

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第20回会合議事録

1. 日時 令和4年5月19日（木） 14:00～17:23

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（ピリダクロメチル）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）

堀本座長、平塚座長代理、豊田座長代理、稲見専門委員、佐藤専門委員、
清家専門委員、田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、
森田専門委員

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、
糸井専門官、中井専門官、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、
町野専門職、宮木係員、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 ピリダクロメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ピリダクロメチル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第20回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

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まん延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行いま

す。

なお、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11名に御出席いただいております。

〇〇におかれましては、今回当庁にて御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の議題は、農薬（ピリダクロメチル）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。

〇 〇〇

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、本会合により知り得ることとなった個人の秘密、又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名簿のほか、資料1として、ピリダクロメチル農薬評価書（案）、資料2として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を1点御用意しております、確認事項に対する回答でございます。資料については以上でございます。

不足等がございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。よろしいでしょうか。

なお、本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お知らせいたします。

1つ目、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いたします。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。

2つ目、御発言時でございますが、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、映像機能が機能しないような場合は、挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

次に、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、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいてマイクをオフとする対応をお願いいたします。

3つ目、接続不良時でございますが、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は、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。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら、お手数ですが、事務局まで御連絡いただくか、又は再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。よろしくお願いいたします。

○ ○○

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

○ ○○

本日の議事に関する専門委員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。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○ ○○

それでは、農薬（ピリダクロメチル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、資料1ピリダクロメチル農薬評価書（案）を御用意ください。

ピリダクロメチルは殺菌剤で、今回、大豆、トマト等への新規農薬登録申請及び畜産物への基準値設定の要請がされています。

評価資料につきましては事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から様々な御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

それでは、評価書案3ページをお願いいたします。

審議の経緯でございます。こちらは、昨年12月16日に農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼及び畜産物への基準値設定依頼があったものでございまして、この年ですけれども、誤記がございまして、○○に修正いただきました。また、本年3月29日に要請事項説明が行われたものでございます。

次に、剤の概要でございます。5ページをお願いいたします。

この剤は殺菌剤でございます、化学名、分子式、分子量、構造式等は5ページに記載のとおりとなっております。

5ページ26行目から、7.といたしまして物理的・化学的性状について記載しております。

6ページに参ります。

8. 開発の経緯でございますが、こちらは住友化学株式会社により開発されたピリダジン骨格を有する殺菌剤でございます、植物病原菌の菌糸育成阻害活性を有し、孢子形成を阻害することにより効果を発揮すると考えられております。現在、海外では登録されていない剤でございます。

ここまでで御審議いただいております。よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、ここまでのところは特にはないと思いますが、各先生方、よろしいでしょうか。

では、続けてお願いします。

○ ○○

続けさせていただきます。

では、7ページをお願いいたします。

7ページから環境パートでございます。

7ページ14行目から好氣的土壤中動態試験でございます。結果につきましては表1に記載しております。認められた分解物といたしまして、分解物D、E、また、CO₂が認められております。

続きまして、22行目からは嫌氣的湛水土壤中動態試験、代謝物Eを用いた試験でございます。結果は表2に記載のとおりでございます、認められた分解物はございません。

8ページをお願いいたします。

2行目から土壤表面光分解試験でございます。結果は表3に記載のとおりとなっておりまして、認められた分解物としてE、CO₂がございます。

12行目から土壤吸脱着試験でございます、結果は表4に記載のとおりとなっております。

続きまして、19行目から水中動態試験でございます。

加水分解試験につきましては、表5に記載のとおりとなっております。認められた分解物はございませんでした。

9ページ4行目から水中光分解試験でございます。結果は表6に記載のとおりとなっておりまして、認められた分解物といたしまして、A、B、C、CO₂がございます。

14行目から土壤残留試験でございます。結果は表7に記載のとおりとなっております。

こちら、表の脚注につきましては、○○よりコメントを頂戴いたしました。10ページの2行目の下のボックスを御覧ください。

茨城土壌では、濃度は低いですが50日程度と計算でき、一方、高知土壌では0.02、0.01 mg/kg程度であることから、「生成量が僅かであったため、算出されなかった」のほうがいいと思いますとのコメントを頂戴いたしまして、9ページの21行目の脚注を修正いたしました。

続きまして、10ページ4行目からは植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

6行目から小麦でございます。結果は表8に記載のとおりでございます。小麦試料における主要成分は未変化のピリダクロメチルであり、10%TRRを超える代謝物は認められなかったという結果でございます。

23行目に「未同定成分」と記載していた部分を「未同定代謝物」と修正してございます。こちらは、〇〇からいただきましたコメントに基づき、事務局で修正した部分でございます。

いただいたコメントは、少しページが進みますが、13ページでございます。13ページの28行目の網掛けの部分につきまして、コメントを頂戴いたしました。いただいたコメントは13ページの35行目からのボックスに記載しております。こちらは代謝物ではないでしょうか。このほかにも「成分」という記述が多数ありますが、これまでの評価書の記載に整合していただきといたしておりまして、こちらの部分を修正するとともに、ほかの試験の同様の記載につきまして修正いたしました。

それでは、ページを戻っていただきまして、11ページ5行目からはてんさいでございます。てんさいの根部における主要成分は未変化のピリダクロメチルで、そのほかに同定された代謝物は認められませんでした。葉部におきましては、未変化のピリダクロメチルのほか、代謝物Dのグルコース硫酸抱合体が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

11ページ25行目からのボックスでは、表9に記載の数値について、報告書に基づいて記載したことについて、〇〇より了解しましたとのコメントを頂戴しております。

12ページ2行目からトマトの試験でございます。結果は表10に記載のとおりでございます。

11行目から、トマト成熟果実における主要成分は未変化のピリダクロメチルでございます。代謝物Dのマロニルグルコース抱合体が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、13ページをお願いいたします。

1行目から作物残留試験でございます。

こちらは、〇〇からコメントをいただいていた部分につきまして修正をしております。〇〇からは、食品健康影響評価の部分につきましてコメントを頂戴いたしました。少し先になるのですけれども、67ページを御覧いただければと思います。

7行目からが該当の記載となっておりますが、こちらについて代謝物Dに（抱合体を含

む。) ということで追記いただく修正案をいただいております、こちらの修正に伴いまして、13ページも修正したという経緯でございます。

13ページに戻っていただきまして、12行目からは家畜代謝試験でございます。

13行目からヤギの試験でございます。ヤギの試験におきまして、無脂肪乳及び乳脂肪における残留放射能濃度は、いずれも0.01 mg/g未満であったという結果でございます。肝臓においては、未変化のピリダクロメチルのほか、代謝物D及びEが認められております。

こちらについても、28行目の修正につきましては既に御紹介いたしました。30行目の部分も同様に修正をしております。

結果につきましては、表11及び表12に記載のとおりでございます。

15ページをお願いいたします。

1行目からニワトリの試験でございます。こちら結果につきまして表13、14に記載のとおりとなっております。未変化のピリダクロメチルは卵中並びに臓器及び組織中のいずれにおいても検出されまして、主要代謝物としてD及びE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。

16ページの10行目からのボックスにつきましては、表14につきまして報告書の数値を記載した旨を記載しております、〇〇より同意しますとのコメントを頂戴しております。

16ページ13行目からはウシの畜産物残留試験でございます。こちらについて、17ページにかけて結果を記載しておりますが、結果は別紙4-①に記載しております。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。

17ページ9行目からはニワトリの試験でございます。こちら結果は別紙4-②に示されております。

17行目から、全卵、卵黄及び卵白中において、ピリダクロメチルの残留値は全て定量限界未満という結果でございます。

臓器及び組織中におけるピリダクロメチルが最も多く残留していた組織は、脂肪で0.047 µg/gという結果でございます。

20行目の部分、肝臓の数値に誤記がございましたので、〇〇に修正いただいております。

26行目から推定摂取量でございます。作物残留試験及び畜産物残留試験の分析値に基づきまして、ピリダクロメチルをばく露評価対象物質とした際に食品から摂取される推定摂取量を計算いたしまして、表15に記載しております。

ここまでにつきまして御議論いただければ幸いです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻っていただき、9ページの脚注の修正ですが、生成量が僅かであったためという理由になっているのですが、〇〇、この修正案でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

この修正案でオーケーです。私の指摘は、今、振り返ってみるとややこしい文章になっていて申し訳ございません。要は、茨城土壌のほうで、濃度が低い4点のプロットなのですが、無理くり計算すると50日程度という半減期が計算できる。一方、高知の土壌は0.02、0.01あるいは定量下限以下という数字が並んでいて、半減期の数値を出すには難しいような結果が出ているということもあるので、生成量が僅かだったというところを理由にしたほうがいいのかというところなんです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次は成分のところを代謝物に変えたと。○○、一連の修正、全部を含めて、この変更でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

結構だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

引き続き、11ページの修正も、○○は了解しましたということですので、よろしいですよ。

○ ○○

○○です。

これでオーケーです。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次に13ページの代謝物Dのところ、（抱合体を含む。）という括弧書きを○○から後ろのほうでいただいたのですが、ここも反映させたということですが、○○、この修正はこれでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

これで間違いありません。代謝物Dは作物残留と植物代謝の全てのところで酵素で加水分解してから分析していますので、括弧書きで（抱合体を含む。）と書くのが正しい書き方だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

続いて行きますと、あとは17ページの肝臓の数値の修正ということで、これも○○この

数字で間違いないという形でよろしいですね。

○ ○○

○○です。

結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、動物体内動態試験をお願いします。

○ ○○

承知いたしました。

それでは、18ページ2行目から動物体内動態試験でございます。

5行目からは血中濃度推移でございます。結果につきましては表16に記載のとおりでございます。T_{max}の数値につきまして、低用量の血漿では4～5.25時間、全血では9.5～12時間、また、高用量では血漿、全血ともに7～12時間となっております。全血及び血漿中のAUCにつきましては、用量比に応じた増加は認められなかったという結果でございます。反復投与群におきましては、T_{max}は単回投与群に比べて短くなっておりました。

19ページをお願いいたします。

こちら、2行目のボックスにつきましては、AUCの値について確認させていただいた部分でございます。○○より了解ですとコメントを頂戴しております。

続きまして4行目、吸収率でございます。こちらは、単回経口投与後72時間の吸収率は、雄で少なくとも96.6%、雌で少なくとも92.9%ございました。

こちら、雄の数値につきまして、○○より修正いただいております。こちらの数値は表21の胆汁、尿、ケージ洗浄液、消化管及びカーカス中の放射能の合計を記載するところでございます。事務局でも御指摘いただいたとおり96.6%で間違いないことを確認いたしました。御指摘ありがとうございます。

11行目から分布でございます。結果につきましては表17に記載のとおりでございます。T_{max}付近では、残留放射能濃度は消化管、肝臓で高く、120時間後あるいは72時間後では血球、肺、血液、肝臓、脾臓で高い残留が認められたという結果ございました。

表17につきまして修正をいただいております。

21ページをお願いいたします。

こちら、反復経口投与試験の雌の部分につきまして修正をいただきました。御指摘いただいたコメントにつきまして、21ページ5行目から記載しております。

まず1点目、表中の網掛けの部分につきまして、盲腸と下垂体の順番が逆ではというコメントをいただきました。こちらは残留量が多い順番に記載することとなっております。御指摘いただいたとおり、盲腸と下垂体の順番が逆となっておりますので、修正いたしました。

また、二重下線部、脾臓の部分につきまして、こちらは記載の数値が違っており、脾臓が重複していますということで削除いたしました。

また、表の脚注でございますけれども、1行目の部分、スラッシュで記載なしとございますけれども、こちらは誤記でございますので事務局で削除しております。

続きまして、21ページ7行目から代謝でございます。結果につきましては、22ページの表18に記載のとおりとなっております。尿中、糞中では代謝物D、E、F、G等が認められたという結果でございます。胆汁中におきましては、代謝物Dのグルクロン酸抱合体を含むもの、また、E、Fが認められました。

18行目でございますけれども、物質名が誤っておりましたので、〇〇に修正いただいております。

また、22ページ表18の表中も修正いただいた部分がございます。投与量1 mg/kg体重単回投与の雄の尿の代謝物につきまして綴りが誤ってございましたので、〇〇に修正をいただきました。

続きまして、23ページ13行目から排泄でございます。単回経口投与では、投与後72時間に90%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄されたという結果でございます。結果については表19に記載のとおりとなっております。

29行目のボックスでは、表19の総計につきまして、表中の数値を足し上げた値を記載してございまして、こちらにつきまして、〇〇、〇〇より了解しましたとのコメントを頂戴しております。

また、表20につきましては、反復経口投与後の尿及び糞中排泄率を記載してございます。

4行目のボックスでございますけれども、表20につきまして、1回当たりの投与放射能に対する排泄率を記載し、また、総計につきましては、尿及び糞中排泄率の合計値をこちらの表20に記載してございます。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇より了解しましたといただいております。

続きまして、6行目から胆汁中排泄試験でございます。結果は表21に記載のとおりでございます。

こちら、尿の雌の値が誤っておりまして、〇〇に修正をいただいております。

25ページ2行目からのボックスは、こちらも報告書に基づいて表中の数値を記載しております、〇〇より確認しましたといただいております。

ここまでで御議論をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻りまして19ページの吸収率、〇〇から指摘していただいた部分ですが、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

結構です。

以上です。

○ ○○

引き続き、21ページの御修正部分に関しましては○○からいただいておりますが、今日欠席されていますので、一応この部分でいいということだと思います。

あとは、そのほかを含めて○○の修正案のところがありますが、21ページと22、これはスペルの修正なのでいいということだと思います。

それから、23ページの総計の数値、これも足して97.2に変えたということで、これも両先生から了解されているということですのでよろしいですね。

24ページは、表21の数値の修正というところですね。ここもこういう形になっているということで、○○、この部分、全体を通して何かありますでしょうか。

○ ○○

1点、今見ながら気がついたので、23ページの脚注の4番を御覧いただきたいと思うのですが、代謝物Dの硫酸抱合体の略のところなのですが、D-sluではなくて、sulfateあるいはsulfonateということでsulがよろしいのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局のほうはよろしかったですか。ありがとうございます。

そのほかはよろしいですか。

○ ○○

結構だと思います。

以上です。

○ ○○

それでは、最初からここまでのところで、ほかの先生方、何か追加とかもし気がついたことがありましたらお願いいたします。

それでは、25ページまでの資料はよろしいですね。

では、引き続き急性毒性試験等をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、25ページ4行目から急性毒性試験等でございます。

5行目から急性毒性試験（経口投与）でございます。結果は表22のとおりとなっております。LD₅₀は雌において2,000 mg/kg体重超、症状及び死亡例はなしとのことでした。

短いですが、ここまでで御議論いただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

先生方、このところで何かありますでしょうか。よろしいですか。

では、引き続きをお願いします。

○ ○○

そうしましたら、引き続き御説明さしあげます。

25ページの14行目から、＜反復投与試験におけるピリダクロメチルの血中濃度について＞ということでもとめを記載しております。投与量とピリダクロメチルの血漿中濃度に一貫した線形性は認められなかったと記載しております。また、ラットでは雄に比べて雌で投与量当たりのC_{max}及びAUCの高値が認められ、イヌでは顕著な性差は認められなかったとしております。

25ページ19行目のボックスでございますが、混餌投与試験全般におきまして、投与初期に認められた体重増加抑制については、摂餌量減少が認められる場合には摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしないということにつきまして、○ ○より同意しますといただいております。

26ページをお願いいたします。

亜急性毒性試験でございます。

まず、2行目からラット90日間亜急性毒性試験①でございます。こちら、1,000 ppm投与群の雄で認められた肝臓の絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大につきましては適応性変化であるとしております。

19行目から、本試験において認められた5,000 ppm投与群の雌雄で認められました甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、小葉中心性肝細胞肥大が認められておりますことから、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmとしております。

23行目のボックスでございますが、20行目の網掛け部分、1,000 ppmというところにつきまして、○ ○より、酵素誘導による適応性変化を毒性としないのであれば、無毒性量は5,000 ppmですと頂戴しております。

表25につきまして修正をいただいた点がございます。27ページをお願いいたします。

20,000 ppm投与群雌の所見につきまして、甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加を記載してございますが、こちらは1つ下の用量の5,000 ppm以上の部分で既に記載があるものとなっております。○ ○より削除の修正をいただいております。

本試験につきまして、事務局より27ページの3行目からのボックスで4点お伺いしております。

まず、①につきましては投与日の数え方について確認させていただいた部分でございます。こちらは先生方から了承のコメントを頂戴しております。

②といたしましては、雌の20,000 ppm投与群においてヘモグロビン減少が認められましたが、5%未満の変化であることから毒性所見としなかったことにつきまして伺っております。こちらにつきましても、先生方から御同意のコメントを頂戴しております。

③につきましては、1,000 ppm以上投与群の雄及び5,000 ppm以上投与群の雌で、肝絶対及び重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大、また、20,000 ppm投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、5,000 ppm投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められております。1,000 ppm

投与群の雄では小葉中心性肝細胞肥大及び肝重量増加以外の肝毒性を示唆する変化が認められなかったため、適応性変化とする案としております。

続けて、④も御紹介いたします。④では、5,000 ppm以上投与群の雌雄で甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加、統計学的有意差はありませんが、ろ胞上皮細胞肥大が認められ、毒性所見とする案としております。こちらにつきまして、ドシエにおきましては、同投与群で肝臓における変化が認められており、肝臓における代謝酵素誘導による二次的変化とされ、毒性影響でないとされていること、また、雌雄とも10例中1例のみの軽微な変化であることから、扱いについて御検討いただいていた部分でございます。

まず、〇〇からは、③につきまして了承しますといただいております。④につきましては、考察としてはそうですが、現状では二次的変化だから毒性と取らないとまではなっていないのでは。むしろ、逆に肝の変化などもあるので、1例のみだが毒性所見とするということになると思いますといただいております。

〇〇からは、③、④につきまして、肝細胞肥大について、1,000 ppmは毒性ではなく、5,000 ppmは毒性とする根拠が見当たりません。酵素誘導による適応性変化であれば、5,000 ppmも適応性変化です。ただし、20,000 ppmでは付随して生化学のデータが動いていますので、毒性とすることには同意です。甲状腺のろ胞上皮肥大は酵素誘導による二次的な変化です。また、主にげっ歯類特有でヒトへの外挿性も低いと考えられますといただいております。

続きまして、28ページ2行目からラット90日間亜急性毒性試験の②でございます。こちらにつきまして、2,000 ppm以上投与群の雄及び5,000 ppm以上投与群の雌で肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で2,000 ppm未満、雌で2,000 ppmとしておりました。

こちら、網掛け部分の修正について御説明さしあげたいと思います。こちらは〇〇からいただいたコメントに基づき修正した部分でございますが、いただいたコメントは48ページでございます。少しページが飛びますが、48ページを御覧いただければと思います。

20行目の【事務局より】ボックスでございますが、2世代繁殖試験の試験の記載の部分につきまして、用語に関して、表41では「ろ胞上皮細胞肥大」となっています。どちらでも構いませんが、統一したほうがよいと思いますといただいております。

こちらにつきましては、「ろ胞上皮細胞」とするのが適切ではないかと考えまして、評価書全体につきまして「ろ胞上皮細胞」という修正にしております。

ページをお戻りいただきまして、28ページをお願いいたします。

15行目の二重下線部につきまして、〇〇より、代謝酵素誘導による適応性変化で、その他の生化学数値の変動や障害性変化があるもの除くと、NOAELは雌雄ともに10,000 ppmとなりますと頂戴しております。

表27につきまして修正をいただきました。

まず、20,000 ppm投与群の雌の部分でございますけれども、甲状腺が重複してありまし

たので削除いただきました。また、絶対に加えまして比重量も増加しているということで、「及び比重量」も追記いただきました。こちらは〇〇の御修正でございます。

また、10,000 ppm以上の雌につきまして、T.Chol増加を追記いたしました。こちらについては、後ほど【事務局より】ボックスを御説明する中で御紹介したいと思います。

続きまして、脚注の3番、4番の部分でございますけれども、こちらは3と4が逆になっていたということで、〇〇に修正をいただいた部分でございます。

本試験につきまして事務局よりお伺いしていた点を、29ページの5行目からの【事務局より】ボックスに記載しております。

【事務局より】の①といたしまして、本試験は予備試験として実施されておりますが、評価書に記載した点につきまして御了承いただきました。

また、②は投与開始日に関する確認でございます、こちらも御了承のコメントを頂戴しております。

③でございますけれども、摂餌量減少につきまして統計学的有意差はありませんが、15%程度減少しているということから毒性所見とする案とさせていただいております、こちらにつきましても同意のコメントをいただいております。

④のa、b、cにつきましては、血液生化学的検査の内容についてお伺いしたものでございます。

まずaですが、10,000 ppm以上投与群の雄及び5,000 ppm以上投与群の雌でAlbの増加が認められましたが、用量相関性がないと考え、毒性所見ともしませんでした。また、5,000 ppm以上投与群の雌雄でTPの増加が認められましたが、こちらも用量相関性がないと考え、毒性所見ともしませんでした。

こちらについて、先生方より御同意のコメントを頂戴しております。

bにつきましては、10,000 ppm以上投与群の雌でT.Cholの増加が認められておりまして、現在の案では毒性所見としない案としております。

こちらにつきまして、〇〇より、こちらも90日間亜急性毒性試験①と似た所見で、程度も同等、対照群と比較して30%程度の増加であることから、雌10,000 ppm以上は毒性所見になると考えますといただいております。

このコメントを受けまして、表27に追記した次第でございます。

続きまして29ページ、【事務局より】の④、cでございます。こちらは5,000 ppm以上投与群の雌でカルシウム増加が認められた部分でございます、カルシウムはアルブミンに結合しているものも測定しており、アルブミンが高値であることに影響を受けた結果であると考察されているため、毒性所見としない案としておりまして、こちらにつきましても先生方より御同意のコメントを頂戴しております。

30ページに参りまして、e、f、gにつきましては肝臓及び甲状腺に関してお伺いしていた部分でございます。

まず、eでございますが、2,000 ppm以上投与群の雄及び5,000 ppm以上投与群の雌で甲

甲状腺ろ胞細胞肥大が、また、20,000 ppm投与群の雌で甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加が認められているため、毒性所見としております。

こちらについて、扱いについて御検討いただいております、〇〇より、eにつきまして、上記と同様で、考察としてはメカニズムやヒトへの外挿性はそのとおりですが、試験結果としては毒性所見とするのでよいと思いますとコメントを頂戴しております。

〇〇からは、酵素誘導による適応性変化を毒性としないのであれば、その二次的変化である甲状腺の変化についても影響としませんといただいております。

続きまして、fでございますが5,000 ppm以上投与群の雌雄で認められた肝細胞空胞化について、いずれの用量においても統計学的有意差が認められていませんが、20,000 ppm投与群においては毒性所見とするという案としておりました。

こちらについては、〇〇より、肝細胞の空胞化については、報告書内でもmild（軽度）な変化のみを影響と判断しているようですので、20,000 ppm投与群の変化を毒性所見とすることに同意いたしますといただいております。

続きまして30ページ、gの部分でございますが、2,000 ppm以上投与群雄及び5,000 ppm以上の投与群において認められた肝重量増加及び肝細胞肥大について、同投与群において甲状腺ろ胞細胞肥大が認められていることから、肝臓の恒常性維持機能が正常範囲を超えていると考え、毒性所見とした部分でございます。

こちらについて、〇〇より、甲状腺の変化は肝酵素誘導の二次的変化であること、ヒトへの外挿性が乏しいことから、毒性所見とする必要はないと考えますといただいております。

31ページの2行目からは、ラット90日間亜急性毒性試験①と②の総合評価を記載しております。

こちらにつきまして、〇〇より、代謝酵素誘導による変化のみを毒性としないと、雌雄ともに10,000 ppmということでコメントを頂戴いたしました。

続きまして、31ページ5行目からマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。

32ページ4行目からでございますが、1,500 ppm投与群の雌で肝比重量の増加が1,500 ppm投与群の雄及び3,500 ppm投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加が、また、3,500 ppm投与群の雌で肝細胞肥大が認められましたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられたとしております。

この試験におきましては、3,500 ppm以上投与群の雄で肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、7,000 ppm投与群の雌でT.Chol増加、肝臓の絶対及び比重量増加等が認められておりますので、毒性量は雄で1,500 ppm、雌で3,500 ppmとしております。

10行目の無毒性量の部分に二重下線を引いておりますけれども、〇〇より、T.Cholの増加がみられた7,000 ppmが毒性量となり、無毒性量は雌雄ともに3,500 ppmということでコメントをいただきました。

この試験につきまして事務局からお伺いしているボックスは、32ページの16行目からでございます。

まず①といたしまして、こちらは予備試験として実施されておりましたが、評価書案に記載しましたということで、先生方から御了承のコメントをいただいております。

②につきましては投与開始日についてお伺いしております、こちらも御了承のコメントをいただいております。

③でございますけれども、お伺いしている点は33ページのボックスの下の部分からになります。a、b、cにつきまして血液学的、血液生化学的検査項目についてお伺いした部分でございます。

まずaですが、1,500 ppm及び7,000 ppm投与群の雄でヘモグロビン減少が認められましたが、用量相関性がないと考え、毒性所見としませんでした。

また、bでは1,500 ppm以上投与群の雄でグロブリン増加が認められましたが、用量相関性がないと考え、毒性所見としたものでございます。

続きまして、cでは、1,500 ppm以上投与群の雌雄でT.Cholの増加傾向が認められましたが、背景データを越える個体は3,500 ppm投与群雄では5例中1例、雌では認められなかった。7,000 ppm投与群では雌雄ともに5例中3例以上で認められたということから、7,000 ppm投与群における所見を毒性所見といたしました。

こちらの3点につきまして、それぞれ先生方から御同意のコメントをいただいております。

34ページでございます。

まずdでございますが、3,500 ppm投与群の雄及び7,000 ppm投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞肥大が認められまして、毒性所見といたしました。

また、eにつきましては、1,500 ppm以上投与群の雄及び3,500 ppm以上投与群の雌において肝絶対及び比重量増加が、また、3,500 ppm以上投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められましたが、雌雄ともに甲状腺への影響が認められた雄3,500 ppm以上投与群、雌7,000 ppm投与群における所見を毒性所見とする案としておりまして、御検討をお願いしております。

〇〇より、酵素誘導による肝細胞肥大を毒性変化としないのであれば、その二次的変化である甲状腺の変化も毒性変化とは通常みなされないといただいております。

続きまして、34ページの1行目からでございます。

2行目から記載しているイヌ90日間亜急性毒性試験の予備試験が提出されておりましたが、雌雄各1匹で実施されていることから、評価書に記載しない案としておりまして、〇〇より了承のコメント、〇〇より同意いたしますとコメントをいただいております。

2行目からはイヌ90日間亜急性毒性試験でございます。

こちらの試験につきまして、35ページ4行目からでございますが、100 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められました所見につきましては適応性変化であるという案としておりま

す。

こちらにつきまして、先生方から御意見を頂戴しております。

本試験におきまして、【事務局より】でお伺いいたしました点が7点ございます。35ページの17行目からのボックスをお願いいたします。

まず①でお伺いいたしましたのは、投与開始日の記載の方法ですが、こちらにつきまして先生方から御同意のコメントをいただいております。

また、②でございますけれども、体重増加抑制につきまして統計学的有意差は認められませんでした。用量相関性があるため、毒性所見とする案としておりまして、こちらにつきまして先生方から同意しますとのコメントを頂戴しております。

また、③でございますが、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌で腎比重量の増加が認められましたが、こちらは毒性所見としない案とさせていただきます。先生方からは御同意のコメント、〇〇からは体重増加抑制の影響と思いますとコメントをいただきました。

④でございますが、100及び1,000 mg/kg体重/日投与群の雄でT.Bilの増加が認められましたが、100 mg/kg体重/日投与群については13週では有意な増加が認められないことから、毒性所見としない案としておりました。

こちらにつきましても、〇〇から、300 mg/kg体重/日での変化がみられないことから、背景データの範囲と考えますといただいております。

〇〇からは同意いたします、〇〇からも同意しますとのコメントを頂戴しております。

⑤、⑥につきましては先生方から御意見を頂戴している部分でございます。

事務局案といたしまして、100 mg/kg体重/日以上投与群の雌でTGの増加が認められましたが、100 mg/kg体重/日投与後においては概ね背景データの範囲内であることから、毒性所見としない案としておりました。

また、⑥につきましては、300 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大につきまして、300 mg以上を毒性所見とし、100 mg/kg体重/日の変化については適応性変化とする案としておりました。

こちらにつきまして、〇〇より、⑤のTGにつきまして、8週での平均値は正常範囲ぎりぎりですが、用量相関からみて雌100 mg/kg体重/日投与後の上昇も毒性所見とすべきでは、また、〇〇からは、⑤、⑥につきまして、雌のTGの背景データの上限付近からやや超える数値で一貫して推移しており、慢性毒性試験でも同様の傾向が認められます。また、雌雄のGTT、雄のALPも低用量から背景データを超えて増加しているようです。雌雄とも肝重量増加、肝細胞肥大の所見と合わせて毒性所見になると考えますと頂戴しております。

〇〇より、⑤につきましては、100 mg/kg体重/日についてもある程度の誘導がかかっているため、数値が上向くのは納得できますが、どこで切るかの問題ですので、背景値範囲内であるなら毒性所見としなかったということに同意します。また、⑥につきましては、300 mg/kg体重/日以上では生化学的変化を伴っていますので、毒性所見とすることで同意ですといただいております。

続きまして、⑦でございますが、1,000 mg/kg体重/日投与群雄で認められた精巣上体の絶対及び比重量増加につきまして、病理組織学的所見が認められていないので毒性所見としていない案でございます。

こちらについて、先生方から御同意のコメントを頂戴しております。

⑤、⑥の部分につきましては、ドシエのページで申し上げますと74ページから75ページに記載がございます。75ページには背景値の一覧がございますので、こちらを御参照いただきながら御議論いただければ幸いです。

よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、非常にたくさんありますので、1つずつ確認していきたいと思います。

26ページに戻っていただくということで、まずは、26ページのラットの90日の試験の部分で、○○より、酵素誘導による適応性変化を毒性としないのであれば無毒性量は5,000ではないかというコメントです。

そのところは、○○から何かコメントをお願いします。

○ ○○

○○です。よろしくお願いします。

この箇所だけではなく全てのところに関わってくるのですけれども、甲状腺が肥大しているのを毒性とするのかしないのか。肝細胞の肥大は薬物代謝酵素誘導がかかって、機能亢進、適応性変化ということで影響としないということになっているのですけれども、それが、甲状腺に変化が出た途端に肝臓でさえも影響とするということに、同じ事象であるのに疑問を感じています。

農薬テストガイドラインも一応読ませていただきましたけれども、甲状腺の変化を伴う場合の取扱いについて、甲状腺に変化が出た場合、肝臓のみならず甲状腺を変調させ、下垂体及び甲状腺機能の異常として全身に及んだものと考えられる。したがって、甲状腺機能への影響が観察された場合には、その試験において認められた肝肥大が有害影響であるか慎重に判断する必要があると記載されています。

この文章で私としては、このガイドライン自体に問題があると思うのは、肝臓の酵素誘導がかかったときに、たまたま同じ甲状腺ホルモンと同じ代謝経路をその化学物質が使っている場合は、どんどん甲状腺ホルモンと一緒に代謝されていきます。そうすると、血中の甲状腺ホルモンが減っていきますので、甲状腺を維持するために、下垂体から甲状腺ホルモンが減るから、どんどん代謝されているから、下垂体から甲状腺ホルモンをつくれとTSHが分泌されます。TSHの影響で甲状腺が機能亢進をして、甲状腺ホルモンをつくって、体内の甲状腺ホルモンの濃度を一定以上、甲状腺を維持するために働いているのです。決して甲状腺が変調しているわけではなくて、甲状腺維持のために働いているのであって、その文言は変だなと思うのと、下垂体、甲状腺機能の異常としてというのも、異常では

ないです。機能亢進です。だから、異常所見ではなく、機能が亢進している所見を見せられているところです。それを果たして毒性とするのかどうか、肝臓は毒性としないのに甲状腺の機能亢進は毒性とするかどうか。その辺については、私の書いているコメントは恐らく毒性業界の一般常識ではないかと思っております。

このガイドラインも、甲状腺に変化が出ていたら、それは毒性としなさいよと書かれているわけではなく、慎重に判断する必要があると書かれています。それは本当にごもっともだと思うのです。甲状腺が機能亢進して、もしそれで補えないぐらいの代謝が亢進してしまったとすると、甲状腺ホルモンの低下によりその他の臓器に何か異常が出てくる場合もあるかもしれません。それとか、機能亢進をすることによって甲状腺自体に何らかの器質的変化が起きるようなことがあるかもしれません。私は数多く見ましたけれども、そういう場面に遭遇したことはないですが、そういうこともあるかもしれない。そういった場合が毒性であって、必ずしも甲状腺が肥大していたから、肝臓も甲状腺も毒性にしようということではないと思いますし、このガイドラインもそういう意味で書かれているのでは決してないであろうと私は考えております。

なので、ここの部分だけではなくその他の全てのコメントは、この甲状腺と肝臓の関係のところの毒性か毒性ではないか、NOAELはどこかというところはそういう考えに基づいて述べさせていただいております。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

それにつきましては、これまでのことも含めてどうでしょうか。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

今の○○のお話ですけれども、この剤に関して、特に甲状腺に関しては非常に重要なポイントだと思うので、議論になるところだとは私も思っていました。

○○がおっしゃられたように、やはりげっ歯類に関しては特にですけれども、肝臓の代謝促進がかかった場合に、血中の甲状腺ホルモン濃度の低下が敏感に起きやすいということで、それに伴って下垂体・甲状腺軸に変動が起きてくるというのはよく知られているところだと思いますし、実際に医薬品等の毒性評価でもそういうところを毒性と判断しないという評価はこれまでもなされてきているところだと思うのです。

ただ一方で、肝臓のほうからというところで着目しますと、やはり肝臓での適応範囲はどこまでかという線を引きのが非常に難しいということは昔から言われてきたわけで、こちらの食品安全委員会での肝肥大のガイドラインについても、私は策定には関わっていないのですけれども、恐らく非常にマクロな議論が積み重ねられてきたところだと思うのです。

ですので、そこで甲状腺の変化を伴う場合というところを留意すべき点と挙げられていて、全身の恒常性を変調させて甲状腺の機能異常を来したとして書かれているわけですがけれども、そういった見方というのはやはりあると思うのです。完全にこれは全身の代謝機能維持の適応であって、全く毒性影響とみなさないという視点ももちろんあるとは思いますがけれども、恐らくそうではないという意見も踏まえてこういった書き方になっていると思うのです。

実際の食品安全委員会の農薬の評価でも、私は全部把握しているわけではないですがけれども、肝肥大とともに甲状腺の変化が出てきた場合というのは、知る限りは毒性範囲、要するに肝臓の適応も超えている範囲、正常機能を超えている範囲だろうとみなして、併せて毒性と取ってきたような経緯があると承知しております。

今後、新たな知見、その後の積み重なってきた情報とかも含めて、甲状腺のこの変化が本当に毒性かどうか見直すというのはもちろんあり得ると思うのですがけれども、今、ここでガイドラインをひっくり返すような形で全てこれは取らないというほうになるのはまだ少し行き過ぎているのかなと私は思っていましたけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、お願いします。

○ ○○

やはり私は理解できないです。甲状腺が出た途端に毒性、単に同じ代謝経路を使っただけ、化学物質と同じ代謝経路を使わない化学物質の場合はどうなのですか。幾ら肝臓が肥大しても毒性ではないということになりますよね。

はっきり言って、これを毒性にしているということ自体が結構驚きだったのです。確かに肝臓も代謝機能を亢進すると、機能亢進というのは臓器にとっても悪影響です。機能亢進というのは、肥大だけで賄えないときは細胞分裂もして過形成も起こります。肝臓も代謝亢進を起こしているときは分裂像も増えてきて、増殖活性が起こっているのはよく知られていることです。恐らく甲状腺も肥大と取られていますけれども、間違いなく過形成も起きています。そういう状態は、生体にとって普通と言いますか、甲状腺機能維持のために普通のことであって、これが起こらないほうが異常な所見です。

例えば糖尿とか生活習慣病で炭水化物ばかり取っている人は血中濃度がどんどん上がるのですがけれども、膵臓でちゃんとインスリンが機能しているときは血中濃度は上がりません。上がってもちゃんと下げるといった機能が起きるのですがけれども、それが破綻したときに初めて病気、疾病というわけですね。

今回もそれを維持しようとして動いている状態を見ているのに、それを毒性と言うのは、かなり言い過ぎではないかと私は思っていますし、機能亢進のために何か異常が出るというのはあるのです。肝臓にしても、機能亢進し過ぎて壊死が起きたりしている剤もありま

す。機能亢進すると代謝が活性しますので、活性酸素が発生します。その影響で酸化ストレスで肝臓に障害が出てくることもありますので、そういう事象が起きたり、肝酵素の変動に生化学的に数値が出たときは、それは単なる適応性変化を超えて異常ということが言えると思うのですけれども、たまたまその剤と同じ代謝経路を使っていた甲状腺が機能を亢進している図を見て毒性とするのは行き過ぎではないかと思ひますし、ガイドラインに関しても必ずそうしようと書いてあるわけではなくて、慎重に検討しろと。それは、そういうことを見極める必要があるのだよということを我々に提示しているのだと思ひます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

今、○○がおっしゃったことは、まさにこの甲状腺の変化がげっ歯類特有で、ヒトへの外挿性は低いというのは随分以前からずっと知られてきて、最終的な考察という意味では大抵そこが重視されると思うのですけれども、基本的に私も○○に同意しまして、まだ一切取らないということになってはないのかなと思ひし、僕もこの調査会に長く参加させていただいているので、以前そうだったというところもあります。全ての試験で甲状腺ホルモンまでみて、さらにそれが可逆的な変化であるというところまでみていけば、最終的な判断として、甲状腺の変化は全くないという結論が出せると思うのですけれども、ここでは肝で代謝誘導がかかるというのは薬剤に対しての一次的な変化ですよ。それに対して甲状腺ホルモンが代謝されて下がっていただろうというのは二次的な変化で、肝の変化よりも先のところにあるので、もし慎重な判断ということであれば、それをみた上で判断しなければいけないと感じました。

ただ、○○がおっしゃるとおり、そこはもう少し踏み込んで判断すべきなのかと考えさせられましたが、現時点ではまだそこまで行っていないのではないのかなということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、これまでの経緯も含めて、○○のほうからお願いいたします。

○ ○○

ディスカッションありがとうございます。

この肝細胞の肥大の取扱いについてというのを作るときにも、甲状腺の変化をどう扱うかというのは当然議論に出ました。そのときに、先ほど○○がおっしゃられたような肝臓の代謝酵素が増えた場合に、甲状腺のhormonalな変化というのがどういうふうに経時的に

変化するという詳細な検討がなされたものが出ていない。それが器質的な変化に陥る可能性もある。そして、2つの変化というのが、結果としては恒常性を維持するためという先ほど〇〇のお話はまさにそのとおりなのですけれども、ただ、それが恒常性を維持する状況で終了するかどうかという証拠はまだ得られていないというところで、甲状腺の変化に関しましては、まだデータをそろえて、もうちょっとhormonalな状況を色々見ながらというような形になったと記憶しています。

そして、Toxicologic Pathologyの2020年の論文でも、各国の代表者が集まって、日本では〇〇と〇〇が参加して、甲状腺のhypertrophy、hyperplasia、この辺が毒性なのかどうかというクライテリアをどうやって取ればいいのかということディスカッションしているペーパーもあるので、結局、さらに甲状腺に関わるhormonalなデータをそろえないと、なかなか結論としては言えないのではないかと。だから、現在では、この2つが重なった場合には全て毒性と取るのが妥当ではないかという経過になっております。

今後の検討に関してなのですが、色々な所見を集めて、又は実験結果を集めて、それで、これが完全にグローバルな視点で、各国共通の意見として毒性としなくていいよねというような状況のときに、さらに日本の甲状腺のhypertrophy、hyperplasiaに関する取扱いについては毒性とする、しないという判断をまた共通のコンセンサスを得た状態でガイドラインにして、各専門調査会で同じ土俵で評価できるといったところを今後とも目指していきたいと思っています。

ただ、現状では、今、甲状腺の変化が肝細胞の肥大と合わせて認められた場合には毒性として取っているところですので、これでADIの設定がまた大分変わったりすると、海外とのコンセンサスもありますので、ここは非常に重要なクリティカルポイントとして皆さんの共通の問題意識として挙げていって、より適切な毒性評価ができるようなガイドラインに作り変えていければと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

御丁寧な御説明ありがとうございました。

私的には、だからそうですねという気持ちには今のところなれないのですけれども、多分、毒性全業界全般の常識と違うというところがあるのがなじめないところではあります。ただ、いかに危険を拾うかという観点で言っているのではないかと思います。だから、大本の報告書に関しても、どこから出された報告書に関しても、甲状腺の肥大を毒性としている報告書はないと思います。それは毒性分野での常識としてそういうふう考えられているからです。なので、今後、統一した何らかの見方、見解などを出す必要があるのではないかと私も感じます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、現時点ではこの部分は毒性と取っているところだということに理解していただくということになると思います。

引き続き、ほかのところの部分も確認していきたいと思います。

27ページからになります。事務局からにしましても、先ほどの点からいって、これでもいずれも同意するという形になると思うのですが、①、②、③、④というところですが、ここの部分ににしましても、毒性の先生方、何か追加のところはあるのでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

続きまして、28ページのところでいけば、用語の統一ということで、「甲状腺ろ胞上皮細胞」という形で「上皮」を入れるということで、○○のコメントに対する事務局の修正ということで、毒性の先生方、これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次が、ラットの90日の28ページの表27の10,000 ppm以上でT.Cholの増加というところで、○○から修正が出ていますけれども、○○、これについて説明をお願いします。

○ ○○

○○です。

こちらなのですけれども、コメントでも書かせていただきましたが、29ページに血液生化学の表が出ていますけれども、そちらのT.Cholで雌では10,000 ppm以上で有意差がついておりまして、割合としては大体30%ぐらいの増加を示して、これが大体程度とともに①の試験で出ていたものと同じ傾向を持っておりまして、こちらは毒性と取るべきではないかなと思って追記させていただきました。

これは以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、○○、このコメントににしましてもどうでしょうか。

ありがとうございます。いずれも同意ということを示していただきました。

続きまして、あとは誤記の部分の修正、29ページの部分です。

事務局の検討事項につきましても、今の部分以外のところは同意していただいたことになるということによろしいですね。あとは、甲状腺の変化というところを除きますと、いずれも同意ということになると思います。

続きまして、32ページのマウスの試験の甲状腺に関する肥大のところを除けば、いずれも同意ということで、33ページ、34ページににしましても、毒性の先生、特に何か追加のコメントありましたらお願いします。

よろしいですか。分かりました。

では、次はイヌの90日の試験ということで、これに関しまして、予備試験に関してはいずれも記載しないということで了承いただいているというところです。

次が35、36ページです。このところは若干分かれていると思うのですが、①から④まではいずれも事務局案に対して同意していただいているところです。

⑤に関しまして、雌の100 mg/kg体重/日投与群に関しては毒性とすべきではないかという意見が〇〇、〇〇から出ていると思いますが、まず、〇〇からこのコメントに対してお願いします。

〇 〇〇

書いたとおりで、単に表を見てそう判断できるのではないかというより大きなことはないのですけれども、全体の用量相関があるので、そこで動き始めているここは100 mg/kgを取ってもいいのではないかと考えました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

雌のTGに関しましては、先ほど御案内いただいたドシエの75ページに今回の結果やこれまでの背景値との比較が表にまとまっていると思うのですけれども、雌に関しましてはおおむね背景値をぎりぎり下回るか、あるいはそれを上回る程度で4週から13週まで推移していきまして、特に13週の時点では100 mg/kg体重/日の低用量群でも背景値を超える45という数字が出ておりますので、慢性毒性試験とも共通した傾向でもありますので、ここは毒性と取ったほうがよいのではないかと思います。

加えて、GGTとALPに関しても追記させていただいておりますけれども、GGTに関しては、雌雄とも測られているのは13週だけですが、低用量群から背景値を超えた増加を示しているということと、ALPに関しては、中用量群で少しへこんでいるので微妙な点はあるのですけれども、13週の時点で100 mg/kgの群から背景値を超えるような数値が雄で出ておりますので、この用量から肝臓の肝細胞肥大と重量増加が起きていますので、併せて毒性と取ったほうがよいのではないかなと思われました。いずれも慢性毒性試験でも認められている所見ですので、これは再現されているのかなと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のコメントに対して、〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

TGとかT.Cholもそうなのですから、酵素誘導がかかったりしているときにある程度

上向いてくるのはよく知られていることでして、こういった場合、用量相関にただらと上がっていく傾向はあります。なので、どこの範囲で毒性としないか、するかという切るところをえいやで決めないといけないという程度の判定なのです。なので、私は背景値範囲内で大体推移しているのだったら、増加の傾向があるのは当たり前なので、どこで切るかの問題なので、事務局の御提案のとおりでいいかなと思って書かせていただきました。なので、どこで切るかの問題でありますので、2対1であればそちらに従っても全然構わないです。

○ ○○

では、これはやや超えると書かれていますけれども、結局ぎりぎりのところなのです。ということでいけば、毒性所見とするということで線引きをすることにしたいと思います。ほかの先生方もよろしいですね。ありがとうございます。

では、取りあえず今のところは36ページまで終わったというところです。

事務局、もしあれば。

○ ○○

事務局です。

先ほどの血液生化学的検査の項目について確認させていただきたい点がございまして、TGは雌で毒性所見と取る。あとは、GGTにつきましては、雌雄におきまして100 mg/kg体重以上、また、ALPにつきましては雄の100 mg/kg体重以上を毒性所見と取るということで確認させていただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○ ○○

先生方、どうでしょうか。

○ ○○

○○です。

私の提案で、そのとおりだと思います。それに併せて、100では肝臓の重量増加と肝細胞肥大もみられていたと思いますので、それも併せて毒性所見ということになると思います。

これがLOAELになるとしますので、無毒性量の評価は慢性毒性試験との総合評価という形になると思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○と○○はどうでしょうか。

いずれも同意していただきまして、ありがとうございます。

事務局、それでよろしいですか。

次は慢性をお願いします。

○ ○○

事務局でございます。

そうしましたら、評価書案37ページをお願いいたします。

37ページから慢性毒性及び発がん性試験でございます。

2行目からイヌの1年間慢性毒性試験でございます。こちら、10 ppm投与群の雄で認められました肝臓の絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大につきまして、適応性変化であるとしております。

本試験におきましては、50 mg/kg体重/日投与群の雌雄でALT及びALPの増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg体重/日としております。

こちらにつきまして、表32に〇〇から御修正をいただいております。ページといたしましては38ページの上の部分でございます。

こちら、30 mg/kg体重/日で雄でAlbの減少、雌でAlb及びA/G比減少につきまして、90日間亜急性毒性試験でも認められている所見のため、追記しましたといただいております。

この試験につきまして事務局よりお伺いしている点が3点ございます。38ページ4行目からの【事務局より】のボックスでございます。

①につきましては投与日の記載について確認させていただきまして、いずれも御同意のコメントを頂戴しております。

②につきましては、10 mg/kg体重/日以上投与群の雄及び50 mg/kg体重/日以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められており、50 mg/kg体重以上を毒性所見としております。

こちらについても同意しますとのコメントを頂戴しております。

また、③につきまして、10 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で胸腺の萎縮/退縮がみられましたが、用量相関性がないと考え、毒性所見としませませんでした。同用量の雌で認められた胸腺の絶対及び比重量の減少について、統計学的に有意ではない、又は背景データの範囲内であると考察されていること、また、個体内のばらつきが大きいことから毒性所見としない案としておりました。

〇〇より、①～③についてですが、いずれも事務局案に同意いたします。低用量投与群のALT、ALP、TGは用量依存的な増加傾向を示すものもありますが、その程度は小さく、いずれも背景データの範囲内のおおすといいただいております。

〇〇からは、③につきまして、この月齡のイヌでは、胸腺は普通に生理的退縮をしているので、個体によるばらつきも通常ありますといいただいております。

38ページ6行目からはラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

39ページでございます。所見といたしまして、非腫瘍性病変の所見は表35に、腫瘍性の発生頻度については表36に記載のとおりでございます。20,000 ppm投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫の有意な増加、また、同投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫並びに甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及び細胞癌の合計の発生頻度の増加傾向が認められております。

また、18行目からでございますが、20,000 ppm投与群の雌で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌の合計の発生頻度の増加傾向が認められておりまして、こちらは検体投与の影響と考えられたとしております。

40ページの3行目からでございますが、20,000 ppm投与群の雌で子宮内膜間質ポリープの発生頻度増加が認められまして、こちらにつきまして、げっ歯類の子宮内膜間質ポリープは形態学的及び病態学的にヒトとは異なり、ヒトへの外挿性は低いと記載しております。

7行目からは、20,000 ppm投与群の雄で認められました腎脂肪肉腫の発生頻度の増加でございます。こちらについて、一般的に加齢に伴って認められ、脂肪腫の発生も認められなかったことから、腎脂肪肉腫の増加は偶発的なものと考えられたと記載しております。

本試験につきましては、無毒性量は200 ppmとしております。

表35-1につきまして修正をいただいた部分がございますので、御紹介いたします。

まず、10,000 ppm以上投与群の雄の所見でございますが、元の案では「肝細胞のう胞状変性」と記載していた部分、〇〇より「肝細胞」を削除するという修正をいただいております。こちらにつきまして、報告書の元の記載を確認いたしましたところ、肝臓の”degeneration cystic”という記載がございます、もしよろしければ「肝のう胞状変性」と修正する案を提案させていただきたいと思っております。

また、10,000 ppm以上投与群の雌の所見で、〇〇に小葉中心性肝細胞肥大を追記する案をいただきました。こちらについては、記載箇所は41ページですけれども、1つ下の用量であります2,000 ppm以上投与群の所見で小葉中心性肝細胞肥大の記載がございますので、こちらは反映しないこととさせていただきたいと思っております。

もう一点、こちらは〇〇からいただいた修正ですが、2,000 ppm以上投与群の雌でTPの増加を追記いただきました。こちらにつきましては、表35-2につきましても同様の追記をいただいております。

また、表36につきましても修正がございます。

まず、二重下線部ですが、こちらは「上皮」を入れる修正をしております。

ページとしては42ページですが、網掛け部、肝臓と子宮の部分につきまして、「肝」、「子宮」と追記いただいておりますが、こちらは〇〇に修正いただきました。

また、波線部につきましては、〇〇からも御指摘いただいて修正した部分でございます。

「上皮」の追記につきましては、43ページの2行目からの表の脚注になりますけれども、こちらでも「上皮」を追記する修正をしております。

事務局よりお伺いしているボックスが43ページの8行目からでございます。

まず、①といたしまして、発がん性試験群の20,000 ppm投与群の投与0～1週で認められた雄の体重増加抑制につきまして、統計学的には有意となっておりますが、52週と殺群において認められておりません、再現性がないことから、ARfDのエンドポイントとしないとしております。

また、②につきましては、発がん性試験群の200 ppm投与群以上の雌で認められた胸腺

の絶対及び比重量の減少につきまして、用量相関性が認められず、統計学的有意差が認められないことから毒性所見としないとしております。

①、②につきまして、先生方から御同意のコメントを頂戴しております。

③につきましては、20,000 ppm投与群の雌で認められた子宮内膜間質ポリープの発生頻度増加につきまして、本文中の記載、ヒトへの外挿性は低いと記載している部分につきまして、扱いについて御検討いただいております。

〇〇からは、了承します。

〇〇からは、引用文献も示されているので同意いたします。

〇〇から、子宮内膜間質ポリープの発生頻度増加は突出してみえます。恐らく影響だと思えます。しかし、その発生機序は下垂体TSH細胞の活性化が要因ではないかと考えます。甲状腺の適応性変化は毒性としないこと、甲状腺の変化はヒトへの外挿性は乏しいことを考えると、子宮の変化も甲状腺から来ているので、同じくヒトへの外挿性が乏しいと言えらると思えますとコメントをいただいております。

④につきましては、20,000 ppm投与群雄で認められた腎臓の脂肪肉腫の発生頻度の増加についてでございます。脂肪肉腫は一般的に加齢性に認められること、また、脂肪腫の増加が認められないことから偶発的な増加と考察されておまして、ただ、試験実施施設の背景データを超えて認められておりますので、扱いについて御検討いただいております。

〇〇より、了承します。

〇〇より、まれな腫瘍が3例認められている点は気になりますが、腎脂肪肉腫を誘発する化学物質はこれまでにほとんど知られていないようでもあり、偶発的なものとの判断に同意いたします。

また、〇〇より、腎臓における脂肪腫はたまにみられますが、脂肪肉腫はレアです。また、腎臓の脂肪肉腫が脂肪腫から移行するののかも分かっていないので難しいところです。ただ、レポートにもあるように、薬剤誘発にこの腫瘍が増えたという報告はなく、偶発とする考察が妥当ではないかと思えますと頂戴しております。

次の試験に参ります。44ページ2行目からマウスの18か月間発がん性試験でございます。毒性所見につきましては、非腫瘍性病変については表38に、腫瘍につきましては表39に示されております。

11行目からですが、2,000 ppm以上投与群の雄で、肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が、また、7,000 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫の増加傾向が認められておまして、これらにつきまして検体投与による影響と考えられたと記載してございます。

18行目からですが、700 ppm投与群の雄で肺細気管支・肺胞上皮細胞腺腫、腺癌につきまして統計学的有意差がなかったことから、用量依存性が認められなかったことから、検体同様に関連したものではないと考えられたとしております。

また、24行目からは、2,000 ppm以上投与群の雄で認められたハーダー腺腺腫でございます。

ます。こちらは用量相関性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられたとしております。

また、52週と殺群において2,000 ppm投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加、700 ppm投与群の雄で肝比重量の増加、発がん性試験群において、700 ppm投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加、700 ppm投与群の雄で肝細胞肥大が認められましたが、これらにつきまして適応性変化であるとしております。

これらの結果から、この試験におきまして、毒性量は雌雄とも700 ppmであると考えられたとしております。

結果につきましては表38にございますが、〇〇より御意見を頂戴してしております。

表38-1につきましては、7,000 ppm投与群の雌の甲状腺ろ胞上皮細胞過形成の所見につきまして、甲状腺ろ胞上皮の過形成は肥大とともに起こり得る変化なので、適応性変化の一つと考えられています。甲状腺については、腫瘍の増加などが認められていないので、毒性所見とはしなくていいと思いますといただいております。

また、表38-2の7,000 ppm投与群の所見でございますけれども、二重下線を引きました甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、甲状腺コロイド変性の部分につきまして、甲状腺の変化はほかの腫瘍性変化などが無いので毒性影響としないでのよいのではないのでしょうか。雌も同様に、といただいております。

表39につきましては、〇〇から御指摘いただいた肺の部分につきまして、「細胞」を削除する修正を加えております。

こちらの試験につきまして事務局よりお伺いしたボックスが47ページでございます。

①につきましては、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験、7の(3)の試験でございますが、こちらにおきまして認められた血液生化学的パラメータの数値と併せまして、本試験の所見について下の2点を考えております。

まず1点目といたしまして、52週と殺群におきまして、2,000 ppm以下投与群における重量増加を適応性変化としたこと。

また、2点目ですが、発がん性試験群において、700 ppm以下投与群の雌雄における肝重量増加及び700 ppm投与群雄における肝細胞肥大を適応性変化としました。こちらについては、報告書で小葉中心性のもも認められたと書かれておりますが、扱いについて御検討いただいていた部分でございます。

〇〇からは、了承しますといただいております。

〇〇より、"occasionally"は小葉中心性肝細胞変性が時折、肝細胞肥大とともに認められたことを指しているようです。肝細胞肥大については、小葉中心性にとどまるものをminimal、中間帯/全体に拡大したものをそれぞれmild/moderateと評価しており、小葉中心部から始まる適応性変化として矛盾しないと思われましてコメントをいただいております。

〇〇からは、重量については肝臓の組織学的変化を毒性とするかどうかによると思いま

すので、御提案のとおりでいいと思います。肝臓のhypertrophyは、これまでのほかの試験なども考慮すれば適応性変化でいいと思いますとコメントをいただいております。

②でございます。発がん性試験群における2,000 ppm以上投与群の雄で甲状腺/上皮小体の比重量増加が認められました。甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びコロイド変性が認められた7,000 ppm投与群における比重量増加を毒性所見とする判断についてお伺いしていたものでございます。

こちら、〇〇、〇〇から了承します、同意いたしますとコメントを頂戴しております。

〇〇からは、発がん性試験群では甲状腺ろ胞の腫瘍も認められておらず、重量増加もろ胞上皮の肥大や過形成を反映したものと考えると適応性変化でいいと思いますと頂戴しております。

③でございます。こちらは52週と殺群の700 ppm以上投与群に子宮絶対及び比重量減少が認められました。対照群の重量が高値であったためと考えられることから、毒性所見としておりませんでした。

こちらについて、〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨を頂戴しております。

ここまでで御議論いただければ幸いです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、37ページに戻って確認していきたいと思いますが、まずは38ページかな。表32の300 mg/kg群の雄雌の追記に関しまして、〇〇から少し説明をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

こちらに関しては、低用量群のところデータを見てみますと、ALT、ALP、TGが、中には用量依存的に上がっているものもあるのですが、こちらはさっきの90日の試験と違いまして、背景値を超えとかぎりぎりというのはあまりなくて、割合としても低いということですので、この部分は毒性とは取らないという事務局案に同意いたしますということですので。

以上です。

〇 〇〇

ここの追記に関しまして、〇〇と〇〇。

〇 〇〇

すみません。追記の部分ですか。

〇 〇〇

追記の部分です。では、〇〇、追記の部分の説明をいいですか。

〇 〇〇

今、聞き違えていたようでごめんなさい。

表の追記の部分です。Albの減少に関しましては、ドシエの表を見ていただいても有意

な低下があったと思いますし、90日のほうで毒性と取っていたと思いましたが、追記させていただきますものになります。それだけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、追記の部分は○○と○○、御同意していただけますか。

ありがとうございます。

その次が事務局からの①、②、③のところですが、②に関しては毒性所見とするということ。それから、③に関しては毒性所見とはしないということに関しましては、いずれの先生方も同意ということで、これはよろしいですね。

事務局、お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。

イヌの1年の試験を今御覧いただいたところなのですが、先ほど御評価いただきました35ページのイヌの亜急性の試験なのですけれども、表30で見ていただくと分かりやすいと思うのですが、100 mg/kgの雌雄とも所見が入りまして、こちらの試験の無毒性量が設定できないというか、100 mg/kg未満となりました。こちらの試験のLOAELが50 mg/kgで無毒性量が10 mg/kgということでして、37ページの1年のイヌの試験と総合評価してよろしいかどうか、御検討をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほどの35ページで毒性所見とするということになったので。要するに100 mg/kgがLOAELになってしまったということですね。そのために総合評価が必要になるということで、今の事務局からの確認事項ですけれども、○○、どうぞ。

○ ○○

先ほども申し上げたのですけれども、おっしゃるとおりで、先ほどの生化学値を取りますと、LOAELが100ということになりますので、この慢性毒性試験と総合評価して無毒性量を取るという形で差し支えないと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○に同意していただきました。○○も同意でよろしいですね。ありがとうございます。

では、事務局、それをお願いします。

次が40ページの表35-1のところ、○○から修正案をいただきましたけれども、これは「肝」を残して「肝のう胞状変性」とするということで、○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

肝のう胞状変性であれば問題ないと思います。肝細胞のう胞状変性だと、のう胞状変性は肝細胞ではなく伊東細胞の変性なので違うなと思って修正を加えさせていただきました。「肝」でいいと思います。

以上です。

○ ○○

小葉中心性の肝細胞肥大に関しましては、ページが変わっているので。

○ ○○

勘違いして、書いてあったのを見落としておりました。すみません。

○ ○○

次は2,000 ppm以上のところで、○○からTPの増加が追記されていますけれども、表35-1、表35-2です。

このところ、○○からお願いします。

○ ○○

○○です。

こちらは雄では既に記載されていたので、単に雌のほうは書き忘れかなという感じで付け加えただけになります。

以上です。

○ ○○

ここに関しましても、ほかの先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

その次は言葉の追加で、「上皮」と「肝」と「子宮」を追加してということと、次は43ページになりますが、43ページの事務局のところですが、特に体重増加抑制とARFDのエンドポイントにしないということ、それから、②の胸腺の重量減少も毒性所見とはしないということに関しましては、いずれの先生方も同意していただいている。

あと、子宮内膜間質ポリープの発生頻度の増加に関しましても、ヒトへの外挿性は非常に低いということで、偶発的な所見だということでもいいでしょうか。

この辺につきまして、○○から何かありますでしょうか。子宮内膜と腎臓の脂肪肉腫に関しまして、もしコメントがあればお願いします。

○ ○○

○○です。

基本的には書かれている内容に同意なのですが、メカニズム的なところで、私は子宮内膜間質ポリープの発現頻度がかなり突出しているようにみえたので、すっかり偶発というよりは何らかの影響があったのではないかと考えて、その発現機序として、自分の何の根拠もない推理にすぎないので、下垂体はTSHが活性化していますので、TSHの細胞とFSH、LHの細胞は同一細胞ですので、その辺の細胞が機能亢進や過形成を起こすことによって何らかの影響を受けて、もともと偶発的に起こり得る子宮内膜間質が

リープの発現頻度が若干上がっているのではないかと考えましたけれども、いずれにしましても、最初は私は甲状腺は適応性変化だからこれも関係ないよと書かせていただいたのですが、甲状腺は適応性変化でなく毒性と上がってしまったので、ここに書いてあることには矛盾が出てきてしまったのですけれども、ヒトへの外挿性ということで考えれば毒性として取り上げる必要はないかなと思います。

腎臓の脂肪肉腫についても、同じくレアな腫瘍ですけれども、薬剤の投与の影響でこれが増えたという報告もないし、増えるメカニズム的なことも考えづらいところがありますので、このままでいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は何か追加コメントはありますか。

○ ○○

○○です。

子宮内膜間質ポリープについては、私はメカニズムに関してまでは思い至っていなかったのですが、今のお話を聞いてなるほどなところではあるのですけれども、基本的には申請者が考察されているようにヒトへの外挿性が低いだろうということに同意いたしました。

脂肪肉腫に関しては、私もこれは3例出ているのが非常に気になったのですけれども、書いてあるとおり、そもそも誘発する物質というのがこれまでに知られていないということもあるので、たまたま同腹かどうか分かりませんが、何か遺伝的素因でもあるのかなと勝手に思っていました。最終判断としては偶発ということで同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうは何か追加はありますか。

○ ○○

○○です。

特にないのですけれども、ですから、③については外挿性が低いということに記載したということであって、その表がこのまま出るわけで、それでよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、お願いします。

○ ○○

事務局です。

念のため御確認をお願いしたいのですが、腫瘍性病変の発現に関する本文の記載ぶりなのですが、評価書案の39ページから40ページに記載させていただいておまして、肝臓の腫瘍については検体投与による影響と記載しておまして、40ページの3行目から、子宮内膜間質ポリープにつきましては、検体投与の影響だけでも、ヒトへの外挿性は低いということで、理由としましては【事務局より】にも書かせていただきましたが、引用文献などを参照して、こういった5行目から6行目の記載になっています。

この子宮内膜間質ポリープは検体投与の影響ということで、食品健康影響評価にも検体投与の影響と記載する内容となります。

40ページの7行目からの腎脂肪肉腫につきましては偶発変化ということで、本剤投与の影響ではないという整理となるような書きぶりですが、この書きぶりを念のため御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

いずれの先生方も同意していただいたということで、よろしいですね。

事務局、よろしいですか。

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

1点直していただきたいところがあるのですが、ろ胞細胞腺腫は、ろ胞細胞という単語を一括でろ胞上皮細胞に直されたのだと思うのですが、腫瘍名としてはろ胞細胞腺腫で、「上皮」はつかないので、ここの「上皮」は取っていただけたらなど。腫瘍細胞についてはろ胞細胞癌、ろ胞細胞腺腫にさせていただけたらいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

事務局、よろしいですか。

○ ○○

腫瘍性病変についてはろ胞細胞腺腫、「上皮」は要らないということですね。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

引き続き、最後のところですが。45ページ、マウスの18か月の発がん性試験で、この○のコメントは、先ほどの甲状腺の適応性変化と関連している形でよろしいですね。

次が、47ページで①、②、③という形で事務局から検討事項が出ていますが、いずれも事務局案に同意と言われておりますけれども、毒性の先生方、ここに関しまして何かありますか。よろしいですか。特に追加のコメントはないですか。

ありがとうございます。ないということですね。

ということで、47ページまで終わりましたが、事務局、今のところよろしいですか。

それでは、ここでちょっとだけ休憩を入れたいと思います。今、4時2分ぐらいですかね。
4時10分まで休憩で、4時10分に再開したいと思いますので、よろしくお願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間になりましたので再開したいと思います。
では、48ページの生殖発生毒性試験をお願いします。

○ ○○

では、48ページをお願いいたします。
48ページからは生殖発生毒性試験でございます。

3行目からラット2世代繁殖試験でございます。本試験におきまして、親動物では甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められ、児動物では体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物で600 ppm、児動物で4,000 ppmとしております。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

18行目でございますが、ドシエのページ番号に誤りがございまして、○○に修正いただいております。

○○より頂戴いたしました御意見につきましては、既に紹介済みとさせていただきます。腫瘍に関する部分につきましては修正します。

こちらの試験につきまして伺っていた内容は、49ページの2行目からの【事務局より】ボックスをお願いいたします。

こちらの試験の予備試験といたしまして試験が1本提出されておきまして、そちらは1群10匹で実施されておきまして、また、本試験以上の情報がないことから、評価書案に記載しないということといたしました。

こちらにつきまして、○○より、用量設定試験なので、非GLPであることや試験ガイドラインに記載の動物数や観察項目を満たしていないことについては問題とは思いませんが、評価書案に記載しないという事務局案に同意しますといただいております。

○○より、評価書に記載しない事務局案に同意いたします。

また、○○より、事務局案に同意しますとコメントをいただいております。

欄の下の部分でございますが、○○より、表41につきまして、肝臓と甲状腺の適応性変化を毒性としないとする、体重増加抑制だけが残ることになるのでしょうかとコメントをいただいております。

続きまして、49ページ3行目からラットの発生毒性試験でございます。こちらの試験におきまして、いずれの投与量においても母動物及び胎児とも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であるとしております。こちらは催奇形性は認められませんでした。

事務局より、49ページの11行目からのボックスでございます。

こちらについても予備試験が提出されておりました、1群8匹、非GLPで実施された試験でございます、評価書に記載しない案としております。

こちらにつきまして、50ページをお願いいたします。

1行目の上の【事務局より】ボックスでございますが、〇〇より、(1)の2世代繁殖試験の場合と同様、用量設定試験ですので、評価書に記載しないという事務局案に同意します。

〇〇より、評価書に記載しないという事務局案に同意いたしますといただいております。

〇〇より、評価書に記載しないということについては事務局案に同意しますとコメントをいただきました。

また、その他といたしまして、評価とは直接関係ないのですが気になったのでコメントしておきますということで、その下の部分、ドシエ293ページの「逸脱」の項の記載について、OECD414との相違点は、その他の試験に関連する変化は認められなかったとの理由から、損なわれることはないという理由を記載した部分につきまして、試験結果の妥当性の根拠として記載されている「関連する変化」が何を指しているのか不明瞭なので、明確に記載しておく必要があるのではないかと思います。甲状腺への影響の追加試験などが実施されているので、とコメントを頂戴いたしました。

こちらにつきまして、机上配布資料1を御覧いただければと思います。

こちらはリスク管理機関より提出された確認事項に対する回答です。

評価書案に戻りまして、50ページ2行目からウサギの発生毒性試験でございます。認められた影響といたしまして、母動物では500 mg/kg体重/日以上投与群で少量便及び摂餌量減少が、また、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったということから、無毒性量は母動物で250 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。催奇形性は認められませんでした。

こちらにつきましても、先ほどと同様、予備試験が提出されておりました、1群6匹、非GLPで実施されたものですので、本試験以上の情報がないので評価書に記載しないという案としております。

こちらにつきましても、〇〇から、本試験での高用量より低い用量を用いた用量設定試験において毒性が全く認められなかったことから、本試験での高用量を決定しています。

1群の動物数とか非GLPという理由ではありませんが、評価書案に記載しないという事務局案に同意しますといただいております。

〇〇より、評価書に記載しない事務局案に同意いたしますといただいております。

また、〇〇からも、事務局に同意しますといただいております。

50ページの6行目の部分、「少量便」と記載しているところにつきまして網掛けをさせていただきますといただいております、こちらについてコメントを頂戴しております。51ページの上の【事務局より】ボックスを御覧ください。

この「少量便」の記載につきまして、〇〇より、用語に関する細かい指摘で申し訳ありませんが、便の量を測定しているわけではなく、ケージ下に落下している糞塊数が少なかったということだと思います。一般的に使われている「排便減少」のほうがよいと思います。ちなみに、報告書では”decreased defecation”と記載されていますといただきました。

また、〇〇からは、「少量便」は、これまでの評価書では「排糞量減少」の用語が用いられていたように思いますが、御確認くださいと頂戴しております。

ここまでにつきまして御議論いただければ幸いです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、生殖発生毒性試験のところ、48ページに戻りますけれども、9番のタイトルは脱字をしているので、追加しておいてください。

それから、ドシエのページが違っていたということです。

それから、上皮細胞で統一したということです。

49ページの予備試験のデータは、いずれも記載しないということで問題ないということによろしいかと思いますが、このところ、ほかの先生方、特に追加はよろしいですか。ありがとうございます。

あと、49ページ、〇〇のコメントも、先ほどの甲状腺の適応性変化と関連しているということで、解決したという形でよろしいですね。

次が発生毒性試験です。

ラットの発生毒性試験、これも予備試験のことを記載しないということについても、いずれの先生方も同意しているということと、この私からのコメントで、ドシエの293ページに、ガイドラインからの相違点というところで、試験結果の妥当性が損なわれることはないコメントされている根拠について、直接の評価とは関係ないのですが、甲状腺に関しても色々影響が出ているので、明確にさせていただくために確認しました。机上配布資料で非常に細かくきちんと書かれていて、私としては特に問題ないかなと思っておりますけれども、ほかの先生方、何かありますでしょうか。よろしいですか。

では、〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

長い回答なのですが、さっきの〇〇ではないですが、僕はやはり納得できないところがあって、みなかったことの根拠はいいのですけれども、その理由として、真ん中ら辺で「雄性生殖器への影響は認められず」はいいのですけれども、「ラット催奇形性試験において胎児の性比や内臓検査における雄性生殖器への影響は認められなかった」とAGDは何の関係があるのかさっぱり分からないので、もし機会があったら、この内容は受け入れられない、と。そこの箇所だけで、あとはオーケーです。それだけが僕のコメントです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何かありますか。

○ ○○

○○です。

特にございません。

以上です。

○ ○○

ここの部分に関してはまた今後のことで、議事録には残しておいてもらえるということだと思いますが、それでよろしいですね。ありがとうございます。

50ページのウサギの試験に関しましては、予備試験に関してもこれは記載する必要はないということで、いずれの先生方からも同意していただいているというところですよ。

あと、用語のところ、「少量便」は「排糞減少」がいいのではないかとということで、私のほうは「排糞量減少」という形で、これはどちらもこれまでの評価書の中には使われているのだと思うのですけれども、ということですよ。

○○、どうでしょうか。排糞減少でいきますか。私としては特にこだわりはないので、○○もよろしいですね。では、排糞減少にしてください。

ということで、生殖発生毒性試験は以上ですけれども、先生方、ほかに何か追加のコメントはありますか。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

ろ胞上皮の件で、ろ胞上皮細胞肥大に統一される。この試験はオーケーなのですけれども、一般毒性のほうで、先ほど○○が指摘されましたけれども、癌原性の表現についてまで上皮細胞というのは僕も記載し過ぎだと思うのですが、それに関連して、○○はろ胞腺腫にしるということでしたか。あるいは「上皮」を取ってろ胞細胞腺腫にしるということですか。僕は聞いていて、ろ胞はろ胞腺腫でいいのではないかな、細胞なんて入れなくていいのではないかなと思っていたのですけれども、ろ胞は中身があれですので、細胞とうたわなくても、ろ胞腺腫であれば細胞の腺腫というのはそんな感じがするのですけれども、一般的にはろ胞腺腫ではないですか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、確認事項ですけれども。

○ ○○

腫瘍名をつけるときに、何由来細胞の腺腫とか腺癌とかとつけるものがある、細胞名になってくるのです。なので、ろ胞細胞の腺腫という命名になると思います。英語でも **follicular adenoma**、**follicular carcinoma** となりますので、細胞が入ってくるのが正解だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。分かりました。

では、取りあえず生殖発生毒性までは終了です。

では、遺伝毒性をお願いします。

○ ○○

それでは、遺伝毒性試験でございます。51ページ2行目からでございます。

提出されております遺伝毒性試験を表42にまとめてございます。

2つ目の部分ですけれども、CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験におきまして、代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性の結果が認められております。しかし、マウスを用いた *in vivo* 小核試験及び細胞を用いた復帰突然変異試験で結果が陰性であったことから、ピリダクロメチルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしてございます。

こちらにつきまして、○○より修正をいただいております。表42の脚注の部分でございます。いただきましたコメントは52ページの4行目からの【事務局より】ボックスに記載してございますが、表中の出てくる順番がaとbと逆になっておりました。こちらはb、aの順なので、a、bの順にしました。それに伴い、脚注もa、bを入れ替えましたということで、○○よりいただいております。

○○より、遺伝毒性に関し、○○のコメントに同意します。ほかにコメント等はありませんといただいております。

遺伝毒性試験は以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

遺伝毒性試験に関しまして、記述の修正ということになりますが、○○、○○、これで特に問題ないでしょうか。

ありがとうございます。同意していただきました。

では、次の11の経皮投与、吸入ばく露等試験をお願いします。

○ ○○

では、52ページ6行目からでございます。

急性毒性試験の経皮投与及び吸入ばく露試験につきましては、表43に記載してございます。

経皮試験につきましては、雌雄でLD₅₀が2,000 mg/kg体重超でございます。症状及び死

亡例はなしでございます。

吸入につきましては、**LC₅₀5.45 mg/L**でございます、こちらにつきましても症状及び死亡例なしでございます。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼及び皮膚に対しては軽度の刺激性が認められ、皮膚感作性試験は陽性という結果でございます。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

各先生方、特によろしいですか。

では、次をお願いします。

○ ○○

続きまして、23行目からその他の試験でございます。

こちらはメカニズム試験が実施されております。53ページをお願いいたします。

(1) は肝臓及び甲状腺に対する経時的影響試験でございます。結果につきましては表45に記載のとおりでございます。7日間投与、14日間投与、28日間投与で試験が実施されておりまして、ほとんどの検査項目は7日間投与群でほぼ最大値を示したという結果でございます。投与期間に依存した影響は、雄における小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度増加のみであったと記載がございます。

表45につきまして、○○より修正をいただいております。いただいたコメントは54ページの6行目のボックスに記載しております。

まず、表中の血清中ホルモン濃度のT₃、T₄につきまして、それぞれTotal T₃、Total T₄が測定されていますので、TT₃、TT₄とするか、脚注にFreeではなくTotal T₃、T₄が測定されていることを記しておいたほうがいいのかと思いますといただきました。

こちらにつきまして、これまでの評価書を確認いたしまして、表中を御覧いただければと思いますが、総T₃、総T₄と記載させていただいております。

また、いただきましたコメントの2点目でございますが、表中の肝遺伝子発現の遺伝子名につきまして、遺伝子記号は動物では頭文字のみ大文字となりますので、頭文字のCが大文字のCyp1A1等となります。表47、表49も同様ということでコメントを頂戴しております。

こちらにつきましては、評価書におきまして、ラットの遺伝子名は全て大文字、マウスの遺伝子名は頭文字のみ大文字とさせていただいているところでございますので、修正はしないということにさせていただければと思います。

続きまして、55ページの2行目から(2)肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験でございます。結果は表47に記載のとおりでございます。こちらの試験で用量依存的な肝臓の絶対及び比重量増加、病理組織学的所見の頻度上昇等が認められました。

17行目でございますけれども、○○に「各種CYP遺伝子mRNAの発現」となるように追

記をいただいております。

56ページ9行目からは、甲状腺に対する用量反応性及び回復性試験でございます。結果につきましては表49に記載がございます。

5行目からですが、用量依存的な病理組織学的所見の頻度上昇、mRNA発現の亢進等が認められたとしておりまして、〇〇から、「肝での各種CYP」という追記をいただいております。

こちらにつきましては、この試験におきましては、肝遺伝子はCYPではなくUGTを測定しておりますので、もし差し支えなければ、こちらの修正は「肝での各種遺伝子のmRNA」という修正とさせていただければと考えておりますが、御検討いただければと思います。

表中につきましては、表49の血清中ホルモン濃度の部分でございますが、こちらは〇〇から(1)の試験でコメントをいただきまして、総T₃、総T₄と修正させていただいたものと状況が同様ございましたので、確認の上、「総」という字を入れております。

続きまして、58ページの6行目からパークロレイト放出試験でございます。陽性対照といたしましてPTUとPBが用いられております。PTUは甲状腺ホルモン合成に直接作用する物質として、また、PBは肝臓の薬物代謝酵素を介して間接的に作用する物質として用いられております。

結果につきましては、59ページの表51を御覧ください。結論といたしまして、ピリダクロメチルはPBと同様に甲状腺ホルモン合成には直接作用しないと考えられたとしております。

メカニズム試験の(1)から(4)につきまして、ラットの甲状腺ろ胞細胞腺腫/腺癌及び肝細胞腺腫/腺癌発生機序に関するまとめを59ページの20行目から記載しております。

このまとめの文につきましてコメントを頂戴しております。60ページの2行目からのボックスを御覧ください。

網掛け部、59ページの23行目から24行目にかけて、〇〇より、突然CAR/PXRが出てくる感じなので一言追加しましたということで、「PBの作用と類似した」と網掛け部分を追記いただいております。

また、60ページのボックス内を御覧いただければと思いますが、〇〇より、59ページの二重下線部につきまして、12(1)から(4)の試験の中でT₄及びT₃低下が一貫して認められているわけではないので、「ピリダクロメチル投与により肝臓中の薬物代謝酵素UGTの遺伝子発現が亢進し、ネガティブフィードバック機構によりTSH分泌が持続的に亢進した結果、」としてはどうでしょうかといただいております、そのとおりに修正をしております。

続きまして、60ページの4行目からはマウスの試験でございます。こちらは経時影響試験でございます、7日間投与、15日間投与、29日間投与群が設けられております。

結果につきましては表53に記載しております。ほとんどの検査項目につきまして7日間投与群でほぼ最大値を示しまして、投与期間に依存した影響は認められなかったという結

果でございました。

続きまして、61ページでございます。こちらはマウスの肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験でございます。結果につきましては表55に記載のとおりでございます。肝臓の絶対及び比重量増加、病理組織学的所見の頻度上昇などが投与量に依存して認められたという結果でございました。

こちらの試験につきまして、63ページ7行目からの【事務局より】でお伺いしております。7,000 ppm投与群の雄で投与0～2日にかけて体重の減少が認められたというものでございますが、摂餌量も減少していたため、摂餌忌避によるものと考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。摂餌量について、食べこぼしを理由に摂餌量が算出されていない個体もございましたので、扱いについて御検討いただいております。〇〇よりARfDのエンドポイントとしないこと了承です。また、〇〇より、エンドポイントとしない判断に同意いたしますとコメントを頂戴しております。

続きまして、63ページの9行目から、キメラマウスにおけるヒト肝細胞増殖試験でございます。この試験ではヒト肝細胞を移植したPXBマウスを用いて試験が実施されておりました。結果については表56に記載がございます。7,000 ppm投与群では、BrdU及びKi-67標識率に影響は認められなかったことから、ピリダクロメチルはヒト肝細胞に対する増殖作用を有していないと考えられましたと記載しています。

〇〇より、63ページの18行目から陽性対照について記載している部分ですが、陽性対照については表の記載だけで十分かと思えますとコメントをいただき、削除の修正をいただいております。

64ページ13行目をお願いいたします。こちらは、CAR/PXRノックアウトマウスを用いた試験となっております。

20行目から結果について記載しております。肝臓の絶対及び比重量増加、また、細胞増殖率増加について（6）の7,000 ppm投与群における結果と比較した記載と現在させていただきます。

こちらについて、現在記載している内容でございますが、（6）の7,000 ppm投与群における肝臓の絶対及び比重量増加、細胞増殖率に比べて、本試験の増殖率が小さかった。本試験における検体の血漿中濃度は、（6）の試験におけるICRマウスの血漿中濃度に比べて12.5倍高いにもかかわらず、肝重量及び細胞増殖率増加が小さかったことは、ICRマウスで認められた肝重量増加等は主にCAR/PXRの活性化に起因したものであると考えられたと記載してございます。

こちらにつきまして、〇〇からコメントを頂戴しております。同じ2,000 ppm投与群と比較すべきではないでしょうか。いずれにせよ、遺伝子発現・代謝酵素活性は低下しているため、CAR/PXRの関与はあるのだと思いますが、それだけと言ってよいかどうかは微妙に感じましたとコメントを頂戴いたしました。

こちら、（6）の7,000 ppm投与群における試験と比較する案としていた理由といたし

ましては、血漿中濃度が（6）の2,000 ppm投与群では定量限界未満ですので、血漿中濃度について何倍高いという記載ができないことから、7,000 ppm投与群と比較する案としておりました。ただ、2,000 ppm投与群と比較した場合は、65ページのボックスの下半分の部分でございますが、こちらは2,000 ppm投与群と比較した場合の修正案ということで案を作っております。どのように記載するのが適当か、御議論いただければと思います。

66ページでございますが、マウスの肝細胞腺腫/腺癌発生機序に対するまとめを記載した部分でございます。肝細胞核内受容体であるCAR/PXRを介する作用機序によるものと考えられたと結論をしております。また、ヒト肝キメラマウスにおいて肝細胞増殖が認められなかったことから、ヒトへの外挿性が低いと考えられたと記載してございます。

ここまでにつきまして御議論いただければと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、その他の試験のところ、52ページから戻っていただいて、53、54ページの表45の修正ですが、これまでの記載は総T₃、総T₄という形になっているということで、こういうふうに直しましたということが事務局からありましたけれども、○○、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

もう一点、遺伝子記号に関しましても従来の評価書においてはこのように使われているということですが、この点についてはどうでしょうか。

○ ○○

そうだったのですかみたいな感じですが、これは非常にわけが分からない習慣なのですが、マウス、ラットは一般には最初の一文字を大文字で書く。全部を大文字で書くのはヒトということになっているので、違和感はあるなというところですが、けれども、これまで本当にそういうことをされてきたのであれば仕方ないかと思えます。

以上です。

○ ○○

事務局、いいですね。本当だそうですね。

次が55ページで、○○から出た「各種CYPの遺伝子mRNA発現」と追記というところに関しましては、これもよろしいですか。

○ ○○

○○です。

とにかく何もなく mRNA だけでは全部の mRNA が対象になってしまうので変だなと思いました。今考え直してみると、後のこともあるので、例えば薬物代謝酵素と書くほうがいいのかなと思ったりするのですが、ここは CYP なので CYP でもいいというところです。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうですか。ありがとうございます。

○○もよろしいですか。

では、次に 57 ページは、先ほど事務局の修正案が出されたと思うのですが、5 行目、「肝での各種遺伝子 mRNA 発現」という形に修正したいという提案ですが、○○、ここはどうでしょうか。

○ ○○

このほうがむしろさっきのが当てはまるかもしれないのですが、UGT と書くか、「各種」では、各種というのは何の mRNA ですかということになってしまうので、薬物代謝酵素であることは書いてほしいと思います。ですから、薬物代謝酵素がいいかと思いません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○ ○○

事務局でございます。

修正方針につきまして確認させていただきたいのですが、55 ページの 17 行目と 57 ページの 5 行目、6 行目の部分につきまして、こちらは各種薬物代謝酵素、遺伝子 mRNA と両方修正するというようなことでしょうか。

○ ○○

○○です。

それでもいいかと思ったのですが、すごく一般的なことになってしまうので、やはり実際のデータどおり、最初のほうは CYP で、次は UGT でどうでしょうか。

以上です。

○ ○○

承知いたしました。

では、55 ページの 17 行目のほうは現在いただいている案どおり「各種 CYP 遺伝子 mRNA 発現」とさせていただきまして、57 ページのほうは「肝での各種 UGT mRNA の発現」ということでよろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

承知いたしました。

ありがとうございます。

では、次に進みます。59ページになると思いますが、まとめの記載の部分です。20行目からのところで〇〇からの追記の修正が出ていて、PBの作用と類似したというところを追記するということですが、これでよろしいですか。

〇〇です。

そもそもCAR/PXRをここに書くよりも一番最後に書けばいいかなという気もするのですけれども、ここに書きたいのであればそこに誘導する一言があったほうがいいなと思って追記させていただきました。

以上です。

事務局、確認をお願いします。

修文ありがとうございました。

23行目の後ろから24行目の御修正の意図を教えてくださいたいのですが、「PBの作用と類似した」とあるのですが、何が類似しているかを教えてくださいたいのですが。日本語的にどう書いていくか迷っています。作用機序が似ているのですか。

〇〇です。

そういう意味ですが、これだけではそういう意味にならないですか。

例えば作用機序がPBと類似したという意図であれば、主に肝細胞核内受容体であるCAR/PXRを介するPBに類似した作用機序によると、ここに入れてよろしいですか。

PBの作用に類似した作用機序ですか。

はい。

基本的な意図はそういうことで、CAR/PXRがここに出てくる理由は、その上に出てくる実験としてはPBの1件しかないなので、そこから推定というか、スペキュレーションされた機序だという意味が入ってほしいという意図です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

次が○○からコメントが出ているところですね。修正案が出ているのですが、ここは○
○から少し補足をお願いします。

○ ○○

○○です。

最初はT₄の濃度低下と書かれていたのですけれども、表を見てもそんなにはっきり下がっているかなという印象がありましたので、明らかに上昇している薬物代謝酵素のほうを書けばいいのかなと考えました。

こちらもさっきと同じで、今、UGTだけ書いていますけれども、CYP及びUGTとしたほうがいいのかなと今思いましたが、もしよろしければそれでお願いできればと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何かありますか。同意ですね。

ほかの先生方もよろしいですよ。ありがとうございます。

事務局、修正は大丈夫ですか。

○ ○○

承知いたしました。

それでは、「薬物代謝酵素CYP及びUGTの遺伝子発現が」ということで修正したいと思います。

○ ○○

引き続きまして、次の63ページ、体重減少に関してはARfDのエンドポイントとしないということで、○○、○○が同意されているということで、問題ないということですね。

あとは63ページから64ページにかけてのキメラマウスにおけるヒト肝細胞増殖試験の中での陽性対照に関する記載は、表の結果だけでいいだろうということで削除したということで、これについても特にコメントはないですか。

○ ○○

○○です。

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

次が64ページから65ページにかけてのCAR/PXRノックアウトマウスにおける肝細胞増殖に対する影響の中で、64ページの24、25、26行目に関する記載が、比較の対象が2,000

ppmか7,000 ppmかというところで、〇〇から2,000 ppmと比較すべきではないかということ。先ほど7,000 ppmと比較した理由は、事務局から説明がありましたけれども、これを受けて、何かコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

文章を読んでいて、最初にこの7,000 ppm投与群との比較が始まったところで何でかなと思ってしまったので、このように記載したのですけれども、確かに血漿中濃度に関して言うと、適切な比較がよりできるのは7,000 ppmのほうかなというのは納得いたしました。

ただ、個人的には、どうしてこんなに血漿中濃度が違うのだろうか、このデータを見てもPBと同じと言えるのかなというのは疑問を感じるころなのですけれども、いずれにせよ、どちらと比較してもCAR/PXRの関与があるということは間違いないと思うので、今の考えでは現状、元どおりの案でいいかなと思っています。

以上です。

〇 〇〇

ということは、最終的な確認ですが、7,000で行く。

〇 〇〇

ほかの先生方に御異論がなければ、現状どおりでもいいと思います。

〇 〇〇

ほかの先生方、どうでしょうか。同意していただけますか。

ありがとうございます

では、そのままという形ですね。

それから、〇〇から出ているCAR/PXRの関与のそれだけでいってよいかどうか微妙に感じましたというところに関しまして、何かコメントがあればお願いします。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

これは私がそう感じたというところなので、基本的に関与していないわけではないということは少なくとも言えていますので、ほかの経路も少なくとも何かしているだろうなと感じていますがけれども、ただ、感想以上のことはないので、現状の案で同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方も特に追加、コメント等はありませんでしょうか。よろしいですか。

では、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

細かいことなのですが、63ページの表55の上から2段目あたりに血漿中ホルモン

濃度とあるのですけれども、ここのT₃、T₄についても「総」が必要だと思いましたが、コメントしておきます。

以上です。

○ ○○

事務局、確認をお願いします。

○ ○○

事務局でございます。

マウスの試験におきましては、報告書を確認いたしまして、総T₃、総T₄が検査されたわけではございませんでしたので、こちらの表記につきましては「総」と入れないということにさせていただいております。

○ ○○

失礼いたしました。了解です。

○ ○○

すみません。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほか、何かありますか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○としても、先ほど一番最後の○○のコメントに対して、このままいくという形だったのですけれども、65ページの一番上の行、主に起因したものと断定しなければいけないので、CARとPXRの活性化に関連した変化である、なら事実だと思うので、これだけではない形にすれば、それで問題は解決するのではないのでしょうか。

以上です。

○ ○○

今の意見は、主に起因というのを「関連」に変えるという提案ということでよろしいですか。

○ ○○

「主に」を取って、「活性化に起因したもの」ではなくて「関連した変化であると考えられる」ならデータと矛盾しないような気がするのです。

以上です。

○ ○○

それに関して、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

御同意いただけたのはありがたいと思っております。

確かにそういうふうに直すとより適切性が増す、真実に近くなるかなと私も思っていたのですけれども、ただ一方で、決して関与はないわけではなくて、少なくともノックアウトの試験でPXRの関与があるというのは言えているとは私も思うのです。なので、本当に「主に」かどうかというのは私も分からないのですけれども、かといって、CAR/PXRの関与が一部であると言ってしまうほど弱くもないと感じておりました、どっちつかずな感じなのですが、少なくとも現状の記述の主にCAR/PXRの関与がある。ほかにも恐らくあるだろうけれども、一つの大きなきちんと経路として関与しているのは言えるだろうという私も思っています。なので、個人的には釈然としない部分はあるのですけれども、現状の記述で少なくとも大きな間違いはなかろうと考えていたところです。

曖昧な感じになってしまいましたけれども、以上になります。

○ ○○

ということで、○○の希望としては、同意していただいたほうがいいというのか、最終的なところはどちらを希望されているのですか。

○ ○○

○○です。

どうしても言わされてしまうようですが、現状の記述でよいのではないかと考えているということです。

○ ○○

では、現状の事務局提案の起因しているという形でいいだろうということですね。

○○、それでよろしいですか。分かりました。ありがとうございます。では、そのままということで。

そのほか、ここまでのところを全部通して何かよろしいですか。よろしいですね。

では、事務局のほうから、あと15分ぐらい延長してもらえば終わるのではないかということで、申し訳ないですけれども、各先生方、よろしいでしょうか。

同意していただきありがとうございます。

それでは、事務局、引き続きお願いします。

○ ○○

それでは、67ページ、食品健康影響評価をお願いいたします。

4行目からは植物代謝試験の結果を記載しております、10%TRRを超える代謝物としてDのマロニルグルコース抱合体が認められております。

7行目からは、ピリダクロメチル及び代謝物D（抱合体を含む。）を分析対象化合物とした作物残留試験の結果を記載してございまして、ピリダクロメチルの最大残留値はいちごの果実、代謝物D（抱合体を含む。）の最大残留値はメロンで認められております。

こちらの（抱合体を含む。）の追記は○○に修正いただいた部分でございます。

11行目からは畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた家畜代謝試験の結果を記載してございます。

14行目からは畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）の結果を記載してございます。

18行目からはラットを用いた動物体内動態試験の結果を記載してございます。

こちらは〇〇に御修正いただきました。本文の修正、96.6%、19行目を修正いただきましたほか、20行目に血液の追記、また、23行目は「成分」としておりましたところ、「代謝物」と修正をいただきました。

23行目からの部分につきまして、糞中の主な成分として未変化のピリダクロメチルと代謝物Dと親化合物を示している部分でございますので、こちらは元の記載のとおり、「糞中の主な成分」とさせていただきたいと思っております。

27行目からは、各種毒性試験結果といたしまして、ピリダクロメチル投与による影響は、主に体重（増加抑制）、甲状腺（ラット及びマウスにおける重量増加、ろ胞上皮細胞肥大等）、肝臓（重量増加、細胞肥大等）に認められたとしております。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。

31行目からは発がん性試験の結果を記載しております。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫/腺癌及び肝細胞腺腫/腺癌及び子宮内膜間質ポリープの発生頻度、マウスを用いた18か月間発がん性試験において肝細胞腺腫/腺癌の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性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しております。子宮内膜間質ポリープについては、げっ歯類の同腫瘍は形態学的及び病態学的にヒトと異なることから、ヒトへの外挿性は低いものと結論した。また、発生機序検討試験の結果から、ピリダクロメチルにおける肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられたとしております。

68ページの4行目からはばく露評価対象物質に関する記載でございます。

〇〇より、4行目の「可食部において」というところを追記いただきました。

いただいたコメントは9行目のボックスに記載しております。てんさいの茎葉部から代謝物Dのグルコース硫酸抱合体が親化合物よりも多い29.6%TRR～37.5%TRR検出されているので、可食部に限定したほうがよいといただきました。

可食部におきまして、10%TRRを超える代謝物として、植物でDのマロニルグルコース抱合体が認められております。

こちらにつきまして、植物代謝試験におけるトマトの残留値が低いこと、作物残留試験において残留値がほとんどの作物で親化合物より低いこと、また、ラットにおいても認められているということから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をピリダクロメチル、親化合物のみと設定したとしております。

各試験における無毒性量等は表58に示されております。

表58ですが、〇〇よりコメントをいただきましたので紹介いたします。

表58につきましては69ページから記載がございまして、〇〇のコメントは71ページに記載しております。表中の網掛け部につきまして、反復毒性試験を含め、用語は統一したほ

うがよいと思いますといただいております。また、二重下線部につきましては排便減少といただいております。

こちらについては、本文と合わせて修正をさせていただきたいと思います。

68ページにお戻りください。

11行目からでございます。ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の8 mg/kg体重/日が各試験で得られた無毒性量のうち最小値であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.08 mg/kg体重/日で許容一日摂取量と設定。

また、急性経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量は設定する必要がないとする記載となっております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、67ページの食品健康影響評価のところですが、順番に行きますけれども、○○の指摘は追記で特に問題ないと思いますが、○○の修正のところに関しまして、事務局のほうは両方「成分」としたいということですが、○○、よろしいですか。

○ ○○

事務局案で結構だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それと、その他の記載では、子宮内膜間質ポリープに関するところの記載と、この辺のところに関しましても、担当の先生方、特に気になるところはないですか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

今読んでいて思ったのですが、68ページの2行目で、発生機序検討試験の結果から、ピリダクロメチルによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性が低いと考えられたと、子宮はその前に述べているのですが、肝細胞腫瘍についてだけ言っています。甲状腺の腫瘍の発現頻度も上がっていますが、甲状腺腫瘍及び肝細胞腫瘍発現機序のヒトへの外挿性は低いと並列しなくてよろしいでしょうかというところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ここについては、○○、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

こちらは気づいていなかったのですけれども、これは前の最初のところで、ラット、マウスとともに肝細胞腺腫に関しては遺伝毒性によるものとは考え難くという従来の記述がありますが、メカニズム試験をやった場合にはそれに加えて追記するという事だったのでしょうか。もし必要がなければ、むしろ記述しなくてもいいのかなと思ったのですけれども、どうでしょうか。

以上です。

○ ○○

今の○○のコメントは、68ページの2行目の肝細胞腫瘍の発生機序の外挿性の記述は必要ないのではないかということですか。

○ ○○

その前の67ページの31行目から35行目に関して、ラット、マウスともに肝腫瘍に関しては、これはよくある記述だと思いますけれども、遺伝毒性によるものとは考え難いという部分がありますので、それで十分ではないかなと思ったのですけれども、もし発生機序試験をやった場合には、それについての結果も加えて書くということだともちろんまた違うのですけれども、どうでしたかということですか。

○ ○○

事務局、どうぞ。

○ ○○

事務局です。

ケース・バイ・ケースでして、発生機序試験からこういったことが言えるという場合に過去に記載していただいた例がありまして、事務局案はそれを参考に記載したものですので、この剤については難しいのではないかということをございましたら、そこはエキスパートジャッジで御判断いただければと思います。

○ ○○

ということですが、○○。

○ ○○

○○です。

そうしましたら、もし可能であれば、33行目の「発生頻度が増加したが」の後に、「発生機序検討試験及び遺伝毒性試験等の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く」等の記述を加えてはいかがかなと思いましたが、どうでしょうか。

以上です。

○ ○○

今、フォローできていないところがあったので、もう一度修正案を言ってもらえますか。

○ ○○

もう一回言ってよろしいですか。33行目の「発生頻度が増加したが」の後に「遺伝毒性試験及び発生機序検討試験の結果から、」と加えて、その後の「腫瘍の発生機序は遺伝毒

性によるものとは考え難く」という記述につなげるという形でどうかと思いました。

○ ○○

そうすると、今の○○の提案としては、ヒトへの外挿性という記述は書かないという提案と理解してよろしいですか。

○ ○○

失礼しました。

そうすると、ここを加えるのであれば、「遺伝毒性によるものとは考え難く」の後に、「また、ヒトへの外挿性は低いと考えられたことから」等ですか。長くなり過ぎますか。

○ ○○

だから、ここは閾値を設定するための根拠の記載とヒトへの外挿性というのは別なので、一緒にしてしまうと話がややこしくなってしまうということで、多分事務局としては別に書いてあるのかなと理解しているのですけれども。

○ ○○

私からできる提案はこれぐらいなので、○○、もし何かあるのであれば。

○ ○○

○○。

○ ○○

私は、腫瘍の発生機序は遺伝毒性だけによるものではないと思いますので、遺伝毒性によるものではないというところはそれはそれで書いておいて、発生機序検討試験の結果からヒトへの外挿性は低いという今のような書き方、書き方自体は今の書き方のほうがいいのかという考えています。

私が提案したのは、ヒトへの外挿性が低いというところに肝臓の腫瘍のことしか書いていないのだなと思って、甲状腺についてももちろんヒトへの外挿性は少ないので、じゃあ甲状腺はどうかと読んだ人が思わないかなと。メカニズム的には、一般的に遺伝毒性だけが腫瘍発生機序ではないということなので、そういうことを思いましたが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、お願いします。

○ ○○

事務局の整理が悪くて申し訳ございません。

まず御説明させていただきたいのが、ここの記載なのですけれども、59ページ、ラットについては甲状腺と肝細胞腺腫についてまとめていただきまして、マウスにつきましては66ページに肝腫瘍についておまとめいただきまして、この案文を作成した際に、事務局では、マウスのほうではキメラマウスを使ったヒト肝細胞増殖試験といったものもあったので、こちらにはヒトへの外挿性は低いと記載して、ラットのほうには記載をしない案で提

案していて、これに沿って食品健康影響評価も書いたという次第でして、そもそもそこら辺を整理し直したほうがよろしいのか、そこについても御検討いただけるとここの食品健康影響評価の整理がしやすいのですが、いかがしたらよろしいですか。

○ ○○

では、○○、お願いします。

○ ○○

途中、TSHの上昇についても59ページで機序として、特に○○の案とかでネガティブフィードバックによって云々ということも書いてありますので、発生機序検討試験ではないのかもしれないですけれども、そういうことが書かれていますので、どちらの腫瘍もヒトへの外挿性は低いと書けるのではないかと思うのですが、いかがですか。

○ ○○

では、○○のほうから何か。

○ ○○

御検討ありがとうございます。

まさに○○がおっしゃったように、甲状腺ももちろんヒトでの外挿性が低いので、ここで結論として、68ページに、検討試験を行われている甲状腺と肝細胞の腫瘍に関しては並列してヒトへの外挿性は低いと考えられたという記述でよろしいかと思えます。

先生方、いかがでしょうか。

そうしたら、文章的により整合性を求めるためには、59ページにもヒトへの外挿性は少ないというコメントが入れられれば特に問題はないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

先生、よろしいですかね。文案は事務局のほうで考えていただいて、あとは各担当の先生方に確認していただくという形で、先生方、よろしいですか。

どうぞ。

○ ○○

○○、ありがとうございます。○○がおっしゃったように、やはりこれは並列で書くべきだと思いますので、そのように修正していければと思います。ありがとうございます。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

○○でございます。

今の御議論、ありがとうございます。

続きですけれども、それでしたら66ページのまとめのところにその旨を書いていただくとよろしいのでしょうか。甲状腺と肝臓の腫瘍、催腫瘍性はヒトへの外挿性は少ないということで、こちらのほうがキメラマウスの試験も踏まえた記述になるということで、その

手前よりはこちらのほうがよろしいかなと思いましたが、御検討いただければと思います。

○ ○○

今の提案は66ページに新たにということですがけれども、マウスのところの記載のまとめに書く。

○ ○○

66ページは、今のところはマウスの記載でして、マウスでは甲状腺の腫瘍はなかったかと思えます。

○ ○○

すみません。確認不足でした。ラットについてということですね。失礼しました。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、ここの修正は修正案を後日という形でお願いしたいと思いますが、そのほか、67、68ページのADI、ARfDの設定に関してのところ、ほかの先生方、何かありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、○○のコメントですがけれども、ここに関しましてコメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

ここにコメントしたとおり、可食部に限定しておいたほうが間違いのない記述になりますので、この修正でお願いいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

よろしいですね。

では、一部修正がありますが、ADI、ARfDの設定に関しましては特に大きなものはないということで進めたいと思います。

ということで、本日の審議を踏まえ、ピリダクロメチルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である8 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.08 mg/kg体重/日、また、ピリダクロメチルの急性参照用量（ARfD）につきましては、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量は設定する必要がないとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございます。それでは、各先生方に了承していただいたということで進めた

いと思います。

ということで、ADIは決定しましたけれども、一部修正があるので、あとは事務局、お願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

評価書案につきましては修正をいたしまして、メールでもう一度先生方にお送りさせていただきますので、御確認のほど、お願いいたします。

○ ○○

それでは、そのようお願いします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

日程でございます。本調査会につきまして、今回は6月10日金曜日を予定させていただいておりますが、本日の剤の継続のあった場合の予備日としておりまして、今日駆け足で御審議いただいた部分もございますので、この後、事務局のほうでもう一度評価書を見直させていただきまして、重大な審議漏れがもし万一見つかるようでしたら、6月10日金曜日に開催させていただければと思います。特に何もなければ、修正案につきまして、先生方にメールで確認していただくことで確認を終了させていただいて、その場合は、今回は7月4日月曜日になります。

1週間程度を目途に事務局のほうで整理いたしまして、次回日程も併せて御連絡させていただきますと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局、何かございませんでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

それでは、本日の会議は延長してしまい、申し訳ございませんでした。

これで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