

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第51回会合議事録

1. 日時 平成27年12月21日（月） 14:00～17:00

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（フルオピコリド、クレトジム）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）

三枝座長、納屋座長代理、小野専門委員、中島専門委員、増村専門委員、
義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（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、
濱砂専門官、河野技術参与、吉田技術参与、齋藤係長、山原専門職、賀登係長、
小牟田専門職、小田嶋係員、楠井係員

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 | フルオピコリド農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | クレトジム農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料1 | クレトジムの確認事項への回答（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第51回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方6名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は農薬フルオピコリドとクレトジムの食品健康影響評価についてです。

開催通知でもお知らせしましたが、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくをお願いします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○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 フルオピコリド農薬評価書（案）、

資料3 クレトジム農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

机上配布資料1として、クレトジムの事前にいただいた御意見に対する回答を用意させていただきます。

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。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○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申し上げます。

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。

○三枝座長

ありがとうございます。先生方、相違はないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、農薬フルオピコリドの差し戻しについて審議したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○賀登係長

それでは、資料2をお願いいたします。フルオピコリドにつきまして、9月30日に開催されました評価第三部会で御審議いただいた後、11月18日に開催されました幹事会で御審議いただいた結果、代謝物M1のARfD設定根拠試験であるラットの90日間亜急性毒性試験及び参考資料とされましたラットの2年間発がん性試験につきまして、評価第三部会で改めて御審議をお願いすることとされました。いずれも代謝物M1の試験になります。

最初に38ページをお願いいたします。表39が代謝物の急性毒性試験の結果の概要です。一番上と2段目のカラムですけれども、ラットの代謝物M1に対する急性毒性試験の結果がございまして、LD₅₀はラットでは2,000台から500となっております。300 mg/kg体重以上で運動性低下などが認められております。また、表39の一番下のカラムですけれども、Swissマウスの結果がございまして、LD₅₀は1,000台となっております。また、156及び312 mg/kg体重で鎮静や歩行異常が認められております。

43ページをお願いいたします。再審議をお願いする試験で、90日間の亜急性毒性試験のラットの試験でございます。

43ページの21行目からの事務局ボックスでございますけれども、部会の審議では、筋緊張の低下につきまして、2,300 ppm投与群で雌雄とも全ての測定時点、これは投与4日、21日、91、92日目ですけれども、その全ての測定時点で有意な低下が認められました。600 ppm投与群では、雄では投与4日のみ、雌では投与91及び92日に有意な低下が認められましたことから、単回投与の影響としましては、雌雄とも2,300 ppm投与群のみを単回投与の影響という形で御判断いただきました。

一方、筋緊張の低下自体、所見自体の毒性は雌雄とも600 ppm以上という従来からの評価結果とされております。

44ページのボックスに移りますけれども、600 ppm投与群での筋緊張低下を毒性とする判断、これは幹事会で出た意見ですが、毒性とする判断があるのだったら、投与4日に認められていることから、ARfDのエンドポイントとすべきでないか。一方、一過性の変化であって600 ppm投与群での筋緊張低下をARfDのエンドポイントと判断しないのであれば、所見自体を毒性としないという判断もあり得るのではないかという意見が幹事会のほうでございました。

納屋先生からコメントをいただいております。600 ppmの投与4日時点での低下につきましては、初回投与24時間以内におけるデータでないので、ARfDの根拠にすべきでないと考えますというコメントを頂戴しています。

義澤先生からは、投与4日の観察データであることから、納屋先生の意見に賛成です。600 ppm投与群の変化は毒性と判断しますとのコメントを頂戴しています。

高木先生からは、雄600 ppm投与群の筋緊張低下は毒性ですが、ARfD設定根拠に採用しないほうがいいと考えますとのコメントをいただいています。

三枝先生からは、投与4日の所見であり、単回投与で起因するとは言いがたく、ARfDのエンドポイントとすべきでないとする、600 ppm雄投与群は毒性としないと判断するとのコメントを頂戴しております。

小野先生からは、2,300 ppmでは全期間で影響が認められていることから、投与初日も影響が見られたのではないかという推測でしたが、投与4日以降の所見であり、ARfDの根拠とはしないということだと思います。600 ppmでは影響は一過性ですので、ARfDの根拠とはなり得ないと考えますが、所見そのものは毒性と判断しますとのコメントを頂戴しております。

600 ppmの筋緊張低下、その所見そのものを毒性とするのかという点の御確認をお願いします。また、ARfDのエンドポイントの選定としまして、特に2,300 ppmでの単回投与の影響の可能性ということになるかと思えますけれども、その点について、どのように考えればよいか御確認をお願いします。

具体的なデータとしましては、抄録の毒-171ページの一番上の表、こちらが筋緊張低下のスコアになっております。御確認をお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初に600を毒性とするかしないかということで議論をしたいと思えますけれども、今、賀登さんのほうから御説明がありましたが、審議前に送っていただいた報告書を見ますと、抄録の毒-171ページの表は間違いであるというのがわかりました。といいますのは、試験中の平均筋弛緩スコアとありますけれども、元データを見ると、2人の人が1段、2段、3段と評価して、その合計なのです。ゼロが症状なし、1がslight、2、3とmoderate、severeとなるのですけれども、ゼロと1のところで不整合が大分あるというのがデータから読み取れました。ですから、この2人のトータルで20に至らないというところは、かなり信憑性が低いと私は考えたのです。

その点、まずこの表が間違いであるということを御確認いただいて、2人のトータルであるということ。動物数が必ずしも10匹ではなくて、場合によっては8匹であったり、9匹であったり、そういうデータですので、この両方をあわせて20の上のほうというのは割と信頼性があると思うのですけれども、ゼロか1かというところでかなり解離があるというのを、先生方でデータを見ていただければと思います。

○賀登係長

データですけれども、タブレットのオレンジのものを押していただきまして、フルの39というPDFファイルでございます。そちらを開いていただきまして、雄が92ページで、雌が93ページです。

○吉田委員

三枝先生、伺ってもいいですか。では、これはAさんとEさんをトータルしてしまっているのですね。では、ゼロの場合は幾ら足してもゼロになるということですね。より差が大きく出やすくなっているということですね。

○三枝座長

そうです。細かいところを見ていただくと、わかるのですが、AさんがゼロでもEさんが1だったりとか、2、3の場合は割と一致しているのだけれども、軽いところでは不一致が多いというのが私の印象です。

○堀部課長補佐

座長、すみません。これは今おっしゃったように、例えば評価者によってポイントが少しずれているとするならば、例えば600 ppmのEさんのスコアの合計とKさんのスコアの合計を足し上げるとか、そういう数字がもし必要であれば、今からすぐに作業ができますが。

○三枝座長

それは必要ないと思います。先生方が御覧になって、この600のところのデータが、信憑性があるかどうかというところだけを判断していただければと思います。

○義澤専門委員

三枝先生の言うように、600に関しては、やはり人によってばらついているというところは信憑性がないように思われます。その上のドーズは明らかだと思います。

○三枝座長

moderate以上だと割と2人の意見は一致しているのですが、nullかslightとかいうところは大分、分かれると私は思ったのです。

○義澤専門委員

これはこういう所見の取り方をするのですか。

○三枝座長

私は知りません。

○義澤専門委員

初めてみました。

○三枝座長

それでは、600は毒性としないというところで、先生方はいかがでしょうか。

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

余りこういう所見の取り方をしている例を見たことがないし、私もやったことがないので。これはたしか一応検定してありますね。

○三枝座長

だから、そこが間違っています。

○小野専門委員

どういう検定をしているのかは何とも言えないのですが。

○吉田委員

1967年で大変古いですね。

○三枝座長

論点は先ほども賀登さんがおっしゃってくれたように、この600を毒性とするかしないかというのが1点と、筋緊張の低下というものが単発で出たのか、4日目のものかということで、ARfDの対象とするかどうかということですが、今、先生方にお諮りをしているのは600を毒性とするかしないかということで、結論をいただきたいと思います。義澤先生はなしで結構ということですが。

○小野専門委員

私も600はなしでよろしいのではないかと思います。

○三枝座長

ほかの先生方はよろしいですか。ありがとうございます。では、表49の600以上にある筋緊張低下を2,300のほうに上げるとのことです。

次の議論なのですが、筋緊張低下が単回投与で出たかどうかということなのですが、多くの先生方が、4日目なので単回ではないのではないかと御意見ですが、それでよろしいですか。

○小野専門委員

一応一言だけ。コメントを書きましたけれども、これを評価したときは全ての日付で出ているので、初日も出ただろうというスペキュレーションでとるということをしたのですが、報告書を見たら、普通は一般状態で投与初日から何かあったかを書いてあるかなと思って見たら、何も書いていなくて、結局スペキュレーションにしかないので、とらないということに合意しますけれども、できれば、そういうことを報告書に初日から書いてほしいということだけ。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

吉田先生もおっしゃったように、1960年代のデータですので、そのへんはしょうがないと思います。どうもありがとうございます。

賀登さんが最初に説明してくれたのは、急性毒性のほうですね。156 mgから影響が出ているということを一応留意していただいて、後でARfDの決定のほうで、また議論をしたいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、第2点目の2年間発がん性試験のところをお願いします。

○賀登係長

では、49ページの7行目からお願いいたします。代謝物M1を用いましたラットの2年間発がん性試験でございます。本試験につきましては、前回の審議では49ページの一番下の脚注なのですが、今、見え消しになっておりまして、その見え消しの理由から参考資料としましたという形で、参考資料という扱いになっております。そこに対しまして、

幹事会の際に西川先生から修正の意見をいただいております。

49ページの16行目からですが、義澤先生、高木先生から意見をいただいております。16行目、17行目の記載については再評価されているので、この記述は削除という形で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。

50ページの20行目からの事務局ボックスをお願いいたします。本試験につきましては、1971年に実施されまして、肝臓の病理組織学的変化につきまして、1996年に再度作成された標本を用いまして再評価が実施されておりますけれども、病理組織学的検査が全例で実施されておらず、各群の標本数にばらつきが見られましたので、肝臓所見の発現頻度を正確に反映したと判断できないことから、第2版の段階から参考資料という扱いにされておりました。

幹事会におきまして、180 ppm投与群で血液パラメータの変化、こちらは50ページの表62でございます。網かけにしておりますけれども、血液パラメータの変化が認められたほか、180 ppm投与群の雌で好酸性肝細胞巢の有意差が認められましたので、本試験につきまして、毒性の認められない用量、これが100 ppmで検体摂取量にしますと3.6 mg/kg体重/日が現在の代謝物M1のADI設定根拠である無毒性量、6.69よりも低い値となるということが指摘されました。評価部会におきまして、再度御確認いただくこととされております。

ADI設定根拠の6.69 mg/kg体重/日の値ですが、今回、第3版の審議に当たりまして、検体摂取量が新たに算出されまして、4.5から6.6に変更するということとされました。本試験につきましては、N=35で実施されております。現行の発がん性試験のテストガイドラインの例数N=50に対しては不足しておりますけれども、慢性毒性試験の観点ではガイドラインに規定されているN=20を充足しております。また、腫瘍性病変につきまして、肝臓への影響を示す病理所見も認められておりますので、本試験の扱いについて、改めて御検討をお願いしました。

三枝先生から、本試験につきまして、参考資料として扱い、NOAELに言及せず、ADI設定根拠とはしていませんでしたが、慢性毒性試験とみなしてNOAELを設定するとするなら、再検討する必要があります。本試験のNOAELを設定する場合はEPAの見解を支持しますとのコメントを頂戴しております。

②としまして、180 ppm投与群で認められました血液パラメータの変化につきましては、毒性の先生方から毒性でないと判断しますというコメントを頂戴しております。

③ですが、肝臓の病理組織学的所見につきましては、幹事会におきまして、180 ppm投与群の雌で認められた好酸性肝細胞巢について有意差が認められましたので、議論が行われ、雌でもfocalとareaを足した数値で考えると100 ppmから増加していると考えられるのではないかと意見がございました。

52ページのボックスに移りますけれども、納屋先生からコメントをいただいております。幹事会では、参考資料であることについて、親委員の先生を含めて、専門委員に異存はありませんでした。私個人としては、表を削除してはどうかとコメントをいただいております。

ります。

義澤先生からは、focalとareaを合計した評価が科学的だと思うが、この試験では再評価が全ての肝臓で行われていないことから、このままの評価を続けることがよいと思います。表を削除することで対応できるのであれば、オーケーですとのコメントを頂戴しております。

高木先生からは、群により1/3の例数が不足しているようなデータなので、信頼性が十分とは言えず、表そのものを削除してもいいと思いますとのコメントを頂戴しております。

三枝先生からは、focalとareaの意義は異なると判断します。雄の成績はいずれの所見も用量相関性がないと判断しますとのコメントを頂戴しています。

小野先生からは、再評価まで長期間経過しており、再評価例数のばらつきも大きいので、従来どおり参考資料とするということでもいいと考えます。雄の所見はfocalとareaを足した数値にしても用量相関性はないと考えますとのコメントを頂戴しております。

御確認をお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、賀登さんのほうから御説明がありましたけれども、第1点は参考資料とするか、評価資料とするかということです。皆さんの御記憶に新しいと思いますけれども、前回の審議のときは、もうこれは前々回のときに参考資料にしてあるので、特に議論はしませんでした。今回、N=20あれば慢性毒性試験としては評価できるのではないかという御意見があったのですが、最初に議論をしたいのは、これを慢性毒性試験の試験として評価するのか、今までの見解のように参考資料として、大して重きを置かなくていいのではないかとこのところで議論をしたいと思いますけれども、義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

これは慢性毒性試験のガイドラインの動物数である20匹以上を満たしているということと、諸検査については十分やられていると思います。病理検査は1年目とか途中は実施されていませんが、通常の場合は1年目のデータよりも2年目のほうが重篤になりますので、そのあたりを考慮すると慢毒の扱いができるのではないかと思った次第です。

○三枝座長

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私はコメントに書いたとおり、ちょっと古い試験ですので、病理のほうは再評価という形で、要するに標本が結構劣化していたのだらうという気がしますので、これは従来どおり参考資料でいいのかなと考えます。

○三枝座長

納屋先生はいかがですか。

○納屋座長代理

全く予想していなかったもので、びっくりしましたけれども、これまで参考資料としてやってきたので、改めてここでわざわざ評価資料にしなくても、従来どおりの判断でいいのではないかと個人的には思います。

○三枝座長

納屋先生のコメントにもありますけれども、親委員を含め、専門委員に異存はなかったということなので。

○納屋座長代理

あのときに確認しましたよね。参考資料でいいですね、御異存はありませんねと私は言ったので、そのときに異存ありという発言はどこにもなかったと思っていますけれども、いかがですか。

○吉田委員

私は義澤先生と同じような意見を持っているので、そういうことはできませんかと申し上げたような気がしていたのですけれども、勘違いだったかな。

それとは別に肝臓の増殖性病変ですけれども、これは長い歴史があって、昔は結節性肥大とかいう非常に診断が大きく歴史的に変わって、**nodular hyperplasia**と言われていた時代がありました。恐らくこれが1970年の終わりくらいまで続いていて、そのうち今のような**altered foci**と言われるのがあったので、それで再評価というようになっているのかなと思っておりました。

非常にトキシコロジック・パソロジストとしても定評のある方が再評価はしているので、再評価の診断そのものは私は信頼ができると。これはGLPで行われているので、というように思っておりました。

もう一点ですけれども、このコンパウンドでADIを決めるとなると、長期の試験がないということになってしまうのですけれども、ということもあるのではないですか。

○三枝座長

申しわけないのですけれども、私は幹事会にいなかったもので、あれなのですが、これは幹事会のオーバージャッジと判断してよろしいわけですか。

○横山課長補佐

この試験についてはもう一度御評価いただくということで、議論として明確に出ていた意見としては、もともと参考資料として扱っていたのでと、当日、納屋先生から御発言をいただきまして、最後に例数が50例とか20例とか、そういうふうにガイドラインに一部則したり、則していなかったり、発がん性のガイドラインに対して20例だと則していなかったりするので、そこらへんも御確認くださいというような形で締められていたというような議論であったと思います。

オーバージャッジという意味で何か幹事会で評価資料にすべきとか、そういう判断があったということではありません。あくまで第三部会の先生方にもう一度御覧いただきたいというところで、お話があったということです。ただ、議論の中では、もう既に第三部会

で参考資料として扱われていることもあるし、そのような同じ結論となってきたらいいですね、というような御意見ももちろんあったということでございます。

○三枝座長

わかりました。先生方に聞いたところでは、納屋先生と小野先生は参考資料のままでいいのではないかと。義澤先生は慢性毒性試験として評価の対象にしてもいいのではないかと。という御意見でした。私が意見を言うと、高木先生がいらっしゃればよかったのでしょうけれども、何と申しますかね、第2版ではもう参考資料になっていて、第3版では先ほども申し上げましたけれども、ほとんど議論をしなかった。参考資料として扱ったということなので、そういういきさつから考えたら、参考資料でいいのではないかと私個人的には思います。

佐藤先生、ここで一言いただけますか。

○佐藤委員長

私の専門から離れるところになるので何とも言いようがないのですが、再評価されているところを見ていただけたらいいのかなという感じはします。もう一回レビューするということは、何かやはり価値があると判断されていることではないのですか。

○義澤専門委員

吉田先生から言われたように1970年とは全くクライテリアが変わっていますので、再評価は妥当な方法だと思います。再評価された先生も、この世界では有名な先生が再評価されましたので、信頼性も高いと私も思います。例数はばらばらですが、信頼性の置けるデータだろうと私は思いました。

○三枝座長

という御意見で、いかがいたしましょうか。

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

試験の信頼性というのもあるのですが、これは代謝物M1のADIに絡む部分で、M1の試験は長期のものがこれ以外だとイヌの2年間の試験で現在ADIの設定根拠になっていて、評価をするのに、それで十分でない可能性もある。せっかくだから、これも使ったほうがいいのではないかと。というような、幹事会はそういう意見なのではないかなとは私は思ったのですが、違うのですか。出ていないのでわからないのですが、そういうことであれば、普通の農薬とかでも古いデータとか、このデータでいいのかみたいなものを使っていたりするケースもあるので、そういう意味では再評価されていて、一応例数がどうのこうのとか、いろいろと問題な部分はあるのですが、あえて参考資料ではなくて評価資料に使うという手も。再評価した先生が病理の世界では非常に信頼の置ける先生であるという意見もありましたので、使うということでもよいのかなと、今、聞いていて思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、再評価をするということで、今度はデータのほうを審議したいと思います。
第一に、赤血球やヘマトクリットに対する影響、180 ppmについては、先生方はこれは毒性としなくていいのではないかとこのところで一致していると思うので、この所見は500 ppmに上げていただきたいと思います。

病理組織所見なのですけれども、好酸性細胞巢は意見が分かれるところなのですが、これをどこから毒性とするかどうかということで、これは最初のとときにたしか議論をしたと思うのですけれども、雄の場合は用量相関性が余り見られない。今回足してみたらどうだという御意見がありましたけれども、足してみたところでそんなに変わらないと私は思いますが、その点はすみません、小野先生から。

○小野専門委員

私もコメントに書きましたけれども、仮に足した数値にしたとしても、検定とかをかけてみたわけではないですが、用量相関性があるようには見えないので、雄の場合は最高用量のみを所見とするべきではないかと思います。

○三枝座長

雌は今までどおり、180ですか。

○小野専門委員

そうです。

○三枝座長

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

私もこのままでいいと思います。あえて足す必要はないと思います。足すと、60 mgは有意差が出ると考えます。それと、表63の数値が間違っているところがあります。表63の雄の0 mgの好酸性肝細胞巢のfocalが6例になっているのですが、報告書を見ると5例になっているので、これは修正しておいてください。

○三枝座長

ありがとうございます。

もう一点は、腫瘍の表はいらないということでよろしいですか。参考資料ではなくなるので、残したほうがいいかなと。それと、事務局にお願いしたいのですけれども、今、評価対象となったので、50ページの2行目の「しかしながら」以降は削除がよろしいかと思うのです。

○堀部課長補佐

そこだけでなく、例えば、発がん性の話とかも含めて、この試験を慢性毒性試験として少し書き直す必要があるように思います。これから後ほど御覧いただけるように作業をしてみますので、後ほど御確認をいただければと思います。そのときに義澤先生からいただいた数字の修正も含めて、直してみます。発がん性ではなくて、慢性毒性試験とし

てまとめればよいということさえ、まとめていただければ。

○義澤専門委員

もう一点、肝細胞の空胞化という所見があるのですが、それがどこにも反映されていないです。500 mgの雄で有意差がついて増加しているのです。それも加味をしたほうがいいと思うのですが、いかがでしょうか。毒-176を見ていただくと表があります。

○吉田委員

文言のことなのですが、恐らくこれはaltered fociのことだと思うのですが、原文を読んでも、eosinophilic hepatocyte focal areaとしか書いていないのですが、ここは何か注釈をつけていただかなくてよろしいですか。義澤先生、適切な文言をお願いします。

○三枝座長

注釈をどういう形にしますか。

○義澤専門委員

肝細胞変異細胞、という用語を使っていましたか。よく使われている用語。

○吉田委員

どちらでしたかね。変異肝細胞ですか。

○堀部課長補佐

focalとareaはfocalとareaのままでいいですか。抄録みたいに何か日本語に訳す必要はありますか。

○義澤専門委員

そのままでいいです。

○堀部課長補佐

わかりました。それと、空胞化をこの表につけ加えればいいですか。

○義澤専門委員

はい。

○横山課長補佐

表63なのですが、この表は非腫瘍性の病変なので、通常は表62の中に所見を入れていただくということなのですが、わざわざここに出しておく必要はありますか。

○義澤専門委員

表62にまとめていいと思います。

○堀部課長補佐

そうすると、エンドポイントだけ確認させてください。まず、focalの好酸性ですが、こちらは雄は500 ppm、雌は180 ppm、areaのほうは雄はなしで、雌は500 ppm、好塩基性のほうは、これも雌の500 ppmのみ、今、義澤先生から御指摘いただいた空胞化については雄の500のみでよろしいですね。

○三枝座長

それでいいと思います。ですから、慢性毒性試験としてのNOAELは雄で6.5、雌で4.7 mg

です。

そうしますと、先に進んでいいですか。先に田村先生のコメントを伺ってからにしましょうか。

○賀登係長

それでは、食品健康影響評価の61ページをお願いいたします。

食品健康影響評価につきまして、62ページに飛んでいただきまして、25行目から、ボックスを作成しております。田村先生から、上記の動物体内運命試験には、代謝物M1及びM2が代謝物として検出されたとの記述はございません、ということでコメントを頂戴しておりました。評価書の本文中のほうには、代謝物M1、M2が認められた旨は記載されておられませんでして、表5に主要代謝物として含まれているという形になっております。

ただ、61ページの9行目から真ん中あたりですけれども、主な代謝物としてM1、M2が記載されておられませんので、そちらを追加するような形で修正させていただいてよろしいか御確認をお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

田村先生のコメントについては、M1、M2を追記していただければ、それでいいかと思えますので、入れておいていただけますか。中島先生、それでよろしいですか。

○中島専門委員

結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今の議論からM1のNOAELが変わってきましたので、M1のNOAELがラットの2年間慢性毒性試験となるのですかね。それによりますと、雄で6.5 mg、雌で4.7 mgというのが出てきましたので、64ページの代謝物M1のADIは4.7を採用することになりまして、それを安全係数100で除した0.047と変わると思います。

ARfDなのですけれども、先ほどの議論にもありましたが、43ページのこれが2,300 ppmになったので、無影響量が49、最初に賀登さんのほうから御説明がありましたけれども、49は採用しないということになります。急性毒性試験のところでは156 mgで単回投与で影響が出てくるということで、そうしますと前回は亜急性毒性で49 mgというのがあるのですが、これの比較がなかなか難しいところですが、いかがでしょうか。

ですから、今日の議論から、ラットの亜急性毒性試験を根拠としないということになりましたので、ただ、無毒性量は得られていないと。変な話ですが、もし2,300が影響とすると、無毒性量が600 ppmの49 mgになって、そうすると最小毒性用量の156の1/3くらいで、落とすところとしてはいいのではないかと勝手にほざいていますけれども、納屋先生いかがですか。

○納屋座長代理

残念ながら、生殖毒性試験が急性参照用量の対象となっておりませんので、ここは一般毒性の先生方の御判断に委ねるべきかと思います。

○吉田委員

今、三枝先生がおっしゃったように、本当は38ページの急性毒性から決めたくないのだけれども、EPAなどは困って小核から決めています。私は小核で急性参照用量を決めたのを初めて見たのですけれども、決めなければいけないので、どこの国もきっと苦労されているのだらうなというのがここで感じられたのですが。少なくともマウスでは156 mg/kgで症状が出る。ラットでは300が最低用量でそれぞれ出てしまうので、あとは先ほど先生方がおっしゃったような追記の安全係数でどこかいいあたりを決めていただくしかないように。そこしか残っていないですよ。生殖発生毒性も絡まないことですし。

○小野専門委員

先ほど、亜急性毒性試験の2,300の所見は急性参照用量の根拠とはしないということにしましたので、それは使わないですけれども、一方、2,300では、いわゆる筋緊張低下があると。600では、いわゆる構造、機能への影響はないという判断になったので、そうすると今、急性参照用量の根拠になり得るマウスの急性毒性試験は156で一応、歩行異常がありますけれども、その1/3程度の49では、そういった関連所見がないことは明らかになっていますので、156に追加の安全係数3を入れて300で割って、計算は今できないですけれども、五十幾つくらいというあたりはどうかと思います。そのあたりがいいのではないかなと。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

難しいですね。小野先生の御意見はごもっともだと思います。

○堀部課長補佐

単純に300で割って、数字はコンマ52です。

○三枝座長

いい線ではないですかね。それでは、今、小野先生からいい案を出していただきましたが、マウスの急性毒性試験のこれが最小とはいいがたいのだけれども、それに近いだろうと思われる156 mg、付帯的なデータとして亜急性毒性試験の49 mgでは出ていないということも参考にしながら、安全係数3を追加して、156を根拠として安全係数300で除して、急性参照用量にしたいと考えます。先生方はそれでよろしいですか。ありがとうございます。

繰り返しになりますけれども、本日の議論を踏まえまして、親のほうは全然変化がないのですが、代謝物M1につきましては、ADIは0.047 mg/kg体重/日、2年間のラットの毒性試験を根拠としています。ARfDにつきましては、マウスの急性毒性試験156を根拠にしま

して、最小毒性用量と考えて安全係数を加えて、安全係数300で除した0.52としたいと思います。

事務局から何か。

○堀部課長補佐

今から先ほど申し上げたところを含めてまとめ直すのと、幹事会からいろいろリクエストが出て返っていくものなので、部会での議論の論点はこうでしたので、こういうふうになりましたということもメモみたいな形で出したほうがいいのではないかと考えましたので、そこも含めて作業をしまいますので、後ほど御覧いただければと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。よろしくお願いします。

それでは、フルオピコリドはこれくらいにして、クレトジムに入りたいと思います。先生方、休憩は要らないですか。

では、引き続きやりたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

お手元に資料3の御用意をお願いします。クレトジムは初版の審議となります。

4ページ、審議の経緯です。クレトジムについては、1998年に初回農薬登録されておりまして、2005年にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されています。2013年には厚生労働大臣から、2015年、本年に入って、ホップのインポートトレランスの設定に係る食品健康影響評価の要請がそれぞれされております。

7ページ、33行目、クレトジムは記載のような構造を有しておりまして、シクロヘキサンジオン系の除草剤であり、植物体内での脂肪の生合成を阻害することにより雑草を枯死させると考えられています。海外では、米国、カナダ、EU等で登録されています。

9ページ、11行目、動物体内運命試験の結果です。

SDラットを用いて動物体内運命試験が実施されました。

20行目、血中濃度推移としまして、全血中薬物動態学的パラメータは表1に示されております。低用量投与群に比較して高用量投与群では T_{max} 及び $T_{1/2}$ が大きく、吸収及び消失の遅延が認められました。雌雄で顕著な差は認められませんでした。

29行目からの吸収率ですが、投与後72時間の尿及び胆汁中の放射能から推定した吸収率は、少なくとも雄で98.8%、雌で93.7%となりました。

10ページ、3行目から分布です。

5行目、SDラットに用いた体内分布試験の結果について、表2に記載されております。雌雄で顕著な差は認められず、 T_{max} 付近で組織中放射能濃度は最高となり、低用量投与群では肝臓及び腎臓で、高用量投与群では肝臓、腎臓、甲状腺及びカーカスで高かったという結果になりました。表2に関しまして、永田先生より一部記載追記の修正のコメントをいただいております。

19行目からですが、こちらは尿及び糞中の排泄試験における動物を用いた組織中放射能

濃度が測定されておりまして、こちらの結果は表3に示されております。性別、投与量及び投与方法にかかわらず、副腎、肝臓及び腎臓に高い放射能が認められました。また、いずれの投与群においても最終投与168時間後の各放射能は1%TAR以下でした。

11ページの7行目からが代謝の試験となっております。

9行目から、尿及び糞中の排泄試験を試料としまして、代謝物同定・定量試験が実施されました。各代謝物の結果は表4に示されています。未変化のクレトジムはいずれの試料においても最大1%TAR認められました。主要代謝物として、尿中では代謝物Bが最大61%TAR認められたほか、E、K、N等が認められました。糞中及び胆汁中の主要代謝物はBという結果が得られております。

12ページの5行目からですが、こちらは血液、血漿、肝臓及び腎臓を試料とした代謝物同定定量試験が実施され、結果は表5に示されております。

血液及び血漿中における成分として、未変化のクレトジム、代謝物B及びCが認められました。また、クレトジム及び代謝物Bは T_{max} 時にほぼ最高値を示した後、漸減し、投与168時間後には検出されませんでした。肝臓及び腎臓における成分としましては、未変化のクレトジム、代謝物B、C、E及びHが認められております。

13ページの5行目の下のボックスですが、表5の代謝物の%TARの値について、報告書の42～44ページのデータを参照したという事務局からのコメントに対して、永田先生から了解しましたとのコメントをいただいております。

13ページの7行目からですが、クレトジムの動物体内における主要代謝経路は、①イオウのスルホキシド及びスルホンへの酸化による代謝物B及びCの生成、②スルホニウム陽イオン中間体を經由したS-メチル体への変換による代謝物K及びLの生成、③オキシムのN-O結合開裂によるイミン体代謝物Eの生成、④シクロヘキセノン環5位の水酸化による代謝物N及びOの生成並びに⑤としまして、オキサゾールへの酸化反応による代謝物Hの生成であると考えられたということにしております。

6行目から、排泄の試験です。

7行目から、尿及び糞中排泄の結果ですが、こちらはSDラットを用いて実施されまして、投与72時間における尿、糞及び呼気中排泄率が表6に示されております。性別、投与量及び投与方法にかかわらず、投与後72時間で99.4%TAR以上が排泄され、主に尿中に排泄されました。

また、胆汁中排泄については、胆管カニューレを挿入したSDラットを用いまして、尿、糞及び胆汁を採取して実施されました。結果は表7に示されております。投与72時間で32.5～36.9%TARが胆汁中に排泄され、尿及び糞中の排泄試験の結果と考えあわせると、クレトジムが腸肝循環する可能性が考えられました。

15ページの2行目からが、ヤギを用いた動物体内運命試験についてです。こちらの各試料中の放射能分布は表8、代謝物は表9に示されております。乳汁中には未変化のクレトジムは投与4日午前にのみ3.3%TRR認められました。また、代謝物B及びKはそれぞれ最

大で29.4%及び11.1%TRRがそれぞれ認められました。

臓器及び組織中の放射能は未変化のクレトジムが認められたほか、代謝物B及びKがそれぞれ認められております。

26行目からですが、ヤギにおけるクレトジムの主要代謝経路としましては、イオウのスルホキシドへの酸化による代謝物Bの生成並びにスルホニウム陽イオン中間体を經由したS-メチル体への変換による代謝物Jの生成及び代謝物Kの生成であると考えられました。

表9に関しまして、永田先生よりコメントをいただいております、17ページの5行目の下のボックスです。各臓器でのTRRの値の合計は理論的に100%になると思いますが、乳汁の値はほかの臓器と比べて低いのはどうしてですかとのコメントをいただいております。こちらにつきまして、報告書を拝見しますと、各ヘキササン抽出液でありますとか、アセトニトリル抽出液を用いた同定において分析が困難であったことが原因でないかと考えておりますが、こちらのほうは永田先生に確認をいただきたいと考えております。

7行目から、ニワトリを用いた動物体内運命試験です。こちらについての放射能分布は表10に、代謝物は表11に示されております。

15行目、投与放射能は最終投与後4時間で排泄物中に77.9～84.7% TAR排泄されました。こちらは中島先生より修文のコメントをいただいております。

19行目ですが、組織、卵白及び卵黄における成分として、未変化のクレトジムのほか、代謝物B及びCが認められました。代謝物B及びCはそれぞれ最大で、卵白で82.2%TRR、38.2%TRRが認められております。ニワトリでのクレトジムの主要代謝経路としましては、イオウのスルホキシド及びスルホンへの酸化による代謝物B及びCの生成であると考えられました。

動物体内運命試験までの結果は以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

中島先生、修文をいただいておりますけれども、全体的に何かございますでしょうか。

○中島専門委員

特に気になるところはなくて、追加のコメントはありません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

永田先生には、今おっしゃったような回答を示していただいて、それで御意見を賜ればと思います。

今日は植物の先生はお休みですが、一とおりにいただけますか。では、植物のほうをお願いします。

○濱砂専門官

19ページの5行目から、植物体内運命試験です。

6行目、だいた、にんじん、わたに対して、茎葉散布処理した植物体内運命試験が実施

されました。各試料中の残留放射能の分布は表12、代謝物濃度は表13に示されております。だいずにおいては、葉で代謝物E及びBの抱合体がそれぞれ13.9及び28.4%TRR、豆で代謝物B及びOがそれぞれ32.0及び10.7%TRR認められました。にんじんでは、葉で代謝物B及びEがそれぞれ15.7及び22.1%TRR、根で代謝物Bが28.6%TRR認められました。わたですと、葉で代謝物Eが17.8%TRR、種子で極性代謝物又はその他の抱合体が29.5%TRR認められたという結果が得られております。

21ページの2行目、こちらは表13に関しまして、だいずの豆におけるB抱合体、未同定代謝物及びその他の各濃度が報告書に記載されているデータの値を参照しましたということで、田村先生より了解しましたとのコメントをいただいております。

4行目から、こちらは同様にだいず、にんじん、わたを用いた植物体内運命試験が実施されておまして、こちらの残留放射能の分布は表14、代謝物濃度は表15にそれぞれ示されております。だいずでは、葉で代謝物B抱合体及びC抱合体がそれぞれ26.7及び12.3%TRR、豆で代謝物B、O及びB抱合体がそれぞれ31.5、10.1及び10.5%TRR。にんじんですと葉で代謝物Bが10.5%TRR、根で代謝物B及びOが33.9及び10.1%TRR。わたですと、葉で代謝物Bの抱合体が10.1%TRR、種子で極性代謝物又はその他の抱合体が28.9%認められたという結果になっております。

22ページの10行目から、だいずの試験です。こちらはポット栽培の大豆の土壌表面にクレトジンを散布処理し、試験が行われました。各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表16に示されております。処理放射能のうち、1.7%**TAR**が植物体に取り込まれました。また、豆中に未変化のクレトジンは検出されず、残留放射能の主要成分は代謝物Oが31.3%TRR認められた結果となっております。

18行目から、にんじんを用いた試験の1つ目です。こちらはポット栽培のにんじんにクレトジンを土壌表面散布処理し、試験が実施されました。各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表17に示されております。処理放射能のうち、1.0%**TAR**が植物体内に取り込まれました。また、根部の主要放射能成分としましては、代謝物Oが11.3%TRR認められております。

24ページの9行目から、にんじんを用いたもう一つの試験です。こちらは屋外栽培のにんじんの葉に散布処理して植物体内運命試験が実施されております。各試料中の放射能分布は表18、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表19にそれぞれ示されております。未変化のクレトジンは未成熟のにんじんにおいて少量検出されましたが、成熟試料からは検出されないとの結果になりました。また、根部において代謝物B、Q、R及びXが成熟試料では最大24.4、13.9、12.7及び12.0%TRR、葉部においては代謝物B、X、Y及びZGが成熟試料では最大で21.7、3.6、14.1及び14.6%TRR、さらに未成熟試料では、これらの代謝物に加えて代謝物E及びWの混在物が最大で12.6%TRR同定されました。

26ページの6行目から、ほうれんそうの試験です。こちらについては、ほうれんそうの葉にクレトジンを散布処理した試験が実施されました。葉部の代謝物濃度は表20に示され

ています。未変化のクレトジムは未成熟及び成熟葉部のいずれからも検出されませんでした。また、葉部において代謝物Q、R、ZA及びZFが成熟試料で最大で34.6、12.5、14.2及び22.7%TRR、未成熟試料で代謝物Eが最大で14.3%TRR同定されました。

27ページの6行目から、クレトジムの植物体内における主要代謝経路のまとめです。こちらについては、イオウのスルホキシド及びスルホンへの酸化による代謝物B及びCの生成とその後の抱合体及びオキシムのN-O結合開裂によるイミン体代謝物E及びFの生成、代謝物Bのシクロヘキセノン環5位の水酸化による代謝物N及びOの生成並びに脱離したクロロアシルオキシ基の脱塩素化による分解を経たCO₂や炭素2～3個の低分子の生成と考えられたという記載について、田村先生より、動物体内運命試験と書きぶりを揃えてはいかがでしょうかとのコメントをいただいております。こちらについて、それぞれ①、②、③という形で書きぶりのほうを揃えております。

14行目から、土壤中運命試験です。

15行目、(1) 好氣的土壤中運命試験ですが、こちらは埴壤土及び砂質壤土を用いまして、好氣的土壤中運命試験が実施されております。各試料中の残留放射能及び分解物は表21に示されております。クレトジムの好氣的条件下における推定半減期は、いずれにおいても1日以内と算出されました。

28ページの6行目からですが、好氣的土壤におけるクレトジムの主要分解経路は、イオウのスルホキシド又はスルホンへの酸化による分解物B又はCの生成及びオキサゾール環形成による分解物H又はIの生成であり、最終的に非抽出性放射能及びCO₂の生成と考えられたとなっております。

16行目からは、嫌氣的湛水土壤中運命試験です。こちらは水面湿地帯の底泥及び表層水を用いまして、試験のほうが実施されております。各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表22に示されております。嫌氣的湛水条件下におけるクレトジムの推定半減期は152日と算出されております。

7行目からですが、嫌氣的土壤におけるクレトジムの主要分解経路はイオウのスルホキシド又はスルホンへの酸化による分解物B又はCの生成、オキシムのN-O結合開裂によるイミン体D、E及びFの生成並びにオキサゾール環形成による分解物G、H及びIの生成と考えられております。

17行目からが、水中運命試験です。こちらはまず、加水分解試験としまして、pH 5、7及び9の各滅菌緩衝液を用いて実施されております。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表23に示されております。

クレトジムの推定半減期はpH 5、7及び9におきまして、それぞれ28、297及び307日と算出されております。

8行目からですが、緩衝液中において、クレトジムはC=Nオキシム部分の二重結合の幾何異性化が起こり、オキサゾール環形成及びクロロアシルオキシ基の脱離による分解物G及びVの生成が起これと考えられているという案になっております。

18行目からの水中光分解試験ですが、こちらは滅菌蒸留水又は自然水を用いた試験となっております。クレトジムの推定半減期は表24、各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表25に示されております。

18行目からですが、クレトジムの水中光分解における主要経路は光照射の初期反応としてイオウの酸化による分解物Bの生成、オキシムのN・O結合配列によるイミン体Dの生成、又はオキサゾール環形成による分解物Gの生成が起こり、その後、イミノ基のケトン基への酸化による分解物Uの生成、シクロヘキセノン環の開裂による分解物Qの生成等を経て極性分解物へと分解されると考えられたという案になっております。こちらは「極性」の性の漢字について、田村先生より修正のコメントをいただいております。

32ページ、5行目から土壌残留試験です。こちらは火山灰土、埴壌土及び沖積土、砂壌土を用いた試験となっております。

7行目、クレトジム、分解物B、C、H及びIと記載の整備をしております。御確認ください。結果は表26に示されております。

33ページの8行目、6. 作物等残留試験です。

(1) 作物残留試験ですが、こちらは国内においてクレトジム、代謝物B及びCの含量並びに代謝物E、F、H、I、N及びOを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されました。結果は別紙3に示されております。

クレトジム、代謝物B及びCの含量の最大残留値は、散布14日後に収穫したえだまめのさやの0.43 mg/kgでした。

14～16行目を記載していたのですが、こちらはえだまめのさやも可食部でしたので、削除を行っております。

16行目の途中からですが、代謝物E及びFの含量、代謝物H及びIの含量、代謝物N並びに代謝物Oの最大残留値はそれぞれ散布45日後に収穫したあずきの0.01 mg/kg、散布45日後に収穫したあずきの0.02 mg/kg、散布97日後に収穫したあずきの0.04 mg/kg及び散布97日後に収穫したあずきの0.04 mg/kgでした。

21行目からですが、海外において、ホップを用いてクレトジム並びに代謝物B、C、M、N及びOを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されて、結果は別紙4に示しております。こちらはクレトジム、代謝物B及びCの含量並びに代謝物M、N及びOの含量の最大残留値はいずれも定量限界未満という結果でした。

27行目からが、畜産物残留試験です。

まず、泌乳牛の試験ですが、こちらはホルスタイン種泌乳牛にクレトジム及び代謝物Bの混合物をカプセル経口投与し、乳汁及び組織中のクレトジム並びに代謝物K及びOの構造を有する代謝物の残留濃度が測定されました。結果は後ろの別紙5の①に示されております。乳汁につきましては、最大残留値が10倍量投与群の0.0812 µg/gでした。また、いずれの試料におきましても、1倍量投与群では検出限界未満でした。

17行目からですが、クレトジムの組織及び臓器における最大残留値は10倍量投与群の腎

臓で0.538 µg/g認められ、また、代謝物Kの構造を有する代謝物は同投与群の0.087 µg/gでした。こちらは肝臓で認められました。

19～20行目の1倍量投与群では、いずれも検出限界未満であったという記載は誤りでしたので、こちらは削除を行っております。御確認ください。

代謝物Oの構造を有する代謝物は、いずれの組織及び臓器からも検出されませんでした。また、1倍量投与群では、クレトジムの最大残留値は肝臓で0.059 µg/g、代謝物Kは検出限界未満でした。

27行目から、産卵鶏の結果です。こちらは白色レグホン種採卵鶏にクレトジム及び代謝物Bをカプセル経口投与して、試験が実施されました。試験は別紙5・②に示されています。クレトジムの卵中における最大残留値は10倍量投与群における投与28日後の0.24 µg/gでした。

3～5行目まで記載の修正を行っております。御確認をお願いします。

代謝物K及びOの構造を有する代謝物はいずれの卵試料からも検出されませんでした。また、1倍量投与群では、クレトジムはいずれの卵試料からも検出されませんでした。

組織及び臓器では、クレトジムは10倍量投与群の肝臓試料の1検体のみに検出されまして、0.06 µg/gの最大残留値となりました。ほかにクレトジム並びに代謝物K及びOの構造を有する代謝物は検出されませんでした。

植物及び環境については以上です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

田村先生のコメントについては御了解を得ているようですし、修文も適切になされていると思います。中山先生から特にはなかったですか。これはお送りしてはいいですか。

○横山課長補佐

全体的に修正したものをもう一度、事後にお送りしますので、そのときに御覧いただけるかと思います。

○三枝座長

それでは、一般薬理から急性毒性までお願いします。

○濱砂専門官

35ページ、12行目から一般薬理試験です。こちらはクレトジムのラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌを用いた試験が実施されております。結果は表28に示されております。

表28の一番上の一般状態、こちらはICRマウスを用いたものですが、600 mg/kg体重以上投与群の雌雄で運動性低下などの症状が見られております。また、雌の2,000 mg/kg体重で死亡例が認められております。自発運動量に関しては、こちらは200 mg/kg体重投与群で運動性低下が認められまして、最大無作用量は60、最小作用量が200となっております。こちらの60の値については、ARfDのエンドポイントを検討する上での値の現時点で

の最小値となっております。

ただ、抄録の234ページを御覧ください。234ページの一番下にそちらの結果が示されておりまして、グラフの三角の値が200 mg/kgでのそれぞれのデータとなっておりますが、こちらは有意差が見られているのは50～60分のところの1点で、その前後等では有意差は認められていないので、こちらのほうを結果の概要に記載していいかどうかも含めて、御検討をお願いしたいと思っております。

表の37ページの下から3つ目、こちらはSDラットを用いた電解質の検査がされておりまして、40 mg/kg体重以上投与群でCLの増加が見られております。この試験が電解質のみの試験でありましたので、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。こちらについて検討のほうをお願いしたいと思っております。

37ページの5行目からは急性毒性試験です。こちらはクレトジムのラットを用いた急性毒性試験の結果が表29に示されております。ラットのLD₅₀としては、雄雌ともに1,500前後、又はこちらは雄ですと1,050 mg/kg体重以上投与群で流涎、自発運動の低下などが認められております。雌ですと800 mg/kg体重以上投与群で同様の傾向が認められております。

マウスですとLD₅₀は2,500前後の値を示しまして、雄でも1,500 mg/kg体重以上投与群で流涎、自発運動の低下、雌ですと2,000 mg/kg体重以上投与群で同様の症状が見られております。

ウサギを用いた試験ですと、LD₅₀として、雄では2,000～5,000、雌ですと5,000よりも高い値となっております。こちらは雄の2,000 mg/kg体重以上投与群で自発運動低下、雌ですと5,000 mg/kg体重以上投与群で自発運動低下などの症状が見られております。

説明が抜けておりましたが、ラットでは雌雄1,450 mg/kg体重以上投与群で死亡例、マウスですと雌雄2,000 mg/kg体重以上投与群で死亡例、ウサギですと雄だと2,000以上、雌だと5,000 mg/kg体重投与群で死亡例が認められております。

39ページの5行目からですが、こちらは代謝/分解物F、O、Q、R、原体混在物1、2及び3を用いた急性毒性試験が実施されております。結果が表30に示されております。こちらはF、O、Q、Rについてはそれぞれ1,400よりも高い値。Q、Rですと2,000よりも高い値となっており、Fですと1,400 mg/kg体重投与群では死亡例も認められております。原体混在物についてはそれぞれ雄でLD₅₀が2,000よりも高い値となっておりまして、原体混在物の1ですと2,000 mg/kg体重投与群で死亡例、また、原体混在物2ですと自発運動低下、混在物3ですと歩行異常等の症状が見られております。

40ページの5行目から、ラットの急性神経毒性試験です。こちらは現時点のARfDの設定根拠としている試験であります。こちらはSDラットを用いて急性毒性試験が実施され、各投与群で認められた毒性所見は表31に示されております。神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められませんでした。本試験において1,000 mg/kg体重投与群の雌で総自発運動量及び自発運動量の減少等が認められ、雄ではいずれの投与群でも毒

性所見は認められなかったもので、無毒性量は雄で本試験の最高用量1,000 mg/kg体重、雌で1,000 mg/kg体重の結果であると考えられたという記載になっております。

17行目の下の【事務局より】のところですが、雄の1,000 mg/kg体重投与群で投与7日後に後肢着地幅短縮が認められましたが、こちらを評価書案でも毒性所見としないこと。また、1,000 mg/kg体重投与群の雌において認められた総自発運動量及び自発運動量減少が一般状態の悪化による変化との区別が難しいため、本文中13行目にありますとおり、明らかな急性神経毒性は認められなかったとしたことについて御検討をいただきまして、各先生より御了解のコメントをいただいております。

また、義澤先生からは、ラットの急性毒性の雄の1,050 mg/kg以上、雌の800 mg/kg以上で歩行異常、過敏、間代性痙攣、振戦歩行などが見られているのが気になりますとのコメントもいただいております。

41ページの2行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について、こちらはウサギを用いた試験が実施され、こちらについて、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性、皮膚に対して刺激性が認められました。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験においては、Maximization法で陽性、Buehler変法で陰性であったとの結果が出ております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、御説明がありましたけれども、薬理試験のところで中枢神経系に対するマウスへの影響で60 mgという無作用量が設定されていますが、抄録の234ページにある200 mgで1点だけという、この取り扱いをどうするかというのは後ほどARfDを決めるときに議論をしたいと思いますので、よろしくお願いします。

そのほかについては、神経毒性試験のほうでは事務局の御提案に先生方は賛成されていきますけれども、義澤先生、これはよろしいですか。

○義澤専門委員

独り言です。ちょっと気になっただけです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性毒性試験に進んでください。

○濱砂専門官

41ページ、11行目から、亜急性毒性試験です。

(1) ラットの90日間亜急性毒性試験です。こちらはSDラットを用いた混餌投与による90日間亜急性毒性試験が実施されました。

先に42ページの6行目から、三枝先生からのコメントとしまして、回復群の所見を示し、毒性作用は可逆的であることを記載してくださいとのコメントをいただきまして、事務局のほうで修文をしております。

41ページの18行目からですが、また、0、2,500及び5,000 ppm投与群では、検体投与終了後の6週間の回復群が設けられたとさせていただきます。

24行目からですが、こちらの試験の毒性所見が表33に示されております。

25行目から、回復群の結果ですが、本試験に認められた体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大については、回復群においても検査が実施され、5,000 ppm投与群の雌を除き回復性を示したという記載にしております。内容について御検討をお願いできればと思います。

42ページの12行目からですが、表33の毒性所見に関連して、①として、小葉中心性肝細胞肥大について、有意差検定が行われていませんが、発生頻度の増加した雌雄の2,500 ppm以上投与群を毒性としたこと。また、②としまして、雄の2,500 ppm以上投与群及び雌の5,000 ppm投与群の1週以降に認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないことについて、各先生より御了解のコメントをいただいております。

43ページ、(2) マウスを用いた4週間亜急性毒性試験です。こちらは各投与群で認められた毒性所見は表35に示されております。本試験では、625 ppm以上投与群の雄でヘモグロビン減少、4,000 ppm投与群の雌で肝重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で250 ppm、雌で1,500 ppmであると考えられました。

18行目から、イヌの90日間亜急性毒性試験です。こちらはカプセル経口投与による試験が実施されまして、各毒性所見は表36に示されております。本試験において、125 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞小胞化/空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも75 mg/kgであると考えられました。

こちらは44ページの3行目のボックスですが、小葉中心性肝細胞小胞化/空胞化について、有意差検定は行われていませんが、雌雄の125 mg/kg体重/日投与群で重度の所見が認められたため毒性所見とすることについて、各先生より御了解のコメントをいただいております。

義澤先生から、肝細胞小胞化とはどのような所見でしょうか。報告書ではVesiculated/Vacuolated cytoplasmと表現されているので、微細な空胞を意味しているのだと思います。肝細胞空胞化に統一してはいかがでしょうか。なお、副腎でも同じ所見名を使用しています。あと、投与量設定根拠にラットの予備試験が使用されていますとのコメントをいただいております。

三枝先生からは、義澤先生の御指摘のように小胞化/空胞化は空胞化に統一とのコメントをいただいております。

申請者に確認をしましたところ、申請者からは、本所見の英語表記はCentral lobular hepatocellular cytoplasm : Vesiculated/Vacuolatedであり、それぞれ肝細胞質内に形成された小さな空胞、比較的大きな空胞を意味していると考えております。このことから、抄録に記載の表記について、肝細胞細胞質内大小空胞形成とするのがより適切であると判断しますということで、副腎皮質についても同様で、今回、抄録の内容が差し替わっており

ます。この記載の書き方について、記載ぶりについて御検討をお願いできればと思っております。

5行目からは、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験でして、こちらは本試験におきましては、45ページの6行目からですが、5,000 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に体重増加抑制及び摂餌量減少、こちらは雄が投与1週、雌が投与2週以降で認められたので、無毒性量は雌雄とも1,500 ppmであると考えられました。亜急性神経毒性は認められませんでした。こちらの雌雄の5,000 ppm投与群において、投与1週以降で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないことについて、各先生より御了解のコメントをいただいております。

13行目から、ラットを用いた28日間亜急性経皮毒性試験で、こちらはSDラットを用いた試験が実施されております。全投与群において皮膚刺激性が認められました。本試験において、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肛門周囲の分泌物、雄で体重増加抑制、雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも100mg/kg体重/日であると考えられました。

46ページの3行目からは、ラットを用いた代謝物Fの5週間亜急性毒性試験についてです。各投与群で認められた毒性所見は表39に示されております。本試験において8,000 ppm投与群の雌雄でコレステロール増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられました。

18行目からは、同様のラットを用いた代謝物Oの5週間の亜急性毒性試験についてです。こちららについては、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である8,000 ppmであると考えられました。

以上が亜急性毒性試験の結果です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方から事務局の御提案に御意見はないと思うのですが、44ページのところで義澤先生から、Vesiculated/Vacuolatedの表現ですね。申請者の回答でよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

いいのではないかと思います。

○三枝座長

では、これは申請者の回答のとおり、大小空胞形成というような表現でまとめたいと思いますので、よろしくお願いします。

小野先生、今までの亜急性全体で何かございますか。

○小野専門委員

特に追加のコメントはございません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、慢性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

47ページの3行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。

4行目から、イヌの1年間の慢性毒性試験で、現在の評価書案では、こちらがADIの設定根拠試験となっているものです。こちらの試験における毒性所見は表41に示されており、本試験において、75 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg体重/日であると考えられました。

18行目からのボックスですが、肝重量について、75 mg/kg体重/日投与群の雄では、絶対重量に有意差が認められませんでした、数値にして27%の増加が認められましたので、また、6匹の試験でしたので、毒性所見とすることについて御検討をいただきまして、各先生より御了解のコメントをいただいております。

義澤先生より、肝細胞肥大について写真を見る限り、酵素誘導に見られるような変化ではなくて、肝細胞小胞化/空胞化という所見と関連がありそうです。報告書に写真がついていました。なお、ラット、マウスの肝細胞肥大は酵素誘導で見られる変化でした。報告書に写真がついていましたとのコメントをいただいております。

48ページの2行目から、ラットを用いた併合試験です。こちらについて、まず検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。本試験において、投与1週以降の2,500 ppm投与群の雄で体重増加抑制及び同投与群の雄で摂餌量減少、同投与群の雌で体重増加抑制、こちらは投与3週以降です、及び肝内胆管増生が認められたことから、無毒性量は雌雄とも5,000 ppmであると考えられました。また、発がん性は認められませんでした。

16行目からのボックスですが、事務局より、雄の2,500 ppm投与群において認められた摂餌量減少について、毒性所見とすること、同投与群において、投与1週以降に認められた体重増加抑制をARfDのエンドポイントにしないことについて御検討をいただきまして、各先生より御了解のコメントをいただいております。

49ページの2行目から、マウスの18か月間発がん性試験です。こちらは各投与群における毒性所見は表44にそれぞれ示されております。

50ページの2行目の下のボックスですが、高木先生より、生存率低下がアミロイドーシスによると思われるので、アミロイドーシスの所見を加えましたというコメントをいただきまして、あわせて本文9～10行目並びに表44-1の網かけ部分について、修正のコメントをいただいております。

表44-1に関しまして、高木先生より追記いただいた上皮小体及び盲腸アミロイドーシス、雌の盲腸アミロイドーシスについて、親委員の先生より、全身性アミロイドーシスのほうがいいのではないかとコメントをいただいております。表の中で最高投与群の雌の上から3つ目の所見であります肝絶対及び比重量のところ、こちらは義澤先生、三枝先生よ

り増加と御修正いただいております。

こちらの結果は49ページの12行目ですが、腫瘍性病変については発生頻度が増加したものは認められませんでした。また、本試験において1,000 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、多発性両染性肺泡マクロファージ等が認められたので、無毒性量は雌雄とも200 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったという評価書案になっております。

表44・2について、こちらは三枝先生よりコメントをいただいております、雄の1,000 ppm以上投与群で肝絶対及び比重量増加と、絶対重量の変化を追記いただいております。こちらについては抄録の176ページを御覧ください。肝臓の53週を見ますと、雄の1,000 ppm投与群については、統計学的有意差はないが、参考値として数字が入っております。表の下の部分の注釈に1,000 ppm投与群では、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられたと事務局のほうで追記していますので、内容を御検討ください。

また、雌の最高用量投与群も今の表の中では肝比重量増加となっていますが、こちらは抄録を御覧いただきますと、統計学的有意差はありませんが、値として対照群よりも高い値が出ていますので、こちらのほうもあわせて修正するかどうか、あわせて御検討をいただければと思います。修正の内容にもよるのですが、雄の最高投与群で、こちらは肝の絶対重量も増加していますので、その部分も記載をするかどうか、そこもあわせて御検討をいただければと考えております。

○三枝座長

どうもありがとうございました。

慢性毒性試験について、1つは、先生方は特にないようではありますが、(3)のマウスの発がん性試験で、高木先生からアミロイドーシスの追記がされましたので、これはこのまま採用したいと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

今、抄録を見ていて、全身性アミロイドーシスの悪化と書いてあるので、そちらの用語のほうがわかりやすかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。実は次にお聞きしようと思ったのですが、本文中は全身性のアミロイドーシスと書いてあって、表中には盲腸アミロイドーシスとなっているので、これも全身性アミロイドーシスというふうに、網かけのところは全身性アミロイドーシスにしていきたいと思っております。

50ページ、私が余分なことを言ってしまったのであれですが、私の提案を下げたほうがすんなりするのではないかと思います。今、事務局から説明がありましたけれども、これを入れると雌も変えなければいけないし、雄の一番上も書かなければいけないので、要するに比重量だけを考えれば、表がすっきりするので、いかがでしょうか。

○小野専門委員

雄は2,000、3,000となっていますけれども、上の用量では絶対重量、比重量ともに有意になるので、ここは1,000のところは絶対及び比重量増加で、1,000は有意差がないと、この記載のほうが何かよろしいのではないかと思います。雌も同じ記載にするということでしょうか。

○三枝座長

字が増えますけれども、いいですか。義澤先生、それでよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

そうしましたら、雌のほうの2,000、3,000 ppmのところは肝絶対及び比重量増加として、絶対のところは統計学的有意差がないという、それを入れていただくということで。

○吉田委員

細かいところなのですが、表44-1の1,000 ppm以上の雄です。ここに肝色素増加と書いてあるのですが、たしか本文だと主に肝細胞と書いて、そのほかにクッパーとか云々と書いてあったのですが、肝色素増加というのは収まりが悪いかなと思うので、主に肝細胞というのはいかがでしょうか。たしか本文でそうなっておりまして、肝細胞だけではなさそうだったので、そのほうが多分。

○三枝座長

括弧して、肝細胞。

○吉田委員

何が起きていたかを想像しにくいプロフィールではありますが、そのほうが収まりがよいかなと思います。

○三枝座長

肝細胞だけではないということなので、あえて肝細胞にしないほうがいいですね。ありがとうございます。それでは、表44-1の2,000、3,000 ppmのところは「肝色素増加（主に肝細胞）」というふうに、雌雄ともそれでよろしいですね。

○吉田委員

雌もありましたね。

○濱砂専門官

雄の1,000 ppm以上投与群のところも同様に修正をすれば、よろしいでしょうか。

○三枝座長

そうですね。肝色素増加というのは、雄の場合は2,000、3,000を消して、別立てにして1,000 ppmで入れたらどうでしょうか。事務局はよろしいですか。

○横山課長補佐

その点につきましては承知いたしました。表44-1と44-2の関係なのですが、いろいろと御意見はもちろんあるところだと思いますが、今のまとめ方では中間と殺群で認め

られたものについて、これが剤の影響だと御判断をいただいたものについては、表44-1がこの試験全体の表になりますので、44-2に入っている所見は全部44-1にも入れるという整理を、すみません、当初からうまくできていなかったのも、まずおわびを申し上げたいのですけれども、そのように整理させていただきたいと思います。申しわけございません。

○三枝座長

私の理解では、小葉中心性肝細胞肥大が中間と殺では出ていないのだけれども、2年目に出ていたという意味で一緒にしないほうがいいのではないかと私は感じたのですが、先生方はいかがですか。

○横山課長補佐

すみません。表44-2に出ていなくて、表44-1に書いてあるというのはそういう意味だということで、長期に投与していくと、中間と殺群で出ていなかったものが出てくることが2枚を見てわかるようにまとめてくださいと言われているものなのですから、44-2には53週のことを全部書いて、44-1については最終と殺のものを全部書くという整理ではなくて、44-1はあくまで試験として認められた所見を全部書いて、そのうちの52週までで出たものがどれかがわかるように表44-2を作っておくということみたいです。

○三枝座長

何かありますか。

○小野専門委員

いま一つ理解ができなかったのも、もう一回説明していただけますか。

○横山課長補佐

44-1はこの試験で影響と認められたものを全部書く。

○小野専門委員

それは中間と殺と最終と殺にかかわらず、全部ですか。

○横山課長補佐

この剤を投与したときの本試験における影響と判断されたものを全部書く。53週限りで出たものについて、影響と判断しませんということであれば、ここには入ってきません。

表44-2は、中間と殺群で出たものだけを書く。そうすると1と2を比べたときに2に書いていないものが1に書いてある場合には、より長期に投与したときに出てきたもの。2に書いていないけれども、1に書いてあるものとして抽出されるという見方をさせていただくようにまとめるようにと。今のところですね。

ここはそもそも、投与期間の差によって所見が違う場合に、どのようにまとめていくとわかりやすいか、しばらく検討しませんかということで暫定的にそのようにさせていただいているもので、いろいろな御意見があると思いますので、承れればと思いますが、今のところはそういうまとめ方をしてはどうかと。さらに1も2も同じような所見が並んでいる場合には、1枚にさせていただくというようにまとめるようにということで、今の場合ですと長期に投与していくと病理の所見が増えてくるということで、2にはない所見が1に入っ

てくるという整理かと思います。

○三枝座長

私はそれで結構だと思いますけれども、先生方はいかがでしょう。

○吉田委員

間違いまして、さっきの肝細胞ではなくて、むしろreticuloendothelial cellsなので、クッパー細胞に直してください。報告書はそうになっています。

○三枝座長

ありがとうございます。先ほどは主に肝細胞としましたけれども、主にクッパー細胞、クッパーと言ってしまっていていいですかね。ということで、お願いします。

○横山課長補佐

それでは、肝のクッパー細胞色素増加でよろしいですか。

○三枝座長

肝色素増加（主にクッパー細胞）です。

○濱砂専門官

すみません、1か所、説明が漏れておりまして、50ページの8行目のボックスですけれども、副腎の絶対及び比重量について、雄で減少、雌で増加が見られたことについて、毒性所見としないことについては各先生より御了解をいただいておりますが、そちらのほうをコメントしたいと思います。

○三枝座長

それは先生方、よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験のほうに入りたいと思います。よろしくをお願いします。

○濱砂専門官

51ページから、生殖発生毒性試験です。

まず、八田先生から、クレトジムについて、私の担当部分でのARfDのエンドポイント、12（1）～（3）に関する事務局の提案にいずれも同意いたしますとのコメントをいただいております。

3行目、ラットの2世代繁殖試験です。こちらの結果について、9行目からですが、本試験において親動物では2,500 ppm投与群、P世代の雄（投与7日以降）及びF₁世代の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が、P世代の雌（投与0～2日及び5～7日）並びにF₁世代の雌雄で摂餌量減少が認められました。児動物にはいずれの投与群においても影響は見られませんでした。

本試験における無毒性量は、親動物で雌雄とも500 ppm、児動物で本試験の最高用量である2,500 ppmであると考えられました。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

21行目から、ラットの発生毒性試験です。こちらは妊娠6～15日に強制経口投与して実施されております。各投与群で認められた毒性所見は表46に示されております。

本試験において、350 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少

が、同投与群の胎児において低体重及び骨化遅延が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児とも100 mg/kgであると考えられました。

本試験では、母動物に毒性影響の見られる用量で外表奇形（脳ヘルニア、無尾、索状尾、短尾、浮腫及び鎖肛）が認められております。

表46に関しまして、事務局より4つです。まず①としまして、母動物の最高用量投与群で妊娠7～8日以降に体重減少が認められたことについて、ARfDのエンドポイントとすること。

②としまして、母動物の350 mg/kg体重/日以上投与群で妊娠10日以降に見られた流産過剰について、ARfDのエンドポイントにしないこと。また、母動物の700 mg/kg体重/日の妊娠6日に見られた流産過剰について、ARfDのエンドポイントとすること。

③として、700 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた外表奇形発現胎児数及び腹数並びに不連続化骨及び肋骨数の減少について、母動物の死亡等の重篤な毒性は認められていますが、ARfDのエンドポイントとすること。

④として、母動物で体重増加抑制等が認められる350 mg/kg体重/日以上投与群で見られる胎児の不完全骨化、未骨化など発育遅延に起因すると考えられる変化について、ARfDのエンドポイントにしないこと。

それぞれ御検討いただきまして、納屋先生より、異存ありませんとのコメントをいただいております。

53ページの2行目から、ウサギの発生毒性試験です。こちらの試験は妊娠7～19日に強制経口投与して実施されております。本試験において100 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で乾燥便排泄、体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で25 mg/kg体重/日、胎児では本試験の最高用量300 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

13行目、下のボックスについて、母動物の100 mg/kg体重/日以上投与群で認められた体重増加抑制について、100 mg/kg体重/日以上投与群では妊娠16日まで、300 mg/kg体重/日では妊娠13日までは有意差が認められなかったもので、ARfDのエンドポイントにしないことについて、納屋先生より異存ありませんとのコメントをいただいております。

15行目から、ラットを用いた代謝物Fに関する発生毒性試験が実施されていまして、こちらは動物数がガイドラインの値を充足していないため、参考資料としております。各投与群で認められた所見は表47に示されております。

54ページの1行目から、代謝物Oに関するラットを用いた発生毒性試験です。こちらにつきましても動物数はガイドラインを充足していないため、参考資料としております。結果についてですが、本試験においては、700 mg/kg体重/日投与群の母動物で流産及びラ音、同投与群の胎児で軽度の低体重が認められたとの結果になっております。

発生毒性等については以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、特に異存はありませんということですが、コメントをいただけますか。

○納屋座長代理

評価資料につきましては、特にコメントはありません。自宅で見ているときに見過ごしたので今お願いしたいのですけれども、参考資料（４）と（５）の取り扱いが違うので、（４）は表でわざわざ結果を書いていますね。これを（５）のスタイルに合わせていただきたいというのが希望です。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、納屋先生から御指摘がありましたけれども、参考資料ということで、表を削除という形でよろしいですか。ですから、所見をテキストの中を書く形で、それでまとめていただければと思います。よろしくお願いします。

それでは、遺伝毒性に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

54ページの10行目から、遺伝毒性試験です。

10行目の上のボックスですが、太田先生より、遺伝毒性に関して問題ない（遺伝毒性なし）と考えます。評価書案の記載でよろしいと思います、とのコメントをいただいております。

11行目からですが、クレトジム（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び*in vitro*染色体異常試験、細菌を用いたDNA修復試験、ラット骨髄細胞を用いた*in vivo*染色体異常試験並びにマウス肝細胞を用いた不定期DNA合成試験が実施されております。結果は表48に示されております。

こちらの表に関しまして、増村先生より、55ページの上から3つ目ですが、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験について、御修正をいただいております。

56ページの3行目からのボックスですが、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験について、単位は $\mu\text{g/mL}$ 換算で記載してくださいというコメントをいただきまして、事務局のほうで処理濃度を換算した数値を記載しております。内容について御検討をいただければと思います。

ボックスの2つ目ですが、こちらは抄録に記載のある検体純度83.3%とありますが、報告書で純度の確認ができません。JMPRの参照8の記載によると、この試験は純度不明であり、同じ試験責任者が精製品で試験をした結果、陰性であったとしています。こちらの試験報告書が入手できるなら表に追加してください。入手できなくても*in vivo*染色体異常試験で陰性なので結論には影響がありませんとのコメントをいただいております。

事務局から補足ですが、報告書を拝見しますと、報告書にも純度の記載がありました。また、御指摘いただいた試験の報告書が申請者から提出されましたので、そちらを表に追記しまして、55ページの下から3つ目について記載しております。あわせて本文につきましても、54ページの17行目、18行目ですが、こちらの試験結果の記載を事務局のほうで修正しておりますので、内容について御検討をいただければと思います。なお、クレトジムの高純度品を用いた試験については、報告書に比重が記載されていませんでしたので、 $\mu\text{L}/\text{mL}$ の記載となっております。

56ページの5行目以降ですが、こちらは代謝分解物F、O、Q及びRの細菌を用いた復帰突然変異試験並びに原体混在物のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施されまして、結果は表49に記載されております。

こちらの原体混在物を用いた試験について、増村先生より、原体で陽性となった染色体異常試験の用量を最高用量に設定しており、混在物単独の試験として用量設定されたものではありません。原体の試験で陽性となった理由が混在物のせいなのかを検証する目的の試験という位置づけになるかと思ひますとのコメントをいただいております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

増村先生からいろいろとコメントをいただいておりますけれども、総合的にお願いできますでしょうか。

○増村専門委員

原体につきましては、*in vitro*の試験の中で1つだけ、染色体異常試験のS9で陽性があったわけなのですが、これは同じラボで同じ年に再度より純度の高いもので、低純度のものが88.3%と下のボックスにあるのですが、高純度の96.1%のもので同じように試験をやり直して、そちらで陰性という結果が出ております。また、*in vivo*の試験でも染色体異常試験で陰性と出ておりますので、原体につきましては事務局案のどおり、生体において問題となる遺伝毒性はないという結論でよいと思います。

細かいところで、単位の μL の表記は今までもありましたか。原則として μg で揃えるような形の扱いだったと思うのですが、今回の試験については難しいですか。

○横山課長補佐

比重がわからなかったもので、このようにしたものです。

○増村専門委員

やり方は2種類あって、1つは染色体異常試験のもう片方のほうは換算をしていただいて、同じところで同じようにやっているの、えいやでその換算値を使ってしまって、それで脚注に1番目のボックスに書いたように、クレトジムの比重は1.1 g/mLと申請者が推定しているので、その値を使って換算したとかいうふうに書いておくか、あるいはそれを脚注に書いた上で、表の中はリットルでいってしまうかのどちらかだと思います。今、

同じ試験が2つあるのに片方が $\mu\text{g/mL}$ で、片方が $\mu\text{L/mL}$ で書いてあるので、どちらかには少なくとも揃えていただきたくて、今までの通例からいくと、グラムの方でそろえていただくのがいいのかなと。

○横山課長補佐

では、今、御指示いただいたように脚注に申請者がそのように比重を考えているので、というような内容を記載の上で、両方ともリットルではなくて、グラムを使うように修正させていただきます。

○増村専門委員

もう一つ、56ページの10行目以降のボックスです。原体混在物について、染色体異常試験だけをやってあります。恐らくこれを行ったのは原体の染色体異常試験で陽性が最初に出たので、そのフォローアップとしてやったと思われますので、やはりこれも脚注が要るかなと思ひまして、例えば、表49の脚注として、原体混在物の3種類に関してはクレトジム原体の染色体異常試験の最高用量と同量を原体混在物の最高用量として試験が実施されているというようなことを書いておいていただけると、その試験の位置づけがわかるかなということになるかと思ひますので、それをお願いしたいと思います。

結果は、これは3つとも疑陽性です。しかも-S9で疑陽性なので、おおっと思うのですが、原体混在物は比率で言いますと、それぞれ数%ずつくらいしかありませんので、それを原体と同じ量まで使う試験を行った上で、その最高用量近くでぎりぎり疑陽性というような値だということをわかるように脚注に書いてあると、そのへんは理解しやすいかなと思ひました。結論としては、事務局案どおりで結構だと思います。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございました。

それでは、事務局の方で、今、御指示があったように、脚注なり全体を書きかえるということをお願いいたします。

増村先生、結論としてはこれでよろしいですか。

○増村専門委員

代謝物も全部陰性ですし、代謝物と混在物については基本的に全部のセットがそろっていませんので、事実を表記するという形が通例だと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、その他の試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○濱砂専門官

58ページ、3行目から、その他の試験です。

4行目、1つ目として、ラットを用いた21日間反復経口投与によるチトクロームP450誘導試験です。こちらについて、検体投与群で認められた肝重量変化は表50に、肝臓のチ

トクロームP450含量及びタンパク含量の変化は表51にそれぞれ示されております。本試験において検体投与に関連した一般状態及び体重への影響は見られませんでした。

250 mg/kg体重/日投与群で肝絶対及び比重量増加が認められたが、タンパク量当たり及び肝重量当たりのチトクロームP450は対照群と比較して統計学的有意な増加は認められなかったことから、クレトジムは、本試験条件下においてはチトクロームP450の誘導を確認できなかったという結果になっております。最後の一文について、義澤先生より修文のコメントをいただいております。

25行目の下のボックスですが、義澤先生より、本剤の毒性試験で観察されている肝臓の小葉中心性肝細胞肥大のメカニズムについて、申請者はどのように考えるのかというコメントをいただいております。申請者からの回答について、机上配布資料1でお配りしております。

こちらにつきまして、申請者から、以下、総合的に考察しますということで各試験の記載がありまして、最終的な最後の下3行ですと、本被験物質の肝臓への影響のメカニズムに関しては明確な推察ができておりませんが、本被験物質が有するごく軽度な酵素誘導能が、ある程度これらの影響に関与している可能性はあると判断しております、との回答をいただいております。

資料3にお戻りいただきまして、59ページの2行目から（2）ヒト核内レセプターに対する影響の試験です。こちらはヒト由来培養細胞に導入した4種の核内レセプターに対するアゴニスト及びアンタゴニスト作用が検討されました。結果は表52に示されております。

こちらは小野先生より御修文いただいております。クレトジムはいずれの核内レセプターに対してもアゴニスト及びアンタゴニスト作用は有さないものと考えられました。また、表52の表題につきましても、小野先生より、レポーターアッセイなので結合性を評価したわけではないです。各種レセプターレポーターアッセイの結果のような表題にしたほうがよいですとコメントをいただいております。そちらの文章で表52をタイトルにしておりますので、御検討をお願いいたします。

60ページの2行目から、マウスを用いた28日間免疫毒性試験です。こちらについての結果としましては、10行目からですが、脾臓及び胸腺重量では、いずれの用量においても対照群との間に有意差は認められませんでした。また、T細胞異存性抗原のヒツジ赤血球に対する免疫グロブリンM抗体産生反応について、脾臓細胞数、特異活性及び総脾臓活性のいずれについても検体投与による影響は認められませんでした。

本試験において、2,000 ppm以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は400 ppmであると考えられました。また、本試験条件下では免疫毒性は認められなかったという記載になっております。

その他試験は以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

酵素誘導はないだろうということで、義澤先生、コメントに対しての申請者の回答はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

この試験に関して言えば、P450の誘導は確認できなかったということだと思うので、一般毒性試験も各種毒性試験も混餌投与で実施されているのです。もしこれを混餌投与で実施していたならば、もっとはっきりしたデータが出たような感じが私はします。申請者には今あるデータでどのように考えるのでしょうかという問いかけをしても、こういう考察しかできないだろうなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

次の試験では、レポーターアッセイということで、よりの確な表現ということで小野先生が修文していただきましたけれども、これについては先生から何かございますか。

○小野専門委員

レポーターアッセイなので、先ほどの説明のとおり、結合性を見るものではないので、修文しました。結果は全て陰性ということです。

○三枝座長

ありがとうございます。

○吉田委員

これは全然関係ないのですけれども、今回レポーターアッセイをされていたり、あとは90日でも延々と病理の卵巣の写真だけがずっと掲載されているのです。これはどうにかということをもし事務局が御存じでしたら。何でかなと思っているのですけれども、わからないのなら、わからないでいいのですが、どこかの国が要求をしたのかなというように思いました。今すぐにわからなければいいです。

○三枝座長

ありがとうございます。

この点につきましては、事務局で何か情報を持っていますか。

○堀部課長補佐

情報を持っているというわけではないのですけれども、今、抄録を見ると、その他試験の目的として、各種の一般毒性の試験で性差を示唆するような変動が見られたので、副腎、甲状腺、生殖器に対する作用性を検討・考察する一助として、この試験をやったというようなことが書いてあるので、申請者的には何か気にしたのかかもしれないなと思います。どこかが要求したとは抄録には書きづらいのでしょうけれども、何かそんな情報がちらっとありました。すみません。

○三枝座長

どうもありがとうございます。吉田先生、そんなところでよろしいですか。

○吉田委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

免疫毒性はないということなので、最後の食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくをお願いします。

○濱砂専門官

61ページから、食品健康影響評価です。2～11行目までは動物体内運命試験の結果を記載しております。

12行目以降も畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果の記載です。

16～18行目、植物体内運命試験の結果を記載しております。

19～22行目、こちらは先ほどもありましたとおり、えだまめのさやは可食部ですので、そちらに数字を修文しております。

23行目、24行目については記載の整備を行っております。

27～29行目については、こちらは海外における試験の結果が抜けておりましたので、事務局のほうで追記しております。問題ないか御検討をいただければと思います。

33行目、34行目についても記載の修正を行っております。

62ページの4行目から、こちら以降、暴露評価対象物質の検討となっております。4行目から、植物体内運命試験及び畜産物体体内運命試験の結果、10%TRRを超えて検出された代謝物のうち、代謝物E、K及びOについてはラットの代謝物として認められ、代謝物Q及びRについては急性毒性試験において、親化合物よりも毒性が弱いと考えられました。

また、代謝物X、Y、ZA、ZF及びZGについては、作物残留試験の分析対象とはされていないのですが、分析対象とされた親化合物及び代謝物の残留量が低いことから、これらの代謝物の残留量はわずかであると考えられました。また、これらの代謝物は親化合物より極性が高いと考えられた。さらに代謝物B及びCについては、ラットの代謝物として認められるものの、作物残留試験において、クレトジムとの含量で相当量検出されたということから、農産物中の暴露評価対象物質をクレトジム、代謝物B及びC、畜産物中の暴露評価対象物質をクレトジム（親化合物のみ）と設定しました。

これらについて、27行目の下のボックスですが、田村先生より、植物体内では親化合物は速やかに代謝されるため検出されません。言い換えれば、親化合物は速やかに代謝物に変化しています。したがって、親化合物の残留量が低いことを根拠に代謝物の残留量が僅かであるという論理展開は難しいと思います。代謝物ZFについては、ほうれんそうの可食部の主要代謝物です。特にZFのアグリコンのクロロアシルアルコールの毒性はいかがでしょうか。低ければ、根拠にできるかもしれません。また、動物では、検出されていませんが、速やかに代謝されるのでしょうか。これまでの評価剤で、暴露評価対象物質に設定された代謝物が残留分析の対象物質から外れている例はありましたか。配糖体の残留分析は難しいとは思いますが。欠席のため、部会の結論に従います、とのコメントをいただいております。

ります。

中山先生からは下線部、13～14行目の部分について、こちらに化合物BとCの毒性を評価した内容がこの評価書案のたたき台に記載されていないようです。評価書案にも結果を記載したほうがよいと考えています、というコメントがありまして、中山先生からはその後、代謝物B及びCの毒性については試験がされていないことについて御了解いただいております、現在の記載の内容で問題ないと御了解をいただいております。

こちらについては事務局からの補足となりますが、農産物の暴露評価対象物質、先ほどの11～12行目にも関連するのですが、代謝物BとCはクレトジムとの含量であわせて分析されていまして、別紙3でも一部のほうで相当量が認められていますので、このような案にしております。

親委員の先生から、クレトジムと代謝物Bに関しては、ラットの体内等でも簡単に入れ替わるのではないかと御指摘のほうもいただいております。

15行目からがADI及びARfDの検討ですが、まず、各試験における無毒性量等は65ページの表54、単回経口投与により惹起されたと考えられる毒性影響等は70ページの表55にそれぞれ記載しております。

表54を御覧いただきますと、68～69ページにかけてですが、現在の評価書案では最小値としまして、イヌの1年間の慢性毒性試験の1 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で除した値が現在の案となっております。

また、表55を御覧いただきますと、現在こちらの記載の最小の値としては、マウスの一般薬理試験の自発運動量の60という値がありますが、こちらはマウスを用いた一般薬理試験における値ですが、ラットを用いた急性毒性試験で100 mg/kg体重/日で無毒性量が得られているため、現在の評価書案のたたき台としましては、ラットの急性神経毒性試験の無毒性量100 mg/kg体重/日を根拠として、1 mg/kg体重を急性参照用量と設定しているたたき台となっております。

小野先生からは、動物種が違うので、この議論は余り妥当とは思えないです、というコメントをいただいております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、暴露評価対象物質のほうから議論をしたいと思います。今、事務局から御説明がありましたけれども、植物の代謝物B、Cが、親化合物がなくなっても大分残っているということ。動物代謝のほうではB、Cも出てくるのですけれども、植物のほうに大分残っているので、これを加えるということについて、まず御意見を伺いたいのですが、いつもすみません、小野先生から。

○小野専門委員

大分残っているということであれば、加えていただいたほうがいいのかと思います。

ます。

○三枝座長

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

大分残っているんですね。

○三枝座長

親化合物がなくなっても20%TRRくらいあるとか、そういうデータが植物のところであったと思います。

○義澤専門委員

加えたほうがいいような気がします。

○三枝座長

そこで中島先生にサジェスチョンをいただきたいのですけれども、動物代謝で出てきて余り影響がなさそうなのですが、そのままの尿とか糞便の中に出てくる可能性があるのですが、こういうものは考え方として、出てくるものを体の中で代謝されるのだけれども、それを例えば、経口で食べたら、何か悪さをするような可能性はあるのでしょうか。

○中島専門委員

今、代謝物Bもラットでかなり検出されてきているので、それをそのまま食べたとしても、今はそれでも毒性評価ができていると思うので、私は入れなくてもいいのかなと思いました。

○三枝座長

ありがとうございます。

議論の分かれ目はそこだと思うのですけれども、毒性試験の成績はないのですが、先生のおっしゃられるように、大分たくさん動物の中で出てきてということがありますので、多分大した毒性はないだろうと想像されます。ただ、事務局に確認ですが、たしかルールとして10%以上ですか。それと相当量というのが0.01 mg/kgでしょうか。ルールどおりにやるとなると、毒性試験の成績はないけれども、暴露対象物質に入れたほうがいいだろうという、そのへんはいかがでしょう。

○横山課長補佐

相当量について明確な量がないというのは、すみません、いつも同じ答えしかできなくて申しわけございません。ケース・バイ・ケースになるのですけれども、事務局が参照したのは暴露評価対象物質の設定に当たってのガイダンスで、こちらの机上に置かせていただいているものの24ページの9番の留意事項。

○堀部課長補佐

相当後ろのほうです。

○横山課長補佐

ごめんなさい。後ろから2番目のタブのところを御覧いただいて、そのタブの中の24ペ

ージです。留意事項がいきなり9番で出てくると思うのですけれども、その(3)の慎重な対応が必要であるということで②がございまして、毒性が低く、代謝物等について検討する必要がないと判断されても、代謝物等が親化合物より多量に検出される場合というのがありまして、これで植物代謝試験を見る限り、親はもうNDのものばかりで、一方、このB、Cが検出されていたこと。作物残留試験成績を見ますと、親だけ単独ではかったものがございまして、親の残留量が実データとして、単独では把握できなくて、B、Cをあわせて分析していることがありましたので、この留意事項の考え方と実際の分析法を両方あわせて、BとCを入れてはどうかと考えた次第です。

○三枝座長

明確に説明をしていただきましたので、今の御説明からすると、事務局の原案でよろしいかと思えますけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

もう一点は、田村先生のほうからZFということなのですが、先ほど資料を見たときに、ほうれんそうでかなり高い数値があったように思います。評価書案の26ページ、ほうれんそうのところで、ZFは21%TRR。ただ、これも一つの試験だけでこうなのか、ほかの試験がもしあったら教えてほしいです。

○横山課長補佐

10%TRRを超えて認められた試験は26ページの(6)のほうれんそうのみで、ほかでは10%TRRを超えてはいないです。

○三枝座長

これがむしろ特殊な数字ですか。特殊と言ったら、あれですけれども。

○横山課長補佐

物としては非常に小さいもので、抄録の423ページのマップがございまして、大きなマップの一番左の真ん中へんにZFとありまして、親化合物の右端の側鎖が出ているところがちぎれたものが抱合体になっているというもので、代謝のかなり下流のほうで出てくるものなので、出るとしたら、いろいろなもので出ているのかもしれないですけれども、量が非常に多かったのがデータ上ではほうれんそうであったというような結果となっております。ほかの試験でも、にんじんでは検出されているのですが、10%TRRには行っていないというものです。

○三枝座長

それでは、今の事務局からの御説明だと、これは入れなくてもいいような気がしますけれども、先生方は何か御意見はございますか。

○小野専門委員

ZFは動物では認められないのですか。

○横山課長補佐

検出はされていません。

○三枝座長

それでは、この部会としては、これを入れないということにしようと思いますけれども、いかかですか。田村先生も部会の結論に従ってくれるそうですので。

○小野専門委員

ルール上、入れなくても大丈夫ですか。

○横山課長補佐

ケース・バイ・ケースで全体的な量とか基本はフロー、先ほどのガイダンスを御覧いただくと、ラットで出ないときには慎重な取り扱いが必要で、毒性上、問題がないかとか見ていくのですけれども、そのときに絶対量も加味していいということになっているのと、ある一つの作物の試験だけでいっぱい出ているときも留意が必要だとされていること。これはかなり小さくなっているもので、ここまで植物の暴露評価対象物質を押さえるのかなと。これは素人考えなので御意見を賜れればと思うのですけれども、考えた次第です。

○堀部課長補佐

先生、見ていただいたらと思うのですけれども、実はさっき小野先生から、ラットで出していないというのがあったので確認をしてみたのですが、この部分の側鎖を標識した化合物が動物代謝の試験で使われていないので、試験として追いかけていないのだろうとは思いますが。

ただ、マップを見ると、クレトジムの真上にこの側鎖が切れた代謝物がラットで出ているということは、逆に言うと、残りがどこに行ったのかと言ったら、残りは多分これなので、ここがラベルされていたら、これは素人なので中島先生に見ていただきたいと思ったのですが、もしかしたら、ここがラベルをされていないから把握されていないだけで、ラットでもいるのかなと素人目には思うのです。

○三枝座長

中島先生、お願いします。

○中島専門委員

おっしゃるとおり、できる可能性があるとするば、グリコシドではなくて、グルクロニドはあるかもしれないのですけれども、これが植物から動物に入るとしたら極性が高過ぎて、このままでは多分吸収されないので、このグリコシドが切れてとか、また変わってからになると思うので、このもの自体は動物では、その毒性としては大丈夫ではないかと思えます。

○三枝座長

ありがとうございます。貴重なサジェスションをいただきましたので、結論として、ZFは入れないということにしたいと思います。

次にADIとARfDの話になりますけれども、ADIのほうはイヌの1年間の慢性毒性試験1mgということでよろしいでしょうか。

○吉田委員

1点なのですが、これは公比が75です。先生方は、それでもよろしいということですか。

そこだけ御議論をいただければと思います。公比が約100近い。

○三枝座長

どなたかございますか。こういうケースはたびたびあるのですけれども、何もそれを非とする根拠も是とする根拠もないので、私は申請者が出したこのデータでよろしいと思うのですけれども、ほかの先生はいかがでしょう。

納屋先生はいかがですか。

○納屋座長代理

以前、別の剤のことで、この第三部会でしたけれども、公比100か何かがありましたね。公比10だったかな、100だったかな。それで高木先生が、そこが追加の係数が要するときの根拠として10をかけたらいいやと言ったときに、たしか公比が相当大きかった例がありましたね。試験デザインを公比75でおつくりになられたのだったら、それは申請者の責任で、そういうところはしっかり自分たちで受けとめていただくしかないと思います。

ただ、EPAが75 mg/kgのところをどうも無毒性量にしているので、特に肝肥大、肝細胞の腫大とか肥大だとか、そういったところの議論が今なされている中で、あえてここは1にしますね、ということだけを確認したほうがいいかなとは思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

今、納屋先生が言われたように、公比を申請者が75でやってしまったという言い方はおかしいですが、そこは仕方がないような気がします。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私も仕方がないと思います。そういう試験結果が提出されているわけですから、それで評価するしかないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、今、吉田先生から御指摘いただきましたけれども、この部会としては申請者の試験成績を尊重し反映させて、ADIの根拠としてはイヌの1年間の1 mg/kg体重/日を根拠として、ADIは0.01 mg/kg体重/日としたいと思います。

ARfDにつきましては先ほど来御説明がありましたけれども、薬理試験のところで60 mgという成績があって、ラットの急性神経毒性試験で100 mgということで、1つ気がかりな点は事務局から御説明がありましたけれども、抄録の234ページの成績ですが、200 mg/kgで有意差がついたのは、ただ1点であるという。投与後50分ですか。というところが一つ

の議論の対象となると思います。

小野先生がおっしゃるように、マウスだからいけない、ラットだからいいという話ではないと思うので、その点のところをデータを見ながら議論をしたいと思います。ラットの急性神経毒性ははっきりと成績が把握されますけれども、薬理試験の60、200というところは小野先生、どう読んだらいいのですか。

○小野専門委員

今、問題になっている試験の600は明らかな影響です。200の途中、一過性に有意差がつくところを影響とするかどうかですけれども、抄録で言うと、そのすぐ上に書いてあるIrwinの試験がありますが、そちらとあわせて見ると、私は600は影響であると。200は影響ととらなくていいのではないかと実は思っています。マウスでは600で影響が出ていて、200は影響がないというポイントで、ラットの急性毒性は100が影響で、それがARfDの根拠という形でいいのではないかと考えています。今この文章だと、マウスのほうが低いのにラットでこうだから、ラットをとったと。そんなばかな話はないので。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生。

○義澤専門委員

全く同意見です。600は影響だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

○吉田委員

そうしたら、そのことを一言書いていただいたほうがいいと思います。今まで薬理試験からも使っていたものがあるので、こういう理由なので、使わなかったという。

○三枝座長

それは御指摘のとおりで、要するに。

○吉田委員

表が上がってしまう。

○横山課長補佐

割り込んですみません。今のお話ですと、表の作用量の話ですけれども、そこも修正してしまうということによろしいですね。そうであれば、本文の説明はいらないですね。

○小野専門委員

その試験の評価自体が変わりますね。

○三枝座長

だから、経緯としては今までの議論にありますように、データを見て、部会としては薬理試験の成績も無作用量は200でいいのではないかとということから、いろいろな成績を比較した上で、ラットの急性神経毒性を採用して、ということになると思います。

そうしますと、今までの議論から本剤のARfDは、ラットの急性神経毒性の成績、無毒性量100 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

以上で本剤の審議を終わりたいと思います。事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

この剤につきましては修正の上、もう一度メールで、年末のお忙しいところを申しわけありませんが、もしかしたら年始にずれ込んでしまうかもしれませんが、メールでいずれにしてもお送りさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

書き直しました。

○三枝座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

今お手元に配付いたしましたのは、先ほどのフルオピコリドの今日御審議いただいた箇所の修正案です。大修正を含みますので、読みにくくて恐縮ですが、見え消しで書いております。

ページを打ち忘れて申しわけありません。一番最初ですが、亜急性毒性試験の代謝物M1のラットの試験です。こちらですけれども、表49を御覧いただきますと、筋緊張の低下を2,300に上げたということで、所見を2,300に上げて、脚注に600は投与何日でとかいうのがあったのですが、両方とも確認したところ、投与4日以降継続的に見られるということになりますので、その旨を所見表の中で、投与4日以降と書きました。

12行目からですけれども、無毒性量については、雄は2,300で所見があつて、雌は600で所見がありますので、無毒性量としては雄で600、すなわち検体摂取量が49 mg/kg体重/日、雌は180 ppmで14 mg/kg体重/日になるということでまとめさせていただきました。

21行目のボックスでございますが、このまま幹事会のほうに報告するときに、また何があったのだと言われるのも嫌だなと思ったので、今日いただいた議論を簡潔にまとめてみました。ポツのところだけ御覧いただければと思います。

1つは、この試験においては、筋緊張の低下についてということで議論を絞っておりますので、1つは観察者が2人いて、それぞれのスコアを合計するという集計手法がとられていて、比較的高いスコア、具体的には2とか3とかいうようなスコアについては、割と2人のスコアが一致しているけれども、低いスコアについては2人の見解が相当ばらついているということから、600 ppm投与群のスコアを報告書で確認していただいたところ、影響が認められるとは言いにくかったので、600は落としましたよと。筋緊張の低下については4回の観察がなされていると。最初の観察が投与4日です。投与24時間以内の観察はそもそも行われていないと。

仮に投与初期の影響があるのだとすると、一般状態は動物を毎日見ていると実験手法の

中に書いてありましたので、こちらの変化として何か捉えられる可能性というのは、例えばハンドリングのときにだらんとするとかということが捉えられる可能性があると考えられるものの、このような変化は認められているとは言えないので、ARfDのエンドポイントとすることは適切ではないのではないかなという意見があったので、2,300だけにして急性参照用量のエンドポイントから落としましたというようなことをまとめてみました。

裏をめくっていただいて、そのまま3行目からですけれども、(4)として、まず、この試験は慢性毒性試験の扱いということになりましたので、タイトルを変更させていただき、かつ慢性毒性試験として評価資料になりましたので、参考資料との記載を消しました。

11行目もタイトルを消しております。表が1枚になりましたので、毒性所見、しかも慢性毒性試験ですので、(非腫瘍性病変及び腫瘍性病変)というのを削除させていただいております。

14行目からは、非腫瘍性病変、腫瘍性病変の数に関する表を削除しましたので、そこを落としました。

15～18行目に関しては、評価ができると判断したことを書いたほうがいいのか、書かないほうがいいのかと迷ったので、まず書いてみる案を作り、かつ私の浅知恵で理由を書いてみましたが、ここは書かない、あるいは書くとしたら、こんなファクターだということも含めて自由に御意見をいただければと思っていますところでございます。

表62を御確認いただければと思います。雄のほうですけれども、赤血球の変化に関しては180から500に用量が上がりましたので、500の記載を修正しております。好酸性変異肝細胞巣、focalのものですが、こちら500 ppmという御判断をいただきましたので、記載しております。

雌ですけれども、ヘマトクリットとヘモグロビンの減少について書き落としておりまして、500 ppmのところこれら所見が入ってくるのかなと、今、気がつきました。すみません。

肝臓の病理ですけれども、好酸性のarea、好塩基性については500 ppm、好酸性のfocalについては180 ppmと御判断いただいたと認識しておりますので、そのように整理をしました。

言い忘れましたが、雄の肝細胞空胞化についても500 ppmに追記しております。アンダーラインがなくすみません。

表63、表64については削除をしております。無毒性量としては雄で180 ppm、6.5 mg/kg体重/日、雌で100 ppm、4.7 mg/kg体重/日とまとめさせていただいております。

2枚目の表の10行目、【事務局より】ボックスですが、こちらの試験の取り扱いについては、慢性毒性試験として評価可能とされたと。結果として、最小のNOAELが本試験の雌のNOAELになっておりますので、ADIの値を変更しましたということで、その理由としては、動物数については、発がん性試験としては足りていないけれども、慢性毒性試験としては充足していること。本試験の肝臓に関する再評価は全ての動物を対象として行われ

ているわけではないけれども、所見名等が適切に判断されており、再評価を行ったパソロジストも信頼の置ける者であると考えられることから、評価に用いても問題ないのではないかと。議論をそのまま平たくまとめたただけなので、ここの中も何か、ここまで書かなくてもいい、あるいはこういうことを書いたほうがいいというのがあれば、御意見をいただければと思います。

2枚目の裏からですけれども、食品健康影響評価ですが、9行目のところで、代謝物M1、M2の追加がございましたので、こちらは主な代謝物のところにM1、M2を追加させていただいております。

しばらくいきまして、3枚目の裏です。こちらが代謝物M1に関してのADI、ARfDの記載の部分です。15行目からですが、M1のADIについては先ほどの御議論の結果、ラットを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量である4.7を根拠として、安全係数100で除した0.047 mg/kg体重/日であると考えられます。

急性参照用量でございますが、こちらは毒性影響に関する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値が、マウスを用いた急性毒性試験の最小毒性量156になりますので、これを安全係数300、内訳としては種差10、個体差10、最小毒性量を用いたことによる追加係数3で除した0.52という数字になろうかと思います。

4枚目の裏から、表76、77ということで、M1の無毒性量を整理させていただいております。表76ですけれども、2年間慢性毒性試験が評価資料になりました。ラットですね。用量のところがまだうまく整理しきれておりませんが、投与量と無毒性量、最小毒性量、所見を整理させていただいた上で、ADIの値等を変更させていただいております。

表77ですけれども、当初記載されておりましたラットの90日の試験がエンドポイントから落ちましたので、そちらをまず削除させていただいた上で、LOAELから安全係数300でARfDと修正をさせていただいております。

修正箇所は以上です。

○三枝座長

迅速に対応していただきまして、どうもありがとうございます。今の御説明で細かいところはもう少し煮詰めなければいけないかもしれませんが、大筋においては結構だと思いますけれども、先生方はいかがでしょう。

○小野専門委員

気づいた範囲ですけれども、抄録で見る限り、M1の2年慢毒の試験の表中、雌の赤血球MCHC減少はないと思います。

○堀部課長補佐

改めて御確認いただければと思います。すみません。もとの評価書に書いてあったのをそのまま生かしてしまったので。

○小野専門委員

抄録で言うと、174ページに表がありますが、雌の500はヘモグロビンに(95)と書いて

いますけれども、ほかは何もないです。

○堀部課長補佐

先生、報告書を見ていただいてもいいですか。

○横山課長補佐

どうも測定機関がいっぱいあって、その中の1カ所しか、この抄録を書いていなくて、今、報告書の該当部分を出しますので、すみません。

○三枝座長

94%だからね。

○堀部課長補佐

タブレットのFLUの40の試験の39ページに52週のデータがありまして、すごく読みにくいデータなのですが、赤血球とMCHCに関して、表の一番下に52週のデータがあって、1と5とあるので、1がコントロールに対して5が最高用量群で、一番下の2段が1と5と書いてあるのが雌で、そのうち5が雄のデータです。ヘモグロビン赤血球、MCHC、MCV等々が書かれているのですが、確かに赤血球にはNSと書いてあって、**Not significantly different from controls**という記載があります。このあたりを御覧いただければと思います。

○小野専門委員

要するにMCHCは何も影響はないということですね。

○堀部課長補佐

MCHCにも変化がないし、赤血球もこの脚注だと有意差はないと書いてあります。ついでに言うと、ヘモグロビンも雌は印がありません。

○小野専門委員

ヘモグロビンはこの表の雌のところにはないので、いいと思います。

○堀部課長補佐

それは私が書き落としたので、もともとの評価書にはヘマトクリットとヘモグロビンと書いてあったのですけれども、それを書き落としました。すみません。

○小野専門委員

私の感想としては、血液学的パラメータは全て削除でよいと思うのですがけれども、雄も雌も。

○三枝座長

義澤先生、それでいかがですか。

○義澤専門委員

はい。大したことないですね。

○三枝座長

どうぞ。

○吉田委員

別件なのですけれども、大きなクエスチョンを出したいので、そこまでで収めていただ

ければ。

○堀部課長補佐

それでよければ。

○三枝座長

はい。

○吉田委員

では、今、事務局が直してくださったのですが、タイトルや表については私もいいと思うのですが、発がん性には匹数は足りていないのですが、たかが5例であっても有意差を持って増えているということが今回の記述からは全部消えてしまっているの、こういうことを追記されるのはいかがかなと思ってます。先生方に考えていただきたいのですが、例えば、雌の500 ppmで肝細胞腺腫が有意に増加した。括弧で頻度を書く程度で、しかし、本試験では発がん性試験は充足していないため、発がん性を本試験結果から判断することはできないというようなことで、少なくともインフォメーションとして、増えたということで今のままだと、どこからも出てこないのは、データとして不足をしているのではないかというように思うのですが、発がん性は数が足りていないから、全体の評価はできないけれども、少なくとも腫瘍は増えている。恐らくfociも増えているので、focusも増えているので、リンクしているのだろうなということが読む方には読み取れるのではないかと思いますので、リンクしているのだからと読み取れるのではないかと、そこを先生方に一度御議論をいただけるとありがたいと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

腫瘍が雌で増えているということを記載したほうがいいのではないかと御提案でしたけれども、義澤先生、あったほうがいいですか。

○義澤専門委員

吉田先生のおっしゃるとおりだと思います。重要なインフォメーションだと思いますので、最終的には発がん性は評価ができなかったということを書いておけば、インフォメーションとしては必要だと思います。

○三枝座長

小野先生はよろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

では、それを追記していただけますか。

○堀部課長補佐

無毒性量の後、22行目の後に、実は23行目の真ん中から最初を書いてあったものを私が、もうここは発がん性を判断しないからと言って消したので、23行目の頭のほうに500 ppmで始まる書き出しがあると思うのですが、その前に「なお」と書いて、500 ppm投与群の

雌で肝細胞腺腫が僅かながらと書いていいかどうかは後で御意見をいただければと思いますけれども、統計学的に有意に増加した。しかし、例えば先ほどの御意見のように、動物数が足りないの、食品安全委員会農薬専門調査会は発がん性の判断はできないと判断したとか、一言書くような格好でいかがでしょうか。そのときに、「僅か」という言葉が必要かどうかだけは御意見をいただければと思います。

○三枝座長

基本的に今の御提案でいいと思うのですけれども、「僅か」はいかがですか。

○小野専門委員

今の提案でいいです。「僅か」も入れていいです。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、そのようにしていただければと思います。修正した文をもう一度メールなりで回していただけますか。よろしくお願いします。

残念ながら早く終わらなかったのですが、迅速に対応をしていただいたお陰で両方に結論が出ましたけれども、そのほかに何かございますでしょうか。事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございました。評価書を修正いたしまして、これもお送りさせていただきます。ありがとうございました。

○三枝座長

それでは、本日の審議はこれで終わりたいと思います。

年末まで皆さん、御協力をいただきまして、本当にありがとうございました。また来年からもいじられながら頑張りたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

日程について、お願いいたします。本年一年どうもありがとうございました。次回は、本部会は2月1日月曜日、幹事会が1月14日木曜日の予定でございます。

来年もどうぞよろしくお願いいたします。ありがとうございました。