食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第43回会合議事録

1. 日時 平成27年3月19日（木） 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（グリホサート、フルアジホップ）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）

西川座長、長野副座長、井上専門委員、代田専門委員、中塚専門委員、本多専門委員、森田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、丸野専門官、磯技術参与、進藤技術参与、賀登係長、齊藤係長、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 グリホサート③農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 フルアジホップ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料1 フルアジホップ机上配布資料1
- 机上配布資料2 フルアジホップ机上配布資料2

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、ただいまから第43回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方7名に御出席いただく予定です。代田先生は

1時間ほど遅れて来られると御連絡をいただいたところです。

食品安全委員会からは3名の委員が御出席されております。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬グリホサート、フルアジホップ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、よろしくお願いたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2 グリホサート③農薬評価書（案）。

資料3 フルアジホップ農薬評価書（案）。

資料4 論点整理ペーパー。

また、机上配布資料が4点ございます。

フルアジホップは長い経緯がございまして、机上配布資料1が前回部会での議論を受けて、事務局で修正したバージョンになります。

机上配布資料2が、今回部会に先立って事前に送付させていただいた版で、生殖発生毒性のところでは先生方から事前にいただいていたコメントを全て記載したものとなります。本日は机上配布資料2のいただいた御意見の中から、特に今日御議論いただく必要があると事務局のほうで考えたものについて、抜粋して資料を編成させていただいておりますので、必要に応じて、こちらを御覧いただくことになるかと思います。

机上配布資料3が、横隔膜ヘルニアに関して中塚先生からいただいた資料で、ニトロフェン投与によって起こる事例について御紹介いただいたものです。

机上配布資料4ですけれども、これはお時間があれば、今日のその他の事項で少し御意見をいただきたいと思いますと考えておりますが、前回御議論いただいた剤についての資料になります。

資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○西川座長

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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○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。

○西川座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

それでは、農薬（グリホサート）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、資料2に基づき説明させていただきます。

経緯ですけれども、表紙に少し説明させていただいておりますが、本剤につきましては、過去2回、本第四部会で御審議いただいております。特に2回目の審議で議論になりました2年間のラットの併合試験の腎臓の所見につきまして、新たにピアレビューの結果が提出されまして、今回は再度その点を中心に御議論をお願いしたいというものでございます。具体的な経緯については、その下に2行書いてあるものでございます。

なお、グリホサートにつきましては、原体のソースが今日御議論いただくものを含めて全部で5ソースございまして、ほかの部会でもほかのソースのものについて既に審議を終えていただいているところでございます。最近コメントがついて再度審議いただくようなものについても急性参照用量を設定いただいているのですけれども、グリホサートに関しましては、ほかのソースもまとめて幹事会で急性参照用量を設定いただきたいと考えておりますので、グリホサートについては、今日は急性参照用量を御審議いただかないということで予定しております。よろしく申し上げます。

評価書の中身ですけれども、本剤の説明ですが、3-10ページをお願いいたします。

構造式は24行目の6のとおりとなっております。アミノ酸系の除草剤で、植物体内の芳香族アミノ酸生合成にあずかるシキミ酸経路において、ホスホエノールピルビン酸及びシキミ酸-3リン酸から5-エノールピルボイルシキミ酸-3リン酸を産生する反応を触媒するEPSPシンターゼの阻害により、除草効果を示すと考えられているものでございます。

本剤につきましては、全体的に既に評価をいただいておりますので、ADIの設定まで前回部会で御確認をいただいているのですけれども、今回記載整備などで御意見をいただいている部分がありますので、動物代謝試験は冒頭から、その点についても含めて御説明させていただきます。

3-11ページ、動物体内運命試験でございます。

28行目からの②吸収率の試験についてですが、3-12ページの1行目でございますとおり、吸収率の算出の数字が間違っているという御指摘を加藤先生からいただきまして、再度資料を確認いたしまして、修正しております。

3-12ページの16行目の加藤先生からのコメントですけれども、表2の臓器分布のまとめ方で、その他の部分の定量限界未満の数字の処理についての御質問をいただいております。定量限界未満の数字はいろいろございますので、このような場合については0.4未満と整理をしているのですけれども、通常どおりの整理ということで、部会終了後、加藤先生には事務局のほうから御説明をさせていただきたいと考えております。

3-13ページの10行目から(4)排泄(尿及び糞中排泄)の試験ですが、少し最近の書きぶりに合わせて主要排泄経路について修正させていただいております。

植物体内運命試験ですけれども、やはり記載ぶりです。数字などをもう一度、情報のあるものについては追記等をさせていただいております。

3-14ページの3行目、網かけの部分です。処理の時点の記載が間違えておりまして、「処理時」を「移植時」と與語先生から御修正いただいております。

3-14ページ、こちらも稲の試験を若干記載整備させていただいております。

25行目のボックスの中、本多先生からコメントをいただいております。グリホサートは除草剤にもかかわらず、茎葉散布で試験が実施されております。非選択性の除草剤ですので、散布するとその植物が枯れてしまうのではないかとということでコメントをいただいたものです。

念のため、報告書で散布方法の確認をしましたが、茎葉散布に間違いはございませんでした。報告書の中で試験に用いる薬量で散布をした場合に薬害が出ないか確認をしております。それで薬害が出ない用量でどうも試験が実施されたというような試験設計になっているようでございました。御説明させていただきます。

引き続き、植物体内運命試験ですけれども、数字の情報がわかった点などを少し事務局で追記などをさせていただいております。

3-17ページ、数字の確認で3行目の0.08745というところは、そもそも評価書内の有効数字は3桁でまとめるというルールにのっとっているところ、まとまっておりませんでしたので、まず、その御指摘です。なお、数字で何を採用するかという点につきまして、以前の審議で與語先生から全量を燃焼して得られた値にすべきと御指摘をいただいていたにもかかわらず、こちらは直っておりません。そもそも事務局のミスでございました。與語先生から御指摘いただいていた値に直しますと、0.0874となりますので、そのように修正させていただいております。申しわけございませんでした。

ほかの網かけの部分については、與語先生に適切な数字に修正していただいたものでございます。

環境についても事務局のほうで若干の修正をさせていただいております。

3-18ページの5行目、ポツは要らないということで、與語先生から御修正いただいております。

34行目、48日を60日と事務局のほうで修正したことについて、次のページになりますが、與語先生から、もとの数字が合っているのではないかという御指摘です。実はこのグリホサートは1つのソースについて試験報告書が1つ実施されているのですけれども、同じ試験について2社から抄録が出ていまして、それぞれ記載がされているわけですが、もう一社のピラーキムの抄録も確認いたしまして、試験設計などと照らし合わせて、どうも60日であるということを確認しましたので、そのままの記載にさせていただいております。

3-20ページにつきましても、23行目、記載ミスについて修正させていただいております。

3-22ページ、作物残留試験成績です。こちらは最大残留値の記載ですけれども、通常、登録されている使用方法の範囲内で一番高い値を用いるということで今まで整理させていただいておりますが、今回その整理に合っていなかったということで、もう一度データを見直しまして、與語先生の御指示に基づいて修正させていただきました。

一旦ここで切らせていただいてもよろしいですか。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、3-12ページの4行目からのボックスで、加藤先生の御指摘によって、1行目の数値が2つ修正されたということです。これは後ほど加藤先生に確認していただくということですね。よろしくをお願いします。

3-14ページの25行目からのボックスで、本多先生から茎葉散布すると植物が枯れるのではないかという御指摘があつて、ただし、薬量が少ないので大丈夫であろうという事務局の説明があつたのですが、本多先生、よろしいですか。

○本多専門委員

私のほうでも抄録を確認させていただきました。大丈夫だと思います。お送りいただいていたもので、ピラーキムのほうはわからなかったのですけれども、大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございます。

3-17ページの3行目に本多先生からコメントがあつて、結論的には0.0874という数字に修正したということです。本多先生、よろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございます。

3-18ページの34行目に処理48日後、3-19の一番上のボックスで、與語先生から処理48日後のままのほうがよいのではないかという御意見が出ていたのですが、事務局が確認したところ、やはり60日であるということですので、この点についても後で與語先生に確認

をしていただきます。

○本多専門委員

これはグリホサートの抄録上の記載ミスですね。見たときに、多分ミスだなどと思っていました。

○西川座長

ありがとうございます。

続きまして、生殖発生毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

毒性試験につきましても、ピアレビューの報告書が出ている併合以外は全て審議済みですが、3-22ページから一般薬理試験、3-23ページの上のほうですけれども、症状が認められた用量を追加する。3-24ページの急性毒性試験もそうですけれども、そのような少し記載整備をさせていただいております。

3-25ページ、亜急性度性試験の（1）のラットの90日の試験です。

3-28～30行目の網かけの部分、尿タンパク、尿潜血、アルカリ尿が認められたことにつきまして、検体投与と考えられた旨が記載されておまして、一方、3-26ページの表11には記載がございまして、最近のまとめ方ですと、毒性所見と考えられるものについては全て表中に記載いただいておりますので、まずは表中に所見を入れさせていただきました。

このことに関しまして、長野先生から検体投与の影響と考えることについては同意。ただし、投与による影響とする理由として、本文の記載については不十分ということで、本文自体を削除してしまっただけという御意見をいただいております。御確認いただければと思います。

3-26ページ、井上先生から1,000 mg/kgの雌雄の赤血球の減少についてのコメントで、雄の影響とされておりましたが、雌の影響ではないかというコメントをいただきました。抄録の記載を確認しましたが、そのとおりの御指摘かと思っております。ありがとうございます。

ガスの貯留を伴う大腸の鼓腸というものに網かけをさせていただいておりますが、ほかの試験でも、盲腸や大腸に関する、このような肉眼的な所見が記載されております。最近肉眼所見は削除させていただいているのですけれども、今回のものにつきましては、必ずしも病理所見に相当するようなものが見当たるような所見ではないということと、各試験に共通して発生しているものであったので、そのままの記載にしておまして、その点について御確認いただきました。先生方からは、残しておいてよいと御意見をいただいているところでございます。

3-27ページ、こちら10～12行目の網かけの部分です。リンパ球数につきまして、本文に検体投与の影響と記載されていて、表13の中に記載がなかったので、表13の中に所見を移させていただきました。最近の評価書（案）のまとめ方で、問題なく毒性所見と判断いただいたものについては、特に本文中に必ずしも全て特記しているわけではございません

ので、こちらも最近の記載に合わせて、11行目の「また」以降、12行目までの網かけ部分を削除してはいかがでしょうかと思いますが、御確認をいただければと思います。

表13の中の盲腸腫大ですけれども、腫大という用語について、長野先生から適切でないという御指摘をいただいております。例えば盲腸内腔拡張といった用語にしてもよろしいか御確認をいただければと思います。

3-28ページ、こちらは雌の1,000 ppmで腎重量の絶対と比重量の低下が認められておりますが、井上先生から体重増加抑制やその他腎臓への影響を示唆する所見がないので、重量の変化についてどう考えるか、先生方の御意見を聞きたいと思っておりますという御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

3-30ページの21行目からの(2)の試験が、今回新たに情報が追加された試験でございます。

3-31ページ、本試験におきまして、表19の中で波線をつけさせていただいております腎臓の所見、腎尿細管上皮の好酸性顆粒又は硝子滴と、雌だけで出ているのですけれども、糸球体硬化増加が前回までの御審議で影響ととっていただいたものでございます。これに関しまして、今回新たにピアレビューの結果が出てまいりまして、先生のお手元に緑の薄いフラットファイルでグリホサートの食品健康影響評価に係る追加資料2というものをお配りしております、これはサマリーになりますけれども、このような資料が出てまいりました。

具体的には8ページを御覧いただくとわかりやすいかと思っておりますけれども、腎臓の主な所見につきまして、ピアレビューの結果が示されまして、8ページのPWGというのが今回、病理ワーキンググループで診断されたものですが、元の報告書の病理の検査に従って、これまで有意差がついていたもの、例えば一番下の表3を御覧いただきますと、雌ラットの腎臓所見といたしまして、32,000 ppmですと好酸性顆粒硝子滴、糸球体硬化症に有意差があって、糸球体硬化症は4,000 ppmから有意差があるというような結果だったのですけれども、今回のピアレビューの結果ですと、それらについては所見なしで、一方、慢性進行性腎症のところ所見が入っているというような結果となっております。

この慢性進行性腎症に関しましては、コントロール群から高用量群まで特段に用量相関性もなく、有意差もないということで、今回、腎臓への病理の所見で毒性影響と考えられるものはないというようなまとめ見解が出されたものでございます。

これに関しまして、先生方から御意見をいただいております。先生方から、このピアレビューの報告書に関しては、全て再審議に足る資料であると御確認いただきました。また、所見の中身に関しましての御意見としては、長野先生からの御意見の(2)にございまして、雌雄ラットにおいて高頻度に観察された所見は慢性進行性腎症のみであり、その発生率及び重症度は対照群及び投与群において同等であったという見解を受け入れていいと思っておりますという御意見で、あわせて波線のついている病理所見と腎臓の比重量の増加、これも削除でよいという御意見です。

山手先生からも同様の御意見をいただいております。3-32ページのボックスの中の4行目以降になりますが、腎比重量も含めて、病理の腎臓の所見は削除でよいということと、マウスの発がん性試験。これらの試験でも一応、腎臓の所見については部会のほうで議論をしておく必要があるのではないかと御意見をいただいております。

井上先生からも同様の御意見をいただいております。井上先生からは直前の御意見としては、長野先生、山手先生の御提案のと通りの対応でよいと思っておりますと御意見をいただいております。腎臓の所見の扱いについて、まず御確認をいただければと思います。

3-31ページに戻っていただくのですが、7行目、井上先生から、その他の所見についてのコメントをいただいております。①下痢または軟便を追記する必要がありますということと御指摘をいただきました。これにつきましては、投与開始直後から試験期間にわたって32,000 ppmの全例で継続的に認められたというような記載が抄録にございました。この点を踏まえまして、所見として入れる必要があるかどうか御検討いただければと思います。

体重増加抑制に関しましても、抄録のほうで雄についても有意差のある変化となってございました。雌と同様に雄でも32,000 ppmで所見としてよいかどうか御検討いただければと思います。

③のアルブミンの減少でございますけれども、事務局の記載ミスで、「6週目だけに」となりましたが、26週目だけに一過性の変化として認められております。これについて影響ととるかどうかが御検討いただければと思います。

この試験につきましては以上となります。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

最初が3-25ページ、ラットの90日間試験①で、28～30行目に尿に関する所見が書いてあるのですが、現行では3-26ページの表11の中に書いて、所見については削除するという形になっているかと思っておりますので、30行目からの長野先生のコメントを含めて、28～30行目を削除するというようにしたいと思っております。

3-26ページ、表11に関してです。12行目からの井上先生の御意見で、赤血球の減少は雄ではなくて雌の変化であるということで、確認の上、そのとおりでしたので、修正することにしたと思います。

13行目からのボックスで、大腸または盲腸の拡張について、他の試験でも共通して見られる所見でもありますので、これをガスの貯留を伴う大腸の鼓腸という、抄録にある記載をそのまま生かして追記することにしたと思います。

3-27ページ、ラットの90日試験②ですが、11～12行目、リンパ球の増加傾向という所見、これも先ほどと同様に表の中に記載して、本文に書く必要はないということですので、11～12行目の文章を削除した上で、表13にその所見を追記することにしたと思います。

表13の中で、長野先生から、盲腸の腫大という言葉が少し不適切な気がするので、内腔拡張といった所見にしたほうがよいということです。私もそのほうがよいかと思いたるので、以後そのようにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

3-28ページ、マウスの90日試験について、19行目からのボックスで、雌の10,000 ppmの群以上で認められた腎臓の重量の低下、これをどう考えるかということですけれども、ルール上は、絶対重量と比重量の両方が動いた場合に毒性とするという原則でやってきていますので、それに従って残す方向にしたいと思うのですが、その場合は全て原因がはっきりしているかどうかは別ですので、その点を御了解いただければと思いますけれども、ほかに御意見はございますか。

長野先生、いかがですか。

○長野副座長

今までのルールどおり、絶対重量か比重量だけの場合には、所見がない場合には載せない。ただし、絶対と体重比と両方が同じような方向で変化している場合には、所見ととって載せるというのがルールなので、そのようにしたほうがよいと思います。

○西川座長

そういうルールに従ってということですので、御了解をお願いいたします。

○井上専門委員

その点について確認ですけれども、そのほかの所見が伴っていなくても、原因がわからないけれども、十分に有意な変化であるからという理解でいいでしょうか。

○西川座長

そのとおりです。

○井上専門委員

わかりました。

○西川座長

次に、慢性毒性/発がん性に入ります。3-31ページ、これはラットの2年間の併合試験に関する表19です。その中で、3-31ページの7行目からの井上先生の御意見で、32,000 ppmの雌雄における下痢または軟便、同群の雄における体重増加抑制を追記したほうがよいということで、確認の上、そのとおりかと思いたるので、これは追記したいと思いたす。

もう一つ、アルブミンの減少について、雌については26週目だけの一過性の減少なので削除してはどうかということですが、やはり一過性の減少ですので、これは削除したいと思いたす。

一番大きなポイントは、この試験における腎臓の病理所見があまりにも不適切な部分が見受けられたので、ピアレビューをいただいたところです。そのピアレビューの結果を見る限り、私としても再審議に足る資料と判断しましたので、皆さんによく見ていただいたところです。

そうしますと、当初、所見として挙げられていた腎臓に関するいくつかの所見、例えば

腎尿細管上皮の好酸性顆粒/硝子滴、糸球体硬化増加といったような所見は有意な所見ではないということから、それらの所見を表中から削除するというにしたいと思います。これは皆さんが同意されているところでございます。

3-32ページに山手先生と井上先生から、ラットについてはそれでよいけれども、一方、マウスについては議論する必要があるのではないかという御意見も出ております。井上先生、とりあえず補足をお願いできますか。

○井上専門委員

大切なことは、この剤は腎臓がターゲットかどうかということを考えなければいけないところだと思いますけれども、ラットの2年間の試験でそれぞれ腎臓について挙げられていた所見が慢性腎症で差がないとしたときに、それではマウスの18か月で見られた尿細管の変化、あるいは3-27ページにラットの②の90日試験の表があって、近位尿細管上皮色素沈着、尿細管上皮肥大及び好塩基性化というような所見があるのですが、これが剤のターゲットとしての病変なのかどうかを考えるべきかなということコメントをしました。

○西川座長

それはわかるのですが、マウスについて、どのような追加検索をすべきということなのでしょう。

○井上専門委員

追加検索は必要ないかなと思っていますが、結局これがマウスで見られた所見で尿細管の変性とか壊死とかがありますので、これは慢性腎症を起こしたというのは置いておいたとしても、この剤は腎臓がターゲットであるということかどうかをディスカッションすべきかなと。

○西川座長

試験をざっと見ると、ラットでもマウスでも腎臓に関する所見はあります。ですから、標的の一つであることは間違いありませんが、ピアレビューをしてもらったのは、余りにも不適切な所見のとり方をしている可能性が高いということで見てもらったのであって、したがって、腎臓が標的であるということ否定するものではないです。よろしいでしょうか。

○井上専門委員

このマウスとかラットの90日を確認する必要があると言ったのは、もし前回のディスカッションのときに、2年間で見られた所見と関係することがマウスやラットの90日で見られているかどうかを確認することなので、先生のおっしゃるとおりで理解しております。

○西川座長

特に追加で精査するというようなことではないですね。

○井上専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

以上かと思うのですが、表を通じて、大腸の内腔拡張という所見が追記されております。以上ですね。

それでは、次に、生殖発生毒性試験から最後まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、3-33ページから、生殖発生毒性試験でございます。こちら基本的には全て審議済みのものですが、先生に一部コメントをいただいた部分がありまして、3-34ページの表23です。代田先生から肉眼所見について修正の御意見をいただきました。多分抄録を御覧いただきながらのほうがよろしいかと思うのですが、TACのほうの抄録で黄色いプラスチックの抄録の114ページを御覧いただければと思います。

もともと表23には肉眼所見として、網かけがしてあるところが記載してあったものでございます。こちらが抄録の114ページの肉眼的病理検査の結果を反映して記載したものでございます。今回、代田先生に御修正いただいたのは、同じ抄録の112ページの肉眼的病理検査の本文で40,000 ppm、P世代、雄動物の大腸の内腔拡張というところを御覧いただいて、小腸の内腔拡張については雌だけと記載があるので、そこで御修正いただいたのかなと思いました。

どうもこちらは最初に見ていただいた114ページの表の記載と合わなくて、もう一冊のピラーキムのほうの抄録でも所見の記載は全く同じで、本文もピラーキムのほうはこの表に合うように本文も書いてありまして、どうもこの黄色い抄録の本文の記載ミスではないかと思われまして、代田先生には大変申しわけないのですが、多分記載ミスということで、元に戻してもよろしいか御確認をいただければと思います。

生殖発生毒性についてはいただいている御意見は以上で、遺伝毒性試験については審議済みで、今回特に追加の御意見はいただきませんでした。以上です。

○西川座長

食品健康影響評価までお願いします。

○横山課長補佐

それでは、3-37ページをお願いいたします。こちら前回一旦御覧いただいておりますので、修正点だけ説明させていただきます。

まず、動物体内運命試験につきましては数字の修正をした部分、こちらも反映いたしました。

9行目の主要排泄経路の記載も最近の書きぶりに修正いたしました。

16行目の作物残留試験の最大残留値は與語先生の御指摘に合わせて、本文を修正したものを反映いたしました。

19行目から、主な毒性所見についてです。今回、ラットの併合試験の腎臓の所見は削除いただきました。こういった状況の中で腎臓を主要な所見として残してよろしいか。その

ときに残すべき所見をどうしたらよろしいかという点について、御確認をいただければと思います。

長野先生から、本剤は種を通して貧血が散見されるので、ADIの設定根拠となっている所見も赤血球の減少ですので、血液（RBC減少等）を追加したほうがよいという御意見をいただいておりますので、こちらについても御確認をいただければと思います。

神経毒性について、亜急性神経毒性試験が実施されていて、神経毒性はなしと御判断いただいておりますが、この点の記載がございませんでしたので、21行目に追記させていただきました。申しわけございませんでした。

37ページの24～25行目は、暴露評価対象物質に関しまして、代謝物Bを暴露評価対象物質にしなくていいのだという説明のところですが、最大残留量を37.9%TRRと記載していたのですが、数字は上のほうを見ればわかるということで、むしろここは10%TRRという基準となる数字を記載したほうがわかりやすいと考えましたので、審議済みのところではございますが、今回は少し記載整備をさせていただきました。

ADIにつきましては、前回御審議いただいたとおり、ラットの併合試験。今回、腎臓の所見がなくなりましたが、貧血の所見ですね。赤血球の減少とヘマトクリットの減少が残りますので、数字はそのまま、安全係数100で除した0.25という数字のままとなっております。

以上、御確認をお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、3-34ページ、ラットの繁殖試験に関する表23で、代田先生から修正案が出ておりましたが、事務局の説明で、どうも抄録の本文に誤りがあったので、当初の記載をそのままにしたいということでしたけれども、代田先生はいかがでしょう。

○代田専門委員

それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

3-37ページ、食品健康影響評価について、與語先生からいただいたコメントに基づいて修正がなされております。20行目に腎臓の所見をどうするかということで、これは23行目からのボックスにも関係しますが、先ほどの議論にもありましたように、腎臓は標的の一つと考えられますので、腎臓を残すとして、所見をどうするかですが、病変の重篤性からいって、例えば尿細管上皮の肥大等という記載ではどうかと思うのですが、長野先生、いかがですか。

○長野副座長

賛成です。

○西川座長

もう一つ、22行目の長野先生のボックスで血液、これは要するに貧血ですね。赤血球の減少等が多く多くの試験で認められていること、かつADI設定の根拠となっているので、これは重要な所見として追記するということにしたいと思います。19行目からの書きぶりは、消化管、腎臓、肝臓及び血液でよろしいですか。長野先生、いかがですか。

○長野副座長

そう思います。

○西川座長

ということで、21行目に血液に関する所見を追記することにしたいと思います。

あとは特になかったかと思いますが、全体を通して何かお気づきの点がありましたら、お願いいたします。

○森田専門委員

最後のところで、急性参照用量はこの剤はいいのでしたか。

○西川座長

先ほど事務局から説明がありましたように、幹事会でいくつかあるグリホサートをまとめてという話です。

○森田専門委員

わかりました。失礼しました。

○西川座長

それでは、ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、グリホサート③の一日摂取許容量（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である25.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ADIを0.25 mg/kg体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、お願いいたします。

○横山課長補佐

今日御確認いただいた内容について評価書（案）を反映させていただきます。基本的には事前にいただいた御意見の反映になります。一部、事後に先生に御確認をさせていただく必要がある点がございしますが、いかがいたしましょうか。個別に御確認をいただく点だけ事務局のほうで御担当の先生に御連絡をとって御確認させていただいて、全体の修正はもうお任せいただいてもよろしいようでしたら、そのようにいたしますし、お休みの先生方も今日は多いので、念のため、もう一度お送りしたほうがよろしいようでしたら、その

ようにいたしますが、いかがいたしましょうか。

○西川座長

特に大きななかったと思いますので、個別に対応していただいて特に構わないと思えますけれども、よろしいでしょうか。

では、そのようをお願いいたします。

○横山課長補佐

では、取りまとめの上、御欠席の先生方に御確認をいただいた上で、幹事会に進めさせていたきたいと思えます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

それでは、次に移ります。農薬（フルアジホップ）の食品健康影響評価についてを始めたいと思えます。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○横山課長補佐

資料3に基づき説明させていただきます。本剤についても経緯がございまして、やはり表紙に少し記載させていただいておりますが、実は本剤につきましても去年の6月の評価部会でADIと急性参照用量を御設定いただくところまで御議論をいただいたところがございます。その後、リスク管理機関を通しまして、申請者見解というものが提出されまして、今日机上に御用意させていただいている資料ですけれども、胎児の所見が急性参照用量の主要なエンドポイントになったのですけれども、その点について胎児当たりの検定しか実施されていなかったところについて、腹当たりで検定をするというような対応をしてきたものでございます。その内容も含めて、今日御審議をお願いしたいと考えるものでございます。

また、急性参照用量ですけれども、6月に御審議いただいた際には、一般の集団と妊婦または妊娠している可能性のある女性というポピュレーションを分けるという考え方が調査会ではまだございまして、まとめて数字をつけていただいたのですけれども、その後、必要に応じてポピュレーションを分けるという考え方となりまして、大変お手数ですけれども、今回分けるという方向にも着目して御検討をお願いできればと考えるものでございます。経緯については以上になります。

中身ですけれども、本剤ですが、12ページを御覧いただければと思えます。構造式については12ページの7行目から記載があるものでございまして、フルアジホップブチルというものがラセミ体でPブチルというものがR体を取り出して活性を高めているものということでございます。評価書内には両方のデータがございまして、ただし、食品健康影響評価でも再度御確認いただければと思えますけれども、前回までの御審議で両方の毒性については同等のものということで御審議をいただいているものでございます。本剤についてはアリアルオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤ということでございます。

やはり全体的に既に審議済みではございますが、先生方からコメントをいただいた部分

についても説明させていただきます。

18ページの表7で、玉井先生から数字の修正をいただいているのですが、評価書内は有効数字が3桁ということで、こちらはもとの記載のままとさせていただきたいと思います。

19ページ、「該当なし」という記号ですけれども、実は先日の幹事会で、ただ該当なしと言うだけではいろいろな意味があって、わかりにくい場合があるということで、できるだけ情報があるものについては今回追記させていただきました。この場合、19ページの表につきましては、4行目になりますけれども、投与48時間後の試料がなかったということで、試料なしということで明記させていただきました。

22ページにつきましても、2行目になりますけれども、表の脚注で同様の修正をさせていただきました。

動物に関しましては以上で、引き続き、植物体内運命試験でございます。35ページの25行目からのだいたいの試験ですが、見え消しになっている6行目の表37について修正させていただきました。具体的には数字の総残留放射能の桁数を間違えてしまっていたということと、あわせて%TRRの数字が得られておりましたので、修正させていただきました。

NDの未検出という記載ですけれども、分析せずということで本多先生から御指摘いただきました、そのとおりに修正させていただきました。

與語先生から代謝物について、ヘキサン・エーテル画分の代謝物Dにつきまして、酸及びアルカリ加水分解後の値を含むものであるという御指摘をいただきまして、そのとおりに修正させていただきました。

37ページ、こちらはやはり該当なしのところを少し修正させていただいているのですが、修正ぶりについて、本多先生から御確認をいただきまして、子実のフルアジホップと代謝物H、Iに関して抄録に記載がなかったものについて、NDと記載をしていたことについて、該当なしのほうがいいのではないかと。NAですね。分析せずのほうがよいのではないかと御意見だったのですが、限られた情報の中ではあるのですが、一応、親化合物や代謝物は分析の対象にはなっているようでしたので、多分欄がないというのは出なかったためではなかったかという可能性のほうが高いと思いましたので、通例そのような場合、どちらかというとならぬと記載させていただいておりまして、そのとおりに今回はNDとさせていただいておりますが、やはり確認できないものについては何らか別の記載をしたほうがよろしいということであれば、御指示に従いたいと思います。御確認をいただければと思います。

38ページ、こちらでも本多先生から御意見をいただきまして、親化合物の検出状況について記載がないということで御指摘をいただきまして、8～9行目のとおりに追記をさせていただきました。

39ページ、こちらは本多先生から8行目にコメントをいただきまして、NDについては未検出ということで、そのように書いていると理解していますということで、それはそのとおりの整理方法でございます。

40ページの表41につきまして、化合物Pについてはフェニルラベル体では検出できないのではないかとということで確認しましたら、確かにそのとおりかと思しますので、Pのフェニルラベルのほうの欄は該当なしに修正させていただきたいと思ひます。申しわけございませんでした。

植物体内運命試験、作物残留試験まで御指摘があった部分は以上でございます。一旦ここまで御確認をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

玉井先生からいくつかの修正案、記載整備のコメントが出ていましたけれども、それを盛り込んだものと、例えば有効数字が3桁なので数値をそのままにしたとか、いろいろありますが、細かい点ですので、よろしいかと思ひます。

36ページの表37については、本多先生、與語先生のコメントを盛り込んで修正がなされておりますけれども、本多先生はいかがでしょう。

○本多専門委員

ここは多分これでいいと思ひますけれども、先のところは私もよくわからなかったのですが、抄録の書き方が正確には書かれていなかったもので、多分38は原案のとおりでいいのではないかと思ひます。

○西川座長

ありがとうございます。表38ということですね。

○本多専門委員

そうです。

○西川座長

38ページ、てんさいのところですが、18行目のボックスに親化合物は検出されなかったとあるということについて、本多先生から記載したほうがよいということで、それを8～9行目に追記したということです。あとは細かい記載整備のみですので特によろしいかと思ひますが、もしなければ、次に進みたいと思ひます。

それでは、この評価書で一番問題となる生殖発生毒性について、時間をかけて審議したいと思ひますので、とりあえず慢性毒性/発がん性試験まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

一般毒性につきましては既に審議済みですが、急性参照用量を設定いただく観点で、症状など認められた時間を追記しております。少し関連の部分についても御説明させていただきます。

50ページからの一般薬理試験ですが、51ページを御覧いただきますと、腹腔内、静脈内の試験ですので、これは急性参照用量の設定には使えない試験となります。

52ページの表50でございますが、一応症状の認められた時間を追記しております。LD₅₀はいずれも2,000近くぐらいの数字となりまして、死亡はラット、マウスとも1,370もしくは

は1,200で死亡が出てくるというような毒性の発現状況でございます。

今のがフルアジホップブチルの結果でございまして、53ページの表51がフルアジホップPブチルになります。こちらやはりLD₅₀は、経口のもの大きな値になります。ラットのほうで死亡例が出るのは雌の1,690mg/kg以上というような発現状況でございます。

急性神経毒性は実施されておられません。

56ページから亜急性毒性試験になります。体重増加抑制、摂餌量減少がございましたが、これは投与直後というよりは3週以降に認められております。

57ページのフルアジホップブチルのイヌの試験ですけれども、表55の網かけのところを追記いたしまして、体重減少が切迫と殺動物では3週目以降に出ております。その下にありますような振戦といった症状も死亡動物では認められているのですけれども、雌雄とも投与23日という記載が抄録にございましたので、追記しております。

57ページの17行目からの試験、亜急性神経毒性で、フルアジホップブチルの試験です。こちら体重増加抑制は投与3週以降に認められております。

(4)は経皮なので飛ばしまして、59ページの(5)のPブチルのラットの亜急性試験です。

60ページの表59ですが、体重増加抑制が投与初期1週以降で認められておりますが、摂餌量減少もあわせて認められておまして、そちらはエンドポイントには事務局のほうではピックアップをしておりませんが、御確認いただければと思います。

その下の(6)の試験、Pブチルのラットの試験です。こちら体重増加抑制、摂餌量減少がやはり投与1週以降で認められておりますが、エンドポイントとしてはピックアップしておりません。

61ページ、(7)のハムスターの試験は特に病理の所見などしか出ておりません。

18行目、体重増加抑制がありますが、3週以降の所見です。

22行目以降は代謝物の試験です。

63ページ、9行目から長期の試験になります。表64ですが、イヌの試験で切迫と殺例があるのですけれども、こちらは症状がどのくらい時期に出たかは抄録のほうで記載がございませんでした。発現時期不明でございます。

64ページの(2)の試験、こちらは一般状態の発現といったものは特にございません。

65ページのマウスの長期の試験も所見が66ページにございますが、病理や臓器重量の変化のみでございます。

67ページ、ハムスターの試験ですが、やはり血液の所見や病理の所見となっております。

68ページ、69ページは代謝物の試験で、長期の試験は以上となっております。

急性参照用量については、後ほどまとめて御審議いただきますか。

○西川座長

とりあえずは追記していただいたところについて、コメントをいただきたいと思います。急性参照用量についてはまとめてやりたいと思います。

それでは、長期毒性については主に急性参照用量のエンドポイントになり得るかどうかを検討するために、所見の表れた日を中心に追記がなされております。それについて何か御意見等がございましたら、お願いいたします。発現した日が違っているとか、いろいろあるかと思うのですが、事務局で丁寧に見ていただいておりますので、ほとんどそのようなことはないと思いますけれども、よろしいですね。

それでは、生殖発生毒性について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

生殖発生毒性試験について、大体の論点を少し把握していただく意味で、前回の御審議の結果をまず御確認いただきますと、111ページを御覧いただければと思います。もう既に見え消しで新しい表を113ページに作っているのですが、前回の部会の御審議までいただいた御議論ですと、111ページの表のとおり、急性参照用量の設定用量として尿管湾曲が発生毒性試験④で1 mg/kgまで出るということで、NOAELが0.5で、それを根拠に設定ということで御審議いただいていたものです。

今回113ページは先生方の御意見を踏まえて事務局なりにまとめたものではございますが、また違う点があれば、御審議をいただければと思いますけれども、今回の腹当たりの胎児の検定の結果、先生方に見直していただいて、所見を修正した結果、今のまとめでは骨化遅延、④の試験では低い用量でも出ているのですけれども、用量の差などを総合的に判断すると、どうも無毒性量2くらいに落ち着くのではないかという御意見をいただいているところがポイントになるかと思っております。

その他、横隔膜ヘルニアをどのように扱うか、母体毒性が認められていなくて、胎児の体重の低下が認められていない用量での骨化遅延のような所見を急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかというような点について、主に事前に御意見をいただいたものに従いまして、評価書（案）をまとめさせていただいております。その中で今日、さらにもう少し御確認をいただければという点について、御審議をお願いしたいと考えております。

資料の70ページにお戻りいただければと思います。まず、2世代繁殖試験につきましては、特段に議論はいただいておりません。急性参照用量のエンドポイントにもなり得るので、体重や摂餌量については再度確認しましたが、特に影響が認められているものはございませんでした。2世代繁殖試験では児動物で水腎が認められているという結果が得られております。

71ページの(2)の試験になります。これは3世代繁殖試験です。こちらの試験も体重増加抑制があるのですけれども、生育期ですが、投与0週や1週目といった投与初期の変化はございませんでしたので、特にその点について追記等はしてございません。1点御確認をいただきたいのですけれども、72ページの13行目、これは3世代の試験で、各世代の2～3児で帝王切開で胎児に及ぼす影響が認められているのですけれども、その胎児所見で水尿管が認められたということで、72ページの13行目に250 ppm投与群の胎児で水尿管が認められたと記載をしているのですけれども、通例の評価書のまとめ方ですと、胎児に

ついて、奇形が認められたような場合に特出しで書いておりました、この水尿管を書くことが妥当かどうかは念のため御確認をいただいてもよろしいでしょうか。お願いいたします。この試験は以上になります。

73ページからが発生毒性試験です。これらの試験につきまして、申請者から提出されました見解ですね。先生方のお手元に水色の薄い紙のファイルで御用意しています。「フルアジホップ、フルアジホップP追加提出資料」がございます。この中で胎児に認められた所見につきまして、腹当たりの検定が実施されておりました、こちらは代田先生、中塚先生に御確認いただいて、先生方から御了解いただいている所見につきましては、基本的にもう評価書（案）に反映の形でつくらせていただいております。申しわけございませんが、確認が事務局のほうでフォローできないような部分が少しございまして、その点について、今日特に御確認をいただければと考えております。

(3)の試験ですけれども、腹当たりの結果を御覧いただきまして、横隔膜ヘルニアは200 mg/kgのところを御判断をいただいているかと思っておりますので、そのように整理しております。この試験では御確認をいただく点は以上になります。

急性参照用量の設定に関するエンドポイントについていただいている御意見を御紹介しますと。74ページの3行目からになります。水尿管という所見自体は発育遅延に関連する変化なので、急性参照用量の設定に関するエンドポイントには該当しないということ。骨化遅延も基本的には1回の投与で起きる可能性は低いというような御意見をいただいております。横隔膜ヘルニア、水腎については奇形ですということ御意見をいただいております。横隔膜ヘルニア、今回は急性参照用量のエンドポイントと御判断いただいたという御意見をいただいたのですけれども、単回で起きない可能性があるという御指摘もいただいていた所見ではございます。

75ページ、(4)の試験でございます。こちらは表80の胎児の所見。まず、水尿管ですけれども、今回出てきた資料を再度御確認いただいたということで、代田先生から影響量を5 mgに下げているとございます。ちなみにデータですけれども、先ほど御紹介した水色の紙ファイルの3ページに腹当たりの発生頻度がございまして、(4)の試験は資料No. T-6-6になります。内臓検査の剖検では5 mg/kgから有意差がつきまして、粗大切片法では10 mg/kgから有意差がつくというものについて、影響量は5 mgですと御判断をいただいたものでございます。

横隔膜ヘルニアについて御確認をお願いできればと思っておりますけれども、代田先生からいただいていた御意見で、今、無毒性量を10 mgとおまとめさせていただいております。74ページの2行目からある【事務局より】ボックスの1)でいただいている御意見で、最小用量は10 mgと御意見をいただいております、この読み方で、10 mgに影響を下ろせばよろしいのかどうかという点をすみませんが、もう一度御確認をお願いできればと思います。この試験については以上です。

76ページの4行目からの(5)の試験になります。

77ページの4行目、眼の混濁について、中塚先生に御確認いただいております、こちらにつきましては考察が、水色のファイルがもう一冊ありまして、背表紙に「回答書」と書いてあるほうですけれども、こちらに眼の混濁についての考察がございます。この中で試験実施施設での累積対照群での出現頻度が提示されまして、それを見ますと出現頻度が14.3%まで背景データでございまして、中塚先生から、その範囲内の出現頻度であれば、偶発所見と判断してよいと御意見をいただいております。

確認しましたところ、77ページの中ほどの【事務局より】に記載させていただきましたが、90 mg/kg投与群で12.7%とございましたので、評価書（案）から削除の案で作成させていただきました。それに伴いまして、6～7行目、母毒性の認められない用量では催奇形性は認められなかったという記載を追記させていただいております。記載について御確認をいただければと思います。代田先生からは御了解の御意見をいただいております。中塚先生からも全体的に御了解の御意見をいただいておりますが、念のため、御確認をいただければと思います。

77ページの12行目からの試験になります。フルアジホップPブチルの試験になりますが、こちらは尿管湾曲ですけれども、前回までの御審議では2 mg/kgのところを影響ととしていただいていたのですが、今回は腹当たりの検定の結果を御覧いただきまして、影響は100 mgということで御意見をいただいております。それに合わせて評価書（案）を修正しているものでございます。

79ページ、(7)の試験です。こちらは胸骨分節二分ですけれども、やはり前回の御審議で2 mg/kgを影響としていただいたものについて、新たに統計検定の結果を御覧いただいて、影響量は100 mgと修正をいただいているものでございます。

今回、腹当たりの統計検定の結果に即して、骨化遅延の所見名についてはもう一度確認して修正をさせていただいたのが、胎児の所見の網かけ部分になります。代田先生から、さらに腰椎横突起と記載の修正をいただいております。

(8)の試験に行かせていただきます。4行目を御覧いただきますと、参考資料にしております。これは投与時期が妊娠後期の影響を検討するために実施された試験なので、参考資料ということで前回までの御議論を踏まえて修正させていただいております。ですので、この試験は急性参照用量のエンドポイントの設定根拠にはならない試験ですけれども、所見につきましては御確認をいただいて、修正をさせていただいているところでございます。

(9)の試験になります。こちらはやはり胎児の所見で、骨化遅延については網かけの部分で修正しております。代田先生から一部記載整備をいただいております。この試験で1 mg/kgで尿管湾曲、骨化遅延が認められておりまして、前回までの御審議ではその下の用量の0.5 mg/kgが急性参照用量の設定の根拠のNOAELとされていたものでございます。やはり腹当たりの統計検定の結果から、尿管湾曲につきましては、所見としないということで削除。骨化遅延につきましては、20 mg/kgを影響と御意見をいただいております。修正し

たものでございます。

この試験ですけれども、20 mgが影響量なのですが、その下の用量が1 mgと用量設定の幅があるもので、この点に関しては83ページの中ほどに代田先生から御意見をいただいております。無毒性量は1 mg/kgといただいております、②の「また」以降ですけれども、①、②の試験で2 mgでも有意差が認められていないということで、全体的に総合的に評価をして、LOAELは明瞭な有意差の認められた20 mg/kgとするのが妥当と御意見をいただいているところでございます。

さらに急性参照用量のエンドポイントについても御意見をいただいております、83ページの2行目からのボックスが代田先生からの御意見です。急性暴露による毒性影響であることが明らかな所見と言い切れる所見とはどれも考えられないのだけれども、頭頂骨の部分的骨化は母毒性も胎児体重の低下も認められない用量での所見なので、急性参照用量の設定根拠となるエンドポイントになりますという御意見をいただいております。

無毒性量としてはこの試験だけから言うと1 mg/kgですけれども、ほかの試験、①、②とあわせて考えると、無毒性量は2 mgを採用するのが妥当ではないかという御意見をいただきました。ですので、この④の試験の1 mgを急性参照用量設定の無毒性量として採用するのが適切ではないという御意見をいただいております。

これらを踏まえまして、84ページの3～6行目に総合評価ということで記載させていただいております。無毒性量ですが、母動物では300 mg/kg、胎児では総合評価の考え方をこちらにも反映させていただいて2 mg/kgで、催奇形性に関しましては母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかったとおまとめさせていただいているところでございます。先生方には既に御確認をいただいているところでございますが、結論となりますので、再度御確認をいただければと思います。

最後に、84ページの10行目から、ウサギの試験です。こちらについては一番下の用量で認められている10 mg/kgの骨化遅延ですけれども、やはり急性暴露による毒性影響であることが明らかな所見とは言い切れないということですが、急性参照用量の設定根拠なるエンドポイントの候補として挙げられると考えられますということで、無毒性量は2 mg/kgという御意見をいただいております。

全体を通しまして、代田先生の御意見から母動物毒性も認められなくて、胎児でも体重の低下が認められない用量で認められている骨化遅延ですね。こちらにつきましては急性参照用量の影響としてピックアップさせていただくという整理をさせていただきました。

以上の整理につきまして、御確認、御審議をお願いできればと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、順番に見ていきたいと思っております。70ページの2世代繁殖試験については、特によろしいかと思っております。

71ページからのラットの3世代繁殖試験について、これを72ページの13行目にあるよう

に特出しするかどうか。つまり奇形と判断するかどうか議論をしてほしいという事務局の説明があったのですが、これについては代田先生、中塚先生、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

3世代ですね。質問は最後の1行を入れるかどうか。これは前は入っていたので何もコメントをしなかったと思いますけれども、質問の意味を考えると、250 ppmで水尿管。片や71ページの下から2行目、80 ppm以上で水腎、こちらのほうが重要なので、用量が低いところで水腎を書いてあるのなら、いらぬような気がします。

○西川座長

代田先生はいかがでしょう。

○代田専門委員

水腎のほうが重篤な奇形ということでいけば、そちらになると思います。水尿管は通常は変異で扱っている所見だと思いますので、奇形を出すということで行くのであれば、ここには水尿管は出てこない所見ではないかと思います。

○西川座長

結論的には、13行目の水尿管の記載は削除でよろしいですか。

○中塚専門委員

削除です。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

73ページからラットの発生毒性試験がいくつかあって、ポイントを絞って議論していきたいと思います。

横隔膜ヘルニアですが、これは通常、自然発生的に見られるものとは違って、かなり程度のひどいものが出てきたということなのですが、これはヘルニアを起こした内容は何だったのでしょうか。自然発生的では、肝臓の一部がちょっと胸腔内に出てくることが多いのですが、この試験で見られた横隔膜ヘルニアを起こした臓器は何だったのでしょうか。

○中塚専門委員

肝臓が胸腔の中に入っているということです。一部ではなくてね。

○西川座長

全部ですか。それは相当ですね。

○中塚専門委員

それは申請者も最終的にはかなり重篤ととっていると思います。

○西川座長

それだけひどければ、当然。

○横山課長補佐

ヘルニアについての説明は、回答書の資料の2～3ページあたりに記載がございます。文章で説明があるのが3ページになりまして、肝臓の一部が胸腔内に突出ですとか、右肺

側部に持つものがありました。詳細はそんなにわかっていないみたいですが、説明がございました。

○西川座長

自然発生的に出てくるものではないということはわかりました。したがって、これは当然毒性とすべきという中塚先生の御意見で、代田先生もそれに同意をされたという理解でよろしいでしょうか。

○代田専門委員

そのとおりです。

○西川座長

ありがとうございます。したがって、この横隔膜ヘルニアは急性参照用量のエンドポイントになり得るということで、この試験の高い用量でしか見られませんが、もう一つ、急性参照用量のエンドポイントの候補として、骨化遅延という所見があるのですが、これについて、お二人から御意見をいただきたいと思います。

代田先生、どうぞ。

○代田専門委員

通常は例えば胎齢が低いもの、若いものについては骨化が遅れておりますが、同じ胎齢でも発育が遅れていると骨化遅延は見られる所見です。ただ、そういうときには胎児の体重も低下するといった随伴するような所見がありますが、ここで見られていますのは、そういった随伴する所見がない状態で骨化遅延があるということで、少し着目をしたほうがいいのではないだろうかということで、急性参照用量のエンドポイントに候補として挙げました。

○西川座長

中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

謝らないといけないのは、資料を送っていただいたときに勘違いをして全部そのまま送り返してしまったのです。腹単位の統計をやり直したというのを理解していなくて、本来は腹単位の統計以外は認められていないような気がしていたので、どうして普通の統計をやり直すのかなと思ったのです。

それで、最初にかかれたものの統計をやり直して無毒性量を変えるのは反対をしていたので、文句を書いたのですけれども、最終的に腹当たりでやられたというのであれば、そのデータでいいと思います。統計学的有意差が見られたところの下の用量を無毒性量として、それに対して代田先生が修正とかを加えられていますけれども、それも私は全て確認しましたので、オーケーではないかと思います。

○西川座長

今、質問したのは、骨化遅延をARfDのエンドポイントとしてよいかどうということですが、代田先生は発達遅延に伴うものは該当しないであろうけれども、発達遅

延のない、すなわち体重の減少等のない骨化遅延については急性参照用量の候補になり得るというお考えかと思えますけれども、その点について、中塚先生はいかがでしょう。

○中塚専門委員

賛成です。

○西川座長

わかりました。その点についてはお二人の意見が一致したということにいたします。ほかに今の点について御意見がありましたら、お願いいたします。

○長野副座長

質問なのですが、骨化遅延の場合、急性参照用量のエンドポイントの選択の中にガイドラインとして、低体重、矮小、骨化遅延が同列に入っています。そういう意味では、奇形ならば器官形成期の1点で奇形が出てくるけれども、骨化遅延の場合には確かに体重の低下を伴った、いわゆる成長抑制で出る場合、これは急性参照用量に入れないというのはそうだと思うのですが、今おっしゃられたように体重の減少がない場合ですね。これが器官形成期の1点の影響と同じように考えていいのでしょうか。長い期間で出た可能性のあるように思うのです。今、成長遅延等についてのガイドラインを見ますと、明らかに急性であるという証拠があった場合だけという狭い考え方をしています。私は、骨化遅延は急性だけでない可能性も結構高いのかなと理解していたのですが、いかがでしょう。

○西川座長

代田先生、いかがでしょう。

○代田専門委員

もちろん継続的な影響が重なった結果として、骨化遅延が起こってくるほうが恐らく多いのではないかとはいえますけれども、体重など、そのほかのところでは成長を抑制するようなものがないときに、本当に成長に対する影響なのかどうかというところは疑問があるなというのが、私の考え方の根拠になっています。ただ、実験的にそれではどうかというふうに、1回投与でそういうことがあるのか、文献はどうだとなると、今は思いつかないのですけれども、安全側に立った考え方でいくと、ほかの随伴する所見がないようなときには、指標としてもよいのではないかとこの考えです。あくまで安全側に立った考え方という考え方です。

○西川座長

よろしいでしょうか。どうぞ。

○三森委員

私も代田先生にお伺いしたいのですが、このように低体重が伴って生じてくるものはARfDのエンドポイントにはしないということは理解できるのですが、今回のような場合、例えばEFSA、米国のEPAやJMPRは、そのようなものに対してもエンドポイントとして、とっているのですか。

○西川座長

代田先生、いかがでしょうか。事務局がもしわかりましたら、お願いいたします。

○横山課長補佐

総論として、きちんと事務局で把握できているわけではございませんが、この剤についての海外の評価の結果を見ると、少し推測できるのかと思ひまして、御紹介いたしますと、98ページに海外の評価結果がございます。アメリカの急性参照用量の設定根拠が50 mg/kgとなっておりまして、これは横隔膜ヘルニアを根拠にしたものになっているようです。また、EUにつきましては99ページにあるのですけれども、やはり2 mg/kgで日本と同じ数字を出しておりますので、これは尿管湾曲をとった可能性があるのではないかと。尿管湾曲は発育遅延の過程でも見られるようなものと御意見をいただいていたものかと思ひますが、この剤の同じデータを見たときに、このような判断をしているようだという点について御紹介を申し上げます。

○西川座長

ありがとうございます。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

この剤の横隔膜ヘルニアが一番きつと思いますけれども、それ以外に水腎とか出ていますね。少なくとも水腎、水尿管、横隔膜ヘルニアは単回投与で出ます。それはデータを持っています。長野先生がおっしゃるように骨化遅延は通常はよく出る変化ですが、胎児の体重に影響がなくて、骨化遅延だけを起こさせる化合物はあります。それも単回投与で起こすというのがあります。ですから、そういうデータがないので、この剤もそれがあるとは言い切れないですけれども、可能性とすれば、単回投与で起こってもいいことはあるということは事実です。そういう剤はあります。ビタミンDの誘導体とか、そういうのはあります。

○西川座長

ただ、外国の評価では、FDAは骨化遅延を考慮していないし、EUにしても骨化遅延ではなくて、尿管の湾曲をエンドポイントとしてARfDを設定しているという説明ですね。そうすると、そのあたりは外国の評価と少しずれがあるような気がしますけれども、いかがですか。

○代田専門委員

EUのほうの評価については尿管の湾曲ということですから、今、御紹介がありましたように、発達の遅延にかかわるようなものをEUはとっておられると。そういう判断だと思います。したがって、中塚先生と私のところで、今、申し上げたような判断とそう解離したものではないと感じております。

○西川座長

ありがとうございます。

そういう議論ですけれども、三森先生、よろしいでしょうか。

○三森委員

各国でARfDの根拠となるエンドポイントが異なるということは、納得があまりいかないです。シビアにとって、これこそ間違いないというEPAのような評価方法に比べ、EFSAのように少し危ないと思ったら、根拠に入れるような感じがします。食品安全委員会でもARfDの評価を始めて、まだ1年たっていないわけですので、いろいろと問題点はあると思いますが、後でこのようなことを評価したことが公になり、日本ではこのように評価しているということで何か問題が生じ、後でそれは科学的に大丈夫なのですかと問われたときに答えられるものがあれば、安心だと思ひまして質問させていただきました。

113ページのエンドポイントを見ていくと、今回は2 mgの、骨化遅延が感受性が一番高いことからARfDに持っていつているわけですので、食品安全委員会としてはこう考えるということだろうと思います。今後そのエンドポイントが変わるかもしれませんが、そのへんのところが理解できなかったことから、質問させていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、骨化遅延もARfDのエンドポイントと考えるという進め方をしたいと思ひます。

○長野副座長

やはり骨化遅延でも体重低下がなかったという、そのへんのことを入れておいたほうが良いと思ひます。

○西川座長

そうですね。では、どこかにその旨を追記するというにしたいと思ひます。

78ページ、ラット①の試験です。尿管湾曲について急性参照用量のエンドポイントとするかについては、代田先生は発育遅延に伴う所見であるので該当しないということですが、中塚先生はどのようにお考えでしょうか。

○中塚専門委員

これは先ほど言いましたように、統計学的有意差があるというのは腹当たりではないということで、私が最初に言ったコメントです。

○西川座長

エンドポイントとしないということですか。

○中塚専門委員

そうです。しないという形でいいです。

○西川座長

それもお二人は同じ語意見ということで、ありがとうございます。

主な点は今、議論をしていただいた点であって、例えばラット②の試験、79ページの表82に骨化遅延の内容を代田先生の御意見に従って整理したということ。あとは同様の表の修正がいくつかあるのですが、特には御意見が分かれている部分はないと思ひますので、

最終的には急性参照用量の設定についてです。

表の113ページに候補となる試験の表が出ておりました、事務局から説明がありましたように、ラット④の試験について、これは無毒性量としては一番低い1になるのですが、その用量段階を見ますと、かなりレベルが大きく離れているところもあって、総合的に他の試験の無毒性量を考慮すると、2 mg/kg体重とすべきという代田先生の御意見に従って表がつくられています。

それについてはごもっともなことだと思いますので、特に反対の意見はないと思いますが、念のため、何かございましたら、お願いいたします。

○横山課長補佐

事務局から1つ御相談です。113ページの今の記載で、代田先生から御指示いただいたとおり④は削除しておりますが、後から見たときに④の試験の無毒性量が1だったけれども、総合評価でこれは採用しなかったのだということがわかるように①は一旦残して、その下のカラムのところ①、②、④の総合評価として、胎児でエンドポイント、骨化遅延と残す記載ぶりもあるかと思えますけれども、わかりやすさの観点からは、事務局のほうでは記録は残したほうがいいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

他の剤でもそのような記載をしていたと思いますので、そのようにしていただきたいと思えます。

それでは、あとは細かい点がどこかにありましたか。例えば77ページに眼の混濁で、結論的にこれは削除するというところで、中塚先生、代田先生から御同意いただいているところです。中塚先生、9行目からのボックスの最初にある御質問を少し補足説明していただけますか。

○横山課長補佐

眼の混濁についての先生の御解説をお願いします。

○中塚専門委員

眼の混濁は最初のたたき台で、母動物毒性がないところで何の説明もなく、胎児の眼の混濁と書いてあったわけです。この剤が脂肪酸の生合成で哺乳類のデータはないかもわからないけれども、どちらかという私の経験ではウサギのほうがその影響は強く出るので、ウサギの胎児に見られた眼の混濁を無視してはいけないというのが私の意見でした。

ただし、申請者に問い合わせ、そのときにやり方とかバックグラウンドもそうかもわからないですけれども、バックグラウンドは当時、その実験までは出ていなかったのですけれども、それ以降、急に増えているということは、私も経験があるのですが、観察時までのアーティファクトによる眼の混濁という形ではないかなと。バックグラウンドの範囲内ですし、そうであれば、取り立てて記載する必要もないというのが、多分、代田先生も同じ意見だと思います。

○西川座長

わかりました。では、この所見については削除ということできたいと思います。

○三森委員

中塚先生、教えてください。冷蔵庫保存すると水晶体タンパクが変性して白濁すると書いてあります。御経験があるようですが、病理組織学的に検査するとどうなるのですか。何も出ないのですか。

○中塚専門委員

病理の場合だと固定してしまいますね。そうすると、タンパクの変性がどう見えるかはわからないです。

○三森委員

肉眼で見ると白いけれども、組織で見ると、白内障の場合は水晶体が変性して、渦巻き状になります。そのようなことは生じていないのですか。

○中塚専門委員

うず巻き状では絶対にはないです。

○三森委員

では、水晶体変性にはならないということですね。

○中塚専門委員

そうではないです。

○三森委員

わかりました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性の全体を通して、何か議論を残したところがもしあれば、お願いいたします。大丈夫でしょうか。

代田先生、どうぞ。

○代田専門委員

先ほど事務局のほうからいくつか御質問をいただいた点があるかと思ひまして、それについてはまだお答えをしていなかったかと思ひます。74ページの横隔膜ヘルニアの問題が一つあります。74ページの私のところで、10 mg/kg体重としてはいかがでしょうかというのが、LOAELなのか、NOAELなのかという御質問だと思います。なぜそんなことを申し上げるかという、やはり横隔膜ヘルニアは重篤な奇形ですので、閾値をとれるかどうかというのがもう一つ、評価の上で重要かと思ひます。

その上で私が2行目のカラムに書きましたように、中塚先生が御指摘のように、非常に珍しい重篤な奇形があれば、有意差ということとは無関係に注目をすべきだろうという御意見には賛成です。細かいいろいろな所見のようなものが、向こうでの報告書を広げて御覧になった結果についても御連絡をいただいているのですけれども、それを見ただけで、どれが重篤で、どれが自然発生と簡単に切り分けられるようなものではなかったという印

象を持っています。

そのときに私どもが使えるデータとしては、集団の数をふやしたときに、もともと見られていたものがどのくらい増えるだろうかということで考えてみてはどうかということで、ここに書いてあるような数値を比較してみました。本来でしたら、私の記載は次の試験のところ、T-6-6のコメントになるかと思えますけれども、T-6-5からT-6-6は約8倍の観察数が違っておりまして、頻度としては8倍以上の発生が期待されるはずだということになっています。

そういうことで見てみますと、最高用量の200のところは確かに観察数を増やすと、それに応じて横隔膜ヘルニアの数も増えておりますが、6-6の試験の10 mg以下のところになりますと、そこに書いてありますように、10 mgでも1だったのが2にしかなくなってということで、これを本当に剤の影響と判断できるかどうかを考えると、頻度から考えると、やはりこれは自然発生、偶発的な変化と考えたほうがいい数ではないかと考えまして、無毒性量は10としてはいかがかという意見でございます。

○西川座長

ありがとうございます。よくわかりました。

どうぞ。

○中塚専門委員

その点に関して、私もこの質問に答えていなかったかもわかりませんが、これはどちらかというところは私にきつくとるのですが、10は無毒性量で完全だと思えますが、あるいは前の試験からいくと50 mgも出ていないですね。とすると齢数をふやして、ちょっと増えているというのはありますけれども、私は横隔膜ヘルニアに対する無毒性量は、50でもいいのではないかと思います。

○西川座長

そうすると、代田先生は10でよいと。一方、中塚先生は50でもよいのではないかとということですね。

○中塚専門委員

50でもいいと思うのですが、10にしてだめかというのと、だめでもないと思います。

○代田専門委員

なぜ10にしたかといいますと、集団の数がかなり多くなっているということと、先ほどの単純計算で恐縮ですが、8倍の数を見たときにその頻度が16倍に上がっているということを考えると、観察の精度というようなことも含めて考えると、6-6の試験を見て決めたほうがいいのではないかとこの根拠で、50ではなく、10と判断をしました。

○西川座長

中塚先生、よろしいですね。ありがとうございます。

ほかに議論の積み残しがあれば、お願いいたします。

○横山課長補佐

議論ではなくて、記載ぶりだけ2点、申しわけございません。

73ページの22行目の記載で、胎児で認められた所見を最後に書いているのですが、「横隔膜ヘルニア、水腎及び水尿管が認められた」。さっきも水尿管を御確認いただいたのですが、特に水腎に比べて重要度が低いということであれば、横隔膜ヘルニア、水腎まででもよろしいかどうか。

○西川座長

先ほどとの整合性をとる意味で、今、事務局から水尿管を削除してはどうかという御提案があったのですが、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

骨化遅延もあるので、「等」はどうですか。

○横山課長補佐

「横隔膜ヘルニア、水腎等」ですね。

○西川座長

では、そのように修正したいと思います。

○横山課長補佐

もう一点ですけれども、しつこくてすみません。75ページの12～13行目で、やはり表があるので所見は全部押さえられているのですが、5 mg/kgの水尿管をここも特出ししているのですが、5 mgは書く必要がありますか。胎児で横隔膜ヘルニア、水腎が200であったというところにとどめてはいかがかと思えますけれども。

○西川座長

そうですね。いかがでしょうか。

○中塚専門委員

私は最初に、この実験の目的を考えると、水尿管は対象ではないので、横隔膜ヘルニアに絞るべきというのが私の意見でした。

○横山課長補佐

その当時、水尿管の重篤度のレベルが事務局で理解できておらず、申しわけございました。大変失礼を申し上げました。

○西川座長

では、そのように修正したいと思います。あとは大丈夫でしょうか。

○代田専門委員

もう一カ所、79ページの腰椎の骨化遅延のところですね。もともとの抄録を見ますと横突起と入っていたので、追記したということで直させていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。ほかはよろしいでしょうか。

ないようでしたら、遺伝毒性試験から最後まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

今回、遺伝毒性試験については特段の御意見をいただいております。

その他の試験も特に審議済みで御意見はございません。

食品健康影響評価も全体的には前回、各試験の内容については御議論をいただいておりますで、今回修正のあった部分について説明させていただきます。

34行目、少し記載整備をしておりますので、読み上げます。ラットを用いた2世代及び3世代繁殖において、妊娠期間延長、着床数及び受胎率の減少等が認められた。発生毒性試験において、ラットでは横隔膜ヘルニア、水腎、ここは水腎等に修正させてください。水腎等が認められ、ウサギでは母毒性の認められない用量では、胎児奇形は認められなかった。これは眼がなくなったので、このように修正をさせていただきました。今、読み上げたところがフルアジホップブチルのほうになります。

96ページの3行目からがPブチルの記載になりまして、Pブチルのほうでは催奇形性なし。Pブチルはもう一度見ますと、認められているのが尿管軽度拡張、尿管湾曲、胸骨分節二分であったことから、催奇形性なしというのを96ページに5行目に追記させていただきました。御確認をお願いいたします。

15行目からは前回の部会後に事務局が追記したところで、必ずしも今回の御議論を反映したものではございませんが、念のため読み上げさせていただきますと、3世代繁殖試験の雄動物で無毒性量が設定されておりました。このことについての記載で、同じ用量で実施された同系統のラット2世代繁殖試験の雄の親動物でも同様の所見が認められており、こちらでは無毒性量が設定されていると、まず説明させていただきます。

19行目から、今度はフルアジホップPブチルの試験のハムスターの発がん性試験で、やはり無毒性量が設定できておりませんで、フルアジホップPブチルの長期試験はハムスターの発がん性試験のみだったのですが、ラットを用いた動物体内運命試験の結果から、フルアジホップブチル及びフルアジホップPブチルは生体内での同等性が示唆されており、フルアジホップPブチルの投与したラット及びハムスターを用いた亜急性毒性試験で認められた影響は、フルアジホップブチルを投与した試験で認められたものと同様であることから、フルアジホップPブチルを用いたハムスターの長期試験における無毒性量は、より低用量かつ長期間行われたフルアジホップブチルを用いたラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量を下回ることはないと考えられたと少しブリッジングをしているところでございます。御確認をいただければと思います。

その下の記載は、まず、31行目は主語がなくなりましたので、フルアジホップの一日摂取許容量と修正しました。

37行目以降、急性参照用量についての記載でございます。こちらは一般と妊婦または妊娠している可能性のある女性に分けた記載ぶりということで記載しています。まず、妊婦または妊娠している可能性のある女性は、今、御議論をいただいたとおり、2 mgを根拠に100で除したという記載としております。

一般のほうですけれども、改めて御確認をお願いできればと思いますが、今回、表とい

たしましては、110ページの前回作成した表から妊婦や妊娠している可能性のある女性についてのエンドポイントを削除したものです。これが一般についての表になりますが、急性毒性試験の結果がエンドポイントになるという案でまとめておりました、110ページの上のほうから御覧いただきますと、かなり高用量で試験が実施されていて、一番上の試験ですと2,083でも自発運動の低下などが認められて、無毒性量は得られておりません。次の試験も最低用量が1,000で、やはり症状が認められているのですが、その下の用量がないので、はっきりとした無毒性量は得られていない状態でございます。111ページを御覧いただきますと、マウスでもやはり1,000で症状はあるという状態です。

111ページのフルアジホップPブチルにまいりますと、雄ですと1,690ですと症状がまだ出るのですが、雌ですと948だと無毒性量が得られていると。いずれも急性毒性試験ではあるのですが、今ピックアップできているものとしてはこれらになりまして、いずれもカットオフ値が500なのですが、そこを下回ることはないのではないかと。根拠となるのがラットのフルアジホップPブチルの雌ですと、948で無毒性量が得られているというところが少しよりどころですけれども、そのように整理をした案でカットオフ値以上なので、設定する必要がないとおまとめさせていただいたものでございます。

御議論をいただければと思います。よろしくお願いたします。

○西川座長

それでは、遺伝毒性とその他の試験については全くコメントがないので、特になければ、食品健康影響評価について議論をしたいと思えます。

95ページの34行目、この修正案にさらに細かい修正ですけれども、37行目「水腎及び水尿管」を「水腎等」と修正するという事です。

96ページの5行目、催奇形性なしとしてよいかどうかということですが、この点について、代田先生、中塚先生、いかがでしょうか。Pブチルの話です。

○代田専門委員

認められている所見が変異ですので、催奇形性なしの判断でよろしいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。中塚先生。

○中塚専門委員

Pブチルについては母動物毒性がウサギで一部見られているので、そこまで投与しているのなら仕方がないと。個人的には余り好きな言葉ではないですが、ブチルでは出ているわけですね。催奇形性、ブチルですね。生体では、ほぼ代謝物も一緒ではないかなと思っているのですが、片や催奇形性あり、片や催奇形性なしというのが、適切な用量を用いれば、横隔膜ヘルニアは出てくると確信はしているのですが、データの示す根拠がないのと、ウサギについては一応、母動物毒性量を投与しているのですが、催奇形性なしというのは、これでいいと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、お二人から御同意いただいたということで、5行目に催奇形性は認められなかったという追記をしたいと思います。

15行目から、繁殖試験について3世代の繁殖試験では無毒性量が設定できなかったが、同じ系統のラットを用いた2世代繁殖試験で認められたので、あわせてというような追記があります。これは問題ないかと思います。

19行目から、ハムスターの発がん性試験において無毒性量が設定できなかったことについて、28行目からの説明によって、その点は担保されるという説明でした。確かにそのとおりかと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

97ページの4行目から、ここが急性参照用量に対する結論です。現行の取り扱いに合わせて、一般集団に対するものと妊婦等に対するものを分けて設定するということとなります。一般集団に対しては、カットオフ値を超えるために急性参照用量の設定をする必要はなしということです。一方、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対するARfDに対しては、先ほどから議論のありました骨化遅延をエンドポイントとした2 mg/kg体重を用いて、0.02 mg/kg体重と設定するということとなります。この結論について、何か御意見がございましたら、お願いいたします。

○森田専門委員

先ほど長野先生から骨化遅延のところに、体重低下を伴う、伴わないとか、そういった言葉を入れてはどうかとおっしゃっていたと記憶しておりますので、この骨化遅延の前に例えば「体重低下を伴わない」などの言葉を挿入されてはどうでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。そうでしたね。6行目のところでしょうか。認められた所見は体重低下というか、発育遅延と言ったらいいですかね。それを伴わない骨化遅延であったことから。

代田先生、いかがですか。

○代田専門委員

認められているのは体重なので、体重低下が一番正確ではないかと思います。

○西川座長

わかりました。「体重低下を伴わない骨化遅延であったことから」にしたいと思います。ありがとうございます。

全体を通して何かございますか。ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、フルアジホップのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である0.44 mg/kg体重/日を安全係数100で除して、0.0044 mg/kg体重/日としたいと思います。一般集団に対するARfDにつきましては、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量はカットオフ値以上であったことから、設定する必要はないということにいたします。

一方、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対するARfDについては、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である2 mg/kg体重を安全係数100で除して、0.02 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。どうぞ。

○佐藤委員

ARfD、ADIはいいのですけれども、議論を戻して恐縮ですが、96ページの5行目で、フルアジホップPブチルのところで催奇形性が認められなかったということ为先ほど入れていただいたのですけれども、何か違和感があるのは、その下のほうに先ほど中塚先生も指摘されましたが、代謝が似ているというようなことが書いてあって、さらにARfDを催奇形性でとっているというか、生殖発生でとっているの、これを無理に入れなくてもいいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

そうしますと、96ページの5行目、新たに追加した催奇形性ということをあえて記載しないほうがよいという御意見でしょうか。

○佐藤委員

記載しなければいけない意味合いが余りないような気がしますし、ここで入れてしまうと全体の違和感があるかなという感じです。

○西川座長

そうですね。中塚先生、代田先生、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

私は、本当は入れてほしくないのですけれども。

○西川座長

代田先生はいかがですか。

○代田専門委員

入れなければいけない理由が特にないのであれば、除くことで構わないと思います。

○西川座長

そうですね。その後を見ると代謝が似ていて、みたいなことが書いてありますので、5行目の催奇形性の追記はなしとしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○長野副座長

私も賛成です。急性参照用量で胎児の影響をとったのに、ここで催奇形性が出てくると、とてもおかしいなと思っておりました。

○西川座長

それでは、事務局、よろしいですか。

○堀部課長補佐

困りました。なぜ困ったかという、ここに催奇形性がなかったということを書かないと、催奇形性があったという判断だと今まで、この評価書の読み方として説明をしてきているのです。催奇形性があったとも、この調査会で御判断をいただいている中で、今までの読み方はこうでしたという説明と少しそごが出てきてしまうので、果たしてどうしたものかと思っています。例えば催奇形性という言葉はともかくとして、評価書の中で。

○横山課長補佐

母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった、ぐらいを少し追記しておく。

○中塚専門委員

ただ、ウサギでは母動物毒性が出ているわけです。ですから、ラットとウサギに分けて書くか、そんな目立つような長い文章に入れるかということです。そもそもここで催奇形性を入れたのは、事務局が催奇形性の評価は重要だと。必ず入れなければならないということで、入れられているわけでしょう。

○堀部課長補佐

そうです。

○中塚専門委員

私はそのときに、これは評価できないのだと言っているのです。だけれども、評価する必要があるということで、入れられているという理解です。

○姫田事務局長

事務局が違うことを言ってあれですが、22行目に「生体内での同等性が示唆されており」と書いてあるので、それで違うことを言ってはまずいと思います。そうすると、長期のところは消えてしまうのだと思います。

○西川座長

5行目の催奇形性を残すことにも問題があるということですね。これは削除する方向ではだめですか。

○横山課長補佐

事務局内で意見が一致しておらず、申しわけございませんでした。各試験では認められていないけれども、同等性の観点から、ここには書かなかったという議論を残していただきまして、削除ということで、申しわけございませんでした。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

ほかによろしかったでしょうか。もう既に結論は申し上げたのですが、ないようでしたら、今後の進め方について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございました。評価書（案）の修正箇所が大きいので、もう一度お送りさせていただいたほうがよろしいですか。少し文章の適正化などもあるかと思っております。

○西川座長

そうですね。そのようにお願いいたします。

○代田専門委員

戻るようで申しわけないのですが、先ほどの催奇形性の件ですが、用量を比べて見たときに用量の比較で、ここは述べてはいかがでしょうか。例えば（9）発生毒性試験の④がありますが、これでは300 mgまで投与している試験になっているのですが、200 mgで横隔膜ヘルニアが出ているのがブチルのほうで、Pブチルのほうでは300 mgを投与しても出てこなかったわけですから、少なくともそのことについては記載ができるのではないかと思うのです。同等以上の用量では、ブチルで見られたような横隔膜ヘルニアはなかったというようなことは言えるのではないですか。

○西川座長

折衷案のような御意見で、Pブチルについては、その用量を含めて催奇形性はなかったというような記載にしてはどうかということですね。

○代田専門委員

そうです。用量を書いて、同等性ということであれば、用量の問題が出てくると思うのですが、その300 mgを投与した試験でも発生毒性試験でも横隔膜ヘルニアが出ていないということになっていますので、そのへんのところは記述できるのではないかと思います。

○西川座長

事務局、今の折衷案はどうですか。

○姫田事務局長

論理的に整合性がとれていれば、別に構いません。

○佐藤委員

これは書き方として、「発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。催奇形性については」というふうに違う文章にさせていただいたほうがいいと思います。22行目の「生体内での同等性が示唆されており」というのは、もうちょっと工夫をしていただけるといいなと思います。概略みたいなことがあれば。本当に同じかどうかというのは、細かいことまではわからないわけです。何というのでしょうかね。アバウトに同じみたいな意味にとれるようなことであれば、いいように思いますけれども、でも、これでいいのかな。同等性だから。

○堀部課長補佐

示唆という言葉で、一応そこを丸めたつもりではあります。完全には言い切れないけれども、まあ言えたところを少しだけ。

○佐藤委員

示唆でいいかもしれないですね。了解です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、96ページの5行目、催奇形性については別個、先ほど代田先生がおっしゃったような書きぶりに直すことにしたいと思います。ありがとうございました。

ほかにありますか。

○中塚専門委員

同じところですがけれども、示唆という言葉が出たので、発がん性と遺伝毒性とは一緒にしないという形であれば、催奇形性を示唆する所見は認められなかったというのならいいと思います。今までの書き方と違うので反対されるかもわからないですがけれども、要するにそれを示唆する所見は得られなかったわけですから、私は用量が低いと思っていますけれども、それは事実なので、そうであれば、どちらかというとな催奇形性なしというよりはいいのではないですか。TKの値がないので、あるいは胎盤移行のデータもないので、本当は用量だけでは余り言えないような気がします。もちろん摂取量はいいかもわからないですがけれども、そこから代謝して、代謝物Dの量比較はないと思うので。

○山添委員

これは吸収された場合には、中で片一方に変わってしまうのですね。エステルの加水分解もほとんど消化管と血中で起きてしまうので、生体内での動態に関して言えば、ほとんど同等だと思います。雌のほうが暴露は低い。圧倒的に尿中排泄が促進されますので、低いので、そこで奇形の問題が出てくるので、暴露が雄より低くて、動態的には、その差はそれほど多くはないと考えざるを得ないので。

○中塚専門委員

用量を書くという形ですね。

○山添委員

過去に催奇形性のもので、私が知っている限りで、ステレオスペシフィックで問題があったことはBブロッカーで一つあって、開発がラセミ体でオーケーだったのに、一本にして発がん性とか催奇形性が出たという事例があるのは、ICRのもので1つ知っていますけれども、それ以外のもので極端になったというのは余り知らないです。

○中塚専門委員

サリドマイドとかはそうではなかったですか。

○山添委員

あれは結局、変わってしまうと後でも言われていますし、実際によくわからない。

○西川座長

結局どうになりましたか。催奇形性は別の文章にして、催奇形性を示唆する所見はなかったというのは、何か曖昧すぎるような気がします。

○横山課長補佐

先ほど代田先生と中塚先生からお助けいただいたとおり、300まで投与した試験で催奇形性を示唆する所見は得られなかったという事実を書かせていただくということでよろしいでしょうか。

○西川座長

わかりました。そのようにしたいと思います。もうないですね。

そうしましたら、今後の進め方について、お願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、修正したものをメールでお送りさせていただきます。ありがとうございます。この剤については以上です。

○西川座長

そうしますと、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

机上配布資料4はお手元にごございますでしょうか。1枚紙の机上配布資料4でフロメトキンの追加資料要求事項につきまして、前回の部会で御審議いただきまして、本剤は卵巣の萎縮が認められまして、腫瘍もあるのですけれども、そのメカニズムが明確になりませんでした。体重増加抑制によるものという説明がしきりに申請者からはされていました。

一方、原始卵胞数に仮に影響があったとすれば、2世代繁殖試験で影響があったというような所見が既に得られていて、それが卵巣萎縮より仮に下の用量で出るようであると、ADIの設定に影響を及ぼすということもございまして、ラットの試験で90日、2年間、2世代繁殖試験でもう一度、連続切片までは無理にしても、既につくられている標本のスライドを見直して、原始卵胞数の数を数えるとか、発達のサイクルのどこに障害が生じているかを調べてもらう必要があるということで、前回御議論いただきまして、要求事項として、その点に関しましてはNo.1のようにまとめさせていただいたところがございます。

それに関しまして、井上先生と代田先生から御意見をいただいております。マウスのほうにつきも確認する必要があるでしょうという御意見をいただきました。前回、部会で明示的にマウスというところまでの御議論をいただいていたところ、試験の再実施まではいかないのですけれども、大きなコメントでもあるので、念のため、部会で少し御確認をお願いできればと思った次第でございます。少しこの点について御確認をお願いいたします。

○西川座長

ただいまの説明は、前回審議したフロメトキンについて追加資料をいくつか出したのですが、そのNo.1、ラットの試験において原始卵胞への影響を可能な限り明らかにしてほしいということですが、今の説明では、マウスについてもそのような精査が必要ではないかということです。井上先生と代田先生から同じような御意見が出ておりますけれども、代田先生、何かございますか。

○代田専門委員

前回欠席をいたしまして、コメントできるような剤だったのに申しわけなかったのですが、報告書、抄録は十分に内容を見せていただきました。マウスのところですが、所見からいきますと、黄体の欠如というような所見がございます。これは90日反復投与毒性試験ですから、成熟の性周期を回帰しているマウスの所見ということになります。マウスは5日あるいは4日、6日とばらばらですが、そのくらいの感覚で排卵をします。卵巣の中には必ず黄体が存在しているというのが健康な性周期を回帰しているマウスの卵巣の所見になります。

黄体が見えないということは排卵をしていない、あるいは排卵の間隔が非常に長くなっているということを示唆する所見でありまして、ここにも書いてございますように、排卵が止まってしまうような神経内分泌学的な異常、あるいは卵胞の著しい発育遅延に伴う排卵間隔の延長といったようなことが想像されます。そういうことが本当にあるのかどうか。それについて、卵巣の所見を見た限りは、卵胞に明らかな異常はなかったというコメントだけで、ラットのように胞状卵胞はどうだったか、小型の卵胞はどうだったかというような細かい所見はございませんでした。

もう一つのプルーフとして、卵巣重量が低くなっていること。子宮重量も低くなっています。子宮重量はもちろん体の大きさもあるかもしれませんが、胞状卵胞が分泌する女性ホルモン、エストロゲンによって重量が大きく変動しております。子宮重量が低いということは、一つの要因としては卵胞の発育が十分でなく、血中のエストロゲンの濃度が低くなっているのではないかとすることも想像されますので、総合的に見ますと、卵胞に対する影響はマウスにおいても見える可能性があるなど、この抄録から考えられましたので、この点について確認をしていただくことが必要かと思ひまして、こういったコメントを出しました。

○西川座長

井上先生、同じですか。

○井上専門委員

はい。

○西川座長

そうしますと、取り扱いですけれども、資料要求事項のNo. 1の4番目にマウスの90日試験を書けばよろしいでしょうか。

○代田専門委員

そのようにしていただくと、よろしいかと思ひます。黄体の欠如についても、その原因について考えていただく必要があるかと思ひます。先ほど申し上げましたように、神経内分泌学的な影響がある場合には、見ていただく箇所が卵巣ではなく、中枢のほうになるかなと思ひますので、その点もお願いいたします。

○西川座長

それはマウスについてだけでしょうか。

○代田専門委員

黄体がないという所見があった動物については、そういった考察が必要だと思います。今、手元に資料がないので、ラットのほうでそういった所見があったかどうかは記憶にないのですけれども、ありましたら、そのようにお願いしたいと思います。

○西川座長

では、確認の上、そのようにお願いします。
どうぞ。

○三森委員

そうすると、マウスは90日試験だけでよいということですか。発がん性試験もあるので、これについても卵巣は見ておかなければいけないですか。

○代田専門委員

見ていただいたほうが良いと思います。腫瘍は出ていましたか。

○横山課長補佐

卵巣腫瘍が出ているのはラットだけです。長期になりますと、マウスは卵巣の萎縮すらないのですけれども、所見としてないです。どうでしょうか。

○三森委員

ADI設定に絡まってくるようなことはないのでしょうか。マウスの発がん性試験で調べたところ、NOAELが相当低くなってしまうということがあると、最終的なADIの判定が変わりますね。これは相当大がかりな検索になります。

○井上専門委員

参考になるコメントかはわかりませんが、たしか90日試験で卵巣の萎縮は、ラットでは10匹中10匹で全匹に出ていたのに、マウスは10匹中6匹だったので、もしかしたら、ラットとマウスで反応に差がある可能性があるのかなと思っていました。

○西川座長

それは同じ用量を比較しているのですか。

○井上専門委員

そこは覚えていません。

○西川座長

確認したいのは精査ですけれども、今あるプレパラートをそういう見方で見るということなのか、あるいは多数の切片を連続的に切って検索しろということなのか。どちらですか。

○代田専門委員

私はいつも連続切片で見えています。

○西川座長

ですから、そこまで要求をするかどうかだと思います。

○代田専門委員

ただ、まずは通常の切片で見ていただいて、そこで疑問点が生じたら、さらに精査をするというのが一般的なやり方ではないかと思います。

○西川座長

通常の切片でも見方を変えれば、それなりに得られる情報が多いということでしょうか。

○代田専門委員

通常の切片ですと、出ている面によって見え方が全然違ってきますので、例えば先ほどの黄体の欠如といっても、たまたま黄体が当たらないときも中にはあるかと思います。ただ、重さに影響が出ているようなときは、やはり卵巣の組織の構成に何かの影響が出ているのだと考えたほうが良いと思います。卵巣は体重で動く臓器ではなくて、ホルモンで動く臓器ですので、そういったことを考えたほうが良いのではないかと思います。

○西川座長

最終的には、検索方法については申請者にお任せするという事かと思いますが、よろしいでしょうか。

○長野副座長

1ついいですか。重量ですが、例えば重量をエンドポイントにしたら、ADIはとれますか。精査しますと、かなり労力が多いですし、データ自体がばらつくような気がして、そのときにもうちょっと客観性のあるデータとして、重量が使えるかどうかということをお教えしてほしいです。

○代田専門委員

ADIの設定ということでいけば、エンドポイントはいろいろあると思いますが、今、私が心配しているのはハザードの問題で、こういったところにターゲットがあるのかということを確認したほうが、こういう新規の剤はよろしいのではないかということで、少し細かく見ていただいたほうが良いということです。量的なところについては影響が見られたものということで、ある程度のところが出るかもしれませんが、ハザードというところでいくといくつかの考えられる作用点がありますので、そのへんのところを見ていただいて、それがヒトに外挿されるものなのかどうかという判断も必要ではないかと思います。

○西川座長

それで、マウスはどうになりましたか。マウスについてもお願いするのであれば、どこまでの試験ということでしたね。そのあたりについて。

○三森委員

1つ提案があります。マウスは90日試験でまず見ていただいて、それで異常がなければ、そこで止めてもらうという形でもよいと思います。全て検索となると大変な作業になります。この前、申請者がいらっちゃって、試験実施機関の方は原始卵胞が標的であると言っていました。あれはラットについてだと思いますが、恐らくマウスもそうであろうと思います。原始卵胞が崩壊してしまうので、小型卵胞から先に行かないと思います。そのへん

が明確になると、もう少しリスクのことはよくわかるのではないかと思います。

○西川座長

では、とりあえず、マウスは90日について、同様の精査をお願いするというところでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。要求事項については、代田先生と井上先生を中心に内容を事務局で固めていただければと思います。

○横山課長補佐

日程です。本年度の第四部会については、今日で最終でございました。どうもありがとうございました。

次回は4月22日水曜日を予定しております。幹事会につきましては4月10日金曜日を予定しておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。