

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第 36 回会合議事録

1．日時 平成 26 年 8 月 7 日（木） 14:00～17:05

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（セダキサン、フェンメディファム）の食品健康影響評価について

（２）その他

4．出席者

（専門委員）

吉田緑座長、松本副座長、川口専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、  
杉原専門委員、根岸専門委員、本間専門委員、山本専門委員、吉田充専門委員

（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、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、  
丸野専門官、齊藤係長、河野技術参与、星野技術参与、木村専門職

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 セダキサン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 フェンメディファム農薬評価書（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 セダキサン参考資料（非公表）

机上配布資料 2 フェンメディファム参考資料（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 36 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

なお、内閣府におきまして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、評価第二部会の専門委員の先生方10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は3名の委員が出席しております。

では、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○吉田（緑）座長

本当に暑い中、先生方、ありがとうございます。

今日は山本先生がいらっしゃっているので、一言御挨拶を。

○山本専門委員

麻布大学の山本でございます。

これまで何回かの委員会は欠席でしたが、今後なるべくできることでしたら参加させていただきます。生殖毒性のことを一応専門とさせていただいておりますが、ここには大先輩の桑形さんがいるので、彼女に教えてもらいつつ頑張ります。どうぞよろしくお願いいたします。

○吉田（緑）座長

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、前回から引き続いた農薬セダキサンと、今回新しくとりかかりますフェンメディファムの食品健康影響評価についてです。

開催通知等でお知らせいたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 セダキサン農薬評価書（案）。

資料3 フェンメディファム農薬評価書（案）。

資料4 論点整理ペーパー。

また、今日は机上配布資料といたしまして、3点御用意しております。

机上配布資料1が、セダキサンの参考資料で、統計検定に関する確認事項についての回答が出てまいりましたので、資料として御用意しております。

机上配布資料2は、フェンメディファムの参考資料で、吉田座長から一般毒性の各試験のNOAELとLOAELについておまとめいただきまして、そちらを配布させていただいております。

机上配布資料3は、セダキサンの類似の化合物のイソピラザムの評価書になります。毒性の特徴などを確認いただく御参考になればと思います。

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くようお願いいたします。

○吉田（緑）座長

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、報告をお願いいたします。

○横山課長補佐

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

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

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方、御提出いただきまし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）

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、前回に引き続き、セダキサンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より御説明をいただきますでしょうか。

○丸野専門官

それでは、資料 2 のセダキサンをお願いいたします。

本剤につきましては、インポートトレランス設定がばれいしょに関して要請されておりまして、2014 年 2 月に厚生労働省より意見聴取がなされているものでございまして、前回 2014 年 7 月 16 日に開催されました第 35 回評価第二部会で、慢性毒性試験及び発がん性試験までと遺伝毒性試験については、先生方から御審議をいただいております。今回、審議未了の部分を中心に御審議をいただければと思っております。

評価資料につきましては事前に送付しておりまして、先生方の担当分野ごとに御確認をいただいているところでございますので、これに基づきまして、内容の御説明をさせていただきます。

まず最初に、御審議いただいているところで、19 ページの土壤中運命試験でございます。前回の部会でございますが、腰岡先生から土壤中運命試験につきまして、土壤への直接処理ではなくて、種子処理されて試験されていることについて、コメントをいただいたところでございます。これにつきましては、使用方法に即して試験されたと考えられると御説

明したところですが、念のため申請者に確認しましたところ、使用方法に即して試験されたものということで、また、20 ページの(3)に種子処理と土壌の直接処理をした場合の代謝プロファイルのブリッジング試験が実施されているということでございました。これにつきましては本剤の特徴の種子処理ということもあわせて、土壌代謝について評価可能であると各国当局で判断されていると申請者から回答がありましたので、御紹介いたします。

続きまして、51 ページ、こちら腰岡先生からコメントをいただいたところで、御紹介いたします。51 ページの別紙 1、代謝物/分解物略称で、腰岡先生から化合物の命名法が統一されていないということでコメントをいただいております。こちらにつきましては、申請者から IUPAC に基づいて修正したということで、表のとおりになっておりまして、腰岡先生からは特に意見はございませんということで御返答をいただいております。

もう一点、前回御審議いただいた部分で、32 ページの(3) 80 週間発がん性試験(マウス)でございます。これにつきましては、32 ページの表 35 に肝腫瘍の発生頻度ということで、33 ページの 5 行目からボックスに【事務局より】として、49 週より前に死亡した個体を除いた検査動物をもとに統計処理した結果等が申請者から出されておりますということで、表 35 のとおりとなっているということでございます。

こちらについて、49 週より前に死亡した個体を除いて Fisher 検定をかけたものに基づきますと、表 35 で、7,000 ppm 投与群で肝細胞腺腫プラス癌に有意差が認められているということで、前回の審議でドシエに基づいて検討するならばということで、32 ページの 17 行目から、吉田先生から修文をいただいたところでございます。表 35 だと有意差がついているということで、15~16 行目で修文案ということで記載しておりますので、先生方に御検討いただければと思います。

なお、これに基づきまして、机上配布資料 1 をお願いいたします。申請者から見解が来ておりますので、こちらあわせて御紹介したいと思います。机上配布資料は大変申しわけございません。こちらは英語ですけれども、要点を御説明できればと思います。

1 枚目が回答ということで、Fisher 検定の結果、49 週目までの死亡個体を除いたものですが、こういう形になったということで、これは JMPR 等と同じような形になっているというところでございます。

次のページ、こちらがステートメントということになっております。2 ページ目に申請者の見解が書かれております。Rationale というところで、Syngenta Statistical Approach vs. that Used by US EPA and JMPR というところで、2/11 のページの上から 3 分の 1 目くらいから記載されておりますが、Rationale の下ですね。approach to statistical analysis conducted by the US EPA and (in part) reflected in the JMPR review is overly conservative ということで、US EPA と JMPR の統計処理は過剰に保守的であるというのが申請者の見解ということでございます。

その理由につきましては、下のポツが 3 つございます。一番上のポツの 2 行目からで御紹

介したいと思います。The one-sided tests only identify increases in tumor incidence 云々  
というところで、この文章のところで Fisher の直接確率検定が片側検定ということで、腫瘍の増加しか検定しないということです。

先方の言い分としてですが、他方でドシエに申請者が用いておりました Peto の検定では、生存期間を加味した検定で両側検定ということで、腫瘍の増加減少とともに検定するというのでございまして、ポツの 4 行目からですが、Examples of statistically significant decreases in certain tumor types were observed ということで、本剤はマウスにおいて特定の腫瘍、リンパ腫の減少が見られる等ということが確認されているということでございます。これが先方のコメントの 1 つ目のポイントでございます。

2 つ目のポツのところでございますが、Exclusion of animals that died before the first liver adenoma or carcinoma と 1 行目にございます。Fisher 検定で 49 週目の死亡個体を除外していることについては、その下に不必要と言うことございまして、それにつきましては理由が次の文章であります。Peto 検定で生存率が補正された上で検定されておりまして、死亡個体も考慮されているということが 2 つ目のポイントでございます。

3 つ目のポツですが、The % incidence から始まる文章でございます。こちらは 1 行目、after excluding animals that died before the first adenoma or carcinoma are not appropriate for comparison to the Historic Control Data ということで、死亡個体を除外した上での腫瘍の発生割合については、ヒストリカルコントロールデータは死亡動物も含めた全個体を分母にして算出した割合についての比較においてのみ有効ではないかということが申請者の見解ということでございます。

以上、申請者の見解の御紹介を終わります。

○吉田（緑）座長

まず、19 ページの土壤中運命試験と IUPAC に従って物質名というところですが、腰岡先生から前回、何で種子にというところの御質問があったと思いますけれども、いかがでしょうか。

○腰岡専門委員

特に、ありません。結構です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。そうしましたら、51 ページのほうも。すみません、私が真摯に書いたのは、多分前回と同じ申請者で、前回は毒性のほうは結構ざっくりとした回答があったので、毒性に比べて随分こちらはまじめに回答したなと思ったものですから、真摯にというのが残ってしまいましたが、特に普通にということでアグリーしたいということだけです。

続きまして、毒性のところですけども、追加の机上配布資料と 32 ページを御覧ください。文言につきましては、32 ページの 15～16 行目につきましては、単に増えたよと事務局が書いてくださっているのですが、こちらについてはどちらを採用しようかなという

ことを先生方にお諮りしたいと思います。今回非常にマウスによく一般的に見られる肝細胞腫瘍で、かつ、その発生頻度がヒストリカルコントロールデータをちょっと上回ったぐらいで、ケース・バイ・ケースなのですけれども、これは例えば、毒性にしないよねというようなケースもあるのですが、そういったケースにおいては、ある意味ではもう少し丁寧に書いておいたほうがいいかなと私は思います。

ただ、なるべくシンプルにというのなら、事務局案になると思いますが、こちらについては少し先生方の御意見もうかがいたいたと思います、川口先生、いかがですか。シンプルにというのも一案だと思うのですけれども。

○川口専門委員

同時に先ほど紹介のあった申請者の英語版のところも考えながらということになりますね。これは最終的には遺伝毒性がないので、否定はできるわけですね。

○吉田（緑）座長

私がこれを残してもいいかなと思うのは、この評価書は、私が2年ほど前に JMPR に参加したときの担当剤です。そのときに4週間のデータがございまして、それでは肝臓が腫れていて、この剤はラットでも肝臓が腫れていましたので、恐らくかかわっているだろうなということを思わせるものがあったものですから、腫瘍が増えたとしても、それは余りおかしくないというベースがありました。

確かにバックグラウンドなりヒストリカルコントロールから比べると、ぎりぎり上限、ぎりぎり下限というところはあるのですが、その可能性はあってもいいのではないかなというのが私の意見で、この肝腫瘍は投与の影響と入るのではないかなというのが前回の議論でもあったので、もう少し丁寧に説明をしておいたほうがいいのかなというのもあって、確かにヒストリカルコントロールデータからはそう外れてはいないけれども、これはとりましたよということを書いたほうがいいのかなというのが私の意見なのですが、川口先生はいかがでしょう。今まではどちらかというと、事務局が御提示してくださったような、なるべくシンプルにということで書いてきました。

○川口専門委員

これは吉田先生が言われた、背景のこともあるので、シンプルなものもいいのですが、少し経緯を残すという意味では、17行目からのほうがよろしいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

松本先生はいかがですか。

○松本副座長

今、川口先生が御説明されたように、経緯を示すという意味で、もとのものでいいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

そういったしましたら、事務局で修正をしていただいたのですけれども、元に戻していただくということで、発がん性までは終わりたいと思います。

○丸野専門官

表のほうですけれども、死亡個体を除外したものと表 35 となっているのですが、ドシエの 279 ページに肝細胞腺腫の頻度等で死亡個体が除外していないものということですが、こちらの表に基づいて、先生からいただいた文章ということでしょうか。

○吉田（緑）座長

今回、机上配布資料でいただいたものでは使えないのですか。例えば、テーブル 3 と同じになりますか。

○堀部課長補佐

論点としては、申請者は結局、死亡個体を除外したようなもので本来検定をかけたりするのはおかしいと思っているので、本当は 50 を  $n$  にして使いたいんだと言っていて、前回からの審議の中で死亡個体を除外して Fisher やったもので採用してはどうかということで、今、2 種類の母数をベースにしたものが存在します。今、座長がおっしゃったように、出されているもので改めて統計をかけ直させたものもあるので、これを使うというのも一つの手ですし、もともとの  $n$  が 50 のものを表として使うというのも、どちらも表として作り方があるので、どちらにしましょうかという単純な御相談です。

○吉田（緑）座長

もともとの表だと、ここには統計のあれが出ていないのですが、もう一回再提出いただいたテーブル 2 のほうのコンバインは  $n$  が 50 で、コンバインで有意差がついているという理解でいいのですね。違いますか。アデノーマは消えているけれども、コンバインはついている。若干記載ぶりが変わるかもしれませんが、腺腫のほうは消えるかもしれませんが、少なくとも投与によってコンバインで肝腫瘍が増えた。ステートメントのテーブル 2 を差し込んでいただく。表 35 を作り変えていただくということですね。

問題は多分どの母数を減らすかということではなくて、投与によって肝腫瘍が増えたのかどうかという、そのポイントなので、それは増えたということについては変更はないと思うのですけれども、遺伝毒性もないし、事務局、よろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

はい。その上で 17～21 行目ですけれども、修辞上の修正はかけさせてください。

○吉田（緑）座長

お願いします。腺腫のところは消えるということですね。ありがとうございます。

そういたしましたら、長期までは終わって、遺伝毒性も見ていただいたということで、前回とりかかっていなかった生殖発生毒性に進みたいと思います。

○丸野専門官

それでは、33 ページの 7 行目からが 12. 生殖発生毒性試験。

（1）2 世代繁殖試験（ラット）でございます。

8 行目からのボックスで吉田先生からのコメントということで、説明がわかりにくいということと、卵巣に関する病理組織学的検査結果に関連部分があったということで、先生

に修文をいただいております、こちらが本文の 33 ページの 16 行目からになります。同投与群の P 世代で原始卵胞の減少、F<sub>1</sub> 世代で发育卵胞等の減少が認められたということで、同投与群の両世代で膣スメアにおいて哺育期の発情休止期を示す個体が増加したということでございまして、原始卵胞数については偶発的なものと考えられた。黄体数の減少、发育及び胞状卵胞の減少は哺育期の児動物の体重増加抑制による授乳期間が延びたために母動物の発情周期回帰が遅延したものによるものと考えられた。これらについて間接的な変化で、検体投与の直接的な影響ではないと考えられたということでございます。

34 ページの 2 行目、桑形先生から修文をいただいたところで、比重量を補正重量といただいておりますが、こちらにつきましては、前回の審議でこの補正重量につきましては、共分散分析に基づいてされたものということで、補正ということにさせていただければと思います。あわせて表 37 のところで、桑形先生から修文をいただいているところも補正とさせていただければと思います。

34 ページの 8 行目から桑形先生のコメントをいただいているところでございます。33 ページの 17 行目の網かけのところで发育卵胞についてコメントをいただいております、1 個目の发育卵胞のところですけども、原著では growing follicle が antral follicle と記載されているところで、primordial follicles, growing follicles and antral follicles を数えた結果、growing follicle と antral follicle が減少したという記載がありまして、发育卵胞と胞状卵胞という用語が適切か吉田先生に確認をいただければと思いますということで、記載は小型から中型の卵胞と大型の卵胞を数えたのだと思いますということです。

原文から、恐らく原始卵胞、前胞状卵胞、胞状卵胞の数を数えたと推察されるということでございます。

その下、山本先生からのコメントがございまして、どの状態の卵胞を記載するのか見当がつかませんということでございます。

35 ページの表に下でボックスがもう一つございまして、【事務局より】で先生方に御確認いただいたところでございます。

が肛門生殖突起間距離で、雌の 1,500 ppm 投与群で、こちらは桑形先生から修文をいただいております、有意な伸長が認められていますが、わずかな変化で評価書（案）では影響としなかったということ。

のほうで、ARfD の検定に関しまして、膣開口遅延が低体重を反映した影響と考えられているということ等を踏まえて、急性参照用量設定に関連するエンドポイントとしなかったということで御意見を伺ったところでございます。

その下が桑形先生からのコメントでございます。

1 つ目、肛門生殖突起間距離、AGD は体重値の影響を受けるということで、文献に基づいて評価いただきまして、その結果、対照群とほとんど差がなかったということでございます。

先生のコメントの 1 番の 4 行目からですが、AGD 評価は雄での短縮が剤の抗アンドロゲ

ン様作用を疑わせる徴候として毒性学的意義が重要視されるということで、本試験では雌の児動物で低体重にもかかわらず AGD の延長という現象はやや不自然。わずかな変化として影響としないという事務局判断に賛同いたしますということでございます。

2 番は、膣開口遅延につきましてですが、膣開口も体重の影響を受けがちということで、ARfD 設定に関連するエンドポイントとしないことに賛同するというところでございます。

その下の山本先生からのコメントですが、生殖結節という言い方のほうが自然のように感じましたが、いかがでしょうかとコメントをいただいております。

5 行目（2）発生毒性試験（ラット）と 36 ページの 7 行目（3）発生毒性試験（ウサギ）の 2 試験につきましては、特に先生方からコメントをいただいております。どちらの試験につきましても、催奇形性は認められなかったということでございます。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、33 ページにお戻りください。2 世代繁殖試験です。

私のほうから加えたのですが、そこについて御説明したいと思います。農薬ドシエのセダキサンの 317 ページを御覧ください。ここのところでは、黄体数の減少云々があるのですが、要約して申し上げますと、この 1,500 というのは体重増加抑制があるので、お母さんも小さいので、子供も小さいので、いつまでもほかの群よりも哺乳していたために、いわゆる母動物の体はいつでも何かあったら、すぐに排卵をするようにできているのですが、まだ妊娠黄体ができていない形で性周期が回っていなかったんで、このように黄体数が少なかったということです。

黄体についてもたしか中を見ていたと思うのですが、性周期の回っている個体ではちゃんと性周期に合った黄体の増が見られたけれども、1,500 ppm はそういうことはなかったので、これは妊娠黄体だったということはサポर्टィブなのではないかということだと思ひまして、この書き方は卵巢の性周期を踏まえた形態としては非常にしっかり書かれているということで、この解釈は私はアグリーできるのかなと思ひましたので、それに基づいて少し説明を加えました。

問題はその発育卵胞という用語ですが、これについてはプレアントラルというのはわからないですね。多分 growing follicle そのものをざっくりとしてしまったかもしれないし、これ以上のことはわからないのですけれども、むしろ発育卵胞と言うと普通は胞状卵胞も含むので、もしきちんと書くならば、ある意味では、発育卵胞（胞状卵胞を含む）くらいにしておいたほうが、後でこれを見た方が変だなと思わないのかなと私は思うのですけれども、桑形先生はいかがですか。

○桑形専門委員

吉田座長の案に賛同します。

○吉田（緑）座長

山本先生はいかがでしょう。括弧で包んでしまう。

○山本専門委員

結構だと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういったしましたら、33 ページの 17 行目につきましては、発育卵胞（胞状卵胞を含む）としたいと思います。ここの修文のところはアグリーしていただいたということで、繁殖毒性について、桑形先生、コメントをお願いします。

○桑形専門委員

今回、事務局から説明をしていただいたように、2 世代繁殖試験と発生毒性試験でウサギとラットの 2 試験があります。2 世代繁殖試験のほうは、吉田先生に丁寧に直していただいたので、33 ページのところはこのとおりで、よりわかりやすくなったと思います。

補正については前回、比ではなくて補正重量と用語を直すとなっていましたので、直してください。

35 ページで事務局から 2 点ありましたけれども、1 つ目、肛門生殖突起間距離、私たちは AGD と言うのですが、これは私が書きましたとおりに肛門と生殖突起の距離をノギスではかります。体重が小さい胎児ですと、やはりその距離が小さくなるのですが、ノギスではかるので割とアーチファクトが入りやすい。そのアーチファクトをどう補正するかということで、ここに 1999 年のロバート先生が AGD の距離を体重の三乗根で割ると、きれいにデータが出るということです。今回の場合はその補正をかけなくてもわずかな変化ですし、補正をかけるときちゃんと対照群と差がないので、事務局案のとおり 1,500 の AGD のわずかな伸長は影響としないでよいと私は考えました。

の膣開口遅延についてですが、これも体重の影響を受けます。小さい雌動物ですと、やはり発達が遅いので、膣開口の時期も遅くなる。ですから、今回の試験では、この膣開口ということが ARfD 設定に関連するエンドポイントではないと私も判断しました。

用語の件ですけれども、山本先生がおっしゃるとおり、医学のほうでは生殖結節という言葉を使っておりますので、そちらに合わせていただいたほうがよろしいかと思いました。動物では結節と表されることが多くなっています。

○吉田（緑）座長

今の点につきまして、山本先生、何か御意見はございますか。

○山本専門委員

特にありませんが、私は発生の専門家なので、今お話をしている生殖突起は、言葉のことなので余りどうでもいいことかもしれないですが、獣医とか医学とつくところは結節という言葉で大体言われているので、読んでいて違和感を感じたというくらいですが、何を指しているかはわかるので、それはそれでいいかなとも思います。

○吉田（緑）座長

学会等で何か統一した用語はあるのですか。

○桑形専門委員

結節のほうが多くなってきました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。そういったしましたら、今回は結節に直したいと思います。

○堀部課長補佐

今回の評価書では AGD は投与の影響ではなくなったので、今回の評価書には出てこないのですが、今後の評価書を作るときに適切に使わせていただければと思います。ありがとうございました。

○吉田（緑）座長

今回の腔開口の遅延というのは、ARfD 設定の根拠にならないということで、根拠を否定していただきました。ありがとうございます。

発生毒性については特にコメントをいただいていないようですが、肝臓への影響はウサギでも出ているのかなという感じですが、何か先生方からコメントはございますか。

○桑形専門委員

一般毒性と同じような毒性が生殖発生毒性のほうでも見られたなと私は感じています。

○吉田（緑）座長

今回の標的としては肝臓、それに伴う甲状腺ということですね。薬物代謝酵素誘導があるのかなというのは示唆されます。ありがとうございます。

そういったしましたら、生殖発生毒性は終わったということで、遺伝毒性は前回終わったのですが、本間先生、何か遺伝毒性で今回追加されることはありますか。

○本間専門委員

特にはないです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

その他の試験、38 ページから御説明をお願いいたします。

○丸野専門官

38 ページの 3 行目から 14 . その他の試験でございます。

（１）28 日間亜急性毒性試験ということで、松本先生から異性体比較試験ということで修正をいただいております。

本剤は trans と cis が大体 8:2 くらいの割合で存在している混合物ですが、本試験においてはピュアな trans 体と cis 体と、等量混合物、trans と cis が 1:1 の割合で混合されたものですが、それぞれについて比較をした試験ということでございます。

39 ページ、表 42 ということで、28 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見をまとめられています。これは先ほど吉田座長に御説明をしていたときに、毒性所見は影響としたほうがいいのではないかと御指示をいただきましたので、修正させていただければと思

ます。

それぞれについて見られた影響が整理されておりますが、佐藤先生と吉田先生から修正をいただいているところがございます。例えば、5,000 ppm の雄で見ていただければと思いますが、両先生から御修正をいただいております。

滑面小胞体、脂質及びライソゾームの増加ということで、佐藤先生からいただいております。また、吉田先生からは、滑面小胞体、脂肪及び濃縮細胞の増加ということで修正をいただいておりますので、御検討をいただければと思います。

40 ページの表 43 肝臓生化学検査結果ということで整理をされているのですが、吉田先生から、もうちょっと要約できないかということでコメントをいただいております。事務局のほうで一部を表から削除して本文に入れることを検討いたしました。より修正すべき点がございましたら、御意見をいただければ幸いです。

41 ページの表 44 血漿中薬物動態学的パラメータが個々について整備されております。

以上ですけれども、本文のところでこの試験について整理されておりますが、38 ページの 13 行目からになります。本試験の結果に基づきまして、こういう形の文章で整理されております。肝臓生化学検査結果等、薬物代謝酵素につきまして、15 行目以降を修正しております。

39 ページに吉田先生から修文等をいただいております。本試験につきましては、8 行目から、等量混合物、trans 体、cis 体のいずれにつきましても標的臓器は肝臓ということで、毒性所見の発生頻度や影響の程度に質的な差は認められなかったということでございます。

41 ページの 5 行目から、その他の(2)28 日間免疫毒性試験(マウス)でございます。こちらにつきましては、42 ページの 1 行目からですが、いずれの投与群でも投与の影響は認められなかったということで、3 行目、本試験においては、免疫毒性は認められなかったということでございます。

その他の試験は以上でございます。

○吉田(緑)座長

ありがとうございます。

38 ページからです。この剤は trans 体が 10～15%、cis 体が 81～49%で、cis 体と trans 体の混合物です。それぞれがどういう毒性プロファイルがあるかということを調べた試験で、これを 1:1 にしたものと trans 体だけ、cis 体だけということですが、いずれについてもほぼ同じ用量で肝臓への影響が見えてきまして、これらはほかの一般毒性試験でも認められているものです。

事務局のほうで、これは例えば、この中にあります滑面小胞体が増えたというのは毒性ではないので、確かに影響としていただくのがよろしいかと思います。

佐藤先生から修文をいただいているのですが、同じところを私と見てしまいまして、この脂質か脂肪かというのですが、多分、電顕所見なので、恐らく脂肪滴とするのが一番一般的かなと思うのですが、三森先生、脂肪滴でよろしいでしょうか。電顕的に増えるとい

うのは、脂質はおかしいし、脂肪もおかしい。

○三森委員

脂質とは言わないですね。脂肪滴だと思います。その前の濃縮細胞というのは何ですか。

○吉田（緑）座長

消してしまおうかなと思っていたんです。

○三森委員

この抄録を見ても、453 ページに書いてあるのですが、これは何でしょう。アポトーシスのことですか。

○吉田（緑）座長

アポトーシスが1つなので、ある意味では濃縮細胞は並列すると別なので、電顕所見は滑面小胞的、脂肪滴、ライソゾームの増加で分けて、濃縮細胞の増加と2段にするほうがいいと思います。

○三森委員

するのでしたら、そう思います。

○吉田（緑）座長

川口先生、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

では、佐藤先生も私もちょっとずつ言葉が足らなかったもので、表 42 ですが、滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加と、1つは濃縮細胞の増加と分けて記載してください。このように cis 体と trans 体それぞれと合わせたものと、それぞれの毒性試験をしてくださると、非常にプロファイルがよくわかっていいなと今回思いました。

cis 体と trans 体のところですが、杉原先生、ここは私は専門外なので、表 42 が非常にボリュームがアップしているような感じがすると思ったのですが、事務局に頑張っていたいたのですが、もし消していただいたところを加えたとしても、そう大きな量の変化にはならないので、このままつけ加えたほうがいいのかであれば、そのまま載せていただくということですが、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

そのままでいいかと思います。余りそんなに trans と cis で大きな違いはないかとは思いますが、せっきく調べられておりますので。唯一違って見えるのが、trans 体と cis 体と別々に投与しているものの 5,000 ppm の一番最初のところにあります PROD ですね。これが雄で trans 体の 5,000 ppm が 118 で、cis 体が 46 で、ここが大きく違うくらいで、あとは余りそんなに差はないかとは思いますが。これで 5,000 ppm の雄だけが差があって、低用量のほうで 2,000 とか 500 とか、あとは雌とかは余り差がないので、これだけは何でかなというところですよ。

○吉田（緑）座長

先生、実を申しますと、今、事務局から、39 ページの 8 ～ 10 行目にこの試験のまとめを書いていただいたのですが、表 43 の結果をもしコンパクトにここに入れるとすると何か。ここで書かれているのは、標的が肝臓であること、毒性のプロファイルが変わらないことというようなことですが、せっかく表 43 があるので、ここのまとめをもしここに入れることができるとすれば、例えば、肝臓中の何とかも変わらなかったということはどうですか。

○杉原専門委員

そうですね。薬物代謝酵素の誘導は見られるけれども、cis 体、trans 体では大きな差はなかったと。

○吉田（緑）座長

せっかくですので私はそれを入れたいと思うのですが、そこをどうしても先生に伺いたかったのです。これを加えるということについてはいかがでしょうか。

では、事務局にそこをフォローしていただいて、cis 体と trans 体の試験につきまして、特に先生方からございますか。

41 ページの免疫毒性ですけれども、免疫毒性はないという結論です。よろしいでしょうか。

前回と今回で毒性試験及び動物及び植物の試験は全て終わったのですが、全般にもう一度審議しておくべき点はございますか。

ないのであれば、食品健康影響評価に移りたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○丸野専門委員

それでは、43 ページ、食品健康影響評価でございます。

3 行目から御説明したいと思います。ラットを用いた動物体内運命試験では、セダキサンの吸収率は少なくとも 87.1%TAR で、主に糞中に排泄されたということで、 $T_{max}$  付近では、主に消化管及び肝臓で高い濃度が認められたが、速やかに減少して、蓄積性は認められなかったということです。未変化のセダキサンは糞中にわずかに認められたのみということで、主要代謝物としては、B、C、E、F が認められたということでございます。

8 行目から、畜産動物、ヤギとニワトリを用いた動物体内運命試験では、10%TRR を超えて検出された代謝物は、B、C、D、E 及び J ということです。

11 行目からが植物体内運命試験です。各種試料中残留放射能の主要成分は未変化のセダキサンで、可食部においては代謝物 I 及び AB が 10%TRR を超えて認められたということで、こちらはこれまでの書きぶり等に従って記載をしているのですが、その下に吉田先生からコメントをいただいております。

未変化のセダキサン以上の%TRR の代謝物が見受けられる場合があるということ。また、可食部は作物によって異なるということで、先生のコメントの下から 4 行目、論点整理ペ

ーバーにあるように、植物体内運命試験の結果、小麦、だいず及びフダンソソにおいて 10%TRR 以上認められた代謝物は、E、G 及び H (小麦) AB (だいず種子) AC 及び AD (だいず青刈り及び乾燥青刈り) I 及び AB (フダンソウ) であったというような書き方のほうがよいのではないかとということで、こちらを御検討いただければと思っております。

15 行目、海外における作物残留試験の結果、ばれいしょを用いたものですが、最大残留量は塊茎の 0.0159 mg/kg という事です。

17 行目がセダキサン、代謝物 B、E を用いた畜産物残留試験では、セダキサン及び代謝物 B は検出されずということで、E の最大残留値は肝臓の 0.03 mg/g という事です。

20 行目ですが、各種毒性試験の結果からは、主に体重 (増加抑制) 摂餌量減少及び肝臓 (重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等) に認められたということで、神経毒性、その後の発がん性はこれまでの議論を踏まえまして、削除ということで、催奇形性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったということで、24 行目からが発がん性に関する審議結果を踏まえまして、修文しております。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で子宮腺癌の発生頻度、マウスの発がん性試験の肝腫瘍の発生頻度が増加しましたが、これらにつきましては遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたということでございます。

29 行目から、暴露評価対象物質の選定になります。植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物としては、I 及び AB が認められましたが、これらにつきましては残留量が低かったということで、農産物中の暴露評価対象物質はセダキサン (親化合物のみ) ということでございます。

各試験における無毒性量等は表 46 に無毒性量が整理されておりますが、これに基づきまして、ADI につきましては 5 行目ですけれども、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 11 mg/kg 体重/日ということで、ADI が安全係数 100 で除しまして、0.11 ということでございます。

また、単回経口投与等によって惹起されると考えられる影響につきましては、49 ページの表 47 にそれぞれまとめられておりますが、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は、ラットの各試験ごとにまとめられております。

これらに基づきまして、ARfD につきましては 44 ページの 9 行目、セダキサンの単回経口投与等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最小値は、ラットの急性神経毒性試験で得られた 30 mg/kg 体重、こちらは佐藤先生から修文をいただいております。30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠としまして、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重ということでございます。

45 ページに参考ということで、JMPR、EFSA、EPA の評価結果が整理されております

が、基本的に ADI、ARfD とともにベースとしましてはエンドポイントが一緒ということで、ADI、ARfD とともに同じ値になっております。

食品健康影響評価は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

43 ページです。まず、動物代謝のところですが、2～10 行目に関しまして、杉原先生、いかがでしょうか。この文章でよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

続きまして、11 行目から植物代謝のところですが、吉田充先生から、このように修正をしたほうがいいのかという御提案をいただきまして、ここにつきまして、こちらのほうがよろしいということであれば、このように変えたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

これまでの書き方を変えることになってしまうのでしょうか。私も委員になって、そんなに日がたっていないので、今までの経緯がよくわからないのですが、主要成分に関しては未変化のセダキサンと、それ以上の TRR の代謝物があったとしても、大して差がなければ、そういうふうに言っているのかどうか。そのへんが1つ。

可食部は人間が勝手に決めて、そこを食べているだけであって、植物学的に見ると余り意味がないというような考えを私は持っているので、植物学的な見地から記述するならば、可食部と書くよりも事実を述べたほうがいいのか。どこにどれだけ、どういうものが残っているか、主要なものについての記述があったほうが、例えば、適用拡大の際に今までその作物に適用がなかったときにも、それが参考になるということで、現在の試験をしたものの可食部だけを見るよりかは、そのほうがいいように思ったのですが、いかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

事務局、ここに関しまして、ほかの文言のところとかがあると思うのですが、何か御提案はありますか。

腰岡先生の御意見を承りたいと思うのですが、先生はいかがでしょう。

○腰岡専門委員

今、吉田先生が言われたとおりですが、今までどういう具合に扱っていたかによると思います。

○横山課長補佐

今までの一般的な整理の仕方としましては、大抵の場合は適用作物の中から代表したも

のを植物代謝試験で実施されていますので、基本的には可食部で認められて、問題とすべきかどうか。代謝物が問題とすべきものかどうかということを考えるときに、人が摂取するかどうかというところも念頭に置いて御検討いただいているところでございます。なので、可食部とか食べない部分を分けて記載してございます。

ただ、今回は吉田先生から御指摘いただいたとおり、ばれいしょの基準値を打つということで、これに直接対応するような植物代謝試験がないのでどうしようかということ、今回はちょっと別のケースになってしまうのかなという部分があるかと思います。

そのときに吉田先生からいただいている御意見として、だいたいの青刈りで見られた代謝物がございますね。これは 10%以上認められるものとして、43 ページのボックスの中に AB、AC、AD などがございますが、これだけをまず取り上げればいいのか。それとも、全体的に今回認められたものを、ほかにも E、G、H など、小麦などで認められたものもあるのですけれども、これらも取り上げて考えるべきなのか。ばれいしょに一番近いものですね。双子葉植物のだいずだけを取り上げればいいのかというところをまずお伺いできればと思うのと、そのときにこれらの認められた代謝物が毒性的にこういった懸念があるかどうかという点も含めて、これは評価対象物質を検討する必要があるので、このへんも御議論をセットでお願いできればと思います。

ただ、今回はばれいしょの残留データが出ているのですが、残留値が非常に低くなっております。56 ページに残留の結果があるのですけれども、最大でも 0.01 ppm くらいで、この残留値の範囲内での代謝物の生成ということで、この残留量の範囲などである程度いろいろな代謝物ができて、人が摂取する場合に問題はないとお考えいただいてもいいのかというような点、いろいろ御検討をいただく点が出てきてしまうのですが、これらを含めて、この剤について、どこまでの代謝物を問題として、最終的な結論として暴露評価対象物は親だけでいいのか、代謝物も含めるのかという点について御議論をいただければと思います。

従前の取り扱いでいけば、基本的には可食部と非食部を分けて御議論いただいているというものですけれども、今回は特別にということであれば、今、申し上げたような点も含めて御検討をお願いできればと思います。

○吉田（緑）座長

これは食品健康影響評価なので、問題は人が食べて、動物では出ない。植物だけで毒性的にコンサーンがあるような代謝物は出ますかというための試験として、ここに組み入れているという理解でよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○吉田（緑）座長

そういう見地に立って、この事務局案では、もしこれでは不備なのかというところについて、先生方の御意見を賜りたいと思いますが、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

ばれいしょだけということであれば、ばれいしょにおいて残留が少ないので、代謝物云々はもう無視してもいいことですね。代謝物についての記述をすっぱり無視してもいいのかなという気はします。もし、ばれいしょだけでなく、適用拡大になった場合に、またここで議論がなされるのでしょうか。

○堀部課長補佐

なされる可能性があるので、広めに植物の代謝試験が行われているものの、食品健康影響評価としての代謝物を後でもう一度蒸し返さなくてもいいように書いているというのは事実です。

○吉田（充）専門委員

それでしたら、私が提案したような書き方のほうが、どんな可食部が次に出てくるかはわからないということを考えると、外国でこういう植物体内運命試験が行われたというのは、そういうものに適用があって、これから日本でもそこに広がっていくというような輸入品とか、日本での使用とかの可能性があれば、そう書くべきなのかなと思います。

○吉田（緑）座長

繰り返すのですけれども、これは食品健康影響評価なので、毒性にとって、人が口にすることがあって、かつ、動物代謝試験からは出てこないような、コンサーンのあるようなものが植物の試験から出るかということを見ていただきたいということです。

私の理解が足りないかもしれませんが、吉田充先生からの今の文言にしていまして、例えば、43 ページの 29 行目から、問題は親化合物だけでいいのか、それとも、そのほかにも考えなければいけないのだということは次に渡す非常に重要な部分になるのですが、そこにも可食部という表現があるのですが、そこで可食部というのがある意味では消えてしまうと読んだ人は、どれがコンサーンなのかというのがわからないと困るのかなと思うのですが、事務局から何かフォローはありますか。

○堀部課長補佐

今、吉田緑先生と吉田充先生の間で御意見が違っているのは、可食部というのをどうとらえるかだと思います。吉田緑先生がおっしゃっているのは、先ほどの吉田充先生のおっしゃり方だと、人が勝手に決めている部分ですけれども、人が食べる部分に関して議論をするべきではないのかと。

一方で、吉田充先生がおっしゃっているのは、これから適用作物が広がっていったときに全ての植物での代謝試験が行われるわけではないので、例えば、類似の葉っぱみたいなものを食べるような作物が出てきたときのことをもう既に想定をして、あらかじめ記載をしておくべきではないかという御意見のように聞こえました。

事務局として普段から考えていることとしては、今までだと人間のエゴで決めてきた可食部、ですから、小麦だったら粒を食べるというのが一般的。最近は青汁とかあるのでよくわからないというのはあるのですが、普通には小麦の粒を食べるとか、だいたいは枝豆の

場合があるので未成熟か成熟かというのはあるけれども、豆の部分を食べるといったような感覚でまとめてきたというのはあるので、今までのまとめ方からいったらそのほうが、今までのとおりだと事務局の提案どおりになるかと思うのですが、先んじて、どこまで書き込むかということだと思います。

○吉田（緑）座長

ある意味では、こういうふうに書きたいという御提案をしていただかないと、私は植物の専門家ではないので。

○堀部課長補佐

ですから、事務局としては、今、御提案したとおりに書きたいというのが御提案です。

○吉田（緑）座長

その可食部というのは、言葉として出てきてしまうので、ここを修正しなければいけないのかなと私としては思ったものですから、そういうふうに申し上げました。

○堀部課長補佐

もう一つ申し上げるとすれば、今回の小麦とかの青刈りの部分とか、だいたいの青刈りの部分は何で試験がやってあるかということ、海外では恐らくそれを家畜の餌として食べさせる可能性があって、そのことをかなり想定した形で試験が組まれているのだと思います。どちらかということ、人が食べることを想定した代謝試験ではなくて、家畜、その農薬が使われた麦なりだいたいを餌として使った家畜でどうなるかということを考えていらっしゃるのかなと思います。

今回の場合には、そこまでの検討はできていないので、餌のことは今の段階では少し横に置いておいていただいていいのかなというのが、試験実施の背景と考え合わせるので、事務局が何をしたいかと言えば、今のとおりに行きたいというのが事務局の意思です。

○吉田（充）専門委員

わかりました。もし適用拡大がなされて、これ以外のかかなり違うものが入ってくると、それにおいても植物体内試験がなされるであろうと。そのときの可食部が評価されるであろうということであれば、適用される作物において、可食部が漏れなく評価されるであろうということであれば、可食部に限った書き方でも構わないと思いますので、それもお含みおいて、可食部でもいいと思います。

○吉田（緑）座長

取りまとめ役の私としては、私の単純の懸念は、吉田充先生の括弧内をそのまま入れてしまうと全く可食部という言葉が出てこなくなるので、次に出てくる 29 ページはどうしましょうかねという非常に文言的な単純な懸念だったのですが、もし事務局のそのままの提案でいいとおっしゃるならば、そのままですし、私は専門外なので立ち入れないという部分がございます、どういう文言にしたらいいか私自身が御提案できないものですから、例えば、もう少し前に進むような文言修正があるならばいいですし、事務局は何かその部

分についてはありますか。特にこれで行きたいというならば、吉田先生がおっしゃったように、次のときはまたということで進めるということで。

○堀部課長補佐

この剤に関して、次回に何が起こるかというのはありますので、そのときにもう一度注意させていただいて誤解のないように、余り誤解を生むような表現はできるだけ少なくなるように、次に何かアクションがあるときに留意しておきたいと思います。もし先生方にそれでお認めいただけるようであれば、そうさせていただければと思います。

○吉田（緑）座長

今回の議論は私たちもわからないなりにこういうことがあるのだと思いましたので、引き続き、よりよい文言になるようにということは心がけていきたいと思いますので、先生方、すみませんが引き続きよろしくお願いいたします。植物のところは、今回は親化合物のみが対象ということで、先生方はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

14～17 行目、畜産物についてもよろしいでしょうか。

20 行目、毒性試験から行きます。今回は体重、肝臓ということで発がん性は除いていただくということで、あとは今回、24～28 行目を事務局に修正していただきましたけれども、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

特に問題はないかと思います。

○吉田（緑）座長

桑形先生、山本先生、いかがでしょうか。遺伝毒性もないということで、ありがとうございます。

そういたしますと、ADI の設定に移りたいと思います。46 ページを御覧ください。今回は比較的あっさりとおぼろしくなく、慢性/発がん性試験でのラットですね。46 ページの表 46 の一番下になります。こちらが見られた影響も肝臓とそれに伴う甲状腺ということで、その剤の毒性そのものが表れてきたかなということですが、このラットの 2 年間発がん性試験をもって ADI ということでよろしいでしょうか。安全係数ですが、100 でよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○吉田（緑）座長

そういたしますと、ADI は 0.11 mg/kg 体重/日ということになります。

次に、急性参照用量に移りたいと思います。49 ページを御覧ください。事務局がいろいろ挙げていただいたのですが、これは削除したほうがいいのかということについて、先生方の御意見も伺いながら進めていきたいと思います。

まず、投与直後に出てきたものでないものは削除したほうがいいのかと思うの

ですが、いかがでしょうか。となりますと、イヌの試験は2つとも恐らく、イヌの摂餌量だけは残りますかね。長期は除きますね。

ラットの2年間につきましては、2年間のケミカルインテークの値になりますので、これを入れるのは難しいだろうということなので、2年間のラットの発がん性試験は消えます。

マウスの長期も消えます。

混餌投与はできるだけ含めたくないなというのはあるのですが、これは不要ではないかというのは、松本先生からこのほかに何かありますか。発がん性試験は両方とも消えて、イヌの長期も消えます。

○松本副座長

今、出てきた長期の摂餌減少を伴う体重増加抑制の部分の3つを除けばいいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

90日は残して大丈夫ですか。あるいは13週。

○松本副座長

要らないと言えば要らないのですが、自発運動量の話がちょっとあるので、ただ、これは2週後ですけれども。

○吉田（緑）座長

これらは全部、混餌投与試験なので。

○松本副座長

そのへんを含めて考えるのなら、省いてもいいと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生はいかがでしょう。

○川口専門委員

90日ラットですね。

○吉田（緑）座長

亜急性神経毒性も消せるかもしれません。

桑形先生、ウサギの発生毒性試験はいかがでしょう。高い用量ですけれども、これは残るかな。投与翌日程度ですね。

○桑形専門委員

ウサギは起こりやすいので。

○吉田（緑）座長

ウサギは起こりやすいので、これも可能性としては低いだろうということで、ウサギの発生毒性も外す。すっきりしてしまいましたね。そうすると、残るのがラットの上2つ。

○松本副座長

イヌの13週は残しますか。

○吉田（緑）座長

残ってしまいますかね。一応残しておいて、今回は非常にクリアに急性神経毒性が行われていて、ここで一般症状が出てきているので、非常にわかりやすいのではないかと思います。可能性があるということではそのほかは残して、急性神経毒性が一番低い用量で出ておりますし、長期とウサギの発生毒性試験、90日の神経毒性試験は消したいと思います。よろしいでしょうか。

そういったしましたら、事務局の御提案どおりの ARfD、急性参照用量のところが妥当ではないかと思うのですが、こちらのほうがということはあるですか。

ありがとうございます。そういったしますと、今回は急性神経毒性試験ラットでエンドポイントとしては一般臨床症状の変化です。これを100で除して0.3が急性参照用量となりますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

これで審議は終わっていただいたという理解でいいですか。28日の異性体比較のところですが、少しクリアではない記載が残っているところがありまして、実は表44のパラメータのところとかを御覧いただくと、セダキサン(trans体)、セダキサン(cis体)、その後にtrans体は一体何だとか、きれいにするためにちょっと中身をもう少し確認をしたほうがいいようなところがあるので、この部分は書き方を整理して、後ほど確認で御覧いただくときに再度御確認をいただければ、非常にありがたいです。

ちょっとクリアでないの、どうも試験条件を見ていると、cisを投与してcisを分析したもの、transを投与してtransのパラメータをはかったものと、ミックスを投与してcis体のパラメータとtrans体のパラメータを別々に見ているような感じがあるので、整理をさせていただいて、また御相談をさせていただければと思います。ここで何度も審議をしていただくような話ではないと思うのですが、少し事務局で整理をさせていただければと思います。

○吉田（緑）座長

よろしいですか。お願いします。

今、気づいたのですが、今回は免疫毒性試験をしているのですけれども、免疫毒性はなかったというのは、今まで書かなかったですか。免疫の賦活化ではなくて抑制試験だけだから、どうでしたか。

○堀部課長補佐

43ページの22行目に書いてございます。

○吉田（緑）座長

入っていますね。ありがとうございます。すみません、ちゃんと見ていませんでした。

では、今回そのところはもう一回御確認いただきますが、セダキサンについてはよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

1つ確認させていただいていいですか。43 ページの一番下の行から 44 ページの上の行までのところに、可食部において 10%TRR を超える代謝物として I 及び AB が認められたが、残留量が低かったことからという記述があるのですが、この残留量は I と AB の量の話でしょうか。それとも、セダキサン自身の可食部への残留量が低いことからということでしょうか。どちらでしょうか。

○堀部課長補佐

ちょっと答えにならないかもしれませんが、フダンソウの試験においてはそれぞれの残留放射能も 0.007 mg/kg 以下ということで、代謝物そのものの残留量も低い。だいたいのほうも AB が成熟種子で出てくるのですけれども、総残留放射能は 0.055 の 31.4%TRR ということで、この 1/3 で 0.01 幾つとかになるので、代謝物 AB そのもののだいたいの残留量も低い、かつ、ばれいしょの作物残留試験はコールドの試験ですけれども、こちらではセダキサンの残留も最大で 0.0103 ということで、それはセダキサンの残留量も低いということなので、お尋ねへの回答としては両方とも低い。代謝物そのもののホットの試験でも低い値が出ているし、じゃがいもでのセダキサンのコールドの試験も低いので、両方を加味していると御理解いただければと思います。

○吉田（充）専門委員

そのへんの書き方がここからはうまく読み取れないのですけれども、今までこの書き方をしてきたなら、それでいいのだろーと思います。ちょっとわかりにくいなと私は感じたので、確認させていただきました。

○吉田（緑）座長

確かに私もちょっとわかりにくいなと思いました。もし今後、御検討いただければ、ありがたいと思います。

では、これでセダキサンの審議は終わりたいと思います。一息と思うのですけれども、実を申しますと、次の剤につきまして、申請者の方が質問を受けられるような形で待機をしていますので、できれば審議を続けてしまいたいと思いますが、先生方、暑いので適宜お水を取られたり、洗面所に行かれたりしてとっております。

○堀部課長補佐

申請者が入る前に準備の都合で少しお休みをいただきますので、そこはいずれにしても休憩が入ると思っていただければと思います。

○吉田（緑）座長

それでは、次の剤、フェンメディファムについて審議をしたいと思います。資料 3 を御

覧ください。

実を申しますと、最後まで終わってから質問というわけには時間的にはいかないので、今日はこのような進め方でいきたいということをお話ししておいたほうがいいと思うのですが、これは事務局から。

○横山課長補佐

では、先ほど座長から御指示をいただいた進め方ですけれども、これから評価書の動物体内運命試験から作物残留試験まで、まずは御確認いただいて、毒性の御審議に入る前に、この剤の毒性のプロファイルが血液、メトヘモグロビンの増加などに伴う溶血性貧血が認められていますので、特にこのような点について、どのように考えるかというのをまず少し御議論いただく。そのときに代謝のほうでプロファイルを検討するために必要な情報などがあれば、代謝の先生から御解説をいただくなどをして、毒性の前に少し整理をする。そのときに企業関係者に確認する点があれば、その点についても先生方から御意見を出していただくというような段取りで進めるのはいかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、今日の2剤目であるフェンメディファムについて審議を始めたいと思います。

では、事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3に基づき、説明させていただきます。

まず、経緯ですけれども、資料3の4ページをお願いいたします。この剤は1998年に国内で農薬登録がされております。この農薬登録をされたというのが、バイエルの原体を用いた農薬がまず登録になりました。農薬登録があったために2013年8月になりますが、暫定基準の設定に係る食品健康影響評価が厚生労働省からなされてございました。

その後、2014年にユーピーエルという会社が新しく農薬登録申請をしたということで、農林水産省から厚生労働省に基準値の設定依頼があって、それを受けて2014年3月に厚生労働省から評価依頼があったものです。

評価書を少し御覧いただくとわかると思うのですが、試験成績にはバイエルから出されているものと、ユーピーエルから出されているもの、両方の会社から出されているものがあります。この試験成績の考え方と原体の考え方なのですけれども、リスク管理機関である厚生労働省のほうから評価依頼の際に説明された内容ですが、このバイエルの原体とユーピーエルの原体ですが、リスク管理機関で確認をしたところ、原体は同等と判断したということだそうです。

ですので、同等の原体について両方のデータをあわせて評価してほしいと依頼がございましたので、そのように1つの原体について多数の試験があるというような形で評価書のほうはまとめてございますので、そのような観点で御確認いただければと思います。まず、2つの抄録があることについて御説明をさせていただきました。

8 ページ、6 .にございますような構造式の化合物です。カーバメート系の除草剤です。

9 ページ、本剤は植物体内に吸収されて、蒸散流によって移行して、同化作用とヒル反応を阻害することで枯死させると考えられているということです。

10 ページから、動物体内運命試験になります。

11 行目、単回投与で試験が実施されております。吸収率は少なくとも 63.9%以上であると考えられたと細川先生から御修文をいただいておりますが、63.9%の後ろの「以上」は少なくともということでカバーをしているので、吸収率は少なくとも 63.9%であると考えられたと直させてください。63.9%程度という結果でございます。

22 行目から、体内分布です。この試験では血漿、血液、甲状腺などに残留放射能が認められておりますが、全体的に低い濃度であったということ。雌雄間で著しい差異は認められなかったということです。先生方から御修文をいただいております。

11 ページ、代謝になります。ここも御修文をいただいておりますが、4 行目は申しわけございませんが、いつも評価書で使っている文言に再度修正させてください。表 2 に示されていると、いつも記載してございますので、すみませんが修正させてください。

代謝物としましては、表 2 が結果になっておりまして、主要な代謝物として M1、ほかの M2、M3 が認められております。

フェニル環が 2 つあるのですけれども、それが切れて代謝物がそれぞれできるというようなものになっております。

11 ページの 26 行目から、排泄試験です。

結果は 12 ページの表 3 のとおりで、主に尿中に排泄されるという結果が得られております。

12 ページの試験です。先ほどは単回経口投与だけだったのですが、こちらは高用量や反復投与も含めて試験が実施されております。

15 行目から、吸収です。吸収率は少なくとも低用量で 49.1%、高用量ですと 8.9%と算出されております。

20 行目から、分布です。フェニル環の標識体では、腎臓や肝臓、メチルフェニル環のほうの標識体ですと、血漿、全血中濃度が高いという結果が得られております。

13 ページから、代謝の試験になります。

結果は 14 ページの表 5 のとおりになりまして、やはり M1、M2、M3 が主要な代謝物として認められております。また、メチルフェニル環の標識体のほうでは、ほかの M8 や M9 や M7 など認められております。

表 5 が尿中の代謝物の結果でしたが、15 ページの表 6 は糞中の代謝物で、さらに代謝物として M11 が認められております。

15 ページの 7 行目から、排泄の試験になります。こちらは低用量ですと、主に尿中のほうが排泄が多いですが、高用量になりますと糞中に多くが排泄されてしまうという結果になっております。

16 ページの 6 行目からの試験になります。こちらは比較的新しい 2013 年の試験で、パラメータの検討がされております。

11～13 行目のとおり、 $C_{max}$ 、AUC において雌のほうが高く  $T_{1/2}$  は雌のほうが延長していることから、雌の消失が雄よりも遅いという結果が得られたと細川先生から御追記いただいております。結果が表 8 のとおりになっております。数字については確認して、事務局のほうで修正している部分がございます。

また、AUC についてですが、網かけの部分、0～12 時間の AUC になっております。これについて細川先生からコメントをいただいております。おめくりいただきますと細川先生のコメントですが、この剤は半減期が 26～46 時間くらいの剤となっておりまして、これに対して AUC の 0～12 というのは半減期よりも短い時間なので意味がないという御意見です。

小澤先生からですが、この剤は血球中の分布が無視できない剤ということを薬物動態の面からも示したいということで、血中濃度と血漿中濃度比を出すという意図で実施されたものということではないかというのと、12 時間以降の血液中と血漿中の濃度はそれなりに高いので、無視できないという御意見をいただいております。この AUC の 0～12 時間の記載について、どのように評価書を扱ったらよろしいかを御指示いただければと思います。

17 ページの 4 行目から、泌乳牛からの試験になります。表 9 が組織中の残留ですが、腎臓や肝臓で比較的残留が認められております。

18 ページの表 10 にございますとおり、乳汁中では比較的低い濃度となっております。

4 行目から代謝になりますが、表 11 のとおり、ラットと同様の代謝物が認められております。

18 ページの下の方から、排泄になります。

19 ページ、表 12 が尿中の放射能濃度です。記載ミスがございましたので、修正してございます。

19 ページの 5 行目から、産卵鶏の試験になります。分布ですが、全卵中への放射能の移行は緩やかということで、そのうち、さらに卵黄のほうに放射能がより多く残留しているという結果が得られております。本文中の 16 行目と 18 行目の記載ですが、投与後 7 日目、6 日目という記載をしていたのですが、表 14 に合わせまして、投与 7 日後、6 日後と修正させていただきました。

20 ページの 3 行目から、代謝の試験になります。こちらでは動物代謝で認められたような M1、M2、M3 とは違うもの、より極性の高い代謝物が認められたという結果になってございます。

排泄ですが、最終投与後 20 時間以内に 94.2% TAR が排泄されたという結果になってございます。

動物体内運命は以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

10 ページにお戻りください。御修文いただいたところを中心にチェックしていきたいと思います。そのほかに、もしこれは皆さんで議論をしたほうがいいのかということがありましたら、杉原先生から御追加をお願いします。

10 ページの吸収のところは、細川先生から御修文をいただいているということで、体内分布につきましても細川先生、杉原先生から御修文をいただいておりますが、杉原先生、これはこの記載ぶりでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

11 ページ、代謝につきましても細川先生と杉原先生から御修文をいただいておりますが、こちらは細川先生とコンバインする形になりますが、M1、M2、M3 が尿中に出てというようなことがあります。17～24 行目の修文についてはいかがでしょうか。

○杉原専門委員

一応出てくるものについてはいいのですが、代謝の経路ということを考えましたら、まず M1 と M11 に分かれて、それぞれが代謝されていって、特に M11 は M4 と M5 と M6 と 3 つに分かれた代謝物が出てくるのですが、M4 と M5 から M7 が代謝物として出てくる。M6 からは M8 が出てくるということで、ちょっと文章をそのように補正させていただきました。

○吉田（緑）座長

代謝経路に沿って記載ぶりを直していただいたということで、ありがとうございます。ここに代謝マップをつけると本当はいいのですけれどもね。

次は排泄ですけれども、排泄は主に尿中ということです。

次は、ラットの 2 つ目につきまして、12 ページから記載がされていますが、これもまた細川先生から修文をされています。吸収のところについては、「以上」ということでよろしいですか。

○横山課長補佐

「少なくとも」があるので、「以上」は削除させていただきます。

○吉田（緑）座長

次に、体内分布、代謝と特に御修文がないようですけれども、16 ページのラットの 3 つ目は、かなり直近に行われた試験のようですが、こちらについても細川先生から御修文をいただいておりますが、杉原先生、こちらについては適正に直されていますでしょうか。

○杉原専門委員

表 8 のフェニルをラベルしたものの雌の血液濃度、これはどの段階で間違っていたのですか。こちらのほうを見て、おかしいなと思ってはいたのですけれども。

○堀部課長補佐

抄録が違って、報告書は合っていたようです。

○杉原専門委員

わかりました。

○吉田（緑）座長

あとは 17 ページの AUC の取り扱いについてはどうかというところです。

○杉原専門委員

確かに小澤先生の御指摘のように、毒性ということに関しては血液濃度が非常に重要になってくるので、それで 12 時間も出してあるのではないかなと言われたら、確かにそうかなと思っております。それと血液と血漿で両方使っているというのも、その血液毒性ということを考えてのことだと思うので、このデータはそのままいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

○山添委員

杉原先生、これはよくわからないのですけれども、16 ページの 11～13 行目の文章で、AUC において雌の方は高く、 $T_{1/2}$  は雌の方が延長していることから、雌の消失が雄よりも遅いという結果が得られたと細川先生の修文で書いてあります。これは表 8 の  $T_{max}$  などの時間から見ると、AUC は Met ラベルとフェニルラベルのところで逆転しています。この上の文章は、その雌の消失が雄よりも遅いという結果が得られたというのは、何についてかを書かなくてもいいのか。

これは片一方のラベル体で見ると正しいのだけれども、もう一方から見ると合わないんです。特に上のほうの Met ラベルのほうでは、 $T_{max}$  が 8 とか 12 時間とすごく遅いです。ということは、これはわからないのだけれども、吸収も遅くて、腸肝循環しているのかもわかりません。そのために両方が重なって非常に遅い時間に最高血中濃度というか、実際には放射能の濃度がその時間で一番高くなっていて、したがって、AUC も見かけ上は大きく見えてくるわけですね。

それに対して、フェニルラベルのほうは腸肝循環がないので、そのまま消失する。特に雌はそれが見えないので、消失が早めに出てしまうと考えると説明がつかないデータではないかと思うのだけれども、そのところの解釈はどうですか。

○杉原専門委員

先生、すみません、ありがとうございます。

○山添委員

これは複雑な問題なので、ちょっと見ていただいて、後で。

○吉田（緑）座長

細川先生にも、もう一度。

○堀部課長補佐

今の御議論を踏まえて、どういうふうにしたらいですかということをお伺いします。

○吉田（緑）座長

多分この剤は吸収が余りよくないということは、きっと毒性のほうにも関係してくると思うのですが。

○山添委員

多分ある比率はそのまま吸収されて、あるものは吸収の過程で切れてしまって、2つの真ん中で切れた形になって吸収されてくる。一方は、吸収されるけれども、比較的速やかに出ていくけれども、一方の代謝経路によっては抱合か何かの経路に性差があるために、そのまま腸肝循環をして回っているという可能性があるので、そのへんのところを見ていただければと思います。

○杉原専門委員

吸収する前に腸内細菌とか、そういうもので切れてしまうということですか。

○山添委員

そこをはっきり言えればいいのだけれども、放射能でしか見ていないので、そこははっきりは言えないと思います。

○吉田（緑）座長

ただ、このユーピーエルの農薬抄録は元の報告書もありますね。大変恐縮ですが、次回までにそれも含めて御覧いただいて、適切な修文をお願いしたいと思います。お手数ですが、よろしくお願いいたします。細川先生と小澤先生にも同じ旨をお伝えいただいて、先生方に見ていただきます。

次は、畜産あるいは鶏卵です。杉原先生から19ページについては御修文をいただいたのですが、これについては8日と7日ではないですかということですが、事務局、これに対する回答はありますか。

○横山課長補佐

表14が何日後と書いてあるのに対して、何日目という新しい概念を出してしまって、わかりにくくなりました。ですので、表に合わせて、投与7日後、投与6日後と書かせていただければどうかという修正案です。

○吉田（緑）座長

杉原先生、統一をしていただいたということですが、いかがですか。

○杉原専門委員

結構でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

次は、植物へ進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、20 ページの 17 行目、てんさいの試験です。葉部表面に処理して試験が実施されております。

結果は 21 ページの表 16 を御覧いただければと思います。代謝物といたしましては、フェンメディファムの抱合体、または M1 の抱合体が主な代謝物となって、同定されております。

21 ページの 12 行目から、いちごの試験になります。花序出現前に散布処理して試験が実施されております。この試験では、てんさいの試験では認められておりませんが、M3 が 10.6%TRR 認められております。

22 ページの 6 行目から、土壌中運命試験です。

好氣的/嫌氣的土壌中運命試験です。この試験では、主要分解物として、M1 が認められております。

23 ページになりますが、推定半減期が求められておりまして、好氣的土壌、嫌氣的土壌、滅菌土壌でそれぞれ 12.5、11.8、53.8 日となっております。滅菌土壌では分解がやや緩やかになっております。また、滅菌土壌では分解物として、さらに M2 というものが認められておりました。

24 ページの 3 行目から、好氣的土壌中運命試験になります。この試験でも分解物 M1 が認められておりまして、推定半減期は土壌が 2 つあるのですけれども、22.1 ~ 140 日という結果になっております。

25 ページの 3 行目から、土壌吸着試験になります。有機炭素含量で補正した吸着係数ですけれども、918 ~ 1,620 となっております。

その下の 10 行目からの試験では、657 ~ 1,070 という結果が得られております。

17 行目の ( 5 ) の試験ですけれども、吸着平衡に達しなかったもので、試験の実施が不可能という結果になっておりまして、これを受けて、腰岡先生から、記載は必要ないのではないかという御意見をいただいております。

26 ページ、水中運命試験になります。この試験ですけれども、pH 5、pH 7、pH 9 で pH が大きくなるほど分解時間が短くなるのですが、最初に事務局案でお出しした表の日や時間の単位が誤っておりまして、先生方を混乱に陥れてしまいまして、すみませんでした。正しくは、表 22 は pH 4 と pH 5 の結果で単位が日、表 23 が pH 7 で単位が時間、表 24 は分ということで修正させていただきました。

結果といたしまして、26 ページの 14 行目になりますが、推定半減期は pH 4、5、7、9 の順番で 259 日、47 日、12 時間及び 7 分となっております。

27 ページの 5 行目から、加水分解試験になります。この試験では、分解物として M1 と M11 が認められております。推定半減期ですが、pH 5、pH 7、pH 9 の順番で 1,190 時間、14.5 時間、0.16 時間という結果になっております。

28 ページの 1 行目、分解物 M1 の加水分解試験です。結果としまして、各緩衝液中で M1 は 120 時間まで安定という結果になります。

10 行目から、水中光分解試験になります。分解物として M1 と M11 がわずかに認められたという結果になっております。

また、pH 7 の自然水では、M1、M11 のほかに 1-(3-methylphenyl)-urea という推定分解物も認められております。推定半減期ですけれども、pH 4、pH 7、自然水の順番で 199 日、0.5 日、0.08 日、東京春期換算で 594 日、1.38 日、0.224 日という結果になっております。

29 ページの 8 行目から、水中光分解試験で、これは緩衝液だけで試験が実施されております。pH 4 の緩衝液の試験で、17.7 日間は安定であったという結果です。

29 ページの 19 行目から、自然水の水中光分解試験で、pH 8.1 の滅菌自然水で試験が実施されております。

30 ページの 4 行目になりますが、フェンメディファムと分解物として出てきました M1 について推定半減期が推定されておりました、それぞれ 0.23、1.05 日となっております。東京春期換算ですと 1.36 日と 6.2 日となっております。

9 行目から、土壌残留試験です。まず、表 26 ですけれども、フェンメディファムとフェンメディファム + M1 ということで推定半減期が算出されております。フェンメディファムは 17.9 日～23.3 日、M1 を足したものが 19.5 日～34 日となっております。

表 27 では、親化合物フェンメディファム、フェンメディファムに M1 と M11 を加えたもので半減期が算出されておりました、5 日、16 日という結果になっております。

31 ページ、作物残留試験です。最大残留値ですが、茎葉部で 0.007 mg/kg、根の部分では 0.002 mg/kg。また、M1 とフェンメディファムの合計の分析もされておりました、こちらは 0.02 mg/kg 未満という結果になっております。

吉田充先生から御指摘の、てんさいについては散布 60 日以降のデータしか示されていないという点ですけれども、腰岡先生からも御解説いただいたとおり、登録される使用方法の範囲内での最大残留値を評価書に記載するという観点で評価書をまとめておりました、今回てんさいですけれども、散布から収穫までの期間がとても長いこともありまして、登録の範囲のデータだけを作残の表のほうに記載させていただいた次第となっております。

残留まで以上になります。

○吉田（緑）座長

それでは、できれば 4 時過ぎくらいから申請者の方に来ていただきたいと思いますので、植物代謝のところはまた次回もございますので、申しわけありませんが、先生方から大きなコメントがあったところだけを今日は審議したいと思います。

26 ページの pH 5 と pH 2 という加水分解のところにつきましては、先生方からいかがでしょうか。適切に直されていますか。ありがとうございます。

もう一点、作物残留のところですが、吉田充先生からの質問に対して腰岡先生も回答していただきましたが、今の事務局からの御説明で、今回、動物代謝では見られなくて、植物だけだというのはいかがでしょうか。何か懸念はありますか。

腰岡先生、お願いいたします。

○腰岡専門委員

化合物自体の分解過程は一緒なのですが、グルクロン酸の抱合体は見られるのですが、グルコースの抱合体は動物で見られないです。かなりの量の抱合体が見られるから、それはどうなるのかなと気になったところです。グルコースの抱合体あるいはグルコースの抱合体に有機酸や硫酸がついたものが見られるのですけれども。

○吉田（緑）座長

今日メーカーの方が来ますけれども、聞きますか。

○腰岡専門委員

よくわからないのですが、そういうのはどのように評価するのですか。

○山添委員

たまにマウスでもグルコサイドは出ます。先生は今回、n のところの心配をしていらっしゃるのですね。あれはバルビツールなどでもたまにあります。一応切れて一部は吸収されるみたいなのですが、もともになるか、そのまま排泄されるかなので、抱合体になっていれば、そんなに心配はしなくてもいい。切れたものが動物でも見つかっていれば、ということと考えればいいのではないのでしょうか。

○腰岡専門委員

わかりました。水溶性だから多分、水溶性が強くなって尿に出てしまうのかなと。あるいは血液に入っても、すぐにどこかに行ってしまうかなとは思ったのですが、かなりの量が植物で見られるものですから、どうなのかなと思ったのですが、わかりました。

○吉田（緑）座長

では、次回に植物のところはもう一度おさらいすることとして、次の毒性に進みたいと思います。

31 ページから毒性のところに入のですが、先ほど事務局からも御説明があったように、今回の毒性のプロファイルで血液毒性、特に溶血性貧血が出てくるのですが、今回、申請者の方がまた2つあるということなのですが、同じ質問をしようと思ひまして、先ほど松本先生とも話して、どういうふうに質問するかということも含めまして、この剤のプロファイルをどう考えるかということで、松本先生、少し解説をお願いします。

○松本副座長

この剤はカーバメート系の農薬なので、アセチルコリンエステラーゼの活性阻害がないかというのが、まず1つ気になりました。私は化学的なことはよくわかりませんが、構造式を見ますと、代謝の過程でアニリン類似物質ができないのかなと。そんなことを一番最初に気になりながら、データを見させていただきました。そうしますと、この剤では血液に関する変化が多く見られますので、その点について若干の私の気づいた点をメールでも送らせていただきましたけれども、少し述べさせていただきます。

血液データの見方ですけれども、まず1つ、データの中には非常に年代の古いものが含

まれていまして、血液の計測器、計測方法からしますと 85 年あたりが 1 つの古い/新しいの大きな転換点になります。データを見ていくと 85 年どころから 60 年代のものも含まれているという点が 1 つ。古いものがあるということ。

それと、ネズミの場合ですけれども、げっ歯類の場合はいずれも採血部位が眼窩静脈叢から採血されています。眼窩静脈叢からとりますと静脈叢という言葉はありますけれども、動脈も傷つけますので、動脈、静脈の混ざった、それがどういう比率になって混ざったかはわからない血液がとれますし、もちろん、その中に組織液も入るし、細胞の混入も起こり得るわけで、そのへんの割合はもうわからないわけです。そういう血液をもとに測定することになるということ。

それと、貧血が見られるのですけれども、主に赤血球数とかヘモグロビンというような比較的安定した測定項目でも、今のような採血部位とか古い年代のものということを入れながら、つまり統計学的に有意差があるというだけではなくて、1 つの見方としてですけれども、目安として少なくとも 5% くらいを目安にしてヘモグロビンあたりを見たほうがいいのではないかと。余り小さな変化を追わないほうがいいのではないかとという点。

生データがありますので、無処置対照群の値がそもそもおかしくないだろうかということとか、あるいは個体ごとのばらつき、そんなことを考慮しながら、かつ、よく言われますけれども、病理組織学的な変化とか、ほかの生化学の変化とか、そういう関連する変化があるのだろうか。そのへんまでも見ながら評価に当たったほうがいいのではないかとこの感じがしました。統計処理も t 検定というものの中にはあって、それも気をつけないといけないなと思いました。それがまずデータの見方としての 1 点目です。

今この化合物からアニリン系のものが何かできないのかなという素人のお話を申し上げたのですけれども、この中でメトヘモグロビンとハインツ小体が観察されたデータが出てきます。この点について若干御説明させていただきますと、農薬など、そういうアニリン系の化学物質の場合に、一番最初にまずメトヘモグロビンが形成されまして、それに続いてハインツ小体が出現する。それに続いて、今度は溶血が起こって貧血。そういうパターンが一番多いのですけれども、実はもう 2 つのパターンを考えなければいけない。

もう一つは、メトヘモグロビンが非常にたくさん高度に形成されるのだけれども、ハインツ小体がほとんど出てこない。そういうものもありますし、メトヘモグロビンを経ずに、つまりメトヘモグロビンの形成は非常に軽度なのだけれども、ハインツ小体が表に出てくる、そういうものもあります。

ですから、この剤を見るときに、そのメトヘモグロビンとハインツ小体の関連はどうなっているのだろうかということも見ながら、データを見ていただければなど。そのへんのことで食品健康影響評価のところにはインツ小体と書き込むのはいかがですかという御提案をさせていただいたのも今のようなことで、メトヘモグロビンが比較的できにくいなのだけれども、何かハインツ小体のほうが出やすい。そういう作用を持った剤なのかなと。そんなことをちょっと思いながら、このデータを見ていました。

以上が血液関連の貧血の部分の見方かなと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

これはどの試験とも多分共通してくるので、同じように見ていただいて、数%のところを本当にとらなければいけないのかどうかということです。

関連しまして、病理からも1点申し上げたいのですが、今回、多くの試験で鉄染色をしています。ところが困ったことに鉄染色はしていて、コントロールにも結構いつも血液は壊れていきますから、脾臓とかあるんですね。それが例えば、クッパーなりに食べ込まれて、それが増えるということは毒性なのかもしれないですけども、その鉄そのものが沈着することは毒性でない場合もあります。

今回、例えば、クッパーのヘモジデリンが増えていたというのは、毒性所見としていいのかもしれないですが、単にヘモジデリン沈着、鉄陽性部が増えていましたということが本当に毒性なのかどうかということは、それぞれ特に病理の先生方に考えていただきたいと思う点です。

多分、ベルリンブルーですから青く染まったところをケルンエヒトロートとか何かで赤くしているのですが、その赤くなっている細胞がもともとの細胞が余りちゃんとわかっていない部分もあったりすると、単にそこだけを見ているので、本当にそれが毒性なのか、単にそこは壊れたということで増えているだけなのかということは、特に脾臓、腎臓及び肝臓というところでは、いつもそういうことがノーマルでも起きているようなところで増えたものをどう考えるかということです。

申請者の方に聞きたいと思って考えていることは、まず1つは、吸収に関して今回、実を申しますと、余り用量相関性を持って、きっちり増えているというか、ある一定の量から増えているように見えないので、サチュレートをしている可能性がないかということをして1点聞きたいと思うのですが、聞かなくてもいいならば、これはそういうふうに考えなくてもいいよというならば、お尋ねしませんし、いかがでしょうか。

杉原先生、いかがですか。

○杉原専門委員

サチュレートですか。

○吉田（緑）座長

かなり高い用量での試験もあるので、サチュレートする可能性がないのかなという。

○杉原専門委員

そうですね。

○山添委員

多分さっき私が申し上げたことと関係すると思うのですが、放射能ではかっているの、どちら側のラベル体かによって体内に入っている率が相当違うので、特にフェニルでラベルされて、トルイジン、今回の問題のアニリンの誘導体、そちら側でないほうの

ラベルのほうがメインのデータになっているので、それが腸肝循環しているのきれいにリニアになっていないというデータだと思います。

○吉田（緑）座長

申請者の方に同じ質問をしなければいけないのですが、私は専門でないので、どういう表現で聞いたらいいかということをお提案いただけると大変ありがたいです。

○山添委員

キネティクスのところでは今さっきのメトヘモグロビンとの関係で言えば、やはりトルイジンの部分が出てくるか、出てこないかですけれども、ここでは出てくる代謝物だと。14 ページから 15 ページの代謝のところでは、M5 という代謝物がトルイジンの N-アセチル体です。それで反復投与の 15 ページの一番上側に met-<sup>14</sup>C の反復では M5 は雄雌ともにどちらも検出されているんです。ところが、単回投与のデータはこちら側のラベル体がないです。このデータであるのかないのか。あるいは M5 は単回でも出てくるのかという情報があれば、急性参照用量を決めるときにリンクするのですが、それはもし答えがあるのなら、後に非常に有用かもしれません。

○吉田（緑）座長

申請者に質問するのは、事務局経緯で質問していただきますか。それとも、こちらから質問するのでしょうか。

○横山課長補佐

できれば専門的な観点から、先生方から聞いていただければと思います。ただ、こういう議論があったということを事務局のほうでお支えしたいとは思っています。

○吉田（緑）座長

では、今の 1 点目については、杉原先生、申請者が 2 社ありますから、同じことを 2 回質問していただくことになりますので、お願いします。

2 点目につきましては、先ほど松本先生がおっしゃったメトヘモグロビンとハインツ小体の関連性について、これは松本先生から質問をいただきたいと思っています。

○山添委員

多分それに関して、実はトキシコロジーの 1988 年にアニリン誘導体のものでヘモグロビンのバインディング・インデックスという、松本先生は御存じかと思いますが、そういうところで、ヘモグロビンのバインディング・インデックスは、メタトルイジンというのはすごく弱いんです。アニリンに比べて 1/5、クロロアニリンの 1/100 以下です。ヘモグロビンのバインディングには出にくいのですが、出ていてもハインツ小体側に行く可能性は十分あると思います。ただ、そういうことはかっているか、はかっているか、先生から聞いてくださればいいのかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

3 点目は ARfD に関しまして、メトヘモグロビンの形成は ARfD の根拠となる可能性が

あるということは、Roland Solecki さんの論文にも書いていますし、この食品安全委員会のガイダンスにもあるので、今回はそれが出たので、これをとるかどうかなというのは我々の判断ですけれども、メーカーサイドにこれは ARfD の指標となりますかということを書いてみようかなと思うのですが、いかがでしょうか。

先ほどのベルリンブルーについてはどうしますか。先生、お願いします。

○三森委員

この所見は 2 社にかかわってこないのですね。1 つのほうで肝臓のヘモジデリン沈着が一番下の用量まで有意に増加しています。これはバイエルの方ですね。抄録の毒の 111 でしょうか。

最終的に LOAEL と NOAEL を出すのに、どうしてもこれが引っかかってくるのですが、111 ページの表 A-1 です。そこの肝臓のところの 2 段落目にヘモジデリン陽性というのがありまして、雄のほうは 60 ppm 最低用量から有意に増加しているわけです。その下に病変の程度が軽微から中等度まであるのですが、これは傾向検定をしていなくて、どこから有意差がつくかがわからないですが、先ほど座長がおっしゃったように、自然発生でも見られるものなのですが、こういう形のままで申請者は 60 ppm は無毒性量と言っているわけです。その根拠も見えないし、ここのところはできたら聞いていただけると。

○吉田（緑）座長

ここにつきましては、机上配布資料 2 を御覧いただきたいのですが、実を言うと、この試験は 2 セットずつで、申請者の 1 つ目のバイエルは行っておりまして、例えば、私がお送りしたエクセルのものを事務局がプリントアウトしてございまして、机上配布資料 2 です。

実を申しますと、これは 90 日も No. 2 と No. 3、これは同じ年で SD、これを同じ施設、同じ系統で 1 か月違いで行っています。このときは若干用量が違います。次に、1 年の No. 1 と No. 2、これも同じ試験で、同じ期間で、この場合は毒性量が全く同じです。次の 2 年の No. 1 と No. 2 も SD で全く同じ期間で、1 か月違いで始めています。

これは何か意図があって、そうしているのだと思いますが、このヘモジデリンにつきましては、実を申しますと、陽性ですけれども、病理形態学的にクッパーに褐色色素が増えているねというのは最高用量だけです。ところが、ここに 60 と 120 がブランクになっていて、データがないので、ここをきっちり埋めてほしいということもあります。

○横山課長補佐

埋めてほしいというところで、今、抄録をもし御覧いただいているようだったら、毒の 110 ですけれども、そこにそのへんの説明が少しございまして、毒の 111 の 60 と 250 が埋まっていないということについての説明になります。ヘモジデリンの染色のほうは全用量でやったのですが、肝臓の普通の HE 染色は、真ん中はやっていなかったと。EFSA、EU の評価において指摘を受けて、もう一度、腎臓と精巣と精巣上体と子宮については中間用量をやったということで、それが毒の 112 ページに書いてある検査結果になります。

いずれにしても、肝臓のここの 60 と 250 はないという返事になります。クッパーはないです。

○吉田（緑）座長

ここにはデータがないということですね。これだけを見て、もし 60 と 250 にないのであれば、私たちは普通は HE で判断をするので、例えば、ヘモジデリン鉄染色をして初めて増えて見えるということと、むしろクッパー内に蓄積しているということを思うと、100 と 250 で切れると思うのですが、250 にデータがないので、ここでなかなか議論が難しいということになるのですが、ここはデータがないんですね。ここは CD にも入ってこなかったんで、わからなかったんです。

ただ、これは先ほど申し上げたように、ほぼ同じようなセットの試験をしていて、その 2 つセットで、もう一つの 2 つ目については、やはり最高用量しか出てこないというような結果なので、合わせ技なのかなというのは思っています。

今、三森先生から御指摘いただいた、このヘモジデリン陽性は毒性なのか、それとも単に増えたのかということについては、4 つ目としてお尋ねしようかなと思います。

そのほかに例えば、遺伝毒性で聞きたい、生殖発生毒性で聞きたいということはありませんか。

それでは、準備が整い次第、メーカーの方にお尋ねをしたいと思います。

○堀部課長補佐

それでは、準備に入らせていただきます。5 分くらいをめでと再開できると思いますけれども、よろしくお願いいたします。

（休 憩）

○横山課長補佐

まず、ユーピーエルジャパンの方にお越しいただいております。よろしくお願いいたします。

○吉田（緑）座長

こんにちは。農薬専門調査会評価第二部会の座長をしております吉田です。今日はどうもありがとうございます。

今回のフェンメディファムにつきまして、本日、第二部会で協議をした結果、3 点ほど御質問をしたいと思います。今回わかる範囲でお答えいただければよろしいですので、よろしくお願いいたします。

では、まず 1 点目ですけれども、動物代謝あるいは毒性に絡む部分ですけれども、杉原先生のほうからお願いいたします。

○杉原専門委員

本剤の毒性といたしまして、血液毒性、メトヘモグロビン血症みたいな毒性というもの

が問題になってきますので、血中濃度が問題になってくるかと思います。特に本剤そのものというよりは、その代謝物の示す毒性というものが問題になってきますので、今回、標識体がメチルフェニルとフェニルの両方の標識体を用いられて代謝というものが見られているわけですが、この代謝物の中で真ん中の加水分解されて、メタトルイジンが生成するという、こちらのトルイジンの生成というものが1つ、メトヘモグロビン血症に問題になるかと思われます。

その代謝物として検出されているのが M5 のアセチル体ですが、それが反復投与のメチルフェニルのほうの標識体では M5 が検出されておりますが、単回投与の低用量、20 mg/kg の投与のほうでメチルフェニルの標識体のデータがありませんので、もしもこちらのほうがありまして、ここで M5 がどの程度の量で検出されるかというようなものがわかりましたら、毒性評価の参照になるかと思います。もしもそのようなデータがありましたら、御紹介いただきたいです。

○吉田（緑）座長

お願いいたします。

○企業関係者

代謝関係をやっているアリタと申します。

今の御質問ですが、実は結論を申し上げますと、この代謝のシリーズでは、先ほどおっしゃっていましたが、いわゆるメチルフェニルの低投与量の 20 mg/kg は、この試験については行っておりません。ですから、今、先生がおっしゃったような御質問に対して、我々は知見は持っておりません。

もともと、これは随分いろいろな試験をやっていて、いわゆるフェノキシが非常に大事なことはわかっていて、フェノキシについては非常に力を入れているのですが、もう一つのほうについては、トルイジンができるものについては余力が入っていないという面があるようです。

○吉田（緑）座長

杉原先生、データは残念ながら、ないということです。

特にこれでデータがないということですので、次の質問に移らせていただきたいと思います。

では、松本先生、よろしく願いいたします。

○松本副座長

私からは、血液毒性としてのメトヘモグロビンとハインツ小体の形成ということでお尋ねいたします。農薬ではよくメトヘモグロビンが最初にできて、その後にハインツ小体が出てくるというような農薬が多いのですが、剤によってはメトヘモグロビンだけができる剤があったり、あるいはメトヘモグロビンは余りできないけれども、ハインツ小体がよく出るという結果になる場合があるのですが、この農薬のまずメトヘモグロビンができるということについて、ヘモグロビンへのバインディングに関する知見といたしますか、

何かデータを御存じでしたら、教えていただけないかという点が1つ。

もう一つは、ヒトでの知見といたしますか、何か資料、リファレンスをお持ちでしょうか。その点について教えていただきたいです。

○企業関係者

回答させていただきます。いただきました御質問ですけれども、2つとも資料はございませんので、申しわけありませんが、お答えすることができません。

○吉田（緑）座長

関連いたしまして、先生方からいかがですか。

○山添委員

多分、公表文献の中に、この物質を作業で使った人の中の尿中からトルイジンが検出されている論文が公表されていると思いますが、それはそちらでは確認をされていますか。

○企業関係者

お答えします。文献調査等につきましては、詳細なことをやっておりませんので、確認はできておりません。

○吉田（緑）座長

そういったしますと、これ以上は御質問するのが難しいかなということで、3つ目に移らせていただきます。

血液への影響の話ばかりで恐縮ですけれども、今般、急性参照用量を設定するに当たり、メトヘモグロビンの形成は急性参照用量の一つの指標となるというように国際的にも言われておりますし、こちらにおけるガイダンスでもそういう書きぶりになっているのですが、今回見られました血液への影響につきまして、申請者のお立場としては、急性参照用量の設定根拠となり得るとお考えでしょうか。お考えをお聞かせいただければと思います。

○企業関係者

お答えします。今回のこの物質の全体的にわたる所見の中では、やはりメトヘモグロビンが主立った変化の一つというふうには考えております。ただ、今の御質問の急性参照用量で連動するかという件につきましては、なかなか頭の中が整理できませんので、恐らく一つの項目としては重要性があると思っています。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

急性参照用量と毒性の関連につきまして、そのほかの毒性のことでも、せっかくの機会ですので、どういうふうにお考えですかということや質問がございましたら、よろしいですか。

それでは、こちらからはもうないようです。

○横山課長補佐

何か御不明な点などはございますか。ありがとうございました。

○吉田（緑）座長

今日はどうもありがとうございました。

( 企業関係者退室 )

( 企業関係者入室 )

○横山課長補佐

それでは、バイエルクロップサイエンスの方にお越しいただきました。よろしくお願いいたします。

○吉田(緑)座長

今日はどうもありがとうございます。農薬専門調査会評価第二部会の座長をしております吉田です。よろしくお願いいたします。

先ほど来、フェンメディファムについてディスカッションをいたしまして、何点かお尋ねしたいということがございましたので、それぞれの専門委員の先生から質問をさせていただきますので、ぜひ積極的な御回答をいただければ、ありがたいと思います。

それでは、まず、杉原先生、よろしくお願いいたします。

○杉原専門委員

代謝の 27 ページです。本剤の毒性で血液毒性というか、メトヘモグロ빈を起こすという毒性が問題になりまして、本剤ではなくて代謝物がどうもその毒性にかかわっているということで、この 20 mg/kg と 1,000 mg/kg それぞれメチルフェニルとフェニルの両方のラベルをした代謝物で血中濃度を見てくださっているのですが、特にメトヘモグロ빈の形成に関係してくると思われメタトルイジンの生成がわかるというメチルフェニルのほうの血中濃度が非常に知りたいのですけれども、20 mg/kg での投与の値というものが、メチルフェニルのほうがありませんが、これはもしもありましたら、御紹介をいただきたいです。

○企業関係者

御質問の血中濃度ですけれども、申しわけございません。データはございません。

○杉原専門委員

今、血中濃度のことを聞きましたが、尿中排泄ではそのような低用量でのフェニルメチルでの投与のデータはございますでしょうか。

○企業関係者

先ほどの代謝の 27 ページのところに、20 mg の反復のデータは載せてあるのですけれども。

○杉原専門委員

急性参照用量を求めるに当たって、単回投与のデータが非常に重要となってきますので、もしもそちらのほうを御提示していただければと思います。

○企業関係者

先生、すみません。その場合は尿中濃度というか、その代謝物の濃度で急性参照用量を決めるというお考えなのでしょうか。私はちょっとわからないのですが。

○杉原専門委員

そういう意味ではなくて、その代謝物というものが、毒性に大きくかかわってくるということで、どの程度が検出されるのかということ参照にしたいと思います。

○企業関係者

中毒症状とか、そういうのが見られていないけれども、そここのところを見るというお話ですね。

○吉田（緑）座長

もし、そのものでなくても、それに関連するようなデータなり知見をお持ちでしたら、ぜひ教えていただければ、ありがたいです。

○企業関係者

帰って、また確認させていただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

もし何かそういう関連するデータをお持ちであれば、提出をしていただけますとありがたいと思います。

杉原先生、よろしいですか。これに関連しまして、そのほかに先生方。

では、2つ目の質問をさせていただきたいと思います。松本先生、よろしく願いいたします。

○松本副座長

私からは、血液毒性としてのメトヘモグロビンとこの剤に見られるハインツ小体のことについてお尋ねしたいのですが、3点あります。

1つは、よくこういう農薬でメトヘモグロビンができる場合というのは、メトヘモグロビンに続いてハインツ小体が出てくるというような事例がよくあるのですが、この剤の場合、若干この形態が違うのではないのかなという気がしていますが、そのへんについて、まずどういうふうにお考えかという点が1つ。

今の御質問に関連して、ヘモグロビンへのバインディングということで何か試験データをお持ちか、あるいは知見で結構ですが、お持ちでしょうかという点が1つ。

最後は、ヒトでのメトヘモグロビン形成に関するジャーナルを含めて、いろいろな知見・情報をお持ちでしょうか。

その3点について、お聞かせいただければと思います。

○企業関係者

1点目のメトヘモグロビンとハインツ小体の関係ですが、時系列といった意味で、大変申しわけありませんが、私はそここのところは余り気にしておりません、見ておりません。メトヘモグロビンができれば、ハインツ小体ができるというのは自動的に考えてしまったものですから、そここのところでメカニズム的に違うとか、そういうことを気がつい

ておりませんでした。メトヘモグロビンができれば、ハインツ小体もできるというような形で、矛盾としてとらえませんでしたので、そのところは申しわけありませんが、わかりません。

2回目のバインディングアッセイに関しては、知見を持っておりません。ただ、グローバルのほうに問い合わせて何かあれば、必ずお出しするようにいたします。今の時点で私が持っているものはないというのが本当のところですよ。

ヒトでのヘモグロビンということですが、これはフェンメディファムで、ということでしょうか。

○松本副座長

はい。

○企業関係者

それも特に事故例とか、そういうものが報告されていないものですから、特にそういうような情報というのはございません。

うちでも別の剤でメトヘモグロビンを急性的に起こすような剤があって、ラットとかそういうのを見るのですが、その場合には白いラットなのですが、さらに白く見えるというか、チアノーゼ症状とか、呼吸異常とかが見られるのですが、この剤に関してはそういうものが一切ないので、そのメトヘモグロビンは反復経口投与で起こるのですが、今回の場合は急性的にはなかなか起こりにくいのかなと考えておりました。

○松本副座長

あと一つだけ追加させてください。この農薬そのもののヒトでのデータということで、はいと言ったのですけれども、代謝物を含めて、若干アニリンというか、そういう構造を持ったものが途中に出てくるものですから、そのへんに関するデータもお持ちではないですか。

○企業関係者

今、私のところにはないので、グローバルのほうに確かめてみます。ただ、毒性がすごく弱いので、そういうようなところのデータがないかもしれません。調べて御報告させていただきます。

○松本副座長

お願いします。

○吉田（緑）座長

今の件に関しまして、もし今、お持ちでなくても、グローバルのほうにお尋ねいただいで、もしデータや関連するデータがあれば、ぜひ御提出いただければありがたいと思います。

では、3点目、川口先生、お願いします。

○川口専門委員

私のほうからは、病理について質問をさせていただきたいと思います。今回、肝臓とか

で色素沈着がよく見られていまして、ヘモジデリン、特殊染色までやって突き止めているところもあるのですが、お聞きしたいのは1年間のラットを用いた混餌投与、52週間の反復経口毒性試験、1987年に行われた試験での病理のところでお聞きしたいところがあります。

毒の111ページに毒性病理学的所見の一覧表があるのですが、そこをもとに質問をさせていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

今、申し上げました肝臓のところ色素沈着が見られています。HEのほうで最高用量の1,000 ppmで雌雄ともクッパー細胞に関する色素沈着が有意に上がって、毒性と考えられる所見があります。通常というか、これは60と250のところのHE染色評価を行っていないのでしょうか。

○企業関係者

行っておりません。

○川口専門委員

その下のほうを見てみますと、特殊染色をやっております、ヘモジデリン陽性ということで、こちらのほうはなぜか60と250までやっておりますのですが、通常はHEを先に見てから全部やっていくのがルーチンだと思うのです。

○企業関係者

これは先生のおっしゃるとおりで、中間用量は途中死亡のものしか、はかっておりません。申しわけありません。

○川口専門委員

実はこの毒性を評価するときには、ヘモジデリン陽性がどうのこうのよりも、クッパー細胞における色素沈着のほうに非常に有意義な所見であるために、ここをしっかりと押さえていたのですが、なぜか中間用量がないために非常にNOAEL、LOAELがわかりにくくなっているところであります。

抄録のほうにおきますと、ヘモジデリン陽性のほうの話をしてしまうと、最低用量の60 ppmのところは文章中で否定されているようですが、どうも根拠がわかりにくい否定の仕方をされているので、HE染色がなく残念なのですが、ヘモジデリン陽性のところの所見だけの話を聞きますと、最低用量の雄の60を否定している根拠をもう一回説明いただけないかなと思っております。

○企業関係者

これはすみません、同じことを繰り返すようになってしまって、先生におかれましては、余り強い根拠になってはいないというのですが、ここの申請者注に書いてありますとおり、赤血球パラメータに影響が出ていなかったものですから、特にこのヘモジデリン陽性に関して、特に60 ppmは影響ではないと判断したと聞いております。申請者としてそういうふうに思っておりました。

○川口専門委員

ただ、このヘモジデリン陽性というのは、クッパー細胞の中に見られているヘモジデリン陽性というのか、もともと肝臓にも大なり小なりヘモジデリン沈着はあるのですが、そのことまで含めてカウントしているのかが非常に大事なところです。

○企業関係者

そうですね。このヘモジデリン陽性というのがクッパー細胞内のものなのかどうなのかというのが重要ということですね。これはレポートがあるので、今、確かめられるのですが、時間がかかってしまうと申しわけないので、後で御連絡するということでもよろしいでしょうか。データは今ありますが、それがクッパー細胞なのか、細胞でないのかという。

○吉田（緑）座長

そちらは今、データをお持ちなのですか。

○企業関係者

持っています。それを調べれば、クッパー細胞と書いてあればいいのですが、クッパー細胞と書いていなければ、ちょっとわからないのですが、それを確かめるすべはレポートにしかないです。

○吉田（緑）座長

質問はもう一つありますので、もしレポートをその間に確認していただければ、すぐに難しいということであれば、次回までに御回答いただければありがたいと思います。

○企業関係者

はい。

○吉田（緑）座長

今回のヘモジデリン沈着に追加いたしまして、三森先生、お願いいたします。

○三森委員

今の御回答を聞いていたのですが、肝臓のヘモジデリン沈着で申請者注のところに記載されてありますように、赤血球パラメータの変動が見られずということを根拠にされているということですが、ヘモジデリン沈着は過去に溶血性貧血など、赤血球破壊があったことの証拠であって、最終と殺したときに赤血球パラメータに変動がない。でも、初期には貧血や溶血があった証拠を示しているわけです。ですから、そここのところの根拠が私たちから見ると、少し納得がいかないということです。

もう一点お伺いしたいのは、毒の 111 ページにヘモジデリン沈着陽性細胞の発生頻度表がありますが、そこにわざわざ病変の程度を軽微から中等度、重度まで分けられています。これは無処置対照群に比べて 60 ppm から上は増加しているような感じがしますが、これは何か統計学的な処理はなされているのでしょうか。

○企業関係者

程度別所見に関しては、累積  $\chi^2$  乗検定を申請者のほうで実施いたしまして、この有意差がついているというような状態です。ですので、程度が加味されて、印がついているということになります。

○三森委員

X 二乗検定で程度が加味されているのでしょうか。

○企業関係者

累積 X 二乗検定を用いると、私もそのところはよくわからないのですが、聞きましたところ、程度を加味したものです。

○三森委員

程度も加味しているということですね。そうすると、やはり 60 ppm から有意に増加しているという理解でよろしいですか。

○企業関係者

はい。そういうデータになっています。

○佐藤委員

多分、マンテル・ヘンツェルだと思います。層化してやるものです。

○三森委員

それで、この試験を 2 度なされていますね。もう一つ、52 週間の同じコントラクトラボで実施されていると思いますが、そちらは毒 139 ページをお開けください。そこに表 a と載っておりますが、そこを見ますと、これは 60 ppm、低用量、中用量も病理組織学的な検査をされて、色素沈着ということでクッパー細胞は最高用量の 1,000 ppm で増加しているというデータです。

これを見ると、実験開始時期が余り変わらないのに、なぜ 2 回実施して、片方は全動物に対して病理組織学的検査を行って、今回の毒 111 のほうでは、なぜ低用量、中用量の HE 染色での評価をなさらなかったのでしょうか。

○企業関係者

ここのところは、まず原体ソースが 2 つあるそうです。

○企業関係者

すみません、私のほうから。もともとこのフェンメディファムという薬は、シェーリングという会社と、属に言うジェネリックみたいなところが開発してしまっていて、どうも同時期に 2 種類の会社が試験を同じコントラクトラボでやってあって、現在、その 2 種のパッケージをヨーロッパでタクスフォースというのを組んでおりまして、先ほどいらっしゃった会社も多分そうだと思うのですが、同じパッケージをそれで統合して持ったということで、こういう珍妙な事態になっております。どういう形でその当時にとり進めたかということは、私どもでは把握できていないという状況になっております。科学的な説明ではございませんので、申しわけありません。

○吉田（緑）座長

実を申しますと、90 日も 1 年も 2 年も、ある意味では原体が違うという理解でよろしいですか。

○企業関係者

原体製造会社が異なっていたということで、権利者が違うというか、申請者が別々であったと、当時はこういう状況が起こっていたようです。

○企業関係者

139 ページのほうのクッパー細胞の色素沈着は、これは頻度がありませんので、累積  $\chi^2$  検定は行っていないということで、普通の Fisher 検定です。

○吉田（緑）座長

繰り返しお尋ねしますが、2000 年に再評価をされたのは腎臓だけだったということですね。

○企業関係者

腎臓とほかにもやっています。精巣、精巣上体、子宮が指摘されました。

○吉田（緑）座長

肝臓は指摘されなかったですか。

○企業関係者

はい。

○山添委員

今、2 種類の原体ソースがあったというお話だったのですが、現在使われているのは、どちらの試験に使われたかものかというのは確認できるのでしょうか。つまり製造方法として共通しているものは、現在使われているのはどちらのデータかというのは、たどれるのでしょうか。

○企業関係者

私どもの持っておった部分というのは、たどれると思います。そういう意味では、私どもが実施した試験。私どもの昔の会社というか、そちらはたどれると思います。ただ、もう一方のほうのどういう原体かというのは、記録はあるかもしれませんが、自信がないところだと思います。

○吉田（緑）座長

この件についてはよろしいでしょうか。よろしくお願いいたします。

○三森委員

このままだと評価が滞ってしまいますが、例えば、EU からは追加で検討してくださいということで、これは GLP 試験ですから標本があるわけですね。もう一回、切片を切って調べられたと私は理解しているのですが、違うのですか。毒 111 のほうのテーブルです。

○企業関係者

切片を作っていると思います。

○三森委員

そうすると、この肝臓についてもできないでしょうか。

○堀部課長補佐

もう既に 15 年もたっていますけれども。

○三森委員

ブロックであるから。

○堀部課長補佐

申し訳ございませんが、データの要求については、この場で企業関係者に直接要求いただくのではなく、調査会の審議の結論としての要求事項ということにさせていただけないでしょうか。

○吉田（緑）座長

では、最後の 4 つ目についてお伺いしたいのですが、この春から急性参照用量の設定とすることを進めているのですけれども、本剤で認められる毒性の 1 つであるメトヘモグロビン、今、何点が御質問いたしましたけれども、これは国際的にも日本のガイダンスの中でも急性参照用量の指標の一つと考えられるわけですが、一方でメトヘモグロビンはもともと体の中にゼロなものではないわけなので、単回投与によって増加するということが起き得るのか、これは反復投与によって起き得るのかということで設定ということが大きく変わってくるのですけれども、申請者の方の御意見、本剤についてはこういうように考えているという御意見があれば、お聞かせ願いたいと思います。

○企業関係者

今回、抄録に組み込めなくて大変申しわけありませんでした。私どもは、急性参照用量の点でメトヘモグロビンは慎重に評価すべきというようなお話を伺ってしまして、そのところはとても注意深く見たのですけれども、急性という意味で、もちろん 1 日後のメトヘモグロビンははかつてはおりませんが、動物の状態を見ると、チアノーゼも起こしていないし、呼吸異常も起こしていないし、眼の色も薄くなっているしというような、全くぴんぴんしているような状態なので、このメトヘモグロビン血症は反復経口投与によって起こるものと考えております。これはアメリカの評価とかヨーロッパの評価でも同じようなことで、申請者のほうからお伝えしております。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、そのほかの質問。

○山添委員

全然関係ない質問ですが、確認です。代謝の 37 ページを開けていただけますか。代謝物の 4 で、この原体のグルコサイドといいますか、グルコースがついた代謝物と記載をされていますが、この構造式を見ますと、これは N が直接グルコースに結合したのではなくて、間に酸素原子が入っていますね。この構造は正しいのかどうか。

○企業関係者

恐らく記載ミスだと思います。確認させていただきます。

○山添委員

これだと大変なことになってしまうので、N-C 酸化体だと非常に毒性物質なので、ほかのところも全部なっていますので、気をつけてください。

○企業関係者

申しわけありませんでした。

○吉田（緑）座長

推定代謝経路については、次回までに適正に直していただくということで、御指摘をありがとうございます。

そのほかにせっかくの機会ですので、お尋ねをしたいということはよろしいですか。

では、今日はどうもありがとうございました。次回までに回答をいただけるところは、ぜひ御提出いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

（企業関係者退室）

○吉田（緑）座長

先生方、ありがとうございました。本社のほうに持ち帰ってという部分もありまして、結局、質問したメインの4点についても余り回答は得られていないというのがあったのですが、最後の方は実際にこの剤で試験をした方なののでしょうか。

○堀部課長補佐

勉強されたのだと思います。

○吉田（緑）座長

チアノーゼとか、うんと納得してしまいそうな。

○松本副座長

あれはだめというか、ラットでももちろんしっばを見ても青く見えるようなチアノーゼは起こりますけれども、農薬でそんなものは絶対に起こらない。アニリンの本当に酸化の強いものをやらないと起こらないので、ヒトと違って症状で見るというのは無理だと思います。きっちりメトヘモグロビンのレベルをはかってやらないと。

○吉田（緑）座長

もう時間になってしまいましたので、本日はここまでということになります。次回は申請者の方から資料が送られてくるとしますので、植物代謝のところは駆け足でしてしまいましたので、そこをもう一度おさらいをしてから、毒性に行きたいと思います。

次回までにここを皆さんでもう少し議論をしたいということが先生方からおありだったら。特に今日、三森先生からも川口先生からも質問があったのですが、ヘモジデリンの部分は生データはないのですが、もう一回標本を作って見ていただくのか。例えば、それがあったとしても、そこにヘモジデリンの量が増えているということを毒性ととらえるべきなのか。それとも、これは増えていることは事実だけれども、毒性でなくて、毒性とはまだ言えない状態なのかということについては、毒性担当の方にそれぞれお考えいた

だければと思います。今日御欠席の佐藤先生にも、その旨はお伝えいただければと思います。

普通は HE を見てから、肝臓はターゲットなので、普通だったら全例切るのがガイドライン上の規定だと思うのですが。

○堀部課長補佐

少し試験が古いのと、そもそも試験実施が 80 年代なので。

○吉田（緑）座長

ただ、1 カ月違いの試験は全部切っていますね。

○堀部課長補佐

さっきメーカーの方がおっしゃっていた、もしかしたらゾロメーカーと、オリジナルの原体メーカーさんで試験の発注の仕方が違ったとか、判断が違ったとか、こうなりましたけれども、どうしましょう、では、というところの判断を出した人が違ったのかなと。常識外れだというのはわかっていながら言っているのですけれども、一応出した人は違うようなので、そうかなと思って聞いていました。そのへんも含めて、先ほどの原体ソースという話も含めて、少し細かく整理をしていただいたほうが、次回御審議いただきやすいかと思います。

その上で例えば、もう一回見直さなければいけないのかとか、どういうふうに評価するのかというのは、先ほど座長がおっしゃったように、次回の部会のときに御審議をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

あと一点お伺いしたいのですが、今回、報告書までのデータというのは最初のメーカーの方はいただいたのですが、2 社目の方ももし拝見することができれば、特にヘモジデリンのところは報告書の中には比較的詳細に記載されていることもあるので、いかがでしょうか。そういうことは要求ができますか。

○横山課長補佐

倉庫に入っていて、出してきてもらって、いつでも出せるように準備をしてもらっています。試験も古かったので準備に手間取りましたが、次の部会までには間に合うと思います。

○吉田（緑）座長

もし報告書を拝見することができるのであれば、少なくともセットである 90 日、1 年、2 年の 2 つずつと生殖試験もどうでしょうか。

○桑形専門委員

生殖試験もバイエルのほうは全部見たいところです。

○吉田（緑）座長

そのほかに遺伝毒性はいいですか。

○川口専門委員

ラットの話ですよ。

○吉田（緑）座長

ラットです。あとはそのほかによろしいですか。

○横山課長補佐

動植物代謝試験はよろしいですか。

○吉田（緑）座長

そういったしましたら、ヘモジデリンのところがありますので、一般毒性とあとは生殖発生のところはそれぞれの先生方に配布いただけるとありがたいと思います。

○堀部課長補佐

それ以外でも、もし後ほどお気づきになられた点がございましたら、お盆休みを挟みますので、対応とかも難しいところが出てくるかもしれませんが、御指示いただければ、可能な限り手を尽くしますので、御指示ください。

○吉田（緑）座長

あと、座長から 1 点最後をお願いなのですが、今回の ADI はヘモジデリンのこともありますがけれども、比較的設定しやすいかなと思うのですが、ARfD につきましては、メトヘモグロビンを我々はどう考えるかということについて、もちろんこの部会では松本先生というエキスパートはいらっしゃるのですが、我々もそれぞれが考えるべきだと思ひまして、机上配布資料 2 を作らせていただいたのですが、どうも同じような値でラットの場合は、このエンドポイントは全て血液関係なので出てくるということは非常におもしろいかなと。用量も非常に似ていますし、投与期間が延長しても、やはり極端に下がることはないというのも、この剤の特徴であるかなと思いますので、これにはひょっとしたら代謝物のこととか、いろいろあると思いますので、杉原先生も含めて、ARfD を考えていきたいと思ひますので、どうぞ次回もよろしくお願いいたします。

では、事務局にお返しします。

○横山課長補佐

それでは、次回の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 9 月 8 日月曜日となります。よろしくお願いいたします。

幹事会につきましては、8 月 20 日水曜日を予定しておりますので、こちらもどうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○吉田（緑）座長

最近半分ずつしかできなくて大変恐縮ですが、これで今日の議事を終わりたいと思ひます。

先生方、どうもありがとうございました。