

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第33回会合議事録

1. 日時 平成26年2月7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（フルミオキサジン）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)

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

(評価第一部会専門委員)

福井専門委員、堀本専門委員

(評価第二部会専門委員)

桑形専門委員

(評価第四部会専門委員)

代田専門委員

(専門参考人)

小澤専門参考人、中塚専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
進藤技術参与、丸野専門官、南係長、木村専門職、齊藤係長、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 フルミオキサジン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

参考資料1 Protox 阻害剤について（非公表）

参考資料2 これまでの評価剤における参考事例（非公表）

6. 議事内容

○ 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 33 回農薬専門調査会評価第三部会を開催させていただきます。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方 9 名に御出席いただいたおります。また、本日御審議いただく剤につきましては、ラットで心室中隔欠損が認められることから、他部会で生殖発生毒性を御担当いただいている先生方、評価第一部会から福井先生、堀本先生、評価第二部会より桑形先生、評価第四部会より代田先生、専門参考人として中塚先生にもお越しいただいております。また、貧血の発現に関する種差等についても今回御審議のポイントとなりますので、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 名の委員が出席しております。

初めに人事について御報告させていただきます。

1 月 1 日付で専門官として丸野が就任いたしておりますので、一言挨拶をいたします。

○ 丸野専門官

1 月 1 日付で評価専門官を拝命いたしました丸野でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○ 横山課長補佐

引き続きよろしくお願いたします。

それでは、以後の進行を三枝先生にお願いしたいと存じます。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。本日は、農薬フルミオキサジンの食品健康影響評価について行います。

開催通知でも御連絡しましたけれども、今日の会議は非公開ということで開催させていただきます。

それでは、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 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、フルミオキサジンの農薬評価書（案）、資料 3 として論点整理ペーパー、資料 4 として評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について、幹事会での審議内容について御報告させていただきたいと思います。参考資料 1 として **Prottox** 阻害剤について、これまで審議していただいた剤について取りまとめたものを御用意させていただきました。参考資料 2 といたしましては、食品健康影響評価でイレギュラーのものについて御検討いただいた際の例をまとめさせていただきました。

また、机上配布資料 1 といたしまして、マラリア駆除剤で本剤と同様の影響が認めら

れているという報告につきまして中塚先生から情報をいただきましたので紹介させていただきました。

以上となります。不足等ございましたらその都度、事務局までお申しつけいただければと思います。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいですか。

資料は大丈夫なようです。

それでは、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」に基づいて必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○ 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でした。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生方、間違いございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬フルミオキサジンの食品健康影響評価について審議を始めたいと思います。

先ほど私のほうから言い忘れましたが、今日はほかの部会からたくさんの先生方に応援に来ていただきましたので、活発な議論をしていただきたいと思います。先生方、よろしく願いいたします。

それでは、事務局のほうから経緯を含めて御説明をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、資料 2 をお願いいたします。フルミオキサジンの農薬評価書（案）でございます。審議の経緯は後ほど説明させていただきます。

まず、要約 9 ページでございます。

先生方からコメントをいただいておりますが、基本的に食品健康影響評価を抜粋してこの要約に記載しておりますので、食品健康影響評価のところにこちらのコメントも追記させていただきますので、後ほど説明させていただければと思います。

10 ページ、評価対象農薬の概要でございます。

フルミオキサジンは、6 に示しましたような構造式をしております、プロトポルフィリノーゲンオキシターゼを阻害する除草剤でございます。

11 ページでございますが、作用機構としましては、細胞内に蓄積したプロトポルフィリノーゲン IX が植物内で活性酸素を生成させ、植物を枯死させることが確認されております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：エダマメ）及びインポートトレランス設定の要請（ホップ）がなされております。

12 ページから安全性に係る試験の概要でございますが、まず 13 行目の「事務局より」というところで経緯を簡単に説明させていただきます。

3 行目のボックスでございますが、本剤は第 26 回の総合評価第二部会で審議され、ADI が設定されましたが、その後の第 83 回幹事会において、ラットで認められた催奇形性（心室中隔欠損）及びそのメカニズムに関してほかの部会の生殖発生毒性担当の先生方へ出席を依頼して再度評価第三部会で審議を行うこととされました。また、先ほども少しありましたが本剤については種差についても評価のポイントとなるため、動態も含めて再審議するというふうにされております。

以降、試験でございますが、今回追加された試験又はコメントをいただいている試験について説明させていただきます。

動物体内運命試験につきましては、15 ページをお願いいたします。

15 ページの 9 行目から今回追加された試験としまして、胆汁中排泄試験でございます。こちらの試験は、18 行目の事務局ボックスですが、後ほど出てきます [14.(21)] の試験の中で実施されたものでございます。検体摂取量が非常に多く雌のみの試験であるため、前のページに記載しているフルミオキサジンの吸収率は別の試験をもとに算出しておるということでございます。

試験の中身につきましては、永田先生、小澤先生から「胆汁中排泄試験と比較して糞中排泄率が高かったのは、高用量だったため吸収されずに糞中に出たフルミオキサジンの割合が高かったためと考えられた。」というふうに御修正いただいております。永田先生からは、「脂溶性が高い化学物質の吸収は、水溶性のものより一般的に良い。」というコメントをいただいております。

16 ページ 1 行目、妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた薬物動態試験でございます。

こちらも今回追加された試験でございますが、ラット（妊娠 6 日）及びウサギ（妊娠 6 日）に 1 日 1 回 7 日間強制経口投与して薬物動態試験が実施されております。

10 行目、血液及び血漿中放射能濃度でございますが、妊娠ラットの血液中の放射能濃度は、4 回投与 24 時間後ほぼ一定の濃度となり、血漿中の放射能濃度は 2 回投与 24 時間後にはほぼ一定となっております。

ウサギでございますが、15 行目から、ウサギの血液又は血漿中の放射能濃度は、投与回数に伴い上昇したということでございます。

18 行目以降でございますが、小澤先生のコメントを踏まえて修正しております。「血液及び血漿中放射能濃度は、妊娠ラットでは投与 4 及び 2 日に概ね定常状態となり、ウ

サギでも投与 7 日には定常状態に近いと考えられた」というふうに修正させていただいております。

永田先生のコメントは 17 ページでございますが、網かけの部分の意味がよくわかりません。小澤先生からも同様のコメントをいただいております、こちらコメントを踏まえて修正させていただきます。

17 ページの 2 行目から分布でございます。

5 行目ですが、妊娠ラットにおいて、最終投与 7 時間後では、7 行目に行きまして、雌性生殖組織への透過率の最高値は、胎盤で 169%であり、最終投与 24 時間後では、残留放射能の最高値は血球で 13.6 $\mu\text{g/mL}$ 、雌性生殖器への透過率の最高値は胎盤で 219%でございます。

八田先生から「確認です。血球は母獣の赤血球で間違いないですか。胎児の赤芽球について情報はありますか。胎盤が最高値というのは、胎児赤血球造血における役割を考えると慎重に取り扱うべき所見と思います。胎盤造血、その後の胎児臓器での赤血球造血においても、胎盤は密接に関係しているため、胎児期の赤血球造血に異常が認められた場合は、両者を関連付けて考えるべきだと思います。」というコメントでございます。

「事務局より」としまして情報でございますが、本試験の血液につきましては、腹部大静脈より採血しており、胎児の赤芽球に関する記載はございませんでした。

試験の結果の続きでございますが、11 行目、妊娠ウサギにおきましては、最終投与 3 時間後では、雌性生殖器への透過率の最高値は子宮で 44.3%、最終投与 24 時間後では最高値は卵巣の 95.2%でございます。

こちら、表の中でも本文中でも「透過率」という言葉を使っております。透過率につきましては、18 ページの 3 行目の脚注に記載しておりますとおり、組織中の放射能濃度と血漿中放射能濃度の比を示したもので、この「透過率」という言葉が少し誤解を招くのではないかと御指摘を山添先生等から受けまして、こちら「透過率」ではなくて、「血漿濃度比」としたほうがいいのではないかとございまして、です。評価書に出てきますこの「透過率」は「血漿濃度比」ということで修正させていただければと思いますので、御確認お願いいたします。

この試験の結果でございますが、後ほど小澤先生のコメントにもあるのですが、血球における値、ラットでは 13.6 に比べ、ウサギでは 1.63、そして胎盤の血漿濃度比はラットでは 219 に比べてウサギでは 37.9 ということで、ラットのほうで高い数字が出ているということでございます。

18 ページ 5 行目から代謝の試験でございます。

尿及び糞中に代謝物の M5、7、8、10、16、17 が認められております。血漿、血球、肝臓、胎児及び羊水においても未変化のフルミオキサジン並びに尿中、糞中と同様の代謝物が認められております。

19 ページ 4 行目から、尿及び糞中排泄でございます。

まずラットですが、最終投与後 24 時間の累積排泄量は尿及び糞中に 31.9%TAR 及び 65.6%TAR であり、主に糞中に排泄されたということでございます。妊娠ウサギでは、最終投与後 24 時間の累積排泄量は尿及び糞中に 47.3%TAR、及び 47.8%TAR であり、尿及び糞中に同程度に排泄されたとされております。

三枝先生から、「ラット及びウサギとも速やかに排泄された。」と御追記いただいております。

また、三枝先生から追記の部分に関しまして、暴露が持続されるとラットでは蓄積の可能性はないかというコメントをいただいております。

その下、小澤先生から動物の動態全般に対してのコメントということで「体内動態の観点から動物種間差について明快には申し上げにくいです。」と。20 ページに移っていただきまして、「評価書 49 ページの「生理学的動態モデル」で書くように、ラットの本剤の肝代謝能はヒトに比較して高そうに思えます。一方、血球分布につきましては、先ほどのデータのとおりラットで高い値が出ておりましたので、ラットは「高い血球中濃度と高い胎盤への分布を示す動物」と頭の片隅に置いて考えることは必要だと思いますというコメントをいただいております。

動物代謝は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、最初に永田先生からコメントいただけますか。

○ 永田専門委員

15 ページの訂正はこれで結構ですし、あと 16 ページの意味が余りわからないというのは、この 7 日のところに入れて書いていただいておりますので、これでわかりやすくなったと思います。

一応それだけですかね、私のコメントは。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小澤先生いかがでしょうか。最後のコメントも含めてお願いします。

○ 小澤専門参考人

私、最初、永田先生から先生方全員に送られているのを見せていただいて、やはりそうだなと思ったので、抄録に戻ってデータをよく見てみたということでございます。

それで 15 ページについては、これではよろしいかと思うのですけれども、16 ページから 17 ページのところを書いてあって、永田先生から言っている意味がよくわからないという御指摘をいただいたのですが、抄録の 356 ページあたりから書かれている試験は、妊娠ラットと妊娠ウサギを用いて、投与してから血漿中の放射能濃度が定常状態に行っているのか行っていないのかと、そういうことをやっていて、抄録で言えば 362 ページの表 2 に書かれています。

申請者は、確かにウサギでは定常状態にならないみたいなことを書いているのですけれども、それはちょっとおかしいぞと。361 ページのパラグラフに書かれております。今見ていただいた表の前のページ、「以上の結果から」というところですが、妊娠ラットにおいては、4 日目及び 2 日目には概ね定常状態に達するようでして、妊娠ウサギについては、7 日目までに定常状態に達しないと書いてあるのですけれども、362 ページの表を見ると、そんなことは全然言えないのではないのかということでございまして、ほぼ定常状態に近いのではないかと。グラフまで書いてきちんとやったというわけでもないのですけれども、まあそうでしょうねということによろしいかと思えます。

あと、評価書の 17 ページ以降に進んでいただきたいのですけれども、先ほど御指摘があった透過率のことですけれど、要するに血漿中の薬物濃度と組織中の薬物濃度の比率と、そういうパラメータになっているので、そのパラメータが高ければ高いほど組織分布が高いのだと。血漿中に比べて濃縮という言い方は余りしたくないのですけれども、かかっている、そういうプロファイルだという。

そういう目で見てみますと、まずは三枝先生からちょっと御指摘あった、ラットに対しては蓄積性はないのかということに関しては、わからないと言うしかないのですけれども、確かに血球中の濃度がウサギに比べたら高いよねということです。全般に組織に残っているというか、もちろん蓄積などということはないのですけれども、組織から消えるのにちょっと時間がかかっているのかなというのうかがえるかなということでございます。ですから、後で毒性の関連で出てくることと思うのですけれども、そういう点ではウサギに比べてラットのほうが、動態の面からの感受性が高いと言えるかもしれないと。組織分布ですね、そういう観点から言ったら感受性が高い動物なのかもしれないとは念頭に置いておいてもいいのではないかと、そのように改めてこの剤、見せていただきました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私、ちょっと気になったのは、ラットでは主に血球のほうに分布していて、ウサギでは血漿のほうに分布していると。血球についているこの剤が、じわじわと血漿のほうに行くという可能性はいかがなのでしょうか。

○ 小澤専門参考人

それは大いにあると思います。そういう意味で、暴露が持続しているというのかな、そういうイメージかなと思うのですね。だから、持続している間、今日多分後で問題になると思われる生殖発生毒性などが出てくるのはおかしくはないのではないかと、そういうふうに考えられます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

次に八田先生に伺いたいのですけれども、17 ページのボックスの中で質問をされてい

ますけれども、私も実は同じようなことをちょっと考えまして、今、話題に上がりましたけれども、ラットの場合は血球に主に剤がついている。それで先生御指摘のように、胎盤で親の血と胎児の血をどうだという、これは事務局のほうからデータがないのですけれども、このへんに関してコメントいただけますか。

○ 八田専門委員

コメントといいますか、血球のへムのところで見ると、造血の分化の話とはどうもこの剤の作用は違うのですね。ですから、そういう意味合いで考えると、胎盤での造血のエリスロイドがずっと分化していくステップを阻害するというようなものでは多分ないのかなという気はいたします。

ただ、でも、胎盤で造血をするというのは非常に今ホットなところでもありまして、AGM というところから移行して行って、肝臓、脾臓に移る前に胎盤に行くのですよね。ちょうどタイミングが合うのです、12日ごろというのは。そのタイミングでどんと血球に何か障害を与えるような作用があったとすると、それはかなり大変なことなのではないかと。さらに今小澤先生おっしゃったように、遷延化するという作用が、これは後でまた血球のところから出てきますけれども、投与して12日に一番激しく出ているという、48時間後のところにすごい何か出てくるような話がありまして、何でそんな後まで残ってしまうのかなと思っていたのですね。それに合わせて心臓もそんな奇形な形で出てくるのですけれども、それが今、小澤先生がおっしゃったように、何か遷延化させるのに関連して胎児のところに残っているというか、何かあるんだろうなという気がいたしました。

結局、クリティカルなことはちょっと言えないのですけれども、胎児の赤血球とそこの造血のところ、もうちょっときちっと何か情報があればなと思った次第です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。この点に関しましては、後ほどその他の試験でも多分話題に上がると思いますので、そのときまたディスカッションしたいと思いますのでよろしくお願いいたします。

福井先生お願いします。

○ 福井専門委員

本質的なところではなくて用語のところなのですけれども、八田先生のコメントの後で、事務局より、「血液は腹部大静脈」と書かれていますね。これは下大静脈でよろしいのでしょうか。余り大静脈というのは使わないので。用語だけの問題なのでけれども。inferior vena cava だと思うのですけれども。

○ 南係長

抄録の 358 ページの一番上の行に申請者が書いた言葉をそのまま事務局が回答として書かれているというのが理由です。

○ 三枝座長

これは解剖学的に、先生、下大静脈と言うほうがよろしいですね。

事務局、大変ですけれども、これ、解剖用語としての下大静脈というのがありますので、それに修正していただけますか。

○ 南係長

それでは、どこから採取したか申請者に確認して適切に対応するようにお伝えしたいと思います。

○ 中塚専門参考人

すみません。ちょっと門外漢なのですが、後ろのほうの生殖発生毒性の追加試験で妊娠ラットとか使っているのですが、それはSDなのですよね。どうして動態だけWistar、それも最近の試験でWistarを使っているかというのを申請者に確認できますか。恐らくSDとWistarでそう変わるとは思わないのですが、どうしてわざわざ系統を変えているのか。

○ 三枝座長

それでは、事務局から確認していただければいいと思うのですが、恐らくはラットという範疇でやったのではないかと、これは推測ですけれども。事務局から確認していただければ結構です。

○ 南係長

はい。今、確認いたします。

○ 三枝座長

それでは次に進んでいただけますか。

○ 南係長

それでは、植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験、環境に関しましては、追加で作物残留試験の成績が提出されております。試験結果としましては、26ページの10行目お願いいたします。

海外の作物残留試験につきましては、15行目以降でございますが、海外におけるフルミオキサジンの最大残留値は最終散布30日後のホップの0.04 mg/kgであったということでございます。

そのほかについては、特段コメント等いただいております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、何かございますでしょうか。

○ 田村専門委員

記載のとおりです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは次に進んでください。

○ 南係長

26 ページ 19 行目から一般薬理試験でございます。

27 ページに高木先生から修正をいただいております、こちら用量の事務局の記載ミスでございますとか、言葉をつけ足す御修正をいただいております。

29 ページ 2 行目お願いいたします。

急性神経毒性試験が追加されております、こちらでは検体投与による影響は認められなかった、急性神経毒性は認められなかったということでございます。

こちら、一般毒性を最後まで御説明ということでよろしいですか。

続きまして 30 ページの表 15 につきましては、肉眼所見について削除をさせていただいております。肉眼所見については、ほかの表でも削除させていただいております。

32 ページお願いいたします。

14 行目から 90 日の亜急性神経毒性試験（ラット）が追加されております。結果、亜急性神経毒性は認められておりませんが、33 ページの表 21 につきましては高木先生から御修正いただいております。

33 ページ、表 21 でございますが、高木先生から雌の 500 ppm に MCV と MCH の減少を御追記いただいております、抄録の 88 ページをお願いできればと思います。上の表でございますが、MCV、MCH につきましては、有意差が認められているのは 500 ppm では雄ですね。雄では 500 ppm で 97%ですが、有意差が認められておまして、雌では同じ 97%でございますが、有意差は認められていないという状況でございます。

また、ほかの剤で、例えばヘモグロビンとヘマトクリットとあわせてこれらをとるといような例もありましたことから、御検討をお願いすると記載しておりますが、少し補足させていただければと思います。

評価書に戻っていただくのですけれども、30 ページの表 15 を御覧いただけますでしょうか。雌の 300 ppm 以上、こちらで MCV、MCH の減少ということをとっております。

では、これはどのぐらい減っているのかというのは、抄録の 62 ページに、ちょっと移動して恐縮でございますが、実際のデータが記載されております。

真ん中あたりに、雌の MCV、MCH とありまして、300 ppm では 97%の減少、有意差ありということでございまして、当時の議論では、確かに値としてはわずかではあるのですが、本剤の作用機序等から考えますと、これは影響とすべきというふうにジャッジされております。

今回追加された 90 日の神経毒性試験、MCV と MCH ですが、この 97 という数字から見ると、同じ減少度合いでございますので、33 ページの表 21、こちらの MCV、MCH について、やはり雄でとったほうがよろしいかどうか。雌では 97 という数字は同じなのですが、有意差がございませんので、雄だけとるべきか、両方とるべきか、もしくは両方とらざるべきか、御検討をお願いできればと思います。

一般毒性試験については以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

神経毒性はなかったということなので、特に問題ないと思うのですけれども。

今、南さんのほうから説明していただきましたけれども、貧血を起こすということと、それから今、御説明ありましたけれども、第二部会のほうでエキスパートジャッジとして、貧血を起こすのであれば、やはりわずか 3%といえどもこれはとるべきではないかという御議論があったようです。

今回、それにのっとりますと、有意差のついている 97 もとったほうがいいのではないかとありますけれども、その点について小野先生いかがですか。

○ 小野専門委員

今の説明ですと、この剤の作用であるということはほかの試験からも明らかですし、それからちょっと今数字を拾えなかったのですけれども、31 ページの表 17 の試験ですね、90 日の亜急性の試験でも MCV、MCH の減少でとっていますので、ここの試験も同様にヘモグロビン等が出ていないですけれども、このパラメータで採用ということによろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

1 点、同じ数字で、雌では有意差がなくて、雄で有意差があるというふうに。これは両方とってもよろしいということでしょうか。

これは高木先生間違えたのではないのでしょうか。

○ 小野専門委員

高木先生が間違えています。これは有意差があるのは雄のほうですね。今、ここの表 21 は雌のほうに書いてありますけれども。

雌のほうをとるかとらないかという話ですよ。

ここは有意差はないので、あえてとらなくてもいいのではないかという気が。ちょっと有意差がないものまで含めると後々とるときに記載がしにくくなるのではないかなという気がしますので、ここは有意差がある雄のほうをとるということによいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

そうですね。全く同感です。賛成です。

ターゲットを考えた場合に、幅は少ないですけれども、有意差があればきちっととるという前からの考え方というのは踏襲したほうがいいと思いますので。雄のほうはきちっと毒性の所見としてとって、雌は本当に数字だけ見て判断してしまうときりがなくなってしまいますので、統計学的に有意差があるという点ですみ分けしたほうがいいというふうに考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、この試験の結論としまして、雄では無毒性量は、雄では 37 mg/kg 未満と、それから雌はこのまま 41 mg ということにしたいと思います。

では、ADI のほうに関しては、また後ほど議論したいと思います。

毒性で、ほかに先生方ございますか。

○ 納屋副座長

どうでもいいことなのですが、27 ページ、高木先生が修正してくださったところなのですが、**「以上」**が変換ミスでアブノーマルの**「異常」**になっていますので、ここはきちんとしていただいたほうがよろしいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、この点の修正をお願いいたします。

それでは、生殖発生毒性に入りたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 南係長

35 ページ 19 行目から生殖発生毒性試験でございます。

2 世代繁殖試験（ラット）につきましては、中塚先生、代田先生から用語の修正をいただいております。29 行目でございますが、代田先生から**「出産児数」**と、中塚先生から**「出産時の生存産児数」**というふうに御修正いただいております。こちらはどちらを採用すればよろしいか、御議論をお願いできればと思います。表中につきましても、中塚先生から同様の文言について御修正をいただいております。

結果としましては、繁殖能につきましては交尾率の減少であるとか出産率減少というのが認められております。

37 ページ 2 行目、発生毒性試験（ラット）でございます。

こちら、少し結果についても説明させていただきますが、母動物には検体投与の影響は認められなかったということでございます。胎児では、心室中隔欠損を主とする心血管系の異常というのが 10 mg/kg 体重/日投与群で認められております。また、骨格検査では 30 mg/kg 体重/日投与群で、奇形として肩甲骨湾曲が、骨格変異として波状肋骨がそれぞれ増加し、骨化仙尾椎数の減少が認められております。無毒生量は母動物で 30、胎児で 3 mg/kg 体重/日であると考えられております。

18 行目からの**「事務局より」**ボックスでございますが、第 83 回の幹事会で出されました論点について簡単に記載させていただいております。

①からでございますが、この試験では最高用量が 30 mg/kg 体重/日であり、用量として低い可能性がある。

②母動物には最高用量でも影響は認められていないが、胎児に心室中隔欠損が認められ

ていることが問題である。

③フルミオキサジン以外の Prottox 阻害剤について、貧血、心臓奇形が認められているかまとめてほしい。こちらにつきましては、参考資料の 1 としまして、これまで審議されました Prottox 阻害剤について一般毒性における貧血そして奇形が出ているかどうかというのをまとめてさせていただいております。

参考資料 1、簡単に御説明させていただければと思います。参考資料 1、お願いいたします。

これまで審議されたもののまとめでございますが、記載されているとおりのいいですか、催奇形性が認められているもの、認められていないものと貧血所見の有無。貧血の所見、一般毒性についてはあるのですけれども、胎児での貧血所見というのはやはり測定されていませんので、バーという形にしております。備考として記載しておりますが、これらの剤につきましては、母体毒性が発現しない用量で胎児に毒性が認められているものはないということでございます。

こちら、参考として御参照いただければと思います。

評価書にお戻りいただきまして、37 ページ、続きの④でございますが、心臓奇形の原因は、貧血だけが原因とは考えにくく、メカニズム試験に用いられた用量は発生毒性試験より 10 倍以上の濃度であって、用量が違い過ぎる。

⑤Lowest NOAEL 1.8 と胎児の NOAEL 3 が近く、追加の安全係数について検討が必要ではないかという議論がなされました。

事務局から追加情報でございますが、まず①としまして、申請者としてはこの奇形のマカニズムについて検討した結果、胎児貧血によって惹起された室間孔閉鎖の遅延によるものであると考えられたというふうにしております。

38 ページ、中塚先生からコメントいただいております。

追加試験等で本剤の催奇形性については十分評価されていると思います。また、コメント②に関しましては、本剤投与に起因する最も鋭敏な毒性指標である血液学的検査値（貧血）については当該発生毒性試験では検討されていません。亜急性毒性試験では、30 mg/kg 体重/日未満でも雌動物に貧血が生じているのでは？ご確認くださいということでした。

「事務局より」で記載させていただいておりますが、ヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC の減少等については、これらの用量で認められております。一方、MCV、MCH だけに限っては、これらより低い用量、例えば 22.4 というふうな用量でも認められております。

中塚先生からのコメントの続きでございますが、④に対しまして、母体あるいは胎児における貧血により心室中隔欠損や骨格異常が誘発されることは良く知られています。

(Prottox 阻害剤だけでなく他のメカニズムにより貧血が惹起された場合もそうです。) ということ、こちら、関連する参考文献といたしまして、本日、机上配布資料 1 で抗

マラリア薬の文献について配布させていただいております。

②としまして、EPAの記載をさせていただいております。

まとめとしましては、下のほう、網かけの部分でございますが、EPAの評価書におきましては、メカニズム試験は不十分な点もあるが、リスクアセスメントに対する用量及びエンドポイントは保守的であり、追加の不確実係数は不要とされております。

代田先生から、メカニズム試験を不十分とした根拠は示されていますでしょうか？ということでございますが、参照した資料には詳細について記載がありませんでした。

この「不十分」という表現ですが、日本語に訳して「不十分」としておりますが、英語では **not sufficiently robust** というふうな表現になっておりました。

39 ページ、③としましてオーストラリアの評価結果も参考として記載させていただいております。オーストラリアにおきましては、発生毒性試験の NOEL である 3 mg/kg 体重/日に安全係数を 1,000 として 0.003 というのを ADI として設定しております。

39 ページ 2 行目から発生毒性試験（ラット）。こちら経皮投与の試験でございます。

8 行目ですが、母動物に検体投与の影響は認められておりません。

12 行目からですが、心血管系の異常は 100 mg/kg 体重/日投与群でも背景値の上限付近の頻度で認められ、用量相関性が認められることから、検体投与の影響と判断されたと。骨格観察では、300 mg/kg 体重/日投与群で波状肋骨が増加し、骨化仙尾椎数の減少が認められたということでございます。

19 行目からウサギの発生毒性試験でございますが、こちらでは胎児には検体投与の影響は認められておらず、催奇形性は認められなかったとしております。

生殖発生毒性、説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これからかなり重要な議論になると思いますけれども、まず最初にこの評価書に記載されている試験結果だけについて、そのメカニズムは後ほど議論するとして、試験結果だけについて、まず納屋先生何かコメントございますか。

○ 納屋副座長

特にありません。

○ 三枝座長

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

ちょっとどこだったかが見つけれないのですが、心臓の肥大という言葉が出てきますよね、心肥大。メカニズムのところから出てくるのですけれども、それが所見のところにあるのかなと思って、ちょっと探したけど、私は見つけれませんでした、あるんですか。

○ 横山課長補佐

先生が御指摘されているのは、評価書案の 48 ページのメカニズム試験のところから出て

きている「心肥大」というところでしょうか。

○ 八田専門委員

そこなのかな。

○ 横山課長補佐

48 ページの 11 行目「心肥大の発現は」というような説明がありまして。

○ 八田専門委員

ですよ。メカニズムに突然出てくるのだけれども。

○ 横山課長補佐

これはかなり高用量でやってありますので。

○ 八田専門委員

高用量の *teratology* の論文を見ますと、心肥大ではなくて低形成なのですよ、心臓の内腔が拡張して、ぼっと膨らんでいる状態です。それを肥大と言うのは明らかに間違いなのです。心肥大といったら、心臓のマイオカルディウムの数が増えるか、体積だったら。あるいは心筋の繊維が太くなって、というのがハイパーτροφックの変化が起こればそれはそれでいいのですけれども、そんなの全く見ていないのですよ。

見ているのは、ざくっと切った断面と、それから 1 つは HE 染色で見た非常に菲薄になった心臓なんです。それを著者たちも *thin* な *cardiac wall* というような表現をしまして、肥大とは全く逆のことが書いてあるんですよ。それが申請者のコメントのところ、いつの間にかボリュームロードがかかって、それは労作性のもですよ。ハイパーτροφックの変化をするって、大人の心不全のモデルを導入して説明しようとしているのですけれども、明らかに間違いだと思います、それは。そういう所見がこの中に 1 つも出てこないのではないですか。

○ 横山課長補佐

すみません、ちょっと抄録の記載部分だけ紹介させていただいてもよろしいでしょうか。

抄録ですと 196 ページになるのですけれども、表がございまして上から 2 目のコラムになるのですが、心臓肥大ということで確認されております。この検査方法なのですが、193 ページの下から 2 目のパラグラフ、外形観察という項目がございまして、実体顕微鏡を用いて外形観察を行ったというような説明をしております。

○ 八田専門委員

外形観察すると、この心臓ってぷっと膨らんでいますのででかいのですよ。だから、それを心肥大と言ったら、全く質が違うことだと思います。だから、それは個々の所見を確認しないとイケなくて、それがもしも本当だとすると、心筋に対する毒性が出ているというふうに私は思いますけれども。

○ 三枝座長

この評価書の発生毒性の書きぶりは。

○ 八田専門委員

書きぶりはいいです。その中に「肥大」という言葉が出てこない、後ろと整合性がとれないと。そういうことです。

○ 三枝座長

多分、今、事務局から御説明ありましたけれども、それはあくまでもメカニズム試験のところに出てきたことであって、この一連の……

○ 八田専門委員

には入れなくていいということですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 八田専門委員

わかりました。すみません。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

○ 八田専門委員

ここに関しては問題ないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

桑形先生、何かございますか。試験結果についてですけれども。

○ 桑形専門委員

試験結果については、追加コメントはありません。

○ 三枝座長

代田先生いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

もし議論するとすれば、恐らく無毒生量というか、奇形がなかった用量はこの設定でよかったかどうかということかと思うのですが、私はこれでよいかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

福井先生いかがでしょうか。何かコメントございますか。

○ 福井専門委員

まだちょっと状況がわからないのですが、今、八田先生がおっしゃったように、どうもこの提出者は、大人の血行動態ですね、それで考えているのですよね。大人の心肥大のメカニズムと子どもとは違いますし、私も根拠は断定的には言えないのですが、やはり貧血で心室中隔欠損が血行動態の変化によって起きるとするのはちょっと説明に無理があるかなと。恐らく心室中隔欠損というのは、1 つだけのファクターではないのですね。遺伝子も全てわかっているわけではないですし。だから、本当にはっきりそれが増えたために負荷がかかって起こるとは、根拠はないのですが、私はそうは思えないので

すね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

その点につきましては、後ほどまたディスカッションしたいと思いますので、よろしくお願ひします。

堀本先生、何かございますか。

○ 堀本専門委員

書きぶりに関してはいいと思います。

○ 三枝座長

中塚先生、コメントいただいていますけれども。

○ 中塚専門参考人

結果には全然コメントないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一応試験結果については皆さん御納得いただいたようですので、遺伝毒性のほうに進めたいと思います。

○ 南係長

1点だけ文言なのですけれども、35ページの29行目に2世代繁殖試験の出産生児数と。

○ 三枝座長

すみません、積み残しまして。

これはどちらがよろしいでしょうか。

○ 中塚専門参考人

テーブルを見ますと、表27に「生存児動物」とありますので、「出産生児数」とか「出産時の生存産児数」ではなくて、「出産生存児動物数」にされたらどうですか。

○ 三枝座長

36ページの一番下のカラムの用語ですな。

○ 中塚専門参考人

そうです。

○ 三枝座長

代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

すみません、もう1度。これは子どもの数をあらわしているものですよ。だから、「児数」というのが必ず最後につくかなと思うのですが、そうすると頭のところはどんなふうにしたらよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

中塚先生の御提案は、出産生存児数。「生」ではなくて「生存と」。

○ 代田専門委員

よく出産生児数というのを使っていたものですから、使いなれているものをつい書いてしまっただけなので、適切なものに。

○ 中塚専門参考人

結構なのですけれども、そうしたら表のほうもそれに合わせていくことも。表 27 の下から 2 行目。

○ 代田専門委員

300 ppm のところですね。

○ 中塚専門参考人

とか右のほうに、どこにあるのかな。そこだけですか。

○ 三枝座長

36 ページの一番下のカラムで、両方に「生存児数」、「出産時の児動物数及び生存児数減少」とあるのですけれども、これを出産時……

○ 中塚専門参考人

いえいえ、ここはもう「出産時」ではなくて、4 日以降ですから代田先生の表現でいくと、「生児数」ですか。

○ 三枝座長

35 ページの下の代田先生のこの用語ですか。

○ 横山課長補佐

これは 4 日ですか。

○ 代田専門委員

出生日の話ではないですか。

○ 三枝座長

出生日だと思うのですけれども。

○ 代田専門委員

出生日だと総産児数と死んで生まれた子どもも合わせた産児数と、その中で生き残った子どもの数との、そういう区分けの用語かと思います。

○ 中塚専門参考人

用語の中身の話をやっているのではなくて、言い方だけなので。先生のおっしゃっている「生児数」にするか、僕は「生存産児数」にしたのですけれども、ここを「生児数」にするなら、ほかにもあったような気がするのですけれども、「出産生存児動物数」ではなくて、「生児数」に統一されてはどうですかということです。

○ 代田専門委員

腹当たりの「出産時の児動物数」というところが、「腹当たりの産児数」というふうになる。

○ 中塚専門参考人

いえ、下から 2 行目のやつ。腹当たり生存児動物減少とありますよね。

○ 代田専門委員

それが「出産生児数」という言い方ではどうかなと思ったのですが。それは別に言い方だけの話なので、今までの評価書と同じ書き方でよろしいのではないかなと思うので。

○ 中塚専門参考人

いえ、その単語に全然異論はないので。

○ 代田専門委員

この試験は普通に出てくる試験なので、こういう用語が頻繁に使われていると思いますので、いかがでしょうか、いつも使っていただいているもののほうが統一がとれるかなと思うのですが。

○ 横山課長補佐

「出産生児数」。

○ 代田専門委員

いつも使っておられるのをちょっと調べていただいて、どうでしょう、先生、そういう形で。

○ 中塚専門参考人

僕の言いたいのは統一してくれというだけのことなのです。表の中で違う用語が使われていますよということだけなので、「生児数」に統一していただければ。

○ 三枝座長

事務局よろしいですか。

○ 横山課長補佐

はい、本文中と表中の記載が違ったので、それを合わせるようにという御指摘ですよ。

○ 三枝座長

そうです。

それで代田先生御提案のように、今まで通常に使っている用語に統一してほしいということです。よろしくをお願いします。

あと先ほども申しあげましたけれども、奇形のメカニズムについては、その他の試験を一応検証した後でディスカッションしたいと思いますのでよろしくお願いたします。

それでは、遺伝毒性お願いします。

○ 南係長

40 ページ 3 行目から遺伝毒性試験でございます。今回 6 行目にありますが、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験が追加提出されておまして、こちらは陰性という結果でございます。最終的な判断としましては、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とさせていただきます。

説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これは、毎度申しわけないのですけれども、佐々木先生いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

全てネガティブですし、今回追加されたのもネガティブということで、特に事務局の判断どおりで問題ないと思います。だけど、この V79 の試験を追加する前は、これが 1 つチャイニーズハムスターのが、同じやつが陽性ですよ。染色体異常試験が陽性ということで、それでこの V79 に追加されたという理解でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

事務局、経過はわかりますか。

○ 佐々木専門委員

通常感覚ですと、Ames 陰性で染色体異常が陽性であっても、*in vivo* が全部陰性ですので、普通追加しないかなと思ったのですけれども、何でこれを追加したのかなと。

○ 横山課長補佐

すみません、そこまでは抄録上ではわからないのですが。

下のほうの CHO-K1 細胞を使ったほうは 1987 年の試験で、GLP 対応ではないのですね。V79 細胞、こちらは 2011 年の GLP 対応で実施しているということで、すみません、理由はわからないのですが、上のほうは非常に新しい試験だということです。

○ 佐々木専門委員

すみません。私はそれだけです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、ほかございますか。

○ 増村専門委員

今の評価書案どおりで、追加された試験、陰性含めてこのとおりでいいと思います。染色体異常試験、今の 1987 年の試験が代謝活性化条件でのみ陽性が出ているのですが、*in vivo* の試験でマウスとラット両方やってどちらも陰性ですので、トータルの判断としては問題となる遺伝毒性はないというものでいいと思います。

なぜ V79 の試験を最近追加したのかは、ちょっとわかりません。遺伝子突然変異試験ですから、HPRT なので、本当だったら染色体異常試験をもう一本 GLP でやれば確認できたのかもしれないなと思いますけれども、*in vivo* の試験は全て染色体ターゲットの試験ですので、Gene mutation target の試験を細菌以外にもう 1 個足したかったのかもしれないのですけれども、いずれにしても陰性ですので特段問題はないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

審議の経緯のところに 2012 年の 1 月と 2013 年の 10 月に追加資料が受理されている

のですが、これを見ると 2012 年の 1 月ではないのですよ、その CHL の染色体異常が出たのは。2013 年の 10 月のようなのですね。それで、2013 年の 10 月には古い 1999 年ぐらいの胎盤移行性のデータも追加してきているのですよ。だから、今回新たに追加したデータの中に、昔から持っていて出していなかったやつが、来ているのですよね。そのへんの申請者の真意というのを、1 個 1 個、なぜこれを追加したのかというのを聞いていただけるとよく理解できると思うのですけれども。

○ 横山課長補佐

基本的には私が確認した範囲で御説明しますと、海外当局に出した資料をまとめて出したと。今まで権利を持っていなかった試験ですとか、そういったものでも入手した可能性もありますし、それらをまとめて出したというふうには聞いており、海外に出したのものについてあるものについては今回まとめて出してもらったという経緯です。

やっぱり 1 つ 1 つ全部実施の理由を聞かないといけませんかね。

○ 納屋副座長

佐々木先生の疑問に答えられていないですよ、まだどなたも。

○ 佐々木専門委員

胎盤移行のほうはわかりませんが、遺伝毒性は全部陰性ですので疑う余地がないだけに、余計ちょっと、あれっと思っただけなんです。だから別に構わないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、これからがいろいろと議論になると思いますけれども、その他の試験に入りたいと思います。南さん、よろしくお願いします。

○ 南係長

41 ページ 6 行目からその他の試験でございます。

こちら各試験のところどころまとめの考察等を記載しております。特にその考察について、ここまで言えるかどうかという記載ぶりにつきまして御検討いただければと思います。といいますのも、このメカニズム試験の考察というのは、食品健康影響評価にも今修正等はいただいておりますが、記載しておりますので、食品健康影響評価の記載ぶりを考える上でも、こちらでの考察、まとめの記載ぶりについて特に御議論お願いできればと思います。

7 行目から (1) まず、貧血発現検討試験 (ラット) でございます。

11 行目八田先生からのコメントでございますが、「胎児の赤血球造血に影響を与える用量と成獣における赤血球造血に影響を与える用量が大きく異なることに対する説明が必要ではないでしょうか。」というコメントでございます。この試験で情報を追記すべき事項があれば御教示お願いできればと思います。

試験結果としましては、投与開始 5 日後以降、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリッ

ト、MCV、MCH、MCHC 及び骨髄 M/E 比減少並びに赤芽球数増加が認められております。また、担鉄赤血球出現率がいずれの投与群においても経時的に増加したが、この変化は 3,000 ppm 投与群より 10,000 ppm 投与群で明瞭でございました。10,000 ppm 投与群では、投与 5 日後に血中の鉄増加が認められたということでございます。本文中、小野先生、浅野先生、三枝先生、中塚先生から御修文いただいております。

また、小野先生からコメントといたしまして、網かけの部分、5 日後のみ有意となっているが、ほかの時点でも増加傾向があるかどうか確認してくださいということでございました。42 ページの上のボックスに確認の結果を記載しております。有意差は認められているのは 5 日目の 10,000 ppm でございますが、ほかの数字につきましては記載のとおりとなっております。

42 ページ 2 行目からですが、「両投与群で投与開始 8 日以降、脾絶対及び比重量増加が認められ、15 日後には肝比重量増加が認められ、投与開始 37 日後の 3,000 ppm 投与群では、肝及び脾絶対及び比重量増加が認められた。」というふうに先生から修文いただいております。

網かけ部分につきましては、三枝先生からも御修文案いただいておりますので、どちらの記載とすべきか御教示いただければと思います。

15 行目でございますが、「以上より」ということで、フルミオキサジン投与によりラットで誘発された貧血は、鉄欠乏によるものではなく、ポルフィリン合成阻害によることが示唆された。

18 行目、通常はヘモグロビン合成に用いられる鉄が赤血球に過剰に蓄積したと考えられたということでございます。

42 ページ 22 行目から種間比較検討試験で、まずはラットとマウスの試験でございます。

43 ページに行っていただきまして、ラットにおきましては投与開始後 1 週間から貧血様の所見が認められております。また、マウスでは投与開始後 2 週で FEP の軽微な増加が認められたほか、投与の影響は認められなかったということでございます。

フルミオキサジン投与による貧血発現及び Protox 阻害につきましては、ラットとマウスで明らかにな種差があると考えられたというふうな記載としております。

9 行目からイヌの試験でございます。

結果でございますが、ラットとイヌで明らかな種差があると考えられたということでございます。

19 行目、追加された試験でございますが、サルでの試験でございます。

サルに経口投与いたしましたところ、検体投与による影響は認められなかったということでございます。

○ 三枝座長

すみません、ここで一旦とめましょうか。

貧血の発現ということでここで一旦とめたいのですけれども、まず、ラット、イヌ、サ

ルでそれぞれ感受性が違うというのはかなり明らかであって、ラットがかなり感受性が高いというのは皆さん御納得いただけると思うのですけれども、小野先生にコメントいただいていますけれども、この事務局が追加してくれた 42 ページの表を見ますと、私、一過性と思っていたけれども、これは一過性と言えるのかどうか、ちょっと疑問に思ってきました。そのへんも含めて小野先生いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

そうですね。抄録だと 5 日のところが有意というデータしかなかったのですが、実データをいただきたいというコメントだったのですけれども、これを見ると有意になるのは 5 日目のみですけれども、8 日目、15 日目とやはり高いようですので、単なる一過性というよりはもうちょっと長い期間影響が出ているのかなということ。

記載に関しては、どうですかね、5 日後にとしか原文には記載していなかったのですけれども、5 日以降とかにしたほうがいいのではないですかね。もしかしたら括弧として 5 日後のみ有意とか。有意差があるのは 5 日後のみでしたので。

○ 三枝座長

浅野先生いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

今の小野先生の御意見に全く同感です。

○ 三枝座長

それでは、ここの表現は「5 日目以降に」というふうに。

○ 小野専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

事務局よろしいですか。

○ 横山課長補佐

はい。

○ 三枝座長

あと、この肝重量と脾重量のこの記載はどうでしょう。小野先生どうでしょう。

○ 小野専門委員

最初の事務局案だと多分ちょっと間違っていたように見えたので修正をしたのですけれども、三枝先生の案と基本的には多分同じことが書いてあると思うのですけれども。

○ 三枝座長

では、これは小野先生の案を採用したいと思います。よろしくお願いします。

あとは細かな修文だけですから、(5) 以降に進んでください。よろしくお願いします。

○ 南係長

41 ページの 11 行目の八田先生のコメントは、コメントのみでよろしかったかだけ御確認お願いいたします。

○ 三枝座長

八田先生のこの 41 ページのボックスなのですけれども。

○ 八田専門委員

胎児の造血について、具体的にはここの中には余りないですね。私が調べて事務局に連絡した論文に出ているのですよ。それは 1,000 だったと思いますね。それほどは違わないと言えば違わなくて、もっと低い用量の検査を本当はすべきところだと思うのですけれども。ちょっとここの中にあるものに対するコメントだったので、気にしないでいただいて結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。この点については、後ほどまた議論があると思いますのでよろしくをお願いします。

それでは、ProtoIX のほうの話をお願いします。

○ 南係長

43 ページ 26 行目から ProtoIX の蓄積性の種間比較検討試験。まずラットとウサギの試験でございます。

ProtoIX の蓄積性の種差を検討するために、ラット又はウサギの妊娠 12 日にフルミオキサジン単回投与する試験が実施されております。

先生方から評価書中、御修正いただいております。

32 行目ですが、ラットでは、投与群の胚で ProtoIX の濃度が経時的に増加したということでございます。12 時間後には投与前値の約 130 倍でございます。

37 行目も小野先生から「投与前値」というふうに御修正いただいております。

一方ウサギでございますが、ウサギの肺及び母動物の肝臓では、ProtoIX の濃度は試験期間中、非常に低いか定量限界未満であったということでございます。

44 ページ 3 行目から、今度はラット、ウサギの比較試験、2 つ目でございます。

こちらラットとウサギの妊娠、こちらは 10 から 15 日のうちのいずれか 1 日にフルミオキサジン単回経口投与する試験でございます。ラットでは ProtoIX の濃度は、特に妊娠 11 及び 12 日投与群で最大値を示しております。母動物肝臓における検体投与 14 時間後の ProtoIX 濃度は試験期間中、対象群と同等であったということでございます。

14 行目、ウサギの胚及び母動物では、ProtoIX の濃度は試験期間中非常に低いか定量限界未満でございます。

ラットにおいて ProtoIX 蓄積が誘発される時期は、ラットにおける胚・胎児毒性誘発時期とよく一致していると考えられ、ProtoIX の活性抑制による ProtoIX 蓄積と胎児毒性の誘発が関連していることが示唆されたということと記載しております。

21 行目から、こちらラット、マウス、イヌの種間比較試験でございます。

こちらは肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン存在下でインキュベートする試験でございます。

27 行目以降、結果でございますが、Protox の IC₅₀ 値は、それぞれラット、マウス、イヌの順で 5.63、10.6、384 nM であったことから、フルミオキサジンの Protox 阻害作用に対する感受性は、ラット、マウス、イヌの順に高いと考えられております。

32 行目、肝及び胚組織中の Protox 阻害種間比較検討試験、ラットとウサギを用いた試験でございます。フルミオキサジンとその構造類似物を用いて試験が実施されております。

45 ページお願いいたします。

こちらは肝臓と妊娠胚から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン又は構造類似物の存在下でインキュベートするという試験でございます。Protox 活性に対する IC₅₀ 値は表 29 に示されておまして、10 行目、Protox 活性阻害能は、フルミオキサジン、S-23121、S-23031 の順に高かったということでございます。こちら「阻害能は～の順に高かった」という日本語として少し違和感があるということで、不等号として、フルミオキサジン>S-23121>S-23031 の順であったというふうな記載にしたほうが明確ではないかというふうな御意見いただきましたので、そのように修正することによろしいか、御確認をお願いいたします。

11 行目ですが、いずれの化合物も、ウサギよりラットで Protox 活性を強く阻害した。また胚及び成体の肝臓における Protox 活性阻害作用に対する感受性は同等であったことから、成体の肝臓を用いて胎児の Protox 活性に対する作用を検討することが可能であることが示唆されたということで、次の試験では肝組織を用いた試験が実施されております。

それが 19 行目 9 番の試験でございますが、ヒト、ラット、ウサギの肝組織を用いた Protox 阻害の種間比較試験でございます。ヒト、ラット、ウサギの肝臓から調製したミトコンドリアをフルミオキサジン存在下でインキュベートする試験でございます。

25 行目から 27 行目につきまして、事務局から、もともと書いてありました文と三枝先生に御追記いただいた文章があるのですけれども、こちらは条件検討を行う際に用いたと考えられるその Protox の親和性等を測ったものでございまして、本試験の目的といたしますか、結果から考えれば、これは削除がよろしいのではないかというコメントをいただきましたので、25 行目から 27 行目は削除ということで御確認をお願いできればと思います。

結果でございますが、IC₅₀ 値はヒト、ラット、ウサギの順で、17.3、7.15、138 nM であり、フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用に対する感受性は、ラット、ヒト、ウサギの順に高いと考えられたということでございます。

小澤先生からコメント、46 ページでございますが、IC₅₀ の順位と値の並記に賛成します。またこの IC₅₀ 値はラットとヒトで 2 倍程度でございますが、この程度に意味があるのかという批判的な見方もありますと。

こちらの数値につきましては、下の種差についてのまとめというところに記載させていただいております。

46 ページ 2 行目から種差についてのまとめでございますが、ウサギでは胎児に検体投与の影響は認められなかった。フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用は、ウサギと比

較して、ラットにおいて強く発現した。また、Protox 活性阻害の結果生じると考えられる ProtoIX が、ラット胚・胎児では顕著に蓄積が認められたが、ウサギで蓄積は認められなかった。

9 行目、10 行目の文章につきましては、「定量的に記載しては如何ですか？」という中塚先生、小澤先生のコメントがございましたので、ボックスの中に事務局修正案として記載させていただいております。

「なお、フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用に対し、IC₅₀ 値はラットで 0.00715 μM、ヒトで 0.0173 μM 及びウサギで 0.138 μM であり、ヒトはラットより感受性が低く、ウサギより高かった。」というふうにさせていただいております。

続けて説明ということでもよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

10 まで。

○ 南係長

13 行目フルミオキサジン及び代謝物の Protox 阻害試験でございます。

こちらは代謝物の阻害作用を検討するために実施された試験でございますが、24 行目ですが、代謝物 M5、8 の Protox 阻害作用はフルミオキサジンより弱いと考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

このフルミオキサジンのターゲットが Protox であるということの試験だと思います。それで（5）から今までのところで言葉の問題がありますけれども、1 つは中塚先生から御提案いただいておりますけれども、IC₅₀ の値を入れて文章をつくったらいかがかということで、これは小澤先生もそのように指摘されておりますけれども、まず、中塚先生いかがでしょうか。

○ 中塚専門参考人

比較するのであれば、要するにヒトがラット型なのかヒト型なのかということですよ。この順番だけだとわからないので、ヒトはラットに近いというようなことを書いたほうがいいのではないかなというふうに思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小澤先生、この 2 倍ほどのどの程度の意味があるかという、これに関してコメントいただけますか。

○ 小澤専門参考人

すみません、これはこういう考え方もあるのではないですかという、IC₅₀ のとり方の実験を思い浮かべたときに、果たしてこれが本当に差があると言い切ってしまうといいの

というのは、やっぱりそう思うのですよね。だから、中塚先生のコメントにもありましたように、並記でやったほうがいいのではないかという、それだけです。それ以上のことはちょっと言えないです。

○ 三枝座長

永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

IC₅₀ の計算ですね、実験のやり方でかなり振れるのですよね。一般的にオーダーが違ふとかかなり違ふというふうに断言できると思うのですが、このレベルではやはりその実験のクオリティーによりますので、ほぼ同じというふうな感じでとらえたほうがいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

中塚先生に伺いたいのですけれども、感受性が低くなるという表現は残しておいたほうがいいですか。

○ 中塚専門参考人

僕は、ちょっとそれはわからない。

○ 三枝座長

1 つの手は、IC 値はこうであったと、それにとどめるという手もありますけれども、それでいかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

そのほうがいいのではないかなという気がしますね。

○ 三枝座長

では、中塚先生のほうから修文いただいていますけれども、IC₅₀ 値は～ウサギで 0.138 μM であったと、そこまでにしていただけますか。

ありがとうございます。

試験結果についてはコメントはいただいていないのですけれども、どなたか今までのところで御意見ございますか。

○ 山添委員

先ほどのことで、感受性のところの文章は全部削除するということですね。

そうすると、(7) の 44 ページの 29 行目もとるということでのいのですね。というのは順序逆に書いてあるので、そういうことですね。

○ 三枝座長

はい。

○ 納屋副座長

今の山添先生の御意見にも関連するのですが、私もその観点から、もう 1 カ所消したほうがいいかなと思うところがありますので、御検討いただければと思います。

45 ページの 10 行、ここもないほうがよろしいのではないかなと思いますので、御検討

賜ればと思います。10行全部削除したほうが良いと考えております。

10行では順番に高かったとってここを差別化しているのですが、その後ろでいずれも強く阻害したと言っていて、何か反するようなことを言っているの、前のほうはなくていいのかなと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、この10行は削除ということでお願いします。

事務局、何かございますか。

○ 南係長

その感受性等に関するところは全て削除ということで、45ページの29行目の「であり、」以降も削除ということでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

そうですね。「であった」ということですね。

○ 小澤専門参考人

すみません、いいですか。何か私、発端者で責任重大になってきてしまったので。

動物の種間差というのは、やっぱり何らかの形で残しておかなくてはいけないわけですが、ウサギは低いのだよということは、そういう要旨は残しますかという問題提起なのですけれどもいかがでしょうか。ちょっと御議論いただいたほうが良いかなと思っております。

○ 三枝座長

そういう意味では、46ページの種差についてのまとめというところの記載ではどうでしょうか。

○ 小澤専門参考人

そうですね、これだけでいいですね。ありがとうございます。

○ 堀本専門委員

ちょっと戻るのですけれども、6番のところのProtoIXの蓄積性の比較のところ、44ページの16行目からの3行なのですけれども、これもいるのかなという。ちょっとすごく誘導的な考察が多くて。

○ 三枝座長

最初のほうでも八田先生からだったと思いますけれどもコメントがありましたが、**over speculation**的な記載が大分あるので、16行から18行を削除することということで先生方よろしいですか。

○ 永田専門委員

実はさっき言うべきだったのですが、代謝のところ代謝産物が要するにラットとウサギではかなり違うのが1点あるのですよ。それも含めるとこの書きぶりというのが余りにも誘導的でありますので、それは後でも述べますけれども、これはまずいと思います。

○ 三枝座長

永田先生、とりあえずこの 44 ページ 16 行から 18 行削除ということによろしいですか。
ほかの先生方もよろしいでしょうか。

堀本先生、どうもありがとうございました。

○ 納屋副座長

小澤先生にお尋ねしたいのですが、46 ページの 9 行から 10 行は残したほうがよろしいのでしょうか。

○ 小澤専門参考人

網かけですね。

○ 納屋副座長

はい。

○ 小澤専門参考人

先ほどの議論で私の理解したところは、6 行目まで書いておくとうサギのことが書いてあるので、これでいいのではないかと。

○ 三枝座長

9、10 行目は削除でよろしいですか。

○ 横山課長補佐

先ほどの御議論で 9、10 行目の網かけのところは、その下のボックスの事務局修文案、「なお、」で「であった」と数字のところの「0.138 μM であった」までにしてはどうかという御議論だったと。

○ 三枝座長

すみません、それで 45 ページの下のところと同じ数値があると思うのですけれども、これで代用できないでしょうか。

中塚先生、いかがですか。

○ 中塚専門参考人

先ほどの議論で、この 9 行目、10 行目は削除して、ウサギが低いというのだけは述べようということではなかったですか。その順番づけは、ラットとヒトというのは難しいのですけれども、ウサギが低いというのははっきりしているということで、ウサギについては述べるということではなかったですか。

○ 三枝座長

それは、46 ページの 6 行目のところで「蓄積は認められなかった」ということのできるのではないかということなのですから。

○ 中塚専門参考人

IC₅₀ の逆を言われているわけですね。

○ 三枝座長

ウサギのデータが、例えば 45 ページの 28 行目から 29 行目にかけて IC₅₀ の値が述べられていて、これを根拠にして桁違いということで「蓄積は認められなかった」というこ

とで表現されるのではないかということだと思います。

小澤先生、それでよろしいですか。

○ 小澤専門参考人

そのとおりです。

○ 三枝座長

そうしますと、46 ページの 9 行、10 行は削除ということでお願いします。

それでは、(11) 以降をお願いします。

○ 南係長

47 ページ 1 行目から、発生毒性臨界期検索試験（ラット）でございます。

こちらラットの妊娠 11 から 15 日のいずれか 1 日にフルミオキサジン単回経口投与し、妊娠 20 日に母動物をと殺、帝王切開した試験でございます。

胚・胎児死亡率及び心室中隔欠損発現率が最も高かったのは妊娠 12 日投与群であり、胎児体重は同群で最も低かったという結果でございます。

14 行目、発生毒性病理組織検討試験、ラットとウサギを用いた試験でございます。

ラットとウサギの妊娠 12 日にフルミオキサジン単回経口投与する試験でございます。

22 行目ですが、ラット胚では、投与 12 時間後以降ミトコンドリア損傷（ミトコンドリア拡張及び鉄沈着）を伴う赤芽球への鉄沈着の増加が認められております。また投与 12 時間後以降に赤芽球変性が、24 時間後以降に肝臓類洞内マクロファージによる赤芽球貪食及び肝臓類洞血管拡張等が 36 時間後以降では心室壁菲薄化等の心臓の変化がそれぞれ認められております。

なお、ウサギでは検体等への影響は認められなかったということでございます。

28 行目以降でございますが、この試験を踏まえて「以上より、」ということで、ラットではフルミオキサジン投与により胚におけるポルフィリン合成が阻害された結果、赤芽球への鉄蓄積が生じたと考えられた。また、赤芽球の変性が誘発され、変性した赤芽球が肝で貪食されることにより重篤な貧血が生じ、貧血の代償性反応として心拍出量が増加することによって、心臓に変化が生じたと考えられたとしておりましたが、三枝先生から御削除いただいております。また、八田先生からも、この網かけの考察については *over speculation* で受け入れられませんというコメントをいただいております。

中塚先生からは、心臓に変化というのは、「心肥大等、具体的に記載してはいかがですか。」ということで、28 行目以降の記載については削除でよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

48 ページ 1 行目から、発生毒性発現メカニズム試験でございます。

ラットの妊娠 12 日にフルミオキサジン単回経口しております。

11 行目ですが、心肥大の発現は妊娠 14 及び 15 日が最大であったということでございます。また、妊娠 14 日より浮腫が発現し、妊娠 15 及び 16 日に発現率が最大であった。心室間孔の閉鎖は、対象群では妊娠 16 日、投与群では妊娠 17 日に始まったが、投与群

では閉鎖した胎児の割合が低く、妊娠 20 日でも 57.7%でございました。胚・胎児血液中の赤血球及びヘモグロビンは、妊娠 13～16 日に顕著に減少しております。また、妊娠 17 日以降に骨化遅延が認められ、妊娠 20 日には波状肋骨及び肩甲骨湾曲等の異常が認められております。

24 行目以降、こちらもこの試験から得られた考察でございますが、「フルミオキサジン投与により最初に現れる影響は、RBC 及び Hb の減少であり、多くの赤血球が一度に損傷されたことが示唆された。その結果生じた貧血に対応するため、心肥大及び浮腫が生じたことが胎児死亡又は心室間孔閉鎖不全を引き起こし、循環異常によって生じた血清中 TP 減少が骨格奇形を引き起こしたと考えられた。」と記載しておりましたが、高木先生からこちら削除いただいております。

また、三枝先生からも、後半、「その結果」以降の部分については削除いただいております。八田先生からも、over speculation が過ぎるように思いますというコメントをいただいております。中塚先生からは、「骨格奇形」は「骨格異常」に修正したほうが良いというコメントですので、こちらの部分、全て削除したほうがよろしいか、一部記載したほうがよろしいか御確認お願いいたします。

○ 三枝座長

まず、11 と 12 で胎児に影響がありますけれども、八田先生のほうから 47 ページの下、29 から 32 に関して over speculation ではないかという御意見いただいておりますけれども、先生いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

先ほど先走って言ってしまいましたけれども、この申請者のモデルというのは心拍出量の増加、心拍数が増えて、拍出量が増えてというので、では、心拍数を測っていて、その上でという検査をしていかないと、多重仮説が、五重ぐらい多分仮説になってるような感じなので、ちょっととても受け入れられるものではないなと。エキスパートジャッジということで僕らが呼ばれているのであれば、私は受け入れられないという意見です。

それと、今ここで私、見落としていたのですけれども、この 26 行目、ここに心室壁の「菲薄化」と、論文に書いてあるとおりにここを書かれていますね。これがどこで「肥大」に話が変わっていくのかがちょっと説明がどうなのかなという、それをちょっと修正したほうが良いかなと思いました。

○ 三枝座長

これは病理組織学的に見ているので、この記載が一番正しいのではないかと思います。

中塚先生、ほかに御意見ございますか。

○ 中塚専門参考人

いえ、八田先生の御意見で。

○ 三枝座長

福井先生、何かございますか。

○ 福井専門委員

八田先生がおっしゃったとおりです。ちょっとそこまで言えないと思います。

○ 三枝座長

堀本先生いかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

ありません。

○ 三枝座長

八田先生は網かけ部分なのですけれども、私はポルフィリン合成云々ということは、この 2 つの結果からは出てこないのではないかとということで、上の 2 行も消させていただいたのですけれども、この点についてはいかがでしょうか。

小野先生いかがですか。

○ 小野専門委員

そうですね。ポルフィリン合成の話は、この剤がそうだからということで **speculation** で書いているのだと思いますけれども、ここの試験では記載は要らないと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

そうですね、同じ意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで、次の毒性発現メカニズムとして (13) の試験があるのですけれども、試験結果について、やはり八田先生から **over speculation**、同じだと思いますけれども、この試験結果から高木先生が消された部分と私が消した部分で違うのは、一応、上の 2 行分はデータがあって言っているのではないかと私は思ったのですけれども、この点については浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

すみません、先ほどの結果の考察と違って、データがある分には残してもよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私もデータがあれば残していいと思いますけれども、「多くの赤血球が一度に損傷されたことが示唆された。」というところはいらぬような気もするのですが。

○ 代田専門委員

よろしいでしょうか。抄録の 196 ページがここの試験のデータになっているかと思うのですが、**TP** のところがないということで消されているようなのですけれども、血清タ

ンパク濃度というデータがあるようなのですが、これでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

今、代田先生から御指摘いただいたのですけれども、この 17 日目以降。

代田先生に伺いたいのですけれども、このデータからすると 14、15 あたりが低いとお考えですか、全体に低いと考えてよろしいですか。

○ 代田専門委員

いえ、対象群と比較をしたデータですので、比較をしてみますと有意差がついていないのでちょっと何とも申し上げられないのですが、大体妊娠 16 日あたりのところが対象群の 2 分の 1 の値になっているなというふうには読み取れますが。有意差がないのでばらつきが大きいのかもしれないのですが。

○ 中塚専門参考人

すみません、1 ついいですか。

この TP 減少の考察というのは、ちょっと無理がある。というのは、どうしてタンパクを測ったかという、昔アレキサンダー・カスタさんというのが総説の中で、タンパク減少も骨格異常の原因になるとかいう、データはないのですよね。これもタンパクだけ測っているわけですから因果関係が本当に薄弱なので、この TP は僕は絶対外すべきだと思います。

○ 三枝座長

代田先生いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

基本的に有意差がないので、本当かなというところは問題かなと思います。ですから、中塚先生の御意見で結構かなと思います。

○ 三枝座長

そうすると、21 行目の後半は削除でよろしいですか。中塚先生いかがでしょうか。

○ 中塚専門参考人

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 代田専門委員

すみません、そうしますと、今のところの 18 行目に TP についての記載が「顕著に減少」という表現があるのですけれども、ここも削除ということになりますでしょうか。

○ 小野専門委員

この表のデータは、統計検定とかされているのですかね。

○ 納屋副座長

事務局にお尋ねしようかと思ったのですけれども、これ投与群の匹数とかが 8 から 18 匹とか書いてあるのだけれども、農薬抄録には匹数の記載が一切ないので。だから、

多分よそのリスク評価機関の資料をもとにされたか、あるいは原著論文を御確認いただいたかどちらかだろうと思うのです。

振り返って言うと（11）は各群 5 というのはわかるのですが、（12）も 2 例と書いてあるけれども、農薬抄録の中には匹数書いていないのですよ。この（13）も書いていないのです。そういう意味では、本当にこの今、統計学的な有意差がついていたかもしれないけれども、あるいはついていなかったのかもしれないというところで非常にあやふやなデータで我々は判断を強いられているのです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

有意差云々は別として、この表を見ますと、今、議論されています TP は数値的には 46 から 53 と。これを顕著に減少したのかどうかというところなのですけれども。ただ、中塚先生おっしゃったように、これが骨格の異常と関連するかどうかとは全く言えないということは事実だと思うのですね。ですから、データとしてこれを認めるかどうか代田先生御指摘の 18 行目の表現になると思うのですけれども、このデータを信用すればこの行は残るとということなのですから。納屋先生は信用できないとおっしゃるけれども。

○ 中塚専門参考人

僕は TP が落ちているかどうかという落ちているのではないかなと思うのですよ。というのは、胎児に浮腫とか起きているのですね。ですから、体重も落ちていますが、TP が落ちていてもおかしいことはないのです。僕はデータがおかしいというよりは、TP しか測っていないのに、その減少を骨格異常の原因と結びつけるのがおかしいと言っているだけで、TP 自体のデータはこれでいいのではないかなという気がしないでもない、落ちてるとということについては。

○ 納屋副座長

妊娠 15 日と 16 日は確かに下がっているでしょう。それと奇形発現を直接結びつけるのはいかがなものかなということですよ。確かに下がっているかもしれないけれども、ばらつきかもしれないよねと。例数も何もわからないのにと。あなたはこれを信用しますかという話ですね。

中塚先生は、これを下がっているというふうに判断をされたということですか。

○ 中塚専門参考人

はい。15 日、16 日に下がっているととってもいいのではないかなという。ちょうどこのころに肋骨が曲がり出すのですよ。ですから、いいかなとは思いますが、ただ、TP しか測ってなくて、下がっているからといって何の関係があるんですかという点が疑問です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

桑形先生、今の議論で何かございますか。

○ 桑形専門委員

TP は確かに下がっているのだろうと推測はします。胎児の発生が落ちているということで、だけど、原則からいくと有意差はついていないから書かなくてもいいのかなというふうに、議論を伺いながら感じていました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局に伺いますけれども、これは有意差検定やっているのでしょうか。それともやっていないから印がついていないのでしょうか。

○ 横山課長補佐

すみません、このもとの資料が海外評価書からであったというところまで、今、突きとめたのですが、もうちょっとだけ確認させてください。

○ 納屋副座長

でも、これは社内資料なのですよね。原著論文はあるはずですよね。

○ 横山課長補佐

そうです。ただ、この資料については提出されているのが抄録のみで、抄録には先生おっしゃるとおり匹数までは書いていないということで。評価書でなぜここに匹数が書いてあるのだという答えとして、海外評価書からどうも書いたらしいということで。言葉足らずで申しわけございませんでした。

○ 納屋副座長

農薬抄録からは匹数は確認できなかったということは、どこか書くことはできるのですか。

○ 堀部課長補佐

海外の評価書で確認ができれば、普段はそういうことは書いていません。万が一それがわかっていたのであれば、前にも農薬抄録提出されているので、本来、そのときの要求事項で出すべきだったのかもしれないですけども、そこは事務局としても確認不足です。わかることは継ぎはぎで書いているのは今までも同じですので、余りそういうふうなことは書いてはおりません。

○ 納屋副座長

ここを変化とみなすか、みなさないかの重要なポイントなので、統計処理が行われているかどうかということと、統計をしているのであれば、1 群の匹数はどの程度用いていたのかということが、今、議論のポイントになっていると思ってお尋ねしています。

○ 横山課長補佐

すみません。抄録に記載されているということは、報告書がございますので、ちょっと今、堀部が確認にまいりました。申しわけございませんでした。確認でき次第、御報告させていただきます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、18 行の TP の扱いは、その結果を待ってから結論を出したいと思いますのでよろしくをお願いします。

○ 小野専門委員

TP のほうがもし有意差がなかったら書かないという話になると、赤血球数もヘモグロビンも有意差が実はマークがなくて、これは剤のプロファイルからすれば作用として出ているのだろうけれども、実はそのへんはデータとして信用していいのかどうという話になります。

○ 納屋副座長

それからこの(13)の試験ですが、11 行から 16 行までに關しての記載についての正確性については、先ほど八田先生が疑義をちゃんと皆様方にお示しになりましたので、今、もし待っている時間があるのであれば、ここをどうするかということも一緒に御議論いただければと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先ほど、八田先生も御指摘になりましたけれども、病理組織変化では心室壁菲薄化等という結構はっきりしたのがあったのですけれども、先生御指摘のように急にここで心肥大と。

○ 八田専門委員

この人たちが総説を書いています、ここに 3 本論文が出ていまして、その 3 つは事務局に連絡をしたのです。農薬抄録の 187 から 192 が、これが元データです。187 からのところの出元がこの論文になっていますね。

○ 三森委員

三枝先生、よろしいですか。

今の議論ですが、組織学的に心室壁菲薄化と書いているものについては、農薬抄録を見ると「肥大」という言葉は載っていないですね。組織学的には、心筋細胞は障害を受けてないと言っているのです。ですから、心肥大の定義からはおかしい話です。

その次の(13)のメカニズム試験では「心肥大」を使っていますが、このクライテリアは実体顕微鏡で膨らんだだけだということですね。ですから、根拠が明確でなく「心肥大」という言葉を使っているわけです。しかし、とても大事な病変であり、そこから speculation しているわけですから、どのような根拠から「心肥大」と言っているのか、そこがわかりません。

○ 三枝座長

あの写真を見せていただくと、八田先生最初におっしゃったように、菲薄化して、ただバルーン状に膨らんでいるという、そういう印象を受けましたけれども。

○ 八田専門委員

よろしいですか。

この今、回っている写真を見ていてなのですけれども、私がこれで一番、今日来て、永田先生にお聞きするといいのかなとちょっと思ったりしていたのですけれども。突然振ってすみません。

実は、結局この剤がヘムの合成のところにかかわってということになると、それが使われている臓器は 2 つしかなくて、心臓と血液なのですよ、赤血球。骨格筋は多分もうちょっと後からですから。そうすると、非常に早いタイミングでヘムの合成、ミオグロビンとヘモグロビンですよね、が必要になってくる赤血球と心筋。

意味合いが違って、心筋の場合は、結局ヘムの合成がとまると窒息してしまう。酸素を心筋の場合はため込んで使う臓器ですのでね。それが分化してくるときにそれがとまってしまうと、心臓というのは細胞死を起こしていくと思うのです。ただ、神経でもそうなのですけれども、胎児のこの早い時期の細胞死は見つからないことが多いのですよ、組織で見ると。ほとんど両脇の細胞から食べられてしまうのかわからないのですけれども。60%なくなるニューロンがないのですね、普通の所見で。それとよく似た感じで見えなくなっていった、細胞の壊死している像が見えないのかなと思って、私は見ていたのです。

そうすると、ミオグロビンがヘモグロビンと同じように影響を受ける可能性があるのかないのか。多分、私はあるのではないかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

わかりません。

○ 八田専門委員

ただ、感受性が恐らく一番高い臓器の一つであると考えたと、心筋がターゲットで起きていてという、今恐らくここで決めなければいけないのは、心筋に毒性があるかないかという問題になるわけですよ。そうすると、用量を決めるときに申請者は心筋に一時のプライマリーの毒性がないから血液のほうの量、胎児の生殖発生毒性のほうでもうちょっと緩やかな用量になってしまうけれども、心臓のほうを基準にするとがんと下がってしまいますよね。

用量を決めるところですごく関係してくるところなので、ちょっと慎重になったほうがいいのではないかなという気がして論文を持ってきたのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 永田専門委員

よろしいですか。先ほどの動物間の代謝産物の違いについて、後で話すと言いましたけれども、今、ここでちょっと戻って、ちょっと混乱するところもあるかもしれないですけれども、お話ししたいと思うのですね。

代謝のところの 19 ページを開いていただきたいのです。表 6 にラットとウサギの血漿、血球です。それから肝臓、胎児、羊水、ウサギと比較してあります。ところがこの中の

M16 がラットで、しかも胎児で高いのですね。この量が、実は前のページのウサギの胎児の、要するにこれは恐らく代謝産物全部含めたところで見ると思うのですが、実は上の胎児の 7 時間でも 24 時間でもいいのですが、大体 4 割方が実はこの M16 なのです。

しかも、評価書の 354 ページを開いていただきたいのですが、ここに代謝産物のパスウェイが書いてあります。この M16 はどれかということ、左側の一番上の、実はこのアミノ体です。これが恐らく場合によっては、ニトロ化されて、それでヘムのヘモグロビン様のことを起こす。それで酸素が欠乏する可能性は否定できないと思うのです。

だから、むしろ今言った化合物の量で見ると、このように胎児に実際 4 割方ありますから、むしろこれをもうちょっと化合物の毒性なりを今後考えたほうがもうちょっと正確に評価できるのではないかというふうに思います。

以上です。

○ 山添委員

ついででいいですか。今のことと関連で。

抄録の 338 ページを見てください。そこに妊娠のラットと妊娠ウサギに投与した後の臓器中の C₁₄ のラベルの時間経緯が書いてあります。下からそれぞれの 3 行目の胎盤を見てください。そして見ていただくと、左側は濃度で右側は時間経過に伴う投与量の割合ですが、上の投与量の割合のところ右側のところで時間経過とともに胎盤のところでは増えていますね、ほかの臓器と違って、ラットの場合。

ところがウサギのほうはそういうことはないわけです。要するに、カーボンのラベルで永田先生言わなかったら、さっきの代謝のことを言おうと思っていたのですが、つまり、N 水酸化か何かヘモグロビンかでコバレントバインディングがここで起きていてもいいというデータがここにちゃんとあるのです。

○ 永田専門委員

僕もコバレントバインディングの可能性を考えたのですけれども、エイエンセイに余りポジティブに出ていないですから、それはどうかなと思ったのですよね。

○ 山添委員

それで結局、SH の枯渇がまず最初に起きる必要性があるので、血球のことのバインディングも考えると、それとの絡みで結局、ある程度までは適用で対応しているのですけれども、このところいったときに、全身ではなくて胎盤以降のところ、このへんのところから以降に防御系の枯渇が起きているのは確かなのではないかと。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先生方からいろいろ御意見いただいておりますと、このメカニズム試験そのものが本質を突いていないとか、周りのいろいろな現象はわかったけれども、本当かなという、そこまではいっていないという印象を受けております。

ですけれども積み残しがありますので、そのことについてはまた後で議論したいと思っておりますので、(14)以降、一応、皆さんとデータを見ながら議論したいと思っておりますので、南さんよろしくをお願いします。

○ 南係長

それでは、評価書 49 ページ 2 行目、ヘム合成経路及び細胞増殖への影響試験でございます。

結果でございますが、11 行目、フルミオキサジンは 5.0 μM 以下ではヘム合成及び細胞増殖に影響しないと考えられたということでございます。

15 行目、15 番の試験ですが、こちらは代謝物のヘム合成及び細胞増殖への影響検討試験でございます。

25 行目でございますが、M5、M8 及び M16 においては、ProtoIX 蓄積、ヘム合成及び細胞増殖に影響は認められなかったということでございます。

代田先生から、「ヒトでも胎児におけるヘモグロビン合成は成人とは異なっていますが、ヒト胎児の組織でヘム合成阻害のないことは確認されているのでしょうか？」というコメントをいただいております。こちら現時点では、このようなデータはない状態でございます。

28 行目 16 番、循環赤芽球の形態及びその構成の検討試験でございます。

八田先生から修正いただいておりますが、胎児末梢循環赤芽球の形態の経時変化を検索する試験でございます。胎齢 11 から 14 日の各同腹胎児血液細胞を臍帯から採取して、胎児赤芽球の形態学的分類が行われております。

50 ページ、結果を記載しておりますが、胎齢 11 日では循環赤芽球の 95%以上が好塩基性の赤芽球でございました。12 から 13 では、主に多染性の赤芽球となり、14 日では多染性赤芽球は減少して、主な循環赤芽球は正染性赤芽球及び少数の網状赤血球となったということでございます。

考察として、胎齢 11 から 14 日のラット胎児では、循環赤芽球は同期して分化すると考えられ、というこの「同期して分化する」とは、どのような意味ですか。というコメントを三枝先生からいただいております。

5 行目、胎齢 12 日の循環赤芽球のほとんどが Hb 合成が活発とされる多染性赤芽球であったというふうに高木先生から御修正いただいております。

6 行目以降の「フルミオキサジンのラットの発生毒性の臨界期が妊娠 12 日であることの要因の一つと考えられた。」という考察については削除いただいております。

10 行目ですが、経皮投与と経口投与時の血中濃度の比較及び経皮吸収率を検討した試験でございます。こちら小野先生から溶媒の御追記等いただいております。

経皮吸収率は 200mg/kg 体重投与群で 4.0%、800mg/kg 体重投与群で 8.3%と算出されております。

51 ページ 4 行目、こちら経皮吸収試験ですが、妊娠ラットを用いた試験でございま

ですから、今までの、今ちょっと中断している議論のところは、意味があるものとならない限り、これの位置づけというものがなくなってしまうのかなというふうに思っております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生いかがですか。

○ 納屋副座長

八田先生おっしゃるとおりでして、化合物投与していませんので、正常発生を見ている段階だけですよね。ですから、せっかく追加してくださったデータですから、全く削除するというのも何か申しわけないので、例えば 49 ページの 30 行から 32 行までの間、明らかにする目的で、ここまでを全部削除する。何をやったかという、妊娠 SD ラットの胎齢で分類が行われたという、淡々と事実だけ書いておく。その結果こうだったという事実だけをここに残すということにして、これからは何も得られないよということが何となくわかるような形で残しておけばいいのかなというふうに思いますが、八田先生いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

結構です。

○ 三枝座長

よろしいですか。

福井先生、堀本先生いかがですか。中塚先生、何かありますか。

○ 中塚専門参考人

ええ、それで。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、今、納屋先生から御提案ありましたけれども、30 行から 32 行の「目的で、」というところまでを削除ということでお願いします。

あと、上の 2 つの試験については特段ありませんか。代田先生のほうからコメントいただいていますけれども、今の事務局のお答えでいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

質問をしたときに事務局からの返事で、この前のほうに胎児を使った試験と胎児を使った結果と、ヒトの成人を使った結果で同等であるというようなことが出ていますよということを御指摘をいただいております。どこでしたか、成体と同じであったという記載がたしかあったと思うのですが。

○ 南係長

45 ページの 11 行目以降の記載かと思います。

○ 代田専門委員

Prottox 活性に関してはということだと思っております。

○ 南係長

そうです。

○ 代田専門委員

入手できない *in vitro* の試験が可能かなと思っておりますけれども、それで伺ったのですけれども、ないということだと先ほどの Prottox のところを参考にせざるを得ないのかなとは思いますが。

○ 三枝座長

入手できないということで御納得いただけますか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

(17)、(18) は経皮投与した場合にどれだけ吸収されるかということですので、特段に問題はないと思います。

それでは、胎盤透過性試験のほうを、(19) 以降をお願いします。

○ 南係長

51 ページ 15 行目から胎盤透過性試験、ラットとウサギの試験でございます。

25 行目でございますが、投与 24 時間後までの母動物血漿及び羊水並びに胎児組織中放射能濃度は表 31、52 ページですが、こちらに示しております。胎児における放射能透過率、こちら血漿濃度比というふうな記載、先ほどと同様に修正させていただければと思いますが、ラットでは 21 から 26%、ウサギでは 9 から 14% ございました。

52 ページ 3 行目以降の記載に関しまして、小野先生から、この中の 1.39 という数字、「1.09 ではないでしょうか？」というところがございますが、2 時間の数字は 1.09 だったのですが、4 時間で最大 1.39 とありましたので、「投与 4 時間後に」というのを追記させていただいております。

52 ページ 17 行目から胎盤透過性試験、ラットとマウスの試験でございます。

53 ページに行っていただきまして、こちら母動物の血漿及び羊水並びに胎児組織中放射能濃度の最大値は表 32 に示しております。胎児における放射能透過率、血漿濃度比につきましては、ラットでは 38%、マウスでは 19% ございました。

14 行目以降でございますが、前回までの評価書案におきましては、心血管系奇形の発生機序のまとめということで「心室中隔欠損等の心血管系の奇形は、発生毒性発現のメカニズム検討試験より、フルミオキサジンの胎児への直接的な傷害作用によるものではなく、胚・胎児 Prottox 活性が阻害され、胚のヘム合成が抑制されることで引き起こされる貧血により二次的に発生したものであると考えられた。また、肋骨の異常についても貧血により胎児に生じた血清タンパク質濃度の低下によるものであると考えられた。」としており

ました。こちら、高木先生、三枝先生からは削除いただいております。

高木先生からは、心臓、肋骨異常のメカニズム試験は高用量で実施されており、発生毒性試験結果にそのまま当てはめるのは困難であるため、削除いたしましたというふうにコメントいただいております。

中塚先生からは網かけ部分につきまして、直接的な障害作用とは言い切れないということで、胎児心臓への直接的な障害作用によるものではなくとするか、もしくは削除という御意見をいただいております。

また、肋骨の異常については、肩甲骨湾曲等について記載しないのであれば、要約や食品健康影響評価でも肋骨の異常にするべきというコメントをいただいております。

○ 三枝座長

胎盤透過性について記載されていますけれども、納屋先生いかがでしょうか、この試験結果は。

○ 納屋副座長

淡々と事実だけを書いておいて、それで 53 ページの 14 行から 20 行は無理があると思いますので、削除という御意見に私は同意いたしております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

八田先生いかがですか。

○ 八田専門委員

それで構わないです。

○ 三枝座長

福井先生、堀本先生、中塚先生何かございますでしょうか。

○ 福井専門委員

ございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

中塚先生、全部削除でもよろしいですか。

○ 中塚専門参考人

ええ。

○ 三枝座長

桑形先生いかがですか。

○ 桑形専門委員

はい、全部削除で結構です。

○ 三枝座長

代田先生いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

削除で結構です。

1 つだけちょっと教えていただきたいことがあるのですが、ここで言うところの胎盤透過率というのと、17 ページの分布のところに出てきている透過率というのは、同じことを指しているのでしょうか。

○ 三枝座長

これは同じですよ。組織中のものを血漿中濃度で割ったという。同じですね。それが胎盤の場合はこうだったということだと思うのですけれども。事務局、それでよろしいですか。

○ 南係長

ただ、ちょっと私の説明不足で申しわけないのですけれども、確かに今回パーセントで出されていますので、血漿濃度比ではなく比率等にしたほうがよろしいですかね。申しわけございません。血漿濃度比という先ほどと同じ記載でよろしいかどうか、御教示いただければ助かります。

○ 三枝座長

山添先生いかがでしょうか。

○ 山添委員

そのほうがいいと思います。

○ 中塚専門参考人

すみません、また言葉の問題なのですけれども、「胎盤透過性試験」というんですか、普通、「通過性」ではないですか。普通は「通過性」ですよ。

○ 納屋副座長

薬物代謝の先生方では、「透過性」という言葉でも特に違和感はないということのようですよ。生殖やっている人間は「通過性」のほうがいいかなとは思いますが、そのへんはそれぞれの専門用語で違って。

○ 山添委員

いや「通過」って言いますよ、代謝でも。

○ 三枝座長

小澤先生いかがですか。どちらがよろしいでしょうか。

あるいはどちらでもよろしいということですか。

○ 小澤専門参考人

毒性学的な意義を優先するとすれば「通過性」にしておいたほうがいいのかという気はしますけれども。

○ 八田専門委員

この試験そのものに対してケチをつけるような感じになっても申しわけないので、ひとりごとということであれなのですけれども。

私自身が胎盤を研究のテーマでやっているものですから、今のこの「通過性」にしても「透過性」でもどちらでもいいのですけれども、胎盤を直接とって測ると、私の感覚から言うと絨毛間腔の母体血がほとんどであって。ですので胎盤に貯留された、胎盤の血流って決して早くないのですよね。だからたまってしまうので、ラットの胎盤はよくたまっているのが本態ではないのかなと見ていたのです。

通過性とか透過性を見るとき、我々が試験をする場合は、胎児の血液を調べてどれくらい本当に移行していったかというのを見ていくので、胎児の情報が出ていましたよね。あれが本当の意味での胎盤透過性であって、この胎盤透過性という名前をその胎盤丸ごとのを測って当てているのは、私から見ると極めて不正確な言葉なのではなかろうかと。通過するということは、トランスポートが起きているということを使うわけですし、それをこの委員会が認めたのかということになると思うのですね。

○ 山添委員

おっしゃるとおりだと思うので。胎盤に移行したかどうかだけを調べているわけですね、単純に移行している量です。移行の率か、そのへんのところを出していただければ。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

山添先生からいい案を出していただきましたので、その「移行率」という言葉で。

それで、八田先生から御指摘ありましたけれども、最初の議論にもありましたけれども、ラットの場合は血球のところたくさんいると。そうすると、親の血の分が結構多いのではないかという、そういう疑念もわいてくるので。ですから、それが胎児に行っているかどうかというデータがないというのも事実だと思います。ですから、そういうものも踏まえて最終的なところにいきたいと思います。

○ 小澤専門参考人

すみません、いいですか、教えていただきたいのですけれども、この抄録の、今の試験は334ページからの試験ですよ。

○ 三枝座長

はい。

○ 小澤専門参考人

それで、私、こういう実験はやったことがないので教えていただきたいのですけれども、338ページには、ウサギにしる、ラットにしる、胎盤の組織中濃度という書き方をしていますよね。あるいは、胎児の濃度というか、そういう書き方をしていますけれども、胎児を測っているからには、これは「移行」で結構だと思うのですけれども、思い切って「通過」という言い回しもできるのかどうか、そのへんを八田先生に教えていただきたいのですけれども、どうなのでしょう。

○ 八田専門委員

我々が例えば何か標識して母体に投与して胎児の血清であるとか脊髄液を調べるときは、

移行して透過しているというふうに言いますね。それがブンシ乗換えていくと標識したのが減ってきたら移行しないとかという言い方をいたします。胎盤を直接測ることは絶対しなないですね。というのは、母体血と赤ちゃんの血液が混ざっていますので、判別できないから。先ほどおっしゃられた、移行をそこにしているというのを胎盤で測っているのは見ているということで、今回の言葉は非常に定義としては正しいと思います。

○ 小澤専門参考人

この胎盤と書いてあるデータは……

○ 八田専門委員

胎盤の組織として見たときには正しいのだと思います。

○ 小澤専門参考人

ということですよ。わかりました。ありがとうございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは時間も押していますので、次に(21)以降、お願いいたします。

○ 南係長

53 ページ 23 行目、フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発ということでございます。

こちらは妊娠ヒトの血液及び胎児におけるフルミオキサジンの濃度を予測するために、妊娠ラットのパラメータ、またヒト由来マイクロゾームの代謝速度のパラメータを用いて、生理学的薬物動態モデルの開発が試みられております。

永田先生から本文中、修正いただいておりますが、結果、54 ページの 32 行目、「妊娠ヒトの血中及び胎児中フルミオキサジンは比較的低濃度であると予測され、肝臓のクリアランスも高かった。これは 1,000 mg/kg 体重の用量において吸収率が低いことと関連すると考えられた。」ということでございます。

55 ページ 2 行目から同様の試験が行われておりまして、先ほどは吸収率のパラメータにつきましては、実際 1,000 mg/kg を投与したのではなく、推定値を用いております。今回の試験におきましては、吸収率は 28 行目に記載しておりますけれども、この 1,000 mg/kg 体重投与したときの実際のデータから出した 12%というのを当てはめて行われたものでございます。

結果としましては、同様のものございまして、31 行目ですが、血中及び胎児中フルミオキサジン濃度の予測値の最高濃度は、それぞれ 0.86 及び 0.68 $\mu\text{M}/\text{mL}$ と算出された結果より、妊娠ヒトの血中及び胎児中フルミオキサジンは比較的低濃度であると予測され、肝臓のクリアランスも高かった。これは 1,000 mg/kg 体重の用量において吸収率が低いことと関連すると考えられたとしております。

三枝先生から、この(21)(22)と繰り返した意義を説明してください。ということですが、先ほど説明しましたように、この吸収率のパラメータを変えて実施さ

れておりまして抄録で並記されておりましたので、評価書でも 2 つ並べて記載させていただいております。

小澤先生からは、興味深いアプローチですが、投与量 1,000 というのは高過ぎませんかとコメントいただいております。また、本剤の未変化体排泄率は低いようで、肝代謝が主な消失経路と考えてよいですということで、ヒトのクリアランス等を勘案しても、確かに肝臓のクリアランスは高い部類に入れてよいでしょうというコメントをいただいております。

4 行目 (23) として、28 日間免疫毒性試験 (ラット) が行われております。

13 行目以降に結果が記載しておりますが、1,500 ppm 投与群以上で MCV 及び MCH の減少、また 4,500 ppm 投与群では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCHC の減少が認められております。

T 細胞依存性抗体産生検査群の 4,500 投与群では、脾臓の絶対及び比重量の増加が認められております。また、本試験条件下において、免疫毒性は認められなかったということでございます。

説明は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

この生理学的薬物動態モデルの開発ということで、まず小澤先生にこれは妥当なものかどうかを伺いたいのですけれども。

○ 小澤専門参考人

どういうふうに御説明しますかね。この試験の意図なのですけれども、恐らく 54 ページの 32 行目にしても、55 ページの 31 行目ぐらいのところからにしても、血中と胎児中のシミュレーション結果、体内運命試験の最初のほうに組織濃度対血中、血漿中濃度比という議論がございまして、相当高いものだったのですけれども、この方法論でシミュレーションすると、血中、胎児中の比が、胎児中がとても高いということはないよと、そういうことを言うためにわざわざ 1,000 mg/kg などというところを使ってやったのだらうなというふうに思います。

ラットの K_m 、 V_{max} 、ヒトの K_m 、 V_{max} が出ているので、そのことから動物種差のことも少しは考えることができ、ラットのほうが代謝としては肝クリアランスで私、動態の本当に基礎的な方法論で計算をただけなのですけれども、ちょっとラットのほうが代謝能が高いというのは確かだよねということですね。

肝代謝も高い剤であることも確かだし、このシミュレーションの結果から胎児中の分布の予測値としてはそんなに高くないということは、まあそうなのでしょうけれども、それ以上のことは使えないのではないかなというのが正直なところです。

あと、永田先生や山添先生の御意見があればと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、御指名ですのでよろしくお願いします。

○ 永田専門委員

すみません。私、シミュレーションって嫌いなのですよ。事実ではないのですから。あくまでも予測ですから。

それで、私はどちらかという今まで、先ほども話したのですけれども、やっぱり代謝産物とかもので考えてくる癖がついていますので。先ほど言ったこれを結局胎児に当てはめるとするのは無理があって、先ほど言った代謝産物があれだけ多いところに一つの大きな問題がある。要するにアミノ化合物です。だから、もう少しそのへんのところに焦点を当てて実験なり考えといいますか、毒性を考えたほうが、私はもっと正確なことが言えるのではないかと思いますので。

これ最初に見たときに同じことが 2 つ書いてあるのは何だろうかと思って見たら、ああ、そうなのかと思って。また私の嫌いなことを書いておるなと思って。消そうという思いはあったのですけれども、小澤先生もいらっしゃいますので小澤先生の意見を聞いて判断したいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

山添先生いかがでしょうか。

○ 山添委員

根本的に今回のこの薬物の毒性を評価する上で、血漿中濃度のモデルが適用できるかどうかということですね。ラットの場合には、血球の分布が非常に大きくて、その血球に入ったものが胎盤に行き、その一部が平衡がずれる可能性もあるときに、血漿中濃度でのモデルを適用する意味がどこにあるのか、そこが不明確ですね。だから、僕は不必要な気がしますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今までその他の試験で皆さんといろいろ議論してまいりましたけれども、印象としては、多分皆さん一致していると思うので、このメカニズム試験そのものは余りそのメカニズムを解明していないというか、それから奇形の発生とか骨格変化ということを十分に説明し切れていないということを感じましたけれども、そのことに関して先生方いかがでしょうか。

納屋先生、突破口としていかがですか。

○ 納屋副座長

三枝座長が上手にまとめてくださったので、もうこれ以上つけ足すことはございません。

○ 三枝座長

八田先生いかがですか。

○ 八田専門委員

同じですね。

○ 三枝座長

せっかくほかの部会から来ていただいていますので、先生方に御意見を伺いたいと思います。

桑形先生いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

三枝先生がおっしゃるとおりで、そのとおりだなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

代田先生いかがですか。

○ 代田専門委員

確かに御指摘のように、メカニズムを解明しようとされてはいますが解明にはなっていない。ただ、たくさんの試験をされていて、その中から間違いなく私たちが信じられることはこれとこれとこれというのはあるかなと思います。ただ、直接のエビデンスが少ない中で想像をしてつなぎ合わせているという、そういうところのメカニズム試験かなという印象ですので、そういうとらえ方で評価の中にとらえたらよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

福井先生いかがでしょうか。全体的なことでも。

○ 福井専門委員

今、座長がおっしゃったとおりで特に意見ございません。

○ 三枝座長

堀本先生いかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

逆に何か誘導、どうもそちらの方向に持っていかう、持っていかうとする意図が先にあって実験を組んでいるというふうな感じにとれて、本当にメカニズムを解明しようという形ではないように読んでしまうので、どうしても **over speculation** のような形になってくるので。むしろただ、こういうことが食品健康影響評価のときにどう考えるかというところには必要な情報だったなというふうには考えています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

中塚先生お願いします。

○ 中塚専門参考人

僕はちょっと文献を一部コピーさせていただいたのは、全く同じ変化が起こっている剤

があって、これの最初の評価のところでも VSD、心室中隔欠損を出す量よりも 10 倍ぐらい高い量を用いてメカニズム試験をやっているという批判があったのですけれども、僕、通常の試験で VSD が 100%起こるのならいいのですけれども、20~30%しか出ないのですよね。ですから、できるだけクリティカルピリオドを決めて高用量で投与して、1 匹の胎児でその胎児が本当に心室中隔欠損になるんだいこのを見るために、高用量での試験をやるというのはメカニズム試験としては考えられる話だと思うのですよ。

リスク評価とは別な意味で、メカニズムを見る意味では正しいですし、この文献でも、心臓の肥大と言うのは八田先生言われるように、違う剤でも薄くなって拡張するのですね。肥大ではないのですね。

それで、この論文はメカニズムについて、全く同じ実験をやっているのですよ。ということは、骨格異常は根拠がないのでちょっと別にしまして、貧血によって、それとこれは胎児の肝臓でもやっぱり貧血起きているのですよね。ですから卵円孔のほうに直接何かが起こったと言うのはちょっと無理があると思うので、八田先生の御意見に全く同意します。

ただ、これだけやった実験でメカニズムがわからないとするより、心室中隔欠損に関しては、僕はやはりこの著者らが言っていることにはかなり同意できるのですよね。ほかの貧血を起こす物質でも胎児の心室中隔欠損を起こすというのは本当に多いですし、ちょっとイニシャルメカニズムが違うので、感受期が 1 日ぐらはずれますけれども、比較的直接作用して起こすものよりは後ろ目に出てくるといった共通点もかなりありますし、組織変化も全く一緒ですし、もう一つ言えば骨格の異常もよく似ているのですよね。

それで、その人たちは全てやっぱり心室中隔欠損は貧血の影響だと結びつけているので、この人たちの行ったメカニズム試験が全てだめだということは、そこまで言うとかわいそうな気がして。

○ 三枝座長

福井先生お願いします。

○ 福井専門委員

私は全く反対で、貧血が原因というふうには全く見えないと思うのですね。何か別の原因で貧血と心室中隔欠損が出ているということはよくあるので、このもとの論文にもきちんとしたメカニズムは書いていないのですよね。それはあくまでもディスカッションのところでは触れられていることで、何も心室中隔欠損と貧血が直接つながるようなデータは出していないと思うのです。だから、同じような論文があるからといってメカニズムが同じとは言えないですし、胎児の心臓でそういうことが起こるといのはちょっと考えにくいと私は思います。ですから、今回のこの専門委員会の結論で私はいいと思います。メカニズムは何も言えません。事実は事実ですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。中断してしまいましたけれども、中塚先生。

○ 中塚専門参考人

ただ、一生懸命やられているという努力は買うのと、ただ、メカニズムを少なくとも要約に書くというのは僕は絶対反対です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

もう 1 点は、今日は余り審議されませんでしたけれども、前回、ほかの部会で最初に評価されました ADI があります。その根拠となった試験が、ラットの慢性試験だと思えます。最初のほうで事務局から御説明ありましたが、幹事会で指摘された事項に基づきますと、要するにラットの発生毒性試験でこれだけ奇形が出たのだから、それを重視すべきか、それとも慢性毒性試験の値で評価していいのかということを少し議論していただきたいと思えます。

それで、今まで見てきた結果ですけれども、慢性毒性試験では 2 mg/kg 体重/日というのが 1 つ出ていますけれども、この発生毒性試験のほうでは 3 mg とかなり近い値があります。ヒトには余り影響はないだろうという話もありましたけれども、もし発生毒性を根拠にするのだったら、安全係数は 100 でいいのかどうかということと、一番低い値はラットの慢性毒性試験なので、その 2 mg で普通に ADI を決めていいのではないかと、そのところを議論していただきたいと思うのですけれども、小野先生いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

ちょっと難しいかなと思っているのが、今日はちょっとどういう結論になるか聞いていたのですけれども、もしもこの発生毒性の心室中隔欠損が貧血によるという話であれば、2 年間の慢性毒性の ADI の根拠は貧血ですので、そちらから普通に ADI の設定をするということが妥当かなというふうに来るときは思っていたのですけれども、今の流れだと、どうも心室中隔欠損は貧血によるものではないらしい、別のメカニズムのようであるという可能性が否定できないというのが今回の結論のようですので、そうした場合、この心室中隔欠損という、それ以外の奇形も出ているようですけれども、そのへんを発生の方か、これは重篤な毒性と考えるのか、普通の毒性と考えるのかによってちょっと変わってくるかなと。

もし重篤な毒性と考えるのであれば、そちらの発生毒性試験の NOAEL に安全係数を欧州のように 10 増やすのがいいのか、3 ぐらいでいいのかちょっとわからないですけれども、通常 100 のところを増やす形というのを検討すべきなのかなという気もしますし、普通の ADI 評価と同じ安全係数 100 という判断でよろしいということであれば、2 年間の試験のほうで NOAEL 自体は低いので、そちらからという形になると思うのですけれども。これはちょっと発生生殖の方の意見を聞きたいなというのが正直なところでは。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

八田先生に振りますけれども、今回観察された心室中隔欠損、これはかなり重篤な問題となり得るかどうかということからこの発生毒性のほうを重視すべきか、慢性毒性のほうを重視すべきかというところでエキスパートとしてどのようにお考えでしょうか。

○ 八田専門委員

私は VSD というよりも、先ほど言いましたけれども、要は筋性中隔ができていなければ膜性中隔なんてできるはずがないので。ですから、VSD こそまさに二次的なものであって、一次的には、先ほど中塚先生がくださっているこの論文、これを見ても心筋ができていないのですよね。ですから当然 VSD ができないわけして、心筋がそこまで小さくなっていくというか、増えないというのは、それはかなり特異的な毒性があるというふうに私は思います。

そういうふうにと考えると、生殖発生毒性としては非常に感度よく特異的に心筋にきいているわけですから、慎重に扱う剤なのではないのかなというふうに考えるのですね。

ただ、そこで例えば安全の係数をこのオーストラリアですか、これが例えば 1,000 になっている。1,000 にしたらいいのかどうなのかというところは、ちょっとよくわからなくて、今までこういう状況で落とすところというのがどうだったのかを納屋先生とかにお聞きしたいと逆に思うところです。

ただ、発生毒性があるかないかといえば僕はあるというふうに思いますね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

メカニズムはともかくとして基本的に心筋のほうに直接的な影響があるのではないかとということですが、納屋先生いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

八田先生と福井先生の御意見を伺って、Protox 阻害という理由だけで心臓に対する影響を説明することはできないだろうし、それ以外の何かの影響があるだろうというところまでは皆さん同意していただけているのかなと思います。それで奇形が出ている用量が 10 mg/kg までですね。10 mg と 30 mg で出ています。3 mg/kg には出ていなくて、ここが発生毒性試験の無毒生量になっています。

一方、ADI の根拠が 1.8 mg/kg ということで、これが近いと見るのか遠いとするのかで少し考え方を考える必要があろうかと思えます。従来の考え方でしたら、Lowest NOAEL を用いると。そして奇形といえども閾値がある所見であれば追加の係数は不要だということになります。ただし、この所見そのものがやはり重篤であるということが勘案されますと、ここからはエキスパートジャッジで追加の係数をかけてもいいのだろうと思えます。それが追加の係数が 10 なのか 2 なのか 3 なのか 5 なのかというところはケース・バイ・ケースになるかと思えますので、まずは追加の係数が必要なかどうかということをお考えいただくことが必要かなと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、納屋先生の御発言の中でありましたけれども、この心筋に対する影響が重篤かどうかということ、その重篤度といたしますか、そのへん八田先生いかがですか。

○ 八田専門委員

私とその重篤かどうかの判断が実はできないのが、結局、先ほどお話しした論文では 1,000 mg の組織しかないのですよね。あれが 300 であるとか 30 であるとかというのの像が出てきていて、それにドーズに合わせてどんどん程度が軽くなっていくようであれば、それはもしかしたらそんなに重篤な所見としてとらえる必要ないのかもしれないですけども、今手元にある写真が余りにもひどいので、重篤だというイメージがどうしても先行してしまうのですよね。それはどうしたらよろしいですかね。持ってないのですかね。

○ 三枝座長

中塚先生、何か御意見ございますか。

○ 中塚専門参考人

僕もあの写真はひどいと思うのですけれども、僕のもう一つ持っているものはもっとひどいのですよ。ただ、それは一番ひどいときのデータというか写真を示されていると思うのですよ。この農薬抄録の 196 を見ると、組織の所見はないのですけれども、もし 20 日とかに、妊娠末期で例えば 15、16 ぐらいがひどくても、20 日にそういう所見がなければ、VSD 自体は僕は奇形ですし、重篤だというのはわかるのですけれども、あの組織にあるような所見が本当に 20 日でもあるのかというと、そうも言ってないのではないかなという感じがするので、それと無毒性量がきれいに求まっているので、下の 3 ですよ、それで僕はアディショナルなファクターはいらないのではないかな。

○ 三枝座長

もう一つ伺いたいのは、慢性毒性の 2 というのがありますけれども、重みづけとしてはいかがでしょうか。先生の御立場からすると発生毒性のほうだと。

○ 中塚専門参考人

僕は福井先生と違って anaemia が心臓の異常の原因だと、僕はどっちかというところに近いので。そうであれば、貧血が起こらない慢性毒性のところをとればいいのではないかなと。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

福井先生いかがですか。

○ 福井専門委員

僕の意見は対立しているのですけれども、貧血では絶対あり得ないと思います。

それで、係数は私わからないのですけれども、やはり何かいるかなと。それは八田先生と同じで、あるいは納屋先生と同じです。やはり今までいろいろな剤をやっていて、心室中隔欠損がこれだけ出るというのはないのですよね。他の部会に我々呼ばれて、やはりや

るということは、それなりの剤だと思しますので、そこで全くそれを考慮しないというのは。事実は事実ですから、全くメカニズムはわかりませんし、ですけれども一定の比率で出ていますのでね、それを無視するというのは、貧血にはこだわりますけれども、胎児の循環系で貧血といっても、胎児期の一部、貧血のデータが出ているのは 13 とか 14 だけなのです。それで起こるといえるのは、ちょっと常識的に考えて起こらないと思うのです。ですから、貧血と解釈するのは、これは申しわけないですけれども、100%ないと、私は個人的に思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 八田専門委員

血球との関係でひとりごとというか、これはパブリッシュしていないデータでして、我々がやっている研究なのですけれども。有核赤血球というのは GP1-30 という状態に対するリガンドを出すのですよ。赤血球として働いていないのです。13、14 のころというのは、出ているのは IL-6 ファミリーのサイトはリフが出ているのです。こいつは心筋 GP1-30 の状態が出ていて、ノックアウトするとこういう心臓になるのです。なので、リフが関連した GP1-30 のシグナルが切れてしまうと、こういう、要は柱しかないような心臓になり得るのです。それはノックアウトマウスでも出ていて。その原因が多分赤血球だろうとは思っているのです、我々も。ですから、さっき中塚先生がおっしゃっていた有核赤血球、赤血球の貧血で起こる可能性があるというはあるかもしれないのです。

ただ、今のこの状況では、まだそのメカニズムというのは全然わかっていないわけですし、説明しろと言えども、しますけれども。ただ、それはこういうところと言うようなものでもないから。そうするとやっぱりもう並列といいますか、独立した 2 つの事象として心奇形があるというところまでしか言えないではないですかね、先生。いかがですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

代田先生いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

今の御議論の問題は、さっきもちょっと言いましたけれども、確認されていることはあるのですよね。奇形が出るということと、それから Protox の阻害作用があつて実際に貧血も起こっている。ただ、それらが結びついているかどうかというのは明らかではないと、そういう書き方でいいのではないかなと。

追加の安全係数の問題なのですが、私はこの剤で一番問題になるのは、親動物の最高用量が無毒性量であり、子どものほうが 3 というところになっています。つまり、個体差ということを見ると、10 倍以上のところには反応の差、感受差があるというふうに理解

をすると、通常の 10 倍を個体差とするというような考え方ではちょっといかなのかなと。

例えばここに何か親動物の毒性量が出ていればよかったですけれども、30 のところで親について何も触れられていない。妊娠動物は基本的に妊娠の中期から末期になると、血液検査をしますと貧血になっていますし、こういう血液に対する影響を及ぼすようなものを与えると割ときれいに落ちるので、もしかするとそういう血液学的な検査をすれば、何か影響が、親動物に対する影響量というのが出ていたのかもしれませんが、この時点からだけでいくと、個体差ということでいくと 10 以上というふうにはせざるを得ないので、少し考えたほうがいいかなと。

幾つにすべきかどうかというのはちょっと今いいアイデアが出てこないのですけれども、そういう意見は持っております。

○ 三枝座長

今の先生のベースになるのは、発生毒性を根拠にした場合と考えてよろしいですか。

○ 代田専門委員

そうです。ただ、発生毒性は急性的な影響でもあるわけですね、短期間の暴露による影響であり、発がん試験のほうは長期間の影響ということで、少し性質が違うものではあるかなとは思いますが。ただ、重大性ということからいくと、催奇形性を重視してもいいのではないかなというふうには考えております。

○ 三枝座長

堀本先生いかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

ちょっと考えてほしいのが、繁殖試験で生後 4 日生存率が落ちていて、抄録の 173 ページを見ていただきたいのですが、今回、繁殖試験も発生毒性試験も用量変わらないのですよね、普通の試験と違って。これをどう見るかということになると思うのですが、173 ページの生後 4 日生存率の低下が 300 ppm で明らかに F₁、F₂ で起こっていると。100、200 というのは F₁ で有意差がついて起こっているのですが、F₂ で起こっていないということで、これはここは無毒性量という形でとられていると思うのですが、これをどう見るかということだと思うのですね。

奇形ができて重要なのは、その子どもが死ぬかどうかという修復も考えて。恐らくこれは議事録を読むと、生後 4 日生存率の低下というのは、これは心室中隔欠損が原因ではないかというような形で議論されていると思うのですが、それを考えると、当然修復しないで残っているだろうと。これを考えたときには、では 50 ppm、これは最悪とつても 50 ppm が影響がないというふうな形で見ると、50 だと大体 3 mg という形になると思うのですね。そうすると、今の胎児の 3 mg と変わらないと。2 世代ずっと餌を食べ続けていてここまで影響が出ないのであれば、そんなに特別なことを考えなくてもいいのではないかなというようなことも考えられるのではないかなというふうにちょっと見ていたのですね。そうすると、慢毒の 1.8 でしたっけね、そちらでとってもいいのかなというふうに

私はこれを見ていて思ったのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

桑形先生いかがでしょうか。

○ 桑形専門委員

聞けば聞くほどわからなくなってきましたのですけれども、委員会に来る前は、私は余り難しいことを考えずに、生殖試験の結果を見てもすごくきれいに、あ、これは催奇形性があって心臓の心室中隔欠損があるのであって、ADI まで行くと 2 年間でいいのではないのかなというふうに何も考えずに来たのですけれども、今、先生方のお話を聞いていても、上手に説明できないのですけれども、今、堀本先生のお話では確かにそうだなと。

2 世代繁殖で長い間投与していて、心室中隔欠損がもう、1 回なればどんなに小さくてもそれは治らないと判断すれば、2 世代繁殖試験で出ていない濃度というのは、それは非常に有用だと思うのです。それが ppm を mg に直すと 3 に近いというのであれば、その 3 というのは発生毒性の 3 よりもとても安心できるというか、信頼できる、ここならば大丈夫という値だろうと私も思うのです。そうすると、今度慢性毒性と比べると低いほうの慢毒の値をとって追加係数はいらないのかなというふうに思う自分と。

もう一つ、八田先生のお話、すごく今日勉強になったのですけれども、心筋に直接の影響があり得るのだということがやはり否定できない、証拠もないのですけれども、否定もできないとなると、どちらがいいのかなとちょっと悩んでいます。すみません。

ただ、普段リスク評価をしている人間としては、余り難しく考えずに慢毒で係数なしでも大丈夫なのではないかなと感じています。

○ 三枝座長

ここでまた毒性の浅野先生のほうに振りますけれども、今までの議論をお聞きになっていかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

一応、ADI の決め方ということで行くと、閾値がとれるのであれば遺伝毒性があるわけではない化合物ですので、きちっと NOAEL がとれている、その最小値で決めるというのが基本的にはいいのかなとは今でも思っています。

ただ、本当に先ほどもありましたけれども、八田先生のお話、今日は非常に勉強になったのですけれども、最初の考え方としては、単純に貧血、これが引き金になっているのかと思ったら、どうやら貧血と心室中隔欠損が同時に来ているかもしれないというのがありますので、メカニズム的にはこれからいろいろ見るというか、考えるのもおもしろいと思うのですけれども、リスク評価としては、今、心室中隔欠損でも NOAEL がとれているわけですので、やはり慢性毒性試験の一番低いこのデータを使って、係数 100 で、いいのではないかなと私自身は考えています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

そろそろ結論を出さなければいけないのですけれども、ちょっと八田先生もお触れになったのですけれども、実際に見ているのは 1,000 mg とか、かなりアンリアリスティックな値ということもありますし、メカニズムそのものも余りはっきりしていないということも勘案しまして、今、浅野先生おっしゃったように、Lowest NOAEL で決めたいというふうに思いますけれども、発生の先生方いかがでしょうか。それではいかんということがありますか。よろしいですか。

では、この部会としましては、Lowest NOAEL、ラットの 2 年間の試験を根拠としまして、第二部会に出した結論と一緒になるのですけれども、それにしたいと思います。

それで、食品健康影響評価のところの書き方なのですけれども、このメカニズムについては述べないということで、EPA がうまい言い方をしているのですけれども、「メカニズム試験は必ずしも十分ではない」と、そういう言い方を評価書の中に入れていただいて、こういうメカニズムでというのは入れない方向でいきたいとしたいと思いますけれども、先生方、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それで、そうしますと、高木先生の御提案の文章になるのでしょうか。事実だけを記載して、メカニズムは十分にわかっていないというような記載をしていただければいいと思うのですけれども。その修文は事務局にお任せしますので、それを委員の皆様にもメールで回していただければと思います。先生方、それでよろしいですか。

御同意が得られましたので、事務局よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

先生方、御確認のほう、どうぞよろしくお願いします。

○ 三枝座長

何とか結論を得られましたので、事務局から何かございますか。

○ 南係長

すみません、食品健康影響評価で何点かだけ確認お願いできますでしょうか。

59 ページの中塚先生の要約にもありましたコメントなのですけれども、ここのメカニズムを落とすということで、例えば 59 ページ 15 行目、16 行目の記載のみになると思うのですが、ここは通常、やはり催奇形性の判断というのが非常に重要だということで、奇形が出た場合はこちらに奇形のことを記載しておりますし、催奇形性がない場合は催奇形性なしと記載しております。中塚先生からは、「波状肋骨等の骨格異常」というふうに御修正いただいております。通常どおりの奇形が出た場合は奇形を記載することでよろしいかどうか、御確認をお願いできればという点が 1 点でございます。

もう 1 点は暴露評価対象物質でございます、61 ページお願いいたします。

1 行目から 4 行目でございますが、畜産物を用いた試験、あとは植物の試験で 10%TRR を超えて M8 及び M1、M8、M20 というのが出ているのですが、いずれもラッ

トにおいて認められているということで、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルミオキサジン（親化合物のみ）としております。

田村先生から直接この暴露評価対象物質の選定かどうかはちょっとあれなのですが、この以下の点の根拠を御確認くださいということで記載いただいておりますが、参考資料にその根拠となるような詳細な記載はありませんでしたので、こちらを踏まえても暴露評価対象物質は親だけでよろしいかどうか、御確認だけお願いできればと思います。

○ 横山課長補佐

すみません、先生の魚の御質問についてちょっと補足させてください。

評価書を確認しましたら、水の中の代謝物が言及されていて、水溶解性が高いので魚は大丈夫ではないかというような記載ではないかなと読んでしまったのですが、まず海外の評価書の記載がそれで、あと今回は畜産物の暴露評価対象物質ということで、畜産物代謝試験、動物のほうですね、こちらを根拠にということで考えているのですが、少し御確認いただいてもよろしいですか。

○ 田村専門委員

この趣旨は、まず3つ、植物の代謝物でM20が10%を超えているけれどもラットにあるということですが、そうするとこの評価書案の18ページにM20を入れておかないといけないのですよね。除外する根拠としている18ページにM20がありませんので。

○ 南係長

この点なのですが、妊娠ラット、マウスの試験が今のページでございまして、通常のラットの試験が13ページ、14ページにありまして、例えば13ページの35行目、通常のラットの試験では、後ろのほうですが、M20が一応出るということで、こちらには記載させていただいておるところでございます。

○ 田村専門委員

ありがとうございました。私が見落としていました。それで結構です。

次にですが、家畜のほうは海外評価書の23ページのところに書いてありましたので、その根拠をお尋ねしたということと、淡水魚では先ほどから議論になりましたアニリン体は実は対象になっています。そこが私にはよくわからなかったののでどのように考えたらいいかということで質問させていただきました。

○ 三枝座長

田村先生、今おっしゃったアニリン体というのは、かなり出ているのですか。

○ 田村専門委員

それは永田先生にお聞きいただきたいのですが、この抄録にも載っていますし、評価書案にも載っていますが、加水分解では主要な分解物になります。

○ 三枝座長

それは動物のほうではできないのですか。

○ 永田専門委員

出ています。

○ 三枝座長

出ているわけですね。

○ 小澤専門参考人

先ほど、胎児に4割出ていたのはそれです。

○ 三枝座長

M16 というものですか。

○ 小澤専門参考人

M16 です。

○ 田村専門委員

もし親化合物とエンドポイントが違うのであれば、暴露評価対象物質として代謝物も入れてはどうかというのは暴露評価対象物質ガイドラインを決めるときに議論された点だと感じていますが。

○ 三枝座長

多分、データないですよ。

○ 田村専門委員

それで御確認いただけないかと、事務局に投げかけたところです。

○ 小澤専門参考人

データがあるかどうかわからないのですが、代謝産物 M16 に関する毒性か何かそういうのを調べて、出てくるかどうかわからないですけれども、そのへんのところをメーカー側に聞くというのは必要かなと思うのですけれども。

○ 横山課長補佐

ちょっと暴露評価対象物質の考え方についてももう1度御説明させていただきますと、暴露評価対象物質の設定のためのガイダンスでは、まず動物と共通かどうかという点で、具体的にはこのテストガイドラインのファイルの農薬専門調査会関連資料というところの18ページからガイダンスなのですけれども、23ページおめくりいただけますか。別紙1というものがあって、フローになっているのですけれども、まず10%TRRを超える植物又は家畜固有の代謝物が存在するかというところで、まずラットと共通のものであれば存在しないということで、Noのほうに行きますよね。一番下の親化合物で設定ということで、基本的な考え方としてはそうなっていますので、今回のケースについてはM16という代謝物は動物で検出されておりますので、こちらのケースに当てはまるのではないかと考えられます。ちょっと御確認いただいてよろしいでしょうか。

あと、魚介類の暴露評価対象物質についてなのですが、今回評価依頼が、基準値設定の依頼として魚介類についての基準値設定依頼がございませんでしたので、設定の対象外となる、ということもございますので、もう1度御確認をお願いいたします。

○ 三枝座長

田村先生、ラットで出てくるから対象にならないという説明ですけれども。

○ 田村専門委員

先ほど申し上げましたけれども、エンドポイントが違う物質が出てきたときには考慮しないということでしたか。

○ 堀部課長補佐

なぜ考慮しないかという、仮にラットの体内で生成するものであれば、ラットの毒性試験においてもラットの体内で生成して、その毒性の発現についても親化合物の毒性試験の中で一緒に見られているはずですので、仮に単体の分解物が別な毒性を発現したとしても、親化合物からでき得る量においてはそのような毒性は発現しないと考えられます。ラットで出るものであれば、親化合物の毒性試験の中でも毒性は見られているものとしてみなすというのが根底にある考え方なので、ラットと共通代謝物であるということは 1 つ大きなクリティカルポイントになるのと、もう 1 つは、先ほどから申し上げているのはこちらのほうが大きいのですけれども、魚に関しての評価依頼があったのであれば、この点、相当御議論いただかないといけないかもしれませんが、今回、魚に関しては必要なデータが全く出ておりませんので、魚に関しての評価はしませんので、そういう意味からも、今回のケースにおいては特に暴露評価対象物質、魚に関しての代謝物なり、水系の代謝物に関して暴露評価対象物質としての御議論いただく性質のものではないと申し上げたほうがいいのかもかもしれませんが、そちらのファクターのほうが大きいかと思えます。

仮に、先生御指摘のとおり魚について評価いただくのであれば議論は必要かもしれません。

○ 田村専門委員

BCF、バイオ・コンセントレーション・ファクターを評価書に入れるという事例がこれまでもありましたが、それは魚に対する評価のときのみという理解ですか。

○ 横山課長補佐

はい、そうです。

○ 田村専門委員

わかりました。

○ 堀部課長補佐

今回の適用作物に水稻等水系に流出するようなものというのがないので、使い方から言ってそういう懸念はないということで管理側からのそのような要請はございません。○ 三枝座長

ということですのでよろしくお願いします。

○ 永田専門委員

すみません、一言だけ。

親で毒性が出る場合はいいのですけれども、胎児に出ていますから。それで先ほどからこだわっている 4 割というのが、かなりの胎児に影響を与える可能性はあると思うので

すね。しかも、胎児の中の未変化体といいますか、もとの親化合物というのは非常に少ない、ほとんどないような形で。残留量がかなりあるのですけれども、恐らくこれ抽出されないで、結合しているとか、極性の高いものだろうと思うのですね。そうすると、やはり 4 割というアミノ基がついた化合物は何らかの形で一応チェックしていただくのが、私は必要ではないかと思います。

○ 小澤専門参考人

いいですか、ひとりごとと言って。

最初の代謝の議論のときに、三枝先生の血球に対する分布のことで、遷延性があるということをおし上げたのですけれども、そのときは深く考えていませんでしたけれども、さっきからやり玉に上がっている M16 というのは、永田先生からお知恵を拝借して、それは山添先生も御説明になったとおりで、ニトロ酸になって、要するにヘモグロビンを酸化させる、メトヘモグロビン血症につながる代謝物であるというふうに認識されていたものなのですけれども、この剤のプロファイルからいうとそういう懸念はどうもない。恐らく毒性の先生方からそういう御指摘は一言もない。何らかの理由で血球に分布する、胎児に分布する。そのときに何かを起している。

また、もう一つ気がついたのですけれども、評価書の 46 ページのところに **Prottox** 阻害試験があるのですよ。46 ページの (10) の 21 行目から、フルミオキサジン、その他、これは **Prottox** 阻害の IC₅₀ なのですけれども、M16、我々が共有結合という点で問題にした代謝物は、**Prottox** 阻害はほとんど起こらないと言っているのですよね。だから、これを見てもメカニズムが違うのですよ。

だから、多分これでおわかりいただけたかと思うのですけれども、詳細はわからないのですけれど、多分、胎児に対する心筋毒性その他に関しては、この M16 というのは何らかの役割を果たしているだろうと。だからこそ永田先生はこういうふうに強くおっしゃっているのだと思いますし、私も心の底では同感です。ただここは、リスク評価の場所ですから、やはり部会の議論としては一応しておいたほうがいいのではないかと、ひとりごとです、申し上げました。

以上です。

○ 中塚専門参考人

すみません、1 つだけいいですか。

僕も M16 は、**Prottox** 阻害がないということで無視していたのですけれども、胎児に多いのは気にしていたのですよ。アニリン体と聞くと、それこそ塩酸アリニンは胎児の心室中隔欠損を起こすのですよね。そのメトヘモグロビン血症ですから。メカニズムは一緒なんですよ。anaemia のですよ。hypoxia と言ってもいいのですけど。

ですから、代謝物は気になりますね、確かに。ラットでは催奇形物質という形で。

○ 三枝座長

追加の係数が必要ですか。

○ 中塚専門参考人

いやいや、それは堀本先生がおっしゃっているように、混餌の 2 世代繁殖で大して死んでいないですよ、子ども。死亡率は増えてはいますが、ですから、追加の安全係数はいらないうすけれども、代謝物はちょっと気をつけたほうがいい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

山添先生どうぞ。

○ 山添委員

今回の暴露評価対象物質という観点からすると、農薬としてまかれて環境中であって、それが野菜とかいろいろなものでとるわけですね。そうするとアニリン系の化合物というのは基本的には不安定なのですよ。そうすると、実際の環境中にアニリンの形で存在していることはほとんどないので、実質的に意味があるかどうか、田村先生、そのところの御意見を。それでもやっぱり見なければいけない、安定性がある可能性があるというのだったら、そのへんは必要かと思うのですけれども、そのへんはどうですか。

○ 田村専門委員

今回、水質というか、水生生物に対して評価依頼が来ていないということですので、この海外評価書でも魚に対してだけこのアニリン体が出ていて、暴露評価対象物質ですね。それは先生、水中では先生がおっしゃるとおりだと思いますけれども、環境中では、光もあって、さらにより早く壊れていくとは思いますが、それでもなおかつ海外評価書では魚に対する暴露評価対象物質としては入れています。あと飲料水でも入れていますので、それなりの注意をしている物質だったのだらうなというのを、私はこの評価部会に来るまではそういうふう感じていました。

ただ、家畜に関しては、この化合物は暴露評価対象物質としては入っていないものから、今日の御議論ではこれが推測はされるということですが、動物代謝の先生方の御意見では疑わしいかもしれないということですが、ただ暴露評価対象物質にはこの調査会で決定したルールに従えば、ならないだろうと。

ただ、私は先ほどから申し上げていますように、エンドポイントが違う物質だろうからちょっと気になるので、いかがでしょうかという御議論を投げかけさせていただいたということです。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

時間も過ぎていきますし、今日は先生方、いろいろほかの部会からもたくさん参加していただいて、すごく有意義なディスカッションができたと思います。それで ADI も定まりましたので、今日はこれでお開きにしたいと思います。

事務局から一言どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先ほどから会議の最中に調べてくださいと言われた点、幾つか会議中に確認をいたしましたので、もう恐らく本質論ではないと思いますが、御報告をさせていただきたいと思ひまして、発言の機会をいただければと思ひます。

1 つは、先ほど腹部大静脈かどうか、採血部位ですね。妊娠ラットの動物体内運命試験での採血部位の話なのですけれども。まず採血ですが、出血死させるための動物は腹部大動脈から放血をしたのですけれども、いわゆる血液の採取は尾静脈から、通例の手法でやったということで、先生方の気を抜かせるというか、がくっとこさせるような。確かに抄録をもう一度読み返したら、尾静脈から採血と書いてありました。すみません。

○ 堀部課長補佐

尾静脈だそうです。それが1つです。

同じ試験に関して、中塚先生から Wistar を使っていて SD ではなかった理由は何かということで、何か報告書にそのような記載はないかと確認をしたのですけれども、特段の記載はなかったと。三枝先生おっしゃられたようにラットの範疇で、多分その試験実施機関が Wistar が得意とか、よく持っているとか、そういうことではないかと。特に大きな理由、系統差を調べるためとか、そういう特段の理由があつて Wistar を選んだものではないだろうと、報告書に記載がないので、だろうにしかならないのですけれども、そういう確認がとれたのが1点です。

それからもう1点、納屋先生からいただいておりましたメカニズム試験の動物数についてなのですけれども、ちょっと原文の報告書を取り寄せまして確認をしたところ、実は報告書の本文の記載部分には動物数がどこにも出てまいりませんでした。農薬抄録はこの本文をそのまま訳されて転記をされたので、動物数に関する記載が落ちているのではないかと推察されます。

ただ、報告書の後ろのほうに観察に用いた腹数が書いてありまして、そこで動物数は確認ができる状態です。その記載は今評価書に書いてある、あるいはオーストラリアの評価書に記載してあったものと同じでございます。

また、血中タンパクの統計処理の有無なのですけれども、まず統計処理手法が報告書の中に記載されていないので、統計処理はなされていないと理解したほうがよろしいかと思ひます。

スペシャルスタディーで一用量のものでもありましたので、そのへんかなと思ひながら、報告書を見ておりました。事務局、リサーチをしろと言われた点については以上でございます。

○ 三枝座長

短時間でありがとうございました。

○ 福井専門委員

その採血した部位は、静脈を切っているわけですね。あれは要するに下大静脈ではなくて、大動脈ですね。

○ 堀部課長補佐

そういうことですか。教科書的な尾静脈からの採血手法という説明だけを受けたので、ちょっとそれ以上私は何とも言えないですけども、経時的に採血するのであれば尾っぼを切っていきますよね。

○ 福井専門委員

尾静脈採血で、大動脈を切ったということですか。

○ 堀部課長補佐

と殺のときは大動脈を切った。

○ 福井専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方とか事務局のほうからお願いします。

○ 横山課長補佐

すみません。今日資料 4 も御用意したのですが、もう時間も時間ですので、幹事会に検討を依頼された案件について、幹事会での審議の結果についてまとめさせていただきましたので、目を通していただければと思います。また御質問などございましたら次回以降お願いできればと思いますのでよろしくお願ひいたします。

また、今日の評価書案につきましては、いろいろ修正がございますので、修正案を作った上で、先生方に申しわけありませんがメールで送らせていただきますので、どうぞ加筆修正等をお願いいたします。

次に、次回の予定でございますが、本部会については 3 月 5 日水曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、2 月 14 日金曜日の開催を予定しておりますのでよろしくお願ひいたします。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

座長不手際で時間が少し延長しましたがけれども、今日は本当に有意義なディスカッションができてましてありがとうございました。

どうもありがとうございました。