

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第53回会合議事録

1. 日時 平成28年3月9日（水） 13:57～15:33

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（ブロマシル）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）

三枝座長、納屋座長代理、小野専門委員、高木専門委員、田村専門委員、
中島専門委員、永田専門委員、中山専門委員、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、賀登係長、齊藤係長、小牟田専門職、山原専門職、楠井係員、
小田嶋係員

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 ブロマシル農薬評価書（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

おそろいいただきましたので、ただいまから第53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10名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会からは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、議事を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬「ブロマシル」の食品健康影響評価についてです。

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

では、事務局より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 ブロマシル農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

を御用意させていただきました。

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。

○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。

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」に基づいて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

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する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。ありがとうございます。

それでは、農薬「ブロマシル」の食品健康影響評価について始めたいと思います。

本日は2度目ということなので、確認をしながら進めたいと思います。経緯も含めて事務局から御説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、御説明させていただきます。

まず経緯についてですが、3ページをお願いいたします。こちら今から1年半ほど前ですけれども、2014年8月27日に第37回の本部会におきまして、一度、一通り食品健康影響評価の前まで御審議いただきまして、その際にはADIの設定等がまだなされていない状況

でございました。

本日、前回の審議の際に確認事項が8項目ほど出されましたことにつきまして、申請者から回答が得られましたので、御審議いただきたいと思います。

続きまして6ページをお願いいたします。開発の経緯ですけれども、本剤はデュポン社によって開発されましたウラシル系の除草剤でございまして、光合成のヒル反応を阻害し、枯死に至らしめるとされておりまして、構造式は6ポツのとおりとなっております。

それでは、前回要求事項の出されました部分を中心に、御説明させていただければと存じます。

7ページ、7行目、中島先生から特にコメントはありませんといただいております。

19行目に確認事項1としまして、永田先生からAUCを計算してくださいということと、確認事項2としまして、山添先生から、 T_{max} が低用量群に比べると、高用量群のほうで6倍以上遅いけれども、 $T_{1/2}$ にはそれほど大きな差が認められていないということから、 $T_{1/2}$ について再度検討してくださいといった要求事項が出されてございまして、8ページをお願いいたします。こちら申請者のほうで8ページの記載にあるとおり、より実態に近い値で再計算し直しましたところ、低用量と高用量の間で整合性のとれたような数値になりましたということで、7ページの表1の $T_{1/2}$ 欄にありますように、低用量では血漿中では2.7、6.9、高用量では38.5、20.9、血液中では2.8、2.7、高用量では18.5、22.5といったような再計算がなされてございます。

これにつきまして、AUCについて、永田先生からは問題ありません。山添先生から $T_{1/2}$ につきまして、先日御確認いただいた際に追加でコメントをいただいております。今回、申請者からの回答で算出された $T_{1/2}$ では、血液の $T_{1/2}$ の値が血漿より小さくなってしまいうので、少し違和感がありますというコメントをいただいております。低用量、高用量での $T_{1/2}$ の整合性は今回の再計算でよくなっているのですが、血液と血漿の比較では元の値のほうがプロマシルの動態がわかりやすく、高用量ではプロマシルの吸収のスピードがゆっくりであるため、飽和に達する前に排泄が進み、見かけ上の $T_{1/2}$ に差が出ていない状況だったのではないかとございまして。

それに伴いまして、こちら再計算の値よりも前の元の値のほうに戻したほうがわかりやすいという御意見をいただいているところでございます。

続きまして9ページをお願いいたします。永田先生から3)といたしまして、Ⅲ群、高用量群ですね。こちら組織及び臓器中に投与量の約7%が存在し、消化管内容物に約90%存在したとある記載について、この7%と90%はいつの時点のものなののでしょうかということと質問がなされまして、こちら申請者から、血漿の C_{max} 到達時点、投与12時間後の値ですということでお答えいただいております。こちら8ページの本文中に15行目、16行目ですけれども、高用量投与群では組織及び臓器中（投与後12時間）といった形で追記させていただきます。

また、13行目につきましては記載整備をさせていただきます。

続きまして、12ページをお願いいたします。こちら代謝の試験についてでございますけれども、11ページの表4の値についてなのですが、10 mg/kg体重投与群では血漿においてブロマシルが認められ、1,000 mg/kg体重投与群では認められない理由について説明することということで要求事項を出されておりました、申請者の回答としまして、投与1時間後あるいは2時間後の1,000 mg/kg体重投与群における血漿中放射成分は、雄で投与放射能の99.2%が代謝物A、雌では90.3%が代謝物A、代謝物A抱合体が7.9%で、ブロマシルは急速に代謝物Aあるいはその抱合体に変化しました。この試料についてHPLCチャートが報告書に収載されていないため、痕跡量の分布がみられたかどうか不明ですが、痕跡程度のブロマシルが存在したと仮定した場合、投与量1,000に対する割合は極めて小さく、小数第1位には現れなかったと考えますということで、余りにも割合の差があり過ぎて分析の結果、小数第1位には現れなかったという御回答でございます。

こちら永田先生から、本来なら実際の数値を測定しないと正確なことは言えないと思いますが、今回は申請者がレシオで回答を作成してきたので、余りよい回答とは言えないけれども、仕方がないですね、わかりましたというコメントをいただいております。

以上で動物のところは終了です。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生からおおむね了解しましたという御回答ですけれども、先ほど山添先生からのコメントで計算し直していただいたときに、新しい数字が出されたのですが、それが血漿と血液で逆なのではないかということだったのですけれども、そこについて永田先生、コメントいただけますか。

○永田専門委員

これは $T_{1/2}$ の場合、恐らく飽和すると値が大きくなると思うのです。ほとんど飽和しない場合には濃度関係なく大体同じ。若干濃度が高いと多目になる傾向がありますが、あまり変わらない。1,000 mg/kg体重で未変化体はほとんど検出されないとすると、前の値のほうがいいかなと。要するに前の値のほうが低濃度も高濃度もそれほど、血液の場合は大きく下がりますけれども、これはそれほど差がないということで、私の考えとしては戻したほうがいいかなと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

戻したほうがいいのではないかというコメントをいただきました。

中島先生、コメントいただけますか。

○中島専門委員

元の10と1,000で出していた $T_{1/2}$ の計算がどうなされていたか、今、データに戻れないのでわからないのですけれども、申請者の回答で計算して出した $T_{1/2}$ を見れば10と1,000でリーズナブルだったので、それは納得できるなと思って、わかりましたというお返事をした

のですけれども、どうでしょう。ちょっと悩めます。

○三枝座長

永田先生に伺いたいのですけれども、数値としては計算し直したのと前のとでどちらが信頼性が高いと考えられますか。

○永田専門委員

もう少し詳しく見ないと正確には言えませんが、どうもこの化合物は未変化体があまりないですね。代謝産物が多いということは、代謝が早い。ということはいわゆる $T_{1/2}$ は数値が低いほうがむしろいいのではないかというのが私の感触といいますか、受けた感じです。

○三枝座長

それでは、元の数値に戻したいと思えますけれども、中島先生よろしいですか。

○中島専門委員

結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、申請者に計算してもらいましたけれども、元の数字ということでよろしく願います。

永田先生、ほかのところはよろしいですか。

○永田専門委員

ほかのところについては、一応、何とか回答いただいています。完全に受け入れるというものでもないものがありますけれども、現状では受けざるを得ないというのが私の意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験に進みたいと思います。よろしく願います。

○小牟田専門職

それでは、植物体内運命試験です。

14ページ、こちらオレンジの試験につきまして、中山先生から前回御審議の際に要求事項が出されているものでございます。

(1) といったしまして、代謝分解まとめにおいて代謝物[A]のグルコース抱合体[Q]は容易に代謝物[A]に逆変換されるとあるが、植物体内において容易に脱抱合されるとは考えがたいため、脱抱合が生じるとした根拠について説明することということで要求事項が出されておりまして、こちら代謝マップのほうで抄録のオレンジ色のタブの安全性の考察というところの1つ前のページに収載されてございます。

こちらにブロマシルの全体の代謝マップが収載されておりまして、ブロマシルがページ真ん中の一番上段にございまして、そこから左斜め下におりたところに代謝物[A]がござい

まして、そこからさらに一番左の経路としまして、代謝物[A]のグルコース抱合体[Q]というものがございます。こちら、代謝物[A]のグルコース抱合体[Q]から代謝物[A]の矢印も前回についていたような状態でございまして、中山先生から植物体内では一度糖鎖のくっついたものが再び切れるとは考えにくいからということで、要求事項が出されたものでございます。

こちらにつきまして申請者から回答がございまして、15ページをお願いいたします。4行目から、これらの抱合体は容易に代謝物[A]に逆変換されると考えられた、の文章は、報告書に基づいて記載したものでございまして、原文は、植物体内で抱合体から代謝物[A]が生じることを述べたものではなく、代謝物[A]の抱合体をグルコース抱合体及びそれに続くマロニルグルコース抱合体であると同定した結果について、これらの抱合体がβ-グルコシダーゼ処理で水酸化されて代謝物[A]に変換することにより確認されたことを意味しますということで回答がなされておりました、実際に事実としてβ-グルコシダーゼ処理で水酸化されて代謝物[A]になったということのみがわかっている状態で、それらは植物体内で起きたかどうかということにつきましては、実際に証明されておりませんので、先ほどの矢印のほうは修正しますといったような回答内容でございます。

こちらにつきまして16ページ、田村先生より15行目からコメントをいただいております。申請者は植物体内で脱抱合が生じると読まれるため削除と回答しています。しかし、β-グルコシダーゼは動植物や微生物にも広く存在します。さらに申請者はこれらの抱合体はβ-グルコシダーゼ処理で水酸化されて代謝物[A]に変換することにより確認されたことを意味しますと回答しています。そうであれば申請者はむしろこれらの抱合体がβ-グルコシダーゼで代謝物[A]に変換しないことを立証する必要があります。参考までに古い論文ですが、かんきつにβ-グルコシダーゼが存在するという下記の論文を示します。ということで、田村先生から御紹介いただきました論文は、本日iPadに収載しております。iBooksのオレンジ色のアイコンを押していただきますと、最初に00として田村先生よりβ-グルコシダーゼ論文ということで、紹介いただいた論文を入れております。こちらかんきつでβ-グルコシダーゼが検出されたといった内容になっております。

このことに関しまして、先日、山添先生に御意見をお伺いしましたところ、β-グルコシダーゼにつきましては、他の酵素と一緒に不活化の状態では植物体内に存在しているとも考えられます。植物体内で通常の酵素として機能していない可能性もあるのかもしれませんが、御意見をいただいているところでございますので、御紹介させていただきます。

植物につきまして14ページの2番目の要求事項といたしまして、代謝物[A]のマロニルグルコース抱合体[R]は、代謝物[A]のアセチルグルコース抱合体[S]に変換される経路が示されているが、この反応経路は考えにくいため、確認の上、必要に応じて修正することとになってございまして、15ページの21行目から2)についての回答がなされておりました、こちら申請者から代謝物[R]から代謝物[S]への変換は、採取後5か月間凍結保存した葉試料を再度分析した結果に基づいています。採取1か月以内に分析した葉試料では、代謝物

[R]のピークが見られたものの、代謝物[R]は凍結試料中で不安定であり、5か月凍結保存後試料では代謝物[R]のピークではなく、代謝物[S]に相当するピークが見られました。この要因として凍結条件下で植物体内酵素が変性したことなどが推察されますということで、回答をいただいているところでございます。

14ページの3番目の要求事項といたしまして、代謝物[R]及び[S]から代謝物[Q]の生成は、動物の胃内のような酸性条件下では考えられるが、植物体内では考えにくいとため、確認の上、必要に応じて修正することにつきまして、15ページの38行目から3)についての回答でございます。

代謝物[S]から代謝物[Q]への変換は、本試験では代謝物[S]を加水分解した際に確認されたのみです。HPLC条件下では代謝物[Q]及び代謝物[S]を分離できず、22分のピークには代謝物[Q]及び代謝物[S]の両方が含まれていたと推察されます。このピークを塩酸加水分解したところ、代謝物[A]が得られました。想定代謝分解経路図の代謝物[S]から代謝物[Q]に至る経路は、この加水分解処理による変換を示します。また、要求事項2の2に対する回答に記載のとおり、保存試料中で不安定な17分のピークは22分のピークに変換されたと考えられますが、この22分ピークに代謝物[Q]も共溶出していたことが報告書に記載されていますということで、実際のは場の植物体でこのような変化が起きた証拠はありませんでしたということで、逆方向の経路については修正がなされているところでございます。

また、16ページ、事務局よりといたしまして、12行目ですけれども、代謝物[S]は分析中に生成した代謝物[R]からの分解物である可能性も考えられた旨の報告書の記載がございましたので、こちら14ページ表8の脚注に追記させていただいている状態でございます。

以上で環境のところは終了いたします。

○横山課長補佐

作物残留試験のところまでほかに御意見ございませんので、そこまでということにさせていただきます。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生からは特に問題はないという御指摘でしたけれども、何か先生、回答に対してコメントございますか。

○中山専門委員

この回答で私はいいかなと思います。大丈夫です。

○三枝座長

田村先生から文献を紹介していただいているのですけれども、私たちは即見てもわからないので、御解説をお願いできますか。

○田村専門委員

脱抱合しないというお考えが私は理解できなかったものですから、こういうものは植物体でも一般的に起こることです。この論文は2001年ですけれども、このような酵素は植物

でもよく生成されているという内容の文献です。さらにお茶からも生成したという論文がもう少し新しい論文でもありますので、この酵素自体は私のコメントにも書きましたが、動物、植物、微生物で広く存在している酵素ですので、最初の提案どおり逆向きの反応が起きても私は問題ないと考えてコメントをいたしました。

○三枝座長

ありがとうございます。

その点について中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員

私は花の色素とかホルモンなどを専門にしていまして、そういうものだと1回糖がついてしまうと、なかなか普通の状態では、生体内では切れないということが多かったのですが、そのように思ったのですけれども、田村先生おっしゃるようにそのような例があるのでしたら、逆向きもあるのかなと。

○三枝座長

今回、代謝マップで矢印が消えましたけれども、いかがいたしましょうか。

○田村専門委員

明らかに申請者の努力が足りない。こういうものは文献検索をすればすぐ出てくるわけですから、たとえ委員の先生から御指摘があったとしても、文献を検索すれば簡単に出てくることです。それらをもとに反論することも可能なのです。そういうことをしなかったのかどうかわかりませんが、申請者に対するコメントが出たときに、それに合うような回答をしてきているというのが、本当にそれでいいのだろうかと思ったところです。

○三枝座長

ありがとうございます。

田村先生から教育的指導が出ましたので、申請者にそのような御意見があったということとは伝えていただきたいと思います。どうもありがとうございます。

それでは、一般薬理以降に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○小牟田専門職

続きまして、一般薬理試験でございます。24ページをお願いいたします。こちら山添先生からの確認事項といたしまして、中枢神経系試験における睡眠時間の延長について、急性毒性試験において鎮静及び昏睡が認められており、本剤がヘキソバルビタールと類似の構造を有することを踏まえ、この効果が本剤単独の作用によるものなのか、ヘキソバルビタールの睡眠効果の増強作用であるか説明することということにつきまして、申請者から17行目といたしまして、薬理試験の600 mg/kg投与においてヘキソバルビタール睡眠時間が延長したことについては、ブロマシルが存在することにより、ヘキソバルビタールの代謝分解、解毒及び排泄が抑制されて、その結果、ヘキソバルビタールの作用時間が延長した可能性が考えられます。これについて裏づけるデータはございませんが、ブロマシルとヘキソバルビタールに共通の酵素があり、ブロマシルとヘキソバルビタールの代謝が競合

すること、あるいはほかの何らかのメカニズムにより代謝分解が阻害されることが推察されます。

また、ブロマシルの化学構造はヘキソバルビタールと類似しますが、ブロマシル自体がバルビツール酸系化合物の作用を有するとは考え難く、ヘキソバルビタールの睡眠効果を増強する作用はないと考えますということで回答を得ております。

これにつきまして山添先生から、これ以上の考察は難しいと思います。了承しますということでコメントをいただいております。

続きまして、25ページの急性毒性試験をお願いいたします。こちら前回特にコメントをいただいている部分ではございませんが、最近の書きぶりに従いまして、経口の試験の投与量及び各投与量で認められた所見等を改めて記載整備をしている状況でございます。こちらについてまずラットの経口では雌雄の610で死亡例。また、マウスのほうでは雌雄の720で死亡例となっております。

続きまして26ページの眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましては、特段コメントをいただいております。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今日は山添先生はいらしていませんのでけれども、この回答について中島先生、何かコメントをいただけますか。

○中島専門委員

酵素阻害とかで考察されていまして、そうかもしれませんと思いますが、それ以上、確かにデータも何もないので、考察はこれ以上しようがないというのはわかります。

○三枝座長

ありがとうございました。

永田先生いかがですか。

○永田専門委員

今、代謝を見ると3回おきに行っていますので、恐らく投与量が多いので阻害している可能性はあると思いますが、先ほど中島先生が言われたようにそれ以上のデータはありませんので、スペキュレーションにそうかなという程度です。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

急性毒性の結果については、後ほどARfDのときに参考にしたいと思いますので、ここでは議論はしないで亜急性毒性試験以降に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○小牟田専門職

続きまして亜急性毒性試験でございます。

27ページ、8行目から義澤先生からの要求事項といたしまして、雄の500 ppm以上投与

群で認められた腎尿細管上皮再生について、前段階における変化の有無について示すとともに、毒性としなかった根拠を説明することということで要求事項がなされておりまして、回答といたしまして、500 ppm以上投与群では腎臓に単球細胞浸潤又はタンパク及び色素沈着が観察されているが、軽度な限局性の再生を誘発した炎症性の作用を示していた可能性があること、雄ラットに通常みられる程度のタンパク及び色素沈着が観察されているが、本剤が α -マイクログロブリン腎症様の作用を示し、それによって上皮の損傷及び増生/再生が誘発されたことが推察されること、2年間慢性毒性試験において腎尿細管上皮再生は観察されなかったこと。

以上により、雄の500 ppm以上投与群で認められた腎尿細管上皮再生については、再現性がなく毒性学的意義は乏しいものと考えますといった回答を得ております。

これにつきまして義澤先生からは、申請者の回答を了承しますとコメントをいただいております。また、先ほど親委員の先生から少しコメントをいただきまして、腎尿細管上皮再生につきましては、 α -マイクログロブリンの染色をしない場合は、通常は所見としてとっていたかと思うのですが、本剤に限ってはAで腎尿細管上皮再生があって、Bで見つからないので再現性がないということで了承しましたということでコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。

○三枝座長

ここで一旦止めましょうか。ありがとうございます。

義澤先生、この回答でよしということによろしいですか。

○義澤専門委員

AもBも再現性がないですし、長期の2年でも出ていせんので、いいと思います。

○三枝座長

α -マイクログロブリンに関しては、62年の試験で50年以上前ですか。特にスペキュレーションとしては仕方がないということでよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、慢性試験に進んでください。

○小牟田専門職

続きまして1年間慢性毒性試験のイヌの試験でございます。

28ページ、8行目から義澤先生からの要求事項といたしまして、肝臓、腎臓、心臓及び精巣上体で認められた動脈炎について、投与による影響でないと判断した根拠を説明することにつきまして、その下のボックスで13行目から回答が得られております。

本試験において認められた動脈炎は、ビーグル犬を用いた毒性試験の対照群にも観察される自然発生性の病変であり、本試験の対照群及び低用量群における発生数が偶然少なかったものと考えられます。本試験の高用量群において認められた動脈炎は、被験物質の大量摂取による全身的な負荷により、その発生が増強された可能性も考えられますが、文献での背景データの発生頻度を明らかに上回るものではないことから、自然発生性のものと考えられ、被験物質投与による直接的な影響ではないものと推察されますと回答を得てお

ります。

また、義澤先生からの2番目の要求事項といたしまして、精巣萎縮・変性について背景データを示すとともに、検体投与との関連について説明することということに対しまして、その下のボックスの回答要約2)でございますけれども、下の表のように背景データが示されてございます。

また、ボックスの一番下のところからなのですけれども、投与群動物に認められた精巣間萎縮・変性の所見は、対照群には観察されませんでした。次のような理由で検体投与に関連しないと考えられますということで、両側性及び片側性病変の頻度の合計は、各用量間に4倍以上の開きがあるにもかかわらず、いずれも3/5例であり、中間用量群及び高用量群のグレードは全て1でしたが、低用量群にはグレードはより高い2の病変が観察された動物が存在します。背景データと比較すると、本試験の高用量群における両側性及び片側性病変の頻度はいずれも範囲内にあります。また、投与99日に切迫と殺された高用量群の1例につきましては、と殺前の著しい体重低下による二次的な病変と考えましたということで、グレードの用量相関性もなく、背景データの範囲内ということで、いずれも検体投与による影響ではないとの回答でございました。

これにつきまして、義澤先生より申請者の回答を了承します。個人的にはマウスで見られる精巣毒性との関連をどのように考えているか確認したいところですがということで、コメントをいただいております。

続きまして2行目から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験でございます。こちら確認事項としまして、20行目から義澤先生の確認事項といたしまして、雄の2,500 ppm投与群、雌の250 ppm以上投与群の歯の異常所見について、病理組織学的検査結果があれば提出することということにつきまして、30ページの13行目、申請者回答1)についてというところで、歯の異常所見については両側性及び片側性歯牙異形成症の所見が報告されており、各群の頻度は下表のとおりですというところで、有意差検定をしたところ、有意差はなしという結果でございます。

続きまして30ページ、上のほうのボックスの2)の要求事項としまして、雌の250 ppm投与群で認められたT₄の用量に依存した増加について、T₃及びT₄の変化は一過性であっても毒性影響である可能性があることを踏まえて、検体投与による影響としなかった理由を説明することということにつきまして、30ページの真ん中あたりから申請者の2)についての回答がなされております。各時点におけるT₃、T₄及びTSHの各群平均値は以下のとおりですということで下表に示されてございます。また、下のほうのボックスなのですけれども、T₄増加の原因は不明ですが、次の理由で検体投与による毒性影響ではないと考えますということで、雌の250 ppm及び2,500 ppm投与群におけるT₄濃度は、いずれも対照群の2倍未満で大きな増加ではないこと。

31ページ、ボックス上のほうで統計学的有意差は投与開始3か月後の1測定時点のみ認められ、他の時点に有意差を伴う変化が認められなかったこと、全ての測定時点において

T₃及びTSH濃度には、対照群と比較して有意差を伴う変化が認められなかったこと、雄のT₄濃度推移に傾向が見られなかったこと、有意差がみられた値は報告書作成時に背景対象データと比較したところ、範囲内であったこと、ただし、こちらの背景データについては現存していませんということでございます。

また、全ての投与群雌動物において、甲状腺の病理組織学的検査で検体投与に関連する病変は観察されなかったということで、理由が説明されてございます。

続きまして3)の要求事項といたしまして、2,500 ppm投与群の雌雄で網膜萎縮の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められたことにつきまして、背景データ及び病変の程度を示すことということで義澤先生から要求事項が出されておりました、こちらの回答が31ページの上のほうからになってございます。本試験では1989年に実施され、背景データは現存していませんが、本試験とほぼ同時期に同期間において、同系統のラットを用いて実施された他の化合物の2年間反復投与毒性/発がん性併合試験における無処理対照群動物について、網膜萎縮の有無を検査した結果をブロマシルの試験で参照いたしましたということで、表1でそちらのブロマシルと他の試験を比べている結果がございまして、他試験対照群における網膜萎縮の頻度は雄で16/54、雌で31/59、また、いずれもブロマシルの今回の試験の2,500 ppm投与群の頻度、18/60、40/59と類似していますということです。

また、表2につきましては、投与期間終了時まで生存した動物に限定した網膜萎縮の頻度を示しております、そちらも背景データの範囲内となっております。

32ページの表3には、網膜萎縮のそれぞれのグレードにつきまして表が示されてございます。

続きまして、4)の要求事項といたしまして、こちらも義澤先生から、肺の肺芽細胞腫についてどのような所見か説明することということにつきまして、32ページの下のほうに回答がございまして、肺の肺芽細胞腫は報告書にpulmonary blastomaと診断された腫瘍です。肺芽細胞腫は誤りで胚芽腫に訂正いたしますという回答が得られている状況でございます。

続きまして5)の要求事項といたしまして、肉眼的病理検査で認められた尾の結節の増加、卵巣の嚢胞、下垂体腫瘍及び乳腺腫瘍に対応する病理組織学的検査結果について説明すること。続きまして高木先生から要求事項のありました、混餌投与により実施されたラットを用いた試験について、試験に用いた飼料の形態を教えてくださいということで、こちらの回答が33ページからになってございます。

まず各肉眼検査の所見についてですけれども、尾の結節につきましては対応する組織学的所見は皮膚炎/過角化、卵巣の嚢胞につきましては、卵巣嚢胞及び黄体嚢胞、下垂体腫瘍につきましては、対応する病理組織学的所見は腺腫及び癌、乳腺腫瘍につきましては、対応する病理組織学的所見は腺腫、線維腺腫及び腺癌ということでそれぞれ報告がなされておりました、いずれも有意差がないような状況でございます。

また、飼料につきましては粉末飼料でしたということで、申請者から回答を得ている状

況でございます。

こちらにつきまして24ページに高木先生から、粉末飼料であることを確認いたしました。歯への影響は粉末飼料によることが推察されます。

義澤先生から、それぞれ1)～6)の要求事項につきまして、申請者の回答を了承します。また、追加のコメントといたしまして、1)について肉眼所見で観察された歯の異常所見は組織学的に歯牙異形成症であり、病理検査における発生頻度は対照群と比べて統計学的に有意な変化ではなかったこと、粉末飼料の影響が考えられることから、削除でいいと思います。

3)につきまして、申請者のように投与期間終了時まで生存した動物が2,500 ppmのほうが対照群より多かったため、2,500 ppm雌雄の網膜萎縮の頻度が増加したという説明は妥当だと思いますということで、網膜萎縮も削除でいいと思います。

5)につきまして、尾の皮膚炎/過角化、卵巣の嚢胞、下垂体腫瘍、乳腺腫瘍に対応する病理組織学的所見に有意に増加したものはなかったため、毒性所見としなくてオーケーですということでコメントをいただいております。

また、小野先生より5)の所見につきまして同意します。網膜萎縮・歯の異常も削除でよいと思います。三枝先生より、事務局案に同意します。また、網膜萎縮と歯の異常は削除に賛成ですということでコメントをいただいております。こちらを受けまして29ページの表22をお願いします。現在、先ほどのコメントを受けまして網膜萎縮、歯の所見は削除してございまして、また、こちらの試験が現在250 ppmの体重増加抑制、こちらARfD設定のために投与期間を現在記載している状況でございますけれども、こちらの体重増加抑制及び摂餌量減少をもとにADIの設定根拠とさせていただいているところでございますが、こちらの体重増加抑制につきまして期間が短いという御意見がございまして、報告書を御確認いただきたく存じます。タブレットのほうをお願いいたします。こちらにつきましては毒4・2の106ページになります。こちらが雄の所見となっています。

○横山課長補佐

実体重は101ページからございます。

○小牟田専門職

抄録のほうではグラフ化されたものがございまして、あわせて御紹介させていただきます。抄録8-49の下グラフでございます。こちらの三角が250 ppm投与群の体重をグラフ化したものでございます。

○横山課長補佐

ADIの設定根拠にもなりますことから、念のため再度この所見に影響とするかどうかという点について、御確認だけいただければと思います。

表22の中に体重増加抑制（投与21～28日）という記載がありまして、それが紛らわしい記載に、21～28、14～21日と、ほんの1週間しか影響がないように記載しておりまして、まずこれが正しくないの、括弧内を削除させていただきます。その上で今、小牟田から御紹

介させていただいた報告書のページを御覧いただきますと、雌雄のいずれも非常に後半、試験の終わりごろになってから少し差が出てくるということで、その変化の度合いなど御確認いただければと思います。

○三枝座長

今、小牟田さんからデータの提示がありましたので、それを見ていただいて、この部分だけでも先に議論したいと思います。

多分ポイントは、雄の場合は250 ppmではこのデータからすると427日頃から継続的に体重増加抑制がある。雌の場合はかなり後期で567日から継続的に体重が下がっているということで、これをどう判断するかだと思うのですけれども、高木先生、データを見ていかがでしょうか。

○高木専門委員

250の下がりをとるかどうかということですね。そうですね。下がりが何によるのか、前半は余り変わってなくて、後半に下がってきているので、その原因はわからないのですけれども、後半下がっていることからすると、私はそこはとったほうがいいのではないかと思います。50については試験終了のところだけなので、そこは全くとる必要はないと考えます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

私も250は雌雄ともに影響としてとるべきかなと思います。50はとらない。

○三枝座長

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

同意します。

○三枝座長

ありがとうございます。

私も皆さんの意見に賛成なので、この表のままでいいということで、それを結論にしたいと思います。

○小牟田専門職

ありがとうございます。

○三枝座長

今までのところで先生方、何かありますか。義澤先生、回答にオーケーを出しておられるので。

○義澤専門委員

いずれも肉眼で有意差がついていたところを毒性でないと判断していたので、それについて質問をしたところなので、納得します。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと粉末飼料ということで歯の異常が出たというのは、高木先生、この回答でよろしいですね。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

小野先生もよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、今までのところは終了ということで、先に進みたいと思います。

○小牟田専門職

ありがとうございます。

続きまして34ページの2年間慢性毒性試験、ラットの製剤の試験でございます。こちら35ページに義澤先生から要求事項が出されてございまして、甲状腺限局性明細胞についてのどのような所見か説明することということにつきまして、申請者から報告書にfocal light cell hyperplasiaと記載してありましたので、抄録に誤って記載したものでございます。実際はlight cellはC-cellということでございましたので、甲状腺C細胞の限局性過形成に修正しますということで回答を得ております。

続きまして、その下のボックスで確認事項の10番目といたしまして、義澤先生、山添先生から、ラット及びマウスを用いた試験において認められた肝細胞肥大並びにラットを用いた試験で認められた甲状腺変化のメカニズムについて考察すること。また、本剤のペルオキシゾーム活性について、検討された試験成績があれば提出することということで要求事項が出されてございまして、回答といたしまして、まずラット及びマウスを用いた試験において認められた肝細胞肥大のメカニズムにつきましては、試験はございませんが、げっ歯類における肝細胞肥大のメカニズムとして、多くの場合に推察される代謝酵素の誘導と考えますということでございます。

続きまして、ラットを用いた試験で認められた甲状腺変化のメカニズムにつきましては、甲状腺における変化についてのメカニズム試験はございません。90日間反復経口投与試験及び80%水和剤を用いた2年間反復経口投与試験における甲状腺変化については、1962年あるいは1966年報告の非GLPの古い試験であり、また、非腫瘍性病変の関連性が確認できていないため考察できません。

1989年報告の2年間のラットの併合試験におきまして、こちらは高用量群にC細胞腺腫、ろ胞細胞過形成及びろ胞細胞腺腫の頻度が以下のとおり増加しましたということで、表が下のほうにつけられてございます。これらの病変の頻度は低く、また、背景対照データは入手できないため、被験物質との関連性は明らかではございません。これらの群には肝臓

物代謝酵素が誘導されたことと推察されること。また、甲状腺ホルモンに変化が見られたことから、甲状腺ろ胞細胞が刺激を受け、過形成あるいは腺腫が発現したと推察されますということで回答を得ております。

こちら限局性ろ胞上皮細胞過形成につきまして、本試験での結果といたしましては抄録の8-187に記載がございます。8-187が全動物の結果となっておりまして、現在、雄と雌といったところで有意差がついているような状況でございます。

34ページ、本文中につきましては、本試験において1,250ppm投与群雄で甲状腺C細胞限局性過形成、また、雌のほうでは甲状腺限局性ろ胞細胞上皮過形成が認められたということで、現在は記載している状況でございます。御確認をお願いいたします。

35ページのペルオキシゾーム活性につきましては、プロマシルのペルオキシゾーム活性について検討された資料あるいは試験成績はございませんということで、こちら義澤先生からコメントをいただいております。申請者の回答案について了承しますが、山添先生の御指摘である「ペルオキシダーゼ活性」に関する考察がありません。データがないのはわかりますが、何らかの考察・記載が必要ではないかと思います。山添先生に御確認くださいということで、こちら山添先生に御確認しましたところ、データがないのであれば仕方ないですねといったコメントをいただいております。

36ページ、18か月間発がん性試験、マウスの試験でございます。こちら37ページに要求事項がございます。

4行目からのボックスの1) としまして、肺の塵埃細胞、心房血栓、精巣萎縮性変化及び肝臓血管壁単核細胞集簇の発生は、投与によるストレスが原因となっていると考えられ、検体の臓器への直接的な影響でないと考察されている根拠について、必要に応じて文献等を挙げて再度説明することにつきまして、申請者の回答としまして、1978年の試験実施当時は飼育管理技術が現在より低く、供試動物が一般的な疾患を併発することがあり、特に高用量群においては異物の大量摂取に起因する動物の一般状態の悪化により、それらの症状が増強された可能性が考えられます。報告された肺の塵埃細胞、心房血栓、精巣萎縮性変化及び肝臓血管壁単核細胞集簇の頻度は医科のとおりですということで、表が挙げられてございます。

また、2) の要求事項としまして、雌の唾液腺、雌雄の心臓、雌の胃、雌の十二指腸、雌の空腸/回腸、雌雄の肝臓、雄の肺で認められたアミロイド沈着の増加について、検体投与の影響か考察すること。さらに、腎臓のボウマン嚢肥厚及びアミロイド沈着が雌の250ppm以上投与群で認められるが、その毒性学的意義並びに本試験の無毒性量について考察することにつきまして、37ページ、下のほうに2) の回答がございます。まず多臓器に認められ例えばアミロイド沈着につきましては、対照群を含む多くの臓器に認められたアミロイド沈着の増加は、自然発生のアミロイド沈着の発現頻度の高い動物を供試したことによるものであると考えます。また、雌の中及び高用量投与群、雄の高用量投与群においては、老齢期までの長期間にわたり被験物質を反復投与したことによる一般状態の悪化に伴い、

加齢性病変であるアミロイド沈着の発生が増強されたものと考えられ、被験物質投与による直接的な影響ではないと考えられます。

続きまして、腎臓のボウマン嚢肥厚及びアミロイド沈着が雌の250 ppm以上で認められたことにつきましては、雌の中用量以上の群において認められた腎糸球体や尿細管間質でのアミロイド沈着及びボウマン嚢壁上皮の肥厚は、老齢期まで長期間にわたり被験物質を反復投与したことによる一般状態の悪化に伴い、自然発生性の糸球硬化症やアミロイド症の発現が増強されたことによるものであること。雌の低用量で有意な増加を示した空腸/回腸のアミロイド沈着、腎臓の尿細管間質でのアミロイド沈着及びボウマン嚢壁上皮の肥厚は、対照群の発生が偶然低かったことに起因する変動と考えられたことから、検体投与に関連する影響等は明確に判断できないため、腎糸球体及びその他の臓器における所見が明確にあらわれた1,250 ppmが最小毒性量であり、無毒性量は雌雄とも250 ppmと判断しましたとの申請者の回答を得てございます。

また、これにつきまして義澤先生から1)～3)について申請者の回答を了承します。高木先生から、1)、2)について了解しましたということで、高木先生の了解の補足の説明といたしましては、1)についてはストレスが原因となっていることの根拠となる文献を要求したことに対して、文献がなかったとの回答を了解したという意味です。

2)につきましては、尿細管アミロイド沈着増加は対照群がたまたま低かったからということに対して、背景データの提出を要求したものの背景データはなかったという回答を了解したという意味です。したがって、回答内容自体を了承したものではありませんとコメントをいただいております。

また、義澤先生、小野先生、三枝先生からは、無毒性量は250 ppmと判断しますということでコメントをいただいているところでございます。

37ページ、3)の要求事項を飛ばしてしまいましたので追加させていただきます。3)といたしまして、細胞内赤血球集積を伴う肝細胞融解について、どのような所見かということにつきまして、38ページの申請者より3)についてということで、こちら細胞内に浸出した赤血球が含まれている状態と考えますということで、細胞内に赤血球集積を含む変性肝細胞ということで修正がなされてございます。

続きまして39ページ(5)の2年間慢性毒性試験、イヌの製剤の試験でございます。こちら納屋先生から前回の御審議の際に、2年間の慢性試験をやっているのだから、何らかの予備試験が実施されているはずということで、予備試験が実施されていればその成績を提出すること。また、イヌを用いた試験について、被験物質をどのようにして飼料に混ぜて投与したか説明することということで要求事項が出されておまして、予備試験につきましてはいかなる記録も発見できませんでしたという回答と、(2)の資料につきましては、被験物質ブロマシルは、トウモロコシ油に懸濁し、攪拌機を用いて粉末飼料と混合していますということで、トウモロコシ油の割合は1%ですということでございました。

納屋先生からのコメントといたしまして、ブロマシルの回答を確認しました。予備試験

のデータが探しても見つからなかったとのことなので、仕方ありませんね。回答を了承しますということでコメントをいただいております。

以上で慢性試験を終了いたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、34ページの2年間慢性毒性試験から入りたいと思います。これは義澤先生、回答はこれでよしとして。

○義澤専門委員

はい、了承します。データがないものは仕方がないので。

○三枝座長

50年以上前の。

○義澤専門委員

どこを見ても考察も何もなかったもので、どう考えるのかということを確認したかったのです。

○三枝座長

ありがとうございます。

次の18か月の発がん性試験、マウスですけれども、これについては高木先生のコメントはすごくもっともだと思うのですが、データがないということで先生、御了承願えますでしょうか。高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

データがないということでしょうがないですけれども、そうすると1)についてはストレスが原因でなっているかどうかというのは、はっきりしないということなので、次に考えるのは、その現象を毒性として捉えるのか、それとも向こうが言っているように飼育管理状況が悪かったからあえてとることもないのかというところの判断が必要になるかと思っています。37の下の方の表の範囲の肺の塵埃細胞を除くとか、最高用量の心房血栓形成などの有意な増加を毒性ととるかかどうかというところの議論が要るのではないかと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

古い人間として思い出すのは、昔の慢性毒性試験をしていると、何でこんな異物細胞が集まっているんだというのはよく見かけたのですけれども、そういう意味では古い人間としてこんなこともあるのではないかと考えましたが、先生方は若いからあれですか。義澤先生いかがですか。

○義澤専門委員

飼育環境が悪かったのだと思います。トップドーズは体重増加抑制もあるし、かなり一般状態の悪化がみられているということで、心房内血栓症はそういう状況で出てきますし、精巣萎縮も出てきます。肝臓の単核細胞浸潤についてはどうなるかわからないのですけれ

ども、総合的に考えて1980年ですか。申請者の考察を受け入れてもいいのではないかと思います。

○三枝座長

小野先生は若いから、こんなものは見たことがないかもしれないのですけれども、いかがですか。

○小野専門委員

私自身が担当したことがある試験の範囲では見たことがないですけれども、古い試験ではよく聞くというか、古い試験で長い試験だと、どうしてもこういった所見、老化ではないですね。ストレスに伴って出てくる所見が出てきて、動物が下手をするとどんどん死んでいってしまうみたいな話は聞いたことがありますし、この年代の試験は発がん性を見るのが目的で、一般毒性の部分は多分申請者の見解どおりストレスによるものだろうと考えて、被験物質の直接的な影響ではないと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

ここで吉田先生のコメントをいただけますか。先生はいい環境でしか実験したことないかもしれないですけれども。

○吉田委員

すみません、古い人間なので。

やはり今みたいに微生物環境がきれいでないのです。ここでは明らかにマイコとかセンダイの感染を疑うような肺の所見はありませんけれども、私はストレスよりも飼育環境が今みたいにきれいではなかったのではないかと思います。

○三枝座長

どうもありがとうございます。

ということなのですけれども、高木先生、納得していただけますでしょうか。

○高木専門委員

そういうことであれば、了承せざるを得ないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それで無毒性量は先生方250 ppmでいいということなのですけれども、それについてはいかがでしょうか。先生方よろしいですか。高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

無毒性量250でいいと思うのですけれども。2) がアミロイドのところの下で下の用量、250で出ているというところが、たまたま対照群が低かったということを受け入れるということであれば、無毒性量が250ということによいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

○吉田委員

アミロイドというのは先生方も御存じの全身性に出る病変なので、むしろ全身性に出たのは何例、局所だったのは何例としていただくのが一番リーズナブルだったのではないかと思います。非常に丁寧に解析をされているのですけれども、あともう一つはアミロイドが出やすいところというのは、むしろ肝臓。最初に出るのは脾臓ですね。あと肝臓あたりに出るので、確かに腎臓で上がっているというのが唯一250なののですけれども、恐らくそのような全身性に出ている。あとは義澤先生も御存じだと思うのですけれども、その当時はヒアリノーシスとアミロイドーシスの分類がされていない時期なので、若干ヒアリノーシスといった今ではアミロイドーシスとは別の分類の糸球体病変も入っているのかもしれませんが。そういうことが相まっているのではないかとこの表自体は私は読みました。

○三枝座長

貴重なコメントありがとうございます。

それでは、無毒性量は250ppmとしたいと思いますので、よろしくお願いします。

最後のイヌの実験で納屋先生から要求が出されておりますが、この回答でいかがでしょうか。

○納屋座長代理

データがないのだからしょうがないですね。よくやりましたねという話です。

○三枝座長

それでは、申請者の回答を受けるということで、了承ということに済ませたいと思います。

それでは、生殖発生毒性以降、お願いします。

○小牟田専門職

続きまして生殖発生毒性試験でございます。こちらは要求事項等は出されてございまして、審議済みの試験でございます。

納屋先生から、ブロマシルの評価書案を拝見しましたが、コメントはありません。八田先生から、問題ありませんとコメントを得ているところでございます。

41ページ（2）発生毒性試験のラットの試験で現在75 mg/kg体重/日で認められました体重増加抑制及び摂餌量減少、母動物のほうを根拠に現在、ARfDが設定されているような状況でございます。

また後ほどARfDの一覧表とともに再度御確認いただければと思います。

続きまして遺伝毒性試験のところでございます。42ページをお願いいたします。太田先生、増村先生から、遺伝毒性試験に関して追加コメントはありません。遺伝毒性試験は審議済みで、追加のコメントはありませんとコメントをいただいているところでございます。

こちら遺伝毒性につきましては、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下において陽性であったが、他の試験は陰性であったことから、ブロマシルにおいて生体において問題となる遺伝毒性はないということで記載してい

る状況でございます。

以上で終了いたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

一応、審議済みということで再度先生方にコメントをいただいた上では、発生毒性試験も遺伝毒性試験も特にコメントはないと御返事をいただいております。

今、事務局が御指摘になったのはどれですか。

○小牟田専門職

それでは、ARfDの設定根拠となった試験について、少し御説明させていただければと思います。

48ページに今回の根拠試験の一覧表を記載してございます。こちら1年半前に御審議いただいた剤でございまして、当時ARfDの設定を始めたばかりの剤となつてございまして、急性毒性試験が表の中に入つてございませんでしたので、新たに追加しておりますが、用量は不明となっております。また、設定根拠となっておりますラットの発生毒性試験の母動物20の無毒性量についてですが、こちらが先ほど申し上げました41ページ(2)の発生毒性試験のラットの試験でございます。

こちら抄録で数値を御確認いただきたいのですけれども、8-128ページの表でございます。こちらを見ますと75の投与群で体重増加量が2.5 gの増加、19.9の摂餌量の減少を伴っているような状況でございます。こちらにつきまして、僅かな増加となっていることに関しまして、現在、ARfDの設定根拠としているような状況でございます。

○横山課長補佐

いろいろ説明させていただきましたけれども、前回御審議いただいたのが1年半前ということもありますので、データのほうもう一度、念のため御確認いただければと思う次第です。よろしくお願いします。

○三枝座長

納屋先生、データを御覧になっていかがでしょうか。

○納屋座長代理

タブレットの55ページから58ページぐらいまでを見ますと、75 mgはとらなくてもいいし、とってもいいよなと微妙なのです。事務局すごくお困りになったのだらうと思うのです。これをとっていなかったら見過ごしてないかといって、また委員が言うだろうなというプレッシャーもあって、75をおとりになられたのかなという気もします。とらなくて200にしても認める委員もいらっしゃるのではないかという微妙なところなのでここは皆様方いろいろと御見解をいただいた上で合意ができるところ、落ち着くところがあればいいなと思う次第です。どうぞよろしくお願いします。

○三枝座長

ありがとうございます。

微妙な言い回しでしたけれども、恐らくは75 mg前後がボーダーラインであって、そこで判断が分かれるかもしれないのですけれども、先ほど事務局から御説明がありましたが、これは私からの提案なのですから、そのボーダーラインで追加係数云々ということと言うよりは、発生毒性試験の下の20というところで決着をつけてしまえばいいのではないかと。これは先走って私、言ってしまうとまずいかもしれないのですけれども、その辺について御議論いただきたいと思います。

まず納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋座長代理

御提案のARfDとの幅を見ますと、ADIの今、御提案のところから見ると約10倍程度なので、20 mg/kgがARfDの根拠になるというのは落としどころとしてはいいところかなと個人的には思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

難しいところで、先生方のお話を聞いたら、なるほどと思いました。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

マージナルなところなので、両方ともあり得るかなという気がしますが、データをちょっと見ると75のところの初期のところでは若干摂餌量が上がっていて、タイミングは違うのですけれども、7～9のところでは若干有意差が有意に下がっているというところで、摂餌量の上がりや体重減少のところは必ずしもパラレルでないということを考えると、何らかの体重を減らすようなイベントが起こったのかもしれないというところが気になりましたので。

○堀部課長補佐

高木先生、すみません。今、摂餌量に言及いただいたのですけれども、妊娠の1～7日目とこの抄録に書いてあるところというのは、投与されていない期間です。ここで言う妊娠7～9という、その時点から投与が開始されているので、その前は検体はありませんので、そこは御覧いただければと思います。

○高木専門委員

そうしたら摂餌量の減少と体重減少がパラレルに来ているということで、もしかしたら摂餌量の減少が体重減少の直接の原因になった可能性があるということで、やはり75の体重減少がもしかしたらそれほど重篤ではないような感じもいたします。ただし、本当にそうかと言われると、またそれもちょうとはっきりしないところがあるので、納屋先生がおっしゃったようにNOAEL 20でもいいかとは思っています。

○三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

75は投与を開始した7～9の測定値は明らかに抑制がかかっているように見える。その後、何か抑制が余りかかっていないと見えるのですけれども、急性参照用量は1回打ったときの影響を評価する値ということで、ARfDの根拠として75、無毒性量としては20とするというのは妥当だと私は思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

吉田先生、何か言いたそうな顔で。

○吉田委員

ちょっとコンサバかなと私自身は思います。

ただ、前回先生方御議論、私はそのときはこちらにおりませんでしたので、恐らくまともなシングルショットの試験を提出いただければ、こんな先生方に御苦勞はかけないだろうということ。というのは、この試験はLD₅₀は比較的低いので、ARfDを決めなければいけないけれども、適切なエンドポイントがなかなかないのです。私は今、この試験に関しては私は高木先生と同じ意見で、恐らく7～9の若干の、約ペレット1つ分の餌の体重の下がり、恐らく前のときに餌を投与していないときに若干、群が何らかのことかわからないですけれども、餌の食い込みが若干よかったということもあるのかもれしませんが。というのは体重がこれはもしウサギだったら無視するような値だし、ラットも250 gぐらいあるような時期において、この5 gというのはどんなものかというのはあると思うのですけれども、ではこのほかにというと、その前の急性毒性試験までしかなくて、それが無毒性量がとれていないということになってしまうのです。

ただ、EPAはこの倍の量、設定しようというARfDの1/2の量がADIの設定値だということもあります。大分古いEPAの評価ですから、現時点のEPAがこれと同じ評価をするかはわからないのですけれども、そういうこともあるので、私は保守的だということをあえてつけ加えた上で、設定しなければいけないけれども、適切なものがないから仕方がないのではないかと先生方の御判断は、議事録に残りますので、今回はそれで、もしそれがどうしても御不満なら、申しわけないけれども、適切な試験を提出していただかなければいけないのではないかと、私はこれを見ながら思いました。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局に伺いますけれども、ARfD用の試験をしてくださいという要求はできるのですか。

○堀部課長補佐

この剤はポジティブリストの剤なので、今の段階ではよっぽどでなければ不可能だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までの議論を踏まえますと、ARfDは20でいいのではないかとこのところに収束すると思うのですけれども、先生方よろしいですか。ありがとうございます。では、部会としてはARfDはNOAEL20 mg/kgを根拠として0.2というところにおさめたいと思います。

ADIに関しては前回と数値が変わっていないので、このままという結論になると思うのですけれども、先生方よろしいですか。ありがとうございます。では、申請者からの追加資料を含めまして審議いたしました結果、ブロマシルのADIとしましては、慢性毒性試験/発がん性併合試験のラットの2年間の試験のNOAEL 1.96 mg/kg体重/日を根拠にいたしまして、0.019 mg/kg体重/日。それから、ARfDに関しましてはラットの発生毒性試験のNOAEL 20 mg/kgを根拠として0.2 mgとしたいと思います。それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○横山課長補佐

数字をお決めいただいたところで申しわけないのですけれども、43ページの食品健康影響評価の記載ぶりなのですが、まだ一度も御覧いただいていないみたいなので、簡単に読み上げさせていただきますので、御確認をお願いします。

○三枝座長

すみません、先走りました。

よろしくお願いします。

○小牟田専門職

大変申しわけございません。

それでは、43ページの本文の記載ぶりの御確認をよろしくお願いいたします。

まず3行目からなのですが、動物体内運命試験の結果、単回経口投与後120時間の吸収率は、低用量で少なくとも54.5%、高用量群で少なくとも60%とされてございます。また、5行目からとしまして、投与後120時間の尿及び糞への排泄率は90.6～95.6%TARであり、主に尿中に排泄されたとされてございます。

7行目からとしまして、尿中の主要成分は代謝物[H]であり、未変化のブロマシルは最大で0.4%TARで、その他の代謝物としまして[A]、[C]、[D]、[I]、[J]、[K]、[L]、[M]、[N]及び[O]が認められてございます。糞中においても未変化のブロマシルは1.0～1.8%TAR認められ、尿中と同様の代謝物が認められてございます。血漿、肝臓及び腎臓における主要成分は、未変化のブロマシル及び代謝物[A]とされてございます。

続きまして12行目、植物体内運命試験の結果でございまして、ブロマシルは植物体内では速やかに代謝され、果実において代謝物[D]、[D]の抱合体並びに代謝物[A]の抱合体であ

る[Q]/[S]及び[R]が10%TRRを超えて認められています。

15行目からとしまして、作物残留試験の結果、ブロマシルの最大残留値は温州みかんの0.021 mg/kgでございました。

17行目からとしまして、ブロマシル投与による主な影響として、体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び精巣（精巣間細胞過形成等：マウス）に認められています。また、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められてございません。

21行目からとしまして、マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及びがんの合計の発生頻度が増加しておりますが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性のメカニズムによるものとは考えがたく、閾値を設定することは可能とされてございます。また、暴露対象評価物質は24行目からでございますが、10%TRRを超える代謝物として[D]及び[D]の抱合体並びに[A]の抱合体である[Q]/[S]及び[R]が認められてございますが、代謝物[A]及び[D]はラットでも検出されることから、ブロマシルのみと設定してございます。

それに続きまして各種試験で得られた無毒性量のうち、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.96 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日をADIと設定してあります。

また、単回投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は、ラットを用いた発生毒性試験で得られた20 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.2 mg/kg体重を急性参照用量と設定してございます。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先ほどは先走りしましたけれども、きれいにまとめていただいたと思いますが、先生方がでしょうか。

○吉田委員

特に病理の先生にお考えいただきたいのですが、43ページの18行目です。精巣間細胞過形成等：マウスなのですが、義澤先生気にされていただけたけれども、精細管萎縮及び精母細胞の壊死がありましたが、むしろそちらの病変のほうが重篤ですか。間細胞のほうが重篤だとお考えならば、ライディッヒセルの過形成が重篤だとお考えならばそれでよろしいのですけれども。

○義澤専門委員

ライディッヒセルの過形成は、多分萎縮性変化に伴う変化だと思います。

精巣の間細胞過形成のところを精巣萎縮と精母細胞壊死に変えていただいたほうがいいと思います。その2次的な変化で間細胞の過形成が起こっていると通常考えると思います。

○三枝座長

御指摘ありがとうございました。先生方、それでよろしいですね。

今までのところで先生方、何かございますか。お願いします。

○増村専門委員

勘違いしていたら申しわけないのですが、ADIの設定のところで1.96 mg/kgを安全係数100で除して0.0196だと思うのですが、6はなぜ切り捨てになっているのですか。

○横山課長補佐

これはルールで3桁目は切り捨てで、2桁にするということ。

○増村専門委員

切り捨てになるのですか。

○横山課長補佐

一応、参照値なので、切り上げてしまうと実験していないマージンの分を上げてしまう。四捨五入にしますと実験していない数字の分を上げてしまう可能性もあるので、そこは切り捨てということでやらせていただいています。

○増村専門委員

わかりました。EPAのほうの数字が9.82で、これは0.1に丸めてあったのでどういうことかなと思ったのです。ありがとうございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。

それでは、繰り返しになりますけれども、ADIとしましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の結果、ADIは1.96 mg/kg体重/日を根拠に安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましてはラットの発生毒性試験のNOAELを根拠としまして20 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.2 mg/kg体重ということで、この部会の結論としたいと思います。どうもありがとうございました。

事務局からお願いします。

○横山課長補佐

今日の評価書案ですけれども、特に大きな修正がなかったかと思いますので、いかがいたしましょうか。事務局のほうで修正させていただいて、もう一度先生にお送りしなくてもよろしいですか。何かとても悩むことが出てきたときに、少し個別に御相談させていただくということでよろしいでしょうか。

そうしましたら、修正させていただいて、幹事会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○三枝座長

よろしくお願いします。

今後の進め方について、事務局から。

○横山課長補佐

それでは、日程です。幹事会につきましては3月24日、木曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

あと、今年の実に改選がございまして、先生方、2年間の任期を終了していただきます。どうもありがとうございました。多くの先生方にはまた引き続きお願いすることになるかと思ひます。

田村先生ですけれども、10年間お務めいただきまして、今回御卒業いただくことになりました。先生どうもありがとうございました。

○田村専門委員

本当にお世話になりました。ありがとうございました。

○三枝座長

どうもありがとうございました。2年間、先生方には大変お世話になりました。いろいろと私の不手際でつまずきもありましたが、御協力いただきありがとうございました。本当に心から感謝申し上げます。

残念ながら田村先生は御卒業ということなのですが、戻ってきていただいても多分大丈夫です。本当に長い間ありがとうございました。

以上