

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第51回会合議事録

1. 日時 平成28年 2 月 24 日（水） 14:00～17:20

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（フルジオキシニル）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、長野座長代理、加藤専門委員、佐々木専門委員、代田専門委員、
中塚専門委員、本多専門委員、山手専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

豊田専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、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、鈴木技術参与、小牟田専門職、山原専門職、賀登係長、齋藤係長、
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 フルジオキシニル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第51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 9 名に御出席いただく予定です。中塚先生は

1 時間ほど遅れて御出席いただく予定です。

専門参考人として、豊田先生にも御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席の予定です。佐藤委員長は遅れて来られる予定にしております。

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、農薬フルジオキシソニルの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フルジオキシソニル農薬評価書（案）

資料3 論点整理ペーパー

机上配付資料といたしまして、事前に御質問いただいた内容についての申請者の回答の一部を資料として御用意させていただきました。

資料につきましては、以上でございます。不足等ございましたら、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」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。

○西川座長

先生方、御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

ありがとうございます。

それでは、農薬フルジオキシニルの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

それでは、フルジオキシニルについて説明をさせていただきます。

まず11ページを御覧ください。フルジオキシニルは殺菌剤でございまして、構造式は27行目の6. のとおりでございます。

今回、適用拡大やインポートトレランス、魚介類への残留基準値設定が要請されています。

13ページより動物体内運命試験です。こちらは前版までで評価済みですが、いくつかコメントをいただいております。

15ページ、ラットの排泄試験でございますが、8行目に玉井先生からコメントをいただいております。この排泄試験からのみでは腸肝循環の有無は判断できないため、網かけの一文を加えてはいかがでしょうか、といただいております。排泄と次項の胆汁中排泄の結果から腸肝循環が認められる、というように記載を修正いただいております。

次に16ページ、玉井先生からコメントをいただいております。こちらは抄録の誤記についてです。評価書は報告書に基づいて作成しておりますので、問題はございません。

20行目からのヤギの試験でございます。17ページの11行目に加藤先生よりコメントをいただいております。網かけの部分の総回収率の数字について、四捨五入の関係かもしれませんが99ではないでしょうか、と御指摘いただいておりますが、回収率は報告書では97.7%となっておりますので、評価書（案）には報告書の記載に基づいて記載をしております。

次に、ニワトリの試験ですが、18ページの3行目、加藤先生より御指摘をいただいております。脂肪についてですが、**Skin**と**attached fat**の値のことだと思いますので、脂肪という用語でよいのか疑問が残ります。これまでの踏襲で脂肪と書かれているのであればこのままで結構です、といただいております。

【事務局より】で、御指摘どおり皮膚とその脂肪ということですので、「皮膚/脂肪」に修正をいたしました。

動物体内運命試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、コメントいただいたところを中心に見ていきたいと思います。

まず、15ページの8行目、これは玉井先生からのコメントで、腸肝循環の有無はこの試験だけからは判断できないので、その下の胆汁中排泄の試験をあわせた記載にしてはどうかということですが、これはごもっともな意見だと思いますので、そのようにしたいと思います。

16ページの1行目からのボックスで、これも玉井先生のコメントで、ただし、これは農薬抄録の修正についてのコメントですが、事務局から確認の上、抄録の誤りであったということです。

17ページ、18行目からのボックスで、ヤギの試験の総回収率のところで、加藤先生から、数値が少し違うのではないかというコメントが出ておりましたが、事務局からは報告書の記載どおりに書いてあるということです。加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

18ページ、これも加藤先生から、これはニワトリの試験で、脂肪だけではなくて皮膚も加えたほうがよいという御意見だったのでしょうか。そのとおり「皮膚/脂肪」と修正をしたということですけれども、これについて、加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

ということで、動物代謝はこれで終了かと思います。

植物体内運命試験から薬理試験の前まで説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

それでは植物体内運命試験からです。

まず、小麦の試験で、20ページの表6、3行目になりますが、與語先生より、土壌深度について追記をいただいております。

次に、ぶどうの試験ですが、21ページの1行目、2行目にかけて本多先生よりコメントをいただいております。Iの後ろに「Iの配糖体(N)」を追加といただいております。Nは2行目の後ろのほうに書いてあるのですけれども、「Iの配糖体(N)」と明記して、記載を修正いたしました。

次に、22ページ(6)のもの試験でございますが、本多先生、與語先生より誤記の指摘をいただいております。そのとおり修正しております。ありがとうございました。

次に、23ページ(9)のレタスの試験でございますが、本多先生より有効数字について御指摘をいただきまして、そのとおり修正しております。

植物体内運命試験については以上です。

次に土壌中運命試験です。こちら前版までに評価済みですが、一部記載整備をして、また、コメントもいただいております。

25ページの12行目から、好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験ですが、こちらは18行目に與語先生より記載整備をいただいております。

26ページの8行目から水中運命試験ですが、こちらについては前版までで評価済みで、かつ、コメントもいただいております。

27ページは土壌残留試験ですが、こちらも審議済み、かつ、コメントもいただいております。

28ページ、4行目から作物等残留試験ですが、こちらは今回、作物残留試験についての追記と、家畜残留試験は乳牛が2件、また、魚介類における最大残留推定値について追加されておりますが、コメントは特にいただいております。

作物残留試験の最大残留値に変更がございまして、28ページの10行目ですが、散布7日後に収穫したしそで認められた26.3 mg/kgが最大残留値となりました。

作物残留試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初は、20ページの表6に與語先生から脚注の追記をいただいております。ありがとうございます。

それから、21ページ、1行目に本多先生から「Iの配糖体(N)」を追記するということで、一応そのとおり修正されていると思います。

本多先生、何か補足ございますか。

○本多専門委員

特にありません。もしかすると必要なかったのかもしれないのですが、すみません。

○西川座長

では、追記するということにしたいと思います。

22ページ、ももの試験について、與語先生からいくつかの数値等の修正がございまして、そのように修正されていると思います。

本多先生からは、22行目の部分、数値の修正のコメントが出ておりまして、一応御指摘どおり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

はい。大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございます。

23ページのレタスの試験についても、これは24ページの冒頭にある本多先生のコメントで、この数値は実は3桁で記載するのではないかということで、そのとおりでしたので、23ページの26行目と28行目ですが、3桁に修正したということです。本多先生、ありがとうございました。

25ページの18行目に與語先生から記載整備の御提案がありまして、そのとおりになっているかと思います。ありがとうございました。

あとは特にいただいたコメントはないようですが、何か全体を通してございましたら、お願いします。

どうぞ。

○與語専門委員

22ページのもの10行目、11行目なのですが、これは簡単に、例えば2～3回散布としてはだめでしょうか。

○西川座長

22ページの11行目に2回散布というところを、2～3回散布。そうですね。意味は変わらないですね。では、そのように修正をお願いいたします。ありがとうございました。

どうぞ、山添先生。

○山添委員

與語先生、そのページの下の（7）のいずれのところに「栽培変種」と書いてありますね。ちょっと聞き慣れない単語なのですが、これはいいのでしょうか。

○與語専門委員

抄録に書いてあった、そのままだと思ったのですが、ちょっと確認させてもらっていいですか。先に進めていただいて。

○西川座長

では、確認いただくとして、次に進みたいと思います。

それでは、次に、一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

申しわけありません。その前に、70ページ別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称について、本多先生より御修正いただいております、そのように修正しております。また、84ページの別紙5について、與語先生より御指摘をいただいております、そのとおり修正しております。

○西川座長

本多先生、與語先生、ありがとうございました。

○小田嶋係員

30ページ、9行目から一般薬理試験でございますが、長野先生より、31ページの下のようにコメントをいただいております、一般状態、運動協調性（筋弛緩作用）の試験は単回投与により生じる可能性のある毒性影響と思います、ということです。

なお、表13の2段目、3段目運動強調性試験ですが、「強」ではなく「協」の誤記でございますので、失礼いたしました。訂正させていただきます。

後ほども出てまいります、30ページ、表13の一番上ですが、一般状態の最大無作用量の300 mg/kg 体重というのは、ARfDの設定根拠となるかもしれず、確認が必要かと思えます。よろしく願いいたします。

一般薬理については以上です。

次に急性毒性試験にまいります。

まず、原体についての急性毒性試験ですが、32ページの表14を御覧いただきますと、経口試験では5,000 mg/kg 体重で死亡例はありません。1時間で軟便という症状が見られています。

表15の代謝物、分解物及び原体混在物の急性毒性試験ですが、32ページの一番下にあります分解物Rについて、豊田先生に所見について追記をいただいております。

次に33ページ、急性神経毒性試験でございますが、こちらは2014年に行われたばかりの試験で、この評価書（案）ではARfDの設定根拠となるものの一つです。表16にございます500 mg/kg 体重以上の雄における自発運動量減少というのを、こちらの評価書（案）ではARfDの設定根拠としております。なお、この試験を評価するのは、今回、日本が世界初となっております。

表16の毒性所見につきましては、長野先生より御指摘をいただいて、修正をしております。なお、1,000 mg/kg 体重以上の雌の摂餌量減少が投与0～1日後以降となっておりますが、この「以降」は修正漏れでございますので削除していただきたいと思います。申しわけありませんでした。

34ページ、【事務局より】として、評価書（案）では、本試験の雄の最小毒性量500 mg/kg 体重をARfDの設定根拠といたしました。適切であるかどうか御検討ください。抄録では、500 mg/kg 体重投与群の雄で見られた自発運動量減少（投与6時間後）について、変化の程度がわずかであることから、検体投与の影響であるものの毒性影響とせず、無毒性量は雌雄とも500 mg/kg 体重としています。

それにつきまして、山手先生より、自発運動量の減少のような行動異常は、その程度評価が難しいので、500 mg/kg 体重雄での所見は採用してもよいと思います。ARfDの根拠としてもよいと思います。最小毒性量ですので3も必要と思います。その程度の評価も含めて当日議論願います、といただいております。

豊田先生からは、判断が難しいのですが、雄500 mg/kg 体重群で総運動量、歩行運動量ともに有意差を持って減少しており、毒性所見並びにARfDエンドポイントとして採用できるように思います。

長野先生からは、事務局案に同意します。理由といたしまして、総運動量、歩行運動量ともに統計学的に有意な減少が認められていることから削除しにくい。また、ARfDの設定につきましては、急性神経毒性試験の最小毒性量500 mg/kg 体重と、先ほど一般薬理で出てまいりました一般状態の最大無作用量300 mg/kg 体重のいずれを根拠とするか検討する必要があると思います、といただいております。

急性毒性試験に関しては以上です。

次に、34ページ、3行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございますが、山手先生より、刺激性試験ではどの程度の濃度を投与したのか記載は要らないでしょうかと御意見をいただいておりますが、刺激性試験における投与手法については農薬のテ

ストガイドラインで詳細に定められており、本試験ではそれに従って行われておりますので、本文中に記載はいたしませんでした。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

一般薬理試験からですが、31ページ、4行目からのボックスに長野先生からのコメントで、一般状態に関するものと、運動協調性（筋弛緩作用）の試験を単回投与によって生じる可能性のある毒性影響の可能性があるので、検討してほしいというコメントが出ておりまして、まず、この点について議論したいと思います。

長野先生から補足説明をお願いします。

○長野座長代理

急性毒性試験の項目が、5,000 mg/kg 体重のデータが表42に入っていますので、同じようなことから、一般状態、それから運動協調性（筋弛緩作用）の項目も、動物数も11匹か12匹使っていますので、入ってもいいと思いました。

○西川座長

これを採用すると、一般状態における最大無作用量が300ですので、これは結構小さな値になってくるということです。

ただいまの点について、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

急性参照用量になるポイントですね。確かに一般薬理のところでは300、その上が1,000と、ちょっと幅が広いというのも1つ気にはなるというか、ここをどう考えるかというのがポイントになるかと思います。

その一方で、中間の500で自発運動が減少したということですので、1,000、500、300、その連続性を考えると、確かに300で無作用量がとれたということになれば、300を採用してもいいのかなという気がいたします。ただ、もうちょっと議論したほうがいいような気がします。

○西川座長

そうですね。

それでは、今の点について御意見ををお願いします。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門参考人

私も、この300というところで、症状としては神経系への作用を中心とした一般状態を見ておりますので、この症状は見落としておりましたけれども、ARfDのエンドポイントとして採用できるのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、マウスの一般薬理試験における一般状態に関する最大無作用量300を採用するという意見が多いのですが、もしも反対という御意見があれば、お願いいたします。

ないようですので、とりあえずはそうにしたいと思います。

続きまして、急性毒性試験については、33ページに新しい急性神経毒性試験が今回追加されておりまして、その試験の結果からは、無毒性量が500 mg/kg体重未満であるということになっております。それについて妥当かどうかを事務局から、34ページの1行目のボックスで聞いております。山手先生からは、それでよいし、急性参照用量の根拠としてもよいであろうということ。豊田先生からも同様の御意見が出ておりまして、長野先生からは、この試験についてはそれでよいが、先ほどのマウスの試験も考慮すべきということで、そのようになると思うのですが、とりあえずこの雄の500 mg/kg体重における自発運動量減少、これが投与6時間後だけに見られた程度の軽い変化であるということについて、少し議論したいと思います。

まず、長野先生からお願いできますか。

○長野座長代理

データとしては、抄録の26ページの表4に出ておりまして、この試験では運動量の測定は、投与してから6時間たった後、そのときに1時間の時間を使って測定をしております。26ページの表4の左側が雄ですけれども、上の段が総運動量で、下の段が歩行運動量です。そうしますと、総運動量では、雄の500 mg/kgまで変化が出ているのは、0～10分と11～20分の間。ただ、その後はずっと有意差がなくなっているけれども、合計すると有意差があるというデータです。

それから、歩行運動量も同じで、こちらのほうは、最初の0～10分のときに有意に低下する。その後は有意差がなくなっているけれども、合計すると500 mg/kg 体重までは有意な差があるということで、両方の自発運動量が下がったというデータなのです。そうしますと、6時間たった後での1回の測定で、かつそのときの最初の0～10分の間しか変化が出ていないということで、程度として大変弱いと思いますので、有意差があるので消したいのですけれども、大変弱い変化だなというのが私の印象です。

○西川座長

確かに変化としては弱いのですが、とりあえずは毒性と判断してもよいという御意見かと思えます。

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

私も同様の意見です。確かに一般薬理試験などを見ても、グルーミング回数減少とか握力の低下という、通常持っている運動が低下しているということを含めれば、この1,000の下、500にはなりますけれども、弱い反応が出たのかなと思います。

ただ、なかなか行動異常というのは評価が難しいのですけれども、ある程度基準をつかって評価されていますので、有意差もあるので採用してもいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、豊田先生、いかがですか。

○豊田専門参考人

私も長野先生、山手先生と同じで、用量依存性もある程度見られるということと、有意差を伴っているということで、毒性所見としてとってよいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、これについては、先ほど事務局からありましたように、他の評価機関では評価がされていないものですので、そういう理由で慎重にするというわけではないのですが、皆さんの御意見に従えば、雄の500 mg/kg 体重における自発運動の減少も毒性と考えるということで一致したかと思います。

したがって、この試験における無毒性量は雄で500未満、雌で500ということになるかと思います。ありがとうございました。

もう一つ、34ページの10行目からのボックスに山手先生から、刺激性試験における濃度の記載がないので、必要ないかというコメントが出ておりましたが、通常、濃度は記載していないという事務局の説明があったのですが、山手先生、よろしいですか。

○山手専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

今の急性神経毒性試験は日本が初ということで、 T_{max} を見ますと、雄は100 mgを経口投与して8時間ぐらいですね。これは予備試験をして6時間で測っています。長野先生から今、御解説いただいて、どちらかというと前半の測定で有意差が出て、後半では余り、だんだん動物も動かなくて出にくいということなのですが、これは神経毒性によるものなのかどうか。33ページの記載では神経毒性のことは書いていないので、ある意味ではこれは神経毒性の症状というようなとり方ですけれども、血中濃度の上がりぐあいなどを見ると、何か急に大量に投与してしまって、ちょっとうずくまってしまったのか、それとも神経毒性と捉えて、この自発運動を。すみませんが、そこを少し先生方に御議論いただければありがたいと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

今、議論したばかりの自発運動量減少が神経毒性であるのかどうかについて、御意見をいただければと思います。

長野先生、お願いします。

○長野座長代理

今おっしゃった質問、私も大変不思議に思っております。90日間亜急性神経毒性試験もやられておまして、そちらのほうでは最高用量が、たしか1日当たり雄で493 mg、雌で611 mg与えているのですけれども、何の変化も出ていないのです。そういう意味合いで、混餌試験と1回投与という問題はあるとは思いますが、私は余り神経毒性とは見なくていいような気がします。

教えてほしいのですけれども、これは急性毒性が5,000 mg/kg以上で大変弱いですね。そういう意味で、本当にこれは急性神経毒性としてARfDを設定する必要があるのでしょうか。こういう場合、吉田先生はどうお考えでしょうか。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

私は、これに関しては先生方とほぼ同じ意見を持っております、確かにこの剤そのものが、混合もありますけれども、そう毒性の強い剤ではないのです。ただ、この自発運動、確かに神経毒性によるものかどうかは別として、投与によって起きてしまったかなと。急性神経毒性試験のエンドポイントは圧倒的に自発運動の減少というのが多いことから、これは作用から、ちょっと毒性には傾いているかなというような感じを私は受けています。

ただ、今まで、これは明らかに神経毒性ではないねと、「明らかな急性神経毒性は認められなかった」というようなエクスキューズの文言を用いていたこともあるかと思いますが、私はどちらかというと、やはり単回によってこの自発運動は起きた。ただ、神経毒性かどうかはわからないというのが吉田の意見です。

○西川座長

この試験で神経毒性の有無を記載する必要はありますか。

○吉田委員

やはりこれはタイトルが急性神経毒性なので、今までは、ほとんどの試験が、先生方がうんと言うような試験が多かったと思うのですけれども、そういう場合は明らかな急性神経毒性は認められなかったというような文言をつけていただいていたのではないかと思います。

○西川座長

書くとしたらそういうところかと思いますが、よろしいですね。明らかな急性神経毒性は認められなかったを追記したいと思います。

事務局、よろしいですね。

○堀部課長補佐

確認ですけれども、ということは、神経毒性の疑いは完全に否定できていないという理解でよろしいですか。

○西川座長

やはり自発運動の低下ですから、完全には否定は難しいかと思います。

○堀部課長補佐

であれば、「明らかな」というのがつくのだと思うのですけれども、疑いもなく、でも、よくわからないから「明らかな」というのをつけるというと、何で明らかなではないのかという話が出てきてしまうので確認しました。座長、今、疑いを払拭できないということであれば「明らかな」とつくのだと思います。すみません。ありがとうございます。

○西川座長

お願いいたします。

もう一つ、長野先生からの御意見でしたが、このように結果的には急性毒性が弱い。あえて急性参照用量を設定する必要はあるかという疑問も投げられたと思うのですが、そのあたりについて、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

ひょっとしたらこれは、全部終わって最後に議論したほうがいいような気もしたのですけれども、先ほどの神経毒性云々ということに関しましては、31ページの一般薬理試験ですけれども、例えば運動協調性とかの試験がありますね。これを見ると、最大無作用量が1,000、3,000と非常に高いのですね。ここらへんも踏まえると、先ほどの500 mgの神経毒性で認められた自発運動量減少というのも、そんなに何らかの神経、あるいは神経、筋肉の関連を含めたものではないのかなという印象を受けます。

急性毒性は非常に悩ましいと思いますけれども、1回投与だけでぐでっとなることもありますので、そういうものが出ているということも含めて、先ほどの議論になるのかと思います。

急性参照用量についてですけれども、やはり急性で出た、あるいは単回投与で出た症状に基づけば、毒性が低いものであっても、一応設けておくほうがオープンになったときにデータとしてはより担保できるのかなと。そのような印象を受けます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、豊田先生、お願いします。

○豊田専門参考人

薬理試験の1,000で症状が出ているということと、500では弱い自発運動量の低下があって、薬理の300で無作用量がとれているということで、非常にボーダーラインにあるような感じは受けるのですけれども、薬理試験のほうで症状が明確にとれているということで、ARfDは、300でとれるのであればとっておいたほうがよいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

今の点は、また最後に必要に応じて議論したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

次に、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

先生、すみません。32ページの表15の一番下の分解物Rの観察された症状ですけれども。

○西川座長

すみません、それを忘れていました。32ページの一番下、分解物Rの豊田先生からの追記のコメントで、眼の中の痂皮と体重減少について、眼の中の痂皮というのはわけがわからないのですが。

○豊田専門参考人

抄録の記載をそのまま載せたものなのですけれども、これは確かに意味がわからなくて、眼瞼の痂皮ということなのかなとは。

○西川座長

可能性はありますけれども、それ以上の情報はないですね。

○吉田委員

調べました。eye with crustと書いてあったので、やはり眼の周囲の何かの痂皮、痂皮のついた眼ぐらいの、眼でも眼球ではなくて、眼の周囲の痂皮、いわゆる赤色眼皮のようなものではないかと思います。

○西川座長

これはあえて加える必要はありますか。抄録には眼の中の痂皮とあったのですね。眼の中の痂皮は多分、わけがわからないので書かないほうがいいと思うのです。類推すれば、吉田先生のおっしゃったようなことだと思うのですけれども。

○豊田専門参考人

もとのいただいた案のところで、「眼瞼下垂」の後に点があって、その後はなかったので、単に記載漏れと考えて、なので、抄録に書いてあったものをそのまま書いたのです。確かに眼の中の痂皮というのは変な表現だなとは思いつつ書きましたので、病変として意味がわからないということでは、この部分は削除して、体重減少だけ追記ということでもよいと思います。

○西川座長

多分、点で終わっていたのはそれなりの理由があったのですね、事務局。

○横山課長補佐

実は事務局も追記すべきかどうか悩んで、1回書いて、消して、点を消すのを忘れました。すみません。

○豊田専門参考人

点がなければ気づかなかったと思うのですけれども。

○堀部課長補佐

すみません。

○西川座長

ということで、眼の中の痂皮は削除して、体重減少を追記するということにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

まず、ラットの亜急性毒性試験でございますが、35ページの10行目、11行目に西川先生より御修文いただいております。

また、14行目には、豊田先生より御修正をいただいております。

16行目、17行目の5'ヌクレオチダーゼの減少について、もともと表の中に記載をしておりましたが、西川先生より、表からは削除して本文中に記載をしてはどうかという御意見を受けまして、本文中に記載をいたしました。

毒性所見につきましては、豊田先生、長野先生よりコメントをいただいております。36ページにお進みください。

豊田先生より、組織所見等を伴っていますので、雌雄の腎比重量増加を追記してはいかがでしょうか。

長野先生からは、雌の7,000 ppm投与群以上に食餌効率低下を追記と思います。また、雄の7,000 ppm以上と雌の20,000 ppmに腎比重量増加を追記と思います。こちらは豊田先生と同じく、腎臓の組織変化があるためということで、コメントをいただいております。

西川先生からは、先ほど申し上げました5'ヌクレオチダーゼの上昇について、ルーチンで検査しない項目なので本文中に移動。また、検査の意義を記載できませんか、と御意見をいただいております。

次に、マウスの亜急性毒性試験、36ページの3行目からですが、まず、15行目に西川先生より御修文をいただいております。これは前項のラットと同じものでございます。

37ページ、3行目には、長野先生より修正をいただきました。

4行目、5行目ですが、これは先ほどのラットの試験と同じく、5'ヌクレオチダーゼの上昇について、表ではなく本文中に記載をしております。

表20ですが、7,000 ppmの雌雄で認められた尿細管腎症について、腎症ではないかと、長野先生と西川先生より御指摘をいただいております。そのように修正しております。

次に、イヌの90日の試験ですが、38ページ、12行目から、長野先生よりコメントをいただいております。2,000 ppm投与群雌雄の下痢について、1年間慢性毒性試験では8,000 ppm投与でも下痢が観察されないことから、EFSAの見解である投与による影響ではあるが、有害影響ではないは妥当な判断と思います。したがって、無毒性量を雌雄とも2,000 ppmとすることを提案します、といただいております。

次に、38ページ、20行目からはラットの亜急性神経毒性試験です。これは今回追加された試験ですが、特段、先生方からコメントはいただいております。

39ページ、18行目からラットの28日間亜急性経皮毒性試験、こちら今回追加された試験です。表24の総タンパク質及びグロブリン増加傾向というのを、長野先生より削除いただいております。理由としましては、用量との対応が弱く、対照群との間に有意差が認められるのは200 mg/kg 体重/日投与群だけであるためということです。

40ページ、4行目からラットの代謝物Kを用いた亜急性毒性試験ですが、こちらについては特段御意見はいただいております。

同じく40ページ、16行目からは分解物Rを用いたラットの亜急性毒性試験ですが、こちらは25行目に長野先生より御指摘をいただいております、「嗅上皮細胞萎縮」となっていましたのを「嗅上皮萎縮」と修正しております。

また、表27につきましても同様に修正をしております。

亜急性毒性に関しては以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、34ページからのラットの90日試験です。35ページの10行目、これは動物体内運命試験において尿中の青色の物質の沈着があったということ。それから、この試験においてもいくつかの臓器、尻尾とか骨盤周囲、胃粘膜、腎臓等に色素沈着が観察されたけれども、その毒性学的意義について、病理組織学的検査では、当初対応する組織に色素沈着を裏付ける所見は認められなかったと書いてあるのですが、これは肉眼的に青色色素沈着があったことは間違いのないと思いますので、組織学的にHE染色でそれが確認できなかっただけのことであるので、それをもって毒性学的意義がないと結論するのは非常にまずいと思いました。したがって、組織障害を示唆する所見がなかったことからということにしたのですが、これについて、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

色素沈着は、時には溶血性の毒性変化とかで出ることがありますので、あえてこれを書くのは確かに違和感というか、明確な理由として挙げないほうがいいような気がいたします。組織障害を示唆するという程度でとどめたほうがよいのかなと思いました。

○西川座長

よろしいでしょうか。反対意見がなければ、そのように修正をしたいと思います。

○長野座長代理

組織障害を示唆する所見はないのですが、腎臓は病変がありますね。そういう意味で、言葉として、色素沈着による組織障害を示唆する障害はどうでしょうか。長くなりますね。

○西川座長

ごもったもんな御意見だと思いますが、後半の部分で青色色素沈着は毒性学的に意義のないものということなので、わかるかなと思います。

○長野座長代理

了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、細かい修正を14行目、豊田先生にいただいています。ありがとうございました。

16行目から17行目ですが、これは表中にあった5'ヌクレオチダーゼの減少が、どうしてこれを検査項目に入れたのかよくわからないということと、ルーチンに検査しない項目であることから、これを本文に移動したほうがよいのではないかというコメントをしました。一応そのように本文中には移動してあるのですが、この検査の意義というのは、胆管の病変と関連するとか何とかと、抄録中には書いてあったようなのですが、ラットで減少ですね。一方、後から出てくるマウスの試験では上昇と、反対方向に動いているのです。このあたり、結果が相反するものであることから、余り意義を書いても仕方がないような気がしますけれども、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

今、西川先生がおっしゃったように、ラットで下がって、マウスで上がっているという意味で、かつ一般的に検査しない項目ですね。できれば、多分ごみのような変化なので切ったほうが良いとは思いますが、いかがでしょうか。

○西川座長

要するに、ラット、マウスとも5'ヌクレオチダーゼの記載は削除ということですね。確かにごもっともですね。

山手先生、いかがでしょうか。

○山手専門委員

おっしゃるとおりで結構だと思います。確かに検査した理由がよくわかりませんし、反応として増加、低下という異なる反応が出ていますので、削除してもいいのではないのでしょうか。

○西川座長

豊田先生はいかがでしょうか。

○豊田専門参考人

おっしゃるとおりで、反応の変化の意義が説明しにくいのであれば、削除はやむを得ないと思います。

○西川座長

一応そのようにしたいと思いますが、反対意見があれば、どうぞ。

○吉田委員

私も今回初めて見たので調べますと、メルクマニュアルに、これはALPと同じように胆管上皮側に存在している酵素で、特に胆道系の障害に非常に鋭敏だということを見つけました。となると、確かに今回、肝臓障害がどちらかというと胆道側に、ビリルビン等が上がっているがあるので、ひょっとしたら、ラットで見られた低下というのは毒性学的意

義がないのかもしれないのですが、どうなのかなと。そのあたりはむしろ山添先生とか薬学の先生方のほうが御存知なのかもしれないですけども、確かに一般的に測る酵素ではないと。それを見つけてしまったので、あらまちょっと思っております。

○西川座長

山添先生、御意見をいただけますか。

○山添委員

先ほど長野先生もおっしゃったように相反しているのですね。だから、機能の異常と結びつけるにはちょっと難しいのかなという気がします。この薬物自身はムスカリン受容体に対する作用があって、胆道系をどうも収縮させるので、結果的に、用量が上がってくると、胆道系からの排泄が止まって尿中に出てきて腎機能がだめになる。そういうタイプの作用が見えています。

薬理試験のところを見ても、高い用量で散瞳とかいくつかコリナジックな作用があるので、多分、胆道系にもムスカリン受容体はありますので、そのところに対する影響のために胆汁排泄がとまって、出てきている。だから、この5'ヌクレオチダーゼも関係していないのかと言われるとはっきりしないのですけども、そのところはちょっとはっきりしないですね。

○西川座長

むしろ、胆道系への影響を考察する目的であるとしたら、どちらかというとラットですね。ところが、ラットでは逆に減少しているので、一番すっきりするのは削除ということかと思うのですが、よろしいですかね。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

35ページに戻りますが、ラットの90日試験において、豊田先生、長野先生から表18における所見の追記のコメントが出ておりまして、まず、腎比重量の増加です。これは豊田先生、長野先生、両方から出ているのですが、抄録を踏まえて説明をお願いできますか。

豊田先生。

○豊田専門参考人

抄録のt-32ページになると思うのですけども、臓器重量が表4に載っておりまして、それによりますと、雄で7,000 ppm以上群で腎の体重比が有意に増加している。雌のほうでは、最高用量の20,000 ppm群で腎の比重量が有意に増加しております。それと所見をあわせて見てみますと、同じように雄の7,000 ppm以上群で慢性腎症が見られていることと、雌の20,000 ppm群で同じように慢性腎症、活動性炎症が伴っているということで、病理所見とあわせた変化として、表に腎比重量の増加も載せておいたほうがよいのではないかと思います。

○西川座長

よくわかりました。病理所見と対応させる意味で、腎比重量だけですけども、それを追記するということです。

長野先生からは、それに加えて、食餌効率の低下も追記というコメントが出ております。これも同じようにデータを踏まえて説明をお願いします。

○長野座長代理

抄録にデータが出ていないのですが、35ページの文章の15行目から16行目に雌の食餌量の低下についての記載がありまして、それでは1,000 ppmでは一過性なので毒性影響とはしていないと書いてありましたので、ということは、7,000以上は投与による影響となりますので、7,000から上は記載したということでもあります。

○西川座長

よくわかりました。ありがとうございます。

次がマウスの90日試験ですが、同様に先ほどの5'ヌクレオチダーゼの問題、これは表及び本文からも削除ということになるかと思えます。

3行目の血液生化学的変化を伴わないことからというところ、長野先生から、むしろ病理組織学的変化を伴わないことから毒性影響と考えられなかったにしたほうがよいということで、ごもっともな意見だと思いますので、そのとおり修正したいと思います。

どうぞ。

○山手専門委員

ちょっと戻るようですみませんが、先ほどの表18のラットの90日間亜急性毒性試験は、後もそうなのですが、肝臓、腎臓に関しては、比重量、絶対重量のどちらも増加して、あるいは片方が増加したとか、非常に複雑で、それに組織が伴っていたり、いなかったりする。そういう目で見ると、今、腎臓のほうで比重量増加ということは、もしこれを加えられる方向でいくのでしたら、先ほど豊田先生が言われたt-32ページを見ていただくと、例えば肝臓の体重比というのは、肝臓の組織所見との関連からいうと、雄、小葉中心性肝細胞肥大があるので、入れられるのかなと。一方、雌の肝対脳重量比増加、これはむしろ有意差からいうと軽微な変化かなという印象も受けたのです。そこらへん、ちょっと精査が必要かなと今、感じました。

もし、腎臓の体重比の増加を組織とあわせて入れるのでしたら、少なくとも雄の肝臓の体重比、20,000のところは組織で小葉中心性肝細胞肥大がありますので、入れておいていいのかなと。ちょっとそのへん、事務局に後からでも整理していただければいいのかなと思うのです。

○西川座長

36ページの一番上に肝比重量の増加もありますので。

○山手専門委員

そうですね。すみません。わかりました。大丈夫ですね。

○西川座長

大丈夫ですね。ありがとうございました。

マウスの試験において、尿細管腎症と、私は余り聞かない用語でしたので、長野先生か

らは「尿細管」を削除して「腎症」だけでどうかという御意見が出ておりましたので、それでよいかと思いましたが、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

腎症は、教科書的には糸球体腎症と尿細管腎症に分けて教えています。どちらも変性性の変化が主体になるのですけれども、考察でtubularがここに入っているところ以外はnephropathyと表現されていることを考えると、腎症という表現で私もいいと思います。

○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した。

次が、37ページからのイヌの試験で、38ページの12行目からのボックスで、長野先生から2,000 ppm、これは中間用量ですかね。雌雄の下痢について、要するに、1つは1年間のより長期の試験における8,000 ppm群でも下痢が観察されていないということ。したがって、そのようなところからEFSAの見解、すなわち「投与による影響ではあるが、有害影響ではない」という判断が妥当ではないかという御意見をいただいておりますが、長野先生、補足説明をお願いいたします。

○長野座長代理

今おっしゃったとおりなのですが、EFSAでは、2,000 ppmの下痢については投与による影響ではあるが、有害影響ではないという判断をしているのです。気になりましたので、私も考えてみて、やはり8,000 ppmで1年投与しても下痢が書いていないのです。それを考えると、2,000 ppmの下痢自体を毒性影響としないほうがいいのではないかというEFSAの意見に私も同感したということでもあります。

○西川座長

したがって、雌雄の2,000 ppm群における下痢はカットする。そうすると、この試験の無毒性量は1段階上になるということですか。

○長野座長代理

そうです。ちょうど一番最後で6 mgのところは考察で出て、ADIの設定のところに出てまいりますので、ここで切ってもいいのではないかと思います。

○西川座長

抄録では何ページですか。

○長野座長代理

これもデータは出ていないのです。

○横山課長補佐

抄録ですとt-44ですけれども、データは報告書を御覧いただいたほうがわかりやすいと思うので、御案内させていただいてよろしいですか。

タブレットを御覧いただきまして、t-12というファイルがあります。たくさんt-12があるので、イヌ本文というファイルをお願いいたします。こちらのファイルのPDFのページで25/155というところに用量ごとのサマリーがございます。まず、そちらを

御覧いただいてもよろしいでしょうか。

○西川座長

表は御覧いただけたかと思うのですが、頻度的には確かに増えているような気はしますが、けれども、毒性か、単なる影響かと言われると、確かに難しいのですが。

どうぞ。

○山添委員

先ほど私、この薬物はムスカリンへの作用と言ったのですが、1つは、31ページの薬理のところでは消化器系のカラムが1個あるのですが、そこを見ていただきますと、これはICRマウスですが、40%の抑制になっているのですね。ブスコパンですから、当然、消化管運動を抑制します。そうすると本来、下痢、過敏な反応とは逆反応なのですね。薬理作用から見ても、運動を促進して下痢を起こすというのならわかるのですが、作用的には逆だと思います。

○西川座長

ということは、下痢は余り投与の影響とは考えにくいということですか。

○山添委員

少なくとも薬理的に作用が出たとは考えにくいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ということを御参考にしていただきながら、結果のテーブルを判断いただきたいのですが、山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

下痢の程度にもよるとは思うのですが、ある程度注目すべき所見として出ているのは間違いないと思います。よく判断する根拠としては、原因や薬理作用からもわからないけれども、出ている所見は所見として、毒性所見として挙げておいたほうがという理由も私はあると思うのですが、これが有害影響ではないというのが、体重減少、摂餌量減少、あるいは消瘦、そういうものがないですね。そういうものがないというところから来ているのかなとは思いますが。

ただ、下痢というのも毒性評価の一つと考えると、私はとおいておいたほうがいいのかという意見です。

○西川座長

ありがとうございます。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門参考人

海外でも評価が分かれているというか、JMPRとEFSAではとっておらず、ほかではとっているということで、非常に難しいところだと思うのですが、この表を見る限りでは、やはり投与の影響があるように見受けられます。ただ、別の試験では高い群で出て

いないということが非常に判断を悩ませていると思うのですけれども、どちらかに判断せよと言われたら、今後の試験での所見をとって、残しておくという判断になると思います。

○西川座長

ありがとうございます。

これを残すという御意見のほうが多かったかと思いますが、長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

承知しました。

○吉田委員

先生方に御確認いただきたいのは、消化器症状を全く病理組織、カタルとかは示していない。かつ、脱水も出ていないということです。

あと、多分、例の青い物質が出ている個体しか出ていないので、むしろ、次に出てくる1年でなぜ青い糞が出ないのかが不思議だなと思っていたのです。作用であることは間違いないと思うのですけれども、毒性かどうか、軽度な消化器の障害と見るかどうかというのは、先生方の御判断かなと私は思います。

○西川座長

疑問がないわけではないのですが、一応ここでは毒性という観点で判断していきたいと思います。ありがとうございました。

次が、39ページのラットの28日間の経皮毒性試験におけるところで、長野先生から、40ページの2行目からのボックスに、総たんぱくとグロブリンの増加傾向は削除してもよいのではないかと御意見が出ております。

長野先生、説明をお願いします。

○長野座長代理

これは抄録の57ページの表4に血液生化学的検査の結果が出ておりまして、上から2目が総たんぱく、3目がグロブリンです。右のほうの雌のデータを見ますと、総たんぱくは200 mg/kgが107で、1,000 mg/kgが105、グロブリンは200が109で、1,000が107ということで、用量が5倍違うのですが、ほとんど同じ程度、あるいはかえって低いデータで、有意差があるのは200 mg/kgだけということで、余り用量との相関がないので削除したほうがよいと思いました。

○西川座長

用量相関性がはっきりしないという理由で削除するというので、確かにそのとおりだと思いますけれども、よろしいですか。ありがとうございます。

それから、40ページ、ラットの分解物Rに関する90日試験で、25行目に「雌で嗅上皮細胞萎縮」のところの「細胞」を削除したほうがよいということです。確かに41ページの4行目のボックスに長野先生からのコメントで、その部分について“atrophy of the olfactory epithelium”と書いてあるので、細胞は書いていないので「細胞」を削除するのがよいかと思っています。よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、次に「慢性毒性及び発がん性」について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

それでは、41ページから、まずイヌの慢性毒性試験です。

42ページに【事務局より】といたしまして、8,000 ppm投与群雌で認められた肝肥大は肉眼所見で、関連する病理組織学的変化もないため削除する案としましたが、同投与群で認められた肝比重量増加をどのように扱えばよいか御検討ください。肝絶対重量は対照群に対して113%で有意差なしとの結果となっています、としております。

それに対して、山手先生より、組織学的所見がなく、かつ肝逸脱酵素等の変化も毒性試験全体を通じて見られておらず、肝腫大・肝比重量増加は重要な所見ではないと思います。どちらも削除してよいと思います。当日議論願います、といただいております。

豊田先生からは、雌8,000 ppm群の1例で、90日試験と同様の胆管上皮細胞過形成が認められたという記載があり、毒性所見としてとどめてもよいように思います、といただいております。

長野先生からは、8,000 ppm投与群の肝比重量の増加は雌雄とも毒性所見としてよいと考えます。理由として、90日間亜急性試験でも15,000あるいは10,000 ppm投与群の雌雄に肝絶対及び肝比重量の増加が認められており、投与による影響とするのが妥当と考えます。また、病理所見組織は認められておりませんが、肝重量の増加はこの剤における主な変化なので毒性所見として採用する必要があると思います。

また、8,000 ppm投与群の雌に肝絶対重量増加を追記し、脚注に「統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した」としたほうがよいと考えます。理由として、最終体重は対照群に対し83%であり、肝絶対重量の113%は特記すべき増加と思います。また、個体別のデータを見ても、8,000 ppm群の4匹の肝絶対重量は、対照群と8,000 ppm群計8匹のうちの順位として、上から1、2、4、5位であり、対照群より高値と判断してよいと思います。なお、雄の肝絶対重量の平均値も対照群に比較して106%、最終体重は83%であり、増加しているように見えます。しかし、個体別の順位は1、3、6、7位であり、高値と判断しづらいと思いました。

また、肉眼所見の肝肥大の記載は不要と思います、というようにいただいております。

次に、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験ですが、43ページ、表31で、3,000 ppm投与群の雄で腎嚢胞が見られております。これについて、山手先生より、慢性腎症に含まれる所見では。病変の毒性学的意義を含めて申請者に確認できるでしょうか、といただいておりますので、確認したところ、下のボックスにあるような回答を得ました。試験機関は既に閉鎖されており、病理組織学的所見のとり方について確認することはできませんでしたので、個体別表を用いて表1を作成いたしました、とあります。こちらの表1というのは、本日配付しております机上配付資料の最初のページに載っております。結論としまして、腎嚢胞と慢性腎症は異なる所見として採取されたものであると考えられたということ。また、腎嚢胞の毒性学的意義につきましては、検体投与の影響と判断いたしました、

と回答がありましたので、御確認いただければと思います。

次に、44ページ、2行目からは、マウスの18か月間発がん性試験の①でございます。まず、19行目、20行目に長野先生より修文がございまして、「このリンパ腫を組織形態学的に分類して統計学的解析を行ったが、用量相関性はみられなかった」という文章について、組織形態学的分類による統計学的解析は発がん性の評価では通常行わないことから、二重下線部の文章は削除したほうがよいと思います。否定する根拠は、高用量での試験の結果と背景データで十分だと思います、といただいております。

44ページの28行目、一番下の行から次の45ページの1行目までは、山手先生より、肝腫大を最初に出して、リンパ系として胸腺とリンパ節をあわせて記載したほうがよいと思います、といただいておりますので、そのように修正いたしました。

【事務局より】といたしまして、脾臓、胸腺、肝臓及びリンパ節腫大は肉眼所見ですが、どのように扱えばよいか御検討ください、としております。

それに対して、山手先生からは、申請者にこれらの肉眼所見の毒性学的意義について、組織変化との関連性を含めて本当はないのか、どのように考えているのかをまず尋ねてはどうでしょうか。組織変化がないのであれば、この後にマウス②の試験というのがあるのですけれども、この試験では、このような肉眼所見と関連する所見は、より高い用量でも認められていないので、毒性学的な意義はないと思います。「肉眼所見として認められたこれら所見は、組織学的な異常所見がないこと、マウス②の試験で、より高用量で、類似所見がみられていないことから、専門調査会では、毒性所見とは判断しなかった」として、この試験では毒性影響はなしとしてはいかがでしょうか。一案ですので、当日議論願います、といただいております。

まず、これらの所見の毒性学的意義と組織変化との関連性について、申請者に確認をしましたところ、以下のボックスのような回答を得ました。こちらは、先ほどの机上配付資料の6ページに表A、表Bというのがございます。さらに、個体別の対比表というのがその前のページの表2、表3にあるのですけれども、その結果、一部の動物では、リンパ腫が造血系臓器の肉眼的腫大の原因となった可能性が考えられるものの、多くの動物では肉眼的腫大と病理組織学的所見の間に何らかの関連性を示唆するような傾向は見られず、さらに肉眼的腫大は見られたものの、病理組織学的検査では変化が認められなかった動物もあり、その毒性学的意義は不明でした、という結論となっております。

豊田先生からのコメントですが、この次のマウス②の試験で5,000 ppm、7,000 ppm群に認められておらず、組織との関連もないのであれば、毒性所見とはしない判断でよいと思います。

長野先生からも同様に、脾臓、胸腺、肝臓及びリンパ節腫大は、リンパ腫のマウスに見られることが多い所見であり、毒性所見としないほうがよいと考えます。本試験の3,000 ppm投与群の雌で胸腺のリンパ腫のあった動物16匹について、肉眼所見を調べてみました。脾臓の腫大が13匹、胸腺の腫大が9匹、リンパ節の腫大が5匹に記録されており、リンパ

腫に伴う肉眼所見として判断してよいと思います、といただいております。

また、こちらの試験に関する長野先生のコメントで、次の46ページのボックスですが、3,000 ppm群の雄の肝臓の絶対重量、比重量、脳重量比の増加、こちらの記載は44ページにお戻りいただきますと15行目から18行目まで網かけのある記載がございますが、こちらについてです。こちらは毒性所見としたほうがよいと思います。理由としまして、いずれも統計学的に有意な増加であること。また、最終解剖と殺動物におけるリンパ腫の発生匹数が対照群の7匹に対し3,000 ppm群では12匹であり、リンパ腫の発生数が多いことによる肝重量の増加が懸念されますが、12か月中間と殺動物のデータを見ると、3,000 ppm群にリンパ腫の発生がありませんが、肝臓の重量は比重量が対照群に対し126%であり有意な増加、絶対重量は統計学的に有意ではないが対照群に対して106%であり、懸念は否定できると考えます。3,000 ppm投与群の雄についても、脳重量比の有意な増加(111%)があり、絶対重量(109%)、比重量(109%)も有意差はないが対照群より高値であることから、毒性所見とするかどうかの検討が必要と思います。

また、そうしますと、無毒性量のエンドポイントは肝重量の増加となる、という御意見でした。

46ページの3行目からは、マウスの18か月間発がん性試験の②でございます。前項の①の結果を受けまして、より高い用量の群を含む試験を行ったというものです。この評価書(案)では、マウスの発がん性試験は①と②を総合して評価しております。

まず、46ページの6行目から9行目は、この試験の位置づけについて、長野先生からコメントをいただいております、それに基づいて追記をしております。

次に、47ページにお進みいただきまして、表34ですが、まず、雌雄で7,000 ppmで認められております死亡率の上昇について、長野先生よりコメントをいただいております、主な死因が腎症であることを雌雄ともに記載したほうがよいと思いますということです。

その下の網かけをしております一般症状ですが、これらの一般症状は、瀕死、死亡に伴う所見の可能性が高いと思いますという御意見をいただいております。

その3行ほど下ですが、腎絶対重量の減少は5,000 ppm以上と思いますといただいております、5,000 ppm以上に腎絶対重量の減少を入れております。

また、5,000 ppm以上の雌雄ですが、「尿細管腎症」を「腎症」に修正しております。

48ページ、2行目からは、①と②のマウスの発がん性試験を総合して評価する旨を記載しておりますが、長野先生より、2行目から4行目にかけて修文をいただいております。

無毒性量についてですが、マウス①の肉眼所見の扱いにより、変更してもよいと思います、山手先生よりいただいております。

慢性試験については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず、41ページからのイヌの慢性毒性試験についてです。42ページの3行目

からのボックスに【事務局より】ということで、まず、8,000 ppm群の雌における肝肥大と肝比重量増加をどのように扱えばよいかという問いかけに対して、3名の方から御意見が出ております。それぞれ御意見いただいたほうがいいですかね。

それでは、順番に、山手先生から御意見ををお願いします。

○山手専門委員

これは、どの基準で所見を採用するかということで、この部会においても組織所見がない、あるいは肝逸脱酵素がない場合の、例えば肝臓の比重量、あるいは肝臓の絶対重量のどちらか一つの異常かというのは、所見として記載していなかったという経緯があるので、私自身は、ここに書いたような理由でこの所見は、肝肥大と肝比重量増加は削除してもいいのかなという意見です。

ただ、確かに前後の試験を含めて肝臓に毒性があるのですよというのも間違いではないので、そのへんを踏まえると、お二方の意見に従っても問題ないと思っています。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、豊田先生、お願いします。

○豊田専門参考人

抄録には記載はなかったのですが、本文のほうでは、雌の8,000 ppm群で1例だけなのですが、90日試験で見られたような同様の胆管上皮細胞過形成が認められたという記載がありまして、1例ではありますけれども、所見を得られているのではないかと思いますのが1つ。

あと、長野先生のコメントを拝見しまして、絶対重量の増加も有意ではないですが、体重の減少とあわせて考えますと、意義のある比重量の増加とあわせてとっていいのかなと考えられますので、雌雄とも残しておいてよいのではないかと考えました。

○西川座長

確認ですが、肝比重量はいいとして、肝肥大はどうでしょうか。

○豊田専門参考人

肝肥大については、肉眼所見ということで削除でよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、長野先生、お願いします。

○長野座長代理

今の肝臓の重量自体は、やはり今回の剤のエンドポイントとして重要な臓器変化だと私は思っております。毒性かどうかは別として、影響としては、やはり注意したほうがいいと思います。

これは統計的検定の結果なのですが、イヌの4匹の試験なのですね。それを考えると、有意差がなくとも、やはり重量自体が上がっていれば、投与として扱ったほうがいいと思

いました。そうしますと、雌のほうは、体重比は有意ですし、絶対重量も113%ということで、体重は下がっているにもかかわらず上がっているということで、やはりこれは増加と見たほうが良いと思いました。

特に順番を見てみますと、8,000とコントロールの4匹、4匹、合計8匹で見えますと、8,000 ppmというのは上から1、2、4、5位なのですね。ということは、コントロールが3位と6、7、8位ということで、やはり増えていると見たほうが良いと思いました。

雄のほうに関しましても、ある程度、実重量も高いのですが、こちらのほうは順位からすると余り上のほうではないので、これは関係ないのかなと思います。したがって、雄は肝比重量の増加で、雌は肝臓の絶対と体重比の増加。

あと、肉眼所見の肝肥大は要らないという意見です。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、3名の方、皆さんそろって肝肥大は削除ということで、それから、肝の比重量増加も残すとして、長野先生からは、さらに肝絶対重量の増加も追記してはどうかという御意見でした。

その理由は、今、説明いただいたとおりですが、山手先生、よろしいでしょうか。

○山手専門委員

肝臓に何らかの影響があるというのは間違いないと思います。ただ、程度としては、組織学的変化がない、肝臓の酵素値も上がっていないという意味では、イヌに対しての影響は非常に軽度なのかなという意見はつけ加えさせていただきます。

○西川座長

絶対重量の増加も、有意差はないけれども、毒性影響と判断したということでよろしいでしょうか。

○山手専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

はい。

○吉田委員

私は、最終的に残るのはこの表だけなので、程度の記載はここにはないので、これを見ると若干、絶対も相対もということで雌のほうが強い重量の増加のように思いますね。でも、恐らく、雄だとコレステロールも上がっているし、もしそうであれば、雄で胆管増生が来ていていいけれども、雄ではないということは、雌の1例は恐らく違うだろうと思いますと、むしろ残すとしても比重量だけではないかがでしょうか。あえて絶対まで残すと、より強い影響が雌に出ているようなことを、この表だけを見た方にもし与えるのであれば、

少しお考えいただければなど。

○西川座長

ありがとうございます。

どちらにしても有意差がないということを脚注に明記してありますので、恐らく、余りどちらでも差はないような気がしますけれども、長野先生、よろしいですか。

○長野座長代理

多分、組織変化がない状態で体重比だけ書くと、本来は書かないほうがいいのではないかという見方になると思うのです。書いたのは何でかという、実重量も上がっていたので書いたということがないと、表としてはおかしいかと思いました。

○西川座長

ということで、長野先生の御提案を採用したいと思いますので、よろしく願いいたします。

次が、ラットの併合試験ですが、43ページの16行目からのボックスに、山手先生から腎嚢胞に関する確認のコメントが出ておりまして、それに対応して申請者から回答が出ております。

それを含めて、山手先生から説明をお願いいたします。

○山手専門委員

ラットですので、2年間飼うと慢性腎症はほとんどの個体に、特に雄では出やすいということで、それを組織レベル、あるいは肉眼レベルでも見ると、嚢胞状の病変というのは通常伴っているという印象を私は持っています。そういう意味で、慢性腎症の一所見かなと思って、こういう問いかけをしました。

ただ、申請者のほうでは、必ずしもそうではないということですので、腎嚢胞が独立した毒性所見だろうという御意見だと思います。こういう回答が来ましたので、特段否定するものではないのですが、では、なぜ腎嚢胞なのかという話になると思うのですが、代謝物なり排泄物が結晶化して、尿細管にたまって嚢胞が出るとか、そういうこともあるのかなとは推測で思いますが、申請者の回答を受け入れるということで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

机上配付資料を見ますと、確かに腎嚢胞がある個体というのは、個体別に見ると、慢性腎症の程度の高いものが多いようですけれども、それ以外のものもあるということです。したがって、全てが慢性腎症に伴うものではないということで、表には残すことにしたいと思います。

○横山課長補佐

座長、少し休憩しましょうか。

○西川座長

お願いします。

(休 憩)

○西川座長

時間ですので、再開したいと思います。

次は、44ページのマウスの試験からですね。いくつかコメントをいただいております、44ページの16行目に山手先生から、これは単なる字句の誤植ですね。ありがとうございます。

19行目から20行目にかけて、長野先生から削除の御意見が出ています。長野先生、補足説明をお願いいたします。

○長野座長代理

これはリンパ腫について、その組織型に分けて統計処理をしているという文章なのですが、発がん性試験ではリンパ腫は組織型に分けて統計処理しないのが一般的なので、いらないということです。その後の文章で書いてあるように、次の高用量でやった試験では出ていないということと、背景データの範囲内という2つの理由が書いてありますので、それで十分だと思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

そうですね。わずかなリンパ腫の発生増加は意義がないということについては明確に記載されていますので、組織分類して統計解析したということは多分、余分なことかと思うしますので、削除でよいかと思います。

28行目からは山手先生のコメントで、これは記載整備、事務局ですか。

○山手専門委員

事務局のコメントに対しての修正です。

○西川座長

わかりました。よろしいでしょうか。「雌雄で脾臓腫大、雌で肝腫大並びに胸腺及びリンパ節の腫大」ということで。

○山手専門委員

肝臓が真ん中にあっただけで、それを見やすくしたということです。

○西川座長

ありがとうございます。そのようにしたいと思います。

45ページの5行目からのボックスに、脾臓、胸腺、肝臓及びリンパ節腫大は肉眼所見であるが、どのように扱ったらよいかという事務局からの質問に対して、まず山手先生からは、毒性学的意義について、申請者に確認するということですね。その回答が得られて、結論としては、毒性学的意義が不明であるという回答であったということですが、まず山手先生、今の点について御意見をお願いします。

○山手専門委員

後のコメント、長野先生がリンパ腫との関連も議論されていますけれども、まずそれ以外に、こういう臓器の腫大が何か組織学的変化を伴っていなかったのかを確認したかったということです。

ただ、この試験と次のマウス②の試験を関連づけて見ると、この腫大というのは②のほうではありませんので、そういうことを含めると毒性所見としては重要ではないという判断を私はしました。ただ、肝臓については若干議論があるのかなという印象は残っています。そのあたりは長野先生のほうで議論されていますけれども。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

では、とりあえず、豊田先生、御意見をお願いします。

○豊田専門参考人

私も同じで、脾臓、胸腺、リンパ節の腫大に関しましては、後の試験で肉眼所見としても捉えていないということなので、これについては毒性所見としなくてよいと考えます。

肝臓についてなのですが、長野先生の御意見もあるかと思うのですが、マウスの90日で7,000 ppmで小葉中心性肝細胞肥大が認められているのですけれども、次の7,000 ppmでやっている試験では見られていないということです。胆管増生は伴っているのですけれども、その下では肝病変は出ていないということです。このあたりにどうも組織所見のボーダーがあるのではないかと思います。

90日のほうで3,000 ppm以下では全く所見がとられていないとなっていますので、18か月間の3,000 ppmでの肝臓については、肥大というだけでは毒性所見とはならないかと考えました。長野先生の御意見とあわせてまた考えたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

全て毒性所見としなくてもよいのではないかとこの御意見です。

それでは、長野先生、お願いします。

○長野座長代理

まず、肉眼所見の脾臓、胸腺、肝臓とリンパ節の腫大ですけれども、これは雌で多く出ておりまして、リンパ腫があれば当然こうしたものは腫大しますので、そちらによる変化と見ていいと思いました。

実際的に、リンパ腫を持っている動物では、こうした臓器の腫大が肉眼所見でもとられているという点です。ただし、ない動物でも脾臓の腫大等が出ておりまして、そうした動物は髄外造血という組織所見が多いように思います。ただし、髄外造血は有意な増加がありませんので、投与による影響としなくていいということで、こうした肉眼所見自体は毒性所見としてとらなくていいと思いました。

あと、肝臓の重量ですけれども、雌の3,000 ppmでは絶対重量と比重量と両方とも有意な増加があるということで、体重比と絶対重量、両方の増加がある場合には組織所見がなくてもたしか毒性所見としていたと思いますので、とらざるを得ないかと思いました。ただし、リンパ腫とともに肝臓重量が大きくなる心配がありますので、それについてはどうかということですが、それは12か月の中間と殺動物のデータでも肝臓重量の増加がありますので、この肝臓重量の増加は投与による影響、かつ毒性所見としてとっていいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

脾臓、胸腺、肝臓及びリンパ節の腫大という肉眼所見は毒性としなくてもよいけれども、肝臓重量の増加については毒性と考えたほうがよいという御意見だと思います。

そうすると、まず、44ページの15行目から3,000 ppm群の雌では、肝絶対及び比重量の有意な増加が認められたが、病理組織学的に関連した変化はみられず、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかったと、ここはやはり修正になるのでしょうか。

長野先生、お願いします。

○長野座長代理

私は、これは削除をしたほうがよいという意見です。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

先ほどから出ていますけれども、肝臓については、全体を通じて何らかの影響があるだろうというのは私も同意しているところです。ただ、組織変化がない、酵素変化がない、片方が上がっている、下がっているというところで、とり方が気になるころはありますけれども、これまでの議論を踏まえれば、肝臓については、肝臓絶対・相対重量も含めて重要視しましょうという流れになっていますので、ましてや3,000 ppmの特に雌は絶対・比重量が上がっているということ、ここをほかの試験の肝臓への影響を含めれば採用しておいたほうが無難かと思います。

○西川座長

そうしますと、今の44ページの文章は肝絶対及び比重量の有意な増加が認められたで丸にして、毒性学的意義については記載しないほうがよいということですか。

○山手専門委員

そうですね。

○西川座長

そうしますと、この試験における無毒性量はどのように記載したらよろしいですか。

長野先生、御意見はどうでしょうか。

○長野座長代理

雌のほうは絶対重量と比重量が両方とも上がっていますので、記載できると思います。ところが、雄のほうは体重比だけなのですね。数字としては、ここのコメントに書きましただように、絶対重量、比重量とも109%ですけれども、有意差がなく、脳の重量比だけが111%で有意差があるということで、これを載つけるかどうかは迷っております。もしもこれを載つけるのでしたら、NOAELは1,000 ppmという今の案でいいかと思います。

○西川座長

ただいまの無毒性量に関する御意見ですけれども、山手先生、何回も振ってごめんなさい。

○山手専門委員

イヌは例数が少ないという意味で、片方、比重量か絶対、それぞれ考慮して評価するというのはいいと思います。

先ほどの42ページのイヌの表を見ると、肝臓の比重量、8,000 ppmの雄ですけれども、それは片方だけでも意義があるという形でとってありますし、その流れでいきますと、3,000 ppmの雌雄の肝臓、雌については問題ないと思いますけれども、雄については、このような増加、脳重量比の場合は有意差があるけれども、それ以外は有意差はないけれどもという形でとっておいても、全体の流れからしますといいのかな。ただ、ほかの試験は、またケース・バイ・ケースで考えるべきだと思います。

以上です。

○西川座長

雄についても3,000 ppm群の肝重量の増加。

○山手専門委員

そうですね。脳重量比の有意な増加と絶対・比重量の増加傾向か、あるいは増加として、有意差はないけれどもという形。

○西川座長

結論として、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmですね。

豊田先生、それでよろしいですか。

○豊田専門参考人

よいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

では、この試験についてはそのようにまとめたいと思います。

続いて、46ページからのマウスの発がん性試験②ですが、これについて、6行目から9行目に、なぜマウスの試験を追加したかについての理由を長野先生のコメントに基づいて事務局が追記したということです。これは当然だと思いますけれども、この文章でよろしいでしょうか。

○山手専門委員

確認していないのですけれども、これは実際、この報告書に書いてあるのですね。

○長野座長代理

はい。

○山手専門委員

書いているのでしたら、いいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、48ページ、6行目からのボックスに山手先生から、無毒性量について、先ほどのマウス①の肉眼所見の扱いによって変更してもよいということで、このあたり、補足説明をお願いしますか。

○山手専門委員

①、②は関連というか、あわせて評価できると思いますので、①の試験で結局NOAELは。

○横山課長補佐

無毒性量は変わっていません。

○山手専門委員

そうですね。そのようにあわせて見て、毒性影響や無毒性量を決めていただければいいというコメントです。

○西川座長

したがって、①の試験における無毒性量に変更ないので、特に考慮する必要はないということによろしいですね。

○山手専門委員

いいです。

○西川座長

それから、その下に、48ページの3行目からの文章についての長野先生のコメントで、長野先生、補足説明をお願いしますか。

○長野座長代理

1行目から「同年に同系統マウスを用いて実施された試験」と書いてあったのですけれども、半年ずれていますので、これは最初の46ページの6行目からの書き出しを受けて、ここでは「同施設で同系統マウスを用いて実施された一連の試験」と書いたほうが正確だと思いました。

○西川座長

ごもった御意見だと思いますので、そのようにしたいと思います。

マウス②の試験の無毒性量が出さなくてよかったのですか。ちょっとこのあたり、事務局、説明を。

○横山課長補佐

この試験の目的が最大耐量の影響を見ることだったので、前版までの評価でもこのように書いたのだと思うのですが、最近の記載では無毒性量を個々の試験で記載していますので。

○西川座長

では、無毒性量の記載にさせていただきたいと思います。

○横山課長補佐

最大耐量はいくらでしたという記載ぶりは必要ですね。わかりました。

○西川座長

必要ですか。今まで書いてこなかったような気がしますけれども。

どうぞ。

○吉田委員

必要だと思います。やはり7,000は明らかに死亡率も上がっているので、そうなると発がん率は影響を受けますので、その一言は、無毒性量も書いていただき、かつそれも書いていただけると、より親切ではないかと思います。

○長野座長代理

この試験の目的自体が最大耐量をとるということだったのですよね。ですから、46ページの6行目から9行目を加えたのは、最大耐量がどこかわからなかったのがこの試験をしたと。それで、結局ここの最後のところで最大耐量が得られたということだと思うのです。さらに、その後に両方の試験をあわせて、両方の試験から無毒性量を出したという流れかと思いました。

○西川座長

私の記憶では、評価書に最大耐量を明記したことはなかったと思います。しかも、この試験の用量を見ると、5,000の下が30 ppmなのです。これで5,000をとというのは、ちょっとどうかなという気がします。

○長野座長代理

これは、前の①の試験の最大用量である3,000 ppmでとれなかったのが、その上のどこかということでやった試験ですね。したがって、30はほとんど意味がなくて、5,000、7,000でどちらかという試験だと思います。7,000ですと死んでしまったのでオーバードーズ。

○西川座長

わかります。そもそも、私は食品安全委員会の評価に最大耐量の評価はいらないと思うのですけれども、いかがですか。

堀部さん、何かありますか。

○堀部課長補佐

この試験、2本目の試験の目的について、報告書のイントロダクションを読むと、最大耐量を求めることが目的だというふうに私には英語として読めなかったのが、そこだけ御紹介しようと思ったのですが、何を言っているかということ、1本目の試験で6か月

間試験をやってみたところ、用量が最大耐量に達していないおそれがあったと。したがって、7,000 ppmを最高用量とした2本目の試験をやったということだけしか書いていないので、私のつたない英語力だと、2本目の試験は最大耐量を求めるための試験として行われたのではなく、1本目のトップドーズが用量不足の懸念があったので更に上をやったというふうに読めたのです。

そうすると今の議論とは少し違った理解になるのかなと思ったので、最大耐量を書く、書かないの判断は先生方にお任せするのですけれども、この試験の背景がそのように書いてある。英語を素直に読めば、それ以外のことは書いていない。最大耐量を求めるためにこの試験をやったとはイントロからは読めないなので、そのことだけ御紹介しようかと思いました。

○長野座長代理

結局、要するに、最大耐量を含む試験を行ったということですね。そのために行った試験です。

○西川座長

それを書くかどうかなのですが、これは成績を見れば最大耐量は明らかですので、食品健康影響評価としてあえて書く必要はないような気がします。

○吉田委員

別の剤でテブコナゾールという剤がありまして、やはりこれもかなり、2本マウスの試験が行われていて、上はばりばり毒性が出て、ネズミで非常に体重が下がってくるというので、恐らくガイドライン上、かなり毒性の出る量でということがあるので、申請者の方は途中で何も出ないので焦ってしまったというか、もしこれで資料を出したとしても、もう一回要求されるようなことになればということで、普通は行ったのではないかと推測はされます。

でも、やはりこの試験が、確かに先生がおっしゃるように最大耐量ということは明らかなのですけれども、必ずしも最大耐量という用語をわかる方ばかりが御覧になるわけではないので、書いていただいたほうが。

○西川座長

1つ確認したいのは、食品安全委員会の中で最大耐量という用語はあるのですか。

○横山課長補佐

そのことを御説明申し上げようと思っていたのですけれども、ちょっと話がすれ違いかもしれないのですが、実は今、テブコナゾールという話が出たのですけれども、その剤のときにやはり同じような議論がありまして、ちょっと困っていろいろなガイドラインを見たのですが、最大耐量というものの定義が明確ではなかったです。多分、試験のガイドラインを読むと、体重が10%程度抑制されるところまでを目標としてやりなさいような記載ぶりがあるので、そこらへんを最大耐量と言っているのだと思うのですけれども、明確にぴしっと書いてあるものがなかったのです。なので、その剤を担当いただいた部会では、

最大耐量という言葉は記載しないで、より高い用量の試験を実施したところ、こういった影響が認められたので、発がん性の評価は可能であると判断した、みたいな、最大耐量が入っているよねという議論をしていただいた上で、そういう記載ぶりに工夫していただいたという経緯がございました。すみません、その説明をすべきでした。

ですので、①の試験は今回、臓器重量の軽微な変化しかなかったけれども、②の試験をやったらかなり体重増加抑制などの重篤というか、毒性が出てきたということをまず御確認いただいた上で、発がん性の評価ができたというような記載ぶりがよいのか、そのへんを少し御検討いただければと思います。そのときに①の試験の書きぶりもちょっと変わってしまうので、御検討をお願いします。

○西川座長

内容的にはそれでいいと思うのですが、細かいことですが、食品安全委員会の用語集の中にはないですね。それをあえて使うのはどうかなという気がします。テブコナゾールにおいても最大耐量という言葉を使わなかったのであれば、これも同様に扱いたいと思いますので、御了承をお願いいたします。

あとはよかったですね。

それでは、次に、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

48ページ、8行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、ラットの2世代繁殖試験ですが、48ページ、20行目に代田先生より御修正をいただいております。親動物の3,000 ppm投与群のP雌で見られた体重増加抑制及び摂餌量の減少の所見が見られた期間に関しての御修正です。

○西川座長

すみません。先ほど慢性毒性のところで議論するのを忘れたところがありますので、ちょっとそこに戻らせていただきます。

47ページの表34について、長野先生からいくつかコメントをいただいております、1つは死亡率の上昇というところで、主な死因は腎症であることを記載したほうがよいということです。まず、1つずついきたいと思いますが、これについてはいかがでしょうか。恐らくそのとおりだと思いますので、そのように記載したほうがよいかと思いますが、山手先生、いかがでしょうか。

○山手専門委員

これは過去の例に倣えばいいと思うのですが、死亡例についての所見というようなものがあれば、このまま入れておいてもいいと思いますし、死亡例に限ったものであるのなら、逆に削除してもいいとは思いますが、過去、どのように記載していましたか。

○横山課長補佐

死亡例のみで認められたことが明確であれば、括弧で「死亡例で認められた影響」とま

とめるようにしております。ただ、今回は例数も多く、これの全てが死亡例でしか認められなかったか、個体票を追えなかったのです。

○長野座長代理

CDの報告書を見ますと、多くの例が腎症による死亡だったという記載がありますので、いいと思います。

○西川座長

今の点は死亡率上昇の説明ですね。

○長野座長代理

そうです。死亡率上昇の原因です。要するに、何で死亡率が高くなったかということについてです。

○西川座長

これを括弧書きにするか、脚注にするか、どちらかでしょうか。

○長野座長代理

死因をですか。

○西川座長

主な死因は腎症であるということを記載したほうがよいということですが、どこに記載したらいいのでしょうか。

○長野座長代理

通常どちらにしているかによって、それに合わせてください。

○横山課長補佐

脚注が多いように思います。

○西川座長

では、脚注でいいですね。

もう一つが症状について、呼吸困難等については、瀕死あるいは死亡に伴う所見の可能性が高いと思いますということですが、これも脚注に書いたほうがよいということでしょうか。

○長野座長代理

がん原性試験ですから、こうした症状自体、特にこの表に入れる必要はないと思いました。ですから、私は削除でいいと思います。

○西川座長

この症状全部を削除ということですか。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

山手先生、いかがですか。

○山手専門委員

まさに瀕死・死亡動物であるということであれば、削除してもいいと思いますけれども、一方、先ほどのように脚注に※印か何かをつけて、瀕死・死亡動物に伴う所見であるとか何か、残しておいたほうがいいような気がするのです。何日齢ごろから粗毛があったとか、振戦があったとかがありますので、死に至る個体かもしれませんが、残しておいたほうがいいような気がいたします。

○西川座長

この表中に残すということですか。

○山手専門委員

はい。ただ、脚注には、瀕死・死亡動物に伴う所見の可能性が高いとか何か、入れておいてもいいのではないのでしょうか。確認できればですけどもね。確認していないので申しわけありません。

○長野座長代理

やはりこれ、原因が腎症なのですね。それが一番重要であって、それによってマウスの死亡が増えた。それに従って、例えば死ぬ前の円背位が起きたり、低体温が起きたりということだと思うのです。ですから、症状として一番重要なのは、腎症が7,000 ppmで死亡率が高くなるほど強くて、要するに、先ほどの耐量を超えている量ということかと思います。そこでは、こうした症状自体は、特に初期から出ているわけではなくて後から出てまいりますので、表に入れてもかえって見づらい表になるかと思いました。

○西川座長

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門参考人

死亡例でこれらが全部見られたということであれば、確かにおっしゃるように削除でもよいと思うのですけれども、最終と殺動物の中に特に多く認められたような所見があるのであれば、それは表に残しておいたほうがよいようにも思います。ただ、1個体ごとの確認はやはり大変だと思いますので、一律削除ということでも反対はしません。

○西川座長

そのあたりはどうですか。

○長野座長代理

死亡率は、対照群は雄が26%、雌が30%です。それに対して7,000 ppmは、死亡率は雄が72%で雌が78%ですから、ずっと多いわけです。したがって、そうしたことを考慮した場合には、死亡率が増加したことによる所見の増加と考えたほうが妥当だと思います。

○山手専門委員

それは私たちも同意しているのですけれども、残すか残さないかというだけであって、残した場合は、今、言いましたように、ここは所見を残しておいて、脚注に、死亡あるいは瀕死動物による所見であるという記載をするかどうかという、従来の方法に従うかどうかというだけなのです。過去の報告書でどちらが多いかというだけなのです。

○西川座長

事務局、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

一般状態の観察の結果などが報告されていれば、このように記載して、ただ、本当に瀕死ですとか死亡動物で認められたものばかりの場合は、括弧でくくって、脚注にその旨がわかるように明記している例があるかと思います。

○長野座長代理

わかりました。

○西川座長

よろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

どうぞ。

○代田専門委員

今の表記をするところで伺いたいのですが、この呼吸困難であるとか姿勢の異常といったものの出る順番、記載順というのは何に従っているのでしょうか。見る順番として、経過を示すということであれば、認められた時期が早い順に示すとかいった何か整理がされているほうが、表としてはわかりやすいのではないかと思いました。

○横山課長補佐

これは前版から記載されていたものなのですが、想像するに、抄録がこのとおり記載されておりますので、抄録の報告どおり記載しているものと思われます。発現時期は調べてありますので、そのとおり並べかえることはできると思うのですが。

○西川座長

発現時期を書く必要はあるのですか。

○横山課長補佐

これにつきましては、最近、急性参照用量の、すぐ出た症状かどうかを見分けていただくために参考までに記載したもので、必要ないといえれば必要ないということですので、削除させていただきたいと思います。

○西川座長

結果的には急性参照用量の参考にはならないので、削除ということですね。

順番については抄録どおりということですので、御了解いただきたいと思います。

あと1つ、やはり長野先生から、腎の絶対重量の減少、これは既に5,000以上であるのでその下に持っていったということです。

以上ですね。

○長野座長代理

今の肉眼症状ですけれども、少なくとも瀕死ではなくしたほうがいいと思います。

○西川座長

そうですね。よろしくお願いします。

それでは、続けたいと思います。先ほど、ラットの2世代繁殖試験のところまで説明していただきましたので、その後の説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

49ページのラットの発生毒性試験です。

まず、5行目、6行目に、代田先生より修正をいただいております。

【事務局より】といたしまして、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制について、抄録のt-153ページでは、妊娠0～20日の増加量から子宮重量を差し引いた値に有意差があった旨が記載されていますが、投与開始の体重変化では、妊娠6～12日の変化が対照群+35 gに対して1,000 mg/kg 体重/日投与群で+24 gであったことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした、としております。

詳しくは、iPadのほうの報告書のt-19です。t-19は3つございますけれども、一番上にある催奇形性1（ラット_1989年）、PDFの枚数で26/58ページを御覧いただきたいと思います。画面の右上には24/164となっているページでございます。こちらを御覧いただきますと、上のほうの表です。テーブル1で、6～12日目にかけて、対照群では300から335と35 g増、1,000 mgでは307から331と24 g増となっております。

中塚先生からコメントをいただいております。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、対照群の値に比べ、平均で30%以上の体重増加抑制となります。まず、統計学的有意差があるかどうかを申請者に確認してください。今回追加された急性神経毒性試験の1,000 mg/kg 体重投与群で見られた摂餌量の減少（雌雄ラット）、体重増加抑制（雄ラット）から判断すると、もし統計学的に有意な変化であれば、ARfDのエンドポイントになり得ると思います、といただいておりますので、【事務局より】で、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物における妊娠6～12日の体重の増加量と、対照群の母動物における同期間の体重の増加量の間の統計学的有意差の有無を確認することとして回答要求をいたしました。

結果は下の回答ボックスなのですが、t検定の結果として、1,000 mg/kg体重/日投与群では有意差がついております。この有意差がついたということで、ARfDのエンドポイントとして採用するようにいたしますと、その無毒性量が100 mg/kgとなりまして、これがARfDの設定根拠となってしまう可能性もありますので、御検討いただく必要があるかと思います。

○横山課長補佐

まずはこの1,000ですね。単回投与の影響と御判断いただくかどうかという点、御審議をお願いできればと思います。

○小田嶋係員

次に、代田先生より、この体重変化について問題となる差ではありませんので、エンドポイントとしないことに同意しますといただいております。

また、妊娠期間中の体重増加量は、妊娠子宮も含んであらわすのが一般的です。妊娠子宮重量を差し引いた評価であることがわかる表現にしておくほうがよいと思い修正しまし

た、ということで、これは、49ページの5、6行目にいただいた修正になるかと思います。

また、妊娠0日からではなく、投与期間中の体重増加を比較するよう希望します、といただいております。

50ページにお進みいただきまして、2行目からは発生毒性試験、ウサギについてです。

11行目、12行目にかけて、代田先生より修正をいただいておりますが、これについては、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められた期間について、体重増加抑制ありとの判断は同意しますが、妊娠12日以降でも対照群より増加している区間があるので、時期を特定しないほうがよいと思います、といただいております。

発生毒性に関しては以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、48ページのラットの繁殖試験についてです。20行目に代田先生から、投与何日かについては特定しないほうがよいということですが、代田先生、補足説明をお願いします。

○代田専門委員

このとおりで、増減があるようですので、あえてする必要はこの試験の場合はないかと思います。特にARfDに関係するような時期ではないので、必要がないと判断しました。

○西川座長

ありがとうございます。

中塚先生、それでよろしいですか。

○中塚専門委員

はい。削除で全然。

○西川座長

ありがとうございます。

次に、49ページのラットの発生毒性試験について、これは主に5行目から6行目にかけてのことですが、まず10行目からのボックスに【事務局より】ということで、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた体重抑制について、結論的に急性参照用量のエンドポイントにしないということにより確認がありました。

それに対して中塚先生からは、対照群に比べて平均で30%以上の体重増加抑制であるので、統計学的に有意かどうかを含めて確認してほしいということで、その結果として回答が申請者から得られております。結果は49ページに書いてあるとおりですが、まず、中塚先生、この回答について御意見をお願いいたします。

○中塚専門委員

そのコメントが35 gに対して24 gで、この差を大きいととるか、小さいととるかなのですけれども、代田先生は小さいととるのですが、私は大きいと。がん原性でもありますように、10%以上の体重増加抑制というのはやはりとっていいのではないかなと思うのと、これは30%ありますので、私個人的にはこの変化は投与の影響だと思います。有意差もあり

ますし。

ただ、私はちょっと思い込みが激しかったのか、急性神経毒性試験の下のデータを見ていなかったのですけれども、そちらで書かれている体重増加抑制とかが実際のデータを見てみますと数%の差なのですね。30%は大きいけれども、数%は大きくないと思っているので、そうすると、急性神経毒性自体の体重に及ぼす影響が本当にあるのか、ないのかという形になってきます。

それと、やはりこの試験系が妊娠の6～12日まで1週間ぐらい、翌日の体重を量っていないということで、急性神経毒性試験の体重の影響を生殖発生毒性にそのまま持ってくるのはちょっと難しいかなということで、30%の変化は大きいですが、これを単回投与の影響であると断定するのは難しいかなというのを、代田先生と休み時間にちょっとやらせていただきました。

○西川座長

毒性かもしれないけれども、単回投与の影響とは考えにくいということですね。ありがとうございます。

代田先生、いかがですか。

○代田専門委員

私もそのような意見になっております。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、急性参照用量のエンドポイントとするかどうかについては、当初の事務局からの提案どおり、しないということにしたいと思います。

それから、同じ49ページの5行目から6行目のことですが、ここに代田先生のコメントを踏まえた修正がなされておまして母動物で正味体重の増加抑制（妊娠0～20日の有意な低下）ということがあるのですが、これについて補足をお願いできますか。

○代田専門委員

今回のデータを見てみますと、妊娠20日に帝王切開をした段階で、妊娠子宮をまず取り出して、妊娠子宮の重量を量ってあります。実際にここで行っているところの妊娠0～20日の体重というのは、0日の時点では生きていますので、子宮がついた状態で量っておりまして、20日のほうの評価されている体重は、妊娠の子宮を取った部分を量って、その増加量を算出しているようです。ということで、通常の子宮がついた状態で量っているような量り方とは少し違うやり方で評価をされているので、それについて断りを入れたほうがいいのではないかと。

ただ、この文章が適切かどうか、今読んでみると冗長で余りよくないなと思ひまして、文章については事務局でもう一度考えていただけるとありがたいと思います。

○西川座長

特に正味体重という言葉に余り聞いたことがないのですけれども。

○代田専門委員

net weightという意味だと思います。

○西川座長

netは通常、正味と訳すのですか。

○代田専門委員

動物の体に言うのに適切かどうかはちょっとあれなのですが、体重増加量として量る場合は子宮がついた状態で量るのが適切ですし、何よりも、中塚先生からもコメントがありますように、投与期間中の体重がどうだったかということをきちんと評価していただくほうがよろしいかと。妊娠20日は妊娠20日で、こういった形で妊娠子宮を外した状態で親動物のカーカスはどうだったのかということを評価されるというのが一般的かなと考えております。

○西川座長

事務局にお願いできればと思うのですけれども、その前に代田先生に御提案いただけると助かります。

○横山課長補佐

今、得られている情報を整理しますと、もともと妊娠0～20日で減ったと書いてあったのは、抄録に記載されていた情報として、0～20日の統計検定で有意な減少があったという情報に基づいて、前版まででそのように書いたと思うのです。今回、中塚先生の御指示で6～12日の分の統計検定をやったところ、どうも有意差がついたと。その差も比較的、単回投与の影響とは考えられないけれども、毒性と考えていい程度に落ちているという先生の御意見を踏まえますと、ちょうど6日から投与も始まっていますし、母動物で体重増加抑制と書いて、括弧で妊娠6～12日と書いておけば、投与前からの評価であるという点は回避できるということと、実際は子宮も入れたままで評価すべきというところがカバーできるかと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの御提案は、5行目のところで母動物で体重増加抑制（妊娠6～20日）としたいということですが、代田先生、いかがですか。

○代田専門委員

それで結構なのですが、12～20日の間はどうかしているのでしょうか。

○横山課長補佐

すみません。統計検定していないので、6～12日。

○代田専門委員

6～20日ですとか、そういったところの評価をしっかり申請者の方にやっていただき、増加抑制があることは明らかなので、明らかというのはここに書いてよろしいのですが、その時期を6～12日だけでいいのかどうかは、確認をしていただいたほうがよろしいかと

思います。

○西川座長

もし確認できない場合は、曖昧であることから、日数については削除ということですか。

○代田専門委員

日数を書かなくても、増加抑制があったということにはなるかと思いますが、中塚先生の御意見も伺って。

○中塚専門委員

妊娠0～20日というのはなくして、普通に言われている母動物の体重増加抑制だけでいいのではないですか。正味もちょっとね。

○代田専門委員

変なのです。

○西川座長

では、そのように、もっとすっきりした記載ぶりにしたいと思います。ありがとうございました。

それから、50ページ、ウサギの発生毒性試験ですが、11行目から14行目にかけて、代田先生から、体重増加抑制の妊娠何日からということは特定しないほうがよいという御意見です。11行目の（妊娠6～12日以降）を削除という御意見ですけれども、補足説明をお願いできますか。

○代田専門委員

データを見てみますと、12日以降で実際には対照群より増加している区間もあるようですので、この表現ではなく、毒性を捉えるということで、増加抑制という言葉を残し、日にちは入れないでおいてもよろしいのではないかと思います。

○西川座長

中塚先生、よろしいですか。

○中塚専門委員

はい。そう思います。

○西川座長

ありがとうございます。

続いて、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

それでは、50ページ、19行目から遺伝毒性試験でございます。遺伝毒性試験については、原体の細菌を用いた復帰突然変異試験が追加されております。次のページの表36の2段目です。

まず、原体の試験に関しまして、佐々木先生と森田先生より修文をいただいております。

また、表36に関してですが、処理時間と処理後の培養時間に関しまして、森田先生と佐々木先生より同じ点について御修正の案をいただいております、それを受けまして、事務

局修正案として網かけ部の、例えば3時間処理、21時間培養後標本作成というような書きぶりを提案させていただいておりますので、御検討いただければと思います。

53ページにお進みいただきまして、10行目から(2)フルジオキシニル(試薬)を用いた復帰突然変異試験及びSOS Chromotestについてですが、こちらについて森田先生よりコメントをいただいております。この論文における復帰突然変異の知見は、かなり疑問です。結果の表示が $\mu\text{g/mL}$ と一般的でなく、しかも数 $\mu\text{g/mL}$ と極めて低い濃度での陽性です。一方、陽性対照はプレート当たりの用量が記載されていますが、結果の数値による記載はなく、しかも予備試験での使用のみです。さらに、論文で陽性とされているAzinphos methyl, Chlorpyrifos methyl, Cyprodinil, Indoxacarb, Iprodione, lambda-Cyhalothrinは、いずれもJMPR、FAO、EPAあるいはWHOの報告書でAmes陰性(5,000 μg /プレート程度まで)とされています。なお、フェナザキンについては、Amesの具体的知見は不明です、といただいております。

18行目からは(3)フルジオキシニル(原体及び試薬)を用いた追加の復帰突然変異試験です。こちらは前項の(2)の試験で陽性との文献報告があったことを踏まえて評価要請者により実施された追加の試験という位置づけになっておりまして、こちらの結果は陰性でございました。

22行目から、(1)から(3)のまとめということで、フルジオキシニルには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと結論しておりまして、こちらの部分が遺伝毒性の(1)から(3)のまとめの結論の部分になっています。その後に表38があるのですが、表38は22行目の前に移したほうが、その後の部分がまとめであることがわかりやすいのではないかという御意見を親委員の先生からいただきましたので、御検討いただければと思います。

54ページにお進みいただきまして、10行目からは(4)代謝物、分解物及び原体混在物の試験です。表39も、先ほどの原体の試験と同じく、森田先生より御指摘をいただいておりますが、事務局案として、網かけ部分のような修正案を提案させていただきたいと思います。

また、森田先生から、表39については記載整備と、脚注についても修正をいただいております。

遺伝毒性に関しては以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、森田先生、佐々木先生から、主に記載整備を中心とした修正案が出ておりまして、ほぼそのとおりに修正されていると思います。

1つ、50ページの33行目、これは佐々木先生の御意見で、エンドポイントを同じくするという追記の御提案ですが、佐々木先生、補足説明をお願いいたします。

○佐々木専門委員

この剤は、染色体異常誘発性があることは明らかなです。*in vitro*ですけれども、*in vitro*で染色体異常が出ることは明らかなので、それを消すと言うと言い方が変なのですけれども、消すためには、やはり同じ染色体異常が*in vivo*では出ないのだということを強調したほうが良いと思ひまして、これを入れました。

○西川座長

通常このような記載ぶりだったのですか。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

そうですね。ありがとうございます。

○佐々木専門委員

あと、これは別に書く必要はないと思ったのですけれども、確かに*in vitro*では染色体異常が出ていますけれども、出ている内容を見ますと、交換が余り出ていけませんので、余り影響はないものかと思ひます。

○西川座長

ありがとうございます。

51ページの表36、原体の試験結果ですが、森田先生、佐々木先生からいくつかの修正案が出ておりまして、そのとおりに直っているかと思ひます。

1つ確認したいのは、網かけの部分、これは事務局の修正案ですけれども、これについて、佐々木先生、これでよいかどうか、御意見をいただけますか。

○佐々木専門委員

これで問題ないかと思ひます。ただ、これで統一する場合、脚注のbは不要になりますね。これは代謝物のほうも同じです。脚注を消さないの意味がないです。

○西川座長

そうですね。ありがとうございます。では、そのようにしたいと思ひます。

53ページのSOS Chromotestに対して、森田先生から、おおむね疑義のコメントかと思ひますけれども、特にこれは単なるコメントとして受け取るということでよろしいかと思ひます。佐々木先生、何かこれについて御意見は。

○佐々木専門委員

私も、森田先生が言われている論文を見ますと、確かに怪しいなという感じがしました。そんな感じもしたので、書かなかったのですけれども、表37はそもそもいらなかなという気がします。怪しいですから。

○西川座長

怪しげな試験成績は書かないほうが良いとは思ひのですが、ただ、これは第4版ですね。取り扱いが結構ややこしくなると思ひますので。

○佐々木専門委員

しかも、このSOS ChromotestはGLPではないですね。そういう意味からしたら、別にあえて書く必要はないかなという気がします。

○西川座長

第4版であっても、表だけでも削除という手はあり得ますか。事務局に取り扱いをお伺いしたいのですが。

○横山課長補佐

これが初めてここに提出されたデータであれば、喜んでそのようにさせていただくのですけれども、ちょっとこれは経緯がありまして、厚生労働省に基準値を打つときの部会があるのですけれども、そちらで提示されたデータがこの(2)のデータになります。それを受けて(3)の試験が国立衛研に依頼されて追加実施されて、なので、(2)と(3)が一続きのセットになっておりまして、こういった報告もあるけれども大丈夫だという審議をわざわざ1回幹事会を開いて御審議いただいた経緯がありまして、ちょっと今、困ったなと思っていたのです。

○佐々木専門委員

そういう経緯なら、別にあってもおかしくはないと思います。

○西川座長

よろしいですか。試験自体に疑わしいところはあるけれども、その経緯を踏まえて追加試験をやっているということで、御了解いただきたいと思います。

○佐々木専門委員

それでいいかと思います。

○吉田委員

ただ、今、佐々木先生がおっしゃった、GLPではないというのは加えてもいいのかもしれないですね。どうなのですか。それも入れない。

○堀部課長補佐

評価書にGLP、nonGLPは最終的に書かないので。すみません、そこは書いていません。

○西川座長

そこは結構微妙で、追加試験の衛研でやった試験は当然、非GLPですので、そこは触れないほうがよろしいかと思います。

○堀部課長補佐

それともう一つは、参考のナンバーを見ればこれがペーパーであることは自明なので、そのへんでお許しいただけると非常にありがたいのですが。

○西川座長

では、(2)の試験については、第4版でもありますし、このままの記載でいくということにしたいと思います。

もう一点、53ページが一番最後のほうの「また」以下の部分ですが、これが全体を通した原体の遺伝毒性の総合評価の文章になっていますので、先ほどの事務局の説明では、表

38を53ページの22行目に持っていくのはどうかということだったのですが、佐々木先生、それについてはいかがですか。

○佐々木専門委員

それ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。

あと、代謝物についても、54ページの表39で、いくつか修正があるのですが、特に網かけの部分について、これでよいか、佐々木先生に御意見をいただきたいと思います。

○佐々木専門委員

これ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。

それでは、その他の試験について説明をお願いします。

○小田嶋係員

56ページ、6行目からその他の試験です。

まず、マウスの28日間免疫毒性試験ですが、57ページ、16行目に、陽性対照群では、抗体反応はほとんどみられなかったという記載をしておりましたが、森田先生に、遺伝毒性と同様、陽性対照に関する記述は不要だと思いますと、して削除いただいております。

また、21行目に森田先生のコメントとして、この試験で無毒性量を論ずるのであれば、表41にも情報追記が必要だと思います、といただいておりますが、免疫毒性試験に関しては、特殊な条件下で行われた試験ということもあり、ほかの試験と同様にADIの設定の根拠として比較することはできないと考えておりまして、通例記載はしておりません。

その他試験に関しては以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

これについては、57ページの16行目に森田先生の御意見を踏まえて1行削除ということになっております。

免疫毒性については、無毒性量を出すけれども、ADIの設定には用いないので表41には書いていないということで、これは森田先生に御了承いただければと思います。よろしいですね。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

60ページより食品健康影響評価となっておりますが、61ページにお進みいただきまして、1行目から2行目にかけて森田先生より *in vitro* 染色体異常試験での陽性結果が得られという文章を、遺伝毒性の項目に追記することで御修正いただいております。

また、7行目に與語先生から修文をいただいておりますが、これは代謝物の記載の順番

がTとVで逆になっておりましたので、修正いただいております。ありがとうございました。

10行目からは、家畜残留試験の結果に「乳牛」というのを追記しておりませんでしたので、追記いただいております。

ADIにつきましては、前版と同じく0.33 mg/kg 体重/日としておりまして、これは山手先生より御賛同いただいております。

31行目からはARfD設定に係る部分ですが、山手先生より、ARfDについて同意しますといただいております。また、62ページにお進みいただきまして、豊田先生からは、LOAELを根拠とする場合の追加係数として、原則の10ではなく3を用いる理由を示したほうがよいのではないのでしょうか、と御意見をいただいております。

また、62ページの12行目から63ページにかけて、EPAの評価結果を記載しておりますが、こちらについて、豊田先生より修正をいただいております。失礼いたしました。

食品健康影響評価については以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

事務局からの修正は、よろしいかと思います。

1つは、61ページの1行目、森田先生から*in vitro*染色体異常試験で陽性結果が得られ、またとあるのですが、これは追記してよろしいですね、佐々木先生。

○佐々木専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、7行目にVとTの順番を変えるということ。

それから、10行目に「乳牛及び」を追記するということで、與語先生からいただいております。ありがとうございます。

以上で、ADIについては変更なしということでしたが、急性参照用量については、前のことを忘れかけていますけれども、1つは、一般薬理試験におけるマウスの最大無作用量、これも一応候補としたのですね。それと、ラットの急性神経毒性試験における最小毒性量を500 mg/kgにしたということで、その両方を比較して急性参照用量を決めることになるかと思うのですが、まず、非常に毒性が弱いので設定しないという意見もあるということだったのですけれども、先ほど皆さんの御意見を聞いたところ、毒性は弱いけれども、設定してもよいという御意見が多かったかと思います。それでよろしいですか。

山手先生。

○山手専門委員

私は設定しておいてもいいと思います。

○西川座長

長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

設定してください。

○西川座長

豊田先生もいいですね。

○豊田専門参考人

はい。設定したほうがよいと思います。

○西川座長

そうすると、まず、マウスの一般薬理試験から導かれる急性参照用量は、300を100で割って3ということになります。一方、ラットの急性神経毒性試験から導かれる急性参照用量は、62ページにありますように1.6になるということで、ラットの試験のほうが小さいので、こちらになるかと思います。

その前に、62ページの一番上にあるように、安全係数を追加で3加えている、この理由を書いたほうがよいのではないかという豊田先生の御意見があったのですが、これについて豊田先生の御意見をお願いします。

○豊田専門参考人

農薬のテストガイドラインによりますと、LOAELの根拠とする場合の追加係数には原則10を用いると記載がありますので、3を用いるのであれば、その理由を一言記載したほうがよいのではないかと考えたのです。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

実を言うと、この急性毒性試験は公比が2なのです。そして、雌のNOAELは1つ上の500ですね。それで毒性が弱いということは、ある意味では、その一段下と考え、250では出ない。あるいは、そのあたりを見て250と、あと、NOAELが得られているマウス。先ほど山手先生がおっしゃったように、マウスは少し間がありますけれども、そのあたりということで今までも決めていただいていたこともあるように思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

そうすると、ラットの急性神経毒性試験における予想されるNOAELが250で、マウスの試験と近いということですね。確かにそういう考えもあると思うのですが、それを急性参照用量の設定にどのように持っていくかですが、そのあたりについても御意見をいただけると。

○吉田委員

前にありましたよね。

○横山課長補佐

多分過去の例としては、ぴったり同じ例はすぐ出ないのですが、いろいろな試験のNOAELを並べてみて、各試験で得られた所見とその用量を比較したところ、300を無毒

性量としても妥当だと考えたというような整理をしたものがあったと思います。必ずしもNOAELがとれていない試験だけからというような形ではなかったと思います。

○西川座長

どちらかにすればいいと思うのですけれども、どちらを下にするかですね。1つは、ラットの急性神経毒性試験は新しい試験であって、他機関の評価がまだ終わっていないというものです。したがって、それについては食品安全委員会としてきちんとした評価をするべきかと思います。それと急性参照用量の根拠にするかどうかをあわせて考えないといけないと思います。その点について御意見をお願いします。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

私は、今の公比2でというのに心がかなり動かされています。特に1.67とか細かい数字が出ていますね。それよりもっとざっくりした数字かなと。そういう意味では、2とか3とかいう、そのへんの数字に大変魅力を感じます。

○西川座長

もっとわかりやすい数字というのはいいのですけれども、そうすると、マウスの試験を重視するということですか。

○長野座長代理

いいえ。多分、250という数字のほうが、安全係数2を採用して。

○西川座長

ただ、250という用量での試験は実際にはやっていないですね。

○吉田委員

無毒性量は得られていないが、最小毒性量で見られた毒性変化も非常に弱いことから、恐らくこの剤の無毒性量はこのあたり、例えば250あたりにあると思われたと書いたことは、ARfDだけではなくて、ADIでも今までいくつかやってきたと思うので、それと同じパターンかと思うのです。その場合、それをえいと300にまで。

もう一パターンは、無毒性量は500 mg/kgであるが、無毒性量は500に近いと思ったので、最小の公比である2を用いるというのもあったと思います。

○西川座長

どちらかという、後の方がよくわかる気がするのです。

○堀部課長補佐

無毒性量を推定するというよりは、後方で、追加の安全係数は2が妥当と考えたのでというのが一般的なやり方だと思います。無毒性量がここだったというのは、基本的にはほかの試験と合わせ技で決めるときのやり方で、それは多分区別しています。一般的には安全係数の議論で、1つの試験で見るときは、所見の出目とかを見て、最小の安全係数2で適用したほうが良いと考えたというようなことをやっているケースのほうが多いと思います。

○西川座長

そうすると、先ほどの豊田先生のコメントにも関連すると思うのですが、急性神経毒性試験で追加係数3を適用した理由は何ですかというところにもかかわってくると思うのです。したがって、3ではなくて2ということ。

豊田先生、いかがですか。

○豊田専門参考人

実際のNOAELがこの10倍必要とは思っていませんので、追加係数を2か3か、原則以外のものを適用するに当たって一言理由さえ説明していただければ、それでよいと思っています。

○西川座長

ラットの急性神経毒性試験で見られた毒性というのは、結構弱いものであるので、最小毒性量が無毒性量に近い可能性があるので、追加係数2を採用するという考えはどうですか。3ではなくて2ということ。

○横山課長補佐

過去の例を御紹介しますと、肝臓の肥大のようなとても弱い変化のときに、安全係数2としていただいたような剤はございます。

○西川座長

今回の急性神経毒性試験でも自発運動の影響は非常に短時間で見られた、ある意味、非常に一過性の変化であってみたい、そういうところはありますね。

○豊田専門参考人

農薬テストガイドラインのファイルの農薬専門調査会関連資料というタブの34ページになるのですけれども。

○吉田委員

よろしいでしょうか。恐らく今まで、かなり強いもの、あるいは試験が存在しない、そのようなものだけ、エキスパートジャッジを農薬専門調査会ではしてきていただいているように思います。

○豊田専門参考人

34ページの一番下の③の記載を実直に読むとそういうことになるので、このようにコメントしたのですけれども、議論の上での追加係数2という設定であれば、全く問題ないと思います。

○堀部課長補佐

ガイダンスが書き過ぎでして、先ほど吉田先生がおっしゃったように、一般的に農薬専門調査会の場合、10という追加係数をとるのはよほどすごいときというのが多くて、御紹介だけしておけばいいと思いますが、豊田先生がおっしゃったとおり、このガイダンスには10と書いてしまっている、それはちょっと事務局の書き過ぎの感があって、一般的には3をとるか、2をとるか、5をとるかぐらい。5をとってもどうかなというぐらいで、

LOAELからADIとかARfDを決めていただくには、3の追加係数のことが農薬の場合には多いです。それを2にするか、5にするか、ひどいから10だねというのはないわけではありませんが、10をとるときは、よほどすごいときという感覚でしたので、すみません、ガイドンスの書き過ぎです。

○豊田専門参考人

私も、この場合に10が必要とは全く思っていないので。

○西川座長

そうしますと、ラットの急性神経毒性試験の結果に基づいて、追加の安全係数を2にするか、3にするかというところに議論が集約しつつあるのですが、どちらにしても、この試験を使うのであれば、先ほどのマウスの一般薬理試験の結果は急性参照用量の設定では議論する必要はないことになると思いますので、追加の係数、2か3かについて議論をお願いします。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

今の2に賛成します。ただし、文章として、31行目から32行目に無毒性量及び最小毒性量のうち最小値はというところがあります。ここのところに、先に一般薬理試験の300の話を持ってきた上で、今の追加係数が2ということになると思います。

○西川座長

そうですね。先に薬理試験のことを書いた上で。

○横山課長補佐

そうしましたら、この500で認められた影響は、非常に軽度な変化であったことと、マウスを用いた試験の300で無毒性量が得られていることを総合的に判断して、安全係数は2が適当だと考えたというような文章でよろしいでしょうか。

○西川座長

それでよいかと思います。

よろしいですか。山手先生はいかがですか。

○山手専門委員

私も、基本的には急性神経毒性試験、この500 mg/kg、LOAELですけれども、公比を考えると、この試験を用いて、かつ500のところの自発運動量減少は非常に軽度であったということを踏まえて、一般薬理試験のマウスのことも踏まえて、公比2程度でいいのかなと。

ただ1点、31ページに薬理試験が載っているのですけれども、この中の睡眠延長作用の100、300というところ、これは考慮しなくていいと思うのですけれども、若干議論しておいたほうがいいかなというだけです。

○横山課長補佐

睡眠延長作用は、たしか、まず本剤を打ってからヘキソバルビタールを打って、その影

響が持続するかどうかを見ているので、直接そのものを投与したのではいいのではというところで御確認いただければと思います。

○山手専門委員

議論だけということで、今ちょっと気づいたもので。

○西川座長

よろしいですね。

○山手専門委員

公比2ということで、そのほうがいいのかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、豊田先生、いかがですか。

○豊田専門参考人

それで同意いたします。

○西川座長

皆さん、追加係数2を適用するということで合意していただけたものと理解しています。

そうしますと、ラットの急性神経毒性試験における最小毒性量500を200で割って2.5という急性参照用量の値になるかと思います。よろしいですね。

あと、全体を通して何かございますか。

品種の。

○與語専門委員

先ほどのものは、堀部さんに調べてもらって、系統でいいのではないかとということです。

○西川座長

では、系統ということで、事務局、よろしくお願いします。

それでは、まとめをもう一度繰り返すことになるかもしれませんが、本日の審議を踏まえまして、フルジオキシニルの一日摂取許容量（ADI）につきましては、以前の結論と同じといたします。急性参照用量につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である500 mg/kg 体重を安全係数200で除しまして、2.5 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。

それでは、今後の進め方について、事務局から説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません、今、机上にお配りさせていただいたのですけれども、先ほどのマウスの試

験で追加の用量で実施した部分の記載ぶりです。

○堀部課長補佐

見え消し版で御覧いただいたほうがいいかと思うので、見え消し版を見ていただきながら、最終的にどうなるのかは清書版を御覧いただければと思います。

まず、マウス①の14行目からは、肝臓に関しては毒性だと捉えていただいたので、意義のある変化とは考えられなかったという文章を削除しております。

17行目の「また」は、単に文章のつながりが悪かったので削除いたしました。

本丸は23行目からなのですが、無毒性量に関しての根拠が、肉眼所見ではなくて肝重量の変化に変わりましたので、変えまして、26行目から「本試験においては、最高用量である3,000 ppm投与群で認められた毒性所見が肝重量の変化のみであったことから、食品安全委員会農薬専門調査会は、本試験の結果のみから発がん性の有無を判断することはできないと判断した」ということで、こちらには発がん性の有無に関する記載を差し控えていただいております。

②なのですが、先ほど長野先生からいただいたものを少し直させていただいておりますが、投与6か月後にデータを見て追加試験をされているので、生存期間中という言葉はあえてなくてもいいかと思ひまして、投与6か月後のデータから、投与量が発がん性の有無を判断するために十分でない。最大耐量という言葉なのですが、先ほど横山から御紹介したように、なるべく使わないようにして評価書をまとめていたという経緯がございましたので、そのようなものを踏まえて少し書きかえてみました。いずれにしても十分でなかったということで、①の書きぶりとの整合性をとらせていただいております。

この試験においては、残念ながら無毒性量は30 ppmと書かざるを得ないかと思ったので、無毒性量は30 ppmと書きました。すみません、ここに用量が書いていないので、後で追加させていただきます。

本試験においては、発がん性なしという判断は問題ないかと思います。

3 ページにまいりまして、無毒性量に関しては、総合評価の結果としては、①の1,000 ppmというのが無毒性量になるということ。

6 行目からなのですが、①の試験の投与量は、発がん性の判断に当たっては十分ではないけれども、より高用量までやった②の試験の結果があるので、総体としてマウスにおいて発がん性はないと判断したということでもとめてはどうかと思ひていますが、すみません、先ほど議論にあった最大耐量の5,000というのを書くべきだということだけは、このところから落ちておりますので、そこだけ先生方に御納得いただけるかどうかを鍵かと思っております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

非常にわかりやすくまとめられていると思いますが、何か御意見ございましたら、お願

いします。

○與語専門委員

先ほど長野先生が、表34のところで瀕死を外したほうがいいと。

○横山課長補佐

そこはまだ修正が終わっておりませんので、きちんと修正いたします。

○西川座長

そのほか、どうぞ。

○長野座長代理

全体的にはいいと思うのですが、1ページの肝臓重量の記載なのですが、14行目では「雌では」で言っていますね。ところが、23行目で唐突に「雄雌で」と出てしまうのです。

○堀部課長補佐

すみません。先ほど雌雄で判断いただいているので、14行目の「雌」が「雌雄」でないためですね。

○長野座長代理

あるいは、雄のほうは有意差がないですね。

○堀部課長補佐

雄は有意差はないけれども肝重量が変化したと書き分けます。すみません。

○西川座長

ありがとうございます。

そのほかよろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

もう一個、追加で配らせていただきました。こちらは先ほどのARfDの設定根拠に関するところ。私が部屋を出た後、御議論があったと聞きましたので、それを踏まえて書いております。

3行目からですが、最小毒性量500 mg/kg 体重で認められた自発運動量の低下が軽微であったことと、マウスの薬理試験において最大無作用量として300 mg/kg 体重が得られているので、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数は2が妥当であると判断して、これを根拠として、500を安全係数200で除した2.5をARfDとしましたというふうにストーリーを書かせていただいております。御検討をお願いします。

○西川座長

ただいまの点について御意見をお願いいたします。

マウスの薬理試験で最大無作用量が300であることから追加係数を2にしたと、これはいかがでしょうか。それを理由にするのはちょっとまずいような気がします。

○長野座長代理

マウスの300 mg/kg 体重がありますね。これはもっと前に出てくるわけにはいかないの

ですか。要するに、無毒性量と最小毒性量のうち最小値はで500に行ってしまいますね。でも、300があるから、ひっかかってきてしまうのです。ですから、これを前のほうに持ってきた上でのほうがいいと思います。

○堀部課長補佐

修正案を御提案します。2行目ですけれども、無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた薬理試験における最大無作用量300 mg/kg 体重であった。一方、ラットを用いた急性毒性試験においては、雄の最小毒性量が500 mg/kg 体重であり、というような形でつなぐということですね。

○西川座長

たしか、それが先ほどの長野先生の御意見だったと思います。よろしいですか。

御同意いただけたようですので、ただいま読み上げていただいた修正案にしたいと思います。ありがとうございます。

これで全て終了ですね。ありがとうございました。

それでは、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

まず、評価書(案)ですけれども、きょうの御議論を踏まえて修正させていただきます。

御相談ですけれども、大きな論点については既に修正、御確認いただいているのですが、再度メールで御確認をお願いする必要はございますでしょうか。御指示をお願いします。

○西川座長

特にはいらないと思うのですけれども、どうでしょうか。いりますか。

○山手専門委員

もう座長預かりで。

○西川座長

座長預かりでいいということですので、そのようにお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、今後の日程です。まず、幹事会ですけれども、3月24日木曜日を予定しております。よろしくお願いいたします。

本部会につきましては、きょうが本年度最後の部会で行いました。来年度につきましては、また調整の上、追って御連絡させていただきたいと思います。

また、4月に改選がございます。先生方、2年間どうもありがとうございました。

佐々木先生ですけれども、任期満了いただきまして、今日が最後の調査会となります。お礼申し上げます。ありがとうございました。

○西川座長

ありがとうございました。

ほかは大丈夫ですね。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。御多忙中どうもありがとうございました。

以上