

# 食品安全委員会

## 化学物質・汚染物質専門調査会

### 化学物質部会（第4回）会合議事録

1. 日時 平成 26 年 5 月 29 日（木） 9:00～12:12
2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル 22 階）
3. 議事
  - （1）加熱時に生じるアクリルアミドの食品健康影響評価について
  - （2）その他
4. 出席者
  - （専門委員）  
青木座長、浅見専門委員、圓藤専門委員、川西専門委員、  
渋谷専門委員、祖父江専門委員、田中専門委員、野原専門委員、  
増村専門委員、村山専門委員、吉田専門委員、鰐淵専門委員
  - （専門参考人）  
今井専門参考人、広瀬専門参考人
  - （食品安全委員会）  
佐藤委員、山添委員
  - （事務局）  
姫田事務局長、東條事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、  
今井課長補佐、松本評価専門官、佐藤係長、松崎技術参与
5. 配布資料
  - 資料 1 平成 26 年度食品安全委員会運営計画
  - 資料 2 化学物質・汚染物質評価書（案）加熱時に生じるアクリルアミド
  - 資料 3 慢性毒性試験及び発がん性試験の評価書（案）
  - 資料 4 生殖・発生毒性試験及び発達神経毒性試験の評価書（案）
  - 資料 5 急性・亜急性毒性試験の評価書（案）
  - 資料 6 実験動物の毒性試験のまとめ（NOAEL 等を記載）

## 6. 議事内容

○青木座長 定刻になりましたので、ただいまから第4回「化学物質部会」を開催いたします。

委員の先生方には、通常よりも朝早いところ、また、御多忙のところ御出席をいただきまして、ありがとうございます。

本日は、化学物質部会の専門委員14名のうち11名に御出席いただいております。川村専門委員、熊谷専門委員、吉成専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。また、祖父江専門委員は少々遅れて御到着との御連絡をいただいております。

化学物質・汚染物質専門調査会の専門委員で、生殖・発生毒性の専門家であられる田中専門委員に御出席いただいております。

専門参考人として、今井先生、広瀬先生に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から、佐藤委員、山添委員に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から人事異動の報告があると聞いておりますので、事務局のほうからお願いいたします。

○今井課長補佐 事務局で人事異動がございましたので、御報告いたします。

事務局次長の本郷が異動いたしまして、4月1日付で東條が着任しております。

○東條事務局次長 東條でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 また、評価専門官の今井が異動し、その後任として、松本が着任してございます。

○松本評価専門官 松本でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 以上、人事異動の御報告でございました。

また、本年も夏季の服装の軽装を励行させていただいておりますので、既に御案内をさせていただいているところでございますが、御協力をよろしくお願いいたします。

○青木座長 ありがとうございます。

本日の議題は、議事次第にありますように、「加熱時に生じるアクリルアミドの食品健康影響評価について」と「その他」となっております。

議事に入ります前に、事務局から、配布資料の確認をお願いいたします。

○今井課長補佐 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに6点ございます。

資料1 「平成26年度食品安全委員会運営計画」。

資料2 「化学物質・汚染物質評価書（案）加熱時に生じるアクリルアミド」。

資料3 「慢性毒性試験及び発がん性試験の評価書（案）」。

資料4 「生殖・発生毒性試験及び発達神経毒性試験の評価書（案）」。

資料5 「急性・亜急性毒性試験の評価書（案）」。

資料6 「実験動物の毒性試験のまとめ（NOAEL等を記載）」。

不足の資料はございませんでしょうか。

○青木座長 それでは、よろしいでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いします。

○今井課長補佐 本日の議事につきまして、平成15年10月2日食品安全委員会決定の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいません。

○青木座長 ありがとうございます。提出していただいている確認書の記載に相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○青木座長 ありがとうございます。

それでは、本日の議事に入りたいと思いますが、年度初めの部会ですので、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。事務局のほうからお願いいたします。

○前田上席評価調整官 資料1に基づきまして、平成26年度食品安全委員会運営計画について説明をさせていただきます。

2ページの「第1 平成26年度における委員会の運営の重点事項」。

「（1）事業運営方針」でございますが、昨年7月に食品安全委員会は発足10周年を迎えまして、今後新たな10年に向けて、委員会の業務改善を進めていくこととしてございます。

「（2）重点事項」でございますが、①が食品健康影響評価の着実な実施。②がリスクコミュニケーションの戦略的な実施。③が調査・研究事業の重点化。④が緊急時対応の強化。

この4点を重点事項として挙げるところでございます。

「第2 委員会の運営全般」でございます。

3ページの「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」ということで、本日の化学物質部会のように、委員会、専門調査会の下に部会ワーキンググループまたは部会を設置して、効率的な調査審議を進めることといたしてございます。

「第3 食品健康影響評価の実施」でございます。

こちらの1つ目ですが、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施につきましては、早期に食品健康影響評価が終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うこととしてございます。

4ページの「3 『自ら評価』を行う案件の定期的な点検・検討及び実施」ということで、本日の議題もこの自ら評価の関連でございます。

「(2)『自ら評価』の実施」ですが、現在この化学物質・汚染物質関係ですと、①の鉛の評価、③のアルミの評価、④の加熱時に生じるアクリルアミド。この評価が関連するものでございますが、アクリルアミドにつきましては、化学物質部会で調査審議を行うこととされているところでございます。

この①～⑤がございしますが、今のところ一番評価が進んでございますのが、この加熱時に生じるアクリルアミドでございますので、今年度中に評価がまとまった暁には、(3)の結果の情報発信を積極的に行うこととしてございます。

5ページが「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」ということで、評価結果がきちんとリスク管理措置に反映されているかどうか。そういったことの監視も行っていくということと、「第5 食品の安全性の確保に関する調査・研究事業の推進」ということで、本部会に関連するものとしましては、肝肥大の毒性評価などの研究を行っているところでございます。

6ページの「2 食品の安全性の確保に関する調査の推進」でございますが、今年度は清涼飲料水中の化学物質に関する調査や TTC、いわゆる毒性学的懸念の閾値に関する調査を行うところでございます。

7ページの「第6 リスクコミュニケーションの促進」。

「1 リスクコミュニケーションのあり方に関する検討」としまして、リスクコミュニケーションのあり方に関する勉強会の第1回を先週の金曜日に開催し、議論を行うこととしてございます。

8ページが、そのリスクコミュニケーションの関係です。

9ページの「(4) 学術団体との連携」ということで、関係する学会におけるブース展示やワークショップの開催等を通じて、リスクアナリシスの考え方の普及を図るということを進めていくところでございます。

「第7 緊急の事態への対処」。

「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」。

10 ページの「第9 国際協調の推進」でございまして、来月には FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議に専門委員を派遣したり、来年3月のコーデックス汚染物質部会にも事務局員を派遣するなど、化学物質関係の国際協調の推進に向けて取り組んでいくこととしてございます。

一番最後の「(4) 海外への情報発信」でございまして、昨年11月に創刊いたしました英文ジャーナル Food Safety を年4回程度発行し、国内外に広く情報発信をしていくことを予定してございますので、先生方の論文の投稿をよろしくお願いできればと思います。

簡単でございまして、説明は以上でございまして。

○青木座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの御説明に対して、質問がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、この計画に基づき、今年度も審議を進めていくこととしたいと思います。

そうしましたら、議事に入ります。議事(1)「加熱時に生じるアクリルアミドの食品健康影響評価について」に入らせていただきます。

では、最初に資料2の「II. 評価対象物質の概要」、「IV. 安全性に係る知見の概要」の中の体内動態、「V. 国際機関等の評価」について、前回以降の修正点について、事務局から説明をお願いいたします。

○佐藤係長 資料2に基づきまして、説明させていただきます。細かい文言の整理以外の部分について説明いたします。

28 ページ、種差の部分でございまして、28 ページの3行目から、JECFA の PBPK モデルの記載につきまして、前回議論をいただきましたけれども、この記載につきましては32 ページの11行目から「ラットにおける」とあります。その後、14行目から「Young らの」とありますが、先ほどの28 ページの記載と重複している部分がありますので、こちらに移動して記載しております。

33 ページから国際機関等の評価がございまして、今回、訂正線が入っておりますけれども、これは順番を入れ替えております。IARC、JECFA、WHO、米国、カナダ、欧州、オーストラリア、日本の順に並び変えている記載の整備でございまして。

今回、42 ページに31行目から FSANZ の記載について、今年の5月に評価結果が示されたということでございまして、その記載を追加しております。33行目から、FSANZ はオーストラリアの消費者の食事からのトータルダイエットスタディを公表しております。

43 ページ、平均曝露量は下限値 10~50  $\mu$ g/日、上限値 30~110  $\mu$ g/日であった。また、90 パーセンタイル値は下限値で 20~90  $\mu$ g/日、上限値で 70~170  $\mu$ g/日。

4行目からですが、この値と JECFA が示した神経毒性の NOAEL から MOE を算出すると、平均曝露量で 50~310、90 パーセンタイル値で 30~150 であったとしております。

7行目から、ラットの試験の BMDL、9行目からマウスの試験の BMDL からの MOE は、10行目の最後のほうですが、遺伝毒性及び発がん性を有する化合物として、ヒトの健康に懸念を与えるものとしているとしております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。この加えられた修正ということですが、種差の PBPK モデルの変更。オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ) が MOE の評価をしたということですね。それについての記述を追加したということでございますけれども、この点について、何かございませんでしょうか。お願いします。

○吉田専門委員 修正した箇所ではありませんが、修正個所の後の日本に関する記述を見て、改めて気がついたのですけれども、日本の曝露評価の記述が結構プアなのですが、そのほかに私の調べたところ、2007年でちょっと古いのですけれども、製品評価技術基盤機構からアクリルアミドに関して、化学物質の初期リスク評価書が出ています。

もう一つ、農林水産省の出している食品安全に関するリスクプロファイルシート。これは更新日が2014年2月14日となっているので、結構これは新しいものですが、その中にも曝露評価に関する記述があります。これには非公表というような括弧づきの記述があって、これを使えるかどうか、ちょっと問題という感じはするのですが、一応これがあるので、これを追加するかどうか検討するのがよいのではないかということに気がつきました。もっと早く気がつくべきだったのですけれども、オーストラリア・ニュージーランド食品基準局の話が出てきて、その下にちょうど日本があったので、ぱっと見て気づいた次第です。

○青木座長 ありがとうございます。ただいま日本のほうでも、製品評価技術基盤機構、NITEのほうの初期リスク評価から出ているのではないかということと、農水のほうからは非公開なのですか。

○吉田専門委員 食品安全に関するリスクプロファイルシートというのがあって、その中のアクリルアミドのところに載っています。

○青木座長 事務局のほうから何か。

○磯部評価第一課長 今、吉田先生がおっしゃった農水省のリスクプロファイルシートに曝露のデータがあると。確かに農水省のほうは、アクリルアミドの汚染の実態を毎年調べられているので、私どもとしてはなるべく新しいデータを評価書の中に盛り込むのがいいと思っています。毒性評価の後に曝露の評価もしないといけません。特に日本のデータに

については、より詳細に議論をする必要があると思っておりますので、こちらはどちらかという、まとめたものを外国の状況としてあったほうがわかりはいいだろうと思っておりますので、日本の曝露の話はそちらの中で、なるべく新しいデータで議論ができるようにしたいと思っております。

NITEのほうは我々も当然見っていますが、どんなふうにするかは、また考えさせていただければと思っております。

○青木座長 事務局のほうで御検討をお願いして。ただ、NITEでされているのは基本的に初期リスク評価としての扱いだったと思うので、最新の情報としてはどのように取り扱っていくかということは、いま事務局のほうから御説明があったとおりでと思います。先生方は、ほかにございますでしょうか。

PBPKのところ、広瀬参考人から何かございますか。

○広瀬専門参考人 特に追加コメントはございません。

○青木座長 了解いたしました。

では、今の我が国における曝露のところに関して、吉田先生から御意見があったところですが、少し事務局のほうで検討していただける部分は検討していただくことにしまして、次に進みたいと思っております。よろしいでしょうか。

それでは、次に、実験動物等における影響について御議論をお願いしたいと思います。前回、実験動物を用いた試験については、一つ一つの試験について議論が必要となりましたが、時間の都合もございましたので、事前に担当の先生方に各試験についてコメントをいただいております。そのコメントを評価書案に記載いたしました。そのコメントに基づいて本文や表の加筆、修正を行っております。

本日は資料3～5のとおり、「慢性毒性試験及び発がん性試験」、「生殖・発生毒性試験及び発達神経毒性試験」、「急性及び亜急性毒性試験」に分け、審議を行い、その後、資料6を用いて一番低いNOAELあるいはLOAEL等について審議をしたいと考えておりますが、その方法でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○青木座長 ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては、全部で6つの試験がございます。事務局の説明の後、御担当いただいた鰐淵委員、今井参考人から補足のコメントをいただき、一つ一つの試験を審議したいと思います。

アクリルアミドの試験とグリシドアミドの試験がありますが、アクリルアミドの試験か

ら審議したいと思います。最初に①2年間慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス）の表12-1及び12-2について、事務局から説明をお願いいたします。

○佐藤係長 説明の前に、資料3～資料5全体のことについて説明させていただきます。表の中身につきましては、毒性と判断されたものを記載しております。毒性と判断されないものについても、重要と判断されたものについては本文中に記載しております。表は前回から大きく変更がありますが、大変見づらくなってしまいますので、反映した形で示させていただきます。本調査会としてのNOEL、LOELの後に先生方からいただいたコメントをボックスの中に入れて提示させていただきます。

資料3のaの試験から簡単に説明させていただきます。マウスの2年間飲水投与試験です。毒性所見を表12-1と12-2に示しております。

表12-1をご覧ください。慢性毒性についてです。雄については0.35mmol/L以上で包皮腺炎が出ております。雌につきましては、同じく0.35mmol/L以上で生存率低下等の影響が見られております。

2ページ、表12-2でございます。これは発がん性についてです。雌雄ともに最低用量の0.0875mmol/L以上でハーダー腺腫が出ております。

先生方からいただいたコメントは、3ページのボックスにあります。かいつまんで説明させていただきます。

1つ目、飲水量の増加のみでは毒性所見としないとしております。

2つ目、摂餌量増加は毒性所見としないとしております。

次のポツ、雌の0.0875mmol/L投与群における「卵巣のう腫」については、原著では0.175mmol/Lでは有意ではなく、用量反応性もないので、毒性所見としないとしております。これは本文1ページの22～24行目に記載しております。

次のポツ、雄の0.0875、0.175mmol/L投与群における「ハーダー腺癌」については、原著ではハーダー腺腫/腺癌に有意差があるが、腺癌は0例なので毒性所見とはせず、ハーダー腺腫として記載しております。

一番下のポツになります。雄の0.70mmol/L投与群における「肺の肺胞/細気管支腺腫/癌」については、Table29では腺腫及び腺腫/癌には有意差があるとなっております。ただ、本文には発生率が、4ページの表をご覧くださいと、真ん中の一番右が8%となっており、また原著には0～8%と低く、アクリルアミド投与に関連した影響とみられないとありますが、この癌につきましては削除せず、毒性として記載しております。

4ページの最初のポツですが、雄の0.175mmol/L投与群の「肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌」については、原著では0.35mmol/Lでは有意ではないが、Controlの欄にあるTrend解析が有意なので、毒性所見としております。

一番下のポツでございますが、雌の0.175mmol/L投与群の「乳腺腺癌」については、同じようにTrend解析で有意であるので、毒性所見とするというコメントをいただいております。

ます。

以上のことから、3ページの1行目から、本専門調査会としては、非発がん毒性についてのNOAELを、雄の包皮腺炎に基づき2.2 mg/kg 体重/日、発がんについては、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄のハーダー腺腫で1.04 mg/kg 体重/日であったとしております。

また、ここで前回の審議により、NOAELの記載は雄雌のうち、低いほうのみを記載するとなりましたので、ここでは雌については削除という形を取らせていただいております。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

鰐淵委員、今井参考人には非常に丁寧なコメントをいただいているところですが、両委員から補足があれば、お願いいたします。

○鰐淵専門委員 コメントのところでは矛盾がある書き方になっているので、そこは修正しておいたほうが良いと思います。3ページのコメントの中の真ん中くらい、表12-2、雄の云々のところで、原著ではハーダー腺腫/腺癌に有意差があるが、腺癌は0例なので毒性所見としないというコメントになっていますが、腺癌としては「ない」という意味で、ハーダー腺腫/腺癌としては当然のことながら、あります。

一番最後のポツで、肺の肺胞/細気管支腺腫/癌の「癌」は削除せず、毒性所見として記載すると書いてあるのですが、これも意味としては同じことを言っているのですが、どちらを採用するのかということ、癌としては「ない」けれども、腺腫/腺癌としては「ある」という意味ですので、そこは統一しておいていただいたほうが良いと思います。

○青木座長 わかりました。統一して記載をいただくということで、後ほど事務局のほうで御相談いただいて、対応をお願いします。

今井参考人から何かございますでしょうか。

○今井専門参考人 事務局から説明いただいた内容に、特に追加はございません。

○青木座長 ありがとうございます。

そうしましたら、先ほどの鰐淵委員からのコメントの修正が必要という御提案がありました。それは修正いただくとしまして、今の毒性所見に基づいて、毒性所見と非発がん毒性のNOAEL、発がん試験における最低用量を資料2に示していただいているのですが、非発がん毒性のNOAELが2.2 mg/kg 体重/日、発がんの有意な増加が認められた最低用量が1.04 mg/kg 体重/日となってお示しいただいております。これでよろしいでしょうか。何か御意見がありましたら、お願いいたします。

○磯部評価第一課長 鰐渕先生のコメントを確認させてください。今の鰐渕先生の発言の御趣旨ですね。先ほどのハーダー腺腫のところでございますけれども、コメントの趣旨がハーダー腺腫/腺癌というのと腺癌の話が出てくるのですが、本文中の2ページの表のLOAELになっているハーダー腺腫のところは、このままでよろしいでしょうか。

○鰐渕専門委員 これは腺腫でいいと思いますが、Tableのところの腺腫/腺癌と書いたまとめ方をするのに、有意差があるのに記載しないというのではなくて、統一してくださいということです。

○磯部評価第一課長 つまり御趣旨としては、本文中の記載はこのままでいいけれども、鰐渕先生からいただいたコメントのこれがわかりにくくなっているので、こちらを直してくださいということの趣旨でございますね。わかりました。

○青木座長 ありがとうございます。先に話を進めてしまって失礼いたしました。

ただいまの御説明にありました NOAEL、発現頻度、有意な増加がみられた最低用量、この事務局のほうからお示しいただいた評価書案でよろしいでしょうか。

特に御意見がなければ、この評価書案で御了承いただいたということで、もちろん何かありましたら、後から言っていただくとして、先に進みたいと思います。

では、②でございます。2年間慢性毒性試験及び発がん性試験（ラット）表 13-1 及び 13-2 に関するものについて御説明をお願いいたします。これは4ページのbからですね。お願いします。

○佐藤係長 4ページの2行目のラットの2年間飲水投与試験、表 13-1、13-2 に示しております。

最初に表 13-1、慢性毒性についてでございます。雌雄ともに 2.0 mg/kg 体重/日におきまして、生存率低下等の影響が見られております。

表 13-2 ですが、発がん性につきまして、雄につきましては 0.5 mg/kg 体重/日以上で精巢鞘膜中皮腫が見られており、雌は 2.0 mg/kg 体重/日で乳腺線維腫等が見られております。

先生方のコメントでございます。1つ目、雄の 2.0 mg/kg 体重/日投与群における「良性副腎褐色細胞腫」及び雌の 2.0 mg/kg 体重/日投与群における「下垂体腺腫」については、原著本文中に Control が低かったために有意となった。また、F44 ラットによく見られる腫瘍であると記載があるために毒性所見とはしないとしております。

その旨は4ページの6～10行目に記載しております。

6ページの最初のポツでございます。雌の 2.0 mg/kg 体重/日投与群における「乳腺腺癌」については、本文に「2.0 mg/kg 体重/日で増加した」と記載がありますが、有意であった

とは記載されていないため毒性所見とはしておりません。

その下の今井先生のコメントですが、報告された順番から、cとdを入れ替えた形で、今回提示させていただいております。

5ページの7行目からでございます。本専門調査会としては、非発がん毒性についてのNOAELを雌雄の神経変性等に基づき0.5 mg/kg 体重/日、発がんについては発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は、雄の精巣症鞘膜中皮腫で0.5 mg/kg 体重/日であったとしております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

鰐淵委員、今井参考人から何かコメントがありましたら、お願いいたします。

○今井専門参考人 6ページに記載していただいておりますコメントの趣旨でありますけれども、アクリルアミドに関しましては、今、示されました発がん性試験のほかに、次にも御紹介されます、2つの比較的古い発がん性試験をベースにして発がん性が論じられてきた上に、最近になりましてFDAから新しい知見が加えられたということですが、いずれの試験も明確にアクリルアミドの発がん性を示しているもので非常に重要なので、全て記載するべきだと思いますが、その歴史がわかるようにといたしますか、その順番がわかるようにということでコメントをさせていただいたところでございます。

以上です。

○青木座長 これはcとdを入れ替えているわけですね。わかりました。

ほかに委員の先生方から何かございますでしょうか。

○鰐淵専門委員 データどおりで読むと、5ページのコメントのところに書かせていただいているのですが、下垂体腺腫とか副腎の良性の褐色細胞腫については、Controlがたまたまこの実験群では低かったものですから有意差が出ているのですが、通常はControlとしてもある程度、このFischer系では出るということが従来からの多くのデータでわかっておりますので、たまたまこのときはControlが低かったために有意差が出ているけれども、これまでの背景データから考えると、投与群もそれほど高いデータではないので、ここでは有意としないという趣旨のコメントをさせていただきました。

○青木座長 ありがとうございます。

ほかに先生方から御意見はございますでしょうか。

そうしましたら、5ページの7行目からでございますけれども、本専門調査会としては、非発がん毒性についてはNOAELを0.5 mg/kg 体重/日、発がん頻度の有意な増加がみられた

最低用量は 0.5 mg/kg 体重/日としているわけでございます。この評価書案のとおりでよろしいでしょうか。何かコメントがありましたら、お願いいたします。

では、また何かありましたら、同様に後から追加していただくとして、この評価書案のとおりで了承いただきました。ということで、次に進みたいと思います。

では、次が c の 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）の御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 6 ページの 3 行目からのラットの 106 週間飲水投与試験、表 14-1 と 14-2 に示しております。

12 行目からの慢性毒性についての表です。雌雄ともに最高用量で生存率低下や体重増加抑制が見られております。

19 行目の表 14-2、発がん性ですが、雄は 2.0 mg/kg 体重/日で甲状腺濾胞細胞腺腫等が見られ、雌では 1.0 mg/kg 体重/日以上で乳腺線維腺腫/腺癌が見られております。

7 ページ、先生方のコメントです。雌雄の最高用量、2.0 と 3.0 mg/kg 体重/日投与群における「坐骨神経変性」については、原著では「対照群と比較して最高用量群で増加した」と記載がありますが、Table では対照群でも相当数出ており、有意差がないので、毒性所見としないとしております。

以上のことから、7 ページの 2 行目、本専門調査会としては、非発がん毒性についての NOAEL を雄の生存率低下等に基づき 0.5 mg/kg 体重/日、発がんについては発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は雌の乳腺線維腺腫/腺癌で 1.0 mg/kg 体重/日であったとしております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

c の 106 週間慢性毒性及び発がん性試験でございます。これに関しまして、鰐淵委員、今井参考人からコメントがありましたら、お願いいたします。

○鰐淵専門委員 記載のとおりで結構です。

○青木座長 ありがとうございます。では、記載のとおりでということでございますが、先生方から何かコメントあるいは御意見はございますでしょうか。

では、7 ページの 2 行目でございます。本専門調査会としては、非発がん毒性についての NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がん性については、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量が 1.0 mg/kg 体重/日であったということでございますけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

そうしましたら、これで御了承いただいたということで、次に進みたいと思います。

次が、7ページのdの2年間慢性毒性試験及び発がん性試験（ラット）でございます。表15-1、15-2でございますが、事務局から御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 7ページの9行目からのd、ラットの2年間飲水投与試験、表15-1と15-2に示しております。

8ページの表15-1、慢性毒性についてです。雌雄ともに0.175mmol/L以上で、雄では包皮腺管拡張、雌では生存率低下が見られております。

15行目、表15-2の発がん性につきましては、雄の0.70mmol/Lで精巣上体悪性中皮腫等が見られております。雌につきましては、最低用量の0.0875 mmol/L以上で陰核腺癌が見られております。

9ページのボックスの中の先生方のコメントです。1つ目のポツですが、雄の0.70mmol/L投与群における「睪島癌」については、腺腫/癌では有意差がありますが、「癌」は0例なので毒性所見として記載しないとしております。

2つ目のポツです。雌の0.0875、0.175mmol/L投与群における「陰核腺癌」については、原著では0.35 mmol/Lは有意ではないが、Trend解析が有意であることから、毒性所見として記載するとしております。

以上のことから、8行目の本専門調査会としては、非発がん毒性についてのNOAELを雄の包皮腺の腺管拡張に基づき0.33 mg/kg 体重/日、発がんについては発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は雌の陰核腺癌で0.44 mg/kg 体重/日であったとしております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

dの試験について、鰐淵委員、今井参考人、それぞれコメントをお願いいたします。9ページの「癌」は0例なので毒性所見として記載しないということ。これはこれでよろしいですか。

○鰐淵専門委員 要は、コメントとして書くから変なことになっているので、記載のところでTableを見ると当然のことながら、腺癌は腺癌、腺腫/腺癌になっているまとめ方をし、Tableは原著ではそうなんだろうけれども、癌は0例なので、癌とは書かなくて、というような書き方という意味でコメントをただけで、コメントの文章を見ると何か矛盾したことを言っているように見えるのですが、先ほど課長が言ったとおりでございます。

○青木座長 ありがとうございます。

今井参考人から何かございますでしょうか。

○今井専門参考人 いえ、特にございません。

○青木座長 ありがとうございます。

そうしましたら、先生方から何かコメントがありましたら、お願いします。

○山添委員 少し戻ってしまうのですが、先ほどのcの試験のところで、坐骨神経の変性のところで専門委員の先生にコメントをいただいている、その文章で、Tableでは対照群でも相当数が出ており、有意差がないので毒性所見とはしないと書いてあります。それで判断はいいと思いますが、これは数としては結構差がありますね。ただ、用量の相関性がないということは認められるのですが、それを対照群でも相当数が出ているからなのか、それとも用量相関性がないのか。その辺のところをコメントいただければと思います。

○青木座長 お願いします。

○今井専門参考人 7ページの四角の中のコメントに関して御説明いたします。雄と雌に分けてTable 4、5が記載されておりまして、雄に関しましては対照群が83例中30例と約半分を切るくらい、最高用量群についても49例中26例とほとんど差がないということです。

ただ、雌に関しましては、山添委員から御指摘のとおり、対照群37例中7例に対して、最高用量群は86例中38例ということで、やや増えているようにも見えますが、その下の用量の1 mgのところを見ますと、20例中2と極めて低い例数であるというところを総合的に判断しますと、この病理観察をした方の印象や我々の経験からしますと、高齢になりますと特に末梢神経線維の病理組織像を観察しますと、若齢でのアクリルアミドの試験で見られるような毒性変化のような変化が相当頻度で出てきてしまう。

したがって、この頻度から見ても、正確な評価はできていないだろうということで、逆に言いますと、亜急性毒性試験等で比較的低い用量から極めて正確な評価がされていますので、ここで評価する必要もなからうという判断をしたわけです。

○山添委員 ありがとうございます。

○青木座長 どうぞ。

○前田上席評価調整官 先ほど今井先生からおっしゃられた、この毒性所見としなかったという理由につきまして、例えば、6ページの本文中に、毒性所見としなかった根拠などを記載していただくというのはいかがでしょうか。

○今井専門参考人 そのとおりで、あったほうがわかりやすいと思います。

○青木座長 では、事務局のほうで先生と御相談の上、記載の追加をお願いいたします。

そうしましたら、dの試験について、先生方から何かございますでしょうか。

9ページの8行目、本専門調査会としては、NOAELを0.33 mg/kg 体重/日。また、発がん性についてでございますが、発がん頻度の有意な増加がみられた最低用量は0.44 mg/kg 体重/日と判断したということでございますが、この評価書案のとおりでよろしいでしょうか。

では、御了承いただいたということで、次にまいりたいと思います。ここでアクリルアミドが終わりました。次がグリシドアミドの試験について審議をしたいと思います。

では、10ページのaの2年間慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス）でございます。表16-1と16-2について、御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 グリシドアミドにつきまして、前々回2月の審議におきまして、アクリルアミドの評価の考察に必要ではありますが、参考という位置づけとして、試験の概要のみを記載して、本専門調査会としてのNOAEL、LOAELの記載は削除ということになりましたので、そのようにしております。

最初にaですが、7行目から、マウスの2年間飲水投与試験でございます。

表16-1と16-2となっております。16-1の下に参考ということでNTPとありますが、16-1はJECFA(2011b)からの引用でございます。下の参考はNTPのDRAFT Technical Report(2013)からの引用となっております。より細かく書いてあるNTPからの記載について紹介させていただきます。

雄につきましては、0.0875mmol/L以上で包皮腺炎症があります。雌につきましては、0.175mmol/L以上で白内障が見られております。

11ページの表16-2です。同じように上の表はJECFA、下の表はNTPとなっておりますので、NTPを紹介いたします。雌雄につきましては、0.0875mmol/L以上でハーダー腺腫等が見られております。

12ページに先生方のコメントをいただいております。最初のポツでございますが、Table35をご覧いただきたいのですが、雄の0.175mmol/L投与群における「肺胞上皮過形成」については、原著では0.35mmol/Lは有意ではないが、Trend解析が有意なので、毒性所見と記載しております。

次のポツでございます。これも同じように、雄の0.0875mmol/L投与群の「包皮腺炎症」については、原著では0.175、0.35mmol/Lは有意ではないのですが、Trend解析により有意であることから、毒性所見として記載しております。

3番目のポツですが、雌の0.35mmol/Lの「前胃上皮過形成」については、0.70mmol/Lは有意ではないが、同じようにTrend解析で有意であるので、0.35mmol/Lを毒性所見とし

て記載しております。

一番下のポツでございます。これは 13 ページの表をご覧くださいながらですが、雄の 0.0875、0.175、0.35、0.70mmol/L、雌の 0.70mmol/L における「肺の肺胞/細気管支腺腫/癌」については、Table では腺腫と腺腫/腺癌に有意があるとなっておりますが、一方では、原著には「腺癌の発生率が 5%と低く」となっておりまして、13 ページの表では、それぞれ真ん中の一番右側に 4%、雌のほうは下ですが、5%と低く、「グリシドアミド投与に関連した影響とは見られなかった」とありますが、これも「癌」は削除せず、毒性所見として記載するとしております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

このグリシドアミドについては、毒性所見の記載のみということで整理していただいています。これについても鰐淵委員、今井参考人からコメントがありましたら、お願いいたします。

○鰐淵専門委員 さっきの一番最後のコメントのところと Table 中の記載がここでは間違っていますので、直してもらったほうがいいかと思えます。Table 中で 11 ページの上のハーダー腺腫、肺胞腺癌/細気管支腺腫のところの「癌」の部分は削ってもらっておいたほうがいいという形になると思えます。

○青木座長 事務局のほうはわかりましたか。

○今井課長補佐 ありがとうございます。確認させていただきたいのですが、13 ページの表で上から 2 つ目の表ですけれども、雄の肺の Carcinoma のところで色をつけてある部分でございます。

0.0875mmol/L のところで 0%、0.175mmol/L のところで 2%、0.35mmol/L のところで 0%、0.70mmol/L のところで 4%とございまして、その下の Adenoma or Carcinoma の部分は、それぞれの用量でも、色をつけているところがございますが、有意差がございまして、これは Carcinoma が 0%のところは癌を除くというような修正でよろしいでしょうか。

○今井専門参考人 今、事務局から説明があるのと同時に、再確認させていただいたのですが、Table 中に腺腫だけの記載にするのと、それに加えて腺腫/癌あるいは腺腫/腺癌を加えるところの違いなのですけれども、13 ページの Table35 にありますように、この肺腺腫/腺癌の場合は、癌が 0.175mmol/L のところに 1 例ございまして、0.70mmol/L のところに 2 例あって、腺腫/癌の有意差に多少なりとも寄与しているという判断をしたので、今回は加えたということで、事務局案のとおり入れておいたほうがよいと思えます。

○青木座長 事務局案どおりのほうがよいという御意見ですけれども、いかがでしょうか。

○鰐淵専門委員 済みません、そういうことです。

○青木座長 わかりました。では、事務局案どおり、つまり表 16-2 の記載どおりで、変更なしでよろしいでしょうか。

では、原案のとおりとさせていただきます。

そうしましたら、ほかに先生方から御意見はございますか。事務局はこのとおりということよろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 非発がん影響で「包皮腺炎症」とありますけれども、字句の問題ですが、「包皮腺炎」としてはどうでしょうか。

○青木座長 確認ですが、10 ページの包皮腺炎があるところは 0.35mmol/L で、包皮腺炎ということよろしいでしょうか。

○佐藤係長 10 ページの一番下の参考の表で、雄の最低用量で出ている「包皮腺炎症」を「包皮腺炎」にするということですが、これは亜急性のところでは「包皮腺炎」にしておりますので、統一を取る意味で修正したいと思います。

○青木座長 包皮腺炎に直すということですね。失礼しました。私も勘違いしていました。

では、よろしいでしょうか。これは毒性所見の記述ということでございます。ほかになれば、次ですね。

13 ページの b の試験でございます。2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）の御説明をお願いします。

○佐藤係長 先ほどはマウスでしたが、今回はラットの 2 年間飲水投与試験を表 17-1、17-2 に示しております。

最初に表 17-1 の慢性毒性でございます。14 ページです。表 16 と同様に JECFA の引用と NTP の引用をしておりますので、NTP について説明させていただきます。雄につきましては、0.35mmol/L 以上で生存率低下等が見られております。雌につきましては、0.0875mmol/L 最低用量以上で体重増加抑制が見られております。

その下の表 17-2、発がん性につきましても、NTP の 15 ページの表をご覧いただきたいのですが、雄につきましては 0.35mmol/L で精巣悪性中皮腫等が見られ、雌につきましては最低用量の 0.0875mmol/L 以上で乳腺線維腺腫が見られております。

先生方のコメントですが、雄の 0.35mmol/L 投与群における「体重増加抑制」について、原著の Table では散発的に有意差があるが、毒性所見として記載するとしておりまして、Table が 16 ページの上にあります。Weeks のところですけども、48、60、96、100、104 週において、0.35mmol/L の Mean Wt で星印がついている状況でございます。

その下のポツの説明ですが、雌の 0.0875mmol/L 投与群における「体重増加抑制」について、原著では 84 週、92~104 週のみ有意差がありますが、毒性所見として記載するとしております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

では、この b の試験についても鰐淵委員、今井参考人から、それぞれ何かコメントがありましたら、お願いします。

では、先生方から何かございますでしょうか。これも同じく毒性所見のみの記載ということでもよろしいでしょうか。評価書案のとおりとさせていただきたく思います。

そうしましたら、一応この毒性所見のまとめというのが、資料 6 の 1 ページにこのまとめがあるということで、それはまた後で御審議いただくとして、ほかに何か先生方から慢性毒性試験及び発がん性試験のところ、何か追加の御意見はありますか。お願いします。

○今井専門参考人 時間の制約のある中でよけいなことを言うかもしれないですけども、この慢性/発がん性試験の所見を見ますと、御承知のところではありますが、雄でアクリルアミドは非常に多くの臓器組織で発がん性を示しているということに加えて、例えば 10 ページのところでは先ほど少し議論になりましたが、包皮腺炎や白内障や角膜炎とか、アクリルアミドの毒性との関連性が余りはっきりしないような所見も見られています。

NTP の原本を見ますと、この角膜炎や包皮腺炎などの炎症や白内障に関して、発がん性ではないので特に深い考察はされていないので、あくまでも私の私見ですが、恐らくアクリルアミドで知られている神経毒性の関係で、まばたきが正常にできないとか、あるいは排泄も余り正常でなくなっているということに伴って、こういう炎症性の変化が出てきているということと私は印象を持っているということ。

アクリルアミドとグリシドアミドの毒性の比較ですが、気になるのは、がん原性としては、アクリルアミドとグリシドアミドの間では用量反応差はほとんどなかったという印象を持っているのですが、炎症等の所見もあわせて見ると、若干グリシドアミドのほうが強く出ているような印象を受けるところもあって、もともと神経毒性に関しては後ほどの亜急性毒性のところの話が出ると思いますが、主に発がん性はグリシドアミドが絡むかもしれないけれども、神経毒性に関しては主にアクリルアミドという認識なのかなと思っております。グリシドアミドのほうが、神経毒性に伴うような変化が若干強く出ているようなところもあるので、そのあたりは気になるところであります。

済みません、貴重な時間をありがとうございました。

○青木座長 非常に重要な点を御指摘いただきまして、どうもありがとうございます。

先生方、何かここで御発言はございますでしょうか。

では、また何かありましたら、追加でもお願いするといたしまして、御了承いただきました。

次に、資料4「生殖・発生毒性試験及び発達神経毒性試験評価書（案）」について御審議をいただきたいと思います。

生殖・発生毒性試験及び発達神経毒性試験は全部で18の試験がございます。同様に事務局からの説明の後、御担当いただいた田中委員、広瀬参考人からのコメントを補足いただければと思います。

そうしましたら、資料4の1ページ、生殖・発生毒性の①生殖毒性試験（マウス）でございます。表18に基づきまして、御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 4行目からのマウス4週間飲水投与試験、表18に示しておりますので、ご覧ください。雄の0.9mmol/L以上で胎児数の減少が見られております。

先生方のコメントですけれども、雄9.0と13.3mg/kg体重/日投与群における「精子数の増加」については、数値から判断して毒性学的な意義はないとさせていただいております。

17行目、本専門調査会としては、雄の胎児数の減少に基づき、NOAELを9.0mg/kg体重/日と判断したとしております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

では、田中委員、広瀬参考人、それぞれ何か補足のコメントはございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 特にありません。

○田中専門委員 特にありません。

○青木座長 そうしましたら、1ページの17行目、本専門調査会としては、NOAELを9.0mg/kg体重/日と判断してございますけれども、これでよろしいでしょうか。

先生方から、毒性の記載も含めて、特にほかにコメントはございますでしょうか。

では、御了承をいただいたということで、もし何かありましたら、後ほどお願いします。

次に、②の生殖毒性試験、表19によるものでございます。事務局から御説明をお願いします。

○佐藤係長 21 行目から、マウス 2 か月間飲水投与試験、毒性所見を表 19 に示しております。表 19 をめぐりつつですが、雄の 5 mg/kg 体重/日以上で精子の前進性運動率の減少等が見られております。

先生方のコメントです。雄の 10 と 5 mg/kg 体重/日投与群における「精子の前進性運動率（高速及び低迷）の減少」等の記載については、Fig.1 に示された Eosin-Y staining 及び HOS-test の結果から精子への影響がわかるので、毒性所見として記載するとしております。

2 行目、本専門調査会として、雄の LOAEL を精子の前進性運動率の減少等に基づき、5 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

では、田中委員、広瀬参考人、コメントがありましたら、お願いします。

○広瀬専門参考人 特にございません。

○青木座長 では、ほかの先生方、何かございますでしょうか。

そうしましたら、2 ページの 2 行目、本専門調査会としては、この試験の LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断したということでございます。毒性所見も含めて、何か先生方から御意見はございますでしょうか。お願いします。

○前田上席評価調整官 先ほどの①の試験もそうですが、慢性毒性のほうは雄と雌の低いほうの LOAEL、NOAEL をもとに、本試験の NOAEL はという記載でしたが、こちらの生殖・発生毒性試験は今のところは雄だけの試験でございますが、この 2 行目で「雄の LOAEL」という「雄の」と性別を特定したほうがよろしいでしょうか。それとも、慢性毒性のように、ここは特に雄雌を書かずに記載するのがよろしいでしょうか。

○青木座長 先生方、今の点は何か御意見はございますでしょうか。

田中委員、お願いします。

○田中専門委員 生殖・発生毒性ということですが、特に①の生殖・発生毒性マウスは 4 週間飲水投与をして、無処置の雌と交配しています。だから、完全に雄の影響として結果が反映されているので、明示しておいたほうが私はいいと思います。

○青木座長 ありがとうございます。明示したほうがむしろよろしいという御意見だと思えますけれども、先生方、特になければ、事務局案のとおりさせていただくというこ

とでよろしいでしょうか。

ただいま②の生殖毒性試験の御議論をお願いしているところでございますが、これは先生方から特になければ、これで了承いただいたということで、③生殖毒性試験（ラット）でございます。表 20 に基づきまして、御説明をお願いします。

○佐藤係長 2 ページの 6 行目から、ラットの 4 週間強制経口投与試験が行われておりまして、毒性所見を表 20 に示しております。表 20 は雄の 5 mg/kg 体重/日以上で精巣及び前立腺の臓器指標の減少が見られております。

先生方のコメントは 3 ページの冒頭からですが、雄の 30 mg/kg 体重/日投与群に「精巣上皮の損傷」等について、原著の Fig. 4 から 30 mg/kg 体重/日で精上皮の形成が悪いように見え、本文中には 30 mg/kg 体重/日の記載しかないために、30 mg/kg 体重/日のみ毒性所見としております。

飼料効率の上昇は一過性ということもあり、毒性所見とはしておりません。

最後のポツですが、雄の TS 濃度については、30 mg/kg 体重/日はオーバードースのため、影響は見られなかったと思われる。15 と 5 mg/kg 体重/日においては毒性所見としております。30 mg/kg 体重/日は表に記載しないが、本文に影響として記載しております。それが 2 ページの 9～12 行目となっております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

田中委員、広瀬参考人、何かコメントはございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 特にございません。高用量は毒性が強過ぎて、かえって見られる所見が見られなくなっているというのを本文に記載するという形にしたということです。

○青木座長 ありがとうございます。

○田中専門委員 コメントを反映していただいているので、結構です。

○青木座長 ありがとうございます。

先生方、何かコメントあるいは修正すべき等、御指摘はございますでしょうか。お願いします。

○渋谷専門委員 精巣上皮の損傷なのですが、その後に精細管での細胞変性とありますが、これは多分一緒のことなので、精細管上皮の細胞変性に統一したほうがよろしいと思います。

○青木座長 いかがでしょうか。そうしましたら、ここは 30 mg/kg 体重/日投与群の記述でございますが、精巣上皮損傷を残して、精細管上皮の細胞変性は取るということですか。

○渋谷専門委員 精細管上皮の細胞変性の方を採用するということですか。

○青木座長 失礼しました。精細管上皮の細胞変性を残すということですね。事務局、よろしいでしょうか。

では、ほかに先生方からございますでしょうか。

○前田上席評価調整官 こちらの投与群の用量は 30 とか 15mg/kg 体重/日とかになってございますが、実際に週 7 日換算をすると 3.6 とか 10.7 mg/kg 体重/日になるところですが、この 8 行目の 5.0 は 5 日間投与の 5.0 ですが、こちらは 5.0 がいいか 3.6 がいいか、どちらがよろしいでしょうか。

○青木座長 先生方、この点はいかがでしょうか。この記載は今までどうされてこられましたか。

○前田上席評価調整官 最終的な TDI を設定するときは換算した値で示したケースとして、たしかオクラトキシン A はそういった形だと記憶してございます。

○青木座長 そうですね。御専門の先生方、いかがですか。週 5 日を週 7 日投与に換算して、7 分の 5 で割った値ですね。換算して記載する。しばしばこういう書き方はしますが、どうでしょうね。どちらが多いでしょうか。

○佐藤委員 これは代謝の速度によるのではないかと思います。蓄積するようなものであれば、これは 5 日を 7 日に割り直してもいいと思うけれども、もっと代謝が速くて、1 日ごとに体内の濃度が変わるようなものであれば、この 5 mg/kg 体重/日というのは言いにくくて、7 日のうち 5 日投与したということを書くしかないのではないですか。

TDI なり何なりを出すときには、もう少しその議論をしたらいいのだらうと思いますけれども、これは多分それには余り関係しないので、ここでは投与方法をそのまま書いておいたほうが良いようには思います。

○青木座長 ありがとうございます。

ほかに特に先生方から意見はございますでしょうか。お願いします。

○浅見専門委員 余り詳しくなくて申しわけないのですけれども、この投与が4週間とか非常に短い期間だというのが、この表だけを見ると読み取れないので、生殖毒性試験としては当然なのかもしれないのですが、週5日を4週間投与とか、何かそういう形で書いていただけるとわかるのかなと思いました。

○青木座長 本文のほうには記述が。

○浅見専門委員 そうですね。換算とかをされないで、週5日とか書かれるのであれば、それに期間も一緒に書いておいていただいたら、一度に済むのかなと思います。ほかの表はもっと前の慢性毒性とかは2年間とか書いてあるのですが、これは本文のほうにしか期間がないなど。素人的なので当然ならいいと思うのですけれども。

○青木座長 通常は本文で記載することになっていると思うのですが、今までもそういう書き方ですね。もちろん丁寧な記述に超したことはないと思うのですが、先生方、どうでしょうか。

○広瀬専門参考人 特段ガイドラインとか特別に試験条件が変わっていないときは、生殖毒性試験と言ったら大体の相場なので、特出しをする必要はないと思います。

○浅見専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○青木座長 丁寧に記述することは、これは公表資料になるので、もちろん大切だとは思いますが、ここは今までのやり方にならわせていただくということで。もし何かありましたら、後でも修正ができます。

話が戻るのですが、その投与量の表記は LOAEL の表記につながるのですが、5.0 mg/kg 体重/日という、これは実際に投与した操作上の投与量でございますが、そうさせていただくということでよろしいでしょうか。換算は記述としては表に残しますか。

○今井課長補佐 表中には今のままで残すということに。

○青木座長 では、LOAEL の記載は投与量ということで、つまり5にさせていただくということでよろしいでしょうか。もし何かありましたら直せますので、LOAEL は5 mg/kg 体重/日ということで御了承いただきました。

次に、④生殖毒性試験（ラット）でございます。表21に従って御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 3 ページの 2 行目、ラットの 8 週間飲水投与試験、毒性所見を表 21 に示しております。表におきまして、雄の 5 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制等が見られております。

先生方のコメントですが、雄の 10 mg/kg 体重/日における「精巣上皮での生殖細胞の欠損」等の記載については、「精巣上皮での生殖細胞の欠損、ライディッヒ細胞の過形成」と記載いたしました。

9 行目に戻っていただいて、本専門調査会としては、雄の LOAEL を体重増加抑制等に基づき、5 mg/kg 体重/日と判断しました。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

田中委員、広瀬参考人、それぞれコメントはございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 特にありません。

○青木座長 先生方、コメントはございますでしょうか。お願いします。

○渋谷専門委員 また字句の細かい点です。生殖細胞の「欠損」ということですが、「欠損」だと先天異常みたいな印象を与えますので、「脱落」にさせていただきたいと思います。

○青木座長 表にあります投与群 10 の 2 行目、精巣上皮での生殖細胞の「欠損」とあるのを「脱落」では、という御意見がありました。いかがでしょうか。

田中委員、よろしいでしょうか。

○田中専門委員 確かに言われるように、「欠損」というと、もともとないというような感じがあるので、これは明らかに投与の影響でそういうふうに変化したということであるならば、渋谷専門委員の言われるとおりだと思います。

○青木座長 広瀬参考人、いかがですか。欠損を脱落と。

○広瀬専門参考人 病理的などところについては、田中先生にお任せします。

○青木座長 では、ここは精巣上皮での生殖細胞の「欠損」を「脱落」と修正するということをお願いします。

ほかの先生方から、御意見はございますでしょうか。

そうしましたら、本試験の LOAEL は 5 mg/kg 体重/日ということで判断させていただい

ておりますけれども、評価書案はよろしいでしょうか。特に御意見がなければ、これで御了承いただいたということで、次に進ませていただきます。

次が同じく3ページの⑤生殖毒性試験（ラット）でございます。これは表22に基づいて御説明をお願いします。

○佐藤係長 ラットで雄に70日から10週間、雌に80～90日から妊娠期を経て授乳期まで飲水投与する試験でございます。表22です。雄につきましては、100 ppmで精子数の減少等が見られております。雌につきましては、最低用量25 ppmで児動物の体重増加抑制（一過性）が見られております。

先生方のコメントでございます。雄の7.9 mg/kg 体重/日（100 ppm）投与群の「精子数の減少」については、11.9 mg/kg 体重/日投与群（最高用量の200ppm）では検査されていないため、その旨、表中に記載しております。

次のポツですが、7.9 mg/kg 体重/日投与群で見られた「受胎率の低下及び着床後胚損失率の増加」については、4.6、11.9 mg/kg 体重/日投与群では検査されていないため、表中にその旨を記載しております。

14行目、本専門調査会としては、雌のLOAELを児動物の体重増加抑制に基づき、5.1 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

田中委員、広瀬参考人、コメントはございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 このコメントどおりで、この実験そのものが全ての用量で全ての検査をしていないというところで、ほかの試験に比べれば、普通はそれ以上のところである場合は、それより低いところでも検査しているかどうかはわかるようになるのですが、これはそのまま見ってしまうと誤解を招くので、注釈を入れてもらったということです。最終的には感受性が一番高い体重になったので、LOAELの評価としては、結果自体にはそれほど影響はしていないのではないかと思います。

○青木座長 ありがとうございます。

それでは、先生方、何かコメントはございますでしょうか。

4ページの14行目、LOAELを5.1 mg/kg 体重/日と判断したということでございますが、この評価書案はいかがでございましょうか。お願いします。

○今井専門参考人 1つだけ、よくわかっていないので教えていただきたいのですが、4ページの11行目、12行目のEPAの評価のところでは、雌の生殖毒性のNOAELを25 ppmで、

LOAEL を 50 ppm としているというところが内容的によく読みとれないです。

○青木座長 いかがですか。

○広瀬専門参考人 雌については NOAEL がこの試験で出てくるのですが、雄については下の用量を検査していないので特定できなくて、NOAEL と言えないです。

○青木座長 ただ、これは EPA はそういうふうに書いているという客観的事実を書いているのかなど思ったのですけれども。確かに、NOAEL を書いたら、通常 LOAEL は要らないことにはなりますが。

○広瀬専門参考人 書き方だけ、どちらでも。

○青木座長 どちらでもいいと思います。もちろん事務局にこの EPA の記載を確認していただくということで。EPA の文献の記載そのままを持ってきているということでしたら、もう一回確認していただいて、これはこのままだでもいいかなと思いますが、いかがでしょうか。

○磯部評価第一課長 今の今井先生の御質問は、まさしくこのところが EPA の判断だと、専門調査会として体重増加抑制をどう見るかというところとの話なのかなと思って、あれだったんですけれども、体重増加抑制をどう見るかという御意見でもあったのでしょうか。

つまり、この LOAEL の取り方、NOAEL の取り方ですね。児動物の体重増加抑制のところを、5.1 mg/kg 体重/日をどう見るかということなのかなとも思ったりしたのですが、そういう意味ではないでしょうか。

○青木座長 お願いします。

○渋谷専門委員 この後に審議する亜急性毒性のほうで、一過性の体重の変化は取らなかったんですが、この一過性に体重増加抑制の変化はたまたまなのか、あるいはこれを影響として取るのかは、少し慎重になったほうがいいかと思います。

○青木座長 亜急性では一過性は取っていない。雌動物の体重増加抑制は一過性だけでも、本専門調査会としては採用したということで、EPA の考え方に従うと、いわゆる評価値の値が変わってくるということになってしまいます。

田中委員、こちら辺はどう考えられますでしょうか。

○田中専門委員 実際のデータを見たほうがいいかなと思ったのですが、一過性の話に関しては、私の考えでは、例えば、用量の上のほうで何の変化もなくて、下の用量でそういう一過性の体重増加抑制が起きたということであれば、そういう一過性という考え方もあると思いますが、今回の場合には一番下の 25ppm は確かに一過性かもしれませんが、50ppm と 100ppm では同じように体重増加抑制が明確に出ている、その体重増加抑制の出方がだんだん下の用量に従って、多分軽度になっていると思います。

そういう意味で言うと、これは一過性でも同じような体重増加抑制という毒性所見として取られるべきではないかと思ったので、一過性でもこれは毒性だと評価しました。

○青木座長 これは兎動物であるかということも考慮されたのではないかと思ったのですが、いかがでしょうか。

広瀬参考人、いかがですか。

○広瀬専門参考人 データを見ないと今は判断できないというのがありますし、結論はとりあえずペンディングにさせていただいて、亜急性とのバランスとかを後で、今ここで決めてしまって、後で亜急性に行ったときに変わってもあれなので、亜急性が終わった後で最終審議するのはいかがかと思っています。

○青木座長 今、御提案がありましたので、これはペンディングにさせていただいて、次に進ませていただきたいと思います。

○佐藤委員 何か議論に水を差すようで申しわけないのですが、これから別に全部 NOAEL、LOAEL を取らなくてもいいのではないかと思います。先ほどの御発言のように、全ての動物でそろった examination がされているわけでもないし、これは参考程度に落としてもいいのではないのでしょうか。NOAEL、LOAEL を取るのに適した論文ではないという判断をさせていただいてもいいような気はします。

子供の体重については、今、論文を見ると全てのドーズで 42 日まで測られているようではありますけれども、ほかのところではかなり欠測の examination があるわけだから、無理やり LOAEL、NOAEL を出さなくてもいいように思って、いわゆる参考データみたいなものにしてもいいのかなと思います。

○青木座長 私としては、ここは実は子供の体重の増加抑制で一過性であったとしても、いわゆる生殖毒性として取るのかという判断があったかなとは思いますが。その御判断も含めて、これを実際に LOAEL、NOAEL を設定するかということまで含めて、これは余り結論みたいなことを先に言うてはいけないのですが、比較的高い LOAEL とか NOAEL の議論になるとと思いますので、これは一旦ペンディングにさせていただくことでよろしいでしょう

か。

これはいろいろ御議論のあるところだとは思いますが、時間を急いでいるわけではないですが、先に進ませていただくということでよろしいでしょうか。

では、次に⑥生殖毒性試験でございます。表 23 によるものでございますが、お願いします。

○佐藤係長 5 ページの 1 行目からの試験でございます。ラット 80 日間飲水投与試験でございます。表 23 で、30 ppm 以上で着床後の胚損失率の増加が雄で見られております。

コメントはございません。

12 行目、本専門調査会としては、本試験の雄の着床後の胚損失率の増加に基づき、NOAEL を 1.5 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

先生方、コメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、特にコメントがなければ、⑥の試験でございますが、NOAEL を 1.5 mg/kg 体重/日と判断させていただくということで、評価書案はよろしいでしょうか。

では、また後で振り返っていただくとして、⑦ 2 世代生殖・発生毒性試験（マウス）によるものでございます。表 24 に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長 16 行目からです。マウスです。F0 は 98 日間、F1 は生後 74 日間までの飲水投与試験でございます。毒性所見を表 24 に示しております。

6 ページ、まず F0 でございますが、雌で 10 ppm 以上で前肢握力の低下が見られております。F1 につきましては、雄で同じく 10ppm 以上で前肢握力の低下が見られております。

先生方のコメントでございますが、F1 雄の最高用量 7.22 mg/kg 体重/日投与群における前立腺の絶対重量減少、F1 雌の 2.9 mg/kg 体重/日投与群における腎臓/副腎絶対重量の減少、肝臓相対重量の増加については、本文のみしか書いていないので、毒性所見としないとしております。

8 行目、本専門調査会としては、F0 雌の前肢握力の低下に基づき 0.81 mg/kg 体重/日、F1 雄の前肢握力の低下に基づき 0.86 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

先生方からコメントはございますでしょうか。NOAEL を F0、F1 でそれぞれ設定するということがよろしいですね。

先生方、コメントはございますか。

○広瀬専門参考人 臓器重量の場合は相対とか絶対は、片方しか出ていない場合は余り毒性として取らない傾向があったので、しかも情報的に不足しているのも考慮すると、全体で見ると大きな所見ではないという判断で、記載も削除するというようにしています。

○青木座長 ありがとうございます。NOAELはF0が0.81 mg/kg 体重/日、F1が0.86 mg/kg 体重/日ということですが、これで評価書案はよろしいでしょうか。

では、御了承いただいたとしまして、⑧にまいります。

6ページ、2世代生殖・発生毒性試験でございます。これは7ページの表25に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長 ラットの飲水投与試験でございます。この試験はF0雄では交配後、64日まで、雌は分娩後、授乳1週間までの飲水投与試験で、F1は交配前11週間の飲水投与試験となっております。

7ページの表25でございますが、まずF0につきましては、雌雄ともに0.5 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が見られております。F1は雄で2.0 mg/kg 体重/日以上で摂餌量の減少、雌で体重増加抑制等が見られております。

先生方のコメントは、8ページでございます。1つ目のポツ、F1雄の5.0 mg/kg 体重/日投与群で見られた「頭位傾斜」については、継時的に観察されていない等のために毒性所見としては記載しないで、本文に記載しております。

2ポツ目、3ポツ目につきましては、田中先生と広瀬先生のコメントを分けて記載しておりますが、田中先生から、F0の雌雄ラットの0.5 mg/kg 体重/日の「体重増加抑制」につきましては、明らかな体重増加抑制が認められるということの回答をいただいております。

広瀬先生のコメントにつきましても、同じようにF0雌雄ラットの0.5 mg/kg 体重/日の「体重増加抑制」については、体重変化は毒性として無視できるものではないことから、記載上はLOAELとしたほうが良いと回答をいただいております。

7ページの23行目、本専門調査会としては、F0のLOAELを雌雄ラットの体重増加抑制に基づき0.5 mg/kg 体重/日、F1雄の摂餌量減少、F1雌の体重増加抑制等に基づき、NOAELを0.5 mg/kg 体重/日と判断したとしていただいております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

これは広瀬参考人、田中委員、それぞれ事前にコメントもいただいているようですが、何か追加がありましたら、お願いいたします。

○広瀬専門参考人 特にありませんというか、最初に見たときは頭位傾斜のほうを少し注

意して見ていたので、それは出方とか対照群の問題で、測定の方法の問題から、定量的に扱うのにふさわしくないという意味で、記載しないことにしたのですが、体重増加抑制については、論文の書き方がわかりにくいです。不等号 0.5 以下と本文中に書かれているのですが、本文を読むと 0.5 は取っていると読めるので、著者らも 0.5 は LOAEL だという認識でいると思いますので、一応ここは LOAEL としておいたほうがいいかなという判断です。

○青木座長 これは以前も少し議論になったと思うのですが、体重増加抑制を重視して評価値を決めていただいていることになっているのですが、田中委員のほうから何か追加のコメントはございますでしょうか。

○田中専門委員 今、広瀬参考人が言われたとおりで、論文の結論の書き方は不等号で 0.5 小なりという書き方になっていて、小なりイコールだったので、確かに NOAEL とも取れるのですが、実際の体重増加抑制のグラフを見ると、有意差もちゃんとついていますし、0.5 から、それはやはり毒性だと判断をしたほうが良いと思いましたが、私も 0.5 を LOAEL としました。

○青木座長 ありがとうございます。

先生方、何かコメントはございますでしょうか。

この値は低い LOAEL あるいは NOAEL の値になっていると思うのですが、7 ページの 23 行目、本専門調査会としては、この試験の F0 の LOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日、F1 の NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判断したという評価書案でございますが、これでいかがでございましょうか。

そうしましたら、後から御議論をいただく機会もあるかと思しますので、次に進ませていただきます。

次が⑨発生毒性試験（マウス）でございます。表 26 に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長 8 ページの 6 行目からです。マウスの妊娠 6～17 日までの強制経口投与試験でございます。表 26 ですが、F1 につきましては 45 mg/kg 体重/日で体重増加抑制等が見られております。F1 については体重低値等が 45 mg/kg 体重/日で見られております。

9 ページのコメントの 1 つ目ですが、F1 雌の 45 mg/kg 体重/日投与群における後肢開脚幅の増加については、原著中の要約と考察で記載されているので、毒性所見としています。

2 つ目のポツですが、雌の 45 mg/kg 体重/日投与群における過剰肋骨の発現頻度については有意差がないが、用量依存的な増加があると思われるので、毒性所見としております。

3 つ目のポツですが、F0 雌の 15 mg/kg 体重/日投与群の「妊娠子宮重量の減少」は吸収胚の増加に起因しており、毒性所見としないとしております。

最後のポツですが、45 mg/kg 体重/日投与群の「妊娠子宮重量の減少」は、毒性所見とし

て採用すべきとされております。また、15 mg/kg 体重/日投与群における「妊娠子宮重量の減少」を毒性所見としなかったのは、偶発的な吸収胚数の増加に起因した変化のためとされております。

以上のことから、5 行目ですが、本専門調査会としては、F0 雌の体重増加抑制等に基づいて NOAEL を 15 mg/kg 体重/日、F1 雌の一腹当たりの平均胎児体重低値等に基づき、15 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

先生方、何かコメントはございますでしょうか。

では、特にございませんでしたら、9 ページの 5 行目、本専門調査会としては、この試験の F0 の LOAEL を 15 mg/kg 体重/日、F1 の NOAEL を同じく 15 mg/kg 体重/日と判断したという評価書案でございますが、いかがでございましょうか。

特になければ、これで了承いただいたということにさせていただきます。

続きまして、9 ページの⑩のラットの試験でございます。お願いします。

○佐藤係長 ラットを妊娠 6～20 日までの強制経口投与する試験でございます。表 27 でございますが、雌の F0 につきまして、15 mg/kg 体重/日で体重増加抑制が見られております。F1 につきましては、影響は見られておりません。

先生方のコメントですけれども、F1 雌の 2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で見られた「過剰肋骨の発現頻度の増加」については、個別に見ると用量相関性がはっきりしていないので、毒性所見としないとされております。

6 行目、本専門調査会としては、F0 雌の体重増加抑制に基づき NOAEL を 7.5 mg/kg 体重/日、F1 雌雄の NOAEL を最高用量の 15 mg/kg 体重/日としております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

先生方から何かございますでしょうか。

なければ、評価書案の 10 ページの 6 行目、本試験 F0 の NOAEL を 7.5 mg/kg 体重/日、F1 の NOAEL を 15 mg/kg 体重/日とさせていただくということよろしいでしょうか。特にコメントがなければ、了承とさせていただきます。

次の表 28 はどういう記載になるのですか。

○佐藤係長 表 28 につきましては、1 用量の試験でございます。まとめということで細かく記載せずにこのような形で記載しておりますが、このような記載でよければ、了承いただきたいと思っております。

○青木座長　そういう事務局の御提案なのですが、特に何かありますでしょうか。

これは1用量だけですので、あくまで参考にとどめるということで、削除後を見ると表28だけが出てくる記載になるので、これは後で見られたときに評価書として説明が何も無いというのは異例のことだと思いますので、工夫をいただくとして、これで生殖毒性試験は終わります。

次が、発達神経毒性試験でございます。11ページの①のラットの試験でございます。表29と30に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長　11ページの2行目からでございます。ラットの妊娠6日目から分娩までの強制経口投与をする試験でございます。生後1～21日に母動物と同じ用量で児動物に強制経口投与している試験でございます。毒性所見は表29と表30に示しておりますので、12ページをご覧くださいければと思います。

表29でございますが、雌雄ともにF1で5.0 mg/kg 体重/日におきまして、食物強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下が見られております。

コメントはございません。

4行目、本専門調査会としては、F1ラットの食物強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下に基づき、NOAELを1.0 mg/kg 体重/日と判断しております。

続いて、表30ですが、雌雄ともにF1で5.0 mg/kg 体重/日で、課題完了率及び反応率の低下が見られております。

11行目、本専門調査会としては、F1の課題完了率及び反応率の低下に基づき、NOAELを1.0 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長　ありがとうございました。

それぞれ御説明いただいたところですが、先生方から何かコメントはございますでしょうか。

御担当の先生からも特にコメントはなかったようでありますので、これは本専門調査会としては、この試験のF1ラットのNOAELを1.0 mg/kg 体重/日ということで判断したという評価書案でございますが、いかがでしょうか。特になければ、これで了承いただきました。

次に、②をお願いします。ラットの試験で、13ページの表31、32に従って御説明をよろしくをお願いします。

○佐藤係長　12ページの16行目からですが、ラットでF1は妊娠7日から分娩までの強制経口投与する試験でございます。F1につきましては生後1～22日までの児動物に強制経

口投与した試験でございます。

表につきましては、13 ページの表 31 でございます。雌雄ともに F1 で 1.0 mg/kg 体重/日以上で体重低値が見られております。F0 の所見はありません。

コメントはございません。

4 行目、本専門調査会としては、F0 の雌の NOAEL を最高用量の 10.0 mg/kg 体重/日、F1 の体重低値に基づき、NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判断しております。

続いて、表 32 でございます。雌雄ともに F1 の 5.0 mg/kg 体重/日で体重低値等が見られております。

コメントはございません。

14 行目、本専門調査会としては、F0 雌の NOAEL を最高用量の 5.0 mg/kg 体重/日、F1 の体重低値に基づき、NOAEL を 1.0 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生から特にコメントはないということなのですが、いかがでございましょうか。

13 ページの 4 行目、本専門調査会としては、本試験の F0 の雌ラットの NOAEL を 10.0 mg/kg 体重/日、F1 のラットの NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判断し、また 14 行目、F0 雌ラットの NOAEL を最高用量の 5.0 mg/kg 体重/日、F1 の NOAEL を 1.0 mg/kg 体重/日と判断したということでございます。この評価書案はいかがでしょうか。

そうしましたら、これで御了承いただいたということで、次に③に進みます。ラットの試験でございます。表 33 に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長 13 ページの 20 行目からのラット、妊娠 6 日から分娩後 10 日目まで強制経口投与をする試験でございます。

14 ページの表 33 でございます。F0 雌で 10 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が見られております。F1 につきましては、雌で 5 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が見られております。

特にコメントはございません。

10 行目、本専門調査会としては、F0 雌の体重増加抑制に基づき NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、F1 雌の体重増加抑制に基づき、LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

③の発達神経毒性試験でございます。特に先生方からもコメントはないようなので、本専門調査会としては、この試験の F0 の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、F1 の LOAEL を 5 mg/kg

体重/日ということで判断させていただいておりますが、よろしいでしょうか。

では、御了承いただいたといたしまして、次に④でございます。よろしくお願いいたします。

これは 15 ページの表 34 に基づいて、御説明をお願いします。

○佐藤係長 14 ページの 15 行目から、ラットの妊娠 10 日から分娩後 21 日までの飲水投与試験でございます。

表は 15 ページの表 34 でございます。雌 F0 で 50 ppm 以上で三叉神経での神経節細胞の中心性染色質融解が見られております。F1 につきましては、雄で 50ppm 以上で体重低値が見られております。

先生方のコメントでございますが、1 つ目のポツで、これは原著の Fig 中にあるのですが、雌の 22.2 mg/kg 体重/日投与群の体重増加抑制については有意差はないものの、明確な傾向が認められているので記載するとしています。

2 つ目のポツですが、雌の 22.2 mg/kg 体重/日投与群における坐骨神経の軸索変性の記載については、有意差はないものの、原著の 200 ppm の病理写真を示して、本文には 100 ppm から見られるとの記載があったので、同じ所見を 200 ppm にも記載しております。

5 行目、本専門調査会としては、F0 雌の三叉神経での神経節細胞の中心性染色質融解に基づき LOAEL を 9.9 mg/kg 体重/日、F1 雄の体重低値に基づき、LOAEL を 9.9 mg/kg 体重/日と判断しております。

続いて、表 35 もあわせて説明させていただきます。F0 につきましては、50ppm 以上で三叉神経での神経節細胞の中心性染色融解がございます。F1 につきましては、雌雄で 100ppm で体重低値が見られております。

先生方のコメントでございますが、F0 雌の 14.56 mg/kg 体重/日（100 ppm）で見られた坐骨神経の軸索変性等の記載については、7.89 mg/kg 体重/日（50 ppm）以下では検査されていないことを表中に注釈を入れるとしておりますので、入れております。

4 行目、本専門調査会としては、F0 の NOAEL を雌の三叉神経での神経節細胞の中心性染色質融解に基づき 3.72 mg/kg 体重/日、F1 雌雄の体重低値に基づき、NOAEL を 7.89 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

田中委員、広瀬参考人、それぞれ追加がありましたら、お願いします。

○広瀬専門参考人 ここに書いてあるとおりの判断で結構です。

○青木座長 よろしいでしょうか。ほかの先生方、何かコメントはございますでしょうか。

では、15 ページの評価書案で、数値の確認でございます。F0 の動物に関しては LOAEL

を 9.9 mg/kg 体重/日、F1 に関しては同じく 9.9 mg/kg 体重/日としまして、次に 16 ページの 4 行目から、F0 の NOAEL を 3.72 mg/kg 体重/日、F1 の NOAEL を 7.89 mg/kg 体重/日としてございますが、これでよろしいでしょうか。

そうしましたら、御了承いただいたということで、次にまいります。

次は⑤です。表 36 をお願いします。

○佐藤係長 16 ページの 10 行目からのラットの妊娠 10 日目から分娩後 21 日目に児動物に離乳するまでの飲水投与試験でございます。

表 36 でございますが、F1 の 20ppm 以上で NeuN 陽性細胞の密度の増加等が見られております。F0 については所見はございません。

先生方からのコメントはございません。

2 行目、本専門調査会としては、F1 雄の 20ppm 以上における NeuN 陽性細胞の密度の増加等に基づき、NOAEL を 4 ppm としております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生からは特にコメントはなかったようですが、先生方から何かございますでしょうか。

そうしましたら、評価書案は NOAEL を 4 ppm とさせていただいておりますが、よろしいでしょうか。

では、御了承いただいたということで、次に⑥でございます。表 37 と 38 に従って、御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 17 ページの 7 行目からでございます。ラットの妊娠 6 日から分娩後 21 日に児動物が離乳するまでの飲水投与試験でございます。

表 37 でございますが、F1 雄で 25ppm 以上で PCNA 陽性増殖細胞の減少が見られております。F0 につきましては、100 ppm で歩行障害が見られております。

コメントはございません。

16 行目、本専門調査会としては、F0 雌の歩行障害に基づき NOAEL を 7.89 mg/kg 体重/日、F1 雄の PCNA 陽性増殖細胞の減少に基づき、LOAEL を 3.72 mg/kg 体重/日としております。

また、表 38 につきましては、先ほどと同じように 1 用量の試験をまとめて記載しています。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

これは御担当の先生からはコメントが特にないのですが、先生方から何かございますで

しょうか。

そうしましたら、17 ページの 16 行目からでございます。F0 の NOAEL を 7.89 mg/kg 体重/日、F1 の LOAEL を 3.72 mg/kg 体重/日ということで判断していただいて、評価書案を出していただいておりますけれども、よろしいでしょうか。

御了承いただいたとして、表 38 は 1 用量のものをまとめておられるので、これはこれで何か後でもしお気づきの点があったら、言っていただくということでもよろしいでしょうか。

では、資料 5 の急性及び亜急性毒性試験に進みたいと思います。もちろん後で振り返っていただくことは結構ですが、急性/亜急性試験については全部で 16 の試験がございまして、事務局からの説明の後、何か補足がありましたら、御担当の渋谷委員、野原委員から補足をお願いいたします。

では、資料 5 の①の試験からお願いします。

○佐藤係長 資料 5 の 1 ページに 16 行目からです。マウス 13 週間飲水投与試験の毒性所見を表 1 に示しております。

表 1 の雄でございますが、0.70mmol/L 以上で体重低値が見られております。雌につきましては、最高用量の 3.52mmol/L で体重低値等の影響が見られております。

2 ページの渋谷先生、野原先生のコメントでございます。雄の最高用量 70 mg/kg 体重/日投与群における「脳絶対重量減少」については、脳の重量は通常変わらないので、相対重量について記載がなくても毒性所見とするとしております。

2 つ目ですが、有意差検定が不明な場合は Fisher 検定を実施し、有意差のあった所見を評価書に記載する。有意差がなくても、重要と思われるものは本文に記載するとしています。

3 ポツ、3.52mmol/L 投与群における神経症の記載を原著の Table に合わせて、「抹消神経軸索変性、腰髄軸索変性、骨格筋萎縮」と記載しております。また、雄の「骨格筋萎縮」は Fisher 検定では有意でなかったために記載しておりません。

次のポツですが、雌の 83.1 mg/kg 体重/日投与群における「膀胱の拡張」においては、本文と Table で症例数に違いがございまして、Fisher 検定で有意であったため、記載しています。また、雌雄の 1.41mmol/L 投与群以下では検査されておられませんので、その旨を表の脚注に記載しております。

最後のポツですが、雄の 32.8 mg/kg 体重/日投与群における「肝臓の絶対及び相対重量の増加」については、最高用量の 70.0 mg/kg 体重/日では有意ではなく、用量反応性が見出せないため、記載しておりません。

以上のことから 3 行目の本専門調査会としては、本試験の NOAEL を雄の体重低値に基づき、6.9 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

渋谷委員、野原委員、コメントがありましたら、お願いします。

○渋谷専門委員 この試験は次のマウスの試験と一緒にすけれども、この後に続く2年間のがん原性試験の予備的な検討みたいな形で行われておりまして、毒性所見について統計検索を十分に行っていなかったために、病変の発生頻度等についてFischerの直接確率法を追加で行って、有意であった場合に所見として加えたほうが良いと指摘いたしました。

○青木座長 ありがとうございます。  
野原委員のほうからは、何かありますか。

○野原専門委員 特にありません。

○青木座長 ありがとうございます。  
委員の先生方、何かお気づきの点があったら、お願いします。

では、よろしいでしょうか。これはもともと予備試験であったということもあり、2ページの3行目、評価書案でございます。本専門調査会としましては、この試験のNOAELを6.9 mg/kg 体重/日と評価させていただいておりますけれども、よろしいでしょうか。

では、この評価書案は御了承いただいたとしまして、次にまいります。bの試験でございます。表2に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長 済みません。先ほどお伝えすればよかったのですが、亜急性の前に急性の話が1ページにございまして、前回、下線部は記載されていなかったのですが、3行目からのLD<sub>50</sub>が150~203mg/kgとなっていて、その後に200mg/kgを強制経口投与するとなっておりますが、その後、下線部がなくて続いていたのですけれども、そこの記述が不明確だったので、追記しております。生き残ったラットの話が続いておりますので、これについても何かあれば、お願いしたいと思います。

bの試験を説明させていただきます。3ページですが、マウスの13週間混餌投与試験を表2に示しております。

16行目の表2ですが、雌雄の370mg/kgで体重増加抑制及び最終体重低値等が見られております。

先生方のコメントの1つ目でございますが、雄の59.4、32.1 mg/kg 体重/日投与群における死亡発現については、Fisher検定の結果、有意でなかったので記載しておりません。

2つ目は、先ほどの話と同じなので、割愛させていただきます。

4ページの1つ目のポツですが、雌雄の最高用量(59.4 mg/kg 体重/日、64.0 mg/kg 体重/日)投与群における「脳及び肝臓絶対重量減少」については、原著では脳の相対重量の記載はありませんが、絶対重量だけでも毒性所見とするとしております。肝臓の相対重量は有

意ではありませんが、肝重量の低値は絶対値だけでも有意であれば、毒性所見とするとしています。

次のポツですが、370mg/kg 投与群における神経症の記載を原著の Table に合わせております。また、雌雄の「腰髄軸索変性」は、Fisher 検定で有意でなかったため、記載していません。

下から 2 番目のポツですが、雄の 59.4 mg/kg 体重/日投与群における「精巣上体での精子減少」については、Fisher 検定で有意ではありませんでしたが、精巣は標的臓器なので本文に記載しております。これは 3 ページの 13 行目に記載しております。

最後のポツですが、雌の 64.0 mg/kg 体重/日投与群における「膀胱の拡張」については、35.1 mg/kg 体重/日以下では検査されていませんので、その旨、脚注に記載しております。

以上のことから、3 ページの 19 行目にお戻りいただいて、本専門調査会としては、本試験の NOAEL を雄の体重増加抑制、神経毒性等に基づき、32.1 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の先生方、何かございますでしょうか。

○渋谷専門委員 特にございません。

○青木座長 先生方、ございますでしょうか。

特にございませんでしたら、本専門調査会としては、この試験の NOAEL を 32.1 mg/kg 体重/日と判断させていただくという、この評価書案はいかがでございましょうか。特にコメントがなければ、これで御了承いただいたということで、次に進ませていただきます。

c の試験でございます。表 3 に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長 ラットの 14 日間飲水投与試験でございます。表 3 の雄で 10 mg/kg 体重/日以上投与群で黄体形成ホルモンの増加等が見られております。

5 ページ、先生方のコメントです。雄の 50 mg/kg 体重/日投与群における「精巣精上皮細胞の枯渇」等云々の記載ですが、これについては精子遺残以外は有意であったため、毒性所見としております。精子遺残は用量反応性が見られなかったため、記載していません。

以上のことから、4 ページの 9 行目、本専門調査会としては、本試験の NOAEL を雄の血清ホルモンへの影響に基づき、2.5 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の委員の先生、何かございますでしょうか。

○渋谷専門委員 事務局の説明で結構です。

○青木座長 了解しました。先生方、ほかにございませんでしょうか。

血清ホルモンの影響に基づいて評価をしていただいたということでございますけれども、本専門調査会としては、NOAELを2.5 mg/kg 体重/日と判断するという評価書案はいかがでございましょうか。

○今井専門参考人 今、座長が言われたので気づいたのですけれども、これは血清ホルモン値を測定して、その影響を主に示している血清のホルモン値とかがどこかに入ったほうがいいのかなと思いました。

○青木座長 「血清ホルモンへの影響に基づき」と本文に記載をしてあります。

○今井専門参考人 失礼しました。本文を見落としていました。ありがとうございます。

○青木座長 では、そういうことで、特になければ、この評価書案で判断させていただくということで、お願いします。

○前田上席評価調整官 5ページのボックスにございます、精子遺残を記載しないということについてですが、用量反応性が見られなかったということにつきましては、本文中に記載を残したほうがよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

○青木座長 これは御担当の先生、いかがでしょう。

○渋谷専門委員 そのようにしてください。

○青木座長 では、残していただくということで、加筆をお願いいたします。

○山添委員 今、今井先生のおっしゃるとおりで、4ページの10行目のところは、「血清ホルモン」ではなくて、「血清ホルモン値」のほうがいいですね。

○青木座長 失礼しました。「血清ホルモン値」でございますね。加筆をお願いします。

では、幾つか加筆をお願いするとしまして、NOAELは2.5 mg/kg 体重/日ということで了

承をいただきましたということで、次にdにまいります。

5ページの表4でございます。お願いいたします。

○佐藤係長 幼若ラット、4週間飲水投与試験でございます。表4ですが、3週齢につきましては、50ppm以上で精巣毒性が見られております。7週齢につきましては、100ppm以上で歩行異常等が見られております。

先生方のコメントは6ページでございます。1つ目は、雄3週齢、26.37 mg/kg 体重/日投与群については、脳で絶対重量と相対重量に逆の影響が見られておりますが、相対重量の変化は体重減少の結果であるため、絶対重量のみ毒性所見として相対重量を記載しないとしています。

また、雄の3週齢、15.73 mg/kg 体重/日投与群における「脳絶対重量減少」については相対重量の有意差がないが、毒性所見として記載するとしています。

次のポツです。雄の3週齢及び7週齢の最高用量の「精巣及び精巣上体絶対重量減少」、「精巣上体絶対重量減少」については、相対重量は有意差がないが、体重が減少しているため毒性所見として記載しております。また、3週齢、50 ppmの「精巣上体絶対重量減少」は用量反応性がないため、記載しておりません。

表を挟んで、次のポツですが、3週齢100 ppmにおける坐骨神経密度の増加については、用量反応性がないので記載しておりません。表の網掛けの部分です。

一番下のポツ、雄の3週齢200、100及び50ppm投与群ですが、原著のTableでは、「伸長精細胞の欠損または減少、精細管萎縮」が50ppmから有意差がありとありますが、本文には100 ppmで見られたとあって、50 ppmから毒性所見とするとしております。

7週齢の200と100ppmについてですが、「精細管への影響、精上皮細胞剥離」は有意であって、本文には記載がありませんが毒性所見とする。また、3週齢の100 ppmで得られた「精上皮細胞剥離」は用量反応性がないので記載をしません。

以上がコメントです。

5ページの12行目から、本専門調査会としては、本試験のLOAELを3週齢の雄の精巣毒性に基づき、8.27 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の委員の先生方からお願いします。

○渋谷専門委員 脳の重量につきましては、全身毒性影響で体重が例えば低値に陥っても、余り普通は神経毒性がない限りは変動しないのですけれども、今回、絶対重量が下がったということは、かなり毒性影響としては重い変化ですので、影響として取った次第です。

○青木座長 ありがとうございます。

脳の絶対重量の変化を毒性所見として記載したということでございますけれども、野原委員から何かよろしいでしょうか。

そうしましたら、ほかの委員の先生方から何かございますでしょうか。お願いします。

○今井専門参考人 1つ、言葉のことなので教えていただきたいのですが、円形精細胞と伸長精細胞、round spermatids と elongated spermatids は精子細胞ですか。精細胞でよかったでしたか。

○青木座長 誰か御専門の先生、いかがですか。

○渋谷専門委員 精子細胞です。

○青木座長 では、そこは加えていただくということで、事務局は大丈夫ですか。そこを加えるということをお願いいたします。

ほかに何かございますでしょうか。お願いします。

○前田上席評価調整官 先ほど、6ページの50 ppmの精巣上体の絶対重量の減少と、その下の坐骨神経密度の100 ppmにつきましても、コメントをいただいておりますので、本文に記載するということがよろしいでしょうか。

○青木座長 御担当の先生、よろしいでしょうか。では、記載するということがお願いいたします。

確認でございます。5ページの12行目からでございます。本専門調査会としては、この試験のLOAELを8.27 mg/kg 体重/日とさせていただくと評価書案に出ておりますが、よろしいでしょうか。

では、特にないようですので、これで了承とさせていただきます。

では、次に7ページ、eでございます。表5に従って説明をお願いいたします。

○佐藤係長 7ページの2行目からです。幼若ラットの飲水投与試験ですが、母動物に3週間投与しまして、児動物については9週間飲水投与試験を行って、児動物への影響を観察した試験でございます。

表5ですが、雄につきましても、40ppmで精巣精上皮の変性及び壊死等が見られております。雌につきましても、20ppm以下で心臓絶対重量の減少が見られております。

先生方のコメントは8ページのボックスでございます。雌の40 ppmの「脳絶対重量減少」、20ppm以上の「心臓絶対重量減少」については、相対重量では有意差がないが、毒性所見

としております。

雌の 40 ppm における「甲状腺及び脾臓相対重量の増加」については、絶対重量は有意差がないが、毒性所見としております。

雌の 20 ppm における「体重増加抑制」については一過性であり、毒性所見とはしておりません。

雌の 10 ppm における「甲状腺絶対及び相対重量減少」については、用量反応性がないので、記載をしておりません。

9 ページのコメントです。雌の 10 ppm における「腎尿細管での石灰化減少」については、用量反応性がないので記載しておりません。

以上のことから、8 ページの 4 行目、本専門調査会としては、本試験の NOAEL を雌の心臓絶対重量減少に基づき、1.2 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の委員の先生方からございますでしょうか。野原委員、お願いします。

○野原専門委員 これにつきましては、個人によって考えが変わるかと思えます。幼若動物の実験なので非常に重要だと思うのですが、私は 3 点のコメントがあります。

1 つは、心臓絶対重量減少ですけれども、これはアクリルアミドの標的臓器ではないので、これの絶対重量減少を毒性とみなすかどうかということが問題かと考えました。

あとは著者らの論文のアブストラクトでも、toxicologically に significant な organ change はないということを述べています。その論文のタイトル自体も幼若動物で特にアクリルアミドに関して感受性が高いということにはなかったという論文になっています。

3 点目は、母動物を各群 3 匹使っているということで、若干動物数としては少なめではないかという感じも持っておりますので、この点は御議論をいただいたほうがいいのではないかと考えました。

○青木座長 ありがとうございます。

ただいまの御指摘で、先生方の御意見がありましたら。心臓の絶対重量に基づいてということは重要であろうという御指摘があった点ですね。

○野原専門委員 心臓は標的臓器ではないので、それを毒性影響とみなしていいのかどうかということが気になるということです。

○青木座長 失礼しました。これを影響と見ていいかどうかということですね。お願いします。

○渋谷専門委員 心臓も脳と一緒に、重量で見たときに全身毒性影響を受けにくいです。絶対重量が変動した場合、これは40も下がっているので、絶対重量が低値を示したということは、やはり毒性学的に意義がある変化だと私は考えます。

○青木座長 野原委員、そここのところはいかがですか。

○野原専門委員 これはやはり委員会として、こういう基準でということがない限り、個人によって、研究者によって考え方が異なるというのもあり得ることだと思います。ですから、私はどちらかというところ、心臓の臓器重量低下は、その他の毒性が見られない場合に、それ単一で毒性影響と言うには不十分ではないかと実は思っておりまして、このような発言をさせていただきました。

○青木座長 ただ、ここはこの場で一応御議論をいただいて、ほかの先生方から何か、今のことについて御意見がありましたら、お願いしたいです。

○前田上席評価調整官 事務局からよろしいでしょうか。実際の数値につきましては、8ページの下の方のTable 2のところでありまして、上の絶対重量の5段目くらいに心臓の重量が、対照群が0.56、10 ppmが0.54、20ppmが0.53、40ppmが0.53となっているところでございます。

○青木座長 お願いします。

○今井専門参考人 この試験自体、幼若ラットを使ってはいますけれども、用量自体はアクリルアミドの最低毒性用量を決めるような用量ではなく、比較的高いところでやっているということと、確かに野原先生が御指摘のように母動物は3匹というところですが、先ほど御説明がありましたTable 2のところでも示されていますように、子供の動物に関しては、群によって少しばらつきがありますけれども、11~17匹程度の動物を使っているというので、記載としては残してもよいのではないかと思います。

それに加えて、渋谷先生がおっしゃいましたように、採用する、採用しないの判断基準もある程度、統一しておいたほうがよいように思いますので、体重の影響を受けづらいので絶対重量だけで取るという判断でいくのであれば、それで統一したほうが説明が付きやすいようにも思います。

○青木座長 そこは統一的な判断ということとさせていただきますでしょうか。ある意味、決めた世界でございますので、統一的な判断基準とさせていただくということとよろしいで

すか。

○野原専門委員 承知しました。

○青木座長 では、御確認でございます。8ページの本試験のNOAELは、原案のとおりでございますが、心臓絶対重量減少の1.2 mg/kg 体重/日を判断したということで、評価書案はよろしいでしょうか。

では、御了承いただいたということで、次にfの試験にまいります。

9ページでございます。表6に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長 ラットの13週間飲水投与試験でございます。10ページの表6ですが、雄につきましては、0.70mmol/L以上で精巣精上皮変性が見られております。雌につきましては、1.41mmol/L以上で体重増加抑制及び最終体重低値等が見られております。

先生方のコメントは11ページでございます。雄の22.3 mg/kg 体重/日投与群における脳絶対重量減少については、相対重量の記載がないが毒性所見とする。

雄の22.3 mg/kg 体重/日投与群の肝臓絶対重量減少、肝臓相対重量増加については逆の影響が見られていますが、そのまま記載をします。

3つ目のポツは、雌26.3 mg/kg 体重/日投与群の「脳絶対重量減少」については、相対重量の記載はないが毒性所見とします。

雌の22.3 mg/kg 体重/日投与群の「肝臓相対重量増加」については、絶対重量は有意ではないが、毒性所見とするとしています。

最後のポツですが、雄の22.3 mg/kg 体重/日、雌の26.3 mg/kg 体重/日投与群における「摂餌量減少及び飲水量減少」については、本文のみ有意とされており、Tableには有意差の記載はありませんが、毒性所見とするとしております。

そのTableが12ページにあります。飲水量がTable5でございます。Table7は摂餌量となっております。Weekの最後の13のところの0 mMと最高用量の3.52mMを比較すると減っているということでございます。

12ページの最後のコメントでございますが、雌雄の3.52 mg/kg 体重/日投与群における「後肢麻痺」については、本文のみの記載で、Tableには記載がありませんが、毒性所見とします。雌の1.41mmol/Lの「後肢麻痺」については、Fisher検定で有意だったので毒性所見とします。

13ページですが、雌雄の3.52 mmol/L投与群の「膀胱拡張」については1.41mmol/L以下では検査されていないので、その旨を脚注で記載しております。

雌雄3.52mmol/L投与群における神経症の記載は、原著のTableに合わせて記載しました。

雄の0.7mmol/L投与群ですが、「精巣上体での剥離変性細胞出現」については、Fisher

検定の結果は有意ではなかったもので、記載しておりません。

以上のことから、10 ページの 7 行目、本専門調査会としては、本試験の NOAEL を雄の精巢精上皮変性にに基づき、2.1 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

御担当の委員の先生からコメントはございますでしょうか。

○渋谷専門委員 この試験も後に続く、がん原性試験の予備的な試験でありまして、毒性所見について統計処理が十分でなかったために Fisher の直接確率法を追加して、事務局にお願いした次第です。

○青木座長 ありがとうございます。予備試験であったということをお指摘いただいたところですが、先生方から何かございますでしょうか。

では、まとめでございます。10 ページの 7 行目、本専門調査会としては、この試験の NOAEL を 2.1 mg/kg 体重/日とさせていただくという判断で評価書案をまとめておりますが、よろしいでしょうか。

また何かありましたら後から言っていただくということも含めて、では、次に進ませていただきます。

次は、14 ページの g でございます。表 7 に従って御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 ラットの 13 週間混餌投与試験でございます。表 7 ですが、雄は 37mg/kg 以上で精巢精上皮変性が見られております。雌は 185mg/kg、最高用量で体重増加抑制及び最終体重低値等が見られております。

コメントの 2 つは先ほどと一緒に飛ばしまして、3 つ目のポツです。雌雄 3.52mmol/L 投与群の「摂餌量減少、飲水量減少」については、本文のみ有意と記載されていて、Table には有意差の記載はありませんが、Table が下にありますけれども、毒性所見といたします。

16 ページの最初の Table も同じでございます。

16 ページの 1 つ目のポツですが、雌雄 185mg/kg 投与群における「後肢麻痺」については、本文のみの記載であり、Table には記載がありませんが、毒性所見としました。

次の雌雄 185mg/kg 投与群の「膀胱拡張」については、Fisher 検定の結果、185 mg/kg 投与群では有意でなかったもので記載しませんでした。なお、74mg/kg では検査されていませんでした。

最後のポツです。雌雄 185mg/kg 投与群における神経症の記載を Table に合わせて記載しております。17 ページの最初の行ですが、雌の 74mg/kg 投与群で見られた「末梢神経軸索

変性、シュワン細胞変性」、185mg/kg 投与群で見られた腰髄軸索変性は Fisher 検定では有意ではなかったため、記載していません。

雄の 185mg/kg 投与群の「脾臓での色素沈着」については、Fisher 検定では有意でなかったため、記載していません。

雄の「精巣精上皮変性」については、Fisher 検定の結果から、37mg/kg 投与群については毒性所見としております。

次のポツ、雄 37 と 7.4mg/kg 投与群における「精巣上体の剥離変性生殖細胞の出現」については、Fisher 検定では有意でなかったため、記載していません。

最後のポツですが、雄の 185mg/kg 投与群の「精子減少」については、Fisher 検定では有意だったので、記載してあります。

14 ページの 22 行目、本専門調査会としては、NOAEL を雄の精巣精上皮変性にに基づき、1.4 mg/kg 体重/日と判断してあります。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

Fisher 検定も改めてやっていただいたということですが、御担当の委員の先生からコメントをお願いします。

○渋谷専門委員 特に追加はございません。

○青木座長 よろしいでしょうか。そうしましたら、先生方から何か追加のコメント、あるいはこうすべきではないかという点がございませうでしょうか。

では、まとめでございませう。14 ページ、本専門調査会としては、この試験の NOAEL を 1.4 mg/kg 体重/日と判断するというところで評価書案をまとめてありますが、いかがでしょうか。

特に御異議がございませうでしたら、これで了承とさせていただきます。

次に、h にまいります。90 日間亜急性毒性試験でございませう。17 ページの表 8 に従って御説明をお願いします。

○佐藤係長 ラットの 90 日間飲水投与試験です。これは試験の後、144 日間の回復期での観察を継続して実施してあります。

表 8 でございませう。雄につきましては、1 mg/kg 体重/日以上で坐骨神経軸索膜の陥入（電子顕微鏡検査）が見られてあります。雌につきましては、5 mg/kg 体重/日以上で赤血球等の減少が見られてあります。

先生方のコメントは 18 ページでございませう。雌の 20 mg/kg 体重/日投与群におけるコリンエステラーゼ活性の低下については、本文には有意かどうかは記載されてありますが、有意と判断し、毒性所見としてあります。

電顕検査の所見は有意差検定は不明ですが、毒性所見として記載しております。

以上のことから、5行目、本専門調査会としては、NOAELを雄で実施した電子顕微鏡検査の結果、見出された坐骨神経の軸索膜陥入に基づき、0.2 mg/kg 体重/日と判断しております。

以上です。

○青木座長 ありがとうございます。

電顕所見を毒性所見としておられるわけですが、御担当の委員の先生からコメントをお願いします。

○渋谷専門委員 電子顕微鏡検査ですが、これはたしか各群3匹しか行っていなかったのですが、電子顕微鏡検査はそんなに匹数をいっぱいできる検査ではございませんので、ここで見られた変化、視野数は1匹につきまして、300とか400で見えておりますので、そこに表れた変化は重要な変化ととらえたほうがよいと思ひまして、有意な変化として、所見として、とらえた次第です。

○青木座長 ありがとうございます。

野原委員、お願いします。

○野原専門委員 それについては、個人的には違う意見を持っております。私自身そこがわからないところですが、今回の場合には非投与群でも所見が見られている。坐骨神経軸索膜の陥入が見られていて、例えば、450視野を見たうちの32視野を0群で見られていると。それが1 mg/kg 体重/日では78に2倍くらいに上がっている。ところが有意差は不明である。こういう場合に影響があると言えるのかということころは、その考え方を決める必要があるのかと思います。先ほど渋谷先生が言われたように、動物数は3匹であると。多くはないですね。

2番目の点としましては、渋谷先生が言われましたように、今回、Fisher検定を事務局の方にしていただいたデータもありますが、今回のこのデータにつきましては、3匹の動物から合計450フィールドを取ったということですが、1匹当たりどういうふうにとっているかがわかりませんので、統計の検定を追加することができません。そういう問題があります。

3点目は、アブストラクトでauthorらはvery slightな影響が1 mg/kg 体重/日で見えた。その上のドーズではsignificantな影響が見えたけれども、電子顕微鏡検査でのみ見えるようなvery slightな影響が見えた。それはその後、回復していて一過性であったということのアブストラクトで強調しております。

電顕像に関しても弱い影響であったということを行っていると思ひましたので、これを

採用していいものかどうかは一度御議論をいただいてから、決めていただけたらと私は思いました。

○青木座長　そういう御意見ですが、先生方、いかがでしょうか。

○前田上席評価調整官　こちらにつきましては、非常に低い用量のデータでございますので、原本でいきますと文献集④というファイルがございます。先ほど 450 視野当たり幾つかというデータにつきましては、この④の 185 ページに 90 日間を投与したときに 453 視野分の 78 とか、そういったデータが出てございます。

○青木座長　ほかの委員の先生方、これは重要な点だと思いますので、御意見をいただきたいと思います。

○圓藤専門委員　これは 5 mg/kg 体重/日以上で光学顕微鏡検査でも変性が見られていますので、もう一つ、神経内膜の線維化が電顕で見られているということなので、slightly とおっしゃっていましたが、つながる変化と考えるとよろしいのでしょうか。

○野原専門委員　筆者らも 1 mg/kg 体重/日では、電子顕微鏡のみで見える所見しか見られなかったということを言っております。5 mg/kg 体重/日は significant な影響があると言っております。

○圓藤専門委員　ですから、これは期間が 90 日と短いですね。だから、slightly な変化であって、このまま投与が続いていたら、いわゆるもうちょっと光学顕微鏡でも出るような変化になるということでしょうか。

○野原専門委員　データがないので、そこはちょっとわかりません。

○青木座長　今の圓藤先生の御意見については、一連の反応があって、関連した高用量からの反応があって、そのときに一番低い用量を電顕で見ているけれども、それをどう考えるかという御指摘だったと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井専門参考人　アクリルアミドの末梢神経の病理組織学的な変化を見てみますと、光学顕微鏡では軸索等とシュワンと両方に変化が出てきていて、どちらが先かはなかなか判断が難しいという印象を持っております。

ただ、そこに来て、この 185 ページの Table を見ますと、もちろん 5 mg/kg 体重/日、20 mg/kg 体重/日ではシュワン細胞の変化が電顕的にも見られているところですが、その

上にあります軸索の所見に関しての発生頻度を見ますと、やはり著者が言っているように、1 mg/kg 体重/日のところでベースが 10 ないし、高くても 30 くらいのところにあるのが 80 近くまで上がっているということを見ますと、個人的な見解も入るかもしれないですが、軸索が先というストーリーが成り立つのかなということに関しては、アクリルアミドの神経毒性のメカニズムとして言われています軸索流の障害ということも考え合わせるとリーズナブルな結果なのかなという印象を私は持っております。

○青木座長 お願いします。

○圓藤専門委員 もう一つ、これより低い濃度では、やはり上がっていないので、ここから上がり出したと考えていいのではないかと思います。

○青木座長 ここというのは、1 mg/kg 体重/日から上がり始めたということですね。一連の関連した反応で、しかも軸索がいわゆるプライマリーなターゲットになっているという証拠ではないかという御指摘だったと思いますが、ヒトのほうで結構、神経毒性というのが知られている現象であると私は理解をしているのですが、それでよろしいですね。

そういうことも考えますと、先生方、ほかに御意見がありましたら。ヒトのほうも神経毒性は重要な所見になっていますね。そういうことも含めると、どうなのでしょう。

○佐藤委員 1つ質問させていただいていいですか。今井先生に伺うのがいいのかもしれないですけども、単なる invagination と、invagination の中に何か debris があるというのは、全然違う所見なのですか。

○今井専門参考人 実は私自身もアクリルアミドの神経毒性を電顕で見たことがなくて、この文献にしても 1980 年の報告があるのに、その後、追試験もなされていないところが微妙なのですが、私が言えることではなくて、この Table の御説明だけになって申しわけないのですが、この発生頻度から見ますと、invagination だけの所見に関しては、Control level と全然変わらなくて、dense body を伴うものに関してはふえているので、恐らくですけども、アクリルアミドの影響がここにも出てきているのかなと判断せざるを得ないというのが正直なところですよ。申しわけありません。

○青木座長 アクリルアミドの影響が見えているのではないかという御判断をいただいているところですが、これは非常に重要な点だと思うので、議論を出し尽くしていただいたほうがいいと思うので、ほかに何か、お願いします。

○浅見専門委員 1 mg/kg 体重/日に関しては、私は判断できないのですが、その下

の 0.2 mg/kg 体重/日が今回 NOAEL という数字になってしまうようですが、その間の段階が 5 倍もあって、かつ、これがもし NOAEL だとすると、ほかの毒性よりもこれが一番厳しい値になってしまうので、本当にそれを NOAEL として取るものなのかなというのを伺いたいと思います。

もう一つは、群の有意差検定ができないものが、ほかのものよりもすごく厳しい値を取られているということなので、そういう点でも不安があるようなところでございます。

○青木座長 これはしばしば用量差は、NOAEL 設定のときに常に議論になるところだと思います。ただ、それこそどう考えるかの世界ですので、こことしては 0.2 mg/kg 体重/日を採用するという考え方で事務局としてはまとめていただいている。つまり一番低い影響が出た用量の 1 つ下を NOAEL と取るということが 1 つのルールでございしますが、その考え方のもとでやっただいただいているのではないかと思います。

○浅見専門委員 そうしますと、10 倍でも同じことが起こるということですか。

○青木座長 一般論としては、そのとおりだと思います。

○浅見専門委員 しかも LOAEL のほうがまだ御議論があるようなところだと思うので、ほかの全体から見て慢性毒性よりもさらに低い毒性をこれで示したというか、評価値的には一番厳しくなってしまうのに矛盾があるのではないかと思います。

○青木座長 そうですね。それはいろいろと御議論があるかと思いますが。ただ、JECFA はこれを採用しているようではございます。採用しているからと言って、この場で採用するかしないかの判断はもちろんあります。

○今井専門参考人 今、御指摘の点に関しては、私個人としては比較的クリアな答えを持っているのですが、座長からも御指摘があったように、慢性毒性試験で 0.5 や 1 mg/kg 体重/日という用量での評価がされていて、もちろん評価指標としては一般症状、神経毒性が出る、出ないというところも含まれるわけですが、そこで出ていない用量が求められているので、この電頭を指標にした 90 日間の試験についても、1 mg/kg 体重/日ではあるが 0.2 mg/kg 体重/日ではなかったという、それでよろしいのではないかと私は思っています。つまり、5 倍公比が設定されているのだけれども、0.2 mg/kg 体重/日はなかったということでもよろしいのではないかと考えています。

○青木座長 よろしいでしょうか。

○浅見専門委員 事実として、それは事実ですけれども、その値が NOAEL という形で、次の議論のときにずっと引きずられていくことになると思うので、LOAEL は間違いのないと思いますが、これが一番厳しい判断のもとになるというのも踏まえて、そういうことでいいでしょうか。

○青木座長 それは次の議論にしようと思ったのですが、1 mg/kg 体重/日を最低の影響量としてとらえるかどうかということの議論もあったと思います。これもいろいろ議論があったところではありますが、よろしくをお願いします。

○山添委員 先生方の御意見はもっともだと思うのですが、今の議論でも電頭のところでは 1 mg/kg 体重/日だけれども、0.2 mg/kg 体重/日との間にどうも NOAEL のラインがありそうだという先生方の感触ではないかと思います。慢性毒性のときに例えば、0.33 mg/kg 体重/日とか、その辺のものが出てくると思うので、それとの全体のバランスで、総合的に最終的な結論を判断していただくのも 1 つの方法かと思います。その辺のことも考えて御判断をいただければと思います。

○青木座長 わかりました。ほかにございますでしょうか。確かに一連の反応は、NOAEL を見たときに、ここら辺が値になるというのは確かなことをございます。時間も過ぎていますが、重要な御議論ですので、ここで止めるというよりも、議論だけはしてしまいたいと思います。

○広瀬専門参考人 NOAEL をここでするのではなくて、今、今井参考人が言われたように、LOAEL が 1 mg/kg 体重/日であるというところで止めておくということでもいいのではないですか。

○青木座長 では、LOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると止めておくということによろしいでしょうか。

○広瀬専門参考人 済みません、この試験の NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日です。それを確定するかどうかは今の議論であって、0.2 mg/kg 体重/日を point of departure にするかは、あとは UF をどうするかという次の話です。

○青木座長 つまり、NOAEL の値として 0.2 mg/kg 体重/日というのは、あくまでも試験の値から持ってくる値ですので、0.2 mg/kg 体重/日であるということは、まずよろしゅうございませうか。今、広瀬委員からの御発言があったところですが、それを point of departure にするかに関しては、また次の議論になるかと思っておりますので、そういう整理で

よろしゅうございましょうか。事務局、よろしいですか。

試験から導出される NOAEL はこの値でございます。ただ、それは評価の中にどう使っていくかということは次の議論でございます。一応整理させていただきます。

○磯部評価第一課長 まさしくおっしゃるとおりで、最終的に遺伝毒性の議論もあるので、そういうところを全部並べてみて、健康影響評価として、どういう設定が一番かということをごきちん議論できる場はつくりたいと思いますので、そんな形の中で議論を進めていただければと思います。

○青木座長 ありがとうございます。

○佐藤委員 確認させていただきたいのですけれども、1 mg/kg 体重/日を LOAEL にするんですね。さっき統計的な検定ができなかったということで、バックグラウンドの2倍程度ではあるわけで、それでも一応 LOAEL とするという御判断をいただいたという理解でいいですか。

○青木座長 私はそういう判断でよろしいかと思って議論をまとめさせていただいたのですけれども、よろしいでしょうか。

○佐藤委員 よろしければ、それでいいのですけれども、そうしたら表2は単に invagination と、陥入だけではなくて、ちゃんと debris があつたり、dense body があつたということを入りいただいたほうがいいと思います。

○青木座長 ありがとうございます、事務局のほうで追加をお願いします。

予定の時間を実は6分過ぎてしまっているのですが、ほかに残っているのがハムスターの毒性試験とグリシドアミドですが、要点をかいつまんで説明していただければと思います。

○佐藤係長 ハムスターの13週間飲水投与試験を表9に示しております。雄雌の20 mg/kg 体重/日以上で坐骨神経の軸索/ミエリンの変性、 $\gamma$ -GTP の増加が見られております。

先生方のコメントにつきましては、雌雄の50 mg/kg 体重/日投与群における「血液生化学検査」については検査が行われていないので、その旨を脚注しております。

もう一つは、雄の30 mg/kg 体重/日投与群における「胸腺、肺及び腎臓相対重量増加」については、原著に病理学的変化はないと記載されていますので、記載しておりません。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

この点は御説明のとおりで、特に何か御質問がなければ、以上で各毒性試験の NOAEL あるいは LOAEL について御了承されました。試験としては、先ほどの神経毒性で NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日とさせていただいて、資料 6 に基づいて、NOAEL あるいは LOAEL の一覧をまとめていただいて、それぞれの毒性試験において一番低い値がどれになっているかということに関して、御説明をいただきたいと思います。

○前田上席評価調整官 19 ページの②のグリシドアミドのところはいかがいたしましょうか。

○青木座長 飛ばしてしまいました。申しわけございません。

では、グリシドアミドのところをお願いします。

○佐藤係長 グリンドアミドについてです。a のマウスの 13 週間飲水投与試験でございます。JECFA についての先生方からのコメントは、雄 3.52mmol/L 投与群の「後肢麻痺」、「脊髄変性」、「膀胱拡張」については Fisher 検定で有意ではなかったもので、記載しておりません。

その下の NTP の記載でございますが、雄は 3.52mmol/L で体重増加抑制等が見られておりました、雌では見られておりません。

続いて、b はラットの飲水投与試験でございます。表 11 は JECFA からの引用です。先生方からのコメントは、雄で 3.52mmol/L 投与群の「脊髄変性」、「膀胱拡張」について Fisher 検定で有意でなかったもので、記載しておりません。

最後の NTP の試験ですが、雄は 0.70mmol/L 以上で精巣精上皮細胞の脱落等が見られております。雌につきましては、0.14mmol/L 以上で肝臓絶対重量の減少が見られております。

先生方からのコメントは 3 点あります。雌雄 3.52mmol/L 投与群の「摂餌量減少」については、本文では有意と記載されており、Table には有意差検定がないが、毒性所見とします。

雌の 3.52mmol/L 投与群の「末梢神経軸索変性及びシュワン細胞変性」と「腰髄軸索変性」については、Fisher 検定では有意でなかったもので、記載しておりません。

雄 0.35 及び 0.14mmol/L 投与群、「精巣の精上皮細胞の脱落」、「精巣上体の精上皮細胞剥離」については、Fisher 検定では有意でなかったもので、記載しておりません。

以上でございます。

○青木座長 ありがとうございます。

特に先生方からコメントはございますでしょうか。これは毒性上、非常に重要な知見でございますので、これでまとめさせていただきまして、順番を逆にしまい、失礼しま

した。

11分過ぎてございますが、きょうは資料6の説明のところで止めていただいたので、よろしいでしょうか。本当はそこで議論を少ししていただくというスケジュールになっていたと思うのですが、いかがでございましょうか。

○磯部評価第一課長 きょうは毒性のほうを大分見ていただきましたし、朝9時からのお話でもありましたし、全体をどう見るかは、またきちんと議論をしなければいけない部分だと思いますので、事務局的には次回でも致し方ないのではないかと考えてございます。申しわけございません。

○青木座長 ほっといたしました。

では、資料6は非常に重要なまとめでございますので、いろいろと御議論はあると思いますが、それぞれの毒性試験において、どの値が一番低いかということの御指摘も含めて、資料6は次回見ていただくということといたします。

資料6の議論を次からにさせていただくといたしまして、次回に毒性試験の資料6に当たる部分の御議論と、遺伝毒性、ヒトの影響への審議に入ることになると伺っているのですが、それでよろしいでしょうか。特に発がん性の評価については、遺伝毒性の有無で評価の仕方が変わってくることになると思いますので、その点について御議論もいただきたいと思います。

「その他」の事項を事務局からお願いします。

○今井課長補佐 次回は日程調整させていただいた上で、御連絡させていただきます。

○青木座長 そうでしたら、日程調整のほうをよろしく願いいたします。

きょうは時間を14分過ぎてしまいました。座長の不手際もありまして、時間が延びてしまったことをおわび申し上げます。

では、以上で第4回の「化学物質部会」を閉会いたします。

本日はどうもありがとうございました。