

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 17 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年5月16日（水） 13：57～16：53

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- （1）農薬（イソピラザム）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）

西川座長、長野副座長、代田専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、
森田専門委員、與語専門委員

（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、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、河野技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料1 平成24年食品安全委員会運営計画
- 資料2 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料3 イソピラザム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただいまから第17回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

開催通知等でも御案内しておりますけれども、5月1日より内閣府、クールビズ、軽装励行ということでございます。若干会議室の設定温度等も高うございますので、先生方もクールビズに御協力いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

本日は評価第四部会の先生方7名に御出席をいただいております。食品安全委員会か

らは4名の委員が出席をされております。

本日、専門委員の改選後、最初の部会でございます。若干部会の構成等変わっておりますので、御紹介をいたします。

まず、本部会の副座長でございますけれども、4月18日の総会の際に、西川先生のほうから今年度の副座長を長野先生にお願いをしたいという御指名がございまして、長野先生にお引き受けをいただいたところでございます。どうぞよろしくお願いいたします。

それから、本部会でございますが、新たに遺伝毒性の分野で森田先生、調査会に加わっていただきました。御紹介をいたします。

それから、本日は御欠席でございますが、太田先生にも引き続き専門参考人という形で加わっていただいておりますことを申し添えます。

それでは、以後の進行を西川先生、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（イソピラザム）の食品健康影響評価についてです。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、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては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いたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、それから第四部会の先生方の名簿、1枚紙が3種類に続きまして、資料1といたしまして、「平成24年度食品安全委員会運営計画」、資料2は「農薬専門調査会での審議状況一覧」、資料3、本日御審議をいただきます「農薬イソピラザム評価書（案）」たたき台、資料4は振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申し付けください。

○ 西川座長

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

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します専門委員等の調査審議への参加に関する事項について御報告をさしあげます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出をいただきました確認書を確認させていただきましたところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）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の先生はいらっしゃいません。

この取り組みについては今年度から始めたところでございますので、また取り扱い等については改めて御相談をさせていただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 西川座長

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。

次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○ 坂本課長

それでは、本年度最初の部会となりますので、資料 1 に基づきまして、ポイントのみの御説明とさせていただきますが、本年度の食品安全委員会の運営計画について御説明をさせていただきます。

資料 1 の 1 ページでございますが、第 1 の (2) の重点事項の①に食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化等がございます、これらが重点事項となっているところでございます。

資料を 1 枚おめくりいただいて 2 ページをお願いいたします。(3) といたしまして、2 ページの半ばになりますが、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催がございます。必要に応じて、以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するということございまして、①として、特定の評価事案については、委員会や専門調査会の下に部会やワーキンググループを設置、②といたしまして、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題について、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議、あるいは関係する専門調査会を合同で開催するということがございます。

(4) では、専門調査会の連携の確保といたしまして、案件に応じ、委員及び専門委員の間で連絡・調整等を行うための会議を開催するということがございます。

3 ページに、第 3 といたしまして食品健康影響評価の実施という項目がございます。こちらの 1 では、評価要請された案件の着実な実施ということで、(1) で、平成 23 年度末までにリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件について、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。専門調査会での調査審議に必要な追加資料を要求したもの等については、必要に応じ、リスク管理機関から資料の提出があるまで調査審議を中断することになるということでございます。

(2) は、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価について、要請事項の説明を受けた日から 1 年以内に結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。

2 は、評価ガイドライン等の策定でございまして、具体例といたしまして、平成 24 年度においては、農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方をまとめるということが記載されております。

3 は、「自ら評価」の関係でございまして。

5 ページには、第 4 といたしまして施策の実施状況の監視、それから調査・研究事業の推進、さらに資料をめぐっていただきました 7 ページにはリスクコミュニケーションの促進、9 ページに緊急の事態への対処、それから情報の収集、整理及び活用、国際協調の推進といった事項がございまして。

この資料をごらんいただきまして何か御不明な点等ございましたら、事務局までお問い合わせいただければと思いますが、効率的に御審議いただけますよう、事務局も今後とも努力いたしますので、本年度もどうぞよろしくお願いいたします。

説明は以上でございまして。

○ 西川座長

ありがとうございます。特に御意見等なければ、次に進みたいと思います。

それでは、農薬イソピラザムの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

よろしくお願いいたします。それでは、資料 3 をお願いいたします。

まず経緯についてですが、4 ページに審議の経緯ということで記載させていただいております。本剤は 2011 年 10 月に、インポートトレランス設定の要請に関して厚生労働大臣から意見聴取がなされているものです。また、その後、2011 年 12 月にもインポートトレランスの設定の要請がなされているものでございます。

6 ページから、まず要約になるのですが、こちらは全体的に御審議いただいた後、食品健康影響評価の内容とあわせて御確認いただければと思います。

8 ページになります。本剤の作用機構は、ミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体を阻害することで呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられております。

構造式につきましては、8 ページの 6 番に示されているような構造のものでして、*syn* 体と *anti* 体の混合物となっております。既に先生方からこの *syn* 体と *anti* 体、こちらの混合割合によって毒性が異なるということで御意見をいただいております。それに関連いたしまして、本剤につきましては、抄録の情報から原体中、*syn* 体と *anti* 体が何対何で含まれているかという情報は記載がございまして、EFSA の評価書の情報、海外の情報になってしまうのですが、その情報といたしましては、*syn* 体と *anti* 体の比が 78 対 15～100 対 0 の間というふうなレンジにあるというふうな情報がございましたので、紹介させていただきます。

それでは、まず 9 ページからラットの動物体内運命試験について御説明させていただ

きます。

まず吸収でございます。C_{max}とAUCはほぼ用量に相関して増加しております。雌におけるC_{max}、AUCは雄に比べて1.3～2.5倍高いという結果になっております。

森田先生から、投与に使用した溶媒の記載について検討するようという御意見をいただいております。本試験ですと、媒体としてコーンオイルを使用しているということで、追記をいただいたところでございます。評価書の動物体内運命試験のところの溶媒の記載についてなのですが、溶媒によって異なる毒性が出る場合であるとか、代謝の動態の、例えば吸収ですとか、そういったものが溶媒によって変わるような場合、記載するという点についてこれまで記載してきておりまして、本剤につきまして記載が必要かどうかという点について御教示いただければと思います。

10 ページになりまして、吸収率は低用量で63.7～72.9%、投与量で63.1～71.4%と算出されております。

分布につきましては、雌で96時間後の残留放射能が雄より低い傾向が認められております。森田先生から御修正いただきまして、雌で臓器組織からの消失がより速いことが示唆されたという結果になっております。表2につきましては、主要臓器と組織における残留放射能濃度を示させていただいております。消化管のほかは肝臓、腎臓などで高い値となっております。

11 ページになります。代謝物の同定・定量が行われておりまして、親化合物は雌の血漿中及び雌雄の糞中にわずかに認められるのみで、抱合体を含めて多数の代謝物が検出されております。ラットの主要代謝経路は、試料ですとか用量、異性体間、または投与回数にかかわらず同様の結果が出ているとされております。主要代謝経路といたしましては、イソプロピル側鎖、またはビシクロ環の水酸化、*N*-脱メチル化及び水酸基のカルボン酸への酸化、生成した水酸基またはカルボキシル基のグルクロン酸あるいは硫酸抱合体であるというふうにされております。

玉井先生から、12 ページになりますが、代謝物の略称の表記についてわかりにくいという御指摘をいただきまして、事務局からと御説明させていただきましたとおり、硫酸抱合体は末尾にsul、グルクロン酸抱合体については末尾にgluというふうに記載するような形で修正させていただきました。また、synの異性体の場合には、代謝物のアルファベットの後にs、antiの異性体の場合はaがつくような形で修正させていただきました。御確認いただければと思います。

13 ページから排泄の試験になります。aの試験として尿及び糞中排泄の試験、14 ページのbの試験として胆汁中排泄の試験が実施されておりまして、胆汁を介しまして糞への排泄が主要な代謝経路となっております。

14 ページの20行目からになりますが、構造異性体間比較試験としまして胆汁中排泄の試験が実施されております。結果は15 ページになりますが、構造異性体間に吸収や排泄経路の顕著な差は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

15 ページの 12 行目から反復投与後の排泄の試験でございます。1 回投与と 14 日投与、反復投与の結果で、14 日になりますと若干糞の排泄の割合が多くなるという結果になっております。

16 ページで呼気の排泄の試験が実施されておまして、イソピラザムの呼気中への排泄放射能は、投与量及び雌雄の違いにかかわらず、すべて検出限界未満という結果になっております。

12 行目からオートラジオグラフィーによる組織分布が検討されておまして、放射能は投与後 2 時間で広く組織中に分布しましたが、48 時間後の残留放射能は極めて低く、その大部分は消化管及び胃に検出され、肝臓及び腎臓では低レベルであるという結果になっております。

続きまして、ヤギの試験になります。泌乳ヤギで試験が実施されておまして、代謝物として J と G が認められております。17 ページの 8 行目では、代謝物 Fs を泌乳ヤギに投与して試験が実施されておまして、Fs は脂肪で多く認められておまして、そのほかの組織中では 1.5%TRR 以下でした。主要代謝物としては J が認められております。

また、ニワトリの試験が実施されておまして、卵白ですとか肝臓中などで代謝物 J が認められている結果になっております。

玉井先生から、この EFSA の資料でフェニル基のほうの標識の結果だけの記載ではないですかという御意見をいただいております。こちらの EFSA の資料のほうで参照元となっていますドラフトアセスメントレポートのほうを確認させていただきましたところ、鶏卵の残留放射能量につきましては、御指摘いただきましたとおり「phenyl study」と記載がございまして、フェニル環の標識体の試験であるという記載になっているということが確認できたのですけれども、試験全体といたしましては両方の標識体を使っているということが確認できました。ただし、申しわけありませんが、ピラゾール環の標識体のほうの *syn* 体と *anti* 体の比の 70 : 30 のものについては使用されていないということが確認できましたので、評価書のほうから削除させていただきました。すみません。御指摘ありがとうございました。

動物のほうの試験につきましては、御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、事務局から丁寧に説明していただいたのですが、コメントもそれほどたくさん出ておりませんので、一つ一つ見ていきたいと思います。

まず、9 ページの血中濃度推移について、媒体を記載したほうがより有用な情報ではないかという森田先生のコメントが出ておりますけれども、事務局から説明がありましたように、通常、媒体によって毒性に大きな差がない場合はこれまでずっと書いてこなかったという経緯があるので、できればあえて記載しないでいこうと思いますけれども、いかがですか。

○ 森田専門委員

了解です。たまたま遺伝毒性のところとかを見ていまして、その前の項目で生殖毒性があったところで、溶媒に CMC を使用とかという記載がありましたものですから。あと、急性毒性試験では雌を使っているのに遺伝毒性試験では雄だったというのがあって、そういうところからちょっと溶媒のところが気になったものですから。翻って吸収のところのデータを見ようと思うと、溶媒がなくて、実際調べてみるとコーンオイルだったというような経緯がありましたものですから、改めてそういう記載があったほうがいいなと思いましたが、委員会全体でそういう流れで来ているのでしたら、特に問題となっているわけでもありませんから、このままで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、この部分は特に追記しないということにしたいと思います。

次に、10 ページに、やはり森田先生から修文の御提案がありますけれども、玉井先生、根本先生、よろしいですか、この修文で。

○ 根本専門委員

確かに、評価書（案）に出ている T_{max} 付近と投与 96 時間、これから判断すると、そこまで言えないと。吸収、分布、排泄、すべてについて雌のほうが速いというようなことは言えないということなのですが、抄録のほうを見てみますと、経時的に時間をかなり細かく追っているの、それを見てみますと、低用量ではこのようなことが言える。吸収、分布、排泄が雌のほうが速いというようなことが言えるのですが、高用量のほうはどうもちょっとそこまで言えないというか、ばらつきが大きいというような、そういうような傾向がございますので。吸収とか分布が雌のほうが速いというようなことはちょっと言っておいたほうがいいと思うのですけれども、低用量と高用量と違いますので、森田先生の修文でよろしいのじゃないかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。玉井先生はいかがですか。

○ 玉井専門委員

すみません、よくわからないのですけれども。ただ、臓器、組織からの消失が速いというのは、どこからわかるのですかね。それもちょっと……。

○ 西川座長

森田先生、いかがですか。

○ 森田専門委員

表 2 のところの残留放射能濃度の減衰のところからは言えるかなと思ったのですけれども。

○ 玉井専門委員

ただ、そういう性差って、臓器からの消失が変わるというのは余り今まで聞いたことがないので。結果としてそういうのはあるかもしれませんが。血中からの消失が速い

とか吸収が速いというのは普通言うのですけれども、臓器からの消失が速いというのは余り使わないといえども使わないですね、動態的には。だから、それが的確な表現なのかどうかというのがちょっと今判断つきかねているのですけれども。

○ 西川座長

玉井先生の御意見は、もとの文章のほうがよりよいということですね。根本先生は、もとの文章とするとしたら、低用量群においてこういう現象が見られたという書きぶりにしたほうがよいという御意見だったと思いますけれども。

○ 森田専門委員

私としましては、先ほど根本先生がおっしゃられたみたいに、抄録のほうはそこまで読み込んでいませんでしたので、ここに書かれてある内容だけからを見た感じでは、吸収が速いといっても、表 1 から見てもさほど明らかに吸収が雌のほうで最高血中濃度、到達時間が速いとか、そういうふうなことは特には言えないかなと思ひまして。あと、排泄のところを見ましても、そんなに変わらなかったと記憶しているのですけれども。そういう状況の評価書のこの書きぶりの中からだけだと、とても吸収、分布、排泄が速いというふうにはちょっと言いづらいかなと思って、このコメントをさせていただいたわけですが、その背景にきちんとしたデータがあるということであれば、特に異論はありません。

○ 根本専門委員

この引用された実験は、すべて組織内の放射能の濃度だけなのですよね。エビデンスとしては、96 時間後に残留放射能が雌では雄より低い傾向が認められたと、ということで、それから派生して吸収、分布まで述べているので、ほかのところの実験から確かに吸収が雌のほうが速いというような傾向は見られたのですけれども、このデータだけからはちょっと吸収、分布までは、そこまでは言えないというふうな判断なのですから、組織からの消失ということであると、96 時間後で見たら、確かに雌のほうが低いと。

○ 森田専門委員

だから、言ってみれば、この②の分布という枠の中に全体が書かれているのがちょっと違和感があつたというふうに言ったほうが正解かもしれないです、私のコメントとしては。

○ 玉井専門委員

よろしいですか。確かに、吸収については少なくとも速いと言えるデータはちょっと…。 T_{max} についてもそんなに強くは言えないと思うのですけれども。だから、どっちかというと、僕の印象としてはそんな雌雄差はなくて、今の組織中濃度が速く、確かに 96 時間で見ると雄よりも雌のほうが低い傾向にありますので、あえて書くとすれば、先生がおっしゃるようなことでもいいかもしれませんが。それほど顕著にそれが言えるほどのことじゃないような気もしているというような印象ですので、場合によっては、これ、そんなに性差があるというふうにとれないような気もしますけれどもね。そう思います。

○ 西川座長

そのあたりどうですか、森田先生。

○ 森田専門委員

そもそもの発端は、遺伝毒性試験の小核試験が雄でやられていたのですね。その妥当性を見ているところで、急性毒性試験がほとんど雌でやられているわけなのです。なぜ使った性の違いがあるのだろうというところが発端になっていたわけですね。そうすると、最高血中濃度は倍ほど違っているわけなのです。そういうところから、吸収、ADME のところを見ていくと、この記載にはちょっと違和感を感じたというところです。

○ 西川座長

雌雄差があるかどうかということとこの臓器組織からの消失という、こういう記載でいかどうかという、2 つのポイントがあると思うのですが。そもそも雌雄差があるかどうかについてもまだ意見が分かれているようですね。

○ 根本専門委員

この後のほうでかわってくるのですけれども、代謝物については雌雄差は出ているのですよね。ちょっと早いのですけれども、後のほうで見てみると、代謝物で雌のほうに硫酸抱合体が出ているのですけれども、雄はないのですね。硫酸抱合体というのは非常に水溶性に富むものですから、それが雌のほうで多く出ているということは、排泄が速いのじゃないかなというふうには考えないのですけれども。

○ 玉井専門委員

排泄が速いならわかるのですけれども、それはあくまで血中からというか体内からの消失であって、組織からの消失という表現はなかなか簡単にできないと思うので。というのが僕の意見なのですけれども。

○ 西川座長

そうすると、組織からの消失という言葉ではなくて、何かいい表現があればお願いしたいと思いますけれども。

じゃ、すみません。玉井先生にそれをお考えいただくということで、次に進めたいと思います。というのは、玉井先生、4 時過ぎに退室されるということです。すみません。よろしくお願いします。

そうしますと、続きまして 11 ページの代謝のところでは根本先生から修文の御提案がありますけれども、これについて御意見ありましたらお願いいたします。

○ 根本専門委員

コメントを加えますと、雌雄差が代謝であったわけでした、雌では硫酸抱合体があるのですけれども、雄では表 3 で見てみましたところ、雌のみ硫酸抱合体が認められて、それから、あとほかにも雌雄差がございまして、代謝物のあれをみますと、雌では *N* の脱メチル化反応が起こっていると。それから、雄ではカルボン酸の生成反応が起こっているという。こういった雌雄差が出てきましたので、このように修文したらどうかと

いうことであります。

○ 西川座長

ありがとうございます。特に反対がなければ、御提案のとおり修文したいと思います。よろしいですね。

それから、12 ページに玉井先生からのコメントで、表記の仕方に少し問題があるということで、事務局から修正案が出されまして、表 3 にそれが盛り込まれております。よろしいですね。ありがとうございます。

それから、あとは 16 ページに事務局修正という数値の訂正があります。

それから、17 ページに (3) のニワトリのところで *syn* と *anti* の比のところで、玉井先生からコメントがあったことに関連して、よくよく追跡しますと、その比が若干というか、70 : 30 のものが使用されていなかったということでしたので、その部分を削除したということです。

ほかになれば、先ほどの吸収、分布、排泄のところを除きまして、次に進みたいと思います。植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

18 ページをお願いいたします。まず、小麦の試験です。*syn* と *anti* の比が異なるもの、また標識の位置が異なるものを使いまして、3 種の被験物質を使って試験が実施されております。散布で処理が行われました。最終処理後の総残留放射能はわらに多く認められ、玄麦では低い結果でした。代謝物では Fs、G が多く認められました。ほかに D、H が認められておりますが、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。與語先生から御指摘いただきまして、表のほうを修正させていただいております。表 10 と表 11 の修正させていただいております。

続きまして、19 ページ、ぶどうの試験でございます。こちらも茎葉散布で試験が実施されておりまして、いずれの標識体でも大部分は親化合物という結果です。果実中の主な代謝物としては G 及び Ds が認められております。10%TRR を超えて検出された代謝物は認められておりません。回収された親化合物の *syn* と *anti* の比は、処理前と比較して大きな変化はなかったと結論されております。

また、20 ページの 11 行目からレタスの試験です。こちらも茎葉散布で試験が実施されておりまして、10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs とその抱合体という結果になっております。

21 ページに植物代謝のまとめといたしまして、主要代謝経路はイソプロピル基の水酸化及びビシクロ環の水酸化であったというふうにまとめさせていただいております。

21 ページの 10 行目から後作物代謝試験です。レタスと小麦、かぶを使って試験が実施されております。代謝物として抱合体を含む Y、また Fs、これも抱合体を含むものが認められております。

続きまして、22 ページから土壌中運命試験になります。まず、好氣的土壌中運命試験

です。こちらでも與語先生から御指摘いただいた点については修正させていただいております。回収された放射能の大部分はイソピラザムで、主要代謝物は Fs で、Fs の異性体 Fa も検出されております。

23 ページの 6 行目から好氣的土壤中運命試験で、主要代謝分解物は Fs と Y が認められております。半減期は 40 日と算出されております。こちらでも御指摘については修正させていただいております。

24 ページの 3 行目から好氣的土壤中運命試験ですが、回収された放射能の大部分はイソピラザムで、代謝分解物 F は徐々に増加していくという結果になっております。半減期は 141～976 日と算出されております。

続きまして、17 行目からは嫌氣的土壤中運命試験で、抽出された放射能の大部分はイソピラザムで、代謝物としては嫌氣的条件開始時に Fs が検出されております。半減期は 1 年以上と算出されております。

33 行目から土壌表面光分解試験です。結果のほうは 25 ページになりますが、分解物として X、W が認められております。半減期は東京春換算ですと 198 日と算出されております。25 ページの 3 行目のほうの波長範囲につきましては、與語先生の御指摘を受けまして、修正させていただきました。

15 行目から土壌表面光分解試験で、こちらは半減期は東京春換算で 188 日と算出されております。

27 行目から 6 種の土壌を使用して土壌吸着/脱着試験が実施されております。吸着係数は 1,730～4,120、また「脱着定数」とありますが、こちらは「脱着係数」の間違いですね。修正させていただきたいと思っております。脱着係数は 1,950～6,240 という結果になっております。

26 ページの水中運命試験ですが、こちらは pH4、5、7、9 の条件下で経時的な減衰が認められておらず、半減期は求められておりません。こちらでも與語先生の御指摘で、試験条件のところを修正させていただいております。

20 行目から水中光分解試験で、緩衝液と自然水で試験が実施されておまして、分解物としては X、W が確認されております。試験期間を通して親化合物の *syn* と *anti* の比に変化は認められなかったとされております。

27 ページにまいりますが、半減期は緩衝液中で東京春換算で 176 日、自然水中ではやはり東京春換算で 15.2～16.4 日と算出されております。

土壌残留試験は、10 行目、11 行目になりますが、参照した資料のほうに記載がございませんでした。

また、作物残留試験成績になりますが、海外で試験が実施されております。イソピラザムの最大残留値は大麦で認められた 0.504 mg/kg で、代謝物 Fs については小麦の 0.056 mg/kg、代謝物 Fa についてはすべて定量限界未満という結果になっております。

28 ページの 5 行目から後作物残留試験です。大麦、にんじん、ほうれんそうを栽培し

て試験が実施されております。分析対象は代謝物 Fs と Y となっております。イソピラザムはにんじんの根で 0.01 mg/kg 認められたほかは、いずれの作物でも定量限界未満という結果となっております。代謝物 Fs の最大残留値は大麦の 0.031 mg/kg、代謝物 Y はほうれんそうの 0.06 mg/kg という結果です。

17 行目から畜産物残留試験で、まず牛の試験です。泌乳乳牛の試験で、イソピラザムと代謝物 J を分析対象として試験が実施されておまして、イソピラザムと代謝物 J の合計値は最大で 2.0 mg/kg と、こちらは肝臓での値ですが、検出されております。

與語先生から代謝物について御指摘いただいているのですが、EFSA の評価書の結果の Table を確認しますと J となっております、そこから J と記載させていただいているところがございます。御確認いただければと思います。

代謝につきましては、以上、御説明になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。植物体内運命試験から作物等残留試験まで説明していただきました。すべて與語先生からのコメントですので、與語先生、補足がありましたらお願いいたします。

○ 與語専門委員

補足のあるところは、ずっとめくって行って 26 ページの 4 ポツの (1) の加水分解運命試験なののですが、私自身がコメントで「褐色ガasket?」という感じで書いているのですが、この追加して下さったところで「褐色ガasket付き試験管にて」はもう削除してよいと思うのですが。確かに光の問題は気になるのですが、その辺のところが明確に書いてあるわけではないですし、褐色ガasketをつけたから暗所下という、ちょっとわからないので、そこはもう削除してしまってもいいかなと思っています。

○ 西川座長

ありがとうございます。その暗所下でという、そういう……

○ 與語専門委員

暗所下でというのはどこにも記載がないのですね。

○ 西川座長

ないので、それも削除で。

○ 與語専門委員

削除で。全部削除。

○ 西川座長

「付き」も必要ないということですね。ありがとうございます。

○ 與語専門委員

それが 1 点と、もう一点、一番最後におっしゃった 28 ページの (3) の畜産物残留試験なのですが、いろいろ事務局のほうでお調べいただいて説明とかがあったのですが、

も、ここ、実は読むと非常に複雑に書いてあって、私の提案なのですが、21 行目の「イソピラザム及び代謝物 J」を分析対象とした」というものの「J」をここで取ってしまっ、24 行目はそのまま「J」を残すというのはいかがですか。多分、分析していると思うのですよ、W とかほかのものもですが。というふうに推察されるのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。事務局、確認できますか。

○ 堀部課長補佐

確かに、先生がおっしゃるとおり、W も含めてはかかっていて、ただ数字としては J が出ているということなので、先生の御指摘どおりに修文させていただこうと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうすると、最初の「J」は削除と。2 つ目はそのままということですね。

○ 堀部課長補佐

その場合に、24 行目の「代謝物 J」の後の「合計値」という言葉、これはイソピラザムと J の合計値だからこのまま合計値ということで問題はないですね。すみません。ありがとうございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

その他は結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

28 ページの 29 行目の一般薬理試験は資料がございませんでした。

29 ページ、急性毒性試験になります。こちらは表 20 にお示しさせていただきましたが、左から 2 番目の列に *syn* と *anti* の比をお示しさせていただきました、この比を変えた検体を使って試験が実施されております。この結果ですと、*syn* が 100 で *anti* が 0 のものよりも *syn* が 0 で *anti* が 100 というもので、2,000 以上と 310 というふうに *anti* の比が高まると毒性が強くなるという傾向があるのかと考えられます。あと、経皮、吸入につきましては、92.8 : 7.2 の検体を使っておりまして、経皮は 5,000 以上、吸入は 5.28 以上という弱いと結果となっております。

30 ページの試験は、代謝物 Y と Fs で、こちらは植物代謝物で試験が実施されております。2,000 以上という結果になっておりまして、通常の検体ですと *syn* のほうが割合が高いのですが、こちらの結果と同様の結果となっております。

30 ページの 8 行目からラットの急性の神経毒性の結果で、認められた所見としましては表 22 で、活動の低下ですとかよろめき歩行、自発運動量の減少などが認められておりますが、まず一過性の所見であったということ、また投与に関連した神経病理組織学的変化が認められていないということで、神経毒性は認められないというふうにまとめさせていただいております。

続きまして、31 ページで刺激性と感作性の試験です。眼につきましては軽度の刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められておりません。皮膚感作性につきましては、局所リンパ節試験法で実施されておまして、感作性を示すと判断されております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。この部分には特にコメントはいただいていませんけれども、特に御意見ございましたらお願いいたします。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。神経毒性試験の結果に関連してなのですけれども、今、評価書の 30 ページの 15 行目では、神経毒性は認められなかったという結論をつけて御提案させていただいておりますが、先ほど御紹介いたしましたとおり、特に雌のほうなのですけれども、中用量の投与群で神経症状様の作用を示しているようにも思えます。後のほうになりますけれども、90 日のイヌの試験などでも同様のことが認められておりますが、神経毒性についてどのように見るかという点について、どのように判断をしたらいいかということが出てきようかと思えます。

以前、神経毒性に関して赤池先生からも御紹介をいただいたときには、体重の増加抑制ですとかそういう動物の大きな衰弱がある場合には、このような症状が出てくるケースがあるということは御紹介いただいておりますけれども、この場合には体重増加抑制の割合、有意差はついているのですが、10%以内という、かなり増加抑制としては軽微なものということと関連をいたしまして、この剤、急性神経毒性の有無に関する判断をどのようにしたらいいかという点だけ、ちょっと念のために御議論をいただければありがたいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。神経毒性があるかどうかについて御意見をお願いしたいと思います。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

投与量として 250 mg/kg 以上で出ているということなのですが、次のページ、31 ページの 90 日間の亜急性試験のラットを見ますと、より多い量、例えば 6,000 ppm の用量は 463 mg/kg を 90 日で投与しても神経症状は出ていませので、やはりこれは毒性とは考えなくていいと思います。

○ 西川座長

という御意見ですので、一応事務局の原案のとおりとしていきたいと思います。

ほかにならうでしたら次に進みたいのですけれども、玉井先生、何かございましたかね。

○ 玉井専門委員

途中経過ですけれども。ちょっとこれは非常にデータが見にくいのですけれども、例えばこの M23 を見ていただきたいのですけれども。抄録の M23 です。ここに血漿中濃度と全血中の推移があるのですけれども——よろしいですかね。僕の結論は、これは組織中の半減期が、というか消失が変わるのではなくて、むしろ血中からの消失が雌のほうが速いのではないという印象です。それが並行して組織中の消失が速いように見えるというのではないかとちょっと思って、今調べているのですけれども。

と申しますのは、この M23 の表に、これの例えば 1 mg の血漿の雄と雌を比較すると、これは大体 T_{max} が 6 時間ぐらいで来ますね。3 時間から 6 時間で来るので、6 時間以降で見ると、6 時間は例えば 0.0857 が雄で、雌が 0.143 だと。これに対して例えば 48 時間で比較すると、0.003 に対して 0.001 と、雌のほうがかなり速く落ちているのですね。これは同じ傾向が全血でも見られて、その 75 mg/kg の 6 時間で例えば比較すると、雌のほうが速く減っているのですよね、これ。ちょっとこれだけではつきりは言えないのですけれども。ただし、この抄録の中では測定がうまくできていないので、NC というのが非常に多くて、この半減期がうまくというか、消失がうまく出されていないのですよね。ただ、傾向で見ると、これ、血中濃度の消失が雌のほうが速い傾向があるように感じますと。

ちょっと移動して——どこでしたっけ、組織中濃度が書いてあるのは。M34 です。すみません。M34。例えば、これは組織中濃度推移ですけれども、これもそういう目で見ると、これは比較してあるのが M34 の表 2 と 3 ですけれども、例えば表 2 で見ます。表 2 の一番下のところが血漿と書いてありますけれども、これは 6 時間が例えば 0.088 に対して、24 時間で 0.014、雌が 0.125 に対して 0.005 と。やはり臓器レベルをはかったこのデータでも、血漿中濃度は雌のほうが速く減っているのですよね。それと同じような感じで上の臓器中濃度も雌のほうが速目に減っているように見えるのですよ、これを比較すると。

だから、僕の結論は、組織からの消失が速いのではなくて、代謝のことはちょっと今頭にうまく入っていないのですけれども、雌のほうが血漿中からの消失が速いので、だから結果として組織中も並行して速く見えるのではないかと。ただし、この抄録では、血漿中からの消失がはっきり評価されていないので。これは明記されていないわけですね。だから、そういう判断ではどうでしょうかと。だから、それを書いていいかどうかはわかりませんが、ちょっとこの抄録がはっきりしないところもありますけれども、結局、消失は雌のほうが速い傾向がある。だから臓器からも消失が速く見えるという説明はできるのではないかと結果からは思います。ただし、抄録ではっきり半減期とかが出ていないのをそのままデータとして使っていいかどうかは、ここに記載していいかどうかはちょっと

今考えているところなのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。じゃあ、もう少し続けていただいて。次に進みたいと思います。それでは、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

31 ページ、お願いいたします。12 行目からまずラットの 90 日の試験です。こちらは *syn* と *anti* の比、92.8 : 7.2 で試験が実施されております。所見につきましては表 24 にまとめさせていただきまして、肝重量について御意見いただいているところでございますが、先ほど座長、副座長から御意見いただきまして、こちら比重量の増加でも病理が認められていることから、影響ととるべきではないかということと、有意差がついていない絶対重量についてはこの所見の中には記載する必要はないのではないかという御意見をいただいたところでございます。

まとめといたしましては、小葉中心性肝細胞肥大などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられました。

32 ページの 4 行目からラットのやはり 90 日の試験で、こちらは検体が 2 種類、*syn* と *anti* の比を変えたものを使用して試験が実施されております。

所見につきましては、33 ページの表 26 にまとめさせていただいております。検体 1 の雌の 250 ppm 以上のところの ALT と AST の減少の扱いについて御意見を伺っておりまして、こちらは毒性所見としなくていいという御意見をいただきましたので、削除させていただきたいと考えております。

まとめになるのですけれども、32 ページにちょっと戻っていただきまして、こちら、すみません、最初から 250 ppm 以上の ALT と AST の減少が影響でない場合の NOAEL ということで記載がございまして、無毒性量は雌雄で 250 ppm というふうにまとめているところでございます。また、*syn* と *anti* の異性体比の異なる検体については、検体投与による影響は同等であり、毒性学的プロファイルに大きな差はないというふうに考えられております。

すみません、行ったり来たりして申しわけありませんが、33 ページの「事務局より」の下半分の (2) になりますが、Glu の扱いについて——減少ですね、御意見いただいております、こちらは表 26 に入れていなかったものですが、影響としないということによろしいということで御意見いただいております。

続きまして、34 ページの 28 日の試験で、こちらは試験期間が 28 日ということで、90 日より短いということですので、参考資料とさせていただきます。こちら所見につきましては表 28 にまとめさせていただいております。肝臓につきましては、絶対重量の有意差はないですが、影響とすることでよいという御意見をいただいております。また、摂餌量の減少については、統計処理は実施されておりましたが、体重増加抑制は認められておりまして、検体投与の影響としてよいということで御意見いただいております。

まとめとしましては、小葉中心性肝細胞肥大等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられたとさせていただいております。

35 ページ、こちらラットの 28 日の試験で、34 ページの試験は *syn* と *anti* の比が 92.8 : 7.2 で、こちらの 35 ページの試験は 89 : 11 で試験が実施されております。また、投与の用量も変えて実施されております。この試験では肝酵素が測定されておりまして、総 P450、EROD、PROD の活性の増加が認められております。

また、まとめとしましては、小葉中心性肝細胞肥大などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 500 と考えられております。

35 ページの 20 行目からイヌの 90 日の試験です。所見については表 31 にまとめさせていただいております。まず、山手先生から、300 ppm の雄で認められております痂皮につきまして御意見をいただいております。投与との関連が不明で、科学的に説明できないようであれば、この表から削除でいいと思いますという御意見をいただいております。これは後でも出てくるのですが、評価書の 41 から 42 ページのラットの併合試験になりますが、表 39 が 41 ページにございまして、雄の最高用量の 3,000 ppm でも痂皮が出ておりまして、この点も踏まえて山手先生から御意見をいただいた次第です。

36 ページに戻っていただきまして 6 行目から、事務局からあらかじめ御意見を伺っておりまして、脾臓の絶対重量と比重量の扱いについて、毒性所見としたことについて御意見をいただいております。また、「事務局より」の 2 番で、4 頭のイヌの試験ということもありまして、一般状態の観察など、有意差検定の行われていない項目においても認められた所見を毒性所見とすることについて、痂皮以外につきましてはその判断でよろしいというふうに御意見をいただいているところです。

37 ページ、こちらイヌの試験で、1 つ前のイヌの試験とやはり *syn* と *anti* の比を変えた検体で試験が実施されております。こちらの試験でも体重増加抑制などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg というふうにまとめさせていただいております。

続きまして、37 ページの 14 行目からラットの亜急性神経毒性です。こちらでは体重増加抑制、摂餌量の減少などが認められておりまして、神経毒性はないというふうにまとめさせていただいております。

38 ページの 3 行目から代謝物の試験です。植物代謝物でした代謝物 Y と (9) としては代謝物 Fs の試験が実施されております。まず、代謝物 Y の試験ですけれども、検体投与による影響が認められておりませんで、無毒性量は最高用量の 12,000 ppm と考えられております。下のほうの試験で、Fs の試験ですと、肝酵素の誘導があることが示されております。また、小葉中心性肝細胞肥大が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 300 ppm というふうにまとめさせていただいております。

39 ページになりますが、所見のほうがこちらにまとめさせていただいております、

川口先生から、P450 活性への影響について記載は必要ないですかというふうに御意見いただいております。酵素の変化ですので、毒性所見ということでは表 36 には入れさせていただいていないのですけれども、38 ページの本文中の 23 行目から 26 行目のほうに薬物代謝酵素誘導ということでまとめさせていただいているところでございます。

亜急性については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、丁寧に説明していただきましたので、主な点について議論したいと思います。

まず、33 ページのラットの 90 日試験で見られた ALT 及び AST の減少については、これはそもそも毒性学的意義がないので、削除ということになります。

それから、Glu の減少については用量相関性がないので、これも削除ということになります。よろしいですね。

あと、ちょっと戻って恐縮ですけれども、表 24 と表 26、表 28 に肝臓の絶対重量の増加が、これは統計学的に有意差はないのですが、肝臓に組織所見、小葉中心性肝細胞肥大があるので、これはあえて加えてはどうかという事務局の最初の提案があったのですが、比重量が増加していますので、あえて絶対重量のところを毒性所見として加える必要がないという判断をしたいと思いますけれども、よろしいですか。よろしいですね。

それから、表 28 で Cre の減少、これも毒性学的意義がほとんどないので、削除ということにしたいと思います。

それから、あとは 36 ページのイヌの 90 日試験において見られた痂皮についてですが、これは投与との関連がよくわからないということで、削除という御意見を山手先生からいただいておりますけれども、よろしいですね。

それから、雌に見られた脾臓の絶対、比及び補正重量の減少については、皆さん毒性所見ではないという御意見ですので、これは削除したいと思います。

あとは、39 ページですね。川口先生から P450 の酵素誘導を毒性所見として明記したほうがいい。つまり、これは表中に入れたほうがよいという御意見かと思いますが、事務局の説明にありましたように、それ自体が毒性所見と言い切れるものではないので、しかも本文中に記載がありますので、これはあえて表中には記載しないということにしたいと思います。よろしいですね。

ほかに補足等ございましたらお願いいたします。

では、そのように進めたいと思います。

そろそろ玉井先生、結論をお願いします。

○ 玉井専門委員

提案ですけれども、さっき申し上げましたように、やっぱり血中濃度の推移と並行しているという判断がデータからはできますので。それから、評価書の 9 ページの血中の推移のところに雌において全血、血漿中濃度とも雄よりも速い消失の傾向があったぐらいに

しておいて、分布のほうでは、96 時間の残留放射能は雄よりも低い傾向が認められたぐらいでどうでしょうかというのは……。

○ 西川座長

いかがですか、森田先生。

○ 玉井専門委員

森田先生はこの言葉を入れたいわけですよね、雌のほうが少ないということ。

○ 森田専門委員

言葉を入れたいというほど強いものではもちろんないのですが、ただ、急性毒性試験が全部、経口は雌でやられているにもかかわらず、遺伝毒性試験の小核試験では雄でやられているという、そのギャップがちょっとひっかかったものですから。今、先生のおっしゃられたので僕は同意いたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 玉井専門委員

多分、その理由は、これ根本先生にも確認していただきたいのですが、代謝がどうも雌のほうは速そうなので、その結果として消失が、どうしても代謝物の消失は速くなる傾向があると思いますので、だから速いのではないかと思うのですが。ちょっとその辺は推定ですが、だから、血中濃度推移のところに性差があることを一言述べて、分布のところでは雌のほうは低かったという——残存量がですか。そういう言葉でいかがでしょうか。

○ 森田専門委員

私はそれでいいと。

○ 西川座長

よろしいですか。それでは、まとまったようですので……

○ 森田専門委員

ありがとうございました。

○ 西川座長

事務局が玉井先生をフォローしていただければと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、急性毒性試験のほうに戻ってもいいですか。

○ 西川座長

はい結構です。

○ 堀部課長補佐

28 日の亜急性、39 ページのところなのですが、Fs の表 36 の中なのですが、4,000 ppm 以上の甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大のところを、多分、長野先生からこの有意差がないという注釈を消していただいているのではないかと思うのですが、抄録

を見る限りにおいては、これは有意差がついていないので、ちょっとこの点の所見の取り扱いについて御確認をいただければと思っております。該当の抄録のページは t の 388 ページで、用量相関性もやや疑問が出てきたので、改めて、ちょっとごらんをいただければと思います。上から 2 つ目のコラムが甲状腺で、その一番上にろ胞上皮細胞の肥大、び慢性というのがありますが、雄のほうですと 0、0、3、2 ということで、有意差もつかず、3、2 という動きをしておりますので、これを所見とすべきかどうかという点も含めて、ちょっともう一度御検討をいただければと思ひまして。すみません。

○ 西川座長

ありがとうございます。長野先生、お願いいたします。

○ 長野副座長

確かにこの所見、表を見ますと有意差がついておりませんので、まずはその§という状態でいいと思います。その上で毒性がどうかという問題ですけれども、やはり代謝酵素誘導がある剤でありまして、かつ 3 と 2 なので否定できないので、採用してもいいのかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、表 36 は事務局案のとおりということにしたいと思ひます。ありがとうございます。

ほかにないようでしたら、続きまして慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

39 ページをお願いします。まず、10 行目からイヌの 1 年の試験です。こちらはやはり肝重量、こちらの扱いにつきまして御意見いただいているところです。所見ととってよろしいという御意見をいただいております。まとめとしましては、ALP の増加などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg とまとめさせていただいております。

続きまして、40 ページの 4 行目からのラットの併合試験です。こちらにつきまして、まず所見につきましては表 39 にまとめさせていただいております。この表 39 の中のまず非腫瘍性病変について御説明させていただきますと、41 ページの下の方から事務局からあらかじめ御意見をいただいているところですが、発がん性群の 100 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で小葉中心性肝細胞褐色色素沈着が増加しておりまして、いずれも軽微で、肝重量に変化が認められない用量でしたので、毒性影響でないとして、この表 39 には毒性所見なしというふうにまとめさせていただいております、この扱いについて御意見をいただいたところです。

この用量につきましては後ほど御説明させていただくのですが、ADI の設定根拠の用量になるということで御意見を伺わせていただいております。この点につきましては、まず山手先生から、臓器重量に変化がないということと軽微であることから毒性所見としなくてもよいということ、長野先生から、小葉中心性肝細胞肥大につきましては毒性影響と

しなくてよいという御意見ですが、小葉中心性肝細胞褐色色素沈着の増加については所見の意義を判断できないという意見をいただいております。また、川口先生からは、とらないということで同意しますという御意見をいただいているところです。

また、事務局からお伺いしている点の 2 点目としまして、TG の減少についての扱いで、これは毒性所見としなくてよいという御意見をいただいております。

3 つ目で、子宮の比重量増加と卵巣比重量増加につきまして毒性としなかったということにつきましても、それで了解という旨の御意見をいただいているところです。

また、雄の 3,000 ppm、最高用量のこの痂皮につきましては、先ほどのイヌの試験では削除をいただいたところですが、山手先生からやはり御意見をいただいているということ、あと山手先生からの 2 つ目の御意見で、3,000 ppm 投与群の雌雄の肝細胞/クッパー細胞色素沈着というのを記載していたのですけれども、こちらについては小葉中心性肝細胞褐色色素沈着と同じ所見で、こちらが下の用量から記載がございまして、ですので削除でいいでしょうということで御意見をいただいております。

43 ページの表 40 と表 41 につきまして、まず表 40 が子宮内膜腺腫と子宮内膜腺がんの発生頻度をまとめさせていただいております。また、子宮内膜腺がんが 3,000 ppm で増加しております。また、表 41 では肝細胞腺腫が雌の 3,000 ppm で有意に増加しているという結果です。山手先生から、子宮腺がんの発生について、Wistar 系のラットで自然発生でも極めて少ないということで、委員会での議論が必要だという御意見をいただいているところです。

少し戻っていただきまして、まとめについてなのですが、40 ページにお戻りいただきまして、まとめとしまして検体投与に関するまず腫瘍性病変につきましては、先ほど御説明しましたとおり、子宮内膜腺がんと肝細胞腺腫の発生頻度が増加しております。また、表などにおまとめしていないのですけれども、甲状腺のろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加しております。その発生頻度は背景データの範囲はやや上回るのですが、RITA のデータベースの背景データの範囲内であるということで、文案を提案させていただいております。これにつきまして長野先生から、投与との関連は不確実であるというふうに御意見をいただいているところです。

また、この 22 行目の記載につきましては、小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm というふうにまとめさせていただいているのですけれども、こちらやはり長野先生から御意見いただいております。好酸性変異肝細胞巢に修正ということをお願いしております。この御意見は 41 ページのほうに御意見記載させていただいております。長野先生の御意見は一番上のボックスの下の方になるのですけれども、小葉中心性肝細胞肥大自体は 100 ppm 群でも発生頻度が増加しているデータなので、こちらをエンドポイントにするのは余り適切ではないということで、別の記載、好酸性変異肝細胞巢の発生増加ということで修正いただいているところです。

また、山手先生からの御意見で、甲状腺のろ胞細胞腺腫の取り扱いにつきまして御意見

をいただいている、この後出てきますが、繁殖試験で甲状腺の重量増加が認められていることもあわせて考えていただきまして、PB と同じように UDP-GT を誘導している可能性がある、UDP-GT 誘導との関連で甲状腺ろ胞腺腫の発生をどのように考えるか、確認する必要があるということで、部会での検討が必要という御意見をいただいているところです。

この試験については以上で、続きまして 43 ページの 11 行目から、マウスの 18 カ月の試験です。所見につきましては表 43 にまとめさせていただいておりまして、こちらにつきましては、比重量と肝臓重量の扱いについてやはり御意見をいただいております。これは比重量と補正重量ということで、先ほどまでの試験では影響をとっていただいているのですけれども、この段階で影響としなくてもいいというふうに御意見をいただいているところです。

それから、山手先生からは眼と鼻腔に対する所見、こちらについて御意見をいただいております。確認が必要ではないか、検討が必要と御意見をいただいております。これが 1 番と 2 番で、2 番につきましては、好酸性小体についての確認ということです。もう一つ、雄の歯の異形成、こちらについても毒性的な意義について疑問があるということで御意見をいただいております。

また、45 ページになりますが、胆嚢上皮内好酸性小体についても毒性意義が不明ということで御意見をいただいております。

戻っていただきまして表 43 ですが、また長野先生のほうからは、雄の 3,500 ppm の小葉中心性肝細胞空胞化は削除の御意見をいただいております。

まとめとしまして、小葉周辺性肝細胞肥大などが認められているので、無毒性量は雄で 500 ppm、雌で 70 ppm、マウスにおいては発がん性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

長期の試験につきましては以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、まずイヌの 1 年間試験については、山手先生から肝臓の絶対重量について、これを毒性としてよいという御意見が出ております。要するに、事務局案でよいという御意見ですので、特に反対等なければ、この案でいきたいと思えます。

それから、2 つ目、40 ページの 2 年間のラットの併合試験についてですが、幾つか修文がありますけれども。まず第 1 点は、甲状腺ろ胞細胞腺腫の取り扱いですが、一番高い雄の投与群で有意な発生増加があつて、背景データもわずかにそれを超えているという事実があつて、これをとるかどうかという判断ですけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

背景データと比較しているのですが、2 つ使っております。1 つが 1.6～9.6。それともう一つが 0～28、つまり RITA のデータですけれども、RITA のデータはウイスターと

いう系統は書いてあるのですが、実際に RCC かどうかよくわからないという意味合いで、やはり RITA のデータ、つまりウイスターですとかなり幅広過ぎるので、使うのはちょっと危険かなと思います。そうしますと、やはり上のほうの 1.6~9.6 だけを使うと、背景データの範囲を上回っていると思います。その点と、この剤自体が薬物代謝酵素の誘導という面から考えると、やはり甲状腺の腫瘍の増加というのはこの剤の影響というふうに考えたほうが妥当かなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。山手先生からのコメントも一応そういうことを暗に主張されていることだと思いますので、私もこの甲状腺の腺腫については一応毒性所見としたいと思います。

○ 廣瀬委員

ちょっといいですか。

○ 西川座長

はいどうぞ。

○ 廣瀬委員

その点ですけれども、もし酵素誘導でこの甲状腺の腫瘍が起こるということになると、腺腫の前の段階、甲状腺ろ胞細胞の肥大だとか過形成が誘導されてもいいと思うのですけれども、今のデータを見ても一例もそういう変化が出ていないのですよね。ですから、このデータを見る限りでは、ちょっとこの剤によって誘導されたとは言いがたいのではないかなと私自身は思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 西川座長

ありがとうございます。その腫瘍の前段階の病変がふえていないのでという御意見ですけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

まさに廣瀬先生がおっしゃるとおり、増えていないというのか、かなり弱いなと思います。

○ 西川座長

この甲状腺の腺腫を含めるかどうかというのは最終的な結論には影響しないと思いますので、もしこの甲状腺の腺腫を投与に関連のない病変であるとするのであれば、やはり前段階の病変がないのでという、そういうことを根拠にあえて採用しなかったということにしたいと思います。ですから、RITA とかという背景データではなくて、甲状腺の前腫瘍性病変が見られないことから、投与に起因する腫瘍ではないみたいな、そういう記載にしたいと思います。事務局、よろしいでしょうか。

そうしますと、ラットの 2 年間の併合試験で誘発されたとと思われる腫瘍は、肝臓の肝細胞の腫瘍とそれから子宮の内膜の腫瘍ということになります。

それで、あと細かいコメントがあるのですが。それから、小葉中心性の肝細胞の褐色色

素沈着については、その意義がよくわからないので、安全サイドに立ってこれを毒性としてもよいというようなコメントが出ておりますけれども、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

判断できない変化ということで、僕もどういうふうにこれを評価していいかがよくわかりません。ただ、程度としては弱いようなので、とらなくてもいいのかなというような気がします。というのは、やはりとりますと 100 ppm までが LOAEL ということになりますので、そこまではちょっととりづらいと思います。

○ 西川座長

すみません、ちょっと誤解しました。色素沈着を毒性ととるまでもないという御意見です。同じ意見が山手先生、川口先生から出ておまして、山手先生からは、いずれも臓器重量に変化がないということと病変自体が軽微であるからということとであります。特に反対の御意見がないようでしたら、そういう取り扱いにしたいと思います。

先に議論すべきところをちょっと飛ばしてしまっただけで申しわけないですけれども。そうすると、100 ppm のところの小葉中心性肝細胞肥大をどう考えるかですが、山手先生、長野先生、川口先生からは、軽微であって、肝臓の重量変化を伴っていないこと等から毒性としないという御意見が出ておりますけれども、よろしいでしょうか。私も賛成ですし、しかもこれは 2 年間の併合試験ですけれども、1 年後の中間と殺で比較しますと、100 ppm の群では小葉中心性肝細胞肥大は有意に増加しておりませんので、そういうことを総合的に勘案しますと、100 ppm で見られたこの病変については、投与の影響かもしれないけれども、明らかな毒性とまでは言い切れないという判断でよいかと思います。

よろしいですか。特に御異論なければ、そのようにしたいと思います。

あとは、TG の減少については、これは一過性でもあるしということで、毒性でないということにします。

それから、子宮と卵巣の比重量増加については、絶対重量の有意な増加を伴っていないので毒性としなかったという事務局の提案に皆さんが御同意されているということです。ですよね。長野先生ちょっと長いのですけれども、何か補足があればお願いします。

○ 長野副座長

特に補足はありませんけれども。このエンドポイントですけれども、今、事務局案の肝細胞肥大ですと 100 ppm で一応有意差は出ております。判断としては、その有意差が投与による影響とは考えられませんが、やはり言いわけが一つ必要になるので、それだったらばストレートにいける好酸性変異細胞巢のほうがいいかと思います。

○ 西川座長

それは無毒性量の根拠についてですね。子宮と卵巣の比重量についてはいいですね。ちょっとコメントが長いので、瞬間的に理解できないので。

○ 長野副座長

子宮のほうですけれども、これは子宮の腫瘍がふえているわけで、その動物を外してみ

ますとほとんど差はなくなってくる。つまり、コントロールとの差がない。それから、卵巣もコントロールで 2 例、大変大きいものがあります。偏差が大きくて、やはりその 2 匹を取ってみますと、対照群との差はほとんどなくなります。したがって、たまたま出た数字ということで、ないほうが良いと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、あと残ったのが 42 ページの一番下のボックスの山手先生のコメントですけれども、痂皮については、検討してほしいのですが、個人的な意見としては削除でもよいという御意見です。これは削除でよろしいですかね。

○ 長野副座長

よく理由がわかりませんので、そういう意味でわざわざ書く必要もないのかなということで、賛成したいと思います。

○ 西川座長

じゃあ、ほかに反対意見がないようですので、痂皮は削除ということにしたいと思います。

それだけですかね。それから、最後に 43 ページの 5 行目から山手先生のコメントで、子宮内膜の腫瘍の発生が増加しているけれども、できれば自然発生でも極めて少ないということから、これは意義ですかね、メカニズムですかね、を少し議論する必要があるのではないかという御意見です。確かに、メカニズムについてははっきりとは言えないところがあると思いますけれども、何か知見のある方がおられましたら、ぜひコメントをお願いしたいと思います。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

やはり例数からしますと異常に多いということで、投与による影響は間違いないなと思います。あとは、メカニズムでエストロゲンとの関係を調べていますが、これは単にないというだけです。では、ほかのどういう理由なのかというのはわからない。一方、先ほど廣瀬先生から話がありましたように、前腫瘍性病変があるかということ、例えば過形成も何もないのですね。そういう意味でその意義は大変よくわからないというふうに思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。廣瀬先生、何か御意見あれば、お願いします。

○ 廣瀬委員

これだけ有意差があれば、当然投与の影響ではあると思うのですが。腺腫がないというのは、子宮内膜の腺がんの場合に、腺腫を経ないで、いわゆるディスプレイシアみみたいな病変から腺がんが発生することもありますので、そういう病変をちゃんと見ていたのかなというのがちょっと疑問に残るのですけれどもね。

○ 西川座長

ありがとうございます。これもいわゆる前腫瘍性病変があったのかなかったのか、ふえていたのか、そうじゃないのかという、そういうデータがはっきり示されていないので。

難しいところはあるのですけれども。腺がんについては統計学上明らかにふえているということですが、問題はメカニズムについて何か議論する余地があるかどうかですが、いかがでしょう。

一番高い用量だけでの腫瘍の発生増加ですので、メカニズムに迫るような知見というのは恐らく十分ないと思いますので、とりあえずそれについて議論をしたということで、次に進みたいと思います。

それで、次がマウスの……

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。小葉中心性肝細胞の褐色色素沈着の点なのですけれども、先ほど長野先生から、その意義がよくわからないねという御指摘をいただきました。事務局から事前にお尋ねをしたのは、100 ppm 投与群の軽微な変化についてどうでしょうかということをお尋ねしていて、表の中では表 39 では雄の 3,000 と雌の 500 のところにはその記載は残しているのですけれども、これはこのままで問題はなかったでしょうか。

○ 西川座長

100 ppm のところは、病変そのものが軽微であるということ等で削除したのですが、500 ppm 以上のところではどうだったですかね。長野先生、コメントをお願いいたします。

○ 長野副座長

500 ppm 以上のところではかなりの例数が出ています。そういう意味で影響ではあるのだと思います。ただ、それが毒性かどうかはよくわかりませんが、所見としては外すことはしないほうがいいのかと思います。

なお、今、山手先生からクッパー細胞という表現とそれから褐色細胞色素沈着ということが書いてありますが、52 週では表の中で肝細胞、クッパー細胞、色素沈着と。それから、がん原性のほうでは小葉中心性の肝細胞、褐色色素沈着という用語だけしか使っていませんので、統一して小葉中心性の褐色細胞色素沈着だけにしたほうがいいのかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。じゃ、そのように修正をお願いします。よろしいですね。

そうしましたら、次がマウスの試験で、まず一番高い用量の雄における肝重量について、比重量、補正重量がふえているわけですね。これは逆のパターンで組織変化があるので、毒性のところでは脚注つきでつけ加えてもよいと思いますけれども、長野先生はいかがですか。

○ 長野副座長

有意差がなければ書かなくていいのかなと思います。

○ 西川座長

通常、組織変化を伴っている場合、比重量の増加傾向がある場合も一応追記というか、付記することになっているのですよ。

○ 長野副座長

ああそうですか。

○ 西川座長

だから、そういう意味からいくと、脚注で有意差はないけれどもというただし書きつきで。

○ 長野副座長

確かに、雄が 41%、雌が 38%という数字を見ますと、書いておいてもいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。ちょっと反対の意見もありますけれども、大勢に影響はないので、これは脚注つきで追記するということにしたいと思います。

それから、あとは山手先生からのコメントがあつて、眼や鼻腔に病変が見られているけれども、これが検体投与の影響かどうかについて申請者に確認することはできるかということですが、この点についていかがですか、長野先生。

○ 長野副座長

まず、眼の分泌物、それから鼻涙管の炎症。鼻涙管は鼻腔と眼の間をつないでいる管があります。今回のこの剤の中で眼と皮膚の刺激性の試験のデータを見ますと、眼には軽度な刺激性があるということなので、山手先生からコメントがありますように、餌が目に入った場合には眼から鼻涙管にかけての炎症が起きても不思議ではないと思います。

次の鼻腔と咽頭上皮の好酸性小体ですが、この変化というのは、ラット、マウス等で加齢性で出る自然発生病変です。ただ、これは毒性的意義については本を見ても余り書いていなくて、よくわかっていない変化です。ただし、化学物質でもジメチルアミンの吸入では増える、あるいは、軽度な刺激が続きますと増えるという経験はあります。けれども、これは多分質問しても答えが出てこないタイプだと思います。

それから、3 つ目の歯のディスプレイシア、異形成ですけれども、これはマウスの場合、切歯は生涯にわたって長くなる歯でありまして、その根元の部分にはしばしば増生性の変化が出てきたりします。これは自然発生する変化ですけれども、化学物質で変化が出たというのは余り聞いたことがありません。歯の間に餌がはさまりますと、このディスプレイシアにシスティックな空胞ができるという変化が出ることはあるのですけれども、ディスプレイシア自体についての意義は、多分これも聞いても回答は出てこないのかなと思います。感想だけなのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと……。

○ 廣瀬委員

今の病変について 1 つ確認したいのですけれども、これは化学構造を見ると、フッ素がついているのですよね。そのフッ素が取れてそういうディスプレイシアを起こすというようなことはないのでしょうか。ちょっとその辺僕よく……。

○ 長野副座長

先生おっしゃるとおりです。可能性はありますね、フッ素が出れば。

○ 廣瀬委員

代謝の先生はいかがなのでしょう。これはそのフッ素のところが取れる可能性というの
はあるのでしょうか。

○ 西川座長

玉井先生、根本先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

代謝物をずっと構造を見ても、2つのフッ素が取れているものは見つかっていませんね。
フッ素だけ取れていくというのはちょっとわかりません。データから見る限りはフッ素は
取れないように思いますけれども。でも、このフッ素があることによって何らかの影響が
出ているという可能性は否定できないと思いますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。いずれにしても、歯の異形成については毒性所見と判定する
ということですね。長野先生、そうでしたよね。

○ 長野副座長

よくわからないのです。ただ、かなり発生数が高いので、記載しておいたほうがいいの
かなと思います。

○ 西川座長

じゃ、歯の異形成については毒性所見と判断したいと思います。

そうしますと、鼻腔咽頭上皮内の好酸性小体については、これも毒性として挙げるわけ
で、山手先生が申請者に確認する必要があるかどうかということですが、長野先生の説明
にもありましたように、これを聞いても恐らくまともな答えが返ってこないであろうとい
うようなことですので、一応これは毒性と判定するというのにとどめたいと思いますけれ
ども、よろしいですか。

○ 長野副座長

はいわかりました。

○ 西川座長

あと、残ったのが胆嚢上皮内の好酸性小体についてですが、これはいかがでしょうか。
長野先生ばかりに振って申しわけないけれども、御意見をお願いします。

○ 長野副座長

私、この変化は、自然発生では出てきますけれども、意義がどういうことかはちょっと
よくわからなくて。廣瀬先生は御存じでしょうか。

○ 廣瀬委員

イヌでは時々こういう病変があるというのはあるのですけれども、このげっ歯類でとい
うのは余り見たことないので、ちょっとわからないです。

○ 西川座長

じゃ、意義が明確でないという観点から、一応毒性所見に入れるということでよろしいですか。じゃ、一応そのようにしたいと思います。これについても申請者に確認する必要があるかどうかですが、恐らくまともな答えが返ってこないと思いますので、毒性所見とするということで切り上げたいと思います。よろしいですね。

続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

45 ページ、お願いいたします。まず、ラットの 2 世代繁殖試験です。こちらは代田先生から結果の表 45 につきましては修正をいただいております。親動物では小葉中心性またはび慢性の肝細胞肥大などが認められております。また、児動物では肝重量の増加が認められております。繁殖能に対する影響としては、着床数の低下などが認められておりまして、その影響に基づきまして無毒性量などを整理させていただいているところでございます。

続きまして、46 ページのラットの発生毒性試験になります。こちらの試験では、母動物で妊娠子宮重量の低下など、胎児では骨化遅延などが認められておりまして、無毒性量は母動物と胎児で 20 mg/kg、また催奇形性は認められていないというふうにまとめさせていただいております。

47 ページになります。こちらラットの発生毒性で、先ほどの 46 ページのラットの試験とこれも *syn* 体と *anti* 体の比が若干違うものを使用して試験がされております。この試験で母動物では体重増加抑制、胎児では低体重などが認められておりまして、無毒性量は母動物と胎児で 20 mg/kg というふうに、また催奇形性は認められないとまとめさせていただいております。

47 ページの 14 行目からウサギの試験です。まず、こちら 100～400 までの用量で実施された試験で、用量設定試験としたほうが良いというふうに森田先生から御意見いただいております。用量設定試験という言葉なのですが、この括弧の中に書いてしまうと、後々公表される資料からこの括弧の中は削除されてしまいますので、発生毒性試験（ウサギ）とある、この括弧の中に記載させていただければと思います。

まず、1 本目のヒマラヤウサギを使った試験では、心室中隔欠損または小眼球などが認められております。

発生毒性試験についてはほかにも試験が実施されておりまして、48 ページ、2 本目のウサギの試験で、やはりヒマラヤウサギを使いまして、*syn* と *anti* 比は同じで、用量を高いところまで実施しております。この試験でも小眼球が認められておりまして、また代田先生に御追記いただいたのですけれども、対照群では小眼球が認められていなくて、この小眼球については影響というふうに考えていただいているところです。

また、代田先生に表 48、こちらちょっと途中で切れてしまっているのですが、49 ページのほうになりまして、病理検査で認められました網膜の異形成ですとかほかの眼の所見、

追記いただいているところでございます。

49 ページのウサギの 3 本目の試験ですが、これはニュージーランドホワイトウサギを使って実施されております。こちらの試験でも 1,000 mg/kg の投与群の胎児で小眼球が認められまして、有意差は認められておりませんが、試験施設の背景値を上回る頻度で出現していることから検体投与の影響と判断したという旨の御追記をいただいております。

また、この試験では、表 49 の胎児の 400 mg/kg の胆嚢小型化発現頻度増加というのを 400 から 1,000 に上げていただいております。これに伴いまして胎児の NOAEL が、49 ページの 16 行目になりますが、400 から 700 に変更になります。「胎児では 700 mg/kg 体重/日であると考えられた」に修正させていただきたいと思います。

この試験では、事務局から主要血管変異と胆嚢小型化の発生頻度増加について御意見を伺っておりまして、主要血管変化につきましては、毒性影響としなくていいという御意見をいただいております。

ウサギの 4 本目の試験で、これは 50 ページの 5 行目からになりますが、またニュージーランドホワイトウサギを使用した試験です。こちらについても 500 mg/kg で小眼球が認められています。

ウサギの試験のまとめといたしまして、51 ページの 4 行目から、この 4 本の①から④の試験で認められた所見には系統による差がなかったことから、発生毒性試験における無毒性量は母動物で 30 mg/kg、胎児で 150 mg/kg であると考えられた。400 mg/kg 体重以上の胎児で小眼球が認められておりまして、小眼球については影響と認められるという旨の記載、また心室中隔欠損については、1 で認められているのですが、2 から 4 では再現されていなかったのも、毒性影響とは判断しなかったというふうに追記をいただいているところです。

また、代田先生から、51 ページの 10 行目のボックスになるのですが、ウサギの発生毒性試験 2 で胎児眼球の病理組織学検査が行われていて、小眼球と診断されていない胎児にも組織学的変化が認められていることから、胎児の無毒性量 150 mg/kg は肉眼所見に基づいて——これは試験 4 のことかと思うのですが——推定された値なので、病理組織学的検査を実施して確認する必要はないでしょうかという御意見をいただいているところでございます。

生殖発生毒性についての御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。まず最初は、45 ページのラットの 2 世代繁殖試験ですが、表 45 に代田先生から幾つかの修正がなされております。よろしいですね。

それから、46 ページのラットの発生毒性試験についてですが、それと 47 ページのラットの発生毒性試験②については、特にコメントをいただいておりますので、特に御意見なければ……

○ 堀部課長補佐

先生、ウサギに入る前に 1 点ちょっと。

○ 西川座長

はいどうぞ。

○ 堀部課長補佐

繁殖の試験、確認をさせていただきたいのですが、表 45 の親が P 世代、児の F₁ 世代の雄の 500 ppm、摂餌量の低下に関してなのですけれども、代田先生からの追記で、雄の摂餌量低下について 3,000 から 500 以上のところに移していただいたのですが、専門調査会の今までの一般的な整理としては、摂餌量の低下について、体重増加抑制とセットで動くドーズで毒性ととっていただくという整理をしていただいていたと思うので、これは恐らく元提案のとおり、体重増加抑制が上でかかっている、こちらに戻していただければと思うのですが。

○ 西川座長

ありがとうございます。今の説明は、摂餌量の低下は体重増加抑制と連動としている場合に毒性ととっているということですので、できれば事務局の原案といいますか、もとの案に戻したいということですのでけれども、代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

それで結構です。もう一つちょっと補足させていただいてよろしいですか、繁殖試験に関して。

○ 西川座長

はいどうぞ。お願いします。

○ 代田専門委員

まず、私が訂正をしたときに文字を落としてしまった箇所が 1 カ所あります。それは 46 ページ、表 45 の一番上のところの脾絶対及び比重量のところの減少というところを消しているのですが、減少でも低下でもどちらでもいいのですが、それを下がったということを追記していただきたいと。

それから、その次の膣泌乳期発情休止期像増加というのを、これは影響というものから取っているのですが、病理組織を見て、そういう像がこの分でふえていたということなのですね。泌乳が終わると性周期がもとに戻ってくるので、いろいろな時期の動物の膣を見ると、いろいろな像が見えるというのが普通です。ただ、この例数といいますのは、抄録の記載を見ますと、F₀ 世代の例数と同じだということですし、性周期にも影響がないということですので、取ってもいいのじゃないかなというふうに判断して削除をしました。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございました。特に御意見ございますでしょうか。

ないようですので、次に、ラットの 2 番、3 番の発生毒性試験はこのままでいいという

ことですね。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、47 ページの (4) のウサギの発生毒性試験について、ここに森田先生のコメントがありますけれども、森田先生、補足をお願いいたします。

○ 森田専門委員

たまたま全体を見ている中で、発生毒性試験が 2 つ同じような用量でやられていたものですから、2 回もやったのかなと最初は思って、よくよく見てみると片っぽうは用量設定試験だというふうに書かれてあったので、そのことがわかったほうがつながりがよくわかっていいのかなと思った次第ですけれども。これまでの食品安全委員会としての書きぶり等々もありますので、必ずしもこれを入れてくださいというふうに……

○ 堀部課長補佐

用量設定試験ということについては、それが明記されるケースもございますので、御指摘どおりにさせていただきたいと思います。先ほど事務局が説明したのは、単に書く場所をどこにするかという問題だけですので、用量設定試験という記載を追記させていただきます。

○ 森田専門委員

ありがとうございます。

○ 西川座長

試験としては成立しているということですね。

○ 森田専門委員

そのことは了解しております。

○ 西川座長

わかりました。この括弧の部分は最終的には削除されるということですね。

あと、ウサギの 4 番目の試験について心室中隔欠損があるということですが、これは最後にまとめて説明があるということですので、それは後にしたいと思います。

それから、48 ページのウサギの発生毒性試験②ですが、ここにまた幾つか修正案が代田先生から出されておりますけれども、何か補足ございますか。

○ 代田専門委員

この試験では病理組織学検査を胎児について行われておりまして、その所見がありましたので、それを反映させたということです。そこに書いてありますように、肉眼的に小眼が認められない動物でもそういう変化があったと。それは対照群でも出てくるのだけれども、対照群のほうは片側性の軽度なものであったということで、剤の影響というふうに判断してよいと思ひまして、記載いたしました。

○ 西川座長

ありがとうございます。これは、小眼球でなかった症例のどのくらいの割合にこういう病理組織変化があったのですか。

○ 代田専門委員

それは、抄録の t223 ページのところに表がございます。それを見ていただきますと、肉眼所見なしというのが最高用量で 7 例ございまして、その内訳については、その上に文章が書かれておりまして、肉眼所見が認められなかった胎児においても対照群も含めて小眼球を示す組織学的変化が観察されたと記載してありまして、対照群については片側性の軽度な変化であったというような記載になっております。

○ 西川座長

表の見方がちょっと難しいのですけれども、600 の群で見られた眼球の組織学的変化は、すべて小眼球として観察されたものであるかどうかはわかりません、これ。

○ 代田専門委員

肉眼で小眼球が観察されたものが 10 例ございます。これは、病理組織学的検査所見という縦に書いてありますところの小眼球と書いてあるところで、肉眼検査の結果がございます。そうしますと、トータルで 10 例しか小眼球はいないわけですが、その下を見ていただきますと、例えば脈絡膜低形成というのが 14 例になっておりますので、少なくとも 4 例は肉眼所見がなかったものだろうというふうにここからも読めるかと思えます。

○ 西川座長

そういうことですね。わかりました。そのとおりですね。48 ページにこの組織の変化を追記していただくというのはいいとして、これが 7 番目の試験にも影響がありそうですので、次に進みますと……どうぞ。

○ 前田評価調整官

48 ページの 9 行目から 10 行目のところで、形態学的変化で括弧で 4 つの所見があるのですが、形態学的変化で削除されますと、網膜の異形成と脈絡膜と後水晶体と水晶体胞遺残のこの 4 つがすべての例に観察されたような誤解は生まないでしょうか。このいずれかが観察されたということだと思いののですが。

○ 西川座長

そうですね。そのあたり代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

たしか、文章のところでは肉眼的な小眼球が認められた全例において眼球組織に形態学的変化が観察されたとございますが、確かに例えば先ほどの例でいきますと、水晶体繊維の配列異常といったものは例数が少なくなっておりますので、必ずしも小眼球症に伴うというわけではないかとは思いますが。

○ 西川座長

そうすると、少しまた修文が必要ということですか。

○ 前田評価調整官

1 つは、この 10 行目の水晶体胞遺残の次に、そのいずれかが観察されたという形でもよろしいかと思いますが。

○ 代田専門委員

形態学的変化というのを外した理由は、小眼球の形態学的変化になるので、今のお話のようないずれかというような表現でよろしいのじゃないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。じゃ、修正をお願いいたします。

ほかはよろしかったでしょうか。今 48 ページのウサギの発生毒性試験②が終わって、次に 49 ページのウサギの発生毒性試験③に移りたいと思います。ここで、事務局から説明がありましたように、胎児の無毒性量が 700 に変更になったということです。

あとは、主要血管変異等についてのことで、代田先生からは毒性影響とはしないということ。それから、逆に胆嚢の小型化の発現頻度の増加については毒性影響とすると。ああ違うな。そうじゃなくて、1,000 のところに移すということですね。ちょっと説明が変だったかもしれないですけども、代田先生、よろしいですか。

○ 代田専門委員

背景値を根拠にしたかどうかという意見でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。特に反対の御意見なければ、そのようにしたいと思います。

それから、最後がウサギの発生毒性試験④、(7) のところですけども。森田先生から細かい修文の提案がありますけれども、補足をお願いいたします。

○ 森田専門委員

このところは文章を読んでいますと、摂餌量及び体重が認められたとなっていますので、どうなったかというのが、低下というのが多分抜けているのだろーと思って書き加えたところがございますけれども。この後、代田先生のほうからそこは削除というコメントみたいですので。結構です。

○ 西川座長

わかりました。じゃ、削除ということで御同意いただけるということですね。

○ 森田専門委員

はい。

○ 西川座長

この部分について、51 ページですが、まず心室中隔欠損の問題は、①のみで認められた病変であって、②から④では再現されていないので、毒性影響とは判断しないという結論が代田先生から提案されております。よろしいですね。

それからもう一つ、51 ページの真ん中のボックスに代田先生から、小眼球について、

先ほどの②の試験で病理組織学的検査をした結果、小眼球じゃない眼球にも病変が認められたということで、この試験についてもそれを確認する必要があるのではないかというコメントです。代田先生、補足をお願いいたします。

○ 代田専門委員

やはり小眼球をウサギの胎児に誘発するというので、無毒性量をきちんと求めるということが大変重要ではないかと私は考えます。それで、ここでこの 150 mg というところが肉眼での小眼球の無毒性量というふうに出ておりますので、やはりそこで組織学的な変化がないのだということを確認したほうがよろしいのではないかなということ、先生方の御意見もいただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。ごもっともな御意見かとは思いますが、これ、下の用量の組織変化を確認することは可能でしょうか。事務局、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

この剤は報告書のある剤なので、試験成績を再度確認させますので、後ほど御報告させていただいてもよろしいでしょうか。それで、報告書に記載がないとなると、観察がもうそもそもなされていないということになるので、その際にはちょっと先生方に取り扱いについて御検討をいただく必要が生じるかと思います。少しお時間をいただければありがたいです。

○ 西川座長

とりあえず確認していただきますけれども、恐らくデータとしてはないと思われます。したがって、データがない場合にどう評価したらいいかについて御意見をいただきたいと思いますが、代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

胎児に対する無毒性量 150 というところが、今の状態ですとクエスチョンをつけざるを得ないということになるかと思います。そういうときの評価の仕方ということになるのですが、胎児に対する毒性ということなので、例えば安全係数のところに反映させることが妥当なのかどうか、そういうことになるのかなと思うのですが、それでも。

○ 西川座長

一つの御提案は、安全係数を加味して考慮するという御意見です。

○ 代田専門委員

すみません。あとは、これをやられている申請者のところに、ほかにもっと調べているデータがあるのかどうかというのを確認してみるというのが大事なことになるかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

今の点についても申請者に確認してデータが出てくるものなのではないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

繰り返しになるかもしれませんが、この剤、報告書がすべて出されている剤なので、仮に同じような試験があるとすれば、この報告書の中に入ってきていないとおかしいのですね。なので、恐らく申請者側にこの試験に関連するデータはないかと問うても、恐らくデータの提出は期待できないと考えます。

○ 西川座長

ということで、一応これ以上のデータはないという前提でとりあえず議論しないと仕方がないと思いますけれども。仮に安全係数に負荷係数を追加するとしたら、どのぐらいを見込めばよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

西川先生、その際に、今設定しようとしている **Lowest NOAEL** とこの試験での **NOAEL** との関係というのが最終的にきいてくるように思います。実は、御提案させていただいている **Lowest NOAEL** というのは非常に低いところにございますので、安全係数の御議論については、もしそこまでたどりつきました場合に、そこで改めて御検討いただくほうがもしかしたら妥当かと思うのですが。

○ 西川座長

そうですね。全体を眺めて、**ADI** 設定の一番低い無毒性量がどれかを比較して見るわけですから、その段階でまた検討したいと思います。

○ 代田専門委員

そのようにお願いいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

51 ページ、お願いいたします。原体と代謝物につきまして遺伝毒性試験が実施されておりまして、表 51 と 52 にまとめさせていただいております。内容につきましては、太田先生、森田先生から修正、追記などいただいているところです。特に株についての追記と、あと処理時間、こちらについていただいているところです。結果としましてはすべて陰性の結果が得られております。

また、53 ページになりますが、森田先生から、この遺伝毒の *in vivo* の試験では雄を使っているということで、雄を用いた理由または雌を用いなかった理由に関する記述はありますかということでもいただいております。先生への直接のお答えは見出せていないのですけれども、少し **OECD** のガイドラインを御紹介しますと、まず急性毒性試験はアップダウン法というのをやってあるのですけれども、**OECD** のガイドラインでは通常は雌を使用して、何か性差とかそういったものが見出された場合にはまた別の性について検討するというような記載がまずありました。また、遺伝毒性のほうの **OECD** のガイドラインでは、同種の動物とか同じ投与経路で、性差も含めてだと思うのですけれども、差

がないとわかっている場合は片性、好ましくは雄というふうな記載がありまして、そのような情報がまずあります。先生の御質問は毒性上の観点からどうかということかと思いついて、報告書の試験計画ですとか目的のようなところを確認したのですけれども、なぜこの雄を選んだかということについては記載がございました。

遺伝毒性につきましては以上になります。

代謝物につきましても陰性の結果が得られているところです。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。森田先生、補足、お願いいたします。

○ 森田専門委員

先ほどの雌雄の関係は、今の事務局からの説明で了解いたしました。OECD のアップダウン法でまず雌を使いなさいというのはちょっと僕は失念しておりましたので、了解いたしました。特には……。どちらにしても、最高用量、いわゆるリミットドーズの 2,000 でやられていますから、雄であろうと雌であろうと、基本的にはさほど性差というものが大幅にあるものではない限りは、特に問題はないと思いますので、了解いたしました。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、遺伝毒性は原体、代謝物ともにならないということによろしいですね。

それでは、その他の試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

55 ページの 2 行目からになります。まず 4 行目、すみません、記載整備をお願いしたいのですが、肝細胞腺腫の「腫」が抜けておりましたので、修正させていただきたいと思っております。肝細胞腺腫と子宮内膜腺がんの発生機序の解明の目的で試験が実施されております。

まず、8 行目からのラットの試験でございます。この試験では、総 P450 の含量、PROD の活性、EROD の活性が増加しております。肝細胞の BrdU 標識細胞数が 3,000 ppm の 3 日間投与群で有意に増加していて、有糸分裂像の増加を裏づけるというふうにされております。

2 本目の試験ですが、こちらにもラットの試験で、肝細胞 BrdU 標識細胞数の増加、PROD、BROD 活性の上昇が認められておりまして、イソピラザムは、PB と同様にラット肝細胞中の、これは CYP2B を誘導して、細胞増殖活性を有するというふうと考えられております。

3 本目の試験が 31 行目からになりますが、ヒトの培養肝細胞を用いて試験が実施されております。細胞増殖及び PROD 活性には影響を及ぼさず、BROD 活性を上昇させたという結果になっております。イソピラザムは、PB と同様にヒト肝細胞中の、これは CYP2B あるいは CYP3A とされていますが、を誘導するが、細胞増殖活性は有しないと

考えられております。

56 ページの 13 行目からラットを用いた子宮肥大試験です。この試験では、子宮絶対及び比重量には影響を及ぼさなかったという結果になっております。

また、25 行目からは、これはヒト培養肝細胞を用いた試験で、エストロゲン受容体 α への結合能は示されておりませんで、*in vitro* においてエストロゲン受容体の結合能を有しないものというふうに考えられております。

まとめとしまして 57 ページをごらんいただきたいのですが、イソピラザム投与による CYP2B の誘導は、PB による CYP の誘導パターンと一致していて、PB と同様のメカニズムでラットに肝細胞腺腫を発生させたと考えられたとされております。また、エストロゲン様活性は示さないというふうに考えられております。

この記載につきまして、根本先生から、PB は、IARC の分類で Group 2B になっていきますので、この「PB はげっ歯類に肝腫瘍を誘発するが、ヒトでは肝腫瘍の発生は認められていない」という部分の削除または表現の修正が必要という御意見をいただいております。

また、これは繰り返しになるのですが、山手先生から子宮腺がんについては議論が必要だということで御意見をいただいていたということで、こちらにも再掲させていただいております。

57 ページの 13 行目からはラットの 28 日間の試験で、こちらは検体 1、2、3 と *syn* 体と *anti* 体の比が異なる検体を使って試験が実施されております。結果につきましては表 54、55、56 のほうにまとめさせていただいております。

59 ページになりますが、長野先生から御意見をいただいております。肝薬物代謝酵素活性の増加による肝臓の変化には構造異性体間で差は認められないと考えられるということですが、しかしということで、体重増加抑制についてと経口投与による急性毒性試験の結果の差について御指摘いただいております。したがって、ADI の根拠となると今考えられておりますのがラットの 2 年の併合試験なのですが、こちらで *syn* と *anti* の比が 92.8 と 7.2 の検体を使用しております。で、*syn* と *anti* の比がもうちょっと変わったものの、69.7 : 30.3 でも同様の評価ができるか検討しておく必要があると思いますという御意見をいただいております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。その他の試験では、ラットを用いて CYP の 2B あるいは 3A の誘導があるということと、肝細胞の増殖活性がある。ただし、ヒトの培養の肝細胞では細胞増殖能はないということです。子宮内膜腺がんの発生メカニズムについては 2 つ検討してありますけれども、どうもメカニズムがよくわからないというところです。

まず、57 ページに根本先生から PB の記載についてコメントが出ておりますけれども、IARC の Group 2B というのは動物実験で、しかも 1 つの試験で発がん性がありというこ

とから、この「possibly carcinogenic to humans」という、そういう記載になっていると思うのですけれども、ヒトでの肝腫瘍の発生があるかどうかについては要するにわからないということなのではないでしょうか。ちょっと補足をお願いします。

○ 根本専門委員

PB はプロモーション作用があるので、実験動物では肝腫瘍を誘発するのですけれども、ヒトでは疫学的なそういうはっきりした肝腫瘍の発生にかかわっているというようなデータはないと思うのですね。であるので、それは Group 2B であるというふうで、もしかしたら将来、ヒトでも肝腫瘍の発生にかかわっているかもしれないという、そういうデータが出てくるかもしれないというようなことで分類されていると思うので、ここでは発生は認められていないというふうに断定しているのは、ちょっともう少し表現を変えたらどうかということなのですね。

○ 西川座長

要するに、ヒトでの疫学データでは、肝腫瘍の発生増加があったという、そういうエビデンスはないということですよ。長野先生、何かありますか。

○ 長野副座長

僕もわざわざ書く必要のない文章かと思います。削除に賛成です。

○ 西川座長

ありがとうございます。ちょっと紛らわしいところもありますので、根本先生の御提案どおり削除ということにしたいと思います。

それから、山手先生については、先ほども議論しましたけれども、子宮腺がんについてのメカニズムを議論する必要があるかどうかということですが、とりあえず議論しましたので、山手先生には御了承をいただきたいと思います。

それから、59 ページに長野先生から構造異性体の問題が指摘されておりまして、長野先生、補足等、どうしたらいいかという対応について説明をお願いします。

○ 長野副座長

このデータを見ますと、*syn* と *anti* とは、確かに肝臓への変化というのは両方同じかなというふうに思います。ただし、体重の変化を見てみますと、*syn* だけの場合ですと、5,000 ppm だけで軽い体重増加抑制がある。この資料ですと tr の 7、7 ページなのですが、表 2 というものがありまして、検体 2 のすべて *syn* の場合には 5,000 ppm でところどころに低値が出てくるだけ。それから、表 2-3、その下のほうですけれども、ほとんど *anti* の場合には 2,000 ppm までかなり明瞭に抑制が出てまいります。そういう意味でかなり差がありそうだなと思います。前のページの検体 1、50%、50% の場合ですと、これも 2,000 ppm まで出ている。ただし、先ほどの *anti* 100% に比べると、多少抑制の程度が低く、ちょうど真ん中です。そういう意味では、体重への影響というのは、*syn* に比べて *anti* のほうがどうも高そうだなと思います。それから、先ほどの急性毒性のほうを見ますと、*anti* と *syn* がやはり差がありまして、*anti* が多いと LD₅₀ 値が下がる、すな

わち毒性が高くなってくるということで、どうも *anti* と *syn* というのは必ずしも毒性が同じとは限らないなと思いました。

それで、問題は、この今回の原体なのですが、実際に使うものが現場といいたいしょうか、それは何なのかなという疑問がありまして、それが例えば *syn* が多ければ問題ないでしょうし、*anti* が多いものだとする、今のデータの場合、ちょっと問題があるのかなと思います。

○ 西川座長

そうすると、*syn* のほうが多いというカリッチであれば、大きな問題はないであろうということですね。事務局、そのあたりいかがですか。

○ 堀部課長補佐

この剤、国内で登録のある剤ではないので、剤のスペックに関しての明確な情報がないのですけれども、冒頭で横山から御紹介をさしあげましたように、今 EFSA のほうでも評価に使った、わかっている範囲では、恐らく *syn* リッチのものが使われているであろうこと、推測にすぎないのですけれども、*syn* リッチではないかということは今のところを推察されておきまして、先生の御指摘の 69.7 : 30.3 ということとの関連でいきますと、レンジが *syn* が 78 対 *anti* が 15 というのが一番 *anti* がたくさん含まれているものというような報告があることを考えれば……というところではあるのですけれども、本当にそこまで、それ以上 *anti* が含まれているものがスペックとしてないのかということに関しては、今の段階ではちょっと事務局では情報を持ち合わせていないので、申請者に尋ねれば海外の状況がわかるかもしれないのですけれども。というような状況にしか今のところは答えができません。すみません。

○ 西川座長

確認するしかしようがないですかね。じゃあ、どのくらいの比率であるかについて申請者に確認をお願いしたいと思います。それとは別に評価は評価でしたいと思いますので。

その他の試験について御意見、何かほかにありましたらお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

60 ページをお願いいたします。まず、動物体内運命試験の結果、吸収率は低用量で 63.7～72.9%、高用量で 63.1～71.4%と算出されています。投与後 48 時間以内に 90% TAR 以上が尿糞中に排泄され、組織への蓄積傾向は見られておりません。主要排泄経路は糞中となっております。ヤギ、ニワトリを用いた動物体内運命試験では、代謝物 G、J が 10%TRR を超えて検出されています。植物体内運命の結果、10%TRR を超えた代謝物は Fs とその抱合体でした。後作物では 10%TRR を超えた代謝物は Fs と Y、いずれも抱合体を含むものというふうになっております。作物残留試験成績においてイソピラザムの最高値は、大麦の玄麦の 0.504 mg/kg、代謝物 Fs は小麦、これも玄麦で 0.056 mg/kg、代謝物 Fa についてはすべて定量限界未満という結果になっております。後作物

残留試験では、にんじんの根の部分で 0.01 mg/kg という結果が最大の値となっております。また、代謝物 Fs の最大残留値は、可食部において大麦の玄麦で 0.031、代謝物 Y でほうれんそうの 0.06 mg/kg という結果となっております。畜産物の残留試験は、イソピラザムと代謝物 J の合計値が最大で 2 mg/kg という結果となっております。

各種毒性試験結果から、イソピラザム投与による影響は、主に体重、これは増加抑制、肝臓（肝細胞肥大、重量増加等）とまとめさせていただいていますが、先ほどのラットの併合試験で、好酸性変異細胞巢を NOAEL の上で認められた影響として修正いただきましたので、ここに好酸性変異細胞巢等というふうに追記が必要かと思えます。が、認められております。また、神経毒性及び遺伝毒性は認められておりません。

ラットの雄で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺がんの発生頻度が増加しておりますが、遺伝毒性試験ではすべて陰性の結果が得られており、主要な発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、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ております。2 世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制の見られた用量で着床数の低下が認められております。発生毒性試験で、ラットにおいて母動物に毒性の認められる用量で、骨化遅延及び骨格変異が認められたが、催奇形性は認められておりません。一方、ウサギにおいては小眼球が認められております。

代田先生から、ウサギの催奇形性の判断をいただいております。小眼球は奇形ということで、催奇形性ありと判断するのが妥当と御意見いただいております。

61 ページの 7 行目からになりますが、以上の結果から、農産物中の暴露評価対象物質はイソピラザムを提案させていただいております。

また、ADI についてなのですが、2 年のラットの慢性毒性/発がん性併合試験の 5.5 mg/kg が無毒性量のうち最小値であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.055 mg/kg を一日摂取量と提案させていただいております。

また、61 ページの一番下の行から各国の評価について記載させていただいております。JMPR、米国、ニュージーで NOAEL、無毒性量は 5.5 をとっておりますが、EU では 5.5 は最小影響量とされておまして、肝臓の影響、重量ですとか小葉中心性肝細胞肥大と空胞化とバイルダクトハイパープラジア、こちらもとって、これらのことからこの 5.5 mg/kg というのは LOAEL ということで、安全係数 200 を掛けているという状況になっております。

また、63 ページから各試験における無毒性量をまとめさせていただいております。今回の御審議で変更になった部分については反映させていただきたいと思えます。また、既に代田先生と長野先生から御修正をいただいているところでございます。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、最初の部分では根本先生、與語先生から修正案が出ておりますけれども、よろしいですか。

○ 根本専門委員

11 行目の「酸化が進んだ」というのを、これを消してありますけれども、その前の「更に」まで消したほうがよろしいのじゃないかと思います。といいますのは、カルボン酸誘導体がどこからできてくるかという、どこにひっかかるかという、その前の硫酸抱合体ではなくて、イソプロピル側鎖の水酸化体にひっかかるので、この「更に」というのが残っていると、硫酸抱合体からさらにというふうに理解されちゃいますので、「更に」も消しておいたほうがよろしいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。10 行目の「更に」も削除するということです。

與語先生、よろしいですか。

○ 與語専門委員

私ちょっと 1 点だけ、27 行目の「乳牛を用いて」というところですけども、先ほどの修正をお認めいただいたのであれば、「代謝物 J」の「J」だけ、ここだけを削除していただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それから、31 行目に肝臓の括弧の中に好酸性変異肝細胞巣を追加するということですね。

それで、最後は 61 ページの 1 行目から代田先生の修文案が提案されております。よろしいですね、これで。

○ 廣瀬委員

1 つだけよろしいですか。

○ 西川座長

はい。

○ 廣瀬委員

今の 60 ページの 31 行目に、神経毒性は認められなかったと書いてありますけれども、36 ページの表 31 で 90 日間のイヌの試験を見ると、どうしてもこれは、これだけ見ると神経症状が出ているように思えるのですね。ただ、39 ページの表 37 の 1 年間の慢毒になると、これは若干投与量が低いですけども、これを見るとそういう神経症状は見られていないと。それから、農薬抄録の t の 64 ページのあたりを見ても、こういう症状は出ているのですけれども、申請者のほうは特に神経症状だという判断はしていないのですね。ですから、もしこれを神経毒性ではないというふうに判断するとすれば、やはり何かその理由を書いておかないと、ちょっとこれはどうしても神経症状にとってしまうのではないかと思うのですけれども、その辺いかがでしょう。

○ 西川座長

そうですね。神経毒性がないと判断する以上、その根拠を書くべきということですね。

○ 廣瀬委員

この辺、幹事会で赤池先生に判断してもらってもいいかもしれないです。

○ 西川座長

とりあえず神経毒性はないというこの部会の判断であるけれども、できれば幹事会の際に赤池先生に最終判断をお願いするというような、そういうことでよろしいですかね。じゃ、一応それは事務局に忘れないようにお願いしたいと思います。

それから、あとは、以上からは ADI を設定することになるのですが、発生毒性のところで問題となった小眼球のところですが、結局、先ほど事務局から説明があったように、小眼球が見られた用量というのは 150 で、2 年間のラットの併合試験での無毒性量は 5.5 ですので、相当開きがあるということです。したがって、多少の追加係数を加えるとしても、ラットの併合試験が ADI 設定になることは動かないと思いますけれども。したがって、そのあたりを少し追記した上で、ラットの 2 年間の併合試験を ADI 設定のための根拠にしたいと思いますけれども、代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

確かにかなり離れているのですが。例えば海外のところでと、追加の安全係数をつけている EU は、それはどういう理由なのかわかりますでしょうか。

○ 西川座長

それは、EU で安全係数を 200 としているのですけれども、2 年間の併合試験の一番低い容量を NOAEL でなくて LOAEL にしているから、掛ける 2 をしていると。

○ 堀部課長補佐

先生、海外の評価書をちょっとごらんいただいてもいいでしょうか。

○ 横山評価専門官

海外評価書ということで青いファイル、お配りさせていただきまして、これのタブの 4 個目の EFSA の 2012 年の評価書の 8 ページになりまして、8 ページの第 3 パラグラフで ADI という記載がありまして、UF of 200 と書いてあって、LOAEL から NOAEL、これが 2 年のラットの試験というふうにまず記載がございます。

1 ページ戻っていただきまして、7 ページの大きなパラグラフですと 4 つ目で、「The target organ」から始まるパラグラフの 5 行目あたりですね。このロングターム LOAEL が 5.5 になった根拠というのが肝臓の影響ということで、いろいろ根拠について書いてあるということでございます。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

かなり離れているということがよくわかりましたので。

○ 西川座長

その若干の説明は要としても、ADI 設定の根拠となるデータとしては併合試験になると思いますので。その説明については、平たくいえば投与量が離れているということな

ので、ちょっとそのあたり事務局で作文していただければと。はいどうぞ。

○ 小泉委員長

61 ページのところの「小眼球が認められた」というところですが、これだけ書いてみると、少量でも起こったというふうに誤解されると思うのです。しかも、51 ページのウサギの 1 から 4 の総括のところでは、母動物が 30、胎児では 150 以上が NOAEL だとはっきり書かれています。一般的に発生毒性で母動物に異常が認められる量以下で胎児にも認められれば、発生毒性に催奇形性ありとかいう判断をしていると思いますので、ちょっとそこは丁寧な説明、すなわち高用量で認められたとか母動物が障害が見られないレベルではなかったというようなことを書く必要があると思います。要約のところにもそれは書かれていないので、やっぱりちょっと説明が要るかと思います。

○ 西川座長

そうですね。それを書けば、必然的に非常に高い用量で見られた変化であるということがわかりますので、ADI 設定には影響されないということになりますので。

その前に 1 つ確認したいのは、母動物で毒性が見られた投与群以下では胎児の奇形はなかったということなので、これは催奇形性なしという判断でよろしいですか。催奇形性はやっぱりありなのですか。

○ 代田専門委員

よろしいでしょうか。私も先生のお考えで、母動物に影響があるかないかというところは重要だと思って見てみたのですが、一部の試験ですと、親動物と胎児との無毒性量がちょっと逆転している試験もあるのですね、この報告書を見てみますと。

○ 西川座長

ちなみに、それは何番の試験になりますか。

○ 代田専門委員

最後のサマリーのところを見ていただければよろしいのじゃないかと思うのですが。評価書の最後に……。

○ 堀部課長補佐

評価書のウサギのところなのですが、64 ページの下から 2 つ目の、これは代田先生が御指摘いただいたのは発生毒性試験の②番の試験だと思うのですが、この試験ですと、母動物は最高用量で何も出ていないのですね。一方で、胎児のほうは 600 という用量で小眼球が出ておりまして、評価の中では全部 1 本目から 4 本目までまとめて御判断をいただいたので、あたかも見え方としては、4 番目の試験が母動物に影響の出ない用量では胎児には影響が出ないので、うまくくるまってしまったのですが、個々の試験を見てしまうと、②番の試験は母動物に影響が出なくて小眼球が出ているというのは確かにございます。この点、包括的に見たときにどういうふうに見るべきなのかというのをちょっと御教示いただければと思いますが。

○ 西川座長

わかりました。1つの試験、②の試験では母動物に影響はない用量で胎児に小眼球があったということで、催奇形性はあると考えるべきですね。なので、多分、51ページの総括のところですが、そのあたりが誤解されないような形でちょっと修文をお願いできればと思います。確かに、まとめて書いてしまうと、母動物の無毒性量のほうが低いんじゃないかという、そういう判断もできますので、ちょっとその辺、代田先生と事務局で修文をお願いできればと思います。ありがとうございます。

いずれにしても、非常に高い用量で小眼球が認められるということについては事実だと思いますので、ADIの設定には影響はないというふうに判断したいと思います。よろしいですね。

ということで、結論に入りますけれども、大前提として、異性体の比率が *syn* リッチであるという、そういう前提で評価しますので、一応それを確認していただくのが非常に重要だと思いますので。もしそれが事実でないとしたらちょっとペンディングになる可能性もありますので、その前提で評価をしたいと思います。よろしいですか。

特にほかに御意見がございましたら、お願いいたします。

ないようですので、それでは本日の審議を踏まえ、イソピラザムの一日内摂取許容量ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である5.5 mg/kgを安全係数として100で除しまして、ADI、0.055 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

ADIは決定しましたが、本日の審議を踏まえ——すみません、これはないですね。

○ 堀部課長補佐

確認事項として、今の原体の組成についてはかなり入念な確認が必要だということだと思います。

○ 西川座長

そうですね。

○ 堀部課長補佐

それから、すみません、先ほどお時間くださいと申し上げた150での眼の病理の検査結果なのですが、報告書を確認した限りにおいてそのような記載はなく、逆に病理の検索がやられているところは病理をやりましたと高らかに書いてあるので、記載がないということから、この試験の中では病理の検索はされていないということが確認されました。

○ 西川座長

ありがとうございます。したがって、抄録修正の要求事項はないということですね。

○ 堀部課長補佐

その部分だけは確認事項として出させていただきます。その上で、この部分が問題ないかどうかについては先生方に御報告をしないと、いずれにしても先には進められないというふうに考えます。

○ 西川座長

なるほど。じゃ、そのようにお願いします。

内容については事務局で整理していただいていますので、確認したいと思います。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

きょう御議論いただきました内容について、評価書のほうを修正させていただいて、先生方の御確認いただきたいと思います。メールで御連絡させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

そのようにお願いいたします。以上でよろしいでしょうか。

その他事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

あとは日程の御連絡をさしあげます。本部会、次回でございますが、6月20日の水曜日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。

それから、幹事会でございますが、6月1日、金曜日でございます。幹事会の先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

6月20日の審議剤につきましては、早目にまた御準備して御連絡をできるように努力をしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。お忙しい中、どうもありがとうございました。