

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第 37 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 7 月 14 日（月） 14:00～16:36

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（トルプロカルブ）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）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、
林専門委員、平塚専門委員、福井専門委員、藤本専門委員、堀本専門委員、
若栗専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、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、吉田技術参与、賀登係長、木村専門職、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 トルプロカルブ農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、お揃いいただきましたので、ただいまから第 37 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

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

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方、12名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

最初に事務局より、人事異動について御報告いたします。

7月11日付で磯部評価第一課長が移動いたしまして、後任として関野評価第一課長が着任しております。

○関野評価第一課長

関野でございます。

農薬はかなり頻繁に部会等があると聞いております。多方面で御指導いただくことになるとは思いますが、どうかよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、トルプロカルブの食品健康影響評価でございます。

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

事務局のほうから資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「トルプロカルブの農薬評価書（案）」。

資料3「論点整理ペーパー」。

また、今日は机上配付といたしまして、2点資料を御用意しております。

机上配付資料1が、動態の試験のほうの血漿と血中の濃度のグラフを御用意させていただきました。こちらは後ほどパラメーターの薬物動態学的パラメーターについて、山添先生から少し御意見をいただいておりますので、そちらを御確認いただく際に御利用いただければと思います。

また机上配付資料2ですけれども、こちらは2年間の発がん試験の所見のまとめ方の御意見をいただいております。こういったまとめ方もできるという案をあらかじめ御用意させていただきました。御審議によって中身は変わるかと思いますが、口頭で説明するとなかなか難しいので、このようにあらかじめ御用意させていただいた次第でございます。

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

○上路座長

続きまして、事務局のほうから、食品安全委員会における調査審議方法についてという

ことで、専門委員の調査審議への参加に関しての報告をお願いします。

○横山課長補佐

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○上路座長

先生方、御提出いただきました確認書につきましては相違ございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上路座長

それでは、本日のトルプロカルブの食品健康影響評価に入っていきたいと思います。

経緯も含めまして、事務局のほうから説明をいただきたいと思います。お願いします。

○横山課長補佐

すみません、本剤につきまして説明の前に 1 つだけ。企業関係者を今日招致してございまして、何か御質問があるようでしたら質疑応答の時間を設けることができるようにしてございます。仮に質疑応答をやっていただく場合は、16 時ごろから開始できるように準備してございます。質問がない場合は無理にということではございませんけれども、準備しております。御協力のほど、お願いできればと思います。

以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

○賀登係長

それでは、トルプロカルブにつきまして御説明させていただきます。

要約につきましては、最終的には食品健康影響評価に合わせて修正させていただきます。

評価書の 6 ページを御覧ください。こちらの剤、28 行目の 6. 構造式にありますような新規の殺菌剤になります。構造式のフェニル環の右についておりますメチル、こちらが酸化されてヒドロキシル体になったものが代謝物 B、さらに酸化されてカルボン酸になったものが代謝物 C でございます。後ほどの議論で出てまいりますので、議論の先取りになるのですけれども、御紹介させていただきます。

本剤は、メラニンの生合成を阻害することにより、いもち病菌の感染阻害作用を起こし、殺菌効果を示すと考えられております。上路専門委員より御修文をいただいております。なお、メラニンですけれども、いもち病菌などの糸状菌のメラニンと動植物のメラニンは

科学的構造などが違うというようなこともございますので、これも後ほど議論に出てまいりますので、御説明させていただきます。今回、農薬取締法に基づき、水稻を適用作物としました農薬の新規登録申請がなされております。

続きまして、7 ページ、10 行目から動物体内運命試験となります。まず、ラットの試験、①吸収の血中濃度推移となります。結果は表 1 に示されてあるとおりで、AUC は雄が雌よりもわずかに高いといったような結果でした。

続きまして、8 ページの 2 行目、吸収率となります。単回投与 48 時間後の吸収率は、少なくとも低用量投与群で 89.5%、高用量群で 47.7%でありました。吸収量につきましてはどこかで頭打ちするところがあるようでございます。

8 ページの 9 行目から②分布の試験でございます。結果は表 2 に示されているとおり、肝臓、腎臓で若干見られますけれども、全体としては、蓄積性は低いものと考えられたとさせていただきます。

続きまして、10 ページ、6 行目、③の代謝の試験となります。未変化体と代謝物 C に加えて、微量代謝物が検出されましたが、それらにつきましては全て 5%TAR 未満でした。代謝物 C が最初に説明させていただきましたフェニル環の横のメチルがカルボン酸に酸化されたもので、ヒドロキシル体を経て生成されたものと考えられます。

表 3 中に少し誤記がありましたのと、その下の欄、空欄になっておりましたので修正させていただきます。大変失礼いたしました。

続きまして、12 ページの 4 行目、④の排泄の試験となります。まず、尿及び糞中の排泄の試験ですけれども、排泄率は表 4 に示されておるとおり、約 90%TAR 以上が排泄されています。低用量群では主に尿中から、高用量群では主に糞中から排泄されたという結果となっております。

同じく 12 ページの 17 行目、こちらは胆汁中の排泄試験となります。結果は 13 ページの表 5 に示されております。投与後 48 時間の胆汁中の排泄は、低用量群で 25%から、高用量群で 12%からという結果となっております。8 行目のボックスでございますけれども、相磯専門委員より、動植物におけるメラニンの合成阻害への懸念につきまして御意見を頂戴しております。その点につきましては、こちらは事務局よりという形で書いております。

1 点誤記がございまして、一般的に植物メラニン、ここに「植物」と書いておるのは「糸状菌」の誤りでございます。申しわけございません。一般的に糸状菌の誤りでございます。申しわけございません。一般的に糸状菌のメラニンと動物のメラニンの科学構造、生合成過程、また代謝酵素も異なるということが教科書レベルで知られております。さらに、少なくともイヌを用いた試験におきまして、虹彩への影響が報告されておられませんので、動物細胞でのメラニンの生合成阻害などの影響というのは認められないものと考えてはいかがかと考えております。

動物代謝につきましては以上になります。御審議のほど、よろしくお願いいたします。

○上路座長

ありがとうございました。

平塚先生、それと篠原先生、大きなコメント等はないのですけれども、お気づきの点はございませんでしょうか。

○篠原専門委員

特にありません。

○上路座長

よろしいでしょうか。

平塚先生、どうぞ。

○平塚専門委員

特にコメントは書いていないのですけれども、先ほど事務局のほうからお話があった代謝物 B というのが検出されていないですね。非常に酸化されやすく、カルボン酸まで変化したのだと思うのですが、本当にされていないのかなというのは見ていて気になりましたというのをコメントとして。

○上路座長

植物のほうは、B と C、両方出ますしね。

○平塚専門委員

はい。それでグルコース抱合体とかできているという。

○上路座長

環境のほうも B と C が出ていますから、それはあると思います。

それと山添先生から御指摘がありまして、表 1 のところのパラメーターの $T_{1/2}$ について、これで考え方がいいのかねというコメントが入っているようなのです。御紹介いただけませんかでしょうか。

○山添委員

表 1 を御覧いただきたいのですが、2 種類のラベル位置で書いたもの、どちらでもいいのですけれども、投与量が 10 mg/kg のものと 1,000 mg とがあります。その半減期を見ていただきますと、通常とは変わっていて、1,000 のほうが半減期は短くなっている。通常、こういうことは考えにくいことなので、これは半減期をとるときどこからどこまでとるのかという B 相のとり方の問題で、データがおかしいというよりは切り方の問題ではないかなということがありましたので、今日、先生方に見ていただくために、机上配付資料として、実際の図ですが、これは片対数で書いてあるために、実際には縦軸がどこからどこまでで半分になったかというのは、肉眼では非常に計算しにくい形のデータしかないのでこういう形になっているのですけれども、平塚先生、篠原先生、そのへんのところを見ていただければと思います。

○平塚専門委員

表 1 を拝見させていただいて、変だなと思いました。そして、表中の中に肩つきの A ということで、回帰期間の長さに対する測定ポイント間隔の短さ、ばらつきということで、

私としては、まず第 1 点はそこで、このデータが全てきちっと整合を持って見られないのだろうなという判断を 1 つさせていただきます。

一方で、代謝物の収支を見ると、このアミド結合が切れてしまって、バリン標識体とフェニルベンゼン標識体とで分かれて動態が変化しているのかなとも思ったのですが、収支を見ると、両者の尿中、糞中排泄のトータル量というのはちゃんと監視されていますので、そういうこともないのだろうというところで、この段階では判断させていただいた次第です。

今、机上配付していただいた資料を見ると、山添先生がおっしゃられたように、対数になっているのでどこで切れているのかわからないのですが、 α 相側から β 相がかなり遅延しているというような傾向で血漿、血中ともそれほど大きな差はないのかなという、そういう判断はさせていただいています。

○上路座長

代謝の $T_{1/2}$ というのは、あくまでも計算で求めていくのでしょうかから、この図表から見ると、特別に 2 つで差があるとも思えないのです。たまたま計算するとこういうことになったということなので。

山添先生、どうでしょうか。

○山添委員

今日、企業の方も出てくださるというので、多分企業の方も気づかれると思うのです。この表になってみるとちょっと意外だな、ちょっと合わない。企業の方に少し見ていただいて、数値の訂正ができるものなのか、生データを見ないとわからないと思うので、それでもう一度見ていただいたらどうでしょうか。そのへんのところを平塚先生のほうから言っていただけると、それでいいのではないかと。

○平塚専門委員

そうですね。数値とこのグラフとの間に乖離があるので、その理由といたしますか、それについて御説明いただきたい。

○上路座長

申請者のほうが、このデータ、表 1 の値に対するどういう求め方をしたのかを尋ねる。でも、どうなのでしょう。すぐに答えられないからもう一度計算してみましようというくらいなのでしょう。そういう回答しか得られないような気がするのですけれども、いかがなのでしょう。

○山添委員

多分、本質的に今日の審議に影響を与えることはなくて、最後のときに収支がちゃんと合っていればいいと思うので、数値を見直していただければいいのではないかと。

○上路座長

こういうことによって、毒性に何らかの違いとして反映されるとか、あるいは代謝物のでき方がおかしいとか、そういうふうに見えないと思ってみていたのです。ということで、

今、山添先生から御指摘されたことを聞いてみるということにしたいと思います。

平塚先生と篠原先生、今の方向でいいですか。

○平塚専門委員

はい。

○篠原専門委員

はい。

○上路座長

では、そうさせてください。

その次に植物のほうをお願いします。

○賀登係長

それでは、植物のところを御説明させていただきます。

13 ページからになります。

○上路座長

ごめんなさい。もう一つ、13 ページの相磯先生、メラニンの生合成阻害に対して、事務局のほうから回答いただきましたが、それでいかがですか。

○相磯専門委員

事務局からの回答で了承いたしました。

○上路座長

ありがとうございます。すみません。

○賀登係長

それでは、13 ページの 10 行目から水稻の植物体内運命試験となります。

上路専門委員、清家専門委員、篠原専門委員に御修文をいただいております。

残留放射能の分布につきましては、14 ページの表 6 になります。試料中の総残留放射能及び代謝物は 15 ページの表 7 に示されているとおりになっておりまして、玄米におきまして代謝物 B 及び B のグルコース抱合体が合計で 10%TRR を超えて認められております。

続きまして、15 ページの 5 行目から土壌中運命試験となります。

6 行目、好氣的湛水土壌中運命試験となります。16 ページ、2 行目ですけれども、推定半減期につきましては、207 日から 218 日と算出されております。

16 ページの 25 行目からお願いいたします。好氣的土壌中運命試験となります。30 行目ですけれども、推定半減期につきましては 6.2 日から 6.3 日と算出されております。比較的速やかに分解されたとさせていただいております。そのあたりと上路専門委員から御修文を若干いただいております。

17 ページの 18 行目になりますけれども、土壌吸脱着試験となります。結果は表 8 に示されている通りになります。

続きまして、17 ページの 31 行目、水中運命試験となります。32 行目から加水分解試験となりますけれども、半減期は表 9 に示されているとおりで、トルプロカルブは高温の塩

基性条件下のみで加水分解を受けるとされたとさせていただいております。

18 ページの 16 行目から水中光分解試験となります。滅菌緩衝液及び滅菌自然水のいずれにおきまして、トルプロカルブの分解は認められず、推定半減期は 1 年超と算出されたとさせていただいております。

続きまして、27 行目、土壌残留試験となります。結果は 19 ページの表 10 に示されているとおりとなっております。

19 ページの 7 行目から、作物等残留試験の結果となっております。玄米における最大残留値は、トルプロカルブが 0.06 mg/kg、代謝物 B が 0.03 mg/kg でした。

19 ページの 17 行目から、トルプロカルブと代謝物 B を用いました畜産物残留試験となっております。乳汁試料におきまして、いずれも検出限界未満という結果となっております。

20 ページの 6 行目から、魚介類におきます最大推定残留値はトルプロカルブのみで 0.95 mg/kg、代謝物を含めした場合、1.0 mg/kg であります。リスク管理機関に確認した結果を追記している形になります。

続きまして、17 行目、推定摂取量になります。作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いまして、トルプロカルブを暴露評価対象物質とした際の推定摂取量は表 11 に示されているとおりとなっております。こちらにつきましても、リスク管理機関に確認した結果を踏まえて修正させていただいております。

植物・環境につきましては以上となります。

○上路座長

13 ページに戻っていただきまして、水稻のところでは。

14 ページの 20 行目から、玄米での 20%TRR を超える濃度、これについて清家先生と私のところで少し数字の値、書き方が違ってはいますが、その上の 17 行目あたりから、幅で TRR を書いていますので、20 行目のところも幅で 61.1～83.1、幅のほうで記載してください。いわゆる 21.8 だけでなく、21.5～21.8 とか、そういう幅をつけて記載をお願いします。

あとは私、気がついたところを直させていただきましたけれども、指摘したとおり直していますので、それで結構です。あと魚介類のところも、いわゆる代謝物を入れたものとして書いていただいておりますので、それで結構です。

それでは、植物のところ、清家先生、何かほかに気がついたところはありますか。

○清家専門委員

一応そのほかはありません。網かけで指摘したところのみです。

○上路座長

ありがとうございます。

あと、ほかの先生方、植物、環境あるいはその前の動物に関しまして、お気づきの点は

ありますか。

なければ 21 ページの一般薬理に移っていただきたいと思います。

○賀登係長

それでは、21 ページをお願いいたします。

3 行目、一般薬理試験となっております。ラットとマウスを用いました一般薬理試験が実施され、結果は表 12 に示されております。2,000 mg/kg の群で異常歩行や握力低下、または尿比重量の増加といった影響は見られておりますが、ほかは投与による影響は特に見られておりません。

続きまして、22 ページの 1 行目、急性毒性試験となります。トルプロカルブ（原体）を用いた試験ですけれども、結果は表 13 に示されているとおりで、症状や死亡例はなしとなっております。相磯専門委員より御修文いただいております。また、浅野専門委員より、片性のみの試験である理由を評価書に記載することにつきまして御指摘をいただいている次第です。

本試験につきましては、表 13 の注釈の A のところに、毒性等級法による評価と記載させていただいております。毒性等級法のガイドライン上では片性でやることを許容しているものでありますので、ガイドラインに沿って実施されているということを理由に急性毒性試験が片性のみで実施されているという理由につきましては、これ以上の記載は特にしなくてもいいのではないかなと考えている次第であります。

続きまして、13 行目、代謝物 B、C、D 及び E などにつきまして、急性毒性試験が実施されております。結果は 23 ページの表 14 に示されているとおりとなっております。代謝物の塩酸塩で振戦などが見られているということですので、ほかは症状や死亡例は特にございませぬ。

24 ページの 3 行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果です。

眼刺激性及び皮膚刺激性試験につきまして、ウサギの試験になるのですけれども、眼粘膜に対してごく軽度の刺激性が認められ、また、皮膚刺激性に関しては認められなかったという結果となっております。また、モルモットを用いました皮膚感作性試験につきましては陰性であったという結果となっております。

急性毒性試験につきましては以上になります。

○上路座長

それでは、一般薬理から、今の刺激性及び皮膚感作性試験までですけれども、22 ページのボックスの中に、浅野先生から指摘があった、片性のみでやっていることについての説明は、今、事務局からありましたが、それでいいですか。

○浅野専門委員

結構です。

○上路座長

あとは表 13 の C) の吸入試験の条件ですけれども、これはこのまま書いておくという

ことで、相磯先生からの御指摘のとおり残させていただきたいと思います。

それで、一般薬理から急性神経毒性まで、それほど強い毒性ではありませんけれども、ほかにこのところで何か御指摘の点、ありますでしょうか。

○浅野専門委員

塩酸塩、急性毒性試験の代謝物及び原体混在物ですけれども、塩酸塩で 300 から症状が出ています。原体混在物 4/代謝物 F、これは実際に混在してくる可能性は少ないと考えてよろしいのでしょうか。

○上路座長

どうでしょう。D の塩酸塩、F。原体の混在物については、メーカーの秘密情報みたいなところがあって、なかなか出していただけないということだと思いますが。

○横山課長補佐

混在物については、非公開の情報ではあるのですが、抄録の 12 ページに混在量の説明がございまして、微量ということにはなるかと思います。

○上路座長

あと D の塩酸塩というのは。

○横山課長補佐

すみません、試験のほうは塩酸塩でやってあるのですが、代謝物 D は抄録ですと 315 ページに代謝物の取りまとめ表がございまして。こちらの 315 ページですと④に相当いたしまして、ラットのほうでは代謝物としては検出されてございません。土壌で少し検出されているというような結果が出てございます。

○上路座長

そうですね。動物体内ではフリーの D というものが ND なのですが、植物体で少し見つかる。ただ、それが稲わら。

○横山課長補佐

恐らく土壌で少しですね。

○上路座長

土壌中が多いですね。

○横山課長補佐

植物も ND という結果が出ます。

○上路座長

そうですね。そういうことでした。動物ではそれほど問題になるような代謝物ではなさそうということですね。

○藤本専門委員

事務局のほうから、ARfD のエンドポイント検討と書いていただいているのですが、これは書き方として、各項目で判断して何か書き込むのでしょうか。もうこれは最後でいいのでしょうか。

○上路座長

事務局から回答できますか。

○横山課長補佐

単回の試験で急性参照用量の設定根拠とすべきかどうかという御検討をしていただきたい。対象とすべき試験項目については、急性参照用量のエンドポイント検討というものを付けさせていただいております。ここから何か単回で生じる可能性のある影響だと御判断いただけるものについては、評価書案の 40 ページ、最後のほうになりますけれども、まず 40 ページの表 31 に単回経口投与等になっていますが、これにより生ずる可能性のある毒性影響ということでまずリスト化させていただいて、この中から最後に急性参照用量をどこで設定するかということで御検討いただくという順番で御検討いただければと考えているところでございます。

○上路座長

審議の際に私が尋ねなければいけなかったですね。

○横山課長補佐

すみません。

○上路座長

一般薬理のところ、あるいは急性毒性のところで、単回投与による毒性所見として、何か問題になるような所見はありますかということをそこで確認すればよかったです。

○横山課長補佐

事務局からも申し上げるようにいたします。

○上路座長

申しわけございません。ということで、最後に、特別な毒性所見がない場合には個別には記載していないのですね。

○藤本専門委員

基本的にはない場合には特に記載しないという。わかりました。

○上路座長

本当はこの議論の中で、急性参照用量に関係するような毒性がないですねという確認はしなくてはいけない。すみません、何分ここは不慣れなもので、申しわけございません。それでよろしいのかしら。

先ほど事務局からまとめていただきましたけれども、表 31 のところに、該当する毒性を書き出させていただいていますから、それをもとにして、最後の健康影響評価の中で書き込むということになります。

○横山課長補佐

せっかく御覧いただいたので、追加の説明をさせていただきます。

まず、今 40 ページを御覧いただいているかと思うのですが、40 ページの表 31 のほう、ラットですと急性毒性試験、マウスですと一般薬理試験、今、御説明した一部の

試験について記載がございます。

お戻りいただきまして、評価書案のまず 21 ページを御覧いただきますと、21 ページの表 12、マウスの一般状態観察をしてございまして、これは経口の単回投与で試験が実施されております。2,000 の投与量で、一番右端のカラムにございますように、自発運動の低下ですとか異常歩行などが出てございまして、このような症状が単回投与で出るものとして観察されてございます。

ほかに経口投与で実施されている試験がございますが、いずれも呼吸循環器系まで投与による影響なしとなっております。また、腎機能につきましては、尿比重量の増加というものが認められてございますが、この試験は腎機能に特化した試験ということで、ここから急性参照用量の設定根拠となる単回投与による影響としては拾い上げてはございません。

また、22 ページ、表 13、こちらは一番上のラットの試験が経口で実施されてございますが、最高用量の 2,000 で試験が実施されてございまして、いずれも症状、死亡例もないという結果になっておりますので、これらの情報を後ろの 40 ページの表 31 に載せさせていただきます。

○上路座長

ありがとうございました。

ほかに今の ARfD の設定にも関係して、何かコメント等ございますでしょうか。

○堀部課長補佐

薬理の話が出たので、という感じなのですが、薬理はこの前の幹事会でも議論になりまして、マウスの試験というのはほかに毒性試験が割と少ないことですか、薬理試験ですと n 数が少ないこと、あるいは片性の場合になどは慎重にすべきという御判断をいただいているのですけれども、この場合には n は 4 ということで動物数が若干少のうございますが、雄、雌ともに Irwin 法の試験をやられております。雄は所見がないようでして、雌で所見を取られているということなので、n が少ないことを除けば、もしかしたら、エンドポイントとしてはとり得る可能性があるのかなというところだけ御確認いただければと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

よろしいですね。余り淡々と行き過ぎてしまいまして、飛ばしました。

あと急性神経毒性は除外ということで、試験をやっていないということも、これで赤池先生よろしいですね。

○赤池副座長

はい。Irwin でいろいろと変化は出ております。これは急性神経毒性にもかかる、いわゆる神経毒性にかかわるような所見というのは出ておりますけれども、ただ、やはり用量が高いということがございまして、また一般毒性でも同様の変化が出るということですから、神経毒性試験をやっていればそれでいいのですけれども、ないからといって、途中に

要求するほどのことではないと判断いたします。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、24 ページの亜急性毒性のところに入ってください。お願いします。

○賀登係長

それでは、24 ページをお願いいたします。13 行目からは亜急性毒性試験となります。

まず、14 行目はラットの 90 日間亜急性毒性試験となります。結果は表 16 に示されているとおりになります。浅野専門委員より評価書の結論と抄録の結論が異なることを受け、抄録の修正の必要性について御指摘をいただいております。基本的に抄録の修正をするための会合でないと、本会議の位置づけがそのようにされておりますので、この点につきまして修正を求めるまでの必要は、今回はないのでないかなと考えております。

続きまして、25 ページの 2 行目から、イヌの 90 日間亜急性毒性試験となっています。結果は表 18 に示されているとおりになります。

26 ページのボックスですけれども、3 点、事務局からお問い合わせさせていただいております。

1 点目は、精巣上体の重量低下につきまして、性成熟の個体差を反映したものと考えて、毒性影響としなかったことについて。

2 点目は、雄の嘔吐につきまして、投与期間を通して認められた所見でないので毒性影響としなかった点について。

3 点目は、雄の軟便につきまして、試験期間を通じて認められたこと、さらに高用量でも認められていることから、毒性影響としたことについてです。これらにつきまして、相磯専門委員、浅野専門委員、藤本専門委員より事務局の見解を支持する意見を頂戴しております。

亜急性毒性試験は以上になります。

○上路座長

24 ページの 22 行目、先ほど打ち合わせの時に、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制と書いてあるけれども、25 ページのボックスで、体重増加抑制が見られたのは雄だけであって、雌は見られなかったということと、では、雌は 20,000 ppm で何を書くかということで、肝絶対及び比重量増加と直したほうがいいのではないかという指摘が事務局のほうからあったような気がしたのですが、それでよろしいですか。

○賀登係長

そのとおりです。申しわけございません。説明から漏らしてしまいました。

○上路座長

22 行目のところ、雌雄で体重増加抑制のところは雄で体重増加抑制、雌で肝絶対重量及び比重量増加を加えてくださいということです。

それと 26 行目のボックスのところですが、浅野先生から、抄録の結論と異なる

が、抄録の修正ということですか。

○浅野専門委員

さっきの説明で結構です。

○上路座長

一応、この会合自体は抄録の修正を求める会議ではないという位置づけをしているものですから。そのところはよろしいですね。

その次の 25 ページからのイヌの亜急性毒性試験ですけれども、表 18 に関係したところだと思うのですが、3 つの事務局からの提案に対して、相磯先生、浅野先生、藤本先生、いずれも了解ということでお答えをいただきました。

全体としまして、亜急性毒性試験で、気がついたところ、あるいはコメント等ありましたら。よろしいでしょうか。こんなにきれいに皆さんの御意見が一致するのはなかなかないものですから。

○横山課長補佐

すみません、1 点だけ御確認をお願いしたいと思います。

評価書案の 25 ページの表 18 になりますが、ここでイヌの軟便、雄の 5,000 ppm ですけれども、投与 1 週間からとございまして、急性参照用量の設定に当たって、投与初期、1 回の投与であらわれる影響については所見として拾うという考え方があります。この場合は、1 週からということで 1 回だけの投与で出ているかどうかという情報はそもそも報告書から拾えませんので限界はあるのですけれども、一応 1 週目から出ている影響となります。

事務局から事前に確認させていただいたのが 26 ページの上のほうのボックスの③ですけれども、1 匹の動物では、投与 1 週目、4 週目、7～9 週目、13 週目と比較的期間を通して軟便が出ているのですけれども、軟便が出ているのはこの 1 匹だけということもあって、急性参照用量の設定根拠として、これを根拠にエンドポイントとして拾い上げることは必要ないのではないかということで拾っていないのですけれども、このような考え方でよろしいかどうか、念のため御議論、御確認をいただければと思います。

情報にも限界があることもありまして、このような案とさせていただいている次第です。

○上路座長

1 匹だけで 1 週目に見られたということなのですね。

○相磯専門委員

事務局の説明でいいと思います。この 1 匹だけで、これをはっきりした毒性と考えていいのかどうか、それもまた疑問ですね。ただ、出ていることは出ているので一応挙げておきますけれども。

○上路座長

ARfD のエンドポイントとしての毒性所見としてはとる必要はないだろうということですね。

○浅野専門委員

同様の意見ですけれども、全例で1週目から、高い用量も含めて認められているわけではないというのが決め手だと思います。

ただ、用量依存的というか、20,000 ppm でより例数も多く、試験期間を通して軟便が認められていますので、毒性所見としては残していいと思います。

○上路座長

でも、それは20,000 だけですね。

○浅野専門委員

5,000 から。

○上路座長

すみません、ありがとうございます。5,000 から雄のほう。表18の記載のとおりでいいということ。

藤本先生、これでよろしいですか。

○藤本専門委員

そうですね。今のお話を聞くと、括弧して、投与1週からと、わざわざ書かないほうがいいのか。

○上路座長

そうすると、書くと先ほどのARfDの設定の。

○藤本専門委員

ただ、一応5,000 以上からとるということは、この1例についてはずっと投与期間を通して見られたということで、そこからとるということに賛同したわけですが、わざわざ1週目から起こったからとったというわけでもないと思うので、なくてもいいのかな。

○上路座長

どうでしょう。

○相磯専門委員

そうしましたら、欄外に、投与1週から1匹だけの変化ということを記載しておけばどうでしょうか。ARfDの根拠にできなかったということがありますので。

○堀部課長補佐

26 ページのボックス③に書いてあるような情報を少し詳しく欄外に書くというのはいかがでしょうか。例えば5,000 だと1/4 例で投与期間を通じて、20,000 だと3/4 例とか、どのへんまで情報を入れるかという問題はあるのかなと思ったのですが、何かもう少し注釈をつけることで誤解を避ける方向のほうがよろしいでしょうか。

○上路座長

その場合に、先ほど藤本先生がおっしゃられたように、投与1週から毒性所見としてとった場合に、ARfDの毒性所見になり得るのですか。

○堀部課長補佐

先ほど御説明申し上げたように、情報は限界があるのでその判断はなかなか難しいところだと思うのですが、例えば 1 例で継続してずっと投与期間中出ているというものでも、1 回でも投与されれば軟便が起こるのだという御判断をされれば、それは ARfD の設定根拠にはなり得ると思うのですが、どれぐらいそれを強く言えるかということとの関連だと思うのです。

今回の場合ですと、下の用量だと 1 例であるということとか、上の用量だと、逆に継続して 3 例とも投与期間が比較的継続して出ていることもあるので、単回でも出るのかもしれないのですが、そこはイヌだと単回でも軟便は出るとなれば、コンサバティブに判断すると当然可能性はあるかと思います。そこは先生方の御議論かと。

○浅野専門委員

そうすると、投与 1 週目からというのを、先ほど藤本先生の御指摘のように抜いたほうがいいのではないのでしょうか。それですっきりすると思います。5,000ppm 以上から軟便が増加傾向に、2,000 未満では多くなるということで、毒性所見をここからとったということで、急性参照用量とはまた別途の意味でとしたほうがいいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

そうすると、2 番の雌の投与 2～3 週も外したほうがいいということになりますか。

○浅野専門委員

2～3 週で終わっているのですでしたか。

○横山課長補佐

軟便は 2 週と 3 週だけです。

○浅野専門委員

では、どうでしょう。期間を通して、軟便、それ以上に嘔吐というのはイヌでは見られやすい所見ですが、用量に依存した例数の増加があったということで、その所見だけ書くというのが一番すっきりするのではないかと思います。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。

○上路座長

ほか、亜急性毒性のところはよろしいでしょうか。

その次の 26 ページからの慢性毒性のところをお願いします。

○賀登係長

それでは、慢性毒性から御説明させていただきます。

26 ページの 2 行目からが慢性毒性及び発がん性試験になります。

3 行目、ラットの 1 年間慢性毒性試験となります。結果は表 20 に示されているとおりとなっております。

次の 27 ページをお願いいたします。ボックスで事務局より、血中の非染色性大型細胞

数の増加に対して、病理組織学的検査において関連する所見が認められないことから、毒性影響としなかった考えにつきまして御紹介させていただいております。相磯専門委員、浅野専門委員、藤本専門委員より、事務局の見解を支持する御意見を頂戴しております。

また、3行目からのボックスですけれども、相磯専門委員より、20,000 ppm 投与群の雌でヘモグロビン量などの量が有意に低下している点につきまして、減少幅が小さいこと、その他の試験で変化が見られていないことから、事務局案のように、毒性として取り上げなくてよいとの御意見をいただいております。

また、無毒性量につきまして、申請者は 2,800 ppm 投与群の雄で認められた肝比重量増加をエンドポイントとした無毒性量として、雄の 400 ppm から ADI を考えているのですけれども、雌雄ともに事務局のほうでは 2,800 ppm を無毒性量としています。その点につきまして、事務局案でオーケーとの御意見を頂戴しております。

続きまして、27 ページの 5 行目からイヌの 1 年間慢性毒性試験となります。結果は 28 ページの表 22 に示されているとおりとなっております。

相磯専門委員より、16,000 ppm 投与群の雄におきまして、T.Chol は、対照群が減少傾向なのに対して、投与群のほうでは増加傾向が見られるということから、統計学的有意差はないのですけれども、投与の影響と判断されとの御意見。あと、また TG に関しましても 26 週で統計学的に有意な差があつて、また 52 週では有意な差はないのですけれども、増加と判断するとの御意見を頂戴しております。

浅野専門委員からも同様に、16,000 ppm の投与群の雄につきまして、T.Chol が 52 週時点で有意差のある毒性所見、また、TG は 52 週時点で有意差はないのですけれども、対照群の 2 倍以上の平均値を示しており、イヌの 90 日間の試験でも雌雄で認められている変化であることから、毒性所見とするのと御意見を頂戴しております。

また、4,000 ppm 以上の投与群の雌におきましても同様の数値となっており、毒性所見と判断したとの御意見を頂戴して、その欄に TG の増加というような記載を頂戴しております。

続きまして、29 ページの 1 行目から、ラットの 2 年間発がん性試験となります。こちらは原案では ADI の設定根拠となる試験となっております。毒性所見の結果は表 24 に示されているとおりであります。発がん性は認められなかったとさせていただいております。

藤本専門委員から、甲状腺コロイド「変化」を「変性」とする修文をいただいております。この修文につきまして、最後の食品健康影響評価のところ、現在反映ができていないのですけれども、そのあたりについてもあわせて修正させていただければと思っております。

30 ページのボックスにおきまして 2 点お問い合わせをさせていただいております。順番が逆になるのですけれども、2 点目の②のところから御説明させていただきます。400 ppm 投与群の雌におきまして、甲状腺ろ胞細胞腫の発生頻度が有意に増加しておりますけれども、用量相関性が認められなかったため、検体投与の影響とはしなかった点につきまして、

相磯専門委員、浅野専門委員、藤本専門委員より事務局案を支持する御意見を頂戴しております。

戻りまして、1点目の①ですけれども、20,000 ppm 投与群の雌で血中の単球数及び非染色性大型細胞数の減少が認められました。このことを毒性影響としなかったことにつきまして、藤本専門委員より事務局案への同意の意見を頂戴しています。

また、相磯専門委員からは、事務局案でいいと思うのだけれども、単球数の減少までは毒性評価としてもいいのではないかと。その上で、白血球数の減少を WBC 減少と一括して脚注に次のように記載してはどうでしょうかというような形で具体的な御修文案をいただいております。

この点につきまして、机上配付資料の2点目の資料で御説明させていただければと思います。まず、1点目が単球数の減少を毒性ととるかということなのですが、相磯先生のほうから毒性ととってはいかがかというような御意見をいただいておりますので、ペンディングという形で 20,000 ppm の雌のところに記載させていただいております。

その上で好中球の減少につきまして元の評価書案は 2,800 ppm 以上という形になっていたのですが、その問題点としまして、20,000 ppm では、この好中球の減少というのは統計学的には有意な差はついていないということです。そのところをはっきりと明文化すべきだという御意見と考えまして、それであれば Neu のところに注釈をつけます。20,000 ppm 投与群では統計学的な有意差はないのだけれども、検体投与の影響と考えられたというような旨の注釈を入れてはいかがかと思っております。

続きまして、31 ページの1行目から、マウスの 18 カ月間発がん性試験となります。いずれの投与群におきましても検体投与の影響は認められませんでした。

相磯先生より、用量設定の妥当性を担保する記載をするほうがいいのではないかと御意見を頂戴しております。

この点につきまして、通常、テストガイドラインで設定されている限界用量に相当するような場合につきましては、特段用量設定根拠を記載していないという通例がございまして、今回も通例どおりとしてはいかがかと考えております。

慢性毒性/発がん性は以上となります。

○上路座長

ありがとうございました。

それでは、26 ページのラットの1年間慢性毒性からでございます。

最初に 27 ページの2行目の事務局からのところです。20,000 ppm の投与群、雌ですけれども、ここに関しては、相磯先生、浅野先生、藤本先生からオッケーということで、その扱いをしたいと思います。

あと相磯先生からいただいたところを御説明いただけますか。これは申請者と事務局での毒性影響の取り上げ方が違うということなのだけれども、上のほうに関しては、事務局案の毒性影響のとり方で承しますということですね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

下のほうの無毒性量、ここについても何か申請者のほうはもう少し安全性を厳し目にとるということで。

○相磯専門委員

これにつきましては、申請者のほうは肝比重量だけの増加で毒性所見としてとっています。この調査会では、両方、絶対重量と比重量、そろった場合を毒性としますので、この濃度は毒性としなくていいと思います。

○上路座長

ということは、事務局の作成したこの評価書の案で了承しますということですね。

○相磯専門委員

はい。

それから、もう一つ、①のほうですけれども、非染色性の大型細胞数という話が出ています。これについては、この細胞というのは、ラットでよく出てくる単核性急性白血病、こういった場合に非常に増加します。したがって、ここではこれを取り上げること自体は、発がん性試験のほうでは雌で減少していますし、20,000 ppm で意味がないというものだと思います。だから、ここは事務局案のように毒性所見として取り上げる必要はないと思います。

○上路座長

ありがとうございます。今、相磯先生から解説していただきました。今の申請者と事務局との案で違いがあるのだけれども、全て事務局案で了解しますということです。

浅野先生、藤本先生、よろしいでしょうか。

○浅野専門委員

はい。

○藤本専門委員

はい。

○三森委員

お伺いしますが、非染色性大型細胞は単核細胞性白血病とみなすのですか。

○相磯専門委員

そういった場合、非常に多く出てきます。それと確実にイコールというわけではないのですけれども、非常にたくさん出てきた場合に意味がある変化だと思っています。

○三森委員

それは Fischer ラットの場合ですか。

○相磯専門委員

Fischer ラットです。

○三森委員

これは **Wistar Hannover** ですが、そのように考察してよいですか。

○相磯専門委員

わかりました。そうですね。ただ、やはりこういった細胞というのは恐らく単球だとか、好中球だとか、好酸球とかといった普通の分類とは違うものとして扱われていますので、腫瘍性の指標となるようなものではないかと思っはいます。

○三森委員

この動きから別段問題はないと思うのですが、**CRO** でどうしてこの変化をとられたのか気になりましてね。

○相磯専門委員

これは **ADVIA** で、こういう血球を計算する装置で自動的に分類されてきてしまうのです。うちの施設でもこの **ADVIA** を使っていて、こういった分類でカウントされていて、有意差がついたものは **GLP** 試験だと確実にデータとして取り上げなければいけないということになっていますので、取り上げられたのだと思います。

○三森委員

Wistar Hannover でも同じようにアズール顆粒がなくなるような、単核球はあるのですか。

○相磯専門委員

それは **Wistar Hannover** を使ったことがないのでわかりません。

○三森委員

申請者に聞かなくても大丈夫ですか。

○相磯専門委員

これはそこまでする心配はないと思いますけれども。

○三森委員

大きな問題ではないと思うのですが、従来、**Fischer** ラットでこのような変化を見てきていますが、**Wistar Hannover** については今まで調査会では出てきていないと思うのです。そのへんのところを聞いてみたらと思っただけです。

○相磯専門委員

わかりました。

○上路座長

ラットの系統によって少し差異があるのでしょうか。今までの経験とか、そういうもので何か知見があったら教えてくださいという感じで、これが **ADI** に直接関係するわけではなくて。

○相磯専門委員

そうですね。直接は関係しません。

○堀部課長補佐

この今の非染色性大型細胞ですけれども、パーセンテージでいくと 200%ということなのですが、評価書にも書かせていただいたのですけれども、実数だと対照群が $0.01 \times 10^3 \mu\text{pL}$ に対して、投与群では $0.02 \times 10^3 \mu\text{pL}$ ということで、変化の程度としては微々たるもののようなのですけれども、それとは別の話ですね。今、先生方が聞こうとされたのは、Wistar Hannover という系統の特性であって、比較的一般論という理解でよろしいですか。

○上路座長

そういう意味です。

それでは、ラットのところが終わってイヌのところに移ります。相磯先生と浅野先生でちょっと違うところがあるのですけれども、T.Chol 値と TG については 16,000 のところはお二方とも同じ、増加と判断するということです。

それと 4,000 のところ、ここに対しては、浅野先生は毒性所見と判断するということがいいですか。

○浅野専門委員

抄録の 91 ページですけれども、このデータが出ている場所です。血液生化学的検査の中で、雌のほうは TG に関して有意差がないのです。ただし、先ほどの雄のほうで 213 の上昇、この数値というのを毒性所見としてとると考えましたので、52 週の時点で 4,000、それから 16,000 とともにこれは差があると思えない。217 という。この数値をもってして、TG も雌の 4,000 以上で所見としたほうがいいのではないかという提案です。

○上路座長

でも、16,000 で、有意差はついていない。

○浅野専門委員

有意差はついていないです。ただ、雄のほうも有意差はついていないで毒性所見としてしておりましたので、同等の数値を示している、経時的に増加しているというのも踏まえて。

○上路座長

統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられたということですか。

○浅野専門委員

そういう提案です。

○上路座長

相磯先生、それでよろしいですか。

○相磯専門委員

個体差が大きかったのかもしれないですね。

○上路座長

では、そのところを追加してください。お願いします。

イヌのところでお気づきの点、ほかにございませんか。

その次のラットの発がん性のところ、ここの 10 行目「甲状腺コロイド変性」という修

正を藤本先生からいただいていますけれども。

○藤本専門委員

もともと抄録にもそういう形になっていて、わざわざ変化というふうに書き換えた理由があるのかなとちらっと思ったのですが、何も考えなければ普通は「変性」という。

○相磯専門委員

藤本先生の御修文でよろしいかと思います。

○上路座長

では、「変性」としていただいて、後ろのほうの一覧表も、あと食品健康影響評価のところも少し見直してください。お願いします。

相磯先生に 18 行目、19 行目のところに非常に詳細に並べていただきました。そこを事務局修文として、毒性所見は表の中に書いて、検体投与の影響と考えられるというような注釈については欄外にするとということで、少し書き直しをしていただいたのですけれども、相磯先生、抜けているところとかありますか。

○相磯専門委員

この白血球系の数ですけれども、30 ページのボックス内に「①について」とポツがありまして、その少し下のところに、総白血球数が対照群比で 75%、リンパ球数が対照群比で 73%、好中球数がやはり対照群比で 77%、単球数は対照群比で 71%、あと非染色性大型細胞については、もう数も少ないですし、先ほどの慢性毒性のところでも出てきましたけれども、余り意味がないというようなので、白血球数についてずっと見てみますと、全体約 3 割程度に落ちている。だから、これは余り個々の各成分の現状をとやかく言う必要もなく、一応コメントでは 20,000 ppm 群の雌の好中球の減少には有意差がついていないので、これについては、有意差がついていないものについて脚注で書かなければいけないのかなと思って修文案としてコメントを出したのですけれども、私の最終的な意見としては、全体を WBC の減少という形で 2,800 以上だけに丸めてしまって、各成分の減少を言う必要はないのかなと。

ほかの先生方の御意見を伺いたいと思います。

○上路座長

ここは検体投与の影響として見るのだけれども、必ずしも全ての項目で統計学的有意差があるとは限らないのですね。

○相磯専門委員

20,000 ppm 群の好中球の減少は、ばらつきが大きくなってきて、有意差がつかないということだったと思います。

○上路座長

相磯先生としては、総白血球数だけでいいのではないかというお考えですね。

○相磯専門委員

はい。この白血球数の減少というのは、52 週の慢性毒性試験で同じ投与濃度で試験をや

っているのですけれども、影響が出ていなくて、104 週の発がん性試験だけで出てきます。この試験では少し体重が減っていますし、検体投与の直接の影響ではなくて何かほかの影響で白血球数が 3 割程度減少している可能性もあるかなと思っています。

○上路座長

浅野先生、どういうまとめ方をしたらよろしいでしょうか。

○浅野専門委員

白血球数として検体の影響ということで雌の 2,800ppm 以上に毒性所見として挙げるといので賛成です。

ほかの成分についてですけれども、これは総数と割合的には大体同じ動きをしていますので、特に特異的なものが増えている、減っているというのはないと思いますので、修文されています WBC の所見で代表していいと思います。

○上路座長

藤本先生、いかがですか。

○藤本専門委員

それで結構です。

○上路座長

ありがとうございます。

それと、甲状腺コロイド変性に直していただくのと、その上の Lym は。

○浅野専門委員

これは白血球として、という提案ですね。

○上路座長

そうすると、Neu も消えてしまいますね。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

31 ページのマウスのほうに移ります。ここの 1,000 が限界用量であるという追記、これは先ほど事務局が説明しましたがけれども、それでよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

はい。結構です。

○上路座長

慢性毒性/発がん性試験で残っているところはありませんか。なければ終わりにします。生殖発生毒性試験です。

○賀登係長

では、生殖発生毒性試験につきまして御説明させていただきます。

31 ページ、17 行目、ラット 2 世代繁殖試験になります。結果は 32 ページの表 27 に示

されているとおりであります。無毒性量は親動物雌雄及び児動物の雌雄ともに 3,000 ppm とさせていただいております。また、繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただいております。

8 行目のボックスにおきまして、事務局より 2 点お問い合わせをさせていただいております。

1 点目は、3,000 ppm 投与群の F₂ 世代の雄で胸腺重量の低下が認められましたが、離乳時剖検の際に生じた偏りによるものと考えられることと、背景データの範囲内であったことから毒性影響としないこととさせていただいております。

2 点目につきましては、ARfD のエンドポイントについてです。児動物で包皮分離遅延、また膈開口遅延が認められておりますけれども、抄録で離乳前と交配前の育成期の体重の低値によるものと説明されておりますので、事務局案としては ARfD のエンドポイントとして選定しておりません。

続きまして、32 ページの 10 行目、ラットの発生毒性試験となります。いずれの投与群でも投与の影響は認められなかったので、無毒性量は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であって、催奇形性は認められなかったとさせていただいております。

続きまして、33 ページの 3 行目、ウサギの発生毒性試験となります。母動物では 500 mg/kg 体重/日投与群におきまして、流産や早産、摂餌量の減少などが認められておりまして、児動物では 500 mg/kg 体重で低体重が認められたため、無毒性量はいずれも 150 mg/kg 体重/日とさせていただいております。また、催奇形性は認められなかったとさせていただいております。

発生毒性試験につきましては、いずれも単回投与による影響がないということで現状の案を作らせていただいております。

生殖発生毒性試験は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、最初の 2 世代繁殖試験から。32 ページの 8 行目の事務局よりについて堀本先生と福井先生のコメントをお願いします。

○堀本専門委員

私としては、判断はこれで問題ないと思っています。こちらの児動物のほうも、児動物の受胎率に関して問題になってからのほうの影響も見えていないので、これは一時的な遅延で問題ないだろうと判断しています。

それと、コメントは書かなかったのですが、用語を確認したいのですが、肝細胞肥大のについては門脈周辺性肝細胞肥大と抄録もなっているのですが、ここではどう扱っていましたか。用語を統一していたのか、そのへんを忘れましたが、たしか統一していたような記憶があったので、これは抄録、報告書にこういう表現で書かれていてそのまま反映されているのですが、ここはどういうふうな使い方、統一をしていたのかどうか

というのを確認だけしたかった。

○横山課長補佐

所見名は確認いたします。

○上路座長

先ほど事務局からありましたが、単回投与での影響はないということですが。

○堀本専門委員

ないと判断します。

発生毒性のほうも含めてウサギでも餌は投与直後からすぐに減っているのですけれども、体重増加抑制まで反映されるにはかなり時間がかかるということで、単回の影響とみなさなくてもいいのではないかと判断しました。

○上路座長

わかりました。ありがとうございます。

福井先生、お願いします。

○福井専門委員

私も特にコメントはございません。今、堀本先生にお話しいただいたのと同様でございます。

○上路座長

ありがとうございます。特段のコメントはないと。ただ、用語の使い方について確認をしてほしいということでしたので、お願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、今、用語を確認させていただいていますが、急性参照用量の関係で、念のため 40 ページの表 31 の記載について御確認いただいてもよろしいでしょうか。

40 ページの表ですけれども、まず 2 世代繁殖試験につきましては、先ほど兎動物で認められた包皮分離遅延、膈開口遅延はとらなくてよいという御判断をいただいたかと思えます。この表としては、関連する毒性所見なしとさせていただいております。

また、ラットの発生毒性試験につきましては全く影響が認められておりませんので、関連する毒性所見なし。

あと、ウサギですけれども、母動物では流産ですとか早産、体重増加抑制、摂餌量減少が認められておりますが、こちらはこれらの影響が出るまでには何回かの投与があるというような御意見があったかと思えます。胎児だけ記載しているのですけれども、胎児、母動物とも関連する毒性所見なしということですのでよろしいか。この記載ぶりを念のため御確認いただければと思います。

○堀本専門委員

表 31 はずっと最後まで残るのですね。気になるのが、関連する毒性所見なしという、これは多分単回投与でのということになるのですけれども、タイトルは単回投与等により生ずると書いてあると、どこまでがその範囲ということなのか、非常に紛らわしい表にな

ってしまうなど。ぱっと見たときに毒性所見はないけれども、こちらには所見があるのだしという、そのへんのところの後から見たときの関連性みたいなものが誤解を生じないかなというのを心配しています。

○堀部課長補佐

「等」をつけた心をまず御説明したいのですが、単回だけではなくて臨界期暴露を考えたので「等」をつけたというのが。役人的表現で恐縮ですが、確かに先生御指摘のとおり、ちょっとわかりにくいかもしれないので、このタイトルをどうするかとか考えてみようかと思います。例えば急性参照用量設定に関連する毒性所見とか、もしかしたら、そういう手もあるのかなと思いますので、考えさせてください。

○上路座長

全ての部会に関係することですから。

○堀部課長補佐

多分幹事会でも少し御議論いただく必要があろうかとは思っています。

○上路座長

ありがとうございました。それと何でしたか。

○堀部課長補佐

先ほどの門脈周辺性ですけれども、報告書の原文が **periportal hepatocyte** と書いてあったので、それを日本語訳に翻訳したのだと思うのですが、統一できるのだったらするのですけれども、必ずしも統一しているわけではないので、もうこのままでと御判断いただけるのであればこのままでもいいし、変えてもいいしという状況になるかと思いますが、どちらがお好みでしょうかというひどい聞き方になります。

○堀本専門委員

これは最後のところのまとめとしては小葉中心性肝細胞肥大が所見だという形で書かれてあるのですね。

○堀部課長補佐

一般毒性のほうで小葉中心性の所見があったので、それをピックアップしたものなのですが、ここをまとめたほうがいいのであればまとめます。

○三森委員

先週の調査会では使っていますね。

○横山課長補佐

先週はまとめていません。

○三森委員

原著に合わせるしかないと思います。

○横山課長補佐

いろんなケースがございまして、今、三森委員から御指摘があったのは、先週の部会では同じようなケースで、門脈周辺性でまとめなかったという例があったので御指摘いただ

いたのですけれども、今回の例は、代表所見として小葉中心性と記載するので、それに合うようにまとめたほうがよろしいのではないかという御意見をいただいたということなので、言いかえても本当は微妙に違うのだけれどもということがないのであれば、事務局が今伺った範囲ですとまとめさせていただいたほうがいいのかと思いましたので、そちらはまとめてしまって大丈夫なものかどうか、御意見いただければと思います。

○上路座長

堀本先生、よろしいでしょうか。

○堀本専門委員

専門分野の先生に。

○藤本専門委員

いいと思うのですけれども、どうでしょう。

○浅野専門委員

私も小葉中心性にまとめてもらったほうがはっきりしてわかりやすいと思います。

○三森委員

これは小葉周辺性です。小葉中心性のことを言っているわけではないです。

○横山課長補佐

periportal は周辺性。

○三森委員

ですので、グリソン鞘の周りのところということで、小葉周辺です。小葉中心部ではないですので、別の所見です。

○浅野専門委員

periportal、門脈周辺性、門脈の周囲ということですね。だったら、このまま記載してもよろしいかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験はこれで終わりましたので、遺伝毒性をお願いします。

○賀登係長

それでは、33 ページをお願いいたします。

16 行目、遺伝毒性試験となります。まず、原体の試験となります。結果は表 28 に示されているとおりです。

続きまして、34 ページの 1 行目から、代謝物/原体混在物で細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されております。結果は全て陰性ということで記載させていただいております。

表 29 の記載ぶりにつきまして、若栗先生より御修文いただいております。

遺伝毒性につきましては以上です。

○上路座長

ありがとうございます。

若栗先生、直しが入っていますけれども、これで間違いございませんでしょうか。

○若栗専門委員

直していただいたとおりで結構です。内容につきましては、原体につきましては行われた3つの試験で全て陰性なので、トルプロカルブに遺伝毒性はないものと考えられたという結論でよろしいかと思います。

また、原体混在物と代謝物に関しましても、行われております試験、全て陰性でしたので、事務局の作っていただいた文言のとおりで結構だと思います。

○上路座長

林先生、いかがでしょうか。

○林専門委員

追加のコメントはありません。

○上路座長

ありがとうございました。

全体を通しまして何か問題はございませんでしょうか。

申請者が来ていただく時間というのは決まっているのですか。早目に入っていただくことは。

○横山課長補佐

すみません、実は4時ごろめどで開始ということで、45分ぐらいには着くようにと呼んでございまして、今、堀部が到着しているか確認に行っております。

○上路座長

質問するところがADI設定に余り関係のないところだと思うので、食品健康影響評価のほうを先に終わってADIを設定するということはいけませんでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、食品健康影響評価の中身を説明させていただいて、何か御議論があれば御議論いただいて、設定自体は質疑の後にしませんかというのが御提案です。

○上路座長

そうですね。そうしていただければ。

すみません、ではお願いします。

○賀登係長

それでは、食品健康影響評価につきまして、説明させていただきます。

4行目からになります。動物の体内運命試験の結果ですけれども、体内吸収率は少なくとも低用量投与群におきまして89.5%、高用量投与群で47.7%と算出されております。投与後48時間で約90%TAR以上が排泄され、主に低用量投与群におきましては尿中に、高用量投与群では糞中に排泄されたとさせていただいております。尿、糞及び胆汁中の主要成分は未変化体のトルプロカルブで、主要代謝物はCでありました。

10行目から、植物体内運命試験の結果です。玄米におきまして、代謝物B及びBのグ

ルコース抱合体が合計で **12.9%TRR** 認められております。

17 行目から、畜産物の残留試験等の結果となりますけれども、乳汁中におきまして未変化のトルプロカルブ及び代謝物 B は、いずれも検出限界未満であったとさせていただいております。

20 行目のところですが、すみません、こちらのところは修正が必要になります。トルプロカルブ並びに代謝物という形の最大推定残留値を記載させていただいているのですけれども、こちらのところ、よろしければリスク管理機関から提示されました **0.95 mg/kg** という値に修正させていただければと思っております。

続きまして、22 行目のところですが、各種毒性試験の結果になります。こちらはトルプロカルブ投与による影響は主に体重、肝臓及び甲状腺に認められたとさせていただいております。肝臓につきましては、重量増加で、あと先ほど話にありましたけれども、小葉中心性肝細胞肥大ということになっていきますけれども、こちらは「小葉中心性」を削除しまして「肝細胞肥大等」とさせていただいてはいかがかと考えます。

また、甲状腺につきましては、重量増加、コロイド変化とさせていただいておりますけれども、先ほどの議論にありまして、コロイド変性という形に修正させていただければと思います。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったと考えております。

26 行目ですが、暴露評価対象物質の記載となります。植物体内運命試験の結果、代謝物 B 及び B のグルコース抱合体が合計で **10%TRR** を超えて認められましたけれども、こちらはラットにおいて認められます代謝物 C の生成過程における推定代謝物であることから、農作物中及び魚介類中の暴露評価対象物質をトルプロカルブ（親化合物）のみと設定させていただいております。

各種試験におけます無毒性量などにつきましては表 30、単回経口投与などにより惹起されると考えられる毒性影響などにつきましては、表 31 に示しているとおりになります。

結論といたしまして、まず ADI につきましては、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた 2 年間発がん性試験の **20.5 mg/kg** 体重/日であったことから、これを根拠としまして、安全係数 100 で除しました **0.2 mg/kg** 体重/日を一日摂取許容量と設定しました。

また、ARfD についてですが、単回経口投与などにより生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はラットを用いました一般薬理試験で得られた **600 mg/kg** 体重でありまして、こちらはカットオフ値（**500 mg/kg** 体重）以上であったことから、急性参照用量設定の必要はないと判断させていただいております。

以上になります。

○上路座長

ありがとうございました。

33 行目以降は後からにするとということにいたしまして、動物体内運命試験、ここのところの記載はこれでよろしいでしょうか。

平塚先生、篠原先生、何か問題はございませんでしょうか。

○平塚専門委員

確認していただきたいのですが、8 行目ですが、尿、糞及び胆汁中の主要成分は未変化のトルプロカルブとありますが、糞中しか未変化体のトルプロカルブは検出されていなかったように記憶しているのです。また、尿、糞及び胆汁中の主要代謝物として C が認められたという、その確認をお願いします。

○上路座長

代謝物について確認をしていただいて、C が認められたと。10 ページの 11 行目のところと言い回しが同じかもしれない。

○山添委員

抄録の 251 ページ、表 7-1、表 7-2 を見ていただくと、カルボン酸というものがほとんどで、もとのトルプロカルブは糞中に 1.5% で、未同定が十数パーセントというような、一番左の 10% という形になっているので、排泄をされているのは大半がカルボン酸体の C ですね。

○上路座長

その記載を、主要成分はむしろ代謝物 C であるということのほうが、データとしてはきちんとした答えだと思います。それは書き直しをお願いします。

どうぞ。

○山添委員

多分問題はないと思うのですが、企業の方が来られるときに質問したいということがあって、何かといいますと、この化合物、トリフルオロエタノールのエステル体なのですが、排泄物中には一切出てこないというのは、放射能をここでラベルした試験がないからでしょうか。

トリフルオロエタノールというのは、トリフルオロ酢酸になって、大量の場合、腎毒性が出るというのはよく知られていることなので、本当にこういう代謝物がないのか。エステラーゼというのは結構動物種差があって、ヒトのデータの場合を評価するのに、そのへんのデータが本当にやっているけれども、書いていらっしやらないのか、そのへんのところだけお伺いしてもいいかどうかという。

○平塚専門委員

まさに先生おっしゃるとおりだと思います。聞いたほうがいいと思います。

○上路座長

標識の位置によって検出されてこない可能性があるので、そのへんは気になる。

次の植物体内運命試験のところ、10 行目からですが、清家先生この記載はいかがですか。

○清家専門委員

評価書内の言葉と全く一緒ですので、特段問題はないと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

それと 20 行目のところはトルプロカルブ、親化合物の値で書いていただくということ。

22 行からですけれども、毒性試験の主な影響はこれでよろしいですか。体重、肝臓、甲状腺、この 3 つで。

○浅野専門委員

確認ですけれども、肝臓のところは肝細胞肥大に単純にして、甲状腺のところはコロイド変性に直していただいたのですね。

○上路座長

そうです。

○浅野専門委員

でしたら、ほかは大丈夫です。

○上路座長

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

いいです。

○上路座長

藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

では、今のに合わせて要約も直していただくということになります。

発がん性、繁殖能、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったという結論でよろしいですね。ということで、ここでストップします。

○林専門委員

先ほど議論になった単回経口投与等というのは、何か ARfD に関与するとか何とかという言葉をこれも入れかわるのですね。テーブルと同じような文言がここでも使われると考えていいですね。

○上路座長

どうしよう。31 行目のところですね。これはどうしましょうね。

○堀部課長補佐

部会発で幹事会に検討をお願いする事項として提案したほうがいいかなと。ここで変えてしまうのか、部会としてはそういう要望を御提案されていますがいかがでしょうかという形で幹事会に検討をお願いしてはいかがかと思います。

○上路座長

どこの部会、あるいは幹事会もそうですけれども、全部横並びで一斉に直さないといけない文言だと思うので、幹事会で決めていただくということでいかがでしょうか。ということで、一通り終わりました。

どうぞ。

○堀部課長補佐

畜産物の残留試験のところですけども、36 ページの 19 行目ですが、本文中は残留試験の結果、いずれも「定量限界未満」となっていてまして、こちら 19 行目は「検出限界未満」となっているので、「定量限界」に直させてください。

○上路座長

ありがとうございます。

申請者にお尋ねしなければいけないことを整理しますと、平塚先生のほうから御質問いただくとおっしゃるんですけども、表 1 のところに出てくるパラメーターの $T_{1/2}$ のところと、先ほど山添先生から言われた、標識位置によってできてくるものが異なるので、トリフルオロエタノール、こちらはどうかということをお願いしたいということになるかと思えます。

もう一つ、27 ページで、Wistar Hannover ラットを使ったことについて、それと関連して、毒性所見がラットの系統によって違いがあるのかを確認してもらうということで、これは相磯先生から質問していただいてよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

これは背景データの違いを提出していただくということでいいですね。

○上路座長

どうでしょうか。三森先生、そこまで要求しますか。

○三森委員

Fischer ラットの場合には mononuclear cell leukemia が自然発生して、非染色性の大型細胞が発現してくることは皆さんよく知っているわけですが、Wistar Hannover では 52 週からこのような形で出てきて、誘発される自然発生の白血病はリンパ腫であって、mononuclear cell leukemia ではないです。どうしてこのようなものが発現しているのか。これはコントロールでも発生してくるのか、そのへんは知っておいたほうがよいと思うのです。そのような面から質問されたらどうでしょうか。

○相磯専門委員

わかりました。

○横山課長補佐

今、相磯先生は背景データとおっしゃったんですけども、評価として、先ほど堀部が説明しましたが、対照群 $0.01 \times 10^3 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ に対して、0.02 と本当にわずかな増加なので、評価としては影響ととらないというのはもう結論ということでよろしいですか。では、

背景データも基本的には求めないで、一般論として、今日わかることがあれば説明してくださいというレベルでよろしいでしょうか。

○三森委員

Wistar Hannover が最近よく使われてきているのですが、まだ生物学的な特徴がよくわかっておらず、このようなことがこれから生じた場合よく変動するのだということで、毒性評価には用いないという形にできればよいと思うのです。わからないところがあってそのままいくというのはよくないということです。一般論として聞いていただくということです。申請者がどこまで理解しているか、恐らく理解していないと思いますので、CRO に聞くしかないと思うのです。

○横山課長補佐

申請者のほうは評価書案を持っておりませんので、抄録の何ページの試験のおっしゃっていただければと思います。評価書の中に農薬抄録何ページから何ページとございますので、この試験でこういうことがあったけれどもという御指摘をいただければ申請者のほうはわかると思いますので、お願いいたします。

○浅野専門委員

もう一つ聞いていいですか。病理の所見で肝臓の細胞が肥大している部位が一般毒性と生殖発生毒性試験で違いますね。この違いをどう考えているのかというのを質問しても構わないでしょうか。

○上路座長

はい。

申請者はいらっしゃったのですか。

○堀部課長補佐

はい。

○上路座長

それでは、今から休憩をさせていただいて、4時でお願いします。一応これで中断させていただきます。

(休 憩)

○上路座長

それでは、再開いたします。

本日、企業関係者として、三井化学アグロ株式会社さんに御出席をいただいております。お越しいたきまして、ありがとうございます。

早速、幾つか御質問したいことがございますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。

それでは、専門委員の皆様の方からご質問をお願いします。

平塚先生から、どうぞ。

○平塚専門委員

それでは、御質問させていただきます。

お手元に農薬抄録がおりになると思うのですが、まず農薬抄録の 241 ページの表 4 を御覧いただければと思います。

血液中の薬物動態パラメーターが作表されておりますが、この中で血漿、全血中の $T_{1/2}$ 、B 標識体、V 標識体の低用量、高用量を投与したときの $T_{1/2}$ の数値がかなりばらついているところが見受けられます。

特に例えば血漿、全血ともになるのですが、B 標識体、V 標識体とも、 $T_{1/2}$ が低用量のほうが高用量よりも長いという傾向が認められていると思うのですが、その点について 1 つお伺いしたいことと、それと、このデータを算出するのに用いられたデータ、フィギュア 9～フィギュア 12、ページ数でいきますと 54～57 ページの図を使って、ここで掲載されている図のポイントの数値を使って $T_{1/2}$ が求められていると思いますけれども、この図と $T_{1/2}$ の値との間の整合について御説明いただきたいと思います。

○企業関係者

高用量と低用量で $T_{1/2}$ がばらついているという件ですけれども、例えば B 標識体では、これは低用量と高用量の検出限界のところだと思うのですが、例えば B 標識体の低用量では 72 時間、全血で 48 時間までモニターできているところが、高用量で 12 時間というところで、計算上、半減期に差が見えているのではないかと思います。ただ、いずれにしても 10 時間以内等々、B ラベルにつきましては早い半減期が得られたものと考えています。

○平塚専門委員

あと V 標識体についても同様にばらついている部分もあるとは思いますが、それについていかがでしょうか。表 4 の血漿と全血、V 標識体、低用量と高用量の $T_{1/2}$ 、同じ質問になりますけれども、違いは標識位置が違うということだけなのですか。

○企業関係者

そうです。ラベル間の差という意味でしょうか。

○平塚専門委員

それはどうしてもわからないのですが、今の御説明ですと、実際に計測した時間と ND で測定できないというようなことがあって $T_{1/2}$ が計算上はこういうふうに求められているということだったかと思うのですが、これがそうすると正確な $T_{1/2}$ ではないという解釈になるのでしょうか。

○企業関係者

得られた血中濃度から解析をした結果になります。

○平塚専門委員

観点を変えさせていただきたいのですが、フィギュアの 11、1,000 mg/kg 投与したときの血中濃度と時間とのカーブですけれども、よろしいですか。24 時間の雄、雌では 24 時

間、48時間のところの全血と血漿のドットが打たれているのですけれども、通常の血中あるいは血漿中濃度推移から考えると、このグラフというのはそれにのっとっていないような感じがするのですが、例えば低用量と比較してということでもいいのですけれども、その理由とか何かというのはどういうふうにお考えになっておられるでしょうか。

○企業関係者

先ほど申し上げましたが、検出限界の差で超えていないということだと思います。

○平塚専門委員

そのフィギュア 11、24 時間、120 時間のところのそれぞれに値が打たれているのですが、このプロファイルを見ると、通常のプロファイルと大分推移が違ふような感じがするのですけれども、何かこういった印象が起きる理由か何かをお考えになっておられますでしょうか。それを理解した上で $T_{1/2}$ というのを算定されているかどうかというところかと思うのです。

○企業関係者

120 時間のところにプロットがあるという御質問ですか。

○平塚専門委員

先ほどのお答えですと、検出限界以下というようなことをおっしゃって、この点というのは検出限界以下ということでは。

○企業関係者

抄録の表 3 の適用のところに、4 動物中 1 動物の試料に限り放射能が検出されたことから、薬物動態の計算においてはゼロとして扱ったということで、ここのポイントについては、プロットはここで示していますが、計算には入れていない。

○平塚専門委員

わかりました。そうしますと、この件に対しての質問は最後になりますが、例えば再計算をした場合に、適切な数値というのが出るのかどうか。表 4 を拝見させていただくと、随分ばらつきが大きいと思うのです。ですから、例えばプロットの取り方、どこで切って $T_{1/2}$ を求めるかによって適切な数値というのが出るものかどうかということについてどういうお考えを持っておられるか、教えてください。

○山添委員

平塚先生が質問されている前提として、低用量と高用量の場合、基本的には高用量になっているほうが半減期は長くなるというのが常識です。それが逆転しているということで、その数値のとり方、個体間のばらつきもあるでしょうけれども、その数表としてここに記載することが本来薬物動態学的に正しいのかどうかということも含めての御質問だと思います。

○上路座長

こらちから御質問した趣旨を理解していただければと思います。このフィギュアの 9、10、11 と、抄録の数字が正しい値なのかどうかを確認したいというのが第 1 の点です。平

塚先生、 $T_{1/2}$ を求め直すということは可能なのでしょうか。やっていただくということを要求されますか。

○平塚専門委員

難しいですね。多分ポイントというのは限られていますから、もうこれ以上恐らく出ないのかなと思います。ただ、先ほど山添委員から意見がありましたように、この表自体がリーズナブルなものかどうかというのをきちっと考察なり、何も書いていないわけなのですけれども、数値そのものに計算上不都合がないかどうか。そういった点も含めて記載していただければということです。

○上路座長

ありがとうございます。

○平塚専門委員

もう一点は、抄録の 251 ページの表 7-1、尿及び糞中の代謝物、表 7-2、胆汁中の代謝物というところを御覧いただきたいと思います。

この剤は 2 カ所、それぞれ別々に標識して、放射能、それから代謝物を分析することによって、代謝物がトータルで同定されていると思うのですが、標識位置から考えますと、イソプロピルあるいはベンゼン環を標識した化合物を投与して測定されているということになっているかと思うのですが、今御覧いただいている表 7-1 あるいは 7-2 の中で未同定という代謝物、尿、糞中とも結構な量が検出されていると思います。これが前提になるわけですが、このトルプロカルブの構造式を見ますと、トリフルオロメチルエステルがエステル結合を持った剤になるかと思うのですが、御存知のように動物、ヒトも含めてエステラーゼ活性が高かったり、あるいはエステラーゼには動物種差があったりすることはよく知られていることと思うのです。

このトリフルオロメチルエステルの部分がエステラーゼで加水分解されている場合には、トリフルオロメチルアルコールとしてとれてくると思うのですが、この位置はもちろん標識されていません。このアルコール体はさらに酸化されて腎毒性がよく知られているトリフルオロ酢酸が生成すると想定できるのですけれども、そのあたりについてどのようにお考えになっているか。翻って言えば、未同定代謝物というのがトリフルオロメチル基で加水分解を受けたような代謝物として同定されているのか、あるいはそれに関連したものかどうかということについて、もし知見があれば教えていただきたいということです。

○企業関係者

御質問の趣旨は現在の標識位置、いわゆるイソプロピル基の部分とベンゼン環上の標識位置、この 2 つだけで代謝物が十分追えていますかということかと認識しております。トリフルオロエチルエトキシ部分に関してですが、弊社で実施しました検討の中で、この部分が加水分解されたものは見いだされておられません。水中運命試験の中で検出されておりますが、それめかなり強いほうのアルカリ条件下で初めて見えてくるものでして、酵素での加水分解、確かにエステラーゼ活性を当然動物は持っていますのであり得ると思うの

ですが、我々が行いました試験の中でこれを同定するレベルのところまでのところまでは、カルバメートの加水分解物は見出されてきておりません。そこまでは今我々の知っている実験的事実でございます。

○平塚専門委員

確認です。御説明はわかっているつもりですが、カルバメート基の NHCO のところの結合と、その隣の O 、 CO の結合、2カ所がもし切れるとすれば可能性はあると思うのですが、その末端のほうのエステル、つまり、トリフルオロメチルエステル、カルボン酸エステルのほうですが、これも安定という認識でよろしいでしょうか。

○企業関係者

試験の中では、むしろアミドよりも安定な傾向を示したのかなと考えております。

○平塚専門委員

アルカリ性、 40°C とか 50°C とか、そういった条件ということをおっしゃっていることだと思うのですが、酵素的には代謝物の分析等から考えると、そういったものは見出されていないということよろしいでしょうか。

○企業関係者

そうでございます。

○山添委員

大体理解をいたしました。試験ではどういう動物種の酵素標品を用いて、切れないということを確認されていますか。

○企業関係者

インハウスの中でも予備検討は簡単にさせていただきまして、その際に標識位置をどう決定していくかということだと思います。同じ **Wistar** ラットです。

○山添委員

ラットだけで確認をされているということですか。

○企業関係者

はい。この場合はそうです。

○山添委員

ヒトのサンプル等ではテストはされていないのですか。

○企業関係者

ヒトでの実験はしておりません。ラットだけです。

○上路座長

それでは、2つ目、相磯先生、お願いします。

○相磯専門委員

トルプロカルブ原体のラットを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験の血液学的検査結果について、抄録は 82 ページ、ここに血液学的検査の表がございます。この中に非染色性大型細胞が 52 週雌の 20,000 ppm 群で対照群の 2 倍、200%に増加しています。

これについて、83 ページに考察されていまして、実数としての変化はごくわずか、対照群が μL 中 10 個に対して 20,000 ppm 群雌で 20 個ということで、非常に少ない変化量で、かつ病理組織学的変化に関連する所見がないと認められないことから、検体投与に関連しないものと考えられたと考察されていまして、これはこれでよろしいと思います。

これまでたくさん経験がある Fischer ラットでは、単核球性白血病等で非常に増加が著しい細胞になります。今回お使いになっているラットが Wistar Hannover の系統で、この Wistar Hannover ではどういった細胞がこれに相当するのかということを教えていただきたいというのが希望です。

今回、試験結果、対照群と 20,000 ppm 群、雌の間に 2 倍の差があるのですが、非常に数としては増加が少ないが有意差がついてしまった。これは GLP 試験で試験精度が上がりましたら SD が小さくなってきて有意差がつきやすくなってきます。Hannover についての知見が余りそろっていないという状況で、この非染色性大型細胞で有意差がついたときにどう解釈すればいいのかということを補強するために、この Hannover での非染色性大型細胞というのはどういったものが相当するのかを教えていただきたいというのがお尋ねです。

○企業関係者

お答えいたします。この試験につきましては、我々は知り得る情報を持っておりません。申しわけありません。

○三森委員

Wistar Hannover ラットでこのような変化が特異的に出現するのか、そのへんについての情報も持ってらっしゃらないでしょうか。

○企業関係者

今の段階では詳しい情報は持っておりません。

確認させていただきますが、特異的というのは、この細胞に対してこの剤が特異的という御質問ですか。

○三森委員

そういう意味ではないのですが、Wistar Hannover ラットとして、このような変化、アズール顆粒がないような異常細胞が出てきたという、バックグラウンドが Wistar Hannover ではあるのでしょうか。

○企業関係者

すみません、この場では情報として持ち合わせておりませんので、調べさせていただければと思います。

○三森委員

この剤に限らず、研究所で、ほかの剤で実施されている毒性試験においてもこのような傾向がありますか。

○企業関係者

それに含めて調べてみてからの答えになると思います。

○上路座長

ありがとうございます。

○浅野専門委員

私のほうから1つお聞きしたいと思います。

この剤の毒性の特徴として、肝臓の重量が増加する。肝臓がターゲットになっていると思うのですが、イヌの一般毒性で認められている病理所見としては、肝細胞肥大が小葉中心性に認められています。それが抄録の 73 ページ、ここに病理所見が書かれている。これが 90 日間のイヌの試験になります。それと抄録の 95 ページがやはりイヌ 1 年間の慢性毒性試験で、こちらも小葉中心性に肝細胞肥大が認められています。

これに対して抄録の 135 ページですけれども、ラットの 2 世代繁殖試験、これの親動物でも肝臓に所見が認められておりまして、その病理所見が門脈周辺性、門脈周囲ですね。肥大している肝細胞の肝小葉における部位が異なっているのですが、これに対して毒性学的な特徴ですとか、そのへんの御意見をお持ちでしたらお聞かせいただけますでしょうか。

○企業関係者

お答えします。今の御指摘の件はこちらでも把握しておりました。ただ、現段階でもそこははっきりとした理由は、一般毒と繁殖との差のようにも見えますので、今のところ、お答えする情報がないというところです。

○上路座長

あと、ほかの先生方から何かコメント、質問等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

先ほど平塚先生から御指摘がありましたけれども、代謝のところ、そこについてもう一度計算していただいて、数字を確認してほしいということです。それが宿題に残りましたけれども、それ以外に特段ないと思います。

○堀部課長補佐

今、毒性のほうも Wistar Hannover の大型細胞出現の話と肝臓に関しても残ったのではないかと思います。

○上路座長

何か知り得る情報がありましたら、それを出していただきたいということでよろしいですか。

どうもありがとうございました。

(企業関係者退室)

○上路座長

それでは、元に戻りまして、食品健康影響評価 36 ページからでございます。

毒性のところは問題ない、暴露評価対象物質の選定の理由も問題ないと思います。

その次の 33 行目から ADI の設定に関して書いてあります。それと、単回経口投与、ここについての表現の仕方は後ほどまた幹事会等で全体にならしていただいてということになりますけれども、今回は ARfD についてはカットオフを超えるということで、これは設定する必要はないという判断でございます。最終的に ADI のみということで、設定根拠は 37 ページに書いてありますけれども、ラットの 2 年間発がん性試験の無毒性量が 20.5 mg/kg 体重/日、安全係数 100 で除しまして、0.20 という値で設定したいというのが最終結論でございます。これにつきまして御異存等ございますでしょうか。

急性参照用量は設定の必要はないと判断したということになります。よろしいでしょうか。それでは、これで終わりになります。ADI、ARfD を決定いたしました。申請者に幾つかの質問を出しておりますけれども、それにつきましては、出てきた段階でもう一度担当していただける先生方に御意見をまとめていただきたいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局のほうから御説明願います。

○横山課長補佐

何点か確認させてください。

まず、今日御議論いただいた内容について、評価書案の修正をさせていただいてお送りさせていただきますので、御確認をお願いしたいと思います。

あと確認事項につきましても、話が難しくなってしまった部分もありますので、案を作ってみます。ラットの動態のところと、あと同じく毒性は Wistar Hannover ラットで非染色性大型細胞の増加、このようなものが一般的に見られるものかどうか、一般論でこれは回答がくればいいのですけれども、もし知見があれば。

○林専門委員

もし明確な回答がくれば、それは書き込むことは可能かも知れないですけれども、今の質問はかなり一般的な話ですので、特にこの評価書にそれを書き込まないといけないというものではないと思います。だから、この評価書で今この委員のみんなが認めたのであれば、それはこの評価書で進めればいいのではないかと思います。

○上路座長

先ほどの代謝のところのパラメーターが少しもしかして変わり得る、そこだけだと思うのです。あとはどちらかというと、こちらからお尋ねしたのだけれども、わかる範囲でというようなことだと思っているのです。

○横山課長補佐

それと評価書の修正など 2 点ございまして、37 ページの ADI ですけれども、0.20 とございますが、通常 2 桁ですが、最後の 0 は慣例で記載してございません。0.2 でお願いいたします。本文中は 0.2 となつてございました。すみません。修正いたします。

あと少し戻るのですが 21 ページ、一般薬理試験のマウスの一般状態ですけれども、試

験の概要のところ、症状があるのですけれども、自発運動、疼痛反応、体姿勢、歩行異常などなど、低下でくくってあるのですけれども、例えば歩行異常の低下が何を意味するのかというのが今さらに申しわけないのですけれども、少し事務局のほうできちんと確認いたしまして、もし修正が必要なようでしたら、もう一度、評価書案をお送りして御確認いただくときに修正案を御提示させていただければと考えております。すみませんが、よろしくお願いいたします。

○上路座長

それでは、そのように進めていただきます。

そのほか何か事務局のほうからございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、今後の開催日程についてお知らせいたします。

次回は8月22日、金曜日の開催を予定しております。お盆を挟みますので、できるだけ早く評価書案をお送りできるようにしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

また、幹事会につきましては7月30日、水曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○上路座長

ありがとうございました。

何かございますでしょうか。なければ、これで終わりということになります。今日は早く終わりました。どうも御協力ありがとうございました。