

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第39回会合議事録

1. 日時 平成26年11月14日（金） 14:00～16:43

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（アシベンゾラル-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、小澤専門委員、川口専門委員、杉原専門委員、
根岸専門委員、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、吉田技術参与、賀登係長、齊藤係長、小牟田専門職

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 アシベンゾラル-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）

机上配布資料1 コメント（非公表）

机上配布資料2 背景データ（非公表）

机上配布資料3 参考文献（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第39回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方8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名の委員が出席です。

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

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、前回に引き続きまして、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。

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

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 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。

今日は机上配布資料といたしまして、資料1が、佐藤先生からのコメント。資料2が、背景データです。資料3と4に、先生方からいただきました参考資料として文献を御用意しております。

この後、追加で報告書の抜粋の部分をお配りする予定をしておりますので、よろしくお願いいたします。

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、随時事務局までお申しつけいただければと思います。

○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きまして、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

ありがとうございます。

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、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、早速議題に入りたいと思います。

今日も引き続きまして、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。

前回からの経緯も含めまして、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。農薬評価書アシベンゾラル-S-メチル（案）でございます。

4ページ、審議の経緯が示されております。本剤につきましては、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準設定に関して、また、インポートトレランス設定（いちご、ブルーベリー等）の要請に関して、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す。

前回、2014年10月10日でございますが、第38回農薬専門調査会評価第二部会で遺伝毒性までと、その他の試験の胎児の器官形成の影響までを御審議いただいております。今回、審議未了の部分、また、確認事項が出されておりましたので、それにつきまして、先生方に御確認をお願いでき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ございまして、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。また、農薬評価書たたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、見え消しで作成しております。

では、確認事項のほうを御説明申し上げたいと思います。

9ページ、動物体内試験ラット①でございます。こちらの確認事項の1つ目でございます。

9ページの23行目から確認事項1ということでございますが、本試験の薬物動態学的パラメータにつきまして、低用量と高用量で雌雄差が逆転しているという形で御指摘をいただいたところでございました。それにつきまして、申請者に考察を求めているものでございます。

10ページのボックスの【事務局より】ですが、申請者から回答がありましたので、記載しております。申請者の回答によりますと、この血中濃度につきましては、 $N=2$ の値でございまして、同一個体から全ての採取時点が得られていないことや、個体間のばらつきが大きいこと等から、AUCが正確に算出されていなかったと考えられるということでございました。そこで血中のキネティクス群の分布試験の値を用いまして、AUCを再解析したというのが申請者の回答がございました。その結果、性差がないというのが申請者の回答でございます。

申請者からの回答が提出されたところでもございましたが、別々に実施された2群のデータを組み合わせから得られたAUCというものは、パラメータとして適切なかどうかというところで、疑わしいのかと考えられますので、代謝の先生方にその点も含めまして、御確認をお願いしていたものでございます。

まず、細川先生からいただいたコメントでございます。低用量群のほうは大丈夫なのでしょうかとということで御意見をいただいております。低用量群につきましては血中濃度推移試験のデータのみを用いて算出されたものと考えられると理解しております。

続きまして、その下、小澤先生から御意見でございます。まず、申請者の回答のようなキネティクスの群と組織分布試験を組み合わせで作ったものは、方法論として適切ではないのではないかということでございました。また、性差については血中濃度推移等を考慮すれば、著しい性差があるとは考えにくいと思うということで、前後しましたが、9ページの表1、高用量群についてはパラメータとして問題があるところから、こちらを削除した上で、脚注で100 mg/kg 体重投与群については、試料採取間隔が大きくて、正確なパラメータが得られないことから、評価に用いなかったと記載する事務局の原案のほうですが、こちらを支持しますという形でいただいていたところでございます。

また、小澤先生からのコメントの下でございますが、杉原先生からいただいたコメントでございます。杉原先生からは、小澤先生も御指摘くださっているように、性差が見られるということで、N数不足とばらつきが大きいことや採血ポイントが予想とずれていたことなどにより、表1は不採用がよろしいかと思えます。吸収も排泄も迅速で、糞尿排泄率、時間、代謝物排泄比率など性差なく、毒性発現においても大きな性差が認められていないので、動態パラメータで正確性に欠けるデータを示す必要はないかと思えますとコメントいただいております。

これにつきまして、親委員の先生に事前に御説明したところ、山添先生からは、このような表1の形で不正確なデータを載せるのではなくて、表からあくまで読みとれる範囲ということで、血中濃度推移について検討されたの下に文章で、低用量群では、雄で投与後0.25時間、雌で0.5時間後にC_{max}、雄で0.186 µg/g、雌で0.264 µg/gに達し、T_{1/2}が雄で1～2時間、雌で2～4時間であった。高用量群では個体間のばらつきが大きいことから、正確なパラメータは得られなかったというような文章を記載して、表は削除してはどうかという形で御提案をいただきました。こちらにつきまして、御検討いただければと思います。

10ページが一番下のボックスですけれども、【事務局より】で記載しておりますが、当初の文章で9ページの18行目に血漿中薬物動態学的パラメータと記載していたところでもございますが、報告書を確認したところ、こちらは全血で試験されておりましたので、文章を修正いたしました。大変申しわけございませんでした。

14ページ、確認事項2は、杉原先生からいただいていたコメントでございます。ベンゾチアジアゾール環が-S-N=N-の部位で開裂し、アニリンが生成する可能性がないのかどうかということでコメントをいただいていたところでございます。

申請者からの回答といたしましては、チアジアゾール環の開裂によるアニリンの生成については、代謝の試験等からはそのような証拠は得られていないという回答でございました。

それにつきましては、小澤先生、杉原先生からは、回答を了承という形でいただいております。

20ページ、(5) 水稻の試験でございます。これにつきまして、確認事項3が22ページのボックスに記載されております。腰岡先生からいただきました確認事項でございまして、代謝物IとJにつきましては、代謝物Hから生成されると抄録で考察されていたところですが、I及びJが田面水中から検出されないことから、光分解により田面水中で生じた代謝物Hが植物体にとり込まれて、植物体内で生成すると考察されているところでございますが、EPAの評価書を確認しますと、IとJも田面水中で生成されたとされていることから、再度考察を求めたものでございます。

申請者からの回答が【事務局より】で示されております。EPAが代謝物I及びJを水稻のみでなく田面水でも生成したと判断した根拠は不明という回答でございました。Hは田面水及び水稻から検出されているものの、IとJは田面水からは検出されていないということでございまして、植物体内にとり込まれたHが代謝によってI及びJが生成されたと考えられるということでございました。

それにつきまして、まず、杉原先生からいただいたコメントでございます。代謝物Hの構造はどの程度信頼性があるのかということでコメントをいただいております。

その下でございますが、報告書を確認しましたところ、代謝物の構造につきましてはHPLC、NMR、MS等で同定されているものでございました。

また、腰岡先生からのコメントがその下でございますが、Hが存在するとしまして、Hが植物体内でIやJに変換する可能性は考えられるが、疑問な点として、なぜHが光分解試験で検出されず、田面水のみで検出されたのでしょうかとコメントいただいております。

こちらは前回の審議で、申請者からの回答も含め御確認をいただいていたところですが、水中光分解試験のほうでは申請者からは、主要なピークがなかったので分解物の同定がされなかった旨、回答があり、先生方に御確認いただいていたところでございます。

その続きで、腰岡先生からの一番最後の文章ですが、ただし、今回の対象作物は稲ではないので、H、I、Jについては問題ないと考えたとコメントいただいております。

23ページ、ボックスの続きになりますが、杉原先生への疑問点や回答にはなりません、光分解では思いもよらないものが出てくることもしばしばあるということでございます。

まだ、吉田充先生からも同じような形で、今回の対象作物は稲ではありませんのでH、I、Jについて問題はないと考えますという腰岡先生の御意見に同意するといいただいております。

また、Hに関する記述につきましては前回御審議いただきましたとおり、21ページに表

の脚注で、分解物Hが田面水中の代謝物Bの光分解によって生じた旨を記載していることにつきまして、よいと思いますということでございます。

70ページに代謝物一覧がございます。こちらに吉田充先生から御指摘いただいております。修正されております。

以上が確認事項とその回答でございますが、前回審議いただいたところにつきましても一部、先生方に御確認いただいていたところございました。

37ページ、11.の（１）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。ボックスが37ページの25行目からでございます。前回の審議において、25 mg/kg 体重/日の雄における赤血球等につきましては、影響としないと判断されたところでございまして、その理由を文章で説明するとされたところでございます。こちらにつきましては、本文中に案を記載いたしましたので、御確認いただければと思います。

16行目から、25 mg/kg 体重/日で投与後52週に赤血球等の減少が認められたことにつきましては、投与前値が対照群と比較して低値であったこと等から、毒性所見でないと判断した旨の文章を記載しております。こちらの御確認をお願いいたします。

41ページ、こちらは発生毒性試験のほうになりますが、（２）で前回の御審議を踏まえまして、14行目から審議後の修文として、母動物に毒性影響のみられる用量で、胎児に外表、内臓及び骨格異常が認められた旨を記載しておりますので、御確認をお願いいたします。

42ページの15行目の（４）発生毒性試験（経皮投与：ラット）でございます。

23行目からのボックスで【事務局より】と記載しておりますが、この試験につきましては、前回の部会の審議で評価資料として用いることができるのではないかと御意見をいただいていたところでございますが、この試験は最高用量で毒性が認められておりませんので、抄録において用量設定根拠が不明とされており、28日間亜急性の経皮毒性試験で1,000 mg/kg 体重/日でも毒性が認められないことから、本試験は参考資料としなくていいか、再度御確認をお願いしたものでございました。

事務局案としましては、参考資料としまして、42ページの一番下に理由を付しているところでございます。母動物及び胎児において最高用量でも毒性が認められなかったことから参考資料としたという形で、こちらも御確認をお願いできればと思います。

25行目からは前回の御審議を踏まえまして、桑形先生からいただいたコメントということで、催奇形性についてのまとめでございます。

43ページの7行目から、発生毒性試験（ラット①）で認められた奇形は、母動物の毒性に起因する二次的な影響であると考えられたということでございます。

ここまで、前回御審議いただいたところについての確認事項等でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、動物代謝の部分、9～10ページのところです。薬物動態学的パラメータで、高用

量のばらつきが起きるということで前回議論になりまして、申請者にお尋ねしたところ、2匹でいろいろなデータを組み合わせてしまったので、ということでした。

事務局からの御提案としては、100を消しただけではなくて、この表から読み取れるものを文章にして記載するのはどうかという御提案があったところなのですが、小澤先生。

○小澤専門委員

今回、申請者に確認事項として出していただいて、このような回答をいただいたということで、元データを見ないことには動態の出していただいた、まとめてしまったパラメータが果たして本当に妥当なのかどうかというのもわからないので、CDで配布していただいた、元データを拝見しました。

そうしましたら確かに御説明のとおり、2匹の平均値その他で処理をしているみたいなのですが、その平均値という2匹の動態というのが、血中濃度推移が余りにもかけ離れています。私は、高用量だけとりあえずグラフを自分で書いてみたのですが、例えば4時間目の値は、実は2匹ずつ、2回の実験をやっているみたいなんです。そうすると1回目の実験の2匹がざっとのつかみの値ですが、4時間目で血中濃度が3 µg/g、もう一匹が15 µg/g、3と15です。こんなに差があったら、もうそれだけで動態のパラメータなど出せないよねという印象になってしまいます。

もう一回の実験はどうかというと12と34で、これはもうどうしようというような気持ちになるようなデータで、ほかのタイムポイントもほぼこんな状態なんです。ですから、これで高用量のどうのこうのをしろというのは非常に無理な話で、このような私の意見として10ページに書いていただいたということです。これも全部、杉原先生と細川先生の御議論のメールを拝見しながら、今回確認事項ということになったので、改めて拝見して、こういうふうに感じました。

低用量に関しても事情はほとんど似たようなことでありまして、血中濃度から薬物動態学的パラメータを出すというのは、ほとんど至難の技だと。ただ、杉原先生は何度も御指摘くださっていますけれども、排泄は非常にいいです。吸収・排泄はともによくて、それが唯一救いと言え救いで、例えば蓄積があるからまずいことがあるのだとか、そういう可能性はまず排除できるということで、排泄がいいというのは毒性学的にも非常に重要なと思って拝見していました。

私からは以上です。

○吉田（緑）座長

実を言うと、私は最初に小澤先生にコメントをお願いしたのはそこを伺いたくて、毒性学的に見て、この血中濃度推移のデータはどうなのかなと思って、前回も吸収は速やかで、排泄も速やかと言ったものですから。あと、各毒性試験で主要の代謝物をたしか測っていたのかな。そういうようなアディショナルな情報もついておりますので、ただ、高用量だけではなくて、細川先生も心配されていた低用量のほうも、1995年のデータとしては余り質はよくないかなということですね。ありがとうございます。

では、杉原先生、コメントをお願いいたします。

○杉原専門委員

今、小澤先生もお話してくださいましたように、吸収がよくて排泄もいいということで、表3に出ている代謝物、尿とか糞とか、これも雌雄で余り変わらないということで、あと毒性のほうでもそんなに雌雄で激しい差のある毒性は出ていない、動態のところだけ雄雌差があるというデータがどの程度必要があるのかなということを考えた場合、何か疑問を持たれるようなデータを出すよりは、なくてもいいのかと考えました。

高用量も低用量もN=2で、早い時間と遅い時間で4時間目か8時間目でデータを重ねて、それでグラフを作成しています。高用量のほうが後の表2とか3をつくるほうのデータもあるので、それをあわせてパラメータはできませんでしょうかということで、何か考えてくださっていたみたいなのですけれども、それでもばらつきが大きいということだったのだと思います。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、先ほど事務局から御提案があった、事務局からもう一度、提案文を読んでいただいたよろしいですか。

○丸野専門官

山添先生からいただいたコメントを踏まえた文章でございますが、血中濃度推移について検討されたの后でございますけれども、低用量群では、雄で投与后0.25時間、雌で0.5時間後にC_{max}、雄で0.186 µg/g、雌で0.264 µg/gに達し、T_{1/2}が雄で1～2時間、雌で2～4時間であった。高用量群では個体間のばらつきが大きいことから、正確なパラメータは得られなかったという形でございます。

○吉田（緑）座長

いかがでしょうか。

○小澤専門委員

今のところが落とし所だと思います。お話をしながら気になった点が出てきて、何かというと、当用量低高の比率は200倍あります。排泄はほぼ完璧なので、線形でなかったら、どこに行ってしまったのという話になるわけです。ところが表1に出していただいた、例えばC_{max}にしても雄雌で0.2というようなところが低用量のC_{max}で、それに対して高用量のC_{max}はその200倍かということ、決してそんなことはないわけです。

それも自分でグラフを書いてみたばらつきの範囲の中のどこかということですか、ちょっと説明がつかないです。やはり先ほどの御提案のように、文章でばらつきというか、広がりも含めた形の文章で書いていただくのがベストかなと思います。

○吉田（緑）座長

杉原先生、いかがですか。

○杉原専門委員

それでよろしいかと思います。

○吉田（緑）座長

では、先ほど事務局が提案していただいた文章を採用したいと思いますが、高用量については個体間のばらつきが大きいからと、はっきり記載していただいているのですが、今お話を伺ったところ、低用量も余りできがよくないのであれば、ここはもう余り。この表1のようにパラメータを書いていないものは、事務局が必死に努力してつくっていただいたものですから、それがないということは、なぜないのかなという説明で、低用量も余りよくないということは書く必要があるか。それまで書いてしまうと質そのものを疑われかねないので、そこは控えておくというのはいかがでしょうか。

○杉原専門委員

同意させていただきます。

○吉田（緑）座長

高用量だけでよろしいですか。低用量は。

○小澤専門委員

確かに低用量は高用量で見たほどのばらつきはないですね。だから、低用量はそこに書かなくてもいいのではないですか。

○吉田（緑）座長

個体間のばらつきが大きいところを本当はボールドにして下線を引きたいということですね。わかりました。

では、行間を読んでいただくということで、今回は表を使わずに文章化していきたいと思います。先生方、ありがとうございます。そういうデータもあるんですね。

○小澤専門委員

眼窩採血だからかな。そういうのも一つあるのかもわかりません。学生実習のデータを見せられているような。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、動態のところは文章化するというので、14ページを御覧ください。杉原先生からの御質問だったのですが、事務局で確認していただいたところ、アニリンは生成される可能性はないというような回答ですが、杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。メカニズム試験が最後のほうに出てまいりますので、そこでまた御覧ください。

では、御了解いただいたということで、次は植物体内運命試験です。前回ももめました、Hにかかわるところですが、21ページ、22ページを御覧ください。

申請者からは、植物代謝物I及びJは田面水中からは検出されていないという回答を得ら

れておりますが、腰岡先生からは、今回の対象物は稲ではないし、というようなコメントをいただいているという経緯だと理解しているのですが、吉田充先生、この点について、よろしくお願いいたします。

○吉田（充）専門委員

私も腰岡先生の意見でいいと思います。これまでもそういう形でこの委員会で処理されてきたなら、それでいいと思います。

○吉田（緑）座長

もう一点、21ページにある20ページからの続きの表12ですけれども、脚注のこの記載ぶりは、この内容でよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

それで構わないと思います。

○吉田（緑）座長

では、また稲に適用を広げるときは、ちゃんとやるべきということですね。

○吉田（充）専門委員

そうしたほうがいいと思います。

○吉田（緑）座長

では、先生方の御了解をいただいたということで、ありがとうございます。

よろしくお願いいたします。

○山添委員

今のところで、Hの生成について、どこでできたとかという記述は文章の中にはないのでね。

○吉田（緑）座長

脚注ですね。

○山添委員

そこにあるんですね。実を言うと、この代謝物は構造から見ると、Sの位置が転移しているわけです。これは明らかに光の分解でできるわけではなくて、実は植物の中でグルタチオンのトランスフェラーゼがアタックをして-S-S結合をして、その中で脱窒素が起きて、Sが転移してできています。植物特有の代謝経路なのですけれども、動物で起きないので、証明していないので確実な証拠はない。そうすると、光分解によって生じという文章を消しておいたほうが安全ではないですか。検出されたというのはいいのだけれども。

○吉田（緑）座長

この脚注の光分解によって生じということは、1回取り込まれないとないと。

○吉田（充）専門委員

そうすると、田面水中に出てきたのは植物体内で代謝されたものが出てきたと。

○山添委員

可能性としては。ただ、何ら証明していないので、我々も絶対的にものは言えないので、

ただ検出されていたというだけです。そのところで、光分解でできたものというのも、同じように証明はないわけです。

○吉田（充）専門委員

そう考えられるということですね。

○山添委員

先生方が疑問に思っていらっしゃったように、硫黄の原子が炭素環との間の結合が切れて移るようなことが転移で起きるかということ、通常の反応では起きないわけですね。起きる反応としては植物特有の反応で、グルタチオンのSがSにアタックをして、その間に入ったために-N·N-のところに余った電子が流れて脱窒素をして、その間に飛ぶという特有の反応が起きます。非常に珍しい反応なのですけども、植物だけで起きる。その可能性のほうが大きいと思いますが、私もスペキュレーションなので、ただ検出されたということだけ書いておくほうがいいと思います。

○吉田（充）専門委員

そうですね。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、脚注の文章としては削除、それとも山添先生、何かこの文章を添削していただけるとすると、光分解をまず消すということになるのですが、代謝物を經由してとか、そういうことになるのですか。

○山添委員

ただ単に、分解物Hが植物体内から検出されているということですね。以上のことはわからないということですね。だから、生成機序は不明であるが、植物体内から検出されていると書いておけばいいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

では、まとめますと、この脚注は生成過程は不明であるが、分解物Hが植物体内から検出されている。

吉田充先生、いかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

植物体内から検出されたとわざわざ書かなくても、それだったら削除して、普通の代謝物として扱ってしまってもいいわけですね。田面水からも出ているし、植物体内からも出ている、どちらが先かはスペキュレーションなので、わからないから何も言わないという。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、脚注は削除。

事務局、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

脚注から削除して、代謝物として扱うということで整理させていただきます。

○吉田（緑）座長

吉田充先生、よろしいですか。

○吉田（充）専門委員

そうですね。

○吉田（緑）座長

では、脚注からも削除するし、代謝物の記載に変更するということでお願いいたします。
ありがとうございます。

続きまして、動物と植物の代謝のところは、もしそのほかにございましたら、最後まで行ったところで、先生方からコメントをお願いいたします。

では、毒性に移ります。37ページの16行目から、前回のディスカッションを踏まえまして、事務局に文書を加えていただきましたが、松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

赤血球系パラメータの減少が見られたのですけれども、ここに書いていただいたように、関連する変化とか、組織学的な変化とかはないので、それを毒性としなかったという書き方で結構だと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

この事務局の修正案で毒性の先生方、特によろしいですか。ありがとうございます。

そういたしますと、41ページの発生毒性試験。こちらは山本先生、この記載でいかがでしょうか。

○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。

そういたしますと、これで一応、先ほど事務局に説明していただいたところは。

○丸野専門官

先生、すみません。42ページの15行目の（4）発生毒性試験（経皮投与：ラット）につきまして、参考資料と扱うのがよいかどうか、御確認をお願いいたします。

○吉田（緑）座長

こちらにつきましては、毒性も何も出ていないのですね。私は参考資料でもいいかなとは思っているのですが、山本先生、いかがですか。

○山本専門委員

参考資料なら、という感じでしょうか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、事務局の御提案のように、参考資料としたいと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、20行目、21行目の無毒性量の記載と催奇形性の判断については削除させていただきます。

○吉田（緑）座長

そうですね。

それでは、前回の議論を踏まえて、審議済みのところは直っていると思いますが、先生方、御確認をお願いいたします。

では、未審議のところを続けて進めたいと思います。大物が残っています。よろしくお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、43ページの25行目から（6）発達神経毒性試験でございます。こちらは前回においても少し御議論をいただいたところでございますが、継続で御議論をお願いしているところでございます。いただいたコメントにつきまして、御紹介させていただきます。

44ページの表40に発達神経毒性試験の毒性所見一覧がございます。

15行目、佐藤先生から、大脳内側隆起、皮質背側の厚さの扱いということであっていただきまして、こちらは前回も少し御確認いただいたのですが、改めて御確認をいただければと思います。

抄録のT-186ページ、表12-2に生後63日、雄の脳のモルフォメトリーがございます。表の上のほうで大脳でございます。皮質背側の厚さ等で最低用量から統計学的な有意差が認められておりますが、これにつきましては用量相関性が認められないのではないかとということで先般も御確認いただいたところでございますが、改めて御確認をお願いできればと思います。

○堀部課長補佐

先生、これは一個一個、論点が変わっていくので、一個一個つぶしていく手もあると思いますが、今のところは大脳の大きさの話で、この後、小脳の形態とかに変わっていきますけれども、まとめて説明したほうがいいですか。

○吉田（緑）座長

まとめて説明してください。脳についてはどちらかというと細かい所見からディスカッションするのではなくて、大きくどういうふうに変化をしているかということから、皆さんに考えていただいたほうがわかりやすいかなと思うので、よろしくお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、評価書にお戻りください。44ページの佐藤先生の下ボックスで、吉田緑先生からいただいたコメントでございます。問題提起をいただいているところでございまして、①小脳の発達は生後から離乳ごろまでがメインということですが、本試験では生後12日のほうでは有意差は認められていないということでございまして、本来投与による影響であるならば、12日齢でも検出されてよいように思えるとコメントいただいております。

その下の②が、生後の小脳の影響した場合、NOAELのとり方についてですが、妊娠期

の値でとるのか適切なのか、哺育期にすべきかということで、44ページの一番上に平均検体摂取量がございますが、こちらについてDNTにおける検体摂取量の考え方について御検討くださいといただいております。

44ページの一番下のボックスから【桑形専門委員より】ということで、次のページに続きます。英文報告書（App F）にはpreculminate fissureとprepyramidal fissure部で測定と記載がありますということで、表2は報告書の記載に合わせて小脳裂の名前を入れておいたほうがよいと思いますということでございます。

それに関連しまして、その下に山本先生からいただいているコメントでございます。小脳の記載については、山頂葉の腹側であって腹側山頂葉という部位はないので、誤訳と思われるということでございます。

44ページの表42でございますが、所見名で桑形先生と山本先生から御修正いただいているところでございます。1,000 ppm以上、小脳虫部錐体につきましては、桑形先生からいただいた修正としまして、小脳虫部錐体（垂体前裂部）の分子層の厚さ減少。また、山本先生からの御修文としましては、小脳虫部椎体（椎体前裂部）ということでございます。

4,000 ppmにつきましては、小脳腹側山頂葉（後上裂部）というのが桑形先生の御修文。また、小脳山頂葉腹側（山頂前裂部）というのが山本先生の御修文でございまして、適切な所見名について御検討をいただければと思います。

45ページ、山本先生からのコメントで、もう一つでございます。4,000 ppmでも小脳虫部錐体の厚さは減少しているということですが、こちらにつきましては従前よりの書き方で、1,000 ppm以上で記載しておりますので、御確認いただければと思います。

その下、佐藤先生からいただいたコメントでございます。小脳腹側山頂葉（後上裂部）と虫部錐体につきましては、分子層の厚さを箱ひげに書いてみましたということで、机上配布資料1という一枚紙のものです。佐藤先生に御解析いただいたものでございます。

佐藤先生のコメントを御紹介いたしますが、箱ひげで見ると限り、視覚的にも減少傾向が見られるのではないかとということでコメントをいただいております。左側が小脳の腹側山頂葉で、右側が虫部錐体でございます。変数1がコントロールで、変数2、3、4がそれぞれの低用量から高用量に該当するものでございます。このように佐藤先生から解析いただいたところでございました。

44ページのボックスに戻って、佐藤先生からのコメントの続きとしましては、オリジナルの報告書の結論では、ほかの関連する変化が見られないことから毒性意義はないとして、NOAELを4,000 ppmにしているということ。厳しく見れば、現在のままのNOAELは100 ppmで、試験系のばらつきを考慮するならば4,000 ppmということで、判断に苦慮しているとコメントをいただいております。

その下、川口先生からは、1,000 ppm以上、小脳虫部錐体の分子層の厚さ減少（生後63日）雄と、4,000 ppm以上、小脳腹側山頂葉の分子層の厚さ減少（生後63日）雄は、影響としたほうがよいのではないかとということでございます。

その下、桑形先生からのコメントでございますが、再現性は低いかもしれないけれども、投与時期からも考慮して、児動物自身も歯が生えてから食べているので被験物質の影響ではないと否定ができないと考えましたということで、川口先生の意見に賛同いたしますといただいております。

その下、吉田緑先生からいただいたコメントを記載しております。46ページをお願いいたします。先生からいただいたコメントしましては、6行目あたりで還流群での対照群がやや大きいことが、脳の重量や小脳の形態計測結果に反映されている可能性はないでしょうかと御指摘をいただいております。

その下の段落で、分子層が薄いのであれば、その元のプルキンエ細胞やグリアのある顆粒層も細胞数がへったりしてもよさそうですが、顆粒層の厚さが変わりません。むしろ顆粒層の厚さのほうが最初に変化しそうに思いますというのが2つ目の御指摘で、その後にまた神経学的な結果にも関連していないように思いますという形でいただいております。

次の段落で、この低下が再現性のある毒性変化とするには弱いと考えられるのではないかとということでございまして、分子層というほとんどの細胞の存在しない部分での低下のみで関連の毒性は認められないということについて、コメントをいただいております。

また、その下の吉田緑先生の②のところでございます。4,000 ppmについては、影響であることを明確に否定することは難しいかもしれないということで、再現性はあるそうにないということですが、1,000 ppmの扱いにつきまして御検討をいただいております、背景値は机上配布資料2でお配りしております。

机上配布資料2の49ページに小脳腹側山頂葉、雄の生後63日の背景値。また、54ページに小脳虫部錐体の背景値が示されております。これらを踏まえて先生方に御検討いただいたところでございますが、このような背景値を見ても値そのものに差がないということで、大脳側でも後ろ側でも分子層の厚さに差がないのではないかとということでございます。脳重量にも差のない1,000 ppmの雄での1か所のみ有意差は、対照群が偶発的に高いことに引きずられている可能性はないでしょうかといただいております。

ARfDにかかわってきますが、発達神経毒性の値をとらないのであれば、ラットの発生毒性やウサギの発生毒性からのNOAELもリーズナブルと考えるとコメントをいただきました。

続きまして、松本先生からのコメントがその下にございます。この所見の扱いにつきまして、分子層という珍しい指標であること、脳神経にかかわる変化であることやDNTをどう考えるかだということでコメントをいただいております、ここで問題となっている1,000 ppmが中長期毒性試験における毒性影響量の200と毒性所見が見られない50の中間の微妙な用量ということで、1,000 ppmを影響としてもよいかもしれないと考えていますという形でコメントをいただいております。

発達神経毒性については以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

先生方、コメントをいただいて、ありがとうございました。

まず、どういうふうに測ったかということを共通の認識としたほうがよいと思ひまして、事務局から先ほど資料を配っていただきました。前回審議は終わっておりますけれども、机上配布5は繁殖毒性試験で脳の重量がどうだったかというデータです。2枚目がTable. 93になっておりますけれども、最初の93から御覧ください。

こちらの時期が私は報告書を読み切れなかったのですが、Final body weightが500 gを超しているところから見ると、完全にAdultで少なくとも十数週のものだと思いますけれども、これは雄です。雄のF_{1b}だと思いますけれども、F_{1b}は体重増加抑制が4,000 ppmでは約10%くらいですが、出ています。2,000 ppm、今回のDNTの倍の用量ですけれども、ここでは体重増加抑制は、統計学的に有意差は出ていません。

1枚めくっていただいた裏に、脳の重量が出ております。絶対重量になります。絶対重量ですけれども、いずれの群も差がないです。

ところが一方、Table. 95は雌なのですが、雌はFinal body weight、1枚目につきまして一番上の行になりますが、統計学的に有意差はないのですが、裏側、脳の絶対重量につきまして若干低いというような値が得られています。よく見れば、確かに対照群のbody weightが308に対して、高用量群は293と約5%程度は下がっているかなという値ですけれども、脳重量は絶対重量に有意差がついているというのが繁殖試験。この繁殖試験は恐らく生後、餌を食べ出す10日。

川口先生、10日くらいから食べ出しますか。

○川口専門委員

そうだと思います。

○吉田（緑）座長

10日くらいから食べ出して、それからずっと十何週食べ続けたときのデータです。

大きく違うのが机上配布6で配りましたDNTですが、DNTも混餌で投与しています。評価書たたき台に書いてある妊娠の7日から哺育22日、離乳まで食べさせているということは、恐らく10日間くらいは子供も直接ぼろぼろと餌を食べていただろうということで、離乳のときはしっかりそれだけを食べていただろうというものです。

今回のどこを切ったかということが、机上配布資料6の後ろから2枚目の紙に、下側から見たラットの脳の図が書いてあります。これは机上配布資料で配られた文献からとったようですけれども、大脳は輪切り、小脳は矢状断で1カ所切っています。どういうように切ったかという、その裏側に出ています。

どこをはかったかということですのでけれども、PreculFとした、どちらかという大脳に近い側を1カ所と、PpFという後ろ側を1カ所。

山本先生、はかっているのはPpFですね。

○山本専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

この2カ所について、普通だと何回か測って平均をとりそうなのですが、なぜか1回しかはかっていない。

その次のAppendix 18に正式名称が書かれています。恐らくこちらについては桑形先生から誤訳ということで、山本先生が修正していただいたのが正しいと思いますので、こちらを使いたいと思います。

1つ問題がありまして、このモルフォメトリーをするに当たり、2つ群がありまして、1つはただ放血をして、脳の重量をはかり、臓器重量をはかって、ホルマリンにつけて病理を見た群と、モルフォメトリーをするのでカルノア液で灌流固定をした群が2つあります。そのデータが1群10匹ずつです。

私の手書きで書いてあるのですが、2枚目を御覧ください。そのまま固定と書いてあるのですが、これは単にホルマリンで固定してパラフィン標本でHE染色をしたものです。下から3段目くらいにBrain weightとBrain to body weight ratioというのがあるのですけれども、こちらは全く変わりません。

さっきの脳の図の裏側、Table. 28の105ページがそのまま固定で、106ページはそのまま固定と書いてありますが、Brain (post-perfusion)と書いてありますので、灌流群です。私が間違えています。

先生方、ややこしくてごめんなさい。先ほどの104ページ、そのまま固定の体重を見ていただきたいのですが、すみません、105ページを見てください。104ページは生後12日のデータです。どうも小さいなと思いました。

105ページが63日です。これを御覧いただきますと、まずTerminal body weightが対照群で359.6、1,000で361.5、4,000で360.5、その下にBrain weightがあって、いずれも差がないです。

106ページ、こちらが63日の灌流群です。こちらの体重をまず御覧ください。雄ですね。そういたしますと、灌流しない群が359、Terminalが381。ここでなぜか30 gは行かないですけれども、25 gぐらい大きな動物が平均自体で割りつけられてしまっています。そのほかの投与群は、ほぼ同じです。

その下に雄のBrain weightが書いてありますが、対照群が2.11で、4,000 ppmが2.04で有意差がついて小さく、灌流1,000では有意差はないということです。私が評価書たたき台の46ページで申し上げた、なぜか大きな動物が割りつけられてしまったねというのは、こここのところなんです。有意差はついていないのですけれども、灌流していない群よりも灌流群は20 gも大きい動物が割りつけられてしまったために、4,000 ppmで脳が小さく出てしまった可能性はないのかなというのが私のコメントです。

そういうことを踏まえて、実際の値がどのくらいであったかということは、いろいろなものを見ていただいて恐縮なのですが、抄録の186を御覧ください。こちらにもデ

ータはつけていますが、大脳についてもございます。これはパーフュージョンしてしまった若干体重が大きかった個体の対照群と投与群の値ということをまず先生方に頭に入れていただいて、評価をしていただきたいというのが、長々となりましたが、私の説明です。

○川口専門委員

整理するためにですけれども、抄録のT-186のモルフォメトリーのデータは、これは全部絶対値なのですね。計測したそのままのAbsolute Dataですね。先生の言うように体格とかを加味して、相対値と言っていいかはわかりませんが、それを考えながら検討をしたほうがいいという考え方でいいですか。

○吉田（緑）座長

例えば、毒性でよく体重増加抑制と出るので、よりRelativeにしたほうが重量増加については出やすいのですけれども、脳とか精巣とか胸腺とか、小さいほうが毒性学的に意義があるというデータがあるので、多分この場合はRelativeがいいのか、Absoluteがいいのかということになると、Absoluteで私は見てもいいと思うのですが、体重が小さければ、やはり小脳の大きさも一緒にちょっと小さめにはなるよということをお示ししたかったということです。

○川口専門委員

わかりました。

○吉田（緑）座長

そういったデータですということで、表42を見ていただいて、4,000と1,000で出た小脳の前側と後ろ側の計測データですけれども、4,000は、これは大脳込みですけれども、脳重量そのもので小さいこともあって、前も後ろも小さい値というのが出ています。

1,000は後ろだけでしたか。山本先生、後ろでいいですね。後ろだけが小さい、前は差がない。この小脳の顆粒層でも分子層でもいいのですが、厚さが違うかということ、そうは変わらないはずなので、なぜかここは後ろ側だけが小さいということです。脳重量には変化がないというデータになっています。

4,000は、つけ加えるならば、今までいろいろな試験で同じ用量が使われていますが、これは毒性用量ではありますということです。

川口先生、このデータは毒性病理的に見て、どのように見られるかなというのがあるのですけれども。

○川口専門委員

もう一つ、読み込んでいなくて申しわけないのですけれども、T-186のデータは机上配布資料の106ですか。この動物をそのまま測定して、この表ができていると考えればいいのですか。

○吉田（緑）座長

そのはずです。同じ値がどこかで出てくるはずですが、ここで同じデータが出ていないのだとすると、やばいです。

○川口専門委員

106ページの重量の変化とT-186のモルフォメトリーがリンクしているというか、一緒の動物からデータをとったと考えていいのですか。

○吉田（緑）座長

モルフォメトリーをどういうふうにしたかは、先ほどの机上配布資料の最初のところが、報告書からのそのままのデータになります。Schedule Terminationのところで63日で、further 10 groupはdeeply anaesthetisedで、カルノアで灌流したということが書かれています。

いきなり親委員の先生にコメントを求めるのは恐縮なのですが、神経毒性の専門家として三森先生にお尋ねしたいのですが、私の解釈が違いかどうかという1点において、脳の顆粒層なり分子層の小脳の厚さというのは、部位によって大きく異なるものではないと理解しているのですが、その理解でよろしいですか。

○三森委員

生後10日くらいの間が神経細胞が一番動いており、外側から中に入っていくわけです。もし変化が起こるのであれば、12日にこれは測定しているわけですが、そこで同じことが起こってよいと思います。何も変わっていないということが、非常に不思議ということですよ。

机上配布資料2の54ページを見ると背景データが出ております。63日目の8PPFM、分子層の厚さを見ているわけですが、かなりのばらつきがあるということです。大体200 μm ぐらいですけれども、119~228までかなりばらついていて、このような変動が激しいということも認識し上で、最終的に評価したほうがよいと思います。

ほかに病理組織学的には、分子層ですから、ほとんどがneuropileです。シナプスの集合体であって、シナプスの集合体が減ってきて小さくなるのであれば、それなりに神経細胞にも影響が出てくるわけですから、プルキンエや顆粒細胞の神経細胞にも何らかの異常が出て当たり前だと思いますが、何もないということ。これもやはり認識しておかなければいけないですね。

そのようなことを総合的に評価していくと、なぜ63日だけ変化が生じて、12日には庄司していないか。そちらのほうが不思議だと思います。雌では何も起こっていない。雄しか起こっていないということも、理解に苦しむところです。

そのようなことを考えて、あとは神経毒性学的な評価を実施していますね。学習から運動量に関しても何ら異常が出ていないですので、この分子層だけの話で、このようなことが生じているからと言って、有意差がついているから毒性と持っていくのは、早計な感じがいたします。ですので、その点を専門調査会でよく議論した上で、結論を出されたほうがよいと思います。

○吉田（緑）座長

本当だったら、投与の終わった22日とか、プルキンエ細胞数を数えるとか、抗体を使っ

たので、そのグリアの突起の伸び方を見るとか、いろいろできるはずなのに、恐らくないのですね。

○三森委員

シナプスが減ってくるということですので、小脳は平衡感覚をつかさどるところですから、何らかの行動異常が出てきてよいと思いますが、そのようなこともないので、やはり変動の範囲の中に入っている値だと思います。

○吉田（緑）座長

山本先生、このDNTについてはどのような御見解でしょうか。

○山本専門委員

幾分専門外なのでわかりませんが、机上配布資料の54ページのRR0988というのは、今、三森先生がおっしゃったように、とても分子層の厚さが小さいですね。だけど、体重は妙に大きいというのもあって、ばらつきの範囲かなと思います。

でも、自分の意見としては、プルキンエ細胞の樹状突起が発達できないわけですね。分子層が小さければ発達も悪いのかもしれないので、何の根拠もないけれども、幾分分子層が小さいということは、プルキンエ細胞自体の樹状突起が小さいから情報を集められない、シナプスの数が少ない可能性もあるかなとは思いますが、それは調べていないので、三森先生がおっしゃっているのでもいいのではないかと思います。

○山添委員

1つは、これはほとんどカルボン酸になると言っているわけですね。先ほどのキネティクスところで排泄も早いと言っていますね。小澤先生や杉原先生に聞きたいのですけれども、通常、カルボン酸で、排泄が早いものが、脳内にたまりますか。

○小澤専門委員

考えにくいのではないのでしょうか。

○山添委員

多分、血液脳関門ができていないときのほうが入っていますね。12日が出てきて63日で消えるなら、まだわかりますが、ところが逆ですね。キネティクスから見ると、ちょっと考えにくいです。

○吉田（緑）座長

キネティクスは大切ですね。脳関門がいつできてというのは、確かに小脳は後で発達すると言われているところというのはあるのですが、もしこれが甲状腺様ホルモンの作用のあるものであれば、例えば甲状腺を摘出すると小脳が小さくなるとか、いろいろありますけれども、全くそういうものもなく、この剤のプロファイルからも考えにくいし、神経発達の病的、形態的とも考えにくいし、動態からも考えにくいというものにおいて、この結果をそのまま毒性と受け入れるのは、科学的に非常に難しいのではないかなというのが私の意見です。

これだけの事象を見ますと、投与をやめて40日もたってから出ている。まさしく遅発影

響というか、大変なことが起きているというような形でカナダは書いていますが、実際にデータから上を見るのではなくて、いろいろなプロファイルから攻めていくと、なかなかこれを影響とするのは、少なくとも1,000については難しいのではないかというのが、私も先生方のコメントを聞いて思っています。

桑形先生も前回、絶対に再現性などないですよと最初にすばんとおっしゃって、今回コメントでちょっと考えられたのかもしれないですが、今までDNTを扱ったりされてきた先生が、そういうことは起きにくいというコメントは非常に重要なかもしれないなというように思っているのですが、川口先生、再びコメントをお願いします。

○川口専門委員

カナダのほうの評価書は、このページでいいのですか。詳しく読み込んでいないのですが、一応参考にして、もう一回考えたいなと思うのですけれども、3-17で合っていますか。

○吉田（緑）座長

それはカナダのARfDの考え方ですか。それとも、カナダの今回のDNTの考え方ですか。

○川口専門委員

DNTです。

○吉田（緑）座長

DNTの考え方はどちらかということ、その前のほうに記載されていると思います。14ページから始まってまして、17ページの前半まで続いていると思います。

ただ、これはあくまで私個人のコメントなのですが、この会議はそれぞれ専門家が集まっているので、カナダはそういう御意見だったかもしれないけれども、川口先生や私は子どものところを少し扱っている毒性病理の専門家として、今、三森先生の御意見を求めたのは、三森先生は神経病理、神経毒性の専門家として、こういう意見だったということを我々はディスカッションすればいいのではないのでしょうか。

今、山添先生からキネティクスの立場からということで、例えば山本先生から解剖学的な立場からということでコメントをまとめて、我々の評価にすればいいのではないかと私は思います。そのかわりに、なぜこの調査会はそう考えなかったかということをきちんと丁寧に説明をする必要が今回はあるのではないかと思っています。

オーストラリアのように、うちは要求していないから何も記載なしというのは、データが全てフルセットで今回は配布されていますから、それは難しいのではないかと思います。今、議論してきたようなことをまとめると、この小脳の値というものを遅発性あるいは発達神経毒性として認めるのは難しいのかなというように思っています。

私ばかりしゃべっているのですが、少なくとも1,000の片側だけについては否定ができるというようなことでよろしいでしょうか。三森先生は、1,000の少なくとも片側だけはいいのではないかという御意見だったと思いますが、山本先生はいかがですか。

○山本専門委員

4,000はなかなか言えないかもしれませんが、1,000はいいのではないかと。測り方にも

よりますが、いくらサジタルとは言いながら、少しでも斜めになったら、厚くなったり、薄くなったりもするので、それまで厳正にやられているとも思えないです。

○吉田（緑）座長

脳をすぽっと入れて、ちゃんとサジタルで切れる機械を使っているようにも思えないですね。

○山本専門委員

何カ所か測って、その平均値というわけでもなさげなので、そうかなと。

○吉田（緑）座長

何で1カ所しか測らないのですかね。

○三森委員

DNTのガイドラインにそうなっているからでしょう。ですから、形態的な解析をする上で、かなり難しいところがありますね。再現性を見ることができない。山本先生がおっしゃったように、ヒストリカルデータで体重が結構動いていて、体重が大きくても、分子層が短いということが生じているわけですから、それを頭に入れて評価しないといけないと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

川口先生の御意見はいかがですか。

○川口専門委員

まだ、うまく消化できないです。

○吉田（緑）座長

では、少し考えていただいている間に、抄録186の脳についてはいかがでしょう。事務局からもう一度をとということだったのですが、これは恐らくこの形態全てが、こちらにもヒストリカルコントロールデータに入っているのですね。ヒストリカルコントロールデータに入っているのであれば、かつ、モルフォメトリーをした群の体重が同じ、臓器重量を測定した群よりも10%は至らなかったけれども、20 gくらい大きな動物が割りつけられているということを反映しているのではないかと思います。全く用量依存的な変化ではございませんので、この脳については比較的容易に否定が可能だとは思いますが、山本先生、大脳皮質1の厚さと2の厚さなのですから、いかがですか。

○山本専門委員

この抄録のT-182に、先生がおっしゃっている灌流固定した動物たちの最終重量がここにも載っていますね。特に400 ppmはおっしゃっているように20 gも小さいので、そうかなとは思いますが。でも、実は1,000 ppmは意外と同じ重さなので、さあ、どうするかというところです。

○吉田（緑）座長

やはり毒性というのは基本、用量依存的なのですから、全くないので、私はこの大

脳につきましては用量相関性が認められないので、投与による影響は考えにくいのではないかと考えています。

三森先生、小脳は今、川口先生が考えているのですが、大脳についてはいかがでしょうか。

○三森委員

前回の専門調査会で御議論いただいたのではないですか。用量依存性の変化ではないので、とらないという形で、私はそれに関しては了承しております。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、これは前回の確認ですけれども、こちらも用量依存性でないので、とらないということにいたします。

○山本専門委員

私が事務局に訂正をしていただくときに、多分、打ち間違えた可能性があって、表42の1,000 ppmの3行目の「小脳虫部椎体（椎体前裂部）」は、「椎」ではなくて「錐」です。申しわけないです。

○吉田（緑）座長

事務局、よろしいですか。

ここの結論をそろそろつけたいと思うのですが、佐藤先生から送っていただいた個体の箱ひげを見ましても、やはり8PPFMですから、後ろのほうについてはどちらかという、対照群が少し高かった感じのするようなデータではあるのですけれどもね。

ただ、何回も申し上げますけれども、三森先生も山本先生もおっしゃったように、これは非常にばらつく。申しわけないのですけれども、一個一個のデータそのものが今回、我々は科学的には余り重みがないというのは変ですが、科学的に意義がないのではないかというのが、今、コメントをいただいた方の結論になるのだというように思います。

その理由としては、体重の重い動物が対照群に割りつけられてしまっていたこと、あるいは非常にばらつきの多いものをはかっていくこと。もしこれが影響であればという仮定法に基づきますと、前にも出てもいいし、ほかの重量にも出ていいのに、そういうことが見られていないということから、この1,000、変数3につきましては、もしこれが投与の影響ならば、もちろん前側にも出ていいでしょうし、何よりも12日のデータ解析でも出ていてもいいのではないかというのが今までの議論だったのですけれども、ここは全員が一致してから、このDNTの結論はつけたいと思いますので、せっかちで恐縮なのですが、川口先生のコメントをお願いします。

○川口専門委員

今のT-186の最後の行のところで、虫部錐体の分子層の厚さの1,000の185.8は確かに数値も、根拠は乏しいかもしれませんが、机上配布資料2の背景値を見ても、そこまで大きな変動ではないですし、有意差はついていますが、意味はないのかなと思われま

す。

次の議論だと思いますが、この4,000のところの一番最後の行、虫部錐体の分子層の厚さ及び2つ上の腹側山頂葉の分子層の厚さをとるかからないかというのは、先ほど体重の話とか、その絶対値も大事なのですけれども、相対的にとらえている見方をした場合に、たまたま体重が低い、個体の小さい、あるいは脳の大きさがもともと小さい動物がばらつきの範囲内で固まっていた可能性も考えられるのではないかと思います。当初は単なる有意差、あるいは数字を見ただけで、事前に影響ととったほうがいいのではないかなというようなコメントはしましたけれども、今日いろいろと見せてもらって、影響とはとりにくいのではないかと考えが変わったところです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

松本先生、いかがですか。

○松本副座長

専門でもないのですが、今の先生方の御説明を聞いていて、違う意見というか、問題になるというふうに感じた意見はありませんでした。

私がここに書いたのは、こういう変化を見るときに、この話も今、出ましたけれども、何らかの別の関連する変化があってもいいのではないかと考えたということが1点。

もう一つは、ただ、脳神経と言われると、素人には特に気になって、本当に大丈夫かなといつもそう思うのですが、分子層の厚さ、長さで1,000 ppmのところは議論になるのですが、そういう中で私の意見としては4,000 ppmが明らかな毒性であれば、コンサバティブだけれども、1,000をとるのはどうかと書いたのは、4,000の変化というのは形態的な変化を含めて、分子層の厚さだけでなく、非常にはっきりした変化があったら、1,000をとってもいいのではないかなというつもりで書いていますので、そういう意味では今の先生方の御議論とは全く違う意見ということで、1,000はとにかく毒性としないという点は私も納得できましたので、それでよろしいかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○川口専門委員

大事なところだと思うので、気になったところだけ、できれば三森先生にお聞きしたいのですが、机上配布資料2のところで、数値の平均値Mean±SDがあるのですが、その次にMean length to body weight ratioで、相対値で計算しているような数値が出てくるのですが、モルフォメトリーをするときは案外、自分は相対値で比較することが多いと思っていたのですが、DNTに関しては絶対値で評価するのがスタンダードなのでしょうか。

○三森委員

本来であれば、補正值みたいな形でやったらよいかなと思うのですが、ここでは

Mean±SDのほうの動きでやっていますね。でも、それはガイドラインに書いていないと思います。

○川口専門委員

ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、少なくとも1,000の63日の雄で見られました後ろ側の変化につきましては、投与の影響としないということで削除をしたいと思います。

表42は前も後ろも下がっているのですか。後ろだけでしたよね。私が勘違いしていますか。抄録の186を拝見しますと、後ろ側だけのように思ったのですが。

○堀部課長補佐

桑形先生と山本先生の表現がちょっと違ったので併記してあるだけで、同じ部位のことです。

○吉田（緑）座長

これは山本先生の字を2文字だけ直していただくということで、では、なぜこれをとらなかったかという理由について今から口頭で申し上げますので、先生方、コメントをお願いします。

そもそも小脳の分子層の厚さというのは部位による差がないので、まず前側に認められていないということが1つ。あとは12日の検査で変化が認められていないということ。脳の重量に変化がないこと。そして、病理組織学的にも影響がなく、行動でも影響が出ていないということ。あと、雌も加えますか。雌でもないということから、この1,000 ppmの雄で63日目に見られた1点の影響については毒性影響とはとらなかったということで、ここだけを消す。4,000については残すということにしたいと思います。いかがでしょうか。

例えばキネティクスのことはデータがあればいいですけども、ないので、私たちの基礎知識として持っているということで、データがあれば、とても書きたいところなのですが、そこは書かないで、あるデータから。あとは最後にバックグラウンドの範囲内であるというようなことを記載するのはいかがでしょうか。ホルモンの影響云々についてまではオーバースペキュレーションになるので入れなくていいかなと思うのですが、いかがですか。

三森先生、ホルモンのことまでは言及しなくていいですよ。いかがですか。

○三森委員

本来であれば、サイロキシンによって神経系の発達は相当変わってきますけれども、そこまで書けないのではないですか。ここで議論したということで議事録に残っていればよいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、甲状腺等のホルモンについては、言及はここに記載しないでいきたいと思います。

そういたしますと、DNTは母動物には影響がないのですけれども、母動物は本当に何もなかったのですかね。ほかでは影響量なののですけれどもね。児動物の1,000につきましては1段上がりまして、1,000 ppmが無毒性量ということになります。

今回のDNTにつきまして、そのほかに先生方、ここについても議論をしておくべきという点がございましたら。

あと、大脳については用量相関性がないということを書きますか。それとも、いいですか。

○山本専門委員

記載されたいと思います。

○吉田（緑）座長

では、そこは行を変えて、大脳については用量相関性がないことから、と書いてしまうということにしたいと思います。ありがとうございます。

そのほか、特になければ、少し休憩をいたします。

○横山課長補佐

すみません、休憩前に1つだけ。この発達神経毒性試験の結果で、今の結果ですと発達神経毒性に対する無毒性量ということで設定している。つまり、発達神経毒性は上の用量で認められるというようなまとめなののですけれども、ここをどのように考えたらよいか。発達神経毒性のある、なしですね。ここについて御確認をいただけますか。

○吉田（緑）座長

この4,000の例えば、小脳の変化というのは非常にクエスチョナブルな点はあるのですけれども、4,000というのは毒性影響量ですね。結構いろいろな毒性が出ていて、300とか数百ミリグラムというのは高いですよ。そのほかにも体重増加抑制とかもあるので、発達神経毒性はあったか、なかったかを書くということですね。

そこについては、どういう記載ぶりにしますか。私はかなり再現性については難しいのではないかなと思うのですけれども、それ以上のデータがないですね。できればプルキンエ細胞数をはかってもらったとか、樹状突起の形を見てもらったとかいうのがあれば、かなりクリアに否定をしたいと思うのですが、それがないので、クリアにあるということは言えないというような表現ができると一番だと思います。それか逆さまに、完全に否定することはできなかったというような形ですかね。

三森先生、この4,000の扱いですけれども、どういたしましょう。

○三森委員

問題は、聴覚性驚愕反応の振幅の高値をどうとるかということだと思います。母動物では何も出てないわけですから、これをどう評価するかでしょう。小脳についてはわからないと思います。ただ、コンサバティブに、1,000は否定したとしても、4,000についてはわからないところだと思いますから。

○吉田（緑）座長

私もここについては、それ以上はわからないなというのはあるのですが、ただ、4,000を見てみますと、8,000では明らかな毒性が90日でも出ていたりはするのですが、発生毒性試験で400 mg/kg 体重/日ということは、ほぼ今回の投与量に近い妊娠時の動物ですが、そこですと、いろいろと毒性は出ています。2世代繁殖毒性試験ですけれども、親動物で4,000はいろいろと毒性が出ています。

ということは、非妊娠の動物は何もないかもしれないけれども、妊娠という負荷がかかったときには毒性が少し強く出る可能性があるのかもしれない。これは今までもあったので、今回はたまたま4,000は母動物は何も出ていないのですが、これが明らかに母動物に影響のない量でという、この試験ではそうなっていますけれども、では、本当にこの4,000は母動物に影響のない用量なのかというと、ほかの試験で、かつ妊娠動物で出ているので、余りこの4,000がないというのは、今回はないですけれども、これはあってもおかしくない量かなと思って、評価してもいいのではないかと思います。

そういうことを考えますと、この4,000についてはコンサバティブに考えると、小脳の重さがたまたま若干体重が大きいのが割りつけられてしまったかもしれないけれども、低いということもありますし、さらに繁殖試験で雌だけですが、体重に影響はないのに小脳の重量が下がっていますね。ということを見ると、4,000までを否定しておかなくてもいいのかなと。

もう少しデータがあれば、ほかのサポータティブなデータがあれば、否定できる可能性は高いとは思いますが、それが今回は得られていませんから、完全に否定はし切れないというような言い方になるのではないかと思いますので、あと驚愕反応についても、それ以上の説明、これを否定する根拠はないです。そう思いますと、コンサバティブにはあるかもしれないということしか、現段階では言えないのではないかと思います。

結論といたしましては、DNT、発達神経毒性の可能性が考えられたと記載せざるを得ないのではないかと思います。いかがでしょうか。

○川口専門委員

4,000はとるとのことですか。

○吉田（緑）座長

4,000はとります。

山本先生、いかがですか。

○山本専門委員

賛成です。4,000については、否定はできないかなと。これらを全て偶発的なものであるとは言えないのではないかと。

○吉田（緑）座長

三森先生、お願いいたします。

○三森委員

ほかの国際評価団体のEUやカナダは、今のところについてはどう評価されたのですか。

○吉田（緑）座長

EPAはここを全部とっています。

豪州はもともとDNTを要求していないので、全く触れていません。

Health Canadaにつきましては、先ほどの資料3の14ページあたりからDNTの記載があって、15ページのPCPA、Hazard Characterizationの下から2段落目あたりですと、例えば今回、行動毒性で何も出なかったのはLow Qualityみたいなことを書いていて、どちらかというと、カナダもこのDNTをとりたいというような立場です。

EFSAもとっています。

ですから、日本以外の国は、この剤のDNT試験につきましては、評価の対象にしていなかった豪州を除き、とっています。ただ、今、私たちがディスカッションをしたような、発達期を踏まえてとか、そういった踏み込んだディスカッションをしたかどうかはわかりません。

○川口専門委員

どうしても気になったので、机上配布資料2の背景値のあるようにMean length to body weight ratioをT-186で求めてみたのですが、一番下の虫部錐体分子層の厚さは0のところは54.1になります。平均と体重で割っただけですが、1,000のところは48.8になります。4,000が49.0になります。

下から3行目の腹側山頂葉分子層の厚さにいきますと、0が52.2、1,000が50.0、4,000が50.1になります。相対値という見方を体重で求めた場合は、ここだけの数字で計算をしたのですが、明らかな感じではないので、相対値だけを見れば、4,000も否定していいのかなと思います。

ただ、それ以外の件で4,000をとるのはいいかと思います。聴覚性驚愕反応とかはいいとは思いますが。

○吉田（緑）座長

そこまでに4,000の数値は、これはマイクロメートルですから、非常に軽微な値ではあるのですが、両側が下がっているんですね。

もう一回申し上げますけれども、レラティブというのは確かに指標としてはあるのですが、比較的減少することに意義があるものには、相対値は本当に効力があるかというのと、私としては絶対値のほうが、より毒性学的に意義があるときもあるのではないかと。

例えば、先生や私が専門にしている卵巣などはまさにそうですね。精巣もそうですね。絶対値で下がってきたら、何かあるかなと思うという臓器もあるので、片側1カ所ではなくて複数これらと、さっき山本先生がいみじくもおっしゃったところは、私はなかなか、ひょっとしたら再現性はこれはないかもしれないけれども、この用量に驚愕反応が今までに出てこなかったのも出ていますし、そこまでは書き込めないかなというように思います。

4,000はとりあえず、私は記載は残しておいてもいいのかなと、本当にそれは後ろ向き

の判断かもしれませんが、もうちょっとDNTの評価法が実際の小脳や何かをするのでしたら、これだけ時間もお金もかけているから、よりサイエンティフィックなパラメータになるといいなと思います。

いかがでしょうか。

○川口専門委員

一応、相対値の観点も十分に議論したということで、残すということではよろしいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

相対値はなしですね。先生方、いかがでしょうか。私としては4,000を明確に否定するのが、口がもごもごしてしまう感じがいたしまして、そうであれば、これは評価なので、残しておこうかなと思ったのですけれども。

○山本専門委員

賛成です。

○吉田（緑）座長

相対値まで検討していただきましたが、一応これは残すということにしたいと思います。ありがとうございます。

55分まで休憩をいたしまして、残りのメカニズム試験を審議したいと思います。

（休 憩）

○吉田（緑）座長

では、引き続き、進めたいと思います。

そういたしますと、遺伝毒性は前回御審議いただいたということで、50ページ、14. その他の試験からになりますでしょうか。

事務局、御説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、50ページをお願いいたします。

○吉田（緑）座長

ごめんなさい。その前に、先ほど休憩の時間に佐藤先生より重要な御示唆をいただきまして、今回のDNT試験の1,000を否定するに当たり、行動毒性を入れたのですが、小脳の運動器に関する試験が行われていないということで、それは削除したいというように思います。ありがとうございました。重要なコメントです。

では、50ページからよろしくをお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、50ページからでございます。5行目から14. その他の試験でございまして、（1）組織中における加水分解速度の比較でございます。

12行目、吉田緑先生から御修文をいただいております。阻害試験の結果、有機リン系化合物のジイソプロピルフルオロリン酸（DEP）によって強く阻害されたことにより、本剤の加水分解にはB-エステラーゼに分類される、不特定の血清カルボキシルエステラーゼの関与が示唆されたということでございます。

（2）抗体産生の検討でございます。

51ページ、こちらにも吉田緑先生から御修文をいただいております。3行目、ラット血清アルブミン結合体に特異的な抗体の産生は認められなかったことから、アシベンゾラル-S-メチルによる溶血性貧血は、投与により免疫学的に赤血球が破壊された結果ではない可能性が考えられたということでございます。

9行目から（3）溶血性貧血の発生機序解明のための検討ということで、以下に示すような試験がされております。

① 赤血球の溶血性、② 赤血球の浸透圧脆弱性、③ 赤血球のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G-6-PD）活性」。

52ページ、④ 赤血球のグルタチオン濃度、⑤ 赤血球タンパク質とグルタチオンとの結合性、⑥ チオバルビツール酸反応物質の測定、⑦ ヘモグロビン色素の吸光度スペクトル測定。

53ページ、⑧ 酸化ヘモグロビンのメトヘモグロビンへの酸化量の測定、⑨ アシベンゾラル-S-メチルの血液中での加水分解性という形で、一連の試験がされております。

その結果、25行目、以上の結果は、アシベンゾラル-S-メチルが全血、赤血球、血漿及び赤血球中で速やかに加水分解されて代謝物Bが生成したこと、及びBでは血液に変化が見られなかったことを示しており、溶血性貧血の発生機序はアシベンゾラル-S-メチルがBに代謝される過程で発生するメチルメルカプタンを介したものであることが示唆されたということで、吉田先生から修文をいただいております。

これにつきまして、先ほど親委員の先生からコメントをいただいたところでございまして、この①～⑨までの試験の結果から、代謝物メチルメルカプタンではなくて、親化合物であるアシベンゾラル-S-メチル本体が溶血性貧血のトリガーとなる可能性も否定はできないのではないかとという形でコメントをいただきました。

御提案いただいた修文としては、27行目の溶血性貧血の発生機序はアシベンゾラル-S-メチル又はアシベンゾラル-S-メチルがBに代謝される過程で発生するメチルメルカプタンとしてはどうかということをお願いしておりましたので、御検討いただければと思います。

31行目から（4）28日間免疫毒性試験でございます。こちらは先生方からコメントを特にいただいております。

54ページに結果が示されておりますが、本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量2,000 ppm（406 mg/kg体重/日）であると考えられた。免疫毒性は認められなかったということでござい

す。

(5) 胎児の器官形成への影響①につきましては、前回御審議いただいております、適宜修正しております。

55ページ、前回の審議を踏まえて、桑形先生に追記いただいたまとめの文章が22行目から記載されております、奇形の発生頻度増加は、母動物への毒性に起因する二次的な影響であると考えられ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。

この試験では、まず50ページからですが、組織中の加水分解の比較ということで、私が入れましたのは、DFPの説明がどこにもなかったのが、本来だとこの説明が後の一覧でもいいかもしれません。DFPは恐らくここ1カ所しか出てこないの、省略する必要はないというだけです。こちらにつきましては、この記載については代謝の先生、いかがでしょうか。

杉原先生、いかがですか。

○杉原専門委員

今日、エステラーゼが御専門の細川先生がおられないのがちょっと残念なのですが、以前お伺いしたときに、有機リン系化合物はDFPで阻害されないの、B-エステラーゼと分類を決めてということで、この程度のもので大丈夫ではないかということをおっしゃっていただきました。

○吉田（緑）座長

小澤先生もこの記載ぶりはいかがですか。

○小澤専門委員

細川先生がそうおっしゃるなら、いいでしょう。

○吉田（緑）座長

では、(2)～(3)は溶血性貧血に関するメカニズム試験になります。

(2)ですけれども、51ページを御覧ください。私はこの専門ではないのですが、結果だけではなくて、このメカニズム試験からどんなことが言えるのかという結論を書いたほうがいいのかなと思ったので、この赤字の部分を入れたので、何分この点については専門ではないので、松本先生、いかがでしょうか。もしよい文案があれば、修正をしていただきたいと思います。

○松本副座長

可能性が考えられたということなので、これでいいと思いますけれども、この試験はヒトで溶血性貧血が自己免疫性のものがあって、何らかの抗体がつくられるのではないかな。そういう意味で調べたけれども、特に抗体の産生は認められなかったということだと思います。ですので、これはこれでいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。抗体産生により溶血性貧血ではなかったということです。

次は（３）で、いろいろなメカニズム試験、血液毒性に関するものがしてありまして、9個行われています。その結果として、私が入れたのは、ここは特に専門というわけではないのですが、主語がないかなと思って入っただけなのですが、⑦の試験から親化合物のアシベンゾラル-S-メチル及びメチルメルカプタンと書いてあるので、53ページの28行がBにとされるよりも、「又は」、「及び」のほうがいいという事務局案ということですが、なるほどなと思って伺っていました。

こちらについては松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

*in vitro*の実験系の結果をまとめたところなので、メチルメルカプタンだけに限るのはどうかと私も思います。そういう意味で、追加されるのは結構だと思います。

○吉田（緑）座長

小澤先生、代謝から御覧になって、この記載ぶりでここは変だなというところはございますか。

○小澤専門委員

特に問題はないと思います。

○吉田（緑）座長

杉原先生、いかがですか。

○杉原専門委員

余りこれといって、これに溶血性に関与したものが見つからなかったということで、ちょっと出たのがヘモグロビンのスペクトルということで、そういうことも示唆されたという御意見でいいかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。最初は血液の毒性がメインかなと思ったのですが、それより大きな隠し玉がございました。

53ページの（４）からは免疫毒性ですが、免疫毒性はないという結果です。

54ページの胎児の器官形成への影響①、②につきましては、前回審議済みということですが、山本先生、こちらにつきまして、コメント等は。

○山本専門委員

特にないです。大丈夫だと思います。

○吉田（緑）座長

55ページを御覧いただきまして、今回、桑形先生が追記をしていただいた22～26行目の文章についてもよろしいですか。

○山本専門委員

直接的に胎児に影響があるような影響が出ていないので、これで結構だと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、2回にまたがってしまいましたが、動物代謝から植物代謝、そして毒性全般まで遺伝毒性も含め、先生方、ここはまだ議論が足りないとか、記載ぶりがどうもというところがございましたら、ぜひ御指摘いただきたいのですが、川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

いいです。山を越えたと思います。

○吉田（緑）座長

Relativeのときには、ひょっとしたら、これで否定できるかなと思ったのですが、ありがとうございます。

ほかに先生方、根岸先生、よろしいですか。

そういたしましたら、毒性ところまで一応議論は終わったということで、食品健康影響評価に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、56ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。

4行目、本剤のラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後168時間における体内吸収率は少なくとも雄で92.3%、雌で91.8%。臓器、組織への分布及び消失は速やかであり、48時間で92%**TAR**以上が排泄され、主に尿中排泄された。尿中主要成分は代謝物**B**であり、ほかに**C**、**D**、**E**、**F**及び**G**が検出されたということでございます。

9行目、植物体内運命試験の結果でございます。植物の収穫時の可食部において、未変化のアシベンゾラル-**S**-メチルはトマトの果実及びレタスでのみ認められた。代謝物**B**、**B**及び抱合体の合計並びに**F**及び抱合体の合計がそれぞれ最大で22.5%**TRR**（トマト果実）、64.3%**TRR**（トマト果実）及び22.4%**TRR**（レタス）認められたということでございます。

14行目、海外においてアシベンゾラル-**S**-メチルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されて、最大残留値はいちご（果実）の0.088 mg/kgであったということでございました。

16行目、本剤の主な影響としましては、体重（増加抑制）、血液（溶血性貧血等）、肝臓（重量増加、クッパー細胞ヘモジデリン沈着等）、脾臓（ヘモジデリン沈着、髓外造血等）に認められたということでございます。

19行目、根岸先生から21行目のボックスにコメントをいただいております。遺伝毒性の項は審議済みですが、遺伝毒性なしということですので、表記の修正でコメントをいただいております。

19行目、神経毒性、発がん性、免疫毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったということでございます。

23行目、ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に影響の認められる用量で、胃

壁破裂、臍帯ヘルニア等の外表、内臓及び骨格異常が認められたということでございます。

25行目、先ほど御議論いただいたところでございますが、発達神経毒性試験において、児動物の小脳分子層の厚さの減少等が認められたということです。

27行目、植物体内運命試験の結果、代謝物B、B及び抱合体の合計並びにF及び抱合体の合計が10%TRRを超えて認められたが、代謝物B及びFはラットにおいても認められることから、農産物中の暴露評価対象物質をアシベンゾラル-S-メチル（親化合物のみ）と設定したということでございます。

31行目から、ADI、ARfDの検討に係るところになります。各試験における無毒性量等は表49、ARfDに係るような単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響は表50ということです。

33行目から、ADIでございますが、前回の審議でイヌの1年間慢性毒性試験のNOAELが変更されまして、最も低いNOAELがラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験に変更されたことにおきまして、ADIの修正案を記載しておりますので、御確認いただければと思います。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.77 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.077 mg/kg 体重/日をADIと設定したということでございます。

3行目から、ARfDの検討でございますが、単回経口投与により惹起されると考えられる影響が68ページの表50に示されております。先ほどの発達神経毒性とかの検討も含めまして、また、吉田先生から発達神経毒性の項に係るところで、DNT試験のNOAELが変更されるならば、発生毒性試験のラットとウサギが候補になるというところで、先生にコメントをいただいていたところでございます。

こちらを御確認いただければと思いますが、発生毒性は41ページをお願いいたします。

（2）発生毒性のラット①ということで、NOAELは50 mg/kg 体重/日で母動物においては体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で骨格変異発生頻度増加等が認められたということで、ここがエンドポイントになるのかを御検討いただければと思います。

また、43ページ、（5）発生毒性試験のウサギでございます。こちらはNOAELは50でございますが、所見が300 mg/kg 体重/日の母動物で見られているところは死亡1例と、こちらは死亡動物のみで認められている体重増加抑制と摂餌量減少ということで、全体の平均には認められておりませんでして、ARfDのエンドポイントとしてとるのが適切かどうか、こちらを御検討いただければと思います。

いずれにせよ、吉田先生から御提案いただきました50 mg/kg 体重/日を根拠とするならば、安全係数を100としまして、ARfDの案としましては、50を100で除した0.5 mg/kg 体重が一つの案になるのかなと思います。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。よろしくお願いします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

56ページにお戻りください。まず、動物体内運命試験等の記載ぶりで4～8行目ですけれども、代謝の先生、いかがでしょうか。ばらつきが多かったですけれども、大丈夫ですか。

○小澤専門委員

結構です。これはもう書けないので、仕方がないと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

続きまして、9～15行目まで植物に関するところですが、吉田充先生、いかがですか。

○吉田（充）専門委員

今、確認をしていた気がついたところですが、12行目の22.5%TRR（トマト果実）の値はどこから来たのかなと思って見ると、これは19ページの表11の下の方の3回目散布1時間後の値を持ってきたのかなと思うのですが、これは収穫期ではないのではないかと思います。収穫期はそのページの12行目に3回目の散布の1カ月後が収穫期になっているので、値をピックアップするならば、その次のページの3回目1カ月後の64.3を持ってくるべきではないかなと思います。

64.3が次のところに書いてあって、この22.5%TRR（トマト果実）は要らないのかなと思うのですけれども、そのへんはどうでしょうか。

○吉田（緑）座長

事務局、いかがですか。

○横山課長補佐

今、御意見をいただいたとおり、B及びBの抱合体の合計ということで、64.3%TRRを残しておく。

○吉田（充）専門委員

トマトに関しては代謝物Bで64.3の値をここに入れると。B及びBの抱合体の合計はレタスのほうから持ってくる値かなと今、思いました。そうすると、これが23～24ページにある表13、レタスは23ページの13行目に書いてあるように、代謝物（抱合体を含む）ということになっていますので、この値を持ってくればいいので、そうすると2つ試験をやっていますけれども、大きいほうの値だと合計のほうの25.1が次に入る。それで括弧をして、レタスかなと思います。

その次のF及び抱合体については、レタスの3倍量散布の22.4はいいと思いますが、このへんがどこかで記載間違いがあったのかなと思います。

○吉田（緑）座長

事務局、フォローされていますか。

○吉田（充）専門委員

ちょっと複雑ですけれども。

○吉田（緑）座長

もしそれだったら、直接先生に。

○丸野専門官

レタスのほうですけれども、Bと抱合体の合計ということで、先生の御指摘のところが23ページの13行目からでしょうか。12.8～24.5%TRRということですが、当初の文案のところで食品健康影響評価でもB及び抱合体の合計につきましては、トマト果実の64.3%TRRがありますので、それでこちらをカバーしていることかと思ったのです。Bと抱合体の合計。

○吉田（充）専門委員

まず、代謝物B、B及び抱合体の合計並びにF及び抱合体の合計と3種類書いてあるのですが、これは3種類でいいのですね。

○丸野専門官

事務局としましては、大きく認められたところを記載しております。

○吉田（充）専門委員

そうすると、代謝物Bについての値はトマト果実の64.3%TRRを採用すると。

○堀部課長補佐

64.3は抱合体含みの数字ですね。

○吉田（充）専門委員

64.3は含んでいましたか。

○堀部課長補佐

20ページの3回散布1カ月後の合計のところにBが64.3という数字が見えていただけと思うのですが、これはaという脚注がついていて、セルラーゼと水酸化ナトリウム処理がしてあるので、抱合体を切ったものを含めて込み込みなので、BとBの抱合体の合計で64.3であって、抱合体を外さないものの最高値は、果実の19ページの22.5という数字がBだけを単独で測ったものととらえました。

○吉田（充）専門委員

そうすると、収穫期はオーケーですね。3回目散布1時間後を収穫期とみなしていいのですね。10行目の収穫期の可食部においてというのが、11行目以降の文にかかっていないのですか。

○丸野専門官

11行目ですけれども、収穫時の可食部においては、未変化のアシベンズラル-S-メチルがトマトの果実及びレタスに認められたということです。

○吉田（充）専門委員

そこだけで、その後は全体で見ていくということで、わかりました。了解しました。

○吉田（緑）座長

文章がそこで切れているのですね。そのほかの部分は特によろしいですか。

○吉田（充）専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、16行目から、毒性のところになります。毒性のプロファイルが書かれていますが、松本先生、これは溶血性貧血にかかわるものばかりですね。もう少しスマートなほうが好きなのですけれども、例えば、溶血性貧血とそれにかかわる肝臓、脾臓へのヘモジデリン沈着云々が私はいいいのではないかと。溶血性貧血とクッパー細胞のヘモジデリン沈着はリンクしていると思うのですけれども。

○松本副座長

ここで言うと、ヘモジデリン沈着と髄外造血くらいでしょうか。

○吉田（緑）座長

そうですね。

○松本副座長

それだけでよろしいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

ですから、溶血性貧血だけでもいいかもしれないし、溶血性貧血とそれに関連した変化。

○松本副座長

この臓器はいいのですか。

○吉田（緑）座長

私がこれだけを拝見すると、血液は溶血性貧血があったと。普通の毒性をしている人間が見れば、これらの変化は溶血性貧血に関係しているなとわかるのですけれども、できれば、それがわかるようなつながりを持たせた表現のほうがいいのではないかなと思ったのです。例えば、溶血性貧血及び関連したヘモジデリン沈着（肝臓及び脾臓）みたいな感じで書くほうがいいのではないかなと思いました。

○松本副座長

それはそれでいいと思いますけれども、そうしますか。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

そのほうが関連づけがわかると思います。

○吉田（緑）座長

以前もそのような書き方をしたのがあったと思ったのですけれども、なかったですか。

○横山課長補佐

最近、幹事会で御指摘があったのは、溶血性貧血がメインの毒性で、それに伴ってヘモジデリン沈着とか髄外造血とかが出ているのであれば、どちらかという二次的なものは書かなくていいのではないかという御意見が最近出たように記憶しております。

○吉田（緑）座長

もちろん、それでもよいのですが、例えば、褐色組織沈着等は溶血性貧血が明らかではないようでも、結果として出てくるようなこともあるので、どうなのですかね。溶血性貧血でよければ、それで私はいいです。

○松本副座長

ただ、今回の剤の場合は、溶血性貧血がそれほど強くないので、こういう併記みたいになっているほうが逆にいいかもしれません。肝臓（重量増加）、脾臓（ヘモジデリン沈着、髄外造血等）くらいでどうでしょうか。クッパー細胞を入れますか。入れると、もどに戻ってしまいますね。

○吉田（緑）座長

むしろ種を超えて見られたのは、脾臓のヘモジデリン沈着かもしれないですね。

○松本副座長

それか、肝及び脾臓におけるヘモジデリン沈着が認められたと。

○吉田（緑）座長

そうしたら、重量増加はとりましょう。先ほど松本先生がおっしゃった変化で、今回は溶血性貧血ではまとめられないかもしれないからということですね。ありがとうございます。

では、ここから削除するのは、肝臓の重量増加だけになります。

神経毒性、発がん性、免疫毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったということです。

根岸先生から、生体において問題となるというところは、とっていただいたのですが、根岸先生、これでよろしいですか。

○根岸専門委員

全部陰性ですので、注釈的に書く必要はないと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

続きまして、23行目からになります。ラットの発生毒性試験の2つのうち1つだけですが、けれども、母毒性のある量で奇形が認められたということになります。原因はわかりません。

先ほどの議論があったところが25～26行目です。明確に高い高用量は否定できないので、発達神経毒性はありということになります。このエンドポイントの書き方は、小脳分子層の厚さの減少は残しますか。それとも驚愕反応に変更しますか。

○三森委員

やはり聴覚性驚愕反応を代表したほうがよいと思います。

○吉田（緑）座長

私もそうと思いますが、山本先生、川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

Relativeでもないし。ありがとうございます。

そういたしましたら、等が入っていますので、私たちの思いをそこに残したいと思えます。

○横山課長補佐

すみません、1点、事務局のほうで19行目に神経毒性もないという意味でこちらは神経毒性を入れまして、実はこれは急性神経毒性などの普通のセットのもので神経毒性が認められないから入れたのですが、今、発達神経毒性試験で否定できないということで。

○吉田（緑）座長

確かにそうですね。そこは消しておいたほうがいいと思います。ありがとうございます。

次が、27行目からになります。代謝物が出るけれども、ラットでも出るので、暴露評価対象物質は親化合物のみ。

吉田先生、いかがですか。

○吉田（充）専門委員

代謝物Hが代謝物と認められたので、それをどうするかという問題がここで生じるのですが、10%TRRを超えて出てきているのは植物体内ではなく田面水なので、この書き方でいいのか。一応、田面水も植物体内運命試験の一環のデータとして見ると、この書き方ではいけなくなるわけで、では、どうするかというと、植物体内運命試験の結果、植物体内に10%TRRを超える代謝物としてというふうに、田面水は除くのだよというようなことを一言入れる必要が出てくると思います。

○吉田（緑）座長

事務局、いかがですか。

○堀部課長補佐

普段は余り、植物の中で認められたもの以外は特出ししていないので、今の先生のお尋ねに直接的な答えをするとすれば、田面水のデータは普段は考慮していません。

○吉田（充）専門委員

そうしたら、このままで大丈夫です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、27～30行目まではオーケー、親化合物のみということになります。

次が、ADIとARfDです。それにつきましては、57ページと表49を御覧ください。NOAELが変わったところは、イヌの1年だけになります。こちらが1個上がって記載していただいていると思うのですが、イヌは上げていただいていますね。66ページがイヌの表で、イヌの1年間。イヌからラットに変わったのですね、すみません。

イヌが1段上がりましたので、ラットの1年間が一番低い用量となります。62ページですね。7.77が一番低いNOAELになりまして、これを採用いたしまして、通常の安全係数100で除しまして、脾臓の褐色色素沈着が雌雄ともエンドポイントになっております。これをエンドポイントとして100で除して、0.77がADIということになります。よろしいでしょうか。

次に、ARfDですが、こちらは68ページの表50を御覧ください。先ほど発達神経毒性のところを議論いたしまして、ここの表が8.2から82に上がります。そして、児動物の所見も分子層の厚さより、むしろ驚愕反応等にしていただきたいと思います。

ここにいろいろと単回で起きる変化が記載されていますが、この中の試験で、これは反復による可能性もあるから、消したほうがいいという試験はありますか。私は一応羅列をさせていただいていいのではないかと思いますけれども、用量は高いものから低いものまであります。これを比較しますと、一番低いのがラットの発生毒性試験の①になります。

そういたしますと、200で影響が出まして、この用量は母毒性もあるし、胎児への影響もあるということで、両方をカバーしたものになりますけれども、50がNOAELになりまして、この値をもとにARfDを決めることになります。

57ページでは、最初の事務局案のDNTが書いてありますが、これを50で、安全係数は100でよろしいですか。この剤の毒性は大体数百で出ているものが多いのかなというのが全体の毒性のプロファイルですけれども、数十で出ているものはほとんどないように思いました。安全係数は100より、もう少しかけたほうがいいという先生方はいらっしゃいませんか。山本先生、個体差10、種差10の100でよろしいですか。

では、安全係数の100で割りまして、0.5という値になります。こちらは母毒性も出ている用量なので、特にポピュレーションについての記載は不要かと思うのですが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。そういたしますと、ADIとARfDはこれで設定をいたしました。

全体の毒性を見まして、先生方、よろしくお願いします。

○山添委員

先ほど御指摘をいただいたTRRの代謝物Bの値は、やはり文章をどう読んでも収穫時の値と読むのが素直なのではないですか。これを1時間後の値を採用しなければいけない、これまでの過去の経緯は何かあったのですか。素直に読めば、これは上の文章から読んでしまうと、代謝物Bは0.025でなくてはおかしいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

事務局、いかがでしょうか。まさか改行するわけにはいかないですね。

○横山課長補佐

すみません、御指摘を踏まえまして、ここは収穫期の値を採用してまとめるということで、1時間後の値は削除します。まとめとしまして、56ページの11行目、代謝物B、B及び抱合体というのがありますが、B及び抱合体で64.3%TRRという情報があれば、代謝物Bが

暴露評価対象物質の検討の対象になる化合物だということは明確になりますので、一番最初の代謝物Bを削除して、あわせて**22.5%TRR**（トマト果実）という記載も削除で、収穫期の整理となるようにしたいと思います。

混乱のもとになったのが、19ページの15行目に代謝物B（**64.3%TRR**）というのがありまして、ここに抱合体込みの数字であるということが明記していなかったのも、話が混乱してしまったのだということで、ここも直させていただきます。

○吉田（緑）座長

では、こちらは一度直していただいたら、吉田先生や代謝の先生に御確認を。

○堀部課長補佐

先生、ほかのところもいっぱいあるので。

○吉田（緑）座長

確かにそうですね。先生方、最終の修文が回ってきましたら、御自分の御担当のところを御覧いただきまして、あと最後の食品健康影響評価の内容については御確認をよろしくお願いいたします。

では、この剤についての審議は終わりとなりますので、事務局にお返しをいたします。

○横山課長補佐

先生、お手数ですが、**ADI**と**ARfD**の数字の確認だけお願いします。

○吉田（緑）座長

それでは、先生方、御確認をお願いいたします。

ADIです。ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠にいたしまして、こちらで求められました**NOAEL**の**7.77 mg/kg** 体重/日を100で除しまして、**ADI**は**0.077 mg/kg** 体重/日といたします。

ARfDにつきましては、ラットの発生毒性試験、母動物及び胎児に認められた影響を根拠に設定いたしました**NOAEL**の**50 mg/kg** 体重/日を100で除しまして、**0.5 mg/kg** 体重としたいと思います。御異論ないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○吉田（緑）座長

どうもありがとうございました。

○横山課長補佐

それでは、今日御議論いただきました内容で評価書（案）を整えまして、またメールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

それでは、今後の開催日程について、お知らせいたします。

本部会につきましては、次回は**12月11日木曜日**を予定しております。幹事会は**12月3日水曜日**の開催を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○吉田（緑）座長

先生方、ありがとうございました。

特にございませんでしたら、本日の会は終わりたいと思います。

活発な御議論をありがとうございました。