

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第4回会合議事録

1. 日時 令和2年8月5日（水） 14:00～17:05

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（フラザスルフロン）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）

浅野座長、赤池専門委員、稲見専門委員、田中専門委員、豊田専門委員、
中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

堀本専門参考人

（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、鋤柄事務局次長、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、中井専門官、町野専門職、藤井専門職、瀬島専門職、塩澤係長、
小倉係長、清水技術参与

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 フラザスルフロン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 食品安全委員会での審議等の状況

資料5 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 フラザスルフロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第4回農薬第二専門調査会を開催いたします。

開催通知等で御連絡しましたように、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へ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ろうかと存じますが、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、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員9名、専門参考人として堀本先生に御出席いただいております。平塚先生からは急遽御欠席との御連絡をいただきました。議事次第などには平塚先生のお名前がございましたが、ホームページには欠席に修正した形で掲載させていただきます。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。佐藤委員長は遅れて御出席の予定です。

まず、事務局の人事異動について御報告申し上げます。8月3日付で中井専門官が着任しております。

○中井専門官

8月3日付で着任いたしました中井裕子と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フラザスルフロン）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、よろしくお願いします。

事務局より、資料確認等をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密または企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、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としてフラザスルフロン農薬評価書（案）、
資料3として論点整理ペーパー、
資料4として食品安全委員会での審議等の状況、
資料5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。こちらは第一専門調査会で御決定いただいたものの内容について、後ほど御報告させていただきます。

また、机上配布資料を3点御用意しております。机上配布資料1がイヌを用いた90日間亜急性毒性試験に関連する資料。

机上配布資料2が代謝物Kのマウスを用いた亜急性毒性試験の資料になります。

机上配布資料3がラットの発生毒性試験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。不足等ございませんでしょうか。ございましたら「挙手」を上げていただくなどしてお知らせいただければと思います。

また、本日はWeb会議形式で行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目です。カメラですけれども、基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは、発言者の音質向上のため、御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。こちらは対面の会議と同様になります。

2点目でございます。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」と記載された赤い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、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただきたいと思います。

次に、事務局また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、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言を開始していただき、発言の最後には「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフにさせていただくという対応をお願いいたします。

3点目ですが、接続不良時の内容となります。会議中に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によって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ないようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合には、再度入室をお試しいただく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。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に

関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等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。

○浅野座長

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。

それでは農薬(フラザスルフロン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。フラザスルフロンになります。

経緯でございますが、4ページをお願いいたします。ポジティブリスト制度関連という3行目のところを御覧いただければと思いますが、2009年に暫定基準の見直しをいたしまして、厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

2010年に農薬専門調査会評価第一部会で御審議いただきまして、その際に確認事項が出されました。それに対する回答ですとか追加資料が本年6月に提出されまして、今回御審議いただくものでございます。2回目の審議でございますが、初版の審議になりますので、よろしくお願いいたします。

内容でございますが、まず13ページの要約にも御意見いただいているのですけれども、全体を御覧いただいた後、食品健康影響評価の御確認に併せて修正させていただきたいと思いますので、また後ほど御議論をお願いしたいと思います。

15ページをお願いいたします。このものでございますが、26行目にあるとおりの構造で、スルホニルウレア系除草剤でございます。作用機構といたしましては、分岐鎖アミノ酸合成経路の鍵酵素であるアセトラクテート合成酵素の阻害と考えられているものでございます。

内容でございますが、17ページをお願いいたします。先ほど御説明申し上げましたとおり、一度、評価第一部会で御審議いただいまして、その際に確認事項のあったものについては、表題の後ろに「確認事項」という記載、また、一旦審議を済ませていただいたものには「審議済」のマークをつけさせていただいておりますが、初めて御覧いただく先生方もいらっしゃると思いますので、要求事項への回答、先生方からいただいた御意見を中心に、ざっと内容についても触れさせていただきたいと考えております。

17ページの12行目から動物体内運命試験でございます。まず、吸収でございますが、パラメータは表1のとおりです。血中放射能の消失は雌よりも雄のほうが遅いといったデータが出ております。

18ページに追加資料要求事項の内容がございまして、2 mg/kg単回経口投与した場合のピリジルスルホニル基の標識体の T_{max} がほかの結果と比較して速くなっていることについて、その理由を確認されました。

回答といたしましては、その下に回答を記載しておりますが、血中濃度推移につきましては、どの投与群もほぼ同様ではあったけれども、腸肝循環によってピークが3か所あって、その3か所のピークの血中濃度の関係によって計算すると若干短くなるもの、長くなるものがあったという回答がございまして、平塚先生からは御了解いただいております。

続きまして、19ページをお願いいたします。8行目から吸収率がございまして、81.1%から94.9%と算出されておりました、吸収率のよいものでございます。

19ページの14行目から分布でございまして。血液、肝臓、腎臓などで高値が認められております。

20ページ、4行目からも分布の結果がございまして、表3のとおりでございまして、雌では子宮と卵巣でも比較的高値が認められまして、この結果が記載されておりましたので、篠原先生に御追記をいただいております。

20ページの18行目からも分布の試験の記載がございまして、結果は次のページ、表4のとおりになっております。

21ページの10行目からは代謝の結果がございまして、結果は表5のとおりとなっております、尿ではJ、I、糞ではKなどが主に認められております。

23ページをお願いいたします。こちら血漿、尿、糞、胆汁の代謝物の結果が表6のとおりとなっております、表の記載ですが、%TRRで記載されていましたが、%TARの結果もございましたので、最近の記載ぶりに合わせまして、%TARの値に修正しております。

24ページに追加資料要求事項2がございまして、フラザスルフロンから代謝物Dの生成機序を考察することといった要求が出されておりました、回答としまして、生成機序が25ページのとおり回答されております。平塚先生、清家先生からは御了解いただいております。

25ページ、2行目から排泄でございまして。主に尿中に排泄されております。

26ページにも尿及び糞中排泄試験の結果がございまして、同様でございまして。26ページの一番上のほう、表7の脚注になりますが、1行目から3行目のところ、今回予備試験の結果が抄録に記載されておりました、使用動物数などが少ないことから、その試験自体は評価書には記載しなかったのですけれども、呼気中への排泄が僅かといった情報がございましたので、この脚注に記載させていただきました。御確認いただければと思います。

26ページの24行目からは胆汁中排泄の結果がございまして。27ページにも結果が記載されておりますが、10%程度から20%超ぐらい、その程度のものが胆汁中にも排泄されております。

動物については以上でございまして。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、17ページの動物体内運命試験の18ページ、追加資料要求事項等で平塚先生から出されておりますように、申請者の回答に対しまして、特に問題はないという御回答をいただいています。

19、20ページに関しましては、修文ですね。農薬抄録修正に基づいた修正と、篠原先生の御指摘に従った修正になっています。

23、24ページに関しても同様ですね。そして、24ページのボックス、これに関しましても特に代謝の先生方からの御了解を得ている。反論はないという状況になっています。

生成機序に関しましては、25ページに示されているとおりです。

25、26ページ、排泄の部分に関しまして、適切な修正がなされているという御判断を代謝の先生方からいただいているところです。今日は平塚先生も急遽御欠席になってしまったので、動物代謝の先生がいらっしゃらないのですけれども、特に異論はないという御報告を受けていますので、ほかの先生方、何か気になる点はあるのでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、植物体内運命試験の御説明をお願いします。

○横山課長補佐

27ページをお願いいたします。

14行目からになりますが、ぶどう、ほかにさとうきび、トマトで試験が実施されております。ぶどうの試験ですけれども、主要代謝物としましてD、Kですとか、未同定のグルコース抱合体などが認められております。

28ページの25行目は、抄録の修正に基づき数字を修正しております。

28ページの29行目から、ぶどう③の試験ですけれども、おめくりいただきまして、代謝物に関しまして、30ページに追加資料要求事項3が出されております。ぶどうの代謝試験の項で認められました代謝物HとSなのですけれども、推定代謝経路に記載することという要求事項が出されておまして、HとSと記載されていたものなのですけれども、こちらはそれぞれ α 及び β であることが確認されました。評価書のほうでは、代謝物VとWというふうに記載をさせていただきました。野村先生から、もともとあった代謝物HとSなのですけれども、ほかの試験で出ている代謝物と記号が混同していて、抄録の記載も併せて修正するようという御指摘をいただいております。申請者にはそのように伝えたいと思います。評価書のほうでは、この試験における α と β については、VとWというふうに記載するということで御了解いただければと思います。

29ページの本文にお戻りいただきまして、1行目の記載です。「その他未同定代謝物」と記載されていたところ、推定代謝物V及びWと野村先生に御修正いただきました。また、2行目から3行目の数字についても御修正いただいております。9行目も御修正いただいたところでございます。

続きまして、30ページの5行目からはさとうきびの試験で、8行目の単位を野村先生に

御修正いただいております。主な代謝物としましては、Dが認められております。

32ページの1行目からさとうきび②の試験でございますが、こちらは審議済みではございましたが、再度確認いたしまして、切断した幼植物の茎から被験物質を8時間取り込んで実施した試験であったということから、本試験で認められた代謝物を食品健康影響評価でどのように扱ったらよろしいか、事務局よりお問い合わせさせていただきました。清家先生からは、本試験は、植物体内でのスルホニルウレアブリッジ開裂の確認試験と思われるので、試験期間も短いということで、参考資料でもよいというような御意見をいただきました。野村先生からも、通常の施用方法ではないので、食品健康影響評価に代謝物の記載は不要という御意見もいただきましたので、この試験は参考資料とするような記載を御提案させていただきました。参考資料といたしまして、脚注2に「登録された使用方法と異なる方法で被験物質が投与されており、試験期間も短いため参考資料とした」という理由を記載させていただきました。このような整理でよろしいか、御確認いただければと思います。

33ページ、8行目からはトマトの試験でございます。こちらは追加資料要求事項4で、葉の残留放射能濃度の数値を記載することという要求がございまして、情報が追記されましたので、それに併せまして評価書に情報を記載いたしました。野村先生からは、一部数字を修正いただいております。

34ページからは環境中の試験でございます。土壌中運命試験では、分解物D、Kが主に認められております。

36ページの13行目から水中運命試験がございまして、分解物D、Eが主に認められております。

37ページの5行目から土壌残留試験がございまして、半減期はいずれも短いものとなっております。いずれも先生方からの御意見等はございませんでした。

37ページの17行目から6. 作物残留試験でございますが、親化合物と代謝物D、K、Fを対象として実施されておりますが、全て定量限界という結果でございました。

残留まで、以上になります。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

27ページから植物体内運命試験が始まりますけれども、28ページに修文、微妙なところがあります。

それから、29ページは野村先生に御指摘いただいたところの修正が入っておりまして、この部分に関しては、野村先生、修正の状況は大丈夫ですか。

○野村専門委員

途切れ途切れですけれども、ついていくことはできましたので、私の修正でよろしいかと思います。29ページ、その他未同定と推定は同じような意味なのですけれども、構造を示していますので、未同定というよりは推定と言ったほうがいいのかないかなと思いました。あ

とはもう、VとWはそれぞれ、HとSは変更が必要だということ。あと、数値の変更は、29ページの3行目の26.2 µg/kgは葉の数値だったので、ここは果実中と限定されていますので、果実だけの数値に変えると、可食部ではこのぐらい低いのだという数値になるということだと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

野村先生、併せて30ページの3行目のボックスなのですけれども、野村先生の御指摘のXとSをVとWに修正する必要があるというところ、先ほど事務局より説明がありましたが、その対応でよろしいですか。

○野村専門委員

これは抄録のほうで代謝物HとSがまだ残っているところがありまして、それを併せて修正していただかないと抄録と合わすことができないということですので、これは修正依頼をかけたほうがいいと思います。

○浅野座長

先ほどの事務局の御提案でよろしいですね。

○野村専門委員

はい。お願いいたします。

○浅野座長

それでは、32ページの1行目（5）さとうきび②の試験です。これは参考資料ということで、清家先生、野村先生から御同意を受けていますけれども、この点も、あと、32ページ一番下の事務局追記のその理由としての2番ですね。この内容も含めて、内容につきまして、御同意いただけますでしょうか。

○野村専門委員

はい。事務局のとおりで同意いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

次に、33ページになります。表14のLOQですとか内容の文章等につきまして、修文いただいていますけれども、これに関しましても内容は大丈夫でしょうか。

○野村専門委員

そうですね。ここはFの数値がTRRを入れていなかったのですがすけれども、後ほど要約のところで代謝物Kについて特記しているので、KもFと同じような残留濃度ですので、ここでFもしっかりと数値を入れておいて、最後に要約のほうでもFもしっかりと取り上げたほうがいいという私からの提案でございます。事務局はそのとおり修正していますので、この修正で間違いはないです。

○浅野座長

ありがとうございました。

それ以降、37ページまでは特に御指摘ありませんけれども、全体を通じまして、野村先生、追加の御発言はありますでしょうか。

○野村専門委員

ありません。

○浅野座長

大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

清家先生からも追加の御発言はありませんので、では、ここは事務局の御提案どおりにしたいと思います。

続きまして、毒性の説明をよろしくをお願いします。

○横山課長補佐

37ページの23行目から毒性のパートになります。

【事務局より】で御説明しておりますが、今回、急性参照用量を御検討いただくに当たりまして、毒性所見の発現時期とか用量等を追記しております。また、肝臓の所見がありますが、肝肥大ガイダンスをお定めいただきましたので、それに沿った見直しを行っております。

まず、一般薬理試験でございます。結果は38ページの表18のとおりでございます。マウスの試験は腹腔内で実施されておりますが、高用量ですと死亡などが出るというものです。経口で実施された試験といたしましては、ウサギの試験です。雄の3匹という少ない例数で実施されたものでして、極めて高用量で死亡が1例出たりというような結果が得られております。

38ページの5行目からの事務局よりでございますが、ウサギにおいて認められた影響は極めて高用量での結果でして、片性の3例のものということもありまして、ARfDのエンドポイントとはしてございません。先生方から御了解の御意見をいただいております。

38ページの7行目から急性毒性試験でございます。

39ページを御覧いただきまして、表19に結果がございます。経口投与、ラット、マウスともLD₅₀は5,000超というものです。非常に高用量ですと、マウスで体重減少が認められております。経皮、吸入についても、LD₅₀、LC₅₀は比較的大きな数字になっております。

表20に代謝物の結果がございます。若干親化合物に比べてLD₅₀の小さいものもございますが、後ほど食品健康影響評価で御議論いただきますが、植物で認められた代謝物残留量が非常に僅かなものとなっておりますので、また後ほど御確認いただければと思います。

40ページの6行目から急性神経毒性試験でございます。まず、用量設定を御確認いただいております。7行目、単回経口投与ですけれども、対照群のほか、50、1,000、2,000で実施されております。

41ページに結果の記載がございます。2行目から御覧いただきますと、FOBで1,000 mg/kg体重以上投与群の雄と、雌では2,000 mg/kg体重投与群で自発運動量の減少が認められております。したがって、無毒性量は雄で50 mg/kg体重、雌で1,000 mg/kg体重と

なりますので、そのような記載ぶりに修正しております。こちらは最近の記載ぶりに修正したものでございます。

また、急性神経毒性の有無に関しまして、認められない場合、最近急性神経毒性は認められなかったと記載していただいておりますが、【事務局より】でお伺いさせていただきましたが、非常に高用量での自発運動量の減少のみということでもございまして、今回追記させていただいたものでございます。こういった記載で問題ないかという問いかけに関しまして、先生方から御了解いただいているところでございます。

41ページの12行目から、眼・皮膚の刺激と皮膚感作性試験でございます。眼に対しては刺激性が認められておりますが、皮膚に対しては刺激性なし、皮膚感作性試験は陰性という結果でございました。

急性まで、以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、37ページに戻りたいと思います。

最初の事務局のボックスはいつものとおり、急性参照用量を意識した用量による所見を加えていただいているという話です。

38ページのウサギの試験、一般薬理試験なのですけれども、これは片性で3例しかやっていないということで、ARfDのエンドポイントとしないということ。これにつきましては毒性の先生方から御了解。

これは赤池先生、藤本先生もよろしいですか。

（「同意」の意思表示あり）

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいております。ありがとうございます。

それでは、次、39ページの急性毒性試験です。ここも所見を書いていただいて、LD₅₀はいずれも5,000を超えているという状態です。それから、代謝物に関しましては若干下がっておりますけれども、特にここに関しては指摘事項はありません。

40ページ、41ページの急性神経毒性試験、ここは用量がいきなり離れていて、0、50、1,000になっているのですけれども、試験結果としましては、1,000と2,000で自発運動の毒性等があります。ただし、神経病理組織学的検査等において影響が認められていないということ。あまりにも投与量が多いところでの自発運動の抑制ですので、急性神経毒性が認められなかったという結論に関しまして、先生方から御同意をいただいているところでございます。

あと、刺激性等を含めまして、特に先生方から追加のコメントはありますでしょうか。なさそうですね。大丈夫ですか。

そうしましたら、続いて、亜急性毒性の説明をお願いします。

○横山課長補佐

42ページをお願いいたします。42ページからになるのですが、41ページに【事務局より】でお問い合わせさせていただいているのですけれども、混餌投与の試験に共通なのですが、投与初期に体重増加抑制が認められた場合、摂餌量減少を伴っている場合には摂餌忌避の可能性が考えられるかと思いましたので、ARfDのエンドポイントとはしないということでお問い合わせさせていただきました。扱いについて御同意いただいているところでございます。

42ページの3行目からラットの90日間亜急性毒性試験でございます。確認事項がございまして、43ページの2行目からのボックスの中になります。2点ありまして、1点目、摂餌効率低下が認められたのが雄、雌のどちらか、抄録の記載で分からなかったということもあって確認を求めておりまして、雌でしたという回答です。表22に所見が記載されておりますが、雌の所見として摂餌効率低下は入ってございますので、入っているところでございます。

2点目は、近位尿細管拡張と雄ラットにおける α_{2u} グロブリン腎症との関連を考察することというものでございまして、回答がその下、5-②回答というところでございますけれども、90日間反復経口投与試験のほうでは、近位尿細管硝子滴沈着の増加が認められていないということ。長期の試験ですと、慢性進行性腎症ですとか近位尿細管拡張が認められておりまして、これらのことを考え併せると、この近位尿細管拡張の発生機序につきましては、 α_{2u} グロブリン腎症とは異なるものと推察されると考察されております。

この試験ではほかに表22の内容といたしましては、雄の5,000 ppmの所見、43ページの上の表ですが、こちらの肉眼所見を削除するといった修正をさせていただいております。

また、44ページの1行目、真ん中ほどの【事務局より】のボックスですけれども、ラットを用いた4週間亜急性毒性試験がございましたが、予備試験として実施された試験で病理組織学的検査の実施例数が2例と少なかったもので、評価書案に記載しなかったということについて、御了解いただいております。

44ページの3行目から6週間のマウスの試験でございます。こちらは前回審議時には記載されていなかったのですけれども、今回追記をさせていただきました。内容でございますが、45ページの表24を御覧いただきますと、体重増加抑制ですとか肝臓への影響が認められております。事務局よりで記載させていただいておりますが、長期の試験の予備試験として実施された試験ですが、尿検査が実施されていないことを除いて、おおむね検査項目がガイドラインを充足していると考えましたことと、ほかにマウスを用いた亜急性毒性試験がございませんでしたので、評価書案に記載させていただいたということ。1,000 ppm投与群の雄で投与1週から体重増加抑制が認められておりますが、1週目から僅かな摂餌量減少が認められておりまして、ARfDのエンドポイントとしなかったことについて、先生方から御了解をいただいております。

また、この試験ですけれども、45ページの3行目から記載していただいておりますが、5,000 ppm以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大がございましたが、雌のほうでは肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化ですとか、そのほかの病理組織学的変化がございましたので、適応性変化と整理させていただいております。雄のほうはコレステロールの増加がございましたので、重量増加につきましては毒性所見として記載させていただいております。このような整理をさせていただいております。御確認いただければと思います。

45ページの一番下、16行目から46ページ、イヌの90日間亜急性毒性試験でございます。結果については表25のとおりで、肉眼所見を削除するなどの修正をさせていただいております。

まず、追加資料要求事項ですが、47ページの6行目からのボックスに記載がございまして、5点ありますが、1点目と2点目が骨格筋の変性・萎縮ですけれども、そのメカニズムと所見の記載が適切かどうか確認することというもの。③は貧血のメカニズムを説明することというもの。④が肝臓障害のメカニズムの考察を求めるもの。⑤が総コレステロールの増加が50 mg/kg体重/日投与群の雌であるのかないのか、記載がなくて分からないので、なぜかという確認がされております。

回答ですけれども、その下から記載がされております。①骨格筋の変性のメカニズムですが、ミオグロビンに起因する腎毒性が確認されていないことですか、血中ミオグロビンの測定が実施されていないので、確定診断を下すことはできませんでしたという回答です。所見名は、萎縮／変性に修正しますというもの。貧血のメカニズムは、溶血性貧血だと思いますという説明。また、肝臓障害のメカニズムにつきましては、主に51ページに記載がございまして、イヌ、ラット、マウスに共通して重量増加など肝細胞腫大が確認されておりまして、薬物酵素誘導の発現が示唆されますということです。イヌではリポフスチンの沈着が見られ、酸化ストレスの関与も示唆されるというような考察がされております。コレステロールにつきましては、雌について、どの投与群でも有意差がなかったもので、特に抄録に記載していなかったというものです。有意差がなかったという結果でございました。

先生からいただいたコメントですが、47ページの5行目に記載させていただいておりますが、豊田先生から、まず雌の所見です。10 mg/kg体重/日以上投与群の波線についている総ビリルビンとアルブミンの変化ですけれども、アルブミンの減少は100 mg/kg体重/日投与群のみ、総ビリルビン増加はいずれの投与群もなしというように読み取れますが、いかがですかというもの。雄のほうは二重下線部、10 mg/kg体重/日以上投与群のALPほかの所見がございまして、こちらは10 mgでは増加しているようにみえませんかという御指摘をいただいております。机上配布資料を御用意しておりますので、こちらを御覧いただきながら、どの用量の所見にするのがよろしいか、御確認いただければと思うのですけれども、机上配布資料1はお手元にございますか。

こちらの1ページ目と2ページ目が抄録の記載になっておりまして、こちらで見ていただくのが分かりやすいかと思います。念のため3ページ以降、報告書もつけさせていただいておりますが、1ページ目の抄録の記載を御覧いただきますと、ALP、AST、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビンですね。有意差があるのはいずれも最高用量のみで、50では若干増加傾向が出てくるようなものになっています。少なくとも50以上の変化にしてはいかがかと考えているところでございますが、御確認いただければと思います。

御説明を続けさせていただきますが、54ページにお移りいただいてよろしいでしょうか。54ページの1行目、【事務局より】で記載させていただいておりますが、イヌを用いた4週間亜急性毒性試験というものも報告書がございましたが、こちらは動物数が1例から2例というものでございましたし、90日の試験もございますので、評価書に記載しなかったということをお問い合わせさせていただいております。御了解いただいております。

54ページの3行目からは21日間亜急性経皮毒性試験、ウサギの試験で、こちらは特段の影響は認められないというものでございます。

55ページの4行目から90日間亜急性神経毒性試験でございますが、今回追加された試験でございます。結果は表27のとおりですけれども、体重ですとか摂餌量が低下するという結果でございます。亜急性神経毒性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

この試験の内容につきまして、22行目から事務局からお問い合わせさせていただいております。自発運動量の増加が単発的に認められておりまして、毒性所見としなかったということ。2つ目ですが、脳重量の有意な減少が認められたことにつきまして、対照群の値が背景データの範囲を逸脱して高い値であったことに起因する有意差であるというような説明があつて、毒性所見としなかったということ。3つ目といたしまして、体重増加抑制が投与初期から認められたことにつきまして、僅かな変化と考えまして、ARfDのエンドポイントにしなかったということ。また、予備試験として28日の試験がありましたが、動物数が少ないというようなこともありまして、評価書案に記載しなかったということをお問い合わせさせていただきました。

先生方から御了解いただいております。コメントといたしましては、脳重量に関しては、赤池先生から、特に10,000 ppmの雄の脳重量が95%程度に減少しているのですけれども、顕著な体重増加抑制を伴っているのも、毒性と取らなくてよいでしょうという御意見をいただきました。体重は79%程度という結果が出ておりました。

藤本先生からいただいたコメントは、1つ目の自発運動量増加に関して、インターバルの合計値でも差がないので、事務局の提案でよいというもの。体重増加抑制をARfDのエンドポイントにしなかったという点に関しては、僅かな変化なのでというふうに事務局のほうからお問い合わせさせていただいておりましたが、摂餌量も少し減少しているので、しなくてよいというような御意見をいただいたところでございます。

56ページの2行目ですけれども、代謝物Kの28日間亜急性毒性試験、マウスの試験です。

これは今回追記した試験でございます。

57ページの8行目に御説明させていただきましたが、代謝物Kの90日間亜急性毒試験がございまして、その下の10行目から記載しておりますが、その用量設定試験として実施された試験で、非GLPの試験でございましたけれども、ガイドラインの項目は一通り充足しているかと思いましたので、念のため評価書案に記載をするという御提案をさせていただきました。こちらについては、先生方から記載してよいという御意見と、90日があるのなら特に追記しなくてもよいのではないかという御意見をいただいたところでございます。

また、7行目、少し上のほうに戻っていただきますと、豊田先生からコメントをいただいております。56ページの12行目に血液生化学的パラメータの変化がないと考えたので、1,000 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大の増加について、適応性変化という御提案をしているのですけれども、豊田先生から、雌の1,000ではコレステロールの増加があるのではないかという御指摘をいただいております。

二重下線部の3行目の雄の所見につきましては、コレステロールについては雌でも1,000で増加があるのではないかという御指摘です。こちらですけれども、机上配布資料2がこの試験の血液生化学的パラメータのデータになりますが、コレステロールに関しましては雄のデータが1ページ目です。有意差はないのですけれども、1,000以上で数字としては増加しているような結果が出ております。また、雌の結果が4ページです。こちらですと1,000以上で有意差がある増加が認められております。どの用量から増加にすればよろしいか、それによって適応性変化にするかどうか変わりますので、御確認いただければと思います。

また、豊田先生から網掛け部の所見ですけれども、用語ですね。胃境界縁過角化に修正してはどうか。浅野先生からは、胃境界縁角化亢進でどうかという御意見をいただいております。原語でございますが、“**Hyperkeratosis limiting ridge**”というものでございました。御確認いただければと思います。また、この試験につきましては、記載するかしないかについても、今、御意見が分かれているところでございますので、御検討いただければと思います。

57ページの10行目からは、同じ代謝物Kのマウスの90日の試験でございます。

まず、58ページの10行目、血液生化学的パラメータと御修正いただいております。ありがとうございます。所見については表30のとおりでございます。

豊田先生と浅野先生から所見の修正と、3,000 ppmの雄の一番下に記載のある膀胱尿路上皮肥大は豊田先生に追記いただきました。ありがとうございました。

59ページに【事務局より】でお問い合わせさせていただいておりますが、こちらは摂餌量の扱いです。毒性所見としませんでしたということで御了解いただいたものでございます。

亜急性については以上でございます。御確認いただく点が何点かございますが、よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

42ページに戻っていただきまして、ここはまずラットの90日間亜急性毒性試験です。所見が認められた内容は表22に追記されたのと、肉眼所見もこの当時書かれていたものが削除されているという内容ですね。当時いろいろ、かなり詳細に専門委員の先生が質問しているのですけれども、その回答を踏まえまして、最初の腎臓の変化は $\alpha_2\mu$ グロブリン腎症とは異なるものと推定されたという結論になっています。

この後の試験、慢性腎症ですね。

それから、44ページの【事務局より】の1行目ですが、評価書に記載しなかったということで、これは $n=2$ ですので、よろしいかと思います。

44ページの3行目からが6週間亜急性毒性試験のマウス、今回追記した試験になります。45ページの【事務局より】で、この試験は尿検査が実施されていないのですけれども、ほかに血液検査もされていますし、評価書に加えてもいいのではないかとということで、先生方から同意をいただいております。

2番目、1,000 ppm投与群の雄、投与1週から体重増加抑制が認められたのですけれども、これは試験の反復投与の最初に書いてありますとおり、混餌投与の場合ですと摂餌量との関係でそれを見ながら判断することになっていますので、ここも先生方の御同意を得られたところで、ARfDのエンドポイントとしないことに御同意をいただいております。

肝臓の変化で表24、5,000 ppm以上のところで、雄のほうはコレステロール増加と肝絶対及び比重量の増加というので毒性と判断されていますけれども、雌のほうにあった小葉中心性肝細胞肥大は雄では認められていないのですよね。確認ですけれども、これはなくてよろしいのですね。

○横山課長補佐

雄はないです。

○浅野座長

ありがとうございます。そうしたら、ここは特に問題ないと思います。

次に、45ページの最後の行、イヌの90日間亜急性毒性試験です。これの記載を整備していただいたのと、47ページに豊田先生からそれぞれの血液検査データの話で、どの群で出るかということを確認したいと思います。

この記載、それから机上配布資料を併せて見て、豊田先生、コメントいただけますでしょうか。

○豊田専門委員

豊田です。

細かいところで恐縮なのですが、机上配布資料にまとめていただいたとおり、ほかのALPですとかビリルビン等のデータについて御確認いただいて、もしよろしければ、事務局から先ほど御説明いただいたとおりに修正していただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

机上配布資料を見ても有意差がないところでの判断になりますけれども、上昇しているかなというような判断ができそうなところは、やはり50 mg/kg体重/日以上ということですね。

○豊田専門委員

雄はおおむねそうですね。

○浅野座長

そうですね。雌のほうはどんなふうに。

○豊田専門委員

雌のほうは、机上配布資料の2枚目ですけれども、アルブミンの減少が起きているのは100 mg/kg体重/日のみで、トータルビリルビンに関してはいずれの群でも増加が起きているとは言いがたいのではないかと思いますので、雌のほうのビリルビンに関しては削除したほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

このデータを見ますと、そのとおりだと思いますけれども、雄と雌の記載変更につきまして、藤本先生、赤池先生、いかがですか。同意していただけますか。

○赤池専門委員

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

赤池先生から同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

藤本先生はどうですか。

○藤本専門委員

藤本ですけれども、基本的にはもちろん修正が必要なことは確かだと思うのですが、雄のほうをどうするのかというとなかなか。先ほどはどういう提案でしたか。200%以上の変化は全て取る。50というと、有意差がついているところよりは下ですよ。

○浅野座長

そうです。

○藤本専門委員

ですから、ここは有意差だけを取ればかなり上に行ってしまうのですけれども、ただ、どうなのかなという、非常に取りにくいというか、平均値としては大きな変化になってい

るところもあるのですけれども、それで有意差はついていないというあたりをどうするか。では、個別データに戻りますかという話になってしまうのですけれども、どういうふうにするのでしょうか。先ほど事務局のほうはどういう提案でしたかね。

○横山課長補佐

すみません。そうしましたら、まず1つずつ御覧いただいたほうがよろしいですか。

○浅野座長

そうですね。お願いします。

○横山課長補佐

机上配布資料1の91ページを御覧いただければと思います。まず、ALPですけれども、有意差があるのは250ですが、50の13週ですと274%まで行っていますので、これは取りましかということですよ。

それと、ASTは50までは最大でも133%ぐらいで有意差はないですが、その上の用量ですと、かなり上がっていて、有意差もある。

ALTですが、50ですと464%ぐらいまで13週で上がっていますが、250ですと有意差もあって、もっと分かりやすく上昇している。また、ちょっと下のほうに行きますけれども、コレステロールは50ですと140%ぐらいまでです。一方、その上まで行っても170%ぐらいというようなもの。トリグリセリドに関しては、50ですと13週ではあまり上がっていないようです。250ですと全ての週で有意差があって、250%ぐらいまで行っている。ビリルビンは50ですと105%ぐらいでそんなに上がっているように見えないのですけれども、250ですと有意差はないのですが2倍ぐらいにはなっているというものです。

ALTは御指摘いただいていたのですが、失礼いたしました。上から3つ目です。10でも7週目に170%ぐらい行っているんで、豊田先生は御指摘されなかったと思うのですけれども、こちらを併せて念のため御確認いただければと思います。このような数字になっております。

○浅野座長

ありがとうございます。

250でかっちり上がって有意差がついているということは判断しやすい。そこで切るといっても判断しやすいのですけれども、その状況と50と見合わせてみて、藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

豊田先生から御意見いただけませんかでしょうか。

○豊田専門委員

豊田です。

イヌの試験だとこれまで匹数が少ないということもあって、あまり有意差だけではなくてという判断が多かったと思いますので、事務局のおっしゃったとおり、これは明らかに上がっていないなというところだけ指摘させていただいたところです。

今、改めて説明していただきましたけれども、追加で思ったのは、トータルビリルビンの50の用量です。これは10だけではなく、このトータルビリルビンの50の用量のところは上がっていないというふうに私も今改めて思いました。その他のところに関しては、ちょっと微妙なところはあるのですけれども、用量全体を眺めたときに増加傾向にあるというところで、また、前回の議論でここがどの程度議論されたかわからないのですけれども、そういったところも踏まえて、微妙なところは残したほうがいいのかと考えていました。以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

この定量に関してはいつも難しいところだと思うのですけれども。

吉田委員、お願いします。

○吉田（緑）委員

御議論ありがとうございます。

今、豊田先生が御指摘のところ以外に、イヌで先生方に考えていただかなければいけない点がもう一点あります。まず、今回のところは、今、事務局が御説明した机上配布資料1から、ここでどれを取る、どれを取らないといっても、恐らく無毒性量があまり変わるわけではないですね。そういう言い方をしては大変恐縮なのですが、250で7週でとても上がっているのは、恐らく途中で1匹が死んでいる可能性が高いと思うのです。死亡していますから。そして、今回先生方に見ていただきたいのは、90日のイヌの変化を申請者は肝細胞腫大と言っていますけれども、CPKが上がっていたり、どちらかという肝臓の炎症とか、ちょっと違う、肝細胞肥大とは関連ないようなタイプの肝障害ではないかと私は思うのですが、まずそのように考えられるかどうかという、それに基づいて考えていただきたい。ですから、重要な所見はどれ、血液生化学的検査の所見はどれかということを考えていただきたいということが1つ。

もう一つ、これは農薬専門調査会として前回質問事項を出したので、47ページで3つもメカニズムを聞いているのですけれども、聞いておいて評価書に何も書き込まないか、どうするかということを先生方には議論していただかないといけなくなるのです。私はどうも、まず1つ目の横紋筋融解症については、申請者は軽度のものがあつたかもしれないと言っているのですけれども、激しいミオグロビン血症があつて死亡するようなのであれば、まず臨床で何かあつたでしょうと思うので、あまり強烈に横紋筋融解症を推すというのは難しいのかな。

2つ目の貧血については、鉄欠乏ですから溶血の可能性があるのかなと思うのですけれども、肝障害についても分からない。ここはやはりきっちり議事録に、先生方がこのメカニズムでいいのですけれども、今回のものは、少なくとも上の3つは評価書に書き込むまでもないかなというのが私のアドバイスですけれども、そこは先生方で一回、議事録にも残りますし、確認をしていただきたい。この2点でございます。よろしく申し上げます。

○浅野座長

確認なのですけれども、今の吉田先生のコメントに関しまして、認められている所見というので表はつくり上げられていると思います。それで、最終的なかつちりとしたメカニズムを含めた考察というのは今までもそれほどしていないですよ。分かるものは別にいいのですけれども、ある程度推測で終わっているものも結構多いと思いますし、これはどうやって起こったのかというディスカッションができていればいいのではないかと思います。

先ほど肝臓の障害に関しまして、直接肝細胞に対して障害性に働く可能性も含めてということですね。肝細胞肥大というのを乗り越してというのではなくて。そういうところでも見ていきたいと思いますが、取りあえず先ほど豊田先生から御提案いただいた所見に関してなのですが、藤本先生の御疑問も含めて、非常に難しいところだと思うのですけれども、やはり肝細胞の障害というのが見られるようなAST、ALPの変化というのは、50のところでもALPが上がっているのかな。コントロール群の200%程度のものを取ると考えると、ALPとALTになるのです。その2つしかないのかな。でも、その切り方がやはり難しいので、そこは皆さんと御議論しながら決めていきたいと思うのですけれども、影響があったのかなというところを見るのに、どの辺をポイントに見ればいいのか、何か御提案はありますでしょうか。

藤本先生はいかがですか。

○藤本専門委員

ここについては、今、座長のほうからお話しいただいたように、メカニズムを念頭に置いてというのも、なかなかこのデータを見ても、例えば7週で非常に上がっていて、その後はまた動かなかったり、最高用量群。そうすると、あまり深く考えるとよく分からないところがあるので、数字で判断するほうがいいのかという気がいたしますけれども、いかがでしょうか。実際にここに出ている数字だけを見て、影響があるところを毒性所見として見るということでもいいのではないのでしょうか。

○浅野座長

では、豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

豊田です。

所見のほうを見てみますと、肝臓に低い用量から色素沈着ですとか炎症細胞浸潤が起きてきていまして、雄だと50以上で胆管増生や変性壊死が起きてきていますので、肝酵素の逸脱ですとか、あるいはALPといった胆管増生に関するマーカーが上がってきているのはパラレルな変化なのかなと思いますので、そういったところを重視すると、やはり有意差がないけれども、用量あるいは時期依存的に上昇しているものについては毒性と捉えたほうがいいのかと思います。

なので、ALTの10 mg/kg体重/日で上がってきているもの、170%ぐらい1段階上がっている時期がありますので、そこを重視して、ALTに関しては10以上で取っていいのかと、

逆に考えられたのですけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

そうですね。ほかに見られた所見、単なる血液データだけの数字ではなくて。

では、吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

ちょっと言葉足らずで申し訳ありません。吉田です。

私は、メカニズムから考察しろと申し上げたのではなくて、今、豊田先生がおっしゃったように、こういう所見からどんな毒性プロファイルが考えられますかということを考えていただけるとありがたいと申し上げたのです。と申しますのは、前回の質問事項が決め打ちで、こういうメカニズムでしようみたいな形で確認事項の要求を出してしまいましたので、今、豊田さんが説明してくださったことから、こんな感じですよということ、それぞれの動物種で毒性プロファイルを考えていただかないと、結局最終的にADIやARfDを設定するときに、この剤はどんな毒性プロファイルだったのか、毒性に種差があるのかとか、そういうことにも結びつきますので、そのようなお願いをしたつもりで申し上げたのです。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

豊田先生がおっしゃったのは本当にすばらしい、いいことをおっしゃったと思うので、いろいろな毒性所見と併せて見て、それで決めていきたいと思うのです。だから、ちょっと確認なのですけれども、10というのが一切なくなるわけではなくて、褐色色素沈着ですとか炎症細胞浸潤等々も認められているという病理所見と併せていくと、やはりALTが171%という数値を見ると、これは残す。これはいかがですか。1つずつ見ていきますが、これをまず決めたいと思います。この10に関しては、これだけでいいですね。どうですか。

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

（「同意」の意思表示あり）

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

では、事務局、よろしいですか。10に関してはALTを、もちろんただし書きで、有意差はないけれども、検体投与の影響と考えられたというところに残す。それから、胆管増生も含めて認められている所見の50のところ、この部分でALPと、ASTも133とかいうのが出てくるのが50なので、ほかの所見は、ALT以外は50に上げるというのでいかがですか。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

追加で、トータルビリルビンに関しても50は上がっているようには見えないので、50に関してはビリルビンも削除で、ビリルビンは250のみという形でできればと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうですね。事務局、整理整頓するのによろしいですか。

○横山課長補佐

承知いたしました。大丈夫です。

○浅野座長

あと、ALP、AST、トータルコレステロール。トータルコレステロールも50ですね。それから、TGか。それを50にしていただければいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

あと、雌のほうはいいですか。

○横山課長補佐

雌は、先ほど豊田先生がおっしゃっていただいた、トータルビリルビンは全ての用量で増加なしで、アルブミンを移すようにということでよろしかったかと思っておりますが、いかがでしょうか。

○浅野座長

それでよろしいですか。豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

では、それで整理をお願いいたします。

では、その毒性、90日間のイヌの試験に関しましてはそれでよろしいでしょうか。

それから、54ページにはイヌの4週間の試験ですね。これはn数が少ないというので、評価書案に記載しないということに関しまして、これはよろしいかと思います。

この部分、ほかに御意見ありますか。イヌに関しまして、大丈夫ですか。

事務局も整理整頓は大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

大丈夫です。

○浅野座長

そうしましたら、次、54ページの3行目、21日間のウサギのところ。ここは特に問題な

いですね。

55ページ、90日間亜急性神経毒性試験のラットです。今回追加されたところで、これに関して22行目に【事務局より】と4つあります。そこは先ほど説明していただいたように、56ページの中で、赤池先生からは②の脳重量の有意な減少。これは顕著な体重増加抑制を伴っているということで御指摘いただいている内容でよろしいかと思います。

それから、③の部分に関しても、藤本先生からは、摂餌量も少し減少しているというところも含めて、ARfDのエンドポイントとしないということで、先生方からの御了解を得ています。ここはよろしいですか。

続いて、56ページの2行目、28日間、代謝物Kのところなのですが、そもそもこの試験はこの後に90日間亜急性の代謝物Kがあって、所見の修正をしていますけれども、こちらのデータはしっかりと言えているので、要らないのではないかと思いますけれども、データとしてはこの予備試験を28日間亜急性毒性試験として入れるのは問題ないと思うのですが、いかがですか。これは残しておきますか。先生方、御意見をお願いしたいのですが。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

豊田です。

残すか残さないかが問題だと思うのですが、仮に残すのであれば、私が指摘させていただいたところは90日と28日で同じ基準で肝肥大の判断はしたほうがいいのではないかとこのところでは。

あと、角化亢進かどうかについては、浅野先生が直していただいた角化亢進のほうで僕もいいと思います。

28日と90日は同じような傾向が認められているということで、僕は残してもいいのではないかと考えたのですが、代謝物でもありますし、non-GLPでもあるということで、削除に反対するわけではないというものです。はっきりしなくてすみません。今はそういう意見です。

以上です。

○浅野座長

残しても問題はないのですね。だから、豊田先生に御指摘いただいている肝臓に関する変化に関しては、記述したほうがいいかなというのは僕も賛成です。

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

残すか残さないかについては、代謝物だということもあれば、用量的には同じところでやっていますし、残さなくてもいいと言われればそうかなという気もしてくるのですが、一応28日の試験で残しておいてもいい。何かほとんど意味のない議論。論議にも何もなっていないのですが、特にコレステロールの値とかが次で削除されれば、28日で

は有意に上がったとか、ちょっと違いも出てくるかもしれないですし、次の議論とも関わりますけれども、一応2つの試験がガイドラインを充足した状態で行われて、全く同じわけではないですから、期間的にも全く同じエンドポイントではないので、残しておいてもいいのかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

赤池先生も記載してもよろしいという御意見ですね。

○赤池専門委員

そうです。

○浅野座長

ですから、これは残して、肝臓に対する所見としてはどうですか。

○横山課長補佐

豊田先生から今御指摘いただいているのは、コレステロールは雄のほうは有意差がないけれども、1,000は増加傾向があり、雌では1,000で有意差がありますということで、先ほど机上配布資料2で御覧いただいたとおり、1ページ目が雄なのですけれども、1,000で若干数字が上がっています。雌は1,000から有意差があるということで、まずこちらを1,000からにされるかどうかという点と、その場合、56ページに肝臓の適応性変化だと考えたという案文を記載しております。1,000から適応性変化の案にしているのですけれども、1,000でコレステロールが上がっているとしますと、適応性変化にはならないということでしょうか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

という点、御確認をいただければと思います。

○浅野座長

そうですね。それで、机上配布資料2で確認したように、雌では1,000から有意差がある。雄でも増加傾向にあるということで、この試験を残して、1,000 mg/kg以上。雄では有意差はないけれどもといういつもの記載で、毒性と判断したという表を作成すればいいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。それでよろしいですか。

豊田先生、よろしいですか。

○豊田専門委員

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

では、それを記載して残すということで、事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○浅野座長

吉田委員。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。私が先生方に御確認いただきたいのは、代謝物Kというのは植物でしたよね。動物でも出ましたっけ。なので、毒性の強さが親とどうかということを議事録に残りますので御確認をいただきたいと思うのですが、まず標的としては、どちらかというとマウスは肝臓に出て、ラットは腎臓への影響が強く出るというようなプロファイルになると思っているのですが、若干尿路系にもKは出るということですが、排泄経路のこともあるでしょうから、そんなに毒性プロファイルは大きく違わないのかなということと、毒性が出る量といたしましても、大きく桁が違ったようなものではないかというように私は思うのですが、そのことだけ先生方に御確認いただけるとありがたいと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。物質の毒性のポテンシャルとして大きくかけ離れたものではないという確認ということでよろしいですね。

評価書に書く内容に関しましては、先ほど議論しましたように、28日間亜急性毒性試験としてこの予備試験も先ほどのとおり残すということで、よろしくお願いします。

それから、所見のほうも58ページに整理したものに関して記載していただければと思います。

豊田先生、前胃に関するもので、境界縁角化亢進でよろしいですか。「過」を除いて。

○豊田専門委員

（「同意」の意思表示あり）

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

では、28日のほうも同じような所見にいただければと思います。よろしくお願いします。

これで亜急性毒性試験を一通り見終わりましたけれども、先生方、追加のコメントはありますでしょうか。大丈夫ですか。

では、慢性毒性試験に入っていただけてよろしいですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、59ページをお願いいたします。イヌの試験でございます。こちらは確認事項が60ページのとおり出されていますが、投与量に誤記があったようで、その修正がされたというものです。

所見については、59ページのとおりでございます。

1点、あらかじめ事務局が確認すべきであったのですが、表31の所見について御確認をお願いしたい点がございまして。有意差はないものの記号がついていますが、50 mg/kg体重/日で胆管増生が記載されておりますが、こちらは1例です。10 mg/kg体重/日でも1例出ていることを確認いたしました。1例ずつで、1例でも取るのであれば10からになるのですが、NOAELに関係ないのですが、念のため御確認をお願いできればと思ひまして、お問いかけさせていただきます。

続いて、60ページのラットの併合試験でございます。こちらは62ページに追加資料要求事項8がございまして。4点あるのですが、①は腎臓の影響ですが、 α_{2u} グロブリンとの関係が聞かれております。

②は文章の途中で改行が変になっていまして、申し訳ございませんが、7行目の途中ぐらいから②が始まっています。こちらは慢性腎症などが出ているので、 α_{2u} グロブリン腎症ではないのではないかという指摘です。確認を求めています。

③は α_{2u} の記載の統一ということで、こちらは記載に関するものです。

④が肝臓腫瘍とはどのようなものかということです。

回答がされておりますが、先ほどの亜急性のところでも御覧いただきましたが、今回の腎臓の影響は α_{2u} グロブリン腎症とは関係のないものだという説明がなされております。誤記については修正がなされておまして、④の肝臓腫瘍につきましては、65ページのボックスの中の8-④回答のところに記載がございしますが、肝臓腫瘍は雄で認められておまして、対照群で5例、40 ppmで1例認められていて、病理組織学的検査では対照群で変異細胞巣が1例、肝細胞腺腫が4例、40 ppm投与群の1例で肝細胞癌があったということで、用量との相関などもないので、剤による影響ではないのではないかという回答が出されているところでございます。

所見の表につきましては、61ページからの表33のとおりでございますが、肉眼所見を削除する整理をさせていただきました。

それと、送付のときに記載できていなかったのですが、雄の2,000 ppmですが、上皮小体過形成の記載漏れがありましたので、申し訳ございませんが、追記をさせていただきました。御確認いただければと思ひます。

ラットの併合については以上です。

65ページの2行目からマウスの発がん性試験でございます。

追加資料要求事項は66ページの20行目からになります。2点ございまして、線維性骨病変が投与群で増加しているのではないかということと、肺の炎症です。こちらも検体投与の影響ではないと考えた理由を示すことというものです。

②は肝細胞腫大の局在の情報です。用語の「腫大」と「肥大」について確認が求められておりまして、線維性骨病変と肺につきまして、67ページに回答があるのですが、いずれも頻度と程度から毒性としなかったという説明がなされているところがございます。肝臓の腫大については、肥大というふうに修正がなされています。

また、表35の中を御覧いただければと思うのですが、3,500 ppm以上で肝臓の重量増加と小葉中心性の肝細胞肥大になりますが、こちらが増加しておりまして、事務局のほうの案としましては、3,500 ppmの雄と3500以上の雌は適応性変化という案で御提案したのですが、先ほど御覧いただいたマウスの6週間の試験、45ページの試験ですが、5,000 ppmの雄でコレステロールの増加がございます。5,000 ppmは投与量にしますと雄ですと884 mg/kgですが、6週間の試験ではありますが、増えているということもございます。

18か月の発がん性試験は、血液生化学的検査の測定はガイドライン上は必須項目ではないので、こちらは測定されておりませんで、亜急性の6週間の結果を踏まえて、この肝臓の影響を適応性変化にしてもよいかどうか、御確認をお願いできればと思います。

投与量だけ見ますと、18か月の試験は3,500ですと雄で500ぐらい、雌で600ぐらいです。7,000ですと雄で987、1,000程度になるというもので、先ほどの6週間で884で出ているというようなものになります。御確認いただければと思います。

67ページの【事務局より】の1つ目が今伺った肝臓の変化をどう捉えるかという点。2つ目が、体重の変化が投与初期にあったのですが、ARfDのエンドポイントにしなかったということで、これは程度を見ていかかというのですが、先生方からエンドポイントにしなくてよいということで御了解いただいているところです。御確認いただければと思います。お願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、またいろいろ質問が多い内容なのですが、過去の指摘で確認事項が多いのですが、59ページの慢性毒性試験（イヌ）に戻ってもらいたいと思います。これは表31、胆管増生があるという内容でしたね。これが1例、50 mg/kg体重/日で記載があるのですが、10 mg/kg体重/日でも1例、胆管増生があったという内容です。

これをちょっと考えておいて、60ページの四角は特に問題ないですね。これは。

○横山課長補佐

抄録の用量の記載に誤記があったというものです。

○浅野座長

では、先ほどのイヌの胆管増生に関する考え方を確認していきたいと思います。これに対して、豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

豊田です。

先ほどの90日試験の所見と似通った所見がみられていますので、1例、下から0、0、1、1という例数になると思うのですけれども、そうすると胆管増生もやはり10 mg/kg体重/日以上で取らざるを得ないかなと思います。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

私も個人的には同様の意見ですけれども、藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

赤池先生もよろしいですかね。

○赤池専門委員

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。今まで議論してきた内容からすると、90日だけALPとかも上がったり、その辺をしっかりと見ていた内容として、胆管増生というのがこの剤の一つの影響としてイヌでは考えられましたので、事務局、よろしいですか。10 mg/kg体重/日にも胆管増生を加えていただければと思います。

○横山課長補佐

承知しました。

○浅野座長

ここはほかによろしいですか。

次が、60ページの2年間、ラットのところになります。61ページ、62ページに毒性をまとめた表があるわけなのですけれども、そこで2,000 ppmの上皮小体過形成が追記されたという内容があります。

62ページの3行目の四角の中で追加資料要求事項というのがたくさんあるのですけれども、慢性腎症のこと、 $\alpha_2\mu$ グロブリンとかも関係ないという話ですね。

8-④回答も、腫瘍に関して内容は何かという確認ですから、特に問題ないと思います。

ここでは事務局確認事項は特にない。このラットの2年間慢性毒性と発がん性併合試験でコメントのある先生はいらっしゃいますか。

吉田先生。

○吉田（緑）委員

こんなに追加要求がなければもっと毒性の中身を先生方にディスカッションしていただけたと思います。本当に申し訳ないです。

ラットの件です。1つは、1年半を過ぎますと体重減少があつて、30%ぐらい体重減少があるのです。30%ぐらいの体重がもう増えない状態が続いていて、少なくとも2,000 ppmの雄は全例が死亡しているのです。御確認いただいたと思いますけれども、そうすると、この発がん性の判断というのは、いわゆるMTDを超えていますね。けれども、この下にもまだ用量があるから、この剤の発がん性は評価できますよねということと、そういう状態で増えているような腫瘍はありませんねということをお確認していただきたいところが1点。

もう一つは、私からの提案なのですけれども、表の中に腎障害による死亡率増加というのが2,000 ppmの雄で記載がございます。こちらにつきましては、慢性腎症の重篤化とされるのはいかがでしょうかということが1点。

あと、その下にあります全身性の石灰沈着や上皮小体あるいは骨の変化というのは、上皮小体機能亢進症と思われますので、もしそうであると先生方も御同意いただけるならば、脚注に米印等で、これは関連する変化だと記載していただいたほうが、後から読む人たちが、例えばこれは骨がターゲット、上皮小体がターゲットとはこの試験では考えなかったのだなということが分かりますので、そのように考えられるかということ。

もう一点は、先ほどの体重のことですけれども、400 ppmは確かに増加抑制なのですが、むしろ2,000は後半、減少になっていますので、そこをある程度書き込むことによって、MTDという考え方は今、まだ農薬では取り入れられておりませんけれども、今回の議論につながるのかなと思いました。

以上、3点でございます。よろしく御検討ください。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

今、吉田先生から御指摘いただいた点、非常に重要なところですので、御確認いただきたいと思いますけれども、まず、2,000 ppmの雄、4,000 ppmの雌で死亡している。発がん性の評価につきまして、400 ppmまでの投与量に関する投与された動物での所見に関して、増殖性の病変が増えていないということで、発がん性がないという評価。これに関しましてはよろしいですか。

藤本先生、どうですか。御同意いただけますか。

○藤本専門委員

（「同意」の意思表示あり）

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

赤池先生もよろしいですか。

○赤池専門委員

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

そして2点目、2,000 ppmの雄で全例死亡しているのですけれども、これは腎障害による死亡率が増加しているということで、これもいろいろなところで前任の専門委員の先生方が質問された内容で、慢性腎症の重篤化ということが一つ、この内容についてはきちんと見えると思うのですけれども、それと併せて、それが起こったがゆえに、それに付随する内容ですから上皮小体過形成ですとか、その辺の所見が慢性腎症の重篤化による二次的な変化という判断をしていいかということについて、御同意いただけますでしょうか。いかがですか。

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

では、それをしっかりと書き込みたいと思うのですけれども、まず、2,000 ppmの腎障害による死亡率増加に関しては、慢性腎症の重篤化ということで、これは所見、表の中に括弧付きでよろしいですね。

それから、上皮小体過形成というのも所見として表33に入っているわけですが、この辺は慢性腎症の重篤化に伴う二次的な変化というのをまとめて欄外に示すというのがすっきりしますかね。

吉田先生、いかがですか。

○吉田（緑）委員

御同意いただきまして、ありがとうございます。

今までも同じような記載をお願いしてきたと思うので、浅野座長と事務局にお任せいたします。すみません。

○浅野座長

分かりました。では、そうさせていただきたいと思います。

先生方の御同意も得られていますので、上皮小体過形成だけではなくて、線維性骨病変とかも併せて、慢性腎症の重篤化に伴った所見と考えられるものを、肩に何かをつけて欄外に示すようにしたいと思います。よろしいですかね。

それ以外に何かありますか。特に大丈夫ですか。

では、今のところは、吉田先生から御助言いただいた内容につきまして、それに沿って付け加えたいと思います。

それから、次が65ページ、マウスの発がん性試験になります。これが用量としては3用量使っています。3,500 ppmというのが雄で大体500、雌で600 mg/kg体重ぐらいですね。先ほど事務局から御説明がありましたように、やはりマウスの試験でより短期のものをもう一回見てみますと、これは何ページでしたか。

○横山課長補佐

45ページです。

○浅野座長

45ページに5,000 ppm以上でコレステロールの増加というのがあります。5,000 ppmの用量が900 mg近い。雌では1,000 mgぐらいで、6週間でこういった変化が出ています。そのときに併せて肝絶対重量及び比重量の増加が出ていますということで、一つの案としては、今、基本的にこの試験だけ見ると抜本的なルールとしては、血液生化学的な影響は出ていないという内容、ほかの毒性はないということを含めると、3,500 ppmのところはこの所見が消えるのですけれども、今、示してあるとおりなののですけれども、この試験自体は血液生化学検査を行っていないということ。それから、さっきの6週間のマウスの試験で用量があったところ。それで、血液検査を行われたところでは変化が起きている。肝臓の所見として同じようなものが出てきていて、さらに病理も雌雄ともに出ているということで、ここは総合的に判断して3,500 ppm以上で毒性として所見を残すというのは一つの案としてあるのですけれども、これはいかがでしょうか。

このところ、藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

私もそういう方向でコメントさせていただいたのですが、確かにこのデータだけ取ると血液生化学のデータがないので、取らないでそこだけで割り切るというやり方もあるのかなと思いますが、今、座長が御説明いただいたように総合的に考えると、そこを取ということでよろしいのではないかと思います。

○浅野座長

豊田先生も御同意いただいている内容ですけれども、よろしいですか。

○豊田専門委員

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

では、ここの部分は、事務局、よろしいですか。3,500 ppm以上で肝臓の所見を残して、

6週間のマウスの試験の血液生化学的変化と併せて、この部分の3,500 ppm以上で毒性と判断したという、欄外に注意書きを加えていただくという形でお願いします。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○浅野座長

慢性毒性試験まで全体的に見てきまして、御指摘があったのはそこまでですが、何か追加で先生方から御指摘ありますか。大丈夫ですかね。

ありがとうございました。

では、この辺で休憩をしましょう。4時過ぎぐらいでお願いします。よろしくお願いします。

(休 憩)

○浅野座長

では、続けて、生殖発生毒性試験のところから再開させていただきたいと思います。

事務局から御説明をお願いします。

○横山課長補佐

それでは、68ページをお願いいたします。2世代繁殖試験でございます。

表37の肉眼所見は削除いたしております。ほかは特にこの試験についてはございません。

69ページ【事務局より】でお尋ねしているのは、1世代繁殖試験の報告書がございましたけれども、その予備試験ということもあって記載しなくてよろしいでしょうかとお尋ねしました。中塚先生から観察項目が書き入れられた予備試験であるので書かなくてよいですということで、堀本先生からも記載しなくてよいという御意見をいただいております。

69ページの3行目から発生毒性試験、ラットの試験が2本ございます。まず①、Wistarラットの試験になります。追加資料要求事項10です。20行目から御覧いただければと思うのですが、1つ目は300 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加量が低下した根拠を記載することというもの。2つ目は心室中隔欠損が発育抑制によるものと推察されていたのですが、その根拠を示すこと。こういったことが確認されました。

1つ目の体重につきましては、抄録のほうは修正されたのですが、改訂前の抄録ですと妊娠6～21日の体重が記載されておまして、数字が落ちていなかったのです。体重増加抑制があるかどうか分からなかったのですが、今回、妊娠6～9日と12～15日で記載されて、6～9日のほうでは有意な増加抑制があるということが分かるような情報が抄録に記載されて、それが回答とされたものです。

2番目の心室中隔欠損に関しましては、統計検定の結果ですとか背景データを用いて説明がされておりますが、発育抑制との関係につきましては、因果関係は必ずしも明らかではないという回答です。

表1のとおり300から異常を持つ胎児が観察された腹数に有意差ありのマークがついているものでして、71ページを御覧ください。まず【事務局より】でお尋ねした内容ですが、ARfDのエンドポイントについてです。母動物の体重に関連いたしまして、その程度などから1,000をエンドポイントとして、無毒性量は300になるのですけれども、それでいかがかというものです。

2つ目は、心室中隔欠損がありますが、その回答だけを見ますと300は軽度ですというような記載もありまして、母動物の毒性が著しく出ていると思いましたが1,000ということもありまして、エンドポイントを胎児に関しても1,000にしてはどうかというお問い合わせをさせていただいたのですけれども、中塚先生からは、まず確認ということで、初回投与の影響かどうかを判断するには妊娠6～7日のデータが必要ではないかと。必ずしもそうでないなら、今回、妊娠6～9日のデータだけで判断しないといけないのですけれども、それで判断すれば事務局の案どおりでよいでしょうという御意見です。まず、データですが、ガイドラインでも体重は少なくとも3日ごとに測定することとされております。必ずしも1日ごとのデータは出てこない場合もありまして、単回投与の影響ですので、本来は1回投与の結果があればいいのですけれども、なければそれ以外のデータから類推して御検討いただくというような形で御判断いただいているところでございまして、そのような御検討をお願いしたいというものでございます。

心室中隔欠損につきましては、統計検定の結果が、報告書と先ほどの70ページの表1が合わないのではないかということで、中塚先生から御意見をいただいております。報告書のどこを見てこの抄録の表1を記載したのかということを確認したほうがよろしいかと事務局のほうで考えまして、机上配布資料3のとおり、念のため確認をしております。表1は報告書を見ると数字が併記してあって、そこに有意差マークがついていて、実際の胎児数なのか、腹数なのか、どちらに有意差がついているか確かに分からない状態であったので、申請者のほうで同様の検定をやり直して、どこに有意差がついているか記載したものだというような説明がありまして、GLPで実施したラボに確認したわけではないというようなことを確認した次第です。

一方、表2のとおり、腹当たりの出現頻度についての検定を追加で実施しております。検定結果自体は表2のとおりでございます。中塚先生からは事前に、検定の方法が妥当ではないので、あまりこの結果の妥当性は感じないという御意見をいただいているところですが、念のため確認をいたしました。

そのような御意見をいただいております。中塚先生からは、300も増加したと考えてよいのではないか。従って、300をエンドポイントにしてはどうかというような御意見をいただいているところです。

71ページのボックスの中の田中先生の御意見ですが、①について、事務局の提案でよいですという御意見です。

その下に堀本先生からの御意見を記載させていただいておりますが、①については、事

事務局の提案どおりでよいという御意見。心室中隔欠損に関しましては、やはり300と1,000の間で切るのは無理がありますねということです。

ただ、この心室中隔欠損の試験はWistar-Imamichiの系統を使っているもので、一方、次の発生毒性試験②はSDラットを使っているものなのですが、こちらの結果と併せて、奇形があるかどうかということに関しましては、2つの試験を見て判断したらどうかという御意見です。奇形の発生のポテンシャルのようなものを判断するのであれば、いろいろな試験の情報を総合的に判断してはどうかというような御意見です。こちらを御議論いただければと思います。

72ページの発生毒性試験②のほうです。こちらはWistar-Imamichiの試験に追加してSDラットで実施されたというものです。心室中隔欠損はいずれの群でも認められなかったという結果でございます。

18行目からの【事務局より】のお尋ねは、ARfDのエンドポイントに関してですが、こちらは1,000 mg/kg体重/日の母動物の体重増加抑制と摂餌量減少をエンドポイントにしたというもので、先生方からエンドポイントにすることで問題ないという御意見をいただいております。

中塚先生からの御意見は一番下のほうのボックス、19行目から記載がございまして、先ほどの①の試験と試験実施施設も観察法も違いますということで、心室中隔欠損の判断基準が異なることを踏まえて検討すべきということ。本試験のほうが検出感度が高いということで、この試験で出なかったからといって、心室中隔欠損が出ないということではないというような御意見かと思うのですが、御意見いただいております。

本剤、ウサギのほうは73ページの2行目から（4）になりますが、こちらは催奇形性なしという内容の結果でございます。

要求事項11が確認されておまして、3点です。①は摂餌の途絶があったということなのですが、対照群との間に有意差はなかったのかという確認です。こちらについては、コントロール群と50、150は2～3例出ていまして、450では6例ということで、有意差はないけれども、例数的には増加しているというもの。②につきましては、450 mg/kgの流産した母動物と摂餌の途絶が見られた母動物は同一のものかどうかということを確認しましたところ、流産した母動物の5分の3例で摂餌の途絶があったという回答がありました。

③ですが、外表、内臓、骨格異常の所見が抄録に詳細に記載されていなかったもので、今回追加されたというものでございます。

ラットとウサギを併せて、本剤の催奇形性についてどのように考えたらよろしいか、後ほどまた食品健康影響評価の記載ぶりにつきましては中塚先生からも御意見をいただいているところでございまして、考え方について御検討をお願いできればと思います。お願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、まず、68ページの（１）２世代繁殖試験、表37に関しましては、特に問題ないですね。

ここは特になさそうですね。事務局案に同意するということを69ページの１行目の【事務局より】のところに書かれています。

69ページの（２）発生毒性試験①になりますけれども、これの確認すべきところというのは、心室中隔欠損に関する考え方でよろしいですね。これをまず中塚先生から御意見いただいてよろしいですか。

○中塚専門委員

中塚です。

すみません。どこの意見でしたっけ。

○浅野座長

69ページのラットの発生毒性試験①がありますね。

○中塚専門委員

事務局に対してですよ。前回の評価会で追加資料要求がありまして、それに対してはコメントはありませんので、これはいいですね。

今回の事務局の質問で、１番は結構です。要するに、今までほかの部会でずっと聞いていたのは、妊娠６日から投与開始だと、妊娠７日のデータがないと、３日後のデータであれば、可能性はあるとしても、はっきりしたことは言えないので、ARfDのエンドポイントにしないのだという話を聞いていたので、それとは違って６～９日でも判断していいということなので、今後そういうふうにさせていただきますということで、１番については全然コメントすべきものではないと思います。

２番で、要するに1,000 mgを事務局案でARfDの、胎児の心室中隔欠損ですね。エンドポイントにするということに対して、1,000 mgは確かに有意差があります。300は、最終報告書には有意差があると書いてあるのですが、それでもテキストを読むと、有意差があるのはテーブルもそうですけれども、ここの表１にある「（発生率）」ですね。1.3%に対して4.0%と6.6%は有意差がありますという報告書の書き方と、テーブルもそうですけれども、合っていないので、あれっと思っていたのですが、それはいずれにしても結構です。有意差はハイドーズだけでも言うのは納得できるのですが、ただ、方法がリッターエフェクトを加味していないので、ちょっと納得できませんけれども、それはよしとして、ただ、申請者がやり直した、申請者が独自に腹数の統計をやって、ここで中間用量、300でも出ているわけですね。23分の１に対して23分の６というのは統計学的に有意に高いです。パーセントで言うと、対照群が4.3%に対して300 mg群は26%です。これで有意差があるということは、胎児単位での有意差がなかったとしても、300の影響を無視することはできないということで、300もARfDのエンドポイントになるのではないかと、これは、1,000も頻度的には同じようなので、300を軽度と言うのであれば1,000も軽度

なので、1,000を取るとしたら、300を取らないというのはちょっと僕の考えとは違うなということですよ。

○浅野座長

では、300もARfDのエンドポイントとするという御意見ですね。

○中塚専門委員

はい。

○浅野座長

田中先生、いかがでしょうか。この2番目の先ほどの有意差があるというところと言うと、300というの結構数値も上がっていますので、どうでしょうという中塚先生の御意見に対して、田中先生、いかがですか。

○田中専門委員

田中です。

おっしゃるとおりだと思います。300も影響が出ていると思いますが。

○浅野座長

では、ARfDのエンドポイントは300からということですよ。

○田中専門委員

そう思います。

○横山課長補佐

堀本先生、いかがでしょうか。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、ここで線を切るなら、やはり300のところだと思います。これに関しては100と300の間だと思います。

○浅野座長

では、ARfDのエンドポイントとしては、100が無毒性量になるということですね。

○堀本専門参考人

そうですね。この試験のデータからすればそういうことになると思います。ただ、総合的に考えたときに、これも多分疑わしい部分はあると私個人的には思っていますけれどもね、この心室中隔欠損のデータ自体は。多分、観察者の施設がすごくあれを取っているのだと思うのですけれども、たまたまこういう形で出ている部分も否定できないのかなと思うのですが、この試験結果からいけば、ARfDとしては100という形で取らざるを得ないのかなと思います。

○浅野座長

分かりました。

では、まずはARfDのエンドポイントというのは300から影響があるとして、100ということよろしいですね。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○浅野座長

次は、72ページの②の発生毒性試験、ラットの試験も併せて、心室中隔欠損を基準とした催奇形性という判断について御議論いただきたいのですけれども、中塚先生がたくさん書いていただいているので、まず御意見いただけますか。

○中塚専門委員

僕が思うのは、いろいろなところに書いてしまったのですけれども、最後の総合評価のところで、ないかな。

○横山課長補佐

72ページに先生の御意見を記載してあります。下のほうです。

○中塚専門委員

72ページですか。これで結構です。すみません。

②の試験では確かに全然一例も出ていないです。それを言うなら、この心室中隔欠損だけではなくて、事務局のほうで書かれている、要約にも書かれているのですけれども、骨格変異ですね。この骨格変異として見られているのは、①も②も両方含めて第14肋骨が骨格変異として採用されているわけです。①の試験では対照群は出ていないのですけれども、中間部もちょっと出ていますが、高用量群で出ているということで、第14肋骨の増加ということは申請者も、あるいは最終報告書も取っているわけですね。

2番目の試験では、第14肋骨は一例も出ていないのです。ということは、結果として、心室中隔だけではなくて骨格変異についても①と②で違いがあるということが1つです。もう一つは、①の試験で見られた心室中隔欠損の発現率が6.6%で高用量群で、堀本先生の書かれている背景データで5%から10%を超えることはないと書いてあるのですが、この背景データの取り方なのですから、2種類書いているわけです。1つは投稿してある背景データということは、もっと古いのです。1975年からの7年間のデータをまとめたものということは、実験開始よりも何年も前の背景データですね。

もう一つは、試験実施当時に近い1983年から1986年までということなので、本来であればもうちょっと、あと2年ぐらい増やして背景データを調べていただきたかったのですけれども、直近の背景データを調べないと、10年も前の背景データよりも新しいほうが信頼できるので、そこからいくとゼロから一番出ていて5.5%ということは、背景データよりも高いということですね。それと、統計学的有意差がどの方法でやっても出てくるということで、やはり②で出なかったからといって、否定できないのではないかとというのが考えです。

もう一つは、僕も書きましたけれども、内臓観察方法が違う。僕はコメントしていないのですけれども、西村法のほうが一般的には事務局のおっしゃるような検出力が高いので、ちょっと大げさに取っていただいただけですけれども、まともな心室中隔欠損以外に小さい欠損

ですね。小欠損。申請者もちよっと書いていましたけれども、あるいは報告書にも書いていましたけれども、小さいものであれば生後、穴が塞がって修復する可能性が確かにあると思うのです。そういうものまで西村法では取ってしまうので、①の試験のほうが出やすかったというのは、僕は確かにあると思うのですけれども、その試験系で対照群に比べて統計学的に有意に出ていることと、背景データよりも高頻度であったということなので、やはり②の試験があるから①の試験のデータを無視するというか、両方考え出すと、一勝一敗なので、再現性がないので、これは検体投与の影響ではないとするにはちよっと僕はデータが足りないと思います。

以上です。

○浅野座長

ちよっと質問させてもらっていいですか。①の試験は1988年でかなり古い試験ですね。それと、ここから8年後の②の試験。それから、ウサギでの試験、種類が違う発生毒性試験もやっているという解釈からすると、88年の最初の試験の信憑性は、これも同等と考えていいのですか。例えば、その後、いろいろな毒性試験はハーモナイゼーションとかが行われていて、全てどこでやっても同じような判断ができる。そのときに1988年の①の試験はそれから外れてくるというふうに考えられるのかどうか、ちよっと御意見を伺いたいのです。

○中塚専門委員

2つのことをおっしゃっていたのですね。年代が違うと、新しいほうがいいのではないか。それは僕、決してそうではなくて、そうであれば、例えば最初の試験は日本ですけれども、動繁研と残研でやられている試験です。年代が確かに数年間の違いはありますけれども、88年ももちろんGLPですし、生殖発生毒性試験のガイドラインが出てからかなりたったときの実験ですから、僕はやはりこれは評価し得ることと、もう一つ、ウサギの試験を総合評価するのは無理で、ラットで出てウサギで出ないのは幾つもありますよ。そうであれば、がん原性をラットでやって、マウスでやって、ラットで出て、マウスで出なかったらがん原性なしとするか。それと同じ話なので、ウサギで出ていないからというのは全く議論の対象にならないと思います。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

では、田中先生、お願いします。

○田中専門委員

最初の試験はWistar-Imamichiで心室中隔欠損が出ていますけれども、背景で出やすいとか出にくいとかを無視して、対照群より出ていれば出ているのだと思うのです。2回目はSDは出なかったというのは、背景として出にくいというものもあるけれども、中塚先生がどこかに書いておられたけれども、感度の問題もあると思うのです。種差があるのと施設が違うというので。でも、出てしまったものは、それを打ち消すためにもう一回SDをやっ

たのだったら、もし今後こういうデータを知っていたら、Wistarなんか絶対使わないですね。SDだけやって出したほうが有利だということになるから、それをどう判断するのか。

でも、これはWistar-Imamichiでやって、確かに出ていると思うのです。対照群より有意に欠損が出ているということは出ているというふうに僕は見ます。

以上です。

○横山課長補佐

事前に事務局が伺った範囲ですと、堀本先生がおっしゃっていたのは、今、ちょうど中塚先生もおっしゃったのですが、この検査法でかなり後から修復するようなものも拾っていたとして、奇形と言ってしまうのか、変異みたいなものと判断するのか、そういうところは少し議論の余地があるかなというような、ちょっと私の捉えが間違えていたら申し訳ないのですけれども、そういった御意見も事前に少し事務局のほうは伺っております。

今、電話がつながりましたので、ちょっとお時間をいただいてもよろしいでしょうか。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

堀本先生、お電話でつながりましたので、音声だけお流しさせていただきます。

○堀本専門参考人

心室中隔欠損の件なのですけれども、恐らく一つ目の試験で頻度が高いというのは、恐らくかなり小さなものまでいろいろな程度があって、恐らくそれらを拾っている可能性があると思うので、恐らくかなりの、大体小さいものは生後すぐ閉じると言われていて、大きなものは生後の生存に影響するということで、小さなものはバリエーションとかで、大きいものはマルフォーメーションに分類される。背景データをとっても、これは各施設で違って何年も全く出ない施設もあれば、1～2%出るような施設まであるし、中隔欠損に関しては基準が非常に施設によって違って、ばらついているところがあるのです。だから、1回目のやった試験の施設は恐らくかなり心室中隔欠損を取るところで、細かいところまで取って、そういう意味ではデータを見ると、繁殖試験のほうの試験を見ると生存性とかは全く影響していないので、それを考えると、よしんば中隔欠損が出ても、恐らく生存に影響はなくて、催奇形性ということで奇形というほどの心室中隔欠損ではないのではないかというふうに判断しています。

もう一つひっかかるのが、文献的にはWistarとSDで系統差があるという報告はないのです。むしろ心室中隔欠損の発現に対して系統的な差はないと。だから、そういう意味では施設での判定基準の違いではないかと思います。

ただ、1回目の試験のほうで出ているので、それを尊重するのであれば、ARfDは100というところで、ただ、催奇形性というところに関しては疑問があるという形は残る。それは評価書の中を書くか。議論もしたということで議事録に残すだけとするかは確認したいです。

以上です。

○横山課長補佐

堀本先生からの御意見は今、終わりましたけれども、先生方、聞こえ具合はいかがでしたでしょうか。

○浅野座長

最終的な判断として、奇形というほどの心室中隔欠損ではないのではないかというのは分かったのですけれども、その理由が聞き取れなかったのです。

○堀本専門参考人

すみません。こちらのほうは聞こえますか。

○浅野座長

聞こえます。

結局、実際に発生毒性でラットの①の試験で、300では心室中隔欠損はありですね。

○堀本専門参考人

はい。

○浅野座長

判断としては認められたということになりますね。本剤の催奇形性作用がないと判断するところというのは、その理由としてはどういうふうに。

○堀本専門参考人

要するに、この言われている心室中隔欠損というのが、いわゆる海外では変異に属するようなもので、マルフォーメーションというようなひどい中隔欠損ではないという、たまたま出るものの。

○浅野座長

つまり、催奇形性という判断には入らないと考えていいのですか。

○堀本専門参考人

いわゆる変異の分類で、むしろ奇形という分類をしていないことを考えると、この出ているものの心室中隔欠損は恐らく奇形の分類のものの所見ではないだろうと考えると、催奇形性というふうに捉えなくてもいいのではないかというのが私の考えです。

○浅野座長

あと確認したかったのは、300というところで有意差を持って上がっていますがけれども、これは親動物に対する毒性が影響していると考えられるのですか。

○堀本専門参考人

これも分からないですけれども、ただ、単純に制限食をした場合に胎児がかなり低体重になったりする実験と比較をしているのですけれども、それにおいては心室中隔欠損が増えなかったという論文があります。そういう意味で、単純な発育遅延で心中隔欠損症が起こるわけでもないということと言われています。

○浅野座長

分かりました。はっきりしないですね。

○堀本専門参考人

はい。ですから、これは取らざるを得ない。尊重するしかないのかなと思っています。

○浅野座長

心室中隔欠損は認められたということに。

○堀本専門参考人

そうですね。コントロールでも出るような所見が増えたという理解でいいと思います。

○浅野座長

ただし、それは催奇形性と判断しないという文章が必要ですね、そうしたら。

○堀本専門参考人

そこまではっきり書くかどうかというのは、先生方の意見も分かれると思うのですが、私は別に絶対書かなければというほど強くは思っていない。

○浅野座長

では、催奇形性ありなし。

○堀本専門参考人

そうですね。増えたということと、あと、生存性とか、そういう意味では600までは出生児に全く影響していないということは大事なことだと思います。

○浅野座長

分かりました。

それで事務局のほうの書き方としては大丈夫ですか。

○横山課長補佐

今の御意見について、中塚先生にお伺いしてみたいのですが、いかがですか。

○中塚専門委員

中塚です。

堀本先生も僕と同じ考えなのです。本当のVSDであれば、例えばこれを産ますと子供が死んでしまうとかいう明らかな奇形と、そこに至るそれほどの大きな穴ではなくて小さな欠損で、生後塞がってしまう。確かにそういうデータもあるのです。ただ、それが発育毒性によるものだから奇形ではないという考えまでは行っていないと思うのです。やはり心室中隔欠損と書けば、奇形と取らないと駄目だと思うのです。

ただ、同じ考えを持っていて、この試験でWistar-Imamichiでみられたものは、恐らくSDではみられていないので、かなり小さいものを取っているというのは僕も同意します。ただ、それは検体投与によって増えているので、たとえ大きなメジャーなマルフォーメーションではなくても、検体投与による異常が①の試験では増えたということなので、僕も最終的には堀本さんと一緒に、心室中隔欠損が増えた。催奇形性のありなしというのは、あくまで本当に事務局で、僕も大嫌いなのです。催奇形性ありなしと書くのは。変異原性をありなしで書くというのはいいと思うのですけれども、そういうことで、心室中隔欠

損が増えた。変異よりももうちょっと重篤性を捉えて、ARfDにやってもいいと思います。催奇形性なしとは書かない。ありとも書かない。そのほうが一番いい考えだと思います。

○浅野座長

では、吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。大変勉強になりました。

私もこれは投与による影響というのは否定できないですね。同じ系統ではないし、ヒストリカルコントロールデータの使い方というのは、先ほど中塚先生がおっしゃったように、まさしくその時代の同じ施設でやった対照群しか使えないのです。それは国際的にも基準があるのに、都合のいいときだけ背景データを持ってきて評価するのは、私はやってはいけないことだと思っています。コンカレントコントロールが一番大切だということを私は思っております。

ただ、今、もしこの結論だったならば、何らかの形でこれは文書化して、というのは、心室中隔欠損と書いてしまうと普通、催奇形性と私などはすぐ考えてしまったりするので、食品健康影響評価ではなくて、評価書内あるいは脚注に、専門調査会としてはこういうふうに考えたのだというようなことを記載していただくというのはどうでしょうか。もちろん中塚先生がおっしゃったように、催奇形性はないということではなくて、これについてどう考えたかというのは、せっかく生殖発生学の先生が3人いらっしゃるの、これが多分、ARfDのポイントにするということも決めていただきましたので、文章を3人の先生に少し考えてもらって、ここに書き込むものを考えていただくというのはいかがでしょうか。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

まさに僕も今それを言おうと思ったのですが、堀本先生が説明してくださったことというのがやはり重要なことなので、心室中隔欠損というのをどう解釈して、この調査会は判断したかというのを書き込んでもらうというのをつくっていただくことはできますでしょうか。

堀本先生、お願いします。

○堀本専門参考人

堀本ですけれども、私がコメントを書いたように、やはり中隔欠損について総合評価的な部分を設けたほうがいいのかと思っています。出生児の繁殖試験も含めて、生存性とか発育、そういうことに影響をこれは及ぼさないような程度のものだというような形でまとめるのではないかと思います。

最終的に総合のところでも、心室中隔欠損が出たというの、胎児とか出生児の生存性とか何とかに影響を及ぼさないようなものの心室中隔欠損というように少し説明を入

れておいたほうが誤解をしなくていいのかなと思います。

○浅野座長

分かりました。ありがとうございます。

そうしたら、実際に具体的に生殖の3人の先生方につくっていただくのか、事務局案を直していただくのか、どうしますか。

○堀本専門参考人

ポイントを言っておきますので、そこを案文してもらえば、あとはまた修正、レビューします。

○浅野座長

それでよろしいですか、事務局として。

田中先生、どうぞ。

○田中専門委員

生存性に後々影響を及ぼさないから大した変化ではないとか、そういうのはこちらで判断する問題なのかどうかに疑問を持っているのです。このデータを出してきたのは申請者のほうなので、申請者がこれは有意で上がっていると言ったら、それはもう上がっている取るべきではないかと思っていたのですけれども、それは生存に影響がない小さなものだったのではないかとかいうのを推測して評価書案を作るのがいいのかどうかというのは、僕はちょっと分からないのです。今年入ったばかりというのもあって。

ですから、出たものは出たとして書くと。それが催奇形性かどうかというのは判断の難しいところかもしれませんが、事実としては、これはコントロールに対して確実に上がっている。

○浅野座長

そう。だから、そこは事実として書くのです。心室中隔欠損はありましたという事実は結論として書くけれども、最後に催奇形性がこの物質はありというふうに判断するところで今のディスカッションになっているわけです。その書き方をこれからディスカッションするので、ぜひそこで田中先生も、これは思い切って書いたほうがいいのではないかと意見を言ってもらえればいいと思います。

○田中専門委員

途中で中塚先生が言われたように、ありともなしとも書かないようなのが一番無難になるかなと思います。だから、出ているという事実だけを書いて。

○横山課長補佐

すみません。今伺った範囲で、事実ベースで記載するという御意見を踏まえますと、300以上で心室中隔欠損は増えていると。ただ、2世代繁殖試験から見ると、生存率などには影響は出ていませんと。そこは事実でしょうか。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、繁殖試験で死亡率が上がっていないのは事実なのですけれども、中

隔欠損が出ている用量というのが1,000 mgで6 %ですね。ということで、決して高くないので、子供の生存率は本来であればもっと中隔欠損の頻度が高くて、子供を育てさせるとすぐ死んでしまうというのであればつじつまが合うのですけれども、中隔欠損が1,000 mgでも6 %ですね。繁殖試験で使った用量は10,000 ppmですけれども、600、700という値。それも要するにワンショットではないので、混餌なので、僕も個人的にはそれを理由には上げたほうがいいと思うのですけれども、かなり苦しい理由にはなりますが、入れていいと思いますよ。

以上です。

○浅野座長

では、取りあえずその書きぶりに関しては、生殖発生 of 先生方で最終的に合意したものを入りたいと思うので、まずその書き方、素案というのは事務局から提案できますか。

○横山課長補佐

承知いたしました。こちらの食品健康影響評価に直接関わる内容といたしましては、今回、急性参照用量のエンドポイントは300も影響とするということで、まずこちらの一番大きなポイントですね。奇形がなかったとは書かない。ここも大丈夫ですね。

○浅野座長

はい。

○横山課長補佐

そうしましたら、大きな観点に関しては御同意いただいています、あとは心室中隔欠損についての解釈をどこまで書くかということで、まず事務局のほうで、データで見られる範囲で案文を記載してみますので、そちらについて先生方のほうで御修正をお願いするような形でよろしいでしょうか。

○浅野座長

先生方、それでよろしいですか。

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

では、そういう形でよろしくをお願いします。

生殖発生に関しては、それまでかな。

ウサギのところ、73ページの13行目のボックスは、田中先生に修文いただいたぐらいのところかな。あとは大丈夫ですか。そのほか、生殖発生毒性試験について追加のコメント等がありますでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、遺伝毒性のところをお願いします。

○横山課長補佐

73ページをお願いいたします。まず、原体についての情報が73ページ、74ページ、75ページにございまして、確認事項としましては、75ページにありますとおり、溶媒としてDMSOを使ったという記載が抄録にあつて、安定性は大丈夫かということで確認事項が出されたのですけれども、溶媒は実際はアセトンを使っていたことが確認されたということと、回答の内容、ボックス内にありますとおり、アセトン中での安定性も確認されたということで回答されておりました、要求を出されました若栗先生から了解のコメントをいただいているところでございます。

また、表中の記載ぶりにつきまして、先生方から御修正いただいて、修正しているところでございます。

原体につきましては、全て陰性の結果となっております。

また、76ページから代謝物の結果が種々ございまして、こちらは多くが追加提出されております。77ページから表39を記載してございまして、記載ぶりにつきましては、脚注の記載とか誤記もありまして、先生方に御修正いただいております。記載ぶりといましては、小核試験の骨髓に物が届いているかどうかという確認のためにTK試験があったのですけれども、そちらの内容までは当然確認してしかるべきということで、わざわざ記載する必要はないという御意見をいただいて、修正をしております。

内容といましては、一部の*vitro*の染色体異常試験で陽性の結果が得られているのですけれども、*vivo*の小核試験で確認がされて陰性の結果が出ているというような内容かと思えます。本文中につきまして、76ページのとおりに、10行目から13行目にそういった内容の記載をさせていただいているところでございます。

遺伝毒性については以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

73ページから前回の委員から出された追加要求事項、75ページ以降と書いていますけれども、それも踏まえてこの内容につきまして、今、事務局案として修正していただいたものが書かれています。そして、77、79、81とあった後に、82ページには稲見先生から訂正部分ですね。それから、森田先生からもコメントが書かれていて、それに従って事務局のほうで修正案を出していただいたと思いますけれども、これにつきまして、まず、森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

森田です。

事務局によりまして適切に修正されていると思いますので、問題ないと思います。

あと、染色体異常試験の陽性が代謝活性化がない状態での陽性でしたので、それは要するに肝臓による代謝を必要としないので、いわゆる骨髓細胞の小核試験で陰性で、エクスキューズされているというふうに考えます。これで結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

稲見先生、いかがでしょうか。

○稲見専門委員

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。何か追加のコメントはありませんか。一言お願いできますか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

そうしましたら、遺伝毒性のところは、今、事務局に御提案いただいたところ、このとおりに進めていきたいと思います。

その次、その他の試験のところに行ってくださいよろしいですか。

○横山課長補佐

座長、すみません。ちょっと吉田委員のほうから生殖発生毒性のまとめ方について御意見があるようですので、確認してもよろしいでしょうか。

○浅野座長

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

すみません。吉田からのアドバイスとしては、評価書の食品健康影響評価ではなくて、発生毒性のラットの後にでも、心室中隔欠損についてというような形で先生方の考え方を述べていただく。できれば文献を紹介していただいて、引用して、もしあるのであればそのようなこともしていただけると、こういうふうに判断されたのだなというのが分かるのかなと私は思いました。

以上でございます。

○浅野座長

生殖の先生方、いかがですか。中塚先生、どうですか。

○中塚専門委員

すみません。よく聞き取れなかったのですけれども。

○浅野座長

先ほどの心室中隔欠損に関して、催奇形性に関するコメントをまとめて、できれば文献とかそういったものを併せて判断を記述するというのでいかがですかという話です。

○中塚専門委員

文献については、ファイナルレポートとか申請者も書いていますね。動繁研の。それで小さな心室中隔欠損は生後修復するというデータがありますので、それに類した文献はかなりありますけれども、これはこれでいいのではないかな。実験を実施した施設の人が書

いている文章ですから、僕は文献としてはそれがいいということと、もう一つ、線形性ですか。

○吉田（緑）委員

すみません。吉田はそれは申し上げていなかったと思うのですが。

○浅野座長

それだけです。心室中隔欠損というのは事実としてあるのですけれども、それを基にして、今回の専門調査会の判断として、催奇形性についてどう考えるかというところに文献を含めたコメントを加えるのはいかがですかというお話です。

そういうことですね、田中先生。

○田中専門委員

ただ、小さなものは修復するといいましても、このデータにあるものが小さかったかどうかというのは誰が判断するのですか。それはこちらで判断することではなくて、向こうが小さかったと言えば小さかったですけれども。

○浅野座長

小さかったというのは、今、中塚先生がおっしゃったことなのだけれども、総合的にとにかく。

○田中専門委員

繁殖試験の後々の生存率。

○浅野座長

それは事実でいいのだけれども、催奇形性について。堀本先生にお願いします。

○田中専門委員

僕は別記でもいいですし、催奇形性としては捉えていないようなことは別で書けばいいと思います。

○浅野座長

真実を曲げるとは言っていないです。コメントとしての話。

○田中専門委員

別記で。

○浅野座長

それはそういう話になっていたのです。

では、事務局のほうから整理整頓をお願いします。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○浅野座長

よろしいですか。そうしたら、次の最後のところに行ってください。その他の試験ですね。

○横山課長補佐

82ページからです。14. その他の試験の（１）が腎臓に対する影響。

こちらはまず、83ページに要求事項13がございまして、高用量で死亡があつて、その死因と病理組織所見を抄録に記載することというものがあつて、死因自体は特定できなかったのだけれども、胃壁の肥厚や胃腸の内容物黒色化などがありましたと。あと、消化管の出血を来して死亡原因になったのではないかというような考察がなされているところでございます。

豊田先生から、3行目になりますが、御意見をいただいております、今回、90日ですとか長期の試験のところの回答で、本剤の毒性として出てきた腎臓の所見は α_{2u} グロブリン腎症ではないという回答がなされております、先生方からもそのような御判断をいただいているところでして、そういう状況であるので、83ページの1行目、2行目の記載は適切でないので、削除というような御意見をいただいております。

83ページの9行目からの試験は甲状腺に対する影響という記載がございましたが、実際は上皮小体に影響が、過形成があつたので、その確認が中心ということもありますので、9行目の試験の表題は修正させていただきました。

84ページの12行目に要求事項14がございしますが、こちらは上皮小体の変化が高度な腎臓障害に起因した二次的な亢進ではないかということで確認しています。こちらの議論は先ほどの長期の試験のほうでしていただいたところかと思ひます。

84ページの14行目から、マウスの28日間の免疫毒性試験ですけれども、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったというような内容でございます。

以上になります。

○浅野座長

ありがとうございます。

83ページの1行目、2行目ですけれども、豊田先生のおっしゃるとおり、先ほどもディスカッションしましたので、ここの部分は削るということになると思ひます。これでよろしいですね、豊田先生。

○豊田専門委員

（「同意」の意思表示あり）

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいております。ありがとうございます。

ただ、この試験自体も要るかどうか。やったのだから要るのか。

はい。

○吉田（緑）委員

私も思うのですが、むしろ腎毒性は α_{2u} の増加、変化でないということを記載しておかないと、もしこのままで、 α_{2u} ではないかということになってしまったら、ヒトには外挿

しない変化、腎毒性というようにその後解釈されるといけませんので、本専門調査会としては、本剤による腎毒性や $\alpha_2\mu$ によるものではないと考えられたという専門調査会の御判断を記載していただくことは難しいですか。

○浅野座長

そうですね。まさにそれを書かないといけないと思います。

ただし、この試験の結果は $\alpha_2\mu$ グロブリン免疫染色で陽性を示したという結論ですよ。これは結果として書いておいていいのですけれども、種々の動物試験を考察した結果という文言を入れればいいのかと思いますので、この部分は事務局に一回お願いしてよろしいですか。

○横山課長補佐

素案を作成いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。それでお願いします。

そうしますと、次のところ、表40は発現する場所を入れていただいたということで、9行目のラット上皮小体。これは先ほど議論したところですね。この内容についても直接的な作用はないということです、これはオーケーだと思います。

それから、免疫毒性試験は特に問題ないと思いますので、ここの部分でさらに追加のコメントはありますか。大丈夫ですか。

そうしたら、もう最後に行きますね。

○横山課長補佐

御提案なのですけれども、実は次回、先月御審議いただいたシハロトリンの食品健康影響評価が残ってまして、それとこの剤の食品健康影響評価の御確認のみを次回やっていただくというのはいかがですか。

○浅野座長

その2つを併せて、それ以外も何か剤がつくのでしたっけ。

○横山課長補佐

今は予定していません。その2剤だけですので、それでいかがかかと。案文を練るところが幾つかありまして、ちょっとイメージが違ったというようなことがあると、またメールでビジーになるかとも思いますので、先生方のお時間の範囲で御判断いただくとしましたら、再度御審議いただいたほうがよろしいかなというのがございますけれども。

○浅野座長

そうですね。今日もディスカッションしたところで、ADIとかARfDには関わりないと思いますけれども、生殖の書き方も含めてもう一度確認ということで、2剤を含めて食品健康影響評価を次回やるということで、先生方、よろしいでしょうか。

(「同意」の意思表示あり)

○浅野座長

同意のカードを掲げていただいています。ありがとうございます。

では、そのようにお願いしたいと思います。

では、今日はこれで終了でよろしいですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、今日の剤につきましては、評価書案を今日御審議いただいた部分まで整えまして、追記する部分などの案文を記載しまして、次回の会議の前にお送りします。それに対して御意見をいただくような形でお願いできればと思います。次回の会議が9月4日ですので、記憶も新しい間かと思しますので、よろしくお願いいたします。

あと、今日御確認いただく内容といたしまして、資料4と5を予定していたのですけれども、資料5の御説明につきましては、次回させていただくこととさせていただきます。

資料4だけ、今の状況ですので簡単に御覧いただければと思いますが、1ページのものですけれども、食品安全委員会での審議等の状況になります。リスク管理機関からの意見聴取を6剤受けましたというものと、パブリックコメント、国民からの意見・情報の募集を3剤行っていますということと、リスク管理機関に通知を2剤、評価が終わりましたものについて通知しているというものでございます。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

そのほかに先生方、または事務局からお話はありますでしょうか。

○横山課長補佐

事務局からは、先ほども申し上げましたが、次回の会議は9月4日金曜日でございますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○浅野座長

そうしましたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上