

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第 35 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 2 日（月） 14:00～17:25

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

- (1) 農薬（フルアジホップ、キンクロラック）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）

西川座長、長野副座長、井上専門委員、加藤専門委員、佐々木専門委員、
中塚専門委員、本多専門委員、森田専門委員、山手専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員

（事務局）

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、丸野専門官、
磯技術参与、進藤技術参与、木村専門職、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職

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 フルアジホップ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 キンクロラック農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 1 確認事項への回答（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、ただいまから第 35 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

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

本日は、評価第四部会の専門委員の先生、10名に御出席いただいております。

なお、今回は改選後、初めての部会ということで、加藤先生と本多先生に新任の先生としてお加わりいただきました。

また、佐々木先生は第三部会から第四部会にいらしていただきました。よろしくお願いいたします。

食品安全委員会からは2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○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。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「フルアジホップ農薬評価書（案）」。

資料3「キンクロラック農薬評価書（案）」。

資料4「論点整理ペーパー」。

また、本日は机上配布資料として、3点御用意しております。

机上配布資料1ですが、フルアジホップにつきまして、確認事項への回答等を入れてございます。後ほど御説明させていただきます。

机上配布資料2が、キンクロラックにつきまして、代田先生からのコメント。

机上配布資料3が、佐々木先生からのコメントとなっております。本日の資料を作成する段階でまだいただいていたものが、資料中に入れることができず、申しわけございませんでした。

資料につきましては以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○西川座長

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」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行ってください。

○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。

○西川座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

相違ないと判断いたします。

それでは、農薬フルアジホップの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料 2 に基づき説明させていただきます。

まず、経緯ですが、資料 2 の評価書（案）の 6 ページを御覧いただければと思います。今回 3 回目の審議となります。前回の 3 月 20 日の部会では、慢性毒性試験及び発がん性試験まで御議論をいただきました。遺伝毒性試験についても御審議いただいております。今回、未審議の部分に加えまして、急性参照用量についても御審議いただければと考えております。

そうしましたら、早速ですが、説明させていただきます。

要約につきましては、御意見などをいただいているところでございますが、全体を御覧いただいて、食品健康影響評価を御議論いただく際にあわせて御確認いただきたいと思っております。

12 ページ、久しぶりですので、このものの構造などについて、少し御説明いたします。

本剤は 6. 構造式に示すようなものでして、フルアジホップブチルというものと、フルアジホップ P ブチルというものが農薬として使用されております。フルアジホップブチルはラセミ体で、*R* 体と *S* 体が 1 対 1 の割合で混合しているものでございます。フルアジホップ P ブチルは *R* 体を主に有効成分として、*R* 体をリッチにした形で製剤化して、農薬として使用されているものでございます。これから御説明させていただきます毒性試験など、フルアジホップブチルとフルアジホップ P ブチル、どちらも使って試験が実施されているところでございます。

先ほど、今回は未審議の部分を御審議いただきたいと説明したのですが、前回までのところで今回御確認をいただきたい点が少しございますので、評価書の順に御説明させていただきます。

14 ページ、ラットを用いたフルアジホップブチルの試験で、動物体内運命試験です。

23 行目からの吸収率について、評価書（案）を修正させていただきました。

26 行目の「少なくとも 44.0%と考えられた」を「44.0~100%と考えられた」と修正させていただきます。

具体的には 15 ページをお願いできればと思います。吸収率につきまして、前回御審議いただいた後に山添先生から、ラセミ体を投与した場合でも、血中ではほとんどが *R* 体として認められていることについて、吸収率は約 44%という数字だけを評価書に記載しますと、*S* 体が全く吸収されないと考えられる可能性もある。一方、実際には本剤の場合は尿中にほぼ 100%排泄されているという試験結果もあるので、記載を再検討してはどうかという意見をいただいたものです。

具体的には、評価書（案）の 21 ページを御覧いただければと思います。一番上の表、タイトルが見切れているのですが、血液中の代謝物 **D** の濃度と、その代謝物 **D** の *R* 体と *S* 体の異性体比を示したものでございます。これはフルアジホップブチルとフルアジホップ **P** ブチルと標識体をそれぞれ投与した場合に、代謝物 **D** というのはブチルの部分が切れた酸の形をしているものになるのですが、こちらがどの程度の濃度で残っているかということと、代謝物 **D** の *R* 体と *S* 体の比を示したデータでございます。これによりますと、フルアジホップブチルを投与した場合でも **P** ブチルを投与した場合でも、主に血中には *R* 体として存在するというデータが出てございます。

この場合、もしかしたら *S* 体は全く吸収されていないのではないかという疑問が生じる可能性があるのですが、評価書（案）の 18 ページを御覧いただければと思います。この試験はフルアジホップブチルを投与した試験でございますが、18 ページの表 5 を御覧いただきますと、例えば、単回投与試験の 1,000 mg/kg 体重の雌の尿中の排泄率が 7 日目で 102%に達しているというようなデータが出ておまして、そうしますと投与された放射能のほぼ全てが吸収されるというデータも得られているという情報が、この表 5 からわかるかと思えます。これらの情報を踏まえて、山添先生の御指摘で、吸収率を 44%~約 100%と書いておいてはどうかという御意見をいただいたところです。

これに対しまして、15 ページ、根本先生からコメントをいただいております。【根本専門委員より】の下のほうになりますが、さらに、以下のコメントを御紹介いたします。光学異性体に関するデータは代謝物 **D** のもので、血中では圧倒的に *R* 体が観察されています。*R* 体と *S* 体との相互変化については土壤中で起こるようですが、動物体内で起こるものかについては抄録に記述がありません。

ただ、表 11 にありますが、代謝物 **D** については、フルアジホップ **P** ブチル投与後に、分中の光学異性体分析ではラセミ体投与後と同様な *R*:*S* 比が認められ、*R* 体から *S* 体への変換が観察されています。しかし、親化合物の段階での変換か、**D** に加水分解される過程での変換かについては、抄録からは判断できませんというような御指摘をいただいております。

また、玉井先生からは、吸収率の記載に関してはコメントをいただいておりますが、尿中排泄が 102%という値もあるので、実際には吸収率はかなり高いことが想定されるとい

うことで、評価書の記載につきましては、44%～約 100%と記載してよろしいというコメントをいただいているところがございます。これらのコメントを踏まえまして、評価書の14ページの記載としましては、44.0～約 100%と記載させていただければと考えておりますが、御確認いただければと思います。

まず、この点の御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

○西川座長

14ページの26行目の記載を一部修正するという事です。この修正については、玉井先生から同意するというコメントが出ております。根本先生については御判断をお願いしますということです。この点について御意見をお願いしたいのですが、山添先生、補足をお願いできますか。

○山添委員

先生方から御意見をいただいたとおり、44～100の間と書いておけば、片一方が吸収されないということはないと思いますので、この表記でいかかでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。よろしいでしょうか。

では、この修正案で御了解いただいたものと判断いたします。ありがとうございます。

続けて、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

植物代謝と環境中の運命、残留につきましては、前回までに御審議いただいております。特に今回新たにいただいたコメント等はございませんので、一般毒性まで飛んでいたきまして、66ページをお願いいたします。

8行目、井上先生からコメントをいただきまして、65ページの16行目を御覧いただければと思いますけれども、感染症が認められた試験ですが、前回までの御審議で評価に用いてもいいという御判断をいただいたものでございます。

この試験に関しましては16～18行目に記載させていただいておりますとおり、前回の御審議で、少数の動物に感染症によるものと考えられる死亡または切迫と殺が認められたが、評価可能と判断したと記載するように御指示をいただきまして、この試験について記載させていただいたのですけれども、ほかにも2試験、感染症などが認められている試験がございまして、それらについても同様に評価に用いてもよいと判断したことを示す文章を追記してはどうですかと井上先生から御指摘いただいております。

事務局のほうで修正案を記載させていただいております、63ページの試験では、12～16行目にお示しさせていただいております。感染性呼吸器疾患が発生しているのですが、本試験は評価可能と判断いただいたものでございます。

具体的には、64ページの表66-1を御覧いただければと思います。雌の最高用量と雄の80 ppmで死亡率の増加が認められておまして、肺線維素性化膿性気管支炎とかが出ておまして、こちらは脚注で慢性腎症の増悪による感染性呼吸疾患の増加が考えられたと

説明させていただいているのですが、さらに 63 ページの 12～13 行目のとおり、追記を今回させていただきます。

これに対して、長野先生から、もう少し使用可能と判断した理由を書いたほうがいいのではないかという御意見をいただいているところでございますが、ここらへんはどのように記載したらよろしいか、御意見をいただければと思います。

もう一つの試験が 69 ページになります。こちらは 69 ページの 20 行目から追記してございますが、ティザー病によるものと考えられる死亡が認められておりまして、これに関して評価可能と判断したという旨を追記しております。

24 行目、長野先生から、もう少し理由を詳しくということで、「感染の発生時期が試験の後期であることから」と明記したほうがよろしいという御意見をいただいております。こちらの書きぶりについてもどのように記載したらよろしいか、御意見をいただければと思います。

長期の試験はもう一点ございます。66 ページの 18 行目から始まるハムスターの発がん性試験です。こちらは認められた所見が表 70 にございます。雄の 200 ppm 以上で認められた慢性腎症、精細管変性、胆石。雌では胆石が 3,000 ppm、慢性腎症は 200 ppm と前回までの審議で御判断いただいているのですが、これにつきまして、この試験では対照群が 1 群と 2 群ということで 2 個設定されておりまして、これらの合計に対してのみ統計検定が実施されておりましたので、それぞれの対照群に対して統計検定をやり直すようにという御意見をいただいていたところでございます。

これに対しまして、本日の机上配布資料 1 を御覧いただければと思います。33 ページの左側が修正前、前回まで御覧いただいていた抄録の情報で、対照群の 1 群と 2 群を合計したのに対して統計検定が実施されておりましたが、今回向かって右側、黄色いマーカーがかけてある情報ですが、今回新たに対照群 1、対照群 2、それと合計、それぞれに対して統計がやり直されました。背景データに対するものも実施されております。

それぞれ Fisher と Mann-Whitney で実施されておりまして、33 ページですが、慢性腎症は雄ではいずれの対照群に対しても 200 ppm から有意差がついております。雌につきましては、33 ページの下の方の表になりますが、ちょっと字が小さいのですけれども、Fisher ですと最高用量の対照の第 2 群と合計に対して有意差がございまして、Mann-Whitney ですと一番下の 200 から有意差がつくという状況になっております。

34 ページ、こちらは精巣の精細管変性の統計検定の結果で、上から片側の比較、下半分が両側についての比較、35 ページが合計の比較となっております。

34 ページの片側の情報から御覧いただきます。Fisher、Mann-Whitney とともに第 2 群と合計に対して 200 ppm 投与群から有意差がつかしまして、両側ですと 3,000 ppm、最高用量でのみ有意差がつかます。

35 ページ、片側と両側の合計になりますと、一番下の用量から有意差が認められてございます。

36 ページ、胆嚢、胆石についてですが、36 ページのデータで上半分が雄です。今回は Fisher で検定がされておりまして、200 以上で有意差がございます。雌ですと第 2 群に対しては 200 から有意差がございますが、750 ppm、中用量では有意差がなく、3,000 で全て有意差がつくという結果になってございます。

前回までの御判断ですと、今回御覧いただいた統計検定の結果と比べますと、雄の精細管変性ですね、こちらが片側または合計ですと一番下から有意差がつくような結果が出ておりますが、両側ですと一番上の用量でつくということで、こちらはどこを影響としたらよろしいか御確認をお願いできればと思います。

一般毒性につきましては、以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

最初が 63 ページの 12～16 行目にかけて。この試験は感染症が発生したのですが、この試験を評価可能と判断したという記載をすることについて、2 案があります。1 つ目の案が井上専門委員の 12～13 行目の文言です。14～16 行目が長野専門委員の修正案です。

長野先生、まず補足をお願いいたします。

○長野専門委員

感染症が原因で死亡していますが、評価できるという判断をしたわけですが、14～16 行目は、良い理由が見つからなかったもので、苦し紛れの文章をつくったのですが、今こうして見てみますと、今の事務局案くらいのほうが後々はいいのではないかと思います。そういう意味で、私の意見は撤回いたします。

○西川座長

そうしますと、井上先生の案でよいということですが、何かこれは評価可能と判断した理由は書けないですか。井上先生、いかがですか。つまり、先ほどの説明にありましたように、65 ページの試験では、少数の動物に感染症による死亡があったからという記載があるのですが、これに準じた形で何か理由は書けませんか。

○井上専門委員

たしか先日の議論でも、ほかにラットを用いた長期の試験がないからというような議論になったと思いますので、先ほど長野先生がコメントされたばかりですが、個人的には長野先生のおっしゃったとおり、何か理由をつけたほうが議論した結果がより表れていいのかなと思いました。

○西川座長

死亡数は少数でしたか。

○横山課長補佐

具体的には、死亡個体数は抄録の 280 ページからございまして、死亡率が 282 ページにございます。280 ページからの情報ですと、投与 30 週目くらいから死亡が出てございます。結果的に死亡率は最大でも 76%とございまして、一般的にガイドラインに示されてお

ります、終了時 25%の生存率を切ってはいけないというものをぎりぎり何とか、そのラインに行っているというような結果でございます。

○西川座長

少数とは言えないけれども、何とかぎりぎりガイドラインに記載された中に収まるという数ようです。感染の発生時期が後期であるとまでも言えないし、これはたしか被験物質を投与した毒性所見がある程度評価できるので、ということではなかったでしたか。

○横山課長補佐

前回の御議論で、感染症によるものが呼吸器やこういったものに限定されているので、ほかの所見は評価可能ではないかという御議論はいただいております。

○西川座長

山手先生、何かございますか。

○山手専門委員

今、お二方の御意見が出ていますけれども、理由として細かく長野先生が書かれたような慢性毒性試験/発がん性試験がないことからというのは、議事録で議論したということ踏まえておけばいいかと思えます。そういう意味では、12～13行での記載のようにシンプルに、感染症以外の臓器での評価ができたということの意味合いも含めて、評価可能と判断したということではないかと思えます。

○西川座長

それでは、12～13行目の井上案を採用したいと思います。ありがとうございました。

あと、事務局から説明がなかったのですが、64～65ページの表に山手先生からの修正案がありまして、そのとおりに修正されていると思えますが、山手先生、何か補足はありましたら。

○山手専門委員

骨線維性骨異栄養症の「骨」を1つ取ったほうがいいというだけのコメントです。

○西川座長

これは問題ないと思えますので、そのようにしたいと思います。

次が67ページのハムスターの試験で、先ほど机上配布資料に基づいて説明していた点であります。表70における雄の精細管変性をこのままとするか、あるいは3,000 ppmのほうに移すかという説明があったのですが、それについて御意見をお願いしたいと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

机上配布資料の34～35ページの部分です。34ページのほうでは、精細管変性の片側だけの場合には一番下の群まで有意差が出ている。ただし、1群と2群を分けた結果が今回出ておりまして、その1群だけですと750 ppm以上、第2群あるいは両方の合計の場合には一番下の200 ppmまで出ているという結果であります。

両側だけで検定した場合には、最高用量の 3,000 ppm だけ。ところが 35 ページの両方をあわせた場合ですと、その 1 群と 2 群を分けた場合でも一番下の 200 ppm まで有意差が出ているという所見なのですが、今回この精巢の障害の機序がよくわからないということがありまして、全身症状から来たホルモン等でしたら両側の変化が出てくるでしょうし、何かその他の器質的な要因を含めた変化でしたら、両側になっても片側になってもいいし、ということだと思えます。

これはそのメカニズムがわからない状態で、なかなか判断するのは難しいと私は思うのですけれども、今回の場合、そのわからないという状態ですと、変化を最もとらえているという合計での変化ですね、つまり 35 ページの変化を採用して、一番下の用量まで出ているという判断をするほうがいいのではないかと私は思います。

○西川座長

そうしますと、68 ページの上段にある、当初の案でよいということですね。

○長野専門委員

そうです。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

私も同じ意見で、やはり発生機序がわからないということと、片側、両側を変えることによって、どれだけ生物学的な毒性学的な意義があるのかというのははっきり言えませんし、また 1 群、2 群の対照群、その違いによっても、ちょっとした有意差の変化があることを考えれば、少し安全サイドに立って 200 ppm の精細管変性は取っておくほうがいいかと思えます。

○西川座長

ありがとうございました。ほかはよろしいですか。

では、表については修正しないということにします。

69 ページに代謝物 D のマウスの試験がありますが、これについても死亡例が出ているということで、20～25 行目に井上先生と長野先生の修正案が出ております。この違いは長野先生の文章の中に、感染の発生時期や試験の後期であることからという理由が書かれているので、このケースは長野先生の文章がよいのではないかと思います、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

採用できる大きな理由は、間違いなく感染が後期であったということで判断していますので、これは確かに 23～25 行目の長野先生の御意見でいいかと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

井上先生もいいですか。

○井上専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に、生殖発生毒性試験について、説明をお願いします。

○横山課長補佐

70 ページをお願いいたします。

得られた所見につきましては、71 ページの表 76 のとおりとなっております。

71 ページの下のほうにございますが、事務局からあらかじめ何点か御意見を伺っております。

①としまして、雄動物の精巣上体重量につきまして、10 ppm を影響としなかったということに関して、中塚先生も代田先生もそれで結構ですという御意見をいただいております。

②、精巣絶対及び比重量減少につきまして、80 ppm から病理とか、そういったものは認められていないのですが、絶対重量、比重量がともに減少をしているので影響としましたということで御確認をお願いしたところ、代田先生からは了解で、中塚先生から了解だけでも、念のため P 世代での重量減少については一般毒性試験との整合性について確認してくださいとございます。

一般毒性ですけれども、前回までに評価いただいております、評価書の 55～56 ページにフルアジホップブチル、2 世代繁殖試験と同じブチルの結果です。この一般毒性のほうでは、精巣の重量は影響とはとらないという御判断をいただいております。

亜急性神経毒性が 57 ページに記載がございまして、これもブチルの試験ですけれども、これは精巣重量を取ってございません。

フルアジホップ P ブチルの結果が 59 ページにございます。こちらの試験でも精巣重量は影響とは御判断をいただいております。

一方、長期の試験ですが、64 ページにブチルの結果がございまして、64～65 ページに結果がございます。65 ページを御覧いただいたほうがいいかもしれません。1 年の結果で表 66-2 になりますが、精巣絶対及び比重量減少が 250 ppm、用量にしますと 11.1 mg/kg で影響と取るというような御判断をいただいているところです。今回は 2 世代繁殖の 80 ppm ですと 5.79 や 6.56 というような数字になってございまして、念のために一般毒性の状況を御紹介させていただきました。

【事務局より】の③に戻らせていただきます。児動物の影響で 80 ppm 以上で認められました生存率低下と平均同腹胎児数低下につきまして、たたき台では有意差のある 250 ppm 投与群について影響としましたが、大丈夫でしょうかという御確認をさせていただきました。

中塚先生から、72 ページの上のほうになりますが、③生存出産率減少に関しては了解、

平均同腹児数の減少に関しては用量相関性があるようなので、有意差の有無のみを根拠に判断するのは難しいということで、農薬抄録や海外評価書での NOAEL、これは 80 を影響とするという御意見かと思いますが、いただいております。

代田先生からは、逆に抄録では 80 ppm を影響としているのですが、無毒性量を 10 とした理由がよくわかりませんという御意見をいただいております。さらに、産児数が減少しているので、平均同腹児数減少は生存率とあわせて判断するとよいという御意見をいただいております。

用語の使い方で平均同腹児数についてですけれども、一旦平均生児数にお直しいただいて、評価書でも以前、平均生児数にお直しいただいた例もあるのですが、今回は平均同腹児数のままでもよろしいというような御意見を中塚先生からいただいているところでございます。児動物の影響を何 ppm から取るかという点について、御意見をいただければと思います。

続きまして、3 世代繁殖試験です。73 ページの表 78 に所見をまとめさせていただいております。中塚先生から御意見をいただいております。本文中の母動物に影響が認められる用量でということでも水尿管を例に出しているのですが、より低い用量で、80 ppm で児動物に浮腫が観察されているので、そちらを書く必要があるのではないかとということ、児動物の 80 ppm に水腎を追記いただいております。より遅い時期まで観察された影響として、水腎を記載すべきですと御指摘いただいております。

73 ページの 8~9 行目、この網かけの部分は 5 行目からの文章で、繁殖試験ですけれども、この試験では胎児の影響も見ておりましたので、「胎児では」として文章をまとめておりました。催奇形性については、催奇形性があったかどうか。あったと判断された場合には、その所見を書くというルールに沿って書かせていただいたのですけれども、浮腫というものをどう判断したらよろしいかという点。児動物の水腎を、児動物で認められたものだけでも、奇形として考えられたのかというふうに判断できるものかどうかという点ですね。すみませんが、御解説をいただければと思います。

続きまして、74 ページの中塚先生からのコメントに戻ります。ボックスの下のほうです。大泉門開大について、今回、胎児の 80 ppm 以上に記載をしていたものですが、骨化遅延に含められるのではないかと御意見をいただいております。

一方、代田先生からは、74 ページの表 78 の下のほうになりますが、「胎児骨化遅延及び大泉門開大」と修正いただいております。こちらは骨化遅延の中にまとめてよろしいものかどうか御意見をいただければと思います。今回、ほかの評価書でもこのように記載させていただいておりますので、骨化遅延として、頭蓋骨や認められた部位を括弧の中に記載させていただいたのですが、中塚先生からはまとめて骨化遅延でいいのではないかと御意見をいただいております。こちらはいつもどおり記載させていただいてよろしいのか、やはり今後も含めて、まとめたらいいのか。この剤だけは、というものなのか、すみませんが御教示いただければと思います。よろしく願いいたします。

74 ページの一番下、250 ppm 投与群の胎児 (F_{2b})、真ん中の列になると思いますが、体壁・臓器間に間隙、浮腫とまとめてということで、今、皮下浮腫と記載しているものの皮下を削除して、浮腫に統一したほうが良いという御指摘いただいております。

75 ページ、今度は胎児 (F_{2b}) で 80 ppm 投与群に浮腫を入れていないのですが、浮腫が増えているようですという御意見なので、御確認をいただければと思います。

代田先生からは、F_{3b} の皮下浮腫については、250 ppm 群に有意差がないということで御指摘をいただいているところでございます。特定の腹に集中して認められたためではないでしょうかということですが、今の抄録の情報では、腹当たりの整理などがされてございませんので、こちらを今の情報で御判断いただけるものなのか、新たに何らかの整理が必要なかもあわせて御指示をいただければと思います。

75 ページ、【事務局より】で最初に伺わせていただいております。臓器重量で精囊、精巢、精巢上体の重量減少の変化について、御意見を伺ってございます。精巢につきまして、10 ppm につきましては影響としましませんでしたとして御意見を頂戴したところ、中塚先生は 10 ppm は影響としないでよいという御意見ですが、代田先生から 10 ppm については用量に相関した減少であることと、2 世代の繁殖試験でも影響と考えるべきで、10 ppm 群での精巢重量低下が問題となる影響かどうかは食品健康影響評価で総合的に考察をしております。

【事務局より】の②ですけれども、雌の親動物の体重増加抑制、脾臓、下垂体の重量変化につきましては、たたき台では影響としたということについて、中塚先生、代田先生から、オーケーをいただいております。

③の卵巣重量の有意な増加については影響としなかったということですが、こちらも影響としないので問題ないということですが、代田先生からは「対照群の卵巣重量に世代間で変動はありませんでしたか？」ということですが、これも抄録では情報が得られていないところでございます。

④につきまして、妊娠期間の延長について、こちらは影響としております。中塚先生、代田先生から、影響としたということでオーケーといただいております。

この試験についていただいている御意見は以上です。

一旦、繁殖で切りますか。それとも全部行きましょうか。

○西川座長

余り長いと前のほうを忘れてしまいますので、切った方がいいですね。

それでは、70 ページから行きます。

71 ページに表 76 があって、幾つかコメントが出ております。8 行目からの【事務局より】の③、生存率低下等が認められた用量をどこにしたらよいかということについて、中塚先生からコメントが出ております。中塚先生、補足説明をお願いいたします。

○中塚専門委員

これについては、代田先生も私も同じ意見ではないですか。抄録あるいは海外の評価機

関の無毒性量にすべきということで、要するに 80 ですか。

○西川座長

中塚先生は 80 ですね。代田先生の文章の理解が難しいのですが。

○中塚専門委員

代田先生は、何で 10 にしているのかがわからないということは、80 ということではないですか。

○横山課長補佐

80 を影響とした理由がわからないと読めると思います。

○堀部課長補佐

抄録どおりだとすると、中塚先生は 80 は影響ではないということですか。

○中塚専門委員

80 を影響とするということです。

○西川座長

事務局案とは違うということですね。一方、代田先生は 80 ではなくて、250 と言っているんですね。

○堀部課長補佐

データは 355 ページを御確認いただければと思います。355 ページの真ん中に兎動物の平均同腹児数があって、有意差がついているのは最高用量の 250 ppm だけです。80 ppm のところは確かに若干の数字の減少は認められる。F₁、F₂ともに若干ずつ減っていて、農薬抄録ではこれは有意差はないけれども、同じような傾向があったということになっているのですが、その無毒性量の判断に関してはほかの所見があるので、この所見を影響と取って無毒性量 10 にしているのか、あるいはこの所見を影響と取ったのかは、352 ページのステートメントでははっきりとは言い切ってはいません。

恐らく代田先生は、80 ppm では減少が大したことないので、何で 10 ppm まで無毒性量を下げなければいけないのかがわからないとおっしゃっていて、あとは先生の御判断次第ということになったのだと思います。

○中塚専門委員

80 は影響ではないです。

○西川座長

ありがとうございます。そうしますと、事務局案で良いということですね。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

次の 72 ページの 3 世代繁殖試験について、これもいろいろコメントが出ていまして、1 つは 74 ページの 11 行目から、中塚先生のコメントが出ております。皮下浮腫を浮腫だ

けに修正してはどうかということですが、中塚先生、補足をお願いいたします。

○中塚専門委員

皮下浮腫を浮腫にしろということではなくて、「体壁・臓器間に間隙」の意味がわからなくて、これも浮腫ではないかということと、浮腫はどちらでもいいのですけれども。

○西川座長

74 ページの表の 80 ppm 以上の一番右のカラムで、皮下浮腫の「皮下」は削除されていますが、これは先生の修正案ではないですか。

○堀部課長補佐

これは「皮下」を削除するんですね、というのが西川先生の御確認です。

○中塚専門委員

真ん中の欄の上のほうに「体壁・臓器間の間隙」とあります。それも浮腫にして、皮下だけ残すというのはよくないので、こちらの皮下を取って、上のほうも浮腫にしたらいいではないかと。

○西川座長

私は違うような印象を受けるのですが、病理学的に間隙がなぜ浮腫と同じなのか。

○中塚専門委員

胎児観察とかをしていますと、浮腫が確かに起こり得るのですが、その浮腫がいろいろなところに起こるんです。皮下にも起こりますし、体壁の臓器の間にも起こり得ると思うので、体壁・臓器間の間隙は、要するに間隙が広がっていることだと思いますが、それは浮腫ではないかと。同じような所見ではないかということで、まとめたらどうかということです。

○西川座長

そうとは限らないような気がしますけれども、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

表 78 の続きの 74 ページの上のところですね。真ん中の「体壁・臓器間に間隙浮腫」と右側の 80 ppm の「皮下浮腫」は、同等の変化だということで、頭のところを取ったらどうでしょうかという御意見ですね。取ってもいいような気がします。

○西川座長

単に浮腫、ですか。

○山手専門委員

個体全体に浮腫があったのかなという印象を受けていますが、それが特に皮下で目立った、あるいは臓器間で目立ったというところの類かなと理解しました。

○西川座長

場所は特定しなくて大丈夫ですか。全身浮腫。

○山手専門委員

全身浮腫まではいかないと思いますけれども。

○西川座長

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

自分自身で胎児の検査をしたことがないのでわからないのですが、この言葉だけで想像すると、例えば、胸腔内臓器が普通よりも小さくなっていたために胸壁と胸腔内臓器の間に腔がいつもより広く見えるか、腹腔でも同じ。そういうことが想像できたので、それが浮腫によるというのは、私自身は想像できませんでした。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

これは報告書か何かに、このへんの文章は書いてあるのでしょうか。私は見つからないのですが、抄録とかには。

○中塚専門委員

これは浮腫とは書いていないです。間隙だけです。そんなにこだわりませんので、そのまま残しておいて結構です。

○西川座長

できれば、もとの記載でお願いしたいと思います。

もう一つが、児動物の 80 ppm 以上の群で認められた水腎を追記してほしいということですが、中塚先生、説明をお願いいたします。

○中塚専門委員

事務局から、水尿管は奇形なので書いたと。浮腫は変異なので外したと。水尿管はある程度出てくるのですが、水腎だともっと頻度が低くて、こちらのほうこそ奇形です。ですから、水尿管だけを取り立てて書くのは反対です。それよりも水腎を書くべきだと思います。

○西川座長

わかりました。今日は代田先生はお休みですので、これについては代田先生の御意見は聞いていないですね。ですから、代田先生の御意見を聞いて、最終的に決めたいと思います。よろしいですか。

次が、大泉門開大を骨化遅延に含めてよいかどうかということですが、長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

どういうものか見当がつかなくて。どういう像なのでしょう。

○中塚専門委員

ヒトの胎児も一緒ですけれども、大泉門は産まれても開いていますよね。赤ちゃんをお風呂に入ると、ぼこぼこ出す、そこが大泉門です。ですから、開大というのは開いているというよりも、骨化されていないことです。

今、見直したところ、この申請書にも大泉門開大の上に、骨化の範疇で入れていますね。ですから、骨格の変異とか奇形とかではなくて、骨化の指標で取っているのは代田先生もアグリーされると思います。

○長野専門委員

370 ページですね。

○中塚専門委員

大泉門のサイズとあります。大きいこと。ただ、その上に骨化と書いています。要するに、以下のものは骨化の指標として取っているパラメータですよということです。骨化遅延、括弧何々の上に大泉門開大と書くのは間違いです。

○長野専門委員

わかりました。確かに 370 ページに骨化があって、その中に大泉門のサイズ、あるいは頭蓋骨の不完全骨化等がありますから、全部をまとめて骨化遅延であるということですね。私は賛成しました。

○西川座長

ヒトの場合は、大泉門開存という言葉を使うのですが、開大でいいですか。それと、この取り扱いですけれども、これまで事務局では大泉門の開大を骨化遅延に含めていたかどうかについて確認いただけますか。

これも代田先生の御意見を伺いつつ、少し時間をかけて確認したいと思います。よろしいですか。

○横山課長補佐

すみません、代田先生からは骨化遅延と並列的に表の中の一番右の一番下ですけれども、骨化遅延として、括弧の中に骨化遅延の認められた部位を書いていって、最後に及び大泉門開存と並列的に記載していただいているように思います。

○西川座長

骨化遅延には含めないけれども、並列的に並べるということですね。

○堀部課長補佐

同じようなものとして取り扱っていただいているのですが、骨化遅延という中には部位として書くのはどうかという御意見だと思います。

○西川座長

この骨化遅延の括弧の中に頭蓋骨があるのですが、これは大泉門開大とは違うんですね。

○横山課長補佐

抄録によりますと、大泉門のサイズとは違う行に、不完全骨化として記載がございます。

○西川座長

別物ですね。あとは中塚先生に、この記載でどうかということで御意見をいただきたいと思います。

○中塚専門委員

括弧でみんなくくってしまう。

○西川座長

ということは、代田先生と御意見が分かれたということですので、代田先生の御意見を伺いつつということにしたいと思います。ありがとうございました。

あとは 75 ページの精嚢、精巢及び精巢上体の重量減少の 10 ppm 群について毒性としなかったという事務局からの質問に対して、これは中塚先生は全て了解ですということ、代田先生もほとんど了解ですが、①については総合的に考察してはどうですかということですね。

中塚先生、この点については特によろしいですね。

○横山課長補佐

精巢重量ですけれども、代田先生は親動物で 10 ppm から影響と御判断いただいています、それについては、中塚先生はもともとの事務局案でオーケーをいただいていたのですが、代田先生のものでよろしいですかという座長のお問いかけだと思います。ちなみにデータは抄録の 366 ページにあります。

○中塚専門委員

精巢重量は皆さんの意見に従いますので、結構です。

○西川座長

代田先生の御提案のとおり、10 ppm から影響と判断してよいということになりますか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

では、それによって何か変わってきますか。10 ppm は一番低い用量ですね。無毒性量が変わりますか。

○中塚専門委員

無毒性量がなくなるということでしょう。

○横山課長補佐

この試験についてはなくなります。ただ、ラットの 1 年間の試験で、より低い用量まで試験が実施されておりまして、その用量では出ていませんので、そこらへんを総合的にという代田先生の御指示かなと事務局は理解しました。

○西川座長

では、大勢には影響がないということですので、専門家お二人の御意見が一致していますので、そのようにしたいと思います。

続きまして、次の発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

76 ページをお願いいたします。こちらにつきまして、所見は表 79 のとおりですが、中

塚先生から御意見をいただいています。

まず、本文の記載についてです。7行目、体重増加抑制等が認められたと母動物の毒性の所見の説明として記載しているのですが、この記載が適切でないという御意見で、76ページの下のほうの中塚先生の御意見を御紹介いたしますと、母動物の体重増加抑制と妊娠子宮重量減少は母動物毒性とは思いませんということで、母動物毒性として挙げるとすれば、肝重量増加のほうがよいと思いますという御意見です。

肝重量の増加に関しましては、対補正体重比という情報だけ出ていまして、絶対重量の有意差があるというような情報が抄録になかったので、事務局ではピックアップをしなかったものですが、抄録では373ページに情報があります。対補正体重比としましては、最高用量で有意差がついてございます。

代田先生から、この母動物の体重増加抑制と妊娠子宮重量の減少については御意見をいただいておりますので、こちらはどのように判断したらよろしいか、御意見をいただければと思います。

76ページの本文の10行目、やはり「母動物に影響が認められる用量で」というところですが、横隔膜ヘルニアが200 mg/kg 投与群の胎児で出ておりますので、こちらを記載したほうがよいという御意見をいただいております。

表の記載の仕方ですが、76ページ一番下の中塚先生の御意見です。観察順、重篤度の順に記載するとしたら、骨化遅延は最後ですということです。確認して修正するようにいたします。

77ページに【事務局より】で御説明させていただいておりますが、抄録の記載を見ますと、交尾確認日を妊娠1日として全体的に妊娠何日というまとめになっておりましたので、いつも交尾確認日を0日として評価書に記載しておりますので、交尾確認日を0日として、事務局のほうでもう一度計算し直して妊娠何日というふうに書き直しをさせていただいております。

その点について、【事務局より】で補足させていただいているのですが、中塚先生、代田先生とも、評価は可能というコメントをいただいております。中塚先生から、そのことを脚注にといただいたので、「交尾確認日を妊娠0日として起算した」と今の案で記載しているのですが、この記載でよろしいか御確認をお願いできればと思います。結果的には、いつもと同じように交尾確認日を0日としているので、改めて脚注に書く必要があるかどうかを御確認いただければと思います。

中塚先生から、骨化遅延の具体的な部位については、削除いただいております。

やはり大泉門開大ですね。これは先ほどと同じかと思いますが、骨化遅延に入れるということで削除いただいておりますが、整理の仕方については代田先生にも御確認をいただくということにさせていただければと思います。

77ページ、発生毒性試験の2本目の試験です。こちらの試験はさきの試験で横隔膜ヘルニアが認められましたので、追加試験として非常に多数の雌、159～160匹の妊娠ラット

を使って試験が実施されたものでございます。

この試験の扱いにつきまして、中塚先生から 77 ページの 19 行目からコメントをいただいております。多数のラットを用いて横隔膜ヘルニアの再現性を確認することと、より精密に胎児に対する NOAEL を求めることを目的として実施された試験なので、検体投与に関連しない変化や母動物毒性についての記載は不要ですという御意見です。母動物毒性については高用量でも見られていませんということで、削除いただいております。まず、母動物毒性の扱い、影響とすべきでないという御意見と、本文中の記載について御修正をいただいております。

代田先生からは、77 ページの 16 行目にもありますとおり、5 mg/kg 体重以上投与群で水尿管が認められたと御修正いただいておりますので、この修正案からしますと代田先生は水尿管は 5 mg/kg から影響と取られていると思われまふ。こちらはどのように判断をしたらよろしいか、御意見をいただければと思ひます。

ラットは以上になりますが、ウサギも続けてもよろしいですか。切りますか。

○西川座長

切らないと、わけがわからなくなります。

76 ページのラットの発生毒性試験について、中塚先生からは母動物における体重増加抑制と妊娠子宮重量の減少は毒性としないほうがよいという御意見ですけれども、中塚先生、補足をお願いいたします。

○中塚専門委員

この試験と後の試験も全てそうですが、要するに母動物の体重が落ちているのは、妊娠子宮重量が落ちているからだという論旨で農薬抄録に書いてあって、この体重増加抑制を母動物毒性とは取っていないんです。それは私も絶対にそう思ひます。

この試験よりも後の試験のほうがクリアですが、要するに妊娠子宮重量というのは子宮の重量ではなくて、胎児丸ごとの重量です。それを引いてしまうと母親の体重は対照群と投与群で全然変わりませんよということを言っているので、体重増加抑制というのはこの試験を含めて一切見られていないというのが私の意見です。

○西川座長

このへんについては代田先生からのコメントはないですね。したがって、これも代田先生の御意見を聞きつつ、総合的に判断したいと思ひます。何かほかかに御意見はございますか。

では、そのようにしたいと思ひます。

骨化遅延に絡むところで、大泉門開大を含めるかどうかについては、先ほどと同じでするので、代田先生とすり合わせをして決めていきたいと思ひます。

発生毒性試験の交尾確認日を妊娠 1 日として起算されている部分について、評価書では交尾確認日は 0 日としている。中塚先生からは、了解であるが、その旨を脚注に記載しておいたほうがよいと。事務局の説明では、これは既に同じような取り扱いをこれまでも

やってくるということですが、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

親切かなと思っただけで、別にこれがなくても評価は全然は変わりませんので、外してもらっても結構です。

○西川座長

ありがとうございます。では、これまでどおり、改めて脚注には記載しないということにします。

次の②の試験もほとんど同じような指摘ですので、特に議論は必要ないかと思いましたが、1つ、77ページの13～17行目に代田先生の修正案が出ておまして、水尿管が5 mg/kg 体重/日以上で認められたという記載に修正したいということですが、この点については中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

試験目的を考えていただければと思います。これは横隔膜ヘルニアの再現性を見た実験ですね。ですから、それに関係のない変化は書く必要はないと私は思っています。ただ、その試験で見られた変化については書くという方針であれば、水尿管についても書いていただいて結構ですが、そのときに5か10かというのはデータをもう一度再確認する必要がありますね。

○堀部課長補佐

抄録の378のaです。5は片側性では有意差がつかないのですが、両側性で有意差がついているので、5を毒性量とする。ですから、無毒性量は1だと代田先生はおっしゃっています。

○中塚専門委員

両側性でも出ているということですね。

○堀部課長補佐

両側性では出ている。

○中塚専門委員

どちらでも結構です。無毒性量は1。

○西川座長

では、代田先生の御提案を採用するということにしたいと思います。ありがとうございました。

○中塚専門委員

ただ、全体の書き方は代田先生と検討されるということですね。

○西川座長

代田先生の御提案になった修正案ですので、特にさらに追加の修正がなければ、このような記載にしたいと思います。

○中塚専門委員

無毒性量については水尿管をこの用量を取っても、要するに横隔膜ヘルニアが 10 mg でも出ているので。無毒性量が 1 というのはいいのですが、全体の書き方として投与に影響しない変化を書くのはどうなのでしょう。

○堀部課長補佐

そこは評価書の作成の方針として、この試験で見られた所見については基本的に評価書にまとめるということをやっていますので、今の書き方はそれに従ったものです。ただ、先生のおっしゃるとおり、この試験の目的として大きいのが横隔膜ヘルニアの再現性を確認することだということであれば、250 mg のところで横隔膜ヘルニアの再現性が取れていますよということをごくかき一文足せばいいのかなと。先生方の御議論と従前の評価書のつくり方を考えながら、そんなことを思っておりましたが、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

特に 10～12 行目の検体投与の影響でない変化についても書くということですか。

○堀部課長補佐

所見としては、着床数の減少が出ているのですが、有意差を持っているけれども、それを削除しているの、あえて書きました。

○西川座長

こういう記載は一般毒性でも同じようなことですので、それに準じているということです。

○中塚専門委員

普通の発生毒性試験なら、それも仕方がないと思うのですが、これは追加実験です。普通の書き方よりも、やはり試験の目的に合わせた書き方をすべきではないかと思います。

○堀部課長補佐

そうすると、逆に事務局としてお尋ねをしたいのですけれども、この試験で横隔膜ヘルニア以外のことに関しては判断できないということでしょうか。

○中塚専門委員

書いても結構です。ただ、横隔膜ヘルニア以外のほうが記載が多いので。

○堀部課長補佐

なので、先ほど横隔膜ヘルニアについて、今は書いていないけれども、このどこかに追記をさせていただいたらいかがでしょうかという御提案をしました。

○中塚専門委員

そうしたら、それで。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、次に行きたいと思います。ウサギの試験からですね。説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、78 ページの 4 行目からの試験になります。この試験では最高用量 90 で実施されておりまして、90 では母動物の毒性が認められておりません。78 ページの 9 行目からですが、胎児では 90 mg/kg で、眼の混濁や骨化遅延が認められておりまして、コメントは 79 ページになります。

中塚先生から、母動物毒性が認められていないので、催奇形性について十分に評価したとは考えられないという御意見です。予備試験で 200 mg/kg 投与群で母動物毒性が見られなかったとあるので、どうして 90 を最高用量としたのかがわからないという御意見です。

眼の混濁が出ていますので、これと検体投与との関係についても申請者に確認いたしました。中塚先生の御意見としましては、母動物毒性が認められない用量で検討されているので、催奇形性が認められなかったという結論には至らないのではないかと御意見をいただいているところでございます。

申請者に確認した内容は、用量設定については机上配布資料 1 の 13～14 ページになります。もともと抄録に記載があったのですが、14 ページのとおり、少し詳しい記載をしてきております。予備試験 1 と予備試験 2 をやっております、確かに予備試験 1 で 200 まで影響がなかったと。

予備試験 2 を実施して、もう少し上の用量までやりましたというもので、25 mg にすると 4 例中 3 例が状態悪化のため、死亡または切迫と殺されてしまったということ。予備試験 1 の最高用量の 200 で、切迫殺例で腸管障害が観察されたということも踏まえて、この試験では 90 を最高にしたということです。

また、眼の混濁につきましても、机上配布資料 1 の 15 ページに非常にあっさりとした説明ですが、眼の混濁については検体投与との関連が示唆されるという説明だけされてございます。

中塚先生から、79 ページの中ほどに回答を受けて、さらにコメントをいただいております。これ以上、用量設定根拠を求めても仕方がないというようなことですが、回答自体には納得できないという御意見です。母動物毒性が認められない用量の試験なので、評価書（案）の催奇形性は認められなかったという結論には根拠がないという御意見。眼の混濁に関しましては、検体投与との関連があると考えべき異常と判断したのではないかと御意見です。眼の混濁があるので、催奇形性は認められなかったという結論は不適切。そういった所見から見ても不適切と御意見をいただいているものかと思っております。

この試験については、以上になります。催奇形性は認められなかったという結論の扱いについて、御意見をいただければと思っております。

○西川座長

この試験については用量設定に問題があったのではないかと御意見の中塚先生の指摘があります。そうしますと、先ほどのラットの試験でも母動物体重と妊娠子宮重量を毒性としなければ、用量設定に問題があったかもしれないということになりますか。

○中塚専門委員

ウサギは妊娠子宮重量は関係なく検体投与の影響は体重にも出なかったということですね。

○西川座長

その点が違うということですね。

○中塚専門委員

ただ、用量設定も試験が終わって、本実験も終わっていますので、もうこれ以上の議論は不要です。催奇形性がなかったという結論に意見を言っているだけで、この実験系自体は評価されていると思います。もちろん用量を上げれば、もっとクリアな変化が出てくるとは思いますけれども、それなりに胎児毒性は評価されているので、試験系そのものは認めます。

○西川座長

催奇形性が認められなかったということについて疑義があるということで、その理由の1つが設定用量であり、もう1つが眼の混濁があるので、眼の混濁は奇形ですか。

○中塚専門委員

眼の混濁は、普通は見ないということはないですが、本来は生後発達させて一般毒性でやる眼科学的検査で、要するに白内障ですね。それが胎生期でも見られたというので、その発生学から言うと、これはやはり奇形に取るべき所見ですので、催奇形性はありとすべきです。

まして母動物毒性がないところでの催奇形性ありですから、催奇形性が認められなかったと記載するのは適切ではないと思います。

○西川座長

わかりました。眼の混濁については奇形であると明言されましたので、これも代田先生とすり合わせる必要があると思いますので、御連絡いただいた上で、また決めたいと思います。

○堀部課長補佐

さっきの横隔膜ヘルニアも、ラットで母動物毒性が出ない用量で、と中塚先生から御意見をいただいているので、多分この剤に関してはプロファイルとして、ラットもウサギも母動物に何も影響が出ていなくても、何らかの変化をもたらしているのだということが中塚先生の御見解だと思います。

両方ともで出ているということだと思いますので、催奇形性が認められないという結論は適切ではないということは、今この議論で確認されたものだと思います。

○西川座長

その横隔膜ヘルニアですけれども、病理で剖検をしていると結構頻繁に見つかります。それを奇形と言っていいかどうかは、私は専門家ではないからわかりませんが、そのあたりについて、長野先生はいかがですか。

○長野専門委員

横隔膜ヘルニアが奇形だと強くおっしゃられているので、病理の人間が見ている横隔膜ヘルニアと、胎児の検査で見られる横隔膜ヘルニアは違うような気がしています。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

この横隔膜ヘルニアですけれども、内臓が胸腔に脱出するような場合のヘルニアかどうかということと、もう一つは、例えば、肝臓に過剰分葉ができて、そこで横隔膜を突出して、出ていくというような所見も結構あります。どちらを表現しているのかはつかみ切れませんが、もし肝臓の過剰分葉で横隔膜を突出するとしたら、4~5%くらいは自然発生でもありますが、これはある意味ではクリティカルな問題になると思います。白内障に関して、確かに奇形は奇形かもしれませんが、代謝的な異常も含めて考えないといけないとは思いますが。

○西川座長

ありがとうございます。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

先ほど先生方もおっしゃったとおり、横隔膜ヘルニアは普段の解剖で見る所見なのですが、それが奇形だという認識は個人的にはなかったもので、正直わからないというのがお答えです。山手先生がおっしゃったように、成熟動物で見られる横隔膜ヘルニアとは違う種類のものということであれば、奇形と考えるのかなと、催奇形性のことはよく知らないのですが、そう思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

三森先生、いかがですか。

○三森委員

中塚先生にお伺いします。この横隔膜ヘルニアは、見られている変化はどのような変化なのでしょう。

○中塚専門委員

胎児観察をすると、横隔膜に認められる一番有名な奇形は横隔膜ヘルニアです。この構造式とよく似ている Nitrofen というのは、単回投与でも横隔膜ヘルニアをラットに高頻度で発生させます。どういうものかということ、横隔膜に本当に穴が開いているんです。ですから、肝臓が胸腔内に入ってしまった。

それは奇形でもありますし、例えば、それを産ませますと中隔欠損ではないですが、子供も死んでしまうんです。ですから、過剰分葉ではなくて、横隔膜に穴が開いている欠損です。これを奇形でないと言うのは、恐らく生殖発生毒性をやられている先生方にしたら、びっくりされると思います。もちろん用語集にも全て奇形として載っています。

○三森委員

肝臓全部や胃が胸腔内に入ってしまうというような変化なのですね。

○中塚専門委員

そうです。

○三森委員

Fischer ラットで見られる横隔膜ヘルニアは、肝臓の一部が胸腔内に出るくらいです。

○中塚専門委員

Nitrofen は 1,000 からポジティブコントロールで、催奇形性実験をやっている方であれば、横隔膜ヘルニアを出すためにはこれを使わないと出ないというくらい有名な奇形なので、これに対しては多分、代田先生も絶対に奇形だとおっしゃると思います。

○三森委員

Nitrofen は白内障も起こしますね。

○中塚専門委員

白内障を奇形と取るのは確かに難しいです。私も胎児で眼の混濁はよく見ているのですが、どちらかというところアーチファクトが多いです。胎児観察をする前に冷蔵庫に入れておくとタンパク変性を起こして白濁する場合がありますので、私は実際の標本を見ていないので言えないですが、少なくともこの実験の人たちは投与の影響としているので、白内障についてはやはりそれを尊重すべきではないかと思います。

横隔膜ヘルニアは 1 群で 160 匹ですよ。500 匹くらいの実験を追加実験しているほどなので、これは絶対に軽い変化ではないです。

○西川座長

皆さんから御意見をいただきましたように、通常見られるような結節上にぽこっと肝臓が横隔膜に被って出ているような所見なのか、あるいは内臓まで含めたヘルニアなのかというのは結構重要なところだと思いますので、これは確認できますか。確認できれば、確認をした上で評価したいと思います。同様に、代田先生の御意見も伺いつつということにしたいと思います。

どこまで行ったかわからないですけども、次をお願いします。

○堀部課長補佐

1 時間半がたちましたが、休憩を取らなくていいですか。

○西川座長

そうですね。

○中塚専門委員

もう一言だけ。横隔膜ヘルニアは自然発生では絶対に出ないです。

○西川座長

成獣のラットを解剖しますと、数%出てきます。ただ、そこはそれと同じものかどうかは確認しないといけないと思います。

では、45分まで休憩といたします。

(休 憩)

○西川座長

そろそろ時間ですので、再開したいと思います。

それでは、続けて、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、79ページのフルアジホップ P ブチルを使ったラットの試験を説明させていただきます。

この P ブチルのラットの試験ですけれども、4本の試験が実施されてございまして、無毒性量につきましては、4本の総合評価ということで、④の試験の後に記載してございます。後ほど御説明させていただきます。

1本目の79ページの①の試験になります。こちらにつきましては、所見は表81のとおりになりまして、代田先生からいただいている御意見で、2 mg/kg で所見を取っているのですが、いずれも一過性の所見なので毒性学的意義は低いとされているのですが、代田先生からは、いずれの所見も用量相関性もあるので、背景データとの比較によって影響を否定することはできないということで、特段に2 mgのところについては影響のままとされてございます。

尿管弯曲につきまして、さらに背景データの比較だけでは否定できないということで、所見として2 mgのところを御追記いただいているところでございます。

中塚先生からは、骨格変異を御修正いただいております。本文中の80ページの11行目ですが、催奇形性は認められなかったという記載をしてございますが、やはりこれも母動物で影響が認められない用量までしか実施されていないからかと思いますが、「催奇形性は認められなかった」は書き過ぎですという御意見です。この試験は以上になります。

81ページ、2本目の試験です。こちらは妊娠6～15日に強制経口で試験が実施されております。ちなみに①の試験は6～20日、②の試験は6～15日で試験が実施されてございます。こちらにつきましても、代田先生から2 mgの胎児で、82ページの表83ですが、胸骨分節を追記いただいております。

中塚先生から御修正いただいているのが、81ページの10～17行目です。10～13行目、わざわざ記載しなくていいということで削除いただいているのと、催奇形性は認められなかったということについても、この試験でも削除いただいております。

一方、代田先生からは、催奇形性は認められなかったという結論については、そのまま残した形で御修正をいただいております。代田先生からは胎児の一番下の用量で胸骨分節を追記いただいたので、その点のNOAELの変更等の修正をいただいております。

③の試験は83ページになります。この試験は妊娠後期の投与による影響を検討という

ことで、妊娠 16～20 日に試験が実施されております。中塚先生からは、83 ページの 9～15 行目のとおり、まず影響でなかったものについてはわざわざ記載しなくてよいということで削除と、催奇形性は認められなかったという部分についても削除いただいております。

代田先生からは、2 mg/kg の所見を代田先生のコメントを受けて修正させていただいております。

中塚先生からは、追加的に実施された試験なので、先ほどの試験でもございましたが、本試験の目的と得られた結果から何を言いたいのかを記載すればということでもいただいております。

代田先生からも、この試験に関しては催奇形性試験ではないので、妊娠後期の 16～20 日にだけ投与されているということだと思いますが、催奇形性試験ではないので無毒性量を示す必要はありませんということで、本文の御修正をいただいております。試験の扱いについて御確認をいただければと思います。例えば、参考資料としてしまったほうがよろしいのかという御意見もあるかと思いますが、御意見をいただければと思います。

84 ページ、(9) の試験です。こちらは妊娠 6～15 日に投与して試験が実施されております。

中塚先生のコメントが 85 ページにございます。母動物の体重増加抑制、摂餌量減少、妊娠子宮重量減少につきまして、こちらも母動物毒性ではないという御意見をいただいております。あわせて、催奇形性は認められなかったという本文の記載も削除いただいております。

85 ページの 4～6 行目、①～④の試験をあわせると、事務局案で母動物の無毒性量と胎児の無毒性量を記載させていただいております。胎児の 0.5 については特に御修正いただいているのですが、母動物は一番上の用量でも影響がなかったということで、母動物の無毒性量が 300 と御修正をいただいております。300 でも影響がなかったという記載に修正いただいております。また、総合的にも催奇形性の判断はできないということで削除いただいております。

ラットについては以上になります。

○西川座長

これまでと同様のコメントが出ておまして、違うところが 80 ページの 13 行目からの代田先生のコメントで、2 mg/kg 体重/日群の胎児の所見を毒性と判断すべきであろうということ。同様に 83 ページの 17 行目ですが、これも 2 mg/kg 体重/日以上での胎児の尿管彎曲を毒性とすべきところが事務局案と異なる大きな点かと思えます。しかも 83 ページのラットの③の試験は、参考資料扱いにしてはどうかというコメントもあわせて出ております。

今の点について、中塚先生、御意見をお願いいたします。

○中塚専門委員

代田先生の 2 mg は 387 ページのデータだと思うのですが、確かに統計学的有意差をも

って増えているので、2 mg で認められたという形にするのは構わないと思います。すると、無毒性量はなしですね。2 mg で影響が出ていて、しかも母親で一切毒性が出ていない。

○西川座長

それが代田先生の御提案だと思います。中塚先生が同意されれば、そのようにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

もう一つの試験について、83 ページのラットの③の試験。これも同様に 17 行目にありますように、2 mg/kg 体重/日以上での所見を毒性とするという代田先生の御意見ですが、よろしいでしょうか。

○中塚専門委員

構いません。

○西川座長

これは代田先生に確認するまでもなく、代田案でいきたいと思います。

今の試験について、80 ページのラットの①の試験ですが、催奇形性は認められなかったという記載をしてよいかどうかについて、中塚先生から補足をお願いできますか。

○中塚専門委員

先ほどから言っているように、母動物毒性が認められない用量での試験で、しかも胎児毒性が出ているので、催奇形性は認められなかったという記載はできないです。

○西川座長

そうしますと、これは事務局に前例を聞いたほうがいいと思いますが、今まではどのような取り扱いをしていたのでしょうか。

○堀部課長補佐

この用量で、こういう所見がありましたと書くだけになると思います。

○西川座長

一方、代田先生は催奇形性が認められなかったと記載してもよいということをコメントしておられますので、これもあわせて、すり合わせをしていただければと思います。

83 ページのラットの③の試験も参考資料にしてはどうかという御意見については、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

参考資料というのはどのような扱いになるのですか。

○西川座長

基本的に ADI とか ARfD の設定には使わないということになると思います。

○中塚専門委員

ADI の設定というのであれば、投与期間が違って、催奇形性試験ではないですけれども、

毒性試験ですので、参考資料としなくてもよいのではないですか。

○西川座長

GLP 試験でもありますので、参考にしないという御意見かと思いますが、念のため、代田先生に確認をお願いします。代田先生もそうおっしゃっているんですね。

○横山課長補佐

代田先生は、参考資料としてはいかがでしょうかと。

○西川座長

でも、そうしないということでよいかどうかを確認していただけますか。

○堀部課長補佐

ただ、その場合に中塚先生の御意見ですと、催奇形性の判断はできないということですね。一般毒性を見るための試験としては成立しているけれども。

○中塚専門委員

発生毒性でもいいのですが、投与期間から催奇形性の試験ではないということです。

○堀部課長補佐

そこは判断としては書けないので、催奇形性が認められた/認められないではなくて、評価資料として残した場合でも、催奇形性の判断はできなかつたと書かないとおかしくなります。

○中塚専門委員

私は、催奇形性は認められなかつたというのは全て削除すべきだという意見ですので、この実験ももちろん書いたら、だめです。

○堀部課長補佐

ただ、この試験は催奇形性のある、なしを判断できないのですね。

○中塚専門委員

判断する試験ではないです。

○堀部課長補佐

ですから、判断できなかつたと書くのが正しいですよ。

○中塚専門委員

できなかつたというのは、判断しようとして試験をやって、結果として判断できなかつたということだと思います。これはもともとから投与期間が違うので、そのための試験ではないということです。

○西川座長

ですから、これを参考資料にしてはどうかという提案も出ています。そもそも発生毒性を評価できる試験ではないので、ということですね。

○中塚専門委員

発生毒性は評価できるのですが、催奇形性の評価はできないということです。

○堀部課長補佐

書きぶりを調整させてください。

○西川座長

よろしくをお願いします。

あとは細かい点で似通ったコメントですので飛ばしまして、残っているのはウサギの試験ですか。お願いします。

○横山課長補佐

それでは、85 ページのウサギの試験をお願いいたします。この試験は、所見は 86 ページの表 93 のとおりです。これも母動物の影響の見られない 10 mg で骨化遅延があるということで、その点については所見の 10 mg 以上で骨化遅延ですので、今、表中に 50 mg にも骨化遅延がございますが、50 mg のほうは削除させていただきます。

この試験については以上になります。

○西川座長

表 93 の胎児における骨化遅延は、10 mg/kg 体重/日以上ということで、50 mg のところの同所見は削除です。

特にこれは問題ないと思いますので、次に行きたいと思います。説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

遺伝毒性試験は審議済みですが、食品健康影響評価を御検討いただく上で、おさらいだけさせていただきます。

遺伝毒性試験は 86 ページからです。フルアジホップブチル、フルアジホップ P ブチルの試験がございまして、いずれの試験結果も陰性になっております。

89 ページの代謝物と原体混在物の試験がございまして、89 ページの表 96 にあります代謝物 I については Ames 試験で陽性の結果が出ておりますが、前回の御審議の際に、陽性と言っても非常に軽度な陽性の結果で、UDS 試験と小核試験も実施されているので、これらの結果もあわせて考えると、問題となるものではないのではないかという御意見をいただいているところでございます。

91 ページから 14. その他の試験になります。こちらは未審議の部分となっております。

91 ページの 4 行目から、フルアジホップブチルの精巣への影響の検討が実施されてございます。各試験で精巣重量の減少が認められていることから実施されました。91 ページの 16 行目から、テストステロン等血漿中ホルモンが測定されてございますが、検体投与による影響は認められてございません。

この試験が実施された条件では、精巣重量減少が認められておりませんで、病理組織学的検査から精巣そのものへの影響は認められなかったとされております。試験の 23 日目に精囊及び前立腺の分泌物減少が認められておりまして、抄録の考察では、精巣重量減少は副生殖腺の分泌物減少に起因していると推察されたというものがございまして、評価書にそのように記載しましたが、92 ページのとおり、この考察については要検討もしくは削

除すべきという御意見をいただいているところでございます。

92 ページの 3 行目から (2) の試験でございます。フルアジホップブチル、フルアジホップ P ブチル、代謝物 D 及び E を用いまして、エストロゲン、アンドロゲンへのアゴニスト活性とアンタゴニスト活性を検討するためにレポーター遺伝子アッセイが実施されてございます。網かけのところは試験用量を確認できましたので、追記してございます。

この結果では、アンタゴニスト活性、アゴニスト活性のいずれも示されなかったという結果となっております。

92 ページの 21 行目から、ラット、マウス、ハムスター、ヒト由来の培養細胞を用いてペルオキシソーム酵素活性の測定が実施されております。

92 ページの 27 行目、ラット、マウス、ハムスターの肝細胞中ペルオキシソーム活性は、この処理用量で増加が認められておりますが、ヒト細胞では検体の影響は認められなかったという結論になっております。

93 ページ、根本先生からコメントをいただいております。播種後肝細胞ですが、**monolayer** を形成するというので、細胞密度の情報が必要だというので、細胞懸濁液何 mL をどの程度の表面積のシャーレに播種したかが重要なのですが、その情報がないので削除したほうがよいという御意見をいただいているところでございます。

93 ページの 3 行目から、こちらラット、マウス、ハムスターを用いて、10 日間混餌で試験が実施されております。*in vivo* の試験です。ペルオキシソーム活性の誘導の強さについて、強さの順が、雌雄のマウス、雄のラット、雌のラット、雌のハムスターの順であって、雄のハムスターでは影響がなかったというような結論がされております。

93 ページの 20 行目から、こちらはラットを用いて、56 日間の *in vivo* の試験が実施されております。雌雄では雌に比べて、雄ラットでペルオキシソーム活性の増加が顕著という結果が出てございます。

94 ページ、11 行目から、肝細胞増殖評価試験が実施されまして、検体投与の影響は認められなかったとされております。

20 行目から、ラット、マウス、ハムスター、ヒト由来培養肝細胞でトリチウムチミジンの取り込み試験が実施されまして、こちら影響は認められなかったとされております。根本先生から御修文をいただいております。

94 ページの 30 行目から、甲状腺に対する影響検討をされております。ホルモンなどを測定されておまして、95 ページにあります、T₄ は有意な減少が認められておりますが、T₃、TSH には影響は認められなかったという結論となっております。

中塚先生から、こちらはフルアジホップ P ブチルを使った試験ですが、フルアジホップブチルのほうの検討がされているか確認することというコメントをいただきまして、P ブチルで実施した理由は回答にありますとおり、要求があったからということで、特にブチルについての試験はないということです。

山手先生から、P ブチルが甲状腺ホルモンに構造が類似しているの、このような影響

が検討されたというような一文を加えてはどうかという御意見をいただいております。

中塚先生からは、横隔膜ヘルニアとの関係で確認をされたいとのことだったのですが、仕方がないというコメントをいただいております。

95 ページの 10 行目から、こちらは原体混在物の影響検討試験が実施されておまして、純品やいろいろな濃度の混在物を混ぜた原体で試験が実施されておまして、いずれの検体でも影響が変わらないということで、原体混在物 10 による毒性影響はないと考察されております。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、91 ページの (1) 精巣への影響を見た試験について、精巣重量の減少が副生殖腺の分泌物減少に起因しているとの考察が不適切である可能性があるというので、長野先生からは検討したほうがよいと。中塚先生からはその部分を削除したほうがよいということです。

長野先生、中塚先生の御意見どおり、削除ということでよろしいですか。

○長野専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

92 ページ、これは事務局からの追記があります。特に御意見がなければ、この事務局案にしたいと思います。

92 ページの (3) に、根本先生から一部削除の御意見が出ております。

93 ページに (3) の試験について、重要なのは細胞密度の情報であって、その情報がないために、この試験そのものの意味がないので削除したほうがよいという御意見が出ております。この点について、山添先生、何か御意見はございませんか。

○山添委員

具体的な細かい記述は抄録にも余りないのでわからないのですが、大体通常の試験は 10^6 セルかける幾つで、大きさは通常既成のもので決まっていますので、これでだめだということはないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、削除せずにこのままの記載をするということにしたいと思います。

○山添委員

ついでにいいですか。ここのペルオキシソーム酵素活性の試験で、表には「**reduced nmol/min/mg タンパク**」と書いてあります。これは一瞬見ると何のことやら、よくわからない単位が書いてあると思うので、本文のところにペルオキシソーム β 酸化能を NAD 還

元活性として測定されたという記述に、実際に本文を見てもとニコチンアミドアデニンヌクレチオドの還元活性としてはかっていますので、一文だけ最初に入れておけば、間違わないと思います。

○西川座長

確かにいきなりこの単位が出てきてもわかりにくいので、NAD 還元活性という言葉を加えていただきたいと思います。ありがとうございました。

95 ページに、中塚先生から、フルアジホップブチルについての試験結果があるかどうか確認したところ、それはないということです。仕方がないですね。

山手先生から、フルアジホップ P ブチルが甲状腺ホルモンに構造が似ていることから、甲状腺に対する影響が検討された。このような一文を加えたらどうかということで、山手先生、お願いいたします。

○山手専門委員

これは 95 ページの要求事項 5 のところで、なぜこの試験を行ったかというのがよくわからないということで、その下の回答にそのように書いてあるので、入れておいたほうが、この試験の意味合いがわかるかなという気がします。

○西川座長

そうですね。せっかくコメントを出して、回答中にその理由が書かれているので、構造が類似していることを追記することにしたいと思います。

中塚先生から、これは仕方がないですね。

○中塚専門委員

それはいいのですが、P ブチルの構造が似ているのであれば、ブチルも似ていますね。ですから、この一文を入れると、この質問がほかで出ないですか。

○西川座長

確かにそうですね。

○山添委員

ただ、吸収後はほとんど体内では片一方しかないです。だから、作用が出るとすれば、片一方の P ブチルしかないので、あるとすれば、こちらで出ていいのではないかと、理屈的にはそういう解釈ができます。

○中塚専門委員

ただ、P ブチルの構造が似ているからというのではないですね。ブチルの構造も似ていますよね。こちらしかやっていないのはいいのですが、説明の文章を一文追加することはどうなのでしょう。

○山手専門委員

ですから、今、山添先生が言われたように、もしパブリックコメントでそういう御意見があった場合は、P ブチルのほうが主に代謝されるということで回答できるのではないで

しょうか。

○西川座長

よろしいでしょうか。

その他の試験で何か御意見はございますか。

95 ページの (5) 混在物 10 の影響検討試験をやっていますが、これは混在物 10 だけ見た理由は何かありますか。もしわかれば何か追記すればいいかと思いますが、さもなければ、このままにしたいと思います。

次に、食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、97 ページをお願いいたします。上から行きます。

動物体内運命試験の結果です。吸収率は先ほど御修正、御確認いただきまして、44.0%～約 100%と算出されてございます。主に脂肪、腎臓、肝臓に分布して、尿及び糞中の主要代謝物は D でございました。

投与後 2 日の尿及び糞中への排泄は、雌で 80.4～96.1%TAR で、雄では雌より排泄が遅いという結果が出てございます。雄では胆汁を介して糞中に排泄される割合が高く、尿と糞で同程度であるが、雌では主に尿中に排泄された根本先生から御修文いただいております。理由について少し追記いただいております。今のはフルアジホップブチルの結果です。

10 行目から、フルアジホップ P ブチルについては、動物体内運命試験の結果、雌の糞中排泄率はフルアジホップブチル投与群に比べて高かったが、そのほかの吸収組織分布、代謝及び排泄パターンはフルアジホップブチルとほぼ同様であったという結果となっております。

14 行目、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル投与群ともに、尿及び血漿中の代謝物 D は大部分が R 体で、フルアジホップブチルの S 体は速やかにフルアジホップ酸の R 体に変換されることが示されたとしてございます。R 体に変換されて吸収されると最初は書いていたのですが、17 行目からの玉井先生のコメントで、吸収前にフルアジホップ酸の R 体に変換されるということはデータが示されていないということで、記載を修正させていただいたところでございます。この修正案については特段コメントをいただいているのですが、御確認いただければと思います。

與語先生から、S 体から R 体のフルアジホップ酸への変化は、土壌で見られますが、植物体や水中では起こりませんという情報をいただいております。

19 行目、フルアジホップブチルと P ブチルの畜産動物を用いた動物体内運命の結果ですが、10%TRR を超える代謝物としましては、代謝物 D、G、H が認められております。また、植物体内運命試験の結果ですけれども、10%TRR を超える代謝物として、D、G、I、J が認められております。

27 行目から、作物残留試験の結果ですが、フルアジホップ及び代謝物 D の合計の最大

残留値はみかん（果皮）の 0.02 mg/kg、代謝物 E の最大残留値はいんげん豆（乾燥子実）の 1.26 mg/kg という結果になっております。海外における作物残留試験の結果もございまして、フルアジホップ P ブチルと代謝物 E の合計の最大残留値は大豆（乾燥子実）の 11.0 mg/kg という結果になっております。

98 ページの一番上になりますが、植物体内運命試験、作物残留試験について、與語先生から問題ないというコメントです。

98 ページの 3 行目から、各種毒性試験の結果です。まず、フルアジホップブチル投与による影響です。肝臓（重量増加等）、腎臓（重量増加、腎症等）、これは慢性腎症のほうが良いという御意見です。精巣（重量減少、精細管上皮委縮等）及び眼（白内障：イヌ）、一般毒性はイヌに認められたとまとめております。神経毒性、発がん性、遺伝毒性は認められなかったという結果です。

98 ページの 8 行目から、2 世代繁殖と 3 世代繁殖試験の結果で、親動物に精巣重量減少等が認められる用量で、妊娠期間延長、着床数並びに受胎率の減少等が認められたと御修正いただいております。

ラットを用いた発生毒性試験では、胎児奇形（横隔膜ヘルニア）及び他の胎児毒性が認められたと修正いただいております。「母動物に影響が認められる用量で」を削除いただいております。こちらは代田先生の御意見も踏まえて確認する箇所となっております。ウサギについても、母動物毒性の認められない用量で目の混濁、骨化遅延が認められたと御修正いただいております。

15 行目、フルアジホップ P ブチルについて、肝臓（重量増加等）、腎臓（重量増加等）、精巣（精巣上体精子減少等）、こちらは長野先生から、精細管変性でハムスターで認められたものということがわかるように記載をしてはとの御意見をいただいております。ハムスターの眼で白内障が認められております。催奇形性については眼の混濁がございまして、削除ですね。発がん性、遺伝毒性は認められなかったとなります。

中塚先生から、本文中で御議論いただいた内容について、母動物毒性との関係の記載について、御指摘いただいております。

代田先生からは、キャッチアップする所見まで記載しなくてもよいのではないかという御意見ですので、その場合、骨化遅延については特に記載しなくてよいという整理になるかと思えます。

98 ページの一番下、中塚先生からは、催奇形性が認められなかったという結論には至っておらず、結論が間違えているということで、何を記載するかということについては、今までどおり、奇形のものについて記載するというのであれば、骨化遅延については削除可能と御意見をいただいております。

長野先生からいただいた御意見は、精巣の所見の修正について、いただいたものです。

99 ページの 3 行目、こちらは暴露評価対象物質の選定についてで、家畜の動物体内運命では D、G、H が、植物体内運命試験では D、G、I、J が 10%TRR を超えて認められてお

ります。代謝物 D、G、J はラットで認められていて、代謝物 I はマウスで認められております。代謝物 H は、動物体内で認められていないのですが、急性毒性が弱いということで除外ができると記載しております。

7 行目、一方、フルアジホップブチルとフルアジホップ P ブチルは生体内で速やかに代謝物 D に変換されるという情報がございまして、暴露評価対象物質としましては、この親化合物と代謝物 D と設定したという記載としております。

與語先生から事務局の提案に同意ということですが、質問をいただいております。EU や EPA では規制対象物質に抱合体を含めているのですが、この評価書内での暴露評価対象物質と考え方は同じですかという御質問です。規制対象物質ということで、残留のモニタリングの対象として、EU や EPA では抱合体も含めているということで、うちの考え方とは違うということで御了解いただいております。

この下が ADI と ARfD の設定根拠についての説明です。

14 行目、ADI の設定根拠についてです。各試験における無毒性量につきましては、102 ページから記載がございまして、一番小さい NOAEL がラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験、フルアジホップブチルを使った試験の雄の 0.44 になります。ADI の設定根拠としては、この 0.44 を評価書で御提案しているところですが、今日の御議論で、最後に御議論いただいた、3 世代繁殖試験の 10 ppm、評価書の 72~73 ページの試験になります。10 ppm の精巣重量の増加を影響と御判断いただきましたので、この試験で NOAEL が 0.77 未満という数字が出ております。

また、今日御議論いただいたハムスターの試験、67~68 ページの試験で、200 ppm が一番下の用量ですが、ここで影響が出ていますので、NOAEL は 200 ppm 未満となっております。こちらは最低用量の検体摂取量が 12.5、12.1 となっております。

3 世代繁殖試験については、同じラットの試験で 0.77 で無毒性量が取れていないのですが、より長期で、より下の用量で試験を実施したラットの併合試験で 0.44 という値で NOAEL が取れているので、こちらを採用するということがよいかと。

また、ハムスターにつきましては、同じハムスターで補完するような試験はないのですが、NOAEL となった用量が 200 ppm で、雄で 12.5 mg/kg 体重/日、雌で 12.1 mg/kg 体重/日とかなり高い用量での所見となっております。一方、このラットの長期の試験では、0.44 という値が取れておまして、こちらの 0.44 を採用することで大丈夫かどうか。それとも、ハムスターの試験から何か大きな安全係数をかける必要があるかどうかという点について、御議論をお願いできればと思います。

まず、ADI の設定についての御説明は、以上になります。

○西川座長

幾つかコメントが出ておまして、特に生殖発生毒性試験については、確認すべき点を繰り返しコメントされておりますので、それはそのようお願いするとして、その他のところを幾つか微修正、記載整備等がありますけれども、事務局の修正案について、生殖発

生毒性以外の点についてはよろしいでしょうか。

長野先生から、精巣と腎臓の修正案が出ておりますが、補足説明をお願いいたします。

○長野専門委員

98 ページの上から 4 行目の腎症ですが、フルアジホップブチルでの 2 年間のラットの試験が ADI 設定の根拠になっておりまして、そのときの文章としては、慢性腎症等としてありますので、慢性腎症のほうが適切かと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。腎症を慢性腎症に変えるということで、特に反対がなければ、そのようにしたいと思えます。

それから、もう一個ありますね。

○長野専門委員

文章としては 98 ページの 16 行目、「精巣（精巣上体精子減少等）」は、この用量で精細管変性がありますので、こちらが原因かと思えます。精細管の変性等のほうがいいかと思えます。

○西川座長

精巣上体の精子減少がそもそも精細管変性に基づくものであるので、プライマリーな病変である精細管変性等にしたほうがよいという御提案です。よろしいですか。

ありがとうございます。

あとは與語先生からも出ていますが、何か追加はございますか。

○與語専門委員

特にございません。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性の確認事項が残っておりますので、ADI 設定まで行くかどうかは迷いますが、とりあえず先ほどの説明ですと、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の 0.44 を用いるか、無毒性量の出していない 3 世代繁殖試験の一番低い用量の 0.77 未満で、併合試験のほうが長期であり、より低い用量で実施されていることから、0.44 を根拠にしたかどうかという御提案があったのですが、もし今、何か御意見をいただきましたら、お願いしたいと思います。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

私は、より長期の 0.44 を支持します。繁殖試験の 10 ppm の 0.17 未満があっても、より長期の試験で NOAEL が取れているということと、ハムスターの NOAEL の 12.1 mg/kg 未満で、ハムスターとラットをどう考えるかという点もあるかと思えますが、基本的には類似の毒性が現れるのではないかと思えますので、2 年間の慢性/発がん性併合試験の 0.11 で取れるかと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

ハムスターの試験は今お話がありましたように、12.5 mgまで影響が出ております。しかし、今の0.44のラットの数字に比べますと10倍以上違いますので、より長期で、より低用量でNOAELが出ていていると思います。

ただし、繁殖試験のほうは0.77で精巣重量減少が出ているのですが、100ページの米国のデータですと繁殖試験で0.74を採用しています。そういう意味で、これはもうちょっと議論をしたほうがいいかと思います。

○西川座長

ただ、米国では0.74をNOAELとして評価していますね。したがって、突き詰めれば、生殖発生毒性の確認が終わらないと難しいのかなという気がします。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員

先生方がおっしゃったように、より長期の試験で数値が確定しているラットの慢性/発がん性併合試験の0.44を取るのが妥当なのかなと思ったのですが、確定していない部分があるので、それで決めていいかというのは正直わかりません。

○西川座長

皆さんの御意見では、仮に3世代の繁殖試験で無毒性量が決められないとしても、より長期である等の理由から、慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量をADI設定の根拠にはどうかということの本日の部会の案としたいと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森委員

私もその方向性でよいと思いますが、ハムスターの発がん性試験でNOAELが得られていないことについての理由を評価書99ページの18行目あたりに追加しておいたほうがよいと思います。

○西川座長

そうですね。確かに用量がかなり離れているとは言え、発がん性試験における無毒性量が取れていないということで、その点についての追記をしたいと思います。文章については、今、三森先生がおっしゃったような内容で結構かと思いますが、よろしくお願ひしたいと思います。

それでは、次は急性参照用量ですが、急性参照用量についての概略を説明していただくと助かります。

○堀部課長補佐

すみません、本来であれば、各部会で報告をしてから決めましようと言っているながら、

事務局の確認ミスで、この部会では幹事会の内容を御報告していないということが判明いたしましたので、先ほどカラー刷りのスライドの写しを御用意させていただきました。昨年9月の幹事会で吉田先生から御報告いただいた内容のコピーでございます。

事務局は吉田先生の説明も何度も受けていますので、私がかわって説明をさせていただきますが、本部会には研究班に加わられていた森田先生と、吉田先生のおそばでお仕事をされた井上先生がいらっしゃるので、何かもし間違いとか、こういうふうに見るんだとか補足があれば、論文の **co-author** の先生方にも御助力をお願いできればと思っております。

なお、このスライドはガイダンスの中身を説明したのではなく、吉田先生が主任研究者として行っていただきました、私どもの食品健康影響評価技術研究の成果として御報告をいただいたものでございます。

1 ページの下のほうにございますけれども、先生方の研究の目的や実際の研究計画、**ARfD** 設定のシミュレーションの結果、幾つかの剤について単回投与の毒性試験をやられたものの確認と、それからガイダンスのもとになりました考え方の整理をしていただいたものを御報告いただいております。

2 ページ、急性参照用量設定の必要性ということで、なぜこのコンセプトが出てくるのか、なぜこれをつけないといけないのかということについて、簡単に御説明いただいております。食品中の残留農薬分析をやる場合には、例えばサンプリングは2キロをまとめてサンプルにいたしまして、それをつぶしたもののの中から一定量を取って、分析をするというようなことをやります。

ここには、りんごの絵を記載していただいておりますが、緑で囲んだのが、このりんご全体を分析したときの平均濃度だったとしても、全体をまとめてつぶしてしまう関係で、どうしてもユニットの一つ一つのりんごの残留農薬濃度は一定になりません。赤丸で囲んでいただいておりますが、その平均濃度を超えるものは必ず生じてくる可能性があるということでございます。

穀物のように食べるときにも全部細かいものをごちゃまぜにして食べるような場合であれば、残留濃度自体も平準化されてくるわけですが、りんごのように1つだけ食べるといったような場合や、いちごのように小さいのですが、いくつかを取って食べるといったような場合には、このような高い残留濃度のものを1つ取ってしまう可能性がございます。

したがって、矢印の下にございますけれども、検査結果としては基準値の中であったとしても、ヒトが基準を超える残留農薬濃度の食品を摂取する可能性は普遍的に一定程度、存在するということになります。

その際の影響をどのように考えるかですが、**ADI** は一生涯にわたって食べ続けた場合でも影響が出ない場合の指標ということになりますので、**ADI** という小さい数字から影響を判断するというのは、**over estimation** になる可能性があるということで、一時的な摂取に対して短期影響を見るような対応という、もう一つの指標値を持つということが必要になってくるということでございます。

3 ページ、こちらは厚生労働省の回収情報でございますが、実際にもここに赤丸で記載していただいたように一定程度、回収がなされているというのも現状でございます。

下のほうでございますけれども、今、申し上げましたように、農薬等の影響を評価するときに、1 つは今まで部会でも随分御評価をいただいている一日許容摂取量、ADI、長期の暴露を対象にしたものです。一方、急性影響を見る試験としては、先ほどの評価書にも出てまいりましたが、急性毒性試験がございますが、これは LD₅₀ を求めるような試験スペックになっておりまして、毒性指標が個体の死になります。

年末の某事件のときにも、これをエンドポイントに取って大丈夫だという報道があって後から大騒ぎになったわけでございますけれども、この毒性指標として個体の死をエンドポイントとして急性影響を評価するというのは、そもそも残留農薬を判断する場合には間違いであると。そうすると短期間に大量の農薬等を経口摂取した場合のヒトの健康影響に対する基準値というのは、これまで日本には存在してこなかったという現状がございます。

一方、欧米や JMPR におきましては、ADI とは別に急性参照用量と申しまして、消費者が 24 時間以内に摂取しても健康へのリスクがない量、これは JMPR の 2001 年の定義でございますが、これは急性暴露評価として既に十数年の実績があるものでございます。

4 ページ、ですので、我が国においても、このような急性参照用量の設定ということにそろそろ取り組んでいくべきではないかということから、平成 23 年度、24 年度の 2 年間にかけまして、吉田先生の研究班での研究をしていただいたということでございます。

4 ページの下のほうでございますけれども、研究チームとしては、農薬専門調査会にもお入りいただいている専門委員の先生方がメンバーとなって、仕事をしていただいたというものです。

5 ページ、研究計画でございます。1 つは、農薬における急性参照用量の設定のシミュレーションとその際の問題点の洗い出し。もう一つは、単回投与毒性試験を実施していただいて、その評価をしていただくこと。将来的には、急性参照用量設定のためのガイダンスを作成するということが最終的な目標でございます。

5 ページの下のほうには、そのための先生方の役割分担や仕事の中身がまとめられています。

6 ページ、まずは急性参照用量設定のシミュレーションでございます。この成果につきましては、6 ページの上のほうのスライドの写真の下に、論文のタイトルが書いてございます。日本毒性学会の英文ジャーナルに論文として投稿された内容でございますが、毒性学会の論文賞をお受けになるというような情報が入ってきているところでございます。

方法でございますけれども、既に食品安全委員会で評価されております 197 の農薬を対象としていただきまして、私どものホームページで公開されている農薬評価書と、一部の農薬については FAMIC のホームページに農薬抄録が公開されておりますので、これらを参考にして、この記載の中から ARfD を設定するとどうなるかということを御検討いただきました。

その際の考え方でございますが、**JMPR**での基本的考え方になっております **Solecki** さんらの論文、こちらが **2005** 年に公表されたものでございますが、こちらをベースにして御検討いただいたものでございます。

7 ページ、上のほうのグラフでございます。**197** の農薬について、評価書に記載されていた情報の中から **ARfD** を検討したみたところ、このような分布になるということでございます。一番多かったのは、ラットの発生毒性試験から来ているもの。その次がウサギの発生毒性試験ということで、発生毒性試験が全体の **1/3** くらいを占めております。そのほかには、ラットの急性神経毒性試験やその他いろいろな試験からつけられておまして、**61** につきましては設定不要。また、**Not determined** は設定ができなかったケースでございます。

エンドポイントとなった試験が 7 ページの下のほうでございます。発生毒性試験が根拠のものが多いことと関連しているのかもしれませんが、発生毒性試験における母毒性や胎児への影響から取られたものが **55** ということで、全体の **1/4** 強くらいという格好になっております。その他、一般状態や臨床状態の変化やコリンエステラーゼの活性阻害から判断されたものが **20** 剤強くらいずつでございます。

8 ページ、**JMPR** では **2008~2011** 年までの 4 年間で **42** 剤について **ARfD** が検討されておりますが、そちらでも繁殖や発生毒性試験と急性神経毒性試験から設定されたものが多いということございました。

8 ページの下でございますが、こちらは先生方のお決めになった **ARfD** と **ADI** を構造別に比較したものでございます。下のほうに行くほど **ADI** あるいは **ARfD** の値が小さいというものでございます。一番右のカラムが **ARfD** と **ADI** の比率になります。**ADI** と **ARfD** が比較的近いものがオレンジで囲まれたものでございます。紫で囲まれたものについては、数字的には比較的高いのですが、**ARfD** と **ADI** が比較的近いという結果を得られたというものでございました。

9 ページ、作用機序別に見た場合はどうかということです。これも同じように **ARfD** と **ADI** の値とその近さから判断をしていただいたものですが、オレンジで囲んでおりますように、コリンエステラーゼ活性阻害、アセチルコリンレセプターに作用するもの、あるいはナトリウムチャンネルに作用して神経系への情報伝達阻害をするものが比較的 **ARfD** と **ADI** が近い値になっておまして、これらの 2 枚のグラフから、構造や作用機序によっては **ARfD** と **ADI** が非常に近い農薬群が実際に存在するということが確認されました。

9 ページの下から、実際にもう一つの目的であります単回投与の毒性試験の結果でございます。こちらは **LD₅₀** を求める急性毒性試験とは異なりまして、もっと低用量で単回投与をやって、そのときの影響を見るものでございます。

実際のプロトコールは 10 ページの上のスライドの左側に記載されております。強制経口投与してから **24** 時間後に一部の投与群を検査し、**2** 週間後に残りの動物を検査する。ワンショットで、幾つかの用量群を設定して影響を見る試験でございます。検査項目につい

ては、臨床の状況をこまめに見ることと、体重や摂餌量。取れるものについては血液や血液生化学、あるいはほかの毒性試験から急性影響の指標となる可能性のある検査項目をピックアップして、検査をするということになっています。

このコンセプトというのは、OECDのARfDのガイダンスのAppendixとして記載されておりまして、必須の試験ではございませんけれども、確証に乏しいときにARfDの設定根拠になり得る試験として提唱されているものでございます。

研究班におきましては、右側に記載されております全部で5つの被験物質を対象として単回投与試験がなされました。それぞれの毒性のプロファイル等と、なぜこれらが選ばれたかについては、その中の括弧に記載されているとおりでございます。

結果と考察については10ページの下からになります。メトヘモグロビンやハイツ小体と急性期影響について、ピコリナフェンやメフェナセット、インドキサカルブにつきましても、やはりメトヘモグロビンが出るようなものは重要な指標になるということでございます。シミュレーションでも11剤でメトヘモグロビンやハイツ小体が増加しているという情報がございました。

この場合の留意点としては、採血の時期に注意が必要であるということと、メトヘモグロビンの測定法として推奨法があるよということ。一方で、溶血性貧血がARfDの指標になるかどうかはもう少し検討が必要だということでございます。

インドキサカルブMPのケースでございます。非妊娠動物と妊娠動物との血液学的な変動に差異があるということから、妊娠動物の無毒性量が非妊娠動物よりも著しく低い場合には、妊娠期固有の急性影響を考慮する。海外におきましては、例えばアメリカなどですと、General Populationに対するaRfDと13~49歳の女性に対するaRfDが別に記載される場合がございます。妊娠可能な年齢の女性に特有の影響を考慮すべき必要がある可能性があるということでございます。

3つ目は、オリサストロビンの場合には、LD₅₀について溶媒によって差異があったということから、溶媒によって急性毒性に差異があるかどうかについて検討がされましたが、やはり出てくる影響が溶媒によって全く異なってくるということで、急性影響の判定の場合には、投与される際の溶媒についても十分に留意する必要があるということがポイントとして挙げられました。

もう一つ、グリホサートが対象になりましたが、こちらでは特段の影響は見られなかったということでございます。

11ページ、これらから結論として導き出せましたのが、大部分の農薬について急性参照用量設定のシミュレーションを行うことができた。問題点はありますけれども、既存の成績、あるいは農薬評価書等から急性参照用量の設定は可能である。このことは非常に大きくございまして、特に追加の試験をしなくても、ある程度の設定が可能になるということを検証していただいた結果でございます。また、単回投与毒性試験というようなものを合わせますと、さらにシミュレーションが進むのではないかと期待しています、というこ

とでした。

吉田先生と先般お話をさせていただいたときには、今も求められている急性神経毒性の試験がたくさん出てきますと、これが結構クリティカルなエンドポイントになってくるのではないかというコメントをいただいております。

これらの成果を受けまして、ガイダンスのための基本的な考え方をおまとめいただきました。11 ページの下のほうにございますが、こちらは食品衛生学雑誌の和文誌に論文化されております。

12 ページ、ここからの内容は私どもの急性参照用量のガイダンス、幹事会でおまとめいただいたものに、このコンセプトが基本的に盛り込まれております。毎回、農薬ガイドラインというファイルを机の上に置かせていただいておりますが、こちらの後ろのほう、具体的に申し上げますと、後ろから 2 つ目の赤いタブで、農薬専門調査会関連資料があると思えます。その 30 ページからが農薬専門調査会のガイダンスになっております。これから ARfD を決めていっていただく際には、こちらのガイダンスも参考にいただきながら、御判断をいただいでいくことになると思えます。

原則的な考え方でございますが、先ほどの ARfD の定義と関連しまして、24 時間の経口摂取に対する急性影響の指標であって、こういう剤は近いよねということを申し上げたのですが、それによって剤を選ぶのではなくて、まずは全ての剤を対象として評価を行います。単回投与で発現する毒性から決定しますので、複数回投与によって生ずる影響は全く無関係です。また、カットオフ値を設定すること、あるいは対象としては全ての人が対象になること。

もう一つ重要なのですが、先ほど単回投与で発現する毒性から設定すると申し上げたのですが、単回投与の試験だけを見て判断すればいいということではなくて、全ての毒性試験から剤のプロファイルを御確認いただき、かつ全ての試験において単回で起き得る徴候がないかどうかを御確認いただいた上で決定いただくということなのです。

もう少しかみ砕いて申し上げますとすれば、2 年間発がん性試験であったとしても、投与初日に何か単回でも起き得る変化が起きていれば、急性の試験ではないから ARfD の設定根拠にならないということではなく、それも検討対象に含めていただく必要があるということでございます。

あとは特に生殖発生毒性関係が重要になってまいります。発達期や臨界期暴露による悪影響、それが臨界期暴露によるものなのかどうか、あるいは先ほども議論にありました、母動物の二次的影響か否かということには十分注意していただく必要があるということです。

安全係数の考え方は ADI と同様で、個体差と種差、場合によっては追加のケースを取っていくということなのです。

ヒトのデータは農薬の場合には難しゅうございますけれども、ヒトのデータがある場合には、これを重視していくということも原則として、おまとめいただいております。

12 ページの下から、特に注意すべき点がまとめられております。先ほども申し上げましたが、毒性プロファイルをちゃんと頭に入れた上で、ARfD のエンドポイントをどこにしていくかを考えていく必要があるということでございます。

急性毒性試験の用い方ですが、エンドポイントが個体の死ですので、なかなか使いづらい試験ではあるのですが、ほかの試験で全く毒性所見が出ていなくて、致死量がカットオフ値の近傍である場合には、こちらも根拠にして ARfD を検討する必要があるかもしれないということです。

急性神経毒性というのは、当然ながら生きている動物の所見観察で、特に 1 回の投与でもございますので、ARfD には非常に重要だということです。

13 ページ、発生毒性試験の評価の際の注意点です。母毒性自体が急性影響であるかどうかをまず判断しなければならないということがございます。

発育遅延、例えば胎児の低体重や骨化遅延、矮小というものは急性影響が明らかでない場合には ARfD の設定根拠にはなり得ません。

一方で、胚・胎児死亡、骨格変異、内臓変異は単回投与で起こり得る指標としてエンドポイントになり得る試験になります。

重篤な母毒性がある場合に、その用量で赤ちゃんに何か起こっている場合には、それが急性影響であることがはっきりしない場合には、ARfD のエンドポイントとしては選びにくいものになります。

また、胎児の肛門生殖突起間距離の変化は、単回投与で起こり得るものとして ARfD 設定根拠の 1 つとすると、おまとめいただいております。

下にまいります、繁殖毒性試験においても臨界期の暴露には十分注意すべきであるということでございます。

5 番の薬理試験の用い方についてですが、経口投与試験での一般状態の変化は ARfD 設定根拠となり得るとされておりますが、先般、幹事会でも同じような議論があったのですが、薬理試験は薬理作用を見るために設計された試験であって、本来、毒性を見るものではないこと。また、片性であって、n が 3 くらいしかなくて、一般の毒性試験のように n が 10 以上のものとは随分異なるということ。マウスが用いられることもありまして、マウスはほかの試験で毒性プロファイルが十分でないことなどがありますので、十分注意していただいて、それでも、これが根拠となるということであれば、それを選んでいただく可能性があるということでございます。

一般毒性試験につきましては、先ほど申し上げたメトヘモグロビンについて注意をするということと、コリンエステラーゼ活性阻害が起きる場合には、こちらは特にアセチルコリンエステラーゼ活性阻害ですので、ターゲットとしては赤血球と脳になります。赤血球と脳のデータが両方ある場合には、脳を優先するということがまとめられています。

また、日本では余りまだ評価には用いておりませんが、血中あるいは脳内のグルタミン酸合成阻害が出るような場合にも、これは単回でも起きる影響かもしれないという

ことで、注意が必要だというフラグを立てていただきました。

14 ページ、ARfD を実際に決めていくときに、ここからは実際にどうするかということになるかと思いますが、1 つはエンドポイントの決め方です。先ほども申しましたが、単回経口投与によって惹起され得る変化をエンドポイントとして、その中でもっとも低い NOAEL のものを根拠として ARfD を設定する。ここは ADI の考え方と類似しているところでございます。

安全係数につきましても、種差、個体差より、動物から来る場合には一般的には 100。一方、ヒトデータの場合には種差がございませんので 10 で除すということになります。追加係数に関しましても、エンドポイントの毒性が重篤だとか、LOAEL で判定する場合は追加の安全係数が出てくる可能性があるということです。

ADI のコンセプトと少し違うのは、ARfD の場合には無毒性量が 500 mg/kg 体重を超えている全ての試験において、単回投与による無毒性量が 500 を超えていると判断される場合には、カットオフということで ARfD 設定は必要なしと結論が出ることがございます。ただ、全ての試験の LOAEL がカットオフ値であるときに、本当につけなくていいかということは一度御議論いただく。単純にカットオフ値を超えているからいいということではなくて、本当に設定しなくてもいいかを議論していただいた上で、Not necessary という答えが出る可能性があるということです。

対象者は先ほども申し上げましたように、全ての人を対象になります。

5 番目ですけれども、普通は ADI と ARfD の数字を比べますと、単回のとくと長期にずっと投与したものの検体摂取量というのは、基本的には長期のものの方が低くなるので、ADI の数値のほうが ARfD よりも小さくなるケースが多くなりますが、仮にこれが逆転してしまった場合、すなわち ARfD の数字のほうが ADI よりも小さい数字となった場合には、そもそも ADI という長期摂っても影響が出ない量よりも、単回でも影響が出る量が低いということになりますので、ADI の数字が ARfD の数字に引っ張られて小さくなる可能性があるということです。

代謝物の影響がある場合はどう考えるかということですが、これはやはり ADI の場合にも親化合物と同様に御評価いただいておりますが、個別に該当するかどうかを御判断いただいた上で、その毒性をどのように考えるかということをお決めいただくことになっております。

2~3 分超過してしまいましたけれども、15 ページにございますように、この研究はこのようなメンバーの方々にやられたという御紹介がございました。吉田先生のグループにおまとめいただいた基本的考え方をもとにして、先ほど御紹介したガイダンスをまとめておりますので、中身は今、御紹介したものがほぼガイダンスになっています。また、それを受けて、評価書にこんなふうに書きましようということもガイダンスの中には記載しておりますので、それが今回のフルアジホップの後ろのほうに少し出てきたものになっております。

御説明は以上にさせていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ARfD の設定に関連して、まず、単回投与等によって生ずる可能性のある毒性影響等について説明をしていただいて、他の毒性を含めて、どれが急性参照用量を設定する際に小さい値となるかというところを説明していただけますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、評価書（案）の 112 ページに沿って説明させていただきます。まず、ここにピックアップさせていただいたものが関連する所見。単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響と、事務局のほうでピックアップをしたものですので、こちらは問題ないかどうかという点で御議論いただく必要がございます。

この表に載せさせていただいたのが、単回で実施されております急性毒性試験のラットで実施されたものを載せております。こちらはかなり高い用量で実施されておまして、最低投与量でも自発運動量の低下などをここに記載してございますが、症状が出ておりますので、無毒性量についてはバーという記載になってございます。これは用量が高過ぎますので、ARfD のエンドポイントとして選定するには難しいのかなという感覚を持っております。

3 世代繁殖試験は、胎児で着床前胚死亡率増加が認められておりますので、それを LOAEL として無毒性量をここに記載してございます。

長野先生から 113 ページにコメントがあるのですが、3 世代繁殖試験、2 世代繁殖試験は特段に単回で認められた影響について、事務局で抽出することができず、2 世代は記載しておりませんで、3 世代については今、説明させていただいたとおり、着床前胚死亡率だけピックアップしたのですが、水腎が児動物で認められておまして、こちらは発生毒性試験でもこのような水腎、水尿管などが認められておりますので、これは単回で起こり得るものではないかという御意見をいただいているところでございます。

112 ページにお戻りいただきまして、発生毒性試験、こちらは胎児で認められた影響についてまとめさせていただいております。

112 ページの一番下、マウスの試験は急性毒性。これも一番下の用量で、1,000 mg/kg ですが、自発運動量低下などが認められております。

113 ページ、ウサギ。こちらは眼の混濁が認められた用量で記載してございます。

フルアジホップ P ブチルのほうになりますが、急性毒性試験の結果から記載しております。雄では 1,690 でも影響が出ておりますのでバーで、雌のほうは 948 では影響がなかったので NOAEL ということで記載してございます。

発生毒性試験、ラットにつきましては、これは 4 本の総合評価として胎児の NOAEL は 0.5 と御判断いただいております。所見などについては今日随分修正をいただきましたので、所見名につきましては修正がある可能性がございます。確認させてください。

ウサギにつきましては、今日無毒性量を修正いただきました。今 10 とございますが、2 が無毒性量となっております。根拠は骨化遅延です。骨化遅延ですけれども、母動物で体重増加抑制などが出ていない用量で、母毒性に基づく発育遅延ということでもないと思いますので、案としては骨化遅延を載せさせていただいてはどうかという御提案です。

先ほど堀部から説明があった一般薬理ですが、今回提出されている一般薬理試験は腹腔内投与もしくは静脈内投与で実施されておりますので、この表にはいずれも入れてございません。

このような形で現時点では案として作成させていただいております。今のところ一番小さい値として、ラットの発生毒性試験の 0.5 を根拠に安全係数 100 で除したもので御提案させていただいているところでございます。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

事務局で単回経口投与によって生ずる可能性のある毒性影響をピックアップしていただきまして、表 101 が作成されております。とりあえずはこの中から急性参照用量の設定に必要な無毒性量を決めていただくことになるのですが、先ほど堀部さんから説明があったように、必ずしもこれだけではなくて、その前の表 100 の中から候補、より低い単回投与による無毒性量と考えられるものがあれば、それも含めて検討するということです。

とりあえずは表 101 について、まず、長野先生からコメントが出ております。補足説明をお願いいたします。

○長野専門委員

ラットの 2 世代繁殖試験と 3 世代繁殖試験で水腎が出ておまして、発生毒性試験のほうで胎児の水腎をエンドポイントとしてピックアップしておりますので、児動物ですけれども、やはり臨界期暴露による影響の可能性のあるものとしてピックアップしてもいいのではないかと思います。

○西川座長

2 世代繁殖試験のデータは、この表 101 にはないのですが、それを加えるということですね。そうしますと、そのエンドポイントは幾つでしたか。

○堀部課長補佐

3 世代と 2 世代と両方とも水腎を含めた場合ですけれども、両方とも 0.7～1 くらいの間にはまりますので、0.5 よりも低いものはなかったです。

○西川座長

それも候補として挙げたいとは思いますが、よろしいでしょうか。

では、それも表の中につけ加えるということで、ただし、一番低い無毒性量はラットの発生毒性試験における 0.5 ということには変わりがないということですね。

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

水腎も気にしている横隔膜ヘルニアも単回投与で出ますので、これでいいと思います。

○西川座長

全体を通じて、生殖発生毒性試験を急性参照用量として使ってよいかどうかについて、コメントをいただけますか。

○中塚専門委員

使っていいと思います。

○西川座長

この表にある所見は全て単回投与でも生ずる可能性があるかと判断してよいわけですね。そのようにしたいと思います。

表 100 とあわせて総合的に急性参照用量を設定するのですが、先ほどの ADI の設定のときに一番可能性のあるのがラットの 2 年間の併合試験における 0.44 ということだったので、急性参照用量で一番低い無毒性量が 0.5 なので、若干高いということで、特に問題はないということになりますけれども、よろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

一般毒性のほうも見ていただけるとよろしいかと思うのですが、臓器重量の変化や体重増加抑制、肝細胞の変性壊死、腎臓・尿細管の変性壊死、あるいは慢性腎症等々が出てまいりますけれども、単回で出るかと言われると、回数を重ねるものかなと、全体を眺めるとそんな感じなのかなと思います。

もしかしたら単回で出るかもしれないものとして、赤血球のパラメータで貧血の徴候が幾つかの試験で出ておりますが、それらの投与量はかなり高いところにございますので、0.5 を下回るものはないだろうと思います。後ほどもう一度御覧いただくチャンスがあると思いますので、一般毒性の表を見ていただいて、もし急性影響のものがあれば、御指摘いただければと思います。

○西川座長

これは表を眺めてみないといけないので、少し時間をかけないといけないのですが、とりあえずは表 100 と表 101 を見る限り、100 ページにありますように、ラットの発生毒性試験における無毒性量 0.5 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除して、急性参照用量は 0.005 mg/kg 体重ということに、とりあえずは本日の部会の結論としたいと思います。後ほど慎重に見ていただいて、修正点等がありましたら、あわせて次の機会に最終評価をしたいと思います。よろしいでしょうか。

あとはほとんど時間がないので、次に行く時間はないと思いますので、次の剤は次回以降に回すということにしたいと思います。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、今日御審議いただいたフルアジホップにつきましては、今日御議論いただいた内容を反映して、きれいにいたしまして、申請者に確認する事項として、横隔膜ヘルニ

アがどういう所見であったかというのを確認させていただきまして、その内容とともに、修正したものを、特に代田先生に御確認いただくところがたくさんあるかと思しますので、御説明などをつけて、もう一度お送りするようにいたします。その代田先生からいただいた御意見とあわせて、次回に御確認をいただくとか、そういったふうに調整させていただければと思います。

また、キンクロラックについては、次回御審議いただくのですが、ちょっとだけお時間をいただければと思います。次回までに申請者に確認しておく点がございましたら、こちらは報告書がついている剤ですので、基本的に報告書に書いていないことについては情報としてはない可能性があります、何らか考察を求めておくとか、そういったものが現時点でございましたら、1カ月以上ございますので、今いただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

特に申請者に確認したいことがありましたら、お願いいたします。

○長野専門委員

頻繁に慢性間質性腎炎という言葉が出てくるのですが、どういう所見かコメントをいただければと思います。

○西川座長

慢性間質性腎炎という病変が何回も出てきているので、その病変の中身を確認するということです。お願いします。

○山手専門委員

1点いいですか。細かいことですが、30ページにあります、小葉間肝細胞肥大というのが、今どなたかがわかるのでしたら、これでいいのですが、通常は小葉中心性とか小葉周辺性という言葉になるのですが、間というのはありますか。

○西川座長

聞いたことがないです。

○山手専門委員

わかれば、非常に小さなことですが、

○西川座長

36ページの下【事務局より】に、事務局からの説明があります。centrilobular to intermediateということなので、小葉中心性/中間体ですね。

○山手専門委員

わかりました。

○西川座長

ほかに申請者にありますか。

○中塚専門委員

細かいことですが、フルアジホップの106ページの表です。横隔膜ヘルニアの次

に水腎管とありますが、これは多分間違いだと思います。

○横山課長補佐

これは事務局のミスです。すみません。

○西川座長

中塚先生、キンクロラックについては。

○中塚専門委員

ないです。

○西川座長

ほかによろしいですか。どうぞ。

○山手専門委員

細かいですが、39ページのラットの発がん性試験併合試験がありますが、この中でリンパ腫とか下垂体前葉の腫瘍、これも背景データを出してもらうことは可能でしょうか。

○横山課長補佐

確認いたします。

○森田専門委員

46ページにUDS試験の情報があるのですが、投与経路を書いたほうが多分よかったと思うので、手元にそこも加えておいてください。

○西川座長

遺伝毒性試験の表の最後のUDS試験ですね。

ほかはよろしいでしょうか。ないようですので、以上を申請者に確認したいと思いますが、後から気がついて、これはということがあれば、事務局にメールで確認するということにしたいと思います。

それでは、キンクロラックについては次回以降に審議するということにしたいと思います。

その他、何かございますか。

○横山課長補佐

それでは、日程についてお知らせいたします。

本部会につきましては、次回は7月23日水曜日を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

幹事会につきましては、6月18日水曜日を予定しております。よろしくお願いいたします。

今日は事務局の都合で時間が押してしまって、申しわけございませんでした。

以上です。

○西川座長

それでは、本日の会議を終了させていただきます。

お忙しい中、お集まりいただきまして、どうもありがとうございました。