食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第22回会合議事録

1. 日時 平成24年11月21日(水) 14:00~16:22

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 農薬(フェノキサスルホン)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上路座長、赤池副座長、津田専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

林専門参考人、平塚専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、
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 フェノキサスルホン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、ただいまから第22回農薬専門調査会評価第一部会を開催させていただきます。

今日は第一部会の専門委員の先生方6人に御出席をいただいております。それから、本日も林先生、平塚先生にもお越しいただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席されております。

冒頭に1つ御案内でございます。先ほどから館内騒がしいのでお耳にされているかと思

いますが、本日、実は赤坂パークビル全体の避難訓練が行われ、14時以降放送が10分間程度入る予定になっております。会議自体は続けるということでした承を得ておりますが、例えば消防のサイレン等うるさくなりましたら一時中断するといった対応をさせていただきます。御迷惑をおかけしますが、よろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、できる限りスムーズに動くことを期待したいと思います。

本日の議題は、農薬のフェノキサスルホンの食品健康影響評価です。

本日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局から、資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元に議事次第、座席表、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、本日御審議をいただきます農薬フェノキサスルホンの評価書案、資料3は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、資料4は、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてのペーパーでございます。資料の過不足等ございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

○ 上路座長

よろしいですか。

「専門委員への調査・審議等への参加に関する事項について」をお願いします。

○ 堀部課長補佐

議事に関します先生方の調査・審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事につきまして、先生方から御提出をいただきました確認書を確認いたしましたが、平成15年10月2日委員会決定に規定する「調査・審議等に参加しないことなる事由」に該当する先生はいらっしゃいませんでした。御報告申し上げます。

○ 上路座長

御提出いただきました確認書については、相違ございませんね。

それでは早速、剤の食品健康影響評価に入りたいと思います。

経緯も含めまして事務局から御説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

それでは、資料2に基づき御説明させていただきます。

まず、経緯になります。

経緯につきましては資料2、評価書案の3ページにもございますが、2012年7月に新規登録申請及び魚介類への基準値設定に関して厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。

それでは、評価書案の7ページをお願いいたします。

このフェノキサスルホンというものですが、6番に構造式をお示ししておりますが、こ

のような構造のもので、イソキサゾリン系の除草剤で、植物の超長鎖脂肪酸合成酵素の阻害により、植物のワックス層の構造維持を阻害することにより除草効果を示すと考えられているものでございます。

8 ページをお願いいたします。

まず、いつも御説明しないところなのですが、II. 安全性に係る試験の概要の記載ですが、標識位置ですとかこの評価書内で使っている放射能濃度、代謝物濃度は、特に断りがない場合には親化合物当たりの数字に換算したものであるということをここに記載させていただいているところですが、先日の幹事会でこの書きぶりについて、もう少しわかりやすく記載するよということを確認がなされまして、それに従った修正をさせていただければと思います。

具体的には、5 行目から「特に断りがない場合は非放射能（質量放射能）については親化合物に換算した値（mg/kg または µg/g）を示した」というふうに、どのように算出した単位のものであるかをわかりやすく記載するよということ、そのように修正させていただきたいと思います。

○ 上路座長

今のことにしましては、次の部会ときにはペーパーで配付されますので、そのときにきちんとしたものをお渡ししますということですね。

○ 堀部課長補佐

はい。昨日の幹事会で決まったことで、ちょっと間に合わずに申しわけありません。

○ 上路座長

まだできていないということで、ここはちょっとわかりにくいから、次回詳しく。

○ 横山評価専門官

それでは、8 ページの 12 行目から、血中濃度推移になります。

血中濃度推移につきましては、表 1 に血漿中のパラメータ、おめくりいただきまして 9 ページに全血中のパラメータをお示しさせていただいております。標識位置 2 つで試験がされておりまして、ベンゼン環のほうの標識体とイソキサゾリン環のほうの標識体では T_{max} 、 C_{max} 、AUC の値が若干異なるような結果が出ております。

9 ページに参りまして、吸収率になりますが、こちらは低用量投与の 10mg/kg 投与の場合は 39.1%から 41%と算出されております。

続きまして、分布になります。

10 ページの表を御覧いただければと思いますが、血球ですとか肝臓、腎臓に多く認められております。また、この剤では座骨神経にも若干放射能の残留が認められております。

11 ページになりますが、平塚先生から、この座骨神経の組織：血漿比が高くなっている理由について考察が必要という御意見をいただいております。

この下に書いてある【事務局より】というのは、報告書から関連する情報がわかったものについて記載させていただいております。直接のお答えにはなっていないと思います

が、ばらつきが大きかったというようなことも記載があったということでございます。

11 ページの下のほう、7 行目から代謝物同定・定量です。

尿中代謝物には 5%TAR を超える代謝物はなかったということで、血漿ですとか腎臓中には M-1 または M-13 が多く認められております。

13 ページをお願いします。

平塚先生からのコメントで、M-15 という代謝物質の構造なのですが、これはアルデヒド基のところ「COH」という記載だったのですが、これは「CHO」に修正ということでしょうか。

○ 平塚専門参考人

そうです。

○ 横山評価専門官

13 ページ、排泄になります。主要排泄経路は、糞中というデータが得られております。

14 ページ、胆汁中の排泄も検討されておまして、胆汁中に 24.6 から 31.2%排泄されるという結果になっております。

14 ページの 13 行目から、マウスでも試験が実施されております。こちら腸肝循環が示唆されるということ、また、イソキサゾリン環のほうの標識体を使った投与群で雄に比べて雌で排泄が遅くなる傾向が認められるとされております。

15 ページ、吸収率ですが、52.0 から 69.4%、63.1 から 66.7%と算出されております。

代謝物につきましては、M-11 グルクロン酸抱合体の生成量が雌に多く認められております。

平塚先生から、この M-11 グルクロン酸抱合体が雌で多く認められているという性差の理由について考察してくださいというコメントをいただいております。【事務局より】といとところに記載させていただいたのは、報告書に関連する記載が若干ございましたので、そちらを記載させていただいております。雌では「抱合体のまま尿中に排泄されることが示唆された」という記載がございました。

17 ページ、マウスでの排泄の試験です。

こちらは尿糞中、若干尿で高いというような結果になっております。

平塚先生から、抄録の動物の想定代謝経路図のうち M-11 グルクロナイドから M-13 への矢印の反応はどのような代謝反応しているのかということと、M-11 のグルクロナイドからヒドロキシ M-11 グルクロナイドへの矢印は、M-11 からではないかという御意見をいただいております。

17 ページの 12 行目から、肝 S9 による代謝ということで、*in vitro* での試験が実施されております。この結果、フェノキサスルホンの分解速度はサルで最も早く、その次にマウス、ラット、イヌ、ヒトの順番とされております。

5 種類の動物の主な代謝経路は共通していて、代謝物としては M-13 の生成が共通しているとされております。

9 行目からになります。平塚先生から御意見をいただいております。M-13 の生成においてグルタチオン及びシステイン抱合反応の関与が示唆されているが、その点を含めて以下の回答を求めるということで、ヒトと各種動物の分解速度の種差なども含めて考察を求めるといった御意見をいただいております。

動物についての御説明は、以上になります。

○ 上路座長

平塚先生、申請者にどこを中心に要求事項として出すのか。それともう一つ気になるのは、後ろのほうの毒性のところと絡んでいて、毒性の発現と代謝の問題が一体で動く場合もあるのかなと思えるようなところがあって、そういうところも関連しながら、これは毒性と一緒にとか、そういう御指示があればと思いますが。

○ 平塚専門参考人

まず、初めのほうから。

11 ページのコメントに関しては、事務局から報告書の原文をここに引き写していただいたような背景があってということで、これについては、恐らく申請者に聞いてもその内容はわからないと思います。もしその辺について考察されていればということで、ここでは記載させていただきました。また、データそのもののばらつきがかなり大きいということもあって、信憑性については若干問題があるかもしれませんが、これはこういう内容をお示しいただいたということで、了承とさせていただきますと思っています。

13 ページにつきましては構造の記載ということで、きちっとしている部分もあったのですが、ここに記載してあるように COH と。これはアルコールと間違えてしまうので修正してくださいという、誤植でしょうか、そういったところです。

それから 15 ページ、先ほど上路先生からもありましたが、1 つは、この剤の体内動態を見るのに放射性標識位置を 2 か所使っています。先ほどの御説明の中にありましたが、ベンゼン環に標識したものとイソキサゾリンに標識したものとということです。この 2 種類を使っているのは、恐らく申請者は代謝によってこの 2 つのパーツに切れやすいというのを想定して、両者を使っているものと思います。

それを使った結果として、まず 1 つは、全体を通して読ませていただいて、種差が随分大きくあるのだなと感じました。それを背景にして 17 ページの S9 による代謝が *in vitro* で実施されているものと想像できます。これは後ほどちょっと触れたいと思います。

15 ページについて、今度は性差ですが、性差も若干——という言い方が本当に正しいかどうかわかりませんが、特にグルクロン酸抱合体の性差、M-11 のグルクロン酸抱合体というのは主要排泄代謝物の 1 つなのですが、そこに性差が尿中代謝物として認められていることから、質問しました。

先ほど毒性との関連ということで、後段の毒性の結果の詳細についてはすべて把握していませんが、性差によって代謝経路が異なるということは、当然その毒性が途中で現れてくるときに性差が反映されるのだらうということと、そしてまた、動物種差によって毒性

の強さが違うということも、後段に出てくる毒性評価の結果に反映される可能性が強いだらうという観点から、ここでは顕著な種差について伺いました。

事務局から記載していただきました 15 ページの下 3 行ですが、一般に、抱合体というのは最終排泄代謝物と考えられます。それは尿中代謝ということですが。従って、ここに書いてある申請者からの報告書「雌では M-11 グルクロン酸抱合体から代謝が進まず」というのは、やはり適切ではないのではないかと。つまり、それ以前のところで代謝が大きく違うために、こういった性差が認められるのだらうと思います。

現実こういう性差があるのだということ、なぜということについては当然非常に難しいので、私としては、あえてそこまでは聞かなくてもいいのかなと、わからなければ「わからない」という言い方でしかないのかなと思いますが、この記述は適切ではないと思っています。

毒性との関係で非常に気になるのが 17 ページ、18 ページの、いわゆる肝 S9 による代謝についてです。

抄録の IX-74 ページですか、動物肝 S9 におけるフェノキサスルホンの想定代謝経路というところを御覧いただきたいと思いますが、この剤の特徴は、先ほども申しましたが、イソキサゾリン環とベンゼン環のところは切れる、そして、その種差がかなり大きいのだということかと思えます。申請者はその種差を明らかにするために *in vitro* でラット、マウス、カニクイザル、ビーグル犬、そしてヒトの肝 9,000 × g 上清を用いて実験を実施して、その結果から種差を考察しているわけですが、申請者からの文書の中に「この結合の開裂にグルタチオン及びシステイン抱合反応が関与している」という記載があります。

御存じかと思いますが、グルタチオンもシステインも還元型の SH を持っていますので、仮に酵素が存在しなくても、この SH 基がフェノキサスルホンに対して反応することによって、こういったスルホンアミド系は開裂するということが文献的にも知られております。ただ、グルタチオンとシステインの大きな違いは、グルタチオンは、グルタチオン S- 転移酵素の補酵素としての役割もしておりますが、システインはこの酵素の補酵素として利用されません。

したがって、ここで使われている S9—S9 というのは肝臓の 9,000 × g ということで、このフラクションの中にはグルタチオン S- 転移酵素も存在していますので、この反応が酵素的にグルタチオンによって起こっているのか、あるいは単なる SH 基試薬としてグルタチオン、システインが非酵素的に作用してこの反応が起こっているのか。実は、この違いは種差を判断するのに極めて大きなこととなります。

と申しますのは、グルタチオン S- 転移酵素は各動物によって存在量も違いますし、中に含まれている分子種の組成も大きく違います。したがって、酵素反応が原因でこういった種差が出ているということも 1 つ考えられます。もう一つは、酵素反応とは全く無関係に、ここで用いた S9 中のシステイン濃度の違いによってこの反応が起きているのだとすると、ここで示されている種差というのは、こういった SH 化合物の濃度の違いによって

生じていることが予想されます。これが GSH あるいはシステイン抱合反応が関与していた場合です。

一方で肝 S9、NADPH 産生系という系の中でやっていますので、P450 系も動いています。つまり酸化系も動いていることになります。そうなりますと、酸化系が動いた結果としてこういった種差が出ているということも、1つ考えられます。

結論から言いますと、今回ここで用いている実験条件系の中でその両者を識別することは、極めて難しいことになりますので、そのあたりについて 1 番から 4 番まで尋ねた次第です。ちょっとわかりづらかったかもしれませんが、趣旨は、この開裂が P450 系で進行しているのか、あるいは SH 基によって触媒されているのか、SH 基によって触媒される反応だとすると、グルタチオン S-転移酵素が関与した酵素反応として起きているのか、この辺について申請者がどのように考えているのか伺いたいということでございます。

○ 上路座長

そうしますと、今、平塚先生からお尋ねのありました点は、結局、今までの総括的なところもあるのかもしれませんが、この剤の真ん中の結合の開裂、このところはどう関与するのか、あるいは開裂したものが抱合体の生成にどう関係してくるのかというところまで関係するのですか。

○ 平塚専門参考人

あくまでも今のは、ここが切れるメカニズムに酵素も含めてどういう関与をしているかということなのですが、IX-74 に幾つかの分解物の構造式がかかれています。それらの分解物の中には、構造上、毒性が想定されるようなものも含まれているので、この結合の開裂というのは、開裂してできた分解物の毒性と原体そのものの毒性とどちらが大きく寄与しているのかという判断に極めて重要ではないかと思えます。

○ 上路座長

そうしますと、平塚先生からいただいたコメントの中で、15 ページに戻りますと、15 ページの事務局が書いてくださった報告書の書き方がおかしいから、そこに対する考え方、これはおかしいよといったこと。

それと性差に対しての考察、これはもう求めなくてもいいということ。これはここに関係するかどうかわかりませんが、他の毒性のところ絡んでくれば「毒性とその代謝の関係を示してください」みたいな形で考察すればいいと思いますが、それでいいですか。

○ 平塚専門参考人

それで結構です。

○ 上路座長

それと、18 ページの S9 を使った試験、これが酵素的なものなのか非酵素的なものなのか、それが出発点として考えられて、それから酵素反応であればということで、どこまで求めますか、種差という絡みで。

○ 平塚専門参考人

もし文章を指摘させていただくとしますと、評価書の 18 ページの第 3 パラグラフになりますが、「5 種類の動物の主な代謝経路は共通しており、イソキサゾリン環とベンゼン環の結合部位の開裂による M-13 の生成であり、この開裂にはグルタチオン及びシステイン抱合反応が関与していることが考えられた。」、この「考えられた」というエビデンスになる実験条件としては不適切ではないかと。どうしてこの実験条件からこれが考えられたのかということについて聞きたいということです。

○ 上路座長

わかりました。それが平塚先生からいただいたコメントにつながっていて、この 5 行目から 7 行目が考えられた根拠をきちんと示しなさいということですのでよろしいですね。

○ 平塚専門参考人

結構です。

○ 堀部課長補佐

抄録にこういうふう書いてありますが、これに関して、先ほど先生がおっしゃったようにシトクロム系が関与しているのか、それとも SH の関連なのか、SH が関与している場合、それに酵素が関与するか非酵素的な反応なのかを総合的に考察しなさいみたいな形で。文案は、また後ほど御相談させてください。

○ 上路座長

平塚先生、ほかに動物のところは。それでよろしいでしょうか。

○ 平塚専門参考人

はい。

○ 堀部課長補佐

途切れ途切れになってしまって、本当にすみませんでした。

○ 義澤専門委員

平塚先生に 1 点教えていただきたいことがあるのですが、この剤の尿中排泄率を見たときに、ラットとマウスで比べたらマウスのほうが尿中排泄率が高いような気がするのですが、その理解でいいですか。

といいますのは、あと毒性で絡んでくるのですが、マウスだけで腎毒性が出ているのですね。この辺と絡めて、どうなのかなと。

○ 平塚専門参考人

そうですね。マウスとラットでは、今、先生がおっしゃったように代謝系が大分違うような感じはしています。種差ということで。ですから、先ほどグルタチオン抱合というのを意識したのは、すべてではないのですが、多くのグルタチオン抱合系の代謝物は尿中排泄していきます。しかしながら、グルタチオン抱合代謝物というのは全く尿中からは検出されていないのですね。構造不明な代謝物は幾つかあるようですが。先生のおっしゃるようにラットと比べてマウスは尿排泄が高いので、腎毒性との関係があるかもしれません。

ただ、主は糞中排泄ですし、また吸収率も非常に悪いので、どちらかというのですね。

○ 上路座長

それは毒性のところでも絡んできますので、また。

それでは、次をお願いします。

○ 横山評価専門官

18 ページをお願いいたします。

12 行目から水稻の試験が実施されております。

散布で試験が行われておりまして、稲わらで M-2 が 26.7%と、主要な代謝物として認められております。他に M-1 が認められております。

おめくりいただきまして、玄米中では非常に残留量が少なかったということで、代謝物についての解析は行われていないということです。

19 ページですが、表 10 の穂について、代謝物の解析が行われていないということで、上路先生からこの分析を行わなかった理由について御質問いただいているのですが、報告書など確認しましたが、その理由については今、得られておりません。

20 ページの 7 行目から、土壌中運命試験です。

まず、好氣的湛水土壌中運命試験です。

こちらの試験ですが、分解物といたしまして 21 ページ、M-1、M-10、M-13 が認められております。推定半減期としましては表層水で 3.2 日、土壌で 190 日という結果になっております。

14 行目から、好氣的土壌中運命試験になります。

こちら非滅菌条件下ですと 2 つの標識体の試験で土壌からの抽出可能な残留放射能が減少していて、CO₂ は増えるという結果になっております。推定半減期は 243 から 279 日と推定されております。

22 ページの 25 行目から、土壌吸脱着試験です。

吸着係数は 436 から 3,300、脱着係数は 1,240 から 6,580 と、移動性は低いと考えられると思います。

23 ページ、加水分解試験になります。

こちらでは、推定半減期は 1 年以上と考えられております。

23 ページの 12 行目から、水中光分解試験です。

滅菌自然水で試験が実施されておりまして、分解物として M-9、M-13 が認められております。推定半減期といたしまして、東京・春換算で 33 日となっております。

24 ページの 16 行目から、今の滅菌自然水の試験の確認として分解物の確認がされておありまして、やはり M-9 が 19.2%認められるという結果です。

29 行目から、土壌残留試験です。

おめくりいただきまして 25 ページに結果がございますが、こちらはフェノキサスルホンと分解物含量で計算しているのですが、M-1、M-9 と M-13 を全部足し合わせて計算すると過剰な見積もりになるということで、M-13 は半減期の算出に用いられていない旨、

御説明させていただいております。そのようにして計算した結果ですが、推定半減期は49～55日と計算されております。

作物残留試験ですが、玄米中ではいずれも定量限界未満という結果になっております。

26 ページ、後作物残留試験が実施されておまして、後作物では定量限界未満という結果になっております。

魚介類における最大推定残留値が推定されておまして、0.037 mg/kg という数字になっております。

また、申請されている作物から推定摂取量を計算しております。結果は27 ページのようになっています。

御説明は以上になります。

○ 上路座長

18 ページからの植物体内運命ですが、それほど目立った、量的に多い代謝物はなかった。ただ表10で、先ほど御説明がありましたが、分析データが記載されていないのはなぜか。分析しなかったということだと思うのですが、余りこの14行の書き方はよくないのかなと思ひまして、そこはその内容を聞いていただいて、書き直していただければと思います。

それと、土壌中運命と水中の運命試験結果が出ております。想定されるような分解物ができてくるという感じがします。光に対しては安定ということだと思います。

加水分解でも安定であるということで、それほど大きな問題はないと思います。

私はこれでいいのですが、次に進んでいいですね。

それでは、27 ページの7行目、一般薬理からお願いします。

○ 横山評価専門官

27 ページの7行目、一般薬理試験です。

結果につきましては表21にまとめられているとおりです。次のページになりますが、急性毒性試験の結果が2,000以上と高い値になっておりますので、一般状態、心血管系、尿及び電解質排泄という項目の実施になっております。

28 ページに急性毒性試験がございます。いずれも急毒は低いという結果になっております。

表23につきましては、代謝物／原体混在物の結果となります。

29 ページになりますが、ここの記載について津田先生から御意見いただいております。この表中に「毒性等級法」と記載させていただいております。抄録にそのような方法でやるとございますのでそのように記載させていただいたのですが、OECD423の方法とは違うように考えられるということで、一部の試験につきまして削除させていただいております。

また、28 ページの表23のM-13と原体混在物I-2のLD₅₀の数字、抄録では2,000超という結果なのですが、津田先生に「1,000超」と御修正いただいております。これは、

この試験方法から考えるとこの数字になるということで御修正いただいたのかと思いますが、OECD423とは違うという点と、1,000と算出されるという点、できれば御解説をいただければと思います。

また、今回、事務局では「毒性等級法」と評価書案に書いてしまったのですが、相磯先生、義澤先生から他の部会での表記方法はどの御質問をいただきました。通常記載していないようなものを記載してしまいまして、この表をどのように記載したらよろしいか、すみません、御指示いただければと思います。よろしく願いいたします。

29 ページの4行目から、刺激と感作です。

眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められ、皮膚に対しては認められておりません。皮膚感作性につきましては、局所リンパ節増殖試験で皮膚感作性物質であると考えられております。

以上でございます。

○ 上路座長

28 ページに戻っていただきまして、表 22 と 23、津田先生から修正をいただきました。特に数字、LD₅₀ の値をもう一ぺん調べていただいたようなので、御説明いただければと思います。

○ 津田専門委員

この毒性等級法と書いて 2,000 以上というのは間違っていると思います。毒性等級法では 2,000 をやったらもう一回 2,000 をやらなければいけないのに、2 番目に 300 をやっているのですよね。ということは、結局、雌 3 匹に 2,000 をやって死ななかったというだけなので、毒性等級法という記載でなく、今までのおよその LD₅₀ の表記で 2,000 以上でいいかなと思ったのです。

次は、これは 2,000 で死ななくて 300 で死んでいるのです。本当に値を決めるためにはもう一回 300 をやらなければいけないのですが、ガイドライン上はね。ですが、ちょっと私も勘違いしましたが、今までどおりの書き方をするなら 1,000 ではなくて 300～2,000 かもしれないのです。要するに、2,000 で死んでいなくて 300 で死んでいますから。

○ 上路座長

今まで毒性等級法という試験方法ですか、それを書いている事例はないのですか。

○ 津田専門委員

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals の Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method というもので、これが OECD423 で 2001 年に採用されていますから、このとおりやってくれたら、これを日本語で毒性等級法と言ってもいいかなと。ですが、その方法と同じではないのです。私の勘違いもちょっとありましたが、M-13 と原体混在物の I-2 は、LD₅₀ が 300～2,000 の間になる。そして、毒性等級法という表現はすべて切ってしまうということかなと思っています。

○ 上路座長

義澤先生は、この急性毒性のデータ御覧になりましたか。

○ 義澤専門委員

見っていますが、特に私は気づかなくて。すみません。一番気になったのは、毒性等級法という表記は今までのものにはなかったもので、なぜだろうと。他の部会のことがちょっと気になった次第です。

○ 上路座長

300~2,000 という LD₅₀ の値、申請者が出してきたものでなくて、こちら側がジャッジした結果 300~2,000 という判断であったということで、それは直しても構わないと判断していいのですね。

○ 津田専門委員

ここで皆さんがよければ。私はそう思いますということです。今までも大体こういう方法で決めてきたと思います。

○ 上路座長

データを見ていただいて、事務局、それで……。

○ 堀部課長補佐

こちらでも先生御指摘の OECD のガイドラインで、今、フローチャートを確認しながら見ていたのですが、要するにどこかのドーズで、例えば 300 のドーズで死亡例が出たら、毒性等級法でやるのだったら同じドーズでもう一回やらなければいけないのですが、今回のこの抄録を見る限りにおいては、その投与群は 1 回しかやっていないので、毒性等級法のフローに当てはめるには至らなくて、「その間に LD₅₀ があるでしょう」と言えるのみだということですよね。だから「毒性等級法」というメソッドを書くのも不適切で、かつそれが 2,000 よりも大きいのではなくて、300~2,000 の間にあるはずですよという普通の解釈をすべきだ、そういう御指摘ですよ。

○ 津田専門委員

おっしゃるとおりです。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 上路座長

それと先生、28 ページの M-13 と原体混在物 I-2 というのは群の数が 1 群と断っていますが、これはあえて入れる必要があるのですか。

○ 津田専門委員

300 と 2,000 が意味を持っているので、1 群でいいと思います。

○ 堀部課長補佐

いずれにしても、先ほど義澤先生から御指摘があったように、この方法に関してここに記載していないので、すべてのところから「毒性等級法」という記載は削除させていただければと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。津田先生、よろしいと言っていましたよね。

○ 津田専門委員

はい。義澤先生は。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。外してください。

それではそこは終わって、刺激性、感作性については何もコメントありません。

それでは、亜急性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

29 ページの 13 行目から、ラットの 90 日の試験です。

ラットでは腎臓、肺、肝臓に重量の増加が認められております。相磯先生、義澤先生から 29 ページからの記載について、「5,000 以上」を「20,000 以上」と御修正いただいております。

また、29 ページ終わりからの記載と 30 ページの 3 行目からの記載は重複が多くございますので、少し整理させていただきまして、30 ページ 3 行目からの「本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で腎臓等の……」というところで見られているものすべて、腎臓と肺の絶対重量の増加と「前立腺の絶対及び比重量の減少が認められたので」というふうには、ここで整理してしまいたいと思うのですが、御確認いただければと思います。

30 ページの 10 行目から、マウスの亜急性の試験になります。

所見につきましては 1 ページおめくりいただきまして、31 ページになります。

まず、所見の追記をいただいております。すみません、ちょっと行ったり来たりになりますが、31 ページの雄の最高用量の「死亡」を表中に御追記いただいたのですが、この死亡については 30 ページの本文 18 行目から 19 行目に記載させていただいておりまして、表中にもあわせて記載が必要かどうか、もう一度御確認いただければと思います。

あと、雌の 2,500 ppm 以上の PLT の増加についてですが、事務局から扱いについてお伺いさせていただきまして、津田先生から、軽度の増加なのでとらなくてもよいと御意見をいただいております一方、相磯先生、義澤先生から毒性所見と考えたほうがよいという御意見をいただいているところでございます。御審議いただければと思います。

また、31 ページのボックスの中、下のほうになりますが、申請者への要求として、腎臓毒性がマウスでのみ観察される理由と、推定されるメカニズムを考察することという御意見をいただいております。

32 ページ、マウス②の試験になります。

これはマウス①の試験の下の用量を追加して実施された試験ですが、一部の臓器の病理組織学的な検査しか実施されていないということで、こちらは参考資料として脚注にその

理由を説明させていただいております。これにつきましては参考資料扱いでよろしいという御意見をいただいております。さらに、本文の 5 行目に具体的な検査項目の御追記をいただいたところでございます。

この試験では乳頭壊死と乳頭上皮過形成が各 1 例、こちらも御追記いただきまして、認められたという結果になっております。

32 ページの 14 行目から、イヌの試験です。

所見につきましては、おめくりいただきまして 33 ページになります。

こちらも所見中、死亡を追記いただきましたが、こちらも本文中に記載がございまして、両方記載したほうがよろしいか御意見いただければと思います。

また、要求が必要な事項ということで、骨格筋の変化と末梢神経系の変化の関連性とメカニズム、動物種差についての考察が必要という御意見です。

また、脳及び延髄に空胞化が認められていることについても、メカニズムについて考察が必要という御意見をいただいているところでございます。

34 ページの 2 行目から、ラットの神経毒性試験では、所見など認められていないという結果になっております。

亜急性については以上になります。

○ 林専門参考人

すみません、ちょっと戻ってもいいですか。

先ほどの急性毒性試験のところなのですが、毒性等級法とか何とかいったものを全部削ってしまってこのテーブルを整えてしまうと、今までの通常の急性毒性試験と同じような形になってしまいますよね。だから、どこかに簡便法か何か、もう少し広い意味の言葉で行ったということを一言入れておく必要はないでしょうか。

○ 上路座長

……ということですが。

○ 津田専門委員

必要ないと思います。というのは、匹数と用量の関係だけがわかれば、それと死亡がわかればいいので、5 匹を使ったとか 3 匹を使ったというおおよそのもので、私はこれでいいのではないかと考えています。

○ 堀部課長補佐

農薬のガイドライン上でも、急性毒性試験については固定用量法でも毒性等級法でも、どちらも使えるようにはなっているので、やり方もガイドラインに両方とも記載されているので、特段どちらを使ったかを明確にする必要はないと思います。OECD のガイドラインにも毒性等級法が記載されていますので、今後なされる試験はどちらかという毒性等級法になっていくことも考えれば、簡便法だったということを書いてしまうと、これからそれがプロトタイプになってしまいかえっておかしなことになりかねないので、事務局としては、ここはできれば書かない方向でいかせていただけるとありがたいです。

○ 林専門参考人

了解しました。

○ 上路座長

ということは、この毒性等級法自体がもうある程度認められて……。

○ 堀部課長補佐

もう OECD のガイドラインになってしまったので、簡便法ではなくて、OECD の化学物質の試験方法……。

○ 上路座長

特別な方法ではないという……。

○ 堀部課長補佐

特別な方法ではないです。

○ 上路座長

よろしいですね。

それでは、29 ページのラットの亜急性毒性からです。

先ほど御説明がありましたが、重なりがあったのでということで、29 ページの最後から 30 ページの 2 行目まで削除して、3 行目から「腎臓等」の「等」のところに「肺」という言葉を入れて 1 行目、2 行目の文章を整理するというので、よろしいですね、義澤先生。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

あとは濃度的なことについてそれなりの整理をしてということだと思います。

その次のマウスのところですが、表 26 の「死亡」という書き方、これが本文中に書いてあるのであえてここに入れる必要があるのか。どちらかということですので、表に入れることが余りなかったのですよね。

○ 義澤専門委員

いえ、これまでも死亡を入れているものがありますよ。

○ 堀部課長補佐

イヌの場合ですと、毒性所見の表中に「死亡例、何例」ということも含めて書くケースが多いですね。ラット、マウスの試験の場合には、どちらかということ表中よりも本文のところに「死亡例もあった」といった形で記載しているケースが多いので。いずれにしても重複記載はなるべく避けたいなと思ったので、本文に書くべきか表に書くべきか御意見をいただきたいなと。

よく言われるのは、ラット、マウスの場合ですと、死亡例があったとしても他にたくさん観察動物がいるので、毒性所見の表に死亡例を入れてしまうと、他で見られた所見が死亡例の所見なのか生存動物の、要するにと殺時の所見なのかわからなくなってしまうこと

もあつたりして、区別のために死亡例で、例えば特に剖検がなされていたりする場合には表の中で区別をして、死亡例の所見と分けて書くこともあるのですが、単に死亡した事実だけを書く場合には表ではなくて本文に書いているケースが多いので、そのへんどうしましょうかという御相談です。

○ 義澤専門委員

これまでに多いほうで統一していただければいいと思いますが、一般的に毒性の表には、重篤な所見ですので、死亡も入れるのがオーソドックスなやり方だと思います。

ですが、これまでのならわしでやっていただければと思います。

○ 上路座長

後からイヌが出てきますが、それに関してはちゃんと一覧表に入るとというのが基本みたいですから、それに従いたいと思います。

○ 堀部課長補佐

そうしたら逆に、今、義澤先生がおっしゃったように入れるべきだということなのであれば、むしろ本文を削除して、それを幹事会に「そういうふう考えたが、どうですか」と投げるのもあるので、そこは意見を集約していただいて、表に入れるべきだという御意見が強いのであればそういう手もあるのですが、どうでしょうか。

○ 義澤専門委員

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

私は義澤先生の意見に全く賛成です。極めて重要な毒性ですから、入れておくほうが見やすい。

○ 堀部課長補佐

では、所見の表に入れた形で、本文 30 ページの 18 行目、19 行目は削除して、なぜこう書いたのかと聞かれたら、そういう議論があったので幹事会で考えてくださいということで。わかりました。

○ 上路座長

幹事会に「そういう書き方をしました」という投げ込みをしておくわけですか。

○ 堀部課長補佐

聞かれなければそのままいくかもしれませんが、ちょっと説明の仕方を工夫させていただきます。

○ 赤池副座長

反対というわけではないのですが、本文ですと 30 ページの 18 行目にありますように死亡した例数、それからどのタイミングということが書き込めるのですが、表にするとそういった情報が欠落してしまうのですね。やはり死亡の場合、1 群 9 匹でやってどのぐらい死んだかというのはかなり重要な情報だと思うのですが、それが表に入れることによって削られるというのは、私はちょっとどうかなと思うのですが、どうなのでしょう。

あるいは例数まで表の中に書き込むか。少なくとも「死亡」だけで済ませてしまうとちょっと読みづらくなるように思うのですが。

○ 三森委員

私も赤池先生の意見に賛成です。表にして「死亡」というと、10例中10例死んでしまったのか10例中1例なのか、大きな違いがあると思うのです。文章であれば残るのですが、表に入れるのであれば「死亡（10例中1例）」というような形にできればと思います。

○ 義澤専門委員

イヌの場合は「何例」と書くのですよね。

○ 堀部課長補佐

書いているので、今、私もそれを提案させていただければと思っていて、表中にどこまで書き込むかというのはあって、9週と13週も識別したほうがいいのかどうかは先生方の御意見を伺いたいと思ったのですが、例えば「9週目1例、13週目2例」と書くか、あるいはトータルで、割と遅いほうで3例死んでいるということだけであれば、例えば「(3例)」と書く手もあるし、その辺、書きぶりはともかくとして、表の中に例数なりを追加情報として書き込むというのはあり得ると思います。

というのは、併合試験の場合にも、52週だけで認められた所見を特に残す場合には「(52週)」と書くこともあります。時期を書いているケースもあるし、イヌの場合ですと「死亡例3例」とか例数も書きますし、両方とも今まで書いたことのない記載ではないので、どこまでの情報を表に入れるかということさえ整理していただければ、両方とも書ける情報だと考えます。

○ 上路座長

三森先生、赤池先生、そういう情報が書き込めれば表の中に書いてもいいとい御判断ですか。

○ 赤池副座長

本文と同じ情報が表の中に入れられれば、もちろんそれで結構だと思います。

○ 上路座長

三森先生もそれでよろしいでしょうか。

○ 三森委員

はい。

○ 上路座長

では、ちょっと工夫してみてください。

○ 堀部課長補佐

どんな情報を入れるかだけ先生方の御意見をいただきたいです。

○ 上路座長

母数に対して何例死んだかということと……。

○ 堀部課長補佐

母数は本文の試験条件のところに 9 例と書いてありますので、時期と例数を表現するのか、例数だけ表現するのか、そのあたりはいかがいたしましょうか。

○ 義澤専門委員

私の意見としては、これは 90 日試験ですから、別に何週にという情報は要らない。死んだという事実と例数がわかれば毒性の評価は十分だと思います。週は要らないような気がします。どうですか、津田先生。

○ 津田専門委員

私もいいと思います。ほかと同じように統一していいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

そうすると、「死亡（3 例）」という形でまとめるということではいかがでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

PLT に関して御意見が分かれたようですが、ここは津田先生と義澤先生の御意見をください。

○ 津田専門委員

私の意見は余り積極的ではないのですが、増加しているというのは、かなり上がっている場合は別にして、余り毒性と絡めたものを私は知らないのです。例えば、貧血の後の回復期かなと思うような場合でも、臨床上重要なのは 50% ぐらい上がっているときで、これは 13% ですよ。そして、この試験をしている毒性の専門家がえてこのように判断をしているので、これでもいいかなと。

ただ、義澤先生が「こういうことがあるよ」「こういうことが考えられるよ」とかあれば、それは入れるべき。統計的に有意が出ていますから。

○ 義澤専門委員

統計的な有意が出ていているということで、私たちはこれを挙げたのですが、本当に微々たる変化です。数値的には。だから削っても構わないと思います。

○ 上路座長

では、毒性影響は否定するというので、PLT は外してください。お願いします。

○ 横山評価専門官

先生、申しわけありません、今の PLT なのですが、抄録ですと VIII-33 ページになるのですが、今の 2,500 ですと 113% の上昇で有意差あり、もう一つ上の 10,000 ppm は 117% で、こちらにも有意差は一応ついているのです。これは用量は上はとるのか、上もとらなくてよいのかお願いいたします。

○ 津田専門委員

これも、その書いた本人がとっているの、そちらに従ったということです。

○ 上路座長

そうしますと、10,000 ppm も下のほうの雌の 2,500 も削除していいという判断ですか。

○ 義澤専門委員

いえ、津田先生の御意見は、10,000 ppm の雌雄は残しておきましょう、2,500 はこの試験の試験責任者が否定しているので、毒性影響ととらないでいいのではないですかということだと思うので、それに従うことでいいと思います。

○ 上路座長

ということは、上のほうはとるとのことですか。雄雌両方とも。

○ 堀部課長補佐

先生、抄録上、これはすべての PLT 上昇をスタディディレクターは否定しているように読めるのですが。抄録Ⅷ-34 ページの 4 行目の最後から「2,500 あるいは 10,000 ppm 投与群の雌雄では、PLT が高値を示した。（雄の 2,500 ppm 投与群では有意差なし）」この後に「PLT の高値の原因は不明であるが、」「雌では対照群との差はわずかであり、他の所見がないことから、毒性学的な意義はないものと考えられた」と書いてあるので、雌雄とも全部否定しているように見えるのですが、どうでしょうか。

○ 義澤専門委員

全部否定ということ。

○ 堀部課長補佐

では、所見ととらない。

○ 義澤専門委員

とらない。

○ 上路座長

2,500、10,000……。

○ 堀部課長補佐

ともに、すべてとらない。

○ 上路座長

はい、ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

あと好中球の増加をどうするかということなのですが、津田先生、御意見をいただければと思います。

○ 上路座長

これは腎臓毒性に関係するのですか。

○ 義澤専門委員

いえ、可能性はあるかなと思いました。

○ 堀部課長補佐

数字的には 300%なのですね。

○ 義澤専門委員

あ、すごいですね。

○ 堀部課長補佐

抄録 33 ページを御覧いただくと、330%と 327%。用量依存性はやや弱いのですが、3 倍です。

○ 津田専門委員

とるべきですね。

○ 義澤専門委員

ええ。

○ 上路座長

では、それはとってください。2,500 ですね。

○ 堀部課長補佐

2,500 以上ですね。

○ 上路座長

5 番目に、申請者への要求。これは腎臓毒性が観察されている、メカニズム……。これをどうしましょうか。

○ 義澤専門委員

マウスの腎臓毒性が ADI 設定に関連する変化ならば、やはり申請者に整理していただく必要があるかなと思っているのですが、それはまた後でマウスの腎臓毒性の話はありますので、そこで総合的に判断したらいいと思います。

○ 上路座長

よろしいですか。

次に、32 ページのマウスの 2 番目のほうは直していただきました。これも参考資料として扱うということで、それもいいですね。

その次に、14 行目からイヌの亜急性ですが、この死亡例のところは、表 28 に「死亡」というのが入りますから、そこに先ほどの表と同じように、そこに死亡例を入れるということで直してください。ですから、18 行目から 19 行目は消えるということになりますね。お願いします。

それと、義澤先生から申請者への要求ということで、骨格筋のことかございます。これに関して。

○ 義澤専門委員

説明させていただきます。

骨格筋の変化と末梢神経の変化、それから脳、延髄の変化というのはイヌ特有の毒性所見です。一般に重篤な毒性ですので、その辺をやはり申請者にどう考えるかお聞きしたいと思っています。

順番にいきますと、まず骨格筋のお話なのですが、農薬抄録のⅧ-43 から 54 ページですか、切迫と殺した動物ですが、解剖時に肉眼的に骨格筋の色の変化が出ています。

○ 堀部課長補佐

具体的には、抄録Ⅷ-50 ページになります。

○ 義澤専門委員

骨格筋の部分的蒼白化、それから全体的蒼白化、萎縮、こういう変化が出ているのですが、この骨格筋というのは、どの部位で異常が認められたのかをお聞きしたい。といいますのは、病理組織学的変化で骨格筋に変化が認められているのは喉頭、喉の骨格筋と横隔膜の筋肉だけなのです。プロトコルでは骨格筋の組織学的検査は大腿筋を検査いたします。しかし、本試験では大腿筋には何の異常も認められていません。肉眼的に変化があったのになぜ病理組織学的に変化がないのかが矛盾に感じます。そこら辺を質問したいということです。

それから、これはメカニズムに関連するものです。申請者は、この骨格筋の変化は末梢神経の変化に関連した変化だと考察しています。ただし、末梢神経で病変の見られた部位とそれに関連する骨格筋の変化が全く一致していないのです。矛盾しています。その辺も含めて、骨格筋の変化並びに末梢神経系の変化の関連性及びそのメカニズムですね。可能ならば、動物種差まで考察していただければと考えます。重篤な変化ですので、これは申請者にお聞きしていただきたいと思っております。

あと、脳の視床と延髄の空胞化です。申請者はこれも末梢神経との関連を考察されています。末梢神経の変化が脳にまで影響を及ぼすかどうか、疑問が残りますので、その辺もお聞きしたいところです。

○ 上路座長

ちょっと赤池先生に。

いろいろな形で神経系に対する変化が考察されているようですが、その関係について、一体どう考えたらいいか解説していただければと思います。どんなときにどんなものが出てくるのかということ、あるいは重篤かということも含めて。

○ 赤池副座長

まず、義澤先生が今おっしゃったことは、そのとおりだと思います。末梢神経の変性によって骨格筋が萎縮することは当然あり得ますが、その場合には支配している神経と骨格筋が一致しないとおかしいのですので、それが矛盾している場合には、やはり骨格筋自体への、絶対そうだとは言えませんが、少なくとも骨格筋自体への直接の影響は疑わないといけないので、そこのところは申請者に尋ねることが妥当だと考えます。

また、脳（視床）と延髄ということですが、こちらも変性の内容の詳細を尋ねることは行っていただいたほうが良いと考えます。

全体として起こっている毒性は、やはりかなり重篤なものが起こっています。非常にきれいにという言い方が妥当かどうかわかりませんが、用量依存的に毒性が生じてきているということで、逆に言いますと、30 mg/kg までは毒性は出ていないというデータも信頼できるだろうと考えます。

もう一点は、100 mg/kg をどう考えるかということなのですが、実際、組織学的には変化が出ておりますが、行動上の変化は観察されない、少なくとも目立った変化は観察されていないようですので、全体として中枢・末梢あるいは骨格筋も含めて、極めて重篤な毒性が出てくるのは恐らく 300 mg/kg 以上であると考えていいのではないかと思います。もちろん 100 mg/kg に毒性がないというわけではありません。

義澤先生、大体そのぐらいでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

イヌの 90 日試験では末梢神経とか、実際に私も標本を見て検査しておりましたが、通常は何ら変化が見られません。だから、これはもう明らかにこの剤の毒性だと思います。

それから、横紋筋に変化が出ています。これが出たら呼吸器異常で死んでしまいます。ヒトの場合でも一番恐ろしい骨格筋の変化は、横紋筋融解症という薬の毒性があるのですが、横紋筋に変化が出たら死にますので、もし末梢神経の変化と関連していない変化ならば、やはり骨格筋の変化も重篤な変化だと私は思います。

○ 赤池副座長

私は、これは横紋筋融解症までひどいことは起こっていないと思うのです。もしそれであれば尿のほうに当然変化が出るはずですので。もちろん、さらに上げるとそういう可能性があるとは思いますが。

○ 義澤専門委員

ミオグロビン尿素で、色が赤くなります。特に急性期のときは。

○ 上路座長

今、赤池先生と義澤先生から解説いただきましたが、申請者へ今の末梢神経系と骨格筋との関係について要求する、あと文章は、義澤先生なり赤池先生に見ていただくということではいかがでしょうか。

ただし、ここの 90 日間の亜急性毒性試験で見た毒性所見として、30 のところは毒性所見なしということで、ここはいわゆる無毒性量はとれるということで考えていいですね。

○ 堀部課長補佐

ここは、神経毒性はあるが、閾値のとれる変化だととらえてよいということですか。

○ 上路座長

そういうことですね。

三森先生、よろしいですか。

○ 三森委員

あとは、なぜイヌにしか発現しないのかということです。ラット、マウスではより高い用量でも出てこないわけですが、先ほど平塚先生からお話があった 17 ページのところ、肝 S9 の代謝がサルで最も早く、マウス、ラットという順で、イヌとヒトは非常に遅いということが気になります。イヌではこのような神経毒性が起こってきていますので、この辺のことも考慮して、なぜイヌにこういうことが起こっているのか、今後、毒性評価をし

ていく上で非常に重要なことだと思っております。平塚先生にその辺の御意見を伺った上で、専門調査会として御議論いただけたらと思います。

○ 平塚専門参考人

私も、やはり S9 の結果を見たときに、かなり種差が大きいのだなということと、あと、今、三森先生がおっしゃったことは私は非常に気になる点ではあります。先ほどコメントの中で私、間違えて義澤先生にお答えしてしまったのですが、ラットとマウスで放射能で見た場合には、マウスの場合には糞中と尿中の排泄率ということで見ると、マウスの場合、尿中排泄率がラットに比べて高いのですね。それに対してラットは糞中が高いわけですね。

私も途中でコメントさせていただいたのですが、抄録Ⅷ-69 ページを御覧ください。

実はマウスでは尿中に、抄録Ⅷ-69 ページの右、M-11 グルクロナイドというのがたくさん出てくるのです。そして、M-11 グルクロナイドの排泄量には性差がありまして、雌が大体 15.8 から 22、雄が 0.3 から 0.4 なのです。これを私も先ほどの評価書の中で指摘させていただいたのですが、申請者はこの矢印を M-11 グルクロナイドから M-13 に延ばしていつているのです。つまり、雄の尿中の M-11 グルクロナイドが少ない理由として申請者は、さらに代謝が進んだというのは恐らくこのことを指しているのかなと勝手に解釈させていただいたのですが、そうなりますと、先ほど私がグルタチオンあるいはシステインのところでお質問させていただいた、非酵素的にいくのであれば左、M-13 に行ってもいいのですが、そうでないとちょっと理屈が合わないところが 1 つあります。

もう一つ、雄で腎毒性等々があらわれていて雌でたしかあらわれていないという、先ほどの御説明の中にもありましたが、つまり、M-11 グルクロナイドの尿中代謝物の量を見ると、雄で極めて少ないのです。先ほど言ったように 0.3 とか 0.4。つまり、その前でのこの化合物、母核そのものが壊れているわけですね。つまり、これ以前の代謝反応が場合によると毒性に大きく関係しているのかもしれない。これは推測の域を出ませんが、つまりマウスの性差というのは、開裂というところでもかなり大きく差があるのではないかと考えられますので、やはりこの開裂のメカニズムは毒性発現にとって極めて重要な位置づけになるのかなと思います。

最後につけ加えさせていただきますと、*in vitro* でグルタチオン抱合体が同定されているのですが、例えば、生体内の酵素タンパク質中のシステイン SH 基との結合によって、毒性を発現することも当然想定できないことではないので、そんな観点からも非常に重要ではないかと思っております。

○ 上路座長

そうしますと、イヌにも性差があるしマウスにも代謝の上で性差がある、両方とも性差による代謝の差について要求事項の……。

○ 堀部課長補佐

種差、性差ですよ。イヌとマウスの、動物の種差と性差と両方ということですよ。

○ 上路座長

そうです。すみません。

33 ページのボックスのところは、そういう意味で非常に重篤な毒性ということですので、ここはきちんと要求を出すことにしたいと思います。

5 番目の亜急性、これは特別に問題は出ていません。

……ということで、ここまですべて何かございませんでしょうか。

それでは、ここで 35 分まで休憩とします。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、34 ページの 11 番、慢性毒性からお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、イヌの 1 年間試験になります。

この試験では、70 mg/kg 体重投与群の雌雄で座骨神経ですとか橈骨神経線維に変性が認められております。

相機先生、義澤先生から、すべての動物で精巣が未成熟になっているという所見が気になりますという御意見をいただいております。

34 ページの 22 行目から、ラットの併合試験です。

所見につきましては 1 ページおめぐりいただきまして、35 ページの表 31 になります。

まず、表 31 の非腫瘍性病変についてですが、2,000 ppm 以上投与群の雄のところ、小葉中心性肝細胞肥大を影響ととるべきという御意見です。あわせて、肝臓に影響が出ているということで、比重量のみの変化ですが、肝比重量の増加も御追記いただいております。

腎臓につきましても、御意見としては 36 ページのボックスの中になりますが、雄の 2,000 ppm 投与群以上の重量の増加は、毒性から外すのは危険だと考えますという御意見です。今は 6,000 ppm のところに入っております。こちら、どのように扱えばよろしいか御審議をお願いいたします。

また、腫瘍性病変についてですが、表 32 になります。

この腫瘍性病変につきましては、事務局からも御意見を伺わせていただいたのですが、雄のほうで発生率が高用量で増えておりまして、こちらについては肝細胞線種と肝細胞癌の発現頻度を合算して、ログランク検定で検定をすると用量相関性が認められたということです。群間で比較するという統計検定を使うと有意差がない、また、肝細胞線種と癌の発現頻度を合算しない場合の傾向検定も有意差はないという抄録の記載になっておりまして、抄録のほうでは投与とは関連のないものという考察がありますので、この扱いについて御審議いただければと思います。

津田先生からは、Fisher でやると有意差はないという御意見、あとログランク検定ですね、なぜ、どのように用いたか不明ですという御意見をいただいているところです。

この腫瘍性病変に関して相機先生、義澤先生からは、発がん性を否定するには十分ではないという御意見をいただいているところです。

表 31 に戻りますが、この 2,000 ppm 以上の所見が入りますと、35 ページの 4 行目から本文中の雄の NOAEL が 1 段下がりますして、雄で 200 ppm、8.6 mg/kg 体重/日になります。そうしますと、今まで御審議いただいた試験の中では一番低い NOAEL となるかと思いますので、この御判断ですと、ADI の設定根拠になる可能性のある試験となります。

続きまして、36 ページの 3 行目から、マウスの試験になります。

こちらの試験では、やはり雄の腎臓で乳頭壊死、乳頭上皮過形成が認められております。

御意見といたしましては、37 ページになりますが、本文の御修正をいただいたことと、先ほど 90 日のところで御議論いただいておりますが、考察が必要だという点の御意見をいただいております。

御説明は以上になります。

○ 上路座長

それでは、34 ページからです。

1 番目のところは相機先生、義澤先生からコメントが入っていますが、「気になります」であって、独り言ですね。

○ 義澤専門委員

つぶやきです。一般にイヌの試験をする際に、こういう未成熟なものが出ないようにある程度月齢のたったものを使うのですね。ただ、そこまで注意されていなかったみたいで全部未成熟になっているのですよ。だから、厳密に言うと本剤を長期投与したときの精巣への影響が評価できていませんという話になるのですが、後の生殖試験でも影響が出ていませんので、これは別に、ただのつぶやきで結構でございます。

○ 堀部課長補佐

教えてください。ガイドライン上も、非齧歯類の長期の試験には 4 か月～6 か月齢の動物を持ち行くと規定されていて、今回のも 20～24 週齢の動物を使っているのですね。なので……。

○ 義澤専門委員

ガイドライン上は合致するのですよね。

○ 堀部課長補佐

ガイドラインと合致しているので、通例これだと見られないと言われると、ほかのものもずっと同じことが起こるから、今、お話を聞きながらどきとしたのですが、ここはどう考えればいいのでしょうか。

○ 義澤専門委員

未成熟の試験をどこから取り上げるか、ラボにもよると思うのですが、ちょっと厳しいのかもしれない。

ただ、全例未成熟。その程度にもよるのですが、この場合、やはり気にすべきです。

○ 堀部課長補佐

今回の試験そのものがプロトコル上おかしかったというよりは、むしろこういう所見が取り上げられたのであれば何らかの確認があってもよかったのではないかということですかね。

○ 義澤専門委員

そうですね。でも、ちょっと早いですね。使う月齢が。

○ 堀部課長補佐

一応 4~6 か月で……。

○ 上路座長

ガイドライン的にはおかしくないのですよね。

○ 堀部課長補佐

ガイドライン的には 4~6 か月になっていて、20~24 週だから、はまっている中で使っているのですよね。

○ 義澤専門委員

試験としては、全然問題ないですよ。

○ 上路座長

たまたま結果としてそういうふうになったということで、いいですね。

○ 堀部課長補佐

OECD も 4~6 か月で、「not later than 9 month of age」と書いてあるので、あなたがこの試験が変なわけではないですね。くどいようですが。

○ 義澤専門委員

違います。

○ 上路座長

次のラットの試験に移ります。

一番初めに、表 31 に関係するのですが、小葉中心性肝細胞肥大の 2,000ppm、これを毒性所見とするかどうか、これが ADI に関係しそうだということなのですが、これはいかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

ちょっと説明させていただきますでしょうか。

VIII-94 ページを御覧ください。

ここに小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度とその程度がまとめられた表がございます。この表を見ますと、雄だけなのですが、雄のコントロールで軽微な例が 1 例、2,000 ppm で軽微な例が 4 例、軽度が 1 例、6,000 ppm で軽微が 3 例、軽度が 1 例、20,000 ppm で

軽微が 9 例、軽度が 4 例、トータル 13 例で、ここで有意差が認められているということでございます。

これまでの部会でもこういう話はあったと思うのですが、小葉中心性肝細胞肥大を毒性と考えるならば、2,000 ppm から発現頻度が上がっている可能性があります。有意差は見られていませんが。

ただ、この試験ではコントロールでも見られていますので、総合的に考えて有意差が認められた投与量から毒性と判断すべきかもしれません。これはここで討議していただく必要があると思います。

○ 上路座長

ちなみに、先生はどう思われますか。とる必要があると思いますか。

○ 義澤専門委員

これまでだったら、指摘はしていました。これは新規評価ですので、ここは有意差がついたとはつきり皆さんが納得できるところから、だから 20,000 ppm を毒性影響と判断したほうが良いような気がします。

津田先生、御意見を。

○ 津田専門委員

コントロールに見られる例であって、6,000 ppm までは有意差が見られないのですから、見られたところからとれば良いのではないですか。それだけです。

○ 義澤専門委員

ということで、20,000 ppm から小葉中心性肝細胞肥大は影響という判断ということで。

○ 上路座長

そうしますと、2,000 ppm のところは削除するということですね。

○ 義澤専門委員

20,000 ppm から。

○ 堀部課長補佐

20,000 ppm だけが毒性ですね。

もう一つ、2,000 ppm のところに肝比重量の増加を、これはセットでということととっていただいているようなのですが、ここも……。

○ 義澤専門委員

組織学的な変化があったので比重量の影響をとりましたが、この場合は 20,000 ppm の比重量のところになるのですかね。20,000 ppm ですね。コントロールに対して 120% の増加。これは組織学的に影響が認められているので、比重量であろうとも影響という判断でいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、肝比重量も小葉中心性肝細胞肥大も 20,000 ppm からということよろしいですね。

○ 義澤専門委員

そういうことです。

○ 上路座長

そうすると、無毒性量が……。

○ 義澤専門委員

いえ、まだあるのです。次に、腎臓のお話をさせていただきます。

腎臓の重量増加をどうするかというお話なのです。Ⅷ-92 ページを見てください。

雄の 2,000 ppm 以上で腎臓の実重量の増加と比重量の増加が認められております。有意な変化が認められております。ただし、病理組織学的には何の変化も認められていないというのが結果です。腎臓の毒性パラメータ、血液生化学的に BUN がよく言われるのですが、BUN の増加が 6,000 ppm 以上で認められている。これらを総合的に考えて、腎臓の重量の増加をどうするかという判断が必要だろうと思います。

これまでの部会の他の剤では、両方見られたら毒性という判断をしていることが多いと思います。だからこれは今回どうするか、津田先生をはじめ、他の先生方の御意見を伺いたいと思うのです。

○ 津田専門委員

こういう場合に、この報告書に書いてありますように、例えば用量相関性があるか、それから投与期間の相関性があるか、それから数値が意味を持つものなのか、病理組織学的なものを別にしてですよ、そのくらいのを考えるのですが、今、これを見ていると、52 週までは両方が出ているような、差はないのですよね。そして、いかにも 2,000 から 20,000 ppm まで、20,000 ppm は別の作用がありますが、この数字だけを見ていると、確かに余り上がっていない。

そうすると、バックグラウンドデータと比べてどうなのだろうか。もしバックグラウンドデータと比べて有意な大きさがなければ、このことは用量依存性がないので、多分義澤先生もそういう意見ではないかと思うが、この 2,000 ppm、20,000 ppm で見られた用量は切ってもいいのかもしれない、このように思っています。

○ 義澤専門委員

これ、ヒストリカルコントロール値はすぐわかりますか。多分この程度の変化はヒストリカルコントロールデータ範囲内におさまるような気がします。

○ 堀部課長補佐

今、レポートを確認させていただきますので、少しお時間ください。その他のところを御審議いただければと思います。

○ 義澤専門委員

では、腎臓のところは後でということで、次に肝細胞の腫瘍発生をどう考えるかということでございます。

通常の Fischer、今回、肝細胞のアデノーマとカルチノーマで、両方足してログランク

検定で有意差が認められたということでございます。この程度で影響と考えるかどうか 1 つ疑問に思います。なぜかといいますと、肝細胞の癌は雌の 1 例、コントロールの 1 例で出ているのですね。雄は 20,000 ppm で 1 例出ているということで、対照群にも出るような変化ということでこれを省いたとしますと、次に肝細胞の腺腫はどうか。20,000 ppm で 3 例になりますね。恐らくこの 50 分の 3 例というのはヒストリカルコントロールデータの上限ちょっと超えたぐらいだと思います。本当に発現頻度が低い。そういう実情でございます。

それと、この剤自体はどの試験を見ても肝臓への障害性はありませんし、肝細胞の増殖活性を上げているような組織学的変化はございません。特に変異細胞巢の増加等もございません。そういうことを考えれば、総合的には肝臓の腫瘍発生が本当にこの剤の投与によるものかどうか、疑問を持つところがございます。

だからはっきり言ひまして、私の個人的な意見は、これは剤の影響ではないと思っています。ただ、統計的にここだけが引っかかるのです。

○ 津田専門委員

そこなのですが、ログランクというのは生存している量から、その時間から非常に短時間で死ぬ確率を計算するものなので、ここでどうやったのか理解ができない。普通の Fisher のイグザクトテストを使うかですが、私はトゥー・バイ・ファイブをやってみたのですが、各用量間に差がないのです。しかもコントロールにもあるものです。そうすると義澤先生の意見と同じになるのですが、聞いてみてもいいのではないかと。なぜこのようなものを使ったか。

○ 義澤専門委員

統計手法ですか。聞いても多分、答えが出てこないような感じがしますね。

○ 津田専門委員

通常の Fisher ではいけないのか。これでも差が出ませんので。

○ 上路座長

それは手法的なことで、でも、検定というのは申請者にきちんとやってほしいというお願いをしていますので、なぜという、そこは、これからのこともあるので聞いておいたほうがいいのではないですか。どうでしょう。

○ 津田専門委員

私は、なぜこれをしたのか、Fisher の統計手法ではいけないのか聞いてみたらどうかと思います。

○ 堀部課長補佐

一般的な正確性検定ではなくて、わざわざこの統計手法を用いた理由と、その結果の解釈ですよ。

○ 義澤専門委員

これ、両方やっていますよね。Fisher もやっていますよね。さっき報告書を見ていた

のですが、たしかどこかに書いてあったような気がする。

○ 堀部課長補佐

腫瘍性病変については、Fisher のエグザクト検定をやっていると記載がありますね。抄録の表中に。

○ 義澤専門委員

両方やっている。ログランク検定なんかやるから。こういう言い方をしたらだめなのですが。

○ 津田専門委員

ですから、その理由を聞いたらいいのではないですか。

○ 義澤専門委員

わかるかな。

○ 三森委員

津田先生のおっしゃるとおり、聞いてみたらどうでしょうか。死亡率は最高用量とほとんど変わらないのです。ですから、Peto の検定に持つていく必要性もないし、こういう場合は Fisher の直接確率検査法で統計処理をして、有意差がつかなかったらそれでお終いです。

○ 上路座長

そうですね。なまじ中途半端に……。

○ 津田専門委員

ですから、聞いてみましよう。

○ 三森委員

これから発がん性があると見なすことは考えにくいですね。

○ 義澤専門委員

……ということで、肝臓の発がん性はなしということですね。

腎臓の背景データのほうは、今、調べているのですね。

○ 上路座長

私、よくわからないのですが、こういう試験のときは「発がん性はなかった」とどこかに書くのですか。

○ 義澤専門委員

書きます。

○ 上路座長

そうすると、35 ページの 2 行目の「発生頻度は表 32 に示されている」というところの下にでも書かなければいけないのですね。

○ 義澤専門委員

検体投与により増加したと判断しませんので、最後に「発がん性は認められなかった」という一文を入れるべきです。それで、上の毒性所見はいいのですが、腫瘍性病変の表と

文章は削除すればいいと思います。

○ 上路座長

そうですね。これはちょっと整理してもらわないと。横山さん、いいですか。

○ 横山評価専門官

腫瘍性病変の表を削除して、もちろん本文の「表 32」というのも削除して、「発がん性は認められなかった」という結論にするということでもよろしいでしょうか。

○ 上路座長

それと、3行目以降の小葉中心性肝細胞肥大等、これも外すということですね。

○ 堀部課長補佐

そうすると表 32 がなくなるので、2行目と3行目の間には「検体投与により増加した腫瘍性病変はなかった」という事実も書かなければいけなくなります。

○ 上路座長

そういうことです。

○ 堀部課長補佐

それから、先ほどの腎臓ですが、今の段階では、報告書の中では背景データの具体的な数字は確認できておりません。ただ、報告書の記載として「背景データを上回るものもいた」とは書いてあります。「34分の9」とか「20,000 ppmのところでは34匹のうちの9匹は超えており」とか、そのような記載があるので、背景データの範囲内にすべてがおさまったわけではないようです。

○ 義澤専門委員

20,000 ppm だけですね。6,000 ppm と 2,000 ppm の記載はありますか。

○ 堀部課長補佐

すごく記載が曖昧で、背景データの具体的な数字が記載してあるわけではなくて、ちょっと読み取りづらい報告書なので……。今、データをそこにお持ちしますので、読んでいただいて。

記載が曖昧過ぎて、90%の信頼区間で何%から何%といった記載になっていて、何か釈然としないのですね。「背景データの値がこうです」という記載がないものですから。

○ 上路座長

今、見ていただきながらですが、表 31 はかなり整理していただかなくてはいけないということ、そして、それに伴って上のほうの文章も書きかえる。それと、検定の仕方について説明してもらおう。腎臓のところももう少しコメントをもらうかもしれないということになりますね。

○ 義澤専門委員

この書きっぷりを見た感じだと、20,000 ppm だけだと思うのですが、背景データも含めて申請者に聞いたらどうかと。津田先生、いかがでしょう。そのほうがすっきりすると思います。

○ 津田専門委員

ええ。

○ 堀部課長補佐

2,000 ppm 以上の腎重量の変化について、背景データとの関連も含めて見解を述べよということですね。毒性ととるかどうか。

○ 上路座長

そうすると、無毒性量自体は 2,000……、これはこれでいいのですか。

○ 堀部課長補佐

回答待ちになると思います。

○ 義澤専門委員

回答待ちになりますが……。

○ 堀部課長補佐

「が」……。

○ 義澤専門委員

いえ、回答待ちになります。

○ 上路座長

でも、下がることはないですね。

○ 義澤専門委員

ないです。

○ 堀部課長補佐

今、2,000 ppm のところの肝比重量と小葉中心性肝細胞肥大を全部 20,000 ppm に移していただいたので、腎臓の重量変化が 2,000 ppm から毒性だとなると、これが雄のエンドポイントになりますし、そうでなければ 6,000 ppm に上がる可能性がある。6,000 ppm は BUN とかトータルコレステロールがあるので、無毒性量が 6,000 ppm になることはないですが、無毒性量が 2,000 ppm になるか 200 ppm になるかは回答次第ということになります。

○ 津田専門委員

「このデータから見て 2,000 ppm、6,000 ppm には差がなくて 20,000 ppm にはあるように見えるが、背景データとの関連について確認しろ」と言うのはどうでしょうか。

○ 義澤専門委員

そういう問いかけをお願いします。

○ 上路座長

そうしたら、すごく答えやすいのではないですか。

そうしたら、ここのボックスの中は全部終わったということによろしいですね。

次に、36 ページのマウスに関して、これはマイナーな修文をした。

それと、先ほど来マウスの毒性試験、腎毒性の推定メカニズム、これはどうしましょう。

亜急性のところにも出てきましたし代謝試験のところでも出てきましたから、それを一括して、まとめて要求するといったことでよろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

今までの審議から言えば、マウスの腎毒性が ADI を設定する根拠になりますので、そこはきちんと申請者にお聞きしたほうがいいと私は思います。

○ 堀部課長補佐

聞き方としては、マウスでだけ出てくるのはなぜか。「メカニズムを考察」という言葉が先生の要求事項の中に出てくるのですが、メカニズムまで、どうでしょう。どこまで聞けばいいですか。

○ 義澤専門委員

今あるデータから考えたら、私だったら尿中排泄の話で検討すると思います。これは想像の域を出ませんが、私だったらそういう回答をするでしょうね。

○ 堀部課長補佐

「メカニズム」という言葉を使ってしまうと、一般的な肝発がんのメカニズムといったようにかなり突っ込んだ細かい議論のようにとれてしまうので、例えば「総合的に」とかいう言葉で置き換えてもいいものか、「メカニズム」とははっきり要求したほうがいいのか、その辺、表現ぶりとしてどうしたらいいかと思ったのですが。

動物実験が追加されているわけではないので「メカニズム」と呼べるほどの明確な答えが期待できないのかなと思ったので、どう問いかけをしたらよいかと思ひまして。

「マウスでのみ腎毒性が発現する理由について、代謝等も含め総合的に考察」とか……。

○ 義澤専門委員

それでいきましょう。

○ 上路座長

ここまではよろしいでしょうか。

それでは、37 ページの生殖発生についてお願いします。

○ 横山評価専門官

37 ページの 3 行目から、まず 2 世代の繁殖試験になります。

この試験では、親動物に検体投与に関連した毒性所見は認められておりませんで、児動物で体重増加抑制が認められております。無毒性量は親動物で最高用量の 15,000 ppm、児動物で 1,000 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果となっております。

37 ページの 19 行目から、ラットの発生毒性試験で、最高用量 1,000 mg/kg 体重/日まで試験が実施されまして、検体投与に関連した毒性所見は認められておりません。催奇形性も認められないという結果となっております。

ウサギの試験ですが、こちらも 1,000 mg/kg 体重/日まで試験が実施されておりまして、毒性所見は認められておりません。催奇形性も認められなかったという結果になっており

ます。

以上になります。

○ 上路座長

堀本先生、コメントください。

○ 堀本専門委員

特にないです。

ただ、ラットの、この場合の代謝の動物種という意味では、本当にラットが適切な動物種なのかなど。余りにデータがきれい過ぎるので、ヒトへの外挿をするための動物種として本当にいいのかなというのが、ちょっと引っ掛かかってはいましたが、でも、特に他にはないでしょうから。

○ 堀部課長補佐

これはちょっと教えていただきたいのですが、先ほど長期の試験のところでは義澤先生から精巣が未成熟という話があったのですが、この辺、生殖発生の観点からはどう考えたらよいですか。今の動物種との絡みもあったので、ちょっと伺おうかなと思ってしまったのですが。

○ 堀本専門委員

その辺も絡んで、本当にこのラットのデータが余りきれいで、代謝の上がりかたがかなり速いと書いてあったので、ラット、マウスの場合ね。イヌとヒトがどうという意味では、イヌのほうが本当はヒトの毒性を反映している可能性があるのかなとちょっと思っただけなのですがね。ただ、今の段階でいけば特に、ガイドラインでいけばラット、ウサギで十分やられているので、これ以上コメントのつけようがないのかなとは考えています。

○ 上路座長

ありがとうございます。他に、よろしいでしょうか。

それでは、38 ページの遺伝毒性をお願いします。

○ 横山評価専門官

38 ページの 7 行目からになります。結果につきまして、原体については表 35 のとおりです。すべて陰性の結果となります。また、代謝物 M-1、M-9、M-13、それぞれの由来については評価書 38 ページの 17 行目から記載させていただいておりますが、これと原体混在物について試験が実施されております。

結果は 39 ページの表 36 のとおりとなりまして、やはりすべて陰性の結果となっております。

以上となります。

○ 上路座長

若栗先生、コメントをいただきたいと思います。

○ 若栗専門委員

今、事務局から御紹介いただきましたように、すべての試験で陰性となっております、

原体においては遺伝毒性はないものと考えられます。

○ 上路座長

林先生、御意見ございますか。

○ 林専門参考人

コメントのしようがありません。遺伝毒性はないと考えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、39 ページでその他の試験が 1 本やられていますので、それについてお願いします。

○ 横山評価専門官

39 ページの 5 行目からになります。神経変性の再現性と回復性を確認する試験が実施されました。

本文につきましては、先生方にわかりやすくなるように御修正いただいております。

姿勢異常など、症状に関しましては、回復期においても断続的または散発的に認められたという結果、また、病理組織学的検査の結果の喉頭神経ですとか末梢神経の神経線維変性につきましては、回復期終了時の検査ではその程度、頻度は軽減したという結果、また、骨格筋の検査では、萎縮などにつきまして回復期終了時には変化は認められなかったという結果となっております。

41 ページに御意見をいただいておりますが、イヌについては先ほどの試験で御議論いただいております。

以上になります。

○ 上路座長

やはり申請者も神経変性を気にした結果、こういう試験をやったのかなと思います。

随分文章が修正されていますが、いい方向で修正されていると判断していいと思います。

41 ページの相機先生、義澤先生のところから、末梢神経毒性のメカニズムの考察を申請者に要求しますというところですが、これは先ほど出ていますので、それでいいですね。

○ 義澤専門委員

先ほどのことと同じです。

○ 上路座長

それと抄録の、これも直しておきなさいよということによろしいですね。

○ 義澤専門委員

3 番目、15 ページの *adenoma* について追記することというのは、削除してください。肝臓は関係ないので。それ以外は漢字の間違い、用語の統一、そんなものです。

○ 堀部課長補佐

この相機先生、義澤先生からいただいたコメントですが、実は農薬抄録本体ではなくて、安全性に関する考察のところなのですね。要するに、申請者が言い分をまとめてくるとこ

ろなので、申請者にお伝えはしますが、抄録本体ではないので、修正要求という形ではなかなか厳しいかなと思います。

ただ、先ほど平塚先生からも COH、CHO の誤解を生むのもという御指摘もあったところなので、その辺は申請者には伝えまして、こういう意見が出ていますよということはお伝えしたいと思います。ありがとうございます。

○ 上路座長

本文を全部見直してきましたが、何かお気づきの点ございますでしょうか。あるいはもっと申請者に要求すべき事項等、お気づきでしょうか。

一通り来ましたが、さて、食品健康影響評価に移っていいものか、ADI を設定してもいいものか、非常に迷っております。いかがでしょう、皆さんの御意見をください。

○ 津田専門委員

申請者からの回答を待って決めたいと思います。

○ 上路座長

赤池先生は。

○ 赤池副座長

やはりメカニズムを含めて伺って見ないと結論が出ない部分がありますので、回答を待ってから ADI を決めることが妥当と考えます。

○ 上路座長

林先生はいかがでしょう。

○ 林専門参考人

先ほどのコメントの中に ADI に影響するものがあつたので、それはもう待たざるを得ないのではないかと思います。

○ 上路座長

他の先生方、平塚先生も何となく、代謝だけでなく全体として総合的にという感じの要求事項になるかもしれませんが、それは見直してください。事務局のほうで作成してくださいと思います。それでよろしいですか。

○ 平塚専門参考人

結構でございます。

○ 上路座長

他の先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、ここでストップということになります。

事務局で何かお気づきの点はありますか。

○ 堀部課長補佐

特にありません。

○ 上路座長

それではここでストップということで、申しわけございません、今までの意見をまとめていただいて、それを申請者に出していただくことになります。

それでは、今後について事務局からお願いいたします。

○ 横山評価専門官

今、上路先生からもおっしゃっていただきましたが、今日御審議いただいて御修正いただいた評価書の内容については、修正させていただいたものをメールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

また、いただきました要求事項の内容につきましても、事務局で文案を作成しますので、そちらの内容についても御確認をお願いいたします。

○ 上路座長

その他、特によろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

前回の部会から少し間があいてしまって、9月の幹事会での審議結果について御報告できないままになってしまったので、資料4を御用意させていただきました。

1つは、催奇形性の記載方法についてです。

本部会からも問題として提起された事案でございますが、例えば、特に母動物に影響の見られる用量で胎児が死んでしまったような場合は奇形の観察も何もないので、「母動物に影響があつて、だけど催奇形性は認められなかった」と書くのが妥当かどうか。その記載をどうするかという点について、催奇形性の生むを食品健康影響評価にどう書くのかという点が審議されました。

「1つ強調しておかなければいけないこととして」という前置きがあつたのですが、催奇形性の有無はリスク評価以上にリスク管理の側では非常に重要な観点なので、書ける限りにおいては「催奇形性がなかった」あるいは「催奇形性があつた」という事実はきちんと書かなければいけないよねというのは、1つ共通認識として持たなければいけない。ただ、例えば母動物に影響があつて高用量で奇形だとか胎児死亡が認められているが、より低用量で認められていない時、そのような場合「催奇形性なし」と書くのではなくて、むしろ食品健康影響評価には、母動物に何らか、例えば体重減少ですとか瘦削ですとか、そのような毒性が認められる用量で奇形あるいは胎児死亡といったことが認められたとのみ書くと、そういう事象が起こっている場合に催奇形性なしと書くのはやめましょうということで、まとめていただいたところでございます。

神経毒性のほうでも同じような記載ぶりで、下のほうの用量で神経症状がなかったときに、下のほうでは「神経毒性はなかった」などと書くことはなくて、「この用量以上で神経毒性はありました」と書くのと同じことなので、この用量以上で母動物に影響があつた

ときには、こういうことが認められましたという事実はきちんと書きましょうというふう
にまとめていただきました。

またそのような事案が生じたときに、事務局のほうでも注意して記載するようにいたし
ますので、評価書を御覧いただく際にもその都度御指摘をいただければありがたいと思っ
ております。

それから 2 ページですが、ある部会で、これは本部会ではなかったのですが、別の部
会でテストガイドラインを導入される前、ですので 1970 年代の前半にラットの 90 日
の試験が 2 本行われていたのですが、そのラット 90 日、ほぼ同時期に同じストレインを使
ったラットの試験だったにもかかわらず、片方では血液の所見ばかりが出て片方では臓器
所見ばかりが出て、全然統一性がとれていなかった。そのような場合に、この 90 日の試
験をどうやって評価するのだ、同じストレインで同じ時期にやっているのに再現性がない
のではないかといったことがあって、試験の信頼性をどう見ていくのか幹事会で検討して
もらったらどうだということがありました。

原則なのですが、農薬専門調査会では提出された試験成績の範囲でエキスパートジャッ
ジをお願いしているところをごさいますて、提出された試験が古いから見ないということ
ではなくて、古くても御覧いただいて、評価がそれぞれの試験で見られるのかということ
と、もう一つは、1 つの試験だけで判断ができない場合でも、例えば 90 日がばらばらで
あったとしても 1 年の試験、長期の試験と一緒にしてみたら、実は長期の試験は臓器毒
性ばかりが出ていたということであれば、臓器が出た 90 日の試験のほうの所見が再現性
があるのではないかとということ、所見として見ていくという形で総合的にエキスパート
ジャッジをしていただくものと、それから、それでもよくわからないものに関して追加資
料要求なり考察を要求するといったことで区分して、検討を進めていただいていたところ
ですが、本当にどういうふうに見ていかななくてはいけないのかということに関して検討が
なされました。

このような場合には、当然部会では試験結果を ADI に使うかどうか 1 つ大きなポイ
ントになりますし、それから、一貫性が認められるかということも勘案してはどうかとい
う意見が出されたところです。

幹事会での審議結果でございますが、同じ試験、90 日なら 90 日だけを比較してどちら
が正しいといったことは、土台無理だろう。だからといって、では再現性を求めるため
にもう一回、もう二回と動物試験をやることも無理だろう。であれば、やはり長期の試験と
か短期の試験とか急毒の結果とか、いろいろな試験の結果を総合的に考察して、「この剤
の毒性はこういうところにあるのだよね」と総合的に判断していくことが必要だろうと。

ただし、その試験がどうしても ADI の設定根拠になるような場合で、例えば出てきた
所見の信憑性をどうしても確認しなければいけない場合には、少し短い期間の確認試験を
要求することもあり得るが、そういうことはやはり稀なことであるし、長期の試験の結果
を原則としては重視していくのではないのでしょうかという御意見でした。

こういうケースは基本そんなにたくさんあるものではないので、やはり先生方が抄録なり試験成績をごらんいただいて、ケース・バイ・ケースで判断していかざるを得ないだろうと。ですのでいずれにしても、結論はすごく漠然としているのですが、ケース・バイ・ケースに御判断くださいという答えになりました。

ただ、この審議の中で 1 つ御意見として出たのは、動物実験なのだからすべての試験成績が揃うほうが逆におかしいと。むしろ出てくる所見にある程度ばらつきがあるほうが、別な試験であればですね、同じ試験の中で再現性がないのではなくて、別な試験で違う所見が出る、それはある意味、動物実験ですからあり得ることなので、それはむしろ動物実験が正しく行われた証拠の 1 つではないのかというコメントもありました。

いずれにしても、これはケース・バイ・ケースで判断しましょうねということにしかなくなっておりませんので、部会の先生方のケース・バイ・ケースでのエキスパートジャッジを平によろしく願いますということでございます。

それから、先ほど冒頭で、代謝試験のところのラベル体についての記載の話がございましたが、昨日の幹事会でまとまりまして、来月の本部会のときに御報告できればと思っておりますので、よろしく願いいたします。

事務局からの説明は、以上でございます。

○ 上路座長

今の説明に対して、堀本先生、よろしいですか。いつも催奇形性どうなのとか書き方どうなのということで悩んでいらっしゃいますが。

○ 堀本専門委員

要するに悩むのは、明らかな奇形はいいのですが、いわゆる変異というものです、骨化遅延を除く変異といったものが増えたときに、それは奇形ではないから催奇形性はないでしょうという申請者側のコメントが出てくるのです。その場合は、ではこういう書きぶりをするかどうか非常に難しいところかなと。動物種によっても出てきたものが、あるものは変異だろうし、あるものは減多に出てこないで奇形だろうということになるので、その辺はかなりエキスパートジャッジが入ってくるのかなという気はしますね。

○ 上路座長

ケース・バイ・ケースで。

○ 堀本専門委員

こういう書きぶりにするか、奇形ではないから問題ないという形にするかというところだと思います。

○ 堀部課長補佐

この話の背景は、幹事会の発生の先生もおっしゃるのですが、催奇形性の有無を判断すべきなのか、発生毒性、いわゆる胎児に対する毒性全体を判断すべきなのかという視点によっても違ってくるのではないだろうかという話があります。ですから、奇形を起こすか否かという判断だけであれば、先ほど堀本先生がおっしゃったような変異であれば奇形で

はないので、催奇形性はないという判断ができるかもしれないが、ただ、変異を起こすということは、胎児には何らかの影響があったのでしょいうとも言えるので、胎児への影響だととらえるともう少しシビアにとらえなければならないので、そこはやや悩ましいよねということは幹事会の先生もおっしゃっていたところです。補足です。

○ 堀本専門委員

昔は催奇形性試験という形で、本当に奇形だけにフォーカスした形の評価だったのですが、最近は発生毒性試験という形になってきて、もう少し広い意味での毒性というとらえ方をした評価試験に変わってきているので、その辺だと思います。

○ 上路座長

一応幹事会から回答が出ましたので、これからもよろしく願いいたします。

他に連絡事項はございますか。

○ 堀部課長補佐

本部会でございますが、来月まだもう一度開催させていただきます。日程は、12月21日金曜日でございます。年の瀬の金曜日ということでいろいろと御予定もある中かとは思いますが、どうぞよろしく願いいたします。

幹事会は、12月12日です。部会は21日でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○ 上路座長

他になければ、これで終わりにしたいと思います。

どうもありがとうございました。