

# 食 品 安 全 委 員 会    農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会    第 7 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年4月19日（火）      14：00～16：41

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（サフルフェナシル）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）

小澤座長、吉田専門委員、松本専門委員、泉専門委員、小林専門委員、  
根岸専門委員、本間専門委員

（他部会からの専門委員）

納屋専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、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、工藤係長、藤井係長

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      サフルフェナシル農薬評価書（案）（非公表）

資料3      サフルフェナシル論点整理ペーパー（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7回農薬専門調査会評価第二部会を開催させていただきます。

本日は、評価第二部会の先生方、7名に御出席をいただいております。

また、評価第三部会から納屋先生にも御出席をいただいております。よろしく願いいたします。

食品安全委員会からは、4名の先生方に御出席をいただいております。

それでは最初に、議事に入ります前に、事務局の異動を簡単に御紹介したいと思います。既に、メール等で御案内済みのことかとは存じますが、資料送付等を担当しておりました井川が4月1日付で異動になりまして、後任で後ろに座っております大田が着任しております。御紹介いたします。

○ 大田技官

大田と申します。今後とも、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行は小澤先生にお願いいたしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 小澤座長

よろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（サフルフェナシル）の食品健康影響評価についてでございます。評価部会で審議をお願いする剤、農薬は、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。本剤は、幹事会専門委員において事前調整をした結果、この評価第二部会で審議を行うことになりました。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賜りたいと思います。

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お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認させていただきます。

お手元に議事次第、それから本日の座席表、農薬専門調査会評価第二部会の専門委員の名簿に続きまして、資料1といたしまして、昨日現在での農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2といたしまして、本日御審議いただきますサフルフェナシル評価書（案）のたたき台、資料3といたしまして、論点整理ペーパー、それから資料4といたしまして、前回の本部会から幹事会に検討を依頼された案件に関します検討結果、そして、1枚紙で「サフルフェナシル追加資料」ということで右肩に枠囲みしておりますけれども、本日御欠席の長尾先生のほうから詳細なコメントをちょうだいいたしましたので、この部分のみ別紙でつけているところでございます。

不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

○ 小澤座長

よろしいでしょうか。

それでは、農薬（サフルフェナシル）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めまして、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 でございます。

まず、3 ページ、審議の経緯でございます。

2010 年、昨年 8 月に、インポートトレランス設定の要請がございました。同年 9 月に、厚生労働省より基準値設定に係る食品健康影響評価についての要請がございました。

それから、4 ページの要約ですけれども、こちらは最後の食品健康影響評価に合わせて、最終的に事務局のほうで修文させていただきたいと思います。

剤の概要でございます。5 ページから 6 ページでございますが、構造式は、ここの 6 に示したような形で、スルフォニルアミド系の除草剤でございます。作用機序としましては、プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼを抑制することによって殺草効果を示す除草剤でございます。日本において登録はございませんが、米国において登録されております。

今回は、穀類、豆類、ぶどう、それから畜産物等へのインポートトレランス設定の要請がございました。

それでは、7 ページから実際の試験のほうに入っていきたいと思います。

まず、動物体内運命試験でございます。

ラットを用いた血中濃度推移の試験でございます。結果は表 1 のほうにまとめてございますが、全用量群で、1 時間で  $C_{max}$  に達しております。それから、低用量群の雄の  $T_{1/2}$  ( $\alpha$  相) が 20.9 時間で少し長かったということで、この点に関しては、細川先生のほうからコメントをいただいておりますが、他の群では 4.9~9.1——一部、数字を直ささせていただいております——の半減期でございました。放射能の多くは、血漿に分布するというふうに考えられました。それから、AUC の比から考えますと、体内暴露量は雄で雌より多かったという結果でございます。

それで、27 行目から、細川先生からのコメントでございます。「腸肝循環のためだと思いますが、雄の 4 mg/kg 投与の半減期が 20 や 100 の投与群よりも長いという考察は必要なのではないかと思えます」というコメントをいただいております。

29 行目から、吸収率でございます。小澤先生、細川先生のほうから修文をいただいておりますが、実質、吸収率は 100% という結果でございました。それから、腸肝循環に関して、小澤先生のほうから修文いただいておりますが、30 時間以上経過後に胆汁中の放射能が上昇するという結果から、腸肝循環が示唆されたという修文をいただきました。

続きまして、8 ページ 7 行目から、分布でございます。結果としましては、ほとんど残留は認められなかったという結果でございますが、 $T_{max}$  時には肝臓、血漿等、それから血漿中濃度の 8 分の 1 になる時間でも、やはり肝臓、血漿等に高い分布が認められております。

続きまして、9 ページ、代謝物の同定・定量でございます。結果は表 3 に、9 から 10 ページにわたってまとめてございます。尿、胆汁中の主要放射成分は親化合物でございま

した。糞中では代謝物の H01 というもの、それから血漿、肝臓、腎臓、脂肪中でも、主要成分は親でございました。代謝経路としましては、17 行目から書いてございますウラシル環の脱メチル化、N-メチル-N-イソプロピル基の  $\text{NH}_2$  基への分解、ウラシル環が開裂したスルフォニルアミド化合物の生成であるというふうに考えられております。

それから、10 ページの最後のところから排泄、まず尿・糞中の排泄試験でございます。結果は、表 4 のほうに示してございますが、特にこの低用量の単回投与群のところでは、尿と糞の排泄割合が雄、雌で逆転しているという形で、雌は尿中の排泄が有為で、雄は糞中の排泄が有為というような特徴が見られております。反復投与による排泄率に差はないという結果でございました。

それから、11 行目から胆汁中排泄試験でございます。雄のほうの胆汁排泄率が、雌の二、三倍高いという結果でございます。

続きまして、21 行目からヤギの試験でございます。こちら、尿・糞中にかなりの部分が排泄されております。乳汁中の放射能は、投与三日後に定常値に達しておりまして、その割合としましては最大で 0.095%TRR というような残留の量でございました。それから、尿中排泄から推定した吸収率としましては、45%TRR 以上ということでございます。それから、乳汁・組織における主要成分は、親化合物でございました。そのほかに、代謝物としまして H10、それから H04、H01 といったものが認められておりますが、これらの代謝物はラットと同じという結果でございました。

それから、23 行目からニワトリの試験でございます。こちら、排泄物中に多くのものが排泄されております。卵の残留放射能は、最大で  $0.017 \mu\text{g/g}$  という量でございました。定常状態には 6 日で達して、蓄積性はないという結果でございます。認められた代謝物としましては、ニワトリ、それからヤギ、ニワトリにおける代謝経路はヤギと同じということで、ラットとも同様ということでございます。

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。動物代謝は、特に特筆するようなことはないと思います。細かいところを、幾つか修文などをさせていただきましたけれども、特に大きな問題はないと思います。

すみません。書きぶりで、ちょっと今、気がついてしまって申しわけないのですが、9 ページの 18 行目の代謝経路の要約なのですが、N-メチル-N-イソプロピル基の、ここだけ殊さらに「 $\text{NH}_2$ 」と書いてあるのは何か変だなと思って抄録を見直したら、抄録にこういうふうに「 $\text{NH}_2$ 」と書いてあるのですけれども、評価書（案）たたき台、本委員会の審議を通した文書ですから、「アミノ基」と片仮名で書いたらどうですか。そうしておいてください。そうしていけない理由も、特にありません。

特徴は、先ほど御説明いただいたように、腸肝循環もある剤ということで、細川先生から腸肝循環ということ踏まえて、これは低用量投与群の半減期が中用量、高用量群より

も長いということを指摘していただきました。私も、細川先生と同感でございます。今後の毒性を含めて総合的な議論の結果どうなるかということを見てから、申請者にこのことを聞いて考察しろと言うかどうか、そういうことも考えてみたいということでございます。

動物代謝に関しては以上ですが、何か先生方から御質問等があればと思いますが、よろしいでしょうか。

では、そうしましたら、植物体内運命試験から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、13 ページからでございます。この項目は、小林先生のほうから修文をいただいております。

まず、とうもろこしを用いた試験でございますが、土壌処理と茎葉処理で試験がされております。主要成分は、H34 というものが認められました。穀粒中で H34 が 2.0%TRR というような残留量でございます。そのほか、茎葉では H09、それから H10 といったものも認められております。親化合物も、検出量は非常に低く、0.7%TRR という結果でございました。それからウラシル基の標識体のほうでは、主要代謝成分としまして H29 というものが認められておりまして、穀粒中でその割合が 30.5%TRR という結果でございました。それから、すべての試料でウラシル標識のほうがフェニル標識のものより残留量が高いという結果なのですが、この理由としまして土壌で生成された H29、これは修文いただきまして（トリフルオロ酢酸）でございますが、又は前駆物質が植物へ取り込まれることによると考えられたという考察がされております。とうもろこしにおける代謝は、この 29 行目から示したような経路でございました。放射能分布の詳細は、次ページの表 6 のほうでございます。

続きまして、14 ページ、3 行目から大豆の試験でございます。こちらは、フェニル標識の子実の主要成分 H10 と、分離しなかったということで H10/H36 というものが 14.5%TRR 認められております。それから親化合物は、大豆につきましても非常に低い、最大で 0.011 mg/kg という結果でございました。それから、ウラシル標識のほうでは、主要成分 H29 ということで、とうもろこしと同じでございます。子実中の割合としましては、65.4%TRR という結果でございます。代謝経路は、21 行目から示したような経路というふうに推定されております。

それから、15 ページの 5 行目から、大豆の枯凋剤使用ということで、成熟期に地上部を枯らして収穫をしやすくするために使うような使い方を想定した代謝試験でございます。主要代謝物として、H02、H11、H01 といったものが認められております。それからこの使い方の場合、親化合物も最大で 76.4%TRR 認められております。代謝経路としましては、15 行目から示したとおりでございますが、この使用方法ですと H03 というものの生成が見られるようでございます。

それから、16 ページからトマトの試験でございます。フェニル標識のものでございますが、果実中には微量の親化合物と、ここは一部修文いただいておりますが、主としてフ

ルクトースが最大で 52.9%TRR 認められております。ウラシル標識のものは、他の作物と同じく H29 が主要成分で、最大で 82.2%TRR、認められております。主要代謝経路としましては、16 行目から示したような経路でございました。

それから、土壤中運命試験、それから次の 17 ページ、水中運命試験、土壤残留試験につきましては、海外の資料ということもございまして、今回の資料に添付されておりませんでした。

それから、7 行目から作物残留試験の結果でございます。詳細は別紙 3 のほうにまとめてございますが、最大値としましては、親化合物が、ヒマワリの種で 0.5 mg/kg、H11 が、同じくヒマワリの種で 0.33 mg/kg、それから H35 も、同じくヒマワリの種で 0.06 mg/kg 認められたというのが最大値でございました。そのほか、別紙 3 を見ていただくとわかるとおり、ほとんどのもので定量限界以下というような作残の結果でございます。

それから、17 ページ 17 行目から、畜産物の残留試験でございます。結果、18 ページの表 10 のほうにまとめてございますが、乳汁、それからスキムミルク、クリーム等のサフルフェナシルは定量限界未満でございました。それから、肝臓、腎臓中に幾らか、最大で  $0.8 \mu\text{g/g}$ 、高用量になりますと  $3.49 \mu\text{g/g}$  といった残留が認められておりますが、投与終了後は速やかに減少したという結果でございました。

ここまで以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

植物体内運命試験、たたき台 13 ページからということでございますが、小林先生に相当箇所、修文をいただいております。この場で御確認をというのもちょっと大変かと思うのですが、特に気がつかったところなどがございましたら、ぜひ御意見をいただきたく思うのですが。

○ 小林専門委員

私のほうとしましては、この書き方の云々は、前へ出そうと括弧内で全体を区切ろうと、動物代謝のほうも踏まえて何か統一してくだされれば結構です。評価書なので、全部が同じ方法で記載していただければいいと思います。

それで、代謝のほうの 107 ページを御覧いただきまして、その代謝経路ですけども、H29 というのはトリフルオロ酢酸で、一番左端にあるものなのです。それが、このウラシル環という N を 2 つ持っている環がありますが、そこから切れたものなのですけれども、それが非常にたくさん出てくるという、1 つ特色があります。それで、動物代謝と違うところは、動物は、ラットでは H01 が主代謝物なのです。ヤギのほうでは、かわりがあるのはミルクと、それからニワトリの卵だと思うのです。そちらは、いずれも M10 というのが出ているのですけれども、この代謝の経路では一番右下のところに M10 というのがございます。でも、植物のほうでは、それはあまり出ておりませんで、唯一出たのが大豆の子実で、先ほど事務局の御説明で H10 と H36 という、その上のところにあ

るものですが、右の 3 個の構造式のある真ん中の H36、それとが液クロで分離ができていないで、その含量として出されているのが少々あるということで、それが 1 つと、それから 1 番は、トマトなどで糖が出てきているのですね。それが、主としてフルクトースである。親化合物がいろいろ代謝を受けて分解して、それがフルクトースとくつつくのか、それになるのかという形で、同定はフルクトースとして同定されているということが特色です。

そのほかのところは、後で問題になると思うのですが、H35 と H11 という、ちょうど真ん中辺のところにあるのが H11、それから左のところにあるのが H35 なのです。その 2 つが問題になるのですが、それは動物のほうのミルクとか何かには出ておりません。そこが特色です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

先ほどの事務局の説明で、大豆の代謝物、N-脱イソプロピル化による H03 の生成というのが、ちょうど今、代謝の 107 ページで、「この使い方では」という前置きつきで、この H03 が出るのだという御説明だったのですが、これはどういうことなのか。

○ 小林専門委員

これは、一番右に窒素があるところ、スルホンがある右のところのイソプロピル基が外れたのが H03 なのです。あとは、もう一つのほうはメチル基が外れていくというのが H01 になって、これが動物代謝で出てくるほうなのですが、そういうルートなので、H03 は、この大豆の枯凋剤使用のときだけ出ているのです。それも葉と、それからさやです。大豆のこの枯凋剤使用の時だけ、茎葉処理していて、ほかのは土壌処理なのです。トマトだろうと、とうもろこしだろうと、それから大豆でも、ほかのものはみんな土壌処理しているのですが、これだけは茎葉処理をしているので、その違いが出てきているのではないかと思ったのです。

○ 小澤座長

わかりました。どうもありがとうございました。明確になりました。

あとは、生体成分というのは、御説明を 16 ページの真ん中あたりのボックスに加えていただいたとおりで、恐らく小さな炭素鎖フラグメントが取り込まれるということで。

○ 小林専門委員

ええ、そういうことです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、先生方、何か植物体内運命試験等で御質問等があればと思いますが、よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

それでは、一般薬理試験から先を進めていただければと思います。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、18 ページからでございます。

一般薬理試験は、特に今回、提出されておられません。

急性毒性試験でございますが、表 11 のとおり、いずれも弱い結果でございました。

次ページ、19 ページから、急性神経毒性試験でございます。一部、松本先生から修文いただいておりますが、神経毒性関係の所見は認められておりません。自発運動量の測定において少し影響が認められましたが、軽度な一時的全身毒性を反映しているものと考えられました。

以上から、神経毒性は認められなかったという結果でございます。

刺激性・皮膚感作性に関しましては、目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。それから、皮膚感作性につきましては、陰性の結果でございました。

短期毒性は以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

今の御説明に関して、何かご意見、あるいは御追加などはございませんでしょうか。よろしいですか。

では、よろしければ先に。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、19 ページから、亜急性毒性試験でございます。

まず、松本先生からいただきました血液の所見に関するコメントを、最初のところにまとめさせていただきます。

○ 小澤座長

すみません。1 つ、私、飛ばしてしまいました。

先ほど説明いただいた 19 ページの (2) の松本先生から御修文いただいたところがありますけれども、これはこれでよろしいですか。あるいは、何かご追加は。

○ 松本専門委員

いえ、「おいて」が 2 回出てくるので、ちょっといじらせてもらっただけです。

○ 小澤座長

なるほど。すみません。ありがとうございます。

特に御追加などはよろしいですか。

すみません。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、亜急性毒性試験でございます。

松本先生のコメントは、後ほど先生のほうから御解説いただいたほうがよろしいかとも思いますので、私のほうの説明は割愛させていただきます。

試験のほうでございますが、20 ページの 2 行目から、ラットを用いた 90 日間亜急性

毒性試験でございます。結果は、表 13 のほうにまとめてございます。松本先生、吉田先生、泉先生から修文をいただきました。一部、死亡例が認められております。そのほかの所見としましては、貧血の所見が認められました。無毒性量としましては、雌雄とも 150 ppm という結果でございます。

それから、21 ページのところを、まず泉先生から、この脾臓の腫大という所見を削除ということでいただきましたので、21 ページの表の左上のところの中ほどの「脾腫大」を削除しております。

それから、吉田先生からのコメントで、網状赤血球数の増加は、有意差はないのですけれども、毒性としたほうがよいということを受けまして、雄につきましては 20 ページの 1,350 ppm のところに追加いたしております。雌につきましても、同じ用量に追加いたしました。

それから 3 行目から、事務局のほうで事前にこの肝重量について、すみません、450 ppm の雌と書いているのですが、こちらは間違いなのですけれども、1,350 ppm で認められた肝比重量の増加について、毒性ととるかどうかの御検討を依頼しておりました。それで、吉田先生から、前段は鉄の沈着の話なのですが、後段のところ肝重量増加を毒性所見としてとるほうがよいということでコメントをいただきましたので、20 ページの 1,350 ppm の雌の一番下のところ、「肝比重量増加」を追加させていただきました。それから、吉田先生から鉄沈着に関するコメントをいただいております、こちらについても投与の影響と考えるということのコメントをいただいております。

それから、5 行目から 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。結果は、22 ページ、表 15 のほうでございますが、ラットと同じく貧血の所見、それから肝臓への影響等が認められております。無毒性量としましては、後ほどこの MCV、MCH の減少のとり方によって、少し雄のほうの無毒性量変更がある可能性がございます。雌につきましては、50 ppm ということでございました。

こちらの MCV、MCH のとり方について、事務局より事前に御検討をお願いしておりました。松本先生のほうから、この減少の程度等を含めた形でコメントをいただいております。吉田先生につきましては、15 ppm に合わせて 50 ppm のほうのとり方についてもコメントをいただいております。

続きまして、23 ページの 2 行目から、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験でございます。結果は、表 16 のほうにまとめてございます。

すみません。ちょっと前のほう、ラットのところで説明すべきであったのですけれども、今回認められています貧血の所見につきましては、「小球性低色素性貧血」という言葉で統一したほうがよいというコメントをいただきましたので、後ほど関連する箇所を事務局のほうでまた修文させていただきたいと思っております。

イヌにつきましても、貧血の症状、それから肝臓等への影響が認められたということで、無毒性量としましては雌雄とも 10 mg/kg 体重/日ということでございました。

それから、16 行目から、ラットを用いた亜急性神経毒性試験の結果でございます。24 ページ、表 18 でございます。一部修文いただいておりますが、こちらにも神経に関する所見は認められておりません。貧血の所見が認められましたので、無毒性量としましては、雄で 50 ppm、雌で 250 ppm という結果でございました。こちらにつきましても、血液の所見の減少の程度で、毒性の判断に関して、松本先生のほうからコメントをいただいております。

それから、15 行目から、亜急性経皮毒性試験でございます。最高用量でヘモグロビンの減少が、雄で認められております。それから、雌のほうではウロビリノーゲンの増加が認められたということで、雄のほうで 300 mg/kg、雌で 100 mg/kg という無毒性量でございました。

それから、このウロビリノーゲンのとり方につきまして、事務局より事前に御検討を依頼しております。松本先生、吉田先生のほうから、このままでよいということで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。

亜急性は、幾つかポイントがありますが、目につくところはやはり血液ということで、順番からいっても、松本先生にコメントを幾つかいただいております。松本先生から御説明をよろしくお願いいたします。

○ 松本専門委員

少しだけ、この剤の特徴をまず説明させていただこうと思います。

先ほど事務局から御説明がありましたけれども、プロトポルフィリノーゲンIXオキシダーゼの抑制があるということで、ポルフィリンの生合成を抑制するという作用があります。それで、ヘモグロビンのもとですけれども、ヘム合成の 7 番目に関係する酸化還元酵素で、プロトポルフィリンに鉄が挿入されてヘムになるのですけれども、その辺が影響を受けるということになります。それで、ヘモグロビン合成に異常がありますので、後で出てきますけれども、小型の赤血球になるのですけれども、普通、非常に高い用量にならない限り、赤血球の数には変化はないのですね。つまり、赤血球の産生というのは、ある程度の用量までは変わらない。それが、この剤の血液の一つの特徴になると思います。

それで、そういうことをちょっと考えながらデータを見ていったのですけれども、メールにも書かせていただきましたけれども、非常に悩ましい数字が次から次に出てきて、私自身もだいぶ時間をかけて、これは何度も見直したつもりです。それと、メールに書きましたように、ある数字を出してしまいますと、何かそれがもう本当にひとり歩きするのがちょっと気になりつつ、実は 5%と一番最初に書いてしまったものですから、結果的にまた吉田先生に、「これはどうするの?」というような修文をいただく結果になってしまいましたけれども、ただ、この剤は、動物種を問わずすべて見ますと、血液系ですけれど

も、非常に用量相関性というのがはっきりしているという点をとらえまして、このメールにあります、一応 5%ぐらい、数%、5%以上はこの剤の影響というふうに見たらよいと思いましたが、1~2%という非常に微妙な変化のところですけども、それは測定機器の許容誤差範囲に当たるので、ここは一応、毒性としなくてもよいのではないかな。

それで、では、その中間はどうするかということで、3~4%程度の変化のところですけども、ここはこの剤をちょっと外れますと、今までもケース・バイ・ケースで判断してきたところではないかと思います。ただ、この剤の場合は、一番最初に言いましたとおり、非常に用量相関性が本当にきっちりしている部分があって、有意差がもし 3~4%でもあるのであれば、毒性としたほうがよいのではないかな。そういうふうに、これは全くの独断、個人的な判断ですけども、この剤についてはそう判断して、改めて動物種をいろいろ超えて見ても、試験研全体でぶれがあまりない基準で結果的に評価できたことになるのではないかなというのが私の率直な感想なのです。

ただ、そこの最後にかきましたけれども、今までも 2%前後の変化の有意差を毒性としたようなこともあったことをちょっと思い出したものですから、その辺は毒性の先生方でどうお考えになるかという点はちょっと残っているのですけれども、私としては、もう 2%はすばっと切ったほうがよいのかなと思いました。そういうことをもとに、表を修文させていただきました。

それと、ついでにちょっとお話ししてしまいますと、吉田先生から網状赤血球の増加の提案がありましたけれども、これはもうこのとおりに書くのが、私も適切だと思います。ちょっと CD のデータを見切れていませんでしたので、指摘が抜けていました。

#### ○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今の松本先生の御提案ですが、これを受けて、先生方、いろいろ見ていただいているかと思うのですが、どうでしょう、何かご意見をお持ちの先生からぜひ、と思いますけれども。

その前に、用語の問題で、20 ページの 16 行目、小球性低色素性貧血という用語が何カ所か、たしか複数箇所あると思うのですけれども、ここに関しては統一を図ったほうがよいのではないかなという気もいたします。私も、この用語については全くよくわからないので、まず松本先生、何かこの小球性低色素性貧血という言葉の使い方に関して御意見があればと思うのですが、その次に、吉田先生からも御意見をいただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

#### ○ 松本専門委員

この言葉は、貧血を形態的にといいますか、イメージとしてわかりやすく説明するのに非常に適した言葉だと思うのです。それが、ヘモグロビンが減って、ヘマトクリットも減って、MCV も減ってという、ここでもうすべてがあらわされているのですね。

ただ、これが全部そろっている場合はよいのですけれども、ヘモグロビンだけ有意差があったとか、中にはちょっとそういうところも出てきたりもする。変化の全体像としては、もうこの言葉ですべて言えていると思うのですね。だから、そういう意味では、置きかえても構わないかなとは思いますが、その辺はどう皆さんがお考えになるかという。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうお考えかという問いかけをいただいたので、では、吉田先生。

○ 吉田副座長

この剤において、我々がラッキーなのは、松本先生がいらっしゃるので非常に評価しやすいというのでありがたいと思っているのですが、私も松本先生の御意見に賛成で、やはり明らかにこれが小球性低色素性貧血だという、いわゆるサジェスションがそろっているときは記載して、そうでないときは、あえて丸める必要はないのではないかというように思っています。

ただ、この剤が、プロトポルフィリンの生合成阻害ということで鉄がくつつくところを阻害するということが、非常に毒性のメカニズムと出てきた結果が一致していて、きれいな毒性と言ったら変なのですけれども、ややこしくないなと思っているので、このまず用語の表現については、松本先生の案に賛成です。

また、パーセントで御提示いただいたことにつきましても、もちろんケース・バイ・ケースのところはあると思うのですが、本剤については統一した見解で評価するということで、松本先生の御提案を支持したいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

松本先生も強調していらっしゃいましたけれども、用量相関性がはっきりしていて、ある意味、そういう点での評価というか、判断はしやすいという言い方がいいかどうかかわからないのですが、そういう剤でもあります。剤を超えてという統一的な判断基準をつくるというのは、これはもうほぼ無意味に近いというか、できないでありましょうということで、本剤に関しては、今、松本先生が総括していただいたような形でいいのかなと。2%に関しては、実験上の条件から毒性を保証するのはちょっと難しいというようなスタンスなのかなと。さらにまた別の所見があれば、取り入れるというようなことなのかなと思うのですが、大体そのような判断でよさそうだなということなのですから、今のお二方以外の先生方から、何かこの点に関して御意見があればと思いますが、よろしいでしょうか。

泉先生、何か御意見があれば。

○ 泉専門委員

意見というより、1~2%でも、僕は有意差がとにかくあると書いてあれば、それを信頼するしかないのかなというふうに判断して、それを結局どうするかというのは、自分で

判断できなかったですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

小球性低色素性貧血の診断名のことですけれども、これはいきなりここに出てくると、どうしてこういう貧血の診断名があるのか、我々はわかるのですけれども、よく理解していない方だと、この毒性所見のところにもこの言葉が書いていないので、何でこれがここに出てきたのかというのが理解できない場合があると思うのですよね。

ですから、例えば表の雌の 1,350 ppm で、ヘモグロビン等が減少しているというところがありますね。そこに「小球性低色素性貧血」とするか、あるいは 17 行目のところに、ヘモグロビン等が減少しているということが書いてありますので、その後に「小球性低色素性貧血」とするか、そういうふうに説明したほうがよいのではないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、むしろ表に書くよりも、例えば最初に出てくるラットの 16 行目において、「かくかくしかじかは小球性低色素性貧血の特徴であるこれこれが認められたので」と最初を書いて、次からは、そのヘモグロビン云々は外させていただくというのはいかがでしょうか。松本先生の御意見を。

○ 小澤座長

いかがですか、松本先生。

○ 松本専門委員

いや、それで結構だと思いますけれども。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

素人ながら、廣瀬先生のおっしゃることも、非常に素人だけによくわかるという気がいたしますので、どうしても私などが見ても、形態、絵が浮かばないというか、そういう気持ちになりますので、例えばヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH の減少ということを並べていただいて、それに小球性低色素性貧血という形態をあらわす用語を付加していただくといったやり方がよろしいのかなと思います。

吉田先生、そういう理解でよろしいですね。

○ 吉田副座長

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、そのような対処で進めていただければと思います。

それでは、この部分はそのくらいの議論でよろしいでしょうか。

○ 松本専門委員

今、泉先生から 2%の話がちょっとあったので、1 点だけ追加させていただくと、私がマウスの実験を例に出したのは、この表が幾つかある中で、これをとると用量が上がる、下がるという部分は、マウスだけだったのですね。それで、マウスのところで 2%ぐらいのが、実は一番下の用量であるのですけれども、そのマウスの実験は、メールにもちよつと書かせていただいたとおり、実験条件とかいろいろなところを見て、それを毒性とするのはちょっと厳しい部分があるのではないかというのが、そのコメントの趣旨のつもりでした。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。ちょっと私が省略し過ぎてしまったのかもしれませんが。「マウス亜急性の試験では」というところが書かれていて、それにかかって 1~2%の差を毒性と保証するのは難しいと御判断いただいたということが、限定的に書かれているということでございますね。すみません。ありがとうございました。

○ 吉田副座長

そういたしますと、先ほどの松本先生の基準をとらせてもらおうと、きれいな用量相関性があるので、50 ppm はとりあえず毒性ととるということでよろしいのではないかと。やはり 99%の MCV と MCH の低下は、特にヘモグロビンや、これはもともと計算値ですから、例えばヘモグロビン、ヘマトクリットが下がっているところから 10 分の 1 というかなりの開きもありますので、私は、15 ppm についてはとらなくてもよいのではないかと。ところが、50 ppm は 3~4%という基準に入ってくるので、私は、これはいいのかなと最初、思ってしまったのですけれども、松本先生の意見に賛成するとなると、ここは 50 ppm の雄マウスは、影響としてとってもよいのかなというように思います。

以上です。

○ 松本専門委員

いや、それでよいので、吉田先生には私が最初に 5%という数字だけを出してしまったものですから、それを受けて判断されたのがもう一カ所、出てくるのですけれども、それはもうその表を直したとおりということで、御理解いただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今の御議論は、評価書（案）たたき台でいうと、22 ページの表 15 の部分ですね。

○ 吉田副座長

そうですね。15 です。

○ 小澤座長

そうすると、これは今、お手元にある案でよろしいわけですね。15 ppm の雄は削除。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 吉田副座長

でも、泉先生がおっしゃったように、確かに 15 ppm でも 1%の有意差があるので、これは軽度であると理由をつけてとらなかったと、委員会判断ということを書いたほうがよいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

確かに、おっしゃるとおりですね。有意差がついているわけなので、ここはどうしましょう、私の座長判断みたいな、そういうのをしているはいけませんが、松本先生がメールで書いてくださった 19 ページのボックスの中にある、「機器の測定精度（限界）を例に出しましたが、マウス亜急性の試験では実験上の条件からも 1～2%の差を毒性と保証するのは難しい」というような要旨を考慮して、委員会として判断したというような書き方をしているのかなと思うのですが、よろしいでしょうか。

泉先生からは、特にこの 2%の有意差があればとるべきだという御意見をいただいたので。

○ 泉専門委員

理由を書いておけばよいし、時と場合によって、その判断というのは分かれざるを得ないなとも思うのですけれども、ちょっと何とも……。

○ 小澤座長

ありがとうございます。機器の測定精度というか、測定条件というのは、やはりまさにエキスパートジャッジの根幹をなすことでしょうし、各先生方の実験的研究などの経験を踏まえてこういう御意見をいただけるということなので、ぜひともこういう理由づけを採用させていただきたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか、松本先生。

○ 松本専門委員

（うなずく）

○ 小澤座長

ありがとうございます。

では、具体的な細かい文案などは、各先生方と事務局とでちょっと詰めていただいて、そんなに難しいことではないと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 前田評価調整官

1点、確認させていただいてよろしいでしょうか。

22 ページの表 15 の雌のほうなのですが、こちらの 150 ppm の所見で MCV と MCH 減少というのが入っているのですが、これは抄録毒性の 33 ページを見ますと、これも 1%、2%の減なのですが、その理解としては、ヘモグロビンとヘマトクリットと 4 つセットで下がっている。そういうところで、ここは毒性ととると。それで、先ほどの

MCV、MCH だけが 1%、2%の減だったというところについては、それら 1~2%だけでは毒性ととらない。だから、1~2%という数字だけでなく、それがデータセットとして下がっているかどうかという点に着目した評価というふうに解釈してもよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に重要なポイントだと思いますけれども、どうでしょうか。これは、ぜひ専門委員からお答えをいただきたいと思うのですけれども、松本先生、いかがでしょうか、今の疑義に対しまして。

○ 松本専門委員

今の御指摘は、33 ページなのですけれども、MCV が 98%で、MCH が 99%というところだと思うのです。それで、私はそういう数字を出してしまったので、MCV と MCH を消せばどうかというふうに思います。

○ 小澤座長

雌に関してはですね。

○ 松本専門委員

はい。そのほうがすっきりするかなと。

○ 小澤座長

それは、私も一貫性があると思いますけれども、よろしいですか。

非常に当を得た御指摘だろうと思いますし、ありがとうございました。

では、そのように、MCV と MCH の 2 項目の減少、150 ppm 以上の雌の欄、ここについては今の 2 項目、MCV と MCH を削除してしまうということで……。

○ 高橋評価専門官

先生、削除して、雌の 450 ppm のところは 96%、97%なので、1 個、上に上がるという形でよろしいですか。

○ 松本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

そうですね、はい。MCV と MCH に関してはそういう扱いになりますね。

ありがとうございました。なかなか……。

○ 廣瀬委員

何かちょっと、大丈夫かなという気がするのです。というのは、今までやはり有意差があるということを一番のポイントで評価してきているわけですね。この場合は、有意差はあるのだけれども、その 1%、2%の差というのは測定の誤差範囲だということでやっているわけですが、これはこの剤だけでそういう評価をしてしまうのがよいのか、あるいはほかの剤でも、恐らく同じようなことがあると思うのですけれども、そういう場合と、やはりある程度、整合性をとったほうがよいという気もするのですよね。だから、

この辺は以前の評価も勘案して、ちょっと慎重にしたらどうかという気持ちはあるのですけれども、どうなのでしょう。

○ 吉田副座長

多分、数%のヘマトクリットとかヘモグロビンは、結構、変化ではないとしてきたところもあるので、むしろ今回は厳し目かなというように私は思っています。前も申し上げたように、MCV や MCH は計算値ですから、計算値で出てしまう。例えば血液生化学でも、SD が小さければ同じような数字でも、それは変化とはしてこなかったもので、例えば 1% 下がったぐらいは……

○ 廣瀬委員

しているのもあるのですよね。例えば、MCV だったか MCH か、ちょっと覚えていないですけれども、その上がった、下がっただけで、場合によっては、それが正しいかどうかは別にしても、そういうこともやっているがあるので。

○ 吉田副座長

でも、今回の 99% というのはありますか。

○ 廣瀬委員

ここでは、数値は 1% とか 2% ですけれども、やはり両方とも有意差があるということは、それなりに意味があるのではないかなという気がするのですよね。

○ 吉田副座長

それと、これがマウスだということで、さらに眼窩下からとっているということが、私は非常に気になりまして、数値は確かに有意差があるかもしれないけれども、このデータにどれほどの意義があるかというのは、やはりもう少しまとめて総合的に考えるべきで、この数値だけを見れば、確かに有意差もあるし、用量依存性かもしれないのですけれども、果たして、数字ですから、それで n が 10 あると、比較的有意差は出やすくなるというように思うので、これは、でも、私は松本先生の判断にゆだねたいと思いますけれども、眼窩下というのがそう精度の高い血液検査かということなのですから。

○ 松本専門委員

あと、もう一つなのですから、毒性評価のときに、バックグラウンドデータの範囲内だったとかという話がよく出てくるのです。あれがまた物すごい幅で、十何%ぐらいの幅を持っている。それで毒性を打ち消すという手段が幾つかあって、確かに今、私も覚えているのですけれども、2% ぐらいのものを毒性とした剤というのはあったのですけれども、ただ、それよりも少し低い量で、例えば肝重量が増えているとか、そういうことがあって、あまり気にしないできた。それに対して、私のまだ短い経験の上での話ですけれども、この剤は非常にシビアに変化が出る剤で、私も、最初に申し上げた数字のひとり歩きが一番嫌な部分でして、数字は出したくないのですけれども、1~2% あたりのところというのは、なかなか判断のつきにくい難しいところだなというのが、ちょっと総合的なところなのですから。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうですね、この採血の方法というのも、一つのこの剤のファクターになり得るかもしれないですね。ほかの 2% でとった剤というのが、果たして採血方法なども含めて考えたときにどうだったのかということと、それから今、松本先生は重要なポイントを御指摘いただいたと思うのですけれども、より低用量で重視すべき毒性所見があったというようなことも出てくるだろうと思いますし、それも考えますと、本剤に関しては、血液毒性が非常に主に考慮すべき毒性所見だということになって、しかも、用量相関性もはっきりしているといったことも併せて考慮しますと、どうなるのかなということになってくるのではないかと思います。

廣瀬先生、1 点教えていただきたいのですけれども、MCV、MCH とヘモグロビン、ヘマトクリットを分離独立して書くような評価書の表のつくり方というのも、あまりよろしくないということなのでしょうか。

○ 廣瀬委員

やはり、そうですね。これは、この指標で低色素性であるか、あるいは小球性であるかということを見るわけですから、当然、これは総合的に考えるべきだと思いますけれども。

もし、例えばマウスの場合に、有意差があっても、1% あるいは 2% の誤差というのはあまり意味がないというのであれば、それはやはりほかの部会でも共通した認識として持っているということが重要ですので、今後、ほかの部会でもそういう統一した見解、それをやはり出したほうがよいのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

ちょうど調査会座長も同席いただいているところなので、ちょっと御意見をいただければと思うのですが。

○ 納屋専門委員

前田さんが御提案なさった、ヘモグロビン、ヘマトクリットとともに動いているか、いないかということが重要なかなと思いました。それで、雄の 15 ppm は、計算値だけが動いていて、絶対値であるヘモグロビン、ヘマトクリットのほうが動いていないから、ここは毒性としなくてよいのではないかなという部会の御判断は、僕はそれで適切ではないかなと思いました。

あとは、では 50 ppm はどうなるのかということですね。この 50 ppm も、同じ物差しでいけば毒性とみなさないのかというお話になろうかと思いますので、そこについてはちょっとまたいろいろと議論があるのではなかろうかなと思いますが、少なくとも 15 ppm に関しましては、前田さんの発想といいますか、判断基準が適切ではないかなと感じました。

○ 小澤座長

松本先生、どうぞ。

○ 松本専門委員

すみません。ちょっと私、口を挟むのをやめていたのですが、MCV は直接はかっているのです。それで、ヘマトクリットが計算値になる。昔は、ヘマトクリットをはかりました。今は、MCV を図って、RBC を掛けてヘマトクリットにします。

○ 納屋専門委員

私ども、昔は、ヘマトクリットは自分ではかっておりました。

○ 松本専門委員

そうです。そうだったのです。違うのです。

○ 吉田副座長

ヘマトクリット/RBC ではないのですね。

○ 納屋専門委員

ありがとうございます。随分古い知識しか持ち合わせておりませんでした。

○ 吉田副座長

私もそう思っていました。

○ 小澤座長

なるほど。吉田先生も勘違いしていらしたのですか。

○ 吉田副座長

私も、ヘマトクリット/RBC で MCV と思っていたのです。すみません。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。

そうすると、ますます……今、私が納屋座長の御意見をいただきたいと思ったのは、廣瀬先生の御指摘に関してということがありまして、要するに他部会との整合性ということですね。そういう点でどうしたらよいかということで、部会から幹事会にというようなこともありますでしょうし、いろいろなやり方があると思いますが。

どうぞ。

○ 吉田副座長

今回の場合は、1%を毒性ととるかというのは、これは恐らくその剤の全体を見て、それぞれの部会がどう判断するかということであって、これを、では 1%でも有意差のものを全部とりましょうというと、多分、評価書がすごいことになってしまうと思うのですけれども、もし、そういうことをルールにするならば、そうせざるを得ないし、私はそのために専門委員がいるのだと思うので、私は 1~2%のこの変化を、特に今回は血液がターゲットだということで、随分慎重に、先生方、見てくださったと思っていて、その専門委員がこの 1~2%はよいのではないのでしょうかということを、今、議論して、それがよいのではないのでしょうかということになれば、その理由をきちんと書いて評価書に盛り込む。では、ほかの部会ときは、またそのときの剤の特質とか、どういう血液のとり方だった

とか、それぞれ違うわけですから、それをもって単純に、では、すべて横並びに一律というばかりの質のものでは、今回の場合はないように思うのです。特に、私はこの 15 ppm の雄における MCV と MCH の 99% と 98% については、これを毒性とするかなというのは、今まで多分、99% 程度の数字というのは、全部を拾ってきたということは自信がないです。多分、結構なパーセント、例えばこの 99% の有意差、これはこの項目だけではないですけれども、拾わなかったケースもあるような気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

これは、そうすると、やはり 15 ppm と 50 ppm の差が何かということになりますよね、どうしても。そここのところに答えがなかなか見出せないということになってくると、吉田先生の意見を取り入れるのなら 15 ppm はなくすにしても、とにかくこういう議論があったということだけでも、ちょっと幹事会で報告するなりしたらどうかなと思いますけれども。

○ 吉田副座長

恐らくこういう毒性というのは、1 回で起きるのではなくて、投与を繰り返すにつれて増強するということだと思うのですけれども、これは 18 カ月間のマウスでも血液検査をしていて、18 カ月間投与したマウスの試験が評価書 27 ページに出ておりますけれども、5 ppm では変化がなくて、雌は 25 ppm でも変化がないという、ほぼこの亜急性毒性を裏づけているようなデータなのですけれども、25 ppm でも雄ではセロイド沈着ということで、何らかの毒性影響が出てはいます。

ただ、血液学的な項目からいうと、影響が出たのは 75 ppm というのも参考になるのかなというように思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

この剤に関しては、やはり専門委員の各位の御意見を判断の根拠としたいと私は思っておるのですが、このような議論は、本調査会全体の判断をしていく上で非常に重要なことではありますし、大変今日はそういう点でよかったと思うのは、やはり納屋座長が同席してくださったというところもあって、ぜひこれを幹事会の議題としていただくというのはいかがでしょうか。

○ 吉田副座長

そうですね。つけ加えさせていただくなら、今回は特にプロトックス阻害剤で、メカニズムが関係しているので、「プロトックス阻害剤については」とか、むしろ、剤のプロファイルによって、ある意味では考え方を変えるということも重要ですし、やはり毒性のメ

カニズムがどうだったかということも、ぜひ今回は考慮に入りたいというように思います。

○ 小澤座長

うん、確かにそうですね。ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

ついでに、今までプロトックス阻害剤は幾つかありましたから、事務局のほうで、忙しいとは思いますが、そういう例でこの辺はどういうふうに評価していたかまで、それを参考にして出していただけると非常にありがたいですが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

事務局の仕事を増やすようで、ちょっと恐縮するところもあるのですが、確かに幹事会で議論する場合には、そういったデータも必要かと思えますし、またさらにお仕事を増やすようで申しわけないのですが、やはりそのときに毒性プロファイル全体といいましょうか、私は、やはり先ほど松本先生からいただいた御意見が非常に気になっているとか、重要なポイントだなと思ったのは、他の毒性所見がほかの剤でより低用量で出ているというような場合には、どうしてもそちらに目が行っているよねという、この限られた時間ではそうだと思うのです。だから、そういったことも含めて、ちょっと毒性プロファイル全体を拾っていただけるとありがたいかなと。本剤に関しては、もう血液毒性が主な毒性所見ということでよろしいかと思うのですけれども、ほかのプロトックス阻害剤について、血液以外のエンドポイントが出ているような場合は、その辺もちょっと備考につけていただけるとありがたいかなと思います。

そのような次第で、廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。了解しました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしましたら、では、そこはそれでよろしいかと思いますが、今の事柄に関連して、よろしければ 21 ページの表 13 に関しては、脾腫大の件、これは泉先生から御意見をいただいています、絶対重量増加があるので、これを削除ということですが、これはよろしいですか。

○ 泉専門委員

同じことで、組織所見でもないし、別に要らな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。

これは、ほかの先生方もよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

それから、今の表 13 の 450 ppm 以上で尿移行上皮細胞増加というのも、これはあま

り毒性学的に意味がないのではないかと思いますのですけれども、どうでしょうか。

○ 吉田副座長

尿沈渣ですよね。

○ 小澤座長

尿沈渣か。

○ 吉田副座長

恐らくこれは、ユリナリシスのところで尿沈渣をとったということなので、これを省く意味もないかと思うのです。入っていてもよいのかなと。

○ 松本専門委員

26 ページにありますけれども、レベルが 2 という移行上皮細胞が多数というところが 10 匹中 9 匹になって有意差がついているという、これですよね。

○ 吉田副座長

ウロビリノーゲンも上がっていて、それでよいのではないか。

○ 松本専門委員

これと、ウロビリノーゲンとかと一緒に動いているところがあるので、所見としてどうなのかなと思いましたけれども。

○ 廣瀬委員

ウロビリノーゲンと移行上皮細胞の増加というのは、ほとんどあまり関係ないと思うのですよね。

○ 松本専門委員

いや。

○ 吉田副座長

でも、尿沈渣で上がっているのですから、その原因はわからないとしても、それはあくまで用量依存性に上がっているわけですから、やはりそれをあえて、私は削らなくてもいいのかなと思ったのですけれども、削らないといけないですか。

○ 廣瀬委員

この表だけ見ると、腎臓あるいは膀胱に全く変化がないのに、尿の移行上皮が増えているというので違和感があるわけです。

○ 吉田副座長

でも、すべてにメカニズムがわかっているわけではないので、結果は結果で……どうなのでしょう。

○ 廣瀬委員

いや、だから、それは何か影響かもしれないですけれども、これを明らかに毒性ということは、僕は言えないのではないかなと思ったのですが。

○ 小澤座長

この申請に関しては、申請者は事実を言っているだけなのですね。

尿の変色……これは、ビリルビンの色ということですか。

○ 吉田副座長

ビリルビンも上がっていますよね。

○ 小澤座長

ええ。

○ 吉田副座長

移行上皮細胞も上がっていますよね。

○ 小澤座長

うん。

○ 吉田副座長

円柱も出ていますよね。

○ 小澤座長

出ていますね。

○ 泉専門委員

これは円柱なども出ているので、入れておいたほうがよいのではないのでしょうか。

○ 廣瀬委員

何が？

○ 泉専門委員

円柱です。キャストも増えているという、100%。

○ 吉田副座長

円柱も入れたほうがよい。

○ 小澤座長

円柱は入れたほうがよいのか。

○ 廣瀬委員

円柱はまた腎臓の変化だし……。

○ 泉専門委員

むしろ、ここに書いていないから。

○ 吉田副座長

1つ上に書いてありますよね。

○ 泉専門委員

上にあるのですね。

○ 小澤座長

上ですね、ええ。ドーズが高い。

○ 廣瀬委員

あまり細かいこと、同じようなことを言ってもしょうがないですから、どうしても入れておいてくださいというなら、別にそれでも構いませんけれども。

○ 小澤座長

抄録毒 27 ページには、「悪影響ではなく適応による変化と考えられる」などと結ばれているのですが、これはどうなのでしょう。

○ 吉田副座長

それは、ウロビリノーゲンのところですね。

○ 小澤座長

なるほど。そうか、そうですね。わかりました。

これは、残しておくということで。確かにすべての所見に関してメカニズムが明らかにできるというわけではないというか、それも考えると、載せておいてはどうかと。外すのであれば、また外す理由を考えなければいけないという問題も出てくるかもしれませんし。

ありがとうございます。この表に関しては、ほかに専門委員の御意見を取り残したところは鉄沈着ですか。ここは取り残しましたか。

○ 吉田副座長

それは特にはないのですけれども、抄録の毒性 29 ページを御覧いただきますとわかるのですが、雌の肝臓の鉄沈着、雌の脾臓の鉄沈着は、コントロールにも 10 分の 10、見られているようなことで、特に 150 ppm、1,350 ppm と高度が 1 例ずつはありますけれども、特に用量相関性を持って上がっているものではなく、むしろ脾臓の鉄沈着の雌を見ますと、コントロールのほうが激しい変化が出ていたりして、これはげっ歯類の病理を御覧になっている人は、ぱっと見ると茶色っぽいぐらいわかる所見なので、これについては毒性ではないということで外しました。

ただ、この肝臓の髄外造血が、雌の 1,350 ppm で 2 例認められていて、これは有意差がついていないのですけれども、成熟した動物で髄外造血というのは、普通、そうはないので、これは何らかの影響ととったほうがよいのではないかと。雄でも同様に見られているので、影響と取りました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。どうも、御説明いただきましてありがとうございます。

そうしますと、ここはこれで大体よろしければ、(2) マウスの試験、表 15 の問題ですが、これは既に一つのポイントは出ていまして、雄ラット、15 ppm 投与群の MCV、MCH の減少は削除ということで、これでよいということですね。それから、それ以外には、事務局からの問いかけに松本先生、吉田先生からお答えをいただいておりますが、これは先ほどの議論と同様のことですね。松本先生、吉田先生とも、同様の関連する議論だということですのでよろしいかと思うのですが、それ以外に何か御追加がほかの先生も含めてあればと思いますが、よろしいでしょうか。この試験に関しては、無毒性量を雄、雌ともにとれていて、所見は MCV、MCH、雄の 15 ppm の所見を削ったことによって、雌雄ラットで無毒性量がとれているということでもあります。

(3) のイヌの試験に進んでよろしいでしょうか。23 ページでございます。

ここは、松本先生から御修文をいただいている、先ほど来、出てきている小球性低色素性貧血ということでございます。これを含めて、表 16 でまとめられた所見に関して、何か御追加等ございましたら、松本先生、よろしゅうございますか。

○ 松本専門委員

特にありません。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

そのあたりも確認していただいたということですが、イヌの試験に関して、ほかの先生方からは特によろしいでしょうか。

よろしければ、(4) 90 日間亜急性神経毒性（ラット）ということですが、これは亜急性神経毒性試験になるのですが、神経の所見はないという御説明でございました。結果は、表 18 にまとめられておりますが、松本先生、吉田先生から御修文をいただいております。ここは、このようなことでよろしいでしょうか。事務局からの問いかけがあつて、松本先生からお答えをいただいておりますが、ここは何か御追加等は、松本先生、ありますでしょうか。

○ 松本専門委員

特にはございません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ここに関しては、ちょっと繰り返しになりますが、やはり行動に関する所見はないと。それから、血液系の毒性が認められている。無毒性量もとれるということでございます。

よろしければ、(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございますが、これに関しては、ウロビリノーゲンの増加が認められるということで、ここもボックスがあつて、事務局からの問いかけがあると。松本先生、吉田先生ともに、ウロビリノーゲンの増加した結果を踏まえて、この記述でよろしいというお答えをいただいております。

両先生、あるいはほかの先生方から、特に御追加などはございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、これで亜急性毒性試験のことに、かなり手厚い議論をいただいたかと思うのですが、よろしければ慢性毒性試験に進んでいただければと思います。

○ 小泉委員長

22 ページで、15 ppm は毒性としないのであれば、ちょっと文章なのですが、7 行目、「未満」を取る必要があるのではないのでしょうか。そこだけです。

○ 小澤座長

本当だ。そのとおりです。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

それに伴って、5 行目の 15 ppm のところも変わってくると思うので、この 3 行は、今の毒性所見のとり方で修文が必要だと思います。

○ 小澤座長

そうですね。よろしくお願いします。

○ 前田評価調整官

24 ページの表 18 の 250 ppm ですが、「減少」まで消してしまっているのですが、でも、「減少」はイキで、「MCH 減少」ということで確認させていただいてよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

本当だ。そうですね、はい。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

すみません。それに伴ってなのですが、その上の 1,000 ppm のところに「MCH」が同じく残っておりますので、MCH は 250 ppm でとれるということですので、ここを削除させていただきます。

○ 小澤座長

そうですね、はい。ありがとうございます。

どうしますか、慢毒にいく前に、少し休憩しますか。

○ 吉田副座長

慢毒までいってしまいましょう。

○ 小澤座長

慢毒までやってしまいますか。わかりました。

では、よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

では、25 ページの 4 行目から、イヌの慢性毒性試験の結果でございます。結果は表 19 のほうでございますが、イヌの慢毒でも——すみません、表題が「12 カ月間亜急性」になっています。ちょっとこの辺の言葉は事務局のほうで、表題の試験名が誤っているので、また修正したいと思います。

イヌのほうでも、貧血の症状が出ております。長期になると、赤血球のほうも変動が認められております。それから、20 mg/kg 体重/日で認められた鉄沈着については、事務局のほうで、抄録中はこれを適応反応ということで毒性としていないのですが、その点について問いかけをさせていただきました。それで、投与の影響でよいと思いますということでコメントをいただきましたので、雄のほうは鉄沈着を、20 mg/kg 体重/日のところを影響として、雌のほうは 80 mg/kg 体重/日のところを影響としてとっております。無毒性量としましては、雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で 20 mg/kg 体重/日が無毒性量でございました。

26 ページから、ラットの併合試験でございます。結果は表 21 のほうで、所見としまし

ては亜急性とほぼ同じような結果でございます。

11 行目から、吉田先生修文で消していただいた腫瘍に関しましては、有意差は特にございません。有意差のない所見だということで、削除の修文をいただいております。それに伴いまして、泉先生からこの部分での修文をいただいておりますが、削除として、提案させていただきます。

結果としましては、雌雄とも 100 ppm が無毒性量でございました。発がん性は認められておりません。

それから、ヘマトクリット、それからトータルプロテイン、ウロビリノーゲンの変化について、事務局から事前に問い合わせをさせていただいております。松本先生、吉田先生、藤本先生からコメントをいただきました。全体から見て判断したほうがよいというコメントでございます。

それから、27 ページの 2 行目からマウスの発がん性試験でございます。結果は表 23 でございますが、貧血関係の所見が動いております。それから、マウスのほうでは、肝セロイド沈着も認められております。無毒性量としましては、雄で 5 ppm、雌で 25 ppm でございました。セロイド沈着に関しましては、抄録中、悪影響ではないというような記載がございましたが、事前に検討いただきまして、毒性であるということで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、評価書（案）たたき台 25 ページから進めさせていただきますが、表 19 の表題は「慢性」に直していただくとして、ここは事務局からの問いかけに対して、吉田先生から鉄沈着に関して御回答をいただいております。毒性とってはということだと思うのですが、何か御追加等は。

○ 吉田副座長

いえ、特にないです。

○ 小澤座長

よろしいですか。

では、ここはこのままで進ませていただきまして、(2)、ここは 2 年間慢性毒性試験／発がん性併合試験（ラット）、これに関しては、11 行目から 14 行目まで、これは多分、Fisher の直接確率検定をやって、有意には出なかったということですか。

○ 吉田副座長

有意ではないですね、はい。

○ 小澤座長

これは、消してもよいのではないということなのですが、いや、それは違うだろうというような御意見があればと思いますが、よろしいでしょうか。

そうしますと、16 行目からの結論になるのでしょうか。本試験では、250 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 投与群の雌で尿ウロビリノーゲン増加等が認められたので、無毒性量がとれて、雌雄とも 100 ppm と考えられたと。発がん性は認められなかったという結論になるということです。ここはよろしいでしょうか。

それから、表 21 に所見がまとめられていて、ここは「体重減少及び」を削除いただいております。さらに、事務局からの問いかけが 27 ページにあって、松本先生、吉田先生、藤本先生から御回答をいただいております。これも非常に難しいところで、本剤の毒性プロフィールをよく見て、総合的に判断するということになるかと思うのですが、これに関しては先生方、何か御追加等ありますでしょうか。松本先生、よろしいですか。

○ 松本専門委員

特にありません。

○ 小澤座長

よろしいですか。

(3) 18 カ月間、マウスの発がん性試験ということでございますが、表 23 に結果はまとめていただいております。ここは、事務局からの問いかけ、28 ページのボックスです。申請者は 25 ppm 以上投与群の雄及び 75 ppm 以上投与群の雌で見られた肝セロイド沈着は、投与に関連ありとしている。一方、肝臓に他の組織学的変化を伴っていないので、悪影響ではないとしていますが、吉田先生からは、これは毒性所見と考えるべきだと。泉先生からも、過去のリポフスチンの取り扱いと同じでよいという御意見をいただいております。この試験は、いかがでしょうか。吉田先生、泉先生、何か御追加等は。

○ 泉専門委員

いや、僕はセロイドのどれぐらい意義があるのかをよく理解していないので、本当に毒性なのかどうか、逆に教えてほしいところがあるのですが。リポフスチンも同じで、高齢になると 100% 出るようなもので、今回は血液の疾患と直接関係あるのかどうか、実は知らないのです。

○ 小澤座長

これはいかがでしょうか、先生方。

○ 吉田副座長

今回、マウスでは、肝臓と糞中のポルフィリンもはかっていて、それらがやはり上がっているということは、肝臓に何らかの影響があるということも考えられるのかなと思っていて。最近、マウスとラットの肝臓の国際基準が出て、確かこういったマクロファージの中に褐色色素が入っているようなものも基準として出ていたと思うのですが、私も先生が書かれているように、何らかの影響の 2 次的変化なので、その何らかの最初の影響は見えなくなっているのかもしれないのですが、これは投与の影響が何かあったから、このセロイド色素沈着が増加しているのだと思って、影響だとしてよ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。

ちょっと教えていただきたいのですけれども、マウスの肝臓の全体的な所見として、特にこのセロイド沈着というのは特徴的なものということだったのですか。

○ 吉田副座長

それほどでもないのではないですかね。

○ 小澤座長

そういうことでもないですか。

○ 吉田副座長

頻度がどのぐらいなのでしょう。頻度が、毒性の 84 ページに書いてありますが、75 ppm では合計 50 例中 37 例、雌でも 75 ppm 以上、最高投与量群では約半数ぐらい出ておりますから、激しい変化ではないとしても、やはり何らかの投与の影響と、この表を見る限りはとれるのではないかと思います。

○ 小澤座長

そうですね。素人目にも、用量相関性ははっきりしているようにも見えますし。

どうもありがとうございました。そうしますと、これは毒性としてとりましょうということで。そうすると、表 23 の記述はこれでよいのですね。雄についてですね。どうもありがとうございます。

泉先生、そのような議論でよろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、ほかに慢性毒性、長期投与について、何か御意見があればと思うのですが、よろしいでしょうか。

ちょっと休憩ということにさせていただきたいと思いますが、10 分ほどいただいて、3 時 45 分からでいかがでしょうか。

(休憩)

○ 小澤座長

先生方、おそろいのようなので、それでは生殖発生毒性試験から進めたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、28 ページ、まず 3 行目からラットの繁殖試験でございます。

長尾先生からのコメントは、繁殖に対しては全部、本文中のほうに入れさせていただきました。こちらは、妊娠期間の延長については、背景データの範囲内ということでございました。

それで、無毒性量、全体の取りまとめとしましては、29 ページの表 24 のほうでございますが、親動物のほうで貧血、それから生存児数の減少、死産児数の増加等が認められております。児動物に関しまして、ここで貧血の所見が F<sub>2</sub> の児動物で認められております。

それで、この生存児数低下等について、28 ページのところに長尾先生からコメントをいただいております。繁殖能についてということですが、死産児数増加、生存児数減少などが認められており、これらが児動物への本剤の直接作用によるものか、母体毒性による哺育行動低下などに起因するものなのかは本試験結果からは明らかでないということを受けまして、これを繁殖への影響ということとったほうがいいというコメントをいただいておりますので、本文中 18 行目から、これらに影響ととって、繁殖能に対する無毒性量を追記しております。こちらは mg/kg 体重/日で設定しているのですけれども、実際の検体摂取量をはかっておりますので、実際、この設定用量と検体摂取量は少し数字がずれておりますので、数字をごちゃごちゃ書いておりますが、そういう関係になっております。

それから、29 ページのところで、また長尾先生から別のコメントをいただいております。表 24 の F<sub>1</sub> 児動物の生後 21 日生存率に関するものでございますが、こちらの Fisher の直接確率検定 5% で有意差が認められている。しかしながら、生後 21 日までの毒性影響評価には、litter effect を考慮すべきであることから、この手法が適切とはいえないということで、再検討の要請がされております。

続きまして、29 ページ、5 行目からラットの発生毒性試験でございます。まず、試験の結果からの取りまとめは表 25 のほうでございますが、母動物のほうで貧血の所見が認められております。胎児のほうでは、骨格奇形、骨格変異等が認められております。これらに関しまして、この奇形に対する考察が、抄録中もしくは報告書のほうで、母動物の貧血及び低酸素症を原因としているということで、これら考察をどうしようかということもあり、事務局から事前に投げかけさせていただきました。

それで、これに関するコメントを、「サフルフェナシル追加資料」ということで、長尾先生からのコメントを別紙にまとめさせていただきました。表裏 1 枚の紙でございます。要約しますと、母体毒性の貧血で胎児に及ぼす影響が出るということは、実験により古くから示されているということですが、今回の、まず貧血の程度があまり大きくないということ、それからこの程度のものでこういう先天異常を誘発するのかどうかという証拠が特に示されていないこと。それから、貧血によって起こる所見で、今回出ているような屈曲等の所見が起こるのかどうかということがわからないといったようなもので、それで抄録のほうは 2 次的影響ということで説明しているのですけれども、⑤にございまして、胎児への直接作用に起因した影響であることも否定できないといったような疑問点をまとめていただいております。

それで、この器官形成期の血液学的指標等、母動物と低酸素症との関連に関する文献を、裏面のほうに 1 から 9、挙げていただいております。ここに出てくるような奇形が今

回のラットの発生毒性の中では見られていないというようなことも、理由の一つに挙げられています。

こういったことを総合的に判断して、長尾先生からは、今回の骨格奇形、骨格変異を、母動物の貧血及び低酸素症を原因というふうに考察することには同意しないというコメントでございます。

それから、30 ページの 8 行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。

表 26 のほうにまとめてございます。母動物のほうでは、死亡、流産等が認められております。児動物のほうは、毒性所見は認められておりません。無毒性量としましては、母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児のほうで 600 mg/kg 体重/日ということでございました。

長尾先生のほうからいただいた修文で、この摂餌量減少、有意差がないがということで書いていたのですけれども、妊娠 6～8 日のところで有意な減少が認められているということで、そこを修正いたしました。

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。

本日は、長尾先生からコメントをいただいて、出席はかなわなかったわけですが、調査会座長でいらっしゃる納屋先生に御出席いただきました。長尾先生からいただいたコメントについて、納屋先生から御意見をいただきたいのですが、順番に従って、(1) 2 世代繁殖試験に関しまして、納屋先生、いかがでしょう、御意見をいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 納屋専門委員

長尾先生が非常に丁寧に御覧になっていらっしゃいますので、概ね同意しております。それで、9 行のボックスの長尾先生のコメントは、至極適切でございますので、このとおり修文していただくのがよろしいかと思います。それから、22 行以降のボックスに関しましては、繁殖への影響があるだろうと。その旨を明記したほうがよいという御指摘でございます。これもそのとおりで、特に異論はございません。

これは、長尾先生は御指摘になっていないのですが、次の 29 ページの表 24 の親動物の影響のところに子供のことが書いてあるのです。50 mg/kg 体重/日のところに、生存児数低下ですとか死産児数増加と書いてございますが、これは下の児動物のところにもそれに関連したことが書いてありますので、内容が重複しておりますので、親から外したほうがよい、子供のところだけでよいのではないかなという、これは長尾先生のコメントとは関係ない、私の見解です。

それから、3 行目のボックスなのですが、これは資料の農薬抄録毒性の 102 ページというところを御指摘なさっていらっしゃる内容です。それで、生後 21 日の哺育率が、対照群が 100% に対し、最高用量が 97% で有意差がついていると。これを、申請者は毒性影響というふうに書いているけれども、これは用いた統計手法が間違っているという御指摘

なのですね。Fisher の直接確率法で計算するとこのようになるけれども、母体効果というのがあるだろうと。そういうときには、Fisher の直接確率を使うべきではないというふうに御指摘をされていらっしゃると思います。その御指摘は、至極ごもっともです。通常は、このような直接確率を用いません。一般的には、順位検定を用います。Kruskal-Wallis のような検定を用いるほうが一般的です。

私は、再検定を自分ではやってはおりませんが、97%で有意差がついたとしても、果たしてそれは毒性学的に意味があるかどうか。すみません。先ほどの貧血のところで、98%、99%を問題にしておきながら、ここで 97%を無視しろというような大胆な提言をしておりますが、順位和検定ですとか順位検定を行いますと、97%は通常はつきません。そういったことを念頭に置かれて、長尾先生は御指摘なさったのだらうと思います。

申請者に返し、もう一回再検定してこいという御意見なのですが、やらなくてもよいのではないかなというのが、これは私の個人的な見解です。と申しますのは、この 50 mg/kg 体重/日という用量では、ほかのところで出生児の出産率が 93%で低下しているというような指標もあって、この用量では毒性所見だということがもうわかっておりますので、97%を否定しようが、ここのこの試験に関する毒性判断に大きな変更は出てまいりませんので、これはあえて申請者に返さなくてもよろしいのではないかなというのが私の試験です。

2 世代繁殖試験につきましては以上のとおりです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

大変明快地御説明いただいたかと思うのですけれども、いかがでしょうか、先生方。何か御質問等、よろしいでしょうか。

そうしますと、28 ページの 12. 生殖発生毒性試験の (1) の項目は、9 行目の長尾先生のコメント、これは納屋先生も御同意くださったということで修文すると。

それから 22 行目、28 ページの一番下、これも繁殖への影響であろうということで、このように修文し、19 行目にあるような「繁殖能に対する無毒性量は」という書き方をすればよろしいということであります。

それから、29 ページに関しては、これは納屋先生からの御意見でございますが、表 24 の親動物の欄に、生存児数低下、あるいは死産児数増加、生存児出生率低下、これは要らないだろう。それはそうだろうと、素人目にも、私もそう思いますし、ダブっているわけですね、これは。ここは削除でよろしいのではないかなと思うのですが。

それからさらに、29 ページの 3 行目、ボックスの長尾先生のコメントですが、これはもう全くごもっともであると。Fisher の直接確率検定を統計手法として使うことは間違いであると、納屋先生からもそのような同様の御意見をいただきまして、本来なら Kruskal-Wallis のような順位和検定などの方法を使うべきであると。さらに重要なポイントは、これは通常、つかないということなのではしょうけれども、仮にそうだとすると、

この用量ではほかの毒性所見が見られているので、NOAEL が動くこともないということで、申請者にこのことに関して、統計手法に関する妥当性というか、再考を求める必要はないだろうと。本部会座長としても、全く同様に考えます。それでよろしいのではないかと思います。ほかの先生方からよろしいでしょうか。特に御異存がなければ、そのようにさせていただきたいかと思うのですが、事務局、どうぞ。

○ 高橋評価専門官

後ろのほうを受けて、34 ページの繁殖能への影響のところ、長尾先生から 5 行目を修正いただいた関係で、50 mg/kg 体重/日の親世代で生存児数減少というのをここで取っておりまして、先ほど表中、3 つとも削除ということで、この辺の整合性はいかがいたしましょうか。

○ 小澤座長

すみません。どこのことですか。

○ 高橋評価専門官

具体的な修正は、本文中とも重複しているのですけれども、すみません、あちこち行って申しわけございませんが、28 ページの 17 行目の最後から、「50 mg/kg 体重/日投与群の親世代で生存児総数の減少が認められ」、その後に胎児の 4 日生存児の減少、両方をとって、繁殖への影響があるというような所見のとり方を提案いただいております、先ほどの表中の削除と少し不整合が生じてきますので。

○ 納屋専門委員

34 ページの書きぶりですが、5 行目のところ、50 mg/kg 体重/日の親世代に関しては、親の摂餌量の減少ですとか貧血等のことを書いていただいて、生存児数の減少は外したほうがよいと思います。児動物では、4 日生存児数の減少等というふうなことが書いてございますので、そこはそのまま生かせば、長尾先生の御指摘は生きていくと思います。

○ 小澤座長

よろしいでしょうか、事務局。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

○ 納屋専門委員

それでは、次の発生毒性試験に関しての長尾先生のコメントに関する説明をさせていただきます。

申請者は、親動物と、それから胎児に貧血や低酸素状態が起こって、その結果、骨格異常が出たのだという考察をしていると。そのことに関して、長尾先生としては同意できないというコメントでございます。親動物で出ている貧血の状況というのがそんなに顕著ではないので、子供にそこまで行っているのか。だから、子供まで本当に貧血になって骨格

異常が出たのかという御指摘でございまして、確かにそれはそのとおりかなと思いますので、低酸素状態だとか貧血が原因で骨格異常が出たのだというふうな推察をするには、まだ十分な根拠はないと、これはおっしゃるとおりです。それはそれでよいと思いますが、胸骨、肩甲骨等の変化が薬効に基づくことで説明しては無理があるだろうということで、それはそれでよいのではないかなと思っております。ここに関しましては、長尾先生の御指摘のとおりだと思います。

それから、ウサギに関しましては、親動物の摂餌量の減少というのはちゃんと変化があるので、有意差はないけれどもというのを取ればよいということでございますので、それもそうにさせていただくのがよろしいかと思います。

あとは、長尾先生は御指摘なさっておりませんが、ウサギのところで 13 行、これは字が誤植ですね。「肝属性」ではなくて、「肝毒性」ですね。修正していただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

発生毒性試験に関しても、非常に明快な御説明をいただいたと思います。長尾先生から、文献的根拠も含めて詳細な御意見を、A4、1 枚程度、本項目に関してはいただいておりますが、基本的にはそのとおりであると。すなわち、親動物の貧血は、それほど顕著ではなく、申請者の抄録毒 109 ページで書いてあるような胎児の骨格奇形等について、母動物の貧血及び低酸素症をするという考察は、採用できないということでございますね。それに関しては、特に修文する必要はなくて、長尾先生は非常に詳細な御意見をくださったわけで、部会としてどういうふうに判断したのかということをごきちんとお伝えする必要はあるかと思うのですが、納屋座長の御意見も含めて、ここに関しては、評価書には「母動物の貧血及び低酸素症を原因とする」ということを書かなければよいということになると思います。それで、長尾先生のコメントをごきちんと考慮して、部会の議論を進めさせていただいたということでよろしいかと思うのですが、納屋先生、よろしいでしょうか、そういうことで。

○ 納屋専門委員

(うなずく)

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

○ 納屋専門委員

長尾先生は、大変丁寧なコメントをいただいておりますので、ここで長尾先生の業績もちょっと御紹介いたします。

裏面の参考の 1 番、Nagao et al., Teratology の 2000 年というのは、長尾先生の御自身の論文です。これは、妊娠 3 日にマイトマイシン C という制がん剤を親動物に投与され

て、それで親と、それから子供に低酸素状態を起こす。そういう場合に奇形ができるという、とてもきれいな実験をなさっていらっしゃって、親動物の低酸素状態と奇形発生ということに関して、相当詳しく御専門に御研究をなさっていらっしゃったのです。そういう背景があったからこそ、納得できないというコメントをなさったのかなというふうに思いました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大変、ますますよくわかるというか。

○ 吉田副座長

1 つ、納屋先生にお伺いしたいのですが、母動物に貧血が起きていることは確かであると。ただ、循環血量が多くなるという妊娠期においても、特に用量が低いところまで貧血が出ているわけではないということですね。母動物に貧血が起きていることは確かである。ただ、この出てきた発生毒性試験、表 25 で出てきた骨格奇形が、この薬理作用の延長にあるかどうかはわからない、これが何で起きたかは不明であるというような解釈でよろしいわけですね。

○ 納屋専門委員

吉田先生のおっしゃるとおりでございます。基本的には、薬効の延長線上で起こったら、もっと低用量でも起こるよねという話になってきて、閾値があるのかないのかという話にまでなってますよね。そうではなくて、親動物に何らかの影響が出ていて、2 次的な影響として胎児に影響が出ていると考えれば、親動物に毒性の発現しない用量であれば、胎児に対して影響は全く出てこない。それは、このラットの発生毒性試験の結果、中用量、低用量では出ていないということからはっきりしておりますので、吉田先生のおっしゃるとおりでございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それから、(3) のウサギの発生毒性試験に関して、誤字は「肝毒性」に直していただくとして、長尾先生のコメントに関しても、それを受けて「有意差はないが毒性所見と判断した」を消していただくという対処になるということでございます。

生殖発生毒性試験に関しては、これでよろしいでしょうか。何か。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、今回、長尾先生のコメントを受けて、申請者のほうに訪ねる事項はないということで理解しております。

1 点、長尾先生からのコメントの最後の 2 行で、胎盤重量を雌雄別に測定した情報を得ることが重要というようなコメント、こちらに関しても、特によろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

お答えします。長尾先生は、CD-ROM を御覧になっているのだと思うのです。それを

見た上でおっしゃっているのですね。胎盤重量は、雄雌分けて、はかっています。その結果も、CD-ROM の中にありました。ですから、もう長尾先生は答えを知っていてこういう御指摘をして、ちょっと意地悪だなという気もしますが。ですから、あえて申請者に確認する必要はないと考えております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

これでよろしければ、遺伝毒性試験を進めていただければと思います。

よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、31 ページの遺伝毒性試験でございます。

結果は、表 27 のほうにまとめてございます。本文中、それから表中、根岸先生のほうから修文等をいただきました。結果としましては、*in vitro* の染色体異常試験で陽性の結果が出ておりますが、*in vivo* の小核試験その他の遺伝毒性試験で陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論しております。

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、御修文いただいた根岸先生、御修文を含めて。

○ 根岸専門委員

すべて、ここに書いてあるとおりで結構だと私は思います。それで、農薬抄録についてですが、データを見ているときに、例えば毒性の 121 ページですけれども、実際の数字を見ているときに、陽性対照のところ、「何か数字が低いのですけれども」と思いながら見ていたら、CD-ROM のほうを見ればちゃんとした数字が出ていましたので、どうもこの下にちょっとある数字が二重で、表がきれいに書かれていなかったみたいなのです。そうすると、本当のデータのところが大丈夫なのかなというのがありましたけれども、少なくともエームテストのところは陰性で、結果としては間違いではないと判断しましたので、これで特段問題になる遺伝毒性はないという判断で結構だと思います。もうちょっと慎重に抄録を書いていたきたいというのは、返信にも書いたのですけれども。

あと、文章の中で、数字の「0」が改行されてしまっているのも、例えば毒性の 125 ページなのですけれども、濃度が書いてあるのですが、250、500、1,000 と書いて、次が 200 になっているから「あれ？」と思ったら、次の行に「0」があったりして、非常に見づらいので、抄録自体には少し問題があるかなと感じましたので、それをつけ加えさせていただきたいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

本当ですね。表のほうも、これは3桁か4桁なのでしょうね。

○ 根岸専門委員

はい。3桁なのですが、2桁しか出ていなかったりしたので、ちょっと問題だと思います。3桁あって、その2つ目からが2桁しか出ていないのもあるので、「えっ」と思ったのですが、実際の数値は間違いはないようなので、大丈夫だと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

本間先生、御意見があれば。

○ 本間専門委員

ちょっと細かいことかもしれませんが、この中で陽性が出たのが染色体異常試験です。そのうち、「2,000  $\mu$ g/mL 以上で染色体交換を主とする、有意な構造的染色体異常」と書いてありますけれども、2,000  $\mu$ g/mL は6%と6.5%しか出ていないのです。1個だけしか有意差がついていませんので、これは3,000  $\mu$ g/mL のほうが、有意差という形ではよろしいのではないかと思います。

あと、書き方ですが、「その他遺伝毒性試験」と書いてありますけれども、これは「その他」といっても、あと1個しかないので、ここはちゃんと「ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験」と書いたほうがよいのではないかと思います。

それと、ここは表の中なのですが、これも細かいことなのですが、多分 V79 も、これは卵巣由来細胞ですので、同じようにして「(V79 細胞)」と書いたほうがよいかなと思います。ですから、最初の出だしの文章も、「チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)」、そしてもう一つある V79 の場合も、「(V79 細胞)」としたほうが正確ではないかなと思います。

さらに細かいことを言いますと、この「HPRT」と書いてありますけれども、これは国際的な遺伝子の表記では、イタリックにすることで遺伝子を表記すると。そして、げっ歯類の場合は、最初のアルファベットのみに大文字、そして、ヒトの場合は全部大文字ということです。この辺もちょっと統一していただきたいと思います。これは、ヒトのたんぱく質の表記の仕方です。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

両先生から御指摘をいただきましたので、それらをまとめて適切に御修文をいただければと思いますけれども、どうぞ。

○ 根岸専門委員

今、本間先生に、その他遺伝毒性試験が1つしかないと言われたのですが、これは「細菌を用いた復帰突然変異試験」というのだけが書いてあったので、それも含めたら、この表の中のものが遺伝毒性試験だとすれば、それも含めてという意味で、私はそう

いうふうに書いたのですけれども、*vivo* のだけを言うならば、今、本間先生が言われたようになると思うのですが、その点、どうでしょうか。

○ 小澤座長

本間先生、どうでしょうか。

○ 本間専門委員

一般的に、*vitro* が陽性でも *vivo* が陰性で、しかも、この場合は小核と UDS、2 つやっていますので、フォローアップもできているという意味で、「しかし」という、この言葉の使い方として、*vitro* では陽性であるけれども、*vivo* では陰性という形で、ここは *vivo* だけを僕はとったつもりです。

○ 小澤座長

根岸先生、よろしいですか、それで。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 小澤座長

では、先生方の意思統一をいただいたということで、よろしくお願いします。ありがとうございました。

試験に関しては、以上のようなことになるかと思うのですけれども、どうでしょうか、暴露対象物質のこともあるから、食品健康影響評価ですか。お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、33 ページから食品健康影響評価でございます。

休憩中に、小泉先生のほうからも御指摘があったのですけれども、この前段の体内運命試験とか植物代謝の部分が長いということで、少しまた事務局のほうで整理して、それぞれ動物代謝、それから植物代謝のほうを、御担当の先生のほうに御相談させていただきたいと思います。内容は重複しますので、ここはまた削ったところで見いただければと思いますが、暴露評価対象物質を選定するに当たって重要な情報にできるだけ絞って、動物のほうは動態がよくわかるような形で、少し整理させていただきたいと思います。

そうしますと、いずれにしても植物代謝のほうでは、後で問題になってきます作残の H11 と H35 について、代謝試験の中では、それほど高用量というか、パーセンテージが高くは出てきていないという状況でございました。

それで、27 行目から作残試験の結果でございますが、こちらは代謝物の H11 と H35 をはかっておりまして、それぞれヒマワリの種子で数字としては出てきております。そのほかにアーモンドで、少しだけ数字が出ているようでございますが、その他の植物では特に残留は認められていないようです。

それから、31 行目から畜産動物関係の残留試験の記載でございます。最大値は肝臓の数字でございますが、これはやや高用量のときの数字でございます。乳汁中等は定量限界未満という結果でございました。畜産物のほうは、親化合物のみしかはかっていないよ

うでございます。

それから、34 行目から毒性の所見に関するものです。それぞれ先生のほうから修文いただいております。主要な毒性としまして、血液（小球性低色素性貧血）、肝臓（鉄沈着及び脂肪化）、それから脾臓（髄外造血等）として認められたと。貧血が各動物に共通な毒性であるということで追記いただいております。それから、マウスの肝臓中等でプロトポルフィリンの濃度が増加したという本剤の特徴も追記いただきました。

それから、神経毒性、発がん性、それから生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったということです。

それから、34 ページ、5 行目から繁殖に関するもので、先ほど修文いただきましたとおり、ラット 2 世代繁殖試験において、「児動物で生後 4 日生存児数の減少等の繁殖への影響が認められた」ということで修文したいと思います。

その後、8 行目からのラットの発生毒性試験の骨格異常の関係で、本文の結論を待つということで記載しておりませんが、先ほどの議論を踏まえると、こういった骨格異常が認められたと。これらの用量は、貧血等の母体毒性が認められた用量であるということ、それからウサギでは、特にこういった骨格異常等が認められていないということで、いずれにしても閾値のとれる影響であったというようなまとめが議論の結論かというふうに理解しております。またこの辺は、御修文を御検討いただければと思います。

それから、先ほどマウスの 90 日の 15 ppm のところについて、MCV、MCH が削除となり、マウスの 90 日間はいずれも 50 ppm で無毒性量がとれましたので、10 行目から 12 行目の松本先生からの追加いただいた分は、削除でよろしいかと思います。

13 行目から、暴露評価対象物質のことを記載してございます。農産物中は、いずれもヒマワリのみで代謝物が認められたということで、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみ、それから畜産物に関しても、親化合物のみという記載を提案しております。そこに関して、小林先生のほうからコメントをいただいております、H11 についての懸念のコメントでございます。

23 行目から、参考情報として EPA における規制対象物質を記載しております。EPA におきましては、農産物、親化合物、H11、H35、いずれも規制対象となっております。畜産物につきましては、親化合物のみということでございました。

それで、ADI でございますが、次のページ、表 28 のほうに全体の結論を書いてございます。マウスの亜急性、無毒性量がとれましたので、最も小さい数字はマウスの発がん性試験の雄の 0.9 mg/kg 体重/日となりますので、こちらを 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を ADI というふうに設定したという結論をしております。

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。

33 ページ、食品健康影響評価に戻っていただきまして、動物体内運命試験のところを、

確かに簡略にしていいただいて、一応、動物代謝の委員としては、この本剤の動物体内運命のプロファイルが毒性と何か関連する特徴があるというようなこともないので、うまく簡略化していいただければと思います。また後で見せていただければということです。

それから、植物体内運命試験に関しては、これは小林先生の御意見をよく伺ってまとめていただければと思います。

それから、とりあえず試験結果をずっとたどらせていただくと、34 行目から毒性影響に関して、各種の所見を記載していただいております。このあたりは、泉先生、吉田先生から御修文をいただいておりますが、何か両先生から御意見があればと思うのですが、いかがでしょうか。

泉先生、何かありますか。

○ 泉専門委員

肝臓に関しては、「鉄沈着等」と書いてあったので、別にそれでもよいのですけれども、脂肪化はマウスの話ですし、鉄はラットとかイヌの話なので、起こり方がちょっと違うので、両方書いたほうがいいかなという判断をしました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。なるほど。

吉田先生、いいですか。

○ 吉田副座長

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

その後に修文をいただいたのが、吉田先生ですね。これは、プロトックスということをしちゃんと書いていただいたということかな。私のは色がついていないので、ちょっとよくわからないのですが。

○ 吉田副座長

幾つかの試験については、プロトポルフィリン濃度もはかっておりますので、貧血というのはよく毒性試験では出てくるのですけれども、今回は小球性低色素性貧血というのが特徴なので、それを書いたほうがいいかなと思いました。もし、ここでまた小球性というのがいきなり唐突であれば、もう少し説明かと思うのですが、しつこいかなとも思うし、それは事務局の御判断にお任せします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

その修文をいただいて、34 ページの 3 行目、「神経毒性、発がん性、及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった」と。さらに、その次の長尾先生のコメントを踏まえた御修文をいただくということになります。

ラットの発生毒性試験等について、骨格異常等が認められたということと、これらの用

量で母体の貧血が認められたということと、それから閾値がとれるということをもとめていただくということでよろしいのでしょうか。

納屋先生、何か御追加があれば。

○ 納屋専門委員

今、小澤座長がおっしゃったとおりに書いていただくことでよろしいかと思います。よろしく願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

さらに、マウスの 90 日間の亜急性毒性試験のところは、無毒性量は設定できたわけなのですが、単に削除ということで通り過ぎてしまいましたが、松本先生、ここはどういたしましょうか。

○ 松本専門委員

私は、この部会の前の話だったので、その削除がだめだという話になれば、これが生きますし、削除だと 15 ppm が毒性ではないということになれば、この文章は要らないということです。

○ 小澤座長

そういうことになりますね。わかりました。ありがとうございます。

それから、13 行目以降は、「植物体内運命試験の結果、10%TRR を超えた代謝物が認められた」と。さらに、「作物残留試験において」というところで、H11 と H35 というのがあって、「農作物中の暴露対象物質——暴露評価対象物質ですかね——をサフルフェナシル（親化合物のみ）と設定した」ということになりますが、ここは小林先生、ぜひ御意見をいただきたいのですが、どうぞ。

○ 小林専門委員

これは、非常に悩んだのですが、確かに EPA のほうは代謝物、H11 と H35 を含めているのです。その代謝物の出方は、先ほどの代謝経路でも、動物のほうから出てくる H01 と、それから H02 から H11 というものが出てくるのです。それからさらにアルキルとか何かが外れたので、H35 というものが出てくるのですけれども、実際の問題になるミルクとか、それから卵には出てこなくて、H10 というものが出ているのです。ですけれども、それは植物のほうでは少ない。

それで、いずれにしても、この問題になっているヒマワリの種子ですが、抄録別紙の作残データの 27 ページの分析結果のところ、親、それと H11、H35 とあるのですけれども、そこで 8 圃場、実験していて、H11 が出てくるのが 4 圃場、H35 が出てくるのは、このオタワの圃場だけなのです。ほかの作物残留は、親は出てきますけれども、代謝物というのはほとんど出ていないので、事務局の御提案の親だけでもよいかなという感じではおります。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。

小林先生は、親だけでよいのではないかという御意見をいただきまして、そうしますと、この項目に関しては事務局案どおりということになるわけですが、本部会の判断としては、そのようにさせていただきたいと思います。どうも、小林先生、ありがとうございました。

そういたしますと、若干、例えばマウスの 90 日間の亜急性毒性試験のあたりは、無毒性量はこの評価書たたき台とちょっと変わるところがあるのですが、事務局から御説明いただいたとおり、各種試験における無毒性量を比較いたしますと、最も低いのがマウスの 18 カ月間の発がん性試験、雄の 0.9 mg/kg 体重/日になっております。これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除して、0.009 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量と設定することを本部会の決定としたいと思います。

これでよろしいでしょうか。ちょっと時間をとって、各先生に御確認をいただいて、本部会の審議結果案とさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか、先生方。

どうぞ、事務局。

○ 高橋評価専門官

先ほどの座長打ち合わせの話で恐縮なのですが、33 ページのプロトボルフィリンとか貧血の話を書いたところで、先ほど吉田先生のほうから、この繁殖試験では親だけでなく児動物のほうでも貧血が見られたというようなことを書いたらいかがかという提案があったので、いかがでしょうか。

○ 吉田副座長

これを見たのですが、繁殖試験では、引き続き子供も、えさを食べさせていますよね。ということなので、生殖試験では、それはちゃんと調べていないですから、ちょっと子供に貧血というのは、子供に食べさせたから貧血があるので、それは当たり前なので、親だけかなというのでさっき申し上げたのです。さっきのことは撤回したいと思います。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございました。

ということで、疑問の点を解消していただきましたが、まだ何かありますか。

○ 高橋評価専門官

食品健康影響評価と少し離れますので、ここが終わってからにしたいと思います。

○ 小澤座長

よろしいですか、それで。

○ 高橋評価専門官

はい。大丈夫です。

○ 小澤座長

わかりました。

そうしますと、ADI に関しては 0.009 mg/kg 体重/日、設定根拠は 18 カ月間の発がん

性試験、動物種はマウスということで、本日の審議結果案とさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

今後の進め方について、事務局から御説明をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

その前に 1 点だけ、積み残した案件で、7 ページの細川先生からの  $T_{1/2}$  が低用量で長いということに関してのところを、すみませんが、よろしくお願いします。

○ 小澤座長

どうでしょうか。これは確かに抄録でも、あまり考察をしていないのですよね。ですが、たしか私が腸肝循環の根拠を評価書（案）たたき台に修文案として示させていただいたデータが、まさに腸肝循環があるのではないかということを強く示唆していたように記憶しています。

代謝の 15 ページ、これも非常にかすかなところで、グラフをきちんと書いて判断してきたわけではないといえないのですが、低用量、高用量ともにそういう傾向があるのですが、代謝の 15 ページ表 9 の胆汁中排泄試験、3 時間刻みでとっておるのですが、30 時間を超えてから、低用量では雄で 36～39 時間 1.62、次の 3 時間が 1.63、次の 3 時間が 1.71 で、次の 3 時間で初めて 1.47 に落ちているというデータがあるのです。ただ、高用量でも似たような、長時間投与後の本当にテンポラリーな胆汁中排泄量の上昇というのがあるのです。

ですから、恐らく全投与量について、腸肝循環があるのだろうということはわかるように思うのです。どうでしょうか。細川先生のコメント、御意見は、低用量群の半減期について着目して、それとの腸肝循環との関係を考察しなさいということをおっしゃっているので、ADI の部会の決定はそういうことにさせていただいて、同時並行的に申請者に確認するという対応は今までもしてきたと思うので、今回に関してもそれでいかがでしょうか。申請者への問いかけは、この細川先生の 2 行をそのまま使っていただいてもよいと思うのですけれども、「これに関してきちんと考察してよ」ぐらいのことは言ってもよいのではないかと思います。いかがですか、それでよろしいでしょうか。

（異議なし）

○ 小澤座長

では、そのような対処でよろしくお願いいたします。

ほかにありますか。大丈夫ですか。

では、今後の予定でしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、今の細川先生のコメント、それから遺伝毒性試験のところはかなりミスがあるということなので、少し抄録のほうをきちんと見直し、全体を含めて見直しをさせたいと思います。それで、評価書のほうはかなり修文等をいただきましたので、もう一度きれいに整えて御確認いただきたいと思います。

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。

評価書は、かなり議論もありましたし、幾つかの点で修正を必要とするところもありますので、どうぞ先生方によりしくお願いしたいと思います。

以上で、事務局からの連絡事項があればいただきたいと思います。何か今後の予定等。

○ 堀部課長補佐

今後の予定を御説明する前に、資料 4 として 1 枚、動物種の表現ぶりについて、先般、幹事会で御議論いただきましたので、その概要のみ御報告させていただきます。

事の発端は、本部会の前回御審議いただきました剤なのですが、**Wistar** ラットの中の亜系間での感受性の差を見るような試験がございまして、その際の評価書の表記をどうしたらよいだろうということを、本部会から幹事会のほうに御提起いただいたものでございました。いろいろな動物代謝の先生方、あるいは松本先生のほうから、関連の命名法に詳しい先生などにも御意見を頂戴いたしまして、幹事会で議論いただきました。端的に結論を申し上げますと、やはりなぜこの系統を使ったのかとか、そういうことがはっきりわかるような形で評価書を書くことのほうが大事であって、命名法の観点からいくと、若干正しくない記載ぶりになる可能性はあったとしても、例えば今回のように亜系統を使ったことがポイントになるのであれば、そこをきちんと書くべきだし、そこは評価に必要な情報を正しく評価書に盛り込んでいくという観点を最重視したほうがよいのではないかと。細かい書き方をこうしようというスタンダードを示すのではなく、むしろ評価書にきちんと、評価に必要な情報を盛り込むという観点での整理が妥当ではないかというふうな御結論を頂戴いたしました。おそらくここが一番難しい、この情報が必要かどうかというのを判断していくのはなかなか難しいことだとは存じますが、評価書作成の際に、まずその点を留意して、動物系統の書き方については注意を払ってまいりたいということで結論づけたいと思っております。

以上、御報告でございました。まず、この点で切りたいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

特に部会の先生から、何か御質問等があればとは思いますが、よろしいでしょうか。

私も、その結論は、欠席で申しわけなかったのですが、穏当なものをいただいたと思います。ありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

それでは、今後の開催日程につきまして、お知らせを差し上げます。

本部会につきましては、次回は少し間があきますけれども、6 月 14 日火曜日の開催を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

また、剤につきましては、別途、御連絡を差し上げようと思っておりますが、なるだけ

早目にお送りできるように努力したいと思います。よろしくお願いいたします。

それから、次回、直近の幹事会でございますが、ゴールデンウィーク明け、5 月 13 日金曜日に開催を予定しておりますので、併せてよろしくお願いいたします。

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。

ほかに何かございませんでしょうか。

よろしければ、本日の会議はこれにて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。