

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 17 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年8月8日（水） 14：00～17：40

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（イソキサベン、フルオルイミド）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）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、
根岸専門委員、藤本専門委員、細川専門委員、本間専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人

（食品安全委員会委員）

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、磯技術参与、進藤技術参与、工藤係長、南係長

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 イソキサベン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料３ フルオルイミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料４ 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料５ 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 17 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきましては、5 月 1 日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどをよろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生 9 名に御出席をいただいております。また、小澤先生にも本日もお越しをいただいているところでございます。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席を予定しているんですけれども、先生方、もしかすると隣の部屋の中を御覧いただけたかもしれませんが、本日、子ども霞が関見学デーの一環としまして、15 時半までジュニア食品安全委員会というのが隣の会議室で開催されております。熊谷委員長と佐藤先生はそちらのほうに出席をされておまして、終わってからこちらに来ていただく御予定になっております。子どもさんがいらっしゃいますので、休憩の時間とかにもしかすると遭遇する可能性等がありますので、御理解いただければと思います。

以後の進行を吉田先生、よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

本日は大勢の先生に御出席いただきまして大変光栄に存じます。

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬イソキサベンとフルオリミドの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、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、資料確認をお願いいたします。お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、それから、評価第二部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 として農薬評価書イソキサベンのたたき台、資料 3 は同じく農薬評価書フルオリミドのたたき台、資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、それから、資料 5 といたしまして昨月でございますが、幹事会で農薬専門調査会及び評価部会の運営等についてということでおまとめをいただきましたので、そちらのほうを後ほど御説明させていただければと思っております。

なお、この資料 5 の中にも出てくるんですけれども、農薬専門調査会の各評価部会は 1 回 1 剤の審議を原則とするということになっておりますけれども、今回、イソキサベンの積み残し部分というのは、確認程度のものだというふうに理解をしておまして、2 剤目の剤を御用意させていただきました。この剤も先月からの繰り越しでございますので、そのような格好で 2 剤になっておりますことを御了承いただければと思います。

資料は以上でございます。不足等がございましたら事務局までお申しつけください。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」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お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員等の先生方の調査審議等への参加に関する事

項について御報告をいたします。本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ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が、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先生はいらっしゃいませんでした。

以上、御報告を申し上げます。

○ 吉田座長

御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

それでは、本日の 1 剤目と申しまして、先ほど事務局より御連絡がありましたように、ほぼ 9 割 5 分終わっておりますので、ただ、前回、先生方の御出席が非常に少なかったのもう一回、御確認をいただきたいというところでございます。農薬イソキサベンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含め、事務局からごくかいつまんで御説明をいただけませんか。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 2 のイソキサベンとなります。既に御説明いただいたとおり、前回、食品健康影響評価まで御審議をいただいておりますが、ADI の設定はなされておらず、今回のこの部会で評価書案について再度、御確認いただいて特段の問題がなければ、ADI を設定することとされたものでございます。

今回、御確認いただきたい点といたしまして、まず、3 世代繁殖試験の評価書の書きぶりになりますけれども、資料 2 の 27 ページをお願いいたします。3 世代繁殖試験になりますが、まず、御検討いただきたい点といたしまして 28 ページになりますが、F_{2b} 世代以降、F_{2c}、F_{3a}、こちらの胎児に認められた小眼球などの奇形についての書きぶりで、こちらは吉田先生からの御修文案と桑形先生と長尾先生からの御修文案をいただいているところでして、こちらをどのような記載にすればよろしいか、御審議いただければと思います。

また、1 ページおめくりいただきまして 29 ページ、こちらの、現時点ですと、今、申し上げた小眼球等の奇形というのは、具体的にはこの網かけさせていただいている部分になりますが、こちらの部分で、今、児動物の F_{2b} 世代ですけれども、こちらの 12,500 ppm の所見のところに、具体的に出た世代として F_{2b} というふうに記載させていただいているんですけれども、こちら辺の記載も含めて記載ぶりを御確認いただければと思います。まず、1 点目はこちらになります。

それと、29 ページの下の方になります。前回までの御審議の際に要求事項としていただいていたものが 2 点ございまして、①と②になります。①につきましては、既にこの所見につきましては毒性所見、もしくはそうでないということを御判断いただいたこともございまして、①の要求事項については特段に必要ないというふうに御意見をいただきまして、こちらは見え消しで削除させていただいているところでございます。②の 3 行目の「また」以降のところも、長尾先生としては特に必要ないというふうな御意見をい

ただしまして、見え消しにさせていただいているところですが、こちらの内容につきましても御確認いただければと思います。お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

そういたしますと、27 ページの 3 世代繁殖試験から始めたいと思います。

若干、説明を補足いたしますと、これは現在行われているような 2 世代繁殖試験ではなくて、3 世代まで行ってしまっていた。また、今回、出た奇形の影響が今、通常に行われているときでは認められなくて、その後の 2 世代の後半あるいは 3 世代目に初めて出てきたということで、どうするかということで前回、桑形先生、長尾先生がいらっしゃらなかったのですけれども、いろいろメール等でディスカッションをしていただきました。その結果が今回、まとめられております。

通常の試験であれば出なかったけれども、今回は 3 世代をやって改めて出てきた、ただ、この時期でも子どもはもちろん、えさを食べているわけなので、直接暴露という影響ももちろん否定はできないということではございます。投与を中止してから出てきた影響ではないということもありますので、私の解釈としては、影響であることを否定し切れないというような範疇に入るのではないかと思います。

その記載ぶりについてでございますけれども、まず、28 ページの 15 行目から 25 行目に、私が長尾先生あるいは桑形先生の御意見をもとにまとめたものと、あと、桑形先生や長尾先生の御修文案の二つが出ております。ここがあえて次世代 F_2 あるいは F_3 、あるいは私が F_{2b} とか書いたのですけれども、そこの部分になると思います。私といたしましては桑形先生及び長尾先生という生殖発生毒性の専門の先生方がこのような記載ぶりにされているので、先生方の記載ぶりのほうを書かせていただければいいのかなというように考えておりますが、桑形先生、この記載ぶりについてはいかがですか。

○ 桑形専門委員

今回、吉田先生がおっしゃるとおりに、第 2 世代目で今のガイドラインでしたらば 1 回しか交配して次世代をとらないところを、この試験では第 3 産まで、すなわち、3 回、同じペアで出産をさせているということで、第 1 産では特に記載がない、第 2 回目の F_{2b} 、 F_{2c} で目の異常あるいは脳・神経系の異常というのが確認されているのですが、農薬抄録をもう一度、見直してみますと、第 1 産のところに 25 ペアをきちんと外表検査をしているはずなんです、そこのところに異常があった、なかったという明確な記載がまず一つないというのと、特にだんだん第 2 産、第 3 産というふうに奇形の異常がふえていく、あるいはある一定の頻度で出ているかということ、どうもそうではないということで、長尾先生と審議した結果、ここは 2 回目から出たということに注目するよりも F_2 世代、 F_3 世代のほうに、どんどん後世代になるにつれて出ていくんだということを全面的に出したほうが、第 2 回目のお産から出るのか、第 3 回目から出るのかということではなくて、 F_2 、 F_3 で出るんだということを全面的に出したほうがいいのではないかということになりま

した。ただ、結果のところはきちんと表には、 F_{2a} 、 F_{2b} 、 F_{2c} と記載をしていいのではないかと考えております。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今、経緯を説明していただきまして、そういたしますと、28 ページの記載ぶりについては、20 行目から 21 行目のほうを採用するということで御異論はありますでしょうか。よろしいですか。

では、こちらを採用させていただいてということで、表 27、29 ページでございますけれども、こちらについては通常の形だと何産目かということがなかなかわかりにくいので、事務局から波線を引いたように加えていただきましたけれども、桑形先生、このあたりはいかがですか。

○ 桑形専門委員

私的には別に特に注釈がなくても、 a 、 b 、 c で多分わかると思うのですが、長尾先生がわかりにくいのではないかという意見もございましたので、最後の注釈のところに、 $2a$ 、 $2b$ 、 $2c$ というのは、第 1 産目、第 2 産目、第 3 産目だというふうに注釈を入れるということで、表はこのままでよろしいかと思うのですけれども。

○ 吉田座長

私も、余り $2a$ とか $2b$ というのがわかりにくいとは思わなかったのですけれども、ただ、今まで、そういった記載ぶりをしておりませんので、できれば表 27 の注釈等に今回は入れると、今回は特殊な方法をとっておりますので、入れるということで長尾先生の御意見をクリアしたいと思うのですが、事務局、そういった観点はいかがですか。

○ 堀部課長補佐

それでは、今、29 ページの 3 行目のところに有意差の話が脚注に書いてあると思うのですけれども、この下に例えば F_{2a} というのは 2 世代目の第 1 産児を示すとか、そういうようなことを F_{2b} 、 F_{2c} 、ここで出てくるのは表中に b 、 c まで出てきますので、 a 、 b 、 c のすべてを記載しておくのが、今の先生方の御議論からいくと一番わかりやすいという形になろうかと思いますが、そのような整理でよろしいですか。

○ 吉田座長

いかがですか。では、そのようにお願いいたします。よろしいでしょうか。

そういたしますと、では、3 点目、長尾先生からの追加要求事項ですけれども、二つ、最初に出されていたのですが、①については取り下げることですが、二つ目についても、今回の評価を踏まえてさらに要求すべきことはありますか。桑形先生、コメントをお願いします。

○ 桑形専門委員

私は特にないと、このままで、回答いただければ考え方はなるほどというふうに考える

と思うのですけれども。相手からの回答を待っても、この審議の結果が変わるとは思いません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、長尾先生にはそのように事務局から御説明いただくということで、長尾先生も今回、いただいた内容からは、これがないと評価ができないというものではないと思いますし、桑形先生もそのようにおっしゃいましたので、この追加要求事項は取り下げるということは可能ですか。

○ 堀部課長補佐

2 全体をとということですね。そのように対応させていただきます。

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。そういたしますと、今回、一番の大きな問題であった 3 世代のところを終了いたしますけれども、3 世代について、先生方、ほかにコメントはよろしいでしょうか。

そういたしますと、遺伝毒性につきまして出されたのは抄録の修正で、根岸先生、それでよろしいでしょうか。

そういたしますと、追加というのはこれでほぼ終わりました、いよいよ食品健康影響評価になりますが、今日、せっかく代謝の先生方がいらっしゃっているので、先生方から一言ずつ代謝について、肝肥大のところについてコメントを賜りたく。

○ 細川専門委員

大分前から審議が尽くされていると思いますので、大分いいほうに落ち着いたと思いますので、これでよろしいと思います。

○ 吉田座長

小澤先生。

○ 小澤専門参考人

細かいことを蒸し返してまで、ここで申し上げることもないと思いますけれども、今後とも薬物代謝酵素誘導という所見と毒性との関連というのは、かなり慎重に言葉の使い方とかをしていかななくてはいけないということは確かなので、そういうスタンスでいけばいいのではないかと考えています。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

本項につきまして、先生方、コメントは。

そういたしますと、33 ページ、食品健康影響評価に入りたいと思います。こちらにつきましては、文言の修正は前回、ほとんどないのですけれども、これは最初から先生方に伺っていったほうがよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

前回のときに、書きぶりにつきましてはほぼ内容を先生方に御確認をいただいております。残っておりますのは、25 行目からの先ほど御審議をいただきました 3 世代繁殖に関する記載ぶりを御検討いただいた上で、最終的にこれが奇形に類するものになりますので、この奇形というのを ADI を決めていくときにどう取り扱うかという、ですので、33 ページの 27 行目、長尾先生に御意見をいただいておりますが、ここから最後までのところのストーリー立てというか、理屈構えといえますか、その辺を御整理いただければ、最後に ADI の数字を御確認いただくという流れでよろしいかと思えます。前半で先生方に特段、何か御意見があれば別ですけれども。

○ 吉田座長

先生方、前半の書きぶりで御意見は。

そういたしましたらば、33 ページ、28 行目からかかりたいと思います。今回、世代の後半で奇形が出たということを食品健康影響評価に記載するということで、ブルーの字になっているところだと思うのですが、まず、このところにつきましては、長尾先生は 29 行目、「後世代において」という用語を使われているのですが、例えば桑形先生からは 34 ページの (2) で次世代、今回は 2 世代目と 3 世代目というような書きぶりのほうが、私としてはわかりやすいのではないかと、後世代という言い方は余り一般的ではないのではないかなと思うのですが、桑形先生、こちらの 28 行目から 32 行目の書きぶりについて、御提案いただけるとありがたいのですが、お願いします。

○ 桑形専門委員

最終的に長尾先生と文案を書いたのが 34 ページの 11 行目から 13 行目で、後世代ではなくて次世代、次世代というのが実際は F_1 ではなくて、 F_2 、 F_3 に見られたんだということを明記したらいいのではないかと思います。あと、吉田先生のほうの最初のコメントのほうで、 F_2 、 F_3 で出た神経系あるいは眼の異常というのが、催奇形性試験の同じドーズでは出ていないのだよということも記載されていたんですが、確かにそれがすごく丁寧なのですが、まとめのところには要らないかなというふうに思います。ですから、長尾先生の最初のコメントの後世代というのを次世代というふうに変えて、各次世代というのが第何世代なのかということを明記するというふうに御提案したいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、あえて、これは現在のガイドラインでは通常のバッテリーでは行われない試験であること、あるいは、及びラットの発生毒性試験では認められなかったということは、前の部分を読めばわかることであるから、そこは特にこの健康影響評価に記載する必要はないと。いかがでしょうか、桑形先生と長尾先生から修文案は 34 ページの 10 行目から 14 行目に記載されておりますが、この内容を記載するというので、皆様、御異議はありますか。ないようでしたらば、事務局は何かありますか。

○ 堀部課長補佐

少しトータルの御判断としてお伺いをしたいのですけれども、先ほどから議論が出ていますように、この 3 世代繁殖試験で出ている奇形というのは、通常のバッテリーで観察されたものではなくて、しかも、先ほど吉田先生がおっしゃったように子どもも暴露している、要するにいわゆる催奇形性のように、お母さん経由での暴露とは少し暴露の形態が違ふ可能性がある。そのときには奇形が出るのだけれども、いわゆる通常のバッテリー、お母さんのお腹の中だけで暴露したときには、催奇形性はないという結論になっているのですけれども、この剤全体として催奇形性というものをどのようにとらえたらいいか。

と申しますのは、質問が大きくなって恐縮なのですが、ふだんですと催奇形性がなかったなら、なかったということを明言しているのですが、この場合にはそれが明言しづらい状態になっていると思いますので、そこは特殊な条件下だけれども、催奇形性が出たので、特殊な条件下では出るかもしれないという御判断をいただくのか、これはあくまでも特殊な条件だから、一般的には催奇形性が出ないというふうに解釈をしたほうがいいのか、そのあたりはどんなふうに考えたらいいのでしょうか。評価書の書きぶりはともかくとして、その辺の考え方を教えていただけるといいかなと思ったのですけれども。

○ 吉田座長

そういたしますと、また、振って恐縮ですけれども、桑形先生、お願いします。

○ 桑形専門委員

大変難しいのですが、催奇形性試験で催奇形性がなかった、これはイコール催奇形性がないという判断でいいと思います。多世代繁殖試験で出てくる奇形について催奇形性があった、なかったかというのは、その条件下において出たか、出なかったという判断になるので、催奇形性試験は別に催奇形性試験でやった結果であるか、ないかを判断する、繁殖試験ではこういう結果が出たということを記載するにとどまることが適切なのではないかと考えます。

○ 吉田座長

そういたしますと、例えばこの 3 世代試験では出たけれども、ウサギ及びラットの通常の発生毒性試験ではなかったという記載ぶりを、そうすると加える必要はありませんか。事務局は。

○ 堀部課長補佐

その点をちょっと。

○ 吉田座長

34 ページからの記載ぶりだけだと、これが何の試験でというようなことがわかりませんよね。なので、そこはもう少し丁寧に食品健康影響評価なので記載したほうがいいのかと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。この試験では出て、この試験では出なかったというようなことをそのまま事実として、淡々と述べる必要があるのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、例えばこれは御提案なので、先生方のほうで直していただければと思うのですが、実は EPA の評価書の中では催奇形性に関しては **no developmental toxicity was observed in rats or rabbits** という書き方だけがぼんとしてあるのですね。なので、そのような形を踏襲というわけではないのですが、少し倣ってみるとすれば、34 ページの今、11 行目から 13 行目の加筆でよいのではないかという御意見をいただいたところなので、ここの頭のところに例えば 3 世代繁殖試験においては、12,500 ppm 投与群の次世代でこういうことがあって影響であると判断した、ラット及びウサギの発生毒性試験において催奇形性は認められなかったとか、事実を二つ併記をしておくというような形で、ここに一言、書き加えるというのではいかがでしょうか。

○ 吉田座長

その書きぶりで、本剤の毒性の特徴というのがわかるか、わからないかというところが重要だと思うのですが、EPA はもう少し踏み込んだ書き方をされていて、恐らくこれらの影響は毒性であるということを除外できなかったというような言い方をたしかしていたのですね。ただ、この専門調査会として、そこまで踏み込んで書き込んでいいのか、この条件下では、少なくとも多世代繁殖試験の結果を催奇形性ありというように判断しているというわけですから、私の中で言い方がわかりにくいかもしれませんが、淡々と書くだけでいいのか、もう少し踏み込むべきなのか、桑形先生、そのあたりの御専門性からいって、この健康影響評価を読んで、ある意味ではこの剤のすべてこの実験条件下でということになりますよね、すべての実験が、なのですから、この剤の特徴がわかるような書き方をすべきなのかどうなのかというところのコメントをいただけますとありがたいのですが。

○ 桑形専門委員

催奇形性試験では見られなかったけれども、3 世代試験ではこう見られたから、こう判断したというふうにわかるようにしたほうがいいと思うので、てにをはがすぐ出てきませんが、34 ページの吉田先生のコメントの中の 5 行目から 6 行目の、ほぼ同様で実施された催奇形性試験では認められなかったが、というのをその分節の最初に持ってきて、3 世代繁殖試験では云々かんぬんで、農薬調査会としては影響と判断したというふうにしたらいかがでしょうか。前後をもう一度、最後に読んで、てにをはを修正する必要があるかもしれませんけれども。

○ 吉田座長

いかがでしょうか。特に御異論がないようであれば、てにをはについては桑形先生と事務局の間で詰めていただくということで、ラットの催奇形性試験ではなかったということを追記すると。先生、ウサギはいいですね。そういたしますと、ここのところはよろしいでしょうか。

そういたしますと、ADI の設定ということになりますけれども。

○ 堀部課長補佐

そこからの流れになるのですが、34 ページの 15 行目以降になるのですけれども、今回、認められた奇形というのはすごく高いドーズのところであって、その 15 行目以降のところに書いてあることに至ってくるのですけれども、非常に高いドーズであって、lowest NOAEL との間には 100 倍以上の差があるので、催奇形性が認められたことに関する追加の安全係数は要らないということをこの 3 行で書いておりますが、まず、ADI の数字に行き着く前の段階で催奇形性の取り扱いと、それに関して追加係数が要るかどうかというところを少し御議論いただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

こちらについてはいかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

認められている濃度がおっしゃるとおりにとっても高いので、追加の安全係数を掛ける必要はないと考えます。

○ 吉田座長

あと、これは母毒性量でもあるわけですね。そのこともここには追記されていないのですけれども、記載する必要はありますか。母毒性はありますよね。雌に体重増加抑制が 12,500 ppm で出ていて、今回……。

○ 堀部課長補佐

体重増加抑制等が 2 世代目でも、その下のドーズから出ておりますので、29 ページの表 27 を御確認いただければと思いますけれども、母毒性は出ているドーズでの話です。

○ 吉田座長

桑形先生、そういたしましたら、ここの 15 行目のこの文章に母毒性をというのを加えるのはいかがでしょうか。母毒性量であり、かつ高用量群のみに認められた変化でありというような、また、てにをはを直していただく。

○ 桑形専門委員

それでいいと思います。

○ 吉田座長

先生方、よろしいでしょうか。桑形先生からは追加の安全係数を掛ける必要はないということになりましたけれども、三森先生、いかがでしょうか、追加の安全係数につきましては。

○ 三森委員

桑形先生がおっしゃったとおり、発現しているのはかなり高用量ですので、そのために UF をさらに掛ける必要性はないと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたならば、追加の安全係数は掛けないということで ADI を設定していきたいと思います。そういたしますと、34 ページ、17 行目までは終わったということになりますが、よろしいですか。

そういたしますと、ADI の設定に移りたいと思います。今回、認められた変化の一覧が 36 ページから 40 ページまでに記載されております。参考のために米国あるいは EU、農薬抄録の値も記載されております。そういたしますと、一番低い値がラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験になります。これの無毒性量、これが lowest NOAEL ということになって、無毒性量は 5.0 mg/kg 体重/日で、安全係数 100 で除して ADI は 0.050 mg/kg 体重/日ということになりますけれども、先生方、御確認いただきまして御異論がなければ。

○ 堀部課長補佐

すみません、今、座長から 0.050 というふうに言っていたいたのですが、最後の 0 は要らないので 0.05 で。

○ 吉田座長

0.05 ですね。ついでに申し上げれば、これはデイリーなので本当は「/日」もいいような気がずっと前からしているのですが、ADI の設定につきましてよろしいですか。

そういたしましたならば、以後、本剤について事務局にお返ししてよろしいのでしょうか。私がおのちも……。

○ 堀部課長補佐

先生、事務局に戻る前になのですが、38 ページなのですが、上のほう、タイトル等が前のページからかかっているのが切れてしまっていますが、3 世代繁殖の食品安全委員会のところ、先ほど後世代という言葉の使い方について御指摘をいただいたように、ここも次世代と直したほうがよろしいということでしょうか。

○ 吉田座長

いかがですか。

○ 桑形専門委員

直してください。

○ 吉田座長

では、直してください。

ほかに、この評価書を見て例えば誤記とかを含めて、先生方、お気づきの点があればご指摘いただきますと。ありませんか。よろしいですか。

データも古く、なかなか評価しづらい剤でございましたけれども、これで ADI が設定されました。

それでは、事務局にお返しします。

○ 堀部課長補佐

ADI を決めていただいたのですが、前回の御審議の際に何点か、申請者に確認

しなければいけないと指摘されている事項がございます。1 点目は動物の代謝のところ、血液のパラメーターに関する情報が非常に希薄なので、そこをきちんと出しなさいということと、それから、先ほど繁殖に関するコメントは落としていただいたのですけれども、あと、2 点、1 点は遺伝毒性のところのドーズに関しての抄録の内容の確認と、それから、もう 1 点は構造式、光分解の分解物の同定ができていないところがあるので、そこをきちんとしなさいということと 3 点がございます。

これらをまず申請者のほうに見解を求めまして、確認をしていただいた上で、幹事会に向けた作業ということになるのですけれども、出てきた回答の確認方法を先生方に御相談したいと思います。メールでまず御覧いただいて、それでよければ幹事会に進めるというスタイルでいいのか、それとも、回答に関してもう一度、会議の場で先生方にフィジカルの会合で御覧いただく必要があるかという点について、例えば問題があれば、当然、フィジカルなのですけれども、メールで御確認いただいて、もし、それで問題がなければ先に進めてよいということであれば、そのような形もとらせていただきますが、いかがいたしましょうか。

○ 吉田座長

そういたしますと、まず、これに関して要求を出された先生方にお尋ねするのがいいのかなと思ひまして、まず、動物代謝のところ、細川先生、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

メールでいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

植物につきましては。腰岡先生。

○ 腰岡専門委員

私もメールでいいと思います。

○ 吉田座長

あとは根岸先生。

○ 根岸専門委員

メールで十分です。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

ということです、メールでよろしく願ひします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

それでは、回答が出てきましたら、先生方に御確認をいただいた上で、幹事会に向けた準備を進めさせていただければと思いますので、よろしく願ひいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

あと、もう 1 点、今回の食品健康影響評価の修文につきましては、最初の部分の要約のところもそちらの内容で反映をしてください。お願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 吉田座長

そうしますと休憩はまだ 30 分しかたっていないのもう少ししてからということで、次の剤に進みたいと思います。

それでは、農薬フルオリミド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、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 3 に基づき御説明させていただきます。

本剤に関しましては、2012 年 1 月に農薬取締法に基づく適用拡大申請に関して、厚生労働大臣より意見聴取がなされたものです。また、ポジティブリスト制度に基づく暫定基準が設定されております。

資料 3 の 6 ページをお願いいたします。このものの構造は 6 番の構造式にお示したようなものでして、マレイミド骨格を有する殺菌剤で、孢子発芽時に働く酵素などの SH 基と反応して、孢子発芽を阻害することにより、殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

7 ページをお願いいたします。早速、動物体内運命試験ですけれども、まず、血中濃度推移に関してですが、これに関しましては吸収が穏やかであったという記載がございましたが、こちらにつきまして根拠はないということで削除いただき、さらに御追記などいただいているところでございます。

吸収につきましては 8 ページになりまして、吸収率は低用量投与群で少なくとも 34.6%、高用量群で 16.3%と算出されておりました、吸収率は低めということになっております。また、分布につきましては、消化管、肝臓、腎臓などで残留放射能濃度が比較的高いものが検出されております。

続きまして 9 ページ、代謝物に関しましては 9 ページの 2 行目からの試験ですけれども、これはフルオリミドの標識体と代謝物[E]の標識体で試験が実施されております。この結果からフルオリミドの吸収機構としては[E]を経由する系はわずかで、直接もしくは消化管内代謝物として吸収されているというふうに考えられております。また、推定代謝経路についてですけれども、イミド環の開裂、ジクロルマレイン酸部分の還元、スルホン化、水酸化、脱カルボニル反応または硫酸抱合というふうに考えられております。9 ページの 17 行目からの部分で、細川先生に御修文いただいております。

10 ページにまいりまして排泄試験です。こちらは、主要排泄経路は糞中となっております。呼気中へは排泄されても非常にわずかというような結果となっております。10 ペ

ージの後半になりますが、胆汁排泄試験が実施されておりまして、胆汁への排泄量は少ない、わずかという結果でございます。

動物体内運命試験につきまして御説明は以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

この試験は、動物代謝だけでなくすべての試験が古い試験でございます。どうしてもこの試験は使えないというようなものがありましたら、そのときに先生方から、なぜ使えないと考えるかということも含めて、御説明いただければありがたいと思いますが、それでは、まず、細川先生、動物代謝についてよろしくお願いします。

○ 細川専門委員

代謝物のところで農薬抄録の 316 ページを見ていただきたいのですが、フルオリミドからいきなり脱クロル、脱ハロゲンされて[U]とか[W]のほうにいくという経路があるのですが、これは不自然ではないかなという感じがして、小澤先生がこの辺が専門なので小澤先生に伺いたいと思います。

○ 小澤専門参考人

316 ページ、確かにいきなり脱ハロゲンになっている、これは古い試験でもありますし、non GLP でもありますし、悩ましいのですけれども、今となってはもうちょっと中間生成物の存在も含めて、何らか記載を追加していただきたいなと思うのですね。こういうのはどうですかね、申請者に疑義照会ぐらいはしたほうがいいのではないかなと思うのですけれども、安全性評価に影響を与えとか、そういうふうには思いませんけれども、ある程度は代謝物の生成のメカニズムというか、申請者がどう考えるのかくらいは答えがあってもいいのかなと思いますので、そういう趣旨の、特にフルオリミドからの脱ハロゲン化でもいいのかもしれないね、から主代謝物[W]に至る代謝経路について中間代謝物を含め、説明してくださいかな、何か、そういう趣旨の追加資料要求を出したらいかがでしょうか。

○ 吉田座長

事務局、いかがですか、フォローできましたか。

○ 堀部課長補佐

要するには、今のページの[A]から[M]の脱ハロゲン化のところが、そんなにきれいにハロゲンが抜けるなんていうことは、ストレートに言って変だよということですね、一番大きいところというのは。

○ 小澤専門参考人

ハロゲンがついているところにどういう代謝が起こるかといったら、グルタチオン抱合かなと最初に思うわけで、そのあたりもちろちらと出していただいて構わないと思うのですけれども、そういえば申請者は対応してくれると思います。

○ 堀部課長補佐

でしたら、例えば[A]から[M]にいく経路について、抱合化等も含めた代謝経路について、再度考察せよみたいな出し方で申請者に聞くというのでいかがですか。

○ 小澤専門参考人

いいですね、それでね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 吉田座長

ただ、これからの審議については、それがないと、というものではないというようなことを御確認を。ありがとうございます。

そのほかは、細川先生から 9 ページの代謝物の同定につきましても御修文をいただいておりますけれども、これは適切に反映されていますね。山添先生、お願いします。

○ 山添委員

今、細川先生が直してくださったところの文章で、19 行目のところで一番端のところに「経口投与により検出された代謝物は」と書いてあるのですが、経口投与でのみ検出されたという意味ですかね。

○ 細川専門委員

そうです、のみです。

○ 吉田座長

9 ページの 19 行目から 20 行目、経口投与でのみ検出された代謝物は、ということですね。その後もまた毒性試験のところで出てくるのですが、細川先生、今回、比較的 LD₅₀ の低い代謝物があるのですが、これは動物体では出ないということによろしいですか。例えば[F]とか[C]とか[J]というものになりますが、動物体では出ない。

○ 細川専門委員

出ない。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

よろしいでしょうか。事務局。

○ 堀部課長補佐

1 点、御確認なのですが、7 ページの細川先生のコメントで、抄録の記載がおかしいという御指摘をいただいているのですが、こちらのほうは専門調査会としては抄録の記載がおかしいので、評価書の中では比較的緩やかという記載を削除するということがありますが、抄録修正を求めるというよりは、ここはおかしいということをジャッジしていただいて削除いただいたという取り扱いでよろしいですね。

○ 細川専門委員

はい。

○ 吉田座長

よろしいですか。

では、続きまして植物代謝に進めていただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

評価書の 11 ページをお願いいたします。ひめりんごの試験で、塗布で試験が実施されております。果実における主要成分はフルオリミドで、主要代謝物としては[E]が認められております。ほかには[F]、[H]、[I]、[M]、[N]が同定されております。これらはいずれも 10%TAR 以下という結果になっております。あと、主要代謝経路については加水分解によるイミド環の開裂で、そのほかにジクロロマレイミド部分の段階的還元による経路も認められたとされております。

腰岡先生から御指摘のあった U-8 なのですけれども、こちらは未同定であるかと考えられますので、こちらは修正が必要ということでしょうか。御確認をお願いしたいと思います。この試験ですけれども、表 5 についても腰岡先生から御意見をいただいております。12 ページになりますが、こちらは特に重要な内容を含んでいるとは思われませんという御意見をいただきまして、経時的な変化の情報がありましたので記載させていただいております。フルオリミドの経時的な変化を御指示のとおり、一番下の行に追加させていただきました。

続きまして、りんごの葉の培養細胞を使った代謝試験でございます。こちらにつきましても主要代謝物は[E]が検出されるというような結果となっております。こちらは 14 行目、腰岡先生からの御指摘をいただきまして、「酢酸エチル抽出物中の」という追記をさせていただいております。

続きまして、13 ページから土壌中運命試験です。

まず、好氣的土壌中運命試験が実施されておまして、分解物といたしましては[H]が認められております。こちらは評価書中に土壌の採取場所が栃木とか、何度も繰り返して出てきておまして、こちらを腰岡先生に御修正いただいております。また、この後の試験も同様に削除いただいているところでございます。この試験での半減期ですが、1 日未満というような結果になっております。

14 ページは嫌氣的土壌中運命試験になります。こちらでは分解物としまして[E]ですとか[G]が認められております。

続きまして 15 ページ、土壌リーチング試験になります。いずれの土壌においても移動性はないというふうに考えられております。

15 ページの 10 行目、水中運命試験です。

まず、加水分解試験で、これは pH が低いほど分解が早いというような結果になっております。主な分解物は[E]、[F]が認められております。22 行目の記載ですけれども、まず、代謝物[V]は[F]に、あと、検出量、こちらの記載を腰岡先生に御指示をいただいて修正させていただいております。

16 ページ、こちらは水中光分解試験で、主要分解物は[E]が認められております。推定半減期は表 8 にお示ししております、東京の春に換算いたしますと 0.1 日未満という結果でございます。

16 ページの 31 行目から土壌残留試験で、結果は 17 ページの表 9 になります。1～2 時間から約 35 日というふうな結果が出ております。作物残留試験ですけれども、フルオリミドまたは全 *p*-フルオロアニリンというものにして分析したもの、また、代謝物の[E]、[F]、[G]、[I]、[N]を分析対象として試験が実施されております。全 *p*-フルオロアニリン値のフルオリミド換算値では、最大残留値が茶の 24.7 mg/kg になっております。代謝物につきましては、[E]が 0.09 mg/kg、[N]が 0.03 mg/kg、認められておりますが、[F]、[G]、[I]については定量限界以下という結果になっております。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、11 ページに戻ってください。腰岡先生からコメントをいただいておりますが、腰岡先生、御解説をお願いいたします。

○ 腰岡専門委員

事務局、物が同定されていなければ、わざわざ書く必要はないと思うのですが、すごくアイソトープ量があるのであれば別ですけれども、どうなのですかね、あえて未同定であるものをわざわざ書く必要はないと思います。そのほかの点についてもほとんど修文的なものでして、いわゆる代謝そのものについては、全体を通して特に問題があるような点は見つけることができなかったというか、見られませんでした。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

最初の部分で腰岡先生がおっしゃったことは、事務局はフォローできますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

すみません、腰岡先生、私から 1 点、さっき、動物代謝の先生方にもお尋ねしたのですが、今回、LD₅₀ 値の低い代謝物が[F]、[G]、[J]と出てくるのですが、こちらは作物残留あるいは作物の中にはそのものが出てくるのですけれども。

○ 腰岡専門委員

[F]の代謝物があるのですね。

○ 吉田座長

ただ、作物残留試験では検出限界以下だったということが 17 ページの 15 行目に記載

されているのですが、これはほぼ作物の中には残留しないというように考えてよろしいのですか。

○ 腰岡専門委員

ある期間中の中で一番多い量を出していますよね。本来、植物残留を見るのであれば、最終日であったかなかったかを判断すればいいと思うので、もし、これが口に入るのであれば、最終の段階での残留値が問題になるので、そこで何もないのであれば、まず、大丈夫だと思うのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、こちらは定量限界以下ということは、植物を通じてこれらの代謝物は口には入る可能性はほとんどないという解釈ですか。

○ 腰岡専門委員

と思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

植物代謝につきまして、先生方、何かコメント等がありますか。事務局、お願いします。

○ 堀部課長補佐

1 点、すみません、49 ページの別紙 4 をごらんいただきますと、代謝物[F]、[G]、[I]についてなのですけれども、不等号にイコールがついていないことに、今、気がつきまして、本文中が定量限界以下となっているのですけれども、不等号だけなので未満とするほうが科学的に正しいということで、すみません、事務局の確認ミスでございます。本文のほうの評価書の 17 ページの 15 行目なのですけれども、[F]、[G]、[I]は定量限界以下というのを定量限界未満に修正させていただきます。

○ 吉田座長

以下を未満にということですが、よろしいですか。

そういたしますと、引き続き 17 ページ、一般薬理試験から御説明をよろしく願います。

○ 横山評価専門官

17 ページから願います。一般薬理試験につきましては、結果を表 10 にまとめさせていただいております。

急性毒性試験ですけれども、まず、表 11 が原体の結果になっております。ラットの親化合物の結果は経口ですと 5,000 mg/kg 体重以上というような結果が得られております。また、代謝物につきまして 20 ページの表 12 にまとめさせていただいております。先ほど親より毒性が強いと座長がおっしゃっていたものとしましては、代謝物[F]、代謝物[G]、代謝物[I]も 2,400 もしくは 1,590 mg/kg 体重ということで、若干、低いかもしれませんが。代謝物[J]、[N]につきましても、親に比べると数字としては低い値が出ております。

21 ページにまいりまして、刺激性及び感作性の試験でございます。眼刺激性に関しましては、100 mg の投与で著しい刺激性が認められ、1 及び 0.1 mg の投与では軽度の刺激性が認められております。皮膚に対する刺激性は軽度ということでございます。局所リンパ節試験の結果、皮膚感作性は陽性と判断されております。

急性については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

急性薬理試験、あと、急性毒性試験ですが、急性毒性試験については泉先生から、19 ページの腹腔内投与の部分について御修文いただいておりますが、泉先生、ここは適切に修文されていますか。

○ 泉専門委員

直っていないので、細かいことなのですが、19 ページの腹腔内 Wistar ラットというのがありますね。その 1 行目なのです、右の端、観察された症状ですけれども、肝細胞軽度混濁ということで、抄録の中にも軽度混濁というのが出てくるのですけれども、正確に言えば、混濁腫脹というミトコンドリアの変化なので、混濁腫脹が正しいのだろうという、できれば訂正していただきたい。

○ 堀部課長補佐

先生、その下の段のマウスと同じ書きぶりでよいということですか。

○ 泉専門委員

そういうことです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そのほか、特に急毒等はありませんでしょうか。先ほども申し上げましたが、20 ページ、代謝物の[F]、[G]、[J]につきましては、親化合物の LD₅₀ が約 10 分の 1 ということになっております。ただ、これは動物でも作物残留試験でもほぼ出てこないコンパウンドということで、先生方から先ほど御説明いただきました。また、毒性とも絡みますが、この剤は刺激性及び感作性がありということでございます。

特に大きな問題点もないように思いますので、引き続き、亜急性毒性試験の御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

21 ページからお願いいたします。まず、ラットの 1 本目の試験です。22 ページのボックスに事務局よりということで御意見をいただいております。ALT につきまして御意見をいただいております。表 14 ですと雄ですが、たたき台としまして 100 ppm 以上の雄の ALT 増加と入れさせていただいておりますが、こちらについて 10,000 からという

ことでよろしいという御意見と、100 からではないかという御意見をいただいているところでございます。抄録ですと 78 ページに情報がございまして、こちらにつきまして御審議いただければと思います。現在のところ、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 200 ppm というふうにまとめさせていただいております。

23 ページ、ラットの 2 本目の試験になります。こちらは脚注にも御説明させていただきましたが、200 ppm と 300 ppm の投与群は病理組織学的検査が実施されておりましたので、この用量につきましては参考資料というふうに整理させていただいております。また、それを受けて表 16 の一番下の用量を 300 ppm とさせていただいていたのですが、こちらはきちんと検査がされている用量の 100 ppm に修正という御意見を藤本先生からいただきまして、修正させていただいております。

あと、表 16 中の所見についてですが、腎尿細管上皮核濃縮につきましては、有意差検定が実施されており、有意差ありという結果になっておりますが、そのほかの網かけの所見になりますが、こちらは有意差検定は行われておりませんでした。明らかな増加が認められた用量で毒性所見というふうにまとめさせていただいております。

こちらにつきまして、藤本先生、吉田先生から御意見をいただいております。また、泉先生からは雄の赤血球数と白血球数、また、雌についてもこちらは白血球数について、御意見をいただいているところでございます。

24 ページの 4 行目からマウスの 1 本目の試験になります。1 ページおめくりいただきまして、こちらは副腎重量について御意見をいただいております。たたき台では副腎重量を雄、雌とも影響とはしておりません。また、下垂体についても影響ととっていない旨、事務局よりということで御説明させていただいておりますが、松本先生から御了解いただいておりますが、泉先生のほうからは、所見としてとったほうがよろしいのではないかと御意見をいただいております。また、精巣に関しまして、こちらでも病理組織学的変化も認められておりませんので、影響としておりませんが、精巣については御了解いただいているところでございます。また、吉田先生からは抄録の表なのですが、件数が合計 10 にならないということを御指摘いただいております。

25 ページの 7 行目からマウスの 2 本目の試験になります。こちらでも先ほどのラットの試験と同様で、200 ppm と 300 ppm につきましては病理組織学的検査が実施されておりましたので、参考というふうに整理させていただいております。

また、12 行目からのイヌの試験ですが、これは 28 日の試験です。事務局よりで御説明させていただいておりますが、投与量が試験途中で変更されており、検体投与と毒性影響との関係が不明確でしたので、参考資料というふうにまとめさせていただいているところでございます。

27 ページをお願いいたします。ラットの 28 日間の亜急性神経毒性です。こちらにつきましては、所見について表 21 にまとめさせていただいておりますが、7,500 ppm 投与群の雄で驚愕反応ピークの上昇というものが認められておりますが、ほかの 2 種のパラメ

ーターで有意差がなく、そのほかに神経毒性を示唆する変化は認められなかったもので、偶発的な変化というふうに抄録で説明されておりまして、この点を受けて評価書案たたき台についてはまとめさせていただいております。今の状態で神経毒性は認められなかったというふうにまとめさせていただいておりますが、このような判断でよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、21 ページにお戻りください。ラットの 90 日間亜急性毒性試験から審議をしたいと思います。最初に申し上げましたように、いずれも non GLP で行われている試験が多く、古い試験でございますけれども、どうしてもこれでは評価ができないというものについては、先生方の御指摘をいただきたいと思います。

まず、一つ目のラットの 90 日間亜急性毒性試験でございますけれども、座長からの御提案なのですけれども、今回、ALT の増加というものがこの試験においては毒性判断の一つのポイントになるのですが、これについては引き続き二つ目の亜急性毒性試験、あるいはさらに同じような若干低いですが、3 分の 1 ほどの量で行われた 2 年間慢性毒性／発がん性試験がございますので、そちらでのデータも見ながら議論をしたいと思いますので、ALT についてはここで議論するより、最後まで議論してから戻るということをとりたいと思いますけれども、松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

結構だと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、ALT 以外の所見から議論をしていきたいと思います。認められた主な毒性につきましては、表 14 に書かれております。若干、刺激性があるせいか、腸の陰窩あたりに、あとは胃に変化が出ているような毒性となっておりますが、余りはっきりとしたというか、強い毒性は表 14 を見る限りないようではございますけれども、22 ページの泉先生からの御質問で、表 14 につきまして用量相関性はないが、アルブミンについてということでコメントをいただいておりますが、泉先生、こちらについて御解説をお願いします。

○ 泉専門委員

アルブミンが少し増加するという現象が毒性なのかどうかということがまず、私自身はよく理解していないのですが、いろんなことを調べてみてもなかなか出てこないもので、私の自分の実験でもこういうことが出てきまして困っているところで、こういう場合、どう評価していいのかということをごなたか、教えていただきたいなということです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

これは抄録の 78 ページになります。こちらにつきまして、松本先生、御意見を賜りた

く。

○ 松本副座長

これはわからないのですけれども、上昇があるとする一番高用量のところあたりと考えるのでしょうか。表のどこですかね。

○ 吉田座長

78 ページ、農薬抄録の。22 ページの表 14 です。ただ、アルブミンについては動いているのですが、総たんぱくとしては余り動いてはいないのですよね。

○ 松本副座長

この程度のものは、この時代のものはいいのではないのかなという気が私はするのですけれども。

○ 吉田座長

用量相関性については余りはっきりしないということで、あくまで小職の意見ですけれども、行われているのが 1972 年ということで、試験実施機関も今のように安全性試験のための受託試験あるいは安全性研究所で行われているものではないことから、これで評価をせざるを得ないのですけれども、特に生化学の検査結果につきましては、かなりこの数十年で進歩しておりますので、アルブミンの非常に用量相関性のない微妙な上がりにつきましては、余り評価の対象にはなりにくいのかなというので、多分、現在、先生が今、行われている実験とは、余り比較にはならないのかもしれないなというように思っているのですが。

○ 泉専門委員

有意差が出てきたりするものですから、例えば形質細胞の変化なんかということではなくて、少し上がってくるという現象が時々見られます。ほかの剤でも時々見られると思うのですけれども、それをどう評価していいのかなと、時々悩ましいことだとは思っています。昔の実験だからということで済ませていいのかどうか、それはわかりませんが。

○ 吉田座長

では、松本先生の御意見としては、これは特に毒性ととらなくてもよいということでしょうか。

○ 松本副座長

と判断しますけれども。

○ 吉田座長

泉先生、よろしいですか。

○ 泉専門委員

はい。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、このアルブミンの用量相関性のない増加、100 ppm 以上の雌で、雄では 200 ppm 以上でありますけれども、用量相関性はないということから、これ

はあえて毒性とはとらないというように、この部会では判断したいと思います、ALT については。

私が申し上げたのは、私の解釈がおかしいのかもしれないのですが、1 群 10 匹で行っているのですけれども、例えば抄録の 81 ページの表をごらんください。なぜか、トータルが 5 にしかならず、10 にならないのですけれども、事務局、このあたりは何か御存じですか。

○ 堀部課長補佐

抄録 80 ページをごらんいただきたいと思うのですけれども、プロトコルが書いてある冒頭のところで病理のところなのですが、標本作製したうちで各群各性 4 から 8 例について検鏡をしたと書いてあるので、動物を 10 使っていても検鏡はその中のピックアップされたものをやっているというふうに読めました。なので、数字は合わないのかなという、それ以上の考察はできませんが。同じことは、次のところでも吉田先生に御指摘をいただいているのですけれども、次の試験でも同じ記載がございます。

○ 吉田座長

そうしますと、この試験自体はいろいろ調べられてはいるのですが、病理組織学的検査項目につきましては全例を調べているわけではないので、出てきた変化は出てきた変化としてとらえておりますけれども、今のガイドラインに比べると不十分な内容である、ただ、この二つがなくなってしまうと、亜急性毒性試験がなくなってしまうので、何とかこの内容でもある程度、評価可能というように私は考えたいと思うのですが、あえて参考資料としなくてもよろしいですか。藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

実際に出てきている毒性所見自体がそれほどここは病理で十分、全例検査をしていないからといって、問題になるような所見はないように思いますので、毒性プロファイルとしては、このデータというのは一応使えるのではないかというふうに考えます。

○ 吉田座長

毒性におきまして、病理組織学的所見というのは結構重要な位置を持たされることが多いので、そのことをどこかに記載する必要は。特に今回はないのかなとは思いますが、特に追記をしておく必要はないでしょうか、藤本先生。

○ 藤本専門委員

実際、抄録に今、御説明があったような形での標本の見方をしているということなのですけれども、非 GLP ということがそれをあらわしているのかどうか、非 GLP の実験でも 1970 年代の頭ということがここに情報としてありますので、推して知るべしという感もあるのではないかなという気はしますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、非 GLP という記載もあるので、このラットの亜急性毒性試験

については評価可能ということで、この部会では審議をしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、ここの年代と GLP、non GLP の記載なのですが、評価書をファイナライズするときには消えてしまうので、藤本先生の「推して知るべし」は通用いたしません。

○ 吉田座長

そういう場合は例えば評価書の文面中に、これは非 GLP で行われた試験であるが、本部会では評価可能として審議したということを加えるということになりますか。

○ 堀部課長補佐

そのことを残す必要があれば、そのように残していただければということでございますし、議事録には残ってまいりますので、例えば議論をした、評価は可能だと、評価書には特段、記載の必要はないという御結論をいただくのも一つですし、そこは先生方の御判断だと思っています。

○ 吉田座長

先生方も御承知のように、この議事録は公開されますので、一応、議論をしたということに残りますので、あえて評価書には記載しないということになります。参考文献でも出てこない。参考文献までくれば何年かということにはわかるようになりますか。

○ 堀部課長補佐

後ろをごらんいただくとおわかりのように、この剤は抄録で評価をしていただく剤なので、一つ一つの試験が何年に行われたかということは出てまいりません。

○ 吉田座長

わかりました。そういたしますと、では、一応、議事録には残るということで議論を進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そういたしますと、23 ページの亜急性毒性のラットに進みたいと思いますが、認められた毒性は表 16 に記載されております。藤本先生から御修正いただいています、300 ppm は 100 ppm だということで、こちらはよろしいかと思うのですが、24 ページで御質問の検定のところにつきまして、藤本先生、御説明をお願いします。

○ 藤本専門委員

先ほどからありますように、この場合は抄録の修正の場所ではないということなので、しばしば、これまでもあったようにいわゆる実際にドーズディペンデントな試験をしているときに、それを考慮しない、いわゆる単純比較をしているというのは、そもそも統計学的には正しくないのですが、しばしば抄録ではそれにこれまでもお目にかかってきたことで、そのことを指摘したということではありますが、実際のデータを見る限り、今回、特段、それで非常に問題になるという点はないかと思っています。

○ 吉田座長

あと、さらに先生が多重比較をといるところが病理組織学的検査のところだとしますと、

先ほど事務局から御説明があったように、ピックアップされたデータであって、そもそも統計をかける意味があるのかというところにもなってくるのですけれども、特にこれは申請者の方に確認する必要がありますか。

○ 藤本専門委員

そもそもピックアップしたという、これはさっきとは違って何例ですかね、同じですか、4～8。それがよくわからない話なのですけれども、ここは生のデータがここに出ていて、少なくともここにあります、97 ページですか。

○ 堀部課長補佐

この試験は 10 例全例あるいは 10,000ppm は 5 例、吉田先生はなぜ 5 例、とおっしゃっていますけれども、全例について検鏡が行われているようです。この表は足せば 10 になっています。

○ 吉田座長

10,000 ppm も。

○ 堀部課長補佐

は 5。

○ 吉田座長

5 ですね。

○ 藤本専門委員

失礼しました。ですので、97 ページの表を見ていただいて、特にそこで統計的に正しくないからといって、異議を唱える必要はないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そうしたら、あえて質問はしなくてもよいということで、本調査会としては表 16 に記載されている内容を毒性所見として扱っていきたいと思いますが、よろしいですか。

そういたしますと、あと、私から質問をさせていただいた 23 ページの下痢及び餌の件を若干、先生方と審議したいと思います。今回、この試験では 5,000 ppm 以上で雌雄がわからないのですけれども、下痢が認められております。特に関連する病理組織学的変化はないのですが、その前の試験におきましてほぼ同じ用量ですけれども、腸陰窩の萎縮が認められているということもございますので、この下痢を私といたしましては毒性と判断してよいのではないかと考えて、表中に入れたいと思いますが、いかがでしょうか。

雌雄がわからないので、雄も雌も両方に入れておいて、注射で雌雄はわからないとするしかないのではないかと思いますのですけれども、ということが 1 点と、あと、餌につきましては、ここに事務局から記載があるのですが、特に摂餌量が下がってしまいますと食餌効率が下がりますので、リンクしているのですけれども、こちらについては特に毒性ということではないと思いますので、削除ではいかがかなという、この 2 点ですけれども、泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

下痢の件は表にまだ入っていないのですか。

○ 吉田座長

入っていないのです。雌雄がわからなかったので、両方に書いてしまって脚注に雌雄はわからないとして……。

○ 泉専門委員

どれぐらいのパーセンテージというようなことは書いてあるのですか。

○ 堀部課長補佐

全くわかりません。抄録の 90 ページに文章での記載があるのみです。

○ 吉田座長

これは刺激のある物質なのですね。

○ 堀部課長補佐

5,000 及び 10,000 ppm 群では軽度の下痢が観察されたという文章だけなので、程度については把握ができません。

○ 泉専門委員

そうすると、文章の中に書いておくという。

○ 吉田座長

ただ、この部会としては毒性と考えたものは、基本的に表に入れるというのが。

○ 泉専門委員

それでは、聞くしかないのではないですか。

○ 吉田座長

でも、聞いても多分、古くてわからない。ただ、高い用量ですので、ここに入れておいても、この試験の NOAEL の判定に困るというような記載ではないのですけれども。

○ 泉専門委員

それでは、表の中に入れて雌雄はわからないということをきちっと書くと。

○ 吉田座長

餌についてはいかがでしょうか。入れなくてもいいですか。

○ 泉専門委員

結構だと。

○ 吉田座長

ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

特にありません。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、23 ページの 10 行目から 13 行目の記載ですけれども、下痢については表 16 に入れていただいて、「摂餌量及び食餌効率がやや低下した」は削除とい

うことにしたいと思います。この試験の NOAEL は、藤本先生に御修文いただきましたように 100 ppm ということになります。毒性は 500 ppm から出ているということですが、あと、すみません、泉先生の御質問を審議するのを失念しておりました。24 ページの泉先生のコメント、赤血球等の値についてですが、先生、御解説をお願いします。

○ 泉専門委員

これも 92 ページの表の見方で、赤血球の変化が 50 ppm から出ているようなデータがありまして、それより高い 200 ppm だと危険率 0.001 というふうなところで、13 週のところだけ見ればいいと思うのですが、そういうのが出てくると。それで、ずっと最後まで最終的には 10,000 ppm で 86、雌では 79%と下がっていると。これをどこから毒性としたらいいのかなということで、何とも言えないのですが、この表では 5,000 というところになっていきますけれども、逆に根拠はどうしてここになったのでしょうかね。赤血球に関してはそういうことです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、血液ということで、松本先生、泉先生の御質問へのコメントをお願いします。

○ 松本副座長

ALT が置き去りになってしまったので、大事な点を幾つか説明できていないのですが、実はまず 72 年という年代の見方なのですから、今までも議論の中にありましたけれども、GLP か、あるいは非 GLP かという見方がありましたけれども、72 年というのは血液の検査からいいますと、非 GLP のもう一つ前の時代であるという認識が必要だと私は思います。それで、そういうことから今の判断基準といいますか、見方がこのデータを見るときに通用するかどうかという疑問も実はあるのです。その辺を見るのにどうするかといいますと、先ほど一番最初に座長が説明された全体像を見て、新しい毒性データを見ながら、全体を見るのが大事ではないかというふうに思います。

それで、話を今、御指摘の表 16 に戻しますけれども、抄録の 92 ページに詳しいデータが出ています。この時代で私はきっちり信頼できるデータというのは、ヘマトクリットだけではないのではないかなという、そういう見方をします。一番ばらつきが小さいという条件であつてもばらつきが小さい。そういう見方をすると、ヘマトクリットの有意差がきっちり出ているところというのは、5,000 ppm 以上で減少があるということになるので、それを一つの見方として、この表を眺めていったらいいのではないかというふうに思います。RBC は 50 ppm から有意差がありますけれども、これは多分、コントロールの SD が極端に小さかっただけの話で、当時の技術でこういう有意差はまずつかないと思います。

そうやって見ていきますと、次に WBC の話があるのですが、白血球もなかなか判断が難しいのですが、一応、リンパ球が随伴する変化の見られるところ、あるいは

は見られそうなところを判断したらいいのではないかなというふうに思いました。そういう意味で、雄は 5,000 ppm でいいと思いますけれども、雌は泉先生が御指摘のように上下があるので、雌の WBC 増加は削除したほうがいいと思います。それと、RBC の話を抜かしてしまいましたけれども、RBC は 5,000 ppm 以上で 20%近い 10%以上というのでしょうか、そういう減少があるので、RBC とそれに随伴してヘモグロビンを拾っておけばどうかという、そういう非常に雑な説明しかできないのですけれども、私はそういう見方をしました。ですから、ここでは表の雌の WBC は変化していないということだと思いますのですけれども、あとはこのままでいかがでしょうかと思いました。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか、そのような今の松本先生の御見解は。

○ 泉専門委員

この場合、赤血球のカウントというのは自動計算機でやっている。

○ 松本副座長

やっていなかったと思います。私は 74 年以降の衛研におりましたので、そのときも一番最初は計算盤でした。その後で、RBC と白血球を一回ずつ分けてはかる機械が入って、結局は 80 年になってからです、オートアナライザ的なものが見えるようになったのは、ですから、計算盤で恐らく。

○ 泉専門委員

計算盤でその手でやるという作業というのは、非常に正確だと思っているのですけれども、そうではないのですか。

○ 松本副座長

先生がおっしゃるとおり、技術を持った人がやると手で測ったり、目で測るものが一番正確だと私は思います。ただ、この時代にこれだけの数を正確にこなせる人がこの場にいたかどうかは、私にはわかりませんが、衛研でもなかなか人手がいなくて、大変な思いをした覚えが私にあります。

○ 泉専門委員

例えば白血球をはかるのに計算盤でやろうとすると、数人いないとまずできないですね。

○ 松本副座長

そのとおりです。

○ 泉専門委員

でも、正確ですよ。

○ 松本副座長

ですから、全員が同じレベルであれば正確だと思います。

○ 泉専門委員

それをそういうふうに考慮していると、要するに審議している意味が余りなくなってく

るような気もするのですけれども、ちょっと言い過ぎでしょうか。

○ 吉田座長

私といたしましては、非常にデータは古いのですけれども、ですから、全体を見てどう考えるかというエキスパートジャッジではないかと思うので、一つの項目だけを見るわけにはいきませんので、私としては全体を見て評価可能だと思えば、これは評価をするということで、余り一つの変化にとらわれると、かえって全体像を見失ってしまうかなというようにも思うのですけれども、よろしいでしょうか。

そうしたらば、この表につきましては 5,000 ppm の雌の WBC の増加を省くということで、この内容でいきたいと思えますけれども、先生方、もしコメントがあれば。よろしいですか。そういたしましたらば、ラットの亜急性毒性試験につきましては、NOAEL を 100 ppm ととりたいと思います。

続きまして、24 ページのマウス、こちらにも試験が二つ行われておりますけれども、一つ目の試験がやはり 72 年の non GLP ということで、認められた毒性が表 18 に記載されております。こちらにつきましては小腸あるいは大腸につきまして、腺の萎縮が認められているようです。こちらにつきましても先生方からコメントをいただいています、まず、一つ目は 25 ページ、泉先生から重量の増加についてですが、こちらは抄録の 86 ページを先生方、ごらんください。86 ページの表の真ん中ほどに副腎が右と左で書かれておりまして、下垂体につきまして一番下の項に出ております。こちらについては、ただ、病理組織学的変化としては認められていないようですけれども、こちらの変化を毒性ではないかととられたことにつきまして、泉先生、コメントをお願いします。

○ 泉専門委員

毒性ととったわけではなくて、差がありますねということだけなのですが、副腎を左右に分けてはかるというのは大変なのですが、高濃度になるほど変化が強いようにも見えとも思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

こちらの下垂体についても同様ですか。

○ 泉専門委員

下垂体は雄で低下をして、雌で増加している点も、これもホルモンの何か影響があるのかなのか、こういうことが本当にあっているのか、わからないのですが。

○ 吉田座長

すみません、たびたび振って恐縮ですが、その当時も御存じかもしれない松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

当時、左右を分けるのがはやったのですね。それで、はかるのですけれども、これも人による差というか、結構、あって、今のような立派な細かい数字まで自動といいますか、

出る機械がありませんで、ばねばかりというか、トーションバランスという、そういうものではなかった記憶があります。だからといって、これを言えないのですけれども、そうはいいまして、こういう数字なので、これはこれとして見なければいけないのですけれども、そういう意味では例えばですけれども、組織の変化があるとか、何らかのサポートする変化を見つけないと、なかなか数字だけでは影響と言にくいというところは正直なところなのですけれども。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

副腎に関しては、私も例えば 200 ppm のところでさえも 2.7 倍ぐらいまで上がっているということで、丁寧にやれば 2.7 倍で結構大きな差ですから、とらざるを得ないのではないかというふうなコメントをしたのですけれども、今のお話を伺うとなおわからなくなってきました。ただ、もちろん、病理的な変化というのは報告されていないわけですが、きちんとすると 2.7 倍ってかなり大きくなるなという感触があったものですから、そのように考えました。しかし、わからなくなりましたね、そこは。

それと、下垂体に関しては、雄、雌で逆の動きをしているということを理由に、評価書案のほうでも、雄、雌の動きが逆だからとらなかったとみたいな表現がされていますけれども、さすがにそれは論理としては受け入れられない、特に下垂体の雄、雌の差というのは起こりやすいところですので、それを根拠に下垂体に対する影響はないというふうな判断はできないと思います。ただ、雌で 2 倍になっていて、これもどうなのでしょうというところはあります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ただ、同じ系統のマウスを使いました 2 回目の試験では、見られていないのですね。あと、さらに 2 年間の発がん性試験も行われておりますけれども、こちらは ICR なので一概には比較にならないかもしれませんが、副腎あるいは下垂体の影響はそれぞれ出ておりませんので、私としてはほかの同じ系統を使った同様の試験では出ていないということ、あるいは病理組織的には出ていないということで、こちらをなかなか毒性ととるのはどうなのかな、例えば 200 と 10,000 ですと間が 50 倍あるわけですね、投与量が。投与量が高いということで、血中濃度はこれほどの差は出ないのかもしれないのですけれども、その割には差がないのですね。ということだと思いますと、これは何らかの偶発的というとかの可能性も、高いのではないかなというのが私の意見ではあります。

もし、この副腎及び下垂体のことについて毒性としないとしても、一応、用量相関性を持って上がる、あるいは下がるということがあれば、表外に記載するということがありますけれども、泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

例えば病理組織検査なんかもきちっとやられているのかどうか、そこまで疑わざるを得ないというような気がしなくもないですね。書き方ですね。お手上げですね。

○ 吉田座長

松本先生、そういたしましたら、この変化について。

○ 松本副座長

さっき、お話ししたとおりで、裏づける何らかの変化といいますか、そういうものを拾えなかったら、これはこれとして、毒性としなくてもいいのではないのかなというふうに私は思います。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

先ほど松本先生のほうから血液学的なパラメーターについての御説明があつて、基本的には同じ考え方をすることしかないのかなという気がしてまいりました。そういたしますと、それを根拠にというか、それに対応するような病理学的な変化がないということで、特にドーズディペンデンシーも見えなかったということも含めて、判断することよろしいかと思います。

先ほど御説明がありました同じ系統の別の実験でのデータということについては、実は測定していないという可能性もあるのかなと、今、見ていたのですけれども、ですから、マウスの②のほうの実験ですよね。これでは重量は 102 ページを見ると、臓器重量は例えば下垂体は見えていなかったり、それから、副腎は見ているのですね、なので、下垂体についてはその論理もいただけない感じというところはあるのですけれども、申しましたとおりで、それに対応するような病理学的な変化はないということと、全体、実験が行われた背景と考えられる時代背景も含めると、先ほどの松本先生の論理で納得いたしました。

○ 吉田座長

さすがにマウス下垂体をどれだけの正確さを持つてはかれるかということについては、私は非常に個人的には疑問がございますので、それもトーションバランスでとなりますと、下手するとどこかにひっついてしまって、どこかにいってしまうというのも、恥ずかしながら経験としてはございますので、申しわけないですけれども、ここにつきましては余り病理組織的变化も伴わないので、毒性でない影響が高いのかなということで、病理組織変化はないということで表外に書いて、副腎及び下垂体の重量については評価したいと思います。

そういたしましたらば、マウスの一つ目の試験につきましては 1,000 ppm 以上までに変化が出ましたので、この NOAEL は雌雄とも 200 ppm、二つ目の試験につきましては、尿細管の変化が 500 ppm まで認められましたので、病理組織をしていない 200 ppm と 300 ppm は飛ばしまして、無毒性量、NOAEL は 100 ppm ということになります。よろしいでしょうか。

引き続きまして、26 ページのイヌですけれども、こちらは途中で投与量を変更しているので、毒性プロファイルが明らかでないということで、参考資料としたという旨が 26 ページの脚注に書かれておりますが、これは先生方、御賛同いただけますでしょうか。このイヌの試験は参考資料としたいと思います。

この検体におきまして、イヌの亜急性がないのですけれども、より長期の 2 年間のイヌの慢性毒性があるので、これでイヌの毒性は担保できるということで評価したいと思いますが、こちらについてもあわせてよろしいでしょうか。松本先生及び藤本先生からイヌの試験は参考資料にするということについては、御了解をいただいております。

続きまして、27 ページの亜急性神経毒性につきましては、認められた変化が表 21 に記載されておりますけれども、神経毒性は認められなかったという一文がつけ加えられておりますけれども、表を見ますと、例えば驚愕反応ピークの上昇とかありますが、これについてどのように考えるかということですが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

この驚愕反応はよくわからないのですけれども、項目を見るとピーク以外にも幾つかのメジャーな項目があるようなので、反応ピークだけの上昇というのは、重篤な神経毒性というふうに見なくていいのではないかなというふうには思いましたけれども、何分、専門家でないので、皆さんの御意見を聞いていただけたらと思いますが。

○ 吉田座長

そういたしますと、桑形先生、イヌの試験は見ていらっしゃいますか。先生方、イヌの試験はごらんになっていませんか。イヌではなくてラットの神経毒性についてですけれども、桑形先生、この神経毒性についてコメントをお願いします。

○ 桑形専門委員

受託試験としては神経毒性はやっていないのですけれども、松本先生がおっしゃったようにラットで驚愕反応に差があるとしたら、ピーク以外の項目にもあってもいいのかなというふうに、そういう印象は持っておりますので、これだけで神経毒性ありと言っていいのか、あるいはネグっていいのかが判断し切れないなというところが正直なところです。

○ 吉田座長

松本先生、この試験ではそのほかの神経毒性の項目は、ですから、ないということですよ。この試験は 2004 年の GLP での新しい試験ですので、いろいろな FOB 等も行われているのですよね。そのほかの試験においては特に神経毒性をあらわすことはないということで、これだけをもって神経毒性ありとするのは書き過ぎかなと私も思うのですが、いかがでしょうか。抄録でいいますと抄録の 114 ページからですけれども、当該部分に対する申請者のコメントといたしましては、116 ページの表の下に書かれております。これが受け入れられるということであるならば、毒性学的所見とはとらず、神経毒性は認められなかったという記載になりますけれども、事務局案でよろしいでしょうか。松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

私はいいと思いますけれども。

○ 吉田座長

ほかの先生、いかがですか。そういたしましたら、三森先生。

○ 三森専門委員

やはり驚愕反応がほかの 2 種のパラメーターで差が出てきていないということから、これは特異的な変化ではないということですね。表 21 に驚愕反応ピーク上昇と書いてある限り、本文中に否定した理由を書かないと、神経毒性はなかった、でも、表を見たら表 21 には載っているというのは矛盾がありますので、その理由づけを明確に記載されておいたほうがよいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

神経毒性は三森先生の御専門でしたね。なので、そういたしましたらば、7,500 ppm 雄の驚愕反応ピーク上昇を表外に除いて、その理由は抄録の 116 ページの 2 パラ目あたりのことを引用させてもらおうと思うのですが、認められたが、そのほかの 2 種の評価パラメーターには統計学的有意差は認められず、そのほかに神経毒性を示唆する変化は見られなかったことから、この変化を本調査会としては毒性変化とはしなかったというような文面を表外に書き込むということで、表中からはこの変化をとりたいと思います。よろしいでしょうか。それで、神経毒性は認められなかったと結論したいと思います。

この試験におきまして、ですから、一般毒性の無毒性量ということになりますけれども、無毒性量は 750 ppm ということになります。

○ 堀部課長補佐

すみません、今の表外の挿入部分ですけれども、9 行目と 10 行目の間でよろしいですか。

○ 吉田座長

そうですね、そこしかありませんね。

○ 堀部課長補佐

それと、最近なのですけれども、この神経毒性の評価書本体のほうの結論部分なのですが、亜急性毒性試験だったら単なる神経毒性ではなくて亜急性神経毒性はとか、急性の試験だったら急性神経毒性はというような記載ぶりにしておりますので、この剤につきまして急性神経毒性の試験がなく、亜急性だけありますので、ここの 12 行目の「神経毒性は」というところの前に亜急性という言葉を一語、入れさせてください。これは全体、ほかの評価書も整理上、そういうふうに今、統一させていただいておりますので、そのようにさせていただければと思いますが。

○ 吉田座長

わかりました。

そういたしましたら、ここで一回、休憩をとりますか、それとも一般毒性までやってしまえますか。一般毒性の、では……。

○ 藤本専門委員

ALT の。

○ 吉田座長

ですから、まず、慢毒でもう一回、検査していますから。すみません、ありがとうございます。

そういたしましたら、27 ページ、慢性毒性及び発がん性に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、一つ目の試験が 27 ページの 20 行目からイヌの 2 年間の試験で、この試験は 250 mg/kg 体重/日まで試験が実施されまして、検体投与による影響は認められておりません。無毒性量は雌雄とも最高用量の 250 mg/kg 体重/日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 28 ページ、ラットの 2 年間の併合試験です。こちらはまず表 23 ですが、松本先生から雌の好中球比率とリンパ球の比率について削除いただいております。吉田先生から胃扁平上皮増生は前胃ということで御修正いただいております。また、びらんというのが雌雄とも出ておりますが、漢字で書いておりますが、こちらは平仮名に修正させていただきたいと思います。失礼いたしました。また、本文中も先ほど雌の好中球を削除いただいております。あわせて本文中 15 行目の所見についても削除いただいております。無毒性量については雄で 200 ppm、雌で 800 ppm であると考えられております。発がん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。

続きまして、24 行目からマウスの 2 年間の発がん性試験です。1 ページおめくりいただきまして表 24 ですが、18 か月と記載してしまいましたが、こちらは 2 年間の試験でして、2 年間発がん性試験に修正させていただきたいと思います。

こちらはまず、表 25 の中の被毛の黄色化ですが、こちらは吉田先生に削除いただきまして、コメントとして被毛の黄色化は被験物質の色との関連性ということです。こちらの被験物質の色に関しては、抄録の情報からですごく薄黄緑色というふうな情報がありますが、それ以上の情報については代謝物も含めて今のところはございません。あと、こちらの表 25 の所見について、右肩にシャープがついているものについては、統計検定が実施されていないものですが、用量に相関して発生頻度がふえているものということで、ここにまとめさせていただいております。藤本先生からは先ほどの試験と同じですが、御指摘をいただいているところです。

また、本文の 4 行目から 5 行目につきましては、検体投与の影響ではないというものを御削除いただいております。また、本文の無毒性量の記載ですが、被毛の黄色化というものが雄の 2,000 ppm 以上で削除になりますと、こちらは NOAEL が一つ上に上

がりまして、無毒性量は雄で 2,000 ppm、雌で 200 ppm というふうに御修正いただいております。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

それでは、27 ページ、2 年間のイヌの慢性毒性試験ですけれども、こちらについては特に先生方からコメントをいただいているのですが、特に問題はないと思うのですけれども、特にコメントはございませんか。そういたしますと、この 2 年間慢性毒性試験（イヌ）につきましては、事務局の御提案どおりの最高投与量の 250 mg/kg 体重/日が NOAEL、これがマックス、ハイエストドーズまで投与したけれども、影響はなかったということになります。

続きまして、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験です。こちらに見られた影響は 28 ページの表 23 に記載されております。松本先生から血液に関する御修文をいただいております。こちらの表 23 ですと、ここでようやく ALT の問題にかかれるのですけれども、こちらがやっと GLP の試験となりますので、ある程度、この値というのは信頼性の置けるものと考えますが、ALT が増加しているのは 800 ppm 以上ということになりまして、こちらを 22 ページの表 14、ラットの最初の亜急性毒性試験の表と見比べていただきたいのですが、90 日と 2 年という差がありまして、ALT の増加が認められたのが 90 日では 100 なのに対して 2 年では 800 です。この ALT が上がっているのは 1 年以降でして。これを思いますと、最初の 90 日のラットの亜急性毒性で認められた ALT というのは、値として本当に信頼性があるのかなというのがわかるかと思います。

戻りまして、ラットの発がん性の試験の毒性の表ですけれども、松本先生はこの内容で特にコメントは。

○ 松本副座長

用量相関性がはっきりしませんし、大した変動ではないので、この記載は不要かと思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

血液に関してはよろしいですか。そういたしましたらば、認められた毒性というのは若干、肝臓への影響を示唆するような動きはあるのですけれども、認められた主なものは恐らく被験物質の刺激性による胃の変化ということになります。発がん性はございません。ラットの 2 年間についてはよろしいですか。

続きまして、マウスの発がん性試験に移りたいと思います。これも GLP で行われております。こちらで認められました毒性は事務局に拾っていただきましたけれども、表 25、29 ページとなります。私が 29 ページの 4 行目から一部削除いたしましたのは、あえて有意差がないというものについても記載する必要はないと思いましたので削除しただけで

す。あと、もう 1 点、先生方に御審議いただきたいのは、表 25 の 2,000 ppm 以上で認められた被毛の黄色化ですけれども、被毛の黄色化が毒性かということになります。私は、時々、被験物質の色とかでは出てくるということですが、今回は被験物質そのものの色ではなさそうなのですが、何らかの代謝物ということも考えられますし、何よりもこの所見があるからといって、毒性とはとらなくてもいいのではないかと思います。削除をいたしました。これについて先生方のコメントをお願いいたします。藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

それで結構だと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、以降、この被毛の黄色化につきましては一貫して削除したいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

あと、マウスにつきまして藤本先生からコメントをいただいておりますが、藤本先生、お願いいたします。

○ 藤本専門委員

これは先ほどと同じです。実際に事務局のほうでまとめていただいた有意差については問題ないと考えます。

○ 吉田座長

そういたしますと、特にマウスでは事務局で修文をいただいた内容で、先生方は御賛同いただいていると思います。長期になりますと、マウスでは若干、眼へ影響が、角膜に影響が出てくるようです。マウスの試験におきまして、そういたしますと、無毒性量が雄で一段上がるということになりまして、雄では 2,000 ppm が NOAEL、雌では 200 ppm ということになります。マウスにつきましてもラットと同様、発がん性はございません。

発がん性及び慢性毒性につきまして、先生方、コメントはよろしいですか。

そうしましたらば、生殖発生毒性に移りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、ALT の扱いはどうしますか。

○ 吉田座長

すみません、重要なところを忘れておりました。申しわけない。

そういたしますと、一般毒性から振り返ってもう一度、90 日の古い試験ではございませけれども、ラットの ALT の扱いについて議論をして休憩にしたいと思います。22 ページの表 14 をごらんください。松本先生、すべての毒性プロファイルでの一般毒性のプロファイルから見て、この ALT をどう考えるべきかということについてコメントをお願いします。

○ 松本副座長

今、28 ページの表 23 で慢性の試験結果のまとめがあったのですけれども、雄で 800

ppm 以上で ALT、AST の増加が認められた。ただ、中をよく見ますと、800 ppm で認められたとは書いていますけれども、26 週、それから、52 週では認められていなくて、1 年半以降で変化が認められているということなのです。それと、GLP だからという理由だけで、この試験を重視しているわけではないのですけれども、一応、そういうことで亜急性試験の場合は、ひょっとすると 800 よりもっと上で、変化が見られる可能性があるという、そういうことです。

それで、亜急性のほうのラットの試験に戻りますと、10,000 ppm というところで肝臓の混濁腫脹が認められるという所見がありますけれども、もし、この剤で ALT に変化があるとすると、10,000 ppm からで変化があつて、その 100 分の 1 の 100 ppm でも同じ変化があつたというようなこと、もし、それが正しかったとすると、かなりの特異的な作用機序があるというふうに考えないといけないし、再現されてもいいのではないか。そういう意味で、今の慢性の結果を見ますと、どうやら低いところでは ALT には変化がないのではないかということを考えました。それと、先ほども申し上げましたけれども、250%というような大きな数値ではあるのですけれども、病理検査を含めまして、ほかの血液の値とか、そういう関連所見の変化を伴っていないというところからすると、100 ppm あるいは 200 ppm あたりの低用量のところの ALT の変化は、毒性と見なくてもいいのではないかという、そういうことで意見を申し上げました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

藤本先生、いかがでしょうか、このすべての一般毒性の結果から。

○ 藤本専門委員

22 ページの表 14 の、ですから、10,000 ppm のところに ALT を書くということに関しては、もとの抄録のほうの表であります 78 ページ、その数値が 10,000 ppm では 438%で、1,000 ppm では 316 という値が出ているわけですが、ですから、つまり、この数値を少しは参考にすべきなのか、それとも、これは無視して今の松本先生のような御判断をされたのか、そこだけ伺えればと思います。

○ 吉田座長

お願いします。

○ 松本副座長

一つ言いそびれました。これは 72 年の報告ですけれども、その時代のデータをまとめた本がありまして、そのデータも見てきました。そうしましたら、2 倍ぐらいは優に背景データの中に入ってしまうというふうに考えてもおかしくないデータでしたので、その辺のことも含めて、一応、200%前後、250%ぐらいのところはそう当時は大きな変化とみなさなくてもいいのではないか、つまり、背景のデータの範囲内に入っているのではないかと、そういうふうに思いました。

○ 吉田座長

先生、その本は黄色い表紙の本でしたっけ、長瀬先生の。

○ 松本副座長

薄い緑色の表紙だったと思いますけれども、76 年だったか、78 年の発行の佐々木研の長瀬すみ先生がまとめられた、あと、田中先生でしたかね。

○ 吉田座長

田中寿子先生。

○ 松本副座長

ええ、まとめた当時のバイブルみたいな本です。

○ 吉田座長

慈恵にいらっしゃった田中先生ですね。

○ 松本副座長

そうです。これはそのコピーなのですから、回しましょうか。

○ 吉田座長

長瀬先生はムアールビンラットだけでなく、そういう血液生化学のことをずっとされていたと私は記憶しておりますので、そこで倍の差があるということは、そういう当時のレベルというのはその値ということは、この ALT の 400 というのは意味があるというよりも、むしろ、ここで肝臓の混濁腫脹が病理形態的にあるので、否定ができないという範囲ではないかというように思いますが、泉先生、御賛同いただけますでしょうか、この ALT の。

○ 泉専門委員

何とも言えませんね。ドーズレスポンスもあるといえはる問題ですから、それをどう評価していいのか、困りますね。

○ 吉田座長

泉先生としては毒性の可能性はあるのではないか。

○ 泉専門委員

そうです。本当に混濁腫脹だけで病理組織学的な変化がなかったのかどうかと。形態学を見るものにとっては、それをいつも見たいと思いますよね。それがなしに話をするのは非常にづらいところがあって、そうしますと、例えば重量増加だとか、血液の変化というのを重視せざるを得ないというふうには思いますので、何とも。

○ 吉田座長

たしか重量増加もないんですよ。

○ 泉専門委員

これはない、この話ではなのですから。

○ 吉田座長

私がお尋ねしているのは、表 14 の 90 日のラットの ALT についてどう考えるかという先生のコメントをお伺いしたいのですけれども。

○ 泉専門委員

それに関して、私は毒性が低い濃度からあらわれているのではないかというふうには考えたいですね。

○ 吉田座長

そうすると、若干、意見が分かれておりますので、もう少し、議論をしたほうがいいのかもかもしれません。

○ 泉専門委員

ただ、2 倍ぐらいは誤差範囲内だと言われれば、そういうことを私は知りませんので、そこはもう。

○ 吉田座長

私は、もし ALT が明らかに毒性として上がってくるのであれば、例えば 90 日は Wistar を使っており、2 年間は Fischer であるという系統の差はありますけれども、あと、同じような試験が 90 日でもう一回、行われているのですけれども、それでも何らか肝臓に出てきてよいと思うのです。ただ、確かに多分、混濁腫脹というのは今で言う小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性かどうかはわかりませんが、肝細胞肥大だと思うのですけれども、あるのに重量が上がっていないですとか、あとは、もし、そういった変化があるものであれば、何らか 2 年間投与すれば影響が 100 ppm から出るものであれば、少なくとも 100 ppm では出てきてよいのではないかと思うのですが、2 年間で認められているのは 800 ppm 以上でして、コレステロールは減少なので、ほぼ毒性ではないのかなという気もするぐらいですけれども、ALT の増加が認められるのは 800 です。

用量相関性をもって毒性というのは強くなるということがあると思うので、果たしてこの 100 の ALT だけの増加、肝臓も何もない ALT の増加だけをもって、もし、これが毒性であれば、例えばこれをもし長期投与したときに体重増加抑制とか、ほかの影響がほかの試験でも出てきてもよさそうなのですけれども、100 ppm ではほとんど、そういった影響が今回の剤では認められないので、この剤、あとはラットの二つ目の試験の ALT については、100 ppm をとらなくてもいいのではないかなというように私は思うのですけれども、もし上がるのであれば、もう少し 10,000 ppm で劇的に上がってもよいのではないかと思うのです。例えばガラクトサミンとか四塩化炭素というのは、オーダーが違って上がってまいります。

○ 泉専門委員

今、言われたのはそのとおりだと思います。

○ 吉田座長

私は一般論を言っているのではなくて、この試験の ALT の増加については毒性ではない可能性が今回は高いのではないか。古い試験だということもありますし、ほかの二つ目の試験及び長期においても、この用量においては肝毒性を示唆する指標はございませんので、これはいいかな。ただ、10,000 ppm についてはわかりませんので、残しておくとい

うことになりますけれども。

○ 泉専門委員

それで、そういうことでも、今後、90 日試験と 1 年間あるいはそれ以上の長期試験は、ちょっとデータの見方も変わってくるのではないかというのは、肝臓に関しても、これから私自身も見ていきたいと思いますが。

○ 吉田座長

あと、今回、2 年間では 26 週も一回、解剖しているのですよね。だから、26 週でもないということにはなります。

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

この薬物に関しては投与量を上げたからといって、体内に入った量はほとんど上がっていないので、投与量が上がったから高いほうから出るというのは、余りこの薬剤については言わないほうがいいかもしれない。だから、確かに上がってはいますけれども、数値ほどほとんど上がっていない、ほとんどが糞中排泄になって、排泄のカーボンのデータなんかを見ると入る量はほとんど投与量、多分、500 ぐらいまででプラトーになっていて、それ以上は上がらないのだと思います。

○ 吉田座長

山添先生、ありがとうございます。

そういたしましたら、山添先生の御意見も踏まえて、90 日のラットの ALT の扱いについては表外で増加したが、用量相関性については書かないで、②で認められないこと、あとは長期の試験で認められないことから、本調査会では毒性影響ではないと、この試験の 100 ppm 以上で認められた変化については、から 1,000 までについては、影響ではないと考えたというようなことを表外に記載したいと思いますが、事務局、フォローしていただきましたでしょうか。表外に ALT については記載を書くという事です。

○ 堀部課長補佐

やや、今、書きぶりを考えながらクリアでないなと思ったのは、10,000 は毒性としていただくわけですね。今、根拠にさせていただいたのが②の試験というのでは、ALT の話が一切出てこないからいいとは思いますが、長期の試験では 800 ppm というドーズで出ております。ここでも先ほど松本先生は 2 倍から 2.5 倍であれば、多分、背景値の範囲なのだろうなという推論をいただいたところですが、1,000 のところの変化の度合いは 300 を超えているということもありまして、1,000 という用量を否定するのには、やや出ていないということも言いづらい用量ですし、どうしたものかなと思っていたのですが。

○ 吉田座長

確かに先ほどの松本先生のお話だと、800 で出ているのが 78 週以降だということですから、26 週では出ていないということから、発現の投与時期というようなことも表外に記載していただくことによって、むしろ、レートイベントというか、ALT の増加は、というよ

うにとらえることはできませんか。松本先生、いかがでしょうか、1,000 について。

○ 松本副座長

話を折ってしまうかもしれないのですけれども、私が書いたのは、100 と 200 は毒性影響としなくていいのではないのですかと書いたつもりだったのです。その根拠と言われると、また、ないのですけれども、結局、もし、この亜急性の試験で ALT の 10,000 ppm の増加が肝の混濁腫脹と関係しているとする、ということ、1 用量ぐらい下まで出ることがあるかもしれない。これは全くの推論で今までの経験の話だけなのですから、そういうことがあって、実は私が書いたのは、100 と 200 は毒性影響としないでもいいのではないかと書いたつもりだったのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、松本先生の御意見からも 1,000 というのは、ひょっとしたらグレーのゾーンであるということになりますと、ALT の増加は二つ上げて 1,000 のところを書く。その理由としては 2 年の発がん性試験の 800 で 78 週以降ではあるけれども、認められているから、この影響は必ずしも毒性ではない、この用量は出てもおかしくはないかもしれない。先ほどの山添先生のお話だと、用量相関性に上がっていくものではないので、ということになりますか。

○ 松本副座長

切口を変えると、200 ppm 以下で ALT の有意な増加が認められたが、背景データ内と考えられ、毒性と判断しなかったという書き方は、あるのではないと思ったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

少し厳格な言い方をさせていただくと、ふだんですと背景データの範囲内であれば、背景データがどこかにあってということがあるので、抄録の中で背景データはこれぐらいだからいいよねというふうに、ジャッジをしていただくケースが多いと思うのです。私が今、お話を伺いながら考えていたのは、むしろ、長期の試験でも 200 以下では出ていないので、②の 90 日の試験では出ていないし、長期でも 200 以下では出ていないから、200 までは毒性ととらなくてもよくて、1,000 だという結論というのもあり得るかなと思った。1,000 で、今、とるということであれば、長期の試験でも 200 以下では出ていないからというのであれば、200 以下を否定する根拠にはなるのかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

判断としては今ので、大体、出尽くしているのだと思うのですけれども、確かに論理を詰めるとすると、長期の実験で担保するという考え方であれば、今、言われたように 800

ppm が長期で担保されているので、200 以下はとらないというのが一番、要するに今の
ような議論が全然なくてもわかりやすい判断かとは思いますが。

○ 吉田座長

泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

形態学的な変化を混濁腫脹ととらえるならば、そのままで 10,000 にしておかないと、
余りいろいろやると逆にややこしくなるような気もするのですけれども。

○ 吉田座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

御議論を聞いていたのですが、原点に戻ったらどうでしょうか。1972 年代というのは
今から 40 年前の農薬の毒性試験で、ガイドラインもしっかりしていない時代のものでは
ね。原点に戻るようなデータもないような状態で、バックグラウンドがどのくらいなのか
もわからないわけですね。それで、実験①、実験②で毒性試験を実施している機関が違
うと、病理組織学的な検査結果も全然違ってきていますね。そういうことがあって、信
じていいのかどうなのかということに入ってしまうと思うのです。

より長期間の GLP 適用で 2 年間の慢性毒性／発がん性試験のデータもあるわけ
です、そちらのほうでは 26 週から中間殺処分して、血液生化学検査もしているわけ
です、そちらで純粋な評価を実施して、この 90 日のラット、マウスのデータにつ
いては参考資料という形で考えることはできないでしょうか。いつまでいっても
ディスカッションはエンドレスだと思います。結局、わからないものはわからない
と思うのです。

○ 吉田座長

三森先生の御意見ですが、多くの毒性試験を扱っていると、90 日には出てきても
26 週では消えてしまうというような毒性もございますので、たしかラットは 13 週
を行っていますか。行っていないのだとすると、13 週の亜急性を担保することが
できなくて、これが ADI 設定にかかわらなければ、私も余り気にしないのです
けれども、この ALT の値というのが今回の ADI の設定にかかわってまいります
ので……。

○ 松本副座長

90 日です。

○ 吉田座長

90 日も行っていますか、2 年間で。2 年間で 90 日も中間殺処分していれば
いいのですけれども、26 週というのは、ラットにおいては慢性というよりも
長期試験というようにとらえますので、そういたしますと、亜急性のデータが
全くないという段階になります。私は最初に先生方にこの試験、古い試験も
今回はあるけれども、これをどうするかということをお尋ねしてきたと思
います。私としてはそのような状況なので、私は泉先生の意見に賛成で、
1,000 の ALT もとらないとしたほうがクリアだというように思います。そし

て、ラットの 90 日のこの二つの試験、大変古いですがけれども、古いということを重々わかった上で、これについても評価に使うというほうが私はよいというように思います。

同じような観点で、マウスにつきましても実際はげっ歯類は 1 種ですので、マウスがなくてもラットがあればよいということになるかもしれませんがけれども、評価していきたいというように思うのですけれども、事務局、このあたりは例えばラット及びマウスが non GLP であり、古いということで、これを全部、参考資料とするとしても、評価上は問題ないですか。

○ 堀部課長補佐

ガイドライン上の要求というのは、あくまでも農薬登録申請上のガイドラインの要求なので、仮にこれらの試験がなくても評価ができるという御判断をいただくのであれば、食品健康影響評価を実施するに当たっては、そういう取り扱いも、過去に 90 日がない試験でも評価をしてきた事例というのはございますので、そのこと自体は評価ができるということが担保できることを前提条件とすれば、可能だとは思いますが。ただ、そこは先生方の御判断で、前のときにも 90 日はないけれども、1 年で担保できるからいいよねということを御議論いただいた上で、そういう御決断をいただいたものでございますので、ガイドラインと合っていますかと聞かれれば、ガイドラインと合っていないと申し上げざるを得ないのですが、そのことと評価ができるか否かというのは、少し切り離して御検討いただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

本項につきまして先生方の御意見は、使うか、使わないかというところですが、小澤先生、お願いいたします。

○ 小澤専門参考人

動物代謝の委員からの意見ですがけれども、一応、部会座長もさせていただいた時期もあったので、冷静な目で、すみません、確かに 2.97 というのは 90 日のラットの NOAEL で非常にこの取り扱いに苦慮しますよね。先ほど山添先生から AUC で見たときの暴露についてコメントいただいたところなのですけれども、ただ、山添先生の御意見は用量相関性がないとおっしゃっていないわけですよ。用量相関性はあるのですよ。ですがけれども、糞中に確かに多く出ていて、尿中に 50 倍濃度かな、50 倍投与量かな、尿中の排泄率が低用量で 13%であるものが 9%ぐらいになっているわけですね。だから、完全に線形性ではないのですよ。

ですから、高用量で若干、暴露量は落ちているから、完全に線形の用量相関性ではないのだけれども、90 日なら 90 日の 100 ppm と 10,000 ppm みたいな 100 倍ぐらい差があった場合には、少なくとも 100 倍ですがけれども、大まけにまけて 1 けた上の暴露量というのはあるのですよね。そうすると、10,000 と 1,000 というのはどうなのかなと考えると、もうちょっとインクリメント、比は 10 倍ではないと思うのですけれども、そうする

と、だから、これだけ三森先生がおっしゃられたように背景とか、その他がわからない評価結果をこれ以上、つついてもちょっと難しい。

参考資料にするかということ、それはちょっと考えてしまいますよね。一応、評価はして、長期の、出ていたのは 52 週でしたっけ、慢性の試験で 52 週で見ていたのでしたっけ、そういうような結果も参照すると、あながち、90 日は捨て切れないだろうということで、90 日はマウスはもしかしたら切ってもいいのかもしれないけれども、ラットは①、②という試験立てで残しておいてもいいのではないかなというふうに思うのですけれども。それで、ラットの 90 日で 200 にするか、1,000 にするかというのは、これも難しいところで、例えば吉田先生のお考えのように事務局的には 1,000 なのかもしれないですけれども、10,000 にすれば、さっきの NOAEL の 2.9 なんて問題にしているところはぐんと上に上がりますよね。

そうすると、何を見ればいいのかということになると、ラットの 2 年間慢毒の 9.28 を見ればいいことになるのですよ、ADI の根拠として生きてくるのは。そうすると、このあたりが生きるように評価をするのが、冷静に見ると妥当なのではないかという気がするのです。だから、1,000 か、10,000 か、それをどっちで切るか、90 日の扱いに関しては。それで、今までの評価のやり方をずっと踏襲してきて、800 が妥当だろうねと考えるのだったら 1,000 で切る。そういうジャッジでここはいいのではないかなと思うのですけれども、いかがですか。

○ 吉田座長

助け船をありがとうございます。

今の小澤先生の意見につきまして、先生方、コメントとして。三森先生、お願いいたします。

○ 三森委員

やっぱり、ラットの①と②の試験結果が余りにも違い過ぎます。どっちを信頼するのですかということで、①のほうのデータをとると、②のほうはうそのデータになります。ALT は何も動いていないのです。同じ 10,000ppm を投与しておいて、なぜ、出てこないのかということです。今から 40 年前の毒性試験で、それも大学で実施されたような試験です。その辺のことも頭に入れた上での評価をされたほうがよいと思います。これから無理やり持っていくということをするほうが、かえって危険があるような気がいたします。

○ 吉田座長

でも、先生、①をとって②をとらないという根拠もないですよね。ある意味では、①は確かに ALT については変だけれども、例えば消化管のことに言及していることについては、慢性毒性試験とリンクしているところもある、あるいは②の下痢についてもリンクしているところがある。恐らく消化管の変化というのは、かなり固定をきちんとした施設でないといけませんから、固定不良だったかもしれない、固定不良だったかもしれないということは、尿細管の核濃縮というような変化にも、私は実を言うとあらわれているのでは

ないかと思ひまして、②のラットですけれども、これはよく固定不良のときに出てきたりする所見なのですね。

確かに用量相関性でふえているけれども、本当のところはわからない。そういうところがいっぱいあるのですけれども、さて、このラットの二つ、マウスの二つをどのように考えるべきか。私は小澤先生がおっしゃったように、その程度のものだといったら大変恐縮ですけれども、その程度の時代のものだということで、それをある程度、記載して書く。そういたしますと、少なくとも 1,000 につきましては雌では出ているわけですから、1,000 で切らざるを得ないといえ、ALT については評価ができないとして外してしまうというのも一つかもしれないというようには、今になってみると今は思うのですけれども、松本先生、いかがでしょうか、ALT の。

○ 松本副座長

ALT の評価ができないというのも、それはそれでわかりますけれども。

○ 吉田座長

松本先生は三森先生がおっしゃったように、ラット及びマウスの亜急性を両方とも外してしまうということについてはいかがでしょうか。

○ 松本副座長

これは入れておいたらいいいのではないのでしょうかね、私もこういうものだと思いますけれども、データとしては。

○ 吉田座長

泉先生、いかがですか。亜急性のラット、マウスを外すという御意見をいただいているのですが。

○ 泉専門委員

本音を言えば、評価できないものを評価しようとしているというふうに分でも思うところはあつたのですけれども、吉田先生が言われたように ALT 以外の件に関しては、おおむねいいのかなというのがありますので、省かないほうがいいのではないかなとは。余り根拠になりませんが。

○ 吉田座長

そうしたら、私から御提案を申し上げます。私といたしましては、これは使っていく。ただ、これは余りにも古いので、その旨をきちつと今回は、最初は議事録に残るからいいよねということにいたしましたけれども、これは古いけれども、評価第二部会としてはあえてというか、評価した。しかし、これは古い試験であるということを記載して、この四つについては評価していきたいというふうに思いますけれども、いかがでしょうか。ですから、ALT につきましても事務局の御提案でいきますけれども、古い試験であるということであるので、一つ一つの書きぶりについては、必ずしも一個だけをとってどうのこうのというのを評価するのは、非常に難しい試験系なのかもしれないということになりますけれども、いかがでしょうか。三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

かなり抽象的なデータから科学的な評価をするというところに、すごく疑問を感じます。40 年前だったら、こういう内容で評価をしていいのかというところまでいくのではないかと思います。現時点で科学的に評価できないものについては、そこまでということにして、NOAEL を設定することはとめておいたほうがよいと思うのです。その後の 2 年間の慢性毒性試験で 26 週からデータはあるわけですので、それについては GLP 対応で、背景まで見られるわけですので、そこで評価をするという形はだめなのでしょうか。90 日試験が納得できる形で評価できるかという、今までのディスカッションをお伺いしましたが、エキスパートジャッジメントでもこれだけばらけており、収れんするのはかなり難しいと思います。

○ 吉田座長

今までもかなり古い試験につきまして評価をしてきて、多分、60 年代も評価をしてきた。これが古いとして評価をしないということになりますと、今までの、例えば今回、ポジティブリスト制が出てきたことによって、かなり古い試験も多く評価してきたことを、そうしたらすべて古いということ否定していかなくてはならないので、そうすると、ほかの部会との並びというのも、農薬というのはすごく剤が多うございますので、あると思うのですけれども、そのあたりを上手に書き込まないと、私としては、これは古いけれども、ということで何とか評価に持っていきたいというようにも思います。

確かに一部、収れんしていないところがありますけれども、泉先生からもそうならば事務局の御提案の ALT のところでいいよとおっしゃいましたし、一部、1,000 のあたりでというような御意見も小澤先生や松本先生から出ているので、そのところだけではないかと思うのが 1 点と、90 日を参考データにした場合、一見、ALT が。でも、ここは参考データとしても記載しますよね。

そうすると、一番低い毒性が出ているようなところについて、あえて踏み込まなかったのではないかというように、外から見た方に印象を与えるということも、そういうような見方をされることへの懸念もございますので、私としては一応、全部評価するということでしたいと思うのですけれども、先生方、いかがですか。やはり、しないほうがいいのかというのならば、部会の意見に私は従うつもりでありますけれども、細川先生、いかがですか。

○ 細川専門委員

今までも古いデータが幾つかあったのですが、大学でやったデータというのはかえって少なかったようなイメージがあるのですけれども、古くても試験機関でやった古いデータとか、今回の場合は特に大学が並んでいますよね、古いデータで。これがすごく気になるのですよ。私は昔、学生時代にバイトでやったことがありますけれども、一斉にやって、みんなで、はい、臓器をはかってみたいなことをやった記憶があるので、そういうのを自分の過去を振り返ってみると不安だなという気がします。

○ 吉田座長

実を申しますと、大学のデータは結構出てきました、今までも。かなり古いデータも出てきたし、肺炎で動物がかなり死んでしまうというようなデータも、いっぱい出てきたと思いますけれども、本間先生、いかがですか。

○ 本間専門委員

私は経験がないので何とも言えませんが、実際に見ている先生方の感性の問題ですので、お任せしますけれども。

○ 吉田座長

桑形先生、実際に毒性試験をされている立場として、これは問題であるという範囲であれば。

○ 桑形専門委員

確かに三森先生がおっしゃることは、大学でやっているというのは自分の学生時代を見ても、うんというところがあるのですけれども、評価の中では私は座長のおっしゃる意見で話を進めていっていいのかなと。すなわち、90 日については評価対象とする、だけれども、古いのだよということと、後に GLP でやられた長期の試験と一部はかぶらないけれども、かぶっているところがあるのだから、全く参考データにしなくても、上手にエキスパートジャッジで選抜したんだという方向でも、いいのかなというふうに感じています。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

私は、最初の毒性データは参考データではなくて残すということは、最初に意見を申し上げたとおりなのですけれども、この議論も ALT をどこに置くかというだけで、今、そこまでさかのぼってしまっているところがあって、そのデータが特に今、置き場所というか、どこに置くかという議論から、ここまで戻っているわけで、むしろ、そこだけで本当にさっきもお話があったようにサスペンドするのだったら、ALT だけサスペンドすることかと思うのですけれども、ですので、いつも話がそれてしまうのですけれども、これらのデータは一応、その時代というか、そういうデータだということを前提に評価するべきだと思います。

○ 吉田座長

では、泉先生に最後に戻りますけれども、先生としてはこのデータをどうするか、あとは ALT をどう考えるか。

○ 泉専門委員

余り意見を言わないほうが。

○ 吉田座長

これは皆さんの議論ですから、ぜひぜひ、お願いいたします。

○ 泉専門委員

ですから、私は 90 日試験も両方を併記で残して、それで、ALT に関しては 2 年間毒性の試験もありますので、最高濃度のところだけとっておくということがいいのではないかと考えています。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、私は先ほど申し上げましたように、泉先生の御意見を採用して、この 90 日は最初の事務局の御提案の内容でいきたいと思いますが、いかがでしょうか。この理由については表外に書き込む、ALT の変化については表外に書き込むということになります。

○ 堀部課長補佐

であれば、シンプルにその際の表外に書き込む理由は、病理とセットのところだからという理由だけでいくのが一番素直かなと思いますので、それで整理をさせていただきたいと思います。

○ 吉田座長

いかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

時間をとられました。適宜、先生方、もし、洗面所等にいらっしゃる方は行っていただいて、事務局、続きまして、今回、また発生毒性のところがございますので、発生毒性のところに進みたいと思います。そういたしましたら、座長の不手際で時間をとりました。29 ページの性殖発生毒性試験からお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの 3 世代繁殖試験でございます。所見については表 27 にまとめさせていただいております。まず、先生方から繁殖率を既に表中では削除させていただいておりますが、繁殖率についてはほかのファクターから評価ができるということで、削除してもよろしいという御意見をいただいております。

また、桑形先生からいただいている 31 ページの下の方の各世代の記載の仕方で F_{2a} ですとか F_{2b}、こちらは F_{2a}、F_{2b} というふうに分けて試験をやっているような場合で、その情報がある場合には評価書に書いている場合が多いかと思います。もう一つ、御指摘いただいている被毛の黄色化ですが、こちらは先ほど御議論いただきまして削除ということですので、削除させていただいてよろしいか、御確認いただければと思います。また、親動物で皮膚露出部の黄色化というのが認められております、2,000 ppm 以上で。こちらについての扱いを御確認いただければと思います。繁殖試験は、NOAEL などにつきましては 30 ページになりますけれども、繁殖能に対してというものと一般毒性に対する無毒性量を分けて整理させていただいております。

次に、32 ページの 3 世代繁殖試験です。こちらは骨格検査を目的に実施している試験でして、参考資料としてはどうですかという御意見をいただいているところでございます。ただ、次のページ、33 ページになりますが、長尾先生から骨格異常については次世代へ

の重篤な影響ですので、本剤による影響の有無についての評価は、明確にしておく必要がありますという御意見をいただいております。関連しまして食品健康影響評価のところの記載についても、40 ページになりますけれども、御意見をいただいているところでございます。

33 ページ、2 行目からラットの 2 世代繁殖試験になります。こちらにつきましては、桑形先生から肝臓重量の減少、腎臓重量の増加については 2 世代にわたって認められているので、無毒性量は 800 ppm と評価書案どおりでというような御意見をいただいております。こちらの 2 世代繁殖試験では、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果になっております。

また、33 ページの下、20 行目から、こちらは発生毒性試験で、まず、ラットの 1 本目の試験になります。こちらは強制経口投与または腹腔内の投与で試験が実施されています。こちらの腹腔内投与の試験の解釈について御意見をいただいているところです。また、参考として扱ってよいのではないかと御意見もいただいているところでございます。参考として扱ってよいのではないかと御意見とともに、腹腔内の投与も含めまして NOAEL の記載について全体的に削除の御意見をいただいているところでございます。

続きまして、35 ページになりますが、こちらはラットの 2 本目の試験でして、こちらは強制経口投与で妊娠 6 日から 15 日に投与がされている試験です。こちらは最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日の母動物で体重増加抑制、摂餌量低下などが認められておりまして、胎児で低体重が認められております。催奇形性は認められておりません。

続きまして、11 行目からウサギの発生毒性試験です。こちらは一腹の生存胎児数が対照群に比べて少ないというような結果がありましたが、背景データの範囲内であるというまとめとなっております。催奇形性は認められなかったという結果でございます。

御説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

29 ページ、18 行目からになります。また、3 世代繁殖試験ですけれども、認められた影響というのが表 27 に記載されております。被毛の黄色化についてはよろしいのですけれども、皮膚露出部の黄色化につきましても、恐らく同様のものと考えて削除してもよろしいのではないかとこのように考えますが、桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

そのように考えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、こちらも削除ということで、あと、長尾先生の繁殖率についても削除ということで、桑形先生も御賛同いただいておりますので、こちらも削除をしてよろしいのではないかと思います。

そういたしますと、この試験では続きまして、桑形先生、特にこれ以上のコメントとしてはいかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

(1) については特にこれ以上、ありません。

○ 吉田座長

そういたしますと、こちらでは 2,000 ppm 以上で親及び児動物ともに影響が出たということですので、事務局の 30 ページの各試験においてというところのそれぞれの値でよろしいということですね。

次に、参考資料ではどうかという意見のあった 32 ページの骨格試験のみ行われた 3 世代繁殖試験ですけれども、これは長尾先生から、事務局から御説明のあった 33 ページですが、本剤による影響の有無についての評価は、明確にしておく必要があるということですが、こちらについて、桑形先生、若干、コメントをお願いします。

○ 桑形専門委員

まず、(2) の 3 世代繁殖試験を参考試験にしたほうがいいのかという点につきましては、non GLP でも GLP でも、こういう試験はまず特殊であるということと、あと、不明な点が非常に多くて、子どもの検査した数は書いてあるのですけれども、母親の由来のところがよくわからないことと、評価の仕方が確かに骨の骨化なり、骨の長さに影響があるということはわかるのですけれども、評価の仕方にやや不明な点が多いということで、試験自体は参考データにしたほうがいいのかというふうに長尾先生もお考えなのだと、私は感じています。

ただ、骨格検査のところでは催奇形性試験のところでは、まず、骨格に異常がないこと、骨化遅延というものが認められていないということがあるのですけれども、その背景を考えて (2) の試験を考えると、この剤は子どもが大きくなってから、骨の成長あるいは骨の骨化ということに影響があるのではないのかというふうに考えられると思います。ですから、33 ページの冒頭に長尾先生がコメントされているように、後に骨に影響がある剤だということをどこかに追加しておいたほうが適切だというふうに考えました。

○ 吉田座長

ちょっと混乱するのですけれども、もし、(2) の追加試験というものを評価に入れるのであれば、これは参考資料にはならないですね。どこの濃度からどんな影響が出たということの評価書に入れるのであれば、参考資料というのは評価には用いないということですから、毒性のプロファイルを知る上では参考になるけれども、どこの用量からどんな変化が出たということを使うには、参考資料はそういう使い方をしてこなかったと思うのですが、事務局、そういうとらえ方でよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

今までの参考資料というのは、ADI の設定には使ってこなかったという整理になっているのです。いわゆる NOAEL をとらえて、ADI の設定には使ってこなかったというこ

とになっていて、こういうケースというのは、私は少なくとも記憶にある中で初めてなので、こういういわゆる書いてある中身に関しては評価に使えるのだけれども、ADI の設定には使えないというケースをどう扱うかということに関しては、私は今、先生の御指摘を受けながら困ったなと思っていたというのが正直なところなのですが。

○ 吉田座長

確かに先生方が御指摘のいろんな不明なところがあるのですけれども、これがたまたま 2,000 ppm から骨格異常が出たので、かつ、今、桑形先生から御説明があったように、生まれたときではなくて、生まれた後に出る変化であるということで、長尾先生と桑形先生が一致しているとなると、これを書かざるを得なくなって、かつ、恐らくその後の健康評価のところにもその文章を書くということになって、それが ADI に使用しないからといって、参考資料という扱いでも難しいですよ。

○ 堀部課長補佐

例えばの御提案なのですが、先生方が御指摘のように、この試験に関しては使用した動物や観察した項目に関して不明な点も多いものの、次世代の児動物に影響が認められる所見があった、何か、そういうエクスキューズを本文に書いて参考資料ではなくて。だから、ADI の設定には使用しないが、評価の際に次世代への影響を考慮するための資料として使用したとか、何か書いて参考資料という扱いから外すとか、というのは、さっき、横山からも説明を申し上げたように、食品健康影響評価のほうにこの部分は記載をするほうが良いという御提案があったので、座長の御提案とあわせ考えると、参考資料というよりは何か、そういうエクスキューズを書いた上で評価の資料とはするけれども、ADI の根拠として数字はとっていないというふうなことを何か記載するのが、一番いいのかなというふうに思ったのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

それをお願いします。

○ 吉田座長

そういたしますと、32 ページの参考資料ですけれども、参考資料とするか、これをとってしまって、例えば今、事務局がおっしゃったような内容を加えることによって、ADI の設定には用いないが、繁殖試験の評価……。

○ 堀部課長補佐

催奇形性を判断する上での重要な情報であるとか、何か文案は後ほど考えさせていただいて、今度、確認いただく際に御提案いたします。

○ 吉田座長

よろしくをお願いします。先生方、いかがでしょうか。御異論はないですか。

そういたしましたらば、こちらの試験についてはそういった扱いにしたいと思います。

次世代が大きくなってから影響が出るというようなことを、(2)のどこかに盛り込んでいただく必要はないですか。それとも、健康影響評価のところだけでよろしいですか、桑形先生。

○ 桑形専門委員

完全にフォローできていないのですが、文章中に胎児ではなくて、いつの週齢、例えば10週で骨格観察をした結果と、観察時期を入れることでフォローできるかなと思うのですが、今、ざっと見ると、いつと書いていないので、それは記載したほうがいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

私もそのように、いつということを書くことによって、これが健康影響評価の文章につながると思っていますので、もし、それがなければ胎児ではなく児動物を用いてと、確かに書いてあるのですが、32,000 ppm の児動物においてとか、そういった何かわかるような書き方を。よろしいですか、32 ページの 9 行目からだと、親世代で、親動物でということなのですね。親になって初めて、こういったことが出てきたということですか。

○ 堀部課長補佐

抄録の該当ページが 195 ページ、196 ページの試験になりますが、親、児という記載だけになっていて、観察時期に関しては。

○ 吉田座長

事務局、よろしいですか。そういたしますと、9 行目からある記載は親動物でということではないのですか。

○ 堀部課長補佐

そこは 195 ページの表の真下のところに、F₁ 親動物でこういうことがあったという記載があったので、ここからとっておりますので、この抄録の内容が正しければ親の話です。

○ 桑形専門委員

抄録の 196 ページの表の一番下に、児動物で親動物に見られた異常はほとんど観察されなかったというふうに書いてあるので、やはり、大人になってから、週齢が進んでから骨の異常が顕著になってくるのかなというふうには読みましたけれども。

○ 吉田座長

なるほど、ありがとうございます。

そういたしますと、9 行目から親動物でということで記載がありますので、アダルトだということはわかりますので、それで、この文章のままで健康影響評価に注意深く読めばわかることなので、週齢は書いていただかなくてもよろしいのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、食品健康影響評価のところに、生後の骨格の発達に影響があると考えられたというまとめが記載されているので、これが本文のほうには何もなくて唐突に出

てくる感じはあるので、少し文章の流れを工夫しないといけないと思うのですけれども、この部分は少し何らかの形で、本文の評価書の今の 32 ページのほうにも入れておいたほうがいいかなと思います。文章は考えさせてください。

○ 吉田座長

ありがとうございます。よろしくお願いします。

では、こちらについてはその記載ぶりをお願いするということで、続きまして 33 ページの 2 世代繁殖試験ですが、こちらについては特にコメントとしてはいかがでしょうか、桑形先生。

○ 桑形専門委員

書きましたけれども、評価書案どおりで問題ないと思います。

○ 吉田座長

時間が 5 時を過ぎつつあるのですが、とりあえず、生殖発生毒性試験だけは終わらせてください。33 ページからですが、これは腹腔内投与の試験群を併設しているということで、事務局からも解説があったのですが、腹腔内投与は口からの影響を評価する食品健康影響評価とは少し異なりますので、腹腔内投与の試験については参考にとにかくはいいかがですか。

○ 堀部課長補佐

その関連で一つなのなのですが、この試験は腹腔内投与だけではなくて、経口投与に関しても投与期間が妊娠の 6 日から 12 日目までしかやっていないのですね。本来、繁殖の試験だと投与時間としては分娩の前々日ぐらいまで投与するというので、ガイドライン上も分娩の前々日ということが書いてあって、ふだん、我々が拝見しているのでも 19 日目までぐらい、もう 1 週間ぐらい、投与の期間が長いものが一般的だと思いますので、桑形先生、これが発生毒性の試験として経口のほうも妥当なのかどうかということによっては、この試験は丸ごと参考になり得るのかなというふうに、今、気づいたのですが、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

ガイドライン的には確かにやや短いのかなと思います。ただ、投与時期が書かれているので、ここから評価ができることは評価可能なのだと思うのですけれども、長々と四角の中にコメントが書いてありますけれども、投与している期間が短い、イコール、クリティカルピリオドが短くなるので、出てくることをすごく慎重に評価していかなければいけない割には、一番上のほうのデータで本当に知りたいところがないところがあったりしたので、NOAEL を決めるのは少々危険があるのかなというふうなコメントをさせていただきました。

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。そういたしますと、その次の 35 ページの発生毒性試験の②も 15 日までしか投与していないのですけれども、3 日間、短いだけということになりますし、

ウサギにつきましても 6～18 日ということで、ウサギは通常はもう少し長く投与しますよね。まず、この数字が合っているかどうか御確認いただきまして、桑形先生としては、これは参考資料としなくてもよい。

○ 桑形専門委員

はい。

○ 吉田座長

腹腔内投与の取り扱いについてはいかがいたしますか。口から入れるものではない結果をあえて書く必要がありますか。私が申し上げたかったのは、経口投与の結果はこの中に書くとしても、腹腔内投与だけは口から入れるものではないので、表中に例えば腹腔内投与ではこういうことが見られたということを、脚注に書くというようなことを御提案申し上げたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

それでよろしいかと思います。

○ 吉田座長

事務局、(5) と (6) について、この時期でよろしければ、ラットの発生毒性については、NOAEL と LOAEL についてはかなり高い用量ですけれども、問題なし、35 ページのラットの発生毒性につきましても、かなり高い用量で影響が出ておりますので、無毒性量は 200 mg/kg 体重/日ということで。非常に発生毒性は高い値にこの試験ではなっております。ウサギにつきましては長尾先生が一部、誤字等を御修正いただきましたが、NOAEL と LOAEL につきましては、若干、ウサギのほうが低いのですけれども、これもハイエストドーズですので、50 mg/kg 体重/日ということでウサギについては催奇形性はなしということですが、桑形先生、このラットの (5) とウサギの (6) についてはいかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

追加コメントはございません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、一応、発生毒性試験が終わったのですが、ただ、一部、ひっかかってしまったところがあつて、遺伝毒性のところなのですが、できれば、遺伝毒性までは終わって、せつかく、両先生がいらっしゃっているので、15 分ほどいただきまして遺伝毒性までは終わって、今日の審議にしたいと思うのですけれども、すいません、座長の不手際で、ALT でひっかかりました。いかがでしょうか、事務局。いいですか。

○ 堀部課長補佐

先生方がよろしければお願いしたいのですけれども。

○ 吉田座長

申しわけございません、本当に座長の不手際で、御協力をありがとうございます。

そういたしましたらば、遺伝毒性試験に移りたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、原体の結果につきまして 36 ページの表 29 にまとめさせていただいております。御修文をいただいた部分がございます。あと、結果といたしましては、復帰突然変異試験で弱陽性の結果が出ております。代謝物につきましては 36 ページの一番下の行から表 30 になりまして、代謝物[F]につきまして復帰突然変異試験で陽性の結果が出ております。こちらにつきましては、小核試験では陰性という結果になっております。本間先生から 38 ページになりますけれども、コメントをいただいているところでございます。

事務局からは以上になりますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、まず、本間先生、コメントをお願いします。

○ 本間専門委員

38 ページのコメントですけれども、私の勘違いのことで代謝物[F]は、今日の最初の話で生体内の代謝物ではないということと、あと、作物残量試験においても定量限界以下ということで、これに関しては遺伝毒性はありますけれども、特に原体の遺伝毒性には問題ないと考えます。

ただ、その前のページの 36 ページの 7 行目からの記載ですけれども、ここに「突然変異誘発性を示したが、*in vivo* 小核試験では陰性であったので、代謝物[F]は生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」と書いてありますけれども、この記載は間違いです。一般的に Ames 試験が陽性で、*in vivo* 小核試験で陰性であっても、遺伝毒性は否定できません。染色体異常の場合はまた別ですけれども、特にこの場合は Ames が代謝活性化系存在下で陽性ですので、恐らくアニリンの部分のヒドロキシル化が起きて、それが非常に DNA の反応性が高いために突然変異を誘発すると考えますので、恐らく肝臓での試験がこの場合は必須になります。

ただ、今も言ったように、これはあくまでも[F]の問題ですので原体には関係ありませんので、ただ、ここの記載は[F]の記載ですから、もし書き方を変えたとすれば、突然変異誘発性を示したが、生体代謝物としては検出されず、また、作物残留性は定量限界未満であることから、フルオルイミド原体の遺伝毒性には影響を与えないものと判断されたというような、そういった書きぶりにしていただければと思いますけれども、どうでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

根岸先生、今の本間先生の御提案はいかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

それでいいと思います。

○ 吉田座長

事務局、今の本間先生の御提案の文章は、フォローしていただきましたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

恐らく速記者張りでフォローしましたので、後で御覧いただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

ここは非常に重要なポイントだと思いますので、今の本間先生の御提案の文章に必ず直していただいて。この記載ぶりは恐らく健康影響評価のところにも、遺伝毒性はなかったと書くべきなのか、同じ文章を健康影響評価のところにも書いていただいたほうがいいのか。

○ 本間専門委員

これは対象の剤になりませんから、特に必要はないのではないかと思います。

○ 吉田座長

細川先生、お願いします。

○ 細川専門委員

314 ページの記載でちょっとだけ心配があるのですが、抄録の 314 ページの表の下注 2 に、代謝物に関していずれも 0.1%未満というふうに書いてあるのですが、これは検出されたけれども、未満だったのか、検出限界以下なのかというのが微妙な表現があるので、すみません、ひっくり返してしまって申しわけないのですけれども。

○ 吉田座長

これは生体ですね。ただ、今回の剤については、発がん性としては出てきていないということがありますので、むしろ、それも加えますか。本間先生、どうでしょうか。そこまではいい。

○ 本間専門委員

対象の剤にしませんから特にいいです。なぜ、試験をしたのか不思議なぐらいです。

○ 吉田座長

細川先生も今の本間先生の御修文の案でいいですか。

そういたしましたらば、本間先生の御修文案で 36 ページの 7 行目から 9 行目は変更したいと思います。よろしくお願いします。

○ 本間専門委員

あと、細かいことなのですが、36 ページの表ですけれども、菌株の名前が「*Bacillus*」とか、下は「*B.*」となっていますので、全部、「*B.*」、下も「*S.*」「*E.*」に以下、全部統一してください。

○ 堀部課長補佐

これは評価書のつくり方で、1 回目だけフルネームで書いて、2 回目以降は略称で書く

ようにしているので、表 29 の一番上の「*Bacillus*」もそういう整理のもと、まとめさせて……。

○ 本間専門委員

表 30 は。

○ 堀部課長補佐

表 29 で最初にフルが出てきているので省略させていただきました。わかりづらくすみません。

○ 本間専門委員

わかりました。すみません。

○ 吉田座長

すみません、座長もちちゃんとフォローしておりませんでした。

そのほか、根岸先生、遺伝毒性に関しまして。

○ 根岸専門委員

特に追加はございませんので。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、今の記載ぶりを変更していただいて、[F]の問題はクリアするというので、あと、15 分ございますので、38 ページ、その他の試験につきまして説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

まず、7 行目から *in vivo* におけるラット LDH アイソザイムに及ぼす影響という試験です。こちらは血清 LDH のアイソザイムが測定されまして、LDH5 の減少及び LDH4 の増加傾向が認められたが、いずれの投与群においても正常値の範囲内であったという結果になっております。

次の試験は 28 日間亜急性毒性試験ですけれども、メカニズムの解明を目的として実施された試験で、あと、用量も 1 用量ということで、その他の試験としてまとめさせていただいております。血液学的検査その他、所見が得られているところでございます。

試験は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず、その他の試験として二つ、一つが *in vivo* におけるラット LDH アイソザイムに及ぼす影響ということですが、何の目的かなというのがよくわからないのですけれども、皮下投与ですし、一応、記載しておくということ以外にはないのではないかと思います。これは何の先生に伺えばよいのでしょうか。松本先生、LDH アイソザイムということで。

○ 松本副座長

由来を幾つか調べるためのものなのですからけれども、ここでやった 5 と 4 というのは、特に特定しづらいものが動いていたということで、よくわからないという結果だと思います。こういう結果だったということだったと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

これはこのままということですが、(2) についてですが、何らこれは毒性メカニズムを解明するというものではないので、これを言うのも恐縮ながら口幅ったいような気がいたしますので、できれば 38 ページの 15 行目、「反復投与による毒性影響メカニズムを解明することを目的として」は削除をお願いします。先生方、よろしいでしょうか。何も毒性メカニズムがなぜかなと思ってしまいますのですけれども、ただ、これにおきまして一番高い用量ですが、ALT は上がっているようだというはございます。

ということで、38 ページまで大分もたもたとしてしまったのですが、毒性各試験におきまして、先生方、追加のコメント及び御意見があれば承りたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしくお願いします。

○ 小澤専門参考人

先ほども申し上げましたけれども、評価ができるか、できないかというデータがだんだん多くなってきて、当然、食品安全委員会が立ち上がったところからの流れを考えると、当然のことなのですからけれども、これからますます安全性評価が難しい状況になってきますよね。今日みたいなときの対応法というか、そういうのをそれこそ三森先生がおっしゃられたように原点に返って、少し認識を共通化しておいたほうが良いような気がするのですよ。

かなり各論的なことになってしまっているんで、今日のお話なんかは、幹事会での検討要請というのにはなじまないような気がするのですけれども、例えば今日の御議論の中で、幾つか非常にポイントになるフレーズがあったと思うのですね。一つは桑形先生がおっしゃっていた NOAEL を決める根拠にするのは危険という、これは非常にすばらしいフレーズだと思うのですね。今日のまさに 90 日間のラットの亜急性毒性試験の①、これはそれにかかわることなのです。この試験結果を見て NOAEL を決められなかったわけですね、今日、これだけの時間をかけて。だから、そういう判断基準があってもいいのではないかなというのが一つ。

もう一つは、今日のラットの 90 日間亜急性毒性試験は 2 本ありました。この 2 本の試験を見て三森先生から御指摘がありましたけれども、②には GPT、ALT がいないではないかという御意見があった。それは見ていないからなのかどうなのかわからないのですけれども、少なくともその 2 本の試験においてターゲットオーガンというか、標的臓器がばらばらだったら、これはやばいねという私はそういう感触を持っているのですけれども、そのあたりはいかがですか。毒性の先生方のエキスパートのお考えを伺いたいのですけれども。というのは、何でそんなことを言うかということ、農薬テストガイドラインの 90 日間反復経口投与毒性試験の目的として、本試験は被験物質を 90 日間以上、反復投与したと

きに生じる毒性変化及び毒性変化の認められない最高用量（無毒性量）についての科学的知見を得ることを目的とすると書いてあるわけですよ。

ですから、科学的知見が得られるか得られないかという一つの判断材料として、NOAELを決めたいわけですが、少なくともこの剤の毒性プロファイルとして、二つの独立した試験で示されているターゲットオーガンが違うとか、毒性が異なるとか、そんなのは完全に参考資料行きではないかなというふうに私は思うのですけれども。これは感想に過ぎないのですけれども、ここを御議論いただければいいかなと思います。あとは、部会としてとの方針、あるいはとらない方針というのを示すという作業は必要なのですけれども、エクスキューズではないよねというのは、一つ申し上げておきたいと思います。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

先生、ただ、このガイドラインは作成したのが平成 12 年でございます、その前にもあったのですけれども、これが行われたのは 1972 年ですから昭和ということで、恐らくさつき松本先生がおっしゃった non GLP 以前に、大学でやっていたということに関してということになってしまうかなと。

確かにガイドラインで書かれているようなことが見つければいいのですけれども、あと、毒性が違うということについては、座長から申し上げて恐縮ですが、恐らく系統が違うとかなり毒性プロファイルが違うということもございますので、必ずしも比較にならないことがあるのですが、今回、共通としては何から胃の刺激性があるというものというようにとらえていますのが刺激性試験でありますので、どうもあるのは刺激性の変化は慢毒も含めて、ラットには出ているようだというのは、恐らく下痢がその刺激性と何らか関係するとすれば、あるのかなというようなところは若干ですけれども、あるのかなというようには思っております。

○ 小澤専門参考人

すみません。ありがとうございます。

○ 吉田座長

でも、確かに NOAEL を決めることは危険というのは、これから出てくるのかもしれないのですけれども、古いからといって評価しないというのは、今後、ますます難しくなる。確かに新しいもので評価したいのですけれども、三森先生。

○ 三森委員

昔のデータを信じないというわけではないのですが、今回のような試験①、試験②で再現性がないようなデータに対して、どこまでエキスパートジャッジができるかということです。これは評価第二部会だけの問題ではないと思うのです。例の肝細胞肥大と肝重量の増加のこともありますし、幹事会でその辺のところについては、決められたほうがよいのではないかと思います。どこかで矛盾が出ます。このままでいっても、あるところで目を

つぶって、ここからはとらないというのが科学的に納得できればよいのですが、小澤先生がおっしゃったところは私も同じ意見でありまして、現時点で 40 年前のデータを見たら、甘いのはわかるのですが、納得できる評価で皆さんいけるようでしたら、それでいったほうがよいと思います。エキスパートジャッジをやっても、A さん、B さん、C さんで全然意見が違っているものをどうやって収れんさせるかについては、かなり難しいのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、まず、健康影響評価のところですけども、何の試験を使うかということで、まず、ADI の根拠として使わないというのは、一つは桑形先生の繁殖毒性の骨格試験が一つ、こちらはよろしいですね、ADI の設定根拠に。

では、もう一回、先生方にお尋ねしますけれども、90 日の一つ目のラットの試験についてどうするか。これについてもう一回、三森先生からも御提案があったし、小澤先生からも御提案があったのでお尋ねしたいと思います。本間先生から順に、これは多数……どうなのでしょう。

○ 小澤専門参考人

そこまで詰めてしまうのは、今日は時間的にどうかなという気がするのですが、今日は……。

○ 吉田座長

実を言うと 9 月には部会がありませんので、今日は ADI の設定までいきたいのです。

○ 小澤専門参考人

わかりました。すみません。

○ 三森委員

先ほどの議論で終わっていると思いますので、総合的な評価ですべてのデータを見た上でのジャッジメントという形でいかれたらどうですか。皆さん納得されているわけですので、これはこれでいったらよろしいのではないですか。

○ 吉田座長

では、幹事会に今後、こういうようなデータをどうするかということは上げていきたいと思います。よろしいでしょうか。

そういたしましたらば、健康影響評価、39 ページに移りたいと思います。こちらについては事務局から御説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの動物体内運命試験の結果ですけども、 T_{max} には低用量群で 1～4 時間、高用量群では 48 時間で達しております。投与後、48 時間までにほとんどの放射能が排泄されており、主要排泄経路は糞中となっております。

植物体内運命の結果、主要成分は未変化のフルオルイミドですけども、10% TAR を

超えて認められた代謝物は[E]となっております。

作物残留試験につきましては、15 行目からの記載のとおり、代謝物なども分析の対象となっております。あと、19 行目の定量限界以下は未満に修正させていただきます。

20 行目から、各種毒性試験の結果ですけれども、影響は主に体重増加抑制、摂餌量低下、血液（貧血等）及び肝臓（肝細胞混濁腫脹等）に認められております。発がん性、神経毒性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、植物体内運命試験において 10%TAR を超えた代謝物[E]は、動物体内でも認められていて、急性毒性の程度もフルオリミドより強い毒性は示さず、作物残留試験における最大残留量は、0.01~0.09 mg/kg であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルオリミド（親化合物のみ）という案で御提案させていただいております。また、各試験における無毒性量は表 31、41 ページからの表にお示しさせていただいております。

90 日の亜急性毒性試験①については、先ほどの ALT が最高用量の 1 万 ppm でということでしたので、雄の NOAEL は 2.97 から 57.7 mg/kg 体重/日に修正させていただきたいと思います。もう一つ、NOAEL の修正があったのが、43 ページのマウスの雄の被毛の黄色化を削除というものについては既に修正が入っておりまして、雄の NOAEL は 279 mg/kg 体重/日となります。

39 ページにお戻りいただきまして、ラットを用いた 3 世代繁殖試験において、親動物に一般毒性が発現する高用量で繁殖能に影響が認められ、また、無毒性量が設定できておりませんが、より低い用量で実施されたラットの 2 世代繁殖試験で、繁殖能に影響が認められておりませんで、無毒性が設定されております。

また、ラットを用いた発声毒性試験①で、こちらは……。

○ 堀部課長補佐

ラットの経口の試験での母動物に関しても、LOAEL になっていることに関して 33 行目以降に書いてございますけれども、体重増加抑制が LOAEL の所見で、これは発生毒性試験②という試験がそれよりも低用量までやってあるので、そちらで NOAEL がカバーできるというふうに考えられます。それから、40 ページにいきまして、1 行目からは先ほどの大人になってからの骨格異常に関して、長尾先生の御指摘をいただいて事務局が修文して、桑形先生から修正をいただいております。

○ 吉田座長

遺伝毒性についての記載は。

○ 堀部課長補佐

22 行目です。

○ 横山評価専門官

生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

そういたしますと、ADI の設定に関しまして、各試験で得られた無毒性量のうち、最

小値はラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 9.28 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.092 mg/kg 体重/日が一日許容摂取量となるかと思しますので、御確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、1 点補足なのですけれども、40 ページの 6 行目からイヌの亜急性のことが書いてあるのですが、審議の結果、参考資料に落としていただきましたので、6 行目から 8 行目は記載不要になりますので、削除させていただきます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず、動物代謝及び植物に関する記載ぶりについてはよろしいでしょうか。

次に、一般毒性に関する記載ぶりですが、よろしいでしょうか。お願いします。

○ 三森委員

ラットの発がん性併合試験がありますけれども、胃が標的になっていますね。これをどうして書かないのですか。

○ 吉田座長

私も今、それを。むしろ、肝臓の毒性よりも胃を書くべきだというように思いますので、私もこのところで「及び肝臓」ではなくて、肝臓はむしろ消していただいて、胃というように例えば前胃のびらん等がございますので、そういった変化を記載すべきではないかなと思いますのでここは御修文を、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

あと、一般毒性のところなのですけれども、発がん性、神経毒性、催奇形性はなく、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとしませんと、文章がすべて「認められなかった」につながるというので、文章を二つに分けていただきたいというように思いますが、だめですか。

○ 堀部課長補佐

通例、この書き方なので、直すとなると全部の剤に及びます。

○ 吉田座長

この書き方は、私としては修飾語が変かなと、ごめんなさい、思ってしまったのですが。

あと、もう 1 点、骨格異常の件につきましては、桑形先生、催奇形性のところはいかがでしょうか、記載ぶりは。

○ 桑形専門委員

長尾先生の文章だと、親動物になってからというのが明確ではなかったので、そのところだけ追記しました。

○ 吉田座長

では、こちらを加えていただくということになります。

遺伝毒性の書きぶりについては、ここでは特に記載しないということでよろしいですね。

あと、今回は代謝物としては親化合物のみということで、腰岡先生、よろしいですか。

細川先生、小澤先生もよろしいでしょうか。

そして、今回は無毒性量が認められなかった試験がございましたので、その記載ぶりも 33 行目以降に記載していただいています。こちらについても、桑形先生、よろしいですか。

○ 桑形専門委員

はい。

○ 吉田座長

このあたり、走ってしまっていますので、もし、文書に違いがありましたら……。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生、二つなのですけれども、さっき私は 33 行目からのところを引き取って説明をしたのですが、発生毒性試験①という試験は腹腔内と一緒にしている試験で、先ほど桑形先生から NOAEL の設定には使わないほうがいいとおっしゃっていただいた試験なので、33 行目から 35 行目についても削除、それから、その上の 3 世代繁殖の親の一般毒性に関する LOAEL に関してなののですけれども、より低い用量で実施されたラットを用いた 2 世代繁殖試験で、無毒性量が設定されたとなっているのですが、実は 3 世代繁殖試験のほうが長期の試験になりますので、繁殖能に関しては 2 世代繁殖試験で影響がなかったということと、それから、無毒性量に関しては長期の併合試験でより長期のものがあるので、そこを合わせて書いたほうがいいように今になって、すみません、今ごろ、事務局が言っていてはいけないのですけれども、文章を修正させていただけるとありがたいなと思ったので、そこはまた、修文案を御提案させていただければと思うのですけれども。

○ 吉田座長

すみません、ここを繰り返しますけれども、29 行目から 32 行目ですね。

○ 堀部課長補佐

読み上げますと、ラットを用いた 3 世代繁殖試験において、親動物に一般毒性が発現する高用量で繁殖能に影響が認められ、また、無毒性量が設定できなかった。で一たん切って、ラットを用いた 2 世代繁殖試験においては繁殖能に影響が認められておらず、また、より長期に実施されたラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験においては、より低用量で無毒性量が求められている。とすると、繁殖能への影響も否定できて、LOAEL であるけれども、それは長期の試験でカバーができるということが両方併記できると思いますので、今のような書きぶりで修文を御提案させていただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

一般毒性と繁殖能の両方を 2 世代と長期でカバーするということで、先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そういたしますと、こちらについても文言を加えていただいて、より強固なものにして

もらうということですね。

ADI ですが、すみません、7 分ほどオーバーしておりますが、最初、事務局にある 40 ページのものではなく、2 年間のラットの慢性毒性／発がん性併合試験が雌雄とも 9.28 mg/kg 体重/日という最も低い値ということになりますので、こちらということ。

これをもって ADI の設定根拠としたいと思います。無毒性量は 9.28 mg/kg 体重/日で、安全係数が 100 ということで、ADI は 0.092 mg/kg 体重/日ということになります。

○ 泉専門委員

0.093。

○ 堀部課長補佐

0.092 です。最後、ADI の場合は切り捨てになります。2 けた切り捨てです。すみません。

○ 吉田座長

この値を ADI としてよろしいでしょうか。恐らくこの値は今までも設定されているものと同じだというように考えておりますけれども。

非常に座長の不手際で長期間になってすみません。では、これで事務局にお返ししたいと思います。

○ 堀部課長補佐

要求事項として先ほどの代謝経路に関する確認がございますので、その部分に関しても出し方も先生方と御相談をします。それから、評価書には幾つか書きぶりの修整がございますので、その点についても追って御相談させていただきたいと思います。

剤に関しては以上でございますが、先に進んでもいいですか。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

実は、資料 5 として幹事会の決定を後ほど御説明しますと申し上げたのですが、時間の制約もございますので、とりあえず、配布をしたものを御覧いただければと思います。10 月のときに御説明ができればと思いますけれども、特に部会ではどんなことをやって、どういうことに留意するかということを幹事会でおまとめいただいておりますので、できますれば、先生方、お時間のあるときに御一読いただければと思います。

あとは今後の審議日程のみでございますが、先に進んでもよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回の会合日程について御案内をいたします。先ほど座長からも御発言がございましたが、本部会につきましては 9 月はお休みでございます。次回の第二部会につきましては 10 月 3 日、水曜日の予定でございます。それから、幹事会でございますが、

幹事会は次回は 8 月 24 日、金曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そのほか、特にございませんでしたら、本日の会議は終了させていただきます。

配布の資料を全部、御説明できなくて申しわけございませんでした。今日はどうもありがとうございました。