

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第69回会合議事録

1. 日時 平成29年11月20日（月） 14：00～16：03

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（アクリナトリン）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、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、高木専門委員、
中島（美）専門委員、根岸専門委員、義澤専門委員

（専門参考人）

松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、進藤技術参与

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 アクリナトリン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 アクリナトリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第69回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方8名、専門参考人として松本先生に御出席いた

だいております。

食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

冒頭でございますが、専門委員の改選について御説明を申し上げます。農薬専門調査会の大半の専門委員の先生方の任期は来年の3月31日までとなっておりますが、食品安全委員会の多くの専門調査会では10月1日付で専門委員の改選がございました。農薬専門調査会の関係では、評価第二部会と幹事会に専門委員として御出席いただいております本間先生に専門参考人として御出席いただくことになりました。

事務局の人事異動について御報告を申し上げます。10月1日付で一ノ瀬専門職が着任しております。

○一ノ瀬専門職

一ノ瀬です。どうぞよろしく申し上げます。

○横山課長補佐

また、専門職の高嶺が11月1日付で異動しております、後任として町野専門職が着任しております。

○町野専門職

町野です。よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

また、11月16日付で専門職の小林が異動いたしまして、後任として藤井が専門職として着任しております。

○藤井専門職

藤井と申します。よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしく願いいたします。

また、本日、三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。

○小野座長代理

御指名ですので、本日も私が進行を務めさせていただきます。

本日の議題は農薬（アクリナトリン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

まず初めに、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 アクリナトリン農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

また、机上配布資料1といたしまして、皮膚の病変の発現状況の各試験の状況をまとめた資料を御用意しております。

資料につい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。

○小野座長代理

先生方、資料はございましたでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

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、御報告を申し上げます。

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。

○小野座長代理

ありがとうございます。先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、農薬（アクリナトリン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。2011年に適用拡大と暫定基準の見直しに関しまして、厚生労働大臣から評価の要請がございまして、2012年5月に旧評価第三部会のほうで審議をいただきまして、そのときに要求事項が出されまして、今回その回答が出されたのと、あとは2017年に適用拡大がございまして、それらの資料を含めて御審議いただくものになります。

9ページをお願いいたします。構造については9ページの上のほうにあるようなもので、合成ピレスロイド系の殺虫剤です。神経軸索のナトリウムチャンネルに作用して、神経系の伝達を遮断することにより殺虫効果を示すと考えられているものでございます。今回は2回目の御審議ということで、要求事項が出されていまして、回答が出された部分。あと

は今回、記載ぶりなどについて御意見をいただいた部分。それと1回目の御審議の際には急性参照用量について御審議をいただいておりますので今回設定をお願いしたいと思っておりますので、その点を中心に御説明させていただきます。

10ページ、1. 動物体内運命試験でございます。

表1につきまして、血漿中の薬物動態学的パラメータ、AUCの値が示されましたので追記しております。

11ページを御覧いただきまして、先生方から御了解をいただいております。

吸収率につきましては、11ページの3行目からありますけれども、低用量では71.8%くらいあるのですが、高用量では22.2%というようなものでございます。

11ページの9行目から分布です。

12ページの5行目の「消化管及び」という記載のところですが、消化管については内容物を分離していないことが確認できましたので、本文と表2の中で消化管のデータも削除しております。

13ページの一番下のボックスの中に確認事項についての記載がございます。

まず確認事項1についてです。この分布表について、例えばボックスのすぐ上のところ、甲状腺で0.104に小なりのマークがついていますが、大変大きい数字に不等号がついて、それよりも小さい数字に不等号がついていないようなことがあるので、この不等号の考え方を説明することというコメントが出されまして、回答がございました。バックグラウンドデータの総放射能の2倍以下の値を定量限界していて、それを組織の重量で割り戻して濃度を出しているの、組織の大きさによって、こういった値が変わってくるという説明です。

これにつきまして、永田先生から了解いただいた上で、定量限界以下のものの値自体には意味がないというか明確ではないので、定量限界として表ですと一番後ろのほうに記載したほうがよいのではないかというコメントをいただきまして、そのように修正しております。

14ページの2つ目のボックスは確認事項3ということで、当時、田村専門委員からいただいたものです。代謝マップの中のHFIPの記載がちょっとおかしいのではないかということで御指摘をいただきまして、見直して代謝マップの修正がなされました。同様に14ページ一番下のボックス内、確認事項4につきましても、ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)について生成経路などを確認することというコメントが出まして、結論といたしまして、この記号のものはヘキサフルオロイソプロピオン酸と表記をされていたのですが、ヘキサフルオロイソプロパノールであるということで、抄録の中の記載を全体的に見直しがなされたものです。評価書案につきましても、それにあわせて修正をしております。

14ページ一番下のボックスの中の②です。代謝物Cなどにはヘキサフルオロイソプロパノールがついていないので、代謝物CとかMですけれども、これが大量に出る場合には、

同じようにこのHFIPもたくさん出ているのではないかと思われるのだけれども、少なくとも動物体内運命試験で検出されていないのはどうしてかという質問が出されました。回答といたしましては、試験の中であまり多く検出されるものではないという知見があったので追跡していなかったという説明がなされまして、永田先生から了解のコメントをいただいております。

15ページの2行目からの代謝の試験をお願いいたします。3～13行目の記載なのですが、数字について、低用量群と高用量群の値を「～」でまとめて記載していたのですが、杉原先生からボックス内にありますとおり、低用量と高用量で値が異なるようなものについて、必要に応じて書き分けていただいたというものでございます。その下の本文の記載も同様に修正をいただいたものでございます。

15ページの24行目から次のページの3行目まで、動物体内における主要代謝経路につきまして、杉原先生から修正をいただきまして、さらに16ページの4行目からのボックス内の上のほうにありますとおり、中島先生からも動物代謝との記載ぶりの統一も考えてくださいとコメントをいただきまして、今の24行目からのとおりの記載にしておりました。それに対しまして、杉原先生から、24行目に記載のある化合物「2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエチルエステル」について、「シクロフルオロイソプロピルエステル」ではいかがでしょうかと新たにコメントをいただきました。

これにつきましては、植物の代謝経路、24ページを御覧いただければと思います。24ページの19～22行目の記載につきまして、腰岡先生と中山先生から御意見をいただきまして、今の該当の化合物名につきましては、こちらを参照して、あわせて記載したようなことでもございますので、どのような記載がよろしいか御意見をいただければと思います。また、代謝経路自体につきましても、今は24ページを御覧いただいていると思うのですが、このものの結合の開裂による代謝物の生成というような記載となっておりますが、15ページにお戻りいただければと思いますが、動物のほうでは加水分解によるというような記載になっておりまして、ここら辺は記載を動物と植物で変えたほうがよいのか、統一してしまってもよいものなのかという点についても御確認をいただければと思います。

16ページにお戻りいただきまして、4行目からのボックスの下のほうの杉原先生の今回のコメントの2ポツ目と3ポツ目は抄録の記載の誤りについての御指摘で、こちらは申請者のほうに事務局から伝えさせていただければと思っております。

続いてコメントなどを頂戴しているのが、17ページの12行目からの胆汁中排泄試験でございます。こちらは22行目、25行目にありますとおり、杉原先生から24時間の情報を御追記いただきまして、それにあわせて表4につきまして、それまで48時間のデータのみだったのですが、24時間のデータも追加したものに修正させていただいております。

これに対して、杉原先生から、18ページのボックスの下の今回のコメントのほうになるのですが、24時間のデータを書き足したのですが、ほかの試験の吸収率が48時間で記載されているようなことも考慮して、48時間だけのデータで統一してもらっていいので

すけれども、というコメントをいただきまして、再度、18ページの7行目からの案2のとおり、本文の記載を整理いたしまして、表は19ページの上のほうにありますとおり、48時間のデータだけを残すような形で、もとに戻した記載を準備してみました。どのような記載がよろしいか御意見をいただければと思います。

動物については以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、杉原先生と永田先生はお休みですので、中島先生にコメントをいただきたいと思っています。

まず初めに、順番に行きたいと思っています。1番目のAUCの値については示されましたということで、これでよろしいですね。

○中島（美）専門委員

はい。

○小野座長代理

ここに関しては、義澤先生と美谷島先生から、50 mgのAUCが何で低値なのかというコメントがありましたが、修正されましたので、これでよろしいですね。

次に行きまして、2番、分布のところで定量限界以下のものは値が明確でないので後ろに並べてという永田先生のコメントに対して、これは中島先生、これでよろしいですか。

○中島（美）専門委員

大丈夫です。

○小野座長代理

それ以外、HFIPは抄録の修正ですね。確認事項4番も抄録の修正ですね。

次に行きたいと思っています。（3）代謝の部分です。ここで上のほうの低用量、高用量の記載ぶりの整理はこれでよろしいですか。

○中島（美）専門委員

はい。

○小野座長代理

御意見をいただきたいのは、24行目からの主要代謝経路の記載ぶりで、今の事務局案で2,2,2-トリフルオロ云々となっているところが、杉原先生はシクロフルオロイソプロピルエステルではいかがでしょうかというコメントを出されていて、ここは植物代謝のほうの24ページの記載と物質名をそろえるような形になっているということですが、どちらがよろしいかどうか、コメントをいただければと思います。

○中島（美）専門委員

8ページに化学名がありますけれども、そちらに2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルとありますので、そのままを使って植物とあわせて2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエチルエステルでいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生、それでよろしいですか。

○腰岡専門委員

結構です。

○小野座長代理

では、合わせるといことで、今の2,2,2というものにしたいと思います。それから、エステル結合の加水分解と動物代謝のほうはなっていて、植物のほうでは開裂となっていますが、ここは合わせたほうがいいのですか。それとも、ばらばらでよろしいですか。

○中島（美）専門委員

合わせたほうがいいと思います。

○小野座長代理

では、加水分解で、腰岡先生はよろしいですか。

○腰岡専門委員

植物でも主に加水分解だと思いますので、多分いいと思います。

○山添委員

何で開裂と書いてあるというのは理由があって、このピレスロイドについては、実はP450が酸化的に開裂することが報告されている。だけれども、コントリビューションは小さいのです。ほとんど加水分解なのだけれども、どちらかと言えば2つあるので、開裂と動物では表記をしているという関連があります。

○小野座長代理

今の山添先生のお話は議事録には残ると思いますので、ここはほとんど加水分解ということなので、加水分解で統一ということにしたいと思います。よろしくお願いします。

その次、排泄の①は特にコメントはないですね。排泄の②の胆汁排泄の部分について、1回目のコメントのときに24時間目のデータを杉原先生が追加して、2回目のときに24時間目のデータは特に要らないという意見をいただいたようですが、これは中島先生、どちらがよろしいですか。

○中島（美）専門委員

これは48時間のみに戻しませんか。

○小野座長代理

ありがとうございます。通常は48時間を記載しているということですので、今の事務局の案2のほうで、表4についても19ページの表にしたいと思います。

それでは、ほかに全体を通してコメント等がありましたら。

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験の部分の説明をお願いします。

○横山課長補佐

19ページをお願いいたします。まず、キャベツの試験です。15～18行目は分析値の代謝物の値を追記しております。21～23行目は保存されていた資料が再分析されていたという情報が資料にありまして、その記載をしておりませんでしたので、今回追記させていただいております。

20ページの5行目からのボックス内にあります確認事項2-④ですけれども、総残留放射能の値が抄録に記載がございませんでしたので、その点について確認し、情報が示されましたので、表5のほうも修正させていただいております。

21ページの11行目からのりんごの試験をお願いいたします。この試験についても代謝物の定量の情報を今回追記しております。

22ページの10行目からのボックスに腰岡先生から、代謝物Hについて本文に記載しているのですけれども、農薬抄録の分解経路図に記載がないので記載するように指示してくださいという御意見で、こちらも申請者のほうにお伝えさせていただきます。

11行目からのボックス、確認事項2-①についてです。硫酸抱合体Gというものについて、植物体による代謝物であるとは考えられなかったと抄録に記載があったのですけれども、その点は本当かどうか確認するという事で確認事項が出されました。再検討の結果、文献などを調査いたしまして、植物における硫酸抱合はあり得るということで、抄録などの記載が修正されたものでございます。

表7がその下にありまして、総残留放射能の情報を追記しておりますが、23ページを御覧ください。7行目からのボックスの②が総残留放射能の提出についての確認です。その上の②につきましては、代謝マップの代謝物Dの生成にBを経由するか確認することという確認事項で、回答としましては、Bは検出されていないというようなことで、念のため確認されたというようなものでございます。

23ページの9行目からのぶどうの試験で、24ページを御覧ください。表8の総残留放射能は抄録に記載がございましたので、追記しております。

24ページの19行目からの代謝経路は先ほども御覧いただきましたが、21行目のところはエステル結合の加水分解によると修正させていただきたいと思っております。

その下のボックスのところは腰岡先生と中山先生からいただいていたコメントでございます。評価書案を御意見に沿って修正しております。

25ページの3行目から3. 土壌中運命試験でございます。植物の主要代謝物はBとCだったのですけれども、土壌でも主要分解物はBというような結果が出ております。

21行目から分解経路の記載がございまして、21行目の化学名の2,2,2というところを追記いただいております。22行目のエステル結合の開裂がございまして、ここも加水分解にしてもよろしいかどうか、念のため御確認ください。

26ページの13行目からの土壌吸着試験は特にございませぬ。

28ページの9行目ですね。こちらは分解物の名前が修正されまして、それに沿って評価書案も修正したものです。

29ページの20行目から6. 作物残留試験の成績で、今回は一部のデータが追加されておりました、それによって最大残留値を示す作物とその値が変わりましたので、修正しております。

29ページの一番下からボックスがありまして、確認事項5ですけれども、りんごの作物残留試験成績において経過時間とともに残留量が減少していないデータがありまして、その理由を問うていたものです。回答といたしまして、果実での減少が出ているようなものについては果実の肥大による影響と考えられるけれども、御指摘のあったデータはその肥大が少ない時期のものだからという説明がなされまして、当時、田村先生のほうから御了解をいただいていたものでございます。

残留までは以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、中山先生は御欠席ですが、特に意見はありませんというコメントをいただいております。順番にというよりも、まず初めに25ページの22行目の2,2,2-トリフルオロ云々の開裂というところは加水分解でよろしいでしょうか。腰岡先生。

○腰岡専門委員

加水分解で結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それ以外は大きな修正というのはなくて、大まかに記載ぶりの修正と幾つか総残留放射能の追加などがされていますが、全体を通して何かコメントがありましたらお願いします。

○腰岡専門委員

特に意見はございません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、特に現在の事務局案でよろしいということですので、先に進みたいと思います。次は一般薬理試験です。説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

30ページの5行目からになります。表14は一般薬理試験の結果でございます。今回、急性参照用量の御検討をいただくに当たりまして、認められた所見がどの用量のものかとか、その後の毒性試験についても認められた時期などを追記させていただいております。表14にありますとおり、経口投与のマウスの一般状態ですと1,500以上で体温低下、もっと上の3,000 mg/kgになりますと自発運動の低下ですとか運動失調なども認められております。

32ページの6行目から(1)急性毒性試験で表15を御覧いただきますと、経口投与ですとLD₅₀が5,000超、33ページを御覧いただくと、ラットですと5,000 mg/kgまで投与しますと死亡例が出るというような状況になっております。ラットのデータの記載について、

松本先生から御意見をいただいております、鼻血ですけれども、鼻出血ではということ
で御意見をいただいております。

33ページの下の方からの表16を御覧ください。代謝物と原体混在物のデータでござい
ます。代謝物BとCは動物、植物共通の代謝物ですが、LD₅₀値はBの場合は親より数字自体
は小さいのですけれども、毒性としては比較的強くはないようなものでございます。代謝
物CはLD₅₀が5,000超というものでございます。

代謝物Cの難呼吸という所見ですけれども、松本先生から呼吸困難ではという御意見を
いただいております。

34ページの3行目から(2)急性神経毒性試験(ラット)でござい

ます。35ページの7行目からの2つ目のボックスの確認事項6を御覧ください。最終報告書を
提出することということで、今回詳細なデータが提出されたものです。【事務局より】に
ありますとおり、前回の審議時にEFSAでは本試験の無毒性量を1 mgとしておりまして、
LOAELの所見としまして、異常歩行が挙げられていたのですけれども、抄録の記載からは
頻度などがよくわからなかったもので、確認がなされたものです。報告書の情報が提出さ
れまして、35ページの下の方から次のページにかかるのが具体的な観察結果になります。

一番左側の行にあります「U」というのが評価不可、「0」が正常、「1」が僅かな異
常の所見になっておりまして、それぞれの例数が記載されました。僅かな異常の内訳が
“flattened gait”と“elevated gait”となりまして、示されております。これを拝見しました
ところ、用量相関性があまり明確ではないように思いましたので、事務局案としましては、
異常歩行については毒性所見としないという案としました。これについて、先生方から、
36ページのボックスの下の方にありますとおり、それでよいと考えますという御意見を
いただいております。

そうしますと、表17が36ページの下の方から次のページになります。前回の御審議の
内容から、37ページの雄の一番上の所見になりますが、つま先歩行増加を削除いたしまし
て、無毒性量としましては3 mgで変わらずというような案で整理させていただいておりま
す。

35ページの5行目をお戻りいただけますか。6行目から【事務局より】ボックスがあり
まして、急性神経毒性は認められなかったという記載の部分につきましては、前回の審議
の折に報告書も確認した上で判断することとしていただいたものでございます。こちらは
急性神経毒性ありなし、どのように判断したらよろしいか御議論をいただければと思いま
す。三枝先生からは認められた所見が自発運動の低下などであることもありまして、一般
状態の悪化と考えるので急性神経毒性はなしとの判断で結構と考えますという御意見を
いただいております。御確認をいただければと思えます。

37ページの2行目からの試験は審議済みです。急性遅発性神経毒性のデータでございま
して、認められた所見の例数ですとか、認められた日を追記したものでございます。

21行目からの刺激感作のデータについては審議済みではございますが、眼粘膜はごく軽

度の一次刺激性があつて、皮膚刺激性はなし、皮膚感作性もMaximization法でやった場合に陰性であつたというような結果が出ております。

38ページの②皮膚感覚異常試験は、モルモットに塗布して実施された試験になります。下のほうのボックスの確認事項7になります。皮膚角質層の変化というのが18行目に記載しておりますが、こういった病理の結果があつたというような記載があつたのですけれども、これの原因について説明するとともに、写真を提出し、病理所見名も適切なものに修正することというコメントをいただいております。

回答が提出されまして、まず写真につきましては、この試験そのもののデータがなかつたということで、別の90日の亜急性の写真が提出されました。また、角質層の変化は角質層のケラチンラメラ間に漿液性滲出液の記載に修正されまして、評価書の18行目も修正させていただいております。原因ですけれども、反復投与による刺激が原因で形態的に現れた症状で、潰瘍はなめたり引っかいたりすることにより、二次的な病変と考えられるというような説明がありました。

39ページのボックスの下のほうに義澤先生と小野先生からコメントをいただいております。その前のページの21～22行目の中の記載で、アクリナトリンの刺激作用に関連する病変だというような記載につきまして、刺激作用の記載が気になりましたということで、刺激作用というよりも皮膚感覚異常、搔痒感というものが起きるものではないかというコメントをいただきました。小野先生からは網かけのところの文章は要らない気がしますというようなコメントをいただいておりますが、どのような記載にしたらよろしいか御確認をいただければと思います。

説明は以上になります。お願いします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに、薬理試験の部分はいずれの先生方からもコメントをいただいております。

急性毒性のところは、松本先生から所見の記載について2点ほどコメントをいただいておりますが、事務局案でよろしいですね。

○松本専門参考人

はい。

○小野座長代理

ありがとうございます。

急性神経毒性の部分です。前回報告書がなかつたということで、今回詳細なデータが得られたということで、見る限り、事務局からの今、説明がありましたように、異常歩行についてはEFSAでは1 mg/kgを無毒性量としていますが、そういう感じではないということで、いずれの先生方もそれでよろしいということですので、これに関しては毒性としないということにしたいと思っております。結果として、表17に記載してあるとおりの形になりますが、急性神経毒性の有無についての最終的な判断について、三枝先生からはなしとの判断

で結構という意見をいただいています。ほかの先生方はコメントをいただけていないですが、義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

違うところを見ていました。もう一回お願いします。

○小野座長代理

表17の所見が最終的にこの試験の所見となりますが、この試験結果から急性神経毒性は認められなかったと結論してよろしいかどうかということです。

○義澤専門委員

私もそう思います。なしということで。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生は。

○松本専門参考人

それでいいと思います。

○小野座長代理

高木先生は。

○高木専門委員

それでいいと思います。

○小野座長代理

全ての先生に同意いただきました。私もそれでいいと思いますので、急性神経毒性は認められなかったという形をお願いします。

次に遅発性神経毒性の部分と皮膚・眼刺激性、感作性の部分は特に議論はないと思いますが、皮膚感覚異常試験の記載ぶりについて、38ページの21行目、22行目、義澤先生は刺激作用というところが気になりますという形で、私はこの文章自体が要らないのではないかとコメントをしましたが、どうでしょうか。

○義澤専門委員

アグリーです。ないほうがいいと思います。

○小野座長代理

松本先生。

○松本専門参考人

それで結構です。

○小野座長代理

三枝先生。

○三枝座長

それで結構です。

○小野座長代理

高木先生。

○高木専門委員

なしで結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。上に書いてあることをもう一回書いているみたいに見えたのと、あとは刺激作用というのもちよっとおかしいかなと思った部分もあります。この部分は皆さんに同意いただきましたので、削除という形でお願いします。

説明いただいたのはここまでですね。その先の説明をお願いいたします。

○納屋座長代理

今のところで部外者なのですが、ちょっと気になったのでお尋ねしたいところが1か所あります。38ページの②皮膚感覚異常試験の19行目ですが、何度も読み返したのですが、私が見るに「潰瘍」という言葉がここにしか出てきていないのです。そうすると、ほかのところで何か潰瘍についての説明が必要なのではないかという疑問あるいは必要がなければ、ここの表現は削除すべきではないかと。どちらかではなかろうかと思うのですけれども、御確認をいただけませんか。

○小野座長代理

潰瘍の記載ですけれども、次の90日のラットの試験ですね。40ページの表19の100 ppm以上の枠内にも「痂皮、潰瘍及び脱毛増加」と。今ぱっと見て気がついた部分ですけれども、全部を見ていないのですが、何か所かあったような気もしなくはないのですが、どうでしょうか。

○横山課長補佐

抄録の記載が確認できまして、病理の所見として、その前にある有棘細胞層萎縮のほかにも潰瘍も認められたというような記載がありまして、そちらのほうに潰瘍を入れて、潰瘍は引っかき傷による二次的変化でいかがでしょうか。

○小野座長代理

三枝先生、どうぞ。

○三枝座長

今、御説明があったように、肉眼的にはもう潰瘍はあったと思うのです。ですから、この潰瘍をどこか前のほうに入れたらいいと思うのですけれども、それでいかがでしょうか。

○義澤専門委員

抄録の80ページに病理組織学的検査で潰瘍という所見がとられていますので、先ほど事務局の方が言われたように、有棘細胞層萎縮及び潰瘍と記載すれば問題はないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

私の認識間違いでした。この文章の中の話でしたね。今、何人かの先生から説明をいただきましたように、病理組織検査のほうで潰瘍が認められているということですので、今、

納屋先生が指摘をした前の文章のほうにも潰瘍を入れるという形にしたいと思いますが、納屋先生はよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、先の説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

39ページの3行目から(1)90日間亜急性毒性試験(ラット①)になります。確認事項は40ページの下の方にありますボックスのとおりで、まず確認事項8ですけれども、①といたしまして、皮膚の病理組織写真の提出につきましては、このもの自体の写真は所有していないということで、ラット②のほうの写真が提出されまして、御確認をいただきました。

②の「皮膚角質増殖」について、病理所見を確認の上、適切な所見名に修正することという確認事項がありまして、これに対して、「皮膚の過角化」に修正されました。これについては上の表19の雌雄の100 ppmの所見を修正しております。

41ページを御覧ください。一番上、③の要求事項は本試験と予備試験で用いられた飼料が粉末かペレットかという確認です。まず、そちらを確認されました。

④は、本試験の300 mg投与群の雌の死亡率増加について、給餌器の変更によるという説明がされていたのですが、給餌器を変更した投与群などについて詳細な情報が求められまして、回答が出てきましたところ、300 ppm以外の投与群でも変更がなされているというような回答がまいりました。これを受けて、先生方から死亡が認められているのは、いろいろな用量で給餌器が変えられたにもかかわらず、300 mg群のみで死亡が認められているのと、予備試験のほうでは本試験の300 ppmに相当する用量が25 mg/kg投与群になるのですが、それ以上の投与群で死亡が出ていることから、給餌器は変更の影響があるものの死亡は検体投与の影響によると判断すべきという御意見を先生方からいただいております。

39ページの19行目からの表19、雌の300 ppmの死亡の所見はそのまま残しております。

42ページの2行目、ラット②の試験になります。確認事項9が出されておりました、顕著な皮膚病変があったので、切迫と殺されたというような説明がありましたが、皮膚病変の具体的な病像を確認の上、必要に応じて所見名を適切なものにするということのような確認事項がございまして、抄録などの記載を修正することというのもありました。

回答といたしまして、具体的な所見につきましては、1,000 ppm群の雌1匹では顕著な潰瘍及び炎症性浸潤がみられたため、13週目に、300 ppm投与群の雄1匹は顕著な痂皮がみられたため、3週目にそれぞれと殺されたことと修正されましたので、それを受けて、10～13行目の評価書案を修正しましたところ、コメントについては43ページの上のほうのボッ

クスにあります。

美谷島先生から、病理の所見が切迫と殺の理由にはならないのでということで案文をいただきまして、具体的には、顕著な皮膚病変のため、切迫と殺をした動物でこういった病理所見がみられたというような説明ぶりで記載いただきました。42ページの15～17行目になります。また、三枝先生から、美谷島先生の修文案ですと42ページの17行目になるのですけれども、顕著な痂皮のところに「/擦過傷」。これは擦過傷の結果、痂皮を形成すると考えられるので記載したほうがよいということで御意見をいただいております、そのような案文になるかと思っておりますので、御確認をいただければと思います。

43ページの2つ目のボックスは確認事項10です。皮膚病変がどのような理由で起きているかというようなメカニズムを確認するためにも、各試験の発生時期を示すことということで確認事項が出されまして、回答書中、週ごとに何匹みられたかというようなデータが示されました。三枝先生のほうから了解をいただきまして、皮膚障害の発生機序の考え方に異議はありませんとコメントをいただいております。

43ページの2～4行目の記載、肝重量増加につきまして、このものは初版ですので肝肥大のガイダンスに沿って、もう一度、所見の見直しをいたしまして、300 ppm以上投与群の雄の肝重量につきましては適応性変化と考えられたという旨を記載いたしまして、44ページの表中からは削除させていただきました。

44ページの3行目からのボックス【事務局より】に記載させていただきましたが、1,000 ppm投与群の雌雄で投与1週から過活発ですとか円背位等の一般状態の変化、皮膚病変が認められておりますが、1週ごとの集計で、この試験はラットですけれども、ラットについては急性神経毒性試験がありますので、この試験をエンドポイントにしませんでしたということで、ほかのラットの長期の試験についても同様ですということで御検討をいただいております、先生方から同意しますというコメントをいただいております。

その下、44ページの5行目から次のページのマウスの試験でございます。45ページの7～9行目にありますとおり、こちらも肝重量増加につきまして、適応性変化と考えるという旨の文章を追記いたしまして、表23からは削除させていただいております。

松本先生から血液の所見につきまして、45ページの16行目からのボックスになりますけれども、誤植の御指摘と過大評価であるという御指摘をいただきまして、削除いただいているところでございます。

その下、17行目から確認事項11になります。腎臓の病理の結果の記載が抄録になかったのですけれども、検査をしたかどうか、その結果どうであったのかというところを確認するようにという確認事項がございまして、病理の検査は実施したけれども、検体処理に関連する所見はなかったという説明がなされたものです。

46ページの2行目から、イヌの90日の試験になります。9行目から記載がありますとおり、全ての投与群で下痢と嘔吐が認められております。

16行目からのボックス内、【事務局より】を御覧ください。まず①ですけれども、前回

審議で体重増加抑制が認められない用量での下痢と嘔吐は毒性所見としないという議論をされているということと、次の試験でも3 mg以下ですね。こちらでは下痢が認められないというような補足試験もありまして、それを受けまして、網かけ部分は12行目になるのですけれども、10行目から、3 mg/kg体重/日以下投与群においては、体重増加抑制は認められなかったため、毒性影響ではないと考えられたと修正して御確認をいただきましたところ、高木先生から10行目の後ろのほうから11行目、その他の毒性学的パラメータに影響が認められなかったため、毒性影響ではないと考えたと御修文をいただいているところでございます。

②につきまして、体重減少が投与1週目からございましたが、その程度はここに記載したとおり、大きな差ではなかったもので、急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたという点を伺いまして、この点については御了解いただいております。

③につきまして、下痢と嘔吐について、雌雄とも10 mg/kg体重/日投与群で特に頻度が高くなっていて、投与2日から認められる個体もありましたので、急性参照用量のエンドポイントとしましたということで御意見を伺いました。これにつきまして、松本先生からは嘔吐と下痢について、2日目の例数には明らかな差がないと思いますが、体重を含めて全体的にということで了解しましたと御意見をいただいております。扱いについて御審議をいただければと思います。

47ページの2行目から、こちらは先ほど御説明したイヌの90日の補足試験で、下痢などの発現について確認されております。

18行目からのラットの亜急性神経毒性試験でございます。亜急性神経毒性は認められなかったという結論をまずいただいていたものでございます。所見は48ページの表25のとおりになります。その下のボックス【事務局より】にございますとおり、この所見の表25の雌の150 ppm投与群で網かけのある擦過傷の所見ですけれども、報告書を確認しましたところ、150では痂皮のみで擦過傷は750で、もう一つ上の用量で認められていることが確認されましたので評価書を修正させていただいたのですけれども、三枝先生から、軽度の擦過傷の結果、痂皮の形成があったと考えられるということで、記載を残したほうがよいという御意見をいただいているところでございます。戻したほうがよろしいかどうか御確認をいただければと思います。

ボックス内の②になります。これは投与初期の体重増加抑制につきまして、投与1週に有意な摂餌量減少が認められましたので、急性参照用量のエンドポイントとしなかったという点を御確認いただいたものでございます。先生方から同意いただいております。

説明は以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、1つずつ行きたいと思っております。39ページの90日亜急性のラット①の試験です。病理写真を提出することという確認事項に対して、この試験の病理写真は提供できないと

ということでしたが、別の試験の写真を参考資料として提出いただきまして、所見については先生方に確認いただいたということですのでよろしいですね。角質増殖については過角化に修正されたということで、よろしいかと思えます。

41ページのほうに行きまして、資料がペレットか粉末飼料かということに関しては、予備試験はペレット、本試験は粉末飼料という回答が得られています。それとも関連しますが、④の300 ppm投与群の雌で死亡率が増加したことに関しては、申請者は給餌器を変更したことによるということを書いていたものですが、ほかの群でも給餌器の変更はされているのと、予備試験でも同様の投与群で死亡が認められているということから、おおよそ全ての先生がやはりこの死亡は被験物質の投与によるのではないかというコメントをいただいておりますが、その辺は高木先生、コメントをいただけると。

○高木専門委員

そのとおりで結構です。

○小野座長代理

義澤先生は事務局案に賛成ですということですね。

○義澤専門委員

そのとおりだと思います。

○小野座長代理

ほかの先生もよろしいですね。これは被験物質の投与によるのだろうということで、事務局案どおりということにさせていただきたいと思えます。

次に42ページのラット②の90日試験です。これは記載ぶりについて、切迫と殺された動物の記載ぶりについて、本日御欠席の美谷島先生から病理所見が原因で切迫と殺というのはおかしいのではないかということだと思えますが、文案が出されています。これは三枝先生はどうですか。

○三枝座長

そのとおりだと思いますけれども、肉眼的にかなりひどい擦過傷の形成があつて、それをエンドポイントとしたと思うので、そういう記載のほうがいいのではないかと考えました。

○小野座長代理

そうすると、どう整理するのがいいですか。義澤先生、何かいい案はありますか。

○義澤専門委員

理由としては、肉眼的に顕著な皮膚病変が認められたためでいいと思えます。病理検査をしたら、こういう変化が認められたという記載です。

○小野座長代理

ありがとうございます。では、美谷島先生の文案でよろしいですね。

○義澤専門委員

はい。

○小野座長代理

ほかの先生方もよろしいですね。では、美谷島先生の文案ということにさせていただきたいと思います。

43ページに行きまして、肝重量の増加がこの試験は認められていますが、肝肥大のガイドランスに従いまして、重量以外の変化は認められていませんので、2～4行目にあるような形で適応性変化という形にさせていただきたいと思います。

44ページの事務局からの1,000 ppm投与群の雌雄において、不活発、円背位等が認められていますが、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということに関しては全ての先生が同意ということですので、よろしいかと思えます。

次の試験に行きまして、44ページの下からのマウスの90日の試験です。こちらも肝重量の増加が認められていますが、肝肥大のガイドランスに従いまして、適応性変化という形にしたいと思えます。松本先生から、血液学的検査のパラメータの幾つかに関しては誤植若しくは過大評価というコメントが出されていますが、ここは説明をお願いいたします。

○松本専門参考人

重版ものではないので、少し思ったことを意見させてもらってもいいかなと思って書きました。左側のBasoとEosですけれども、いずれも非常に出現率の低いものでして、数字は忘れまじけれども、50%とかいうふうに動いていて、もちろん有意差はあるのですけれども、バックグラウンドと変わらないと思いましたし、右のリンパ球の減少もリンパ球はかなり数があるのですが、パーセントが非常に小さくてWBCにも影響をしていないし、これは削除というか、毒性と見なくてもいいのではないかと思って、こういうふうに書きました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかの先生方から特にコメントはよろしいでしょうか。今の修正案のとおりにしたいと思えます。

今の90日のマウスの試験に関しては、腎臓の病理所見に関しては、検査は実施されていたのですが、特に影響は認められていなかったもので、所見はなかったもので記載がされていないということで、高木先生、これはこれでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○小野座長代理

ありがとうございます。

では、次に46ページのイヌの90日の試験です。こちらについては下痢と嘔吐が全群で認められていますが、3 mg/kg体重/日以下の投与群では、その他の毒性学的パラメータ、もとの事務局案では体重増加抑制が認められなかったということになっていますが、高木先生からの修文で、その他の毒性学的パラメータに影響が認められなかったため、毒性影響

ではないという修文が出ていますが、これはこれでよろしいと思いますが、先生方はよろしいでしょうか。では、その形にさせていただきたいと思います。

10 mg/kg体重/日投与群の雌雄では体重増加抑制が認められているということで、こちらに関しては急性参照用量のエンドポイントとするということについて、全ての先生方が御同意ですが、よろしいでしょうか。吉田先生。

○吉田委員

繰り返し投与によって、例えば体重増加抑制が出るような場合と、OECDのARfDのガイドラインで前に納屋先生に示していただいたのですけれども、急性参照用量というのは局所刺激に対応するものではなく全身影響するものなことなので、先生方に少しこちらは議論をしていただいたほうがいいのかと。急性参照用量のエンドポイントとしての毒性については議論をしていただきたいというように思います。よろしくをお願いします。

○小野座長代理

イヌというところはトリッキーですけれども、この下痢と嘔吐が局所刺激によるものなのか、全身影響によるものなのかということについて、なかなかはっきりしたことは言えないかもしれませんが、先生方の御意見を伺いたいと思います。義澤先生はどうしますか。

○義澤専門委員

投与後の発生時間を調べさせてください。

○小野座長代理

事務局、何かデータは出ますか。

○横山課長補佐

発生時間までは記載がありませんで、もう一度確認しますが、何日目からかというデータがありまして、それをお示しすればよろしいですか。報告書ですと、24ページにあります。少々お待ちください。

○濱砂課長補佐

タブレットでNo.19、亜急性90日（イヌ①）本試験というのがありまして、開いていただきまして、26/262というところに“critical signs and days of obserbation”ということで下に24というのがありまして、上から対照群、1 mg/kg、3、10とありまして、真ん中が“Vomiting”、右端が下痢です。26/262で、ページは下に24と記載されているページです。次のページになりますと、雌のデータでして、嘔吐も下痢も2日から起きているものが出てくるといったものでございます。

○義澤専門委員

嘔吐に関してはレポートの25ページを見てください。嘔吐は投与後、4～6時間以上おくらせて起こったという解釈をされています。そうすると、被験物質が体内に吸収されてから嘔吐が起こった可能性があると思いますが、いかがでしょうか。

○吉田委員

Day 1はなしですけれども、いいのですか。

○義澤専門委員

Day 1はなしです。2日目以降ですね。

○吉田委員

急性参照用量のエンドポイントですよ。

○義澤専門委員

Day 1がないということは、考えなくてもいいということですね。

○小野座長代理

Day 1がない場合は急性参照用量のエンドポイントにはしない。24時間以内だから。

○吉田委員

もちろんそのどういう吸収かというのはありますけれども、それはエキスパートジャッジです。エキスパートジャッジで2～3日を入れる場合ももちろんありますが、そうするとこの表を見る限り、3 mgでも2日目に8例中4匹くらい出ていますよね。10をとって3をとらないという理由はどうしてですか。

○小野座長代理

10と3の切り分けという言い方は変ですけれども、10をとって3をとらなかった理由については、3については下痢・嘔吐以外の影響が、具体的には体重増加抑制が出ていないからということです。この評価書本文に書いてあるとおり。これは毒性所見としてとるかからないかという話でこう書いてある。

○吉田委員

これを最初に議論されたときは急性参照用量の概念がない時期ですから。

○小野座長代理

そのとおりです。だから、ここの本文の記載は急性参照用量云々ではなくて、毒性所見として10と3をとるかからないかという記載です。だから、10は毒性用量であると。3は毒性用量ではないということを本文に記載してあって、急性参照用量のエンドポイントとしてとる、とらないは、今ここには書いていないです。今、義澤先生が言ったように、投与後すぐに嘔吐をしているわけではないということですので、吸収されてから嘔吐が出るということは、これは単なる刺激で反射的に嘔吐しているわけではないだろうというのは、今の義澤先生の意見に私は賛成です。

○吉田委員

申しわけないですけれども、これはカプセルなので、カプセルは溶けるという時間がある。これは強制経口であればすぐなのですから、カプセルは溶ける時間があるというのは。

○小野座長代理

ありますけれども、初日は出ていないですよ。

○吉田委員

急性参照用量は24時間以内の変化であるというのが定義です。ここはエキスパートセッションではあるのですけれども。

○小野座長代理

違います。今は急性参照用量のエンドポイントとするしないの話ではなくて、嘔吐のメカニズムの話だけをさせてもらいました。

○義澤専門委員

イヌのカプセルの実験では、投与後1時間くらいでカプセルは全部溶けると思います。

○小野座長代理

吸収されて、その影響で嘔吐しているのだろうという先ほどの義澤先生の意見については私は賛成ですが、そのような状況だとしても初日は出ていないという、このエンドポイントを急性参照用量としてとるかからないかという意見を先生方に聞きたいと思います。高木先生。

○高木専門委員

とってからどれくらいの時間で出てくるかということで、すぐに吸収されて、すぐに出るようなものと、じっくり吸収されて2日後くらいに現れてくるようなものもあるかもしれないので、その区別はわからないのですけれども、そうすると急性参照用量にとるということもあっていいのではないかと私は思います。

○小野座長代理

三枝先生の意見をいただければと思います。

○三枝座長

私は松本先生と近いのですけれども、やはり1回だけと言っても、1回、2回で出るようなものは対象にしてもいいと思うのです。松本先生の御指摘のように体重も減っているということも考えると、私は急性参照用量にしてもいいと思います。

○小野座長代理

松本先生。

○松本専門参考人

実は私は②というのはあえて答えなかったのです。苦し紛れに③に体重を含めて全体的にそういう判断をするのかなというふうに、このときは書いたのです。ただ、個別の表を見てみると、嘔吐がみられたのが2日目というのが、みられた個体のほとんどが2日目に嘔吐がみられていて、3日目、4日目に出ている動物はないのです。2日目に出て、また3日目に出たという動物はいない。そこをどういうふうに判断するのかなというか、つまり何かの刺激、1回目というか24時間以降と言うのか、その辺はなかなか微妙ですけれども、初回投与で何かあるかもしれないけれども、それは大した影響でない影響なのかなと。言っている本人がよくわかっていないのですが、わかっただけでしょうか。

○小野座長代理

そうすると、急性参照用量のエンドポイントとしては。

○松本専門参考人

嘔吐を促す何らかの作用はもちろんあるだろうなと思いますけれども、正直言いまして、それが次に続かないところをどういう説明するのだろうかというところを悩んでいるのです。

○小野座長代理

義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

難しいですね。今、皆さんの御意見を聞かせていただいて、2日目だけで、後は1週間以上働くので刺激性も考えざるを得ないのかなという気もしました。

○小野座長代理

これはたしかイヌの試験は1年の試験で、もう下痢と嘔吐が出ていたと思うのですけれども、事務局、そちらのデータもあわせて見てというほうがよろしいかと思うのです。

○横山課長補佐

調べるのにちょっと時間がかかりそうですので、一瞬離れてもよろしいようでしたら、別の試験の御審議をお願いします。

○小野座長代理

わかりました。では、一瞬離れるということにします。

では、ちょっと先に進みます。47ページに行きまして、補足試験は特に議論をしなくていいですね。3 mg/kgでは特に体重増加抑制の影響はなかったという結果で再現性の試験をしたということです。

47ページの(6)90日亜急性神経毒性試験(ラット)は表25の現在一番上の750 ppm群の雌のところにある擦過傷を、これは150から認められているということで、150に移すということで先生方はよろしいでしょうか。よろしいと思いますので、そのように。

この試験については急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたと。体重増加抑制がありますが摂餌量減少は認められているので急性参照用量のエンドポイントとしませんでしたということについては、先生方はいずれも同意ということですので、それでよろしいかと思えます。

○横山課長補佐

先生、1点すみません。先ほどの説明でこの試験は亜急性神経毒性なしと説明をしてしまったのですけれども、雄のほうは握力低下が150 ppmでございまして、評価書案の47ページの29行目から見ますと、これらがあったので神経毒性に対する無毒性量は雄で30 ppmとありまして、雄は神経毒性ありと判断されています。すみませんでした。訂正します。

○小野座長代理

評価書案はそのようになっているから、それでよろしいですよ。評価書案の記載が正しいということです。

1回離れたものの、イヌの1年のところに来てしまいました。どうでしょうか。

○横山課長補佐

すみません、まだ発見できておりません。

○吉田委員

では、発見する前に。イヌの試験は予備試験が行われているみたいですね。全然話が変わるのですけれども、No.19のイヌ90日③予備試験とありますよね。それがどうも予備試験にしては丁寧に雌雄各3で行われていて、そこにも下痢と嘔吐のことが個別別表が19ページ、21/107から記載されているので、この試験ではないのですけれども、19ページと20ページ、これも御参考になるかもしれません。投与量は高い用量のようです。投与量が0、3、10、30、90です。

○納屋座長代理

1年の試験は嘔吐は出ていないですね。

○義澤専門委員

出ていません。

○吉田委員

出ていないですか。

○義澤専門委員

出ていないです。下痢だけです。

○納屋座長代理

1年の試験は90日の試験と投与量は全く一緒なのですけれども、投与初期に嘔吐などは観察されておりません。

○義澤専門委員

個別でも全然あげられていませんね。

○納屋座長代理

はい。とらなくていいような気もします。

○小野座長代理

今、吉田先生が言ってくれた予備試験を見ると、せいぜい3日に嘔吐がみられていますけれども、これは結構高用量でやった割に高い用量でもみられていないみたいな、今あちらのあたりで話が出ていましたけれども、1年の試験は嘔吐はみられていないということで、そういう意味では再現性がないのかなということですね。あと、下痢に関しては、今の吉田先生からコメントをいただいた予備試験でもそうですけれども、投与量の依存性がないということで、こちらも被験物質の影響と考えるにはどうかなという感じもするので、すけれども、どうでしょうか。

○吉田委員

先ほどの予備試験を見ると、90だとイヌは死亡してしまうのですよね。ということは、きっと下痢とか嘔吐によって死ぬのではなくて、きっと別の要因のように私は見えました。

○小野座長代理

そういうことで、もう一度確認したいと思います。2点考えないといけないのですが、急性参照用量のエンドポイントとするしないというのももちろんなのですが、そもそも毒性所見とするかしないかというところを考えないといけないと思うのですが、その両方についてコメントをいただければと思います。

高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

確かに予備試験で用量相関性がないとか、1年の試験で嘔吐がみられなかったという点は勘案すべきことではありますが、この試験に限ってはこの試験を尊重して、ここに書いてあるとおりの書きぶりの判断でよいのではないかと思います。ARfDの参照にするかどうかについては、また別の議論で決めていけばいいと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今の評価書案の記載ぶりについては現在のとおりでいいという意見ですが、三枝先生はどうでしょうか。

○三枝座長

記載ぶりはこれでいいと思います。毒性は10 mgととっていいと思いますけれども、ほかの試験のデータを見ますと、急性参照用量にはしないほうがいいように考えが変わりました。

○小野座長代理

ありがとうございます。10 mgはもちろん体重減少とかは毒性として明らかですので、それはよろしいと思います。

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

やはり今の幾つかの慢性とかプレリミナリーの試験とか、いろいろなものの結果を見て、嘔吐というのはあまり考えなくていいのかなと。ここに私も書いたのですが、嘔吐及び下痢という2つをあわせて考えたら、ここに書いたようなことかもしれないですが、そういう意味で、この文章の書きぶりはいいと思いますけれども、嘔吐を急性参照用量のときに勘案するというのは考え過ぎとか評価し過ぎかなと。嘔吐をしなくていいのではないかなと思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

義澤先生は。

○義澤専門委員

私もそう思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方の意見が一致したと思いますので、評価書の記載ぶりについては、現在の下痢と嘔吐が全部で認められたというのは試験結果としてはそうですので、文章自体は今のままとして、ただ、この試験で認められた所見は急性参照用量のエンドポイントとはしないということにしたいと思います。では、慢性毒性のところを改めて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

49ページをお願いいたします。こちらの18行目からの【事務局より】の①は亜急性と同じで、まずは体重増加抑制につきまして、雌の無毒性量が本試験の最高用量の10 mg/kgとされていたのですが、再度資料を確認いたしまして、初期に体重減少があったので、具体的には投与3週に有意差がありましたので、毒性所見としたということ。こちらは御同意いただいております、50ページのほうのボックスに移りまして、先ほどの亜急性と同じで体重増加抑制が認められない用量でのこちらは下痢しか認められていないのですが、下痢は毒性所見としないと議論をされていまして、そのようにまとめていますという点です。

念のため、下痢の発現時期は、今、机上にお配りした2枚紙のものですけれども、“Days”という欄があります。御覧のとおり、1年ではとても散發で、雄の10 mgは2ページ目になりますけれども、4日にありまして、トリートメントの前に発見されているというものが1回。雌のほうは最後のページでやはり散發的なもので、4日と6日に投与前に発見されたという個体が1個体あったというような状況になります。念のため御確認ください。

50ページの(2)は特にコメント等はございません。この試験では最高用量の90 ppmでも何も出ていないというような結果のものです。

50ページの17行目から(3)ラット②の併合試験になります。51ページを御覧いただきまして、一番下のボックスの【事務局より】ですけれども、投与1週の体重減少、体重増加抑制については摂餌量減少が認められるので、急性参照用量のエンドポイントとしなかったという点を御確認いただいております。

53ページ、マウスの長期の18か月の試験になります。こちらは54ページの【事務局より】を御覧いただきまして、やはり体重を急性参照用量のエンドポイントにしなかったというのが①。②は痂皮が投与1週から認められていますが、これはどうもほかの試験から単回で認められるような所見ではないので、急性参照用量のエンドポイントにしなかったという点を御確認いただいております。

説明は以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

1つずつ行きたいと思います。最初に49ページのイヌの1年の試験です。先ほどちょっと話題になったものですが、以前の版では、雌については体重減少、体重増加抑制が認められていないという形だったのが、確認したところ、初期のほうで認められていたという

ことで、雌雄とも10 mg/kg体重/日で体重増加抑制もしくは体重減少が認められたために無毒性量が3ということで、これはこれでよろしいかと思えますけれども、どうでしょうか。

こちらの試験は下痢が全ての投与群で認められていますが、先ほどの90日の試験と同じ整理で、記載ぶりについては現在の事務局案のような形でよろしいのではないかと思います。よろしいでしょうか。

先に行きます。50ページの(2)ラットの慢性/発がん性については特にコメントをいただいております。

(3)はWistarを使った慢性/発がん性試験に関しては表の整理ということで、急性参照用量のエンドポイントとしないということについては全ての先生方に同意いただいておりますので、よろしいと思えます。

52ページの(4)マウスの発がん性試験については、特に先生方からコメントをいただいております。

(5)マウスの発がん性試験の②です。こちらでも表の整理がされていますが、急性参照用量のエンドポイントとしないことについて、先生方はいずれも同意ということですのでよろしいかと思えます。

全体を通して何か追加のコメント等がありましたら、よろしいでしょうか。ないでしょうか。ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験の部分に入りたいと思います。説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

54ページの下の方からになります。55ページ、2世代繁殖試験は表35のと通りの所見になりますけれども、親動物の20 ppm、P世代で皮膚病変がありまして、念のため、今、報告書で確認をしていたのですが、F₁世代の親動物では皮膚病変は出ないようです。20 ppmで出ておりまして、無毒性量は最小が雄の0.57になるのですけれども、こちらが現在のADIの設定根拠になっている数字になります。

続きまして、55ページの下の方からラットの発生毒性試験がございます。56ページの4行目、本文の記載なのです。最小毒性量で認められた所見は4行目の胎児で低体重等と記載していたのですけれども、胎児死亡もあるということで中島先生から御追記いただいております。御確認をいただければと思います。

56ページの下の方にボックスがございます。①母動物の体重変化につきまして、18 mg/kgでは妊娠5～9日の変化量の程度が大きかったので、急性参照用量のエンドポイントとして、6 mgでは程度が小さかったのでエンドポイントとしませんでしたということで、先生方から了解のコメントをいただいております。

②が胎児のほうですが、死亡ですとか吸収胎児率の増加がありますが、母動物で死亡が認められるような用量の変化でしたので、急性参照用量のエンドポイントにしなかった点について御了解をいただいております。

57ページの2行目からウサギの発生毒性試験になりまして、【事務局より】で母動物の体重につきまして、45 mg/kg体重/日以上投与群で減少もありますので、最高用量の135だけ急性参照用量のエンドポイントとしたという点について、先生から御了解いただいています。

以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日は生殖発生の関係で御出席いただいているのは納屋先生だけですので、全体を通してコメントをいただきたいと思います。

○納屋座長代理

基本的には、どの先生方も皆さんが事務局案に同意をなさっていらっしゃいます。中島先生がラットの発生毒性試験の追加の記載を求められていらっしゃいますけれども、それも別に依存はないので、書いていただくことに問題はないと考えております。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ということですので、事務局案どおりで結構ということです。どうぞ。

○吉田委員

納屋先生にお伺いしたいのですが、2世代の繁殖毒性試験で事務局案だと皮膚病変が何日以降と書いてありますけれども、これは抄録等で見ると期間が投与の後のほうはあまりひどくなっていないのです。摂餌量は何日から何日までと書いてあるので、この書きぶりだと、どんどん皮膚病変が増悪化するようなイメージなのですが、もしそうでないのだとしたら、何日から何日までと書くことによって、よりこの毒性のプロファイルがわかるのかなというように見ていたのですが、先生のエクスパティーズからどのように。

○納屋座長代理

吉田先生がおっしゃるとおりです。重篤度が増していっていないのであれば、そのことがわかるような記載ぶりが工夫できるのであれば、事務局に記載していただきたいと思います。

○小野座長代理

よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

具体的には、机上配布資料1の11ページ。右下に手書きでページを打っているのですが、11ページが発生状況で、特に20 ppmの雌が途中で所見がなくなっていて、雌は11～20日と21～30日の間に2例、3例です。雄は8日以降ずっとです。例数は少なくなるのですが、一応認められているというもので、80 ppmですと7日目から雌雄とも始まって、雌が60日目までというような状況ですが、単に期間を記載するだけでし

たらそうなりますが、例数が非常に少なくなったことも含めて記載したほうがよろしいですか。雄ですと20、発生数が21～30日に最も多くなり、その後、減少したとか、そういった点も含めたほうがよろしいですか。

○吉田委員

対照群にも1があるので、1を引いたところだとすごくすっきり、主にみられた期間はこれこれと書けるのではないですか。対照群が雌だと1がありますよね。だから、1くらいは対照群でも出る可能性があるのだとしたら、主にとすると何日から何日まで比較的区切れるのかなと今この表を見て思うのですが、先生方の御同意をいただければ。

○小野座長代理

お願いします。

○納屋座長代理

脚注で主に40日くらいまでという書き方はいかがでしょうか。大体それで大まかに丸められるのではないかと思います。

○小野座長代理

あまり細かく何日とかきっちりよりも、途中で増えてきて、ロングタームになってくると減ってくるというのがわかるようなことが書いてあればよいということだと思うので、そんな感じで。だから、何日としないで何週とかいう記載でもよろしいのではないかとは思いますが。そんな感じでよろしいでしょうか。では、記載ぶりについては後で納屋先生に確認していただくということで、よろしく願いいたします。

では、先に進みたいと思います。生殖発生部分が終わりましたので、遺伝毒性試験のところをお願いします。

○横山課長補佐

57ページをお願いいたします。結果の表は59ページ、原体が表38、代謝物、原体混在物が表39になっておりまして、原体混在物、代謝物は全て陰性の結果。原体のほうは生体において問題となる遺伝毒性はないと御結論をいただいているところです。

58ページにお戻りいただきまして、7行目からのボックスで確認事項12。これは抄録の記載の内容について確認がされて、解決したというものが①、②、③です。④につきましては、*in vivo*の染色体異常試験が最高用量200 mg/kg体重/日で本試験が実施されていたので、用量設定根拠を確認したものです。予備試験では750 mg/kg体重/日まで実施されていたということが確認されまして、痒み及び振戦が確認されたので、最大耐量は200 mg/kg体重に設定して本試験が実施されたというものでございます。この点については御了解いただいているものです。

具体的に表38の記載ですけれども、投与量の解釈に誤りがありまして、根岸先生の御指摘で*in vivo*の染色体異常試験は200 mg/kg体重だけの投与量ということで修正しております。用量設定の根拠を脚注に記載をしたというものです。

60ページのボックスの下半分を御覧いただきまして、本間先生から、*in vitro*の遺伝子

突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺由来細胞を用いたものですが、評価不能という御意見で、理由がここにありますとおり、再現性がない。陰性対照値の変動が大きいが背景値が示されていない。1試験は細菌の汚染によって試験が成立していないということで評価不能といただいております。

根岸先生からは改めてデータを御覧いただいたということで、本間先生の御意見に賛成ということと、評価不能とされた試験については削除してもよいのではないのでしょうかという御意見をいただいております。扱いについて御確認をいただければと思います。

以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日は本間先生が御欠席ですので、根岸先生、全体を通してお願いします。

○根岸専門委員

本間先生が御指摘くださったのは抄録の289ページにある表ですが、確かに陰性対照も21と1.4とかすごく違いますし、低用量で出て、高用量で出ていないとか、そういう非常にきちんとしたデータは出ていないので、これでもって判断するのは不能であるという御意見に私も賛成いたします。最初の方に気がつかなくて申しわけありません。

今までこういう表の中に評価不能と書いてあった判断を見たことがないような気がしましたので、本間先生に伺ってはいないのですけれども、これでもって判断していないということであれば、データとして入れなくてもよろしいのではないかなと。これまでの慣例がどこかでありましたら、それに従って記載あるいは削除をしてもらったらいいかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

動物実験であれば、評価に使えないということだと思ってしまうので、これは削除でよろしいのではないかと思うのですけれども、どうですか。根岸先生は削除でよろしいですか。

○根岸専門委員

抄録にあっても削除をしても構わないわけですね。私は削除してもいいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○小野座長代理

では、削除という形でお願いします。本間先生も試験が成立していないと書いていますので。

それでは、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

62ページをお願いします。動物体内運命試験です。5行目から杉原先生、16行目から中島先生の修文とあるのですが、異なる部分は1か所だけでして、10行目若しくは21行目で、胆汁中への排泄を経由して糞中に排泄されたという旨をどのように記載するかというところ

ろの御意見をいただいておりますので、記載ぶりについて御確認をいただければと思います。動物では主要代謝物C、D、E、F、Gが尿中で、糞ではB、Cが認められています。杉原先生からは先ほどの修文のところは、中島先生の修文でお願いしますという御意見をいただいております。

27行目からが植物の結果で、10%TRRを超える代謝物として、B、Cが認められています。29行目から作残の結果で、最大残留値はしその7.8 mg/kg。その次が主な毒性所見で体重増加抑制、摂餌量減少、皮膚の所見としましては痂皮形成等を選んでおります。繁殖能に対する影響は催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったという記載です。神経毒性は急性はなしと御判断をいただいたのですが、亜急性の雄のほうで一部ありの結果がありましたので、特に何も記載しないとなります。

34行目からは発がん性試験のラット雌で良性の卵巣顆粒膜・莖膜細胞腫の発生頻度の増加が認められたというもの。

63ページをお願いします。以上の結果から、暴露評価対象物質ですけれども、植物体内運命試験で代謝物B、Cが10%TRRを超えているのですが、ラットでも検出されているということ。毒性も御確認をいただきましたが、とりわけて強いようなものでもありませんので、暴露評価対象物質を親のみと設定したという案にしております。

ADIにつきましては、6行目からありますとおり、ラットを用いた2世代繁殖試験の0.57と内容になっております。

10行目からは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を根拠として、イヌの下痢、嘔吐はなしということになりましたので、修正させていただきます。

63ページのその下の急性参照用量の設定根拠試験も修正いたします。

ADIについてですけれども、念のため御確認だけいただきたい点がございまして、65ページ、66ページに各試験における無毒性量の一覧がございます。今、設定根拠の案となっているのが2世代繁殖試験のP雄の無毒性量が0.57になっております。最小毒性量は2.2になります。一方、長期の試験を念のため御覧いただきますと、65ページの一番下の欄にございますけれども、無毒性量が1.61、2.01と微妙な用量になっておりまして、2世代繁殖試験で認められているのが親動物の一般毒性のみでしたので、一応長期のほうではもうちょっと大きな無毒性量がとれていますので、2世代繁殖試験のほうで大丈夫かという点、念のため御確認をいただければと思います。

御参考までに2世代繁殖試験の親動物のLOAEL所見が皮膚の病変でした。先ほど机上配布資料の11ページで御覧いただきましたとおり、20 ppmと途中で出てきたのですけれども、生育期間の後ろのほうでは例数が少なくなっているというような状況です。長期の試験になりますと3ページ目、こちらがADIの設定根拠になる試験とラットの②になりますけれども、30 ppmでは毒性所見としないと判断をいただいているような状況で発生状況などが机上配布資料1のとおりとなっておりますので、念のためですけれども、御覧いただければと思います。

説明は以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに体内動態の部分です。杉原先生と中島先生から修文案が出されており、杉原先生は中島先生の修文案でよろしいという意見ですが、中島先生はこれでよろしいですか。

○中島（美）専門委員

お願いします。

○小野座長代理

では、中島先生の修文案でお願いします。

最大残留量に関しては、しそのデータが出されたということで、これでよろしいと思います。植物体内運命試験で、B、Cはラットでも検出されているということで評価対象物質としない。これはこれでよろしいですね。

先生方の御意見を伺いたいのは、今の事務局案の説明では、現在の評価書案ではADIの根拠がラットの2世代試験の親動物でみられた皮膚への影響ですね。痂皮とか。これは一般状態の所見ですので、同様の所見はほかのラットの試験でももうちょっと高い用量で認められているけれども、ADIの設定はこれでよいかということだと思いののですが、どうでしょうか。生殖毒性試験なので、まず納屋先生ということで。

○納屋座長代理

20 ppmの皮膚の病変を毒性としないのであれば、もっと上げていいのではないのでしょうか。私から言えるのはそこまでです。

○小野座長代理

これは毒性ですよ。

○吉田委員

混餌の試験には出ていて、強制経口には皮膚病変は出ていない。ただ、今回のこの剤のコンパウンドの構造ということを考えたり、ピレスロイドだということを考えたりするとどうなのかなと。非常に再現性のない変化であるということはどう御判断いただくのかなと。大体、繁殖毒性だと90日の雄と同じような投与期間ですよ。それを2つやっている中で、そこでは出てきていないというようなこともあるので、ただ、その構造とかピレスロイドとかいうことを全部含めて、これをとるといっているのであれば、そういう御判断だと思いますし、全然何もお役に立たないのですが、それはどちらでもとり得ると思うのですが、それこそエキスパートジャッジのところだと思います。EFSAはどうもとっていないような感じではございます。

○小野座長代理

そういうコメントをいただきまして、1人ずつ一応お伺いしたいと思います。高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

2世代繁殖試験以外では、この20 ppm前後のところに出ていないということで、恐らくこの辺がマージナルになっているのではないかと予想されるのですが、この2世代繁殖試験がちゃんとGLPで行われているし、20 ppmとかは明らかに毒性病変が出ているので、私はこの最低用量のところに出ていた20 ppmをとるという意見です。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生。

○三枝座長

迷うところですが、より長期に行われていて、それが出ていないということもあります。あと、今、高木先生がおっしゃったようにマージナルなところで微妙に動いているので、どちらでもいいとは思いますが、この2年間の慢性毒性/発がん性試験を根拠にしても私は構わないと思います。

○小野座長代理

松本先生。

○松本専門参考人

投与方法のところもすごく気にはなるのですが、その話はここには出せない。こういう場では議論ができますけれども、出せないと思うので、そうすると皮膚病変というのは落としにくいですね。私は長期の2年の慢性試験をもちろん優先した方がいいと思います。ただ、根拠が今みたいな話で、それこそ納屋先生に判断をしてもらわないと仕方がないかなと。

○小野座長代理

義澤先生はどうでしょうか。

○義澤専門委員

2世代繁殖試験の皮膚病変の20を毒性としないかどうかということがやはりポイントになります。回復する変化ということを経験できないかという気がするのです。例数的にも少ないし、より長期の試験のほうを優先させるべきかなと思います。

○小野座長代理

どうぞ。

○納屋座長代理

義澤先生の説得力ある説明が一番いいのではないのでしょうか。2世代試験はP世代しか出ていなくて、F₁の親世代には出ていないということもありますし、2年間のラットの試験では30 ppmでは出ていないということもあったので、そういうことから総合的に判断して、より長い試験のほうをそのADIの根拠としたということも一つの方法ではあるかなと思います。御検討をいただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ADIの根拠としては総合評価で、2世代繁殖試験の評価として20は毒性用量ということですかね。事務局、そのような記載ぶりは可能でしょうか。

○横山課長補佐

両方で2世代繁殖試験の無毒性量のほうが小さかったけれども、皮膚の変化と体重増加抑制の児動物ではなくて親になってからの一般毒性なので、より長期のほうの結果を採用する。

○小野座長代理

あと、その2世代の試験ではF₁では出ていないとか、長期化して後半では例数的にゼロとか1とか、そういうあたりも加味してということだと思います。

○横山課長補佐

そのように作文してみます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

では、その辺の作文に関しては設定根拠に相当しますので、全員の先生に御確認をいただくということにしたいと思いますが、そうした場合、ADIの根拠となる数値としては。

○横山課長補佐

今、事務局内から指摘が入りまして、併合の①ですけれども、この試験は90 ppmまで実施されていて何も影響が出ていないので、これと総合評価は難しいのかという気もするのですけれども、①の総合評価はいかがでしょうか。

○納屋座長代理

①はそもそもガイドラインを満足していません。参考資料に落としてもいいぐらいです。だって、最高用量は何も出ていないでしょう。ガイドラインで毒性兆候が出るようなところまで上げてくださっているのに、低い用量でしてきたから、その次に2回目の試験をしてきているので、これは落とさしてくださって結構です。

○吉田委員

そのことはちゃんと評価書に記載をしたほうがいいのではないですか。この試験は、より新しいテストガイドラインを満たした試験が行われているわけですよね。ですから、幾らテストガイドラインを満たした試験であっても用量の問題が特にあるのであれば、それに今回の最もセンシティブなエンドポイントは体重増加抑制と皮膚の病変ですよね。それを満たしていないのであれば、これは使わないという選択肢もあるというように私は思います。

○小野座長代理

削除ということですか。

○吉田委員

参考資料です。

○三枝座長

参考でいいのではないか。

○小野座長代理

では、参考資料ということでしょうか。①は参考資料ということにして、現在の②となっているものを評価にすることにして、それと2世代試験の皮膚病変の部分を総合評価した形でADIの設定根拠の数値としては併合試験②の無毒性量である1.61ですかね。

○吉田委員

参考資料と申し上げたのですが、ひょっとしたら予備試験で何か出ていたかもしれませんし、少し事務局に調べてもらうこともあるかと思うのですが、どうでしょう。私は前回の議論に全然タッチしていないので、前回でもそういう議論はあったのですか。

○小野座長代理

ちゃんと覚えていないですけども、していないと思います。

○納屋座長代理

2つ目があるから構わないと。

○小野座長代理

参考資料という形で残してよろしいのではないですかね。一応いずれの投与群で何も認められておらず、ガイドラインを満たしていないので、という形でよろしいのではないかと思うのですけれども、先生方はどうでしょうか。事務局、よろしいでしょうか。では、そのような形にさせていただきたいと思います。

全体を通して、ほかに何かコメントがありましたら、お願いします。

では、ないということですので、本日の審議を踏まえ、アクリナトリンの一日摂取許容量(ADI)につきましては、ラットの併合試験と2世代繁殖試験の皮膚病変の総合評価という形で、無毒性量1.61 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.016 mg/kg体重/日。

また、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無毒性量3 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.03 mg/kg体重という形にしたいと思います。

評価書案については幾つか修正がありますので、その部分については事務局から担当の先生方に後で確認をいただくということにしたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。今、小野先生から御説明をいただいたとおり、食品健康影響評価のADIの設定についての説明ぶりが一番大きくなるかと思っておりますので、先生方全員にメールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いできればと思います。

以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かございましたら。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきましては、次回は12月15日金曜日、幹事会は12月1日金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。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、ほかに何かございますでしょうか。ありませんでしたら、本日の会議はこれで終了させていただきます。ありがとうございました。

以上