

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第38回会合議事録

1. 日時 平成26年10月10日（金） 14:00～16:56

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（アシベンズラル-S-メチル）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、
佐藤専門委員、杉原専門委員、根岸専門委員、本間専門委員、吉田充専門委員
（食品安全委員会）

三森委員、佐藤委員

（事務局）

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、吉田技術参与、齊藤係長、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 アシベンズラル-S-メチル農薬評価書（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、定刻となりましたので、ただいまから第38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、評価第二部会の専門委員の先生方10名が御出席予定でございます。川口先生に

については、まだ着かれていないようですが、確認中でございます。

また、食品安全委員会からは2名の委員が出席していらっしゃいます。

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

ちょうど台風と台風の合間のようなのですが、それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬アシベンゾラル-S-メチルの食品健康影響評価についてです。

開催通知で御案内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、よろしくお願いたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 アシベンゾラル-S-メチル農薬評価書（案）。

資料3 論点整理ペーパー。

また、机上配布資料といたしまして、アシベンゾラル-S-メチルの議事が済んだ後、もしお時間があれば、今、確認送付させていただいておりますフェンメディファムの評価書(案)の記載ぶりについて一部御確認いただければと思ひまして、その資料を御用意しております。

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ください。

○吉田（緑）座長

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づ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、御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。

○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ありませんでしょうか。

（「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、農薬アシベンゾラル-S-メチルの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、資料2をお願いいたします。アシベンゾラル-S-メチル農薬評価書（案）でございます。

4ページをお願いいたします。4ページに審議の経緯が記載されております。本剤は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておまして、それに基づきまして、2011年10月に厚生労働省から評価要請を受けております。また、2014年3月、いちご、ブルーベリー等についてインポートトレランス設定の要請がございまして、それに基づきまして、2014年7月に厚生労働大臣から健康影響評価について要請があったものでございます。

8ページをお願いいたします。本剤、6. に示すような構造式のものになっております。

7. 開発の経緯のところでございます。30行目からですが、本剤はベンゾチアゾールの殺菌剤で、植物の全身獲得抵抗性を誘導し、病原菌による発病を抑制する効果を示すと考えられております。国内では1998年に農薬登録されましたが、2006年に失効となっております。海外では米国、フランス、イタリア、ブラジル等で登録されているものでございます。

それでは、9ページをお願いいたします。こちらから安全性に係る試験の概要でございます。

10行目から動物体内運命試験でございます。

(1) ラット①の①吸収というところで、21行目から表1 血漿中薬物動態学的パラメータが示されております。

このことにつきまして、24行目のところですが、細川先生から、低用量と高用量でパラメータの雌雄差が逆転しているというところで御指摘があったところです。

また、これも細川先生からのコメントでございますが、吸収率に関しましても、11ページをお願いいたします。2行目からでございますけれども、吸収率は少なくとも雄で92.3%、雌で91.8%と考えられ、雌雄差が認められなかったとされているところ、4行目からのボックスで、吸収率に投与量、性別による差がないのであれば、表1、先ほどの表でございますけれども、この結果をどのように説明すればよろしいのでしょうかと御意見いただいております。

10ページにお戻りいただければと思います。こちらのボックスの続きでございます。杉原先生からのコメントでございまして、その杉原先生のコメントの中ほどよりちょっと下の「追加コメント」というところでございますが、この試験、実際の採血は投与4時間までの採血群（n=2）とそれ以降（n=2）に分かれておまして、両群のデータをあわせて

パラメータが作られているもので、個体間も平均値もばらつきが大きいので、このデータは採用しないほうがいいのではないかとコメントいただいております。

続きまして、細川先生から、その下、2行目からでございますけれども、残留試験結果、こちらはn=3の試験になっておりますが、これで投与15分後から168時間まで0.5 mg/kgと100 mg/kgのデータがありますということで、これを使って薬物動態パラメータを算出できるのではないかとコメントいただいております。

これにつきまして、杉原先生、小澤先生から、御賛同という形で以下のコメントをいただいているところでございます。

11ページをお願いいたします。6行目から②分布でございます。こちらにつきましては、12ページに表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度が示されておりますが、本文の14行目で書いておりますけれども、本剤は肝臓及び腎臓で比較的高い残留放射能が検出されたということでございます。

19行目からのボックスで、杉原先生から、雌雄各3匹になるのがどれから来たデータか見つけ切れていませんとコメントいただいております。こちらですけれども、抄録に記載の試験群のうち、各群12匹となっているF1-4群についてですが、これは4時点で組織を採取して、それぞれの時点で雌雄各3匹ということで報告書に記載されております。

また、細川先生からも、20行目ですが、残留放射能に関しても、投与量で雌雄差が逆転しているとコメントいただいております。

続きまして、12ページをお願いいたします。5行目から③代謝でございます。主要代謝物が表3に示されておりますが、本剤ですが、尿中では未変化のアシベンゾラル-S-メチルが検出されず、主な代謝物として代謝物Bが認められたほかには、代謝物Cが認められたということでございます。

11行目ですが、糞中では未変化のアシベンゾラル-S-メチルがわずかに検出されたほか、代謝物B及び未同定代謝物が認められたということで、13行目にございますけれども、主要代謝経路というところで吉田充先生から御修文いただいております。S-メチルエステル結合としていたところ、チオエステルと御修文いただいております。

続きまして、13ページをお願いいたします。3行目からが④排泄でございます。尿、糞及び呼気中排泄率が表4に示されておまして、8行目ですが、いずれの投与群においても排泄は速やかで、主に尿中に排泄されたということでございます。

15行目からが(2)ラット②でございます。①代謝で、次の14ページですが、表5と表6に、尿、糞、肝臓の主要代謝物ということで記載されております。本試験におきましても、主な代謝物としてはBということで、1行目にそのとおり記載されております。また、代謝物C、D、E、F、G等が僅かに認められたということでございます。

22行目からが②排泄ということでございまして、15ページの表7に、尿及び糞中排泄率が示されております。本試験におきましても、本文15ページの3行目からですが、投与後の排泄は速やかで、48時間以内に99%TARが尿及び糞中に排泄された。主に尿中に排泄さ

れたということでございます。

動物は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、9ページにお戻りください。まず、動物代謝の先生方から、10ページにありますように動態のパラメータの性差のところなどの御質問があるので、杉原先生、どうしましょうか。これは申請者の方に聞いていただくということでもよろしいでしょうか。細川先生の御意見に基づいて、もう一回、細川先生からあるように、細川先生が真ん中あたりに書いてくださっている残留試験の結果が投与15分からというデータで、これを使ってパラメータを出していただくということでもよろしいですか。

○杉原専門委員

私もそれでいいかなと思って見ていたのですがけれども、実は、表1のパラメータの $T_{1/2}$ の時間を基準にあとの組織内の残留濃度を経時的に測っているのですね。ですので、低用量の雌雄とか高用量の雌雄、全部測定時間が違って、それも始まりが $T_{1/2}$ の時間から始まっています。ですので、それから動態のパラメータを出すことはちょっと無理だと思います。

○吉田（緑）座長

これは、この次に続く毒性において、ですから、このものは吸収が速やかであるかとか、血中濃度が大体何時間ぐらいに上がるかということの大まかなところを見られればいいので、それに差しさわるような内容でしょうか。

○杉原専門委員

それを言いますと、これはものすごく吸収がよくて、雌雄ラット、尿中とか糞中の排泄ということで見ましたら雌雄差がなくて、高用量も低用量もすごくよく吸収をして、ほとんど80%ぐらいは尿中に排泄される。それで雌雄差がない、それも48時間以内にほとんど出てしまうということで、毒性ということに関しては、そこまでは影響してこないのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

ただ、吸収が速やかで、どこに分布してというのは毒性の入り口ですので、そこが全く今回提出されたデータからはとれないというのならば、もう一回試験をやり直してもらうとか、そういうことをしなければいけないと思うのですがけれども、もしこの表1の記載ぶりが正しくないとしても、ここの部分がないわけにはいかないのです。

多分ここは今日では決まらないと思うので、ADIの設定には、今、先生がおっしゃったように、ここは速やかで、雌雄差がそんなになく、排泄も48時間以内にほとんど尿中、親化合物が出てこなくてほとんどBですね。そういう形で排泄されてしまうのであれば、次回までに申請者に一応もう一回聞くだけ聞いてみて。

それに基づいて動物代謝の先生方で、もしこの表1のような記載ぶりが科学的に正しく

ないというのであれば、例えばこの程度だったら書けるよねというのを、お手数ですけれども、書いていただくというのはいかがでしょうか。先生方3人ともそうおっしゃっているのに、そのまま記載するのは私もやめたほうがいいのかなと。

○杉原専門委員

わかりました。

○吉田（緑）座長

また引き続きお手数をかけますけれども、やはりADMEのところは大切なので。

○杉原専門委員

では、表1を残すという方向で。

○吉田（緑）座長

いえ、もし表1のようなものを作るとしたら、これならば評価書に書いてもいいかなというような記載ぶりでもいいと思うのです。別にこの数字を使う必要もないけれども、ADMEの全体の動きがわかるような、やはりカイネティクスの最初のこのところはとても大切なところだと私は教わったので、3人の先生方で、一応メーカーにも聞いてみまされども、どういう文言で聞いたらいいかというのを事務局と話していただいて、決めていただくとともに、その結果なり、もしその結果がめちゃくちゃしょぼかった場合に、このデータを用いて先生方としてどのように書いたらいいかというのを、すみませんが、もう一度話していただけるとありがたいです。

○杉原専門委員

わかりました。

○横山課長補佐

そうしましたら、申請者には御指示どおりパラメータの再計算をしてもらって、その結果が出てきた後で代謝の先生方に数字の中身とかを御覧いただいて、評価書を修正する必要があるかどうか御指示いただくようお願いできればと思います。

○吉田（緑）座長

恐らくその中で、細川先生からの御質問もカバーできるかなと思います。

すみません、杉原先生、お手数かけますが、よろしくお願ひします。

この物質は、分布としては大体どこの臓器にも分布するのですが、神経とか甲状腺とかには分布しないのですね。

○杉原専門委員

表2のところとかには、そういう分布は余り書いていなくて、詳しく調べたものは。

○吉田（緑）座長

比較的腎臓に行くというのは、やはり尿中に出るものが多いということでしょうかね。

○杉原専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、分布は比較的腎臓にも行きますけれども、全身にそれなりに行くということですね。高用量になると肝臓も上がってくる。

代謝はBが出る。これは次の植物のところにもかかわってくるものだと思うのですが、これがメインで、親化合物は尿中には出ないで、だから、速やかに代謝されるということなのかなと素人なりに思っておりました。

主要排泄経路は尿であるということです。

○横山課長補佐

先ほどの甲状腺とか神経に行っているかという話で、まず甲状腺は、分布の対象となっております。それと、神経という意味では、脳がこの表には入っていないのですが、抄録のデータだと脳に若干分布しているようなデータがあります。

この表2の一番下の濃度よりも低い濃度でしか、血漿よりも低い濃度でしか出ていないので、この表には記載されていないのですが、全然行っていないというわけではないということを御紹介します。

○吉田（緑）座長

かなり低いということですね。ありがとうございます。

と申しますのは、最後に聞きますけれども、DNTでのことがあるので。ただ、大人ですが、大人だとほとんど脳には行かないだろうということですね。甲状腺があるとよかったですけれどもね。残念です。

では、主要排泄経路というのは、吉田充先生に訂正していただきましたけれども、チオエステルの加水分解による代謝物Bで、代謝物Bから更にC、もしくはグルクロン酸によるDという形なのでしょうか。BからGというのものもあるようです。

それでは、動物代謝全般について、杉原先生、何かございましたら。

○杉原専門委員

この代謝物としては同定されていないのですが、ベンゾチアゾール環の開裂した代謝物ができているのではないかと考えられます。

○吉田（緑）座長

抄録のページを。代謝マップのところがありますが、あそこには出てこないのですか。

○杉原専門委員

代謝マップは全体のものでm154ページにあるのですが、それには出てこないのですが、SとN、Nと書いてある環がありますね。その環が開裂した代謝物が、わずかですが、できているのではないかと考えられます。

○吉田（緑）座長

それは毒性学的にどのような意義がありますか。

○杉原専門委員

アミノ基が出てきますので、あとで出てきますメトヘモグロビンとか溶血性貧血のほう

にそれがかわってくるのではないかと考えられます。前回のファンメディファムもアミノがついた代謝物が検出されないということでした。

○吉田（緑）座長

では、それは、僅かだけれども、毒性学的に意義のある代謝物かもしれないということですか。

○杉原専門委員

そうですね。

○吉田（緑）座長

でも、ここには出ていないのですけれども。

○杉原専門委員

多分、検出できていないのだと思うのです。ターゲットを絞って見にいけば捉えられるかもしれないのですが。

○吉田（緑）座長

それは微量で、ものすごく微量だけれども、溶血性貧血をそれが起こしているということですか。

○杉原専門委員

原因の一つではないかと考えられるのです。フェンメディファムのときも、アミノ基がついた代謝物というのは検出されなく、その抱合体みたいなものが尿中で検出されていました。

○吉田（緑）座長

すみません、私が理解していないのですが、そのものは、この間にあるのか、それとも全然別の経路にあるのですか。このm154頁の中の。

○杉原専門委員

恐らくAからBの反応はものすごく早いので、生体内ですごく行きますので、Bから環の開裂した代謝物というものが、僅かだと思うのですけれども、できているのではないかと考えられます。

○吉田（緑）座長

ここは矢印のないところ。

○杉原専門委員

そうですね。唯一、環が壊れたのは光分解ですか。環境中の分解物で捉えられて、それでSが転移しているのですけれども、それとは別に、そういう代謝物ができているのではないかなと。

○吉田（緑）座長

では、それについても申請者に伺いましょう。今回溶血性貧血が出ているのは非常に高用量なのですけれども、どうせ伺いますから、溶血性貧血を起こす代謝物として考えられるものは親なのか、親という可能性はもちろんございますので、反復投与ですから、親に

もちろんそれがあれば、先生が今御懸念のものというのは払拭されると思いますし、いかがでしょうか。よろしいですか。

○堀部課長補佐

動物体内での環の開裂の可能性について考察ということでしょうか。

○吉田（緑）座長

もう1つ、溶血性貧血のことも。

○堀部課長補佐

生成すると考えられる化合物との溶血性貧血の関係はどうですかみたいなことで。

○吉田（緑）座長

多分そのあたりのデータを持っていると思うので聞いてみましょう。ありがとうございます。

それでは、今のところで申請者にお尋ねすることで、ありがとうございます。

そういたしましたら、植物代謝に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○丸野専門官

それでは、15ページをお願いいたします。9行目から2. 植物体内運命試験でございます。

(1) 春小麦①でございます。茎葉の残留放射能分布、代謝物濃度が表8に示されておりまして、16行目からですがけれども、植物体表面で、散布14日後に未変化のアシベンズラル-S-メチルが30%TRR、代謝物Bが61%TRR認められたということでございます。

16ページをお願いいたします。4行目から春小麦②でございます。

17ページに【事務局より】というボックスがあるのでありますが、こちらにつきましては、当初の事務局案で、抄録に基づきまして抽出性放射能としてアセトニトリル/水抽出画分の分析値を記載していたところがございます。申請者に確認したところ、申請者より、アセトニトリル/水抽出画分を更にNaOH処理して得られた代謝物B等の値が示されまして、抄録が修正されたところがございます。これに基づきまして、表9ですが、この上のごとくでございますけれども、こちらも併記するような形で修正いたしております。

また、あわせまして、本文のところですがけれども、16ページにお戻りください。19行目からですが、穀粒では、アセトニトリル/水抽出画分において代謝物Bが8.4%TRR、代謝物Eが3.7%TRR認められた。アセトニトリル/水抽出画分及び非抽出画分をNaOH処理した場合には、代謝物BとEはそれぞれ23.5%TRR及び4.8%TRR認められたと追記いたしております。

17ページをお願いいたします。7行目からが(3) たばこでございます。

これにつきましては、19ページに【事務局より】でボックスがございますが、処理時期について申請者に確認しておりまして、抄録で検体処理3回目は2回目処理34日後と記載されているが、報告書では1回目処理34日後と記載されていたということで確認していたところがございますが、申請者より、報告書が正しい記載であると回答を得ました。これに

関連した本文の修正はございませんので、申請者の回答を御紹介いたしました。

この試験につきましては、18ページのところからで、表10のとおり代謝物がまとめられておりますが、2行目から結果が記載されております。未乾燥葉また乾燥葉ともに、主な成分としてはB、E、Fが認められたということで、特にBが多く認められているところでございます。

10行目からが、代謝物B、E、Fの大部分は抱合体（エステルまたはO-グリコシド）を形成していると考えられたというところでございます。

19ページをお願いいたします。9行目から（4）トマトでございます。20ページの表11のとおり代謝物がまとめられております。

19ページの12行目から、腰岡先生から修文いただいております、そのとおり記載しております。

18行目からでございますけれども、トマトの収穫期果実の主要成分としては、代謝物Bが64.3%TRR認められたということで、そのほかには10%TRR以下ですけれども、E及びF等が認められたところでございます。

21ページをお願いいたします。6行目から（5）水稻でございます。

まず、こちらにつきましては、22行目で腰岡先生から御指摘いただいているところでございます。①ですが、本文7行目の品種：農林とされているところにつきまして、農林という品種はないので、申請者に確認をお願いしますとコメントいただいております。

これにつきましては、その同じボックスの【事務局より】の①でございますが、報告書ではNorinと記載されているところで、試験機関が既に閉鎖されていることから、22ページに続きますが、詳細については不明という回答でございました。

また、腰岡先生のコメントの②でございます。15行目の網かけしているところでございますが、抽出性放射能の主要成分として、代謝物B及びHが認められたというところでございます。これにつきまして、代謝物Hというものが、申請者は田面水中の代謝物Bの光分解で生じたものと考察しております。この扱いにつきまして、植物体内での代謝物ではないということで、取り扱いの検討をお願いしますということでございまして、申請者はHについて、田面水中で生じたものが稲に吸収されたと考えているのか御確認くださいといただいております。また、この後で記載されております水中光分解試験においては、Hの生成が認められないということも御指摘いただいております。

このことにつきまして確認しましたところ、22ページ、同じボックスの続きで【事務局より】の②でございますが、水稻代謝試験では田面水中から代謝物Hが検出されたことから、田面水を介して植物体に取り込まれたものと考えられます。また、代謝物I及びJにつきましては、この2つの代謝物は田面水中で検出されていないことから、Hが植物体に取り込まれたことで生成されたと考えられるということで、水中光分解試験につきまして御紹介いたしますが、ちょっと飛びますけれども、30ページをお願いいたします。4. 水中運命試験の9行目からの（2）水中光分解試験ということで、こちらが腰岡先生に御指摘

いただきましたHが認められていないというところがございますけれども、これにつきましては水中光分解試験では、10%TRRを超える主要ピークがなかったとボックスに記載されておりますが、主要ピークがなかったため、Hを含めて未同定代謝物は検討しておりませんとの回答でございました。

22ページにお戻りください。腰岡先生からこのとおりの御指摘いただいたところございまして、23ページをお願いいたします。表の下にボックスが2つございますが、吉田充先生からも御指摘いただいております。代謝物Hが田面水中で認められたということ、また、代謝物I、Jにつきましては言及の仕方を御検討いただけないでしょうかという形でコメントいただいております。

このことにつきまして、またいろいろお戻りいただいて恐縮でございますが、21ページの15行目から、事務局修文という形で申請者の回答等に基づきまして文章を入れておりますので、御確認いただければと思います。

代謝物IとJにつきましては、抽出残渣のNaOH処理から認められてございまして、表12のほうには、わずかに認められたということで記載しておりませんでしたので、抄録に基づきまして文章で記載するという形で、16行目のところでHについては田面水中に光分解により生成したと考えられた。また、抽出残渣のNaOH処理により、代謝物I及びJが僅かに認められたと記載しております。御確認いただければと思います。

22ページの表12で代謝物が整理されておりますが、その表の後の23ページ、腰岡先生のコメントの①でございます。処理11日後の総残留放射能が処理1日後に比べて大きくなっていることについて、申請者に確認をお願いしますということで御指摘いただいております。

その下の【事務局より】の①でございますが、申請者の回答といたしましては、水稻代謝試験では粒剤を育苗箱処理しており、剤型並びに処理条件上、根からの浸透移行により植物体内に取り込まれるのに時間を要するためと考えますという回答でございました。

また、腰岡先生の御指摘の②でございますが、処理後の田面水からの吸収があったものと考えられるが、処理1日後の田面水の放射能測定値はないのでしょうかというところでございます。

【事務局より】の②でございますが、報告書を確認いたしましたところ、処理1日の田面水の分析用試料は採取されていないということでございました。

本試験の結論としましては、いずれもB及びHが表12のとおり認められておりますが、10%TRR未満ということでございました。

続きまして、23ページ、6行目からが（6）レタスでございます。

24ページの表13のとおり代謝物がまとめられております。

24ページの3行目からでございますが、レタス結球の主要成分は代謝物B（抱合体を含む；12.8～24.5%TRR）及びF（抱合体を含む；20.0～22.3%TRR）が認められたということで、10%TRR認められたものということで、この2つの代謝物ということでございます。

15行目から植物体における代謝経路がまとめられております。こちらにつきましては、腰岡先生から御修文いただいております、そのとおり記載しております。

腰岡先生のコメントが24ページの一番下から25ページにかけてございますが、修文の御指摘と、ボックスの下から2行目からですが、Hについては、どこかで言及しておく必要がありますがということで、田面水中で光分解により生成したHの再吸収が認められたとするかといただいております。

水稻のところでも少し記載しましたけれども、I、Jの扱いについて等も含めて御検討、御指摘いただければと思います。

続きまして、25ページの2行目からが3. 土壌中運命試験でございます。

(1) 好氣的土壌中運命試験①ということで、その下の表14に「アシベンゾラル-S-メチルの推定半減期」が記載されております。

8行目、本試験の結果でございますが、アシベンゾラル-S-メチルの分解は速やかで、推定半減期はいずれも1日未満ということでございました。

10行目から、主要分解物Bは処理直後～1週間で87.0～90.9%TARに達したということでございます。

16行目に網かけのところでは結合残渣の生成と記載しております。このことにつきまして、26ページの一番上のボックスでございますけれども、吉田先生から、結合残渣の生成というのは評価書で一般的に使う表現なのではないかということで、非抽出性化合物の生成または非抽出性物質の生成としたほうがよいのではないかと御指摘いただいております。従前も「結合残渣」という形で記載している事例が多うございましたが、記載ぶりについて御検討、御指摘いただければと思います。

同ページの2行目からが(2) 好氣的土壌中運命試験②でございます。表15にアシベンゾラル-S-メチル及び分解物Bの推定半減期が記載されております。

7行目でございますが、分解は速やかで、推定半減期は1日未満でございました。一方で、9行目からですが、分解物Bは処理1～3日後に92.8～98.2%TARに達し、推定半減期は19.3～106日ということでございました。

続きまして、22行目からが(3) 好氣的土壌中運命試験③でございます。

27ページをお願いいたします。表16に主要成分ということで記載されております。主に分解物BとKが認められております。

続きまして、24行目からが(4) 好氣的、好氣的/嫌氣的土壌中運命試験でございます。30行目からですが、アシベンゾラル-S-メチルの好氣的条件下における推定半減期は0.22日、速やかに分解したということでございます。分解物Bの推定半減期は約16.5日ということで、28ページに続きまして、親化合物のアシベンゾラル-S-メチルは速やかに分解して、分解物生成が認められた、嫌氣的条件に転換後はほとんど分解しなかったということでございます。

10行目からが土壌表面光分解試験でございます。

そのページの一番下でございますが、表17に推定半減期がまとめられておりまして、乾燥土壌光照射区において高い値が認められているという結果でございます。また、主要分解物としては分解物Bということでございます。

次のページをお願いいたします。29ページ、3行目からが（6）土壌吸脱着試験ということで、アシベンゾラル-S-メチルと分解物Bについて記載されております。表18及び表19のとおり試験概要が記載されております。

25行目からが水中運命試験でございます。

26行目、（1）加水分解試験ということで、30ページ、表20に推定半減期が記載されておりますが、こちらも全てのpHにおいて、主な加水分解物はBということでございます。

9行目から（2）水中光分解試験、先ほど水稻の試験のところでも御説明いたしました。15行目からでございますように、推定半減期は0.86～0.92時間、東京春換算で1.48～1.59時間ということで、主な光分解物としては分解物Bということでございます。

また、23行目から表21で本試験の光分解物が記載されておりますが、31ページをお願いいたします。3行目から、腰岡先生からの御指摘で、光照射区の15日目のアシベンゾラル-S-メチルの値が不自然ですということで、その表でいくところの一番下から2つ目の行でございまして、そういうことを御指摘いただいたところでございます。

これにつきまして、申請者に確認しましたところ、56.2ではなくて6.24の誤りということで回答がありましたので、表21を修正しております。

5行目、土壌残留試験でございますが、土壌残留試験については、参照した資料に記載がございませんでした。

8行目から作物残留試験です。海外において、いちごを用いてアシベンゾラル-S-メチルを分析対象とした作物残留試験が実施されたということで、結果は、最大残留値は、いちごの果実で0.088 mg/kgということでございます。

また、腰岡先生から御指摘いただいたところで、ちょっと飛びますが、73ページをお願いいたします。別紙1のところから腰岡先生から御指摘いただいておりますので、御紹介いたします。代謝物Gの説明のところを修正することということでございます。

また、IとJの扱いについては検討を要するとコメントいただいております。

植物、環境は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、15ページにお戻りください。春小麦のところは事務局修文ですね。これは直っていると思うのですが、大きなところは恐らくトマトと水稻のところだと思いますけれども、まずトマトにつきましては、腰岡先生、事務局の修正はいかがでしょうか。19ページの9行目から、先生の御修文が。

○腰岡専門委員

はい。結構です。

○吉田（緑）座長

では、次がちょっと大きなところかもしれないのですが、まず水稲、21ページです。*Oryza sativa* subsp. *japonica* cv. Norinというのは、もう試験機関が閉鎖されていてこれ以上わからないというのは、もう仕方ないですね。

○腰岡専門委員

仕方ないですね。

○吉田（緑）座長

次のHのところですが、こちらは吉田充先生からも御指摘のあった、Hがまた分かれてIとJというところなのですが、結論といたしましては、先生方の御指摘を受けて、事務局が21ページの水稲のところにつきましては16～17行目の修正案を出してくれたのですが、先生方、いかがでしょうか。

○腰岡専門委員

IとJについては植物に取り込まれた後の代謝物という回答なのだけれども、EPAの47ページには、**also found in paddy water**とあってちゃんと田面水中に認められたと書いているのです。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、どういった用語で、どういった文章に直すか。**degradate**でもない。

○腰岡専門委員

私は分解物が結局HもIもJも再吸収されたのではないかと思うのですが、これは稲に使わないのであれば無視してもいいです。稲に使うのであれば、もう一度ちゃんとチェックして、しかも、H、I、Jに毒性があるかどうか調べないといけないことになってくると思うのですが、

○吉田（緑）座長

でも、間違った記載はできないので、例えば先生方で、こういう記載だと大きな間違いとは言えないというような記載を御提示いただけますと大変ありがたいのですが。

○腰岡専門委員

まず申請者に対して、I、Jについては田面水中から検出されていないと申請者は回答しているのですが、EPAでは田面水中にあると書いているので、そこをどう考えるのかというのを。

○吉田（緑）座長

では、動物代謝のほうでも申請者の方にお尋ねいたしますので、そこを次回までにお尋ねしましょうか。

どうでしょう。EPAとの齟齬。今回、水稲では使わないけれども、それがわからないと、この事務局案が書けないということになってしまうのですね。

お願いします。

○吉田（充）専門委員

これが田面水で出てくるものだったら、水中光分解とか、そのところに書き込まなければいけないのかなど。また光分解したものが植物体に取り込まれて検出される可能性があるというようなことは言っておかないといけないのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

そうすると、30ページの光分解試験のところにもかかわってくる。

○吉田（充）専門委員

かかわってくるのだと思います。Hはちょっと特異な代謝物というか、Nが2つ抜けて、それでSが転移しているという、これを見たときに、まずSとベンゼン環のところの結合が切れて、そのS、その環を巻き直すというか、Nの根本をアタックして、Nが2つ外れたりするような反応があるのかなど、有機化学にもっと詳しい方にお伺いしたいのですけれども、何かあったときに環が開くときにどこが一番切れやすいのかということについて。このような特異な反応があるのだったら、それは1つ書いておく必要があるのかなという気はしますね。

○吉田（緑）座長

そうしたら、まずこの文章をどう直すか。もし申請者に尋ねるとしたら、私は専門ではないから、どういう内容で尋ねるかということ先生方に考えていただけるとありがたいのです。確かに先生方がおっしゃるように、今回はインポートトレランスだし、水稲ということはないのですけれども。

事務局、お願いします。

○堀部課長補佐

すみません、事務局がたくさん書き込んでおきながらこんなことを今さら申し上げるのは非常に気が引けるのですけれども、このHにしても、I、Jにしても、非常にわずかなものでして、玄米中でほとんど出てこないものなので、暴露評価対象物質に何ら絡んでこないものなのです。なので、15行目から10%TRR未満であるにもかかわらず代謝物をばりばり書き込んでしまったがために、そういう同定だ何だという、それ自体は大きな話なのですけれども、評価という点で考えると変な話に行ってしまう可能性があるのかなど。

そうすると、先ほど吉田先生がおっしゃったように水中の光分解がどうだという話にまではねてしまうので、ここは、すみません、事務局が書いておきながら事務局が訂正で恐縮なのですが、玄米において10%TRRを超える代謝物はなかったと一言にしまえば、その後、代謝物のことを細かく書く必要がなく、それは正しいことなので、そこでおさめてしまうことに御理解が得られるのであれば、それ以上の追求というのは必要なくなるかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○腰岡専門委員

それでいいと思います。ただし、先ほどの疑問点については。

○堀部課長補佐

申請者には伝えておきます。

○吉田（緑）座長

EPAのレポートとの齟齬についてどう考えるかだけは。

○堀部課長補佐

聞くのは聞くとしても、評価書の整理としては、もうそこに関しては申請者からいかなる答えが来ようとも、10%を超えるものはないということは言えると思いますので、そのような形でいかがでしょうか。すみません。

○吉田（緑）座長

先生方がそれでよろしければ。

ということは、事務局修文は削除ということになりますか。

○堀部課長補佐

はい。もう一度申し上げると、15行目からストレートに、玄米において10%TRRを超える代謝物は認められなかったでばっさり削除。恐らくHが出てくると話が更にややこしくなって、加水分解した結果も嫌なので、20行目までばっさり削除でもいいのかもしれませんが。すみません。

○吉田（緑）座長

先生方、いかがですか。今、事務局から、20行目まで削除したらというのがありましたけれども、19、20は残したほうがよろしいですか。

○腰岡専門委員

Hは削除していいと思うのですが。削除してください。

○吉田（充）専門委員

削除していいと思います。

○吉田（緑）座長

では、20行目まで削除しますけれども、よろしいですか。

では、「未満であった」でフルストップで、あとは削除にいたします。詳細については、表12を見ればわかるということになっています。

そういたしますと、次がレタスのところで、レタスでもやはりBが出てきて、今回は共通の代謝物ということでやはりBが出るようですね。

24ページの腰岡先生と吉田充先生に直していただいたところは正確に反映していますでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

そういたしますと、次が、25ページのところにつきましては、先ほどのことが消えてしまったので、これはレタスか。先ほどのは水稻でしたけれども、腰岡先生、こちらについては、25ページの腰岡先生からの御質問でHについては、どこかで言及しておく必要がありますがというところですが、いかがいたしましょうか。

○腰岡専門委員

必要ないです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、ここが直って、吉田先生から、25ページの15行目は直していただいた。26ページも同様です。

あと、26ページです。土壌中運命試験で吉田先生から、残渣ではなく、もう少し適切な言葉をとということですが、ここは特に取り決めがないということらしいので、でも、ただ物質というだけだと素人にはわからないような気もするのですが、もし適切な、これがいいのではないかとというrecommendationがありましたら、よろしくお願いします。

○吉田（充）専門委員

結合残渣のところは、非抽出性物質とか非抽出性化合物。化合物とするのは、本当に化合物なのかという話があったし、非抽出性物質でいいのではないかと思います。残渣の生成だと、残渣は実験のときに溶けなくて残ったものなので、あまり代謝物が残渣という感じがしないので、ちょっと気になったので指摘させていただきました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、事務局、この「残渣」は「非抽出性物質」と訂正をしてください。ありがとうございます。

先生から同様の修正がありまして、あとは30ページ、水中の運命試験で、ここもまたHなのですけれども、これはもうこれ以上は仕方がないですね。先ほどの議論です。

あとは31ページ、水中光分解試験の表21ですが、申請者が数字を間違えていたということで、直していただきました。ありがとうございます。

○腰岡専門委員

間違えでも、やはり15日目の値が大きくなっているのが、サンプリングの仕方によるのかわからないですけれども、ちょっと気になる場所ですね。

○吉田（緑）座長

試験が20年前ということもあるのですけれども。

植物代謝を通しまして、何か先生方、御追加はよろしいですか。吉田先生もよろしいですか。

ありがとうございます。

そういたしましたら、毒性に移りたいと思います。事務局、よろしく願いいたします。

○丸野専門官

それでは、31ページ、13行目から一般薬理試験でございます。

表22に一般薬理試験の結果がまとめられております。

また、33ページ、4行目から急性毒性試験ということで、(1)急性毒性試験でございます。

表23が原体の試験概要でございます。こちらで経口のマウスの雌のLD₅₀、佐藤先生から数字の修正をいただいております。これにつきまして、11行目からのボックスにございま

すが、評価書中でこれまで有効数字は3桁としておりましたので、このとおり記載しておりました。御確認いただければと思います。

また、13行目からが代謝物の急性毒性試験の結果ということで、34ページの表24にまとめられております。

BとEとFとHということで試験が記載されておまして、LD₅₀がこのとおり、いずれにつきましても2,000以上という形になっております。

佐藤先生から、Bの観察された症状につきまして、雌のところでございますが、小腸拡張、小型胸腺と修正いただいております。

3行目からが急性神経毒性試験でございます。この試験につきましては、12行目から結果が記載されておりますが、いずれの投与群におきましても検体投与による影響は認められなかったということで、急性神経毒性も認められなかったという形でございます。

17行目からが9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。その結果につきましては、18行目、眼粘膜に対しては、検体投与1～24時間に結膜の軽度の発赤または浮腫が認められたが、48時間までに回復した。皮膚に対しては、パッチ除去後24時間で紅斑が認められたが、48時間には消失ということでございまして、皮膚感作性試験につきましては、35ページをお願いいたします。その続きでございますが、モルモットに対して強度の皮膚感作性を示すものと判断されたということでございます。

急性毒性は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

毒性試験で、薬理試験、31ページからですけれども、先生方から特にコメントはないようです。この剤はどれも余り急性毒性は強くないというか、短期では非常に高い用量でしか毒性は出ていないようです。

33ページ、表23ですけれども、3桁で丸めるというルールだとしますと先生に直していただいたのですが、これまでも投与量についてはプロトコール通りの数値を書くこととされておりますので、ますので、事務局の案に戻していただければと思います。

あとは代謝物、速やかにBに行くというBにつきましても、非常に急性毒性は弱いもののようなようです。最高投与量を投与しても死亡する動物はいないですね。

急性神経毒性につきましても、最高投与量を投与しても無毒性量は2,000だということで、急性神経毒性はないという剤でございます。

刺激性についても、眼については若干赤くなる、皮膚に対してもありそうですね。そして、感作性。これは眼と皮膚に関する結論を書いたほうがいいのではないですか。ここは書かなかったですか。

○横山課長補佐

刺激性ありとか、なしとかですか。抄録の情報で、ECの判断に従うとなしだけれどもと書いてあるときに、この調査会は判断基準を持っていないので事実だけを書くとお判断い

ただいた前例があったのでこのように書いたのですけれども、刺激が出ていることは確かなので、刺激性ありと書くことも可能ですが、すみません、御指示いただけると助かります。

○吉田（緑）座長

少なくとも感作性については結論が書いてあるのですけれども、眼については、これをどのように読み込むのかというのは、34行目のことだと読み込めないですね。強くはないけれども、弱い刺激性がある、この表現はそうにしか読めないですね。ないと言うには、もうワンセンテンスないと。

先生方、今の議論は34ページの18～21行目です。ここで判断がないので、これに関しては食安委だけで判断していいのか、こういうものはほかの、例えばいろいろな化学物質の判断もありますから、それを横並びに見なくてはいけないので、今ここで弱いと言っているかわからないのですけれども、今までのこの評価書の書き方はそれだけしか書いてなくて、特にないですか。なければ、今日はこのままでいってしまっ、今後どうするかはやはり検討しないといけないのかなとも思います。

○堀部課長補佐

認められないときは、ないと書くのですけれども、あと、回復性もなくずっと強いとかのときだと、ありと書くこともあるのですが、先ほど申し上げたとおりになってしまうのですけれども、例えば48時間までに消失したような場合にどんな表現を使うかということに関しては、確かに統一的な基準を持っていないし、余り書いた経験もないので、ちょっと迷っています。

○吉田（緑）座長

ある意味では、一般的には、弱い眼及び皮膚刺激性が認められたが、48時間以内には回復したみたいな、同じ書き方ですね。では、なしにしましょう。でも、本来は何かの基準が必要なのかもしれませんというのはつぶやきです。

○堀部課長補佐

今後考えます。

○吉田（緑）座長

ですので、急性毒性は弱いようです。感作性はあるけれども、皮膚刺激性も、なくはないけれども弱いという結論のようですね。

ということで、亜急性以降の毒性試験をお願いいたします。

○腰岡専門委員

33ページの下13行目、タイトルなのですけれども、Hが原体混在物に入っているのですか。入っているのであれば、また先ほどのところに戻ってしまう。

○横山課長補佐

この33ページの13行目の読み方なのですが、代謝物B/原体混在物1、これが、原体混在物1としてまじっているのは代謝物B、あとは「、」で代謝物E、F、Hなので、Eの前に代

謝物ともう一回書き直して。

○腰岡専門委員

では、Hは消しておいたほうが。Hはここにしか出てこないのですね。

○吉田（緑）座長

そんなことはないです。

○腰岡専門委員

Hは先ほど言った光分解物。

○吉田（緑）座長

22ページの試料の代謝物のところでHは出てきます。22ページの表12にHは出てきますが、これではないのですか。

○腰岡専門委員

本当ですね。

○吉田（緑）座長

ですから、別にHを残しておいて、Hの毒性情報があること、毒性情報があるものはやはり書いておいたほうがいいと思いますので、あるデータは記載しておくということで。

原体混在物Hではないということは、今の事務局の御説明で理解していただけたと思うのですが。

○吉田（充）専門委員

そうすると、Hの由来が、どこから出てきたのだということが記載されないといけなくなってしまうのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

一応、73ページを御覧いただきますと、ここに、こういう物質でということで、動物代謝とか植物代謝の図にも出てこないのですか。代謝マップにも出てこないものですか。全然出てこない。

○腰岡専門委員

そうですね。マップに出てくるのだけれども、このマップもおかしい。要するに植物としか書いていないもので。

○横山課長補佐

代謝物/分解物にするか、田面水でしか出ないと御判断いただけるのであれば分解物、いずれかで整理してはいかがかなと。

○腰岡専門委員

ここでは分解物でいいと思います。

○横山課長補佐

分解物で、わかりました。

○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ば、そのように記載していただきます。

それでは、亜急性をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、35ページをお願いいたします。試験のところに入る前に、4行目からのボックスの【事務局より】で記載しているところがございますが、各試験におきまして、脾臓等で褐色色素沈着が認められておりますが、これにつきまして、抄録で「ヘモジデリン」とされていたところがございます。報告書を確認しまして、特殊染色が実施されていないと判断されるものにつきましては、「ヘモジデリン」とした根拠がないということで、「褐色色素沈着」という形で評価書としては整理しております。

また、抄録においてどのような根拠で判断したのかにつきまして申請者に確認しておりましたところ、回答がございましたので御紹介いたします。そのボックスの下の矢印から始まる「申請者より」というところがございますが、当時の試験施設における判断根拠を明らかにすることはできなかったが、赤血球系項目の低下や網状赤血球数の増加等が認められており、溶血性貧血が発生しているものと考えられたということ。また、脾臓で重量増加、時として腫大が認められていることから、崩壊した赤血球の分解物が脾臓に蓄積している状態であると考えられたため、特殊染色は実施しなかったものの、色素はヘモジデリンであるとみなし、ヘモジデリン沈着としたという旨の回答がございましたので、御紹介いたします。

6行目からが「亜急性毒性試験」でございます。所見のとり方等につきまして、以降の試験で先生方から御指摘いただいております。極力簡潔に御説明するということですので御指示いただいておりますので、ちょっと簡潔に御説明できるようにいたします。

(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)でございますが、16行目から表25ということで所見がまとめられておまして、松本先生、佐藤先生、吉田先生から御指摘いただいております。

まず、雌の800 mg/kg 体重/日の吉田先生からの指摘、御修文の「一般状態の悪化」ということで御指摘いただいたところがございますが、先ほど吉田先生に御相談したところ、上の「立毛」等でカバーされているということで、ここは削除でもいいのではないかとという形で先生からコメントをいただいておりますことを御紹介いたします。

また、この表のとおり、先生方から御修正等をいただいておりますところがございます。

1つ、800 mg/kg体重/日の雌の36ページの表で網かけになっているところが佐藤先生からの御指摘なのですが、胸腺の重量で比重量のところがございますけれども、上に「3」という形で脚注で体重比重量を比重量というところ記載していたところですが、佐藤先生から、ここは削除という形でいただいていたところなのですが、このとおり体重比重量の脚注につきましては、これまで記載していたところがございますので、これまでと同様に記載することよろしいか、御確認いただければと思います。

5行目からが(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)ということで、まず14行目をお願い

いたします。吉田先生から修文いただいているところがございますが、回復期間後につきまして、脾臓の変化を除く変化が観察されなかった旨、記載いただいております。

37ページでございますが、表27のとおり毒性所見がまとめられておりまして、先生方から御修正いただいております。特に先生方の御修正でコンフリクトするところがございますので、このとおり修正するという形でいいかどうか、御指摘いただければと思います。

また、7行目のボックスで吉田先生からのコメントを御紹介いたしますが、申請者が2,000 ppmで観察された10%程度の脾臓比重量増加は投与による影響としていますが、対応する病理所見等が認められていないので、投与による影響としないということでコメントいただいているところがございます。

10行目からが（3）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらにつきましては、38ページの11行目からのボックスの【事務局より】でございますけれども、本試験が用量設定試験で、詳細な状態の観察や機能検査、血液生化学的検査等が実施されていないということで、抄録にも収載されていなかったものがございます。このような場合、通常は評価書に記載しないことも多いのですが、本剤につきましては、マウスの亜急性試験がこの試験のみであるため、参考資料という形で記載いたしております。

続きまして、38ページの13行目からが（4）90日間亜急性毒性試験（イヌ）ということで、こちらにつきましても、18行目からでございますが、吉田先生から修文いただいているところがございます。50 mg/kg 体重投与群の雌雄で観察された肝臓比重量の増加は関連する所見が認められないということで、毒性影響を示すものではないと考えられたという旨、また、4週間の回復期間後には、最高用量である200 mg/kg 体重投与群の毒性所見につきましては観察されなかった旨、修文いただいております。

39ページをお願いいたします。表30のとおり所見等が整理されておまして、こちらにつきましても、先生方から修正等、コメントをいただいております。

8行目、松本先生から、リンパ球と好塩基球は程度が弱い等から削除でもいいのではないかとということでいただいておりますので、この表につきましては現時点では削除という形にはなっていないのですけれども、扱いについて御検討いただければと思います。

川口先生からいただいている2つ目のボックスのところでございますが、先ほど吉田先生から修文していただいたところと関係するのですけれども、①肝臓の重量変化につきまして、抄録で50 mg/kgの重量変化も検体投与に関連するとしているところがございますので、御検討いただければと思います。

また、11行目からが（5）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。この試験につきましては、結果が40ページの1行目からでございますが、最高用量でございます8,000 ppm投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたということでございまして、亜急性神経毒性は認められなかったということでございます。

7行目からが（6）28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。この試験におきましては、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったところござい

す。

亜急性は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

簡潔にと事務局にお願いした理由を申し上げます。今回、ADIの設定に関するところの長期の試験が1つの山、特にイヌの血液などの件をどう考えるかと、このあたりが1点、ADIに係ることが1つ。あと大きな問題として、今回、DNT試験が提出されていまして、それについてディスカッションする時間をとりたいと思いましたので、重ならないところは、先生方に毒性のプロファイルを頭に入れていただきながら簡潔に進めたいと事務局にお願いしたまでです。

ただ、ここはやはりきちんとディスカッションすべきだと先生方からおっしゃっていただくとところはきちんとディスカッションしますので、私が走った場合は、そこは止めてください。よろしく願いいたします。

それでは、35ページにお戻りください。まず事務局のボックスですけれども、私は、海外はすぐhemosiderosisとかいう用語を使ってヘモジデリンというようなことをあらわすのですけれども、日本語はそのあたりをもう少し丁寧に言っていますので、ヘモジデリンの染色をしていないのであれば、やはり褐色色素のほうがいいのかなど、私は事務局案でよろしいかと思うのですが、それに対して先生方、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

ちょっと私は違う意見を持っているのですけれども、骨髄のほうで、骨髄はヘモジデリンを使おうという話も後で出てくると思うのですけれども、そこと合わせたほうがいいのではないかなど。

○吉田（緑）座長

それは肝臓とか脾臓で染めてあった場合に、骨髄まであえて染める必要はないのではないかなというように思うのですが。

○佐藤専門委員

そういう意味ですか。わかりました。合意します。

○吉田（緑）座長

あと、恐らく肝臓や脾臓は、例えばリポスチンとかそういうものも多いのですけれども、骨髄は余り、例の肉芽腫のところぐらいですね、ちょっと褐色のような色が出るのは。あとはヘモジデリンだと思いましたが、そこもケース・バイ・ケースのときもありますので、ここはその用語は的確ではないという場合はぜひ御指摘いただければ。ありがとうございます。

ということで、一応、事務局案を基本として書き方を整理していただきました。

まず、35ページ、4週間の試験では、これは強制経口でしておりますけれども、一番高い用量で雌だけで若干貧血が出ておりますが、貧血というのは雄では800でも出ていない

という状態です。こちらは先生方に何点か修正いただきましたが、これでよろしければ、
お願いします。

○佐藤専門委員

ちょっと確かめさせてください。私のデータの読み方が間違っていればあれなのですが、
れども、申請書のほうのt27ページで統計処理されていて、有意差マークがついているよ
うに。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、この記載は有意差ではなく最初に比重量という言葉が出たときの説明文で、
これはSではなくて3なのです。だから、この脚注の3も佐藤先生は消してしまっているの
だけれども、これは比重量の説明を脚注にただけなのです。

○佐藤専門委員

すみません。統計云々ではないですね、完全にこれは読み間違えていました。ごめんな
さい。理解できていませんでした。

○吉田（緑）座長

最初に出てきたので説明ということで、御理解いただけたと思います。

ということで、28日がよろしければ90日のラット亜急性ですけれども、こちらの毒性ブ
ロファイルが表27、37ページに記載されております。こちら8,000 ppm検体摂取量は約
500 mg/kg 体重/日というかなり高い用量です。その下では出ていないということなの
ですが、こちらにつきましては、先生方から特にコメントは出ていないですね。

私から、36ページにお戻りください。14～15行目に回復性のことを書きましたのは、そ
の上の9行目に4週間の回復群が設けられたと書いてあるのに回復性のことを一言も書か
ないのはどうかと思いましたし、回復性というのは毒性にとって非常に重要な部分です
ので。

ただ、私の文章ですけれども、脾臓を除き変化は観察されなかったの方が文章の流れと
していいかなと、自分の文章ですが、読みながら思いましたので、直していただければと
思います。

こちら佐藤先生や川口先生から直していただきましたが、よろしいですか。こちらで
は、やはり貧血が出始めているということと、褐色色素沈着の増加という所見がやはり高
用量から出てきます。ただ、2,000では貧血傾向はない。これはこの後の1年あるいは2年
の結果と関連しますので、先生方、どうも8,000と2,000の間で90日では線が引けそう
だということを見ていただければと思います。よろしいでしょうか。

次に、マウスにつきましては、先生方からコメントはないのですが、これは予備試験と
いうことなので、事務局から参考資料扱いですけれども、よろしいでしょうか。18か
月との比較もあるので、マウスのデータもここで短期を載せておいていただけると、
後からマウスで何かあったときに比較できるので、私は個人的にはマウスのデータの
短期をここで載せておいていただければありがたいと思います。

次がイヌです。イヌにつきましては、まず、これも回復試験がありましたので、それについて記載したというところです。

39ページ、表30を御覧ください。事務局案では50 mg/kg 体重/日以下には何も無いという書き方だけで非常にシンプルなのですが、川口先生からも御指摘のあったように、申請者の資料では50 mg/kg 体重/日で肝重量が上がっているということです。比重量だけ上がっているということなのですが、何ら毒性あるいは病理所見もないので、事務局はこれはいつもの食安委ルールとしてとらなかったということだけだと思うのですが、一応これについては、今までもこれはとらなかったと思うのです。全然記載していなかったですか。

○堀部課長補佐

書いていないです。

○吉田（緑）座長

そうしたら、なしでいいのかな。なしでいいですか。どうしましょう。川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

なしでいいかと思います。

○吉田（緑）座長

佐藤先生もいいですか。

○佐藤専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

そうしたら、ここの記載は省くということにしたいと思います。

○堀部課長補佐

ただ、先生、その後、回復群の記載を一緒に追記していただいているのですけれども、ここは先ほどの整理と同じで、回復群に関しては書いておいたほうがいいということですね。

○吉田（緑）座長

はい。ありがとうございます。

そういたしましたらば、90日のイヌでは200 mg/kg 体重/日では血液の影響が出ているけれども、50 mg/kg体重/日ではない。

松本先生、ここについては特によろしいですね。

ということで、やはりかなり高い用量でしか出てこないということですね。50 mg/kg 体重/日では貧血傾向がないということになります。亜急性神経毒性もなく、2,000という最高用量まで投与しても、皮膚から吸収して全身毒性は出ないという結果でございます。

では、続きまして、長期までやって休憩にしたいと思います。お願いします。

○丸野専門官

それでは、40ページをお願いいたします。15行目から慢性毒性試験及び発がん性試験と

いうことで、(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) でございます。

表32のとおり所見が整理されておりました、また先生方から修正いただいております。適切に修正されているか御確認いただければと思います。

41ページにボックスがございます。吉田先生からのボックスの②を簡単に御紹介できればと思いますが、本剤の評価のポイントとしてということで、上から2つ目のボックスの②でございます。毒性の特徴として溶血性貧血が認められるが、ラット長期試験で貧血が認められない量での褐色色素沈着の捉え方、また、イヌ1年でのサブドーズの血液学的検査値で群間ではなく、群内の投与時期間の比較は可能なのかについて毒性の先生方を中心にお考えいただきたいということでコメントいただいておりますので、御紹介いたします。

このことに関しまして、41ページの一番上の表の続きのところですが、25 mg/kg 体重/日以上で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットが減少されております。ここにつきまして、その下に松本先生からのコメントの②でございますが、いずれもPre値はコントロール比で8%低い、抄録のパーセント値よりかなり弱い変化と受け取れるとコメントいただいております。

吉田先生からも、その下のボックスで①投与前値と比較したら、貧血系の項目が下がっているのは200ということで、25は下がっていないのではないかとということでNOAEL案をいただいております。この点につきまして、御確認いただければと思います。

また、一番下のボックスの【事務局より】でございますが、①抄録で、先ほど佐藤先生からコメントいただいたところでございますが、骨髄について褐色色素沈着と記載したことにつきましては、吉田先生から、肝臓や脾臓であればほかの色素の可能性もありますが、本試験で肝臓、脾臓等は特殊染色しておりますので、あえて褐色とせずともいいのではないかとということで、川口先生からも、ヘモジデリンでもよいと思いますという形でコメントをいただいております。

40ページにお戻りください。本試験の結果のところは20行目以降になります。当初の事務局案で、無毒性量は雄で5 mg/kg 体重/日、その根拠としましては、25 mg/kg 体重/日の赤血球等の減少としていたところでございますが、これをもし仮にとらないとするならば、NOAELが1個上がることとなりますので、そこも含めて御検討いただければと思います。

なお、この試験でございますが、当初の事務局案でのADIの根拠試験ということになっております。

続きまして、42ページをお願いいたします。2行目から (2) 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験 (ラット) でございます。

これにつきましても、17行目から表34で所見が整理されておりました、先生方から修正の御指摘をいただいているところでございます。

まず、7,500 ppm投与群雄の一番上のところでございますが、摂餌量減少につきまして、この網かけのところは佐藤先生からの御指摘でございますけれども、まずこれを削除して、

表が続きでちょっと見にくいのですが、43ページをお願いいたします。2,500 ppm以上に摂餌量減少ということで御修正いただいております。

このことにつきまして、これまでの評価で御判断いただいているところとしまして、摂餌量減少ということでは体重増加抑制とセットで考えることが多くございまして、体重に変化がない場合は摂餌量減少というのは特段大きな減少等がなければとらないという形でされていることが多くございますので、この扱いにつきまして、御検討いただければと思います。

また、佐藤先生からの御指摘でございますが、その下のボックスにあります、①通常余り表記しない摂水量の減少はどうでしょうかということの問題提起いただいているところでもございます。

また、②の慢性腎症、乳腺等の自然発生変化の減少は、体重増加抑制に依存ということ、こちら問題提起いただいているところでございます。

吉田先生からのコメントが2つ目のボックスにございますが、2,500 ppm以上で認められた所見のところでございますけれども、まず1つ目、グルコースの減少についてです。グルコースが13週のみであること、また用量相関性がないこと、低下であることから、これは毒性学的意義があるものではないと考えるということ、削除いただいているところでございます。なお、最高用量でもこれは13週のみでございます。

このことにつきましては、その2つ下に松本先生からのコメントが記載されておりますけれども、ここにおきましても、雄2,500 ppmのグルコース減少については、低下が13週のみということで、雄の摂餌量はこの時期の摂餌量低下と関係しているのかもしれないという形でコメントいただいているところでございます。

続きまして、2,500 ppm以上の雄で認められている所見であります尿中のビリルビン増加についてでございます。上から2つ目、吉田先生のボックスの3行目からでございますが、尿中のビリルビン増加については、最高用量でございます7,500 ppmでは血中でも増加しているので関連しているかもしれませんが、2,500 ppmについては血中が増加していないので、投与による影響ではない可能性が高いのではないかとございまして。

また、2,500 ppmの雌雄の脾臓褐色色素沈着でございますが、これは程度の増加ということで、この用量では13、26、53、78、104週の血液検査で貧血は認められていないということで御指摘いただいているところございまして、こちらの扱いにつきまして、御検討いただければと思います。

42ページをお願いいたします。この試験の結果につきましては、11行目から整理されておりますが、まず、この試験で発がん性は認められなかったということです。事務局案としましては、無毒用量が雌雄とも200 ppmということで、2,500 ppmで認められました雄でのグルコース減少や尿ビリルビン等、また雌雄の脾臓褐色色素沈着等を根拠として、この値としておりますが、2,500 ppmにおける所見の扱いにつきまして、先生方に御検討いただいた結果によりましては、このNOAELの値が1つ上に行くこともあるということござ

ございますので、御検討いただければと思います。

なお、先ほどの（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）のところで雄のNOAELが1つ上がるならば、（２）のラット併合性試験のNOAELでございます13行目の雄の7.77、雌の9.08というものが、この1つ上の用量になるということで、ADIの検討にも係るところでございます。

続きまして、44ページをお願いいたします。2行目からが（３）18か月間発がん性試験（マウス）でございます。これにつきましても、17行目からの表36におきまして、先生方から所見の修正の御指摘をいただいているところでございますので、御検討いただければと思います。

本試験の結果につきましては、11行目からでございますが、2,000 ppm以上投与群の雌雄で脾へモジデリン沈着、骨髄へモジデリン沈着等が認められたということで、NOAELは雌雄とも100 ppmでございます。発がん性は認められなかったということでございます。

慢性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、40ページにお戻りください。イヌの1年間慢性毒性試験です。これはADIの設定根拠となる可能性があるという試験です。恐らくこの41ページ、表が分かれています。表32の25で見られた血液の変化をどうとるかということなので、抄録での値を確認しながら松本先生に御解説いただくのがよいかと思うのですが、t68ページを御覧ください。

では、松本先生、まず先生の御解説をいただいてから、みんなでディスカッションをしたいと思います。

○松本副座長

今まで亜急性と慢性のおおよその御説明があつて、この剤で貧血が一つの影響になるのですけれども、特にマウス、ラットよりもイヌで比較的是っきり貧血が見られるということでございました。

それで、抄録のt68ページの表を見ていただければいいのですけれども、まずRBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットと3つ並ぶのですが、これは関連します。RBCだけの御説明をすれば、それで済むかと思ひます。

その一番上の表を見ていただいたらいいのですけれども、まず13週目、2段目のRBCを見ますと25 mg/kgで92%、つまり8%減少したという結果でありまして、26週、52週と見ますと、有意差マークがついて減少したということになっています。ここだけ見ますと、用量相関性があつて、200は明らかにRBCが減っていますので、25 mg/kg 体重/日から有意差があつて毒性影響だと判断するのが一番一般的だと思います。

ただ、このPre値の1週間前というところを見ていただいたらいいのですけれども、ここ

がもう既に92%ということで、何も投与していない投与開始1週間前の赤血球の値がコントロールと8%違うという結果でございます。

これをどう読むかということなのですが、まず、ビーグル犬の特徴を簡単に御説明します。この試験では、24～26週齢のビーグルが使われています。24週齢というと6カ月にちょっと足りないところなのです。5カ月半ぐらい。ビーグルの赤血球系のパラメータの動きという一般論を言いますと、5～6カ月から1年にかけて赤血球数が1割ぐらい増えます。成長に伴って増えていって、1歳ぐらいになると安定するということになります。それをまず頭に置いて、生のデータを見ますと、コントロールも25 mg/kg 体重/日も同じように平行に半年ぐらいまでかけて、つまり年齢で言うと1年を超えるところぐらいまで平行に25 mg/kg 体重/日も上昇していました。正直申し上げまして、52週は若干下がっているかもしれませんが、2%ぐらい低いかもしれませんが、まず成長に伴って増える赤血球の数という見方からすると、コントロールと同じように動いているということが1つわかりました。

もう一つは、評価書のボックスを見ていただいたらいいのですが、RBCとヘモグロビン、ヘマトクリット以外に関連する項目の変化というのが雄には一切ございません。それから、雌雄という見方で見ますと、雌でも25 mg/kg 体重/日には変化がないということです。それと、今、亜急性の試験結果を我々は見てきましたけれども、亜急性の50 mg/kg 体重/日という25の倍の用量で雄では全く影響が見られていないという結果であったと思います。そのようにして見ますと、どうやら群分けのときに25 mg/kg 体重/日だけが赤血球数で言うと一番低いものだけが集まってスタートしたという見方もできなくはないと思います。

もう一度申し上げますけれども、RBC系以外の変化が全くないという状況で、この有意差がついたものをどう捉えるかということなのです。

それと、私、最初に一言はっきり申し上げるのを忘れましたけれども、本当に8%ヘモグロビンが減少した、RBCが減少したというのが事実であれば、はっきりした何かが出ていてもおかしくないと、私はそう思います。薬物の影響で8%も下がって、ほかには何もありませんでしたということは、今までの経験からして多分ないのではないかと思います。そういう意味で、この25 mg/kg 体重/日という雄の赤血球だけの有意差ですけれども、これは余り大した変化ではないのではないかと、どう考えても大したことはないのではないかとというのが私の考えです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

これにつきまして、私、本体の報告書も引っ張り出しましたけれども、今、松本先生がおっしゃったように、最初から、Pre値から対象群の値が高い、0.5ぐらいは十分差があるので、その差のまま動いている、200以外は平行に動いているということは確認させていただきました。

まず、川口先生、いかがでしょうか。この件につきまして、何らかの説明を加えることによって、25で見られました血液関係の低下につきまして、先生のコメントをお願いいたします。

○川口専門委員

今、松本先生の説明がありましたように、Pre値が全く低いので、それを個体差と表現していいかわからないのですが、今の説明で非常にすっきりしましたので、Pre値がもとも25 mg/kg 体重/日群はたまたま低いものが集まってしまったというのが原因で、非常に明快だと思います。毒性ではないと判断していいかと思います。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

非常に悩むところです。先生の説明を聞くと、なるほどと思うのですけれども、薬物の作用が全くないということを証明することが非常に難しいのかなと思っています。だから、最初から低くて、そのままパラレルに上がったということが証明できれば、薬の影響はなかったということ傍証できるのだらうということですね。

○吉田（緑）座長

実を申しますと、抄録は必ず100%で書いてあるので、非常に見にくいパラメータがあるのです。特に血液は、例えば数千のものも、GGTのように1のものも全部100で書いてあるので、2だったら200%で、そこで有意差がつくとすごいと思うのですけれども、それは全く大したことはなくて、むしろノーナルレンジというものを考えたときに、本当は絶対値のほうがずっとわかりやすいというので、今、報告書からのコピーを見ていただいていますけれども、Pre値から同じように25に関しては上がっているのですね。上がり幅はほぼ同じで、確かに松本先生がおっしゃるように52週に関してはわからないのです。コントロールが上がっていますから。ただ、これは次の、その下の5でも同じような上げどまりになっているので、私はこれは投与の影響とするのは難しいのではないかと。むしろ、どうして最初からこんな、今回はPre値を-1週しかとっていないのですが、普通はもう一回ぐらいとるときが多いのですけれどもね。私もいいのではないかなと思います。

あと、これと13週の値を比較していただきたいのですけれども、先ほど申し上げたように、200は明らかに毒性量です。ですから、この2,500はすなわち、なのですから、同じ容量で25、50では3カ月では全く影響がないのですね。ですから、私は、この25というのはとらなくてもいいのではないかと。

実を言うと、これは別に日本は日本なのですから、海外、EPA、EFSA、カナダ、オーストラリア、オーストラリアはNOELでとっているからちょっと違いますけれども、海外の評価機関もとっていないという値になります。

佐藤先生は、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットのうち、どの値が一番あやしいと思いますか。

○佐藤専門委員

説明を聞くとわかります。同意もしているのですけれども、それを第三者に説明するときに、どういう言いわけというか傍証を用意したらいいかなというので悩んでいるところです。

○吉田（緑）座長

これについてはまずコントロール、最初のPre値が松本先生がおっしゃるように低かった。そして、その後の変動が同じような増加を示しているということですね。

松本先生、あとはありますか。

○松本副座長

いろいろ言い出すと実は幾つもあるのですけれども、抄録の中に背景値というグラフを書き添えていて、これを見るとRBCは、線ははっきりしませんが、620万～780万ぐらいの間が背景値だと表現されているのですが、このコントロールの値は730万まで行っている、平均値なのですね。平均値でも背景値の上限に近いところまで行っていて、コントロールがもともと非常に高い値である。それに対して25 mg/kg 体重/日の数値というのは低いほうにあって、そこから始まっているので、これを真っすぐ比較するのはなかなか難しいというか、不可能に近いなと思うのです。

○吉田（緑）座長

1つずつ整理をしていけばわかりやすいと思うのですが、少なくとも26週までは恐らく影響は出ていないだろうと。問題は52週ですけれども、52週につきましても、松本先生の御解説だと、減ってはいなくて、ほぼ同様の値であるということと、かつ、対照群の値がこのときはヒストリカルコントロールデータの上限にあったという説明ではいかがでしょうか。

ヘモグロビンやヘマトクリットについては、ほぼ差がないのですね。同じような動きをして、特にヘモグロビンだけが著しく下がったとか、そういうこともないということですね。

私は、これは投与の影響とみなすのはむしろ難しいのではないかなと思います。イヌというのは、たった4ですし、あと、nは4なのですけれども、頻回で血液検査、Pre値がとれるというのは恐らくイヌだけなので、非常にPre値があるとないとはイヌの解釈は大きく違うというのは今までの評価の中でも、例えばアルカリフォスファターゼとか、そういうことは先生方も御経験されてきたことだと思いますけれども、佐藤先生が御納得いただければ、これは進めたいと思います。でも、御意見は御意見で、ここはディスカッションの場なので。

○佐藤専門委員

やはりちょっと気になるのは、26週から52週の間の下がっているというデータが出てるので、すっきりしないのは事実です。

○吉田（緑）座長

もし投与の影響だとすると、既にそこで出ているのではないかと。海外の評価はとっていないけれども、ここは佐藤先生は影響だととる。

○佐藤専門委員

薬の影響ではないですよという説明が苦しいのではないかとということです。

○吉田（緑）座長

もともと赤血球の値のように、ヒトでも非常に幅のあるものですね。ヒトでももちろんそうだと思うのですが、イヌはもちろん、ラットのようにストレインが決まっているものではないので、比較的個体差というもの、あとは腹差というものが大きい動物においてもラットと同じように考えるのは難しいと思いますし、私も、これが大きな下がりだったら何も否定するものではないのですが、もともと92ですから、最初の差から考えても非常に僅かではないかと思うのです。

三森先生、ちょっとヘルプをお願いできますか。佐藤先生は御納得いただけないようなのですが。

○堀部課長補佐

今、実測のデータをお届けしましたので少しお時間をください。

○吉田（緑）座長

今、三森先生に見ていただいていますので、そのほかにつきましては、先生方、特にコメントとしてはないでしょうか。では、その間だけということに。

お願いします。

○川口専門委員

一般的な評価法ではないのですが、各群のPreの生データを100として13週、26週、52週でどのように変動したかというのを数値化してみると、グループ1が13週で110%、26週で121%、52週で124%とだんだん増えてきているのです。

○吉田（緑）座長

52週はヒストリカルコントロールデータの上限ということです。

○川口専門委員

そうです。グループ2のほうも同様に増えているのですが、110%、114%、118%。グループ3は飛ばしまして、グループ4は思い切り減っているのです。90%、93%、最後だけちょっと上がるのですが105%です。問題のグループ3、25 mg/kg 体重/日のところは110%、118%、116%、比較的伸びているのですが、最後の52週目だけが118%から116%と若干落ちる。

○吉田（緑）座長

でも、ここはもうメジャーですね。

○川口専門委員

そうですね。

○吉田（緑）座長

始めたのが6カ月ですから、26週のところでメジャーですね。なので、ここはもうプラトーに達していると考えます。それはよろしいですね。

○佐藤専門委員

今のデータを見て、これは毒性ではないのだろうと思います。

○吉田（緑）座長

三森先生、コメントをお願いします。

○三森委員

エイジングして行って、成長期には上がっていきますので、そのような形で出ています。それに比べると、25がそれから逸脱するとは考えにくいです。ですから、松本先生がおっしゃった形だと思いますので、毒性ととらなくてもよいと私も思います。

○佐藤専門委員

パーセンテージの変動でものすごく納得したのですけれども、データを見る機会のある人に誤解のないように伝わる言葉を選ぶのは難しいですね。

○吉田（緑）座長

これについては一応、表外で、松本先生に文章を考えていただくということで、やはりきちんと説明すべきだと思います。ただ、この評価書全体を御覧になるとわかると思うのですが、褐色色素の沈着というのが比較的早くから出るのですけれども、イヌにおいては、この用量では出ていませんね。その上の用量はかなりあちこちに出てはいますが。

それも私は病理屋なので、ないなということを思うところではありますけれども、特にイヌの脾臓の場合、髄外造血がないので見やすいと思うのですが、川口先生はよくイヌを御覧になっているからいかがですか。

○川口専門委員

そのとおりです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、ここは決着がつかしましたので、次のラットに行きたいと思います。ラットの2年間併合につきましたは、42ページの表34を御覧ください。こちら先生方に見ていただきましたが、1つは摂餌量のことです。これは事務局から御説明がありましたように、体重増加抑制があった場合、忌避は毒性にはなりませんけれども、摂餌量の減少だけというのは食安委として今までとってこなかったもので、こちらは2,500から1段上げていただくということでよろしいですね。

ということで、問題は2,500、43ページの雄の所見となります。こちらにつきましたは、まず、グルコースにつきましたは松本先生も13週のみということで、これは抄録を御確認ください。t86ページを御覧いただきますと、一番上がグルコースです。89、87と下がっているのですけれども、その後ほとんど余り動きがないので、松本先生は餌の食いが悪かったのではないかとおっしゃっているのです、このものが、これだけで毒性という所見と

はとりにくいと思うのですが、もしこれが本当の毒性であれば、投与を重ねるにつれクリアになってくると思うのですが、こちらの削除については、先生方、御賛同いただけますでしょうか。

佐藤先生もよろしいですか。

○佐藤専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

次が、ビリルビンと褐色色素の色素調というところなのですが、こちらも尿検査値、t88ページを御覧ください。このビリルビンは何ではかっているのですかね。値ではなさそうな感じがするのですが。

まず、黄褐色調についてはクリアなのですが、7,500でも52週では若干出ているのですが、多分105週で行ったのは、全例行っているはずはないのですが、10匹ですね。10匹ではむしろ減っていて、恐らくそれに呼応するような形でビリルビンが出たという所見があるのですが、対照群でもビリルビンは2/8に出ているのですね。だから、何で4/10をとったかが私としては、25%出ているものを40%の上がりにとったということなので、多分、試験紙か何かですかね。

あと、それと何よりも、血液生化学で確かめていただきたいのですが、t86ページですが、確かに7,500ではビリルビンが有意に上がっている時期もありますので、これは雌雄とも出ている変化ですし、毒性影響ととるべきだと思うのですが、2,500ではビリルビンが動いていないのですね。血液が動かないのに尿がというのは、やはりこれはどうも一致しないのではないかと思うのです。ですので、こちらのビリルビンにつきましても毒性所見ととるのは難しいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

あと残るは、最大の問題は脾の褐色色素なのですが、こちらは私としても、ここまで血液検査をしていて全く貧血がないので言うのは難しいかと思う一方、先ほども言いましたように病理屋ですので、褐色色素、特に雌は色素沈着が多いのですけれども、雄でも増えているということはどうとるか。

ただ、頻度としては、ほぼ全例に出ているので、程度の増加だけになります。こちらについて、先生方のコメントを伺いたいと思います。こちらは私としても意見、特にこれは絶対毒性でないということを言うつもりはありませんし、血液の貧血は出ていないけれどもとろうよということになれば、それについて特に異論のあるものではないのですが、佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

多分、初期にあったのではないですかね。少し貧血というか溶血性変化があって、今は起こっていないのですけれども、前にあった証拠が少し残っているという状況だと思います。後々の説明も全て統一して、色素沈着あるいはヘモジデリン沈着を基準に置くのであれば、ここでとっておいてもいいのかなと思います。ADIとかには影響しないものです

か。

○吉田（緑）座長

します。

○佐藤専門委員

しますか。

○吉田（緑）座長

でも、してもしなくてもいいのです。これが影響かどうかというのは、そういうことに惑わされずに、それぞれで判断しないといけないので。

○佐藤専門委員

とっていいと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生もコメントをお願いできますか。2,500以上の雌雄で見られた脾の褐色色素。

○川口専門委員

その前に聞きそびれたので確認なのですが、先ほどの尿のビリルビンと黄褐色化、これは2,500はとらないけれども、7,500はとるという意味ですか。それとも全くとらないということですか。

○吉田（緑）座長

7,500は血中が上がっているので、とる。

○川口専門委員

わかりました。

脾臓のヘモジデリンは非常に悩ましいです。ほかに判断する材料がないか探しているところなのですが、少々時間をいただければ。

○吉田（緑）座長

ただ、私としては、これは雌雄で増えているというので、とってもいいのかなとも思っています。あえてこれをとらないという理由は、先ほどの佐藤先生ではないけれども、初期に貧血があったことを何らか反映している可能性もあるのではないか。確かに血液検査はかなり頻回にしています。13週では2,000 ppmで影響は出ていませんから、多分13週ぐらいまではなかったのだと思うのですが、その後、貧血傾向はないのですが、値に出てこないような可能性であったことは、そこはわかりません。

松本先生、病理の方ではないのですが、血液のことで、ここについてコメントをいただけますか。

○松本副座長

まとめた表だけ見ますと、コントロールにも結構あるので、特段このグループだけが何かあったのではないかということをもし言うには、血液学的な変化とか、別の変化があってもいいのかなと。このビリルビン、色素沈着だけで判断するのはなかなか厳しいかなという気はするのです。

○吉田（緑）座長

最高用量で褐色色素沈着が増えているということは明らかなのですね。その下の用量がいつも悩ましいということになります。

ということですが、もしここで2,500をとるということになれば、これは影響の可能性が出てくるということで、ここは私としては、13週までないと2,000で、ここで2,500という、若干500ですけれども、500 ppmというのはいくつか少ないようでは決して少ない場合もあるかもしれないので、これが2,000であれば非常に悩むのですけれども、2,500ということなので、コンサバかもしれないですけれども、雌雄に出ているということで、とるということはいかがでしょうか。

○三森委員

t91ページの表を見せていただくと、確かに発生頻度では何も有意差はつかないのですが、Mann-WhitneyのU検定でグレーディング分けをしたものでは2,500から上がってきているという、これを否定する理由づけができないです。

ですから、佐藤先生がおっしゃるように、13週前に、投与初期に溶血性貧血のようなものが生じて、それによって赤血球が破壊されれば当然ヘモジデリンという形で沈着していきますから、そのようなことがあった可能性もあると思うのです。

この有意差検定で有意差がついたものを消すこと、その論理をどうしたらよいかについては、かえって難しいのではないかと思います。ということで、私はやはり2,500からとったほうがよいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

三森先生からそういうコメントもいただきましたけれども、私もこれはとってもいいかなと思います。本当にこれは、脾臓が色素沈着をしない肝臓のような臓器だったら非常にわかりやすいのですけれども、もともと血球を壊すのが役目なので、ここで増えたということは、ケース・バイ・ケースの判断をすることになるかもしれませんが、今回はとりたいたいと思います。

松本先生、よろしいですか。

○松本副座長

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

ということは、多分ここがADIになっていく可能性があります。

そういたしますと、ラットのまとめですけれども、雌雄ともNOAELが200ということになります。発がん性はございません。

では、まだDNTという大きな仕事が残っているので、マウスに進めたいと思います。44ページ、表36を御覧ください。

18カ月のマウスですけれども、先生方にコメントをいただきまして、こちらについては大きなコメントはなく、100がNOAELということになります。こちらについても発がん性はございません。よろしいでしょうか。

ということで、生殖発生毒性に進みたいと思いますが、4時まで休憩をとりたいと思います。生殖発生先生、いつもいつもなのですが、今回はDNTの試験もありますので、できれば続けてメカニズム試験のところもやってしまわれて、そうしたら、遺伝毒性を最初にしましょうか。遺伝毒性を検討していただいて、それからメカニズム試験も含めて生殖発生をまとめて検討したいと思います。

○吉田（充）専門委員

植物代謝のところに戻ってしまって申しわけないのですが、22ページの表12に分解物Hが記載されているのですけれども、これは消さないでこのまま置いておくのでしょうか。

○堀部課長補佐

どちらがよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

もしここにHがあるのだったら、植物体内で見つかったHについては、田面水での分解物が吸収されたということを本文中に記載しておいたほうが良いと思うのです。

○堀部課長補佐

Hが田面水により検出されているものとかいうことを表12の脚注に書くのはいかがですか。

○吉田（充）専門委員

それでいいと思います。

○横山課長補佐

すみません、お休み前に1つだけ。Hに関してなのですけれども、先ほど腰岡先生から、田面水で出ていないのに何でEPAで言及しているのだという御指摘があったかと。

○腰岡専門委員

いえ、田面水に出ているということです。IとJです。

○横山課長補佐

IとJですか。失礼いたしました。わかりました。

○吉田（緑）座長

では、休憩にしたいと思います。

（休 憩）

○吉田（緑）座長

それでは、今日のところですが、まず遺伝毒性からお願いできますでしょうか。

よろしく申し上げます。

○丸野専門官

それでは、50ページをお願いいたします。3行目から遺伝毒性試験でございます。

表43に原体の遺伝毒性試験概要がございまして、本文9行目でございますが、全て陰性であったことから、アシベンゾラル-S-メチルに遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

続いて、51ページをお願いいたします。代謝物関係で試験がされております。4行目からになります。代謝物B、E、F、Hという形でされております。Hの「植物由来」というところは適切に修正させていただきます。

表44に代謝物の記載がされておりますが、53ページをお願いいたします。根岸先生からのコメントを御紹介いたします。まず①ですが、アシベンゾラル-S-メチルの評価書案たたき台の遺伝毒性の項目については、原体の記載内容に問題はないということでございます。表44や表45の被験物質の一部の処理濃度の記載が、抄録で同じ処理濃度のものが統一されていないということで御指摘いただいております。有効数字は3桁にされていたのではないかと御指摘いただいております。

その下の【事務局より】の①でございますが、御指摘のありました数値については不統一がありましたので、統一することで修正したいと思います。

数字ですけれども、先ほどLD₅₀のところでは有効数字3桁という形で御説明したところですが、これまでプロトコールに関するところにつきましては3桁に丸めずにそのままの値で表記しておりましたので、従前どおりそのような形でよろしいかどうか御確認いただければと思います。

②代謝物Bの遺伝毒性試験についてですが、評価の対象にならないものだということで、51ページ、10行目以降の文は必要ないということで、2つ前の51ページの10行目以降は削除ということでいただいております。

また、表44でございますが、まず、Amesテストの結果は再現性のあるものではなく、TA98の株だけ高濃度で陽性。また、先ほどのAmesが52ページの上から2つ目のところにありますけれども、52ページの表の一番下の染色体異常試験につきましても+S9で弱陽性ということでございますので、表44の結果は陰性にして、脚注として1) 2) にすればよいのではないかと御指摘いただいております。表44はそのとおり修正いたしております。上から2つ目でございますが、復帰突然変異試験の結果につきましては陰性、また、染色体異常試験も陰性ということで、脚注が53ページの表の下にございますが、1) 2) ということで記載いたしております。適切に修正されているかどうか、また御意見いただければと思います。

遺伝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。

親化合物と代謝物Bについて遺伝毒性試験が行われておりますが、根岸先生、コメントをいただきましたので、よろしくお願ひします。

○根岸専門委員

親化合物については、私はこのままで結構だと思います。数値のことは、今、事務局のほうで御説明いただきましたので、それに合わせて統一して記載していただいたのでよいと思います。

代謝物のほうなのですが、そこに書きましたように代謝物BのAmes試験が2つされていて、1つ目は陰性で、2つ目のほうのTA98では、2回試験してあるのがいずれも2倍以上になっているので陽性というのは出ているのですが、再現性がないということで、ここも陰性で、脚注に書くことでいいのではないかと考えました。

非常に細かく書いてあるのですけれども、これはなしで、結果だけここに示すということだけでいいのではないかと判断して、修正させていただきました。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

本間先生、親化合物は陰性ということなのですが、代謝物の書きぶり等についての御意見を願ひいたします。

○本間専門委員

私も根岸先生と同じように、代謝物に関しては特にここで評価を今までもしていなかったような気がしますので、消してもいいのではないかと考えていますけれども、今まではどうされていきましたか。

○吉田（緑）座長

結構速やかにBになってしまうというものです。親物質から体の中で結構速やかにBになる物質だと思いましたが、事務局、今まで代謝物の書きぶりとしてはいかがでしたか。

○横山課長補佐

書きぶりは、全てのパッケージがそろっていないことが多いので、判断までは記載していただけないということで書いていないケースが多くて、ただ、Amesが陽性になってしまうとか、特段の懸念がもしあれば、その点を何か、考え方を記載していただくというケースで対応いただいていたかと思ひます。

○本間専門委員

この場合はAmesが陰性ですから、特に必要ないという理解でよろしいですね。では、それで。

○吉田（緑）座長

では、本間先生、1点確認させてください。根岸先生が51ページの10～13行目を削除してくださったのですが、これは削除でよろしいということですね。

○本間専門委員

そうです。

○吉田（緑）座長

事務局、よろしいでしょうか。

○本間専門委員

ちょっと細かいことなのですが、書き方なのですが、チャイニーズハムスターの細胞を「卵巣細胞」と書いてありますが、卵巣由来細胞と書くのが常だったと思いますので、本文と表とを直していただきたいと思います。

あと、括弧して「CHO-CCL61」と書いてありますが、こういう細胞はありません。CCL61はカタログ番号ですから、CHO-K1というのが正しい名前です。多分、抄録には書いていないと思いますが、こういう細胞はないです。-K1です。多分ほかは全部そうになっているはずですが。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

先ほどの代謝物の判断のところに戻らせていただいて、パッケージがない場合は判断いただけない場合があるということなのですが、今回、全て陰性という御判断をいただいたので、結果は全て陰性であったぐらいまでは書かせていただいてよろしいですか。

○吉田（緑）座長

先生方、いかがでしょうか。

○根岸専門委員

事実としては陽性というところがあるのですが、1つは再現性がない。染色体については、本間先生もおっしゃっていますが、*in vitro*の染色体異常というのは高濃度の場合に出ることがあるということで、遺伝毒性ではなくてもという可能性があります。ただ、ないと言い切ってしまうのかというのが私は気になります。

ただ、代謝物Bというのは動物でも出ているから、評価の対象にはならないのですね。

○堀部課長補佐

暴露評価対象物質にはなりません。

○吉田（緑）座長

個人的には、でも、代謝物B、結構今回は遺伝毒性のバッテリーで書いてあるので、遺伝毒性の結論といいますか、遺伝毒性試験の結果を書きいただけるとありがたいなと。といいますのは、海外ではいろいろな代謝物の毒性ということが評価の対象に上がってくることもございますので、その場合やはり遺伝毒性というのは非常に重要なパラメータですので、せっかくデータがあるのですから、書いていただけるとありがたいかなというのが私の意見です。

○根岸専門委員

では、遺伝毒性はなかったということで。

○堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

では、後でもう一回、ここを事務局で読み上げていただかなくていいですか。代謝物Bの遺伝毒性はなかった。

○堀部課長補佐

代謝物Bに関しては、先ほど申し上げたようなパッケージがそろっているので、遺伝毒性は認められなかったと御判断いただければ、それを書けばよく、あと残りのE、F、Hに関しては、これは単に全てAmesが陰性だったということだけを書けばいいかなということではよろしいかと思えます。そのように修正させていただきます。

○吉田（緑）座長

先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そういたしましたらば、メカニズム試験を含めて、生殖発生毒性試験に、DNTまで行きたいと思えます。事務局、よろしく願いいたします。

○丸野専門官

それでは、45ページをお願いいたします。5行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。

まず、(1) 2世代繁殖試験（ラット）でございます。

14行目からのボックスの【事務局より】でございますが、雄の検体摂取量についてですが、交配前と交配後を含む全試験期間の平均値として当初、抄録に記載されておりましたので、表37のとおり記載しておりました。申請者に確認しましたところ、生育期間の検体摂取量、交配前の数値が提出されましたので、それに基づきまして表37を修正しております。

毒性所見につきましては、25行目から、表38に示されております。

結果につきましては、17～22行目にかけてございますが、無毒性量は親動物雌雄及び児動物とも200 ppmで、繁殖能に対する影響は認められなかったということでございます。

続きまして、46ページ、4行目からが発生毒性試験（ラット）①でございます。この試験につきましては、9行目からお願いします。胎児検査におきまして、400 mg/kg 体重/日投与群で合計5腹13胎児に、臍帯ヘルニア、頭蓋脊椎破裂、内水頭症、脾髄無形成、大腿骨骨化異常等、また、200 mg/kg 体重/日投与群で1腹2胎児に胃壁破裂、無眼球及び小眼球が認められたということで、その1つ下の用量でございます50 mg/kg 体重/日投与群では、母動物、胎児ともに変化が認められませんでした。一番下の用量でございます10 mg/kg 体重/日投与群で臍ヘルニアが認められたということございまして、これが背景データの範囲を上回ったということでございます。ただ、この臍ヘルニアにつきましては、この最低用量のみで認められているものということでございます。

続きまして、16行目からになります。この奇形の再現性を確認するために幾つか試験がされておきまして、別途3試験がされているということでございます。12. (3) 並びに

14. (5) 及び (6) ということで、こちらはメカニズムのほうに飛ぶのですが、関係するところがございますので御確認いただければと思います。

57ページをお願いいたします。34行目からの(5)胎児の器官形成への影響①でございますが、この試験、58ページの1行目からでございますけれども、ラット胎児の器官形成に及ぼす時期を特定するために、投与期間を2日間(器官形成期を5分割)に限定して試験が実施されたということございまして、表47に所見が整理されておりますが、8行目でございますけれども、妊娠6~7日及び8~9日投与群で明確な母体毒性が発現したが、いずれの投与時期にも外表奇形は認められなかったということございまして。

また、18行目からの(6)胎児の器官形成への影響②でございます。この試験につきましても、投与期間を器官形成期を5分割して、それぞれ2日間で試験が実施されたということで、23行目に山本先生からのコメントがございますが、導入部が(5)と全く同じですが、実験の内容は少し違うように思いますということございまして。時期を特定するためにはあるが、(5)と投与量を変えているということ、その書き方が不思議だということございまして、(5)と(6)の実験は対ではなくて別個のものと考え評価すべきでしょうかということございまして。

また、12.(2)はラットの催奇形性試験ですけれども、この結果が再現できていないのが不思議だということございまして。複数の実験系の中の矛盾は気にしなくてもよいと考えるのでしょうかと御質問をいただいております。

59ページ、この試験の続きでございまして、表48に所見を整理されております。7行目の網かけの部分でございますが、妊娠6~15日に投与した群において、胃壁破裂、後肢位置異常が認められたが、自然発生性のものと考えられたということございまして、この部分につきまして、14行目、吉田先生から、再現性ありと考えるのか、なしと考えるのかということ、御意見をお聞かせくださいとコメントいただいているところでございます。

また、19行目、一番下のボックスですけれども、生殖発生毒性の先生宛てということございまして。以上の結果から、発生毒性試験で観察された結果に対して導かれる結論あるいは推察を要約していただけますかということコメントいただいておりますので、御紹介いたします。

恐縮ですが、46ページにお戻りください。このことが(2)発生毒性試験(ラット)①におきまして、16行目以降に記載されております。

また、23行目の後半からになります。10、75、150及び350 mg/kg 体重/日の用量で10日間投与した試験、47ページの16行目からの12.(3)発生毒性試験(ラット)②につきましても、22行目、最高用量で腰肋骨の発現頻度の有意な増加が認められたが、催奇形性は認められなかったということございまして、この3試験の結果が、46ページにお戻りください、16~26行目で整理されているところでございます。

それらを踏まえまして、この試験の続きのところでございますが、47ページ、表39で毒性所見が整理されておりますが、1行目でございます。本試験の200及び400 mg/kg 体重で

認められた奇形は、母体毒性に関連する胚、胎児への影響と考えられたとしております。また、50 mg/kg 体重/日投与群で母動物、胎児ともに毒性所見が認められなかったため、最低用量の10のみで認められました臍ヘルニアは偶発的な変化と考えられたとしております。この扱いにつきまして、先生方に御検討いただければと思います。

本試験の結果としましては、その下の5行目以降になります。6行目から記載しておりますが、無毒性量は母動物、胎児ともに50 mg/kg 体重/日で、母動物に影響の見られる用量で胎児に外表、内臓、骨格異常が認められたということでございます。

16行目からの(3) 発生毒性試験(ラット)②につきましては、先ほど御説明したとおり、催奇形性は認められなかったということでございます。

続きまして、48ページをお願いいたします。1行目から(4) 発生毒性試験(経皮投与：ラット)でございますが、10行目のボックスで桑形先生からコメントをいただいております。経皮投与試験なので参考としたほうがよいと思いますということで、1行目のところ、タイトルの後に<参考資料>と修正いただいておりますので、経皮投与のため、参考資料としたと脚注に記載しております。

また、参考資料のときは通常はNOAEL等を記載しておりませんので、7行目のいずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与の影響は認められなかったというところでとめていいのかどうか、御確認ください。

続きまして、12行目、(5) 発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらも桑形先生から、26行目のボックスでコメントをいただいております。49ページに続きがございますが、申請者は、胎児の形態変化を奇形、異常、変異と3段階に分けて評価をしているが、尾椎骨がどのような形態異常を呈したかは不明ですが、これは異常と分類しているということで修正いただいているところでございます。48ページにお戻りください。表40でございますが、桑形先生から修正いただいております。

また、本文中17行目以降、所見につきまして修正いただいております。特に18行目、胎児では600 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異となっていたところが尾椎体形態異常ということでございます。無毒性量は、母動物50、胎児で300としておりまして、催奇形性は認められなかったとされているのですけれども、骨格変異のところを尾椎体形態異常としたことに伴う修正等がございましたら、御意見をいただければと思います。

続きまして、49ページをお願いいたします。2行目から(6) 発達神経毒性試験(ラット)でございます。

まず15行目をお願いいたします。この試験、表42のとおり所見は整理されておりますが、児動物で、1,000 ppm以上投与群の雄で小脳分子層の厚さの有意な減少等が認められたのでということで事務局案にしております。

先生方からコメントいただいているところを御紹介いたします。21行目のボックスですが、佐藤先生からのコメントでございます。大脳内側隆起、皮質背側の厚さの扱いにつきましてコメントをいただいております。こちらにつきましては、抄録を見ていただくの

がいいかと思うのですけれども、t186ページをお願いいたします。こちらで生後63日の脳のモルフォメトリー、雄で大脳のところが表の上からございますが、一番下の100 ppmから有意差がついているという形になっております。これにつきましては、抄録では2ページ戻っていただきまして、文章のところですのでけれども、抄録の考察ということで御紹介いたします。t184ページ、1行目、生後63日で100、1,000、4,000 ppmの雄で大脳皮質の厚さが有意に減少したけれども、これは用量段階に伴う変化ではなく、ほかの位置での大脳皮質の厚さに変化がないから偶発的なものと考えられたと記載されておまして、こちらは扱いを御検討いただければと思います。

すみませんが、評価書にお戻りください。49ページの一番下でございます。吉田先生からのコメントを御紹介いたします。50ページにボックスが続きますけれども、①小脳の発達は生後から離乳ごろまでがメインですということで、小脳分子層の厚さの減少でございますが、生後12日では影響が出ておりません。投与による影響であれば12日齢でも検出されてよいように思えるのですが、これを投与による影響と考えるべきかどうかということでございます。

また、②生後の小脳に影響した場合、あるいは驚愕反射が子供が餌を食べ出す時期に一致していることから、直接暴露の影響である場合、NOAELの検体摂取量の扱いでございますが、妊娠期の値が適切なのか、哺育期にすべきなのかということでコメントいただいているところでございます。

また、桑形先生からのコメントがその下のボックスにございます。英文報告書には、preculminate fissureとprepyramidal fissure部で測定と記載がありまして、抄録では腹側山頂葉と虫部垂体とそれぞれ記載があることから、第7葉の腹側（大脳側）の葉と第8葉を計測領域としたと推察されるということでございます。これに基づきまして、表の所見を修正していただいているところでございます。

この試験の結論につきましては、49ページの15行目以降で先ほど御説明しましたとおり、児動物の1,000 ppm以上の雄の小脳分子層の厚さの有意な減少に基づき、事務局案を作成しておりますが、この扱い、特に検体摂取量のNOAELの考え方等につきまして御検討いただければと思います。

メカニズムは、ここで一旦とめたほうがよろしいですか。

○吉田（緑）座長

生殖発生に関するメカニズムを全て説明していただければ。

○丸野専門官

生殖発生関係は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、45ページにお戻りください。まず、2世代繁殖試験ですけれども、こちらについては余り、母毒性につきましては一般毒性と同じような変化が出ており、そ

の母毒性の発現量で児世代に影響が出ているということで、数字等は事務局が直していた
だいたということで、桑形先生、こちらについてはコメントをお願いします。

○桑形専門委員

今、吉田座長がおっしゃったとおり、2世代繁殖試験については親動物は一般毒と毒性
プロファイルが同じですし、脾臓のヘモジデリン沈着も程度が増強していたという結果で
特に追加コメントはありません。

○吉田（緑）座長

このときに小脳を測っていたら、よりわかったでしょうね。

次が、発生毒性試験が2本行われていまして、こちらでは母動物の毒性量ではあります
けれども奇形が出ているようです。ただ、1つ目が出ていて、2つ目では出ていないといっ
た、余り再現性のあるようなデータではなく、恐らくそれに基づいてメカニズム試験とい
たしまして、57～59ページにかけてだと思いののですが、投与期間を区切って試験が行われ
ています。

こちらについて、桑形先生、御解説をお願いします。

○桑形専門委員

最初の（2）の発生毒性試験、今で言うとは評価書の46ページの（2）、これは1994年に
GLPで行われています。この結果、9～15行目に記載されていますように、とても派手な
というか、ドラスティックな形態変化が出ています。これは妊娠6～15日に連続投与して
おりますので、もしここに見られた奇形が被検物質投与によるものであるとすれば、その
臓器特異性と時期特異性で臨界期がはっきりしてくるはずだという考えで申請者は投与時
期を2日ずつに分けて2本試験をやっているのが後ろのメカニズム試験です。

結果としては、メカニズム試験、投与時期を分けたら余りきれいな結果が出ていない、
イコール、最初に行った試験でドラスティックな結果が出たのは被検物質の影響ではない
と私も判断します。

例えば46ページの9行目のところから、臍帯ヘルニア、頭蓋脊椎破裂、内水頭症、脾臓
無形成、大腿骨骨化異常、胃壁破裂、無眼球及び小眼球とありますけれども、これがもし
被検物質の影響であったとしたならば時期特異性がはっきりしてきます。例えば小眼球、
無眼球であれば、メカニズム試験の投与時期は6～7、8～9、10～11、12～13、14～15と5
つに分かれていますけれども、眼のクリティカルピリオドを考えると10～11に投与した群
にもう少し眼の異常が出てくるかと思えますし、神経管の異常、内水頭症、頭蓋脊椎破裂
も10～11をピークにしていろいろなところにもう少し出てもいいのかなと思えますし、臍
帯ヘルニアとか脾臓の無形成、胃壁破裂、お腹の壁が閉じるのは妊娠の中期以降ですので、
14～15のところにもっと臍帯ヘルニア等が出てきてもいいと考えられるのですが、2本や
った結果、いずれもそうした胎児の毒性が出ていない。ただ、言えるのは、2つとも共通
して母動物の毒性がすごく強いので、この剤は200、300、400 mg/kgは母動物の毒性がす
ごく強く出て、それに起因した胎児への影響が出ているのだらうと私は判断しています。

ただ、1本目でたくさん胎児に形態異常が出てしまったのは、ネズミのロットかわかりませんが、メカニズム試験からあまり被験物質の影響ではなく、催奇形性を示す結果ではなかったのではないかと考えています。

更に、追加試験として再現性を確認する試験が4年後、1998年に、評価書（案）の47ページになりますけれども、（3）で同じようにGLPで行われていますが、これでは胎児毒性が認められていません。ただ、形態で腰肋骨の発現頻度が350 mg/kgで増えているという結果ですから、吉田先生からあった、総合的に発生毒性はどう考えるのかと申し上げますと、ラットについては、母毒性は強い、けれども、胎児には催奇形性はないのではないかと判断していると思います。すなわち、母毒性が認められているドーズで胎児毒性があると考えました。

48ページの（5）非げっ歯類のウサギの催奇形性試験ですけれども、こちらも母動物毒性が認められているところで尾椎体形態異常の発現頻度が増えていると見られます。ですから、催奇形性が認められなかったが、今まで母毒性が認められる用量でのみ認められた胎児毒性をどう記載していたのか、今までに合わせて記載していただければいいと思います。

それから、戻りますけれども、（4）の経皮投与の発生毒性試験ですが、私は参考資料としましたが、一般毒では経皮毒性を評価対象としているので、これはちょっと勘違いしていました。参考資料にしないで評価対象としてください。

○吉田（緑）座長

まずラットで行きましょう。毎回重いテーマばかりでありありがとうございます。

ただ、今回の発生毒性につきましては、確かに1回目ではこういう影響が出た、その事実は事実けれども、どうもクリティカルピリオドというか、臨界期で分けて2回もやったけれども、母毒性は同じように出るけれども、そこで同じような再現をとれないということは、恐らくこれは偶発的と言ったら変ですが、母毒性量においてこういうことが出てしまったので、トータルとしては、このものに催奇形性はない可能性が高いと判断してよろしいのでしょうか。どうでしょうか。

○桑形専門委員

私はそう考えています。

○吉田（緑）座長

先生方、いかがでしょうか。この4本の試験、発生毒性試験2本とメカニズム試験2本、このトータル4本を総合すると、今、桑形先生から御解説いただいた内容は非常に説得力があるものだと思います。

そういたしましたら、桑形先生、また申しわけないですが、では、どう考えるのかということについて、再現性がとれなかったのかという、このメカニズム試験の後に、この発生毒性試験①で認められた催奇形性についてということで、やはりどちらかでコメントを入れていただかざるを得ないと思うのですが、いつもどちらに入れましたか。発生毒性の

後でしたか。

まずメカニズム試験2本の後に、メカニズム試験のサマリーを1つ、これでは発生毒性試験①で認められた投与と同様の奇形は認められなかったと書いていただくような形だと思うのです。それは桑形先生に御修文いただくとして、トータルとしてこの剤に奇形が認められる可能性は低いということをごどこかに書き込むとしたら、それはどこになりますか。

○堀部課長補佐

明確なルールがないというのがまずお答えなのですが、その他試験の後だと読まれる方が見落とされる可能性があるのも、後ろに入れてしまって多分そこまでたどり着かずに力尽きてしまう方がいると、発生毒性のところをよくわからないとなってしまう気がしたので、可能性として考えられるのは、ウサギの後、DNTの前でしょうか。

○吉田（緑）座長

ウサギの後。ラットの後ではなくて。

○堀部課長補佐

ラットの総合判断ということですね。そうしたら、ラットの後なので（4）の後ですね。それか（3）の後か、どちらでも座りのいいところ、どちらかにすればいいと思うのですが、そこに入れるのがいいと思います。

それで、今、座長のほうから、メカニズム試験のまとめはメカニズムのところに入れたらどうですかという御提案があったことと、総合的な判断をそこでしましようということを見ると、むしろ46ページの16～26行目までのところで、何となくもう既にそこに総合判断チックなことがやや入っているんで、ここも、ここに入れるのではなくて、生かしつつ、ラットの総合判断のほうに持っていったほうがきれいかなと思います。編集上の問題です。

○吉田（緑）座長

事務局としては、入れるとしたらラットの後。

○堀部課長補佐

ラットの後。まとめは発生毒性のところに入れたほうがいいと思います。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、そこに項目を立てて、ラットの発生毒性で見られた奇形についてとタイトルをつけて書いていただくと、きっと皆さんの目がそこに行くので。改行だと、続けてになってしまうかなという気がするのです。

○堀部課長補佐

特出しをした上で、46ページの16～26行目がリダンダントになってしまう可能性があるのも、そこを削除したものも含めて新しい項目に入れてはどうかという御提案です。

○吉田（緑）座長

桑形先生、いかがですか。

では、事務局は桑形先生をフォローしていただいて。

○堀部課長補佐

はい。

○吉田（緑）座長

桑形先生、あと1点、47ページの発生毒性のラット①なのですが、3～4行目で用量相関性のない臍ヘルニアについて記載されているのです。今までは用量相関性のないものは記載しないということになっていたのですが、ここは削除してもよろしいのではないかと思うのですが、いかがですか。用量相関性がないので、よろしいですか。

○桑形専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

それでは、こちらは削除する。とって、まだ続くのですが。

次に、ウサギにつきましても非常に母毒性が強いですね。50ではないようなのですが、その上では死んでいるので、どうもこの50を恐縮ながらARFDに持っていくのはちょっと高過ぎるのかなというのを何となく頭の中で思い描いています。

次に、いよいよDNTなのですが、49ページ、(6)がDNTです。こちらにつきましても、表42に記載されておりますが、大きなところとしましては、大脳は横断なのですけれども、小脳だけ矢状断で切断して、前の部分と後ろの部分の分子層ですから、プルキンエとか顆粒層の上の層の厚さをはかっているということです。情報ですが、2日前に幹事会があって、9月にEPAに行った西川先生たちにEPAの方がDNTについてコメントをしたときに、小脳の厚さはばらつくのだよねと言っていたという、それを聞いたばかりだったので、非常に何か思うのですが。

あと1点、ここで考えなければいけないのは、妊娠期にするか、哺育期の値をとるかということでコメントをさせていただいたのですが、小脳というのは大脳と違って生後の発達です。これは生後クリアに発達してきて、というのは、顆粒層に向かって外側にある外顆粒層から内顆粒層に向けてものすごい勢いでたった3週間、実は2週間ぐらいなのですが、神経細胞がおりてきます。おりてくることによって顆粒層が形成されて、全部落ち切ってしまうので、そこだけ神経線維が残って分子層になる。多分、私の記憶が正しければそうだと思います。

ですから、生まれて3日目とか4日目ぐらいの小脳を見ると、一番最外層にもものすごい厚さでEGL、External Granular Layerがあって、そこから落ちてくるということなので、ここで私が一番不思議なのは、もしこれが本当に投与の影響であるならば、何でこの時期に出なかったかというのがすごく不思議ですね。

どの程度だったかというのと、先ほど事務局から示していただいたt185ページでしょうか。t185ページが生後12日、生後12日はむしろ分子層はほとんど変わらないですね。t186ページが63日だから、投与をやめて、投与は21日、3週齢でやめるのですね。ですから、そこから40日たった時点ですと下がっているという値になっています。雄だと1,000まで、雌

が次のt187ページですけれども、雌は変わらないということですね。ここに影響するものとして甲状腺ホルモンなどが知られておりますけれども、もし甲状腺ホルモンなどに影響があれば、恐らく12日でも、一番効いているときに、甲状腺ホルモンの影響は多分その時期に一番よく効きますので、そこで出そうなのになというのが私の意見です。

長々申し上げましたが、桑形先生のコメントをお願いします。

○桑形専門委員

まず記憶のあるところから、甲状腺ホルモンの小脳への発達というのは有名なところですから、やはりEPAのガイドラインですから生後、新生児期あるいは離乳時の形態測定で小脳に大きな、小脳の小型化とか、そういう形態異常が出てもいいと思うし、この試験はY字迷路試験をやっているのですけれども、学習脳にも影響がないので、甲状腺異常というのは否定できるかと考えています。

探し切れないのですけれども、この標本作成が多分パラフィンだったと記憶して、そう思い込んでしまっただけで今来たのですけれども、一応EPAのガイドラインに基づいて申請者は22日と10週齢の10匹の脳のモルフォメトリーをしているのです。多分ルーチンだからパラフィンだと思うのですけれども、拾い方によってはすごく伸びたり縮んだりするのと、私の経験上だとすごくアーチファクトが出るところが6葉、もうちょっと上なのですけれども、1匹1枚のn=10で、これが本当に再現性があるのかなと、ほかのパラメータを見ながらここに来ました。

結論としては、多分再現性がないのかなと思っています。申請者はたくさん、各30何匹でスタートしているはずですから、もし10ではなくてもっとたくさん見れば、あるいはほかの7葉、8葉以外の小脳の分子層のところの厚さをはかるとかすれば、これが実際に影響なのだと言い切れると思うのです。ただ、結果からすると、それを私個人では否定できないので、この抄録、申請書案どおりでいいと思いますが、考え方としては多分もう一回再現を見るとなくなるかなと感じた全体的な結果でした。

○吉田（緑）座長

先生の結論としては、再現性としては疑わしいが、それを否定する根拠はこのデータからは見つけられない。それは評価書のどこかに書き込みますか。というのは、これは急性参照用量の設定とかかわってくるので、この変化が単回投与で起こり得るかどうかということにもなってくるのです。

○桑形専門委員

単回投与でもし起こるとしたら、分子層の薄さ、分子層が薄くなるのではなくて、顆粒膜細胞がない顆粒に移動する移動障害のところでも層の乱れが出るのかなと思ったので、分子層が薄くなるのが仮に被験物質の影響だと考えたとしても、ワンショットでは、ゼロではないですけれども、非常に低いと考えています。分子層にいる細胞構造を見れば、ファイバーとグリア系しかいないわけですから、もしファイバーが少ないとしたら、もう少しほかの脳の形態異常が普通のヒストパソロジーで見つかってもいいかと思えますし、行動

にも出てきていいと思いますし、小脳自体の長径と短径をはかっているのので、そこに差がないというのもちょっと疑問だなと思います。

○吉田（緑）座長

もちろん拡大解釈すれば、神経突起を伸ばすBergmann gliaとか、たしかいろいろあったと思うのです。プルキンエとか、そういうものの誘導がおかしいのではないかとかはありますけれども、そうだったら絶対、顆粒層の神経細胞が落ち切らなくてばらばらする。たしかニトロソウレアなどは小脳症が出るのですけれども、そうだったら必ず明らかにわかりますね。全てが小さくなるし、値を見ても本当にミクロン単位で、パラフィン切片でHEで染めたものをモルフォメトリーしているだけなので。

ただ、こちらとしては否定する材料がないので、これはこの変化として今回とらざるを得ないだろうというのが桑形先生の意見で、私は賛成ですが、ただ、これをARfDの根拠とできるような強い変化なのかということにすると、恐らく機能的な検査から甲状腺への影響というのは考えにくいので、単回投与で起きる可能性というのは、私としてもこれを用いるのはどうなのかなというのは賛成しますが。

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

聞きそびれたので、もう一度確認なのですけれども、49ページの表42の小脳の変化は1,000 ppm以上のところからこのまま残すということですか。

○吉田（緑）座長

否定することはできない。

○川口専門委員

抄録のほうで申請者は否定しているみたいですが、桑形先生の御意見等を含めてということですか。

○桑形専門委員

抄録で否定しているのは大脳のほうの変化で、小脳は多分残していると思います。違いますか。

○川口専門委員

t184ページの上のほうですね。4行目ぐらいから、小脳分子層の厚さが有意に減少した、生後12日では見られなかったこと、以下ずっと読んでいくと、毒性学的意義のある変化とは考えられなかつたと、小脳まで引っかかっているのかなと読めたのですが。なので、桑形先生の推察のとおり残さずに否定してしまってもいいのかなと、そうすればARfDも関係なくなるのかなと思ったのですが。

○桑形専門委員

すみません、読み間違えていました。申請者の考察をとると判断すれば、削除していいと思います。

○吉田（緑）座長

桑形先生の御意見としてはいかがですか。

○桑形専門委員

私は影響ではないと考えているので、この申請者どおりの考えでいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

あと10分になってしまいました。前回のフェンメディファムのことは、今日決着をつけたほうがいいですね。

○横山課長補佐

お時間があれば、では、まず本剤について一言だけ。

机上配布資料ですけれども、毒性試験の前に血液学的パラメータの扱いについて、この剤ではこのように考えましたということをおまとめいただいたのですが、それについて松本先生から、せっかく今日お集まりいただくので、先生方から御意見があればといただいていたものです。これをもう一度御覧いただいて、お帰りになられた後でも結構ですので、何か御意見があればメールでいただければと思います。

以上です。

○吉田（緑）座長

座長の不手際で、本剤は今日終わらないのですが、このDNTのところは非常に重要なポイントだと思いますので、桑形先生だけでなく、今日御欠席の山本先生も含めて、あと毒性の我々も含めて小脳の発達のところをもう一回、ラットの発生学のところを読んでいただいて、どう考えるかということ、私たちは日ごろパラフィン切片を作っていたり、モルフォメトリーで測ったりするということをしておりますから、オリジナルの報告書にどこを切ったとかということは書いてありますので、比較的わかりやすくなっていると思います。

最近、“Toxicologic PatHology”にDr. Sillsが、どこを切ったらどんな機能があるというような文献が出ていますので、それは事務局にお送りしますので、毒性の先生はお持ちかと思うのですけれども、見ていただければ、今回のところがどういう位置づけの場所かと。そうするとFOBや行動毒性のところとリンクしてくると思いますので、それを見ていただいて、次回はできればここをもう一回考えて、DNTの結果に影響とするかしないかということを考えて、急性参照用量のところを持っていきたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

あと振り返りまして、まだ毒性でディスカッションが足りていないところについても、次回、先生方から御指摘いただければと思います。多分、杉原先生にお渡ししてしまったところもございますので、動態のほうもそこで決着がつくのではないのでしょうか。ひょっとしたら、植物のほうのお答えも申請者から来るかもしれませんし、いかがでしょうか。

では、今日は途中ではありますがけれども、生殖発生のDNTのところでも議論を切りたいと思います。次回また考えていただいて、ここから始めたいと思います。

では、事務局に一回お返しします。

○横山課長補佐

それでは、今日御審議いただいた内容をできるだけ評価書（案）に反映して、きれいにしたものを次回の部会前のしかるべき時期にまた送付させていただきます。

その際にお送りする資料としましては、抄録と報告書はもう一度お送りしたほうがよろしいですか。

○吉田（緑）座長

そうですね。

○横山課長補佐

それでは、抄録とCDの報告書をお送りさせていただきます。あと文献、いただいたものについてもメールベースなどでお送りさせていただくようにいたします。事務局で何か資料をまとめておくようなものがございましたら、何なりとお申しつけください。申請者に必要な部分は確認をして、次回までに回答が得られたものについてはお送りするか、または部会で御紹介するよういたします。よろしく願いいたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、あと5分ほどあるので、この机上配布資料のフェンメディファムを終わらせてしまえるのではないですか。

○横山課長補佐

それでは、机上配布資料で、この部会で御審議いただきましたフェンメディファムですが、部会で一通りの御審議をいただきまして、修正した評価書（案）を今、先生方に御覧いただいているところです。既にコメントなしですとか、コメントをいただいている先生方もいらっしゃいます。

この剤、溶血性貧血が出るということで、血液が標的なのですけれども、血液学的パラメータをどのように評価していくかということについて、本剤についてのお断りというか、そういったものをまず冒頭に書こうということでいただいていた文案です。こちらの内容について御確認いただきたいというものです。

内容としましては、年代の古い試験が含まれていることから、統計学的有意差のほか、採血部位、変化の程度と無処置対照群の検査値、ばらつき、背景データ、更に組織変化等の関連する所見の有無を考慮して評価を行ったということで、この剤に関しては、いろいろなパラメータを特に総合的に御評価いただいたということで、一番最初にこういった文章を書かせていただいた次第で、この文案について、もし何か御意見があればということです。御確認いただければと思います。

○吉田（緑）座長

先生方、いかがですか。特に御異論はなかったようですが。

では、この案でよろしく願いいたします。

松本先生、ありがとうございました。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

それでは、そのほかに事務局から連絡事項はありますか。

○横山課長補佐

それでは、開催日程についてお知らせいたします。

本部会については、次回は11月14日金曜日の開催を予定しております。幹事会については、11月5日水曜日となっております。どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

○吉田（緑）座長

そのほか先生方からございますか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。