいて、59ページの5行目からの【事務局より】を御覧ください。この試験につきまして、2点御確認をお願いしておりました。まず、投与群の雄1例で認められた立ち上がり回数の減少につきまして、対照群でも認められておりますが、一般状態の観察で認められた後肢の不具合、位置異常であるとか、骨格筋に関する病理所見と関連すると考えられましたので、毒性所見とする案としております。また、雌雄での瞳孔径異常、瞳孔反射低下につきまして、投与群のみで認められており、毒性所見とする案としておりましたが、散発的な発生でしたので、扱いについて御検討をお願いしておりました。

以上、2点につきまして、〇〇、〇〇、〇〇、いずれも毒性所見とする案でよいとコメントをいただいております。また、〇〇からも、①については骨格筋への影響が見られており、毒性とすることに同意します。②については、投与13週で見られた変化であり、毒性とすることによいと思えますというコメントをそれぞれいただいております。

このイヌの90日の試験①、②につきましても、総合評価とする案としておまして、7行目、8行目の部分に記載をしております。無毒性量は雄で2 mg/kg体重/日、雌で10 mg/kg体重/日であると考えられたという記載としております。

その下、10行目からラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験です。こちらは結果としましては、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったというもので、亜急性神経毒性は認められなかったというものでございます。事務局から2点、2,500 ppm投与群の雄の体重増加抑制、また、2,500 ppm投与群の雌における自発運動量減少の扱いについて、いずれも検体投与の影響としない案としておりましたが、先生方に御確認をお願いしており、いずれの先生方からも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。

60ページ、9行目からはラットの28日間亜急性経皮毒性試験です。こちらは1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で心筋変性炎症、雄で処理皮膚部位に筋線維変性炎症が認められており、無毒性量は雌雄とも100 mg/kg体重/日とする案としております。

また、その下の17行目からですが、ラットを用いた亜急性吸入毒性試験が行われております。19行目の部分、〇〇から「鼻部暴露」という言葉を補っていただいております。

試験結果については、61ページですが、いずれの暴露群でも毒性影響は認められなかったというものでございます。

その下、6行目からは代謝物M1を用いた14日間の亜急性毒性試験、13行目からは代謝物M3を用いた、同じく14日間の亜急性毒性試験が行われておりますが、両試験とも、いずれの投与群でも毒性影響が認められなかったという結果でございます。

亜急性については以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、1つつつ行きたいと思います。まず、初めに51ページからのラットの90日試験ですが、事務局からの1つ目は、いずれの先生方も同意ということですね。ASTの増加については肝毒性のものではなくて、心筋の壊死等に基づくものであろうと。②のところは、大腿四頭筋のミオパチーの取り扱いについて、○○は有意差がないものの増加傾向は見られていますというコメントですが、これは表中にも記載をしたほうがよろしいということでしょうか。

○ ○○

有意差はないので、表中には要らないと思いますけれども、そういった増加傾向があったということだけの確認です。

○ ○○

ありがとうございます。

増加傾向はあるものの、なかなか毒性と判断するのは難しいといった意見が○○。

○○もそのようなお考えかなと思うのですけれども、コメントをいただけたらと思います。

○ ○○

レポートにもありましたとおりですが、ここにも書かせていただきましたけれども、やはり軽微な変化であって、例数は若干増えてはいますが、毒性ととるには至らないのではないかなと考えました。

○ ○○

ありがとうございます。ということで、こちらについても事務局案どおりということで、扱いについて御検討くださいですけれども、記載はしないということでよろしく申し上げます。

③のところ、表の注釈ですね。骨格筋ミオパチー、心筋変性壊死に関しての注釈を入れました。これに関しては、いずれの先生方も御同意ということなので、これでよろしいかと思えます。

○○から、胸骨周囲や甲状腺周囲の骨格筋ミオパチーと表中にあるものの、そこまで限定しないでまとめて骨格筋ミオパチーでいいのではないかなというような意見だと思うのですけれども、この点について、本日は○○がお休みですが、○○はどう考えますか。

○ ○○

採取部位、観察部位としては、骨格筋ではなくくれるとは思っています。ただ、レポートに

関しては分けていたので、そこをあえて1つにする必要はないかなということでコメントはしなかった次第です。

○ ○○

ありがとうございます。では、今の事務局案どおりの記載のままとさせていただきたいと思います。

次の試験ですね。90日の亜急性ラットの2本目の試験ですが、こちらについては2,500 ppm群の雌での単球増加について、私と○○と○○は事務局案どおり記載するということがよろしいという意見だと思いますが、○○は変化としなくてもよいと考えますということですが、これもコメントをいただけたらと思います。

○ ○○

これもコメントに書かせていただいたとおりですが、10例中2例ということと一過性というか、発現をしている時期が割と限られているということと、程度が弱かったのだというコメントはしましたけれども、当然、毒性ととるという考えも理解はできますので、ほかの先生方が毒性ととられるのであれば、別にそこをあえて否定する根拠はありません。

○ ○○

ありがとうございます。雄のほうでも見られている所見ですし、同じ傾向があったということがわかるように、ここは記載をしておくことにしたいと思います。

90日のラットの無毒性量については、総合評価という案になっていますが、これについては、先生方は御同意ということによろしいでしょうか。○○もよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ということで、無毒性量については、総合評価で500 ppmということによろしいかと思えます。

(3) マウスの90日試験に関しましては、事務局から3点の質問が出されていて、いずれに関しても、先生方は御同意ということですね。特に意見はないということで、事務局案どおりで結構だと思います。

(4) のマウスの90日の②の試験ですね。こちらは参考資料となっていますが、こちらの試験で認められた慢性進行性腎症の扱いというか記載ぶりの部分について、先ほど机上配布資料2のほうで、この試験に関してはピアレビューが実施されていて、そのピアレビューの結果が机上配布資料2のほうで示されているということですが、これはピアレビューの結果を見ると、結局、慢性進行性腎症はほとんど増悪はしていないということですかね。○○、コメントをいただけたらと思います。

○ ○○

初めに私がコメントをしてしまったCPNに関しましては、オリジナルのデータを見たときに、やはり雌でも上がっているということは、何かしら化学物質で影響が出ているので

はないかという観点でコメントを入れました。ただ、ピアレビューをしてみると、全てグレードがそろってしまって、コントロールでも4例をとっているような変化、そのくらいのことなのかなと考えますと、慢性腎症を毒性ととるには至らない状況なのかなと推察をした次第です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局のほうで発がん性試験のほうのピアレビューの情報を文章として入れていただいて、発がん性試験のほうのピアレビューは後ほど出てきますが、慢性進行性腎症が認められて、逆行性の腎症が含まれていたというのが、そのピアレビューの結果ですが、この90日の試験のピアレビューでは、1回目では逆行性腎症は2例となっていますが、雄ですね。2回目のほうでは、それがなかったということになって、結局、逆行性腎症があるとまでは言えないような状態だったのかなという気がしますが、このあたりは、○○はどうでしょうか。

○ ○○

ピアレビューの結果を見ると、両方の腎症があるとは言えないと思います。したがって、ここの下線のところも、そういった所見がないと判断をすれば、削除でいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。今のようなコメントで、今の評価書（案）、事務局案の二重下線の部分ですね。もしかしたら、ここには記載は要らないのではないかという意見ですけども、○○はどうでしょうか。

○ ○○

これもまたコメントに書かせていただいたのですけれども、やはり90日間から、さらに78週に実験期間が延びることによって、この変化というのは多分、尿路障害とか閉塞的な変化というのがはっきりしたということではあると思うのですが、あえて90日というところに、ここまで記載する必要はないのではないかなと私は考えました。

○ ○○

ありがとうございます。もともと事務局案に記載してある、この二重下線の部分は発がん性試験のほうのピアレビューの情報ですので、発がん性試験のほうにはもっと詳しく記載をされておりますので、ここでは記載は要らないという形にしたいと思います。今のグレーになっている増悪が認められなかったという部分は、ピアレビューの結果、増悪が認められなかったというのは、それが正しいということになると思いますので、二重下線部分だけを削除して、それ以前の部分はそのままという形にしたいと思います。それよろしいでしょうか。

ありがとうございます。どうぞ。

○ ○○

本剤は尿系に非常に排泄も高いということが最初に言われていたので、少し丁寧に、非常に高用量で、恐らく飽和したような用量のことだからということはあるのですが、その後には腫瘍ということも出てくるので、少し丁寧に記載をしていただいたほうがいいのかなと思います。ただ、ピアレビューでこうだったというのはいいのですけれども、逆行性腎症は、私は最初はオブストラクティブと混乱していたのですが、どうもいわゆる腎盂腎炎ですね。閉塞してしまった腎盂腎炎だということがレポートに、1つの亜系だということで書いてあったのですけれども、それについても増えていると思わなくてよいということになるのでしょうか。

○ ○○

この試験に関しては、ピアレビューの結果では、多分増えているとはみえないです。1回目のピアレビューと2回目のピアレビューと何か値が違うのですけれども、○○はどうでしょうか。

○ ○○

確かにピアレビューの1回目のデータとかを見ると、あれと思ったのですけれども、2回目のピアレビューを見ると、むしろグレードが下がってしまっているようなところもあって非常に微妙だったので、あまりコメントができないかなと思った次第です。

○ ○○

そういたしましたらば、今回、机上配布資料2で事務局が作ってくれた、これもきちんと載せて、なので、こう判断したと。これがないと、判断基準がわからないですね。別に私は権威主義ではないですけれども、やはりかなり毒性病理学の分野で腎臓の専門家だけがピアレビューになっているというのも、このピアレビューのリストからは質的には信頼できるという感じもある。もしそうだとすれば、ただ、オリジナルでは、そういうふうにスタディーパソロジストが思ったので、そうでないということを試験が1回閉まった後にピアレビューをしているということについては、少し丁寧に記載をしていただいたほうが読み手にはわかりやすいのではないかと。この専門調査会がどう御判断されたかということがわかりやすいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

この表を載せるのはいい案というか、よろしいかと思うのですが、あくまでもこれは参考資料ということもありますし、発がん性試験のほうのピアレビューのところで詳しい記載があるということも考えると、この試験からあまり無理やり細かいことを議論するよりは、そちらの発がん性試験の結果の部分で議論をしてあるというほうがよろしいのではないかなという気はするのですが、先生はいかがでしょう。

○ ○○

私は根拠としては、このピアレビューのデータも踏まえて、テーブルはつくっておいたほうがいいかなとは思いますが。そこから今回の例えばレトログレード、ネフロパチーのほ



うはとらなかったということが読みとれるのではないかなと。残したほうがいいかなと思います。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

専門外が口を挟んで恐縮なのですがすけれども、このマウスの2つ目の試験を参考資料としなければいけないのでしょうか。評価資料でも私は十分いけるのではないかと思うのです。事務局から参考資料にしたけれども、いいですかというお尋ねがなかったから、皆さんはそこをスルーされたということはありませんか。血液検査も一応やっているけれども、ガイドラインの項目を満足していないから参考資料にしましたと下に書いてあるけれども、これだって腎臓に関して、ピアレビューを必死に申請者としてはやっていますよね。それだけ彼らはこの試験に対して、すごく真剣に内容について対応をしているので、評価資料にしてさしあげてもいいのではないかなと思ったものですから、口を挟んでみました。御検討いただければ幸いです。

○ ○○

今そのようなコメントがありました、いかがでしょうか。これは参考資料とするというのが事務局案ですが、今あえてというか聞けなかったですけれども、評価資料として採用するというのは、○○はどうお考えですか。

○ ○○

GLPでやられているということからしても、特にこのピアレビューのところ重要になってくるのであれば、おっしゃられるとおりで、参考資料でなくて、当然引用するしっかりした資料として扱ってもいいのかなとは思いますが。

○ ○○

○○はどうでしょうか。

○ ○○

私も同意見です。

○ ○○

先生方が同意ということですので、この試験に関しても参考資料ではなく、脚注を残すかどうかは検討いただきたいですけれども、要するに評価資料とはしたけれども、そういう限定はあるのだよということは脚注に残したほうがいいかもしれないですが、評価資料として、腎臓の所見について、もうちょっと詳しく書くのですかね。先ほどのテーブルに関しては載せていただくという形にしたいと思います。書きぶりについてはどうでしょうか。今の二重下線の部分はあくまでも発がん性試験のほうの話ですので、それは削除でよろしいと思うのですが、それ以前の部分をどこまで記載をするかということですね。

○ ○○

御参考までですけれども、机上配布資料2の最初のページの15行目まではいいのですよ

ね。ここのところですよ。ですから、ピアレビューの結果より、これらは毒性としないとした判断を専門調査会としては支持した、みたいなことを今までは書いていたのではないかと思うのです。この専門調査会の判断をここに書いていただかないと、読み手にはわからないので、御判断を入れていただくということになるのではないかと思います。

○ ○○

了解しました、というか、よろしいかと思います。ピアレビューの結果で、慢性進行性腎症の増悪が認められなかったことに関しては記載がされていますので、逆行性腎症に関しては、結局、1回目のピアレビューでは認められたものの、最終的には認められなかったということも、それでよろしいですね。というようなことを記載してもらって、この判断は同意ということにさせていただきたいと思いますが、そんな感じでどうでしょうか。

○ ○○

確認なのですけれども、評価資料とされたということですので、どの用量でどの毒性所見が出たかを明確にするということで、まず、慢性腎症については、雌で増悪化はしていないけれども、例数が増えているので、これは毒性影響でよろしいでしょうか。

○ ○○

毒性影響とするのは、オリジナルのデータだと見逃せないと思ったのですが、今、軽微なものが、例数が変わるくらい、4例をコントロールでもとってしまっているくらいの変化なので、逆に毒性というのは難しいかなと私は考えます。

○ ○○

例数は増えたけれども、ピアレビューの結果、増悪化が認められなかったので、毒性影響ではないと考えられたというのでよろしいですか。

○ ○○

例数が増えたのは、もともとの本試験の評価では、2例が8例になっていて、しかも、そのうち3例は増悪しているのです。この状態では明らかに毒性になります。けれども、ピアレビューの結果は4例が7例で両方軽微。このピアレビューの結果は、もともと影響ではないのです。これを毒性とするわけには、さすがにいかないですよ。

○ ○○

それと逆行性の腎症も毒性所見としないということですね。無毒性量が影響なし。

○ ○○

この試験の検査をされた範囲では、影響なしということになるかと思います。だから、今、書いてある机上配布の②の試験の11行目から病理組織学的検査において云々かんぬんは、これは本試験で実施された病理組織学的検査においては、と入れておいて、そこに書いてあるのは、本試験での評価がまず書いてありますので、ピアレビューにおいてと次になっていますので、ピアレビューのほうでは増加は認められず、増悪も認められなかったことから毒性と判断されないということでしょうか。

逆行性腎症に関しても、1度目のピアレビューで、2度目のピアレビューでと書くかど

うかはわかりませんが、最終的には、この試験では認められなかったという形でよろしいのではないかとと思いますが、〇〇はどうでしょうか。

〇 〇〇

それで結構です。

〇 〇〇

記載ぶりについては、後ほど毒性関係の先生方と共有して最終化したいとは思いますが、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。それと、もう一点だけ。マウス①では、500 ppm、一番下の用量で影響が出ていて、無毒性量はとれていないのですが、②の試験はトリグリセリドを計っていないとか、検査項目に限界があるので、これらは総合評価はしないということでもよろしいですか。

〇 〇〇

そうです。先ほど脚注の部分は、試験の評価項目が限定的なのは残していただきたいと言ったのはそういうことです。先生方、よろしいですか。

〇〇もそんな感じでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

それでは、先に進みたいと思います。(5)ですね。イヌの90日亜急性毒性試験は先生方から特にコメントをいただけていないですが、10 mg/kgの投与群でいろいろ認められています、これはいずれも雄1例、同じ動物で認められたものですので、雄1例と記載を入れさせていただきます。

それに対して、(6)90日イヌの補足試験として、15 mg/kg体重で実施されていますが、15まで上げるといろいろ認められたというような結果かと思えます。

59ページのほうで【事務局より】で、これも雄1例ですが、立ち上がり回数の減少だとか、雌雄で瞳孔径の異常だとかが認められたことについては、いずれの先生方もこれは毒性と判断するというのでよろしいだろうということでコメントをいただいています。先生方、何か追加でコメントはありますか。

〇 〇〇

全体の毒性のプロファイルを先生方に考えていただく際に、代謝から始まったのですが、比較的げっ歯類は高用量で毒性が起きていて、例えば心筋変性とか最初はぞつとしたのですが、対照群にも結構同じような変化があるような、いわゆる自然発生で出るような変化の増、ちょっとそれは頻度が増えている程度で、あまり激しい変化ではないのです。骨格筋も全身に出ているような、そういった重い有害症とはちょっと違うパターンなのかもしれませんが、イヌだけはどうも出てくるのが神経の影響ですので、それも動態学的に飽和をしたよりも、ずっと低いようなところで出てくるというようなことを先生方、少し

頭の隅に置いていただきながら、毒性評価をしていただけるとありがたいかなというように思っております。よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。どの動物が人に一番近いかというのは全くわかりませんが、出てくる、みられている所見は非常に種差があって、ある意味、おもしろいという言い方はよくないと思うのですが、非常に興味深いものであるのは確かだと思います。イヌに関しては、恐らく（５）の試験で認められた１例の変化も影響だったのではないかと、事務局案では総合評価として、雄は2 mg/kg体重、雌のほうは10という形ですが、これに関しても先生方は御同意ということですのでよろしいでしょうか。○○もいいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それでは、次は（７）です。90日間の亜急性神経毒性です。先ほどイヌでは神経に障るような影響が認められていますが、こちらはラットでは、それに関連するような影響は認められず、特に影響はなかった。最高用量の2,500 ppmがこの試験の無毒性量であるということで、これについては先生方のいずれも同意ということなので、追加のコメント等はありませんか。○○、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

この後、経皮毒性、吸入毒性は暴露形態を鼻部暴露と追加させていただきました。恐らく気化しないものなのでしょうね。基本ダストで暴露、吸入されています。

代謝物に関しては、M1とM3について、14日の亜急性毒性試験が実施されて、特に毒性は認められないということで、そのあたりは特にコメントをいただけていないので、事務局案どおりでよろしいかと思えます。

では、慢性毒性試験の部分の説明をお願いします。

○ ○○

61ページをお願いいたします。21行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

（１）として、ラットの1年間慢性毒性試験でございます。所見については、表52のとおりでして、62ページの9行目からにあるとおり、事務局から2,000 ppm投与群の雌で認められた腎臓の絶対及び比重量増加について、扱いの御検討をお願いしておりました。こちらは有意差はありませんが、用量相関性に伴って増加をしていることから、毒性所見とする案としておりましたが、いずれの毒性の先生方からも毒性学的意義はないのではないかと、このような旨のコメントをいただきまして、表52の中、事務局で削除の修正を行っております。

こちらは試験結果については、1,000 ppm以上投与群の雄で膀胱粘膜上皮過形成等、雌で心筋症が認められて、無毒性量は雌雄とも50 ppmというような記載案としております。

62ページ、11行目から、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。こちらは心電図検査が行われたというものでございます。その結果は、検体投与の影響は認められておりません。毒性所見については、表53のとおりでございます。10 mg/kg体重/日投与群の雌雄で坐骨神経及び脊髄軸索/髄鞘変性等が認められたという結果でございます。

63ページ、8行目から、ラットの2年間発がん性試験でございます。こちらについても試験実施後、膀胱及び腎臓について病理組織学的検査のピアレビューが行われたというものでございます。毒性試験は非腫瘍性病変については表55、腫瘍性病変の発生頻度については表56に示しているとおりでございます。腫瘍性病変としましては、1,000 ppm以上投与群の雄で膀胱移行上皮細胞乳頭腫の発生頻度増加傾向、また、2,000 ppm投与群の雌で副腎の褐色細胞腫の発生頻度増加がそれぞれ認められております。甲状腺ろ胞細胞腺腫、また、乳腺腺がん及び副腎皮質腺腫の発生頻度増加傾向が認められておりますが、それぞれ試験実施施設における背景データの範囲内でございますので、検体投与による影響とは考えられなかったとする案としております。

この試験に関しまして、事務局から3点御確認をお願いしておりました。65ページをお願いいたします。まず、①としまして、2,000 ppm投与群の雄で認められた、陰茎からの赤色分泌物につきまして、所見名を血尿とする案としております。②としまして、2,000 ppm投与群の雌で認められた副腎褐色細胞腫の発生頻度増加につきまして、毒性所見とする案としております。また、ピアレビュー結果については、表56の注釈に記載する案としております。

以上、3点につきまして、いずれの毒性の先生方からも事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。

表56の腫瘍性病変の発生頻度に関しまして、膀胱の移行上皮細胞がん、1,000 ppm投与群で1例認められております。こちらについて、ピアレビュー結果を65ページの6行目からの注釈のbというところに記載をしております。こちらはピアレビューにおきまして、乳頭症及び乳頭腫を伴った形質であるとの再判断がされております。食品安全委員会農薬専門調査会は、この結論が妥当であると判断したという記載案としております。

本試験の結果でございますが、1,000 ppm以上投与群の雌雄で心筋症等が認められ、無毒性量は雌雄とも50 ppmとする案としております。

続きまして、65ページ、14行目からマウスの78週間発がん性試験でございます。こちらについても試験実施後に腎臓について、先ほどの90日の試験と同様にピアレビューが2回行われております。毒性所見については表58、人尿細管上皮過形成及び尿細管腺腫の発生頻度については表59のとおりでございます。

初めに67ページの【事務局より】を御確認ください。こちらでも3点御確認をお願いしておりまして、まず、①としまして、2,000/500 ppm投与群の雌で認められた子宮重量減少

につきまして、有意差がありまして、減少の程度が大きいことから所見とする案としておりましたが、同投与群で子宮嚢胞状内膜過形成の発生頻度減少及び程度の低下が認められておりまして、子宮重量減少はそれに関連するものと考察がされておりましたので、扱いについて御確認をお願いしておりました。

こちらにつきましては、いずれの毒性の先生方からも事務局案どおり、投与による影響としてよいと思いますという旨のコメントをいただいております。〇〇からは嚢胞状内膜過形成の発生頻度は高用量に限らず、低及び中間用量でも減少していますが、子宮の重量減少は高用量のみで明らかなので、毒性としてよいと考えますというコメントをいただいております。

また、【事務局より】の②としまして、最高用量の雄で認められた腎尿細管上皮過形成の所見の程度ですね。こちらは表59に記載をしておりますが、こちらは報告書を参照しております。この点はいずれの先生方からも御同意をいただいております。また、③としまして、最高用量群の雌雄での慢性進行性腎症につきまして、ピアレビューの結果、この慢性進行性腎症自体の発生頻度の増加は認められず、逆行性腎症の発生頻度増加が認められております。このことから評価書案では、表58-1のところですが、逆行性腎症を毒性所見として記載する案としております。

〇〇からは、逆行性腎症だから毒性ではないというのがピアレビューの結論ではないでしょうかとコメントをいただいております。また、〇〇、〇〇、〇〇からは、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。

ページにお戻りいただきまして、66ページの8行目の部分を御覧ください。腫瘍性病変として、最高用量の雄で腎尿細管腺腫の発生頻度増加傾向が認められまして、その頻度は試験実施施設の背景データを上回っているものでございました。しかしながら、ピアレビューにおきまして、腎臓での尿細管変性/壊死、有糸分裂像の増加は認められず、腎髄質内層上部尿細管で認められた沈殿物に起因した逆行性腎症が認められているということ。また、腫瘍発生頻度に有意差はなく、用量相関性が不明確であること。また、腎尿細管上皮過形成は前がん病変ではないとのピアレビュー結果が出ているということから、本試験で認められた腎尿細管腺腫は自然発生性であり、検体投与による影響ではないと結論が出されております。評価書案では、このピアレビュー結果を支持して、この結論は妥当であると判断したという記載案としております。

この試験の結果でございますが、2,000/1,000 ppm投与群の雄及び2,000/500 ppm投与群の雌で坐骨神経、脊髄、三叉神経、軸索/髄鞘変性等が認められており、無毒性量は雌雄とも150 ppmであると考えられたという案としております。

また、〇〇から、この66ページの15行目、16行目の二重下線部の部分につきまして、記載を検体投与による影響ではないと考えられたという修文ではどうでしょうかというコメントもいただいております。扱いについて御確認をいただければと思います。

慢性毒性、発がん性については以上となります。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

1つずつ行きたいと思います。61ページのまず初めにラットの1年間の慢性毒性試験に関しまして、腎臓の絶対比重量の増加が当初、事務局では毒性としておりましたが、これに関しては、いずれの先生方も毒性の異議はないだろうということで、削除でよろしいかと思えます。先生方は特にコメントはよろしいですね。○○もよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

次に(2)1年間の慢性毒性試験、イヌでの試験です。こちらでは、四肢の歩行異常などが認められております。先生方からは特にコメント等はいただけていないのですが、よろしいでしょうか。○○もよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

(3)2年間の発がん性毒性試験、ラットです。こちらでは心筋症。ラットでは心筋症はいずれの試験でも認められており、腫瘍性病変に関しては移行性上皮の乳頭腫が認められているというような状態です。

事務局から、陰茎からの赤色分泌物について血尿ということで、先生方から同意。その他に2つほどコメントが事務局からありますが、いずれも同意ということになっております。特に先生方からコメント等はありませんか。○○。

○ ○○

このとおりでいいと思います。膀胱の変化に関しては、この後、メカニズム解明試験もありまして、物理学的な影響が示されていますので、この扱いでいいかと思いました。

○ ○○

○○はどうでしょうか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

この物質は高用量で投与すると、マウスもそうですけれども、多分何か結晶性のものが、このもの自体なのか、今この試験のピアレビューの結果、カルシウムを多く含む血液成分と書いていますから、いわゆるカルシウムが結晶化してくるのか、ちょっとその辺はわからないですけれども、何かそういうようなものができて、それが膀胱にたまるのか、腎臓にたまるのかみたいな、それで毒性が出てくる場所が違ったりということは考えられますが、それはあくまでも私のスペキュレーションですけれども、そんなふうに見えるという

ことです。

次に（４）のマウスの試験です。こちらに関してはマウスですので、腎臓の尿細管上皮過形成が雄で特に認められております。事務局のほうから、雌の高用量で認められた子宮重量の減少に関して、毒性としましたということについては、いずれの先生方からも御同意ということです。

②腎尿細管上皮過形成の所見の程度については、表59に示されておりますが、これは報告書の内容を記載していただいて、いずれの先生方も確認いたしましたということですので。

③最高用量で認められた慢性進行性腎症について、これについてのピアレビューが実施されて、ピアレビューの結果では慢性進行性腎症自体の増加、増悪は認められず、逆行性もしくは上行性の腎症であったということで、それについてはよろしいのですけれども、私のコメントは逆行性、上行性の腎症なので、毒性ではないというのがピアレビューの結論なのではないかと思っていて、その表58の1と2にその所見が入っているのはおかしいのではないかと思ったのですけれども、どうですか。〇〇。

〇 〇〇

この場合は、やはり78週間経って明らかに析出物が影響するほどのものになったというところでは、それに波及した所見が明らかですので、毒性だと捉えるべきではないかと私は考えました。

〇 〇〇

二次的でも毒性ですか。

〇 〇〇

原因はさておき、物質投与によって、そこに析出というか沈着するということはわかっていますので、慢性投与したときには、そういう所見に至るといえるのはセカンダリーとはいえ、毒性ととらざるを得ないのかなと考えます。

〇 〇〇

わかりました。

〇〇はどうでしょうか。

〇 〇〇

私も同意見です。

〇 〇〇

では、よろしいです。あくまでも二次的にそれが出たとしても、投与の影響だということなのでしょうけれども、〇〇はどうですか。

〇 〇〇

先生方の御判断なのですけれども、その後にメカニズム試験等も出るので、私たちが評価するのは残留農薬として、人々がこれを食べたときに発がんというのは、皆さんが農薬イコール発がん性があるみたいなことを結構おっしゃる方も多いので、そこは丁寧に書いていただくということが大切だろうと思っていまして、むしろこのようなキネティクスで



も、ほぼ700と言ったら、ラットにおいては飽和をしていますよね。非常に高用量ではあるがとか、ハザードアイデンティフィケーションとしては、これは二次的であっても毒性だろうと。ただ、これを毒性評価として、ヒトへどうかと考えたときは、ヒトが暴露されるということを思うと、非常にこれは高用量ではないかと。2段階に分けて、お手数ですけども、何らかの形で記載をしていただく必要があるのではないかなというように思っています。

例えば $\alpha_{2u}$ -グロブリンのように明らかであるような場合は、そのところでNOAELのところに跳ねてくるかもしれないのですが、そうでないような場合は、全てのMOAがわかっていないので、まず、げっ歯類ではどうだったか。次のステップとして最後の毒性評価としてどう考えるかということを書き込んでいただくということなのかなというように思うのですが、いかがでしょうか。ですから、この場合はとりあえず毒性とされるというのは毒性とされる。あとはメカニズム試験の結果として、そのことを高用量であるということを、どう折り込むかということを書き込んでいただくとありがたいかなと私は思います。

○ ○○

それをこちらに書くのですか。メカニズム試験。

○ ○○

ずっと読むと、事務局が鉤括弧で記載してくれたところがあるので、そのところでもよろしいのではないかと。

○ ○○

その他の試験の「腎尿細管腺腫の発生機序検討試験のまとめ」の部分です。

○ ○○

了解しました。それであればよろしいです。そちらについては総合の部分でもう一回議論ということで、この試験に関してはもう一点です。

○○から、66ページの二重下線の部分、事務局案では、ピアレビューでは検体投与による影響ではないと結論されたというまとめにして、食品安全委員会はこれを妥当であると判断したという流れにしていますが、○○から、これをダイレクトに検体投与による影響ではないと考えられたとしてはどうかということだと思っておりますけれども、○○、説明をいただけたらと思います。

○ ○○

書きぶりのことなのではございますけれども、恐らく自然発生だということには同意するのですが、とはいえ、腎臓というのは標的臓器でもあるし、過形成もあることから、結論というふうに言うのはちょっと強過ぎで、考えられたくらいに書いておいたほうがよいのではと思って、そう提案いたしました。

以上です。

○ ○○

ただ、この結論はどちらかと言うと、ピアレビューの結論で、こちらで勝手に弱めるものではないですよ。

○ ○○

あくまで判断するのは食品安全委員会のほうなので、食品安全委員会としては考えられたいくらいでとどめたほうが無難ではないかと思った次第です。

○ ○○

○○はどうでしょうか。

○ ○○

部会として、この一連の下りがピアレビューを反映して、自然発生性のものであるということに落とし込んだというところを支持したわけだと思うのです。ということであれば、そのピアレビューを支持したという立ち位置で書くという書き方でいいのかなと私は考えました。

○ ○○

私も何かそういうことかなと。ピアレビューの結果を妥当と考えたというのが、この結論はその部分なのかなと思ったのですけれども、どうですか。○○。

ちなみにこれは事務局に聞きますけれども、どれくらいケースがあるのかはわかりませんが、こういったピアレビューの判断を持ってくる場合というのは、この記載よりは通常によくされているような記載ぶりですか。

○ ○○

どちらもあったと思います。この一つ一つ書かれていることについて、調査会で納得ということであれば、調査会の意見として書いていただく場合もあるかと思いますが、ケース・バイ・ケースになっているかと思います

○ ○○

その後ろのほうにあるメカニズム試験の87ページの中段にあるところでは、検体投与による影響ではないと考えられたということなので、ピアレビューとメカニズム試験をあわせると考えられたいくらいでよいのかなという意見です。

○ ○○

どうでしょう、○○。

○ ○○

おっしゃっていることはわかるのですが、やはり今回、ピアレビューの結果のウエートが非常に高く、この判断に至ったのかなと私は思ったものですから、この記載ぶりを支持しようかと考えている次第です。

○ ○○

はい。

○ ○○

ピアレビューを支持する、支持しないは先生方の御判断なのですけれども、今までの農

薬専門調査会とピアレビューの考え方が大分違うところがあるので、そこだけはクリアにしておかないといけないのかなど。1点目は、66ページの13行目にある尿細管上皮過形成は前がん病変ではないというのは、ピアレビューの考え方ですよね。これはただ、次の67ページの表59の下を見ますと、これは検体投与による調節的な細胞障害、これは傷害のほうにしておいてください。この場合はこざとへんではなくて、にんべんのほうだと思います。

前がん病変ではないということは、直接的なというのが重要なのかどうか。今まで農薬専門調査会はそういった過形成の一部は、腫瘍に行く前がん病変だろうというようにほとんどの場合、捉えて評価をしてきたので、このケースにおける前がん病変、尿細管の過形成をなぜ前がん病変としなかったとしたピアレビュー結果を支持したかはきっちり書き込んでおかないと、これは読んだ方にわからない。この前がん病変が腫瘍でないことは理解できます。前がん病変が幾ら増えたって腫瘍が増えなければ、これは発がん性はなしでいいのですけれども、この過形成を何で前がん病変にしなかったかということも脚注にでも丁寧に書き込まないと、今までのげっ歯類の発がん性の評価と少し違ってしまわないかということ懸念しているのですが、先生方はいかがでしょう。

○ ○○

○○。

○ ○○

確かに通常の腎臓発がん物質とは全く違って、物理学的な影響があって、それに対する反応でこういった所見が出るのだよという。病理発生だと思うのですが、その情報がピアレビューも含めて、あるいはこの後のメカニズム解析実験も含めて、理解できたというところに至ると思うので、この試験の場所に書くか、最終的な総合的に書くかというところは別として、もちろん書いたほうがいいと私は思います。今回この52週間の中の腎臓の障害というのが物理的なもので、毒性ととる、とらないというのは、さっき毒性ととると言いましたけれども、これはあくまでがん原性の結果を証明するための結果としては、ちゃんととっておくべきだということで、これはヒトと比べたときの外挿性がどうだということもまた切って話さないといけないと思うので、この試験の中でのメカニズムということで、がん原性につなげるのであれば、腎臓の尿細管は障害されていたというところはとっておくべきかなと考えております。まとまりがつかなくなりました。

○ ○○

○○はどうでしょうか。

○ ○○

先ほどの○○の、この過形成がどんなものかということもきっちり説明しなければならぬという御意見には賛同いたします。

○ ○○

実際には、何か結晶性のものが物理的な影響で起きている障害であることが、この表の

脚注をよく読めば、見られるようにはなっているような気がするのですが、私の理解では、本文でいま一つわからないという意味ですよね。この表の脚注を本文に持ってきたらどうですか。そのままではなくて、もうちょっとわかるような形で。あくまでも本文の66ページの13行目は、いきなり腎尿細管上皮過形成は前がん病変ではないとなってしまうのですが、あくまでもこの試験で認められた腎尿細管過形成ですよね。

だから、その次の行に本試験で認められたというくだりがあるので、そこは腎尿細管上皮過形成の前に持ってきたらどうですか。本試験で認められた上皮過形成は前がん病変でない。さらに腎尿細管腺腫は自然発生と考えられたという、並びとしてはそうして、それの前の部分に表の脚注にあるような、いわゆる二次的な物理的な刺激によって起きたもので、この物質自体の細胞障害によるものではないと言ったことがわかるような記載にしてはどうかと思ったのですが、どうでしょう。〇〇。

〇 〇〇

今おっしゃられたとおりで、脚注のことも含めて、本文を整理すれば、説明はつくのかなとは思いますが。

〇 〇〇

事務局は大変かもしれないけれども、整理し直して見ていただいてもよろしいでしょうか。文案については毒性の先生方に共有して最終化してはと思いますが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

〇〇もそれでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

では、そのような形にさせていただきたいと思います。慢性毒性の部分はこれでとりあえず最後ですね。

生殖発生毒性試験の部分の説明をお願いします。

〇 〇〇

68ページをお願いいたします。2行目から生殖発生毒性試験です。

まず、ラットの2世代繁殖試験でございます。毒性所見については表61のとおりでございます。この試験について、事務局から3点御確認をお願いしております。69ページ、5行目からのボックスに記載をしております。

①がF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児動物の体重については、報告書を参照したということ。②として、摂餌量減少の時期について報告書を参照したということ。また、③としましては、P及びF<sub>1</sub>親動物の2,000 ppm投与群の雌雄における肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大について、

適応性変化とする案としております。

以上、3点につきまして、〇〇、〇〇、〇〇、いずれも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。

この試験の結果ですが、親動物では2,000 ppm投与群の雌雄で膀胱び慢性粘膜上皮過形成等、児動物では同投与群の雌雄で体重増加抑制が認められ、無毒性量は親動物及び児動物とも100 ppmと考えられたというものです。繁殖能に対する影響は認められなかったとする案としております。

続きまして、69ページ、7行目からラットの発性毒性試験でございます。

初めに、70ページ、6行目からの【事務局より】を御覧ください。2点御確認をお願いしております、①が1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物の体重増加抑制についてです。こちらは当初、【事務局より】で妊娠6～8日及び10～12日と記載をしておりましたが、この10～12日については摂餌量が高値であった時期の誤りでございまして、その点、〇〇、〇〇から御指摘をいただいております。事務局で修正をいたしました。

①につきまして、いずれの先生方からも事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。〇〇からは予備試験の1,000 mg/kg体重では、体重に影響がないように見えますが、本文の記載は適切と考えますというコメントをいただいております。

また、②として、投与初期の体重増加抑制について程度が軽微であったので、ARfDのエンドポイントとしない案としております。こちらもいずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいております。

この試験の結果としましては、母動物では1,000 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制、胎児では、いずれの投与群でも毒性影響が認められなかったというもので、催奇形性は認められなかったと記載する案としております。

また、その下、8行目から、ウサギの発性毒性試験でございます。毒性所見は表62のとおりでございます。14行目のところ、早期吸収胚率増加と記載をしておりましたが、表の中は早期吸収胚増加としておりまして、その点、〇〇から御指摘をいただきまして、表の中の記載に合わせて、「率」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。

また、この試験については、71ページの2行目からの【事務局より】を御覧いただければと思うのですが、2点御確認をお願いしておりました。まず、①につきまして、母動物で認められた流産についてです。こちらも当初お送りしたときに事務局の認識が誤っております、流産につきましては、250及び1,000 mg/kg体重/日投与群でそれぞれ母動物で認められたというものでございます。事務局案としましては、1,000 mg/kg体重投与群のみ摂餌量減少と合わせて毒性所見とする案としておりました。この点につきまして、〇〇、〇〇、〇〇とも事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております、流産が認められた用量について、〇〇、〇〇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。

また、②につきまして、1,000 mg/kg体重/日投与群で早期及び後期吸収胚の合計に有意差が認められておりますが、早期吸収胚増加に伴って有意差がついたと考えられることから、毒性所見の記載としては早期吸収胚増加のみとする案としております。この点についても、いずれの先生方からも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。

71ページ、4行目から、ラットの発達神経毒性試験でございます。こちらは母動物においては、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったというものです。児動物に關しましては、72ページの6行目からの記載のとおり、脳の絶対重量減少であるとか、脳形態計測の結果、海馬等で厚さの減少が認められております。ただ、この試験につきましても、試験実施後に再検討が行われておまして、脳の重量につきましても、背景データとの比較等が行われており、対照群との有意差は認められなかったという結果になっております。また、脳の形態計測につきましても、外部専門家による標本の再測定が行われており、対照群との差が認められなかったというようなものでございます。

また、この試験につきましても、感覚運動反応、自発運動量、行動、記憶、学習といった評価項目に投与の影響は認められず、また、脳重量については投与終了後には回復が認められていることから、脳の重量及び形態計測結果については全身毒性に起因するものであり、検体投与による神経毒性を示唆するものではないと考えられたという案としております。

【事務局より】としまして、3点御確認をお願いしておりました。①が100 mg/kg体重/日以上投与群の児動物の雌で認められた膈開口日齢の早期化でございます。こちらは用量相関が不明確で、いずれの投与群においても対照群の1日以内であること。背景データの範囲内であることから、毒性影響としませんでしたということでございます。

②としましては、児動物の自発運動量について、③としましては、900 mg/kg体重/日投与群の児動物の雌でモリス型水迷路での試行時間の延長であるとか、他領域への侵入回数増加というところが認められておりましたが、いずれも検体投与の影響としない案としております。この点につきまして、〇〇、〇〇、〇〇、いずれも①、③ともに事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。

この試験の結果としましては、母動物及び児動物とも、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったもので、無毒性量は本試験の最高用量900 mg/kg体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかったとする案としております。

生殖発生毒性試験については以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先生方、いずれの試験に関しても事務局案に御同意ということかとは思いますが、全体を通してコメントをいただけたらと思います。〇〇、お願いします。

〇 〇〇

コメントをしたとおりでございます。特につけ加えることはございません。〇〇が御

指摘されたところにも納得しております。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

このとおりでございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局案どおりでよろしいということで、遺伝毒性試験の説明をお願いします。

○ ○○

73ページ、2行目から「遺伝毒性試験」でございます。

まず、原体を用いた試験結果について、表63に記載をしております。こちらは後で出てきますメカニズム試験のところで、ラット及びマウスを用いた*in vivo*コメント試験が実施されておりまして、表63には、その結果も含めて記載をする案としております。その点につきまして、○○、○○ともに事務局案に同意しますという旨のコメントをいただいております。

73ページの本文でございますが、6行目のところ、○○から、ラットを用いた*Pig-a*遺伝子突然変異試験というところを御修正いただいております。

10行目からのところでございますが、*in vivo*コメント試験が表63なので、74ページのちょうど真ん中辺りに出てきておりますが、こちらは結果が陽性となっております、細胞の調製方法を検討した結果が、そのすぐ下の2016年の非GLPというコメント試験になっておりまして、こちらが陰性の結果となっております。その点も踏まえまして、73ページの10行目からのところで、当初、事務局案では二重下線部ですね。検体投与による弱い細胞毒性及び細胞調整時の物理的ストレスに起因した結果であると考えられることという記載案にしてはしましたが、○○から、追加実施されたラットを用いたコメント試験では、複数の細胞調製方法で検討したが、結果は全て陰性であった。コメント試験の結果の再現性に疑問は残るが、*in vitro*試験が全て陰性であったことというような修正案をいただいております。このような記載ぶりではよろしいか御確認をいただければと思います。

また、○○からは、表63の中、*Pig-a*試験を当初は*Pig-a*アッセイと書いておりましたが、「試験」というところに御修正をいただいております。

75ページ、4行目からの【事務局より】の②ですが、小核試験で2,000 mg/kg体重投与群の雌の投与48時間後標本で小核を有する多腺性赤血球の出現率増加が認められていることについて、対照群が低値であったことに起因して有意差が認められたとの考察に基づき、結果を陰性とする案としております。○○から、事務局案に同意しますといただいております。また、○○からも、この点も含めて、特段の修正等はありません。○○と同意見ですとコメントをいただいております。

あとに修復されてしまうDNA損傷をエンドポイントとしているコメット試験よりも、DNA配列の変化を検出している遺伝子変異試験に重点を置いていますので、今回の場合、Ames、マウスリンフォーマ試験、*Pig-a*試験の3つの遺伝子変異試験で全て陰性ということから、本物質は陰性であると考えますというコメントをいただいております。

また、75ページ、6行目からは代謝物と原体混在物を用いた試験結果について記載をしております。結果は表64のとおりでございます。〇〇から、代謝物M28の復帰突然変異試験のところ、プラスミドの記載を御追記いただいております。結果は全て陰性となっております。

遺伝毒性は以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

本日、〇〇はお休みですので、73ページの〇〇の修文の部分も含めて、〇〇、コメントをいただけたらと思います。

〇 〇〇

事前に〇〇と電子メールで相談させていただいて、私のコメントとしては、偽陽性が出やすいコメット試験の結果がどうこうよりも、十分に*vitro*および*vivo*の遺伝子変異試験が実施されて全て陰性ということですので、総合的に陰性いいと考えます。修文に関しても、これでいいと思います。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

74ページの表の中の記載ですけれども、もともと*Pig-a*アッセイとなっていたのを試験と直していますけれども、括弧内はアッセイのままなのですが、括弧内はアッセイでいいのですか。*Pig-a*試験となっている、その下の括弧内です。RBC、*Pig-a*アッセイというのは、これは直したほうがいいですか。

〇 〇〇

そうですね。統一したほうがいいと思います。

〇 〇〇

ということで、直し損ねている部分は「試験」で直してください。ありがとうございます。

では、遺伝毒性に関しては陰性で問題ないだろうという判断であるということです。

その他の試験のところですね。メカニズム関係の試験が幾つかされています。説明をお願いします。

〇 〇〇

先生、御提案なのですけれども、メカニズム試験は複数ございまして、先ほど〇〇のほうからも、まとめの部分の書きぶりの工夫とか、そういった御意見もいただいている、じっくり見ていただく必要もあるかと思っておりますので、本日はここまでとして、次回に見てい



ただくのはいかがかと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

その方針でいきたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

それでは、そのようをお願いいたします。

○ ○○

それでは、この先の進め方について、簡単に説明をお願いします。

○ ○○

今日、多数修正をいただいておりますので、次回に継続していただきますので、次回の前のいつも評価書をお送りするタイミングに合わせて、今回の修正も踏まえて直したものをお送りさせていただきます。事務局が修正していく中で疑問に思った点については、申しわけございませんが、もう一回、お問い合わせをするような形にさせていただくかもしれません。その点も含めて、次回、御議論をいただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

了解いたしました。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

そうでしたら、日程でございます。次回は5月23日木曜日、幹事会につきましては、4月25日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

次回は5月ということで、これが平成最後の部会となります。ありがとうございました。次回、令和もよろしくお願いいたします。

本日の会議はこれで終了させていただきます。

以上