

食品安全委員会 農薬専門調査会

評価第二部会 第5回会合議事録

1．日時 平成23年1月14日（金） 14:00～16:38

2．場所 食品安全委員会 中会議室

3．議事

（1）農薬（テブフロキン）の食品健康影響評価について

（2）その他

4．出席者

（専門委員）

小澤座長、吉田副座長、泉専門委員、小林専門委員、藤本専門委員

松本専門委員、長尾専門委員、根岸専門委員、本間専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、熊谷委員

（事務局）

坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐

高橋評価専門官、進藤技術参与、藤井係長、工藤係長

5．配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 テブフロキン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 テブフロキン論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について

6．議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 5 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

冒頭でございますけれども、佐藤補佐の後任としまして 1 月 4 日に着任いたしました、課長補佐の堀部と申します。いろいろとお世話になります。どうぞよろしくお願いいたします。

本日は評価第二部会の先生方、9 名に御出席をいただくということになっております。また、食品安全委員会から小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員の 4 名の委員に御出席をいただく予定となっております。よろしくお願いいたします。

○ 前田調整官

議事に入ります前に、事務局から食品安全委員会の人事異動につきまして御報告がございます。食品安全委員会におきましては、当委員会の前委員長でございました見上彪氏が委員を退任されました。その後任といたしまして、熊谷進氏が 1 月 7 日付けで委員に任命され、昨日の第 362 回食品安全委員会会合におきまして、委員長代理に指名されました。

熊谷先生、よろしくお願いいたします。

○ 熊谷委員

熊谷と申します。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を小澤座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

それでは、議事を始めさせていただきます。どうぞ本年もよろしくお願いいたします。

本日の議題は「農薬（テブフロキン）の食品健康影響評価について」でございます。評価部会で審議をする剤は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえまして、審議をお願いする評価部会を決めております。昨年 12 月 15 日の幹事会で、本剤は評価第二部会での審議を依頼されました。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から、御意見をいただきたいと思います。

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

まず、事務局より、資料の確認をよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元には、まず議事次第、座席表、農薬専門調査会委員名簿に加えまして。

資料 1 といたしまして「農薬専門調査会での審議状況一覧」ということで、昨日現在の審議状況をリバイスしたものの。

資料 2 といたしまして、本日御審議いただく予定の「テブフロキン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 といたしまして「テブフロキン論点整理ペーパー（非公表）」。

資料 4 といたしまして「評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について」ということで資料を 1 枚付けさせていただいております。

以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお知らせくださいませ。よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。先生方、いかがでしょうか。よろしければ「農薬（テブフロキン）の食品健康影響評価について」を開始したいと思います。

まず、本剤の経緯も含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 の方で御説明させていただきます。

まず経緯、3 ページでございます。本年の 6 月 18 日に厚生労働大臣より、食品健康影響評価について要請がございました。それで本日の初回の審議となっております。

5 ページの要約でございますが、こちらに修正をいただいているんですけども、食品健康影響評価と共通の事項ですので、後ほど後ろの方で御議論いただければと思います。

6 ページ、剤の概要でございます。本剤は水稻を対象にした殺菌剤でございます。明治製菓の開発した新規化合物でございます、恐らく水稻なので海外評価もなく、日本での評価が初めてになるかと思われます。

構造式はこの 6 に示したような形をしておりまして、ミトコンドリアの電子伝達系を阻害することによって殺菌効果を示すものでございます。

試験の概要等に入っております。7 ページでございます。8 行目から「1. 動物体内運命試験（ラット）」の結果でございます。

まず「血中濃度推移」でございますが、結果は表 1 の方に動態学的パラメータをまとめてございます。全血と血漿で分けて出ておりますが、 T_{max} がおおむね 3 時間、高用量で 12 時間程度。 $T_{1/2}$ として、ちょうど細川先生のコメントがございまして、約 30 時間程度の半減期で体内から消失しております。全血及び血漿の濃度の推移から、赤血球への移

行は少ないと考えられたということでございます。

細川先生のコメント、22 行目のボックスの中でございますが、1 つ目としまして、二相性の減衰を示している場合は、 $T_{1/2}$ に関しては α 相と β 相の 2 種類を示す必要があるので、申請者に計算させた方がよいと思います。運命試験の結果を見ると、100 mg/kg 投与でははっきりとした二相性なのに対し、2 mg/kg 投与群ではあいまいな感じがします。この点に関しても申請者に問い合わせる必要があると思います。

2 番目としまして、AUC の単位でございますが、 $\mu\text{g/g}$ の後に h、時間を書きますと誤解をされるということで、時間を先に書くというような御指摘をいただいております。それに伴いまして、表 1 を修正させていただきました。

8 ページ「吸収率」でございます。胆汁中排泄試験の結果から、73.5 ~ 92.4% と算出されました。

体内分布でございます。結果は表 2 の方にまとめておりますが、 $T_{\max}$ 付近では消化管、血漿、腎臓、肝臓等に分布があります。投与 96 時間後でも肝臓、副腎等に放射能の分布が認められました。

9 ページ、代謝物の同定・定量の試験でございます。結果は表 3 でございますが、96 時間または 48 時間の試料の結果でございますが、尿、糞中には代謝物 M9、8、11 といったもの。胆汁中にはそれらの抱合体が認められております。

動物体内での代謝反応としましては、第一相でテブフロキンの加水分解によって M1 が生成され、その後、代謝物 2、3、4、5 といったものに進んでいき、第二相でグルクロン酸または硫酸抱合体を受けるといったような代謝経路となっております。

10 ページに尿、糞中排泄の結果でございます。表 4 に示してございますが、尿、糞、低用量ですとやや尿中が高い、高用量になりますと、尿中の方が排泄の量が増えているという結果でございます。

胆汁中排泄試験でございますが、結果が 11 ページでございます。表 5 に示したとおり、低用量ですと胆汁中からの排泄が多くなっております。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。細川先生からコメントをいただいております。それ以外のことは特に問題はなく、今の御説明でよろしいかと思います。代謝も早く抱合体に導かれ、尿及び糞から速やかに体外に排泄されるということがポイントかと思います。細川先生のコメントですけれども、これは私も同感であります。このように直していただいて

よろしいかと思えます。

α 相と β 相、二相性の半減期ということで、これは申請者に計算をしていただくことはそんなに難しいことではないと思えますから、やっていただければいいのかと思えます。

何か体内運命試験に関して御質問あるいは御追加等があればと思いますが、先生方、いかがですか。よろしいでしょうか。

そうしますと、通常でしたら植物ということなのですが、今日はちょっとあれなので。

○ 高橋評価専門官

小林先生は電車の都合で遅れるということで御連絡いただきましたので。

○ 小澤座長

そうしましたら、順番を変えさせていただいて、一般薬理試験以降にいきますか。

○ 高橋評価専門官

19 ページの方から御説明いたします。

まず「7. 一般薬理試験」の結果は表 16 に示したようなものでございます。比較的いろいろな症状が見られているというような剤でございます。

20 ページ「8. 急性毒性試験」(1) が原体の結果を示してございます。経口毒性の LD_{50} でございますが、新しい OECD のガイドラインで、幅で LD_{50} が出てくるものでございます。先ほど打ち合わせの中で 300 ~ 2,000 という書き方がわかりにくいのではないかと、正確に言うと 300 mg/kg 体重を超えて 2,000 mg/kg 体重以下というのが正確な LD_{50} の表現になるということで、少しその辺、事務局でも調整して表記を検討させていただきたいと思っております。

まず原体の試験につきまして、松本先生から 21 ページの上のところにコメントをいただいております、原体付着に関係したような所見を削除いたしました。

前後してしまいましたが、経口毒性のところは 2,000 mg/kg 体重の死亡のことは書いてあるんですけども、300 mg/kg 体重のところでの死亡がないということを明記した方がわかりやすいということで吉田先生から修文をいただきました。

21 ページの方が代謝物と原体混在物の試験でございます。M14 を除きまして、おおむね親化合物と同じような結果でございます。

11 行目から刺激性、皮膚感作性の試験でございます。刺激に関しましては、眼に対して軽度の刺激性。皮膚に対する刺激性は認められなかったという結果でございました。

皮膚感作性につきましては、Maximization 法で皮膚感作性は陽性という結果でございました。

評点としましては 1～3 でとりまして、ほとんど評点 2 という形で 20/20 例で反応が出ているという結果でございます。松本先生の方からコメントをいただいております、この結果を要約や食品健康影響評価に記載する必要がないですかというコメントをいただいております。

これまでこういった刺激性の試験ですとか急毒に関しては、食品経由という整理の中から作業者暴露がメインか、毒性情報としては掲載するけれどもという整理で特段記載はしてこなかったんですけれども、また後ほど御説明いただいて、必要があればまた検討させていただきたいと思います。

一般薬理試験は以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。急性毒性試験の表記のことは、あとは事務的な問題ということになりますね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

それ以外に御説明いただいた問題の中では、最後に説明いただいた「9. 眼・皮膚における刺激性及び皮膚感作性試験」というところかと思いますが、この試験というのは免疫毒性の指標ということも念頭に置こうと思えばそのように考えられるとは思いますが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本専門委員

特段強い意見をここに書いたつもりではなくて、陽性と出てくるのでどうでしょうかということを書いたつもりです。お送りしてから考えてみると、経口毒性は農薬で一番重要でしょうから、そういう意味では、事務局が御説明になったやり方で結構です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、そのような対応で進めさせていただければと思います。ほかによろしければ先に進んでいただければ。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、22 ページからの「10. 亜急性毒性試験」でございます。まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。

結果の方が 23 ページの表 20 に記載してございまして、表中、吉田先生、松本先生から修文等いただいております。

戻りまして 22 ページの本文中でございますが、吉田先生から修文をいただいております。膀胱粘膜過形成のところに関するもので、こちらの 16～19 行目のところは、過形成について詳細な記載を追加いただいております。

結果としましては、貧血、膀胱への影響等が認められまして、無毒性量としましては雄で 100 ppm、雌で 300 ppm という結果でございます。

23 ページの としまして、事務局より事前に質問をさせていただきました。1,000 ppm で認められた雌雄の摂餌量低下でございますが、投与期間を通じて対照群に比べ低い値で推移したことから、投与の影響も否定できなかったというのが抄録の記載でございます、それを踏襲した形で評価書（案）を作成しております。先生方から、案のとおりでよいのではないかとということでコメントをいただいております。

24 ページでもう一つ、事務局より事前に出させていただいたコメントでございますが、2,000 ppm の雄で前・後肢の握力低下が認められておりまして、報告書、抄録の方では背景データの範囲内ということで否定されております。ただ、ラットの 1 年慢性毒性試験においても、後肢握力低下があったことから、どのように取り扱ったらよいのかということで御質問をさせていただきました。

吉田先生、藤本先生の方から、投与の影響を否定できないといった形でコメントをいただきました。松本先生の方から、背景データの範囲内にありますということでコメントをいただいております。

24 ページの 2 行目から「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。結果が 25 ページの表 22 でございます。本文中、松本先生から T.Bil の減少に関しては削除ということでコメントをいただき、反映しております。

300 ppm の雌で見られました膀胱粘膜固有層単核細胞集簇は、抄録の方で検体影響とったことから、同じように評価書にも記載しましたので、そこも事前に御質問をさせていただきました。吉田先生の方から、毒性ととってよいと思います。藤本先生の方から、背景データがあった方がよいのではないかとコメントをいただきました。

こちらに入っていないんですけれども、事前に廣瀬先生の方と話をした際に、心臓弁膜の炎症というのがどういったものであるのかというコメントを事前にいただいております。

25 ページの 4 行目から「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果は表 23 の方に記載してございますが、主な修正点は、有意差のつかなかったものを表中に追加いただいて本文中を消したりするという修正なんですけれども、10～11 行目の血液の所見に関して、松本先生の方から、本文を消した上で表中の方に追加して、* 印を付けて、有

意差がないけれども、検体投与の影響ということで修文をいただきました。

17～20行目のところの胆のうと肝臓の関係で、こちらの所見も吉田先生の方から表中に追加いただいたんですけども、こちらの本文を残す形になっておりまして、若干不整合が出てしまっているのですが、また記載について後ほど御検討いただければと思います。

26ページのところで、吉田先生から生化学の酵素に関するコメントと、先ほどの修文に関するコメントをいただきました。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、22ページに戻っていただきまして、22ページは吉田先生から所見の御追加あるいは修文をいただいております。まずここから何か御追加あるいは御説明いただければと思います。

○ 吉田副座長

申し上げます。今回の剤なんですけれども、ラットへの毒性の特徴として、膀胱粘膜に過形成という変化が見られております。これに対する報告書までさかのぼって拝見したところ、報告書内にこの所見には出血やアポトーシスが伴っているという記載がありましたので、単にこれだけが認められたのか、それとも何か粘膜障害があって、その結果としてこういった所見が出てきたかというのが毒性学的上重要ですので、重要なコメントだと思ってここに加えました。

恐らく細胞障害性があるということを示唆することとして、これも報告書中にはきちんと記載されていたのですが、尿沈渣において白血球と、いわゆる上の尿路系で何らかの炎症性変化を示唆するような所見もあるので、恐らく何らかの粘膜の障害性からという可能性が高いのではないかと考えて記載をいたしました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。尿路系への影響ということであるとすれば。

○ 吉田副座長

排泄もそうです。

○ 小澤座長

排泄もそうですね。これは代謝物として速やかに代謝物になりますが、代謝物として尿中に排泄される割合はかなり多いですから、間違いなく代謝物が尿細管を通っているとい

うわけですので、その辺りも念頭に置いて考えるべきではないかということでもあります。

この件に関して、毒性の先生方から何か御追加、その他、あるいは御意見をいただきたいと思うのですが、いかがでしょう。

どうぞ。

○ 吉田副座長

報告書に記載がありますのでそのままでもいいかなと思うんですが、もしもう一回申請者の方に聞けるのであれば、本来でしたらこれをちゃんと所見として一緒にくくって、例えば粘膜だけではなくてアポトーシスは何例ぐらいかとあった方が本来はいいので、それも追加していただけますと、より私がこういうふうを書くまでもなく表中に入ることなのかもしれないと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。その辺りはどうですか。

○ 高橋評価専門官

後の方でも申請者に聞くべき事項はありそうなので、コメントをいただいて大丈夫かと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

今のところですけれども、18行に赤血球が観察されたことから膀胱粘膜の損傷に対する修復像となっていますけれども、修復像ということになると、これは正常の粘膜に回復するというような意味だと思うんです。この場合は、膀胱粘膜の過形成が起きているので、単なる修復像ではなくて、例えば言い方として反応性の増殖とか、そういう言い方が方がいいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田副座長

私は実を言うとそこの報告書に書かれていることをそのままコピペしてしまったのですが、確かに先生がおっしゃるように、もしそうだとしたら、これは反応性過形成ですね。なので、反応性の増殖増とか、反応という言葉が入るのであれば、私もその方が正確だと思います。この後も入ってきますので。

ただ、できればちゃんとした所見例としてそこに付け加えてほしかったというのが私

の希望ではあります。廣瀬先生からの修文はとても重要な部分で、そうした方がいいと思います。

○ 小澤座長

申請者側の作成した資料をコピー＆ペーストされたということは、つまり、申請者はそう考えて書いているということであれば、これは聞いてしまってもいいのではないかなという気もしますが、いかがですか。よろしいですか。

聞いてしまうのは簡単ですが、毒性の先生方から特に御意見があればとは思いますが、よろしいですか。聞き方はどうでしょうか。膀胱粘膜の損傷に対する修復像という考察があるが、それについて再考察してくださいみたいな何かうまい文例を。

どうぞ。

○ 吉田副座長

恐らく今の文章については、もう廣瀬先生がおっしゃった反応性増殖と考えられるというのがいいと思います。ただ、私が気にしたのは、出血やアポトーシスが認められということが報告書の表やテーブルに反映されていないということが問題だと思うので、もしそういうのがあったのであれば、ちゃんと何例ぐらいあったかということを報告書や、更にその報告書を基にして書かれた抄録にも反映していただきたかったな。そうすれば、この文章が確かにそうだとすることが表中、生データを基に評価したということがわかるというところです。

以上です。

○ 廣瀬委員

今の吉田先生の意見は非常に重要だと思いますので、是非、申請者に何例あったかということを問い合わせてほしいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。では、もうここはそのように追加資料要求ということで対応いたしましょう。

それでは、次のページにいてもよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

表 20 で確認なんですけれども、今まで間接ビリルビン、直接ビリルビンという表現だったのが、今回、I.Bil ですか D.Bil という形で、もしかしたら私の記憶の間違いがなければ、これは初めての例かもしれないんですが、これはこの形で I.Bil、D.Bil というのを

通例として使っていくということによろしいでしょうか。

○ 小澤座長

先生方、いかがですか。

松本先生かな。

○ 松本専門委員

私はこれを見て T がトータルで、I は間接だと読んでしまって、それが今までの経緯を考えずに通過してしまいました。

○ 吉田副座長

40 ページにありますね。

○ 小澤座長

I.Bil は間接、D. Bil はダイレクトで。

前田さん、これでいかがですか。

○ 前田評価調整官

勿論、後ろに注釈は付けさせていただきますけれども、表の形で I.Bil、D.Bil を通例として使っていく前例となるわけなんです、それで先生方がよければ、それが一番スペースも非常に省力化できるのでいいかと思うんです。

○ 松本専門委員

汎用されているかどうか確認します。それで御連絡するということでどうでしょう。

○ 吉田副座長

Bil がビリルビンは一般的です。

○ 小澤座長

それは一般的ですね。T.Bil も多分よく見るんですけれども、確かに D と I はどうかという気もいたしますね。松本先生、よろしくお願いします。すみません。どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

毒性所見ということで、1,000 ppm のところで TG 減少で、300 ppm で T.Chol 減少があるんですが、これも所見か毒性所見か迷うところではあるんですが、これはもう毒性ということの御判断でよろしいでしょうか。念のための確認でございます。

○ 小澤座長

これは吉田先生、いかがですか。

○ 吉田副座長

今回は肝臓への影響がございましたので、これはラットではありませんから、イヌでは胆管系の変化が出ていますから、Bil はやはり取るべきだろうと考えています。あと、コレステロールにつきましても、肝臓の重量等も動いていますから、それにリンクしているものなので、減少ではありますけれども、一応毒性所見と取っておいてもいいのかなというように思います。肝臓の重量はここでは動いていませんけれどもね。

○ 小澤座長

ありがとうございました。あとは 23 ページを今、御覧になっていただいていると思いますので、事務局の質問の ですが、これはよろしいわけですね。

藤本先生も御意見をいただいておりますが、これは特によろしいですね。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 小澤座長

そうしましたら、24 ページ。ここは神経毒性につながる所見ではないかということで、御判断が先生の間で分かれていると言えれば分かれているわけですが、どうでしょう。やはり吉田先生、松本先生から。

松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

専門でもないんですけども、FOB は比較的測定のばらつきが大きい項目で、例えば臓器重量、全身状態の影響を受けやすい部分があって、勿論、有意差がついているわけですが、前肢は低め、後肢は高めと書いてあるんですけども、書き方がよくありませんでしたが、前肢は力で言うと弱めのところで有意差があって、後肢は高めというか、強いところ。

○ 吉田副座長

ずっとしがみついている。

○ 松本専門委員

ずっとしがみついている中で有意差があるんです。そういうばらつきがあって、しかもその両方のコントロール値が背景値ぎりぎりの中に入っていた。そういうことから有意差はあるけれども、どうかなという程度で、ただ、これを有意差があるのでお二人の先生が毒性の影響だと判断すれば、実はそれを私も強く否定する根拠はないんですけども、強弱ということが気になりましたということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

吉田先生、何か考えがお変わりになったということがあれば。

○ 吉田副座長

もう一度、2本とも握力低下ではあるんですね。

○ 松本専門委員

コントロールと比べれば有意に握力は低下しています。

○ 吉田副座長

この試験は恐らく神経毒性を検出する一環として行うんでしょうけれども、私はこの剤のプロファイルから見て神経毒性というものはないと思いましたので、神経毒性としての握力の低下があるようには思っていないのですけれども、たまたま長い試験で1年の慢毒であったという程度で、神経毒性のバイオマーカーとしてこれを取りたいというものではありません。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。

藤本先生は吉田先生と大体同じお考えのようですが、いかがですか。

○ 藤本専門委員

私もそんなにわかっているわけではないんですけれども、全身症状の結果としてこういうことになったんだろうということで、抄録の74ページの背景データがそこに出ているわけですが、その背景データの範囲を見ると、試験として例えば試験Aと試験Cは全体的に低い値を示していたりするわけですが、その1つの試験の中ではばらつきが大きいといっても比較的多分時期とかそういうことで変わってきていることが背景データの意味ですが、1つの試験の中ではそこまで大きなばらつきがないということをかんがみると、一応今回の有意差というのも、今回の試験の中ではある程度比較という意味で意味を持つのではないかと判断いたしました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは投与の影響ではあるのですが、総合的に見て神経毒性があるとはとても言えないよねというところが本当のところなのではないかと思います。

○ 藤本専門委員

それはそうですね。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

そうしたら、むしろそれをきちっと表外に文章で書き込むというのも一つですね。そうすれば、これは毒性の表の中には入っているけれども、神経毒性を反映するものではないと当調査会は考えたというのを一言書き込んでおくのもよいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。すばらしい御提案ではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。私は非常によろしいかと思って伺っていたんですけれども、特段それではちょっとねという御意見がなければそのような対応を取っていただければと思うのですが、事務的にはいかがですか。

○ 高橋評価専門官

可能だと思います。

○ 小澤座長

特に問題なし。

○ 高橋評価専門官

大丈夫です。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。では、そのような形で触れていただくということをお願いいたします。

90 日の亜急性毒性試験（マウス）でございますが、25 ページ、事務局からの質問は、膀胱粘膜固有層単核細胞集簇のところではありますが、ここは吉田先生、藤本先生からお答えをいただいております。

吉田先生、何か御意見の御追加というか御説明いただければと思います。

○ 吉田副座長

私としては、事務局が示している 7/9 例は、数字を確認します。ちょっと待ってください。

○ 小澤座長

わかりました。では、そうしていただいて。

○ 吉田副座長

わかりました。ごめんなさい。

○ 小澤座長

そうですか。早いですね。

○ 吉田副座長

すみません。雄ではずっと 300 ppm までが 0 なのに 2,000 ppm で 8 というので、これは有意を持って増えているので原因はわかりませんが、いいんですが、雌はコントロールに 3 で 300 ppm に 7 で、2,000 ppm で 9 で、ここで初めて有意差がついているということですね。なぜこれが出ているのかわからないですけれども、普通はあまり見られない所見だと思うのですが、一応 7 というのでとるという毒性学的意義はわからないのですけれども、とるという方向かなと思っています。ただ、そんなに強い何か毒性所見とは思えないのですけれども、リンパ球がそこにあるだけなので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

藤本先生、何か。

○ 藤本専門委員

全く同じです。実際にデータとしてそうになって、これは有意差が出なかったのはコントロールが高いことですね。そのときのコントロールがたまたま 3 例あったということで有意差がつかなかったわけですので、この所見自体が実際どういう背景なのかということも含めてわかればよりいいとは思ってこういう書き方をしたんですが、最高濃度では出ていて、ここでも比較的高かったのでここは影響ということが否定はなかなかできないかなということですね。

ただ、それがどれほどの意義があるかということについては、よくわからないながらもということになると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この辺りはどうなのでしょう。何か聞いても何も出てこないかなという。

どうぞ。

○ 吉田副座長

メカニズムは炎症によるものなのか何かわかりませんが、2,000 ppm の雌雄に出ていますので、それを思えば何らかの投与の影響だろうと思っていて、それと同じような所見がドーズレスポンスを持ってサブドーズまで見られるので、やはりこれは何らかの投与の影響とするのでよろしいのではないのでしょうか。聞く必要はないのではないかと

と思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということは、これは NOAEL の設定に非常にクリティカルなところなので、これは抄録の 91 ページの表の雌の 7 という国語の問題なのでしょうけれども、有意差はついていない。今、藤本先生にも御説明いただきましたが、ではもうここはこのままでいくということで、わかりました。ありがとうございます。そういう判断ということでさせていただきたいかと思います。

そのほかにこの辺りで何かなければ。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

心臓弁膜の炎症に関しても若干御議論いただければ。

○ 小澤座長

心臓弁膜の炎症というのがあって、これは 18 か月のマウスの試験でも見られるのかな。そういったこともあるのですが、まず吉田先生から何か御説明を。

○ 吉田副座長

若干所見が違っていて、90 日の試験で見られるのは弁膜の炎症で、マウスでの 18 か月の試験では大動脈の動脈炎と書いてあるのですが、やはり同じ系。ただ、ほかの系統では見られておりません。最高用量での変化なのですけれども、これも聞くことがあるのであれば、この発生機序についてと、90 日の所見と 18 か月の発がんが同じであるか。この 2 点について、発がんの方が先になってしまいますけれども、私としては伺っておくべきではないかなと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

今のことにに関して、あと 1 つ、心臓弁膜に炎症が起こると、当然血栓がこの弁膜に付いて、それが飛んで胸腺に心筋梗塞を起こしている、あるいは脳梗塞を起こしたりということがあり得るわけなんですけれども、そういう血栓が付随していたかどうかということも大きな所見なので、その辺りも一緒に聞いておいていただきたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。心臓弁膜の炎症に随伴して血栓が影響を与えるかということを申請者に問い合わせると。

○ 吉田副座長

血栓が形成されていたかどうかです。

○ 小澤座長

血栓が形成されていたかどうか。ありがとうございます。

このところはこれでよろしいでしょうか。

そうしたら、(3)に進みますが、ここは先生方からのコメントと修文をいただいております。表中への記載で、吉田先生から表 23 の下にコメントをいただいております。まずは吉田先生から伺いましょうか。表のコメント、肝臓関連の生化学に有意差はありませんがというところです。

○ 吉田副座長

私はこの変化が毒性影響だと思いましたが、エキスパートジャッジの場合は表外だけでなく表内にも入れてもいいとこの間幹事会でありましたので、これは入れるべき所見かなと思ったというだけのコメントです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。では、関連しまして、松本先生、25 ページの 10 行目、11 行目は削除をいただいております。

どうぞ。

○ 松本専門委員

実は有意差がないというところは非常に気になりまして、個別データを見てみたんです。そうしましたら、いずれも 4 匹分のデータがすべて異常値なんです。ALT で言いますと、一番低いものでコントロールの 3 倍。高いものは 11 倍。気になったので統計をやり直してみたんです。そうしましたら、やはりノンパラメトリックになって、ダンネットに統計が流れて、おいしいところで有意差がつかないんです。

ではと思って T 検定をしてみたんです。そうしましたら、ALP が 0.1% で有意差になって、ALT が 1.7% で有意差になる。T 検定することがいい悪いという意味ではなくて、それは御説明しましたように、正常時の 300% になっているのに有意差がつかなかった例ということで、有意差はないけれどもというような文章はむしろ要らないぐらいの話ですということだけ御説明させていただいて、書き方としては、吉田先生が御説明いただいた書き方もあるということで、こちらの方が毒性として見やすいかなと思ったということです。

○ 小澤座長

というのは、表内にという意味ですね。

○ 松本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

ここのところは例えば今、御議論した後のところ、肝外胆管粘膜上皮過形成、その他も表内と文章中に残っているわけなのですが、松本先生に消していただいている「有意差は認められなかったが」というところはむしろ消してしまって、文章中に残してはどうかという考え方はないですか。それはだめですか。

○ 松本専門委員

有意差がないものを有意差があるように書くのも変かなと、ちょっと遠慮気味なんです。値としては非常におかしい、まさに異常値だと思います。

○ 小澤座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

一応、この間の幹事会ではなかったのですが、でもこれも明らかな普通の一点数倍の上がりではないですね。何倍かに上がっているというか、明らかに肝障害を示すマーカーなので、これも文章中に明らかなとか、顕著な情報を示したということを加えることによって、これが明らかな影響だということをむしろこの文章中ではっきり書き込んでしまわれるのはいかがでしょうか。

○ 松本専門委員

いいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。実は今なぜ私がその後の文をと申し上げたかというと、その後の肉眼的病理検査においてというところの4行は、いずれも統計学的有意差はなかったがと書いてあるんです。ですから、なかなか判断は難しいところなんでしょうけれども、やはり毒性学的に重要なのではないかということが、平たい言葉で言えばおってくるならばということなんでしょうけれども、感じられるならば載せておいた方がいいのではないかというような考え方になるのかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

吉田先生には大体そんなところではないかというような御意見をいただいていたのですが、どうしても、ほかの先生方からも御意見をいただきたいのですが、どなたか。

藤本先生、どうぞ。

○ 藤本専門委員

ここはどちらかと言うと表現の問題なのかなと思うんですけども、イヌの場合、この会は最初から結構そのときの判断で書き方がいろいろだったような気もしているんですけども、吉田先生が少し幹事会でその辺を定量化しているというお話も伺って、だんだんどう書いていいか逆にわからなくなってくるんですが、今回のことと言えば、有意差はなかったがという表現は避けて、毒性所見と考えたみたいなことを書く方がすっきりするのかなと思うんですけども、それはどうなのでしょう。先ほど出た幹事会の考え方でどういうふうになっているのかということがむしろ問題になっている。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

泉先生に御意見をお伺い。

○ 泉専門委員

特段ないですけども、イヌの場合 4 匹でやるわけですから、なかなか有意差が出ないわけですので、明らかな所見があればそのようなことをきちっと書くということでもいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。当該文章のところでは、統計学的有意差はなかったが、検体との影響という言葉は明示してあるわけですね。それはそういう判断で事実でしょうし、更に 4 例ということもありますけれども、もっと検査をして試験をしていけば、実はもう少し毒性学的には非常に意義のある知見として固まってくるということになるかもしれせんし、そういうこともあるので、たとえ統計学的有意差はなかったがは、ディスカレッジングではないというような印象があったとしても、検体投与の影響と考えたというのは事実でもありますし、そこから更にエクステントして行って、毒性学的に意義のある所見だというような考え方に発展していくということも考えれば、むげに消してしまうよりは残しておくという考え方をとった方がいいのではないかと、これは座長私見みたいなものですが、そう思うんです。

松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

その流れで結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。あと、その事例事例での判断ということにもなってくると思います。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

1点文言として気になりますのは、検体投与の影響という文言なんですけれども、これは毒性なので、私はもう毒性と書き込む方がすっきりすると思うんです。例えば胆管の過形成だって、こんなのは普段見られないので、これは明らかに毒性ですね。だから、毒性所見であるということで、検体投与だと投与したら起きる変化というエフェクトだけの言い方になると思うので、できれば毒性ということをしっかり書き込むことによって我々のジャッジがよりストレートに表現できるかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。さすが御専門の御意見だと思います。まさに究極的にはそういうところなんですけれども、動物代謝の委員としてはそれを言い切れるかどうかというところが非常に悩ましいところで、専門の先生からそのような御意見をいただければ、もう自信を持ってそのように調査会としての判断ができると思いますので、そのようにここは対応したいと思います。どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

確認でございますが、2つ*印を付けるところは吉田先生が付け加えていただいたところにみんな2つ*印をくっ付けていくということによろしいのでしょうか。それとも有意差がある所見と同じようにそのまま記載した方がよろしいのでしょうか。

○ 小澤座長

表の中ですか。

○ 前田評価調整官

表の中です。

○ 吉田副座長

事務局に確認していただいて、多分、私に加えたところは有意差がないけれども、毒性と考えたところなんですけれども、そのほかにも体重減少などもそうでしたか。御確認ください。お願いします。

○ 小澤座長

そうですね。どの所見がそれに当たるのかということをお確認いただいてということで、

よろしくお願いいたします。ありがとうございます。

これで亜急性は大体よろしいかと思うのですが、小林先生にいらしていただいたので、事務局どうしますか。ここで戻りますか。どちらでもやりやすいように。

○ 高橋評価専門官

先生方の御審議のしやすい形で。

○ 小澤座長

毒性は最後までいってしまった方がよろしいか、植物体内運命試験、環境は暴露評価対象物質のことで非常に御説明は重要なところかと思っておるのですが、ここまでいったら毒性を最後までさせていただくということで、小林先生、恐れ入りますがよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 小澤座長

では、そのような形で進めさせていただきます。

そうしましたら、慢性毒性をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

26 ページから「11. 慢性毒性及び発がん性試験」でございます。まず、「(1) 1 年間慢性毒性試験(ラット)」でございます。

結果の方でございますが、27 ページの表 25 でございます。吉田先生、松本先生、泉先生からの修文案を反映したところなんです。泉先生からいただきました PLT の増加について毒性と考えられるというコメントを受けて、表中の修文が間違っておりまして、150 ppm の雄の方に追加すべき所見でございました。

26 週で有意差もついている所見ということで、先生のコメントを受けて追加をさせていただいております。全般としましては、亜急性と同じように貧血の所見ですとか、膀胱粘膜の過形成等が認められております。

27 ページの一番下でございますが、松本先生から血液学的検査の所見の書き方、皮膚赤食物付着の部位をもう少し特定するという形でコメントをいただきましたもので表中を反映しております。

泉先生のコメントにつきましては、今、御説明させていただいたとおりでございます。

ラットの 1 年間慢性毒性試験で、先ほどラットの亜急性のところの前・後肢握力低下を本文中にこういうものが見られて神経毒性の指標ではないがということで追加のコメント

をいただきました。こちらについても後肢握力低下が認められていることについて、本文に記載すべきかどうか御検討いただければと思います。

28 ページ「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。本文中、松本先生から削除のコメントをいただきまして、それに関するものが 21 行目からのボックス内にその背景等を御説明いただいております。

所見としましては、イヌの方は胆のうに影響が出てくるようでございます。無毒性量としましては、10 mg/kg 体重/日でございました。

続きまして、「(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)」でございます。29 ページのところに表 28 として結果を記載しておりまして、一部吉田先生の方から修文をいただきました。

7 行目のところでございますが、神経線維変性に関して吉田先生から考察を追記いただいております。無毒性量としては 150 ppm という結果でございました。

30 ページのボックスのところに事前に事務局から御質問させていただいた件ですけれども、1,500 ppm の雄の肝重量、比重量のみの変化ですけれども、組織所見等があったことから影響というふうに記載をして、そこについて御質問させていただきました。吉田先生の方から毒性所見ですとコメントをいただきました。

併せて、松本先生の方から雌も同様に肝比重量の増加がありますということでコメントをいただきまして、こちらは抄録 137 ページになるんですが、絶対重量の方は下向きの矢印で有意差がついておりまして、比重量が上向きの矢印で有意差がついているという結果でございます。ここに関して松本先生からコメントをいただきました。藤本先生からも事務局案で OK というコメントをいただいております。

続きまして、「(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。表 30 のところに結果がございまして、先ほど亜急性の方で出て関連してコメントをいただきました大動脈炎、膀胱への影響等が認められておりまして、無毒性量は 250 ppm でございます。泉先生の方から大動脈炎に関してコメントをいただいております。

長期毒性は以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、26 ページからということでございますが、実質的には 27 ページの表を御覧いただきたいかと思いますが、コメントをいただいた順番に白血球、リンパ球、ニュートロフィックをセットにしましたということで、ここは何か御説明とかよろしいですか。

○ 松本専門委員

特にはないです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。まとめていただくということで、こちらの方は重要かと思いますが、血小板の増加ということなのですから、これは先ほど御説明があったように、雄の側にシフトするということですが、泉先生、御説明いただければと思います。

○ 泉専門委員

雄の 500 ppm 以上のところに PLT の増加というのが入っています。抄録の 112 ページを見ると雄の 26 週のところでも 109 と上がっているんですが、これをどうとるかということなんです。

ですから、もしこれを毒性ととるなら 150 ppm のところに入ってくるわけで、52 週ではそういう所見がないので、結局どちらにしたものかなということで挙げました。ですから、入れてくれということでもないんです。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということでございますが、松本先生、御専門ですし。

○ 松本専門委員

血小板はなかなか難しいので、私は個人的には血小板の増加は毒性とするには 10% か 15% ぐらいを超えたところだろうと思っています。ただ、勿論、健康評価というか、毒性を見る、安全性を見るわけなので、この 9% の上昇というのは判断の基準に近いところなんです。ですから、私も非常に気になりまして、生データといいますか、個別のデータだったか、平均値のデータだったかを見てみましたら、26 週だけコントロールが低いんです。それが 4% か 5% 程度低かったと記憶しています。大事なところなので確認はしますけれども、そういうふうにして見ますと、実はこの 500 ppm も怪しいかなと、逆にそういうふうに個人的には思っていました。

この 26 週の 150 ppm のところで TG もまた有意差があるんです。それも見てみますと、これも TG の場合は十数% コントロールがほかのコントロールと違っていたという記憶がありますので、26 週のコントロールの値というのが少し気になるな。そういうふうにして見ると、この 9% の増加というのはとらなくていいのかなというふうに個人的に思いましたけれども、先生方、どう考えられるか。コントロールが動いていたところが気になりました。

○ 小澤座長

難しいところですね。これはそのような御判断があるとすればということなのですが、泉先生、また戻って恐縮ですが。

○ 泉専門委員

もうなしでいいです。

○ 小澤座長

わかりました。

どうぞ。

○ 吉田副座長

一応、有意差があるのは、例えば一括性であるとか、コントロールが低いとか、何らかの説明をされたいかがでしょうか。これは dose-related に動いているので、今、松本先生がコントロールのところと、TG も PLT も 1 ポイントだというようなことを加えて、この用量におけるのは、投与の影響とは考えらなかったというのを入れるのを提唱します。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そのようにこれは書いておいた方がいいですね。よろしく願います。議事録に残るだけではなくて、これは表に出した方がよろしいでしょう。どうもありがとうございます。この項はそれでよろしかったでしょうか。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

後肢握力の低下もすみません。

○ 小澤座長

ここはどういたしましょう。

どうぞ。

○ 吉田副座長

藤本先生、先ほどの。

○ 藤本専門委員

ここは一応書き込んで、表に書くかどうか悩ましいんですけども、整合性という意味でも、記載はしておくべきかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。先ほどと同様な議論になるのですが、総合的に見て神経毒性に起因することではないという要旨のことを書くということになるかと思いますが、それでよろしいでしょうか。

28 ページの「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」も、松本先生から御修文並びにコメントをいただいております。所見の高めに出ている辺りというようなことを削除いただいている。この辺り、御説明あるいは御追加がありましたら、よろしくお願いします。

○ 松本専門委員

これもイヌの場合、マイナス 1 週といいですか、投与開始前の値があるんですけども、これがこの群だけ非常に高いんです。高いと言うとまた誤解があるので、横並びに言いますと、何回か測っていますけれども、その値が全部一緒なんです。動いていないのに、コントロールと比べると 30%、40% 低くなってしまうだったか、そういう変化になってしまったので、それはこの群の動物がもともと高かったからではないかなと思いました。ほかのところはみんな低いです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そのような御判断があるのであれば、削除ということに。ただ、先ほどのような議論を考えると、やはり理由づけをしておいた方がいいのではないかなというようなことも出てくるかと思えますけれども、それはどうなのでしょう。これは 120。抄録だけ見て読み取れますでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田副座長

1 ポイントの変化は今までいちいち書いてこなかったと思うので、先ほどのようにドーズリレイテッドに下がっているような場合は必要があると思うのですが、その他なければよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 小澤座長

では、松本先生の御意見と同様にもう削除ということ。ほかの先生方、今の御意見に対して御意見などはよろしいでしょうか。

そうしますと、あとはスターについてはまた御確認をいただくということになりますでしょうか。そのようによろしくお願いします。「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」のところはよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

イヌで特徴的な毒性の所見として、胆のうあるいは胆管に過形成が起こっていますけれども、なぜイヌだけにこういう変化が起こるのか。あるいはまたその原因が炎症によるものなのか、胆汁成分の変化によるものなのか、この辺の考察を是非しておいていただきたい

いと思うのですけれども、いかがでしょうか。

結局、こういう過形成があるということは、イヌの長期試験というのは1年ですけれども、これがより長期になった場合に胆のうの腫瘍が起こるという可能性も否定できませんので、かなり重要な所見と考えられるので、そういう考察ぐらいはしておいていただいた方がいいかなと私自身は思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは重要な御指摘かと思うのですが、どうぞ。

○ 吉田副座長

もしそれを聞かれるのならば、合わせて炎症性の反応があったかどうかもちきっと見ておく必要。恐らくどういように薬物が排泄されてということにも関わっている可能性もありますので、先ほどもそうですけれども、炎症性の変化をあまりきちっと書き込んでいないところもあるかもしれないので、炎症性の反応があったかどうかということも尋ねる場合はお願いできればと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。イヌのアドメまで追っているかというのはなかなか難しいのかなと思いますが、少なくとも今の2点、廣瀬先生からいただいた胆のうの過形成はイヌだけに起こるのかということ。あとは炎症があったかどうかで吉田先生の御指摘です。この2点は少なくともアドメはともかく聞いていただければと思います。これは追加要求ですね。

よろしければ(3)かと思います。(3)は29ページです。吉田先生から御追加をいただいております。1,500 ppm 投与群の雌雄の神経線維変性ということでございますけれども、ここに関しては御追加をいただければ、あるいは御説明をよろしくをお願いします。

○ 吉田副座長

申し上げます。この2年間の発がん性試験におきまして、1年は増えていないんですけれども、2年の試験のみで老齢ラットに非常に高発する神経根神経症と神経線維変性、坐骨神経の神経線維変性の発生頻度が増加しております。これは神経毒性というよりも、恐らくエージングの変化がより強く出たということだと思うのですが、毒性病理をやっている人は、これが並んであれば、神経根神経症が出たから坐骨神経の変化が出たのだなということがすぐわかるのですけれども、これだけの書き方だと、この剤の長期暴露によって末梢神経なりに2つの毒性変化が出るというようにとらえられるので、これは関連した変化ということで、神経根神経症の神経節の神経細胞がやられれば坐骨神経の神経線維がや

られるというのは当然のことなので、一連とした変化ということをしつこいようですが書いたというつもりです。生データまで確認しましたところ、すべて坐骨神経の神経線維変性が出ている固体は末梢神経の神経節の神経根神経症が重篤化している例でした。

29 ページの 7～10 行目、追加文をしたんですけれども、ここは生データを確認する前に書き込んだので、生データを確認いたしましたので、いずれも坐骨神経の神経線維の変性は、神経根神経症と関連するものであったというふうに一步突っ込んだ所見にしたいと思っていました。説明が長くなってしまったんですけれども、神経毒性による所見ではないということを書き込みたいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。神経毒性の所見ではないと。それでは、具体的な修文あるいはその確認に関しては、事務局と吉田先生とのやりとりの中でよろしくお願いいたします。

本項目ではもう一つありますね。これは 30 ページに事務局からのお問い合わせがあって、これは抄録と同様に毒性としていて、絶対重量の減少が見られるのに対して相対重量は増加している。これが抄録の 137 ページにあるという御指摘をいただいております。

それに対して、3 名の先生方から毒性所見であるという御回答をいただいておりますが、ここに関して何か御追加があればと思いますが、よろしいでしょうか。ここはクッパー細胞だとかいろいろな変化を伴っているということでしたね。ありがとうございます。

特にこの項に関して御追加がなければ。どうぞ。

○ 吉田副座長

29 ページ目の 19 行目と 20 行目の欄外なんですけれども、修文をいたしましたので、御説明します。

○ 小澤座長

すみません。よろしくお願いします。

○ 吉田副座長

事務局案ですと、自然発生性の組織変化によるデータを除いたとなると、こう書いてしまつとすべて自然発生の組織変化を除いたとなると、恐らく普通は 24 か月の試験だと何も重量は残らなくなるので、生データを含め見ました。そういたしましたらば、例えばこれは Fischer でやっておりますので、Fischer は LGL leukemia というナチュラルキラーセル由来のラットスペシフィックなんですけれども、その腫瘍が出たりして脾臓の大きさが非常に大きな個体があったりしますが、一方、申請者の方に都合の悪いデータであった

ときは省かれたのではないかといった色眼鏡もありましたので生データまで確認したところ、そうではなくて、明らかにそういった LGL の leukemia ですとか、副腎の場合は褐色細胞腫といって、年とともに出て 2 cm ぐらい大きくなるので、データをばらつかせるものですが、そういった明らかに数十倍大きいというものだけしか削除していませんので、むしろここに修文させていただきましたように、単核球性白血病、褐色細胞腫または間細胞。これは精巣ですけれども、精巣という言葉はその次に入っています。それで大きくなった個体の臓器だけを省きましたという意味で、欄外に注を加えさせていただきましたので、適正にちゃんと外れているということを確認いたしましたので、御報告します。

○ 小澤座長

どうも先生、ありがとうございました。申し訳ありません。飛ばしてしまいました。どうぞ。

○ 高橋評価専門官

先ほどの事務局の質問、肝比重量の増加、雄のところは書くことで OK いただいて、松本先生のコメントで雌についてもという部分を追加で御審議をいただければと思います。

○ 小澤座長

どうもすみません。これは雌も OK ですか。

○ 松本専門委員

と思います。

○ 小澤座長

ということのようでございます。ありがとうございます。

そうしますと、「(4) 18 カ月発がん性試験(マウス)」ということでございます。ここは泉先生から大動脈炎の所見ということでコメントをいただいてございます。ここの御説明をよろしくお願いします。

○ 泉専門委員

先ほど 90 日マウスで廣瀬先生が言われたように、心臓弁膜の病変がありますので、この原因が一体何なのかというのはきちっと記載してほしいなと思います。生データを見てもよくわかりませんでしたので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは生データを御覧になってうまく説明ができないということであれば、尋ねるしかないでしょうか。関連することがもう既に申請者からの追加要求になってございますので、このことも絡めてということになるかと思います。どうもあり

がとうございます。

ほかに御追加いただくようなことはございませんでしょうか。よろしければ、生殖発生毒性試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、31 ページから、まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。

結果は表 32 の方にございますが、体重増加抑制、肝臓、脾臓等への影響が認められております。児動物につきましても、体重増加抑制、胸腺の重量への影響が認められました。

1 点、事務局からの御質問でございますが、こちらの 200 ppm の F₁ 親、F₂ 児動物のところの所見で、肝絶対及び比重量増加は有意差がついているんですけども、申請者の方は病理検査で肝機能障害を示す所見がなかったということで、毒性学的有意差がないというふうに書いておりました。

しかしながら、こちらの調査会のルールで、絶対重量というか比重量を合わせた動いた場合には毒性とするというような御判断でございましたので、入れさせていただいた上で御質問させていただきました。長尾先生の方から影響としてよいということでコメントをいただいております。

無毒性量としましては、こちらに書かれました親の方は 50 ppm、児動物の方は 200 ppm が無毒性量となっております。

32 ページから「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。結果は表 32 の方です。母動物では体重増加抑制等、胎児では低体重に加えまして骨格変異が認められております。この骨格変異につきまして、長尾先生から 32 ページ、33 ページまで参考文献等も示していただいたコメントをいただいております。

34 ページ、「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらは表 34 のところにした所見、母動物では流産、体重増加抑制、児動物では低体重が認められましたので、母動物の無毒性量が 5 mg/kg 体重/日、胎児の方で 25 mg/kg 体重/日が無毒性量と判断しております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。まず(1)の2世代繁殖試験、ここは事務局の照会に対して、長尾先生から影響としてよろしいということでございますが、御追加あるいは御説明をいただければと思います。

○ 長尾専門委員

特段追加の説明はないんですが、やはり毒性影響は否定できないということと、これまでの評価の仕方ということを併せてこのように書きましたが、一般毒性の専門の先生の御意見も私としてはいただきたいなということで、この繁殖の方のコメントはこれ以上私から追加的な発言はないです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということでございますけれども、毒性の先生方、何か追加等がありましたらと思います。

どうぞ。

○ 吉田副座長

どの程度重量が上がっていたかということもあると思うのですが、一応今までこの調査会でのルールでは絶対と相対が両方上がったら毒性とするというようにしてきたルールであれば毒性ということだと思うんですが、どの程度の%かわかりますか。

○ 長尾専門委員

この肝重量ですか。

○ 吉田副座長

はい。

○ 松本専門委員

私はデータをいただいて調べたら 11.3%で、ただ見てみると、SD といつかばらつきもコントロールと処置群とどちらかが特別小さかったとか、そういうこともないし、この有意差を否定する根拠というんでしょうか、それが私は見当たらないと思っていました。長尾先生からこういう御意見があったから、では同じだなと思って実はメールを見ていたんです。すごく微妙ですね。

○ 吉田副座長

マージナルかもしれないけれども、採用ですか。

○ 小澤座長

否定する材料がなければマージナルであったとしてもこれはもうとらざるを得ないということでよろしいということでございますが、よろしいでしょうか。

そうしますと、(2) 発生毒性試験。ここは長尾先生、よろしくお願いします。

○ 長尾専門委員

発生毒性試験、これは催奇形性試験なんですけれども、胎児の骨格観察で腰肋骨とか頸肋骨が用量依存的に発現したということを示す剤というのはこれまで幾つかあって、昨年

の 9 月にも同じような用量依存的な増加が見られたという所見を示す剤はありました。

今回、同じように腰肋骨ですけれども、これがほぼ用量依存的にというのは、対照群で一番低く、最高用量群で一番高いということから、ほぼ用量依存的に増加しているんですけれども、今回、前回と違うところは、椎骨の数が合わせて増加しているという所見が最高用量群で見られています。

ということで、これをただ変異としてとらえ、変異が有意に増えたということで、奇形ではない、だから催奇形性はないというような報告書の書き方だったんですけれども、それはこの腰肋骨というのを 33 ページの一番上の辺り、人で見られる肋骨の変異として、腰肋骨とか頸肋骨というのがあるんですけれども、やはり健康影響との関連というものが幾つかの報告があります。

前回の昨年 9 月のときに私はそれをお示ししませんでしたけれども、それは 3 行目のところにもレビューとして挙げていますので、確かに人への健康影響としてそういう所見が出てきています。もう 1 点、親世代ではなく、次世代に及ぼす影響であるということも重要なことですので、その 2 つを合わせてみると、今回一般に骨格変異だと言われている腰肋骨というものを評価するときには慎重にしなければいけないということ。先ほども言いましたけれども、椎骨の数が合わせて増加しているという非常に変わった所見が得られていますので、やはり申請者はこれを単なる骨格変異としてとらえるのではなくて、毒性学的にどのような意義があるのかというものを示す責任はあるのではないかとということで、私の方からあまり考察はせず、まず申請者の考えを聞きたいということで、そこに ということ挙げております。

2 番目は、この骨格変異として申請者が言っている腰椎、胸椎の胸椎数変異、腰肋骨、これらの統計処理の仕方が果たして報告書で示されている方法が適切なのかどうかということも少し疑問がありましたので、その科学的な妥当性についても合わせて説明してほしいということで、あまりこちらからいろいろ細かいことを言わず、まず向こうの考えを述べていただきたいということで、参考文献というのは特に腰肋骨、頸肋骨あるいは腰椎数変異が毒性学的にどのような意義があるかということを示した文献です。

腰椎数変異というのは、ホメオボックス遺伝子と関係があるという報告が最近かなりたくさん出ていますので、考察をする上ではそういうことも加味して考察してほしいということで、幾つか文献を挙げています。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。もうこれはそのまま。

どうぞ。

○ 吉田副座長

1つ長尾先生に伺いたいんですが、抄録 193 ページを見ますと、先ほどの胎児の表を拝見すると対照群にも 40% 近くあるようなものなんですか。

○ 長尾専門委員

これは今回飼育状況とか実験の時期とか、系統とか、使用したラット、マウス系統とか、そういうものによってかなり違ってきます。ですので、背景データも併せて示しながら考察するのが一番かもしれませんが、いずれにしても 40%、50% というのは私の経験からは高いような気がします。

ですから、それだけ高いのにそういう統計手法を使うと有意差が出てしまうというような統計手法を使っているような気もする。だから、litter effect を考慮していないような統計手法ではないかという気もしましたので、質問の 2 番として挙げさせていただいた。

○ 吉田副座長

今の長尾先生のお話を受けて、過剰肋骨から仙椎前脊椎数 27 の有意差がついている辺りまでを見ると、もし動いているとすると、一番上の 80 mg/kg 体重/日というところ辺りなんでしょうか。

○ 長尾専門委員

そうです。

○ 吉田副座長

一体過剰肋骨という 5 mg/kg 体重/日で増えているように有意差はついていますけれども、そこが%にすると多いですけども、1回そこで次の 20 mg/kg 体重/日で下がりますね。また 80 mg/kg 体重/日はすべてが少しずつ上がっているように素人目には見えるので、これでもし効いているということが統計処理がちゃんとしているかどうかもあるでしょうけれども、ドーズレスポンスビリティがというよりも、どうも最高用量で上がっているような変化というように見てよろしいでしょうか。

○ 長尾専門委員

そうですけれども、こういう催奇形性とかというのは一番高いところで強く表れるというのはいいんですけども、低用量、中用量できれいに同じような形態的な変化が現れるかということ、必ずしもそういうわけではありませんので、先ほど私が言いましたように、対照群が一番低く、最高用量群が一番高い頻度というほぼ用量依存的な傾向を示すという

ことで、あまり真ん中のことはこの際考えなくてもいいかなと。

○ 小澤座長

ありがとうございます。真ん中のことを考えてしまったら、要するにこの試験では NOAEL がとれないということになってしまうわけですが、今の御意見ですと、異議があるのは 80 mg/kg 体重/日のところだと考えてよろしいと。これで事務局の御懸念は払しょくされるところがあると思いますが、いずれにしてもここはきちんと申請者に尋ねて、これに対する申請者の考え方というのを見させてもらってから食品健康影響評価のところなども文章を定めるということ。

どうぞ。

○ 吉田副座長

すみません。これは関係ないですが、今回、Wistar Hannover の GALAS を使っていましたね。随分前の農薬の剤で、フルベンジアミドというのでたしか眼の小眼球症が出たのが GALAS で、ほかの系統では出なかったような記憶もあるのですが、この系統のラットというのは、ここはクローズドだから伺ってもよろしいかもしれませんが、何か催奇形性試験を用いる場合、対照群がいつもより高いですねと先生方おっしゃったことも含めて、何かありますか。

○ 長尾専門委員

正直言って、この系統を使った試験というのはあまり広く行われていないと思うんです。幾つかの決まった施設だと思うので、私も情報は持っていないということです。

追加で発言したいんですけれども、話がずれてしまいますけれども、ラットの 32 ページの発生毒性試験で、これは昨年 9 月のときもそうでしたけれども、では実際催奇形性があったのか、なかったのかということで結論は書いていないんです。考察の総合評価とありますが、健康影響評価で述べてはいるんですけれども、やはりここで我々はどのように評価したのか。これは催奇形性試験ですから、催奇形性があったのか、なかったのか。あるいはあったのであれば、例えば「20 mg/kg 体重/日まででは催奇形性は認められなかった」とかというはっきりしたものを示すべきではないかとは思いますが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それはそうですね。そのようなことも含めて問いかけをしないといけないと思います。

どうぞ。

○ 吉田副座長

今、長尾先生は、この調査会としてどう考えるかということですね。

○ 長尾専門委員

そうです。前回の剤でも同じような表現がされていたので、これはそういう決まりなのかなと思ってしまったのであのときには発言しませんでした。今回もこのようになっていましたので、やはりそれぞれの試験で結論というのもおかしいんですけども、どう考えるかというのは、特に催奇形性試験であれば催奇形性に関してちゃんとした記述はしておくべきかなと。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると、例えばの話で恐縮ですが、本試験の 5 mg/kg 体重/日の過剰肋骨を毒性学的に意義は認めないというような判断をするとすれば、どのような言い回しをするということになりますでしょうか。

○ 長尾専門委員

報告書の方は、20 mg/kg 体重/日は催奇形性がないという記述をしているんです。ですから、その根拠をまず確かめたいなということで、ずるいんですけども、それをはっきりさせてからこちらの意見を言うのもいいかなという気がします。

○ 小澤座長

ありがとうございました。では、その辺はその対応でいきたいと思います。そうしますと、(3) のウサギの発生毒性試験に関してはいかがでしょうか。これはもうこれでよろしいでしょうか。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、どうもお待たせいたしました。遺伝毒性試験をよろしく願います。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、34 ページから「13. 遺伝毒性試験」でございます。結果はまず原体の方が 35 ページの表 35 に示してございます。Ames の染色体異常試験、小核試験で実施されておりまして、いずれも陰性でございました。根岸先生の方から、単位等を含め修文をいただきました。

8 行目から代謝物/分解物の M1、M14、混在物 2 種類について Ames 試験が実施されておりまして、すべて陰性の結果でございました。抄録のページがずれていたようで申し

訳ございません。先生の方から修正をいただいております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今の御説明ですが、根岸先生、大変お待たせいたしました。御追加等ございましたらよろしく願いいたします。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性はないということで問題なくて、あと修正させていただいたのは書き方のところだけでしたので、特に追加はありません。

34 ページの 17 行目なのですが、細胞の名前の後ろに括弧を入れていたと思うんですけども、そのように間にたしか細胞の名前が入っていたので、後ろに入れたんですけども、それでいいと思うので確認です。特にほかにありません。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。結論はテブフロキンに遺伝毒性はないものと考えられたという結論です。

本間先生、ごめんなさい。どうぞ。よろしくお願いします。

○ 本間専門委員

特にありません。

○ 小澤座長

ありがとうございました。大変失礼しました。それでは、どうしましょう。植物体内運命試験の前に休憩をとらせていただきたいと思うのですが、一通り追加資料要求を確認しますか。それから休憩をとるということにしますか。

小林先生、追加資料要求というのは。

○ 小林専門委員

追加資料要求はございません。

○ 小澤座長

それでは、先にそこをまとめさせていただいて、最後に暴露評価対象物質の関連で非常に植物体内運命試験が重要になるという。

7 ページから、追加資料要求というほどではないのですが、その他の重要な要求事項の中にまとめていただいて、細川先生のコメントをそのまま引用していただければと思います。

22 ページに飛ぶかと思いますが、どうぞ。

○ 吉田副座長

申し訳ありません。では、7 ページの細川先生のコメントは追加にはしないということですか。

○ 小澤座長

計算をするだけなので、要するに書き方の問題だけなんです。なしでもいいような気がするのですが、通例はどうしていましたか。

○ 高橋評価専門官

場合によっては、抄録修正事項的なことと追加資料要求という形に少し書き分けをして申請者の方をお願いするというような形をとっている場合もございます。

○ 小澤座長

そうすると、今回は抄録修正にはなりますね。そういった対応にしていだけますか。では、それをお願いいたします。

そういたしますと、22 ページの「10. 亜急性毒性試験」の項目からかと思えますけれども、これは膀胱粘膜の損傷に対する修復像というところではありますが、幾つかの議論をまとめさせていただくと、粘膜障害があって、結果として粘膜上皮過形成につながるのかという疑問。反応性増殖という点と出血やアポトーシスが何例出たのかということを明確に報告書並びに抄録に記すことということだったと思います。

25 ページ、90 日間亜急性毒性試験（マウス）は、心臓弁膜の炎症の発生機序はどういったことが考察してくださいということです。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

ここは3点あって、今、先生がおっしゃったことと、廣瀬先生お尋ねの血栓の形成がどうだったかということと、3つ目が18か月の発がん性のマウスで見られた動脈炎との関連でそのメカニズムということになると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうやってまとめていただくということで、3点ここは出てきます。ありがとうございます。今のところ NOAEL が変わるようなところはないですね。

気にしていたのが27ページのPLTに伴うことですが、ここはとらないことにしたので、ここは変動なしでよろしいですね。違いましたか。

どうぞ。

○ 松本専門委員

この 1 年間の試験のコントロールの値を雄、雌で全部見てみたんです。そうしますと、26 週だけが大体 5% ぐらい低いので、偶然同じ施設の垂急性のデータもあったのでそれも見たんですけれども、それに比べれば 1 割上低いということなんですけれども、有意差のあるものの取り扱いということで、そういう実験系だけ見て 5% ほど低かったからそれを否定してしまっているのかなというのが個人的には非常に怖い部分だと見ながら思ったんです。

ですから、109 という 9% の上昇でしたけれども、このデータを見る限りは 4% ぐらい高いのかな。ただ、有意差がついて、今ちょうど確認事項のことををされていましたが、この施設の血小板の 26 週の背景データを要求して慎重に対応した方がいいのではないかとふっと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。まさにエキスパートジャッジでしょう。では、今のことをちょうど順番としてはよろしいかと思うのですが、追加資料要求に加えていただいて、26 週の血小板の値の背景値を示してくださいということになるかと思います。それが出た上で NOAEL も含めて考え直すということになるかと思います。これは重要なので後々忘れないようにしないといけないかと思います。

28 ページは廣瀬先生からいただいたことと吉田先生からいただいたこと、2 点ございます。イヌの胆のうの過形成はイヌだけに起こっているが、その機序は何か。吉田先生は、その所見に炎症が伴っていたかどうか。この 2 つのことを追加資料要求するということになります。

もう発生毒性試験にあってよろしいでしょうか。30 ページのマウスは同じですね。これは 90 日間のマウスの垂急性のところを出したところに入れていたと思います。18 か月のマウスの発がん性試験で見られたというようなことを含めていただくということになると思います。

そうしますと、32～33 ページにかけて(2)の発生毒性試験(ラット)に関しては、長尾先生からコメントをいただいております。1 点、2 点、これを申請者に考えを尋ねるということになるかと思います。

先ほどの椎骨数の増加ということに関しては、ホメオボックス遺伝子というお話がありましたが、それも示していただいた文献の中にあるということでしたか。

○ 長尾専門委員

Hox 遺伝子に関する文献ここに入れてはおりません。 の両所見というのは、椎骨数と

腰肋骨の関連性についてディスカッションするときにはどうしてもそれが出てくると思いますので、あまりこちらからは提示しない。

○ 小澤座長

わかりました。では、そのように対応していただく。それを見せていただいて、こちらの審議結果も変わってくるかと思います。

追加資料要求事項はこれで一通り確認したと思いますが、36 ページの食品健康影響評価の修文をいただいたところの書きぶりです。25～28 行目のところ、ここは記憶の新しいうちに確認をさせていただければと思いますが、吉田先生、泉先生、毒性の先生方、この書きぶりでよろしいか御意見をいただきたいと思います。ほとんどの先生からいただいておりますか。どうでしょうか。一番最初の血液のところからいきますか。

そうすると、松本先生、溶血性貧血は要約に合わせて修正していただいたということですか。お願いします。

○ 松本専門委員

今まで貧血等と書いてあったと思うんですけども、この剤の場合は、血球にしても骨髓の造血亢進にしても脾臓にしても、ビリルビンの上昇にしても、溶血性貧血ということが非常に明らかなので、もし書いていいのならばこう書いた方が貧血の中身がわかってよるしいのではないかということ。

○ 小澤座長

ありがとうございました。先生方、よろしいですか。何か御異論は。いいですか。ありがとうございます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

今のところの書きぶりですけれども、血液に対する影響というのと脾臓に対する影響というのは結局溶血性貧血による影響であって、ほぼ原因としては一緒なわけなので、この書きぶりですけれども、「主に血液」というのを「造血系」にして、その後の括弧に「溶血性貧血、脾臓のうっ血及び髄外造血亢進等」とした方がわかりやすいのではないかなと思うんですけども、どうでしょうか。分けて書いた方がよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。いかがですか。

松本先生、今のところの後に脾臓、うっ血及び髄外造血亢進という記述があるということでございます。これは一緒にして造血系というくくりにしては。

- 松本専門委員

それで結構だと思います。

- 小澤座長

ありがとうございます。では、そのように修文ください。あとは吉田先生から胆道に直していただいたということでしょうか。「(イヌ粘膜上皮過形成)」と書いてあります。

- 高橋評価専門官

泉先生から。線がつながってしまって恐縮です。

- 小澤座長

ごめんなさい。これは泉先生からか。吉田先生からいただいたのは、うっ血及び髄外造血亢進なんですね。わかりました。

すみません。泉先生、胆道(イヌ粘膜上皮過形成)でよろしいですか。

- 泉専門委員

その前に肝臓のところに、イヌ胆外胆管粘膜上皮過形成は私が書いたわけではないんですが、肝臓と胆道を私は分けて書いていたんです。肝臓に関してはラットの重量増加等ありましたが、ラットの変異細胞株はこれでいいのかなと思ったんですが、イヌの胆のうを含む胆道系のことは健康影響として入れられていませんでしたので、胆のうも含めても胆道として括弧の中にあるイヌ粘膜上皮過形成というのを加えたんです。

- 吉田副座長

では、1つに。

- 小澤座長

どちらか1つに。

- 吉田副座長

胆道系ですね。

- 泉専門委員

肝臓と胆道、同じようなものですが、今回マウス、ラットの話とイヌで全く別個の所見が出ていますので、分けた方がいいかなと判断いたしました。

- 小澤座長

どうぞ。

- 吉田副座長

これは多分コメントが来てからになると思うのですが、できればマウスの心臓の変化も書くということにしたいと思います。一緒になるか別々の記載になるかは。

○ 小澤座長

確かにそうですね。ありがとうございます。とすると、そのこともメモに残していただいて、コメントを見て考えさせていただくということになるかと思いますので。ありがとうございます。

そのようなところでいいかと思いますが、ほかに先生方から御追加などよろしいでしょうか。それでしたら、休憩をとらせていただいて、4 時 5 分から植物体内運命試験から再開ということでもよろしくお願いします。

(休 憩)

○ 小澤座長

では、再開させていただきます。

先ほど植物体内運命試験からと申し上げたところだったのですが、小泉先生から御照会をいただいたことがありまして、毒性の先生方にお諮りしておきたいと存じます。何かと言いますと、行動です。先ほど 24 ページのところの議論で、前・後肢握力低下という議論が出ました。このところなのですが、体重増加抑制が出ていて、羸瘦になっているのだとすれば、握力というよりは筋力の低下ではないかという御指摘をいただいたところなのですが、このところは修文が必要であれば、そちらの方がふさわしければそのようにしたいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。御意見をいただければと思うのですが、よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 吉田副座長

体重がどの程度落ちているかということですが、抄録の 75 ページに、ラットでは体重の簡単な表がございます。そういたしますと、2,000 ppm、最高用量群ですと、対照群に比べて 15%、1 割以上落ちている。でも、羸瘦という体重減少という状態ではないので、増加抑制なのかなと思いますが、毒性として体重増加抑制がしっかりあるということは確かだと思います。

○ 小澤座長

こういうときの表現で、やはり握力低下と書くものなんでしょうか。

○ 吉田副座長

その握力低下がなぜ起きたかというのは今回わからないんです。そのほかの臓器にもい

っぱい毒性所見がありますから、羸瘦というがりにやせてという状態ではないと思うんですが、しっかり毒性が出ている最高用量群での所見だということを見ると、二次的なものの可能性だということについては異論ないです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 小泉委員長

病理学的に神経毒性ではないと吉田委員から言われているので、神経毒性であれば握力であっても納得できるかなと思ったので、神経毒性以外であれば、いわゆる汎用性であっても何であっても、体重増加抑制であってもそういうことよって起こるものであれば、単なる筋力低下かなと思いました。

○ 小澤座長

なるほど。どうぞ。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、先ほどの握力低下が神経毒性ではなく、筋力低下に加えれば私もより説明が納得していただけると思うので、それは加えていただきたいと思います。ありがとうございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そういったことで進めていただければと思います。事務局の方でフォローしていただく時間を取っていただいて。よろしいでしょうか。

では、植物体内運命試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、11 ページからでございます。まず水稻を用いた植物体内運命試験でございます。

小林先生の方から代謝物等の残留の多いもの、重要な点について追記をいただいております。結果としまして、親化合物が 14% 程度、代謝物 M が 28% 程度残っております。そのほかの代謝物について、水稻ではいずれも 8% 以下という形でございました。試験終了にしたがって抽出残渣が増えてくるという結果でございます。

12 ページ、トマトの試験でございますが、同じく重要な代謝物等の残留量について追記いただきました。トマトでは代謝物 M4、M8 といったものが多く認められております。こちらについては、先ほど水稻にあった M1 の方は 10% を切っているという結果でございました。ほうれんそうにつきましても、同じくそういった代謝物の情報を加えていただいたと

ころですが、こちらは主要代謝物が M2、M4 という形で 15% 程度検出されております。

ただ、いずれにしましても、13 ページの 11 行目からあるとおり、この代謝経路としては、まずテブフロキンが脱アセチル化して M1 を生成して、その後、酸化を受けていろいろな代謝物に変わってくる。最終的には結合性の残留物を形成するというような経路でございます。

17 行目から「3. 土壤中運命試験」でございます。まず「(1) 好氣的湛水土壤中運命試験」でございますが、全体の親化合物、代謝物の残留放射能の量は 14 ページの表 10 の方に示してございます。

結果としましては、テブフロキンは急速に M1 に分解され、その後、M1 が緩やかに消失していくというような結果でございます。最終的には土壤有機物に結合するか、腐植成分に親和した状態になると考えました。テブフロキンの半減期は 0.12 日、M1 の方が 327 日という結果でございます。

14 ページの 9 行目から「(2) 好氣的土壤代謝運命試験」でございます。こちらでも分解物として M1 が生成されて分解が緩やかであるという同じような結果でございました。半減期につきましても、親は非常に短く、M1 が長いという結果でございます。

26 行目から M1 を用いた嫌氣的土壤中運命試験が実施されております。結果でございますが、やはり分解が緩やかでございまして、嫌氣的土壤中での推定半減期 157 日という結果でございました。

15 ページの 8 行目から「(4) 土壤吸着性試験」の結果でございます。テブフロキン、土壤中分解が早いということで、通常の吸着係数が求められなかったということで、52 時間における値を吸着パラメータとしてというような値で算出されております。表 11 に示したような結果でございました。

同じく土壤吸着試験につきまして、M1 についても算出されております。こちらは通常の計算がされてございまして、表 12 に示したような吸着係数の結果でございました。

16 ページから「4. 水中運命試験」の結果でございます。「(1) 加水分解試験(緩衝液)」です。小林先生の方から一部修文をいただいておりますが、処理 30 日で pH4 ですとほとんど検出されない、pH9 でもほとんど検出されないという結果で、pH5、7 で 40~60% 程度残っているという結果でございました。それぞれの推定半減期は 3.3、21.3、40.6、0.6 日という結果でございます。

16 行目から水中光分解試験の結果でございます。緩衝液中でテブフロキンは経時的に減少して、主要代謝物として M14 が最大で 42% 程度出ております。M1 が 1.2% 認められま

した。

27 行目にありますが、分解プロファイルが若干緩衝液と田面水で違っているというようなことを記載してございます。最終的には CO₂まで分解されると考えられました。

それらの結果をまとめたものが 17 ページの表 13。半減期につきまして 14 の方にまとめさせていただきました。

水中光分解につきまして、分解物 M1 につきましても試験が実施されております。東京の春の太陽光に換算して、半減期が 8.1 時間という結果でございました。

20 行目から土壌残留試験でございます。こちらは修文いただいておりますが、結果は表 15 の方に書いてございますが、この半減期の計算がテブフロキンと M1 と M14 の合算値から求めた数字になっているんですけれども、そこをバックアップするような結果を 17 ページの 24 行目から先生の方に追加いただいております。

これはテブフロキンと M14 はほとんど散布直後から定量限界未満ということで、推定半減期を引っ張っているのは M1 というようなことになるかと思います。

18 ページの 6 行目から作物残留試験でございます。詳細の方は別紙 3 の方にまとめてございますが、テブフロキンはいずれも定量限界未満ということでございます。水稻を用いてテブフロキンと代謝物 M1、M2、それらの抱合体と M3、M4、M8 というものが分析対象となっております。テブフロキンそのものはすべて定量限界未満ということでございます。

代謝物の方が合算値で出ておりまして、可食部では玄米に 0.25 mg/kg、非可食部、主に稲わらでは 10.2 mg/kg というような量で認められました。

稲わらに残留しているということから、乳汁移行試験が実施されておりますが、試験の結果、乳汁への移行は認められなかったという結果でございます。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。11 ページから植物体内運命試験ですが、相当な箇所に関して、小林先生から御修文などをいただいております。御説明あるいは御追加いただければと思いますが、よろしくお願いいたします。

○ 小林専門委員

抄録の 377 ページに代謝関係の分解経路があるんです。その代謝のところでほとんどが M1 にいたり M4 にいたりというんですけれども、M1 というのは一番最初の AF02 というのがテブフロキンなんですけれども、そこからはすべての代謝経路を経由しているの

が多い。右の方に L (水中光分解) と書いてあるのが M14 にいく、光分解も M1 は生成しますけれども、直接いく M14 というのもあるということで、これはどこが違うかといえますと、最初のアセチルのところが取れています。メチルの付いた CO というところ。ピリジンの上のところ。ベンゼン環のとなりの上ところが切れているというのが M1 で、ほとんどのものに M1 が関与します。

水稻のところは、残留放射能が表 6 のところで玄米 0.616 mg/kg、この内訳として 12 ページの表 7 の玄米の 0.084 mg/kg から始まる、テブフロキン M1、M2 等の代謝物が加算されても大体トータル 0.035 mg/kg、それが同定された代謝物ということで、あとは抽出残渣のところ、これは改行になっていますけれども、改行しないで結構です。抽出残渣残留放射能はということに入っていて、その 35 日のところの玄米が 0.157 という数字なんです。その残りは大体 0.12 ぐらいあるんですけども、それが未同定ということで、その最初の未同定とトータル 0.31、M1 とか足したものはアセトンとソックスレーで抽出されてきたもの。その残りというのが 18 行目からあるところです。このところに少し追記させていただきました。

同様に、表だけではわかりづらいと思ひまして、トマトとほうれんそうにも追記させていただきました。水稻、トマト、ほうれんそう、それぞれ特徴がありまして、水稻は M1 がメインで、トマトは M4 がメイン。ほうれんそうは M2 と若干変わってきております。土壌の方はすべて M1 がメインです。湛水状態、好氣的な湛水状態と (2) の嫌氣的も M1 がメインで、それから M4 にいくということです。

土壌吸着性はこの表 11 の親化合物、それと 12 の分解物 M1 のところです。有機炭素含量に補正した親化合物の吸着係数ということも非常に高く 535 から標準値は 18,000 です。M1 の方も表 12 の埼玉が 234 と低いんですけども、大体 300、500 ぐらいから 1,157 ということで、非常に移動性というのは少ないという状況です。

加水分解の方は M1、それで水中光分解は M14 がメインだということです。土壌残留性はそこに追記したとおりで、これは玄米と稲わらの値がここに記載されていますが、散布している剤形は違うんですけども、そのとおりです。

あと、乳汁への移行性も認められなかったということです。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。私がフォローしきれなかったので教えていただいたのですが、11 ページの 14 行目から 0.616 mg/kg、以下ありますが、これは。

○ 小林専門委員

これは収穫期というのは 35 日のことなんですけれども、この表 6 の玄米と書いてあるところに 0.616 と。これは抄録も確認しています。これの内訳として抽出されているものと、18 行目に書いてある抽出残渣というのがある。抽出されているもののうち、同定されているのが表 7 のところなんです。それ以外のものが 0.1 強あるというので、合計で 0.616mg/kg。

○ 小澤座長

なるほど。そういうことですか。わかりました。ありがとうございます。

そうすると、0.12 と最初おっしゃっていたのは、0.616 に含まれているということですね。

○ 小林専門委員

そうです。未同定のものが 0.12 程度ある。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そうしますと、ほかには。

M1 というのは動物から始めていろんなところによく出てくる。むしろ植物体内ではメインではない作物もあるわけですね。

○ 小林専門委員

水稻はそうですけれども、ほかのはその先にいってしまっています。

○ 小澤座長

そうですね。わかりました。M1 というのは多分加水分解なんですけど、こういうのも光水中でできてしまうわけですね。水中ですから当然ですね。わかりました。

○ 小林専門委員

今回の方のメインは、抄録 p.377 の図で右の上にある M14 です。これは加水分解だったら M1 へいきます。

○ 小澤座長

なるほど。土壌では M1 と M14 ができると。水もあるでしょうしということなんですね。わかりました。どうもありがとうございました。その議論をした上で、最後に暴露評価対象物質、この御議論をさせていただければと思うのですが、これは 36 ページの食品健康影響評価のところですか。

○ 高橋評価専門官

37 の上からその関係の記載です。

○ 小澤座長

37 ページの上から 1～2 行目、主要代謝物はすべて動物体内で生成される化合物であったが、M1 はすべての植物体内運命試験で 10% TRR を超えて生成され、急性毒性試験においてテブフロキンの毒性と同程度であった。このようなことから暴露評価対象物質をテブフロキン及び代謝物 M1 と設定したということで結んでおりますが、小林先生、これよろしいでしょうか。水稻はいいんですが、トマトなどは違うのではないかという。

○ 小林専門委員

トマトは M4 なんです。

○ 小澤座長

トマトは M4 で、ほうれんそうは M2 と M4 かな。適用が水稻。

○ 高橋評価専門官

それと今後適用拡大があるので、それごとのときにまたうちに評価がくるので、そのときでもいいのかもしれないですけども、今回は水稻だけの適用で申請されています。

○ 小林専門委員

トマトだけだったらいいんですけども。

○ 高橋評価専門官

一応これは全部 10%、処理後の早い時期では M1 が結構高用量で出るんですけども、最終収穫というか、かなり経ってくるとそれぞれの作物でばらけてくる。

○ 小澤座長

そうすると、この書きぶりでいいのかな。

○ 小林専門委員

引っかかるのが、M14 ですね。光分解なので。ただ、実際の作物にはそんなに残留していませんから、これでいいのかしら。

○ 小澤座長

作物ではかっていないんですか。

○ 高橋評価専門官

M14 は 42 ページのところが作残試験の結果なんですけれども、はかっていないです。土壌だけ。

○ 小澤座長

水中光分解物だからということですか。

○ 高橋評価専門官

17 ページに小林先生から追記をいただきましたように、土壌中の残留性、M14 につきましてはすぐなくなっているようでございます。

○ 小林専門委員

そうですね。ただ、実際としては、トマトとか作物でも M14 が代謝で出ていないんです。M8 ぐらいなんです。だから、対象としなかった。多分、出ていないんだろと思うんです。とりあえず水稲だったら M1 でいいと思うんです。

○ 小澤座長

水稲だから M1 でいいのではないかな。今の 37 ページの書きぶりですけれども、M1 はすべての植物体内運命試験でというところを水稲と書き直すのかな。それでいいか。

○ 高橋評価専門官

はい。現段階では、第 1 版では。

○ 小澤座長

適用拡大があったらまたそこで考えることになると思う。

小林先生、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 小澤座長

では、そのようなことでよろしく願いいたします。そうしますと、今日は当然 ADI は求められませんし、追加資料要求事項も今確認しましたし、NOAEL について注意すべき点も押さえてありますので、本日の審議はこれで一通り終了でよろしいかと思いますが、ほかに何か先生方あるいは事務局から何かございますか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局から今後の予定等、御連絡いただければと思います。

○ 堀部課長補佐

今後のスケジュールの前に、幹事会にかけて御審議いただいた結果、資料 4 の方を簡単に御説明させていただきたいと思いますので、資料 4 を御覧いただければと思います。

前回の第 2 部会以降、幹事会としては平成 22 年 12 月 15 日に第 69 回の幹事会が行われて、各部会の方から検討を依頼することになった案件としまして 2 点ございました。その審議結果でございますけれども、1 つは評価第一部会から幹事会への検討ということで、要約の書き方の中で暴露評価対象物質の記述ぶりについて意見が提出されたところでございます。

要するに評価書の表現ぶりの統一ということでございましたけれども、これについまし

ては、上路先生を座長として今検討が進められております暴露評価対象物質WGの方で審議、検討していただいた上、また御報告いただくということで、とりあえず上路先生のWGにお願いするというので結論をつけられております。

もう一つは、評価第三部会の方からの案件でございます。先ほど来、表の書き方で随分御議論いただいているところでございますので、とりたててたくさん説明をするというよりは、むしろ吉田先生の方から補足があれば御説明いただいた方がよろしいかと思えますけれども、有意差のない毒性所見について、ルールとしてどういうふうに取り扱うのかということで、例えばエキスパートジャッジメントで、毒性と評価された場合には有意差がないものでも表中にも記載してはどうかということについての検討がなされました。

これにつきましては、表中には原則としては有意差がある毒性所見を記載するというところでございますけれども、有意差がない所見であっても評価部会の方で毒性と判断していただいた場合には表中に記載する。ただし、その場合にはアスタリスクを付けて欄外にその有意差がないというようなことを明示するという格好で、有意差のあるものと有意差のないものをはっきりさせた上、ジャッジメントの結果として表中にも残すということで現段階で結論が付けられて、本日の評価書のたたき台の中でもそのような処理でまとめていくという方向になろうかと思えます。

もし吉田先生、何か補足がございましたらお願いいたします。

○ 吉田副座長

一応、今までは有意差のないものは表外にするということでしたが、やはり実際具体的な表を見せていただいてブランクになってしまって、それがまた表外で文章で書き込むことによって非常にわかりにくいということを御説明したんですが、原則としては表の中は毒性としつつも、エキスパートジャッジでその部会でこれは明らかに毒性、今日のイヌの所見などはまさしくそうですが、そういうものについては表中に記載するということになりました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。事務局からは補足はよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そのほか、事務局から何か御連絡いただくことがあれば。

○ 堀部課長補佐

あとは今後の日程だけでございますので、もうこれでお話がよろしければ続けさせていただきます。

○ 小澤座長

先生方、閉会ということで連絡事項をしていただくということでよろしいでしょうか。
では、お願いします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。それでは、今後の開催日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は 2 月 15 日火曜日、午後の開催を予定しておりますので、
よろしくお願いいたします。

また、幹事会につきましては、2 月 1 日火曜日、午後の開催ということで予定させていただいておりますので、よろしくお願いいたします。

また、資料等につきましては追って御相談させていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。何かお気づきの点などでございませんようでしたら、本日の会議は終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。