

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第23回会合議事録

1. 日時 平成25年4月24日（水） 13：00～17：00
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - (1) 農薬（アセトクロール、シアントラニリプロール）の食品健康影響評価について
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
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、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)  
佐藤委員、三森委員、山添委員
  - (事務局)  
磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、河野技術参与、磯技術参与、南係長、齋藤係長、木村係長、大田係員
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 アセトクロール農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料3 シアントラニリプロール農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
  - 参考資料1 平成25年度食品安全委員会運営計画
  - 机上配付資料1 イヌ1年間慢性毒性試験におけるALPの変化
  - 机上配付資料2 シアントラニリプロール追加コメント
6. 議事内容
  - 堀部課長補佐  
定刻より少し早いのですが、先生方、皆さんおそろいでございますので、ただ今

から第 23 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の先生 8 名に御出席いただいております。また、専門参考人として小澤先生に御出席いただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が御出席でございます。

最初に事務局から人事異動について御報告申し上げます。

4 月 1 日付の人事異動でございますが、長くお世話になりました工藤係長が FAMIC のほうに戻りまして、後ろに座っておりますが後任として齋藤係長が着任しております。

○ 齋藤係長

齋藤と申します。よろしくお願いたします。

○ 堀部課長補佐

それから、事務局の中で農薬班に人を増やしてくれるというとてもありがたい動きがありまして、新たにもう一人、木村係長が来ておりますので御紹介します。

○ 木村係長

木村と申します。よろしくお願いたします。

○ 堀部課長補佐

あとは変わりませんので、引き続きよろしくお願いたします。

それでは、以後の進行を吉田先生、よろしくお願いたします。

○ 吉田座長

それでは議事を進めたいと思います。

本日の議題は、前回からの続きですけれども、農薬アセトクロールと、あと、もしアセトクロールが終わればシアントラニリプロール、これは新規剤、久しぶりですが進めたいと思います。

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

事務局より資料確認をお願いたします。

○ 堀部課長補佐

資料確認をお願いたします。お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、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の一覧、資料 2 は、先ほど座長からもございましたが、農薬アセトクロールの評価書案、資料 3 は同じく農薬シアントラニリプロールの評価書案、資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー。

参考資料の 1 でございますが、平成 25 年度の食品安全委員会運営計画でございます。年度が変わりましたので、新しい運営計画を御参考につけさせていただいております。特に御説明を差し上げるということはいたしませんけれども、後ほどお読みいただきまして、何かございましたら何なりと事務局までお尋ねいただければと思います。

それから、机上配付資料が 2 種類ございます。机上配付資料 1 でございますが、松本

先生におまとめいただきましたシアントラニリプロールに関連するビーグル犬の ALP のデータでございます。机上配付資料 2 は、泉先生、細川先生、小澤先生から、昨夜から今日にかけてコメントをいただきまして、申しわけございません、評価書を刷り上げてしまった後でちょうどいしたので、いただいたコメントを別刷りの形でまとめさせていただきます。

本日の配付資料、以上でございます。不足等ございましたら何なりとお申しつけください。

○ 吉田座長

ありがとうございます。特に不足はございませんか。

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への調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の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いただきました確認書を事務局で確認いたしました。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。

以上でございます。

○ 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、農薬アセトクロールの食品健康影響評価についての続きを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

本剤につきましては、初回の審議が 2008 年 3 月にしていただきまして、先月の 3 月のこの評価第二部会で御審議いただいて、今日はその続きの御審議をお願いするものです。前回の御審議では、14 のその他の試験の途中まで御審議をいただいたところでございます。今日はその続きからお願いしたいのですけれども、まず続きの御審議をいただく前に、前回御審議いただいた後、少し事務局のほうで記載の修正をさせていただいた部分、あと遺伝毒性についてですけれども、根岸先生から御意見をいただいて追記などさせていただいた部分がございます。そちらの御確認を先にお願ひさせていただいてもよろしいでしょうか。

まず、記載の修正をさせていただいた部分で、32 ページをお願いできればと思うのですけれども、ラットの 2 世代繁殖試験になります。32 ページの表 33 の児動物なのですけれども、網かけをさせていただいているところです。記載が「生産児（死産児を含む）」というものと、「産児（死産児を含む）」というもの、あと「生存児減少」という

「生存児」、こちらの言葉が混ざってしまいまして、産児の意味が死産児を含むというものですので、「生産児」という言葉を削除させていただいて、産児と生存児の減少ということで、もう一度修正をさせていただきました。このような修正でよろしいか、御確認いただければと思います。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがですか。

○ 桑形専門委員

先ほど事務局と確認して、そのとおりでよろしいと思います。

○ 吉田座長

それでは、この部分につきましては事務局の御提案どおり修正したいと思います。

続きをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

続きまして遺伝毒性についてです。37 ページをお願いしたいのですが、こちらの37 ページの記載は、環境由来の分解物についての試験結果についての記載部分でございます。この中で、具体的には評価書案の39 ページを御覧いただければと思うのですが、水由来の分解物である NCA につきまして、EFSA の評価書にマウスのリンパ腫細胞の試験があるということを根岸先生に前回の御審議のときに御確認いただきまして、この試験について追記のコメントをいただきました。前回の部会後に、マウスリンパ腫細胞の試験の陽性という内容を御追記いただいたのと、あと、本文中の記載をそれに合わせて修正いただいたところです。

さらに EFSA の評価書のほうを確認させていただきまして、39 ページの NCA のところなのですが、網かけの部分で *in vitro* の試験で染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いたものと、*in vitro* の試験でマウスの小核試験、いずれも陰性の試験だったのですが、EFSA の評価書に記載があることが確認できまして、御審議の前に記載しておくべきところ、大変申しわけないのですが追記させていただいた次第です。

それと、ほかの試験につきましても、もう少し細かい情報が得られたものについては補足で情報を追記させていただいたところですが、これら NCA について、ほかにも陰性の試験があったということも踏まえまして、結論についても一度御確認をお願いできればと思います。

結論につきましては、37 ページの本文中に、もともと根岸先生から前回の部会后、波線部分、16 行目以降のところを御意見をいただいていたのですが、具体的には、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で陽性で、*in vivo* での遺伝毒性は不明であるけれども、NCA は環境水中でのみ観察されている分解物の一つであり、ヒトに対するアセトクロールの遺伝毒性にとって影響はないものと考えられたというふうにいただいていたところなのですが、*in vitro* の染色体異常試験と *in vivo* の小核試験の内容が陰性であったということを網かけ部分に少し追記して補足させていただいたところで

す。ここも踏まえまして、結論のほうをどのように考えたらよろしいか、御意見を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す。前回からデータが新しく出た部分でございますので、最初に今日審議をしたいと思っております。

39 ページで増えたところといたしましては、*in vitro* の染色体異常試験と *in vivo* の小核試験が加わったところがメインのところですね。それを受けまして、37 ページの16 行目から 23 行目の修文を、このままでよいかどうか、もう少し変更すべきかどうかということなのですが、まず根岸先生、お願いいたします。

○ 根岸専門委員

いろいろ細かいデータを入れていただきましてありがとうございます。それで、一番大事なところは、今説明いただきました *in vivo* の小核試験の結果について詳細がわかったことで、これが陰性であるということを確認にそうだというふうに考えてよろしいかと思っております。前回のときは、EFSA の 15 ページの表の中には、一応マウスの小核でネガティブという結果が出ていたのですが、EFSA のまとめにおいて、どうもはっきりと陰性だということが書かれていなかったもので、詳細がわからないことから、今説明いただきました 37 ページのような修文をさせていただいたのですけれども、今それがはっきりわかりましたので、ここの部分を書きかえたほうがよろしいのではないかと思います。

今、網かけで書いていただいておりますが、最初のほかの分解物についてはこのままでよろしいと思っております。それから、「NCA は」というところから、先に陽性であることを書いたほうがいいのかと思っておりますので、「NCA はマウスリンフォーマ TK 試験では代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性であったが」、その後、「*in vitro* の染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験では陰性であった。」として、「したがって、NCA は生体に対して問題となる遺伝毒性はないと考えられた。」というまとめ方でよろしいのではないかと思います。一応、ちょっと本間先生の御意見もお伺いしたいと思っております。

○ 吉田座長

本間先生、よろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

その案文でよろしいかと思っております。

○ 吉田座長

事務局、今、根岸先生の案文、18 行目を先に書いて 17 行目にして、「したがって」というので、NCA につきましても生体にとって問題になる遺伝毒性はないということで、今回も遺伝毒性については陰性という結果でおさまったということになります。根岸先生、本間先生、ありがとうございます。

では、続きまして事務局、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

そうしましたら、40 ページからが 14 のその他の試験になります。

まず、鼻腔における発がん性に関して、内容については前回御審議終了しております。

すみません。審議済のところではあるのですけれども、42 ページの本文のところ、少し記載の修正をお願いできればと思います。42 ページ、まず 2 行目になります。「以上より」から始まる文章です。「ラットにおける鼻腔腫瘍の形成は」とありますが、「鼻腔腫瘍の形成」の「形成」を削除していただいて、「鼻腔腫瘍は、細胞毒性を有するベンゾキノニン代謝物が結合することにより発生するものであり」と、「二次的」というものも削除をお願いできればと思います。

また、8 行目、「嗅上皮細胞への細胞傷害によって未分化の」とありますが、「未分化上皮の呼吸上皮細胞化生とこれに続く」に修正をお願いできればと思います。EPA の評価書の原文を確認いたしまして、このように修正させていただければと考えた次第です。

○ 吉田座長

先ほどアラクロールの評価書もう一回見返しましたけれども、大体同じような文章が記載されていると思います。

代謝のところにかかわりますので、せっかく来ていただいた小澤先生、お願いします。

○ 小澤専門参考人

すみません。今の 2 行目ですけれども、「ラットにおける鼻腔腫瘍は、細胞毒性を有するベンゾキノニン代謝物が結合することにより」というのは、基本的にいいと思うのですけれども、あえて何にというのを書かなかったということなのかな。

○ 吉田座長

もし小澤先生なら。

○ 小澤専門参考人

どうですかね。何にというのが書いていないと、薬物代謝・動態を専門とする人間としては、ちょっと気持ち悪いなという感じはするのですよね。ですけれども、要するにイニシエーションは起こらないのだということですね。発がんのいわゆるイニシエーションは起こらないのだということが伺えるような文章ならいいので、「結合することにより」、そうですね、どうしましょね。生体高分子と書いてしまうとまずいな。

山添先生もいらっしゃるのですけれども、御意見を伺ってみますか。

○ 吉田座長

よろしくお願いします。

○ 山添委員

確かにそうなのですけれども、これ、後にも ESA と OXA のところの修文で 45 ページにもあって、そのところにも鼻甲介への ESA の結合、あるいは鼻甲介への OXA の結合というふうに後で直してもらおうとっていて言っていたところと同じで、何にというのは決まっていらないのですよね。だから、組織への結合という、小澤先生がおっしゃるのは共有結合と書いてもまずい。

○ 小澤専門参考人

そうですね。

○ 山添委員

何か、その性質が明らかになってほしいということなのでしょう、小澤先生のおっしゃるのは。

○ 小澤専門参考人

そうですし、発がんのイニシエーション、つまり DNA との結合ではないよということも何かわかるような書き方がいいのではないということなのです。

○ 山添委員

ただ、きちんと測られているのかいないのかが、これ、オリジナルな文章が確認できればいいと思うのですけれども、これ以上のことが情報の中から書けるかどうか。そこで小澤先生に判断していただくということになると思いますが。

○ 小澤専門参考人

これは、ちょっとかなり前ですけれども、かなりいろいろ見たのだな。それで、DNA の結合は検出限界以下というのか確実に資料の中に書いてあったので、そこは大丈夫なのだろうなと思った記憶があるのですね。ですから、そうですね。ベンゾキノン代謝物が結合することにより発生するものである。代謝物の結合……どうですかね。「細胞毒性を有するベンゾキノンイミン代謝物の細胞への結合に関連して」とかなんとかという言い方に直すと、もうちょっと消極的になるかなという気がしますけれどもね。

○ 吉田座長

すみません。専門でないのにここにこしているだけなのですけれども、細胞毒性を有するベンゾキノンイミン代謝物の……。

○ 小澤専門参考人

どうでしょうかね。ここでいきなり「結合」ですものね。「細胞構成成分」と書くのも、何かちょっと気持ち悪いですしね。どこにというのが確かにはっきりはしていないからな。そうですね。

○ 吉田座長

今、先生がおっしゃった、DNA の結合がほとんどなくというようなところが加わることによって、その次の遺伝毒性メカニズムではないということがよりクリアになるのであれば、小澤先生に少し考えていただいて、次に甲状腺を少し進めさせていただくというのはいけないでしょうか。

○ 小澤専門参考人

そうですね。それでお願いします。

○ 吉田座長

すみません。よろしくお願いします。

では、こちらの文言を少し小澤先生によりサイエンティフィックなものに変更していた

だいてということで、その前に、嗅上皮の点は、私は、この事務局からの御提案でよろしいかと思うのですけれども、泉先生、今、事務局からの御提案の「未分化上皮の呼吸上皮化生」というほうが私もクリアだと思いますし、より正しい言い方かなと思いますので、よろしいですね。

○ 泉専門委員

いいと思いますよ。

○ 吉田座長

ありがとうございます。それでは、こちらについては、今、事務局の御提案のように修文をしたいと思います。

続きまして、甲状腺についての部分について事務局からよろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

43 ページになります。結果のほうが表 37 のとおりになります。結果ですけれども、肝の UDPGT 活性誘導、TSH、 $T_4$  増加並びに  $T_3$  減少が認められたという結果となっております。結論のほう、同じページの 9 行目から、甲状腺ホルモンの分解が促進し、ネガティブフィードバックによるものというふうにまとめられているところでございます。

一回ここで切りますか。まとめて先に説明してもよろしいですか。

○ 吉田座長

甲状腺は甲状腺で切りましょうか。私は、事務局で修正をしていただきました、この表の内容と文章は特にこれでよろしいかなと思いますが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

ここ、修文を今いただいているのは、比較的最近していただいたのですかね。

○ 横山評価専門官

前回審議の前に修正して、そのとおりで、すみません。

○ 藤本専門委員

すみません。前回ちょっといなくて、ちょっと確認が……。わかりました。シンプルになってわかりやすくなっていると思います。

内容的には、UDPGT 活性が上がっていて、TSH がその結果上がっているということで、そういうふうにつながるのですけれども、逆にはなかなか、甲状腺ホルモン値は  $T_4$  が増加して、 $T_3$  が減少するという、ちょっとよくわからないような部分もあるのですけれども、それは、このオリジナルの EPA の資料にもそう出ているので、そのまま書いて、しかし TSH が最終的に上がっているということなので問題ないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今回、評価書評価なのでデータが少ないということですが。

甲状腺の御専門の藤本先生にも御支持いただいたということで、続きまして、(3) の急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討試験についての御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

結果のほうを表 38 ですが、44 ページのほうになりまして、まず 1 つ目が急性肝毒性の試験です。こちら、原体の遺伝毒性試験の *in vivo* の試験の UDS 試験で弱陽性の結果が出ているという結果を受けて補足で実施された試験ではないかと考えられるのですけれども……。

○ 吉田座長

36 ページ。

○ 横山評価専門官

36 ページですね。すみません。

○ 吉田座長

36 ページの右の上ですかね。

○ 横山評価専門官

結果といたしまして、やはり 2,000 mg/kg 投与群で軽微な UDS の増加が認められていて、肝細胞内のグルタチオンの減少が認められたというような結果で、UDS は、肝細胞毒性があらわれて、かつ肝細胞内のグルタチオンが枯渇した状態で観察されたと考えられたというふうに結論されております。

次の試験が急性肝毒性の試験です。こちらもグルタチオンの濃度が検討されている試験です。減少のピークが投与後 6~12 時間であったというような結果が出ております。

最後に、肝細胞増殖性がマウスで試験されております。投与群のほうの BrdU の取り込みが対照群の約 2 倍であったという結果となっております、結論のほうは 44 ページの 2 行目からとなっております。

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、今回、遺伝毒性に絡めてというところなので、本間先生、この 44 ページの 2 行目からの文章につきましていかがでしょうか。

○ 本間専門委員

UDS ってそんなに感度の高い試験ではないので、Ames 陽性でないと出ませんので、若干 Ames に関しては、ちょっと弱い陽性が出ている部分ではありますけれども、これは陰性と判定していますし、ちょっと悩ましいところですが、これは、このような二次的な影響と考えて差し支えないのではないかと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。44 ページの文章につきましても、このような文章でいかがでしょう。

○ 本間専門委員

あまりこういった文章、UDS の増加の説明を超えた文章で書くのは見たことがないので、適切かどうかは難しいのですけれども、特に大きな問題はないと思いますので、これで構わないと思いますが。

○ 吉田座長

そうですね。私も、これは評価書評価なので、そのまま事務局に訳していただいたのですが、この UDS と傷害性ということで項目立てしているのはあまり今までなかったかなと思いながら拝見していたのですが、これ以上のデータをということもできませんし、根岸先生、いかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

UDS 等、私はよくわかりません。ですから、そういうふうに書かれてあるということであれば、それを受け入れるしかないかなというふうには思います。Ames テストの擬陽性というのは、一応用量相関性がないけれどもポジティブだということです。注釈にそう書いてありますし、はっきり陽性と言えるかどうかわかりませんので、今言われました Ames テストと UDS の関係としてもあまりはっきりしていないと思うので。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

私から 1 点なのですが、44 ページの 7 行目なのですが、上の部分は UDS の記載で、後半は肝腫瘍のことなので、ここ、改行したほうがいいのではないのでしょうか。いかがでしょうか。改行していただいて、非遺伝毒性メカニズムがということですね。

ちょっとマウス及びラットの肝臓の腫瘍のところのページをもう一回確認をしていただきたいと思っておりますけれども、ラットの肝臓の腫瘍につきましては 26 ページをもう一度御確認ください。5,000 ppm で上がっているということですね。そして、マウスにつきましては 29 ページを御覧ください。やはりこれも同様に 5,000 ppm で上がっているということですね。

ただ、申しわけありませんけれども、44 ページの 10 行目から 11 行目はデリートをしていただけますでしょうか。「過剰な毒性量」、UDS についてはそれでよいのかもしれないのですが、かなり高用量の試験なのですが、今回の 5,000 ppm では明らかかな肝障害というようなデータは長期毒性からは認められておりませんので、10 行目から 11 行目はデリートをお願いします。いかがでしょうか。

泉先生、いかがでしょうか。あまり激しい肝障害といったことは長期からみられていないのに、「過剰な毒性用量」と書くのはちょっと書き過ぎかなと思いましたが、これは遺伝毒性メカニズムでないということが明らかになればいいのであって、この 10 行から 11 行は消しておいたほうがいいのではないかと私は思ったのですが、先生のコメントをお願いいたします。

○ 泉専門委員

なくていいのかなと思います。

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。ありがとうございます。そういたしましたら、10 行目から 11 行目は削除で、遺伝毒性メカニズムではないということで進めたいと思います。

続きまして 45 ページの (4) に進みたいと思います。小澤先生にも、先ほどのことも含めて、またコメントをいただきたいと思いますのでよろしくお願ひいたします。

○ 横山評価専門官

次、45 ページの試験になります。先ほど座長からも御指摘をいただきましたが、表題なのですけれども、この環境中の分解物の発がん性まで見た試験ということではございませんので、少し修正させてください。そのまま検討してある内容を書くということで、具体的には「ESA 及び OXA の代謝と甲状腺に対する検討」に修正でよろしいでしょうか。

あと、それと、すみません。こちら、ESA と OXA は環境由来の分解物ですので、「環境由来の分解代謝物」という記載がございますが、全て「環境由来の分解物」と修正させてください。すみませんでした。

その上で、ESA と OXA につきまして試験が実施されております。1 つは動物体内運命試験が実施されておまして、鼻甲介への結合が認められなかったというような結果になっております。こちら、先ほど山添先生から少しお話がありましたが、主語が、ESA がそのまま結合したかどうかということまで、ちょっと原文のほうで明確にされていなかったので、「鼻甲介への分解物の結合」くらいの記載にしてはどうかという御指摘ございました。御確認いただければと思います。

続きまして、ESA の甲状腺に対する作用の検討で、やはり高用量群のほうで UDPGT の誘導、あと中用量で TSH、 $T_3$  増加などが認められるという結果になっております。

OXA がその次に結果がございまして、動物体内運命試験同様に試験がありまして、こちら結果の最後のほうなのですけれども、「鼻甲介への分解物の結合は認められなかった」と修文させていただければと思います。これもやはり甲状腺に対する作用も検討されております。

46 ページに結果のまとめがあります。こちら、すみません、少し既に修正されているのですけれども、さらに修文をお願いできればと思う点がありまして、46 ページの 1 行目①なのですけれども、「ラット体内に吸収されにくい極性物質であり」というのが少しわかりにくいという御指摘がありまして、①は「極性物質でラット体内に吸収されにくく」と修正させてください。

あと、この⑤につきましては、藤本先生から御修文案をいただいております。ちょっと事務局の修文が、削除し過ぎてしまっていて結論の部分がなくなってしまったのですけれども、すみません。⑤の藤本先生の修文案、御検討いただきまして、その後、もとの文にあります、例えば「以上から、発がん性は示さないと考えられた」というような結論になるかと思っておりますので、御確認いただければと思います。

すみません。あと 1 点、山添委員のほうから指摘があった点がありまして、4 行目の③の文章になるのですけれども、「反応性の高いクロル基はない」という文章なのですが、実際にこの反応性が高そうになるものというのがクロルメチレン基というものが問題となるということで、正確に記載するという意味で、「クロルメチレン基」に修正を御提案さ

せていただきます。説明は以上になります。お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今、事務局からの御指摘の部分は、特に私としては、表中については山添先生に見ていただいたもので、ESA でなくて分解物ということによろしいのではないかと思いますし、46 ページについても「クロルメチレン基」ということだと思います。

では、ちょっと最初に戻りまして、小澤先生の 42 ページの文章案をよろしくお願いいたします。

○ 小澤専門参考人

申し上げます。何に結合するかというところをちょっと入れたいなということですが、評価書にも書いてあることを使って書いたほうが良いということで、40 ページをちょっとあけていただきたいのですが、40 ページの表 36 の一番下の項に、ラットの鼻甲介において EMIQ-システイン付加体が用量依存的に認められたと、ちゃんとはっきり書いてあるわけです。だから、これを逆手にとりまして、先ほどの議論のあったところはこういうふうに変えたいかという提案をさせていただきます。

これ、「以上より」というのは 40 ページの 5 行目から続くということですよ。事務局、それでいいのです。示されている、この一連の試験があって「以上より」なのですよ。「以上より」、そこから先をちょっとフォローしていただきたいのですが、「細胞毒性を有するベンゾキノニン代謝物のタンパク結合はみられるものの、ラットにおける鼻腔腫瘍の発生は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた」。これでいけますか。もう一回言いますか。大丈夫ですか。

○ 堀部課長補佐

「細胞毒性を有するベンゾキノニン代謝物のタンパク質結合はみられるものの」、そこに「ラットにおける鼻腔腫瘍は」と来て、「遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた」ですよ。

○ 小澤専門参考人

「タンパク質」。

○ 堀部課長補佐

「タンパク結合」ですか。

○ 小澤専門参考人

私も山添先生も「タンパク結合」のほうがプリファーなのではないかな。「タンパク結合はみられるものの、ラットにおける鼻腔腫瘍の発生は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。」、これでいいのではないですか。

○ 吉田座長

事務局、よろしいですか。ありがとうございます。

○ 本間専門委員

まだあまりクリアではない気がするのですが、私のイメージとしては、タンパク結合によるものであり、遺伝毒性メカニズムによるものではないという……。どうですか。いやいや、そのへんのニュアンスがちょっとよくわからないのだけれども、「ものの」というと、どっちをとっていいのかがよくわからないイメージがあったのです。

○ 小澤専門参考人

「みられ」にしますか。

○ 吉田座長

要するに、タンパク結合であってDNAではないということが書きたいのですよね。

○ 小澤専門参考人

本間先生のセンスで。

○ 吉田座長

では本間先生、決定してください。

○ 本間専門委員

断定してよろしいのであればということです。「タンパク結合によるものであり」というふうな、断定的な……。

○ 小澤専門参考人

「よるものであり」。

○ 本間専門委員

はい。断定的な言い方ですから、それでよろしければということです。

○ 小澤専門参考人

それを言われると、また考えてしまうのだな。どうしますかね。

○ 山添委員

例えば、先ほどの文章とほとんど一緒なのですけれども、「細胞毒性を有するベンゾキノン代謝物のタンパクへの結合はみられるものの、ラットにおける鼻腔腫瘍は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた」にしたなら。

○ 小澤専門参考人

ほとんど同じ。

○ 吉田座長

多分、本間先生と私と同じことを考えている。「ものの」となると、それにかわるものを、例えば……。

○ 山添委員

「タンパクへの結合はみられる」。

○ 吉田座長

みられるものの、何とかであることから遺伝毒性メカニズムではないと私は何か考えてしまったので、その「何とかであるものの」を……。本間先生、そういうことですよ。

○ 本間専門委員

そうなのですよ。どっちなのかなという。

○ 山添委員

ところが、DNA というのが文章にないのですよね。

○ 小澤専門参考人

そうなのです。文章にないのです、DNA というのが。それが悩ましいのですけれどもね。

○ 吉田座長

では、すみません。小澤先生、もう少し考えていただいて、すみません。

○ 小澤専門参考人

もう少し考えるのですか。

○ 吉田座長

はい。すみません。まだこのところは少し審議をしなければいけないところもございますので、この環境中の代謝物についてまとめてしまいたいと思います。

まず、前回藤本先生に御修文案をいただきましたが御欠席でしたが、これはこのまま入れるということよろしいですね。

○ 藤本専門委員

最初の事務局の文章というのは、多分 EPA のページ 26 にはっきり、Carcinogenicity のところの (6) に「do not show thyroid and liver effects」と書いてあるのですよね。そこを訳しているのだと思うのですが、データの的にそれは無視して、その表というか、これも書いてあるのですけれども、もちろん EPA の中に。それを重視してこういう文章にしてもいいかというか、少し皆様の御賛同を得てということかと思うのですけれども。

○ 吉田座長

ここの部分につきましては、先ほど事務局から、甲状腺一下垂体腺の恒常性は乱さないことからということがあったのですけれども、実を申しますと、ESA につきましては UDPGT の誘導がありますので、高用量暴露だと、いわゆる甲状腺腫瘍が出る可能性というのは否定できないので、そこまでここで踏み込む必要があるのかな。この結果だけを述べておいてもいいのではないかというように私は思うのですけれども、いかがでしょうか。可能性があるを書くことも必要ないかもしれないですし、藤本先生が書いていただいた「親化合物に比べ」という、これを生かして、このままで特に結論を書かなくてもよろしいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

コメントは控えておきます。お任せします。

○ 吉田座長

もう一回繰り返しますけれども、OXA につきましては、あまり TSH とかは動いていないようなのですけれども、甲状腺重量は上がっている。もう一つの ESA につきましては、高用量けれども UDPGT が上がっているし TSH も上がっているのです、これで「恒

常性を乱さないことから」と書くのは、ちょっと書き過ぎだというように思いますけれども、腰岡先生、いかがですか。いきなり振りますけれども。

○ 腰岡専門委員

わかりません。

○ 吉田座長

すみません。困ったときの三森先生で、先生、ここは書き過ぎないほうがいいと思うので、甲状腺への影響はありそうなので、私は書かないほうがいいかなと思ったのですが。

○ 三森委員

ありそうですね。現に上がってきているわけですので。ですから、よいのではないですか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、藤本先生の修正案をいただいて、それ以上はもう書かないということで、ここはおさめたいと思います。

ということで、また小澤先生、すみません。宿題です。

○ 小澤専門参考人

これは何かニュアンスの受け取り方の問題もあるので、本間先生の受け取り方とちょっとすり合わせをさせていただきたいのですけれども、前半部分、「みられるものの」の部分なので、タンパク結合がみられたということは事実なわけですよ。ただ、それが発がん性に関連するというのは、ちょっとやはり言いたくないわけですよ。それは本間先生も認めてくださるでしょう、「発がん性に関連する」という言い方は。ですよね。そうしたら、では、そこをどうするかというと、さっきの細胞傷害性、細胞毒性というのをここで借りてきて、「以上より、ベンゾキノニン代謝物のタンパクへの結合がみられ、鼻甲介の細胞に傷害を与えたものと考えられるが、ラットにおける鼻腔腫瘍の発生は遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。」と、もうこのぐらいしか書けないですね。

○ 吉田座長

すみません。ここに「遺伝毒性が陰性であることから」というのを入れてはいけないのですか。そうすれば、「遺伝毒性が陰性であることから遺伝毒性メカニズムではない。」と続けるのはいけないのですか。

○ 小澤専門参考人

どこに入れますか。

○ 吉田座長

今、先生が考えてくださった文章と、「遺伝毒性メカニズムではないと考えられた」の間。

本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

多分問題ないと思うのですけれども、メカニズム試験ということなので、ここの部分の遺伝毒性がよくわかりませんよね、少なくともここの部分が。でも、そんなにこだわることはないのかもしれないし。

○ 小澤専門参考人

本間先生、逆に、鼻腔の細胞に対する遺伝毒性を示す証拠というのは、また逆にこれはないのですかね。

○ 本間専門委員

ないですね。試験がないですから。

○ 吉田座長

アラクロールではやっているのですけれどもね。

○ 小澤専門参考人

そうか。

○ 本間専門委員

特にこだわることはないと思います。それで構わないと思いますね。遺伝毒性がないということで。

○ 小澤専門参考人

もう一個の案としては、2文、ちょっと長いので切るかなという……。 「以上より、ベンゾキノニン代謝物のタンパクへの結合がみられ、鼻甲介の細胞に傷害を与えたものと考えられた。」、そこで1回切って、さっき吉田先生がおっしゃったのは何でしたっけ。

○ 吉田座長

「本試験において遺伝毒性は認められていない。」ですね。「本剤における遺伝毒性は認められていない。」。「生体にとって問題となる」は別に。

○ 小澤専門参考人

「本剤における遺伝毒性」でいいのではないですか。「本剤による」か。「本剤による遺伝毒性試験は陰性であり」と言っているのですか。

○ 堀部課長補佐

「生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。」。

○ 小澤専門参考人

「本剤により生体にとって問題となる遺伝毒性は」……何だっけ。

○ 堀部課長補佐

例えばですけれども、「本剤に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたことから、遺伝毒性メカニズムによるものではない。」という、評価書の本文とも整合性がとれるのではないのでしょうか。

○ 小澤専門参考人

さすが。いいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

アセトクロールの海外評価書の EPA のところの文章を訳してこのような形のトラブルが起こっているわけであって、評価書 42 ページの 4 行目から、非遺伝毒性発がんメカニズムであるということが書いてあります。堀部補佐が言ったような、EPA の文章とは違うのですけれども、そのような形のほうがわかりやすいのではないかと思います。

○ 吉田座長

そうですね。丁寧にやはり説明したほうがいいですよ。

○ 三森委員

そのまま訳したために、このようなことが起こっているのではないかと思うのです。

○ 吉田座長

では、小澤先生の 2 つ目の案の文章を使わせていただいて、その後、今、堀部さんがおっしゃった文章を使って 4 行目に続けたいと思います。ありがとうございます。ここはこの酸アミド系での非常にユニークな腫瘍形成メカニズムなので、やはり丁寧に書き込んだほうが良いなというのは私も思っていましたので、先生方、お手数をおかけいたしましてありがとうございます。小澤先生、本当にありがとうございます。

そういたしますと、これで一応最後まで終わったということですか。

○ 本間専門委員

ちょっと、先ほどグルタチオンのところの議論ですけれども、先ほど山添先生とちょっと議論しまして……。

○ 吉田座長

44 ページですか。

○ 本間専門委員

44 ページの 6 行目、枯渇による二次的な影響というものの直接的な関係がはっきりはしないので、ここは「グルタチオン枯渇が起きるような条件下での二次的影響」という形に修文していただければと思います。枯渇が直接影響を与えるわけではなくて、そういった要件が重要だという、そういう意味です。

○ 吉田座長

「グルタチオン枯渇に」……。

○ 本間専門委員

「枯渇が起きるような条件下での二次的影響」。

○ 吉田座長

6 行目ですね。

○ 堀部課長補佐

「グルタチオン枯渇の生じる条件下での二次的影響」とか。

○ 本間専門委員

そうですね。

○ 吉田座長

本間先生、ありがとうございます。すっきりいたしました。

これで、前回と 2 回にまたがってしまいましたが、先生方、もう一度見直したほうがいいのかというところはございますでしょうか。

○ 三森委員

先ほどの 44 ページの 10 行目、11 行目で「肝細胞腫瘍の有意な増加は」というところを削除しましたね。「過剰な毒性用量でのみ認められた」というところを削除したということに対応していくと、既に審議済なのですが、28 ページの (7) の 23 か月のマウス発がん性試験のところの 28 行目の「肝臓では雌雄で腫瘍増加が認められたが、高用量の検体投与による影響であると考えられた。」文章の「高用量の検体投与による影響である」というところが浮いてくるのではないかと思うのです。

○ 吉田座長

実を言いますと、これは評価書評価で、**excessive overdose** という EPA の評価書があるので、それを事務局側に訳していただいたのですけれども、私が申し上げたかったのが、ずっとこの細胞傷害性のことを書いていて、でも、見ると肝臓にそんなに肝細胞の傷害性というのではないので、そこでちょっと齟齬があるのかなというので、それならば、もうそこは取ってしまって、それと、例えば全身毒性というのはまた別のことなのかなというように、そこのところは思っていたのですけれども。

○ 三森委員

誘発されていることは間違いないので、**excessive dose** であろうが **MTD** を超えたであろうが、その書き方は外していいかと思うのです。44 ページのところを削除してしまえば、ここはすでに審議が終わっているのですが、読んでいて何かひっかかるなと思っていました。

○ 吉田座長

EPA はそのあたりは、用量設定というところは一つの審査の項目としてきちんと入れてくるので、きっと必ずこの用量はどういった用量なのかということを審議したのだと思うのですけれども、いかんせん、これ以上のデータもありませんし、聞く相手もないという審議なので。

そういたしましたら、28 ページについても、29 行目で「認められた。」、フルストップにしてしまうというのも一つですね。先生方、いかがでしょうか。認められたことは認められたので、私はそれだからといって、恐らく生存率が低下しているというようなことがあったので、正しい評価はできていないのではないのかということがあったのかもしれませんが、増えたことは増えたという事実として。

では、29 行目につきましては「認められた。」フルストップで、以下は削除というこ

とで、あわせてしたいと思います。

そういたしますと、27 ページの 14 行目の、いかがでしょうか。松本先生、何かこのあたりは。もう消してしまいますか。

○ 松本副座長

そうですね。これはもう審議済の場所なのですけれども、27 ページの 14 行目の頭に「MTD を超す」という言葉が、出てくるのですけれども、最近の幹事会で MTD という言葉を使わないほうがいいのではないかとということもあって、今のお話もあわせますと、雌では、もうこの「MTD を超す」を消してしまっ、5,000 ppm でというふうにしてしまおうと話がうまくおさまるかなと思いました。

○ 吉田座長

そうですね。ここだけに残ってしまうのですよね。残しておかないとまずい理由って特にはないのですよね。(7) の 23 か月のマウスの発がん性試験で、それを消したので、それとリンクして。申しわけありませんが、1 回もとに戻りました。松本先生、ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

すみません。さっきの小澤先生の力作のところなのですけれども、事務局で書き直したものをもう一度読み直したところ、文章を 2 つに分けていただいたら、2 つ目の文章に主語がなくなりました。読み上げますが、主語は何なのか教えてください。

「以上より、ベンゾキノイミン代謝物のタンパクへの結合がみられ、鼻甲介の細胞に傷害を与えたことが考えられた。」。この文章は成立していると思うのですが、次なのですけれども、「本剤に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたことから、遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。」とすると、この文章は一体何が何だかよくわからなくなる。文章を切ったら主語がなくなってしまったのですが、鼻甲介の細胞への影響が遺伝毒性ではないということを書かなければいけないのかなと思ったのですけれども、そこをどう書けばいいのか、何か知恵がないものかと……。すみません。

○ 小澤専門参考人

2 つ目の文章の前半の、「さすが事務局」は何でしたっけ。どういうふうが始まるのでしたっけ。

○ 堀部課長補佐

「本剤に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたことから」で、多分何か遺伝毒性メカニズムによるものではないと書かないといけないのかなと思ったのですけれども。「鼻腔腫瘍の発生は」でいいですか。

○ 小澤専門参考人

「ラットにおける鼻腔腫瘍の発生は」か。そうだ。本当ですね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

非常に事務局に頑張ってください、きちんと評価ができたと思うのですが、そういたしましたら、47 ページ、食品健康影響評価に進みたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では事務局、お願いいたします。

○ 横山評価専門官

47 ページです。

まず動物体内運命試験の結果ですが、経口からの吸収率は 80%を超えております。投与 5 日後で 92～96%が排泄されており、主要排泄経路は尿中と考えられております。

畜産動物を用いた試験の結果ですけれども、アセトクロールのシステイン抱合体である代謝物 44 が 15～18.6%TRR 認められております。

植物体内運命試験の結果ですが、多数の代謝物が検出されていますが、いずれも 10%TRR 未満でした。後作物では EMA、HEMA、HMEA 型の代謝物が認められております。

各種毒性試験の結果からの主要な毒性ですけれども、肝臓の肝細胞萎縮、肝細胞壊死等と、甲状腺ですが C 細胞過形成等と今はしていただいております。腎臓（腎好塩基性尿管、慢性腎症）と、精巣が精細管編成、多発性動脈炎等及び中枢神経系に認められたとされております。この書きぶりなどを御確認いただければと思います。催奇形性、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されております。

発がん性試験ですが、ラットでは肝、甲状腺及び鼻腔、マウスでは肝、肺及び子宮に腫瘍の増加が認められたとございますが、すみません、マウスですけれども、腎臓にも腫瘍がございまして、28 ページから 29 ページの 23 か月の発がん性の試験で腎臓ですね、腺腫が認められておりますので、こちら、すみません、マウスには腎臓を追加させていただきます。肝、肺、腎臓、子宮に、腫瘍の増加が認められておりますが、遺伝毒性試験及び各種メカニズム試験等の結果から、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えにくく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたと記載させていただいております。

ラットを用いた二世世代繁殖試験において、母体毒性の認められる用量で着床率低下が認められておりますが、母体毒性のない用量では異常は認められておりません。

農産物中の暴露評価対象物質をアセトクロール（親化合物のみ）と設定したと記載させていただいております。

ADI の設定についてですけれども、まず、無毒性量の一覧につきましては 50 ページから表を作成させていただいております。米国と EU の結果と調査会の結果ということで並べさせていただいております。一番小さい値が 52 ページになりますが、マウスの 18 か月間発がん性試験の雄の 1.1 というのが一番小さい NOAEL の値となります。その左

隣の結果が EFSA の結果になっておりまして、雌雄でバーになっております。こちらは一番下の 10 ppm、1.1 で腎の好塩基性尿細管、こちらを影響ととっているということなのですが、この試験に関しましては、前回の御審議の際に、EFSA では影響ととっていて、その左隣、EPA では 1.1 は NOAEL としております。これらも踏まえて前回御審議いただきまして、本調査会では EPA の判断を妥当であると考えているという結論をいただいております。このマウスの試験、NOAEL が 1.1 というふうになっております。

すみません。少し戻りまして 48 ページになりますが、このような違いがありまして、48 ページの ADI の案としましては、このマウスの 18 か月の結果、1.1 を根拠に安全係数 100 で除した 0.011 を記載させていただきました。また、米国では、先ほどのマウスの試験の NOAEL は同じところでとっていたのですが、それより少し大きい数字ですね。イヌの 2 を根拠として 0.02 というリファレンスドーズが設定されております。一方、EU では、先ほどの試験で NOAEL がとれず LOAEL となっていることもありまして、安全係数 300 で除して ADI が設定されているところでございます。ADI についてはこのような数字です。

また少し 47 ページにお戻りいただき、28 ページ以降、無毒性量が得られなかった試験についての考え方を 28 ページから記載させていただいております。松本先生から 28 行目、少し記載整備をいただいている、一方、吉田先生からは全て削除という御意見もいただいております。こちら、用量設定によって少し変わるということに記載したものですけれども、記載の有無、御確認いただければと思います。

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、食品健康影響評価の文章の審議に入りたいと思います。

まず動物代謝についてですが、小澤先生、この文章、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

問題ありません。

○ 吉田座長

次に、植物代謝に関してですが、腰岡先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

結構です。

○ 吉田座長

そういたしますと、毒性についてですけれども、14 行目からです。すみません。16 行目、中枢神経系については。

○ 堀部課長補佐

長期の試験で、具体的にはイヌの試験、22 ページとかなのですけれども、脳の顆粒層の細胞変性ですとか顆粒細胞軸索の脱髄などが 50 mg 投与群で認められているので、こ

れを捉えているのかなと勝手に思っておりました。

○ 吉田座長

それもありますし、イヌの試験では神経症状もありますよね。むしろそれを入れていただいたほうがクリアではないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

何か症状まで書き込んだほうがいいですか。中枢神経系。

○ 吉田座長

中枢神経系で、括弧、例えば頭部痙攣等としていただいたほうが。ほかに括弧でそれぞれ入れてくださっても……。

○ 堀部課長補佐

毒性所見のところなのですけれども、甲状腺の所見なのですが、C細胞の過形成というのがあるのですけれども、C細胞に関してはラットの1つの試験だけで出てくるのです。実は、甲状腺に関しては、腫瘍性病変がかなり見えているのですが前癌病変がなく、重量変化とC細胞の過形成ということがあって、主要な毒性所見としてはC細胞の過形成を入れさせていただいたのですが、先ほど、C細胞にあまりスポットを当てるのはどうかなという御意見を少し親委員からいただいたので、この甲状腺の主要所見をどうしたらいいかということについて御検討いただければと思います。

ちなみに、甲状腺の腫瘍に関しては18行目以降に記載されていて、47ページには甲状腺で腫瘍があったということは書いてあるので、当然甲状腺がターゲットだということは私も重々理解をしているのですけれども、この括弧の中、何を入れたからいいか。あるいは、このC細胞の過形成を書くのであれば、ラットと特筆すべきなのかどうか、そのあたり、少し御検討いただければと思いますが。

○ 吉田座長

恐らくちゃんと見ていけば甲状腺のび慢性ろ胞上皮の肥大なり増生があったはずなので、甲状腺の重量増加でもあればそこに入れておいていただくと……

いかがでしょうか、藤本先生。C細胞は確かに削ったほうが良いと思います。

○ 藤本専門委員

そうですね。主な影響ということでここにリストアップいただいているので、甲状腺、確かに重量増加は見えてきているわけですから、そのほうがいいかもしれないですね。

○ 吉田座長

では、重量増加が見えているということを御確認いただき、重量増加を——ありがとうございます。そうですね。

あとはマウスの腎臓腫瘍の増加を入れるということですね。

毒性については特に、遺伝毒性、繁殖毒性、書きぶりは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、このNOAELがとれなかった試験につきましては、私は今回、何

本もやられているからいいかなと思ってしまったのですが、今まで記載していましたよね。今まで記載していた場合は残すという方向でもいいのかなと思いますが。

○ 堀部課長補佐

2つ手があって、ここに書くか、あるいはラット3本で時々吉田先生におまとめいただく、ラットの試験の後ろで overall NOAEL としてつけていただくか、どちらかの選択肢だと思うのですけれども。具体的には、もし overall NOAEL としてつけていただくとすれば、26 ページの 17 行目のところですかね。ラットの 3 本の長期の試験が終わったところで、書くべきことは多分同じだと思うのですけれども、そういうつけ方ができるのか、あるいは食品健康影響評価を今のまま残させていただくか、どちらかかなと思いました。

○ 吉田座長

これは評価書評価なのですが、EPA はそれぞれでつけている。わからないのですね、そこまで。

○ 堀部課長補佐

そうですね。別々につけています。

○ 吉田座長

多分 EU はまとめてなのですよ、これは考えが。

○ 堀部課長補佐

EFSA は、まとめて書いてあるので、恐らくモノグラフの段階では一個一個ついている可能性はあるのですけれども。

○ 吉田座長

そういたしましたら、これは評価書評価ですから。

○ 堀部課長補佐

わかりました、EPA の。では、食品健康影響評価に残させていただくということで。

○ 吉田座長

では、いよいよ ADI の設定に移りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

暴露評価対象物質、大丈夫でしょうか。

○ 吉田座長

暴露対象評価物質は、今回は親化合物のみということで、腰岡先生、よろしいでしょうか。

○ 腰岡専門委員

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、ADI の設定に移りたいと思います。先生方、50 ページの表 40 を御覧ください。一番低いものが 52 ページに記載されているマウスの 18 か月の試験です。

これで 27 ページ、28 ページを御確認いただければと思いますが、これの 10 ppm という値でございます。これは雄のみで、雌は 1,000 以下でも毒性がないということです。雄のみで出ているということになります。この試験をもとに、ADI 設定につきまして何か先生方、御意見がありましたら、よろしいでしょうか。

そういたしましたら、今回は全ての試験を横並びにして、lowest NOAEL から ADI を設定いたします。NOAEL がとれておりますので、安全係数は 100 ということで、lowest NOAEL の 1.1 を 100 で除しまして 0.011 mg/kg 体重が ADI となります。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

1 点だけ、すみません。今、52 ページの表を先生方と一緒に見ていて気がついたのですが、マウスの 23 か月の発がん性試験の雌も LOAEL しかついていないので、ここの雌、最低が 75 でやられて、そこで毒性所見がとれていて、その上の 18 か月のほうですと、そのもう少し下の用量が、かなり細かく刻んであって、雌で 13 というのがとれているのですけれども、これも先ほどのラットと同じように用量設定でカバーできるのか、ちょっと試験の月数が 5 か月ほど違いますので、どのように…ただ、NOAEL がとれていない試験のほうが高い用量の試験なので、このへん、どういうふうを考えて、その LOAEL を打ち消していけばいいか。もちろん ADI の設定がかなり低いところになるのですが、打ち消しておく必要があるかどうかだけ御検討いただけませんかでしょうか。

○ 吉田座長

そうですね。本来同じ系統ですし、1,000 は出てきてもよさそうな用量なのに出てこなかった。でも、1,500 でみられた変化というのも有意差のない生存率の低下と甲状腺なので、非常にマイナーな変化だと。強い毒性ではありませんので、18 か月では出てこなかったということかもしれないので、出てこなかったが、同じような文言で評価に加えていただくのはいかがでしょうか。

あと、先ほどマウスでは腎臓と肝臓の腫瘍がありましたので、52 ページの 23 か月の試験、こちらは肺及び子宮の腫瘍としか書いていないので、肝臓と腎臓を加えてください。

そういたしましたら、NOAEL のとれていないところについても説明を加えていただくということで、それでは、本試験につきましては ADI が設定されたということで。

○ 堀部課長補佐

修正案をもう一度御覧いただきますか。それとも幹事会に…

○ 吉田座長

幹事会で。

○ 堀部課長補佐

では、修正は事務局を御信頼いただいたということで、幹事会に上げるべく準備を進めさせていただければと思います。ありがとうございます。

○ 吉田座長

それでは、ちょっと休憩をしたいと思います。25分までお願いいたします。

(休憩)

○ 吉田座長

それでは、本日の2剤目のシアントラニリプロールの審議を始めたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

審議の前に情報です。この剤、後で説明がありますがけれども新規剤なのですけれども、今、国際的な状況として、各国ほぼ評価が終わろうとしているところです。もう EPA は almost finalized という言い方をしていました。オーストラリアもカナダも同じような状況だと聞いています。ちなみに EU は、英国が Rapporteur Country でモノグラフを書いたと聞いています。みんな今ごろ同時進行で評価をやっている剤でございます。補足情報です。

○ 吉田座長

それでは、久々の新規剤で、フルセットのデータがありましてストレスがないというのが、わからないところはわからないというように言えるというのは非常にストレスがなくいいと思っておりますけれども、それでは事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、資料3の評価書案に基づいて説明させていただきます。

まず、経緯についてですが、資料3の評価書案の4ページを御覧いただければと思います。

今回、農薬取締法に基づく登録申請、水稻、キャベツ等にございまして、2013年1月に厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。

6ページ、要約になりますが、こちらは全体を審議いただいてから確認させていただければと思います。

7ページ、8ページをお願いいたします。

このシアントラニリプロールですけれども、7ページの6番の構造式にあるような構造の化合物です。アントラニリックジアミド系の殺虫剤で、作用機構は昆虫の筋肉細胞内のカルシウムチャンネルに作用してカルシウムイオンを放出させ、筋収縮を起こすことにより殺虫効果を示すものと考えられております。

早速ですが、動物体内運命試験、説明させていただきます。

9ページから血中濃度推移の単回投与の試験になります。結果が10ページの表2に示されているとおりでございます。結果としましては、低用量で雌の  $T_{1/2}$  が雄より2倍長く、低用量及び高用量とも雌の AUC は雄より約2.5倍大きいというふうにされております。

細川先生と小澤先生からこの表2の薬物動態学的パラメータに関していただいた御意

見について、机上配付資料 2 を御覧いただければと思います。

まず細川先生からは、この表 2 の中で「第二相」という言葉を使っているのですが、通常 8 相という表現ではないですかという御確認をいただきました。そして、細川先生からほかに、 $T_{1/2}$  について高用量で雌雄差がないのに低用量で雌雄差があるような気がするということで御意見をいただいております。

また、小澤先生からも御意見をいただいているところでございます。雌のほうで、やはり AUC が高くて、毒性の雌雄差と体内運命の性差が合致してはいませんがという御意見をいただいているところでございます。

10 ページの 12 行目から反復投与の試験になります。こちら、雌雄を記載してございませんでした。表 3 は雌の結果になります。すみません。いずれの試料においても、 $T_{1/2}$  が 5.7 日以下という結果になっております。

続いて吸収率です。おめくりいただきまして、低用量では 62.6~80.4%、高用量で 31~40%という結果になっております。

体内分布ですが、表 5 のとおりの結果となっております、肝臓、下垂体、肺、甲状腺、副腎などで高い分布がみられております。

12 ページ、こちらは反復投与の結果となります。血液、血漿ですとか全血のほか、やはり甲状腺ですとか下垂体、肝臓などに高い残留が認められております。

13 ページ、代謝になります。代謝につきましては、主要代謝経路の一つがヒドロキシル化による主代謝物 Q 及び K の生成とされております。15 行目、Q はさらにグルコシド gQ というふうに最初記載させていただきましたが、細川先生から、本文中の記載と代謝マップの記載が、本文中ではグルクロニド体であるのに対して、代謝マップでグルコシド体となっていて、どちらが正しいのかというコメントをいただいております。報告書を確認しましたところ、グルクロニド体で記載がございましたので、こちらの 15 ページの記載もグルクロニド体で、記号も grQ というふうに修正させていただきました。この評価書の中、このような修正をさせていただきました。また、ほかに K が閉環した J を経てグルクロニド体 grJ に代謝される経路なども考えられております。

続きまして 15 ページ、排泄になります。結果が表 8 になりまして、糞中の排泄が尿に対して多いという結果が得られております。

16 ページ、胆汁中排泄ですが、胆汁中に 10.0~36.5%TAR の排泄が認められるという結果になっております。

また 16 ページ、畜産物の試験が出されておまして、まずヤギの試験になります。こちら、まず放射能分布としまして、投与放射能の大部分が糞中に排泄されております。肝臓、胆汁、腎臓中の残留放射能はわずかという結果になっております。乳汁中には 7 日間の合計値が 1.04 から 1.81%TAR 認められておまして、反復投与による蓄積性は認められなかったという説明がされております。

17 ページ、代謝になります。乳汁中では、未変化のシアントラニリプロールのほか、

代謝物では K、Q が 10%TRR を超えて認められております。脂肪組織では B、K が 10%TRR 以上認められております。主要代謝経路としては、ラットで認められた経路に加えて代謝物 C の生成と、それに続くメチルアミド基の脱メチル化による I の生成及び他の位置での脱アミノ化による E の生成、また、代謝物 B のシアノ基が代謝され F から G に至る経路が考えられております。

19 ページ、産卵鶏の試験となります。こちら、まず放射能分布ですが、卵ですとか臓器・組織中の残留放射能は合計でも 1%TRR 未満という結果となっております。また、肝臓中の残留放射能濃度が 0.141~0.205 µg/g、他の組織はいずれも 0.01 µg/g 未満というような結果です。

代謝物としましては、20 ページの 3 行目からに移りますけれども、卵白で未変化体のシアントラニリプロールのほかに、代謝物としては J、B が比較的多く認められております。卵黄でも J、B と、さらに D が 10%TRR 以上認められております。産卵鶏での主要代謝経路は、ヤギとほぼ同様であると考えられております。

動物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。

そういたしますと、9 ページに戻っていただきまして、動物体内運命試験について見ていきたいと思っておりますけれども、小澤先生から、特に動態的に雌雄差とかもあったのですが、簡単な御解説からお願いいたします。

○ 小澤専門参考人

本剤の特徴、これは細川先生から、10 ページの表 2 に 10 mg/kg 体重、低用量並びに 150 mg/kg 体重の高用量ともに AUC は雌のほうが高い。暴露が雌のほうが高いのだというデータが出ています。それで、 $T_{1/2}$  ですけれども、 $T_{1/2}$  も、この数字上を見る限り雌のほうが低用量、高用量ともに—ではない、違いますね。低用量だけですね。消失半減期は低用量のほうが性差がみられて、高用量では性差がみら少ない。これを細川先生は御指摘くださって、この机上配付資料の 2 というコメントをくださったということであります。

それで、私も確かに気になったので、これの報告書を改めて送っていただきました。報告書ですと 89 ページの Figure 1 と Figure 2 というのがあって、これは横軸に投与後の時間、縦軸に血漿中濃度を普通の方眼紙の目盛りでとってくださったものを送っていただきました。それで、結果的に、送っていただいたものをよくよく見ても、性差をどうこう言うというのが難しいのですね。特に低用量で雌雄の半減期が随分違う。3 倍ぐらい違うわけですね。シアノ標識体で 3 倍、ピリジン標識体では 2 倍ちよいぐらいですかね。半減期が違っているのですけれども、送っていただいた血中濃度時間推移からでは、それがちょっと読めないのですね。

それで、ちょっと事務局にも伺って教えていただいたのですけれども、それは、この生

データを使って薬物動態の解析ソフトで、恐らく **Termination half-life** といって出して答えが出てきたということしかわからないので、追加資料要求というのを出してもいいのであれば、この薬物動態パラメータの性差、特に低用量で消失半減期に性差があって、雌が長い。それに対して高用量では、そのような差がみられなかったことに関してもう少し考察してくださいというような、そういった追加資料要求を出したらいいのではないかと。最近、ソフトがいいものがありますので、自動的に計算させて、これでいいやといって出してきてしまったのではないかと拝察するのですけれども、ちょっとそれでは困るよということを出していただければと思います。

私、机上配付資料で何か余計なことを書いてしまって、「この程度でよいのでは」なんて書いてしまったのですけれども、この真意は、要するに毒性の雌雄差と、つまり雌のほうが暴露量がかなり大きい。AUC で見て 2 倍、3 倍ぐらいは暴露量の性差があるにもかかわらず、いろいろな毒性のデータを見せていただくと、それほど毒性の発現に性差があるようには思えないということで、それを見て、追加資料の要求事項としては、そここのところをはっきりさせていただければいいのではないのという、そういう意味です。

そんなところでよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、多分全て最後まで今回終わらない可能性がありますので、次回までもし申請者の方に聞いて——私も気になっていまして、残留放射能などは、やはり雌のほうがいつまでも残っているようなというのがありますので、毒性とレラティブでないというところがまた不思議なのですけれども。

○ 小澤専門参考人

もうおっしゃるとおりで、血中濃度、時間曲線のどこでハーフライフを引いたのかというところがポイントなのだと思うのですね。

もう数字だけではよくやはりわからないので、そこはきちんとしていただいたほうがいいと思います。それだけです。

○ 堀部課長補佐

そうすると先生、ハーフライフの出し方も聞いたほうがいいですか。

○ 小澤専門参考人

もう、そのとおりです。

○ 堀部課長補佐

出し方を聞いた上で、その雌雄差について考察をさせるという形で。

○ 小澤専門参考人

そうしていただければと思います。

○ 山添委員

先生、いいですか。小澤先生のおっしゃるのでいいと思うのですけれども、基本的には低用量も高用量も雌のほうが AUC で見る限り暴露のレベルがちゃんと高いのです。だか

ら、そういう意味で暴露量は雌のほうが多いのだと思うのです。ただ、そのときに半減期についてはそれと比例していないのですね。だから、何らかのテクニカルな問題で、この数値がよく理解をせずに引いて数値を書かれた節があるということなのですね。ですから、この AUC や暴露についてはオーケーだと思うのですが、通常にはそれに伴う暴露の組織暴露を見ても高いのに、雌のほうがなっていないということで、何らかの、あえてこういうふうにされた理由は何かありますかとか、そういう形で聞いて、どこがポイントかというのを少しわかるような形で聞いてあげるといいのではないかなと思います。

○ 小澤専門参考人

ありがとうございます。そのとおりでございます。

○ 山添委員

多分この薬剤は脂溶性が高いので、脂肪組織まで非常に分布をしているので、雌では血中濃度としてはあまり上がっていないですよ。C<sub>max</sub> と同じになっていますよね、高い用量で。だから、組織移行が分布用量が違うという、雄、雌で。結果的にそれで補われてコンペンセートされているタイプの薬剤だと思います。

○ 小澤専門参考人

脂肪組織への分布は 11 ページの表 5 か。

○ 山添委員

例えば 150 mg のシアノラベルのところの雄と雌の右側、168 時間後の例えば副腎を見てください。そうすると、雄は 3.58、雌が 9.77 で、大体副腎というのは脂肪組織に比例するので、そういうところを見てもらうと分布は大体わかると思います。

○ 小澤専門参考人

ありがとうございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、今回は申請者の方に、まずこの 1 点は伺おうかなと思います。よろしいでしょうか。小澤先生、ありがとうございます。

畜産物については若干ラットと違うような代謝物が出るというようなことみたいですが、排泄は同じなのですかね。畜産動物のところについては特にはないですか。

○ 小澤専門参考人

畜産は、特に気になるところはなかったです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

続きまして植物体内運命試験に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 横山評価専門官

20 ページからお願いいたします。

まず水稻の試験です。茎葉散布と、おめくりいただきまして 21 ページになりますが、土壌処理で試験が実施されております。茎葉散布後の未成熟茎葉中の主要成分は未変化の

シアントラニリプロールで、処理 14 日後に 81.1%TRR (0.980 mg/kg) を示した。ここはほかの部分の記載とあわせて腰岡先生に御追記をいただきました。また、稲わら中で代謝物として B、C、E、F、I、M が認められておりますが、こちらも腰岡先生に代謝物、認められたもの等について追記いただきました。いずれも 10%TRR を超えて検出された代謝物はなかったという結果です。玄米中で、やはり 10%TRR を超えて検出された代謝物は認められておりません。

一方、土壌処理のほうですけれども、主な代謝物として B が最大で 16.2~22.1%TRR 認められております。稲わら中では B が 10%TRR を超えて認められております。玄米中でもやはり認められたという結果になっております。

23 ページ、ワタの試験になります。これもやはり茎葉散布または土壌処理で試験が実施されております。やはり代謝物として C、B、Q が検出されておりますが、10%TRR 未満という結果になっております。茎葉において O と S というものが 10%TRR を超えて認められたという結果です。

土壌処理では、土壌から茎葉への移行は低いという結果になっております。代謝物としては、何と読めばいいのか、綿屑中ですけれども、B、S、J、O、D、E、C などの代謝物が認められていて、いずれも 10%TRR 未満という結果になっております。

24 ページ、トマトの試験です。やはり茎葉散布または土壌処理で試験が実施されております。

おめぐりいただいて 25 ページですが、成熟期の果実中の残留放射能濃度は微量でして、放射性成分の同定を行うことができなかつたとされております。

葉の試料では O が 10%TRR を超えて認められております。

25 ページの 21 行目からレタスですけれども、やはり茎葉散布または土壌処理で試験が実施されております。茎葉散布後の代謝物は B が最大 23.3%TRR 認められております。土壌処理試料のほうでも同様に B が認められております。

27 ページ 3 行目から植物体内における代謝経路のまとめとなっております。メチルアミド基とアミド結合の環化によりキナゾリノン誘導体 B を生成、次いで脱メチル化により J を生成またはピリジン環のヒドロキシル化を伴う光分解により O を生成する経路などが考えられております。

27 ページの 11 行目からは土壌中運命試験になります。まず好氣的湛水土壌中運命試験で、この試験では主要分解物が B で、推定半減期が非滅菌条件で 20.6 日、滅菌条件で 67 日という結果です。

29 ページ 3 行目から好氣的土壌中運命試験で、こちら、壤土とシルト質壤土で試験がやられておまして、いずれも分解物は E が認められております。推定半減期は 9.22 日~39.0 日という結果になっております。

29 ページの 23 行目から好氣的/嫌氣的土壌中運命試験です。嫌氣的条件における推定半減期が 4.66 日と算出されております。分解物としては B が最も多く認められておりま

す。

30 ページの 11 行目から、すみません、こちら、「土壌吸脱着試験」という表題にしたのですけれども、脱着係数が記載されておりませんで、表題と内容を含めて確認させていただきます。すみません。

吸着係数なのですけれども、海外土壌で 128～266 日、国内で 95.7～159 日という結果になっております。

31 ページ 6 行目から水中運命試験で、まず加水分解試験です。pH が大きくなるほど分解が速いという結果になっております。加水分解物 B の推定半減期も求められていまして、表 23 のとおりですけれども、こちら、分解が遅くて 227～376 日という結果になっております。

31 ページ 27 行目から水中光分解試験です。32 ページに結果、表 24 に推定半減期を示させていただいております。分解物としましては、緩衝液では N が生成しておりまして、自然水では O 及び S が認められております。土壌残留試験ですけれども、畑地、水田で試験が実施されておりまして、シアントラニリプロールの推定半減期は 0.9～21 日、シアントラニリプロールと分解物を合わせた半減期が約 1 日～約 64 日という結果になっております。

33 ページ、作物残留試験になります。

分析対象化合物としましてシアントラニリプロール、代謝物 B、O を対象として試験が実施されております。シアントラニリプロールと B と O の最高値、それぞれ荒茶の結果ですけれども、20.7、0.780、1.43 mg/kg という結果です。腰岡先生から、最高値を書くとともに、この減衰の情報についても記載してはどうですかというコメントをいただいております。この作物残留試験の、この項目に関しましては、最大値が幾つだったということでこれまで記載していることもありますので、どうしたらよろしいか、すみません、御指示いただければと思います。

33 ページの 11 行目から後作物残留試験です。こちらはシアントラニリプロールと代謝物 B、C、E、G、O について確認されまして、いずれも検出限界未満という数字になっております。新規化合物ですので、推定摂取量についても表 26 のとおり算出しております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。よろしいですか。

○ 横山評価専門官

大丈夫です。

○ 吉田座長

では 20 ページに戻っていただきまして、腰岡先生、すみません。御解説をさらにちょっといただけるとありがたいのですが、先生のコメントも含めまして。

○ 腰岡専門委員

試験そのものは、今説明があった部分は GLP でかつちりと試験がされていると思います。試験そのものは問題ありません。

それで、結果なのですけれども、この剤、概要にも示されているように、植物表面上にたくさん残る。取り込みはそれほどない。瞬間的には取り込みはあるのですけれども、それほど植物体内にずっととどまっているものでもない剤のようです。

それで、運命試験を見ているのですけれども、ちょっと私が奇異に思ったのは、実際、最終的に収穫は百何十日後なのに、問題にしているのが 10 日目を問題にしていたりというのがちょっとひっかかるのですけれども、それは今までの経緯で多分そうになっているのかなと思ったもので、先ほど残留のところでもあったように、すごい残留をしているのだけれども、最終的にはその残留はないのだよというのをどこかに一言やはりあったほうが、「えっ、何で。こんな残留しているのに」という、全て読めばわかるのですけれども、そこがちょっとひっかかったので、最後に残留のところでもう書かせていただいたのだけれども、今までの規定どおりでよいと言われれば、それは仕方ないかなとは思っているのですけれども。

○ 堀部課長補佐

考え方を少し御説明すると、食品健康影響評価なので、食品を経由して我々が口に摂取するときにごくごく暴露する可能性があるかということ判断するという意味で作物残留試験の結果を書いています。ですから、植物の中でどう動いたかという動態を示すパラメータというよりは、私たちが最終的に食品として食べるときにどうかということを考えた場合には、やはり認められた使用の範囲の中でワーストケースを考えなければならないだろうと思っておりまして、減衰して最後になくなったということ以上に、むしろ認められた使用の範囲内でのワーストケースですとこのぐらいの量ですよということを評価書の中で記載していると。ですので、今回記載されているケースというのも、評価書上、お茶なのですけれども、お茶の使用の仕方というのが、収穫前 7 日まで使えるということで、これが一番残りやすい使い方なのです。実際にもその段階で一番高い残留が残っているということの評価書上記載させていただいているというのが今までの整理だというふうに理解しています。

むしろ、減衰とか、そちらのほうはホットを使った植物代謝試験のほうで整理をされていて、少しそこは残留の試験と代謝の試験で試験の性質を変えているということで今までは整理してきたと思うのですけれども、それはただ今までの整理なので、例えばこういう情報があると、こういう点で評価の上で重要だという御提案があれば、それは幹事会に持って行って変えればよいということなので、議論していただければいい話なので、そこは先生方の議論として幹事会に持ち込むことはできるかなと思っております。

○ 腰岡専門委員

理解しています。私も結局、残留分析をやっている、最終的に残留しているかどうか

というのが一番のキーポイントになるので、それは最終的にはなかったよというのは、やはりどこかで記載しておく。あれば問題になるのですけれども、一番高い時点、例えば散布 1 週間後にこんなに高いのだけれども、それはもう確実に減衰して行って 3 週間にはなくなるのだよというのはどこかに書いておいたほうが、非常にわかりやすいというか。

○ 堀部課長補佐

農業現場を考えると、7 日前まで使えるものであれば、最悪 7 日前にまいたものを 7 日、1 週間ですべてしまうので、3 週間もおいておくかということ、特にお茶とかだとあり得ないと思うのですよね。だから、そのことを書くのか。抵抗するつもりもないのですけれども、そのへん、どんなふうにかえたらいいのか。むしろワーストシナリオで、そこから減衰するのは確かに先生がおっしゃるとおりなのですけれども、減衰するところまで多分農業の現場では待っていないと思うので、そのへん、評価書上どう考えたらいいのかという点、もし何か御示唆があればありがたいのですが。

○ 腰岡専門委員

例えば、今回の書き方だと、散布 7 日後というのは収穫 7 日前とは限らないわけですよ。そうですね。散布 7 日後に最高になった。それは収穫何日前かというのはわからないですよ。

○ 堀部課長補佐

散布の 7 日後に収穫をするので、散布 7 日後に収穫したものですから、まいてから 7 日でとっています。

○ 腰岡専門委員

これは残留分析のためにですよ。

○ 堀部課長補佐

もちろんそうなのですけれども、それは、認められた使用が収穫 7 日前までまけるので、その一番厳しい条件で試験をした結果です。

○ 腰岡専門委員

これ、新規剤ですよ。

○ 堀部課長補佐

はい。作残の試験では申請をしている使い方に沿って試験がなされているので、この残留値で問題がなければ、このまま登録がおりますので、収穫 7 日前までお茶では使えるという使い方が登録されることになろうかと思えます。そういう申請がなされています。

○ 腰岡専門委員

そういう使用の仕方で申請があると。

○ 堀部課長補佐

そうです。具体的には今、先生のお手元に農薬抄録があるかと思うのですけれども、農薬抄録の時計文字の IV-1 から後ろに、今申請されている散布の扱い方の内容が記載されておりまして、お茶の場合ですと IV-2 というところにあるのですけれども、その IV-2

の一番下の表の一番下なのですから、使用時期、摘採 7 日前までというのがあるので、これが申請されている使い方の内容になります。評価書を作る際には、この申請されている、あるいはポジの剤ですと既に認められている使用方法を確認して、出された作残のデータの中で使用方法に合致する範囲で最大のものを拾っています。もちろんサンプリングとしては、例えば収穫の前の日までまいたりとかというのもお茶でも試験はすることはあるのですが、それは申請されている内容に合わないで、この最高値からは外していて、ここでは申請の内容に合致させて数字を拾うという作業をしております。説明不足ですみません。

○ 腰岡専門委員

すみません。私が勘違いしておりました。

○ 吉田座長

腰岡先生、理解していただけたようです。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。すみません。

○ 腰岡専門委員

わかりました。お茶に対しては葉そのものを使うということで理解しました。そのほか、例えばイネとかの場合は最終収穫物が百何十日ですよ。それで、茎葉は 14 日目に、例えば非常に最大値が出たとかいう、そういうのがあったものですから、やはり最終値も最終的には影響がなかったよというのをどこかに書いておいたらいいのではないかなと思って、お茶の場合もそういうつもりで書いてしまったところで、失礼しました。

それで、結果としては代謝には全然問題がないと思います。残留についても、特に可食部でそんなに残留が認められているわけではないので、特にこれが問題だとひっかかることは見つけることができませんでしたというのが報告です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。代謝等のところでも特に問題はないということですか。

○ 腰岡専門委員

そうですね。分解が pH に非常に依存するというのはわかったのですけれども、特に問題はないと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、腰岡先生からのコメントはいただいたということで。

○ 山添委員

ちょっとよろしいですか、戻って。

最初の今日のところで、グルクロニドとグルコシドのことがあったのですけれども、あれは記載上、確実にグルコシドではないということなのですか。というか、グルコシドってたまに出るのですよ、実際、動物でも。それで、なぜ気にしているかということ、グルク

ロニドに行く系が何らかのところでシャントが抑えられる化合物の場合、グルコシドに変わるのですよ。ということは、排泄が非常にリミット、限度があるということを示唆するので、結構毒性のときには意味があるので、確認だけはとっておいたほうが良いと思います。

○ 横山評価専門官

報告書のほうを確認しまして、Q というものから出ているものがグルクロニドだけで、単純な抄録に記載する際の転記ミスということで。

○ 山添委員

転記ミスだったのね。だったら、それであれば結構です。そこだけちょっと毒性にかかわるので、それだけ気にしました。

○ 吉田座長

先生方、抄録IX-131 のところだと思いますので。

○ 堀部課長補佐

今は差しかえ前のものです。申請者に改めて確認をしたら、グルクロニドしか出なくてグルコシドは出ません、抄録の単なる書き間違いですという回答で、報告書のほうは確かにグルクロニドになっているので、書き間違えたというふうに回答が来ておりますので、そこは確認をとれております。今御覧いただいているのは、まだ古いバージョンです。差しかえが間に合っておりません。

○ 小澤専門参考人

わかりました。なるほどね。

○ 山添委員

それと、ついでに。これの抄録のVIII-59 ページ。そのところの右側に表がありますよね、上に P450 の分布の。VIII-59 ページ、イヌのデータですが、そのところで 2E1 のところを例えば見ていただいて、雌を見ていただくと 394 と書いてありますよね。これ、コントロールが 100 に対して 394 というのは、これは本当なのか。

○ 堀部課長補佐

これ、ちょっと報告書を当たります。

○ 山添委員

見てください。というのは、こんな 100%のものが 3%とかになるとかというのは大変な問題なので、そのへんのところ、確認をとってください。

○ 堀部課長補佐

この先の審議のところなので、その御説明をしている間に確認させていただきます。

○ 山添委員

見てください。すみません。

○ 小澤専門参考人

だけれども、この抄録のつくり方もあまりよろしくないのだよな。これ、肝代謝酵素の

測定と書いてあって、あたかもタンパクを測ったように書いてある。検査結果を下表に示すとⅧ-59のところの、大体単位を書いていないし、nmol/mgと。

○ 堀部課長補佐

これはパーセントです。対照群を100としたときの……。

○ 山添委員

対照群が100になっているものなので、ゼロが100になっているわけね。だから、3とかというのは「えっ」と思ってしまう。

○ 小澤専門参考人

ごめんなさい。そうか。本当だ。それは幾ら何でもだね、これは。

○ 堀部課長補佐

報告書がありますので、今データを見ております。すみません。お時間をください。

○ 小澤専門参考人

わかりました。失礼しました。

○ 腰岡専門委員

それと、30ページのところの「吸脱着試験」は「吸着試験」ですね。

○ 堀部課長補佐

抄録上そうなっているので、あと報告書で本当に脱着の係数がないかどうかだけ確認して、なければ「吸着試験」にさせていただきます。

○ 吉田座長

久しぶりの新規ですけれども、いろいろ見るとありそうですね。

また、もしここがおかしいのではないかとということがありましたら戻りますけれども、そういたしましたら、植物代謝までは終わったということで、毒性のところに移りたいと思います。事務局、よろしく願いいたします。

○ 横山評価専門官

34ページをお願いいたします。一般薬理試験です。

結果が表27のとおりでして、急性毒性試験がその下に結果がありますが、非常に低い値となっております。そのため、一般薬理試験は中枢神経系と呼吸器系と循環器系というパッケージで実施されております。急性毒性試験については、今申し上げたとおり低い値となっております。

35ページが、こちらが代謝物Eの結果です。植物と環境由来の代謝物であったかと思えます。こちらも低い値となっております。

35ページの8行目から急性神経毒性試験の結果です。2,000 mg/kgまで試験が実施されておまして、いずれの投与群においても検体投与における影響は認められなかったとされております。急性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。

35ページの16行目から刺激性と感作性についてです。眼刺激性試験において検体適用

1 時間後に結膜発赤及び分泌物が認められておりますが、適用 24 時間後は回復しております。皮膚刺激性は認められておりません。その後ろに「いずれも刺激性は認められなかった」と残ってしまったのですが、こちらは、すみません、削除させていただきます。

皮膚感作性試験は Maximization 法で実施されて陰性という結果です。

急性は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。薬理試験、急性毒性試験、刺激性試験ですけれども、非常に薬理試験でも薬理作用に関するところは最大無作用量が高く、急性毒性試験もマックス以上ということで刺激性及び感作性もないということです。急性神経毒性もないので、ここのエンドポイントからは急性参照用量では設定することはないだろうなというように思っていたのですが、急毒に関しまして先生方。松本先生、何かございますか。

○ 松本副座長

ございません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば亜急性毒性試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

35 ページの 25 行目からです。

まずラットの 28 日の試験です。所見につきましては 36 ページの表 31 のとおりです。この試験では、肝臓の UDP-GT 活性など、P450 ですとかも測定がなされておりまして、それについては毒性所見と分けて本文中に記載させていただいております。

この試験では、藤本先生、吉田先生から御修文いただきましたが、まず「肝 UDP-GT 活性」にしたらよろしいか、「肝臓中 UDP-GT」としたらよろしいか、ちょっと御意見が分かれているようですので御確認いただければと思うのですけれども、UDP-GT は全ての投与群で誘導されているという結果です。雌は雄に比べて軽度ということで、吉田先生に御追記いただいたのが、雌雄とも投与による B 酸化の誘導は認められなかったという結果になっております。この試験では、一番下の 600 ppm 以上で所見が認められておりまして、無毒性量は認められないという結果になっております。

すみません。記載の確認なのですけれども、8 行目の「600 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められた」というふうに御追記いただいたのですけれども、こちら、600 ppm で認められた所見を通常書かせていただいておりますので、雌雄ともに認められているのは小葉中心性肝細胞肥大と、甲状腺であれば重量増加というふうに記載させていただいてもよろしいですか。

○ 吉田座長

そうですね。600 は上がっていませんね。では削除ですね。

○ 横山評価専門官

はい。では、ここは修正させてください。

37 ページに「事務局より」で記載させていただいているのですけれども、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大と肝臓の重量の増加が認められているのですけれども、抄録での説明としては生体外異物に対する代謝亢進反応であり毒性所見ではないというふうにされているのですけれども、この評価書案のほうでは有意差のついているところですか、その程度を見まして毒性所見というふうに記載させていただいております。以下の試験についても同じようにいつもどおり記載させていただいております。扱いについて、それぞれの試験で御意見をいただければと思います。

37 ページなののですけれども、こちら、ラットの 90 日の試験になります。こちらも所見については 38 ページになります。

「事務局より」ということで、38 ページに何点かあらかじめ御意見を伺っているものがございます。

まず、「事務局より」の 1 番ですけれども、甲状腺と肝臓の比重量のみの増加についても、組織の変化が認められて病理所見が認められているところについては所見として書いておりますが、扱いについて御確認いただきたいという点。あと、ビリルビンの減少について御確認いただきたいという点。あと、 $T_3$ 、 $T_4$  の減少について、雄の 400 ppm で  $T_3$ 、 $T_4$  だけの所見になっているのですけれども、雌のほうで甲状腺ろ胞細胞肥大など器質変化があることもありまして、雄ではここを残させていただいておりますが、どこからとったらよいかという点についても御審議いただければと思います。4 番目としまして、副腎束状帯の小型空胞増加の扱いについて、これはその他試験でもラット、マウスで確認のための試験が実施されておりますが、扱いについて御意見をいただきたいという点。5 番が有棘赤血球の扱いですね。こちらについて伺わせていただいております。松本先生からは、ビリルビンは毒性ととらなくてよいという御意見、有棘赤血球については毒性としないでよいという御意見をいただいております。

あと、机上配付資料とさせていただきますが、泉先生から、「Bil 減少の原因、毒性的意義はわかりませんが、重要な所見かと思えます」という御意見をいただいております。

39 ページになりますが、マウスの 28 日間の試験になります。この試験は、3,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対重量、比重量、対脳重量比の有意な増加が認められておりまして、無毒性量はその下の用量の 1,000 ppm というふうにまとめさせていただいております。

39 ページの 17 行目から、マウスの 90 日の試験です。この試験では、全投与群の雄で副腎束状帯の小型空胞化が増加しております。こちら、「本所見は毒性所見とは考えられなかった」というふうに御修正いただいておりますが、扱いについて御確認いただければと思います。

こちら、全投与群について出ているものを影響としない場合の NOAEL といたしまして、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm と今まとめさせていただいております。

40 ページのイヌの 90 日間の……

○ 吉田座長

すみません。イヌはできれば 90 日と 1 年をまとめて審議したほうが今回はいいと思いますので、いかがでしょうか。よろしいですか。ALP とか動脈炎のことがありますので、よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

そうしましたら、42 ページの 4 行目から、ラットの亜急性神経毒性試験です。最高用量 20,000 ppm まで試験が実施されまして、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったという結果になっております。亜急性神経毒性は認められなかったという結果です。

○ 吉田座長

すみません。それでは、亜急性毒性試験、35 ページにお戻りください。28 日の試験は 90 日のための用量設定試験として行われている試験であってということです。これは non-GLP ですね。試験によって GLP であったり non-GLP であったりするものもあるようですので御確認ください。

まず、今回の剤の特徴なのですけれども、肝臓及び甲状腺、副腎というところが一つのキーとしてげっ歯類ではあると思いますので、どれを毒性として、どれを毒性としないかということに注意して見ていただければありがたいというように思います。

まず 28 日から進みたいと思いますけれども、今回、かなりの数のげっ歯類の試験で肝臓中の UDP-GT や P450 等を測っているのですけれども、この文言について統一しておいたほうがよいと思うのですが、まず、「肝臓中」でも「肝臓」でもどちらでもいいので、肝と書いておかないとわからないということは、多分藤本先生も私も共通したものだと思います。

あと、私は代謝の専門家ではないので、これは「増加」がいいのか。私なんかは「誘導」のほうが酵素についてはいいのかなと思ったのですが、小澤先生、この文言としては、例えば「誘導」を使ったほうがいいですか。それとも「増加」。

○ 小澤専門参考人

評価書 36 ページですか。

○ 吉田座長

そうですね。これからもたびたび出てくるので。

○ 小澤専門参考人

たびたび出てきますね。「誘導され」。誘導され何倍だっけ。これが 33 ページから 40 ページですよ。

○ 吉田座長

実をいうと、日本も恐らく比較的同じ用語を使うのですけれども、恐らく科学的にはベターな表現のほうがいいのかなと。これは毒性の項目には入らないのでと思ったので。こ

これは、御覧いただくのが抄録のⅧ-40 ですね。御覧ください。

○ 小澤専門参考人

対照群の 232%。

○ 山添委員

このところは UDP-GT の酵素を見ているわけではないのよね。活性を測っているだけなのね、実際のところは、ここではね。だから、本当は「UDP-GT 活性が増加し」というのが本来です。その増加程度は、雌は雄に比べて軽度であったというのが本来ですよ。P450 はウエスタンブロット測はかっているみたいなので、その場合は「増加した」というのはいいですよ。

○ 吉田座長

増加した。これはよろしい。「増加し」。「誘導」でなくて「増加し」。

○ 堀部課長補佐

「活性の増加」ですね。

○ 小澤専門参考人

それに関連して、抄録の書きぶりに要望してはいけないのでしたっけ。

○ 吉田座長

抄録の訂正の基本、しなくていいのですが、格好悪いでしょうというので申し上げるときはありますけれども。

○ 小澤専門参考人

では、看過してもいいのですね。

○ 堀部課長補佐

直すか直さないかはともかくとして、もしもどうしてもということであればお伝えしますというのが最近のスタイルなので、看過していただいてもいいし、アドバイスしていただける時間的余裕があるのであればアドバイスをしていただいても構いません。

○ 小澤専門参考人

本当に言いたいことは何かというと、さっきの P450 の含量でもそうだったのですけれども、普通は 100%というのは書くのだったら、その 100%が一体 2.8 nmol/mg マイクロソームプロテインだったとか、そういうことを書くべきなのですよ。そうでなければ全然サイエンティフィックではないのだよ。そういうことです。

あとは、だから、新規剤でもあるし、要望として出して、委員からそういう意見があったよということを書いていただければいいのですけれども。つまり、この測り方が本当にちゃんとしているのかどうかというのも、だって 100%の値が変な値が出ていたといたら、常識外の背景データと先生方はおっしゃるではないですか。その背景データをはるかに超えるような変なデータが書いてあったら、それはだめなのですよ。

○ 横山評価専門官

すみません。先生の御意見は重々……

○ 小澤専門参考人

だから、強く出せとかと言うつもりはありませんけれども。

○ 横山評価専門官

ただ、毒性試験全般で先生方からいろいろ伺うのですけれども、体重の増加量ですとか、血液生化学検査の結果ですとか、全て評価しやすいようにということで、コントロール群に対するパーセントと有意差検定の結果を書くという統一フォーマットでまとめてきている事情もあることを御説明させていただいてよろしいでしょうか。

○ 小澤専門参考人

両方出してくれれば一番いいですよ。

あともう一つ、泉先生からも御指摘があったのですけれども、UDP-GT の活性というのは、多分フェノールか何かでやっているのだと思うのですけれども、そういうものだって全然書いていないというのはおかしいですよ、大体。基質は何にしたと書いていないじゃない。

○ 堀部課長補佐

先生、全部報告書に書いてあるので。これは農薬抄録であくまでもサマリーなので。

○ 小澤専門参考人

だから報告書を見ろということね。わかりました。

○ 堀部課長補佐

すみません、ありがとうございます。

○ 吉田座長

ということで、では、藤本先生、今、小澤先生からもコメントがあったのですが、特にこの活性にするとか増加にするというところについては、先生、コメントとしてはいかがですか。

○ 藤本専門委員

そうですね。増加のことは先ほど御意見があったので、それで結構かと思うのですけれども、正直、これ、何となくほかの生化学データのときは、わざわざ活性を活性と書いていないと思うので、ですけれども、ちょっと、ここは肝ということもあるしということで、少しこのほうがいいかなぐらいのつもりだったのですけれども、もう少し論理的に全体を見ると、それは非常に血液生化学データはではどうなのというようなことにもなって、そこは活性とかは普通は書かない。むしろ普通は書かないですよ。だから、そのへん、ちょっと論理的に、だんだんちょっとわからなくなってくる場所があるのですけれども、ここは、それを前提として、でもここはわかりやすく肝の活性だということを示す必要があるかなという程度ではあります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、肝臓の代謝酵素の測定のところは、先生方から一応見ていただいたというところ

で、毒性の評価ということで、表 31 を御覧ください。私が大分直しました。これにつきましては、抄録のⅧ-38 ページを御覧ください。ここの表の見方です。今回、基本的に 28 日は n が 5 しかないので、非常に有意差もつきにくいですし見にくいことになっているのですが、エキスパートジャッジというところもありますので、どこからを増加ととるかというのは非常に難しい表になっています。事務局は恐らく有意差がついたところからつけてくれたわけでもないですね。甲状腺については 6,000 だけ上がって、20,000 が 1 回下がっているということで、恐らく事務局はつけなかったのだろうというように…

○ 堀部課長補佐

有意差が連続してついている、要するに用量相関性が判断できたところで、有意差のつく一番低いところからとりましたので、雄の甲状腺については座長がおっしゃるとおりで、20,000 で有意差がついていなかったこともあり、6,000 がちょっと高いのですけれども、全体の表から外したというような操作をいたしました。エキスパートジャッジでお願いできればと思います。

○ 吉田座長

にもかかわらず、39 ページを御覧いただきますと、事務局は、ろ胞細胞の肥大の 1 例、肝細胞肥大の 1 例をとったということですね。

○ 堀部課長補佐

重量変化と違う重要な変化だと事務局は思い込みました。あとはエキスパートジャッジでお願いします。

○ 吉田座長

基本はと本当は決めたいのですけれども、今回の剤については 1 試験 1 試験をどう考えるかということで先生方と相談しながら進めたいというように思いますけれども、いかがでしょうか。

泉先生、いかがでしょうか。最初からもう有意差だけをとるとかいうと、またこれはどうするのというのがあまりに出てきてしまうので、試験ごとで判断したいと今回は思いますけれども。

○ 泉専門委員

いつも試験ごとの判断ではないですかね。

○ 吉田座長

判断をしていたと思いますけれども。

○ 泉専門委員

もちろんそれで。

○ 吉田座長

まず、では私の希望から申し上げますと、甲状腺につきましては、なぜか 20,000 は反応が雄についてはよくないのですけれども、やはり 6,000 では絶対も相対も約 4 割近く、

40%上がっておりまして、それは2,000も同じなのですね。そう思いますと、これをあえて書かないのはなぜかなと。なぜか甲状腺は非常に重量の上がり今回はセンシティブだということがあると思います。ただ、5分の1はどうなのかな、とらなくてもいいのかなというようには思いますけれども、とりあえず今回はここで残しておくということでもいいのかもしれませんがともというのが私の意見です。

肝臓重量につきましても1段下げました。肝臓重量についても、雌ですけれども、2,000と600、6,000と、6,000は確かに有意差はついているのですけれども、120%と123%の差がどこだというのがありまして、5例ということもあって1段下げてもいいのではないかなというように思いまして下げました。実際、600 ppmから何らかの甲状腺及び肝臓への作用が出ているのではないかなというように私は考えて修正をしたのですけれども、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

私は、さっきの事務局の説明のほうがすっきりしているなどと思って聞いていたのですけれども、それと、やはり用量相関性ということも大事ですし、有意差というのももちろん大事ですし、あと、やはり病理所見というか、何らかの所見があるということも大事。当たり前の話なのですけれども、そのへんのことを考えてジャッジすれば、それはそれで構わないと思うのですけれども。

○ 吉田座長

そういたしますと、では、藤本先生、この表31の書きぶりについてはどうでしょうか。例えば1例は省いてしまってもいいかどうかということも含めまして。一応申請者の人は、影響としているから、ではいいじゃないという考え方もあるのですけれども。

○ 藤本専門委員

そうですね。nがやはり小さいというところで、特にラットで余計…。あまりほかの試験がないのであれば、もう少し考えなければいけないのかもしれないけれども、もう一つ走っていますし、むしろ甲状腺のほうのことを言ってしまうと、重量よりもUDP-GT活性が上がっていることについては有意差がついていますので、むしろそこを見てもらって。ただ、どうなのですかね。6,000でも書かないというのも、ちょっと何か……。20,000で確かに上がっていないから6,000をとらないと、ちょっと……。そうですね。ただ、600で書くのはやはりちょっと書き過ぎかなという気は少しするのですけれども、ただ、数字を見ると、ちょっとこれはなかなか難しいですね。VIII-38にあるような重量変化をベースに表にどうまとめるかということかと思えますけれども。

○ 吉田座長

そういたしますと、では、もとに戻して甲状腺の重量については書かない。1例については、病理所見の1例はとる。それを、もし病理所見の1例というのが非常に判断がしにくいということになりますと、600はほとんど毒性所見は消えてしまうということにもなります。それはそれで判断ですから別にいいのかなと。別にここで決めなくても、次に

90 日もありますし、12 か月と長期の試験は続いていくので、それはそれですっきりはしているかなという藤本先生のお考えは、私は御提案として書いてみたこともありますので。

泉先生はいかがでしょう。有意差のところからとるとというのが藤本先生の…。

○ 泉専門委員

僕は全て有意差でとるという、前からそうなのですけれども、1 例はとらないと。それで、やはり有意差があるところから、その組織所見だけをここに表にしているわけではなくて、肉眼所見ではどうか。重量ですよ。それから組織所見ではどうかと、それぞれの項目を挙げているわけですから、有意差のところからとるとというのがリーズナブルかなとは思っています。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

いきなり桑形先生に振りますが、有意差のところはどうお考えですか。

○ 桑形専門委員

難しいところですが、最初のとっかかりとしては、事務局案で用量相関性がある有意差が見られた一番低いところから私もとるように考えました。ただ、吉田先生がおっしゃるとおりに、有意差がついていなくても、これは毒性かなと思う項目も生殖試験のほうではありましたので、悩ましいところです。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょう。

○ 松本副座長

私も有意差で毒性と判断したらいいと思うし、確かに 5 例なのでイヌの試験みたいに考えなければいけない部分があるのですけれども、ただ、次に 90 日の結果が出てきて、やはり、先をしゃべってはいけませんけれども、400 ppm ぐらいのところは何らかの変化があるわけですよ。だから、90 日はこれでいいし、28 日は有意差のところでもいいのかなというのが個人の考えです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、私、書き込みをしましたけれども、事務局案に従いまして有意差のあるところに戻す。ただ、病理所見については 1 例なので、ここは消してよろしいのではないかという御意見が多かったので、600 ppm の肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺のろ胞細胞肥大、雌の 2,000 ppm の甲状腺の所見については、肝臓はイキですね。

○ 堀部課長補佐

VIII-39 ページ、病理を御覧いただくといいのですが、雄の小葉中心性肝細胞肥大と甲状腺のろ胞細胞肥大は、有意差がつくのは小葉中心性肝細胞肥大は 6,000 からです。甲状腺のろ胞細胞肥大は 20,000 になります。雌ですけれども、小葉中心性肝細胞肥大は 2,000 と 20,000 で有意差がついて、6,000 は 3 例なので真ん中が抜けます。甲状腺は最

高用量だけ。どう整理しましょうかということになるかと思います。

○ 吉田座長

病理の所見は目で見る判断なので、たしか最近出たペーパーでも、20%ぐらい上がらないと、どうも病理の人は識別するわけですから、周りとの区別で。というので、今、藤本先生、泉先生の御意見だと、1例はいいのではないのという御意見がありましたので、雄では600の肝臓と甲状腺、雌では2,000の甲状腺の1例のみ私は今回は削除したほうがいいのではないかというように思いますけれども。三森先生、いかがでしょうか。このあたりにつきまして、1例は。

○ 三森委員

難しいですね。

○ 吉田座長

それも、はっきりした肥大ではなくて。

○ 三森委員

やはり客観的に見ているので、そのパソロジストが見たものを私たちは見ていないわけですから、それを見て、やはり腫れているとなったらとらざるを得ないですね、1例出ている。でも、これはわからないのです。やはり統計学的な処理で有意なところがあったところでやるということで、まだこの後ろに90日も長期試験もありますので…。

○ 吉田座長

5分の3はどういたしましょう。

○ 三森委員

有意差はついていないけれども、5分の3はとっていいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

申請者の判断は1例から影響だと抄録上している。パソロジストの判断は、そこにある程度反映されているとは思いますが、今の先生方の議論を伺って。

そうすると整理させてください。病理所見ですけれども、雄の肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は2,000からでもいいですか。2,000で3例出ていますので2,000から。それから、雄の甲状腺についても2,000から。それから雌ですけれども、肝臓は2,000からで、甲状腺は20,000のみという整理で。

○ 吉田座長

甲状腺は20,000。

3例はとりますから…

○ 堀部課長補佐

甲状腺の雌です。雌は1、1、4なので20,000のみでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、今回は600には影響は出ていないということになりますね。

ある意味では、毒性ではありませんけれども、データというのは UDP-GT の活性と、ある意味では相関するのかもしれないなという気はしておりますけれども。よろしいですか。

続きまして、90 日に進みたいと思います。表 33、38 ページを御覧ください。副腎につきましては置いておきまして、まず事務局からお問い合わせの、まず 1 番の、また甲状腺なのですけれども、この甲状腺は何ページですかね。ビリルビンからいきましょうか。

○ 堀部課長補佐

ビリルビンは 26 ページ。

○ 吉田座長

26 ページですね。抄録の 26 ページを御覧ください。これもまた百分比なのでということなのですが、これはむしろ松本先生の御意見としては、実測値としては 0.2 から 0.1 だということですが、泉先生からは、これは重要な所見ではないかということなので、まず泉先生からコメントをお願いします。

○ 泉専門委員

ビリルビンが低下するというのは、別に病変ではないとずっと思っていました、ところが、見てみると、ここに 4 つ挙げていますけれども、まだほかにも、28 日のラットもそうなのですけれども、ラットとイヌではどうしてもビリルビンが低下するというのが出てきていますね。それで、ひょっとしたらアルブミンと相関しているかなというふうに思ったのですが、結局タンパク合成が何か低濃度でも抑えられるような剤でないかなというふうに思いました、あるいは薬物代謝酵素も抑えられると。そういう現象が果たして毒性なのかどうかというのはやはり僕はわからないのですが、ただ、低用量でも低下するというのを見逃さないほうがいいのではないかなというふうには今のところは考えています。マウスでは出ていないようです。今までにそういう剤があったのかどうか、ちょっと覚えていないのですけれども、ビリルビンが低下するというのは、それはいいことだろうというふうに思っていたのですけれども、ひょっとしたらそうではないのではないかなという考えです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

松本先生、本件についてのコメントをお願いします。

○ 松本副座長

一般論なのですけれども、ビリルビンは上昇することを毒性指標ともちろんするという点が 1 つと、数値として、あまり細かいことを申し上げたくないのですけれども、0.2 の下は例えば 0.15 ではなく、0.2 の下は 0.1 しかないのです。検量線の下限に近い値についてコントロールに対するパーセントというふうにすると、もちろん 50%、40%となってしまうのですけれども、もうグラフの原点付近の変動という認識をしていいのではないかな。つまり、正常の範囲内でのわずかな変動という、そういう捉え方でいかがでしょう

か。ビリルビンのもとを言い始めますと、例えば赤血球だって壊れるとビリルビンに反映されますし、赤血球はラットの場合、50分の1ずつ毎日入れかわっているわけですから、そういうところからすると、ある程度の変動の範囲内ということで私はよろしいかと思うのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

泉先生、では、ビリルビンについてはいいですか。

○ 泉専門委員

そうかもしれませんね。そういう論文があるかなと思って調べてみたら1つだけ出てきて、これはパラコートの実験なのですけれども、パラコートは肝毒性が相当ありますよね。だから、パラコートを普通ラットに投与すると、人間もそうですけれども、ビリルビンが上がりますよね。それからアルブミンは恐らく下がると思うのです。それはリーズナブルなのですけれども、ところが、ラットの実験で少用量のパラコートを投与するとビリルビンも下がる、アルブミンも下がるという論文が1つだけあったので、その理由としては、肝臓の代謝そのものを抑えてしまう、あるいは薬物代謝酵素を抑えるというようなディスカッションをしてあって、ひょっとしたらそれも重要かなと。ここで議論するよりか、全部見てからのほうがいいかもしれません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ただ、今回は肝臓重量はむしろ上がる方向で、アルブミンは93、雌の最高用量20,000でということですから、あまり動きは……。

○ 泉専門委員

この実験に関してはそうですね。

○ 吉田座長

そうですね。ですから、12か月とまた続いていきますので、一応今回は消させていただいて、次出てきたときに。ありがとうございます。

○ 三森委員

よろしいですか。松本先生にお伺いしたいのですが、抄録のVIII-26を見ていただけますか。今のビリルビンの変化について考察しているのですが、下から4行目のところ、「したがって」というところに書いてありますビリルビンの変化は、肝薬物代謝酵素誘導によってもたらされたビリルビンの代謝亢進に伴う二次的影響と考察しているのですが、これアグリーできますか。

○ 松本副座長

私はちょっと、これが正しいかどうかというのはわからないのですけれども、ただ、動いている量が本当に微々たるもので、考察として下がることを説明するためにこういうことを書かれることを私は間違っているとは思いませんけれども。量的にいうと、とても測定誤差の範囲内というか、それに近い部分があるというふうに私は認識しているのです

けれども。

○ 三森委員

この後の議論にもなるかと思いますがけれども、アルカリホスファターゼも同じようなことを言っていますね、この申請者は。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

あと 10 分ぐらいなので。今の三森先生の議論に発展しました、なぜラットで切らせていただいたかという、イヌの試験がありまして、次回までに先生それぞれに見ていただきたいのは、机上配付でイヌの個体別のアルカリホスファターゼの量です。イヌというのはかなり酵素の活性値が個体差があるかというのは、恐らくコリンエステラーゼなんかでもそうですよね。激しく違うので、むしろ投与前値と見ることがイヌとしてはリーズナブルだろうというように思いますので、今回はこれについて審議したいと思います。

あと、先生方におかれましては、ぜひ今回は、大変ですが、報告書がついておりますので、報告書を御覧いただきますと、すぐ今しおりが出てテーブルに移行できるようになっておりますので、よろしくお願ひします。

そういうことで、まず 90 日につきましては事務局案ということ。副腎につきましては次回まとめてやりたいと思います。

次にマウス。どうでしょうか。マウスまでやってしまいますか。マウスにつきましては特に…。

○ 堀部課長補佐

マウス、ポイントは、副腎だけなのですよね。

○ 吉田座長

そうです。それはですから、ラットと含めて次回行う。実を言うと繁殖毒性でも出ておりますので、まとめて行いたいと思います。

○ 堀部課長補佐

だとすると、もうここで切っていただいても変わらない。

○ 吉田座長

あと、亜急性神経毒性はないということで、あと 10 分なので、もし、今回小澤先生から要求事項が出ましたので、生殖発生、遺伝毒性の先生におかれましては、ここはちょっと申請者に聞きたいということがあれば、ぜひ今回、腰岡先生におかれましては要求事項を上げたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 山添委員

先ほどの 2E1 の含量 3% の件ですが、ゼロの値の数値がとてつもなくでかいのです。これ、転記ミスなのかどうか確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

これが報告書のコピーなので。

○ 山添委員

そうすると、これ、本当だとしたらとんでもないことになってしまう。

○ 吉田座長

申請者に聞いたらいいですよ。

○ 堀部課長補佐

というか、報告書なので、そこから何にさかのぼりますかという…。

○ 山添委員

これ、転記ミスではないかということ。

○ 吉田座長

生データ。これは報告書ですから生データではない。

○ 山添委員

これ、とんでもないミスですよ。

○ 堀部課長補佐

これ、non-GLP ではないですか。28 日のイヌなので non-GLP の試験なので。

○ 吉田座長

それでもデータはあるでしょう、生データが。

○ 堀部課長補佐

聞いてみることは聞いてみますが、微妙だと思います。

○ 山添委員

もたがあるかというか、最後のこの表を作成した人がミスをした可能性もあるし、むしろそんなに深刻に考えなくて、向こうのミスでしたということで直す可能性もあるので、僕はそれを期待しています。

それから、もう一ついいですか。甲状腺のパーオキシダーゼの活性を後ろで測っているのですけれども、これ、未変化体でしか阻害を見ていなくて、阻害の活性はないと言っているのですが、実は代謝物の M が阻害をしている可能性が十分にあるのです。カルボン酸体です、切れた。構造からいうと一番よくサイロイドホルモンに似ています。ですから、そのところがほかの代謝物について甲状腺のパーオキシダーゼの阻害の試験はしていないのかどうかだけ確認をしてください。

○ 吉田座長

あと、その可能性はないかということですね。

○ 堀部課長補佐

すみません。もうすぐに聞いてしまわないと、ゴールデンウィークを挟んで次の審議が迫るので、何という文言で聞かなくても詰めていただきたいのですけれども。事務局でそれを作文しろと言われても、なかなかかゆいところに手が届かないと困るので。

○ 山添委員

53 ページの 12 行目のところに *In vitro* の甲状腺ペルオキシダーゼ阻害試験というのが

あります。このところでデータとしては未変化体だけのデータが記載されているけれども、代謝物についての阻害のデータをとってあるかないか。特に代謝物 M について阻害のデータがあるかどうかについて問い合わせをしてください。

○ 堀部課長補佐

ここでやっている試験対象が親化合物だけでなく代謝物 M などその他の代謝物についての試験も行われているかどうかという理解でいいですか。

○ 吉田座長

今おっしゃっていた M が甲状腺ホルモンに類似しているということは提示しなくていいですか。

○ 山添委員

どうでしょう。ページでいうと IX-131 ページのところの代謝物の表がいっぱいありますが、そのところで未変化体から左側に平行に進んでいっているものが、カルボン酸体があります。それが M というのが DBC80 (M) と書いてありますが、この代謝物。なぜこれを疑っているかという、オルト位にクロールが入っていて、サイロキシンと同じように平面になれなくて、くるっとこういうふうにならなっている構造をとっています。同じカルボン酸体で、それでハロゲンが 2 カ所になります。そういうことで、可能性があるのはこれしかないと思いますので、多分これだと思うのですけれども、聞き方としては、代謝物についてデータをとっているかというのを確認をとって、できれば M について特に記載があれば、そのデータが欲しいと。

○ 堀部課長補佐

あれば出てきているはずなので、今評価に必要なデータは全部出せと言ってあるので、ここにはないということは……。

○ 山添委員

というか、僕が気にしているのは、今、同時進行ですよ、世界中。恐らく海外からも質問が、同じことが出ている可能性が非常に高いと。

○ 堀部課長補佐

これは私のほうでもデータベースは拾えるのですけれども、そのような議論はなされていないようです。申請者に有無は確認しますけれども。それで、今、私がさらに伺いたかったのは、もしもそういうことがなかったときに何らかの考察をさせるべきなのかどうかという点。むしろ有無だけ聞くのだと、もう「ありません」と来たらそれで終わってしまうのですけれども、先ほど吉田先生がおっしゃったように、これが疑いがあるのではないかということと関連して、これをどう考えますかと聞いたほうがいいのかどうかということまで聞いておいたほうがいいのかかなと思って、そのあるなしを議論しているかどうかではなくて、そこが必要なのかなと思ったのですが。

○ 山添委員

聞くとすれば、代謝物、例えば M についての影響をどう考えるかということ聞いて

もらえばいいですね。考察してほしいと。

○ 堀部課長補佐

そのときには M だけ特出しでいいですか。

○ 山添委員

多分それで、ほかの代謝物——僕を感じとしては、M について議論さえしていただければ大半のところはクリアできると思います。

○ 堀部課長補佐

試験の有無についてはほかの代謝物も含めて「代謝物」と聞いて、特に代謝物 M について、ペルオキシダーゼ活性阻害をどう考えるかについて考察せよ、試験をやっていない場合にはというような形で。

○ 山添委員

はい。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

あと、すみません。もう一つ、生データであるかどうかなのですが、副腎の脂肪化、両側性だったか片側性だったか。これは生の報告書には GLP での試験のものには記載はないのです。肝肥大とも副腎の腫れている個体は関係がないのです。私、アドバースではないというように判断しましたが、これが片側であればさらにアドバースではないというように思います。非常に細かいことですが、非常に重要な所見を報告書に書いていない。精巢毒性なんかでもそうなのですよ。精巢の精細管の萎縮が片側なのか両側なのか、非常に重要なのに書いていないということは、私はミスだというように思いますので、ここについても聞いていただけますでしょうか。すみません。

○ 堀部課長補佐

ターゲットは副腎の脂肪化のみでいいですか。先生、精細管に言及されましたが、副腎だけでいいですね。

○ 吉田座長

いいです。副腎だけです。

すみません。今日は 2 剤目につきましては一般毒性の途中で終了することになりましたが、今まで及び特に先生方、遺伝毒性の先生方からコメントはないですか。

そういたしましたら、今の点につきまして小澤先生から 1 件、山添先生から 2 件、私から 1 件、計 4 件についてお尋ねしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、この点なのですけれども、普段だと聞くことをまとめて先生方に御覧頂いてから申請者に聞いているのですが、今いただいたので、事務局の稚拙な言葉でまとめさせていただいて、休み前にすぐにでも投げたほうがいいと思うので、そうさせていただきます。

○ 吉田座長

それでは、もう 5 時になりましたので、事務局にお返ししたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 堀部課長補佐

この評価書の扱いなのですけれども、評価書も再送いたしますか。報告書も全部こちらにお戻しいただいているようなので、先生、先ほど報告書を見てねとおっしゃったのですが、もう一度先生方のところにはお届けいたしますが、評価書について、もし特段のコメントがなければ、審議済のところはそのままにっこり笑っていただき、もし特段のコメントがあればまたお寄せいただければと思います。報告書なり抄録のほうは、もし置いていっていただければ、またお手元にお届けをいたしますので、そちらは再度御覧いただいたほうが良いという吉田先生の御指示もございますので、そのような形でということでしょうか。

○ 吉田座長

送ってほしいという先生は事務局までお知らせいただくということでしょうか。

○ 堀部課長補佐

例えばこのパーツが欲しいとかいうような、全部ではなくてもいいよとかいうようなこと。できるだけそういうものがないほうが事務局はありがたいのですけれども、CD などでそのまま御覧いただいたほうが良いのですが、ピックアップも可能な限り対応いたしますので、おっしゃっていただければ対応いたします。ただ、ゴールデンウィークを挟みますので、もし可能であれば御連絡をお早目にいただいたほうが非常にありがたいかと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

剤の関係はここまでですけれども、次に進んでもいいですか。

次回の開催日程をお知らせいたします。この剤の持ち越し、今度はもうこの剤でいいですよ、先生。次回は 5 月 21 日火曜日の予定でございます。日程がかなりタイトで申しわけございません。どうぞよろしくお願ひいたします。

幹事会でございますが、幹事会は 5 月 31 日金曜日を予定しておりますので、よろしくお願ひいたします。

事務局からは以上です。

○ 吉田座長

どうもありがとうございました。そうしましたら、今日の評価第二部会はこれにて終了したいと思います。

先生方、どうもありがとうございました。