

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第3回会合議事録

1. 日時 令和2年7月6日（月） 14:00～16:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（チエンカルバゾンメチル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

松本座長、平林座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、古武専門委員、中島専門委員、山手専門委員、山本専門委員、渡邊専門委員

（専門参考人）

増村専門参考人、義澤専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、塩澤係長、倉田技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 チエンカルバゾンメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて（令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定）

机上配布資料 チエンカルバゾンメチル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、ただいまから第3回農薬第三専門調査会を開催いたします。

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、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について（令和2年4月9日食品安全委員会決定）」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

Web会議システムを利用した専門調査会の出席につきましては、まだ、事務局の経験が浅いところではございますので、不慣れな部分も多く、議事進行に支障が生じる場合もあるかと存じますが、何とぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

また、内閣府におきましては、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解のほどよろしくお願いいたします。

本日は農薬第三専門調査会の専門委員の先生方10名、専門参考人の先生方2名に御出席いただく予定でございます。義澤先生は、入室が30分ほど遅れると御連絡をいただいております。食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思っております。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（チエンカルバゾンメチル）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、チエンカルバゾンメチル農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

資料4として、残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて。こちらは、先日、農薬第一専門調査会のほうで内容をおまとめいただきましたので、後ほど内容の説明をさせていただきたいと存じます。

また、机上配布資料を2点御用意しております。

机上配布資料1が、スルホンアミド結晶についての参考の資料。

机上配布資料2が、ラット2世代繁殖試験に関する資料を御用意しております。

資料については、以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきたいのですが、よろしいですか。

また、本日、Web会議で開催させていただきますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1つ目、こちらは常時の内容となりますが、カメラは基本的にオンにさせていただきますよう、お願いします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフ

にさせていただくよう、お願いいたします。このマイクの取扱いは、対面の会議と同じで、お話しされる時のみオンにされるということでお願いします。

2つ目は発言時の内容となりますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。

万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、Webexの挙手機能を使用して挙手をお願いいたします。それもかなわない場合は、声を出していただいて、発言されたい旨おっしゃっていただきたいと思います。

次に、挙手のされた際に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭に先生のお名前を御発言いただいた上で、御発言を開始してください。発言の最後には「以上です」とおっしゃっていただくと分かりやすいです。その後、マイクをオフにしていだければと思います。

3つ目は接続不良時の内容ですが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくとオン、オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して、状況を事務局に御連絡ください。

予期せず切断されてしまった場合ですとか、映像機能が機能しなくなったような場合には、一度退室していただいて、再度入室を試みていただきますよう、お願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

よろしいでしょうか。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

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

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

○松本座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、「農薬（チエンカルバゾンメチル）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

よろしくお願いたします。

お手元の資料2、農薬評価書（案）、チエンカルバゾンメチルを御覧ください。

本剤の審議の経緯については、3ページに記載をしておりますが、本年6月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

本剤の概要については5ページから記載のとおりでございます。用途は除草剤となっております。

9行目から化学名について記載がございますが、18行目からのCAS名の部分につきまして、和名と英名のところに誤記がございます。渡邊先生から御修正いただいております。

6ページ2行目の構造式は記載のとおりでございます。後ほど、毒性のところに出てまいります。構造の真ん中あたりにスルホンアミド部位が含まれるというものでございます。

5行目から開発の経緯がございます。本剤は、スルホニルアミノカルボニルトリアゾリノン系除草剤でございます。植物のALS活性を阻害することにより除草効果を示すと考えられているものでございます。海外では、EU、米国等において登録がされております。今回、新規の農薬登録申請、てんさいに対して要請がなされているものでございます。

4ページの要約のところの3行目、本剤の説明の部分について、渡邊先生からこちらも先ほどの開発の経緯の記載と合わせるような形で御修正をいただいております。

7ページ1行目から安全性に係る試験の概要でございます。

まず、9行目から動物体内運命試験でございます。ラットを用いた試験の①血中濃度推移ですが、結果は表2にまとめているとおりでございます。投与放射能は速やかに吸収され、投与1時間後に C_{max} となるようなものでございます。二相性の減衰がその後、認められております。また、高用量投与群では、用量比に応じた C_{max} 及びAUCの増加が認められております。

8ページの6行目からの【事務局より】に記載のとおり、 T_{max} 及び C_{max} について、ドシエと報告書では測定値とモデルに基づく計算値がそれぞれ記載をされておりましたが、評価書案では測定値を記載しております。こちらは、先生方から事務局案に御同意をいただいております。

8行目から吸収率でございます。投与後48時間の吸収率は、低用量単回投与群では46.0～56.6%、高用量単回投与群では41.8%と算出されております。

こちら事務局から1点お伺いしております。吸収率の記載についてですが、通常、胆汁中排泄試験が実施されている場合は、当該試験結果を優先して記載しておりますが、

本剤は胆汁中排泄試験群において胆汁中排泄は僅かであるものの、尿中排泄率が他の投与群と比べて顕著に低く、ドシエ及び報告書ではカニューレション手術による影響が考察されております。また、胆汁中排泄試験群については、標識体1つのみで、また雄のみが用いられているということから、今回の評価書案では尿及び糞中排泄試験群の結果に基づく記載としております。こちらも先生方から、事務局案に御同意をいただいております。

9ページ2行目から分布の試験でございまして、結果については表3にまとめているとおりでございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は低いという結果でございまして、肝臓、肺、甲状腺等で比較的高い残留放射能濃度が認められたという結果でございまして。

10ページ2行目から代謝の試験でございまして、結果は表4にまとめているとおりでございます。未変化体が尿中及び糞中で同程度認められておりまして、胆汁中では僅かという結果でございました。尿中の主要代謝物としては、M3、M6、M25等が認められたという結果でございまして。

10ページ21行目から排泄の試験でございまして、おめくりいただき結果は表5にまとめているとおりでございます。投与放射能の排泄は速やかでして、尿及び糞中排泄試験群では、投与後48時間で尿中、糞中に同程度排泄されたという結果でございまして。標識体、性別、投与回数の違いによる顕著な差は認められなかったというものでございまして。

また、胆汁中排泄試験群における投与後48時間の胆汁中排泄率は1.42%TARと僅かでして、投与放射能は主に胆汁を介することなく尿及び糞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す。

こちらの排泄のデータについては、報告書を参照して記載したというところで、こちらも先生方に御了解をいただいております。

続きまして、12ページ2行目からラットの②の試験でございまして。こちらは、オートラジオグラフィーによる試験結果をまとめたものとなっております。

分布ですが、結果は表6にまとめているとおりでございまして、投与1時間後で残留放射能濃度は最も高く認められ、肝臓、全血、腎臓等で比較的高く認められております。その後、経時的に速やかに減少したという結果でございまして。

13ページ2行目からは代謝の試験でございまして。この試験でも、先ほどの①の試験と同様に、尿及び糞中の主要成分としては、未変化のチエンカルバゾンメチルが認められております。

14ページ6行目から排泄でございまして、結果は表7のとおりでございまして。やはり投与放射能の排泄は速やかでして、投与後24時間で尿、糞中に大部分の投与放射能が排泄されたという結果でございまして。

続きまして、14ページ20行目からヤギの試験でございまして。

結果については、15ページ16行目、16ページの表8、表9に示されているとおりでございまして。乳汁中への移行率は2%TAR程度でございまして、肝臓で比較的高く残留放射能

濃度が認められたという結果でございます。乳汁中の主要成分としては、未変化体のほか、代謝物M23及びM25が10%TRRを超えて認められております。また、臓器及び組織中の主要成分として、やはり未変化体のほか、代謝物M3、M17、M23、M25及びM28が10%TRRを超えて認められております。

16ページ8行目からニワトリの試験でございまして、こちらの結果は表10、表11にまとめておりでございます。ニワトリの試験でも、卵中への移行率は僅かです、肝臓、腎臓で残留放射能濃度が比較的高く認められたという結果でございます。

卵中の主要成分として、未変化体のほか、代謝物M23、M25、M26が10%TRRを超えて認められております。また、臓器及び組織中では、やはり未変化のチエンカルバゾンメチルが認められたほか、主要代謝物として、M3/M6、M17、M23、M25、M26が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

動物代謝については、以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

まず、農薬の概要のところなのですが、今、事務局から御説明ありましたように、5ページの24行、26行に修正をしていただきました。渡邊先生、ありがとうございました。

動物代謝ですけれども、まず【事務局より】ということで8ページの6行目ですけれども、 T_{max} 、 C_{max} について、評価書案では測定値を記載したという点で、中島先生、小澤先生、古武先生の3人の先生ともにこれでオーケーですという返事をいただきました。

8ページの下【事務局より】ということですが、吸収率の記載について、評価書案では、尿、糞中排泄試験群の結果に基づき吸収率を記載しましたということについて、いずれの先生もそれでオーケーですという返事をいただきました。

次の御意見は、11ページの一番下のボックスですけれども、排泄のデータの記載について、報告書を参照しましたという【事務局より】のコメントにつきまして、いずれの先生も承知しましたというお返事でした。

次が13ページの10行目のボックスですけれども、報告書の内容ですが、スルホンアミド体の誤記と考えられたという点の指摘につきまして、確認しましたということでございました。

動物体内運命試験については、それぞれ先生方から特にコメントはございませんで、事務局の問いかけに対してこれで大丈夫ですという返事をいただきました。

今、事務局から御説明いただいたように、この剤は吸収も早く、排泄も速やかで、糞と尿に半数ずつぐらい排泄されたということなのですが、何か動物代謝の御専門の先生方でこの剤の特徴について、少し追加いただくと分かりやすいかと思うのですが、小澤先生、お願いします。

○小澤専門委員

岩手医科大学の小澤でございます。よろしく申し上げます。

本剤、チエンカルバゾンメチルはスルホニルアミノカルボニルトリアゾリノン系の除草剤ということで、本剤の標的酵素、アセト乳酸合成酵素、ALSと略するようですけれども、これに耐性株のてんさいの周囲の除草に用いるということだと思います。

動物体内運命試験ですけれども、本剤は吸収がよく、先ほど事務局より御説明いただいたとおりの臓器の分布が見られますが、長時間たちますと速やかに消失して行って、臓器への残留の心配もないと思います。

代謝物ですけれども、構造式は評価書たたき台の6ページに書いていただいています。2種類の複素環、それぞれ左から硫黄原子、右側は窒素原子が3つ入っている複素環でつながっておりますけれども、これが代謝物としては尿素結合というか、アミドになっているのですかね。アミドの部分が加水分解されまして、2つの代謝物、M17とM23が生成する。以降、M17というのがメチルエステルの加水分解があるなどなど、よく代謝されていくといった体内運命を示す剤ということになっております。

私からは以上です。

○松本座長

ありがとうございました。詳しく御説明いただきました。

ほかの動物代謝の先生方、よろしいでしょうか。

よろしければ、次に植物代謝のほうをお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案の18ページ10行目から植物体内運命試験でございます。

まず、(1)小麦の試験でございまして、13行目のところ、ジヒドロトリアゾール環の標識体の記載について、ハイフンが抜けておりまして、その点を渡邊先生から御修正いただいております。

試験結果については、表12にまとめているとおりでございまして、青刈り茎葉、干草及びわらにおける主要代謝物としては、M4、M9、M11、M15、M17、M24が10%TRRを超えて認められております。

また、穀粒における主要代謝物としては、M9、M11、M16が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

続きまして、19ページ7行目からてんさいの試験でございます。

結果は表13のとおりでございまして、いずれの試料においても主要成分として未変化体が認められたほか、根の部分、葉の部分では代謝物M5が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。また、葉の部分では、そのほかにも代謝物M16、M17等が10%TRRを超えて認められております。

20ページ4行目からとうもろこしの試験でございます。とうもろこしについては、この後、①～③と処理時期と処理方法が異なる試験が合計3本提出されております。

まず、①については、とうもろこしを播種した土壌にとうもろこしの芽が出る前に処理散布をするというものです。結果は表14のとおりでございまして、いわゆる家畜の飼料と

なり得るところにおいては、未変化体が認められたほか、主要代謝物としてM4/M5、M7/M8、M22、M24が10%TRRを超えて認められております。

21ページ5行目からはとうもろこし②の試験でございます。こちらは3～6葉期において1回葉面散布をしたという結果でございます。結果は表15のとおりでございます。こちら家畜の飼料となり得るような部位における主要成分としては、未変化体のほか、代謝物M11、M19、M24が10%TRRを超えて認められております。

22ページ5行目からとうもろこし③の試験でございます。こちらは、6葉期に全面散布した後に、さらに12葉期に土壌散布をしたという体系処理の試験となっております。結果は表16のとおりでございます。こちら家畜の飼料となり得るような部位での主要成分としては、未変化体が認められておりまして、また、主要代謝物としてはM4/M5、M7/M8、M24が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。穀粒においても主要代謝物としてM4/M5、M7/M8、M21等が認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

24ページ1行目から、薬害軽減剤の影響検討試験として記載しております。

こちらは、薬害軽減剤の存在下での吸収、代謝等を確認することを目的として実施されたものとなっております。そういったことから、本試験については参考資料として記載をする案としております。

24ページ5行目からは小麦及び雑草であるカラスムギとソバカズラの試験成績、25ページの9行目からは②としてとうもろこしとエノコログサ及びイチビという組み合わせでの試験が行われております。いずれの試験においても、処理放射線の吸収というものは土壌灌注処理区に比べて、茎葉部での処理区で高く認められたというところと、小麦及びとうもろこしにおける主要成分としては、未変化体のほかに代謝物M9が認められております。

また、薬害軽減剤の加用によってチエンカルバゾンメチルの代謝分解の促進が認められておりますが、主要代謝物の種類に対する影響は認められなかったという結果でございます。

27ページ9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。

13行目と15行目のところに「尿酸結合」と書いておりましたが、「尿素」の誤りでございます。渡邊先生から御修文をいただいております。

続きまして、28ページ1行目から土壌中運命試験でございます。

まず、(1)好氣的土壌中運命試験の①でございます。こちらは、渡邊先生から本文の記載中、「暗条件」と「暗所条件」という表現がそれぞれ出てきまして、違いはありますかという御質問をいただいております。違いはございませんので、表記を「暗所条件」に統一いたしております。本試験の結果は表23のとおりでございます。主要分解物としてはM1、M3、M17、M23が認められております。また、揮発性物質としてCO₂も認められております。

29ページ8行目から、好氣的土壌中運命試験の②でございます。こちら、9行目のと

ころは先ほどと同様に、「暗所条件下」と修文をしております。結果は表24のとおりでございます。主要分解物としてはM1、M3、M17、M23等が認められております。

好氣的土壤におけるチエンカルバゾンメチルの推定半減期は3日程度と算出されております。また、先ほどの①の試験結果も合わせまして、分解物の推移で半減期についても算出されておまして、その点は8行目から10行目に記載のとおりでございます。

表24ですが、15行目の注釈の部分で、「腐食物質」の「食」の字に誤りがございまして、渡邊先生から「植」に御修正いただいております。

また、30ページの20行目から好氣的土壤における主要分解経路のまとめを記載しております。こちら当初「主要代謝経路」という記載になっておまして、渡邊先生から「分解」に御修文をいただいております。

続きまして、31ページ8行目から好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。結果は表25のとおりでございます。こちら主要分解物としては、M1、M3、M17、M23が認められたという結果でございます。

32ページ3行目から土壤吸脱着試験の①でございまして、結果は表26にまとめているとおりでございます。

その下の16行目からは、土壤吸脱着試験の②として、分解物を用いた試験となっております。結果は表27のとおりでございます。

33ページ4行目から、水中運命試験でございます。

まず、加水分解試験の結果ですが、表28、また推定半減期は表29にまとめているとおりでございます。この試験についても、12行目のところが「主要代謝物」となっておりますが、「主要分解物」に渡邊先生から御修文をいただいております。

続きまして、34ページ7行目からは(2)として水中光分解試験の結果を記載しております。結果は表30のとおりでございます。主要分解物としてはM17、M22、M23が認められたという結果でございます。

35ページ11行目から土壤残留試験の結果について記載しております。表31のとおりでございます。

また、35ページの22行目から、作物等残留試験の結果としまして、まず、作物残留試験の結果を(1)として記載しております。てんさいを用いてチエンカルバゾンメチル並びに代謝物のM9、M24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3のとおりでございます。チエンカルバゾンメチルの最大残留値は0.02 mg/kg、また代謝物M9、M24についてはいずれの試料においても定量限界未満という結果でございます。

36ページ7行目からは、ウシを用いた畜産物残留試験の結果について記載しております。この試験では、チエンカルバゾンメチル並びに代謝物M17、M23、M25を分析対象化合物として試験が行われております。結果でございますが、乳汁、乳脂肪及びスキムミルク中においてチエンカルバゾンメチル並びに代謝物M17、M25がいずれの試料においても定量限界未満という結果でございます。

また、主要臓器及び組織においては、チエンカルバゾンメチル並びに代謝物M17及びM23の最大残留値は4.0 mg/kg飼料相当投与群において、それぞれ腎臓又は肝臓で0.03、1.0、0.14 µg/gという結果が得られております。M25については、いずれの試料においても定量限界未満という結果でございました。

24行目からは推定摂取量について記載しております。表32に記載のとおりでございます。作物残留まで以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

御修正いただいたところを中心に見ていこうと思います。

18ページの13行目に渡邊先生からハイフンの追加をいただきました。ありがとうございました。

27ページに、事務局より薬害軽減剤の影響検討試験について、非GLPであり、参考資料としましたということで、その取扱いについてお尋ねがありました。これはこのままということによろしいですね。

27ページの13行目、15行目に「尿素結合」という修正をいただきました。

28ページのボックスの中に、渡邊先生から「暗条件」と「暗所条件」に違いがあるかという御指摘がありまして、事務局より「暗所条件」に統一しましたということで、28ページの5行目、29ページの9行目を修正いただきました。

30ページの表24の脚注ですけれども、「腐植物質」というところと、20行目の「主要分解経路」という点について、いずれも修正いただきました。ありがとうございます。

33ページの12行目ですけれども、「主要分解物」という修正をいただきました。

本文について、修正いただいたのは以上のとおりで、修正は済んでいると思いますけれども、幾つか10%TRRを超えた代謝物が認められたようですが、渡邊先生から何か植物体内運命試験で追加することはございますでしょうか。

○渡邊専門委員

農研機構の渡邊です。

微修正のところはきちんと直っておったので、それで結構だと思いますし、27ページのところにある薬害軽減剤の影響試験も、事務局のほうからお尋ねがあったのですけれども、これは事務局の御提案どおりに参考資料という形で掲載すればよろしいのかなと思います。

30ページのボックスは、私がお答えするのを忘れていたのですけれども、これに関しましては了解いたしました。代謝物は特に飼料作物のほうで比較的いろいろな代謝物が出てきてはいるのですけれども、そこに関しても最後、食品健康影響評価のところでは暴露評価対象物質をどうするかというところで、事務局から検討していただきたいということでボックスが示されておったのですが、そこできちんと説明がなされているので、飼料のほうの残留に関しても特に問題はなかろうと考えております。

以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

事務局から何か御追加ありますか。

○横山課長補佐

特にございません。

○松本座長

いいですか。

それでは、次に一般薬理試験をお願いします。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

事務局ですけれども、5分ほど前に義澤先生に入室いただいておりますので、御報告させていただきます。

○松本座長

それでは、次の一般薬理試験をお願いいたします。

○藤井専門職

では、評価書案にお戻りいただいて、37ページから毒性の部分でございます。

まず、一般薬理試験については、今回参照した資料に記載がございませんでした。

また、5行目から急性毒性試験の結果について記載しております、(1)原体を用いたラットでの急性毒性試験の結果について表33にまとめております。こちらは、松本先生から経皮の試験において塗布部位の発赤が認められたというところで、「(1例)」というところを御追記いただいております。経口LD₅₀は2,000超となっております、症状、死亡例も認められていないという結果でございます。

17行目から代謝物を用いた急性経口毒性試験の結果について記載しております。また、原体混在物④について、今回、構造活性相関分析による急性経口毒性の予測が実施されておりまして、その結果についても表34の中に併せて記載しているところがございます。

この点について、まず、38ページ5行目の【事務局より】を御覧いただきたいのですけれども、今回、*in silico*でのデータの記載がございまして、参考資料として記載をしておりますかというところをお伺いしておりました。いずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいているところがございます。また、松本先生から「>」という部分については不要ではないでしょうかというコメントをいただきまして、不要というところを確認しております。

追加で事務局から、この場で御確認また御意見をいただきたいところがございます。

今回、急毒試験においてこの*in silico*のデータを記載したところなのですけれども、恐らく農薬ではこういった記載をしたというところは今回が初めてになりまして、事務局のほうでも今回用いられたモデルの妥当性について判断が難しいようなところもございまして、一つは、今回用いられたモデルの妥当性も含めまして、何か御知見のある先生がおら

れましたら御教示をいただきたいところが1点でございます。

また、今、表34の中に急性経口毒性試験結果として、*in silico*の結果も含めて記載しているところなのですが、今、食品安全委員会のほうでは、このQSARの取扱いについては、評価技術ワーキンググループでもまさに扱いの検討が始まったところでございます。

ただ、農薬を含めましてこういった*in silico*のデータというものは今後出てくる可能性が多くなるかと思ひまして、評価書案に記載する上で、今は表34の中に参考資料として併せて記載してしまっているところなのですが、このままの記載でよろしいか、それとも、トーンを落とすような形にはなるかと思うのですが、表34についてはラットを用いたいわゆる急性経口毒性試験の結果のみを記載して、表34の注釈又はこの評価書自体の脚注に、原体混在物④について、こういった急性経口毒性の予測が実施され、結果はこうであったという記載としてもいいのかなと思っております。そのあたり、御意見等ございましたらいただくと幸いです。

続きまして、38ページの7行目からラットの急性神経毒性試験でございます。結果はページをおめくりいただいて表35のとおりでございます。

39ページの11行目から【事務局より】で事前に3点のお伺いをさせていただいております。

まず、①について、本試験の投与群において、ドシエまた報告書では投与液中濃度に基づいた実際の投与量によって無毒性量が結論づけられておりましたので、評価書案でも実際の投与量に基づく記載としたというところ。

②については、512 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で投与当日に認められた被毛の白色汚れであったり、採尿皿への白色または赤色物質については、被験物質の排泄に起因するものと考えられるとの考察がされておひまして、毒性所見としないという事務局案でございます。

また、③については、最高用量投与群の雌で投与3時間後に自発運動量、移動運動量の減少が認められておりますが、神経毒性を示唆する他の所見が認められないことから、急性神経毒性は認められないとする案としております。

【事務局より】でお伺ひした①から③について、いずれも毒性の先生方から事務局案に同意する旨のコメントを頂戴しております。

③については、山手先生から急性試験では時にみられる一般状態の悪化と考えますという旨のコメントも併せて頂戴しているところでございます。

以上のことから、ラットの急性神経毒性試験について、無毒性量は雌雄とも512 mg/kg体重と考えられた、急性神経毒性は認められなかったとの記載案としております。

続きまして、40ページ2行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果について記載しております。眼・皮膚刺激性は認められなかった。また、皮膚感作性試験の結果は陰性であったというところでございます。

亜急性の前まで以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

一般薬理試験は参照した資料の記載がないということです。

急性毒性試験ですけれども、表33の経皮の試験の症状なのですけれども、例数だけ書いておいたほうがいいかなと思って、私のほうから「(1例)」という例数を追加していただくようお願いしました。

それから、急性毒性は2,000 mg/kg体重以上ということであります。

次に表34ですけれども、代謝物/分解物の試験結果の概要のところですけれども、いずれも2,000 mg/kg体重以上という結果でございました。

今、事務局からも説明がありましたように、一番下の原体混在物④のところすけれども、まず一つ、LD₅₀値の推計値が10,000 mg/kg体重以上となっていたのですけれども、10,000 mg/kg体重という数字でしたので、「以上」を削除していただきました。

それはいいと思うのですが、次にTopKatモデルについて事務局から説明がありました。取扱いとして参考資料の扱いでいいですと先生方から御意見をいただいているのですけれども、まず、TopKatモデルというアプローチについて、この中でよく御存知の先生はいらっしゃいますか。

今、事務局から御説明があったのですけれども、*in silico*のデータで取扱いについてどうしましょうかという提案がありまして、1つは、今は参考資料としてボックスの中に入っていますけれども、もう一つは脚注に落としてしまう方法もあるのではないかという説明があったと思うのですが、この点についてどなたか御意見ございますか。

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

これは結局農薬のガイドラインに沿っているかどうかというのが大きなポイントですね。*in silico*ですので、今後こういうものが増えてくると思うのです。ですから、今回のように表中に入れておいて、脚注にあくまで予測モデルであるということで私はいいいのかなと思います。私も正直に言ってこういう経験はありません。

参考ぐらいにしかありませんけれども、意見を述べさせてもらいました。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生、どうでしょうか。

○義澤専門参考人

実際の測定データと計算値は分けておくべきだと思うのです。ですから、今、ワーキンググループとしても、オンゴーイングでどう取り扱うかというのは話し合われているところだとお聞きしましたので、提案のとおり脚注に記載しておくのがいいかなと思いました。

○松本座長

脚注というのは、今のボックスの一番下に入っているものではなくて、結果自体を脚注にするということですね。

○義澤専門参考人

そうです。

○松本座長

ありがとうございます。

どちらでもいいと思うのですけれども、平林先生、どうでしょうか。

○平林座長代理

平林です。

私もどちらでもいいとは思いますが、確かに実測値と計算値というのは明らかに分かるようにしておいたほうがいいということで、そこさえ分かればどちらでもいいということかなと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生、よろしいですか。何かありますか。

○久野専門委員

久野ですけれども、実測値と分けるという考え方に賛成です。ここに載せるということは非常に意欲的だとは思うのですけれども、時期尚早と言えばそのとおりだと思いますので、分けて記載することに賛成です。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

今、先生方から御意見をいただいて、実測値ではないのでこの枠から外して脚注として掲載するというふうにさせていただいてよろしいですか。

○山手専門委員

脚注に入れるということで、私も結構だと思います。どちらでも問題ないと思います。実測していないということで、今回も脚注ということで。

ただ、これは今後出てきますので、そこら辺を含みながら検討ということになると思いますけれども、脚注で結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御意見をいただいたことを議事録に残していただいて脚注にすることにさせていただこうかなと思います。事務局はよろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。ありがとうございます。

○松本座長

では、そのようにお願いします。

この点、もしよろしければ、次の急性神経毒性に進ませていただきます。

まず、【事務局より】というところが39ページですけれども、3点あって、投与量について、実際の投与量を投与量と記載しましたという点が一つ。これは、先生方皆さんから提案どおりで結構ですということでした。

2番目の512 mg/kg体重の雌雄で、投与当日に外生殖器周辺の被毛の白色の汚れなどが認められたのですが、2,180 mg/kg体重の分で尿及び尿沈渣の分析で被験物質の存在が確認された。これは1例調べたようですけれども、そういう結果があった。そういうことから、512 mg/kg体重については毒性所見としませんでしたということについて、これも事務局案でいいですという先生方からのお返事でした。

3番目は、最高用量投与群の雌で自発運動あるいは移動運動量の減少が見られたけれども、神経毒性を示唆するほかの所見が認められなかったので、神経毒性は認められないとしましたということで、これも特にコメントはございませんでした。山手先生からも時に見られる一般状態の悪化と考えられますということでした。

いずれも事務局の案で結構ですということですが、何か御追加ありますでしょうか。これでよろしいですか。

特にないようですので、急性毒性についてはこれまでとさせていただきます。続いて亜急性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案の40ページ9行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、(1)のラットの28日間亜急性毒性試験でございます。

本試験については、41ページの4行目の【事務局より】に記載をしておりますが、90日の試験の用量設定試験として実施されたと思われまして、ドシエに記載がございませんでした。

ただ、本試験は血中の甲状腺ホルモンの測定や、肝薬物代謝酵素誘導能の測定が実施されておりまして、報告書に基づいて評価書案に記載いたしました。被験物質としてチエンカルバジンメチルのナトリウム塩が用いられておりまして、ラットにおける動態の同等性等が不明確であるところから、参考資料として記載する案としております。こちらは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。

40ページの試験条件に係る記載ですが、15行目のところで「P450濃度」と書いていたのですが、中島先生から「濃度」ではなくて、「量」、「含量」又は「含有量」という記載がいいのではないのでしょうかというコメントを頂戴しました。これまでも「P450量」と書いていた例が割と多かったかなと思いましたので、今回は「量」に修正をさせていただいております。

本試験結果については、表37に記載のとおりでございます。血中の甲状腺ホルモンの濃度や肝薬物代謝酵素誘導能に投与の影響が認められなかったという結果でございます。

本試験については、義澤先生からコメントを頂戴しておりまして、①として本試験の結論が必要ではないかと思いましたが、42ページのボックスの上のところに追記案をいただいておりますが、これまでも参考資料扱いの試験については、無毒性量に係る記載を行わないまとめ方とされておりまして、本試験についても参考資料という扱いでよろしければ、無毒性量の記載を行わないという整理とさせていただければと思います。

また、義澤先生からのコメント②としまして、「移行上皮」という用語について、現在は「尿路上皮」という用語が使われておりますが、以降の試験を含めまして、今の事務局案の記載でよいと思いますというコメントを頂戴しております。

また、小澤先生からもコメントを頂戴しております。本試験で使われたナトリウム塩についてです。ナトリウム塩ということですが、ナトリウムイオンのカウンターイオンは原体の化学構造上どこになるのでしょうかという御質問でございます。

また、動態の特性について、原体とナトリウム塩とで大きく異なるという根拠があるのでしょうかという趣旨のコメントも頂戴しております。

その下の【事務局より】に記載をしておりますが、チエンカルバゾンメチルナトリウム塩については、本試験のみで用いられておりまして、報告書を再度確認しましたが、化学構造や製造方法に関する情報の記載はございませんでした。また、動態の特性に関しましても、同等性に関する情報・考察等も記載がなかったというところがございます。

念のため、この点について確認を行いまして、回答がございました。ナトリウム塩の構造については、冒頭御説明をしました6ページの構造式を御覧いただきたいのですが、真ん中のあたりにスルホンアミド部位SO₂、その右にNHがございまして、そのNHのNのところが負に荷電しているという回答がございました。

また、今回、ナトリウム塩が用いられた経緯等がございますが、過去の経緯について、十分なところは分からなかったという回答がございましたが、本試験については、90日試験の予備試験として実施されたのではなくて、ナトリウム塩の反復投与による毒性を調べるために実施されたと考えられる。また、生体内ですが、チエンカルバゾンメチル及びそのナトリウム塩は、いずれも乖離して同様の状態で存在すると考えられることから、ナトリウム塩で認められた毒性影響を基にチエンカルバゾンメチルの投与量を決定することは、科学的に妥当であると考えられるという回答が出てきております。

OECDのテストガイドライン408におきましても、関連する物質の既存の毒性データを考慮して用量を設定してもよいと定められておりまして、同様の毒性が予想される既存のナトリウム塩のデータを用いることは、動物愛護の関係からも妥当であると考えられるという回答が出てきております。

いずれにしても、やはりチエンカルバゾンメチルとナトリウム塩の同等性に関する詳細については不明のままですので、本試験の扱いについては当初の事務局案のまま、参考資料とさせていただきたいと考えております。

続きまして、42ページ2行目からラットの90日間亜急性毒性試験でございます。結果に

については、表39に記載のとおりでございます。

初めに、43ページの13行目からのボックスを御覧いただきたいのですが、本試験では、尿検査において2,000 ppm以上投与群の雌雄でスルホンアミド様結晶というものが認められております。しかしながら、2,000 ppm投与群では雌雄とも当該結晶に起因する病理組織学的変化などが認められなかったことから、毒性所見としない案としております。

なお、2,000 ppm投与群での結晶の分析は行われておりませんが、本剤投与による特徴的な所見と考えられましたので、毒性学的意義は低いと考えられたとする旨を本文中に記載してありまして、以降、ラットの2年の併合試験、またウサギの発生毒性試験における結果についても同様としております。この点については、毒性の先生方から事務局案に御同意をいただいております。

42ページの12行目からですが、今、御説明をいたしましたことについて事務局案で記載してありましたが、「2,000 ppm投与群では」とする13行目の真ん中以降なのですが、当初、病理組織学的検査の話のみを言及してありましたが、尿検査や血液生化学的検査結果においてもスルホンアミド様結晶に起因すると考えられる毒性影響が認められなかったという記載に修文をしてはどうかと思ひまして、事務局のほうで修文案を記載しているところでございます。このような記載ぶりによろしいか、御確認をいただきたいと思っております。

また、表39の毒性所見に関しまして、義澤先生から記載の修正をいただいております。いただいたコメントは44ページのボックスに記載しておりますが、義澤先生からのコメントとしまして、移行上皮過形成は単純性、乳頭状及び結節性に組織像から分類できますというところで、今回は「単一」と書いてありましたが「単純性」だと思ひますというところで御修正をいただいております。

また、スルホンアミド様結晶について、小澤先生と義澤先生から同様のコメントを頂戴しております。具体的にどういった結晶でしょうかというところと、尿検査で一般的に使用される用語なのではないかという趣旨でございまして、【事務局より】に記載のとおり、本試験では尿沈渣の確認において、一般的な結晶、言語では“Crystals”となっておりますが、それとスルホンアミド様結晶とが区別されてありまして、スルホンアミド様結晶については、2,000 ppm以上投与群の雌雄で程度の増加が認められており、検体投与の影響と考えられております。

報告書の中で、これらの結晶の分類等に関する記載はございませんでしたが、コーネル大学のWebサイト等の情報では、今回、机上配布資料①として御用意しておりますが、この写真にありますように、針状または扇状の結晶として識別されるという情報が得られております。

また、このラットの90日試験では、松本先生から1点コメントを頂戴してありまして、雄の7,000 ppm投与群におけるALPの増加につきまして、ほかに肝臓の関連する項目、生化学や病理等に影響が見られませんかというところも、コメントとして頂戴しております。

続きまして44ページ2行目から、マウスの90日試験でございます。こちらは、発がん性試験の用量設定試験として実施されております。ドシエに記載はございませんが、GLP試験であるというところと、動物数等がガイドラインを充足しておりまして、評価資料として報告書に記載する案としております。こちらは、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

試験結果については、44ページ9行目から記載のとおりでございます。4,000 ppm投与群の雄で膀胱の結石、膀胱粘膜下炎症性細胞浸潤、また膀胱の移行上皮炎症、過形成が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったというところがございます。10行目から11行目の所見名の記載について、義澤先生から御修文をいただいております。

45ページ2行目から、イヌの90日の試験でございます。

結果については、表42に記載のとおりでございます。この試験では、46ページの2行目から【事務局より】として記載しておりますが、10,000 ppm投与群における膀胱の結石について、剖検でのみ認められた所見ですが、同投与群における膀胱の出血、炎症、移行上皮過形成に関連するものと考えられましたので、毒性所見として記載する案としておりまして、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。

また、松本先生からは、本試験の表42の所見ですが、例数を追記してはどうでしょうかという御提案をいただいております。具体的に申し上げますと、表42の膀胱の結石については、雄は膀胱出血が2例、炎症が2例、移行上皮過形成は3例、雌は膀胱の出血が1例、移行上皮過形成が2例といった例数になっております。これまでもイヌについては、例数が少ないというところで、ケース・バイ・ケースで所見が認められた例数を表の中に入れていただくこともあったかと思いますが、どのような記載にしたらよろしいか、後ほど1年の試験もございますので、併せて御教示いただければと思います。

46ページ4行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらは、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったというところで、無毒性量は本試験の最高用量6,000 ppmであると考えられた。また、亜急性神経毒性は認められなかったとする案としております。

18行目からは代謝物M9を用いた28日間亜急性毒性試験、ページをおめくりいただいて9行目からはM17を用いた同じく28日間亜急性毒性試験、さらに、47ページの21行目からは代謝物M1を用いた90日間の亜急性毒性試験がそれぞれ行われておりますが、いずれの試験においても、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結果でございます。

亜急性については以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

亜急性試験は40ページからなのですけれども、今、御説明いただきましたように、(1)

の28日間亜急性試験について、参考資料としましたということです。それは90日亜急性試験の用量設定試験として実施されたということから、御説明のとおり参考資料としましたということで、先生方から特段の意見はございませんでした。

その試験の15行目ですけれども、中島先生から薬物代謝酵素について「P450量」という修正をいただきました。

参考資料という点はそれでよろしいですね。

41ページの下に義澤先生から、試験の結論を書いてはどうかということがありましたけれども、事務局から御説明がありました。通常はこういうものを書かないということでしたが、義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門参考人

これまでと同じ扱いで、無毒性量に関しては記載しないということで結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

それと、移行上皮という言葉についてですけれども、これは修正されましたか。

○義澤専門参考人

全ての毒性試験で「移行上皮」という用語が使われていますが、現在では「尿路上皮」という言い方をしますのでコメントさせていただきました。オリジナルのままでキープしておいてください。

○松本座長

分かりました。ありがとうございます。

それと、同じボックスで小澤先生からカウンターイオンに関する御質問があつて、事務局から説明いただきましたが、それでよろしかったでしょうか。

○小澤専門委員

小澤です。

結構です。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

そうしましたら、28日間亜急性試験はそれでよろしいですかね。

次の2番の90日亜急性試験についてですけれども、まず、表39について、義澤先生から移行上皮の過形成について「単純性」という修正をいただきました。ありがとうございます。

それから、43ページの13行目に【事務局より】という問いかけがありまして、尿検査で2,000 ppm以上投与群で認められたスルホンアミド様結晶について、当該結晶に起因する病理組織学的変化はなかったのが毒性影響ともしませんでしたという取扱いについて、御説明のありましたように、いずれの先生からも同意しますという話でした。

山手先生から、この物質は排泄時に結晶化するようなので、組織学的な変化がない場合は毒性としないことによいと思いますとの意見をいただいています。何か、山手先生から御追加ありますでしょうか。これでよろしいですか。

○山手専門委員

ありません。これで結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

次に44ページのボックスですけれども、ALPについて私が少し意見させていただきましたけれども、言いたかったのは、変化の程度が弱いので肝毒性とかそういうことを考えなくていいですよねという意味でコメントさせていただきましたということです。

小澤先生から、スルホンアミドの構造に関する質問があって、事務局から御説明いただきましたけれども、小澤先生、よろしいでしょうか。

○小澤専門委員

よく分かりました。ありがとうございました。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、義澤先生から移行上皮の過形成について、単純性だと思えますというのは、先に説明させていただいて直っていると思えます。

それから、スルホンアミド様結晶について御質問ありましたけれども、これも事務局の御説明でよかったでしょうか。

○義澤専門参考人

義澤です。

納得しましたが、私は使ったことがないので質問させていただきました。多分、針状結晶という使い方をするのがオーソドックスかなと個人的には思いました。

○松本座長

ありがとうございます。

戻りますけれども、42ページの13行目から、事務局から御説明がありました。2,000 ppm投与群では雌雄とも「尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において当該結晶に起因すると考えられる毒性影響は認められなかった」という点の修文の御説明がありました。この点について、先生方から何か御意見あるでしょうか。それとも、アグリ一ということによろしいでしょうか。

山手先生、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

義澤先生もよろしいですね。ありがとうございます。

久野先生はよろしいでしょうか。

○久野専門委員

同意します。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、事務局修文はこのとおりということにさせていただきます。

次が44ページの(3)90日間亜急性試験のマウスですけれども、10行目から、「び慢性」を括弧に入れるという修文を義澤先生からいただきました。これは直っているのよろしいでしょうか。

もう一つは、事務局から、この試験はGLP試験であるので、評価資料として報告書に基づいて記載しましたということで、いずれの先生からもよいと思いますという返事でした。これは特によろしいですね。ありがとうございます。

次が、ボックスで言いますと46ページの一番上のボックスなのですけれども、90日イヌの試験のことですが、10,000 ppm投与群で認められた膀胱結石について、毒性所見として記載しましたという点については、先生方からいずれも同意しましたという返事をいただいています。

私から、これも大したことではないのですけれども、イヌの場合は例数が4例とかで少ないので、事務局から御説明がありました、確かに症状だけ書いてあるということもあったのですけれども、例数を書いても分かりやすいのかなと思ってこのような意見を書かせていただきましたが、ケース・バイ・ケースという事務局の説明でしたが、何か先生方がお感じになったことはありますでしょうか。

先ほど事務局から説明がありましたけれども、特に書かなくてもいいのであれば、このままでいいかなと私は思っているのですが、このままでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

ありがとうございます。

では、このままということにさせていただきます。

次に、代謝物の試験等があるのですが、これには特に御意見をいただいていません。亜急性について、先生方、よろしいですか。

○横山課長補佐

事務局ですけれども、結晶について、先ほど義澤先生からスルホンアミド様結晶は聞いたことがないと御指摘いただいたのですけれども、先生以外にもそういった御意見があるようでしたら、もうちょっと平易な、一般的な書き方を御提案いただけるようでしたらこちらもどうかと思っていたのですけれども、いかがでしょうか。念のため、御確認をお願いできればと思います。

○松本座長

どうでしょうか。

義澤先生、何か御意見ありますか。

○義澤専門参考人

平林先生、衛研が出している毒性用語集があると思うのですが、多分あれには載っていません。本当に初めて見た用語で、僕だけが知らないのかなと思ったのです。

ちなみに今、作り直しているところですよ。

○平林座長代理

そうです。

○義澤専門参考人

だから、古いので、いいかなと思うのですが。

○平林座長代理

本がありました。

でも、これは見にくいのですよ。

○義澤専門参考人

尿検査のところが多分あると思います。

○吉田（緑）委員

吉田です。

今回のスルホンアミド結晶について、今回の毒性の化学構造のところ等も絡んできますので、できれば事務局提案のもので。これでは間違っているというのであれば御指摘いただければいいのですが、あえてモディファイしてしまうと分からなくなるという懸念もございますので、先生方、いかがでしょうかというのが私の意見でございます。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。

今回はこれにしておいて、今後の宿題ということにしましょうか。そういうものはいけませんか。

○義澤専門参考人

義澤です。

それでいいと思います。

○松本座長

よろしいですか。

もうちょっと詳しく説明できたほうがいいですよという意見が委員会で出てきたということだけ書いておいていただいて、今回はこのままということにさせていただきます。よろしいでしょうか。

○平林座長代理

平林です。

改訂のことも念頭に、宿題として検討させていただきます。よろしくお願いいたします。

○松本座長

よろしく申し上げます。ありがとうございました。

それでは、亜急性はそれでよろしいでしょうか。

よろしければ、慢性試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案48ページ3行目から慢性毒性試験、発がん性試験でございます。

まず、(1) イヌの1年の試験でございます。こちらの結果については、表48にまとめているとおりでございます。毒性所見に関して1点事務局からお伺いをしております、最高用量投与群の雄での尿たんぱくの増加について、膀胱の病理組織学的変化を伴う2例の高値に起因すると考えられましたので毒性所見としましたが、対照群の1例においても投与40週以降に尿たんぱくの高値が認められておりました、扱いについてお伺いをしていたところでございます。

こちらは、いずれの先生方からも事務局案のとおり毒性所見とするというところでコメントを頂戴しております。久野先生から、偶発所見も考えられますが、毒性を否定できませんので、この扱いでいいと思いますというところ。

また、山手先生からは、対照群の1例の尿たんぱくについては、腎臓を含めた尿路系に異常がないというところで、偶発的な所見でよいと思います。一方、最高用量群での尿たんぱくについては、尿路系の結石を含めた異常があるので、毒性と捉えることに同意しますというコメントを頂戴しております。

また、義澤先生からは、膀胱結石・炎症で尿たんぱくが増加することも知られており、高用量の2例については投与前値に比べて増加しており、毒性所見を否定できないと判断しましたというコメントを頂戴しております。

本文ですが、48ページ13行目から本試験の結果について記載しております。

15行目のところ、無毒性量は雄で4,000 ppmと書いてありまして、その後の括弧の中は「117」の誤りでございまして、その点を久野先生、松本先生、平林先生から御修正をいただいております。

雌では本試験の最高用量8,000/7,000 ppmであると考えられたという記載案としております。

49ページ2行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらは、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変が認められなかったというところでございます。

また、49ページの12行目から記載しておりますが、やはりこの試験でも尿検査において2,500 ppm以上投与群の雌雄で投与78週に尿沈渣中に結晶が認められておりますが、投与103週ではいずれの投与群においても認められなかったということです。また、こちらも先ほどと同様の修文としておりますが、同用量以上投与群の雌雄とも、尿検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査において当該結晶に起因すると考えられる毒性影響が認めら

れなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられたとする記載案としております。

本試験において、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というものでございます。

義澤先生からコメントを頂戴しております。最高用量が5,000 ppmというところの設定理由はリーズナブルなので、投与量が低過ぎるということはないようです。餌の形態が90日の試験では粉末、この試験ではペレットで違うぐらいです。200から300 mg/kg体重/日あたりが、膀胱病変が出るか出ないかの投与量なのかもしれませんというコメントを頂戴しております。

いただいたコメントを踏まえまして、これまでも特に長期の試験において全く毒性影響が認められなかったよう場合には、投与量、用量設定の妥当性などを評価書案の脚注に記載することがございまして、本試験においても同様の用量設定の妥当性を入れたほうがいいかなと思ひまして、49ページの脚注の部分に事務局でその旨の追記を行っておりますので、御確認をいただければと思ひます。

50ページ6行目からマウスの発がん性試験でございます。非腫瘍性病変については表51に、腫瘍性病変の発生頻度については表52にそれぞれまとめているとおりでございます。

まず、表51の中の毒性所見でございますが、義澤先生から幾つか御修正をいただいております。表の所見名をスリム化しましたということで、内容には問題ないというコメントを併せていただいております。

また、表51の所見名について、事務局から雌雄それぞれ2点の修正を行っておりますので、御説明をいたします。当初、「筋肉内炎症細胞浸潤」と記載しておりましたが、「筋層」とするほうが意味合いとしては正しいかなと思ひまして、その点の修正を行っております。

また、「動脈炎誘発」と書いておりましたが、これまでも誘発という表現は特に記載していなかったことが多いのかなと思ひまして、こちらも単に所見名としては「動脈炎」だけに修正を行っております。御確認をいただければと思ひます。

また、この発がん性試験については、事務局から腫瘍性病変の扱いについてお伺いをしておりまして、52ページ3行目からのボックスに記載しております。この試験では、4,000 ppm投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫、雄における前立腺部尿道移行上皮がん、また雌における膀胱移行上皮がんが、いずれも発生頻度は1例ないし2例と僅かではあるのですが、認められておりまして、投与による尿路系の結晶形成に起因する変化との考察がされておひまして、投与による腫瘍性病変として記載したところでございます。

こちらは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。

山手先生からは、結石による慢性刺激による移行上皮過形成に続く膀胱腫瘍の形成は、メラミン等で知られており、この解釈・記載でよいと思ひますというコメントを併せて頂戴しております。

また、1点事務局から修文について御確認いただきたい点がございまして、50ページの

15行目から今ほど御説明した腫瘍性病変の記載がございます。本剤については、いわゆるメカニズム試験等は実施されておりませんので、15行目からの部分に腫瘍性病変のメカニズムに関する考察に関しまして、合わせた記載としておりました。

この点について、親委員の先生から御提案をいただきまして、16行目から18行目の記載を落とした上で、51ページ14行目からマウスにおける膀胱及び尿道腫瘍の発生機序についてという別記載としまして、そういった機序検討試験が実施されていないので、詳細な発生機序は明らかとならなかったが、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験や、この発がん性試験において認められた尿路系臓器における毒性影響の用量、腫瘍が認められた用量等を総合的に判断して、尿中に析出した被験物質を主成分とする結石の持続的な刺激による移行上皮の慢性炎症、過形成等が関与している可能性が高いと考えられたという記載案としております。このような修文でよろしいか、御確認をいただきたいと思っております。

慢性毒性、発がん性試験について以上となります。よろしくお願ひします。

○松本座長

ありがとうございました。

慢性及び発がん性については48ページからですが、15行目の用量を修正いただきました。

1年間のイヌの試験について、事務局より尿たんぱくの増加について、膀胱の病理組織学的変化を伴う2例の高値に起因するということから毒性所見としましたという点について、先生方からいずれも毒性所見とすること、あるいは毒性所見を否定できないと判断しますという御意見でした。

山手先生から何か御追加はありますか。

○山手専門委員

ここに記載したとおりで、対照群は積極的にこれを取るという背景が全然ないということ、一方、最高用量群では結石の所見があるということで積極的に取りましよう、コメントしたとおりです。

○松本座長

ありがとうございます。そのとおりになっていると思っております。

次が2年間慢性発がん性試験のラットですが、ボックスですが、50ページの4行目に義澤先生から用量についての若干疑問ということでしょうか、気になったという御意見をいただきました。そのことについて、今、御説明があったとおりですが、49ページの欄外に用量設定の根拠を書きいただきました。このことについて、義澤先生はよろしいでしょうか。何か御追加はありますか。

○義澤専門参考人

全くありません。

何も出ていないので、用量が妥当なのかどうかをコメントしておいたほうがいかなと思いたしました。

○松本座長

ありがとうございました。

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

今の脚注のところで1点、用量を変更する、それも下げるといのはきちんとした脚注をつけていただいてありがとうございます。

ただ、この尿結石というのは、今までの表中の記載は肉眼的所見、剖検等でしたけれども、今回は解剖しての結石ではないので、例えば、「一般状態での観察から」ということを入れますと、この21日は解剖しているわけではないということが分かると思いますが、いかがでしょうか。

以上です。

○松本座長

義澤先生はどういうふうにお感じになりましたか。

○義澤専門参考人

吉田先生、これは48ページのイヌの脚注ですか。

○吉田（緑）委員

吉田です。

イヌの脚注です。

○義澤専門参考人

イヌの1年の慢性毒性試験の脚注についての吉田先生のコメントですね。

○吉田（緑）委員

吉田です。

言葉足らずだったかもしれませんが、尿結石がというのが、何で尿結石が認められたかというのが書いていないので、剖検なのか尿検査なのか分からないのですけれども、ドシエを読むと一般状態の観察でというのが分かりますので、やはりそれがあつたほうが丁寧なのではないかと思ったというのが私のコメントです。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、何と書きましょうか。

○横山課長補佐

ドシエですと、5の毒性のタブの74ページに結果がございまして、74ページのAの1の一般状態の観察の中で、尿中に黄色の結晶というか微粒子が認められるという記載がありまして、この結果から記載したことが分かるようにという御指摘かと思います。

○松本座長

ということは、一般状態の観察で認められたということが分かるようにここに書くとい

うことですか。「尿結石（一般状態の観察による）」とかと入れますか。

○横山課長補佐

そのように記載したいと思います。

○松本座長

お願いします。

吉田先生は、それでよろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

はい。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、2年間慢性発がん性のラットの部分で、49ページの14行目、15行目ですけれども、先ほど42ページもあったのですが、「尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において当該結晶に起因すると考えられる毒性影響は認められなかった」という事務局からの修文をしていただきました。これも特によろしいですか。

次が50ページの4行目のボックスですけれども、これは済みましたね。用量設定の根拠を事務局から追記していただきましたということで、前後してしまいましたが、義澤先生、これでよろしいですね。

それから、50ページの16行目から18行目の2行半ほどを削除していますけれども、これはこの後の説明のところでも理解していただけたと思います。

50ページの一番下の表51ですけれども、義澤先生からスリム化しましたとすっきりしていただきましたし、事務局からも若干の修正をいただいています。この表51については、義澤先生から何か追加ありますか。よろしいですか。

○義澤専門参考人

特に追加はありません。

○松本座長

ありがとうございます。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

義澤先生にお尋ねです。

表51の4,000 ppm雄で腺筋症が雄の膀胱にはあるのですね。私は見たことがないので、英語表記を見たら“adenomyosis”と書いてありました。山手先生にもお伺いしたのですが、この所見が私にはしばらく病理をしていないので分からないので、これがあったからといって、この無毒性量が変わるというものではございませんが、急ぎではないですけれども、違うのであれば削除なりをしていただいたほうがよいのかなと思いました。よろしく願いいたします。

以上です。

○義澤専門参考人

ありがとうございます。

見たことないです。おっしゃるとおりです。

○山手専門委員

私も気づかなかったのですけれども、「腺筋症」は削除でいいと思います。

以上です。

○松本座長

それでは、削除をお願いします。

まず、ボックスですけれども、52ページの3行目が【事務局より】ということで、4,000 ppmの膀胱移行上皮、乳頭腫、雄の前立腺部尿道移行部上皮種がんなどいずれも発生頻度は僅かであるけれども、投与による腫瘍性病変と記載しましたというコメントがありまして、それについて、先生方から事務局案でよろしいですという返事をいただいています。

実は、51ページの14行目から、先ほど事務局から御説明がありましたように、メカニズム試験が行われていないけれども、尿中に析出した被験物質を主成分とする結石の持続的な刺激による移行上皮の慢性炎症、過形成等が腫瘍に対して関係していると考えられたという部分の考え方を示していただいています。この点について、病理の先生方から何かコメントはございますか。

○義澤専門参考人

義澤です。

特にコメントはありません。この記載でいいと思います。

○松本座長

山手先生、どうぞ。

○山手専門委員

この被験物質は代謝されて尿中に排泄されたものに発がん性があるとか、あるいは後で見ると遺伝毒性もありませんし、考察に書いていただきましたように、私もメラミンのことを書きましたけれども、これもシアヌル酸と結晶を作ることによって膀胱の移行上皮あるいは乳頭腫を作るようなことは教科書的には書いてありますので、基本的には同じような現象が起きているのかなと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

私の説明があまりよくなかったのですけれども、今の部分は50ページの16行目から18行目に、原文ではここに書いたように結石の持続的な刺激による移行上皮の慢性炎症云々の変化で腫瘍ができたという文章があったのですけれども、それをもう少し詳しく丁寧に書いていただいた文章が今の51ページの下の部分だと思います。

以上、慢性発がん性について確認させていただきましたが、何か御追加等はありませんで

しょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、次に、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○横山課長補佐

事務局です。

先生方、休憩を取られますか。

○松本座長

それでは、今が45分なので、50分から再開ということにさせていただきます。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○松本座長

先生方、よろしいでしょうか。

それでは、52ページの生殖発生毒性をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案52ページの5行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットの2世代繁殖試験ですが、所見については表54のとおりでございます。52ページの最後、「児動物では10,000 ppm」と記載をするところを、「0」が1個抜けておりまして、栗形先生からその点の御修文をいただいております。

53ページ15行目から【事務局より】がございます。事務局から3点事前にお伺いしております。

まず、①がP及びF₁親動物における尿路系組織の病理組織学的検査結果の扱いについてです。今、事務局案では、有意差が認められた所見を拾って表54の中に記載しております。一方、有意差は認められませんが、10,000 ppm投与群でのみ認められた所見であるとか、発生頻度の増加傾向があると思われた所見がございまして、結石等が含まれておりましたので、これまでの毒性試験結果も踏まえると、検体投与との関連性が考えられましたので、扱いについてお伺いをしているところでございます。

各所見については、54ページのボックスの上の表の中に拾っております。こちらは、山本先生、栗形先生、松本先生、八田先生、義澤先生ともに被験物質の影響としてよいと思っておりますというコメントを頂戴しているところでございます。

この事務局で拾った所見についてですけれども、ドシエの172ページから抜粋をしております。事務局の見たところで拾った所見でございますので、実際、いただいた御意見に基づきまして、表54の中に落とし込む場合には、改めてこの所見で過不足がないか御確認をいただければと思います。机上配布資料②にドシエの該当ページの抜粋を1枚御用意しているところでございますので、併せて御確認をいただければと思います。

【事務局より】の②につきましては、10,000 ppm投与群のPの親動物の雌における腎間質線維化につきまして、ドシエでは6例と記載がございましたが、報告書ではゼロ例という記載がございましたので、報告書の記載に基づきまして毒性所見としなかったというところ。

また、③については、10,000 ppm投与群のF₁の親動物の雄における肝臓の絶対及び比重量減少について、病理組織学的変化が認められないというところと、毒性学的意義が不明と考えられましたので、毒性所見としなかったというものでございまして、②、③ともに先生方から事務局案に御同意をいただいているところでございます。

また、この試験は山本先生から1点、病理所見の扱いについて御意見をいただきまして、御意見としては55ページの上のボックスのところに記載しておりますが、F₁親動物の雌の毒性所見として、肉眼的病理検査で認められた膀胱の肥厚を記載してはどうでしょうかという御意見でございます。この試験では、親動物については病理組織学的検査が行われておりまして、肉眼的病理検査につきましては所見の中に記載していないところでございますが、こちらの扱いについて御検討をいただければと思います。

53ページの12行目、13行目の表54の注釈のところですが、児動物における所見につきまして、肉眼的病理検査で認められた所見であるというところと、発生頻度は親動物に比べて低い、病理組織学的検査が実施されていないところを明らかとするように事務局で修文を行っております。御確認をいただければと思います。

55ページ2行目から、ラットの発生毒性試験でございます。結果は表55のとおりでございます。

まず、【事務局より】を御覧いただきたいのですが、18行目からのボックスのとおりでございます。事前に3点お伺いをしてございました。

①が1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～7日に認められた体重減少について、毒性所見としましたが、有意差がなくて軽度の変化と考えられたので、ARfDのエンドポイントとしなかったというところ。

②、③については、200 mg/kg体重/日投与群における骨化遅延に関するお伺いがございます。②、③ともに毒性所見としない案というものでございます。

以上、3点でございますが、山本先生、栗形先生、八田先生いずれも事務局案に御同意をいただいております。また、松本先生からは①のARfDのエンドポイントとしなかったというところについても事務局案でいいと思いますというコメントを頂戴しております。

表55ですが、栗形先生からコメントを頂戴しておりまして、56ページのボックス内の①と書いておりますが、脚注に関してでございます。解剖所見には、統計検定が実施されていないが、検体投与による影響と考えられたというものが当てはまる項目がありますが、この次のウサギの試験と合わせると冗長になります。ルール上、記載しなくてもよいのであれば、記載しない選択を提案しますと頂戴しております。

これまでも統計検定が実施されていないものの、毒性所見とするという場合にはその旨

を注釈に記載しておりまして、こちらは事務局で当初記載すべきところを記載が漏れておりましたので、コメントに基づきまして事務局で追記を行っております。

また、栗形先生からは、母動物の腎臓の所見の「各1例」というところを御追記いただいております。

胎児の骨化遅延に関する所見名について、栗形先生、山本先生からコメントを頂戴しております。まず、栗形先生からは、骨化遅延の所見名を、波線を引いておりますが、「骨化遅延（第5指節骨、胸骨分節及び仙尾椎）」という形で修正してはどうかというものでございます。

山本先生からは、今、網かけをしております「第4尾椎体減少」と事務局案で記載しておりましたが、こちらを削除して「第5尾椎体発生率減少」に修正してはどうかというものでございます。

当初、事務局では第4尾椎体につきまして、腹当たりで有意差が認められまして、1,000 mg/kg体重/日投与群については毒性所見として記載しております。一方、第5尾椎体につきましては、腹当たりで有意差が認められなかったことから毒性所見としませんでしたが、こちらの扱いを含めて骨化遅延の所見名の記載ぶりについて御確認をいただければと思います。

続きまして、56ページ2行目からウサギの発生毒性試験でございます。所見は次のページの表56に記載のとおりでございます。

この試験でも、【事務局より】としまして、最高用量投与群の母動物で認められた体重減少について毒性所見としたが、有意差がなく軽度の変化と考えられたのでARfDのエンドポイントとしませんでしたというところの扱いについてお伺いをしていたしました。こちらは、山本先生、栗形先生、松本先生、八田先生ともに事務局案に御同意をいただいているところでございます。

生殖発生毒性試験は以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験は52ページからですが、順に行きますと、52ページの最後ですが、用量の修正を栗形先生からいただきました。

2世代繁殖試験のラットですが、まず、【事務局より】というところで、尿路系組織の病理組織学的検査について、結石等、ほかの毒性試験結果も踏まえると被験物質との関連性が考えられたので、取扱いをどうしましょうかという①の質問がありました。その点については、山本先生、栗形先生、八田先生から影響としていいと思いますということでした。

山本先生、10,000 ppmで異常が見られた項目があって、それが腎臓に関係しているのは、先生として何か御意見があるのでしょうか。

○山本専門委員

つぶさに見て、事務局がおっしゃったことがよろしいのではないかということを書いただけです。

○松本座長

分かりました。ありがとうございました。

それでは、これは事務局のとおりでよいということにさせていただきます。

②が親動物の雌における腎間質線維化について、ドシエでは記載しているけれども、報告書はゼロだったので毒性としなかったということについて、特に先生方からコメントはありませんでした。

③が10,000 ppmのF₁の親動物の雄で肝臓の重量減少があるという件ですけれども、組織学的所見がないので毒性所見としませんでした。これも山本先生、栗形先生、八田先生から特に指摘はございませんでした。

55ページの上のボックスですけれども、山本先生から膀胱肥厚について追記してはどうかという御意見があるのですが、これは説明していただけるのでしょうか。

○山本専門委員

ドシエを見ましたら、肉眼所見のところに膀胱肥厚ということが書かれていたので、追記してはどうかというごく単純なものです。だけれども、組織学的検査で肥厚をうかがわせる記載があるからなくてもいいかもしれません。本文に含めてもいいかと思います。

○松本座長

栗形先生、八田先生、いかがでしょうか。

肉眼所見なので、どうかなと思うのですけれども。

○横山課長補佐

栗形先生、お願いします。

○栗形専門委員

山本先生の御意見どおりで、表54に山本先生のおっしゃった膀胱肥厚を示唆する組織所見が入っておりますので、なくてもいいし、あってもいいかなど。ほかの所見がダブるなと思いながら表の確認をしておりました。ここら辺は事務局の今までのルールでよろしいかと思います。

以上です。

○横山課長補佐

事務局から補足いたします。

病理組織学的検査がされておりますときは、病理所見と一致しているような肉眼所見については、あまり評価書には記載しないというお考えで整理いただくことが多いです。

○松本座長

今、事務局からの説明でよろしいでしょうか。記載しないということで、よろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○松本座長

そうさせていただきます。

戻りますけれども、53ページの表54の脚注ですけれども、事務局から肉眼的病理検査で認められた云々というところの追記について、御意見はありますか。

○山本専門委員

大丈夫です。

○松本座長

よろしいですか。

栗形先生もよろしいですか。

そうしましたら、次が発生毒性のラットですけれども、55ページの表55に「各1例」というものを栗形先生から追記いただきました。ありがとうございました。

【事務局より】というところですが、①の1,000 mg/kg体重/日の母動物の妊娠6～7日で認められた体重減少について、軽度だったのでエンドポイントとしませませんでしたということについて、山本先生、栗形先生、八田先生いずれもオーケーという返事をいただいています。

2番目ですけれども、200 mg/kg体重の中手骨未骨化増加について、ほかの部位で骨化遅延をした所見がないので毒性所見としませませんでした。これもいずれの先生からも御同意をいただいています。

③の200 mg/kg体重の第4尾椎体の発生頻度減少について、用量相関性がないので毒性所見としませませんでしたということについても、特に意見はありませんでした。

栗形先生から、表55の脚注について、冗長になるので記載しなくてもよいのであれば、記載しない選択を提案しますというものがありませんでしたが、栗形先生から少し追加いただけますか。

○栗形専門委員

栗形です。

先ほどの事務局からの提案どおり、なぜ表に入れたかというものをきちんと記載するというのがルールであれば、冗長とは書きませんでしたけれども、1番、2番はこの脚注のとおりでよろしいかと思えます。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

2番も言っていただきました。骨化遅延のことも、これで結構ですということでした。

山本先生から、「第4尾椎体減少」を「第5尾椎体発生率減少」に修正してはということでしたが、先ほど事務局から御説明いただきましたけれども、山本先生はこれでよろしいでしょうか。事務局の提案でよろしいでしょうか。

○山本専門委員

山本です。

第4尾椎体の出現率は削除しますという事務局の案に賛成しましたがけれども、第5尾椎体が出現しない動物数が結構多かったので、そういうふうに御提案させていただきましたが、腹当たりで認められなかったから所見にしませんでしたということなのですが、いいです。

○松本座長

大丈夫ですか。

○山本専門委員

そう思いましたけれども、納得しましたので、これは撤回いたします。

以上です。

○松本座長

分かりました。

栗形先生、どうぞ。

○栗形専門委員

栗形です。

先ほどの②のコメントに対する回答を私がちゃんとしていなかったもので、もう一度私の意見を申し上げます。

表55の骨化遅延の所見は、事務局案では生データに準じてとても丁寧に記載されているのですが、私としては、末節骨と中手骨を合わせて5番目の指の骨の骨化遅延でいいのではないかという提案をさせていただきました。

ですから、山本先生の御懸念の第4であるとか第5というものも全部まとめて、私は仙尾椎の骨化遅延というふうに提案をいたします。4番、5番は確かに骨化検査のときに多く骨化遅延が認められるのですけれども、この剤に関しては、この剤の特異的というよりも全体的な骨化遅延があるという判断でよろしいかと思うので、栗形としては5番目の指節骨と胸骨分節及び仙尾椎の骨化遅延、あと、波状肋骨はそのまま残すということで、骨化遅延の所見をまとめるという御提案をさせていただきました。山本先生、またほかの先生方、いかがでしょうか。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

今、問題になっていた骨化遅延について、まとめてしまってはどうかと。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

先ほど、これについて栗形先生が引っ込めてしまったので納得しましたが、まず、意見を言わせていただきます。

第5指節骨というのは何のことでしょうか。そんな骨はないと思うのです。指骨というのが基節、中節、末節骨という3つがありまして、中手骨は中手骨なので、これを一緒にはできない。解剖学的にいうとそうなので、ここが指節骨とまとめられるのは私は疑問です。

ただし、後半の部分ですが、胸骨分節及び仙尾椎については、この仙尾椎と書くのはすごくいいなとさっき準備のときに思っていたのですが、できれば、仙尾椎は採用していただけたらうれしいし、仙椎と尾椎について有意差があったりしましたをトータルして骨化遅延あるいは出現しないというところがあるので、そこをまとめた表現型があると、私としては基本的には納得できます。

以上です。

○松本座長

まず、栗形先生、どうでしょう。

○栗形専門委員

大変申し訳ありません。

ラットの後ろ肢の指は4本しかない、第5という数字に引っ張られました。フォローできなかったのが、仙尾椎については山本先生はどうしようという御意見でしょうか。もう一度お願いできますか。

○山本専門委員

仙尾椎については、この表現型はとてもいいと思います。

栗形先生がまとめてくださった仙尾椎については、これが採用されると私の意見も反映されるから、この言葉は採用されるといいなと思います。

以上です。

○栗形専門委員

栗形です。

そうしましたら、左右の場所とか後ろ足、前足というのは省略して、第5番目の指節骨と第5番目の中手骨、胸骨分節、仙尾椎数が骨化遅延の所見ということでよろしいでしょうか。

○松本座長

山本先生、今の栗形先生の話でいいですか。

○山本専門委員

左右を詳しく書いたほうがよくはないですかというのが基本的にはありますけれども、ざっくりまとめても左右でそれほど差があるわけではなくて、例えば変則的に出ているわけではないので、そういう意味ではトータルして、栗形先生がおっしゃるように末節骨と中手骨というふうにも書いても大丈夫だと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

ということは、末節骨、中手骨、仙尾椎数というふうにまとめるということだそうですが、けれども、事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

確認させてください。

骨化遅延で括弧して、第5末節骨、中手骨、胸骨分節及び仙尾椎で、さらに骨化遅延以外に波状肋骨と。

○山本専門委員

はい。

○栗形専門委員

はい。

○松本座長

ちょっと行き違いがあるといけないので、今のところを文章にして、後ほどでいいですが、けれども、確認していただけますか。

○横山課長補佐

事務局からメールでお送りいたしますので、御確認をお願いします。

○松本座長

栗形先生、山本先生、よろしくをお願いします。

ありがとうございました。

今の話で56ページまではよろしいでしょうか。

次が、ウサギの試験で、【事務局より】のボックスで体重減少について、ARfDのエンドポイントとしなかったということについて、いずれの先生からも同意しますという意見でした。

生殖発生毒性はどこか漏らしたところはないでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしければ、遺伝毒性のほうをお願いします。

○藤井専門職

評価書案の57ページ12行目から遺伝毒性試験ございます。

まず、原体を用いた結果については、表57のとおりでございます。その前に、本文14行目から15行目のところ、染色体異常試験の結果が抜けておりまして、若栗先生から御修文をいただいております。

また、表57の中ですが、処理濃度また培養時間等に関する部分の記載について誤記がございまして、若栗先生、増村先生から御修正をいただいているところがございます。

事務局から1点、小核試験における扱いについてお伺いをしておりまして、500 mg/kg 体重/日投与群で小核を有する多染性赤血球の増加が認められましたが、背景データの範囲内ということもございまして、また、対照群における結果が背景データの下限に近かったことに起因して有意差が認められたとの考察がされておりまして、結果を陰性としたとい

うところでございます。

こちらは、若栗先生、増村先生ともに事務局案に御同意をいただいているところでございます。また、若栗先生からは、表57の網をかけています遺伝子突然変異試験、2005年に行われたものですが、突然変異率が安定していませんが、再現性や濃度依存性がないことを合わせると、結果について陰性でよいと考えますとのコメントを頂戴しているところでございます。

また、59ページ2行目から、代謝物に関する遺伝毒性試験結果の概要を記載しております。結果については、表58のとおりでございます。こちらにつきましても、染色体異常試験の培養時間の記載に誤りがございまして、若栗先生、増村先生から御修正をいただいているところでございます。結果については、先ほどの原体と同様に全て陰性となっております。

遺伝毒性試験については、以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験について、57ページの下の方からですが、まず、若栗先生から染色体異常試験の追記をいただきました。ありがとうございました。

それから、今、御説明があったとおりですが、表57について、処理時間などの処置あるいは使用株について、若栗先生、増村先生から御修正いただきました。ありがとうございました。

それと、【事務局より】ということで58ページの下に、小核試験の結果で有意差が認められたけれども、背景データを見るとそう変わらないので、結果を陰性としましたという点については、若栗先生、増村先生から了解ですという意見をいただいておりますが、特に若栗先生、増村先生から追加の御意見はありますか。よろしいですか。

○増村専門参考人

増村です。

ボックスにつきましては、そこに書いてあるとおりで、確かに統計的には有意差がついてしまっているのですが、対照値が低かったからであろうと判断しました。

あと、若栗先生のほうから、*in vitro*の遺伝子突然変異試験についてのコメントがあるのですが、突然変異率が安定しませんということなのですが、こちらは-S9で2回、+S9で3回試験をやっていて、再現性や濃度依存性が出ていないので、結論として陰性だというのは私も妥当だと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

あと、表57の網かけのところについて、若栗先生から陰性でよいと思いますと説明いただきました。これもこれで。

○増村専門参考人

それについて、今、申し上げたので、私もこれでいいかと思えます。

○松本座長

分かりました。ありがとうございます。

もう一つ、表58ですけれども、ここも増村先生、若栗先生から培養時間とか細かな時間の修正をいただきました。ありがとうございました。

表58について、増村先生から御追加、御意見はありますか。

○増村専門参考人

表57も58もそうなのですけれども、染色体異常試験の培養時間の書き方だけ統一するために修正したのを反映していただいていますので、これで結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性はないということです。ありがとうございました。

よろしければ、食品健康影響評価に行きますか。

○藤井専門職

評価書案61ページ、食品健康影響評価でございます。

4行目から、ラットを用いた動物体内運命試験の結果についてまとめを記載しております。

また、11行目からは、畜産動物、ヤギ、ニワトリを用いた体内運命試験の結果について記載しております。

15行目から、植物体内運命試験の結果について記載しております。こちらでも渡邊先生から「家畜の飼料」の字が「試料」と間違っておりましたので、その点の御修文をいただいております。

また、19行目からは作物残留試験の結果について記載しております。

23行目からは、ウシを用いた畜産物残留試験の結果について記載を入れております。

その下、28行目から「各種毒性試験結果から」としまして、チエンカルバゾンメチル投与による影響は、主に尿路系の結晶形成に伴う腎臓（腎盂拡張、移行上皮過形成等：ラット及びマウス）及び膀胱（結石、炎症、移行上皮過形成等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったと記載する案としております。

また、32行目からはマウスを用いた78週間発がん性試験の結果としまして、雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫、雄で前立腺部尿道移行上皮癌、雌で膀胱移行上皮癌が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたと記載する案としております。

また、36行目からは暴露評価対象物質に係る記載でございます。この点はちょっと長くなっているのですけれども、初めに62ページの20行目のボックスを御覧いただきたいのですが、暴露評価対象物質の選定に関しまして、【事務局より】でお伺いをしていたしました。

まず、①として今回、畜産動物を用いた体内運命試験において、家禽のみで10%TRRを超える代謝物としてM26が認められております。家禽を用いた畜産物残留試験が今回実施されておきませんが、国内における適用作物はてんさいのみでありまして、てんさいは家禽へ給餌されないということから、今回、ヤギ及び泌乳牛の試験成績に基づいて畜産物中の暴露評価対象物質を設定する案としております。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、植物の可食部及び飼料となり得る部位では、M4/M5、M7/M8、M9、M11、M15、M16、M17、M19、M22及びM24が認められております。また、畜産動物の可食部では、M3/M6、M17、M23、M25、M26及びM28がそれぞれ認められております。

この点につきまして、【事務局より】の②に記載しておりますが、植物または畜産動物中でのみ10%TRRを超えて認められ、ラットでは認められていない代謝物がございまして、以下に記載をした理由というところから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質に含めない案、つまり、暴露評価対象物質をチエンカルバゾンメチル、親化合物のみと設定する案としております。【事務局より】の②のポツを順番に御紹介いたします。

植物代謝試験における各作物の可食部における残留放射能濃度につきましては、記載のとおりでございまして、可食部で10%TRRを超えて認められた代謝物の残留放射能濃度の最大値は、てんさいにおける代謝物M5の0.011 mg/kgと僅かであったというところ。

また、畜産動物を用いた体内運命試験における投与量は、てんさいを用いた作物残留試験結果から予想される最大飼料負荷量と比較して高く、M28については畜産動物中でのみ認められた代謝物ですが、予想飼料最大負荷量における残留量は僅かと考えられたこと。また、代謝物M26については、てんさいが給餌されない家禽でのみ認められた代謝物であるということ。

3つ目のポツですが、家畜の飼料となり得る部位で10%TRRを超えて認められた各代謝物について、極性が高い物質と考えられるM4/M5及びM7/M8、またチエンカルバゾンメチルの水酸化体であるM15、ラットで認められる代謝物の水酸化体/抱合体であるM19及びM24がございまして。

また、作物残留試験においては、代謝物M9及びM24の残留値はいずれも定量限界未満でございました。さらに、畜産物残留試験においては、肝臓における代謝物M17またM23の残留値がチエンカルバゾンメチルに比べて高く認められておりますが、こちらも予想飼料最大負荷量における残留量はいずれも僅かと考えられました。

更に、今回M9、M17については急性経口毒性試験の結果はチエンカルバゾンメチルと同等であり、亜急性毒性試験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ところ。また、細菌を用いた復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験の結果はいずれも陰性であったということも考慮しまして、暴露評価対象物質につきましては、農産物また畜産物中についてチエンカルバゾンメチル（親化合物のみ）と設定する案としております。

この点について、渡邊先生からコメントを頂戴しております。動植物体内でチエンカルバゾンメチルは様々な代謝物が生成しますが、事務局の説明で問題ないと判断できますというところで、このような記載でよろしいというコメント頂戴しているところでございます。

63ページ4行目からADIに係る記載、8行目からARfDに係る記載でございます。

ADIでございますが、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の117 mg/kg体重/日について、安全係数100で除した1.1 mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定する案としております。こちらは事務局案に誤記がございまして、申し訳ございません。

また、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の512 mg/kg体重であり、カットオフ値以上であったことから、急性参照用量は設定する必要がないと判断したとする案としております。ADI、ARfD案については、先生方から特段の御意見等はいただけないところでございます。

1点事務局から御確認をいただければと思うのですが、ARfDについて今回は設定する必要がないとする案としておりますが、本剤は、毒性については種差が認められないということと、短期から長期試験で毒性が認められる用量は割と変わらないようなレンジかと思われますので、本剤投与により特徴的な尿路系への影響につきまして、単回投与での影響というものを考慮しなくてよいかというところを、念のため御意見をいただければと思います。

食品健康影響評価について、以上となります。よろしく申し上げます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、事務局から詳しく説明していただきました。

健康影響評価についてですけれども、細かい点ですが、61ページの16行目に変換ミスがありまして、渡邊先生から修正をいただきました。ありがとうございました。

今、御説明のとおりなのですけれども、動物と植物で10%TRRを超える代謝物が幾つか認められています。毒性試験結果ですけれども、28行目から書かれていますけれども、影響は主に尿路系の結晶形成に伴う腎臓及び膀胱に認められたという所見が主な所見でした。それと、繁殖能あるいは催奇形性、遺伝毒性は認められなかった。

マウスの発がん性試験で幾つかのがんあるいは腫瘍が認められましたけれども、遺伝毒性メカニズムによるものではないので、閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物について、細かく御説明いただきましたけれども、【事務局より】というところで、畜産動物を用いた試験において認められた代謝物、植物で認められた代謝物、それぞれ可食部あるいは家畜の飼料ということを含めて検討しましたが、特に問題となるところはなかったということで、チエンカルバゾンメチルを評価するという結論を御説明いただきました。

この点について、渡邊先生から同意しますということでしたけれども、渡邊先生から何か御追加ありますか。

○渡邊専門委員

渡邊です。

先ほど、事務局のほうから4点ほど代謝物に含めない理由を説明していただいて、それがきちんと本文中にも反映されているので、非常に丁寧な形で選定理由が書かれていると思いますので、事務局案に賛同いたします。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

ということで、そこまでで特に御意見がなければ、65ページ、66ページの各試験における無毒性量の表がありますけれども、御覧ください。

最初に修正ですけれども、義澤先生から66ページのマウスの所見名について修正いただいています。ありがとうございました。

無毒性量をずっと見ていきますと、ラットの亜急性90日の雄が123という数字があります。小さい数字を拾っていきますけれども、次がマウスの発がん性試験の雄が147、ウサギの発生毒性の125、一番小さいのがイヌの1年間慢性毒性試験の雄の117 mg/kg体重/日という結果になります。

事務局案の健康影響評価の最後の63ページに書かれていますけれども、ADIについては、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌの1年間試験117 mg/kg体重/日だったということです。この点について、何か先生方から御意見はありますか。特によろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

ADIがそれでよければ、次が単回投与試験等により生ずる可能性のある毒性影響等ということで、68ページを御覧ください。今まで評価してきた試験の中で一つあるのが、ラットの亜急性神経毒性試験の雌雄で、外生殖器周囲被毛の汚れ、自発運動量及び移動運動量の減少等ということで、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性として512 mg/kgという数字があります。

本文中に戻りますと、先ほど議論しましたけれども、38ページに急性神経毒性試験の結果があるのですが、この点について、毒性の先生方で何か御意見はあるでしょうか。特によろしいですか。

細かなことを言いますと、512 mg/kgという量が実際の投与量から出てきて、もともとの設定量が500 mg/kgだったというのがあるのですけれども、その辺を含めて先ほど先生

方と議論させていただいたところなのです。特によろしいですか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

特に意見ないようです。事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

大丈夫です。

今、座長が御確認いただいたのは、例えば、急性神経毒性試験ですと512 mg/kg体重ですと、被毛の汚れとか白色、赤色の物質が尿に出ているということで、こういったものが出ているけれども、単回で何か毒性が出るような懸念というか、急性参照用量を設定しなくても大丈夫ですかというお声がけだったと思うのですが、先生方から特に御懸念はないというお返事だったと思いますので、事務局のほうは承知いたしました。

○松本座長

ということで、先生方に長く御議論していただきました。特にARfDあるいはADIで意見なければ、まとめさせていただこうと思います。よろしいですね。

○横山課長補佐

もしよろしければ、お手元に赤と青のカードがありますので、お使いいただければと思います。

○松本座長

先生方の意見をこうやって見せていただければと思います。

よろしいですか。私のところでは全員見られませんので。

(「同意」の意思表示あり)

○横山課長補佐

平林先生以外の先生から同意のカードを掲げていただいておりますが、平林先生、カメラがないので、何か御異論などありましたら、お声を出していただければと思います。

○平林座長代理

平林です。

意見はありません。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、特に今のADI及びARfDにつきまして、あと、健康影響評価について特に御意見はないということなので、まとめさせていただこうと思います。

本日の審議を踏まえ、チエンカルバゾンメチルの許容一日摂取量 (ADI) につきまして

は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である117 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した1.1 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等に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急性神経毒性試験の512 mg/kg体重であり、カットオフ値（500 mg/kg体重以上）であったことから、ARfDの設定は必要なしとするをしたいと思います。よろしいでしょうか。確認できましたら、見せていただければと思います。

（「同意」の意思表示あり）

○松本座長

同意のカードを掲げて頂いていますね。ありがとうございます。
どうぞ。

○吉田（緑）委員

1点、これは私のコメントということで先生方にはお聞きいただければいいのですが、今回非常に高い値のADIであって、まず、種差なく、無毒性量も90日から2年まで数百mgが無毒性量という非常に安全域の高いものなのです。でも、ここからなのですけれども、種差なくウサギまで腎臓への影響、尿路系の影響が出ているということは、人への外挿性ということについて、少し先生方にお考えいただければありがたいと思いました。

ただ、こんな高い用量でというのは、ADME試験が大体100しか起きていないのに、無毒性量が200とかだと、実際にこの毒性はどうなのだろうということを私は考えながら見ておりました。もっと高い用量でADME試験があれば、この毒性量は本当に起き得るのだろうかというのは、先ほど閉塞性腎症のお話を山手先生もされていましたが、血中濃度が上がって、それが元で結石が出るような用量を残留農薬を介して人は摂取するのかなと私は思いましたので、この試験は安全域が高いのでいいのですけれども、本当にこれらの試験バッテリーというのはどういうところを改善したら、試験として人への外挿性がありとかないというのが分かってもらえるのかなということをぜひ先生方も今後お考えいただけるとありがたいと思ひまして、コメントをさせていただきました。よろしく願いいたします。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

私も推定摂取量のところを見ていて、その量と今のADIとかARfDの値を比べるとすごく乖離があるなという気はしておりました。

特にほかにはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、先ほど発生毒性のところの一部所見を書き直すところがありましたので、そ

の内容については事務局で整理していただいて、それで最終案にしたいと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

事務局はよろしいですか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

本日の審議結果を踏まえまして評価書案を修正いたしまして、先ほどの発生のところの修正もごさいますし、一旦先生方にメールで評価書をお送りさせていただきます。その後、よろしいようでしたら食品安全委員会に報告させていただきたいと思います。ありがとうございました。

○松本座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○永川課長補佐

1点御報告がございます。

資料4「残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて」でございます。

こちらは、平成20年11月に旧農薬専門調査会幹事会で審議いただきました後に、平成21年3月に食品安全委員会で審議いただきました「コリンエステラーゼ阻害作用を有する安全性評価の在り方について」が改訂されたものでございまして、まず、昨年旧農薬専門調査会評価第一部会で審議されましたカルボフラン等をはじめとする、コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の審議において議論いただきました内容と、JMPR、EPA、EFSA等海外評価機関におけるガイダンス等を踏まえた改定案について、5月20日に農薬第一専門調査会で審議いただきまして、農薬第一専門調査会決定とされましたものです。

また、こちらにつきましては、6月16日の食品安全委員会において当該決定が報告されるとともに、残留農薬に関する食品健康影響評価指針の関係資料8を更新する形で当該指針が一部改訂されておりますので、こちらについて御報告いたします。

こちら、3ページの「3. 食品健康影響評価におけるChE活性阻害の取扱い」が今回での一番重要な部分でございまして、「(1) 基本的考え方」の内容につきまして、平成20年度版は統計学的有意差があることがあることを前提に、20%以上のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害を毒性影響とすることとしておりましたけれども、昨年のカルボフラン等の評価経験であったり、海外評価機関におけるガイダンス等を踏まえて、(1)の3パ

ラになりますけれども、統計学的有意差を伴うアセチルコリンエステラーゼ活性阻害、20%以上が認められない場合であっても、コリン作動性所見の有無やアセチルコリンエステラーゼ活性測定の試料採取時期、データの用量相関性などの留意事項のほか、利用可能な全ての試験成績も考慮して毒性影響か否かを総合的に判断するといった記載とすることとし、原則のルールはあるのですけれども、試験成績などからケース・バイ・ケースで総合的に判断するといった内容に改訂されております。

その他、海外評価書等の情報を踏まえて、周辺の情報も充実も図ったものでございます。

こちらについて御質問等ございましたら、事務局まで御連絡いただければと思いますけれども、農薬の食品健康影響評価に関する審議は、指針及び農薬第一専門調査会で決定した考え方を踏まえて評価することが基本とされておりますことから、コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価の際には、この指針の関係資料に位置づけられましたこちらの文章を踏まえて、ケース・バイ・ケースの判断も含めて評価いただきますよう、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からの御報告は以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

コリンエステラーゼ活性阻害に関する評価の方法といいますか、そういう農薬の取扱いについての御説明がありましたけれども、この件について御質問等はあるでしょうか。先生方、よろしいですか。何かもし、お尋ねがあればお願いします。

特にないようですので、今後はこちらを踏まえて評価するというところでよろしくお願いいたします。

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

それでは、日程についてお知らせいたします。

本調査会ですが、次回は8月31日月曜日の開催を予定しております。よろしくお願いいたします。

対面で実施するか、Webで実施するかにつきましては、追って御連絡をさせていただきます。基本的には対面の会議でございまして、Web会議を実施する場合というのが、感染症などの蔓延防止などやむを得ない場合に開催するということなのですけれども、今後のコロナの状況を見ながら、追って御連絡を申し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

ありがとうございました。

以上