

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会
評 価 第 二 部 会 第 25 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年6月14日（金） 14：00～17：20
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - （1）農薬（エトキシスルフロン）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）
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、藤本専門委員
（食品安全委員会委員）
佐藤委員、三森委員、山添委員
（事務局）
姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
山崎技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齋藤係長、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 シアントラニリプロール農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料3 エトキシスルフロン農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）机上配布資料1 ラット90日間亜急性毒性試験のタンパク電気泳動結果
（エトキシスルフロン）

- 横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 25 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

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

今日は、評価第二部会の専門委員の先生方 6 名に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。

続いて、人事異動について御報告申し上げます。6月10日付で新たに丸野専門職が着任いたしております。

○ 丸野専門職

評価専門職を拝命いたしました丸野と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、今後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○ 吉田座長

それでは、議事を進めたいと思います。今日の議題は、最初にシアントラニリプロールを少しやって、その後エトキシスルフロンの食品健康影響評価についてです。

開催通知で御案内いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○ 横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2としてシアントラニリプロール農薬評価書（案）、資料3としてエトキシスルフロン農薬評価書（案）、資料4として論点整理ペーパー、今日は机上配布資料1といたしまして、ラット90日亜急性毒性試験の血液生化学的検査の測定値、アルブミンとか、この値の記載のある資料を配布させていただいております。

資料としては以上になります。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認いたしましたところ、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専門委員はいらっしゃいません。

○ 吉田座長

先生方に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。ありがとうございます。

事務局よりほかに何かありますか。

○ 横山課長補佐

特にございません。

○ 堀部課長補佐

先ほど議事としては、エトキシスルフロンと申し上げたのですが、その前に少しだけシアントラニリプロールについて御報告させていただきたいのですが、よろしいですか。

○ 吉田座長

先生方、よろしいでしょうか。

はい。では、経緯も含め、事務局からお願いいたします。

○ 横山課長補佐

シアントラニリプロールですが、前回御審議までで ADI を決定いただいているものなのですが、前回御審議いただいた際に、1 つは、イヌの 1 年間の慢性毒性試験、ADI の設定根拠となった試験の NOAEL の決定に際しまして、ALP の値について投与前値に対する評価をいただきまして、その際に統計検定を求めましょうということで、その結果が出てきました。この内容については既に先生方に御覧いただいているところですが、今日もう一度確認をお願いしたいというのが 1 点。

それと、IT 申請に伴いまして作物残留試験成績が追加で提出されまして、その内容についても評価書案に追記しておりまして、その御確認を最終的にお願いしたいというのがもう 1 点。

あと、吉田先生から評価書の記載ぶりについて、少し記載の修正をいただいている部分がございますので、その点についても御確認いただきたいと思いますと考えております。

まず、イヌの統計検定から説明させていただきます。資料 2 の 41 ページをお願いしたいと思います。このイヌの試験の表 42 を御覧いただければと思うのですが、前回の御審議で、ALP の増加に関連して、投与前値と比較した場合、雄の 200 ppm 以上を影響とするということで御判断いただいたのですが、念のために統計検定の結果を確認するとしていただいていたものです。

42 ページに記載させていただいておりますけれども、各群における投与前からの変化を比較するために、対応のある t 検定を用いて解析が実施されました。40 ppm 投与群ではいずれの測定時点においても統計学的有意差は認められておりませんで、一方、200 ppm 投与群ではいずれの測定時点においても統計学的有意差が認められたという結果が得られているところでございます。

あと、評価書の 41 ページの 7 行目、「ALP 濃度と比較すると」と書いていたところを「ALP 値と比較すると」という修正を松本先生からいただいているところでございます。

統計検定の結果については以上となります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず前回 ADI は設定したのですけれども、宿題として残っていましたが、松本先生、こちらについてはいかがでしょうか。

○ 松本副座長

特にございません。

○ 吉田座長

それでは、有意差があったということで、表現は「ALP 値」となりましたが、このままでこの回答については了承したいと思います。

続きまして、お願いいたします。

○ 横山課長補佐

41 ページをそのまま御覧いただいて、イヌの試験なのですけれども、表 42 に 5,000 ppm の雌雄なのですが、「胆汁うっ滞」というのを吉田先生から追記をいただきました。この所見なのですけれども、抄録の該当ページが VIII-136 になりまして、こちらの発生例数を御確認いただければと思うのですけれども、VIII-136 ページの表 2 です。これが計画と殺動物の結果になります。肝臓の中の胆汁うっ滞ですけれども、軽微なものとして、雄では 1,000 ppm 投与群で 1 例、5,000 ppm 投与群の主群で 3 例認められております。一方、雌では、5,000 ppm 投与群の主群で 1 例という結果になっておりまして、この数字に基づいて、吉田先生に 5,000 ppm のところに追記いただいているところでございます。御確認をお願いいたします。

○ 吉田座長

先生方、抄録で御確認いただけましたでしょうか。本剤は、げっ歯類とイヌでは少し毒性プロファイルが違いまして、非げっ歯類、イヌでは胆道系の障害が出ているようです。GGT が上がっておりましたり、胆嚢の粘膜の過形成が起きていますので、胆汁うっ滞というのは重要な毒性所見の一つであることから、雌では 1 例でしたが、入れるべきではないかなと思って。前回気がつけばよかったのですけれども、幹事会に上がるより、今修正をしておくべきかなと思ひまして加えましたが、いかがでしょうか。泉先生、これは加えてもよろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

藤本先生も、この所見を加えることは……。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 吉田座長

松本先生もいいですか。桑形先生も。はい。

では、この所見を加えたいと思います。ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

先生、すみません。今のところで、1,000 ppm の雄でも 1 例出ていまして、雌の 5,000 ppm 1 例でとるということで、ここはどのように考えたらよろしいですか。

○ 吉田座長

雌の 5,000 ppm では、明らかに胆道系の異常が認められているのです。例えば胆嚢の粘膜の過形成とか胆汁うっ滞というので、確かに 1 例をどこから入れるかというのは難しいところではあるのですが、どうでしょうか。今回はフルセットですから、生データまで拾えるということですが、1,000 ppm から入れるというのも一つの案としてはあるかとも思いますし、明らかに胆道から胆嚢の粘膜の過形成といった胆道系の変化が出ている 5,000 からとるというのも一つだとは思いますが、普段は 1 例というのは非常にとりにくいところなのではあるのですが、私は、胆汁うっ滞という、粘膜過形成とかなりリンクしているかなと、あとは GGT の増加とリンクしているかなと思いますので、5,000 でいいのかなと思いますが、すみません、泉先生、いかがでしょうか。何回も振って。1 例の 1,000 をどうしようかというところですが。

○ 泉専門委員

これは 5,000 でいいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

今、吉田先生が言われた、何らかの関連する変化のあるところをとるということでどうでしょうかと思いますが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、5,000 の所見にしたいと思います。

○ 横山課長補佐

続きまして追加された作物残留試験成績について説明させていただきます。

海外の作物残留試験成績が追加されまして、具体的な値などにつきましては、評価書案の 67 ページ以降、別紙 4 として添付させていただいております。

その内容につきまして、評価書案の 32 ページの作物残留試験成績のところに、15 行目から 18 行目になりますが、「海外において、野菜及び果樹等を用いて、シアントラニリプロールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された」という記載を入れさせていただきました。最高値は、散布 1 日後に収穫したからしなの 20 mg/kg という結果が出ております。

腰岡先生から御意見をいただいております、「からしなの残留最高値は茶葉よりも低いものの、他の葉菜類に比べ高いように思われます。ただし、平均値についてはほうれんそう並みということと、多分、推定摂取量はそれほど多くはなく、問題となることはないと思いますが、今後の農薬の使われ方によっては注意が必要かもしれません」といった御

意見をいただいているところでございます。

○ 吉田座長

腰岡先生、ここにつきましていかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

今言ったとおりですけれども、特に。

○ 吉田座長

あまり低くもないということですね、値としては。

○ 腰岡専門委員

そうですね。ほかのは低いのです。でも、平均するとレタスでも高い値も出ていますし、これは海外のデータですし、国内でどのような使われ方をするかによってまたどうなるかちょっとわからないのですけれども、摂取量が多分うんと少ないので、問題になることはないと思います。

○ 吉田座長

すみません、全然評価とは関係ないのですが、海外でもからしなは召し上がるのですか。

○ 腰岡専門委員

と思いますが。

○ 吉田座長

すみません。ありがとうございます。

そういたしましたら、腰岡先生からこの点についても御了解いただけたということです。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、ほかに2点、吉田先生から修文いただいた点がございます。

まず、37 ページをお願いいたします。(3)のマウスの試験なのですけれども、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞壊死が出たという点を20行目から追記いただきまして、7,000 ppm の変化ということで入れていただいているのですけれども、この試験で小葉中心性肝細胞肥大などは認められておりませんので、(4)のほうの試験で認められた影響ではないかということで……。

○ 吉田座長

はい。そうですね。私の間違いだと思いますが。

○ 横山課長補佐

こちらの(3)のほうはもとに戻してもよろしいですか。

○ 吉田座長

はい。

(4)の90日の試験について、これは肝細胞壊死はありますね。軽度だと思うのですが、多分雌のほうだけだったと思うのですけれども。もし抄録になかったら、元データまで戻っていただくことになると思いますが、御確認いただいて……。

○ 堀部課長補佐

7,000 ppm 投与群の肝臓で、巣状壊死は雌のほうでは出ておりますので、有意差はついていないようではございますけれども、間違いはないです。雄は 1 例しか出ていないのですが、雌は 10 分の 4 とか、数字がありますので、問題ないかと思います。

○ 吉田座長

非常に軽微から軽度と書いてあったと思うのですが、高い用量ですが、7,000 で 10 分の 4 ですが、肝細胞壊死が出ていましたので、ちょっとこれを見ないほうがいいかなと思ひまして。前回にそれも見つけられればよかったのですが、申しわけありません、見つけられなかったのですが、90 日のマウスにこれを加えたいと思いますが、藤本先生、いかがですか。10 分の 4 です。

○ 藤本専門委員

賛成です。

○ 吉田座長

いいですか。肝細胞壊死として入れたほうがいいですね。

○ 藤本専門委員

そうですね。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生方がうなずいてくださいましたので、ではこれは所見としては少数なので、文章中でもいいかもしれないですが……。

○ 堀部課長補佐

先生、(3) のところに追記いただいたこの修文案をそっくりそのまま (4) のところに持ってこようかと思ったのですが、所見がかぶっておりますので、ちょっと整理いたしますが、できれば生かさせていただければ。

○ 吉田座長

はい。37 ページをデリートして、38 ページにコピーをお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

もう 1 点修正をいただいたのが、42 ページからのラットの併合試験のところ。43 ページをおめくりいただきまして、表 44 なのですが、最近、この併合試験につきまして、今 43 ページの表 44 として示されている表があるのですが、この試験で影響と認められた所見をまとめたものとして表 44 を作るほかに、幹事会のほうでこの併合試験の所見のまとめ方をどうするかという議論が今なされているところで、当面の間、いつも作っているこの試験で認められた所見をまとめた表のほかに、1 年で認められたものを並べて作って、比較ができるようにしておいて、今後のこの作成をどうするかはこれを見ながらまた幹事会で検討しましょうといったことになっているということで、2 枚作っていたところで、前回の部会の折に 1 枚でいいかなといった御意見をいただいたので、

事務局でそのように整理させていただいたのですけれども、吉田先生から、1 年の所見ですと、2,000 ppm で小葉中心性肝細胞肥大が出ていまして、表 44 のほうの 2 年までを確認すると、2 年時点で小葉中心性肝細胞肥大が 2,000 では出なくなるというのは重要な情報なので、やはり 2 枚、この場合だったら並べて書いたほうがいいのではないかとといった御意見をいただいているところで、これは 2 枚並べて、そのような理由を書いて、この部会ではそのように判断されましたという説明を書いて幹事会に上げるといった整理でよろしいか、御確認を。

○ 吉田座長

こちらを私は 1 段間違えていました。ほぼ同じ所見が同じ用量でと思ったのですが、例えば 12 か月だけで小葉中心性肝細胞肥大が 2,000 から認められたのですが、これが 24 か月になりますと、むしろ明細胞の変異巣が増えるといった用量になっているので、もしこれが 44-1 のしか残らないと、いきなり 2,000 では肝細胞変異巣が増えたように見えてしまうのです。でも、よく見ると、12 か月から小葉中心性肝細胞肥大があつて、それがずっと 24 か月になると明細胞になったということもわかると思ひまして、むしろ私は加えておいたほうが、今回の毒性プロファイルを後から御覧になるときにわかりやすいかなと思ったのですが。私の申し上げた意味はおわかりでしょうか。松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

吉田先生が言われたところでいいと思いますけれども、52 週を書き込むということですか。

○ 吉田座長

そうです、52 週を書き込む。

泉先生、表のつくり方の問題なのですが、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

外国の評価書を見ていてわかりやすいなというのは、文章できちんと書いてあるのがわかりやすいので、例えば、1 年間のデータはもちろん重要なことなので、違うというところをどこかに 1 行書いたほうが、どっちでもいいのですけれども、わかりやすいかなとも今回も思いながら……。

○ 吉田座長

オーストラリアは読みやすかったですよね。

○ 泉専門委員

読みやすいです。どっちでもい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。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

私も多分前回は、ほとんど同じプロファイルなので、なくしてもいいと言ったように思うのですが、確かにそこは先生のおっしゃるとおりで、1年のところだけでしか見えないですね。確かに2年のほうの、今表44の残していただいているほうでも、20,000 ppm まで見ればそこに出てきているのですが、ちょっと何か用量が10倍も違うところなので、そこを重視すれば、先生がおっしゃるように、もちろん両方出しておくのが、より情報量としては多いわけですし、正確だと思います。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがですか。

○ 桑形専門委員

読みやすさから、両方あったほうがいいと思います。

○ 吉田座長

そうですね。ちょっと事務局にもこの表題もつけていただきますので、コンバインするよりも、今回はこの2つの表にしてということで出して、幹事会に上げていってみたいと思います。そうしたら、今後、例えば24か月だとより低い用量まで変化が出るということは十分に考えられますので、今回、第二部会としても初めてですが、表2つで上げていってみたいと思います。ありがとうございます。

これで追加の部分はおしまいでしょうか。

○ 横山課長補佐

はい。それで、まとめといたしまして、食品健康影響評価のところですが、51ページの28行目から31行目、こちらは作残の追加された部分について追記させていただいておりまして、これで最後になります。

○ 吉田座長

腰岡先生、この51ページ、網掛けで加えたところはいかがでしょう。

○ 腰岡専門委員

結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、ADIの変更もないということで、これでシアントラニリプロールの評価は第二部会としては終わりますので、これで幹事会に上げたいと思います。先生方、ありがとうございました。

それでは、2つ目のエトキシスルフロンの評価書の健康影響評価を行いたいと思います。事務局、御説明をお願いいたします。

○ 木村専門職

続いて、エトキシスルフロンの説明をいたします。今回初めての審議となります。

1998年4月に初回農薬登録された剤で、2010年9月に厚生労働大臣からポジティブリスト制度に係る評価要請を受けております。

5 ページ、要約ですが、審議の後で食品健康影響評価に合わせて修正したいと思っております。

6 ページですが、28 行目、6 番の構造式にあるような物質の除草剤であります。腰岡先生から構造式についての修正コメントをいただいて、それに伴い図を修正しております。

7 ページ、開発の経緯ですが、エトキシスルフロンは、分岐アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの生合成阻害に関与する ALS の作用を阻害することにより除草活性を示すと考えられております。

8 ページから動物体内試験に入ります。13 行目、血中濃度推移ですが、結果は表 1 に示されております。高用量群における T_{max} は低用量群に比べて遅く、AUC は血漿、血液ともに雄に比べて雌で約 1.5 倍でありました。

続いて 9 ページ、血中濃度推移-2 になります。結果は表 2 に示されているとおりになります。下のボックスの中ですが、細川先生からコメントをいただいており、バイオアベイラビリティを計算したところ 100%を超える、また $T_{1/2}$ が短過ぎるなど、ちょっとおかしいところがあるということで、小澤先生と一緒に指摘事項ということで、下の 1、2、3 ということでコメントをいただいております。

次、10 ページ、吸収率についてですが、投与後 48 時間における吸収率は少なくとも 90.2%と算出されました。

7 行目、分布でございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されております。 T_{max} の低用量・高用量群の胃で、高用量群では胃に次いで消化管で高い放射能分布が見られております。

20 行目、代謝です。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されております。主要代謝物は、IV、IV 抱合体、V、VI でした。

12 ページ、排泄です。尿及び糞中排泄の投与後 168 時間の結果は表 5 に示されているとおりです。投与後 168 時間で約 92.1~99.7% TAR が尿及び糞中に排泄されております。主要排泄経路は尿中でした。

7 行目、胆汁中排泄です。投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されております。雌雄とも高用量投与群では低用量投与群よりも胆汁への排泄率が高く、尿への排泄率が低かったとしております。

動物代謝は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今日は動物の代謝の先生がお休みなので、フォローしていただけないのですが、もう一度復習をしていきたいと思います。

本剤はポジリス剤で、評価するデータとしては、農薬抄録と、豪州の APVMA が行った資料です。これは皆さんのお手元にあるというわけです。これは、既に初回登録は 1998 年にされているということですね。

まず 8 ページ、動態をおさらいしたいと思います。まず、吸収に関しては、強制経口で低用量と高用量、血漿と血液について行っています。この中で、事務局から御説明があったように、血漿ですが、高用量で雄のほうが $T_{\max}$ の値に至る時間が大分雌より長いということが見られますけれども、血液全体ではそういうことはないということです。 $C_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ 、AUC についてもあまり性差は出ていないようです。

次に、静注をした試験での血中濃度推移が 9 ページに出ております。これについて細川先生たちからコメントが出ていて、9 ページの 34 行目からですが、いつも静注の情報もありましたか。

○ 横山課長補佐

必ず出てくるわけではないのですけれども、あれば、このように評価書に記載させていただいております。

○ 吉田座長

一応これは聞いていただいたらと思うのですけれども、具体的には、強制経口のデータもございますし、ADI の設定に関してはあまり、これがないと進まないというものではないというので、申請者の人に聞きながら進めたいと思います。そのことについては細川先生たちも御了解いただけているのですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

次に吸収率です。10 ページです。投与後 48 時間における吸収率は 90.2%。

分布といたしましては、いろいろな臓器に分布するようですね。胃、消化管のほかには、どこがメインですかね。そう変わったところに分布するということはなさそうです。

次に代謝ですけれども、代謝物としては IV、VIII、V ですか。合っていますか、私の理解で。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

IV、VIII、V ですね。それが表 4 に記載されております。単回投与の低用量と高用量と、あと反復投与。今回は静脈内投与のデータも表 4 に出ております。

続きまして排泄です。排泄のデータは表 5 ですけれども、どちらかというと、尿と糞、両方出てきますけれども、単回でも低用量でも高用量でも比較的尿が多いようです。ただ、結構糞も出ていますね。胆汁中の排泄ですけれども、48 時間後のデータが表 6 に出てくるということですね。

特に動物の体内運命試験につきまして、毒性の評価にかかわりということはありませんか。

そういたしましたら、植物体内運命試験に進みたいと思います。事務局、よろしくお願

いします。

○ 木村専門職

13 ページ、17 行目、植物体内運命試験でございます。

まず水稻ですが、収穫期の各試料中の放射能分布は表 7 に示されております。処理放射能のほとんどが水相を含む土壌に分布し、可食部である玄米に取り込まれた放射能はわずかでありました。収穫期の稲中の総残留放射能及び代謝物は表 8 に示されております。

主要な代謝物として代謝物 II のグルコース抱合体である代謝物 X、ほかに II、V、VI、VII 及び VII 抱合体が認められました。腰岡先生から誤りをコメントで修正いただいております。ありがとうございました。

続いて 15 ページ、「事務局より」のところですが、値に誤りがあったことが確認されたので、抄録を修正しております。

10 行目、水稻の②になります。処理 82 日後の各試料中の残留放射能は表 9 に示されております。低処理量区、高処理量区ともに可食部である玄米への残留放射能は微量でありました。こちらも腰岡先生から修正いただいております。

処理 82 日後のわら中の主要代謝物は表 10 に示されております。

10%TRR を超える代謝物は認められませんでした。

8 行目、さとうきびになります。葉面処理試験では処理 139 日後の処理葉から 66.3%TAR が回収され、非処理葉及び茎の放射能は 1.6%TAR でありました。

すみません、16 行目なのですけれども、「分解物」と書いておりましたが、「代謝物」の誤りですので、修正させていただきます。

その下、腰岡先生から、17 ページ、最初のボックスになるのですけれども、%TAR の値ですので、数値を入れかえるようにという指示があり、こちらで修正しております。

収穫期における土壌の放射能濃度は 91.2%TAR であり、そのうち 83.0%TAR は土壌の 0～2.5 cm に存在しております。

14 行目、後作物残留試験になります。可食部における放射能濃度は最高で小麦穀粒の 0.0027 mg/kg でありました。こちらも腰岡先生より修正いただいております。

ほかに「ばれいしょの茎」としておりましたが、「ばれいしょの塊茎」と修正をいただいております。ありがとうございます。

18 ページ、7 行目、土壌中運命試験になります。好氣的湛水土壌中運命試験ですが、砂壤土を用いた試験でして、非滅菌土壌及び滅菌土壌における分解物は表 11 に示されております。

非滅菌土壌では主要分解物として分解物 V 及び VI、滅菌土壌では主要分解物として分解物 II が認められました。

19 ページ、好氣的土壌中運命試験になります。こちらも砂壤土を用いた試験となっております。各土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分は表 12 に示されております。エトキシスルフロンは処理後速やかに減少し、処理 210 日後に分解物 II、VI 及び

V が認められました。推定半減期は 42 日と算出されました。

21 行目、土壌吸着試験になります。Freundlich の吸着定数は 0.36~5.93、有機炭素含有率で補正した吸着係数は 24~176 でありました。

5 行目、水中運命試験になります。加水分解試験ですが、未変化のエトキシスルフロンのほか、分解物 II、IX 及び XII が認められました。エトキシスルフロンの加水分解速度は、酸性条件下で速い傾向が見られ、推定半減期は、pH5 で 64.6 日、pH7 で 259 日、pH9 で 330 日と算出されました。

15 行目、水中光分解試験になります。滅菌自然水及び滅菌蒸留水における推定半減期はそれぞれ 6.26 日及び 58.2 日、北緯 35 度の春期太陽光換算でそれぞれ 57.0 日及び 537 日でありました。

腰岡先生からコメントをいただいておりますが、確認したところ、スルホン酸塩は、抄録では II となっておりましたが、XI ということが確認できました。こちらはそのまま評価書に記載しておりましたので、修正はございません。

次、21 ページ、3 行目、土壌残留試験になります。エトキシスルフロンの推定半減期については表 13 に示されているとおりで、約 2 日~35 日となっております。

15 行目、作物残留試験です。水稻を用いてエトキシスルフロンの代謝物 X を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、結果は別紙 3 に示されております。全ての試料で検出限界未満でありました。

植物代謝については以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

腰岡先生から丁寧に見ていただきまして、ありがとうございます。腰岡先生、よろしくお願いいたします。

○ 腰岡専門委員

今説明されたとおりで、可食部残留が少ないということで、問題となるような点は見つかりませんでした。

○ 吉田座長

ありがとうございます。残留が少ないということで、特に問題となるような点がないということで、いろいろ本当に丁寧にみていただいて、今回は評価……。どうぞ。

○ 腰岡専門委員

ただ、20 ページの光の強さは、光分解のとき光の強さを数値で入れていたのですが、ここは「春期太陽光換算」としか書いていないもので、これでもいいのかなと、ちょっとどうかなと思ったところなのです。

○ 吉田座長

すみません、専門外なものですから、「春期太陽光換算」というのはこういった分野ではよく使われるのですか。

○ 腰岡専門委員

多分、北緯 35 度の値がそれにとられているのではないのですか。

○ 堀部課長補佐

これは計算値でして、普段からこのような書き方で一般的に、東京でこのぐらいということだけを目安として表示しているもので、これ以上詳しい情報は評価書に記載はしていないので、普段どおりの書き方をさせていただきました。

○ 吉田座長

専門家の方が御覧になって、それで理解していただけるならば。では、代謝物については特に問題はないということでしょうか。

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

すみません、1 点だけ確認させてください。水稻②の試験、15 ページの 16 行目のところで、「低処理量区、高処理量区」という御修文をいただいたのですが、これは、腰岡先生、修文の趣旨としては、両方の群ともに認められているということを明記するという事でよろしいですか。

○ 腰岡専門委員

いや、事務局が書かれた数値が、これは両方を表していますよね。ということで。

○ 堀部課長補佐

すみません、極めて役所的なことでもた恐縮なのですが、「低処理量区」とか「高処理量区」という言葉を新たに作ってしまうと、その定義が必要になるので、両方ということを明記するという意味であれば、「220 と 460 のいずれの処理量でも」とかすると、新たにその定義をしなくていいものですから、先生の御修文の趣旨を伺った上、定義をしないで書ける方法がないかなと思って今御質問を差し上げました。

○ 腰岡専門委員

役所用語でやってください。

○ 堀部課長補佐

申しわけございません。御理解、ありがとうございます。

○ 吉田座長

それでは、220 と 460 と。

○ 堀部課長補佐

はい。ありがとうございます。

○ 吉田座長

そのほかは、腰岡先生、特によろしいですか。ありがとうございます。

○ 山添委員

先ほどの動物のところの 9 ページの表 2 に、細川先生がコメントをされているところがあります。抄録の運命-13 の表 5、後ろのほうです。そのところに生のものと思われ

るデータがありまして、単回静脈内投与 1 mg/kg のデータもそこにあるのです。データを見ると、確かに細川先生がおっしゃるように、数値から半減期を計算できますので、細川先生のおっしゃる値が多分正しいのだと思います。そのところで雄、雌とあるところの一番右側のところが静脈内投与のデータです。値から見ると、細川先生がおっしゃるように、分ではなくて、時間の単位でしか半減期は出てきませんので、それは確認していただければ。細川先生のおっしゃるのはもっともだと思います。

○ 吉田座長

では事務局、ここについては、ぜひ申請者の方に聞いて、かつ細川先生や小澤先生にも御確認いただいて、適切なものに御修正をお願いいたします。山添先生、ありがとうございます。

それでは、何かサクサクと進んでしまっているのですが、毒性に進みたいと思います。

○ 木村専門職

21 ページ、一般薬理試験になります。結果は、表 14 に示されているとおり、非常に低い値となっております。松本先生から文言の修正をいただいております。ありがとうございます。

23 ページ、急性毒性試験ですが、こちらも同じく低い値となっております。原体の結果は表 15、代謝物及び原体混在物を用いた結果は表 16 に記載されています。一つだけ特徴的なのは、代謝物 IX について、ほかに比べて若干強い毒性が見られております。

24 ページ、2 行目、泉先生からのコメントですが、観察された症状の表 16、括弧書きで書いてある「死亡動物の所見は毒性を反映していないようなので全て削除してはどうか」という意見をいただいております。取扱いについて御検討ください。

5 行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験になります。ウサギを用いた試験において、眼粘膜において結膜の発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、72 時間後には消失しました。皮膚に対して刺激性は認められなかったとしております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験を実施し、結果は陰性でありました。

一般薬理試験、急性毒性試験は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

先生方、21 ページ、薬理試験にお戻りください。

本剤は、非常に毒性が低いので、毒性の見られる用量は高い値となっております。特に薬理試験の結果から、これは毒性に関連してくるかなというものは、私からはちょっと見られないかなと思っております。

続きまして 23 ページを御覧ください。急性毒性試験です。表 15 です。ラットの試験、マウスの試験が経口で、あとはラットで経皮、吸入とありますけれども、いずれも非常に高い値で、毒性は低いのですけれども、ラットでは 5,000 あたりで死亡が出たということで、LD₅₀ につきましてはこのような値になっておりますが、いずれにしても結構高い

です。

一方、代謝物の急性毒性の試験は表 16 です。II は、先ほど植物代謝で出てきたものでしたか。あと XII、IX、V、X、あとは原体混在物として行っています。ほとんどが非常に高いのですが、IX だけ雌で 606 と若干低い値になっています。

この IX は植物でしたか。

○ 腰岡専門委員

IX は植物では出てこない。動物のほうでごくわずかに出ています。

○ 吉田座長

出てこない。動物でごくわずか。先生の今のニュアンスで、「ごく」だということがわかりました。なのに……。

○ 堀部課長補佐

IX は、植物の稲わらでも出てまいります。

○ 吉田座長

稲わらに出てきますか。

○ 堀部課長補佐

水中加水分解の結果でも出てきている代謝物になります。もし御確認いただくようであれば、抄録の運命の 76・77・78 ページに代謝物の代謝分解の概要が全部表でまとまっております、その中の IX のところをたどっていただきますと、水稻、稲わらなどで数字が入っているのが御覧いただけるかと思います。

○ 吉田座長

腰岡先生、これは一応ごくわずかでしょうか。

○ 腰岡専門委員

多分、ごくわずかなのでしょね。メインの代謝物ではないと思います。

○ 吉田座長

では、動物でも植物体でも特に問題になることはなさそうです。後で出てきますが、遺伝毒性も Ames で陰性のようです。

引き続きまして刺激性ですけれども、眼には若干刺激性があるのですね。眼ではあるけれども、皮膚ではなし。モルモットを用いた感作性試験でも感作性はないということです。

すみません、泉先生から、24 ページ、2 行目から 3 行目にコメントをいただきまして、括弧内は取ってもいいのではないかとありますが、確かにこれは死後変化の所見のようで、私も取ってもいいのではないかと思うのですが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

今、吉田先生が言われたとおりで、大部分が死後変化で、あとわからない言葉として「胃腸管の刺激」というのが II の Wistar のところですか。これはちょっとどういう所見かまず理解できなくて。あとはほとんど死後変化だろうと思いました。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございました。

私も、泉先生がおっしゃるように、この括弧は取ったほうがわかりやすいと思いますし、それが正確だと思いますが、よろしいですか。普通、今まではあまり書いていなかったですよ、死亡動物が死後変化でどうなったかといったことは。では、この括弧は取ってください。泉先生、ありがとうございます。

急性毒性あるいは感作性、刺激性についてはよろしいでしょうか。

そういたしましたら、引き続き亜急性毒性試験について御説明をお願いいたします。

○ 木村専門職

24 ページ、12 行目、亜急性毒性試験になります。18 行目、90 日間亜急性毒性試験（ラット）になります。

まず、吉田先生から、19 行目、「ラット」の後ろの括弧ですが、「一群雌雄各 15 匹、うち雌雄 5 匹/群は回復性をみるために、13 週間投与後 4 週間基礎飼料にて飼育」という修文をいただいております。以後、類似の修正を何点かいただいております。

続いて 25 ページになります。各投与群で見られた毒性所見は表 18 に示されております。

その下、「事務局より」ボックスですが、①として、PT 及び APTT について、背景データの範囲内であることから毒性所見としませんでしたということに対して、松本先生からは、9,000 ppm の雄の APTT は影響としたほうがよいですという意見をいただいております。藤本先生からも、雄での APTT 延長には用量相関性がありますという意見をいただいております。

続いて、②Alb 及び Glob について、用量に相関して変動しているものを影響としました。背景データ、測定値についてですが、回答が得られ、机上配布資料 1 として配っております。机上配布資料確認前のコメントですが、松本先生からは、この判断でよいと考えますというコメントをいただいております。藤本先生からは、Alb の絶対値の変動はわずかなので、毒性としなくてよいのではないかと。雌での γ -Glob 減少も同様という意見をいただいております。資料を見た上で、取り扱いについて御検討をお願いいたします。

③TG の減少については、用量相関性がなく、減少であったことから毒性所見としておりませんということですが、すみません、事務局のミスで、表中には入っておりました。松本先生からは、表では入っていますというコメントをいただいております。藤本先生からは、了解ですというコメントをいただいております。所見とするか、しないかについて御検討をお願いいたします。

④肝重量について、絶対及び比重量がともに減少していますが、用量相関性がなく、関連する病理所見も認められないため、毒性所見としませんでしたということに対して、藤本先生からは了解というコメントをいただいております。

本文中に戻りまして、25 ページ、3 行目ですが、吉田先生からの修文で、「認められ

た変化の大半は4週間で回復した」という修文をいただいております。

現時点の結果としては、3,000 ppm 投与群の雄で β -Glob 及び γ -Glob の減少、雌で Alb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 1,000 ppm、雄は 78.4 mg/kg 体重/日、雌は 85.6 mg/kg 体重/日と考えられたとしております。すみません、修正がいろいろあって、適切な文章となっておりませんでした。

すみません、26 ページ、1 行目、泉先生からのコメントを忘れておりました。雄 9,000 ppm に Glu 減少、雄 1,000 ppm に AST 低下を加えてはどうか、雌 9,000 ppm の Glu 減少は必要かというコメントをいただいております。無毒性量にもかかわる場所になってくると思われます。御検討をお願いいたします。

26 ページ、(2) マウスの 90 日亜急性毒性試験になります。結果は表 20 に示されております。9,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm、雄 492 mg/kg 体重/日、雌で 585 mg/kg 体重/日であると考えられました。

27 ページ、2 行目、(3) イヌの 90 日亜急性毒性の①になります。

○ 吉田座長

ごめんなさい。イヌはまた前回同様、1 年と一緒にいたしませんか。いいですか。最初に申し上げればよかったと思いますが。

ですので、続けて 29 ページの経皮と吸入を御説明いただきまして、げっ歯類の毒性プロファイルをもとめたいと思います。よろしくお願いします。

○ 木村専門職

29 ページ、2 行目のラット 28 日間亜急性経皮毒性試験になります。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ため、無毒性量は雌雄とも最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられました。

9 行目、ラットにおける 29 日間亜急性吸入毒性試験になります。吉田先生から修文をいただいております。「1.0 mg/L/日投与群において、不整呼吸、眼瞼裂狭窄及び流涎がみられた。また、1.0 mg/L/日投与群雌で、軽度の喉頭上皮の扁平上皮化生及び軽度の過形成が認められた」としております。「本試験において、1.0 mg/L/日投与群で不整呼吸等が認められたので、無毒性量は 0.2 mg/L/日であると考えられた」としております。

げっ歯類の亜急性毒性については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

突然口を挟んで申しわけなかったのですが、この剤はどうも毒性のプロファイルがつかみにくい剤でして、なので、できれば、特にイヌの試験が 2 つ行われていて、これがどうも ADI の設定にもかかわってくるので、申しわけありませんが、まずこの最初のラットをじっくりやって、それでマウスと進めたいと思います。

24 ページからです。この試験は、4 週間の回復試験を 13 週間に見ているということで、

追記をさせていただきました。回復性というのは毒性のプロファイルで重要な部分ですので、回復試験が行われている場合は、回復性がどうだったのか、13 週も投与するので、完璧に回復するということはあまり多くないかもしれませんが、回復性があったかないかを追記していくことは重要ではないかと思ひまして、追記をさせていただきました。

今回の一つの毒性のディスカッションの重要なポイントは γ -Glob の低下をどうとるかということなのですが、まず表 18 の評価に入る前に、 γ -Glob 値はどう考えるべきか、先生方はもちろん御存じだとは思ひますけれども、松本先生に簡単に御解説いただいてもよろしいでしょうか。私への講義も含めて、すみません。

○ 松本副座長

今回の試験で電気泳動で血清のタンパクの分画をやっているのですけれども、私の経験では、泳動しますと比較的安定した値が得られるという記憶を持っています。それから、分けますと、 α 、 β 、 γ は分かれるのですけれども、 α_1 、 α_2 あたりは、肝臓の炎症があったり、あるいは α_2 は、例えばネフローゼがあったり、そういうときに上昇するということが知られていて、 β は、高脂血症といいますか、脂肪が動いたときに上昇する。そういう臨床検査の領域では病気の診断のもとにするのですけれども、動物実験といいますか、毒性の場合は特に γ を見ておけばいいのかなと思ひます。イムノグロブリンの IgG から IgA、IgM というところが γ に反映されますので、免疫への影響、普通生化学の場合は、関連する項目がないかとか、そういうことをよく考えるのですけれども、 γ -Glob の場合は、一応イムノグロブリンの免疫系の大事なところがここに含まれているということで、これをどう評価するかということになるかと思ひます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、 γ -Glob の低下が認められたときは、それは単独で毒性所見になる可能性があるということなので、慎重に判断すべきだということですね。

それでは、まずその外側のところからということで、事務局からの御質問のあった 25 ページの PT と APTT の件です。こちらについては松本先生と藤本先生から御意見をいただいているのですが、松本先生、こちらについては影響とするということで……。

○ 松本副座長

時間延長のパーセントからしますと、雄だけなのですけれども、9,000 ppm、評価書の毒性の 22 ページなのですけれども。

○ 吉田座長

抄録の 23 ページ……。

○ 松本副座長

抄録 22 ページです。

○ 吉田座長

抄録 22 ページ。はい。

○ 松本副座長

9,000 ppm のところで 131%になっていて、凝固能からすると、私はこの 31%増という 9,000 ppm を毒性としておけばいいのかなと思いました。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

どこからとるかというのは松本先生の今の御意見でいっていただければと思います。

○ 吉田座長

あと、すみません。PT については上がって……。

○ 松本副座長

PT は毒性としないでもいいと思います。

○ 吉田座長

106 ですものね。ありがとうございます。

そういたしましたらば、APTT の増加というのかな、延長を 9,000 ppm の雄に入れていただきたいと思います。

次が事務局の②で、難しい Alb と Glob の……。

○ 堀部課長補佐

先生、Alb、Glob の前に次のページの 3 番以降を、先ほど周辺とおっしゃったので、そこをまず詰めていただいてもいいかと思うのですが。

○ 吉田座長

そういたしましょう。ありがとうございます。

そういたしましたらば、まず TG。松本先生、集中砲火なのですが、TG は。

○ 松本副座長

私は、この減少は、もちろん摂餌量の減少とかいろいろなことが関与しているのだと思うのですが、一応とっておけばどうかなとは思ったのですが。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか、この TG は。

○ 藤本専門委員

実際の値はちょっとわからなくなってしまったのですが……。

○ 吉田座長

3,000 ppm、60%ぐらいですかね。

○ 藤本専門委員

そんなにいっていますかね。

○ 堀部課長補佐

毒・23 ページの上から 4 段目です。

○ 藤本専門委員

そうですね。3,000 でも下がっているということからすると、何か私は事務局から言われてそうですかと答えてしまった感じなのですけれども、確かに、かなり高濃度でぱっと見えているわけでもなくて、その一つ下で、体重減少もまだそこはそんなに来ていない量ですから、そこでも見えるというのは、やはりちょっととるべきですね。

○ 吉田座長

あわせて豪州の評価書 67 ページにも、ここには実数字が出ていますね。これはラットですね。67 ページの Haematology と Clinical Chemistry の Findings のところです。では、3,000 ppm 以上の TG の減少をとるということで、とりたいと思います。

続きまして、肝臓の重量については、藤本先生、これはオーケーということですね。

○ 藤本専門委員

はい、書いたとおりです。

○ 吉田座長

あと、泉先生からの御指摘なのですが、泉先生の御指摘どおり、Glu については、雄が減少していて、雌はないのです。多分これは泉先生の御指摘が合っていると思いますので、Glu については御指摘ありがとうございますということですが、AST については、先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

AST は、雄で 1,000 から 73%ですか、78、63 とだんだん下がってきているので、その意味づけはわかりませんが、有意差で P 値が 0.01 以下というので、何もしなくてよろしいかという意味ですね。

○ 吉田座長

今まで余り逸脱酵素の場合は減少ではとらなかったのですが、実を申しますと、この抄録を 1 枚めくっていただいて、毒-24 で結構肝臓重量が低下しているのですね。だから、ひょっとしたらソースが減ってしまっていることも。AST はいろいろなところからあるのでしょうかけれども、あるのかなと思っていて、私は、上がっている場合は考慮しなければいけませんけれども、これは特に毒性としなくてもいいのかなと思っているのですが、桑形先生、いきなり振りますが、どうでしょうか。

○ 桑形専門委員

私も、一般的に逸脱酵素の低下はあまり毒性としてとる方向には自分の方向としてはないのですけれども、今吉田先生がおっしゃったとおりに、肝臓の重量が減っているので、今回は AST の低下というのは、その原料がないということに反映されているのかなと考えます。

○ 吉田座長

松本先生、このあたりはいかがですか、AST の低下。

○ 松本副座長

ALT ではないので、また否定的な言い方は変なのですけれども、そういうことと、今

皆さんが言われた低下ということとかから考えて、心配しなくていいのかな、毒性としなくていいのかなとは思いますがけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、泉先生、この AST はとらずに、Glu のところはありがとうございます。御指摘を踏まえて、事務局、修正をお願いいたします。

では、これで周辺は片づきましたので、いよいよ Glob に入りたいと思いますが、Glob につきましても抄録の毒-23 を御覧ください。表の下のほうに書いてあります。そして、事務局からの机上配布資料、数字が出ているデータもあわせて御覧ください。

では、これにつきまして、松本先生のお考えをおっしゃっていただけるとありがたいのですが。

○ 松本副座長

これもなかなか判断の難しいところで、雄だけだということもあるし、何とも申し上げにくいのですが、一応、相対値と絶対値を合わせて 1,000 以上で用量相関もあって減少しているのですが、判断の仕方としては、1,000 ppm あたりの含有量の非常に少ない部分の二十数%の変化を用量相関から毒性と考えるかどうかというところかなど思っております。この辺の 1,000 ppm あたりの捉え方を毒性の先生方はどうお考えかな。あと、回復のところでは、戻っているというか、影響が見られませんで、その辺を含めて、どうお考えでしょうかというところです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、まず B-Glob については、1,000 ppm はなしでいいのですよね。これは、3,000 に上げていただけると。

γ-Glob の考え方ですけれども、24%ぐらいの減ということですか。そして回復性がある、かつ雌は出ていないといった変化ですけれども、私も 3,000 は、ほかの部分も動いてきているので、毒性ととってもいいのかなと思うのですが、どうもこの 1,000 は、はっきりしないかな、これだけしか動いていないので、と私は思うのですが、泉先生、このあたり、いかがでしょうか。

難しいですね。オーストラリアはとっているのですね。オーストラリアは APTT もとっています。

○ 泉専門委員

そうですね。数値からだけ見たら、私はとりますが、ちょっと答えはないですね。総タンパクは、ですから差はないと。Alb は少し減りぎみであると。

○ 吉田座長

肝臓重量は減っている。

○ 泉専門委員

そうですね。そういう意味で、ちょっと判断できません。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

y-Glob の値だけを見ると、特に 1,000 と 3,000 を区別する理由が統計的にはなかなか見つけにくい。両方とも同じ有意差になっているので、そうすとなかなかこの判断が難しいから、とっておいたらどうかと思います。ですから、もう少しそこが、何か積極的にとる必要がないという、数字では確かに一見ドーズレスポンスが見え、特に絶対値で見たときのドーズレスポンスが見え、かつ同じように、これは 0.01 ですか、有意差がついているということがありますので、1,000 については、何かもう少し積極的にとらなくていいという理由づけがないと、一応とっておこうかと考えます。

○ 吉田座長

松本先生、これは背景データと比較してはどのようなのでしょうか。随分広いですね、値が。ほかにほとんど何の所見もないところでの y-Glob の低下を毒性というのは、なかなかつらいところです。

○ 松本副座長

この表からすると、話を戻してしまっって申しわけないのですがけれども、y-Glob の 9,000 というのは、やはり 95%の範囲から逸脱するところの値ですね。それに対して 1,000 ppm の 1.6 というのは、もうその中に入ってしまうのですがけれども。

○ 吉田座長

そうですね。すみません。この背景データは絶対値のところと比較すればよろしいのですよね。

○ 松本副座長

いいと思います。

○ 吉田座長

今回全体が若干低いということもあるので判断しにくいところもありますけれども、確かにこの 1,000 は背景データ内ではありますね。3,000 からはちょっと背景データが 95%からは外れてしまっていて、9,000 はかなり下だということになりますかね。それは週齢とともに若干上がるのですね。週齢の背景データと比較しても、その範囲内であるということであれば、少なくとも 1,000 はほかの影響が全くないところですし、これが例えば免疫の Glob とリンクしているとしても、免疫系がどうかなったといったことをサポートするデータもないので、ここの 1,000 については、私はいいのではないかなと。便利な言葉としてはエキスパートジャッジかもしれないのですが、背景値内であることから、ということで、この 1,000 はとらないという判断はいかがでしょう。

○ 藤本専門委員

そういう理由づけで結構だと思います。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

それで賛成します。

○ 吉田座長

松本先生、そういたしましたら、これは、ほかの変化が何もないことと、あとは背景値内であることからということで、この背景値を載せることはよろしいのですか。背景値を載せれば一番皆さんが納得してもらいやすいと思うのですが、背景値の範囲内であることから、これは毒性影響とはしなかった。

○ 横山課長補佐

恐れ入ります。今、背景値を評価書にというお話をいただいたのですけれども、今回出ているのが 95%トレランスリミットということで出ていて、ちょっといつもの実数値の範囲と違うように思いまして、どのように扱っていいかなと思ったので。

○ 吉田座長

すみません、私は統計が詳しくないのです。この 95%トレランスリミットというので、この平均が 2.5 ですよ。今回の 1.6 はその中に入るのですか。

○ 堀部課長補佐

95%の許容値の範囲が 0.9～5.5 の幅の中なのですからけれども、一般的に背景データと言っているラボの積み重ねのデータと、この 95%の許容値というものの関係が、正直言って事務局は今の段階ではよくわからないので、この数字をそのまま背景データと言っているのかどうかというところがやや混乱しておりまして、それでどうしたものかと。今吉田座長がおっしゃったように、この 95%の許容値というものを背景データとみなすとする、背景データの範囲内に全ての数字が入ってしまうので、どう整理しようかなと思って、2人で悩み、頭を抱えていたところです。

○ 吉田座長

もう一度、この剤の毒性のプロファイルが非常にわかりにくいのですが、少なくとも 3,000 ppm では、例えばビリルビンとか Alb の減少とかが出始めていますので、ここは毒性が出始める量の可能性はあるのではないかなと思ひまして、そうなってくると、ここは出発点を 1,000 として、3,000 は影響量ということでいかがでしょうか。

先生方の御異論がないようでしたら、では 1,000 は、背景値といった記載ぶりを書き込むことなく……。

○ 堀部課長補佐

1,000 はほかに何の所見も見えていない量だったので、毒性とはしなかったという形で、3,000 は、ほかの変化があるので、そこで線を引きましたということを一文書かせていただきますでしょうか。

○ 吉田座長

そうですね。それを書きましょう。オーストラリアはこれを毒性影響として評価機関としてとっていますから、記載してほしいなと私は思います。記載するという方向で、先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

そういたしますと、この 90 日のラットにつきましては、雌雄とも、LOAEL が 3,000 で、NOAEL が 1,000 ということになります。ちょっと時間をとりました。

引き続きまして……。はい、よろしくお願いします。

○ 藤本専門委員

すみません、ちょっと小さいことですが、一応雌のほうは、私はもう y-Glob はとらなくていいと書いたのです。というのは、ここでは総タンパク量も少し落ちていますし、それでかつ低下の程度も非常に今のぐらいということもありますので、こちらはとらなくてもいいのかなと思ったのですが。

○ 吉田座長

オーストラリアはとっているのですね、雌を。

○ 藤本専門委員

オーストラリアはもうそのまま統計的な有意差だけでとっているという感じではないですか。

○ 吉田座長

そうですね。すみません、松本先生、この雌のコントロール 1.8 に対して 9,000 の 1.3 はいかがでしょうか。

これは入っていますよね、表にも。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

だから、特に問題はないのですよね。

○ 堀部課長補佐

今、藤本先生は、ここから落としたほうがいいのかという御提案だと思ったのですけれども。

○ 藤本専門委員

はい。ですから、この値は、今絶対値で見ても 72% ですよ。かつ、ここでは体重減少も来っていて、総タンパク量も落ちているというところなので、その辺の全体を考えれば、むしろここは外すほうが自然かなと思ったのですが。

○ 吉田座長

松本先生、この解釈についてお願いします。

○ 松本副座長

今、外すというのは、雌の 9,000 もとらないということですね。

○ 吉田座長

雌の 9,000 の側もとらないのはどうかと。

○ 藤本専門委員

そういうことです。

○ 松本副座長

それは、雄と考えが並行になる判断だと思います。

○ 吉田座長

今回雄を外すのは、その用量においてほかの変化が見られていないということで外すので、今回雌は、この同じ用量で変化が見られていますね。ですので残すということなのではないかと思うのですけれども。

○ 松本副座長

そういうことです。

○ 吉田座長

でも、藤本先生は今、外すとおっしゃって。

○ 藤本専門委員

そうです。これは、値として γ -Glob の値ということ、この生化学的なデータだけを見たときに、これは事務局のそういう振りがあったので、そのように私も回答したのですけれども、比較的变化の程度は少なく、かつ追加すれば、先ほどから何度も言っていますように、全体的にタンパク量自体も落ちているという背景もあるところなので、そこだけを見ると、この γ -Glob の低下というのはとらなくてもいいのかなと判断したのですけれども。

○ 吉田座長

でも、ほかの Glob は落ちていないですね、Alb だけですね、落ちているのは γ -Glob は落ちているけれども、 β とか α は落ちていない。

○ 松本副座長

もう一つの見方は、泳動なので、相対値をとって、後で絶対値に直していくので、両方変化が見られたという判断からすると、その雌の γ -Glob の相対値は動いていないので、臓器重量ではありませんけれども、程度も雄と同じような程度なので、毒性としなかったという判断もあるのかなと思いました。

○ 吉田座長

なるほど。ありがとうございました。理解しました。そうですね。そうしますと、むしろ雌は削除しておいたほうが、同じ基準になるかもしれないということですね。

いかがでしょうか。そうしたら、それについても書き込む必要があるかもしれないのですね。松本先生だったら、どのような文言を。御提示いただければ、事務局ありがたいのですが。

○ 松本副座長

トータルプロテインが低下し、それで相対的な Glob の濃度というのでしょうか、パーセンテージも有意な変化は認められなかった。

○ 吉田座長

ことから 9,000 のほう……。そういたしましたら、事務局、その文言を加えていただいて、9,000 の雌については削除したいと思います。ちょっと時間がかかりました。藤本先生、ありがとうございます。

90 日のラットにつきましては、よろしいですか。

そういたしましたら、90 日のマウスに進みたいと思います。マウスの表は、表 20 です。特に先生方からコメントはいただいていないようなので、このままでよろしいのかなと思います。マウスは、どちらかというラットより難しくなくて、肝臓が腫れて、小葉中心性肝細胞肥大あるいは脂肪化が雌では認められるといったプロフィールになっております。よろしいでしょうか。

そういたしますと、マウスについては、この試験は非常に高い用量でやられておりますけれども、3,000 でも毒性所見がなかったということから、3,000 が雌雄とも無毒性量となります。よろしいですか。

では飛びまして、29 ページのラットの 28 日間の経皮及び 29 日間の吸入です。こちらについては、特に経皮については影響がないということで、このままでよろしいかと思うのですが、29 日の吸入につきましては、喉頭上皮の扁平上皮化生で、英語は書く必要がないかなと思いましたが、削っただけです。

あと 1 点ですけれども、「眼瞼裂狭窄」というのは、これは神経毒性か何かをあらわす用語ですか。それとも、これは一般的な症状として、もうちょっと何かフラットなものがあれば、そのほうが。一見ちょっと神経毒性をあらわすようなものなのですが、何かほかの文言として。

○ 堀部課長補佐

原文は、**narrowed palpebral fissures**、オーストラリア評価書 40 ページの第 3 パラグラフの 2 行目の一番後ろからの単語を訳してもらったものですが、どうでしょうか、すみません。

○ 吉田座長

眼が十分にあいていないということですね、きっと。桑形先生、何かお知恵を。

○ 桑形専門委員

それ以外の不整呼吸とか流涎とかの所見から推察すると、何か眼瞼が構造的に変になっているのではなくて、眼が半分の半眼、あるいは眼瞼下垂というとなんか神経毒になってしまうので、半眼ですかね。

○ 吉田座長

そうですね。半眼はいいかもしれない。

○ 堀部課長補佐

閉眼とは違うのですよね。閉じてしまっている状況とは違うのですよね。

○ 吉田座長

狭窄ですから。

○ 桑形専門委員

半分あいている状態ですよね。

○ 吉田座長

眠たかっただけかもしれませんけれども、ちょっと違うかもしれません。何と言ったらいいですかね。

○ 桑形専門委員

半眼、半分の眼です。

○ 吉田座長

半眼。気にいたしましたのは、これを読んで神経毒性の想像にいかないような表現にさせていただいたほうがいいのかなと思いました。それは次まででもいいのかもしれませんが。ということで……。

○ 堀部課長補佐

はい。それで、その試験なのですけれども、すみません、12 行目、13 行目に「投与群」という言葉があるのですけれども、これは暴露の試験なので、「投与群」という言葉は適切ではないので、「暴露群」にさせていただきます。12 行目、13 行目、16 行目に 3 つ出てきますので、すみません、直させていただきます。

○ 吉田座長

はい。そうですね。exposure、inhalation の場合は「暴露群」で、私も賛成です。よろしく願いいたします。

そういたしましたら、イヌですが、ちょっと休憩をしたいと思います。40 分まで休憩をいたしまして、イヌの 13 週 2 本と 1 年と進めたいと思います。よろしく願いいたします。

(休 憩)

○ 吉田座長

それでは、時間になりましたので、イヌに入りたいと思います。

では、事務局、90 日から 1 年まで、イヌの御説明をよろしく願いいたします。

○ 木村専門職

27 ページ 2 行目、90 日間亜急性毒性試験（イヌ①）になります。先ほどと同じように、「対照群と 5,000 ppm 群雌雄各 2 匹は、回復性をみるために 90 日間投与後 4 週間基礎飼料にて飼育した」という修文をいただいております。

まず投与量ですが、こちらは 0、400、2,000、5,000 ppm という投与量になっており

ます。結果としては、表 22 に示されております。

下の「事務局より」ボックスになりますが、甲状腺ろ胞上皮過形成について、次のイヌ②の試験にもなるのですが、そちらでは認められていませんでしたが、こちらでは毒性所見としているということについて、扱いについて御検討くださいということに対し、松本先生より、次の②との関連をどう評価に結びつけるか考えたいというコメントをいただいております。藤本先生からは、過形成がコントロール群で 0 で、投与群では 4 になっているので、毒性所見ととるべきだという意見をいただいております。

結果としましては、まず 11 行目から、吉田先生から修文をいただいております。「甲状腺ろ胞上皮細胞過形成を除き、投与により観察された変化は回復性を示した」という修文をいただいております。結果として、400 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm 未満であると考えられました。こちらが LOAEL になります。

28 ページ (4)、イヌの②の試験になります。9 行目から 10 行目、同じような修文を吉田先生からいただいております。

下の「事務局より」ボックスですが、T₄ 減少が 2,000 ppm 雄で認められており、抄録では偶発的なものとされているのですが、甲状腺ホルモン代謝に関連した項目にも変化が認められず、ラット併合試験では T₃、T₄ の減少、TSH 増加が認められているので、所見としましたということに対し、吉田先生からは、ラットとイヌの試験、それぞれの評価でいいと思いますという意見をいただいております。藤本先生からは、過形成の頻度も有意の増加ではないですが、4 匹全てに見られるので、毒性所見とするということでよいと思いますというコメントをいただいております。

続いて 29 ページ目、19 行目、慢性毒性試験及び発がん性試験のイヌの 1 年間慢性毒性試験になります。こちら、投与量は 0、125、500、2,000 及び 8,000 ppm となっております。結果は表 25 に示されております。

松本先生と吉田先生、泉先生から修正をいただいております。2 つ表をつけたのですが、PL を入れるか入れないかというところが異なっていましたので、2 つつけさせていただきます。

30 ページ、7 行目、吉田先生からのコメントで、2,000 ppm 以上の雄・雌両方に見られる「慢性隔壁性肝炎」という用語について、ヒト病理での用語なので、どういう用語にするか、泉先生にお伺いしようという意見をいただいております。こちらについて三森先生から「線維性隔壁を伴う慢性肝炎」という用語がいいのではないかと意見をいただいております。

あともう一つ、8,000 ppm 雄・雌に見られる「肝、胆管過形成」、こちらは吉田先生からいただいている意見なのですが、「肝内胆管造成」という言葉がいいのではないかと意見をいただいております。

11 行目、「事務局より」ボックスですが、肝臓重量については、関連する他の所見が

認められていたので、毒性所見としております。また、血液学的検査の網状赤血球及び網状赤血球比率については、確認したところ、投与前の 2,000 ppm 投与群雄で認められていた数値の範囲内であるか、傾向が一致していることが確認できましたので、投与の影響としておりません。こちらについてはコメントは特にいただいておりません。

下の泉先生のコメントは、表に反映しております。

結果としましては、本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で慢性隔壁性肝炎が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 500 ppm であると考えられました。

イヌの慢性毒性試験については以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、27 ページ、(3) にお戻りください。1 つ目の慢性毒性試験の結果です。これは、認められた変化は表 22 に記載されております。やはりどうも肝臓はターゲットのようなのですけれども、それと同時に甲状腺の変化が見られるようです。甲状腺の重量が上がり、さらに 400 でろ胞上皮の過形成が認められています。こちらについては、抄録の 29 ページを御覧ください。29 ページから 34 ページ、甲状腺の変化は、毒-34、表 6 を御覧いただくと、グレードまで書いてあります。

松本先生からは、毒性所見としたという事務局案を支持するといった御意見ですが、確かに 5,000 と濃度が上がっていくにつれグレードが上がっています。頻度はほぼ変わらないのですけれども、上がっているということが見てとれると思います。また、1 群 2 匹ずつしか用いていませんが、4 週間の休薬をしても、投与群雄の 1 例ではグレード 3 が残ったままということになっています。

松本先生、このことについてはいかがでしょうか。

○ 松本副座長

4 例出たというところを打ち消すのはちょっと苦しいかなということでお書きしただけですけれども。

○ 吉田座長

これは、程度が上がっていると見ざるを得ないのではないかなと私は思いますので、これは取るということでよろしいかと思うのですが、この試験では T₃、T₄ ははかっていたか。2 つ目ははかっているのですよね。でも 1 個目ははかってなさそうですね。オーストラリアの該当する評価書が、68 ページを御覧ください。13 週の oral toxicity の study in dog です。1 段落目にいろいろ検査の項目を書くというのが、多分オーストラリアスタイルなのですけれども、このいろいろな項目のところにはばっと見たところ T₃ とか T₄ が出てこないのです、恐らくはかかっていないのかなと思います。ですので、そのあたりはわからないということになりますが、少なくとも甲状腺のろ胞上皮に影響があるということで、表 22 はこのまま受け入れられるのではないかと思います。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

先生の今の御説明で結構だと思います。

○ 吉田座長

ラットにはなく、イヌには出たということでございます。おもしろいですね。ただ、この用量だと、さっき事務局から説明いただいたように、無毒性量がとれなかったということで、恐らく、次の試験が2年後ですから、行われたのではないかと推測されます。

2 つ目の試験につきましては、(4) を御覧ください。この用量設定ですけれども、最高用量を 2,000 という 1 つ目の試験の真ん中に持っていまして、次のサブドーズの 200 を 400 の半分ということで、ここで影響が出るかどうかということを確認したかったのだと思います。その下で、安全のために 20 を設けたということではないかと思います。

その結果につきましては、今回は γ -Glob 増加でホルモンをはかっております。オーストラリアの評価書では 69 ページからです。T₄ の値が 70 ページの表に出ております。T₄ が、わずかですけれども、2,000 で下がっております。このようなことから、2,000 ppm では影響が出たけれども、200 では出なかったということです。ただ、甲状腺への影響では再現はできたのですけれども、ろ胞上皮の過形成という所見は、同じ用量の 2,000 でも再現性は見られなかったという結果になっています。

事務局からの御質問ですけれども、T₃、T₄ の減少、TSH の増加等についてですけれども、藤本先生、コメントをお願いいたします。

○ 藤本専門委員

今、先生からあったとおりで、変化が起こったのは結局 T₄ だけで、それも最高濃度で起こっているわけです。なのでですけれども、ちょっと事務局のほうからあったようなラットでもということは、なかなか、それはメカニズム的に非常に難しい。本当にラットとイヌでどれくらい共通なのか非常に疑問なデータなので、そこまではあまり、本文には書いていられないので、どっちでもいいと思うのですけれども、実際のこのイヌのデータだけを見ると、抄録のほうの毒-39 ですか、ここに甲状腺の過形成の病理のデータが出ているわけですが、この場合も、2,000 ppm では一応頻度としては 4 になっていて、コントロールが 2 匹……。

○ 吉田座長

先生、これは C-cell。

○ 藤本専門委員

C-cell。ごめんなさい。これは C-cell だったですか。いや、違います。ろ胞……。

○ 吉田座長

傍ろ胞だから、C-cell ですよ。

○ 藤本専門委員

本当だ。これはすみません。ではデータはないのですかね。

○ 吉田座長

データはありません。

○ 藤本専門委員

過形成は出ていないという……。

○ 吉田座長

ろ胞上皮の過形成は出ていない。

○ 藤本専門委員

本当ですね。すみません。では全然出ていないのですか、これは。ちょっと勘違いでした。そうすると、ここに出ていないということは、全然出なかったのですかね。

○ 吉田座長

今回はこれ以上はわからないのですけれども、少なくともオーストラリアにも抄録にも書いていないということは、出ていないので。ただ、両方にも書いてありますが、 T_4 は下がっているという、甲状腺への影響はゼロではないのではないかなと思うのですが、重量等の変化も恐らくないのだと思います。

○ 藤本専門委員

そうですね。そうすると、これはイヌの 1 回目のデータで、イヌの 1 回目の試験で出たということと対応するデータとして T_4 の減少だけが見出されたということで、そこだけはとるという、ちょっとすみません、間違いがありましたけれども、そういう論理でここは T_4 の減少をとるということでどうでしょうか。

○ 吉田座長

T_4 の減少をとるということでよろしいですね、先生方。それは異論はないと思いますけれども。

肝臓にも影響が出ていない用量で、甲状腺への影響が出ている。だから、多分、甲状腺への何らかの、いつものパターンではない影響がありそうですね。行間ですけれども。でも、メカニズム試験とかはこれではやられておりませんので、これ以上は、ぜひ知りたいところではありますけれども、非常におもしろいなと思っています。

○ 山添委員

多分、データがないからやむを得ませんけれども、スルホンアミド系のものは甲状腺のペルオキシダーゼのダイレクトな阻害の作用がありません。そちら側から高濃度でたまってくれば、出てきてもいいとは考えられなくても、証拠がないから、これ以上のことは何も……。ただ、イヌで強く出るというところは、それは合うのです、その考え方で。血中濃度でどれだけの部分がサイロイドに薬物が行っているかということです。

○ 吉田座長

確かに、げっ歯類でもサイロイドに分布はしているのです、これは。でも、スルホンアミド系の農薬は結構ありますから、ちょっと今度、次回はみんなで気をつけてまた見てみたいと思います。

そういたしますと、この 2 回目のイヌの試験につきましては、無毒性量はとれまして、

200 が無毒性量、2,000 が影響量ということによろしいでしょうか。

それぞれの試験はもちろん成立はしているのですが、28 ページの 22 行目を御覧ください。恐らくどこかで無毒性量をきっちりしたかったということで 2 回行ったということから、いわゆるオーバーオール NOAEL ということで書かせてもらいました。イヌの亜急性の無毒性量は 200 だということを記載したのですが、もしこれは要らないというならば、削除してもいいとは思いますが、先生方の御意見を賜りたいと思います。

桑形先生、いかがでしょうか。オーバーオール、きっとウサギとかでも出てくる考え方だと思うのですが、複数の試験を組み合わせ NOAEL を考えていく。

○ 桑形専門委員

この案に賛同します。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 吉田座長

藤本先生も。

○ 藤本専門委員

賛成です。

○ 吉田座長

腰岡先生、毒性のところですが、そういう組み合わせるという考え方は、とてもよろしいですね。

そういたしましたら、この記載は残させていただきます。ここは一応無毒性量しか書いていないのですが、先生方にちょっと記憶にとどめていただきたいのが、最小毒性量が 400 だということです。これが次の 1 年にかかわってきます。ということで、29 ページ、1 年間のイヌの慢性毒性試験に進みたいと思います。

毒性所見は表 25 に記載されています。先生方からいろいろ御修正をいただいたのですが、表 25、2 つ表を記載していただいているのですが、あまり大きな違いはなくて、追加をしているぐらいかなというのと、あと 8,000 の雄のリン脂質は削除でしたか。これはないのですよね。ので、表 25 の下のほうの表からリン脂質を削除していただくと、松本先生に御修正していただいたものとほぼ同じ形で、あとは三森先生から御修文いただいた肝内胆管の造成と、あと私がつけ加えました胆嚢の顆粒状胆汁、何といったらいいのか、**granular bile** と書いてある、何かそんな言葉を加えたいと思います。

三森先生、何らかこの剤は胆道系に影響があるということでしょうか。

○ 三森委員

そうですね。このような変化が発現して、それで **chronic septal hepatitis** のよう

な病変が発生していますので、胆管に何かが発現して、それに対する修復性の変化と思います。やはりおかしいと思います。1年経たないと出てこないということは。

○ 吉田座長

では、**chronic septal hepatitis** ですが、私はヒトの病理がわからないので、あまりげっ歯類では使わない用語なものですから、泉先生のコメントをいただきたいと思います。

○ 泉専門委員

ヒトでは、**lobular hepatitis** 小葉性肝炎に対して隔壁性肝炎 **septal hepatitis** という言葉を使います。今、三森先生が言われたように、英語でしかよくわからないのですが、**bridging fibrosis** を伴った慢性肝炎でもいいし、日本語に訳して非常に簡単だという意味で、「慢性隔壁性肝炎」もしくは「性」を取って「慢性隔壁肝炎」でもいいと思います。

○ 吉田座長

では、「慢性隔壁性肝炎」というのは、これだけでわかる用語ということですね。

○ 泉専門委員

わかります。

○ 吉田座長

それであればそのまま残すということで。ありがとうございます。

さらに、肝炎のほうが一段低い用量なのです。2,000 ですから。だから、13 週で 2,000 は十分影響量なのですけれども、それが 1 年間、肝臓への影響というのは非常に見えにくかったものが、1 年たつと肝炎にまで進んだということですね。イヌの試験を 1 年もしないと肝臓への影響は出てこない場合もあるのだなというのを、6 か月ではどうだったのかわかりませんが、思っていました。

こちらにつきましては、今、先生方から御修正をいただいた表 25 の下のほうですが、特に先生方、いかがでしょうか。泉先生からは、TG と ALP を加えてもらってという話ですね。

特に先生方からコメントがないようであれば、1 年間のイヌの試験の無毒性量は 500 で、毒性量は 2,000 からということになります。

ただ、ここで不思議なのは、13 週の 1 個目の試験での毒性が、甲状腺への影響が 400 から出ているという点です。この考え方をどうするかで ADI にかかわってきます。なぜか、1 年続けると、400 の甲状腺の変化は今回もまた見られていないということにはなりますが、なかなか再現性がとりにくいのはなぜかなとも思いますが、この 52 週は、甲状腺ホルモンははかっていたのですか。

これもどうもはかっていないようですね。

○ 堀部課長補佐

そのようです。

○ 吉田座長

ですから、本当はこれをはかってもらえると、ひょっとしたらこの下の 500 は出たかもしれないですね。非常に残念ですけども。でも、このホルモンをはかっていないと、書くのもあれですかね。今まで書いていないので、それは削除します。

ということで、イヌの毒性プロファイルが大分わかってきたという、甲状腺と、あとは胆道系に影響がかなりありそうだとということがわかってきました。

それでは、げっ歯類の長期にいきたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○ 木村専門職

30 ページ、21 行目、ラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験になります。

めくっていただいて 31 ページ、結果は、毒性所見の非腫瘍性病変は表 27、腫瘍性病変の発生頻度は表 28 に示されております。

すみません、事務局がちょっと入れ忘れておりまして、表 28、8,000 ppm の子宮腺がん有意差が見られております。「8,000 ppm 投与群雌で子宮腺がんの発生頻度に有意な増加が認められた。」という文言を 3 行目と 4 行目の間に入れさせてください。

下、「事務局より」のボックスで、先ほどのシアントラニリプロールでもありましたように、幹事会にてたたき台作成の際に、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の表のほかに 1 年間慢性毒性試験の毒性所見についての表を作成し残すべきかどうかについて議論いただくということになっております。表を分ける必要があるかどうか、御検討いただければと思います。

吉田先生からは、分ける必要がないという意見をいただいております。

ほか、以下について御検討くださいということで、①としまして、甲状腺ろ胞嚢胞性は試験期間を通した増加でなく、用量相関性もないため、毒性所見としませんでしたということに対し、藤本先生から、雌の全動物で見ると、用量相関があり、TSH の上昇も見られることから、8,000 ppm では毒性所見とすべきという意見をいただいております。

②としまして、T₃、T₄、TSH の変化について、有意差のある用量を毒性所見としましたということに対して、藤本先生より、雌の 8,000 ppm では毒性所見としてよいという意見をいただいております。

③、甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度は、明確な用量相関がなく、背景データ範囲内のため、検体投与の影響としませんでしたということに対して、藤本先生より、用量相関を考慮すれば有意差はないのではという意見をいただいております。

結果としまして、8,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 800 ppm であると考えられました。

32 ページ、31 行目、2 年間発がん性試験（マウス）になります。結果は、表 30 に示されております。検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められませんでした。結果として、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 700 ppm であると考えられました。発がん性は認められませんでした。

表 30 ですが、すみません、7,000 ppm の雌なのですけども、「・」の 2 つ目、「卵

巢リンパ球浸潤」の後、改行を忘れておりました。

また、三森先生から、「及び」の後段、「動脈周辺炎増加」は「動脈周囲炎増加」のほうがよいという意見をいただいております。修正をさせていただきます。

げっ歯類における慢性毒性試験及び発がん性試験は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

30 ページにお戻りください。ラットを用いた併合試験、2 年間が行われております。この試験は、52 週だけではなくて、たしか 26……、解剖を段階にやっていたのではなかったでしたか。52 週だけでしたか。52 週で、発がん性試験群だけが 118 週目に解剖しているということですが、私がちょっと勘違いを……。採血だけが 26、52、78 としておりますので、半年ごとにデータがあるということですね。動物を解剖しているのは 52 週と 104 週、あとは発がん性試験は 118 週になってからということですね。見られた変化は、表 27-1、2 と記載されております。

先ほどのシアントラニリプロールでもあったのですが、記載をどうしようかということですが、こちらにつきましては先生方の御意見を賜りたいと思いますが、泉先生、いかがでしょうか。

31 ページの表 27-1 と 2 なのですが、1 にはこの試験全てで認められた毒性が書いてあって、表 27-2 が 52 週と殺群なのですが、今回血液のデータは 26 も 78 も同じ用量、同じ匹数でずっと調べています。見ると、ほぼ同じかなというのが今回の印象ではありますけれども。

○ 泉専門委員

私自身は、なくてもいいと思っていました。それを送らなかっただけで。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

そうですね。例えば、 T_3 、 T_4 の減少とか、TSH 増加という雌で、上のほうの表にあるところを見ると、52 週でなくなっていますけれども、これは 52 週ではないけれども、27 週ではあったりするので、むしろそういう意味で正確に 52 週を出したことで少し何か誤解を招くような感じも逆に出ていることもあるので、上の 27-1 だけにしたほうがいいかなと。その点だけなのですが、それはちょっとしょうもない理由ですが、全体として、それも含めて、27-1 だけではいいのではないかと思います。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

中身がそれほど変わらないので、1 つだけでよろしいかと思いますけれども。

○ 吉田座長

先生、1 点。γ-Glob の減少が 52 にあるのですが、実を言うと 26 にもあるのです。26 のほうが明らかで、67%なので、それはこの表、上のほうに加えるということでもよろしいですか。それは抄録の毒-50 の表 5 の下のほうを御覧ください。雌ですね。

○ 松本副座長

この英文のほうに。

○ 吉田座長

英文のほうがわかりやすいですね。

○ 松本副座長

74 ページではないでしょうか。違いますか。

○ 吉田座長

はい。

○ 松本副座長

ですよ。そうすると、γ-Glob は全部の期間で減少している。

○ 吉田座長

26、52……。

○ 堀部課長補佐

78 週では有意差がついておりませんで、104 も記載がないので、後半に向かって有意差は見えなくなっています。

○ 松本副座長

そういうことか。なるほど。そうですね。

○ 吉田座長

なので、この γ-Glob の減少は表 27-1 では記載していないので、それを 27-1 に加えるべきではないかなと思うのですが。

○ 松本副座長

はい。残しておいたほうがいいかと思います。はい。

○ 吉田座長

そういたしますと、この表 27-1 に γ-Glob の減少を 8,000 ppm の雌に入れていただくということで、27-2 の 52 週だけの表を今回の評価においてあることはそう大きな意味合いはないのではないかとということで、この部会としてはこの剤についてはよろしいかと思います。よろしいでしょうか、毒性は。

発がん性につきましては、表 28 に記載があります。子宮癌が 8,000 ppm で結構大量に、25%ぐらい出ています。系統は Wistar ですね。どこの Wistar でしょうか。ちょっとわからないところですね。

この子宮癌については、ちょっとメカニズム試験はしていないのでわからないのですが、若干肝臓重量等が上がっているのも、何かそれがかかっているかもしれませんが、特にこれ以上のことはわからないということになります。本来ですと、過形成が増えているかど

うかというところなり、卵巣とか膣の上皮がどうだとかというのは、私としては見たいところなのですが、それについては何ら情報がないので、これ以上は仕方がないかなと思っています。ただ、個人的には、多分子宮癌は、腺腫から発達、異型性の過形成から腺癌になるのであって、腺腫が並んでいるのはちょっと不満なところもあるのですが、一応、でも腺腫はどうだったかということを御覧になりたい方もいるかなと思って、これはあえてこのままでよろしいかと思いますが、泉先生、この腺癌の考え方はその考え方でよろしいのですか。

○ 泉専門委員

内膜癌なのでしょうね。

○ 吉田座長

内膜癌、endometrial carcinoma。

○ 泉専門委員

一番気になるのは、体重が 30%減少しているにもかかわらず子宮癌が増えてきたというのが、普通、過栄養といいますか、高脂肪食を与えると子宮内膜癌が増える、一般に。それで非常に体重が減少した、30%も減少したにもかかわらず増えたというのが、例えばホルモンのバランスなのか、一体何なのかというのがちょっと気になるので、そういう実験をやったことがないものですから、ちょっと調べたのですが、なかなか出てこなかったですね。

○ 吉田座長

ここからは個人的なコメントなのですがすけれども、しばらく子宮癌のげっ歯類でラットで行っていたときに、ラットについてはどうも太ったからといって子宮癌が多く出るということはないのです。いろいろな脂をあげたような実験をしたのですがすけれども、太っても子宮癌の発生は増えなかった。ただ、あげる脂肪の種類によっては子宮癌が増えたりしたということがあります。ただ、ラットで非常に明らかに子宮癌が増えるパターンというのは、エストロゲンとプロゲステロンの比でどちらかというと相対的にエストロゲン高値のときは子宮がんが増えるようです。

あともう一つは、肝臓におけるエストロゲン代謝が 4 水酸化のほうに行って、4-ヒドロキシエストラジウム、DNA アダクトをつくるようなタイプになると、確実に増えるようです。実際に今までもそういった剤は何剤かあったと思いますけれども。

今回の肝肥大はあまり明らかではないのですがすけれども、恐らくこのパターンはいわゆるフェノバルビタールのようなパターンとは違うと思うので、こんなに高い用量で出たことは個人的には非常に興味があるのですが、遺伝毒性もマイナスだし、これは評価なので、子宮がんが出てしまいましたね、ということで進めたいと思います。また、出た用量も雌では 8,000 と非常に高用量で、下の 800 ではきれいにしておりますので、閾値のある変化だということについては、全く異論のないところです。

よろしいでしょうか。

これで先生方からいただいたコメントを続けます。甲状腺ろ胞嚢胞性について、藤本先生からコメントをいただいておりますが、藤本先生、お願いします。

○ 藤本専門委員

これは多分コロイドの増加という程度のことで、そんなに本当に嚢胞のような感じではない変化ではないかと思ってこういうコメントをしたのですけれども。それはどこに出ているのかな。46 ページでしたか。

○ 三森委員

毒-59 ページ。

○ 藤本専門委員

59 ですか。病理的な変化が記載されていて、それに対する TSH の増加が一応その同じ実験の中であるので、ここはとっておいてもいいのではないかと判断しました。

○ 吉田座長

先生、では②についても、先生のコメントとしては、8,000 で見られた変化なので、用量なのでということですか。

○ 藤本専門委員

そうですね。これは事務局のお考えどおりなのですけれども、先ほどのホルモンのデータで見ると、毒-50 ページで見ていただくとおり、雄で見られたのは T_4 の低下だけで、雌では TSH の上昇も見られているわけですけれども、この 4 点の中で幾つかの点でその変化が見られていますので、とるということで問題ないと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたらば、私としては、この藤本先生のコメントをとらせていただこうかなと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

もう 1 点、事務局より③の甲状腺の C 細胞腺腫の増加ですけれども、トータルとしては増加しています。雌は減少しているので問題ないと思うのですが、これは恐らく先ほど泉先生がおっしゃった体重の減少とリンクしているのかもしれませんが。これはラットでは非常によく見られる腫瘍でして、どちらかというコントロールの 4 例が低いぐらいではないかと思うのですが、三森先生、C 細胞腺腫の 4 例というのは少ないですね。

○ 三森委員

これは Wistar Hannover でするので、発生してきますね。ですから、偶発的に少なかった可能性があるので、8,000 ppm が 12 例ということで、ほとんど背景データの範囲に入りますから、無視してよいのではないですか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

私もそう思います。本当にこれはよく見られるので、特に 104 週とかで増えているというわけでもないのですよね。104 週で増えているわけではなくて、途中の経過のところ

のほうがむしろ多かったということだけなので、その発生状況を見ましても、どうも投与量による影響とは思いがたいので、これについては投与量による影響ではないと判断したいと思います。先生方、ありがとうございます。

続きましてマウスですけれども、32 ページを御覧ください。毒性所見につきましては、表 30、33 ページに記載されております。マウスで認められた変化ですけれども、短期間では非常に肝臓の影響がクリアだったのですが、なぜか、長期になりますとそれもまた消えてしまっていて、体重増加抑制と、あと若干リンパ球の浸潤とか、腎の動脈炎とか、あまりはっきりとしない毒性の内容となっております。それも非常に高い用量、1,000 ppm という急毒をやりそうな用量で見られた用量で、その下、700、100 では見られない変化となっております。三森先生から「動脈周囲炎」ということで、「周辺炎」という言葉は変だと思しますので、私も「周囲炎」がよろしいかと思ひます。ありがとうございます。

特に発がん性もなく、マウスについては問題ないと思うのですが、よろしいでしょうか。

マウスにつきましては無毒性量は 700 となります。ラットも 800 ということで、無毒性量は比較的高い値で設定できているということになると思ひます。

長期についてはよろしいでしょうか。

では続きまして、お待たせいたしました。生殖発生毒性試験に進みたいと思ひます。

○ 木村専門職

33 ページになります。8 行目、生殖発生毒性試験です。まずラット 2 世代繁殖試験になります。結果は表 32 に示されております。5,000 ppm 投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄ともに 1,000 ppm であると考えられました。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

表 32 で桑形先生から何点か修正をいただいております。ありがとうございます。

34 ページ、2 行目、ラットにおける発生毒性試験になります。桑形先生からコメントというか修正をいただいて、記載の順番を、発達遅延に関連した変化とそれ以外の変化に分けていただきました。

母動物では、400 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められました。胎児では、400 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が、800 mg/kg 体重/日投与群で低体重、胎盤重量の減少、頭臀長の短縮、骨化遅延が認められました。さらに同群では肋骨発生を伴う 14 胸椎の原基及び第一腰椎の変異といった骨格変異が観察されました。

本試験において 400 mg/kg 体重/日以上の母動物で体重増加抑制等が、児動物で骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物ともに 200 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められなかったとしております。

22 行目、発生毒性（ウサギ）です。160 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 17 日以降に 3 匹が膣出血し、流産または早産が示唆された 2 匹がそれぞれ妊娠 18 日及び 28 日に切迫と殺されております。その他、母動物において、体重増加抑制、摂餌量の減少、流産及び早産、生存胎児数減少並びに着床後死亡数増加が見られております。同群の胎児で

は、低体重、頭臀長の短縮、24 時間後生存率の低下、胎盤重量減少、心尖部血腫、骨格変異が認められております。桑形先生から修文をいただいております。ありがとうございます。

160 mg/kg 体重/日投与群に観察された奇形は、内水頭症 1 例、前肢後肢の彎曲または反屈 2 例及び臍帯ヘルニア 1 例というものが認められていますが、いずれも背景データの範囲内で、偶発的な所見と考えられたとしております。

本試験において、160 mg/kg 体重/日以上之母動物で体重増加抑制等が、児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物ともに 63 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

生殖発生毒性については以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

桑形先生、御修文いただきましてありがとうございます。生殖発生毒性の大体のプロファイルも含めて御解説をお願いいたします。

○ 桑形専門委員

今回、2 世代繁殖試験とラットとウサギの発生毒性試験が行われているのですけれども、いずれも高い用量で親動物あるいは児動物、胎児の体重の抑制が見られているのみで、繁殖能への影響も催奇形性も見られませんでした。それに若干落ちていた所見あるいは用語の修正をいたしました。繁殖能、催奇形性には問題はないという結果です。

あともう一つ、35 ページの 8 行目、「本試験において、160 mg/kg 体重/日以上」の「以上」は、これは最高用量群なので、すみません、取ってください。

以上です。

○ 吉田座長

先生、ウサギで認められた、母毒性量で認められた奇形ですけれども、これについて若干御解説いただいてよろしいでしょうか。

○ 桑形専門委員

ウサギ、35 ページの 5 行目に奇形、水頭症、前足と後足の彎曲あるいは反屈、臍帯ヘルニアが見られていますけれども、各群 15 腹の中でそれぞれ 1 例、多分 1 腹の中の 1 例あるいは 2 例ですので、通常ウサギでは見られる奇形ということで、催奇形性があるとは私は判断しませんでした。また、この群では、親動物も胎児も体重増加抑制が見られていますので、そちらの毒性のほうが強いと考えました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、奇形についても特に懸念すべき要因はないということで、ありがとうございます。

この生殖発生毒性試験も比較的高い用量ですね。毒性がないのが、ラットの繁殖毒性試験では親も子も 1,000 ppm で、ウサギでも、ウサギは若干低いですが、ラット

の繁殖毒性でも 200。

1 点お伺いしたいのですが、33・34 ページの表 32 なのですけれども、体重増加抑制がある用量なのですが、卵巣及び子宮の重量の減少があるのです。これは、かなりこの用量は体重増加抑制が激しいと思ってよろしいのですか。

○ 桑形専門委員

はい。これは一応表に記載しましたがけれども、特に肝臓あるいは精巣あるいは卵巣がターゲットになっているのではなくて、体重減少が著しいために有意差がついたと考えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、これらの臓器重量の変化というのは二次的な変化だということです。結構激しかったですね。

○ 桑形専門委員

そうですね。

○ 吉田座長

親も小さいから子供も小さくてということですかね。

○ 桑形専門委員

そうですね。毒-94、95 の表になってきますけれども、7 割から 8 割で、一応実重量、対体重比、対重量比と 3 つついていましたので、事務的に載せました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ただ、繁殖能とかには影響はなさそうですね。ありがとうございます。

そういたしますと、生殖発生毒性試験においては、無毒性量がとれて、催奇形性は認められないというまとめになりますと思います。

それでは遺伝毒性についてお願いいたします。

○ 木村専門職

35 ページ、13 行目、遺伝毒性になります。エトキシスルフロン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、ヒト肺胞上皮由来細胞を用いた UDS 試験、マウスを用いた小核試験についての結果は、表 33 のとおり、全て陰性となっております。

また、36 ページ、代謝物 II、加水分解物 XII、代謝物 IX、代謝物 V、植物中代謝物 X 及び原体混在物①の細菌を用いた復帰突然変異試験についても、全て陰性とされております。

表 33 について本間先生、根岸先生から、表 34 について本間先生から修正をいただいております。

すみません、表 34 の括弧内ですが、「原体」となっておりますが、本文中にあるとおり、「代謝物、加水分解物及び原体混在物」の間違いです。修正させてください。

あと、36 ページ下、「事務局より」ボックスですが、「表 33 及び 34」のところ、本間先生から修正をいただいているところなのですが、復帰突然変異試験の原体と代謝物 II のところです。最高用量の 5,000 を 10,000 という修正をいただいております。こちらは、予備試験が 10,000 までやっているのですけれども、本試験の結果と同様であったことから、予備試験の濃度を含めるという理解をして、修正しております。御確認ください。遺伝毒性試験は以上になります。

○ 吉田座長

今日は先生方お二人ともお休みなのですが、この剤の遺伝毒性あるいはメタボライト等の遺伝毒性について、特に懸念するようなことは *in vivo* も *in vitro* もないという理解でよろしいのでしょうか。

そういたしますと、今回は、Ames も染色体異常も小核も、親化合物については陰性ということです。メタボライト等につきましても、予備試験も含めて全て陰性ということで、特に先生方から、急性毒性の低かった用量についても遺伝毒性は陰性ということで、このままいけるのではないかと思いますけれども、遺伝毒性について、先生方、特にございますか。

ないですか。ありがとうございます。

そういたしますと、食品健康影響評価に進みたいのですが、その前に、今回の毒性全体、あとは代謝も含めて、全体でもう一度審議しておくべきことがございましたら、よろしくをお願いします。

○ 泉専門委員

マウスの動脈炎とか動脈周囲炎が長期試験でいろいろな臓器に出ていますよね。例えば毒性の 82 ページ、全動物で見ると、十二指腸、卵巣、子宮、それから腎臓とか、それはこの剤のターゲットなのか、腎臓の場合はコントロールにも出ていますので、ちょっと難しいかと思うのですけれども、その辺をちょっとどなたか教えていただけませんか。マウスの実験はあまり知らないのです。

○ 吉田座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

Polyarteritis という表現がされていますが、多発性動脈炎は自然発生でマウスにはよく発生します。ですから、腎臓だけではなくて、いろいろな部位、例えば膵臓の pancreatic artery や、頸動脈等の動脈にも発生しており、全身性に見られます。

○ 泉専門委員

それが今回この剤では増えていっているところがありますよね。それは大丈夫なのか。

○ 三森委員

そのように薬剤の影響で、メカニズムはわからないのですが、投与によってアクセレー

トするということはよくあります。

○ 泉専門委員

そうすると、ターゲットになると判断するのか、しないのかというあたり、指標的には。

○ 三森委員

自然発生性の動脈炎が増悪化したという形でとるしかないと思います。

○ 泉専門委員

どうもありがとうございました。

○ 吉田座長

豪州の 72 ページを御覧ください。これはマウスなのですが、豪州はとっていないのです。豪州はなぜか外涙腺のファイブラスチェンジというのをとって NOAEL が決められなかったという、何かちょっと不思議な評価を長期ではしていて、どうもあまり病理の御専門の方がいないのかなといった印象を受けて、うっ血のような所見も増えたからといってとっていたりするので、結構よくまとめられている部分もあるのにとちょっと残念な気がいたします。

私も三森先生がおっしゃるとおりだと思うのですが、多分これを 1 個体で、個体ではどうだったかなというのが頻度であると、本当はもっとクリアになるのかなと。恐らく 1 か所出る個体は、三森先生、あちこちに出るのですよね。ですから、リンクしているかどうか、システミックチェンジとしてとってくれと、頻度としてはもう少しクリアになったかもしれないなと思っていますけれども。投与の関連性は今回は明らかになりませんが、少なくとも頻度が増えたということで、ここに記載せざるを得ないのかなという、省くことは難しい。例えば角膜潰瘍等もそうですので、御理解いただけますと、これを省くこともできないので残ってしまっているということかなと思います。投与の影響はわからないということになります。

○ 堀部課長補佐

先ほど泉先生は幾つかの臓器をターゲットにして動脈炎を御指摘いただいたのですが、事務局がなぜ腎臓だけを書いたかというと、用量相関性を持って有意差がついているのが腎臓だけだったので、例えば先ほどおっしゃった十二指腸の場合ですと、雌は 2、8、7、9 とか、数字の出方にあまりリニアな感じが見えなかったものについては省いていた結果として腎臓だけが残ったというのが今の処理なのです。先ほど御議論として、自然性のものが増悪したのだとすると、それは投与の影響ととるのかどうかという話が出てくるのですが、用量相関性があまりきれいに見えないものはもうとらないということでよろしいですね。

○ 吉田座長

今回は、生データに戻れませんから、一個一個のインシデンスを見る限り明らかな用量相関性のないものは省いてもいいと思うのですが、全体的に 7,000 ppm を見ると、今、泉先生がおっしゃったように、動脈炎の変化は増えていますということがあれば、ここで

議論したということを残しておきたいと思います。本当にシステミックに出ているかどうかは、個別別票に戻れませんから、これ以上の議論はできないのではないかと。また、生データまで見たオーストラリアが何らそれに言及していないところを見ると、オーストラリアはこれを気にしなかったということになるのですけれども、明らかに増えていけば、いくら病理や担当の人がいなくてもとったと思いますので、だからそのあたりは非常に微妙だけれども、自然発生の変化が増えたとしても、それは投与による影響を否定し切れないと考えたいと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。

○ 吉田座長

では、37 ページから、食品健康影響評価について、よろしくお願いします。

○ 木村専門職

37 ページ、食品健康影響評価になります。

投与後 48 時間の吸収率は、少なくとも 90.2%と算出され、投与後 168 時間の尿及び糞中に 92.1~99.7%TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中でありました。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では胃、消化管で高かったが、経時的に減少しました。尿糞及び胆汁中の主要代謝物は IV、IV 抱合体——すみません、こちら間違えております。

○ 堀部課長補佐

すみません。調べ直し、確認します。

○ 木村専門職

次に行かせていただきます。11 行目です。植物体内運命試験の結果ですが、可食部への移行は最大でも 0.09%TAR と僅かであり、いずれの植物試料中にも 10%TRR を超えて検出された代謝物は認められませんでした。こちらはわかりやすくということで腰岡先生から修文いただいております。ありがとうございます。作物残留試験の結果、エトキシスルフロン及び代謝物 X は全ての試料で検出限界未満でありました。

後作物残留試験の結果、可食部の最大残留値は小麦穀粒の 0.0027 mg/kg と微量でありました。こちらは、評価書のほうの腰岡先生の修文をもとに事務局で修文させていただいております。

各種毒性試験結果から、エトキシスルフロン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大；ラット、慢性隔壁性肝炎；イヌ）に認められました。こちらは吉田先生に修文いただいております。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとしております。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、子宮腺がんの発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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しております。

各種試験結果から、暴露対象評価物質をエトキシスルフロン（親化合物のみ）と設定し

ました。

各試験における無毒性量等は表 35 に示されているとおりです。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、無毒性量が設定できませんでしたが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験においてより長期間、低用量まで試験が行われており、無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量は 38.9 mg/kg 体重/日であると判断しました。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験②の 5.6 mg/kg 体重/日でありましたが、より長期のイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 14.5 mg/kg 体重/日でありましたので、この無毒性量の差は用量設定の違いによるものであると考えられることに加え、1 年間慢性毒性試験の方が 90 日間亜急性毒性試験より長期の試験であることを考慮し、イヌにおける無毒性量は 14.5 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられたとしております。

以上のことから、安全係数 100 で除した 0.14 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定したとしております。

食品健康影響評価については以上になります。

下のほうにボックスとして、腰岡先生から先ほど紹介したコメントを論点整理ペーパー資料 4 のほうにも反映し、同様という意見をいただいて、修正しております。また、抄録の修正ということで要求もいただいております。

「事務局より」からで、先ほど議論していただいた ADI 案について、当日御検討くださいということでコメントさせていただいております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

まず、腰岡先生、抄録の目に余る修正については、もう直してもらおうということでしょうか。

○ 腰岡専門委員

はい。間違ったものを張りつけているから同じような間違いがずっと続く。

○ 吉田座長

よくやる、私もコピー・ペーストで。

それでは、まず食品健康影響評価の文章について、もう一回見直していきたいと思えます。37 ページを御覧ください。まず動物代謝ですけれども、投与して大体 1 時間ぐらい、高用量では結構吸収は速やかで、48 時間で 90.2%に達すると。168 時間内には単回投与の場合は尿及び糞中、尿のほうが若干多かったのですが、排泄され、主要代謝経路は尿であったということですね。動物における濃度は、胃の消化管なのですが、若干性差はあったように思いますけれども、ちょっと最初に戻ってしまうのですが、山添先生、これは書く必要もないですか、例の雌で甲状腺に分布していたようなところは。

○ 山添委員

毒性が出ていれば、記載してもいいかもわからないけれども、今回、直接関係がないかもしれない。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、この事務局案で、 $T_{\max}$ 付近では胃、消化管であったということです。主要代謝物についても記載していただいています。

○ 堀部課長補佐

すみません。先ほど説明で詰まりました「IV、IV 抱合体、IV、VI」の 2 つの IV なのですけれども、2 つ目の IV を削除させていただいて。確認したのですけれども、その次に多いのは、代謝物 V というのがあるのですが、糞だけに出てくる代謝物で、尿中に出ない。IV とか VI というのは尿にも糞にも出る代謝物なので、量的に全体を考えると、IV と VI を押さえておくことが大事なと感じました。そのかわりに、すみません、これはまた行政的なことで恐縮なのですが、その消した IV のかわりに「及び」という言葉を入れさせてください。すみません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。「主要代謝物は IV、IV 抱合体及び VI であった」ということです。

○ 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

その次が植物代謝ですが、ここは腰岡先生に御修文をいただいております。

腰岡先生、こちらについてのコメントについて、少し御解説いただけるとありがたいのですが。

特にはないですか。

○ 腰岡専門委員

ええ。ただ、「玄米」というのを削ってあるのですけれども、下の作物のところの残留で「小麦」が入っているので、可食部、上のほうはやっぱり「玄米」を入れておきますか。「可食部への移行は最大でも玄米の」などとするか。

○ 堀部課長補佐

そこはあまり気にしません。

○ 腰岡専門委員

はい、わかりました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

その次に、「可食部の最大残留値は」ということで、事務局から修文が入っています。

○ 堀部課長補佐

「可食部」の「可」の字が違います。すみません。

○ 吉田座長

「可食部」の「可」が「加」になっていますね。これは「可能」の「可」ですね。

21 行目からが毒性になります。非常にプロファイルがつかみにくい剤でした。こういう剤においてメカニズム試験をしてもらえると大変ありがたいなというのを議事録に残しておきたいと思います。確かに体重はありました。あと肝臓なのですが、小葉中心性肝細胞肥大は確かにあるのですが、あまり明らかではないのです。事務局に入れていただきましたけれども、これはどうでしょうか。小葉中心性肝細胞肥大というのは、確かに 24 か月では出るのですけれども、少なくともイヌでは明らかではない。ラット、あと 3 か月のウサギ程度なのですが、残しますか、どうですか。ないことはないのだと思うのですけれども、むしろ気になるのは、イヌで出てきた胆道系の変化であろうと思います。ラットでも長期になりますとビリルビンが上がってまいりますので、むしろ「胆道系」と書きたいなと思うのですけれども、松本先生、この辺、お知恵をかしてください。ビリルビンのことを書くべきか……。ビリルビンは減少しているのだ。だから、これはやっぱり肝臓なのですかね。

○ 山添委員

肝胆道系のところですね。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、「肝胆道系」としてしまうのは間違いでしょうか。肝臓のほかに何か……。

○ 山添委員

そう、実際には胆汁うっ滞でしたね。

○ 吉田座長

胆汁うっ滞があったのは前の剤なのですけれども。

○ 山添委員

そうか。

○ 吉田座長

今回は、でもイヌで結構激しいので、三森先生、このあたり、何か小葉中心性肝細胞肥大……。

○ 三森委員

イヌの慢性毒性の 1 年のほうになると、胆嚢に異常が出てきていますね。グラニューバイルのような形のものも見られ、肝内胆管も増生してくるわけですので、胆道系に対する影響がイヌには特にあるとみなさざるを得ないですね。

○ 吉田座長

そうした場合、今までは臓器を書いていたのですけれども、むしろここは「肝胆道系」

としてもよろしいでしょうか。で、「小葉中心性肝細胞肥大」は取ってしまう。

それと、かつ「甲状腺」を加える。 T_3 、 T_4 の減少、これはラットでも認められた、イヌでも出てきたという変化なので、**follicular cell** までは再現性がなかったので書けないのですが、調べている時期では比較的 T_3 、 T_4 の減少がある試験が多いように思うのですが、藤本先生、いかがでしょうか、標的に「甲状腺」を加えるというのは。

○ 藤本専門委員

そうですね。標的ということに関しては、確かに書いておくほうが、ラットでもイヌでも標的になっただろうというデータですから、ただ……。

○ 吉田座長

ただ、肝臓の二次的なことも否定はできないでしょう。

○ 泉専門委員

豪州はそうように書いています。豪州は、肝臓だというスペキュレーションは書いています。

○ 吉田座長

スペキュレーション。はかっているからわからないのですよね。

○ 藤本専門委員

そうですね。かといって、はっきり過形成ということを書くわけにもいかないですから、1例、その2つの時期のうちの1つだけでしたし、そうすると、ちょっと難しいかなという。

○ 山添委員

イヌの場合、胆汁系の排泄化が下がっているわけですよね、機能としては、状況から見ると。そうすると、 T_4 とかの排泄なども遅くなっていいはずなのです。ところが、血中濃度は下がっているわけです。だから、甲状腺にダイレクトな作用と理解したほうがいいと思うのです。先ほど言ったように、スルホンアミドにはそういう作用がありますので、甲状腺のパラオキシベンゼンに対して。だから、オーストラリアの見解には僕はちょっと疑問があるのです、そういう意味で。ですけども、現象としては確かに甲状腺のレベルに影響が出ているので、甲状腺の機能に何かの影響は出ているのは確かだと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら……。はい、先生。

○ 藤本専門委員

ですから、「甲状腺」とははっきり書くのはちょっとはばかれるところがあるのですが、例えば「甲状腺系」とか「甲状腺ホルモンへの影響」というふうに……。ホルモンというのはちょっとこの趣旨とは違うのですかね。

○ 吉田座長

いや、標的とも……。

○ 藤本専門委員

標的。だから、「甲状腺ホルモン系への影響」というぐらいであれば、いろいろなメカニズムを含めてのことですので、それをターゲットにしているということではないのでしょうか。

○ 吉田座長

そうしたら、もうそのまま「T₃、T₄の低下」と書いて、幹事会で、ではターゲットはといったら、それははっきりしたターゲットは、メカニズムはわからないけれども、共通で認められているところは書こうということで、ここについては、それが一番低い用量で見られているという試験も幾つかあるので、先ほど三森先生からもコメントをいただいたように、「肝臓」というよりも「肝胆道系」にして、「小葉中心性肝細胞肥大」を取り、「ラット」も取り、「慢性隔壁性肝炎」と「イヌ」を残したいと思います。多分、イヌのこの変化が一番激しい変化ではないかと思うのですけれども、ラットでも長期になると出てくる可能性はありますけれども、イヌでは、3 か月では明らかではなく、長期では出てきた変化なので、出したいと思います。

事務局、よろしいでしょうか、フォローできていますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

繁殖能、催奇形性遺伝毒性はないのですが、子宮腺癌の増加があった。しかし、閾値は設定ができるということです。

どうでしょうか。このまま 5 分ぐらい、先生方、よろしいでしょうか。そうしたら、続けてしまいたいと思います。申しわけありません。

31 行から事務局より御提案があるのですが、実を申しますと、31 行から 34 行は、この記載で私はよいかと思うのですが、問題は 35 行から 38 ページなのですが、先ほどイヌのときにも申し上げたのですが、イヌの慢毒での LOAEL のほうが、影響の出ている 90 日の 2 回目の影響よりも高いのです。ということは、一番センシティブなマーカーはイヌの 90 日の 2 回目の試験となります。

それにつきましては 40 ページの表 35 を御覧ください。イヌです。ここには、イヌのグループ NOAEL は幾つだったということを記載してください。そういたしますと、イヌでは、1 年間では NOAEL は 14.5 なのですが、90 日の NOAEL は 5.60 ということになります。確かに、このときのエンドポイントが甲状腺の変化です。ただ、2 回目の試験でも、甲状腺への影響を示唆する所見というのがホルモン値からは出ています。

ここからは私からの御提案としては、確かに 1 年では甲状腺への影響は出てこなかったのですが、これ以上詳細なデータを我々は今回求めることはできないので、トータルとしてはオーストラリアの評価結果をとるということになって、90 日を設定根拠にするのがよいのではないかと思います。ただ、安全係数につきましては、長期の試験がございしますので、100 以上を掛ける必要はないだろうと私は思いますが、先生方の御意見を賜りた

いと思います。

桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

吉田先生のおっしゃるとおりでいいと思います。

○ 吉田座長

よろしいですね。

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

先生が途中で 90 日試験のところでまとめていただいたように、そこでまとめがあって、合わせ技で決まって、数字がそこで出たのですから、それと比較というのが論理的にも一番自然だと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。オーストラリアの厳しいほうをとるということになりますけれども。

○ 泉専門委員

それで賛成です。

○ 吉田座長

仕方ないですね。この甲状腺の影響はなかなか無視し切れないですね。

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

皆さん、おっしゃったとおりで、弱いといいながらも、甲状腺の 90 日の影響をなかったことにするにはちょっとしにくいと思うので、亜急性の結果を ADI の根拠にしているのではないかなと。

○ 三森委員

皆さん、そのような方向性なのですが、40 ページのイヌのところのデータを見ると、90 日の用量設定が、公比があき過ぎています。200 ppm と 2,000 ppm の間で 200 が NOAEL、これが根拠だと思うのですが、2,000 ppm では確かに T₃、サイロキシンが低下してきているということはあるのですが、甲状腺ろ胞上皮は何も動いていないのです。公比が 10 あいている状態のところから、1 年の慢性毒性では 500 の上が 2,000 ですね。2,000 では影響が出ている。500 が NOAEL ですので、本来であれば、この長期で実施した慢性毒性試験のほうの 500 ppm は、納得がいく線だと思うのですが……。

○ 吉田座長

でも、先生、90 日の 400 で甲状腺に影響が出ているのです。ということは、12.5 は影響量なのです。この値は 1 年の NOAEL の値より低いのです。この 90 日の①がありますね、イヌの試験。これは、0、400、2,000、5,000 で試験が行われているのですけれども、この 400 ppm で甲状腺のろ胞上皮の変化が出ているのです。それで、この 1 番目の試験

は、影響量がとれなかったのです。この値というのが雄で 12.5 と雌で 14.5 なのです。この値は、1 年間の NOAEL の値の 14.5 と 16.5 よりも低いのです。そこがポイントです。

○ 三森委員

これは、1 番目にイヌの 90 日を実施したら、甲状腺ろ胞上皮が発生頻度で増えてしまったということです。これがわからないために申請者は②の毒性試験を実施したのではないですか。ですから、それで追試を実施してみたら一切認められなかったということで、再現性がないと理解していたのですが、そうはとれないのですか。

○ 吉田座長

ただ、1 年間では甲状腺ホルモンもはかっていないのです。2 回目の②で甲状腺ホルモンをはかってきた。はかっていたら、200 では影響が出なかったのです、2 回目は。でも、2,000 では T₄ の低下があった。ということは、2,000 は影響量だろうと思うのです。それで、そう思うと、1 年間の 2,000 では非常に重篤な肝臓の変化等も出ているから、2,000 は明らかにエフェクトレベル、トキシシティレベルだと思うのです。ではその下の 500 と 90 日の 400 なのですけれども、90 日では 400 はエフェクトレベルなのです。

○ 三森委員

その 400 で起こった変化は甲状腺のろ胞上皮過形成だけでしょう。

○ 吉田座長

だけです。

○ 三森委員

ですから、それに関して再試験をしたのが②の 90 日試験なのではないですか。

○ 吉田座長

そうです。②では 200 では影響が出なかったのも、もし 200 ppm は……。

○ 三森委員

200 は NOAEL ですよ。ですから、これでいくと 5.6 が最低用量になるということですが、その上の用量が 2,000 なので、公比が 10 あいているということです。そのところで、オーストラリアが安全サイドに立って、こちらの低いほうをとったということで、食品安全委員会としては、専門調査会レベルでは、こちらをとったほうがよろしいのではないかということですね。しかし、何のために慢性毒性までやったのでしょうか。ひっかかっているのは①の 90 日試験の再現性の問題だと思うのです。甲状腺のろ胞上皮過形成は、無処置対照群では 1 例も出ていなくて、最低用量から出てしまったということを信じざるを得ないですが、追加の試験を実施したのが②ではないですか。②では再現性がなかったということですから、それを評価せざるを得ないと思うのです。私はそのところが気になったので御検討いただきたいということです。皆さんがそのような形で、②の 90 日試験で NOAEL がとれ、ここから ADI に持っていくのが適切ということであれば、それで結構だと思います。

○ 吉田座長

非常に重たい御意見をいただいてしまったのですが、そうなってくると、一つコンファームしておかなくてはいけないのは、ではこのイヌの 1 番目の試験の 400 で起きた事象は、再現性がとれなかったから、毒性ではないということにならないと、この 400 のほうが、400 でも 2,000 でも 5,000 でもこの試験では甲状腺に影響が出た。ではもう一回この 400 で出た甲状腺のろ胞上皮のデータを見直してみませんか。そうすると、高い用量では確かにきれいに上がっていたと思うのですが、これのとり方によって大分違ってくるかもしれないということですね。

○ 横山課長補佐

毒-34 ページです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

表 6 ですね。400 ではグレード 1、2。雌でも 3、1、2 ですね。対照群ではきれいにゼロ。その次の 2,000、5 倍上がりますと、一段、グレード 3 までの答えが出てくる。ただ、さらにその上に上がると、雌はあまり、用量相関性が 2,000 から以上ははっきりしない。雄では若干強い。ただ、非常に高用量なので、動態がこのあたりはどうなっているかはわからないのですけれども、少なくともこのデータからはこの影響がなかなか、コントロールであればいいのですけれども、コントロールがゼロという所見なので、雌などでは、このうち半分がグレード 2 というところに過形成が出ているということになります。

先生方の御意見を。でも、今日はここで打ちどめにして、次回まで考えていただいて、もう一回 ADI を検討しますか。もしそれでもよろしければ、もう 5 時を過ぎてしまいましたし、このイヌだけをもう一回次回おさらいしてというのも一つかもしれません。

○ 三森委員

すみません、座長、これは評価書なので、無理ですよ。

○ 吉田座長

そう、これ以上はわかりません。だから、どう考えるかだけの問題です。これを皆さんに……。

○ 三森委員

この GLP 試験でも、原典の毒性試験報告書は入手できないのですね。

○ 吉田座長

オーストラリアにはいろいろ不備はあるのですけれども。

○ 堀部課長補佐

これは抄録の試験なので、報告書が必要だということになれば、報告書は入手可能ですが……。

○ 吉田座長

でも、報告書を得たとしても、多分これはグレードも出ているので、あとは……。

○ 堀部課長補佐

ええ、私は今それを申し上げようと思ったのですが。

○ 吉田座長

我々の考え方で、確かに抄録は日本語だし読みやすいけれども、これは申請者の資料であって、評価されたものではない。オーストラリアは、一応これはオーストラリア政府が評価した結果であるという、それをどう考えるかということも考えなければいけない点だと思います。どちらをジャッジするかというのが我々のジャッジですが、多分少し時間を、もう一回イヌのところだけでも先生方にもう一度御覧いただいてジャッジしたほうがいいのかと思いますけれども、いかがでしょうか。このイヌの甲状腺ろ胞上皮の過形成をとるか。ただ、これをとらなかったという理由をどう考えるかですね。これをとらない場合は、無毒性量が 200 ppm から 500 に上げることができるのではないかと。とらなければ、私はその意見には賛成ですけれども、このターゲットが甲状腺だという状況下において否定できるかということもあります。

事務局、今日これは ADI を決めなくてもよろしいのですか。

○ 堀部課長補佐

最後は先生方の御議論なので、事務局が何かコントロールすることはできないと思っております。

○ 吉田座長

これは何か縛りのかかったとかというものではないと。

○ 堀部課長補佐

暫定基準の剤ですので、それはございません。

○ 吉田座長

松本先生。

○ 松本副座長

私は一番最初に、イヌの亜急性の 200 ppm でしたか、そこがポジティブに出たので、その用量というのが……。

○ 吉田座長

400 ppm です。

○ 松本副座長

400 ですか。ごめんなさい。用量で言うと 12.5 mg/kg と 14.8 mg/kg なのですが、それを否定といいますか、残したままであれば、12.5 と 14.8 のすぐ下に ADI があるのかなとは思っていたのです。そういう意味で、メールにちょっと書かせていただいたのは、LOAEL を押さえておいてから考えることになるのかなというのが、実は最初の考えだったのです。

○ 吉田座長

はい、お願いします。

○ 藤本専門委員

吉田座長が今おっしゃったとおりで、要するにイヌの①の試験を否定するというのはやっぱりちょっと難しい。これは要するに、追試をして、では①は間違いだったという論拠は何もないですから、とらざるを得ない。そうすると、今日の結論になるのではないかと思いますけれども。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

明らかに、実験①で 400 で 4 分の 4 というのを私だったらとりますということです。

○ 吉田座長

桑形先生、いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

三森先生のお話を伺った後でも、やはり最初の吉田先生の考え方になるかなと私は思うのですけれども。

○ 吉田座長

五月雨式でもよいので、ここで一回切ります。それで、もう一度、次回まで先生方に考えていただいて、次回でもさらに、やっぱり 400 はとろうということになれば、そこで決めたいと思います。そんなに時間はかからないと思いますので、先生方お一人お一人が考えていただいてここは決めたいと思います。やっぱり ADI の設定ですので、三森先生、貴重な御意見をどうもありがとうございました。

それでは事務局に返します。

○ 堀部課長補佐

すみません。ちょっと閉じる前に恐縮なのですけれども、食品健康影響評価のその前のところで、1 か所だけちょっと記載ミスがありまして、18 行目から 20 行目に「後作物残留試験の結果」とあるのですけれども、これはホットを用いた試験の結果なので、通例、ここに書かない記載が 18 行目から 20 行目までです。コールドの残留試験の結果だったら書くのですけれども、ホットなので、これは全部残留しているのか、単に放射能を追いかけているだけなのか何なのかがよくわからない試験になるので、すみません、ここは書き損じていますので、消させてください。

○ 吉田座長

デリート、はい。

○ 堀部課長補佐

それが一つと、それから、五月雨はあれなのですけれども、今度の部会に向けて何の資料をお送りすればいいですかということだけ御指示ください。

○ 吉田座長

ADI をさっさと決めて 15 分で終わるというわけにはいかないですね。

○ 堀部課長補佐

そのためには、先生に考えていただくために何か資料が必要か。

○ 吉田座長

そうしたならば、もう一回この抄録とオーストラリアのセットは要と思うのです、皆さんそれぞれに考えていただくために。それとあと、クリーンにしたものをお送りいただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 藤本専門委員

1 点いいですか。31 行目のところにありますラットの 90 日間亜急性試験は、結局この無毒性量は今日設定できることになったのですよね。

○ 堀部課長補佐

すみません。β-Glob と γ-Glob を消していただいたので、その行も削除になります。

○ 吉田座長

そうですね。ごめんなさい。ありがとうございます。

すみません、座長の不手際で最後までいきませんでした、ちょっと重要なところなので、申しわけありませんが、一回考えたいと思います。

では事務局にお返しします。

○ 横山課長補佐

では、今後の日程についてお知らせさせていただきます。本部会については、次回は 7 月 31 日水曜日の開催を予定しております。また、幹事会につきましては、6 月 27 日木曜日の開催を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

それでは、今日は 1 剤しか ADI は決まりませんでした、先生方、どうもありがとうございます。また次回、よろしくお願いいたします。