

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第41回会合議事録

1. 日時 平成27年2月9日（月） 14:00～16:30

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（クロルプロファム）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

吉田緑座長、松本副座長、小澤専門委員、川口専門委員、腰岡専門委員、  
佐藤専門委員、杉原専門委員、根岸専門委員、細川専門委員、吉田充専門委員  
（食品安全委員会）

三森委員、山添委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、  
丸野専門官、齊藤係長、星野技術参与、賀登係長、木村専門職、小牟田専門職

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 クロルプロファム農薬評価書（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41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10名に御出席いただいています。

また、食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

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

今日は大変寒いのですけれども、皆さん、ありがとうございます。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議事は、前回に引き続きまして、農薬クロルプロファムの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、クロルプロファム農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

今日は机上配付資料1といたしまして、イヌの1年の試験のT<sub>3</sub>やT<sub>4</sub>、TSHを刺激して測ったデータがありまして、こちらは必要に応じて後ほど使っていただく可能性があるかと思ひまして、用意させていただきました。

資料については以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申し付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、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。

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、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、前回に引き続き、農薬クロルプロファムの食品健康影響評価について、始めたいと思います。

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。

○齊藤係長

それでは、資料2、クロルプロファムにつきまして、御審議をお願いいたします。

4ページ、審議の経緯でございます。2013年6月に農林水産大臣から飼料中の残留基準に関しまして、また、厚生労働大臣からポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準につきまして、評価依頼がなされております。

昨年12月に開催されました本部会におきまして、亜急性毒性試験までと生殖毒性試験を御議論いただきました。以降、コメントをいただいた点を中心に説明させていただきたいと思っております。

17ページ、こちらはばれいしょを用いました植物体内運命試験でございます。前回の御議論を踏まえまして、事務局にて本文の8～19行目、表11を修正させていただいたものでございます。

19～22行目まで、吉田充先生に御修文をいただいておりますとおおり、代謝物Bが36%TRR認められておりますけれども、全塊茎から見たこの部位の放射能分布は2.9%TRRであり、塊茎全体から見た代謝物Bは10%TRRを超えないということを事実として明確に書いたほうがよいというコメントを頂戴いたしまして、反映させております。

代謝関係の確認事項は以上になります。

○吉田（緑）座長

吉田充先生、修文をいただいたところなのですが、

○吉田（充）専門委員

それで問題ないと思っております。

○吉田（緑）座長

私はこの専門ではないのですが、先生に修文をいただいた17ページの22行目ですが、「超えないと考えられた」みたいな表現もよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

考えられるのではなくて、データとしてちゃんと出ているから、「考えられる」はいいかなと思って、とったのですが、この実験はそうだけれども、そうでない場合もあるかもしれないので「考えられる」と入れるならば、それでもいいと思っております。

○吉田（緑）座長

事務局から修文案はありますか。

○横山課長補佐

20行目の「全塊茎から見たこの部位の」のところですが、洗浄液も含めた放射能に対して2.9%かと思われまので、洗浄液及び全塊茎に対する割合であると記載を修正してもよろしいかという点と、36%TRR、2.9%TRR、10%TRRと何%TRRという言葉が3回出てく

るのですが、親委員の先生から、わかりにくいという御指摘があったので、20行目、「全塊茎における残留放射能に対する放射能の分布が2.9%であるので」というような修文にさせていただきます。御確認いただけないでしょうか。

○吉田（緑）座長

もう一回、繰り返し言っていたいただいたよろしいですか。

○横山課長補佐

19行目の吉田充先生の修文のところからです。外皮及び外皮直下層を除いた塊茎では、代謝物Bが36%TRR認められたが、表面洗浄液及び全塊茎における残留放射能に対するこの部位の放射能分布は2.9%であるので、全塊茎から見た代謝物Bは10%TRRを超えることはないと考えられた、でいかがですか。

○吉田（充）専門委員

それでいいと思います。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。丁寧な説明になったと思います。

それでは、ここのところの一つクリアになりましたので。腰岡先生も今の事務局と吉田充先生のコメントでよろしいですか。

○腰岡専門委員

結構です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、続いて、次の前回の宿題部分等をお願いいたします。

○齊藤係長

続きまして、24ページのイヌを用いました単回経口投与毒性試験でございます。

12行目、観察期間が参照資料に記載がございましたので、投与96時間後まで観察して、と追記させていただいております。

25ページの6行目以降、こちらはMetHbの増加が認められておりますが、松本先生に、JMPRの判断を引用し、最大0.8%の増加であったため毒性としない旨を御追記いただいているところでございます。

先ほどの座長レクのとときに、少し文章の順序を入れ替えたほうがよいのではないかとこの御意見がございました。具体的には6行目のMetHb増加が認められたが、この影響をJMPRでは毒性としていないということで、まず区切りまして、食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持し、イヌ単回投与毒性試験、こちらは現在、625 mgと書いておりますが、僅かな増加でございますが、125 mg投与群から認められているという記述がございましたので、こちらを125 mg以上投与群で認められたMetHbの有意な上昇を毒性としなかったというような記載に修文させていただきたいと考えております。

こちらの松本先生の修文分に関しまして、佐藤先生より松本先生の追加修文、異論ござ

いませんとコメントをいただいております。

単回投与試験につきましては、以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

まず、この単回投与試験が前回どこまで観察したのでしょうかと言っていたのですけれども、96という数字を事務局が見つけていただきました。ありがとうございます。

松本先生に、MetHbの増加は非常に僅かだということを解説いただいたと思うのですが、松本先生に文章の宿題をお願いしておりました。25ページの6～13行目まで書かれている内容から、今、事務局から説明があったように若干変わりましたので、松本先生、この部分を含めまして、もう一度御解説をいただいてもよろしいですか。

○松本副座長

イヌの単回投与試験でMetHbが若干増加することが認められます。平均値で言うと0.2とか0.3%だったと思うのですけれども、ここで書いてある最高で0.8%という数字でございました。625 mgでは有意差がついていましたので、これをどういうふうに評価したらいいかという点でございますが、急性参照用量の設定ということにつきまして、既にJMPRがイヌの場合は背景値より4%くらいオーバーするところ、そのへんを毒性の判断にしてはどうかという提案がございます。

ですので、こういう最初の文章を書かせていただいたのですけれども、事務局からの御提案で、その4%というものももちろんJMPRの考え方ですが、この試験に関して既に4%以下なので毒性と判断しないというところまでJMPRで書かれていますので、4%だけを強調するのではなくて、4%以下で毒性と判断していない。その判断を支持する。つまり、4%だけではなくて、毒性と判断しないというところまで含めてJMPRの考え方を支持しますという文章にしましたという御提案で、私はそれで結構だと思います。

○吉田（緑）座長

今のことにつきまして、先生方、特にコメントはないですか。ありがとうございます。

そういたしましたら、JMPRはこう考えた、その評価自体を支持するという文章に変えていただくことにいたします。恐らくこのあたりが急性参照用量の設定のときに重要な試験になってくるのかなと思っております。

それでは、事務局、次のところに進めてください。

○齊藤係長

それでは、評価書の記載順のとおりということでございまして、未審議の部分になりますけれども、31ページの長期試験、慢性毒性試験及び発がん性試験をお願いいたします。こちらはイヌを用いました1年間慢性毒性試験が実施されております。

8行目から記載がございますとおり、こちらの試験につきましては、甲状腺機能への影響の検討のため、TSHを静注して、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>の測定を行っております。

9行目、吉田緑先生に「腕頭」を削除いただいております。

このような試験条件下で実施していることにつきまして、先ほど親委員の先生方から、議論をしておいたほうがよいのではないかという御助言をいただいております。

1点、こちらは修文がございます。T<sub>3</sub>につきましては、TSHの投与直前にしか採取していないということがございますので、後ほどこちらは適切に修文させていただきたいと思っております。

また、こちらに関しまして、本日の机上配布資料1としまして、TSHの投与前のT<sub>3</sub>、投与前、投与前後のT<sub>4</sub>の値を報告書から抜粋したものを御参考までに配布させていただいております。

試験結果に戻りますけれども、16～19行目にかけては、こちらは飼料の嗜好性の低下により、摂餌量、体重の減少が認められたため、飼料中の検体濃度を調整しておりますが、体重、摂餌量は回復したため、投与による毒性影響とは判断しなかったというように、吉田緑先生に御修文をいただいております。

32ページの表29の結果でございますけれども、5行目のボックスの中に佐藤先生より、甲状腺活動性亢進につきまして、組織学的にみられたcellular activityなので、「甲状腺機能亢進像」がよいと思っておりますとコメントをいただいております。

吉田緑先生より、今回追加のコメントとしまして、「形態学的な甲状腺機能亢進像」はいかがでしょうかといただいておりますので、後ほど御検討をお願いいたします。

6行目下のボックスに、抄録には別途、別のイヌを用いました1年間反復経口投与毒性試験が実施されておりますが、n=2で、2匹で実施された試験で詳細が不明のため評価書には記載をしなかったことにつきまして、川口先生、吉田緑先生、佐藤先生より了解しましたと回答をいただいております。

8行目から、ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。

こちらにつきましては、20行目下の【事務局より】のボックスでございますけれども、SDAウイルス感染があったということでございます。こちらを評価に用いることができるかどうか、御検討をお願いしておりました。

川口先生から、評価は可能ということ。

松本先生から、感染の症状は唾液腺の腫脹など、ほとんどの場合、3～5日で回復する。今回の例でも体重推移を見る限り回復していると考えられる。好ましいことではないが、本剤の評価に大きく影響することはないと判断してよいと思っておりますと回答をいただいております。

佐藤先生からも、評価は可能と回答をいただいております。

吉田緑先生から、本文中の3～4行目にかけては、評価可能と判断した旨を御追記いただいております。

35ページ、こちらは表が見切れておりますけれども、精巣間細胞腫が一番右の高用量群で9例ということで、有意差を持って増加しております。このことにつきまして、川口先生から、ラットの系統と肝細胞腫の発生、好発系統の考察が必要と思われるコメントを

いただいております。

33ページの11～13行目にかけて、吉田緑先生より、本試験に使用したSD系ラットは同腫瘍の好発系統ではないということから、投与による影響であると判断した旨、御追記をいただいております。

35ページ、ボックスの中の中段、吉田緑先生から、NOAELなどには関係しませんが、毒性のプロファイルの確認ですとコメントをいただいております。腎臓に投与による影響が種々認められておりますけれども、閉塞性腎症または慢性腎症と関連した所見である可能性はないのか、申請者に尋ねることはできますかというコメントをいただきまして、申請者からの回答が今般出されております。

報告書の病理所見の箇所を確認したということでございまして、腎臓嚢胞、鉍質沈着等を伴う慢性腎症との記載であり、関連した所見であると考えられますと回答がなされております。

その下の佐藤先生より、肺泡マクロファージにつきまして、このマクロファージがどうしたのかということを入れたほうがいいという御指摘をいただいておりますので、後ほど御教示をお願いいたします。

記載が少し前後いたしますけれども、【事務局より】のボックスの一番上にございます、抄録にラットを用いた別の慢性毒性/発がん性併合試験が収載されておりますが、詳細が不明のため、評価書には記載していないことにつきまして、川口先生、佐藤先生から了解しましたと回答をいただいております。

7行目から、マウスを用いました18か月間発がん性試験が実施されております。

こちらの試験につきましては、36ページ、【事務局より】に記載がございまして、本試験につきましては、IBTLで実施された試験ということで、第98回幹事会で御確認いただきましたとおり、抄録に収載されている試験につきましては、リスク管理機関で内容が確認されておりますので、評価資料として評価書に記載しました。本試験の取り扱いにつきまして、事前に御検討をお願いしておりました。

川口先生、佐藤先生からは、当日の審議でお願いいたしますと回答をいただいております。

吉田緑先生から、報告書と抄録を見る限り、報告書の内容に齟齬はないようですが、ほかの国が評価に使用していない理由はどこにあるのでしょうかというお問い合わせをいただきまして、申請者に確認したところ、海外の評価機関へ提出はしていないという回答を得ております。

追加で吉田緑先生より、GLPで実施したデータがあるので、敢えてこの試験を使用する必然はないと思いますとコメントを頂戴しております。

37ページのマウスを用いた18か月間発がん性試験の②の試験でございまして。こちらは表35でございましてけれども、松本先生に表中、MCHのところをMCHCに修正をいただいております。

長期毒性試験につきましては、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、31ページにお戻りください。今日は長期から始めたいと思います。

まず、1年のイヌの試験となります。これはややこしい試験で、31ページの9行目に記載されているように、4回もTSHを静注して、 $T_3$ と $T_4$ あるいはTSHがどう動くかということ調べていて、普通、GLP試験ではなかなかこういうことはしないし、特に今回恐らく甲状腺への影響を見たいということでされたのでしょうけれども、本来だと別試験で設けていただきましたかっただすね。特に最後のときには、これが終わって解剖なわけですから、非常にややこしいこととなります。

ただ、この静注したTSHはどのくらいで代謝されるのでしょうか。細川先生。

○細川専門委員

結構早いと思いますけれども、わかりません。

○吉田（緑）座長

表29を見ていただきたいのですが、50 mg以上で甲状腺の重量や組織でも変化が出ているのですが、1回打ったくらいでは数時間後に採材したとしても、こういう変化は出ない。むしろ、こういう変化はもともと投与によりあった変化で、そのTSHを打ったことによって直接誘発された可能性はないのかなと思っていたのですが、私は動態のところはわからないので、いかがでしょうか。

○細川専門委員

私もホルモンの動態に関してはそれほど詳しくないので、TSHは短いことは短いと思うのですが、どのくらいかと言われると、データがないとわかりません。今日は3人せっかくそろったのに、何の役にも立たなくて申しわけありません。

○吉田（緑）座長

残念です。でも、事務局が机上配布資料1で、雄と雌の $T_3$ と $T_4$ の値をつけてくださっています。先生方はそれを御覧ください。吉田の解釈が間違っていたら、おっしゃっていただきたいのですが、 $T_3$ は余り動いていなくて、雄は54週で、350以上で低下でしょうか。雌は235ページ、14週のところで最高用量で約半分くらいに低下。

続きまして、 $T_4$ のほうが反応はいいようなのですが、最初の14週で全血に比べまして、50 mg以上で対照群ほどTSHを打ったにもかかわらず、 $T_4$ が上がってこないということが出てきております。ただ、26週からは余りそれも出てこなくて、最高用量、WEEK60の350で対照群に比べて $T_4$ の上がりがよくないということ。雌につきましては、有意な差はほとんどない。ただ、WEEK60とかで見ますと、やはり若干下がっているようなところはあるのですが、ここでは余りはっきりしていなくて、低値あるいは低値傾向は50 mg以上なのかなというように、雄のほうが有意差ははっきりしているようだなというのがあります。

ホルモンが得意でないと細川先生はおっしゃったのですが、今回、WEEK16あたりでよ

り感受性が高く出ているように見えるのですが、例えば、3か月おきくらいに頻回投与してしまうと鈍くなるとかというのはあるのですか。

○小澤専門委員

吉田先生、投与スケジュールをちょっとだけかいつまんで教えていただけませんか。

○吉田（緑）座長

事務局、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

3ページ目のTABLE12を御覧ください。投与が始まってからは14週、26週、54週、60週にTSHを静注しています。T<sub>4</sub>につきましては、TSHの投与前と投与後にはかっています。BEFOREとAFTERの数字がそれに該当します。

1ページお戻りいただきまして、T<sub>3</sub>につきましてはTABLE11を御覧いただければと思いますが、T<sub>3</sub>につきましては、やはりTSHは同じ時期に投与している、これは全血だけを測定していて、TSHの測定後の数字はT<sub>3</sub>にはないというような結果になっております。

○吉田（緑）座長

私が勘違いをしていたのですが、T<sub>3</sub>に関しては全血だけということで、投与していない値ということですね。

○小澤専門委員

ということは、このTABLE11 (cont'd) は、いわばコントロールみたいな形で読むのですか。

○横山課長補佐

ただ、全血なのですけれども、各イヌとも14、26、54、60週の静注はやっているということです。

○小澤専門委員

そうですね。ただ、14週の全血というのは、それまでは投与歴がないですね。

○吉田（緑）座長

では、そういうふうに拝見しますと、T<sub>4</sub>に関してもTSHで刺激を与えなければ、それ自体の値はそんなには低下とか変動はないけれども、TSHに対する反応性が低下しているということですね。そういうように見れば、よろしいですね。それが50 mg以上で見えてくるようだと。これは毒性になるのでしょうか。TSH反応後がわからないから、わからないですね。でも、アクティブなT<sub>3</sub>では若干の低下が雄では350以上、雌ではワンポイントですけれども、最高用量で認められている程度ということですね。

○細川専門委員

T<sub>3</sub>が多過ぎはしませんか。私の印象ですけれども、T<sub>4</sub>のほうが10倍高いという印象が、昔、何かそんなようなことがあったような気がするのです。

○吉田（緑）座長

この測定はRIAでしたか。

○佐藤専門委員

単位が違うのではないですか。

○吉田（緑）座長

ナノとミリ。

○杉原専門委員

デシリットル。

○吉田（緑）座長

吉田がお伺いしたいのは、TSHに対する反応性が低下していることを表に書き込んでいないですね。もしこれがアドバースのエフェクトであれば、書き込んでおいたほうがいいのかなど。このプロトコール自体は望ましくないですけれども、やった結果は、もしそういうことがあるのであれば、この剤はイヌだけになぜか甲状腺の影響が出ておりますので、お願いします。

○山添委員

基本的には、甲状腺ホルモンの影響はT<sub>3</sub>で見ればいいと思います。甲状腺に対する薬物の作用としては、甲状腺ホルモンの生合成に対してはT<sub>4</sub>で見ればいいと思います。最初につくられてから脱ヨウ素化されますので、そのところで見れば、生合成のところは、基本的にエージングで生合成は下がってきます。それは仕方なくて、動物ではあると思うので、それはそれなのですけれども、応答のレベルがどうかということで一つは判断する。ただ、作用として見れば、全血はそれほど変化はしていない、変動の範囲ですね。甲状腺ホルモンの機能、要するターゲット遺伝子側には、それほど影響は出ていないということなのではないですか。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、事務局がこの表29の外に、31ページの20～21行目に記載しているような内容でよろしいということになるのでしょうか。事務局が31ページの20～21行目に甲状腺機能に関するところを記載していただいている、表29の毒性所見には入れていないという扱いになりますけれども、今、山添先生からの御解説がありましたように、ここには入れないで、ただ、生合成に関しては影響があるのかもしれないという記載でとどめたいと思います。

お願いします。

○三森委員

T<sub>3</sub>については、TSHを投与していない前の値で、明らかに減少しているのです、これは薬剤投与によって起こった変化とみなしてよいのではないですか。

○吉田（緑）座長

350の後半の雄ということですね。

○三森委員

そうですね。それと雌のほうも、T<sub>3</sub>は14週だけは350から落ちています。その後は出て

いないのですけれども、これは評価書32ページの表29に入れておいてよいと思うのですが、TSHを付加する試験とは違って、被験物質を投与することによって生じた変化とみなしてよいのではないのでしょうか。T<sub>4</sub>はわかりませんね。いずれにしても、このようなことを毒性試験の中に入れて、TSHを付加するようなことは本来、毒性試験では許されません。

○吉田（緑）座長

サテライトでされるのはよかったですでしょうけれども、望ましくありませんね。多分、RIAで測っているとすると、一気に測らないと検量線がばらつくので、一気に測ったのかなと思うのですが、雌で気になりますのは、雌のT<sub>3</sub>のWEEK14だけ高いんですね。余りどうなのかなという。確かに有意差がついて下がっているように見えるのですけれども、一気にRIAで測ったとしたら、ここは何かひょっとしたら対照群と5が高いように見えてしまったりはします。

○小澤専門委員

確かにそういう目で見ると、コントロールT<sub>3</sub>雌のTSH投与前、コントロールの行を横に見ていって、PRETESTが0.34ですね。1.56でぼんと上がって、その後にWEEK60のほうに向かって、ちょっとだけだけれども、値が下がっています。WEEK14のぽこっとした上がりというのは、ANTF4、350mgのところでもそんなふうに見えます。サンプルは別々に作るわけですから、この14週でとったサンプルにだけ起きている何かを見てしまっているだけということなのではないですか。ちょっとわからないけれども、この14の縦の比較、1.56と0.97の比較をするのが本当にいいことなのかというのは、ちょっとよく読めません。

○吉田（緑）座長

PREという数字がありますので、PREと比較するほうがいいのかも说不定ですね。雄もPREから見るとだんだん上がっているし、確かにわかりませんね。

○山添委員

これはスタートしたのは、週齢で言うと、わかりますか。

○吉田（緑）座長

immatureの時期から始めていますね。

○横山課長補佐

約7か月齢で試験が始まっています。

○山添委員

だから、もともと上がってきているので、レスポンスはいいときをはかっているから、若いときはそうなる可能性はあります。

○吉田（緑）座長

でも、実を言うと複雑で、RIAでちゃんと測れているかということもあるのですけれども、50というのは形態学的にも甲状腺に異常が認められているので、先ほど三森先生がおっしゃったように、何か変化、反応性が鈍るようなことが起きていてもおかしくないのか

もしれない。病理の検査は多分ホルモンの測定に比べて、本来は感受性は高くないと思います。

本来、ホルモンは非常にセンシティブなはずですが、このホルモンのデータからはわからないので、吉田といたしましては、今、三森先生がおっしゃったような、 $T_3$ の低下を350以上に雌雄とも入れたいと思うのですが、continuousな変化ではないですが、影響があってもおかしくないのではないかと思います。病理の先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

異論はありません。入れておいたほうがいいと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生もいいですか。

わからないところはございますけれども、その一段低いところから形態学的な変化がどうも今回は出ているようですので、入れたいと思います。事務局、29ページの表にTSH刺激前の $T_3$ の減少は毒性として入れていただいて、TSH後に $T_3$ の減少については生合成に対する反応ということなので、原文のままということをお願いしてよろしいですか。

あとは表29につきまして、佐藤先生からコメントをいただいているのですが、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

形態的な甲状腺機能亢進像というのが説明はものすごくいいと思いますので、ただ単なる甲状腺機能亢進像よりは、形態的な甲状腺機能亢進像でいいと思います。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、これは恐らく上皮の丈が高くなって、コロイドが少し薄くなって、という現象なのでしょうか。

○佐藤専門委員

原文のほうは活動性亢進と書いてあったので、これは何をもって、そういうふうにするのかが全然見えなかったもので、形態的な像ですよということが言いたくて、最初は甲状腺機能亢進像という「像」を入れたのですが、それよりは丁寧な説明として、「形態学的な」と入れると、よりわかりやすいと思いました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。私も今回ホルモンを測っているので、それと区別をする表現のほうがいいかなと思ったので、「形態学的な」と入れてしまったのですが、三森先生、いかがでしょうか。

○三森委員

私もそちらのほうがいいと思います。やはりコロイドが薄くなって、上皮の丈が高くなっていますので、機能亢進という形でとってよいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、なぜかイヌだけに甲状腺の影響が出るという不思議な像ですけども、代謝が違うのかもしれませんが、ただ、最低用量の5 mgには影響がないということで、NOAELは5、LOAELは50で、甲状腺の影響が雌雄とも出るということがエンドポイントとなりますが、これについてはよろしいでしょうか。恐らく、これがゆくゆくADIと関係してくるということになります。

続きまして、長期のラットに移りたいと思います。32ページの(2)から御覧ください。こちらも望ましくないのですが、唾液腺に影響するSDAウイルスに感染してしまったと。90日の試験だと感染時期が最終解剖にちょうど重なるので嫌だなという時期なのですが、2年なので、これも渋々ですが、評価が可能かなと先生方も思っていたし、私もそう思うのですが、松本先生、このウイルスは普通だと最近は余り見ないですね。

○松本副座長

そうですね。市販の動物にはもちろんありませんし、我々の程度の施設でも、これは出てこないで、GLPというか毒性試験をやっている人からすると、こんなものが出てくると、日本だととんでもないことになるのだと思うのですが、海外の場合は結構、寄生虫があつたりするので、体重を見た限り、元に戻っているようですので、評価してもいいのかなと思いました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、33ページの3~4行目にそのことを一言追記したのですが、この内容でよろしいですか。先生方もよろしいでしょうか。

次に、今回、認められた変化が31-1と31-2ということで、長期に見られたものと52週までで見られたもので分けて書いていただいています。この内容については先生方に御確認をいただいております。佐藤先生から、肺胞マクロファージではわからないので、これは集簇ですかね。先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

これはTableには肺胞マクロファージ、alveolar macrophagesだけが書いてあって、文章のほうではincreased incidence、マクロファージの頻度の増加と書いてあります。ある文章では、泡沫化したマクロファージの頻度の増加と書いてあります。普通でもいる細胞なので、集簇像があつたか、あるいはたくさん出てきて増加している像の所見の頻度が高くなっているということの意味しているのだと思います。

○吉田（緑）座長

これは原文が本当は英語であるとわかるのですが、alveolar macrophagesだけですが、普通は集簇ですね。

○佐藤専門委員

accumulationとかincreased in number of alveolar macrophagesとか書くと思います。

○吉田（緑）座長

私は集簇が用語としては好きなのですが、集簇と書いていないのに集簇としてはまずい  
ですかね。

○横山課長補佐

英文は35ページの事務局ボックスの下のほうになりますけれども、**increased incidence**  
という言葉しかないです。

○佐藤専門委員

多分これが集簇していようが全体的に増えていようが、そのものが特異的な意味をなさ  
なければ、集簇でいいのかなと思いますけれども、どうでしょうか。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

一般的だったら、いいのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

それでは、肺泡マクロファージ集簇とします。

すみません、非常にマイナーなことなのですが、31ページ、肝臓につきまして、  
髄外造血でフルストップでお願いします。亢進は肝臓については必要ないのではないかと  
思います。

毒性所見としては100以上で今回の剤の毒性学的特徴である貧血と、あるいは肝臓の脾  
臓の色素沈着あるいは髄外造血の亢進といった反応性の変化が出ているということです。  
これはSDラット投与で行われています。

31-2の52週では、100では出ていないということから、多分この褐色色素沈着というの  
は52週以降、かなり長期になって雄も雌も増えてくるのだらうなというのが、この2年の  
試験からわかります。実はこれを申し上げたのは、この後、繁殖毒性試験に行くのですが、  
そのときに褐色色素というのが一つ、どこで線を引くかという議論を今後していただくに  
当たり、同じ系統なのですが、この試験では100では52週まで出ていないということがあ  
ります。ここは先生方に少しだけ記憶をしていただいて、繁殖毒性のところ御議論いた  
だければよいかと思えます。

この試験ではあともう一点、腫瘍性の変化といたしまして、精巣間細胞腫が増えていま  
す。これにつきまして、川口先生から35ページの4行目に考察が必要ではないですかとい  
うことをおっしゃったので、なるほどと思ひまして、33ページの12～13行目に吉田が加え  
てみたのですが、川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

加えていただいた文章で全く問題ないかと思えます。

○吉田（緑）座長

SDは余り出ないのですね。ということは、今回の発生については投与の影響の可能性が

否定できないということになります。

話は違うのですが、Wistarはいかがでしたか。Wistarも余り出ませんね。Fischerが異様に多いということですね。

表31-1と31-2につきまして、先生方から御追記なり、ここはおかしいのではないかとというところをございませんでしょうか。特になければ、どうも影響は100以上で出ていて、30ではないということから、30がNOAEL、100がLOAELということになります。腫瘍としてはトップドーズですけれども、雄で精巣間細胞腫が余り激しくはないのですが、軽度ながら増加したということになります。

続きまして、マウスに進めたいと思います。マウスの試験は2本行われていまして、1976年と1992、1993年ということで、GLPで行われているのは後半です。

最初の1976年に行われた試験につきましては、事務局から、IBTLで行われた試験けれども、リスク管理機関で確認されている資料だということで記載をさせていただいています。投与量はその後の1992年の試験よりも若干低い用量まで行われているようですが、一部ドーズも被っていますので、両方の比較が可能だと思います。どういう扱いにするかということで、事務局のお問い合わせに対し、佐藤先生、川口先生から、当日ということです。

吉田といたしましては、この試験しかないのであれば、もうこの試験で見るしかないのですが、今回より詳細で、かつGLPの試験が1992年に行われておりますので、これしかない場合は仕方がないのですけれども、15年以上後に行われた試験がありまして、きちんとNOAELとLOAELがとれていて、かつ、この剤のプロファイルもよく表したような結果になっておりますので、そういうことを記載して、(3)につきましては参考資料という扱いで、評価は(4)の1992年に行われた試験で評価してもいいのかなと思っているのですが、先生方はいかがでしょう。

佐藤先生。

○佐藤専門委員

全くこだわっているわけではないですけれども、肺胞のマクロファージが出ているのは参考資料のほうの資料なので、共通して出る所見だということを見られているので、どこかに載っていればいいのかなと思います。

○吉田（緑）座長

削らないで、参考資料とすることよろしいですか。

○佐藤専門委員

異論はございません。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがでしょう。

○川口専門委員

いいと思います。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

削るということですか。

○吉田（緑）座長

参考資料扱いにして、削りはしないです。

○松本副座長

そういうお考えが多いのなら、それでいいと思います。

○吉田（緑）座長

事務局、いかがですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、先ほど座長がおっしゃったとおり、より新しい試験が実施されていて、新しい試験のほうがより詳細に所見も得られているので、参考資料としたというような理由を付して、参考資料ということでもよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

三森先生、いかがでしょうか。

○三森委員

削除でよいのではないかと考えていたのですが。

IBTLの試験ですので、第三者が入ったと言っても信頼性を保証しているわけではないですし、やはり座長がおっしゃるように、②の試験が1992年にGLPで実施されていますので、十分これで毒性プロファイルは見られるわけです。確かに肺胞マクロファージは出ていないのですが、ただし書きをつけるとしたら、あえて下にそれを書くのもおかしな話で、参考資料とするよりは、削除してもよいような気がします。専門調査会での御議論ですので、私の個人的な意見を言いました。

○吉田（緑）座長

吉田としても、この実施が1976年という非常に微妙な時期というのがありまして、1979年にGLPの施行というのがあったものですから、前回も申し上げたのですけれども、個人的に非常に印象深い出来事だったものですから、削除という案もあるとは思いますが、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

難しいですね。多分、肺胞マクロファージには意味がないと思いますので、削除でもいいと思います。この試験から得られる新たな情報はないのではないかというのは同意ですので、削除でも参考資料でもいいと思っています。

○吉田（緑）座長

どうぞ。

○川口専門委員

吉田先生が36ページのボックスの中でコメントをしています、感染症と言っているのは肺炎のことでしょうか。そうであれば、そういったものも含めて、年数も古いし、そちらのほうの肺胞マクロファージかもしれないので、かえって削除のほうがいいかもしれないですね。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、事務局がおっしゃったように、より詳細な情報が（4）で得られているということから、この（3）の試験は、今回は削除ということにしたいと思います。

○横山課長補佐

感染症などもあるし、という理由も御議論をいただいたということでもよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

もちろんです。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

先生方、長期の最後の試験といたしまして、37ページの（4）のマウスの試験を御覧ください。ICRマウスを用いた18か月間の試験の結果が表35に記載されております。こちらにつきましても、肝髄外造血亢進は肝臓については削除をいただくとして、貧血に伴う変化が肝臓及び脾臓に出ています。毎日急毒をやっているのです、1,000は非常に高い用量ですね。それでも500でようやく四肢のものが出てきて、100では何もないということで、溶血性貧血があるとしても、マウスではかなり高い用量からかなと思っています。

松本先生、そういう見方でよろしいですか。

○松本副座長

いいと思います。網状赤血球の増加が1,000 mg/kgで見られていますので、このへんが一番クリアなところで、用量が1個下でヘモジデリンの沈着があるということで、これでいいと思います。

○吉田（緑）座長

それでも18カ月で500 mg/kgで、500 ppmではないですから、非常に高い用量ですね。変化が見られているのは500 mg/kg体重以上で、100ではないということで、100がNOAELということになりますが、先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、長期が終わりましたので、生殖発生毒性試験まで進めたいと思います。

○齊藤係長

それでは、37ページの生殖発生毒性試験をお願いいたします。

19行目から、ラットを用いました2世代繁殖試験①が実施されておまして、こちらの試験につきましては前回御議論をいただきまして、脾臓の所見につきまして、継続審議となっていたものでございます。

39ページ、こちらは脾臓の褐色色素沈着が300 ppm投与群から認められております。前回審議におきましては、雄では3,000、雌では1,000 ppm以上を影響とすると御議論をいただきまして、判断の根拠につきましては記載ぶりを含め、再度御議論をいただくこととなっております。

桑形先生から、記載につきまして御提案をいただいております。所見の程度に明らかな用量相関性が認められていないということから、脾臓重量増加が伴っていた用量からを毒性と判断するというような記載ぶりでございます。

また、桑形先生からは、F<sub>2</sub>児動物の有意な体重増加抑制を毒性ととらない理由につきましても御提案をいただいております。こちらにつきまして、本文中の38ページの3行目以降に反映をしております。桑形先生からは、網かけで記載した括弧内の詳細な数字につきましては、記載しなくてもいいかもしれませんというコメントを頂戴しております。

桑形先生から1点補足がございまして、38ページの表37でございます。雌の1,000 ppm投与群につきましては、脾臓の褐色色素沈着だけとなっておりますけれども、こちらにつきましては、F<sub>1</sub>動物で脾臓の絶対及び比重量増加が見られるので、総合的に雌では1,000 ppm以上が影響と考えられると判断したということでございます。

山本先生からは、桑形先生のコメントを拝見し、賛同いたしますと回答をいただいております。

3行目から、2世代繁殖試験②でございます。こちらにつきましても41ページに記載がございまして、肝臓の所見につきまして、継続審議となっております。

41ページの【事務局より】のボックスでございますけれども、肝小葉中心性タンパク（硝子）変性と網かけで記載しておりますが、こちらの記載ぶりについて御議論をいただくこととされております。

桑形先生より（1）としまして、言語の補足をいただいております。（2）としまして、児動物の3,000 ppm以上に認められた肉眼所見、脾臓の暗赤色化を毒性ととるか否か、御提案をいただいております。JMPR等の資料を参照したところ、ランダムにと殺した児動物の多くの脾臓が暗赤色だったという記載のみであり、解剖匹数等が不明であることなどから、毒性とはしないと判断したということでございます。

こちらの脾臓暗赤色化につきましては、吉田緑先生からも病理の立場から、肉眼所見をエンドポイントとすることは避けるべきと考えますとコメントをいただいておりますので、40ページの本文中でございまして、13行から、先生方のコメントを踏まえまして、事務局の修正案を作成しております。

生殖毒性試験につきましては、以上になります。

○吉田（緑）座長

前回の宿題が残ってございました。発生毒性試験は終わっておりますので、37ページにお戻りください。2本の試験が行われております。用いた系統は共通でSDラットです。匹数が若干違ってございます。両方ともGLPで、最初のほうが少し新しいのですけれども、80年代

に行われた試験です。

ここで前回の宿題だったのは、脾臓の褐色色素沈着をどう考えるかということです。抄録を見ながら話したほうがよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

毒-116に脾臓のヘモジデリン沈着のデータがございます。

○吉田（緑）座長

毒-116を御覧ください。これが1つ目の300、1,000、3,000 ppmで行われた毒性試験の結果です。これを見ますと、何となくドーズが上がるにつれ、脾臓のヘモジデリン沈着はF<sub>0</sub>でもF<sub>1</sub>でも上がっているように見えるのですが、まず、雄については、桑形先生は1,000まではとらなかったということなのですが、これを見る限り、雄だけでは若干上がっているように見えるのですが、ここにトリックがありまして、今回、雄も雌もF<sub>1</sub>の対照群の頻度がF<sub>0</sub>のP世代のほうがF<sub>1</sub>世代よりも頻度が低いのですね。というのは、F<sub>0</sub>の雄では中等度が1、雌では6なのですけれども、同じ何も与えていない対照群は、F<sub>1</sub>でも雄は4となっていて、雌に関しては13という値で、かなりばらつきのあるようなものなのだなというのが、ヒストリカルコントロールデータを見なくても思うような数字になっています。こういうことも踏まえて、どう考えるかということになります。

明らかにこれは投与の影響が出ているなというのは、F<sub>0</sub>では雌の1,000でしょうか。高度のものが急激に増えているということと、F<sub>1</sub>世代の雄では3,000、雌では1,000は高度というものが増えているので、ここは少なくともあるだろうということが言えると思うのですが、雄でもF<sub>0</sub>の3,000はもし対照群がF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>と同じように4であったとしても、4対26ですから、これはきっと増えているのかなというように思わざるを得ないのかなと思いますと、少なくとも3,000は明らかに影響量であって、雌ではどうも1,000から少なくとも褐色色素沈着はありそうだと、この表からは思います。

桑形先生は、そのところはカバーをしていただいております、桑形先生は恐らく、そういった視点で御覧になっているということですね。となりますと、私たちが線をどう引くかということを見なければいけないのは、雄の1,000と雌の300ということになります。

まず、雌のほうが考え方が少し簡単なのかなと思いましたが、雌の300の特にF<sub>0</sub>ですけれども、コントロールに比べて増えているように見えるのですが、先ほど申し上げましたようにF<sub>1</sub>と比較しますと、余り大きな差がないです。高度というものが6例となっておりますけれども、繁殖試験はずっと餌で食べ続けさせますから、もし変化が出るとしたら、F<sub>0</sub>よりもF<sub>1</sub>のほうが強く出てもいいはずの試験ということになります。投与期間は雄では大体3か月くらいでしょうか。雌も次世代までずっと食べ続けますので、3か月以上は食べることになると思います。

今回、F<sub>0</sub>の300は増えているように思うけれども、たまたまコントロールが低い可能性があるとする、どうもここは投与の影響かどうかはわからないというのが桑形先生の

判断だったと思います。多分このあたりだと有意差はつきにくいのかなと思います。

臓器重量を見ますと、桑形先生は絶対重量を入れてもいいのではとおっしゃっているのですが、病理の所見が出てくれば、それを記載することによって臓器重量は、私は絶対重量は載せなくてもいいのではないかというようにも思うのですが、非常に悩ましい病理所見の褐色色素沈着について、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

非常に難しいと思うのですが、所見の高度、まずF<sub>0</sub>は重度、高度に出ているものは有意な増えているのは雌で1,000以上で、雄はとりあえず、ここでは高度に出ているものはない。ただ、中等度のほうはインシデンスがかなり上がっていて、26/28例で中等度のヘモジデリン沈着が出ている。ちょっと怪しいなというところでは、F<sub>1</sub>に行くと高度に出て有意に高そうなのは雄だと3,000、雌だと1,000以上で、一見してこのラインはクリアなのかなと思います。

○吉田（緑）座長

もともと褐色色素沈着そのもの自体、雌が圧倒的に多いですね。実を言うと、この試験は2つ行われていて、同じ系統ですけれども、1ページめくっていただくと1983年で1984年より前なのですが、用量がトップドーズ2つは被っていますので、御覧いただきますと、これでは見られた毒性所見が40ページの表39に記載されているのですが、1,000では毒性所見が出ていないです。

もう一つ、同じ系統で行われた、先ほど申し上げていた52週の慢毒では、約1,000 mg/kgで投与が行われていますので、34ページを御覧ください。100が恐らく1,000 ppmくらいのところでは、若干貧血傾向が出ているのですが、脾臓の褐色色素が病理組織学的に出ていないです。1,000が非常にボーダーのあたりにあるのかなというのは、そのほかの試験からも思いますので、私は桑形先生の御説明はリーズナブルなのかなと思うのですが、この試験だけを見たときに、やはり上がっているのも、これを毒性ととらえるというのも一つの考え方だとは思いますが。

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

今のボーダーのところの話は、雌のF<sub>1</sub>の300をとるか、とらないかということですか。

○吉田（緑）座長

そうですね。

○川口専門委員

悩ましいですね。雄の1,000はとらなくていいかと思いますが、雌の300ですね。最初に座長が言われたとおり、脾臓のヘモジデリン沈着の高度も加味して見ていくと、雌の300はとらなくてもいいのではないかと。1,000ではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

もし、ここをとらないとすると、何らかのとらない理由を記載したほうがいいのかと思うの

ですね。川口先生の記載ですと、38ページの3～6行目に関して、そこが記載をされているのですが、このいただいた記載でカバーできるかどうか。このことが全部含まれているならば、例えば、所見の程度に明らかな用量相関性が認められていないことから、ということなのですが、雌の300については一見、用量相関性があるように見えますね。

でも、F<sub>1</sub>のコントロールの値を見ますと、高度はありませんけれども、中等度が6でなくて13で約倍にもあるので、これがもし13だった場合、この300は影響でない可能性もあるかなというのは、上がつくと判断できるのかなと思うのですが、いかがでしょうか。この用量相関性が認められていないことから、というのは、私自身は当てはまらないのかなと。むしろF<sub>1</sub>と比較してみて、F<sub>0</sub>での対照群の値が偶発的に低かったということはないのかなというようにも思うのですけれども、松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

この抄録の中にある、特に雄では3,000ppm、雌では1,000ppm以上投与群でその傾向は顕著であった。まさにこれではないのかなという気がしました。116ページの表のすぐ真下です。結局その程度に顕著な傾向が見られたのは、雄の3,000、雌の1,000と書いている文章があるのですけれども、これがその内容を指しているのかなと思いました。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、ここの記載ぶりを少し拝借するという事について、特に脾臓のヘモジデリン沈着が顕著であった雄の3,000及び雌の1,000mg以上の変化を毒性と判断したということに記載するということになります。先生方、よろしいでしょうか。ほかのデータから見ても、恐らく300ppmは本来だと、そうは出てこなかったのではないかと。ここでは程度を分けられてしまったものですから。

三森先生、いかがでしょうか。この顕著であったところから明らかにとるというのは、ほかの恐らく90日でももちろん出てこないですし、52週でもその次のでも出てこないということから見ると、余り再現性がこの用量ではないようにも思いますので。

○三森委員

そうですね。抄録に載っているような言葉を使って、明らかなどころから雌は1,000から、雄は3,000という形でいくしかないのかなと思います。ここはもうエキスパートジャッジでいったらどうですか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。繁殖試験では血液等は測りませんから、より血液等をしっかり測っていた長期の毒性試験、あるいは90日でそのあたりはフォローができています。そういたしますと、先ほど吉田が申し上げた内容に、この3～4行目は変えたいと思います。116ページの脾臓のヘモジデリン沈着の増加については、その傾向が顕著であった雄の3,000 ppm及び雌の1,000 ppm以上を投与に関連した変化、毒性と判断したということにしたいと思いますが、事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

頻度、程度とも、とかはいらなくて、そのまま、その傾向は顕著であった、ということ  
でよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

傾向が顕著というのは、頻度及び程度が上がっていることを示しますから。

○横山課長補佐

わかりました。では、傾向で。ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

これ自体には有意差検定をしていないので、何ともそれ以上のことが言えないもの  
から。

そのほか、38ページで川口先生にいろいろ直していただきましたが、特によろしいで  
しょうか。事務局も直していただきましたね。ありがとうございます。

そういたしますと、表37は特に変更はなしということになります。ありがとうございます。

この①の試験のNOAELですけれども、親についてはNOAELとLOAELが、雄では1,000  
と3,000、雌では300と1,000ということになります。児動物では3,000まで影響が出てい  
ないということになります。

②ですが、39ページを御覧ください。10,000 ppmですから、700～800 mgという非常に  
高い用量まで行った繁殖毒性試験の結果が表39にまとめられています。こちらにつきま  
しては、雄では体重増加抑制が3,000で、雌雄ともP世代では認められていますけれど  
も、1,000ではなし。F<sub>1</sub>世代では3,000で褐色色素沈着等が再現されておりまして、1,000では  
なしということです。児動物ですが、1,000では体重増加抑制等が見られておりますが、  
3,000で認められた脾臓の赤色化をどうするかという議論をしなければいけないのだと思  
います。

桑形先生は、肉眼変化なので毒性とはしていないということになりますが、まず、この  
肉眼的な変化はとらないということよろしいでしょうか。ありがとうございます。

もう一つは、病理用語です。41ページの表39を御覧ください。桑形先生が肝小葉中心性  
タンパク（硝子）変性という名称をつけてくださったのですが、収まりが余りよくないの  
かなと思っておりまして、吉田の提案としては、「硝子」は消してしまっ、その後  
Albuminous degeneration of centralをそのまま入れてしまうのがいいのかなと思っ  
ているのですが、もしこれに該当するのかなと思う適切な病理用語を御存じでしたら、佐藤先  
生、ヘルプをお願いします。

○佐藤専門委員

申しわけございません。アルブミン様の変性は使ったことがない言葉なので、類似した  
のもなかなかないような気がします。一応アルブミンタンパクなので、タンパクの変性  
ということにくっついていいかなと思います。オリジナルの所見を併記することに異論はござ  
いません。

○吉田（緑）座長

その前まで全然出てこないの、何なのでしょうね。アルブミン様のものがインクルージョンで出てくるのはマウスの所見ですね。ラットはないですね。ありがとうございます。

では、ここは硝子というのはとっていただいて、その後にフルネームを入れていただくということにしたいと思います。

繁殖試験の宿題も2つ終わったのですが、発生毒性試験は終わりということで、発生毒性試験までで先生方、特にコメントはいかがでしょうか。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料の43ページをお願いいたします。26行目から遺伝毒性試験でございます。

44ページ、本間先生から、形質転換試験は遺伝毒性試験ではなく、その他の試験として扱っていたかと思しますので、削除若しくは移動をお願いしますとコメントをいただきましたので、46ページのその他の試験へ移動しております。

また、宿主経路試験につきましては、基本的には復帰突然変異試験ですので、*in vivo*の試験と同列に扱う必要はありませんとコメントをいただいておりますので、43ページの本文中を修正させていただいております。

根岸先生から、本間先生のご修正への追加はありません。削除された形質転換試験の結果を別項目として記載する必要があるかどうかは事務局の判断にお任せします。農薬抄録にはないので記載されなくてもよいと思いますとコメントを頂戴しております。

45ページ、【事務局より】でJMPRの評価書の記載されている試験のうち、試験条件等の情報のある結果は評価書案に記載しましたが、試験の詳細が不明なものにつきましては、記載をしてごさいませんでした。そのことにつきまして、根岸先生からその判断でよいと思いますと回答をいただいております。

3行目の【事務局より】のボックスでございますけれども、*m*-クロロアニリンが代謝物として出てきますが、その急性毒性に関しましては、前回の議論の際に追記することとなりました。NTPレポートには遺伝毒性試験の結果もございましたので、記載したほうがよろしいか、先生方へ御検討をお願いしておりました。

根岸先生から、評価書に記載する必要はないと考えます、代謝の過程で中間代謝物として存在する可能性はあるものの、遺伝毒性について*in vivo*での実験は陰性になっておりますことから、原体の遺伝毒性に関与している可能性はほとんどないと考えてよいと思いますとコメントをいただいております。

46ページの14. その他の試験として、形質転換試験を書き起こしてみますと、このような記載となります。

遺伝毒性試験につきましては、以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

根岸先生、いろいろ見ていただいてありがとうございます。幾つかコメントをお願いすることになると思うのですが、まず、43ページ13. 遺伝毒性試験から御覧ください。本間先生からいろいろ御修文をいただいているのですが、表40までの記載について、根岸先生、御解説をお願いします。

○根岸専門委員

遺伝毒性につきましては、表40で1つだけ弱陽性が染色体異常試験で出ております。抄録にはないのですが、JMPRの資料にはあります。ただ、これはdose-responseがない状態というか、without dose-responseと書いてありましたので、この弱陽性は問題にしないでいいと思いますので、原体そのものの遺伝毒性についてはないと考えてよろしいかと思っています。

本間先生が御指摘のように、形質転換試験は遺伝毒性の中に入れたいというふうになったと思いますので、これについて抄録にないので、私は削除してもいいのではないかと考えますけれども、これが必要だというようなことがあるのかについてはわかりません。結果があるから入れておきますが、特に遺伝毒性ではないので、問題にしない。ただ、こういう記載で入れておくということであれば、それでよろしいかと思っています。

○吉田（緑）座長

1つ質問させていただきたいのですが、今、先生がおっしゃった45ページの表40の記載にあります染色体異常試験の用量相関性がないけれども、弱陽性というこの結果ですけれども、この記載のままでいいのか。それとも、今、先生が解説していただいたことを脚注に記載する必要はありませんか。もし先生が例えば、もとの試験を御覧になった場合、これはとるとか、とらないとか決められることが多いと思うのですが。

○根岸専門委員

この資料に細かいデータはなく、without dose-response relationship と書いてあるだけなので、弱陽性がもし気持ち悪ければ、そういうことを書き入れておくというのも一つの手ではあると思いますが、in vitroの試験で1つ、ここだけなので、特に生体にとって問題となる遺伝毒性はないという表記であれば、残っていても構わないかとは思いました。

○吉田（緑）座長

根岸先生がそうおっしゃるならば、このままということにしたいと思います。ありがとうございます。

先生方、表40の遺伝毒性の結果について、特に根岸先生に御質問はありませんか。ありがとうございます。

そういたしましたら、m-クロロアニリンの点については、根岸先生、いかがでしょうか。

○根岸専門委員

私はこれが出てきた経緯はわからないのですが、代謝を見せていただくと、これが中間体として、次の代謝物が出てくるということで、この試験が出てきたようなのですが、実

際にデータを見ますと、*in vivo*のものの陽性はないということですし、代謝物でも検出できないというような書き方が抄録にありましたので、もしできたとしても問題にはならないで、すぐに代謝されているものだと思います。以前にも何かこういうものがたしかあったように思うのですけれども、ここで特に遺伝毒性の項目にこれを入れる必要はないのではないかと判断しました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

代謝の先生方から、この点について、何か根岸先生のコメントとか。

○細川専門委員

これは想像される代謝中間体なので、ものすごく早い時間で過ぎてしまうので、実際には検出できないとは思いますが、ですから、根岸先生のコメントのとおりでいいと思います。

○吉田（緑）座長

杉原先生、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

すぐに代謝されて、それ自体の検出はされていないみたいですので、それで結構だと思います。

○吉田（緑）座長

小澤先生も。

○小澤専門委員

それで結構です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

事務局からNTPレポートも配布していただきまして、*m*-クロロアニリン自体は毒性はあるけれども、遺伝毒性についてはサマリーしか読んでいないのですが、パラに比べたら大分弱いということで、この試験についてもほとんど*in vivo*では出ていないということですね。では、議論はしたけれども、記載しないということで。

三森先生、お願いいたします。

○三森委員

急性毒性試験で代謝物Jの表が出ていますので、それとの対応で少し考慮しておいたほうがよいと思います。24ページです。

○吉田（緑）座長

重要な御指摘をありがとうございます。根岸先生、いかがでしょうか。こちらで代謝物Jとしては記載があるので、この代謝物Jというのはそのものに当たりますけれども、遺伝毒性試験としては申請者からは提出されてきていないのですね。

○横山課長補佐

そうです。遺伝毒性試験も今御覧いただいた24ページの急性毒性試験もNTPレポートか

ら拾ったもので、申請者から出ているものではございません。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、むしろ表16を記載すべきかどうかというところになってきてしまうのかもしれないですね。

○根岸専門委員

これは代謝物Jを想定して、その試験をされたということですね。

○吉田（緑）座長

この24ページの表16はNTPからのレポートであって、これは事務局がNTPレポートから抜粋をしたということです。

○根岸専門委員

ですから、その抜粋されたのは、本剤が代謝される途中で恐らくこれができるから、これの急性毒性についての資料をここに入れられたということなのですね。

○横山課長補佐

部会の審議前に入れておまして、その一方で、前回の部会では、Jは動物では若干検出されるのですけれども、かなり速やかに代謝してしまって、パスウェイ上ではすごく短時間しかないでしょうというような御議論をいただいたので、時間的にはその御議論をいただく前に代謝物として出るものだし、情報があったので、たしか専門委員の先生から、こういった情報がありますかというお問い合わせもあって、部会の前に入れたものですので、代謝経路ですとか、そういった点も含めて、このデータが欲しいかどうかという点は御議論をいただいているので、御議論をいただければと思います。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、私はもしとるのであれば、24ページの表16も削除したほうがすっきりしているのかなと。これをここで議論したということは議事録にも残りますので、ここに記載するのであれば、遺伝毒性も記載しないと、代謝物Jは何ということになりますので、これが代謝において懸念として残らないのであれば、代謝物Jについては記載をしなくても、むしろよいのでは。

今、三森先生がおっしゃったように、急性毒性は載せて、同じNTPからのデータで遺伝毒性は載せないというのはバランスがよくないのかなと思いますので、本剤の代謝において毒性学的懸念とならないのであれば、両方とも削るということもありなのかなと思うのですが。

○根岸専門委員

最初の急性毒性のほうで、これは要らないと言われるのであれば、一緒に削っていただくし、これを残すのであれば残して、先ほど私がコメントをつけたようなことで、本剤の遺伝毒性にはほとんど関係しないと考えるというようなコメントを入れるということになると思います。削られれば、もう全部削っていただければいいかと思います。急性毒性のほうで考えていただけたら、その次の判断ができると思います。

○吉田（緑）座長

代謝の先生にもう一度お尋ねしますけれども、代謝的には、この代謝物Jというのは今回の剤の代謝において、速やかに移行してということになりますか。

○細川専門委員

中間体ということで、これが主要代謝物であれば、当然毒性試験も変異原性試験もやったほうがいいと思うのですけれども、それは速やかに通り過ぎて別の代謝物に変わるので、そういう意味では、この表16も含めて要らないのではないかと考えております。

○小澤専門委員

これはアセチル化が速やかにされるということで、代-19という抄録のマップがあるのですけれども、前回これは議論をした跡があるので、これでいいのではないかと。今、問題のJが血中濃度として、どれくらい残るのかなと見ていましたけれども、わからないですし、アセチル化は多分速やかに行くと思うので、いいのではないのでしょうか。どちらも載せないということのほうがすっきりするのでは、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

代-3 ページで、主要な代謝経路ではないですけれどもJが尿中に排泄されているので、もしも載せるならば文章くらいで、一応マイナーな代謝物Jというものの急性毒性試験はこういう結果で、さらに速やかな代謝を受けるので、大きな影響はないというくらいでいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

今まで代謝物の扱いとしては、ここでは毒性学的な懸念というよりも、むしろ、どのくらい残るかということを経験に判断してきたと理解していますが、事務局そういうことでよろしいですか。

○横山課長補佐

そうですね。まず、植物中の代謝物のみとして出てきた場合は、毒性試験でその程度を図り知ることができないので、暴露評価対象物質になるようなものについては別途、急性毒性試験とか変異原性試験をやられていることがあって、それは残留量の観点ですね。

もう一つの懸念の観点は、先ほど代謝の御担当の先生がおっしゃったとおり、特にすぐに代謝物になってしまって、それが毒性の発現に主に寄与しているとか、そういったものについて補足のデータがあることがあるのですけれども、毒性の懸念については基本的に動物中の代謝物として見られるものについては原体を経口投与した試験で見られるので、そういった観点のデータはもしかしたら少ないかもしれません。どちらかという植物中の残留とか、そちらの観点のほうが多いのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

腰岡先生、今、事務局からそういう説明があったのですけれども。

○腰岡専門委員

この剤は土壌では見られるのですけれども、植物では多分速やかに代謝されて、認められていないので。

○吉田（緑）座長

となりますと、今までの評価の方法から言うと、ここでは議論をしたけれども、その結果はあえて、ここには載せない。何回も申し上げますけれども、この試験はNTPのデータからであって、申請者のデータからではないということなので、ある意味では24ページの評価書たたき台の記載ぶりだと、今回そのために代謝物について急性毒性試験が行われたというような記載になっていますが、本来は違って、このNTPのデータから参考資料として、という程度のことであれば、私としては記載をしなくてもいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○小澤専門委員

そうですね。評価書の24ページの3行目からの2行というのは、これは申請者が書いたものでも何でもないので、部会としてこれだけ議論をして、代謝物Jの遺伝毒性試験のことももちろん一切触れませんし、急性毒性のことも委員会として持ち出すことはないという結論にすれば、それでいいのではないかと思いますけれども、どうでしょうか。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。そのようにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

そういたしましたら、まず、遺伝毒性のところでも代謝物Jは記載をしない。そして、急性毒性の24ページの3～8行目も削除をしていただくということになります。ありがとうございます。

○横山課長補佐

今のところありがとうございます。もう一つ、形質転換試験なのですけれども、46ページに移動して記載させていただいております。これはJMPRのほうに情報があつたもので、事務局としてはこの価値について判断できなかったもので、記載したままになっているのですけれども、先ほど根岸先生からいただいたコメントを拝聴しまして、意味のないデータではないかと受け取ってしまったのですが、この陽性という意味合いと、ここに載せる意味があるデータであるのかという点を少し御教示いただければと思ひまして。申しわけございません。

○吉田（緑）座長

根岸先生、ここにつきましてはいかがでしょう。資料があるわけではなくて、JMPRの記載からということで、その毒性学的意義も含めて。

○根岸専門委員

私もどう取り扱うか判断しづらいのですけれども、特に発がん性があったりするわけでもありませんし、形質転換は遺伝毒性でも出てきますし、そうでなくても出てくるということもあって、遺伝毒性そのものがないと判断していますから、これが必要なのかという

と、なくてもいいのではないかと私は考えます。形質転換試験以上のメカニズミックなことは何もしていないのだと思いますので、なくてもよろしいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

46ページに本間先生の修文を受けて移動したけれども、結果を書かないといけませんね。では、これは何かと。そうでないと、ここで陽性という結果があるので。

○根岸専門委員

これを書く、これが何を意味しているかということを書かなければいけないと思うのですが、それが何も判断材料がないと思います。今こちらの資料を忘れてしまったので、見ますけれども、恐らく、なくてもいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

そういったしましたらば、これに対する結論がつけられないのであれば、項目を新たに挙げてしまうと、これで何でしたと書く部分がJMPRに記載がないのであれば、ここは削除せざるを得ないのではないかと思います。読み手に非常に誤解を与えるかなという気がいたします。

○細川専門委員

このデータはすごいですね。detailがunknownで、yearもわかっていない。no detailでyear unknownですから、これを載せること自体がちょっとあれですね。

○吉田（緑）座長

根岸先生、少しその該当部分を御覧いただきまして、今、細川先生からもコメントがありました。根岸先生が消していいかどうかというのを御判断いただければ、ありがたいと思います。もし消さないという場合は、何かここに1行なり、では、これは何でしたみたいなことを考えていただくことになると思うのですが、申しわけありません。

一応、前回から引き続きまして、全てを拝見したのですが、1点すみません。42ページの発生毒性試験のラットですが、今回、事務局からこの2行を加えていただいたことについて、御説明を伺うのを忘れていました。

○齊藤係長

それでは、資料の42ページをお願いいたします。こちらは前回の御議論の中で、200 mg以上投与群におきまして流涎が認められておりますけれども、検体投与の刺激性に起因した変化と考えられることから、毒性学的意義はないものと考えられたということを明確に記載しておいたほうがよいという先生方の御議論を踏まえまして、記載したものでございます。

○吉田（緑）座長

ここにつきましては、特に異論はないかと思います。ありがとうございます。

そういたしますと、前回から続きまして、動物代謝、植物代謝から始まりまして、今、根岸先生に確認をしていただいておりますが、46ページまで一とおり審議をしたと思うのですが、追加議論が必要だというところがございましたら。

ないようでしたら、食品健康影響評価に入りたいと思うのですが、今日はもうこれだけです。あと多分30分くらいなので、ここで休憩を4時までとりたいと思います。根岸先生、すみません、ここの部分だけ御確認をよろしくお願いします。

○細川専門委員

すみません、私が見間違いました。88ページに出ていました。一応、文献も載っていました。

○小澤専門委員

JMPRの②のタブ4です。88/122、87～88に表があって、88ページの一番下のCell transformationというところです。

○横山課長補佐

今のところの89ページの一番下のパラグラフが少し。

○小澤専門委員

ちらっと書いてある。その次のページに、Several additional in studies、何か変なのですね。全体を受けて、Several additionalと言っているのかもしれないですね。

○吉田（緑）座長

では、先生方、少しお休みいただいている間に。お時間のある先生は。

（休 憩）

○吉田（緑）座長

それでは、時間になりましたので、食品健康影響評価を進めたいとおす。事務局、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

すみません、その前に。

○吉田（緑）座長

根岸先生、すみません。休み時間もなくて見ていただいて、ありがとうございます。

○根岸専門委員

今、山添先生にも御相談に乗っていただいて、JMPRの最終的なコメントとからも判断しまして、ここにこういうふうに記載をしておいて、これの意味づけを書いたらよろしいのではないかとということで山添先生から御提案をいただきました。それに基づいて、文章を一応このようにしたらどうかということで考えてみました。

この試験はそのままこういうふうに書いていただいて、この試験において陽性の結果が示されているが、*in vivo*の遺伝毒性試験において陰性の結果が得られている。したがって、本作用が生体に影響を及ぼすとは考えにくいと判断したというようなコメントでいかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

先生方、いかがでしょうか。

○山添委員

今ので私もいいと思いますけれども、実はこのチャイニーズハムスターのovaryの試験は、実はNTPからの抜き書きです。NTPを確認したら、全く同じ文章が出てきます。

○根岸専門委員

ただ、抄録に書いてあるということは、これを審議したということになりますので。

○山添委員

作ってからですけれども、やはり小核で否定をしています。同じようなストーリーの組み立てになっています。

○吉田（緑）座長

すみません、1つ質問なのですが、今、根岸先生がおっしゃっていただいた、生体にとっては、これは遺伝毒性試験ではないので、そこを書き込むことは難しいのですね。

○山添委員

というか、本間先生が分けると言ったのですね。普通だったら遺伝毒性のところを書いてしまってもいいと思います。ところが分けるということになったので、本作用はという言い方にしています。本間先生と打ち合わせができるのだったら、一緒にしようよという話でもいいのですけれども、遺伝毒性からも来るし、そうでないところの作用からも形質転換は起きる可能性があることはあるので、それは本間先生が間違っているということではないので、本作用ということにしませんかということにしました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。そのあたりは含みがあるということで。

○根岸専門委員

ですから、こちらのJMPRのほうは、**additional generic potency**ということを書いてあるのですけれども、今回こういうふうに別にしましたので、そこを言えないというところから、本作用は影響がないと判断すると、ぼかした感じの言い方になりますが、そういうことを書いておけば、よろしいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

根岸先生、ありがとうございます。山添先生もありがとうございます。

事務局、フォローしていただけましたか。先生方、いかがでしょうか。本間先生は以前もこれは分けるようにとおっしゃっていましたが、項目を分けていただいたために根岸先生にお世話をかけることになり、ありがとうございます。それでは、それを加えるということで、残す。

○根岸専門委員

この形質転換試験は、ほかの部会では遺伝毒性の中で扱っているのですか。

○山添委員

その時々です。通常は一緒に扱っています。

○根岸専門委員

もしそうすると、整合性をとるためには統一したやり方で、必ず外すとか、遺伝毒性の中で議論をしてしまうとか、そういうふうにしないと、またややこしいことになるかなと思います。

○吉田（緑）座長

多分この部会では本間先生がいらっしゃるので、本間先生は必ず別にしてねと今までおっしゃり続けていたと思います。これはむしろ遺伝毒性の先生方で話し合われて決めていただいたほうがいいのかなど。吉田はそこに口を挟むだけの専門性がございませんので。

○横山課長補佐

補足です。以前、幹事会で御議論をいただいた剤のときも本間先生から御指摘があって分けておまして、幹事会にはほかの遺伝毒性の先生もいらっしゃいますが、御同意されていたので、基本的には分ける方向のところを今回、事務局がうっかり失念して一緒に書いてしまったという次第でございます。

○吉田（緑）座長

わかりました。では、基本的に分けているということのようです。

○小澤専門委員

1つ教えていただきたいのですけれども、評価書の46ページのところに「処理濃度・投与量」と書いてありますが、7日間処理のほうがちょっと高めの濃度になっていますが、こういうものなのですか。46ページの表41、7日間処理のほうがちょっと高めの投与量になっていますが、こういうものなのですかというのも変な質問ですけれども、何か御存じのことがあれば、後学のために教えていただければと思います。JMPRの記述と違うような気がします。

○根岸専門委員

JMPRの表にもそういうふう書いてあるのですけれども、恐らくこの濃度で処理して7日後に見ているということだと思います。

○小澤専門委員

では、処理時間は7日間continuousではないのですね。だったら、この言い方は紛らわしいような気がします。

○根岸専門委員

そうですね。JMPRの表にもそういうふう書いてあるので、このように記載をされたのだと思いますが、同じ24時間処理で7日後に見ているということだと思います。

○小澤専門委員

ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

先生、ここの記載ぶりは。

○根岸専門委員

記載を直します。

○吉田（緑）座長

よろしく申し上げます。すみません、何回もお手数をかけます。

では、また根岸先生に直していただいている間に、47ページの食品健康影響評価に進みたいと思います。もう確認すべきことは根岸先生のお願いの部分だけでしょうか。

では、事務局、よろしく申し上げます。

○齊藤係長

それでは、47ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

5行目、体内吸収率は少なくとも90.3%と算出されております。投与放射能の排泄は速やかで、主に尿中に排泄されております。

8行目、遊離体に関する記述につきましては、前回の審議の際、適切ではないとコメントをいただきましたので、事務局のほうで削除をしております。

10行目から、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物とし、Bs、Esが認められております。

植物体内運命試験の結果、主要残留成分は未変化のクロルプロファミンでございまして、代謝物とし、B、I、J、K、Pなどが認められておりますけれども、いずれも10%TRR未満でございました。

16行目の吉田充先生からのコメントがボックス内にございますけれども、こちらは冒頭のばれいしょの試験のところでお説明申し上げましたとおり、全塊茎中では10%TRRを超えない旨を追記いたしましたため、特段の修正は行っておりません。

18行目、作物残留試験の結果でございますけれども、20行目の腰岡先生からのコメントにございますとおり、とうもろこし又は大豆の結果は定量限界の0.02 mg/kg未満とされており、いちごの0.008 mg/kgよりは高い閾値になっているということで、御検討くださいとコメントを頂戴しております。

18～19行目に、たまねぎ及びいちごにおいてのみ検出され、最大残留値はいちごの0.008であったというように、下線部を作物残留試験の結果のところとこちらの食品健康影響評価のほうに追記をさせていただいております。

48ページ、クロルプロファミン及び代謝物Bsを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値はそれぞれ2.8 µg/g、6.7 µg/gでございました。

各種毒性試験結果から、投与による影響は、主に血液、肝臓、脾臓、甲状腺、こちらは吉田緑先生から、び慢性ろ胞上皮細胞過形成につきましてはイヌのみであるということで御追記をいただいております。

7行目、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

ラットを用いました2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加しましたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を設

定することは可能であると考えられました。

畜産動物を用いました動物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてBs、Esが認められておりますけれども、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をクロルプロファム（親化合物のみ）と設定しております。

18行目から、ラットを用いました発生毒性試験①におきまして、母動物の無毒性量が設定できませんでしたが、同じ系統のラットを用いて、より低用量まで実施された発生毒性試験③におきまして、無毒性量が得られております。

こちらは20行目の「また」以降の文章ですけれども、当初、最初のたたき台案のところで、繁殖試験で無毒性量が設定できなかったという書きぶりにしておりまして、こちらは削除する必要があったのが残ったままになっておりましたので、こちらにつきましては、「また」以降、23行目までの記載は削除させていただきたいと思っております。

24行目から、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠としまして、安全係数100で除しました0.05 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定しております。

クロルプロファムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響につきましては、60ページをお願いいたします。表43、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響等につきまして、事務局のほうで考えられる毒性影響を拾い出しております。その中で一番下のイヌのところでございますけれども、単回経口投与毒性試験の雌で50の無毒性量が得られておりまして、こちらを根拠にARfDを0.5と設定しております。

食品健康影響評価につきましては、以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

47ページにお戻りください。まず、動物代謝の部分ですけれども、4～9行目までが動物、畜産物が10～12行目までになりますが、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

続きまして、13行目から48ページの3行目までが植物の記載になりますけれども、腰岡先生、吉田先生、いかがでしょうか。コメントをいただいたようですが、特によろしいですか。

○腰岡専門委員

結構です。○吉田（充）専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、今度は毒性の部分になります。48ページの4～11行目までが毒性ですが、今回、甲状腺がイヌだけで、「のみ」と使ったことはありませんでしたか。

○横山課長補佐

コロンの後に種を書くことでそれを意味するので、「のみ」というのは特に。

○吉田（緑）座長

では、削除します。主な変化は、血液、肝臓、脾臓、甲状腺ということで、松本先生、この記載ぶりはいかがですか。

○松本副座長

これでよろしいかと思えます。

○吉田（緑）座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

いつもの文言ですが、精巣間細胞腫については非遺伝毒性のメカニズムだということが記載されています。

続きまして、48ページの12～15行目につきましては暴露評価対象物質の記載がありますが、腰岡先生、吉田先生、いかがでしょうか。この記載ぶりでよろしいですか。

○腰岡専門委員

結構です。

○吉田（充）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、ADIの設定に移りますが、今回、桑形先生に御修文をいただいたということで、48ページの20～23行目までが削除ということになります。

ADIの設定は事務局案としては、イヌの1年ですが、先生方にも御確認をいただきたいので、表42を御覧ください。各国の評価を横並びで記載がされております。

すみません、53ページの繁殖毒性試験のところは、記載の修正をお願いいたします。

イヌが58ページにあります。イヌの1年の5.5、雌の5.0、雌のほうが低いので、雌をとるということになります。毒性のプロファイルとしては貧血なのですけれども、エンドポイントは甲状腺ということになってきております。でも、これが一番低いので、一番低いエンドポイントをとるという今までのもので十分だと思いますが、イヌではなくて、ほかのものをという先生方はいらっしゃいませんか。

イヌのエンドポイントが5で、貧血のエンドポイントはどのくらいになるのですかね。100くらい。ラットだと幾つになるのかな。貧血のエンドポイントは30くらいですかね。たしかラットのエンドポイントは貧血系だったと思うので、それが31ですから、イヌよりも6倍くらい貧血のエンドポイントがNOAELでも高いということになります。ですから、松本先生がおっしゃったように、貧血の作用としては比較的高い用量で出るということが、このNOAELの一覧表でもわかると思います。よろしいでしょうか。

47ページにお戻りください。ADIの設定といたしましては、1年間の慢性毒性試験のイヌのNOAEL5を安全係数100で除しまして、0.05mg/kg体重/日ということになります。エンドポイントは甲状腺への影響です。

続きまして、急性参照用量ですけれども、今回は比較的毒性としては高く、LD<sub>50</sub>も高いのですね。

○松本副座長

60ページ。

○吉田（緑）座長

60ページを御覧ください。単回投与による毒性影響が表にまとめられています。今回はLD<sub>50</sub>も高いのですけれども、一応設定したほうがいいということで、松本先生、よろしいのでしょうか。そのところは、LD<sub>50</sub>は高い。メトヘモグロビンのところも別に反復投与というわけではなく、単回で起き得ると判断してよろしいですか。

○松本副座長

メトヘモグロビンはもちろん単回投与で起きますけれども、ラットの場合もイヌの場合も比較的用量の高いところで起こっていて、結果的にイヌの50 mg以上のところなので、単回投与試験がちょうどされていて、これを採用するというのは特に問題はないかなと思います。

○吉田（緑）座長

この表43の中の中にあります、イヌの単回投与毒性試験で見られました50という用量が単回投与で起き得る一番低い用量になります。このエンドポイントは嘔吐ですね。血液の影響はない。今回は単回投与が起き得るエンドポイントは嘔吐ということになりまして、メトヘモグロビンを使ったわけではないということですね。

事務局案も恐らくそうなっていて、49ページを御覧ください。単回投与で起き得る急性影響といたしまして、単回経口投与毒性試験、イヌで認められました嘔吐をエンドポイントに無毒性量が50、これを安全係数100で除しまして、0.5が急性参照用量の候補となります。よろしいでしょうか。

○松本副座長

イヌの単回投与による影響をエンドポイントとしたときに、嘔吐というのはターゲットというか症状にはしにくいというか、慎重にするという考え方があるのですけれども、本文に書いてある「嘔吐等」という字があって、もちろん活動の低下とか拍動とかいう症状が一緒についているので、それをエンドポイントにしたというような理解でよろしいのではないかと私は思います。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、先生、嘔吐だけだと誤解を招くのであれば、例えば、活動低下のほうクリアかもしれないし、いかがでしょうか。

○松本副座長

イヌの試験で嘔吐はなかったですね。嘔吐及び活動低下とか、そういうのではよけいにおかしいですか。

○吉田（緑）座長

今までは1つだけを選んでいたのでですね。

○横山課長補佐

1つでなくても複数書いていただいて、特にいっぱい書いても余り意味がない場合は1つですけれども、今、松本先生の御指摘のとおり、確かに嘔吐だけだと誤解を招くおそれということであれば、「等」なしで全部書いてもらっても大丈夫です。

○松本副座長

私が申し上げているのは、嘔吐をイヌの急性のエンドポイントにすべきでないというのではなくて、嘔吐をエンドポイントにしてもいいのですけれども、もしほかの症状があれば、それも一緒に書いておいたほうが誤解がないかなと、そういうふうに思いました。

○横山課長補佐

活動低下、嘔吐等くらいにしますか。

○松本副座長

拍動もあるし、どちらにしますか。

○佐藤専門委員

拍動はなかなか出ないのではないですか。

○横山課長補佐

25ページの本文のところは嘔吐等に仮にしておいて、急性参照用量のエンドポイントについては少し丁寧に、活動低下、嘔吐、ストロングパルスの3つを書くということでしょうか。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

私はそれでいいと思います。とにかく何かほかに附属品があるというか、ほかの症状もあるのだということを書き込んでおけばどうでしょうかという提案です。

○吉田（緑）座長

ほかの先生方はいかがですか。そうしたら、25ページも一緒に合わせたほうがいいかもしれません。食品健康影響評価でいきなり丁寧になってしまうので、食品健康影響評価はこれまでの評価書たたき台のサマリーの部分にもなりますので、ありがとうございます。重要な御指摘だと思います。後で見返したときに、これもエンドポイントでとったのだなということがわかりますね。先生方、よろしいでしょうか。

そういたしますと、ARfDのエンドポイントは嘔吐だけではなくて、活動性の低下及び拍動も入れたいと思います。

では、すみません。また、根岸先生に戻ってしまいます。

○根岸専門委員

表41の訂正ですけれども、これは方法をいろいろ調べました結果、両方とも違います。5~30 µg/mLという処理のほうはcontinuousと書いてありますので、むしろこちらが7日間

処理をしまして、高濃度のほうが24時間この濃度で処理して、あとは培地を交換というか、refeedして7日間置いて、transformationが出るか出ないかを見ています。

文献の表の書き方もおかしかったのだと思いますが、いずれも最終的なエンドポイントは7日間でtransformationがあるかないかを見ているのですが、低濃度のほうはcontinuousに入れたまま。高濃度のほうは24時間処理して播き直して、その取り込んだものがどうなるかというので見ているのだと思います。一応陽性で、細胞毒性も出ているのですが、transformationが出ているという判断です。

ここの書き方としては、むしろ上が7日間処理、下が24時間処理でカンマして、日本語で言えば、まき直していいのですかね。そういうことを書くかです。

○山添委員

再播種とか。

○根岸専門委員

再播種後7日間ということになると思います。

○吉田（緑）座長

根岸先生、ありがとうございます。これだけだと本当に逆さまで、小澤先生にいい御質問をしていただきまして、そのままコピーペーストをしてしまうところでした。事務局、よろしいでしょうか。ちゃんと中身まで読まないといけないですね。

○根岸専門委員

山添先生に助けいただきました。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、ADIとARfDまで、この部会では今回決めたということですが、全般にわたって先生方、この剤につきましてはよろしいでしょうか。いろいろな面にわたり討議をいただいたと思います。

それでは、これにつきましては、一旦、事務局にお返しするということになります。

○横山課長補佐

評価書案をきれいに直しまして、もう一度、先生方にメールで送付させていただきますので、御確認をお願いできればと思います。お願いします。

○吉田（緑）座長

今回の繁殖毒性のところは、今日はお二人とも先生方がいらっしゃっていないので、今回の経緯を先生方にぜひお知らせください。ありがとうございます。

○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。

本部会につきましては、次回は3月2日月曜日。幹事会につきましては、2月16日月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○吉田（緑）座長

そのほかに先生方から何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議は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。